

Performance de un nuevo muestreador automático de espacio de cabeza estático para el análisis de Solventes residuales según el método USP <467>

Autores

Giulia Riccardino, Paolo Magni, Stefano Pelagatti, Manuela Bergna, Davide Bressanello, and Cristian Cojocariu

Thermo Fisher Scientific, Runcorn, UK;

Thermo Fisher Scientific, Milan, IT

Palabras clave

USP <467>, disolventes residuales, productos farmacéuticos, válvula y loop, espacio de cabeza estático, cromatografía de gases, GC, cromatografía de gases de espacio de cabeza, HS-GC, detector de ionización de llama, FID, TriPlus 500

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue evaluar el rendimiento del nuevo automuestreador de cromatografía de gases con espacio de cabeza (HS) Thermo Scientific™ TriPlus™ 500 para la determinación del contenido de solvente residual en productos farmacéuticos solubles e insolubles en agua de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos <467 > método (USP).

Introducción

Los solventes orgánicos se utilizan ampliamente en la síntesis de productos farmacéuticos y no siempre se pueden eliminar por completo durante los procesos de fabricación. Para garantizar la seguridad, los productos finales se analizan para evaluar si los solventes utilizados durante los procesos de fabricación se han eliminado de manera eficiente o, si aún están presentes, su concentración está dentro de los límites aceptados.

Según las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) 2, el método USP <467> describe el procedimiento de ensayo y clasifica los solventes residuales en función de sus toxicidades, estableciendo los límites de concentración de acuerdo con su riesgo para la salud:

- Clase 1: Solventes con toxicidades inaceptables
- Clase 2: solventes con toxicidad menos severa
- Clase 3: disolventes de baja toxicidad

Estas clases no proporcionan una lista completa de todos los disolventes que se pueden utilizar en los procesos de fabricación; por lo tanto, los productos finales deben analizarse de acuerdo con los solventes utilizados durante los procesos de producción / purificación.

Como los solventes orgánicos tienen puntos de ebullición relativamente bajos y son térmicamente estables, el método analítico de elección para la determinación de solventes residuales de Clase 1 y Clase 2 es el muestreo estático del espacio de cabeza acoplado a la cromatografía de gases (HS-GC), con detección de ionización de llama (FID) o espectrometría de masas (MS) como detectores de elección. Los solventes de clase 3 también se pueden determinar con un método no específico, como la pérdida de peso durante el secado.¹ El muestreo del espacio de cabeza permite la extracción de compuestos semivolátiles y volátiles de matrices sólidas y líquidas complejas de una manera rápida y sencilla sin necesidad de consumir tiempo en la preparación de muestras.

El nuevo inyector automático TriPlus 500 HS ofrece un diseño innovador del circuito neumático con una conexión directa entre la válvula calentada y la columna GC. Esto se traduce en una introducción de muestras de alta precisión y una excelente repetibilidad del área de los picos. Además, la purga continua de la ruta de la muestra asegura la solidez y confiabilidad del sistema, lo que reduce el riesgo de contaminación y arrastre (importante cuando se analizan solventes residuales de alto punto de ebullición). En este estudio, se reportan los resultados del análisis de solvente residual de acuerdo con los criterios USP <467> obtenidos con el automuestreador TriPlus 500 HS y el FID como detector de elección. La conformidad, la sensibilidad, la precisión, la robustez y la linealidad del sistema USP <467> se evaluaron de acuerdo con el flujo de trabajo descrito en el método USP <467> para productos farmacéuticos solubles e insolubles en agua.

Experimental

En todos los experimentos, se acopló un muestreador automático TriPlus 500 HS a un GC Thermo Scientific TRACE™ 1310 equipado con un inyector SSL Thermo Scientific™ Instant Connect Split / Splitless y un Thermo Scientific™ Instant Connect FID.

La separación cromatográfica de las sustancias químicas objetivo se obtuvo en una columna GC Thermo Scientific™ TraceGOLD™ TG-624, 30 m x 0,32 mm x 1,8 µm (N / P 26085-3390) para los procedimientos A y C, y en un Thermo Scientific™ TraceGOLD™ Columna TG-WAXMS GC, 30 m x 0,32 mm x 0,25 µm (N / P 26088-1430) para el procedimiento B.

Las condiciones operativas de HS-GC-FID, según el método USP <467>, se dan en las Tablas 1A y 1B.

Cuadro 1A. Parámetros analíticos del GC-FID para el TRACE 1310 GC utilizado para la determinación del contenido de disolvente residual según el método USP <467>, procedimientos: A, B, C

Parámetros TRACE 1310 GC		
Procedimiento A / C Procedimiento B		
Inlet Module and Mode	SSL, split	
Split Ratio	10:1	20:1
Septum Purge Mode, Flow (mL/min)	Constant, 5	
Carrier Gas, Carrier Mode, Flow (mL/min)	He, constant flow, 2.2	
Programa de temperatura del horno	Procedimiento A / C Procedimiento B	
Temperature 1 (°C)	40	50
Hold Time (min)	20	20
Temperature 2 (°C)	240	165
Rate (°C/min)	10	6
Hold Time (min)	20	20
FID		
Temperature (°C)	250	
Air Flow (mL/min)	350	
H ₂ Flow (mL/min)	35	
N ₂ Flow (mL/min)	40	
Acquisition Rate (Hz)	25	

Cuadro 1B. Parámetros analíticos del muestreador automático TriPlus 500 HS utilizados para la determinación del contenido de solvente residual según el método USP <467>, procedimientos: A, B, C

Parámetros del inyector automático TriPlus 500 HS	
Incubation Temperature (°C)	80
Incubation Time (min)	60
Vial Shaking	Fast
Vial Pressurization Mode	Pressure
Vial Pressure (kPa) (Auxiliary Gas Nitrogen)	130
Vial Pressure Equilibration Time (min)	1
Loop Size (mL)	1
Loop/Sample Path Temperature (°C)	80
Loop Filling Pressure (kPa)	72.4
Loop Equilibration Time (min)	1
Needle Purge Flow Level	2
Injection Mode	Standard
Injection Time (min)	1

Adquisición, procesamiento e informes de datos Los datos se adquirieron, procesaron y notificaron utilizando el software Thermo Scientific™ Chromeleon™ Chromatography Data System (CDS), versión 7.2, una plataforma de software que cumple con el Título 21 del Código de Regulaciones Federales, Parte 11. El control integrado del instrumento garantiza configuración del instrumento para procesar, informar y almacenar datos sin procesar. Los flujos de trabajo electrónicos simplificados ofrecen una gestión de datos eficaz que garantiza la facilidad de uso, la integridad de los datos y la trazabilidad. Chromeleon CDS también ofrece la opción de ampliar todo el proceso analítico en el laboratorio desde una única estación de trabajo a un entorno empresarial.

