



Analyse van TOC in water voor injecties en ultrapuur water

C. Verhoeven-Brekelmans,
M. Duisenberg-van Essenberg en R. Langen
 Klinisch Farmaceutisch Laboratorium
 TweeSteden ziekenhuis
 Dr. Deelenlaan 5, 5042 AD Tilburg.
 CVerhoeven@zamb.tsz.nl

Inleiding

Water voor injecties en ultrapuur water worden op het klinisch farmaceutisch laboratorium van de ziekenhuis-apotheek Midden-Brabant (ZAMB) gecontroleerd volgens de normen van de Europese Farmacopee. In de 5e editie van de Europese Farmacopee is beschreven dat het totaal organisch koolstof (TOC) gehalte in water voor injecties en ultrapuur water lager moet zijn dan 0,5 mg/L.

Volgens de Europese Farmacopee moet voor de bepaling van TOC in water, een TOC apparaat onderscheid kunnen maken tussen organisch en anorganisch koolstof. Tevens moet de geschiktheid van het systeem voor de bepaling van TOC in water bepaald worden door een analyse van een gemakkelijk oxideerbare verbinding (sucrose) te vergelijken met een analyse van een moeilijk oxideerbare verbinding (benzoquinon). Dit is de zogenaamde System Suitability Test (SST).

Principe

De bepaling van TOC in water is een indirecte meting van organisch materiaal in water en een belangrijke parameter voor de beoordeling van de kwaliteit van water. Met een TOC apparaat worden organische verbindingen in een oxidatie reactor geoxideerd tot CO₂. De hoeveelheid geproduceerd CO₂ wordt gemeten met een CO₂ detector en is een maat voor de hoeveelheid TOC in water.

TOC kan theoretisch op twee manieren gemeten worden:

1. TOC = TC – IC

Totaal Organisch Koolstof (TOC) = Totaal Koolstof (TC) – Anorganisch Koolstof (IC)

2. TOC = NPOC + POC

Totaal Organisch Koolstof (TOC) = Niet uitblaasbaar Organisch Koolstof (NPOC) + Uitblaasbaar Organisch Koolstof (POC)

Er zijn diverse technieken op de markt voor de analyse van TOC, te weten:

- Hoge temperatuur oxidatie;
- UV oxidatie met toevoeging van chemische reagentia;
- Alleen UV oxidatie.

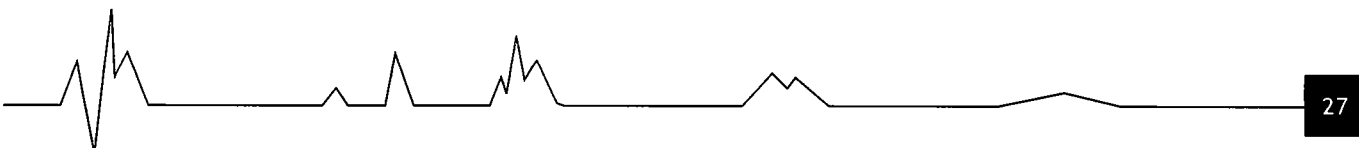
In 2004 is op het laboratorium een Shimadzu TOC-V WP analyzer aangekocht. Met de Shimadzu TOC-V WP kunnen totaal koolstof (TC), anorganisch koolstof (IC) en totaal organisch koolstof (TOC) worden bepaald. Er vindt een UV oxidatie plaats met toevoeging van chemische reagentia (fosforzuur en persulfaat) bij 80°C.

Door de speciale monster en reagens introductie zijn storingen als gevolg van hoge blanco waarden, afkomstig van de gebruikte reagentia, vrijwel afwezig. Een ander voordeel is de krachtige oxidatie door de combinatie van persulfaat, UV-straling en verwarming.

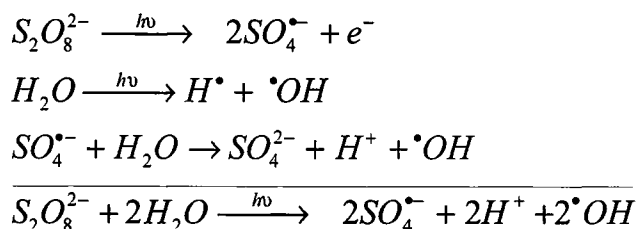
Voor de bepaling van TOC in water is een NPOC methode opgezet, waarbij sucrose wordt gebruikt als kalibrator.

