

Стандартные характеристики нового автосамплера для ввода равновесной газовой фазы (head space) для анализа остаточных растворителей в соответствии с методом USP <467>

Giulia Riccardino¹, Paolo Magni², Stefano Pelagatti², Manuela Bergna², Davide Bressanello², and Cristian Cojocariu¹

¹Thermo Fisher Scientific, Runcorn, UK;

²Thermo Fisher Scientific, Milan, IT

Цель

Целью данной работы было оценить эффективность нового автосамплера для ввода равновесной газовой фазы (HS) **Thermo Scientific™ TriPlus™ 500** для определения остаточного содержания растворителя в водорастворимых и водонерастворимых фармацевтических препаратах в соответствии с методом Фармакопеи США <467> (USP) .¹

Вводная часть

Органические растворители широко используются в синтезе фармацевтических продуктов и не всегда могут быть полностью удалены в процессе производства. Для обеспечения безопасности конечные продукты тестируются, чтобы оценить, были ли растворители, используемые в производственных процессах, эффективно удалены или, если они все еще присутствуют, их концентрация находится в допустимых пределах.

Согласно руководящим принципам Международной конференции по гармонизации (ICH)², метод USP <467>¹ описывает процедуру анализа и классифицирует остаточные растворители на основе их токсичности, устанавливая пределы концентрации в зависимости от опасности для здоровья:

- Класс 1: растворители с недопустимой токсичностью.
- Класс 2: растворители с меньшей токсичностью.
- Класс 3: малотоксичные растворители.

Эти классы не предоставляют полный список всех растворителей, которые могут использоваться в производственных процессах; поэтому конечные продукты должны быть проверены на соответствие растворителям, используемым в процессах производства / очистки.

Поскольку органические растворители имеют относительно низкие температуры кипения и термически стабильны, предпочтительным аналитическим методом для определения остаточного растворителя класса 1 и класса 2 является отбор проб равновесной газовой фазы в сочетании с

газовой хроматографией (HS-GC) с пламенно-ионизационным детектором (FID) или масс-спектрометром (МС) в качестве детектора. Растворители класса 3 можно определять неспецифическим методом, таким как потеря веса при высушивании.

Отбор проб равновесной газовой фазы позволяет извлекать полуволетучие и летучие соединения из сложных жидких и твердых матриц быстрым и простым способом без необходимости трудоемкой подготовки проб.

Новый автосамплер Triplus 500 HS предлагает инновационную конструкцию пневматического контура с прямым соединением между нагретым клапаном и колонкой для ГХ. Это обеспечивает высокоточное введение образца и отличную воспроизводимость площади пика. Кроме того, непрерывная продувка тракта отбора пробы обеспечивает надежность системы, снижает риск загрязнения и кросс-переноса (важно при анализе высококипящих остаточных растворителей). В этом исследовании представлены результаты анализа остаточных растворителей в соответствии с критериями USP <467>, полученные с помощью [автосамплера TriPlus 500 HS](#) и **газового хроматографа Trace 1310** с быстрозаменяемыми модулями (Instant Connect Module) SSL инжектора и ПИД в качестве предпочтительного детектора. Соответствие системы USP <467>, чувствительность, точность, надежность и линейность оценивались в соответствии с рабочим процессом, описанным в методе USP <467> как для водорастворимых, так и нерастворимых в воде фармацевтических продуктов.

Экспериментальная часть.

Во всех экспериментах автоматический пробоотборник [TriPlus 500 HS](#) был соединен с **ГХ Thermo Scientific TRACE™ 1310**, оснащенный инжектором ThermoScientific™ Instant Connect Split / Splitless SSL и детектором Thermo Scientific™ Instant Connect FID.

Хроматографическое разделение целевых аналитов проводили на колонке для **ГХ Thermo Scientific™ TraceGOLD™ TG-624, 30 м × 0,32 мм × 1,8 мкм (P / N 26085-3390)** для процедуры А и С, и на **Thermo Scientific™ TraceGOLD™ Колонка для ГХ TG-WAXMS, 30 м × 0,32 мм × 0,25 мкм (P / N 26088-1430)** для процедуры В. Рабочие условия HS-GC-FID в соответствии с методом USP <467> приведены в таблицах 1А и 1В.

Таблица 1А. Аналитические параметры ГХ-ПИД для ГХ TRACE 1310, используемого для определения остаточного содержания растворителей в соответствии с методом USP <467>, процедуры: А, В, С

Параметры хроматографа Trace 1310		
	Процедура А/С	Процедура В
Инжектор и режим	Сплит/сплитлесс, сплит (с расщеплением потока)	
Расщепление потока	10:1	20:1
Режим обдува септы, поток	Постоянный, 5 мл/мин	
Газ-носитель, режим, поток	Гелий, постоянный поток, 2,2 мл/мин	
Температурная программа колонки	Процедура А/С	Процедура В
Температура 1 (°C)	40	50
Время задержки (мин)	20	20
Температура 2 (°C)	240	165
Скорость подъема (°C/мин)	10	6
Время задержки (мин)	20	20
Пламенно-ионизационный детектор		
Температура (°C)	250	

Скорость потока воздуха (мл/мин)	350
Скорость потока водорода (мл/мин)	35
Скорость потока газа поддува (мл/мин)	40
Скорость сбора данных (Гц)	25

Таблица 1В. Используемые аналитические параметры автосэмплера TriPlus 500 HS для определения остаточного содержания растворителя в соответствии с методом USP <467>, процедуры: А, В, С

Параметры автосэмплера TriPlus 500 HS	
Температура инкубации (°С)	80
Время инкубации (мин)	60
Перемешивание виал	Fast
Режим прессуризации виал	Pressure
Давление в виале кПа (доп. газ азот)	130
Время уравнивания давления (мин)	1
Объем петли (мл)	1
Температура петли/интерфейса (°С)	80
Давление заполнения петли кПа	72,4
Время балансировки петли (мин)	1
Уровень потока продувки петли	2
Режим ввода	Standard
Время инъекции (мин)	1

Сбор, обработка и отчетность данных

Данные были получены, обработаны и предоставлены с использованием программного обеспечения Thermo Scientific™ Chromeleon™ Chromatography Data System (CDS), версия 7.2, программной платформы, соответствующей Разделу 21 свода федеральных правил, часть 11. Интегрированное управление приборами обеспечивает полную автоматизацию от настройки прибора для обработки необработанных данных, создания отчетов и хранения. Упрощенные электронные рабочие процессы обеспечивают эффективное управление данными, гарантируя простоту использования, целостность данных и отслеживаемость. Chromeleon CDS также предлагает возможность масштабирования всего аналитического процесса в лаборатории с одной рабочей станции до корпоративной среды.

