

Nota applicativa

Uso di una fase stazionaria polare proprietaria per la separazione delle nitrosammine nelle sostanze farmaceutiche contenenti sartani e ranitidina

Margaret Maziarz, Sherri Naughton, Paul D. Rainville

Waters Corporation



Questa relazione è un Application Brief e non contiene una sezione

dettagliata sull'esperimento.

Abstract

Questo studio dimostra i vantaggi esclusivi della fase stazionaria per colonne Waters XSelect HSS T3 nella separazione e identificazione delle impurezze da nitrosammine presenti nelle sostanze farmaceutiche contenenti bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) e ranitidina.

Vantaggi

La colonna XSelect HSS T3 consente di separare in modo affidabile le impurezze da nitrosammine nelle sostanze farmaceutiche valsartan, losartan, ibersartan e ranitidina.

Introduzione

Si ritiene che i composti N-nitrosi abbiano un potenziale cancerogeno estremamente elevato. Diversi farmaci sono stati oggetto di richiami dovuti alla presenza di tali impurezze.^{1,2} Per garantire la sicurezza dei prodotti farmaceutici, è necessario adottare misure per comprendere l'origine di queste impurezze e per assicurarne la rimozione dalla sostanza farmaceutica finale. Le informazioni su come valutare e controllare queste impurezze cancerogene sono reperibili nella linea guida ICH M7(R1).³

In questo documento, presentiamo un metodo che utilizza una colonna con tecnologia brevettata e la tecnica UHPLC con doppia rivelazione (rivelatore a serie di fotodiodi e rivelatore ACQUITY QDa). Questo metodo separa simultaneamente le sei nitrosammine specificate dall'FDA¹ che includono NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA, NDBA e NMBA nelle sostanze farmaceutiche contenenti gli ARB valsartan, losartan e ibersartan. Questo metodo è adatto anche per testare l'impurezza da NDMA nella sostanza farmaceutica ranitidina.

Esperimento

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 μm, 4.6 x 100 mm																												
Column temp.	40 °C																												
Flow rate	1.1 mL/min																												
Injection volume	25.0 μL																												
Mobile phase	A: 0.1% Formic acid in water B: 0.1% Formic acid in methanol																												
Gradient	<table><tr><th>Step</th><th>Time (min.)</th><th>%A</th><th>%B</th></tr><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></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. Condizioni dello strumento per la separazione di impurezze da nitrosammine, sostanze farmaceutiche contenenti sartani e ranitidina.

Risultati e discussione

Nella Tabella 1 è riportato un elenco delle impurezze da nitrosammine e delle sostanze farmaceutiche analizzate con il metodo. Sono state preparate soluzioni madre separate in metanolo a 5,0 mg/mL. Le soluzioni madre contenenti la sostanza farmaceutica sono state miscelate in un vial e diluite con 80:20

acqua:metanolo per ottenere una miscela a 0,1 mg/mL. La miscela è stata addizionata con impurezze all'1,0% e analizzata nel sistema ACQUITY Arc UHPLC utilizzando la colonna XSelect HSS T3 (Figura 2). La colonna XSelect HSS T3, grazie all'esclusiva fase stazionaria polare, ha garantito un'eccellente ritenzione delle nitrosammine e una separazione affidabile di tutti gli analiti.

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

Tabella 1. Impurezze da nitrosammine e sostanze farmaceutiche per la separazione HPLC.

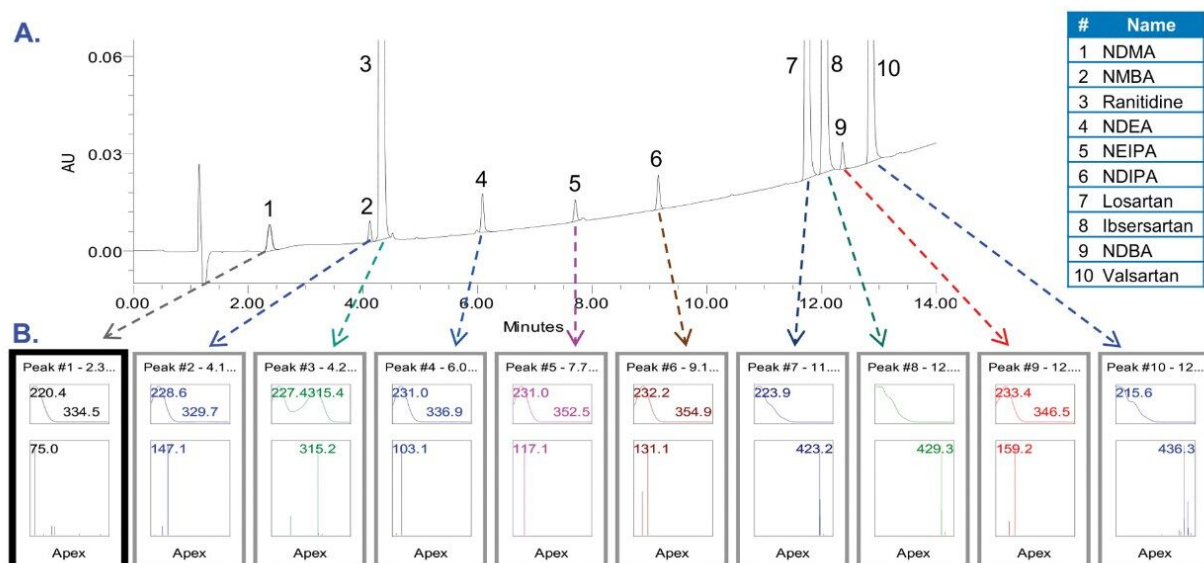


Figura 2. Separazione cromatografica delle impurezze da nitrosammine e delle sostanze farmaceutiche con la colonna XSelect HSS T3 e finestra relativa all'analisi di massa del software Empower 3 per la conferma dell'identità dei picchi.

L'esclusivo connubio tra legame ed endcapping della colonna HSS T3 migliora inoltre le prestazioni della colonna, la durata, la forma dei picchi, la capacità di carico, lo sviluppo dei metodi, la selettività e la stabilità. I dati spettrali di massa acquisiti con il rivelatore di massa ACQUITY QDa hanno confermato l'identità delle impurezze e delle sostanze farmaceutiche. I dati sono stati analizzati con il software di gestione dei dati cromatografici (CDS) Empower 3.

Conclusione

È stato sviluppato con successo un metodo HPLC per la separazione e l'identificazione della NDMA nella ranitidina e delle nitrosammine nelle sostanze farmaceutiche valsartan, losartan e irbesartan. La separazione è stata eseguita sul sistema ACQUITY Arc UHPLC con rivelatore a serie di fotodiodi e rivelatore di massa ACQUITY QDa. La colonna XSelect HSS T3, una colonna in fase inversa con tecnologia brevettata, ha garantito un'eccellente ritenzione delle impurezze da nitrosammine e una separazione affidabile di tutti gli analiti. I rivelatori di massa ACQUITY QDa hanno consentito una rapida conferma dell'identità dei picchi mediante rivelazione di massa. Questo metodo HPLC rappresenta un punto di partenza ideale per l'analisi

delle nitrosammine o di composti simili.

Riferimenti

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 2018.

Prodotti in evidenza

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

Rivelatore di massa ACQUITY QDa <<https://www.waters.com/134761404>>

Rivelatore a serie di fotodiodi (PDA) 2998 <<https://www.waters.com/1001362>>

Software di gestione dei dati cromatografici Empower 3 <<https://www.waters.com/10190669>>

720006738, dicembre 2019