

مذكرة إعلامية صادرة عن المنظمة

أحدث المعلومات عن شوائب النيتروزامينات

معلومات أساسية

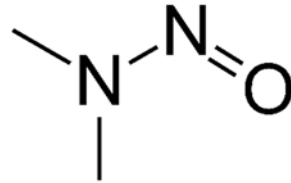
علمت سلطات تنظيم الأدوية بتموز/ يوليو ٢٠١٨ لأول مرة بوجود شوائب النيتروزامينات من ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين (NDMA) في المنتجات الطبية الحاوية على مادة الفالسارتان. وهذه المادة هي عبارة عن عامل مثبط لاستقبال هرمون الأنجيوتنسين المتحول في صيغته الثانية، وهي تنتمي إلى سلالة المركبات المتناظرة والمُشار إليها عادةً باسم مركبات السارتان.

وكُشف لاحقاً عن وجود المزيد من شوائب النيتروزامينات بأدوية أخرى تنتمي إلى سلالة مركبات السارتان، بما فيها ثنائي أثيل أمينات النيتروزامين (NDEA) وإيزوبروبيل أمينات النيتروزامين (NDIPA) وأثيل إيزوبروبيل أمينات النيتروزامين (NEIPA) وحمض مثيل رباعي أمينوبوتيريك النيتروزامين (NMBA).

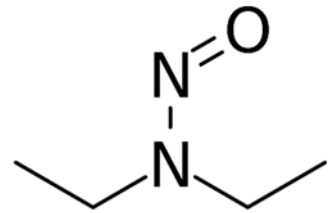
وأبلغ بالآونة الأخيرة عن وجود شوائب النيتروزامينات بالمنتجات الطبية الحاوية على مادتي البيوغليتازون والرانيتيدين.^{٣،١}

ما هي النيتروزامينات؟

يشير تعبير النيتروزامين أو النيتروزامينات (N-nitrosoamines) على نحو أدق، إلى جميع الجزيئات الحاوية على الزمرة الوظيفية من المركبات النيتروزوية، وهي جزيئات تثير الانشغال لأن شوائب النيتروزامينات هي من المواد التي يُحتمل أن تكون مواد مسرطنة للإنسان. ورغم وجود هذه الشوائب أيضاً في بعض الأطعمة وإمدادات مياه الشرب، فإن وجودها بالأدوية يعتبر غير مقبول كذلك.



الشكل ١: ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين (NDMA)



الشكل ٢: ثنائي أثيل أمينات النيتروزامين (NDEA)

ما أسباب وجود النيتروزأمينات؟

من المتعذر عموماً تكوين النيتروزأمينات ما لم تتفاعل الأمينات الثانوية أو الثلاثية مع حمض النيتروز الذي هو حمض غير مستقر في حد ذاته، وإن تسنى تكوينه في الموقع من مركبات النترت في ظل ظروف تحضير المركبات الحمضية.

أما في حالة مركبات السارتان، فإنها تحتوي في معظمها على حلقة التترازول التي تُستعمل لتشكيلها مادة نيتريت الصوديوم. وتشاء الصدفة أن تكون المذيبات المستعملة في التشكيل هي إما مركبات الأمينات أو مركبات حاوية على مخلفات الأمينات، والتي يُرجح أن تتسبب في الملاحظ من شوائب ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين وثنائي أثيل أمينات النيتروزامين في المنتجات، علماً بأن مصدر وجود شوائب ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين في دفعات منتج رانيتيدين مازال غامضاً حالياً.

ولكن خُص أيضاً أثناء التحقيقات الجارية إلى أن احتمال احتواء المنتجات على شوائب النيتروزأمينات هو أوسع نطاقاً من وجودها المترام، لا غير، في مركبات النيتريت والأمينات في توليفة المكونات الفعالة للمستحضرات الصيدلانية.^٤