Подготовка стандартных и референсных образцов.

Растворы остаточных растворителей класса 1, класса 2А и класса 2В в диметилсульфоксиде (ДМСО) по USP <467> были получены от Restek (P / N 36279, 36012, 36280 соответственно). Исходные и стандартные растворы для процедур А, В, С разбавляли водой или ДМСО, как указано в методе USP <467>.¹ В качестве разбавителей использовали воду для ВЭЖХ-МС и диметилсульфоксид для газовой хроматографии (ДМСО, чистота ≥ 99,9%). Приобретенный без рецепта аспирин (ацетилсалициловая кислота, 75 мг) и таблетки для снятия боли (парацетамол, 500 мг и кофеин, 65 мг) использовали для приготовления исходных образцов и растворов для испытаний, как описано в правилах. Для тестирования всего рабочего процесса USP <467> был приготовлен второй запас тестовых растворов с уровнем концентрации, в пять раз превышающим

пределы, указанные в таблице 2, которые представляют собой приемлемое количество остаточных растворителей в конечном продукте.

Таблица 2. Пределы концентрации в ppm для остаточных растворителей класса 1, класса 2A и класса 2B.

Наименование вещества	Предел обнаружения (ppm)
Класс 1	
1,1-трихлорэтен	8
1,1,1-трихлорэтан	1500
Четыреххлористый углерод	2
Бензол	4
1,2-дихлорэтан	5
Класс 2A	
Метанол	300
Ацетонитрил	410
Дихлорметан	600
<i>Транс</i> -1,2-дихлорэтен	1870
<i>Цис</i> -1,2-дихлорэтен	1870
Тetraгидрофуран	720
Циклогексан	3880
Метилциклогексан	1180
1,4-диоксан	380
Толуол	890
Хлорбензол	360
Ксилолы*	2710
Класс 2B	
Гексан	290
Нитрометан	50
Хлороформ	60
1,2-диметоксиэтан	100
Трихлорэтен	80
Пиридин	200
2-гексанон	50
Тетралин	100

* - Обычно 60% м-ксилола, 14% п-ксилола, 9% о-ксилола, 17% этилбензола.

Результаты и обсуждение.

Процедура А: проверка и идентификация остаточного растворителя.

Благодаря использованию электронного рабочего процесса Chromeleon CDS было получено значительное сокращение количества шагов, необходимых для настройки аналитической последовательности, что ускорило время анализа и, в конечном итоге, повысило производительность лаборатории. Стандартные растворы Класс 1 и Класс 2A, а также тестовые растворы Класс 1 для подтверждения пригодности системы для водорастворимых и нерастворимых в воде фармацевтических препаратов готовили с использованием 20 мл виал с герметичными крышками (P / N 20-CV). Были выполнены следующие критерии эффективности метода USP <467> для водорастворимых и водонерастворимых продуктов:

- Отношение сигнал / шум (S / N) для 1,1,1-трихлорэтана в стандартном растворе класса 1 было > 5: 1, и все пики в пригодности системы класса 1 показали S / N > 3: 1 (рисунок 1). Расчет отношения сигнал / шум PtP производился автоматически в Chromeleon CDS в соответствии с методом, описанным в USP <621> Раздел пригодности системы.⁴

- Хроматографическое разрешение (R_s) между критической парой, ацетонитрилом и дихлорметаном, было автоматически рассчитано с использованием системы хроматографических данных с применением формулы для электронного интегратора, приведенной в разделе пригодности системы USP <621>, ⁴ и подтвержденной как > 1 , что соответствует требованиям критерии приемки в соответствии с требованиями нормативной документации (рисунок 2).

