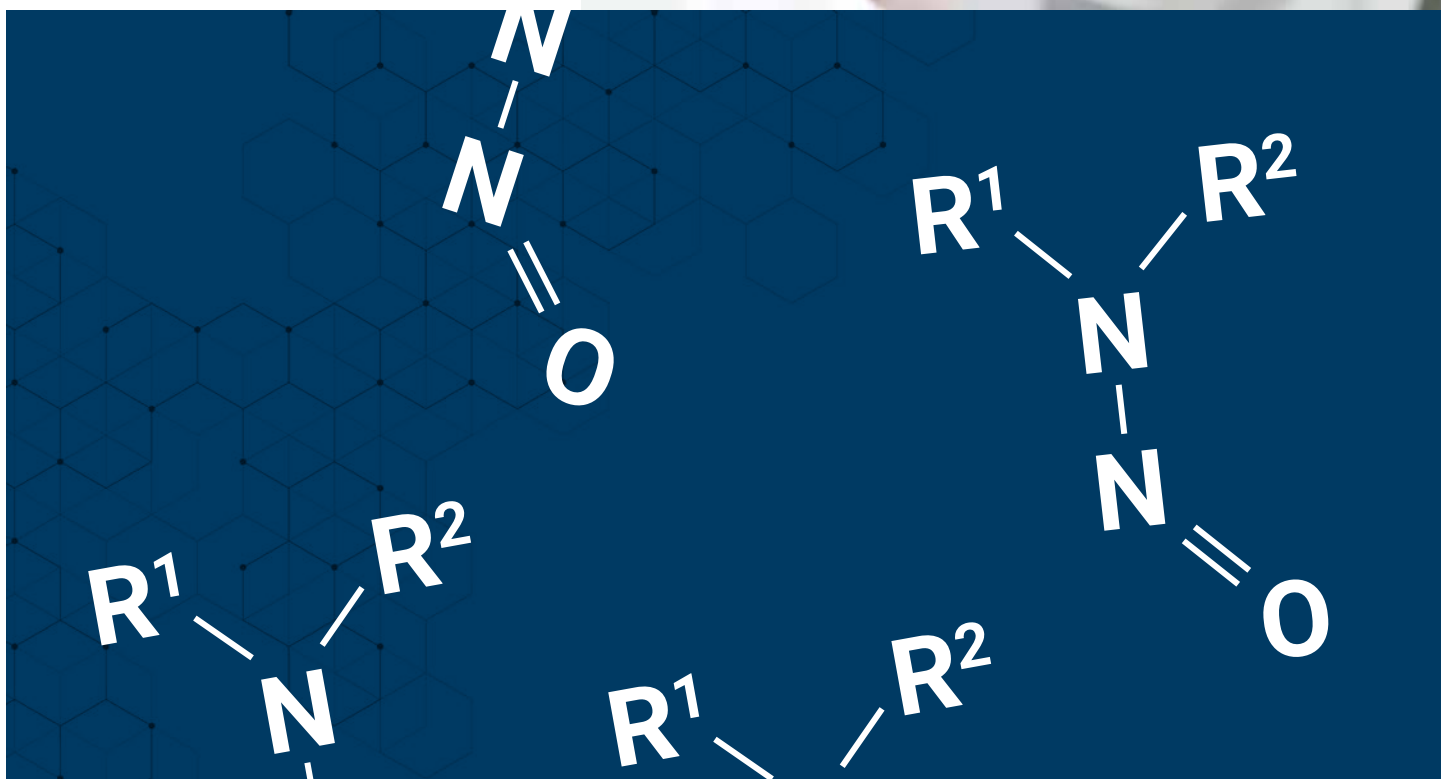
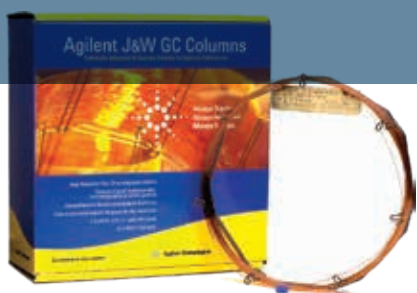