Preparación de muestras

Las soluciones de solventes residuales de USP <467> Clase 1, Clase 2A y Clase 2B en dimetilsulfóxido (DMSO) se obtuvieron de Restek (N / P 36279, 36012, 36280, respectivamente). Las soluciones madre y estándar para los procedimientos A, B, C se diluyeron en agua o DMSO como se indica en el método USP <467>. Se usaron como diluyentes agua de grado HPLC-MS y dimetilsulfóxido de grado GC (DMSO, pureza ≥ 99,9%). Se utilizaron aspirina comprada sin receta (ácido acetilsalicílico, 75 mg)

y tabletas analgésicas (paracetamol, 500 mg y cafeína, 65 mg) para preparar el stock de muestra y las soluciones de prueba como se describe en la regulación. Para probar el flujo de trabajo completo de la USP <467>, se preparó una segunda reserva de soluciones de prueba a un nivel de concentración cinco veces mayor que los límites indicados en la Tabla 2, que representan la cantidad aceptable de disolventes residuales en el producto final.

Tabla 2. Límites de concentración en ppm para disolventes residuales Clase 1, Clase 2A y Clase 2B

Nombre del compuesto	Límite de concentración (ppm)
	Clase 1
1,1-Dichloroethene	8
1,1,1-Trichloroethane	1500
Benzene	2
Carbon Tetrachloride	4
1,2-Dichloroethane	5
Clase 2 A	
Methanol	3000
Acetonitrile	410
Dichloromethane	600
<i>trans</i> -1,2-Dichloroethene	1870
<i>cis</i> -1,2-Dichloroethene	1870
Tetrahydrofuran	720
Cyclohexane	3880
Methycyclohexane	1180
1,4-Dioxane	380
Toluene	890
Chlorobenzene	360
Xylene*	2170
Clase 2 B	
Hexane	290
Nitromethane	50
Chloroform	60
1,2-Dimethoxyethane	100
Trichloroethylene	80
Pyridine	200
2-Hexanone	50
Tetralin	100

* Por lo general, 60% de m-xileno, 14% de p-xileno, 9% de o-xileno, 17% de etilbenceno.

Resultados y discusión

Procedimiento A: selección e identificación de solventes residuales

Al utilizar el flujo de trabajo electrónico Chromeleon CDS, se obtuvo una reducción significativa en la cantidad de pasos necesarios para configurar la secuencia analítica, lo que aceleró el tiempo de análisis y, en última instancia, impulsó la productividad del laboratorio. Las soluciones estándar de Clase 1, Clase 1 de aptitud del sistema, las soluciones estándar de Clase 2A y las soluciones de prueba para productos farmacéuticos solubles e insolubles en agua se prepararon utilizando viales de 20 ml con tapón para crimpear (P / N 20-CV). Se cumplieron los siguientes criterios de rendimiento del método USP <467> para productos solubles e insolubles en agua:

- La relación señal-ruido (S / N) de pico a pico (PtP) para el 1,1,1-tricloroetano en la solución estándar de Clase 1 fue $> 5:1$ y todos los picos en la idoneidad del sistema de Clase 1 mostraron $S / N > 3:1$ (Figura 1). Los cálculos de PtP S / N se realizaron automáticamente en Chromeleon CDS de acuerdo con el método descrito en la sección de idoneidad del sistema USP <621>.
- La resolución cromatográfica (R_s) entre el par crítico, acetonitrilo y diclorometano, se calculó automáticamente usando el sistema de datos cromatográficos aplicando la fórmula del integrador electrónico reportada en la sección de idoneidad del sistema USP <621>, y se confirmó que es > 1 , cumpliendo con la aceptación criterios exigidos por el reglamento (Figura 2).

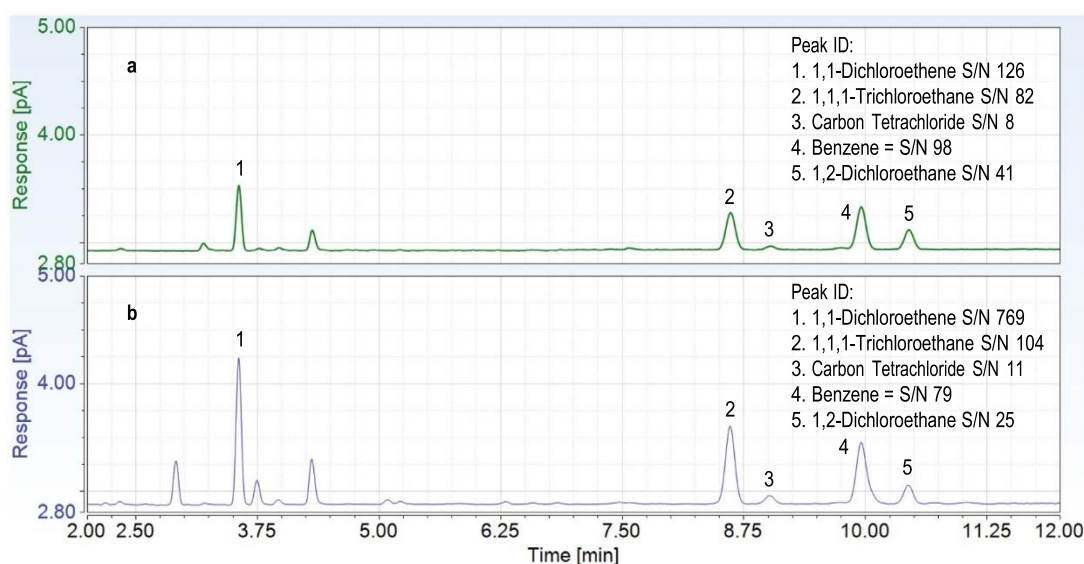


Figura 1. Relaciones de señal a ruido (S / N) pico a pico para soluciones de idoneidad de sistemas de Clase 1 para productos solubles en agua (a) e insolubles en agua (b). Los picos sin anotación no se pudieron identificar a partir de los datos del FID.

