

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA CUANTIFICACIÓN SIMULTÁNEA DE NDMA Y NDEA EN COMPUESTOS SARTANES

Q.F. Alejandra Galetta / Q.F. Carlos Schwarz

Servicios Analíticos. Departamento de Desarrollo Analítico.
Megalabs SA. Uruguay.
Mayo 2019.

RESUMEN

La N-Nitrosodimetilamina (NDMA) y la N-Nitrosodietilamina (NDEA) han sido clasificadas como tóxicas y potencialmente cancerígenas para la salud humana. Debido a su reciente detección en materias primas y productos terminados farmacéuticos, FDA ha establecido límites estrictos basados en los niveles de ingesta diaria admitida para la comercialización de dichos productos, siendo así esencial el establecimiento de ensayos que permitan la cuantificación de cantidades mínimas de esas impurezas. Mediante la utilización de cromatografía gaseosa acoplada a masas con inyección por headspace fue posible desarrollar y validar una técnica de análisis práctica, eficiente, con una alta sensibilidad y de fácil tratamiento de muestra, para la detección y cuantificación simultánea de NDMA y NDEA en 6 principios activos de la familia "Sartanes" como son Valsartán, Losartán potásico, Candesartán cilexetilo, Irbesartán, Olmesartán medoxomil y Telmisartán. Las recuperaciones obtenidas para ambas impurezas en los diferentes fármacos fueron muy satisfactorias, encontrándose en el rango de 90,0 - 110,0% en todos los casos, de igual forma la linealidad presentó correlaciones muy elevadas en ambos casos. Finalmente es de destacar que los niveles de cuantificación determinados se encuentran en 1,90 ng/mL y 0.84 ng/mL para el NDMA y NDEA respectivamente.

Las materias primas evaluadas se utilizaron para la fabricación de productos terminados que también cumplen con los límites establecidos por FDA, por lo que puede concluirse que los procesos de fabricación de los mismos no producen estos contaminantes que se generan en el proceso de síntesis de los API, por reacción entre reactivos utilizados en la síntesis: Dimetilformamida, Nitrito de Sodio, Ácido Nitroso y Cloruro de Zinc y por tanto es suficiente controlarlos al ingreso de los ingredientes activos.

De este estudio se evidencia la seguridad de los productos de la familia de los Sartanes fabricados por las empresas del grupo Megalabs SA.

1 INTRODUCCIÓN

Las N-nitrosaminas han sido objeto de numerosas investigaciones debido a su toxicidad, su gran potencial carcinogénico en animales, y su presencia como contaminante en múltiples artículos de consumo como alimentos, cosméticos, tabaco, cerveza, carnes curadas, caucho, plástico, artículos de higiene personal y prendas de vestir. La familia de las N-nitrosaminas constituye un grupo muy amplio de compuestos con diversos pesos moleculares y tipos de estructuras. Generalmente, se forman debido a la reacción de nitritos con sustancias nitrosables (aminas secundarias o terciarias), estando favorecida la reacción por temperaturas elevadas y medios con pH ácidos.

La N-Nitrosodimetilamina (NDMA) y la N-Nitrosodietilamina (NDEA) han sido clasificadas como cancerígenas en experimentación animal y clasificados agentes cancerígenos de Grupo 1 o 2 por el Sistema Globalmente Harmonizado (GHS), disminuyendo la toxicidad de estas a medida que aumenta la longitud de la cadena.

Específicamente, la N-Nitrosodimetilamina (NDMA) ha tomado relevancia en estos últimos años debido a la detección como contaminante en determinados lotes de Valsartán materia prima y producto terminado. Se encontró que el NDMA se formaba en este caso como subproducto durante la síntesis de la materia prima Valsartán. Consecuentemente llevó por parte de la FDA y la EMA al retiro de múltiples productos de plaza y al establecimiento de límites estrictos basados en la ingesta diaria admitida para cada una de las impurezas derivadas de estudios en animales.

De la misma forma, la N-Nitrosodietilamina fue detectada en Losartán potásico materia prima y productos terminados, llevando también al retiro de plaza, por parte de las autoridades sanitarias, de productos terminados de Losartán potásico.

El análisis y monitoreo de N-nitrosaminas en diversos materiales y productos ha sido tema de discusión durante esta última década dada la naturaleza cancerígena de estos compuestos. De esta forma es que se han publicado diversos métodos de análisis mediante GC, GC/MS y LC/MS/MS de forma de lograr niveles de detección muy bajos

del orden de nanogramos por litro. Sin embargo, no existían metodologías que contemplaran el monitoreo y control de estas impurezas en materias primas de uso farmacéutico, así como tampoco en sus productos farmacéuticos asociados.

