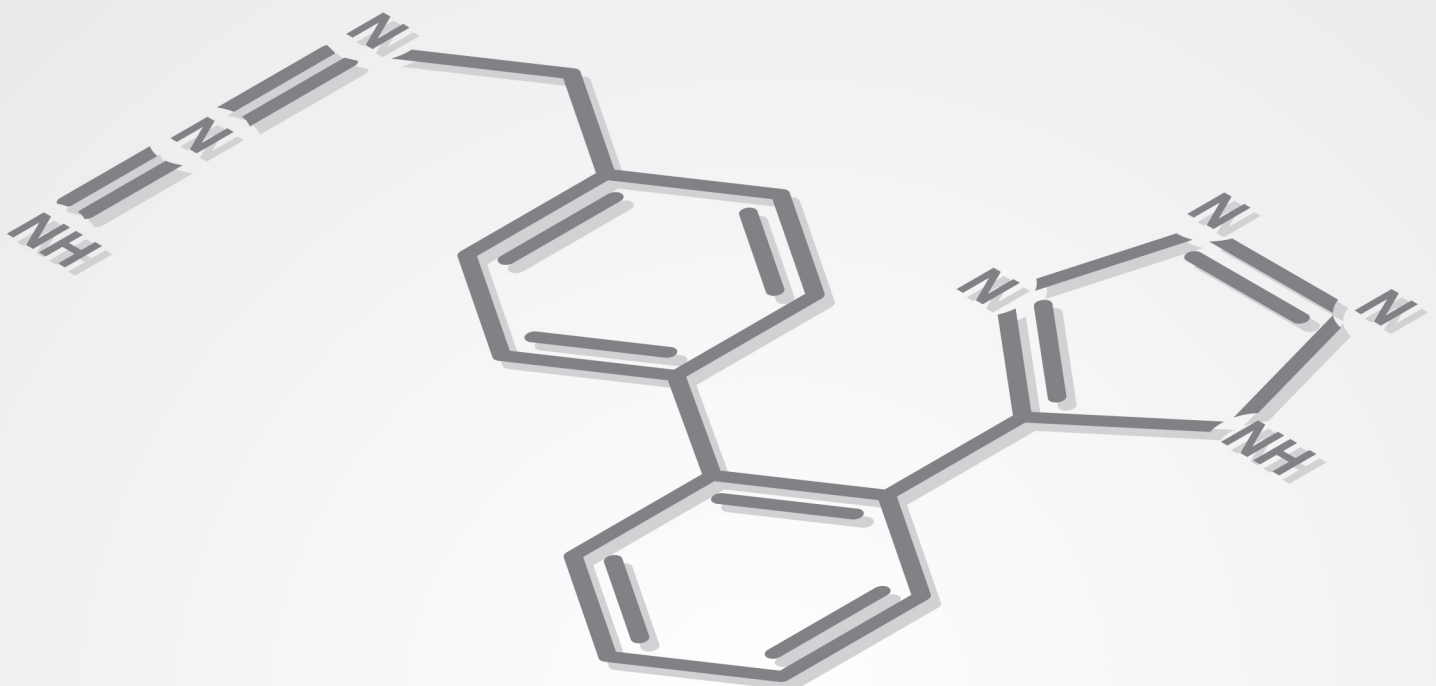


# รายงาน

## ข้อมูลปัญหาคุณภาพยา การปนเปื้อนของสาร

**Azidomethyl-biphenyl-tetrazole (AZBT)**

ในเภสัชเคมีภัณฑ์และยาสำเร็จรูป



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา  
กระทรวงสาธารณสุข

จัดทำโดย

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

จัดทำเมื่อ

พฤษภาคม 2566

รายละเอียดสำนักพิมพ์

บริษัท เอ็มซีดี จำกัด

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. กระทรวงสาธารณสุข.

รายงานข้อมูลปัญหาคุณภาพยา การปนเปื้อนของสาร azidomethyl  
-biphenyl-tetrazole (AZBT) ในเภสัชเคมีภัณฑ์และยาสำเร็จรูป.--

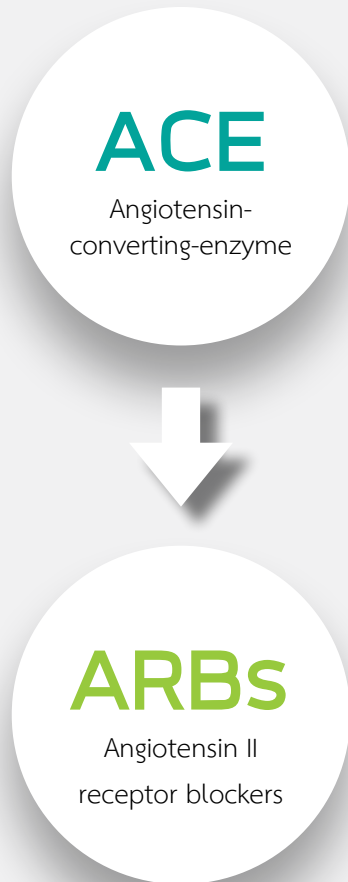
นนทบุรี : สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2566.

16 หน้า.

1. ยา -- คุณภาพ. 2. ยา -- ปนเปื้อน. I. ชื่อเรื่อง.

615.19

ISBN 978-974-244-444-0



ยาลดความดันกลุ่ม Angiotensin II receptor blockers (ARBs) เป็นกลุ่มของยาที่พัฒนาต่อมาจาก ยาลดความดันกลุ่ม Angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors มีกลไกการออกฤทธิ์จับและยับยั้งอย่างจำเพาะต่อตัวรับ angiotensin II ชนิดที่ 1 (Angiotensin II receptors-subtype 1, AT1) ซึ่งพบในหัวใจ หลอดเลือด ไต และต่อมหมวกไต จึงทำให้ angiotensin ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงและผลการกักเก็บโซเดียมของระบบ renin-angiotensin ส่งผลให้หลอดเลือดขยายหรือคลายตัว ความดันในหลอดเลือดจึงลดลงและหัวใจสูบฉีดเลือดได้ดีขึ้น ดังนั้นยาลดความดันกลุ่ม ARBs จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ที่ตอบสนองต่อยาลดความดันกลุ่ม ACE inhibitors ได้ไม่ดี หรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์หลังใช้ยาในกลุ่มดังกล่าว โรคหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) และโรคไตวายเรื้อรัง ยาในกลุ่มนี้จะลงท้ายด้วยคำว่า “-ซาร์แทน” (-sartan) เช่น losartan, valsartan, candisartan, irbesartan, และ olmesartan เป็นต้น

ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACE inhibitors อาจเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์หลังใช้



โรคหัวใจล้มเหลว



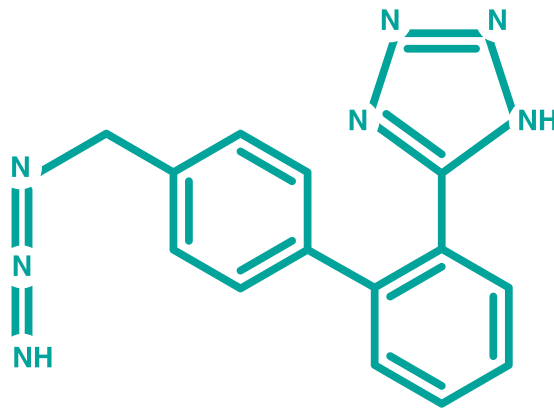
โรคไตวายเรื้อรัง

ARBs จะนำมาใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยากลุ่ม ACE ได้ไม่ดี หรือมีผลข้างเคียง

# Azido impurity

สารปนเปื้อน Azido impurity มีชื่อทางเคมีคือ 5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole (AZBT) (CAS number 152708-24-2) สูตรโมเลกุล  $C_{14}H_{11}N_7$  และน้ำหนักโมเลกุล 277.29 สูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1

รูปที่ 1

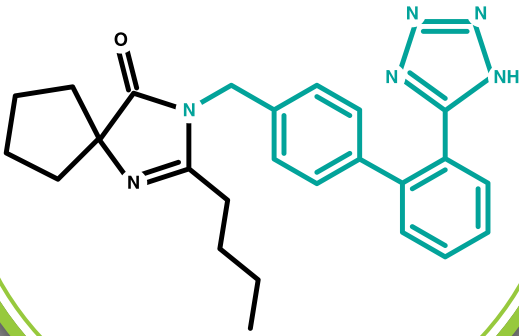


โครงสร้างทางเคมีของ  
สารปนเปื้อน AZBT

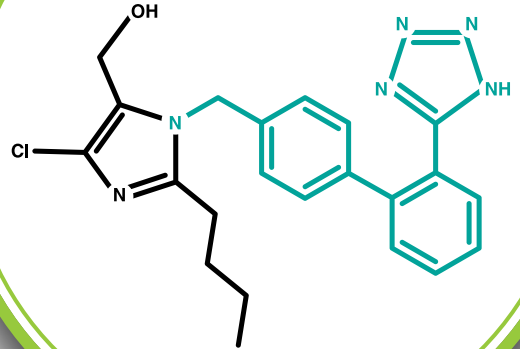
สารประกอบ Azide impurity สามารถเกิดขึ้นได้ในระหว่างกระบวนการสังเคราะห์วัตถุดิบตัวยาสสำคัญของยาลดความดันกลุ่ม ARBs หรือบางครั้งเรียกว่า ยาลดความดันกลุ่ม sartans ที่มีวงแหวน tetrazole อยู่ในโครงสร้าง ได้แก่ losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan และ fimasartan ซึ่งเมื่อพิจารณาจากโครงสร้างของยาและสารปนเปื้อนดังกล่าวจะเห็นว่า มีโครงสร้างหลักที่เหมือนกัน คือ 5-Substituted-1H-tetrazoles ดังแสดงในรูปที่ 2

