

# Analisi dei solventi residui secondo il metodo USP <467> con il sistema GC Agilent 8890

## Autore

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

## Abstract

La presente nota applicativa evidenzia l'uso del GC Agilent 8890 e delle colonne Agilent J&W DB-Select 624 UI per 467 e Agilent J&W HP-INNOWax per la rilevazione e la conferma dei solventi residui secondo il metodo <467>. Il sistema soddisfa tutte le specifiche richieste dal metodo USP <467> e dimostra un'eccellente ripetibilità su diverse iniezioni.

## Introduzione

I solventi residui di classe 1 e 2 devono essere monitorati e regolamentati e il metodo per l'analisi di questi solventi prevede tre procedure:

- **Procedura A:** Identificazione iniziale e test dei limiti usando una colonna con fase G43 (in questo caso, Agilent J&W DB-Select 624 UI per 467).
- **Procedura B:** Se viene superato il limite nella procedura A, effettuare una conferma di identificazione dei picchi e un secondo test dei limiti usando una colonna con fase G16 (in questo caso, Agilent J&W HP-INNOWax).
- **Procedura C:** Se viene superato il limite nelle procedure A e B, effettuare una quantificazione usando qualunque colonna abbia fornito meno coeluzioni.

La presente nota applicativa ha analizzato i solventi residui elencati nel metodo USP <467> con il GC Agilent 8890. In questa analisi sono state usate le colonne J&W DB-Select 624 UI per 467 e J&W HP-INNOWax, configurate con doppio rivelatore a ionizzazione di fiamma (FID). È stato quindi possibile eseguire simultaneamente le procedure A e B con una sola iniezione.

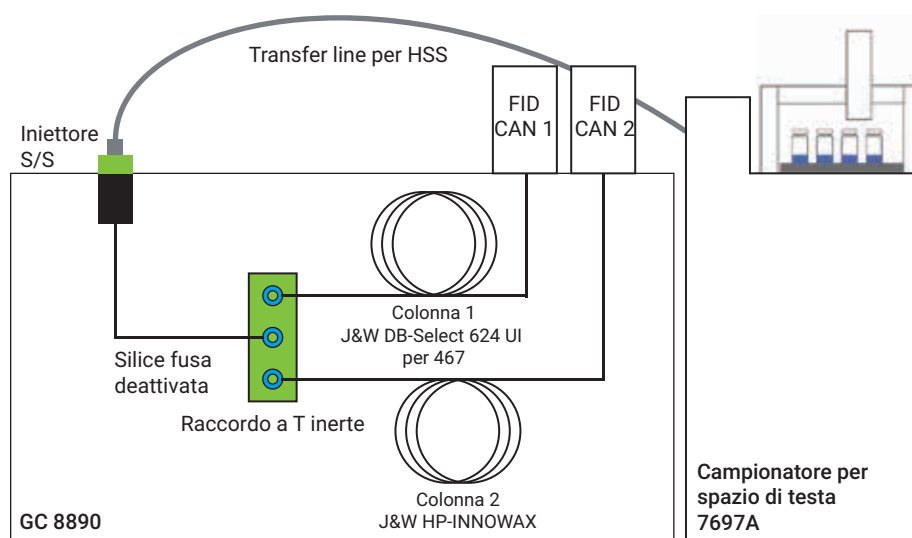
## Condizioni sperimentali

### Apparecchiature

Un GC 8890 è stato configurato con un iniettore split/splitless (SSL) e un doppio FID e il campionamento è stato effettuato usando un campionatore per spazio di testa Agilent 7697A. Per suddividere equamente il flusso tra le due colonne, è stato usato un raccordo a T inerte, dal quale entrambe le colonne si collegavano direttamente ai FID. La Figura 1 mostra la configurazione completa.

### Prodotti chimici e reagenti

Dimetilsolfossido (99,9%) e acqua (grado HPLC) sono stati acquistati da Sigma-Aldrich.



**Figura 1.** Configurazione sperimentale usando doppia colonna e doppio FID per l'analisi dei solventi residui secondo il metodo USP <467>.

