



กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
Department of Medical Sciences

คุณภาพยาเม็ด Ezetimibe

Pharmaceutical quality of Ezetimibe Tablets

เมทินี นิมห้อย และ ศศิดา อยู่สุข
สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

Ezetimibe เป็นยาลดไขมันในกระแสเลือด จัดอยู่ในกลุ่มยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลแบบเฉพาะเจาะจง (selective cholesterol absorption inhibitor) โดยยับยั้งการดูดซึมที่ลำไส้เล็ก สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการลดไขมัน เนื่องจากเป็นยาลดไขมันที่มีมูลค่าสูง สำนักยาและวัตถุเสพติดจึงดำเนินการสำรวจคุณภาพยาเม็ด Ezetimibe ในปีงบประมาณ 2561 ภายใต้โครงการประกันคุณภาพยา โดยตัวอย่างยาจะถูกส่งมาจากโรงพยาบาลรัฐและผู้ผลิต/ผู้นำเข้ายารวมทั้งสิ้น 18 ตัวอย่าง ในขนาดความแรง 10 มิลลิกรัม ตัวอย่างทั้งหมดผลิตโดยผู้ผลิตยาจากต่างประเทศ 2 ราย ขึ้นทะเบียนตำรับยาจำนวน 3 ทะเบียนตำรับ ตรวจสอบวิเคราะห์คุณภาพมาตรฐานตามเกณฑ์ตำรับของสหรัฐอเมริกา ฉบับที่ 40 (USP 40) ที่ได้ผ่านการทวนสอบวิธีวิเคราะห์แล้ว โดยตรวจวิเคราะห์ในหัวข้อ ปริมาณตัวยาสสำคัญ ความสม่ำเสมอของตัวยา Organic impurities และการละลายของตัวยา ผลการวิเคราะห์พบว่าทุกตัวอย่างผ่านเกณฑ์มาตรฐานทุกหัวข้อ แสดงให้เห็นว่ายาเม็ด Ezetimibe ที่ใช้ในประเทศไทยมีคุณภาพตามมาตรฐาน

บทนำ

การสำรวจคุณภาพยาเม็ด Ezetimibe เพื่อได้ข้อมูลคุณภาพยาเผยแพร่ใน “รายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต” หรือ GREEN BOOK ซึ่งเป็นการเฝ้าระวังคุณภาพยาที่จำหน่ายภายในประเทศ โดยเป็นประโยชน์กับประชาชน, บุคลากรทางการแพทย์ และหน่วยงานบริการทางสาธารณสุข ที่จะได้มีข้อมูลประกอบการพิจารณาการจัดซื้อผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพ รวมถึงการสั่งจ่ายอีกด้วย นอกจากนี้ยังกระตุ้นให้ผู้ผลิตตระหนักถึงการรักษาคุณภาพของกระบวนการผลิตอย่างต่อเนื่อง

วิธีการศึกษา

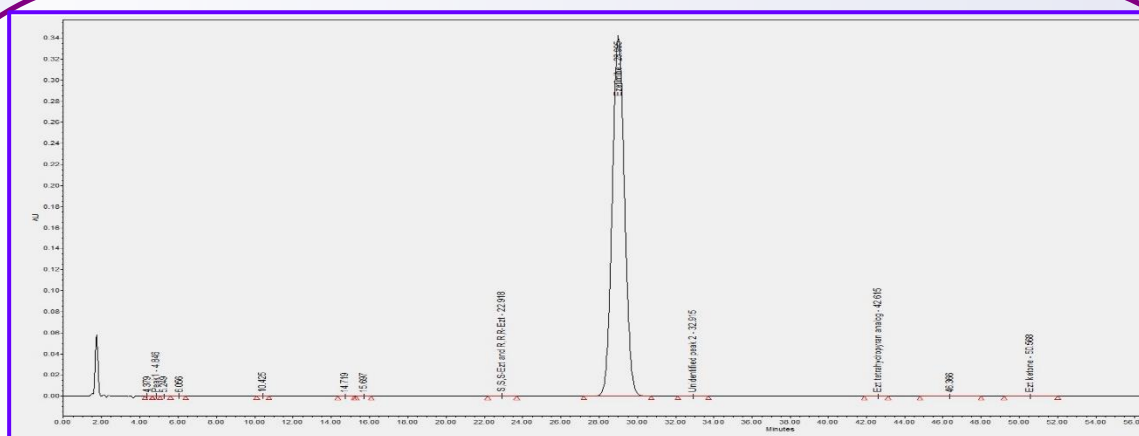
ตัวอย่างจะถูกส่งมาจากโรงพยาบาลและผู้ผลิต/ผู้นำเข้า ไม่น้อยกว่า 3 รุ่นการผลิตต่อ 1 เลขทะเบียนตำรับยา เพื่อทำการตรวจวิเคราะห์คุณภาพด้วยวิธีมาตรฐานตำรายาของสหรัฐอเมริกา (USP 40) ด้วยเทคนิคไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิด โครมาโทกราฟี (HPLC)

