

Impurezas: conocimientos básicos para personas puras

En 2018, Sandoz retiró voluntariamente un lote de Losartán potásico/hidroclorotiazida, un medicamento para tratar la presión arterial alta porque se detectaron mínimas impurezas que suscitaban preocupación debido a que éstas podrían ser cancerígenas. En 2019 la AEMPS informó también que, desde julio de 2018 había iniciado la retirada del mercado de diferentes medicamentos del grupo de los “sartanes” debido a la presencia de impurezas, —N-Nitrosodimetilamina (NDMA) y N-Nitrosodietilamina (NDEA)—, que previamente no habían sido detectadas. Hasta entonces, estas moléculas que podrían ser cancerígenas para el ser humano no estaban identificadas en este grupo de medicamentos y, por lo tanto, no se detectaban en los ensayos de rutina, como se comentó entonces. Por ello se inició un procedimiento de revisión, denominado arbitraje, en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, ya concluido. Desde este momento, los fabricantes de sartanes contaban con dos años para revisar sus procesos de fabricación y establecer ensayos para detectar cantidades mínimas de estas nitrosaminas.



EDUARDO SANZ
SENIOR ADVISER,
PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Muy estimados lectores, me imagino que todos o casi todos nosotros hemos oído el lio que se montó con el famoso caso de las “nitrosaminas”. Todo ello derivó en un aluvión de notas, guidelines y análisis, para demostrar, en un primer estadio, que los fármacos “sartanes”, y posteriormente otros principios activos, no contenían dichas nitrosaminas.

En este artículo quiero compartir unos conocimientos muy básicos y tremendamente sencillos, además de hacer referencia a las normas fundamentales para que aquellas personas que no trabajan ni son expertos en el tema de impurezas, adquieran unos conocimientos elementales. De esta manera, cuando nos enfrentemos a esta cuestión, podamos entender la problemática un poco mejor.

Como pasos iniciales usaremos los conceptos y nociones fundamentales, incluidos en los aquí alistados guidelines oficiales. Todos tratan total o parcialmente sobre las impurezas:

- *ICH Topic Q 3 A (R2) Impurities in new Drug Substances (October 2006 CPMP/ICH/2737/99).*
- *ICH guideline Q3C (R6) on impurities: guideline for residual solvents (9 August 2019 EMA/CHMP/ICH/82260/2006 Committee for Human Medicinal Products).*
- *ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents (20 May 2021 EMA/CHMP/ICH/82260/2006 Committee for Medicinal Products for Human Use).*
- *ICH Topic Q 6 A Specifications: Test Proce-*

dures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (May 2000 CPMP/ICH/367/96).

- *European Medicines Agency, June 2006 CPMP/ICH/2738/99 ICH Topic Q 3 B (R2), Impurities in New Drug Products.*

Como hipótesis de partida en este proceloso camino, tengamos muy en cuenta la definición de impureza contenida en la norma:

Impureza: cualquier componente del nuevo fármaco que no sea la entidad química definida como la sustancia farmacéutica.

La identificación y cuantificación de impurezas en principios activos y fármacos es un aspecto crucial en el desarrollo farmacéutico para asegurar la **Calidad y la Seguridad del producto**. La presencia de impurezas tanto en los principios activos (API) como en producto terminado es relativamente habitual, tanto que existen múltiples definiciones de impurezas de las cuales las más aceptadas son:

- Cualquier sustancia NO deseada que, incluso en mínimas cantidades, pueda afectar a la eficacia y a la seguridad de la sustancia activa o producto farmacéutico.
- Cualquier componente presente en un principio activo o producto terminado que no sea ni la sustancia activa ni un excipiente.