## Prodotti di consumo

**Tabella 1.** Prodotti di consumo e codici.

Prodotto di consumo	Descrizione
Vial	Vial per spazio di testa con chiusura meccanica, trasparenti, da 10 mL (codice 5190-2285)
Setti	Setti iniettore antiaderenti Advanced Green (codice 5183-4759-100)
Splitter	Raccordo a T inerte per Capillary Flow Technology (codice G3184-60065)
Ferule	Corte in grafite per colonne da 0,1-0,32 mm, 10/conf. (codice 5080-8853) Metalliche flessibili UltiMetal Plus per capillari in silice fusa da 0,32 mm, 10/conf. (codice G3188-27502)
Liner per iniettore	2 mm, splitless, dritto, deattivato (codice 5181-8818)
Transfer line per spazio di testa/ precolumna CFT	Silice fusa deattivata, 30 m × d.i. 0,25 mm × d.e. 0,35 mm (codice 160-2255-30)
Colonna 1	J&W DB-Select 624 UI per 467, 30 m × 0,32 mm, 1,8 μm (codice 123-0334UI)
Colonna 2	J&W HP-INNOWax, 30 m × 0,32 mm, 0,25 μm (codice 19091N-113I)

## Preparazione del campione

La preparazione dei campioni di solventi residui è stata effettuata seguendo il protocollo USP <467>.

Sono state usate tre soluzioni stock di solventi residui in DMSO:

- Metodo rivisto per i solventi residui <467> classe 1 (codice 5190-0490)
- Metodo rivisto per i solventi residui <467> classe 2A (codice 5190-0492)
- Metodo rivisto per i solventi residui <467> classe 2B (codice 5190-0491)

Le procedure di preparazione dei campioni per ciascuna delle tre classi sono elencate sotto:

### Solventi di classe 1

1. Un millilitro di soluzione stock più 9 mL di DMSO diluiti a 100 mL con acqua
2. Un millilitro del passaggio 1 diluito a 100 mL con acqua
3. Dieci millilitri del passaggio 2 diluiti a 100 mL con acqua
4. Un millilitro del passaggio 3 con 5 mL di acqua nel vial per spazio di testa

### Solventi di classe 2A

1. Un millilitro di soluzione stock diluito a 100 mL con acqua
2. Un millilitro del passaggio 1 con 5 mL di acqua nel vial per spazio di testa

### Solventi di classe 2B

1. Un millilitro di soluzione stock diluito a 100 mL con acqua
2. Un millilitro del passaggio 1 con 5 mL di acqua nei vial per spazio di testa

## Parametri sperimentali

Tabella 2. Parametri del sistema per l'analisi dei solventi residui.

Parametro del sistema GC	GC 8890
Gas di trasporto	Elio, modalità a flusso costante, 2 mL/min su colonna 1
Tipo di iniettore	Split/splitless
Temperatura dell'iniettore	140 °C
Modalità	Modalità split, rapporto di splittaggio 5:1
Forno	Da 40 °C (isoterma 5 min) fino a 180 °C a 18 °C/min (isoterma 3 min)
Flusso colonna 1	2 mL/min in modalità a flusso costante, flusso in colonna 2 controllato dalla colonna 1
FID (entrambi i canali)	250 °C
Aria	400 mL/min
H <sub>2</sub>	30 mL/min
Gas di makeup (N <sub>2</sub> )	25 mL/min
<b>Parametri dello spazio di testa</b>	<b>Campionatore per spazio di testa 7697A</b>
Loop di campionamento	1 mL
Temperatura del forno	85 °C
Temperatura del loop	85 °C
Temperatura della transfer line	100 °C
Tempo di equilibratura del vial	40 minuti
Durata dell'iniezione	0,5 minuti
Dimensioni del vial	10 mL
Agitazione del vial	Accesa, livello 2 (25 agitazioni/min)
Modalità di riempimento del vial	Predefinita: da flusso a pressione
Pressione di riempimento del vial	15 psi
Velocità della rampa per il loop	20 psi/min
Pressione finale del loop	0 psi
Tempo di equilibratura del loop	0,05 minuti
<b>Software</b>	<b>Agilent OpenLab CDS – Versione 2.2</b>

## Risultati e discussione

Oltre a mostrare una chiara separazione cromatografica su entrambe le colonne per ciascuna classe di solventi e risultati costanti su diverse analisi, ci sono dei requisiti descritti nel metodo USP <467> che le analisi devono soddisfare.

