

# 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:

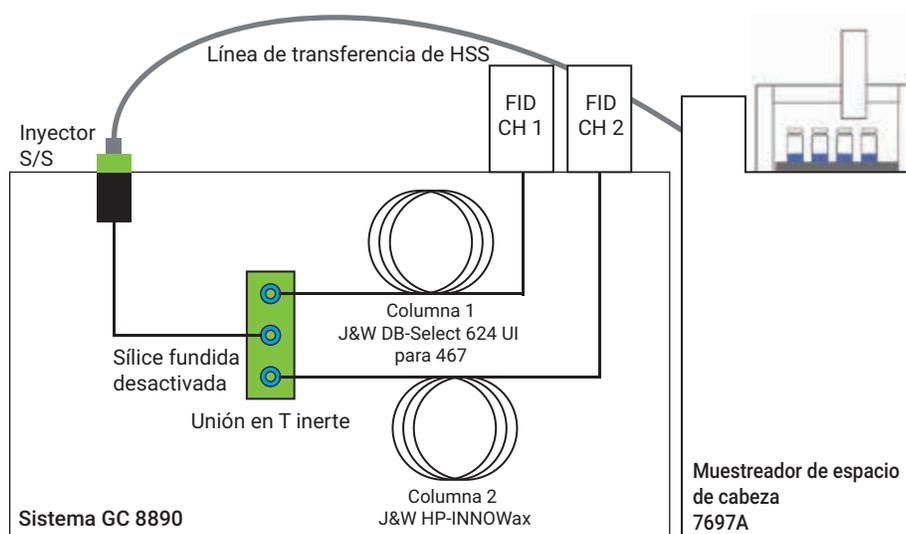
- **Procedimiento A:** Identificación inicial y prueba de límite utilizando una columna de fase G43 (en este caso, Agilent J&W DB-Select 624 UI para 467).
- **Procedimiento B:** Si se supera el límite en el procedimiento A, efectúe una confirmación de la identidad de los picos y una prueba de límite 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 cápsula 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) UltiMetal 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 <sub>2</sub>	30 ml/min
Auxiliar (N <sub>2</sub> )	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

