

Рекламная статья / Sponsored article



Применение нового автосамплера для ввода равновесной газовой фазы TriPlus 500 (Thermo Scientific) для анализа остаточных растворителей в соответствии с методом USP <467>

Статья предоставлена компанией «АВРОРА»

Органические растворители широко используются в синтезе фармацевтических продуктов и не всегда могут быть полностью удалены в процессе производства. Для обеспечения безопасности конечные продукты тестируются на остаточное содержание растворителей, используемых в производственных процессах, насколько они эффективно удалены или, если они все еще присутствуют, находится ли их концентрация в допустимых пределах. Результаты, представленные в этой работе, демонстрируют, что новый автоматический пробоотборник TriPlus 500 HS в сочетании с Trace 1310 GC и детектором ПИД обеспечивает необходимую производительность для анализа остаточных растворителей в фармацевтических продуктах, и соответствует всем требованиям метода USP <467> или даже превосходит их.

Applying the New Autosampler to Enter the Equilibrium Gas Phase TriPlus 500 (Thermo Scientific) for the Analysis of Residual Solvents According to USP Method <467>

The article is presented by the company "AURORA"

Organic solvents are widely used in the synthesis of pharmaceutical products and cannot always be completely removed during the manufacturing process. To ensure safety, the end products are tested for the residual content of solvents used in manufacturing processes, how efficiently they are removed or, if they are still present, whether their concentration is within acceptable limits. The results presented in this paper demonstrate that the new TriPlus 500 HS autosampler, combined with the Trace 1310 GC and FID detector, provides the performance needed for the analysis of residual solvents in pharmaceutical products, meeting or exceeding USP <467> method requirements.

ОБЩАЯ 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 на остаточное содержание растворителей, используемых в производственных процессах, насколько они эффективно удалены или, если они все еще присутствуют, находится ли их концентрация в допустимых пределах.

Согласно руководящим принципам Международной конференции по гармонизации (ICH)¹, метод USP

¹ Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R6), ICH Harmonised Guidelines, International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use. 2016.

<467>², а так же ГФ XIV (ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители»), 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.

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 и анализ методом газовой хро-

² General Chapter USP <467> Organic Volatile impurities, Chemical Tests, United States Pharmacopeia. 2012.

матографии (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 полелетучие 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 быстроменяемыми модулями (Instant Connect Module) SSL инжектора и ПИД в качестве 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 Thermo Scientific™ 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 для процедуры А и С, и на Thermo Scientific™ TraceGOLD™ колонка для ГХ TG-WAXMS, 30 м × 0,32 мм × 0,25 мкм для процедуры В. Рабочие условия HS-GC-FID в соответствии с методом USP <467> приведены в таблицах 1 и 2.

Сбор, обработка и отчетность данных

Данные были получены, обработаны и представлены с использованием программного обеспечения Thermo Scientific™ Chromeleon™ Chromatography Data System (CDS)¹, версия 7.2, программной платформы, соответствующей Разделу 21 Свода федераль-

ных правил, часть 11. Интегрированное управление приборами обеспечивает полную автоматизацию от настройки прибора до обработки полученных данных, создания отчетов и хранения. Упрощенные электронные рабочие процессы (eWorkflows) обеспечивают эффективное управление данными, гарантируя простоту использования, целостность и отслеживаемость данных.

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

Table 1. Analytical parameters of the GC-FID for the TRACE 1310 GC used to determine the residual level of solvents according to USP method <467>, procedures: А, В, С

Параметры хроматографа Trace 1310 Chromatograph parameters Trace 1310		
	Процедура А/С Procedure A/C	Процедура В Procedure B
Инжектор и режим Injector and mode	Сплит/сплитлесс, сплит (с расщеплением потока) Split/splitless, split (with split stream)	
Расщепление потока Splitting the stream	10:1	20:1
Режим обдува септы, поток Septum blowing mode, flow	Постоянный, 5 мл/мин Continuous, 5 ml/min	
Газ-носитель, режим, поток Carrier gas, mode, flow	Гелий, постоянный поток, 2,2 мл/мин Helium, constant flow, 2.2 ml/min	
Температурная программа колонки Column temperature program	Процедура А/С Procedure A/C	Процедура В Procedure B
Температура 1, °C Temperature 1, °C	40	50
Время задержки, мин Delay time, min	20	20
Температура 2, °C Temperature 2, °C	240	165
Скорость подъема, °C/мин Lifting speed, °C/min	10	6
Время задержки, мин Delay time, min	20	20
Пламенно-ионизационный детектор Flame ionization detector		
Температура, °C Temperature, °C	250	
Скорость потока воздуха, мл/мин Air flow rate, ml/min	350	
Скорость потока водорода, мл/мин Hydrogen flow rate, ml/min	35	
Скорость потока газа поддува, мл/мин Blowing gas flow rate, ml/min	40	
Скорость сбора данных, Гц Data collection rate, Hz	25	

¹ Thermo Fisher Scientific, Chromeleon CDS Enterprise – Compliance, Connectivity, Confidence, BR72617-EN 0718S.

