

# Nitrosamine in Arzneimitteln

Ein Update aus regulatorischer Sicht zum aktuellen Stand der Nitrosamin-Thematik

Kaja Vela, wissenschaftliche Mitarbeiterin Abteilung Pharmakopöe  
Susanne Wegenast, Leiterin Abteilung Marktkontrolle Arzneimittel  
Massimiliano Conti, Leiter Abteilung Labor (OMCL)

Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Institut suisse des produits thérapeutiques  
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
Swiss Agency for Therapeutic Products

Hallerstrasse 7, 3012 Bern  
[www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)

## Einleitende Bemerkungen

- Bei der Nitrosamin-Thematik handelt es sich um eine sehr dynamische Thematik, zu welcher es in den vergangenen Jahren viele neue Erkenntnisse gegeben hat.
  - Die regulatorischen Anforderungen folgen diesem Erkenntnisstand und haben sich dementsprechend über die Zeit entwickelt.
- In der heutigen Präsentation erhalten sie einen Überblick aus regulatorischer Sicht von Swissmedic zum aktuellen Stand der Nitrosamin-Thematik.
  - Dies aus drei Blickwinkeln:
    1. Pharmakopöe
    2. Marktkontrolle Arzneimittel
    3. Labor

Nitrosamine in Arzneimitteln

# Beitrag Pharmakopöe

## Einleitende Bemerkungen – Pharmakopöe

- Ein besonderes Anliegen der Pharmakopöe – als rechtlich verbindliches Werk – ist es, die darin enthaltenen Qualitätsanforderungen so auszugestalten, dass sie im Einklang mit den anderweitigen regulatorischen Vorgaben stehen und diesen nicht widersprechen.
  - Hinsichtlich der Nitrosamin-Thematik hat es sich als sinnvoll erwiesen, in erster Linie grundsätzliche Anforderungen in die Pharmakopöe aufzunehmen und detailliertere Regelungen in anderweitigen regulatorischen Vorgaben abzubilden.
- Die nachstehenden Folien geben einen Überblick über den aktuellen Stand der Anforderungen für die Nitrosamine in der Pharmakopöe.

## Grundsätzliche Regelung in der Pharmakopöe

(1/2)

In der Europäischen Pharmakopöe werden die *N*-Nitrosamine seit dem Supplement 11.3 (in Kraft gesetzt am 1. Januar 2024) grundsätzlich durch den Abschnitt «Herstellung» in den beiden allgemeinen Monographien «Substanzen zur Pharmazeutischen Verwendung (2034)» und «Pharmazeutische Zubereitungen (2619)» geregelt.

### Auszug aus «Substances for pharmaceutical use (2034)»

“*N*-Nitrosamines. As many *N*-nitrosamines are classified as probable human carcinogens, manufacturers of active substances for human use are expected to evaluate the potential risk of *N*-nitrosamine formation and contamination occurring throughout their manufacturing process and during storage. If the risk is confirmed, manufacturers should mitigate as much as possible the presence of *N*-nitrosamines – for example by modifying the manufacturing process – and a control strategy should be implemented to detect and control these impurities. General chapter [2.5.42. \*N\*-Nitrosamines in active substances](#) is available to assist manufacturers.”<sup>1</sup>

## Grundsätzliche Regelung in der Pharmakopöe

(2/2)

### Auszug aus “Pharmaceutical preparations (2619)”

***N-Nitrosamines***. As many *N*-nitrosamines are classified as probable human carcinogens, manufacturers of medicinal products, except products for veterinary use only and unlicensed pharmaceutical preparations, are expected to evaluate the potential risk of *N*-nitrosamine formation and contamination occurring throughout their manufacturing process and throughout their shelf-life, according to the requirements of the relevant competent authorities. If the risk is confirmed, manufacturers should mitigate as much as possible the presence of *N*-nitrosamines – for example by modifying the manufacturing process – and a control strategy must be implemented to detect and control these impurities. General chapter [2.5.42. \*N-Nitrosamines in active substances\*](#) is available to assist manufacturers. <sup>1</sup>

