



## Nitrosamine

### Krebserzeugende Prozesskontaminanten

Ausgangsprodukte bei der Bildung von N-Nitrosaminen sind nitrosierende Stoffe wie Nitrit und nitrosierbare Amine, die im Umfeld des Menschen in vielen Bereichen vorkommen. Nitrosamine finden sich unter anderem in Nahrungsmitteln, Tabak, Kosmetika und Bedarfsgegenständen aus Latex. Auch Medikamente können als Verunreinigungen Nitrosamine enthalten. Die meisten N-Nitrosamine gelten als genotoxisch und im Tierversuch krebserzeugend.

#### Chronologie der thematischen Schwerpunkte

Die Schweiz führte in den 80er-Jahren für flüchtige Nitrosamine in Bier mit  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  einen strengen Grenzwert ein. Im Fokus steht das Nitrosamin NDMA, welches sich beim Darrprozess von Malz bilden kann. Zur Einhaltung des Grenzwertes in Bier sollten die NDMA-Werte von Malz  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  nicht übersteigen. Früher enthielten Bier und Malzkaffee hohe Mengen an Nitrosaminen. Durch technische Veränderungen bei der Malzherstellung konnten die Konzentrationen inzwischen stark reduziert werden. Heute stellen neben Tabakrauch vor allem Gewürze, gepökelte Fleischwaren und geräucherter Speck, denen zwecks Umrötung und Konservierung Nitritpökelsalz zugesetzt werden, die Hauptnitrosaminquellen dar. Aber nicht alle diese Produkte enthalten generell Nitrosamine.

Auch im menschlichen Organismus selbst ist eine Nitrosaminbildung möglich («endogene» Belastung), da sowohl die Umwelt als auch die Nahrung nitrosierbare Amine und nitrosierende Stoffe enthalten. Nach dem Übergang aus dem Produkt in den Speichel oder in den Magensaft des Menschen können diese Substanzen zu krebserzeugenden Nitrosaminen umgewandelt werden. Enthalten Produkte nitrosierbare Amine, interessiert das Nitrosaminbildungspotenzial, welches ein Mass für die entsprechende endogene Belastung darstellt. So werden beispielsweise Medikamente mit sekundären Aminogruppen im Rahmen der behördlichen Zulassung auf ihre Nitrosierbarkeit untersucht.

Nitrosierbare Amine aus Elastomer- oder Gummitteilen zählen ebenfalls zu den endogenen Quellen; deshalb existieren bei Flaschen- und Beruhigungssaugern für Säuglinge und Kleinkinder entsprechende Höchstmengenbegrenzungen. Neben NDMA in Lebens- und Futtermitteln wird am häufigsten die Bestimmung der Abgabe von Nitrosaminen und nitrosierbaren Stoffen aus Elastomeren und Gummi von Flaschen- und Beruhigungssaugern (siehe DIN EN 12868) oder Luftballons nachgefragt.

Durch die Aufrüstung von Kläranlagen mit der zusätzlichen Reinigungsstufe Ozonung, gewinnt auch die Analyse von Nitrosaminen in Wasser zunehmend an Bedeutung.

Aktuell steht die Untersuchung von Nitrosaminen in Arzneimitteln und deren Rohstoffe im Fokus. Mehrere blutdrucksenkende Medikamente, die den Wirkstoff Valsartan enthalten, wurden jüngst zurückgerufen, da einzelne Chargen mit dem potenziell krebserregenden N-Nitrosodimethylamin (NDMA) verunreinigt waren. Weltweite Untersuchungen haben dazu geführt, dass Verunreinigungen von Nitrosaminen in weiteren Medikamenten entdeckt wurden, beispielsweise von NDMA im Ranitidin oder NMBA in Losartan.



## Nitrosaminanalytik bei Labor Veritas AG

Die Bestimmung von Nitrosaminen hat eine lange Tradition bei Labor Veritas AG. Die eingesetzten analytischen Messmethoden haben sich für die unterschiedlichsten Proben bewährt. Die routinemässig untersuchten N-Nitrosamine sind in Tab. 1 aufgelistet.

