

Analyse von Restlösemitteln gemäß USP-Methode <467> auf dem Agilent 8890 GC-System

Autor

Lukas Wieder, Jie Pan und
Rebecca Veeneman

Agilent Technologies, Inc.

Zusammenfassung

Diese Application Note behandelt die Verwendung des Agilent 8890 GC-Systems und der Agilent J&W DB-Select 624 UI für 467- und Agilent J&W HP-INNOWax-Säulen bei der Detektion und Bestätigung von Restlösemitteln nach USP <467>. Das System erfüllt alle in USP-Methode <467> angegebenen Spezifikationen und zeigt eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit über mehrere Injektionen.

Einführung

Restlösemittel der Klasse 1 und Klasse 2 müssen überwacht und reguliert werden; die Methode für die Analyse dieser Lösemittel umfasst drei Verfahren:

- **Verfahren A:** Anfängliche Identifizierung und Grenzwerttests unter Verwendung einer Säule mit G43-Phase (in diesem Fall Agilent J&W DB-Select 624 UI für 467).
- **Verfahren B:** Wird der Grenzwert in Verfahren A überschritten, sollte eine Bestätigung der Peakidentität und ein sekundärer Grenzwerttest unter Verwendung einer Säule mit G16-Phase (in diesem Fall Agilent J&W HP-INNOWax) durchgeführt werden.
- **Verfahren C:** Bei Überschreitung des Grenzwerts in Verfahren A und B, sollte eine Quantifizierung mit der Säule, bei der weniger Koelutionen auftraten, durchgeführt werden.

Diese Application Note beschreibt die Analyse von Restlösemitteln, die in der USP-Methode <467> aufgeführt sind, mit dem Agilent 8890 GC-System. In dieser Analyse wurden die J&W DB-Select 624 UI für 467- und J&W HP-INNOWax-Säulen verwendet und mit dualen Flammenionisationsdetektoren (FID) konfiguriert (FIDs). Daher konnten die Verfahren A und B simultan mit einer Injektion durchgeführt werden.

Experimentelles

Ausstattung

Ein 8890 GC-System wurde mit einem Split/Splitless-Einlass (SSL) und zwei FID-Detektoren konfiguriert, und die Probenerfassung mit einem Agilent 7697A Headspace-Probengeber vorgenommen. Es wurde ein inertes T-Stück verwendet, um den Fluss zu gleichen Teilen zwischen den beiden Säulen aufzuteilen, wobei beide Säulen den Fluss direkt zu den FID-Detektoren leiteten. Abbildung 1 zeigt die vollständige Konfiguration.

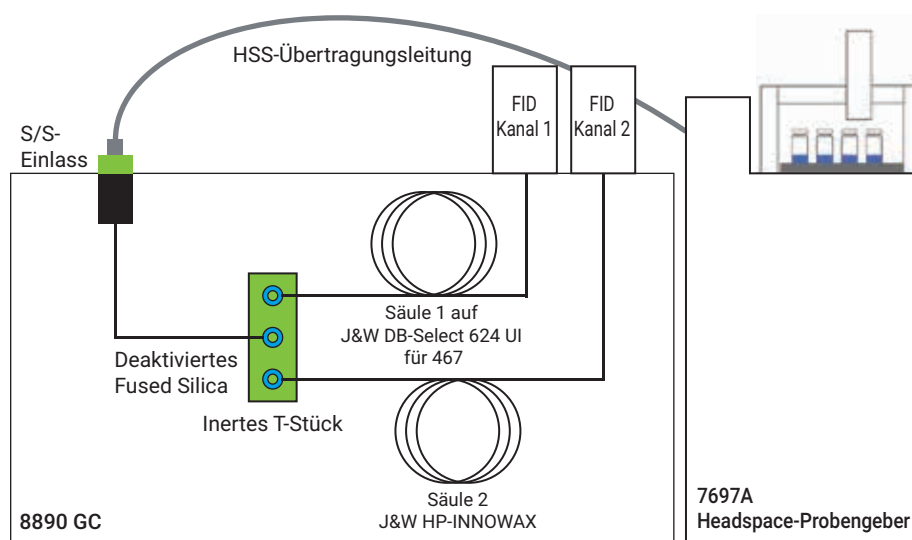


Abbildung 1: Experimenteller Aufbau mit einer Konfiguration mit zwei Säulen und zwei FID-Detektoren für die Analyse von Restlösemitteln nach USP <467>.

