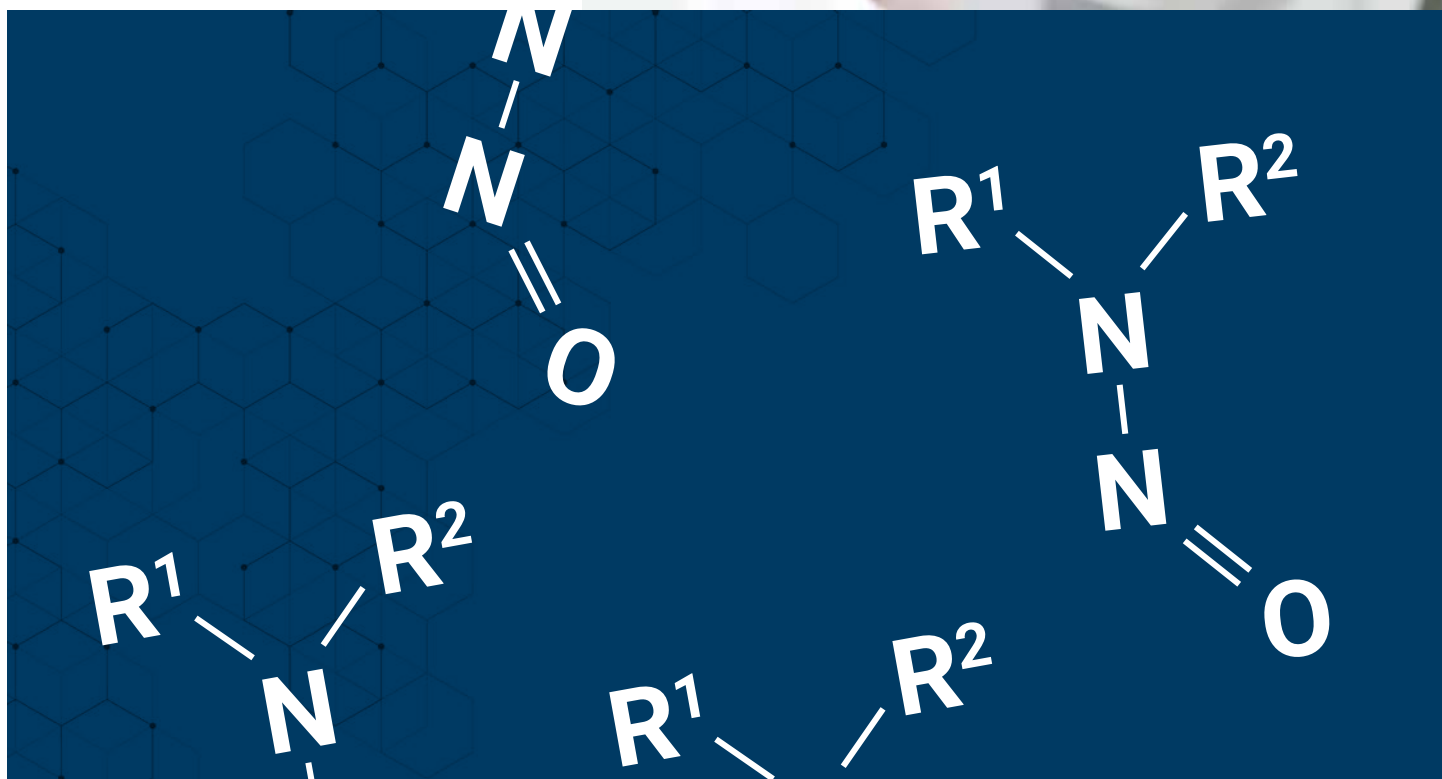
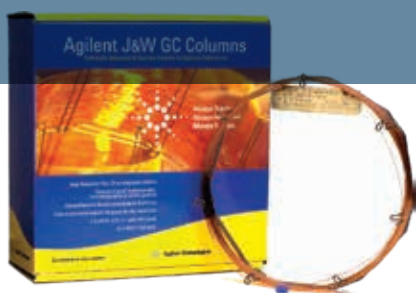


Analisi di nitrosammine in prodotti farmaceutici

tramite GC/MS a singolo quadrupolo o GC/MS a triplo quadrupolo Guida per ordinare prodotti di consumo