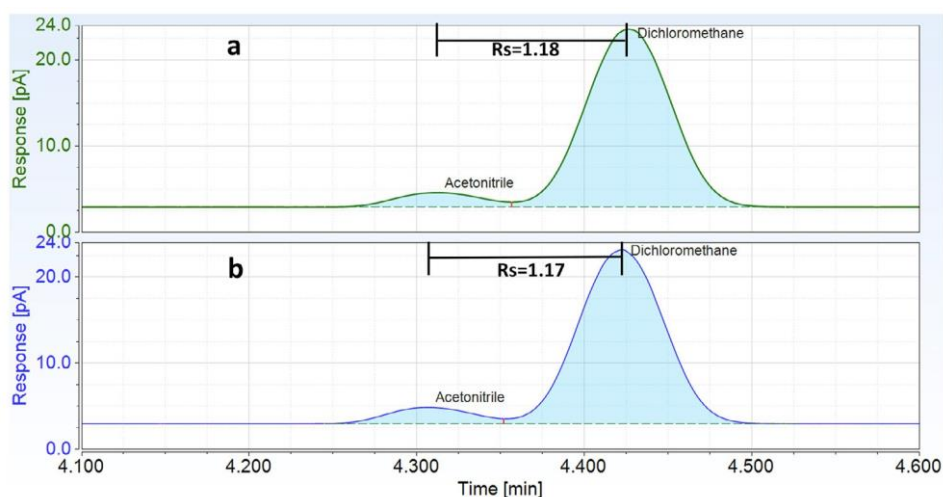


Figura 2. Resolución cromatográfica (R_s) entre acetonitrilo y diclorometano para productos solubles en agua (a) e insolubles en agua (b). La resolución cumplió con los requisitos de la regulación ($R_s \geq 1.0$) con valores calculados de 1.18 y 1.17 para productos farmacéuticos solubles en agua e insolubles en agua, respectivamente.

Prueba de un producto farmacéutico que pasa los requisitos del procedimiento A

Los productos farmacéuticos (aspirina dispersiva y tabletas analgésicas de paracetamol) se analizaron sin adicionar para determinar su contenido de disolvente residual. Los resultados se compararon con las soluciones estándar y confirmaron que todos los solventes utilizados durante el proceso de fabricación se eliminaron de manera eficiente ya que no se detectaron solventes residuales (Figura 3). A modo de ejemplo, el perfil de pico obtenido para la solución dispersiva sin adición de aspirina (verde) en comparación con la solución estándar de Clase 2A (azul) se muestra en la Figura 3.

Prueba de un producto farmacéutico que falla al procedimiento A

Los productos farmacéuticos (una dispersión de aspirina y tabletas analgésicas de paracetamol) se enriquecieron con solventes residuales y se inyectaron en el sistema cromatográfico. Los resultados se compararon con las soluciones estándar. Como los picos encontrados en las muestras enriquecidas excedían los límites indicados en la Tabla 2, era obligatorio un paso de confirmación del compuesto como se describe en el procedimiento B. Como ejemplo, el perfil de pico obtenido para la dispersión enriquecida con aspirina (verde) en comparación con la solución estándar de Clase 2A (azul) se indica en la Figura 4. Los picos de solvente residual de Clase 2A detectados en la solución de muestra enriquecida mostraron áreas de pico más altas en comparación con las de la solución estándar de Clase 2A correspondiente.

Picos:

- | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|
| 1. Methanol | 7. Cyclohexane | 12. Ethylbenzene |
| 2. Acetonitrile | 8. Methylcyclohexane | 13. <i>m</i> -Xylene |
| 3. Dichloromethane | 9. 1,4-Dioxane | 14. <i>p</i> -Xylene |
| 4. <i>trans</i> -1,2-Dichloroethene | 10. Toluene | 15. <i>o</i> -Xylene |
| 5. <i>cis</i> -1,2-Dichloroethene | 11. Chlorobenzene | 16. Cumene |
| 6. Tetrahydrofuran | | |

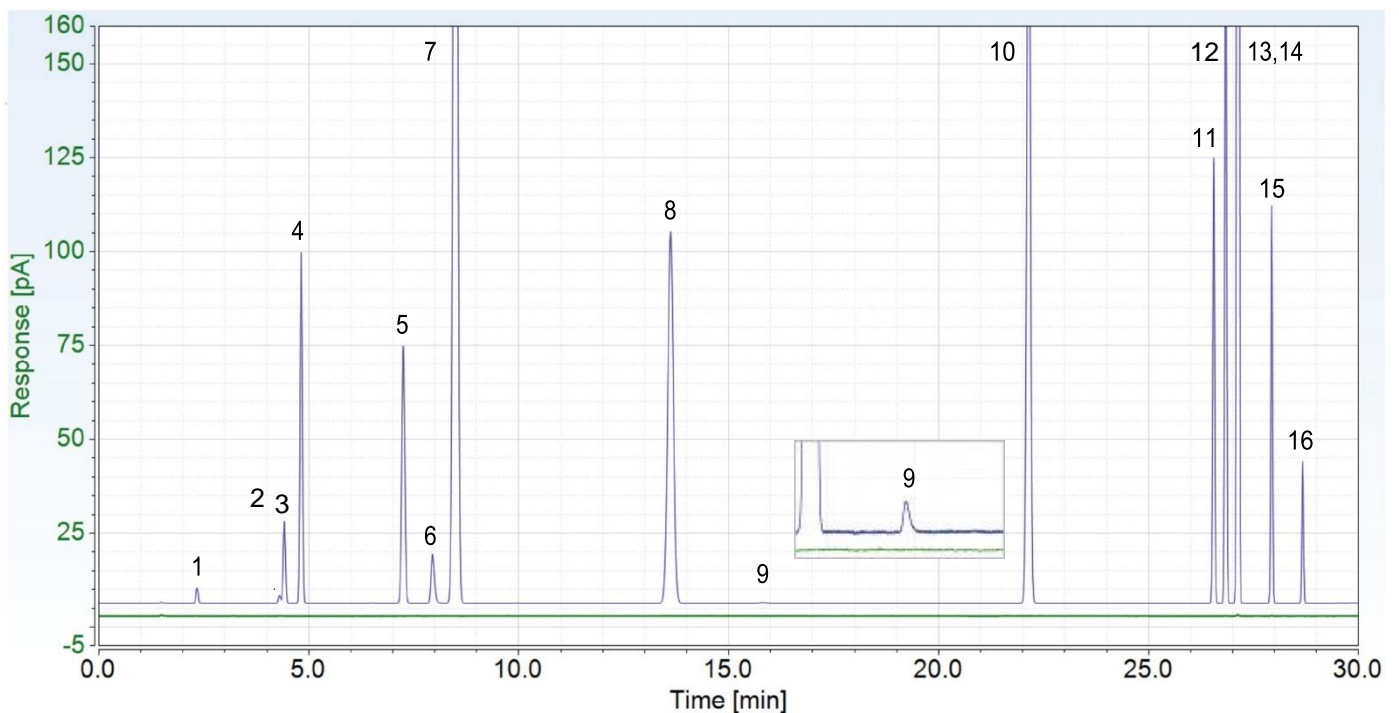


Figura 3. Comparación entre la solución estándar de Clase 2A (azul) y la solución acetilsalicílica (verde). Se cumplen los criterios ya que no se pudieron detectar picos de solvente residual en la muestra de prueba.

