



## Стратегії вибору допоміжних речовин для мінімізації ризиків утворення нітрозамінів

Автори: Joseph Zeleznik, Sydney Badger, Manish Ghimire

**Ф**армацевтична промисловість постійно стикається з необхідністю поєднувати наукові інновації і при цьому забезпечувати здоров'я пацієнтів. Серед проблем, які сьогодні привертають увагу виробників лікарських засобів, особливе місце належить домішкам нітрозамінів через їхню потенційну небезпеку для здоров'я людини. Основна причина занепокоєння полягає в тому, що нітрозаміни вважають канцерогенними сполуками та пов'язують із розвитком різних форм онкологічних захворювань, зокрема раку стравоходу, шлунка, печінки, легень і сечового міхура. Результати досліджень також свідчать про можливий вплив нітрозамінів на розвиток раку носоглотки, товстої кишки та головного мозку. Саме тому надзвичайно важливо розуміти механізми утворення цих сполук.

Джерелом ризику можуть бути як активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини,

так і безпосередньо виробничі процеси. Водночас саме на етапах розроблення складу препарату та організації його виробництва фармацевтичні компанії мають можливість суттєво обмежити потенційний вплив нітрозамінів на пацієнтів.

Проблема нітрозамінів привернула глобальну увагу в червні 2018 р., коли N-нітрозодиметиламін було виявлено у валсартані. Уже в липні того ж року проблема поширилася на інші препарати групи сартанів. У 2019 р. нітрозаміни були виявлені також у ранітидині та метформіні. Спочатку основну увагу фахівці приділяли таблетованим формам, однак згодом стало зрозуміло, що ризик може стосуватися й інших шляхів введення, включаючи препарати для зовнішнього застосування, трансдермальні системи та парентеральні лікарські засоби. Найвищий ризик характерний для активних речовин, що містять вторинні та третинні аміни, а також деякі аміді.



### Утворення нітрозамінів

Вивченню механізмів утворення нітрозамінів присвячено значну кількість досліджень, які проводять на промислових підприємствах, у наукових установах та в регуляторних органах. Результати свідчать, що утворення нітрозамінів відбувається через складні хімічні реакції за участю нітрозуючих агентів (рис. 1). До таких речовин належать сполуки, що містять нітриту, азоту діоксид, азоту оксид, азотисту кислоту та азоту триоксид. Саме ці компоненти можуть взаємодіяти з амінами та призводити до утворення N-нітрозосполук, які вважають найбільш небезпечними щодо впливу на здоров'я людини.

На сьогодні ідентифіковано сім основних нітрозамінових сполук, які асоціюються з підвищеним ризиком для здоров'я (рис. 2).

Крім того, встановлено, що понад 300 активних фармацевтичних інгредієнтів потенційно можуть утворювати нітрозаміни. Попри те, що частину препаратів було відкликано з ринку, далеко не всі лікарські засоби, що мають потенційний ризик, вилучено з обігу. Фахівці регуляторних органів співпрацюють із виробниками

