

# 使用 LC/MS/MS 对普萘洛尔 API 及 40 mg 片剂中的致突变性 NDSRI N-亚硝基普萘洛尔进行高灵敏度定量分析

检测药物生产过程中受监管的遗传毒性杂质

## 作者

Kartheek Srinivas Chidella,  
Gaurav Kulkarni, Saikat Banerjee,  
Kannan Balakrishnan  
安捷伦科技有限公司



## 摘要

亚硝胺杂质是致突变性杂质，根据 ICH M7 指南分类为“关注队列” (cohorts of concern)，必须受到控制以保证患者安全摄入药物。亚硝胺药物成分相关杂质 (NDSRI) 是一类与 APIs 结构相似的亚硝胺杂质，可在药品生产或储存期间生成。自 2018 年以来，发生了多起因亚硝胺杂质高于可接受摄入量导致的药品召回。自 2021 年 7 月以来，发生了多起因特定亚硝胺药物成分相关杂质 (NDSRI) 导致的若干种药品召回。近期一个例子是加拿大辉瑞召回了若干种剂量的普萘洛尔片剂，因含有的 N-亚硝基普萘洛尔高于可接受摄入量。因此，有必要开发一种高灵敏度的 LC/MS/MS 方法，来定量分析普萘洛尔 API 及片剂中的 N-亚硝基普萘洛尔。本应用简报介绍了一种使用 Agilent 6470 LC/TQ 的高灵敏度 LC/MS/MS 方法，对 N-亚硝基普萘洛尔的定量限为 25 pg/mL，并建立了所有关键的方法性能相关参数，可用于分析普萘洛尔 API 及片剂。

## 前言

药品中的亚硝胺杂质污染已成为一个关键的安全问题，根据 ICH M7 指南分类为“关注队列”<sup>[1]</sup>。自 2018 年以来已有若干起因亚硝胺高于可接受摄入量导致的药品召回（如沙坦类、雷尼替丁和二甲双胍）<sup>[2-4]</sup>。USFDA 和 EMEA 等监管机构已发布指南，以控制有可能生成亚硝胺的药品中的亚硝胺杂质<sup>[5,6]</sup>。自 2021 年 7 月以来，发生了多起因亚硝胺药物成分相关杂质（NDSRI）高于可接受摄入量限值导致的若干类药品召回<sup>[7]</sup>。一个例子是加拿大辉瑞因 NDSRI 召回若干种剂量的普萘洛尔片剂，其中含有高于该限值的 N-亚硝基普萘洛尔<sup>[8]</sup>。

由于这些复杂的情况，有必要开发高灵敏度的分析方法以定量分析普萘洛尔 API 及片剂中的 N-亚硝基普萘洛尔。LC/MS/MS 天然是一种高选择性和高灵敏度的分析技术，非常适合鉴定与定量分析含量极低的致突变性杂质，已在制药行业中得到广泛应用。采用多反应监测 (MRM) 模式进行定量，因其选择性地过滤目标化合物的母离子和子离子，因此增加了分析的灵敏度和选择性。本应用简报使用安捷伦喷射流 (AJS) 离子源，通过采用热梯度离子聚焦技术，有助于提高仪器的灵敏度，达到更低的检测限。

因关于 N-亚硝基普萘洛尔限值的可用信息较少，本方法开发时采用了广泛接受的限值，相对普萘洛尔样品浓度 0.03 ppm，并达到了更低的定量限 (LOQ)，即相对普萘洛尔样品浓度 0.005 ppm，对应于 N-亚硝基普萘洛尔绝对浓度 25 pg/mL。本研究使用 Agilent 6470 LC/TQ 定量 N-亚硝基普萘洛尔，建立了所有关键的方法性能相关参数，包括检测限 (LOD)、定量限 (LOQ)、特异性、回收率、重现性和线性。

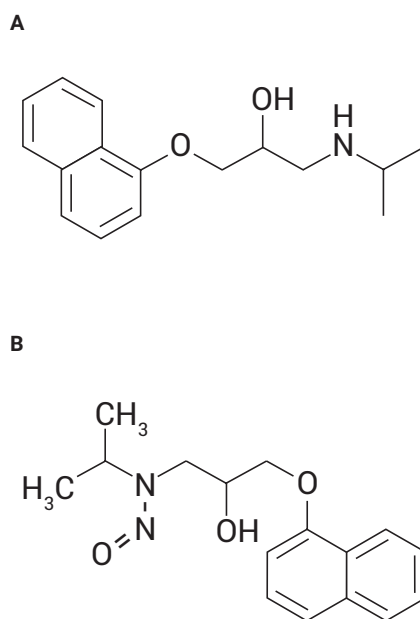


图 1. (A) 普萘洛尔和 (B) N-亚硝基普萘洛尔杂质的化学结构

## 化学品与试剂

N-亚硝基普萘洛尔杂质标准品和普萘洛尔 API 来自制药公司。普萘洛尔 40 mg 片剂购自本地药店。其他 LC/MS 级溶剂（甲醇、水）购自 Honeywell (Charlotte, NC, USA)。醋酸铵和甲酸购自 Fluka（现属于 Honeywell）。

## 实验部分

普萘洛尔 API (5 mg/mL) 样品前处理：

1. 准确称取 25 mg 药品 API 于 15 mL 离心管中
2. 加入 5 mL 样品稀释剂
3. 溶液涡旋混合 1 分钟后超声 15 分钟，使 API 完全溶解
4. 将溶液转移到 HPLC 样品瓶中，上样至 LC/MS/MS 进行分析

普萘洛尔 40 mg 片剂样品前处理（API 最终样品浓度 5.0 mg/mL）：

1. 根据标称含量，碾碎足量片剂，达到至少三倍 API 目标重量
2. 根据各片剂平均重量，准确称取相当于 25 mg API 的重量
3. 转移至 15 mL 离心管中，加入 5 mL 稀释剂
4. 涡旋混合 1 分钟后用振荡器振荡 40 分钟
5. 提取后，以 4500 rpm 的转速离心样品 15 分钟
6. 使用 0.22  $\mu$ m PVDF 膜过滤上清液，移至 HPLC 样品瓶中，上样至 LC/MS/MS 进行分析

