

Analyse des solvants résiduels avec le GC Agilent 8890 selon la méthode USP <467>

Auteur

Lukas Wieder, Jie Pan et
Rebecca Veeneman
Agilent Technologies, Inc.
2850 Centerville Road
Wilmington DE 19808

Résumé

Cette note d'application décrit l'utilisation du GC Agilent 8890 et des colonnes Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467> et Agilent J&W HP-INNOWax pour la détection et la confirmation des solvants résiduels selon la méthode <467>. Ce système est conforme à toutes les spécifications de la méthode USP <467> et fait preuve d'une excellente reproductibilité sur plusieurs injections.

Introduction

Les teneurs en solvants résiduels de classe 1 et de classe 2 doivent être surveillées et contrôlées, et la méthode utilisée pour leur analyse implique trois procédures :

- **Procédure A** : identification initiale et comparaison aux limites acceptables à l'aide d'une phase G43 (dans cette note d'application, une colonne Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467>).
- **Procédure B** : si la limite est dépassée dans la procédure A, confirmation de l'identification des pics et nouvelle comparaison aux limites acceptables à l'aide d'une phase G16 (dans cette note d'application, une colonne Agilent J&W HP-INNOWax).
- **Procédure C** : si la limite est dépassée dans les procédures A et B, quantification à l'aide de la colonne ayant le plus faible nombre de composés coélués.

Dans cette note d'application, les solvants résiduels spécifiés dans la méthode USP <467> ont été analysés avec le GC Agilent 8890. Les colonnes Agilent J&W DB-Select 624 UI <467> et Agilent J&W HP-INNOWax ont été utilisées dans une configuration à deux détecteurs à ionisation de flamme (FID). Les procédures A et B ont donc pu être exécutées simultanément avec une seule injection.

Données expérimentales

Équipement

Un GC 8890 a été configuré avec un injecteur split/splitless (SSL) et deux FID. L'échantillonnage a été réalisé à l'aide d'un échantillonneur d'espace de tête (headspace) Agilent 7697A. Un raccord en T inerte a été utilisé pour diviser le flux de manière égale entre les deux colonnes, chaque colonne envoyant son flux directement au FID correspondant. La Figure 1 représente la configuration complète.

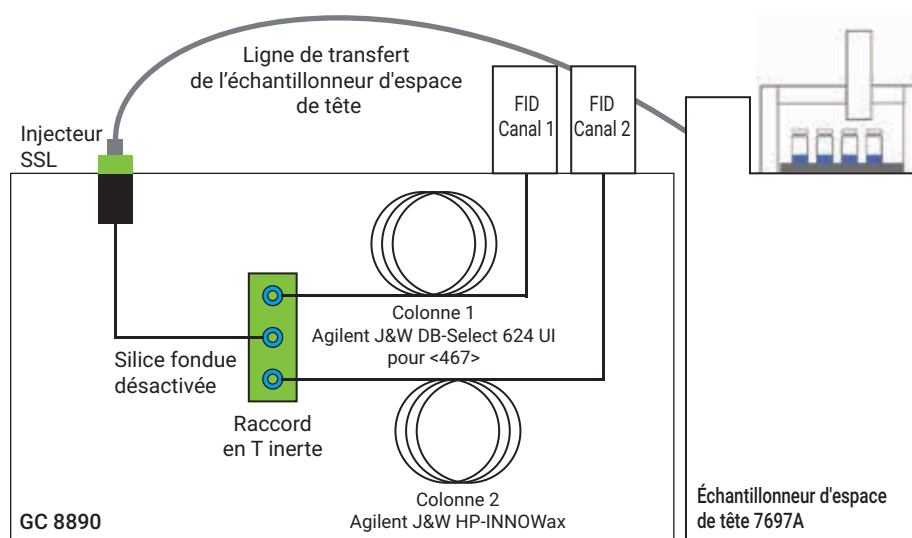


Figure 1. Configuration expérimentale avec deux colonnes et deux FID pour l'analyse des solvants résiduels conformément à la méthode USP <467>.

Consommables

Tableau 1. Consommables et références.

