



คุณภาพยาเม็ดและแคปซูลฟลูออกซีทีน ไฮโดรคลอไรด์

Pharmaceutical quality of Fluoxetine Hydrochloride in tablet and capsule dosage form

ปิยมาศ กิจชนะพานิชย์ และ ศศิตา อยู่สุข
สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

Fluoxetine Hydrochloride จัดอยู่ในกลุ่มยาประเภท Selective serotonin reuptake inhibitors ใช้รักษาโรคซึมเศร้า อาการย้ำคิดย้ำทำ อาการรับประทานอาหารผิดปกติ ในปีงบประมาณ 2560 สำนักยาและวัตถุเสพติด ได้ทำการสำรวจคุณภาพยา Fluoxetine Hydrochloride รูปแบบเม็ดและแคปซูล ในโรงพยาบาลของรัฐ ภายใต้โครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา โดยสุ่มตัวอย่าง Fluoxetine Hydrochloride ขนาดความแรง 20 มิลลิกรัม ทั้งหมด 25 ตัวอย่าง แบ่งเป็นยาเม็ด 15 ตัวอย่าง และยาแคปซูล 10 ตัวอย่าง จากผู้นำเข้า 1 ราย 1 ทะเบียนตำรับ และผู้ผลิตในประเทศ 9 ราย 10 ทะเบียนตำรับ ตรวจวิเคราะห์คุณภาพโดยใช้วิธีวิเคราะห์และมาตรฐานในหัวข้อต่างๆที่กำหนดในตำรายาฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาฉบับที่ 39 ที่ผ่านการทวนสอบวิธีวิเคราะห์แล้ว โดยวิเคราะห์หัวข้อการตรวจเอกลักษณ์ ปริมาณตัวยาสำคัญ ความสม่ำเสมอของตัวยา การละลายของตัวยาและ Organic Impurities ผลการสำรวจคุณภาพพบว่าตัวอย่างยาเม็ดทุกตัวอย่างเข้ามาตรฐาน ส่วนตัวอย่างยาแคปซูลพบว่า 7 ตัวอย่างเข้ามาตรฐานทุกหัวข้อ แต่พบการละลายของตัวยาผิดมาตรฐาน จำนวน 3 ตัวอย่าง ซึ่งข้อมูลการสำรวจคุณภาพจะนำไปเผยแพร่ในหนังสือรายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิตของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (GREEN BOOK) เพื่อสร้างความมั่นใจต่อโรงพยาบาลและหน่วยบริการที่จัดซื้อยา รวมถึงผู้ใช้อย่างกว้าง

คำสำคัญ: ยาเม็ดฟลูออกซีทีน ยาแคปซูลฟลูออกซีทีน โรคซึมเศร้า

บทนำ

โรคซึมเศร้าเป็นภัยเงียบที่คุกคามสุขภาพของประชาชน และเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการฆ่าตัวตายได้มากกว่าคนปกติถึง 20 เท่า โดยองค์การอนามัยโลกประมาณประชากรโลกเป็นโรคซึมเศร้ามากกว่า 300 ล้านคน และคาดการณ์ว่า ในปี 2563 โรคซึมเศร้าจะเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลกอันดับที่ 2 รองจากโรคหัวใจ หลอดเลือด สำหรับประเทศไทย กรมสุขภาพจิตพบผู้ป่วยโรคนี้ 1.5 ล้านคน และระบุว่าตั้งแต่ปี 2557 คนไทยฆ่าตัวตายเพราะโรคซึมเศร้าแล้วประมาณปีละ 4,000 คน ถือเป็นอันดับ 3 ของโลก รองจากประเทศญี่ปุ่นและสวีเดน

การรักษาหลักในปัจจุบัน ได้แก่การใช้ยารักษาโดยเฉพาะในช่วงแรกที่มีผู้ป่วยมีอาการมาก ยกกลุ่มหลักที่ใช้ได้แก่กลุ่ม Selective serotonin reuptake inhibitors โดยเฉพาะยา Fluoxetine hydrochloride รูปแบบเม็ดและแคปซูล ซึ่งถูกบรรจุเป็นยาในบัญชีก ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้นการศึกษาคุณภาพของยาจึงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้ยามีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาผู้ป่วย ทำให้ในปี 2560 สำนักยาและวัตถุเสพติดจึงได้ทำการสำรวจคุณภาพยา Fluoxetine Hydrochloride รูปแบบเม็ดและแคปซูล ในโรงพยาบาลของรัฐ ภายใต้โครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา โดยใช้วิธีวิเคราะห์และมาตรฐานในหัวข้อต่างๆที่กำหนดในตำรายาฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาฉบับที่ 39

วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่างยา

ยาเม็ด Fluoxetine HCl ขนาดความแรง 20 มิลลิกรัม จำนวน 15 ตัวอย่าง

ยาแคปซูล Fluoxetine HCl ขนาดความแรง 20 มิลลิกรัม จำนวน 10 ตัวอย่าง

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 แสดงผลการทวนสอบวิธีวิเคราะห์

Parameters	Acceptance Criteria	Results	
		Fluoxetine HCl Tablet	Fluoxetine HCl Capsule
Assay by HPLC			
- Specification (PDA detector)	- Retention time	✓	✓
	- Peak purity	✓	✓
	- UV spectrum	✓	✓
- Precision	%RSD ≤ 2.0% (n=6)	✓	✓
- Filter effect	%Difference ≤ 2%	✓	✓
- Stability of std & sample solution	%Difference ≤ 2% (24, 48hrs.)	✓	✓
Dissolution by HPLC			
- Specification (PDA detector)	- Retention time	✓	✓
	- Peak purity	✓	✓
	- UV Spectrum	✓	✓
- Precision	%RSD ≤ 2.0% (n=6)	✓	✓
- Filter effect	%Difference ≤ 2%	✓	✓
- Stability of std & sample solution	%Difference ≤ 2% (24, 48hrs.)	✓	✓
Organic impurities by HPLC			
- Retention time		✓	N/A
- Specification	- Peak purity	✓	N/A
(UV detector)	- UV Spectrum	✓	N/A
- LOQ	- Signal to noise ratio > 10	✓	✓
	- %RSD ≤ 4.0% (n=3)	✓	✓

✓=Pass , N/A = Not Available

หัวข้อตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาและเกณฑ์มาตรฐาน (USP 39)

Test Items	Acceptance Criteria	
	Fluoxetine HCl Tablet	Fluoxetine HCl Capsule
Identification	Retention time และ UV spectrum	IR absorption spectrum
Assay	90.0 - 110.0%la.	90.0 - 110.0%la.
Content uniformity (CU)	AV : NMT 15.0%	
Dissolution	NLT 80%(Q) of la. (15 min.)	NLT 80%(Q) of la. (30 min.)
Organic impurities	.Amino-1-phenylpropanol : NMT 0.25% .Fluoxetine related compound B : NMT 0.25% .Any individual unspecified impurity : NMT 0.25% .Total impurities : NMT 0.80%	. Any individual impurity : NMT 0.25% . Total impurities : NMT 0.80%

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาเม็ด Fluoxetine HCl

Manufacturer	Lot	Test Items				
		Assay (%la.)	CU (AV)	Dissolution	Organic Impurities	Conclusion
A	1	99.6	2.4	95.8-99.2	P	P
	2	96.5	2.7	93.6-97.2	P	P
	3	98.7	4.3	96.7-102.3	P	P
B	1	99.5	1.7	98.2-100.6	P	P
	2	99.8	2.1	96.3-100.5	P	P
	3	98.2	2.7	95.4-99.5	P	P
	4	98.9	2.2	96.5-100.2	P	P
C	1	99.5	8.8	94.4-102.3	P	P
	2	99.5	7.6	97.6-103.4	P	P
	3	101.1	6.2	98.3-103.2	P	P
D	1	101.6	5.4	97.4-101.7	P	P
E	1	100.6	2.3	100.8-104.2	P	P
	2	100.1	1.3	99.5-102.5	P	P
	3	100.2	2.0	97.6-101.1	P	P
	4	100.9	2.7	98.5-101.9	P	P

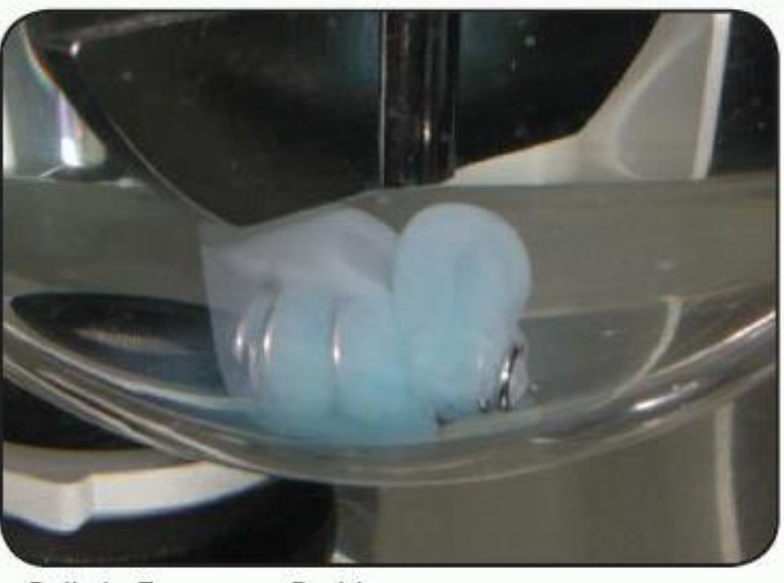
ตารางที่ 3 แสดงผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาแคปซูล Fluoxetine HCl

