

Agilent 6470 QQQ LC/MS를 이용한 라니티딘 내 NDMA 불순물 측정

약물 제조 공정의 규제 유전독성 불순물 검출

저자

Chander Mani,
Saikat Banerjee
Agilent Technologies, Inc.



개요

처방약 내 불순물은 FDA가 승인한 안전하고 효과적인 의약품에 의존하는 환자와 소비자들이 크게 우려하는 문제입니다. 라니티딘(Ranitidine)과 니자티딘(Nizatidine)은 위산의 농도를 감소시키는 히스타민-2(H2) 수용체 차단제로, 위염(위벽의 염증)과 위궤양을 치료하는 데 사용됩니다. 라니티딘의 경우, 원료의약품 및 완제의약품에 N-nitrosodimethylamine(NDMA)이라는 발암성 니트로사민 불순물이 함유되어 있는 것으로 밝혀졌습니다. 그 결과 다수의 해당 의약품이 리콜되었습니다. 또한, 라니티딘과 구조적으로 유사한 니자티딘에도 NDMA가 존재하기 쉽습니다. 따라서 이렇게 문제가 되는 의약품 내 니트로사민 불순물을 검출할 수 있는 분석법에 대한 분명한 요구가 있습니다. 본 응용 자료에서는 라니티딘 원료의약품 및 완제의약품 내 NDMA의 검출 및 정량을 위해 Agilent 6470 QQQ LC/MS를 사용하는 민감한 LC/MS/MS 분석법을 설명합니다.

서론

의약품 제조 불순물 NDMA(그림 1)는 니트로사민(nitrosamine)류 화합물에 속하며 극미량의 제조 부산물로 최종 의약품에 혼입될 수 있습니다. 니트로사민 화합물은 인체 발암 우려 물질로 분류되며, 그 잠재적 위험성으로 인해 규제 기관의 집중을 받았습니다. 최근 미국 식품의약국(US FDA)이 특정 배치의 라니티딘 제품 내에서 NDMA를 발견함에 따라 이러한 의약품의 대대적인 리콜이 이루어졌으며, 라니티딘 및 해당 유도체가 NDMA를 함유하고 있을 가능성이 높다는 결론을 내렸습니다. 따라서 미국 FDA, 중국 FDA 및 유럽 의약청(EMA)과 같은 전 세계 규제 기관에서 이러한 물질을 중점적으로 모니터링하게 되었습니다.

Triple quadrupole LC/MS(TQ LC/MS) 기반의 분석법은 특이성과 감도가 매우 뛰어나, 라니티딘 원료의약품 및 완제의약품에서 NDMA를 검출하고 정량하기 위해 개발된 분석법의 기반 기술로 사용됩니다. 본 응용 자료에 소개된 분석법은 6470 QQQ LC/MS에서 수행되었으며, 매우 낮은 검출 한계를 갖는 NDMA에 대한 포괄적 분석을 제공합니다.

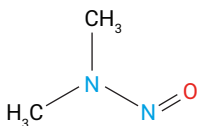


그림 1. N-nitrosodimethylamine(NDMA)의 화학 구조.

실험

화학물질 및 시약

본 연구에 사용된 NDMA 표준물질은 PS3 Labs LLP(Hyderabad, TS, India)에서 제공 받았습니다. LC/MS 등급 용매(예: 메탄올, 물)는 Honeywell(Charlotte, NC, USA)에서 구입했습니다. 분석 등급 포름산은 Fluka(현재 Honeywell)에서 구입했습니다.

시료 전처리

원료의약품: 120mg의 원료의약품을 15mL 원심 분리 튜브에 정확하게 칭량하여 4mL 물로 희석했습니다. 완전히 용해될 때까지 vortex 믹서를 사용하여 용액을 혼합했습니다.

완제의약품: 목표 농도인 30mg/mL API 수용액을 얻기 위해 적당한 수의 정제를 분쇄하였습니다. 분말 형태의 완제의약품을 15mL의 원심 분리 튜브로 옮긴 다음, 목표 농도를 얻기 위해 적당량의 물을 첨가했습니다. Vortex 믹서를 사용하여 용액을 약 1분간 혼합한 다음, 기계식 진탕기에 40분간 넣었습니다. 추출 후, 시료를 4,500rpm으로 15분간 원심 분리하였습니다. 그런 다음 0.2µm 나일론 시린지 필터로 여과 후 상등액을 수집했습니다.

