

Análisis de disolventes residuales con el método USP <467> en el sistema GC Agilent 8890

Autor

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

Resumen

Esta nota de aplicación pone de relieve el uso del sistema Agilent GC 8890 y las columnas Agilent J&W DB-Select 624 UI para 467 y Agilent J&W HP-INNOWax en la detección y confirmación de disolventes residuales según <467>. El sistema cumple con todas las especificaciones requeridas en el método USP <467> y muestra una excelente reproducibilidad entre varias inyecciones.

Introducción

Los disolventes residuales de clase 1 y clase 2 deben monitorizarse y regularse, y el método para el análisis de estos disolventes consta de tres procedimientos:

- **Procedimiento A:** Identificación inicial y prueba de límite utilizando una columna de fase G43 (en este caso, Agilent J&W DB-Select 624 UI para 467).
- **Procedimiento B:** Si se supera el límite en el procedimiento A, efectúe una confirmación de la identidad de los picos y una prueba de límite secundario con una columna de fase G16 (en este caso, Agilent J&W HP-INNOWax).
- **Procedimiento C:** Si se supera el límite en los procedimientos A y B, realice una cuantificación con la columna que proporcione menos coeluciones.

Esta nota de aplicación analiza los disolventes residuales indicados en el método USP <467> con el sistema GC Agilent 8890. En este análisis se utilizaron las columnas J&W DB-Select 624 UI para 467 y J&W HP-INNOWax y se configuraron con dos detectores de ionización de llama (FID). Por tanto, los procedimientos A y B podrían realizarse de forma simultánea con una inyección.

Experimento

Equipo

Se configuró un GC 8890 con un inyector split/splitless (SSL) y doble FID, y el muestreo se realizó con un muestreador de espacio de cabeza Agilent 7697A. Se utilizó una unión en T inerte para dividir el flujo por igual entre las dos columnas; ambas columnas conducían directamente a los FID. La Figura 1 muestra la configuración completa.

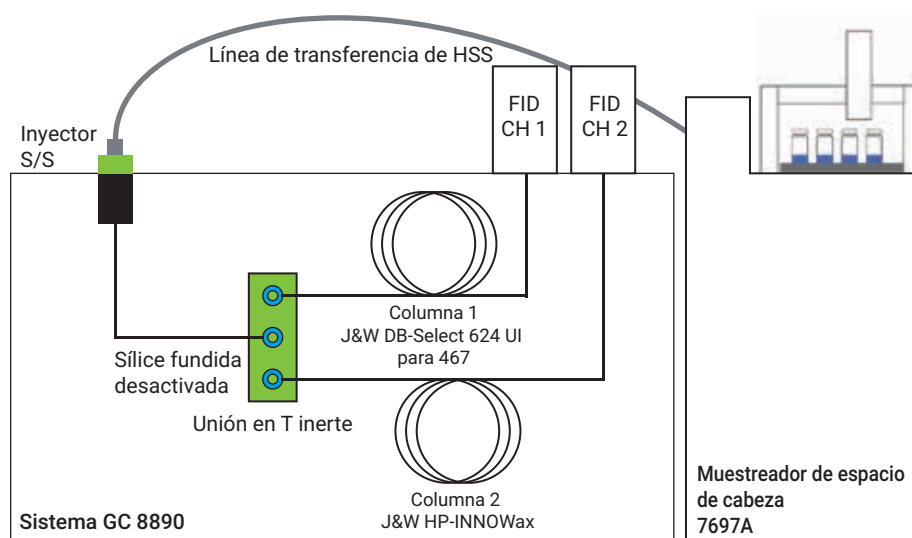


Figura 1. Disposición experimental con una configuración de doble columna y doble FID para el análisis de disolventes residuales según el método USP <467>.

Consumibles

Tabla 1. Consumibles y referencias.

