

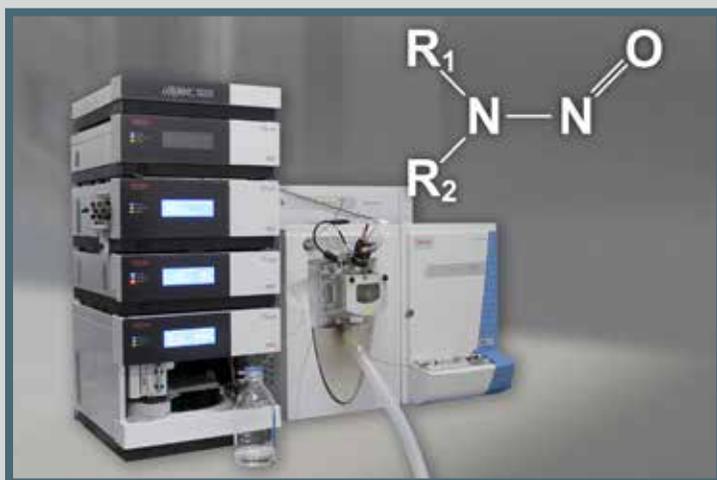
**IN PRIMA LINEA
NELLA VALUTAZIONE E
DOSAGGIO DI IMPUREZZE
GENOTOSSICHE**



NITROSAMMINE

Contaminazione da N-Nitrosammine

L' N-Nitrosodimetilammina (NDMA) e l'N-Nitrosodietilammine (NDEA), entrambe classificate come probabili cancerogeni umani, sono state identificate come impurezze di Sartani e adesso, lo stesso problema è stato riscontrato sulla Ranitidina HCl prodotto finito. Sodio azide, Zinco Cloruro in presenza di Dimetil-formamide danno quenching con il sodio nitrito trasformandolo in acido nitroso. L'Acido Nitroso reagisce velocemente con ammine secondarie dando origine a N – Nitrosammine, classificate come cancerogeni umani.



Servizi di Chiman & Sisthema

Sisthema e **Chiman** hanno unito le loro competenze in modo da garantire ai clienti un servizio completo di analisi del rischio e test analitici, tali da assicurare che i livelli di N-Nitrosammine siano entro le specifiche fissate, sia in Materie Prime che Prodotti Finiti.

L'analisi del rischio di **Sisthema** è basata su una lunga esperienza nell'applicazione di tools di risk management basati sulla linea guida ICH Q9, applicati a numerosi aspetti della produzione farmaceutica. Un approccio basato sull'esperienza maturata sulle tematiche ICH Q3D, sarà applicato e adattato alle esigenze del Cliente.

Chiman utilizza metodi LC-MS/MS in accordo a metodiche di EDQM e FDA.

Il laboratorio **Chiman**, sulla base delle evidenze derivate dall'analisi del rischio, è in grado di sviluppare metodiche e piani analitici in grado di sostenere, con evidenze sperimentali, le considerazioni derivanti dall'analisi del rischio.

L'approccio di qualità di Chiman è basato sullo stato dell'arte della strumentazione analitica e completamente in accordo ai requisiti CFR21.

Limiti di accettazione

Le aspettative regolatorie sono a livelli non quantizzabili di N-Nitrosammine. Alcune Principi Attivi erano sotto investigazione da parte delle Agenzie Regolatorie, che hanno reso operativi limiti di accettazione temporanei, basati sulla massima dose giornaliera del Pro-

dotto Finito.

Tutti i prodotti possono contenere NDMA or NDEA a livelli superiori ai limiti fissati, o entrambe.

Le impurezze a qualsiasi limite non saranno permesse dall'Agencia Europea del Farmaco dopo un periodo di due anni da oggi.

Altri Principi Attivi e Prodotti finiti sono sotto investigazione da parte dell'Agencia Europea del Farmaco e di FDA, allo scopo di aumentare la sicurezza e la qualità dei prodotti Medicinali per Uso Umano, potenzialmente contaminati da queste impurezze genotossiche.

I metodi per la determinazione di impurezze genotossiche per Sartani, Ranitidina sono noti e pubblicati da FDA ma nuovi metodi per antibiotici come Cefazoline, Opeoprazolo e altri farmaci, in accordo alle necessità del Cliente, saranno sviluppati nei prossimi mesi.

Risk Assessment

Sisthema è in grado di fornire un qualificato supporto ai Clienti nella redazione di un robusto Risk Assessment, basato sull'esperienza maturata per l'applicazione della Linea Guida ICH Q3D delle Impurezze Elementali.

L'analisi del rischio implementato da **Sisthema**, è basato su una lunga esperienza nell'applicazione di tools di risk management che seguono le linee guida ICH Q9, applicati a numerosi aspetti della produzione farmaceutica.

L'approccio è frutto della metodologia sperimentata con successo nell'analisi delle Impurezze Elementali secondo ICH Q3D, ed è customer oriented per rispondere e adattarsi alle esigenze del Cliente

Metodologie Analitiche

Chiman ha installato e reso operativa la strumentazione UPLC - Orbitrap Q Exactive Classic, in grado di rilevare queste impurezze genotossiche ai livelli stabiliti dalle Autorità Regolatorie alla risoluzione di massa richiesta.

E' pertanto in grado di fornire servizi analitici, mediante l'uso di metodi UPLC/MS/MS per la determinazione di N-Nitrosammine in Materie Prime e Prodotti Finiti.

Per tutti i Principi Attivi e Prodotti finiti, per cui sussiste un rischio contaminazione da N-Nitrosammine, è possibile effettuare una specifica messa a punto metodo.

La messa a punto del metodo sarà incentrata sulle evidenze dell'analisi del rischio e il metodo ufficiale FDA per la determinazione di sei N-Nitrosammine in Angiotensina II receptor blocker (FY19-107-DPA-S_LC-MS Method for Detection of Six Nitroso Impurities in angiotensin II receptor blocker Drugs_051619) sarà adattato alle specifiche necessità del singolo Cliente.

Tutte le novità regolatorie provenienti dalle investigazioni delle Agenzie Regolatorie verranno integrate nei metodi **Chiman**.



www.sisthema.biz



SISTHEMA SRL

Sede operativa 1:
Via Giuseppe Di Vittorio 70
20026 Novate Milanese (MI)
Sede operativa 2:
Via Don Luigi Sturzo 9
20026 Novate Milanese (MI)

Tel. +39 02 3562759

info@sisthema.biz
info@pec.sisthema.biz

www.sisthema.biz



CHIMAN SRL

Via Reggio Calabria 12, Loc. La Palazzina
29010 Rottofreno (PC) ITALY

Reg. impr. PC/C.F./p.IVA
n° 01069530333
Capitale Sociale Euro 10.400,00 i.v.
CCIAA PC REA n° 125405

Tel/Fax: 0039 (0)523 761157

Email: info@chiman.it

www.chiman.it