



คุณภาพยาเม็ดมอนเทลูคาสต์ โซเดียม

Pharmaceutical quality of Montelukast sodium tablets

นันทนัช สีสุวรรณ, วิดีณี คงสุข และ ศศิดา อยู่สุข

สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

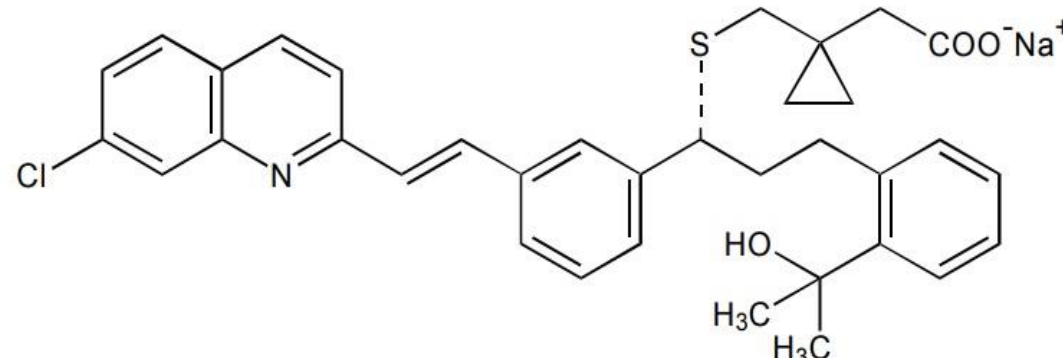
มอนเทลูคาสต์ เป็นยาในกลุ่ม selective leukotriene receptor antagonist ใช้ป้องกันและรักษาโรคหอบหืดในระยะยาว รวมทั้งป้องกันภาวะหลอดลมหดตัวจากการออกกำลังกาย ในปีงบประมาณ 2561 สำนักยาและวัตถุเสพติด ร่วมกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทำการสำรวจคุณภาพยาเม็ดมอนเทลูคาสต์ในโครงการประกันคุณภาพยาตัวอย่างยาเม็ดมอนเทลูคาสต์ โซเดียม ขนาดความแรง 10 มิลลิกรัม เป็นตัวอย่างจากโรงพยาบาลของรัฐทั่วประเทศ 11 ตัวอย่าง และจากบริษัทผู้ผลิต 13 ตัวอย่าง รวมทั้งสิ้น 24 ตัวอย่าง จำแนกเป็นจากผู้นำเข้า 1 ราย จำนวน 1 ทะเบียนตำรับยา และจากผู้ผลิตในประเทศ 3 ราย จำนวน 3 ทะเบียนตำรับยา ตรวจวิเคราะห์คุณภาพตามวิธีวิเคราะห์และมาตรฐานที่กำหนดในตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา ฉบับที่ 40 (United States Pharmacopeia, USP40) ที่ผ่านการทวนสอบวิธีวิเคราะห์แล้ว โดยวิเคราะห์ในหัวข้อการตรวจเอกลักษณ์ ปริมาณด้วยสำคัญ ความสม่ำเสมอของตัวยา และ Organic impurities ผลการสำรวจพบว่าทุกตัวอย่างเข้ามาตรฐาน ทุกหัวข้อวิเคราะห์ (ร้อยละ 100) แสดงให้เห็นว่ายาเม็ดมอนเทลูคาสต์ โซเดียม ที่มีในประเทศไทยมีคุณภาพ

คำสำคัญ: ยาเม็ดมอนเทลูคาสต์ โซเดียม, คุณภาพยา

บทนำ

Montelukast เป็นยาในกลุ่ม Selective leukotriene receptor antagonist มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของตัวรับ Leukotriene บริเวณทางเดินหายใจ ป้องกันการเกิดการบวมรวมถึงลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในช่องทางเดินหายใจ ดังนั้นจึงใช้ในการป้องกันและรักษาโรคหอบหืดในระยะยาว รวมทั้งป้องกันภาวะหลอดลมหดตัวจากการออกกำลังกาย

ในปีงบประมาณ 2561 สำนักยาและวัตถุเสพติดร่วมกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทำการสำรวจคุณภาพยาเม็ด Montelukast ในโครงการประกันคุณภาพยา ตรวจวิเคราะห์คุณภาพตามวิธีวิเคราะห์และมาตรฐานที่กำหนดในตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา ฉบับที่ 40 (United States Pharmacopeia, USP40) ที่ผ่านการทวนสอบวิธีวิเคราะห์แล้ว โดยวิเคราะห์ในหัวข้อการตรวจเอกลักษณ์ ปริมาณด้วยสำคัญ ความสม่ำเสมอของตัวยา และ Organic impurities



รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของยา Montelukast sodium (C₃₅H₃₅ClNNaO₃S)

วัตถุประสงค์

เพื่อสำรวจคุณภาพยาเม็ด Montelukast sodium ที่มีในประเทศไทย

วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่าง: ยาเม็ด Montelukast sodium ความแรง 10 มิลลิกรัม

วิธีวิเคราะห์: USP 40

➤ Assay, Organic impurity

- Column: 4.6-mm x 10-cm; 3µm packing L11 (Phenyl)
- Column temperature: 50°C
- Flow rate: 1.5 mL/min
- Injection volume: 15 µL
- Solution A: 0.2% (v/v) Trifluoroacetic acid in water
- Solution B: Methanol and Acetonitrile (3:2)
- Standard solution: Montelukast Dicyclohexylamine 0.52 mg/mL in diluent
- Sample solution: Montelukast 0.4 mg/mL in diluent
- Diluent: Methanol and Water (3:1)

- Mobile phase:

Time (min)	Solution A (%)	Solution B (%)
0	48	52
5	45	55
12	45	55
22	25	75
23	25	75
25	48	52
30	48	52

➤ Content uniformity

- Column: 3.0-mm x 10-cm; 5µm packing L11 (phenyl)
- Column temperature: 50°C
- Flow rate: 0.9 mL/min
- Injection volume: 10 µL
- Mobile phase: Solution A and Solution B (1:1)
- Solution A: 0.2% (v/v) Trifluoroacetic acid in water
- Solution B: 0.2% (v/v) Trifluoroacetic acid in Acetonitrile
- Standard solution: Montelukast Dicyclohexylamine 0.052 mg/mL in diluent
- Sample solution: Montelukast 0.04 mg/ml in methanol
- Diluent: Methanol and Water (3:1)

