



การกำหนดปริมาณ Elemental impurities ตามตำรายาฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา

รหัส : 3002-1-000-002-08-2565 จำนวนหน่วยกิต : 2.5 หน่วยกิต

ผู้แต่ง : ดร. ภญ. ไตรพร วัฒนนาถ

ผู้รับผิดชอบบทความ : ดร. ภญ. ไตรพร วัฒนนาถ อีเมล : triporn.w@dmsc.mail.go.th

สถานที่ทำงาน : สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

วันที่รับรอง : 8 สิงหาคม 2565 วันที่หมดอายุ : 7 สิงหาคม 2566 จำนวนหน้า : 7 หน้า

คำสำคัญ : Elemental impurities, USP

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ผู้อ่านมีความเข้าใจต่อการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเรื่อง Elemental impurities ตามตำรายาฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา เพื่อให้ผู้อ่าน
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงการจัดการเกี่ยวกับ Elemental impurities ในผลิตภัณฑ์ยาที่เป็นไปตามแนวทางของมาตรฐานสากล

บทนำ

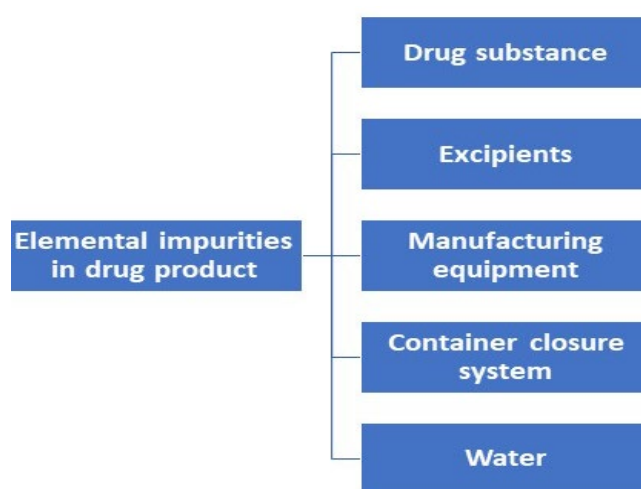
Elemental impurities หมายถึงสารปนเปื้อนที่เกิดจากตัวเร่งปฏิกิริยา (Catalyst) ที่ใช้ในกระบวนการผลิตวัตถุดิบตัวยาสสำคัญ หรือจากสภาวะแวดล้อม ซึ่งสามารถพบได้ในวัตถุดิบตัวยาสสำคัญ (Drug substance) ส่วนประกอบต่างๆ ในตำรับ (Excipients) และผลิตภัณฑ์ยา อาจเกิดตามธรรมชาติ มีการตั้งใจเติมสารดังกล่าว หรือมาจากปฏิกิริยาที่เกิดระหว่างผลิตภัณฑ์ยากับอุปกรณ์ที่ใช้ในกระบวนการผลิต หรือวัสดุการบรรจุ สารปนเปื้อนดังกล่าวไม่ได้มีผลต่อการรักษา แต่อาจก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อผู้รับยาเมื่อได้รับในปริมาณมากได้

Elemental impurities

Elemental impurities เป็นข้อกำหนดหัวข้อหนึ่งที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ยา โดยมาตรฐานที่ใช้อ้างอิงในการควบคุม Elemental impurities ที่รู้จักกันเป็นอย่างดีคือข้อกำหนดทั่วไป (General chapter) <232> Elemental impurities – Limits⁽¹⁾ และ <233> Elemental impurities – Procedures⁽²⁾ ตามตำรายาฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (United States Pharmacopeia, USP) นอกจากนี้ยังมีมาตรฐานสากลอื่นที่กล่าวถึงแนวทางเกี่ยวกับ Elemental impurities ได้แก่ ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities⁽³⁾ ซึ่งมีรายละเอียดครอบคลุมหัวข้อหลัก 3 หัวข้อ คือ การประเมินข้อมูลด้านความเป็นพิษของ Potential elemental impurities, การหาปริมาณที่สามารถรับได้ต่อวัน (Permitted Daily