El objetivo del siguiente trabajo es presentar una técnica analítica práctica, eficiente, con una alta sensibilidad y de fácil tratamiento de muestra, para la detección y cuantificación de rutina de NDMA y NDEA en forma simultánea en 6 principios activos de la familia denominada "Sartanes" (antagonistas de los receptores de la angiotensina II) como son Valsartán, Losartán potásico, Candesartán cilexetilo, Irbesartán, Olmesartán medoxomil y Telmisartán.

La metodología de análisis fue validada mediante cromatografía gaseosa con inyección por headspace, asociada a espectrometría de masas, y se verificó el cumplimiento de los parámetros de linealidad, rango, linealidad en presencia de matriz, exactitud, precisión, repetibilidad, precisión inter-día e inter-persona (precisión intermedia), especificidad y límites de detección y cuantificación.

2 MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Estándares y reactivos

Los estándares de N-Nitrosodimetilamina (NDMA) y la N-Nitrosodietilamina (NDEA) utilizados fueron de marca LGC Standards GmbH y se encontraban en solución metanólica con una concentración de 10 µg/mL. Para la preparación de las muestras fue utilizado Dimetilsulfóxido calidad GC de marca Merck y Metanol calidad Masas de la marca J.T.Baker.

2.2 Metodología analítica

Para el análisis cromatográfico se utilizó un cromatógrafo de gases con inyección por headspace asociado a un espectrómetro de masas, GCMS-QP 2010 Ultra (Shimadzu), siendo el software para la recolección de datos y posterior tratamiento el LCMS Solution de Shimadzu.

Las condiciones cromatográficas fueron optimizadas usando una columna Zebtron ZB- Wax/100% Polyethylene Glycol (30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m) y siendo el gas carrier Helio. Los parámetros ajustados del headspace ajustados fueron temperatura de horno 120°C con un tiempo de equilibrado de 20 minutos y una temperatura de transferencia de 150°C. La inyección se hizo en modo Split (5:1), siendo el flujo de la columna 1,58 mL/min, la temperatura inicial de la columna fue de 40°C por 5 minutos, luego una rampa de 10°C/min hasta 130°C, seguido de una rampa de 100°C/min hasta 235°C por 6.95 minutos.

La detección de NDMA, se realizó en modo SIM en 74m/z en la ventana de 4 a 11 minutos, mientras que para el NDEA se monitoreó en modo SIM el ion 102 m/z en la ventana de 11,3 a 17 minutos. La validación del método analítico fue realizada de acuerdo a ICH.

2.3 Preparación de las soluciones Patrón de Referencia y Muestra

Preparación de las Soluciones de Referencia

Se preparó una Solución concentrada de Referencia mixta 400 ng/mL de NDMA y 110 ng/mL de NDEA, transfiriendo 200 μ L de Solución de NDMA Patrón de Referencia (10 μ g/mL en Metanol) y 55 μ L de Solución de NDEA Patrón de Referencia (10 μ g/mL en Metanol) a un matraz de 5 mL y llevando a enrase con solvente de dilución (Agua ultrapura: Dimetilsulfóxido (1:4)). A partir de la solución concentrada se obtuvieron tres niveles de concentración intermedios: 50 ng/mL, 100 ng/mL y 200 ng/mL para el NDMA y 13,75 ng/mL, 27,5 ng/mL y 55 ng/mL para el NDEA.

Las Soluciones Patrón de Referencia para análisis se obtuvieron transfiriendo 1,0 mL de cada solución intermedia a un vial de headspace al que previamente se ha agregado 4,0 mL de solvente de dilución, luego se precintan y se agitan. Las concentraciones finales para ambas impurezas fueron de 10 ng/mL, 20 ng/mL y 40 ng/mL para el NDMA y 2,75 ng/mL, 5,5 ng/mL y 11 ng/mL para el NDEA.

Preparación de las Soluciones Muestra

Para el análisis de Valsartán se pesaron 330 mg de principio activo en un vial de Headspace, luego se agregó 5,0 mL de solvente de dilución, se precintó el vial y se agitó. Se aplica el mismo procedimiento para el análisis de los restantes Sartanes, pesando en cada caso: 110 mg de Losartán Potásico, 66 mg de Candesartán Cilexetilo, 330 mg de Irbesartán, 83 mg de Olmesartán medoxomil y 83 mg de Telmisartán.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Parámetros de validación

De modo de determinar la validez de la metodología analítica para los fines propuestos, se planteó como objetivo de validación, evaluar y determinar el cumplimiento de los siguientes parámetros: Linealidad, Rango, Linealidad en presencia de matriz, Exactitud, Precisión, Repetibilidad, Precisión inter-día e inter-persona (precisión intermedia), Especificidad y Límites de detección y Cuantificación.

