



Zafer Bayram

Yüksek Kimya Mühendisi
Chemical Engineer, MSc
İlaç Grup Müdürü
Pharma Group Manager
ANT Teknik Cihazlar Ltd. Şti.

USP 661.2'ye Uyumlu TOC Analizi

TOC – Determination According to USP 661.2

Plastik Ambalajlar ve Ambalaj Materyallerine Yönelik Testler

Testing of Plastic Packaging Systems and their Materials of Construction

İlaç endüstrisinde plastik ambalajlar parenteral çözelti torbaları, şişeler, kartuşlar veya önceden doldurulmuş şırıngalar gibi çeşitli formlarda kullanılmaktadır. Ambalajların bu kullanımlar için uygunluğu, Mayıs 2016'dan itibaren geçerli olan USP 39-NF34'e uygun olarak test edilmektedir.

Söz konusu talimatta başlık "Plastik Ambalajlar ve Ambalaj Materyalleri" olarak düzenlenmiş ve iki yeni bölüm hazırlanmıştır. Bu uygulama notu, bu bölümlerden biri olan 661.2 ile ilgilidir.



In the pharmaceutical industry plastic packaging is used in various forms – for example for intravenous bags, bottles, cartridges or pre-filled syringes. The packaging must be tested for suitability for these uses. It is published in USP 39-NF34, which is valid from May 2016.

Besides to the change of the title "Plastic Packaging Systems and their materials of Construction", two new chapters are established. This application note is related to the second chapter 661.2.

661.2 Plastik Ambalajlar

Bu bölüm, çoğunlukla birden fazla plastik malzemedен oluşan ambalajlara uygulanan son ürün testleriyle ilgilidir. Son ürünlerin karakterizasyonu için biyoyumluğun, genel fizikokimyasal özelliklerin ve katkı maddelerinin tanımlanması ve tespiti gerekmektedir.

TOC parametresi, ekstrakte edilebilir organik materyalin bir göstergesi olarak belirlenmesi gereken fizikokimyasal özelliklerden biridir. Test edilecek olan ambalaj, ultra saf su ile doldurulur, bir otoklavın içinde kapatılır ve ısıtılır. Sıcaklık ve bekleme süresi kullanılan plastik malzemeye bağlıdır. Blank (kör) değerini belirlemek üzere, ultra saf su bir cam şişeye dökülür ve aynı sıcaklığa ısıtılır. Her iki çözeltinin TOC değerleri belirlenir. Ölçülen iki TOC değeri arasındaki fark 8 ppm (mg/L)'i geçmemelidir.

661.2 Plastic Packaging System

This chapter deals with the required testing of the final packaging system since packaging often consists of than one plastic material. Characterization takes place by identifying and determining the biocompatibility, general physicochemical properties and Additives.

The TOC Parameter as an indicator for extractable organic material is part of the physio-chemical characteristics that must be determined. For testing the packaging system, it is filled with ultra-pure water, sealed and heated in an autoclave. The temperature and dwell time depend in the plastic used. In order to determine the blank value, ultra-pure water is poured into a glass flask and heated to the same temperature. The TOC of both solutions is determined. The difference between the two measured TOC values should not exceed 8mg/L.

Farmasötik Uygulamalarda TOC Analizi

TOC analizi ilgili USP'ye göre yapılır. Bu düzenleme, saf su, arıtılmış su ve enjektabl su için TOC tayinini konu almaktadır. TOC sistemleri, inorganik ve organik karbonları ayırt edebilmelidir. Bu, inorganik karbonun çıkarılması (NPOC yöntemi) yoluyla ya da özel bir yöntemle (fark yöntemi) gerçekleştirilebilir. TOC tespit limiti en az 0.05 mg/L olmalıdır. Metodun uygulanabilirliği bir sistem uygunluğu testi ile belirlenmelidir. Bununla birlikte, çözünen organik maddeler nedeniyle ambalaj malzemelerinin ekstraktlarının TOC değerleri, arıtılmış suyunkinden daha yüksek olabilir. Bu nedenle, gerçekleştirilen TOC analizlerinin dedeksiyon limitleri 0,2 mg/L olmalı ve 0,2- 20 mg/L'lik bir doğrusal dinamik aralık göstermelidir.

