

Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos

Guia nº 50/2021 – versão 1



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2021

Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos

VIGENTE A PARTIR DE 06/07/2021

Início do período de contribuições: 13/07/2021

Fim do período de contribuições: 13/09/2021

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/713856?lang=pt-BR>

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹[Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.

Copyright©2021. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

SUMÁRIO

1.	ESCOPO	4
2.	INTRODUÇÃO	4
3.	BASE LEGAL	5
4.	ASPECTOS QUÍMICOS E REACIONAIS	6
a)	Formação de nitrosamina como contaminante em processo de obtenção de Insumos Farmacêuticos Ativos	10
5.	GERENCIAMENTO DE RISCO	13
6.	FATORES DE PRIORIZAÇÃO PARA AVALIAÇÃO DE RISCO (ETAPA 1)	16
a)	Componentes básicos	16
b)	Avaliação de purga	17
7.	TESTES CONFIRMATÓRIOS (ETAPA 2)	18
a)	Método analítico	18
b)	Lotes a serem testados	19
8.	ESTRATÉGIA DE CÁLCULO PARA A ATRIBUIÇÃO DE LIMITES DE ACEITAÇÃO	19
a)	Limites para nitrosamina única	20
b)	Mais de uma nitrosamina	21
c)	Nitrosaminas novas	22
d)	Abordagem <i>Less Than Lifetime</i>	23
9.	GLOSSÁRIO	24
10.	REFERÊNCIAS	25

1. ESCOPO

Este documento apresenta recomendações quanto ao controle de nitrosaminas em todos os Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) sintetizados quimicamente e medicamentos para uso humano que os contenham, bem como produtos biológicos, quando cabível.

As recomendações são igualmente aplicáveis para alterações pós-registro que possam resultar em formação de nitrosaminas, como mudanças relacionadas ao IFA, à composição e à embalagem do medicamento, não se restringindo exclusivamente a essas.

2. INTRODUÇÃO

As N-nitrosaminas constituem uma classe de compostos caracterizados pela ligação de um grupo nitroso (-N=O) a um grupo funcional amina (>N-). Dentre os compostos desta classe, estão alguns agentes mutagênicos, genotóxicos e potencialmente carcinogênicos em humanos e, por esse motivo, devem ser controlados a níveis considerados aceitáveis e seguros. Esses compostos podem ser comumente encontrados na água, em alimentos defumados e grelhados, laticínios e vegetais e sua exposição dentro de limites seguros representa baixo risco de agravos à saúde. No entanto, a exposição acima de níveis aceitáveis e por longo período pode aumentar o risco de câncer (FDA 2020a).

Em 2018, as agências reguladoras em todo o mundo ficaram cientes da presença de nitrosaminas acima dos níveis permitidos em medicamentos, após fabricantes de insumos farmacêuticos ativos do grupo de medicamentos comumente denominados de “sartanas” – os antagonistas dos receptores de angiotensina II, utilizados para controle da pressão arterial – emitirem alertas de sua possível presença nessa classe de medicamentos.

Desde então, essas agências têm promovido ações no intuito de proteger a saúde dos pacientes da exposição às nitrosaminas em medicamentos acima dos níveis considerados aceitáveis. No Brasil, as ações de controle promovidas pela Anvisa foram iniciadas com inspeções realizadas em 30 empresas fabricantes de medicamentos, com 111 produtos tendo sido inspecionados. Como resultado, 31 ações sanitárias foram efetuadas, incluindo interdições, suspensões e recolhimentos. A fonte da contaminação dos medicamentos foi identificada como sendo oriunda principalmente da presença de solventes em condições químicas que favorecem a formação de nitrosaminas.

Diante do caso das “sartanas”, as principais agências reguladoras do mundo, juntamente com as empresas fabricantes de medicamentos, começaram a investigar se outros medicamentos também poderiam apresentar nitrosaminas acima de níveis aceitáveis. Em 2019, foi reportada a presença de nitrosaminas em outras classes de medicamentos, como nizatidina, ranitidina e metformina. Adicionalmente, foi evidenciada possível formação de nitrosaminas a partir do material de embalagem primária contendo nitrocelulose.

Como parte desse processo de investigação, constatou-se, por exemplo, que a presença de nitrosaminas em ranitidina apresentou uma fonte diversa da anteriormente encontrada em outros produtos. Para este fármaco, a formação de dimetilnitrosamina (NDMA) é originária de uma degradação intermolecular que ocorre ao longo do armazenamento do produto e é acelerada pelo armazenamento em temperaturas superiores à temperatura ambiente. Tais condições podem resultar em exposição do consumidor a níveis inaceitáveis dessa impureza (FDA 2020b). Há ainda evidências de que a taxa de formação deste contaminante está ligada à determinada morfologia do cristal da molécula (King et al. 2020).

Na Europa, nos meses seguintes à descoberta, diversos fabricantes do insumo ranitidina tiveram seus Certificados de Adequabilidade (Certificate of Suitability - CEP) revogados pelo European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Destaca-se ainda que os medicamentos contendo cloridrato de ranitidina estão disponíveis para a população mundial há mais de 30 anos e são usados para o tratamento de úlceras,

47 esofagites e refluxos gástricos, sem notificações de eventos adversos graves, o que reforça a necessidade de
48 avaliação e controle das nitrosaminas em todas as classes de medicamentos.

49 É importante enfatizar que embora exista um risco muito baixo de nitrosaminas estarem
50 presentes em produtos biológicos, estes não podem ser definitivamente descartados. À luz do conhecimento
51 científico atual, sabe-se que tais riscos se concentram, por exemplo, em produtos com fragmentos sintetizados
52 quimicamente, aqueles embalados em blísteres contendo nitrocelulose, produtos biológicos com excipientes
53 em sua composição, ou em que haja a adição intencional de agentes nitrosantes no processo de fabricação
54 (EMA, 2020).

55 Neste sentido, embora não se espere que as nitrosaminas se formem durante a fabricação da
56 maioria dos IFAs e dos produtos acabados (EMA 2021), recomenda-se fortemente que os fabricantes,
57 distribuidoras e fracionadoras de IFAs e empresas fabricantes e importadoras de medicamentos avaliem seus
58 produtos quanto à possível presença destes contaminantes e, tomem as medidas de precaução necessárias para
59 minimizar o risco e garantir a segurança desses produtos.

60 Este guia apresenta recomendações para o controle de nitrosaminas em medicamentos, bem
61 como esclarece a responsabilidade das empresas, apresenta estratégias de cálculos de limites e aborda outros
62 conceitos. No entanto, ressalta-se que este é um documento que pode ser alterado à medida que novos estudos
63 e informações estejam disponíveis no que tange a essa área do conhecimento, incluindo limites aceitáveis de
64 exposição às nitrosaminas, tendo em vista a ausência de estudos conclusivos sobre a ingestão a longo prazo.

66 3. BASE LEGAL

67
68 Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam
69 sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros
70 produtos;

71 Resolução RDC nº 37, de 6 de julho de 2009, que dispõe sobre a admissibilidade das
72 farmacopeias estrangeiras;

73 Resolução RDC nº 55, de 17 de março de 2005, que dispõe sobre a obrigatoriedade de
74 comunicação às autoridades sanitária competentes e consumidores e de implementação da ação de
75 recolhimento de medicamentos, em hipótese de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade
76 que representem risco, agravo ou consequência à saúde;

77 Resolução RDC nº 73, de 07 de abril de 2016, que dispõe sobre mudanças pós-registro,
78 cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos;

79 Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, que dispõe sobre a validação de métodos
80 analíticos;

81 Resolução RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, que dispõe sobre os critérios para a
82 concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos,
83 classificados como novos, genéricos e similares;

84 Resolução RDC nº 283 de 17 de maio de 2019, que dispõe sobre investigação, controle e
85 eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II;

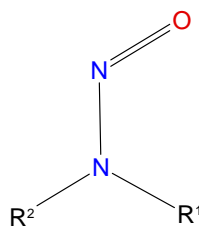
86 Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas
87 práticas de fabricação de medicamentos;

88 Resolução RDC nº 359, de 27 de março de 2020, que institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico
89 Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA);

90 Resolução RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020, que estabelece os requerimentos e condições
91 para a realização de estudos de estabilidade para fins de registro e alterações pós-registro de produtos
92 biológicos.

94 4. ASPECTOS QUÍMICOS E REACIONAIS

96 As N-nitrosaminas possuem a fórmula geral descrita a seguir:



97
98 *Figura 1- Estrutura geral de N-nitrosaminas.*

99
100 A química das nitrosaminas tem sido estudada e documentada desde o século passado, tendo
101 esse campo de estudos sido impulsionado na década de 1950 pelas observações de Magee e Barnes (1956) que
102 relacionaram essas substâncias ao surgimento de câncer. Dados obtidos na Noruega, no final da década de 50
103 e início da década de 60, já apontavam a presença de nitrosaminas como causa de hepatotoxicidade em animais
104 alimentados com ração tratada com nitrito (Ender et al. 1964).

105 Na verdade, a existência desses compostos é disseminada. Fong e Chan (1973) observaram que
106 a capacidade dos *Staphylococcus aureus* reduzir NO₃⁻ (nitrato) a NO₂⁻ (nitrito) a partir de sais presentes em
107 pescados, poderia levar à produção de nitrosaminas por meio da reação do nitrito formado com a trimetilamina,
108 substância presente em grandes quantidades em peixes em decomposição. Água e alimentos defumados
109 também são comumente citados como fontes de nitrosaminas.

110 A toxicidade genética das nitrosaminas ocorre via ativação do sistema microsomal P-450 (CYP
111 450) pela ação de enzimas. A ativação envolve a produção de íons diazônio, que se decompõem levando à
112 formação de carbocátions, que são espécies positivamente carregadas e eletrofílicas capazes de se ligarem ao
113 DNA (Rath & Canaes 2009, Carlson et al. 2017).

De forma geral, a formação de nitrosaminas a partir de aminas primárias não é favorecida (Fig. 4C). Ou seja, quando um dos ligantes R₁ ou R₂ da amina demonstrada na Figura 3 é um hidrogênio, ocorre interconversão tautomérica nas nitrosaminas primárias formadas (algo análogo ao equilíbrio ceto-enólico) (Fig. 4A), o que leva à formação de um alquildiazoidróxido (ácido diazoico).

O ácido diazoico, tende a desidratar na presença de íons hidrogênio e formar o íon diazônio (Fig. 4B). Esse íon é rapidamente decomposto formando um carbocátion e liberando nitrogênio (N₂) (Roberts & Caserio 1977, Reusch 1999). Em resumo, não se verificam quantidades apreciáveis de nitrosaminas formadas a partir de aminas primárias pela tendência de decomposição do produto nitrosado.

