

## APPLICATION NOTE

# Comprehensive and Rapid Nitrosamine Testing at ppb levels by LC-MS/MS QTRAP 5500™ and QTRAP 6500+™ series

## Introduction

Nitrosamines are a class of chemical compounds characterized by the **N-nitroso functional group (-N=O)**. They are of significant concern due to their carcinogenic potential and their presence as impurities in pharmaceutical products. Regulatory agencies, such as the FDA and EMA, have established strict guidelines to control nitrosamine contamination in drugs.



## Occurrence in Pharma Industry

Nitrosamines in pharmaceuticals can arise due to various factors, including:

- Contaminated raw materials or reagents
- Decomposition of certain drug substances
- Cross-contamination during manufacturing
- Reaction between residual amines and nitrite impurities
- Storage conditions that promote nitrosamine formation

## Discovery

Nitrosamines were first identified in the 1950s when studies linked them to carcinogenic effects. In the 2010s, their presence in pharmaceuticals, particularly in certain Sartan-class blood pressure medications, raised major regulatory concerns. This led to widespread investigations into potential contamination in drug formulations and manufacturing processes

## Occurrence in Food Industry

Nitrosamines in food can form through the reaction of nitrites with secondary amines under acidic or high-temperature conditions. Common sources include:

- Processed meats (bacon, ham, sausages) due to nitrite preservatives
- Beer and certain alcoholic beverages
- Dairy products exposed to nitrites
- Fish and seafood products
- Certain vegetables with high nitrate content exposed to high heat
- Contaminated water supplies



LC-MS/MS QTRAP 6500+ (AB SCIEX)  
at SCIENT Laboratory



## Nitrosamine Impurity Analysis Services

At SCIENT, we perform analytical development, validation and nitrosamine testing using state-of-the-art LC-MS/MS instruments such as QTRAP 5500 and 6500+ from AB Sciex.

To date the SCIENT laboratory has successfully validated and performed nitrosamines impurities testing for several drug product manufacturers based in the European Union.

Our experienced GMP laboratory personnel will provide you the method validation and product testing you need, including the associated documentation to support your raw materials and drug product quality assessment, and regulatory submissions.

Our team is regularly involved in analytical method development and validation, finding solutions for challenging projects involving low test limits, various matrices, and identification of unknown impurities originated from raw materials, the production process, leached from the primary packaging, or during stability studies.

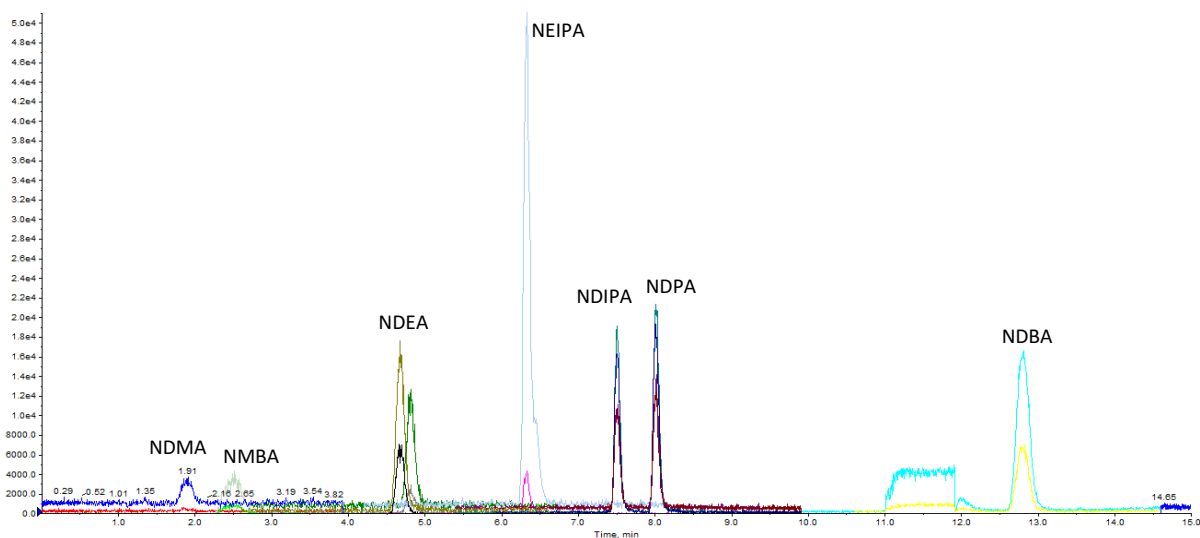


Figure 1. Chromatogram of Seven Nitrosamines in Irbesartan API and finished product