## Regelung in Einzelmonographien – Wirkstoffe

### Wirkstoffmonographien:

- Nitrosaminverunreinigungen werden in der Prüfung «Verwandte Substanzen» nur spezifiziert, wenn diese ...
  - ... entweder direkt aus der Synthese des Wirkstoffs selbst hervorgehen oder bei dessen Lagerung entstehen können UND für die es behördlich zugelassene oder von der Non-clinical Working Party (NcWP) empfohlene Grenzwerte gibt. <sup>1</sup>
- Nicht in Wirkstoffmonographien aufgenommen werden
  - Nitrosaminverunreinigungen, die aus bestimmten (schlechten) Herstellpraktiken des Wirkstoffs resultieren (z.B. aufgrund wiedergewonnener oder rezyklierter Materialien; Cross-Kontaminierungen) <sup>1</sup>
  - Verunreinigungen, die selbst keine Nitrosamine sind, aber diesbezüglich ein Risiko aufweisen könnten, weil sie z.B. ein sekundäres Amin enthalten und so potentiell (im Fertigprodukt) zu einem Nitrosamin reagieren könnten. <sup>1</sup>

## Regelung in Einzelmonographien – Fertigprodukte

### Fertigprodukt-Einzelmonographien:

Grundsätzlich werden in diesen Einzelmonographien keine Nitrosaminverunreinigungen spezifiziert. <sup>1</sup>

- Denn deren Entstehung hängt stark von der Zusammensetzung des Fertigprodukts und vom Herstellungsprozess ab.
- Grundsätze werden über die allgemeine Monographie «Pharmazeutische Zubereitungen (2619)» abgedeckt. <sup>1</sup>

## Unterstützung für die Analytik von Nitrosaminen

Das Kapitel «2.5.42 N-Nitrosamine in Wirkstoffen» soll Hersteller unterstützen, falls eine analytische Bestimmung von Nitrosaminverunreinigungen vorgenommen werden soll:

- Es enthält analytische Verfahren für die Prüfung auf Nitrosaminverunreinigungen <sup>1</sup>
- Das Kapitel ist aktuell in Revision
  - Die im Kapitel enthaltenen Methoden (A und C) wurden nun auch für die Prüfung von einigen Fertigprodukten (Sartan-Arzneimitteln) validiert. <sup>2</sup>
  - Der Entwurf des überarbeiteten Kapitels war dieses Jahr in Pharmeuropa 36.1 für die «public consultation» aufgeschaltet. <sup>2</sup>

Nitrosamine in Arzneimitteln

## Beitrag Marktkontrolle Arzneimittel (MKA)

## Wie alles begann – eine kurze Übersicht

### 2018 – 2020: Produktrückrufe auf Grund von Nitrosaminverunreinigungen

Wirkstoff	Entdeckte Nitrosamine	Nitrosamin wird gebildet im...	Hauptursache der Nitrosaminbildung
«Tetrazol-Sartane»	NDMA und NDEA	Wirkstoff	Einsatz von Nitrit in der WS-Synthese zum «quenschen» von Azid
Ranitidine	NDMA	Fertigprodukt	Wirkstoff reagiert mit sich selbst
Metformin	NDMA	Fertigprodukt	Verunreinigung F (DMA) reagiert mit Spuren von Nitrit in Hilfsstoffen

# Reaktion der Gesundheitsbehörden auf die Nitrosaminthematik

**Plan mit Korrekturmassnahmen wird international diskutiert, verabschiedet und publiziert (EMA, Februar 2021)**

Dreistufiger Ansatz:

- Schritt 1: Risikoanalyse ob Nitrosamine potentiell im Wirkstoff oder Fertigprodukt enthalten sein können.
- Schritt 2: analytisches Testen, falls in Schritt 1 ein Risiko identifiziert wurde. Die Testresultate müssen den Behörden gemeldet werden.
- Schritt 3: Umsetzung CAPA-Plan, Einreichen der Änderungsgesuche

Die Termine für den Abschluss der 3 Schritte wurden definiert und publiziert.

# Und, hat es funktioniert?

Naja, nicht ganz so wie geplant...

## Was kam dazwischen?

2021 haben die **N**itrosamine **D**rug **S**ubstance-**R**elated **I**mpurities (NDSRIs) ihren Auftritt:

Wirkstoff	Entdecktes Nitrosamin	Wird hauptsächlich gebildet in...	Grund der Nitrosaminbildung
Varenicline	NNO-Varenicline	Fertigprodukt	Wirkstoff reagiert mit Spuren von Nitrit in den Hilfsstoffen

Die ursprünglich für die «Sartane» definierte Korrekturstrategie ist auf die NDSRIs nicht so einfach anwendbar.

