

Reimpresión de póster

**ASMS 2019**

WP277

## Aumento en la adopción de MS:

Un espectrómetro de masas intuitivo, diseñado para usuarios no expertos Mejore sus resultados de cromatografía con la detección de masas, para conseguir una confirmación sin ambigüedades de analitos usando el sistema InfinityLab LC/MSD iQ de cuadrupolo simple de Agilent

Dr. Kyle Covert, Dra. Maggie A. Ostrowski

Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA (EE. UU.)

## Introducción

La cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) con detección UV es la técnica analítica más usada en los laboratorios farmacéuticos. Tanto si un laboratorio busca conocer la cinética de reacciones como si desea realizar un control de procesos de rutina o liberar el análisis de materias primas, productos intermedios e ingredientes farmacéuticos activos, el HPLC será una parte fundamental de sus operaciones. Los cromatografistas desafían constantemente sus análisis de HPLC con gradientes más cortos para maximizar la eficiencia. Con el fin de obtener resultados rápidos y altamente fiables, se puede añadir la detección selectiva de masas para una confirmación sin ambigüedades de los analitos con especificidad y sensibilidad mejoradas con el fin de confirmar y monitorizar incluso los compuestos más difíciles de detectar.

La espectrometría de masas (MS) proporciona un sentido de confianza y certidumbre al análisis de compuestos. Históricamente, muchos laboratorios no podían añadir la detección de masas debido a la complejidad de la operación, a una curva de aprendizaje muy empinada, al gran tamaño que ocupan los instrumentos y al costo de propiedad, que la hacían inalcanzable para la mayoría de los laboratorios de cromatografía de rutina. El reciente desarrollo del detector selectivo de masas Agilent InfinityLab LC/MSD iQ supera estas barreras para la adopción, abriendo el acceso a la información de masas y facilitando la adopción de esta tecnología analítica. El nuevo diseño de hardware y software del InfinityLab LC/MSD iQ proporciona un sistema de detección de MS automático que minimiza significativamente la dificultad de aprendizaje y proporciona una fiable confirmación de la masa.

## Experimento



Figura 1. InfinityLab LC/MSD iQ con un sistema HPLC InfinityLab II Prime en el MS del banco de trabajo flexible InfinityLab (InfinityLab Flex Bench MS)

## Experimento

### Presentación de InfinityLab LC/MSD iQ

El detector selectivo de masas LC/MSD iQ de Agilent se ha diseñado desde cero pensando en la facilidad de uso y una mayor flexibilidad, al tiempo que se mantiene un funcionamiento robusto y fiable. Los parámetros de MS óptimos se establecen automáticamente basándose en las condiciones de LC para maximizar la eficiencia y proporcionar a los cromatografistas un funcionamiento del detector de masas sin problemas.

El diseño de hardware modular permite un mantenimiento rápido, sin necesidad de retirar el cuadrupolo simple de la torre para HPLC.

### Instrumentos

- Agilent LC/MSD iQ de cuadrupolo simple (G6160AA)
- Bomba de alta velocidad Agilent 1290 Infinity II (G7120A)
- Muestreador de viales Agilent 1290 Infinity II (G7129B)
- Compartimento de columnas múltiples Agilent 1290 Infinity II
- Detector de arreglo de diodos Agilent 1290 Infinity II

## Resultados y comentarios

Early Maintenance Feedback Counters	
Autotune <input checked="" type="checkbox"/> Enable	Alert threshold (Days) 90 Expires on 05-Aug-2019 Set to factory value Set to custom value
Checktune <input checked="" type="checkbox"/> Enable	Alert threshold (Days) 14 Expires on 22-May-2019 Set to factory value Set to custom value
Injection count <input checked="" type="checkbox"/> Enable	Alert threshold (Counts) 10000 Remaining (Counts) 9454 Reset counter Set to factory value Set to custom value
Diverter valve switches <input checked="" type="checkbox"/> Enable	Alert threshold (Counts) 10000 Remaining (Counts) 9053 Reset counter Set to factory value Set to custom value
Rough pump <input checked="" type="checkbox"/> Enable	Alert threshold (Days) 365 Expires on 20-Mar-2020 Reset timer Set to factory value Set to custom value
Gas filter <input checked="" type="checkbox"/> Enable	Alert threshold (Days) 365 Expires on 20-Mar-2020 Reset timer Set to factory value Set to custom value
Detector health	Detector lifetime remaining (%) 97.9%
Nebulizer status	
Ion injector status	
Spray stability status	

Figura 2. Mantenimiento preventivo asistido (EMF) de los instrumentos

- El mantenimiento preventivo asistido de los instrumentos predice y notifica a los usuarios las operaciones de mantenimiento rutinarias, tales como el cambio de capilares, el rendimiento del detector, etc.

