

Una soluzione innovativa nella misura del TOC

SWAN utilizza da sempre il metodo dell'ossidazione diretta mediante UV. Gli sviluppi tecnologici dello strumento AMI LineTOC potenziano le performance del reattore e la precisione della misura.

di Roger Schmid* e Valentina Zani**

L'elevato grado di qualità richiesto per l'acqua utilizzata in produzione spinge il mondo dell'industria farmaceutica ad una costante implementazione di un sistema di controllo automatico e continuo degli impianti di produzione e dei circuiti di acqua ultrapura.

Uno step importante per questo sviluppo fu l'introduzione del contenuto di TOC come specifica per l'acqua ultrapura nella Farmacopea USP, nel 1998. Analogamente agli standard per il carico inorganico dell'acqua (conducibilità), il carico organico può essere verificato mediante un unico parametro (TOC, acronimo dell'inglese Total Organic Carbon).

Per la determinazione del TOC, esistono diverse procedure che prevedono la misura del biossido di carbonio risultante dall'ossidazione del carbonio organico presente nell'acqua: SWAN utilizza da sempre il metodo dell'ossidazione diretta mediante UV.

In questo articolo sono descritte possibilità e limiti dell'ossidazione diretta con UV, oltre alle migliorie tecniche apportate allo strumento di misura AMI LineTOC per potenziarne la performance del reattore UV e, di conseguenza, anche la precisione della misura stessa.

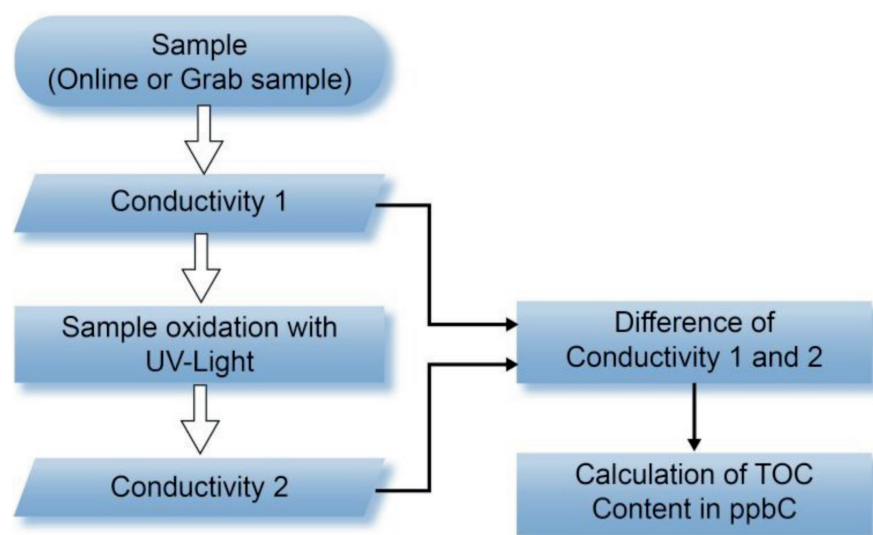


Fig. 1 - Diagramma schematico dell'ossidazione UV diretta

Introduzione

I più diffusi processi per la determinazione del TOC si basano sull'ossidazione del carbonio organico presente nell'acqua e la conseguente misura del biossido di carbonio (CO_2) prodotto: decomposizione termica catalitica e misura della CO_2 con detector NDIR (IR Non Dispersivo), decomposizione con UV-persolfato e misura di CO_2 con detector NDIR o misura di conducibilità, oppure ossidazione UV diretta e misura di conducibilità.

Ogni metodo ha vantaggi e svantaggi,

a seconda di quanto ossidazione e misura siano tecnicamente efficaci, perciò ogni applicazione deve essere esaminata per decidere quale metodo sia più adeguato.

Ossidazione UV diretta

La possibile contaminazione organica nell'acqua ultrapura dell'industria farmaceutica si trova generalmente in concentrazioni molto piccole, il che rende l'ossidazione UV diretta un metodo efficace: in ogni caso, i prerequisiti per una completa ossidazione del

*Sales Manager,
SWAN Wasseranalytik
AG

**Service, SWAN
Analytica srl

carbonio organico sono un reattore UV ottimizzato ed adeguate condizioni di misura.