## Die AI (acceptable intake) der NDSRIs sind nicht bekannt,

- Für diese Substanzen gibt es sehr wenig bis keine Tox-Daten.
- Die Ermittlung eines AI über verwandte Substanzen, für die Tox-Daten existieren, gestaltet sich auch sehr schwierig, da es teilweise sehr komplexe Moleküle sind und die Auswahl eines Surrogats schwer zu begründen ist.

### aber...

- Der CPCA = Carcinogenic Potency Categorization Approach (von EMA, FDA, etc entwickelt): Aufgrund eines Strukturvergleichs mit Nitrosaminen mit bekanntem kanzerogenem Potenzial können Risiken identifiziert und ausgehend von der chemischen Struktur unbedenkliche Aufnahmemengen abgeleitet werden. Entlang eines Entscheidungsbaums wird eine Punktezahl errechnet, aus der sich die Risikokategorie für die betreffende Substanz ergibt. Den Kategorien 1 bis 5 sind AI (18ng/d – 1500ng/d) zugeordnet, die als Grenzwerte gelten.
- [Determining recommended acceptable intake limits for N-nitrosamine impurities in pharmaceuticals: Development and application of the Carcinogenic Potency Categorization Approach \(CPCA\) - ScienceDirect](#)

## CPCA-Berechnungen alleine helfen nicht...

### **Schritt 1: Risikoanalyse bzgl. NDSRI-Bildung erfüllen die Erwartungen nicht**

- Die Qualität der Risikoanalysen variiert sehr stark:  
Einige sind von sehr hoher Qualität, andere sind enttäuschend, einige schlicht unbrauchbar.
- Beunruhigend: sogar qualitative sehr hochstehende Risikoanalysen kommen zum Teil zu falschen Schlüssen bezüglich Bildung von NDSRIs im Fertigprodukt.  
Grund dafür ist z.B. die unerkannte hohe Reaktivität einiger Wirkstoffe mit Spuren von Nitrit in den Hilfsstoffen.

**→ Die Anwesenheit von NDSRIs in Arzneimitteln bleibt ohne Testen unbemerkt.**

## Beispiel 1

### NDSRI der CPCA Kategorie X: Ergebnis Risikoanalyse vs Ergebnis Bestätigungsanalysen OMCL, Swissmedic

	Produkt 1	Produkt 2	Produkt 3	Produkt 4	Produkt 5	Produkt 6	Produkt 7	Produkt 8
ZI identifiziert Risiko für NDSRI Bildung im Fertigprodukt	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja aber keine Bestätigungs-test	Nein	Nein
NDSRI im Fertigprodukt detektiert (OMCL Swissmedic)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
NDSRI <u>konzentration</u> > AI	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja (einige Chargen < AI)
“ <u>realistische</u> ” interim AI	6.7 x AI							

## Beispiel 2

Zulassungsinhaber / Produkttyp	Hersteller Fertigprodukt	Risikobeurteilung durch Zulassungsinhaber: Risiko erkannt?	Nitroso-Derivat des Wirkstoffs (NDSRI) im Fertigprodukt nachgewiesen?	Gehalt des NDSRIs > AI?
Firma 1 / Darreichungsform A 20 mg	A	Ja	Ja	Nein
Firma 2 / Darreichungsform B 20 mg	B	Nein	Ja	Ja (< LTL-Limite))
Firma 3 / Darreichungsform C 20 mg	C	Nein	Ja	Nein
Firma 3 / Darreichungsform A 20 mg	C	Nein	Ja	Ja (< LTL-Limite))
Firma 4 / Darreichungsform A 20 mg	D	Nein	Ja	Nein
Firma 5 / Darreichungsform C 20 mg (Batch 1)	D	Nein	Ja	Ja, Rückruf
Firma 5 / Darreichungsform A 20 mg (Batch 1)	D	Nein	Ja	Nein
Firma 5 / Darreichungsform C 20 mg (Batch 2)	D	Nein	Ja	Ja, Rückruf
Firma 5 / Darreichungsform A (Batch 2)	D	Nein	Ja	Ja (< LTL-Limite))
Firma 5 / Darreichungsform C 20 mg (Batch 3)	D	Nein	Ja	Ja, Rückruf
Firma 5 / Darreichungsform C 20 mg (Batch 4)	D	Nein	Ja	Ja, Rückruf
Firma 5 / Darreichungsform A (Batch 3)	D	Nein	Ja	Ja (< LTL-Limite))
Firma 6 / Darreichungsform C 20 mg (Batch 1)	D	Nein	Ja	Ja, Rückruf
Firma 6 / Darreichungsform C 20 mg (Batch 2)	D	Nein	Ja	Ja, Rückruf