Linealidad y rango

Para ambos compuestos (NDMA y NDEA) se obtuvieron regresiones constantes en el rango de 2 a 80 ng/mL (8 niveles de concentración). Los coeficientes de correlación fueron superiores a 0,997, los interceptos "Y" fueron menores a 10% y los valores de RSD(%) fueron menores a 5,0% en todos los casos. Las concentraciones de linealidad y regresión, así como los resultados estadísticos se muestran en las tablas 1 y 2, y en el gráfico 1.

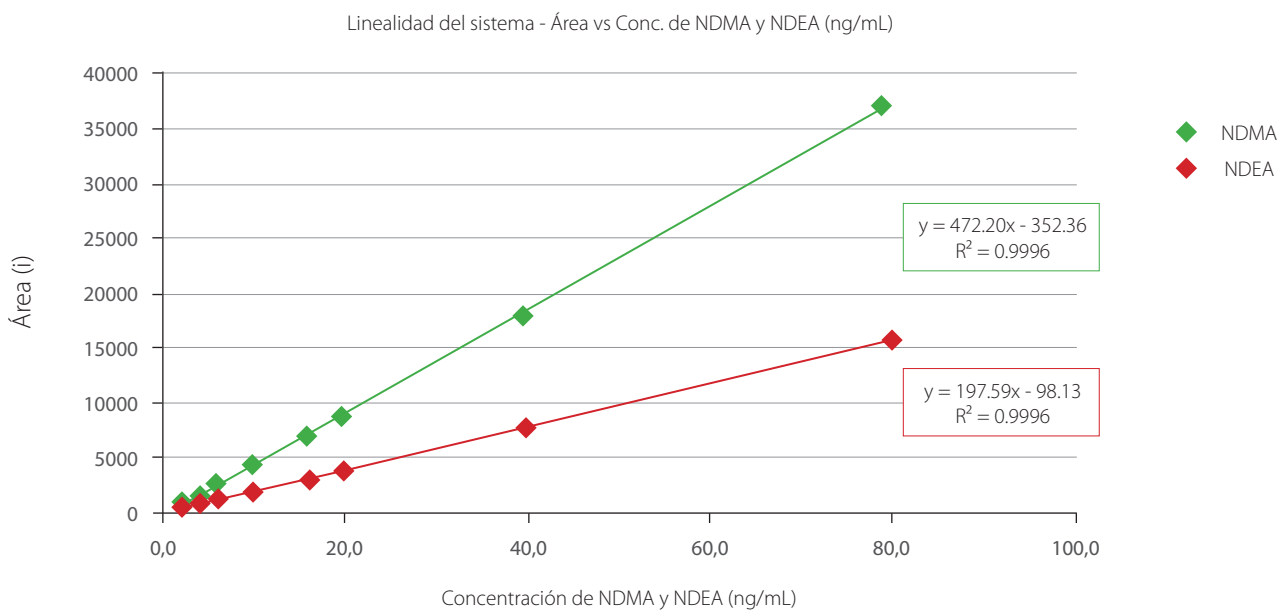
Tabla 1

Nivel	Concentración de NDMA / NDEA (ng/mL)	Área promedio (i) NDMA / NDEA	RSD Área (%) NDMA / NDEA
1	1,970 / 1,996	859 / 418	1,9 / 4,3
2	3,940 / 3,992	1608 / 779	1,5 / 2,1
3	5,910 / 5,988	2584 / 1128	0,9 / 3,0
4	9,850 / 9,880	4302 / 1846	0,9 / 0,2
5	15,760 / 15,968	6999 / 3024	0,7 / 1,1
6	19,700 / 19,960	8738 / 3761	0,7 / 1,4
7	39,400 / 39,920	17956 / 7661	0,3 / 0,7
8	78,800 / 79,840	37104 / 15784	0,4 / 0,3

Tabla 2

Compuesto	Coefficiente de correlación (R ²)	Pendiente	Intercepto	Regresión Área vs Conc. (ng/mL)
NDMA	0,999	472,20	352,36	$y = 472,20x - 352,36$
NDEA	0,999	197,59	98,13	$y = 197,59x - 98,13$

Gráfico 1

**Linealidad en presencia de matriz**

Mediante este ensayo se pretende demostrar la no interferencia de cada matriz de Sartán en los resultados de regresión lineal, así como en los coeficientes de correlación, los valores de intercepto "Y" y los valores de dispersión. En las tablas 3 a 8 se muestran los resultados obtenidos para estos parámetros en cada compuesto Sartán.

