

Анализ остаточных растворителей (USP, статья 467) с использованием парофазного пробоотборника Agilent 7697A и газового хроматографа Agilent 7890B

Техническая информация

Фармацевтическая промышленность

Авторы

Барт Тиенпонт (Bart Tienpont),
Фрэнк Дэвид (Frank David),
Пэт Сандра (Pat Sandra)
Research Institute for Chromatography
Kennedypark 26
B-8500 Kortrijk
Belgium (Бельгия)
Roger L Firor
Agilent Technologies, Inc.
2850 Centerville Rd
Wilmington, DE 19808

Резюме

Анализ остаточных растворителей, определенных в USP, статья 467, успешно проведен с использованием статического парофазного метода на парофазном пробоотборнике Agilent 7697A и газовом хроматографе Agilent 7890B. Этот метод, ранее выполненный на ГХ Agilent 7890A, был перенесен на ГХ 7890B. Получены эквивалентные результаты и показано превосходное хроматографическое разделение в соответствии с установленными в статье 467 USP пределами. Данный тест показывает, что методы можно напрямую перенести с ГХ Agilent 7890A на ГХ 7890B без какой-либо модификации.

Введение

Анализ остаточных растворителей — крайне важная процедура контроля качества в фармацевтической промышленности. Отбор проб, как правило, выполняется с помощью парофазного пробоотборника. Анализ выполняется на ГХ с ПИД (пламенно-ионизационным детектором) и специальной колонкой. Часто проводится также двухканальный анализ на параллельной колонке с использованием ГХ-ПИД или ГХ-ПИД-МСД. В предыдущих исследованиях были проверены воспроизводимость, чувствительность и разрешение других конфигураций [1].

Описанный двухканальный метод ГХ-ПИД был оценен на ГХ Agilent 7890В. Оригинальный метод был перенесен на другую ГХ-систему без модификации. Выполнен анализ воспроизводимости, чувствительности и разрешения с использованием водных растворов остаточных растворителей класса 1, класса 2А и класса 2В.

Экспериментальная часть

Растворы

Использованы три следующих базовых раствора остаточных растворителей в диметилсульфоксиде.

- Остаточный растворитель для метода USP, статья 467, класс 1 (р/п 5190-0490).
- Остаточный растворитель для метода USP, статья 467, класс 2А (р/п 5190-0492)
- Остаточный растворитель для метода USP, статья 467, класс 2В (р/п 5190-0513).

Базовые растворы были разведены в воде в соответствии с установленными в USP пределами по следующей схеме.

Растворители класса 1

- Виала с базовым раствором объемом 1,0 мл плюс 9 мл диметилсульфоксида с разведением до 100 мл.
- 1,0 мл из этапа 1 с разведением водой до 100 мл.
- 10 мл из этапа 2 с разведением водой до 100 мл.
- 1,0 мл из этапа 3 плюс 5 мл воды в парофазной виале объемом 20 мл.

Растворители класса 2А

- Виала с базовым раствором объемом 1,0 мл с разведением до 100 мл.
- 1,0 мл из этапа 1 плюс 5 мл воды в парофазной виале объемом 20 мл.

Таблица 1. Остаточные растворители, номера пиков, пределы концентрации по USP (ppm = мг/кг) и воспроизводимость (n = 6). Данные получены на ГХ-ПИД с парофазным пробоотборником на колонке 1 (VF624)