Таблица 2. Используемые аналитические параметры автосамплера TriPlus 500 HS для определения остаточного содержания растворителя в соответствии с методом USP <467>, процедуры: A, B, C

Table 2. Analytical parameters of the TriPlus 500 HS autosampler used for the determination of the residual solvent content according to the USP method <467>, procedures: A, B, C

Параметры автосамплера TriPlus 500 HS TriPlus 500 HS Autosampler Parameters	
Температура инкубации, °C Incubation temperature, °C	80
Время инкубации, мин Incubation time, min	60
Перемешивание виал Mixing vials	Fast
Режим прессуризации виал Vial pressurization mode	Pressure
Давление в виале, кПа (доп. газ азот) Vial pressure, kPa (additional gas nitrogen)	130
Время уравнивания давления, мин Pressure equilibration time, min	1
Объем петли, мл Loop volume, ml	1
Температура петли/интерфейса, °C Loop/interface temperature, °C	80
Давление заполнения петли, кПа Loop filling pressure, kPa	72,4
Время балансировки петли, мин Loop balancing time, min	1
Уровень потока продувки петли Loop purge flow level	2
Режим ввода Input mode	Standard
Время инъекции, мин Injection time, min	1

Подготовка стандартных и референсных образцов

Растворы остаточных растворителей класса 1, класса 2A и класса 2B в диметилсульфоксиде (ДМСО) по USP <467> были получены от Restek. Исходные и стандартные растворы для процедур A, B, C 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 документации. Для тестирования всего рабочего процесса USP <467> был приготовлен второй запас тестовых растворов с уровнем концентрации, в пять раз превышающим пределы, указанные в таблице 3, которые представляют собой приемлемое количество остаточных растворителей в конечном продукте.

¹ General Chapter USP <467> Organic Volatile impurities, Chemical Tests, United States Pharmacopeia. 2012.

Таблица 3. Пределы концентрации в ppm для остаточных растворителей класса 1, класса 2A и класса 2B

Table 3. Concentration limits in ppm for residual solvents of class 1, class 2A and class 2B

Наименование вещества Name of substance	Предел обнаружения (ppm) Detection limit (ppm)
Класс 1 Class 1	
1,1-трихлорэтен 1,1-trichlorethene	8
1,1,1-трихлорэтан 1,1,1-trichloroethane	1500
Четыреххлористый углерод Carbon tetrachloride	2
Бензол Benzene	4
1,2-дихлорэтан 1,2-dichloroethane	5
Класс 2A Class 2A	
Метанол Methanol	300
Ацетонитрил Acetonitrile	410
Дихлорметан Dichloromethane	600
Транс-1,2-дихлорэтен Trans-1,2-dichloroethene	1870
Цис-1,2-дихлорэтен Cis-1,2-dichloroethene	1870
Тетрагидрофуран Tetrahydrofuran	720
Циклогексан Cyclohexane	3880
Метилциклогексан Methylcyclohexane	1180
1,4-диоксан 1,4-dioxane	380
Толуол Toluene	890
Хлорбензол Chlorobenzene	360
Ксилолы* Xylenes*	2710
Класс 2B Class 2B	
Гексан Hexane	290
Нитрометан Nitromethane	50
Хлороформ Chloroform	60
1,2-диметоксиэтан 1,2-dimethoxyethane	100
Трихлорэтен Trichlorethene	80
Пиридин Pyridine	200
2-гексанон 2-hexanone	50
Тетралин Tetralin	100

Примечание. *Обычно 60 % *m*-ксилола, 14 % *p*-ксилола, 9 % *o*-ксилола, 17 % этилбензола.

Note. *Usually 60 % *m*-xylene, 14 % *p*-xylene, 9 % *o*-xylene, 17 % ethylbenzene.

