



# Nitrosaminas, impurezas presentes en productos farmacéuticos de síntesis química

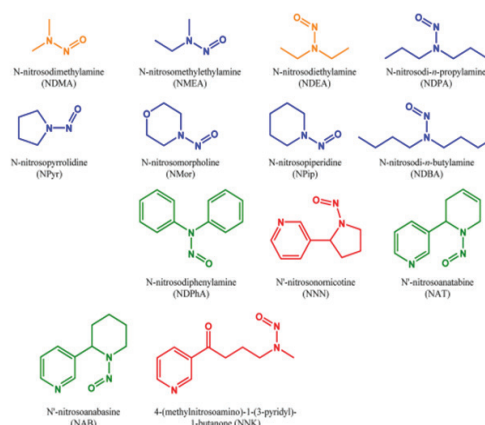
Autora: Q.F. María Francisca Aldunate González  
 Revisora: Q.F. Carmen Gloria Duvauchelle Ruedi

Durante los últimos tres años, se han detectado impurezas, llamadas genéricamente nitrosaminas, en algunos medicamentos de origen sintético. Las primeras alertas datan de julio de 2018, cuando las autoridades sanitarias tomaron conocimiento, por primera vez, de la presencia de N-nitrosodimetilamina (NDMA), una impureza del tipo nitrosamina, en productos que contenían valsartán, un fármaco utilizado para el tratamiento de la hipertensión. Con posterioridad, en otros fármacos de la familia de valsartán, es decir, de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), conocidos también como “sartanes”, fueron detectadas las siguientes impurezas de nitrosaminas: N-nitrosodietilamina (NDEA), N-nitrosoetilisopropilamina (NEIPA), N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA) y ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA)<sup>1,2</sup>. Más recientemente, se ha notificado la presencia de este tipo de compuestos en medicamentos que contienen: pioglitazona, ranitidina, metformina, lamivudina, rifampicina y rifapentina, entre otros<sup>3</sup>.

A partir de septiembre de 2019, las agencias reguladoras de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) y de la Unión Europea, *European Medicines Agency* (EMA), de manera paralela, iniciaron procedimientos para solicitar a los laboratorios que adoptasen medidas para evitar la presencia de nitrosaminas en los medicamentos de uso humano, y que informasen a las autoridades, de manera inmediata, sobre cualquier hallazgo de estas impurezas en sus productos farmacéuticos<sup>4,5</sup>.

## Nitrosaminas y sus posibles efectos tóxicos

Las nitrosaminas o N-nitrosoaminas corresponden a una clase de compuestos nitrosados, que tienen la estructura química de un grupo nitroso unido a una amina ( $R_1N(-R_2)-N=O$ ), y que han sido reconocidas como potentes agentes genotóxicos en varias especies animales. Dependiendo del tipo de compuesto, algunos están clasificados como probables, y otros como posibles carcinógenos en humanos por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) y por la *Environmental Protection Agency* (EPA) (Grupos 2A y 2B) (figura 1)<sup>2,6,7</sup>.



**Figura 1.** Estructura química de las nitrosaminas y su respectiva clasificación IARC: grupo 1 (rojo), carcinógeno conocido en humanos; grupo 2A (naranja), probable carcinógeno en humanos; grupo 2B (azul) posible carcinógeno en humanos; y grupo 3 (verde), no clasificable como carcinógeno en humanos. Adaptada de: Farren N et al (2015). *Estimated Exposure Risks from Carcinogenic Nitrosamines in Urban Airborne Particulate Matter*<sup>6</sup>.

A pesar de la potencia de estas impurezas y de que pueden encontrarse en algunos alimentos e incluso en el suministro de agua potable, el riesgo de que causen cáncer en seres humanos es muy bajo, habida cuenta de las concentraciones a las que se han detectado. No obstante, su presencia por sobre niveles máximos definidos en un medicamento, se considera inaceptable<sup>2</sup>.