Manufacturer	Lot	Test Items				
		Assay (%la.)	CU (AV)	Dissolution	Organic Impurities	Conclusion
F	1	107.8	14.3	40.4-95.8 (n=6)	P	F
G	1	98.6	6.1	56.2-89.1 (Avg.=75.2) (n=24)	P	F
	2	95.3	4.2	60.1-83.1 (Avg.=71.6) (n=12)	P	F
H	1	99.9	6.7	90.5-101.2	P	P
	2	98.8	5.6	94.2-97.0	P	P
I	1	101.2	4.5	82.9-97.4	P	P
J	1	103.8	4.7	101.3-105.3	P	P
K	1	106.4	9.1	103.9-108.7	P	P
	2	104.9	10.6	100.2-109.0	P	P
	3	104.8	9.1	96.1-111.3	P	P

P = เข้ามาตรฐาน , F = ผิดมาตรฐาน , AV=Acceptance Value , Avg.= Average

วิจารณ์ผลการศึกษา

- ❖ ผลการศึกษาคุณภาพยาเม็ด Fluoxetine hydrochloride พบว่าทุกตัวอย่างมีคุณภาพมาตรฐาน ส่วนผลการศึกษาคุณภาพยาแคปซูล Fluoxetine hydrochloride พบปัญหาการละลายตัวยาสำคัญ คิดเป็นร้อยละ 30
- ❖ Fluoxetine hydrochloride มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี (14 g/L) ดังนั้นสาเหตุปัญหาการละลายตัวยาสำคัญ จึงน่าจะมาจากเปลือกแคปซูลที่ใช้ เนื่องจากหลังการทดสอบการละลายพบว่า แคปซูลที่มีค่าการละลายของตัวยาผิดมาตรฐานจะมีลักษณะคล้ายฟิล์มบางเคลือบผงยาไว้ภายใน คือ เกิดปัญหา Cross-Linking
- ❖ ปัญหา Cross-Linking เป็นปัญหาที่พบได้ในแคปซูล ชนิดเจลลาติน สาเหตุอาจเกิดจากความชื้นและความร้อน ในขณะที่ขนส่งและเก็บรักษายาที่ไม่เหมาะสม ทำให้เปปไทด์ของโมเลกุลเจลลาตินเกิด Bridge across เป็นฟิล์มบางเคลือบผงยา ซึ่งพบเกิดเพียงบางแคปซูลเท่านั้น



Copy right picture from Agilent Technologies

สรุปผล

- ❖ ยาเม็ด Fluoxetine hydrochloride มีคุณภาพมาตรฐาน
- ❖ ยาแคปซูล Fluoxetine hydrochloride พบปัญหาการละลายตัวในบางตัวอย่าง ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยการเลือกบรรจุภัณฑ์ที่สามารถป้องกันความชื้นและความร้อนได้ดี กำหนดสภาวะในการเก็บรักษายาและการขนส่งให้เหมาะสม
- ❖ ข้อมูลการสำรวจคุณภาพจะนำไปเผยแพร่ในหนังสือรายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิตของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (GREEN BOOK) เป็นประโยชน์ต่อโรงพยาบาลและหน่วยบริการ จัดซื้อยาที่มีคุณภาพ เพื่อให้ยามีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

- United State Pharmacopoeia 39 National Formulary 34 through Second Supplement. The USP General Chapters Dissolution (711).
- Anthony C Moffat, M David Osselton and Brian Widdop, Clark's Analysis of Drugs and Poisons 2004.
- Xujin Lu and Pankaj Shah. Dissolution of Gelatin Capsules: Evidence and Confirmation of Cross-Linking [online] 2018 [cited 2018 Mar 15]. Available from: URL:/http://www.dissolutiontech.com/issues/201708/DT201708_A01.pdf