

# Súčasná situácia súvisiaca s prítomnosťou nitrózoamínov v liekoch

**Mgr. Filip Pajan**

Sekcia inšpekcie

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

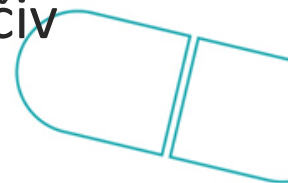
[filip.pajan@sukl.sk](mailto:filip.pajan@sukl.sk) / +421 904 547 561

SARAP, 06. október 2020



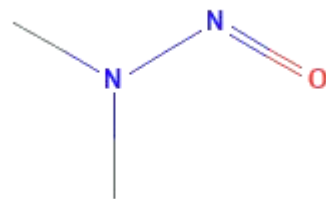
# Background – *N*-Nitrózoamíny

- Júl 2018 – prvá informácia o prítomnosti nitrózoamínovej nečistoty *N*-Nitrózodimetylamín (NDMA) bol identifikovaný liekoch s účinnou látkou valsartan
- Valsartan je liečivo, ktoré blokuje receptor pre Angiotenzín II a patrí do skupiny liečiv nazývaných „sartany“
- Neskôr boli v sartanoch objavené ďalšie nečistoty typu nitrózoamínov:
- *N*-nitrózo(dietyl)amín (NDEA)
- *N*-nitrózo(diizopropyl)amín (NDIPA)
- *N*-nitrózo(etyl)(izopropyl)amín (NEIPA)
- Kyselina *N*-nitrózo-*N*-metyl-4-aminobutánová (NMBA)

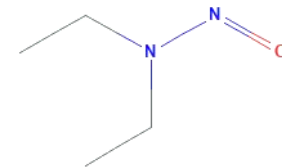


# Čo sú nitrózoamíny ?

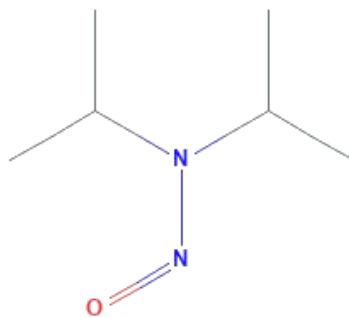
- Nitrózoamíny alebo správnejšie *N* – nitrózoamíny sú molekuly obsahujúce nestabilné „nitrózo“ funkčné zoskupenie.



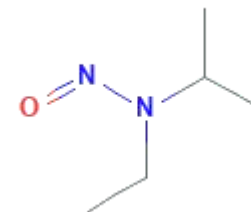
NDMA



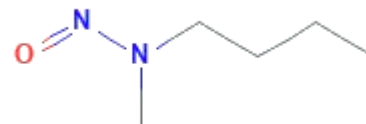
NDEA



NDIPA



NEIPA

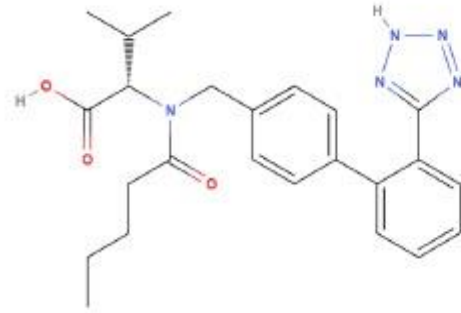


NMBA

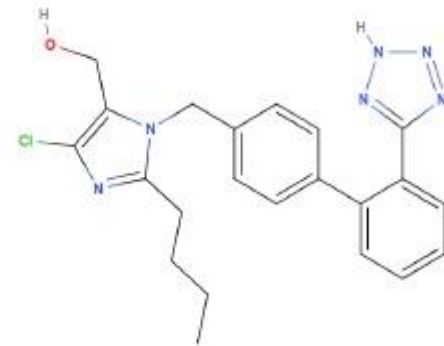
# Ako vznikajú nitrózoamíny ? (1)

- Tvorba nitrózoamínov je možná len v prípade, že sekundárny alebo terciárny amín reaguje s kyselinou dusitou ( $\text{HNO}_2$ ) v kyslom prostredí.
- $\text{HNO}_2$  je nestála ale môže vznikať *in situ* z prítomných dusitanov ( $\text{NO}_2^-$ ) v kyslom prostredí.
- V prípade „sartanov“ takmer všetky obsahujú tetrazolový kruh.