Le impurezze mutagene contenute in principi attivi e farmaci pongono un rischio significativo per la salute e la sicurezza, anche in piccole quantità, e rappresentano quindi una preoccupazione importante per i produttori di farmaci. Le impurezze mutagene possono danneggiare il DNA, dando luogo a mutazioni e potenzialmente al cancro. Gli sforzi per trattare e controllare la presenza di impurezze mutagene a livello di tracce sono particolarmente importanti per gli enti regolatori di tutto il mondo. Di conseguenza, la FDA statunitense e altre agenzie regolatorie hanno intrapreso azioni per trattare il problema delle impurezze mutagene nei prodotti farmaceutici¹. La rilevazione e la quantificazione di queste nitrosammine in tracce nei principi attivi e nei farmaci possono essere complesse e richiedono l'uso di strumenti avanzati e sensibili che soddisfino i requisiti normativi.

I sartani sono antagonisti del recettore per l'angiotensina II (ARB) usati per il trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca congestizia (1). La metformina è un farmaco antidiabetico orale usato per controllare i livelli di zuccheri nel sangue. I prodotti a base di ranitidina trattano la pirosi e il reflusso acido. Tutti questi farmaci sono stati recentemente richiamati dalla FDA a causa della presenza di livelli elevati di impurezze nitrosamminiche:

- N-nitrosodimetilammina (NDMA)
- N-nitrosodietilammina (NDEA)
- N-nitrosodiisopropilammina (NDIPA)
- N-nitrosoetilisopropilammina (NEIPA)
- N-nitrosodibutilammina (NDBA)

Queste impurezze sono classificate come probabilmente cancerogene per l'uomo e possono essere introdotte nei prodotti finiti durante il processo di fabbricazione.

Le impurezze nitrosamminiche possono essere rilevate tramite GC/MS a singolo quadrupolo (GC/SQ), GC/MS/MS a triplo quadrupolo (GC/TQ), LC/MS/MS a triplo quadrupolo (LC/TQ) o LC/MS a quadrupolo time-of-flight (LC/Q-TOF) (2).

Tre metodi GC/MS seguono le indicazioni della FDA statunitense: due usano un metodo per spazio di testa e il terzo usa l'iniezione di liquidi. I metodi differiscono per sensibilità e numero di impurezze analizzate. Questa guida fornisce raccomandazioni relative ai prodotti Agilent basate su tali metodi, consentendoti di trovare rapidamente ciò che cerchi.



Agilent GC 8890/LS 7693/GC/TQ 7010B



Agilent GC 8890/HSS 7697A/GC/MSD 5977B

Metodo FDA 1: Metodo dello spazio di testa in GC/MS per rilevare NDMA e NDEA

Questo metodo (3) rileva la presenza di due impurezze, NDMA e NDEA, usando l'analisi dello spazio di testa in GC/MS.

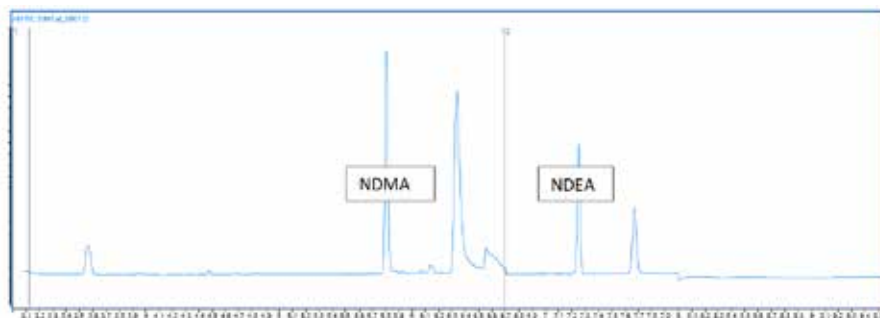


Figura 1. Cromatogramma generato in modalità SIM di una miscela standard di 1 µg di NDMA e NDEA in NMP. Il tempo di ritenzione della NDMA è di 5,80 minuti, mentre quello della NDEA è di 7,25 minuti.

Parametri del metodo

Per questa analisi è raccomandato il GC/MSD Agilent 8890/5977 dotato di campionatore per spazio di testa 7697A (4). I parametri del metodo sono illustrati sotto.

