

Определение остаточных растворителей по методике статьи <467> фармакопеи США с помощью газового хроматографа Agilent 8890

Автор

Lukas Wieder (Лукас Видер), Jie Pan (Цзи Пан) и Rebecca Veeneman (Ребекка Винеман)

Agilent Technologies, Inc.
2850 Centerville Road,
Вилмингтон, Делавэр,
19808.

Аннотация

В данных методических рекомендациях рассматривается применение газового хроматографа Agilent 8890 с колонками Agilent J&W DB-Select 624 UI for 467 и Agilent J&W HP-INNOWax для определения остаточных растворителей по методике статьи <467> фармакопеи США. Система соответствует всем требованиям методики статьи <467> фармакопеи США и продемонстрировала отличную воспроизводимость результатов на протяжении нескольких экспериментов.

Введение

Производители обязаны следить и не допускать превышения содержания в продукции остаточных растворителей, относящихся к первому и второму классам. Методика определения этих растворителей включает в себя три процедуры.

- **Процедура А:** начальная идентификация и тест на предельное содержание с помощью колонки с неподвижной фазой G43 (в данной работе использовалась колонка Agilent J&W DB-Select 624 UI for 467).
- **Процедура В:** если процедура А показала превышение предельного содержания остаточных растворителей, проводится подтверждение идентичности пиков и второй тест на предельное содержание с помощью колонки с неподвижной фазой G16 (в данной работе использовалась колонка Agilent J&W HP-INNOWax).
- **Процедура С:** если процедура В показала превышение предельного содержания остаточных растворителей проводится количественный анализ на той колонке, на которой меньше растворителей выходят совместно.

В данных методических рекомендациях рассматривается определение остаточных растворителей по методике статьи <467> фармакопеи США с помощью газового хроматографа Agilent 8890. Для анализа применялись колонки J&W DB-Select 624 UI for 467 и J&W HP-INNOWax и два пламенно-ионизационных детектора (ПИД). Это позволило выполнять процедуры А и В одновременно в одном эксперименте.

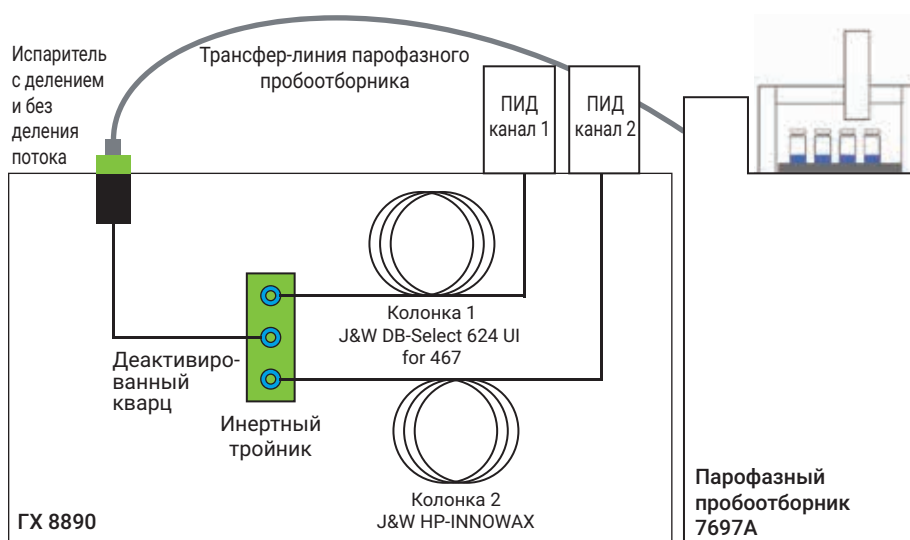


Рис. 1. Конфигурация экспериментальной системы для определения остаточных растворителей по методике статьи <467> фармакопеи США с двумя колонками и двумя ПИД.

Расходные материалы

Таблица 1. Расходные материалы и их каталожные номера.