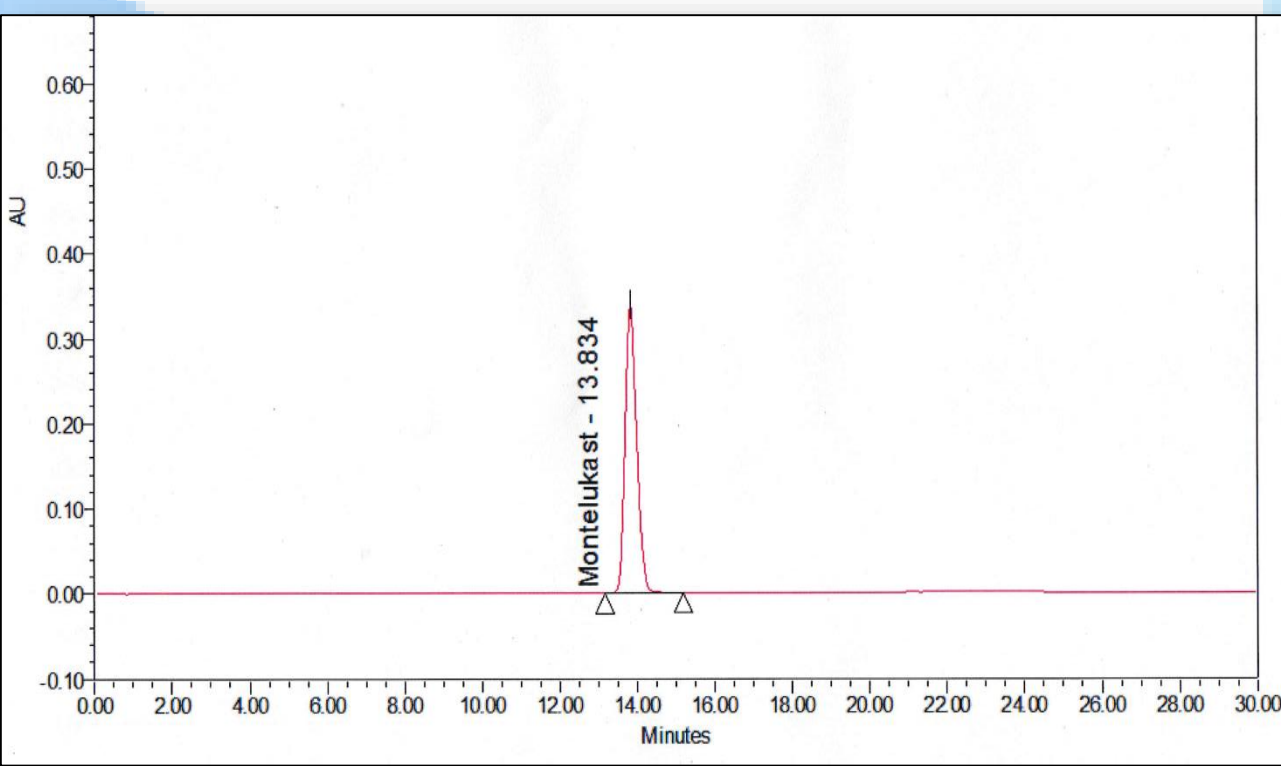
ผลการศึกษา

การทวนสอบวิธีวิเคราะห์

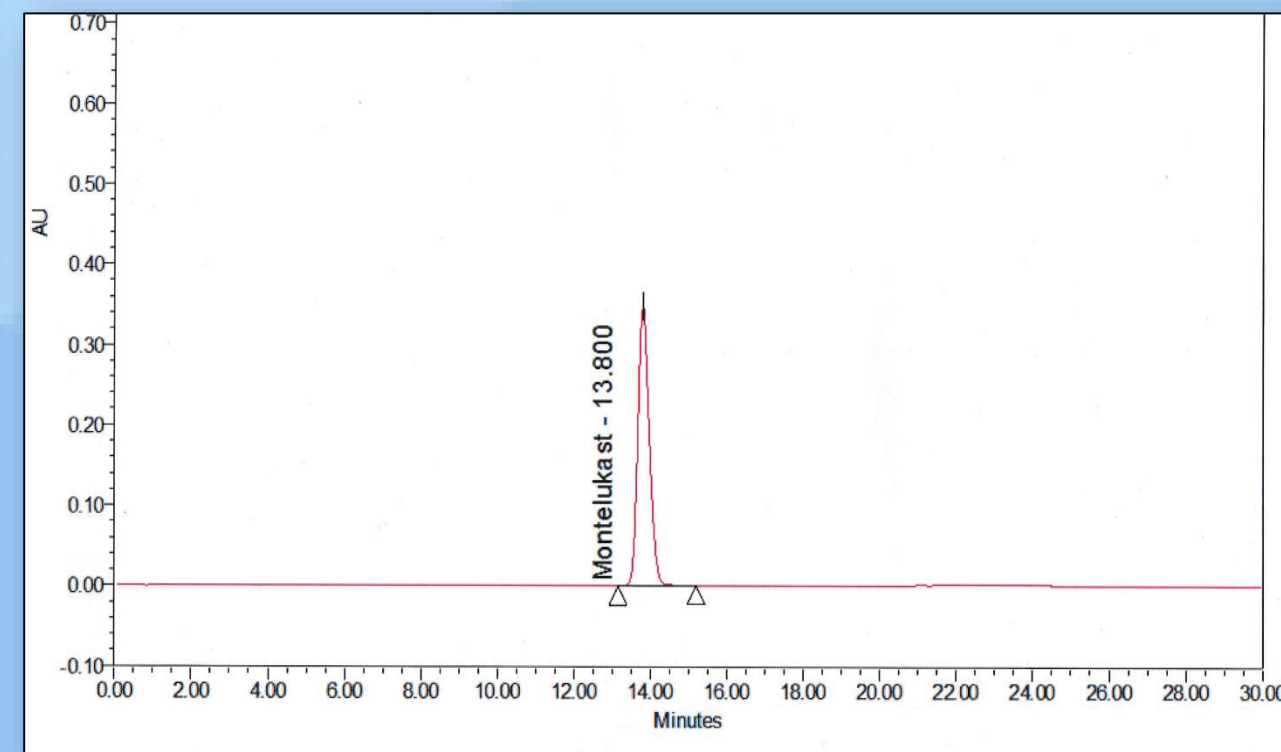
ผลการทวนสอบวิธีวิเคราะห์ยาเม็ด Montelukast sodium ในหัวข้อ Assay, Content uniformity และ Organic impurity พบว่าผ่านเกณฑ์ที่กำหนดในหัวข้อ Specificity, Precision, Column effect และ Filter effect

