Analizador TOC UV/persulfato Modelo FUSION de **Teledyne TEKMAR**

TOC EUROPEAN PHARMACOPEA

Este analizador diseñado para el trabajo en laboratorios regulados de Industria farmacéutica no solo es el más sensible del mercado sino que es el más exacto para aplicaciones: Agua purificada, agua para fabricación de inyectables o validación de limpieza (CIP).

SENSIBLE

EXACTO

TRAZABLE

EP 2.2.44

CFR21 part 11

Nuestro departamento de aplicaciones está a su servicio. Consúltenos para demostraciones, cursos de formación y webinars

An2004 Fusion EP 2.2.44

Rafer INNOVACIÓN TECNOLÓGICA PARA LABORATORIO

RESUMEN

La European Pharmacopeia (EP) Method 2.2.44 “Total Organic Carbon in Water for Pharmaceutical Use” proporciona el método y guías de trabajo para la industria farmacéutica. Estas guías establecen el control del sistema de análisis TOC mediante el Test de idoneidad del sistema (“System Suitability Test”) que compara la recuperación de la disolución patrón (rs) de 0.500 ppm C de sacarosa (compuesto fácilmente oxidable) frente a una disolución de idoneidad (rss) de 0.500 ppm C de 1,4-benzoquinona (compuesto difícilmente oxidable). La respuesta del agua reactivo (rw) debe ser inferior a 100 ppb C y debe sustraerse de cada una de las disoluciones y generar una respuesta corregida.

Las respuestas se comparan y deben situarse en el 15 % de diferencia para confirmar que el sistema es capaz de oxidar los compuestos de carbono orgánico con diferentes capacidades de oxidación. La eficiencia de la respuesta debe situarse en el rango 85% - 115% mediante la ecuación que se muestra a continuación:

Fórmula para el cálculo de eficiencia según EP 2.2.44

$$\text{Eficiencia de respuesta} = \frac{rSS - rW}{rS - rW} \times 100$$

INTRODUCCIÓN

El analizador de TOC basado en UV/Persulfato modelo Fusion Teledyne Tekmar es el más sensible y exacto del mercado para la determinación del Carbono Orgánico Total. La capacidad de este analizador para cuantificar de un modo exacto cantidades de pocas ppb lo hacen ideal para la determinación de validación de la limpieza en plaza farmacéutica (CV), la determinación de matrices limpias como agua purificada (PW) y agua para inyectables (WFI).

El modelo Fusion fue diseñado con la propuesta de alcanzar un rango analítico 100 - 500 ppb necesario para el cálculo de la eficiencia de respuesta especificada en EP 2.2.44.

El software TekLink que controla al Analizador de TOC modelo Fusion dispone de múltiples características necesarias para cumplir con 21 CFR 11 como firma electrónica, autoarchivo y verificaciones de autoridad. El software dispone de un flujo analítico con funciones como el auto calibrado y la constitución de los patrones de verificación de la idoneidad del sistema definido para esta aplicación farmacéutica.

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Desde un patrón de calibración de 5.0 ppm C basado en ftalato potásico (KHP) según el procedimiento definido en el manual de usuario del analizador Fusion. La capacidad de auto calibrado del modelo Fusion permite la auto dilución del patrón para configurar una curva de calibrado con patrones de 0.10, 0.25, 0.50, 1.00 y 2.50 ppm C. Esto reduce en gran medida el tiempo necesario en la preparación de patrones y eliminar el error humano.

Los patrones de idoneidad del sistema de 0.500 ppm C de sacarosa y 0.500 ppm C de 1,4-benzoquinona son preparados según la guías EP 2.2.44. Todas las muestras y patrones se analizan por triplicado para demostrar la precisión del instrumento.

CONDICIONES DEL INSTRUMENTO

El software TekLink dispone de un método precargado por defecto “TOC Pharmaceutical Method” modificado para esta optimización. Todas las calibraciones y verificaciones de idoneidad se analizan según los parámetros de los métodos Fusion en las tablas: **Tabla I y Tabla II**.

Tabla I: Parámetros del método general FUSION EP 2.2.44	
Parámetros	Valor
Sample Volume	9.0 mL
Dilution	1:1*
Acid Volume	0.5 mL
Reagent Volume	0.6 mL
UV Reactor Prerinse	On
UV Reactor Prerinse Volume	10.0
Number of UV Reactor Prerinses	1
IC Sparge Time	0.50 minutos
Detector Sweep Flow	500 mL/min
Presparge Time	0.20 minutos
System Flow	500 mL/min
* Este parámetro varía de 1:1 a 1:200. Una relación de dilución 1:1 es 1 parte de muestra y 0 partes de agua destilada (no 50% muestra / 50% agua destilada).	

