

**RISCOS SOBRE A PRESENÇA DE IMPUREZAS DE N-NITROSAMINAS E AZIDAS EM MEDICAMENTOS**

**RISKS OF THE PRESENCE OF N-NITROSAMINES AND AZIDES  
IMPURITIES IN MEDICINES**

**RIESGOS DE LA PRESENCIA DE IMPUREZAS DE N-NITROSAMINAS Y AZIDAS EN MEDICAMENTOS**

Soraya de Mendonça Ochs  
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde – INCQS  
Departamento de Química  
Rio de Janeiro – RJ - Brasil  
Titulação: Doutora em Química  
Cargo: Pesquisadora em Saúde Pública  
<https://orcid.org/0000-0001-5971-5666>  
E-mail: soraya.ochs@incqs.fiocruz.br

Daniela Silva Santana  
<https://orcid.org/0000-0002-9182-3912>  
Titulação: Especialista em Vigilância Sanitária  
Cargo: Pesquisadora Bolsista  
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde – INCQS  
Departamento de Química  
Rio de Janeiro – RJ - Brasil  
E-mail: danielass7@hotmail.com

Patrícia Condé de Lima  
Titulação: Mestre em Vigilância Sanitária  
Cargo: Técnica em Saúde Pública  
<https://orcid.org/0000-0002-0952-2601>  
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde – INCQS  
Departamento de Química  
Rio de Janeiro – RJ - Brasil  
E-mail: patricia.lima@incqs.fiocruz.br

Thiago Santana Novotny  
Titulação: Mestre em Vigilância Sanitária  
Cargo: Tecnologista em Saúde Pública  
<https://orcid.org/0000-0003-1976-5508>  
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde – INCQS  
Departamento de Química  
Rio de Janeiro – RJ - Brasil  
E-mail: thiago.novotny@incqs.fiocruz.br

Maria Emanuelle Damazio Lima  
Titulação: Mestre em Química  
Cargo: Pesquisadora Bolsista  
<https://orcid.org/0000-0002-8238-1200>  
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde – INCQS  
Departamento de Química  
Rio de Janeiro – RJ - Brasil  
E-mail:  
[mariaemanuelle.damazio@gmail.com](mailto:mariaemanuelle.damazio@gmail.com)

Anna Sophia Conhasco Lanzellotti Dantas  
Titulação: Especialista em Vigilância  
Sanitária  
Cargo: Pesquisadora Bolsista  
<https://orcid.org/0000-0001-9416-9883>  
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde – INCQS  
Departamento de Química  
Rio de Janeiro – RJ - Brasil  
E-mail: [anna.dantas@incqs.fiocruz.br](mailto:anna.dantas@incqs.fiocruz.br)

Matheus Nicolau de Souza  
Titulação: Bacharel em Química  
Cargo: Pesquisador Bolsista  
<https://orcid.org/0000-0003-3431-8220>  
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz

Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde – INCQS  
Departamento de Química  
Rio de Janeiro – RJ – Brasil

E-mail: [matheus-nicolau@hotmail.com](mailto:matheus-nicolau@hotmail.com)

Laís Oliveira dos Santos  
Titulação: Graduanda em Química  
Cargo: Pesquisadora Bolsista  
<https://orcid.org/0000-0001-5600-8667>  
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde – INCQS  
Departamento de Química  
Rio de Janeiro – RJ - Brasil  
E-mail: [lais.ods33@gmail.com](mailto:lais.ods33@gmail.com)

Mychelle Alves Monteiro  
Titulação: Doutora em Tecnologia de Processos  
Químicos e Bioquímicos  
Cargo: Pesquisadora em Saúde Pública  
<https://orcid.org/0000-0001-9888-9108>  
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde – INCQS  
Departamento de Química  
Rio de Janeiro – RJ - Brasil  
E-mail:  
[mychelle.monteiro@incqs.fiocruz.br](mailto:mychelle.monteiro@incqs.fiocruz.br)

ARTIGO CIENTÍFICO

Submetido em: 10/02/2022

Aprovado em: 15/03/2022

## RESUMO

Impurezas de N-nitrosaminas (NA), de conhecido potencial carcinogênico, têm sido motivo de preocupação para a indústria farmacêutica e agências reguladoras em vários países nos últimos anos. NA foram inesperadamente identificadas em medicamentos de controle da hipertensão arterial, as sartanas. Nosso principal objetivo é destacar os riscos da presença dessas impurezas em medicamentos e delinear como autoridades sanitárias, de todo o mundo, realizaram revisões regulatórias onde foram estabelecidas novas resoluções e implementações de novos requisitos rigorosos em relação à análise de risco de formação dessas impurezas no processo de fabricação de insumos e medicamentos. Destacamos que, recentemente, novas impurezas mutagênicas do tipo azida foram identificadas em medicamentos de sartanas; além disso, medicamentos de outras classes terapêuticas também podem apresentar contaminação por NA. Podemos concluir que a realização de programas de monitoramento é mais uma ação para proteger a Saúde Pública e garantir a qualidade, a eficácia e a segurança de medicamentos.

**Palavras-Chave:** N-nitrosaminas. Azidas. Sartanas. Contaminação de medicamentos.

## RESUMEN

Las impurezas de N-nitrosamina (NA), con potencial cancerígeno conocido, han sido motivo de preocupación para la industria farmacéutica y las agencias reguladoras en varios países en los últimos años. Los NA se identificaron inesperadamente en los medicamentos para el control de la presión arterial alta, las sartanas. Nuestro principal objetivo es resaltar los riesgos de la presencia de estas impurezas en los medicamentos y esbozar cómo las autoridades sanitarias de todo el mundo realizaron revisiones regulatorias donde se establecieron nuevas resoluciones e implementaciones de nuevos requisitos estrictos en cuanto al análisis de riesgo de la formación de estas impurezas en el proceso de fabricación de insumos y medicamentos. Destacamos que recientemente se han identificado nuevas impurezas mutagénicas similares a azidas en fármacos sartán; Además, los medicamentos de otras clases terapéuticas también pueden estar contaminados por NA. Podemos concluir que la realización de programas de seguimiento es una acción más para proteger la Salud Pública y garantizar la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos.