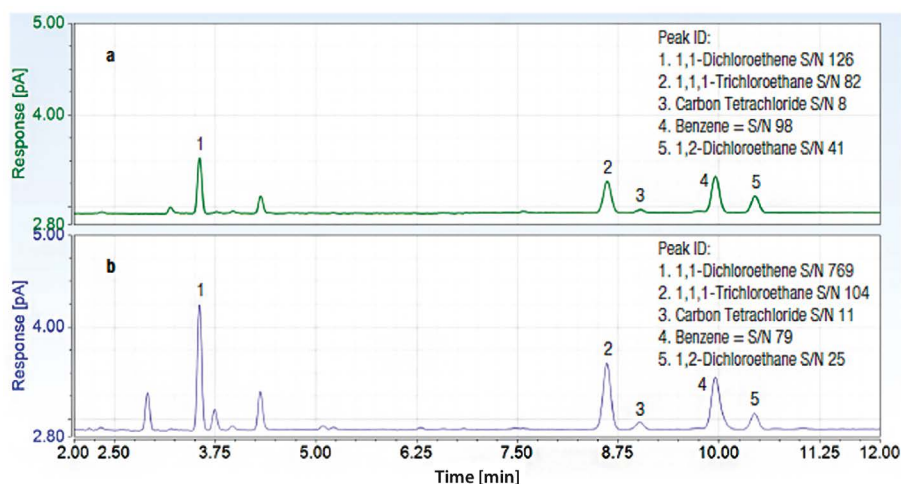


Рисунок 1. Пиковое отношение сигнал/шум (S/N) для растворов пригодности системы класса 1 для водорастворимых (a) и нерастворимых в воде (b) продуктов. Пики без аннотации не могли быть идентифицированы по данным ПИД

Figure 1. Peak signal-to-noise ratio (S/N) for class 1 system suitability solutions for water-soluble (a) and water-insoluble (b) products. Peaks without annotation could not be identified from PID data

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Процедура А: проверка и идентификация остаточного растворителя

Стандартные растворы класса 1 и класса 2А, а также тестовые растворы класса 1 для подтверждения пригодности системы для водорастворимых и нерастворимых в воде фармацевтических препаратов готовили с использованием 20 мл виал с герметичными крышками. 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 системы¹.
- Хроматографическое разрешение (Rs) 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>², и подтвержденной как >1, что соответствует требованиям критерия приемки в соответствии с требованиями нормативной документации (рисунок 2).

¹ General Chapter USP <621> Chromatography, Physical Tests, United States Pharmacopeia, First Supplement to USP 40-NF 35. 2017.

² Там же.

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 (рисунок 3). В качестве примера профиль пика, полученный для диспергированного раствора без добавок аспирина (зеленый) по сравнению со стандартным раствором класса 2А (синий), представлен на рисунке 3.

Проверка фармацевтического продукта, не прошедшего процедуру А

В фармацевтические продукты (диспергированные таблетки для снятия боли аспирин 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 2А (синий), показан на рисунке 4. Пики остаточного растворителя класса 2А, обнаруженные в растворе пробы с добавкой, показали более высокие площади пиков по сравнению с пиками в соответствующем стандартном растворе класса 2А.

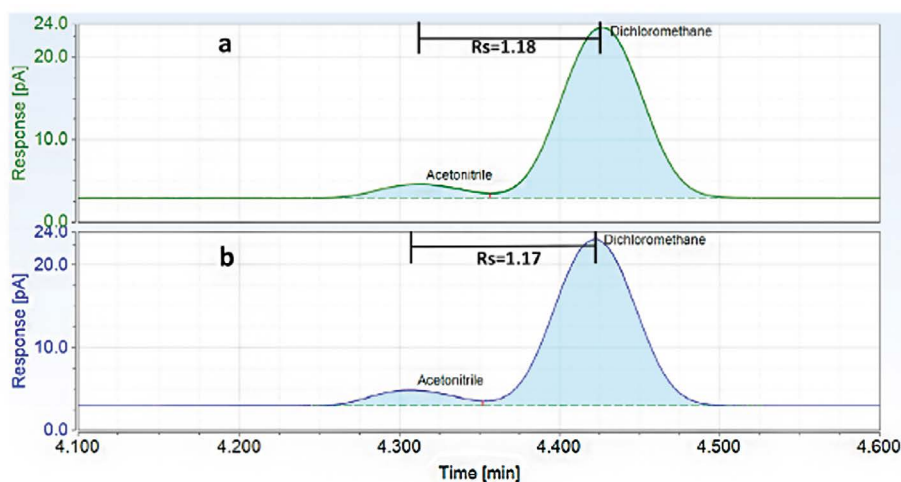


Рисунок 2. Хроматографическое разрешение (R_s) между ацетонитрилом и дихлорметаном для водорастворимых (а) и нерастворимых в воде продуктов (б). Разрешение соответствовало нормативным требованиям ($R_s \geq 1,0$) с расчетными значениями 1,18 и 1,17 для водорастворимых и нерастворимых в воде фармацевтических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