Condizioni del campionatore per spazio di testa Agilent 7697A	
Temperatura del forno	130 °C
Temperatura del loop	180 °C
Temperatura della transfer line	185 °C
Equilibratura dei vial	15 minuti
Durata dell'iniezione	1 minuto
Dimensioni dei vial (mL)	20 mL
Agitazione del vial	Livello 5
Modalità di riempimento	Predefinito
Pressione di riempimento	15 psi
Modalità di riempimento del loop	Predefinito

Parametri del GC Agilent 8890	
Iniettore (split/splitless)	Elio
Temperatura	220 °C
Modalità	Split
Rapporto di splittaggio	5:1
Pressione in ingresso (iniziale)	7,33 psi
Tipo di forno	Forno veloce - 240 V
Tempo di equilibratura	1 minuto
Programmatura del forno	40 °C per 0,5 minuti, 20 °C/min fino a 160 °C, 10 °C/min fino a 240 °C, mantenimento per 2 minuti Tempo di analisi: 16,5 minuti
Colonna	Agilent J&W DB-1701, 30 m x 0,25 mm x 1,0 µm (codice 122-0733)
Modalità	Flusso costante
Flusso	1 mL/min

Tabella 1. Limiti di rivelazione (LOD) e limiti di quantificazione (LOQ) del metodo FDA 1.

Impurezza	LOD (ppm)	LOQ (ppm)
NDMA	0,005	0,10
NDEA	0,02	0,05

Condizioni del GC/MSD Agilent 5977	
Tipo sorgente	Extractor
Temperatura sorgente	230 °C
Modalità di acquisizione della massa	Monitoraggio di singoli ioni (SIM)
NDMA m/z	74,00
NDEA m/z	102
Diametro lente	6 mm
Temperatura quadrupolo	150 °C
Dwell NDMA	150
Dwell NDEA	150

Metodo FDA 1 - Informazioni per l'ordine

Fai clic sul link MyList* nel titolo seguente per aggiungere voci all'elenco "Prodotti preferiti" dell'Agilent Online Store e quindi inserisci le quantità dei prodotti di cui hai bisogno. L'elenco rimarrà tra i "Prodotti preferiti" in modo che tu possa disporne per gli ordini futuri.

Fai clic su [MyList](#) per scaricare tutte le voci di questa tabella nel tuo elenco di Prodotti preferiti

Descrizione del prodotto	Codice
Standard di nitrosammina	
Standard di nitrosammina	US-113N-1
Nitrosammina - Colonna GC	
DB-1701 30 m x 0,25 mm x 1,0 µm	122-0733
Nitrosammine - Liner per iniettore GC	
Liner per iniettore, Ultra Inert ¹ , splitless, dritto, d.i. 2 mm	5190-6168
Liner per iniettore, Ultra Inert, split, a bassa caduta di pressione, lana di vetro	5190-2295
Nitrosammine - Prodotti di consumo per iniettore	
Setti per iniettore, Advanced Green, antiaderenti, 11 mm, 50/conf.	5183-4759
Setti per iniettore, Advanced Green, antiaderenti, 11 mm, 100/conf.	5183-4759-100
Guarnizione dorata Ultra Inert ¹ , con rondella, 1/conf.	5190-6144
Guarnizione dorata Ultra Inert, con rondella, 10/conf.	5190-6145
Dado autoserrante per colonna, con collare, iniettore	G3440-81011
Dado autoserrante per colonna, con collare, MSD	G3440-81013
Collare di ricambio per dado autoserrante per colonna	G3440-81012
Ferrulle 15% grafite/85% Vespel, d.i. 0,4 mm, 10/conf.	5181-3323
Lente di ingrandimento 20x	430-1020
Nitrosammine - Vial e tappi	
Vial, per spazio di testa, certificato, chiusura meccanica, trasparente, fondo piatto, 20 mL, 100/conf.	5182-0837
Tappo, chiusura meccanica, spazio di testa, alluminio, setti in PTFE/silicone, 20 mm, 100/conf.	5183-4477
Filtri per gas	
Kit per la purificazione dei gas di trasporto per 7890	CP17988
Kit per la purificazione dei gas di trasporto per 8890 e 8860	CP179880
Cartuccia di ricambio del purificatore dei gas di trasporto Gas Clean	CP17973
Nitrosammine - Prodotti di consumo per MS	
Filamento EI (per 7000A/B/C/D, 5977B Inert Plus, estrattore 5977A, inerte o acciaio inossidabile e sistemi 5975)	G7005-60061
Filamento HES per sistema GC/MS a triplo quadrupolo 7010	G7002-60001
Drawout plate, 6 mm, per 5973/75, 5977	G3163-20530
Drawout plate, 6 mm, sorgente extractor	G3870-20448



¹ I prodotti di consumo Ultra Inert forniscono un'eccellente inerzia superficiale lungo tutto il percorso del flusso, impedendo la degradazione catalitica degli analiti, la perdita di risposta e la distorsione della forma dei picchi e supportano così un'analisi qualitativa e quantitativa affidabile per analisi sensibili. L'inerzia della colonna GC è fondamentale in quanto a queste colonne corrisponde la maggiore area superficiale presente nel percorso del flusso.