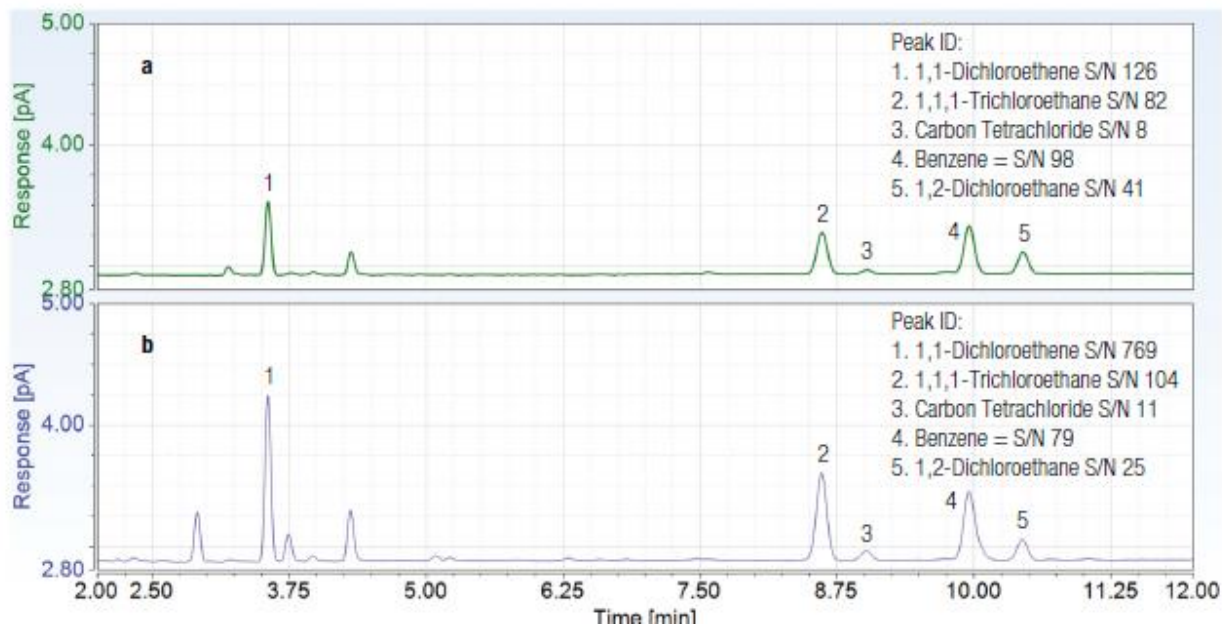


Рис. 1. Пиковое отношение сигнал / шум (S / N) для растворов пригодности системы Класса 1 для водорастворимых (а) и нерастворимых в воде (б) продуктов. Пики без аннотации не могли быть идентифицированы по данным FID.

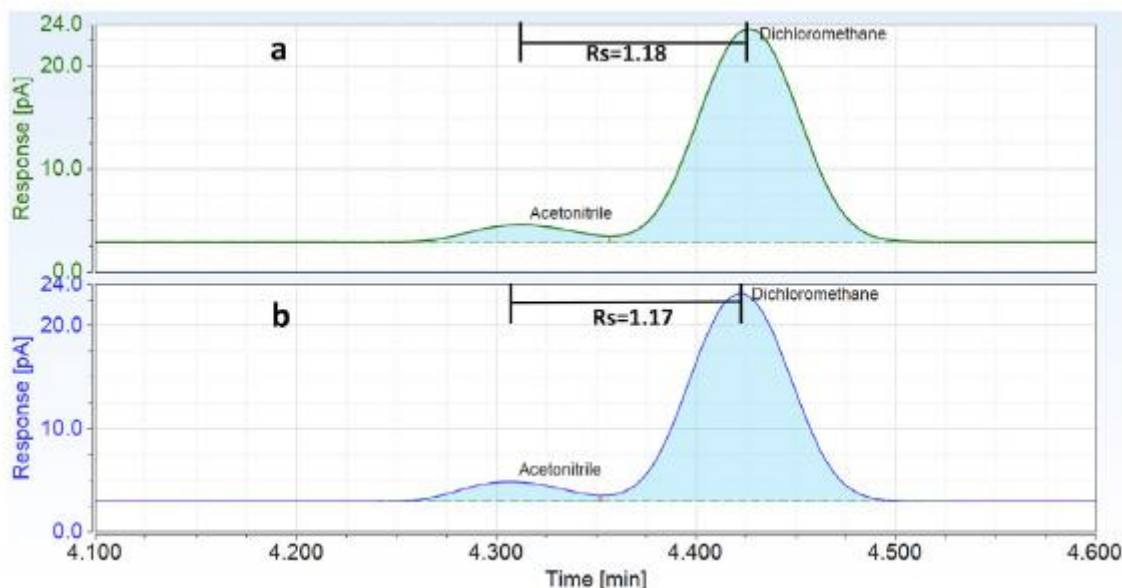


Рис.2. Хроматографическое разрешение (R_s) между ацетонитрилом и дихлорметаном для водорастворимых (а) и нерастворимых в воде продуктов (б). Разрешение соответствовало нормативным требованиям ($R_s \geq 1,0$) с расчетными значениями 1,18 и 1,17 для водорастворимых и нерастворимых в воде фармацевтических препаратов соответственно.

Тестирование фармацевтического продукта, соответствующего требованиям процедуры А.

Фармацевтические продукты (диспергированные таблетки для снятия боли с аспирином и парацетамолом) были проанализированы без добавления остаточного растворителя. Результаты были сравнены со стандартными растворами и подтвердили, что все растворители, использованные в процессе производства, были эффективно удалены, поскольку не было обнаружено никаких остаточных растворителей (рис. 3). В качестве примера профиль пика, полученный для диспергированного раствора без добавок аспирина (зеленый) по сравнению со стандартным раствором класса 2A (синий), представлен на рисунке 3.

Проверка фармацевтического продукта, не прошедшего процедуру А.

В фармацевтические продукты (диспергированные таблетки для снятия боли аспирина и парацетамол) добавляли остаточные растворители и вводили в хроматографическую систему. Результаты сравнивали со стандартными растворами. Поскольку пики, обнаруженные в образцах с добавками, превышали пределы, указанные в таблице 2, этап подтверждения соединения был обязательным, как описано в процедуре В. В качестве примера, профиль пика, полученный для диспергированного раствора с добавлением аспирина (зеленый) по сравнению со стандартным раствором класса 2A. (синий) показан на рисунке 4. Пики остаточного растворителя класса 2A, обнаруженные в растворе пробы с добавкой, показали более высокие площади пиков по сравнению с пиками в соответствующем стандартном растворе класса 2A.

