

Verwendung einer proprietären polaren Säulenchemie zur Trennung von Nitrosaminen in Sartan- und Ranitidin-Wirkstoffen

Margaret Maziarz, Sherri Naughton, Paul D. Rainville

Waters Corporation



Dies ist ein Applikationsbericht, der keinen detaillierten Abschnitt zu

Versuchen enthält.

Kurzbeschreibung

Diese Studie zeigt die einzigartigen Vorteile der Waters XSelect HSS T3 Säulenchemie zur Trennung und Identifizierung von Nitrosaminverunreinigungen in Angiotensin-II-Rezeptorblockern (ARB) und Ranitidin-Arzneimitteln.

Vorteile

Die XSelect HSS T3 Säule ermöglicht die zuverlässige Trennung von Nitrosaminverunreinigungen in Valsartan-, Losartan-, Ibersartan- und Ranitidin-Arzneimitteln.

Einleitung

N-Nitrosoverbindungen haben eine extrem hohe karzinogene Wirkung. Mehrere Medikamente wurden aufgrund dieser Verunreinigungen zurückgerufen.^{1,2} Zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit müssen Schritte unternommen werden, damit die Ursache für diese Verunreinigungen geklärt und sichergestellt wird, dass sie aus dem endgültigen Arzneimittel entfernt werden. Informationen zur Beurteilung und Bekämpfung dieser krebserregenden Verunreinigungen finden sich in der Leitlinie ICH M7 (R1).³

Hier wird eine einzelne Methode mit einer proprietären Säulenteknologie und UHPLC mit dualer Detektion (Photodiodenarray und ACQUITY QDa) vorgestellt. Diese Methode trennt gleichzeitig sechs Nitrosamine, die von der FDA¹ aufgeführt werden, einschließlich NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA, NDBA und NMBA, in Valsartan-, Losartan- und Ibersartan- ARB-Arzneimittelsubstanzen. Diese Methode ist auch zum Testen von NDMA-Verunreinigungen in Ranitidin-Arzneimittelsubstanzen geeignet.

Versuch

Parameter	Description																												
LC system	ACQUITY Arc with 2998 PDA and ACQUITY QDa detectors, passive pre-heater, and flow path 1																												
Column	XSelect HSS T3 3.5 μ m, 4.6 x 100 mm																												
Column temp.	40 $^{\circ}$ C																												
Flow rate	1.1 mL/min																												
Injection volume	25.0 μ L																												
Mobile phase	A: 0.1% Formic acid in water B: 0.1% Formic acid in methanol																												
Gradient	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Step</th> <th>Time (min.)</th> <th>%A</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Initial</td> <td>95.0</td> <td>5.0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.50</td> <td>95.0</td> <td>5.0</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>14.00</td> <td>5.0</td> <td>95.0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>15.00</td> <td>5.0</td> <td>95.0</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>15.10</td> <td>95.0</td> <td>5.0</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>19.00</td> <td>95.0</td> <td>5.0</td> </tr> </tbody> </table>	Step	Time (min.)	%A	%B	1	Initial	95.0	5.0	2	0.50	95.0	5.0	3	14.00	5.0	95.0	4	15.00	5.0	95.0	5	15.10	95.0	5.0	6	19.00	95.0	5.0
Step	Time (min.)	%A	%B																										
1	Initial	95.0	5.0																										
2	0.50	95.0	5.0																										
3	14.00	5.0	95.0																										
4	15.00	5.0	95.0																										
5	15.10	95.0	5.0																										
6	19.00	95.0	5.0																										
Wash solvents	Purge: 70:30 water/methanol Sample wash: 70:30 water/methanol Seal wash: 90:10 water/acetonitrile																												
PDA detection	λ range: 210 – 400 nm, derived at 245 nm Sampling rate: 20 pts/sec																												
Mass detection	ACQUITY QDa detector Ionization mode: ESI+ Acquisition range: 50 – 500 m/z																												

Abbildung 1. Gerätebedingungen für die Trennung von Nitrosaminverunreinigungen in Sartan- und Ranitidin-Arzneimitteln.

Ergebnisse und Diskussion

Eine Liste der durch das Verfahren analysierten Nitrosaminverunreinigungen und Arzneimittelsubstanzen ist in Tabelle 1 aufgeführt. Separate Stammlösungen wurden in 5,0 mg/mL Methanol hergestellt.

Stammlösungen, die die Arzneimittelsubstanz (DS) enthielten, wurden in einem Vial gemischt und mit 80:20

Wasser:Methanol verdünnt, um ein Gemisch von 0,1 mg/mL zu erhalten. Das Gemisch wurde bei 1,0 % mit Verunreinigungen dotiert und auf dem ACQUITY Arc UHPLC System unter Verwendung der XSelect HSS T3 Säule getrennt (Abbildung 2). Die XSelect HSS T3 Säule bot aufgrund ihrer einzigartigen polaren Chemie ein ausgezeichnetes Retentionsvermögen für Nitrosamine und eine zuverlässige Trennung aller Analyten.

