

# NITROSAMINAS EN FÁRMACOS: VALSARTÁN Y RANITIDINA



Encuentre  
aquí la  
memoria:



Elena Alarcón Carravilla

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

## INTRODUCCIÓN



Nitrosaminas encontradas en medicamentos

Julio 2018

Valsartán

Octubre 2019

Ranitidina

Diciembre 2019

Metformina

Revisión ampliada a otros sartanes

Nitrosocompuestos

Identificados en 1863 → Descritos como tóxicos en 1937 → Clasificados como “potentes carcinógenos en animales” en 1981 → Descritos como probable cancerígeno en humanos en 1994

*N*-nitrosodimetilamina (NDMA)

Incluida en la lista de carcinógenos en 1981.

Origen endógeno (formación en estómago) o previo al consumo (en alimentos, tabaco o fármacos).

Estudios confirman que son cancerígenos en animales (cáncer de hígado, conducto biliar, pulmón, riñón y tracto digestivo); y en humanos referidos a exposición de NDMA en alimentos (cáncer en zona orofaríngea, de estómago y colorrectal).



Imagen 1: proceso de formación de NDMA



## OBJETIVOS

-Exposición de los hechos acontecidos en cuanto a los problemas del valsartán, ranitidina y metformina.

-Evaluar las medidas que toma la industria farmacéutica para el control de la cadena de producción.

-Estudiar la NDMA como impureza en fármacos.



## METODOLOGÍA

Se ha recurrido a bases de datos y buscadores como:



Y a organismos oficiales:



**Términos clave:** “Nitrosaminas en fármacos”, “Caso del valsartán”, “Retirada de la ranitidina”, “normas ICH”, “Nitrosaminas”, “Seguridad en la industria farmacéutica” o “Titulares de autorización de comercialización”



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El caso del valsartán → antihipertensivo

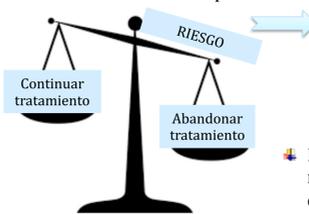
La AEMPS junto con otras autoridades europeas concluyeron: la empresa china **Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.** comercializaba un API **contaminado**.  
**Hipótesis:** debido a los cambios del 2012 en el proceso de fabricación para aumentar el rendimiento al añadir DMF como disolvente.

**Evaluación del riesgo de cáncer adicional** al exponerse a estos medicamentos contaminados al máximo grado posible de NDEA y NDMA (durante 4 y 6 años respectivamente) descritos en un sartán → **0,029% de riesgo de cáncer adicional.**

Medidas para mitigar el riesgo exigidas por el CHMP	Resultados:
Valoración de riesgo durante fabricación.	→ Llegó a afectar a 5 impurezas (NDEA, DIPNA, EIPNA Y NMBA),
Modificaciones para minimizar contaminación.	→ En España ha llevado a retirar 930 lotes de 159 presentaciones de 18 laboratorios.
Estrategia de detección y control de nitrosaminas.	
Garantizar la estrategia de control.	
Los niveles de NDMA y NDEA no debe superar el límite de detección por los métodos analíticos: 0,03 ppm.	

El caso de la ranitidina → ácido estomacal

Retirada de los medicamentos correspondientes a **16** titulares de autorización de comercialización.  
Ranitidina intravenosa no se vio afectada por esta decisión por ser esencial en ciertas indicaciones terapéuticas.



“No está justificado que los pacientes interrumpieran los tratamientos con ranitidina sin consultar con su médico”

El mecanismo de aparición de NDMA en la ranitidina se debe a procesos de degradación del propio medicamento.  
Confirma la aparición de NDMA en la ranitidina es fruto del almacenamiento, siendo más altos cuando el medicamento lleva más tiempo almacenado o conservado en temperaturas más altas.

El caso de la metformina → antidiabético

La AEMPS ha anunciado detección de impurezas de nitrosaminas en un pequeño número de lotes que contienen metformina pero que se comercializan fuera de la Unión Europea.



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

INFORMACIÓN SOBRE LA DETECCIÓN DE NITROSAMINAS EN MEDICAMENTOS CON METFORMINA

Fecha de publicación: 6 de diciembre de 2019

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, DEFECTOS DE CALIDAD

Referencia: DICM (CONT) 17/2019

La AEMPS informa de la detección de nitrosaminas en algunos lotes de medicamentos que contienen metformina. La Agencia europea trabaja para evaluar las implicaciones de este hallazgo. Mientras concluye esta evaluación, la AEMPS informa a profesionales sanitarios y pacientes que actualmente no hay justificación para suspender los tratamientos con metformina.