### Presencia de nitrosaminas en productos farmacéuticos:

Antes de junio de 2018, la presencia de nitrosaminas en medicamentos no era conocida. Sin embargo, durante ese mismo mes, la FDA identificó la presencia de una impureza de nitrosamina en el ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) valsartán, proveniente de un determinado productor de API. Esta impureza fue reconocida como NDMA. Desde este hallazgo, la FDA, junto con la EMA y otras agencias reguladoras internacionales, han detectado la presencia de diferentes tipos de nitrosaminas, entre las que destaca la NDEA, en niveles no permitidos, en otros fármacos de la clase de los sartanes, como losartán e irbesartán, provenientes de diferentes fabricantes de API<sup>8</sup>.

La mayoría de los sartanes contienen un anillo tetrazol, para cuya formación se necesita nitrito de sodio. Casualmente, los disolventes empleados para ello son aminas o contienen restos de ellas, lo cual podría explicar la presencia de NDMA y NDEA<sup>2,8</sup>.

En base a estos hallazgos, la Unión Europea (UE) exigió a los fabricantes de API y a los titulares de registros sanitarios (TRS), que evaluaran sus procesos de fabricación y que los modificaran para reducir la presencia de dichas impurezas en la medida de lo posible. Del mismo modo, la FDA decidió identificar y retirar los medicamentos que contuvieran este tipo de sustancias en niveles superiores a los recomendados. En ambos casos, se establecieron límites provisionales basados en la ingesta diaria admitida para cada una de las impurezas, como se detalla en la tabla 1, valores que han sido derivados de estudios

en animales, para que sean utilizados para los API y los productos terminados<sup>1,2</sup>.

#### Tabla 1.

*Límites provisionales permisibles de nitrosaminas en productos farmacéuticos.*

Nitrosamina	Límite Ingesta Aceptable (ng/día)
NDMA	96,0
NDEA	26,5
NMBA	96,0
NMPA	26,5
NIPEA	26,5
NDIPA	26,5

Como consecuencia de estas medidas, se retiraron del mercado de la UE y de Estados Unidos una serie de sartanes que, tras la ejecución de un plan de gestión de riesgo y determinación de niveles de nitrosaminas dentro de los parámetros establecidos, por parte de sus titulares, se han vuelto a distribuir<sup>2</sup>.

En nuestro país, también se tomaron medidas sanitarias al respecto. Éstas incluyeron retiros preventivos del mercado local<sup>9</sup>, y la modificación de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen como principio activo valsartán, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán y telmisartán, con el fin de incorporar en todos y cada uno de ellos, la obligatoriedad, por parte de los TRS, de acreditar el método mediante el cual se cuantificarán las impurezas NDMA y NDEA. En este sentido, el Instituto de Salud Pública (ISP), a través de la Resolución Exenta N° 1047 del 18 de marzo de 2019, estableció los límites máximos aceptables de estas impurezas, que se muestran en la tabla 2, los cuales fueron determinados dividiendo la ingesta aceptable de cada nitrosamina en la dosis máxima diaria (MDD) para cada una de las sustancias activas, obteniendo así, los límites máximos aceptables de esos compuestos en partes por millón (ppm)<sup>1,10</sup>.

**Tabla 2.**

Máximo contenido aceptable de las impurezas NDMA y NDEA en productos farmacéuticos de la familia de los antagonistas de los receptores de angiotensina II<sup>10</sup>.