Verbrauchsmaterialien

Tabelle 1: Verbrauchsmaterialien und Bestellnummern.

Verbrauchsmaterial	Beschreibung
Probenflaschen	Durchsichtige 10-ml-Headspace-Probenflaschen mit Bördelverschluss (Best.-Nr. 5190-2285)
Septa	Advanced Green, nicht-klebende Einlass-Septa (Best.-Nr. 5183-4759-100)
Splitter	Inertes T-Stück für Capillary Flow-Technology (Best.-Nr. G3184-60065)
Ferrulen	Kurze Graphit-Ferrulen für 0,1- bis 0,32-mm-Säulen, 10 Stück/Pkg (Best.-Nr. 5080-8853) UltiMetal Plus, flexibles Metall, für 0,32-mm-Fused Silica-Kapillaren, 10 Stück/Pkg (Best.-Nr. G3188-27502)
Einlass-Liner	2 mm, splitlos, gerade, deaktiviert (Best.-Nr. 5181-8818)
Headspace-Übertragungsleitung-/vor-CFT-Säule	Deaktiviertes Fused Silica, 30 m × 0,25 mm ID × 0,35 mm AD (Best.-Nr. 160-2255-30)
Säule 1	J&W DB-Select 624 UI für 467, 30 m × 0,32 mm, 1,8 µm (Best.-Nr. 123-0334UI)
Säule 2	J&W HP-INNOWax, 30 m × 0,32 mm, 0,25 µm (Best.-Nr. 19091N-113I)

Chemikalien und Reagenzien

Dimethylsulfoxid (99,9 %) und Wasser (in HPLC-Qualität) wurden von Sigma-Aldrich bezogen.

Probenvorbereitung

Die Probenvorbereitung für das Restlösemittel wurde gemäß dem USP-Protokoll <467> durchgeführt.

Es wurden drei Stammlösungen von Restlösemitteln in DMSO verwendet:

- Restlösemittel, überarbeitete Methode <467> Klasse 1 (Best.-Nr. 5190-0490)
- Restlösemittel, überarbeitete Methode < 467>, Klasse 2A (Best.-Nr. 5190-0492)
- Restlösemittel, überarbeitete Methode < 467>, Klasse 2B (Best.-Nr. 5190-0491)

Die Probenvorbereitungsverfahren für jede dieser drei Klassen sind nachstehend aufgeführt:

Lösemittel der Klasse 1

1. Ein Milliliter der Stammlösung aus der Probenflasche plus 9 ml DMSO, mit Wasser verdünnt auf 100 ml
2. Ein Milliliter von Schritt 1, mit Wasser verdünnt auf 100 ml
3. Zehn Milliliter von Schritt 2, mit Wasser verdünnt auf 100 ml
4. Ein Milliliter von Schritt 3 mit 5 ml Wasser in eine Headspace-Probenflasche

Lösemittel der Klasse 2A

1. Ein Milliliter der Stammlösung aus der Probenflasche, mit Wasser verdünnt auf 100 ml
2. Ein Milliliter von Schritt 1 mit 5 ml Wasser in eine Headspace-Probenflasche

Lösemittel der Klasse 2B

1. Ein Milliliter der Stammlösung aus der Probenflasche, mit Wasser verdünnt auf 100 ml
2. Ein Milliliter von Schritt 1 mit 5 ml Wasser in Headspace-Probenflaschen

Experimentelle Parameter

Tabelle 2: Systemparameter für die Analyse von Restlösemitteln.

GC-Systemparameter	8890 GC
Trärgas	Helium, konstanter Fluss, 2 ml/min auf Säule 1
Art des Einlasses	Split/Splitless
Einlasstemperatur	140 °C.
Modus	Split-Modus, Splitverhältnis 5:1
Ofen	40 °C (5 min halten), dann bei 18 °C/min bis 180 °C (3 min halten)
Fluss von Säule 1	2 ml/min in konstantem Fluss-Modus, Fluss von Säule 2 von Säule 1 kontrolliert
FID (beide Kanäle)	250 °C.
Luft	400 ml/min
H ₂	30 ml/min
Makeup-Gas (N ₂)	25 ml/min
Headspace-Parameter	7697A Headspace-Probengeber
Probenschleife	1 ml
Ofentemperatur	85 °C
Schleifentemperatur	85 °C
Transferlinientemperatur	100 °C
Äquilibrierungszeit der Probenflaschen	40 Minuten
Injektionsdauer	0,5 Minuten
Probenflaschengröße	10 ml
Schütteln der Probenflaschen	Ein, Level 2 (25 Schüttelbewegungen/min)
Füllmodus der Probenflaschen	Standard: Fluss bis zu Fülldruck
Fülldruck der Probenflaschen	15 psi
Anstiegsrate der Schleife	20 psi/min
Enddruck der Schleife	0 psi
Äquilibrierungszeit der Schleife	0,05 Minuten
Software	Agilent OpenLab CDS – Version 2.2

