









nessun'azienda di produzione APIs o FDFs

ha come

obiettivo primario

quello di

produrre impurezze











obiettivo dello sviluppo farmaceutico

progettare prodotto di qualità, fabbricati tramite processi riproducibili, certi di immettere in commercio, prodotti atti a garantire la salute pubblica



riconoscere che la qualità non può essere testata in prodotti, bensì deve essere insita nel prodotto stesso, «da design»



raggiungere la conoscenza scientifica necessaria tale «progettazione», atto a definire solidi CPPs e CQAs









APIs manufacturers

in altre parole

to turn active substance into a medicine which is











Assessment and Control of DNA Reactive (*mutagenic*) Impurities in Pharmaceuticals to limit Potential Carcinogenic Risk, 2013

This guideline emphasizes considerations of both

safety and quality risk management in establishing levels of mutagenic impurities that are expected to pose negligible carcinogenic risk.

The synthesis of drug substances involves the use of reactive chemicals, reagents, solvents, catalysts and other processing aids.

As a results of chemical synthesis or subsequent degradation impurities reside in all drug substances and associated drug products.

Substances not covered by the guideline:

-Biological/biotechnological -Peptide -Oligonucleotide

-Radiopharmaceuticals

-Fermentation products

-Herbal products

-Crude products of animals or plant origin -Products intended for advanced cancer indications

(themselves mutagenic)









while the use of pharmaceuticals is always a balance of risks and benefits, the same is not true for impurities in pharmaceuticals; impurities convey only risk











impurezza: ogni elemento estraneo che alteri la purezza di una sostanza

Impurities are undesired chemicals, have no therapeutic value and are potentially harmful. Therefore they need to be controlled in API and DP.









Impurezze possono essere classificate come:

Impurezze organiche

Impurezze inorganiche

Solventi residui

Impurezze genotossiche

despite Chemistry ICH vision

L'origine delle impurezze è da ricercare in:

Materie prime

Sottoprodotti

Intermedi

Prodotti di degradazione

Reagenti, catalizzatori

Fonti di possibile contaminazione









La genotossicità è la capacità di una sostanza di indurre modificazioni all'interno della sequenza nucleotidica e della struttura del DNA di un organismo.

genotoxicity describes the property of chemical agents that *damages the genetic information within a cell* causing, in some cases, mutations which may lead to cancer

La genotossicità viene spesso confusa con la mutagenicità: in realtà tutti i mutageni sono genotossici, ma non tutte le sostanze genotossiche sono mutagene.



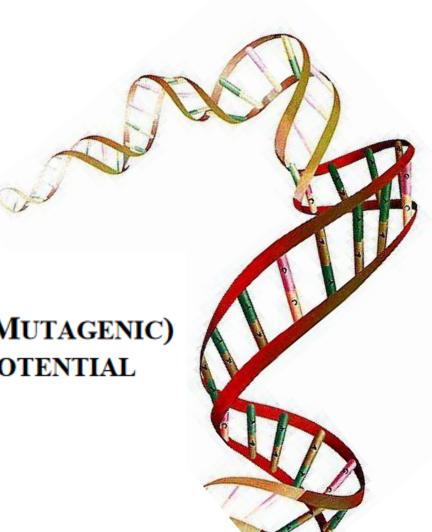






ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK

M7(R1)











Sostanze genotossiche con sufficienti evidenze sperimentali relative ai *meccanismi innescati dopo il* superamento di una soglia

Genotoxic Compounds With Sufficient Evidence for a Threshold-Related Mechanism

Examples of mechanisms of genotoxicity that may be demonstrated to lead to non-linear or thresholded dose-response relationships include interaction with the spindle apparatus of cell division leading to aneuploidy, topoisomerase inhibition, inhibition of DNA synthesis, overloading of defence mechanisms, metabolic overload and physiological perturbations (e.g. induction of erythropoeisis, hyper- or hypothermia).

For (classes of) compounds with clear evidence for a thresholded genotoxicity, exposure levels which are without appreciable risk of genotoxicity can be established according to the procedure as outlined for class 2 solvents in the Q3C Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents. This approach calculates a "Permitted Daily Exposure" (PDE), which is derived from the NOEL, or the lowestobserved effect level (LOEL) in the most relevant (animal) study using "uncertainty factors" (UF).

Genotoxic Compounds Without Sufficient Evidence for a Threshold-Related Mechanism

The assessment of acceptability of genotoxic impurities for which no threshold mechanisms are identified should include both pharmaceutical and toxicological evaluations. In general, pharmaceutical measurements should be guided by a policy of controlling levels to "as low as reasonably practicable" (ALARP principle), where avoiding is not possible. Levels considered being consistent with the ALARP principle following pharmaceutical assessment should be assessed for acceptability from a toxicological point of view (see decision tree & following sections).