Principio activo	Dosis máxima diaria (MDD) (mg/día)	Máximo contenido aceptable de NDMA (ppm)	Máximo contenido aceptable de NDEA (ppm)
Valsartán	320	0,30	0,083
Losartán	150	0,96	0,27
Irbesartán	300	0,32	0,088
Olmesartán	40	2,40	0,66
Candesartán	32	3,00	0,83
Telmisartán	80	1,20	0,33

Desde la emisión de estos límites temporales, las impurezas de nitrosaminas han sido detectadas también en productos farmacéuticos de otras familias de fármacos<sup>3</sup>, entre los cuales se incluyen:

- Pioglitazona, fármaco de la familia de las tiazolidinedionas utilizado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2
- Lamivudina, antirretroviral utilizado para tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)
- Ranitidina, fármaco utilizado para reducir la producción de ácido en el estómago en cuadros como la úlcera gástrica o el reflujo gastroesofágico
- Rifampicina y rifapentina, antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis
- Nizatidina, antihistamínico que bloquea la liberación de ácido del estómago, utilizado para tratar úlceras estomacales o intestinales
- Metformina, agente antihiperlipemiente de la familia de las biguanidas.

En consecuencia, la FDA y la EMA están llevando a cabo una evaluación de riesgo y pruebas apropiadas para detectar impurezas de nitrosaminas en todos los productos farmacéuticos de síntesis química comercializados<sup>3,5</sup>.

El ISP ha estado atento a los retiros que se han comunicado internacionalmente de estos fármacos, manteniendo una comunicación constante con los TRS de los productos autorizados para uso humano en Chile.

Cabe señalar, que la determinación de impurezas de nitrosaminas en medicamentos que contienen ranitidina, ha sido de particular interés, debido a que se han confirmado niveles de NDMA en condiciones normales de almacenamiento del producto farmacéutico, los cuales aumentan significativamente con las altas temperaturas y con el tiempo transcurrido desde su manufactura, incluso en las condiciones en que el producto pudiera verse expuesto durante la distribución o manipulación por el paciente<sup>11</sup>.

Durante abril de 2020, la FDA solicitó el retiro del mercado de los medicamentos que contienen ranitidina, en todas sus formas farmacéuticas y vías

de administración, ya que los niveles de nitrosamina en estos productos pueden llegar a exceder el límite aceptable de ingesta diaria<sup>12</sup>.

Por su parte, la EMA, basándose en los mismos argumentos, en septiembre de 2020, recomendó a los países de la UE suspender los registros de estos medicamentos, mientras los fabricantes no puedan demostrar que sus productos mantienen niveles aceptables o tolerables de estas impurezas, controlados durante toda su vida útil<sup>13</sup>. La agencia reguladora australiana, Therapeutics Goods Administration (TGA), en octubre de 2020, suspendió también la comercialización de los productos formulados con ranitidina, autorizados en dicho país<sup>14</sup>.

En nuestro país, en esta misma línea, el ISP emitió una nota informativa de farmacovigilancia, comunicando la situación de los medicamentos que contienen ranitidina<sup>11</sup>. De manera paralela, se emitió la Resolución Exenta N° 4495 del 28 de octubre de 2020, que establece la obligatoriedad de la determinación y cuantificación de la impureza

NDMA en el producto terminado de los registros sanitarios de todos los productos que contienen el principio activo ranitidina, independiente de su forma farmacéutica y vía de administración. Adicionalmente, se determinó la exigencia de realizar estudios de estabilidad en tiempo real, incorporando la medición de cantidades de NMDA. De esta manera, se resolvió que, para obtener la autorización de uso y disposición tanto de las materias primas como de los productos terminados de ranitidina, y con el fin de resguardar la seguridad de los usuarios de este medicamento, los TRS deberán acreditar, para cada lote, que la cantidad de impurezas detectada mediante el método aceptado por este Instituto, es inferior al límite máximo definido, el cual se señala en la tabla a continuación<sup>15</sup>:

Estos límites son aplicables si un medicamento contiene una sola nitrosamina. Mientras que, si se detecta más de una de las impurezas identificadas en la tabla 3 y la cantidad total de nitrosamina excede 26,5 ng/día (ingesta aceptable para las nitrosaminas más potentes) basado en la MDD, el fabricante deberá comunicarse con el ISP para su evaluación<sup>15</sup>.

