

Analyse des pesticides organochlorés avec le système de GC Agilent Intuvo 9000

L'avantage technologique de la modularité Flow Chip pour une analyse bi-colonne simplifiée



Introduction

La méthode <467> de l'USP définit l'analyse de solvants résiduels dans les produits pharmaceutiques. Le solvant choisi pour la fabrication de produits peut améliorer le rendement ou avoir une incidence sur les propriétés chimiques du produit synthétisé. Les solvants n'améliorent pas l'efficacité du produit et ils doivent être éliminés autant que possible pour satisfaire aux spécifications du produit et aux bonnes pratiques de fabrication¹. Par conséquent, les tests de solvants résiduels pendant les processus de production ou de purification constituent un élément essentiel de la fabrication.

La méthode <467> spécifie qu'une analyse doit être faite sur une colonne simple avec confirmation sur un second système ayant une colonne analytique différente présentant des temps de rétention différents. Avec les systèmes de chromatographie en phase gazeuse conventionnels, cette analyse nécessite deux analyses séparées. Un système de GC Agilent Intuvo 9000 avec un séparateur d'injecteur pour détecteur à ionisation de flamme (FID) permet de réaliser deux analyses en une seule fois, en deux fois moins de temps.

Pour plus d'informations,
rendez-vous sur :
www.agilent.com

Données expérimentales

Un système de GC Intuvo 9000 a été équipé d'un échantillonneur d'espace de tête Agilent 7697A. Des solutions étalons de classes 1, 2A et 2B ont été préparées et évaluées selon la méthode <467> de l'USP. L'étalon de classe 1 a été préparé à partir d'une ampoule concentrée Agilent (p/n 5190-0490) en diluant 1 mL d'étalon et 9 mL de diméthyl sulfoxyde dans 100 mL d'eau (solution mère 1). La solution mère 2 a été préparée en diluant 1 mL de la solution mère 1 dans 100 mL d'eau. Enfin, 10 mL de la solution mère 2 ont été dilués dans 100 mL d'eau pour réaliser la solution mère 3. La solution mère 3 a été utilisée pour la préparation des flacons d'échantillonnage pour espace de tête.

Les classes 2A (p/n 5190-0492) et 2B (p/n 5190-0513) Agilent ont été préparées en diluant 1 mL d'étalon dans 100 mL d'eau.

Les flacons d'échantillonnage pour espace de tête ont été préparés en additionnant 1 mL de solution diluée de chaque classe dans 5 mL d'eau.

Les échantillons répliqués ont été analysés en utilisant l'échantillonneur d'espace de tête 7697A sur un système de GC Intuvo 9000 configuré avec un diviseur d'injecteur pour double colonne et double détection.

Les tableaux 1 et 2 montrent que les paramètres de l'instrument sont pratiquement les mêmes que ceux utilisés dans les travaux précédents². Différentes colonnes ont été choisies afin de refléter les améliorations apportées par la gamme de colonnes pour cette application : La colonne Agilent DB-624 Select Ultra Inert (UI) et la colonne Agilent DB-WAX Ultra Inert (UI). L'ajout de la puce Guard Chip et du bus est spécifique au système de GC Intuvo 9000. La puce Jumper Chip a été choisie en raison de la propreté de l'échantillon introduit. Elle a été maintenue à la température de l'injecteur afin de transférer l'échantillon depuis l'injecteur jusqu'au diviseur d'injecteur via la puce Jumper Chip. Le bus a été maintenu à la température de consigne.

Tableau 1 : Paramètres de l'instrument donnés pour le système de GC Agilent Intuvo 9000.

GC Agilent Intuvo 9000	Consignes
Four	40 °C (5 minutes), 15 °C/min jusqu'à 180 °C (3 minutes)
Injecteur split/splitless	Split 5:1 à 140 °C
DB-624 Select Ultra Inert (123-0334UI-INT) 30 m × 320 µm, 1,8 µm	Débit constant de 2 mL/min
DB-WAX Ultra Inert (123-7032UI-INT) 30 m × 320 µm, 0,25 µm	Contrôlé par la colonne 1
FID (avant et arrière)	250 °C
H ₂	30 mL/min
Air	400 mL/min
N ₂ (gaz d'appoint)	25 mL/min
Jumper Chip	140 °C
Bus	200 °C
Signal avant/arrière	20 Hz

Tableau 2 : Paramètres de l'instrument de l'échantillonneur d'espace de tête Agilent 7697A.