**Palavras Clave:** N-nitrosaminas. Azidas. Sartanes. Contaminación por fármacos.

## ABSTRACT

N-nitrosamine (NA) impurities, with known carcinogenic potential, have been a matter of concern for the pharmaceutical industry and regulatory agencies in several countries in recent years. NA were unexpectedly identified in high blood pressure control drugs, the sartans. Our main objective is to highlight the risks of the presence of impurities in medicines and outline how health authorities around the world carried out regulatory reviews where new resolutions

and implementations of new strict requirements were established regarding the risk analysis of the formation of these impurities in the manufacturing process supplies and medicines. We highlight that recently, new mutagenic azide impurities have been identified in sartan drugs; in addition, drugs from other therapeutic classes can also be contaminated by NA. We can conclude that carrying out monitoring programs is one more action to protect Public Health and ensure the quality, efficacy, and safety of medicines.

**Keywords:** N-nitrosamine. Azide. Sartan products. Drug contamination.

## 1 INTRODUÇÃO

As N-nitrosaminas (NA) podem ser encontradas em diversos ambientes, como solos, água, efluentes e ar; e ser subprodutos de reações em produtos manufaturados de vários segmentos de mercado, como alimentos, bebidas, agrotóxicos, couros, produtos de borracha, cosméticos e medicamentos.

NA são consideradas substâncias de conhecido potencial carcinogênico, além de apresentarem ação teratogênica e mutagênica em animais de laboratório (BARTSH e MONTESANO, 1984; REYES e SCANLAN, 1984; ROCHE et al., 1994). Estudos realizados em mais de 40 espécies de animais demonstraram efeitos carcinogênicos de NA, inclusive em macacos (BARTSH e MONTESANO, 1984), e estudos *in vitro* sugerem que os compostos N-nitrosos apresentam atividades biológicas similares em tecidos humanos e animais (TRICKER e PREUSSMANN, 1991).

Cerca de 80% das N-nitrosaminas conhecidas apresentam carcinogenicidade, cuja potência varia de acordo com sua estrutura. Estão classificadas pela IARC (International Agency for Research on Cancer) nos grupos 2A (substâncias para as quais há suficiente evidência de efeito carcinogênico em muitas espécies de animais e, ainda, têm sido demonstradas similaridades no seu metabolismo entre humanos e roedores) e 2B (provavelmente cancerígenos). Entretanto, apesar de dados epidemiológicos não estarem disponíveis, a IARC estabelece que as NA devam ser consideradas como agentes carcinogênicos a humanos. A indução de tumores pode ocorrer em diferentes órgãos, dependendo da estrutura química do composto N-nitroso, da dose, da via de exposição e da espécie animal, o que dificulta a extrapolação, para o homem, de dados obtidos em animais de experimentação.

As N-nitrosaminas são absorvidas principalmente pelo trato gastrointestinal e também através da pele, ainda que com menor rapidez e porcentagem (SWAN, 1975). Não são

bioacumuladas e requerem ativação metabólica para exercerem sua ação mutagênica e carcinogênica.

As N-nitrosaminas são mais efetivas como agente carcinogênico quando administradas aos animais de experimentação em pequenas doses repetidas do que quando em elevadas doses únicas. Essa situação é parecida com a exposição diária de humanos a traços de substâncias carcinogênicas (WALTERS, 1992). Conseqüentemente, a presença de N-nitrosaminas em medicamentos é um motivo de preocupação do ponto de vista toxicológico e de Saúde Pública.

## 2 N-NITROSAMINAS EM SARTANAS

Medicamentos da classe dos antagonistas de receptores da angiotensina II, as sartanas, são os agentes anti-hipertensivos mais prescritos. Uma série de doenças são tratadas com essa classe de medicamento, principalmente a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca congestiva, com uma dose diária máxima de 320 mg (FOYE et al., 2013).

Em julho de 2018, a Agência Regulatória da Alemanha (BfArM) e a EMA (European Medicines Agency) suspenderam as vendas de genéricos do medicamento valsartana. Foi descoberto que mudanças no processo de produção do insumo farmacêutico ativo (IFA) valsartana levaram a formação da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA) em lotes que haviam sido produzidos pela empresa chinesa Zhejiang Huahai Pharmaceutical, e nas semanas seguintes foi constatado que outros fabricantes também apresentaram a mesma impureza (como a Zhejiang Tianyu Pharmaceutical e Hetero Labs, da Índia) (FDA, 2018; LECLERC, 2018). O NDMA é altamente tóxico, especialmente para o fígado, e conhecido como carcinogênico. Em função de estudos realizados em animais, é classificado como 2A pela IARC (provável carcinogênico a humanos).

