

## 使用 Agilent Intuvo 9000 气相色谱系统和 8697 顶空进样器进行残留溶剂分析



### 作者

Ian Eisele  
安捷伦科技有限公司

### 摘要

根据美国药典 (USP) <467>, 使用 Agilent 8697 顶空进样器和 Agilent Intuvo 9000 气相色谱系统 (GC) 进行残留溶剂分析。Intuvo 9000 GC 配备双柱和双火焰离子化检测器 (FID), 使用 D2 附件用于第二个 FID。

## 前言

残留溶剂分析是制药行业中的重要应用。这些挥发性有机化合物通常是药物生产的必需品。然而，它们在最终产品中是不需要的。USP <467> 规定了这些残留溶剂的可接受限值，将其分为三类，并提供了各自的分析流程。USP <467> 流程 A 和 B 中概述的方法均采用独特的色谱柱固定相。在两个流程之间，所有 1 类和 2 类溶剂均可得到分离，并可应用浓度限值检测。

根据 USP <467> 2019 年和 2020 年的临时修订声明，将甲基异丁基酮 (MIBK) 添加到 2A 类溶剂列表中。MIBK 目前也用于流程 B 的分离度要求<sup>[1]</sup>。同样，根据 ICH Q3C(R8)，建议将另外两种溶剂添加到 USP <467> 2 类列表中<sup>[2]</sup>。两种新溶剂环戊基甲醚 (CPME) 和叔丁醇 (TBA) 尚未正式列在 USP <467> 中。

## 实验部分

### 标准品

1 类 (部件号 5190-0490)、2A 类 (部件号 5190-0492) 和 2B 类 (部件号 5190-0513) 溶剂的残留溶剂标准品来自安捷伦。使用 500 mL 超纯水制备浓度限值下的各混合物，装于 1 L 瓶中。将 MIBK、TBA 和 CPME 以各自的浓度限值加标至 2A 类溶液中。另外将异丙苯以其浓度限值加标至 2B 类溶液中，因为 2B 类溶剂混合物中不存在此化合物。使用 Brand Dispensette 将 6 mL 每种溶液分液到 20 mL 顶空样品瓶中。然后立即用带 PTFE 内衬的隔垫钳口盖密封样品瓶。

### 方法

USP <467> 介绍了使用不同色谱柱固定相分离 1 类和 2 类溶剂的两个流程：A 和 B。流程 A 使用 G43 固定相 (Agilent DB-Select 624 UI)，而流程 B 使用 G16 固定相 (Agilent DB-WAX UI)。两个流程均可结合到单柱、双柱、双 FID 分析中。通过 Agilent Intuvo 9000 GC 的进样口隔垫直接连接 Agilent 8697 顶空进样器 (HSS) 传输线。进样口分流器芯片可以使液体从进

样口均等分流至两根不同的色谱柱。然后将这两根色谱柱连接到两个 FIDs 上，一个安装在 Intuvo 9000 的顶部，另一个安装在 D2 附件的侧面。

方法参数基于 USP <467> 指南以及先前发表关于 Agilent 7697A HSS 的论文 (表 1)<sup>[3,4]</sup>。8697 HSS 提供的方法参数与 Agilent 7697A HSS 的完全相同，极大简化了两款仪器之间的方法转移。8697 HSS 和 7697A HSS 不仅方法参数相同，而且它们具有相同的样品流路以及整体取样和进样功能。与之前有关 7697A HSS 的研究相比，调整的唯一顶空参数是定量环最终压力。之前的研究使用的定量环最终压力为 0 psi，而不是默认的定量环填充方法，这最终会减少进样至气相色谱仪的样品。由于定量环压力在被动反压控制模式下运行，虽然 0 psi 的定量环最终压力提供了更高的分离度，但也降低了进样精度。将定量环最终压力设定为 4 psi 对分离度的影响可忽略不计，同时还提供主动样品定量环压力控制，以提高进样精度<sup>[5]</sup>。气相色谱方法条件几乎与之前发表的论文相同。仅有的变化是分流比更高 (10:1) 和初始加热炉温度保持时间更长 (5.5 min)。