Échantillonneur d'espace de tête Agilent 7697A	Consignes
Four	85 °C
Boucle	85 °C
Ligne de transfert	100 °C
Temps de stabilisation du flacon	40 minutes
Durée d'injection	0,5 minute
Taille du flacon	10 mL
Agitation du flacon	Niveau 2, 25 agitations/min
Mode de remplissage de flacon	Par défaut (50 mL/min à 15 psi, 0,1 minute)
Pression de remplissage du flacon	15 psi
Montée du remplissage de la boucle	20 psi/min
Pression finale de la boucle	0 psi
Temps de stabilisation de la boucle	0,05 minute



Échantillonneur d'espace de tête Agilent 7697A

Résultats et discussion

Neuf flacons d'échantillonnage pour espace de tête ont été préparés pour chaque étalon de solvant (classes 1, 2A, 2B) et la reproductibilité (aire et temps de rétention) a été évaluée. Une excellente reproductibilité des temps de rétention a été obtenue sur les deux colonnes pour les trois classes analysées. L'écart-type relatif (RSD) pour la plupart des composés était < 0,1 % pour la reproductibilité des temps de rétention. La reproductibilité des aires était également bonne, avec une RSD inférieure ou égale à 5 % pour l'ensemble des composés sur les deux colonnes. La RSD des aires était inférieure ou égale à 2 % pour la plupart des composés. Les tableaux 1 à 3 indiquent la mesure des temps de rétention et des aires pour les trois classes sur les deux colonnes.

Les aires de la classe 1 ont présenté les RSD les plus élevées (Tableau 3). En raison des dilutions multi-étapes de la classe 1, sa concentration finale est la plus basse des trois classes étudiées. Cette dilution se traduit par une plus grande variabilité, car il s'agit d'une mesure de la reproductibilité de la préparation d'échantillons, de la précision de l'instrument et de l'homogénéité de l'intégration des pics.

Les aires les plus précises ont été obtenues pour la classe 2A (Tableau 4). Ceci peut s'expliquer par la concentration étudiée, qui était plus élevée que pour les classes 1 et 2B. La classe 2B possède une plus grande gamme de concentrations, comme en témoigne la plus grande variété de RSD obtenue pour les aires (Tableau 5). Pour les composés de plus faible concentration ou ayant un degré d'asymétrie plus élevé (*n*-hexane, nitrométhane, et 1,2-diméthoxyéthane), les RSD des aires sont légèrement plus élevés que ceux ayant des réponses élevées ou des pics symétriques (tétraline). La répétabilité du temps de rétention est excellente, quelles que soient la classe, la réponse ou la symétrie. À l'exception du nitrométhane (0,4 %), tous les composés présentent une reproductibilité du temps de rétention inférieure ou égale à 0,2 %, la plupart des composés ayant même une meilleure précision, avec une répétabilité inférieure ou égale à 0,1 %.

Tableau 3 : Précision des temps de rétention et répétabilité des aires des pics pour les composés de Classe 1 évalués avec le séparateur d'injecteur sur le système de GC Intuvo 9000 d'Agilent.

Composé	RSD des TR pour la DB-624 d'Agilent (%)	RSD des aires pour la DB-624 d'Agilent (%)	RSD des TR pour la DB-WAX d'Agilent (%)	RSD des aires pour la DB-WAX d'Agilent (%)
1,1-Dichloroéthane	0,031 %	3,3 %	0,074 %	2,1 %
1,1,1-Trichloroéthane	0,026 %	2,6 %	0,037 %	1,8 %
Tétrachlorure de carbone	0,11 %	4,8 %	Co-élue avec le 1,1, 1-trichloroéthane	Co-élue avec le 1,1, 1-trichloroéthane
Benzène	0,017 %	2,2 %	0,055 %	1,5 %
1,2-Dichloroéthane	0,016 %	3,9 %	0,067 %	1,8 %

Tableau 4 : Précision des temps de rétention et répétabilité des aires des pics pour les composés de Classe 2A avec le séparateur d'injecteur sur le système de GC Intuvo 9000 d'Agilent.

