

LOGFILE Leitartikel 05/2022

Behördenaktivitäten zur Vermeidung von Nitrosaminen in Arzneimitteln

von Dr. Sabine Paris

„**Verunreinigungen in Arzneimitteln – Fokus Nitrosamine**“ titelte eine Online-Weiterbildung vom FORUM Institut am 12. November 2021. Vier ausgewiesene Fachleute aus Behörde, Industrie und Beratung beleuchteten alle Aspekte zu Nitrosaminen, die im Lebenszyklus eines Arzneimittels eine Rolle spielen: Regulatorische Anforderungen, Entwicklung, Verantwortung des Herstellers und der Lieferanten sowie Analytik und GMP-Überwachung.

*Den vollständigen Bericht lesen die Abonnent*innen des GMP-BERATERS mit der ersten Aktualisierung 2022 in ihrem Online-Wissensportal. Dieser Text ist ein Auszug zu den Aktivitäten der GMP-Überwachungsbehörden.*

Dr. Franz Schönfeld, GMP-Inspektor bei der Regierung von Oberfranken, stellte die Aktivitäten und Erwartungen seiner bayerischen Überwachungsbehörde zum Thema Nitrosamine vor.

Er berichtete von dem allerersten „Nitrosamin-Fall“ im Juni 2018 in Deutschland, von dem ein in Nordbayern ansässiger Pharmazeutischer Unternehmer betroffen war. In ständigem Austausch mit dem BfArM und der EMA wurden europäische und internationale Maßnahmen abgesprochen und empfohlen (Sperrung der betroffenen Chargen des Fertigarzneimittels). Parallel liefen analytische Untersuchungen und toxikologische Bewertungen. Die Verunreinigung wurde als N-Nitrosodimethylamin (NDMA) identifiziert. Anfang Juli 2018 wurden europaweit alle Fertigarzneimittelchargen mit dem Wirkstoff Valsartan, der von Zhejiang Huahai Pharmaceuticals in China hergestellt worden war, zurückgerufen. Der chinesische Wirkstoffhersteller war in 160 Zulassungen als Hersteller angeführt.

„Die Kunst bei der chemischen Synthese ist die Isolierung des Wirkstoffs.“

NDMA entsteht bei der Synthese von Valsartan aus den zugegebenen Reagenzien DMF und Natriumnitrit bei sauren pH-Werten. Zur Zerstörung des überschüssigen Natriumazids (notwendig für die Synthese des Tetrazolrings) wird Natriumnitrit zugegeben („Quenching“). Das Nitrit reagiert mit sekundären Aminen (wie DMF) zu Nitrosaminen. Um das Valsartan möglichst Nitrosamin-frei zu isolieren, wird die unterschiedliche Polarität der einzelnen Inhaltsstoffe ausgenutzt. Nach Zugabe von Wasser und MTBE (Methyl-tert-butylether) entstehen zwei Phasen. Die unpolare Phase mit MTBE und Valsartan befindet sich oben. Die polare Phase mit DMF und Wasser ist unten. Hier ist es wichtig, dass auf eine saubere Phasentrennung geachtet wird (keine Emulsion!).

Die Überwachungsbehörden erwarten, dass der Arzneimittelhersteller eine **strukturierte und fundierte Risikoidentifizierung und -analyse** durchführt. Als Tools können Ursache-Wirkungs-Diagramme und Fehlerbaumanalysen genutzt werden. Eine Risikoanalyse kann z. B. mittels FMEA durchgeführt werden. Es geht darum, das anfängliche Risiko zu

bewerten. Wie verändert sich die Bewertung, wenn risikominimierende Maßnahmen getroffen werden? Aber solange das mögliche Risiko nicht bestimmt ist, muss vom Worst Case ausgegangen werden.

Die Auftretswahrscheinlichkeit einer Nitrosamin-Verunreinigung ist nur via Änderung des Herstellungsprozesses zu senken. Die Entdeckungswahrscheinlichkeit erhöht sich erst, wenn eine ausreichend empfindliche und validierte Analysenmethode entwickelt ist.

Gutes Mittel: Chargensperrung

Eine geeignete, vorläufige Maßnahme bei der Identifizierung eines möglichen Risikos ist eine Chargensperrung. Diese ist eine firmeninterne Maßnahme, die nicht nach außen dringt und zusätzlich reversibel ist. Die Sperrung kann wieder aufgehoben werden, falls die weiteren Daten und Bewertungen das Risiko nicht bestätigen.

Die Maßnahmen zur Risikokontrolle müssen mit den Behörden abgestimmt werden (über den Stufenplanbeauftragten). Die Risikokontrolle muss jeweils angepasst werden, wenn neue Daten/Erkenntnisse vorliegen.

Typische Fehler

„Die **Lieferantenqualifizierung von Wirkstoffherstellern** wird oft nur oberflächlich durchgeführt bzw. es werden Auditberichte von schlechter Qualität eingekauft“, beklagt Franz Schönfeld. Der Arzneimittelhersteller ist aber verpflichtet, über detaillierte Informationen zum Herstellungsprozess des Wirkstoffs zu verfügen und seinen Wirkstoffhersteller zu qualifizieren und regelmäßig zu auditieren. Dies hat auch das EDQM im Jahr 2018 nochmals betont. In der Praxis kann eigentlich nur Wirkstoff von solchen Herstellern bezogen werden, die ihr Herstellungsverfahren gegenüber ihren Kunden offenlegen und einen guten Informationsaustausch pflegen.

Je mehr Arzneimittelhersteller sich die Wirkstoffsynthesen tatsächlich im Detail vor Ort ansehen, desto besser werden die Herstellungsverfahren.

Auch die **Berichte zur analytischen Methodvalidierung** sollte sich der Arzneimittelhersteller näher ansehen. Nachweis- und Bestimmungsgrenze können falsch berechnet worden sein (z. B. falsche Bereiche beim Signal-Rausch-Verhältnis gewählt, um geschönte Zahlen zu bekommen).

Die Methode kann auf dem Papier validiert sein, aber z. B. die Wiederfindungsrate ist trotzdem nicht bestimmt worden. Diese ist aber relevant, da eine zu niedrige Wiederfindungsrate auch falsch niedrige Nitrosaminwerte vortäuschen kann. Ein Wechsel des Extraktionsmittels kann z. B. 25 % ausmachen bei der Wiederfindung und somit auch beim Analysenergebnis.

Autorin

Dr. Sabine Paris
Senior GMP Expertein, GMP-Verlag Peither AG
E-Mail: sabine.paris@gmp-verlag.de

GMP-BERATER

Aktuelles GMP-Wissen auf einen Klick Sie sind in Ihrem Arbeitsumfeld auf aktuelle GMP-Informationen angewiesen? Gehen Sie kein Risiko ein.



Der GMP-BERATER vereint laufende Aktualisierungen globaler Regelwerke mit Empfehlungen unserer Fachleute aus der Praxis. Damit steht Ihnen bei der Umsetzung der Good Manufacturing Practice das weltweit größte GMP-Wissensportal zur Seite.

Lernen Sie den GMP-BERATER Online kostenlos und unverbindlich kennen

[> Jetzt kostenlos testen](#)

[> Mehr Informationen und Bestellung](#)



Verpassen Sie nicht die aktuellsten News und Artikel:
[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter LOGFILE an!](#)