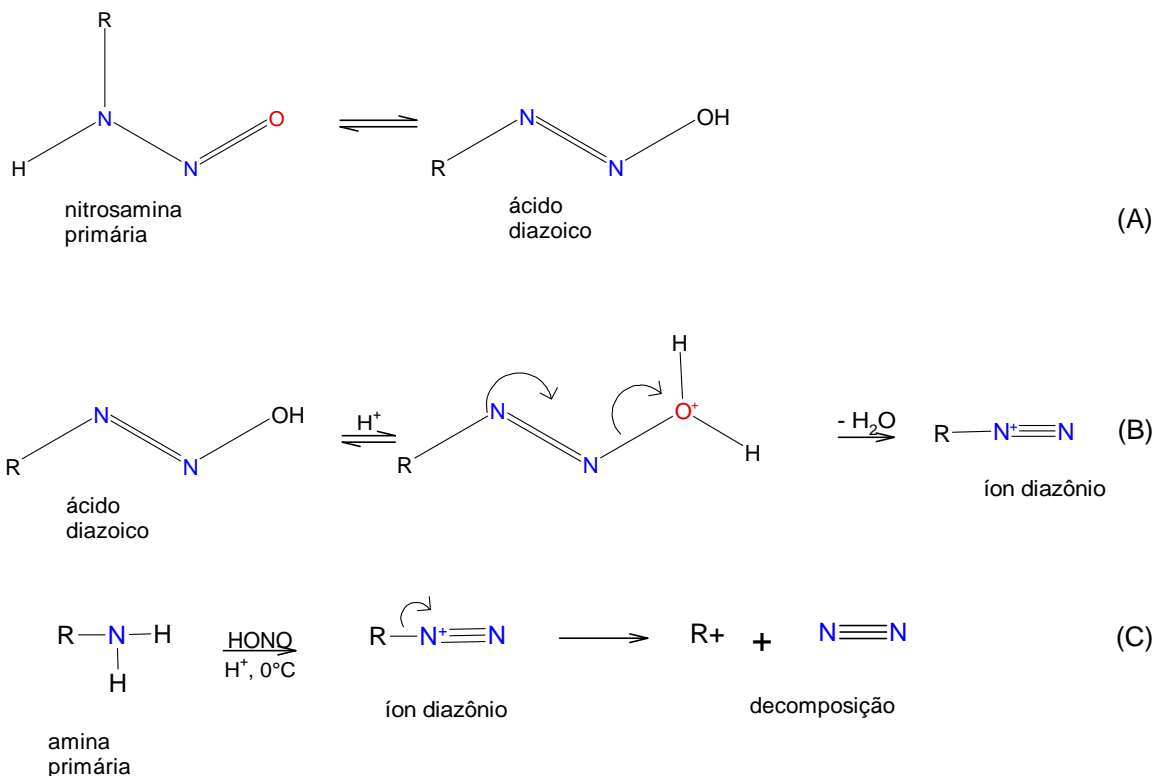


Figura 4- Formação de carbocátion a partir de aminas primárias.

A estrutura da nitrosamina obtida ao final do processo de nitrosação será determinada primariamente pela estrutura da amina que foi nitrosada. Como exemplo, a formação da dimetilnitrosamina (NDMA) a partir da nitrosação da dimetilamina (DMA) é ilustrada conforme a reação a seguir:

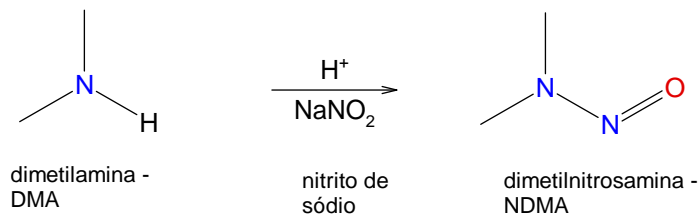


Figura 5 - Nitrosação da dimetilamina (DMA) e formação de dimetilnitrosamina (NDMA).

Da mesma forma, a nitrosação do ácido N-metil-4-aminobutanóico (MBA) leva a formação do carboxipropilmetilnitrosamina (NMBA):

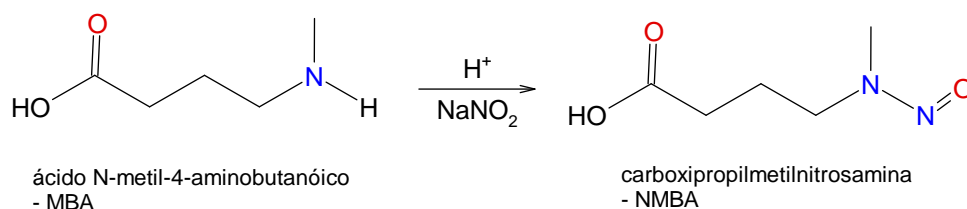


Figura 6 - Nitrosação do ácido N-metil-4-aminobutanóico (MBA) e formação do carboxipropilmetilnitrosamina (NMBA).

Tanto a NDMA quanto a NMBA foram detectadas como impurezas advindas da síntese de IFAs antagonistas dos receptores de angiotensina II (EMA 2020, FDA 2020). As reações acima descrevem o que provavelmente ocorreu para que fossem geradas as nitrosaminas NDMA e NMBA, ou seja, formação de ácido nitroso in situ oriundo da presença de nitrito de sódio, levando a formação do agente nitrosante (NO+) das amins DMA e MBA, conforme Figura 3A (EMA 2020).

Sabe-se que outros compostos contendo grupos NOx, como sais de nitrito e nitritos de alquila, anidrido nitroso (N₂O₃), tetróxido de dinitrogênio (N₂O₄), haletos de nitrosila (NOCl), nitrosiltiocianato e nitrosofenol, são capazes de nitrosar amins (Fig. 7 a 9). Processos como cura da carne, maltagem antes da fermentação ou durante reações químicas podem levar a produção de alguns desses compostos. O óxido nítrico é capaz de nitrosar na presença de metais e compostos organometálicos (EMA 2020).

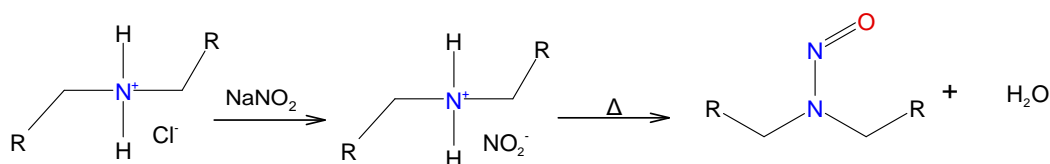


Figura 7 - Formação de nitrosamina secundária a partir de sal de amônio e nitrito de sódio.

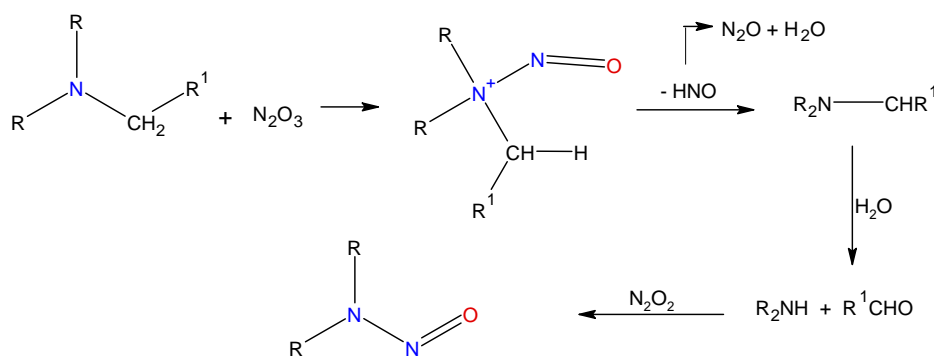


Figura 8 - Formação de nitrosamina a partir de N2O3 como agente nitrosante.

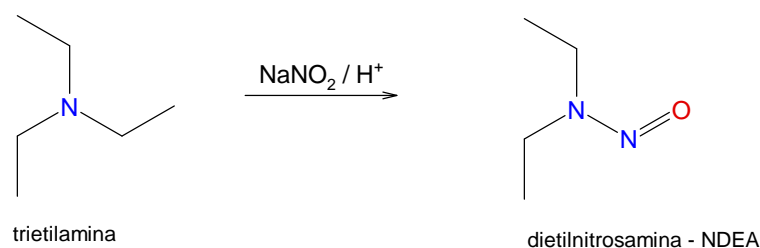


Figura 9 - Dealquiação nitrosativa da trietilamina e formação da nitrosamina dietilnitrosamina (NDEA).

a) Formação de nitrosamina como contaminante em processo de obtenção de Insumos Farmacêuticos Ativos

Uma das principais causas da formação de nitrosaminas como contaminantes em IFA é a presença simultânea de amins secundárias ou terciárias e de agentes nitrosantes (fontes de NOx, NaNO₂, N₂O₃ por exemplo). Não apenas o uso deliberado desses compostos na mesma etapa pode levar à formação de nitrosaminas, mas, também, o carreamento de amins ou fontes de NOx de etapas prévias até etapas subsequentes pode gerar uma condição propícia à formação de nitrosaminas. Reagentes, materiais de partida, solventes e catalisadores contaminados podem também levar a formação de nitrosaminas durante etapas sintéticas.

As amins podem também ser geradas in situ. Como exemplo, tem-se o solvente dimetilformamida (DMF) que pode sofrer hidrólise ácida ou básica em condições favoráveis e gerar a dimetilamina (DMA), que é suscetível à nitrosação (Fig. 10).