Exposure; PDE), และการประยุกต์ใช้ในการประเมินความเสี่ยง (Risk assessment) บทความนี้จะอ้างอิงถึงเฉพาะข้อกำหนดตาม USP-NF 2022 เท่านั้น

ในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา ปัจจัยสำคัญปัจจัยหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงคือ Elemental impurities ซึ่งอาจจะมาจากวัตถุดิบตัวยาสสำคัญ (Drug substance), ส่วนประกอบต่างๆในตำรับ (Excipients), วัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในกระบวนการผลิต (Manufacturing equipment), วัสดุการบรรจุ (Container closure system) ตลอดจนน้ำ (water) ที่ใช้ในกระบวนการผลิต แสดงดังรูปที่ 1 โดยสารปนเปื้อนดังกล่าวไม่ได้มีผลต่อการรักษา แต่อาจก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อผู้ใช้ยาได้



รูปที่ 1 แหล่งที่มาของ Elemental impurities ในผลิตภัณฑ์ยา

USP ใช้ข้อกำหนดทั่วไป (General chapter) <231> Heavy Metals เพื่อเป็นมาตรฐานอ้างอิงในการควบคุมปริมาณโลหะหนักมาเป็นเวลากว่า 100 ปี โดยใช้หลักการตกตะกอนโลหะหนักในรูปของเกลือซัลไฟด์ด้วยสารละลายไทโออะเซตามิด (Thioacetamide solution) แล้วจึงเปรียบเทียบความเข้มของสี (ด้วยสายตา) จากสารละลายตัวอย่างกับสารละลายมาตรฐานตะกั่ว วิธีนี้เป็นวิธีที่ง่าย และราคาไม่แพง โดยมีวัตถุประสงค์เริ่มต้นในการตรวจโลหะหนักกลุ่มใหญ่รวมทั้งสิ้น 10 ตัว ได้แก่ Molybdenum (Mo), Lead (Pb), Copper (Cu), Mercury (Hg), Arsenic (As), Bismuth (Bi), Silver (Ag), Antimony (Sb), Tin (Sn) และ Cadmium (Cd) แต่วิธีนี้มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น

1. ความจำเพาะ (Specificity): ไม่สามารถจำแนกได้ว่าเป็นการปนเปื้อนของโลหะหนักชนิดใด
2. ความไว (Sensitivity): รายงานค่าเทียบกับความเข้มข้นของ Lead (Pb) ที่ 10 - 20 ppm ซึ่งไม่มีความเชื่อมโยงกับความเข้มข้นในการเกิดพิษของโลหะหนักแต่ละตัว
3. การเทียบความเข้มของสีเป็นวิธีที่สังเกตได้ยากและขึ้นอยู่กับผู้วิเคราะห์แต่ละคน
4. กรณีตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์ไม่ละลายในน้ำ และต้องเตรียมตัวอย่างโดยใช้ความร้อน อาจทำให้เกิดการสูญเสียโลหะหนักที่ต้องการวิเคราะห์ได้

