

TEMİZLİK VALİDASYONU İÇİN TOC ANALİZÖRLERİNİN KULLANIMI



İlaç endüstrisinde, üretim tesislerinin kalite kontrol ve güvenliğini sağlamak için, üretimle ilgili ekipmanın etkili şekilde temizlenmesi oldukça önemli bir konudur. Temizlikteki temel koşul, üretim tesislerinde herhangi bir kalıntı ile karşılaşmamak ve oluşabilecek kalıntıları etkin bir şekilde kaldırmaktır. Temiz bir alan, ilaç kontaminasyonunu azaltır. Temizlik validasyonu, ekipman yüzeylerinde temizlik sonrasında oluşan kalıntı maddelerinin izin verilen limitler içinde olup olmadığının kontrolünün yapılmasıdır. Limit dışında kalan üretim alanları, ürün ve ekipmanların değişimlerinde kalitenin düşmesine, yani ilacın kirlenmesine temel sebep olarak görülür. Temizlik validasyonu içerisinde toplam organik karbon analizi üç farklı yöntem ile yapılır. Bu yöntemler sırasıyla şunlardır:

Durulama Suyu Yöntemi; analizi yapılacak, üretim tesisinde kullanılan saf suyun ve ürün değişimlerinde yapılan temizlik sonrasında elde edilen durulama suyunun analizidir.

Direk Swab Ekstraksiyon Yöntemi; temizlik sonrasında kalıntı miktarını hesaplamak amacıyla belirlenen riskli bölgelerden swab yardımıyla kalıntıların toplanması ve saf suda çözülmesi ile yapılan analizdir.

Direk Swab Yakma Yöntemi; temizlik sonrasında kalıntı miktarını belirlemek amacıyla riskli bölgelerden swab yardımı ile kalıntıların top-

lanması ve direk yakma yöntemiyle yapılan analizdir.

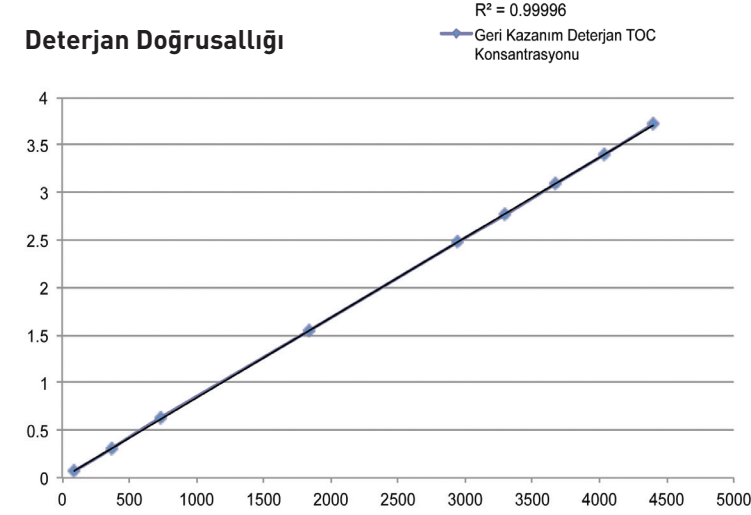
Shimadzu, Toplam Organik Karbon Analizörleri üretimini iki ana başlık altında toplar. Bunlar, Yakma Tipli (*Combustion*) TOC analizörleri ve Oksidasyon (*Wet Chemical*) prensibine dayanan TOC analizörleridir. Shimadzu TOC Analizörlerinde, Toplam Karbon (TC), İnorganik Karbon (IC), Toplam Organik Karbon (TOC), Uçurulamayan Organik Karbon (NPOC) ve opsiyonel olarak Uçurulabilen Organik Karbon Analizleri yapılabilir. Ayrıca toplam azot miktarı ölçümünü yapan Toplam Azot Modülü (TNM) ve katı, sıvı ve çamur numunelerinin direk yakma yöntemiyle analiz eden Katı Yakma Modülü (SSM) de opsiyonel olarak sunuluyor. *Wet Chemical*

TOC Analizörleri, özellikle ilaç sektörünün regülasyonlara uygun üretim yapabilmesi için gereken saf su analizi ve temizlik validasyonu hedef alınarak üretimi yapılan sistemler. Shimadzu Wet Chemical TOC analizörleri ile analizler, sabit 800 °C derece sıcaklık ve UV ışık altında, numunenin Sodyum Persülfat Çözeltilisi ile reaksiyona sokularak, numune içindeki karbonların oksidasyonunun sağlanmasıyla CO₂'e dönüşmesi ve ölçümünün alınması ile yapılır.

