

# El rol de los excipientes en la determinación de N-nitrosamina - Riesgos para los productos farmacéuticos

Marzo 2022 – Traducción en español

## Propósito del documento de postura

Este documento describe la postura del IPEC sobre el rol de los excipientes al realizar evaluaciones de riesgo de N-nitrosamina (nitrosamina) para productos farmacéuticos.

## El problema

La presencia de N-nitrosaminas en los productos farmacéuticos sigue siendo una preocupación mundial. Los excipientes se consideran un componente durante la evaluación del riesgo del producto farmacéutico. El objetivo de este documento es ampliar la contribución potencial que los excipientes pueden o no tener en la formación de nitrosaminas en los productos farmacéuticos finales. También se considera la presencia de nitritos y aminos vulnerables en excipientes.

## Antecedentes

Las N-nitrosaminas son una clase de compuestos orgánicos que incluyen ejemplos que están asociados con un potencial de riesgo carcinogénico significativo (parte de la "cohorte de preocupación" en ICH M7).<sup>1</sup> A partir de julio de 2018, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) informó de la retirada de varios productos que contenían Valsartán debido a la contaminación por N-nitrosodimetilamina (NDMA).<sup>2</sup> Esto inició investigaciones por parte de varias agencias reguladoras que resultaron en el descubrimiento de impurezas de N-nitrosamina en sartanes y otros compuestos no relacionados.<sup>3,4</sup> Debido a que la presencia de N-nitrosaminas en los productos farmacéuticos finales es un problema mundial, ha habido solicitudes de múltiples agencias reguladoras para que los fabricantes de productos farmacéuticos completen las evaluaciones de riesgo para la presencia o formación de N-nitrosaminas en productos farmacéuticos comercializados que contienen API sintetizadas químicamente.<sup>5,6</sup> En julio de 2020, la EMA publicó un informe de evaluación del artículo 5, apartado 3, que incluía todos los medicamentos (incluidos los biológicos, las vacunas, los medicamentos terapéuticos avanzados (ATMP) y las proteínas terapéuticas recombinantes) en el ámbito de la evaluación del riesgo de nitrosamina.<sup>7</sup> Otros organismos reguladores (por ejemplo, Health Canada, Swiss Medic y ANVISA) también han incluido los productos biológicos en el ámbito de las evaluaciones del riesgo de nitrosamina. En septiembre de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) publicó su guía sobre nitrosaminas.<sup>8</sup> La guía de la FDA se aplica a cualquier producto farmacéutico que contenga API sintetizadas químicamente y productos farmacéuticos en riesgo.

El riesgo más importante para la presencia o formación de N-nitrosaminas en los medicamentos proviene de la confluencia de tres factores: un agente nitrosante, una amina secundaria o terciaria y las condiciones adecuadas (por ejemplo, temperaturas elevadas, condiciones ácidas, fase líquida) para que reaccionen las mencionadas anteriormente.

La literatura toxicológica ha demostrado una relación entre las nitrosaminas y los carcinógenos en animales de laboratorio.<sup>9, 10</sup> Sin embargo, los estudios epidemiológicos han proporcionado menos

Página 1 de 8

**The International Pharmaceutical Excipients Council – Federation (IPEC Federation) asbl**

Rue Marie de Bourgogne 52 – 1000, Brussels, Belgium

[www.ipec-federation.org](http://www.ipec-federation.org) -- +32 (0)2 213 74 40 -- [info@ipec-federation.org](mailto:info@ipec-federation.org)

VAT: BE 0823931361 - IBAN: BE73 3630 6812 5160 - RPM Brussels Capital Region

evidencia de un vínculo entre las nitrosaminas y los carcinógenos en los seres humanos.<sup>11</sup> Sobre la base del (1) consumo diario permitido de nitritos/nitratos, (2) el contenido natural de nitrosamina en los alimentos y los niveles notificados de exposición diaria a nitrosamina en la dieta, y (3) la producción diaria de nitrosamina endógena, cualquier exposición a nitritos y/o nitratos en un excipiente haría que los seres humanos estuvieran expuestos a niveles significativamente más bajos de nitritos/nitratos que los límites actuales establecidos para el consumo de alimentos, y a niveles más bajos de nitrosaminas que los de la dieta y producidos endógenamente.

