

Ventajas de TOC sobre HPLC para la Validación de Limpieza

Kevin M. Dubas
International Sales Manager

¿Què es TOC?

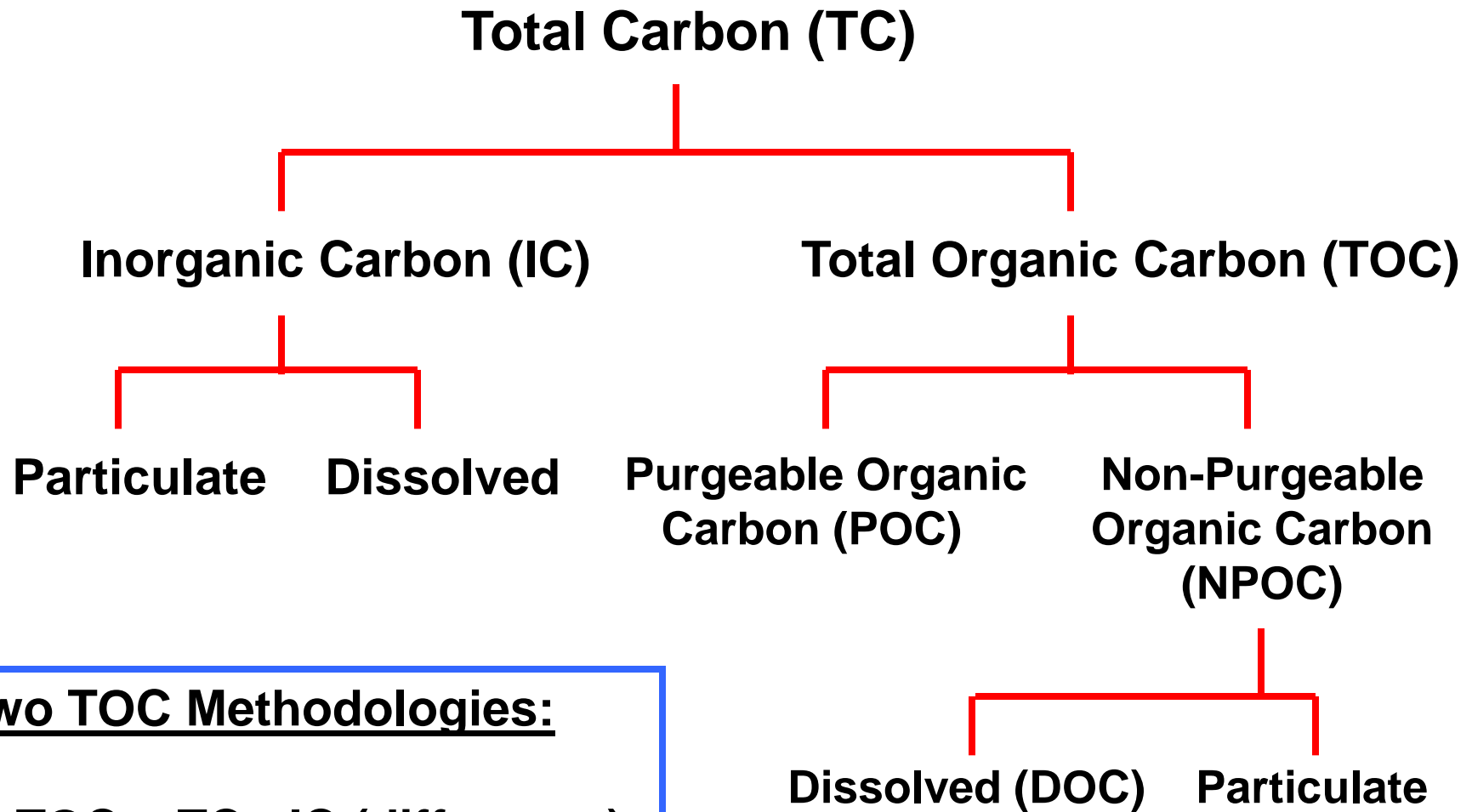
Carbono Orgànic Total (TOC) se compone de:

- Organismos vivos
- Materia en descomposició
- Productos sintètics/orgànics

TOC: Carbono Orgánico Total

TOC es una medida para el monitoreo de TODA la contaminación de carbono orgánico en agua

Diagrama de Flujo



Two TOC Methodologies:

- 1) $TOC = TC - IC$ (difference)
- 2) $TOC = NPOC$ (sparge)

Tres Pasos Bàsicos

- 1. Retire el Carbono Inorgànico (IC)**
- 2. Oxidar la Muestra**
- 3. Mida el CO₂**

TOC sistemas y tècnicas

Oxidaciòn de Combustiòn: Una muestra se inyecta en un horno operando a 680° -1000° C.

