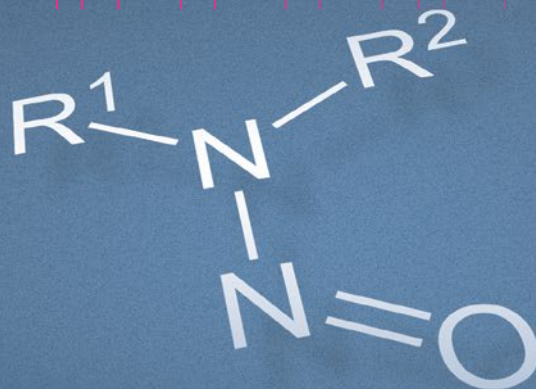


INTERLABOR
BELP AG

FACTSHEET



Nitrosamin-Kontamination von pharmazeutischen Wirkstoffen und Fertigprodukten

Einleitung

Seit dem Fund von entsprechend verunreinigten Chargen des APIs Valsartan eines chinesischen Herstellers durch Behörden im Sommer 2018¹ wurden sowohl in Produkten von anderen Herstellern als auch in anderen Wirkstoffklassen Nitrosamin-Kontaminationen entdeckt. Die Folge waren weltweite Produktrückrufe sowie eine starke Verunsicherung von Produzenten und Verbrauchern.

Als Reaktion auf das mittlerweile erreichte Ausmass an Kontaminationsfällen fordert die EMA zukünftig von jedem Zulassungsinhaber für jedes Humanarzneimittel die Zusicherung, dass keine Nitrosamine enthalten sind². Darüber hinaus ist die Durchführung einer Risikoanalyse für jedes Fertigprodukt notwendig².

Die FDA, die Swissmedic und weitere Behörden haben in den letzten Monaten zahlreiche Methoden zur Analyse von Nitrosaminen in pharmazeutischen Wirkstoffen und Fertigprodukten publiziert. Jede dieser Methoden hat Vor- und Nachteile. Es fehlt allerdings ein allgemein standardisiertes Verfahren.

Seitens Interlabor möchten wir Sie gerne beim analytischen Part der Risikobeurteilung unterstützen und Ihnen nachfolgend unser Konzept zur Bestimmung von Nitrosaminen vorstellen.

Analyse von Nitrosaminen

Bei INTERLABOR Belp AG wird ein GC-MS/MS Verfahren der Swissmedic favorisiert. Es wurde bereits eine umfangreiche Basisverifizierung erfolgreich abgeschlossen. Daher kann die Analyse zukünftiger Proben nach einer produktspezifischen Verifizierung mit reduziertem Umfang direkt innerhalb der Akkreditierung durchgeführt werden.

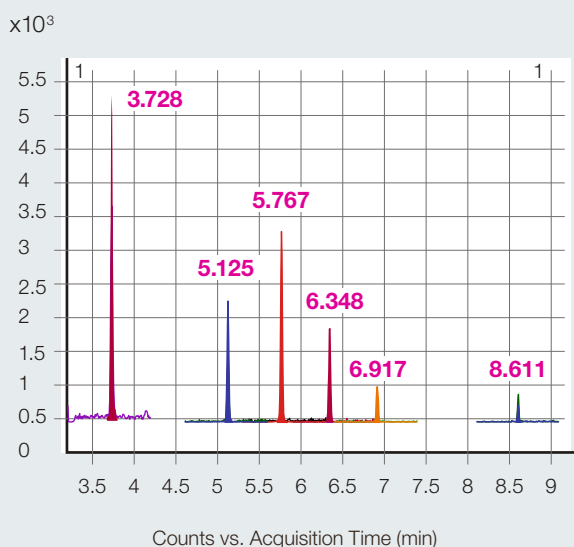
Alternativ steht eine von INTERLABOR Belp AG entwickelte HPLC-MS/MS Methode zur Verfügung. Je nach Wirkstoff, erforderlicher Bestimmungsgrenze und Matrix kann so das optimale Analyseverfahren angewendet werden. Aktuell können die folgenden Nitrosamine bestimmt werden:

- **NDMA (CAS 62-75-9)**
- **NDEA (CAS 55-18-5)**
- **NDPA (CAS 621-64-7)**
- **NDBA (CAS 924-16-3)**
- **NDIPA (CAS 601-77-4)**
- **NEIPA (CAS 16339-04-1)**

Darüber hinaus kann die seit dem ersten Januar 2020 von der Ph. Eur. geforderte Prüfung von Nitrosaminen in folgenden Wirkstoffen durchgeführt werden:

- **Candesartancilexetil** (2573)
- **Irbesartan** (2465)
- **Losartan-Kalium** (2232)
- **Olmesartanmedoxomil** (2600)
- **Valsartan** (2423)

Beispielchromatogramm Nitrosaminanalyten



Retentionszeit (in Minuten)

3.728	NDMA	N-Nitrosodimethylamine	(CAS 62-75-9)
5.125	NDEA	N-Nitrosodiethylamine	(CAS 55-18-5)
5.767	EIPNA	Ethylisopropylnitrosamine	(CAS 16339-04-1)
6.348	DIPNA	N-Nitroso-di-iso-propylamine	CAS 601-77-4)
6.917	DPNA	N-Nitroso-di-n-propylamine	(CAS 621-64-7)
8.611	DBNA	N-Nitroso-di-n-butylamine	(CAS 924-16-3)

Eckdaten Nitrosamin-Analytik bei INTERLABOR Belp AG

Option A:

Analyse von Nitrosaminen unter der Qualität Stand der Technik

- Analyse der ersten Probe inklusive Wiederfindung ((n = 1; 100 % Level): 1750 CHF
- Analyse jeder weiteren Probe derselben Serie: 675 CHF
- Bearbeitungsdauer: 15 Werktage
- Angabe der API-Konzentration, maximalen Tagesdosis und des Tablettengewichts

Option B:

Analyse von Nitrosaminen unter der Qualität ISO 17025

- Analyse der ersten Probe inklusive Selektivität, Wiederfindung (n = 3 x 3; 50 %, 100 % & 150 % Level) und Linearität ((n = 5; 50 % - 200 %): 5640 CHF
- Analyse jeder weiteren Probe derselben Serie: 675 CHF
- Bearbeitungsdauer: 15 Werktage
- Angabe der API-Konzentration, maximalen Tagesdosis und des Tablettengewichts

Quellen

1. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>
2. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-companies-steps-take-avoid-nitrosamines-human-medicines>

INTERLABOR BELP AG



Interlabor Belp AG

Aemmenmattstrasse 16
3123 Belp, Schweiz
Tel. +41 (0)31 818 77 77
Fax +41 (0)31 818 77 78
www.interlabor.ch
info@interlabor.ch

Öffnungszeiten

Montag bis Freitag
07.30 – 12.00 Uhr
13.30 – 17.00 Uhr