液相色谱配置和参数

表 1. UHPLC 配置和设置

| 参数              | 值   |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
|-----------------|---|----------|-------------|----|-------------|---|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|----|----|-----|------|----|----|-----|------|----|----|-----|------|----|----|-----|------|----|----|-----|------|----|----|-----|
| 仪器              | Agilent 1290 Infinity II 高速泵 (G7120A)<br>Agilent 1290 Infinity II Multisampler (G7167B)<br>Agilent 1290 Infinity II 高容量柱温箱 (G7116B)<br>Agilent 1290 Infinity II 可变波长检测器 (G7114B)  |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 进样针清洗           | 甲醇/水 (80/20)  |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 样品稀释剂           | 100% 甲醇   |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| Multisampler 温度 | 5 °C  |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 进样量             | 10 µL   |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 分析柱             | Agilent Pursuit XRs Diphenyl, 3.0 × 150 mm, 3 µm （部件号 A6021150X030）   |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 柱温              | 40 °C   |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 流动相 A           | 5 mmol/L 乙酸铵  |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 流动相 B           | 0.1% 甲酸的甲醇溶液  |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 流速              | 0.4 mL/min  |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 梯度              | <table><tr><th>时间 (min)</th><th>%A</th><th>%B</th><th>流速 (mL/min)</th></tr><tr><td>0</td><td>90</td><td>10</td><td>0.4</td></tr><tr><td>2.0</td><td>90</td><td>10</td><td>0.4</td></tr><tr><td>5.0</td><td>50</td><td>50</td><td>0.4</td></tr><tr><td>9.0</td><td>30</td><td>70</td><td>0.4</td></tr><tr><td>13.0</td><td>25</td><td>75</td><td>0.4</td></tr><tr><td>13.2</td><td>10</td><td>90</td><td>0.4</td></tr><tr><td>15.2</td><td>10</td><td>90</td><td>0.4</td></tr><tr><td>15.3</td><td>90</td><td>10</td><td>0.4</td></tr><tr><td>18.0</td><td>90</td><td>10</td><td>0.4</td></tr></table> | 时间 (min) | %A          | %B | 流速 (mL/min) | 0 | 90 | 10 | 0.4 | 2.0 | 90 | 10 | 0.4 | 5.0 | 50 | 50 | 0.4 | 9.0 | 30 | 70 | 0.4 | 13.0 | 25 | 75 | 0.4 | 13.2 | 10 | 90 | 0.4 | 15.2 | 10 | 90 | 0.4 | 15.3 | 90 | 10 | 0.4 | 18.0 | 90 | 10 | 0.4 |
| 时间 (min)        | %A  | %B       | 流速 (mL/min) |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 0               | 90  | 10       | 0.4         |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 2.0             | 90  | 10       | 0.4         |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 5.0             | 50  | 50       | 0.4         |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 9.0             | 30  | 70       | 0.4         |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 13.0            | 25  | 75       | 0.4         |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 13.2            | 10  | 90       | 0.4         |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 15.2            | 10  | 90       | 0.4         |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 15.3            | 90  | 10       | 0.4         |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 18.0            | 90  | 10       | 0.4         |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 停止时间            | 18 min  |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |
| 波长              | 230 nm  |          |             |    |             |   |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |      |    |    |     |

分析物的 MS/MS 化合物信息

表 3. Agilent 6470 LC/TQ MRM 模式下的详细 MRM 设置

| 化合物              | 母离子 ( <i>m/z</i> ) | 子离子 ( <i>m/z</i> ) | 驻留时间 (ms) | 碎裂电压 (V) | 碰撞能量 (V) | CAV (V) | 极性 |
|------------------|--------------------|--------------------|-----------|----------|----------|---------|----|
| N-亚硝基普萘洛尔 (定量离子) | 289.1              | 259.2              | 200       | 60       | 2        | 5       | +  |
| N-亚硝基普萘洛尔 (定性离子) | 289.1              | 259.2              | 200       | 60       | 4        | 5       | +  |

三重四极杆质谱仪配置和参数

表 2. 质谱仪配置和离子源设置

| 参数          | 值                         |
|-------------|---------------------------|
| 仪器          | Agilent 6470 三重四极杆质谱仪     |
| 离子源         | 安捷伦喷射流离子源 (AJS)<br>电喷雾离子源 |
| MS/MS 模式    | MRM                       |
| 离子模式        | 正离子                       |
| 气体温度        | 200 °C                    |
| 气体流速        | 10 L/min                  |
| 雾化器压力       | 45 psi                    |
| 鞘气温度        | 350 °C                    |
| 鞘气流速        | 12 L/min                  |
| 正离子化的毛细管电压  | 5500 V                    |
| 喷嘴电压        | 1000 V                    |
| MS1/MS2 分辨率 | 0.7/0.7 (unit/unit)       |

数据分析

使用 Agilent MassHunter 软件 10.1 MS/MS 版采集并分析数据。利用 Agilent MassHunter Acquisition Optimizer 软件获得离子对并对其进行优化，在进样分析浓度为 1000 ng/mL 的纯溶液（流动注射模式下进样量为 1 µL）时确定合适的母离子、子离子、碎裂电压和碰撞能量。

结果与讨论

采用安捷伦喷射流离子源以正离子模式进行方法开发，优化分析 N-亚硝基普萘洛尔时的质谱参数，包括母离子、子离子、毛细管电压、碎裂电压和碰撞能量，以获得理想灵敏度。优化气体温度、气体流速和驻留时间，以建立响应重现性。谨慎选择 MRM 离子对，以免基质干扰。使用 Agilent Pursuit XRs Diphenyl 色谱柱实现了 N-亚硝基普萘洛尔和普萘洛尔的色谱分离。还使用普萘洛尔的 N-甲酰化杂质

在经优化的相同色谱柱和方法条件下验证了特异性。

通过改变提取溶剂和提取时间对样品前处理进行了优化，获得了理想的普萘洛尔 API 和片剂中的 N-亚硝基普萘洛尔的回收率。

建立了关键参数，如特异性、重现性、线性、回收率、LOQ 和 LOD。

表 4 列出了 LOQ 和 LOD 限值及信噪比值。表 5 和表 6 列出了重现性数据，包括在限值水平 0.03 ppm和 LOQ 时（含间插标样）的值。

校准浓度范围为 0.025–10 ng/mL，详细信息汇总于表 4 中。所有分析 N-亚硝基普萘洛尔的 R<sup>2</sup> 值均大于 0.99，在整个浓度范围内表现出线性响应。