Le Figure da 2 a 7 illustrano l'analisi di miscele di solventi residui di classe 1, 2A e 2B con le colonne per GC J&W DB-Select 624 UI per 467 e J&W HP-INNOWax. L'analisi dei solventi di classe 1 soddisfa i requisiti di risoluzione e di rapporto segnale-rumore (S/N) sia con la colonna J&W DB-Select 624 UI per 467 che con la J&W HP-INNOWax.

Le misure della ripetibilità dell'area e del tempo di ritenzione (RSD%) sono state valutate su un set di 10 vial per spazio di testa. Le Tabelle da 3 a 5 elencano le RSD% ottenute con le colonne J&W DB-Select 624 UI per 467 e J&W HP-INNOWax per miscele di solventi residui di classe 1, 2A e 2B. I valori risultanti di RSD% sono stati inferiori al 5,0%, indicando un'elevata ripetibilità e stabilità della colonna, del campionatore per spazio di testa 7697A e del sistema GC/FID 8890.

### Solventi di classe 1

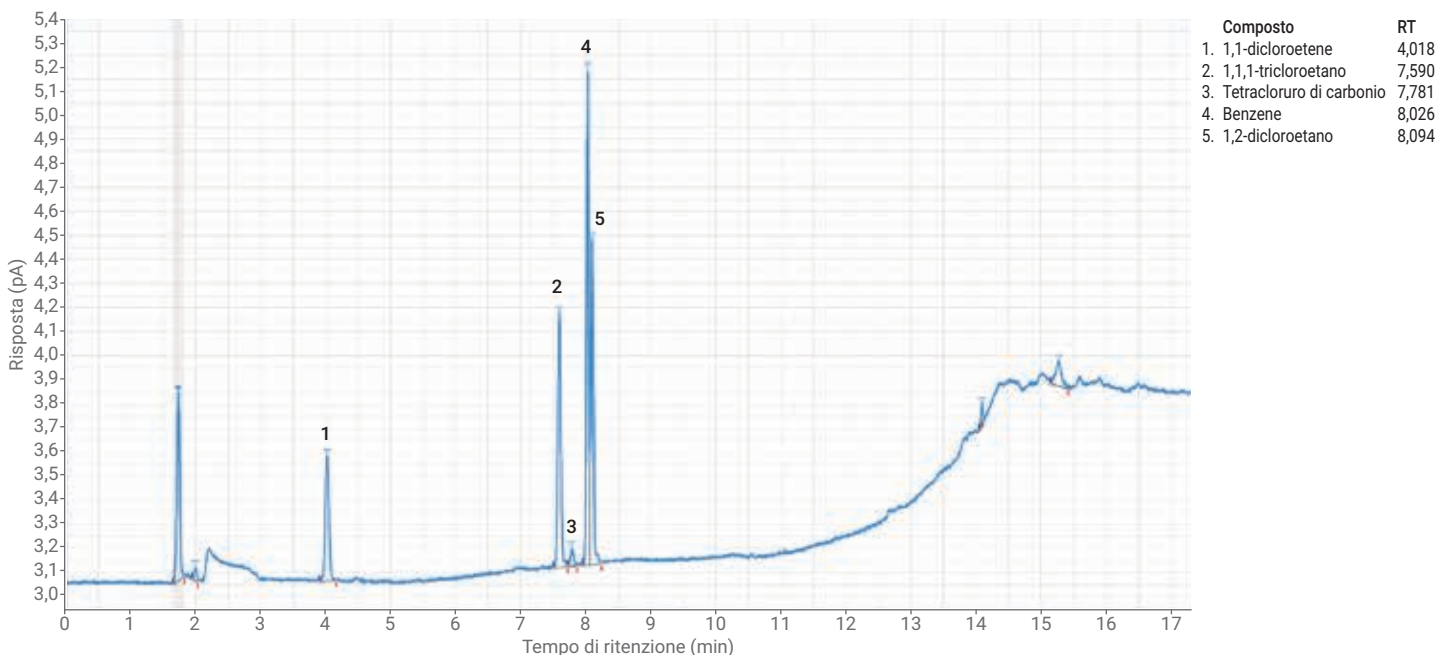


Figura 2. Cromatogramma della soluzione standard di solventi residui di classe 1 USP con una colonna per GC J&W DB-Select 624 UI per 467.