อย่างไรก็ตามข้อกำหนด USP <231> Heavy Metals นี้ได้ถูกยกเลิกไปตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 และเปลี่ยนมาใช้เป็น USP <232> Elemental impurities – Limits ซึ่งครอบคลุมการควบคุมปริมาณธาตุจำนวน 24 ชนิด และ <233> Elemental Impurities – Procedures ที่ระบุกระบวนการและเทคนิควิเคราะห์ไว้ 2 เทคนิค คือ Inductively Coupled Plasma – Optical Emission Spectroscopy (ICP-OES) และ Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometry (ICP-MS) ซึ่งเป็นการใช้ Inductively Couple Plasma (ICP) เป็นแหล่งกำเนิดการกระตุ้น (Excitation source) ที่มีอุณหภูมิสูง นอกจากนี้ตำรายาฟาร์มาโคเปียของสาธารณรัฐประชาชนจีนก็มีข้อเสนอแนะให้ใช้ ICP-MS ในการวิเคราะห์ปริมาณ Elemental impurities ในผลิตภัณฑ์ยาเช่นเดียวกัน โดยมีผลบังคับใช้เมื่อ 30 ธันวาคม พ.ศ. 2563⁽⁴⁾ ทั้งนี้ ผู้ผลิตสามารถใช้วิธีทางเลือกอื่นในการวิเคราะห์ปริมาณ Elemental impurities ที่แตกต่างจากวิธีที่แนะนำใน USP แต่ต้องแสดงให้เห็นว่าวิธีที่ใช้นั้นผ่านการตรวจสอบความถูกต้องตามมาตรฐานสากล และมีประสิทธิภาพในการวิเคราะห์เทียบเท่ากัน

USP <232> Elemental impurities – Limits จะให้คำแนะนำสำหรับผู้ผลิตว่าควรจะมีการประเมินความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตขึ้นมาอย่างไร เพื่อแสดงข้อมูลให้สอดคล้องกับข้อกำหนดปริมาณ Elemental impurities ที่ยอมให้มีได้ผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ สรุปในภาพรวมได้ดังนี้

1. วิเคราะห์ปริมาณ Elemental impurities ในผลิตภัณฑ์ยาโดยตรง
2. วิเคราะห์ปริมาณ Elemental impurities ในแต่ละองค์ประกอบที่ใช้ผลิตยา
3. ทบทวนข้อมูลการทดสอบทั้งหมด หรือ
4. มีผลการประเมินความเสี่ยงโดยผู้ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Drug substance) และส่วนประกอบต่างๆ ในตำรับ (Excipients) ที่น่าเชื่อถือ

หากมีการประเมินความเสี่ยง จะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของ USP ดังรายละเอียดต่อไปนี้

การแบ่งประเภทของ Elemental impurities

USP <232> Elemental impurities – Limits แบ่งประเภทของ Elemental impurities ออกเป็น 3 กลุ่มหลัก (Class) ตามความเป็นพิษของแต่ละธาตุและโอกาสที่จะพบในผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ได้แก่

1. Class 1: เป็นกลุ่มธาตุที่มีความเป็นพิษสูง ไม่ได้ใช้ในการผลิตยา และมีโอกาสพบได้สูงในผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป มีรวมทั้งสิ้น 4 ธาตุ ได้แก่ Cadmium (Cd), Lead (Pb), Arsenic (As) และ Mercury (Hg)

* ธาตุกลุ่มนี้ต้องมีการประเมินความเสี่ยงจากแหล่งที่เป็นไปได้ทั้งหมดที่อาจจะเกิดการปนเปื้อน รวมถึงวิธีการใช้ผลิตภัณฑ์ยา

2. Class 2: ความเป็นพิษมักขึ้นอยู่กับรูปแบบการให้ยา แบ่งออกเป็นอีก 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ Class 2A และ Class 2B

Class 2A: เป็นกลุ่มธาตุที่มีโอกาสพบได้สูงในผลิตภัณฑ์ยา มีรวมทั้งสิ้น 3 ธาตุ ได้แก่ Cobalt (Co), Vanadium (V) และ Nickel (Ni)

* ธาตุกลุ่มนี้ต้องมีการประเมินความเสี่ยงจากแหล่งที่เป็นไปได้ทั้งหมดที่อาจจะเกิดการปนเปื้อน

Class 2B: เป็นกลุ่มธาตุที่มีโอกาสพบได้ต่ำในผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป และมีความเป็นไปได้น้อยที่จะถูกแยกออกมาพร้อมกับวัตถุดิบอื่นๆ มีรวมทั้งสิ้น 10 ธาตุ ได้แก่ Thallium (Tl), Gold (Au), Palladium