普萘洛尔 API 中限值水平的 N-亚硝基普萘洛尔以及普萘洛尔 40 mg 片剂中 0.12 ppm 水平的 N-亚硝基普萘洛尔回收率实验汇总于表 7 和表 8。

图 2 至图 4 为 6470 LC/TQ 获得的代表性提取离子 MRM 色谱图，分别展示了标准、LOQ 和加标条件下 N-亚硝基普萘洛尔的洗脱和分离。采集 DAD 色谱图以获取高浓度普萘洛尔 API 的保留时间，从而将普萘洛尔 API 引入废液以免质谱污染。如表 9 所述，通过创建分流阀程序，使用内置分流阀将此高浓度普萘洛尔 API 引入废液。

表 4. N-亚硝基普萘洛尔 LOQ 和 LOD 的代表性信噪比数据和线性数据

| 序号 | 化合物       | LOD    |        | LOD (S/N) | LOQ   |       | LOQ (S/N) | R <sup>2</sup> | 线性范围     |         |
|----|-----------|--------|--------|-----------|-------|-------|-----------|----------------|----------|---------|
|    |           | ng/mL  | ppm    |           | ng/mL | ppm   |           |                | ng/mL    | ppm     |
| 1  | N-亚硝基普萘洛尔 | 0.0075 | 0.0015 | 34.7      | 0.025 | 0.005 | 107.3     | 0.99504        | 0.025–10 | 0.005–2 |

\* 采用均方根算法计算 S/N，噪音宽度 0.5 min，使用 Agilent MassHunter 定量分析软件 10.1 版选择参比作为样品

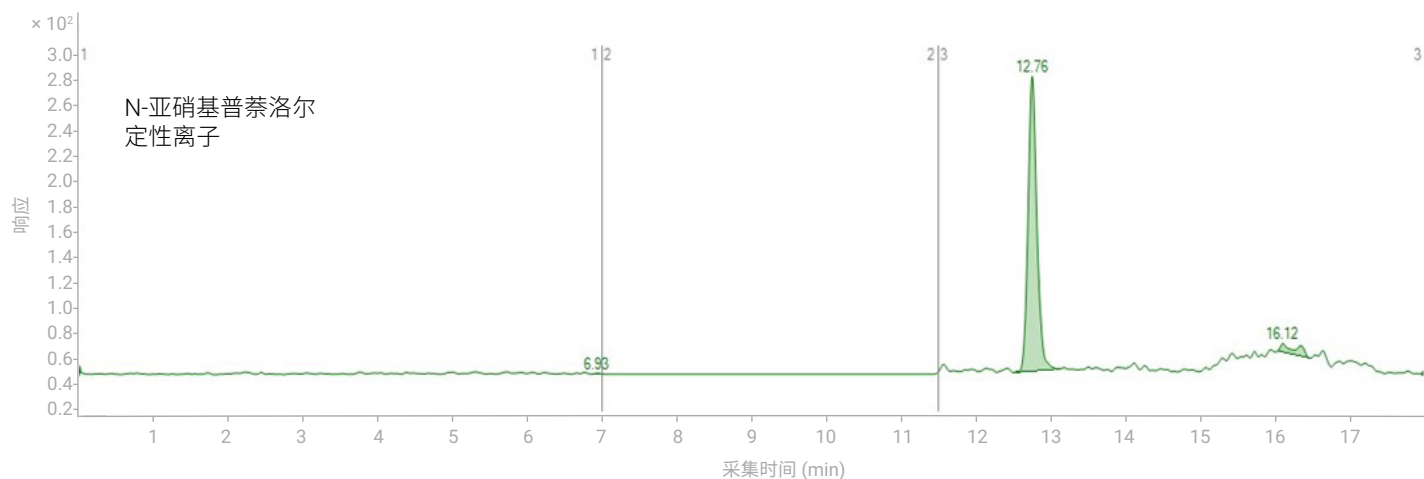
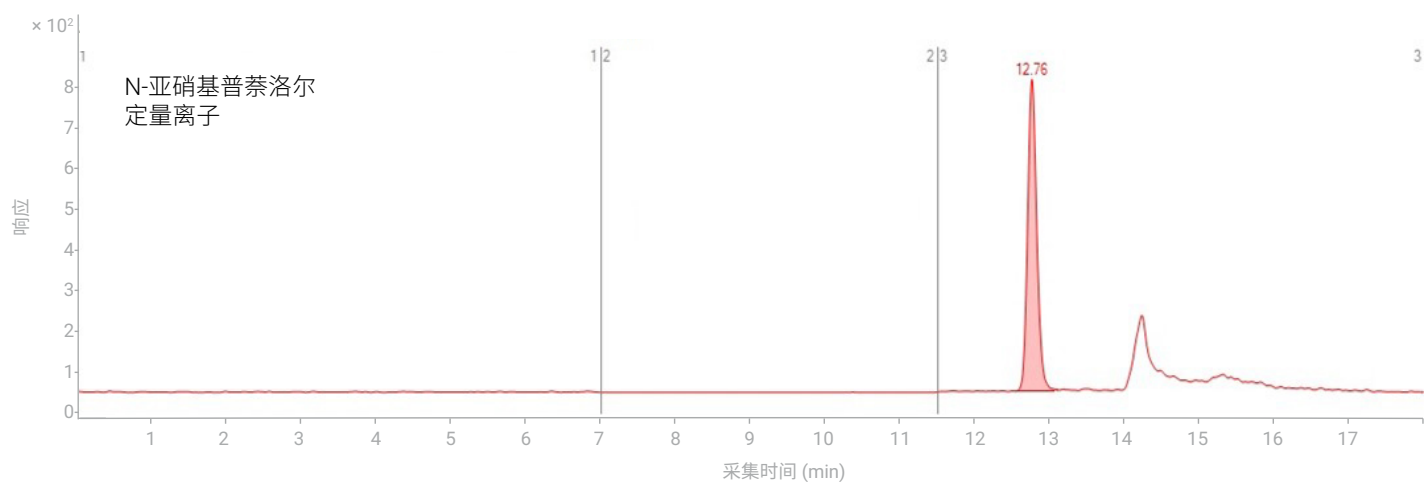
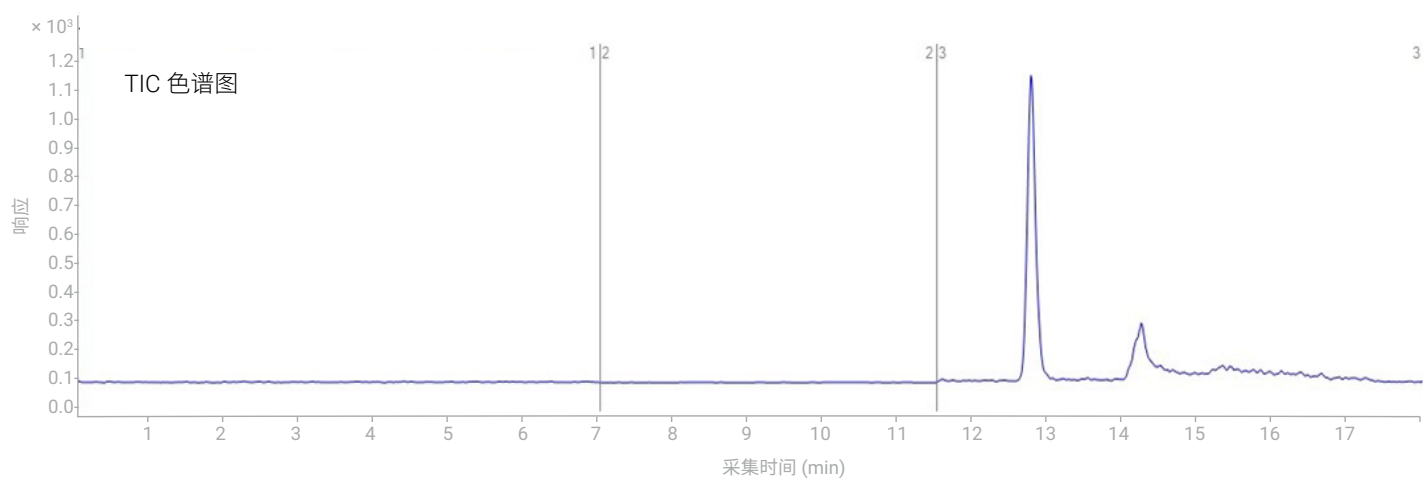