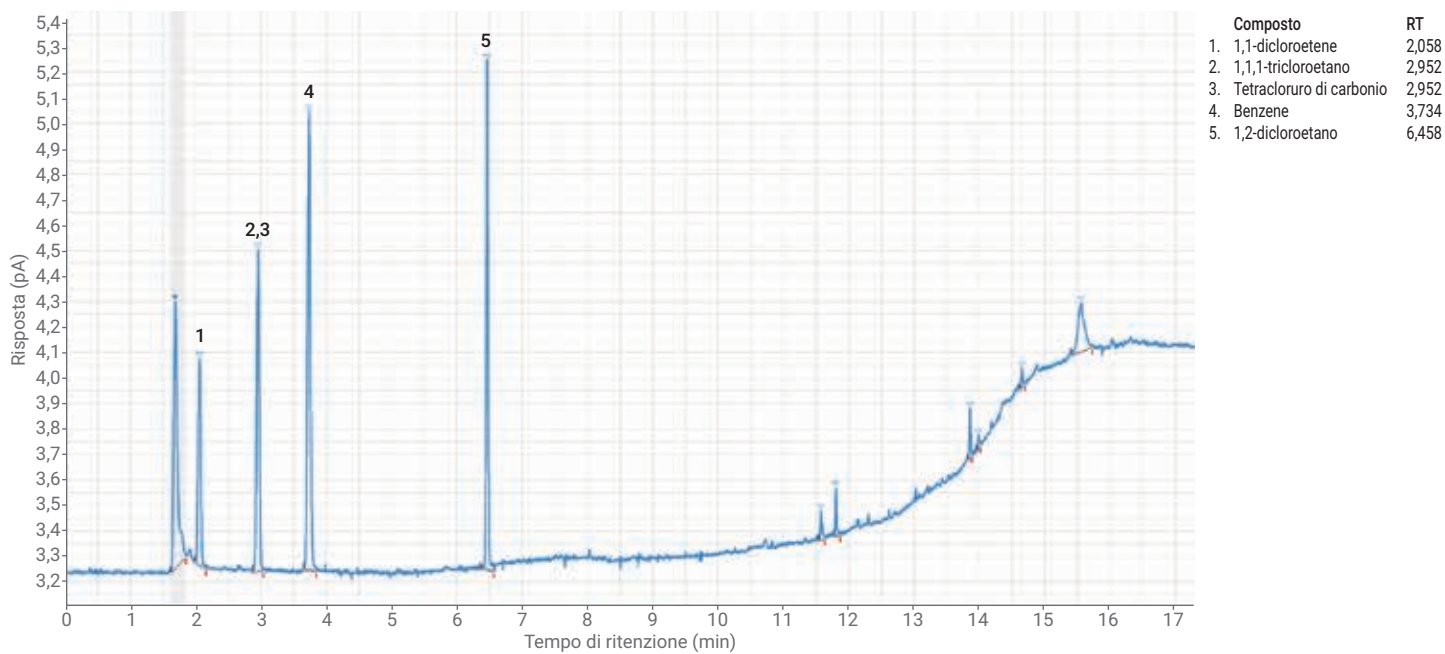


Figura 3. Cromatogramma della soluzione standard di solventi residui di classe 1 USP con una colonna J&W HP-INNOWax.

Tabella 3. Ripetibilità (n=10) per solventi residui di classe 1 ottenuta con le colonne J&W DB-Select 624 UI per 467 e J&W HP-INNOWax.