## Adquisición automática y sintonía programada

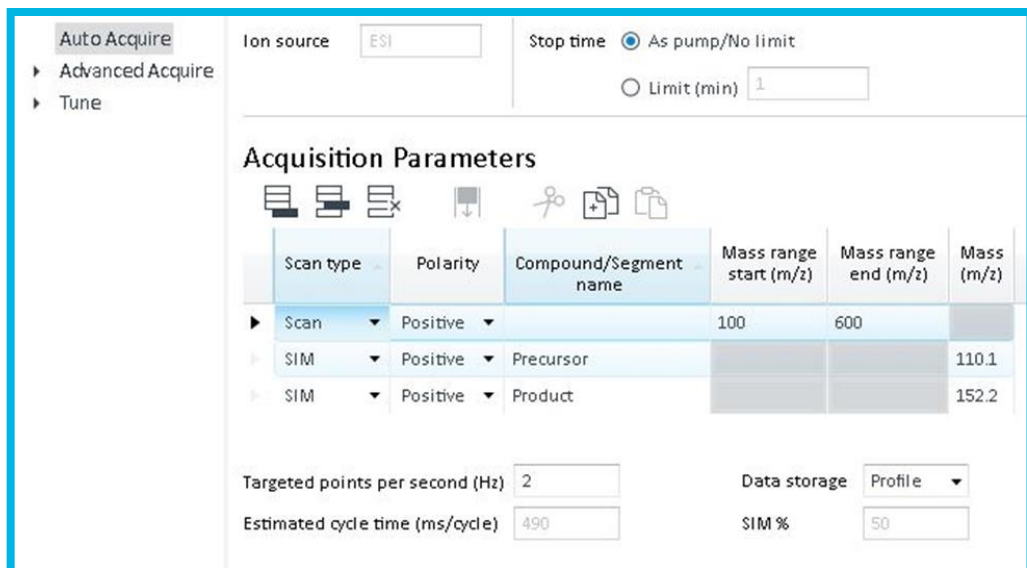


Figura 3. Modo de adquisición automática

- El nuevo modo de adquisición automática configura automáticamente los parámetros de MS en función del método de LC y de los analitos de interés.
- Lo único que tiene que aportar el usuario es el método de LC y el rango de masas (o la masa para SIM); el software se ocupa de todo lo demás.