Расходный компонент	Описание
Виалы	Прозрачные флаконы для парофазного анализа с обжимными крышками, 10 мл (кат. № 5190-2285)
Септа	Усовершенствованная зеленая непригорающая (кат. № 5183-4759-100)
Делитель	Инертный тройник для устройств технологии капиллярных потоков CFT (кат. № G3184-60065)
Феррулы	Укороченные графитовые для колонок диаметром 0,1–0,32 мм, 10 шт./уп. (кат. № 5080-8853) Гибкие металлические феррулы UltiMetal Plus для капилляров диаметром 0,32 мм из плавленного кварца, 10 шт./уп. (кат. № G3188-27502)
Лайнер испарителя	2 мм, без деления потока, прямой, деактивированный (кат. № 5181–8818)
Транспортная линия парофазного пробоотборника/предколонка CFT	Капилляр из деактивированного кварца 30 м × 0,25 мм вн. диам × 0,35 мм нар. диам. (кат. № 160-2255-30)
Колонка 1	J&W DB-Select 624 UI for 467, 30 м × 0,32 мм, 1,8 мкм (кат. № 123-0334UI)
Колонка 2	J&W HP-INNOWax, 30 м × 0,32 мм, 0,25 мкм (кат. № 19091N-1131)

Экспериментальная часть

Оборудование

Газовый хроматограф Agilent 8890 с испарителем с/без деления потока (SSL) и двумя ПИД. Пробы вводились с помощью парофазного пробоотборника Agilent 7697A. Для деления потока поровну между двумя колонками использовался инертный тройник. Обе колонки подключались напрямую к ПИД. На рис.1 показана полная комплектация оборудования в данном эксперименте.

Вещества и реактивы

Диметилсульфоксид (99,9%) и вода (для ВЭЖХ) были приобретены в компании Sigma-Aldrich.

Пробоподготовка

Пробы для определения остаточных растворителей готовились в соответствии с процедурой, описанной в статье <467> фармакопеи США.

В работе использовались три следующих базовых раствора остаточных растворителей в диметилсульфоксиде.

- Стандартный раствор остаточных растворителей класса 1 для пересмотренной статьи <467> (кат. № 5190-0490).
- Стандартный раствор остаточных растворителей класса 2А для пересмотренной статьи <467> (кат. № 5190-0492).
- Стандартный раствор остаточных растворителей класса 2В для пересмотренной статьи <467> (кат. № 5190-0491).

Процедура пробоподготовки для каждого из трех классов приведена ниже.

Растворители класса 1

1. 1 мл базового раствора и 9 мл диметилсульфоксида разбавлялись до 100 мл водой (раствор 1).
2. 1 мл раствора 1 разбавлялся водой до 100 мл (раствор 2).
3. 10 мл раствора 2 разбавлялись водой до 100 мл (раствор 3).
4. 1 мл раствора 3 и 5 мл воды помещались в виалу для парофазного пробоотборника.

Растворители класса 2А

1. 1 мл базового раствора разбавлялся до 100 мл водой (раствор 1).
2. 1 мл раствора 1 и 5 мл воды помещался в виалу для парофазного пробоотборника.

Растворители класса 2В

1. 1 мл базового раствора разбавлялись до 100 мл водой (раствор 1).
2. 1 мл раствора 1 и 5 мл воды помещались в виалы для парофазного пробоотборника.

Параметры эксперимента

Таблица 2. Параметры эксперимента по определению остаточных растворителей.

Параметры системы ГХ	ГХ 8890
Газ-носитель	Гелий, режим постоянного потока 2 мл/мин через колонку 1
Тип испарителя	С делением потока/без деления потока
Температура испарителя	140 °С
Режим ввода	С делением потока, коэффициент деления 5:1
Термостат	40 °С (5 мин), 18 °С/мин до 180 °С/мин (3 мин)
Расход газа через колонку 1	2 мл/мин в режиме постоянного потока, поток через колонку 2 управляется потоком через колонку 1
ПИД (оба канала)	250 °С
Воздух	400 мл/мин
N ₂	30 мл/мин
Газ подпитки (N ₂)	25 мл/мин
Параметры парофазного пробоотборника	Парофазный пробоотборник 7697А
Петля ввода пробы	1 мл
Температура термостата	85 °С
Температура в петле	85 °С
Температура транспортной линии	100 °С
Время установления равновесия в виале	40 мин
Продолжительность ввода	0,5 мин
Объем виалы	10 мл
Встряхивание виалы	Включено, уровень 2 (25 1/мин)
Режим наддува виалы	По умолчанию: расход и давление
Давление наддува виалы	15 psi (1,03 бар)
Скорость изменения давления петли инжектора	20 psi/мин (1,38 бар/мин)
Конечное давление петли инжектора	0 psi (0 бар)
Продолжительность уравнивания петли	0,05 мин
Программное обеспечение	Agilent OpenLab CDS, версия 2.2