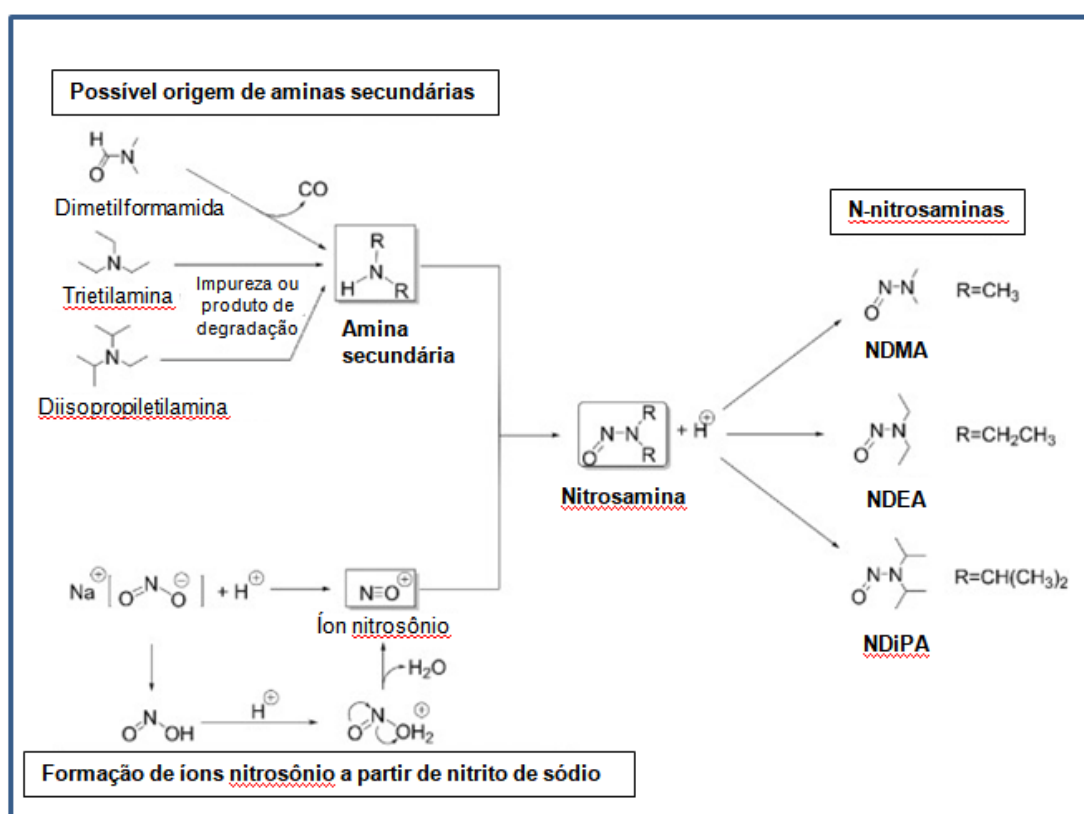
Até o nosso conhecimento, esse é o primeiro caso de recolhimento de produtos farmacêuticos contendo impureza de NA, que, de acordo, com o ICH M7 (que trata sobre avaliação e controle de impurezas reativas de DNA mutagênico em produtos farmacêuticos para limitar o potencial risco carcinogênico), é uma impureza considerada de grande preocupação, visto sua característica carcinogênica e mutagênica de alta potência (ICH M7, 2014; ICH M7 (R1), 2017).

Os fatores que levaram à formação de nitrosaminas, durante a etapa de formação de tetrazol no processo de síntese da valsartana, foram descritos por Holzgrabe e Buschmann (2018; 2019), sugerindo, também, possível formação em outras sartanas que contenham o grupo tetrazol (como candesartana, irbesartana, losartana e olmesartana). A síntese desses quatro IFA

emprega cloridrato de tributilestanhoazida (IV) ou tributilestanho e NaN<sub>3</sub>. Além disso, o acoplamento bifenílico (reação de Suzuki) também é mencionado na monografia da losartana potássica da Farmacopeia Europeia (BRACHER et al., 2018).

O solvente dimetilformamida (DMF) é utilizado na síntese dos IFA que apresentam em sua estrutura química o grupo tetrazol. A dimetilamina é um produto de degradação do DMF (LIU et al., 2015). NDMA foi formado a partir da dimetilamina em uma reação envolvendo ácido nitroso (Figura 1). Uma vez que essas reações ocorrem na presença do produto farmacêutico de interesse (durante a formação do grupo tetrazol), o NDMA é transferido para o IFA. A estabilidade limitada do DMF (o insumo) pode resultar em traços de dimetilamina, assim como solventes e reagentes contaminados com aminas secundárias em contato com o ácido nitroso na presença do produto alvo, levando à subsequente formação de N-nitrosaminas.

**Figura 1 – Reações de formação de N-nitrosaminas em sartanas**



Fonte : SCHERF-CLAVE et al., 2019.

O processo de síntese de produtos farmacêuticos de outras classes terapêuticas, que contenham o grupamento tetrazol em sua estrutura, pode levar à formação de N-nitrosaminas pelo mesmo processo. A formação de tetrazol de diversas cefalosporinas, como por exemplo, alfentanil e cliostazol, também podem utilizar azidas em suas sínteses. Além disso, a síntese de diversos IFA envolve azidas ou reações com nitritos (como por exemplo, o metronidazol). Para

clivagem e produção de heparinas de baixo peso molecular, ou para a inativação de ácidos carboxílicos, abertura de oxazolina, dessulfuração, etc., são candidatas a investigações de contaminações por N-nitrosaminas (PARR e JOSEPH, 2019).

Recentemente, em diversos países, lotes de medicamentos da classe das sartanas, como losartana e valsartana, foram recolhidos por terem sido determinados NDMA e outras impurezas similares, como N-nitrosodietilamina (NDEA), N-Nitrosodiisopropilamina (NDiPA) e N-Nitrosometil-n-butilamina (NMBA), de diversos fabricantes de diferentes países.

Por exemplo, o Central Laboratory of German Pharmacists (ZL) testou aleatoriamente uma variedade de produtos contaminados (sartanas), e determinou NDMA entre 3,7 a 22,0 µg por comprimido contaminado. Como em cada comprimido temos centenas de miligramas de IFA, esse nível de concentração da impureza é relativamente pequeno. No entanto, ZL observa que pessoas que fumam 20 cigarros por dia são geralmente expostas a cerca de 17 a 85 µg de NA como NDMA (PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG, 2019).

Acredita-se que o NDMA tenha efeitos carcinogênicos localizados e sistêmicos devido à indução de metabólitos prejudiciais ao DNA no trato gastrointestinal e no fígado. Especificamente, no fígado, o NDMA é metabolizado pelo CYP2E1 em metildiazônio, o que causa mutações por metilação. Além disso, compostos N-nitrosos como o NDMA ativa os oncogenes RAS, os quais se acredita que desempenham um importante papel no desenvolvimento do câncer de cólon (BARTSCH et al., 1988). Assim, tumores no trato gastrointestinal, pulmões, rins e fígado foram observados em estudos com animais. Evidência de carcinogenicidade em ratos foi encontrada em doses de cerca de 10 µg/kg/dia (PETO et al., 1984). Com concentrações de até 22 µg de NDMA em comprimidos de 320 mg de valsartana e 10 µg de NDMA em comprimidos de 160 mg, a exposição diária para uma pessoa de 70 kg varia de 0,14 a 0,31 µg/kg/dia.