Procedura di misurazione

Come schematizzato in figura 1, dopo la prima misura di conducibilità (Total Inorganic Carbon, TIC), il campione entra nel reattore UV, dove avviene l'ossidazione del carbonio organico, ed è poi inviato alla seconda misura di conducibilità (Total Carbon, TC); dalla differenza di conducibilità tra i due sensori, si calcola il contenuto di TOC, secondo la seguente formula:

$$\text{TOC} = \text{TC} - \text{TIC}$$

Come ogni altro metodo, l'ossidazione UV diretta ha i suoi svantaggi:

- Intervallo di misura limitato < 2 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 20 °C / < 1 ppm TOC
- Misura influenzata da effetti termici
- Riproducibilità dell'ossidazione UV insufficiente

Per evitare o limitare questi aspetti, gli sforzi per sviluppare ulteriormente lo strumento si sono concentrati sui seguenti obiettivi:

- Stabilizzazione delle condizioni termiche del dispositivo
- Aumento della densità di radiazione durante l'ossidazione
- Ottimizzazione del flusso campione nel sistema

Stabilizzazione delle condizioni termiche

La temperatura ha un'influenza significativa sulla misura di conducibilità e, durante l'ossidazione UV diretta, l'energia prodotta dalla lampada UV può aumentare la temperatura dell'acqua di oltre 10°C, a seconda del design del reattore: tale differenza deve essere compensata, ma ogni compensazione è solo un'approssimazione e comporta un er-

rore, l'entità del quale dipende da temperatura e conducibilità.

Il problema è stato tecnicamente aggirato collegando uno scambiatore di calore a monte del reattore, in modo tale che l'acqua in uscita dal reattore stesso riscaldi quella in ingresso, in controcorrente.

Con questo accorgimento, la differenza di temperatura tra le due letture rimane al di sotto di 0,2°C: soprattutto i campioni con bassi valori di TOC beneficiano di questo metodo, con letture considerevolmente più stabili e meno soggette a fluttuazioni.

Aumento della densità di radiazione durante l'ossidazione

Le lampade UV usate al giorno d'oggi (lampade al quarzo a bassa pressione di Hg) producono piena potenza in uno stretto range di temperatura, solitamente tra 40 e 50°C; una variazione di temperatura di lavoro di 10°C può risultare in una perdita di potenza di quasi 20% ed è quindi molto importante mantenere la temperatura della lampada nel range migliore: un elemento riscaldante (C in figura 2) o refrigerante aggiuntivo (a seconda dell'applicazione) permette di stabilizzare con precisione una temperatura target di 42°C e di raggiungere la massima efficienza di radiazione, risultante in un'ottimale ed uniforme ossidazione.

Ottimizzazione del flusso campione

Le innovazioni tecniche menzionate mostrano già un sostanziale miglioramento del sistema, ma solo ottimizzan-

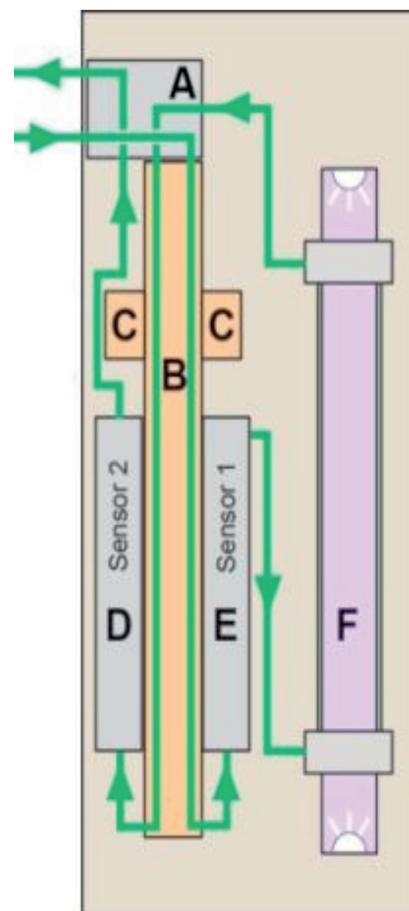


Fig. 2 - Reattore con uno scambiatore di calore e un elemento riscaldante
A: blocco d'ingresso, B: scambiatore di calore, C: elemento riscaldante D & E: sensori di conducibilità F: reattore UV

do il flusso campione si può raggiungere il pieno potenziale.

Nel design classico di un reattore UV, il campione fluisce attorno alla lampada, con inevitabili perdite per diffusione, riflessione ed accumulo di depositi sulla superficie direttamente irradiata, che, sul lungo periodo, comporta una riduzione della densità di radiazione. Questi effetti collaterali possono essere evitati solo mediante il diretto contatto tra lampada UV e campione: nel reattore UV recentemente sviluppato (figura 3), il campione fluisce direttamente lungo la sorgente UV, con una distanza massima dal centro della lampada di 8 mm ed uno strato campione spesso ap-



Fig. 3 - Sezione di un reattore UV

pena 0,5 mm. Inoltre, la struttura ermetica evita la produzione di ozono e perdite per diffusione, con un netto aumento della densità di radiazione, risultante poi in una completa ossidazione dei composti organici presenti nel campione.

La lampada UV è parte integrante del reattore, che, in caso di guasto, può essere interamente sostituito e riciclato, per una manutenzione più facile e veloce.

Campionamento automatico

Nell'AMI LineTOC la misura è resa indipendente dal flusso campione grazie ad una pompa peristaltica, posta a valle del sistema, che aspira solo una limitata quantità di acqua (300 ml/h); inoltre, una valvola a spillo consente di regolare la velocità del campione in linea, riducendo eventualmente il tempo di permanenza dal punto di prelievo allo strumento, diminuendo così il tempo complessivo dell'analisi.