Losartán potásico

Tabla 3

Compuesto	Coefficiente de correlación (R ²)	Pendiente	Intercepto	Regresión Área vs Conc. (ng/mL)
NDMA	0,999	431,66	444,80	$y = 431,66 x - 444,80$
NDEA	0,999	203,53	45,09	$y = 203,53 x - 45,09$

Valsartán

Tabla 4

Compuesto	Coefficiente de correlación (R ²)	Pendiente	Intercepto	Regresión Área vs Conc. (ng/mL)
NDMA	0,999	419,24	242,16	$y = 419,24 x - 242,16$
NDEA	0,999	187,94	9,61	$y = 187,94 x - 9,61$

Candesartán cilexetilo

Tabla 5

Compuesto	Coefficiente de correlación (R ²)	Pendiente	Intercepto	Regresión Área vs Conc. (ng/mL)
NDMA	0,999	430,17	403,97	$y = 430,17 x - 403,97$
NDEA	0,999	199,59	32,29	$y = 199,59 x - 32,29$

Irbesartán

Tabla 6

Compuesto	Coefficiente de correlación (R ²)	Pendiente	Intercepto	Regresión Área vs Conc. (ng/mL)
NDMA	0,999	374,35	297,11	$y = 374,35 x - 297,11$
NDEA	0,998	184,50	3,63	$y = 184,50 x - 3,63$

Telmisartán

Tabla 7

Compuesto	Coefficiente de correlación (R ²)	Pendiente	Intercepto	Regresión Área vs Conc. (ng/mL)
NDMA	0,999	366,37	97,10	$y = 366,37 x - 97,10$
NDEA	0,998	183,49	12,63	$y = 183,49 x - 12,63$

Olmesartán medoxomil

Tabla 8

Compuesto	Coefficiente de correlación (R ²)	Pendiente	Intercepto	Regresión Área vs Conc. (ng/mL)
NDMA	0,999	382,12	356,58	$y = 382,12 x - 356,58$
NDEA	0,999	186,82	22,89	$y = 186,82 x - 22,89$

Límite de detección y cuantificación

El límite de detección (LOD) es la mínima concentración de analito detectada por la técnica analítica y el límite de cuantificación (LOQ) es la mínima concentración de analito que puede ser determinada con una precisión y exactitud adecuadas en las condiciones analíticas de la misma. Los mismos fueron determinados calculando los niveles de ruido en el entorno del tiempo de retención de los analitos, en seis corridas de soluciones Blanco preparadas en forma independiente. Se prepararon 8 niveles de concentración de Soluciones Patrón de Referencia de NDMA y NDEA, a partir de las cuales se graficó Altura de pico vs. Concentración (ng/mL). Mediante dicha curva de regresión se interpolaron las concentraciones correspondientes a tres veces el ruido (LOD) y a diez veces el ruido (LOQ).

En la tablas 9, 10 y 11, y en el gráfico 2 se muestran los límites LOD y LOQ obtenidos, así como los ruidos obtenidos, las regresiones, los coeficientes de correlación y los valores de RSD (%) para cada nivel de concentración.

Tabla 9

Nivel	Concentración de NDMA / NDEA (ng/mL)	Altura promedio (i) NDMA / NDEA	RSD Altura (%) NDMA / NDEA
1	1,970 / 1,996	261 / 171	2,2 / 5,1
2	3,940 / 3,992	483 / 338	1,9 / 2,7
3	5,910 / 5,988	760 / 522	3,2 / 2,7
4	9,850 / 9,880	1285 / 926	1,3 / 4,1
5	15,760 / 15,968	2121 / 1586	2,3 / 2,0
6	19,700 / 19,960	2530 / 2004	2,4 / 1,2
7	39,400 / 39,920	5553 / 4258	1,2 / 1,0
8	78,800 / 79,840	11523 / 8884	2,6 / 0,7