وتشير البيانات إلى أن مصادر مركبات النترت أو الأمينات بوصفها ملوثات غير مقصودة للمواد الأولية والكواشف والمذيبات - مثل ثنائي مثيل الأمينات الموجود في الفورماميد الثنائي المثل الشائع الاستعمال كمذيب - قد تهئ أيضاً ظروفاً مواتية لتكوين النيتروزأمينات التي قد تُتاح أيضاً فرص تكوينها بفعل انتقال مركبات النترت أو الأمينات من خطوات التكوين اللاحقة. ومن الجدير بالذكر تحديد التلوث الخارجي المصادر بوصفه مصدراً لاحتواء المنتجات على النيتروزأمينات، وخصوصاً منه التلوث الناجم عن استعمال المواد المعاد تدويرها والمذيبات الحاوية فعلاً على كميات من النيتروزأمينات. ومن الأمثلة المستشهد بها على ذلك استعمال مادة الفورماميد الثنائي المثل المعاد تدويرها التي تُخمد بواسطة مركب نيتريت الصوديوم للتخلص من بقايا مادة الأزيد في إطار عملية الاسترداد. وعلاوة على ذلك، فإنه غالباً ما تُسند مهمة إعادة تدوير المواد والمذيبات إلى أطراف خارجية ثالثة قد لا تطبق ما يلزم من ضوابط في ضوء ما تحتويه المواد التي تجهزها من مركبات. ويمكن أن تصبح المواد والمذيبات ملوثة بالتبادل بالنيتروزأمينات أو الشوائب التي قد تتفاعل بالمرحلة السفلى من إنتاجها لتكوين النيتروزأمينات، إذا لم تُنظف كما ينبغي المعدات المتداولة بين العملاء.^{٤ب}

والأهم من ذلك أن هذه الآليات الإضافية، ولاسيما التلوث المتبادل، لا تلحق بمنتجات بعينها تحديداً إلى حد ما، وقد تؤثر على منتجات لا يُتوقع بخلاف ذلك أن تكون معرضة لخطر تكوين النيتروزأمينات فيها. وقد دفعت هذه الشواغل الأوسع نطاقاً وكالة الأدوية الأوروبية^٥ إلى مطالبة جميع حملة تراخيص تسويق منتجات المستحضرات الصيدلانية النهائية كافة بإجراء تقييم لمخاطرها للبت في خطورة ما تحتويه من نيتروزأمينات.

درجة السمية

تتدرج مركبات ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين وثنائي أثيل أمينات النيتروزامين ضمن نطاق الزمرة المسماة باسم "زمرة المواد المثيرة للانشغال"، وهي عبارة عن مجموعة من المواد المسرطنة والقادرة بشدة على التسبب في الطفرات والتي صنفتها الوكالة الدولية لبحوث السرطان التابعة للمنظمة على أنها مواد يُحتمل أن تكون مواد مسرطنة للإنسان. ورغم قوة شوائب النيتروزامينات هذه، فإن خطورة تسبب الكميات الملحوظة منها في إصابة الإنسان بالسرطان ما فتأت جدّ متدنية.

ولا تتوفر سوى بيانات محدودة عن مدى سمية هذه الشوائب الموجودة تحديداً في مركبات ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين وثنائي أثيل أمينات النيتروزامين. وبناءً على هذه المعلومات، فقد اعتمدت معظم الهيئات التنظيمية الرئيسية الكميات المقبولة مؤقتاً من مدخول هذه الشوائب المحددة على النحو المبين في الجدول ١ أدناه.

ونظراً إلى تشابه هياكل مركبات إيزوبروبيل أمينات النيتروزامين (NDIPA) وأثيل إيزوبروبيل أمينات النيتروزامين (NEIPA) وحمض مثيل رباعي أمينوبوتيريك النيتروزامين (NMBA)، فإن الهيئات التنظيمية الدولية تنظر إلى مرتسم سميتها على أنه مماثل لسمية مركبات ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين وثنائي أثيل أمينات النيتروزامين.

وفيما يخص شوائب النيتروزامينات غير المدرجة في الجدول ١، فإنه يُوصى بتطبيق المبادئ المبينة بإيجاز في المبدأ التوجيهي ICH's M7(R1)^١ لغرض تحديد المدخول المقبول منها، علماً بأن واحداً على الأقل من النيتروزامينات المتناظرة والداخلية في محتوى مركبات السارتان أثبت سلبيته لاختبار أميز.^٤

الجدول ١: الحدود المسموح بها مؤقتاً من المدخول اليومي لشوائب مختارة من النيتروزامينات

مختصر اسم الشائبة	الاسم الكيميائي	المدخول المسموح به منها يومياً
NDMA ^٦	ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين	٩٦,٠ نانوغرام/ يومياً
NDEA ^٦	ثنائي أثيل أمينات النيتروزامين	٢٦,٥ نانوغرام/ يومياً
NMBA ^٧	حمض مثيل رباعي أمينوبوتيريك النيتروزامين	٩٦,٠ نانوغرام/ يومياً
DIPNA ^٧	إيزوبروبيل أمينات النيتروزامين	٢٦,٥ نانوغرام/ يومياً
EIPNA ^٧	أثيل إيزوبروبيل أمينات النيتروزامين	٢٦,٥ نانوغرام/ يومياً