LC 구성 및 파라미터

표 1. UHPLC 구성 및 설정.

파라미터	값																																
기기	Agilent 1290 Infinity II 고속 펌프(G7120A) Agilent 1290 Infinity II multisampler(G7167B) Agilent 1290 Infinity II 다중 컬럼 온도 조절 장치(G7116B) Agilent 1290 Infinity II 가변 파장 검출기(G7114B)																																
니들 세척	80:20, 메탄올:물																																
시료 희석제	물																																
Multisampler 온도	6±2°C																																
주입 부피	20µL																																
분석 컬럼	Agilent InfinityLab Poroshell HPH-C18, 4.6 × 150mm, 2.7µm(p/n 693975-702)																																
컬럼 온도	40°C																																
이동상 A	0.1% 포름산 함유 물																																
이동상 B	0.1% 포름산 함유 메탄올																																
유속	0.3mL/분																																
그라디언트	<table border="1"> <thead> <tr> <th>시간(분)</th> <th>% A</th> <th>% B</th> <th>유속(mL/분)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>95</td> <td>5</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>92</td> <td>8</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>6.1</td> <td>92</td> <td>8</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>5</td> <td>95</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>11.1</td> <td>5</td> <td>95</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>11.2</td> <td>95</td> <td>5</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>95</td> <td>5</td> <td>0.3</td> </tr> </tbody> </table>	시간(분)	% A	% B	유속(mL/분)	0	95	5	0.3	6	92	8	0.3	6.1	92	8	0.5	11	5	95	0.5	11.1	5	95	0.3	11.2	95	5	0.3	14	95	5	0.3
시간(분)	% A	% B	유속(mL/분)																														
0	95	5	0.3																														
6	92	8	0.3																														
6.1	92	8	0.5																														
11	5	95	0.5																														
11.1	5	95	0.3																														
11.2	95	5	0.3																														
14	95	5	0.3																														
중지 시간	14분																																
사후 시간	1분																																
UV 파장	230nm, 300nm																																

TQ 질량 분석기 구성 및 파라미터

표 2. 질량 분석기 구성 및 이온화원 설정.

파라미터	값
기기	Agilent 6470A QQQ LC/MS
이온화원	대기압 화학 이온화(APCI)
MS/MS 모드	MRM
이온 모드	양이온
건조 가스 온도	300°C
건조 가스 유속	5L/분
Nebulizer 압력	35psi
APCI 히터	350°C
APCI 니들(양이온)	4μA
캐필러리 전압(양이온)	4,000V
MS1/MS2 분해능	0.7/0.7(Unit/Unit)
머무름 시간	200ms

분석물질별 MS/MS 화합물 정보

표 3. Agilent 6470 QQQ LC/MS MRM 모드의 상세 MRM 설정.

화합물	전구 이온(m/z)	생성 이온(m/z)	Fragmentor (V)	충돌 에너지(V)	CAV(V)	극성
NDMA(정량)	75.1	43.1	75	18	1	+
NDMA(정성)	75.1	58.1	75	10	1	+

분석법 개발 및 데이터 분석

흐름 주입 모드에서 1,000ng/mL 농도로 1μL의 원액을 주입하여 분석법 개발을 수행했습니다. Agilent MassHunter Acquisition Optimizer 소프트웨어를 통해 MRM 전이를 획득 및 최적화하여 최상의 전구 이온 및 생성 이온, fragmentor 전압 및 충돌 에너지를 결정하였습니다. Agilent MassHunter 소프트웨어 버전 10을 사용하여 데이터를 획득하고 분석했습니다.

결과 및 토의

검량 농도 범위는 0.1 ~ 100ng/mL이었으며 결과는 표 5에 정리하였습니다. NDMA의 경우, R² 값은 0.9997 이상이었으며 전체 농도 범위에 걸쳐 뛰어난 선형 감응을 나타냈습니다. 그림 2는 6470 QQQ LC/MS 수집에서 얻은 대표적인 추출 이온 MRM 크로마토그램으로, 1ng/mL 검량 표준물질과 라니티딘(30mg/mL)에서 NDMA의 용리를 나타냅니다. 고농도의 라니티딘을 폐기물(waste) 유로로 전환하기 위해 전환 밸브 프로그램(표 4)을 사용했습니다.