Ergebnisse und Diskussion

Zusätzlich zum Nachweis einer eindeutigen Chromatographie auf beiden Säulen für jede Klasse von Lösemitteln und von konsistenten Ergebnissen über zahlreiche Läufe beschreibt die USP-Methode <467> Anforderungen, die die Analyse erfüllen muss.

Abbildungen 2 bis 7 veranschaulichen die Analysen der Mischungen von Restlösemitteln der Klassen 1, 2A und 2B auf den J&W DB-Select 624 UI für 467- und J&W HP-INNOWax GC-Säulen. Die Analyse der Restlösemittel der Klasse 1 erfüllt die Anforderungen für das Signal/Rauschen-Verhältnis (S/N) und die Auflösung sowohl auf der J&W DB-Select 624 UI für 467- als auch auf der J&W HP-INNOWax-Säule.

Die Messungen für die Flächen- und Retentionszeit-Reproduzierbarkeit (relative Standardabweichung, RSD%) wurden mit einem Satz von 10 Headspace-Probenflaschen evaluiert. Tabellen 3 bis 5 führen die relativen Standardabweichungen (RSD%) auf, die auf den J&W DB-Select 624 UI für 467- und J&W HP-INNOWax-Säulen für Restlösemittel-Mischungen der Klassen 1, 2A und 2B erzielt wurden. Die resultierenden RSD%-Werte lagen unter 5,0 %, was auf eine hohe Reproduzierbarkeit und Stabilität der Säule, des 7697A Headspace-Probengebers und des 8890 GC/FID-Systems hinweist.

