24.1
มกราคม-เมษายน 2561
ISSN 0858-6454

สารตำรายา

Pharmacopoeial Newsletter

กลุ่มจัดทำตำรายาของประเทศไทย
สำนักยาและวัตถุเสพติด
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

สารตำรายา

Pharmacopoeial Newsletter

ที่ปรึกษา สุรัชนี เศวตศิลา, นันทนา สิทธิชัย

บรรณาธิการอำนวยการ สิริชัย กระบี่ศรี

บรรณาธิการ ศศิวิมล พัฒเสมา

ผู้ช่วยบรรณาธิการ กรวิกา จารุพันธ์, สันติ นิ่มน้อย, ธนิตา ปัทมจินดา, ษษิพิมล บุญทวี

คณะที่ปรึกษาด้านวิชาการ วัลลภา ทาทอง
ภาคภูมิ เต็งอำนวย
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ชุติมา เพ็ชรประยูร
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
สันทนา สุธาดารัตน์
คณะศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรามคำแหง
มนัส อัตตวิชญ์
ศศิดา อยู่สุข
วิฒินี คงสุข
สำนักยาและวัตถุเสพติด
ศิริวรรณ ชัยสมบูรณ์พันธ์
ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 5 สมุทรสงคราม

เจ้าของ สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

สำนักงาน กลุ่มจัดทำตำรายาของประเทศไทย สำนักยาและวัตถุเสพติด
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซอยโรงพยาบาลบำราศนราดูร นนทบุรี 11000
โทร. 0-2951-0000 ต่อ 99120 โทรสาร 0-2580-5733

วัตถุประสงค์

1. เป็นสื่อเผยแพร่ผลงานของกลุ่มจัดทำตำรายาของประเทศไทย คณะกรรมการจัดทำตำรายาของประเทศไทยและคณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้อง
2. เสนอความก้าวหน้าในการปรับปรุงแก้ไขตำรายาของต่างประเทศและตำรายาของประเทศไทย
3. เผยแพร่ความรู้เรื่องยา วิทยาศาสตร์การแพทย์และวิชาการที่เกี่ยวข้อง
4. เป็นสื่อกลางในการแสดงความคิดเห็นของผู้ใช้และผู้จัดทำตำรายาของประเทศไทย

การส่งเรื่องลงพิมพ์ในสารตำรายา

สารตำรายารับจัดพิมพ์บทความประเภทต่างๆ ดังนี้

1. **นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)** เป็นรายงานผลการวิจัยด้านเภสัชศาสตร์ แพทยศาสตร์ วิทยาศาสตร์การแพทย์ และวิทยาศาสตร์ทั่วไปที่ยังไม่เคยพิมพ์ที่ใดมาก่อน

2. **บทความปริทัศน์ (Review Article)** เป็นบทความที่เรียบเรียงจากผลงานด้านวิทยาศาสตร์ที่เคยพิมพ์มาแล้ว กล่าวถึงความก้าวหน้าของเรื่องนั้นโดยเฉพาะ

3. **รายงานวิจัยสั้น (Short Communications)** เป็นบทความที่เรียบเรียงจากรายงานผลทางห้องปฏิบัติการด้านเภสัชศาสตร์ แพทยศาสตร์ วิทยาศาสตร์ และวิทยาศาสตร์ทั่วไปที่ยังไม่เคยพิมพ์ที่ใดมาก่อน

4. **ภาคสาระสังเขป (Abstract)** เป็นการแปลเรื่องย่อของบทความด้านวิทยาศาสตร์ที่พิมพ์แล้วและเป็นเรื่องที่มีสาระสำคัญน่าสนใจ

5. **ข่าววิทยาศาสตร์ (Scientific News)** เป็นบทความสั้นๆ เกี่ยวกับวิทยาศาสตร์ทั่วไปที่กำลังอยู่ในความสนใจ

6. **ปกิณกะ (Miscellaneous)** เป็นความรู้จากประสบการณ์ทางด้านเภสัชศาสตร์ วิทยาศาสตร์การแพทย์ และความรู้ทั่วไป