### Tabla 3.

Máximo contenido aceptable de las impurezas de nitrosaminas en productos farmacéuticos que contienen ranitidina<sup>15</sup>.

Nitrosamina	Ingesta aceptable nitrosamina (ng/día)	Dosis máxima diaria (MDD) ranitidina oral (mg/día)	Máximo contenido aceptable de nitrosamina (ppm)
NDMA	96,0	300 mg/día	0,32
NDEA	26,5		0,09
NMBA	96,0		0,32
NMPA	26,5		0,09
NIPEA	26,5		0,09
NDIPA	26,5		0,09

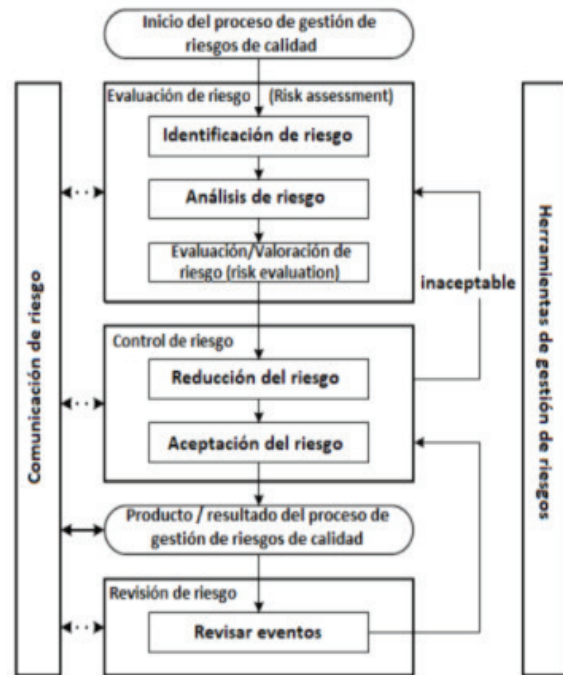


## Gestión de Riesgos de Calidad

La fabricación y el uso de un producto farmacéutico, incluidos sus componentes (dispositivos de medición y/o administración de dosis, entre otros), involucra necesariamente cierto grado de riesgo, siendo aquel que recae en la calidad del producto, sólo un componente del riesgo general. Si, además, la calidad del producto farmacéutico debe mantenerse durante todo su ciclo de vida, una Gestión de Riesgos de Calidad (GRC) eficaz puede, en consecuencia, garantizar al paciente una mayor calidad del medicamento. Esto, ya que la GRC permite identificar y controlar posibles problemas que puedan presentarse durante el desarrollo y la fabricación del producto, de manera proactiva. Además, facilita la toma de decisiones, pudiendo proporcionar a los entes reguladores una mayor garantía de la capacidad de la industria farmacéutica para hacer frente a los riesgos potenciales<sup>16</sup>.

En la situación actual, al detectarse impurezas de nitrosaminas sobre los niveles considerados como aceptables en cualquier producto farmacéutico de síntesis química, quedan interrogantes aún no resueltas, por lo que es necesario generar acciones preventivas ante un potencial riesgo para los pacientes que requieren utilizar estos medicamentos. Surge, por lo tanto, la necesidad y deber, por parte de los TRS, de realizar una evaluación de riesgo respecto de la presencia y generación de nitrosaminas en todas las fases del ciclo de vida de los productos farmacéuticos que podrían verse afectados.

Para ello, las agencias reguladoras de medicamentos a nivel internacional, y también nacional, han solicitado a la industria farmacéutica implementar una GRC que permita evaluar, controlar, comunicar y revisar los riesgos de la calidad del producto farmacéutico a lo largo de su ciclo de vida, asociada a la presencia de impurezas de nitrosaminas. La Guía ICH Q9 sobre la GRC establece los pasos a seguir, de acuerdo al modelo que se resume en la figura 2<sup>16</sup>.