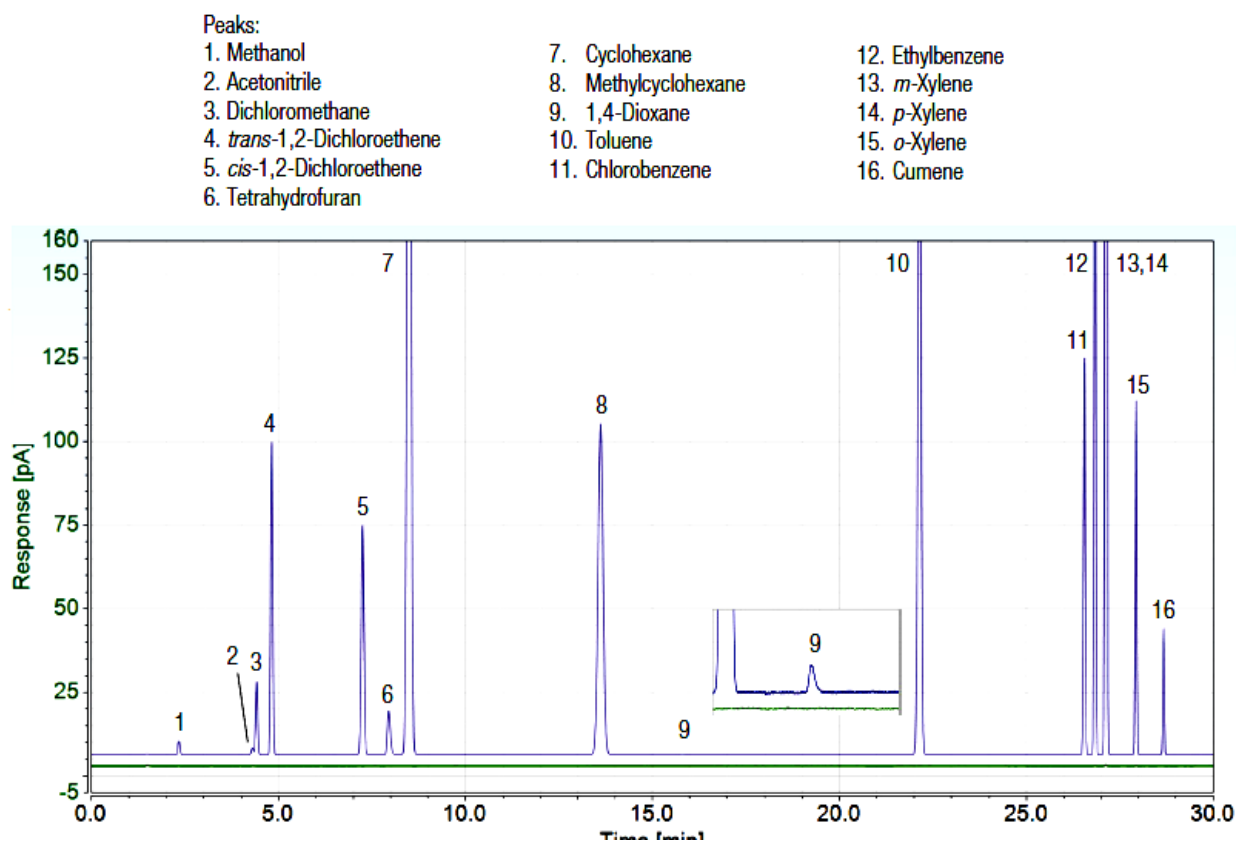


Рис. 3. Сравнение стандартного раствора класса 2A (синий) и ацетилсалицилового раствора (зеленый). Критерии соблюдены, поскольку в исследуемом образце не было обнаружено пиков остаточного растворителя.

Peaks:

1. Methanol	9. Tetrahydrofuran	17. Toluene/Pyridine
2. 1,1-Dichloroethane	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-Dimethoxyethane	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

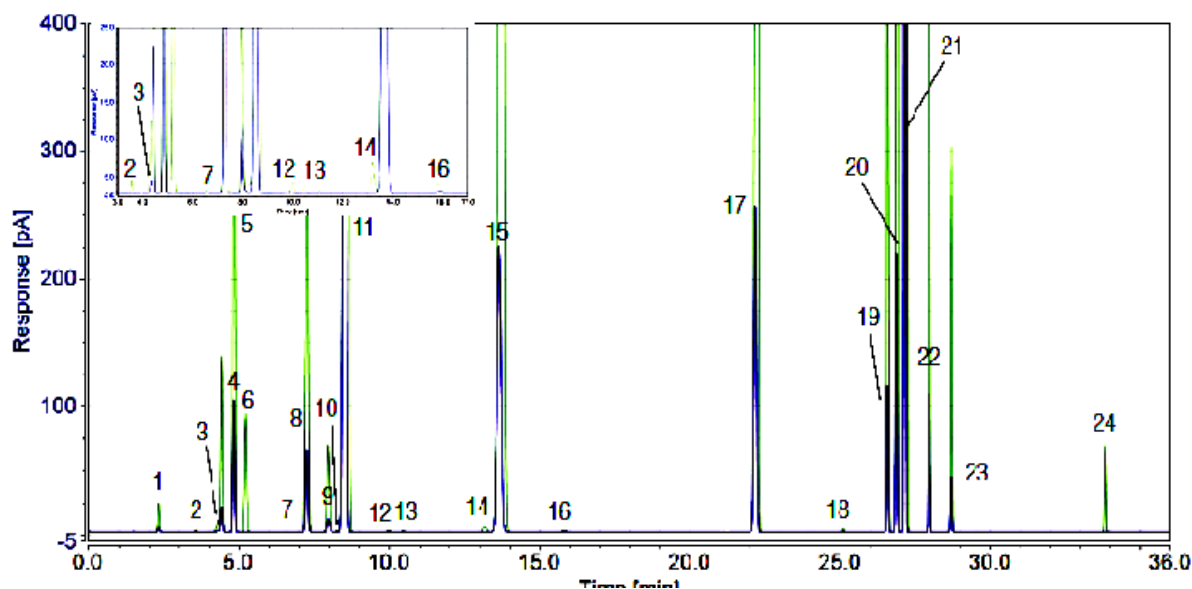


Рисунок 4. Сравнение профилей пиков, полученных для водорастворимого тестового раствора с добавками (зеленый) и стандартного раствора класса 2A (синий). Пики класса 2A в добавленном растворе показали более высокие отклики по сравнению со стандартным раствором класса 2A. Неидентифицированные зеленые пики принадлежали остаточным растворителям класса 1 или 2B.

Процедура В: идентификация пика пика

В соответствии с USP <467> для процедуры В хроматографическая колонка для GX TraceGOLD TG-624 была заменена колонкой WAX (колонка TraceGOLD TGWAXMS GC, 30 м × 0,32 мм × 0,25 мкм, P / N 26088-1430). Стандартные растворы Класс 1 и Класс 2A, а также тестовые растворы Класс 1 для подтверждения пригодности системы для водорастворимых и нерастворимых в воде фармацевтических препаратов были проанализированы с использованием параметров, представленных в Таблице 1.