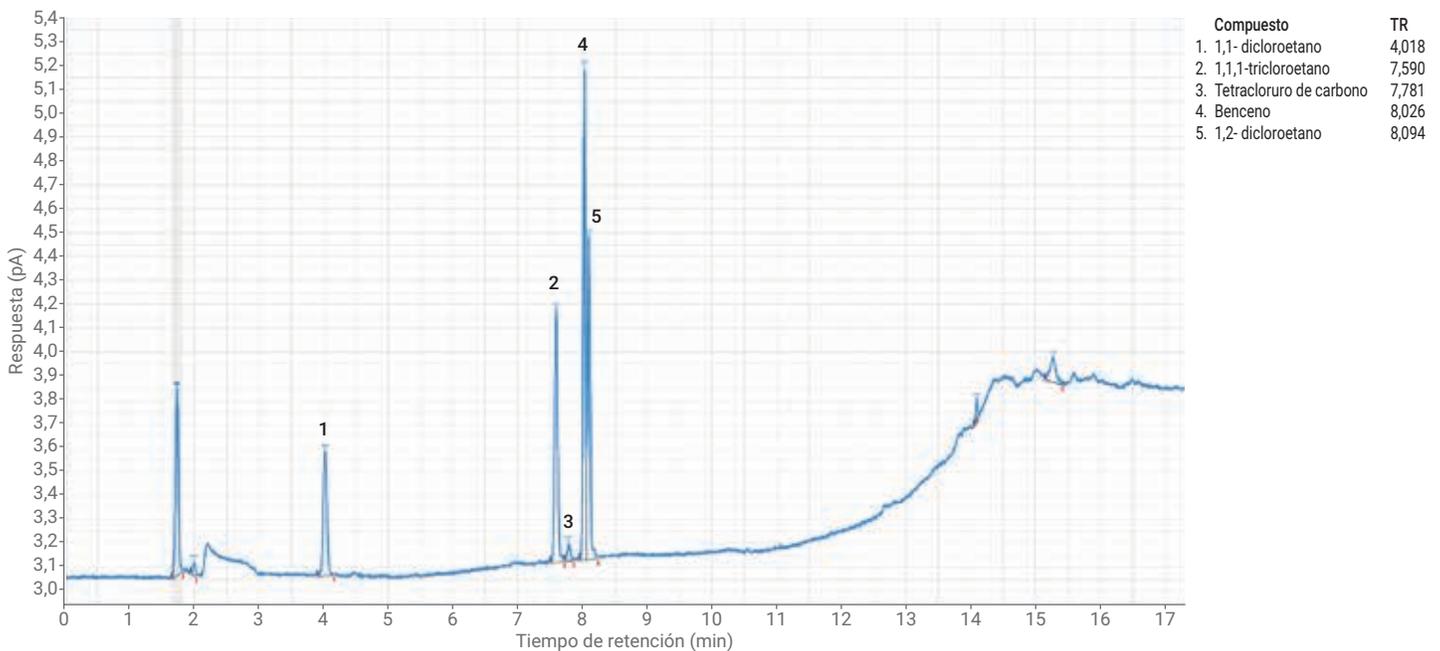


Figura 2. Cromatograma de la solución de patrones de clase 1 de disolventes residuales USP resuelto en una columna GC J&W DB-Select 624 UI para 467.

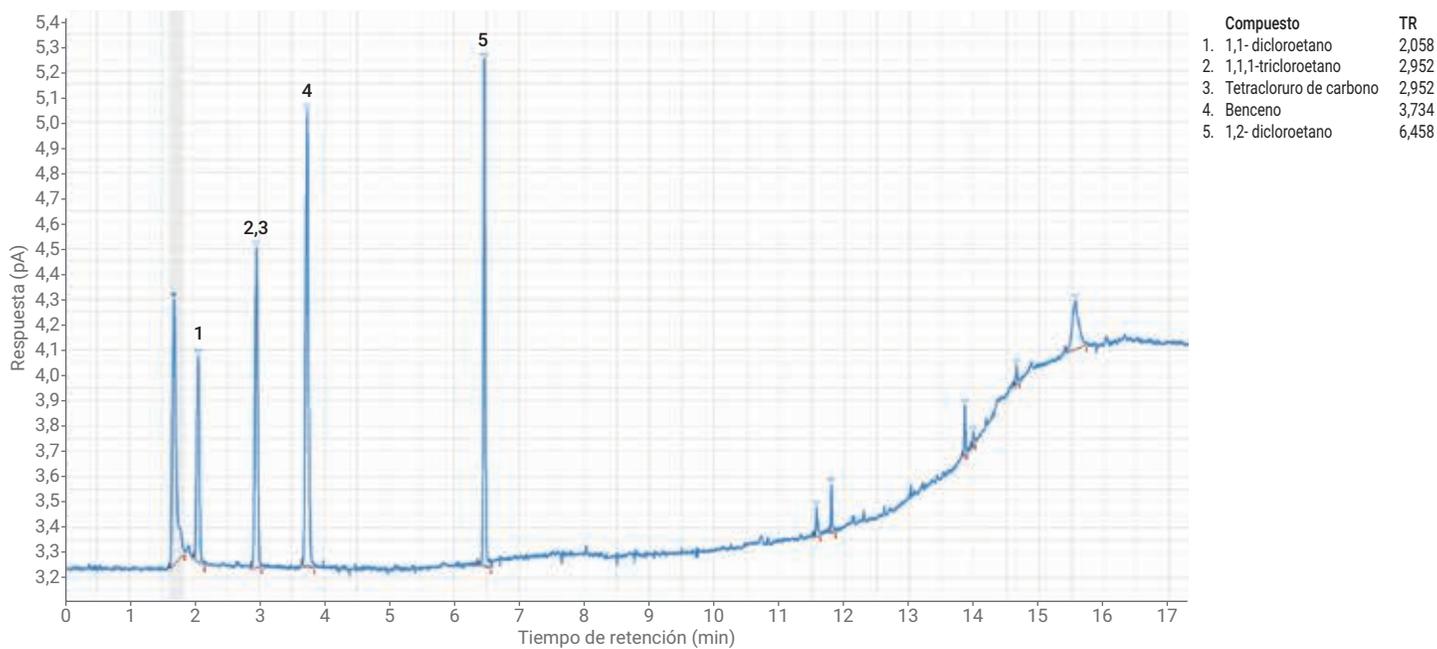


Figura 3. Cromatograma de la solución de patrones de clase 1 de los disolventes residuales USP resueltos en una columna J&W HP-INNOWax.