	Вещество	Предел USP (ppm)	ОСО (%)
Класс 1			
1	1,1-дихлорэтилен	8	2,3
2	1,1,1-трихлорэтан	1500	1,7
3	Четыреххлористый углерод	4	1,9
4	Бензол	2	1,7
5	1,2-дихлорэтан	5	2,1
Класс 2А			
1	Метанол	3000	0,8
2	Ацетонитрил	410	0,8
3	Дихлорметан	600	0,3
4	транс-1,2-дихлорэтилен	1870	0,8
5	цис-1,2-дихлорэтилен	1870	1,4
6	тетрагидрофуран	720	1,1
7	циклогексан	3880	1,4
8	метилциклогексан	1180	1,5
9	1,4-диоксан	380	1,4
10	толуол	890	1,7
11	хлорбензол	360	0,4
12	этилбензол	2170	0,6
13, 14	м-ксилол, п-ксилол	2170	2,2
15	о-ксилол	2170	2,2
Класс 2В			
1	гексан	290	3,1
2	нитрометан	50	4,3
3	хлороформ	60	1,7
4	1,2-диметоксиэтан	100	1,5
5	трихлорэтилен	80	2,0
6	пиридин	200	1,4
7	2-гексанон	50	1,6
8	тетралин	100	1,7

Растворители класса 2В

- Виала с базовым раствором объемом 1,0 мл с разведением до 100 мл.
- 5,0 мл из этапа 1 плюс 1 мл воды в парофазной виале объемом 20 мл.

Таким образом, общий объем пробы был постоянным — 6 мл в парофазных виалах объемом 20 мл. Окончательные концентрации остаточных растворителей соответствовали пределам USP с допущением, что парофазная виала содержала пробу лекарственного вещества массой 50 мг (см. таблицу 1).

Конфигурация системы

Анализы проводились на парофазном пробоотборнике Agilent 7697A, соединенном с ГХ Agilent 7890В. На рис. 1 показана конфигурация с двумя параллельными колонками.

Условия эксперимента

Выполнен парофазный статический анализ при температуре 85 °С в течение 40 мин., в соответствии с ранее описанным методом [1]. Условия эксперимента для ГХ приведены в таблице 2. В испаритель с делением и без деления установлен лайнер Ultra Inert (р/п 5190-2295) без стекловолкна.

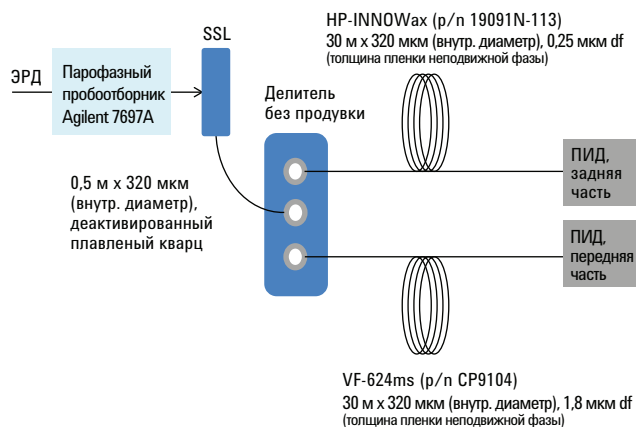


Рисунок 1. Конфигурация системы

Таблица 2. Условия ГХ

Условия	ГХ Agilent 7890A
Колонка А	30 м × 0,32 мм (внутр. диаметр), 1,8 мкм VF-624ms (р/п CP9104)
Колонка В	30 м × 0,32 мм (внутр. диаметр), 0,25 мкм HP-INNOWax (р/п 19091N-113)
Газ-носитель	Гелий, 104 кПа
Введение	С разделением и без деления, 140 °С, коэффициент разделения 1:5
Температура термостата	От 40 °С (5 мин.) до 240 °С (2 мин.) при скорости изменения температуры 18 °С/мин
Детектирование (оба канала)	ПИД, 250 °С при 20 Гц

Результаты и обсуждение

На рис. 2–4 представлены хроматограммы, полученные для остаточных растворителей классов 1, 2А и 2В, соответственно. Пики на хроматограммах можно определить, используя обозначения в таблице 1. Результаты разделения очень похожи на те, что получены в проведенном ранее эксперименте с ГХ 7890А [1]. Порядок элюирования, разрешение и чувствительность в обоих экспериментах эквивалентны.