Figure 2. Chromatographic resolution (R_s) between acetonitrile and dichloromethane for water-soluble (a) and water-insoluble products (b). Resolution met regulatory requirements ($R_s \geq 1.0$) with calculated values of 1.18 and 1.17 for water-soluble and water-insoluble pharmaceuticals, respectively

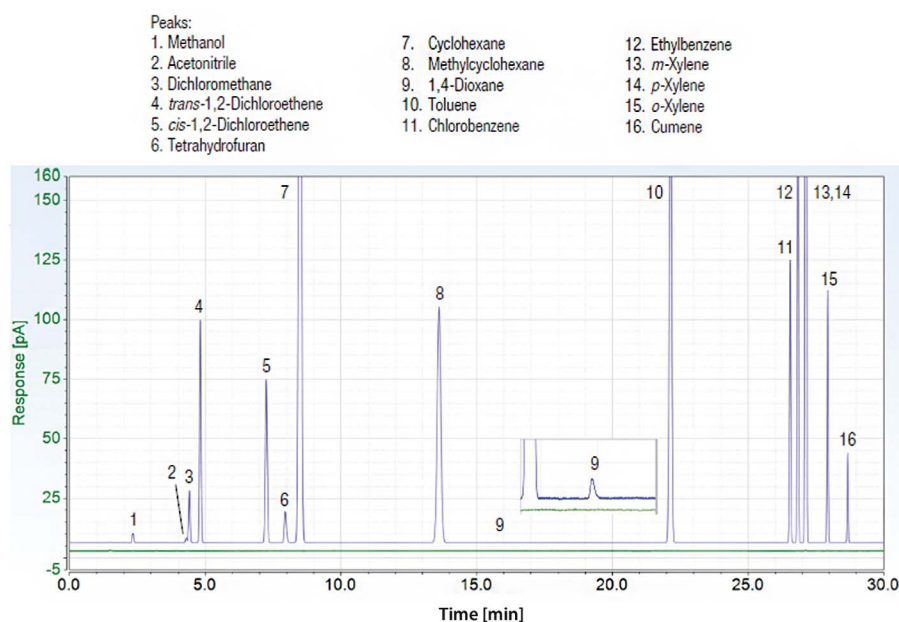


Рисунок 3. Сравнение стандартного раствора класса 2А (синий) и ацетилсалицилового раствора (зеленый). Критерии соблюдены, поскольку в исследуемом образце не было обнаружено пиков остаточного растворителя

Figure 3. Comparison of a class 2A standard solution (blue) and an acetylsalicylic solution (green). The criteria were met as no residual solvent peaks were found in the test sample

Процедура В: идентификация 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). Стандартные растворы класса 1 и класса 2А, а также тестовые растворы класса 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

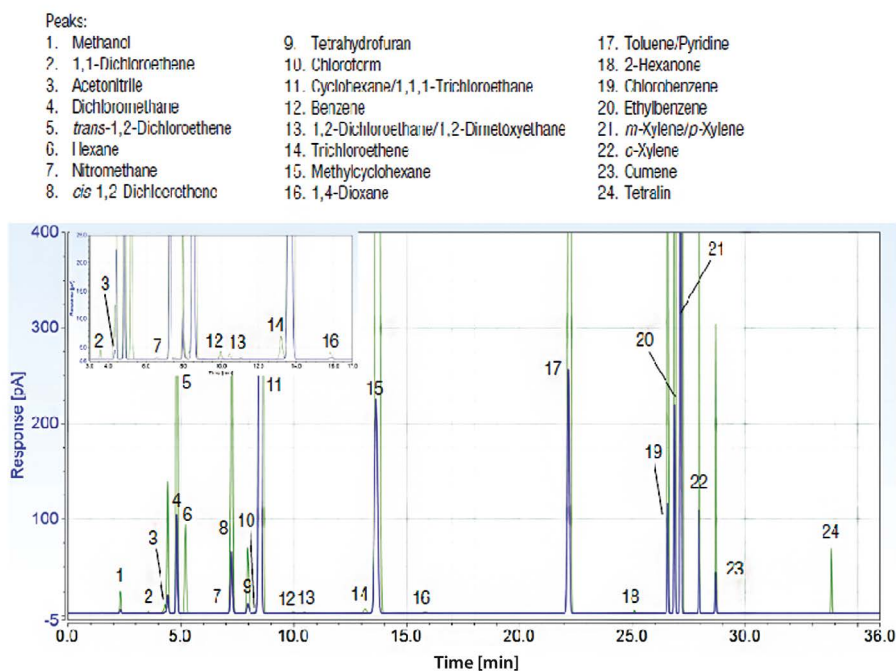


Рисунок 4. Сравнение профилей пиков, полученных для водорастворимого тестового раствора с добавками (зеленый) и стандартного раствора класса 2A (синий). Пики класса 2A в добавленном растворе показали более высокие отклики по сравнению со стандартным раствором класса 2A. Неидентифицированные зеленые пики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