### 3 ASPECTOS REGULATÓRIOS

A Food and Drugs Administration (FDA) dos EUA publicou uma tabela atualizada de limites de ingestão aceitáveis para as impurezas de N-nitrosaminas para refletir os limites estabelecidos para o ácido N-Nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA), que são os mesmos que os da NDMA. A agência usa os limites provisórios contidos na Tabela 1 para recomendar aos fabricantes a realização de um recall voluntário, caso as análises confirmem a presença de impurezas de N-nitrosaminas no produto acabado. A FDA está trabalhando com reguladores industriais e internacionais para garantir que os produtos que entram no mercado não

contenham essas impurezas, e impurezas abaixo dos limites estabelecidos serão tolerados por um curto período de tempo, somente para evitar uma escassez desses produtos farmacêuticos (FDA, 2018).

**Tabela 1 – Limites provisórios da FDA para NDMA, NDEA e NMBA em sartanas**

Medicamento	Dose máxima diária (mg/dia)	Ingestão aceitável de NDMA		Ingestão aceitável de NDEA		Ingestão aceitável de NMBA	
		(ng/dia)*	(ppm)**	(ng/dia)*	(ppm)**	(ng/dia)*	(ppm)**
Valsartana	320	96	0,3	26,5	0,083	96	0,3
Losartana	100	96	0,96	26,5	0,27	96	0,96***
Ibersartana	300	96	0,32	26,5	0,088	96	0,32
Azilsartana	80	96	1,2	26,5	0,33	96	1,2
Olmesartana	40	96	2,4	26,5	0,66	96	2,4
Eprosartana	800	96	0,12	26,5	0,033	96	0,12
Candesartana	32	96	3,0	26,5	0,83	96	3,0
Telmisartana	80	96	1,2	26,5	0,33	96	1,2

Fonte: (FDA, 2018).

\* A ingestão aceitável é uma exposição diária a um composto como NDMA, NDEA ou NMBA, que se aproxima de um risco de câncer de 1: 100.000 após 70 anos de exposição.

\*\* Estes valores baseiam-se na dose diária máxima de um fármaco, conforme indicado no seu rótulo.

\*\*\* A FDA temporariamente não está recolhendo no mercado as losartanas com presença de NMBA abaixo de 9,82 ppm.

A União Europeia (UE) também estabeleceu limites provisórios para impurezas de nitrosaminas em sartanas, com ingestão máxima diária de 96 ng de NDMA e 26,5 ng de NDEA, limites expressos em partes por milhão são obtidos dividindo-se a dose diária por cada substância ativa (Tabela 2). Produtos que contenham impurezas acima desses limites ou contendo ambas as nitrosaminas em qualquer nível não são permitidos na UE. Essas recomendações foram publicadas recentemente na Farmacopeia Europeia para um período transitório de dois anos (COUNCIL OF EUROPE, 2019).

**Tabela 2 – Limites temporários da UE para NDEA e NDMA em sartanas.**

Medicamento	Ingestão aceitável de NDEA (ppm)	Ingestão aceitável de NDMA (ppm)
Valsartana	0,082	0,300
Losartana	0,177	0,640
Olmesartana	0,663	2,400
Ibersartana	0,088	0,320
Candesartana	0,820	3,000



Fonte: (FDA, 2018).

A European Medicines Agency (EMA) está analisando todos os medicamentos que contêm o IFA valsartana fornecido pela empresa chinesa Zhejiang Huahai Pharmaceuticals. Estabeleceram um período de transição para as empresas fazerem as alterações necessárias, e, após esse prazo terão que demonstrar que seus produtos (sartanas), antes de serem comercializados na EU, não apresentam níveis quantificáveis dessas impurezas

A EMA estimou o maior risco possível de câncer com impurezas de NDMA e NDEA. Concluiu que, se 100.000 pacientes consumiam valsartana de Zhejiang Huahai (onde foram determinados os maiores níveis de impurezas) todos os dias, durante 6 anos, na dose mais alta, poderia haver 22 casos extras de câncer, devido ao NDMA, durante a vida útil desses 100.000 pacientes. A presença de NDEA nesses medicamentos pode levar a 8 casos extras em 100.000 pacientes que tomam o medicamento na dose mais alta, todos os dias, durante 4 anos. As estimativas foram extrapoladas de estudos com animais e são muito baixas em comparação com o risco de câncer ao longo da vida na UE (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019).

A EMA e as autoridades nacionais continuarão investigando a presença de impurezas de N-nitrosaminas nos medicamentos, incluindo outras impurezas como N-nitrosoetilisopropilamina (EIPNA), N-nitrosodiisopropilamina (DIPNA) e ácido N-nitroso-N-metilamino butírico (NMBA).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) recolheu cerca de 200 lotes de medicamentos da classe das sartanas. Além disso, a Anvisa suspendeu a fabricação, importação, distribuição, comercialização e uso dos insumos farmacêuticos ativos com suspeita de contaminação. No total, foram efetuadas 14 suspensões de três insumos (losartana, valsartana e irbesartana) de dez fabricantes internacionais (ANVISA, 2019).

Em 22/05/2019 foi publicada, no Diário Oficial da União, a Resolução RDC nº 283/2019, que trata sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II.

A regulamentação é uma estratégia para assegurar um controle sanitário adequado, medida equivalente à adotada pelas autoridades sanitárias da Europa e dos Estados Unidos da América, a fim de garantir a segurança de medicamentos contendo sartanas. Segundo a RDC 283/2019, será solicitada aos fabricantes de medicamentos da classe das sartanas a comprovação de que os insumos farmacêuticos ativos utilizados na fabricação de seus produtos estão dentro das especificações para NA. Ela estabelece regras para investigação, controle e eliminação de NA. A medida regulatória se aplica a empresas fabricantes, importadoras e

fracionadoras de insumos farmacêuticos; empresas fabricantes e importadoras de medicamentos; e farmácias de manipulação. Prazos de adequação específicos para as empresas farmacêuticas e importadoras foram estabelecidos para ajustarem os seus fornecedores de insumo farmacêutico ativo, de forma que a síntese dessas substâncias não forme essas impurezas.