- Catalizadores se usan a menudo para promover una mejor oxidaciòn

Oxidaciòn UV-Persulfato: Una muestra se coloca en una càmara de UV con soluciòn de persulfato de sodio (oxidante quìmico)

TOC sistemas y técnicas

Tipos de Detectores incluyen:

NDIR (usando una fase de gas)

Membrana de Conductividad o
Conductividad (usando fase líquida)

Combustión TOC con NDIR

Características:

- **Excelente oxidación de todos los compuestos orgánicos**
- **Blanco relativamente alto del sistema**
- **Mala precisión en niveles bajos de ppb**
- **Bueno para muestras con partículas**
- **Mantenimiento relativamente alto del sistema**

UV - Persulfato con NDIR

Características:

- **Blanco bajo del sistema**
- **Excelente precisión en niveles bajos de ppb**
- **Dificultad con muestras de partículas añadidas**
- **Ideal para usos farmacéuticos**

HPLC y Validación de Limpieza

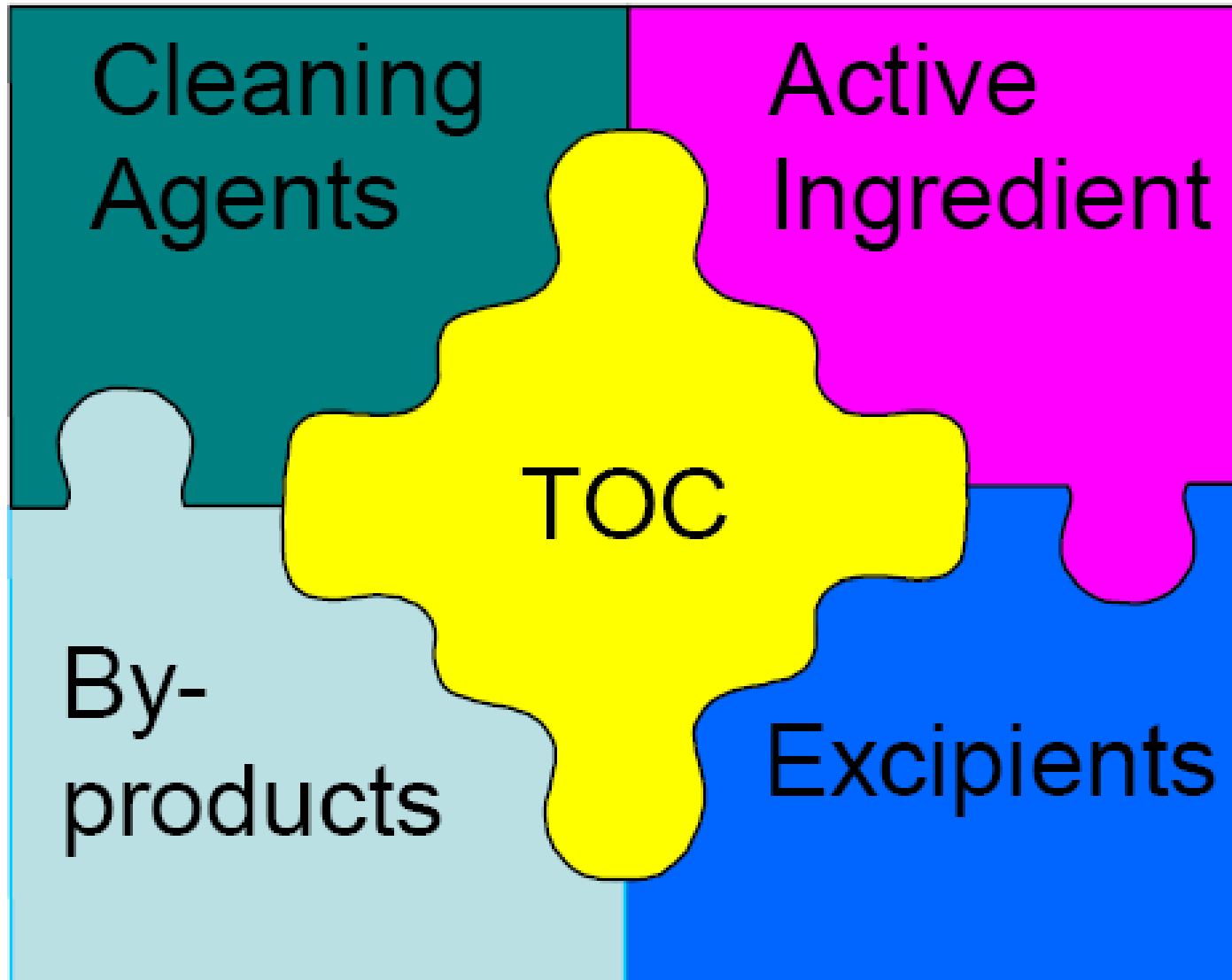
Las ventajas de usar HPLC en validación de limpieza desde una perspectiva analítica incluyen la sensibilidad, especificidad y robustez.