图 2. 0.15 ng/mL N-亚硝基普萘洛尔 (0.03 ppm, 相当于 API 浓度 5.0 mg/mL) 的代表性标准色谱图

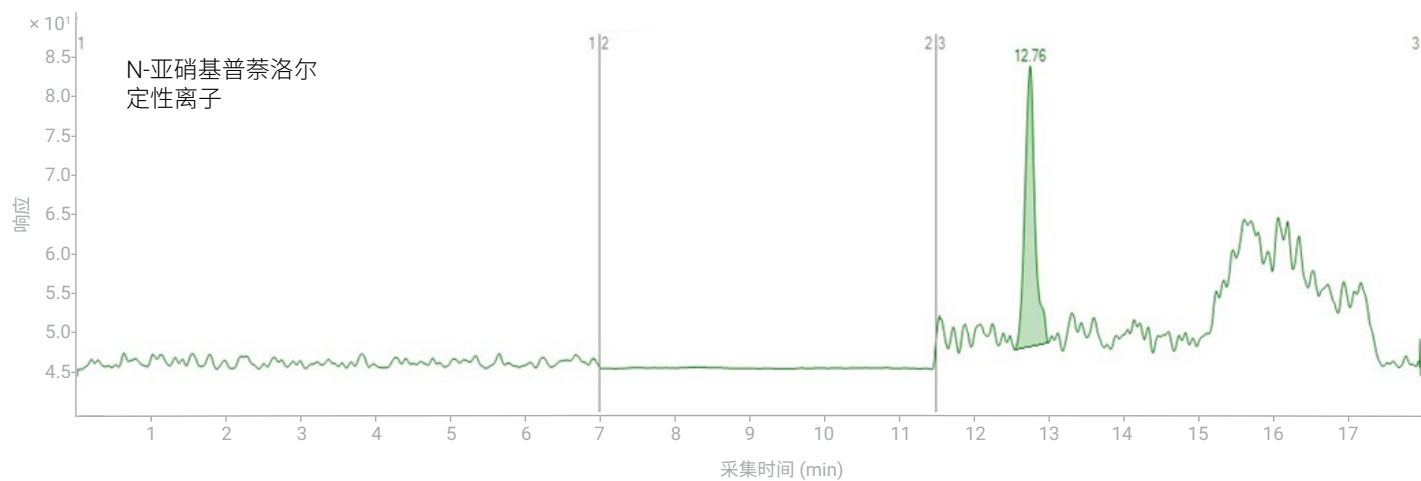
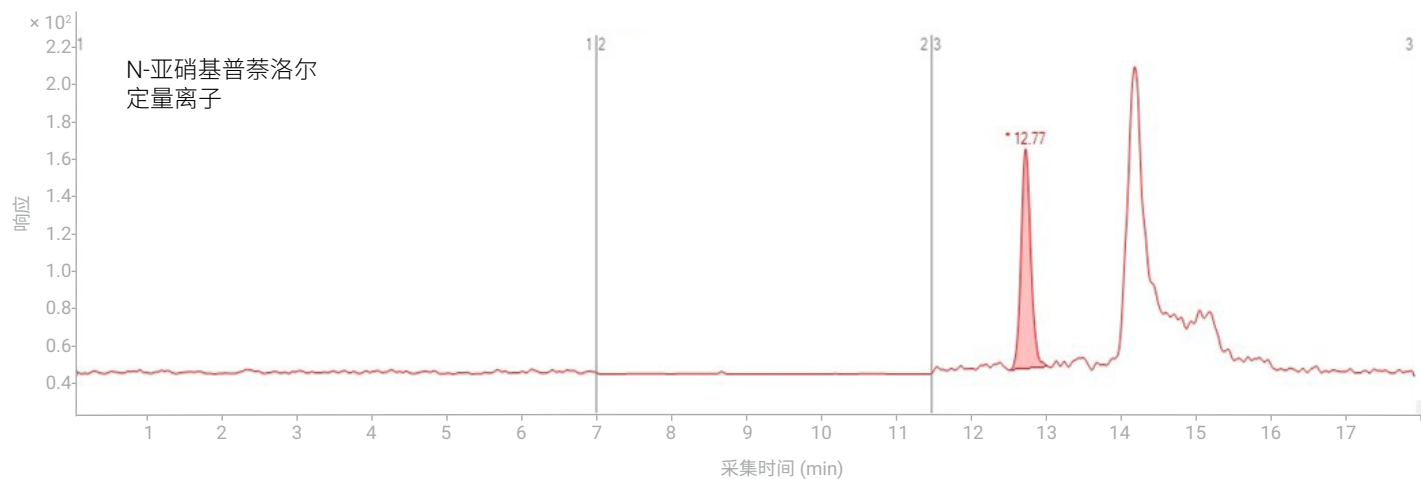
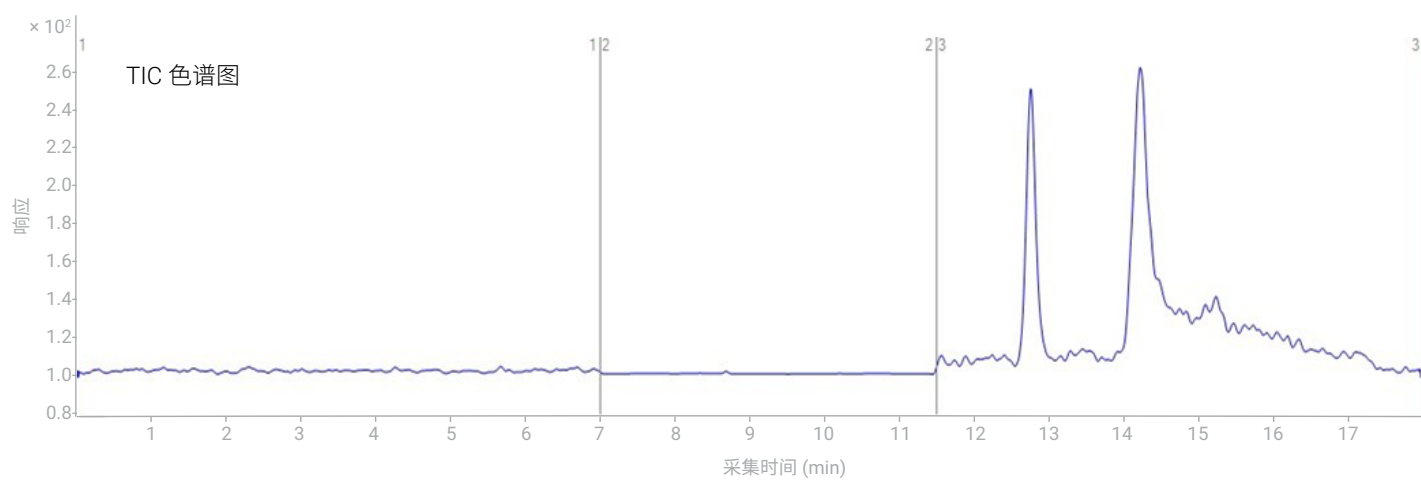