Consommable	Description
Flacons	Flacons d'échantillonnage pour espace de tête transparents avec capsule à sertir de 10 mL (réf. 5190-2285)
Septa	Septa Agilent, Advanced Green, antiadhérents (réf. 5183-4759-100)
Diviseur	Raccord en T inerte pour technologie de flux capillaire (réf. G3184-60065)
Ferrules	Courtes, graphite, pour colonnes de 0,1 à 0,32 mm, 10/pqt (réf. 5080-8853) Métalliques flexibles UltiMetal Plus, pour colonne silice fondue de 0,32 mm, 10/pqt (réf. G3188-27502)
Insert d'injection	2 mm, sans division, droit, désactivé (réf. 5181-8818)
Ligne de transfert espace de tête/ précolonne CFT	Silice fondue désactivée, 30 m × d.i. 0,25 mm × d.e. 0,35 mm (réf. 160-2255-30)
Colonne 1	Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467>, 30 m × 0,32 mm, 1,8 µm (réf. 123-0334UI)
Colonne 2	Agilent J&W HP-INNOWax, 30 m × 0,32 mm, 0,25 µm (réf 19091N-113I)

Produits chimiques et réactifs

Le diméthylsulfoxyde (99,9 %) et l'eau (qualité HPLC) ont été achetés chez Sigma-Aldrich.

Préparation des échantillons

La préparation des échantillons de solvants résiduels a été réalisée conformément au protocole de la méthode USP <467>.

Trois solutions mères de solvants résiduels dans le DMSO ont été utilisées :

- Solvants résiduels de classe 1 pour méthode <467> révisée (réf. 5190-0490)
- Solvants résiduels de classe 2A pour méthode <467> révisée (réf. 5190-0492)
- Solvants résiduels de classe 2B pour méthode <467> révisée (réf. 5190-0491)

Les procédures de préparation des échantillons pour les trois classes sont indiquées ci-dessous :

Solvants de classe 1

1. Un millilitre de solution mère plus 9 mL de DMSO dilués jusqu'à 100 mL avec de l'eau
2. Un millilitre de la solution de l'étape 1 dilué jusqu'à 100 mL avec de l'eau
3. Dix millilitres de la solution de l'étape 2 dilués jusqu'à 100 mL avec de l'eau
4. Un millilitre de la solution de l'étape 3 avec 5 mL d'eau dans un flacon d'échantillonnage d'espace de tête

Solvants de classe 2A

1. Un millilitre de solution mère dilué jusqu'à 100 mL avec de l'eau
2. Un millilitre de la solution de l'étape 1 avec 5 mL d'eau dans un flacon d'échantillonnage d'espace de tête

Solvants de classe 2B

1. Un millilitre de solution mère dilué jusqu'à 100 mL avec de l'eau
2. Un millilitre de la solution de l'étape 1 avec 5 mL d'eau dans un flacon d'échantillonnage d'espace de tête

Paramètres expérimentaux

Tableau 2. Paramètres du système pour l'analyse des solvants résiduels.

Paramètre du GC	GC 8890
Gaz vecteur	Hélium, mode débit constant, 2 mL/min, colonne 1
Type d'injecteur	Split/splitless
Température de l'injecteur	140 °C
Mode	Mode split, rapport de division 5:1
Four	40 °C (palier de 5 min) jusqu'à 180 °C à 18 °C/min (palier de 3 min)
Débit de la colonne 1	2 mL/min en mode débit constant ; débit de la colonne 2 contrôlé par la colonne 1
FID (sur les deux canaux)	250 °C
Air	400 mL/min
H ₂	30 mL/min
Gaz d'appoint (N ₂)	25 mL/min
Paramètre d'espace de tête	Échantillonneur d'espace de tête 7697A
Boucle d'échantillonnage	1 mL
Température du four	85 °C
Température de la boucle	85 °C
Température de la ligne de transfert	100 °C
Temps de stabilisation des flacons	40 minutes
Durée d'injection	0,5 minute
Taille des flacons	10 mL
Agitation des flacons	Activée, niveau 2 (25 agitations/min)
Mode de remplissage des flacons	Mode par défaut : débit vers pression
Pression de remplissage des flacons	15 psi
Montée en pression de la boucle	20 psi/min
Pression finale de la boucle	0 psi
Temps de stabilisation de la boucle	0,05 minute
Logiciel	OpenLab CDS version 2.2

Résultats et discussion

L'analyse doit non seulement générer des résultats chromatographiques clairs, nets et reproductibles avec les deux colonnes pour chacune des classes de solvants, mais aussi satisfaire aux exigences décrites dans la méthode USP <467>.