표 4. 라니티딘 피크를 폐기물(waste)로 전환하는 데 사용된 전환 밸브 프로그램.

#	시작 시간(분)	스캔 유형	전환 밸브
1	0	MRM	폐기물
2	6	MRM	MS
3	8.2	MRM	폐기물

표 5. Agilent 6470 QQQ LC/MS 결과 요약. 데이터에는 신호 대 잡음비(S/N), 산출된 정량 한계(LOQ), 검출 한계(LOD), 회귀 계수 및 검량선 피팅을 포함. NDMA는 1/x 가중 검량선 사용.

Agilent 6470 QQQ LC/MS						
화합물	LOD(ng/mL)	LOD(S/N)	LOQ(ng/mL)	LOQ(S/N)	R ²	직선성 범위(ng/mL)
NDMA	0.1	20.85	0.25	45.11	0.9997	0.1~100

*S/N은 MassHunter Quantitative 10 소프트웨어에서 Auto-RMS 알고리즘을 사용하여 노이즈 기준은 시료로, 0.2분의 노이즈 폭을 적용하여 산출함.

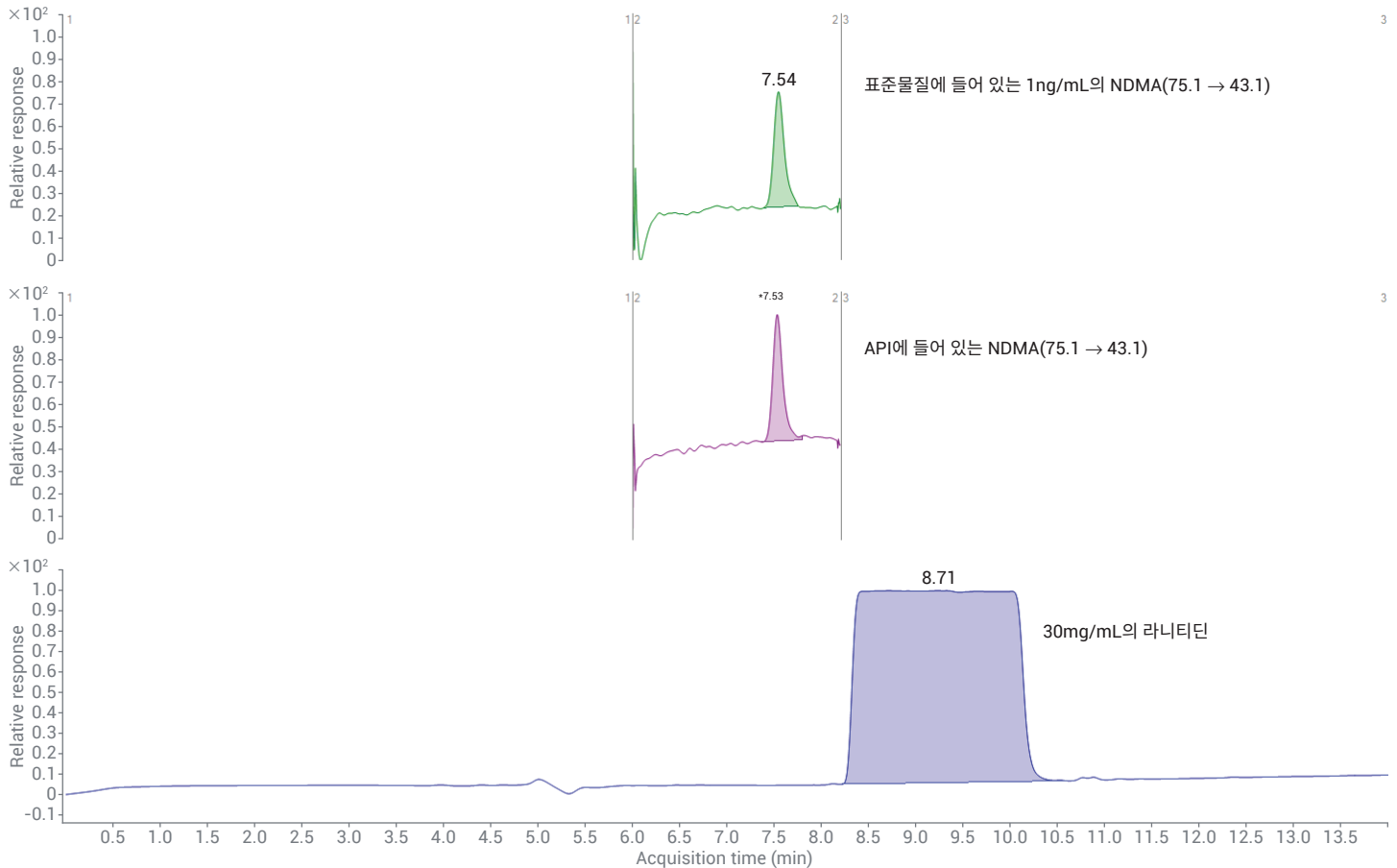


그림 2. 용리 패턴을 나타내는 라니티딘 UV 크로마토그램과 대표적인 NDMA(1 ng/mL) MRM 크로마토그램.

