

低水溶性化合物 TOC 分析

—清洁验证中棉签回收率的评估

本研究旨在通过总有机碳（TOC）分析评测具有低水溶性的化合物能否进行回收。在默克索引中，这些化合物的可溶性说明被描述为“基本不溶”或“实际不溶”。我们的任务是在试验上测定这些化合物的溶解度，并调查研究擦拭技术的百分比回收率。鉴于保密协议，不能公开这些化合物的特性。化合物 A-F（参见表 1）为小分子（300-600 g/mol）。

材料

- 12 x 12 cm 不锈钢板，具有 10 x 10 蚀刻区域，使用 CIP-100 清洗，使用低 TOC 水漂洗，放置干燥
- 无粉手套
- 容量瓶，按照 Sievers* 步骤 914-80015 进行清洗
- 棉签（Texwipe Alpha 棉签）
- 预清洁的 40 mL 样品瓶
- 移液管，30 mL
- Hamilton 气密注射器，使用 CIP-100 和低 TOC 水清洗
- 使用膜电导检测技术的 Sievers TOC 分析仪，带自动进样器

步骤

为最大限度地降低有机污染，在整个试验过程中须佩戴无粉手套。各化合物的溶解度通过将化合物加入低 TOC 水中进行经验测定。对混合物进行摇动、搅拌和超声处理以帮助化合物的溶解。目测检查后，按以下公式计算储备液的碳浓度。

$$\frac{\text{化合物质量 (mg)}}{\text{体积 (L)}} \times \% \text{ 碳} = \text{ppm 碳}$$

碳百分比（% 碳）从化合物的经验式推导得出。

$$\% \text{ 碳} = \frac{\text{含碳的质量}}{\text{分子量}}$$

例如，化合物 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ 的 % 碳是：

$$\% \text{ 碳} = \frac{12 \times 20}{510.3} = 47\% \text{ 碳}$$

使用 TOC 分析确定各储备液的碳浓度。对化合物 A 和 B 的储备液直接分析，而化合物 C 到 F 的储备液进行 10 倍稀释。进行 TOC 分析之前，使用磷酸将少量（2 mL）的各储备液酸化到 $\text{pH} < 2$ 。（对于溶液 C 到 F，酸化少量稀释溶液）。对得到的酸化溶液进行目测检查，观察是否有沉淀形成。在任何酸化溶液中没有观察到沉淀。然后使用 Sievers TOC 分析仪分析 A 和 B 储备液，以及储备液 C 到 F 的稀释液。

TOC 结果与计算的碳浓度吻合，各种化合物的溶解度列在下表 1 中。

进行棉签回收研究时，配制了以下溶液：

1. 2 个样品瓶的试剂水
2. 2 个样品瓶的背景棉签溶液
3. 2 个样品瓶的标准添加溶液（共 12 个）
4. 2 个样品瓶的棉签回收溶液（共 12 个）

试剂水：30 mL 的移液管用于在 28 个预清洁样品瓶（40 mL）中注入 30 mL 的低 TOC 水。流入后，马上盖上各样品瓶，直到以后使用。2 个试剂水样品瓶进行标注并放到一边，以备随后的 TOC 分析。剩余的 26 个充注好的样品瓶用于制备背景棉签溶液、标准添加溶液和棉签回收溶液。

表 1. 棉签回收率研究结果

试剂水TOC 背景棉签TOC (3根棉签 + 水)		40 ppb 244 ppb			
化合物	化合物等级	水中溶解度 (23°C) (储备液) (ppm C)	标准添加溶液 TOC (ppm C)	棉签回收溶液 TOC (ppm C)	百分比回收率
A	类固醇	17	0.577	0.773	99%
B	b-内酰胺	25	0.821	0.976	94%
C	磺胺	280	1.62	1.79	98%
D	磺胺	150	1.03	1.20	97%
E	嘧啶	51	0.875	0.927	83%
F	磺胺	50	1.05	1.26	100%

背景棉签溶液: 通过切除三个棉签尖端到 30 mL 低 TOC 水中制备两个样品瓶的背景棉签溶液。小心避免污染切入水中的棉签柄部分。

标准添加溶液: 在低 TOC 水 (30 mL) 中加入少量储备液 (试剂量范围为 0.1 – 1.0 mL) 制备标准添加溶液 (每种化合物 2 个样品瓶)。每种化合物所选的试剂量使最终的标准添加溶液浓度约为 1 ppm C。

棉签回收溶液: 制备棉签回收溶液时, 在不锈钢板上放置用于制备标准添加溶液的同样试剂量的储备液。溶液在 10 x10 cm 钢板表面区域均匀分布, 以便干燥 (大约 1 个小时)。然后使用三根由低 TOC 水预湿润的棉签擦拭钢板的表面。然后将三根棉签的尖端切入低 TOC 水的样品瓶 (30 mL) 中。分析前剧烈摇动所有的样品瓶。

使用配备自动进样器的 Sievers TOC 分析仪对所有样品瓶

(28 个) 进行分析。分析条件为: 氧化剂流速为 0.2 mL/min, 酸流速为 0.75 mL/min。每个样品瓶重复分析四次。舍弃各样品瓶的第一次测定数值, 将后面的三次进行平均。然后将重复样品瓶的结果进行平均, 显示于表 1 中。这些数据用于计算图 1 所示的百分比回收率

结论

虽然化合物 A 至 F 在默克索引中描述为在水中“基本不溶”或“实际不溶”, 我们通过实验测定其室温下的溶解度, 其范围为百万分之几 (ppm)。使用擦拭技术和 TOC 分析从不锈钢板上成功回收了这些化合物。

本研究论证了使用 TOC 分析进行清洁验证应用的可行性。通过 TOC 分析, 诸如 A 至 F 通常被认为在水中“不溶”的有机化合物实际上对于回收而言充分可溶。

$$\text{百分比回收率} = \frac{(\text{棉签回收溶液 TOC} - \text{背景棉签溶液 TOC})}{(\text{标准添加溶液 TOC} - \text{试剂水 TOC})} \times 100\%$$

计算示例

$$(\text{化合物 A}) \quad \text{百分比回收率} = \frac{(0.773-0.244)}{(0.577-0.040)} \times 100\% = 99\%$$

图 1. 棉签回收率研究的百分比回收率计算