* La prima volta che usi "MyList"? Ti verrà chiesto di immettere l'indirizzo e-mail per verificare l'account. Se sei titolare di un account Agilent esistente, potrai eseguire l'accesso. Se ancora non disponi di un account Agilent registrato, dovrai registrarne uno. Questa funzione è disponibile soltanto nelle regioni in cui è abilitato l'e-commerce. Tutti gli articoli possono essere ordinati anche tramite i normali canali di vendita e distribuzione.

Metodo FDA 2: Metodo dello spazio di testa in GC/MS per rilevare NDMA, NDEA, NEIPA e NDIPA

Il metodo 2 (5) è una versione successiva del metodo FDA e utilizza un GC/MS a singolo quadrupolo con iniezione basata sullo spazio di testa per rilevare quattro impurezze. Il metodo è stato validato usando un sistema GC Agilent 7890B con MSD Agilent 5977A e campionatore per spazio di testa Agilent 7697A.

Tabella 2. Limiti di rivelazione (LOD) e limiti di quantificazione (LOQ) di questo metodo.

Impurezza	LOQ del principio attivo (ppm)	LOD del principio attivo (ppm)	LOQ del farmaco (ppm)	LOD del farmaco (ppm)
NDMA	0,05	0,01	0,05	0,01
NDEA	0,05	0,01	0,05	0,01
NEIPA	0,05	0,025	0,05	0,025
NDIPA	0,05	0,025	0,05	0,025

Parametri del metodo

Parametri del campionatore HS	
Temperatura del forno:	120 °C
Temperatura del loop:	125 °C
Temperatura della transfer line:	130 °C
Tempo di equilibratura dei vial:	15 min
Tempo di iniezione:	1,0 min
Dimensioni dei vial:	20 mL
Agitazione del vial:	Livello 9 (250 agitazioni/min)
Pressione di riempimento:	15 psi
Dimensione del loop:	1 mL

Parametri MS:	
Temperatura sorgente MS:	230 °C
Temperatura quadrupolo:	150 °C
Tipo di acquisizione:	SIM
Gain factor	5
Ritardo del solvente:	6,0 min

Gruppo 1 (NDMA e NDMA-d6)
Tempo iniziale del gruppo: 6 min
Numero di ioni: 4 (NDMA: 74,0 Dwell 60, 42,1 Dwell 60), (NDMA-d6: 80,1 Dwell 60, 46,1 Dwell 60)
Gruppo 2 (NDEA e NDEA-d4)
Tempo iniziale del gruppo: 7 min
Numero di ioni: 4 (NDEA: 102,1 Dwell 60, 57,0 Dwell 60), (NDEA-d4: 106,1 Dwell 60, 61,1 Dwell 60)
Gruppo 3 (NDIPA e NEIPA)
Tempo iniziale del gruppo: 7,52 min
Numero di ioni: 4 (NDIPA: 130,0 Dwell 60, 43,0 Dwell 60), (NEIPA: 116,0 Dwell 60, 56,0 Dwell 60)

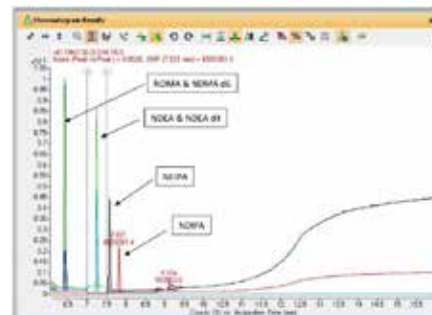


Figura 2. Cromatogramma: 0,25 µg di standard di lavoro di NDMA, NDEA, NDIPA, NEIPA e IStd NDMA d6 e NDEA d4.