정확도 및 재현성

NDMA의 검량선(그림 4)은 LOQ에서 예상 농도 수준의 20% 이내의 정확도를 보여주었습니다. 검량 (농도)수준은 표 6B에 표시되어 있으며, 모든 수준에서 재현성은 15% 미만의 CV를 나타냈습니다.

표 6A. 라니티딘 중 1ng/mL NDMA에 대한 대표적 반복 분석 재현성.

번호	1ng/mL 감응
1	17,404
2	17,560
3	17,656
4	17,337
5	17,412
6	17,497
7(Bracketing)	17,643
8(Bracketing)	17,488
9(Bracketing)	17,464
평균	17,495.67
SD	107.93
RSD(%)	0.62

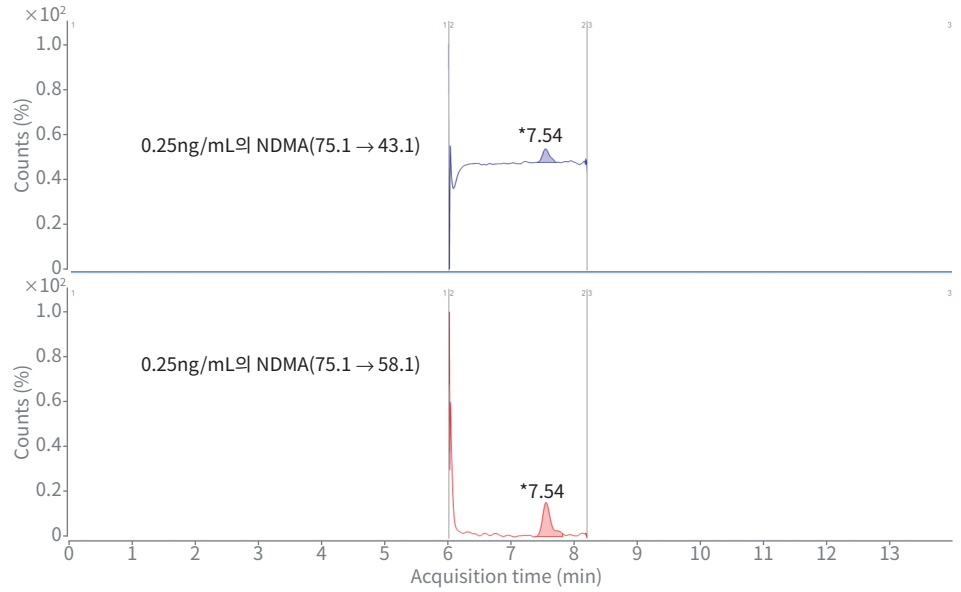


그림 3. NDMA(0.25ng/mL)의 대표 추출 이온 MRM 크로마토그램.

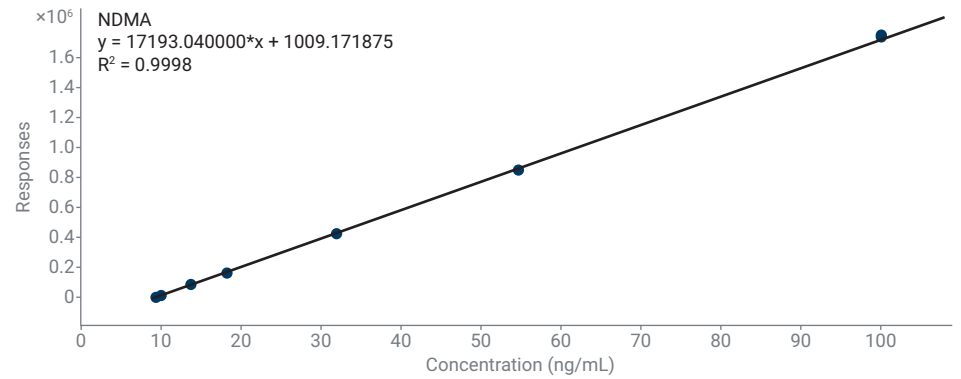


그림 4. 크로마토그램 전체에 분산되어 있는 NDMA에 대한 대표적 검량선. 검량선 피팅에 1/x 가중 계수 사용.

