

# Investigação de Impurezas carcinogênicas N-nitrosaminas em medicamentos de Losartana e Valsartana por CLAE-EM/EM

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

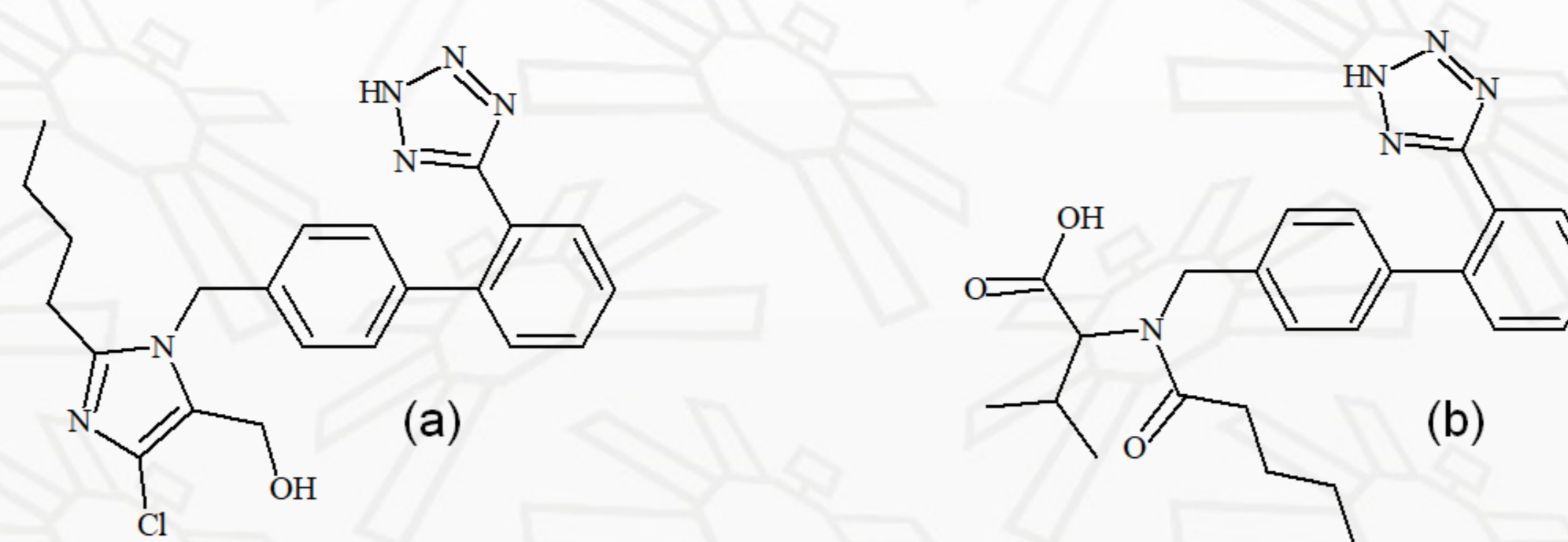
## INTRODUÇÃO

As N-nitrosaminas (NA) são consideradas substâncias de conhecido potencial carcinogênico, além de apresentarem ação teratogênica e mutagênica. NA foram identificadas no insumo farmacêutico ativo de medicamentos genéricos de sartanas, indicando que mudanças no processo de fabricação do IFA permitiram a formação da impureza<sup>1</sup>. Agências Regulatórias, como FDA e EMA, estabeleceram limites de ingestão aceitáveis para NA, após recolhimento de medicamentos da classe das sartanas<sup>2</sup>.