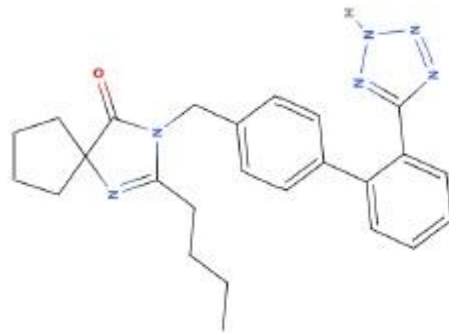
# Ako vznikajú nitrózoamíny ? (2)



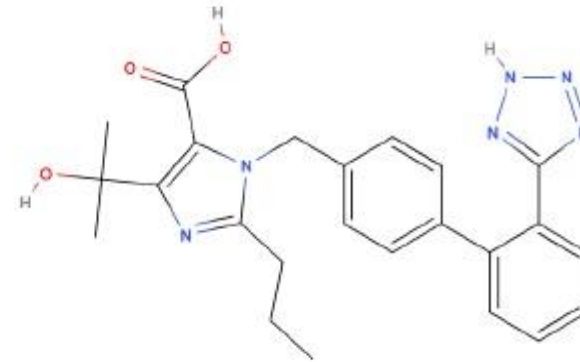
Valsartan



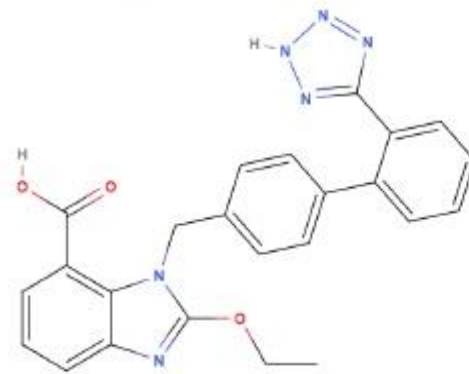
Losartan



Irbesartan



Olmesartan

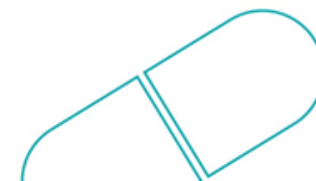
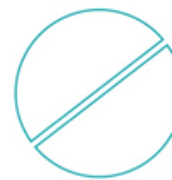
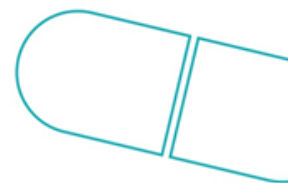


Candesartan



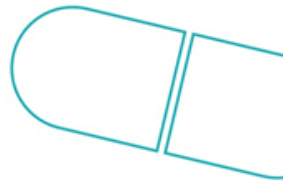
# Ako vznikajú nitrózoamíny ? (3)

- V prípade iných liečiv (napr. ranitidín, metformín ..... ) koreňová príčina nie je úplne jasná.
- Je nutné zohľadniť aj ďalšie faktory, **chémia sama o sebe nestačí!!!**



# Ďalšie faktory ovplyvňujúce prítomnosť nitrozoamínov

- Používanie  $\text{NaNO}_2$
- Vstupné suroviny
- Carry-over (prenos nitrozoamínov)
- Riziko krížovej kontaminácie (rôzne procesy na rovnakej linke)
- „Recyklácia“ (recovery) rozpúšťadiel (väčšinou outsourcované)
- Obalové materiály



# Guidelines

- Európsky liekopis
- ICH Q11 – vývoj výrobných postupov pre API
- ICH Q3A (R2) – nečistoty v API
- ICH Q3B (R2) – nečistoty vo FP
- ICH Q3C (R6) – zostatkové rozpúšťadlá
- ICH Q3D (R1) – elementárne nečistoty
- ICH M7 (R1) – kontrola mutagénnych nečistôt
- ICH Q7 – SVP pre API
- ICH Q9 – quality risk management
- ICH Q10 – farmaceutický systém kvality