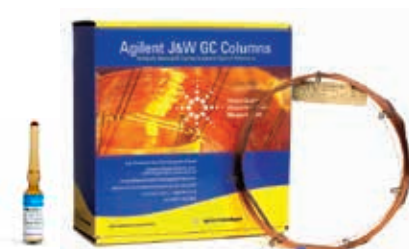
GC/MS - Parametri HS	
Strumento:	GC Agilent 7890B con MSD Agilent 5977A e campionatore HS Agilent 7697A
Colonna:	DB-WAX, 30 m x 0,25 mm x 0,5 µm (codice: 122-7033) o equivalente
Temperatura dell'iniettore:	220 °C
Flusso nella colonna:	1 mL/min
Rapporto di splittaggio	5:1
Programmata del forno:	70 °C per 4 min.; 20 °C/min fino a 240 °C, isoterma per 3,5 min.
Tempo di analisi GC	16 min
Durata del ciclo del GC:	24 min

Metodo FDA 2 - Informazioni per l'ordine

Fai clic sul link MyList* nel titolo seguente per aggiungere voci all'elenco "Prodotti preferiti" dell'Agilent Online Store e quindi inserisci le quantità dei prodotti di cui hai bisogno. L'elenco rimarrà tra i "Prodotti preferiti" in modo che tu possa disporne per gli ordini futuri.

Fai clic su [MyList](#) per scaricare tutte le voci di questa tabella nel tuo elenco di Prodotti preferiti

Descrizione del prodotto	Codice
Standard di nitrosammina	
Standard di nitrosammina	US-113N-1
Nitrosammina - Colonna GC	
DB-WAX 30 m x 0,25 mm x 0,5 µm	122-7033
DB-WAX Ultra Inert ¹ 30 m x 0,25 mm x 0,5 µm	122-7033UI
Nitrosammine - Liner per iniettore GC	
Liner per iniettore, Ultra Inert ¹ , splitless, dritto, d.i. 2 mm	5190-6168
Liner per iniettore, Ultra Inert ¹ , split, a bassa caduta di pressione, lana di vetro	5190-2295
Nitrosammine - Prodotti di consumo per iniettore	
Setti per iniettore, Advanced Green, antiaderenti, 11 mm, 50/conf.	5183-4759
Setti per iniettore, Advanced Green, antiaderenti, 11 mm, 100/conf.	5183-4759-100
Guarnizione dorata Ultra Inert ¹ , con rondella, 1/conf.	5190-6144
Guarnizione dorata Ultra Inert ¹ , con rondella, 10/conf.	5190-6145
Dado autoserrante per colonna, con collare, iniettore	G3440-81011
Dado autoserrante per colonna, con collare, MSD	G3440-81013
Collare di ricambio per dado autoserrante per colonna	G3440-81012
Ferrule 15% grafite/85% Vespel, d.i. 0,4 mm, 10/conf.	5181-3323
Lente di ingrandimento 20x	430-1020
Nitrosammine - Vial e tappi	
Vial, per spazio di testa, certificato, chiusura meccanica, trasparente, fondo piatto, 20 mL, 100/conf.	5182-0837
Tappo, chiusura meccanica, spazio di testa, alluminio, setti in PTFE/silicone, 20 mm, 100/conf.	5183-4477
Filtri per gas	
Kit per la purificazione dei gas di trasporto per 7890	CP17988
Kit per la purificazione dei gas di trasporto per 8890 e 8860	CP179880
Cartuccia di ricambio del purificatore dei gas di trasporto Gas Clean	CP17973
Nitrosammine - Prodotti di consumo per MS	
Filamento EI (per 7000A/B/C/D, 5977B Inert Plus, estrattore 5977A, inerte o acciaio inossidabile e sistemi 5975)	G7005-60061
Filamento HES per sistema GC/MS a triplo quadrupolo 7010	G7002-60001
Drawout plate, 6 mm, per 5973/75, 5977	G3163-20530
Drawout plate, 6 mm, sorgente extractor	G3870-20448



¹Vedere la nota a piè di pagina sotto la tabella delle informazioni per l'ordine a pagina 4.
* Vedere la nota a piè di pagina al fondo di pagina 4.

Metodo FDA 3: Metodo GC/TQ che utilizza l'iniezione di liquidi per quantificare contemporaneamente NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA e NDBA

Anche questo metodo (6) è una versione successiva del primo metodo FDA. È un metodo basato sull'iniezione di liquidi che utilizza il GC/TQ a triplo quadrupolo e analizza cinque impurezze. La MS a singolo quadrupolo (metodi 1 e 2) spesso fornisce risultati ambigui ed è meno sensibile. I metodi GC/TQ sono più sensibili e hanno una maggiore specificità. L'accessorio per la transfer line dello spazio di testa consente sia lo spazio di testa che l'iniezione del liquido sullo stesso iniettore senza modificare la configurazione.