Требования к чувствительности и разрешающей способности системы были оценены для процедуры В:

- S / N PtP для бензола в стандартном растворе класса 1 составляет > 5: 1, и все пики в пригодности системы класса 1 показали, что отношение S / N > 3: 1 удовлетворяет нормативным требованиям (рис. 5). Расчет S / N производился системой данных автоматически в соответствии с методом, описанным в разделе пригодности системы USP <621>.

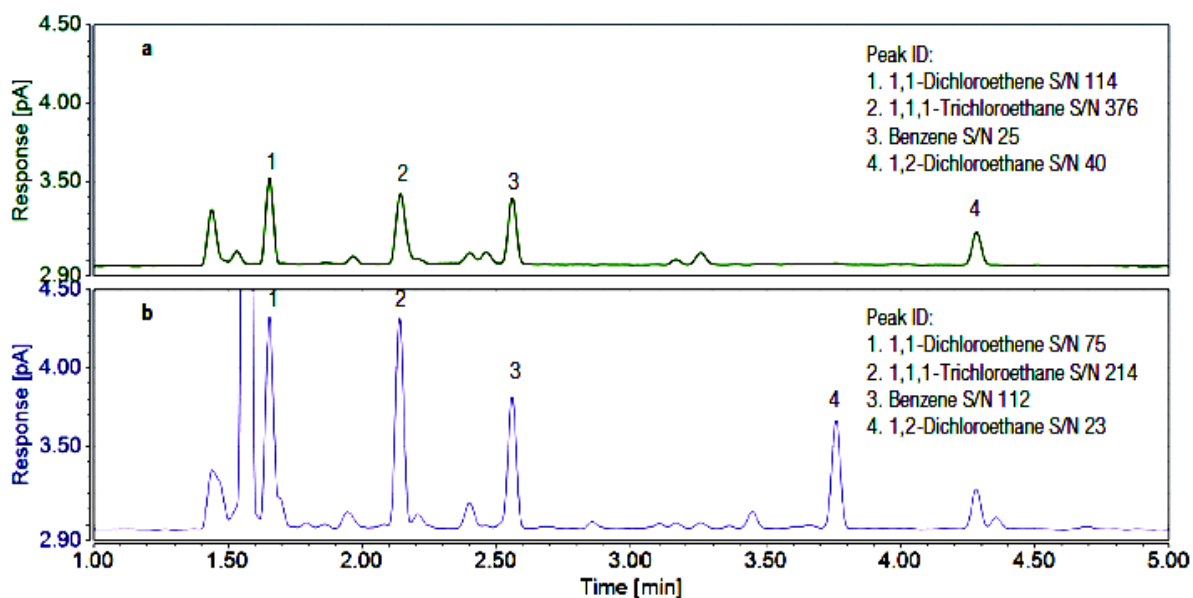


Рис. 5. Отношения пик-к-пику для растворов пригодности системы класса 1 для водорастворимых (a) и нерастворимых в воде (b) продуктов. Пики без аннотации не могут быть подтверждены данными FID.

- Критическая пара цис-1,2-дихлорэтен и ацетонитрил определена по базовой линии с хроматографическим разрешением 3,8 и 3,9 для водорастворимых и водонерастворимых стандартных растворов класса 2A соответственно (рис. 6), что соответствует требуемым критериям приемлемости ($R_s \geq 1,0$). Хроматографическое разрешение было автоматически определено в Chromeleon CDS путем применения формулы для электронного интегратора, указанной в разделе пригодности системы USP <621>.

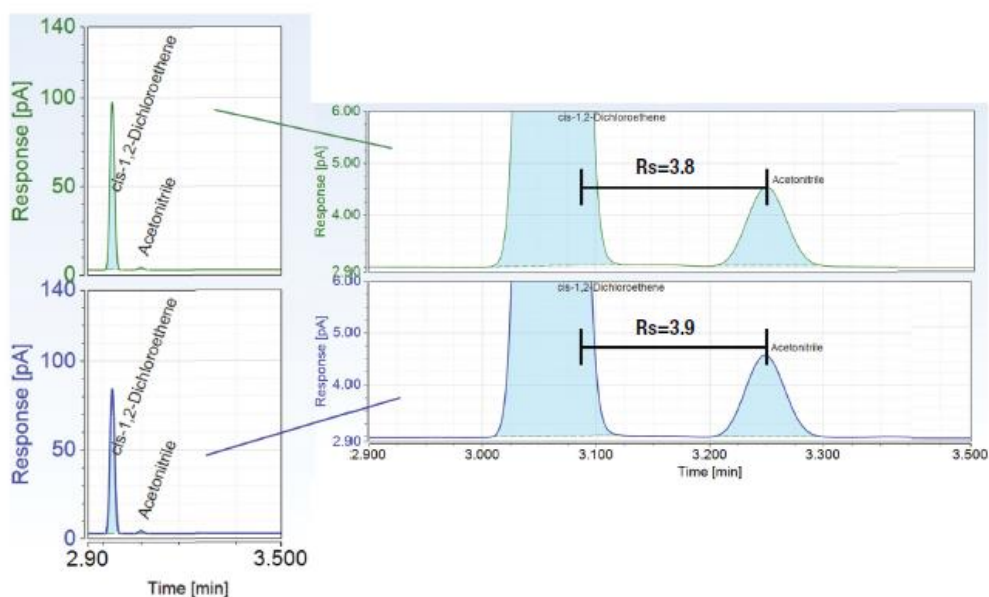


Рис. 6. Хроматографическое разрешение для критической пары *цис*-1,2-дихлорэтен / ацетонитрил для водорастворимых (вверху) и нерастворимых в воде продуктов (внизу). Пики разрешены по базовой линии и соответствуют требованиям хроматографического разрешения USP <467> ($R_s \geq 1,0$)

Проверка соответствия фармацевтического продукта

Подтверждение процедуры В

Стандартные растворы класса 1, класса 2А, класса 2В и тестовые растворы с добавками для водорастворимых и водонерастворимых фармацевтических препаратов вводили в хроматографическую систему, и сравнивали профили пиков.

Идентифицированные пики (процедура А) были подтверждены (процедура В), поскольку их отклики были выше, чем соответствующие стандарты. Следовательно, необходимо определить уровни этих остаточных растворителей (процедура С).