Lösemittel der Klasse 1

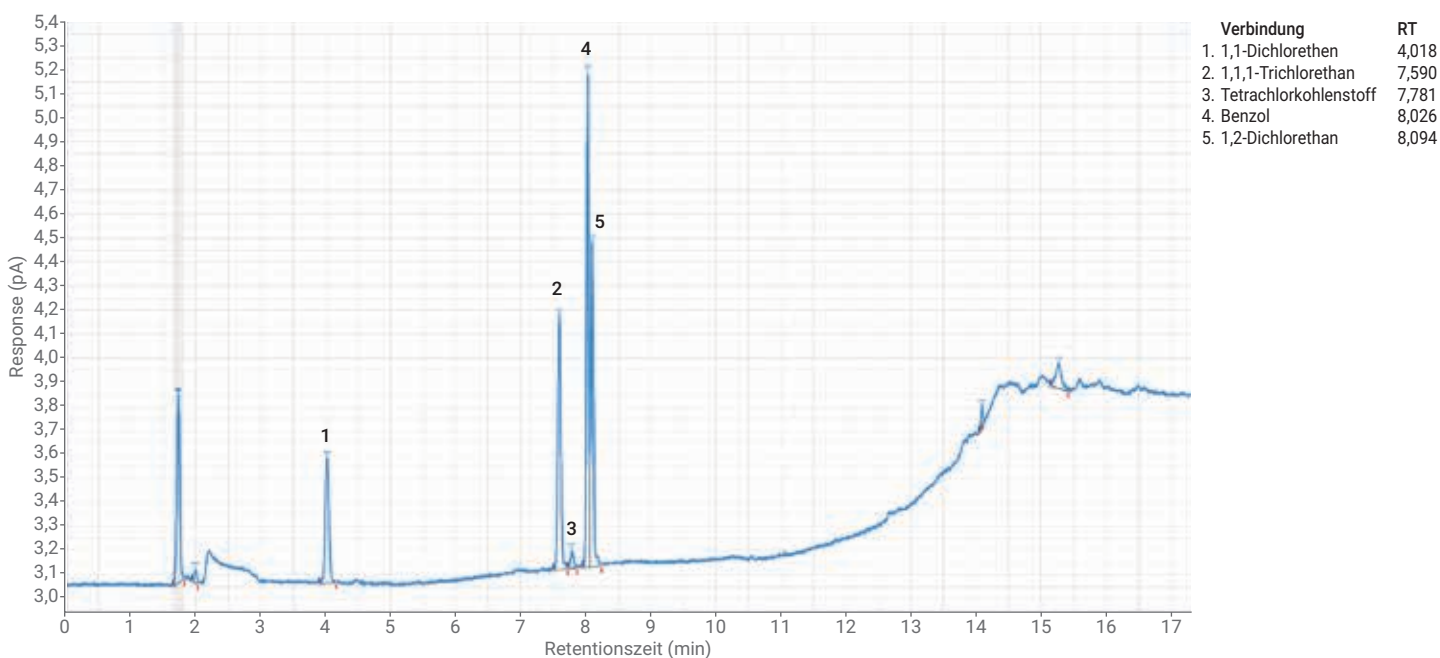
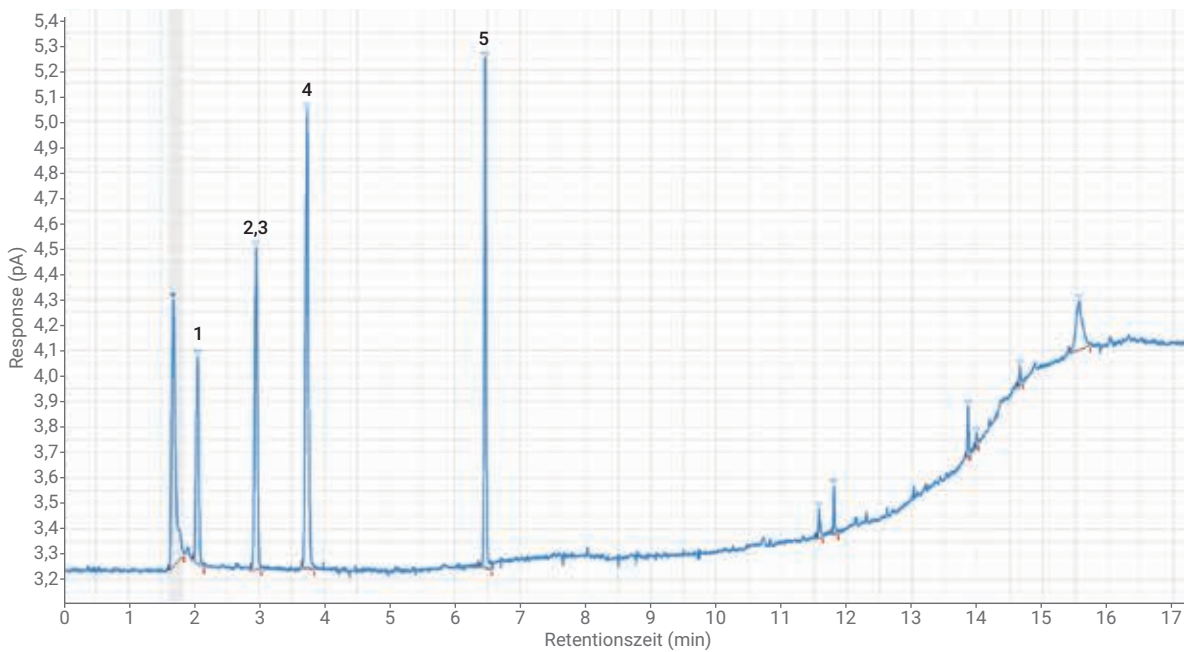


Abbildung 2: Chromatogramm der USP-Restlösemittel der Klasse 1, Standardlösung, aufgelöst auf einer Agilent J&W DB-Select 624 UI für 467 GC-Säule.



Verbindung	RT
1. 1,1-Dichlorethen	2,058
2. 1,1,1-Trichlorethan	2,952
3. Tetrachlorkohlenstoff	2,952
4. Benzol	3,734
5. 1,2-Dichlorethan	6,458

Abbildung 3: Chromatogramm der USP-Restlösemittel der Klasse 1, Standardlösung, aufgelöst auf einer Agilent J&W HP-INNOWax-Säule.

Tabelle 3: Reproduzierbarkeit (n = 10) für Restlösemittel der Klasse 1, erzielt auf den J&W DB-Select 624 UI für 467- und Agilent J&W HP-INNOWax-Säulen.