Результаты и их обсуждение

Кроме того, что результатом эксперимента должна быть отчетливая хроматограмма для каждого из классов растворителей на каждой из колонок и результаты должны воспроизводиться между экспериментами, статья <467> фармакопеи США перечисляет некоторые дополнительные требования к результатам анализа.

На рис. 2–7 приведены хроматограммы смесей остаточных растворителей классов 1, 2А и 2В на колонках J&W DB-Select 624 UI for 467 и J&W HP-INNOWax. Хроматограммы растворителей класса 1 соответствуют требованиям к отношению «сигнал-шум» и к разрешению на обеих колонках.

Воспроизводимость площадей пиков и времен удерживания (ОС) оценивались по результатам анализа десяти виал. В табл. 3–5 перечислены значения ОС, полученные на колонках J&W DB-Select 624 UI for 467 и J&W HP-INNOWax при анализе смесей остаточных растворителей классов 1, 2А и 2В. Полученные значения ОС были не выше 5%, что демонстрирует высокую воспроизводимость и стабильность колонок, парофазного пробоотборника Agilent 7697А и газового хроматографа Agilent 8890 с ПИД.

Растворители класса 1

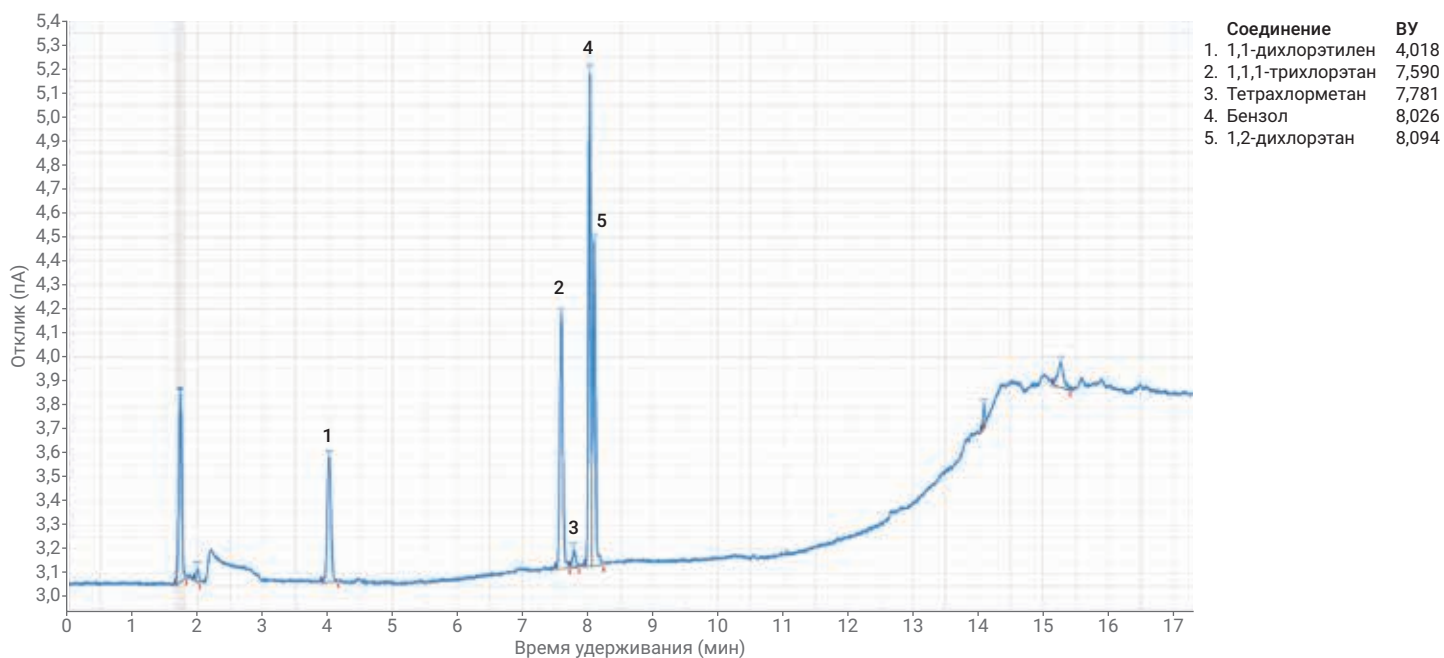


Рис. 2. Хроматограмма стандартного раствора остаточных растворителей класса 1 фармакопеи США на колонке J&W DB-Select 624 UI for 467.