Sostanze genotossiche **senza** sufficienti evidenze sperimentali relative ai *meccanismi innescati* dopo il superamento di una soglia











Threshold of Toxicological Concern

un valore soglia concepito per determinare un valore di riferimento (acceptable intake) di un determinato «chemical» (non studiato sperimentalmente) che non pone rischi di cancerogenesi o altri effetti tossici per l'intera vita

Valore = $1.5 \mu g/die$

corrispondente ad un teorico rischio di cancro per l'intera vita (1 caso su 100.000 individui). E' considerato molto conservativo, proviene da estrapolazioni statistiche di tumori indotti con potenti cancerogeni.

Nota

Eccedere il TTC può essere ammesso se la sostanza è nota non essere un cancerogeno in studi su animali anche se classificato come mutageno (effettuare un risk assessment)









concentrazione dell'impurezza

Può quindi essere calcolata con la formula.:

Limite di concentrazione impurezza (ppm) =

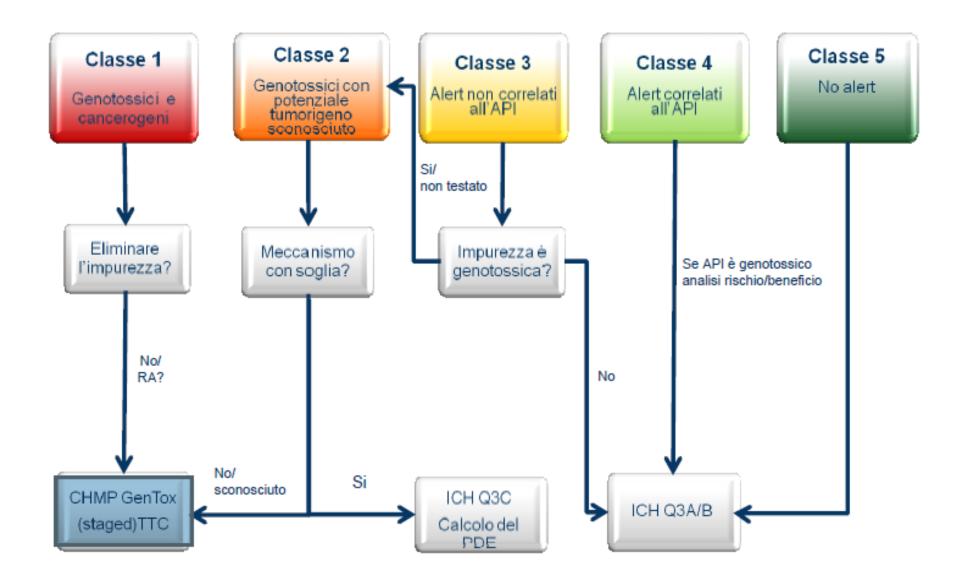
TTC (μg/die)
----dose (g/die)



















CLASSE 1 Impurities known to be genotoxic and carcinogenic

Sono note essere cancerogene in studi animali con dati certi per meccanismi di mutagenesi e anche note per essere cancerogene nell'uomo

Obiettivo: eliminazione dal prodotto finale

- a) effettuare un compound-specific risk assessment al fine di derivare livelli accettabili di esposizione (PDE) sulla base di dati di cancerogenesi nell'animale.
- b) Usare dei valori di acceptable intakes già pubblicati da autorità regolatorie









Known mutagens with unknown carcinogenic potential

Mostrano un positività al test di mutazione genica batterica (Ames) o altri test ma non hanno dati di cancerogenesi nell'animale roditore

Obiettivo: conoscere il livello «safe»

- a) effettuare un compound-specific risk assessment al fine di derivare livelli accettabili di esposizione (PDE) sulla base di dati di cancerogenesi nell'animale.
- b) Usare dei valori di acceptable intakes già pubblicati da autorità regolatorie.
- c) Se non si ha meccanismo di azione threshold, applicare TTC









Alerting structure, unrelated to the structure of the drug substance, no mutagenicity data.

La loro possibile potenzialità genotossica è legata a considerazioni sulla struttura (gruppi funzionali etc.) ma non sono state testate.