NPOC methode

Met de NPOC methode wordt monster aangezuurd met een hoeveelheid fosforzuur in een zogeheten 'IC-sparger'. Door het aangezuurde monster wordt stikstof geleid, waardoor CO₂ afkomstig van anorganische (IC) en vluchtige organische koolstofverbindingen (POC) wordt verwijderd. Vervolgens wordt het monster in de TC reactor geïnjecteerd waar zich een oplossing van natriumperoxodisulfaat (oxidator) bevindt. De TC reactor bestaat uit een UV lamp en een verwarmingselement die het monster verwarmt tot 80°C. De organische koolstofverbindingen worden daardoor gedestruëerd tot CO₂. Het gevormde CO₂ wordt gekoeld, gedehydrateerd en ontdaan van gehalogeneerde verbindingen en vervolgens gedetecteerd met een NDIR detector. Het signaal wordt geïntegreerd en de hoeveelheid NPOC wordt berekend met een eerder opgeslagen lineaire kalibratielijijn. Volgens de Europese Farmacopee kunnen de vluchtige organische verbindingen (POC) in water die in de 'IC-sparger' worden verwijderd als verwaarloosbaar worden beschouwd en kan worden volstaan met een NPOC methode om TOC in water te meten. De bijbehorende reactievergelijkingen zijn gegeven in figuur 1.



Figuur 1 Reactievergelijkingen NPOC methode



System Suitability Test

De system suitability test vergelijkt de piekoppervlakte van een standaard sucrose oplossing (rs) met de piekoppervlakte van een system suitability oplossing van p-benzoquinone (rss). Sucrose is gemakkelijk oxideerbaar, terwijl p-benzoquinone relatief moeilijk oxideerbaar is. De concentratie van beide oplossingen is 500 µg C/L.

Beide piekoppervlakten worden gecorrigeerd voor de bijdrage van water, door het piekoppervlak van blanco water (rw) af te trekken.

De response efficiency wordt berekend volgens formule 1. De response efficiency moet tussen de 85 en 115% liggen.

$$\text{Response efficiency} = \frac{\text{rss} - \text{rw}}{\text{rs} - \text{rw}} \times 100\%$$

Formule 1: Response efficiency

Materialen en methode

Het TOC systeem bestaat uit een Shimadzu TOC-V WP met Shimadzu ASI-V autosampler met 40 mL vial rek.

Vials:	EPA Washed vials van Alltech
Flow draaggas (stikstof):	200 mL/min
Injectievolume:	3000 µL
Sparge tijd:	120 sec
Zuur toevoeging:	3,0%
Volume UV oxidant:	1,5 mL
Injecties:	3
Maximum injecties:	4
Integratietijd:	290 sec

Grondstoffen en reagentia

Sucrose (Sigma-Aldich Chemie bv)
 Benzoquinone (Fisher Emergo bv)
 MilliQ-water (Millipore B.V.)
 Fosforzuur t.b.v. TOC analyse, ca 17% (LPS)
 Natriumperoxodisulfaat oplossing t.b.v. TOC analyse (LPS)

Hulpstoffen

Sucrose gedroogd:

Droog sucrose in een oven gedurende 3 uur bij 105 °C.

Standaarden

Sucrose

Er wordt een stockoplossing bereid van 119 mg sucrose gedroogd in 100,0 ml MilliQ-water. (500 mg C/L).

Standaard oplossingen sucrose:

Standaard 100 µg C/L: 20 µL stockoplossing ad 100,0 mL MilliQ-water.
 Standaard 250 µg C/L: 50 µL stockoplossing ad 100,0 mL MilliQ-water.
 Standaard 500 µg C/L: 100 µL stockoplossing ad 100,0 mL MilliQ-water.
 Standaard 1000 µg C/L: 200 µL stockoplossing ad 100,0 mL MilliQ-water.

Kwaliteitscontrole benzoquinone

Er wordt een stockoplossing bereid van 75 mg p-benzoquinone in 100,0 ml MilliQ-water. (500 mg C/L).

Standaard 500 µg C/L: 100 µL stockoplossing ad 100,0 mL MilliQ-water.

Kwaliteitscontrole sucrose

Er wordt een stockoplossing bereid van 119 mg sucrose gedroogd in 100,0 ml MilliQ-water. (500 mg C/L).

Standaard 500 µg C/L: 100 µL stockoplossing ad 100,0 mL MilliQ-water

Uitvoering

Spoel de vials van de ASI-V 3 keer met standaard of monster en vul de vials. Injecteer standaard of monster.

Gehaltesbepaling

Het gehalte wordt berekend aan de hand van een kalibratielijn van sucrose uit de gemiddelde piekoppervlakten van monster en standaarden.