Figure 4. Comparison of peak profiles obtained for a water-soluble test solution with additives (green) and a standard solution of class 2A (blue). The Grade 2A peaks in the added solution showed better responses compared to the standard Grade 2A solution. Unidentified green peaks belonged to residual class 1 or 2B solvents

$S/N > 3:1$ удовлетворяет нормативным требованиям (рисунок 5). Расчет S/N производился системой данных автоматически в соответствии с методом, описанным в разделе пригодности системы USP <621>.

- 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 (рисунок 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>.

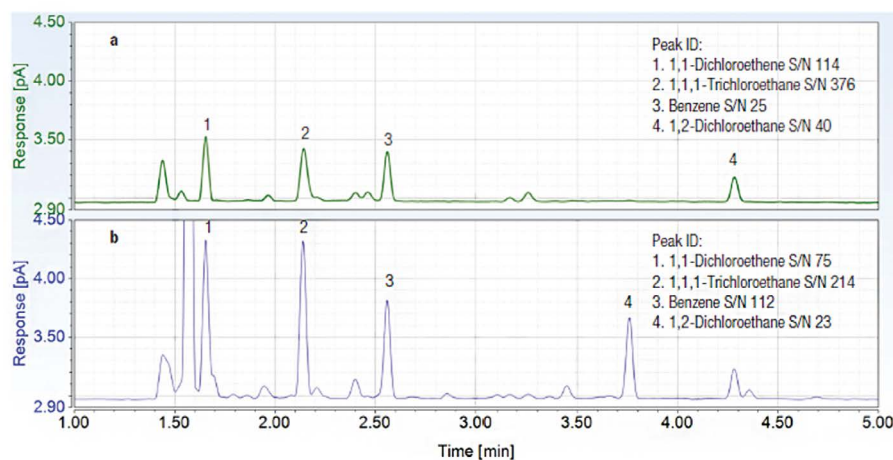


Рисунок 5. Отношения пик-к-пику для растворов пригодности системы класса 1 для водорастворимых (a) и нерастворимых в воде (b) продуктов. Пики без аннотации не могут быть подтверждены данными FID

Figure 5. Peak-to-peak ratios for class 1 system suitability solutions for water-soluble (a) and water-insoluble (b) products. Peaks without annotation cannot be validated by FID data

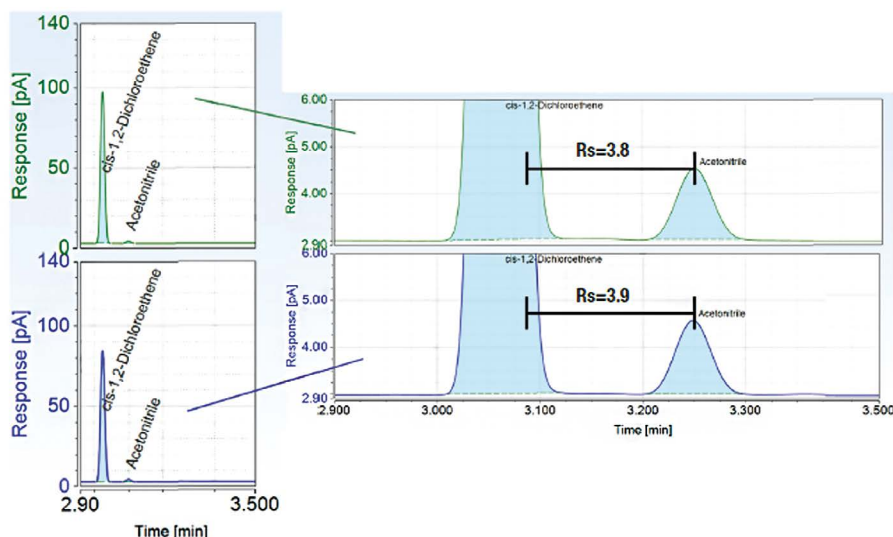


Рисунок 6. Хроматографическое разрешение для критической пары *цис*-1,2-дихлорэтен/ацетонитрил для водорастворимых (вверху) и нерастворимых в воде продуктов (внизу). Пики разрешены по базовой линии и соответствуют требованиям хроматографического разрешения USP <467> ($R_s \geq 1,0$)

Figure 6. Chromatographic resolution for the *cis*-1,2-dichloroethene/acetonitrile critical pair for water-soluble (top) and water-insoluble products (bottom). Peaks are resolved by type and meet the requirements of the chromatographic standard USP <467> resolution ($R_s \geq 1.0$)

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.