图 3. 0.025 ng/mL N-亚硝基普萘洛尔 (0.005 ppm, 相当于 API 浓度 5.0 mg/mL) 的代表性 LOQ 色谱图

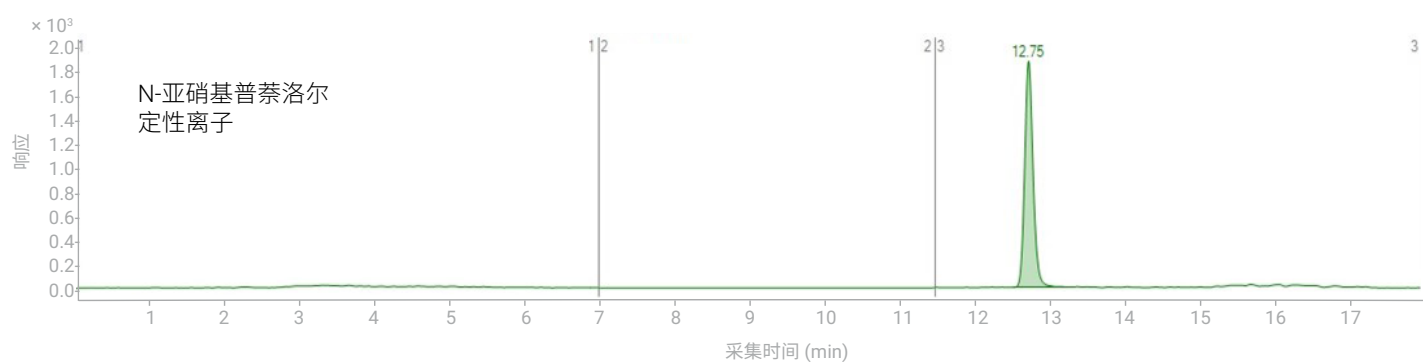
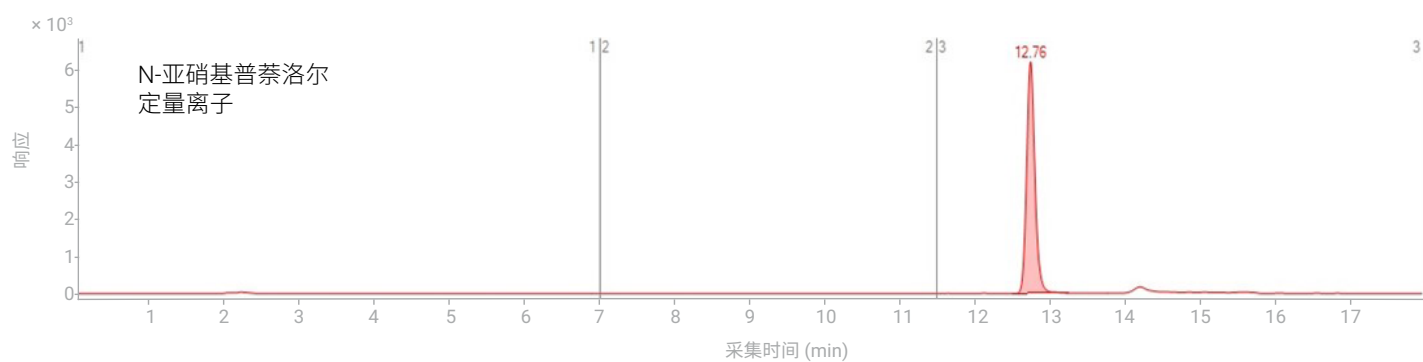
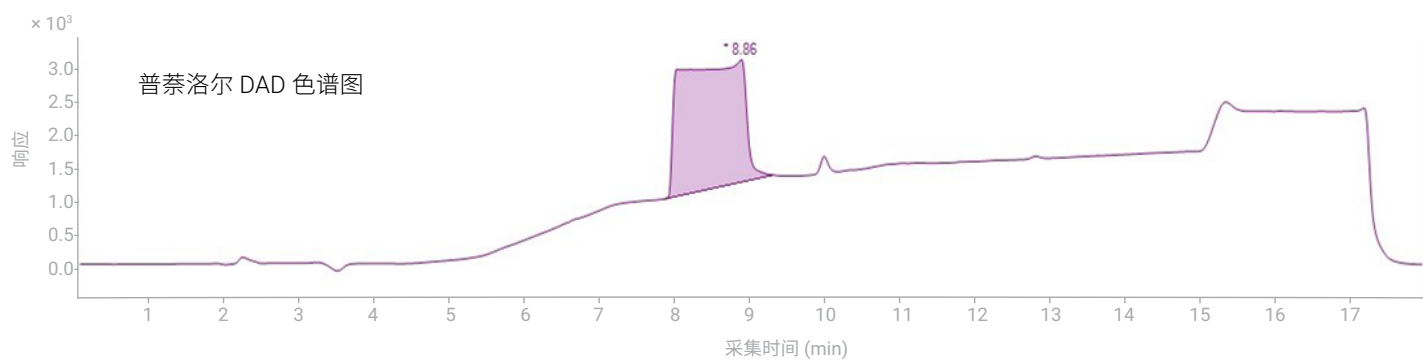
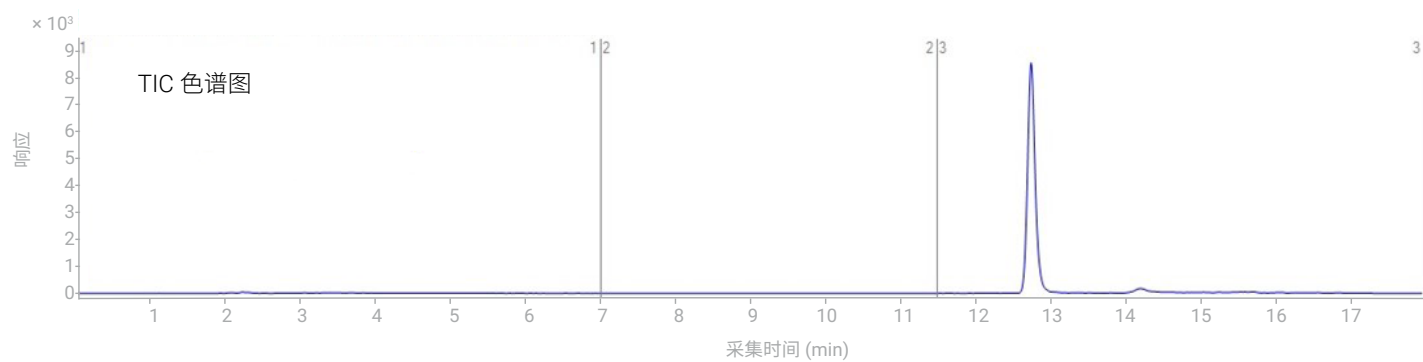


图 4. 0.6 ng/mL N-亚硝基普萘洛尔加标普萘洛尔 40 mg 片剂 (0.12 ppm, 相当于 API 浓度 5.0 mg/mL) 的代表性色谱图

## 准确度和重现性

N-亚硝基普萘洛尔的校准曲线表明准确度在预期浓度的上下 15% 以内。校准浓度范围如表 4 所示，各浓度下的重现性指标 CVs 均小于 15%。以下是 6470 LC/TQ 系统生成的校准曲线。

## N-亚硝基普萘洛尔杂质相对普萘洛尔 N-甲酰化杂质的特异性

### 制备普萘洛尔 N-甲酰化杂质

1. 准确称取 25 mg 普萘洛尔，转移至 15 mL 离心管中
2. 加入 5 mL 2 N 甲酸
3. 将离心管置于热水浴中，使反应在 70 °C 下进行 90 分钟
4. 将混合物置于 HPLC 样品瓶中进行 LC/MS 分析

使用全扫描模式采集数据，在正离子模式下于 288  $m/z$  处提取色谱图（普萘洛尔甲酰化杂质分子质量：287）。

图 6 显示了普萘洛尔甲酰化杂质 (EIC) 和 0.6 ng/mL N-亚硝基普萘洛尔 (0.12 ppm，相当于 API 浓度 5.0 mg/mL) 分离的代表性色谱图，以证明特异性。

