

# รู้และเข้าใจสารเจือปนในผลิตภัณฑ์ยา กรณีเรียกเก็บคืน ยาวาลซาร์แทน (Valsartan)

ผศ.ดร.ภกญ. ปิยนุช โจรษ์สง่า ภาควิชาเภสัชเคมี  
และ ภกญ. รุ่งลาวัลย์ ดันติวัฒนกุลสถานปฏิบัติการเภสัชกรรมชุมชน  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ยารักษาโรคจัดเป็นหนึ่งในปัจจัยที่มีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตของมนุษย์ การใช้ยาให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดนั้นเกี่ยวข้องกับทั้งการเลือกให้ยาให้ถูกโรค ยาที่ใช้มีคุณภาพมาตรฐานที่ดีและไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษ การควบคุมคุณภาพยาจึงเข้มงวดและประกอบด้วยหลายขั้นตอน ตั้งแต่การควบคุมคุณภาพวัตถุดิบตัวยาสสำคัญ ส่วนประกอบต่างๆ และผลิตภัณฑ์ยา โดยมีการควบคุมทั้งปริมาณตัวยาสสำคัญให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดและปริมาณสารเจือปนไม่เกินเกณฑ์ที่กำหนด นอกจากนี้ยังมีการควบคุมคุณภาพในระหว่างกระบวนการผลิตอีกด้วย

## การควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ยา

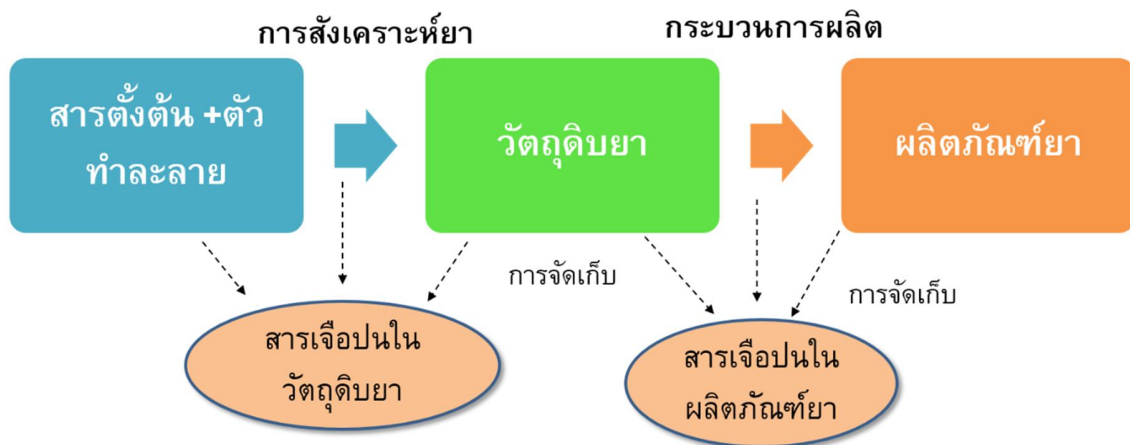


**สารเจือปนในยา** คือ สารที่ไม่ต้องการซึ่งพบในตัวยาสสำคัญหรือในผลิตภัณฑ์ยา โดยสารเจือปนดังกล่าวอาจมีความเป็นพิษ หรือถ้าสารเจือปนนั้นเป็นสารสลายตัวของตัวยาสสำคัญอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ ได้

**สารเจือปนในวัตถุดิบยา** อาจเกิดขึ้นระหว่างกระบวนการผลิตวัตถุดิบยา โดยใช้ปฏิกิริยาทางเคมีในการสังเคราะห์จากสารตั้งต้นซึ่งอาจทำให้เกิดสารเจือปนต่างๆ ได้เช่น สารตั้งต้นในปฏิกิริยาเคมี (starting materials) สารอื่นที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยา by-products) สารตัวกลางในปฏิกิริยาทางเคมี โลหะที่ใช้ในการเร่ง

ปฏิกิริยาเคมี ตัวทำละลายที่ใช้ในการผลิต นอกจากนี้สารเจือปนที่พบในตัวยาสำคัญอาจเกิดจากการสลายตัวของยาดังกล่าวในระหว่างการเก็บรักษา การสังเคราะห์ยาหนึ่งๆสามารถทำได้หลายวิธีซึ่งแต่ละวิธีจะทำให้เกิดสารเจือปนในตัวยานั้นได้แตกต่างกัน