Les Figures 2 à 7 illustrent l'analyse de mélanges de solvants résiduels des classes 1, 2A et 2B sur les colonnes Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467> et Agilent J&W HP-INNOWax. L'analyse des solvants de classe 1 satisfait aux exigences de rapport signal sur bruit (S/B) et de résolution avec les deux colonnes Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467> et Agilent J&W HP-INNOWax.

La reproductibilité (RSD en %) des aires de pics et des temps de rétention a été évaluée sur un ensemble de 10 flacons d'échantillonnage d'espace de tête. Les Tableaux 3 et 5 présentent la RSD obtenue avec les colonnes Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467> et Agilent J&W HP-INNOWax pour les mélanges de solvants résiduels des classes 1, 2A et 2B. Les valeurs de RSD obtenues étaient inférieures à 5,0 %, démontrant l'excellente reproductibilité et stabilité des colonnes, de l'échantillonneur d'espace de tête 7697A et du système GC 8890/FID.

Solvants de classe 1

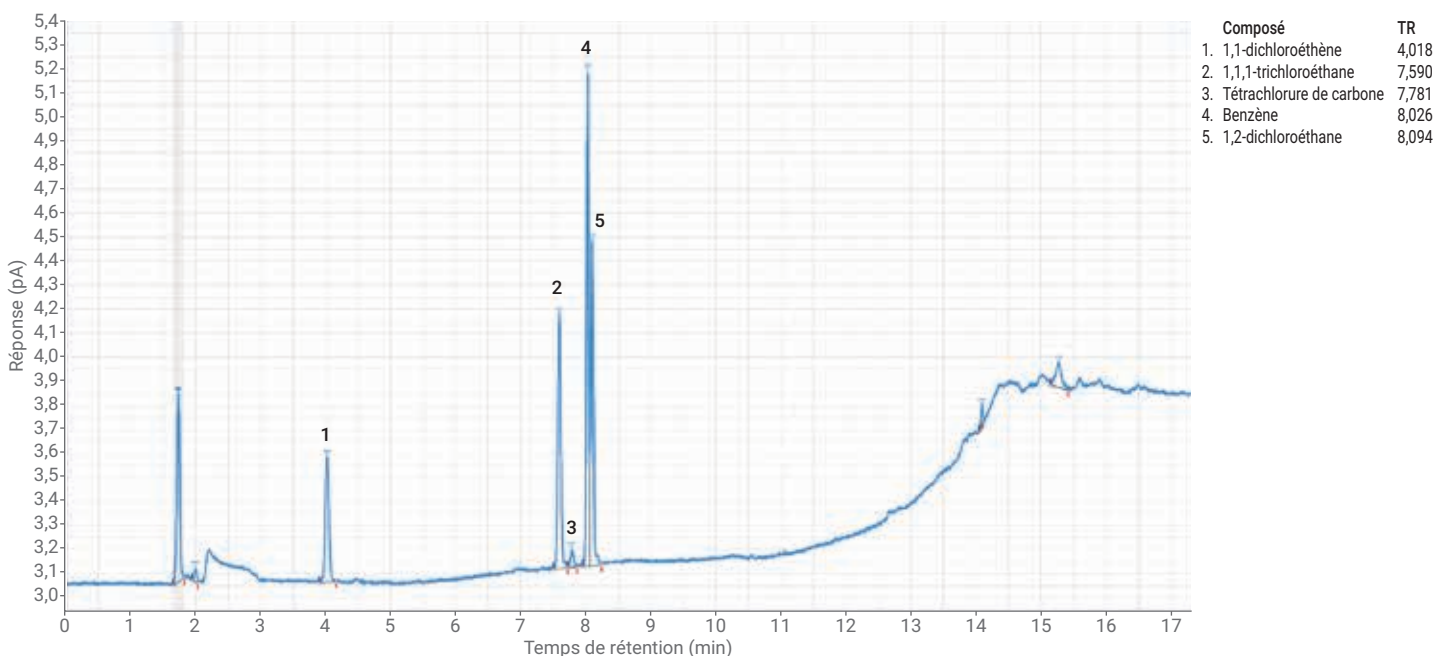


Figure 2. Chromatogramme de la solution d'étalons de solvants résiduels de classe 1 de l'USP analysée avec la colonne Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467>.

