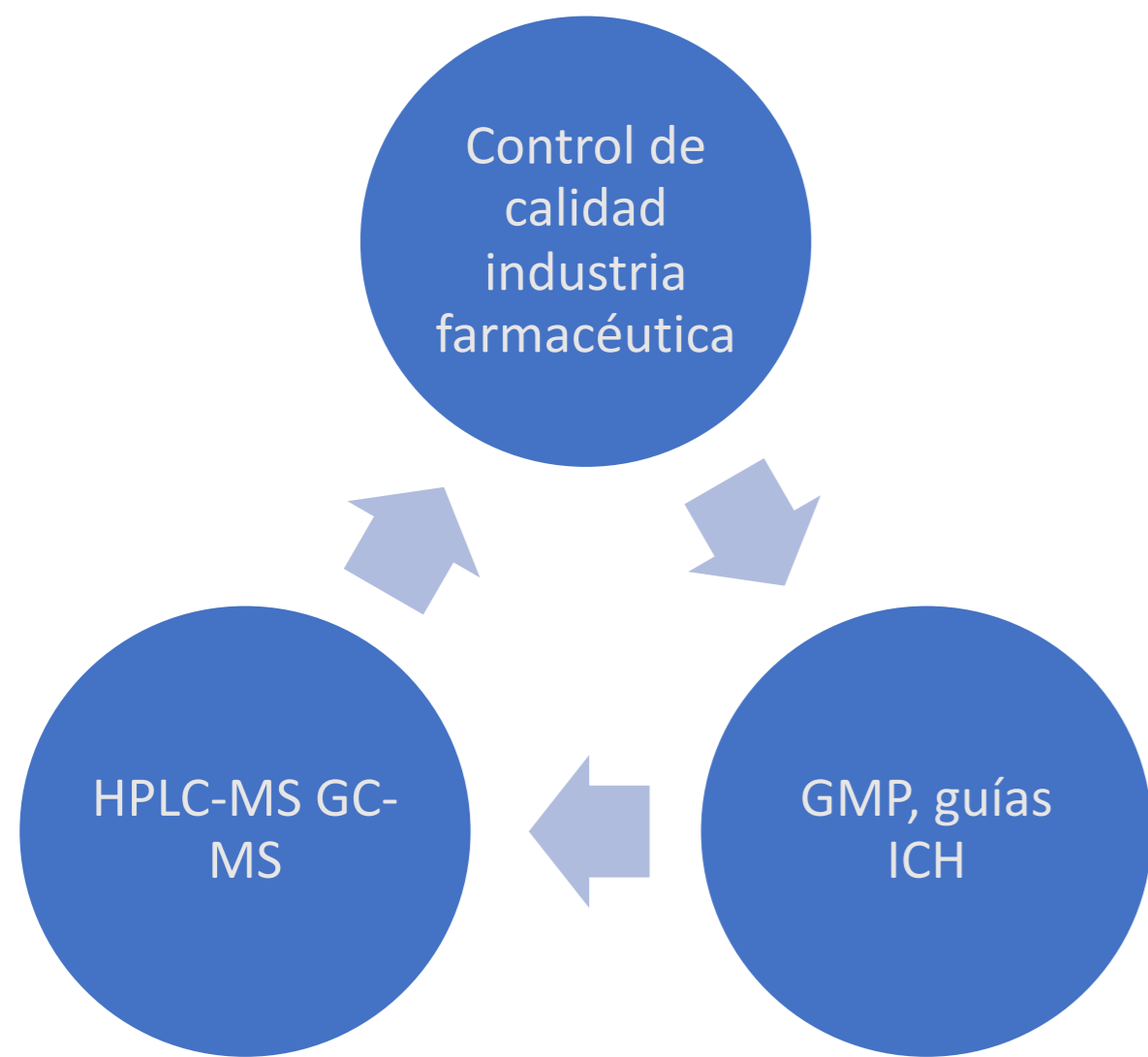




LA QUÍMICO-FÍSICA AL SERVICIO DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Trabajo de Fin de Grado. Febrero 2019. Facultad de Farmacia – Universidad Complutense de Madrid
 Autor: Jorge Pinilla Salamanca
 Tutor: Marco Laurenti

INTRODUCCIÓN



Guías ICH:
 ➤ Q3A.
 ➤ Q3B.
 ➤ M7.



OBJETIVOS

- Revisión ICH → control de calidad.
- HPLC-MS y GC-MS → caracterización impurezas.
- Farmacovigilancia → AEMPS y EMA.
- Crisis Valsartán → prevención/seguridad

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica en bases de datos PubMed, catálogo Cisne de la Biblioteca Complutense, informe de empresas y guías ICH.



