

Применение МСД 5977А компании Agilent для анализа остаточных растворителей (USP, статья 467) с помощью парофазного пробоотборника Agilent 7697А и ГХ 7890В

Методическая информация

Фармацевтическая промышленность

Авторы:

Роджер Л. Фирор (Roger L. Firor)
и Майк Желевски (Mike Szelewski)
Agilent Technologies, Inc.
2850 Centerville Rd
Wilmington, DE 19808-1610
США

Резюме

Парофазный пробоотборник Agilent 7697А и система ГХ-МСД серии 5977 использовались для анализа остаточных растворителей с их предельной концентрацией в водном растворе согласно процедуре А методики 467 USP. Данные сканирования для растворителей классов 1, 2А и 2В продемонстрировали воспроизводимость с ОСО меньше 2,5%. Для ввода пробы из кварцевой парофазной транспортной линии использовался многорежимный испаритель (ММИ) с лайнером Ultra Inert (внутренний диаметр 1 мм). Было рассмотрено несколько вариантов настройки для сбора данных, включая Atune и Etune, с температурой источника и квадруполя равной 250 и 200 °С соответственно. Для анализа данных использовалось программное обеспечение MassHunter Quant.



Agilent Technologies

Введение

Анализ остаточных растворителей в фармацевтической промышленности имеет исключительное значение для безопасности пациентов. Для такого анализа лаборатории контроля и обеспечения качества обычно используют методику 467 USP [1]. Базовая методика используется по всему миру для контроля и обеспечения качества. Она согласована с отраслевым руководством ICH Q3C по примесям.

В фармацевтической продукции возможно присутствие остаточных растворителей после процесса производства активных фармацевтических ингредиентов или конечных продуктов. Эти растворители не имеют терапевтического значения, поэтому их необходимо по возможности удалять. Контроль и управление уровнем остаточных растворителей осуществляются по многим причинам, среди которых безопасность, влияние на форму кристаллов, растворимость, биодоступность и стабильность. Контролировать необходимо все лекарственные вещества, носители и лекарственные препараты.

Анализ проводился в соответствии с методикой 467 USP [1]. Была проведена модификация и оптимизация параметров паровой фазы с целью использования расширенных возможностей парового пробоотборника 7697A. Допускается использование методик анализа, производных от монографии USP, однако при этом может требоваться валидация и сличение с оригинальными процедурами USP. Для ясности анализ каждого класса растворителей проводился отдельно.

В методике 467 USP указаны следующие три процедуры для остаточных растворителей класса 1 и класса 2:

1. Процедура А: идентификация и испытание на предельное содержание
2. Процедура В: контрольное испытание
3. Процедура С: количественное испытание

В процедуре А используется фаза G43 (колонки Agilent 624, VF-624ms или DB-624), а в процедуре В — фаза G16 (HP-INNOWax). В целом аналиты, коэлюирующие на одной из этих фаз, не коэлюируют на другой. Так как основной целью данной публикации является оценка чувствительности и воспроизводимости, использовалась только колонка VF-624ms. Другие конфигурации с использованием двойных ПИД (колонки 624 и INNOWax) или ПИД-МСД также возможны и описаны ранее [2, 3, 4, 5].

Методика на основе паровой фазы ранее отличалась плохой воспроизводимостью при анализе растворителей, концентрация которых соответствовала или была ниже предельной, указанной в статье 467 USP. Использование усовершенствованной пневматики, отличный контроль термических зон и точная синхронизация повышают воспроизводимость и точность анализа остаточных растворителей. Возможности систем ГХ-МСД серии 5977A, например инертный источник экстракции, также вносят свой вклад в улучшение воспроизводимости.

Методику 467 USP хорошо знают лаборатории контроля качества фармацевтической продукции по всему миру и широко применяют ее на паровых системах ГХ с ПИД. Паровые системы ГХ-МСД предлагают дополнительные возможности для анализа остаточных растворителей, особенно когда обнаруживаются неизвестные соединения. Селективный мониторинг ионов (SIM) помогает преодолевать сложности коэлюирования и достигать лучшей чувствительности.

Экспериментальная часть

В данной публикации используется процедура А методики 467 USP для оценки производительности системы ГХ-МСД серии 5977 в сочетании с 7890В-7697А. В ГХ7890В был настроен многорежимный испаритель (ММИ). Использовался прямой деактивированный лайнер с внутренним диаметром 1 мм (каталожный номер 5190-4047).