الإجراءات التنظيمية

طُلب بالاتحاد الأوروبي عقب إجراء استعراض بموجب المادة ٣١ لمركبات السارتان المعرضة لخطر احتوائها على شوائب النيتروزامينات (الحاوية منها على حلقة النترازول)،^٩ من الشركات المصنعة أن تستعرض إجراءاتها في مجال التصنيع وتدخل عليها ما يلزم من تعديلات للتقليل إلى أدنى حد من شوائب النيتروزامينات بأقصى قدر عملي ممكن. وأُتيحت أمام تلك الشركات فترة انتقالية مدتها سنتان لإدخال تلك التعديلات، ويتواصل خلالها تطبيق المبدأ في الجدول ١ من حدود مسموح بها مؤقتاً من مدخول المنتجات. ولا يُسمح بالاتحاد الأوروبي بتداول دفعات المنتجات التي تتجاوز هذه الحدود فيما يخص فرادى الشوائب، أو الدفعات الحاوية منها على كل من مركبات ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين وثنائي أثيل أمينات النيتروزامين.

ويُطلب على إدخال التفتيحات اللازمة على دستور الأدوية الأوروبي فيما يخص الدراسات الفردية المتعلقة بالمواد الدوائية التي تحتويها سلسلة مركبات السارتان لكي تشمل اختبارات الكشف عن النيتروزامينات. وإضافة إلى ذلك، يجري على قدم وساق تنقيح الدراسة الفردية العامة المتعلقة بالمكونات الفعالة للمستحضرات الصيدلانية (الدراسة الفردية العامة رقم ٢٠٣٤)، وستُدرج فيها أيضاً الاختبارات المناسبة.

وبناءً على هذه التدابير المتخذة، فقد سُحبت مؤقتاً منتجات عديدة لمركبات السارتان من أسواق الاتحاد الأوروبي، وأُعيد الآن الكثير منها إلى أسواقه؛ ولكن الاتحاد الأوروبي ينصح المرضى بعدم وقف تناولهم لعلاجاتهم ما لم ينصحهم بذلك الصيدلاني أو الطبيب المعني بهم.

واتبعت إدارة الأدوية والأغذية بالولايات المتحدة طريقة مماثلة في تحديد الأدوية التي تتجاوز الحدود المسموح بها مؤقتاً من مدخول شوائب النيتروزامينات فيها، وفي سحب تلك الأدوية من الأسواق. وتنتشر هذه الإدارة قائمة بأسماء منتجات الأدوية المثبطة لاستقبال هرمون الأنجيوتنسين المتحول في صيغته الثانية وحالة تلك المنتجات من حيث محتواها من النيتروزامينات.^{١٠} وشددت الإدارة المذكورة شأنها شأن وكالة الأدوية الأوروبية، على أن مخاطر وقف تناول هذه الأدوية فجأة (مثل التعرض للسكتة الدماغية) تفوق بكثير المخاطر القليلة الناجمة عن مواصلة تناول هذه الأدوية الحاوية على تلك الشوائب.

وكُشف بالآونة الأخيرة عن وجود كميات من شوائب ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين في دفعات من منتجات الرانيتيدين والنizatيدين، علماً بأن أدوية الرانيتيدين تستعمل على نطاق واسع لتقليل إفراز عصارات المعدة الحمضية لدى المرضى المصابين بحالات، مثل حرقة المعدة وقرحتها، وهي أدوية متاحة في الأسواق وتُصرف بدون وصفة طبية.

وتباينت ردود فعل الوكالات التنظيمية، واتخذ بعض الهيئات التنظيمية الوطنية الأوروبية، كل على حدة، وكذلك وكالة سويسميديك (Swissmedic) للمنتجات الطبية ووزارة الصحة الكندية، تدابير احترازية قصت بسحب جميع منتجات الرانيتيدين من الأسواق أو بوقف توزيعها حتى يثبت تحليل الوجبات الموزعة منها أن محتواها من ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين هو دون المستويات المقبولة. وتُجري حالياً وكالة الأدوية الأوروبية تقييماً للبيانات المتاحة للبت فيما إذا كان المرضى الذين يستعملون دواء الرانيتيدين معرضون لأي خطورة ناجمة عن ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين.^{١١}

وطلبت سلطات أخرى، مثل إدارة الأدوية والأغذية بالولايات المتحدة، ألا تُسحب المنتجات طوعاً إلا إذا أثبتت نتائج اختبارها أن مستويات ما تحتويه من مركبات ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين هي أعلى من المستويات المحددة مؤقتاً،^{١٢} وقررت تلك الإدارة أن مستويات هذه المركبات الملحوظة في معظم منتجات الرانيتيدين والنيزاتيدين مماثلة لمستوياتها المتوقع وجودها في ما يتناوله المرء من أطعمة شائعة مثل اللحوم المشوية أو المدخنة.