จากการสุ่มตัวอย่างยาเม็ด Montelukast sodium จากโรงพยาบาลและผู้ผลิต/นำเข้า จำนวน 24 ตัวอย่าง ทุกตัวอย่างเป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม บรรจุในแผงบลิสเตอร์ นำมาตรวจวิเคราะห์ตามวิธี USP 40 เกณฑ์มาตรฐานแสดงดังตารางที่ 1

หัวข้อ	เกณฑ์มาตรฐาน
ปริมาณด้วยสำคัญ	92.5-102.5% la.
ความสม่ำเสมอของตัวยา	Acceptance value of 10 units is less than or equal to 15.0%
Organic impurities	
- Sulfoxide impurity	NMT 2.0%
- Montelukast ketone impurity	NMT 0.2%
- <i>cis</i> -Isomer	NMT 0.2%
- Any other individual degradation product	NMT 0.2%
- Total impurities	NMT 3.0%



รูปที่ 2 แสดง Chromatogram ของ Montelukast ใน Standard Solution



รูปที่ 3 แสดง Chromatogram ของ Montelukast ใน Sample Solution

ตารางที่ 2 แสดงรายละเอียดผลการวิเคราะห์ตัวอย่างยาเม็ด Montelukast sodium

ลำดับ	ผู้ผลิต	รุ่นที่ผลิต	%la.	Content Uniformity	Organic impurity
ตัวอย่างที่ได้รับจากบริษัทผู้ผลิต					
1	A	1	98.9	Pass	Pass
2	A	2	99.1	Pass	Pass
3	A	3	101.2	Pass	Pass
4	B	1	98.4	Pass	Pass
5	B	2	99.3	Pass	Pass
6	B	3	99.5	Pass	Pass
7	C	1	94.8	Pass	Pass
8	C	2	95.4	Pass	Pass
9	C	3	96.0	Pass	Pass
10	D	1	93.6	Pass	Pass
11	D	2	95.0	Pass	Pass
12	D	3	95.9	Pass	Pass
13	D	4	96.1	Pass	Pass
ตัวอย่างที่ได้รับจากโรงพยาบาล					
14	A	1	95.0	Pass	Pass
15	A	2	95.8	Pass	Pass
16	A	3	95.8	Pass	Pass
17	A	4	96.2	Pass	Pass
18	B	1	94.5	Pass	Pass
19	B	2	96.4	Pass	Pass
20	B	3	98.9	Pass	Pass
21	B	4	99.2	Pass	Pass
22	B	5	100.5	Pass	Pass
23	D	1	94.8	Pass	Pass
24	D	2	97.8	Pass	Pass

สรุปและอภิปรายผล

จากการศึกษาคุณภาพยาเม็ด Montelukast sodium ในหัวข้อการตรวจเอกลักษณ์ ปริมาณด้วยสำคัญ ความสม่ำเสมอของตัวยา และ Organic impurities ในตัวอย่างทั้งหมด 24 ตัวอย่าง ผลการศึกษาพบว่าทุกตัวอย่างผ่านเกณฑ์มาตรฐานทุกหัวข้อ

จากข้อมูลความคงตัวของ Montelukast พบว่ายาสามารถเกิดการสลายตัวได้ โดยมีสารสลายตัวที่สำคัญคือ Sulfoxide impurity ซึ่งเป็น inactive impurity ที่ไม่สามารถจับกับตัวรับ leukotriene ได้ ทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลง โดยปัจจัยหนึ่งที่มีผลให้เกิด Sulfoxide impurity คือการใช้ Microcrystalline cellulose เป็นส่วนประกอบในตำรับ เนื่องจากอาจมี Peroxide ปนเปื้อน ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาให้ Montelukast เปลี่ยนเป็น Sulfoxide impurity¹ จากการศึกษาค้นนี้พบว่าทุกตัวอย่างตรวจพบ Sulfoxide impurity ในปริมาณที่ไม่เกินเกณฑ์มาตรฐาน