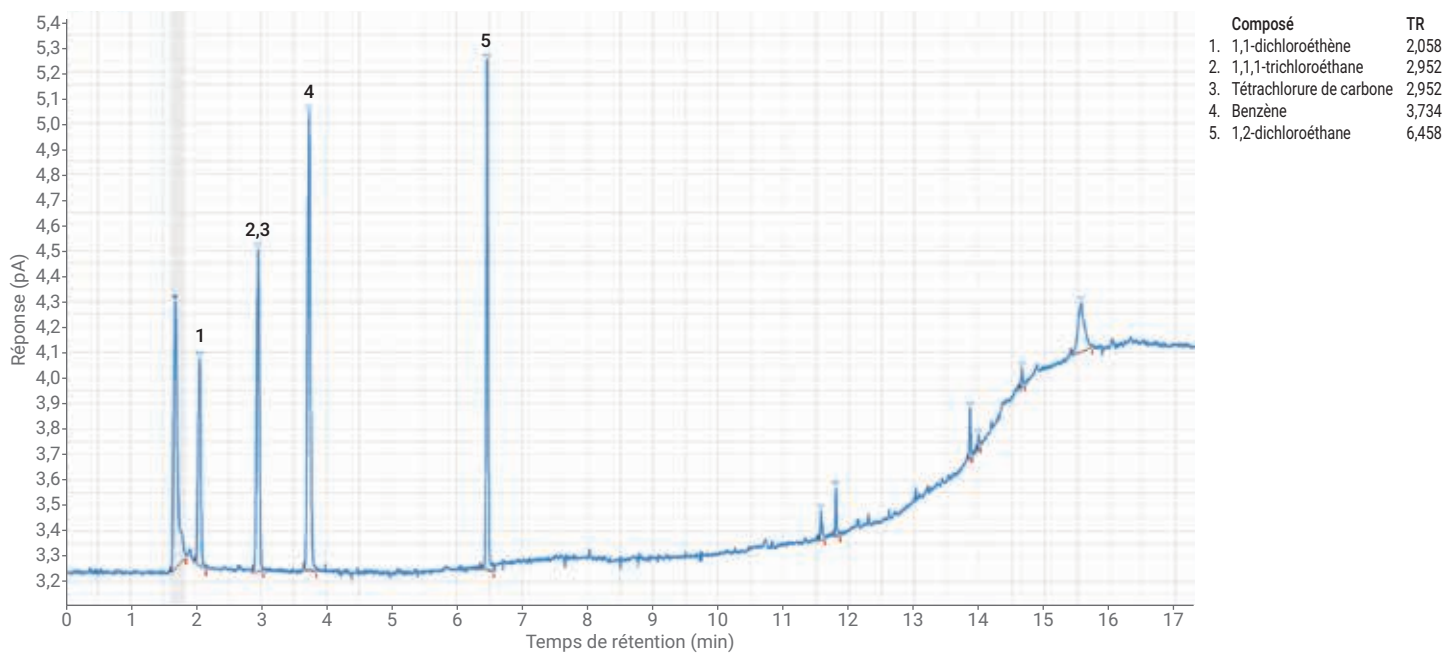


Figure 3. Chromatogramme de la solution d'étalons de solvants résiduels de classe 1 de l'USP analysée avec la colonne Agilent J&W HP-INNOWax.

Tableau 3. Reproductibilité (n = 10) pour l'analyse des solvants résiduels de classe 1 avec les colonnes Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467> et Agilent J&W HP-INNOWax.