(Pd), Iridium (Ir), Osmium (Os), Rhodium (Rh), Ruthenium (Ru), Selenium (Se), Silver (Ag) และ Platinum (Pt)

* ธาตุกลุ่มนี้อาจไม่จำเป็นต้องประเมินความเสี่ยงเว้นแต่มีการตั้งใจใส่หรือเติมลงไปในการผลิตวัตถุดิบตัวยาสสำคัญ (Drug substance) หรือส่วนประกอบต่างๆในตำรับ (Excipients) ในผลิตภัณฑ์ยา

3. Class 3: เป็นกลุ่มธาตุที่มีความเป็นพิษต่ำเมื่อรับประทานเข้าไป แต่อาจต้องพิจารณาประเมินความเสี่ยงหากได้รับทางการสูดดมหรือทางกระแสเลือด มีรวมทั้งสิ้น 7 ธาตุ ได้แก่ Lithium (Li), Antimony (Sb), Barium (Ba), Molybdenum (Mo), Copper (Cu), Tin (Sn) และ Chromium (Cr)

ทั้งนี้ USP <232> Elemental impurities – Limits จะไม่ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ ดังต่อไปนี้

- Radiopharmaceuticals
- Articles intended only for veterinary use
- Vaccines
- Cell metabolites
- DNA products
- Allergenic extracts
- Cells, whole blood, cellular blood components, or blood derivatives, plasma and plasma derivatives
- Products based on genes (gene therapy)
- Cells (cell therapy)
- Tissue (tissue engineering)
- Dialysate solutions not intended for systemic circulation
- Total parenteral nutrition (TPN)
- Elements that are intentionally included in the drug product for therapeutic benefit
- Dietary supplements and their ingredients (รายละเอียดตาม <2232> Elemental Contaminants in Dietary Supplements)

ปริมาณที่สามารถรับได้ต่อวัน (Permitted Daily Exposure; PDE)

PDE หมายถึง ตัวเลขที่แสดงปริมาณของสารแต่ละตัวที่ไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Adverse effect) เมื่อร่างกายได้รับต่อเนื่องกันเป็นประจำทุกวันที่มีปริมาณเท่ากับหรือต่ำกว่าตัวเลขดังกล่าว จะเห็นได้ว่าค่า PDE เป็นตัวสะท้อนให้เห็นถึงโอกาสการเกิดพิษของสารแต่ละตัว หรืออีกนัยหนึ่งคือ สารที่มีค่า PDE สูงแสดงว่าสารนั้นมีค่าความเป็นพิษต่ำนั่นเอง PDE เป็นค่าที่ได้จากนักพิษวิทยาทำการประเมินข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ในด้านต่างๆ ที่เกี่ยวข้องของสารนั้นๆ ค่า PDE ของ Elemental impurities แต่ละชนิดสามารถแบ่งตามรูปแบบการให้ยาตามแสดงในตารางที่ 1 โดย Elemental impurities ทุกตัวที่แสดงอยู่ในแถบสีเทานั้น จะต้องนำมาพิจารณาในการประเมินความเสี่ยงที่อาจพบได้ในผลิตภัณฑ์ยา และ Elemental impurities ทั้งหมดรวม 24 ตัวจะต้องนำมาใช้ในการพิจารณาประเมินความเสี่ยงทั้งที่อาจพบได้เองตามธรรมชาติ หรือมีการตั้งใจใส่หรือเติมลงไปในการผลิตวัตถุดิบตัวยาสสำคัญ (Drug substance) หรือส่วนประกอบต่างๆในตำรับ (Excipients) ในผลิตภัณฑ์ยา