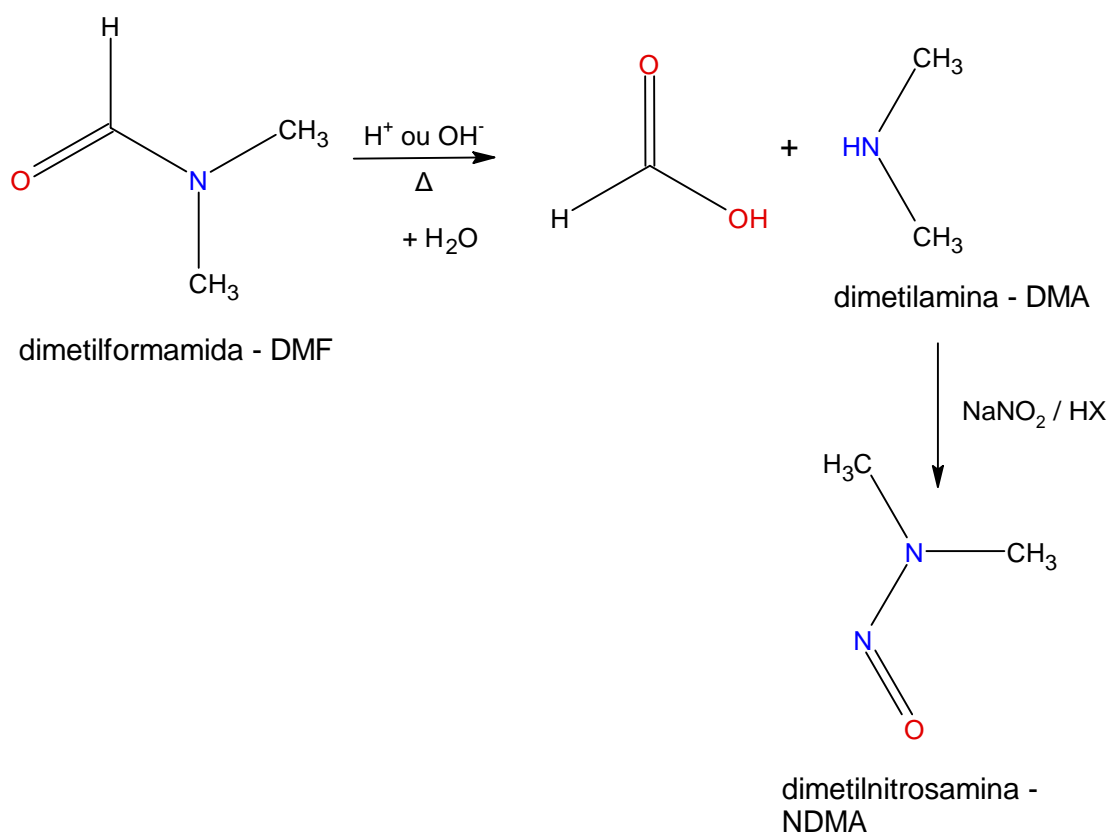


Figura 10 - Hidrólise da dimetilformamida (DMF) e formação de NDMA.

A dimetilamina também pode constar como impureza no solvente dimetilformamida (DMF), advinda do próprio processo de síntese da DMF. De forma semelhante, o solvente metilpirrolidona (NMP) pode sofrer hidrólise e gerar substrato passível de nitrosação (Fig. 11) (Klein 2017, EMA 2020).

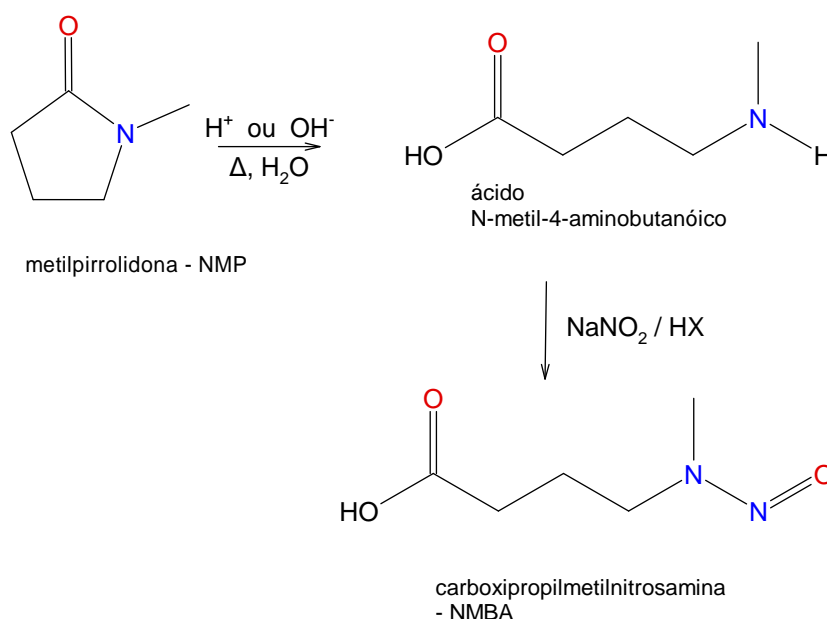


Figura 11 - Hidrólise da metilpirrolidona (NMP) e formação de NMBA.

Os casos acima mencionados constituem possíveis causas da presença das nitrosaminas NDMA e NMBA em alguns processos de obtenção de IFAs (EMA 2020), exemplificando como as condições do processo devem ser avaliadas quanto ao potencial de formação de amins suscetíveis à nitrosação, principalmente quando são empregados agentes capazes de gerar espécies nitrosantes, mesmo que em etapas distintas do processo, já que o carreamento de impurezas de uma etapa à outra pode levar a riscos de formação de nitrosaminas. Por exemplo, o nitrito utilizado em uma determinada etapa pode ser carreado a etapas subsequentes, passando por processos de *work-up*, cristalização ou por outras operações de purificação efetuadas (EMA 2020, FDA 2020).

Além das transformações de insumos empregados no processo, exemplificadas com os casos de hidrólise de DMF e NMP, reações diretas entre sais de amônio e agentes nitrosantes também podem ocorrer. Por exemplo, os catalisadores brometo de tetrabutilamônio (TBAB) ou cloridrato de trietilamina (TEA.HCl) sofrem desalquilação nitrosativa, reação semelhante à apresentada na Figura 9. Não obstante, o solvente dimetilacetamida e outras amidas podem seguir o mesmo padrão de degradação mostrado nas Figuras 10 e 11, gerando amins passíveis de nitrosação.

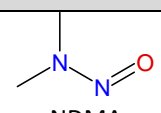
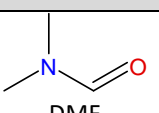
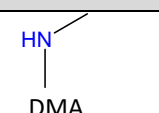
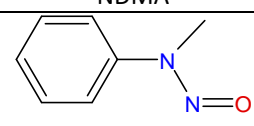
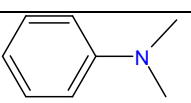
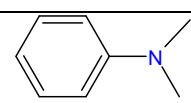
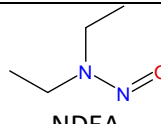
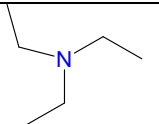
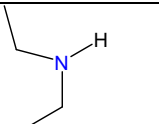
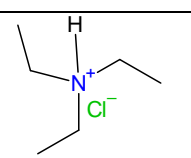
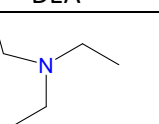
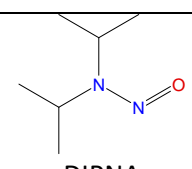
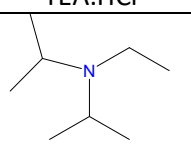
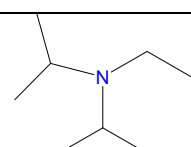
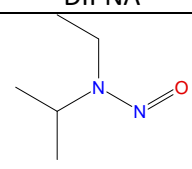
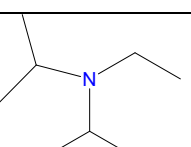
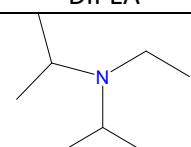
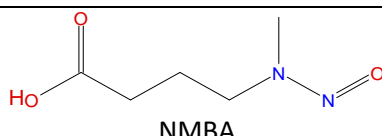
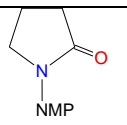
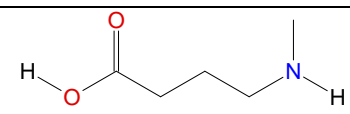
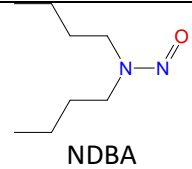
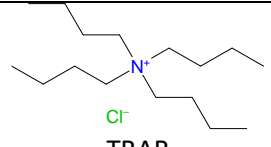
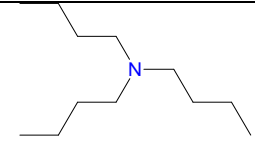
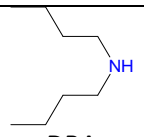
Devido ao amplo emprego de amins em diversos processos de síntese, é possível que estas estejam presentes como contaminantes em diversos insumos. Adicionalmente, é possível a presença de amins menos substituídas em reagentes como amins terciárias ou quaternárias. Por exemplo, di-isopropilamina e isopropiletilamina são possíveis contaminantes da di-isopropiletilamina (DIPEA), assim como dietilamina é uma provável impureza presente na trietilamina (TEA). Além disso, catalisadores de transferência de fase como cloridrato de trietilamina (TEA.HCl) foram identificados como potencial fonte de trietilamina e dietilamina (EMA 2020).

É de crucial importância a avaliação do processo de obtenção de um insumo farmacêutico ativo (IFA) por completo. A possibilidade de carreamento de um determinado substrato de uma etapa do processo à outra, o uso de reagentes que possuem em seu perfil de contaminantes amins ou potenciais agentes nitrosantes e, as condições do processo, como temperatura e pH que possam favorecer a degradação de reagentes ou solventes, são alguns exemplos importantes a serem observados.

208
209
210
211
212
213
214

Nesse sentido, é importante o conhecimento do grau de pureza dos materiais introduzidos e suas potenciais impurezas. Contaminações dentro de uma mesma unidade fabril ou advindas de recuperações/reutilizações de solventes ou materiais conduzidos por terceiros devem sempre ser consideradas nas avaliações de risco dos processos de síntese. Possíveis combinações críticas que devem ser observadas são situações em que as condições gerais de formação de nitrosaminas estão presentes como nos exemplos do Quadro 1.

Quadro 1 – Exemplos de combinações críticas que podem levar a formação de nitrosaminas.

Nitrosamina formada	Fonte de NO _x	Fonte da amina	Amina nitrosada
 NDMA	NaNO ₂	 DMF	 DMA
 NMPA	NaNO ₂	 N,N-DMA	 N,N-DMA
 NDEA	NaNO ₂	 TEA	 DEA
		 TEA.HCl	 TEA
 DIPNA	NaNO ₂	 DIPEA	 DIPEA
 EIPNA	NaNO ₂	 DIPEA	 DIPEA
 NMBA	NaNO ₂	 NMP	 MBA
 NDBA	NaNO ₂	 TBAB	 TBA
		 DBA	

215

216 Além da nitrosação de aminas, também devem ser consideradas, durante a avaliação, outras
217 condições menos clássicas que permitem a formação de nitrosaminas citadas na literatura (López-Rodríguez et
218 al. 2020), como a redução de nitraminas, oxidação de hidrazinas e formação a partir de compostos
219 organometálicos.