Verbindung	Flächen-RSD (%) auf J&W DB-Select 624 UI für 467	RT RSD (%) auf J&W DB-Select 624 UI für 467	Flächen-RSD (%) auf J&W HP-INNOWax	RT RSD (%) auf J&W HP-INNOWax
1,1-Dichlorethen	2,8	0,31	4,2	0,092
1,1,1-Trichlorethan	3,7	1,4	3,61	0,057
Tetrachlorkohlenstoff	2,9	0,060	Eluiert zusammen mit 1,1,1-Trichlorethan	Eluiert zusammen mit 1,1,1-Trichlorethan
Benzol	3,6	0,0050	4,9	0,021
1,2-Dichlorethan	3,2	0,059	3,2	0,018

Lösemittel der Klasse 2A

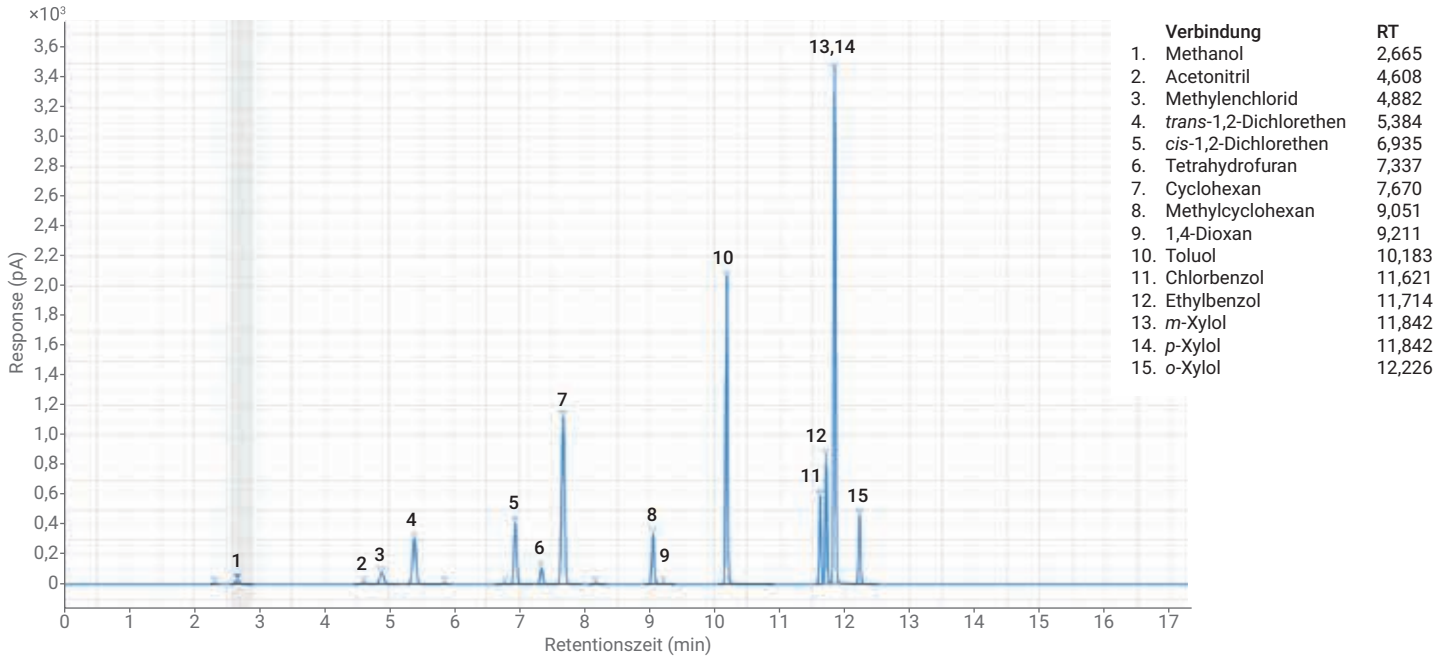


Abbildung 4: Chromatogramm der USP-Restlösemittel der Klasse 2A, Standardlösung, aufgelöst auf einer Agilent J&W DB-Select 624 UI für 467 GC-Säule.