โครงสร้างในกลุ่ม sartans ที่มีวงแหวน tetrazole  
เทียบกับโครงสร้าง Azido impurity (AZBT)

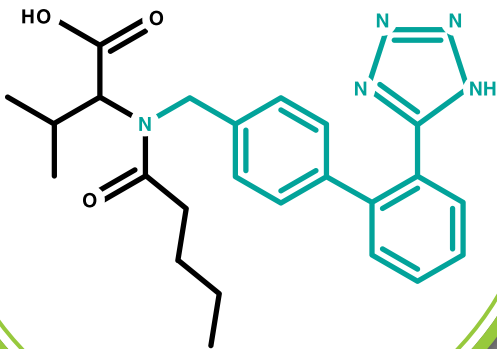
**Irbesartan**



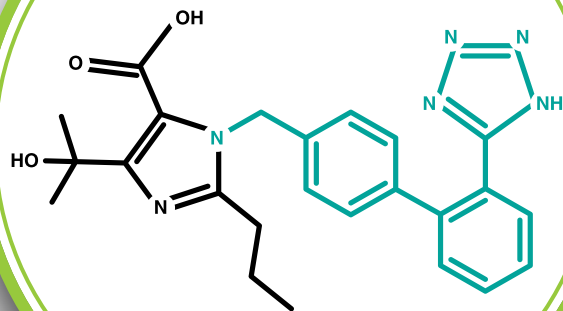
**Losartan**



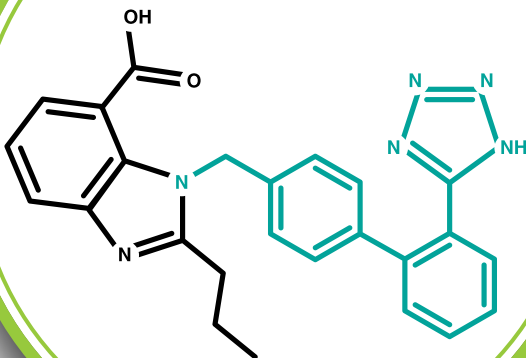
**Valsartan**



**Olmesartan**

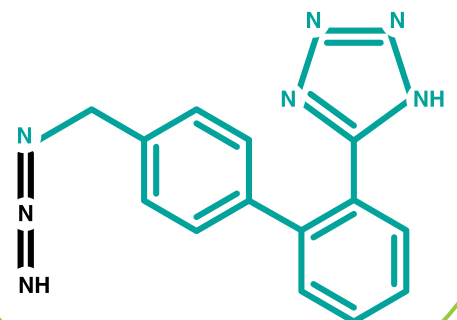


**Candesartan**

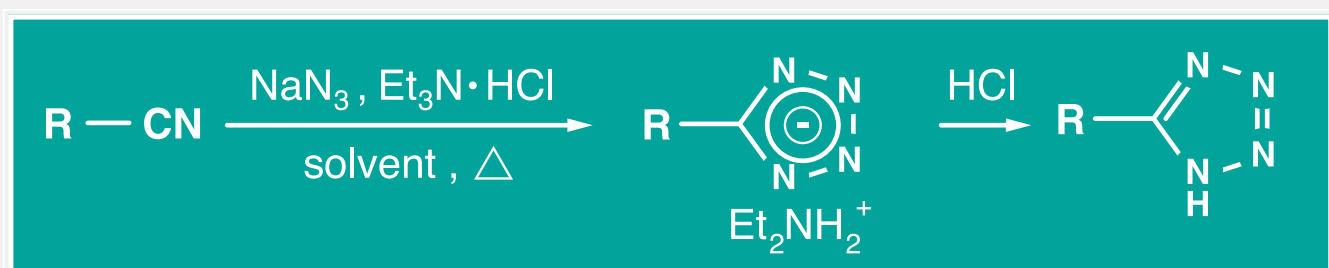
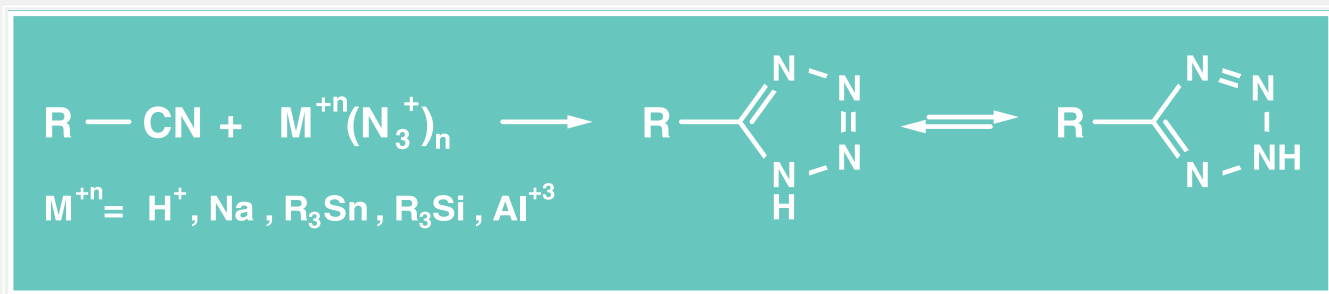


**AZBT**

5-(4-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole

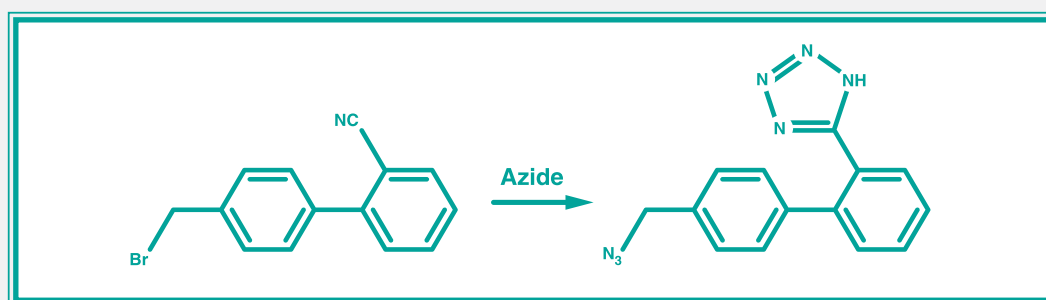


ในการสังเคราะห์ห้วงแหวน tetrazole (5-Substituted-1H-tetrazoles) สามารถสังเคราะห์ได้ด้วยกรรมวิธีต่างๆ เช่น การเกิดปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบอินทรีย์ที่มีหมู่ไนโตรลและสารประกอบ inorganic หรือ organometallic azide ผ่านปฏิกิริยา 1,3 dipolar cycloaddition ดังแสดงในรูปที่ 3



### รูปที่ 3 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ห้วงแหวน tetrazole

จึงมีการเลือกใช้ตัวทำปฏิกิริยาอื่นๆ แทน เช่น sodium azide ( $NaN_3$ ), tributyltin azide ( $Bu_3SnN_3$ ), triethylammonium chloride (TEAHCl)/ sodium azide, tributyltin chloride ( $Bu_3SnCl$ )/ sodium azide หรือ zinc bromide ( $ZnBr_2$ )/ sodium azide เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้กรดไฮดราโซอิก ( $HN_3$ ) ที่เป็นพิษและระเบิดได้อย่างไรก็ตาม การใช้สารประกอบกลุ่ม Azide เป็นตัวทำปฏิกิริยาในขั้นตอนการสังเคราะห์ห้วงแหวน tetrazole นั้น สามารถทำให้เกิดสารปนเปื้อน Azido impurity ได้ ดังแสดงในรูปที่ 4



### รูปที่ 4 ปฏิกิริยาการเกิด 5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole (AZBT)

นอกจากนี้พบว่า สารปนเปื้อนดังกล่าวให้ผลการทดสอบเชิงบวกในการทดสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ (Ames test) จากการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ ดังนั้น สารปนเปื้อน Azido impurity จึงถูกจัดประเภทเป็นสารก่อกลายพันธุ์และอาจมีศักยภาพในการเพิ่มความเสี่ยงของโรคมะเร็งในมนุษย์ได้ ทั้งนี้ นอกเหนือจากสารปนเปื้อน AZBT แล้ว ยังสามารถพบสารปนเปื้อน Azido impurity ชนิดอื่นในยาลดความดันกลุ่ม sartans ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สารปนเปื้อน Azido impurity ชนิดอื่น  
ที่ปนเปื้อนในวัตถุดิบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยา

### Azidomethylbiphenyl carboxamide

ชื่อทางเคมี

4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamide

CAS No. 2763750-28-1

ชื่อย่อ

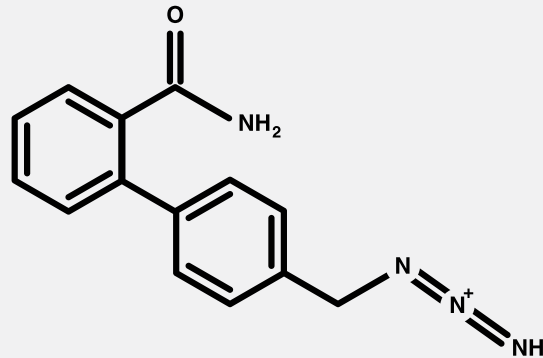
AZBX

สูตรเคมี

$C_{12}H_{14}N_4O$

น้ำหนักโมเลกุล

252.27



### Losartan Azide impurity

ชื่อทางเคมี

5-(4'-((5-(azidomethyl)-2-butyl-4-chloro-1H-imidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole

CAS No. 727718-93-6

ชื่อย่อ

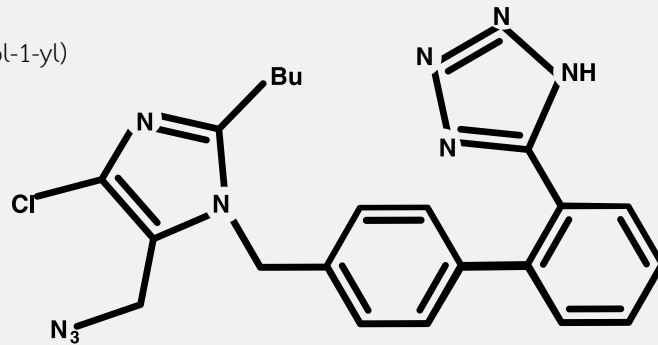
AZLS

สูตรเคมี

$C_{22}H_{22}ClN_9$

น้ำหนักโมเลกุล

447.93



4'-(Azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-methanoic acid

CAS No. 2758005-15-9

ชื่อย่อ

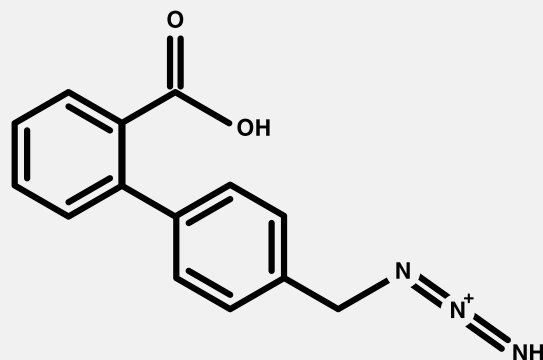
AZBA

สูตรเคมี

$C_{14}H_{11}N_3O_2$

น้ำหนักโมเลกุล

253.3



4'-(azidomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile

CAS No. 133690-91-2

ชื่อย่อ

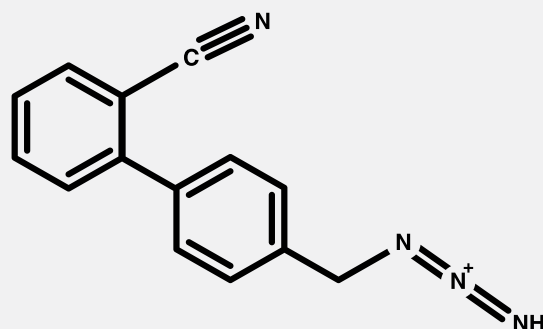
AZBC

สูตรเคมี

$C_{14}H_{10}N_4$

น้ำหนักโมเลกุล

234.36



## สรุปสถานการณ์การปนเปื้อนของ Azido impurity ในยาลดความดันกลุ่ม sartans ที่ประกาศโดยหน่วยงานกำกับดูแลแห่งชาติด้านยา

2020

### ตุลาคม 2020

หน่วยงาน Swissmedic รายงานการพบสารปนเปื้อน azidomethyl-biphenyl-tetrazole (AZBT) ในวัตถุดิบยาลดความดัน irbesartan หลายรุ่นการผลิต

### พฤศจิกายน 2020

หน่วยงาน Swissmedic กำหนดให้เรียกยาคืนและถอนกลุ่มผลิตภัณฑ์ยาลดความดัน irbesartan ออกจากตลาด นอกจากนี้ หน่วยงานห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพยา (OMCL) ได้พัฒนาวิธีวิเคราะห์ในการทดสอบหาปริมาณสารปนเปื้อน AZBT สำหรับใช้ในการตรวจสอบตัวอย่างวัตถุดิบตัวยาสำคัญและตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปได้สำเร็จ

2021

### เมษายน 2021

- หน่วยงาน EDQM ตรวจสอบผู้ถือ CEP\* ที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับสารปนเปื้อน Azido impurity ในวัตถุดิบยาลดความดันกลุ่ม sartans ที่มีวงแหวน tetrazole ในโครงสร้าง และรายงานว่า มีแหล่งวัตถุดิบยาเพียงไม่กี่แห่งที่เกี่ยวข้องและมีการดำเนินการที่เหมาะสมเพื่อให้แน่ใจว่าระดับของสารปนเปื้อนดังกล่าวมีค่าต่ำกว่าเกณฑ์ความเป็นพิษ (Threshold of Toxicological Concern, TTC) ที่กำหนดตามข้อกำหนดของ ICH M7

- หน่วยงาน CMDh ออกหนังสือถึงเจ้าของผลิตภัณฑ์ยาลดความดันกลุ่ม sartans ให้ทบทวนความเสี่ยงในการปนเปื้อน Azido impurity ในผลิตภัณฑ์ยาที่เกี่ยวข้อง พร้อมทั้งควบคุมและจัดการให้สารปนเปื้อนดังกล่าวอยู่ในระดับต่ำกว่าระดับที่ยอมรับ

### พฤษภาคม 2021

หน่วยงาน Health Canada รายงานว่าผลิตภัณฑ์ยา irbesartan, losartan และ valsartan หลายรายการ ถูกเรียกคืนภายหลังจากที่มีการตรวจสอบพบว่ามีสารปนเปื้อน AZBT อยู่ในระดับเกินขีดจำกัดที่ยอมรับได้ และหน่วยงานได้กำหนดมาตรการให้ผู้ผลิตควบคุม ลดหรือขจัดสารปนเปื้อนดังกล่าวในผลิตภัณฑ์ยาให้อยู่ในระดับต่ำกว่าระดับที่ยอมรับได้

\*CEP; Certificate of Suitability



## พฤษภาคม 2021

กองยุทธศาสตร์และแผนงาน อย. รายงานข่าว Health Canada แจ้งข่าว การเรียกคืนยาลดความดัน irbesartan, losartan และ valsartan เนื่องจากพบว่ามีสารปนเปื้อนสาร Azido impurity ในระดับที่เกินกว่ากำหนด และกองยุทธศาสตร์และแผนงานจึงประสานผู้แทนจากกองยาและกองด้านอาหารและยาในการตรวจสอบทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศไทย และตรวจสอบการนำเข้าร่นการผลิตที่พบปัญหา

## พฤศจิกายน 2021

- หน่วยงาน TFDA รายงานว่า บริษัทยา Sanofi Taiwan กำลังเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์ยาลดความดัน irbesartan 3 ผลิตภัณฑ์ จำนวน 9 รุ่นการผลิต เนื่องจากตรวจพบสารปนเปื้อน AZBT ในผลิตภัณฑ์ยาอยู่ในระดับเกินขีดจำกัดที่ยอมรับได้ตามหลักเกณฑ์ ICH M7

- หน่วยงาน CMDh กำหนดให้เจ้าของผลิตภัณฑ์ยาที่มีส่วนผสมของ losartan ทดสอบหาปริมาณสารปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ยาที่เกี่ยวข้องทุกรุ่นการผลิตก่อนจำหน่ายออกสู่ท้องตลาด โดยกำหนดระดับเกณฑ์ความเป็นพิษ (Threshold of Toxicological Concern, TTC) ของสารปนเปื้อน losartan azido impurity ตามหลักเกณฑ์ ICH M7 เท่ากับ 10 ppm และให้รายงานต่อหน่วยงานที่เกี่ยวข้องทันทีหากพบว่า ระดับสารปนเปื้อนดังกล่าวมีค่าสูงกว่า TTC

## สิงหาคม 2021

TGA รายงานว่า พบผลิตภัณฑ์ยาลดความดันกลุ่ม sartans บางชนิด มีการปนเปื้อนของสาร AZBT เกินระดับที่ยอมรับได้ ดังนั้นจึงเรียกเก็บผลิตภัณฑ์ยา losartan และยา irbesartan คืนจากท้องตลาดเป็นจำนวนมาก

## กันยายน 2021

- หน่วยงาน EDQM รายงานว่า พบสารปนเปื้อน Azido impurity ชนิดอื่นเพิ่มเติม จากสารปนเปื้อน AZBT คือ losartan azido impurity ในวัตถุดิบตัวยา losartan potassium และสารปนเปื้อนดังกล่าวให้ผลการทดสอบเชิงบวกในการทดสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ (Ames test)

