



CÓMO GESTIONAR LA CONTAMINACIÓN POR NITROSAMINAS EN LOS INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS

En 2018, la detección de nitrosaminas en fármacos del tipo sartán, medicamentos para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, activó todas las alarmas. La presencia de N-nitrosodimetilamina (NDMA) en valsartán fue la primera señal. Más tarde, la aparición de otras nitrosaminas en medicamentos para la acidez y la diabetes demostró que no era un caso aislado, lo que obligó a su retirada preventiva.

AMS BIOPHARMA.

Desde ese momento, las agencias reguladoras han puesto el foco en revisar la presencia de nitrosaminas en los ingredientes farmacéuticos activos (APIs) y en los productos farmacéuticos. Se anima a los fabricantes y a los titulares de autorizaciones de comercialización a seguir las directrices establecidas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para gestionar la posible presencia de nitrosaminas en APIs y productos farmacéuticos.

Nitrosaminas: un riesgo potencial en el descubrimiento y desarrollo de fármacos

Las nitrosaminas son una clase amplia de compuestos químicos que contienen el grupo funcional nitroso (-N=O) unido a una amina. Se forman cuando un compuesto que contiene una amina secundaria o terciaria reacciona con un agente nitrosante, como los nitritos en los excipientes utilizados para formular un medicamento, generalmente en un entorno ácido.

Las nitrosaminas pueden formarse durante la síntesis, la fabricación y el almacenamiento en estantería de los productos farmacéuticos.

Su presencia es motivo de preocupación debido a su potencial carcinogénico y genotóxico.

Las directrices regulatorias exigen que los fabricantes establezcan si las nitrosaminas podrían estar presentes,

utilizando una estrategia de mitigación en tres pasos. La estrategia se basa en:

- Paso 1: Evaluación del riesgo.
- Paso 2: Pruebas confirmatorias.
- Paso 3: Mitigación del riesgo.

Cualquier hallazgo en el paso 2 que supere los límites de ingesta aceptable (AI) debe informarse a las agencias regulatorias correspondientes. Este límite generalmente se determina en función de búsquedas en bases de datos y literatura sobre carcinogenicidad y datos de mutagenicidad bacteriana.

Las nitrosaminas son consideradas altamente preocupantes por la directriz ICH M7 (R2), que las clasifica como una «cohorte de preocupación». Algunos grupos estructurales son tan potentes que incluso pequeñas cantidades podrían suponer un riesgo carcinogénico significativo, lo que reduce sus límites de AI aceptables.

Problemas actuales con las NDSRIs y su potencial carcinogénico

El problema se agrava cuando las nitrosaminas están específicamente asociadas con APIs, compuestos conocidos como impurezas relacionadas con la sustancia farmacológica nitrosaminas (NDSRIs). Estas nitrosaminas complejas surgen debido a la estructura química inherente del API o sus productos de degradación.



Determinar un límite de AI para las NDSRIs es más complejo en comparación con las nitrosaminas de molécula pequeña porque no hay datos de seguridad disponibles (por ejemplo, datos de carcinogenicidad en roedores) debido a su estructura única y específica asociada con cada API.

Inicialmente, las agencias regulatorias establecieron el límite para las NDSRIs en 18 ng/día, utilizando el mismo que para las nitrosaminas dialquílicas. Sin embargo, este límite estaba lejos de ser alcanzable, y de repente muchos medicamentos corrían el riesgo de ser retirados.

En 2023, la EMA y la FDA actualizaron sus guías sobre nitrosaminas e incluyeron el Enfoque de Categorización de Potencia Carcinogénica (CPCA) para evaluar el riesgo potencial de las NDSRIs cuando hay datos insuficientes de mutagenicidad. El CPCA se basa en la idea de que se puede generar una predicción del potencial mutagénico y la potencia carcinogénica de una nitrosamina en función de las características estructurales.

Los métodos cuantitativos SAR (Relación Estructura-Actividad) identifican un sustituto probado, una molécula similar a la NDSRI en estructura que contiene un grupo N-nitroso y reactividad para la cual hay datos de carcinogenicidad disponibles. Este sustituto ayuda a generar una estimación de la potencia carcinogénica a partir de la cual se puede determinar científicamente un límite de AI.

El CPCA consta de 5 categorías, y la mayoría de las NDSRIs, según esta clasificación, caerán en la categoría de potencia 5. El límite de AI recomendado en el CPCA 5 es de 1500 ng/día, aliviando la carga de muchas farmacéuticas que estaban en el punto de mira.

Detectar NDSRIs en su API con los métodos analíticos de AMSbiopharma

No solo es difícil establecer un límite de AI, sino que también es complicado detectar la propia NDSRI en la muestra. Se requiere alta sensibilidad y especificidad para detectar NDSRIs en niveles muy bajos, a menudo en el rango de partes por mil millones (ppb), lo que puede ser técnicamente exigente.

Para ayudar en el análisis de muestras, la FDA ha publicado varios métodos que pueden usarse para determinar el contenido de nitrosaminas en un API o producto farmacéutico terminado. De manera similar, la Dirección Europea de Calidad de los Medicamentos y Asistencia Sanitaria publicó una lista para el mismo propósito, que incluye técnicas analíticas de GC-MS/MS y HPLC-MS/MS.

En AMSbiopharma, estamos comprometidos a ofrecer las mejores soluciones analíticas. Nuestros métodos analíticos de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) y GC-MS/MS para nitrosaminas permiten la detección y cuantificación de nuevas nitrosaminas en diferentes productos farmacéuticos y excipientes. Nuestro profundo conocimiento en el desarrollo de métodos analíticos nos ha permitido aumentar la sensibilidad para alcanzar niveles de detección y cuantificación muy por debajo de los requisitos regulatorios actuales en diferentes productos farmacéuticos.

Como parte de nuestro análisis rutinario, realizamos la validación de métodos para cada mezcla particular. También podemos ofrecer soluciones analíticas personalizadas según las necesidades específicas en la evaluación de riesgos de nitrosaminas.