

# Bestimmung von *N*-Nitrosaminen in Arzneimitteln mittels GC-CI-MS/MS und *Twister*<sup>®</sup>

Gromes C., Plöbl F.

## Hintergrund

Durch den zufälligen Nachweis von *N*-Nitrosaminen in verschiedenen Fertigarzneimitteln und deren Ausgangsstoffen wurde der Nachweis dieser kanzerogenen Verbindungen durch *ad hoc*-Regelungen 2021 der EDQM im Europäischen Arzneibuch wichtiger Qualitätsparameter. Die bislang eng begrenzte „*group of concern*“ der *N*-Nitrosamine kann als Verunreinigung während der Wirkstoffsynthese und aus dem Arzneimittel selbst entstehen oder eingetragen werden. *N*-Nitrosamine dürfen künftig aus Arzneimitteln nur in Spuren von maximal 26 ng bis 96 ng pro Tag aufgenommen werden.

## Herausforderung und Ziel der Arbeit

Diese Vorgaben bedeutet eine Grenzkonzentration im niedrigen ppb-Bereich für Arzneistoffe, die im Rahmen der Eigenherstellung der Bundeswehr verwendet werden.

Das Arzneibuch-Verfahren und bisher veröffentlichte Methoden sind aufwendig in der Probenvorbereitung, materialintensiv und dabei wenig selektiv<sup>1</sup>.

Ziel dieses Projektes war es, die offizielle Methode in Hinblick auf Leistungsfähigkeit, Kosten, Sicherheit und Umweltfreundlichkeit zu optimieren.

## Methodenentwicklung

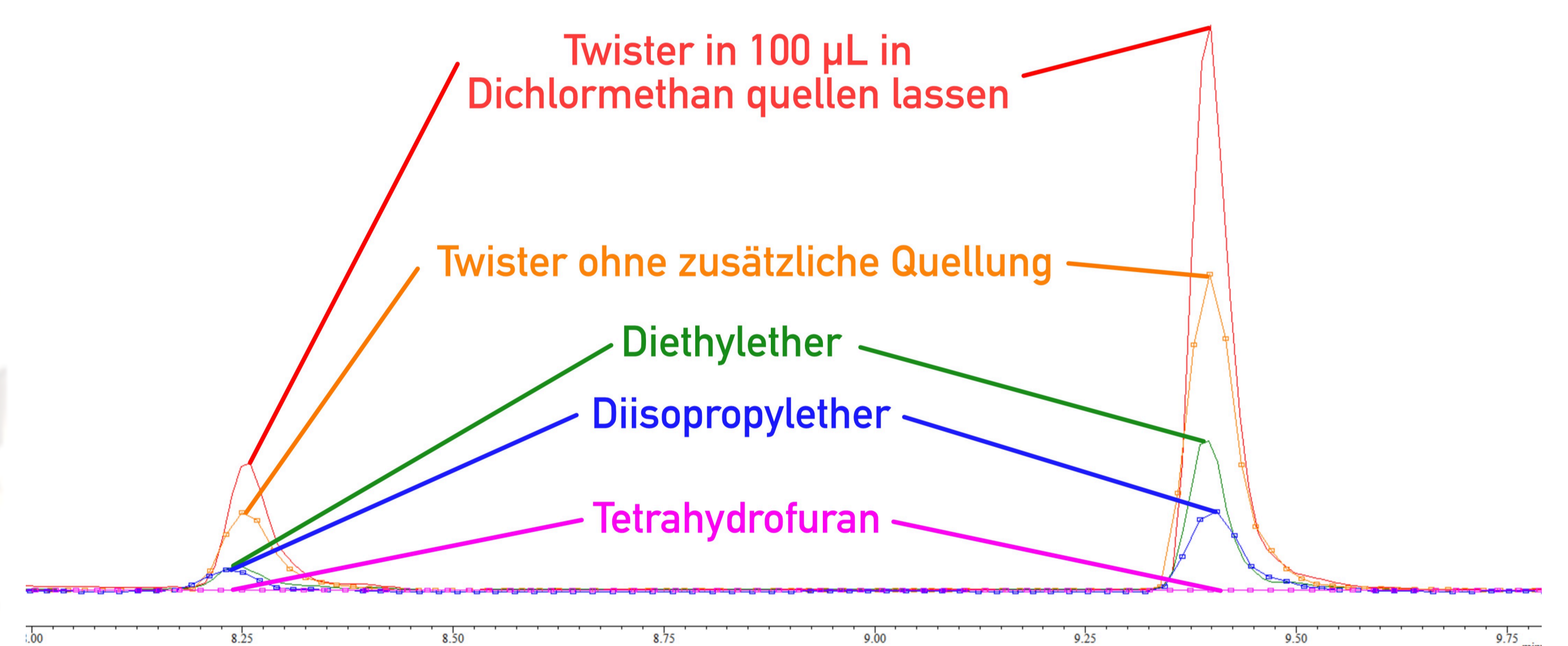
Ausgangspunkt der Methodenentwicklung war der Gerstel *Twister*<sup>®</sup>, ein mit Polydimethylsiloxan beschichteter und wiederverwendbarer Glasrührfisch. Er ermöglicht die unspezifische Extraktion und anschließende Desorption durch Temperatur oder organische Lösungsmittel.