Были подготовлены остаточные растворители классов 1, 2А и 2В с предельной концентрацией в очищенной воде. Для правильной подготовки стандартов необходимо использовать чистую воду, не содержащую органических веществ. Для каждого класса были подготовлены растворы объемом 250 мл в окончательной концентрации, а затем с помощью автоматической пипетки 6 мл каждого раствора помещались в виалы объемом 20 мл. Использовались только септы, покрытые ПТФЭ. Соль в раствор не добавлялась. Каталожные номера Agilent для стандартов остаточных растворителей:

Класс 1: каталожный номер 5190-0490

Класс 2А: каталожный номер 5190-0492

Класс 2В: каталожный номер 5190-0513

Паровый пробоотборник 7697А соединялся с испарителем с помощью деактивированной кварцевой трубки с внутренним диаметром 0,53 мм. Соединение с ММИ осуществлялось через септу. Для этой задачи использовалась колонка VF-624ms длиной 30 м с внутренним диаметром 0,25 мм, так как она обеспечивает оптимальное сочетание разрешения, скорости, емкости и удобства использования.

Давление в виале контролируется с блока управления пневматикой парофазного пробоотборника 7697А, а поток носителя направляется из системы электронного управления пневматикой (ЕРС) испарителя в парофазный пробоотборник и обратно в испаритель устройства 7890В. Управление этапами отбора проб с помощью ЕРС позволяет контролировать все аспекты отбора проб в парофазную виалу в рамках краткой и воспроизводимой методики с минимальным эффектом памяти. В блоках ЕРС также реализована компенсация барометрического давления. Параметры можно настроить с помощью клавиатуры пробоотборника 7697А или встроенного ПО. На рисунке 1 показана панель отбора проб в парофазную виалу программы ChemStation для МСД.

Использование управляемой продувки в парофазном пробоотборнике 7697А дает возможность выбирать конечное давление в виале при заполнении петли-дозатора. Такое управление улучшает воспроизводимость и в зависимости от значения параметра k (коэффициента распределения) аналита может также повышать чувствительность [6]. В парофазном пробоотборнике 7697А доступно три режима создания давления в виалах: 1) ограничение расхода по давлению, 2) по давлению, регулируемому при расходе 200 мл/мин и 3) фиксированный объем. Во всех экспериментах использовался режим «по давлению». На рисунке 1 показана панель программы ChemStation для МСД с параметрами отбора проб в виалу. Обратите внимание, что давление в парофазной виае спадает с 1,03 до 0,69 бар.

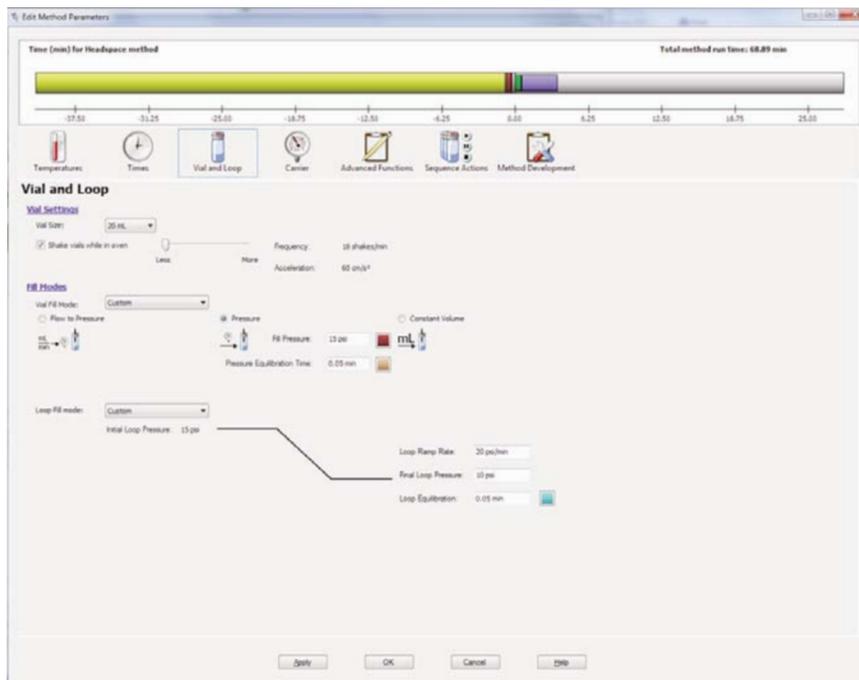


Рис. 1. Представлены параметры для виал объемом 20 мл, где в парофазной виае давление поднимается до 1,03 бар и снижается до 0,69 бар со скоростью 1,38 бар/мин

Влагоуловитель, предназначенный для уменьшения конденсации, установлен в дренажной линии и продувается между циклами. Объем парофазной петли-дозатора составляет 1,0 мл. В качестве носителя и для создания давления в виале используется гелий. В таблице 1 приведены параметры для конкретного применения.

ПО Mass Hunter

Вместе с системой ГХ-МСД серии 5977 можно использовать программное обеспечение MassHunter (МН), аналогичное ПО для тандемной ГХ-МС Agilent 7000В. Усовершенствован сбор данных, например упрощена настройка таблиц SIM. Параметры SIM, сканирования и температуры теперь отображаются на одном экране, что упрощает их просмотр. Текущие методы сбора данных Chemstation для МСД можно импортировать и использовать непосредственно в МН.