Consumible	Descripción
Viales	Viales para espacio de cabeza de 10 ml con tapón de encapsulado transparente (ref. 5190-2285)
Séptums	Séptum para inyector antiadherente Advanced Green (ref. 5183-4759-100)
Divisor	Unión en T inerte para tecnología de flujo capilar (ref. G3184-60065)
Férrulas	Grafito corto para columnas de 0,1 a 0,32 mm, 10/paq. (ref. 5080-8853) UltraMetal Plus metal flexible, para tubos de sílice fundida de 0,32 mm, 10/paq. (ref. G3188-27502)
Liner de inyección	2 mm, splitless, recto, desactivado (ref. 5181-8818)
Línea de transferencia de espacio de cabeza / columna pre-CFT	Sílice fundida desactivada, 30 m × 0,25 mm d.i. × 0,35 mm d.e. (ref. 160-2255-30)
Columna 1	J&W DB-Select 624 UI para 467, 30 m × 0,32 mm, 1,8 µm (ref. 123-0334UI)
Columna 2	J&W HP-INNOWax, 30 m × 0,32 mm, 0,25 µm (ref. 19091N-113I)

Productos químicos y reactivos

El dimetilsulfóxido (99,9 %) y el agua (de calidad para HPLC) se compraron a Sigma-Aldrich.

Preparación de muestras

La preparación de muestras para las muestras de disolventes residuales se realizó de acuerdo con el protocolo USP <467>.

Se utilizaron tres soluciones madre de disolventes residuales en DMSO:

- Método Revisado para disolventes residuales <467> Clase 1 (ref. 5190-0490)
- Método revisado para disolventes residuales <467> Clase 2A (ref. 5190-0492)
- Método revisado para disolventes residuales <467> Clase 2B (ref. 5190-0491)

Los procedimientos de preparación de muestras para cada una de las tres clases se indican a continuación:

Disolventes de clase 1

1. Un mililitro de vial de solución madre más 9 ml de DMSO diluido a 100 ml con agua
2. Un mililitro del paso 1 diluido a 100 ml con agua
3. Diez mililitros del paso 2 diluido a 100 ml con agua
4. Un mililitro del paso 3 con 5 ml de agua en el vial para espacio de cabeza

Disolventes de clase 2A

1. Un mililitro de vial de solución madre, diluido a 100 ml con agua
2. Un mililitro del paso 1 con 5 ml de agua en el vial para espacio de cabeza

Disolventes de clase 2B

1. Un mililitro de vial de solución madre, diluido a 100 ml con agua
2. Un mililitro del paso 1 con 5 ml de agua en el vial para espacio de cabeza

Parámetros experimentales

Tabla 2. Parámetros del sistema para el análisis de disolventes residuales.

Parámetro del sistema GC	Sistema GC 8890
Gas portador	Helio, modo de flujo constante, 2 ml/min en la columna 1
Tipo de inyector	Split/splitless
Temperatura del inyector	140 °C
Modo	Modo split, relación de split 5:1
Horno	40 °C (mantener 5 min) hasta 180 °C a 18 °C/min (mantener 3 minutos)
Flujo de la columna 1	2 ml/min en modo de flujo constante, flujo de la columna 2 controlado por la columna 1
FID (ambos canales)	250 °C
Aire	400 ml/min
H ₂	30 ml/min
Auxiliar (N ₂)	25 ml/min
Parámetro de espacio de cabeza	Muestreador de espacio de cabeza 7697A
Loop de muestra	1 ml
Temperatura del horno	85 °C
Temperatura de loop	85 °C
Temperatura de la línea de transferencia	100 °C
Tiempo de equilibrio del vial	40 minutos
Duración de la inyección	0,5 minutos
Tamaño del vial	10 ml
Agitación del vial	Activado, nivel 2 (25 agitaciones/min)
Modo de llenado del vial	Predeterminado: flujo hasta presión
Presión de llenado del vial	15 psi
Velocidad de rampa de loop	20 psi/min
Presión final del loop	0 psi
Tiempo de equilibrio de loop	0,05 minutos
Software	Agilent OpenLab CDS - Versión 2.2

Resultados y comentarios

Además de mostrar una cromatografía clara en ambas columnas para cada clase de disolventes y resultados uniformes en varios análisis, el análisis debe cumplir los requisitos descritos en USP <467>.

