

การควบคุมคุณภาพยา: ข้อกำหนดปริมาณ Elemental Impurities ในตำรายาสหรัฐอเมริกา

(The United States Pharmacopeia-National Formulary, USP 42–NF 37)

ภญ.เมทินี นิมมิต

วัตถุประสงค์

- เพื่อให้เกิดความเข้าใจต่อการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐาน Elemental impurities ในตำรายาสหรัฐอเมริกา
- สามารถนำข้อกำหนดไปประยุกต์ใช้ในการควบคุมคุณภาพยา

บทนำ

การควบคุมปริมาณ elemental impurities ในผลิตภัณฑ์ยา ปัจจุบันอยู่ในความสนใจของหน่วยงานควบคุมมาตรฐานทั่วโลก เช่น องค์การอาหารและยา, หน่วยงานจัดทำตำรายา เป็นต้น โดย USP-NF เป็นตำรายาที่ใช้อ้างอิงอย่างแพร่หลาย ได้ยกเลิก <231> Heavy Metals ตั้งแต่ USP 38- NF 33 และมีการเพิ่ม <232> Elemental Impurities-Limits และ <233> Elemental Impurities-Procedures มาจนถึง USP 42–NF 37 ซึ่งเป็นฉบับปัจจุบัน ดังนั้นจึงควรศึกษาทำความเข้าใจรายละเอียดของหลักเกณฑ์และข้อกำหนดที่เปลี่ยนแปลงนี้ ใน <232> เป็นการกำหนดเกณฑ์ของ elemental impurities ใน drug products และคำแนะนำการประเมินความเสี่ยง (risk assessment) ส่วน <233> กำหนดถึงวิธีมาตรฐานและเกณฑ์ทดสอบความใช้ได้ เป็นต้น ในบทความนี้จะขอกกล่าวถึง <232> เท่านั้น

<232> Elemental Impurities-Limits¹

ระบุเกณฑ์ของ Elemental impurities ของ drug products ที่ไม่จำกัดวิธีวิเคราะห์ elemental impurities นั้นรวมถึง catalysts, environmental contaminants ใน drug substances, excipients, หรือ drug products โดยที่เกิดขึ้นในธรรมชาติ หรือเป็นการจงใจ/ไม่จงใจเติมเข้าไป ซึ่งหากมีปรากฏจะต้องกำหนดเกณฑ์ประกันคุณภาพซึ่งอาจใช้การประเมินความเสี่ยง (risk assessment) โดยเฉพาะสารปนเปื้อนที่มีอยู่ในธรรมชาติ เช่น arsenic, cadmium, lead และ mercury เป็นต้น แต่ไม่รวมถึงผลิตภัณฑ์ดังต่อไปนี้

- Radiopharmaceuticals
- Articles intended only for veterinary use
- Vaccines
- Cell metabolites
- DNA products
- Allergenic extracts

ชื่อเรื่อง: การควบคุมคุณภาพยา: ข้อกำหนดปริมาณ Elemental Impurities ในตำรายาสหรัฐอเมริกา รหัส: 3002-1-000-005-12-2562

จำนวนหน่วยกิต: 2.0 หน่วยกิต Corresponding author: เมทินี นิมมิต อีเมล: methinee.s@dmsc.mail.go.th สถานที่ทำงาน:

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จำนวนหน้า 8 หน้า วันที่รับรอง: 30 ธันวาคม 2562 วันที่หมดอายุ: 29 ธันวาคม 2563

- Cells, whole blood, cellular blood components, 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 nutritions (TPNs)
- Elements that are intentionally included in the drug product for therapeutic benefit
- Dietary supplements and their ingredients

Permitted daily exposure² (PDE)

PDE แสดงถึงขนาด (dose) เท่ากับหรือน้อยกว่าของสารที่สัมผัสร่างกายทุกวันตลอดชีวิต โดยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse effects) เป็นค่าที่คำนวณได้จาก NO Observed Adverse Effect Level (NOAEL) ร่วมกับ Mass Adjustment และ modifying factors โดย PDE แต่ละ element ในตาราง 1

ประเภทของ Elemental Impurities²

แบ่งตามความเป็นพิษโดยพิจารณาจากค่า Permitted daily exposure (PDE) และโอกาสที่จะพบการปนเปื้อน