Определение нитрозаминов в фармацевтических препаратах

Руководство по заказу расходных материалов для анализа с использованием
одноквадрупольной ГХ-МС или трехквадрупольной ГХ-МС



Мутагенные примеси в субстанциях и лекарственных средствах представляют собой значительный риск для здоровья и безопасности даже в небольших количествах и поэтому вызывают серьезные опасения у производителей лекарственных средств. Мутагенные примеси могут вызывать повреждения ДНК, приводя к мутациям и потенциально к развитию онкологического заболевания. Международные регулирующие органы уделяют особое внимание контролю присутствия следовых количеств мутагенных примесей. В результате Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и другие регулирующие органы предприняли меры по решению проблемы мутагенных примесей в фармацевтических препаратах¹. Детектирование и количественный анализ следовых количеств нитрозаминов в субстанциях и лекарственных средствах могут вызывать затруднения, обуславливая необходимость применения передовых чувствительных инструментов для соответствия нормативным требованиям.

Сартаны являются блокаторами рецептора ангиотензина II (БРА) и используются для лечения артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности (1). Метформин является лекарственным средством перорального применения для лечения сахарного диабета и используется для контроля уровня глюкозы в крови. Средства на основе ранитидина применяются при изжоге и ГЭРБ. Все они были недавно отозваны FDA из-за присутствия высоких концентраций примесей нитрозаминов:

- N-нитрозодиметиламин (NDMA);
- N-нитрозодиэтиламин (NDEA);
- N-нитрозодиизопропиламин (NDIPA);
- N-нитрозоэтилизопропиламин (NEIPA);
- N-нитрозодибутиламин (NDBA).

Эти примеси классифицируются как потенциально канцерогенные для человека и вероятно заносимые в готовый продукт в процессе производства.

Примеси нитрозаминов могут быть обнаружены с использованием одноквадрупольной ГХ-МС (ГХ-SQ), трехквадрупольной ГХ-МС-МС (ГХ-TQ), трехквадрупольной ВЭЖХ-МС-МС (ВЭЖХ-TQ) или квадрупольно-времяпролетной ВЭЖХ-МС (ВЭЖХ-Q-TOF) (2).

Рекомендации FDA соответствуют три метода ГХ-МС, в двух из которых применяется парофазный отбор, а в одном – ввод жидкой пробы. Эти методы отличаются по чувствительности и количеству анализируемых примесей. Данное руководство представляет собой рекомендации по подбору продукции Agilent на основе этих методов и облегчает поиск нужных вам расходных материалов.



Система ГХ Agilent 8890 / жидкостный автосамплер 7693 / трехквадрупольный ГХ-МС 7010B



Система ГХ Agilent 8890 / парофазный автосамплер 7697A / система ГХ-МСД 5977B

Метод FDA 1: метод ГХ-МС с парофазным отбором для обнаружения NDMA и NDEA

Этот метод (3) позволяет обнаружить две примеси, NDMA и NDEA, используя ГХ-МС с парофазным анализом.

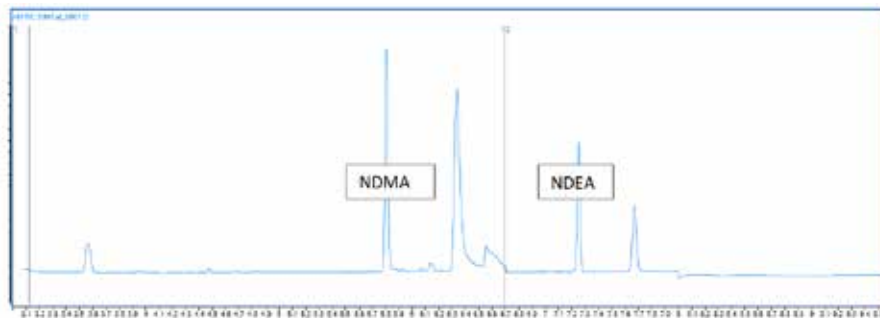


Рисунок 1. Хроматограмма выбранного иона стандартной смеси NDMA и NDEA концентрацией 1 мкг в NMP. Время удерживания NDMA – 5,80 мин, NDEA – 7,25 мин.

