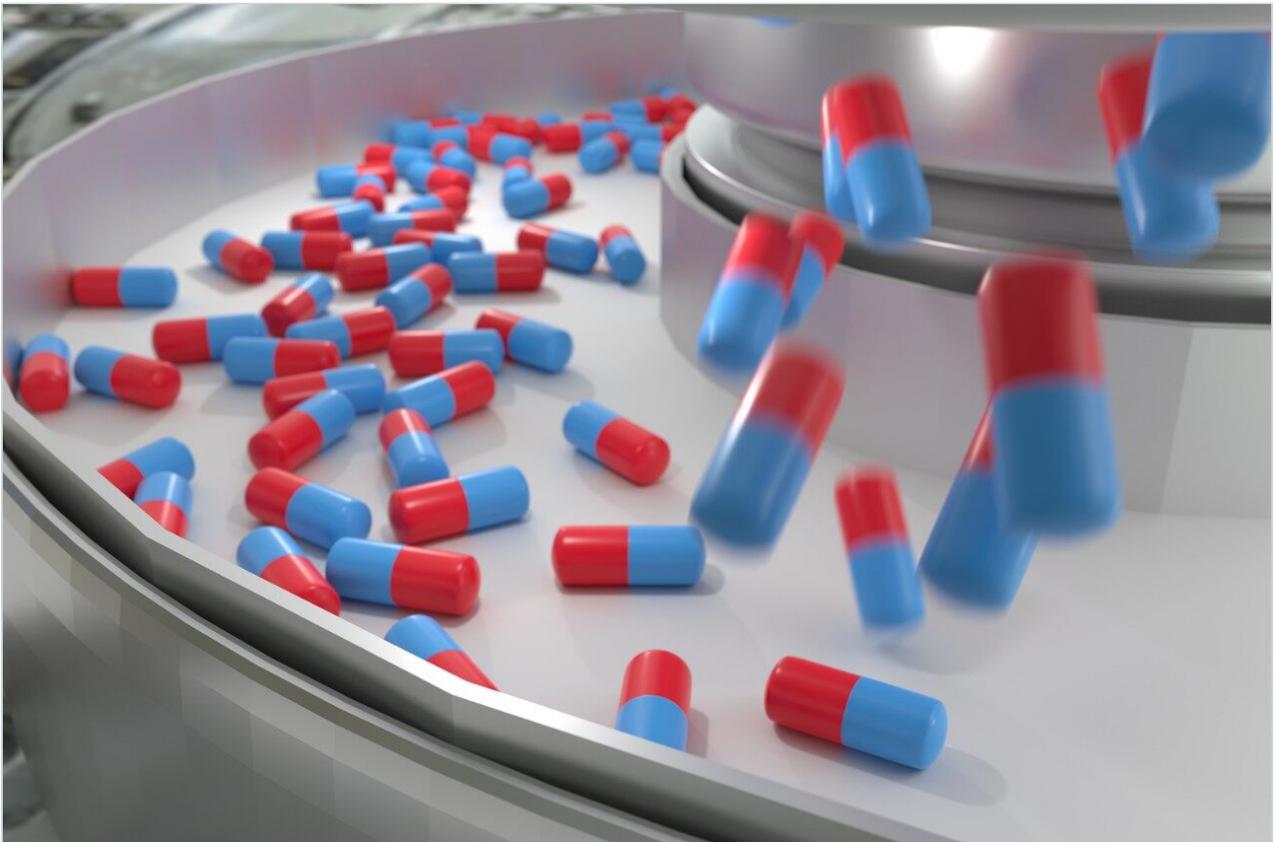


Note d'application

Utilisation d'une chimie de colonne polaire exclusive pour la séparation des nitrosamines dans les sartans et la ranitidine

Margaret Maziarz, Sherri Naughton, Paul D. Rainville

Waters Corporation



Ce document est une note d'application et ne contient pas de section

détaillée concernant l'expérimentation.

Résumé

Cette étude démontre les avantages uniques de la chimie de colonne XSelect HSS T3 de Waters pour séparer et identifier les impuretés nitrosamines présentes dans les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) et la ranitidine.

Avantages

La colonne XSelect HSS T3 permet une séparation fiable des impuretés nitrosamines dans le valsartan, losartan, ibersartan et ranitidine, quatre substances médicamenteuses.

Introduction

Les composés N-nitrosés sont considérés comme extrêmement cancérogènes. Plusieurs médicaments ont fait l'objet de rappels en raison de la présence de ces impuretés.^{1,2} Pour garantir l'innocuité des produits pharmaceutiques, il est nécessaire de prendre des mesures visant à identifier la source de ces impuretés et à les éliminer de la substance médicamenteuse finale. La directive ICH M7 (R1) contient des informations relatives à l'évaluation et au contrôle de ces impuretés cancérogènes.³

Le présent document décrit une méthode unique utilisant une technologie de colonne exclusive et un système UHPLC avec double détection (détecteur à barrette de diodes et détecteur de masse ACQUITY QDa). Cette méthode sépare simultanément six nitrosamines spécifiées par la FDA¹, dont la NDMA, la NDEA, la NEIPA, la NDIPA, la NDBA et la NMBA, dans le valsartan, le losartan et l'ibersartan, trois ARA-II. Cette méthode permet également d'analyser la NDMA dans la ranitidine.