Class1: Cadmium, Lead, Arsenic, Mercury เป็นกลุ่มที่มีความเป็นพิษโดยปกติจะไม่ใช่ในกระบวนการผลิตยา แต่อาจปนเปื้อนมาจาก ส่วนประกอบที่ใช้ในการผลิต เช่น mined excipients เป็นต้น นอกจากนี้ การประเมินว่าต้องวิเคราะห์ elements ในกลุ่มนี้ หรือไม่ จะต้องพิจารณาความเสี่ยง โดยดูจากแนวโน้มของแหล่งที่มา (potential sources) และ วิธีการบริหารยา (routes of administration)

Class2: ความเป็นพิษขึ้นกับหนทางการบริหารยา (routes of administration) แบ่งเป็น 2 sub-classes

- Class2A: โอกาสการปนเปื้อนสูงใน drug product การประเมินว่าต้องวิเคราะห์ elements ในกลุ่มนี้หรือไม่ จะต้องพิจารณาความเสี่ยง โดยดูจากแนวโน้มของแหล่งที่มา (potential sources) และ วิธีการบริหารยา (routes of administration) กลุ่มนี้ได้แก่ Cobalt, Vanadium, Nickel
- Class2B: โอกาสการปนเปื้อนต่ำใน drug product เนื่องจากมีอยู่น้อยมากในธรรมชาติ และมีแนวโน้มต่ำในการ co-isolate ร่วมกับสารอื่นๆ elements ในกลุ่มนี้ไม่ต้องประเมินความเสี่ยงนอกจากมีการจงใจเติมใน excipients, drug substances หรือส่วนประกอบอื่นๆ ของ

drug products กลุ่มนี้ได้แก่ Thallium, Gold, Palladium, Iridium, Osmium, Rhodium, Ruthenium, Selenium, Silver, Platinum

Class3: เป็นกลุ่มที่มีความเป็นพิษต่ำเมื่อให้ยาทางปาก (oral) โดยมี PDE >500 µg/day ไม่ต้องประเมินความเสี่ยงยกเว้นเป็นการจงใจเติม ส่วนการให้ยาทางการฉีด (parenteral) หรือ ทางการสูดดม (inhalation) หากมี elements ในกลุ่มนี้ อาจต้องประเมินความเสี่ยงโดยพิจารณาแนวโน้มของการปนเปื้อน และหาก PDE >500 µg/day ไม่จำเป็นต้องประเมินความเสี่ยง ได้แก่ Lithium, Antimony, Barium, Molybdenum, Copper, Tin, Chromium

เกณฑ์ที่ระบุในที่นี้จะไม่ใช่รวมถึง excipients และ drug substances นอกจากระบุใน monograph แต่อย่างไรก็ตามผู้ผลิตยาจะต้องทราบข้อมูลปริมาณ elemental impurities ของ excipients และ drug substances เพื่อที่จะผ่านเกณฑ์ข้อกำหนด ซึ่งข้อมูลการทดสอบดังกล่าวรวมไปถึงการประเมินความเสี่ยงอาจมาจากผู้ผลิต drug substances / excipients / drug product components (ตาราง 2)

SPECIATION

elements ที่สามารถแสดงสถานะใน oxidation state, organic complex หรือ combination ได้ โดย arsenic และ mercury ต้องมีการพิจารณาในจุดนี้ เนื่องจากความเป็นพิษจะแตกต่างกันไปตาม inorganic forms และ complexed organic forms โดย เกณฑ์ arsenic มาจาก inorganic form ที่มีความเป็นพิษมากที่สุด ในขณะที่ mercury แม้ methyl mercury form จะความเป็นพิษมากที่สุด แต่ในทาง pharmaceuticals ตรวจพบได้น้อย ดังนั้นเกณฑ์ควบคุมคุณภาพของ mercury จึงมาจาก inorganic form

Parenteral Products

Parenteral drug products ที่มีปริมาณการใช้สูงสุดต่อวัน (maximum daily volume) จนถึง 2 L อาจใช้ ปริมาณการใช้สูงสุดต่อวัน (maximum daily volume) กำหนด permissible concentrations จาก PDEs. ส่วน products ที่มีปริมาณการใช้สูงสุดต่อวันระบอบยูนิตหรือ ตามแพทย์สั่งจ่าย ซึ่งอาจเกิน 2 L (เช่น saline, dextrose, และ solutions for irrigation) อาจนำ 2-L มาคำนวณ permissible concentrations จาก PDEs