Анализ данных выполняется с помощью предусмотренных в МН функций качественного (Qual) или количественного (Quant) анализа. Для целей этой публикации при отображении хроматограмм использовалась функция Qual. Функция Quant использовалась для интеграции соединения, а последующий расчет относительного стандартного отклонения (СОС) осуществлялся в Excel. Текущие базы данных функции Quant программы Chemstation для МСД (калибровочные таблицы) можно легко преобразовать для использования в МН Quant с помощью поставляемой в комплекте программы конвертирования.

Использование функций МН Qual и Quant не является обязательным. Программа сбора данных для системы ГХ-МСД серии 5977 автоматически сохраняет данные в обоих форматах МН и в классическом формате Chemstation для МСД. Лаборатории могут выбирать подходящий пакет для анализа данных.

В этой работе использовались следующие версии программного обеспечения: ПО для сбора данных ChemStation В.07.00 для МСД, MassHunter В.05.01 Quant и ПО для управления парофазным пробоотборником В.01.04.

Табл. 1. Системные параметры для анализа остаточных растворителей

Газовый хроматограф	ГХ Agilent 7890В
Вход испарителя	Многорежимный испаритель
Лайнер	Ultra Inert, внутренний диаметр 1 мм (каталожный номер 5190-4047)
Температура испарителя	140 °С
Расход испарителя	Постоянный расход, 1,3 мл/мин
Коэффициенты разделения	20:1, 100:1
Температурная программа	От 40 °С (5 минут) до 240 °С (2 минуты) со скоростью изменения температуры 18 °С/мин
Колонка	VF-624ms, 30 м × 0,25 мм, 1,4 мкм
МСД	Система ГХ-МСД Agilent серии 5977А
Транспортная линия	190 °С
Источник ионов МС	250 °С
Квадруполь МС	200 °С
Настройка	Использовались настройки etune, atune и bfb
Сканирование	От 29 до 150 а.е.м., 10,3 сканирований/с
Коэффициент усиления	1,00
Паровая фаза	Парофазный пробоотборник Agilent 7697А
Газ для создания давления в виале	Гелий
Размер петли инжектора	1,0 мл
Расход в виале в режиме ожидания	20 мл/мин
Транспортная линия	Деактивированный кварц, 0,53 мм
Температура в парофазном термостате	85 °С
Температура в парофазной петле инжектора	85 °С
Температура в парофазной транспортной линии	100 °С
Виалы	20 мл, септа ПТФЭ/силикон
Встряхивание виалы	Уровень 1
Режим наполнения виалы	До достижения давления
Давление наполнения виалы	1,03 бар
Режим наполнения петли инжектора	Настраиваемый
Скорость изменения давления петли инжектора	1,38 бар/мин
Конечное давление в петле инжектора	0,69 бар
Период установки равновесия петли инжектора	0,05 мин
Режим управления носителем	Управление носителем в ГХ носителем
Продувка после экстракции	ВКЛ
Продувка после инъекции	100 мл/мин в течение 3 минут

Результаты и обсуждение

На рисунке 2 показан график полного ионного тока (ПИТ) остаточных растворителей класса 1 с предельной концентрацией, приготовленных в очищенной воде. Растворители класса 1, бензол и 1-дихлорэтилен, разделены на базовой линии на колонке VF-624ms.

Как видно из таблицы 2, представлены ОСО сканирования для всех классов и ОСО SIM для класса 2А. Большая часть ОСО уверенно ниже 2,5%. Растворители с более высокими значениями обычно отличаются более низким значением *k*. Вариабельность пробоподготовки может сильнее влиять на растворители с более низким значением *k*. Другие системы растворителей, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), диметилацетамид (DMAC), 1,3-диметил-2-имидазолинон (DMI) или смешанные, например ДМСО с водой, конечно, изменят картину, однако относительные стандартные отклонения должны быть такими же или лучше, чем продемонстрированные в этой работе с использованием водного разбавителя.

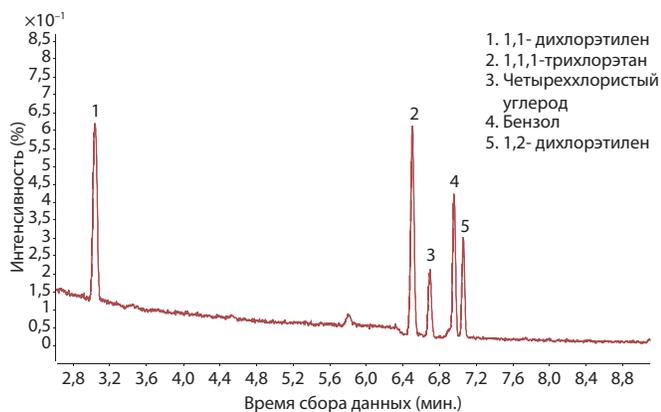


Рис. 2. График ПИТ остаточных растворителей класса 1 с предельной концентрацией в очищенной воде

Табл. 2. Воспроизводимость остаточных растворителей классов 1, 2А и 2В. Представлены данные сканирования для всех классов и данные SIM для класса 2А. Подготовлены в предельных концентрациях в водном разбавителе.