Common name	Compound	Monoisotopic mass (Da)
N-nitrosodimethylamine	NDMA	74.05
N-nitrosodiethylamine	NDEA	102.08
N-nitrosoethyl isopropylamine	NEIPA	116.09
N-nitrosodiisopropylamine	NDIPA	130.11
N-nitrosodibutylamine	NDBA	158.14
N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid	NMBA	146.07
Valsartan	DS	435.22
Losartan	DS	422.16
Irbesartan	DS	428.23
Ranitidine	DS	314.14

Tabelle 1. Nitrosaminverunreinigungen und Arzneimittelsubstanzen (DS) für die HPLC-Trennung.

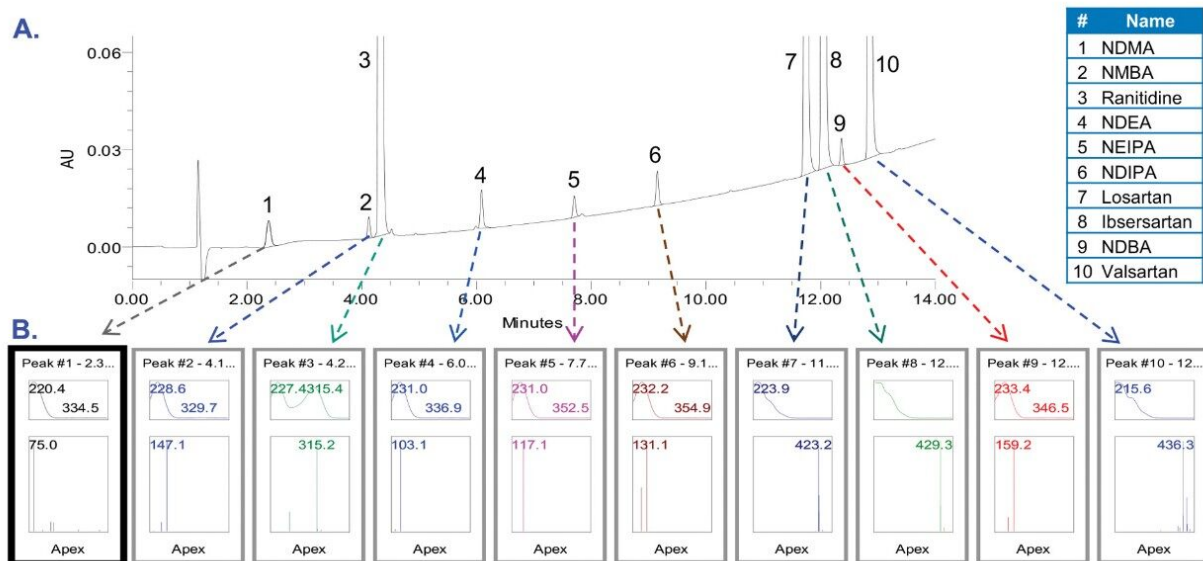


Abbildung 2. Chromatographische Trennung von Nitrosaminverunreinigungen und Arzneimittelsubstanzen im XSelect HSS T3 Säulen- und Massenanalysefenster der Empower 3 Software zur Bestätigung der Peakidentität.

Durch die einzigartige Kombination der HSS T3 Säule in Bezug auf Bindung und Endcapping werden zudem die Säulenleistung, Lebensdauer, Peakform, Beladbarkeit, Methodenentwicklung, Selektivität und Stabilität verbessert. Die mit dem ACQUITY QDa Massendetektor erfassten Massenspektren bestätigten die Identität der Verunreinigungen und Arzneimittelsubstanzen. Die Daten wurden mithilfe der Empower 3 Chromatography Data System (CDS) Software analysiert.

Zusammenfassung

Eine einzelne HPLC-Methode wurde erfolgreich zur Trennung und Identifizierung von NDMA in Ranitidin und Nitrosaminen in Valsartan-, Losartan- und Irbesartan-Arzneimitteln entwickelt. Die Trennung wurde mit dem ACQUITY Arc UHPLC System mit Photodiodenarray und ACQUITY QDa Massendetectoren durchgeführt. Die XSelect HSS T3 Säule, eine proprietäre Umkehrphasensäule, zeigte ein hervorragendes Retentionsvermögen für Nitrosaminverunreinigungen und eine zuverlässige Trennung für alle Analyten. Die ACQUITY QDa Massendetectoren ermöglichten durch Massendetektion eine schnelle Bestätigung der Peakidentität. Diese HPLC-Methode ist ein geeigneter Ausgangspunkt für die Analyse von Nitrosaminen

oder ähnlichen Verbindungen.

Literatur

1. <https://www.uspharmacist.com/article/fda-update-on-recent-voluntary-arb-drug-recalls>
2. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-alertingpatients-and-health-care-professionals-ndmafound-samples-ranitidine>
3. ICH M7 R1, Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, International Conference on Harmonization, März 2018.

Empfohlene Produkte

[ACQUITY Arc System <https://www.waters.com/134844390>](https://www.waters.com/134844390)

[ACQUITY QDa Massendetektor <https://www.waters.com/134761404>](https://www.waters.com/134761404)

[2998 Photodiodenarray-Detektor \(PDA-Detektor\) <https://www.waters.com/1001362>](https://www.waters.com/1001362)

[Chromatographiedatensoftware Empower 3 <https://www.waters.com/10190669>](https://www.waters.com/10190669)

720006738, Dezember 2019