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.

Значения СКО в % площади пика, полученные для остаточных растворителей класса 1, класса 2А и класса 2В, представлены в таблице 4 со средними значениями <3 % для всех классов остаточных растворителей, когда в качестве разбавителя использовались вода и ДМСО.

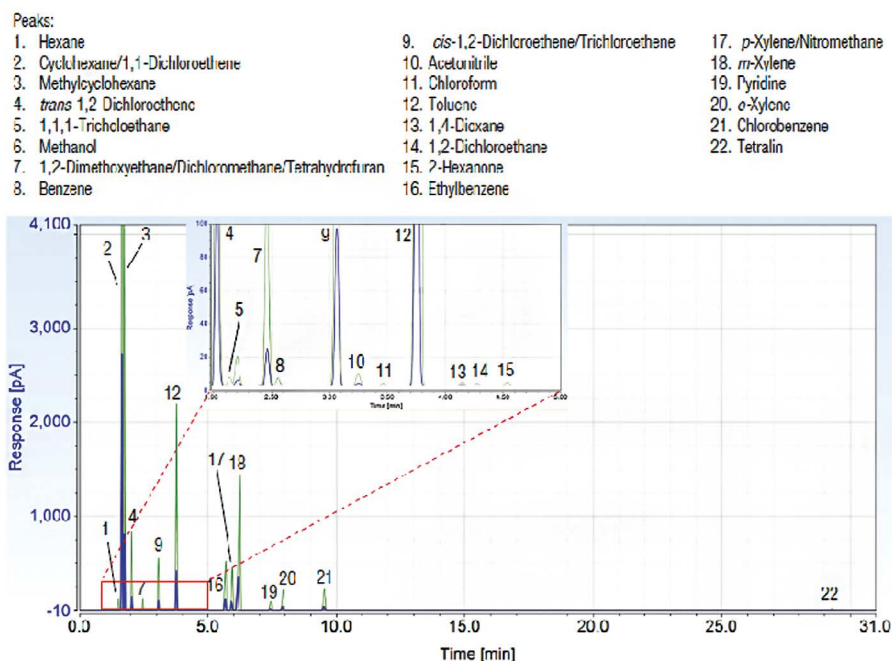


Рисунок 7. Сравнение профилей пиков, полученных для водорастворимого раствора пробы с добавками (зеленый) и стандартного раствора класса 2A (синий). Пики класса 2A в добавленном растворе показали более высокие отклики по сравнению со стандартным раствором класса 2A. Неидентифицированные зеленые пики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

Figure 7. Comparison of peak profiles obtained for a water-soluble sample solution with additives (green) and a standard solution of class 2A (blue). The Grade 2A peaks in the added solution showed better responses compared to the standard Grade 2A solution. Unidentified green peaks belonged to residual class 1 or 2B solvents

