

Kontaminace léčiv nitrosaminy, staronový problém

Martin Doležal, Petr Kastner

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Přehledový článek se zabývá problematikou nitrosaminů jako nečistot v léčivech. Léčivé přípravky kontaminované nitrosaminem vyvolávají oprávněné obavy týkající se bezpečnosti těchto léčiv. Nitrosaminy jsou prokázanými kancerogeny a mutageny. Z léčiv se jedná o valsartan a další blokátory receptorů pro angiotensin II obsahující tetrazol, ale dále o ranitidin, nizatidin, pioglitazon, metformin, rifampicin, rifabutin, vareniklin a další léčiva, z nichž některá již byla z klinické praxe stažena. Detekce nadlimitních nečistot ve farmaceutických substancích pak vede k výpadkům ve výrobě a nedostatku některých léčiv v praxi. Příslušný amin za vhodných podmínek reaguje s nitrosačním činidlem, tedy prakticky v kterékoli fázi syntézy farmaceutické substance, a nečistoty typu nitrosaminů tak mohou vznikat po celou dobu životnosti hotového léčivého přípravku. Regulační orgány pro léčiva po celém světě stanovily přísné pokyny pro zjišťování kontaminace nitrosaminy pro všechny léčivé přípravky.

Klíčová slova: nitrosaminy, výroba farmaceutických substancí, kontaminanty.

Contamination of drugs with nitrosamines, a restored problem

This review article deals with the issue of nitrosamines as impurities in pharmaceuticals. Medicinal products contaminated with nitrosamine raise legitimate concerns about the safety of medicinal use. Nitrosamines are known to be carcinogens and mutagens. This applies not only to valsartan and all tetrazole-containing angiotensin II receptor blockers, but also to ranitidine, nizatidine, pioglitazone, metformin, rifampicin, rifabutin, varenicline and other drugs, some of which have already been withdrawn from clinical practice. The detection of impurities above the limit in pharmaceutical substances then leads to interruptions in production and shortages of some drugs in practice. If the relevant amine reacts under appropriate conditions with a nitrosating agent, impurities of the nitrosamine type can be formed at practically any stage of the synthesis of the pharmaceutical substance and also throughout the lifetime of the finished medicinal product. Drug regulatory bodies around the world have set strict nitrosamine contamination guidelines for all medicinal products.

Key words: nitrosamines, production of active pharmaceutical substances, contaminants.

Úvod

Nitrosaminy jsou sloučeniny vznikající v kyselém prostředí reakcí dusitanů a primárních, sekundárních, terciárních či kvartérních aminů (viz Obr. 1). Byly poprvé popsány v 70. letech 19. století Otto Wittem (1). Nitrosaminům dlouho nebyla věnována dostatečná pozornost. To se změnilo v roce 1956, kdy Magee a Barnes publikovali zprávu o karcinogenním potenciálu N-nitrosodimethylaminu (NDMA), který vyvolával zhoubné primární jaterní nádory u potkanů (2). Později bylo prokázáno, že po delší expozici nitrosaminům dochází k nádorovým onemocněním žaludku, jater a plic rovněž u lidí. Vedle karcinogenicity

byla u nitrosaminů odhalena i jejich genotoxicita, projevující se alkylací nukleových bazí (3).

Obr. 1. Obecný vzorec nitrosaminů, R¹, R² = alkyly, nasycené či nenasycené heterocykly, arylly aj.