**Tabela 1.** Limite de ingestão aceitável de N-nitrosamina<sup>3</sup>.

Sartanas	Dose máxima (mg/dia)	Ingestão aceitável NDMA		Ingestão aceitável NDEA		Ingestão aceitável 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

**Figura 1.** Estrutura química de (a) Losartana e (b) Valsartana.

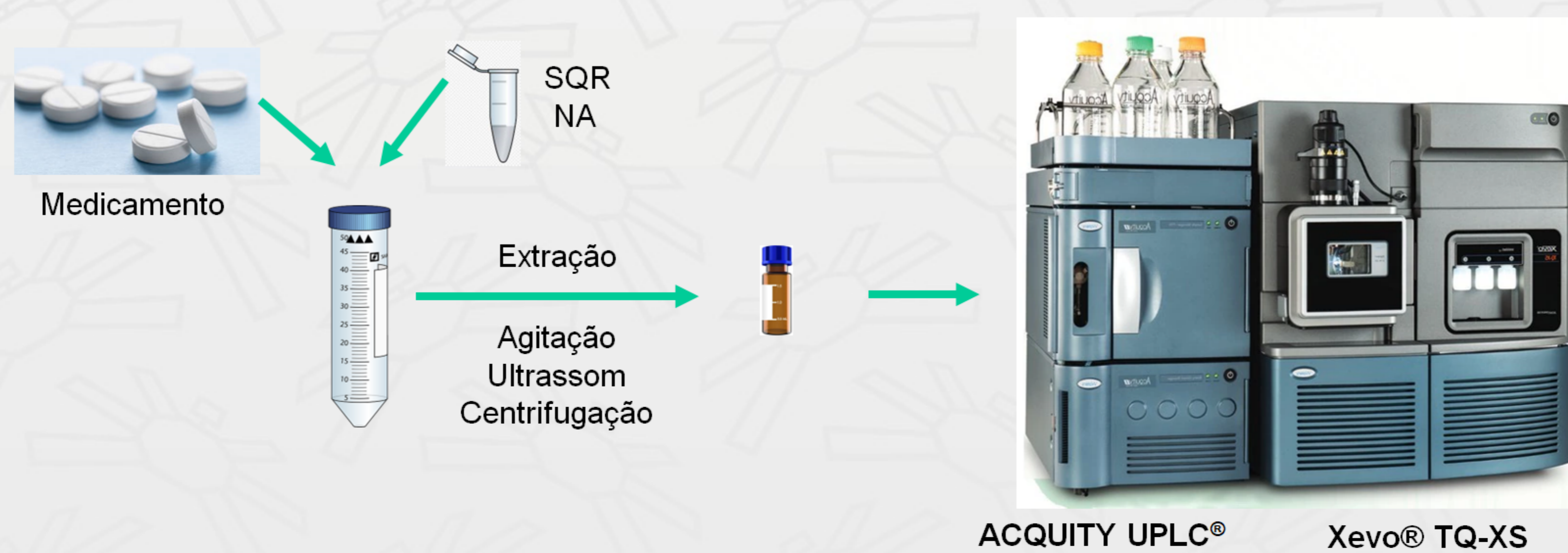


No Brasil, a Anvisa recolheu centenas de lotes de medicamentos, como losartana (LOS) e valsartana (VAL) que são os anti-hipertensivos mais prescritos no Brasil<sup>3</sup>.

Monografias oficiais não incluíam a análise de NA, portanto, impurezas inesperadas podem ser facilmente ignoradas. O desenvolvimento e aplicação de metodologias analíticas para a determinação de NA em medicamentos comercializados no Brasil é de grande relevância para a Saúde Pública.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

