



# คุณภาพยาเม็ดลาโมไตรจิน

## Pharmaceutical Quality of Lamotrigine Tablets

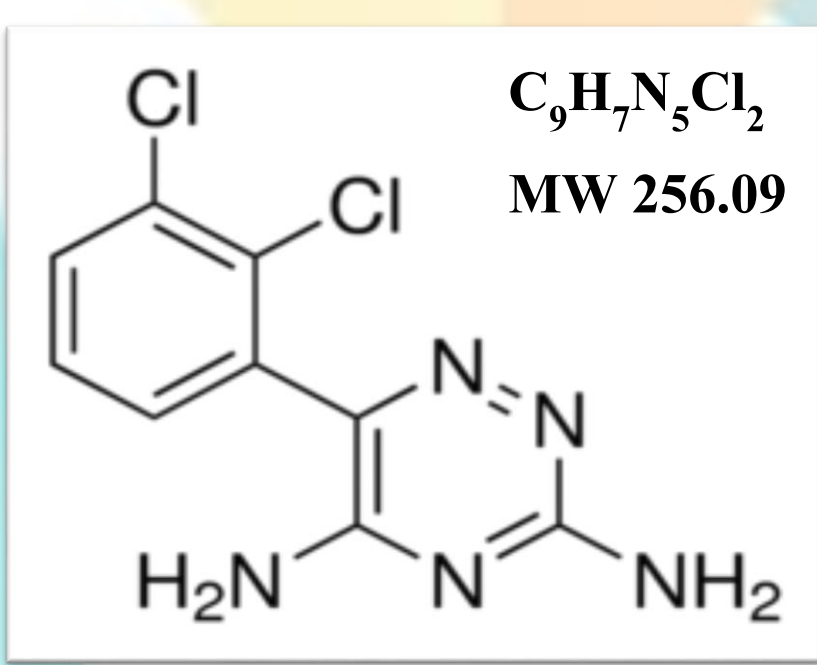
สุรนา ไพสิน และ ศศิศา อยู่สุข

สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

### บทคัดย่อ

ยาเม็ดลาโมไตรจิน เป็นยากลุ่มต้านโรคลมชัก ใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาหรือใช้ร่วมกับยาด้านโรคลมชักชนิดอื่นเพื่อป้องกันและควบคุมอาการของโรค นอกจากนี้ยังใช้เป็นยาควบคุมอารมณ์ในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว โดยผลิตในรูปแบบยาเม็ดมีขนาดความแรง 25, 50 และ 100 มิลลิกรัม ในปีงบประมาณ 2561 สำนักยาและวัตถุเสพติดร่วมกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดำเนินโครงการประกันคุณภาพยา โดยสุ่มเก็บตัวอย่างยาจากโรงพยาบาลรัฐ ผู้นำเข้าและโรงงานผลิตยาภายในประเทศเพื่อสำรวจคุณภาพยาเม็ดลาโมไตรจิน รวมทั้งสิ้นจำนวน 31 ตัวอย่าง จากผู้นำเข้า 1 ราย 3 ทะเบียนตำรับ และผู้ผลิตในประเทศ 2 ราย 6 ทะเบียนตำรับ ตรวจวิเคราะห์คุณภาพโดยใช้วิธีวิเคราะห์และมาตรฐานหัวข้อต่างๆตามตำรายาฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา ฉบับที่ 40 (USP 40) ที่ได้ผ่านการทวนสอบวิธีวิเคราะห์แล้ว โดยตรวจวิเคราะห์ในหัวข้อการตรวจเอกลักษณ์ ปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างของน้ำหนักเฉลี่ย และ Organic impurities ผลการตรวจวิเคราะห์พบว่า ยาเม็ดทุกตัวอย่างเข้ามาตรฐานทุกหัวข้อ (ร้อยละ 100) แสดงให้เห็นว่า ยาเม็ดลาโมไตรจินที่มีในประเทศไทยมีคุณภาพ นำไปใช้ประโยชน์ในการประกอบการจัดซื้อยาในโรงพยาบาล

### บทนำ



Lamotrigine เป็นยากลุ่มต้านโรคลมชัก จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี ง ใช้ร่วมกับยาด้านอื่นในกลุ่มเพื่อรักษา generalized seizures ของ Lennox-Gastaut syndrome, primary generalized tonic-clonic seizures และ partial seizures ในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป ใช้เป็นยาเดี่ยวในการเปลี่ยนยาที่รักษาในผู้ป่วยอายุ 16 ปีขึ้นไป และยังใช้เป็นยารักษาเพื่อควบคุมอาการ Bipolar I disorder ในผู้ใหญ่

ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยา Lamotrigine

สำนักยาและวัตถุเสพติดและสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ดำเนินการสำรวจคุณภาพยาเม็ด Lamotrigine ที่มีใช้ในประเทศไทย ในปีงบประมาณ 2561 ภายใต้โครงการประกันคุณภาพยา ทำการศึกษาโดยสุ่มเก็บตัวอย่างยาจากโรงพยาบาล ผู้นำเข้าและผู้ผลิต เพื่อดำเนินการวิเคราะห์คุณภาพตามมาตรฐานตำรายาฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (USP 40)

### วัตถุประสงค์

เพื่อสำรวจคุณภาพยาเม็ด Lamotrigine ที่มีใช้ในประเทศไทย

### วิธีการศึกษา

- ทวนสอบวิธีวิเคราะห์ หัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay) และ Organic impurities
- วิเคราะห์ยาเม็ด Lamotrigine ตามข้อกำหนดใน USP 40 หัวข้อ Assay, Weight variation, Organic impurities

### การทวนสอบวิธีวิเคราะห์

ผลการทวนสอบวิธีวิเคราะห์ยาเม็ด Lamotrigine หัวข้อ Assay ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดในหัวข้อ Specificity, Precision, Filter effect, Column effect, Stability และหัวข้อ Organic impurities ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดในหัวข้อ Limit of Quantitation, Filter effect

### วิธีการวิเคราะห์และเกณฑ์มาตรฐาน

#### วิธีวิเคราะห์ : USP 40

ตารางที่ 1 Chromatographic conditions ของวิธีวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay) และ Organic impurities

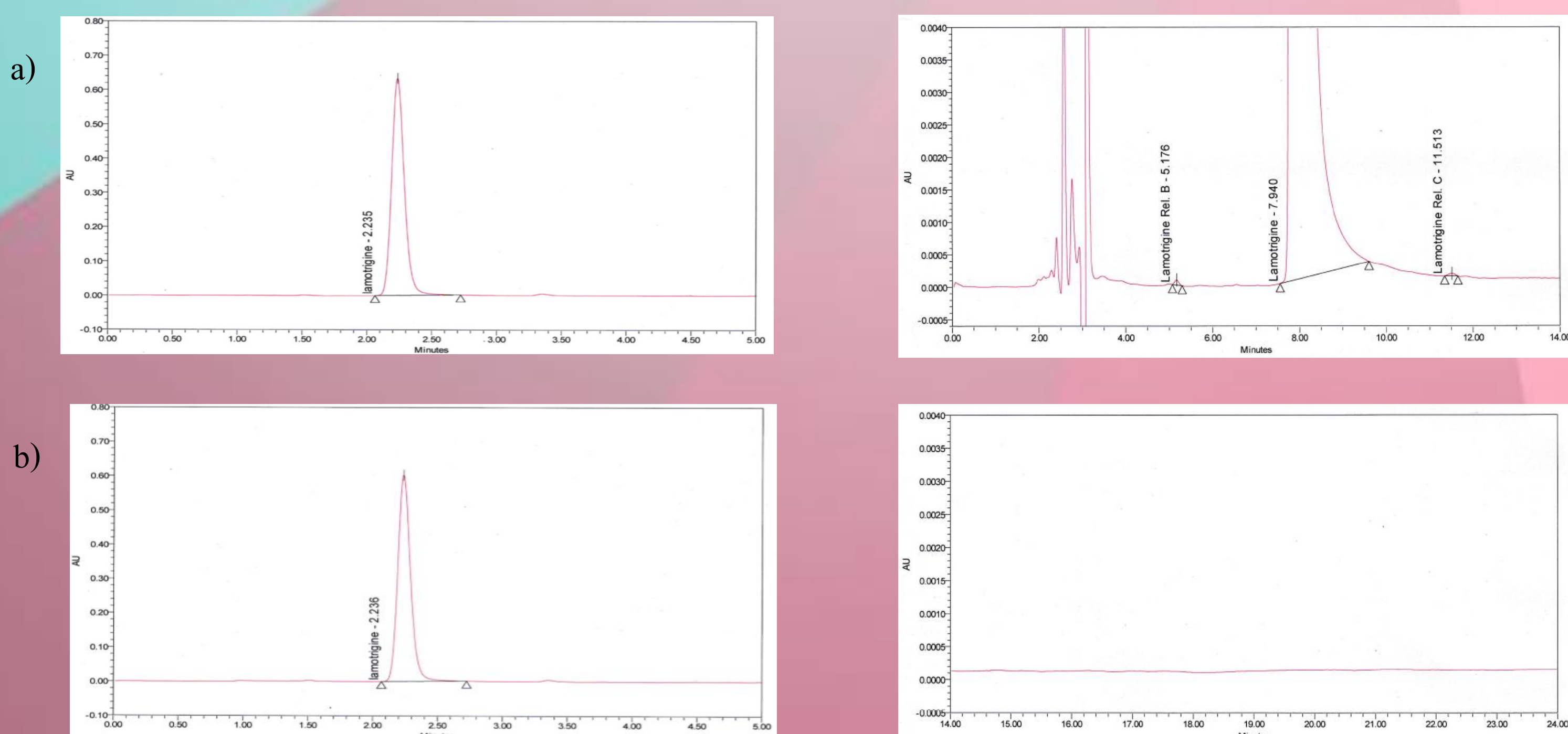
Chromatographic conditions	Assay	Organic impurities
Analytical column	4.6-mm x 15-cm; 5- $\mu$ m packing C18	4.6-mm x 25-cm; 5- $\mu$ m packing C18
Mobile phase	Methanol : Buffer (60:40)	Acetonitrile : Methanol : Buffer (10:30:60)
Buffer	Ammonium acetate 0.8 g in 1000 ml water (0.8 g/L) adjust to pH 4.5 with Glacial acetic acid	
Diluent	Methanol : Buffer (60:40)	Methanol : Buffer (60:40)
Detector	UV 210 nm	
Flow rate	1.0 mL/min	
Injection volume	10 $\mu$ L	5 $\mu$ L