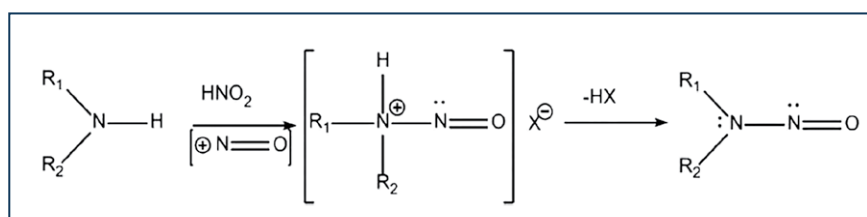


Рис. 1. Визнаний механізм утворення нітрозамінів

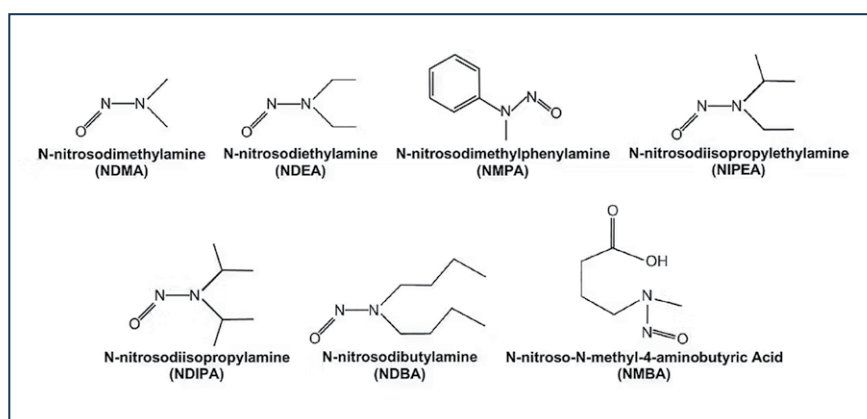


Рис. 2. Сім відомих нітрозамінових сполук

для визначення допустимих рівнів впливу та встановлення меж надходження нітрозамінів, які залежно від типу сполуки можуть коливатися від 26,6 до 1500 нг на

добу. Власні допустимі межі також розробили Європейське агентство з лікарських засобів, регуляторні органи Японії, Канади, Австралії, Китаю та Бразилії.

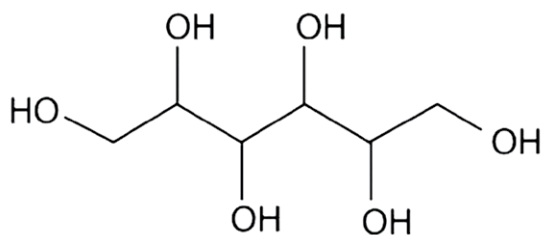


Рис. 3. Хімічна структура манітолу

**Стратегії мінімізації ризиків:  
вибір допоміжних речовин і  
виробничого процесу**

Серед джерел нітрозуючих агентів важливу роль відіграють пакувальні матеріали на основі нітроцелюлози, технологічна вода, розчинники, особливо регенеровані та повторно використані, а також допоміжні речовини. Усвідомлення того, що допоміжні речовини можуть впливати на утворення нітрозамінів, спонукало виробників сировини до активнішого вивчення цієї проблеми. Постачальники допоміжних речовин аналізують власні виробничі процеси з метою зменшення використання нітрозуючих агентів. Серед компаній, які вже проводять оцінку рівнів таких домішок, називають BASF, DFE Pharma, Evonik, Lubrizol та Roquette.

Одним із прикладів допоміжної речовини з низьким ризиком є манітол. Його хімічна структура не містить азоту, а виробничий процес не передбачає використання нітрозамінів або нітрозуючих агентів (рис. 3). Це дає підстави розглядати манітол як більш безпечний компонент з огляду на ризик утворення нітрозамінів.

Водночас виробники прагнуть зрозуміти, чи впливає контроль рівня нітритів у допоміжних речовинах на їхні функціональні характеристики. Наприклад, мікрокристалічну целюлозу Avicel PH випускають у стандартній формі та у формі з низьким вмістом нітритів. Результати досліджень підтвердили, що модифікація ви-

робничого процесу для зниження рівня нітритів не змінює показників ущільнення матеріалу порівняно з таким для стандартної форми продукту (рис. 4).

Вибір виробничого процесу також має фундаментальне значення для мінімізації ризику утворення нітрозамінів. Характеристика активної речовини та оцінка ризиків дозволяють визначити, чи може сам технологічний процес спричиняти формування небезпечних домішок. Наприклад, процеси вологої грануляції здатні активізувати утворення нітрозамінів у препаратах із підвищеним ризиком. Доведено також, що підвищені температура та вологість спричиняють збільшення рівня нітрозамінів (рис. 5). Окрему небезпеку становить використання регенерованих та повторно очищених розчинників, у яких можуть залишатися домішки. Натомість процес прямого пресування та суха грануляція дозволяють уникати умов, які стимулюють утворення нітрозамінів.