ตารางที่ 1 Permitted Daily Exposure (PDE) for elemental impurities

Element	Class	Oral PDE (µg/day)	Parenteral PDE (µg/day)	Inhalation PDE (µg/day)
Cd - Cadmium	1	5	2	3**
Pb - Lead	1	5	5	5
As - Arsenic (inorganic)	1	15	15	2
Hg - Mercury (inorganic)	1	30	3	1
Co - Cobalt	2A	50	5	3
V - Vanadium	2A	100	10	1
Ni - Nickel	2A	200	20	5
Tl - Thallium	2B	8	8	8
Au - Gold	2B	100	100	1
Pd - Palladium	2B	100	10	1
Ir - Iridium	2B	100	10	1
Os - Osmium	2B	100	10	1
Rh - Rhodium	2B	100	10	1
Ru - Ruthenium	2B	100	10	1
Se - Selenium	2B	150	80	130
Ag - Silver	2B	150	10	7
Pt - Platinum	2B	100	10	1
Li - Lithium	3	550	250	25
Sb - Antimony	3	1200	90	20
Ba - Barium	3	1400	700	300
Mo - Molybdenum	3	3000	1500	10
Cu - Copper	3	3000	300	30
Sn - Tin	3	6000	600	60
Cr - Chromium	3	11000	1100	3

** ค่าเดิมคือ 2 µg/day

USP <232> Elemental impurities – Limits ให้คำแนะนำในการกำหนดปริมาณ Elemental impurities ที่ยอมให้มีได้ในผลิตภัณฑ์ยาด้วยวิธีต่างๆรวม 3 วิธี ดังนี้

1. Drug product analysis option:

เงื่อนไข:

- เป็นวิธีคำนวณที่ง่ายที่สุด
- สมมติฐาน: ได้รับยาต่อวันไม่เกิน 10 กรัม และ Elemental impurities ที่จะทำการประเมินความเสี่ยงนั้นมีอยู่ในทุกองค์ประกอบของผลิตภัณฑ์ยา
- ปริมาณ Elemental impurities แต่ละชนิดที่วิเคราะห์ได้ จะต้องไม่เกิน Daily dose PDE เว้นแต่จะระบุเฉพาะไว้ในแต่ละ monograph

การคำนวณ:

- ใช้สมการที่ 1:

$$\text{Daily dose PDE} \geq \text{measured value (}\mu\text{g/g)} \times \text{maximum daily dose (g/day)}$$

โดย measured value (µg/g) = ผลการวิเคราะห์ปริมาณ Elemental impurities ใน 1 dosage unit

maximum daily dose (g/day) = ปริมาณยาที่ได้รับสูงสุดต่อวัน

- เปรียบเทียบค่า Daily dose PDE กับตารางที่ 1

2. Summation option:

เงื่อนไข:

- หากผู้ผลิตเลือกวิธีนี้ในการกำหนดปริมาณ Elemental impurities ต้องมั่นใจว่าจะไม่เกิด Elemental impurities ที่เพิ่มขึ้นมาในระหว่างกระบวนการผลิต หรือมาจาก container closure system ตลอดอายุการเก็บรักษาของผลิตภัณฑ์ยา
- ผลรวมปริมาณ Elemental impurities แต่ละชนิด จะต้องไม่เกิน Daily dose PDE เว้นแต่จะระบุเฉพาะไว้ในแต่ละ monograph

การคำนวณ:

- ใช้สมการที่ 2:

$$\text{Daily Dose PDE} \geq [\sum^M (C_M \times W_M)] \times D_D$$

โดย M = แต่ละส่วนประกอบที่ใช้ผลิตยา 1 dosage unit

C_M = ปริมาณธาตุในส่วนประกอบ (Drug substance หรือ Excipients) ($\mu\text{g/g}$)

W_M = น้ำหนักของส่วนประกอบใน 1 dosage unit (g/dosage unit)

D_D = จำนวน unit ที่ได้รับสูงสุดใน 1 วัน (unit/day)