Picos:

- | | | |
|-------------------------------------|---|--|
| 1. Metanol | 9. Tetrahydrofuran | 17. Toluene/Pyridine |
| 2. 1,1-Dichloroethene | 10. Chloroform | 18. 2-Hexanone |
| 3. Acetonitrile | 11. Cyclohexane/1,1,1-Trichloroethane | 19. Chlorobenzene |
| 4. Dichloromethane | 12. Benzene | 20. Ethylbenzene |
| 5. <i>trans</i> -1,2-Dichloroethene | 13. 1,2-Dichloroethane/1,2-Dimetoxyethane | 21. <i>m</i> -Xylene/ <i>p</i> -Xylene |
| 6. Hexane | 14. Trichloroethene | 22. <i>o</i> -Xylene |
| 7. Nitromethane | 15. Methylcyclohexane | 23. Cumene |
| 8. <i>cis</i> -1,2-Dichloroethene | 16. 1,4-Dioxane | 24. Tetralin |

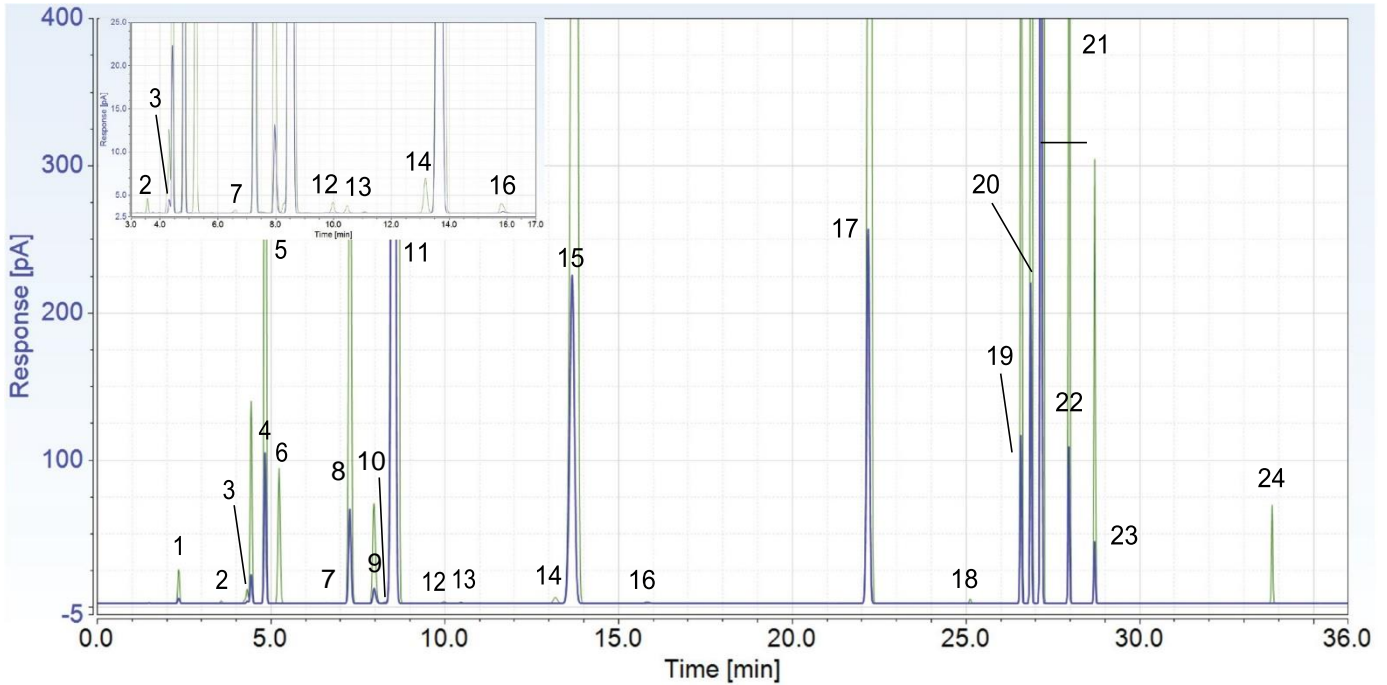


Figura 4. Comparación entre los perfiles de pico obtenidos para la solución de prueba enriquecida soluble en agua (verde) y la solución estándar de Clase 2A (azul). Los picos de Clase 2A en la solución enriquecida mostraron respuestas más altas en comparación con la solución estándar de Clase 2A. Los picos verdes incomparables pertenecían a solventes residuales de Clase 1 o Clase 2B.

Procedimiento B: confirmación de la identidad del pico

De acuerdo con la USP <467> para el procedimiento B, la columna cromatográfica TraceGOLD TG-624 GC se reemplazó por una columna WAX (columna TraceGOLD TG-WAXMS GC, 30 m x 0,32 mm x 0,25 µm, P / N 26088-1430). Se analizaron las soluciones estándar Clase 1, Clase 1 de aptitud del sistema, Clase 2A y las soluciones de prueba para productos farmacéuticos solubles e insolubles en agua utilizando los parámetros indicados en la Tabla 1.

Se han evaluado los requisitos de sensibilidad y resolución del sistema para el procedimiento B:

- PtP S / N para benceno en la solución estándar de Clase 1 es > 5: 1 y todos los picos en la idoneidad del sistema de Clase 1 mostraron S / N > 3: 1 satisfaciendo los requisitos de la regulación (Figura 5). Los cálculos de S / N fueron realizados automáticamente por el sistema de datos de acuerdo con el método descrito en la sección de idoneidad del sistema USP <621>.