Хроматографический профиль водорастворимого раствора с добавкой и стандартного раствора класса 2А представлен в качестве примера на рисунке 7.

Процедура С: количественная оценка

В хроматографическую систему вводили стандартные растворы Класса 1, Класса 1 соответствия системы и Класса 2А. Параметры HS-GC, применяемые для процедуры С, приведены в таблице 1. Требования к соотношению сигнал-шум (S / N) и хроматографическому разрешению (R_s) для решения по пригодности системы класса 1, класса 1 и стандартного решения класса 2А были такими же, как и описан и оценен в процедуре А.

Peaks:

- | | | |
|--|---|-----------------------------------|
| 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. 1,1-Dioxane | 21. Chlorobenzene |
| 6. Methanol | 14. 1,2-Dichloroethane | 22. Tetralin |
| 7. 1,2-Dimethoxyethane/Dichloromethane/Tetrahydrofuran | 15. 2-Hexanone | |
| 8. Benzene | 16. Ethylbenzene | |

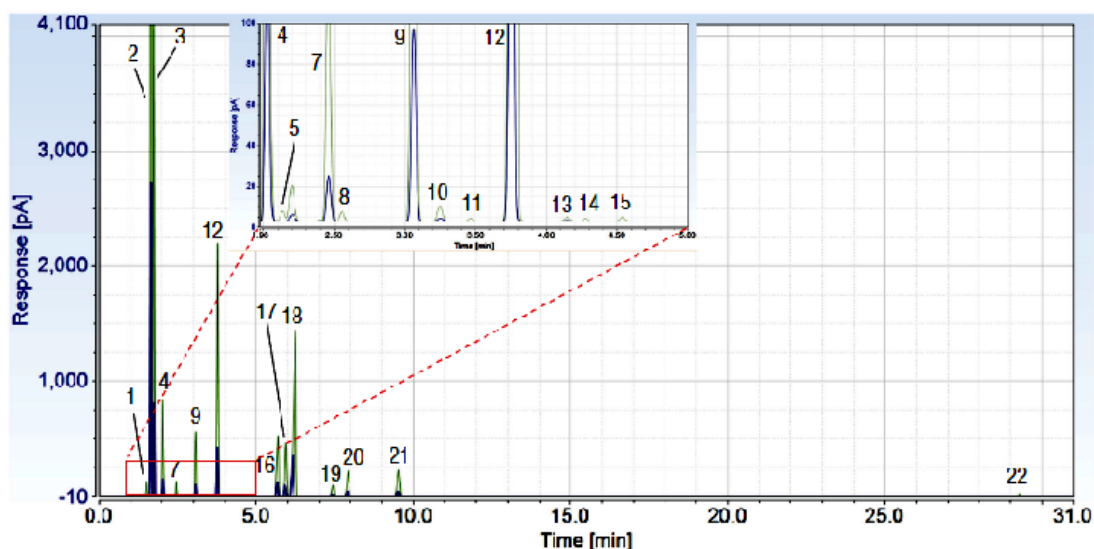


Рисунок 7. Сравнение профилей пиков, полученных для водорастворимого раствора пробы с добавками (зеленый) и стандартного раствора класса 2А (синий). Пики класса 2А в добавленном растворе показали более высокие отклики по сравнению со стандартным раствором класса 2А. Неидентифицированные зеленые пики принадлежали остаточным растворителям класса 1 или 2В.

Количественное определение остаточных растворителей в фармацевтическом продукте.

Стандартные растворы классов 1, 2А, 2В и тестовые растворы для количественного определения были разбавлены, как описано в USP <467>, и введены в хроматографическую систему. Например, профиль пика аспирина с добавками по сравнению со стандартным тестовым раствором показан на рисунке 8.

Расчетное количество каждого остаточного растворителя (в ppm), идентифицированное с помощью процедуры А и подтвержденное в процедуре В, было получено с применением формулы, приведенной в нормах USP <467> для водорастворимых и нерастворимых в воде фармацевтических препаратов. Расчетные концентрации соответствовали уровням, стандартных добавок к образцам.

Воспроизводимость системы

Воспроизводимость системы оценивалась на $n = 18$ последовательных инъекциях для стандартных растворов класса 1, класса 2А и класса 2В. Стандартные растворы разбавляли водой или ДМСО в соответствии с процедурой А для водорастворимых и водонерастворимых продуктов соответственно. Подготовка образцов сыграла решающую роль для тестируемых неполярных растворителей с высокими коэффициентами распределения. В результате низкого сродства к воде % RSD были выше, когда концентрированные стандартные растворы разбавляли водой по отношению к ДМСО.

Peaks:

- | | | |
|-------------------------------------|--|--|
| 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-Dimethoxyethane | 21. <i>m</i> -Xylene/ <i>p</i> -Xylene |
| 6. Hexane | 14. Trichloroethere | 22. <i>o</i> -Xylene |
| 7. Nitromethane | 15. Methylcyclohexane | 23. Cumene |
| 8. <i>cis</i> 1,2 Dichloroethenc | 16. 1,4-Dioxane | 24. Tetralin |