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

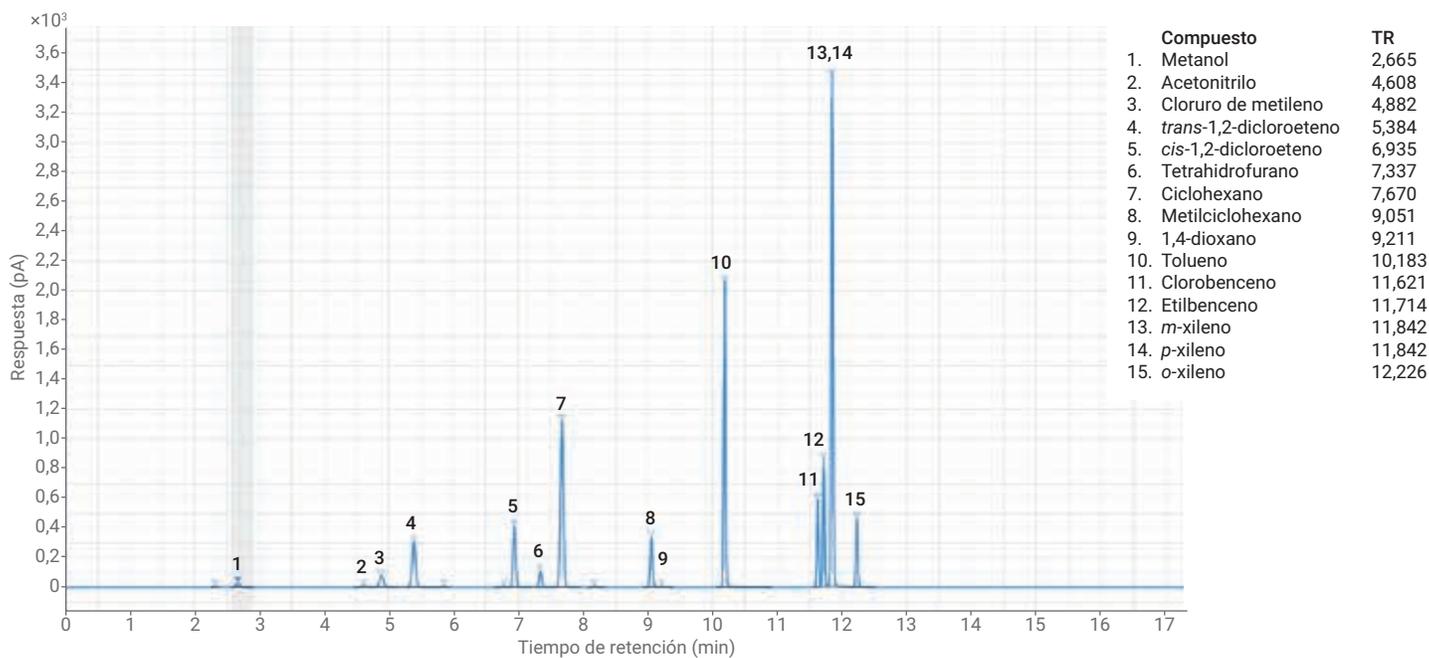


Figura 4. Cromatograma de la solución de patrones de clase 2A de disolventes residuales USP resuelto en una columna GC J&W DB-Select 624 UI para 467.