HPLC y Validación de Limpieza

Como los fabricantes de medicamentos y productos biológicos consideran ingredientes activos en sus productos para establecer límites, HPLC se utiliza a menudo para probar los productos que le dan la mejor respuesta del sistema.

¿Pero son los ingredientes activos la única posible fuente de contaminación?

Posibles Fuentes de Contaminación



Posibles Fuentes de Contaminación

¿No sería más efectivo disponer de un instrumento que se puede probar TODAS las fuentes de contaminación?

TOC y Validación de Limpieza

TOC ha crecido en aceptación para análisis de validación de limpieza; una aplicación típicamente reservada para ensayos de un solo producto como HPLC.

TOC y Validación de Limpieza

Métodos TOC se pueden desarrollar, validar y utilizar con eficacia para la validación de limpieza farmacéutica.

TOC y Validación de Limpieza

“TOC tiene bajo nivel de detección, tiempo de análisis rápido, es de bajo costo comparado con otros métodos, y puede detectar todos los residuos a base de carbono.”

K.M. Jenkins, et al., “Application of Total Organic Carbon Analysis to Cleaning Validation,” PDA J. Pharm. Sci. & Tech., Vol. 50 No. 1, 1996, pp. 6-15.

TOC y Validación de Limpieza

Sistema de bajo costo comparado con un sistema HPLC

Análisis muy rápido ¡hasta 10 veces más rápido que otras técnicas!

Se requiere mínima preparación de la muestra y no requiere desarrollo de método por que el método estándar es pre establecido

Muy bajo costo de operación ya que los reactivos usados por el sistema son de bajo costo

TOC y Validación de Limpieza

No específico, TOC detecta cualquier sustancia a base de carbono, por lo que ve contaminación de todas las fuentes de contaminación.

Si hay un bajo TOC, la posibilidad de contaminación es remota.

Si el nivel de TOC es alto, a continuación, otras pruebas pueden determinar la fuente de contaminación. Pero el resultado final es que hay que limpiar otra vez.

Este mismo instrumento se puede usar para prueba de TOC de Agua Pura y Agua para Inyectable.

Ejemplo Real

Los datos ofrecidos por un cliente revelaron que el valor TOC obtenido de un análisis de validación de limpieza alcanza el límite de alarma del sistema, lo que provocó una investigación de seguimiento.

Ejemplo Real

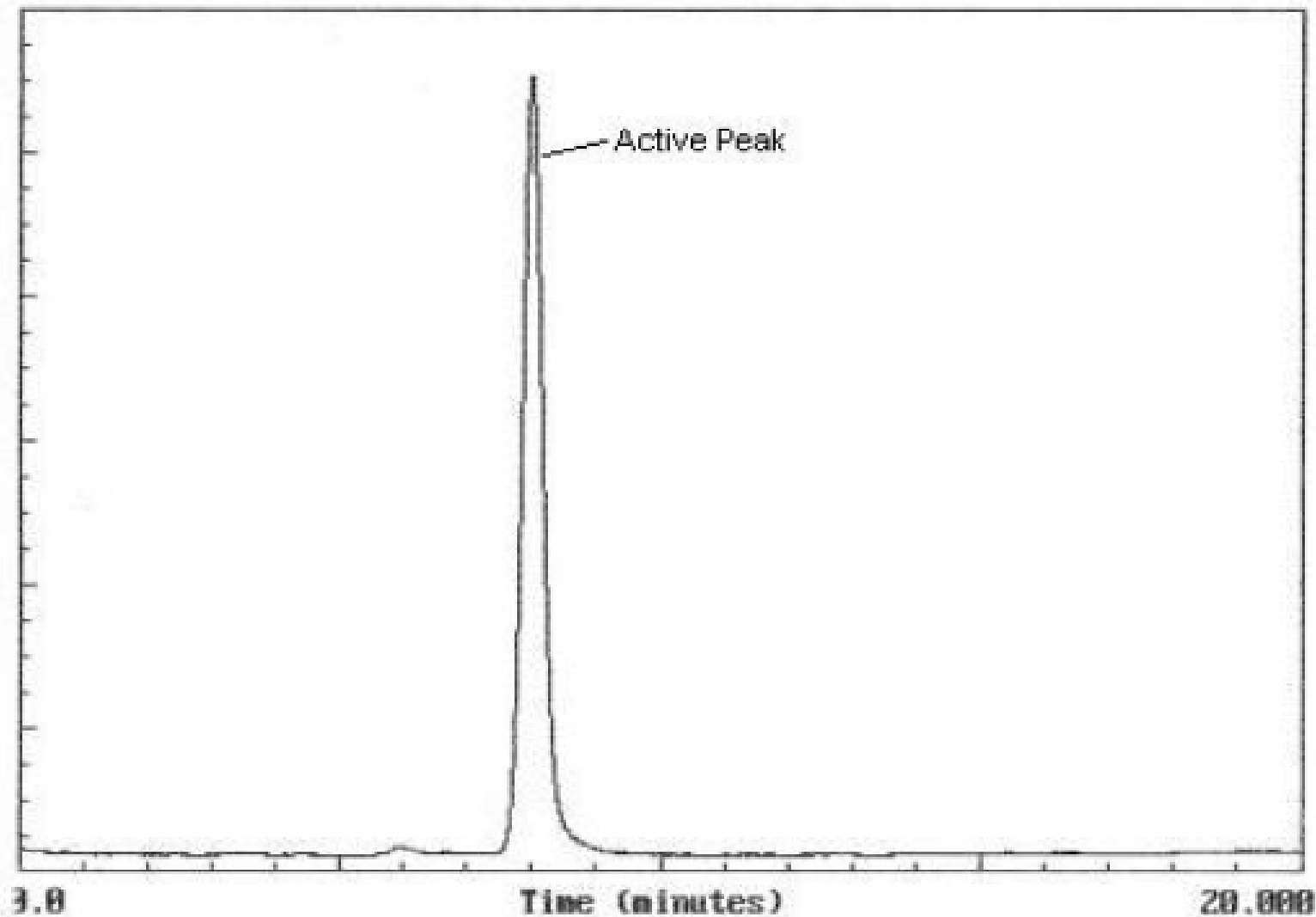
Equipment	TOC Result	Limit	Action Required (Yes/No)?
C2 (Blend, Mix, Win)	304 ppb	1.1 ppm [C]	No
AF-33 (Hold, Mix, x-fer)	21.9 ppm	2.0 ppm [C]	Yes
C1 (Stor, x-fer, Blnd, Pass)	96 ppb	2.0 ppm [C]	No