Las impurezas, que pueden surgir durante el proceso de fabricación y/o almacenamiento del nuevo fármaco y/o del principio activo, se pueden clasificar en las siguientes tres categorías:

1. **Impurezas Orgánicas** (relacionadas con procesos y medicamentos)

Pueden ser conocidas o desconocidas, volátiles o no volátiles e incluyen:

- Materiales de partida
- Subproductos
- Intermedios
- Productos de degradación
- Reactivos, ligandos y catalizadores

2. Impurezas Inorgánicas:

Pueden resultar del proceso de fabricación. Normalmente son conocidas e incluyen:

- Reactivos, ligandos y catalizadores
- Metales pesados u otros metales residuales

3. Solventes Residuales:

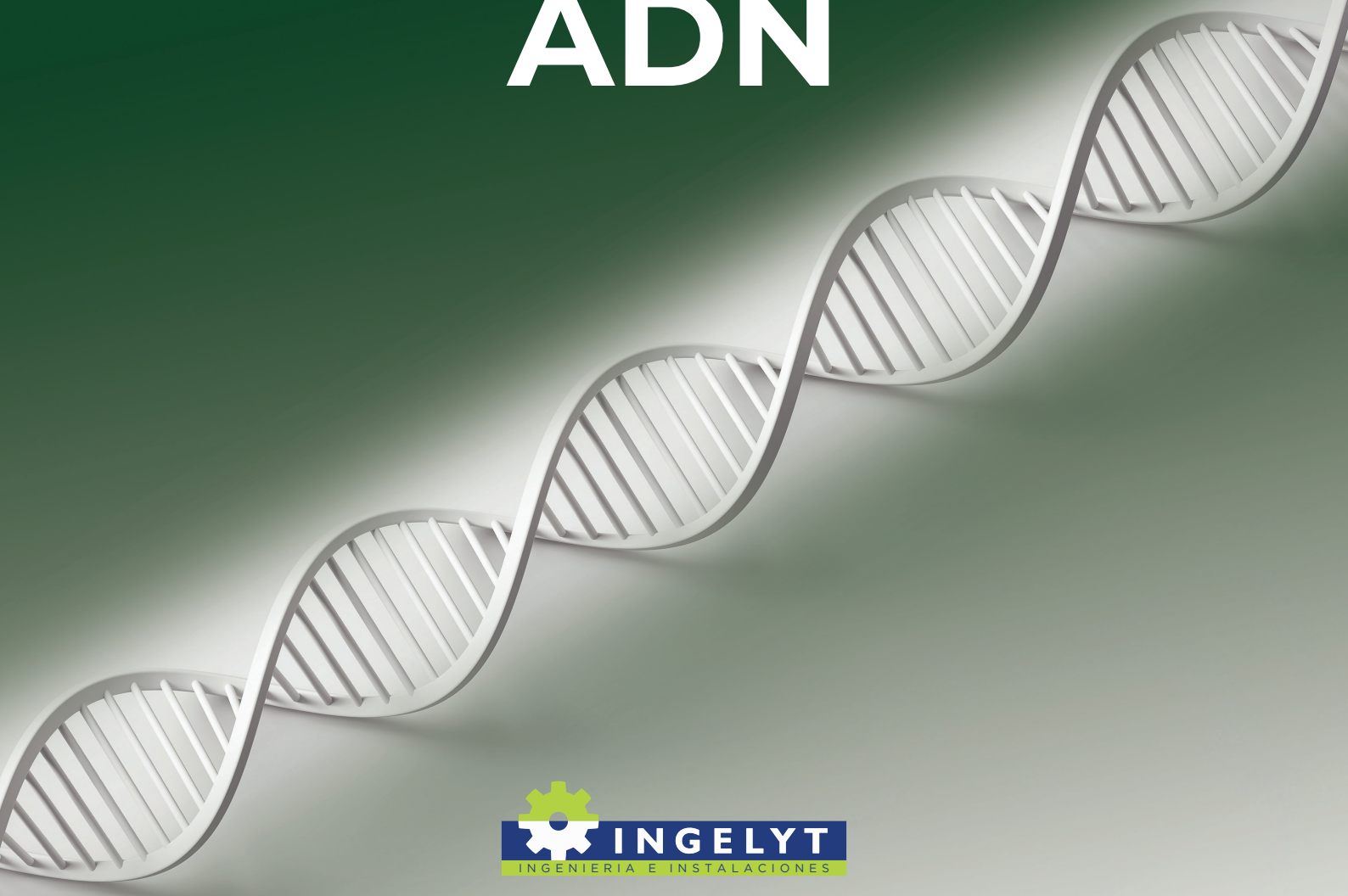
Los disolventes son líquidos inorgánicos u orgánicos que se utilizan como vehículos para la preparación de soluciones o suspensiones en la síntesis de un nuevo fármaco.

