

Swab Sampling

一. 設備需求

- Sievers 800 TOC Analyzer
- Auto sampler
- 四位數天平
- 40ml sample vials
- coupons (ex. Stainless steel coupons)
- swabs (ex. Texwipe alpha swabs or Coventry aqua prime swabs)

二. 確效程序 (Validation procedure)

1. 所有的玻璃器皿(定量瓶、定量管)coupons 均需清洗乾淨(請參照 914-80015)
(清潔程度決定偵測極限及定量極限)
2. 測定 background TOC
 - (1) Sample vial
 - 洗淨晾乾稱重。
 - 以 low TOC 純水清洗五次以上。
 - 加水後稱重(40.00g 之水 or 以定量管添加純水)。
 - 不需預先準備，**乾淨之瓶子只能放 1-2 天。**
 - (2) swab coupon
 - 以 parafilm 鋪於桌面避免 swab coupons 受到污染。
 - 戴手套以避免污染。
 - 取一個乾淨之 sample vial 半填滿純水。
 - 取三支 swab 泡在 sample vial 中。
 - 取出 swab 甩掉多餘的純水。
 - 在 coupon 上 swab 數次(上→下、下→上、對角線等)，兩面之 swab 都可用。
 - 將 swab 之頭以剪刀剪斷，泡在已稱 40.00g 純水的 sample vial 中。
 - 將此 sample vial 劇烈搖動(萃取 swab 中之物質)。
 - (3) 重複做三個 coupon blank 以上

3. 測定 recovery 及 precision

(1) 配製標準品溶液

假設 TOC 測定值設定在 2.5ppm，而 spike 在 coupon 之體積為 1.0ml 則所需配製之標準品溶液為 100ppm 計算公式如下：

$$\text{Desired Standard conc. (ppm)} = \frac{40 \text{ mL} \times \text{minimum desired TOC reading (ppm)}}{\text{volume applied to coupon (mL)}} = \frac{40 \text{ mL} \times 2.5 \text{ ppm}}{1.0 \text{ mL}} = 100 \text{ ppm}$$

- 做三個 coupon spike (ex. spike 1.0ml)
- 讓 coupon 風乾，*若以烘箱烘乾，烘箱要夠乾淨*
- 每個 coupon 做 swab 萃取 swab
- (2) 以 Sievers TOC 800 測定 swab 之萃取液
- (3) 計算部分
 - Blank TOC 之標準偏差即 S.D
 - 偵測極限= 3 ×(S.D)
 - 定量極限= 10 ×(S.D)
 - RSD 需低於 10%

$$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{TOC}_{\text{standard}} - \text{TOC}_{\text{blank}}}{\text{Theoretical coupon TOC}} \times 100$$

- Coupon 之理論 TOC 值計算如下：

$$\text{Theoretical coupon TOC} = \frac{\text{Standard conc. (ppm)} \times \text{mL applied}}{\text{Dilution volume}} = \frac{\text{Std. Conc. (ppm)} \times \text{mL applied}}{40.0 \text{ mL}}$$

- Recovery 並無特別之規定，一個穩定的回收率比一個高的回收率重要。
(當然回收率95%比50%的回收率好)
- 若覺得回收率太低，可以適度修正 swab 的技巧。
- 做 recovery 的數據，同時用於計算 RSD(precision)
- 4. 線性(Linearity)
 - 在 coupon 上的 spike 六種不同濃度之 TOC
(ex.以 100ppm sucrose, spike 不同 volume 在 coupon 上)
 - swab 同上所述
 - 測定 swab 萃取液之 TOC
 - R²須大於 0.96

5. 樣品 Swabbing

- 以 Teflon Template 做三個 blank
- 再設備上取一適當隻小面積做 swab
- 計算表面之 carbon loading 如下所示：

$$\text{Carbon loading } (\mu\text{g} / \text{cm}^2) = \frac{(\text{TOC}_{\text{surface}} - \text{TOC}_{\text{blank}})(\text{ppm}) \times \text{Volume (mL)}}{\text{Area (cm}^2) \times \text{Recovery}}$$

ex. 以 40ml 之 vial 而 template 為 1"×3" (19.36cm²)
recovery 為 93% 則 carbon loading 為

$$\text{Carbon loading } (\mu\text{g} / \text{cm}^2) = \frac{(\text{TOC}_{\text{surface}} - \text{TOC}_{\text{blank}}) \times 40 \text{ mL}}{19.36 \text{ cm}^2 \times 0.93}$$

