

Avaliação de Impurezas de N-Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos(IFA's) e medicamentos de Olmesartana

Bianca S. Oliveira; Patrícia C. de Lima; Thiago S. Novotny; Daniela S. Santana; Laís O. Santos; Matheus N. Souza; Caroline V. Cruz; Sthefany Maria L. Curi; Rebeca C. de Jesus; Daniele Rachidi; Patrícia M. Campos; Soraya M. Ochs; Mychelle A. Monteiro.

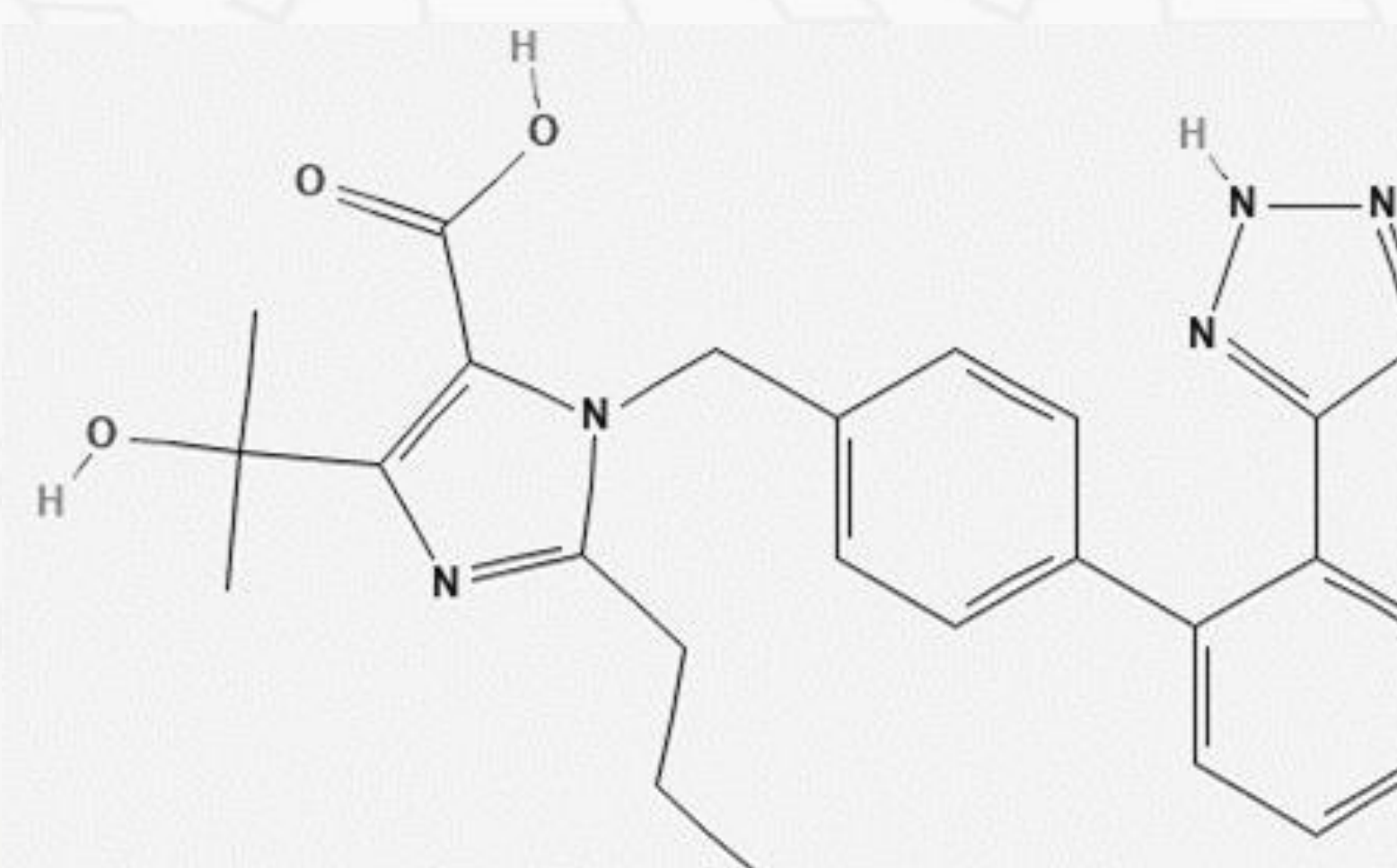
INTRODUÇÃO

As N-nitrosaminas(NA) são compostos derivados da reação de um grupo nitroso(-NO) e um grupo amino(-NH₂), e apresentam potencial carcinogênico, teratogênico e mutagênico em caso de exposição acima do limite permitido.

Devido a possibilidade de formação desses compostos ao longo da produção de medicamentos, órgãos reguladores como Anvisa, EMA (European Medicines Agency) e FDA (Food and Drug Administration) e as indústrias farmacêuticas se mostraram preocupadas em rastrear e quantificar possíveis resíduos de NA em produtos comercializados, já que monografias oficiais não incluíam a análise dessas substâncias.

Olmesartana é um anti-hipertensivo muito utilizado mundialmente, que atua como bloqueador do receptor de angiotensina II, inibindo o sistema RAA(Renina-Angiotensina-Aldosterona), principal responsável pela regulação da pressão arterial no corpo humano.

Figura 1. Estrutura química de Olmesartana.



