



Experts taking care.

---

## Impatto delle recenti richieste per le Nitrosammine sulla supply chain farmaceutica

Webinar – 23 Settembre 2021

---

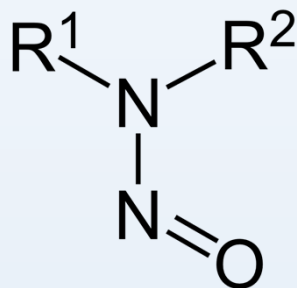
**LUISA TORCHIO** - CORDEN PHARMA BERGAMO SpA  
ASCHIMFARMA – COORDINATORE COMMISSIONE QUALITA' e  
NORMATIVE DI PRODOTTO

Experts taking care.



## COSA SONO LE NITROSAMMINE

Le N-Nitrosammine o più comunemente Nitrosammine, sono sostanze organiche aventi la seguente struttura generale



Sono composti descritti in tutti i testi di chimica organica, e le loro proprietà tossicologiche sono note: in particolare sono classificate come potenzialmente cancerogene e mutagene (*IARC, International Agency for Research on Cancer*), in quanto vengono attivate metabolicamente a dare composti reattivi e capaci di alchilare il DNA.

Le Nitrosammine sono classificate come composti «Cohort of Concern» nella lineaguida ICH M7 con Azo-Alchil- Ossi derivati ed Aflatossine.

## IL PROBLEMA DELLE NITROSAMMINE

Sebbene sia nota la potenziale presenza di talune Nitrosammine nei cibi (es. carne grigliata o trattata, oppure nell'acqua potabile), la loro presenza nei medicinali non è considerata accettabile, dal momento che aggiunge un rischio all'utilizzo del farmaco senza nessun beneficio terapeutico.

La notizia apparsa nel 2018, della presenza di una impurezza appartenente alla classe delle Nitrosammine – specificamente la N-Nitrosodietilammina o NDMA - in un medicinale anti-ipertensivo, ha quindi portato nuova attenzione verso questi contaminanti.

L'impurezza proveniva dal principio attivo, il Valsartan, e la sua presenza era associata ad un recente cambio apportato alla via di sintesi.

Impurezze simili sono state successivamente ritrovate anche in altri principi attivi, sia appartenenti alla classe dei sartani, sia aventi strutture diverse (metformina, ranitidina, rifampicina).

## IL PROBLEMA DELLE NITROSAMMINE

A seguito di questo avvenimento, le autorità regolatorie hanno richiesto ai titolari di AIC, di rivedere criticamente le caratteristiche dei medicinali, segnalando eventuali rischi di presenza di Nitrosammine.

I produttori di Principi Attivi sono quindi chiamati a partecipare alla valutazione, fornendo ai propri clienti ed alle autorità tutte le informazioni relative all'API necessarie all'identificazione di un eventuale rischio di presenza di Nitrosammine nel farmaco.

## LA FORMAZIONE DELLE NITROSAMMINE

Dal punto di vista chimico, la Nitrosazione è la reazione che permette di introdurre un gruppo NO in una molecola organica, nel caso specifico legato ad un atomo di Azoto.

La formazione di Nitrosammine richiede la presenza di funzioni “nitrosabili” – ammine o loro precursori - e di sostanze nitrosanti.

Il rischio si manifesta quando sostanze nitrosanti e nitrosabili sono contemporaneamente presenti in un ambiente favorevole alla Nitrosazione.

Sebbene tutte le ammine primarie, secondarie e terziarie possano teoricamente essere substrato per la Nitrosazione, le ammine secondarie hanno maggior probabilità di formare Nitrosammine.

Gli agenti nitrosanti più comuni sono l'ossido di azoto, il sodio nitrito, l'acido nitroso, ma è noto che la nitrosazione può avvenire anche seguendo vie più complesse e in condizioni di reazione particolari (in presenza di acidi, di ossidanti e/o riducenti oppure di sostanze che possano agire da catalizzatori).

La conoscenza approfondita dei processi è quindi fondamentale.

## I FATTORI CHE POSSONO CONTRIBUIRE ALLA PRESENZA DI NITROSAMMINE

La presenza delle Nitrosammine non è solo associata alle condizioni di reazione utilizzate; le Nitrosammine possono essere introdotte nel processo come impurezze presenti nelle materie prime, reagenti o solventi,

In certe condizioni potrebbero formarsi come prodotti di degradazione del principio attivo, oppure per interazione con alcuni componenti del confezionamento.

Inoltre, possono provenire da inquinamento: i processi di recupero o riciclo dei materiali, solventi in particolare, sono stati identificati come potenziali fonti di rischio per l'inquinamento da Nitrosammine.

## LE NITROSAMMINE e LA SUPPLY CHAIN: LE MATERIE PRIME

Come detto, la presenza di Nitrosammine non è solo correlata al processo di sintesi del Principio Attivo, ma potrebbe essere influenzata dalla qualità delle Materie Prime utilizzate.

Sia le Materie Prime critiche (API Starting Materials) che quelle di uso comune quali reagenti e solventi potrebbero trascinare con sé Nitrosammine come

- impurezze formatesi direttamente durante la sintesi
- derivanti da Nitrosammine presenti come impurezze nei materiali impiegati
- derivanti da contaminazione negli impianti in cui sono prodotte.