Composto	RSD (%) area con la J&W DB-Select 624 UI per 467	RSD (%) RT con la J&W DB-Select 624 UI per 467	RSD (%) area con la J&W HP-INNOWax	RSD (%) RT con la J&W HP-INNOWax
1,1-dicloroetene	2,8	0,31	4,2	0,092
1,1,1-tricloroetano	3,7	1,4	3,61	0,057
Tetracloruro di carbonio	2,9	0,060	Coeluisce con 1,1,1-tricloroetano	Coeluisce con 1,1,1-tricloroetano
Benzene	3,6	0,0050	4,9	0,021
1,2-dicloroetano	3,2	0,059	3,2	0,018

## Solventi di classe 2A

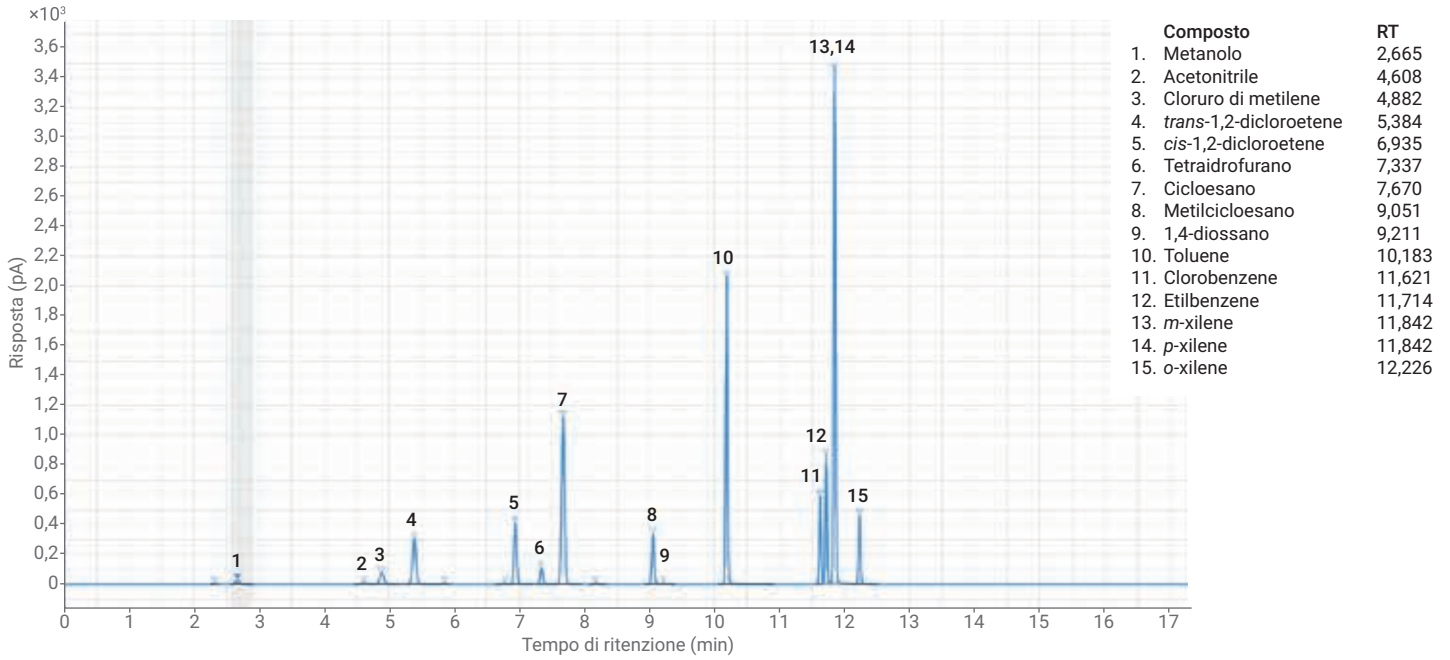


Figura 4. Cromatogramma della soluzione standard di solventi residui di classe 2 USP con una colonna per GC J&W DB-Select 624 UI per 467.