**สารเจือปนในผลิตภัณฑ์ยา** ส่วนใหญ่ที่พบมักเกิดจากการสลายตัวของตัวยาสำคัญซึ่งอาจเกิดขึ้นระหว่างกระบวนการผลิตหรือการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยา สารเจือปนในยาอาจเป็นสารที่ทราบชนิดและความเป็นอันตรายหรือเป็นสารที่ไม่ทราบชนิดได้ โดยปริมาณสารเจือปนในยาที่พบต้องไม่เกินเกณฑ์ที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยาที่แจ้งไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และมีการระบุสารเจือปนประเภทตัวทำละลายที่ต้องหลีกเลี่ยง (Solvents to be avoided) ได้แก่ ตัวทำละลายที่มีอันตรายสูง เป็นสารก่อมะเร็ง และเป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ตัวทำละลายประเภทนี้ในการผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ สารปรุงแต่ง และผลิตภัณฑ์ยา ในกรณีที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้จะต้องมีปริมาณตัวทำละลายตกค้างไม่เกินเกณฑ์ที่กำหนด เช่น benzene ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็ง เป็นต้น (1-4)



กรณีมีการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ยาที่มีส่วนประกอบของ วาลซาร์แทน (Valsartan) จากท้องตลาดทั้งในสหรัฐอเมริกา และอีกหลายประเทศในสหภาพยุโรปรวมทั้งประเทศไทย (5) เนื่องจากการตรวจพบสารเจือปน N-Nitrosodimethylamine (NDMA) ในผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วัตถุดิบตัวยาสำคัญวาลซาร์แทน จากบริษัท Zhejiang Huahai Pharmaceuticals สาธารณรัฐประชาชนจีน ทางบริษัทผู้ผลิตคาดว่าอาจเกิดจากการเปลี่ยนกระบวนการผลิตวัตถุดิบยา ทั้งนี้มีผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้จำหน่ายในประเทศไทยรวมทุกความแรงทั้งสิ้น 38 ตำรับ โดยมีเพียง 5 ตำรับที่ถูกเรียกคืนเนื่องจากใช้วัตถุดิบยาวาลซาร์แทน จากบริษัท Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (ตารางที่ 1) ทั้งนี้การปนเปื้อนสาร NDMA ไม่ได้เกิดจากกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยา ถ้าบริษัทผู้ผลิตยาทั้ง 5 ตำรับดังกล่าวสามารถแก้ไขการปนเปื้อนสาร NDMA ได้จะสามารถผลิตและจำหน่ายผลิตภัณฑ์ยาวาลซาร์แทนได้ตามปกติ (5)

ผู้ป่วยที่ได้รับผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของวาลซาร์แทน เพื่อใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงหรือโรคหลอดเลือดหัวใจ ควรตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ก่อนว่าตรงกับผลิตภัณฑ์ยาที่เรียกคืนหรือไม่ ไม่ควรหยุดยาเองหรือไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้อื่น เนื่องจากสารก่อมะเร็งที่พบไม่ใช่ตัววาลซาร์แทน แต่เป็นสารเจือปนที่มีโอกาสพบในผลิตภัณฑ์ยา 5 ตำรับดังแสดงในตารางที่ 1 โดยผลิตภัณฑ์ยาตำรับอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้วัตถุดิบจากบริษัทดังกล่าวยังสามารถใช้เพื่อการรักษาได้ตามปกติ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงอื่น ๆ เช่น amlodipine atenolol enalapril สามารถใช้ยาได้ตามปกติซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการเรียกคืนยา

**ตารางที่ 1** ผลิตภัณฑ์ยาที่มีส่วนประกอบของ วาลซาร์แทน (Valsartan) ที่ใช้วัตถุดิบจากบริษัท Zhejiang Huahai Pharmaceuticals <sup>(5)</sup>

ผลิตภัณฑ์ยา	เลขทะเบียนตำรับยา
VALATAN 80	1A 9/54 (NG)
VALATAN 160	1A 10/54 (NG)
VALSARIN 80	1A 4/60 (NG)
VALSARIN 160	1A 5/60 (NG)
VALSARIN 320	1A 6/60 (NG)

การตรวจสอบเลขทะเบียนตำรับยาที่รับประทานอยู่ว่าตรงกับผลิตภัณฑ์ยาที่เรียกคืนหรือไม่สามารถสังเกตได้จาก ชื่อทางการค้าหรือยี่ห้อของยา (จุดที่ 1) นอกจากนี้ยังสามารถตรวจสอบได้จากเลขทะเบียนตำรับของผลิตภัณฑ์ (จุดที่ 2) ที่อยู่บริเวณข้างกล่องบรรจุภัณฑ์ โดยสามารถสังเกตได้ดังนี้

**จุดที่1**

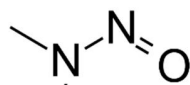
ชื่อทางการค้า VADATIN 80 mg	ทะเบียนยาเลขที่ 1A xx/xx (NG)
ยารักษาภาวะความดันโลหิตสูง	จำนวน 20 เม็ด
ส่วนประกอบ ใน 1 เม็ดประกอบด้วยยา 80 มก	คำเตือน
ผลิตโดย บริษัทXXXXXX จำกัด	XXXXXXXXXXXXXX