Table 1 - Results obtained using Tekmar Phoenix TOC analyzer

Ejemplo Real

Una muestra de HPLC, usado como una tècnica suplementaria “especìfica” en el caso de fallos, se llevò a cabo en una muestra de copia de seguridad, pero no produjo ninguna informaciòn adicional se descubriò que no hay contaminaciòn.

Ejemplo Real



Graph 1 - Sample chromatogram depicting result of backup sample.

Ejemplo Real

Un segundo análisis TOC dio un resultado de 21.2 ppm; similar al primer resultado y muy por encima de los límites establecidos.

Ejemplo Real

Dos semanas de investigación finalmente demostraron que la fuente de contaminación es un desinfectante de manos que fue usado por la persona que toma la muestra.

Ejemplo Real

El contaminante se identificò eventualmente por LCMS con severas modificaciones del método.

Ejemplo Real

Aunque se trataba de un caso de contaminación de la muestra y no contaminación del sistema, esto fue muy importante para el cliente desde el punto de vista de la metodología.

Ejemplo Real

Estaba claro para el cliente que el TOC vio contaminación que el HPLC nunca habría encontrado.

Ejemplo Real

Este incidente valida el poder de TOC en las aplicaciones de limpieza para detectar contaminación externa de los ingredientes activos farmacéuticos de los clientes.

HPLC Desventajas

Generalmente el HPLC se utiliza principalmente solo porque está ahí y disponible en el laboratorio.

Muestras CIP atadas a un sistema HPLC solo para realizar el trabajo CIP.

Muchas compañías cuentan con presupuesto para el nuevo HPLC para hacer frente a la carga de trabajo existente ocupado por el HPLC que ahora se utiliza para el trabajo de las muestras CIP.

TOC Ventajas

Sin embargo, el costo de sistema TOC es 2 a 3 veces menor que un sistema HPLC. Por lo tanto, hubiera sido mejor comprar inicialmente un TOC para muestras CIP. Y cuanto más rápido se ejecuta significa mejores tiempos de respuesta y no hay necesidad real para un segundo sistema TOC de la carga de trabajo adicional.

HPLC Desventajas

- HPLC es activo específico solamente, y no falla UV en compuestos orgánicos, tales como excipientes, detergentes, otros activos y cualquier otros contaminantes que se presenten
- HPLC tiempo de corrida de 30 minutos vs 3 minutos por TOC
- Configuración de método HPLC es diferente para cada producto, con diferentes fases móviles y columnas, costoso y consume mucho tiempo
- El mismo método es usado en TOC independientemente del producto

HPLC Desventajas

Quizàs la desventaja màs importante:

Con HPLC màs probabilidades de ser interrogado en una auditoria que con TOC, muchos auditores tienen un buen conocimiento de HPLC y se pueden encontrar no conformidades mucho màs fàcil que con TOC.