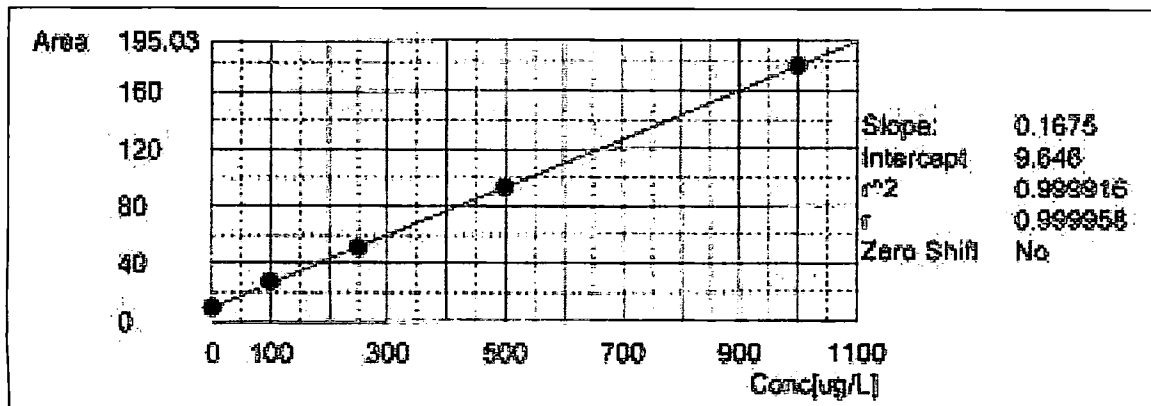
Een voorbeeld van een kalibratielijn en analyserapport van een kwaliteitscontrole monster benzoquinone 500 µg C/L zijn gegeven in de figuren 2 en 3.

Validatie

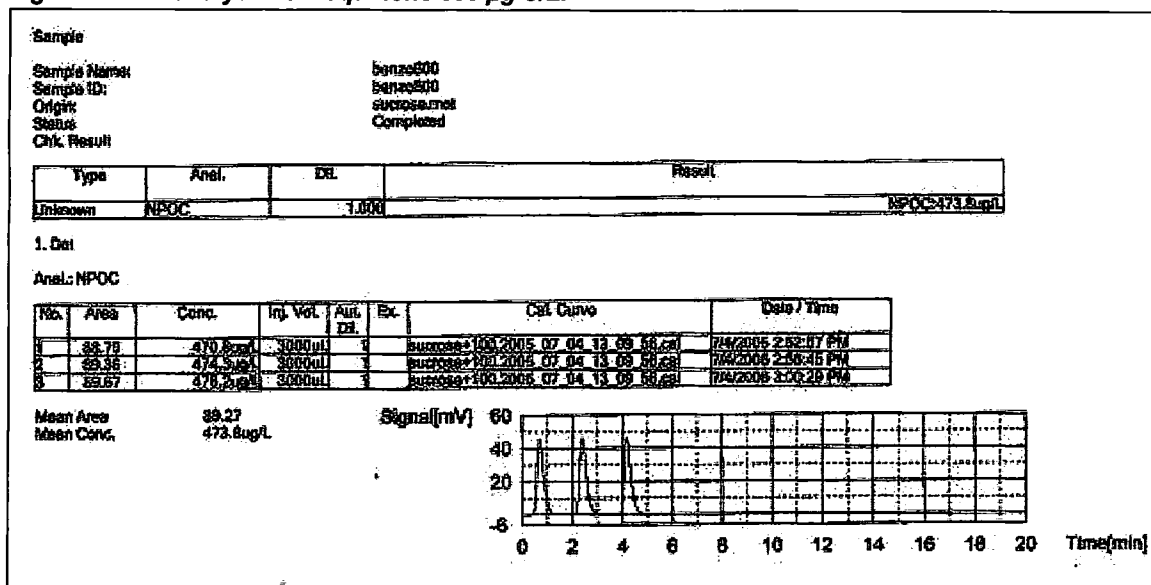
De validatie is uitgevoerd volgens de richtlijnen voor analytische validatie.

De resultaten zijn gegeven in de tabellen 1 en 2.

Figuur 2 Kalibratielijn sucros



Figuur 3: TOC analyse benzoquinone 500 µg C/L.



Tabel 1 Validatieresultaten van de TOC-methode voor sucrose (n=6)

Sucrose µg/L	Juistheid %	Herhaalbaarheid VC %	Reproduceerbaarheid VC%
100	104,7	6,3	14,7
250	99,8	7,3	5,7
500	102,8	4,3	5,1
1000	99,3	0,9	2,8

Bepalingsgrens: 100-1000 µg/L

Tabel 2 Validatie resultaten system suitability test (n=6)

Response efficiency %	Standaard deviatie %	Reproduceerbaarheid VC %
101,8	7,5	7,4