A investigação deve contemplar a avaliação da presença das seguintes impurezas nos IFA: N-nitrosodietilamina (NDEA); N-nitrosodimetilamina (NDMA); N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA); ácido N-nitroso-N-metila 4 amino butírico (NMBA) e N-nitrosoetilisopropilamina (EIPNA). Não será aceitável a presença de nitrosaminas, citadas nessa Resolução em IFA, da classe dos antagonistas do receptor de angiotensina II, após dois anos da vigência desta Resolução.

Será considerada ausência de nitrosaminas quando o resultado da análise for inferior ao limite de detecção do método, não sendo este maior que 0,03 ppm. A Tabela 3 apresenta os limites provisórios das impurezas NDEA, NDMA e NMBA para IFAs antagonistas do receptor de angiotensina II estabelecidos na RDC N° 283/2019.

**Tabela 3 – Limites provisórios das impurezas NDEA, NDMA e NMBA para IFA antagonistas do receptor de angiotensina II.**

IFA	Dose máxima diária* (mg/dia)	Ingestão diária permitida de NDMA (ng)	Limite NDMA (ppm)	Ingestão diária permitida de NDEA (ng)	Limite NDEA (ppm)	Ingestão diária permitida de NMBA (ng)	Limite NMBA (ppm)
Valsartana	320	96,0	0,300	26,5	0,083	96,0	0,300
Losartana	100	96,0	0,960	26,5	0,265	96,0	0,960
Ibersartana	300	96,0	0,320	26,5	0,088	96,0	0,320
Olmesartana	40	96,0	2,400	26,5	0,663	96,0	2,400
Candesartana	32	96,0	3,000	26,5	0,828	96,0	3,000
Telmisartana	80	96,0	1,200	26,5	0,331	96,0	1,200

Fonte: (FDA, 2018).

\* As doses máximas diárias foram verificadas de acordo com a bula dos medicamentos de referência aprovados no Brasil.

#### 4 NITROSAMINAS EM OUTROS MEDICAMENTOS

Insumos farmacêuticos ativos de outras classes terapêuticas foram relatados como precursores conhecidos ou suspeitos de NDMA (CASTEGNARO *et al.*, 1981; EISENBRAND

et al., 1979; TAYLOR et al., 1980; DAWSON et al., 1987; SHEN e ANDREWS, 2011; LEAVEY-ROBACK et al., 2016; LV e LI, 2018; LV et al., 2017; ZHANG et al., 2014; WANG et al., 2015; HANIGAN et al., 2017): aminopiramina, amitriptilina, azitromicina, cloreto de benzalcônio, carbinoxamina, cloranfenicol, clorfenamina (clorofeniramina), clorpromazina, clorprotixeno, clortetraciclina, citalopram, claritromicina, clomipramina, dimenidrinato, diltiazem, N,N-dietiltoluamida (DEET), difenidramina, doxepina, doxilamina, eritromicina, escitalopram, imipramina, meropenem, metformina, metilpireno, alaranjado de metila, cloreto de metiltionínio (azul de metileno) , mifepristona, minociclina, nizatidina, oleandomicina, oxitetraciclina, piramidona (dimetilaminofenazona), promazina, propoxifeno, quinupristina, ranitidina, roxitromicina, espiramicina, sumatriptana, trimipramina, tetraciclina, tramadol e venlafaxina.

Portanto, a recente descoberta de medicamentos de valsartana, contaminados por N-nitrosaminas, está levando à revisão da adequação do processo produtivo e controle da qualidade por autoridades e empresas farmacêuticas sobre essa classe de impurezas. Métodos normatizados por diversas farmacopeias podem não incluir a análise de possíveis contaminantes com possibilidade de surgir no processo produtivo do fármaco, desse modo, impurezas inesperadas podem ser facilmente ignoradas.

## 5 CONTROLE DE QUALIDADE E IMPUREZAS EM MEDICAMENTOS

Os medicamentos contendo como princípio ativo as sartanas são importantes opções de tratamento de situações graves ou potencialmente graves, tais como hipertensão ou certas doenças cardíacas ou renais. A importância da qualidade, eficácia e segurança desses medicamentos nessas indicações são bem estabelecidas.

Antes de junho de 2018, a NDMA e a NDEA não estavam entre as impurezas identificadas nos medicamentos de sartanas e, portanto, não foram detectadas por testes de rotina. Sabe-se agora que essas impurezas podem ser formadas durante a produção de sartanas que contêm uma estrutura de anel específica conhecida como grupo tetrazol sob certas condições e quando certos solventes, reagentes e outras matérias-primas são usadas. Além disso, é possível que impurezas possam estar presentes em algumas sartanas porque os fabricantes inadvertidamente podem usar equipamentos ou reagentes contaminados no processo de fabricação. Portanto, laboratórios de pesquisas e agências regulatórias de diversos países passaram a investigar sua presença nos produtos acabados.

NDMA e NDEA são dois dos agentes carcinogênicos e mutagênicos mais potentes conhecidos. Assim que o problema da contaminação por N-nitrosamina em medicamentos se tornou conhecido, medidas imediatas de precaução foram tomadas pelas autoridades competentes em diversos países como recolhimento de lotes contaminados. Inicialmente, a medida foi necessária apenas para valsartana contendo IFA de alguns fabricantes, mas posteriormente o mesmo foi constatado em outras sartanas com grupo tetrazol (como a losartana e ibersartana).

Além de NDMA e NDEA, foram detectadas outras N-nitrosaminas em alguns medicamentos da classe das sartanas. Considera-se que os riscos de pacientes resultantes de exposições múltiplas aumentem, pois, atualmente, é entendido que os riscos das substâncias carcinogênicas mutagênicas são agravados por combinação.

O câncer é uma doença multifatorial devido a um efeito combinado de fatores genéticos e externos que agem simultaneamente e sequencialmente. A combinação de exposição ambiental (externos) com alguns polimorfismos do gene pode ser sinérgica e contribuir para uma proporção substancial do fardo do câncer na população em geral. Anualmente, cerca de 19% de todos os cânceres estimados são atribuídos a exposições externas, resultando em 1,3 milhões de morte (IARC, 2011; WHO, 2011).

