Análise de solventes residuais usando um sistema GC Agilent 9000 Intuvo

Vantagem tecnológica: análise simplificada de coluna dupla com modularidade do chip de fluxo



Introdução

O <467> da USP define um método para análise de solventes residuais em produtos farmacêuticos. A escolha do solvente durante a fabricação do produto pode melhorar o rendimento ou afetar as propriedades químicas do produto sintetizado. Os solventes não aumentam a eficácia do produto e devem ser removidos o máximo possível para atender às especificações do produto e às boas práticas de fabricação[1]. Portanto, o teste de solventes residuais durante os processos de produção ou purificação é um aspecto necessário da fabricação.

O <467> da USP especifica uma análise de coluna única com confirmação em um segundo sistema configurado com uma coluna analítica diferente, gerando tempos de retenção diferentes. Com sistemas de cromatografia gasosa convencionais, esta análise requer duas corridas analíticas separadas. Um sistema GC Agilent 9000 Intuvo com um divisor de injetor para detecção de ionização de chama (FID) dupla permite ambas as análises em uma única corrida, em metade do tempo.

Para obter mais informações, acesse:
www.agilent.com

Agilent
Trusted Answers

Parte experimental

Um sistema GC 9000 Intuvo foi equipado com um amostrador headspace Agilent 7697A. As soluções padrão de Classe 1, Classe 2A e Classe 2B foram preparadas e avaliadas de acordo com a metodologia <467> da USP. A Classe 1 foi preparada a partir de uma ampola concentrada Agilent (p/n 5190-0490) diluindo 1 mL do padrão e 9 mL de dimetilsulfóxido em 100 mL de água (estoque 1). O estoque 2 foi preparado diluindo 1 mL do estoque 1 em 100 mL de água. Por fim, 10 mL do estoque 2 foram diluídos em 100 mL de água para fazer o estoque 3. O estoque 3 foi utilizado para as preparações do frasco do headspace.

Agilent Classe 2A (p/n 5190-0492) e Classe 2B (p/n 5190-0513) foram preparados diluindo 1 mL do padrão em 100 mL de água para as respectivas classes.

Os frascos do headspace foram preparados adicionando 1 mL de cada diluição da classe em 5 mL de água.

As amostras replicadas foram analisadas usando o amostrador headspace 7697A e o sistema GC 9000 Intuvo configurado com um divisor de injetor para coluna dupla e detecção dupla.

As tabelas 1 e 2 mostram parâmetros do instrumento quase iguais aos usados em trabalhos anteriores[2]. Para refletir as melhorias das ofertas de coluna para esta aplicação, foram escolhidas colunas diferentes: Agilent DB-624 Select Ultra Inert (UI) e Agilent DB-WAX Ultra Inert (UI). A adição do Guard Chip e do barramento é exclusiva do sistema GC 9000 Intuvo. Devido à limpeza da amostra introduzida, o Jumper Chip foi escolhido. Ele foi mantido à temperatura do injetor para transferir a amostra do injetor através do Jumper Chip para o divisor de injetor. O barramento foi mantido no ponto de ajuste padrão.

Tabela 1. As condições do instrumento são fornecidas para o sistema GC Agilent 9000 Intuvo.

Sistema GC Agilent 9000 Intuvo	Ponto de ajuste
Forno	40 °C (5 minutos), 15 °C/min até 180 °C (3 minutos)
Injetor split/splitless	Split 5:1, 140 °C
DB-624 Select Ultra Inert (123-0334UI-INT) 30 m × 320 µm, 1,8 µm	Fluxo constante, 2 mL/min
DB-WAX Ultra Inert (123-7032UI-INT) 30 m × 320 µm, 0,25 µm	Controlado pela coluna 1
FID (frontal e posterior)	250 °C
H_2	30 mL/min
Ar	400 mL/min
N_2 (makeup)	25 mL/min
Jumper Chip	140 °C
Barramento	200 °C
Sinal frontal/posterior	20 Hz

Tabela 2. As condições do instrumento são fornecidas para o amostrador headspace Agilent 7697A.