Tabla 10

Ruido promedio (pico- valle i) NDMA	Ruido promedio (pico- valle i) NDEA
27,3	9,1

Gráfico 2

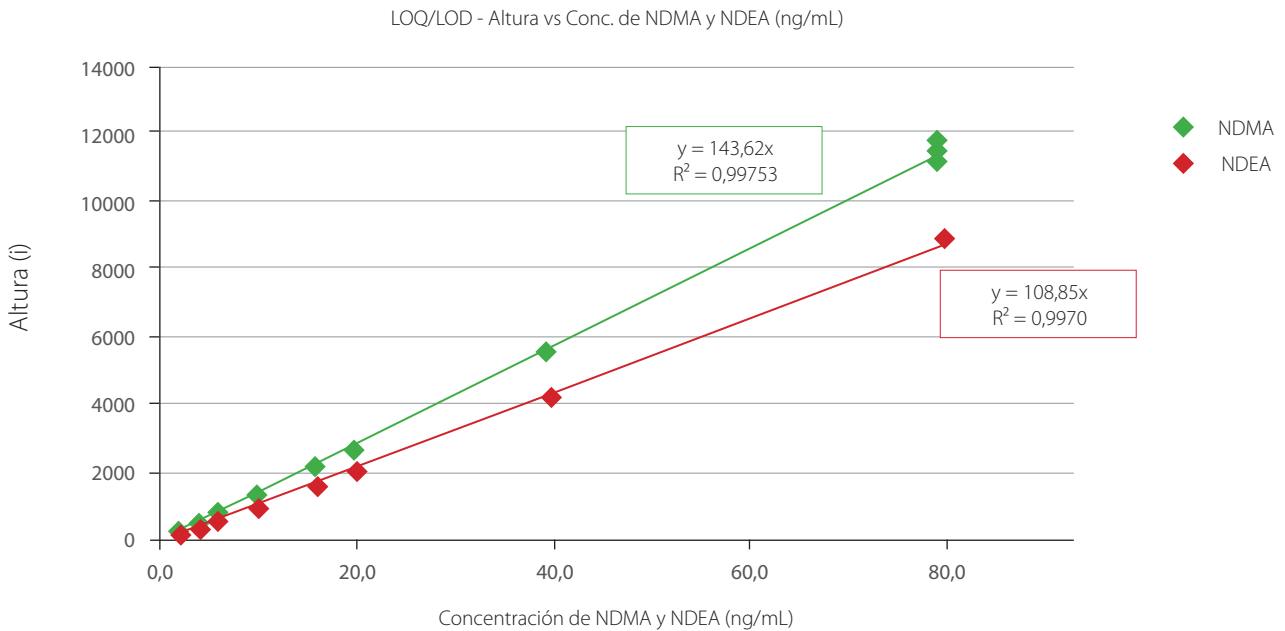


Tabla 11

Parámetro	NDMA	NDEA
Límite de Detección	0,57 ng/mL	0,25 ng/mL
Límite de Cuantificación	1,90 ng/mL	0,84 ng/mL

Exactitud y Precisión

Para determinar los parámetros de Exactitud y Precisión se realizaron adiciones a una matriz de cada compuesto de la familia de los Sartanes, de manera de evaluar la recuperación de NDMA y NDEA en las mismas. Para ello se prepararon Muestras adicionadas con NDMA y NDEA en cinco niveles de concentración, cada uno de ellos por triplicado sobre cada compuesto Sartán.

En cuanto a la precisión de la técnica, se evaluó el grado de dispersión entre los resultados individuales de diferentes tomas de una misma Muestra y el valor promedio, sobre las Muestras antes mencionadas. Adicionalmente se evaluó la repetibilidad de la respuesta de los Patrones de Referencia a distintos niveles de concentración, tanto de NDMA como de NDEA, así como la repetibilidad y la recuperación de Muestras inter-día e inter-persona (Precisión Intermedia).

En las tablas siguientes se muestran los resultados obtenidos para las recuperaciones (tablas 12 a 17), la Precisión de la técnica (tablas 12 a 17), la Repetibilidad de Patrones de Referencia (tabla 18) y los resultados inter-día e inter-persona (tabla 19).