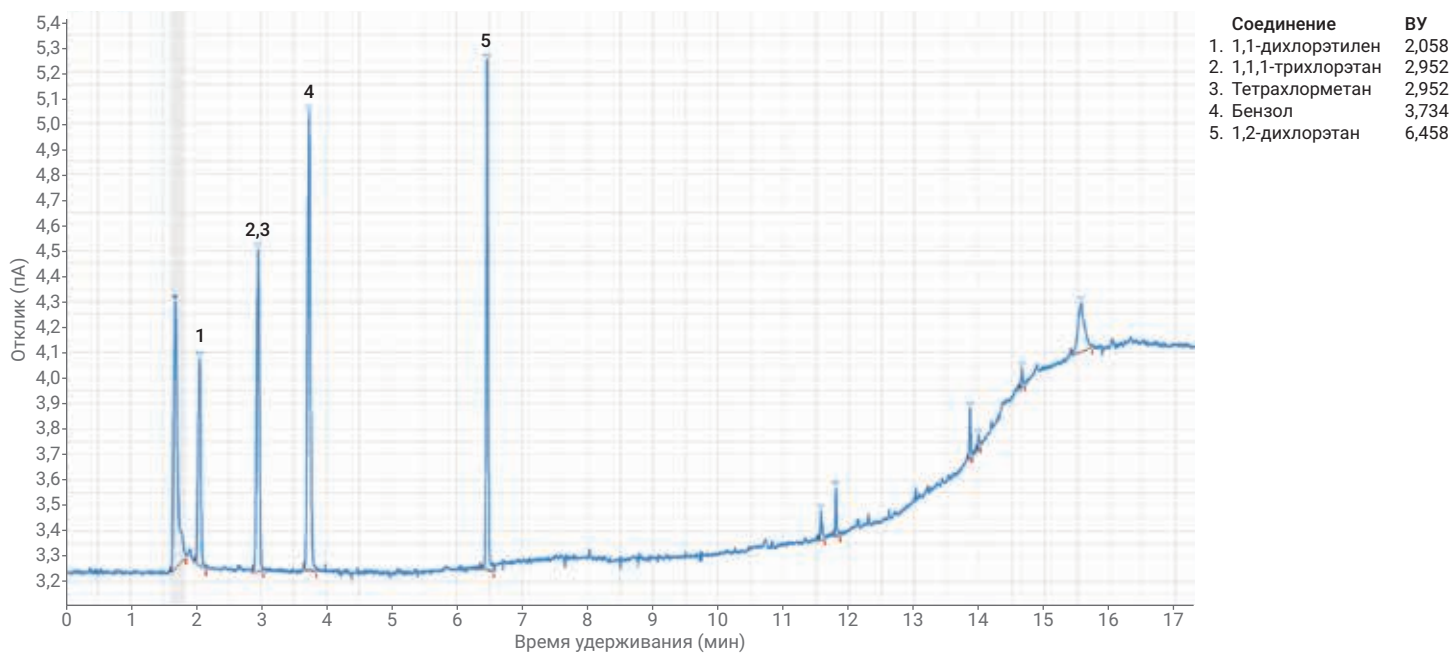


Рис. 3. Хроматограмма стандартного раствора остаточных растворителей класса 1 фармакопеи США на колонке J&W HP-INNOWax.

Таблица 3. Воспроизводимость (n = 10) для остаточных растворителей класса 1 на колонках J&W DB-Select 624 UI for 467 и J&W HP-INNOWax.