Amostrador headspace Agilent 7697A	Ponto de ajuste
Forno	85 °C
Loop	85 °C
Linha de transferência	100 °C
Tempo de equilíbrio do frasco	40 minutos
Duração da injeção	0,5 minutos
Tamanho do frasco	10 mL
Agitação do frasco	Nível 2, 25 agitações/min
Modo de enchimento do frasco	Padrão (50 mL/min até 15 psi [0,1 minuto])
Pressão de enchimento do frasco	15 psi
Taxa de aumento do loop	20 psi/min
Pressão final do loop	0 psi
Tempo de equilíbrio do loop	0,05 minutos



Amostrador headspace Agilent 7697A.

Resultados e discussão

Nove frascos do headspace foram preparados para cada padrão de solvente (Classes 1, 2A e 2B) e a repetibilidade (área e tempo de retenção) foi avaliada. Foi alcançada uma excelente repetibilidade do tempo de retenção em ambas as colunas para as três classes avaliadas. A maioria dos analitos forneceu um desvio padrão relativo (RSD) de <0,1% para a repetibilidade do tempo de retenção. A repetibilidade da área também foi boa, resultando em um RSD de 5% ou melhor para todos os analitos em ambas as colunas. A maioria dos analitos obteve 2% ou melhor para o RSD da área. As tabelas 1–3 fornecem as medições de tempo de retenção e de repetibilidade da área para as três classes em colunas duplas.

A Classe 1 apresentou os maiores RSDs da área (Tabela 3). Devido às diluições multietapa da Classe 1, a concentração final é a menor das três classes avaliadas. Essa diluição resulta em maior variabilidade, pois é uma medição da reprodutibilidade no preparo de amostras, da precisão do instrumento e da consistência de integração de picos.

A Classe 2A resultou na melhor precisão da área (Tabela 4). Isto é provavelmente devido à concentração avaliada, que foi maior que a Classe 1 ou a Classe 2B. A Classe 2B tem uma gama mais ampla de concentrações, o que é refletida na faixa mais ampla de RSDs da área alcançada (Tabela 5). Para analitos de concentração mais baixa ou analitos com um maior grau de assimetria (*n*-hexano, nitrometano e 1,2-dimetoxietano), os RSDs da área são ligeiramente mais elevados do que aqueles com respostas elevadas e picos simétricos (tetralina). A repetibilidade do tempo de retenção foi excelente independentemente da classe, resposta ou simetria. Com exceção do nitrometano (0,4%), todos os analitos obtiveram 0,2% ou melhor para a repetibilidade do tempo de retenção, com a maioria dos analitos ainda mais precisos, a <0,1%.

Tabela 3. Precisão do tempo de retenção e repetibilidade da área do pico para compostos de Classe 1 avaliados com o divisor de injetor no sistema GC Agilent 9000 Intuvo.

Composto	Agilent DB-624 RSD do RT (%)	Agilent DB-624 RSD da Área (%)	Agilent DB-WAX RSD do RT (%)	Agilent DB-WAX RSD da Área (%)
1,1-Dicloroetano	0,031%	3,3%	0,074%	2,1%
1,1,1-Tricloroetano	0,026%	2,6%	0,037%	1,8%
Tetracloreto de carbono	0,11%	4,8%	Elui juntamente com 1,1, 1-tricloroetano	Elui juntamente com 1,1, 1-tricloroetano
Benzeno	0,017%	2,2%	0,055%	1,5%
1,2-Dicloroetano	0,016%	3,9%	0,067%	1,8%

Tabela 4. Precisão do tempo de retenção e repetibilidade da área do pico para compostos de Classe 2A avaliados com o divisor de injetor no sistema GC Agilent 9000 Intuvo.