- หน่วยงาน CMDh ออกหนังสือถึงเจ้าของผลิตภัณฑ์ยาที่มีส่วนผสมของ losartan ให้ทบทวนและประเมินความเสี่ยงในการปนเปื้อน Azido Impurity ในผลิตภัณฑ์ยาที่เกี่ยวข้อง พร้อมทั้งควบคุมและจัดการให้สารปนเปื้อนดังกล่าวอยู่ในระดับต่ำกว่าระดับที่ยอมรับได้ตามหลักเกณฑ์ ICH M7

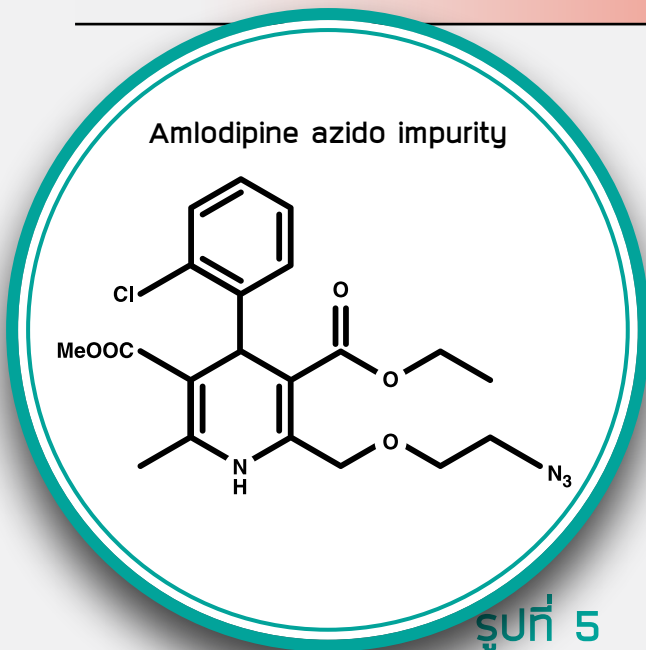
2022

## มิถุนายน 2022

หน่วยงาน CMDh แจ้งว่าได้รับข้อมูลเพิ่มเติมจากการทดสอบความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรมด้วยเทคนิค Comet assay ยืนยันว่า สารปนเปื้อน losartan azido impurity ไม่ใช่สารก่อกลายพันธุ์ในร่างกาย

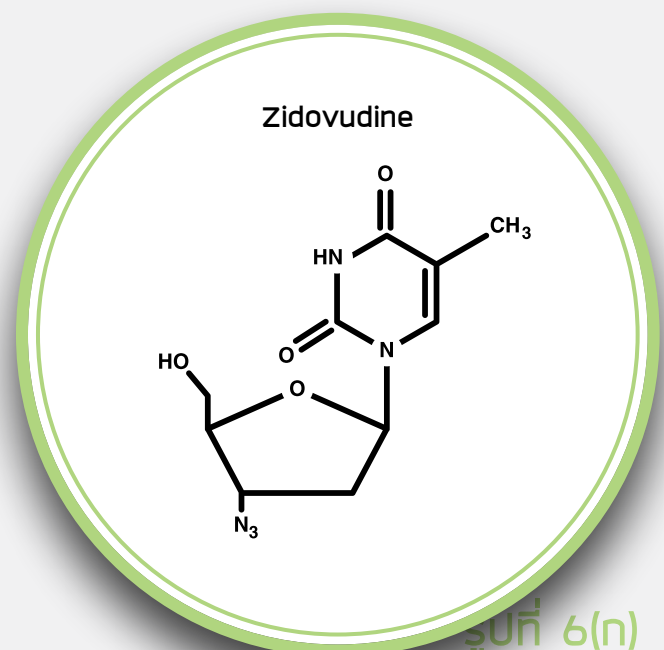
โดยสรุปภาพรวมของสถานการณ์การปนเปื้อนของ Azido impurity ในยาลดความดันกลุ่ม sartans ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2020 ทำให้หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของประเทศต่างๆ และหน่วยงานอื่นที่เกี่ยวข้องได้พยายามศึกษาและทดสอบความเป็นพิษที่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ พัฒนาวิธีวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณสารปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ ยาลดความดันกลุ่ม sartans และการจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพของการปนเปื้อนอย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งเมื่อเดือนมิถุนายน 2022 หน่วยงาน CMDh แจ้งว่า ได้รับข้อมูลเพิ่มเติมจากการทดสอบความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรมด้วยเทคนิค Comet assay ยืนยันว่า สารปนเปื้อน losartan azido impurity ไม่ใช่สารก่อกลายพันธุ์ในร่างกาย และจัดให้สารปนเปื้อน losartan azido impurity อยู่ในสารปนเปื้อนประเภท 5 (Class 5) ตามหลักเกณฑ์ ICH M7 และสามารถควบคุมปริมาณตามหลักเกณฑ์ ICH Q3A/B ได้

### ตัวอย่างสารปนเปื้อน Azido impurity ในวัตถุดิบและ-ผลิตภัณฑ์อื่นๆ

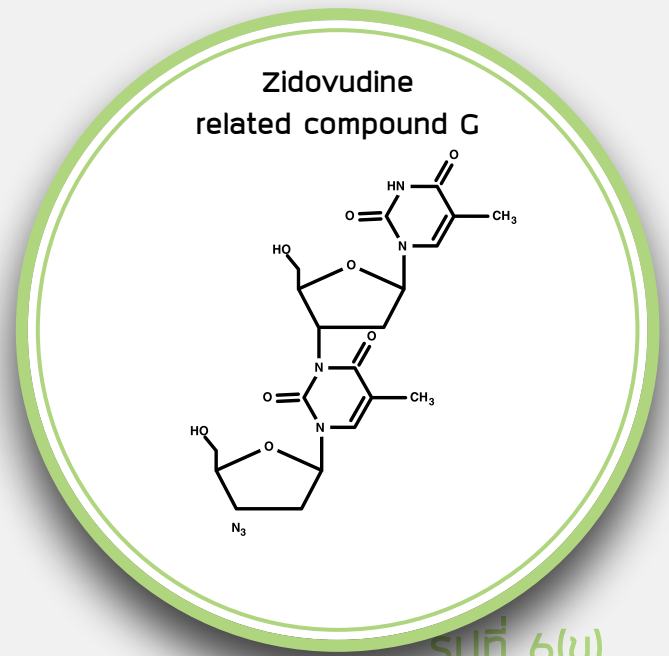


Amlodipine azido impurity มีชื่อทางเคมีคือ 2-[(2-Azidoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylic Acid 3-Ethyl 5-Methyl Ester (CAS No. 88150-46-3) สูตรโมเลกุล  $C_{20}H_{25}ClN_4O_5$  และน้ำหนักโมเลกุล 434.87 สูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 5 เป็นสารที่เกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการสังเคราะห์ (process-related impurity) ยา amlodipine ซึ่งเป็นสาร intermediate ที่เกิดขึ้นในขั้นตอนปฏิกิริยา Hantzsch condensation ระหว่างสารอนุพันธ์ของ acetoacetic ester ที่มีหมู่ azido แทนที่ และ methyl (2-chlorobenzylidene) acetoacetate ในกระบวนการสังเคราะห์ยาลดความดัน amlodipine

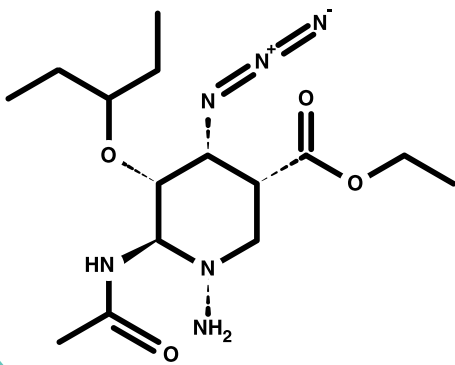
Zidovudine หรืออีกชื่อหนึ่งคือยา Azidothymidine (AZT) เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม Nucleosides Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) มีชื่อทางเคมี คือ 3'-Azido-3'-deoxythymidine (CAS No. 30516-87-1) สูตรโมเลกุล  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  และน้ำหนักโมเลกุล 267.24 สูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 6 (ก) เป็นยาที่มีหมู่ azido อยู่ในโครงสร้าง โดยโครงสร้างหลักมีลักษณะคล้ายกับ 2'-deoxythymidine ซึ่งเป็น Nucleoside ของ DNA แต่จะมีการแทนที่หมู่ hydroxyl (-OH group) ด้วยหมู่ azido (-N<sub>3</sub> group) ที่ตำแหน่ง 3' ของวงแหวน deoxyribose ring ซึ่งหมู่ azido จะทำให้ไม่สามารถสร้างพันธะกับ nucleotide ตัวต่อไปได้ จึงทำให้การสังเคราะห์ดีเอ็นเอของไวรัสหยุดลง



อย่างไรก็ตาม ในวัตถุดิบตัวยาสำคัญของ Zidovudine สามารถพบสารปนเปื้อน Azido impurity ได้ คือ Zidovudine related compound G มีชื่อทางเคมีคือ 1-[3-[3-(3-Azido-2,3-dideoxy-β-d-pentofuranosyl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydropyrimidin-1-yl]-2,3-dideoxy-β-d-pentofuranosyl]-5-methylpyrimidine-2,4-dione (CAS No. 148665-49-0) สูตรโมเลกุล  $C_{20}H_{25}N_7O_8$  และน้ำหนักโมเลกุล 491.45 สูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 6 (ข) ซึ่งเป็นสารเจือปนที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการสังเคราะห์ (process-related impurity) ในขั้นตอน recrystallization