Las Figuras 2 a 7 ilustran el análisis de las mezclas de disolventes residuales de las clases 1, 2A y 2B en las columnas para GC J&W DB-Select 624 UI para 467 y J&W HP-INNOWax. El análisis de disolventes de clase 1 cumple con la relación señal-ruido (S/N) y los requisitos de resolución de las columnas J&W DB-Select 624 UI para 467 y J&W HP-INNOWax.

Las medidas de reproducibilidad del área y del tiempo de retención (DER%) se evaluaron en un conjunto de 10 viales para espacio de cabeza. Las Tablas 3 a 5 enumeran la DER% obtenida en las columnas J&W DB-Select 624 UI para 467 y J&W HP-INNOWax para mezclas de disolventes residuales de clase 1, 2A y 2B. Los valores de DER% resultantes fueron inferiores al 5,0 %, lo que indica una alta reproducibilidad y estabilidad de la columna, del muestreador de espacio de cabeza 7697A y del sistema GC 8890/FID.

Disolventes de clase 1

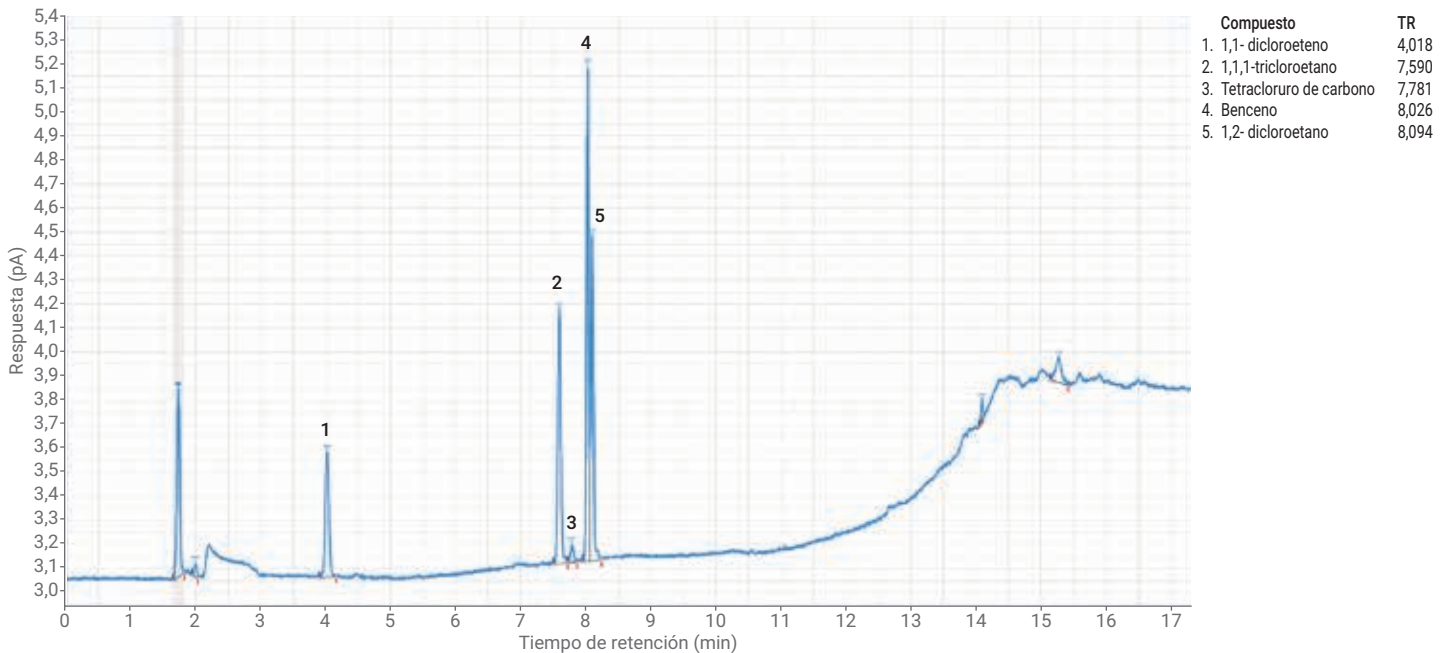


Figura 2. Cromatograma de la solución de patrones de clase 1 de disolventes residuales USP resuelto en una columna GC J&W DB-Select 624 UI para 467.