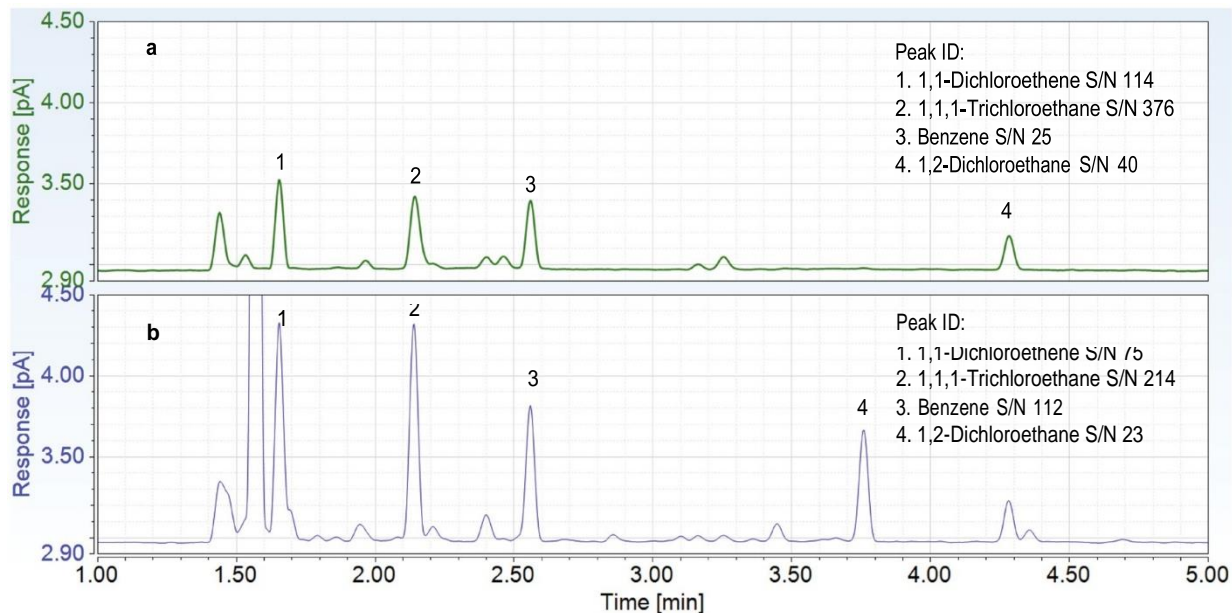


Figura 5. Relaciones pico a pico para las soluciones de idoneidad del sistema de Clase 1 para productos solubles en agua (a) e insolubles en agua (b). Los picos sin anotación no se pudieron confirmar a partir de los datos del FID.

- El par crítico cis-1,2-dicloroetano y acetonitrilo se resuelve en la línea de base con una resolución cromatográfica de 3.8 y 3.9 para soluciones estándar de Clase 2A solubles e insolubles en agua, respectivamente (Figura 6), cumpliendo con los criterios de aceptación requeridos.

($R_s \geq 1.0$). La resolución cromatográfica se ha determinado automáticamente en Chromeleon CDS mediante la aplicación de la fórmula para el integrador electrónico informada en la sección de idoneidad del sistema USP <621>.

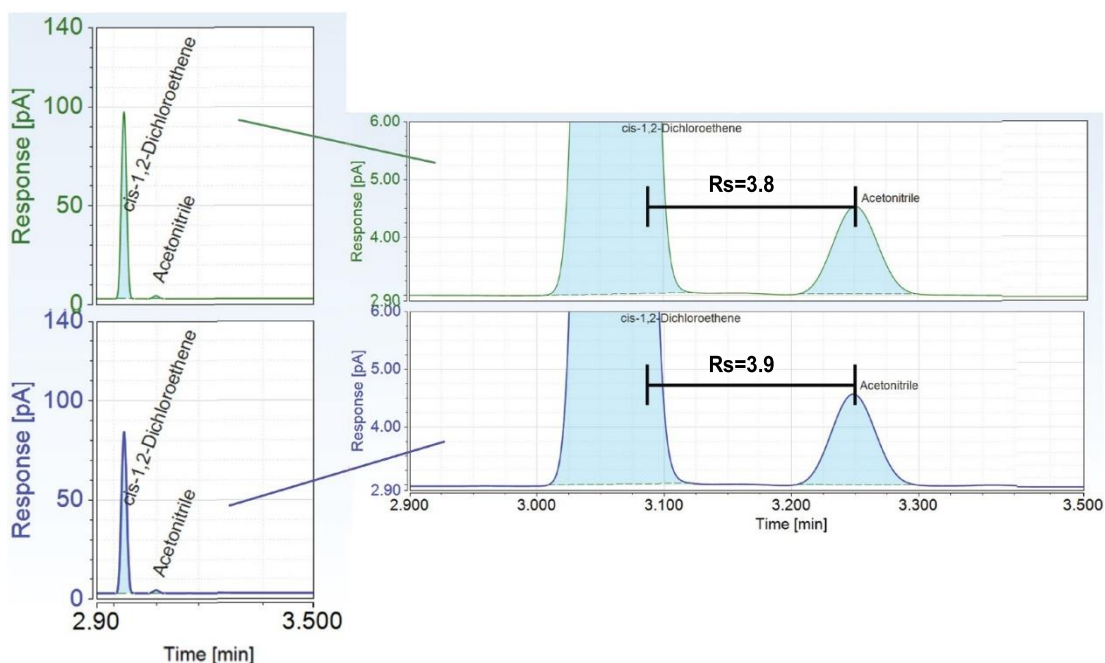


Figura 6. Resolución cromatográfica para el par crítico cis-1,2-dicloroetano / acetonitrilo para productos solubles en agua (arriba) e insolubles en agua (abajo). Los picos se resuelven en la línea de base y cumplen con los requisitos de resolución cromatográfica USP <467> ($R_s \geq 1.0$).

Prueba de un producto farmacéutico que coincide con la confirmación del Procedimiento B

Se inyectaron soluciones estándar de Clase 1, Clase 2A, Clase 2B y soluciones de prueba enriquecidas para productos farmacéuticos solubles e insolubles en agua en el sistema cromatográfico y se compararon los perfiles de los picos.

Los picos identificados (procedimiento A) se confirmaron (procedimiento B) ya que sus respuestas fueron superiores a los estándares correspondientes. Por tanto, se deben determinar los niveles de estos solventes residuales (procedimiento C).

El perfil cromatográfico para la solución enriquecida soluble en agua y la solución estándar de Clase 2A se presenta como un ejemplo en la Figura 7.

Procedimiento C: cuantificación

Se inyectaron soluciones estándar de clase 1, clase 1 de idoneidad del sistema y clase 2A en el sistema cromatográfico. Los parámetros de HS-GC aplicados para el procedimiento C se informan en la Tabla 1. Los requisitos de señal a ruido (S / N) y resolución cromatográfica (Rs) para la Clase 1, la solución de aptitud del sistema de Clase 1 y la solución estándar de la Clase 2A eran los mismos descrito y evaluado en el procedimiento A.