**Figura 2.**

Diagrama general de un proceso típico de Gestión de Riesgos de Calidad (GRC)<sup>16</sup>.

Por su parte, en la UE, el Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh), organización que analiza los asuntos relacionados con la autorización de comercialización de medicamentos de uso humano en dos o más Estados Miembros, de conformidad con el reconocimiento mutuo o el procedimiento descentralizado, ha publicado diferentes documentos orientativos para los TRS sobre la elaboración de una GRC. En ellos, se establece que la evaluación debe realizarse en tres pasos secuenciales: evaluación del riesgo, test confirmatorio y modificaciones del registro autorizado<sup>17</sup>.

Para la evaluación del riesgo, y considerando que el titular puede contar con un gran número de medicamentos a evaluar, en primer lugar se debe establecer un listado de prioridad, pudiendo, para ello, utilizar herramientas de gestión de riesgos como FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*) o FMECA (*Failure Modes, Effects and Criticality Analysis*),

las cuales se describen en la Guía ICH Q9<sup>16</sup>. En segundo lugar, el TRS debe evaluar el riesgo de cada medicamento, de acuerdo a la prioridad asignada, utilizando las herramientas descritas en la Guía ICH Q9 y los principios de gestión toxicológica de los APIs descritos en la Guía ICH M7<sup>18</sup>. Para ello, debe incluir no solo al fabricante de API, sino también al del producto terminado, como también a otros actores relevantes que estén involucrados en el proceso de manufactura y distribución del producto farmacéutico.

La evaluación del riesgo de formación de nitrosaminas debe tener en cuenta todos los factores que puedan dar lugar a la síntesis de estas impurezas in situ o que pueden ser una fuente de nitrosaminas por contaminación cruzada. Así, deberá considerarse<sup>17</sup>:

- El proceso de síntesis del API: Se debe evaluar, entre otros factores, la composición química de las materias primas y productos intermedios, las reacciones químicas, el uso e idoneidad de reactivos, catalizadores o solventes, sobre todo si se utiliza algún agente nitrosante, posibles agentes degradantes que pudieran funcionar como precursores o posibles impurezas de los reactivos utilizados, y los procedimientos de purificación y de limpieza para evitar las contaminaciones cruzadas.
- La composición y posibles impurezas de los excipientes
- Los contenedores de las materias primas
- El proceso de fabricación del producto terminado: Se debe evaluar factores como la interacción del API con el resto de materias primas, los posibles ajustes de pH durante el proceso, etapas de “estrés” en la producción como fases de calentamiento, los procedimientos limpieza para minimizar al máximo el riesgo de contaminaciones cruzadas, y el material de acondicionamiento primario, para asegurar que no esté contaminado con nitrosaminas ni es precursor de las mismas, preservando, a la vez, la integridad del medicamento hasta su fecha de caducidad.

El paso de test confirmatorio debe iniciarse en cuanto se identifique un riesgo potencial de formación o contaminación por nitrosaminas y comunicarlo de inmediato a la Autoridad Sanitaria. De esta manera, el TRS debe asegurarse que el método analítico utilizado es lo suficientemente sensible y adecuado para el tipo de nitrosamina que sea necesario determinar. Dichos métodos han sido publicados por la FDA<sup>19,20,21</sup>, *European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare* (EDQM)<sup>22</sup>, y la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés)<sup>23</sup>.

Por último, si, derivado de este análisis, el TRS identifica que es necesario realizar modificaciones sobre el proceso productivo y/o de control del API o del producto terminado, o bien de sus especificaciones, deberá dar inicio al proceso correctivo correspondiente<sup>17</sup>.