Composé	RSD des aires de pics (en %) avec la colonne Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467>	RSD des TR (en %) avec la colonne Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467>	RSD des aires de pics (en %) avec la colonne Agilent J&W HP-INNOWax	RSD des TR (en %) avec la colonne Agilent J&W HP-INNOWax
1,1-dichloroéthène	2,8	0,31	4,2	0,092
1,1,1-trichloroéthane	3,7	1,4	3,61	0,057
Tétrachlorure de carbone	2,9	0,060	Coélué avec le 1,1,1-trichloroéthane	Coélué avec le 1,1,1-trichloroéthane
Benzène	3,6	0,0050	4,9	0,021
1,2-dichloroéthane	3,2	0,059	3,2	0,018

Solvants de classe 2A

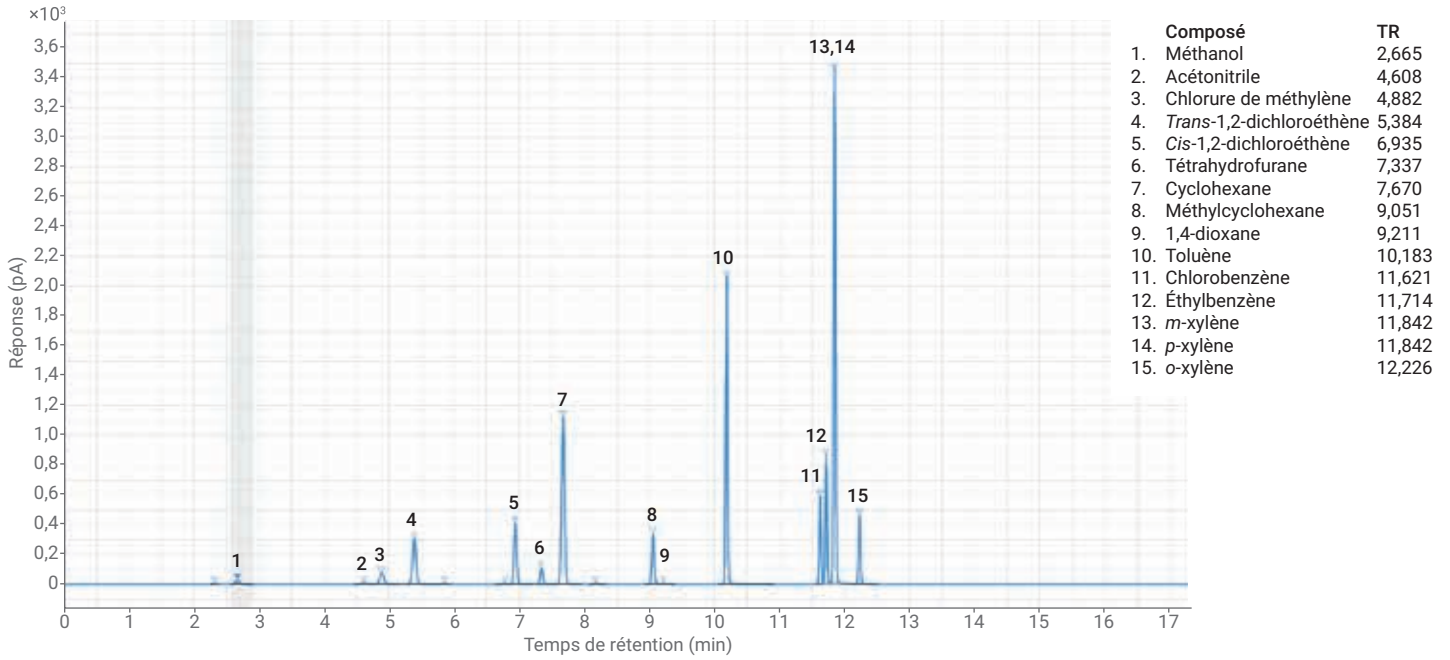


Figure 4. Chromatogramme de la solution d'étalons de solvants résiduels de classe 2A de l'USP analysée avec la colonne Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467>.