Параметры метода

Для этого анализа рекомендуется использовать систему ГХ-МСД Agilent 8890/5977 с парофазным автосамплером 7697A (4). Параметры метода приведены ниже.

Параметры парофазного автосамплера Agilent 7697A	
Температура термостата	130 °C
Температура в петле	180 °C
Температура транспортной линии	185 °C
Уравновешивание виалы	15 мин
Продолжительность ввода	1 мин
Объем виалы (мл)	20 мл
Встряхивание виалы	Уровень 5
Режим наддува	По умолчанию
Давление наддува	15 psi
Режим наполнения петли инжектора	По умолчанию

Параметры ГХ Agilent 8890	
Испаритель (с делением потока/ без деления потока)	Гелий
Температура	220 °C
Режим	С делением потока
Коэффициент деления	5:1
Давление испарителя (начальное)	7,33 psi
Тип термостата	240 В – скоростной термостат
Время уравнивания	1 мин
Программа термостата	40 °C в течение 0,5 мин, 20 °C/мин до 160 °C, 10 °C/мин до 240 °C, удержание в течение 2 мин Полная продолжительность анализа: 16,5 мин
Колонка	Agilent J&W DB-1701, 30 м × 0,25 мм, 1,0 мкм (кат. № 122-0733)
Режим	Постоянный поток
Поток	1 мл/мин

Таблица 1. Пределы обнаружения (LOD) и пределы количественного определения (LOQ) для метода FDA 1.

Примесь	LOD (млн д.)	LOQ (млн д.)
NDMA	0,005	0,10
NDEA	0,02	0,05

Параметры ГХ-МСД Agilent 5977	
Тип источника	Экстракционная линза
Температура источника	230 °C
Режим масс-фильтра	Мониторинг выбранного иона (SIM)
NDMA, m/z	74,00
NDEA, m/z	102
Диаметр линзы	6 мм
Температура квадрупольного масс-фильтра	150 °C
Время задержки NDMA	150
Время задержки NDEA	150

Сведения о порядке заказа для метода FDA 1

Нажмите на ссылки MyList* в заголовке ниже, чтобы добавить материалы в список «Избранные товары» интернет-магазина Agilent. Затем введите количество необходимых продуктов. Ваш список будет сохранен в категории «Избранные товары» и может быть использован при составлении заказов в будущем.

Нажмите на [MyList](#), чтобы загрузить все материалы из этой таблицы в список избранных товаров.

Описание продукта	Каталожный номер
Стандарты нитрозаминов	
Стандарты нитрозаминов	US-113N-1
Нитрозамин – колонка для ГХ	
DB-1701 30 м × 0,25 мм, 1,0 мкм	122-0733
Нитрозамины – лайнеры испарителя для ГХ	
Лайнер испарителя Ultra Inert ¹ , без деления потока, прямой, внутр. диам. 2 мм	5190-6168
Лайнер испарителя Ultra Inert, с делением потока, с малым перепадом давления, со стекловолокном	5190-2295
Нитрозамины – принадлежности для испарителя	
Септа испарителя Advanced Green, антипригарная, 11 мм, 50 шт/уп.	5183-4759
Септа испарителя Advanced Green, антипригарная, 11 мм, 100 шт/уп.	5183-4759-100
Позолоченное уплотнение Ultra Inert ¹ , с шайбой, 1 шт/уп.	5190-6144
Позолоченное уплотнение Ultra Inert, с шайбой, 10 шт/уп.	5190-6145
Самозатягивающаяся накидная гайка для подключения колонки к испарителю, с муфтой	G3440-81011
Самозатягивающаяся накидная гайка для подключения колонки к МСД, с муфтой	G3440-81013
Сменная муфта для самозатягивающейся гайки для колонки	G3440-81012
Феррулы из композита 15% графит / 85% веспел, внутр. диам. 0,4 мм, 10 шт/уп.	5181-3323
Увеличительное стекло, 20х	430-1020
Нитрозамины – виалы и крышки	
Виала для парофазного анализа, сертифицированная, под обжимную крышку, прозрачная, с плоским дном, 20 мл, 100 шт/уп.	5182-0837
Крышки обжимные для парофазного анализа, алюминиевые, септа ПТФЭ/силикон, 20 мм, 100 шт/уп.	5183-4477
Газовые фильтры	
Набор для очистки газа-носителя Gas Clean для системы 7890	CP17988
Набор для очистки газа-носителя Gas Clean для систем 8890 и 8860	CP179880
Сменный патрон фильтра для очистки газа-носителя Gas Clean	CP17973
Нитрозамины – принадлежности для МС	
Нить накаливания для источника ЭУ (для систем 7000A/B/C/D, 5977B Inert Plus, 5977A с экстрактором, инертных или из нержавеющей стали и 5975)	G7005-60061
Нить накаливания для высокоэффективного источника (HES) для трехкврупольной системы ГХ-МС Agilent 7010	G7002-60001
Линза вывода ионов из источника, 6 мм, для 5973/75, 5977	G3163-20530
Линза вывода ионов из источника, 6 мм, для источника с экстрактором	G3870-20448