Losartán potásico

Tabla 12

Nivel	Concentración adicionada de NDMA / NDEA (ng/mL)	Recuperación promedio NDMA / NDEA (%)	RSD Recuperación NDMA / NDEA (%)
1	7,092 / 1,9760	100,5 / 101,3	1,8 / 1,5
2	9,850 / 2,7445	98,8 / 103,5	1,6 / 1,8
3	19,700 / 5,4890	98,3 / 100,9	1,2 / 2,8
4	29,550 / 8,2335	100,1 / 104,2	0,6 / 1,0
5	39,400 / 10,9780	102,0 / 100,9	1,3 / 1,0
Resultados del estudio sobre todos los niveles		99,9 / 102,1	1,8 / 2,1

Valsartán

Tabla 13

Nivel	Concentración adicionada de NDMA / NDEA (ng/mL)	Recuperación promedio NDMA / NDEA (%)	RSD Recuperación NDMA / NDEA (%)
1	7,092 / 1,9760	102,2 / 103,7	1,8 / 3,3
2	9,850 / 2,7445	100,4 / 101,4	1,3 / 3,4
3	19,700 / 5,4890	99,6 / 98,9	0,5 / 2,3
4	29,550 / 8,2335	98,6 / 95,0	1,0 / 1,5
5	39,400 / 10,9780	100,1 / 96,1	1,6 / 1,0
Resultados del estudio sobre todos los niveles		100,2 / 99,0	1,7 / 4,0

Candesartán cilexetilo

Tabla 14

Nivel	Concentración adicionada de NDMA / NDEA (ng/mL)	Recuperación promedio NDMA / NDEA (%)	RSD Recuperación NDMA / NDEA (%)
1	9,850 / 2,7445	101,6 / 106,1	0,6 / 2,3
2	19,700 / 5,4890	99,4 / 100,0	1,3 / 0,8
3	39,400 / 10,9780	100,6 / 100,0	1,5 / 1,5
4	59,100 / 16,4670	101,6 / 100,3	2,8 / 2,9
5	78,800 / 21,9560	101,5 / 100,1	1,0 / 0,3
Resultados del estudio sobre todos los niveles		101,0 / 101,3	1,6 / 2,9

Irbesartán

Tabla 15

Nivel	Concentración adicionada de NDMA / NDEA (ng/mL)	Recuperación promedio NDMA / NDEA (%)	RSD Recuperación NDMA / NDEA (%)
1	7,092 / 1,9760	105,0 / 95,8	3,3 / 3,9
2	9,850 / 2,7445	103,8 / 100,5	0,3 / 1,4
3	19,700 / 5,4890	99,2 / 95,4	2,0 / 3,2
4	29,550 / 8,2335	100,0 / 98,0	0,6 / 1,0
5	39,400 / 10,9780	100,0 / 98,7	1,3 / 2,4
Resultados del estudio sobre todos los niveles		101,6 / 97,7	2,9 / 3,0

Telmisartán

Tabla 16

Nivel	Concentración adicionada de NDMA / NDEA (ng/mL)	Recuperación promedio NDMA / NDEA (%)	RSD Recuperación NDMA / NDEA (%)
1	7,092 / 1,9760	105,4 / 96,2	2,0 / 2,5
2	9,850 / 2,7445	107,4 / 98,7	2,0 / 2,9
3	19,700 / 5,4890	101,6 / 100,2	2,0 / 3,0
4	29,550 / 8,2335	100,7 / 100,8	1,3 / 1,5
5	39,400 / 10,9780	98,3 / 97,2	1,1 / 1,4
Resultados del estudio sobre todos los niveles		102,7 / 98,6	3,6 / 2,7

Olmesartán medoxomil

Tabla 17

Nivel	Concentración adicionada de NDMA / NDEA (ng/mL)	Recuperación promedio NDMA / NDEA (%)	RSD Recuperación NDMA / NDEA (%)
1	9,850 / 2,7445	101,6 / 106,1	102,2 / 98,2
2	19,700 / 5,4890	99,4 / 100,0	97,2 / 96,6
3	39,400 / 10,9780	100,6 / 100,0	98,8 / 97,3
4	59,100 / 16,4670	101,6 / 100,3	101,4 / 99,1
5	78,800 / 21,9560	101,5 / 100,1	100,2 / 99,6
Resultados del estudio sobre todos los niveles		100,0 / 98,2	2,2 / 2,6

Repetibilidad de Patrones de Referencia

Tabla 18

Concentración real NDMA / NDEA (ng/mL)	Área NDMA / NDEA (i)	Área promedio NDMA / NDEA (i)	RSD NDMA / NDEA (%)
9,85 / 2,7445	3897 / 497	3874 / 509	1,5 / 2,7
	3834 / 517		
	3964 / 520		
	3846 / 519		
	3828 / 491		
19,70 / 5,4890	8072 / 1073	8036 / 1034	0,6 / 2,6
	7964 / 1029		
	8042 / 1037		
	8022 / 998		
	8078 / 1032		
39,40 / 10,978	16161 / 2139	16355 / 2154	0,9 / 1,1
	16248 / 2130		
	16469 / 2157		
	16408 / 2151		
	16487 / 2193		

Precisión inter-día e inter-persona

Mediante este ensayo se evaluó la Recuperación y dispersión de la técnica analítica, con la determinación de Exactitud y Precisión en Muestras preparadas de cada compuesto Sartán, en distintos días y analizadas por distintas personas.