Tabla II: Parámetros del método avanzado FUSION EP 2.2.44	
Parámetros avanzados	Valor
Needle Rinse Volume	5.0 mL
Vial Prime Volume	2.0 mL
IC Sample Prime Volume	2.0 mL
IC Sparge Rinse Volume	5.0 mL
Baseline Stabilization Time	0.50 minuto
Detector Pressure Flow	300 mL/minuto
Syringe Speed Waste	10
Syringe Speed Acid	7
Syringe Speed Reagent	7
Syringe Speed DI Water	7
NDIR Pressurization	50 psig
Syringe Speed Sample Dispense	7
Syringe Speed Sample Aspirate	4
Syringe Speed UV Dispense	7
Syringe Speed UV Aspirate	5
Syringe Speed IC Dispense	7
Syringe Speed IC Aspirate	5
NDIR Pressure Stabilize	1.75 minutos
Sample Mixing	Off
Low Level Filter NDIR	Off

RESULTADOS

Resultados de calibración

La curva de calibrado de 5-puntos, en el rango 0.100 - 2.500 ppm C cmuestra una linealidad aceptada por el laboratorio mejor que 0.999, a 0.99983. Los valores de % RSD son inferiors al 4%.

Calibrations

Name: TOC Pharmaceutical Water (TOC)

Version:	v16	Calibration curve formula:	TOC: y = 61.553x + 3.832
Ver Creation:	2020/03/20 08:18	r^2 value:	TOC: r^2 = 0.99983
Comment:			
Operator:	Joy (Joy)		
Basic Analysis Type	TOC		

Basic Analysis Type: TOC

Sample ID	Y Raw Value	X Expected	Message	End Time
0.100 ppm	10.9800	0.1000		2020/03/19 14:40
0.250 ppm	19.1137	0.2500		2020/03/19 15:04
0.500 ppm	33.3997	0.5000		2020/03/19 15:28
1.000 ppm	65.5693	1.0000		2020/03/19 15:52
2.500 ppm	157.8540	2.5000		2020/03/19 16:16

Sample Type: Calibration Standard: EP 2.2.44 (Creating calibration TOC Pharmaceutical Water v15 r1)

	Pos	BAT	Concentration (ppm)	STD Conc	Dil	Sample ID	Result (Abs)	Std. Dev. (Abs)	RSD
◈	A	TOC	0.1000	5 ppmC	1:50	[TOC] EP 2.2.44 [0.100 ppm]	10.9800	0.3961	3.61%
◈	A	TOC	0.2500	5 ppmC	1:20	[TOC] EP 2.2.44 [0.250 ppm]	19.1137	0.3378	1.77%
◈	A	TOC	0.5000	5 ppmC	1:10	[TOC] EP 2.2.44 [0.500 ppm]	33.3997	0.4056	1.21%
◈	A	TOC	1.0000	5 ppmC	1:5	[TOC] EP 2.2.44 [1.000 ppm]	65.5693	0.3849	0.59%
◈	A	TOC	2.5000	5 ppmC	1:2	[TOC] EP 2.2.44 [2.500 ppm]	157.8540	3.7627	2.38%

Resultados de idoneidad del sistema "System Suitability"

Los patrones de idoneidad del sistema 0.50 ppm C Sacarosa y 1,4-benzoquinona se preparan según las guías EP 2.2.44. Para pasar EP 2.2.44, el agua reactivo debe ser inferior a 0.100 ppm C y los patrones de sacarosa y 1,4-benzoquinona deben disponer de una relación de respuesta que debe situarse en el rango 85 - 115% como se muestra en la ecuación inicial.
La eficiencia de respuesta muestra cual es la proximidad entre dos sustancias con oxidabilidad diferente. La situación ideal es que la eficacia de respuesta entre ambas debe estar tan próxima como sea posible.

El software TekLink del analizador de TOC Fusion calcula en su informe la eficiencia de respuesta e identifica si los patrones cumplen con las especificaciones eliminando la posibilidad de error en el caculo humano con seguridad y trazabilidad de datos.

Sample Type: System Suitability — From Schedule Version 2

	Pos	System Suitability Sample Type	Sample ID	Result	Std. Dev.	RSD	Start Time
◈	D	Reagent Water	[ReagentWater] USP 643 / EP 2.2.44 [Reagent Water]	0.0403 ppm (PASS)	0.0011 ppm	2.65%	2020/03/20 10:08
◈	B	Standard Solution	[StandardSolution] USP 643 / EP 2.2.44 [Sucrose (500 ppb)]	0.5660 ppm	0.0120 ppm	2.11%	2020/03/20 10:32
◈	C	Suitability Solution	[SuitabilitySolution] USP 643 / EP 2.2.44 [1,4-Benzoquinone (500 ppb)]	0.5429 ppm	0.0098 ppm	1.81%	2020/03/20 10:56

Response Efficiency: 95.61% (Acceptance Criteria 85% to 115%)

Limit Response (Ru): 525.7 ppb

TOC TekLink Report mostrando los resultados de idoneidad del sistema y cálculos automáticos del software.