Соединение	Предел USP (ppm)	ОСО сканирования	
		(%)	ОСО SIM (%)
Класс 1 n = 8			
1,1-дихлорэтилен	8	0,9	
1,1,1-трихлорэтан	1500	1,9	
Четыреххлористый углерод	4	1,5	
Бензол	2	0,7	
1,2-дихлорэтан	5	0,9	
Класс 2А n = 10			
Метанол	3 000	2,8	2,4
Ацетонитрил	410	3,3	2,3
Дихлорметан	600	2,5	2,2
<i>транс</i> -1,2-дихлорэтилен	1 870	2,4	2,2
<i>цис</i> -1,2-дихлорэтилен	1 870	2,1	2,1
Тetraгидрофуран	720	3,0	2,2
Циклогексен	3 880	2,7	1,3
Метилциклогексан	1 180	4,3	1,6
1,4-диоксан	380	2,6	2,3
Толуол	890	0,7	2,0
Хлорбензол	360	1,9	2,1
Этилбензол	2 170	1,9	2,1
<i>m</i> -ксилол, <i>p</i> -ксилол	2 170	2,1	1,8
<i>o</i> -ксилол	2 170	2,1	1,8
Класс 2В n = 9			
Гексан	290	3,2	
Нитрометан	50	3,8	
Хлороформ	60	2,5	
1,2-диметоксиэтан	100	2,7	
Трихлорэтилен	80	2,5	
Пиридин	200	3,9	
2-гексанон	50	2,4	
Тетралин	100	2,5	

Представительный полный ионный ток для растворителей класса 2А показан на рисунке 3. На рисунке 4 представлен увеличенный фрагмент хроматограммы, демонстрирующий небольшие пики.

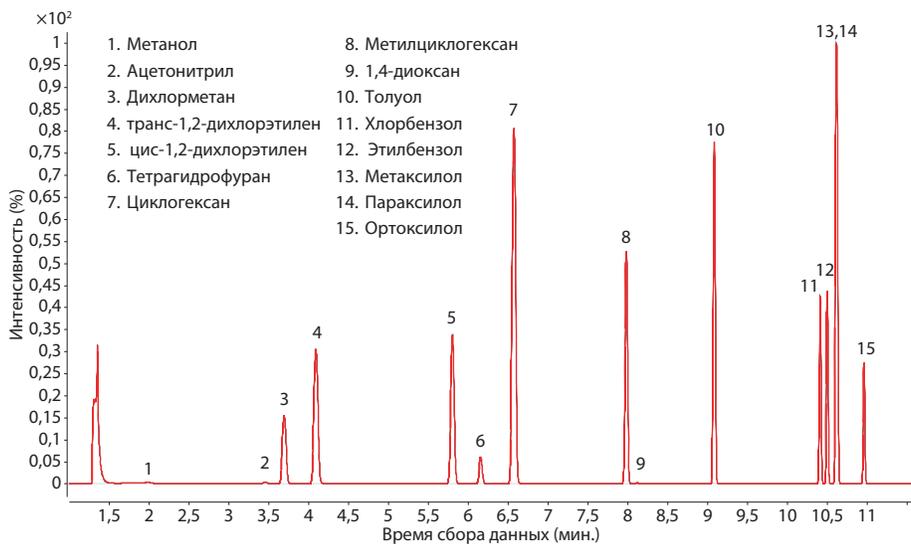


Рис. 3. Представительный ПИТ для растворителей класса 2А

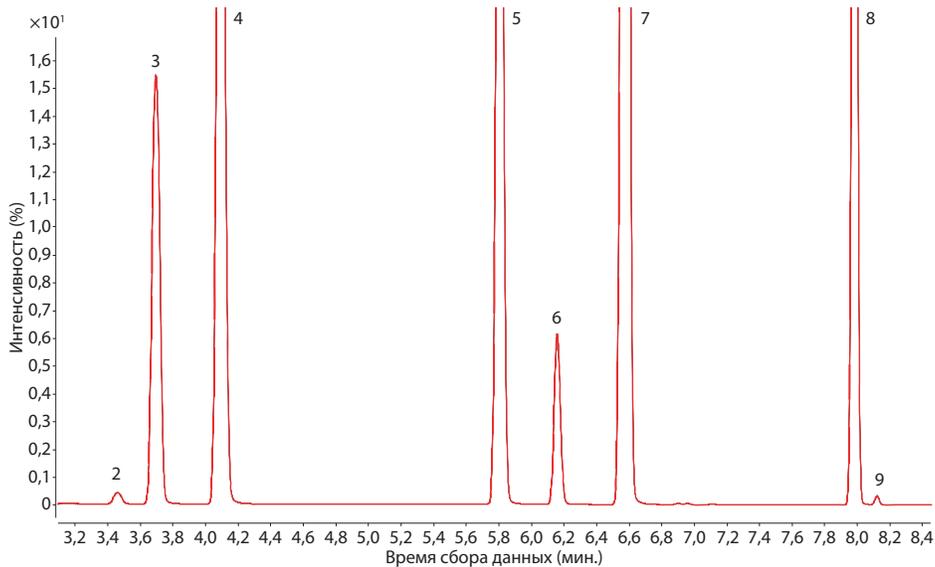


Рис. 4. Увеличенный фрагмент хроматограммы, демонстрирующий соединения с низким откликом — ацетонитрил и 1,4-диоксан. Пиковые значения см. на рисунке 3.