表 1. Agilent 8697 顶空进样器和 Agilent Intuvo 9000 GC 的仪器条件

参数	值
<b>顶空</b>	
加热炉	85 °C
定量环	85 °C
传输线温度	100 °C
传输线	熔融石英, 内径 530 µm
样品瓶平衡时间	40.00 min
进样持续时间	0.50 min
样品瓶振荡	振幅 2 级, 25 次振荡/分钟
样品瓶填充模式	默认
样品瓶填充压力	15 psi
样品瓶加压气体	氮气
定量环填充模式	自定义, 20 psi/min
定量环最终压力	4 psi
定量环平衡时间	0.05 min
定量环体积	1.0 mL
<b>进样口 (SSL)</b>	
模式	分流
加热器	140 °C
载气	氮气
分流比	10:1
分流流速	20 mL/min
隔垫吹扫	3 mL/min
衬管	超高惰性, 直型, 0.75 mm 内径 (部件号 5190-4048)
隔垫	9 mm 顶空 (部件号 5183-4801)
跳线芯片	140 °C (部件号 G4587-60575)
<b>色谱柱</b>	
色谱柱 1 (流程 A)	Agilent DB-Select 624 UI, 30 m × 320 µm, 1.8 µm (部件号 624 123-0334UI-INT) ; 2 mL/min, 恒流
色谱柱 2 (流程 B)	Agilent DB-WAX UI, 30 m, 320 × 0.25 µm (部件号 123-7032UI-INT) ; 2 mL/min, 恒流
进样口芯片式流路	进样口分流器芯片 (部件号 G4588-60601)
总线温度	默认
柱温箱	40 °C 保持 5.5 min 以 15 °C/min 升至 180 °C, 保持 2.5 min
<b>检测器 (FID)</b>	
加热器	250 °C
空气	400 mL/min
H <sub>2</sub>	30 mL/min
补偿气	N <sub>2</sub> , 25 mL/min

## 结果与讨论

### 1 类溶剂

1 类溶剂具有 USP <467> 溶剂的最低可接受限值。因此，必须确保系统符合该方法的信噪比 (S/N) 要求。USP <467> 要求两个流程中所有 1 类溶剂的 S/N 不得低于 3。该方法特别要求流程 A 中 1,1,1-三氯乙烷的 S/N 不低于 5，流程 B 中苯的 S/N 不低于 5。1 类溶剂的 S/N 满足并超出要求，峰面积和保留时间精度良好（表 2，图 1）。

表 2. 保留时间和峰面积精度 (n = 10)。标记为 N/A 的值为共流出物

化合物	流程 A	流程 A	流程 B	流程 B
	保留时间 %RSD	峰面积 %RSD	保留时间 %RSD	峰面积 %RSD
<b>1 类</b>				
1,1,1-三氯乙烷	0.01	3.2	N/A	N/A
1,1-二氯乙烷	0.02	3.1	0.05	2.8
1,2-二氯乙烷	0.01	1.6	0.03	1.0
苯	0.01	1.3	0.03	1.6
四氯化碳	0.04	3.8	N/A	N/A
<b>2A 类</b>				
1,4-二氧六环	0.01	1.7	0.03	1.6
乙腈	0.02	1.6	0.04	1.7
氯苯	0.01	0.9	0.01	1.1
顺式-1,2-二氯乙烯	0.01	1.0	0.04	0.8
环己烷	0.01	1.5	0.03	1.5
环戊基甲醚	N/A	N/A	0.04	1.0
乙苯	0.01	1.1	0.01	1.3
甲醇	0.09	1.4	0.04	1.3
甲基环己烷	0.01	1.4	0.02	1.7
二氯甲烷	0.01	0.7	0.04	0.9
甲基异丁基酮	N/A	N/A	0.04	1.1
间二甲苯	N/A	N/A	0.03	1.4
邻二甲苯	0.01	1.0	0.02	1.4
对二甲苯	N/A	N/A	0.03	1.4
叔丁醇	0.03	1.8	0.04	1.6
四氢呋喃	0.01	1.5	N/A	N/A
甲苯	0.01	1.1	0.04	0.9
反式-1,2-二氯乙烯	0.01	1.0	N/A	N/A
<b>2B 类</b>				
1,2-二甲氧基乙烷	0.02	4.4	0.06	1.5
2-己酮	0.01	3.1	0.02	1.6
三氯甲烷	0.01	3.0	0.06	1.4
异丙苯	0.01	1.8	0.04	1.8
己烷	0.02	1.1	0.03	1.3
硝基甲烷	0.02	2.4	0.06	2.2
吡啶	0.01	3.4	0.03	4.7
四氯化萘	0.01	2.1	0.01	1.9
三氯乙烯	0.01	2.3	0.03	1.2