Picos:

- | | | |
|--|---|-----------------------------------|
| 1. Hexane | 9. <i>cis</i> -1,2-Dichloroethene/Trichloroethene | 17. <i>p</i> -Xylene/Nitromethane |
| 2. Cyclohexane/1,1-Dichloroethene | 10. Acetonitrile | 18. <i>m</i> -Xylene |
| 3. Methylcyclohexane | 11. Chloroform | 19. Pyridine |
| 4. <i>trans</i> -1,2-Dichloroethene | 12. Toluene | 20. <i>o</i> -Xylene |
| 5. 1,1,1-Trichloroethane | 13. 1,4-Dioxane | 21. Chlorobenzene |
| 6. Methanol | 14. 1,2-Dichloroethane | 22. Tetralin |
| 7. 1,2-Dimethoxyethane/Dichloromethane/Tetrahydrofuran | 15. 2-Hexanone | |
| 8. Benzene | 16. Ethylbenzene | |

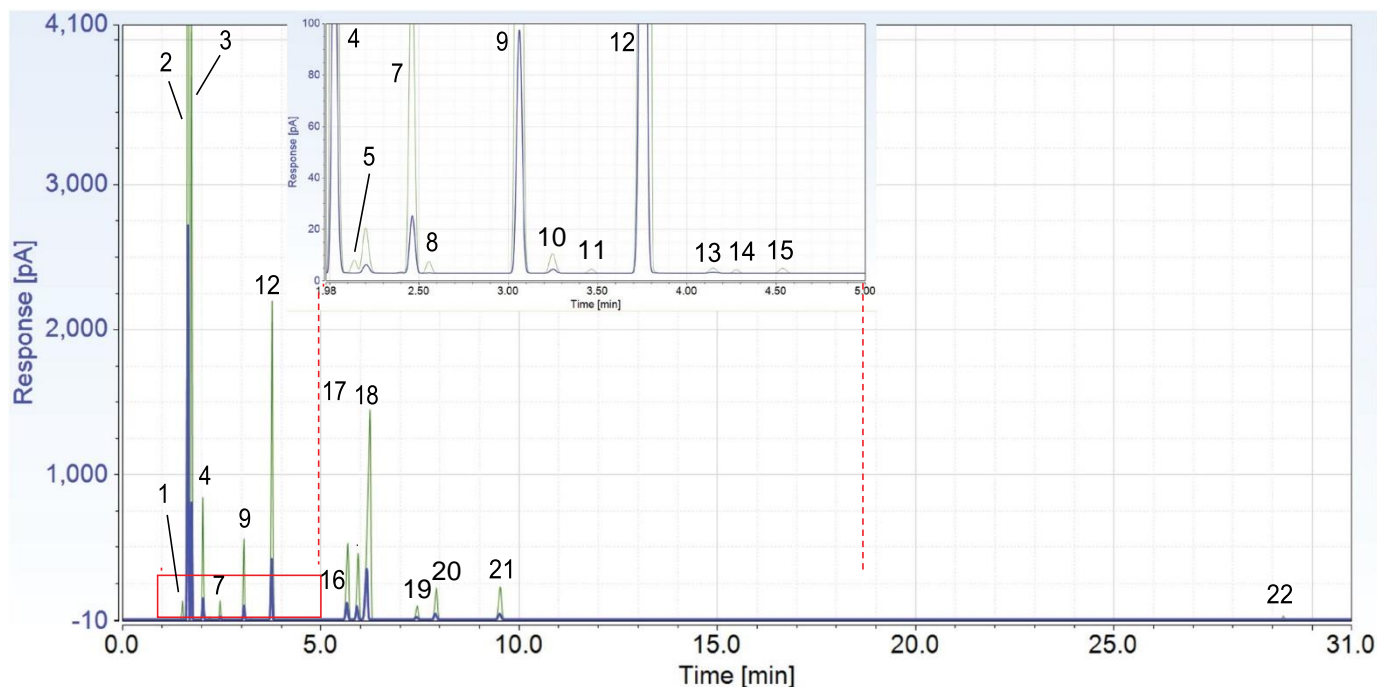


Figura 7. Comparación entre los perfiles de los picos obtenidos para la solución de muestra enriquecida soluble en agua (verde) y la solución estándar de Clase 2A (azul). Los picos de Clase 2A en la solución enriquecida mostraron respuestas más altas en comparación con la solución estándar de Clase 2A. Los picos verdes incomparables pertenecían a los residuales de Clase 1 o Clase 2B.

Cuantificación de los solventes residuales en un producto farmacéutico

Las soluciones estándar y de prueba de Clase 1, Clase 2A, Clase 2B para cuantificación se han diluido según lo descrito por la USP <467> y se han inyectado en el sistema cromatográfico. Como ejemplo, el perfil de pico de la aspirina enriquecida en comparación con la solución de prueba estándar enriquecida se muestra en la Figura 8.

La cantidad calculada de cada solvente residual (en ppm) identificado con el procedimiento A y confirmado en el procedimiento B se obtuvo aplicando la fórmula indicada en la normativa USP <467> para productos farmacéuticos solubles e insolubles en agua. Las concentraciones calculadas fueron consistentes con los niveles usados para fortificar las muestras.

Repetibilidad del sistema

La repetibilidad del sistema se evaluó en $n = 18$ inyecciones consecutivas para soluciones estándar de Clase 1, Clase 2A y Clase 2B. Las soluciones estándar se diluyeron en agua o DMSO de acuerdo con el procedimiento A para productos solubles e insolubles en agua, respectivamente. La preparación de la muestra jugó un papel crítico para los solventes apolares probados con altos coeficientes de partición. Como efecto de la baja afinidad por el agua, el% de RSD fue mayor cuando las soluciones estándar concentradas se diluyeron en agua con respecto al DMSO.

Picos:

- | | | |
|-------------------------------------|---|--|
| 1. Methanol | 9. Tetrahydrofuran | 17. Toluene/Pyridine |
| 2. 1,1-Dichloroethene | 10. Chloroform | 18. 2-Hexanone |
| 3. Acetonitrile | 11. Cyclohexane/1,1,1-Trichloroethane | 19. Chlorobenzene |
| 4. Dichloromethane | 12. Benzene | 20. Ethylbenzene |
| 5. <i>trans</i> -1,2-Dichloroethene | 13. 1,2-Dichloroethane/1,2-Dimetoxyethane | 21. <i>m</i> -Xylene/ <i>p</i> -Xylene |
| 6. Hexane | 14. Trichloroethene | 22. <i>o</i> -Xylene |
| 7. Nitromethane | 15. Methylcyclohexane | 23. Cumene |
| 8. <i>cis</i> -1,2-Dichloroethene | 16. 1,4-Dioxane | 24. Tetralin |