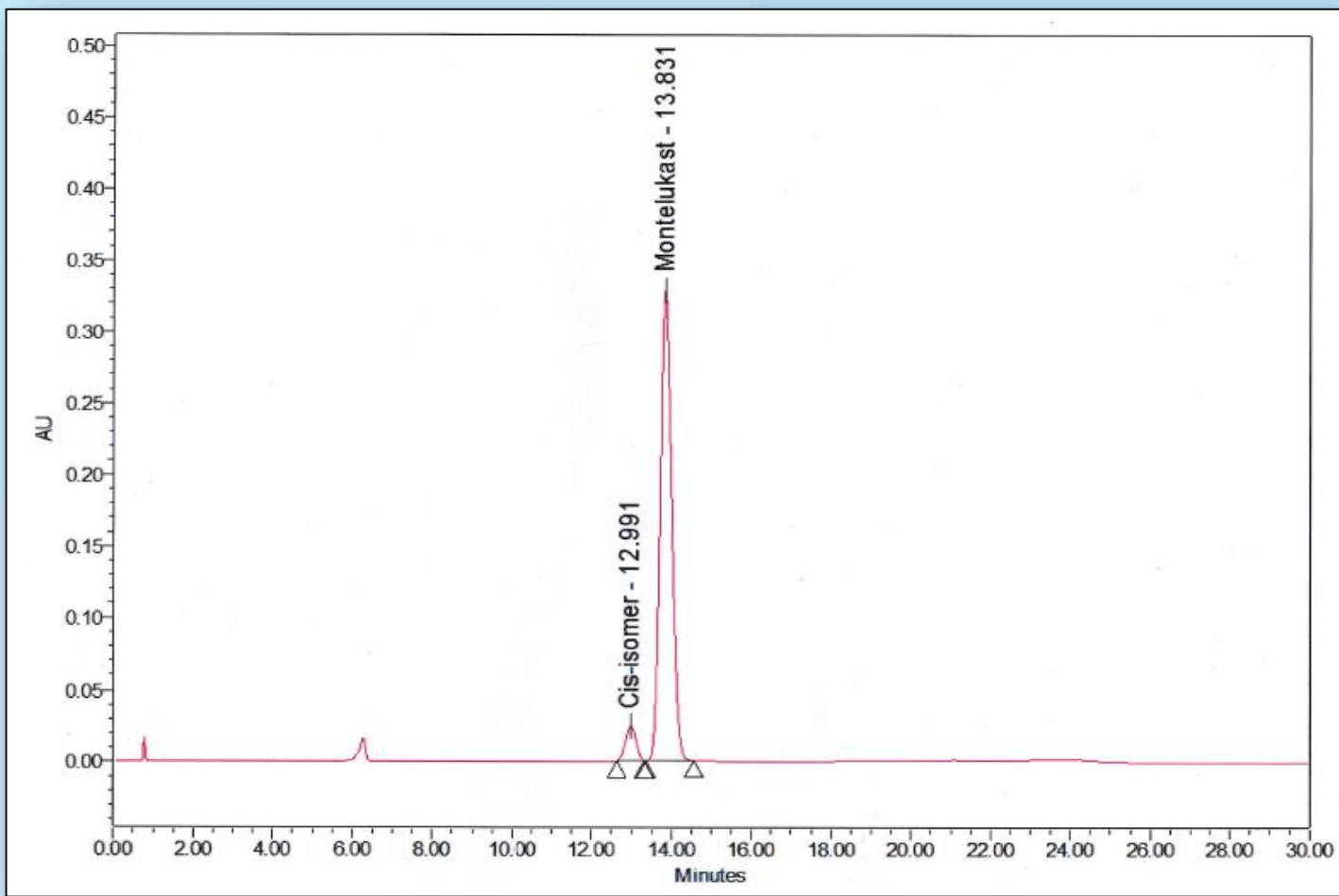
ในการวิเคราะห์ตัวอย่างยาเม็ด Montelukast sodium พบว่า Montelukast ในสถานะของเหลวไม่คงตัวเมื่อสัมผัสกับแสง โดยจะถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของ *cis*-Isomer ซึ่งสอดคล้องกับ USP Monograph ให้ระมัดระวังไม่ให้ Montelukast สัมผัสกับแสง ดังนั้นในการวิเคราะห์ตัวอย่างยาเม็ด Montelukast sodium นี้จึงใช้เครื่องแก้ว low actinic glassware เพื่อให้ได้ผลการวิเคราะห์ที่ถูกต้อง

นอกจากนี้งานวิจัยของ Al Omari และคณะ² พบว่า Montelukast เมื่อนำไปสัมผัสแสง นาน 1 สัปดาห์ พบว่าปริมาณด้วยสำคัญลดลงมากกว่า 20%

