การปนเปื้อนสารก่อมะเร็ง ของยาลดความดันกลุ่มยาต้านตัวรับแองจิโอเทนซิน

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
Department of Medical Sciences

รุ่งทิพย์ เจือตี๋ และ อรพิณ ทนันขัติ
สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ นนทบุรี

บทคัดย่อ

วาลซาร์แทนเป็นยากลุ่มยาต้านตัวรับแองจิโอเทนซินใช้ลดความดันโลหิตสูงและหัวใจล้มเหลว ในปี 2561 องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาพบการปนเปื้อนสารก่อมะเร็ง และเรียกคืนยาดังกล่าว ในประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย) ระงับการขาย และเก็บตัวอย่างวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในประเทศรวม 232 ตัวอย่าง (ลอซาร์แทน วาลซาร์แทน โอล์มีซาร์แทน เออร์บีซาร์แทน เอซิลซาร์แทน เทลมิซาร์แทน และ แคนดิซาร์แทน) ส่งกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เพื่อตรวจสารปนเปื้อนกลุ่มไนโตรซามีน ประกอบด้วย เอ็นไนโตรโซไดเมทิลเอมีน(NDMA) เอ็น ไนโตรโซไดเอทิลเอมีน (NDEA) และ เอ็น ไนโตรโซ เอ็น เมทิล สี่ อะมิโนบูทิริก เอซิด (NMBA) โดยเทคนิคลิควิดโครมาโทกราฟี-แทนเดมแมสสเปกโทรเมทรี ผลพบสารปนเปื้อนในวัตถุดิบลอซาร์แทน 8 ตัวอย่าง ต่ำกว่ามาตรฐาน และ 5 ตัวอย่าง เกินมาตรฐาน วัตถุดิบวาลซาร์แทน 3 ตัวอย่าง เกินมาตรฐาน ผลิตภัณฑ์ลอซาร์แทน 4 ตัวอย่าง ต่ำกว่ามาตรฐาน และ 42 ตัวอย่าง เกินมาตรฐาน วัตถุดิบ และผลิตภัณฑ์จำนวน 170 ตัวอย่าง ไม่พบสารปนเปื้อน ICH กำหนดปริมาณสารปนเปื้อนกลุ่มไนโตรซามีนในยากลุ่มต้านตัวรับแองจิโอเทนซิน คือ NDMA และ NMBA ไม่เกิน 96 นาโนกรัม และ NDEA ไม่เกิน 26.5 นาโนกรัมต่อปริมาณการใช้สูงสุดของยาต่อวัน วัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ที่พบการปนเปื้อน อย ได้ระงับการผลิตและขาย ผู้ป่วยจึงใช้ยาได้อย่างมั่นใจ ลดความเสี่ยงในการได้รับสารก่อมะเร็ง

Abstract

Valsartan is an angiotensin II receptor blockers(ARBs) used to treat high blood pressure and heart failure. In 2018, the U.S. FDA recalled valsartan because of contamination of the carcinogenic chemicals called N-nitrosodimethylamine (NDMA). In Thailand, Thai FDA suspended the sale and collected both ARBs raw materials and finished products. A total of 232 samples which included losartan, valsartan, olmesartan, irbesartan, azilsartan, telmisartan and candesartan were sent to Department of Medical Sciences for the analysis of nitrosamines contamination (NDMA, N-nitrosodiethylamine; NDEA and N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid; NMBA, usingliquid chromatography-tandem mass spectrometry. It was found that Losartan rawmaterials are eight samples below the limit and five samples over the limit. Valsartan rawmaterials are three samples over the limit. Losartan finished products are four samples below the limit and forty-two samples over the limit. One-hundred and seventy samples of raw materials and finished products are free fromcontamination. The limits set by ICH for NDMA and NMBA are 96 ng while that of NDEA is 26.5 ng,based on the maximum daily dose. Thai FDA suspended the sale and their production thus patients can use the medicines with confidence and reduce unnecessary carcinogens risk.