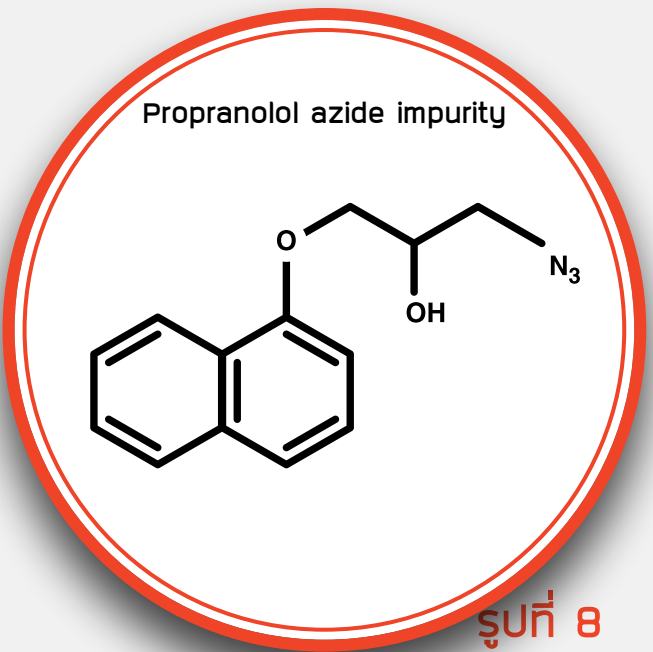
**Oseltamivir impurity B**



รูปที่ 7

Oseltamivir impurity B ชื่อทางเคมีคือ Ethyl(1R, 2R, 3S, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-2-azido-3-(1-ethylpropoxy)cyclohexanecarboxylate สูตรโมเลกุล  $C_{16}H_{29}N_5O_4$  และน้ำหนักโมเลกุล 355.43 สูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 7 เป็นสารเจือปนที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการสังเคราะห์ (process-related impurity) ยา Oseltamivir phosphate เนื่องจากมีการใช้ sodium azide ในขั้นตอนการเติมหมู่ amino และหมู่ acetamido groups ที่วงแหวนของสารตั้งต้น Shikimic acid

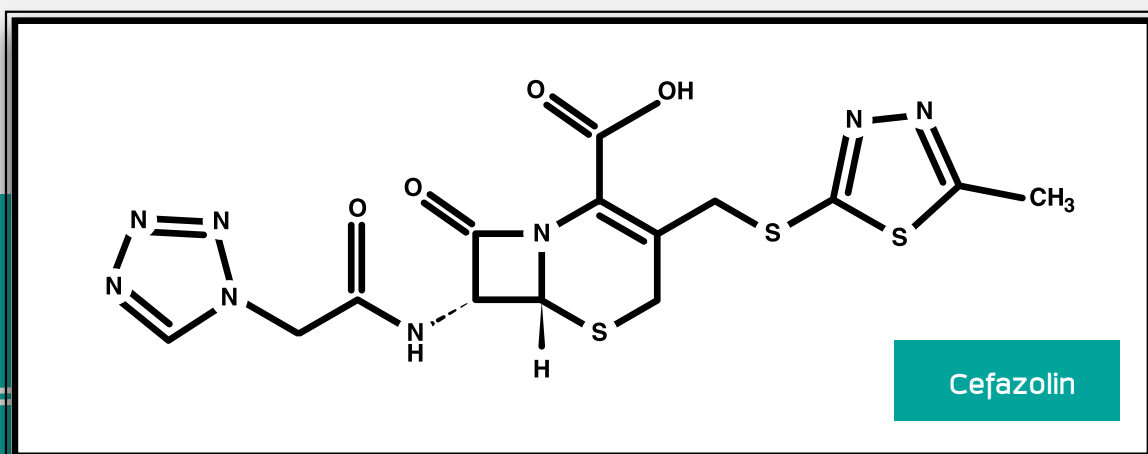
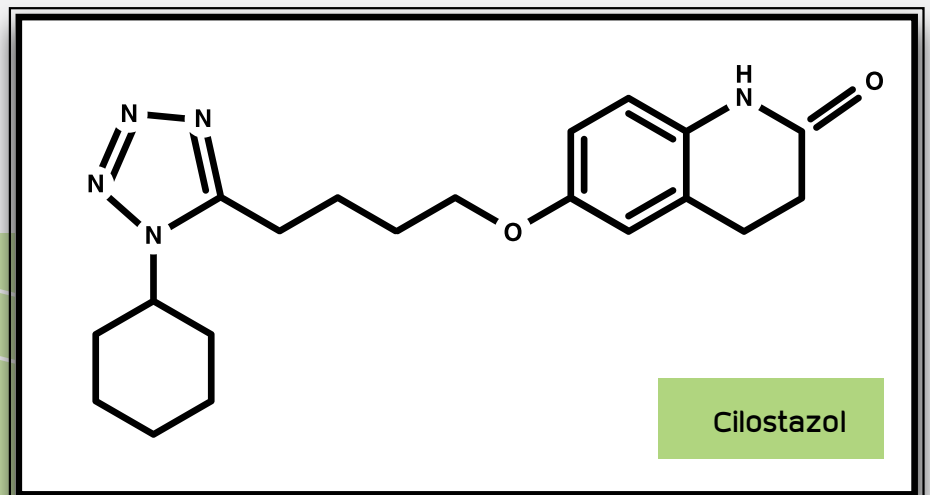
Propranolol azide impurity มีชื่อทางเคมีคือ (+/-)-1-Azido-3-(1-naphthalenyloxy)-2-propanol (CAS No. 87102-64-5) สูตรโมเลกุล  $C_{13}H_{13}N_3O_2$  และน้ำหนักโมเลกุล 243.26 สูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 8 เป็นสาร intermediate ที่เกิดขึ้นในขั้นตอนการแยก enantiomers ของวงแหวน epoxides ที่อยู่ในรูปสารผสมราซิมิก (racemic mixture) ผ่านปฏิกิริยาการเปิดวงแหวน epoxides ด้วยนิวคลีโอไฟล์ เช่น สารประกอบ azides เพื่อสังเคราะห์ยา (S)-propranolol

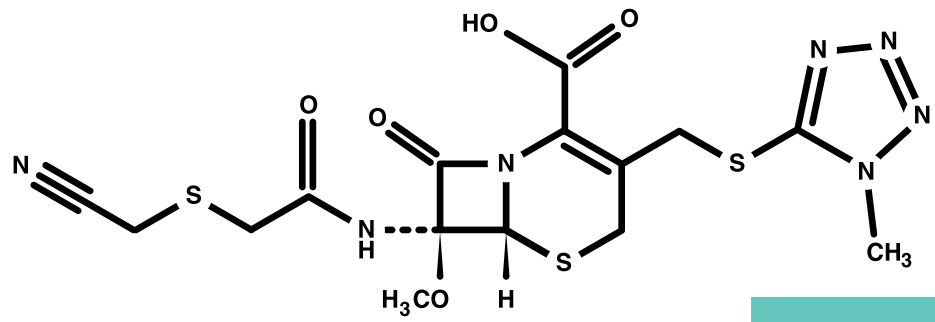


อย่างไรก็ตาม สารปนเปื้อน Azido impurity บางชนิดข้างต้น มีการกำหนดปริมาณการปนเปื้อนในวัตถุดิบ-  
 ตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปในตำรายาเพื่อควบคุมคุณภาพและความปลอดภัย ในขณะที่สารปนเปื้อนบางชนิด  
 อาจยังไม่มีข้อมูลการทดสอบความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรมหรือไม่มีข้อมูลเป็นสารก่อกลายพันธุ์ในร่างกายในปัจจุบันที่มาก  
 เพียงพอ ดังนั้นจึงควรกำหนดขีดจำกัดเพื่อควบคุมปริมาณการปนเปื้อนในวัตถุดิบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป  
 และประกันความปลอดภัยในการใช้ยา โดยอ้างอิงตามหลักเกณฑ์ ICH Q3A/B