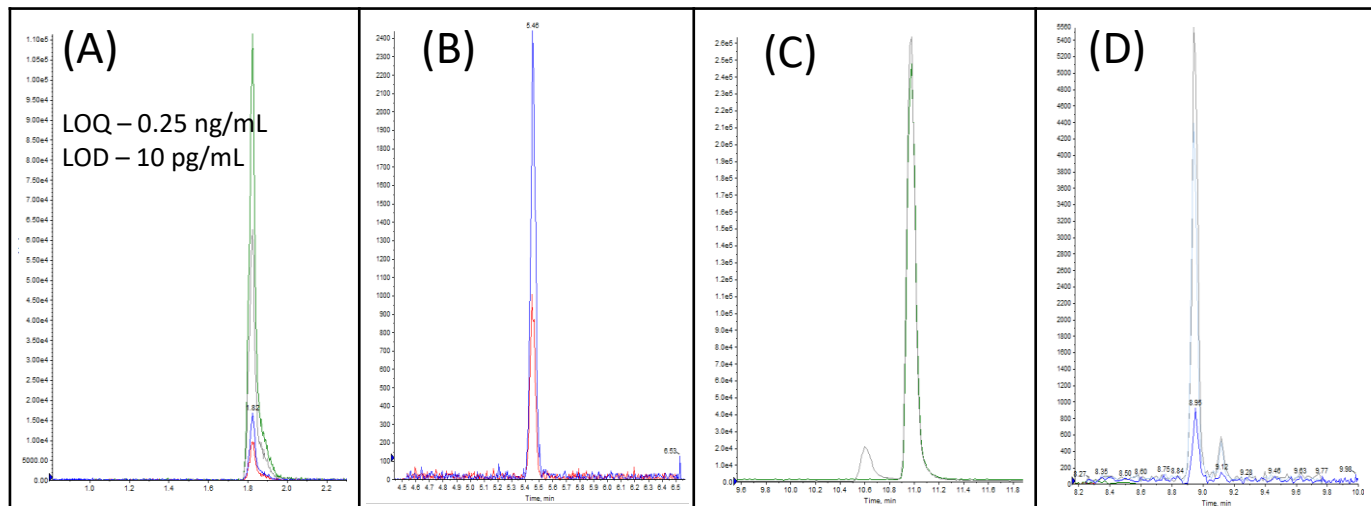



Figure 2. (A) N-Nitroso-Rifampicine in Rifampicine API/ finished product; (B) AZBT in Irbesartan API; (C) N-Nitroso-Ramipril in Ramipril API/finished product; (D) N-Nitroso-Sertraline in Sertraline API/finished product



**AUTORIZAȚIE DE FABRICAȚIE**


1. Numărul Autorizației: **84F**
2. Numele deținătorului autorizației: **CROMATEC PLUS SRL**
3. Adresa locului de fabricație: Str. Petre Ispirescu, nr.1, Sat Tâncăbești, Comuna Snagov, cod poștal 077167, Județ Ilfov
4. Adresa înregistrată legal a deținătorului autorizației: Str. Petre Ispirescu, nr.1, Sat Tâncăbești, Comuna Snagov, cod poștal 077167, Județ Ilfov
5. Domeniul acoperit de autorizație și formele dozate<sup>1)</sup> anexa nr. 1  
la autorizația de fabricație
6. Bazele legale ale autorizării: Legea nr.95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, Titlul XVIII, Medicamentul și Ordinul nr.1295/2015 privind autorizarea de fabricație a producătorilor, importatorilor de medicamente de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică și a unităților de control independente și privind acordarea certificatului de bună practică de fabricație
7. Numele persoanei responsabile a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (autoritatea competentă din România care acordă autorizația de fabricație):  
  
**Elena Valeria BRODEALĂ, VICEPREȘEDINTE**
8. Semnătura:  L.S.
9. Data: 09.05.2024
10. Anexe atașate: - anexa nr.1;  
- anexa nr.6;  
- anexa nr.7.