### เกณฑ์มาตรฐาน

ตารางที่ 2 หัวข้อทดสอบและเกณฑ์มาตรฐาน

หัวข้อทดสอบ	เกณฑ์มาตรฐาน
การตรวจเอกลักษณ์ (Identification)	ตรวจพบ Lamotrigine
ปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay)	90.0-110.0% Ia.
ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย (Weight variation)	Acceptance value of 10 units $\leq$ 15.0%
Organic impurities	
- Lamotrigine related compound B	NMT 0.2%
- Lamotrigine related compound C	NMT 0.5%
- Any individual unspecified degradation impurity	NMT 0.2%
- Total impurities	NMT 0.75%

### Chromatogram



ภาพที่ 2 แสดง Chromatogram ของ Lamotrigine หัวข้อ Assay

ภาพที่ 3 แสดง Chromatogram ของ Organic impurities

a) Standard solution      b) Sample solution

ใน Sample solution

### ผลการศึกษา

ยาเม็ด Lamotrigine ที่สุ่มมาทั้งหมดจำนวน 31 ตัวอย่าง นำมาวิเคราะห์ตามวิธี USP 40 ในหัวข้อ Assay, Weight variation และ Organic impurities ได้ผลการวิเคราะห์ดังนี้

ตารางที่ 3 ผลการตรวจวิเคราะห์ยาเม็ด Lamotrigine

ตัวอย่าง	ผู้ผลิต	ขนาดความแรง (mg)	รุ่นที่ผลิต	แหล่งเก็บตัวอย่าง		Assay (%Ia.)	Weight variation	Organic impurity	สรุปผล
				โรงพยาบาล	ผู้ผลิต				
1	A	25	a		✓	97.2	Pass	Pass	Pass
2	A	25	b		✓	96.5	Pass	Pass	Pass
3	A	25	c		✓	95.9	Pass	Pass	Pass
4	A	25	c	✓		96.4	Pass	Pass	Pass
5	A	25	d	✓		96.9	Pass	Pass	Pass
6	A	50	e		✓	93.1	Pass	Pass	Pass
7	A	50	f		✓	92.4	Pass	Pass	Pass
8	A	50	g		✓	96.8	Pass	Pass	Pass
9	A	50	g	✓		94.0	Pass	Pass	Pass
10	A	50	h	✓		97.3	Pass	Pass	Pass
11	A	100	i		✓	97.4	Pass	Pass	Pass
12	A	100	j		✓	97.8	Pass	Pass	Pass
13	A	100	j	✓		97.9	Pass	Pass	Pass
14	A	100	k	✓		98.2	Pass	Pass	Pass
15	A	100	k		✓	98.4	Pass	Pass	Pass
16	B	25	l		✓	101.0	Pass	Pass	Pass
17	B	25	m	✓		95.9	Pass	Pass	Pass
18	B	50	n		✓	96.1	Pass	Pass	Pass
19	B	50	o	✓		96.6	Pass	Pass	Pass
20	B	50	p	✓		98.7	Pass	Pass	Pass
21	B	100	Q		✓	98.6	Pass	Pass	Pass
22	B	100	r	✓		99.1	Pass	Pass	Pass
23	C	25	s		✓	97.6	Pass	Pass	Pass
24	C	25	t		✓	96.8	Pass	Pass	Pass
25	C	25	u		✓	95.9	Pass	Pass	Pass
26	C	50	v		✓	93.1	Pass	Pass	Pass
27	C	50	w		✓	94.0	Pass	Pass	Pass
28	C	50	x		✓	93.8	Pass	Pass	Pass
29	C	100	y		✓	99.8	Pass	Pass	Pass
30	C	100	z		✓	99.6	Pass	Pass	Pass
31	C	100	aa		✓	100.0	Pass	Pass	Pass