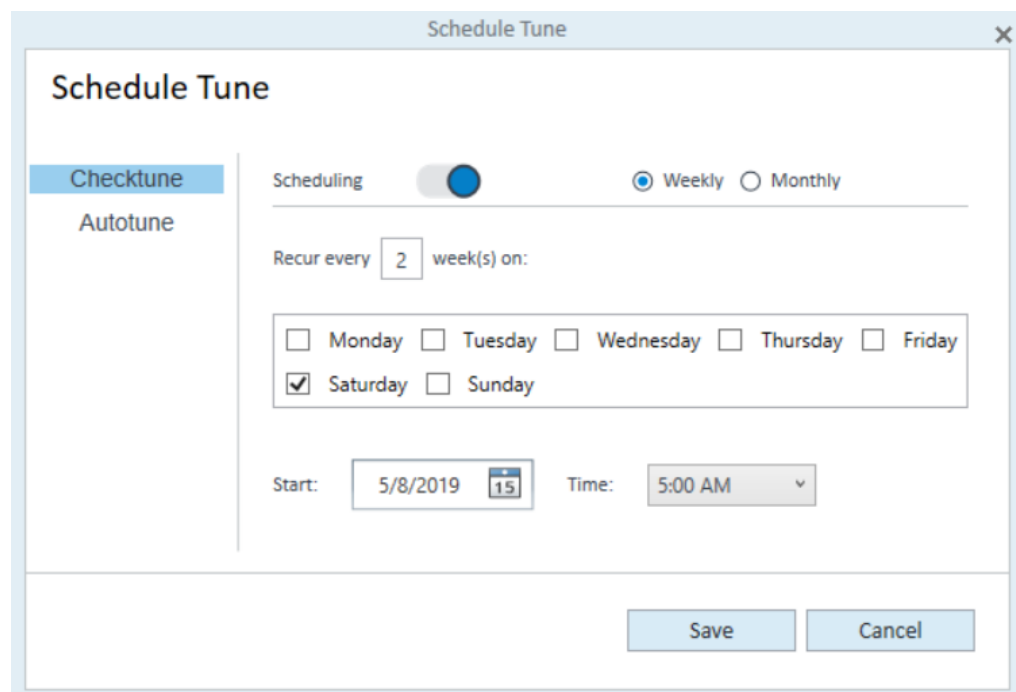


Figura 4. Planificador de sintonía

- Se puede programar automáticamente una comprobación de sintonía para automatizar la verificación del desempeño del instrumento.
- La solución calibrante se aloja en el espectrómetro de masas y se entrega a través de la válvula del sistema de suministro de calibrante, de modo que no hay necesidad de preparar una mezcla de calibración.
- También se puede programar una sintonía. La sintonía calibra el eje de masa y optimiza el rendimiento. Se optimizan los voltajes de la óptica de iones, del filtro de masas y del detector, de modo que cumplan criterios rigurosos para los picos del calibrante y se lleven menos de cinco minutos, tanto para el modo positivo como para el negativo.

## MS mejora la sensibilidad y la selectividad

En un panorama regulatorio en evolución en el que los requisitos cada vez son más rigurosos, la detección UV podría no ofrecer suficiente sensibilidad para numerosas aplicaciones. Por ejemplo, en el caso de las impurezas mutagénicas, que tienen un umbral de detección muy bajo, un detector de masas es de gran valor para la detección de compuestos que están presentes en la muestra a baja concentración. (Fig. 5)

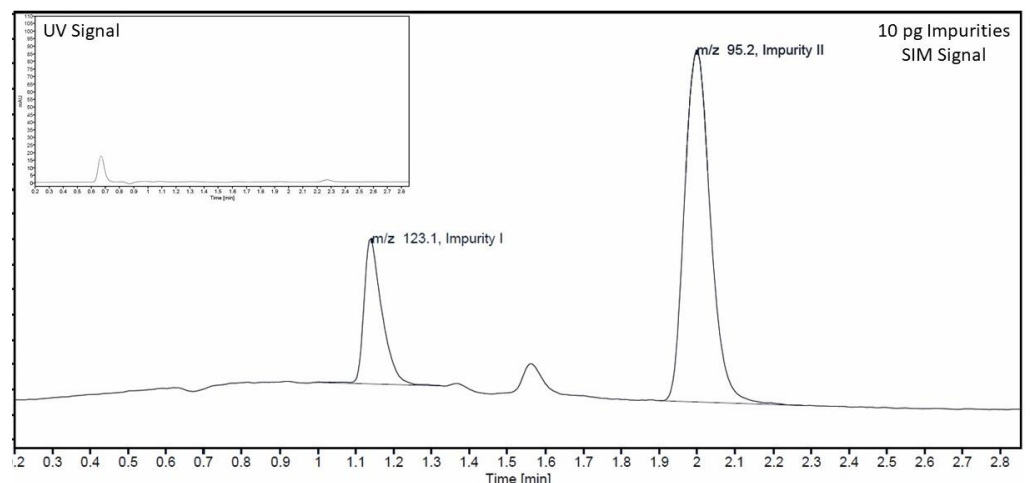


Figura 5. Se monitorizaron 10 pg de impurezas por UV y detección de masas. Las impurezas no se detectaron en la señal UV (recuadro), pero aparecen con claridad en la señal SIM.

- La detección de masas es más de 100 veces más sensible que la detección UV.
- Para el modo de Monitorización Selectiva de Iones (SIM), el MS dedica más tiempo a filtrar solamente las masas seleccionadas, mejorando en gran medida la sensibilidad.

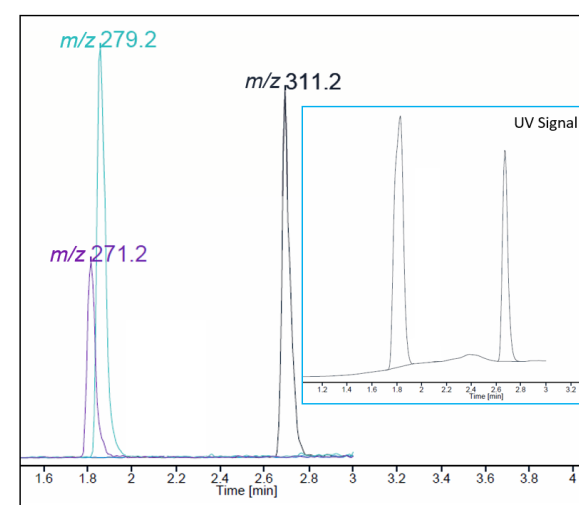


Figura 6. Los compuestos coeluyentes se pueden identificar con facilidad mediante cromatogramas de iones extraídos o con el modo SIM. En la señal UV (recuadro) están presentes tan solo dos picos, mientras que hay tres compuestos confirmados en la señal de masas.

