

Nota de aplicación

Uso de una química de columna polar patentada para la separación de nitrosaminas en los principios activos del grupo 'sartanes' y ranitidina

Margaret Maziarz, Sherri Naughton, Paul D. Rainville

Waters Corporation



Este es un resumen de la aplicación y no contiene una sección

experimental detallada.

Resumen

Este estudio muestra las ventajas únicas de la química de columna XSelect HSS T3 de Waters para separar e identificar las nitrosaminas a nivel de impurezas encontradas en el principio activo ranitidina y los principios activos antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA).

Ventajas

La columna XSelect HSS T3 permite la separación fiable de nitrosaminas a nivel de impurezas en los principios activos valsartán, losartán, irbesartán y ranitidina.

Introducción

Se considera que los compuestos N-nitroso tienen una potencia cancerígena extremadamente alta. Varios medicamentos han sido retirados del mercado debido a la presencia de estas impurezas.^{1,2} Para garantizar la seguridad de los productos farmacéuticos, se deben tomar medidas para averiguar el origen de estas impurezas y garantizar su eliminación del principio activo final. Se puede encontrar información sobre cómo evaluar y controlar estas impurezas cancerígenas en la guía ICH M7 (R1).³

Aquí se presenta un método único que utiliza una tecnología de columnas patentada y UHPLC con detección dual (fotodiodos en serie y ACQUITY QDa). Este método separa simultáneamente seis nitrosaminas especificadas por la FDA1, incluyendo NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA, NDBA y NMBA en los principios activos ARA valsartán, losartán e irbesartán. Este método también es adecuado para analizar la impureza NDMA en el principio activo ranitidina.

Experimental

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																												

Figura 1. Condiciones del instrumento para la separación de nitrosaminas a nivel de impurezas y los principios activos del grupo 'sartanes' y ranitidina.

Resultados y discusión

En la tabla 1 se muestra una lista de las nitrosaminas y los principios activos analizados con el método. Se prepararon soluciones stock separadas en metanol a 5,0 mg/mL. Las soluciones stock que contenían el principio activo (DS) se mezclaron en un vial y se diluyeron con agua:metanol 80:20 para obtener una

mezcla a 0,1 mg/mL. La mezcla se enriqueció con impurezas al 1,0% y se analizó en el sistema ACQUITY Arc UHPLC utilizando la columna XSelect HSS T3 (figura 2). La columna XSelect HSS T3, gracias a su química polar única, proporcionó una excelente capacidad de retención para las nitrosaminas y una separación fiable para todos los analitos.

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

Tabla 1. Impurezas Nitrosaminas y principios activos (DS) incluidos en la separación por HPLC.

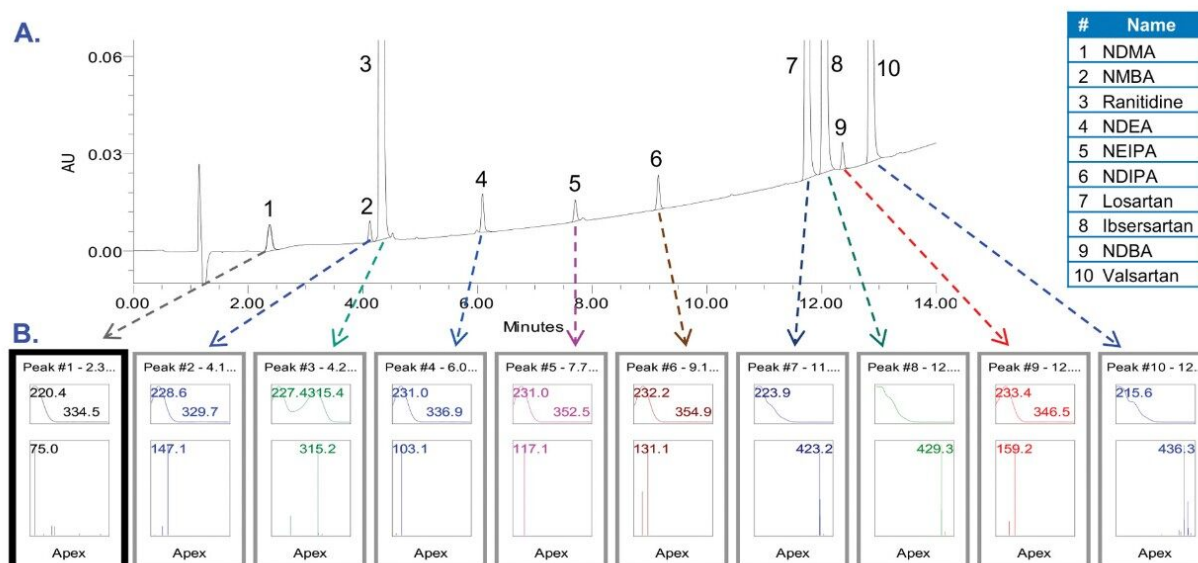


Figura 2. Separación cromatográfica de nitrosaminas a nivel de impurezas y principios activos en la columna XSelect HSS T3 y ventana de análisis de masas del software Empower 3 para la confirmación de la identidad de los picos.

La combinación única de fase enlazada y endcapping de la columna HSS T3 también mejora el rendimiento, la vida útil, la forma de los picos, la capacidad de carga, el desarrollo de métodos, la selectividad y la estabilidad de la columna. Los datos de espectros de masas adquiridos con el detector de masas ACQUITY QDa confirmaron la identidad de las impurezas y los principios activos. Los datos se analizaron con el software del sistema de datos cromatográficos (CDS) Empower 3.

Conclusión

Se ha desarrollado con éxito un único método de HPLC para la separación e identificación de NDMA en ranitidina y nitrosaminas en los principios activos valsartán, losartán e irbesartán. La separación se realizó en el sistema ACQUITY Arc UHPLC con detectores de fotodiodos en serie y de masas ACQUITY QDa. La columna XSelect HSS T3, una columna de fase reversa patentada, proporcionó una excelente capacidad de retención para las nitrosaminas a nivel de impurezas y una separación fiable para todos los analitos. Los detectores de masas ACQUITY QDa permitieron confirmar rápidamente la identidad de los picos mediante la detección de masas. Este método de HPLC es un punto de partida adecuado para el análisis de nitrosaminas

o compuestos similares.

Referencias

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, marzo de 2018.

Productos destacados

Sistema ACQUITY Arc <<https://www.waters.com/134844390>>

Detector de masas ACQUITY QDa <<https://www.waters.com/134761404>>

Detector de fotodiodos en serie (PDA) 2998 <<https://www.waters.com/1001362>>

Software de datos cromatográficos Empower 3 <<https://www.waters.com/10190669>>

720006738, diciembre de 2019