3. Individual component option:

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่มีปริมาณที่ได้รับต่อวันไม่เกิน 10 กรัม หากวัตถุดิบตัวยาสําคัญ (Drug substance) และส่วนประกอบต่างๆในตำรับ (Excipients) ทั้งหมดในสูตรตำรับมีปริมาณ Elemental impurities อยู่ในเกณฑ์ PDE ตามที่กำหนดในตารางที่ 3 จะสามารถใช้เป็นส่วนประกอบในสัดส่วนเท่าใดก็ได้ ไม่จำเป็นต้องทำการคำนวณเพิ่มเติม ทั้งนี้ผู้ผลิตต้องมั่นใจว่าจะไม่มี Elemental impurities เพิ่มขึ้นมาในระหว่างกระบวนการผลิต หรือมาจาก container closure system

ตารางที่ 3 Permitted Concentration of Elemental Impurities for Individual Component Option

Element	Class	Oral Concentration ($\mu\text{g/g}$)	Parenteral Concentration ($\mu\text{g/g}$)	Inhalation Concentration ($\mu\text{g/g}$)
Cd - Cadmium	1	0.5	0.2	0.3**
Pb - Lead	1	0.5	0.5	0.5
As - Arsenic (inorganic)	1	1.5	1.5	0.2
Hg - Mercury (inorganic)	1	3	0.3	0.1
Co - Cobalt	2A	5	0.5	0.3
V - Vanadium	2A	10	1	0.1
Ni - Nickel	2A	20	2	0.5
Tl - Thallium	2B	0.8	0.8	0.8
Au - Gold	2B	10	10	0.1
Pd - Palladium	2B	10	1	0.1
Ir - Iridium	2B	10	1	0.1
Os - Osmium	2B	10	1	0.1
Rh - Rhodium	2B	10	1	0.1
Ru - Ruthenium	2B	10	1	0.1
Se - Selenium	2B	15	8	13
Ag - Silver	2B	15	1	0.7

Element	Class	Oral Concentration (µg/g)	Parenteral Concentration (µg/g)	Inhalation Concentration (µg/g)
Pt - Platinum	2B	10	1	0.1
Li - Lithium	3	55	25	2.5
Sb - Antimony	3	120	9	2
Ba - Barium	3	140	70	30
Mo - Molybdenum	3	300	150	1
Cu - Copper	3	300	30	3
Sn - Tin	3	600	60	6
Cr - Chromium	3	1100	110	0.3

**ค่าเดิมคือ 0.2 µg/g

บทสรุป

ข้อกำหนดในการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาที่มีการเปลี่ยนแปลงและปรับปรุงอยู่เสมอ เมื่อเทคโนโลยีการตรวจวิเคราะห์มีความก้าวหน้ามากขึ้นอย่างต่อเนื่อง ประกอบกับมีข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติมที่น่าเชื่อถือเพิ่มขึ้น เช่นเดียวกับการกำหนดปริมาณ Elemental impurities ในผลิตภัณฑ์ยาที่มีการพัฒนาจนถึงระดับความสามารถที่จะทำการวิเคราะห์ปริมาณ Elemental impurities แต่ละตัวได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ ซึ่งนับว่าเป็นการช่วยยกระดับคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาให้มีความปลอดภัยแก่ผู้ใช้อย่างยิ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. General Chapter: USP. Elemental Impurities-Limits <232>. In: USP-NF. Rockville, MD: USP; Dec 01, 2020. DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M5192_02_01
2. General Chapter: USP. Elemental Impurities-Procedures <233>. In: USP-NF. Rockville, MD: USP; May 01, 2018. DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M5193_02_01
3. European Medicines Agency. ICH guideline Q3D (R1) on elemental impurities. Accessed April 20, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-32.pdf
4. X. X. Xu, Y. Shang, R. Zhu, et al., Development of the general chapters of the Chinese Pharmacopoeia 2020 edition: A review, J. Pharm. Anal. 147 (2018) 506-517.