Applicazione farmaceutica

Gli strumenti impiegati in applicazioni farmaceutiche devono superare un test di verifica, il System Suitability Test (SST), in accordo con la Farmacopea ufficiale (USP 643 / EP 2.2.24). Le lampade UV normalmente utilizzate per strumenti con ossidazione UV diretta hanno una vita operativa di sei mesi ed ogni sostituzione richiede obbligatoriamente un SST, di conseguenza è necessario eseguire almeno due test all'anno. Molti operatori, però, usano le soluzioni SST certificate più spesso dell'intervallo di validazione richiesto, addirittura anche mensilmente, per tenere sotto controllo il corretto funzionamento del sistema di misura, con notevole dispendio di costi e tempo.

Il Function Test

Il "Function Test" dell'AMI LineTOC, un adattamento del ben noto SST, può efficacemente semplificare questa routine: la pompa peristaltica integrata diluisce

con l'acqua campione due soluzioni molto concentrate (20 ppm) di saccarosio e benzochinone, che vengono misurate una immediatamente dopo l'altra; in base al recupero percentuale, si possono avere indicazioni sul funzionamento e sulle condizioni dello strumento, senza interventi o modifiche da parte dell'operatore, il quale può comodamente esaminare i dati strumentali a remoto.

Il Function Test può essere programmato sullo strumento a intervalli regolari oppure attivato manualmente. Le soluzioni utilizzate, stabili fino a tre mesi, non sono soggette a linee guida farmaceutiche e possono essere preparate dagli operatori stessi oppure acquistate presso il distributore locale di prodotti chimici, purché soddisfino i requisiti di qualità per l'analisi.

Con il Function Test, quindi, si riduce notevolmente il numero di costosi e complicati test per il controllo dello strumento di misura e si ha la certezza del corretto funzionamento dello stesso tra un SST ed il successivo.

Analisi di campioni manuali

Un ulteriore vantaggio dell'AMI LineTOC è la possibilità di esaminare anche un "grab sample": un campione, prelevato manualmente in apposita bottiglia, viene facilmente collegato allo strumento e misurato semplicemente premendo un tasto. Le uscite del segnale rimangono in "hold" per tutto il tempo della misura e del successivo risciacquo.

Conclusione

L'attenzione nello sviluppo dell'analizzatore di TOC si è focalizzata su tre aree:

- Stabilizzazione delle condizioni termiche
- Aumento della densità di radiazione
- Ottimizzazione del flusso campione nel sistema

Le soluzioni tecniche presentate hanno portato evidenti miglioramenti in precisione ed accuratezza dell'ossidazione diretta UV. Inoltre, nella fase di sviluppo dello strumento sono stati presi in considerazione i severi requisiti dell'industria farmaceutica riguardanti le procedure di calibrazione e verifica.

Tutte queste innovazioni tecniche sono presenti nello strumento AMI LineTOC di SWAN Analytische Instrumente AG.

Bibliografia

- USP<643>, "Total Organic Carbon", United States Pharmacopoeia 36-NF 31, U.S. Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, Md. (2013).
- USP<645>, "Water Conductivity", United States Pharmacopoeia 36-NF 31, U.S. Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, Md. (2013).
- USP<1231>, "Water for Pharmaceutical Purposes", United States Pharmacopoeia 36-NF 31, U.S. Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, Md. (2013).
- EP 2.2.38, "Conductivity", European Pharmacopoeia, vol. 7.0, Council of Europe, Strasbourg, France (2013).
- EP 2.2.44, "Total Organic Carbon in Water for Pharmaceutical Use", European Pharmacopoeia, vol. 7.0, Council of Europe, Strasbourg, France (2013). ●

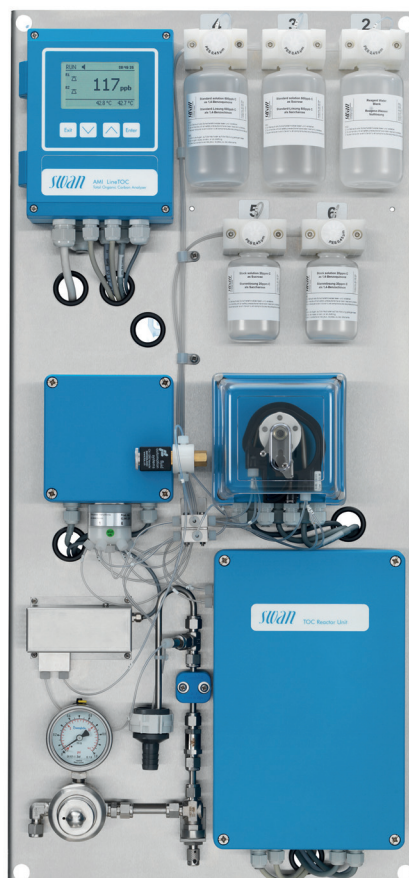


Fig. 4 -
Analizzatore
AMI Line-TOC