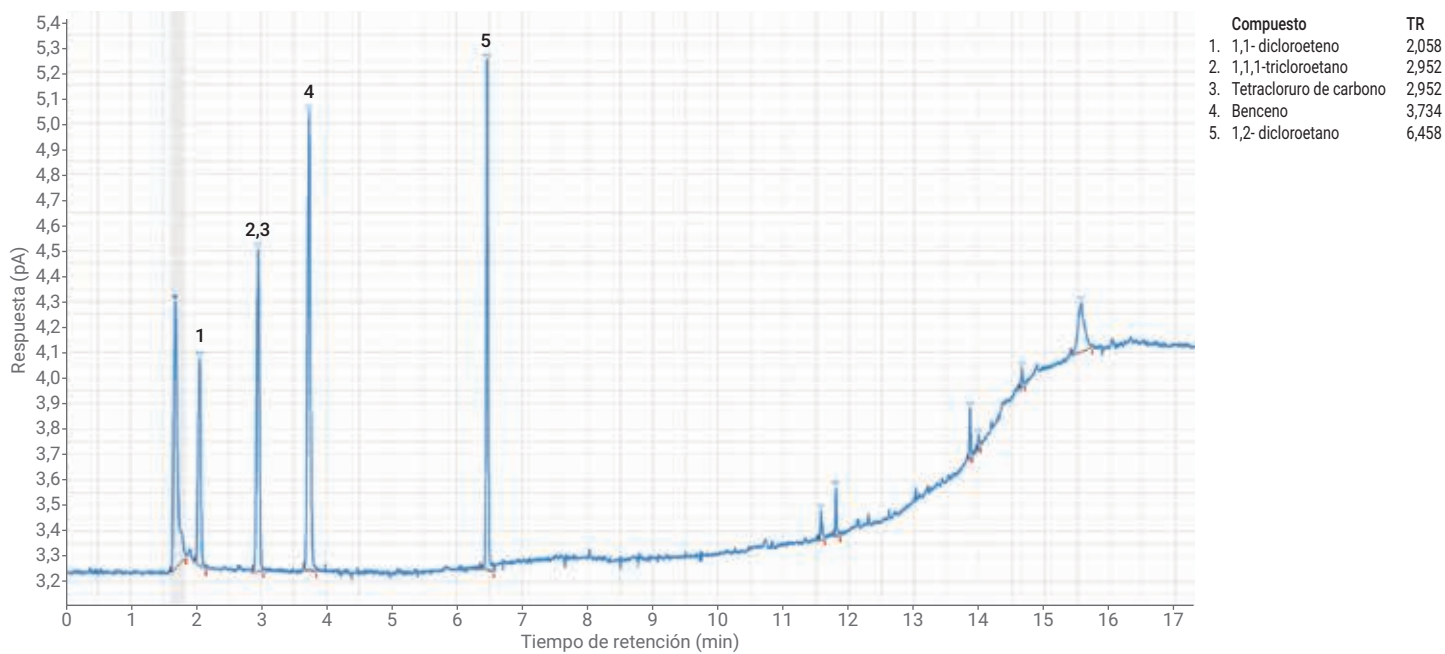


Figura 3. Cromatograma de la solución de patrones de clase 1 de los disolventes residuales USP resueltos en una columna J&W HP-INNOWax.

Tabla 3. Reproducibilidad (n = 10) para disolventes residuales de clase 1 obtenidos en las columnas J&W DB-Select 624 UI para 467 y J&W HP-INNOWax.