ความเป็นมา

ปี 2561 US FDAพบการปนเปื้อน NDMA และ NDEA ในยาวาลซาร์แทน

NDMA NDEA และ NMBA เป็นสารก่อมะเร็งกลุ่มไนโตรซามีน

วาลซาร์แทน เป็นยาลดความดันโลหิต กลุ่มยาต้านตัวรับแองจิโอเทนซินหรือซาแทน

Thai FDA ระงับการขายและเก็บตัวอย่างวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ของยากลุ่มซาแทนที่จำหน่ายในประเทศส่งตรวจ

ปริมาณปนเปื้อนสาร NDMA และ NMBA ไม่เกิน 96 นาโนกรัม และ NDEA ไม่เกิน 26.5 นาโนกรัมต่อปริมาณการใช้สูงสุดของยาต่อวัน (1)

ดูตารางที่ 1

วัตถุประสงค์เพื่อตรวจสารปนเปื้อนสารก่อมะเร็งกลุ่มไนโตรซามีนในยากลุ่มซาแทนโดยเทคนิคลิควิดโครมาโทกราฟี-แทนเดมแมสสเปกโทรเมทรี

ตารางที่ 1 แสดงมาตรฐานปริมาณของสารปนเปื้อนต่อปริมาณการใช้สูงสุดของยาต่อวัน (2)

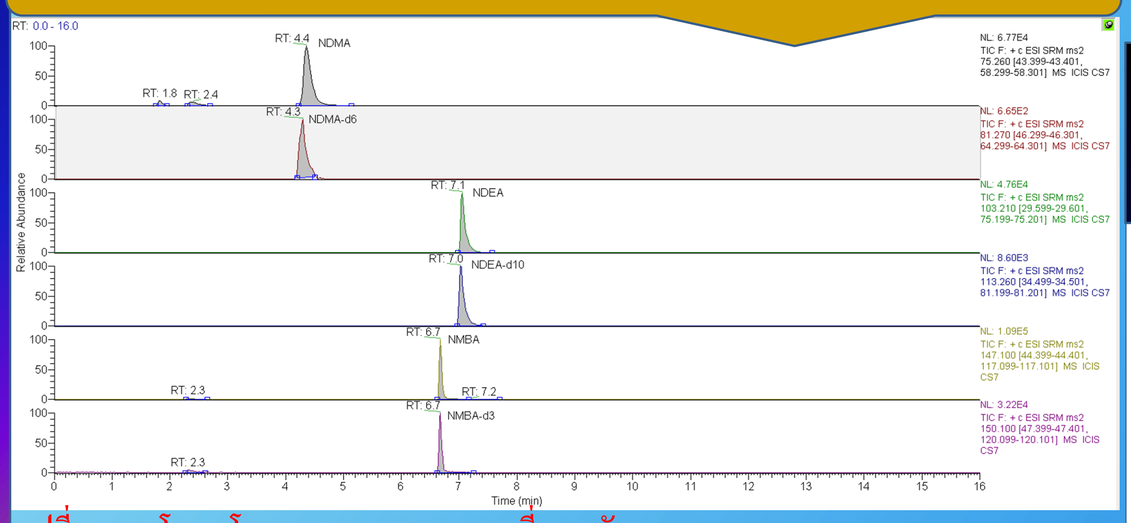
	NDMA		NDEA		NMBA	
Active substance (max daily dose)	Maximum daily intake (ng)	Limit in API (ppm)	Maximum daily intake (ng)	Limit in API (ppm)	Maximum daily intake (ng)	Limit in API (ppm)
Valsartan (320 mg)	96.0	0.3	26.5	0.083	96.0	0.3
Losartan (150 mg)	96.0	0.96	26.5	0.27	96.0	0.96
Olmesartan (40 mg)	96.0	2.4	26.5	0.66	96.0	2.4
Irbesartan (300 mg)	96.0	0.32	26.5	0.088	96.0	0.32
Candesartan (32 mg)	96.0	3.0	26.5	0.83	96.0	3.0
Telmisartan (80 mg)	96.0	1.2	26.5	0.33	96.0	1.2
Azilsartan (80 mg)	96.0	1.2	26.5	0.33	96.0	1.2