EXPÉRIENCE

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																												

Figure 1. Conditions opératoires pour la séparation des impuretés nitrosamines, du sartan et de la ranitidine.

Résultats et discussion

Le tableau 1 répertorie les impuretés nitrosamines et les substances médicamenteuses analysées par la méthode. Des solutions mères à 5,0 mg/mL ont été préparées séparément dans du méthanol. Les solutions mères contenant la substance médicamenteuse (SM) ont été mélangées dans un flacon et diluées dans un mélange eau/méthanol 80:20 pour obtenir une solution à 0,1 mg/mL. Le mélange a été enrichi avec des

impuretés à 1,0 % et analysé sur le système UHPLC ACQUITY Arc équipé d'une colonne XSelect HSS T3 (Figure 2). Grâce à sa phase stationnaire polaire unique, la colonne XSelect HSS T3 offre une excellente capacité de rétention pour les nitrosamines et une séparation fiable pour tous les analytes.

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

Tableau 1. impuretés nitrosamines et substances médicamenteuses (SM) pour la séparation en mode HPLC.

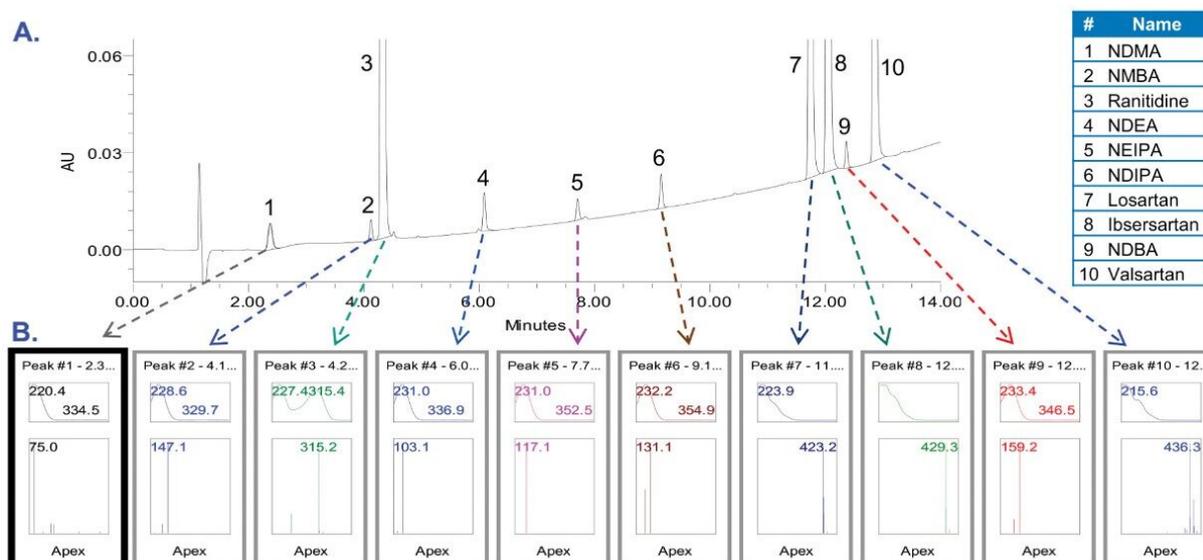


Figure 2. Séparation chromatographique des impuretés nitrosamines et des substances médicamenteuses sur la colonne XSelect HSS T3 visualisée dans la page « Mass analysis » du logiciel Empower 3 avec confirmation de l'identité des pics.

La combinaison exclusive de greffage et de traitement de recouvrement terminal (endcapping) de la colonne HSS T3 améliore également la durée de vie et les performances de la colonne en matière de finesse de pic, de capacité de charge, de sélectivité et de stabilité, facilitant ainsi le développement de méthode. Les données du spectre de masse acquises à l'aide du détecteur de masse ACQUITY QDa ont confirmé l'identité des impuretés et des substances médicamenteuses. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Empower 3 CDS (Chromatography Data System).

Conclusion

Une méthode HPLC unique a été mise au point avec succès pour la séparation et l'identification de la NDMA dans la ranitidine et des nitrosamines dans le valsartan, le losartan et l'irbésartan. La séparation a été réalisée à l'aide du système UHPLC ACQUITY Arc couplé à un détecteur à barrette de diodes et à un détecteur de masse ACQUITY QDa. La colonne de phase inverse exclusive XSelect HSS T3 présente une excellente capacité de rétention pour les impuretés nitrosamines et une séparation fiable pour tous les analytes. Le détecteur de masse ACQUITY QDa a permis de confirmer rapidement l'identité des pics. Cette

méthode HPLC constitue un point de départ fiable pour l'analyse des nitrosamines ou de composés similaires.

Références

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. Directive ICH M7 R1, Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (Évaluation et contrôle des impuretés [mutagènes] réactives à l'ADN dans les produits pharmaceutiques afin de limiter le risque cancérigène), International Conference on Harmonization, mars 2018.

Produits phares

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

Détecteur de masse ACQUITY QDa <<https://www.waters.com/134761404>>

Détecteur à barrette de diodes (PDA) 2998 <<https://www.waters.com/1001362>>

Logiciel Empower 3 CDS <<https://www.waters.com/10190669>>

720006738FR, décembre 2019

©2019 Waters Corporation. All Rights Reserved.