Compuesto	DER (%) del área en J&W DB-Select 624 UI para 467	DER (%) del TR en J&W DB-Select 624 UI para 467	DER (%) del área en J&W HP-INNOWax	DER (%) del TR en J&W HP-INNOWax
1,1-dicloroetano	2,8	0,31	4,2	0,092
1,1,1-tricloroetano	3,7	1,4	3,61	0,057
Tetracloruro de carbono	2,9	0,060	Coeluye con 1,1,1-tricloroetano	Coeluye con 1,1,1-tricloroetano
Benceno	3,6	0,0050	4,9	0,021
1,2-dicloroetano	3,2	0,059	3,2	0,018

Disolventes de clase 2A

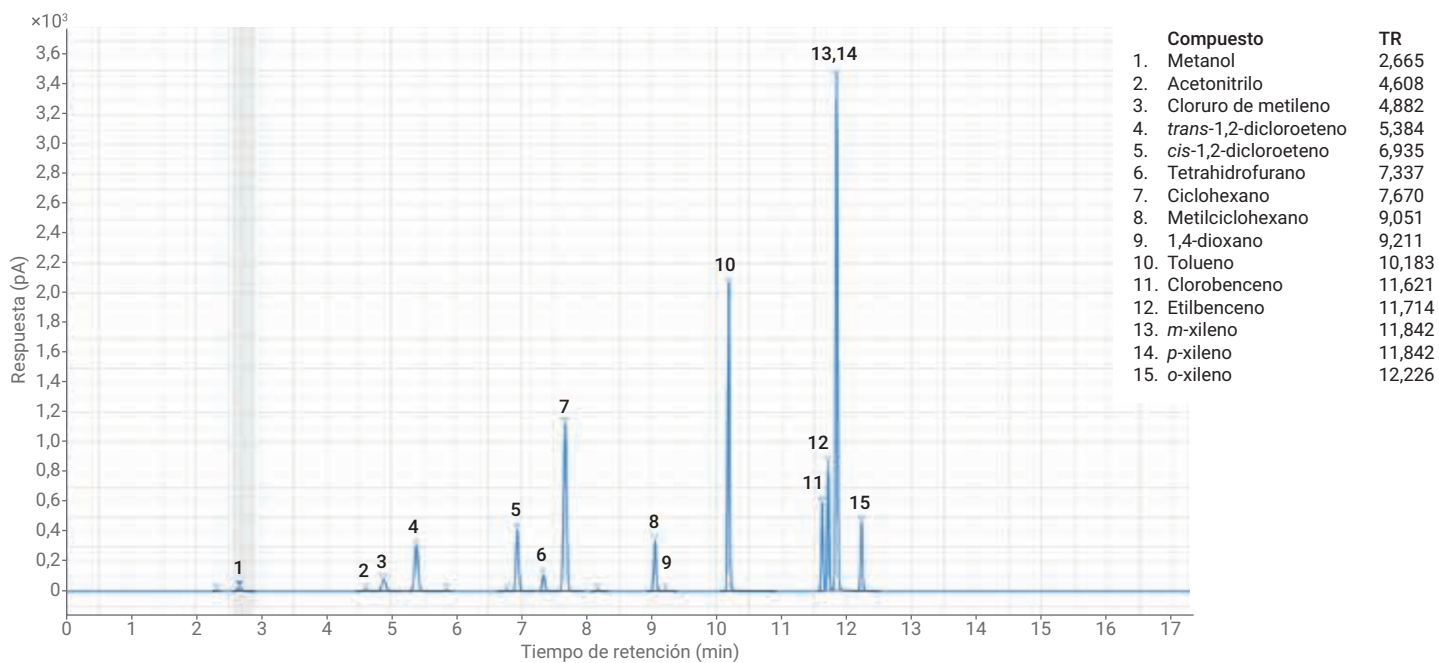


Figura 4. Cromatograma de la solución de patrones de clase 2A de disolventes residuales USP resuelto en una columna GC J&W DB-Select 624 UI para 467.