Alle Darreichungsformen sind feste Formen

\* Interim AI (6.7x der international abgestimmten und publizierten AI; Less-than-lifetime-Ansatz)

## Was uns diese Beispiele zeigen...

- Zulassungsinhaberinnen, die ihre Produkte nicht testen sind im Vorteil ?!?
- die Firma, die ein NDSRI als erste meldet, hat unter Umständen das am wenigsten belastete Präparat auf dem Markt, man weiss es einfach nicht.
- Damit im Sinne der Patientensicherheit z.B. über Rückrufe entschieden werden kann, müssen alle Produkte mit einem betroffenen Wirkstoff getestet werden.

ABER: Es kann Monate dauern, bis Testresultate von einer ZI verfügbar sind, die bei Schritt 1 kein Risiko identifiziert hat...

**Mehr Testkapazität von OMCLs kann die Situation verbessern,  
denn...**

## Weitere Fallgruben...

(continued)

### **Schritt 2: Testresultate der ZI sind nicht immer verlässlich, zum Beispiel**

- Ein Fertigprodukthersteller identifiziert kein Risiko, dass ein NDSRI in seinem Arzneimittel präsent sein könnte, obwohl der eingesetzte Wirkstoff bereits signifikante Mengen davon enthält.
- Nach Aufforderung, das Fertigprodukt zu testen, werden Resultate  $< \text{LOD}$  für das NDSRI gefunden.
- Die Tests im Swissmedic OMCL ergeben NDSRI-Mengen oberhalb der AI.
- Konfrontation der ZI mit diesen Resultaten bringt den erstaunlichen Wandel der Firmenergebnisse, quasi über Nacht ist das NSDRI detektierbar und über der Limite. Es wurde ein systemischer Fehler in der Probenextraktion korrigiert...

**Die Möglichkeit, Testdaten der Firmen unabhängig überprüfen zu können ist sehr wertvoll, vor allem für CPCA Kategorie 1 (AI = 18ng/d) und Kategorie 2 (AI = 100ng/d) NSDRIs.**

## Zum Schluss ...

### Schritt 3: Einreichung eines Änderungsgesuchs ...

- Die ZI reicht ein Änderungsgesuch zur Aufnahme einer AI als Freigabetest und in die Laufzeit Spezifikation ein.
- Gemäss Dossier ist der Gehalt an NDSRI unterhalb der beantragten Spezifikation aber >30%, die Testmethode und deren Validierung scheinen akzeptabel.
- Die vom OMCL gefunden Gehalte sind leicht höher als diejenigen der ZI und liegen ausserhalb der beantragten Spezifikation → **Kann das Gesuch gutgeheissen werden?**

**Um in solchen Situationen mit qualitativ gleichen aber quantitativ unterschiedlichen Testresultaten den richtigen Entscheid zu finden, sind breit abgestützte Kenntnisse und gut vernetzte OMCLs sehr wertvoll.**

## Ausblick ...

NDSRIs können nicht mit der gleichen Effizienz eliminiert werden, wie dies für die kleinen Nitrosamine in den kontaminierten Sartan-Wirkstoffen der Fall war. So muss damit gerechnet werden, dass wir noch etliche Jahre Testkapazitäten brauchen.

Es gibt noch sehr wenige Stabilitätsdaten und Erfahrungswerte mit:

- Welchen Einfluss haben Änderungen im Herstellprozess
- Was passiert, wenn die Hilfsstoff Qualität oder Quelle ändert
- Was ist mit Produkten mit neuen Wirkstoffen, die NDSRIs bilden können
- Was ist, wenn GMP Abweichungen auftreten ...

## Fazit

- Der CPCA hat uns die Möglichkeit gegeben, den Fokus auf die riskantesten Kategorien 1 und 2 zu legen sowie rasch eine AI zu definieren.
- Das Ziel, die Arzneimittel dauerhaft von NDSRIs zu befreien wird nur sehr schwer, wenn überhaupt zu erreichen sein.
- Die CPCA Kategorien 3 bis 5 sind noch zu adressieren sowie die Verunreinigungen mit sekundären Aminen.
- Nebst sekundären Aminen gibt es auch noch andere Stickstoffverbindungen, die Nitrosamine bilden können.