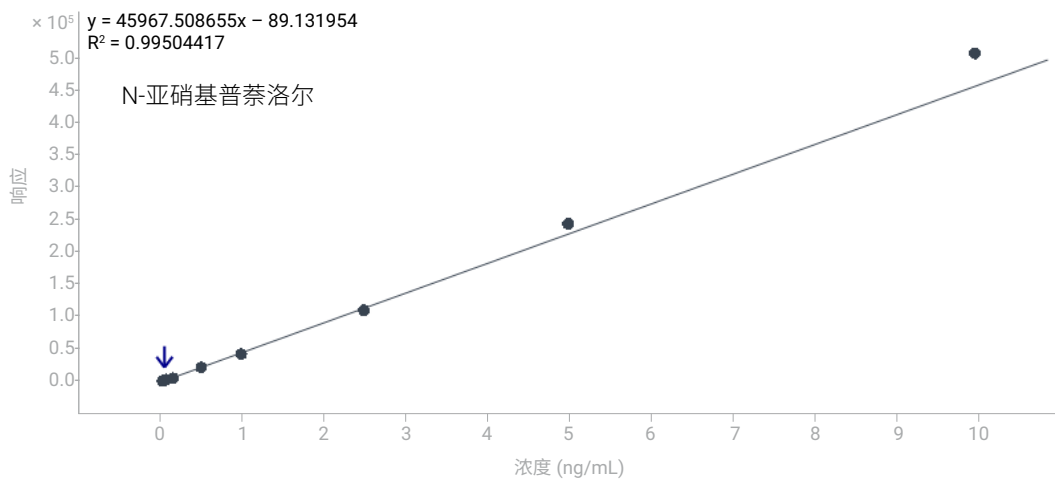


图 5. 使用 Agilent 6470 LC/TQ 生成、分散在整个色谱图中的 N-亚硝基普萘洛尔代表性校准曲线。校准曲线采用  $1/x^2$  的加权因子



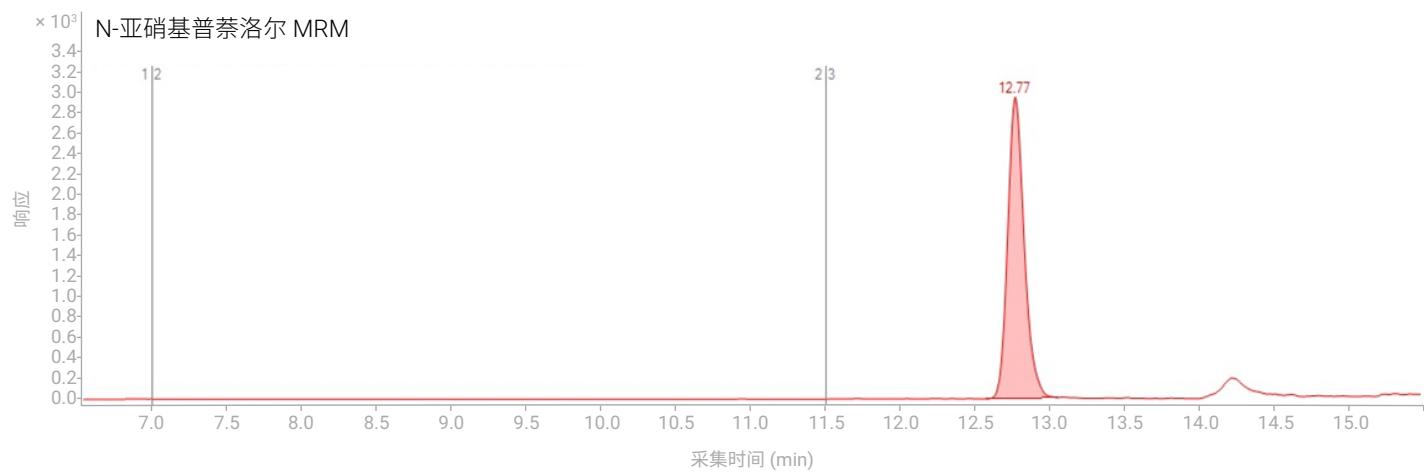
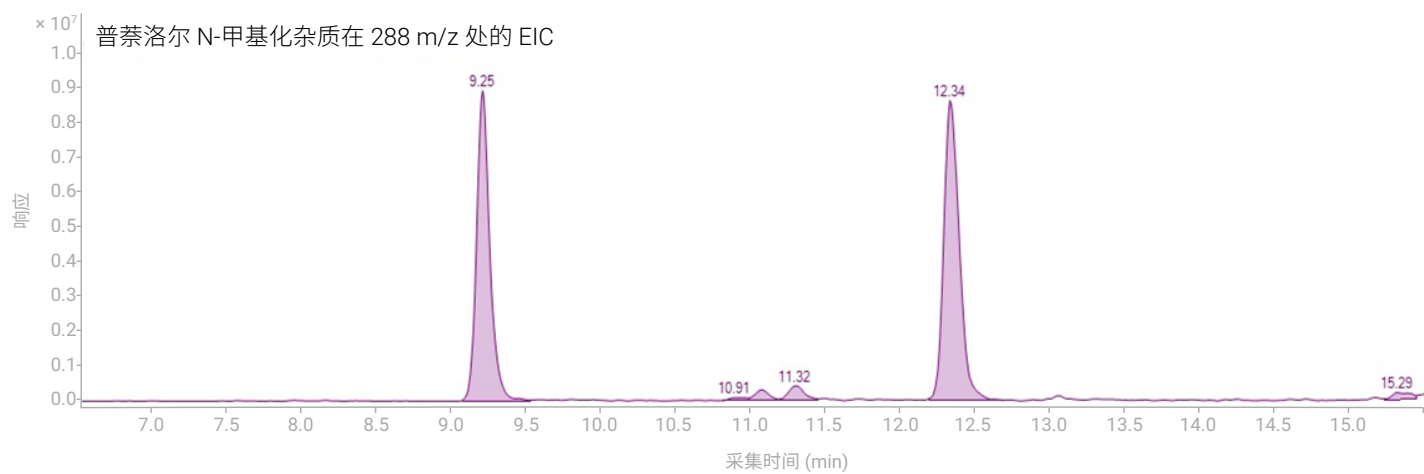
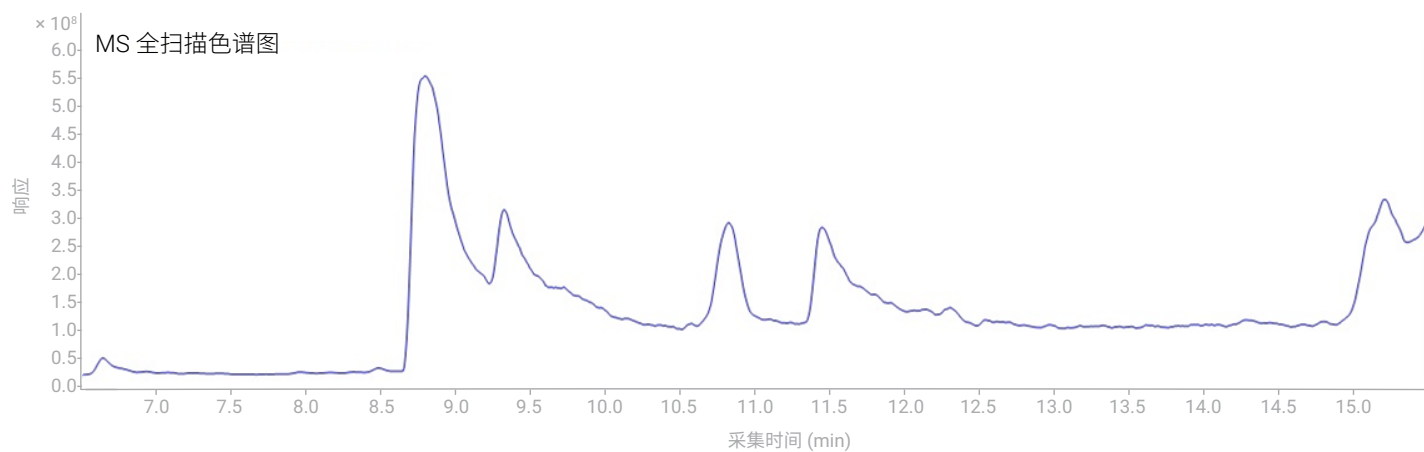