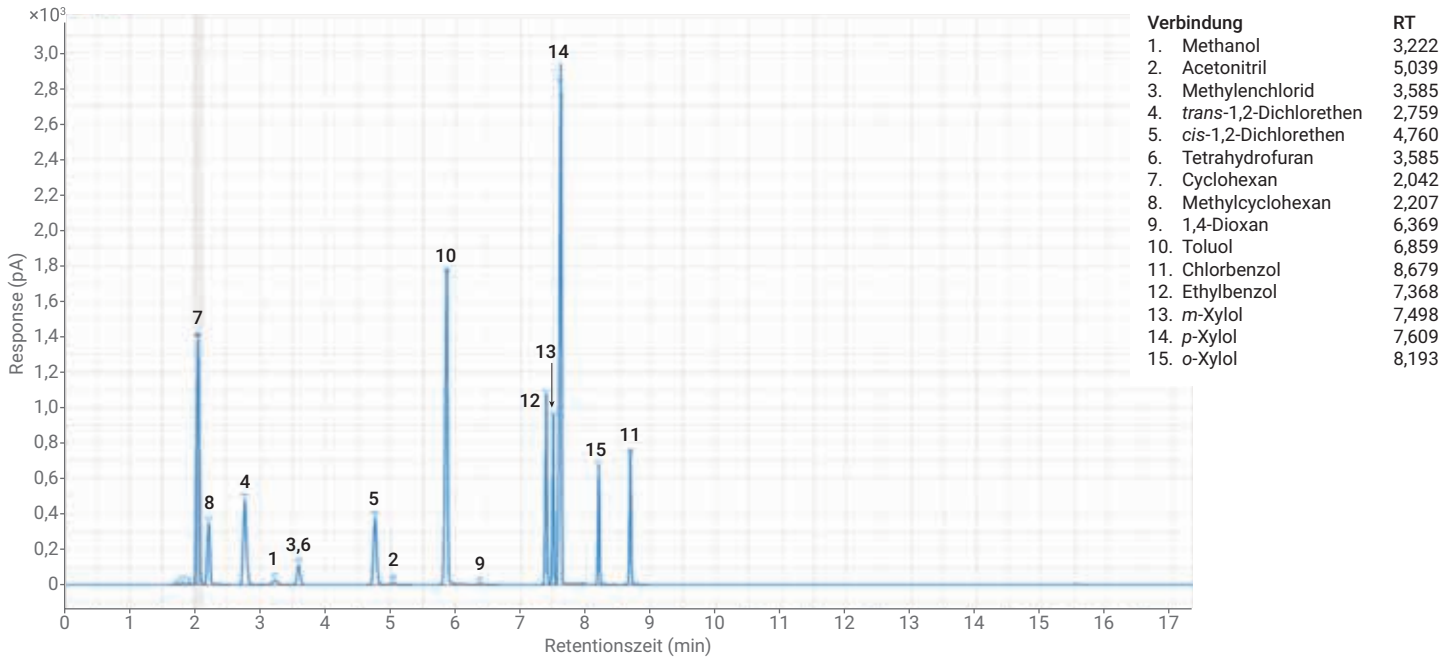


Abbildung 5: Chromatogramm der USP-Restlösemittel der Klasse 2A, Standardlösung, aufgelöst auf einer Agilent J&W HP-INNOWax-Säule.

Tabelle 4: Reproduzierbarkeit (n = 10) für Restlösemittel der Klasse 2A, erzielt auf den Agilent J&W DB-Select 624 UI für 467- und Agilent J&W HP-INNOWax-Säulen.

Verbindung	Flächen-RSD (%) auf J&W DB-Select 624 UI für 467	RT RSD (%) auf J&W DB-Select 624 UI für 467	Flächen-RSD (%) auf J&W HP-INNOWax	RT RSD (%) auf J&W HP-INNOWax
Methanol	1,9	0,36	2,0	0,41
Acetonitril	1,6	0,078	2,4	0,034
Methylenchlorid	3,8	0,029	4,1	0,034
<i>trans</i> -1,2-Dichlorethen	4,9	0,031	4,5	0,039
<i>cis</i> -1,2-Dichlorethen	4,3	0,0092	4,3	0,039
Tetrahydrofuran	2,3	0,029	Eluiert zusammen mit Methylenchlorid	Eluiert zusammen mit Methylenchlorid
Cyclohexan	4,1	0,0091	4,2	0,045
Methylcyclohexan	4,5	0,0059	4,5	0,046
1,4-Dioxan	1,7	0,012	2,4	0,039
Toluol	4,4	0,0053	4,3	0,034
Chlorbenzol	4,1	0,0055	4,1	0,32
Ethylbenzol	4,4	0,0057	4,5	0,04
<i>m</i> -Xylol	4,4	0,0056	4,7	0,026
<i>p</i> -Xylol	Eluiert zusammen mit <i>m</i> -Xylol	Eluiert zusammen mit <i>m</i> -Xylol	4,4	0,016
<i>o</i> -Xylol	4,1	0,0054	4,1	0,31

