



Application Note AN-S-402

Nitrito en hidroxipropilmetilcelulosa

Método de cromatografía iónica con preconcentración automatizada de la muestra, eliminación de la matriz y detección UV/VIS

La FDA ha publicado recientemente algunas directrices para gestionar las impurezas de nitrosamina en productos farmacéuticos [1]. Incluso en pequeñas cantidades, la presencia de nitrosamina cancerígena en los medicamentos pone en riesgo la seguridad de los pacientes. Controlar la concentración de nitritos en productos y procesos farmacéuticos puede ayudar a prevenir la formación de nitrosaminas. Por este motivo, la determinación de nitrito en productos farmacéuticos y sus materias primas con métodos analíticos sensibles es fundamental.

A menudo, la dimetilamina se utiliza para sintetizar diferentes medicamentos. En condiciones ácidas, reacciona con nitrito, formando nitrosaminas.[2]. Este es también el caso de la producción de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), un excipiente común. Esta nota de aplicación cubre la determinación de nitrito en hidroxipropilmetilcelulosa con cromatografía iónica (IC) utilizando una columna Metrosep A Supp 10 y detección directa UV/VIS a 215 nm. La preparación de la muestra se realiza con la técnica inteligente de preconcentración con eliminación de matriz de Metrohm (MiPCT-ME).

MUESTRAS Y PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

La hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) se recibió en forma de polvo de una compañía farmacéutica. Se pesó con precisión una porción de muestra de 0,1 g y se transfirió a un matraz volumétrico limpio de 10 ml que contenía 5,0 ml de agua ultrapura (UPW). El contenido se disolvió usando un mezclador vórtex durante aproximadamente 20 minutos y el matraz se

llenó hasta la marca con UPW. La solución de muestra preparada se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 μm y se mantuvo en un procesador de muestras en condiciones cerradas antes del análisis.

Se utilizó una calibración de un solo punto con 4 $\mu\text{g/L}$ de NO_2^- preparado a partir de un estándar certificado NIST de 1000 mg/L (Sigma TraceCERT No. 67276).

EXPERIENCIA

La muestra se analizó con una técnica de separación cromatográfica como se describe en USP <621> [3] (Figura 1). A MiPCT-ME La configuración se utilizó junto con los parámetros del método en **tabla 1**. Se preconcentró una muestra de 2 ml en un Metrosep A PCC 2 HC/4.0 y la matriz se eliminó con 3 ml de agua ultrapura.

Después de la inyección, los componentes aniónicos se separaron isocráticamente en 45 minutos en un Metrosep A Supp 10 - columna 250/4.0. La señal del detector UV/VIS se registró a 215 nm. La confirmación de la precisión del método se realizó con un estudio de adición. A la muestra se le añadió un estándar de nitrito a dos niveles de concentración (1,0 $\mu\text{g/L}$ y 4 $\mu\text{g/L}$) y se evaluaron los valores de recuperación.



Figure 1. Configuración instrumental que incluye un 940 Professional IC Vario (centro), un 947 Professional UV/VIS Detector Vario SW (arriba, centro), un 858 Professional Sample Processor (derecha) y MiPCT-ME, realizado con el Metrosep A PCC 2 HC/4.0 y un Dosino (izquierda).

Tabla 1. Parámetros del método IC para la determinación de impurezas de nitrito en hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).

Columna	Metrosep A Supp 10 - 250/4.0
Eluyente	5,0 mmol/L de carbonato de sodio 5,0 mmol/L de hidróxido de sodio
Tasa de flujo	1,0 ml/min
Temperatura de la columna.	45 °C
Volumen de inyección	2 ml (volumen de preconcentración)
Detección	Detección UV/VIS a 215 nm

RESULTADOS

El nitrito se cuantificó en hidroxipropilmetilcelulosa (Figura 2). El método fue lo suficientemente sensible como para cuantificar niveles traza de nitrito

presentes en la matriz de la muestra. Un estudio de dos niveles confirmó la precisión del método, logrando recuperaciones entre el 80 y el 120 %.