Composto	Agilent DB-624 RSD do RT (%)	Agilent DB-624 RSD da Área (%)	Agilent DB-WAX RSD do RT (%)	Agilent DB-WAX RSD da Área (%)
Metanol	0,23%	1,3%	0,22%	1,3%
Acetonitrila	0,023%	2,1%	0,039%	2,0%
Cloreto de metileno	0,018%	0,98%	0,033%	0,78%
trans-1,2-Dicloroeteno	0,016%	0,85%	0,023%	0,72%
cis-1,2-Dicloroeteno	0,012%	0,76%	0,039%	0,78%
Tetra-hidrofurano	0,018%	0,95%	Elui juntamente com cloreto de metileno	Elui juntamente com cloreto de metileno
Ciclohexano	0,011%	0,96%	0,013%	0,96%
Metilcicloexano	0,0087%	0,98%	0,018%	0,96%
1,4-Dioxano	0,012%	1,9%	0,025%	1,7%
Tolueno	0,0073%	0,81%	0,029%	0,80%
Clorobenzeno	0,0061%	0,69%	0,024%	0,69%
Etilbenzeno	0,0060%	0,84%	0,016%	0,86%
m-Xileno	0,0061%	0,82%	0,017%	0,82%
p-Xileno	Elui juntamente com *m*-xileno	Elui juntamente com *m*-xileno	0,015%	0,83%
o-Xileno	0,0059%	0,81%	0,026%	0,81%

Tabela 5. Precisão do tempo de retenção e repetibilidade da área para compostos de Classe 2B avaliados com o divisor de injetor no sistema GC Agilent 9000 Intuvo.

Composto	Agilent DB-624 RSD do RT (%)	Agilent DB-624 RSD da Área (%)	Agilent DB-WAX RSD do RT (%)	Agilent DB-WAX RSD da Área (%)
Hexano	0,021%	4,4%	0,039%	4,5%
Nitrometano	0,42%	4,9%	0,018%	2,5%
Clorofórmio	0,0099%	4,8%	0,026%	3,2%
1,2-Dimetoxietano	0,013%	3,6%	0,089%	3,6%
Tricloroetano	0,010%	3,4%	0,028%	3,1%
Piridina	0,020%	1,7%	0,034%	1,7%
2-Hexanona	0,0081%	2,7%	0,020%	0,74%
Tetralina	0,0078%	2,1%	0,016%	2,1%

A análise de coluna dupla obtida com o amostrador headspace 7697A e o sistema GC 9000 Intuvo também proporcionou um excelente desempenho cromatográfico e demonstrou as vantagens da execução simultânea de ambas as colunas. Na Classe 1, o tetracloreto de carbono apresenta um sinal/ruído adequado para atender às exigências do <467> da USP (Figura 1). As colunas DB-624 Select UI e DB-WAX UI mostram uma excelente simetria de pico e respostas semelhantes para ambas as colunas. A separação entre 1,1,1-tricloroetano e tetracloreto de carbono na DB-624 Select UI e a ausência dela na DB-WAX UI (Figura 2) fornecem um exemplo da utilidade de avaliar ambas as colunas simultaneamente.