Las evaluaciones de riesgo realizadas por el fabricante del producto farmacéutico deben diseñarse para evaluar las fuentes potenciales de formación y contaminación de nitrosamina durante la fabricación de productos farmacéuticos. El riesgo de la presencia de compuestos de nitrosamina dentro de los propios excipientes es muy bajo; sin embargo, muchos excipientes contienen trazas de nitritos que pueden resultar en la formación de nitrosaminas en condiciones específicas dentro del producto farmacéutico. El [cuestionario del IPEC](#) identifica los puntos de control, a saber, el proceso de fabricación, las aminos vulnerables y el agente nitrosante, que deben evaluarse.

Los fabricantes de excipientes son diversos. Algunos fabricantes son grandes empresas químicas multinacionales cuyas ventas a la industria farmacéutica representan una pequeña fracción de sus ventas totales. Otros fabricantes son pequeños pero se centran en mercados altamente regulados, como productos farmacéuticos, suplementos dietéticos y alimentos. Los fabricantes de excipientes pueden derivar productos de fuentes naturales como minas o fuentes botánicas, y otros pueden sintetizar productos a partir de bloques de construcción químicos más pequeños. Algunos fabricantes de excipientes también pueden producir mezclas simples de excipientes obtenidos de otros fabricantes de excipientes. En tales casos, el fabricante del excipiente se encuentra a menudo en una situación similar a la de los titulares de autorizaciones de comercialización (MAH), es decir, dependen de otros fabricantes de excipientes para proporcionar información técnica y reglamentaria. E incluso aquellos fabricantes de excipientes que sintetizan productos a partir de bloques de construcción más pequeños subcontratarán suministros de materias primas, por lo que nuevamente dependen de esos proveedores de materias primas para obtener información, en muchos casos.

Con una gama tan amplia de proveedores de excipientes, surgen diversos enfoques para proporcionar información sobre los productos y responder a los clientes con respecto a las preguntas regulatorias y técnicas. Como enfoque proactivo, los fabricantes de excipientes podrían incluir la información pertinente y disponible sobre las impurezas de nitrosamina para un excipiente en forma de una declaración a los clientes para mitigar el riesgo en el desarrollo de productos farmacéuticos. Los cuestionarios del IPEC pueden proporcionar los datos específicos para facilitar dichas evaluaciones. El riesgo debido a la posible presencia de agentes nitrosantes, aminos vulnerables o nitrosaminas en los excipientes requiere cierta perspectiva para proporcionar el contexto adecuado para cualquier riesgo percibido. El riesgo proveniente de un excipiente dependerá de los componentes de la formulación en el producto farmacéutico, incluido el ingrediente farmacéutico activo (API) y la cantidad del excipiente utilizado en la formulación.

## Posición de la Federación IPEC

### Compuestos nitrosantes en excipientes

La preocupación por los compuestos nitrosantes en los excipientes ha centrado la atención en los nitritos y nitratos, ninguno de los cuales son compuestos nitrosantes potentes por sí solos, pero,

Página 2 de 8

**The International Pharmaceutical Excipients Council – Federation (IPEC Federation) asbl**

Rue Marie de Bourgogne 52 – 1000, Brussels, Belgium

[www.ipec-federation.org](http://www.ipec-federation.org) -- +32 (0)2 213 74 40 -- [info@ipec-federation.org](mailto:info@ipec-federation.org)

VAT: BE 0823931361 - IBAN: BE73 3630 6812 5160 - RPM Brussels Capital Region

bajo ciertas condiciones, pueden reaccionar potencialmente con otros materiales para formar nitrosaminas. El nitrito puede formar la especie reactiva anhídrido nitroso ( $N_2O_3$ ) en condiciones ligeramente ácidas.<sup>12</sup> Los nitratos pueden reaccionar para formar nitrito a través de la reducción enzimática, que luego puede formar el anhídrido nitroso reactivo en condiciones ácidas.<sup>13</sup>

El informe de Wu et al. midió nitratos y nitritos en muestras de celulosa microcristalina (MCC), lactosa, almidón pregelatinizado, povidona, crospovidona, glicolato de almidón de sodio (SSG), croscarmelosa de sodio, ácido esteárico, hidroxipropilcelulosa (HPC) y dióxido de silicio.<sup>14</sup> Los niveles reportados de nitritos en los excipientes variaron desde 0,9 ppm (en una muestra de HPC) hasta 285,6 ppm (en una muestra de SSG). Los niveles de nitrato variaron de 3,5 ppm (HPC) a 183,1 ppm (SSG).