- Los cromatogramas de iones extraídos (EIC) muestran qué parte de un pico cromatográfico está constituida por una masa seleccionada, lo que mejora la selectividad.
- Al seleccionar las masas de tres compuestos de sulfamidas, el pico coeluyente de la Fig. 6 se separa en dos picos.

## OpenLAB CDS: adquisición, análisis de datos y generación de informes, todo en un paquete

El software OpenLAB CDS se ha diseñado pensando en la automatización; tiene una interfaz fácil de usar que resulta intuitiva y rápida de aprender. (Fig. 7). Se puede acceder a todo (estado del instrumento, entrada de métodos y remisión de muestras) desde pestañas en la adquisición de datos. El análisis de datos y la generación de informes se incluyen y están totalmente integrados con la adquisición, de modo que el procesamiento y la generación de informes de datos se pueden ejecutar automáticamente con una corrida de muestra. OpenLAB CDS proporciona funciones de conformidad total que admiten la integridad de los datos con la Parte 11 del CFR 21 de la FDA estadounidense, el Anexo 11 de la UE y otras normativas similares.

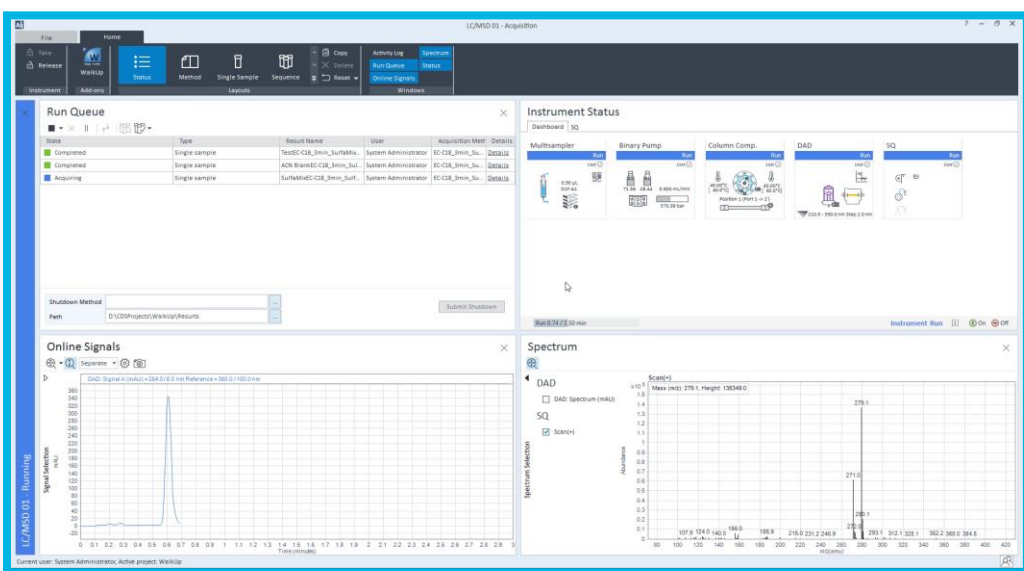


Figura 7. Pantalla de adquisición de datos de OL CDS.

- OL CDS proporciona una interfaz intuitiva que resulta fácil de aprender.
- El análisis de datos está integrado y puede iniciarse directamente desde la lista de trabajo de análisis en la adquisición de datos.
- Un solo método de procesamiento procesará automáticamente los datos y generará un informe en cuanto finalice un análisis, como se muestra en la Fig. 8 a continuación.