Composé	RSD des TR pour la DB-624 d'Agilent (%)	RSD des aires pour la DB-624 d'Agilent (%)	RSD des TR pour la DB-WAX d'Agilent (%)	RSD des aires pour la DB-WAX d'Agilent (%)
Méthanol	0,23 %	1,3 %	0,22 %	1,3 %
Acétonitrile	0,023 %	2,1 %	0,039 %	2,0 %
Chlorure de méthylène	0,018 %	0,98 %	0,033 %	0,78 %
trans-1,2-Dichloroéthène	0,016 %	0,85 %	0,023 %	0,72 %
cis-1,2-Dichloroéthène	0,012 %	0,76 %	0,039 %	0,78 %
Tétrahydrofurane	0,018 %	0,95 %	Co-élue avec le chlorure de méthylène	Co-élue avec le chlorure de méthylène
Cyclohexane	0,011 %	0,96 %	0,013 %	0,96 %
Méthylcyclohexane	0,0087 %	0,98 %	0,018 %	0,96 %
1,4-Dioxane	0,012 %	1,9 %	0,025 %	1,7 %
Toluène	0,0073 %	0,81 %	0,029 %	0,80 %
Chlorobenzène	0,0061 %	0,69 %	0,024 %	0,69 %
Éthylbenzène	0,0060 %	0,84 %	0,016 %	0,86 %
m-Xylène	0,0061 %	0,82 %	0,017 %	0,82 %
p-Xylène	Co-élue avec le m-xylène	Co-élue avec le m-xylène	0,015 %	0,83 %
o-Xylène	0,0059 %	0,81 %	0,026 %	0,81 %

Tableau 5 : Précision des temps de rétention et répétabilité des aires des pics pour les composés de Classe 2B avec le séparateur d'injecteur sur le système de GC Intuvo 9000 d'Agilent.

Composé	RSD des TR pour la DB-624 d'Agilent (%)	RSD des aires pour la DB-624 d'Agilent (%)	RSD des TR pour la DB-WAX d'Agilent (%)	RSD des aires pour la DB-WAX d'Agilent (%)
Hexane	0,021 %	4,4 %	0,039 %	4,5 %
Nitrométhane	0,42 %	4,9 %	0,018 %	2,5 %
Chloroforme	0,0099 %	4,8 %	0,026 %	3,2 %
1,2-Diméthoxyéthane	0,013 %	3,6 %	0,089 %	3,6 %
Trichloroéthane	0,010 %	3,4 %	0,028 %	3,1 %
Pyridine	0,020 %	1,7 %	0,034 %	1,7 %
2-Hexanone	0,0081 %	2,7 %	0,020 %	0,74 %
Tétraline	0,0078 %	2,1 %	0,016 %	2,1 %

L'analyse bi-colonne réalisée avec l'échantillonneur d'espace de tête 7697A et le système de GC Intuvo 9000 a également fourni d'excellentes performances chromatographiques et a prouvé l'apport de l'utilisation simultanée des deux colonnes. Dans la classe 1, le tétrachlorure de carbone possède un rapport signal sur bruit satisfaisant qui satisfait aux exigences

de la méthode <467> de l'USP (Figure 1). Une excellente symétrie de pics et des réponses similaires ont été observées pour les deux colonnes DB-624 Select UI et DB-WAX UI. La séparation entre le 1,1,1, trichloroéthane et le tétrachlorure de carbone sur la DB-624 Select UI et l'absence de séparation sur la DB-WAX UI (Figure 2) démontrent l'intérêt d'évaluer simultanément les deux colonnes.