El agua, las materias primas y las condiciones de procesamiento de excipientes podrían ser fuentes de nitritos y nitratos. La fabricación de excipientes puede utilizar agua potable y/o purificada. Por lo general, el agua potable tiene niveles de nitrito por debajo de 0.1 ppm y niveles de nitrato de 10 ppm y probablemente no sería una preocupación como fuente de agentes nitrosantes.<sup>12</sup> Cuando se utiliza agua purificada para fabricar excipientes, es aún menos probable que sea un factor de preocupación. Por lo general, el agua purificada y el agua potable se someten a pruebas periódicas y a informes de los niveles de control de numerosas partes químicas, incluido el monitoreo y los controles de nitritos y nitratos.

Como se indicó anteriormente, los nitritos son precursores comunes de los agentes nitrosantes que se han reportado en muchos excipientes a niveles de ppm.<sup>14</sup> Si bien los nitritos están presentes en los excipientes de uso común a niveles de ppm, la eliminación de nitritos de los excipientes no es trivial. En lugar de eliminar o limitar los nitritos en los excipientes, el impacto de los nitritos en un excipiente dado debe evaluarse individualmente para cada producto farmacéutico para detectar cualquier riesgo potencial. Si la presencia de nitritos en un excipiente es un factor de riesgo significativo dependerá de los componentes en la formulación del producto farmacéutico.

Entonces, ¿es necesario introducir límites para los nitritos en los excipientes? En general, no, por las siguientes razones:

- La implementación de límites generales para los nitritos no aliviará el riesgo de formación de nitrosamina
- La cantidad de nitrito presente en un producto farmacéutico como resultado de un excipiente depende de la cantidad de excipiente utilizada en la formulación.

Sin embargo, una evaluación exhaustiva del riesgo del producto farmacéutico por parte del MAH o del fabricante del producto farmacéutico puede concluir que la presencia de nitritos en un excipiente (en cualquier nivel) es un riesgo para la formación de nitrosamina. En tales casos, el MAH o el fabricante del producto farmacéutico deben mitigar cualquier riesgo en cooperación con el proveedor o proveedores de excipientes. Aquí, un límite para los nitritos puede ser apropiado.

### **Amina vulnerable que contiene excipientes**

Las aminas vulnerables se pueden introducir en un producto farmacéutico a través de la sustancia activa, las impurezas en la sustancia activa, los contraiones de las sales farmacéuticas y los excipientes. Con respecto a los excipientes, las preguntas que se deben considerar son: ¿puede un excipiente introducir directamente una nitrosamina o una amina reactiva que puede convertirse en nitrosamina dentro de un producto farmacéutico? ¿O se sabe que hay excipientes que contienen

nitrosaminas? Un ejemplo de un excipiente que se sabe que contiene una nitrosamina como impureza es la trolamina (trietanolamina) y la impureza de nitrosamina es la N-nitrosodietanolamina. En la Farmacopea Europea, el límite de N-nitrosodietanolamina se establece en 24 ppb.<sup>15</sup> Si bien este excipiente en particular puede contener una impureza de nitrosamina, en general, el riesgo de que un excipiente introduzca una nitrosamina directamente en un producto farmacéutico es insignificante.

Los excipientes de aminoácidos (por ejemplo, L-histidina, L-prolina, L-arginina) y otros excipientes que contienen amina vulnerables (por ejemplo, trietanolamina, considerando que la dietanolamina está presente hasta un 0,5% como subproducto de la síntesis) tienen el potencial de reaccionar con agentes nitrosantes y formar nitrosaminas dentro del producto farmacéutico, especialmente para productos biológicos donde el producto farmacéutico final es rutinariamente una formulación de solución. Si bien la nitrosación de aminoácidos es posible, se ha informado en la literatura que estos compuestos nitrosos no son cancerígenos.<sup>16-20</sup> Al igual que en los nitritos, el riesgo potencial que puede provenir de una amina vulnerable presente en trazas en un excipiente dependerá de la composición de la formulación y debe evaluarse en consecuencia.