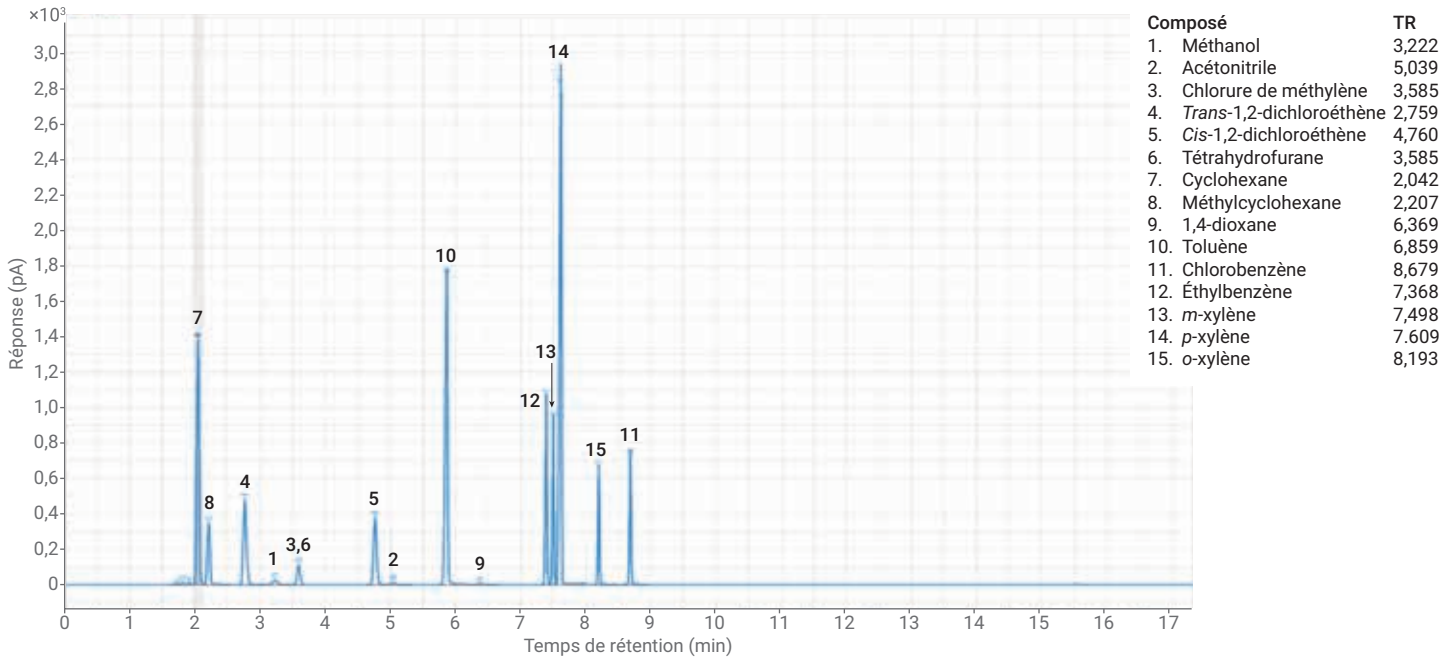


Figure 5. Chromatogramme de la solution d'étalons de solvants résiduels de classe 2A de l'USP analysée avec la colonne Agilent J&W HP-INNOWax.

Tableau 4. Reproductibilité (n = 10) pour l'analyse des solvants résiduels de classe 2A avec les colonnes Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467> et Agilent J&W HP-INNOWax.

Composé	RSD des aires de pics (en %) avec la colonne Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467>	RSD des TR (en %) avec la colonne Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467>	RSD des aires de pics (en %) avec la colonne Agilent J&W HP-INNOWax	RSD des TR (en %) avec la colonne Agilent J&W HP-INNOWax
Méthanol	1,9	0,36	2,0	0,41
Acétonitrile	1,6	0,078	2,4	0,034
Chlorure de méthylène	3,8	0,029	4,1	0,034
<i>Trans</i> -1,2-dichloroéthène	4,9	0,031	4,5	0,039
<i>Cis</i> -1,2-dichloroéthène	4,3	0,0092	4,3	0,039
Tétrahydrofurane	2,3	0,029	Coélué avec le chlorure de méthylène	Coélué avec le chlorure de méthylène
Cyclohexane	4,1	0,0091	4,2	0,045
Méthylcyclohexane	4,5	0,0059	4,5	0,046
1,4-dioxane	1,7	0,012	2,4	0,039
Toluène	4,4	0,0053	4,3	0,034
Chlorobenzène	4,1	0,0055	4,1	0,32
Éthylbenzène	4,4	0,0057	4,5	0,04
<i>m</i> -xylène	4,4	0,0056	4,7	0,026
<i>p</i> -xylène	Coélué avec le <i>m</i> -xylène	Coélué avec le <i>m</i> -xylène	4,4	0,016
<i>o</i> -xylène	4,1	0,0054	4,1	0,31