RESULTADOS

ICH Q3A Y Q3B

Guías de solicitudes para impurezas y productos de degradación en sustancias farmacológicas.

Impurezas

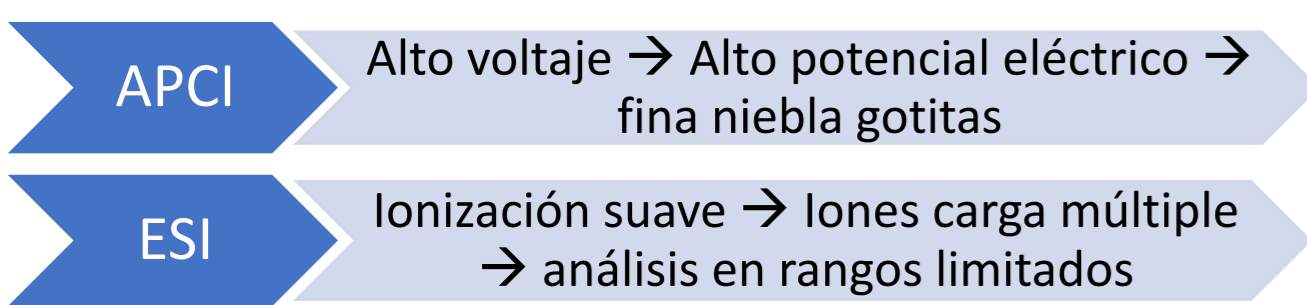
- Aspectos químicos.
- Aspectos de seguridad.
- Impurezas orgánicas.
- Impurezas inorgánicas.

ICH M7

Marco práctico para identificación, calificación y control de GTIs.
 Umbral preocupación toxicológica → 1,5 µg/día de toxinas con riesgo teórico aceptable.
 Algunas impurezas por debajo del TTC siguen teniendo riesgo carcinogénico significativo: **Aflatoxina, N-nitroso y alquil-azoxi.**
 Estrategia de control adecuada para mantener niveles de GTI por debajo del nivel aceptable de riesgo de cáncer.
 Evaluación del impacto de riesgo potencial asociado a la GTI.

HPLC-MS

Detección de pureza rápida y eficaz.
 Buena elución → relación polaridad FM/FE.
 Exposición a fuente de ionización:



APCI	ESI
Compuestos menos polares	Compuestos más polares
Menos susceptible a supresión de iones	Más susceptible a supresión de iones
Mayor rango de concentración dinámica	Menor rango de concentración dinámica
Mayor precaución compuestos termoestables	Menor precaución compuestos termoestables

Límites ICH Q3A

Dosis Diaria Máxima ¹	Umbral de Reporte ^{2,3}	Umbral de Identificación ³	Umbral de Cualificación ³
≤ 2g/día	0,05%	Ingesta de 0,10% o 1,0 mg por día (lo que sea menor)	Ingesta de 0,15% o 1,0 mg por día (lo que sea menor)
>2g/día	0,03%	0,05%	0,05%

Límites ICH Q3B

Umbral de Reporte	
Dosis Diaria Máxima	Umbral
≤ 1g	0,10%
> 1g	0,05%
Umbral de Identificación	
Dosis Diaria Máxima ¹	Umbral ^{2,3}
<1mg	1,0% o 5µg IDT, el que sea menor
1mg - 10mg	0,5% o 20µg IDT, el que sea menor
>10mg - 2mg	0,2% o 2mg IDT, el que sea menor
>2mg	0,10%
Umbral de Cualificación	
Dosis Diaria Máxima ¹	Umbral ^{2,3}
< 10mg	1,0% o 50µg IDT, el que sea menor
10mg - 100mg	0,5% o 200µg IDT, el que sea menor
> 100mg - 2g	0,2% o 3mg IDT, el que sea menor
> 2g	0,15%

GC-MS

GC-AED	GC-FT-IR	GC-CI-MS
Información elementos individuales	Información funcionalidad molécula	Ionización suave
Diferentes longitudes de onda	Presencia o ausencia grupo funcional	Facilita detección ion
Elementos de cromatogramas selectivos	Detección compuestos aromáticos	Estabilidad ion molecular que no suele ser estable
Calibración instrumento para comparar con otras impurezas	Isómeros cis-trans	