ตาราง 1. Permitted Daily Exposures for Elemental Impurities

Element	Class	Oral PDE (µg/day)	Parenteral PDE (µg/day)	Inhalation PDE (µg/day)
Cadmium	1	5	2	2
Lead	1	5	5	5
Arsenic	1	15	15	2
Mercury	1	30	3	1
Cobalt	2A	50	5	3
Vanadium	2A	100	10	1
Nickel	2A	200	20	5
Thallium	2B	8	8	8
Gold	2B	100	100	1
Palladium	2B	100	10	1
Iridium	2B	100	10	1
Osmium	2B	100	10	1
Rhodium	2B	100	10	1
Ruthenium	2B	100	10	1
Selenium	2B	150	80	130
Silver	2B	150	10	7
Platinum	2B	100	10	1
Lithium	3	550	250	25
Antimony	3	1200	90	20
Barium	3	1400	700	300
Molybdenum	3	3000	1500	10
Copper	3	3000	300	30
Tin	3	6000	600	60
Chromium	3	11000	1100	3

คำแนะนำสำหรับ elements ที่นำมาพิจารณาในการประเมินความเสี่ยง

นอกจากนี้ยังมีข้อแนะนำ ของ elementals ที่จะนำมาประเมินความเสี่ยงซึ่งสามารถใช้ได้กับทุกแหล่งของ elemental impurities ของ drug product ดังตารางข้างล่าง

ตาราง 2. Elements to be Considered in the Risk Assessment

Element	Class	If Intentionally Added (All Routes)	If Not Intentionally Added		
			Oral	Parenteral	Inhalation
Cadmium	1	Yes	Yes	Yes	Yes
Lead	1	Yes	Yes	Yes	Yes
Arsenic	1	Yes	Yes	Yes	Yes
Mercury	1	Yes	Yes	Yes	Yes
Cobalt	2A	Yes	Yes	Yes	Yes
Vanadium	2A	Yes	Yes	Yes	Yes
Nickel	2A	Yes	Yes	Yes	Yes
Thallium	2B	Yes	No	No	No
Gold	2B	Yes	No	No	No
Palladium	2B	Yes	No	No	No
Iridium	2B	Yes	No	No	No
Osmium	2B	Yes	No	No	No
Rhodium	2B	Yes	No	No	No
Ruthenium	2B	Yes	No	No	No
Selenium	2B	Yes	No	No	No
Silver	2B	Yes	No	No	No
Platinum	2B	Yes	No	No	No
Lithium	3	Yes	No	Yes	Yes
Antimony	3	Yes	No	Yes	Yes
Barium	3	Yes	No	No	Yes
Molybdenum	3	Yes	No	No	Yes
Copper	3	Yes	No	Yes	Yes
Tin	3	Yes	No	No	Yes
Chromium	3	Yes	No	No	Yes

ทางเลือกในการจัดทำข้อกำหนด (Options for Demonstrating Compliance)

เมื่อระบุ elements ที่มีแนวโน้มปนเปื้อนจากการประเมินความเสี่ยงแล้ว ต่อมาจะเป็นการจัดทำข้อกำหนด ซึ่งมีทางเลือก 3 ทาง ดังนี้

1. Drug product analysis option

เมื่อได้ผลการวิเคราะห์ elemental impurity ใน dosage unit นำมาเปลี่ยนให้เป็น maximum daily dose แล้วนำมาเปรียบเทียบกับ Daily Dose PDE

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

Impurity แต่ละชนิดที่วัดปริมาณได้ จะต้องไม่เกิน Daily Dose PDE นอกจากระบุไว้ใน monograph

2. Summation option

เป็นการคำนวณปริมาณรวมของ elemental impurity แต่ละชนิด ($\mu\text{g/g}$) ในแต่ละ components ของ drug product

$$\text{Daily Dose PDE} \geq [\sum M (\text{CM} \times \text{WM})] \times \text{DD}$$

โดย M = each ingredient used to manufacture a dosage unit

CM = element concentration in component (drug substance or excipient) ($\mu\text{g/g}$)

WM = weight of component in a dosage unit (g/dosage unit)

DD = number of units in the maximum daily dose (unit/day)

ผลรวมของ impurity แต่ละชนิดต้องไม่เกิน Daily Dose PDE นอกจากระบุไว้ใน monograph ซึ่งการใช้ทางเลือกนี้ จะต้องไม่เกิด elemental impurities ที่เพิ่มมาจากกระบวนการผลิตและ container-closure system ตลอดอายุยา