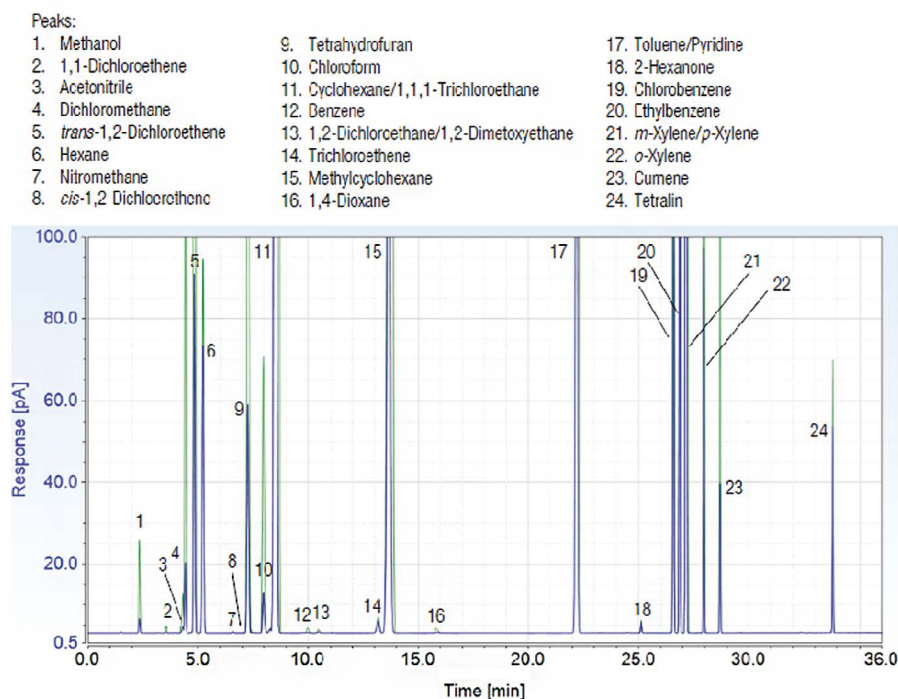


Рисунок 8. Сравнение профилей пиков, полученных для раствора аспирина с добавкой (зеленая хроматограмма) и стандартного исследуемого раствора (синяя хроматограмма). Пики классов 1, 2A и 2B в растворе пробы с добавлением показали более высокие отклики по сравнению со стандартным тестовым раствором

Figure 8. Comparison of peak profiles obtained for an aspirin supplemented solution (green chromatogram) and a standard test solution (blue chromatogram). Classes 1, 2A, and 2B peaks in the doped sample solution showed better responses compared to the standard test solution

Окончание табл. 4

Таблица 4. 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

Table 4. Peak area %RSD obtained at $n = 18$ consecutive injections using water and DMSO as diluents for concentrated standard solutions. Average %RSD for ratings $<3\%$ for all residual solvent classes

Название вещества Substance name	СКО% ($n = 18$) %RMS ($n = 18$)	
Класс 1 Class 1	Растворитель: вода Solvent: water	Растворитель: ДМСО Solvent: DMSO
1,1-трихлорэтен 1,1-trichloroethene	1,5	0,7
1,1,1-трихлорэтан 1,1,1-trichloroethane	4,0	0,8
Четыреххлористый углерод Carbon tetrachloride	1,9	2,9
Бензол Benzene	0,8	0,9
1,2-дихлорэтан 1,2-dichloroethane	1,6	1,0
Среднее СКО% Average standard deviation %	2,0	1,3
Класс 2A Class 2A	Растворитель: вода Solvent: water	Растворитель: ДМСО Solvent: DMSO
Метанол Methanol	0,7	1,4
Ацетонитрил Acetonitrile	0,8	1,6
Дихлорметан Dichloromethane	3,1	0,7
Транс-1,2-дихлорэтен Trans-1,2-dichloroethene	4,0	1,2
Цис-1,2-дихлорэтен Cis-1,2-dichloroethene	3,4	0,8
Тетрагидрофуран Tetrahydrofuran	0,9	1,4
Циклогексан Cyclohexane	3,6	2,8
Метилциклогексан Methylcyclohexane	3,0	2,4
1,4-диоксан 1,4-dioxane	1,3	1,9
Толуол Toluene	3,6	0,8
Хлорбензол Chlorobenzene	3,3	0,7
Этилбензол Ethylbenzene	3,4	0,9
м-ксилол/п-ксилол m-xylene/p-xylene	3,3	0,9
о-ксилол o-xylene	3,1	0,8
Среднее СКО% Average standard deviation %	2,7	1,3
Класс 2B Class 2B	Растворитель: вода Solvent: water	Растворитель: ДМСО Solvent: DMSO
Гексан Hexane	1,2	0,8
Нитрометан Nitromethane	2,9	1,5

Название вещества Substance name	СКО% ($n = 18$) %RMS ($n = 18$)	
Хлороформ Chloroform	0,9	1,0
1,2-диметоксиэтан 1,2-dimethoxyethane	1,4	0,9
Трихлорэтен Trichloroethene	1,9	0,7
Пиридин Pyridine	0,8	1,4
2-гексанон 2-hexanone	0,6	0,4
Тетралин Tetralin	0,9	0,6
Среднее СКО% Average standard deviation %	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 5. Кроме того, относительное стандартное отклонение (%RSD) остатков на каждом уровне калибровки было $<8\%$, что указывает на хорошую линейность.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, представленные в этой работе, демонстрируют, что новый автоматический пробоотборник TriPlus 500 HS в сочетании с Trace 1310 GC и детектором ПИД 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

