thermoscientific

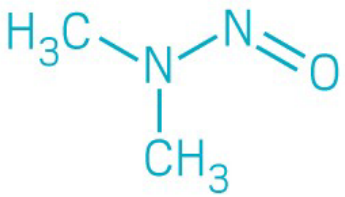
redoks LAB

NDMA Safsızlık Analizlerinde Neden **Orbitrap?**

NDMA Safsızlık Analizlerinde Neden Orbitrap?

Bazı ilaç üreticileri, mide yanması için kullanılan Ranitidin etken maddeli (örn. Zantac) ilaçlarını geri toplatmıştır. Özellikle Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya, hazımsızlık ve reflü tedavisi için kullanılan bu popüler jenerik ilaç geri toplamalarının merkezinde olmuştur. Sanofi, Dr. Reddy', Teva, GlaxoSmithKline, Perrigo, Apotex, Sanis Health ve Sivem İlaç, ürün geri toplama işlemlerini başlatan ilaç firmalarıdır.

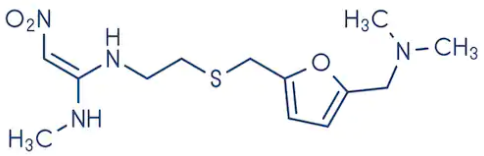
Üreticiler, ürünlerde N-nitrosodimetilamin (NDMA) seviyesinin kabul edilemez seviyelerde olması olasılığı nedeniyle bu önlemi almaktadırlar. NDMA, düşük seviyelerde bile insan için olası kanserojen olarak sınıflandırılan bir bileşiktir.



NDMA

Farmasötiklerde N-nitrosodimetilamin Testi

NDMA, ilk olarak Valsartan gibi bir dizi ilaçta kolay, güvenilir ve uygun maliyetli bir yöntem olan headspace GC-MS kullanılarak test edilmiştir.

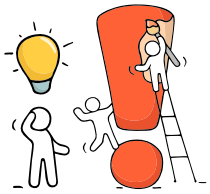


ranitidine

Bununla birlikte, son zamanlarda, Ranitidin'in fiziko-kimyasal özelliklerinin, headspace GC-MS'de kullanılan yüksek sıcaklıklardan ötürü bozulabileceği ve sonuç olarak NDMA oluşabileceği öne sürülmüştür. Headspace GC-MS yöntemi kullanılarak analiz edilen Ranitidin numuneleri ile ilgili FDA'in yayınladığı bildiride şöyle ifade edilmektedir:

> "Test prosedürü nedeniyle uygulanan yüksek sıcaklıklar, Ranitidin ürünlerinden çok yüksek seviyelerde NDMA oluşmasına sebep olmaktadır. Bu yöntem, Ranitidin'in test edilmesi için uygun değildir, çünkü numuneye sıcaklık uygulaması NDMA üretmektedir."

FDA, Ranitidin'de NDMA analizi için GC Headspace sistemlerinin yerine LC-HRMS (High Resolution) yöntemi paylaşmaktadır.



"FDA'in LC-HRMS test yönteminde yüksek sıcaklık kullanılmadığından Ranitidin ilaçlarında çok daha düşük NDMA seviyeleri tespit edilebilmektedir."

FDA'nın LC-HRMS yönteminde, **Thermo Scientific™ Q Exactive™** hibrid kuadrupol-orbitrap kütle spektrometresini kullanmıştır.

Ranitidin'de NDMA Analizi için Q Exactive Cihazlarının Önemi?

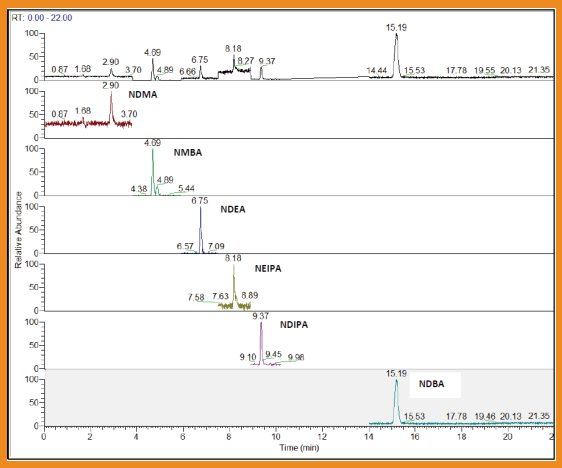
1- Orbitrap HRAM (High-Resolution Accurate Mass) Seçiciliği