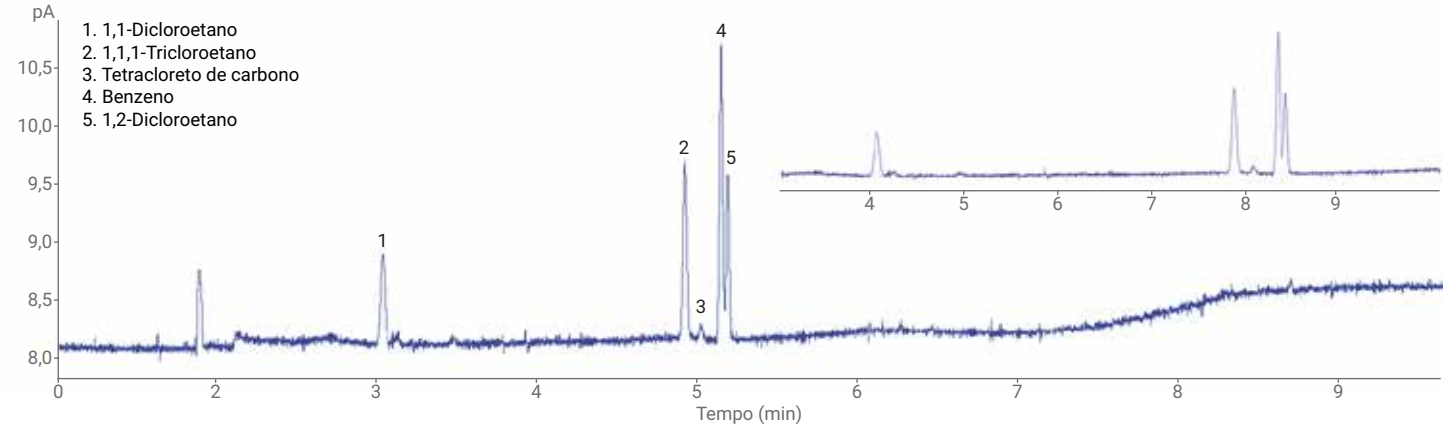


Figura 1. A análise de solventes residuais de Classe 1 em uma coluna Agilent DB-624 Select UI demonstra uma excelente cromatografia e atende às exigências de sinal/ruído para todos os solventes, incluindo o tetracloreto de carbono.

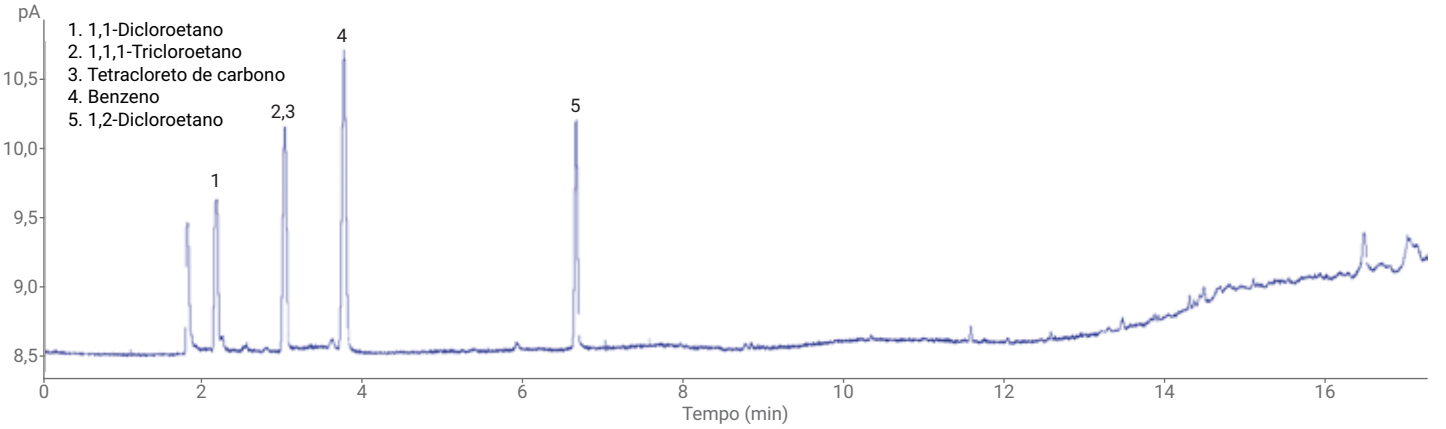


Figura 2. A análise de compostos de Classe 1 em uma Agilent DB-WAX UI resulta em uma mesma ordem de eluição que uma coluna Agilent DB-624 Select UI, embora os tempos de retenção tenham mudado, como esperado.

A Classe 2A também demonstrou uma excelente simetria de pico para os solventes avaliados. Mudanças significativas na ordem de eluição foram observadas entre as colunas DB-624 Select UI e DB-WAX UI, como esperado de diferentes fases estacionárias (Figuras 3 e 4). Ao contrário dos solventes de Classe 1, onde a melhor resolução para analitos críticos (tetracloreto de carbono) foi alcançada na coluna DB-624 Select UI, a coluna DB-Wax UI forneceu uma melhor resolução de isômeros de xileno incluídos na Classe 2A. Isso destaca a vantagem de executar as duas colunas simultaneamente. A DB-624 Select UI, que mostra um melhor desempenho para a Classe 1, e a DB-WAX UI, que mostra um melhor desempenho para a Classe 2A, podem ser executadas em um só sistema, fornecendo uma ótima cromatografia para ambas as classes.