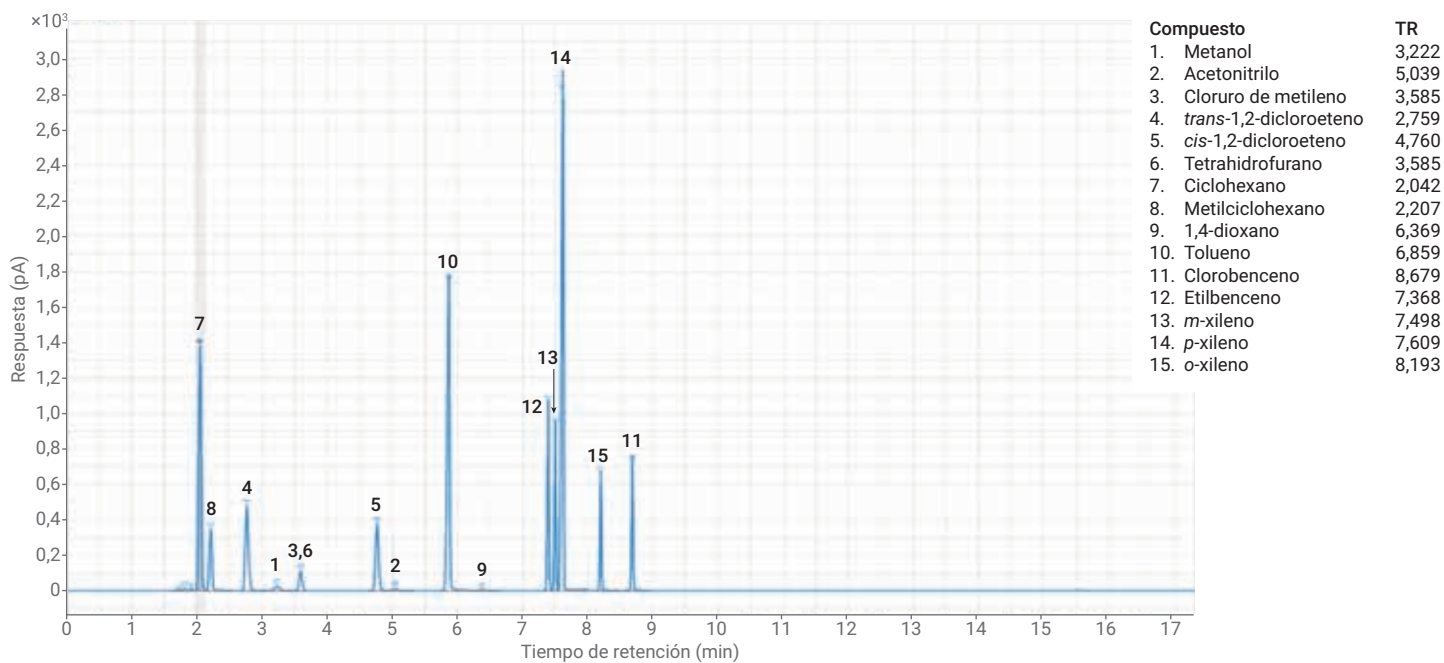


Figura 5. Cromatograma de la solución de patrones de clase 2A de los disolventes residuales USP resueltos en una columna J&W HP-INNOWax.

Tabla 4. Reproducibilidad (n = 10) para disolventes residuales de clase 2A obtenidos en las columnas J&W DB-Select 624 UI para 467 y J&W HP-INNOWax.

Compuesto	DER (%) del área en J&W DB-Select 624 UI para 467	DER (%) del TR en J&W DB-Select 624 UI para 467	DER (%) del área en J&W HP-INNOWax	DER (%) del TR en J&W HP-INNOWax
Metanol	1,9	0,36	2,0	0,41
Acetonitrilo	1,6	0,078	2,4	0,034
Cloruro de metileno	3,8	0,029	4,1	0,034
<i>trans</i> -1,2-dicloroetano	4,9	0,031	4,5	0,039
<i>cis</i> -1,2-dicloroetano	4,3	0,0092	4,3	0,039
Tetrahydrofurano	2,3	0,029	Coeluye con cloruro de metileno	Coeluye con cloruro de metileno
Ciclohexano	4,1	0,0091	4,2	0,045
Metilciclohexano	4,5	0,0059	4,5	0,046
1,4-dioxano	1,7	0,012	2,4	0,039
Tolueno	4,4	0,0053	4,3	0,034
Clorobenceno	4,1	0,0055	4,1	0,32
Etilbenceno	4,4	0,0057	4,5	0,04
<i>m</i> -xileno	4,4	0,0056	4,7	0,026
<i>p</i> -xileno	Coeluye con <i>m</i> -xileno	Coeluye con <i>m</i> -xileno	4,4	0,016
<i>o</i> -xileno	4,1	0,0054	4,1	0,31