وشرعت شركات كثيرة في اتخاذ تدابير وقائية تمثلت في سحب منتجاتها من الرانيتيدين طوعاً من الأسواق.

أما وكالة الأدوية الأوروبية فقد اتخذت تدبيراً عاماً طلبت فيه من حملة تراخيص تسويق منتجات المستحضرات الصيدلانية النهائية كافة إجراء تقييم لإمكانية وجود النيتروزامينات في جميع المنتجات الحاوية على مكونات فعالة مولفة كيميائياً.^٥ ورغم أن تكوين تلك النيتروزامينات أثناء تصنيع معظم الأدوية غير متوقع، فإن إمكانية تلويثها بالتبادل أو احتوائها على الأمينات والنترينات من دون قصد هي التي دفعت إلى مطالبة الشركات بإجراء هذه الاستعراضات التحوطية التي يتوقع أن يكون نطاقها واسعاً وأن تدرس جميع نواحي التصنيع العملية، بما فيها تصنيع منتجات المستحضرات الصيدلانية النهائية. كما طلبت وكالة الأدوية الأوروبية من حملة تراخيص تسويق تلك المنتجات استكمال هذا الاستعراض في غضون ٦ أشهر.

أساليب الاختبار

تشكل المستويات المتدنية من شوائب النيتروزامينات الموجودة بالمنتجات تحديات في مجال الاختبار. وتسهيلاً لاختبار العينات، فقد نشرت إدارة الأدوية والأغذية بالولايات المتحدة العديد من أساليب الاختبار التي قد يُنظر فيها عند تقدير ما تحتويه المكونات الفعالة للمستحضرات الصيدلانية ومنتجات المستحضرات الصيدلانية النهائية من نيتروزامينات.

<https://www.USFDA.gov/media/124025/download> -

<https://www.USFDA.gov/media/115965/download>

<https://www.USFDA.gov/media/130801/download>

<https://www.USFDA.gov/media/131868/download>

وأوصت إدارة الأدوية والأغذية بالولايات المتحدة باتباع أسلوب قياس الطيف الكلي العالي الاستبانة لاستشراب السوائل عند اختبار الرانيتيدين بسبب ما يهيؤه هذا الأسلوب من ظروف اختبارها في درجات حرارة منخفضة؛ لأن إجراء بعض أساليب الاختبار في درجات حرارة مرتفعة قد يسفر عن تكوين العينة لمركبات ثنائي مثيل أمينات النيتروزامين.^{١٣}

وبالمثل، فقد نشرت أيضاً شبكة المختبرات الرسمية المعنية بمراقبة الأدوية والتابعة لمجلس أوروبا العديد من الأساليب التي قد تُستعمل في اختبار النيتروزامينات، وهي متاحة على عنوان الموقع الإلكتروني التالي:

<https://www.edqm.eu/en/ad-hoc-projects-omcl-network>.

توصيات

فيما يلي خطوات ينبغي أن تتخذها الوكالات التنظيمية فيما يتعلق بالمنتجات الحاوية على مركبات السارتان والرانيتيدين وغيرها من المنتجات التي تُحدد على أنها حاوية على النيتروزامينات، وذلك لتحقيق ما يلي:

التحقق من مستويات النيتروزامينات الموجودة بالمنتجات المطروحة في أسواقها، سواء بالاستعانة بالمختبرات الوطنية لاختبارها أم بما يصدر من تصريحات ذاتية عن موردي المنتجات أنفسهم، على أن تُستعمل أساليب اختبار مناسبة للتحقق منها.

مطالبة حملة تراخيص تسويق تلك المنتجات بإجراء تقييمات للمخاطر لتحديد أسباب تلوث المنتجات بالنيتروزامينات وتعيين حدود تكفل التحكم في أن تكون مستويات هذه الشوائب فيها دون المستويات المقبولة.