หัวข้อวิเคราะห์และเกณฑ์มาตรฐาน

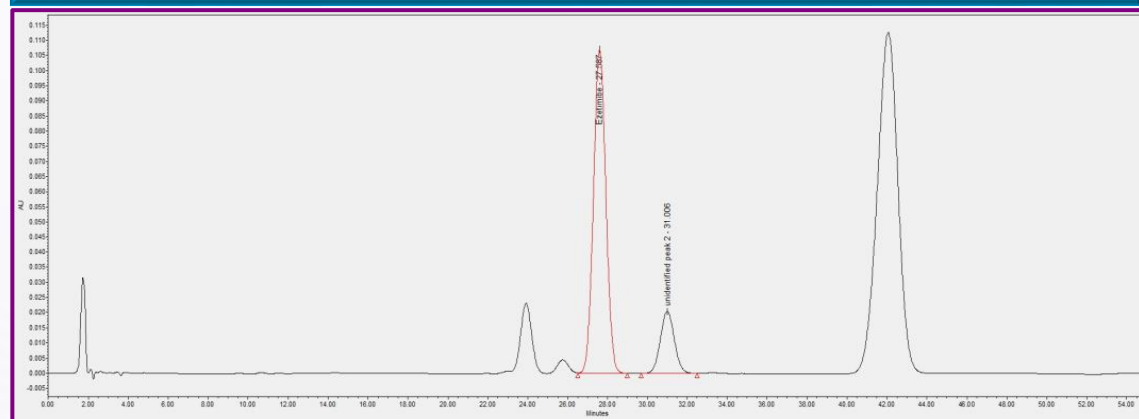
หัวข้อที่ตรวจวิเคราะห์ (USP 40)	เกณฑ์มาตรฐาน
ปริมาณตัวยาสสำคัญ (Assay)	93.0-107.0% labeled amount
ความสม่ำเสมอของตัวยา (Content uniformity)	Acceptance Value of 10 units is less than or equal to 15.0%
การละลายของตัวยา (Dissolution)	Not less than 80%(Q) of labeled amount of Ezetimibe is dissolved
Organic Impurities	
• Ezetimibe tetrahydropyran analog	Not more than 0.2%
• Ezetimibe ketone	Not more than 0.2%
• Any unspecified impurity	Not more than 0.2%
• Total impurities	Not more than 0.5%

สภาวะการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC

หัวข้อปริมาณตัวยาสสำคัญ (Assay) และ Organic Impurities	
Mobile phase	Tetrahydrofuran:Acetonitrile:Buffer (100:250:650)
Column	BDS Hypersil® C18, 4.6 x 150 mm, 5 µm
Detector	232 nm
Flow Rate	1.0 ml/min
Column and Sample Temperature	ambient
Injection volume	30 µl
Run time	Not less than 2.4 times of retention time of Ezetimibe peak



รูปที่ 1 แสดง Chromatogram การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสสำคัญ (Assay) และ Organic impurities