Solvants de classe 2B

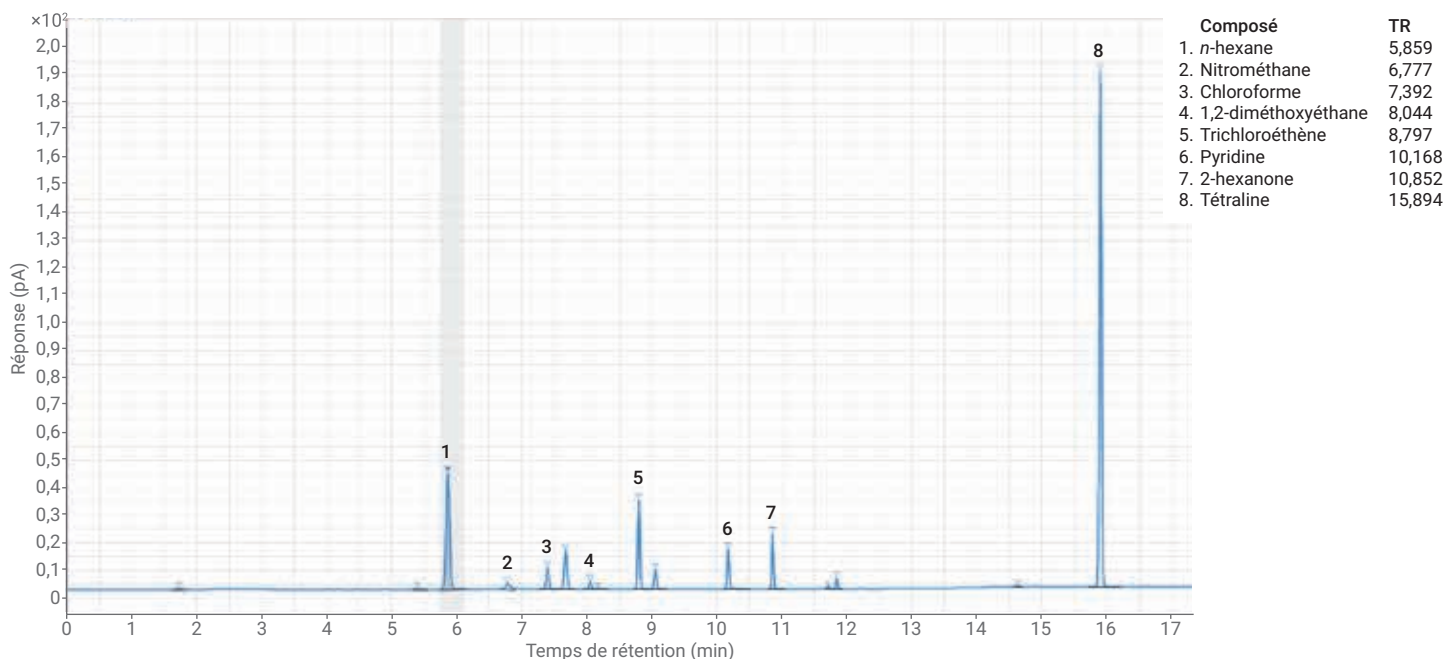


Figure 6. Chromatogramme de la solution d'étalons de solvants résiduels de classe 2B de l'USP analysée avec la colonne Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467>.