### Responsabilidades de los proveedores de excipientes

Como se destaca en las secciones anteriores, los agentes nitrosantes y las aminas vulnerables se pueden encontrar en los excipientes, pero la responsabilidad de la evaluación general del riesgo de la presencia de nitrosaminas en un producto farmacéutico recae en el MAH o el fabricante del producto farmacéutico, dependiendo de la región. Entonces, ¿cómo deberían los fabricantes y / o proveedores de excipientes apoyar a los MAH con cadenas de suministro globales con sus evaluaciones de riesgos? En primer lugar, debe quedar claro que los fabricantes de excipientes no están sujetos a ningún requisito reglamentario específico para proporcionar evaluaciones de riesgos sobre las nitrosaminas a los organismos reguladores. Sin embargo, redundaría en interés de los fabricantes de excipientes proporcionar información que facilite el uso seguro de sus excipientes en general, e igualmente para las evaluaciones del riesgo de nitrosaminas. Cuando se sabe que los niveles de nitritos o impurezas de amina vulnerables están presentes en un excipiente, el fabricante o proveedor del excipiente debe proporcionar esa información al fabricante del producto farmacéutico, al distribuidor del producto farmacéutico y/o al MAH.

### Información disponible sobre nitrosaminas

Hasta los recientes informes de las autoridades reguladoras de que se encontraron nitrosaminas en los productos farmacéuticos, había pocas razones para que los fabricantes de excipientes contemplaran la posible presencia de nitrosaminas o agentes nitrosantes en los excipientes. Por lo tanto, los fabricantes de excipientes generalmente no tienen bases de datos sustanciales de información sobre nitrosaminas. Por otro lado, los fabricantes de excipientes generalmente tienen una comprensión detallada de los procesos de fabricación y la química básica de las materias primas utilizadas. A menudo es posible descartar la posible formación de nitrosaminas en función de esta comprensión. Por lo tanto, en resumen, los fabricantes de excipientes pueden proporcionar información que potencialmente excluiría la presencia de nitrosaminas, agentes nitrosantes (nitritos) o aminas vulnerables, pero generalmente no poseerán datos de pruebas analíticas sobre estas sustancias.

### Formato para proporcionar información

IPEC-Américas e IPEC-Europa han desarrollado plantillas de cuestionarios que guían a un fabricante de excipientes a través de una serie de preguntas para proporcionar información sobre un excipiente determinado y su proceso de fabricación para ayudar a informar las evaluaciones de riesgo de los fabricantes de productos farmacéuticos. Muchos fabricantes de excipientes han estado utilizando estas plantillas o formatos similares para informar a los fabricantes de productos farmacéuticos. Si bien cada plantilla es diferente, cualquiera de las dos se puede utilizar como punto de partida para proporcionar información de excipientes a los clientes. Estas plantillas están disponibles públicamente en el sitio web del IPEC ([IPEC Federation](http://IPEC Federation)).

### Expectativas razonables / percepciones erróneas

Los fabricantes de excipientes han recibido muchas solicitudes de información sobre nitrosaminas en los últimos años y han visto algunas percepciones erróneas que deben abordarse.

- Responsabilidad por la evaluación del riesgo de los productos farmacéuticos: esto recae únicamente en el MAH o el fabricante del producto farmacéutico, aunque los fabricantes de excipientes generalmente proporcionan información para respaldar dichas evaluaciones. Si bien la responsabilidad regulatoria recae en el MAH, el proveedor de excipientes debe evaluar cuidadosamente los riesgos potenciales de su excipiente. Una evaluación de riesgos para un excipiente no es un requisito reglamentario para los proveedores de excipientes, pero pueden desempeñar un papel que se debe considerar en dicha evaluación.
- Obligación de probar: algunos fabricantes de productos farmacéuticos han indicado que un fabricante de excipientes debe examinar sus excipientes para confirmar la ausencia de nitrosaminas y nitritos o proporcionar niveles típicos. Los fabricantes de excipientes no están obligados a examinar los excipientes para detectar estas sustancias. Los fabricantes de excipientes podrían proporcionar voluntariamente dichos datos en los casos en que se considere que están justificados.

La mayoría de los fabricantes de excipientes están dispuestos a compartir información sobre los procesos de fabricación de sus productos para descartar potencialmente la probabilidad de nitrosaminas. Las plantillas de cuestionario del IPEC son buenos recursos para que los fabricantes de excipientes proporcionen información sobre este tema, y se recomienda su uso.