¹ Принадлежности Ultra Inert обеспечивают превосходную инертность поверхности по всему тракту, предотвращают каталитическое разложение анализа, потерю отклика и искажение формы пика, таким образом поддерживая надежность качественного и количественного определения при чувствительном анализе. Инертность колонки для ГХ особенно важна, так как поверхность газохроматографического тракта представлена в основном поверхностью колонки.

* Используйте MyList впервые? Система попросит вас ввести адрес электронной почты для проверки подлинности учетной записи. Если у вас уже есть учетная запись Agilent, вы сможете войти в систему. Если у вас нет учетной записи Agilent, вам необходимо зарегистрироваться. Эта функция действует только в регионах, в которых работает интернет-магазин Agilent. Вся продукция может быть также заказана по обычным каналам продажи и распространения.

Метод FDA 2: метод ГХ-МС с парофазным отбором для обнаружения NDMA, NDEA, NEIPA и NDIPA

Метод 2 (5) является более поздней версией метода FDA и использует одноквадрупольную ГХ-МС с парофазным отбором для обнаружения четырех примесей. Метод был валидирован для газового хроматографа Agilent 7890B с МСД Agilent 5977A и парофазным автосамплером Agilent 7697A.

Таблица 2. Пределы обнаружения (LOD) и пределы количественного определения (LOQ) для этого метода.

Примесь	LOQ лекарственного вещества (млн д.)	LOD лекарственного вещества (млн д.)	LOQ лекарственного средства (млн д.)	LOD лекарственного средства (млн д.)
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

Параметры метода

Параметры парофазного автосамплера	
Температура термостата	120 °C
Температура в петле	125 °C
Температура транспортной линии	130 °C
Продолжительность уравнивания виалы	15 мин
Время ввода пробы	1,0 мин
Объем виалы	20 мл
Встряхивание виалы	Уровень 9 (250/мин)
Давление наддува	15 psi
Размер петли инжектора	1 мл

Параметры МС	
Температура источника МС	230 °C
Температура квадрупольного масс-фильтра	150 °C
Тип сбора данных	SIM
Коэффициент усиления	5
Задержка для устранения эффектов растворителя	6,0 мин

Группа 1 (NDMA и NDMA-d6)
Время начала: 6 мин
Число ионов: 4 (NDMA: 74,0 время задержки 60, 42,1 время задержки 60), (NDMA-d6: 80,1 время задержки 60, 46,1 время задержки 60)
Группа 2 (NDEA и NDEA-d4)
Время начала: 7 мин
Число ионов: 4 (NDEA: 102,1 время задержки 60, 57,0 время задержки 60), (NDEA-d4: 106,1 время задержки 60, 61,1 время задержки 60)
Группа 3 (NDIPA и NEIPA)
Время начала: 7,52 мин
Число ионов: 4 (NDIPA: 130,0 время задержки 60, 43,0 время задержки 60), (NEIPA: 116,0 время задержки 60, 56,0 время задержки 60)

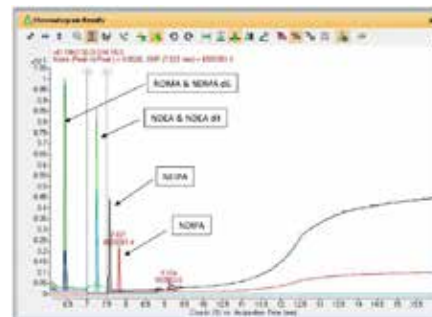


Рисунок 2. Хроматограмма: 0,25 мкг рабочего стандарта NDMA, NDEA, NDIPA, NEIPA и внутреннего стандарта NDMA d6 и NDEA d4.

