Nitrosanimas y responsabilidad de los titulares de autorización de comercialización

QUALIPHARMA

Recientemente el Comité de Medicamentos para Humanos (CHMP) de la EMA ha solicitado a los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos humanos, que contienen sustancias activas sintetizadas químicamente, que revisen sus medicamentos para detectar la posible presencia de nitrosaminas y analizar todos los productos que pudieran estar en riesgo.

La nota informativa surgió como consecuencia de la detección de una nitrosamina cancerígena (NDMA) en un fabricante de sustancia activa valsartán. Posteriormente se detectó otra nitrosamina en otros sartanes, de otros fabricantes de sustancia activa. Todo esto desencadenó lo que todos conocemos como la "crisis de los sartanes".

Cierto es, que las nitrosaminas son sustancias que no deberían formarse en la fabricación de la mayoría de las sustancias activas, pero con la crisis de los sartanes se ha descubierto que son impurezas que pueden formarse durante el proceso de fabricación en ciertas condiciones o bien cuando reaccionan con ciertos solventes, agentes reactivos y otros materiales de partida.

Los titulares de los medicamentos tienen la responsabilidad de fabricar medicamentos seguros, eficaces y de calidad, por lo que también debe asegurar que los principios activos y su proceso de fabricación deben ser seguros, eficaces y de calidad.

PRINCIPALES FUENTES DE NITROSAMINAS

La aparición de nitrosaminas puede ser debida a:

1. Formación durante la fabricación del API bajo ciertas condiciones de procesado y en la presencia de ciertos materiales de partida, materias primas e intermedios.

2. Por el uso de nitrito de sodio ($NaNO_2$) o bien otros nitritos, por presencia de aminas secundarias o terciarias (son causas potenciales de la formación de nitrosaminas).

Las aminas secundarias pueden estar presentes en reactivos, solventes, impurezas o degradantes.

Las aminas terciarias son comunes como grupos funcionales en muchos APIs y sus precursores.

Las aminas secundarias y terciaras pueden estar presentes también como impurezas o degradantes de sales de aminas cuaternarias o en aminas primarias.

La mayoría de los casos de contaminación por nitrosaminas en APIs sucede porque fuentes de nitritos o de aminas se han usado en el mismo paso. Sin embargo, se han identificado otros casos en los que el nitrito de sodio se ha usado como reactivo en un primer paso, y se ha arrastrado a pasos posteriores, a pesar de haber llevado a cabo procesos de purificación, y, por último, terminar generando la nitrosamina. Dado que no se puede descartar por completo la formación de nitrosaminas, todos los procesos que usan nitrito de sodio (u otras fuentes de nitrito) deben considerarse fuentes de riesgo.

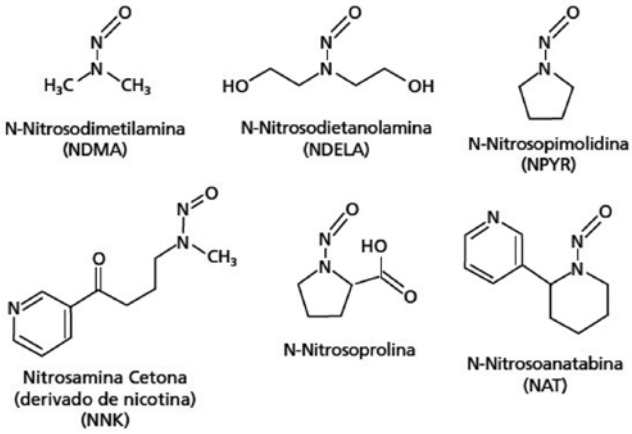
3. Las nitrosaminas pueden estar presentes también en APIs por el uso de materiales de partida contaminados en el proceso de fabricación. Solventes reciclados, reactivos, catalizadores, pueden ser riesgo de la formación de nitrosaminas debido a la presencia de aminas en desechos o bien por el uso de ácido nitroso en el enfriamiento de estos materiales, sin llevar a cabo un control adecuado de la formación de nitrosamina o bien una purificación adecuada.

4. También se sabe que la recuperación de materiales, por ejemplo: solventes, reactivos y catalizadores, a menudo se externaliza a terceros. En algunos casos, las instalaciones de terceros no reciben suficiente información específica sobre el contenido de materiales que se están procesando y sobre los procesos de recuperación llevados a cabo en equipos no dedicados a este fin. Esto puede conducir a la contaminación cruzada de solventes, reactivos, catalizadores, o bien, procesos, si el equipo no se limpia correctamente entre cliente y cliente o si no se toman las precauciones pertinentes para evitar la formación de nitrosamina.

5. Otra fuente de nitrosaminas pueden ser los materiales de partida contaminados, incluidos los intermedios suministrados por proveedores que utilizan métodos de procesamiento o materias primas que causan la formación de nitrosaminas. Por ejemplo, los nitritos son impurezas conocidas en materias primas, incluidos reactivos, solventes y excipientes utilizados en productos terminados.