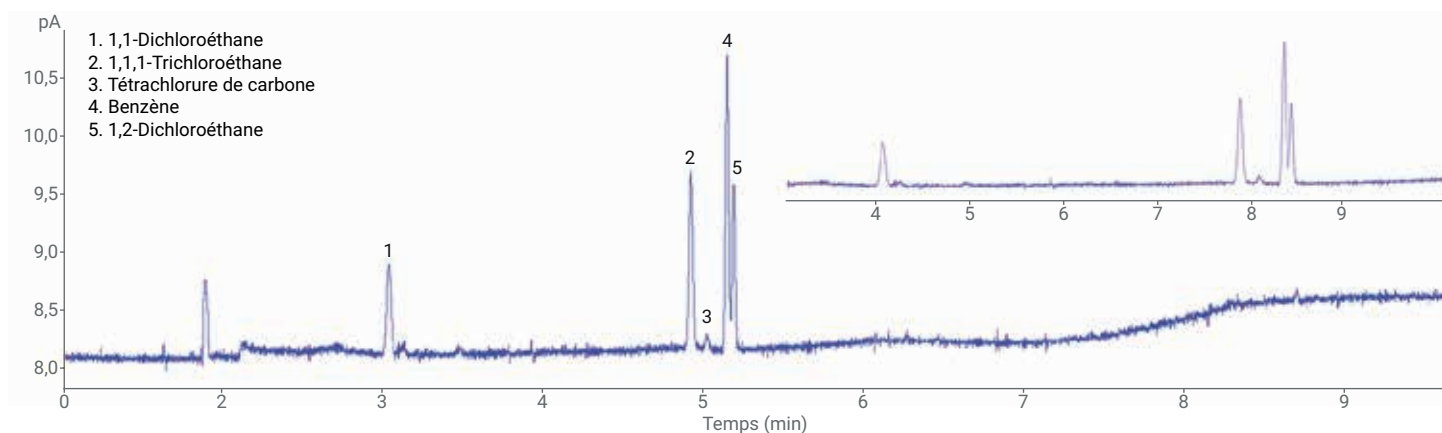


Figure 1 : L'analyse de solvants résiduels de classe 1 sur une colonne DB-624 Select UI d'Agilent montre une excellente chromatographie et répond aux critères de rapport signal sur bruit pour tous les solvants, y compris le tétrachlorure de carbone.

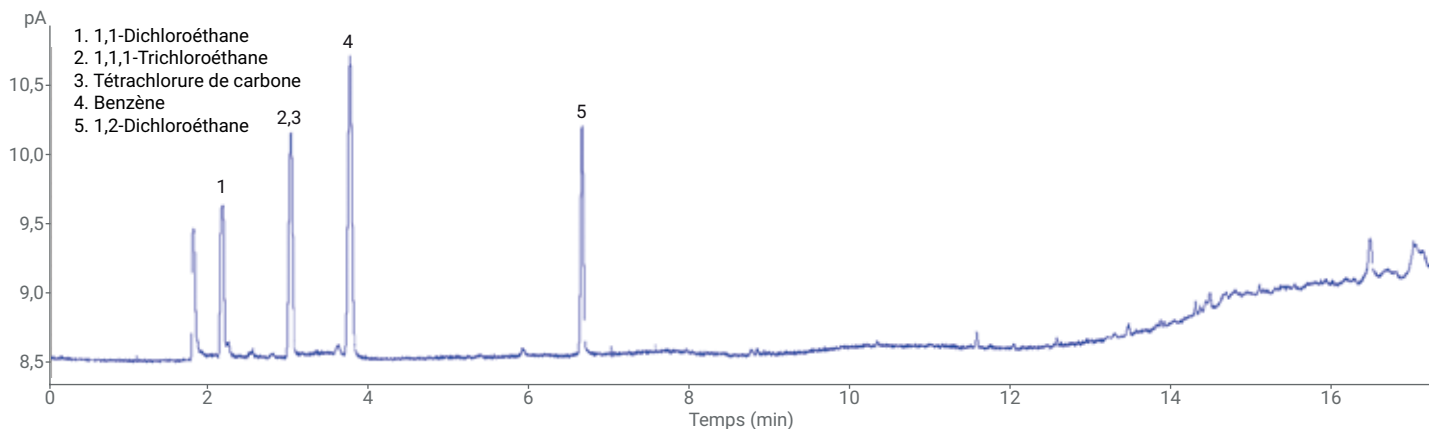


Figure 2 : L'analyse de composés de classe 1 montre que l'ordre d'élution est le même sur les colonnes DB-WAX UI et DB-624 Select UI d'Agilent, bien que les temps de rétention soient décalés, conformément aux attentes.