Muy importante es tener en cuenta si nos encontramos con impurezas conocidas y/o desconocidas, así como si son genotóxicas (éste es otro cantar...) o no, ya que:

- **Conocidas:**
 - Se conocen, se caracterizan y se sabe su toxicidad en humanos, lo que conlleva una evaluación toxicológica de la impureza, para poder establecer los límites de seguridad para el compuesto orgánico en cuestión.
 - Los límites permitidos son superiores
- **Desconocidas:**
 - Se conocen químicamente, pero se desconoce su efecto en humanos
 - Límites inferiores
 - Complejidad de obtener cantidades suficientes para caracterizar
 - Su caracterización es un proceso largo y muy caro

Ingelyt & Grupo Lapeyra Taltavull

Con el mismo ADN



**Proyectos integrales en construcción de Salas Blancas
y equipamiento para el proceso de Sólidos y Estériles**



FABRICACIÓN
PROPIA



ALTO ESTÁNDAR
DE CALIDAD



EQUIPO
MULTIDISCIPLINAR



SEGURIDAD Y
MEDIO AMBIENTE



MÁQUINAS
Y EQUIPOS

La norma es muy clara en cuanto a la especificación de una nueva sustancia farmacéutica que debe incluir una lista de impurezas. La estabilidad, los estudios de desarrollo químico, los estudios de degradación forzada, y los análisis de lotes de rutina se pueden utilizar para predecir impurezas que puedan aparecer en el producto comercial.

La selección de impurezas en el producto para la determinación de sus límites debe basarse en las impurezas que se encuentran en los lotes fabricados durante el proceso de validación y comercial propuestos.

La nueva especificación de la sustancia farmacéutica debe incluir, cuando corresponda, la siguiente lista de impurezas:

1. Impurezas orgánicas

- Cada impureza identificada especificada
- Cada impureza no identificada especificada
- Cualquier impureza no especificada con un criterio de aceptación de no más de (\leq) el umbral de identificación
- Total de impurezas

2. Solventes residuales

3. Impurezas inorgánicas

Los límites de aceptación deben establecerse teniendo en cuenta los datos de degradación individual para cada impureza, tanto conocidas como desconocidas, así como para los productos de degradación individuales y totales (tabla 1).

Respecto a los criterios de aceptación de liberación frente a su vida útil, es muy importante tener en cuenta lo que dice la norma:

El concepto de diferentes criterios de aceptación para la liberación frente a las especificaciones de vida útil se aplica solo a productos farmacéuticos; pertenece al establecimiento de criterios más restrictivos para la liberación de un producto farmacéutico que se aplican a la vida útil.

Llegado a este punto debemos diferenciar lo que es una impureza y lo que es un producto de degradación:

Producto de degradación: Molécula resultante de un cambio químico en la molécula del fármaco, provocada con el tiempo y/o por la acción de factores como luz, temperatura, pH, agua, o por reacción con un excipiente y/o el sistema de cierre/envase inmediato. También llamado producto de descomposición.