Shimadzu TOC-Sistemi

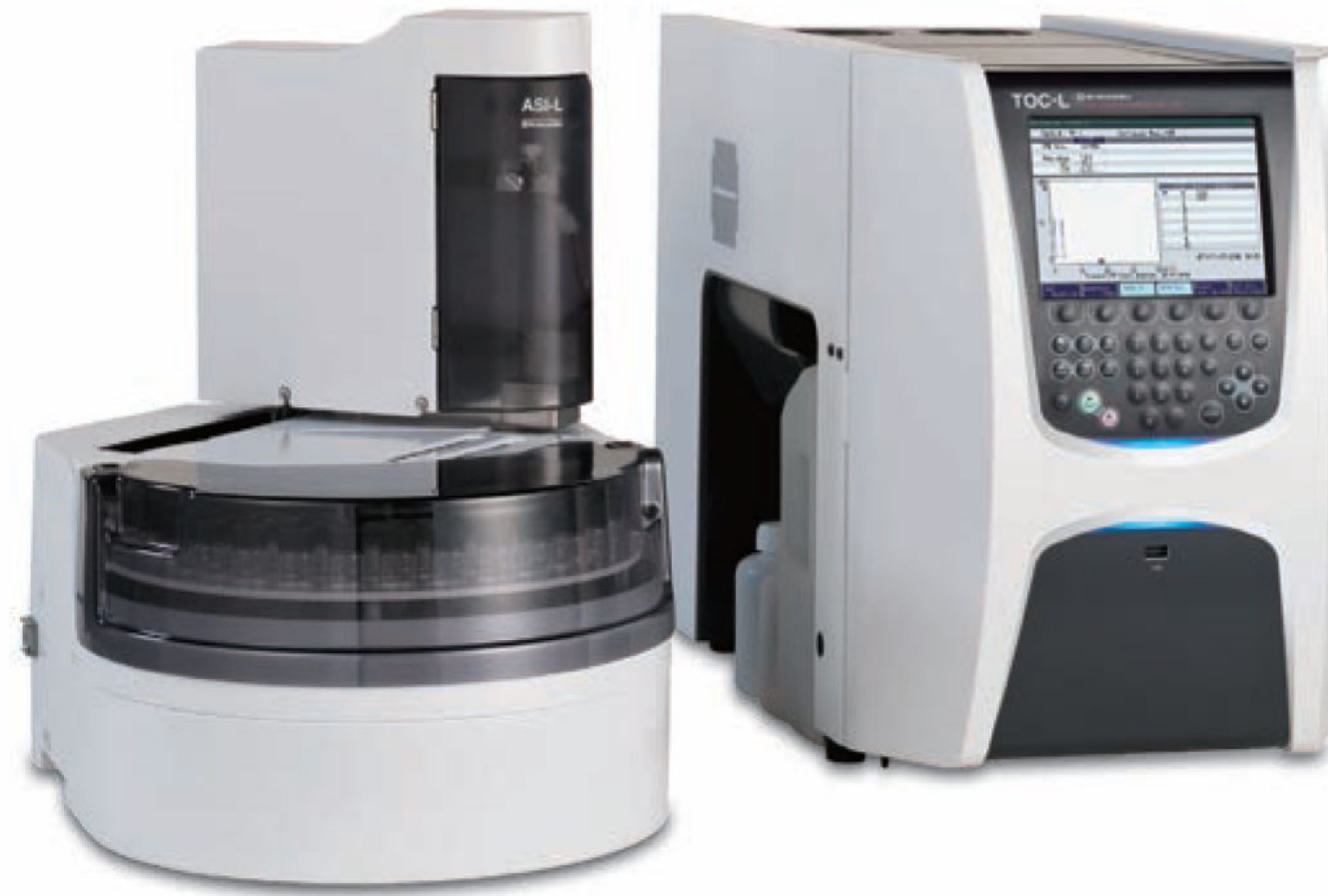
Shimadzu TOC ürün portföyünde, ultra saf suda TOC analizi için farklı oksidasyon yöntemleri ile çalışan iki model bulunmaktadır. TOC-LCPH, 680°C'de katalitik yakma yöntemini kullanırken, TOC-VWP/WS, ıslak-kimyasal oksidasyon yöntemini kullanır. Farklı oksidasyon yöntemlerine sahip olan bu cihazların her ikisi de ABD Farmakopesi (USP <643>) ve Avrupa Farmakopesi (EP 2.2.44) uyarınca TOC tespiti için kullanılabilir.