Para demostrar que el software Fusion TOC TekLink calcula la respuesta con exactitud según EP 2.2.44, se ejecuta un cálculo manual:

$$\text{Eficiencia de respuesta} = \frac{rSS-rW}{rS-rW} \times 100$$

$$\text{Eficiencia de respuesta} = \frac{(0.5429-0.0403)}{(0.5669-0.0403)} \times 100$$

Eficiencia de respuesta = 95.605%

El resultados del patrón 1,4 Benzoquinona menos el valor del agua reactivo (rss- rw) es 0.5026, supone 100.52% de exactitud.

El valor del patrón de sacarosa menos el agua reactivo (rs- rw) es 0.5266, lo cual supone 105.32% de exactitud.

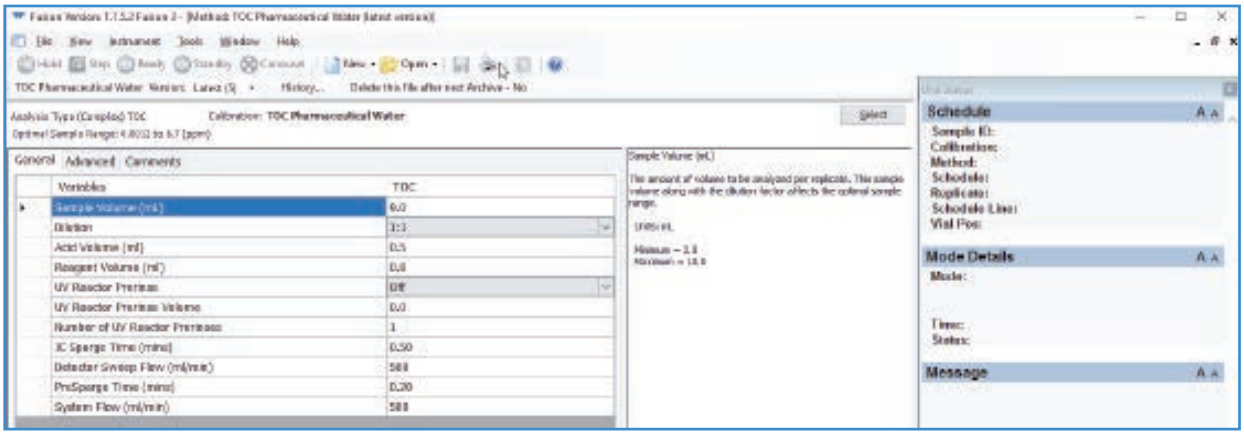
Analizador TOC UV/persulfato Modelo FUSION de **Teledyne TEKMAR**

CONCLUSIÓN

El analizador de TOC Teledyne Tekmar basado en UV/Persulfato modelo Fusion ejecuta satisfactoriamente el test de idoneidad “System Suitability Test” según EP 2.2.44. Los patrones basados en, 1,4- benzoquinona difícilmente oxidable y sacarosa fácilmente oxidable tiene una eficiencia de respuesta del 95.61%, entrando en el rango 85% - 115% como es exigido.

El software TekLink dispone de una función para el cálculo de la eficiencia de respuesta según EP 2.2.44. Las funciones de auto calibración del software junto a la función “System Suitability Check Standard” generan un proceso analítico de elevada eficiencia.

Adicionalmente el software, dispone de herramientas para el cumplimiento 21 CFR 11 como el manejo de cuentas de usuario con sus niveles de autoridad y “audit trails” que soportan las exigencias de la industria farmacéutica.



Software TekLink

REFERENCIAS

1. European Pharmacopoeia 5.0. Chapter 2 Methods of Analysis. 2.2.44. Total Organic Carbon in Water for Pharmaceutical Use. Pg. 68.

TELEDYNE TEKMAR
Everywhereyoulook™

Rafer INNOVACIÓN TECNOLÓGICA PARA LABORATORIO

www.rafer.es

Barcelona	Bilbao	La Coruña	Madrid	Málaga	Sevilla	Valencia	Zaragoza	Lisboa
93 645 50 28	94 499 85 80	981 93 89 26	91 365 15 70	639 359 792	954 369 334	96 340 48 00	976 23 74 00	21 154 19 98
barcelona@rafer.es	bilbao@rafer.es	galicia@rafer.es	madrid@rafer.es	malaga@rafer.es	sevilla@rafer.es	levante@rafer.es	rafer@rafer.es	lisboa@rafer.es