Per il produttore di Principi Attivi è fondamentale quindi conoscere la via di sintesi applicata dal proprio fornitore, anche per poter valutare eventuali reagenti i cui residui potrebbero – nel processo a valle – portare alla formazione di Nitrosammine. Le ammine secondarie ed i loro precursori (es. solventi ammidici) possono infatti essere utilizzati come reagenti, ma essere anche presenti come impurezze di altre sostanze chimiche.

## LE NITROSAMMINE e LA SUPPLY CHAIN: LE MATERIE PRIME

Le informazioni dovrebbero essere tanto più approfondite quanto più la Materia Prima è vicina alla molecola finale; inoltre il fornitore deve essere consapevole dell'importanza della notifica dei cambi effettuati sul proprio processo al produttore dell'API.



## LE NITROSAMMINE e LA SUPPLY CHAIN: LE MATERIE PRIME

Un altro punto importante è la certezza e la trasparenza della catena di fornitura, per essere certi della provenienza delle Materie Prime, e quindi della completezza e correttezza delle informazioni.

La robustezza nelle procedure di qualifica dei fornitori/produttori, la presenza di accordi (contratti, quality agreements ecc.) devono quindi essere considerati ancora una volta di primaria importanza anche ai fini del controllo della presenza di Nitrosammine.

## LE NITROSAMMINE e LA SUPPLY CHAIN: L'UTILIZZO DI SITI ESTERNI

Un altro fattore da considerare è l'utilizzo dei siti esterni per lo svolgimento di una o più parti dei processi produttivi.

La presenza di residui da altre lavorazioni che potrebbero contaminare il principio attivo o i suoi precursori è un rischio che il produttore di Principi Attivi deve considerare.

Particolarmente importanti sono le aziende che recuperano solventi o catalizzatori. Il documento [EMA/189634/2019](#) riporta alcuni esempi di solventi riciclati in cui si sono osservate Nitrosammine.

## L'IMPATTO SUL PRODUTTORE DI API – La valutazione iniziale

In una situazione tecnicamente così complessa, il produttore di Principi Attivi svolge un ruolo molto delicato.

La valutazione iniziale dei rischi connessi al proprio processo chimico è di sua competenza; tale valutazione non può prescindere dalle informazioni ottenute dai propri fornitori ed il loro impatto sul proprio processo.

Non è sempre semplice ottenere informazioni esaustive: spesso i fornitori di materiali critici (tipicamente API SMs) non sono favorevoli a fornire troppi dettagli sui propri processi, per motivi di confidenzialità e di protezione del proprio know-how.

D'altro canto, i fornitori di reagenti o solventi sono in aziende chimiche non sempre consapevoli dell'importanza delle dichiarazioni o valutazioni richieste da chi utilizza i loro prodotti per la produzione di Principi Attivi e questo determina spesso ritardi nell'ottenere le informazioni richieste e, di conseguenza, nel fornirle ai propri clienti ed autorità.

## L' IMPATTO SUL PRODUTTORE DI API – le azioni successive

In caso in cui la valutazione di rischio non permetta una conclusione definitiva, oppure evidenzi un rischio, le autorità o i clienti possono richiedere la verifica analitica, anche di Nitrosammine potenzialmente derivanti dalle Materie Prime.

I limiti ammessi per una serie di Nitrosammine note sono pubblicati dalle agenzie regolatorie; in Europa per le Nitrosammine di cui non ci siano dati tossicologici noti viene applicato un limite generale conservativo di non più di 18 ng/giorno.

La ricerca di Nitrosammine per via analitica è tecnicamente lunga e difficile, in quanto:

- Le Nitrosammine oggetto della ricerca non sono sempre disponibili né descritte in letteratura: devono essere sintetizzate e caratterizzate in modo adeguato all'utilizzo come standard analitici;
- Sono necessari strumenti e detector particolari, non così diffusi;
- Il metodo deve essere validabile con i livelli di sensibilità richiesti (LoQ/LoD); i metodi generali pubblicati non sono sempre adeguati o applicabili al prodotto considerato.

## L' IMPATTO SUL PRODUTTORE DI API – le azioni successive

Come estrema conseguenza, il produttore di Principi Attivi potrebbe dover, per esempio

- Cambiare il proprio processo
- Cambiare il fornitore di materiali critici oppure rivederne le specifiche ed i metodi di analisi
- Usare solventi diversi oppure modificare le modalità di recupero
- Cambiare il fornitore di servizi che effettua passaggi di produzione

## IN CONCLUSIONE

La situazione relativa alla valutazione, controllo e prevenzione del rischio di presenza di Nitrosammine nei farmaci e nei loro componenti è tuttora in via di evoluzione e la pubblicazione di nuove linee guida da parte delle autorità di riferimento è frequente.

Sebbene le indicazioni delle autorità regolatorie non siano ancora armonizzate, in generale la prima fase di assessment si conclude durante il 2021; i risultati delle verifiche analitiche, laddove richieste, dovranno essere forniti alle autorità durante il 2022.

E' comunque prevedibile che l'attenzione delle autorità regolatorie su questo argomento rimarrà alta; il ruolo quindi del produttore di Principi Attivi quale interfaccia qualificata con il titolare dell'AIC e con le autorità regolatorie rimane centrale.

## REFERENZE

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines_en.pdf)

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications>

<https://www.aifa.gov.it/-/revisione-sulle-nitrosammine.-comunicazione-alle-aziende-sugli-step-2-e-3>