Imagen 2: nota informativa del Ministerio y la AEMPS sobre la retirada de la metformina.

Industria farmacéutica

GMP (Good Manufacturing Practices)  
ICH (International Conference on Harmonisation)  
Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica

cómo se deben realizar todos los procesos desde la fabricación del principio activo hasta la comercialización del producto

objetivos

1. **Calidad:** definir los umbrales relevantes en los ensayos de impurezas
2. **Eficacia**
3. **Seguridad:** normas que descubren riesgos potenciales como carcinogénesis, genotoxicidad y reprotoxicidad
4. **Multidisciplinarias**

ICH Q3A y ICH Q3B: cómo se deben realizar los registros en cuanto a las impurezas, que no deben superar los límites establecidos.

ICH M7: proporciona unas pautas para la identificación, categorización, calificación y control de las impurezas mutagénicas para limitar el riesgo potencial carcinógeno.

Modelos de organización y funcionamiento de los de los Titulares de Autorización Comercial (TAC): tanto titulares como laboratorios titulares. Los TAC deben tomar las medidas de precaución necesarias para minimizar los riesgos de aparición de NDMA durante el proceso de fabricación del producto sintetizado químicamente

NDMA como impureza en fármacos

Durante el proceso de fabricación del medicamento, debido a determinados procedimientos o materiales que induzcan su aparición.

Cuando los nitritos reaccionan con una amina no necesariamente en el mismo paso.

Uso de material contaminado en el proceso de síntesis.

Al contratar la limpieza del material a terceros, podemos estar induciendo una contaminación cruzada.

El uso de materia prima contaminada desde el inicio.

FUENTES/  
VÍAS DE  
APARICIÓN  
DE NDMA  
EN FÁRMACOS

## CONCLUSIONES



- La crisis del valsartán fue el resultado de una cadena de errores: desde la empresa fabricante del API, hasta la industria farmacéutica en la que los TAC tienen gran responsabilidad.
- Las impurezas de NDMA encontradas en la ranitidina se deben a una causa diferente que la que provocó este problema en el caso valsartán.
- El reciente caso de la metformina no afecta a medicamentos de la UE, donde este fármaco se sigue comercializando de forma ordinaria.
- La retirada inmediata de los medicamentos con nitrosaminas del mercado, indica la efectividad y eficacia del trabajo de las autoridades reguladoras como son la EMA y la AEMPS.
- En las actividades de la farmacovigilancia están involucrados todos los profesionales relacionados con el medicamento y tienen una responsabilidad compartida. Desde las autoridades sanitarias, los TAC, los profesionales sanitarios e incluso los propios pacientes.
- Los niveles de exposición de NDMA de las impurezas en los fármacos, provocan un riesgo de cáncer añadido bajo, siendo muy superior el nivel de este probable cancerígeno en ciertos alimentos.
- Las guías ICH que se deben seguir para evaluar la presencia de nitrosaminas en fármacos son las ICH Q3A, ICH Q3B e ICH M7, que se complementan unas a otras
- Las fuentes de nitrosaminas en fármacos pueden ser debidas a muchas causas diferentes, teniendo que considerar todas ellas.
- Las medidas que se han adoptado en relación con la aparición de impurezas en fármacos, tienen como pilar fundamental el papel de los TAC.



## BIBLIOGRAFÍA DESTACADA

- NTP (National Toxicology Program). 14th Report on Carcinogens. National Toxicology Program, Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2016.
- Martínez MÁC. El caso valsartán: cronología y evaluación retrospectiva. Farmaespaña industrial; 2019.
- ROSA CA/E. 'Caso ranitidina': la industria, a la espera de una posible orden de retirada por parte de la Aemps. diariofarm. 2019 Sep.
- AEMPS. INFORMACIÓN SOBRE LA DETECCIÓN DE NITROSAMINAS EN MEDICAMENTOS CON METFORMINA. Nota informativa. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, DEFECTOS DE CALIDAD; 2019.
- RAMAN N,PAARRK. Strategies for the identification, control and determination of genotoxic impurities in drug substances: A pharmaceutical industry perspective. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis; 2011.
- AEMPS. BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. Comité técnico de inspección; 2011.