TOC Determination in Pharmaceutical Application

The TOC determination is performed according to the USP. This regulation describes the TOC determination for pure water, purified water and water for injection. It does not prescribe any particular oxidation technique for TOC determination. The TOC systems, however, must be able to differentiate between inorganic and organic carbon. This can be carried out either via removal of the inorganic carbon (NPOC method), or via a separate determination (difference method). The limit of detection for TOC should be at least 0.05 mg/L. The applicability of the method must be determined via a system suitability test. However, material extracts may have TOC values that are higher than those of purified water because of extracted organic substances. Thus the TOC analyses performed should have a limit of detection of 0,2mg/L and should have a demonstrated linear dynamic range from 0,2 - 20mg/L.

Shimadzu TOC-System

Shimadzu offers two systems that are ideally suitable for TOC determination in ultrapure water. The TOC-VWP/WS uses wet-chemical oxidation, whereas the TOC-LCPH uses catalytic combustion at 680°C. Both types of instrument with their different oxidation methods can be used for TOC determination in accordance with the United States Pharmacopeia (USP) and the European Pharmacopeia (EP 2.2.44).



SHIMADZU TOC-L Serisi Toplam Organik Karbon Analizörü

0,2- 20mg/L Arası Doğrusal Dinamik Aralık

Gerekli dinamik aralığın elde edilebilmesi için TOC-L CPH (yüksek hassasiyetli katalizörlü) ile 1.0 mg/L- 20 mg/L aralığında bir kalibrasyon gerçekleştirilmiştir.

Linear Dynamic Range From 0,2- 20mg/L

To prove the required dynamic range, a calibration with TOC-L CPH (with high sensitivity catalyst) was carried out in a range of 1,0 mg/L- 20mg/L.

Calibration Curve Properties

Common | Parameter | Analysis | Data | Graph | History

Inj. Volume: 50 µl

Calibration Points:

No.	Conc.	Auto...	Std. Sol. Co...	Mean Area	No. of Inj.	Excluded	SD Max
1	1,000 mg/L	20,00	20,00 mg/L	5,979	2/3		0,1000
2	5,000 mg/L	4,000	20,00 mg/L	27,43	2/3		0,1000
3	10,00 mg/L	2,000	20,00 mg/L	54,55	2/3		0,1000
4	15,00 mg/L	1,333	20,00 mg/L	82,89	2/3		0,1000
5	20,00 mg/L	1,000	20,00 mg/L	110,3	2/3		0,1000