Dünyanın önde gelen ilaç üreticilerinden birinin İstanbul'daki üretim tesisinde Shimadzu TOC-V WP (*Wet Chemical*) sistemi ile Durulama Suyu Yöntemi ve Direk Swab Ekstraksiyon Yöntemi kullanılarak temizlik validasyonu uygulaması çalışılmıştır. Bu projede, 100 cm²'lik bir

ilaç endüstrisinde temizlikteki temel koşul, üretim tesislerinde herhangi bir kalıntı ile karşılaşmamak ve oluşabilecek kalıntıları etkin bir şekilde kaldırmaktır.

Deterjan Doğrusallığı



Grafik 2 Deterjan Doğrusallığı

üretim alanının kalıntı miktarı belirlendikten sonra, deneysel çalışmalar başlatılmıştır.

Metot validasyon çalışması esnasında ölçümler TC-IC = TOC (Toplam Karbon Miktarı- İnorganik Karbon Miktarı = Toplam Organik Karbon Miktarı) esasına dayandırılmıştır.

TC ve IC kalibrasyon eğrileri, belirlenen limitleri kapsayan konsantrasyonlarda sertifikalı kimyasallar ile çizilmiş ve numunelerin miktar tayinlerinde kullanılmıştır. Grafik 1.1 ve Grafik 1.2'de TC ve IC kalibrasyon eğrilerine ait grafiklere yer verilmektedir.

Validasyon metodu oluşturulacak deterjan için LOQ seviyesini

de içeren toplam dokuz noktalı TOC Deterjan doğrusallığı hazırlanmıştır. Her nokta için üç farklı çözelti hazırlanmış, ölçülmüş ve ortalamaları alınmıştır. Metodun LOD ve LOQ seviyelerinin belirlenmesi için üretim tesisi içerisinde kullanılan saf su, kör olarak kullanılmıştır. LOD seviyesi, kör okumalarında elde edilen toplam organik karbon miktarına karşılık gelen deterjan konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. LOQ seviyesi, kör okumalarında elde edilen toplam organik karbon miktarına karşılık gelen deterjan konsantrasyonun üç katı olarak belirlenmiştir. Grafik 2'de Deterjan Doğrusallığına yer verilmektedir.

Tablo 1 Geri Kazanım Çalışması

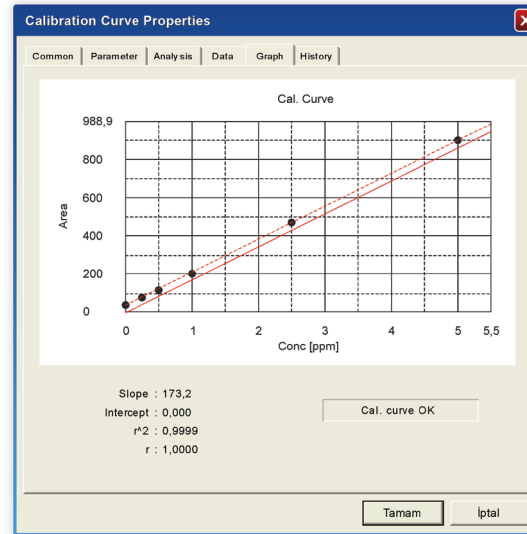
Ger Kazanım Numuneleri	ppm
1	3,268
2	3,341
3	3,455
4	3,408
5	3,355
6	3,410
Ortalama	3,373
RSD	1,95
Ger Kazanım Yüzdesi	% 92

Ger Kazanım çalışmasında, altı adet 100 cm²'lik, üretim tesisinde kullanılan ekipmanın materyalinin özelinde levha üzerine limit miktarda deterjan ekimi yapılmıştır. Ekimler, oda sıcaklığında kuruduktan sonra swablar ile yüzeyden toplanmış, blank içerisine alınmış ve analizi yapılmıştır. Tablo 1'de hesaplanan değerlere yer verilmektedir.