На рисунке 5 и в таблице 3 представлена хроматограмма SIM и использованные ионы SIM соответственно. В этом анализе использован коэффициент разделения 100 к 1. Более быстрая развертка лайнера ведет к значительному улучшению симметрии пика метанола. Даже при высоком коэффициенте разделения демонстрируется отличное соотношение «сигнал — шум». На рисунке 6 показана панель настройки SCAN/SIM (класс 2A) программы для сбора данных ChemStation для МСД.

Рисунок 7 демонстрирует типичный цикл SIM для растворителей класса 2B. Коэффициент разделения 20 к 1. Для нитрометана видно хорошее соотношение «сигнал — шум». Пиридин, обнаружение которого всегда затруднено из-за его полярности, демонстрирует минимальное размытие пика на колонке VF-624 ms. В таблице 4 представлены использованные параметры SIM, а на рисунке 8 приведена панель настройки ПО ChemStation для МСД.

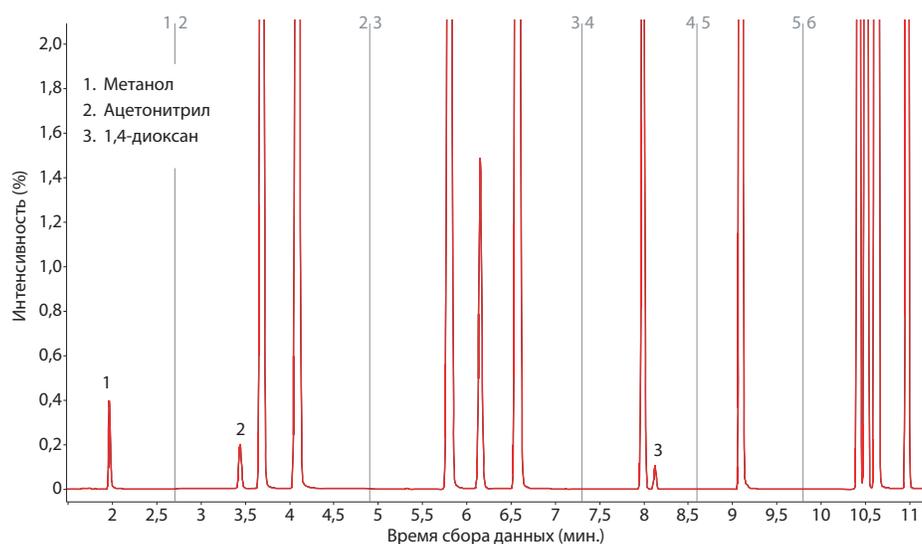


Рис. 5. Хроматограмма SIM класса 2A и использованные временные рамки группы SIM

Табл. 3. Группы SIM для растворителей класса 2A

Группа	Соединение	Ионы SIM
1	Метанол	31,29
2	Ацетонитрил Дихлорметан <i>транс</i> -1,2-дихлорэтилен <i>цис</i> -1,2-дихлорэтилен	39,41,84,86,96,98
3	Тetraгидрофуран Циклогексен Метилциклогексан	56,71,72,84,96,98
4	1,4-диоксан	58,83,88,98
5	Толуол	91,92
6	Хлорбензол Этилбензол <i>m</i> -ксилол, <i>p</i> -ксилол-ксилол	91,106,112,114