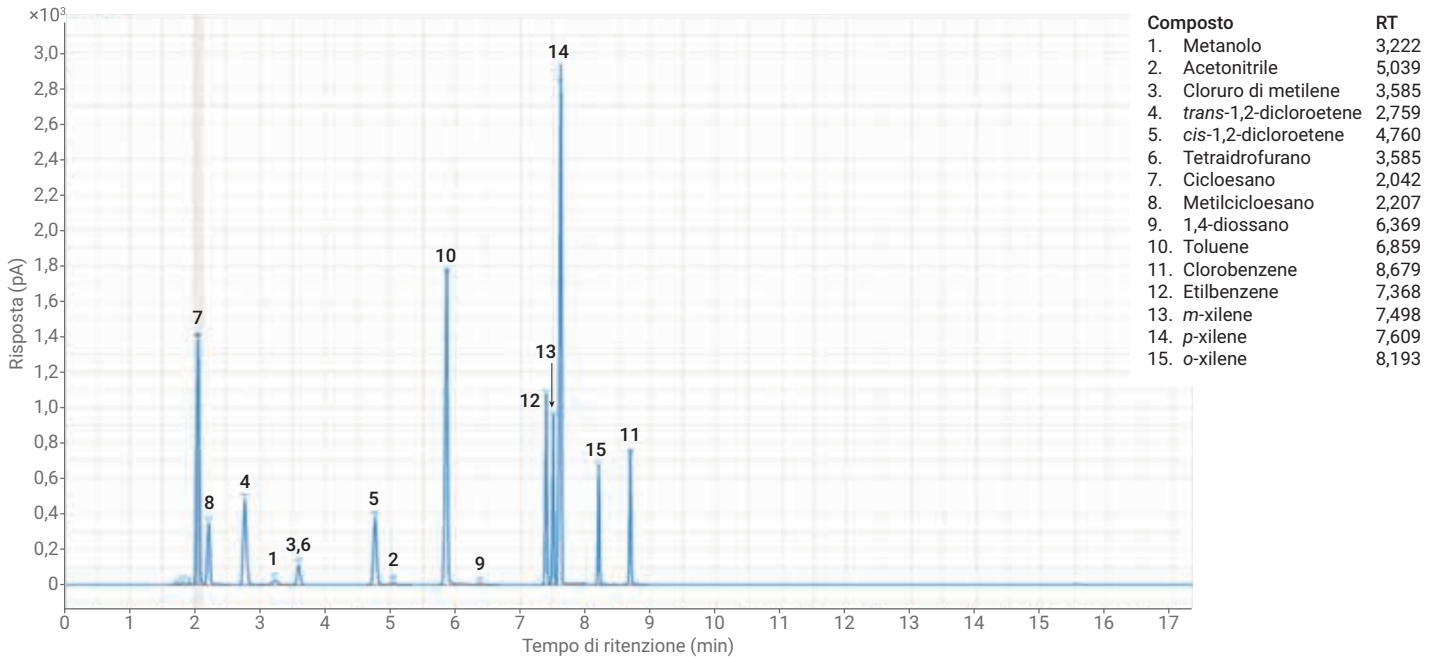
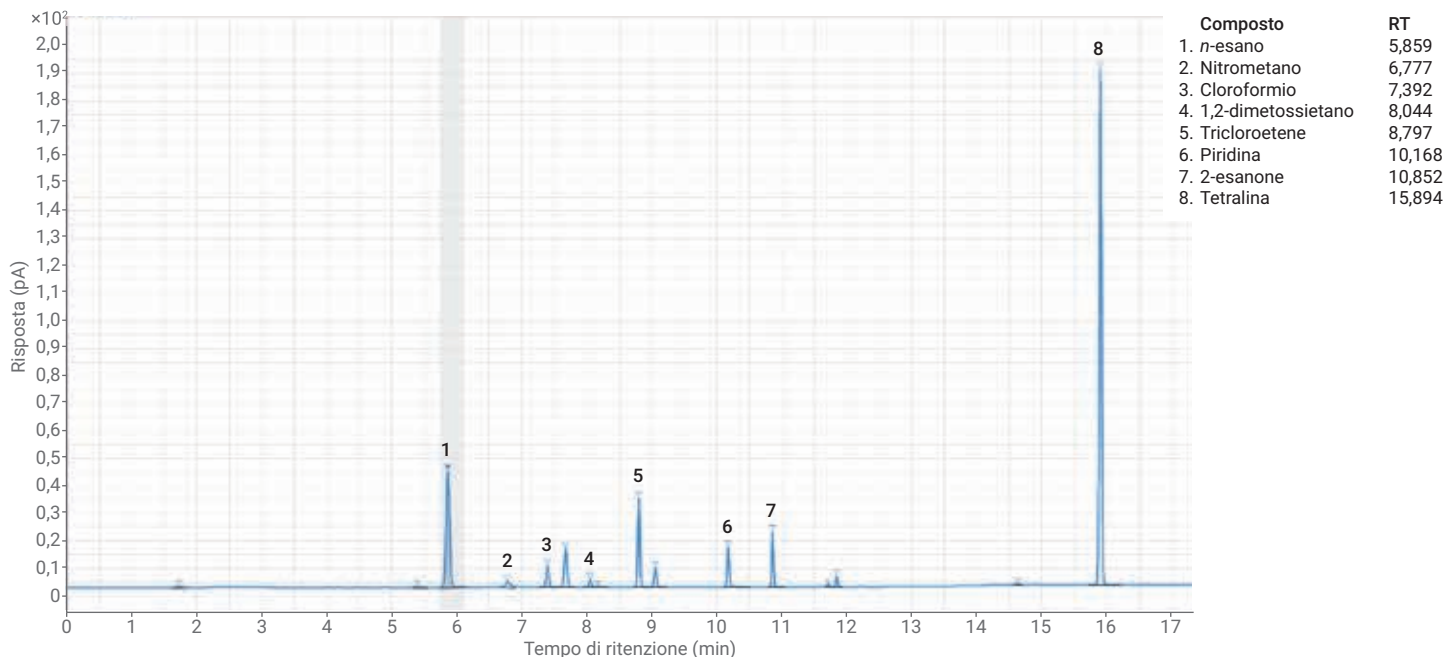