ГХ-МС: параметры парофазного автосамплера	
Прибор	ГХ Agilent 7890B с МСД Agilent 5977A и парофазным автосамплером Agilent 7697A
Колонка	DB-WAX 30 м × 0,25 мм, 0,5 мкм (кат. № 122-7033) или эквивалент
Температура испарителя	220 °C
Расход газа через колонку	1 мл/мин
Коэффициент деления	5:1
Программа термостата	70 °C для 4 мин, 20 °C/мин до 240 °C, выдержка 3,5 мин
Время анализа ГХ	16 мин
Время цикла ГХ	24 мин

Сведения о порядке заказа для метода FDA 2

Нажмите на ссылки MyList* в заголовке ниже, чтобы добавить материалы в список «Избранные товары» интернет-магазина Agilent. Затем введите количество необходимых продуктов. Ваш список будет сохранен в категории «Избранные товары» и может быть использован при составлении заказов в будущем.

Нажмите на [MyList](#), чтобы загрузить все материалы из этой таблицы в список избранных товаров.

Описание продукта	Каталожный номер
Стандарты нитрозаминов	
Стандарты нитрозаминов	US-113N-1
Нитрозамин – колонка для ГХ	
DB-WAX 30 м × 0,25 мм, 0,5 мкм	122-7033
DB-WAX Ultra Inert ¹ , 30 м × 0,25 мм, 0,5 мкм	122-7033UI
Нитрозамины – лайнеры испарителя для ГХ	
Лайнер испарителя Ultra Inert ¹ , без деления потока, прямой, внутр. диам. 2 мм	5190-6168
Лайнер испарителя Ultra Inert ¹ , с делением потока, с малым перепадом давления, со стекловолокном	5190-2295
Нитрозамины – принадлежности для испарителя	
Септа испарителя Advanced Green, антипригарная, 11 мм, 50 шт/уп.	5183-4759
Септа испарителя Advanced Green, антипригарная, 11 мм, 100 шт/уп.	5183-4759-100
Позолоченное уплотнение Ultra Inert ¹ , с шайбой, 1 шт/уп.	5190-6144
Позолоченное уплотнение Ultra Inert ¹ , с шайбой, 10 шт/уп.	5190-6145
Самозатягивающаяся накидная гайка для подключения колонки к испарителю, с муфтой	G3440-81011
Самозатягивающаяся накидная гайка для подключения колонки к МСД, с муфтой	G3440-81013
Сменная муфта для самозатягивающейся гайки для колонки	G3440-81012
Феррулы из композита 15% графит / 85% веспел, внутр. диам. 0,4 мм, 10 шт/уп.	5181-3323
Увеличительное стекло, 20х	430-1020
Нитрозамины – виалы и крышки	
Виала для парофазного анализа, сертифицированная, под обжимную крышку, прозрачная, с плоским дном, 20 мл, 100 шт/уп.	5182-0837
Крышки обжимные для парофазного анализа, алюминиевые, септа ПТФЭ/силикон, 20 мм, 100 шт/уп.	5183-4477
Газовые фильтры	
Набор для очистки газа-носителя Gas Clean для системы 7890	CP17988
Набор для очистки газа-носителя Gas Clean для систем 8890 и 8860	CP179880
Сменный патрон фильтра для очистки газа-носителя Gas Clean	CP17973
Нитрозамины – принадлежности для МС	
Нить накаливания для источника ЭУ (для систем 7000A/B/C/D, 5977B Inert Plus, 5977A с экстрактором, инертных или из нержавеющей стали и 5975)	G7005-60061
Нить накаливания для высокоэффективного источника (HES) для трехквadrупольной системы ГХ-МС Agilent 7010	G7002-60001
Линза вывода ионов из источника, 6 мм, для 5973/75, 5977	G3163-20530
Линза вывода ионов из источника, 6 мм, для источника с экстрактором	G3870-20448



¹ См. сноску под таблицей сведений о порядке заказа на стр. 4.