Соединение	ОСО площади пиков (%) на колонке J&W DB-Select 624 UI for 467	ОСО времен удерживания (%) на колонке J&W DB-Select 624 UI for 467	ОСО площади пиков (%) на колонке J&W HP-INNOWax	ОСО времен удерживания (%) на колонке J&W HP-INNOWax
1,1-дихлорэтилен	2,8	0,31	4,2	0,092
1,1,1-трихлорэтан	3,7	1,4	3,61	0,057
Тетрахлорметан	2,9	0,060	Элюируется совместно с 1,1,1-трихлорэтаном	Элюируется совместно с 1,1,1-трихлорэтаном
Бензол	3,6	0,0050	4,9	0,021
1,2-дихлорэтан	3,2	0,059	3,2	0,018

Растворители класса 2A

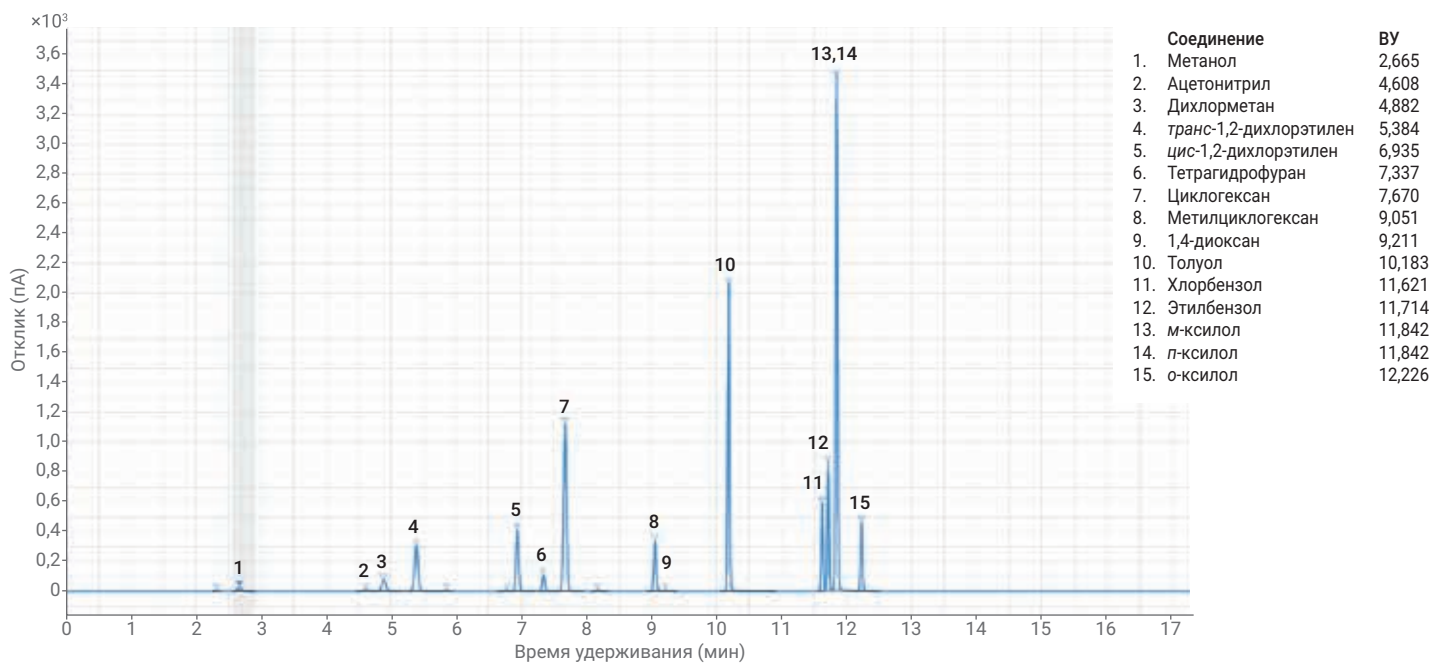


Рис. 4. Хроматограмма стандартного раствора остаточных растворителей класса 2A фармакопеи США на колонке J&W DB-Select 624 UI for 467.