A Classe 2B fornece o exemplo final dos benefícios da utilização de um conjunto de coluna dupla para solventes residuais do <467> da USP. O nitrometano produz uma resposta baixa e um formato do pico não simétrico na coluna DB-624 Select UI (Figura 5, pico 2). No entanto, na coluna DB-WAX UI, a resposta e o formato do pico são aprimorados (Figura 6). Isso também se reflete no aprimoramento do RSD da área para o nitrometano entre as colunas DB-624 Select UI e DB-WAX UI.

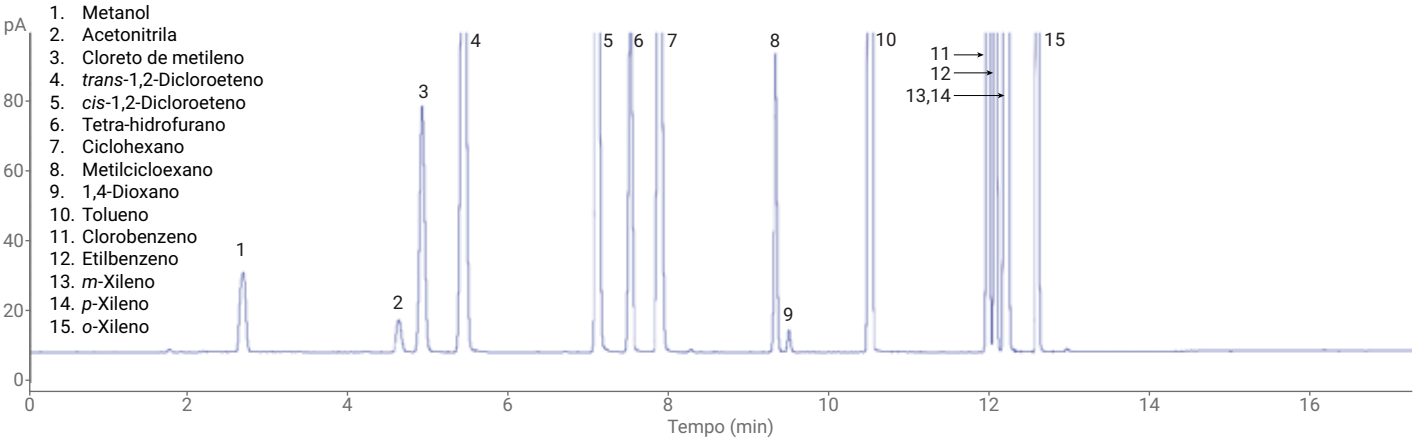


Figura 3. A análise da Classe 2A em uma coluna Agilent DB-624 Select UI mostra um excelente formato do pico.

