

Contamination par des nitrosamines de principes actifs pharmaceutiques et de produits finis

Introduction

Depuis la découverte par les autorités, en été 2018¹, de lots contaminés de l'API Valsartan d'un fabricant chinois, une contamination par les nitrosamines a été décelée dans des produits d'autres fabricants ainsi que dans d'autres classes de principes actifs.

Cela a entraîné des rappels de produits à l'échelle mondiale et un niveau élevé d'incertitude chez les producteurs et les consommateurs.

En réaction à l'ampleur des cas de contamination atteints entre-temps, l'EMA exigera à l'avenir que chaque titulaire d'autorisation de mise sur le marché de chaque médicament à usage humain garantisse qu'il ne contient pas de nitrosamines².

En outre, une analyse de risque doit être effectuée pour chaque produit fini².

Au cours des derniers mois, la FDA, Swissmedic et d'autres autorités ont publié de nombreuses méthodes d'analyse des nitrosamines dans les principes actifs et les produits finis. Chacune de ces méthodes présente des avantages et des inconvénients. Cependant, il n'existe pas de procédure standardisée.

De la part d'Interlabor, nous aimerions vous soutenir dans la partie analytique de l'évaluation des risques et vous présenter notre concept pour la détermination des nitrosamines.

Analyse des nitrosamines

INTERLABOR Belp AG est favorable à une procédure GC-MS/MS de Swissmedic.

Une vérification de base approfondie a déjà été effectuée avec succès. Par conséquent, l'analyse des futurs échantillons peut être effectuée directement dans le cadre de l'accréditation après une vérification spécifique au produit avec une portée réduite. Il existe également une méthode HPLC-MS/MS développée par INTERLABOR Belp AG.

En fonction de la substance active, de la limite de détection et de la matrice, la procédure analytique optimale peut être évitée.

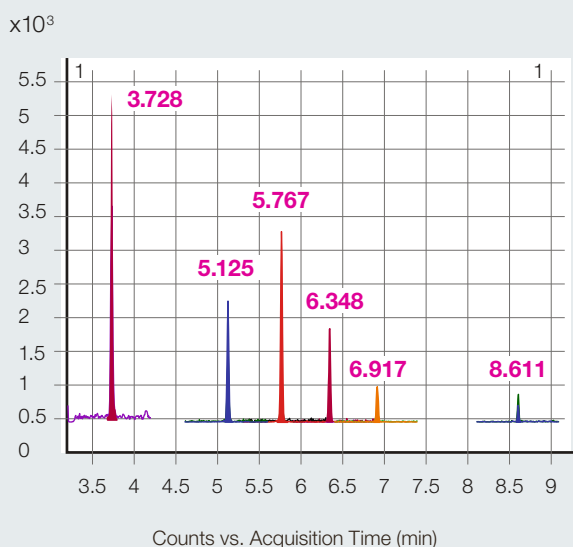
Actuellement, les nitrosamines suivantes peuvent être déterminées:

- **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)**

En outre, les essais sur les nitrosamines exigés par la Ph. Eur. depuis le 1^{er} janvier 2020 peuvent être effectués pour les substances actives suivantes:

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

Exemple de chromatogramme d'analytes de nitrosamine



Temps de rétention (minutes)

3.728	NDMA	N-Nitrosodiméthylamine	(CAS 62-75-9)
5.125	NDEA	N-Nitrosodiéthylamine	(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)

Données clés de l'analyse des nitrosamines chez INTERLABOR Belp AG

Option A:

L'analyse des nitrosamines sous la qualité l'état de l'art

- Analyse du premier échantillon, y compris la récupération ($n = 1$; 100 % niveau): 1750 CHF
- Analyse de chaque échantillon supplémentaire de la même série : 675 CHF
- Délai : 15 jours ouvrables
- Indication de la concentration de l'API, de la dose quotidienne maximale et du poids des comprimés

Option B:

L'analyse des nitrosamines sous la qualité ISO 17025

- Analyse du premier échantillon incluant la sélectivité, la récupération ($n = 3 \times 3$; 50 %, 100 %, & 150 % niveau) et la linéarité ($n = 5$; 50 % – 200 % niveau): 5640 CHF
- Analyse de chaque échantillon supplémentaire de la même série : 675 CHF
- Délai : 15 jours ouvrables
- Indication de la concentration de l'API, de la dose quotidienne maximale et du poids des comprimés

Références

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, Suisse
Tél. +41 (0)31 818 77 77
Fax +41 (0)31 818 77 78
www.interlabor.ch
info@interlabor.ch

Heures d'ouverture

Du lundi au vendredi
07.30 – 12.00 heures
13.30 – 17.00 heures