Medicamento	Dose máxima (mg/dia)	Injeção aceitável por Nitrosamina			
		NDMA e NMBA		NDEA, NEIPA, NDIPA e NDBA	
		(ng/dia)	(ppm)	(ng/dia)	(ppm)
Olmesartana	40	96	2,4	26,5	0,663

Tabela 1. Limite de ingestão aceitável de N-nitrosaminas³.

METODOLOGIA

Foram desenvolvidos em nosso grupo de trabalho uma metodologia analítica para quantificar e identificar seis NA (NDMA, NDEA, NDIPA, NDBA, NEIPA e NMBA) por CLAE-EM/EM em amostras de Olmesartana e IFA's.

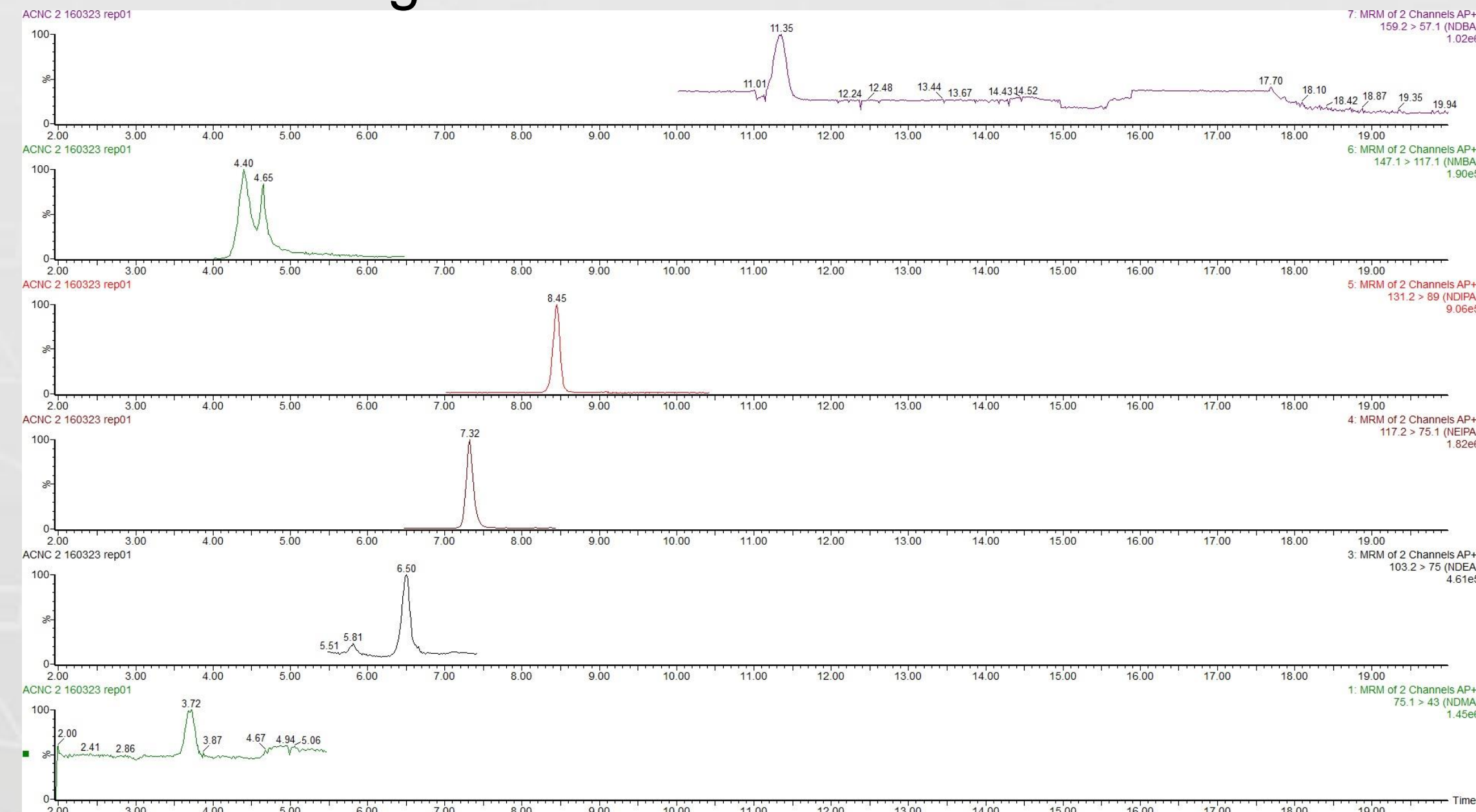


- Fonte APCI, modo +, MRM;
- Coluna C18 (3,5 µm, 100 mm, 4,6 mm) a 40 °C;
- Fase móvel: água e metanol (0,1% FOA) a 0,5 mL/min;

RESULTADOS E DISCUSSÃO

35 amostras de Olmesartana foram analisadas no Programa Nacional de Monitoramento de Nitrosaminas em parceria com a Anvisa. Todas amostras apresentaram resultados satisfatórios com base nos critérios de limite de aceitação em medicamentos.

Figura 2. Cromatograma de Nitrosaminas em Olmesartana.



CONCLUSÃO

Dado o exposto, conclui-se que se faz necessária a realização de programas de monitoramento por meio de agências reguladoras, para garantir a Saúde Pública através do controle de qualidade de medicamentos e

AGRADECIMENTOS



¹ Parr M.K; Joseph J.F. *J Pharmaceut Biomed Anal.* 2019, 164, 536.

² U.S. Food & Drug Administration (FDA). Updates on Valsartan Recalls, 2018.

³ Anvisa - Guia nº 50/2021- versão 1, de 29/06/2021.