**จุดที่2**

ทั้งนี้หากพบว่ายาที่ใช้มีชื่อทางการค้า หรือมีเลขทะเบียนตำรับที่ตรงกับผลิตภัณฑ์ยาที่ระบุในตารางที่ 1 ให้นำผลิตภัณฑ์ยาไปเปลี่ยน ณ โรงพยาบาล คลินิก หรือสถานพยาบาลที่ได้รับการจ่ายดังกล่าว หากยังไม่สามารถไปเปลี่ยนยาได้ไม่ควรหยุดการใช้ยาทันที เนื่องจากการใช้ยาเพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูงซึ่ง

เป็นโรคเรื้อรังที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้ทางสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาระบุว่าจากการศึกษาข้อมูลความปลอดภัยย้อนหลัง ยังไม่พบว่าผู้ป่วย มีประเด็นการเกิดมะเร็งจากยานี้ที่ใช้วัตถุติดบจากสารอันตรายประชาชนจีน<sup>(5-7)</sup>

**N-Nitrosodimethylamine (NDMA)** เป็นสารอินทรีย์ที่ระเหยได้จัดเป็นสารพิษที่ทำให้เกิดมะเร็งตับในหนูทดลอง NDMA เป็นสารที่เคยใช้ในการผลิตเชื้อเพลิงจรวด สารต้านอนุมูลอิสระ และสารให้ความเย็นสำหรับโคพอลิเมอร์ ปัจจุบันใช้เฉพาะเพื่อการวิจัยเท่านั้น นอกจากนี้ยังสามารถพบการปนเปื้อน NDMA ในอากาศ ดินและแหล่งน้ำใต้ดินได้อีกด้วย อย่างไรก็ตาม NDMA ถูกทำลายได้ง่ายโดยแสงแดดภายในเวลาไม่กี่นาที<sup>(7)</sup>



โครงสร้างทางเคมีของ N-Nitrosodimethylamine (NDMA)

ภาพประกอบจาก <https://en.wikipedia.org/wiki/N-Nitrosodimethylamine>

ทั้งนี้การจำกัด NDMA เป็นสารที่อาจก่อให้เกิดมะเร็งในมนุษย์อาศัยข้อมูลความเป็นพิษจากหนูทดลองเท่านั้นโดยยังไม่ปรากฏข้อมูลความเป็นพิษในมนุษย์ที่ชัดเจน<sup>(7)</sup> เมื่อมีรายงานการปนเปื้อนสารดังกล่าวในวัตถุติดบยาจึงต้องมีการเรียกคืนและระงับการใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่มีการปนเปื้อนสาร NDMA เพื่อความปลอดภัยของผู้บริโภคนั่นเอง

### เอกสารอ้างอิง

1. ICH Q3A (R2): Impurities in New Drugs Substances. Quality Guideline:  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3A\\_R2/Step4/Q3A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf)
2. ICH Q3B (R2): Impurities in New Drugs Product. Quality Guideline:  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3B\\_R2/Step4/Q3B\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf)
3. ICH Q3C (R6): Impurities: Guidline for Residual Solvents. Quality Guideline:  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C\\_R6\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C_R6_Step_4.pdf)
4. ปิยนุช โรจน์สง่า. ข้อกำหนด International Council for Harmonization (ICH) Q3 Impurities. ใน: จุฑารัตน์ พิมพ์ทนต์ นันทนา นุชถาวร, กันตรัตน์ อรุณรุ่งวิเชียร บรรณพจน์ พฤติวนาสัตย์ บรรณาธิการ. International Council for Harmonization (ICH) คู่มือปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: พี. เอส. พรินท์; 2560. หน้า 54–80.

5. ออย. เรียกเก็บคืน“ยาลาลซาร์แทน (Valsartan)” หลังพบสารก่อมะเร็งในวัตฤดฤบ ฆ่าวประชาสัมพันธ์  
กลุ่มสื่อสารองค์กรกองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค สำนัษนคณกรรมกรอาหารและยา.  
<http://www.fda.moph.go.th/SitePages/News.aspx?IDitem=634> (Accessed July 18, 2018)
6. Zhao, Y.-T.; Li, P.-Y.; Zhang, J.-Q.; Wang, L.; Yi, Z., Angiotensin II Receptor Blockers and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine* 2016, 95 (18), e3600.
7. แนวทางปฏิบัติสำหรับประชาชน กรณีเรียกเก็บคืน“ยาลาลซาร์แทน (Valsartan)” หลังพบสารก่อ  
มะเร็งในวัตฤดฤบ ฆ่าวประชาสัมพันธ์กลุ่มสื่อสารองค์กร กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค สำนัษน  
คณกรรมกรอาหารและยา. <http://www.fda.moph.go.th/SitePages/News.aspx?IDitem=636>  
(Accessed July 18, 2018)
8. Technical Fact Sheet –N-Nitroso-dimethylamine (NDMA). Available at  
[https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-10/documents/ndma\\_fact\\_sheet\\_update\\_9-15-17\\_508.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-10/documents/ndma_fact_sheet_update_9-15-17_508.pdf). (Accessed July 20, 2018).