Edit Add Delete Delete All Exclude

OK Abbrechen

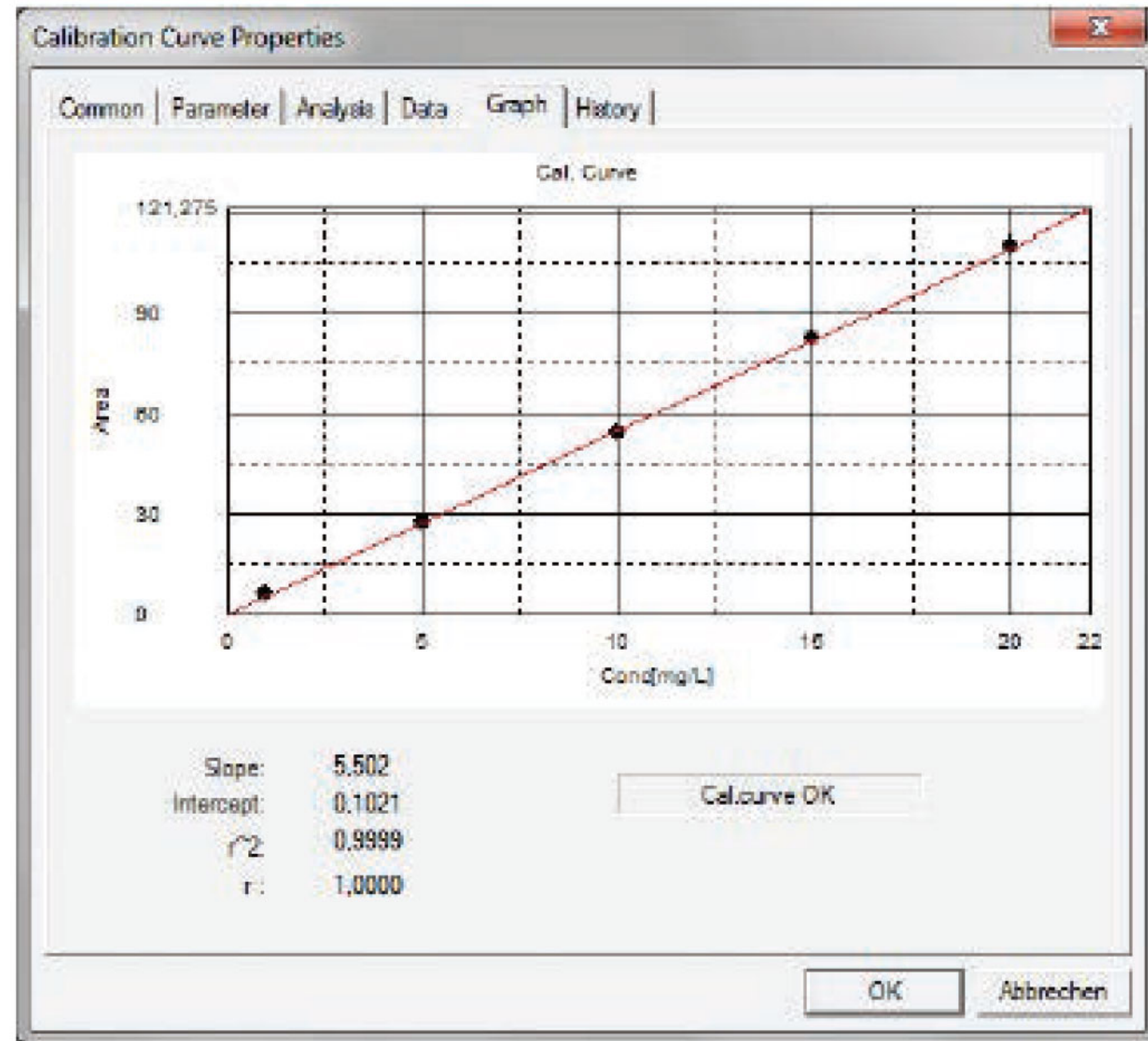
Şekil 1: Kalibrasyon Eğrisi 20mg/L, sonuçlar
Figure 1: Calibration Curve 20mg/L, results

Seyreltmeler için TOC-L sisteminin otomatik seyreltme fonksiyonu uygulanır.

Enjeksiyon hacmi, en yüksek kalibrasyon standardına göre belirlenir. 20mg/L için varsayılan enjeksiyon hacmi 50µl'dir.

For the dilutions, the automatic dilution function of the TOC-L system was applied.

The injection volume is determined, based on the highest calibration standard. For 20mg/L the default injection volume is 50µl.



Şekil 2: Kalibrasyon Eğrisi 20mg/L, grafik
Figure 2: Calibration Curve 20mg/L, graphic

The calculation of the limit of detection limit according to DIN 32645:

Characteristics

Slope a: 5,503

Intercept b: 0,091

Correlation coefficient r: 0,9999

Result uncertainty: 33,3%

Probability of error (a): 5,00%

Number of injections: 2

© DINTEST

Limit of Detection: 0,2mg/L

These results show that the TOC-CPH with high sensitivity catalyst covers the required linear dynamic range from 0,2 – 20mg/L. This means both applications, purified water and this extraction solution can be measured with a single TOC-L CPH instrument.

DIN 32645'e göre dedeksiyon limitinin hesaplanması:

Özellikler

Eğim a: 5,503

Kesim b: 0,091

Korelasyon katsayısı r: 0,9999

Ölçüm belirsizliği: 33,3%

Hata olasılığı (a): 5,00%

Enjeksiyon sayısı: 2

© DINTEST

Dedeksiyon Limiti: 0,2mg/L

Bu sonuçlar, yüksek hassasiyetli katalizör ile TOC-L CPH'ın gerekli olan 0,2-20mg/L'den doğrusal dinamik aralığının kapsandığını göstermektedir. Bu, arıtılmış su ve ekstraksiyon çözeltisinin tek bir TOC-L CPH cihazı ile ölçülebileceği anlamına gelmektedir.

Referans \ References: Shimadzu Europa GmbH TOC Aplikasyon Bülteni No. SCA-130-208