Lösemittel der Klasse 2B

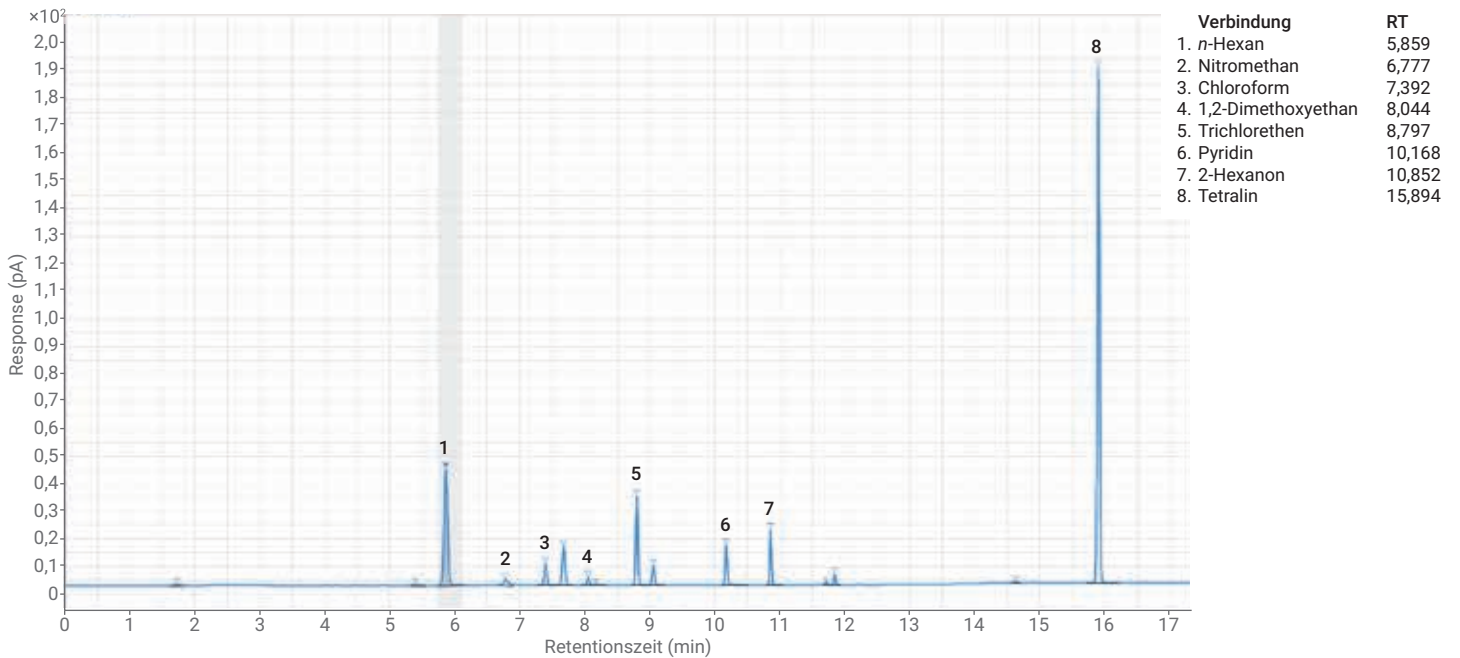


Abbildung 6: Chromatogramm der USP-Restlösemittel der Klasse 2B, Standardlösung, aufgelöst auf einer Agilent J&W DB-Select 624 UI für 467 GC-Säule.