หลักเกณฑ์การเขียนต้นฉบับ

1. บทความทุกประเภทจะเขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษก็ได้ เพื่อความสะดวกอาจจัดส่งต้นฉบับในแผ่นดิสก์คอมพิวเตอร์ โดยบันทึกเป็นแฟ้มของโปรแกรม MS Word

2. บทความที่เป็นรายงานการวิจัย (original article) ต้องมีบทคัดย่อ (abstract) ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ท้ายบทคัดย่อให้มีคำสำหรับทำดรรชนี (key word) ไม่เกิน 5 คำ เป็นภาษาอังกฤษและให้จัดโครงสร้างของบทความเรียงตามลำดับดังนี้ บทนำ (Introduction) วัสดุและวิธีการ (Materials and Methods) ผลการวิจัย (Results) วิจารณ์ผล (Discussion) บทสรุป (Conclusion) และเอกสารอ้างอิง (References)

3. การอ้างอิงเอกสารให้ใช้หมายเลขกำกับ และเรียงตามลำดับของการอ้างอิง ชื่อย่อของวารสาร ให้ใช้ตาม U.S. National Library of Medicine in Index Medicus และคู่มือการเตรียมบทความและรายงานทางวิทยาศาสตร์เพื่อตีพิมพ์ในวารสารของสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

4. การเขียนเอกสารอ้างอิงให้เรียงลำดับตามตัวอย่าง

(1) Beckett, A.H. and Stenlake, J.B. 1988. Practical Pharmaceutical Chemistry, 4th ed. Part I. The Athlone Press, London. P.26-7.

(2) Carmona, M., Silva, M. and perezbendito, D. 1992. Determination of Nitrazepam in Tablets. Analytical Letters. 25(7): 1261-74.

(3) เต็ม สมิตินันท์. 2533. ชื่อพันธุ์ไม้แห่งประเทศไทย. กรมป่าไม้ บางเขน กรุงเทพฯ. หน้า 67-8.

การส่งบทความ

ผู้เขียนส่งต้นฉบับจริง 1 ชุด กองบรรณาธิการถือสิทธิ์ในการปรับปรุงแก้ไขเพื่อความสมบูรณ์ของบทความ โดยจะแจ้งให้ผู้เขียนทราบอีกครั้ง

บรรณาธิการแถลง

สารตำรายาปีที่ 24 ฉบับที่ 1 ขอนำเสนอบทความนิพนธ์ต้นฉบับ เรื่อง การศึกษาคุณภาพยาต้านรีโทรไวรัสในประเทศไทย : ยาแคปซูล Zidovudine ยาแคปซูล Stavudine และยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine โดย ภญ.ฐิวรรณภรณ์ ขวัญกิจประณิธิ และ ภญ.จิรานุช แจ่มทวีกุล การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณภาพยาต้านรีโทรไวรัสที่ผลิตในประเทศ และมีการใช้มากในโรงพยาบาล ซึ่งเป็นยาลำดับแรกที่ถูกใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี คือยาแคปซูล Zidovudine ยาแคปซูล Stavudine และยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine ตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพยา ข้อมูลผลวิเคราะห์ได้นำมาเผยแพร่ในหนังสือผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (Green Book) เพื่ออำนวยความสะดวกให้โรงพยาบาลใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงการจัดซื้อยาตามหลักเกณฑ์ค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price performance) เพื่อคัดเลือกยาคุณภาพในราคาที่เหมาะสมซึ่งนับว่าเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง นอกจากนี้ยังได้เผยแพร่ข่าววิทยาศาสตร์ที่กำลังเป็นที่สนใจในวงการยาของประเทศไทยนั่นคือ สหรัฐอเมริกาประกาศรับรองการขึ้นทะเบียนยาจากกัญชาเป็นครั้งแรก รวบรวมโดย ภญ.ธนิตา ปัทมจินดา และเรื่องสุดท้ายเป็นเรื่อง “นักวิทยาศาสตร์การแพทย์เกียรติยศ ประจำปี 2561” ตามที่มูลนิธิกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้ริเริ่มให้มีการจัดตั้งรางวัลนักวิทยาศาสตร์การแพทย์เกียรติยศตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 เพื่อเชิดชูเกียรติบุคลากรในวงการวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยผู้ที่ได้รับรางวัลนักวิทยาศาสตร์การแพทย์เกียรติยศ ประจำปี 2561 ได้แก่ ภญ.อมรา วงศ์พุทธพิทักษ์ ในโอกาสนี้วารสารตำรายาฯ จึงขอเชิดชูเกียรติโดยการนำผลงานด้านวิชาการที่สำคัญของท่าน มาเผยแพร่ให้ผู้อ่านได้รับทราบในฐานะที่ท่านเป็นผู้ริเริ่มและพัฒนาระบบคุณภาพมาตรฐานห้องปฏิบัติการด้านการแพทย์และสาธารณสุขตามมาตรฐานสากลมาอย่างต่อเนื่องยาวนาน อันเป็นคุณูปการยิ่งต่องานวิทยาศาสตร์การแพทย์ของประเทศ ควรค่าแก่ทุกท่านที่จะใช้เป็นแบบอย่างในความมุ่งมั่นทำงานด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ของตนต่อไป