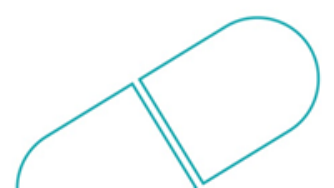
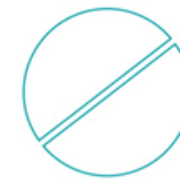
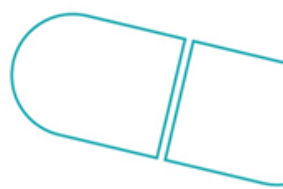


# Termíny (1)

- **Termíny pre lieky s obsahom Metformínu sa nemenili !**

Krok 1 a 2 – Zhodnotenie Rizika a Testovanie

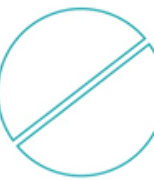
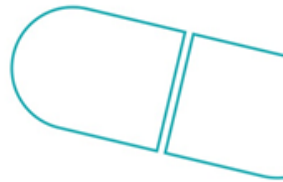
**1 Október 2020**



## Termíny (2)

### Termíny pre ostatné lieky

- Krok 1 – Zhodnotenie Rizika  
Chemické lieky – 31 Marec 2021  
Biologické lieky – 1 Júl 2021
- Krok 2 – Ďalšie testovanie a aktualizácia  
registračnej dokumentácie  
V prípade, že je zistené riziko v kroku 1  
  
Chemické lieky – 26 September 2022  
Biologické lieky – 1 Júl 2023



## Limity (1)

- Pre NDMA a NDEA boli stanovené limity
- Šarže s vyšším obsahom nesmú byť na trhu
- Prítomnosť len jedného *N*-nitrozoamínu je povolená.

Active substance (max daily dose)	NDMA		NDEA	
	Maximum daily intake (ng) *	Limit (ppm)	Maximum daily intake (ng) *	Limit (ppm)
Candesartan (32 mg)	96.0	<b>3.000</b>	26.5	<b>0.820</b>
Irbesartan (300 mg)	96.0	<b>0.320</b>	26.5	<b>0.088</b>
Losartan (150 mg)	96.0	<b>0.640</b>	26.5	<b>0.177</b>
Olmesartan (40 mg)	96.0	<b>2.400</b>	26.5	<b>0.663</b>
Valsartan (320 mg)	96.0	<b>0.300</b>	26.5	<b>0.082</b>

- \* limit stanovený na základe údajov s toxnet (štúdie TD50)
- ICH M7 (R1) - kontrola mutagénnych nečistôt

## Limity (2)

- Limity pre ďalšie *N*-nitrozoamíny
- Platné len v prípade že je prítomný len 1 *N*-nitrozoamín

<i>N</i> -Nitrosamíne	ng/day
DIPNA**	26.5
NMBA**	96.0
MeNP**	26.5
NDBA**	26.5
NMPA*	34.3
EIPNA**	26.5

- \* limit vypočítaný na základe harmonického priemeru TD50 odvodeného z carcinogenic potency databaze
- \*\*limit odvodený použitím vzťahu štruktúry a účniku (SAR)
- ICH M7 (R1) - kontrola mutagénnych nečistôt

## Ďalší vývoj

- V budúcnosti budú povolené len suroviny ktoré neobsahujú nitrózoamínové nečistoty.
- Výrobné procesy budú musieť byť zmenené resp. prispôsobené tak aby nevznikali nitrózoamínové nečistoty.
  - použitie iných rozpúšťadiel
  - náhrada dusitanu sodného
  - zmena poradia výrobných krokov
  - zavedenie kontroly vstupných surovín, ktoré by mohli obsahovať dusitany
  - opatrnosť pri znovuzískavaní rozpúšťadiel
- Zavedenie rutinného testovania API – **nitrózoamínové nečistoty by nemali byť merateľné (< 0,03 ppm) bez ohľadu na ich druh a druh API.**

# Zhrnutie

- Tento problém sa stále vyvíja.
- Akcie boli podniknuté na niekoľkých úrovniach.
- Bola dosiahnutá medzinárodná spolupráca.
- Zmena výrobného procesu tzv. „sartanov“.
- Treba zobrať do úvahy aj iné API.
- Je nutné sa poučiť s tohto prípadu a vyvarovať sa rovnakých chýb v budúcnosti.

Ďakujem  
za pozornosť

[filip.pajan@sukl.sk](mailto:filip.pajan@sukl.sk) / +421 904 547 561