**DOMENIUL ACOPERIT DE AUTORIZAȚIE**

Numele și adresa locului: **CROMATEC PLUS SRL, Str. Petre Ispirescu, nr.1, Sat Tâncăbești, Comuna Snagov, cod poștal 077167, Județ Ilfov (CENTRUL DE CERCETARE PENTRU ANALIZĂ INSTRUMENTALĂ - „SCIENT”, LABORATOR DE ÎNCERCĂRI)**

<input checked="" type="checkbox"/> Medicamente de uz uman	
<b>OPERAȚII AUTORIZATE</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Operații de fabricație (conform Părții 1)	
<input type="checkbox"/> Import de medicamente (conform Părții 2)	
<b>Partea 1 OPERAȚII DE FABRICAȚIE</b>	
<b>1.6</b>	<b>Teste pentru controlul calității</b>
	1.6.3 Fizico-chimice


Orice restricții sau observații care să clarifice domeniul acestor operații de fabricație: se efectuează teste pentru controlul calității - teste fizico - chimice (numai analize cromatografice prin tehnicile instrumentale LC-MS/MS și GC-MS).

Numele și funcția persoanei responsabile: **Elena Valeria BRODEALĂ, VICEPREȘEDINTE**  
 Semnătura:  Stampila și data: 09.05.2024

Data inspecției pe baza căreia s-a acordat autorizația: 15.02.2024

Domeniul acoperit de ultima inspecție:

- activități de testare fizico-chimică pentru medicamente de uz uman – analize cromatografice prin tehnicile instrumentale LC-MS/MS și GC-MS;
- dezvoltare-validare metodologie de control fizico-chimic.

Numele și funcția persoanei responsabile: **Elena Valeria BRODEALĂ, VICEPREȘEDINTE**  
 Semnătura:  Data: 09.05.2024



**CERTIFICAT PRIVIND CONFORMITATEA CU BUNA PRACTICĂ DE FABRICAȚIE**  
**CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER**

**Partea 1/Part 1**

Emis în urma unei inspecții în acord cu art. 111(5) al Directivei 2001/83/EC/Issued following an inspection in accordance with Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC.

Autoritatea competentă AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE din ROMÂNIA confirmă următoarele/ The competent authority NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES AND MEDICAL DEVICES of ROMANIA confirms the following:

Fabricantul/The manufacturer: **CROMATEC PLUS SRL**

Adresa locului de fabricație/Site address: Str. Petre Ispirescu, nr.1, Sat Tâncăbești, Comuna Snagov, cod poștal 077167, Județ Ilfov, România

A fost inspectat în cadrul programului național de inspecție referitor la autorizația de fabricație nr. **84F** în acord cu art. 40 al Directivei 2001/83/CE consolidată transpusă în legislația națională prin art. 755 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, Titlul XVIII, Medicamentul / Has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. **84F** in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC transposed in the following national legislation: art. 755 from Law no. 95/2006 regarding the reform in the field of health, republished, Title XVIII, Medicinal product

**Partea a 2-a/Part 2**

<input checked="" type="checkbox"/> Medicamente de uz uman / Human Medicinal Products	
<b>1. OPERAȚII DE FABRICAȚIE / MANUFACTURING OPERATIONS</b>	
<b>1.6</b>	<b>Teste pentru controlul calității / Quality control testing</b>
	1.6.3. Fizico-chimice / Chemical/Physical

Orice restricții sau observații care să clarifice domeniul acestui certificat: / Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this certificate: se efectuează teste pentru controlul calității - teste fizico - chimice (numai analize cromatografice prin tehnicile instrumentale LC-MS/MS și GC-MS). **Acest certificat este valabil până în Februarie 2027.** / quality control testing – chemical/physical tests are carried out (only for chromatographic analysis by instrumental techniques LC-MS/MS and GC-MS). **This GMP certificate is valid up to February 2027.**

09/05/2024

Numele, titlul și semnătura persoanei autorizate din  
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
 Name and signature of the authorised person of the National Agency for  
 Medicines and Medical Devices of Romania

Tel.: 0040 21 317 11 02 Fax: 0040 21 316 34 97

**Elena Valeria BRODEALĂ, VICEPREȘEDINTE**

Semnătura:

