

Recherche zu: Nitrosamine in Wirkstoffen und Fertigarzneimitteln

Nitrosamine können kanzerogene und mutagene Eigenschaften besitzen und wurden erstmals 2018 in höheren Konzentrationen in Sartan-haltigen Arzneimitteln nachgewiesen. In der folgenden Entwicklung konnten entsprechende Verunreinigungen auch in weiteren Arzneimitteln und Wirkstoffen nachgewiesen werden, so dass von den Behörden Risikobetrachtungen aktuell für alle bestehenden Zulassungen für Humanarzneimittel sowie für alle zukünftigen Substanzen und Produkte gefordert werden. Zulassungsinhaber müssen sowohl **für die Wirkstoffe als auch die Fertigarzneimittel für chemische Medikamente bis zum 31.03.2021** und für **biologische Medikamente bis zum 01.07.2021** eine Risikoanalyse erstellen und das Ergebnis übermitteln.

1. Risikoanalyse

Die EMA hat eine 90 seitige Zusammenfassung zum Themenkomplex mit Anforderungen an eine Risikoanalyse im Juli 2020 veröffentlicht. Ausgehend vom Prozess - der Synthese des Wirkstoffes, der Herstellung und das Abpacken des Fertigarzneimittels und der anschließenden und zwischenzeitlichen Lagerung - und den dabei eingesetzten Materialien und Bedingungen ist zu beurteilen, ob ein Risiko für die Kontamination mit Nitrosaminen bestehen kann. Für eine umfassende Bewertung sind hierfür jedoch sowohl Betrachtungen des Prozesses selbst als auch weitere Informationen der Lieferanten für Reagenzien, Hilfsstoffe, Wirkstoffen und Verpackungsmaterialien notwendig. Dieses umfasst sowohl Fragen, ob in den Rohstoffen bereits Nitrosamine enthalten sein könnten, als auch Informationen zu Verunreinigungen und Vorstufen, die erst in einem späteren Schritt zur Bildung von Nitrosaminen führen. Ein Beispiel hierfür sind Nitrit-Verunreinigungen in Hilfsstoffen, die zur Bildung von Nitrosaminen führen könnten.

Aus der Gesamtheit der Daten und chemischer Fachkenntnisse über mögliche Abbau- und Bildungsprozesse ist zu beurteilen, ob ein Risiko für eine Verunreinigung mit Nitrosaminen besteht und welche Nitrosamine enthalten sein können. Gerade die letzte Information ist zum Aufbau einer geeigneten Analyseverfahren notwendig.

2. Aktuelle Grenzwerte

Aktuell sind noch verschiedene Grenzwerte risikobasiert für einzelne Nitrosamine (z. Bsp. NDMA und NDEA) festgelegt. Für NDMA und NDEA wird nach der zweijährigen Übergangszeit ab dem 01.04.2021 ein Limit von unter 0,03 ppm gelten (**nicht mehr quantifizierbar**). Weitere aktuelle Grenzwerte für Nitrosamine sind von der EMA festgelegt. Basierend auf der Forderung, dass Verunreinigungen mit kanzerogenen Substanzen, wenn möglich zu minimieren sind, ist in den nächsten Jahren mit steigenden Anforderungen zu rechnen.

3. Aktueller Stand der Analysetechnik

Nitrosamine werden im Regelfall nicht als Summenparameter erfasst, sondern es können nur einzelne Nitrosamine quantifiziert oder gegen einen Grenzwert überprüft werden. In einer vorangegangenen Risikoanalyse ist daher festzulegen, welche Nitrosamine in dem Produkt vorhanden sein könnten. Die Analysen bestehen oftmals aus HPLC-MS oder GC-MS, so dass sich diese Methoden aufgrund limitierter Verfügbarkeit von Referenzsubstanzen, lediglich für die Analyse einzelner Nitrosamine eignen. Dieses verteuert ein Screening sehr stark, da jedes Nitrosamin als einzelner Standard benötigt wird. Aktuell ist eine Monographie (Ph. Eur. 2.4.36 „N-Nitrosamine in active substances“) in Vorbereitung. Ein Entwurf ist bereits in Pharmeuropa 32.2 erschienen. Hierbei handelt es sich um zwei GC-MS und eine HPLC-MS Methoden für die Bestimmung von insgesamt sieben Nitrosaminen. Erste AuftragsanalySELabore bieten bereits die Quantifizierung einzelner Nitrosamine an.

4. Weiterführende Informationen

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>