I calcoli di LOD e LOQ del principio attivo per questo metodo si sono basati su 500 mg di valsartan. Aumentare la quantità pesata ed estratta riduce il LOQ riportato. I calcoli di LOD e LOQ del farmaco si sono basati su una compressa contenente 30 mg di valsartan.

Tabella 3. Limiti di rivelazione (LOD) e limiti di quantificazione (LOQ) per il metodo FDA 3.

Impurezza	LOQ del principio attivo (ppm)	LOD del principio attivo (ppm)	LOQ del farmaco (ppm)	LOD del farmaco (ppm)
NDMA	0,008	0,005	0,013	0,008
NDEA	0,005	0,001	0,008	0,002
NEIPA	0,005	0,001	0,008	0,002
NDIPA	0,005	0,001	0,008	0,002
NDBA	0,025	0,010	0,040	0,016

Agilent offre una soluzione completa (7) per la determinazione e la stima di cinque impurezze nitrosamminiche (NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA e NDBA) a livelli di traccia nei principi attivi e nei farmaci metformina (8) e sartani (9) usando un GC Agilent 7890B o 8890 accoppiato a un sistema GC/MS Agilent 7010B a triplo quadrupolo. Un sistema GC/MS Agilent 7010B a triplo quadrupolo, dotato di sorgente ad alta efficienza, può raggiungere LOQ 2-20 volte inferiori a quelli richiesti dalle normative vigenti.

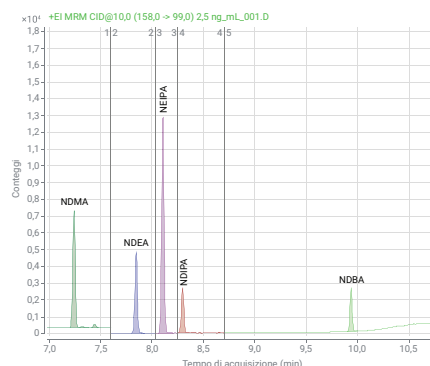


Figura 3. Cromatogramma MRM estratto (transizione quant) dello standard di calibrazione più basso a 2,5 ng/mL di miscela di cinque impurezze in diclorometano (GC Agilent 7890B).

Parametri del metodo

Parametri GC	Valore
Modalità di iniezione MMI	Splitless pulsato: 12,285 psi fino a 0,5 min
Temperatura dell'iniettore	250 °C
Programma di temperatura del forno	40 °C (0,5 min) 20 °C/min fino a 200 °C (0 min) 60 °C/min fino a 250 °C (3 min)
Tempo di analisi totale	12,33 min
Temperatura della transfer line MS	250 °C
Volume di iniezione	2 µL
Gas di trasporto	Elio, 1 mL/min

Parametri MS:	Valore	
Modalità	Ionizzazione elettronica, 40 eV	
Temperatura sorgente	250 °C	
Temperatura del quadrupolo	Q1 e Q2 = 150 °C	
Condizioni della modalità MRM		
Risoluzione MS1	Tutti i composti - Unità	
Risoluzione MS2	Tutti i composti - Unità	
Flusso del gas di collisione	Azoto a 1,5 mL/min	
Flusso del gas di quenching	Elio a 4 mL/min	
Guadagno del rivelatore	1	
Transizioni quant./qual. (metodo FDA)	Tempo iniziale: 6,5 min	NDMA 74 → 44, CE 15, dwell 150 ms 74 → 42, CE 20, dwell 50 ms NDMA:C13-d ₆ 82 → 48, CE 20, dwell 100 ms
	Tempo iniziale: 7,60 min	NDEA 102 → 85, CE 10 V, dwell 150 ms 102 → 56, CE 18 V, dwell 150 ms
	Tempo iniziale: 8,03 min	NEIPA 116 → 99, CE 10 V, dwell 150 ms 71 → 56, CE 10 V, dwell 150 ms
	Tempo iniziale: 8,25 min	NDIPA 130 → 88, CE 10 V, dwell 150 ms 130 → 42, CE 10 V, dwell 150 ms
	Tempo iniziale: 8,70 min	NDBA 158 → 99, CE 10 V, dwell 150 ms 84 → 56, CE 22 V, dwell 150 ms

Metodo FDA 3 - Informazioni per l'ordine

Fai clic sul link MyList* qui sotto per aggiungere voci all'elenco "Prodotti preferiti" dell'Agilent Online Store e quindi inserisci le quantità dei prodotti di cui hai bisogno. L'elenco rimarrà tra i "Prodotti preferiti" in modo che tu possa disporre per gli ordini futuri.

Fai clic su [MyList](#) per scaricare tutte le voci di questa tabella nel tuo elenco di **Prodotti preferiti**

Descrizione del prodotto	Codice
Standard di nitrosammina	
Standard di nitrosammina	US-113N-1
Nitrosammina - Preparazione del campione	
Membrana in nylon dei filtri per siringa Captiva Premium, diametro 15 mm, dimensione pori 0,45 µm, 100/conf. (certificata per HPLC)	5190-5091
Siringa monouso Captiva, 5 mL, 100/conf.	9301-6476
Nitrosammina - Colonna GC	
VF-WAXms 30 m x 0,25 mm x 1,0 µm	CP9206
Nitrosammine - Liner per iniettore GC	
Liner per iniettore splitless a singola conicità, 900 µL con lana disattivata	5062-3587
Liner per iniettore, splitless, a singola conicità, 900 µL con lana di vetro Ultra Inert ¹ (1/conf.)	5190-2293
Liner per iniettore, splitless, a singola conicità, 900 µL con lana di vetro Ultra Inert ¹ (5/conf.)	5190-3163
Liner per iniettore, splitless, a singola conicità, 900 µL con lana di vetro Ultra Inert ¹ (25/conf.)	5190-3167
Liner per iniettore, splitless, a singola conicità, 900 µL con lana di vetro Ultra Inert ¹ (100/conf.)	5190-3171
O-ring per liner per iniettore, fluorocarburo antiaderente, certificato, 100/conf.	5190-2269
Nitrosammine - Prodotti di consumo per iniettore	
Setti per iniettore, Advanced Green, antiaderenti, 11 mm, 50/conf.	5183-4759
Setti per iniettore, Advanced Green, antiaderenti, 11 mm, 100/conf.	5183-4759-100
Guarnizione dorata Ultra Inert ¹ , con rondella, 1/conf.	5190-6144
Guarnizione dorata Ultra Inert ¹ , con rondella, 10/conf.	5190-6145
Dado autoserrante per colonna, con collare, iniettore	G3440-81011
Dado autoserrante per colonna, con collare, MSD	G3440-81013
Collare di ricambio per dado autoserrante per colonna	G3440-81012
Ferrule 15% grafite/85% Vespel, d.i. 0,4 mm, 10/conf.	5181-3323
Siringa per ALS da 5 µL, ago fisso, 23-26s/42/cono	5181-1273
Siringa per ALS da 5 µL, ago fisso, 23-26s/42/cono, 6/conf.	5181-8810
Siringa per ALS da 10 µL, ago fisso, 23-26s/42/cono	5181-1267
Siringa per ALS da 10 µL, ago fisso, 23-26s/42/cono, 6/conf.	5181-3360
Nitrosammine - Vial e tappi	
Kit vial testati con analisi MS, 2 mL, trasparenti, chiusura a vite, con etichetta, tappi blu, setti in PTFE/silicone, 100/conf.	5190-2278
Vial, chiusura a vite, ambrato, con etichetta, certificato, 2 mL, 100/conf.	5182-0716
Vial, chiusura a vite, ambrato, con etichetta, disattivato (silanizzato), certificato, 2 mL, 100/conf.	5183-2072
Tappo a vite, setti in PTFE blu/silicone rosso, 100/conf.	5182-0717
Tappo a vite, setti in PTFE blu/silicone/PTFE, 100/conf.	5182-0723
Insero per vial, 100 µL, 500/conf. Dimensioni inserto: 5,0 x 30 mm	9301-1387



¹Vedere la nota a piè di pagina sotto la tabella delle informazioni per l'ordine a pagina 4.

* Vedere la nota a piè di pagina al fondo di pagina 4.