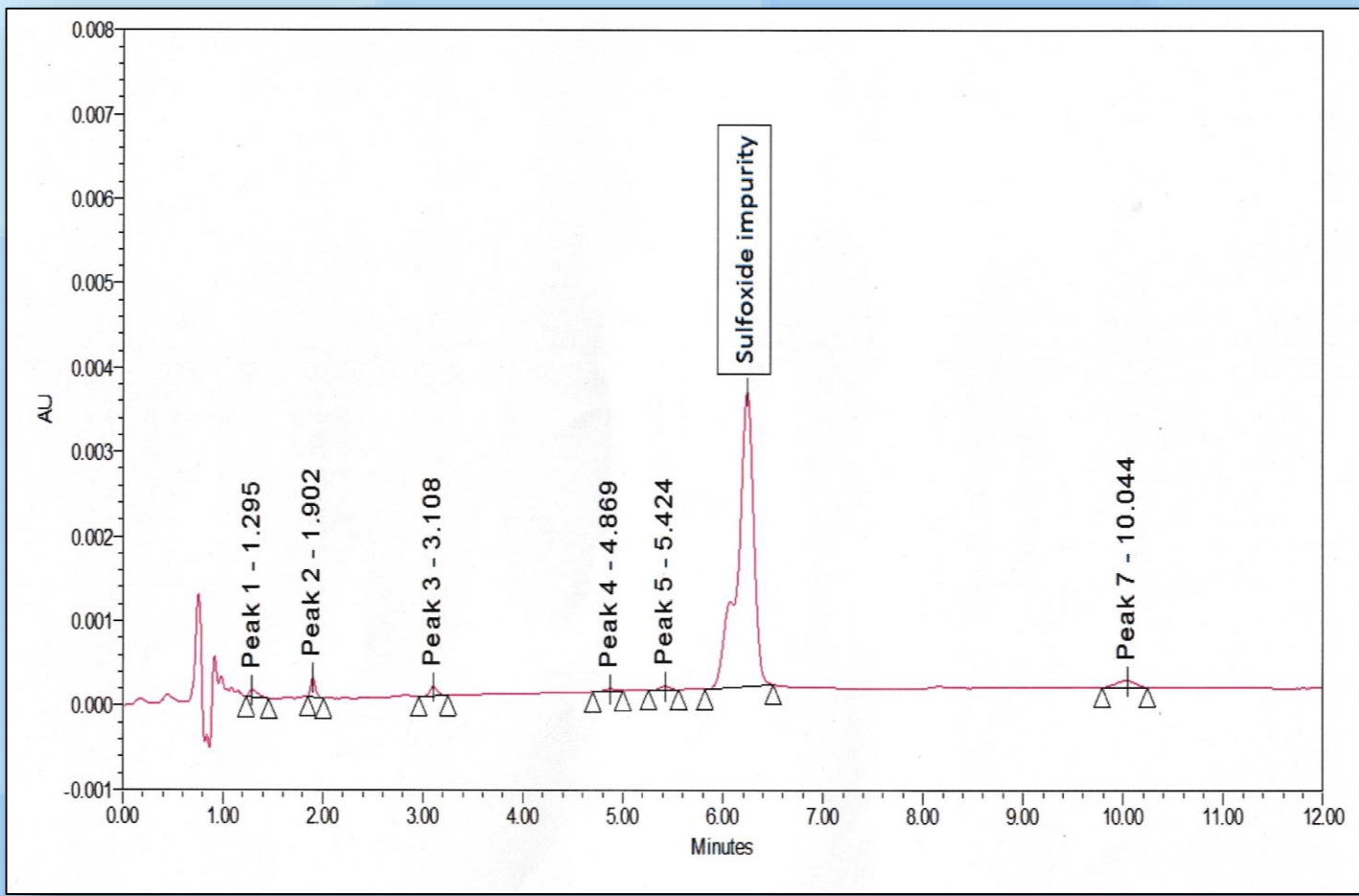
ดังนั้นยาเม็ด Montelukast sodium ที่มีจำหน่าย ผลิดในรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์มและบรรจุในแผงบลิสเตอร์ จึงมีความคงสภาพ ดังจะเห็นได้จากผลการศึกษาในครั้งนี้ที่ทุกตัวอย่างผ่านเกณฑ์มาตรฐานทุกหัวข้อ

เอกสารอ้างอิง

- 1.European patent office. Stable pharmaceutical formulations of montelukast sodium. European specification.2010;1-9
2. Al Omari, Zoubi RM, Hasan El, Khader TZ, Badwan AA. Effect of light and heat on the stability of montelukast in solution and in its solid state. J Pharm Biomed Anal.2007; 45(3):465-71



รูปที่ 4 แสดง Chromatogram ของ *cis*-Isomer ใน system suitability



รูปที่ 5 แสดง Chromatogram ของ Sulfoxide impurity ที่พบใน sample solution