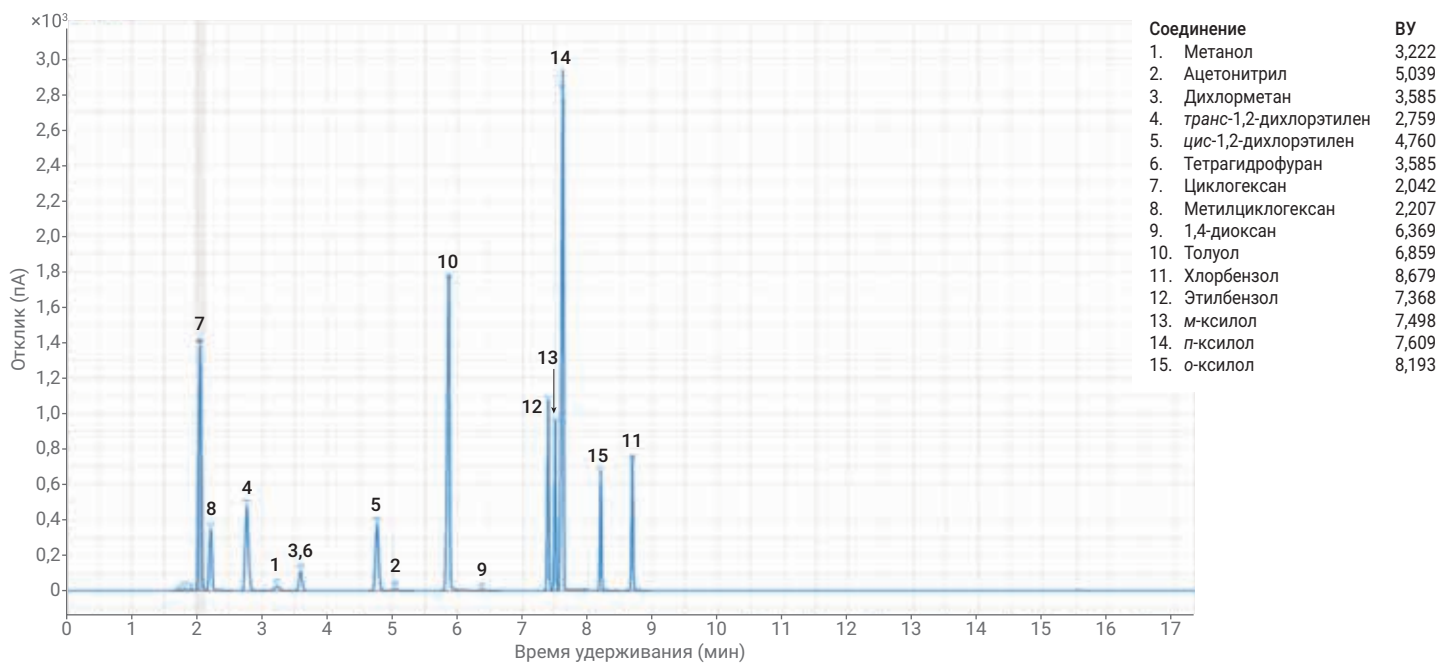


Рис. 5. Хроматограмма стандартного раствора остаточных растворителей класса 2A фармакопеи США на колонке J&W HP-INNOWax.

Таблица 4. Воспроизводимость (n = 10) для остаточных растворителей класса 2A на колонках J&W DB-Select 624 UI for 467 и J&W HP-INNOWax.

Соединение	ОСО площади пиков (%) на колонке J&W DB-Select 624 UI for 467	ОСО времен удерживания (%) на колонке J&W DB-Select 624 UI for 467	ОСО площади пиков (%) на колонке J&W HP-INNOWax	ОСО времен удерживания (%) на колонке J&W HP-INNOWax
Метанол	1,9	0,36	2,0	0,41
Ацетонитрил	1,6	0,078	2,4	0,034
Дихлорметан	3,8	0,029	4,1	0,034
транс-1,2-дихлорэтилен	4,9	0,031	4,5	0,039
цис-1,2-дихлорэтилен	4,3	0,0092	4,3	0,039
Тetraгидрофуран	2,3	0,029	Элюируется совместно с дихлорметаном	Элюируется совместно с дихлорметаном
Циклогексан	4,1	0,0091	4,2	0,045
Метилциклогексан	4,5	0,0059	4,5	0,046
1,4-диоксан	1,7	0,012	2,4	0,039
толуол	4,4	0,0053	4,3	0,034
Хлорбензол	4,1	0,0055	4,1	0,32
Этилбензол	4,4	0,0057	4,5	0,04
м-ксилол	4,4	0,0056	4,7	0,026
п-ксилол	Элюируется совместно с м-ксилолом	Элюируется совместно с м-ксилолом	4,4	0,016
о-ксилол	4,1	0,0054	4,1	0,31

