คุณภาพยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine & Zidovudine

ฐิวรรณภรณ์ ขวัญกิจประณิธิ และ จิรานุช แจ่มทวีกุล
สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

Lamivudine และ Zidovudine เป็นยาต้านรีโทรไวรัสกลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI) ในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาคุณภาพยานี้มาก่อน ในปีงบประมาณ 2561 สำนักยาและวัตถุเสพติดศึกษาคุณภาพยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/Zidovudine ภายใต้โครงการสร้างหลักประกันคุณภาพยาจำนวน 10 ตัวอย่าง จากผู้ผลิตในประเทศ 1 ราย และผู้นำเข้า 1 ราย ใช้วิธีวิเคราะห์และมาตรฐานตามตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาฉบับที่ 40 ที่ผ่านการทวนสอบวิธีวิเคราะห์แล้ว ตรวจวิเคราะห์หัวข้อการตรวจเอกลักษณ์ ปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญต่อหน่วย organic impurities และการละลาย พบว่าทุกตัวอย่างเข้ามาตรฐาน แสดงให้เห็นว่ายาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/Zidovudine มีคุณภาพดี

หลักการและเหตุผล

การรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีนิยมใช้ยาต้านไวรัส 3 ชนิดร่วมกันเรียกว่า Triple Therapy เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพต่อเนื่องเป็นเวลานานและลดโอกาสเกิดเชื้อดื้อยา โดยใช้แบบยาเดี่ยวแยกเม็ดหรือยาผสมรวมเม็ด 2 หรือ 3 ตัว ขึ้นกับการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย ซึ่งการรวมยาต้านไวรัสให้อยู่ในเม็ดเดียวกัน เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยใช้ยาได้สะดวกขึ้น ลดปัญหาการรับประทานยาไม่ครบชนิดซึ่งอาจทำให้เกิดการดื้อยาได้ โดยยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/Zidovudine เป็นยาที่ได้รับการเลือกใช้ในผู้ป่วยเนื่องจากเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักและเป็นยาที่อยู่ในสูตรที่สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทยแนะนำให้ใช้ตั้งแต่ปี 2550 นอกจากนี้ในอดีตที่ผ่านมายังไม่เคยสำรวจคุณภาพยาสูตรนี้มาก่อน

วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่าง

ยาเม็ด Lamivudine/ Zidovudine จำนวน10 ตัวอย่าง โดยเป็นจำนวน 7 ตัวอย่าง จาก 1 ผู้ผลิตในประเทศ* และจำนวน 3 ตัวอย่างจาก 1 บริษัทนำเข้า**

สารมาตรฐาน

Lamivudine USP Reference Standard
Zidovudine USP Reference Standard
Lamivudine Resolution Mixture B USP Reference Standard
Zidovudine Related Compound C USP Reference Standard

เครื่องมือและอุปกรณ์

- เครื่อง HPLC Waters model 2695
- เครื่อง Dissolution Vankel model VK 7000
- เครื่องชั่ง Mettler model XPE 205

วิธีการ

วิธีวิเคราะห์และเกณฑ์มาตรฐานตามตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาฉบับที่ 40 ซึ่งผ่านการทวนสอบวิธีวิเคราะห์แล้ว

ผลการศึกษา

ผลการทวนสอบวิธีวิเคราะห์

Verification parameters	Acceptance criteria	Assay	Dissolution	Organic Impurities
1.Specificity	-Peak purity is Pure. -Analyte peaks free from interference	Conform	Conform	Conform
2. Linearity Lamivudine Zidovudine	 r ≥ 0.995 r ≥ 0.995	 0.9999 0.9999	 1.0000 1.0000	-
3. Precision Lamivudine Zidovudine	 %RSD ≤ 2.0 %RSD ≤ 2.0	 1.1 1.2	 0.8 0.7	-
4. Accuracy Lamivudine Zidovudine	 %Recovery = 98-102 %Recovery = 98-102	 98.3-100.6 98.8-101.2	-	-
5. LOQ Lamivudine Zidovudine	 ≥ 10 S/N ≥ 10 S/N	-	-	 0.150 µg/ml 0.042 µg/ml

Chromatographic condition

Mobile phase : Gradient program (Runtime 60 min.)
Equilibration condition : Buffer pH 4 : Methanol : ACN (95 : 5 : 0)
Column : Keystone ODS A C_{18} 3.0x250 mm, 5 µm
Column temp. : 30°C Flow rate : 0.5 ml/min
Detector : 270 nm Injection volume : 10 µl

ผลการตรวจวิเคราะห์จำแนกตามหัวข้อทดสอบ

Testing item	Results	Acceptance Criteria	Conclu-sion
1. Identification	Conform	Conform with Lamivudine and Zidovudine	Pass
2. Assay Lamivudine Zidovudine	 98.2-100.6* 100.0-100.3** 98.6-100.8* 98.4-99.7**	 90.0-110.0% la. 90.0-110.0% la.	Pass
3. Dissolution Lamivudine Zidovudine	 98.0-101.4* 101.8-103.3** 98.3-102.0* 98.3-102.4**	 NLT 80% (Q) are dissolved within 30 min.	Pass
4. Content Uniformity (Lamivudine) /Weight Variation (Zidovudine)	3.6-7.8* 4.1-10.5** 2.9-5.1* 1.1-2.7**	AV of 10 units is less than or equal to 15.0%.	Pass
5. Organic Impurities Lamivudine carbox. acid Zidovudine related cpd C Lamivudine diasteromer Any ind unspecified imp. Total Lamivudine rel imp. Total Zidovudine rel imp	 Pass Pass Pass Pass Pass Pass	 NMT 0.3% NMT 1.5% NMT 0.2% NMT 0.1% NMT 0.6% NMT 2.0%	Pass

บทวิจารณ์และบทสรุป

จากผลการทวนสอบวิธีวิเคราะห์ พบว่าวิธีที่นำมาใช้มีความถูกต้องแม่นยำน่าเชื่อถือ และยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/Zidovudine ที่ใช้เป็นยาที่นำไปรักษาแบบผสมผสานในการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีแบบ Triple Therapy ที่มีใช้ในโรงพยาบาลนั้นมีคุณภาพดีทั้งที่ผลิตในประเทศและยานำเข้า จึงเป็นการสร้างความมั่นใจในการใช้ยาที่ผลิตในประเทศว่าสามารถทดแทนและลดการนำเข้าจากต่างประเทศได้ แต่ทั้งนี้ยังมียาต้านไวรัสอื่นที่แนะนำโดยสมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทยในปี 2560 เช่น Tenofovir Emtricitabine ที่ควรสำรวจคุณภาพเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

•The United States Pharmacopeia 40, The National Formulary 35. 2017. USP Monograph Lamivudine and Zidovudine Tablets [CD-ROM] The United States Pharmacopiea Convention, Inc. Twinbrook Parkway, Rockvile, USA.
•สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย. 2550. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอช ไอวีและผู้ป่วยเอดส์ของประเทศไทยปีพ.ศ. 2549/2550. หน้า 35.