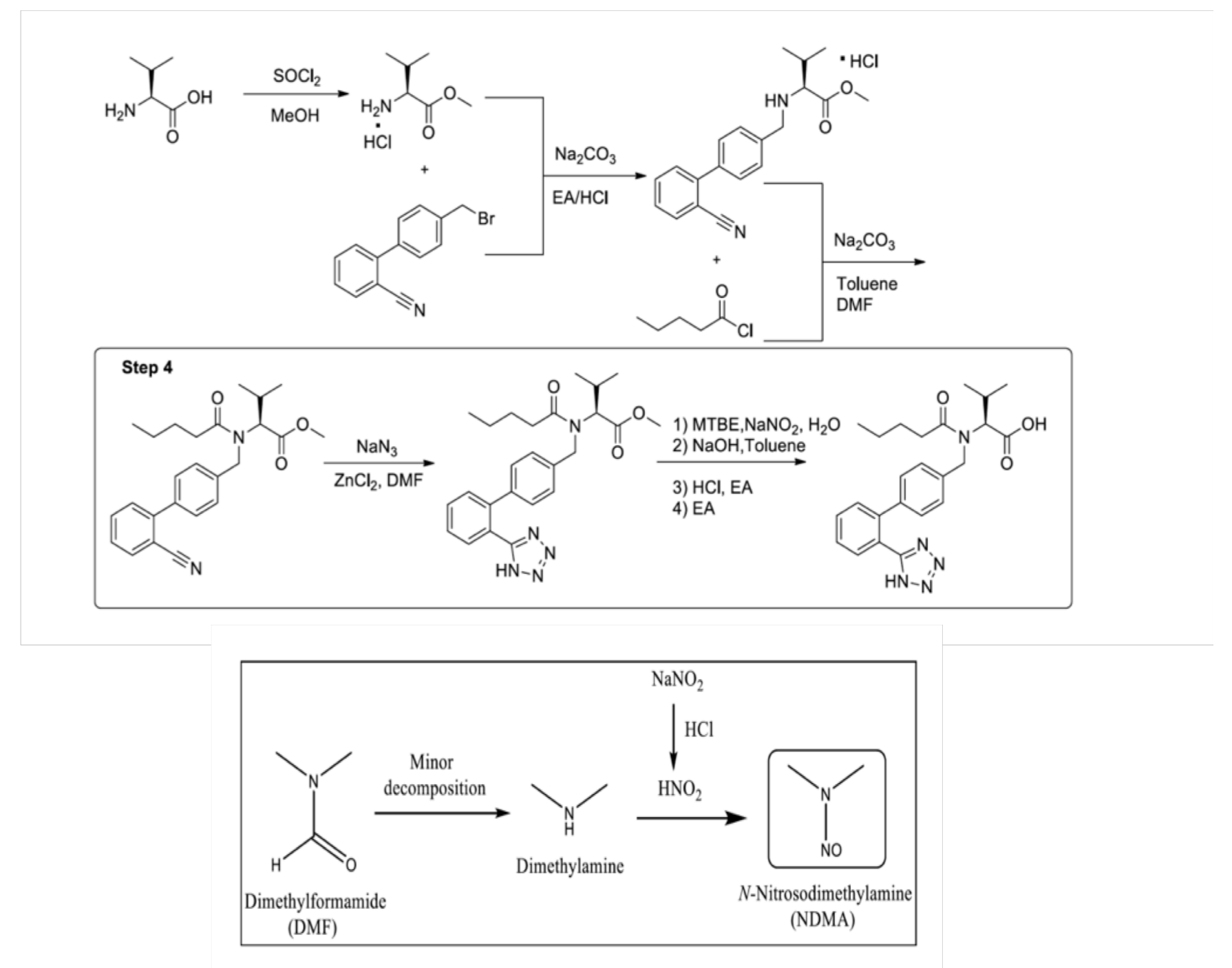
DISCUSIÓN

Las autoridades sanitarias encargadas de la regulación y cumplimiento de estas guías son:



CRISIS VALSARTÁN

Una empresa encargada de la fabricación de Valsartán API, modificó la ruta de síntesis.



Aplicando la ICH M7 acorde a las ICH Q3A y Q3B, la AEMPS aplicó el principio de precaución por la presencia de NDMA en Valsartán API y ordenó la retirada de lotes que contenían la GTI.

Detección de NDEA análogo químico de NDMA en Valsartán API y otros xartanes de otras empresas.

Esta crisis ha hecho que las agencias sanitarias reguladores se focalicen en la fabricación de los APIs.

La responsabilidad pertenece a fabricantes de APIs, fabricantes de medicamentos y las autoridades sanitarias competentes.

CONCLUSIONES

Las guías ICH Q3A, Q3B y M7 marcan los límites de impurezas y productos de degradación a los cuales las empresas tienen que acotarse.

Las técnicas analíticas HPLC-MS y GC-MS para la correcta identificación y cuantificación de las impurezas.

EMA y AEMPS para la correcta aplicación de las normativas vigentes y su cumplimiento.

- Control exhaustivo puntos críticos fabricación de APIs.
- Utilización técnicas analíticas.
- Asegurar correcta evaluación por parte de EMA y AEMPS.
- Mejorar control de calidad.

BIBLIOGRAFÍA