6. Durante el proceso de fabricación de producto terminado (API+ excipientes) o bien según las condiciones de almacenamiento del producto a lo largo de su vida útil, se puede dar lugar a la formación de nitrosaminas

FIGURA. Estructura química de algunas nitrosaminas



Todos los titulares deberán asegurar que tanto ellos como sus fabricantes, ya sean de APIs o de producto terminado, no tienen formación de nitrosaminas en todo el ciclo de vida del medicamento

RESPONSABILIDAD DEL TITULAR DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Ante la crisis vivida con los sartanes y ante la nueva nota informativa de la EMA sobre las nitrosaminas, los titulares de autorización de comercialización tienen la responsabilidad de asegurar que sus medicamentos están fabricados con calidad, seguridad y eficacia. Por eso, todos los titulares deberán asegurar que tanto ellos como sus fabricantes, ya sean de APIs o de producto terminado, no tienen formación de nitrosaminas en todo el ciclo de vida del medicamento.

Por ello, toda la información necesaria para la evaluación de riesgos deberá estar disponible tanto para titulares como para fabricantes.

SITUACION ACTUAL

Ahora mismo nos encontramos en ese periodo de incertidumbre en el que tanto titulares como fabricantes están recabando toda la información para poder ser ca-

paces de elaborar la evaluación de riegos y cumplir con el tiempo establecida por la EMA; recordemos que la nota informativa salió en septiembre de 2019 y que la evaluación de riesgos tiene que implementarse como muy tarde 6 meses después de la publicación de esta nota, es decir, marzo de 2020.

Los titulares deberán informar a las autoridades en marzo de 2020 indicando cuándo se ha concluido la evaluación de riesgos.

¿QUÉ DEBE CONTENER EL INFORME DE RIESGOS DE NITROSAMINAS?

Tanto si eres titular de medicamentos, como si eres fabricante, debes tener en cuenta la siguiente información a la hora de elaborar el informe de evaluación de riesgos:

- Información sobre si existe el riesgo de que se formen nitrosaminas en el proceso sintético API, teniendo en cuenta la combinación de reactivos, solventes, catalizadores y materiales de partida utilizados, intermedios formados, impurezas y degradantes.
- Información sobre el riesgo potencial de contaminación por nitrosamina; por ejemplo, de materiales recuperados como solventes, reactivos y catalizadores, equipos, degradación, materiales de partida o intermedios.
- Información sobre si existe el riesgo de formación de nitrosaminas durante la fabricación del producto terminado y / o durante el almacenamiento a lo largo de su vida útil.

En el caso de que se identifique un riesgo de presencia de nitrosaminas como resultado de la evaluación de riesgos, las pruebas confirmatorias deben llevarse a cabo utilizando métodos debidamente validados y sensibles.

Las pruebas confirmatorias de todos los medicamentos identificados con riesgo de presencia de nitrosaminas y la presentación de los cambios requeridos en las autorizaciones de fabricación deben concluirse, a más tardar, tres años después de la publicación de la nota informativa de la EMA. Los TAC deberán informar a las autoridades competentes de inmediato si las pruebas confirman la presencia de una impureza de nitrosamina, independientemente de la cantidad detectada.

Es muy importante determinar y establecer los límites de posibles impurezas que se detecten a lo largo del ciclo de vida del producto

En caso de ser necesario, los TAC solicitarán una variación de manera oportuna para introducir los cambios necesarios, como, por ejemplo, la modificación del proceso de fabricación o los cambios en las especificaciones del producto.

CONCLUSIÓN

Ante el auge de la presencia de nitrosaminas en medicamentos muy heterogéneos, las autoridades sanitarias continúan muy alerta y así seguirán en el futuro, por eso, tanto si eres titular como fabricante de APIS o medicamentos, es necesario que se fabriquen con un sistema de calidad adecuado.

Es muy importante determinar y establecer los límites de posibles impurezas que se detecten a lo largo del ciclo de vida del producto, pues la salud de los pacientes está en juego.

¿CÓMO TITULAR DE MEDICAMENTOS NO SABES POR DÓNDE EMPEZAR?

El primer paso es analizar la situación en la que nos encontramos: de cuántos medicamentos estamos hablando, qué fabricantes de APIs y de producto terminado son, de qué APIs estamos hablando…

Ejemplo de estrategia de trabajo de Qualipharma

1. Analizamos el API, proceso de fabricación de producto acabado y el producto terminado en cuestión.
2. Recopilamos la información administrativa tanto de APIS como de producto terminado para poder contactar con los fabricantes.
3. Contactamos con los fabricantes/proveedores para establecer la estrategia más adecuada para elaborar la evaluación de riesgos.
4. Participamos en la elaboración del informe, trabajando con fabricantes de APIs como producto terminado para la prevención de la formación de nitrosaminas, ya sea en el proceso de fabricación o bien por contaminación.
5. Si durante la elaboración del informe es necesario revisar el proceso de fabricación del medicamento o bien del API, revisamos el dosier de registro y establecemos la estrategia regulatoria más adecuada a seguir en caso de ser necesario realizar modificaciones.
6. Presentamos a las autoridades y hacemos seguimiento de aquellas modificaciones debidas a la identificación de riesgo de nitrosaminas (por ejemplo, en proceso de fabricación).