Name	Kurzbezeichnung	CAS-Nr.	Messmethoden (primär)	(alternativ)
N-Nitrosodibutylamin	NDBA	924-16-3	GC-TEA, GC-MS/MS	LC-APCI-MS/MS
N-Nitrosodiethylamin	NDEA	55-18-5	GC-TEA, GC-MS/MS	LC-APCI-MS/MS
N-Nitrosodiisopropylamin	NDIPA	601-77-4	GC-TEA, GC-MS/MS	LC-APCI-MS/MS
N-Nitrosodimethylamin	NDMA	62-75-9	GC-TEA, GC-MS/MS	LC-APCI-MS/MS
N-Nitrosodipropylamin	NDPA	621-64-7	GC-TEA, GC-MS/MS	LC-APCI-MS/MS
N-Nitrosoethylisopropylamin	NEIPA	16339-04-1	GC-TEA, GC-MS/MS	LC-APCI-MS/MS
N-Nitrosomethylethylamin	NMEA	10595-95-6	GC-TEA, GC-MS/MS	LC-APCI-MS/MS
N-Nitrosomorpholin	NMOR	59-89-2	GC-TEA, GC-MS/MS	LC-APCI-MS/MS
N-Nitrosopiperidin	NPIP	100-75-4	GC-TEA, GC-MS/MS	LC-APCI-MS/MS
N-Nitrosopyrrolidin	NPYR	930-55-2	GC-TEA, GC-MS/MS	LC-APCI-MS/MS
N-Nitroso-N-methylanilin	NMPhA	614-00-6	GC-MS/MS <sup>1</sup>	LC-ESI-MS/MS <sup>1</sup>
N-Nitroso-N-ethylanilin	NEPhA	612-64-6	GC-MS/MS <sup>1</sup>	LC-ESI-MS/MS <sup>1</sup>
N-Nitroso-N-methyl-4-aminobuttersäure	NMBA	61445-55-4	LC-APCI-MS/MS	GC-MS/MS <sup>1</sup>
N-Nitroso-N-methyl-4-aminobuttersäure Methylester	NMBAMe	51938-17-1	LC-APCI-MS/MS	GC-MS/MS
N-Nitroso-N-methyl-4-aminopropionsäure	NMPA	10478-42-9	LC-APCI-MS/MS	GC-MS/MS <sup>1</sup>
N-Nitroso-N-methyl-aminopropionsäure Methylester	NMPAMe	383417-47-8	LC-APCI-MS/MS	GC-MS/MS
Nitrosobis(2-hydroxyethyl)amin	NDELA	1116-54-7	LC-APCI-MS/MS	GC-MS/MS <sup>1</sup>

Tab. 1: Bei Labor Veritas AG untersuchte Nitrosamine (<sup>1</sup> Machbarkeit überprüft, aber noch nicht in validierten Methoden integriert)

Flüchtige Nitrosamine in Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen und Wasserproben werden in der Regel mittels GC-TEA oder alternativ mittels GC-MS/MS analysiert. Für die weniger flüchtigen Nitrosamine hat sich insbesondere bei pharmazeutischen Produkten und Rohstoffen die Analyse mittels LC-APCI-MS/MS bewährt.

## Probenversand

Die Proben können auf dem normalen Postweg eingeschickt werden. Für den grenzüberschreitenden Versand ist auf dem Paket der grüne Zollzettel CN22 anzubringen und der Paketinhalt als Warenmuster zu deklarieren. Um die angegebenen Bestimmungsgrenzen zu erreichen, werden die in Tab. 2 aufgelisteten Probenmengen benötigt.

Probenmaterial	Bestimmungsgrenze	benötigte Probenmenge
NDMA in Malz	0.8 µg/kg	300g
NDMA in Würze und Bier	0.2 µg/kg	100ml
NDMA in Futtermittel	2 µg/kg	300g
NDMA in Säuglingsmilchpulver	2 µg/kg	100g
N-Nitrosamine in Wasser (Einzelsubstanzen)	10 ng/l	1l
N-Nitrosamine in Flaschen- und Beruhigungssaugern (Summe)	10 µg/kg	30g
N-nitrosierbare Stoffe in Flaschen- und Beruhigungssaugern (Summe)	100 µg/kg	30g
N-Nitrosamine in pharmazeutischen Produkten und Rohstoffen	5–30 µg/kg	10g

Tab. 2: Bestimmungsgrenzen und Probenmenge



Ansprechpartner



Leistungskatalog

Scan & Go: QR-Code Reader im App Store (iOS) oder Play Store (Android) downloaden, Code scannen und mehr entdecken.

**Labor Veritas AG**, Postfach, CH-8027 Zürich  
Telefon 044 283 29 30, Fax 044 201 42 49  
admin@laborveritas.ch, www.laborveritas.ch