วัสดุและวิธีการ

สารมาตรฐานจาก Sigma-Aldrich-NDMA, NDEA และ NMBA ใช้ NDEA-D10, NDMA-D6 และ NMBA-D3 เป็นสารมาตรฐานภายใน ตัวอย่างส่งตรวจ 232 ตัวอย่าง วิเคราะห์ด้วย LC-MS/MS

ชั่งตัวอย่างให้มีน้ำหนักตัวยาสำคัญเท่ากับสองเท่าของปริมาณสูงสุดที่ใช้ต่อวัน ละลายด้วย 0.2% กรดฟอร์มิก ในน้ำ 5 มิลลิลิตร

คอลัมน์ Accucore Phenyl-Hexyl 100 x 4.6 mm



รูปที่ 1 แสดงโครมาโทแกรม และ m/z ของสารที่ตรวจวัด

ผลการดำเนินงาน

ตัวอย่างทั้งหมด 232 ตัวอย่าง

Irbesartan-ไม่พบการปนเปื้อน
วัตถุดิบ 22 ตัวอย่าง
ผลิตภัณฑ์ยา 3 ตัวอย่าง

Olmesartan-ไม่พบการปนเปื้อน
วัตถุดิบ 1 ตัวอย่าง
ผลิตภัณฑ์ยา 9 ตัวอย่าง

Candesartan-ไม่พบการปนเปื้อน
วัตถุดิบ 6 ตัวอย่าง
ผลิตภัณฑ์ยา 14 ตัวอย่าง

Telmesartan-ไม่พบการปนเปื้อน
ผลิตภัณฑ์ยา 12 ตัวอย่าง

Azilsartan-ไม่พบการปนเปื้อน
ผลิตภัณฑ์ยา 9 ตัวอย่าง

Losartan
วัตถุดิบ 70 ตัวอย่าง
-พบ NMBA เกินมาตรฐาน 5 ตัวอย่าง
-พบ NDEA ต่ำกว่ามาตรฐาน 2 ตัวอย่าง
-พบ NMBA ต่ำกว่ามาตรฐาน 6 ตัวอย่าง
ผลิตภัณฑ์ยา 21 ตัวอย่าง
พบ NDMA เกินมาตรฐาน 4 ตัวอย่าง

Valsartan
วัตถุดิบ 4 ตัวอย่าง
พบ NDMA เกินมาตรฐาน 3 ตัวอย่าง
ผลิตภัณฑ์ยา 61 ตัวอย่าง
พบ NDMA เกินมาตรฐาน 42 ตัวอย่าง

สรุปและวิจารณ์

พบสารปนเปื้อนในวัตถุดิบยาหรือผลิตภัณฑ์ยา Losartan และ Valsartan เท่านั้น เฉพาะบางรุ่นผลิต และปริมาณที่พบแตกต่างกัน

สารปนเปื้อน เกิดขึ้นโดยไม่มีความสัมพันธ์กับโครงสร้างของยา ไม่สามารถคาดการณ์แหล่งการปนเปื้อนที่ชัดเจน อาจเกิดการปนเปื้อนจากสารเคมี สารละลาย หรือการเกิดปฏิกิริยาทางเคมีที่ไม่สมบูรณ์ระหว่างการสังเคราะห์วัตถุดิบ

ผู้ผลิตวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ยาควรวิเคราะห์ความเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดสารปนเปื้อนในขบวนการผลิต และตรวจสารปนเปื้อนเพื่อเฝ้าระวัง

เอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง

1. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; “ICH Harmonised Guideline - Assessment And Control Of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, M7(R1)
2. U.S. Food and Drug Administration. FDA updates on angiotensin II receptor blocker (ARB) recalls including valsartan, losartan and irbesartan.
   Available from: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm613916.htm