* См. сноску внизу стр. 4.

Метод FDA 3: метод ГХ-TQ, использующий ввод жидкой пробы для одновременного количественного определения NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA и NDBA

Данный метод (6) также является более поздней версией первого метода FDA. Это метод на основе ввода жидкой пробы с использованием трехквадрупольной ГХ-TQ для анализа пяти примесей. Одноквадрупольная МС (методы 1 и 2) часто дает неоднозначные результаты и является менее чувствительным методом. Методы ГХ-TQ являются более чувствительными и обеспечивают большую специфичность. Парофазная транспортная линия позволяет вводить как парообразные, так и жидкие пробы с помощью одного и того же испарителя без изменения конфигурации.

Расчеты LOD/LOQ лекарственного вещества для этого метода основаны на 500 мг субстанции валсартана. Увеличение взвешенной и извлеченной концентрации снизит значение LOQ. Расчеты LOD/LOQ лекарственного средства основаны на одной таблетке, содержащей 30 мг субстанции валсартана.

Таблица 3. Пределы обнаружения (LOD) и пределы количественного определения (LOQ) для метода FDA 3.

Примесь	LOQ лекарственного вещества (млн д.)	LOD лекарственного вещества (млн д.)	LOQ лекарственного средства (млн д.)	LOD лекарственного средства (млн д.)
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 предлагает комплексное решение (7) для определения и оценки пяти примесей нитрозаминов (NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA и NDBA) в лекарственном веществе и лекарственном средстве метформин (8) и сартан (9) в следовых количествах с помощью системы ГХ Agilent 7890В или 8890 в сочетании с трехквадрупольной системой ГХ-МС Agilent 7010В. Трехквадрупольная система ГХ-МС Agilent 7010В, оборудованная высокоэффективным источником, может достигать LOQ в 2–20 раз ниже по сравнению с текущими нормативными требованиями.

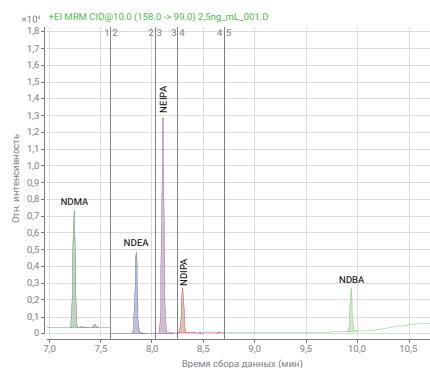


Рисунок 3. Экстракционная хроматограмма MRM (переход при количественном анализе) минимального калибровочного стандарта при концентрации смеси пяти примесей в дихлорметане 2,5 нг/мл (ГХ Agilent 7890В).

Параметры метода

Параметры ГХ	Значение
Режимы ввода пробы MMI	Импульсный, без деления потока: 12,285 psi до 0,5 мин
Температура испарителя	250 °C
Температурная программа термостата	40 °C (0,5 мин), 20 °C/мин до 200 °C (0 мин), 60 °C/мин до 250 °C (3 мин)
Общее время выполнения	12,33 мин
Температура транспортной линии МС	250 °C
Объем ввода	2 мкл
Газ-носитель	Гелий, 1 мл/мин

Параметры МС	Значение	
Режим	Ионизация электронным ударом, 40 эВ	
Температура источника	250 °C	
Температура квадрупольного масс-фильтра	Q1 и Q2 = 150 °C	
Условия режима MRM		
Разрешение МС1	Все соединения	
Разрешение МС2	Все соединения	
Поток газа для соударений	Азот, 1,5 мл/мин	
Расход гасящего газа	Гелий, 4 мл/мин	
Коэффициент усиления детектора	1	
Количество/качество переходов (метод FDA)	Время начала: 6,5 мин	NDMA 74 → 44, КЭ 15, время задержки 150 мс 74 → 42, КЭ 20, время задержки 50 мс NDMA: C13-d ₆ 82 → 48, КЭ 20, время задержки 100 мс
	Время начала: 7,60 мин	NDEA 102 → 85, КЭ 10 В, время задержки 150 мс 102 → 56, КЭ 18 В, время задержки 150 мс
	Время начала: 8,03 мин	NEIPA 116 → 99, КЭ 10 В, время задержки 150 мс 71 → 56, КЭ 10 В, время задержки 150 мс
	Время начала: 8,25 мин	NDIPA 130 → 88, КЭ 10 В, время задержки 150 мс 130 → 42, КЭ 10 В, время задержки 150 мс
	Время начала: 8,70 мин	NDBA 158 → 99, КЭ 10 В, время задержки 150 мс 84 → 56, КЭ 22 В, время задержки 150 мс