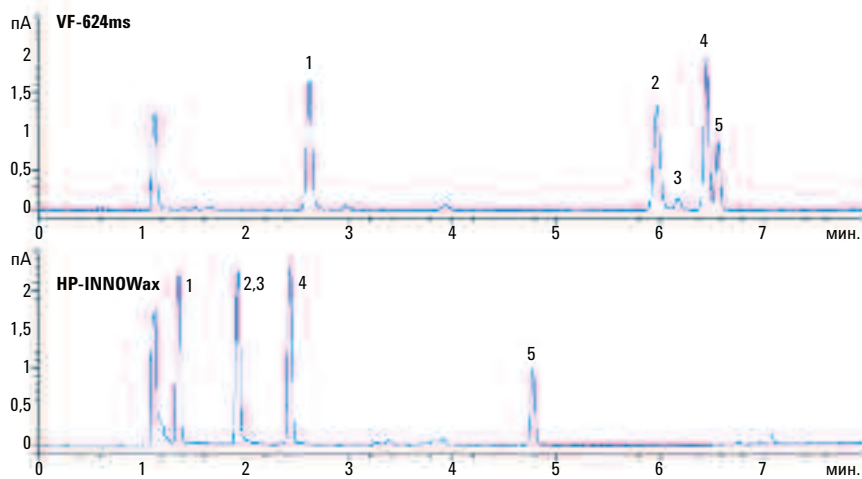


Рисунок 2. Двухканальный профиль ГХ-ПИД для растворителей класса 1 в пределах спецификации USP, полученный с использованием парофазного пробоотборника Agilent 7697A и ГХ Agilent 7890В (обозначения пиков см. в таблице 1)

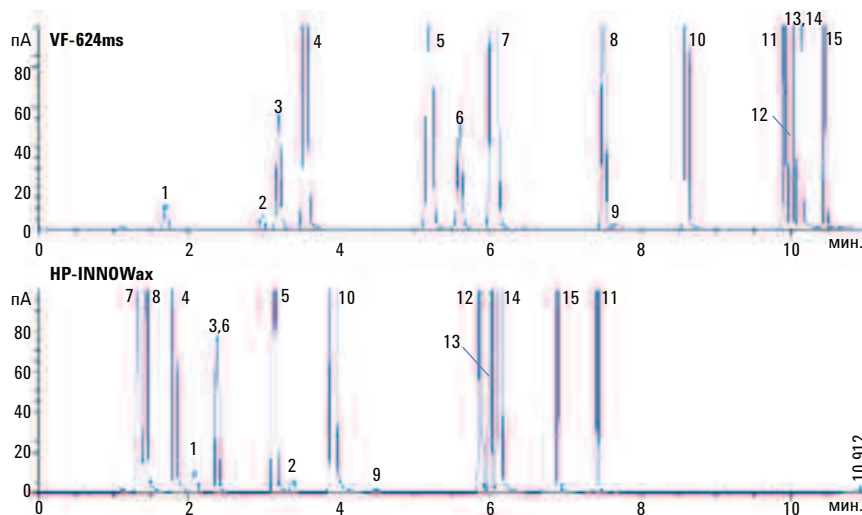


Рисунок 3. Двухканальный профиль ГХ-ПИД для растворителей класса 2А в пределах спецификации USP, полученный с использованием пробоотборника Agilent 7697A и ГХ Agilent 7890В (обозначения пиков см. в таблице 1)

Растворители класса 1 бензол и 1,2-дихлорэтилен разделены на базовой линии на колонке VF-624. Соотношение «сигнал — шум» для растворителей класса 1: 18 для 1,1-дихлорэтилена, 31 для 1,1,1-трихлорэтана, 4 для четыреххлористого углерода, 42 для бензола, 19 для 1,2-дихлорэтана. Во всех случаях соотношение «сигнал — шум» было больше 3 (минимальный порог). Эти значения получены с детектированием на параллельных колонках (разделение между колонками 1:1). Значения с использованием одной колонки были бы в 2 раза больше.