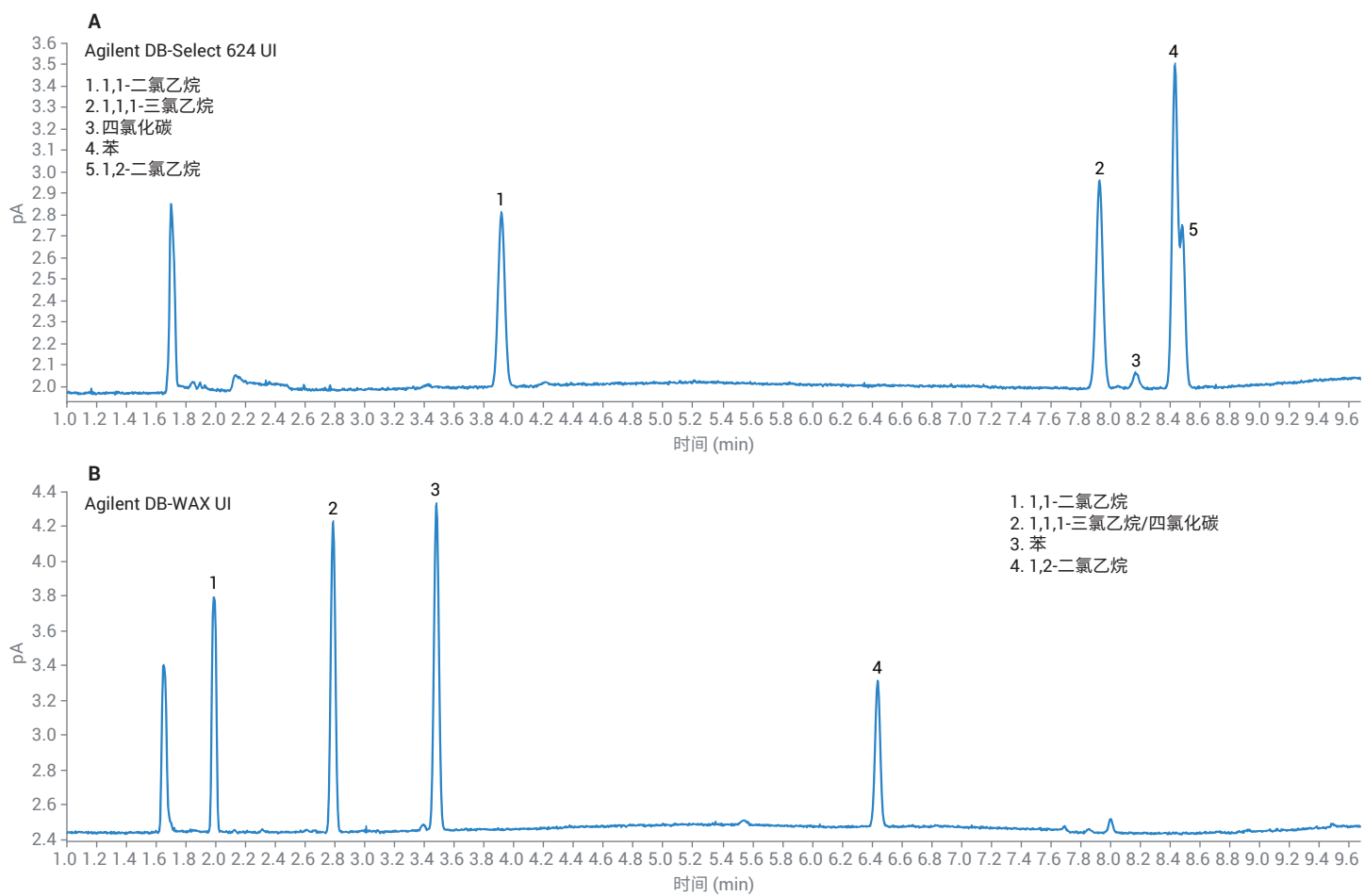


图 1.1 类溶剂 (A) 流程 A 和 (B) 流程 B 的色谱图

## 2A 类溶剂

2A 类溶剂包含了 USP <467> 中的最大一类溶剂。因此，分离度是主要问题。USP <467> 中规定了每个流程的特定分离度要求。流程 A 要求乙腈和二氯甲烷之间的分离度不得低于 1.0，流程 B 要求甲基异丁基酮和顺式-二氯乙烯之间的分离度不得低于 1.0。结果均满足并超出了以上两项要求。流程 A 中发生的任何共洗脱均

在流程 B 中得到了分离，包括加入此类溶剂的三种溶剂（图 2）。所有 2A 类溶剂的峰面积和保留时间精度都非常出色，两种流程的所有峰面积 RSDs 均低于 2%（表 2）。增加的分流比和更长的初始加热炉温度保持时间有助于提高整体的色谱分离度。尤其是对于 DB-WAX UI 色谱柱，MIBK 和乙腈的分离度得到了提高，同时仍满足 1 类溶剂的 S/N 要求（图3）。而