### **Responsabilidades de los usuarios de excipientes**

Según lo comunicado por las agencias reguladoras, el fabricante del producto farmacéutico y / o MAH son responsables de completar una evaluación integral del riesgo para el producto farmacéutico final y compartirla según las indicaciones con las autoridades reguladoras apropiadas. Las consideraciones sobre las posibles fuentes y procesos que pueden contribuir a la formación o contaminación de nitrosaminas deben evaluarse cuidadosamente. Si bien los excipientes generalmente no se consideran un factor de riesgo importante en términos de que son una fuente directa de nitrosaminas, es importante comprender los niveles residuales, si los hay, de nitritos que pueden estar presentes en un excipiente y que potencialmente pueden interactuar con otros materiales como un API. Los excipientes también pueden ser una fuente potencial de aminos vulnerables (presentes en la estructura química, como los aminoácidos) que pueden sufrir una reacción química con trazas de nitritos para formar nitrosaminas en el producto farmacéutico. No se debe asumir que la presencia de nitritos o aminos vulnerables en un excipiente conducirá automáticamente a la formación de nitrosamina, ya que esto dependería del API y los componentes

Página 5 de 8

**The International Pharmaceutical Excipients Council – Federation (IPEC Federation) asbl**

Rue Marie de Bourgogne 52 – 1000, Brussels, Belgium

[www.ipec-federation.org](http://www.ipec-federation.org) -- +32 (0)2 213 74 40 -- [info@ipec-federation.org](mailto:info@ipec-federation.org)

VAT: BE 0823931361 - IBAN: BE73 3630 6812 5160 - RPM Brussels Capital Region

de la formulación. Además, se necesitan condiciones de reacción específicas (es decir, pH bajo, temperatura elevada, etc.) para que ocurra la formación de nitrosaminas. Se debe tener cuidado cuando se evalúan los excipientes como insumo para la evaluación del riesgo de nitrosamina del producto farmacéutico para garantizar que se lleguen a conclusiones adecuadas. Las discusiones de colaboración entre el fabricante del excipiente y el fabricante del producto farmacéutico, el distribuidor del producto farmacéutico y / o MAH deben ocurrir cuando sea necesario para garantizar que la información disponible sobre el excipiente se entienda dentro de su contexto adecuado. El objetivo final es garantizar que los medicamentos seguros y eficaces estén disponibles para el tratamiento de las dolencias de los pacientes.

### Resumen - Próximos Pasos

IPEC continúa monitoreando los desarrollos regulatorios relacionados con nitrosaminas y productos farmacéuticos y cualquier impacto que estos puedan tener en excipientes o fabricantes de excipientes. La presencia de componentes que contienen nitrógeno en un excipiente no necesariamente conduce a la formación de nitrosaminas en un producto farmacéutico. Sin embargo, dado que los componentes de los excipientes pueden contribuir a la formación de nitrosaminas en el producto farmacéutico final, los proveedores de excipientes deben evaluar cuidadosamente el riesgo potencial relacionado con sus excipientes para ayudar a los fabricantes de productos farmacéuticos a cumplir con sus obligaciones reglamentarias al realizar evaluaciones de riesgos para sus productos farmacéuticos. Solo el fabricante del producto farmacéutico, el distribuidor del producto farmacéutico y / o MAH puede determinar el riesgo potencial de formación de nitrosamina en el contexto de los otros componentes en formulaciones específicas y condiciones de fabricación, envasado y almacenamiento. Por lo tanto, IPEC apoya el enfoque actual de las regulaciones sobre el producto farmacéutico en lugar de requerir que las evaluaciones de riesgos o los datos de los fabricantes de excipientes se proporcionen a las agencias reguladoras.

Las futuras estrategias de mitigación deben centrarse en la prevención de la formación de nitrosamina en los productos farmacéuticos. Actualmente, los excipientes se incluyen como factores de riesgo a considerar durante la evaluación del riesgo del producto farmacéutico. Sin embargo, existen oportunidades para explorar el uso de excipientes como inhibidores de la nitrosamina en formulaciones de medicamentos. La FDA recientemente proporcionó actualizaciones sobre posibles estrategias para reducir el riesgo de impurezas de nitrosamina en los productos farmacéuticos.<sup>22</sup> Dentro de la actualización, la FDA alienta a los fabricantes de medicamentos a explorar estrategias innovadoras para reducir la formación de nitrosaminas en los productos farmacéuticos. Esto está alineado con la investigación presentada recientemente por Nanda.<sup>21</sup> La inhibición de la formación de nitrosamina en los productos farmacéuticos puede ser posible con la evaluación cuidadosa de inhibidores y excipientes adecuados. Sin embargo, para los productos farmacéuticos aprobados existentes, esto probablemente sea una inversión importante y no una solución a corto plazo.