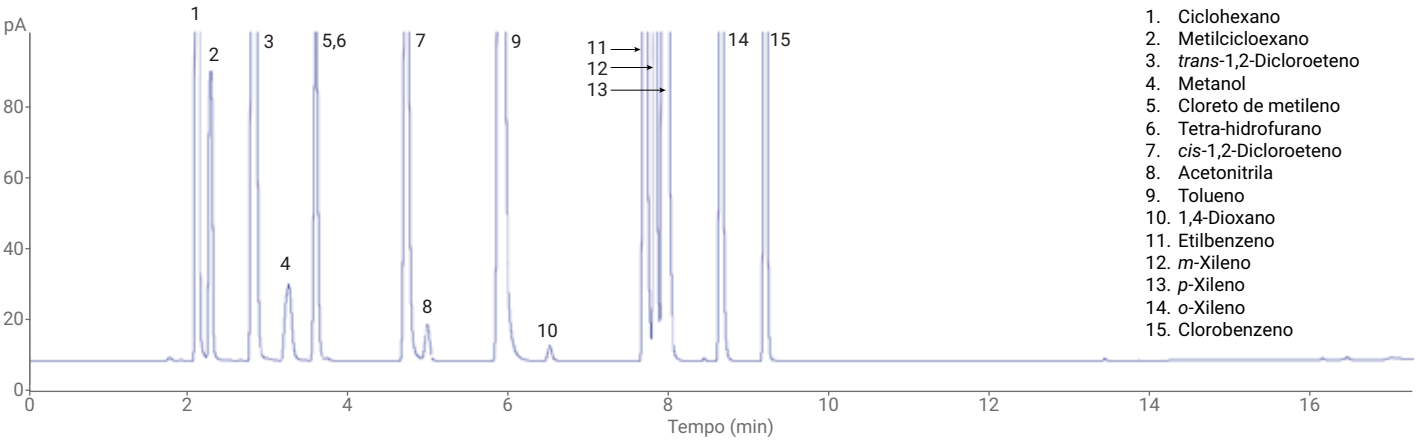


Figura 4. A análise da Classe 2A em uma coluna Agilent DB-WAX UI demonstra as alterações na ordem de eluição.

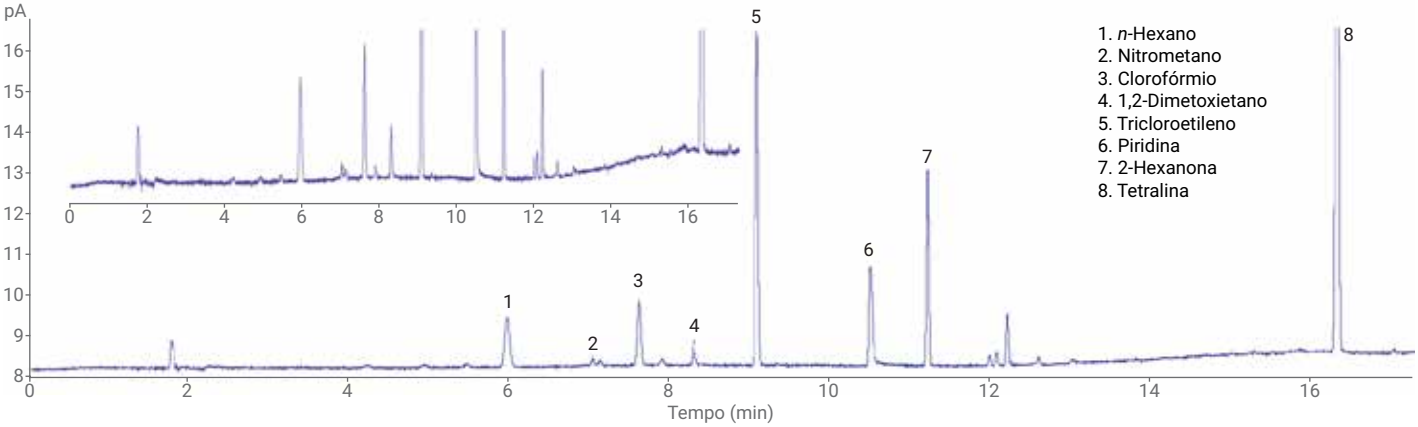


Figura 5. A análise de solventes residuais da Classe 2B em uma coluna Agilent DB-624 Select UI demonstra um excelente formato do pico em toda a faixa de respostas.

