



Dr. Engin Bayram

Kimyager / MS Grubu  
Müdür Yardımcısı  
İş Geliştirme & Aplikasyon  
Ant Teknik Cihazlar

## İlaç Etken Maddelerinde LCMSMS ile Nitrozaminler ve Nitrozlanabilen Bileşiklerin Analizi

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.



### Analitik Koşullar:

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\*

ID#	Name	m/z	Ref. Ions
1	NDMA	74.90>43.10	74.90>58.00
2	NDEA	102.90>75.00	102.90>47.00

### LC Koşulları;

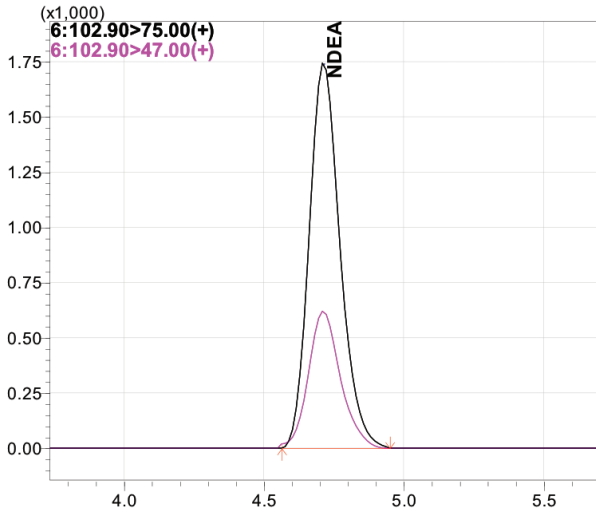
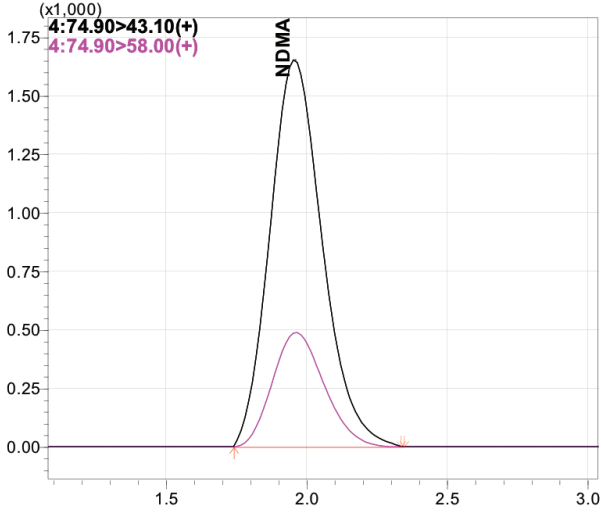
Cihaz	Shimadzu
Model	: Nexera-i (LC-2040 Plus)
Kolon	: ARC18 (2.7µm, 100x2.1mm)
Mobil Phase A	: Su (0.1% Formik Asit)
Mobil Phase B	: Metanol (0.1% Formik Asit)
Akış Hızı	: 0.3 mL/min (Gradient Program)

## Sonuçlar ve Değerlendirme:

Bu çalışmada, 0.5-20 ug/l (ppb) aralığında NDMEA ve NDEA bileşikleri için kalibrasyon eğrisi çizilmiştir.

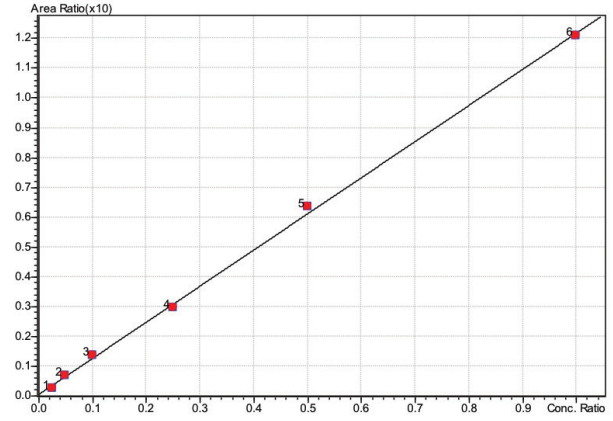
## Kromatogramlar

Kantitatif değerlendirilen analitlere ait kromatogramlar:

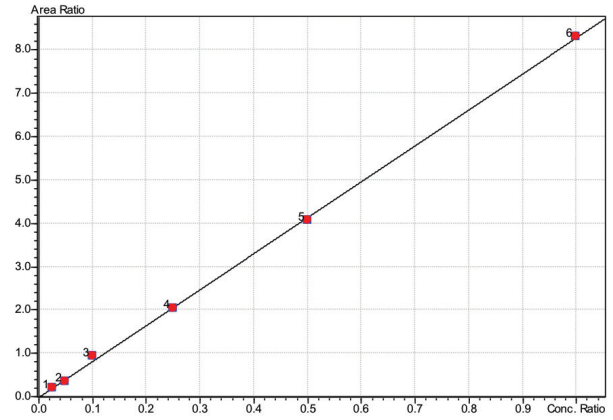


## Kalibrasyon Eğrileri

NDMA,  $r^2=0.9989$



NDEA,  $r^2=0,9996$



## 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.