221 5. GERENCIAMENTO DE RISCO

223 Sugere-se que as empresas utilizem os princípios de gerenciamento de risco descritos no Guia
224 ICH Q9 - *Quality Risk Management* (ICH 2005) como suporte na realização das análises de risco. Neste presente
225 guia propomos a realização desta análise em três etapas: Avaliação de Risco (1), Testes Confirmatórios (2) e
226 Alterações Pós-Registro (3).

227 A Etapa 1 denominada Avaliação de Risco consiste na identificação e avaliação do risco. Sugere-se
228 se que esta etapa seja iniciada pela análise da rota de síntese do IFA, que poderá ser feita pelo fabricante,
229 distribuidor ou fracionador do IFA, detentor do registro do IFA (*holder*) ou ainda pela fabricante do
230 medicamento, caso esta detenha a rota de síntese completa do ativo. Após essa avaliação, a empresa
231 prosseguirá com a análise do processo produtivo do produto acabado.

232 Caso seja identificado risco de presença de nitrosaminas como resultado da Etapa 1, a empresa
233 deve prosseguir para a Etapa 2 e realizar os testes confirmatórios, a fim de confirmar ou refutar a presença de
234 nitrosaminas no IFA ou produto acabado, a depender da origem do risco. Para isso, a empresa deverá utilizar
235 métodos analíticos adequadamente sensíveis para a quantificação dessas impurezas. Considera-se ausência de
236 nitrosaminas quando esta estiver abaixo de 10% do limite de ingestão aceitável, porém outras abordagens
237 podem ser justificadas, não excedendo o limite de 30%.

238 Em seguida, caso sejam identificadas impurezas acima do limite aceitável como resultado da
239 Etapa 2, os responsáveis legais dos produtos devem protocolar junto à Agência a solicitação de recolhimento
240 voluntário, em conformidade com a Resolução RDC nº 55/2005 e suas atualizações. Além dessa comunicação
241 imediata, a empresa deve avaliar o risco da ingestão pelos pacientes e tomar as ações apropriadas para evitar
242 ou minimizar a exposição dos indivíduos às nitrosaminas. Casos em que o recolhimento possa gerar
243 desabastecimento ou não haja outra alternativa terapêutica disponível no mercado serão avaliados caso a caso
244 pela ANVISA, conforme descrito no art. 12 da Resolução RDC nº 55/2005.

245 Por fim, uma vez concluída a etapa de quantificação, a empresa deve protocolar junto à Agência,
246 caso aplicável, as respectivas petições pós-registro (Etapa 3) em conformidade com a Resolução RDC nº 73/2016
247 para medicamentos, para o controle de qualidade do IFA pelo fabricante do medicamento ou para o controle
248 de qualidade do IFA pelo seu fabricante quando não houver CADIFA, ou ainda conforme a RDC nº 359/2020 no
249 caso de controle pelo fabricante do IFA para IFAS com CADIFA; e conforme a RDC nº 412/2020 para produtos
250 biológicos, ou conforme atualizações das normas citadas. As inclusões de teste são de implementação imediata
251 ou notificação imediata e realizadas mediante código assunto específico. Destaca-se que além da inclusão de
252 testes, outras alterações pós-registro podem ser aplicáveis a fim de mitigar o risco da presença de nitrosaminas.
253 Os casos abaixo ilustram alguns exemplos de alteração pós-registro necessárias conforme apontamentos da
254 avaliação de risco:

255 Exemplo 1: Após a identificação e avaliação de risco de um determinado produto X a empresa
256 realizou testes confirmatórios e verificou a presença de NDMA acima do limite aceitável. Segundo a avaliação
257 de risco da empresa, a causa raiz da presença da nitrosamina foi a reação da nitrocelulose, componente da
258 embalagem primária, com uma amina presente em excipientes do produto durante o processo de fechamento
259 do blíster por aquecimento. A fim de realizar a adequação do produto, a empresa propõe como alteração pós-

registro uma alteração de embalagem a fim de remover a nitrocelulose como componente do blíster. Para isso, realiza-se o protocolo de uma alteração tipo 7.c (mudança maior de composição de embalagem primária) nos termos da RDC nº 73/2016, a qual requer protocolo individual e deve aguardar manifestação da Anvisa. Considerando a correta avaliação de risco realizada, a alteração permite adequação do produto em relação a presença de nitrosaminas em níveis aceitáveis e não são necessárias alterações pós-registro adicionais ou paralelas.

Exemplo 2: Após a detecção e confirmação da presença de mais de uma nitrosamina atingindo limites não aceitáveis, a detentora do registro, por meio de sua investigação, detecta que a causa raiz envolve o próprio IFA e provavelmente a presença de nitrosamina proveniente de solventes que foram utilizados na rota de síntese. Supondo que o fabricante de IFA aprovado optou por descontinuar o IFA em questão, a requerente decide realizar alteração do fabricante de IFA para adequar o produto. Para esse caso deve ser considerada a condição da presença ou não de CADIFA nos termos da RDC nº 359/2020. Caso o fabricante proposto já tenha CADIFA e sejam também atendidas as condições descritas na alteração 1.g - Substituição de detentor de CADIFA (implementação imediata) do Anexo I da RDC 361/2020, essa mudança poderá ser de implementação imediata. Caso tais condições não sejam atendidas ou o fabricante proposto não possua CADIFA, a mudança deve aguardar deferimento. Nesse caso, tendo em vista que a alteração do fabricante mitiga o risco de nitrosaminas que existia devido ao fabricante aprovado, a avaliação de risco prévia pode justificar a não necessidade de pós-registros paralelos adicionais, podendo ser suficiente realizar apenas a alteração do fabricante do IFA.

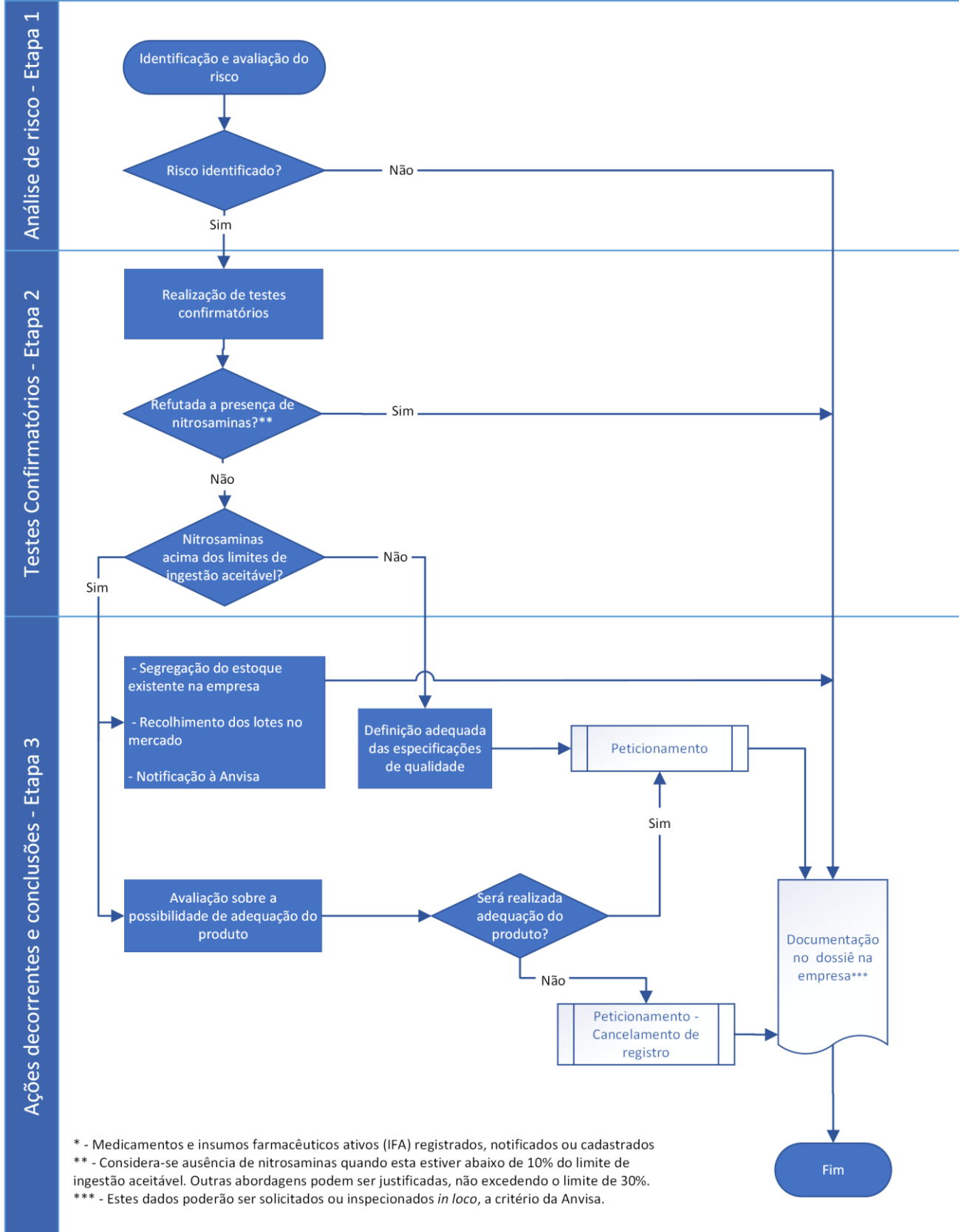
Exemplo 3: Conforme exemplo acima, a causa-raiz foi identificada como sendo uma nitrosamina proveniente do processo de fabricação do IFA, porém nesse caso a empresa realizará uma mudança de processo do IFA que eliminará esse risco. Para esse caso deve ser considerada a condição da presença ou não de CADIFA nos termos da RDC nº 359/2020 e se a alteração envolve impacto no perfil de impurezas. Considerando o entendimento do Perguntas e Respostas da RDC 73 Edição 4.2 (Janeiro 2021), de que a retirada de uma impureza não se enquadra em impacto no perfil de impurezas, essa pode ser considerada de implementação imediata nos termos da RDC nº 361/2020 desde que a mudança não impacte de outra forma no perfil de impurezas (ex. gerando outra impureza) ou nas especificações do IFA (ex. mudando sua forma cristalina). Por exemplo, para o caso de mudança de DIFA sem CADIFA, atendendo-se aos requisitos da norma, a alteração pode ser classificada como uma alteração do tipo 1.d (Mudança do DIFA sem CADIFA (implementação imediata)). Nesse caso, assim como no exemplo anterior, não haveria necessidade de pós-registros paralelos adicionais, sendo suficiente realizar apenas a mudança de processo do IFA.

É importante mencionar que ao término da análise de risco toda documentação deve ser arquivada na empresa e a qualquer tempo poderá ser requerida pela Agência ou verificada durante inspeções de Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), inspeções investigativas ou auditorias de registro.