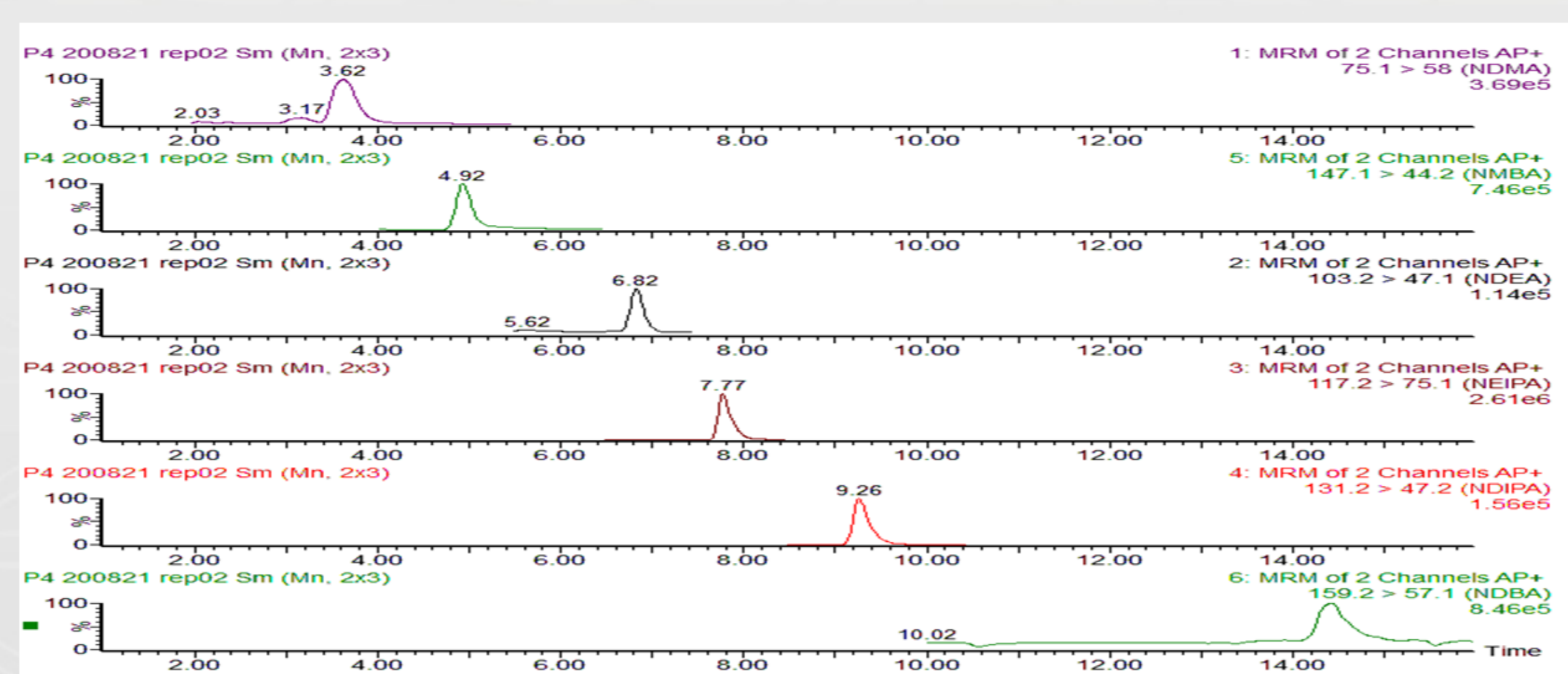
Métodos de quantificação de seis NA (NDMA, NDEA, NDIPA, NDBA, NEIPA e NMBA) por CLAE-EM/EM em medicamentos de LOS e VAL foram desenvolvidos em nosso grupo de trabalho.



- 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;

	Parâmetros dos Métodos	
	LOS	VAL
<b>Recup. (%)</b>	93,1 – 102	83 – 85,9
<b>Repet. (%)</b>	3,9	10,4
<b>Precisão (%)</b>	30,4	41,5
<b>Faixa linear</b>	100-1990	31,25-625
<b>LQ (µg kg<sup>-1</sup>)</b>	100	31,25

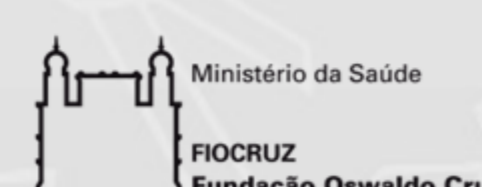
**Figura 2.** Cromatograma representativo das 6 NA por CLAE-EM/EM.



## CONCLUSÃO

A realização de programas de monitoramento é uma importante ação para proteger a Saúde Pública e garantir a qualidade, a eficácia e a segurança de medicamentos

## AGRADECIMENTOS



42 amostras de LOS e 10 amostras de VAL foram analisadas em um programa de monitoramento de NA em parceria com a Anvisa. Todos os resultados foram satisfatórios com base nos critérios de limite de aceitação em medicamentos.

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

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

<sup>3</sup> Anvisa - Guia nº 50/2021 – versão 2, de 02/05/2022.