Анализ был повторен шесть раз. Значения ОСО, полученные на колонке VF-624, приведены в таблице 1. Среднее ОСО составило 1,6 %, что является превосходным значением для статического парофазного отбора проб с данными концентрациями. Такая высокая эффективность может быть связана с отбором проб под контролем электронного регулятора давления (ЭРД), полностью инертным путем прохождения пробы, стабильными однородными термическими зонами и технологией капиллярных потоков CFT (Capillary Flow Technology).

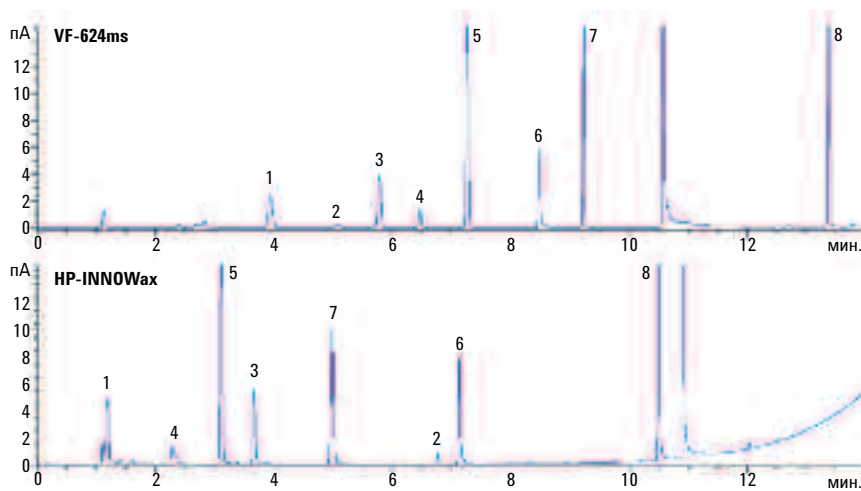


Рисунок 4. Двухканальный профиль ГХ-ПИД для растворителей класса 2В в пределах спецификации USP, полученный с использованием парофазного пробоотборника Agilent 7697A и ГХ Agilent 7890В (обозначения пиков см. в таблице 1)

Заключение

Методы, разработанные для анализа остаточных растворителей (USP, статья 467) на парофазном пробоотборнике Agilent 7697A с ГХ Agilent 7890A, можно перенести на ГХ Agilent 7890B с сохранением разрешения, чувствительности и воспроизводимости. Для трех классов остаточных растворителей получены превосходные результаты в пределах концентраций, определенных в USP, статье 467.

Литература

1. Фирор Р. Л., «Улучшение воспроизводимости при анализе остаточных растворителей (USP, статья 467) с помощью парофазного пробоотборника Agilent 7697A» (R. L. Firor, «Analysis of USP<467> residual solvents with improved repeatability using the Agilent 7697A Headspace Sampler»), техническая информация Agilent Technologies 5990-7625EN, август 2012 г.
2. USP 32-NF 27, общий раздел 467, «Летучие органические примеси» (USP 32-NF 27, General chapter USP <467>, Organic volatile impurities), USP, Роквилл, штат Мэриленд, США, август 2009 г.

Дополнительные сведения

В настоящем документе приведены типичные результаты. Дополнительную информацию о продуктах и услугах нашей компании см. на веб-сайте www.agilent.com/chem.

www.agilent.com/chem

Компания Agilent не несет ответственности за возможные ошибки в настоящем документе, а также за убытки, связанные или являющиеся следствием получения настоящего документа, ознакомления с ним и его использования.

Информация, описания и технические характеристики в настоящем документе могут быть изменены без предупреждения.

© Agilent Technologies, Inc., 2013.
Напечатано в США
29 января 2013 г.
5991-1834RU



Agilent Technologies