图 6. 显示普萘洛尔甲酰化杂质 (EIC) 和 0.6 ng/mL N-亚硝基普萘洛尔 (0.12 ppm, 相当于 API 浓度 5.0 mg/mL) 分离的代表性色谱图, 以证明特异性

表 5. 本方法在 0.15 ng/mL (0.03 ppm, 相当于 API 浓度 5 mg/mL) 时的代表性重现性数据, 包括间插标样

|       | 序号   | N-亚硝基普萘洛尔 |
|-------|------|-----------|
| 初始重复样 | 1    | 6450      |
|       | 2    | 6582      |
|       | 3    | 6424      |
|       | 4    | 6461      |
|       | 5    | 6679      |
|       | 6    | 6139      |
| 间插标样  | 7    | 6492      |
|       | 平均值  | 6461.0    |
|       | 标准偏差 | 167.5     |
|       | %RSD | 2.6       |

表 6. 本方法在 LOQ 0.025 ng/mL (0.005 ppm, 相当于 API 浓度 5.0 mg/mL) 时的代表性重现性数据

|       | 序号   | N-亚硝基普萘洛尔 |
|-------|------|-----------|
| 初始重复样 | 1    | 1041      |
|       | 2    | 1088      |
|       | 3    | 1063      |
|       | 4    | 1101      |
|       | 5    | 1109      |
|       | 6    | 1155      |
|       | 平均值  | 1092.8    |
|       | 标准偏差 | 39.5      |
|       | %RSD | 3.6       |

查找当地的安捷伦客户中心:

[www.agilent.com/chem/contactus-cn](http://www.agilent.com/chem/contactus-cn)

免费专线:

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们:

[LSCA-China\\_800@agilent.com](mailto:LSCA-China_800@agilent.com)

在线询价:

[www.agilent.com/chem/erfq-cn](http://www.agilent.com/chem/erfq-cn)

[www.agilent.com](http://www.agilent.com)

DE95718405

本文中的信息、说明和指标如有变更, 恕不另行通知。

© 安捷伦科技 (中国) 有限公司, 2022

2022 年 8 月 10 日, 中国出版

5994-5161ZHCN

表 7. 普萘洛尔 API 中 0.15 ng/mL (0.03 ppm, 相当于 API 浓度 5.0 mg/mL) 的回收率实验汇总

| 序号 | 杂质名称      | 普萘洛尔 API 中 0.15 ng/mL (0.03 ppm) 的回收率 |
|----|-----------|---------------------------------------|
| 1  | N-亚硝基普萘洛尔 | 100.6%                                |

表 8. 普萘洛尔 API 中 0.6 ng/mL (0.12 ppm, 相当于 API 浓度 5.0 mg/mL) 的回收率实验汇总

| 序号 | 杂质名称      | 普萘洛尔 40 mg 片剂中 0.6 ng/mL (0.12 ppm) 的回收率 |
|----|-----------|--|
| 1  | N-亚硝基普萘洛尔 | 99.4%                                    |

普萘洛尔 API (表 7) 和 40 mg 片剂 (表 8) 的回收率实验均重复进行两次。片剂中的回收率实验在更高浓度下进行, 因为样品中已有 N-亚硝基普萘洛尔存在。

表 9. 用于将亚硝基普萘洛尔 APIs 引入废液的分流阀程序

| 编号 | 开始时间 (min) | 扫描类型 | 分流阀 |
|----|------------|------|-----|
| 1  | 0          | MRM  | MS  |
| 2  | 7          | MRM  | 废液  |
| 3  | 11.5       | MRM  | MS  |

## 结论

综上所述, 使用 Agilent 6470 LC/TQ 开发了一种高灵敏度和高选择性的方法, 用于普萘洛尔 API 和片剂中 N-亚硝基普萘洛尔的定量分析, 并建立了所有方法性能的关键参数。本应用简报旨在展示使用 6470 LC/TQ 进行亚硝基普萘洛尔定量分析的重现性和灵敏度。

## 参考文献

1. ICH Harmonised Guideline. [https://database.ich.org/sites/default/files/M7\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf)
2. US Food and Drug Administration Updates and Press Announcements. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>
3. US Food and Drug Administration Updates and Press Announcements. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin>
4. US Food and Drug Administration Updates and Press Announcements. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>
5. US Food and Drug Administration Updates and Press Announcements. <https://www.fda.gov/media/141720/download>
6. US Food and Drug Administration Updates and Press Announcements. [https://www.edqm.eu/en/n-nitrosamine-contamination-in-brief#\(%22335059%22:\[3\]\)](https://www.edqm.eu/en/n-nitrosamine-contamination-in-brief#(%22335059%22:[3]))
7. US Food and Drug Administration Updates and Press Announcements. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-nitrosamine-varenicline-chantix>
8. Government of Canada Recalls and Safety Alerts Home Page. <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/pfizer-recalls-inalderal-propranolol-hydrochloride-capsules-due-nitrosamine-impurity>