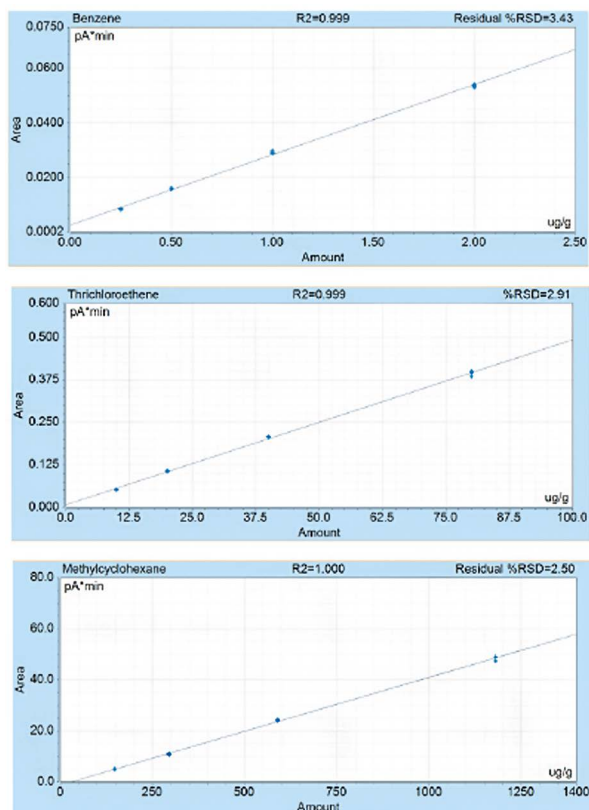


Рисунок 9. Примеры калибровочных кривых для бензола, метилциклогексана и трихлорэтена. Линейность показана от 0,01 до 0,1 мкг/мл (соответствует 0,25–2,0 мкг/г в 50 мг фармацевтического продукта) для бензола от 7,4 до 59 мкг/мл, что соответствует 147–1180 мкг/г для метилциклогексана от 0,5 до 4,0 мкг/мл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

Figure 9. Examples of calibration curves for benzene, methylcyclohexane and trichloroethylene. Linearity is shown from 0.01 to 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (corresponding to 0.25–2.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ in a 50 mg pharmaceutical product) for benzene from 7.4 to 59 $\mu\text{g}/\text{ml}$, which corresponds to 147–1180 $\mu\text{g}/\text{g}$ for methylcyclohexane, from 0.5 to 4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (corresponding to 10–80 $\mu\text{g}/\text{g}$) for trichloroethylene. For each calibration level $n = 3$ repetitions

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.

Таблица 5. 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

Table 5. Correlation coefficients (R^2) and relative standard deviation of residuals (%RSD) obtained at four calibration levels at 12.5, 25, 50 and 100 %. Data analyzed in triplicate

Наименование вещества Name of substance	Интервал концентраций (мкг/г) Concentration range ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Коэффициент корреляции (R^2) Correlation coefficient (R^2)	Стандартное отклонение (%RSD) Standard deviation (%RSD)
Класс 1 Class 1			
1,1-трихлорэтен 1,1-trichloroethene	1,0–8,0	1,000	2,0
1,1,1-трихлорэтан 1,1,1-trichloroethane	187,5–1500	0,999	2,9
Четыреххлористый углерод Tetrachloride carbon	0,5–4,0	0,997	6,9
Бензол Benzene	0,3–2,0	0,999	3,4
1,2-дихлорэтан 1,2-dichloroethane	0,6–5,0	0,999	2,4
Класс 2A Class 2A			
Метанол Methanol	375–3000	1,000	1,4
Ацетонитрил Acetonitrile	51,3–410	1,000	1,7
Дихлорметан Dichloromethane	75–600	0,998	4,2
Транс-1,2-дихлорэтен Trans-1,2-dichloroethene	233,8–935	0,999	2,0
Цис-1,2-дихлорэтен Cis-1,2-dichloroethene	233,8–935	0,998	2,9
Тетрагидрофуран Tetrahydrofuran	90–720	1,000	5,0
Циклогексан Cyclohexane	422,5–3380	0,999	2,2
Метилциклогексан Methylcyclohexane	147,5–1180	1,000	2,2
1,4-диоксан 1,4-dioxane	47,5–380	1,000	3,0
Толуол Toluene	111,3–890	0,997	2,5
Хлорбензол Chlorobenzene	45–360	0,995	1,5
Этилбензол Ethylbenzene	46,1–369	0,996	5,6
м-Ксилол m-Xylene	162,8–1302	0,997	6,5
п-Ксилол p-Xylene	162,8–1302	0,996	6,0
о-Ксилол o-Xylene	24,4–195	0,997	5,6
Класс 2B Class 2B			
Гексан Hexane	36,3–290	0,998	9,0
Нитрометан Nitromethane	6,3–50	0,998	6,1
Хлороформ Chloroform	7,5–60	0,997	0,9
Трихлорэтен Trichloroethene	10–80	0,999	2,1
2-гексанон 2-hexanone	6,3–50	0,992	4,4
Тетралин Tetralin	12,5–100	0,999	3,0