Une excellente symétrie des pics a également été observée pour les solvants étudiés de la classe 2A. L'ordre d'élution est très différent entre les colonnes DB-624 Select UI et DB-WAX UI, comme on peut s'y attendre en raison des différentes phases stationnaires (Figures 3 et 4). Contrairement aux solvants de classe 1, pour lesquels une meilleure résolution (tétrachlorure de carbone) a été atteinte sur la colonne DB-624 Select UI pour les composés

importants, la colonne DB-Wax UI a fourni une meilleure résolution pour les isomères du xylène de la classe 2A. Ceci souligne l'intérêt d'utiliser deux colonnes en simultanée. La DB-624 Select UI qui présente de meilleures performances pour la classe 1 et la DB-WAX UI qui présente de meilleures performances pour la classe 2A peuvent être utilisées sur un seul système, ce qui assure une chromatographie optimisée pour les deux classes.

La classe 2B est le dernier exemple qui illustre les avantages de l'ensemble bi-colonne pour l'analyse des solvants résiduels dans le cadre de la méthode <467> de l'USP. Une faible réponse et un pic asymétrique sont observés sur la colonne DB-624 Select UI pour le nitrométhane (Figure 5, pic 2). Cependant, la forme du pic et la réponse sont meilleures sur la colonne DB-WAX UI, (Figure 6). Ceci se traduit également par l'amélioration de la RSD de l'aire du nitrométhane entre les colonnes DB-624 Select UI et DB-WAX UI.

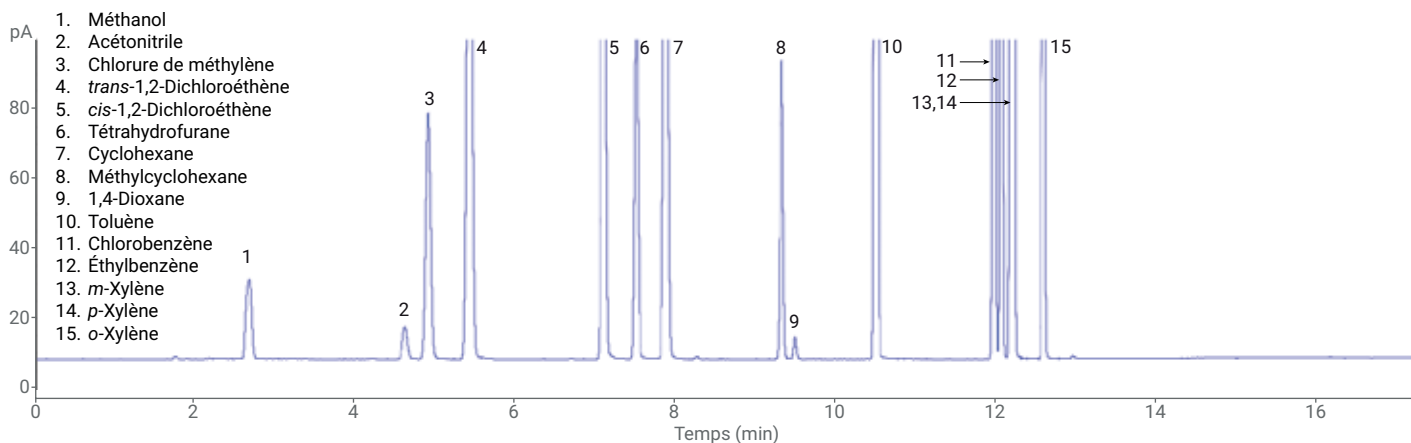


Figure 3 : L'analyse de composés de classe 2A sur une colonne DB-624 Select UI d'Agilent génère d'excellentes formes de pics.