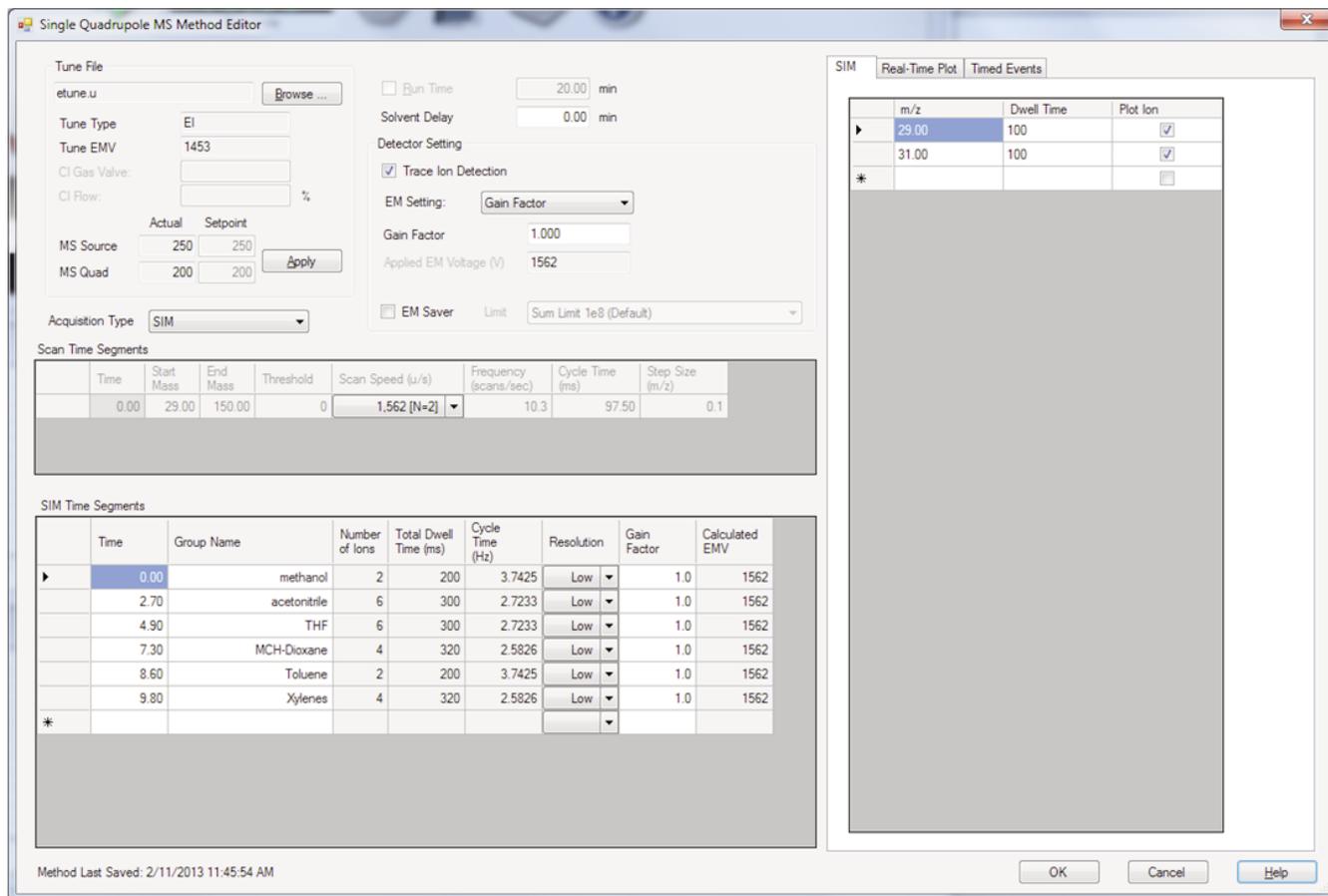


Рис. 6. Панель настройки SCAN/SIM (класс 2A) программы сбора данных ChemStation для МСД

