

Détermination de nitrosamines dans une matrice médicamenteuse par LC-MS/MS : préparation d'échantillon et défis analytiques.

Yue Zhang¹

Thibault Ziémons¹, Amandine Dispas^{1,2}, Thomas Van Laethem¹, Philippe Hubert¹ et Cédric Hubert¹

1 – Laboratoire de chimie analytique pharmaceutique, CIRM, Université de Liège, Avenue Hippocrate 15, 4000 Liège, Belgique

2 – Laboratoire d'analyse des médicaments, CIRM, Université de Liège, Avenue Hippocrate 15, 4000 Liège, Belgique

Contact : yue.zhang@uliege.be

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) est une technique d'analyse puissante largement utilisée dans divers domaines, dont l'analyse environnementale, la médecine, l'industrie agroalimentaire, la pétrochimie, etc.

Les effets de matrice constituent un défi analytique majeur lors du couplage de la chromatographie à la détection par spectrométrie de masse. Les interférences entre les éléments de la matrice et l'analyte sont responsables de ces effets. Ces derniers sont généralement caractérisés par une augmentation ou une suppression d'ionisation de l'analyte, affectant ainsi l'exactitude de la méthode d'analyse.

Dans l'analyse d'échantillons complexes, la préparation de ceux-ci est une étape critique avant l'analyse. Elle est dépendante du type et de la composition de la matrice. Une préparation appropriée impliquant l'extraction, la purification et/ou la concentration de l'analyte permet ainsi de réduire les interférences liées à la matrice. Par ailleurs, en MS, l'emploi de standards internes marqués aux isotopes stables peut également contribuer à corriger et minimiser les effets de matrice.

Une alternative ou solution complémentaire est l'optimisation de la méthode chromatographique pour séparer davantage l'analyte des interférents matriciels. Il est également possible de réduire la quantité de contaminants introduits dans le détecteur en diminuant le volume d'injection.

Dans le cas d'étude qui nous occupe, les nitrosamines sont au centre de l'attention. Ces impuretés sont considérées comme des composés potentiellement génotoxiques pour l'Homme, leur potentiel cancérigène a été démontré par des études toxicologiques. Suite à la détection de quantités significatives de nitrosamines dans des produits pharmaceutiques en 2018, elles font l'objet d'une attention accrue.

Afin de répondre aux exigences réglementaires, dans ce travail, la chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem (LC-MS/MS) a été choisie dans le but de développer une méthode générique permettant de déterminer les nitrosamines présentes à l'état de trace dans une matrice médicamenteuse. Un des défis analytiques majeurs consiste donc à développer une méthode d'analyse hautement sensible et spécifique capable d'atteindre les limites de détection et de quantification requises extrêmement faibles (de l'ordre de 0,1 – 1 ng/mL).

Dans le cadre du projet, nous avons opté pour : (1) maximiser la sélectivité chromatographique ; (2) utiliser des standards internes marqués. Une préparation

d'échantillons plus sélective sera envisagée si la pré-validation met en évidence des effets de matrice non maîtrisés par les stratégies 1 et 2.