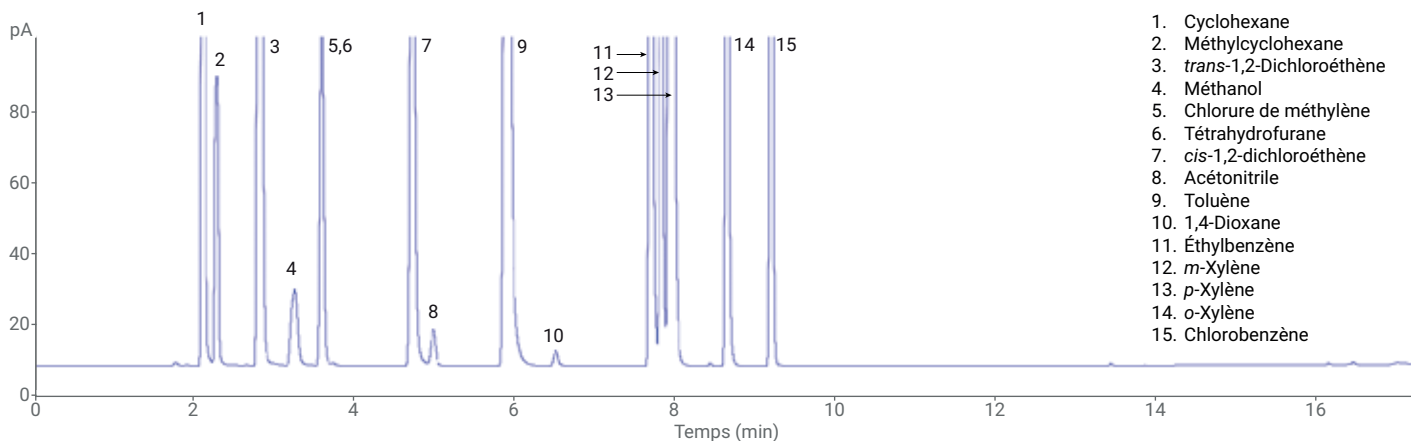


Figure 4 : L'analyse de composés de classe 2A sur une colonne DB-WAX UI d'Agilent montre que l'ordre d'élution est modifié.

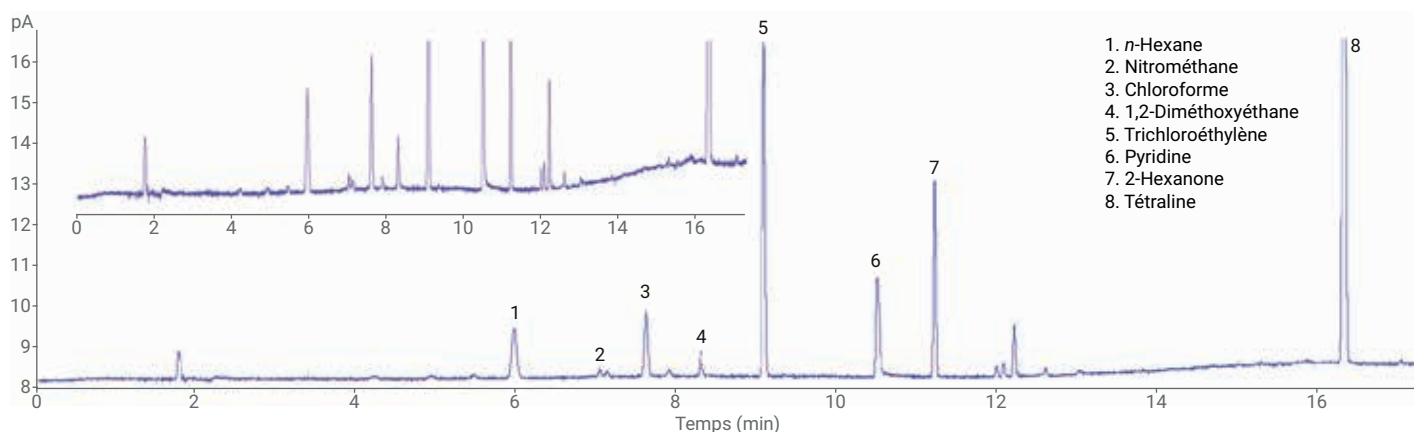


Figure 5 : L'analyse de solvants résiduels de classe 2B sur une colonne DB-624 Select UI d'Agilent génère d'excellentes formes de pics sur une gamme de réponses.