สุดท้ายนี้คณะบรรณาธิการสารตำรายาขอขอบคุณผู้ทบทวน (Reviewer) ที่ได้พิจารณา ให้คำแนะนำและข้อเสนอแนะต้นฉบับบทความก่อนลงตีพิมพ์เผยแพร่ ขอขอบคุณผู้เขียนทุกท่านที่เผยแพร่ผลงานเพื่อเป็นวิทยาทาน รวมทั้งผู้อ่านทุกท่านที่สนับสนุนมาโดยตลอด หากพบข้อผิดพลาดประการใดทางคณะบรรณาธิการฯ ต้องขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

สารบาญ

นิพนธ์ต้นฉบับ Original Article

<< การศึกษาคุณภาพยาต้านรีโทรไวรัส ในประเทศไทย : ยาแคปซูล Zidovudine ยาแคปซูล Stavudine 1
และยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine
Quality study of Antiretroviral Drugs in Thailand: Zidovudine Capsules, Stavudine Capsules and Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine Tablets.

ข่าววิทยาศาสตร์ Scientific News

<< สหรัฐอเมริกาประกาศรับรองการขึ้นทะเบียนยาจากกัญชาเป็นครั้งแรก 24

บทความปกิณกะ Miscellaneous

<< นักวิทยาศาสตร์การแพทย์เกียรติยศ ประจำปี พ.ศ. 2561 26

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การศึกษาคุณภาพยาต้านรีโทรไวรัส ในประเทศไทย : ยาแคปซูล Zidovudine ยาแคปซูล Stavudine และยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine

Quality study of Antiretroviral Drugs in Thailand: Zidovudine Capsules, Stavudine Capsules and Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine Tablets.

*ฐิวรรณภรณ์ ขวัญกิจประณิธิ**

*จิรานุช แจ่มทวีกุล**

Abstract This study aims to determine the quality of antiretroviral (ARV) drugs which are the first choices for treatment of HIV infected and widely used in hospitals. Zidovudine capsules, stavudine capsules and lamivudine/ nevirapine/stavudine tablets were randomly selected to analyze in the drug quality assurance program. In the fiscal year 2015, the Bureau of Drug and Narcotic surveyed the quality of zidovudine capsules 18 samples, 4 registration numbers from 2 manufacturers. The samples were evaluated for assay, weight variation, dissolution and organic impurities tests. Moreover in the fiscal year 2017, 14 batches produced by the same manufacturer of stavudine capsules were assessed various physicochemical properties including assay, weight variation, content uniformity, dissolution, organic impurities, water content and specific rotation tests. Besides 11 batches of the fix-dose combination tablets of lamivudine, nevirapine and stavudine from the same manufacturer were also performed the tests of assay, content uniformity, dissolution and organic impurities. All of these generic drugs were produced by Thai pharmaceutical manufacturers. The test methods according to United States Pharmacopeia 37 (USP 37), USP 39 and the manufacturers in-house method, respectively were verified prior to sample analysis. The results showed that all samples met all the requirements. It can be concluded that these 3 ARV drugs have good quality. The analytical results were published on the Green Book to facilitate the hospitals in the drug procurement system on drug selection process price performance criteria.