รูปที่ 2 Chromatogram การละลายทดสอบความเหมาะสมของระบบในหัวข้อ Organic impurities

ผลการสำรวจคุณภาพยา

ตัวชี้วัด	ผู้ผลิต	ทะเบียนยา	รายการทดสอบ				สรุป
			Assay (%)	Content uniformity	Dissolution	Organic impurities	
1	A	A1	98.3	Pass	Pass	Pass	Pass
2	A	A1	99.2	Pass	Pass	Pass	Pass
3	A	A1	97.9	Pass	Pass	Pass	Pass
4	A	A1	97.7	Pass	Pass	Pass	Pass
5	A	A1	96.8	Pass	Pass	Pass	Pass
6	A	A1	97.7	Pass	Pass	Pass	Pass
7	A	A1	100.7	Pass	Pass	Pass	Pass
8	B	B1	96.9	Pass	Pass	Pass	Pass
9	B	B1	96.4	Pass	Pass	Pass	Pass
10	B	B1	96.0	Pass	Pass	Pass	Pass
11	B	B1	96.0	Pass	Pass	Pass	Pass
12	B	B1	96.8	Pass	Pass	Pass	Pass
13	B	B1	97.8	Pass	Pass	Pass	Pass
14	B	B2	96.1	Pass	Pass	Pass	Pass
15	B	B2	97.0	Pass	Pass	Pass	Pass
16	B	B2	96.5	Pass	Pass	Pass	Pass
17	B	B2	96.3	Pass	Pass	Pass	Pass
18	B	B2	96.8	Pass	Pass	Pass	Pass

วิจารณ์และสรุปผล

จากผลการวิเคราะห์คุณภาพยาเม็ด Ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม จำนวน 18 ตัวอย่าง ในปี 2561 ตัวอย่างที่ได้รับเป็นยานำเข้าทั้งหมด จาก 2 บริษัท (3 เลขทะเบียนตำรับยา) พบว่าผ่านเกณฑ์มาตรฐาน USP 40⁽¹⁾ ทุกหัวข้อ แต่จากข้อมูลงานวิจัยพบว่า Ezetimibe สามารถเสื่อมสลายได้จาก Hydrolysis ในสภาวะกรด-ด่าง, Oxidation และ ความร้อน ในขณะที่แสงไม่มีผลต่อการสลายตัวของยา⁽²⁾ และจากวิธีมาตรฐาน USP การวิเคราะห์หัวข้อ Organic impurities จึงต้องแสดงความเหมาะสมของระบบทดสอบโดยใช้เกณฑ์ resolution ระหว่าง Ezetimibe กับ unidentified peak 2 (NLT 1.5, ดังรูปที่ 2) โดย unidentified peak 2 นั้นเป็นสารเสื่อมสลายจากปฏิกิริยา Hydrolysis ในสภาวะด่าง ของขั้นตอนการเตรียมสารละลายทดสอบความเหมาะสมของระบบนั่นเอง ในวิธีมาตรฐาน USP ได้กำหนดเกณฑ์ของ Ezetimibe tetrahydropyran analog และ Ezetimibe ketone เนื่องจากเป็นสารเสื่อมสลายของตัวยาที่มักเกิดขึ้นจากการสัมผัสความร้อน, Hydrolysis ในสภาวะกรด-ด่าง และ Oxidation ส่วนสารปนเปื้อนที่เป็น isomer ไม่มีการกำหนดเกณฑ์ไว้ เนื่องจากควบคุมในขั้นตอนวัตถุดิบทางยาแทน จะเห็นได้ว่ายาเม็ดนี้มีโอกาสเกิดสารเสื่อมสลายได้ ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังคุณภาพของยา เพื่อเป็นการคุ้มครองผู้บริโภค

เอกสารอ้างอิง : 1. The United States Pharmacopela, 40 th rev. ed. and The National Formulary, 35 ed. Rockville, MD: United States Pharmacopelal Convention, Inc.; 2018

2. Luo Z, Deng Z, Liu Y, Wang G, Yang W, Hou C, et al. Development and validation of a novel stability-indicating HPLC method for the quantitative determination of eleven related substances in ezetimibe drug substance and drug product. Talanta 2015;139:67-74