### Conclusiones:

- Frente a la detección de nitrosaminas en diferentes medicamentos de uso humano como los sartanes, la pioglitazona, la ranitidina y la metformina, entre otros, las agencias reguladoras han determinado la necesidad de evaluar el riesgo de presencia de estas impurezas en todos los productos farmacéuticos que contienen API de síntesis química, por ser considerados potenciales agentes carcinogénicos.
- La información de seguridad disponible hasta el momento no ha vinculado a ningún medicamento que contenga impurezas de nitrosaminas con un aumento del riesgo de cáncer, y se estima que la posibilidad de este riesgo es muy baja. No obstante, el potencial riesgo derivado del efecto acumulativo de estas impurezas hace necesarias las medidas adoptadas por las autoridades sanitarias enfocadas en la precaución y cautela.
- La presencia de impurezas de nitrosaminas es un fenómeno multicausal que podría deberse a otras causas distintas de la reacción entre nitritos y aminas durante la síntesis de un prin-

activo. Por lo tanto, aunque el riesgo de contener nitrosaminas no sea esperable para un producto, podría verse afectado con estas impurezas por otros mecanismos como, por ejemplo, la contaminación cruzada.

- Los TRS deben realizar una GRC de sus productos farmacéuticos, para lo cual es indispensable el trabajo conjunto con los fabricantes de principios activos y de producto terminado, ya que son los que disponen de la información necesaria para realizar la correcta evaluación
- La OMS, las agencias reguladoras de medicamentos en el mundo, y también la de nuestro país, han hecho hincapié en que no se justifica que los pacientes interrumpan los tratamientos, ya que el riesgo de suspender el medicamento es considerablemente mayor que el riesgo de continuar con la administración del fármaco hasta la siguiente consulta médica, en cuyo caso será el profesional a cargo quien podrá evaluar de manera adecuada un eventual cambio de terapia.

#### REFERENCIAS:

1. AEMPS. [En línea] Información sobre la detección de nitrosaminas en medicamentos con metformina. [publicado 06/12/2019; citado 01/04/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-susohumano-3/calidad/2019-calidad/informacion-sobre-la-deteccion-de-impurezas-en-medicamentos-con-metformina/>
2. OMS [En línea]. Nota informativa de la OMS. Actualización sobre las impurezas de nitrosaminas. [publicado 20/11/2019; citado 01/04/2021]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/essential-medicines/medical-alert-2019/information-note-nitrosamine-impurities-nov2019-esp.pdf?sfvrsn=d189497f\\_21](https://www.who.int/docs/default-source/essential-medicines/medical-alert-2019/information-note-nitrosamine-impurities-nov2019-esp.pdf?sfvrsn=d189497f_21)
3. FDA [En línea]. Information about Nitrosamine Impurities in Medications. [actualizado 24/02/2021; citado 01/04/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications>
4. FDA. [En línea]. Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs. [actualizado 24/02/2021; citado 01/04/2021] Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/control-nitrosamine-impurities-human-drugs>
5. EMA [En línea]. Nitrosamine impurities. [actualizado 09/07/2020; citado 01/04/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities#guidance-for-marketing-authorisation-holders-section>
6. Farren N, Ramírez N, Lee J, Finessi R, Lewis I y Hamilton J. Estimated Exposure Risks from Carcinogenic Nitrosamines in Urban Airborne Particulate Matter. Environ. Sci. Technol. [En línea] 2015, 49, 9648–9656. DOI: 10.1021/acs.est.5b01620
7. EMA. [En línea] Assessment report: Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004 Nitrosamine impurities in human medicinal products. [publicado 25/06/2020; citado 01/04/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf)
8. Prasannakumar B, Balamuralidhara V, Gowrav P, Venkatesh P. Nitrosamines in Drug Substance and Drug Product-A Regulatory Challenge. Int. J. Res. Pharm. Sci., 2020, 11(2), 2123-2130. DOI: <https://doi.org/10.26452/ijrps.v11i2.2160>