Key words : Zidovudine capsules, Stavudine capsules, Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine tablets, antiretroviral drugs

*สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

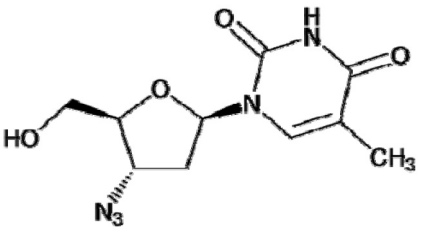
บทคัดย่อ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณภาพยาต้านรีโทรไวรัสที่มีการใช้มากในโรงพยาบาล และเป็นยาลำดับแรกที่ถูกใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี คือยาแคปซูล Zidovudine ยาแคปซูล Stavudine และยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/Nevirapine/Stavudine ตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพยา โดยในปีงบประมาณ 2558 สำนักยาและวัตถุเสพติดได้สำรวจคุณภาพยาแคปซูล Zidovudine จำนวน 18 ตัวอย่าง จากผู้ผลิต 2 ราย จำนวน 4 ทะเบียนตำรับยา ในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยของตัวยา การละลายของตัวยาและ Organic impurities และในปีงบประมาณ 2560 ได้ศึกษาคุณภาพยาแคปซูล Stavudine จำนวน 14 ตัวอย่างจากผู้ผลิต 1 ราย จำนวน 1 ทะเบียนตำรับยา ในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยของตัวยา ความสม่ำเสมอของตัวยา การละลายของตัวยา Organic impurities ปริมาณน้ำและ Specific rotation และศึกษาคุณภาพยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/Nevirapine/Stavudine จำนวน 11 ตัวอย่างจากผู้ผลิต 1 ราย จำนวน 1 ทะเบียนตำรับยา ในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ ความสม่ำเสมอของตัวยา การละลายของตัวยา และ Organic impurities โดยเป็นยาที่ผลิตในประเทศทั้งหมด ใช้วิธีทดสอบตามตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาเล่มที่ 37 (USP 37) เล่มที่ 39 (USP 39) และวิธีของทางบริษัทผู้ผลิตตามลำดับ ซึ่งผ่านการทวนสอบความใช้ได้ของวิธีแล้ว พบว่าทุกตัวอย่างผ่านเกณฑ์มาตรฐานในทุกหัวข้อทดสอบ แสดงให้เห็นว่ายาต้านไวรัสทั้ง 3 ตัวมีคุณภาพดี ข้อมูลผลวิเคราะห์ได้นำมาเผยแพร่ในหนังสือผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (Green Book) เพื่ออำนวยความสะดวกให้โรงพยาบาลใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงการจัดซื้อยาตามหลักเกณฑ์ค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price performance) เพื่อคัดเลือกยาคุณภาพในราคาที่เหมาะสม