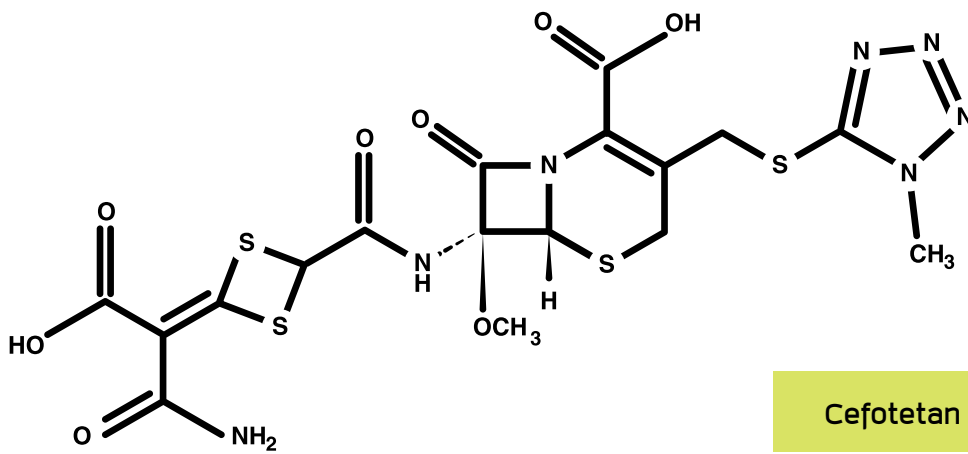
นอกจากยาลดความดันกลุ่ม sartans ยาลดความดัน amlodipine ยาต้านไวรัส zidovudine และ oseltamivir  
 และยาลดความดัน propranolol สามารถพบสารปนเปื้อนที่เป็นสารประกอบที่มีหมู่ azido ยาบางชนิดอาจมีโอกาหรือ  
 มีความเสี่ยงที่จะพบสารปนเปื้อน Azido impurity ได้เช่นกัน เนื่องจากอาจมีการใช้สารประกอบกลุ่ม azides เช่น  $\text{NaN}_3$ ,  
 เป็นตัวกลางทำปฏิกิริยาในกระบวนการสังเคราะห์ห่วงแหวน tetrazole ในโครงสร้างทางเคมี นอกจากนี้ ยังสามารถพบ  
 ยารายการอื่น ๆ ที่มีโครงสร้าง tetrazole ดังตัวอย่างต่อไปนี้