표 6B. 여러 NDMA 농도 수준에 대한 대표적 정확도 및 재현성.

Sample					NDMA M...		NDMA Results							Qualifier (75.1 -> 58.1) Resul.	
Name	Data File	Type	Level	Dil.	Exp. Conc.	RT	Resp.	MI	Calc. Conc.	Final Conc.	S/N	Accuracy	Ratio	MI	
Blank	Blank-r001.d	Blank		1.0000		7.46	83	<input type="checkbox"/>	0.00	0.00	2.66		0.2	<input type="checkbox"/>	
0.1 ppb	0.1 ppb-r01.d	Cal	1	1.0000	0.100	7.55	2840	<input type="checkbox"/>	0.11	0.11	25.58	108.7	12.1	<input type="checkbox"/>	
0.1 ppb	0.1 ppb-r02.d	Cal	1	1.0000	0.100	7.54	2850	<input type="checkbox"/>	0.11	0.11	51.45	109.3	12.5	<input type="checkbox"/>	
0.1 ppb	0.1 ppb-r03.d	Cal	1	1.0000	0.100	7.54	2762	<input type="checkbox"/>	0.10	0.10	20.85	104.1	12.7	<input type="checkbox"/>	
0.15 ppb	0.15 ppb-r01.d	Cal	2	1.0000	0.150	7.55	3873	<input type="checkbox"/>	0.17	0.17	36.42	112.5	12.0	<input type="checkbox"/>	
0.15 ppb	0.15 ppb-r02.d	Cal	2	1.0000	0.150	7.56	3885	<input type="checkbox"/>	0.17	0.17	30.03	113.0	12.8	<input type="checkbox"/>	
0.15 ppb	0.15 ppb-r03.d	Cal	2	1.0000	0.150	7.54	3807	<input type="checkbox"/>	0.16	0.16	51.22	110.0	11.9	<input type="checkbox"/>	
0.25 ppb	0.25 ppb-r001.d	Cal	3	1.0000	0.250	7.54	4913	<input type="checkbox"/>	0.23	0.23	45.11	91.7	15.2	<input type="checkbox"/>	
0.25 ppb	0.25 ppb-r002.d	Cal	3	1.0000	0.250	7.54	4967	<input type="checkbox"/>	0.23	0.23	77.74	93.0	14.5	<input type="checkbox"/>	
0.5 ppb	0.5 ppb-r001.d	Cal	4	1.0000	0.500	7.54	9215	<input type="checkbox"/>	0.48	0.48	105.09	95.9	15.3	<input type="checkbox"/>	
0.5 ppb	0.5 ppb-r002.d	Cal	4	1.0000	0.500	7.54	9175	<input type="checkbox"/>	0.48	0.48	70.79	95.4	15.5	<input type="checkbox"/>	
1 ppb	1 ppb-r001.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17404	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	247.40	95.6	15.7	<input type="checkbox"/>	
1 ppb	1 ppb-r002.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17560	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	151.33	96.5	16.4	<input type="checkbox"/>	
1 ppb	1 ppb-r003.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17656	<input type="checkbox"/>	0.97	0.97	183.09	97.0	15.2	<input type="checkbox"/>	
1 ppb	1 ppb-r004.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17337	<input type="checkbox"/>	0.95	0.95	157.95	95.2	15.3	<input type="checkbox"/>	
1 ppb	1 ppb-r005.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17412	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	195.77	95.6	15.2	<input type="checkbox"/>	
1 ppb	1 ppb-r006.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17497	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	156.49	96.1	15.0	<input type="checkbox"/>	
5 ppb	5 ppb-r001.d	Cal	6	1.0000	5.000	7.54	84350	<input type="checkbox"/>	4.85	4.85	916.65	97.0	15.7	<input type="checkbox"/>	
5 ppb	5 ppb-r002.d	Cal	6	1.0000	5.000	7.54	86047	<input type="checkbox"/>	4.95	4.95	767.70	99.0	15.2	<input type="checkbox"/>	
10 ppb	10 ppb-r001.d	Cal	7	1.0000	10.000	7.54	170350	<input type="checkbox"/>	9.85	9.85	1559.19	98.5	15.7	<input type="checkbox"/>	
10 ppb	10 ppb-r002.d	Cal	7	1.0000	10.000	7.54	169259	<input type="checkbox"/>	9.79	9.79	1959.80	97.9	15.7	<input type="checkbox"/>	