مطالبة حملة تراخيص تسويق تلك المنتجات بإدخال تعديلات تكفل انعدام وجود النيتروزامينات في المنتجات أساساً في المستقبل، مهما كانت مستوياتها.

وبوصف القيم الوارد ذكرها في الجدول ١ من التدابير المؤقتة، فإنها تمثل أفضل المعلومات المتاحة فيما يخص المدخول المسموح به يومياً من تلك الشوائب. أما بالنسبة إلى سائر شوائب النيتروزامينات غير المدرجة في هذا الجدول، فإنه يُوصى بتطبيق المبادئ المبينة بإيجاز في المبدأ التوجيهي ICH's M7(R1)^٨ لغرض تحديد المدخول المقبول منها.

وبناءً على ما أُجري من تحقيقات بشأن وجود النيتروزامينات، فإن من الواضح أن نطاق النظر بالكامل في احتمال تلوث أحد منتجات المستحضرات الصيدلانية النهائية بالنيتروزامينات هو نطاق يجب أن يكون أوسع من إمكانية بحث موضوع استعمال مصادر الأمينات والنيتريتات بالتزامن في إعداد المكونات الفعالة لمنتجات المستحضرات الصيدلانية هذه. ولا بد أن تجري شركات تصنيع جميع منتجات المستحضرات الصيدلانية النهائية تقييماً لجميع الظروف التي قد تسفر دون قصد عن تلوث منتجاتها بالنيتروزامينات، وأن تتخذ خطوات تخفف وطأة هذه المخاطر. ويرد وصف مفصل للعوامل التي ينبغي مراعاتها في الطلب الموجه من الاتحاد الأوروبي إلى شركات التصنيع.^٥

وينبغي في الحالات التي يُلاحظ فيها أن مستوى أحد شوائب النيتروزامينات الموجودة بالمنتجات هو دون الحدود المقبولة مؤقتاً أن يُنظر عموماً إلى تلك المنتجات على أنها مأمونة وأن من الجائز إبقاؤها مطروحة في الأسواق.

أما في الحالات التي تتجاوز فيها مستويات النيتروزامينات الموجودة بالمنتجات الحدود المقبولة أو يُلاحظ بها وجود أكثر من نيتروزامين واحد، فإنه ينبغي عموماً ألا يُسمح بطرح تلك المنتجات في الأسواق. ولكن يجب أيضاً أن تقوم كل واحدة من السلطات الوطنية، لدى نظرها في اتخاذ هذا الإجراء، بموازنة الآثار التي يخلفها انتفاء المنتج من الأسواق على المريض، الأمر الذي ينطوي على تحديد مدى توفر العلامات التجارية أو العلاجات البديلة في أسواقها والآثار السريرية المترتبة على وقف تناول المريض للعلاج أو تحويله إلى تناول آخر يختلف عنه.

ويُنصح المرضى بجميع الحالات المعروضة حتى الآن بعدم وقف تناولهم لعلاجاتهم ما لم ينصحهم بذلك أحد مهنيي الرعاية الصحية.

وستواصل المنظمة رصد مشكلة تلوث المنتجات بالنيتروزامينات وتقديم أحدث المعلومات عنها، حسب اللزوم. وينبغي أيضاً إيلاء اهتمام للموقعين الإلكترونيين لكل من إدارة الأدوية والأغذية بالولايات المتحدة ووكالة الأدوية الأوروبية، اللذين سيُنشر فيهما ما يستجد عن التحقيقات الجارية من معلومات.

- 1 https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/update-nitrosamine-impurities-ema-continues-work-prevent-impurities-medicines_en.pdf
- 2 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-ranitidine-medicines-following-detection-ndma>
- 3 <https://www.USFDA.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine>
- 4 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf
- 4b https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders_en.pdf
- 5 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-companies-steps-take-avoid-nitrosamines-human-medicines>
- 6 February 2019, EMA/44960/2019: Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities.
- 7 20 August 2019 EMA/351053/2019 rev 1: Temporary interim limits for NMBA, DIPNA and EIPNA impurities in sartan blood pressure medicines.
- 8 https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf
- 9 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valsartan-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid_en.pdf
- 10 <https://www.USFDA.gov/drugs/drug-safety-and-availability/USFDAs-assessment-currently-marketed-arb-drug-products>
- 11 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ranitidine-containing-medicinal-products>
- 12 <https://www.USFDA.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-tests-ranitidine>
- 13 <https://www.USFDA.gov/drugs/drug-safety-and-availability/USFDA-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>