A Figura 12 apresenta síntese das etapas relacionadas a avaliação de risco e as ações necessárias decorrentes do risco identificado.

Etapas de avaliação de risco e ações decorrentes da presença de nitrosaminas

Produtos regularizados*



295

296

Figura 12- Etapas relacionadas a avaliação de risco e as ações necessárias decorrentes do risco identificado

6. FATORES DE PRIORIZAÇÃO PARA AVALIAÇÃO DE RISCO (ETAPA 1)

Sabe-se que a quantidade de medicamentos registrados por uma empresa pode ser expressiva e, por este motivo, sugere-se que a sequência de avaliação dos produtos seja estabelecida com base no conhecimento prévio sobre eles. As empresas podem considerar fatores como ingestão diária recomendada, duração do tratamento, indicação terapêutica, números de pacientes tratados ou outros que entendam pertinentes de acordo com o portfólio ou com a situação do produto. Por exemplo, a ausência de comercialização de determinado produto ou de determinada condição que esteja aprovada (como um fabricante de IFA alternativo que seja aprovado, mas não seja utilizado pela empresa) podem justificar que esta avaliação não seja priorizada em um primeiro momento. Porém, nos casos em que determinada condição aprovada não foi avaliada quanto ao risco de conter nitrosaminas pois não estava sendo comercializada, a análise de risco deverá ser realizada antes do reinício da comercialização.

O Quadro 2 apresenta um exemplo de priorização, utilizando os critérios “Duração do tratamento versus Dose Máxima Diária”, o qual foi proposto pelas entidades representativas do Setor Farmacêutico Brasileiro em resposta ao “Painel de Discussão sobre o controle de Nitrosaminas em medicamentos”, realizado no dia 5 de fevereiro de 2020 no Auditório da Anvisa.

Quadro 2 - Priorização por Duração de tratamento X Dose Máxima Diária.

Dose Máxima Diária	Duração do tratamento		
	> 1 ano	1 a 12 meses	≤ 1 mês
>1000mg	Muito Alto	Alto	Médio
100mg a 1000mg	Alto	Médio	Baixo
<100mg	Médio	Baixo	Muito Baixo

Para realizar a avaliação de medicamentos com risco identificado, as empresas também podem utilizar ferramentas como a Análise de Modo de Falha e seus Efeitos (FMEA) e a Análise de Modo de Falha, Efeitos e Criticidade (FMECA), conforme descrito na diretriz do Guia ICH Q9 - *Quality Risk Management* (ICH 2005).

a) Componentes básicos

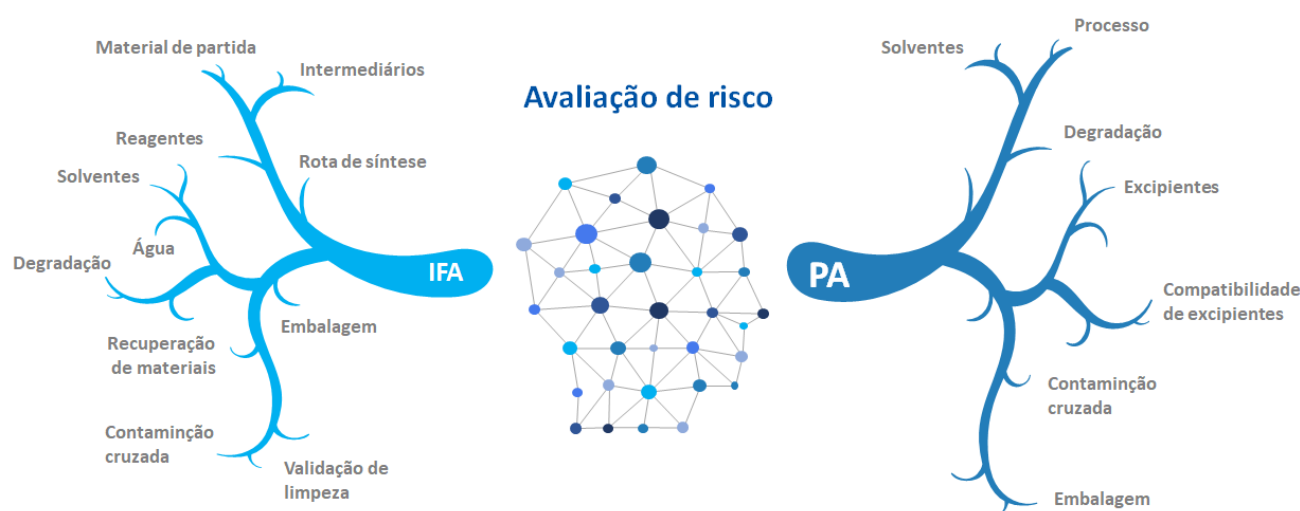
Espera-se que os fabricantes, distribuidoras e fracionadoras de IFAs e empresas fabricantes e importadoras de medicamentos trabalhem em conjunto e realizem as avaliações de risco utilizando os princípios de gerenciamento da qualidade. Ademais, o resultado do trabalho realizado deve ser baseado em conhecimento científico sempre vinculando a proteção do paciente e observando que o nível de esforço, formalidade e detalhamento da documentação seja proporcional ao nível de risco.

Além disso, os princípios descritos no Guia ICH M7(R1) - *Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk* (ICH 2017) em relação à avaliação de mutagenicidade, estratégias de controle e alterações nos processos de fabricação de substâncias ativas podem ser aplicados.

É relevante pontuar que caso o risco de formação de nitrosaminas tenha sido avaliado durante a fase de desenvolvimento dos processos de fabricação de IFA/produto acabado, estas informações poderão ser usadas para fundamentar a avaliação de que trata o presente guia.

334 Finalmente, ao término da Etapa 1, as empresas devem ter argumentos suficientes para
335 responder aos seguintes questionamentos:

- 336 • Qual o risco de formação de nitrosaminas no processo sintético do IFA, levando em consideração a
337 combinação de reagentes, solventes, catalisadores e materiais de partida usados, intermediários
338 formados, impurezas e degradantes?
 - 339 • Qual o risco de contaminação por nitrosaminas (por exemplo, de materiais recuperados, como
340 solventes, reagentes e catalisadores, equipamentos, materiais de partida ou intermediários)?
 - 341 • Qual o risco de formação de nitrosaminas durante a fabricação do produto acabado ou durante o
342 armazenamento ao longo da sua vida útil (por exemplo, possível degradação ou interação com
343 excipientes e material de embalagem)?
- 344



345
346 *Figura 13 - Avaliação de Risco (adaptado de imagem cedida pelo autor e apresentada no curso IFA – P&D e Produção de Insumos*
347 *Farmacêuticos Ativos (Silva Junior, P.E., 2021))*

348 **b) Avaliação de purga**

349
350

351 Caso seja verificada a presença de risco potencial de formação de nitrosaminas no processo
352 sintético do IFA, levando em consideração os reagentes, solventes, catalisadores, materiais de partida,
353 intermediários formados e outras impurezas, pode ser realizada uma avaliação pormenorizada de todo o
354 processo de obtenção do fármaco no que tange às possibilidades de eliminação/purga da(s) nitrosamina(s)
355 potencialmente presente(s).

356 Nessa análise, caso o domínio do processo de obtenção do IFA, e seus parâmetros associados,
357 seja tal que permita determinar que o risco da presença da(s) nitrosamina(s) acima do(s) limite(s) máximo(s)
358 permitido(s) seja negligenciável, a estratégia de controle poderá ser baseada apenas no controle do processo,
359 não sendo necessários testes analíticos. Essa estratégia é análoga a opção 4 do Guia ICH M7.

360 Para que tal estratégia de controle seja aceitável, é necessária uma análise de risco formal,
361 considerando as propriedades físico-químicas da(s) nitrosamina(s) em questão e os fatores do processo de
362 obtenção do IFA que impactam no destino e na eliminação/purga da(s) nitrosaminas, incluindo reatividade
363 química, solubilidade, volatilidade, ionizabilidade e processos especificamente desenvolvidos para remoção
364 da(s) nitrosamina(s) em questão. O resultado da análise de risco deve estimar um fator de eliminação/purga
365 da(s) nitrosaminas contaminante(s) em questão. Estudos de contaminação/eliminação poderão ser empregados

366 como forma de evidência da capacidade do processo em eliminar/purgar a(s) nitrosamina(s) em questão.
367 Quando não for possível determinar a ausência, ou a presença em níveis negligenciáveis, a partir da análise de
368 risco/fator de purga estimado, a estratégia de controle deverá incluir testes analíticos no IFA ou em
369 intermediários isolados.

370 Algumas publicações científicas estão disponíveis e podem ser consultadas para orientar quanto
371 às melhores práticas de cálculo do fator de purga, estabelecendo requisitos necessários para justificar a
372 eliminação da impureza, inclusive para casos envolvendo nitrosaminas, e podem ser utilizadas como referência
373 nessa etapa, por exemplo: Teasdale et al. 2010, Teasdale et al. 2013, Barber et al. 2017, Burns et al. 2019, Burns
374 et al. 2020.

375 376 **7. TESTES CONFIRMATÓRIOS (ETAPA 2)**

377 378 **a) Método analítico**

379
380 Assim como para outras impurezas, a avaliação laboratorial da presença de nitrosaminas requer
381 a aplicação de procedimentos analíticos sensíveis e seletivos, sendo muitas vezes necessária a associação de
382 diferentes técnicas analíticas como de separação cromatográfica associadas à identificação e quantificação por
383 espectrometria de massas, por exemplo.

384 Embora a Farmacopeia Brasileira ainda não disponha de método de análise de nitrosaminas,
385 vários procedimentos têm sido desenvolvidos e tornados públicos inclusive por autoridades regulatórias como
386 a Agência Europeia de Medicamentos – EMA (EDQM 2020), Agência Americana de Medicamentos e Alimentos
387 - FDA (FDA 2019) e Agência Canadense de Medicamentos - Health Canada (Health Canada 2019).

388 Há que se considerar também as farmacopeias estrangeiras admitidas no Brasil, conforme a
389 Resolução RDC nº 37, de 6 de julho de 2009 ou suas atualizações. Estes métodos, caso disponíveis, podem ser
390 utilizados pelas empresas como base para a análise de seus produtos.

391 Considerando os aspectos relacionados à formação destes contaminantes e o catálogo de
392 produtos da empresa, uma estratégia a se considerar é o desenvolvimento pela empresa de método geral e
393 abrangente que possa ser adequado tanto para análise de insumos ativos, excipientes, como dos produtos
394 acabados em seus diferentes estágios (produção, estudos de estabilidade e outros). Porém, tendo em vista a
395 especificidade de cada produto e os diferentes tipos de matriz, um único método para todos os casos pode não
396 ser possível.