25 ppb	25 ppb-r001.d	Cal	8	1.0000	25.000	7.54	426448	<input type="checkbox"/>	24.75	24.75	3071.92	99.0	16.0	<input type="checkbox"/>	
25 ppb	25 ppb-r002.d	Cal	8	1.0000	25.000	7.54	425667	<input type="checkbox"/>	24.70	24.70	4586.77	98.8	15.9	<input type="checkbox"/>	
50 ppb	50 ppb-r001.d	Cal	9	1.0000	50.000	7.54	849615	<input type="checkbox"/>	49.36	49.36	11449.61	98.7	16.3	<input type="checkbox"/>	
50 ppb	50 ppb-r002.d	Cal	9	1.0000	50.000	7.54	852273	<input type="checkbox"/>	49.52	49.52	9389.86	99.0	16.3	<input type="checkbox"/>	
100 ppb	100 ppb-r001.d	Cal	10	1.0000	100.000	7.54	1732267	<input type="checkbox"/>	100.70	100.70	17270.41	100.7	16.4	<input type="checkbox"/>	
100 ppb	100 ppb-r002.d	Cal	10	1.0000	100.000	7.54	1750803	<input type="checkbox"/>	101.78	101.78	26786.79	101.8	16.5	<input type="checkbox"/>	
Blank	Blank0001.d	Blank		1.0000		7.38	58	<input type="checkbox"/>	0.00	0.00	1.77		3.3	<input type="checkbox"/>	
API 1	API 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	42993	<input type="checkbox"/>	2.44	0.08	271.83		14.6	<input type="checkbox"/>	
API 1	API 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	43152	<input type="checkbox"/>	2.45	0.08	242.10		13.7	<input type="checkbox"/>	
API 2	API 2-r001.d	Sample		0.0333		7.52	77665	<input type="checkbox"/>	4.46	0.15	573.65		14.5	<input type="checkbox"/>	
API 2	API 2-r002.d	Sample		0.0333		7.52	77600	<input type="checkbox"/>	4.46	0.15	562.52		14.8	<input type="checkbox"/>	
API 3	API 3-r001.d	Sample		0.0333		7.53	78169	<input type="checkbox"/>	4.49	0.15	480.63		14.9	<input type="checkbox"/>	
API 3	API 3-r002.d	Sample		0.0333		7.52	78036	<input type="checkbox"/>	4.48	0.15	602.97		14.6	<input type="checkbox"/>	
API 4	API 4-r001.d	Sample		0.0333		7.53	45485	<input type="checkbox"/>	2.59	0.09	305.13		14.6	<input type="checkbox"/>	
API 4	API 4-r002.d	Sample		0.0333		7.52	45776	<input type="checkbox"/>	2.61	0.09	298.66		15.1	<input type="checkbox"/>	
Tablet 1	Tablet 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	418616	<input type="checkbox"/>	24.29	0.81	2490.74		16.0	<input type="checkbox"/>	
Tablet 1	Tablet 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	412148	<input type="checkbox"/>	23.92	0.80	1636.55		16.0	<input type="checkbox"/>	
Tablet 2	Tablet 2-r001.d	Sample		0.0333		7.52	935299	<input type="checkbox"/>	54.35	1.81	2625.31		16.2	<input type="checkbox"/>	
Tablet 2	Tablet 2-r002.d	Sample		0.0333		7.52	968082	<input type="checkbox"/>	56.25	1.87	3133.06		16.2	<input type="checkbox"/>	
1 ppb	1 ppb-r008.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17643	<input type="checkbox"/>	0.97	0.97	155.79	97.0	14.4	<input type="checkbox"/>	
1 ppb	1 ppb-r009.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17488	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	215.70	96.1	17.2	<input type="checkbox"/>	
1 ppb	1 ppb-r010.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17464	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	228.05	95.9	15.1	<input type="checkbox"/>	

표 7A. 여러 농도 수준별 대표적 회수율 데이터.