Європейське агентство з лікарських засобів та Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA) у своїх настановах запропонували поетапний підхід до мінімізації ризиків утворення нітрозамінів. Ця стратегія включає оцінку ризику, визначення джерел і рівнів домішок, а також впровадження заходів контролю, серед яких — вибір допоміжних речовин, оптимізація виробничого процесу та використання речовин-поглиначів (рис. 6).

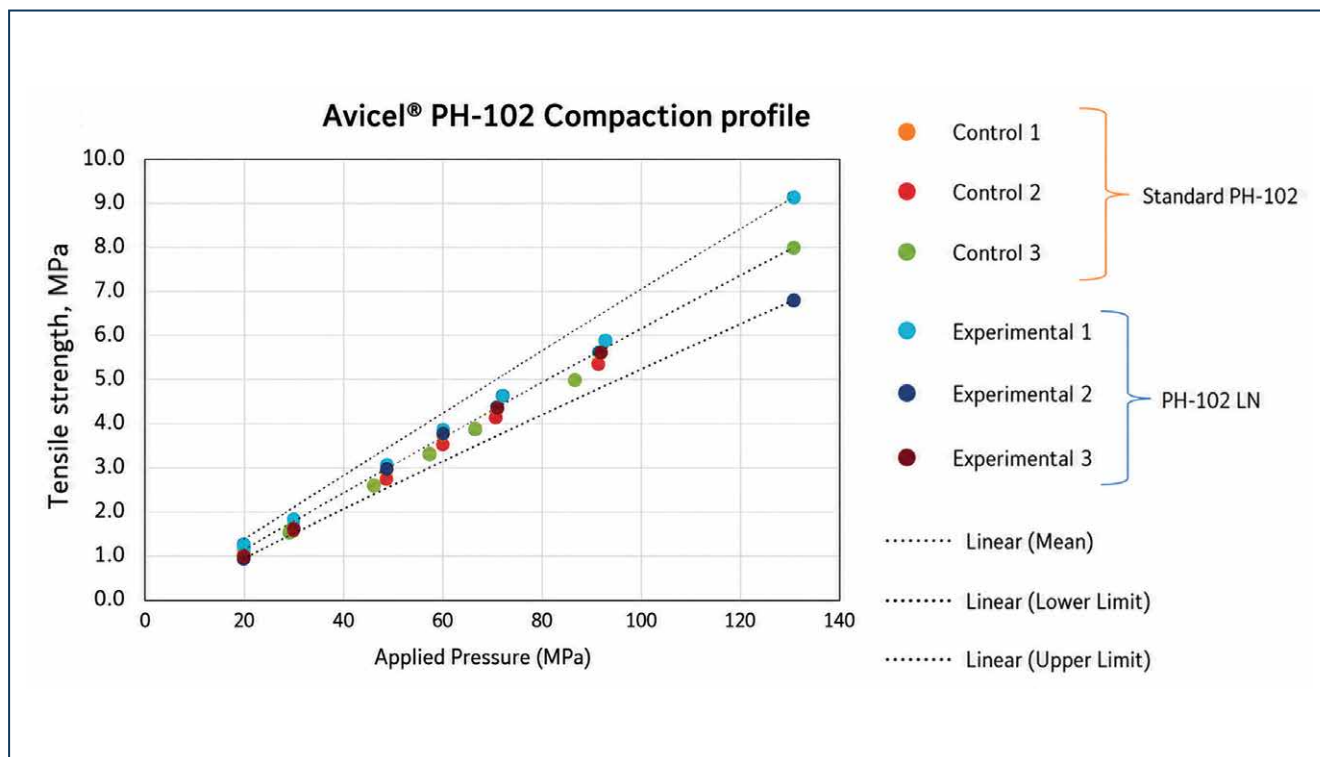


Рис. 4. Профіль ущільнення стандартної мікрокристалічної целюлози Avicel PH та матеріалу з низьким вмістом нітритів