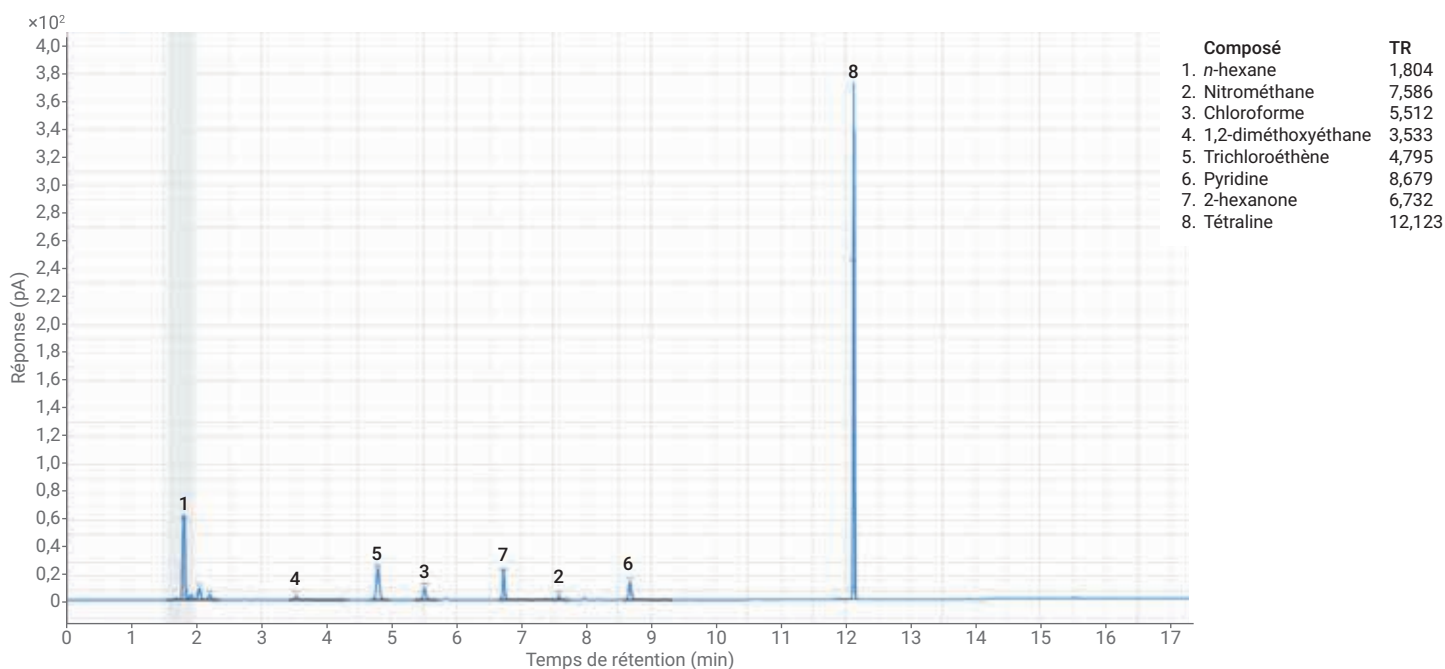


Figure 7. Chromatogramme de la solution d'étalons de solvants résiduels de classe 2B de l'USP analysée avec la colonne Agilent J&W HP-INNOWax.

Conclusion

Le GC 8890, équipé d'un échantillonneur d'espace de tête 7697A et d'un raccord en T inerte, constitue un excellent moyen de séparer, d'identifier et de quantifier tous les solvants résiduels spécifiés dans la méthode USP <467>. Excepté certaines coélutions prévisibles, les pics des trois classes de solvants sont bien résolus, avec un S/B suffisant, et peuvent être quantifiés de façon reproductible.

Référence

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

Tableau 5. Reproductibilité (n = 10) pour l'analyse des solvants résiduels de classe 2B avec les colonnes Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467> et Agilent J&W HP-INNOWax.

Composé	RSD des aires des pics (en %) avec la colonne Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467>	RSD des TR (en %) avec la colonne Agilent J&W DB-Select 624 UI pour <467>	RSD des aires des pics (en %) avec la colonne Agilent J&W HP-INNOWax	RSD des TR (en %) avec la colonne Agilent J&W HP-INNOWax
<i>n</i> -hexane	1,5	0,052	2,9	0,17
Nitrométhane	1,8	0,031	1,8	0,014
Chloroforme	4,4	0,0081	4,4	0,014
1,2-diméthoxyéthane	1,9	0,031	2,1	0,086
Trichloroéthène	4,7	0,0061	4,9	0,0019
Pyridine	3,3	0,015	3,2	0,085
2-hexanone	2,8	0,0077	2,8	0,015
Tétraline	3,7	0,0052	3,8	0,085

www.agilent.com/chem

Ces informations peuvent être modifiées sans préavis.