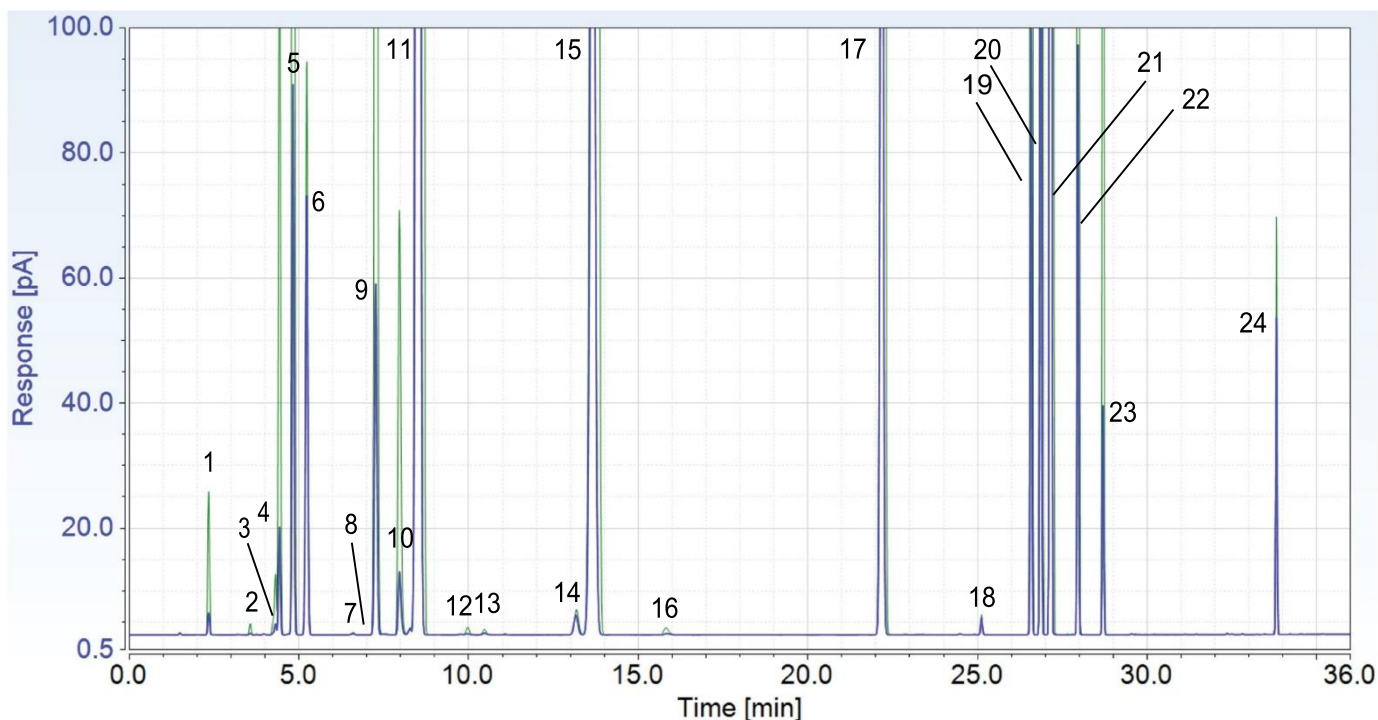


Figura 8. Comparación entre los perfiles de los picos obtenidos para la solución de aspirina enriquecida (cromatograma verde) y la solución de prueba estándar (cromatograma azul). Los picos de Clase 1, Clase 2A y Clase 2B en la solución de muestra enriquecida mostraron respuestas más altas en comparación con la solución de prueba estándar.

Los% de RSD del área de pico obtenidos para los solventes residuales de Clase 1, Clase 2A y Clase 2B se informan en la Tabla 3 con valores

promedio <3% para todas las clases de solvente residual cuando se utilizó agua y DMSO como diluyente.

Tabla 3. RSD de% de área de pico obtenidas a partir de n = 18 inyecciones consecutivas utilizando agua y DMSO como diluyentes para las soluciones estándar concentradas. Los% RSD promedio para las evaluaciones son <3% para todas las clases de solventes residuales.

Nombre del Compuesto	%RSD (n=18)	
	Diluyente: agua	Diluyente: DMSO
Clase 1		
1,1-Dichloroethene	1.5	0.7
1,1,1-Trichloroethane	1.0	0.8
Carbon Tetrachloride	4.9	2.9
Benzene	0.8	0.9
1,2-Dichloroethane	1.6	1.0
Average %RSD	2.0	1.3
Clase 2A		
Methanol	0.7	1.4
Acetonitrile	0.8	1.6
Dichloromethane	3.1	0.7
<i>trans</i> 1,2-Dichloroethene	4.0	1.2
<i>cis</i> 1,2-Dichloroethene	3.4	0.8
Tetrahydrofuran	0.9	1.4
Cyclohexane	3.6	2.8
Methycyclohexane	3.0	2.4
1,4-Dioxane	1.3	1.9
Toluene	3.6	0.8
Chlorobenzene	3.3	0.7
Ethylbenzene	3.4	0.9
<i>m</i> -Xylene/ <i>p</i> -Xylene	3.3	0.9
<i>o</i> -Xylene	3.1	0.8
Average %RSD	2.7	1.3
Clase 2B		
Hexane	1.2	0.8
Nitromethane	2.9	1.5
Chloroform	0.9	1.0
1,2-Dimethoxyethane	1.4	0.9
Trichloroethylene	1.9	0.7
Pyridine	0.8	1.4
2-Hexanone	0.6	0.4
Tetralin	0.9	0.6
Average %RSD	1.3	0.9

Linealidad del sistema

La linealidad del sistema se evaluó diluyendo en serie las soluciones madre para los solventes residuales de Clase 1, Clase 2A y Clase 2B como se describe en el método USP <467> (procedimiento C para productos farmacéuticos insolubles en agua). De esta forma se obtuvieron cuatro niveles de calibración: al 12,5%, 25%, 50% y 100% del límite de concentración.

Antes del análisis, se añadió 1 mL de cada solución de calibración a 5 mL de agua correspondientes a 50 mg de muestra real. Cada nivel de calibración se preparó y analizó por triplicado. Los disolventes residuales mostraron buenas respuestas lineales con un coeficiente de determinación promedio $R^2 = 0,998$ como se indica en la Tabla 4. Además, la desviación estándar relativa (% RSD) de los residuos en cada nivel de calibración fue <8%, lo que indica una buena linealidad.

Tabla 4. Coeficientes de correlación (R^2) y desviación estándar relativa de los residuos (% RSD) obtenidos en cuatro niveles de calibración a 12,5, 25, 50 y 100%. Datos analizados por triplicado.