Die flüchtigen *N*-Nitrosamine wurden mit einer Kopplung aus Gaschromatographie und *ion trap*-Massenspektrometrie mit chemischer Ionisation durch Methanol als Reaktandgas im MS/MS-Modus detektiert.

## Ergebnisse

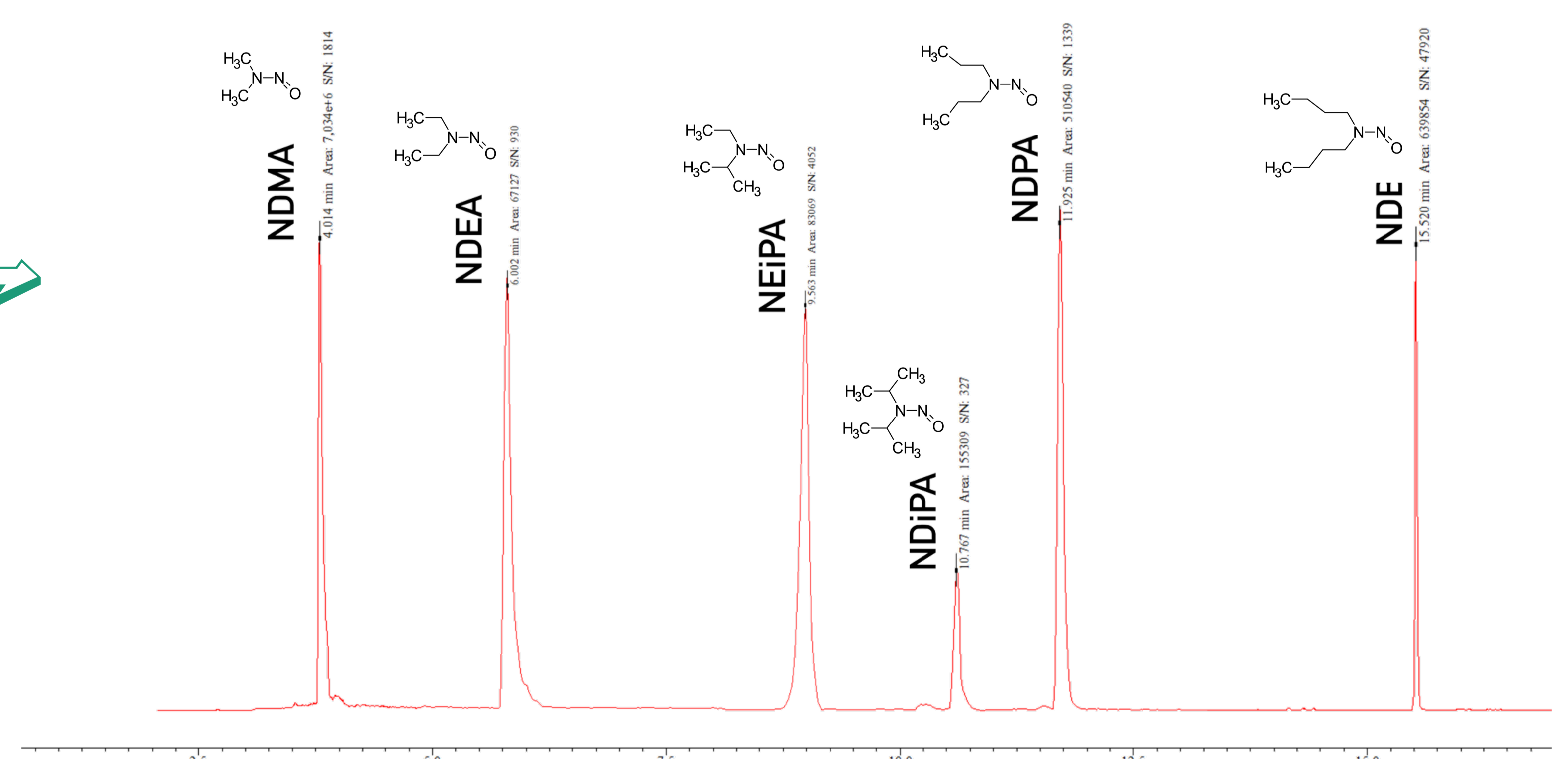
Durch Variation des pH-Wertes und Salzkonzentration konnten die Sensitivität und Selektivität der Extraktion beeinflusst und bei pH = 9 ein Optimum gefunden werden. Die Sensitivität kann durch das Quellen der *Twister*<sup>®</sup>-PDMS-Phase mit Lösungsmitteln für polare Verbindungen signifikant erhöht werden<sup>2</sup>. Hierzu wird der *Twister*<sup>®</sup> mit 100 µL Lösungsmittel versetzt, welches die PDMS-Phase aufnimmt. Dabei kommt es zu einer annähernden Volumenverdopplung der PDMS-Phase. Im Anschluss wird die Untersuchungslösung mit dem *Twister*<sup>®</sup> gerührt und dabei die Nitrosamine extrahiert. Im nächsten Schritt werden die Analyten thermisch desorbiert und mit GC-MS/MS untersucht.

