

Tak jak se zvyšovala citlivost analytických metod, byly postupně odhalovány v našem životním prostředí další nitrosaminy, tj. především v potravinách (především uzeniny a konzervované masné výrobky s obsahem nitrátů a nitritů), v pitné vodě (např. po dezinfekci chloraminem), v kosmetických přípravcích, v tabákovém kouři (nitrosaminy zde vznikají při sušení a fermentaci tabáku), a rovněž v léčivech. Zdrojem nitrosaminů ve farmaceutické výrobě mohou být nevhodné syntetické postupy, popř. i některé reaktivní sloučeniny či meziproducty, používané při výrobě farmaceutických substancí, jako jsou azidy, dále některé katalyzátory, nekvalitní rozpouštědla, popř. nevhodné látky používané k čištění výrobních linek (4).

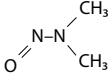
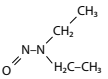
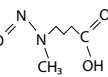
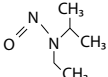
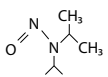
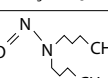
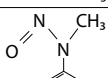
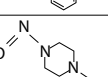
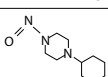
V současné době jsou nitrosaminy klasifikovány směrnicí Evropské lékové agentury (European Medicines Agency, EMA) ICH M7(R1) jako nečistoty třídy 1 nebo jako „známé mutagenní karcinogeny“. Tato směrnice slouží ke standardizování postupu, který lze použít pro identifikaci, kategorizaci, kvalifikaci a ke kontrole mutagenního znečištění za účelem omezení potenciálního karcinogenního rizika (5).

EMA a americká léková agentura (Food and Drug Agency, FDA) v únoru 2021 zveřejnily seznam nejčastějších nitrosaminů, které se mohou vyskytovat v léčivech jako nečistoty (Tab. 1). Na tento seznam postupně přibývají další a další nitrosaminy (6).

Nitrosaminy a léčiva

Starší čtenáři si jistě vzpomenou na příběh aminofenazonu. Analgetikum a antipyretikum aminofenazon byl syntetizován Friedrichem Stolzem a Ludwigem Knorrem koncem 19. století a od roku 1897 prodáván společností Hoechst AG jako lék proti horečce Pyramidon® až do jeho konečného nahrazení bezpečnějším propyfenazonem. Problematická dimethylaminoskupina se z aminofenazonu uvolňuje neenzymatickou hydrolýzou a reaguje s dusitanem (viz výše) za vzniku nitrosodimethylaminu. Kvůli riziku vzniku agranulocytózy,

Tab. 1. Příklady vybraných nečistot typu nitrosaminů

	Chemický název nitrosaminu (anglická zkratka)	Chemická struktura
1	N-nitrosodimethylamin (NDMA)	
2	N-nitrosodiethylamin (NDEA)	
3	N-nitroso-N-methyl-4-aminomáselná kyselina (NMBA)	
4	N-nitrosoisopropylethylamin (NIPEA)	
5	N-nitrosodiisopropylamin (NDIPA)	
6	N-nitrosodibutylamin (NDBA)	
7	N-nitrosomethylfenylamin (NMPA)	
8	N-nitrosomethylpiperazin (NMP)	
9	1-cyklopentyl-4-nitrosopiperazin (CPNP)	

útlumu kostní dřeně způsobenému právě nitrosaminy, byl aminofenazon stažen z praxe v roce 1977 a v praxi byl poté nahrazen izosterem propyfenazonem (viz Obr. 2) (7). Další léčivo ze skupiny pyrazolonů metamizol (syntetizován 1920) představuje v mnoha částech světa neopioidní analgetikum první linie, ale v některých zemích (např.

Obr. 2. Chemické vzorce aminofenazonu, propyfenazonu, metamizolu a jeho metabolitu, tvorba nitrosodimethylaminu z aminofenazonu za přítomnosti dusitanů v kyselém prostředí