Clase ICH/USP	Elemento	PDE, vía oral (µg/d)	PDE, vía parenteral (µg/d)	PDE, vía inhalatoria (µg/d)
Clase 1	Cd (cadmio)	5	2	2
	Pb (plomo)	5	5	5
	As (arsénico; inorgánico)	15	15	2
Clase 2A	Hg (mercurio; inorgánico)	30	3	1
	Co (cobalto)	50	5	3
	V (vanadio)	100	10	1
Clase 2B	Ni (níquel)	200	20	5
	Tl (talio)	8	8	8
	Au (oro)	100	100	1
	Pd (paladio)	100	10	1
	Ir (iridio)	100	10	1
	Os (osmio)	100	10	1
	Rh (rodio)	100	10	1
	Ru (rutenio)	100	10	1
	Se (selenio)	150	80	130
	Ag (plata)	150	10	7
Clase 3	Pt (platino)	100	10	1
	Li (litio)	550	250	25
	Sb (antimonio)	1.200	90	20
	Ba (bario)	1.400	700	300
	Mo (molibdeno)	3.000	1500	10
	Cu (cobre)	3.000	300	30
	Sn (estaño)	6.000	600	60
Cr (cromo)	11.000	1100	3	

Tabla 1.

Normalmente las impurezas suelen aparecer, inicialmente, en el principio activo, y tienen la mala costumbre de aumentar con el tiempo y bajo la influencia de diversos factores, tales como el oxígeno, la luz y la temperatura, sobre todo; los niveles aceptados y aceptables, suelen ser menor en el principio activo, que en el producto terminado; y a su vez en el producto terminado, los límites suelen ser más estrictos a tiempo de liberación que a caducidad del producto, durante su ensayo de estabilidad, tal como se menciona en la norma ICHQ6:

El concepto de diferentes criterios de aceptación para la liberación frente a las especificaciones de vida útil se aplica solo a productos farmacéuticos; se refiere al establecimiento de normas más restrictivas criterios para la liberación de un medicamento que se aplican a la vida útil.

Ejemplos de donde esto pueda ser aplicable, incluye los niveles de ensayo y de impureza (producto de degradación).

En la Unión Europea existe un requisito reglamentario para especificaciones distintas para la liberación y para la vida útil del producto.

Cabe resaltar que, en la misma norma referida, se expone lo siguiente:

Las impurezas que surgen durante el proceso de fabricación del medicamento deben ser monitorizadas en el producto farmacéutico.

Los límites de aceptación deben establecerse para cada producto de degradación especificado, que pueden incluir tanto productos de degradación identificados como no identificados, según proceda, y productos de degradación total.

Cuando una impureza de síntesis es también un producto de degradación, su nivel debe ser monitoreado e incluido en el límite de producto de degradación total.

Cuando ha sido demostrado de manera concluyente a través de una metodología analítica adecuada, que el fármaco no se degrada en la formulación específica, y bajo el almacenamiento específico para las condiciones propuestas en la nueva solicitud de fármaco, las pruebas de productos de degradación pueden ser reducidas o eliminadas con la aprobación de las autoridades reguladoras.

Como punto final, —y hablo por experiencia propia—, es posible pedir a las correspondientes agencias regulatorias una ampliación de los límites de ciertas impurezas. Sin embargo, os recomiendo que lo preparéis muy bien, y lo justificuéis, lo que cursará bajo una variación tipo Ib.

Para ello debéis consultar, por un lado, los mejores expertos en la materia para preparar la variación y, por otro lado, la norma de la Comisión Europea:

Guidelines of 16.05.2013 on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.

Los límites que se pueden justificar, vienen marcado en la Norma "European Medicines Agency, June 2006 CPMP/ICH/2738/99 ICH Topic Q 3 B (R2), Impurities in New Drug Products, y que contiene el siguiente cuadro para productos de degradación:

Hasta aquí mi artículo, aunque esta temática da evidentemente mucho más de sí.

En cualquier caso, si queréis profundizar en la problemática, ya sabéis dónde encontrarla ●



Desde 1992, cuidando del aire que respiras.

Casi 30 años fabricando soluciones de filtración, poniendo nuestra experiencia al servicio de la protección de las personas, los procesos y el medio ambiente.



**AIRE SALUDABLE
AIRE LIMPIO
AIRE PURO**