A preocupação com a contaminação de medicamentos é porque estes não devem trazer risco adicional aos pacientes que os consomem, uma vez que esses medicamentos devem ser tomados diariamente e, muitas vezes, pelo resto da vida do paciente.

Devido à importância do ocorrido, essa classe de impurezas deve ser continuamente monitorada em medicamentos, pois a ingestão diária, mesmo em pequenas doses, a populações com um quadro clínico comprometido, e sem estudos de interações com outras fontes de agentes carcinogênicos, podem aumentar o risco de pré-disposição ao câncer por esta ser uma doença multifatorial. O impacto na Saúde Pública deve ser cuidadosamente avaliado pelos toxicologistas e, acima de tudo, como o uso contínuo ao longo dos anos pode afetar o organismo dos pacientes envolvidos.

Por esses motivos, o desenvolvimento e aplicação de metodologias para a determinação de impurezas de N-nitrosaminas em produtos farmacêuticos comercializados no Brasil, como as sartanas, destinadas ao uso a longo prazo, é revestido de grande relevância para a Saúde Pública.

Alguns trabalhos sugerem a presença de NDMA como impureza em IFA de outras classes terapêuticas, destacando assim um risco eminente e um papel importante a ser desempenhado no controle de qualidade de medicamentos que estão disponíveis para a

população (PARR e JOSEPH, 2019). Além de impurezas de NA, trabalhos recentes determinaram outros dois contaminantes adicionais, valeramida e N,N-dimetilvaleramida, presentes em comprimidos de sartanas (SÖRGEL et al., 2019; SCHERF-CLAVEL et al., 2019). Portanto, a investigação de impurezas em medicamentos deve ser realizada não somente no contexto de mudanças de processo de fabricação, mas também no controle de qualidade do produto acabado.

Em abril de 2019, a EMA recomendou que os fabricantes de medicamentos de Pioglitazona analisassem a presença de NDMA, pois alguns lotes de Pioglitazona, fabricados pela Hetero Labs na Índia, apresentaram níveis baixos de NDMA.

Em janeiro de 2020, a Anvisa publicou a Nota Informativa Nº 1/2020/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, em que recomenda controle de nitrosaminas por parte dos fabricantes de medicamentos. A nota enfatiza que em setembro de 2019, após a detecção de impurezas chamada de NDMA, a Anvisa suspendeu a importação, uso e comercialização do insumo farmacêutico ranitidina, fabricado pela Saraca Laboratories Limited, localizado na Índia. Medidas similares foram adotadas por outras autoridades estrangeiras, como FDA, EMA e Health Canada. Após essa suspensão, outras proibições de importações e uso de cloridrato de ranitidina foram feitas pela Anvisa, totalizando 6 produtores do insumo. Recolhimentos voluntários de medicamentos estão em curso no Brasil, além da interdição de diversos lotes de medicamentos que não apresentaram dados sobre a presença das nitrosaminas.

Em março de 2020, foi assinada a carta acordo (Nº 34057/2020) entre o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), a Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto Nacional De Controle De Qualidade em Saúde/Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/FIOCRUZ), com a interveniência da Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde (FIOTEC) para a execução de atividades do projeto de execução nacional BRA/10/008 – estruturação do sistema de vigilância e monitoramento de produtos para a saúde. Essa carta acordo tem como objetivo desenvolver e validar metodologia analítica para identificação e quantificação de impurezas de N-nitrosaminas em medicamentos da classe das sartanas registrados na Anvisa e comercializados no Brasil, sendo os medicamentos de Losartana, Valsartana, Olmesartana, Irbesartana, Candesartana e Telmisartana.

Em maio de 2020 o FDA relatou a presença de NDMA em vários lotes de medicamentos de metformina em liberação prolongada em concentrações acima do limite de ingestão aceitável.

Em outubro de 2020, novos tipos de impurezas foram encontrados em medicamentos de sartanas, conforme divulgado pela agência suíça de medicamentos. A substância química azidometil bifenil tetrazol (AZBT) não é uma nitrosamina, e pode ser apresentada como um subproduto em determinadas etapas de síntese, durante a fabricação do princípio ativo das sartanas. Ele pode ser formado junto com a matéria-prima azida, que é utilizada para formar o anel tetrazol da estrutura química das sartanas. AZBT foi identificado em medicamentos de ibersartana e, em novembro, medicamentos de sartanas foram recolhidos na Suíça, pois a substância passou a ser considerada mutagênica (SWISS MEDIC, 2021). AZBT é uma substância que pode danificar o DNA e a exposição a longo prazo, durante anos, pode aumentar o risco de um indivíduo desenvolver câncer (TGA, 2021).

No Canadá, vários lotes de medicamentos de irbesartana, losartana e valsartana estão sendo recolhidos devido a presença de impurezas de azida (HEALTHY CANADIANS, 2021).

Em agosto de 2021, a autoridade sanitária da Austrália emitiu um comunicado sobre a presença de AZBT detectada em medicamentos de losartana e irbesartana. Lotes de medicamentos de losartana e irbesartana que continham níveis inaceitáveis dessa impureza azida foram retirados de comercialização (TGA, 2021).

Autoridades sanitárias relatam que o risco representado por essa impureza azida, nos níveis detectados em medicamentos da classe Sartanas, até o momento, é muito baixo. No entanto, essa contaminação é considerada inaceitável para um medicamento. Os riscos reais para a saúde decorrentes da impureza dependem da dose do medicamento e variam de pessoa para pessoa (SWISS MEDIC, 2021; TGA, 2021).

Na perspectiva da vigilância pós-comercialização de produtos sob vigilância sanitária (VIGIPOS), considera-se Evento Adverso qualquer efeito não desejado, em humanos, decorrente do uso de produtos sob vigilância sanitária e Queixa Técnica suspeita de alteração ou irregularidade em um produto assim como em uma empresa, que poderá ou não causar danos à saúde individual e coletiva.