397 Ressalta-se que, independentemente da estratégia adotada e das adequações realizadas, o
398 método de uso deve atender aos critérios estabelecidos na legislação vigente, a Resolução RDC nº 166, de 24 de
399 julho de 2017, que dispõe sobre validação de métodos analíticos, ou suas atualizações, ou o Guia ICH Q2(R1)
400 Validação de Procedimentos Analíticos. Neste sentido, destaca-se, mas não se restringe, a necessidade de se
401 observar os limites de detecção ou quantificação e de seletividade, principalmente quando este for aplicável a
402 diferentes matrizes de análise. Importante destacar que a validação analítica deve ser planejada considerando
403 os dados disponíveis para o produto. Com isso se poderá concluir pela possibilidade de utilização de validação
404 parcial, ensaio limite, ou mesmo a necessidade de execução de testes adicionais, entre outras situações.

405 Há relatos de formação de nitrosaminas inclusive nas etapas de preparação de amostras bem
406 como de interferência na análise por solventes comumente utilizados na rotina laboratorial. Portanto, a

407 preparação adequada da amostra é uma etapa crítica na avaliação destes analitos, seja em razão da perda de
408 impurezas ou da geração dessas durante essa etapa (EMA 2020, King et al. 2020).

409 **b) Lotes a serem testados**

410 A etapa em que a nitrosamina será testada (intermediário, IFA ou produto acabado) depende da
411 origem da impureza. Por exemplo, quando for necessário o teste confirmatório para impurezas provenientes
412 do processo de fabricação do IFA, estas podem ser testadas no IFA ou em um intermediário do processo, caso
413 sua origem seja anterior a esse intermediário. Já se a impureza for de degradação, recomenda-se que os testes
414 sejam realizados em amostras que representem o produto durante sua validade, por exemplo, lotes
415 submetidos aos estudos de estabilidade, amostras próximas ao vencimento, dentre outras. Nesse caso, o teste
416 se faz aplicável tanto no IFA como no produto acabado.

417 Os ensaios de quantificação dos lotes de IFA feitos pelo fabricante do IFA poderão ser utilizados pelo
418 detentor do registro do medicamento desde que haja uma avaliação crítica dos resultados, e que o fabricante
419 tenha sido qualificado conforme legislação de Boas Práticas de Fabricação vigente. No entanto, isso não exige
420 a necessidade de avaliação do risco no produto acabado, visto que a formação do contaminante pode ocorrer
421 em diversas etapas do processo de produção.

422 Em relação ao número de lotes que serão testados, este deve ser definido pela avaliação de risco da
423 empresa, conforme recomendações abaixo:

- 424 • Para medicamentos registrados, devem ser apropriadamente amostrados e testados, no mínimo, 10%
425 dos lotes anuais, ou 3 lotes por ano, o que for maior.
 - 426 ○ Se menos de 3 lotes forem produzidos no ano, todos os lotes fabricados devem ser testados.
 - 427 ○ Se mais de um fabricante, processo de fabricação e/ou fontes de materiais relacionados ao
428 risco forem utilizados, mais lotes devem ser testados a fim de cobrir todos os fatores de risco.
 - 429 ○ Quando a(s) nitrosamina(s) for(em) impureza(s) de degradação, minimamente 3 lotes
430 representativos do produto durante todo seu prazo de validade devem ser testados.
 - 431 ○ Outras abordagens tecnicamente justificadas poderão ser aceitas.
- 432 • Para novo registro ou petição pós-registro, o número de lotes testados deve ser condizente com a
433 quantidade requerida pela RDC vigente.
 - 434 ○ Além disso, devem ser observados também o quantitativo de lotes requerido no parágrafo
435 anterior. Por exemplo, para petições que solicitam menos de três lotes, a implementação será
436 condicionada ao compromisso da empresa em testar os lotes de implementação também
437 posteriormente, a fim de completar os 3 lotes necessários. Esses dados devem estar
438 disponíveis para apresentação à Anvisa, quando solicitado ou durante inspeção.
- 439 • Quando o fabricante do medicamento necessitar realizar a análise do IFA, o número de lotes deve ser
440 definido pela avaliação de risco da empresa.

441 **8. ESTRATÉGIA DE CÁLCULO PARA A ATRIBUIÇÃO DE LIMITES DE ACEITAÇÃO**

442 Os compostos N-nitrosos são agentes genotóxicos carcinogênicos do grupo denominado “Grupo
443 de Preocupação” ou *Cohort of Concern*. Trata-se de impurezas mais potentes que a maioria dos demais
444 compostos mutagênicos, portanto, o uso do limite baseado no conceito por “Limiar de Preocupação
445 Toxicológica” ou TTC (*Threshold of Toxicological Concern*) não é aplicável.

453 Conforme descrito no Guia ICH M7(R1), para tais compostos espera-se que a ingestão aceitável
454 seja significativamente menor do que para as demais impurezas potencialmente mutagênicas, de forma que o
455 estabelecimento do limite deve idealmente ser feito caso-a-caso, utilizando, por exemplo, dados de
456 carcinogenicidade de compostos estruturalmente semelhantes.

457 As abordagens de avaliação do risco descritas no presente Guia se aplicam para todas as vias de
458 administração, e correções de limites para diferentes vias de administração não são aplicáveis. Os casos em que
459 dados científicos justificarem particularidades de uma via de administração específica devem ser avaliados
460 individualmente.

461 Tendo em vista a aplicabilidade dos princípios do ICH M7 também para nitrosaminas, os
462 mesmos devem ser considerados quanto ao controle delas em medicamentos destinados unicamente ao
463 tratamento de câncer avançado conforme escopo do guia ICH S9, ou quando o próprio IFA possui efeito
464 genotóxico. Nesses casos, caso haja presença de nitrosaminas, limites superiores podem ser justificados.

466 a) Limites para nitrosamina única

467 A determinação dos limites aceitáveis ou AI (*Acceptable Intake*) das nitrosaminas listadas nesse
468 guia foi embasada na orientação de cálculo específico para cada composto disposta no Guia ICH M7(R1) e
469 harmonizada com os limites já aceitos por outras autoridades regulatórias (EMA 2020, FDA 2020), os quais, por
470 sua vez foram obtidos a partir de estudos de carcinogenicidade em animais ou de racional subsidiado por
471 similaridade estrutural. Os limites para algumas nitrosaminas conhecidas são descritos no Quadro 3. A ingestão
472 aceitável das nitrosaminas NDEA, NDMA e NMBA listadas no quadro foram previamente publicadas pela
473 Resolução RDC nº 283 de 17 de maio de 2019 que dispõe sobre investigação, controle e eliminação de
474 nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II.

475 *Quadro 3 - Limites de aceitação para nitrosaminas*

Nitrosamina (sigla)	Nomenclatura	CAS	Ingestão aceitável (ng/dia)
NDMA*	dimetilnitrosamina	62-75-9	96,0
NDEA*	dietilnitrosamina	55-18-5	26,5
EIPNA**	etilisopropilnitrosamina	16339-04-1	26,5
DIPNA**	di-isopropilnitrosamina	601-77-4	26,5
NMBA**	carboxipropilmetilnitrosamina	61445-55-4	96,0
MeNP**	metilnitrosopiperazina	16339-07-4	26,5
NDBA**	dibutilnitrosamina	924-16-3	26,5
NMPA*	fenilmetilnitrosamina	614-00-6	34,3

476 *As ingestões aceitáveis listadas para as nitrosaminas NDMA, NDEA e NMPA foram calculadas a partir do TD₅₀ obtido a partir de média
477 harmônica dos estudos de carcinogenicidade listado na base de dados *Carcinogenicity Potency Database* (CPDB) disponível em
478 <https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html>

479 **Para as demais nitrosaminas as ingestões aceitáveis foram estabelecidas com base em estratégia de relação estrutura-atividade
480 (Q)SAR.

481 Esses valores de ingestão aceitável se aplicam para produto acabado contendo apenas uma
482 nitrosamina. O limite determinado para um produto específico em ppm pode ser calculado por meio da razão
483 da ingestão aceitável (em ng) pela Dose Máxima Diária (DMD) do produto (em mg). Por exemplo, considerando
484 a dose máxima diária de metformina de 2.550mg e o limite de 96 ng para a NDMA, temos 0,038ppm (96/2.550)
485 como limite diário aceitável.

486 Esse cálculo também pode considerar o fator referente à duração do tratamento, quando o
487 tratamento durar menos de 10 anos, conforme equação apresentada no item “*Abordagem Less than Lifetime*”.

488 Os valores de ingestão aceitável previstos nesse guia, especialmente os calculados baseados em
489 relação estrutura-atividade, são limites interinos, considerando as melhores evidências disponíveis no momento
490 da publicação desse guia. Esses limites podem ser alterados no caso de disponibilidade de novas evidências
491 científicas para esses compostos.

493 **b) Mais de uma nitrosamina**

494 Considerando o caso da detecção de mais de uma nitrosamina no mesmo produto, duas
495 alternativas podem ser utilizadas para definir o limite da soma das nitrosaminas:

496 **Opção 1:** a soma de todas as nitrosaminas presentes no produto não deve ultrapassar
497 o limite de aceitação referente à nitrosamina mais potente dentre as presentes.

498 **Opção 2:** os limites individuais de cada nitrosamina são ajustados para assegurar que o
499 risco total da exposição a elas não ultrapasse o risco negligenciável.

500 A opção 2 considera uma abordagem baseada em risco para aceitar a presença de múltiplas
501 nitrosaminas, desde que seja demonstrado que o risco final não exceda a razão de 1:100.000, definida no Guia
502 ICH M7(R1) como risco aceitável de câncer. Assim, caso mais de uma nitrosamina precise ser controlada na
503 especificação do IFA ou do produto acabado, deve-se estabelecer um limite para a soma dessas nitrosaminas, o
504 qual deve assegurar a manutenção do risco negligenciável. Um exemplo de cálculo considerando a opção 2 é
505 descrito na Figura 14.

506 Essas abordagens são apenas aplicáveis caso mais de uma nitrosamina esteja de fato presente
507 e necessite ser controlada na especificação do IFA ou produto acabado. Caso exista a possibilidade teórica da
508 presença de nitrosaminas, mas que tenham sua ausência demonstrada e que não necessitem ser controladas
509 na especificação, o limite para nitrosaminas totais não deve considerar tais impurezas.

Exemplo:

Para um IFA que contém apenas NDEA, o limite aceitável de 26,5 ng/dia corresponde ao risco de 1:100.000. Por outro lado, caso ele contenha apenas NDMA, o limite aceitável de 96 ng/dia corresponde a esse mesmo risco de 1:100.000.