Beeinflussung der Sensitivität durch verschiedene Lösungsmittel in der PDMS-Phase des *Twisters*

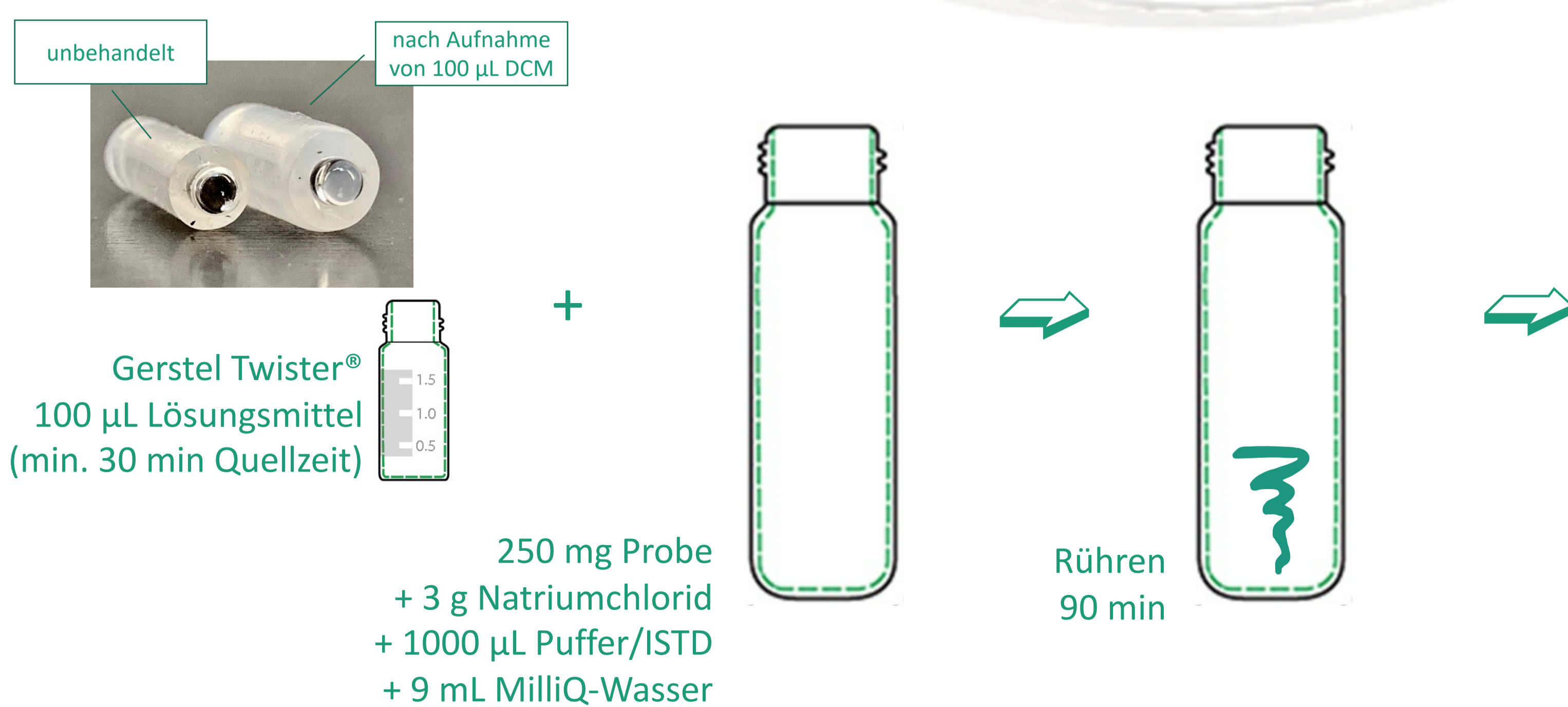


Die entwickelte Methode ist geeignet, die „*group of concern*“ der *N*-Nitrosamine im einstelligen ppb-Bereich in Arzneistoffen und Fertigarzneimitteln aus der Eigenherstellung der Bundeswehr sicher nachzuweisen. Durch Wiederverwendung des *Twisters*<sup>®</sup> und Automatisierung der Probenvorbereitung werden im Vergleich zu bislang veröffentlichten Methoden bzw. Arzneibuchverfahren Material- und Personalbedarf erheblich gesenkt.

*N*-Nitrosamine in Metronidazol 500 mg/mL Infusionslösung Bw  
Spike-Level: 0.2 pg/mL = 5 ppb (API)



- 1 *Twister*<sup>®</sup> vorbereiten
- 2 Probe vorbereiten
- 3 Extraktion
- 4 Desorption GC-MS/MS



## Ausblick

Die für die Ausgangsstoffe und Fertigarzneimittel der Bundeswehr entwickelte Methode kann sowohl für weitere *N*-Nitrosamine als auch Fertigarzneimittel aus der Arzneimittelüberwachung erweitert und die Präzision durch isotonenmarkierte Standards erhöht werden.