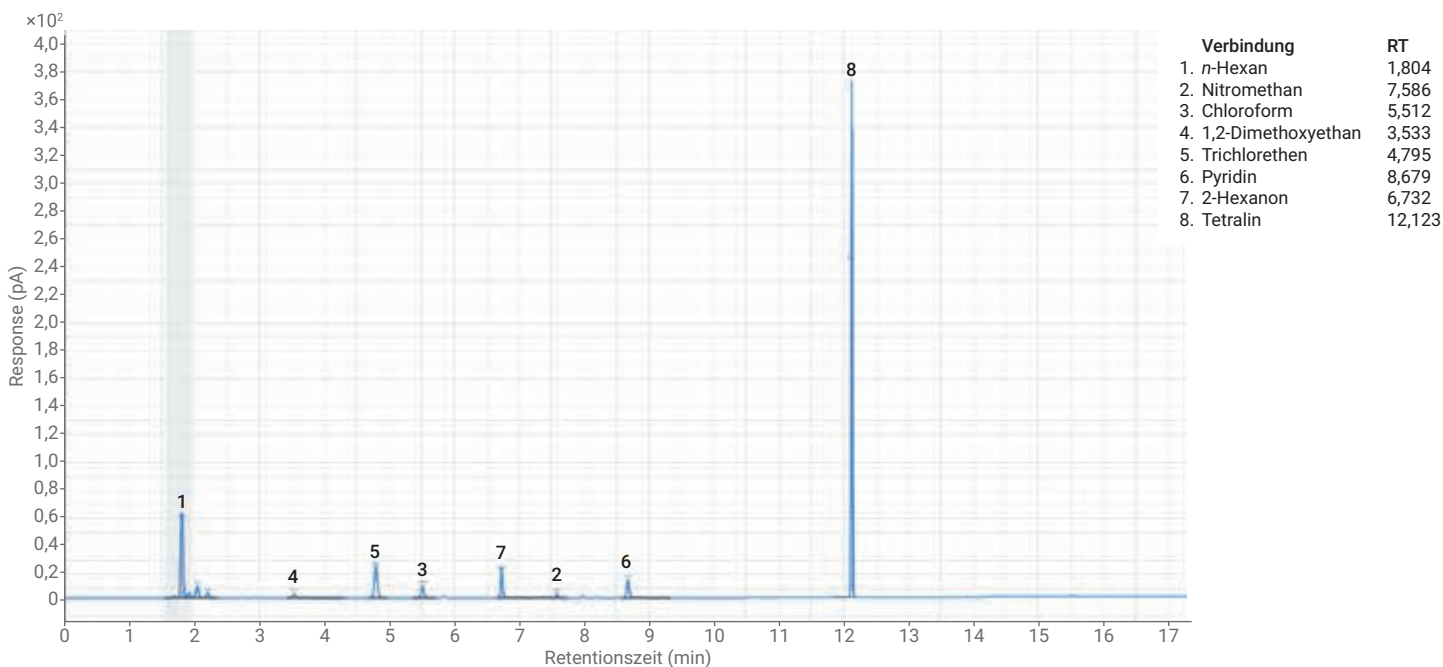


Abbildung 7: Chromatogramm der USP-Restlösemittel der Klasse 2B, Standardlösung, aufgelöst auf einer Agilent J&W HP-INNOWax GC-Säule.

Abschließende Bemerkungen

Das 8890 GC-System, ausgerüstet mit einem 7697A Headspace-Probengeber und einem inerten T-Stück, liefert eine ausgezeichnete Methode für die Trennung, Identifizierung und Quantifizierung aller relevanten Restlösemittel, die von der USP-Methode <467> beschrieben werden. Abgesehen von den zu erwartenden Koelutionen sind die Peaks in allen drei Klassen gut voneinander aufgelöst, zeigen ein ausreichendes Signal/Rauschen-Verhältnis und können reproduzierbar quantifiziert werden.

Tabelle 5: Reproduzierbarkeit (n = 10) für Restlösemittel der Klasse 2B, erzielt auf den Agilent J&W DB-Select 624 UI für 467- und Agilent J&W HP-INNOWax-Säulen.

Verbindung	Flächen-RSD (%) auf J&W DB- Select 624 UI für 467	RT RSD (%) auf J&W DB- Select 624 UI für 467	Flächen-RSD (%) auf J&W HP- INNOWax	RT RSD (%) auf J&W HP- INNOWax
n-Hexan	1,5	0,052	2,9	0,17
Nitromethan	1,8	0,031	1,8	0,014
Chloroform	4,4	0,0081	4,4	0,014
1,2-Dimethoxyethan	1,9	0,031	2,1	0,086
Trichlorethen	4,7	0,0061	4,9	0,0019
Pyridin	3,3	0,015	3,2	0,085
2-Hexanon	2,8	0,0077	2,8	0,015
Tetralin	3,7	0,0052	3,8	0,085

Literatur

1. USP 32-NF 27, General Chapter USP <467> Organic volatile impurities, United States Pharmacopeia. Pharmacopoeia Convention Inc., Rockville, MD, USA.

www.agilent.com/chem

Änderungen vorbehalten.