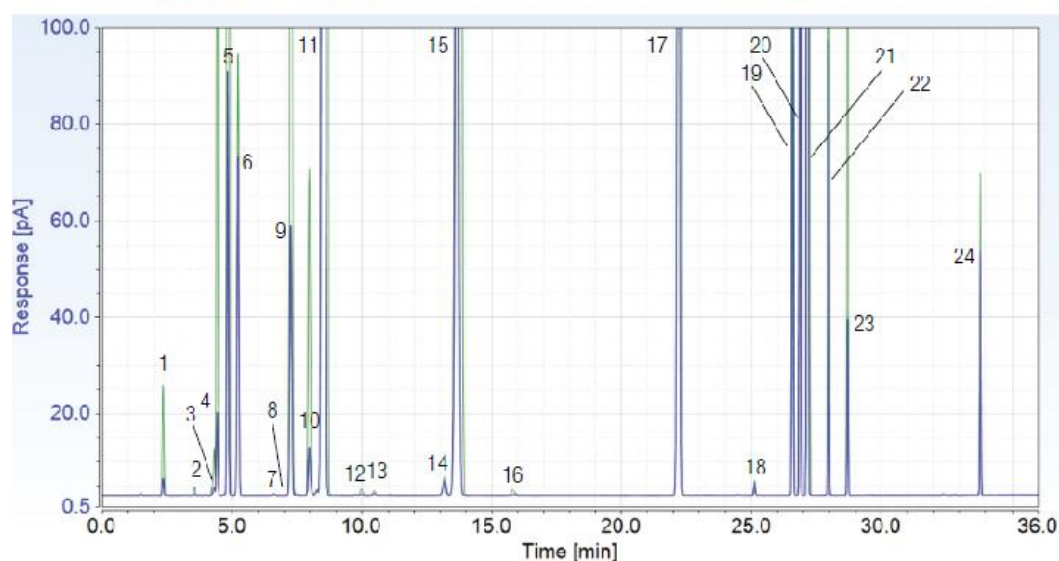


Рис. 8. Сравнение профилей пиков, полученных для раствора аспирина с добавкой (зеленая хроматограмма) и стандартного исследуемого раствора (синяя хроматограмма). Пики классов 1, 2А и 2В в растворе пробы с добавлением показали более высокие отклики по сравнению со стандартным тестовым раствором.

Значения СКО в % площади пика, полученные для остаточных растворителей класса 1, класса 2А и класса 2В, представлены в таблице 3 со средними значениями <3% для всех классов остаточных растворителей, когда в качестве разбавителя использовались вода и ДМСО.

Таблица 3. Площадь пиков% RSD, полученная при n = 18 последовательных инъекциях с использованием воды и ДМСО в качестве разбавителей для концентрированных стандартных растворов. Среднее значение% RSD для оценок <3% для всех классов остаточных растворителей.

Название вещества	% СКО (n=18)	
	Растворитель: вода	Растворитель: ДМСО
Класс 1		
1,1-трихлорэтен	1,5	0,7
1,1,1-трихлорэтан	4,0	0,8
Четыреххлористый углерод	1,9	2,9
Бензол	0,8	0,9
1,2-дихлорэтан	1,6	1,0
Среднее СКО%	2,0	1,3
Класс 2А		
Метанол	0,7	1,4
Ацетонитрил	0,8	1,6
Дихлорметан	3,1	0,7
<i>Транс</i> -1,2-дихлорэтен	4,0	1,2
<i>Цис</i> -1,2-дихлорэтен	3,4	0,8
Тetraгидрофуран	0,9	1,4
Циклогексан	3,6	2,8
Метилциклогексан	3,0	2,4
1.4-диоксан	1,3	1,9
Толуол	3,6	0,8
Хлорбензол	3,3	0,7
Этилбензол	3,4	0,9
м-ксилол/п-ксилол	3,3	0,9
о-ксилол	3,1	0,8
Среднее СКО%	2,7	1,3
Класс 2В		
Гексан	1,2	0,8
Нитрометан	2,9	1,5
Хлороформ	0,9	1,0
1,2-диметоксиэтан	1,4	0,9
Трихлорэтен	1,9	0,7
Пиридин	0,8	1,4
2-гексанон	0,6	0,4
Тетралин	0,9	0,6
Среднее СКО%	1,3	0,9

Линейность системы

Линейность системы оценивали путем последовательного разбавления исходных растворов для остаточных растворителей класса 1, класса 2A и класса 2B, как описано в методе USP <467> (процедура С для нерастворимых в воде фармацевтических продуктов). Таким образом, были получены четыре уровня калибровки: 12,5%, 25%, 50% и 100% от предела концентрации. Перед анализом 1 мл каждого калибровочного раствора добавляли к 5 мл воды, что соответствует 50 мг реального образца. Каждый уровень калибровки был подготовлен и проанализирован в трех экземплярах. Остаточные растворители показали хорошие линейные отклики со средним коэффициентом детерминации $R^2 = 0,998$, как показано в таблице 4. Кроме того, относительное стандартное отклонение (% RSD) остатков на каждом уровне калибровки было <8%, что указывает на хорошую линейность.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции (R^2) и относительное стандартное отклонение остатков (% RSD), полученные по четырем уровням калибровки при 12,5, 25, 50 и 100%. Данные проанализированы в трех повторностях.

Наименование вещества	Интервал концентраций (мкг/г)	Коэффициент корреляции (R^2)	Стандартное отклонение (%RSD)
Класс 1			
1,1-трихлорэтен	1,0 – 8,0	1,000	2,0
1,1,1-трихлорэтан	187,5 – 1500	0,999	2,9
Четыреххлористый углерод	0,5 – 4,0	0,997	6,9
Бензол	0,3 – 2,0	0,999	3,4
1,2-дихлорэтан	0,6 – 5,0	0,999	2,4
Класс 2A			
Метанол	375 – 3000	1,000	1,4
Ацетонитрил	51,3 – 410	1,000	1,7
Дихлорметан	75 – 600	0,998	4,2
Транс-1,2-дихлорэтен	233,8 – 935	0,999	2,0
Цис-1,2-дихлорэтен	233,8 – 935	0,998	2,9
Тetraгидрофуран	90 – 720	1,000	5,0
Циклогексан	422,5 – 3380	0,999	2,2
Метилциклогексан	147,5 – 1180	1,000	2,2
1.4-диоксан	47,5 – 380	1,000	3,0
Толуол	111,3 – 890	0,997	2,5
Хлорбензол	45 – 360	0,995	1,5
Этилбензол	46,1 – 369	0,996	5,6
м-Ксилол	162,8 – 1302	0,997	6,5
п-Ксилол	162,8 – 1302	0,996	6,0
о-Ксилол	24,4 – 195	0,997	5,6
Класс 2B			
Гексан	36,3 – 290	0,998	9,0
Нитрометан	6,3 – 50	0,998	6,1
Хлороформ	7,5 – 60	0,997	0,9
Трихлорэтен	10 – 80	0,999	2,1
2-гексанон	6,3 – 50	0,992	4,4
Тетралин	12,5 – 100	0,999	3,0

Примеры калибровочных кривых для бензола (класс 1), метилциклогексана (класс 2A) и трихлорэтилена (класс 2B) показаны на рисунке 9.