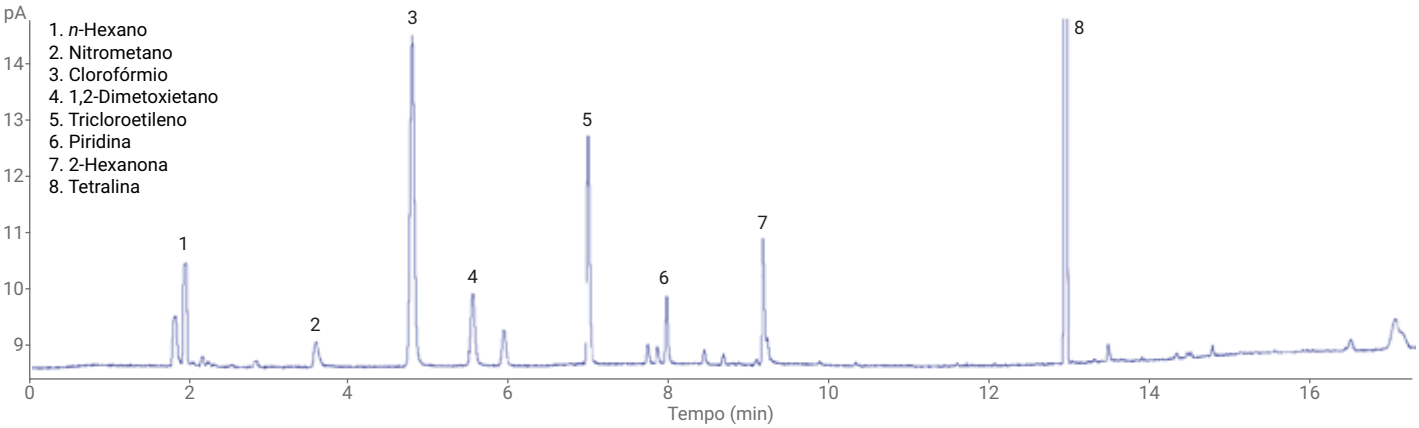


Figura 6. A análise de solventes residuais da Classe 2B em uma coluna Agilent DB-WAX UI mostra um formato do pico aprimorado para o nitrometano.

Conclusões

O sistema GC Agilent 9000 Intuvo equipado com o amostrador headspace Agilent 7697A configurado como um sistema FID duplo de coluna dupla oferece uma excelente repetibilidade. Os resultados obtidos com este sistema são consistentes com os resultados publicados anteriormente para o <467> da USP em sistemas GC convencionais de coluna única[2,3]. A precisão da área para nove frascos do headspace foi de 5% ou melhor e a repetibilidade do tempo de retenção foi de 0,2% ou melhor.

A avaliação dos solventes residuais do <467> da USP com um conjunto de coluna dupla oferece mais vantagens. Enquanto os solventes residuais de Classe 1 mostraram a melhor resolução nas colunas Agilent DB-624 Select UI, os isômeros de xileno na Classe 2A foram totalmente resolvidos nas colunas Agilent DB-WAX UI. Ao configurar um GC 9000 Intuvo com um divisor de injetor, ambas as colunas podem ser executadas simultaneamente para aproveitar as melhorias cromatográficas alcançadas com duas fases estacionárias. Essa configuração elimina a necessidade de executar as amostras em dois sistemas com duas colunas diferentes, reduzindo potencialmente o tempo total de análise pela metade.

O amostrador headspace 7697A, combinado com o sistema GC 9000 Intuvo configurado com um divisor de injetor para análise com FID duplo e coluna dupla, fornece uma maneira robusta e direta de analisar solventes residuais do <467> da USP enquanto diminui o tempo de análise.

Referências

1. USP 40, general chapter USP <467> Residual Solvents, https://hmc.usp.org/sites/default/files/documents/HMC/GCs-Pdfs/c467.pdf (acessado em Outubro de 2017).
2. Firor, R. L. Analysis of USP <467> residual solvents with improved repeatability using the Agilent 7697A Headspace Sampler, *Nota de aplicação Agilent Technologies*, 5990-7625EN, Agosto **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, *Nota de aplicação Agilent Technologies*, 5991-1834EN, Janeiro **2013**.

www.agilent.com/chem/intuvo

Estas informações estão sujeitas a alterações sem aviso prévio.

© Agilent Technologies, Inc., 2018

Publicado nos EUA, 23 de fevereiro de 2018
5991-9029PTBR

Agilent
Trusted Answers