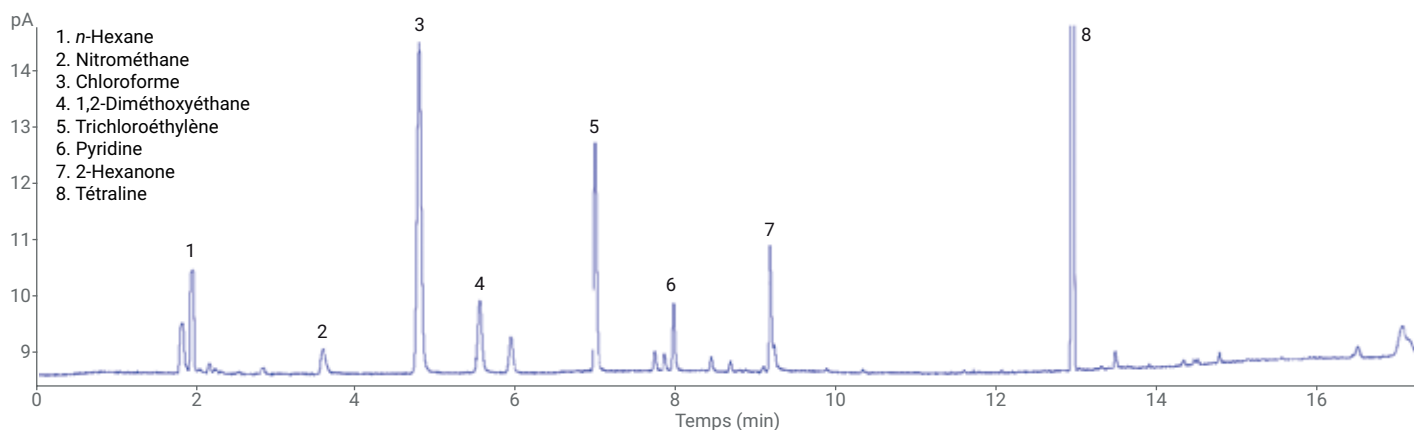


Figure 6 : L'analyse de solvants résiduels de classe 2B sur une colonne DB-WAX UI d'Agilent montre une amélioration de la forme des pics pour le nitrométhane.

Conclusions

Le système de GC Intuvo 9000 d'Agilent équipé de l'échantillonneur d'espace de tête 7697A, configuré en analyse bi-colonne avec un double système FID offre une excellente répétabilité. Les résultats obtenus avec ce système sont conformes aux résultats précédemment publiés dans la méthode <467> de l'USP en utilisant des systèmes de GC conventionnels à colonne simple^{2,3}. La précision des aires pour neuf flacons d'échantillonnage pour espace de tête est inférieure ou égale à 5 %, et la reproductibilité des temps de rétention est inférieure ou égale à 0,2 %.

L'évaluation des solvants résiduels selon la méthode <467> de l'USP avec un ensemble bi-colonne offre des avantages supplémentaires. Alors que les solvants résiduels de classe 1 possèdent une meilleure résolution sur les colonnes DB-624 Select UI d'Agilent, les isomères du xylène de la classe 2A sont complètement séparés avec les colonnes DB-WAX UI d'Agilent. En configurant un GC Agilent Intuvo 9000 avec un diviseur d'injecteur, les deux colonnes peuvent être utilisées simultanément pour tirer parti des améliorations chromatographiques

atteintes avec les deux phases stationnaires. Cette configuration élimine le besoin d'analyser les échantillons sur deux systèmes avec deux colonnes différentes, ce qui divise potentiellement le temps d'analyse par deux.

L'échantillonneur d'espace de tête 7697A combiné à un système de GC Intuvo 9000, configuré avec un diviseur d'injecteur pour une analyse bi-colonne avec un double système FID est un moyen robuste et simple d'analyser les solvants résiduels selon la méthode <467> de l'USP, tout en diminuant le temps d'analyse.

Références

1. USP 40, general chapter USP <467> Residual Solvents, <https://hmc.usp.org/sites/default/files/documents/HMC/GCs-Pdfs/c467.pdf> (accessed October 2017).
2. Firor, R. L. Analysis of USP <467> residual solvents with improved repeatability using the Agilent 7697A Headspace Sampler, *Agilent Technologies Application Note*, 5990-7625EN, August **2012**.
3. B. Tienport, F. David, P. Sandra. Analysis of USP <467> residual solvents using the Agilent 7697A Headspace Sampler with the Agilent 7890B Gas Chromatograph, *Agilent Technologies Application Note*, 5991-1834EN, January **2013**.

www.agilent.com/chem/intuvo

Ces informations peuvent être modifiées sans préavis.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
Publié aux États-Unis, le 23 février 2018
5991-9029FR