Figura 5. Cromatogramma della soluzione standard di solventi residui di classe 2 USP risolta con una colonna J&W HP-INNOWax.

**Tabella 4.** Ripetibilità (n=10) per solventi residui di classe 2A ottenuta con le colonne J&W DB-Select 624 UI per 467 e J&W HP-INNOWax.

Composto	RSD (%) area con la J&W DB-Select 624 UI per 467	RSD (%) RT con la J&W DB-Select 624 UI per 467	RSD (%) area con la J&W HP-INNOWax	RSD (%) RT con la J&W HP-INNOWax
Metanolo	1,9	0,36	2,0	0,41
Acetonitrile	1,6	0,078	2,4	0,034
Cloruro di metilene	3,8	0,029	4,1	0,034
<i>trans</i> -1,2-dicloroetene	4,9	0,031	4,5	0,039
<i>cis</i> -1,2-dicloroetene	4,3	0,0092	4,3	0,039
Tetraidrofurano	2,3	0,029	Coeluisce con cloruro di metilene	Coeluisce con cloruro di metilene
Cicloesano	4,1	0,0091	4,2	0,045
Metilcicloesano	4,5	0,0059	4,5	0,046
1,4-diossano	1,7	0,012	2,4	0,039
Toluene	4,4	0,0053	4,3	0,034
Clorobenzene	4,1	0,0055	4,1	0,32
Etilbenzene	4,4	0,0057	4,5	0,04
<i>m</i> -xilene	4,4	0,0056	4,7	0,026
<i>p</i> -xilene	Coeluisce con <i>m</i> -xilene	Coeluisce con <i>m</i> -xilene	4,4	0,016
<i>o</i> -xilene	4,1	0,0054	4,1	0,31

## Solventi di classe 2B



**Figura 6.** Cromatogramma della soluzione standard di solventi residui di classe 2B USP con una colonna per GC J&W DB-Select 624 UI per 467.