Filtri per gas	
Kit per la purificazione dei gas di trasporto per 7890	CP17988
Kit per la purificazione dei gas di trasporto per 8890 e 8860	CP179880
Cartuccia di ricambio del purificatore dei gas di trasporto Gas Clean	CP17973
Nitrosammine - Prodotti di consumo per MS	
Filamento EI (per 7000A/B/C/D, 5977B Inert Plus, estrattore 5977A, inerte o acciaio inossidabile e sistemi 5975)	G7005-60061
Filamento HES per sistema GC/MS a triplo quadrupolo 7010	G7002-60001
Drawout plate, 6 mm, per 5973/75, 5977	G3163-20530
Drawout plate, 6 mm, sorgente extractor	G3870-20448



Bibliografia

1. Barreras, A.; Gurk-Turner, C. Angiotensin II Receptor Blockers. Proc (Bayl Univ Med Cent), **2003**, 16(1), 123–126. doi:10.1080/089982 80.2003.11927893
2. Nitrosamine Analysis in Pharmaceuticals using Triple Quadrupole LC/MS/MS and Quadrupole Time of Flight LC/MS (LC/Q-TOF) consumables workflow ordering guide, pubblicazione Agilent [5994-2977EN](#)
3. Combined N-Nitrosodimethylamine (NDMA) and N-Nitrosodiethylamine (NDEA) Impurity Assay by GC/MS-Headspace, U.S. Food & Drug Administration, 2019, www.fda.gov/media/117843/download
4. Analysis of N-Nitrosodimethylamine and N-Nitrosodiethylamine Using the Agilent 7697A Headspace Sampler, 8890/5977 GC/MSD System, pubblicazione Agilent [5994-1132EN](#)
5. Combined Headspace N-Nitrosodimethylamine (NDMA), N-Nitrosodiethylamine (NDEA), N-Nitrosoethylisopropylamine (NEIPA), and N-Nitrosodiisopropylamine (NDIPA) Impurity Assay by GC-MS/MS, U.S. Food & Drug Administration, 2019, www.fda.gov/media/124025/download
6. Combined Direct Injection N-Nitrosodimethylamine (NDMA), N-Nitrosodiethylamine (NDEA), N-Nitrosoethylisopropylamine (NEIPA), N-Nitrosodiisopropylamine (NDIPA), and N-Nitrosodibutylamine (NDBA) Impurity Assay by GC-MS/MS, U.S. Food & Drug Administration, 2019, www.fda.gov/media/123409/download
7. Nitrosamine Impurities Application Guide – Confidently detect and quantify mutagenic impurities in APIs and Drug Products, pubblicazione Agilent ([5994-2393EN](#))
8. Quantification of Nitrosamine Impurities in Metformin Using Agilent GC/MS/MS Instrumentation, pubblicazione Agilent ([5994-2419EN](#))
9. Analysis of Five Nitrosamine Impurities in Drug Products and Drug Substances Using Agilent GC/MS/MS Instrumentation, pubblicazione Agilent ([5994-1821EN](#))

Agilent Chemical Standards

Cerchi standard di alta qualità per applicazioni aggiuntive? [Effettua una ricerca nel nostro catalogo di 5000 standard chimici](#) per trovare il miglior standard da usare nel tuo metodo, applicazione o flusso di lavoro. Non riesci a trovare in catalogo lo standard corretto? Il nostro sito web presenta anche uno strumento automatizzato di richiesta di standard personalizzati per aiutarti a sviluppare lo standard adatto alle tue necessità.

Strumento di selezione di colonne GC Agilent

Stai cercando una colonna GC adatta alle tue applicazioni? Usa lo [strumento di selezione di colonne GC](#) per trovare la colonna corretta in base all'applicazione, al metodo normativo, alla specifica USP o alla fase stazionaria desiderata.

Agilent CrossLab: competenza reale, risultati concreti

Agilent CrossLab non offre solo strumenti ma servizi, prodotti di consumo e gestione delle risorse del laboratorio. Il tuo laboratorio può così migliorare l'efficienza, ottimizzare le operazioni, aumentare il tempo di operatività degli strumenti, sviluppare le competenze degli utilizzatori e altro.

Maggiori informazioni su Agilent CrossLab, oltre ad esempi pratici che si traducono in ottimi risultati, sono disponibili all'indirizzo

www.agilent.com/crosslab

Per trovare un centro assistenza clienti Agilent nel tuo Paese:

www.agilent.com/chem/contactus

Ottieni le risposte a domande tecniche e accedi alle risorse della Agilent Community:

community.agilent.com

Italia

numero verde 800 012 575

customercare_italy@agilent.com

Europa

info_agilent@agilent.com

Asia Pacifico

inquiry_lsca@agilent.com

Le informazioni fornite possono variare senza preavviso.

RA44239.5775

© Agilent Technologies, Inc. 2021
Pubblicato negli Stati Uniti il 5 marzo 2021
5994-2979ITE

Agilent
CrossLab
From Insight to Outcome

 **Agilent**
Trusted Answers