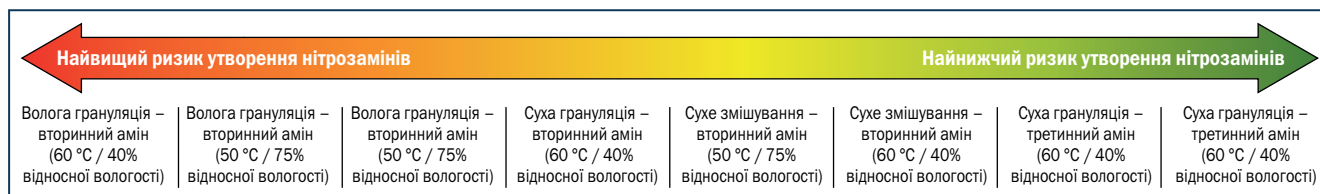


Рис. 5. Вплив процесу виробництва лікарського засобу, температури та вологості на утворення нітрозамінів

За результатами дослідження встановлено, що деякі речовини здатні знижувати рівень нітрозамінів (рис. 7). Зокрема, амінокислоти лізин, аргінін, L-цистеїн та гістидин виявляють здатність зв'язувати нітрити. Подібний ефект спостерігають також у разі використання кавової та ферулової кислот, які впливають на кислотність середовища. Водночас ефективність різних речовин-поглиначів є неоднаковою. Наприклад, аскорбінова кислота продемонструвала значно вищу ефективність у зниженні рівня нітрозамінів порівняно з такою альфа-токоферолу.

### Оцінка ризику утворення нітрозамінів

Міжнародна рада з допоміжних речовин для фармацевтичної промисловості розробила спеціальний опитувальник для оцінки ризику нітрозамінів у допоміжних речовинах. Його метою є надання виробникам лікарських засобів необхідної інформації для оцінки потенційних ризиків у готовому препараті. Документ був створений на основі рекомендацій Європейського агентства з лікарських засобів та FDA й покликаний забезпечити уніфікований підхід до обміну інформацією між виробниками допоміжних речовин та

представниками фармацевтичних компаній.

Опитувальник для оцінки ризику нітрозамінів у допоміжних речовинах: <https://www.ipeceurope.org/articles/questionnaire-for-excipient-nitrosamines-risk-evaluation.html>