Obiettivo: conoscere il livello «safe»

- a) Usare l'approccio TTC (generico e adeguato)
- b) Effettuare test di mutagenesi batterica (Ames) e in base ai risultati, riassegnare le classi 2 o 5









Alerting structure, same alert in the drug substance which has been tested and not mutagenic

Sono impurezze che contengono un gruppo funzionale di allerta condiviso con l'API, ma che testato non viene considerato mutagenico

Obiettivo: conoscere il livello «safe»

a) Usare gli studi effettuati su API e, in base ai risultati eventualmente riassegnare in classe 5









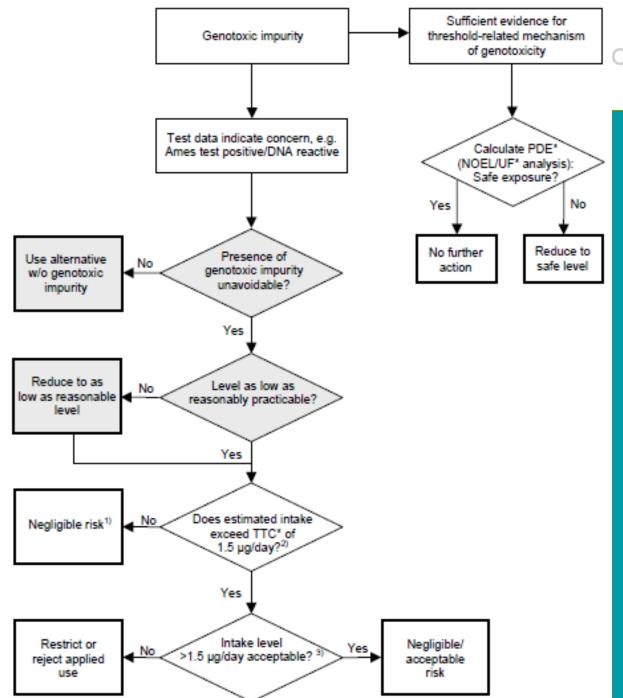
No structural alerts or alerting structure with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity

Sono impurezze che NON contengono un gruppi funzionali di allerta e posseggono dati sufficienti che dimostrano assenza di mutagenesi.

Obiettivo: trattarle come impurezze ordinarie (ICH Q3, A, B and C)



Decision Tree for **Assessment of** Acceptability of Genotoxic impurities









in grassetto: valutazione tecnica farmaceutica

> non in grassetto: valutazione tossicologica

Guidance on the limits of genotoxic impurities London 28 June 2006 EMEA/CHMP/QWP/251344/2006





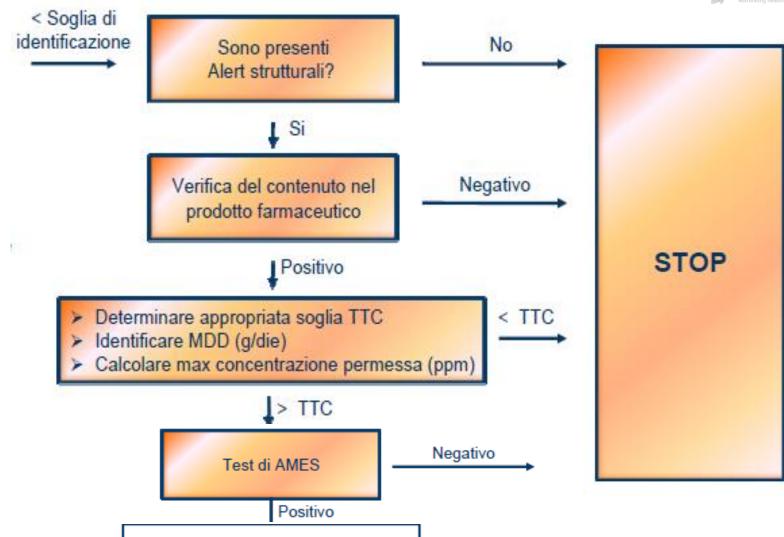




Potenziali impurezze nel processo di sintesi

> > Soglia di identificazione

ICH Q3A/B



Controllare al livello TTC

Cambiare/ottimizzare processo di sintesi Effettuare ulteriori test di genotossicità Giustificare livelli > TTC









Valsartan e la contaminazione da nitrosamina nelle API



API usato nel trattamento della pressione sanguigna

Richiami: US e EU a luglio 2018. N- nitrosodimetilammina (NDMA) trovata nella sostanza attiva utilizzata per la produzione di bloccanti dei recettori dell' angiotensina generici (ARB).

La nitrosamina, classificata come probabile cancerogeno, è stata trovata in un ingrediente attivo fabbricato dalla Zhejiang Huahai Pharmaceutical Company, un fornitore di APIs in Cina, e un certo numero di prodotti generici che lo utilizzavano sono stati rimossi dagli scaffali

FDA ha rilasciato metodi analitici per rilevare il contaminante nell'agosto 2018. Successivamente, i regolatori in Germania hanno trovato bassi livelli di un'altra nitrosamina, N- nitrosodietilammina (NDEA), in un lotto di Losartan fabbricato in India. Zhejiang Huahai aveva anche rilevato NDEA in alcuni lotti dell'API Valsartan e aveva allertato la FDA. I test successivi da parte della FDA hanno confermato la sua presenza in diversi lotti di Valsartan.