Em setembro de 2020, a Anvisa lançou o programa de nitrosaminas em medicamentos em parceria com o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz e inicialmente os medicamentos de Losartana e Valsartana estão sendo analisados. Das amostras analisadas até o momento, todos os resultados foram satisfatórios (ANVISA, 2020; ANVISA, 2021).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, fica evidente a necessidade de implementação do protocolo de cooperação no desenvolvimento e validação de metodologia para análise de impurezas afim de se avaliar a qualidade de medicamentos comercializados no Brasil, e, assim, possibilitar a adoção de medidas sanitárias.

É necessário que haja um controle muito rígido nos processos de produção de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos para que não haja formação de impurezas que possam gerar riscos para saúde da população.

O programa de monitoramento das N-nitrosaminas, implementado pela Anvisa com parceria do INCQS/Fiocruz, é mais uma ação no sentido de proteger a Saúde Pública e garantir a qualidade, a eficácia e a segurança de medicamentos para uso humano.

## REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. (ABNT) ISO/IEC 17025: Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração. 2017.

BARTSCH, H, O'NEILL, K.I. Ninth International Meeting on N-Nitroso Compounds: Exposures, Mechanisms, and Relevance to Human Cancer. **Cancer Res**, v. 48, p.4711-4714, 1988.

BARTSH, H.; MONTESANO, R. Relevance of nitrosamines to human cancer. **Carcinogenesis**, v. 5, p. 1381, 1984.

BRACHER, F., HEISIG, P., LANGGUTH, P., MUTSCHLER, E., RÜCKER, G., SCHIRMEISTER, T., SCRIBA, G.K.E., STAHL-BISKUP, E., TROSCHÜTZ, R. Arzneibuch-Kommentar, 1. Aufl.inkl. 58. Akt.lfg ed., **Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart**, 2018.

BRASIL ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 166, 24/07/2017. Guia para validação de métodos analíticos - Julho, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Anvisa. 29 maio 2019. **Aprovado regulamento sobre nitrosaminas**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/aprovado-regulamento-sobre-nitrosaminas>. Acesso em: 10 jun. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Anvisa. **Anvisa lança programa de monitoramento de nitrosaminas**. 23 maio 2020 Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-lanca-programa-de-monitoramento-de-nitrosaminas>. Acesso em: 10 jun. 2020.

OCHS, S. M.; SANTANA, D. S; LIMA, C. P *et al.* . riscos sobre a presença de impurezas de n-nitrosaminas e azidas em medicamentos. R. Científica UBM - Barra Mansa (RJ), ano XXVII, v. 24, n. 47, 2. Sem. 2022 p.144- 160. ISSN 2764-5185

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Anvisa. **Programas de monitoramento analítico**. Painel: monitoramento pós-mercado de nitrosaminas em medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/laboratorios/programas-de-monitoramento-analitico-1>. Acesso em: out. 2021.

BRASIL. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 283, 17/05/2019**. Dispõe sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II. Disponível em <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-283-de-17-de-maio-de-2019-118357341>. Acesso em: out. 2021.

BUSCHMANN, H; HOLZGRABE, U. NDMA in valsartan, **Apoth.** v. 158 p. 22–26, 2018.

BUSCHMANN, H; HOLZGRABE, U. Noch mehr nitrosamine. **DAZ**, v. 1-2, pp. 1-2, 2019.

CASTEGNARO, M; PIGNATELLI, B; WALKER, E.A. Analysis of volatile N-nitrosamines in commercial drugs. **Food Cosmet. Toxicol.** v. 19, p. 489–491, 1981.

COUNCIL OF EUROPE, 2019. **Control of nitrosamine impurities in sartans**: revision of five Ph. Eur. Monographs. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/news/control-nitrosamine-impurities-sartans-revision-five-ph-eur-monographs>. Acesso em: agosto de 2019.

DAWSON, B.A; LAWRENCE, R.C. Analysis of selected drug formulations for volatile nitrosamines, **J. Assoc. Off. Anal. Chem.** v. 70, p. 554–556, 1987.

EISENBRAND, G; SPIEGELHALDER, B., KANN, J; KLEIN, R; PREUSSMANN, R. Carcinogenic N-nitrosodimethylamine as a contamination in drugs containing 4-dimethylamino - 2,3 – dimethyl - 1- phenyl – 3 – pyrazolin – 5 – one (amidopyrine, aminophenazone). **Arzneimittel-Forschung.** v. 29, p. 867–869, 1979.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019. **Angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group**. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-containing-tetrazole-group>. Acesso em: ago 2019.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018. U.S. FDA **Updates on Valsartan Recalls**. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>. Acesso em: ago 2019.

FOYE, W.O; SENGUPTA, S.K. Em Principles of Medicinal Chemistry; FOYE, W. O.; LEMKE, T. L; WILLIAMS, D. A., eds.; Williams & Wilkins: Baltimore, p. 747-780, 2013.

French National Agency for Medicines and Health Products Safety Laboratory Controls Division. **Determination of NDMA in Valsartan Active Substances and Finished Products by HPLC/UV**, 2018, Disponível em: <https://www.edqm.eu/sites/default/files/omcl-method-determination-ndma-valsartan-anism-september2018.pdf>. Acesso em: jul 2019.



OCHS, S. M.; SANTANA, D. S; LIMA, C. P *et al.* . riscos sobre a presença de impurezas de n-nitrosaminas e azidas em medicamentos. R. Científica UBM - Barra Mansa (RJ), ano XXVII, v. 24, n. 47, 2. Sem. 2022 p.144- 160. ISSN 2764-5185

HANIGAN, D; FERRER, I; THURMAN, E.M.; HERCKES, P; WESTERHOFF, P. LC/QTOF-MS fragmentation of N-nitrosodimethylamine precursors in drinking watersupplies is predictable and aids their identification. **J. Hazard. Mater.** 323, p. 18–25, 2017.

HEALTHY CANADIANS. **Multiple lots of irbesartan, losartan and valsartan drugs recalled.** Disponível em: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/75715a-eng.php>. Acesso em: out 2021.