บทนำ

โรคติดเชื้อเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus; HIV) เป็นโรคติดเชื้อเรื้อรังที่ยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาด ผู้ติดเชื้อต้องได้รับยาต้านไวรัส (Antiretroviral Drug : ARV) อย่างสม่ำเสมอไปตลอดชีวิตเพื่อควบคุมระดับไวรัสในร่างกายให้อยู่ในระดับต่ำ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีภูมิต้านทานสูงขึ้นและผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ปัจจุบันยาต้านไวรัสเอชไอวีมีใช้ในประเทศไทยมีอยู่ 6 กลุ่มคือ Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI), Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI), Protease Inhibitors (PI), Integrase Inhibitor (II), Boosters และ Chemokine co-receptor-5 antagonist (CCR5 antagonist) การรักษาที่ยอมรับกันทั่วโลกคือการใช้ยาอย่างน้อย 3 ชนิดร่วมกัน (Triple therapy) เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพต่อเนื่องเป็นเวลานานในการป้องกันและลดโอกาสเกิดเชื้อดื้อยาได้เรียกการรักษารูปแบบนี้ว่า Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)(1-2) โดย WHO guideline 2003 และแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ของประเทศไทยปี พ.ศ. 2549/2550(3-4) ได้แนะนำสูตรยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกสำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนคือยากลุ่ม NRTI 2 ตัวร่วมกับยากลุ่ม NNRTI 1 ตัว ซึ่งยากลุ่ม NRTI 2 ตัวนั้นคือ Zidovudine หรือ Stavudine ร่วมกับ Lamivudine และเลือกใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม NNRTI อีก 1 ตัว ซึ่งก็คือ Nevirapine หรือ Efavirenz

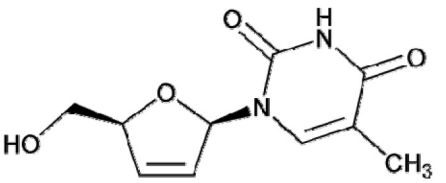
Zidovudine เป็นยาต้านรีโทรไวรัสกลุ่ม NRTI เป็นยาตัวแรกที่นำมาใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี Zidovudine จะถูกเปลี่ยนเป็น Zidovudine Triphosphate ซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์โดยเอนไซม์ Kinase ในเซลล์ โดยไปออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Reverse transcriptase ซึ่งมีหน้าที่สังเคราะห์ดีเอ็นเอของไวรัส ส่งผลให้ไวรัสไม่สามารถเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวนได้ ยานี้ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีค่า Bioavailability 50-75% ระยะเวลาที่ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 15-45 นาที ถูกดูดซึมได้ดีขณะไม่มีอาหาร ถ้ารับประทานพร้อมอาหารไขมันสูงจะทำให้การดูดซึมลดลง มีค่าครึ่งชีวิต (Half life) ในร่างกายสั้น จึงจำเป็นต้องรับประทานยาวันละ 2 ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและขับออกทางปัสสาวะในรูป Glucoronide conjugate คุณสมบัติทางกายภาพของ Zidovudine คือ

เป็นผลึกสีขาว ละลายในน้ำได้น้อย (20 mg/ml), ละลายใน Alcohol และ DMSO ได้ดี มีค่า pKa 9.68 มีจุดเดือดที่ 124 °C และมีสูตรโครงสร้างดังภาพที่ 1(5-7)



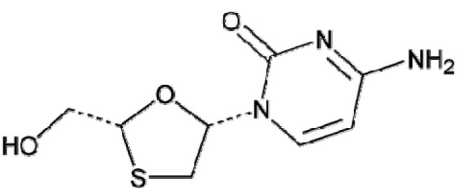
ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้างของ Zidovudine

Stavudine เป็นยาต้านรีโทรไวรัสกลุ่ม NRTI ที่นำมาใช้เป็นสูตรพื้นฐานในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีเช่นกัน Stavudine ถูกเปลี่ยนเป็น Stavudine Triphosphate โดยเอนไซม์ Kinase และออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิด replication หรือเพิ่มจำนวนเซลล์ของเชื้อรีโทรไวรัส ยานี้มีค่า Oral Bioavailability มากกว่า 85% ระยะเวลาที่ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 1 ชั่วโมง ยาผ่าน Cerebrospinal fluid และในน้ำนม ถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะในรูปเดิม คุณสมบัติทางกายภาพของ Stavudine คือ เป็นผลึกสีขาว ละลายได้ดีในน้ำ (83 mg/ml) และ Propylene glycol (30 mg/ml) มีจุดเดือดที่ 165-174 °C มีสูตรโครงสร้างดังภาพที่ 2(6, 9, 10)