### Referencias

1. M7(R1) Impurezas mutagénicas. ICH, Ed. 2017; Vol. Paso 4.
2. La EMA revisa los medicamentos que contienen valsartán de Zhejiang Huahai tras la detección de una impureza: algunos medicamentos de valsartán que se están retirando del mercado en toda la UE. Comunicado de prensa, 5 de julio de 2018.
3. Teasdale, A.; Popkin, M., Aspectos destacados regulatorios. *Org. Process Res. Dev.* 2019, 23 (7), 1292-1297.
4. Woodcock, J., Declaración que alerta a pacientes y profesionales de la salud de NDMA encontrada en muestras de ranitidina. Comunicado de prensa, 13 de septiembre de 2019.
5. La EMA asesora a las empresas sobre los pasos a seguir para evitar las nitrosaminas en los medicamentos humanos. Comunicado de prensa, 26 de septiembre de 2019.
6. Preguntas y respuestas sobre "Información sobre nitrosaminas para titulares de autorizaciones de comercialización". CMDh; Comunicado de prensa, 20 de diciembre de 2019.
7. Impurezas de nitrosamina de la EMA en medicamentos humanos: procedimiento previsto en el artículo 5, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004 – Informe de evaluación (EMA/369136/2020). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490evaluación-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490evaluación-report_en.pdf)
8. Guía de la FDA: Control de las impurezas de nitrosaminas en medicamentos humanos. Orientación para la industria. Febrero de 2021 (Revisión 1). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fdaquidance-documents/control-nitrosamine-impurities-human-drugs>.
9. Informe sobre carcinógenos, cuarta edición, <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/nitrosamines>
10. Bryan, N.S. et al. (2012) Nitrato ingerido y nitrito y riesgo de cáncer de estómago: una revisión actualizada. *Toxicología de Alimentos y Química* 50:3646-3665.
11. Gushgari, A.J. y Halden, R.U. (2018) Revisión crítica de las principales fuentes de exposición humana a N-nitrosaminas. *Quimiosfera* 210:1124-1136.
12. Ashworth, Dirat, Teasdale y Whiting. (2020). Potencial para la formación de N-nitrosaminas durante la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos: una evaluación del riesgo planteado por trazas de nitrito en el agua. *Investigación y Desarrollo de Procesos Orgánicos*; 24:1629-1646.
13. Lundberg et al. *Nature Reviews Microbiology*, 2004.
14. Wu et al, Impurezas reactivas en excipientes, *PharmSciTech*, 2011.
15. Farmacopea Europea. Monografía de Trolamina. Edición 10.5. Julio de 2021.
16. Ohshima, H., Mahon, G. A. T., Wahrendorf, J. y Bartsch, H. (1983) Modelo cinético para predecir los efectos cancerígenos causados por la nitrosación endógena; *Cáncer Res.*; 43, 50725076.
17. Garcia, H. y Lijinsky, W. (1973) Estudios del efecto tumorigénico en la alimentación de nitrosaminoácidos y de bajas dosis de aminos y nitrito a ratas. *Zeitschrift fur Krebsforschung und Klinische Onkologie*; 79, 141-144.

18. Danno, G.-I., Kanazawa, K., Toda, M., Mizuno, M., Ashida, H. y Natake, M., (1993) Un mutágeno de histidina reaccionó con nitrito. J. Agric. Food Chem.; 41, 1090-1093.
19. Bolli, R., Woodtli, K., Bartschi, M., Hofferer, L., Lerch, P. (2010) L-Proline reduce el contenido de dímeros IgG y mejora la estabilidad de las soluciones de inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Estudio comparativo; 38, 150 – 157.
20. Endo, H., Takahashi, K. y H. Aoyagi (1974) Screening of compounds structural and functionally related to N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, a gastric carcinogen. GANN; 65, 45-54.
21. Nanda, et.al. (2021) Inhibición de la formación de N-nitrosamina en productos farmacéuticos: un estudio modelo. Revista de Ciencias Farmacéuticas; 110(12), 3773-3775.
22. Guía de la FDA: Actualizaciones sobre posibles estrategias de mitigación para reducir el riesgo de impurezas relacionadas con sustancias de medicamentos nitrosamina en productos farmacéuticos. Noviembre 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/updates-possible-mitigation-strategiesreduce-risk-nitrosamine-drug-substance-related-impurities#1>