IARC. **Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.** Vols 1-80. International Agency for Research on Cancer: Lyon, 1972–2004. v. 1 - 80

IARC. **Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans.** Some N-nitroso compounds, IARC: Lyon, 1978.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION - ICH M7(R1). Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. Current Step, 4. version dated, 31 march 2017.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION - ICH M7.. Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. Current Step, 4. version. 2014.

LEAVEY-ROBACK, S.L; KRASNER, S.W.; SUFFET, I.M. Veterinary antibiotics used in animal agriculture as NDMA precursors. **Chemosphere**, v. 164, p. 330–338, 2016.

LECLERC, J. Recall of NDMA-contaminated pseudogeneric valsartan; best generics finally no better than others? **Can. J. Cardiol.**, v. 34, p.1370, 2018.

LIU, W.B.; CHEN, C.; LIU, H.L. Dimethylamine as the key intermediate generated in situ from dimethylformamide (DMF) for the synthesis of thioamides. **Beilstein J. Org. Chem.**, v. 11, p. 1721-1726, 2015.

LV, J.; LI, N. Characterization of seven psychoactive pharmaceuticals as N-nitroso dimethylamine precursors during free chlorine and chlorine dioxide chlorination processes. **J. Chem. Technol. Biotechnol.**, 2018.

LV, J.; WANG, L.; LI, Y. Characterization of N-nitrosodimethylamine formation from the ozonation of ranitidine, **J. Environ. Sci.**, China, v. 58, p. 116–126, 2017.

PETO, R., GRAY, R., BRANTOM, P., GRASSO, P. Nitrosamine carcinogenesis in 5120 rodents: chronic administration of sixteen different concentrations of NDEA, NDMA, NPYR and NPIP in the water of 4440 inbred rats, with parallel studies on NDEA alone of the effect of age of starting (3, 6 or 20 weeks) and of species (rats, mice or hamsters). **IARC Sci Publ**, v. 57, p. 627-665, 1984.

PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG, 2019. **ZL findet NDMA in Tabletten.** Disponível em: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-302018/zl-findet-ndma-in-tabletten/>. Acesso em: 15 ago. 2019.

OCHS, S. M.; SANTANA, D. S; LIMA, C. P *et al.* . riscos sobre a presença de impurezas de n-nitrosaminas e azidas em medicamentos. R. Científica UBM - Barra Mansa (RJ), ano XXVII, v. 24, n. 47, 2. Sem. 2022 p.144- 160. ISSN 2764-5185

REYES, F.G.R.; SCANLAN, R.A. N-nitrosaminas: formação e ocorrência em alimentos. **Bol. Soc. Bras. Ciênc. Tecnol. Alim.**, v. 18, p. 299, 1984.

ROCHE, M.O.G.; MELIAN, M.G.; PEREZ, R.C. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, OPS, OMS, Metepec, Estado do México: México, v. 13, 1994. Série Vigilância, v.13.

SCHERF-CLAVE, O., KINZIG, M., BESA, A., SCHREIBER, A., BIDMON, C., TAWAB, M.A., WOHLFART, J., HOLZGRABE, U. The contamination of valsartan and other sartans, Part 2: untargeted screening reveals contamination with amides additionally to known nitrosamine impurities. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 172, p. 278-284, 2019.

SHEN, R., ANDREWS, S.A. Demonstration of 20 pharmaceuticals and personalcare products (PPCPs) as nitrosamine precursors during chloraminedisinfection. **Water Res.** v. 45, p. 944–952, 2011

SWAN, P.F. The toxicology of nitrate, nitrite and N- nitroso compounds. **J. Sci. Food Agric.**, v.26, p.1771- 1783, 1975.

SWISS MEDIC. **Monitoring of sartan medicines stepped up:** traces of a new foreign substance detected. Chemical compound azidomethyl-biphenyl-tetrazole (AZBT) detected in individual sartans. Disponível em:

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/intensivierte-ueberwachung-sartan-arzneimittel.html>. Acesso em: 10 out. 2021.

TAYLOR, P.; BRADDOCK, P.; CARTER, D. The analysis of N-nitrosodimethylamine inantihistamines and cough/cold preparations, **IARC Sci. Publ.**, p. 575–587, 1980.

THERAPEUTIC Goods Administration - TGA. **Azide impurity in 'sartan' blood pressure medicines.** TGA investigation - low levels of contamination with azidomethyl-biphenyl-tetrazole (AZBT). Disponível em: <https://www.tga.gov.au/alert/azide-impurity-sartan-blood-pressure-medicines>. Acesso em: 10 out. 2021.

TRICKER, A.R.; PREUSSMANN, R. Carcinogenic N-nitrosamines in diet: occurrence, formation, mechanism and carcinogenic potential. **Mutat. Res., Genet. Toxicol.**, Amsterdam, v.259, p.277- 289, 1991.

WALTERS, C.L. Reactions of nitrate and nitrite in foods with special reference to the determination of N-nitroso compounds. **Food Addit. Contam.**, London, v.9, n.5, p.441-447, 1992.

WANG, X.; YANG, H.; ZHOU, B.; WANG, X.; XIE, Y. Effect of oxidation on amine-based pharmaceutical degradation and N-Nitrosodimethylamineformation, **Water Res.** v. 87, p. 403–411, 2015.

WHO. World Health Organization. An overview of the evidence on environmental and occupational determinants of cancer.; **WHO technical report series**, Asturias, Spain, p. 1, 2011.

OCHS, S. M.; SANTANA, D. S; LIMA, C. P *et al* . riscos sobre a presença de impurezas de n-nitrosaminas e azidas em medicamentos. R. Científica UBM - Barra Mansa (RJ), ano XXVII, v. 24, n. 47, 2. Sem. 2022 p.144- 160. ISSN 2764-5185

ZHANG, A., LI, Y., SONG, Y., LV, J., YANG, J. Characterization of pharmaceuticals and personal care products as N-nitrosodimethylamine precursors during disinfection processes using free chlorine and chlorine dioxide. **J. Hazard. Mater.** v. 276, p. 499–509, 2014.