Sample					NDMA M.L.	NDMA Results							Qualifier (75.1 -> 58.1) Result	
Name	Data File	Type	Level	Dil.	Exp. Conc.	RT	Resp.	MI	Calc. Conc.	Final Conc.	S/N	Accuracy	Ratio	MI
Blank	Blank0001.d	Blank		1.0000		7.38	58	<input type="checkbox"/>	0.00	0.00	1.77		3.3	<input type="checkbox"/>
API 1	API 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	42993	<input type="checkbox"/>	2.44	0.08	271.83		14.6	<input type="checkbox"/>
API 1	API 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	43152	<input type="checkbox"/>	2.45	0.08	242.10		13.7	<input type="checkbox"/>
Tablet 1	Tablet 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	418616	<input type="checkbox"/>	24.29	0.81	2490.74		16.0	<input type="checkbox"/>
Tablet 1	Tablet 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	412148	<input type="checkbox"/>	23.92	0.80	1636.55		16.0	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r008.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17643	<input type="checkbox"/>	0.97	0.97	155.79	97.0	14.4	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r009.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17488	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	215.70	96.1	17.2	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r010.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17464	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	228.05	95.9	15.1	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 1.2 ppb	Spike Standard 1.2 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	19878	<input type="checkbox"/>	1.10	1.10	172.32		15.8	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 1.2 ppb	Spike Standard 1.2 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	20055	<input type="checkbox"/>	1.11	1.11	153.59		14.6	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 3 ppb	Spike Standard 3 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	47768	<input type="checkbox"/>	2.72	2.72	375.00		15.6	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 3 ppb	Spike Standard 3 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	48768	<input type="checkbox"/>	2.78	2.78	694.55		15.5	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 6 ppb	Spike Standard 6 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	91959	<input type="checkbox"/>	5.29	5.29	734.28		15.8	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 6 ppb	Spike Standard 6 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	91015	<input type="checkbox"/>	5.24	5.24	572.61		15.8	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 24 ppb	Spike Standard 24 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	389055	<input type="checkbox"/>	22.57	22.57	2923.45		15.9	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 24 ppb	Spike Standard 24 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	389143	<input type="checkbox"/>	22.58	22.58	5110.55		16.1	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 48 ppb	Spike Standard 48 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	776451	<input type="checkbox"/>	45.11	45.11	6201.45		16.1	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 48 ppb	Spike Standard 48 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.53	773383	<input type="checkbox"/>	44.93	44.93	4509.49		16.2	<input type="checkbox"/>
Blank	Blank-r00001.d	Blank		1.0000		7.30	41	<input type="checkbox"/>	0.00	0.00	1.76		2.7	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 1.2 ppb	API 1_Spike 1.2 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.53	59441	<input type="checkbox"/>	3.40	0.11	293.24		14.8	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 1.2 ppb	API 1_Spike 1.2 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	58789	<input type="checkbox"/>	3.36	0.11	487.66		15.4	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 1.2 ppb	API 1_Spike 1.2 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	60290	<input type="checkbox"/>	3.45	0.11	278.26		14.7	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 3 ppb	API 1_Spike 3 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.53	89357	<input type="checkbox"/>	5.14	0.17	586.84		14.4	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 3 ppb	API 1_Spike 3 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.53	84080	<input type="checkbox"/>	4.83	0.16	595.11		14.6	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 3 ppb	API 1_Spike 3 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	87804	<input type="checkbox"/>	5.05	0.17	445.13		13.8	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 6 ppb	API 1_Spike 6 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.53	122493	<input type="checkbox"/>	7.07	0.24	800.46		14.7	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 6 ppb	API 1_Spike 6 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	123129	<input type="checkbox"/>	7.11	0.24	721.82		14.6	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 6 ppb	API 1_Spike 6 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	118258	<input type="checkbox"/>	6.82	0.23	827.85		15.3	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 24 ppb	Tablet1_Spike 24 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.52	785466	<input type="checkbox"/>	45.63	1.52	3496.02		15.0	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 24 ppb	Tablet1_Spike 24 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	785694	<input type="checkbox"/>	45.64	1.52	4132.82		15.3	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 24 ppb	Tablet1_Spike 24 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	779892	<input type="checkbox"/>	45.31	1.51	4947.35		14.9	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 48 ppb	Tablet1_Spike 48 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.52	1093565	<input type="checkbox"/>	63.55	2.12	4758.37		15.8	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 48 ppb	Tablet1_Spike 48 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	1102529	<input type="checkbox"/>	64.07	2.13	4654.77		15.7	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 48 ppb	Tablet1_Spike 48 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	1102972	<input type="checkbox"/>	64.10	2.13	8666.73		15.8	<input type="checkbox"/>

표 7B. 라니티딘 원료의약품 회수율 실험 요약.