Tabla 19

Principio activo	Concentración adicionada de NDMA / NDEA (ng/mL)	Recuperación promedio NDMA / NDEA (%)	RSD Recuperación NDMA / NDEA (%)
Losartán potásico	19,700 / 5,4890	97,3 / 104,0	1,1 / 1,2
Valsartán	19,700 / 5,4890	99,8 / 100,2	1,6 / 1,2
Candesartán cilexetilo	39,400 / 10,9780	99,9 / 103,4	0,8 / 0,9
Irbesartán	19,700 / 5,4890	92,9 / 92,7	0,7 / 2,0
Telmisartán	19,700 / 5,4890	97,2 / 101,0	1,2 / 1,8
Olmesartán medoxomil	39,400 / 10,9780	92,1 / 94,7	1,1 / 1,5

Especificidad

Se evaluó la habilidad de la técnica para discriminar inequívocamente entre el analito y otros componentes de la Muestra tales como impurezas, productos de degradación, etc. Para ello se inyectaron en el sistema cromatográfico soluciones Patrón de Referencia de NDMA, Patrón de Referencia de NDEA, tres Muestras de Matriz de cada uno de los seis Sartanes y tres Muestras de solvente de dilución. Se evaluó la no existencia de interferencias al tiempo de retención de los compuestos NDMA y NDEA, para relación masa/carga 74 (tiempo de retención = 10,8 min, NDMA) y 102 (tiempo de retención = 11,9, NDEA), tanto para las Muestras matriz de cada Sartán, como para el solvente de dilución.

3.2. Determinación de NDMA y NDEA en muestras de Valsartán, Losartán potásico, Candesartán cilexetilo, Irbesartán, Telmisartán, Olmesartán medoxomil y productos terminados relacionados fabricados por Megalabs.

Se determinó la cantidad de NDMA y NDEA en muestras de materia prima de los compuestos Sartanes, así como también en productos terminados relacionados. Los resultados se muestran en la tabla 20.

Tabla 20

Principio activo	Materia prima / Producto terminado (Dosis)	Cont. de NDMA (ppm)	Cont. de NDEA (ppm)
Losartán potásico	Materia prima Lote 1	ND	0,07
Losartán potásico	Materia prima Lote 2	ND	< LOQ
Losartán potásico	Materia prima Lote 3	ND	< LOQ
Losartán potásico	Materia prima Lote 4	ND	ND
Losartán potásico	Materia prima Lote 5	ND	ND
Losartán potásico	Materia prima Lote 6	ND	< LOQ
Losartán potásico	Materia prima Lote 7	ND	< LOQ
Losartán potásico	Materia prima Lote 8	ND	0,17
Losartán potásico	Materia prima Lote 9	ND	ND
Losartán potásico	Materia prima Lote 10	ND	< LOQ
Losartán potásico	Materia prima Lote 11	ND	0,04
Losartán potásico	Materia prima Lote 12	ND	ND
Losartán potásico	Materia prima Lote 13	ND	< LOQ
Losartán potásico	Materia prima Lote 14	0,1	< LOQ
Losartán potásico	Materia prima Lote 15	0,1	< LOQ
Losartán potásico	Materia prima Lote 16	0,09	ND
Losartán potásico	PT (50 mg) Lote 1	ND	< LOQ
Losartán potásico	PT (50 mg) Lote 2	ND	< LOQ
Losartán potásico	PT (100 mg) Lote 3	ND	< LOQ
Losartán potásico	PT (100 mg) Lote 4	ND	< LOQ
Losartán potásico	PT (100 mg) Lote 5	ND	< LOQ
Losartán potásico	PT (100 mg + 25 mg Hidroclorotiazida) Lote 6	ND	< LOQ