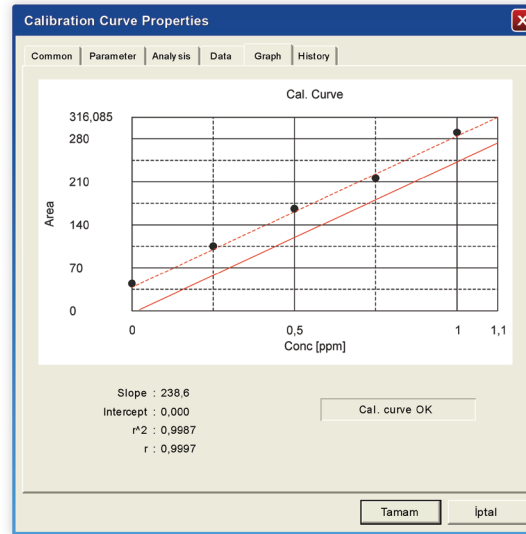
Enjeksiyon tekrarlanabilirliği çalışmasında, geri kazanım yoluyla elde edilmiş deterjan çözeltisinin çalışması yapılmıştır. Hazırlanan çözelti

konsantrasyonu, bir önceki çalışma olan geri kazanım çalışmasında hazırlanan çözelti konsantrasyonu ile eş değerdedir. Sonuçlara Grafik 3'te yer verilmiştir.

TOC analizörleri kullanarak yapılan temizlik validasyonları üründen bağımsız olmaları, validasyonunun kolay yapılması, çok kısa sürede sonuç alınması (yaklaşık olarak bir enjeksiyon dört dakika) ve herhangi bir solvent veya sarf malzeme gereksinimi olmaması nedeniyle diğer yöntemlere göre üstündürler.



Grafik 1.1 TC kalibrasyon Eğrisi



Grafik 1.2 IC Kalibrasyon Eğrisi



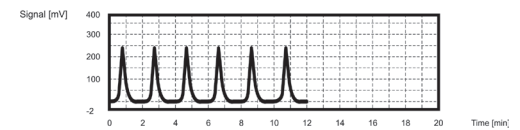
Type	Anal.	Manual Dilution	Result
Unknown	TOC	1.000	TOC: 3,264 ppm TC: 3,462 ppm IC: 0,1983 ppm

1. Det

Anal.: TC

No.	Area	Conc.	Inj. Vol.	Aut Dil.	Cal. Curve	Date/Time
1	580.3	3.350 ppm	3000 uL	1	0-5 ppm TC: 2012 01 13 14 28 41.cal	14.01.2012 14:57:04
2	599.5	3.461 ppm	3000 uL	1	0-5 ppm TC: 2012 01 13 14 28 41.cal	14.01.2012 15:02:40
3	601.1	3.471 ppm	3000 uL	1	0-5 ppm TC: 2012 01 13 14 28 41.cal	14.01.2012 15:06:41
4	604.8	3.492 ppm	3000 uL	1	0-5 ppm TC: 2012 01 13 14 28 41.cal	14.01.2012 15:10:38
5	603.4	3.484 ppm	3000 uL	1	0-5 ppm TC: 2012 01 13 14 28 41.cal	14.01.2012 15:14:48
6	608.7	3.514 ppm	3000 uL	1	0-5 ppm TC: 2012 01 13 14 28 41.cal	14.01.2012 15:15:50

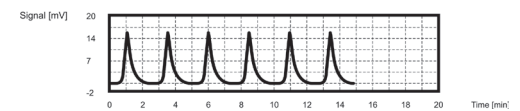
Mean Area: 599.6
Mean Conc.: 3.462 ppm
CV Area: 1.67 %
SD Conc: 0.05768
CV Conc: 1.67 %



Anal.: IC

No.	Area	Conc.	Inj. Vol.	Aut Dil.	Cal. Curve	Date/Time
1	47.55	0.1993 ppm	3000 uL	1	0-1 ppm TC: 2012 01 13 16 49 19.cal	14.01.2012 15:24:23
2	47.26	0.1981 ppm	3000 uL	1	0-1 ppm TC: 2012 01 13 16 49 19.cal	14.01.2012 15:29:54
3	47.57	0.1994 ppm	3000 uL	1	0-1 ppm TC: 2012 01 13 16 49 19.cal	14.01.2012 15:35:29
4	47.45	0.1989 ppm	3000 uL	1	0-1 ppm TC: 2012 01 13 16 49 19.cal	14.01.2012 15:41:01
5	47.03	0.1971 ppm	3000 uL	1	0-1 ppm TC: 2012 01 13 16 49 19.cal	14.01.2012 15:46:33
6	47.09	0.1974 ppm	3000 uL	1	0-1 ppm TC: 2012 01 13 16 49 19.cal	14.01.2012 15:52:08

Mean Area: 47.32
Mean Conc.: 0.1983 ppm
CV Area: 0.49 %
SD Conc: 0.00098
CV Conc: 0.49 %



Grafik 3 Enjeksiyon Tekrarlanabilirliği