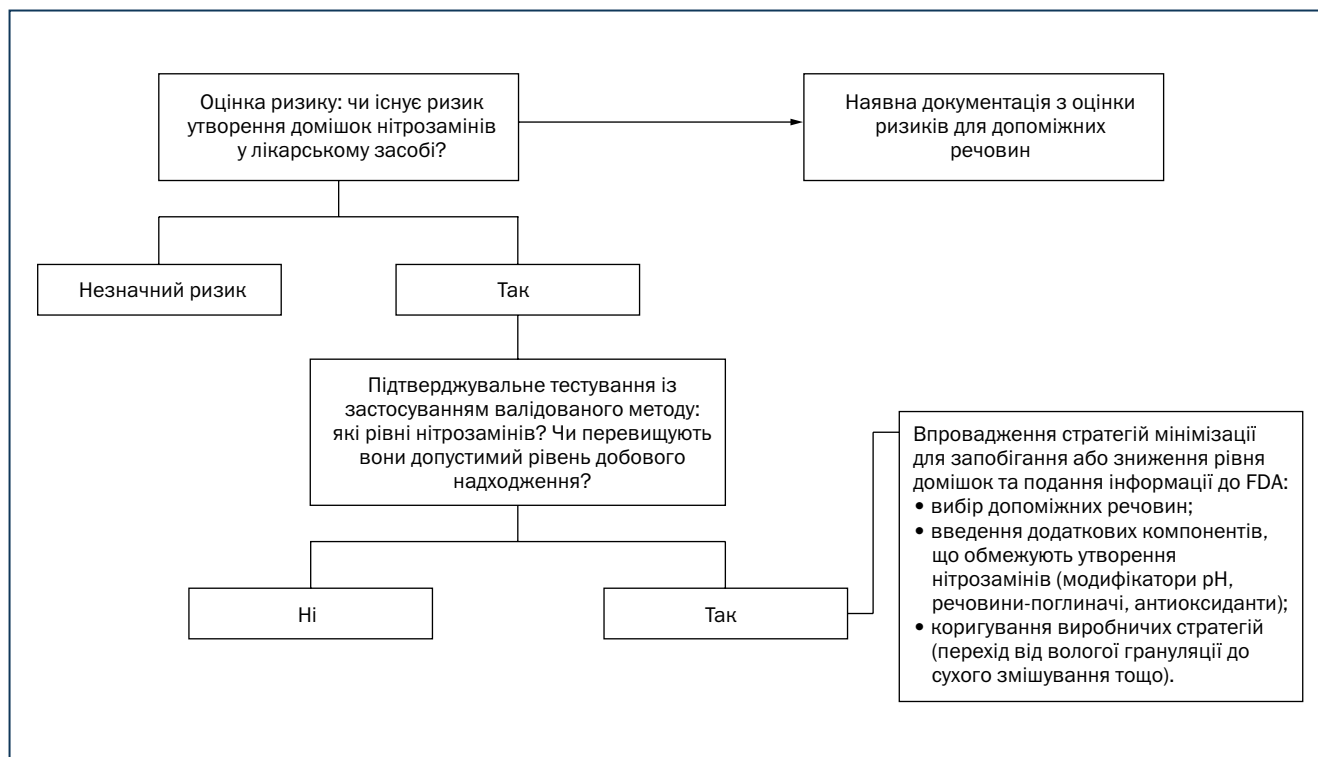


Рис. 6. Триетапна стратегія мінімізації ризику утворення нітрозамінів

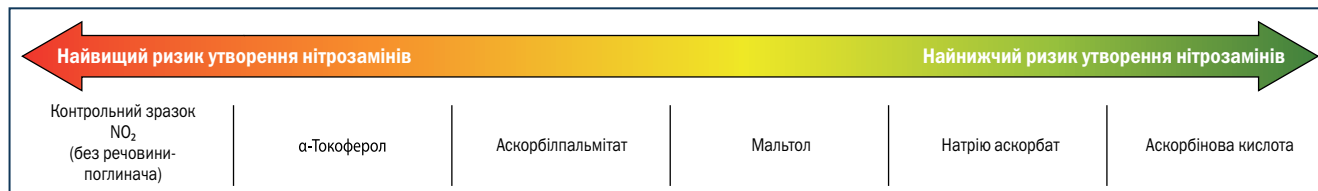


Рис. 7. Зниження рівня нітрозамінів за допомогою речовин-поглиначів

## Висновки

Автори статті підсумовують, що розвиток аналітичного обладнання та сучасних методів дослідження дозволяє виробникам більш ефективно впроваджувати стратегії контролю рівня нітрозамінів. Головним завданням залишається визначення ризику для конкретної активної речовини, що надалі допомагає правильно обирати допоміжні речовини та виробничі процеси. Водночас виробники допоміжних речовин уже реагують на потреби ринку, пропонуючи продукти з низьким вмістом нітритів, а також компоненти, здатні знижувати рівень нітрозамінів. Крім того, використання допоміжних речовин для процесів прямого пресування та валкового ущільнення дозволяє уникати вологих процесів, які можуть призводити до утворення небезпечних домішок. ■



Повний матеріал та перелік використаної літератури:  
<https://www.pharmtech.com/view/excipient-selection-strategies-to-mitigate-nitrosamine-risks>

Усі зображення надані авторами першоджерела.