3. Individual component option

drug products ที่มี daily dose ไม่เกิน 10 g หาก drug substances และ excipients ทั้งหมดในสูตรตำรับ อยู่ในเกณฑ์ concentration limits ที่แสดงใน ตาราง 3 ดังนั้นแล้ว components เหล่านี้จึงอาจใช้ได้ในทุกสัดส่วน จึงไม่จำเป็นต้องนำมาคำนวณ ในขณะที่ elemental impurities ที่มาจากกระบวนการผลิตหรือ container-closure system ไม่ได้แสดงอยู่ใน Individual Component Option นี้ ผู้ผลิตจึงต้องแน่ใจว่า elemental impurities ที่มาจากกระบวนการผลิต และ container-closure system จะไม่มีผลกระทบต่อปริมาณรวม elemental impurities

DRUG SUBSTANCE AND EXCIPIENTS

ระดับที่ยอมรับได้ของ elemental impurities ของยานั้นขึ้นกับส่วนประกอบที่อยู่ในตำรับด้วย ผู้ผลิตยาจึงต้องมีข้อมูลปริมาณ elemental impurities ของ drug substances หรือ excipients ซึ่งข้อมูลนั้นสามารถมาจากการทดสอบ elemental impurities ของผู้ผลิต drug substances หรือ excipients และยังรวมถึงข้อมูลประเมินความเสี่ยงด้วย เพื่อที่จะจัดทำข้อกำหนดผลิตภัณฑ์ยานั้นในขั้นสุดท้าย (final products) ทั้งนี้การประเมินความเสี่ยงผู้ผลิต drug substances หรือ excipients จะต้องประเมินตามตาราง 2 ดังนั้น elements ที่มีอยู่ในธรรมชาติของวัสดุที่ใช้ในการผลิตจะต้องนำมาพิจารณาด้วย นอกจากนี้ค่าที่แสดงใน ตาราง 3 คือ concentration limits ของ ส่วนประกอบในยา (drug substances และ excipients) ที่มีขนาด maximum daily dose (10 g/day)

ตาราง 3. Permitted Concentrations of Elemental Impurities for Individual Component

Option

Element	Class	Oral Concentration (µg/g)	Parenteral Concentration (µg/g)	Inhalation Concentration (µg/g)
Cadmium	1	0.5	0.2	0.2
Lead	1	0.5	0.5	0.5
Arsenic	1	1.5	1.5	0.2
Mercury	1	3	0.3	0.1
Cobalt	2A	5	0.5	0.3
Vanadium	2A	10	1	0.1
Nickel	2A	20	2	0.5
Thallium	2B	0.8	0.8	0.8
Gold	2B	10	10	0.1
Palladium	2B	10	1	0.1
Iridium	2B	10	1	0.1
Osmium	2B	10	1	0.1
Rhodium	2B	10	1	0.1
Ruthenium	2B	10	1	0.1
Selenium	2B	15	8	13
Silver	2B	15	1	0.7
Platinum	2B	10	1	0.1
Lithium	3	55	25	2.5
Antimony	3	120	9	2

Element	Class	Oral Concentration (µg/g)	Parenteral Concentration (µg/g)	Inhalation Concentration (µg/g)
Barium	3	140	70	30
Molybdenum	3	300	150	1
Copper	3	300	30	3
Tin	3	600	60	6
Chromium	3	1100	110	0.3

บทสรุป

การควบคุมคุณภาพยาหัวข้อ <232> Elemental Impurities-Limits ในตำรายา USP จะต้องใช้ข้อมูลความเป็นพิษ (PDE) และแนวโน้มของแหล่งที่มา (potential sources) เพื่อทำการประเมินความเสี่ยง โดยผู้ผลิตยาจะต้องมีข้อมูลผลการวิเคราะห์ปริมาณ element แต่ละชนิด ที่ได้ดำเนินการเองหรือได้ข้อมูลมาจากผู้ผลิต drug substances และ excipients เพื่อนำข้อมูลทั้งหมดมากำหนดเกณฑ์การควบคุม elemental impurities ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. ELEMENTAL IMPURITIES-LIMITS [Internet]. [cited 12 02 2019]. Available from: http://onlineuspnf/document/GUID-D42B645F-6157-4D7-BOAC-DA2EB52BC7D6_1_en-US
2. European Medicines Agency. ICH guideline Q3D (R1) on elemental impurities. [Internet]. [cited 12 02 2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-32.pdf