Nitrosamine in Arzneimitteln

## Beitrag Labor OMCL

## Von einer «alten» Nitrosamine Herausforderung...

Nitrosamine	Abkürzung	AI (ng/Day)	Involvierte Produkte
N-Nitrosodimethylamine	NDMA	96.0 <sup>#</sup>	Viele
N-Nitrosodiethylamine	NDEA	26.5 <sup>#</sup>	Viele
N-Nitrosoethylisopropylamine	NEIPA	26.5 <sup>#</sup>	z.B. Ticagrelor, Esomeprazole
N-Nitrosodiisopropylamine	NDIPA	26.5 <sup>#</sup>	z.B. Ticagrelor, Donepezil, Esomeprazole
N-Nitrosodipropylamine	NDPA	26.5 <sup>#</sup>	z.B. Montelukast
N-Nitrosodibutylamine	NDBA	26.5 <sup>#</sup>	z.B. Deferasirox, Ticagrelor
N-Nitrosomethylphenylamine	NMPA	34.3 <sup>#</sup>	
N-nitroso-methyl-4-aminobutyric acid	NMBA	96.0 <sup>#</sup>	

<sup>#</sup>: [EMA/409815/2020 Rev.9, valid if only 1 Nitrosamine is present](#)

Hinweis: Die Umrechnung auf einen Spezifikationsgrenzwert in ppm für ein bestimmtes Arzneimittel erfolgt durch Division des jeweiligen oben genannten Grenzwerts (ng) durch die maximale Tagesdosis (mg) eines bestimmten Produkts.

## ..durch den 2021 Status...

Es wurden weitere Nitrosamine entdeckt, die jedoch auf bestimmte Wirkstoffe anwendbar sind: MeNP, CPMP, NPIP, NMEA ...

Das erste alarmierende Signal wurde jedoch durch den ersten akuten Fall eines wirkstoffspezifischen Nitrosamins gegeben:

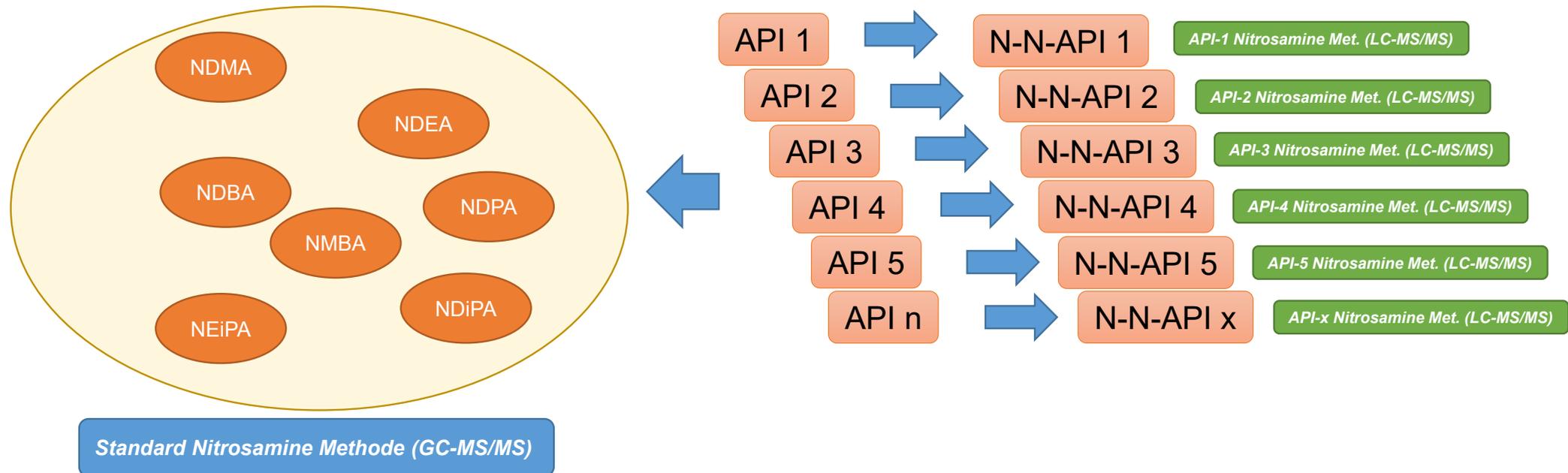
***N-Nitroso-Varenicline***



## ...zur «neuen» Herausforderung!

- Die grösste Herausforderung kam, als klar wurde, dass eine grosse Anzahl von APIs eine API-spezifische N-Nitroso-Verunreinigung bilden kann! Das bedeutet:
  - Es muss für jeden N-Nitroso-API ein neues Analyseverfahren entwickelt und validiert werden (keine standardisierte Methode mehr möglich)
  - Extreme Schwierigkeiten, an Referenzmaterial zu kommen
    - Entweder sehr teuer und in geringen Mengen verfügbar
    - Oder sehr teuer und muss kundenspezifisch synthetisiert werden mit langer Wartezeit und Unsicherheit bezüglich einer erfolgreichen Synthese.
- Zu diesem Zeitpunkt wurden bereits Hunderte von Wirkstoffen mit „potenzielle N-Nitroso-API-Verunreinigungen“ definiert.
- Dies ist die bisher grösste Herausforderung für die OMCLs im Fall der Nitrosamine.

## Das Problem:



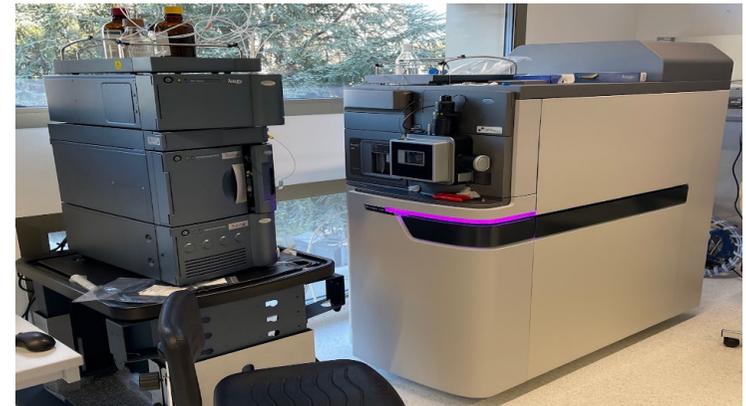
- Aber:
  - APIs (und/oder FPs) können nicht nur die 7 Nitrosamine enthalten, sondern auch das API-spezifische!

## Die Herausforderung im Detail

- Anders als bei den kleinen Nitrosaminen können wir keine standardisierte Methode und auch keine GC-MS/MS mehr verwenden.
- Aufgrund der großen Unterschiede in den NDSRI-Eigenschaften ist für jeden Wirkstoff ein neues Analyseverfahren erforderlich.
- Dies führt zu:
  - Entwicklung und Validierung neuer Analyseverfahren, die in der Lage sind, alle verschiedenen Matrizen der beteiligten Drug Products zu testen
  - Beschaffung von Referenzmaterial, das in den meisten Fällen nicht frei verfügbar ist und synthetisiert und qualifiziert werden muss (Kosten und Zeit)
  - Schwierigkeiten bei der Definition von LOD/LOQ, wenn kein AI definiert ist
- All dies führt zu einer langen Zeitspanne zwischen der Definition des Laborauftrags und der Lieferung der Ergebnisse

## Und der Vorteil der Aufgabe

- Die Herausforderungen und die langjährige Erfahrung mit der Nitrosamin-Analyse und der Entwicklung analytischer Verfahren brachten dem Labor auch einige Vorteile:
  - Umfassendes und tiefgreifendes Wissen über die verfügbaren Massenspektrometer-Geräte
  - Neue Erkenntnisse über Extraktionstechniken für die Spurenanalytik
  - Stärkung der internationalen Zusammenarbeit und Arbeitsteilung
  - Neue Möglichkeiten für die Marktüberwachungsanalyse (einschliesslich Tests auf illegale und gefälschte Produkte)



## Was tun wir?

Um die Effizienz zu steigern und Kosten und Ressourcen zu senken, werden international folgende Punkte diskutiert:

- Arbeitsteilung auf internationaler Ebene: API einem oder zwei Laboren zuweisen
- Gemeinsame Nutzung von Referenzmaterial, wenn möglich: Mehr bestellen und in eine gemeinsame Liste aufnehmen
- Überprüfung der Dokumentation der Hersteller, die ebenfalls einer oder zwei Regulierungsbehörden zugewiesen wurde, und Weitergabe der Ergebnisse/Informationen
- Festlegung eines „Standard-API“ für N-Nitroso-API, bis Daten verfügbar sind, und Fertigstellung/Änderung, sobald eine internationale Entscheidung getroffen wurde
- Mehr OMCL „an Bord“ haben!



Nitrosamine in Arzneimitteln

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