Disolventes de clase 2B

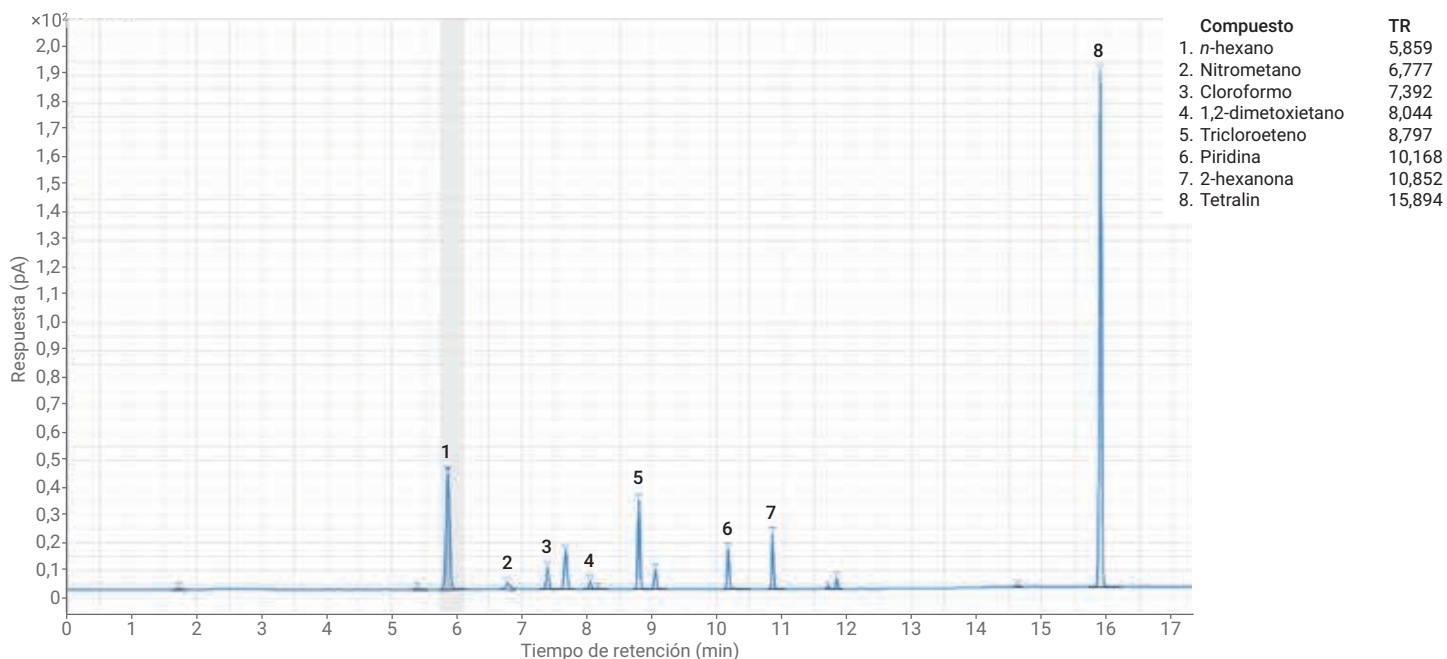


Figura 6. Cromatograma de la solución de patrones de clase 2B de disolventes residuales USP resuelto en una columna GC J&W DB-Select 624 UI para 467.