Saf haliyle NDMA, moleküler kütlesi düşük (MW = 75) olan yarı uçucu bir sıvıdır. Tandem kuadrupol LC-MS/MS koşulları altında, sinyal seviyesi düşük m/z 43 ve m/z 58 parçalanma iyonları vererek parçalanır. Bu düşük kütlelerde, çözücüden de gelen ve benzer kütlelerde olan parçalanma iyonları da vardır. Ayrıca, sadece MS kullanılan tekniklere kıyasla, düşük parçalanma verimi, daha az iyonun tespit edilmesine neden olur. Ayrıca, MS/MS metodu optimize edilmesi zor olan alternatif LC-MS/MS yöntemlerinde gözlemlenenler gibi gürültülü iyon kromatogramları ile sonuçlanmaktadır.

Buna karşılık, FDA tarafından kullanılan **Q Exactive'**deki HRAM seçiciliği, yüksek çözünürlük kullanılarak (R>140.000) parçalanmaya gerek kalmadan girişimleri ortadan kaldırmaya izin vermektedir. FDA LC-HRMS metodunda da olduğu gibi, Limit-of-Detection (LOD) seviyelerinde bile iyonların, piklerin tespit edilmesi ve integrasyonunun yapılması oldukça kolaydır.

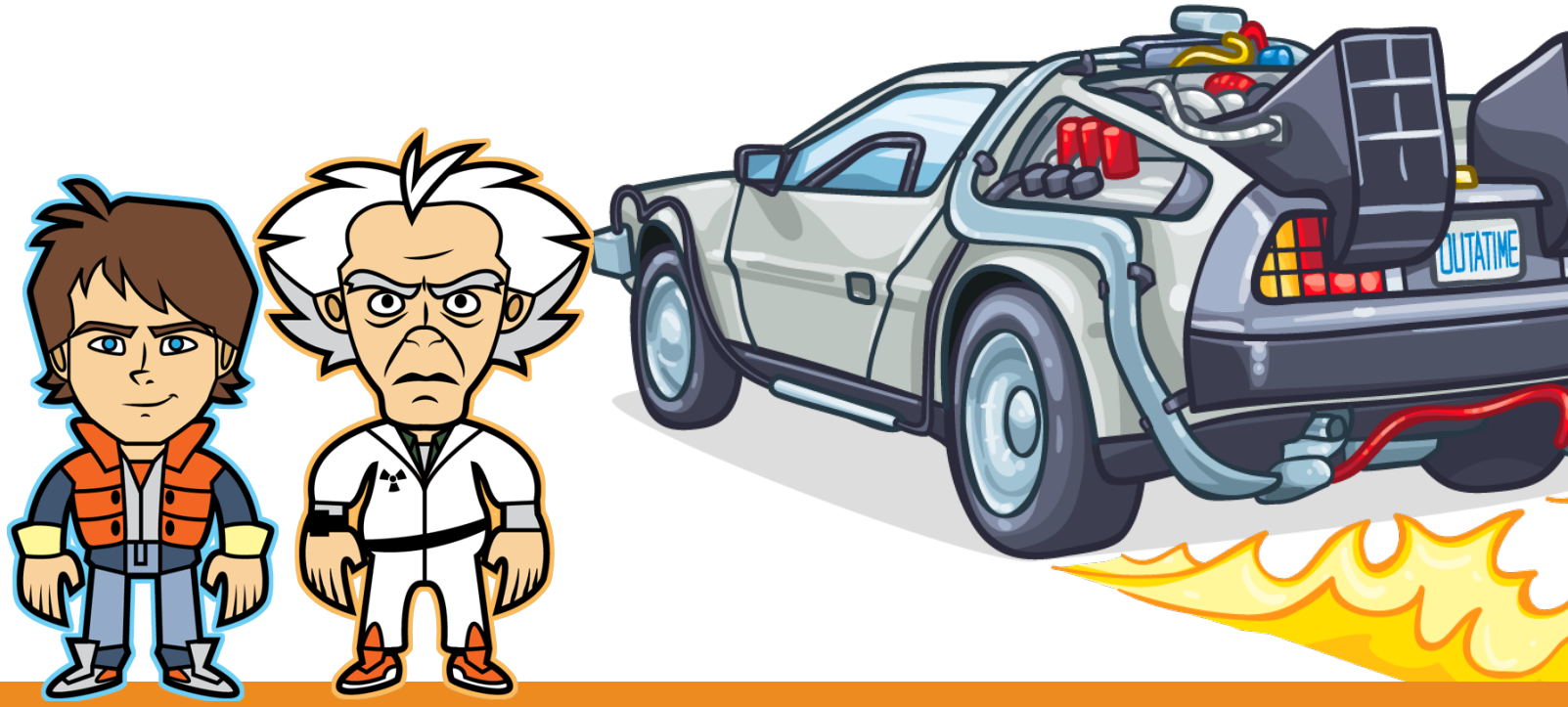
Example Chromatograms

Standard
Extracted ion chromatograms (EIC) of each nitrosamine impurity at a mass accuracy of 15 ppm



2- Orbitrap ile retrospektif (geriye dönük) analiz mümkündür.

FDA tarafından tercih edilen **Q Exactive** cihazında kullanılan tam tarama (full scan) MS tekniği sayesinde hedef iyonlar ve bunların parçalanma iyonlarıyla beraber hedef dışı iyonların da analizi yapıldığından verilerin geriye dönük olarak sorgulanmasına imkan sağlamaktadır. Bu özellik sayesinde, 1 ppm seviyelerinde kütle doğruluğu olacak şekilde, araştırılmak istenen yeni bilinmeyen safsızlıkları, tekrardan analiz etmeye gerek olmadan, elde edilen eski verilerden yararlanarak yani geriye dönük çalışmalar yaparak tespit etmek mümkündür.



3- Orbitrap kullanımı oldukça basittir.