Tabla 20

Principio activo	Materia prima / Producto terminado (Dosis)	Cont. de NDMA (ppm)	Cont. de NDEA (ppm)
Valsartán	Materia prima Lote 1	0,1	ND
Valsartán	Materia prima Lote 2	0,04	ND
Valsartán	Materia prima Lote 3	0,04	ND
Valsartán	Materia prima Lote 4	< LOQ	ND
Valsartán	Materia prima Lote 5	0,05	ND
Valsartán	Materia prima Lote 6	< LOQ	ND
Valsartán	Materia prima Lote 7	ND	ND
Valsartán	Materia prima Lote 8	ND	ND
Candesartán cilexetilo	Materia prima Lote 1	< LOQ	ND
Candesartán cilexetilo	Materia prima Lote 2	< LOQ	< LOQ
Candesartán cilexetilo	Materia prima Lote 3	ND	ND
Candesartán cilexetilo	PT (8 mg) Lote 1	ND	ND
Candesartán cilexetilo	PT (8 mg) Lote 2	ND	ND
Candesartán cilexetilo	PT (8 mg) Lote 3	ND	ND
Candesartán cilexetilo	PT (16 mg) Lote 4	ND	ND
Candesartán cilexetilo	PT (16 mg) Lote 5	ND	ND
Candesartán cilexetilo	PT (32 mg) Lote 6	ND	ND
Candesartán cilexetilo	PT (32 mg) Lote 7	ND	ND
Irbesartán	Materia prima Lote 1	ND	ND
Telmisartán	Materia prima Lote 1	ND	ND
Olmesartán medoxomil	Materia prima Lote 1	ND	ND
Olmesartán medoxomil	Materia prima Lote 2	ND	ND
Olmesartán medoxomil	Materia prima Lote 3	ND	ND

4 CONCLUSIONES

Los compuestos N-Nitrosamina, NDMA y NDEA, pueden ser determinados en principios activos de la familia Sartanes (Losartán potásico, Valsartán, Candesartán cilexetilo, Irbesartán, Telmisartán y Olmesartán medoxomil).

La determinación se realiza mediante una metodología analítica validada que utiliza cromatografía gaseosa acoplada a detector de masa y headspace (GC-MS), la cual demostró ser sensible, exacta, precisa, lineal y específica, y para la cual se determinaron los límites de cuantificación y detección. Asimismo, mediante esta metodología pueden determinarse dichos compuestos (NDMA y NDEA) en productos terminados que contengan los principios activos estudiados de la familia Sartanes.

Las materias primas evaluadas se utilizaron para la fabricación de productos terminados que cumplen con los límites establecidos por FDA, por lo que puede concluirse que los procesos de fabricación de los mismos no producen estos contaminantes y por tanto es suficiente controlarlos al ingreso de los ingredientes activos. Los resultados obtenidos son consistentes con la premisa de que los contaminantes se generan en el proceso de síntesis de los API, por reacción entre reactivos utilizados en la síntesis: Dimetilformamida, Nitrito de Sodio, Ácido Nitroso y Cloruro de Zinc.

Finalmente, de este estudio se evidencia la seguridad de los productos de la familia de los Sartanes fabricados por las empresas del grupo Megalabs.

5 BIBLIOGRAFÍA

- 1 Food and agriculture organization of the United Nations. 2019. "FDA updates table of interim limits for nitrosamine impurities in ARBs. Update [2/28/2019]". Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>
- 2 Agencia Europea de Medicamentos, EMA. [Web]. "Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities". Febrero de 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/sartan-medicines-companies-reviewmanufacturing-processes-avoid-presence-nitrosamine-impurities>
- 3 International Agency for Research Cancer, IARC, WHO. Agents classified by the IARC Monographs. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- 4 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [Web]. "Presencia de nitrosaminas en los medicamentos denominados "sartanes". Conclusión de la revisión de la agencia europea de medicamentos." Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/docs/NI-MUH_4-2019-arbitraje-sartanes.pdf
- 5 Rubashvili, I. (2014). Quantitative Estimation of Some Volatile N-Nitrosamines in Tobacco Smoke Using Validated GC-MS Method. Eurasian Journal of Analytical Chemistry, 9(2), 79-91.
- 6 N. P. Sen, P. A. Baddoo, D. Weber & M. Boyle (1994) A Sensitive and Specific Method for the Determination of N-Nitrosodimethylamine in Drinking Water and Fruit Drinks, International Journal of Environmental Analytical Chemistry, 56:2, 149-163.
- 7 Topuz, Emel & Aydin, Egemen & Pehlivanoglu-Mantas, Elif. (2012). A Practical LC-MS/MS Method for the Detection of NDMA at Nanogram per Liter Concentrations in Multiple Water Matrices. Water Air and Soil Pollution. 223. 5793-5802. 10.1007/s11270-012-1315-1.