

## Application Note

# Utilização de um recheio de coluna polar e patenteado para a separação de nitrosaminas nos medicamentos sartana e ranitidina

---

Margaret Maziarz, Sherri Naughton, Paul D. Rainville

Waters Corporation



Este é um Resumo de aplicações e, por isso, não inclui uma seção de

experimento detalhada.

---

## Resumo

Este estudo demonstra as vantagens únicas do Recheio de coluna Waters XSelect HSS T3 para a separação e identificação das impurezas de nitrosamina encontradas nos medicamentos ranitidina e antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA).

## Benefícios

A Coluna XSelect HSS T3 permite a separação confiável de impurezas de nitrosamina nos medicamentos valsartana, losartana, irbesartana e ranitidina.

---

## Introdução

Os compostos N-nitrosos são considerados como tendo um potencial cancerígeno extremamente alto. Vários medicamentos foram recolhidos devido à presença dessas impurezas.<sup>1,2</sup> Para garantir a segurança dos produtos farmacêuticos, devem ser tomadas medidas para entender a origem dessas impurezas e assegurar a remoção delas dos medicamentos finais. É possível encontrar informações sobre como avaliar e controlar essas impurezas cancerígenas na diretriz ICH M7 (R1).<sup>3</sup>

Neste artigo, apresentamos um método único que utiliza uma tecnologia de coluna patenteada e UHPLC com detecção dupla (arranjo de fotodiodos e ACQUITY QDa). Esse método separa simultaneamente seis nitrosaminas especificadas pelo FDA1, incluindo NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA, NDBA e NMBA, nos medicamentos ARA valsartana, losartana e irbesartana. Além disso, o método é adequado para testar a impureza de NDMA no medicamento ranitidina.

---

## Experimento

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 $\mu$ m, 4.6 x 100 mm																												
Column temp.	40 $^{\circ}$ C																												
Flow rate	1.1 mL/min																												
Injection volume	25.0 $\mu$ 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	$\lambda$ 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. Condições do equipamento para a separação das impurezas de nitrosamina e dos medicamentos sartana e ranitidina.

## Resultados e discussão

A Tabela 1 mostra uma lista das impurezas de nitrosamina e medicamentos que foram analisados pelo método. Soluções estoque separadas foram preparadas em metanol a 5,0 mg/mL. As soluções estoque contendo medicamento (DS) foram misturadas em um vial e diluídas com água:metanol na proporção de

80:20 para criar uma mistura a 0,1 mg/mL. A mistura foi fortificada com impurezas a 1% e corrida no ACQUITY Arc UHPLC System utilizando a Coluna XSelect HSS T3 (Figura 2). Devido ao recheio polar exclusivo, a Coluna XSelect HSS T3 proporcionou excelente retentividade para as nitrosaminas e separação confiável para todos os 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

Tabela 1. Impurezas de nitrosamina e medicamentos (DS) para separação por HPLC.

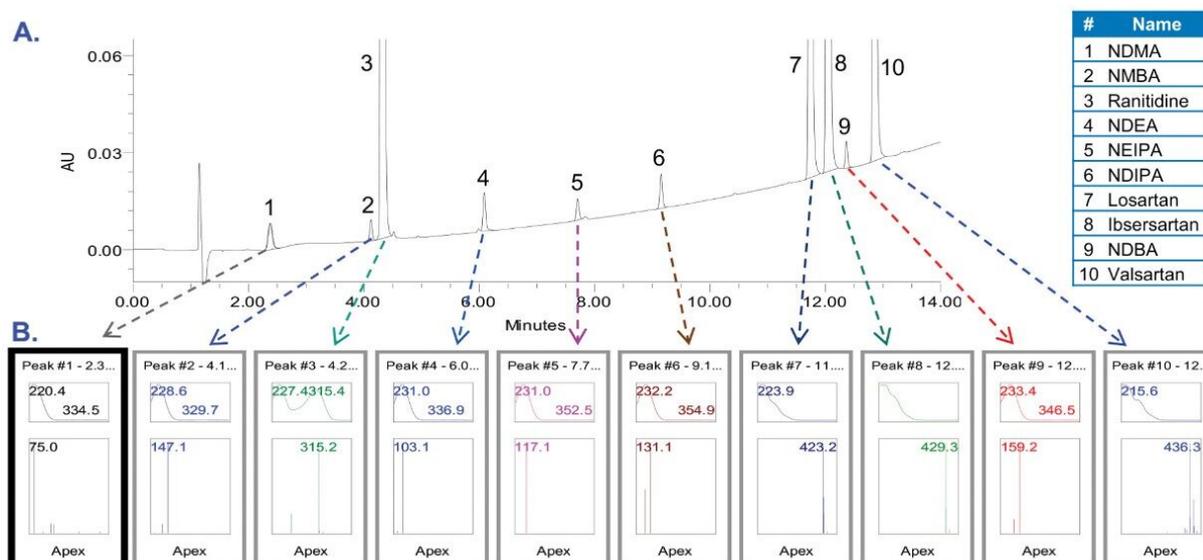


Figura 2. Separação cromatográfica de impurezas de nitrosamina e medicamentos na Coluna XSelect HSS T3 e janela de análise de massas do software Empower 3 para confirmação da identidade do pico.

A combinação única de ligação e capeamento da Coluna HSS T3 também melhora o desempenho, a vida útil, a simetria de pico, a capacidade de carga, o desenvolvimento de métodos, a seletividade e a estabilidade da coluna. Os dados do espectro de massas adquiridos com o Detector de massas ACQUITY QDa confirmaram a identidade das impurezas e dos medicamentos. Para a análise dos dados, foi utilizado o software de aquisição e gerenciamento de dados cromatográficos (CDS) Empower 3.

## Conclusão

Um método único de HPLC foi desenvolvido com êxito para a separação e identificação de NDMA em ranitidina e nitrosaminas nos medicamentos valsartana, losartana e irbesartana. A separação foi realizada no ACQUITY Arc UHPLC System com arranjo de fotodiodos e Detectores de massas ACQUITY QDa. A Coluna XSelect HSS T3, de fase reversa patenteada, proporcionou excelente retentividade para as impurezas de nitrosamina e separação confiável para todos os analitos. Os Detectores de massas ACQUITY QDa permitiram uma rápida confirmação da identidade do pico pela detecção de massas. Esse método HPLC é um ponto de partida adequado para a análise de nitrosaminas ou compostos similares.

---

## Referências

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, Março de 2018.

---

## Produtos em destaque

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

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

[Detector de arranjo de fotodiodos \(PDA\) 2998 <https://www.waters.com/1001362>](https://www.waters.com/1001362)

[Software de aquisição e gerenciamento de dados cromatográficos Empower 3 <https://www.waters.com/10190669>](https://www.waters.com/10190669)

720006738, dezembro de 2019