Сведения о порядке заказа для метода FDA 3

Нажмите на ссылку MyList* ниже, чтобы добавить материалы в список «Избранные товары» интернет-магазина Agilent. Затем введите количество необходимых продуктов. Ваш список будет сохранен в категории «Избранные товары» и может быть использован при составлении заказов в будущем.

Нажмите на [MyList](#), чтобы загрузить все материалы из этой таблицы в список избранных товаров.

Описание продукта	Каталожный номер
Стандарты нитрозаминов	
Стандарты нитрозаминов	US-113N-1
Нитрозамины – материалы для пробоподготовки	
Шприцевой фильтр Captiva Premium, материал мембраны нейлон, диаметр 15 мм, размер пор 0,45 мкм, 100 шт/уп. (сертификация для ВЭЖХ)	5190-5091
Одноразовый шприц Captiva, 5 мл, 100 шт/уп.	9301-6476
Нитрозамин – колонка для ГХ	
VF-WAXms 30 м × 0,25 мм, 1,0 мкм	CP9206
Нитрозамины – лайнеры испарителя для ГХ	
Лайнер испарителя, без деления потока, с одним сужением, 900 мкл, с деактивированным стекловолокном	5062-3587
Лайнер испарителя Ultra Inert ¹ , без деления потока, с одним сужением, 900 мкл, со стекловолокном (1 шт/уп.)	5190-2293
Лайнер испарителя Ultra Inert ¹ , без деления потока, с одним сужением, 900 мкл, со стекловолокном (5 шт/уп.)	5190-3163
Лайнер испарителя Ultra Inert ¹ , без деления потока, с одним сужением, 900 мкл, со стекловолокном (25 шт/уп.)	5190-3167
Лайнер испарителя Ultra Inert ¹ , без деления потока, с одним сужением, 900 мкл, со стекловолокном (100 шт/уп.)	5190-3171
Уплотнительная прокладка для вставок испарителя, антипригарная, фторопластовая, сертифицированная, 100 шт/уп.	5190-2269
Нитрозамины – принадлежности для испарителя	
Септа испарителя Advanced Green, антипригарная, 11 мм, 50 шт/уп.	5183-4759
Септа испарителя Advanced Green, антипригарная, 11 мм, 100 шт/уп.	5183-4759-100
Позолоченное уплотнение Ultra Inert ¹ , с шайбой, 1 шт/уп.	5190-6144
Позолоченное уплотнение Ultra Inert ¹ , с шайбой, 10 шт/уп.	5190-6145
Самозатягивающаяся накидная гайка для подключения колонки к испарителю, с муфтой	G3440-81011
Самозатягивающаяся накидная гайка для подключения колонки к МСД, с муфтой	G3440-81013
Сменная муфта для самозатягивающейся гайки для колонки	G3440-81012
Феррулы из композита 15% графит / 85% веспел, внутр. диам. 0,4 мм, 10 шт/уп.	5181-3323
Шприц для автосамплера ALS, 5 мкл, несменная игла, 23-26s/42/конический	5181-1273
Шприц для автосамплера ALS, 5 мкл, несменная игла, 23-26s/42/конический, 6 шт/уп.	5181-8810
Шприц для автосамплера ALS, 10 мкл, несменная игла, 23-26s/42/конический	5181-1267
Шприц для автосамплера ALS, 10 мкл, несменная игла, 23-26s/42/конический, 6 шт/уп.	5181-3360
Нитрозамины – виалы и крышки	
Набор масс-спектрально протестированных виал, 2 мл, прозрачных, с винтовой крышкой, с местом для надписей, синие крышки, септа ПТФЭ/силикон, 100 шт/уп.	5190-2278
Виала, винтовая крышка, янтарное стекло, с местом для надписей, сертифицированная, 2 мл, 100 шт/уп.	5182-0716
Виала, винтовая крышка, янтарное стекло, с местом для надписей, деактивированная (силанизованная), сертифицированная, 2 мл, 100 шт/уп.	5183-2072
Навинчивающаяся крышка, септа из синего ПТФЭ/красного силикона, 100 шт/уп.	5182-0717
Навинчивающаяся крышка, септа из синего ПТФЭ/силикона/ПТФЭ, 100 шт/уп.	5182-0723
Вкладыш для виал, 100 мкл, 500 шт/уп., размер вкладыша: 5,0 × 30 мм	9301-1387