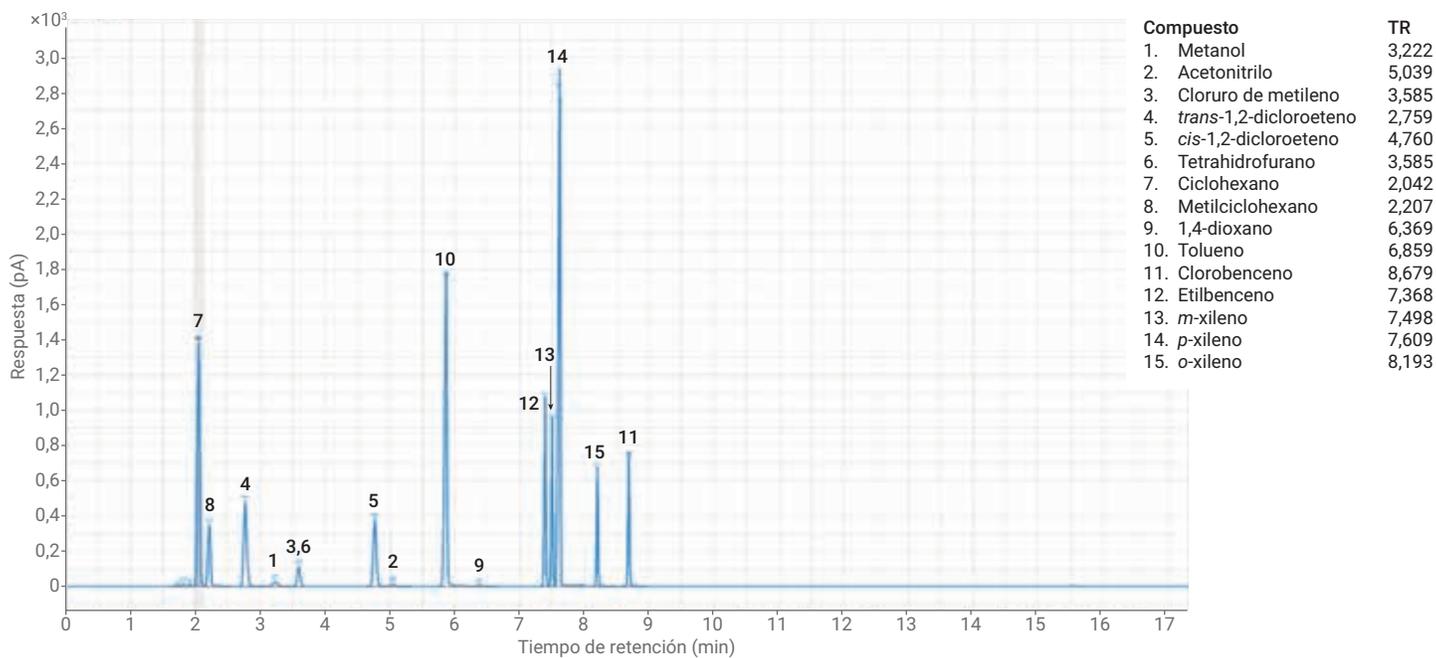
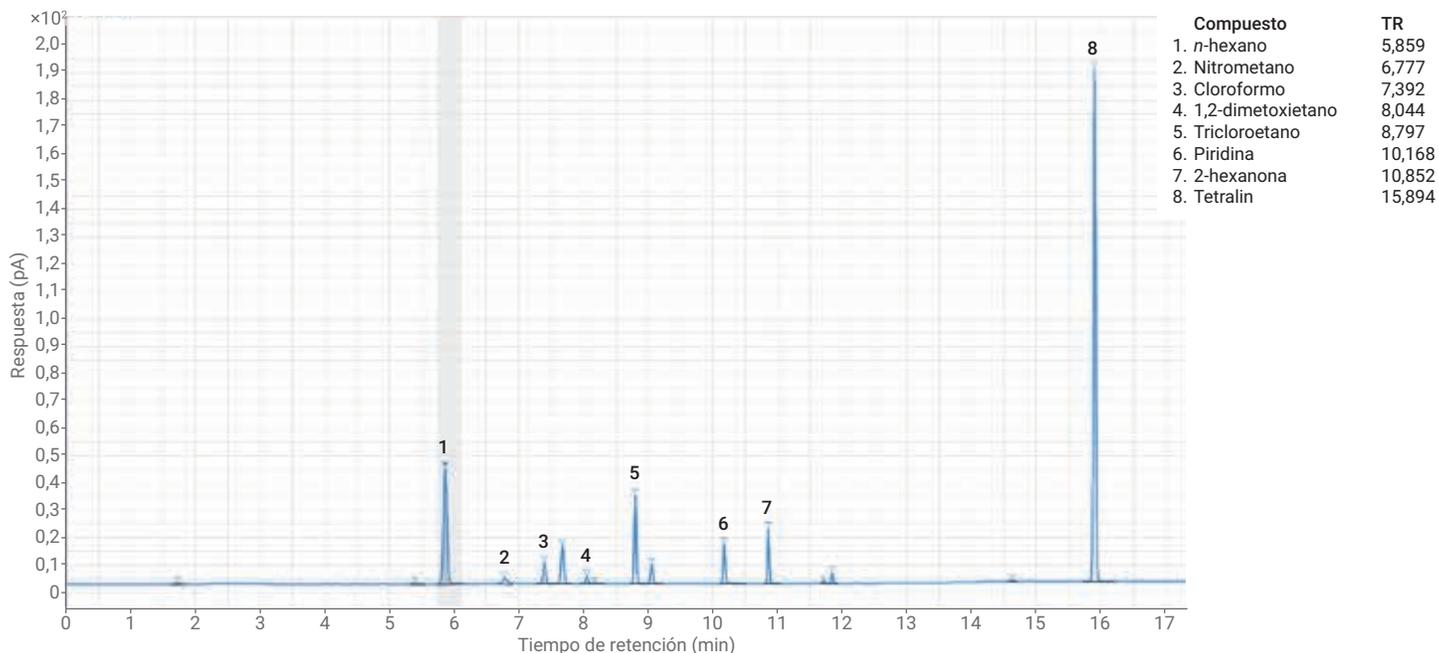