Растворители класса 2B

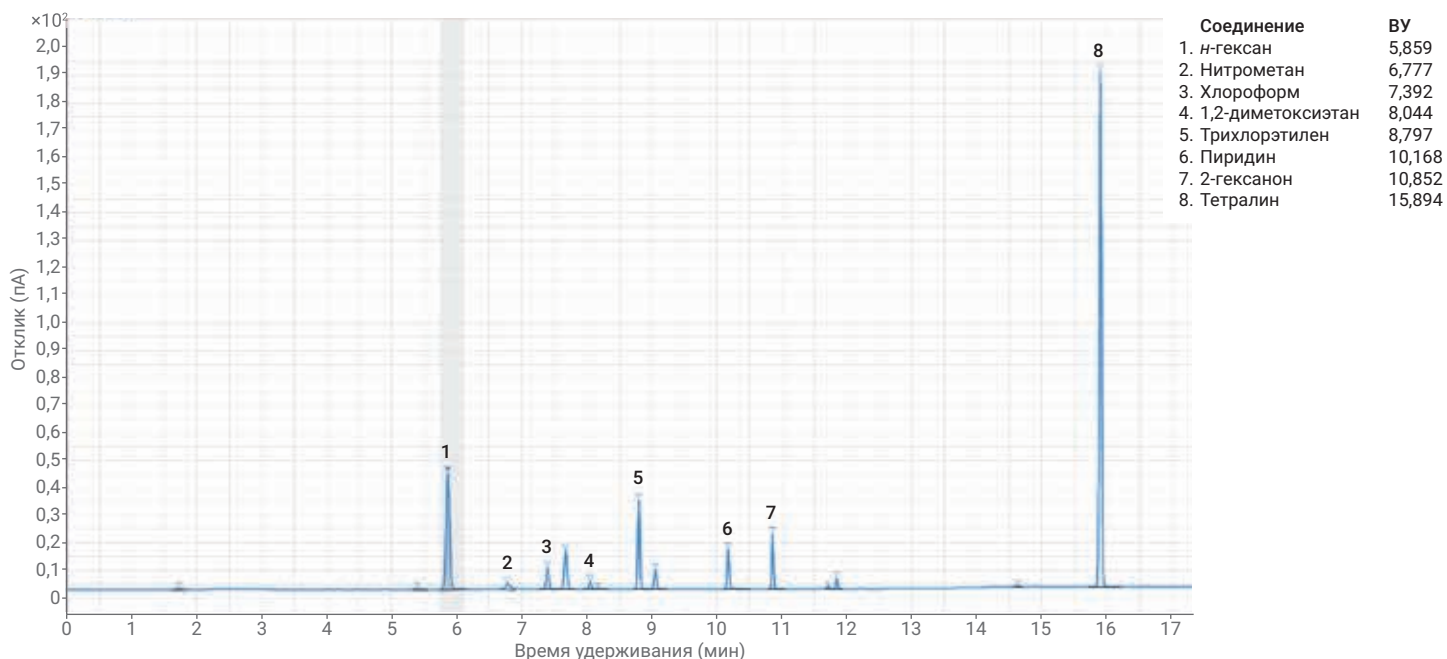


Рис. 6. Хроматограмма стандартного раствора остаточных растворителей класса 2B фармакопеи США на колонке J&W DB-Select 624 UI for 467.

