



Dr. Engin Bayram
Ant Teknik Cihazlar
Kimyager / MS Grubu Müdür Yardımcısı
İş Geliştirme & Aplikasyon

İLAÇ ETKEN MADDELERİNDE LC-MS/MS İLE NİTROZAMİNLER VE NİTROZLANABİLEN BİLEŞİKLERİN ANALİZİ

Nitrozaminler, kimyasal olarak oldukça aktif olan ve yapısı genel olarak «R2N-N=O» ifade edilen moleküllerdir. Üretim prosesi esnasında, yüksek pH, sıcaklık ve kullanılan kimyasal maddelerin etkisiyle sentetik ilaçlar, kimyevi maddeler, tütün, hayvansal gıdalar, kauçuk ve elastomerik ürünler gibi birçok endüstriyel üründe oluşabilirler. Bu grup içerisinde özellikle NDEA ve NDMA genotoksik kanserojen etkisi nedeniyle IARC tarafından grup 2A kanserojen madde olarak sınıflandırılmaktadır.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'nın, 05.07.2018 tarihli raporunda, valsartan ilaç etken maddesinde N-nitrosodimetilamin (NDMA) safsızlığının tespit edilmesinin ardından, bu maddenin valsartan içeren diğer ilaçlarda safsızlık olarak bulunup bulunmadığının araştırılmasına karar verildiği bilgisi yer almaktadır. EMA'nın 21.08.2018 tarihli raporunda ise; bir diğer nitrozamin türevi olan NDEA'nın, losartan içeren ilaçların bazılarında, eser miktarda tespit edildiği ve bu gelişme sonrasında valsartanın yanı sıra, benzer kimyasal yapıya sahip diğer 'sartan' ilaçların da, tedbiren incelenmesine karar verildiği bilgisi yer almaktadır.

Bu çalışmamızda Shimadzu LCMS-8040 Triple Quadrupole LCMSMS sistemiyle Nitrozamin ve nitrozlanabilen bileşiklerin analizi basit, hızlı ve güvenilir bir metot ile gerçekleştirilmiştir.

ANALİTİK KOŞULLAR: MS Koşulları;

Cihaz	: Shimadzu
Model	: LCMS-8040 (TQ)
Interface Sıcaklığı	: 350 °C
Heat Block Sıcaklığı	: 200 °C
DL Sıcaklığı	: 200 °C
Nebulizing Gas	: 3.0 L/min
Drying Gas	: 5 L/min
Source/Polarity	: APCI/(+)

MRM Geçişleri* LC Koşulları;

ID#	Name	m/z	Ref. Ion(s)
1	NDMA	75.00>43.20	74.90>58.20
2	NDEA	103.00>75.20	103.00>47.10

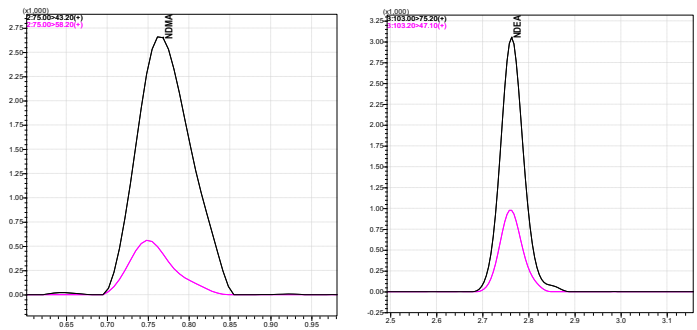
Bu çalışmada, 1.0-20 ug/l (ppb) aralığında NDMEA ve NDEA bileşikleri

Cihaz	: Shimadzu
Model	: Nexera-i (LC-2040 Plus)
Kolon	: ARC18 (2.7um, 50x3.0mm)
Kolon Fırını	: 60 °C
Mobil Phase A	: Su (0.1% Formik Asit)
Mobil Phase B	: Metanol (0.1% Formik Asit)
Akış Hızı	: 0.5 mL/min (Gradient Program)

için kalibrasyon eğrisi çizilmiştir.

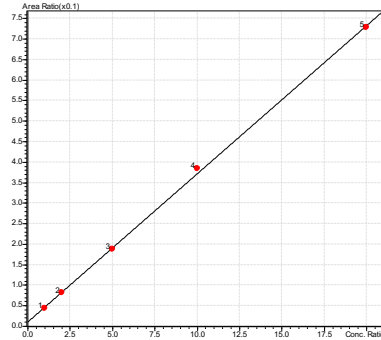
Kromatogramlar

Kantitatif değerlendirilen analitlere ait kromatogramlar

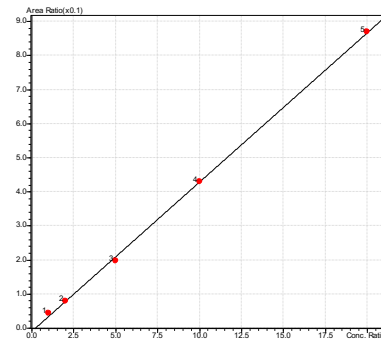


Kalibrasyon Eğrileri

NDMA, $r^2=0.9993$



NDEA, $r^2=0.9994$



Kaynakça:

- 1- EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity, EMA/459276/2018 5 July 2018
- 2- EMA review update on review of valsartan medicines, EMA/585263/2018 13 September 2018
- 3- EMA review of impurities in sartan medicines, EMA/643116/2018 21 September 2018
- 4- European Standard; Safety Toys – Part12: N-Nitrosamines and N-nitrosatable substances EN 71-12 June 2013

UFMS
ULTRA FAST MASS SPECTROMETRY