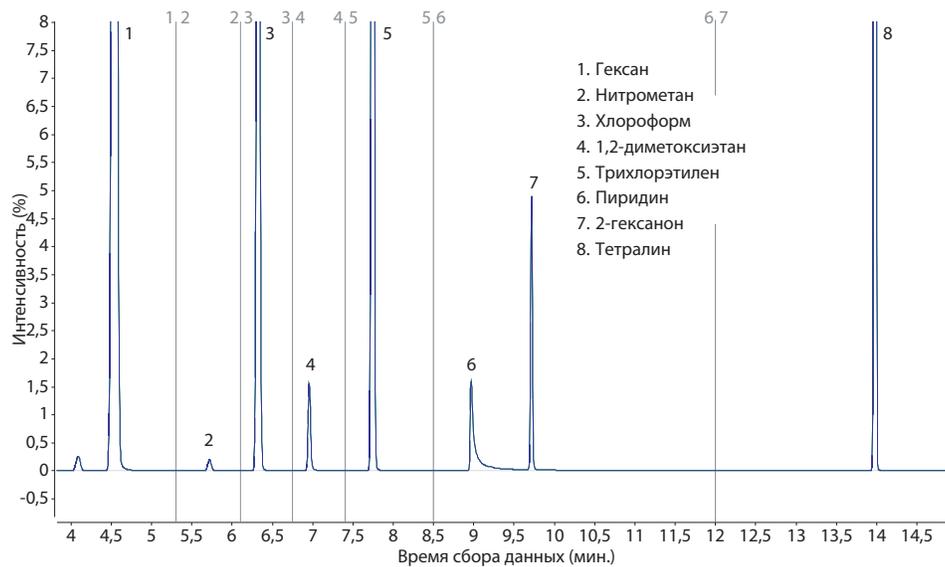


Рис. 7. Типичный цикл SIM для растворителей класса 2B

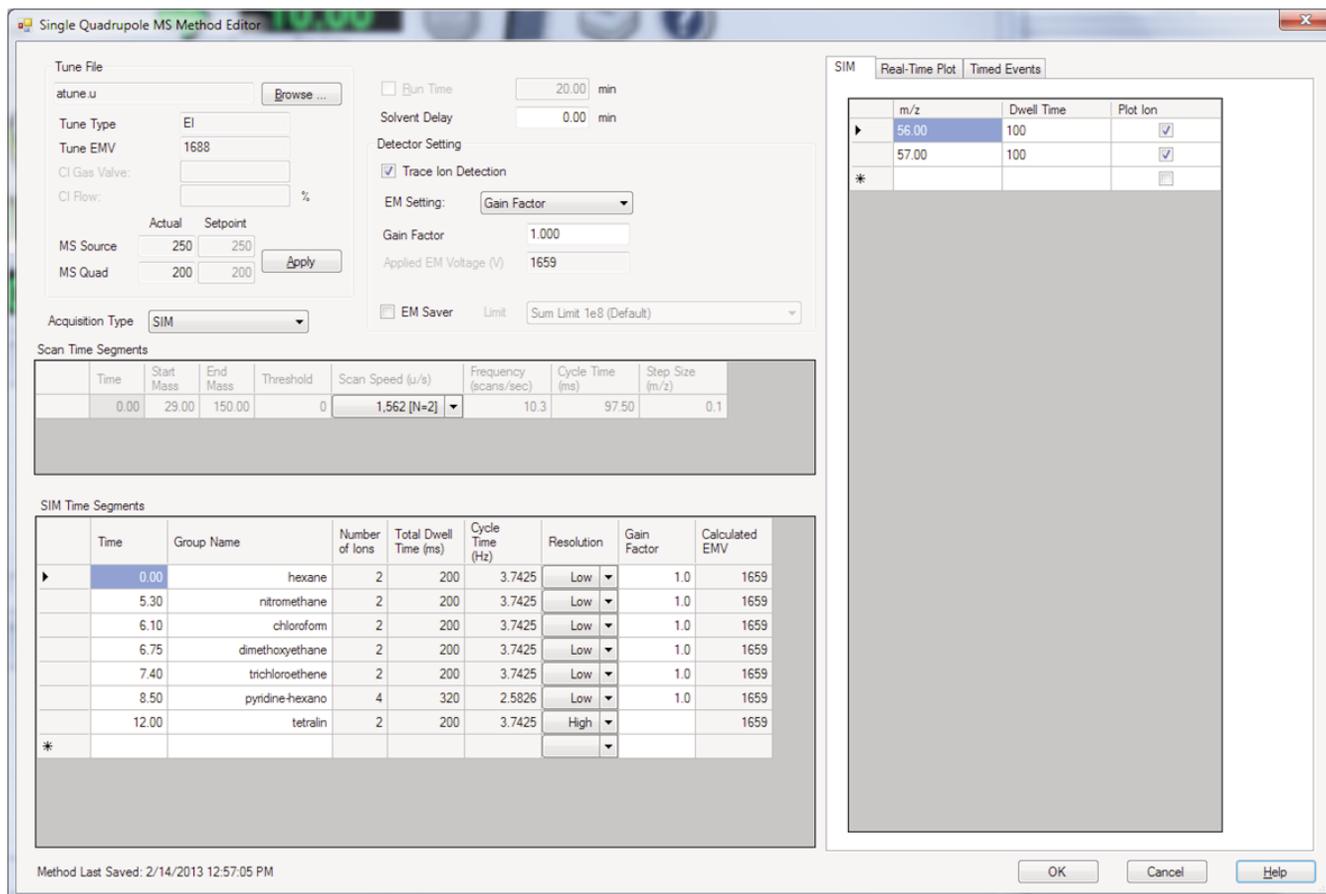


Рис. 8. Панель настройки SCAN/SIM программы сбора данных ChemStation для МСД для растворителей класса 2В

На фазе 624 может происходить коэлюирование если рассматриваются все три класса растворителей. Это обычно встречается в системах ПИД при использовании конфигурации с двумя колонками, где для второго канала используется колонка INNOWax, обеспечивающая другой порядок элюирования по сравнению с фазой 624. Использование МСД в SIM решает эту проблему при применении только фазы 624.

Система ГХ-МСД серии 5977 может быть мощным инструментом для разработки новых препаратов и серийного производства новых рецептур. Эта система также отлично подходит для разработки стандартных методик, которые не обязательно должны соответствовать статье 467 USP. При наличии неизвестных пиков или растворителей эта система может стать наилучшим решением. Чувствительность в режиме SIM также является значительным преимуществом при поиске низких содержаний примесей, известных или неизвестных.