- 全部之 carbon loading 則以全面積對 swab 之面積換算

Note

1. Swab sampling 為直接測定設備表面之 TOC，而採樣或 On-line 做 rinse water TOC 則為簡單快速之測定法，但屬於間接測定法。
2. Coupon 一般以 10cm × 10cm 較常用，材質則與設備之材質相同為原則。

測定不溶性化合物之 swab recovery

1. 測定 reagent water
以清潔之 vial 裝入 DI water (30ml)測定 TOC (×2)
2. 測定 Background Swab solution
各取 30ml DI water + Background Swab 測其 TOC (×2)
3. 測定 spike solution
每個 compound spike 兩個 vial
4. 測定 swab solution
 - spike 在 coupon 之量與 spike 在前項 vial 之量相同
 - 以 swab 在 coupon 上刮下 compound 浸泡於 vial 中測定 TOC
5. 測定 recovery

$$\text{Percent Recovery} = \frac{(\text{TOC}_{\text{Swab Recovery Solution}} - \text{TOC}_{\text{Background Swab Solution}})}{(\text{TOC}_{\text{Spike Solution}} - \text{TOC}_{\text{Reagent Water}})} \times 100\%$$

Example calculation
(Compound A)

$$\text{Percent recovery} = \frac{(0.773 - 0.244) \times 100\%}{(0.577 - 0.040)} = 99\%$$

Figure I. Calculation of percent recoveries from swab recovery studies.

- 經測試後即使難溶解於水之化合物以 TOC 做 cleaning validation 其 recovery 亦相當良好

Reagent Water TOC		40 ppb			
Background Swab TOC (3 swabs + water)		244 ppb			
Cpd	Compound Class	Solubility in Water (23°C) (Stock Solutions) (ppm C)	Spike Solution TOC (ppm C)	Swab Recovery Solution TOC (ppm C)	Percent Recovery
A	steroid	17	0.577	0.773	99 %
B	b-lactam	25	0.821	0.976	94 %
C	sulfonamide	280	1.62	1.79	98 %
D	sulfonamide	150	1.03	1.20	97 %
E	pyrimidine	51	0.875	0.927	83 %
F	sulfonamide	50	1.05	1.26	100 %

TOC 與 HPLC 在做 Cleaning validation 之比較

一. Sensitivity 靈敏度

- HPLC 的靈敏度不錯，但不是針對所有的化合物都相同，由十幾 ppb 到 ppm 不等，甚至有些化合物無法偵測到。
(ex.在做 cleaning 的 detergent 通常 HPLC 是偵測不到的)
- 而 TOC 的靈敏度可達 0.05ppb(ex. Sievers TOC 800)且所有含有有機碳的化合物均可測出，即使是 detergent 也可測得。

二. 分析方法

- HPLC 針對可分析的化合物，不同之化合物其分析條件均不相同，針對不同成份需建立不同的分析方法、不同的檢量線，對多成份的分析，其作業量較大且操作困難度較高。
- TOC 則針對所有含有有機碳之成份，以同一方法測定，同樣的檢量線測定，操作簡單工作量較小。

三. 選擇性(Specificity)

- HPLC 可針對特定的成份作分析，你在 HPLC 測到 1ppm，你可以確認此 1ppm 是什麼成份。
- TOC 為非選擇性的檢測方法若 TOC 測到 1ppm，此 1ppm 表示所有含有碳的成份之含量為 1ppm，但是若 1ppm 對所有成份而言都是安全值，只要你測到 1ppm，即表示系統已清洗乾淨無安全顧慮，那 1ppm 是何種成份便不重要，故 TOC 實為更高標準清潔的指標。

四. 非水溶性物質之測定

- HPLC 可以藉由不同溶劑溶解不同化合物來檢測，較不受非水溶性物質之困擾。
- TOC 儀表面上僅能測溶於水的有機碳，但實際上，針對非水溶性化合物作實際之回收率測試 (Sievers TOC)均可達到九成以上之回收率，故非水溶性物質在 TOC 測定上也沒問題。

五. HPLC 及 TOC 使用方便性之比較

- TOC 較簡易操作，不須作特殊之樣品前處理，不須配製很多的標準品，不須作很多的檢量線，不須設定不同的分析條件。
- TOC 的測定數據可以在不同之工廠參考比較。
- 幾乎所有做 USP 的工廠均有 TOC。
- 操作人員訓練操作 TOC 較容易。