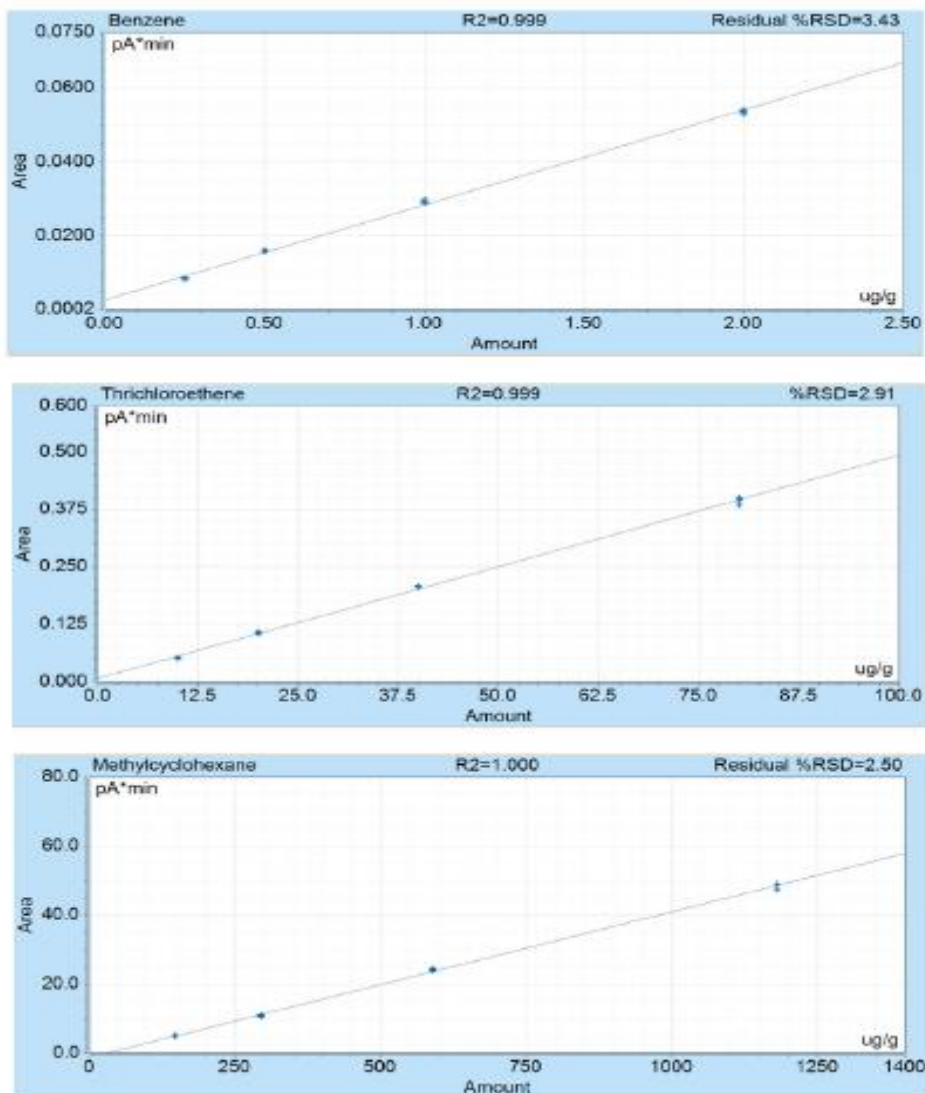


Рисунок 9. Примеры калибровочных кривых для бензола, метилциклогексан и трихлорэтен. Линейность показана от 0,01 до 0,1 мкг / мл (соответствует 0,25–2,0 мкг / г в 50 мг фармацевтический продукт) для бензола от 7,4 до 59 мкг / мл, что соответствует 147–1180 мкг / г) для метилциклогексана, от 0,5 до 4,0 мкг / мл (соответствует 10–80 мкг / г) для трихлорэтена. Для каждого уровня калибровки n = 3 повтора.

Выводы

Результаты, представленные в этой работе, демонстрируют, что новый автоматический пробоотборник TriPlus 500 HS в сочетании с Trace 1310 GC и детектором FID обеспечивает необходимую производительность для анализа остаточных растворителей в фармацевтических продуктах, и соответствует всем требованиям метода USP <467> или даже превосходит их.

- Инновационная конструкция пневматического управления и инертность пути потока обеспечивают исключительную воспроизводимость и точность рутинных анализов. Это было

продемонстрировано полученным отличным воспроизведением площади пика (средние значения RSD% площади пика для $n = 18$ последовательных инъекций были $<3\%$).

- Чувствительное обнаружение соединений может быть легко достигнуто с помощью детектора Instant Connect FID. Более того, колонка TraceGOLD TG-624 позволила легко удовлетворить и превзойти требования к разрешающей способности метода USP <467> ($R_s \geq 1,0$), обеспечивая ожидаемые характеристики хроматографического разделения.
- Хорошая линейность (продемонстрированная остаточными значениями R^2 и % RSD) была получена в диапазоне калибровки, что гарантирует возможность использования системы для рутинной количественной оценки остаточных растворителей в фармацевтических продуктах.
- Программное обеспечение Chromeleon CDS (соответствует требованиям Title 21 CFR Part 11) обеспечивает целостность и отслеживаемость данных, эффективное управление данными от контроля прибора до окончательного отчета.

В целом эти результаты демонстрируют, что автоматический пробоотборник TriPlus 500 HS обеспечивает беспрецедентный уровень производительности, что делает его стабильным и надежным аналитическим решением для рутинных лабораторий.

Литература.

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.



ООО «АВРОПА»

Авторизованный дистрибьютор Thermo Scientific™

www.avrora-analyt.ru

+7 (495) 258-83-05/06/07

thermo@avrora-lab.com