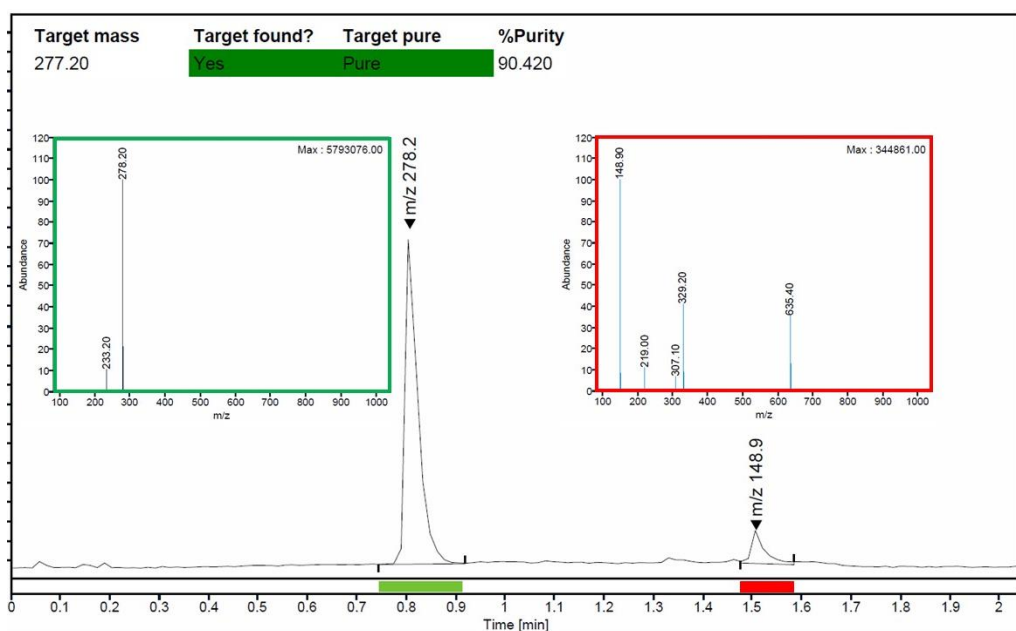


Figura 8. Análisis e informe automatizados de pureza de las muestras para amitriptilina mediante LC/MSD iQ. Se introdujo la masa target para amitriptilina (277,20) antes del análisis; este informe se generó automáticamente.

## Análisis de impurezas: ¿existe alguna diferencia entre los fármacos de venta libre de marca y los genéricos?

Se realizó un experimento que utilizaba OL CDS y LC/MSD iQ para comparar las impurezas en un paracetamol de marca frente a uno genérico.

La Fig. 9 muestra las impurezas detectadas en modo SIM en el nivel de 5 ng. Se disolvió en metanol un comprimido de paracetamol de marca y otro genérico; en la Tabla 1 a continuación se muestra el porcentaje de impurezas detectadas.

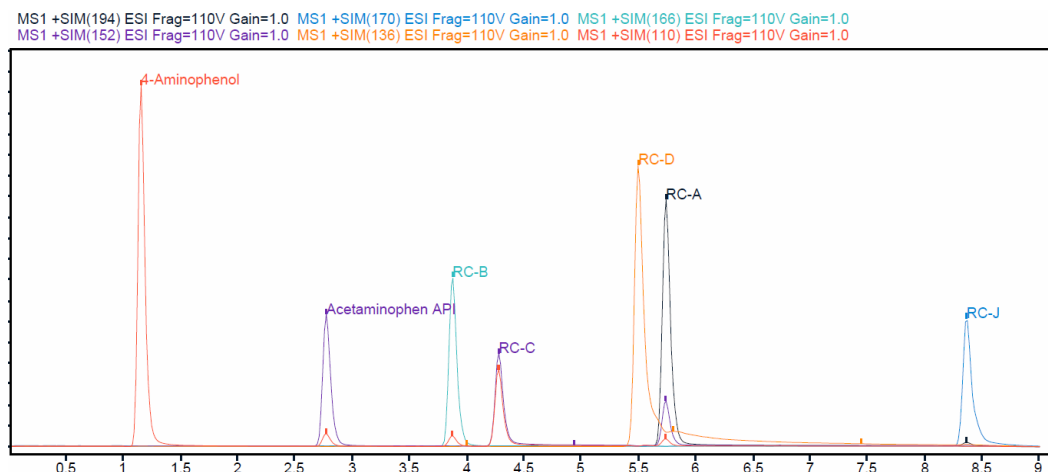


Figura 9. Análisis target de 5 ng en columna de impurezas para paracetamol.

Impureza	Marca	Genérico
A	0,0024 %	0,0029 %
B	0,0017 %	0,0057 %
D	0,0050 %	0,0004 %

Tabla 1. Porcentaje de impurezas detectadas en relación con el ingrediente farmacéutico activo paracetamol.

- El LC/MSD iQ pudo detectar impurezas a milésimas porcentuales en comparación con el ingrediente farmacéutico activo.
- Efectivamente, existen diferencias en la concentración de impurezas entre un producto de marca y uno genérico.

## Conclusiones

- El nuevo InfinityLab LC/MSD iQ de Agilent proporciona a los usuarios un espectrómetro de masas intuitivo que permite maximizar la confianza en sus resultados analíticos.
- El instrumento se ha diseñado pensando en el cromatografista, para reducir la complejidad del espectrómetro de masas sin reducir la facilidad de uso, la robustez y la fiabilidad.
- Junto con el software OpenLAB CDS, la adición de un detector de masas a su torre para HPLC es ahora más fácil que nunca.