Em outro cenário, para um IFA que contenha ambas as nitrosaminas, caso fossem mantidos os limites originais, o risco corresponderia à soma de ambas, portanto o dobro do risco inicial - maior que o risco negligenciável. Assim, para que o risco seja mantido em 1:100.000, os limites das nitrosaminas devem ser reduzidos em proporções que assegurem um risco final total negligenciável, conforme descrito abaixo:

Caso o limite de cada uma seja reduzido para 50% do valor original (13,25 ng/dia para NDEA e 48 ng/dia para NDMA), cada uma representará 50% do risco inicial, e a soma de ambas equivalerá ao risco negligenciável (1:100.000). Alternativamente, proporções variáveis entre os limites individuais estabelecidos para cada nitrosamina podem ser empregadas, por exemplo, 30% do limite de NDEA (7,95ng/dia) e 70% do limite estabelecido para NDMA (67,2 ng/dia), conforme representado na Figura 14.

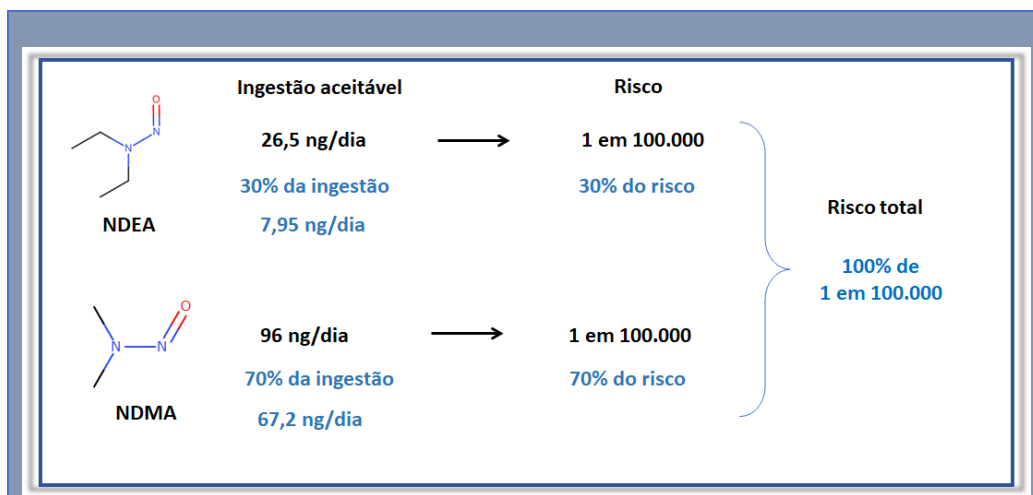


Figura 14 - Exemplo de estabelecimento de limites para mais de uma nitrosamina.

c) Nitrosaminas novas

Durante a avaliação de risco ainda há possibilidade de serem encontradas outras nitrosaminas, potenciais ou reais, além das listadas no Quadro 3. Frente à ausência de limites específicos, recomenda-se uma abordagem semelhante à realizada previamente para as nitrosaminas com limites listados nesse guia, com a determinação de limite específico baseado em estudos de carcinogenicidade, quando disponíveis. Nos casos em que estudos de carcinogenicidade não estejam disponíveis, recomenda-se a derivação de um limite a partir da comparação da relação estrutura-atividade (*Structure Activity Relationship* - SAR) com nitrosaminas conhecidas ou a aplicação de um TTC específico para a classe das nitrosaminas.

Para a determinação de limite baseado na TD₅₀ de estudos de carcinogenicidade, esses devem atender a critérios de qualidade e robustez como descrito no Guia ICH M7(R1), por exemplo, estudos com múltiplas doses (pelo menos 3 grupos) e 50 animais por dose por sexo. Os estudos utilizados para o fim de determinação do limite serão avaliados caso a caso, ainda que a média harmônica da TD₅₀ esteja apresentada na *Carcinogenicity Potency Database* (CPDB).

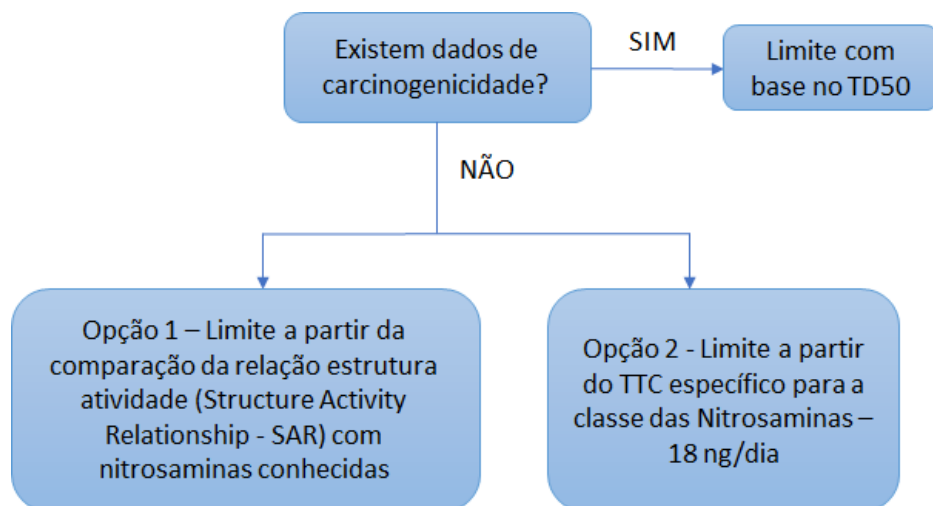
Na ausência de estudos robustos que possam subsidiar esse limite, a abordagem SAR é recomendada, desde que seja utilizada como comparador a TD₅₀ de uma nitrosamina cujo limite tenha sido derivado a partir de estudo de carcinogenicidade robusto com a estrutura mais similar ao composto em análise. O uso da abordagem SAR deve ser cientificamente justificado e adequadamente documentado.

Por fim, como alternativa à derivação de um limite baseado em SAR, o TTC específico para a classe das nitrosaminas pode ser aplicado. Com base no conhecimento científico e nos dados disponíveis até o momento, o TTC para a classe das nitrosaminas corresponde a 18 ng/dia. Esse valor corresponde ao 5º percentil dos valores de TD₅₀ para 45 nitrosaminas disponíveis na base de dados sobre carcinogenicidade LCDB (do inglês: *Lhasa Limited Carcinogenicity Database*) (LhasaLimited 2020), cuja metodologia para derivação da TD₅₀ foi publicada por Thresher e colaboradores (2019).

Apesar de haver dados de carcinogenicidade para um número maior de nitrosaminas na base de dados *Carcinogenicity Potency Database* - CPDB, de onde se extraíram os dados utilizados para a determinação do TTC geral para carcinógenos genotóxicos (1,5 µg/dia), os valores de TD₅₀ da LCDB foram calculados selecionando apenas estudos que atendiam critérios adicionais de qualidade. Dentre esses critérios estão a remoção de dados para os quais não existe dose-resposta ou as curvas dose-resposta não são lineares, exclusão de estudos com um único grupo e de valores de TD₅₀ acima de 1.000.000 mg/kg (Thresher et al. 2019).

542 Mais recentemente, Thomas et al. (2021) corroboraram a aplicabilidade de uso da base de
543 dados LCBD considerando apenas estudos mais robustos e da derivação do 5º percentil de modo
544 estatisticamente mais conservador. Os autores discutem que o limite de 18 ng/dia permite considerar um limite
545 de confiança que estime as incertezas e as diferentes potências da classe das nitrosaminas.

546 As opções para derivação de limites para novas nitrosaminas são ilustradas na Figura 15.



548 *Figura 15- Árvore decisória para estabelecimento de limites para novas nitrosaminas*

549 **d) Abordagem *Less Than Lifetime***

551 O termo “*Less Than Lifetime*” é traduzido livremente para “menos que a vida toda”. Essa
552 abordagem corresponde à possibilidade de se estabelecer limites para impurezas potencialmente mutagênicas
553 que sejam maiores quando a duração do tratamento for mais curta – por períodos menores do que uma vida
554 toda.

555 Isso significa que os limites variam conforme a duração do tratamento, baseado em um conceito
556 fundamental da toxicologia estabelecido pela Lei de Haber:

$$557 \text{Concentração} \times \text{Tempo} = \text{Constante}$$

558 Portanto, o efeito carcinogênico é baseado tanto na dose como na duração da exposição. Esse
559 conceito é estabelecido na Nota 6 do ICH M7 (R1) (ICH 2017), e é também aplicável a nitrosaminas (Bercu et al,
560 2021), as quais possuem toxicodinâmica semelhante a outras impurezas potencialmente mutagênicas, apesar
561 de serem mais potentes.

562 Com base nesse conceito, foram estabelecidos no ICH M7 (R1) (ICH 2017) valores de TTC que
563 variam conforme a duração do tratamento, sendo que aos limites maiores foram ainda incorporados fatores de
564 segurança para mitigar o risco de efeitos agudos que poderiam acontecer, como uma possível saturação das
565 enzimas de reparo do DNA.

566 No caso das nitrosaminas, o TTC de 1,5 µg/dia não é aplicável devido à sua maior potência,
567 enquadrando-se no grupo “*cohort-of-concern*”, porém não há óbice para que a ingestão aceitável de cada uma
568 seja multiplicada por fatores que correspondam à mesma proporção estabelecida para o TTC no ICH M7(R1),
569 que estão descritos no Quadro 4, resultando em limites superiores ao aplicado para a exposição por toda a vida
570 listada no Quadro 3.

Os fatores estão apresentados no Quadro 4 e o racional para sua derivação ilustrado na Figura 16.

Quadro 4 - Fatores para a duração do tratamento no cálculo do limite aceitável (Bercu et al, 2021).

