Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

INCQS

Monitoramento de impurezas de N-nitrosaminas por CLAE-EM/EM em produtos de candesartana e telmisartana comercializados no Brasil

Rebeca C. de Jesus; 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. Maranho; Caroline V. Cruz; Sthefany Maria L. Curi; Caroline G. Ribeiro; Daniele Rachidi; Patrícia M. Campos; Bianca S. Oliveira; Mychelle A. Monteiro, Soraya M. Ochs.

INTRODUÇÃO

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 da classe dos antagonistas de receptores da angiotensina II, as sartanas, agentes anti-hipertensivos mais prescritos[1].

A FDA recolheu produtos farmacêuticos contaminados com NA potencialmente cancerígeno produzidos por várias empresas farmacêuticas e estabeleceu limites de ingestão aceitáveis[2]. No Brasil, a Anvisa recolheu centenas de medicamentos da classe das sartanas e suspendeu a fabricação, importação, distribuição, comercialização e uso dos insumos farmacêuticos ativos com suspeita de contaminação[3].

Métodos normatizados por diversas farmacopeias podem não incluir a análise de possíveis contaminantes que podem surgir no processo produtivo do fármaco, desse modo, impurezas inesperadas podem ser facilmente ignoradas. Um método analítico de quantificação dessas impurezas é necessário para avaliar a qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil, para possibilitar a adoção de medidas sanitárias.

Tabela 1. Limite de ingestão aceitável de N-nitrosamina[3].

Nitrosamina (sigla)	Ingestão aceitável (ng/dia)	Limite aceitável (ppm)	
		Candesartana*	Telmisartana**
NDMA	96,0	3,00	1,20
NDEA	26,5	0,826	0,331
NMBA	96,0	3,00	1,20
NDIPA	26,5	0,826	0,331
NDBA	26,5	0,826	0,331

*Considerado a dose máxima de 32 mg/dia do medicamento
**Considerado a dose máxima de 80 mg/dia do medicamento

METODOLOGIA

- ACQUITY UPLC® I-Class Plus;
- Xevo® TQ-XS (Waters);
- Fonte APCI, ionização +, MRM;
- Coluna C18 (3,5 µm, 100 mm, 4,6 mm) a 40 ^{0}C;
- Fase móvel: água e methanol (0,1% ácido fórmico) a 0,5 mL/min;
- Extração de NA: metanol e água em etapas de agitação, ultrassom e centrifugação.

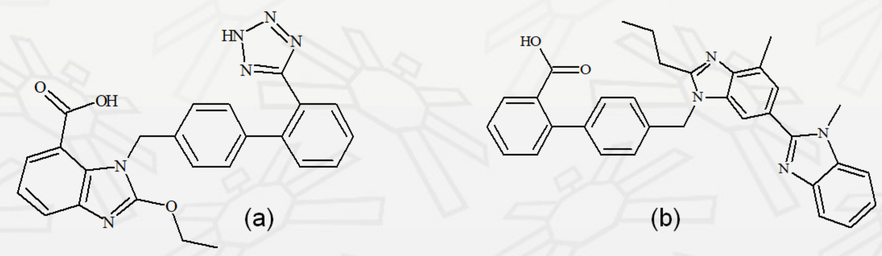
RESULTADOS

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

Tabela 2. Parâmetros analíticos do método.

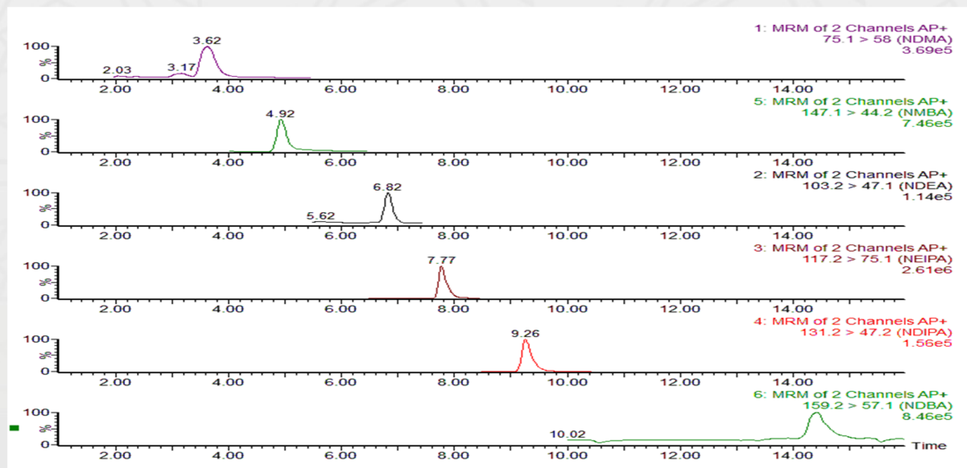
Parâmetros	Candesartana	Telmisartana
Recuperação	93,4 – 132 %	62,3 – 106,2 %
Faixa linear	312,5 - 6250 µg kg^{-1}	125 - 2500 µg kg^{-1}
Limites de quantificação	312,5 µg kg^{-1}	125 µg kg^{-1}

Figura 1. Estrutura química de (a) Candesartana e (b) Telmisartana.



6 amostras de candesartana e 6 amostras de telmisartana foram analisadas dentro do programa de monitoramento de NA em parceria com a Anvisa. Todas as amostras atenderam aos níveis aceitáveis de N-nitrosaminas.

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

Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz · ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária · PNUD · FAPERJ Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

[1] Parr M.K; Joseph J.F. *J Pharmaceut Biomed Anal.* **2019**, 164, 536.
[2] U.S. Food & Drug Admnistration (FDA). Updates on Valsartan Recalls, **2018**.
[3] Anvisa - Guia nº 50/2021– versão 2, de 02/05/2022.