Табл. 4. Группы SIM для растворителей класса 2В

Группа	Соединение	Ионы SIM
1	Гексан	56,57
2	Нитрометан	46,61
3	Хлороформ	83,85
4	Диметоксизтан	45,60
5	Трихлорэтилен	130,132
6	Пиридин, 2-гексанон	52,58,79,85
7	Тетралин	104,132

Заключение

Система ГХ-МСД серии 5977, ГХ 7890В и парофазный пробоотборник 7697А производства Agilent обеспечивают исключительную воспроизводимость при анализе остаточных растворителей. МСД — мощный аналитический инструмент для оценки примесей растворителей в исходных фармацевтических материалах, включая АФИ и носители. Он особенно эффективен при исследовании лекарственных препаратов и запуске серийного производства в тех случаях, когда необходима идентификация неизвестных соединений.

В характеристики системы также вносят вклад такие параметры парофазного пробоотборника 7697А, как инертный путь прохождения пробы, термические зоны с отклонением от заданного значения менее $\pm 0,1$ °С и гибкий отбор проб в виалы под управлением ЕРС. Эффект памяти в этой системе по сути отсутствует. Программируемая (скорость потока и время) очистка иглы/петли инжектора и дренажной линии используется для эффективной очистки системы между циклами.

Методики, использованные в этой работе, иллюстрируют возможные варианты анализа остаточных растворителей с помощью системы ГХ-МСД серии 5977. Лаборатории должны провести исследование пригодности и выполнять валидацию предлагаемых методик согласно руководству USP или ICH. Конфигурация с МСД особенно полезна, когда возникает необходимость в идентификации неизвестных соединений или для однозначного подтверждения в лабораториях контроля и обеспечения качества.

Литература

1. USP 32-NF 27, General Chapter USP <467> Organic volatile impurities, United States Pharmacopeia. Pharmacopeia Convention Inc., Rockville, MD, 8/2009. (USP 32-NF 27, общий раздел 467, «Летучие органические примеси», Фармакопея США. Pharmacopeia Convention Inc., Роквилл, штат Мэриленд, США, август 2009 г.)
2. Albert E Gudat and Roger L. Firor, "Improved Retention Time, Area Repeatability, and Sensitivity for Analysis of Residual Solvents", Agilent Application Note, Publication number 5989-6079EN. (Альберт Е. Гудат и Роджер Л. Фирор «Улучшенное время удерживания, воспроизводимость и чувствительность для анализа остаточных растворителей», методическая информация Agilent, публикация № 5989-6079EN)
3. Roger L. Firor, "Analysis of USP<467> Residual Solvents with Improved Repeatability Using the Agilent 7697A Headspace Sampler", Agilent Application Note, Publication number 5990-7625EN. (Роджер Л. Фирор «Улучшение воспроизводимости при анализе остаточных растворителей (USP, статья 467) с помощью парофазного пробоотборника Agilent 7697А», методическая информация Agilent, публикация № 5990-7625EN.)

4. Bart Tienpont, Frank David, Pat Sandra, and Roger L. Firor, "Analysis of USP<467> Residual Solvents using the Agilent 7697A Headspace Sampler with the Agilent 7890B Gas Chromatograph", Agilent Application Note, Publication number 5991-1834EN. (Барт Тинпорт, Фрэнк Дэвид, Пат Сандра и Роджер Л. Фирор «Анализ остаточных растворителей (USP, статья 467) с помощью парофазного пробоотборника Agilent 7697А и ГХ Agilent 7890В», методическая информация Agilent, публикация № 5991-1834EN.)
5. Roger L. Firor, "Fast Analysis of USP 467 Residual Solvents using the Agilent 7890A GC and Low Thermal Mass (LTM) System", Agilent Application Note, Publication number 5990-5094EN. (Роджер Л. Фирор «Быстрый анализ остаточных растворителей (USP, статья 467) с помощью ГХ Agilent 7890А и системы LTM», методическая информация Agilent, публикация № 5990-5094EN.)
6. Roger L. Firor, "Optimizing Vial Pressurization Parameters for the Analysis of USP<467> Residual Solvents Using the 7697A Headspace Sampler", Application Note, Publication number 5990-9106EN. (Роджер Л. Фирор «Оптимизация параметров создания давления в виале для анализа остаточных растворителей (USP, статья 467) с помощью парофазного пробоотборника Agilent 7697А», методическая информация Agilent, публикация № 5990-9106EN.)

Дополнительные сведения

В настоящем документе приведены типичные результаты. Дополнительную информацию о продуктах и услугах нашей компании см. на веб-сайте www.agilent.com/chem.

www.agilent.com/chem

Компания Agilent не несет ответственности за возможные ошибки в настоящем документе, а также за убытки, связанные или являющиеся следствием получения настоящего документа, ознакомления с ним и его использования.

Информация, описания и технические характеристики в настоящем документе могут быть изменены без предупреждения.

© Компания Agilent Technologies, Inc., 2013.
Напечатано в США
21 марта 2013 г.
5991-2079RU



Agilent Technologies