¹ См. сноску под таблицей сведений о порядке заказа на стр. 4.

* См. сноску внизу стр. 4.

Газовые фильтры	
Набор для очистки газа-носителя Gas Clean для системы 7890	CP17988
Набор для очистки газа-носителя Gas Clean для систем 8890 и 8860	CP179880
Сменный патрон фильтра для очистки газа-носителя Gas Clean	CP17973
Нитрозамины – принадлежности для МС	
Нить накаливания для источника ЭУ (для систем 7000A/B/C/D, 5977B Inert Plus, 5977A с экстрактором, инертных или из нержавеющей стали и 5975)	G7005-60061
Нить накаливания для высокоэффективного источника (HES) для трехквадрупольной системы ГХ-МС Agilent 7010	G7002-60001
Линза вывода ионов из источника, 6 мм, для 5973/75, 5977	G3163-20530
Линза вывода ионов из источника, 6 мм, для источника с экстрактором	G3870-20448



Литература

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, Agilent publication [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, Agilent publication [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, Agilent publication ([5994-2393EN](#))
8. Quantification of Nitrosamine Impurities in Metformin Using Agilent GC/MS/MS Instrumentation, Agilent publication ([5994-2419EN](#))
9. Analysis of Five Nitrosamine Impurities in Drug Products and Drug Substances Using Agilent GC/MS/MS Instrumentation, Agilent publication ([5994-1821EN](#))

Химические стандарты Agilent

Ищете высококачественные стандарты для дополнительных методик? [Обратитесь к каталогу из 5 000 химических стандартов](#), чтобы найти оптимальный стандарт для своего метода, области применения или рабочего процесса. Не можете найти подходящий стандарт в каталоге? На нашем сайте также есть автоматизированный пользовательский инструмент для размещения заказа на стандарты, который поможет разработать подходящий вам стандарт.

Инструмент для подбора системы ГХ Agilent

Ищете колонку для ГХ, наиболее подходящую для используемых методик? Воспользуйтесь [инструментом для подбора колонок ГХ](#), чтобы найти подходящую вам колонку, исходя из области применения, стандартизированного метода, спецификации Фарм. США или необходимой привитой фазы.

Agilent CrossLab: реальные идеи, реальные результаты

CrossLab — это не только оборудование, но и услуги, расходные компоненты и управление ресурсами в пределах лаборатории. Все это позволяет повысить эффективность работы, оптимизировать операции, увеличить время безотказной работы приборов, развить пользовательские навыки и многое другое.

Узнать подробнее об Agilent CrossLab и посмотреть примеры идей, которые привели к грандиозным результатам:

www.agilent.com/crosslab

Центры по работе с клиентами Agilent в вашей стране:

www.agilent.com/chem/contactus

Ответы на технические вопросы и доступ к ресурсам сообщества Agilent:

community.agilent.com

Россия:

+7 495 664 73 00

+7 800 500 92 27

customercare_russia@agilent.com

Европа:

info_agilent@agilent.com

Азиатско-Тихоокеанский регион

inquiry_lsca@agilent.com

Информация в этом документе может быть изменена без уведомления.

RA44239.5775

© Agilent Technologies, Inc., 2021
Напечатано в США 5 марта 2021 г.
5994-2979RU