### ตัวอย่างยาที่มีวงแหวน tetrazole ในโครงสร้างทางเคมี

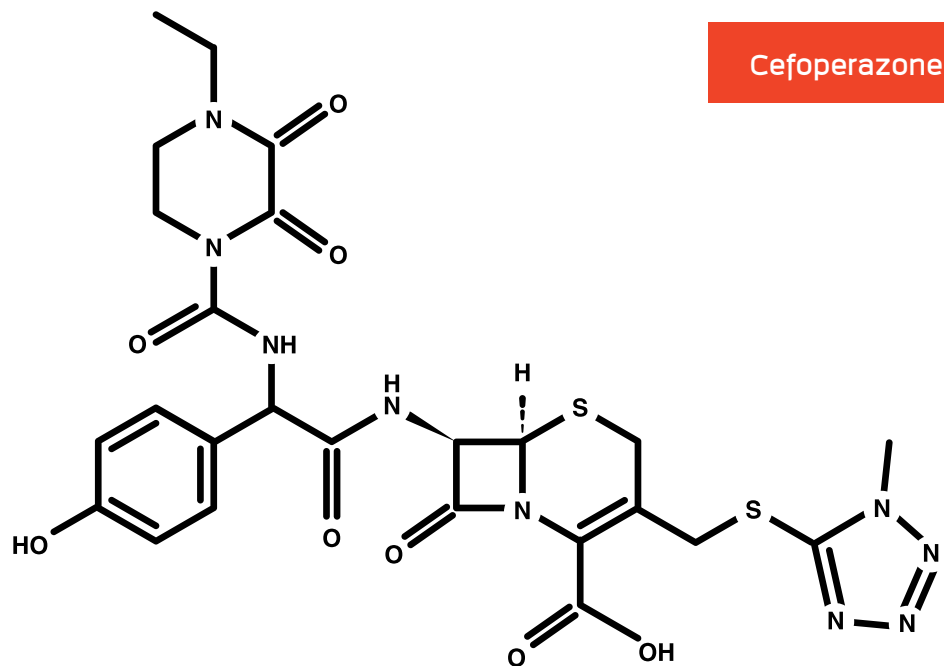




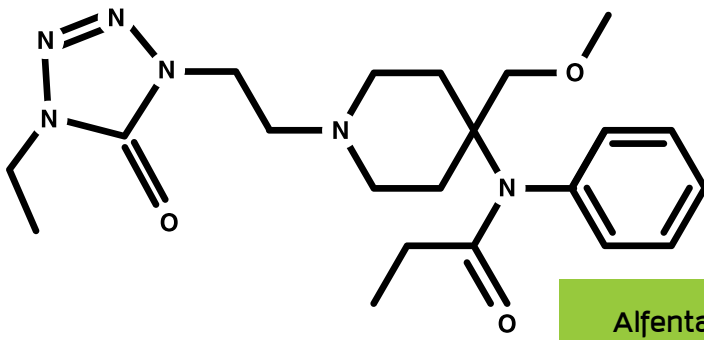
Cefmetazole



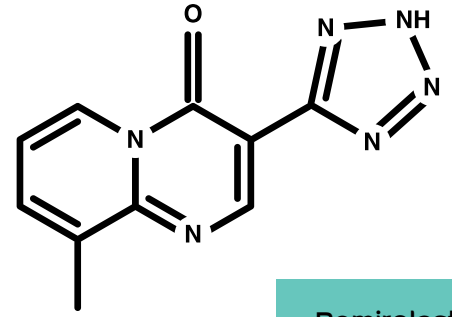
Cefotetan



Cefoperazone

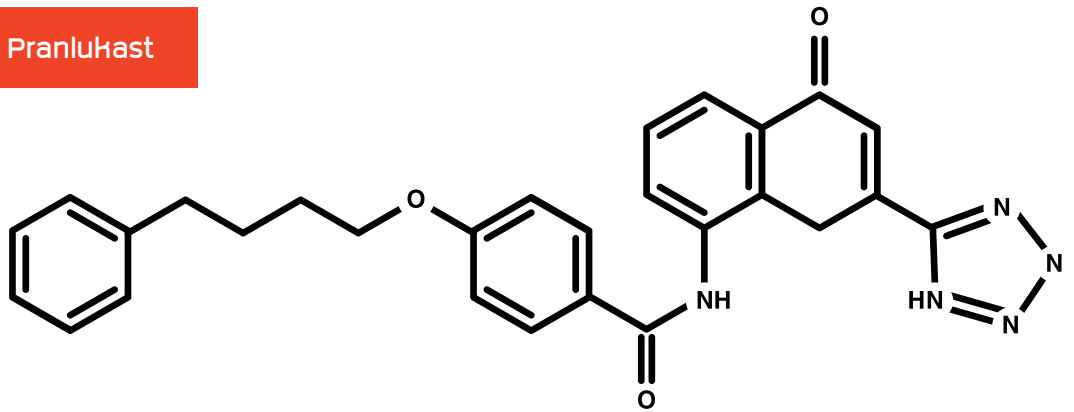


Alfentanil

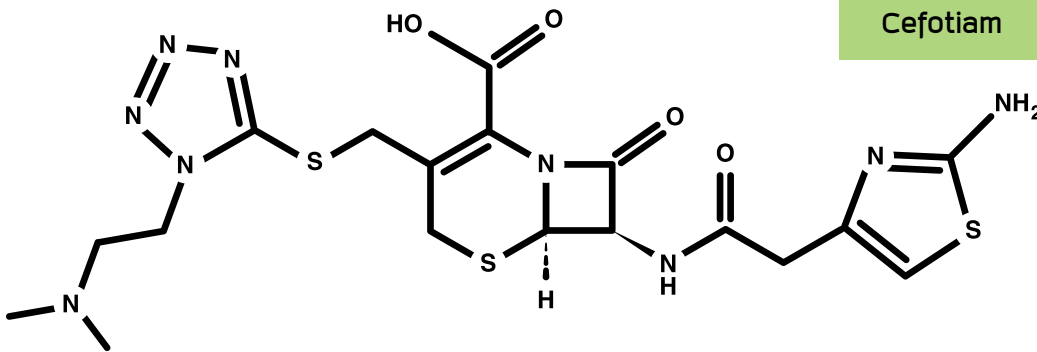


Pemirolast

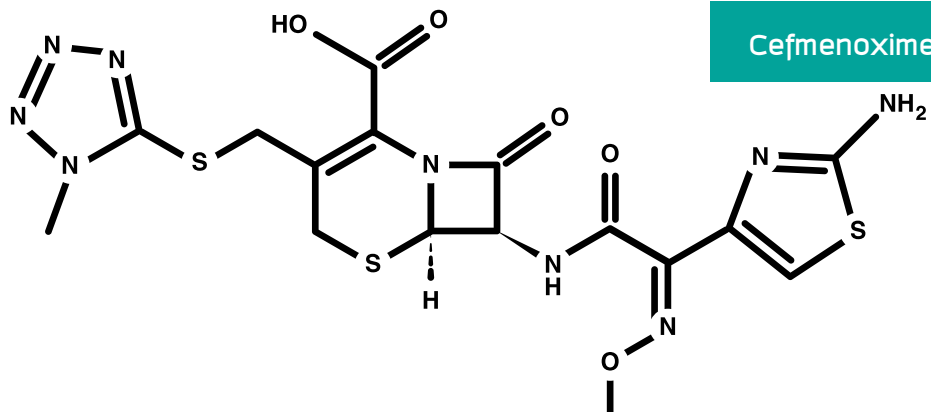
Pranlukast

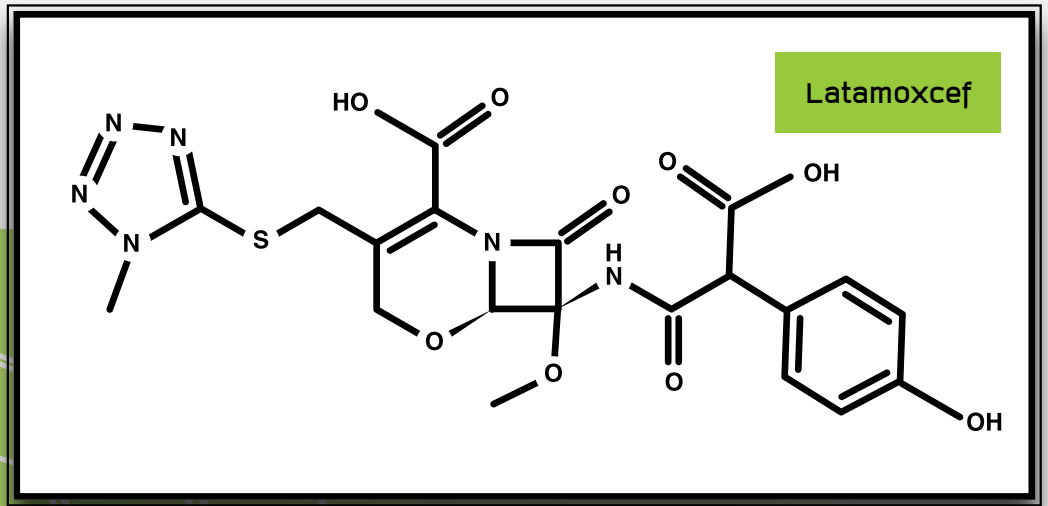
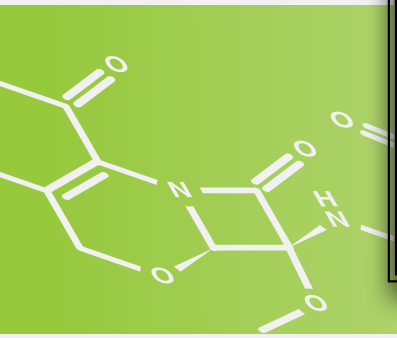
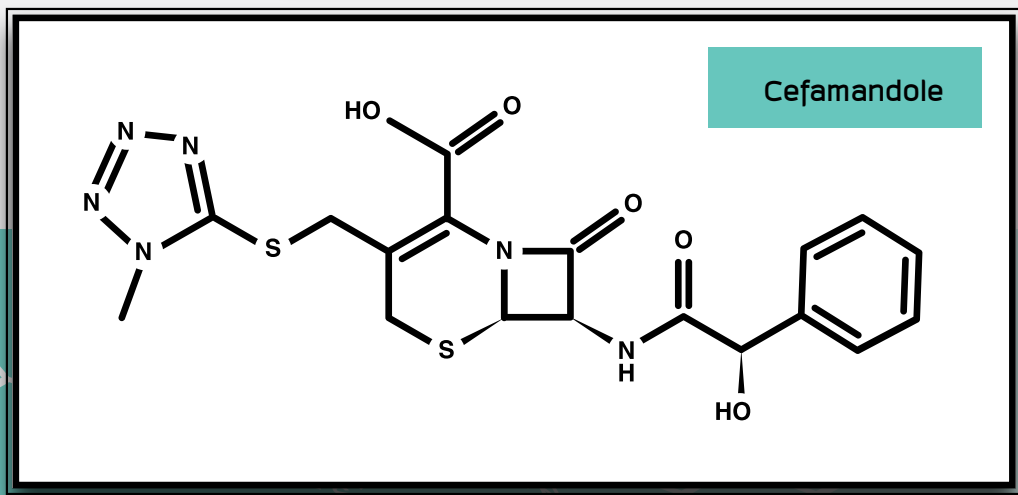
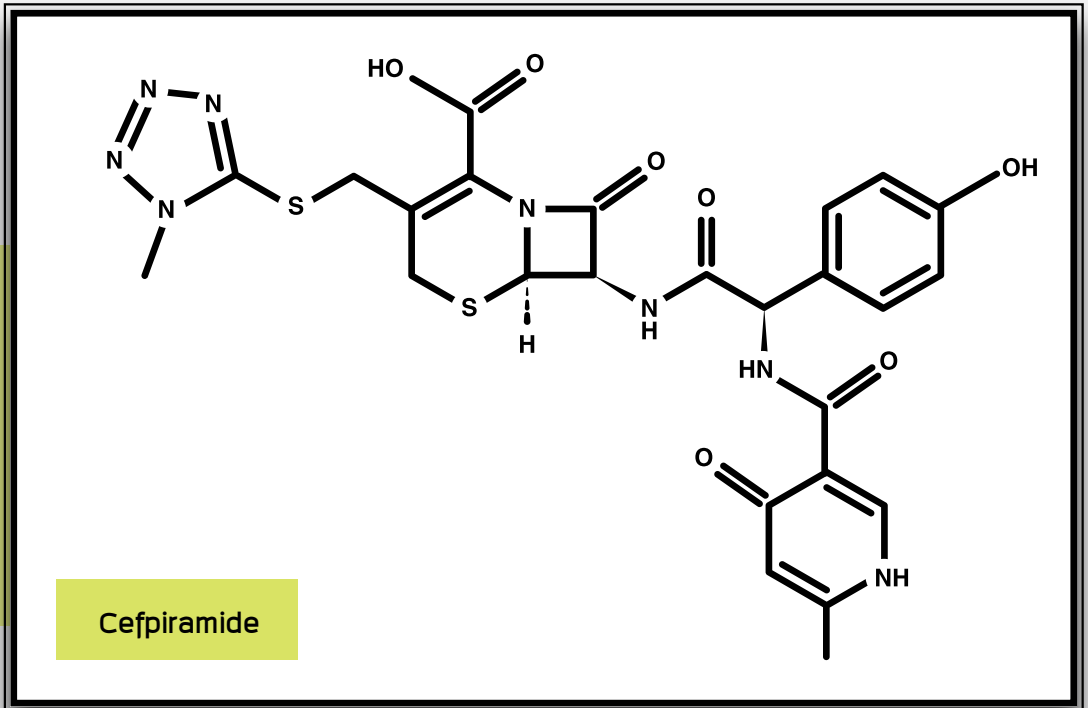
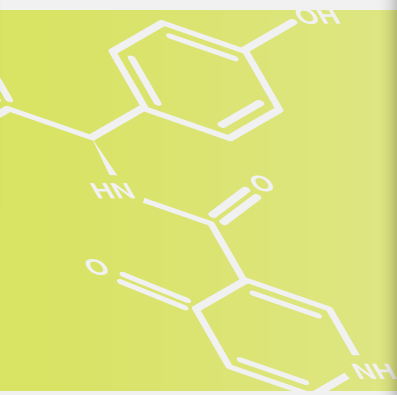


Cefotiam

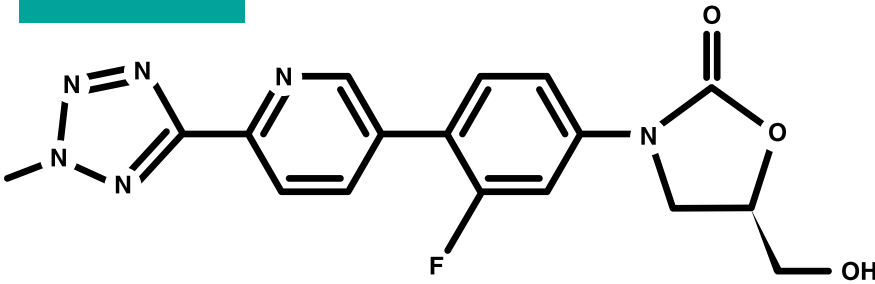


Cefmenoxime

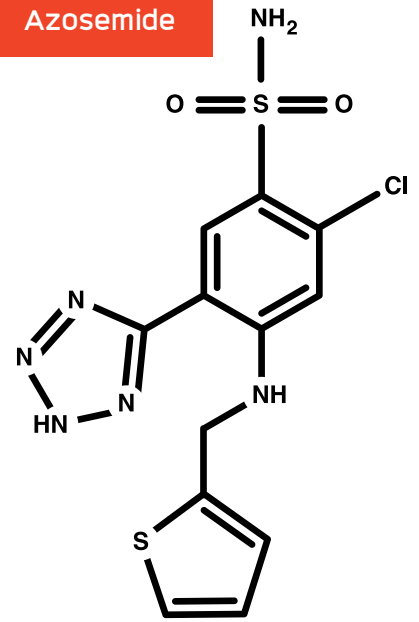




Tedizolid



Azosemide



### แนวทางการดำเนินการแก้ไขและป้องกัน

การจัดการความเสี่ยงของสารปนเปื้อน Azido impurity มีแนวทางเช่นเดียวกับการจัดการความเสี่ยงของสารปนเปื้อนไนโตรซามีน ดังนี้

#### ดำเนินการประเมินความเสี่ยง (Risk evaluation)

ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปดำเนินการสืบสวนหาสาเหตุ ทบทวนกระบวนการผลิต วัตถุดิบตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาลดความดันกลุ่ม sartans ทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง จะทำให้ทราบถึงโอกาสที่จะเกิด (Likelihood) และระดับของความเสี่ยง (Degree of Risk) ที่จะมีสารปนเปื้อน Azido impurity เกิดขึ้นในผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจจะต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ผลิตวัตถุดิบ เพื่อสนับสนุนข้อมูลที่เป็นในการวางแผนลดความเสี่ยงและประเมินความเสี่ยงต่อผู้ป่วยที่อาจเกิดขึ้นโดยฉับพลันและมีการกำหนดการดำเนินการอย่างเหมาะสมที่จะหลีกเลี่ยงหรือลดการสัมผัสสารปนเปื้อนดังกล่าวของผู้ป่วยให้น้อยที่สุด