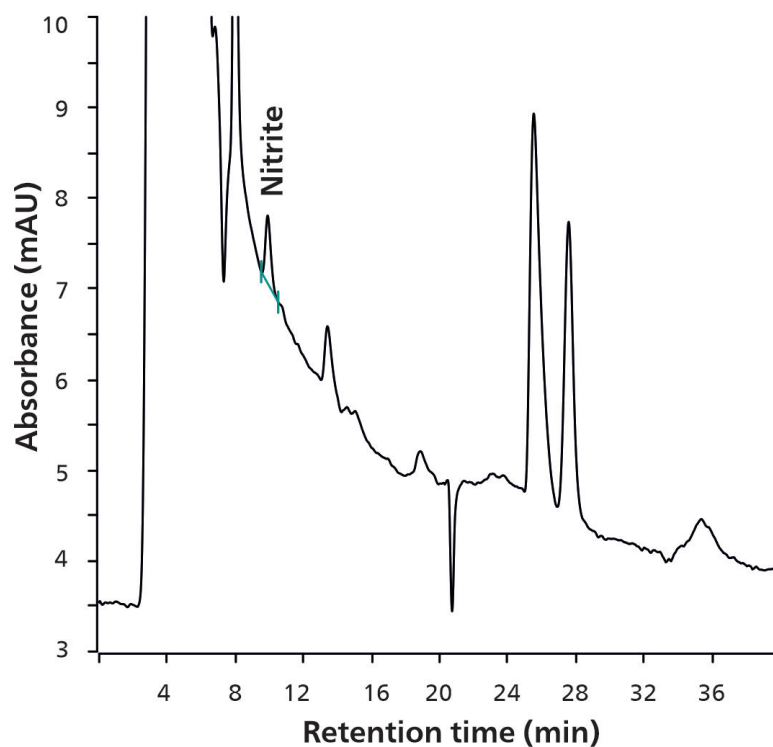


Figure 2. Cromatograma para 288 µg/kg de nitrito en una muestra de hidroxipropilmetilcelulosa.

CONCLUSIÓN

La cuantificación de nitrito en hidroxipropilmetilcelulosa según USP <621> es posible con el método IC presentado. La preconcentración de la muestra ofrece una mayor sensibilidad para la determinación precisa de trazas de nitrito. La eliminación de matriz en línea elimina la matriz de muestra que interfiere antes de la inyección, lo que mejora aún más los resultados. La separación

del nitrito de otros componentes de la matriz se logró en la columna Metrosep A Supp 10. La precisión del método fue confirmada mediante estudios de adición.

Este método IC es adecuado para el control de calidad de la impureza nitrito en procesos de fabricación farmacéutica que involucran el excipiente hidroxipropilmetilcelulosa.

REFERENCIAS

1. A NOSOTROS Departamento de Salud y Servicios Humanos Administración de Alimentos y Medicamentos; Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER). Control de impurezas de nitrosamina en medicamentos para uso humano: orientación para la industria. *Calidad farmacéutica/Estándares de fabricación/Buenas prácticas de fabricación actuales (CGMP) 2021*.
2. A NOSOTROS Farmacopea. Impurezas de nitrosamina USP-NF. *Capítulo general*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M15715_02_01.
3. *621 Cromatografía*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99380_01_01.

CONTACT

Metrohm Hispania
Calle Aguacate 15
28044 Madrid

mh@metrohm.es

CONFIGURACIÓN

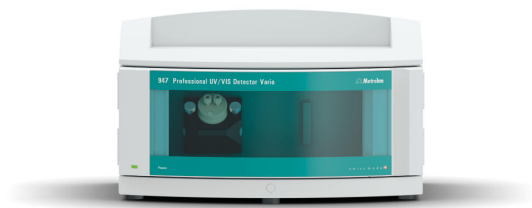


940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP

El 940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP es un aparato inteligente CI con **supresión secuencial** y una **bomba peristáltica** para la regeneración de supresores. El aparato se puede emplear con cualquier método de separación o de detección.

Ámbitos típicos de aplicación:

- Determinaciones de cationes o aniones con supresión secuencial y detección de conductividad
- Análisis de trazas para aniones o cationes
- Supervisión online para aniones o cationes



947 Professional UV/VIS Detector Vario SW

El detector inteligente de una longitud de onda, el 947 Professional UV/VIS Detector Vario SW, permite cuantificar las sustancias activas en el espectro ultravioleta o visible de forma segura y fiable. Se puede seleccionar una longitud de onda.



858 Professional Sample Processor – Pump

El 858 Professional Sample Processor – Pump procesa muestras de 500 µL a 500 mL. La transferencia de muestras se realiza por medio de la bomba peristáltica de dos canales bidireccional integrada o con un 800 Dosino.



Metrosep A Supp 10 - 250/4,0

La columna de separación Metrosep A Supp 10 - 250/4,0 está basada en un copolímero de poliestireno-divinilbenceno de alta capacidad, con un tamaño de partículas de solo 4,6 µm. La columna más larga de la familia A Supp 10 es la que ofrece la mayor selectividad y flexibilidad. En especial, se recomienda utilizar el MSM-HC para realizar cromatogramas de larga duración. En esta columna de separación también es posible modificar la temperatura, el flujo y la composición del eluyente para realizar separaciones de aniones de los más diferentes tipos.

La Metrosep A Supp 10 - 250/4,0 posee una capacidad muy alta. Es apropiada para muestras de elevada fuerza iónica, para tareas de separación complejas y para análisis de muestras con grandes diferencias de concentración entre los componentes individuales.



Metrosep A PCC 2 HC/4.0

Para la preconcentración de aniones y eliminación de la matriz. El aumento del lecho denso aumenta la capacidad de las dos columnas de preconcentración elaboradas completamente en PEEK. La alta capacidad se necesita sobre todo si los efectos de matriz pueden causar una sobrecarga de la columna de preconcentración o si se analizan muestras con una alta fuerza iónica.