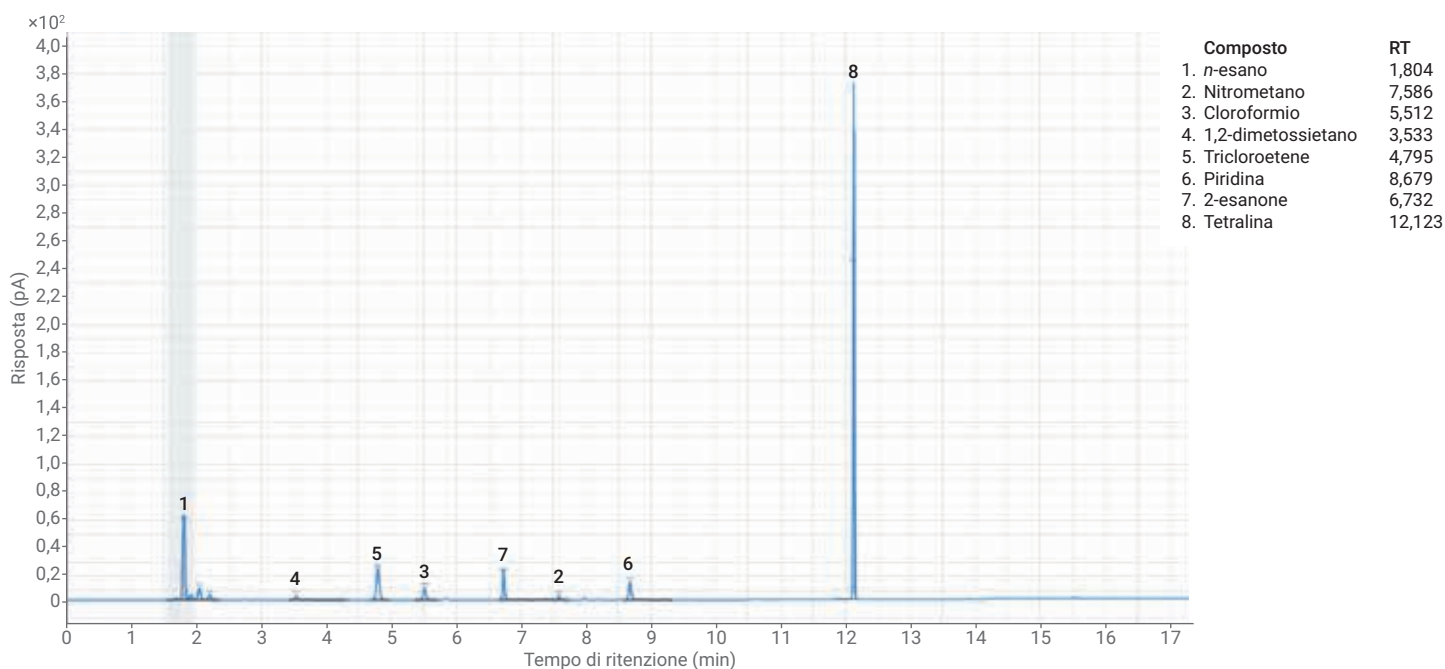


Figura 7. Cromatogramma della soluzione standard di solventi residui di classe 2B USP con una colonna J&W HP-INNOWax.

## Conclusioni

Il sistema GC 8890, dotato di un campionatore per spazio di testa 7697A e di un raccordo a T inerte, rappresenta un metodo eccellente per separare, identificare e quantificare tutti i solventi residui rilevanti indicati dal metodo USP <467>. Al di là delle coeluzioni attese, i picchi di tutte e tre le classi sono ben risolti l'uno rispetto all'altro, mostrando rapporti S/N sufficienti, e possono quindi essere quantificati in modo ripetibile.

Tabella 5. Ripetibilità (n=10) per solventi residui di classe 2B ottenuta con le colonne J&W DB-Select 624 UI per 467 e J&W HP-INNOWax.

Composto	RSD (%) area con la J&W DB-Select 624 UI per 467	RSD (%) RT con la J&W DB-Select 624 UI per 467	RSD (%) area con la J&W HP-INNOWax	RSD (%) RT con la J&W HP-INNOWax
<i>n</i> -esano	1,5	0,052	2,9	0,17
Nitrometano	1,8	0,031	1,8	0,014
Cloroformio	4,4	0,0081	4,4	0,014
1,2-dimetossietano	1,9	0,031	2,1	0,086
Tricloroetene	4,7	0,0061	4,9	0,0019
Piridina	3,3	0,015	3,2	0,085
2-esanone	2,8	0,0077	2,8	0,015
Tetralina	3,7	0,0052	3,8	0,085

## Bibliografia

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](http://www.agilent.com/chem)

Le informazioni fornite possono variare senza preavviso.