니트로사민 불순물	라니티딘 API(30mg/mL)에 혼합한 스파이킹 농도(ng/mL)	회수율%
NDMA	1.2	86.4
	3	93.3
	6	86.5

참고: 원료의약품 및 완제의약품 모두에 이미 어느 정도의 NDMA가 함유되어 있었기 때문에 더 높은 농도에서 회수율 실험을 수행했습니다.

표 7C. 정제형 라니티딘 완제의약품에 대한 회수율 실험 요약.

니트로사민 불순물	30mg/mL 라니티딘 정제 내 스파이킹 농도(ng/mL)	회수율%
NDMA	24	94.9
	48	87.4

결론

Agilent 6470 QQQ LC/MS는 규제 요건에서 요구하는 낮은 농도 수준으로 니트로사민 불순물을 분석할 수 있습니다. 본 응용 자료에서는 라니티딘 원료의약품 및 완제의약품 중 NDMA 니트로사민 불순물 검출에 대한 6470 QQQ LC/MS의 높은 감도를 보여줍니다. 라니티딘은 크로마토그래피적으로 잘 분리되기 때문에(30mg/mL의 매우 높은 농도에서도 분리) 전환 밸브 프로그램을 사용하여 API를 배제할 수 있습니다. 결과적으로, 라니티딘이 질량 분석기에 들어가지 않는다는 점에서 이 LC/MS 분석법은 본질적으로 높은 감도와 재현성을 제공합니다.

참고문헌

1. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>
2. FDA guidance document: Development and Validation of a RapidFire-MS/MS Method for Screening of Nitrosamine Impurities.
3. FDA guidance document: Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS) Method for the Determination of Six Nitrosamine Impurities in ARB Drugs.
4. FDA guidance document: Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS) Method for the Determination of NDMA in Ranitidine Drug Substance and Drug Product.
5. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine>
6. Determination of Nitrosamine Impurities Using the Ultivo Triple Quadrupole LC/MS. *Agilent Technologies application note*, publication number 5994-1383EN, **2019**.
7. <https://www.registrarcorp.com/fda-drugs/definitions/>

정의

원료의약품: “Active Pharmaceutical Ingredient(API, 원료의약품, 활성성분, 유효성분, 주성분).” 질병의 진단, 치유, 완화, 치료 또는 예방에 있어 약리 작용 (pharmacological activity) 또는 기타 직접적인 영향을 제공하거나, 인간 또는 다른 동물의 체내 구조 혹은 다른 기능에 영향을 미치고자 하는 의약품의 모든 성분을 말합니다. 유효 성분은 특정 작용 또는 효과를 제공하기 위해 완제의약품 제조 과정에서 화학적 변화를 거쳐 변형된 형태로 완제의약품 내에 존재하게 되는 성분을 포함합니다.

완제의약품: 정제, 캡슐 또는 용액 등과 같이 일반적으로(반드시 그런 것은 아님) 비활성 성분과 함께 원료 의약품(API)을 함유하는 최종 제형을 의미합니다. 참고 문헌:

Manufacturing, Processing, or Holding Active Pharmaceutical Ingredients FDA Guidance

감사의 글

NDMA 니트로사민 표준물질을 제공해주신 인도 텔랑가나주, 하이데라바드에 위치한 PS3 Labs LLP에 진심으로 감사드립니다.

www.agilent.com/chem

이 정보는 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2020
2020년 1월 6일, 한국에서 인쇄
5994-1668KO
DE.4089930556

한국에질런트테크놀로지스(주)
대한민국 서울 특별시 서초구 강남대로 369,
A+ 에셋타워 9층, 06621
전화: 82-80-004-5090 (고객지원센터)
팩스: 82-2-3452-2451
이메일: korea-inquiry_lsca@agilent.com