如果需要增加灵敏度，5:1 的较低分流比仍可满足其他 2A 类溶剂的分离度要求。

## 2B 类溶剂

2B 类溶剂无任何性能要求。两根色谱柱均未出现共洗脱，在峰面积和保留时间精度上均取得了出色的结果（表 2，图 4）。

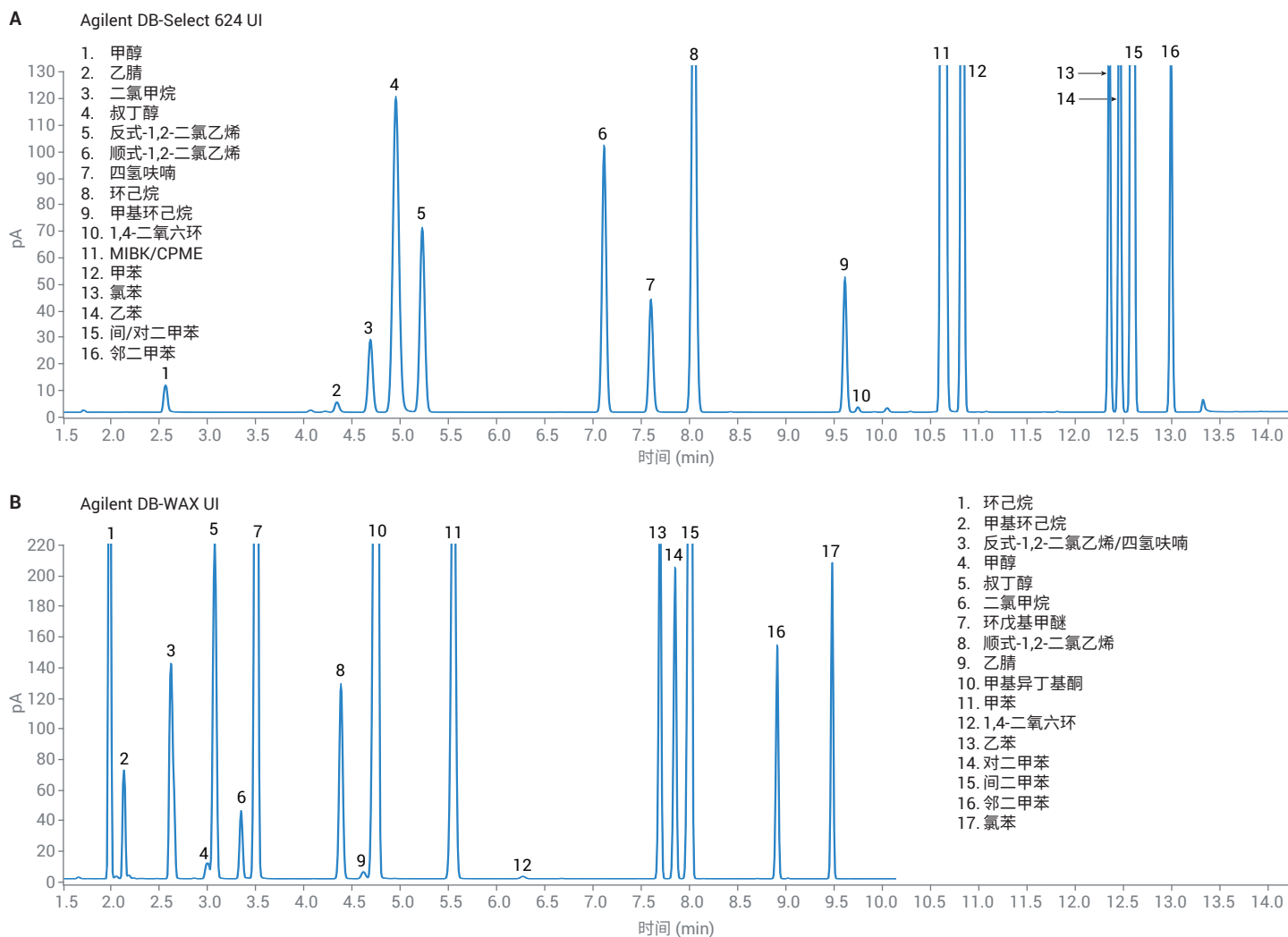


图 2. 2A 类溶剂 (A) 流程 A 和 (B) 流程 B 的色谱图

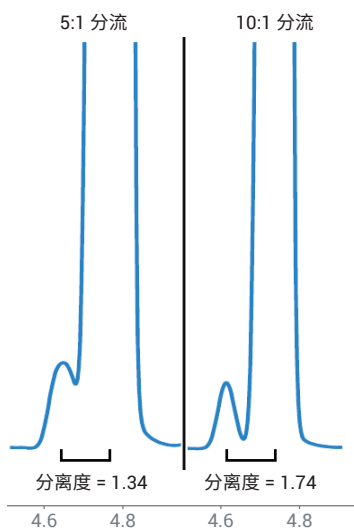


图 3. Agilent DB-WAX UI 色谱柱上乙腈和 MIBK 的 USP 分离度。分流比 5:1 与 10:1

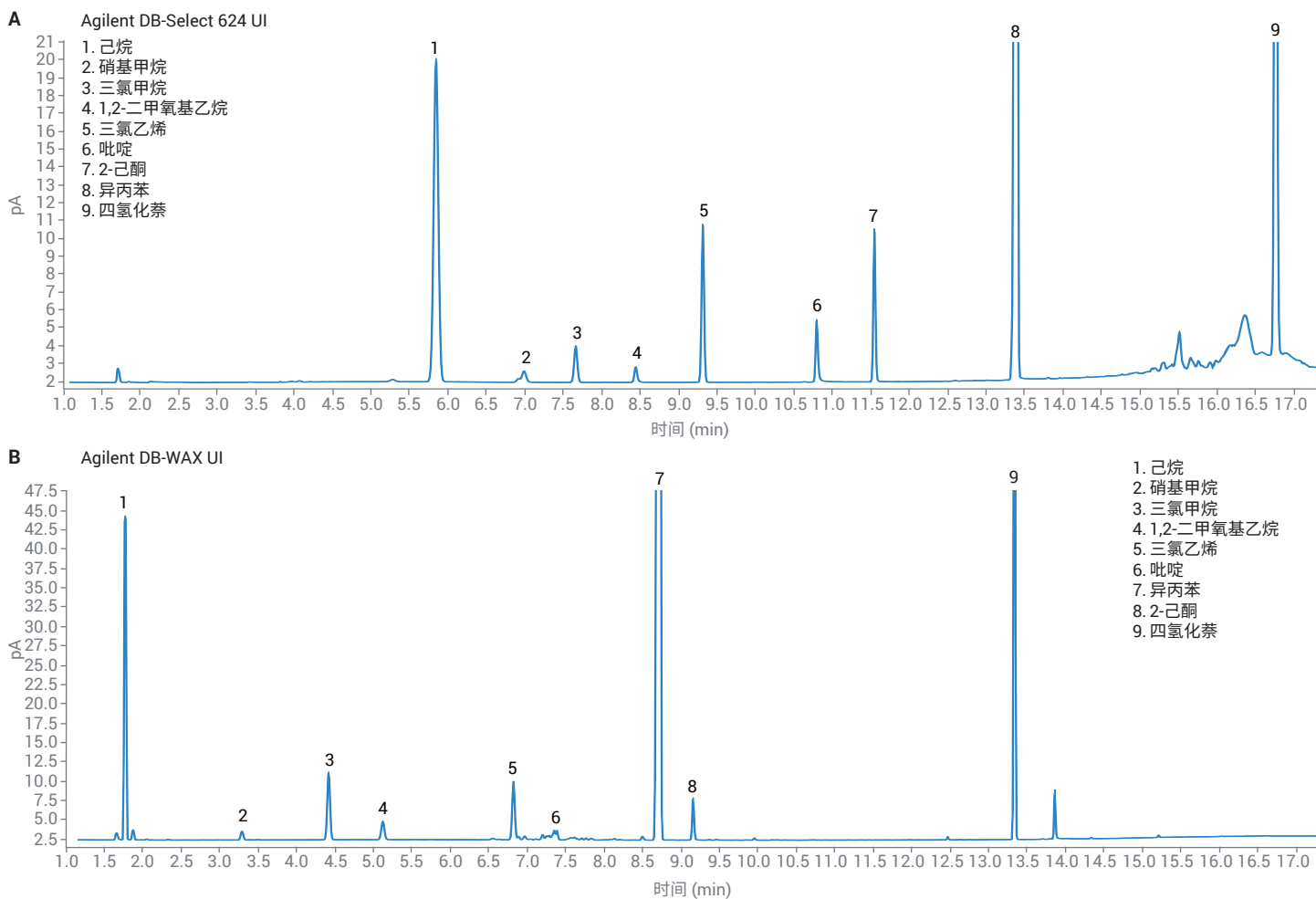


图 4. 2B 类溶剂 (A) 流程 A 和 (B) 流程 B 的色谱图

## 结论

根据 USP <467>, Agilent 8697 顶空进样器在分析残留溶剂方面表现出优异的性能。结果还表明, 7697 HSS 的方法条件可用于 8697 HSS, 性能相当。

查找当地的安捷伦客户中心:

[www.agilent.com/chem/contactus-cn](http://www.agilent.com/chem/contactus-cn)

免费专线:

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们:

[LSCA-China\\_800@agilent.com](mailto:LSCA-China_800@agilent.com)

在线询价:

[www.agilent.com/chem/erfq-cn](http://www.agilent.com/chem/erfq-cn)

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

本文中的信息、说明和指标如有变更, 恕不另行通知。

© 安捷伦科技(中国)有限公司, 2021  
2021年3月22日, 中国出版  
5994-3075ZHCN

## 参考文献

1. USP <467> Residual Solvents. [https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-467-residual-solvents-ira-20190927.pdf](https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-467-residual-solvents-ira-20190927.pdf) (2020年8月访问)
2. Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R8). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q3cr8-recommendations-permitted-daily-exposures-three-solvents-2-methyltetrahydrofuran-cyclopentyl> (2020年8月访问)
3. 使用 Agilent Intuvo 9000 气相色谱系统进行残留溶剂分析, 安捷伦科技公司应用简报, 出版号 5991-9029ZHCN, **2018**
4. Firor, R. L. Analysis of USP <467> Residual Solvents with Improved Repeatability Using the Agilent 7697A Headspace Sampler (使用 Agilent 7697A 顶空进样器进行 USP <467> 溶剂残留的高重现性分析), 安捷伦科技公司应用简报, 出版号 5990-7625EN, **2012**
5. System Parameter and Performance Comparison Between Agilent 7697A and G1888A Headspace Sampler for USP <467> (Agilent 7697A 和 Agilent G1888A 顶空进样器用于 USP <467> 方法的系统参数和性能比较), 安捷伦科技公司技术概述, 出版号 5991-5182EN, **2014**