Nombre del compuesto	Rango de Concentración ($\mu\text{g/g}$)	Coefficiente de correlación (R^2)	Desviación estándar de residuos (% RSD)
Clase 1			
1,1-Dichloroethene	1.0–8.0	1.00	2.0
1,1,1-Trichloroethane	187.5–1500	0.999	2.9
Carbon Tetrachloride	0.5–4.0	0.997	6.9
Benzene	0.3–2.0	0.999	3.4
1,2-Dichloroethane	0.6–5.0	0.999	2.4
Clase 2A			
Methanol	375–3000	1.00	1.4
Acetonitrile	51.3–410	1.00	1.7
Dichloromethane	75–600	0.998	4.2
<i>trans</i> 1,2-Dichloroethene	233.8–935	0.999	2.9
<i>cis</i> 1,2-Dichloroethene	233.8–935	0.998	5.0
Tetrahydrofuran	90–720	1.00	2.2
Cyclohexane	422.5–3880	0.999	3.0
Methycyclohexane	147.5–1180	1.00	2.5
1,4-Dioxane	47.5–380	1.00	1.5
Toluene	111.3–890	0.997	5.6
Chlorobenzene	45–360	0.995	6.5
Ethylbenzene	46.1–369	0.997	5.3
<i>m</i> -Xylene	162.8–1302	0.996	6.0
<i>p</i> -Xylene	162.8–1302	0.996	6.0
<i>o</i> -Xylene	24.4–195	0.997	5.6
Clase 2B			
Hexane	36.3–290	0.998	5.8
Nitromethane	6.3–50	0.998	4.8
Chloroform	7.5–60	0.997	5.6
Trichloroethene	10–80	0.999	2.9
2-Hexanone	6.3–50	0.992	7.8
Tetralin	12.5–100	0.999	3.0

En la Figura 9 se muestran ejemplos de curvas de calibración para benceno (Clase 1), metilciclohexano (Clase 2A) y tricloroetano (Clase 2B).

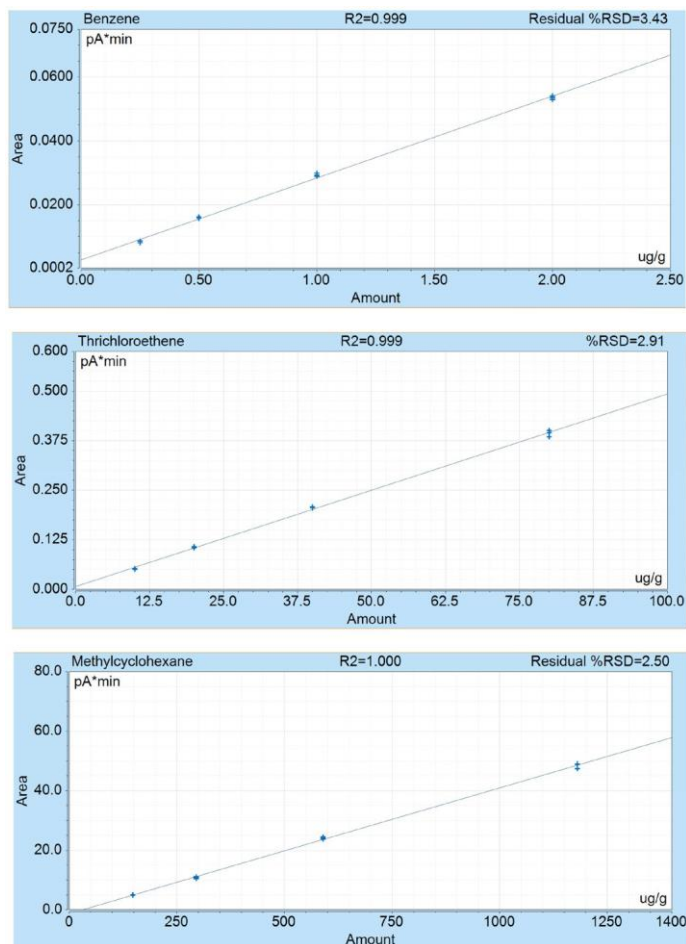


Figura 9. Ejemplos de curvas de calibración para benceno, metilciclohexano y tricloroetano. La linealidad se muestra a partir de 0.01 a 0.1 $\mu\text{g} / \text{mL}$ (correspondiente a 0.25–2.0 $\mu\text{g} / \text{g}^*$ en 50 mg de producto farmacéutico) para benceno, de 7.4 a 59 $\mu\text{g} / \text{mL}$ correspondiente a 147–1180 $\mu\text{g} / \text{g}^*$ para metilciclohexano, en 0.5 a 4.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ (correspondiente a 10–80 $\mu\text{g} / \text{g}^*$) para tricloroetano. Para cada nivel de calibración $n = 3$ repeticiones.

Conclusiones

Los resultados presentados en este trabajo demuestran que el nuevo automuestreador TriPlus 500 HS en combinación con el detector Trace 1310 GC y FID ofrece un rendimiento excepcional para el análisis de solventes residuales en productos farmacéuticos que cumplen o superan todos los requisitos del método USP <467>.

- El diseño innovador del control neumático y la inercia de la trayectoria del flujo garantizan una repetibilidad y precisiones excepcionales en los análisis de rutina. Esto fue demostrado por una excelente respuesta de área de pico obtenida (el% de RSD de área de pico promedio para $n = 18$ inyecciones consecutivas <3%).
- La detección de compuestos sensibles se puede lograr fácilmente con Instant Connect FID. Además, la columna TraceGOLD TG-624 permitió cumplir y superar fácilmente el requisito de resolución del método USP <467> ($R_s \geq 1.0$), proporcionando la separación cromatográfica esperada.
- Se obtuvo una buena linealidad (como lo demuestran los valores residuales de R^2 y% RSD) en el rango de calibración, lo que garantiza que el sistema se pueda utilizar para la evaluación cuantitativa de rutina de los disolventes residuales en productos farmacéuticos.
- El software Chromeleon CDS (que cumple con los requisitos del Título 21 CFR Parte 11) garantiza la integridad de la muestra, la trazabilidad y la gestión eficaz de los datos desde el control del instrumento hasta el informe final.

En general, estos resultados demuestran que el muestreador automático TriPlus 500 HS proporciona niveles de rendimiento incomparables, lo que lo convierte en una solución analítica confiable y sólida para laboratorios de rutina.

Referencias

1. General Chapter USP <467> Organic Volatile impurities, Chemical Tests, United States Pharmacopeia, 2012.
2. Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R6), ICH Harmonised Guidelines, International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use, 2016.
3. Thermo Fisher Scientific, Chromeleon CDS Enterprise - Compliance, Connectivity, Confidence, BR72617-EN 0718S.
4. General Chapter USP <621> Chromatography, Physical Tests, United States Pharmacopeia, First Supplement to USP 40-NF 35, 2017.

Aprenda más hoy

Para obtener más información sobre el inyector automático de espacio de cabeza TriPlus 500, solicitar una demostración o discutir sus necesidades de GC / GC-MS, comuníquese hoy mismo con su representante de Thermo Scientific.

ThermoFisher