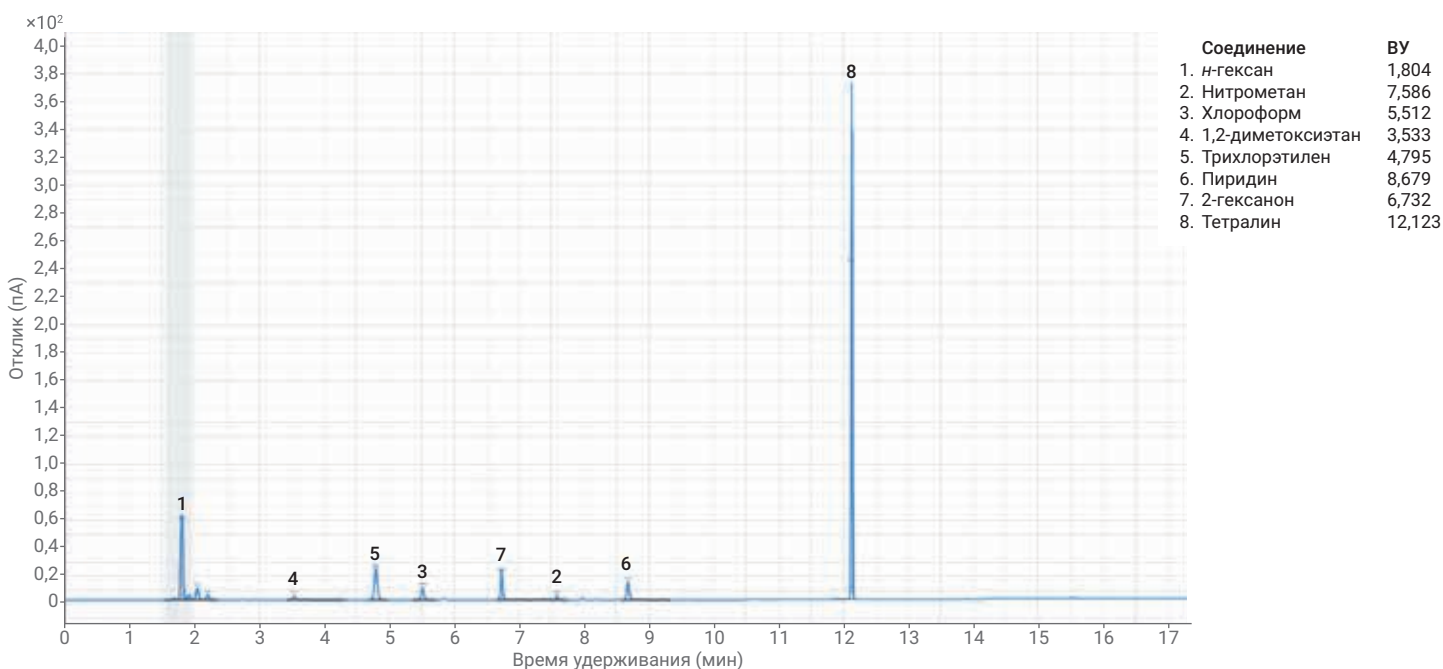


Рис. 7. Хроматограмма стандартного раствора остаточных растворителей класса 2В фармакопии США на колонке J&W HP-INNOWax.

Выводы

Газовый хроматограф Agilent 8890 с парофазным пробоотборником Agilent 7697A и инертным тройником деления потока позволяет эффективно разделять, идентифицировать и количественно определять все остаточные растворители, перечисленные в статье <467> фармакопии США. За исключением соединений, которые ожидаемо элюировались совместно, пики растворителей всех трех классов были хорошо разрешены, что демонстрирует достаточное отношение «сигнал-шум» системы, и каждый растворитель мог быть определен количественно отдельно от других.

Литература

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

www.agilent.com/chem

Информация в этом документе может быть изменена без предупреждения.

Таблица 5. Воспроизводимость (n = 10) для остаточных растворителей класса 2В на колонках J&W DB-Select 624 UI for 467 и J&W HP-INNOWax.

Соединение	ОСО площади пиков (%) на колонке J&W DB-Select 624 UI for 467	ОСО времен удерживания (%) на колонке J&W DB-Select 624 UI for 467	ОСО площади пиков (%) на колонке J&W HP-INNOWax	ОСО времен удерживания (%) на колонке J&W HP-INNOWax
<i>n</i> -гексан	1,5	0,052	2,9	0,17
Нитрометан	1,8	0,031	1,8	0,014
Хлороформ	4,4	0,0081	4,4	0,014
1,2-диметоксиэтан	1,9	0,031	2,1	0,086
Трихлорэтилен	4,7	0,0061	4,9	0,0019
Пиридин	3,3	0,015	3,2	0,085
2-гексанон	2,8	0,0077	2,8	0,015
Тетралин	3,7	0,0052	3,8	0,085