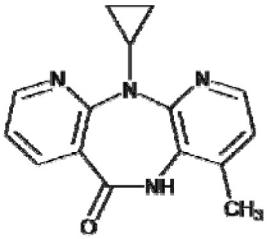
ภาพที่ 2 สูตรโครงสร้างของ Stavudine

Lamivudine เป็นยาต้านรีโทรไวรัสกลุ่ม NRTI นำมาใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี Lamivudine ถูกเปลี่ยนเป็น Lamivudine Triphosphate ซึ่งเป็นในรูปที่ออกฤทธิ์ โดยเอนไซม์ Kinase ในเซลล์และออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ของเชื้อรีโทรไวรัส ยานี้ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีค่า Oral Bioavailability มากกว่า 80% ระยะเวลาที่ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 1-1.5 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต (Half life) ในร่างกายประมาณ 2-4 ชั่วโมง ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม คุณสมบัติทางกายภาพของ Lamivudine คือ เป็นผลึกสีขาว ละลายในน้ำได้ดี (70 mg/ml) มีจุดเดือดที่ 160-162 °C มีสูตรโครงสร้างดังภาพที่ 3(6, 10-11)



ภาพที่ 3 สูตรโครงสร้างของ Lamivudine

Nevirapine เป็นยาต้านรีโทรไวรัสกลุ่ม NNRTIs ที่มีฤทธิ์แรง (potent) ในการยับยั้งเชื้อรีโทรไวรัส เนื่องจากเป็นการจับอย่างจำเพาะเจาะจงและถาวรต่อเอนไซม์ Reverse Transcriptase ของ HIV-1 ซึ่งทำให้เชื้อรีโทรไวรัสไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ ยานี้มีค่า bioavailability ประมาณ 65% ระยะเวลาที่ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 4 ชั่วโมง ส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็น Hydroxymethyl-nevirapine ก่อนที่จะถูกขับออกจากร่างกาย คุณสมบัติทางกายภาพของ Nevirapine คือ เป็นผลึก ละลายได้น้อยมากในน้ำที่ค่า pH 7 แต่ละลายได้ดีมากในน้ำที่ pH น้อยกว่า 3 มีค่า pKa 2.8 มีจุดเดือดที่ 247-249 °C และมีสูตรโครงสร้างดังภาพที่ 4(6, 12-13)



ภาพที่ 4 สูตรโครงสร้างของ Nevirapine

จากการรักษาแบบ Triple Therapy ที่มีการใช้ยาต้านไวรัสร่วมกัน 3 ตัวเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา จึงมีการผสมรวมยาต้านไวรัสให้อยู่ในเม็ดเดียวกันโดยเป็นแบบ Fixed dose combination สำหรับข้อดีของการรวมเม็ดนี้ คือ ช่วยให้ผู้ป่วยใช้ยาได้สะดวกขึ้น ลดปัญหาการรับประทานยาไม่ครบชนิด ป้องกันการดื้อยาจากการได้รับยาไม่ครบชนิด ตัวอย่างยาที่มีการรวมเม็ดมักเป็นยาสูตรที่แนะนำให้ใช้ซึ่งได้แก่ยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/Nevirapine/Stavudine และยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/Zidovudine โดยยาทั้ง 2 ตัวนี้เป็นยาที่มีปริมาณการใช้ค่อนข้างสูง เนื่องจากมีราคาถูกและเป็นยาสูตรที่แนะนำให้ใช้ตั้งแต่ปี 2550(4)

จากการรายงานสถานการณ์โรคเอดส์ในประเทศไทย โดยสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค พบว่าปี 2559 ประเทศไทยมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีมากถึง 427,332 คน(14) และจากข้อมูลสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) พบว่าในปี 2560 รัฐบาลได้จัดสรรงบประมาณสำหรับยาต้านไวรัสเพื่อดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 219,400 รายไว้จำนวนมากถึง 2,094.24 ล้านบาท(15) อย่างไรก็ตาม ในทุกๆ ปียังมีผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 7,000 คนต่อปี ขณะที่อัตราเสียชีวิตอยู่ที่ 15,000 คนต่อปี อัตราการเสียชีวิตที่สูงนี้อาจเกิดจากสถานการณ์ดื้อยาต้านไวรัสในปัจจุบันที่เพิ่มมากขึ้น