Figura 5. Cromatograma de la solución de patrones de clase 2A de los disolventes residuales USP resueltos en una columna J&W HP-INNOWax.

**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
Tetrahidrofurano	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.

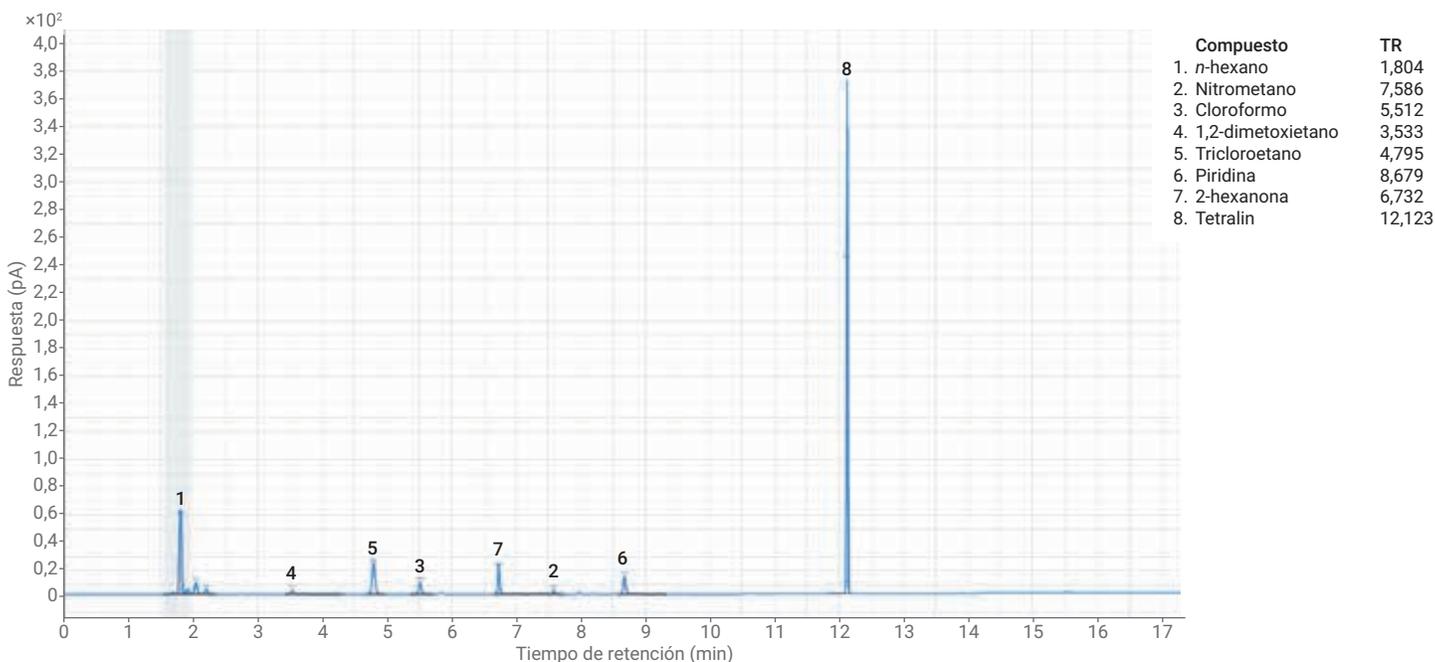


Figura 7. Cromatograma de la solución de patrones de clase 2B de los disolventes residuales USP resueltos en una columna GC J&W HP-INNOWax.

## 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
Tricloroetileno	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](http://www.agilent.com/chem)

Esta información está sujeta a cambios sin previo aviso.