## ยืนยันการประเมินความเสี่ยง (Confirmatory testing)

การวิเคราะห์หาปริมาณสารปนเปื้อน Azido impurity ทั้งในวัตถุดิบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาลดความดันกลุ่ม sartans เพื่อยืนยันการประเมินความเสี่ยง (Confirmatory testing)

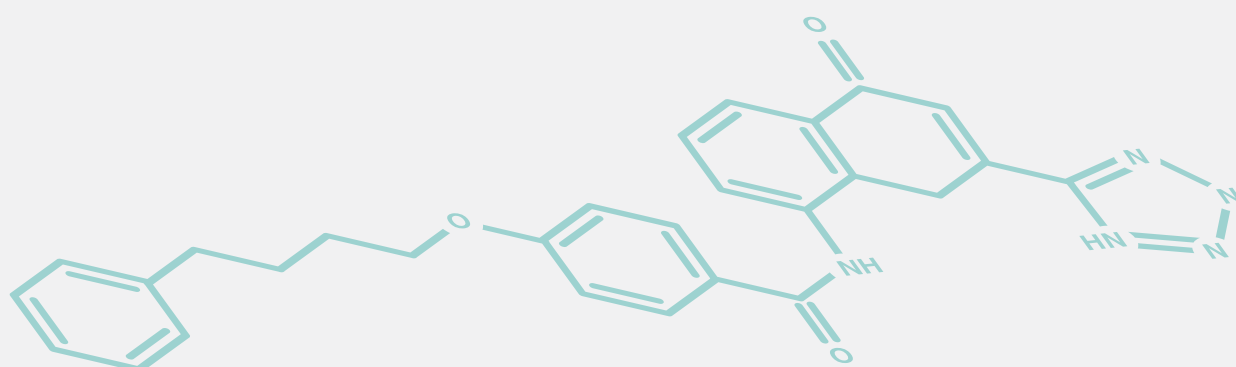
ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาดำเนินการให้มีการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณสารปนเปื้อน Azido impurity ทั้งในวัตถุดิบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาที่เกี่ยวข้อง โดยอาจดำเนินการทั้งในตัวอย่างที่เป็น retained sample และผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป เพื่อดูแนวโน้มของปริมาณสารปนเปื้อน Azido impurity ที่ปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ยา ทั้งนี้ วิธีการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณควรเป็นวิธีที่ถูกต้องและน่าเชื่อถือ ซึ่งในปัจจุบันหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของประเทศสวิตเซอร์แลนด์ ไต้หวัน และสหภาพยุโรป ได้พัฒนาวิธีวิเคราะห์ ตรวจสอบความถูกต้อง และเผยแพร่วิธีวิเคราะห์สารปนเปื้อน Azido impurity ในผลิตภัณฑ์ยา โดยใช้เทคนิคการแยกด้วยหลักการโครมาโตกราฟีร่วมกับความสามารถในการวัดมวลสารของเครื่องแมสสเปกโตรมิเตอร์ (liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)) ซึ่งการพัฒนาวิธีทดสอบหาปริมาณสารปนเปื้อนดังกล่าวที่เหมาะสมจะทำให้ทราบถึงปริมาณที่แท้จริงที่อยู่ในผลิตภัณฑ์ยา ดังนั้นจึงมีส่วนทำให้หน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของประเทศต่างๆ สามารถนำมาใช้เป็นพื้นฐานในการตัดสินใจดำเนินการด้านกฎระเบียบเพื่อกำหนดขีดจำกัดและควบคุมสารปนเปื้อนได้

## ปรับปรุงข้อกำหนดในการอนุญาตทางการตลาด (Update marketing authorisations)

แนวทางที่เกี่ยวข้องกับการปนเปื้อนสาร Azido impurity ซึ่งเป็นสารก่อกลายพันธุ์ในผลิตภัณฑ์ยา คือ ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk ซึ่งเผยแพร่ครั้งแรกในปี 2014 โดยให้แนวทางในการระบุ จัดหมวดหมู่ กำหนดคุณสมบัติ และควบคุมสิ่งเจือปนที่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์เพื่อกำหนดความเสี่ยงที่อาจก่อให้เกิดมะเร็ง โดยแนวทาง ICH M7 (R1) ใช้ในขั้นตอนการพิจารณาอนุญาตผลิตภัณฑ์ยาใหม่และผลิตภัณฑ์ที่เคยได้รับอนุญาตแล้ว แต่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการสังเคราะห์ วัตถุดิบตัวยาคือเป็นสารออกฤทธิ์ซึ่งส่งผลให้เกิดสารปนเปื้อนใหม่หรือทำให้สารปนเปื้อนที่มีอยู่มีเกณฑ์การยอมรับเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ยังสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่เคยได้รับอนุญาตแต่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับ องค์ประกอบ หรือกระบวนการผลิต ส่งผลให้เกิดสารเสื่อมสลายชนิดใหม่หรือทำให้สารเสื่อมสลายที่มีอยู่มีเกณฑ์การยอมรับเพิ่มขึ้น ดังนั้นหลักเกณฑ์ดังกล่าวจึงสามารถนำมาเป็นแนวทางร่วมกับการวิเคราะห์หาปริมาณสารปนเปื้อน Azido impurity เพื่อกำหนดปริมาณการบริโภคที่ยอมรับได้และเกณฑ์การยอมรับของสารปนเปื้อน Azido impurity ที่ยอมให้มีอยู่ในผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป อย่างไรก็ตาม ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาอาจต้องมีการเรียกคืนยาโดยสมัครใจ เพื่อเป็นการประกันความปลอดภัยในการใช้ยา และหามาตรการจัดการในการลดความเสี่ยงหรือลดการปนเปื้อนสารปนเปื้อนดังกล่าวในผลิตภัณฑ์ยาอยู่ในระดับต่ำกว่าระดับที่ยอมรับได้

## เอกสารอ้างอิง

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1200815/pdf/bumc0016-0123.pdf>
2. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000072344.12827.13>
3. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/intensivierte-ueberwachung-sartan-arzneimittel.html>
4. <https://www.edqm.eu/en/-/risk-of-presence-of-mutagenic-azido-impurities-in-sartan-active-substances-with-a-tetrazole-ring>
5. <https://www.edqm.eu/en/-/risk-of-the-presence-of-mutagenic-azido-impurities-in-losartan-active-substance>
6. [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Advice\\_from\\_CMDh/CMDh\\_430\\_2021\\_Rev.0\\_2021\\_04\\_Request\\_for\\_investigation\\_Sartans-Azido\\_impurity\\_in\\_irbesartan\\_confirmed\\_positive\\_in\\_bacterial\\_mutagenicity\\_tests.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/CMDh_430_2021_Rev.0_2021_04_Request_for_investigation_Sartans-Azido_impurity_in_irbesartan_confirmed_positive_in_bacterial_mutagenicity_tests.pdf)
7. [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Advice\\_from\\_CMDh/Nitrosamins/CMDh\\_433\\_2021\\_Rev.0\\_2021\\_09\\_-\\_CMDh\\_Letter\\_to\\_MAHs\\_-\\_Risk\\_of\\_azido\\_impurity\\_in\\_losartan-containing\\_medical\\_products.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/Nitrosamins/CMDh_433_2021_Rev.0_2021_09_-_CMDh_Letter_to_MAHs_-_Risk_of_azido_impurity_in_losartan-containing_medical_products.pdf)
8. <https://www.tga.gov.au/alert/azide-impurity-sartan-blood-pressure-medicines>
9. <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/multiple-lots-irbesartan-losartan-and-valsartan-drugs-recalled>
10. [https://www.fda.moph.go.th/sites/logistics/Shared%20Documents/Intranet/Vian/2021/News\\_2349\\_01062564.pdf](https://www.fda.moph.go.th/sites/logistics/Shared%20Documents/Intranet/Vian/2021/News_2349_01062564.pdf)
11. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>
12. <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?mid=189&id=37286&t=s>
13. <https://www.edqm.eu/documents/52006/71923/31-pv-185-genotoxic-substances-sartans.pdf/fe42380c-c0b4-862e-ed6c-178db8f78803?t=1628668175780>
14. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines_en.pdf)
15. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf)
16. <https://www.fda.gov.tw/ENG/siteList.aspx?sid=10360>
17. <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/maleate-salt>
18. <https://www.synzeal.com/en/amlodipine-azido-impurity-3>
19. <https://patentimages.storage.googleapis.com/f7/4f/d8/12993fb8e8f57f/EP0550714B1.pdf>
20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7382934/pdf/main.pdf>
21. [https://ptfarm.pl/pub/File/Acta\\_Poloniae/2006/5/333.pdf](https://ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2006/5/333.pdf)
22. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.chemrev.8b00564>
23. <https://dro.dur.ac.uk/15608/1/15608.pdf>
24. <https://doi.org/10.1016/B978-044452166-8/50003-0>







สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา  
กระทรวงสาธารณสุข