### วิจารณ์ผลการศึกษา

ผลการศึกษาค้นคว้ายาเม็ด Lamotrigine เป็นตัวอย่างยาจากผู้นำเข้า 1 ราย 3 ทะเบียนตำรับ และผู้ผลิตในประเทศ 2 ราย 6 ทะเบียนตำรับ จำนวนรวม 31 ตัวอย่าง โดยสุ่มตัวอย่างยามาได้ครบทุกบริษัทที่มีการผลิตและนำเข้าในประเทศไทย พบว่า ยาเม็ดทุกตัวอย่างเข้ามาตรฐานทุกหัวข้อ (ร้อยละ 100) โดยผลการวิเคราะห์หัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละทะเบียนตำรับเข้าเกณฑ์มาตรฐาน และในหัวข้อ Organic impurities พบ Lamotrigine related compound B และ Lamotrigine related compound C ซึ่งเป็น impurity ในปริมาณน้อยมาก และพบเพียงบางตัวอย่าง ซึ่งค่าอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน

Lamotrigine มีความคงสภาพต่อแสงและความร้อน แต่จะสลายตัวได้โดยปฏิกิริยา oxidation และ hydrolysis ในสภาวะกรด-ด่าง<sup>(1)</sup> โดยพบว่ากระบวนการสลายตัวหลักคือ การเกิดปฏิกิริยา hydrolysis ภายใต้อสภาวะด่าง<sup>(2)</sup> ซึ่งมี Lamotrigine related compound C เป็น impurity ที่เกิดจากกระบวนการดังกล่าว โดยสอดคล้องกับ USP monograph ที่ยอมให้มีปริมาณ Lamotrigine related compound C สูงกว่า impurity อื่น

จากการสังเกตยาที่ได้จากการสุ่มเก็บตัวอย่างจากโรงพยาบาลและผู้ผลิต ยาทุกตัวอย่างมีอายุการใช้ยา (Shelf-life) เท่ากับ 2 ปี มีสภาพเม็ดยาสมบูรณ์ บรรจุในแผงบลิสเตอร์ ซึ่งเป็นบรรจุภัณฑ์ปิดสนิทที่ช่วยป้องกันแสงและความชื้นได้ดี ดังนั้นการเลือกใช้ภาชนะบรรจุและการพัฒนาสูตรตำรับยาโดยคำนึงถึงความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาจึงมีความสำคัญ เพื่อให้ยามีคุณภาพตลอดช่วงอายุการใช้ยา

### สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ยาเม็ด Lamotrigine ที่มีใช้ในประเทศไทยมีคุณภาพ สามารถนำข้อมูลไปเผยแพร่ในหนังสือรายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิตของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์และระบบสืบค้นข้อมูล Green Book เพื่อเป็นประโยชน์ในการประกอบการจัดซื้อยาที่มีคุณภาพในโรงพยาบาลทั่วประเทศ และสร้างความมั่นใจให้แก่ประชาชนผู้ใช้ยา ส่งผลต่อการรักษาและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

- Bais S, Chandewar A, Kakani A, Singhvi I. Development and Validation of a Stability-indicating HPLC Method for Analysis of Lamotrigine in Bulk Drug and Formulations. International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences. 2013;May-June:334-353.
- Edmeades LM, Griffith-Skinner NA, Hill DA, Hill GT, Packham TW, inventors; Glaxo Wellcome Inc., assignee. Compound and its use. United States patent US 6333198B1. 2001 Dec 25.