Duração do tratamento	< 1 mês	1 a 12 meses	1 a 10 anos	> 10 anos
Fator a ser aplicado no cálculo do limite	80	13,3	6,7	1,0

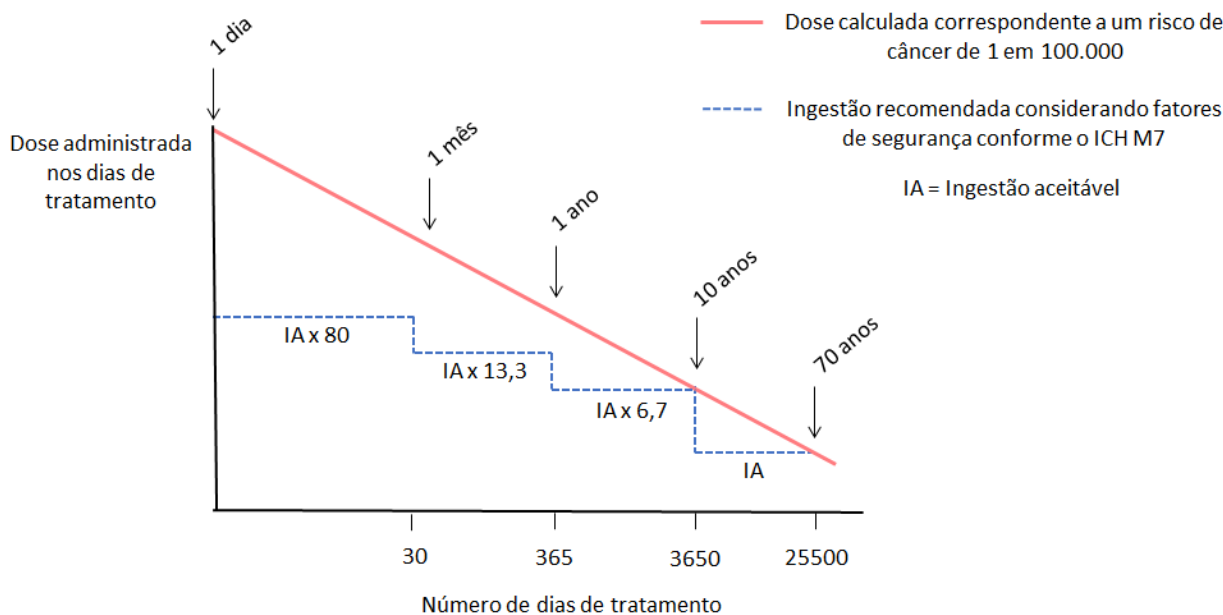


Figura 16- Correlação entre a duração da exposição e a ingestão diária aceitável para impurezas mutagênicas e nitrosaminas. Adaptado de Guia ICH M7(R1).

Assim, o cálculo do limite aceitável de cada nitrosamina deve ser realizado da seguinte forma:

$$\text{Limite aceitável (ppm)} = \frac{\text{Ingestão diária aceitável (ng/dia)} \times \text{Fator duração do tratamento}}{\text{Dose máxima diária do medicamento (mg/dia)}}$$

Fórmula 1- Cálculo do limite aceitável para nitrosaminas considerando duração de tratamento (abordagem Less Than Lifetime).

9. GLOSSÁRIO

Análise de risco: processo que consta de três componentes, sendo eles (1) avaliação de risco, (2) gerenciamento de risco e (3) comunicação de risco.

589 Abordagem *Less than Lifetime*: avaliações estabelecidas para risco de câncer baseadas nas exposições quando
590 essas são menores que a vida toda (70 anos).

591 *Cohort-of-concern*: grupo de agentes cancerígenos mutagênicos de alta potência que compreende compostos
592 semelhantes a aflatoxina, N-nitroso- e alquil-azóxicos.

593 Ingestão aceitável: um nível de ingestão que apresenta risco desprezível de câncer, ou para indicações sérias/
594 com risco de vida, em que o risco e o benefício são adequadamente equilibrados.

595 Limiar de preocupação toxicológica, do inglês *Threshold of Toxicological Concern – TTC*: conceito desenvolvido
596 para definir uma ingestão aceitável para qualquer substância química não estudada que represente um risco
597 negligenciável de carcinogenicidade ou outros efeitos tóxicos.

598 Limite aceitável: concentração máxima aceitável de uma impureza em uma substância medicamentosa ou
599 medicamento, derivada a partir da ingestão aceitável e da dose diária do medicamento.

600 Material: termo usado para denotar matéria-prima (materiais de partida, reagentes, solventes), materiais
601 auxiliares, intermediários, insumos farmacêuticos ativos e materiais de embalagem e rotulagem.

602 Produtos regularizados/produtos: medicamentos e insumos farmacêuticos ativos (IFA) registrados, notificados
603 ou cadastrados.

604 (Q)SAR e SAR: refere-se à relação entre a (sub)estrutura molecular de um composto e sua atividade
605 mutagênica usando Relações Estrutura-Atividade (Quantitativas) derivadas de dados experimentais.

606 Risco negligenciável: risco correspondente a uma incidência de câncer de 1 em 100.000.

607 TD₅₀: Taxa de dose crônica em mg/kg de peso corporal/dia, que causaria tumores em metade dos animais no
608 final de uma vida útil padrão para a espécie, levando em consideração a frequência desse tipo de tumor nos
609 animais de controle.

611 10. REFERÊNCIAS

612 Barber, C., et al. (2017). "A consortium-driven framework to guide the implementation of ICH M7 Option 4
613 control strategies." Regulatory Toxicology and Pharmacology **90**: 22-28.

615 Bercu, J., et al. (2021). "Use of less-than-lifetime (LTL) durational limits for nitrosamines: Case study of N-
616 Nitrosodiethylamine (NDEA)" Regulatory Toxicology and Pharmacology **123**: 104926.

619 Burns, M. J., et al. (2019). "New Semi-Automated Computer-Based System for Assessing the Purge of Mutagenic
620 Impurities." Organic Process Research & Development **23**(11): 2470-2481.

621 Burns, M. J., et al. (2020). "Controlling a Cohort: Use of Mirabilis-Based Purge Calculations to Understand
622 Nitrosamine-Related Risk and Control Strategy Options." Organic Process Research & Development **24**(8): 1531-
623 1535.

625 Carlson, E. S., et al. (2017). "A General Method for Detecting Nitrosamide Formation in the In Vitro Metabolism
626 of Nitrosamines by Cytochrome P450s." Journal of visualized experiments : JoVE(127): 56312.

629 EDQM (2020). "Ad-hoc projects of the OMCL Network." Retrieved 04 de fevereiro de 2021, 2021, from
630 <https://www.edqm.eu/en/ad-hoc-projects-omcl-network>.

631

632 EMA (2020). Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines - Overview and
633 recommendations. <EMA/526934/2019>, European Medicines Agency.

634

635 EMA (2020). Nitrosamine impurities in human medicinal products Procedure under Article 5(3) of Regulation EC
636 (No) 726/2004. [Procedure number: EMEA/H/A-5\(3\)/1490](Procedure number: EMEA/H/A-5(3)/1490), European Medicines Agency.

637

638 EMA (2021). "Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for
639 the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products."
640 EMA/409815/2020_Rev.1. from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf)
641 [a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf)
642 [ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf)

643

644 Ender, F., et al. (1964). "Isolation and identification of a hepatotoxic factor in herring meal produced from
645 sodium nitrite preserved herring." <Naturwissenschaften> **51**(24): 637-638.

646

647 FDA (2019). "FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Recalls
648 (Valsartan, Losartan, and Irbesartan)." Retrieved 04 de fevereiro de 2021, 2021, from
649 [https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan#5fdb8ed25acb8)
650 [ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan#5fdb8ed25acb8](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan#5fdb8ed25acb8).

651

652 FDA (2020)a. "Information about Nitrosamine Impurities in Medications." 2020, from
653 [https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications)
654 [medications](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications).

655

656 FDA (2020)b. "FDA Requests Removal of All Ranitidine Products (Zantac) from the Market." <FDA News Release>.
657 from [https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market)
658 [zantac-market](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market).

659

660 Fong, Y. Y. and W. C. Chan (1973). "Dimethylnitrosamine in chinese marine salt fish." [Food and Cosmetics](Food and Cosmetics Toxicology)
661 [Toxicology](Food and Cosmetics Toxicology) **11**(4): 841-845.

662

663 Health Canada (2019). "Impurities found in certain angiotensin II receptor blocker (ARB) products, also known
664 as sartans." Retrieved 04 de fevereiro de 2021, 2021, from [https://www.canada.ca/en/health-](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/information-health-product/drugs/angiotensin-receptor-blocker.html#a4)
665 [canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/information-health-](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/information-health-product/drugs/angiotensin-receptor-blocker.html#a4)
666 [product/drugs/angiotensin-receptor-blocker.html#a4](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/information-health-product/drugs/angiotensin-receptor-blocker.html#a4).

667

668 ICH (2005). Q9 - Quality Risk Management. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF
669 TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE.

670

671 ICH (2017). M7(R1) - Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit
672 potential carcinogenic risk, INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS
673 FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE.

674

675 King, F. J., et al. (2020). "Ranitidine—Investigations into the Root Cause for the Presence of N-Nitroso-N,N-
676 dimethylamine in Ranitidine Hydrochloride Drug Substances and Associated Drug Products." Organic Process
677 Research & Development **24**(12): 2915-2926.

678

679 Klein, D. R. (2017). Preparation and Reactions of Amides Organic Chemistry: 933.

680

681 LhasaLimited (2020). "Lhasa Carcinogenicity Database." from [https://carcdb.lhasalimited.org/carcdb-
682 frontend/#](https://carcdb.lhasalimited.org/carcdb-frontend/#).

683

684 López-Rodríguez, R., et al. (2020). "Pathways for N-Nitroso Compound Formation: Secondary Amines and
685 Beyond." Organic Process Research & Development **24**(9): 1558-1585.

686

687 Magee, P. N. and J. M. Barnes (1956). "The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by
688 feeding dimethylnitrosamine." Br J Cancer **10**(1): 114-122.

689

690 Rath, S. and L. S. Canaes (2009). "Contaminação de produtos de higiene e cosméticos por n-nitrosaminas."
691 Química Nova **32**: 2159-2168.

692

693 Reusch, W. (1999). "Virtual Textbook of Organic Chemistry." Retrieved 23/09/2020 2020 from
694 <https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/amine2.htm#amin7>.

695

696 Roberts, J. D. and M. C. Caserio (1977). Organonitrogen compounds; I. Amines. Basic Principles of Organic
697 Chemistry. Menlo Park, CA, W. A. Benjamin, Inc. : 1095-1166.

698

699 Teasdale, A., et al. (2013). "Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities: Strategies To
700 Demonstrate Control." Organic Process Research & Development **17**(2): 221-230.

701

702 Teasdale, A., et al. (2010). "A Tool for the Semiquantitative Assessment of Potentially Genotoxic Impurity (PGI)
703 Carryover into API Using Physicochemical Parameters and Process Conditions." Organic Process Research &
704 Development **14**(4): 943-945.

705

706 Thomas, R., et al. (2021). "Utilisation of parametric methods to improve percentile-based estimates for the
707 carcinogenic potency of nitrosamines." Regulatory Toxicology and Pharmacology: 104875.

708

709 Thresher, A., et al. (2019). "Generation of TD(50) values for carcinogenicity study data." Toxicol Res (Camb) **8**(5):
710 696-703.

711

712

713

714

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br