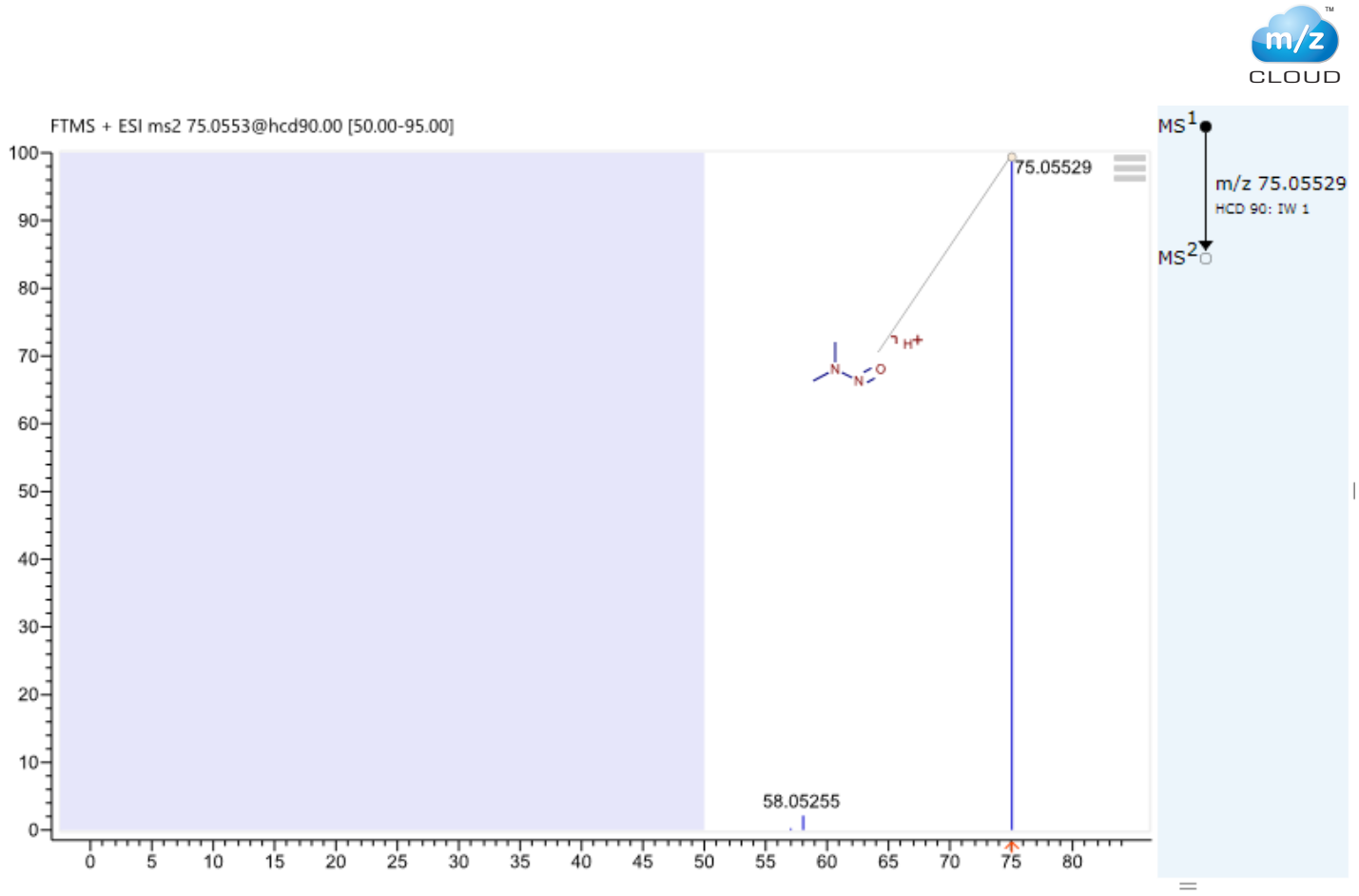
Triple Quad LC-MS/MS yöntemlerini optimize etmek güçtür. Bileşiğe özgü ana iyonu (MS1) bulmak için tarama modunda bir analiz yaptıktan sonra parçalanma iyon spektrumlarını elde etmek için farklı enerji seviyelerinde bir çok analitik çalışma yapmanız gerekmektedir. Saf standartlar kullanılarak uygun parçalanma iyonlarının elde edilmesi ve bu parçalanma ürünleri için uygun parçalanma enerjilerinin tespit edilmesinden sonra gerçek numune ortamında girişimlerin olup olmadığının tespit edilmesi gerekmektedir. Triple Quad kullanılması durumunda her bir analit için farklı zaman dilimleri oluşturulmak zorundadır. Metod ve ortam koşullarından dolayı alıkonma zamanında değişiklik olması durumunda aradığımız maddelerin tespit edilememesi sorunuyla karşılaşılabilir.

Q Exactive sistemi ile tam tarama modunda çalışmak çok kolaydır:
Analizinizi yapın, ardından istediğiniz iyonları seçin ve bitti !

Tam tarama HRAM yöntemlerini uygulamak oldukça basittir ve optimizasyon için çok az şey gerekmektedir. Tam tarama yöntemleri ile birden fazla analit tek bir çalışmada birleştirilebilir ve zamandan tasarruf sağlayarak verim arttırılabilmektedir.

Orbitrap tabanlı kütle spektrometresi hakkında daha fazla bilgi edinmek için **thermofisher.com/orbitrap** adresini ziyaret ediniz.

Dünyanın en büyük ücretsiz arama MS spektral kütüphanesi mzCloud'dan NDMA'nın parçalanma spektrumu:



www.redokslab.com
Mustafa Kemal Mah. 2076 Sk. No:8 06530 • Çankaya • Ankara • Türkiye
T +90 312 479 3435 F +90 312 479 3445 E info@redokslab.com
Bayraktar Bulvarı Emin Sokak No:4 Şerifali • Ümraniye • İstanbul • Türkiye
T +90 216 469 1990 F +90 216 469 1996 E istanbul@redokslab.com
Ankara • İstanbul • İzmir • Adana