struttura ad anello di tetrazolo

diverse vie di sintesi potrebbero portare alla formazione di impurità da nitrosamina durante la produzione

la ricerca ha rivelato i loro effetti cancerogeni sugli animali: da qui tutte le azioni per ridurre la potenziale esposizione

La società aveva presentato la documentazione della modifica del processo alle autorità. FDA e EDQM hanno approvato il processo modificato, ma potrebbero «aver perso» la potenziale formazione di impurezze genotossiche

le nitrosamine possono ancora essere rilasciate come sottoprodotti dagli impianti di trattamento delle acque reflue municipali e da alcuni impianti di produzione industriale.

la contaminazione da NDMA potrebbe essere il risultato di cambiamenti che Zhejiang Huahai ha apportato al suo processo di produzione nel 2012, utilizzando un metodo per migliorare la resa del prodotto.

ma quanto era completa e chiara la documentazione presentata alle Autorità per la valutazione del cambio?

Dolo o mancanza di conoscenza scientifica?









focus sulla sicurezza dei processi di sintesi chimica

Se fossero state fatte le necessarie valutazioni e si fosse prestata attenzione ai potenziali rischi nel processo di produzione si sarebbe compreso in anticipo che ...

per sintetizzare il ciclo del tetrazolo nella molecola di Valsartan, il *processo migliorato* di Zhejiang Huahai ha sostituito il tributilstagno azide con il composto più tossico, il sodio azide

la resa della formazione di tetrazolo era migliore.

Il nitrito di sodio è stato utilizzato per distruggere l'eccesso di azide di sodio rimanente dopo la fase di sintesi. Il nitrito di sodio è un noto agente decontaminante di sodio azide in condizione acide. In condizioni acide, il nitrito di sodio forma acido nitroso, che reagisce con il residuo di dimetilammina in dimetilformamide, il solvente utilizzato nella reazione di formazione del tetrazolo, e genera NDMA









references

FDA Press Release, "FDA announces voluntary recall of several medicines containing valsartan following detection of an impurity," fda.gov, July 17, 2018.

FDA Press Release, "FDA Announces Preliminary GC/MS Headspace Method..." August 2018.

JEMA Press Release, "Valsartan: Review of Impurities Extended to Other Sartan Medicines," ema.europa.eu, September 21, 2018.

EDQM Press Release, "OMCLs Release Three Methods for Determination of NDMA in Sartans," edgm.eu, September 21, 2018.

JC. Purdy, "A common blood pressure medicine is being recalled because it was mixed with NDMA" qz.com, July 18, 2018.

R.G. Liteplo et al., "Concise International Chemical Assessment Document 38: NDMA" World Health Organization, Geneva, 2002.

Patents Issued to Zhejiang Huahai Pharma Co., Ltd, justia.com, www.patents.justia.com/assignee/zhejiang-huahai-pharmaceutical-co-ltd

A. Harney, B. Hirschler, "Toxin at the heart of Drug Recall Shows Holes in Medical Safety Net" Reuters.com, August 22, 2018,

F. Southey, "US FDA Flagged GMP Concerns at Valsartan Manufacturing Plant in two 483s" in-pharmatechnologist.com, August 22, 2018.









according to the actual discussion the "Regierungspräsidium Darmstadt" (= local Regional Commission for GMP) informs that under certain conditions in general all active pharmaceutical ingredients could contain - because of the chosen route of synthesis - the contamination with N-nitroso compounds, if at critical steps of the synthesis Triethylamine (TEA) or Diethylamine (DEA) and Sodium Nitrite are used under acidic conditions.

Therefore, there is the general suspicion that within the group of Sartan products beside the impurity of N-Nitrosodimethylamine (NDMA) as possible further impurity N-Nitrosodiethylamine (NDEA) could be formed.

attualità nella ns. routine





















Comment

The route of synthesis of **API** made in the plant of ***** has been disclosed in R1-CEP 1997-***REV 04 (module 3.2.S.2.).

The relevant steps, where trimethylamine (TEA) is part of the process, are the steps 1 and the step 3.

Diethylamine (DEA) is not part of the process but the arguments for TEA also apply to the DEA

Conclusions

According to the aforementioned Topic and following the production method description of the steps 1 and 3 we can say Sodium Nitrite and TEA (DEA) are never used under acidic conditions.

The contamination of N-nitroso compounds is not possible in the route of synthesis of **API** adopted by ***** as we are not using sodium nitrite anywhere in the manufacturing process.









... ma quando un'azienda deve procedere con tutte queste attività e valutazioni da esse rilevanti?

Nuove sostanze, a fronte di richieste regolatorie, a fronte di WEB-event, o per tutti i prodotti del portfolio?



thank you for the attention... and the patience



Antonella Volpe

Industriale Chimica s.r.l. – Quality Assurance and Regulatory Affairs Manager www.insudpharma.com

antonella.volpe@chemogroup.it





