



# **Nitrosamine in Arzneimitteln – Perspektive Swissmedic – Teil 2**

Swissmedic Expertentagung Pharmakopöe – online Veranstaltung  
Freitag, 11. Juni 2021

Massimiliano Conti, Abteilungsleiter Labor OMCL und  
Präsident FA Chemie

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)

## Fragen ans OMCL

- Überblick verschaffen
  - Welche NDMA Konzentrationen sind vorhanden ?
  - Wirkstoff oder Fertigprodukt betroffen ?
  - Weitere Wirkstoffhersteller betroffen ?
    - Wie gross ist das Risiko wirklich ?
- Methode von EDQM oder Methode selber entwickeln / transferieren ?
- Fokus auf Fertigprodukte oder API ?
- Welche Muster analysieren wir bis wann mit welcher Priorität ?
- Bestätigung des Rückrufs von Valsartan ?

## Priorisierung

- **Priorität 1:** für die Valsartan-Präparate, welche sich noch auf dem Schweizer Markt befinden, wird jeweils die höchste Dosisstärke analysiert
  - risikobasiert, schneller Überblick
- **Priorität 2:** weitere zugelassene Sartan-Präparate (Losartan, Olmesartan, Candesartan, Irbesartan) jeweils höchste Dosisstärke pro Präparat
- **Priorität 3:** Prüfung der in der Schweiz zurückgerufenen 74 Chargen Valsartan auf NDMA

## Methodenentwicklung / -Validierung NDMA

- ESI-LC-MS (TOF) → bestehende Screening Methode
  - Keine Ionisation von NDMA
  - Kaum Trennung vom Injektionspeak
- LC-UV, Weiterentwicklung einer Firmenmethode
  - Gute Trennung des NDMA Signals
  - Charakteristisches UV Spektrum
  - Genügend sensitiv (60 ppb bei Valsartan)



→ Validierung

## Warum hat bisher niemand NDMA gefunden?

- Weil niemand (Pharma) spezifisch danach gesucht hat.
- Reporting threshold für Verunreinigungen in der Ph. Eur. ist oft 0.05%. Dies entspricht 500'000 ppb. Limite NDMA in Valsartan ist 300 ppb.  
→ **mehr als 1000-fach tiefer!**



## NDEA?

- **Limit für NDEA ist 13 Mal tiefer als bei NDMA !**
- **LC-UV**
  - Trennung von NDEA zum Wirkstoff möglich
  - Jedoch geht das NDEA Signal im Basisrauschen der Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Verunreinigungen, Abbauprodukte usw. unter
  - Sensitivität analog NDMA aber nicht ausreichend für NDEA
- **GC-MS**
  - Neue Aufarbeitung entfernt viele Störsignale
  - Gute chromatographische Trennung
  - Spezifisches MS Signal
  - Ausreichende Sensitivität

→ Validierung



## Überraschung !

- **NDEA in Valsartan oberhalb Limite entdeckt (Nov. 2018) !**
- Von 125 getesteten Valsartan Präparaten waren 14 Muster nahe am Limit oder darüber.
- Es handelt sich hierbei ausschliesslich um Muster einer Firma.
- Alle Fertigprodukte enthielten den API eines Wirkstoffherstellers. Andere Chargen produziert von einem zweiten Wirkstoffhersteller waren sauber.
- Kein getestetes Valsartan Präparat von anderen Herstellern überschritt die Limite für NDMA.

## Sind wir 100% sicher ?

- Mit den Mustern wurden zusätzliche Experimente durchgeführt. 10 Muster überschritten die Limite für NDEA, 4 Muster waren unterhalb der Limite.
- Die Analyse der entsprechenden API bestätigte den Befund.  
→ Rapid Alert
- Nach Rapid Alert: MHRA bestätigt NDEA (ca. 0.1 ppm) in Valsartan vom selben API Hersteller.
- Nach dem ersten NDEA Befund lief unser GC-MS während Wochen jeden Tag 24h inkl. den Wochenenden.



## Folgen des NDEA Befunds

- OMCL Swissmedic ist weltweit das erste Labor, das NDEA in Sartanen oberhalb der Limite findet!
- Rückrufe aufgrund unserer Analysen
- Chaos in Europa → der betroffene Wirkstoffhersteller ist sehr wichtig für die Valsartan Produktion
- Nur Swissmedic, MHRA und Health Canada (und mehrere Firmen) sind Ende 2018 in der Lage NDEA auf diesem Level zu messen.
- Swissmedic ist effektiv und effizient dank der Zusammenarbeit verschiedenster Abteilungen und dank eigenem OMCL

## 2021 Update

- Mehr als **1'500** weitere Fertigprodukte des CH Marktes wurden analysiert (Losartan, Irbesartan, Candesartan, Olmesartan)
- Kauf, Installation, Qualifikation eines neuen GC-MS QqQ
  - Entwicklung einer Multiple Reaction Monitoring Methode  
→ höchst selektiv und sehr sensitiv
  - Ermöglicht gleichzeitige Quantifizierung von mehreren Nitrosaminen im tiefsten Spurenbereich (<10 ppb)
- Ziel: Sensitivste Methode für verschiedene Nitrosamine entwickeln, die für alle Sartane und auch weitere API funktioniert → Ziel erreicht!
- OMCL Swissmedic Methode (GC-MS/MS) soll als Grundlage für ein General Chapter der EP dienen → Methode-C der Ph.Eur. Chapter 2.5.42

Fragen?