9. Instituto de Salud Pública de Chile. [En línea] Nota Informativa de Farmacovigilancia. Retiro preventivo de medicamentos que contienen valsartán. [publicado 10/07/2018; citado 01/04/2021] Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2018/07/Retiro%20preventivo%20de%20medicamentos%20Antihipertensivos%20que%20contienen%20Valsart%C3%A1n..pdf>
10. Instituto de Salud Pública de Chile. [En línea] Resolución 1047. Modifica los registros sanitarios de medicamentos que contengan el principio activo valsartán y otros antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) e instruye al Departamento Agencia Nacional de Medicamentos respecto al uso y disposición de dichos productos. [publicado 18/03/2019; citado 01/04/2021] Disponible en: [https://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2019/03/ID519753%20%20\(1047.19\).pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2019/03/ID519753%20%20(1047.19).pdf)
11. Instituto de Salud Pública de Chile. [En línea] Nota Informativa de Farmacovigilancia. ISP ha evaluado los medicamentos que contienen ranitidina, debido a la presencia de nitrosaminas y establecido medidas para su control y vigilancia. [publicado 21/10/2020; citado 01/04/2021] Disponible en: [https://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2020/10/Nota\\_informativa...Nitrosaminas.....pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2020/10/Nota_informativa...Nitrosaminas.....pdf)
12. FDA. [En línea] FDA Updates and Press Announcements on NDMA in Zantac (ranitidine). [actualizado 16/04/2020; citado 01/04/2021] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>.
13. EMA. [En línea] Ranitidine-containing medicinal products. [actualizado 05/01/2021; citado 01/04/2021] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ranitidine-containing-medicinal-products>
14. TGA. [En línea] Ranitidine. Update 2. Contamination with N-nitrosodimethylamine. [actualizado 02/04/2020; citado 01/04/2021] Disponible en: <https://www.tga.gov.au/alert/ranitidine-0>
15. Instituto de Salud Pública de Chile. [En línea] Resolución 4495. Modifica los registros sanitarios de medicamentos que contienen el principio activo ranitidina y establece controles respecto de la autorización de uso y disposición de dichos productos. [publicado 28/10/2020; citado 01/04/2021] Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2020/10/image2020-10-28-110459.pdf>
15. ICH. ICH Harmonised tripartite guideline quality risk management Q9. Version 4. [publicado 09/11/2015; actualizado 01/04/2020] Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>
16. CMDh. [En línea] CMDh/404/2019 Information on nitrosamines for marketing authorization holders.[publicado septiembre 2019; citado 01/04/2021]. Disponible en: [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_Advice\\_from\\_CMDh/CMDh\\_404\\_2019\\_Rev.0\\_2019\\_09\\_-\\_Nitrosamines\\_-\\_Information\\_on\\_nitrosamines\\_for\\_MAHs\\_.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_Advice_from_CMDh/CMDh_404_2019_Rev.0_2019_09_-_Nitrosamines_-_Information_on_nitrosamines_for_MAHs_.pdf)
17. ICH. [En línea] ICH Harmonised guideline assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7(R1). Version 4. [publicado 31/03/2017; citado 01/04/2021] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/M7\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf)
18. FDA. [En línea] FDA Updates and Press Announcements on NDMA in Zantac (ranitidine). FDA-published testing method to provide an option for regulators and industry to detect NDMA impurities. [citado 01/04/2021] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>
19. FDA [En línea] FDA Updates and Press Announcements on NDMA in Metformin. FDA-published testing method to provide an option for regulators and industry to detect NDMA impurities. [citado 01/04/2021] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin>
20. FDA [En línea] FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Recalls (Valsartan, Losartan, and Irbesartan). [citado 01/04/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>
21. EDQM. [En línea] European Directorate for the Quality of Medicines [Citado 01/04/01] Disponible en: <https://www.edqm.eu/>
22. USP. [En línea] Nitrosamine impurities. [citado 01/04/2021]. Disponible en: <https://www.usp.org/chemical-medicines/nitrosamine-impurities>