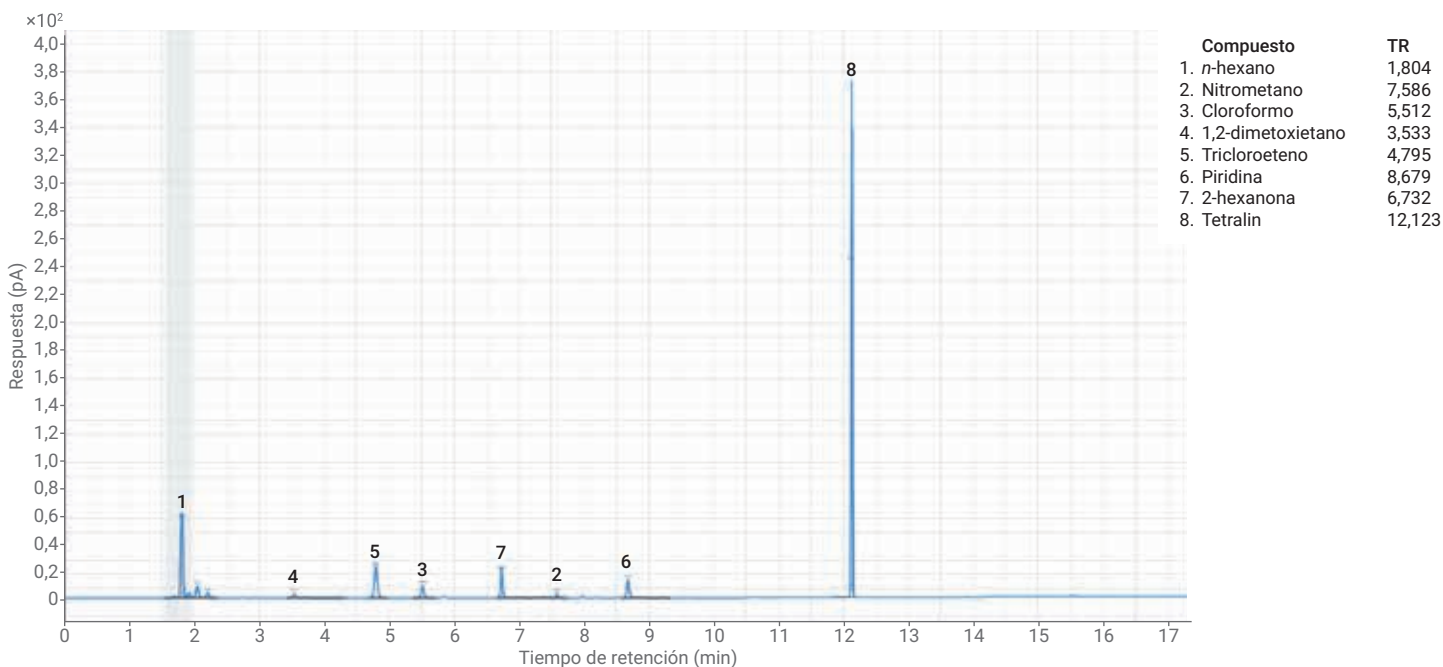


Figura 7. Cromatograma de la solución de patrones de clase 2B de los disolventes residuales USP resueltos en una columna GC J&W HP-INNOWax.

Conclusión

El sistema GC 8890, equipado con un muestreador de espacio de cabeza 7697A y una unión en T inerte, proporciona un método excelente para separar, identificar y cuantificar todos los disolventes residuales de interés descritos en el USP <467>. Más allá de las coeluciones esperadas, los picos en las tres clases están bien resueltos y presentan una relación S/N suficiente, además de que pueden cuantificarse de forma repetida.

Tabla 5. Reproducibilidad (n = 10) para disolventes residuales de clase 2B obtenidos en las columnas J&W DB-Select 624 UI para 467 y J&W HP-INNOWax.

Compuesto	DER (%) del área en J&W DB-Select 624 UI para 467	DER (%) del TR en J&W DB-Select 624 UI para 467	DER (%) del área en J&W HP-INNOWax	DER (%) del TR en J&W HP-INNOWax
<i>n</i> -hexano	1,5	0,052	2,9	0,17
Nitrometano	1,8	0,031	1,8	0,014
Cloroformo	4,4	0,0081	4,4	0,014
1,2-dimetoxietano	1,9	0,031	2,1	0,086
Tricloroetano	4,7	0,0061	4,9	0,0019
Piridina	3,3	0,015	3,2	0,085
2-hexanona	2,8	0,0077	2,8	0,015
Tetralin	3,7	0,0052	3,8	0,085

Referencia

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

Esta información está sujeta a cambios sin previo aviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2019
Impreso en EE. UU., 16 de mayo de 2019
5994-0442ES