ปัจจุบันอัตราการดื้อยาต้านไวรัสแบบปฐมภูมิซึ่งเป็นการดื้อยาในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนในประเทศไทยอยู่ในช่วงร้อยละ 2.5-4.9(16) ซึ่งการดื้อยานี้ทำให้เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและไม่สามารถรักษาด้วยสูตรยาพื้นฐานได้ ต้องเปลี่ยนสูตรยาที่มีราคาแพงขึ้นกว่าเดิมและเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากเชื้อฉวยโอกาสเพิ่มมากขึ้น โดยปัจจัยที่มีทำให้เกิดเชื้อดื้อยาซึ่งทำให้ผลการรักษาล้มเหลวได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยต่ำ (Poor adherence) ซึ่งเกิดจากประวัติการขาดยาของผู้ป่วย ความซับซ้อนของสูตรยาต้านไวรัสที่มีความหลากหลายขนานทำให้กินยาไม่ตรงเวลา ไม่สม่ำเสมอ ไม่ต่อเนื่องหรือลืมรับประทานยา ความไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้จึงไม่รับประทานยา อีกปัจจัยก็คือระดับยาในเลือดไม่เพียงพอต่อการรักษา ซึ่งเกิดจากประสิทธิภาพของสูตรยาที่เลือกใช้มีความแรงต่ำเกินไป การดูดซึมของยาไม่ดี เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interaction) เป็นต้น(2, 17) ทั้งนี้เภสัชกรสามารถให้คำแนะนำในการรับประทานยา การเก็บรักษา สอบถามและให้กำลังใจแก่ผู้ป่วยเพื่อให้ผู้ป่วยปฏิบัติตัวได้อย่างถูกต้อง นอกจากปัจจัยต่างๆ ข้างต้นที่ทำให้เกิดอุบัติการณ์การดื้อยาแล้ว ปัจจัยทางด้านคุณภาพยาของยาต้านไวรัสไม่ได้ตามเกณฑ์มาตรฐานก็อาจที่มีผลต่อการเกิดเชื้อดื้อยาได้เช่นกันเนื่องจากทำให้ผู้ป่วยได้รับยาไม่ถึงระดับในการรักษาได้ ด้วยเหตุนี้

ในปีงบประมาณ 2558 และ 2560 สำนักยาและวัตถุเสพติดจึงคัดเลือกยาแคปซูล Zidovudine ยาแคปซูล Stavudine และยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/Nevirapine/Stavudine ซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นยาตามนโยบายเอดส์แห่งชาติ(18) และเป็นยาสูตรที่สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทยแนะนำให้ใช้ตั้งแต่ปี 2550(4) เพื่อศึกษาคุณภาพยาตามโครงการประกันคุณภาพยาโดยเก็บตัวอย่างจากโรงพยาบาลรัฐทั่วประเทศ โดยการศึกษาคุณภาพยาต้านไวรัสในครั้งนี้สามารถสร้างความมั่นใจให้แก่ผู้ป่วยและบุคลากรการแพทย์ผู้ใช้ยาต้านไวรัสว่าได้ใช้ยาที่ผลิตในประเทศที่มีคุณภาพ ราคาถูก ซึ่งการใช้ยาต้านไวรัสที่ผลิตในประเทศนี้ช่วยลดการนำเข้าจากต่างประเทศ และลดค่าใช้จ่ายจากรายละกว่า 20,000 บาท/เดือน ลดลงเหลือเพียง 699 บาท/เดือนเท่านั้น(19) ช่วยให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้ง่ายขึ้น และยังช่วยให้รัฐบาลประหยัดงบค่าใช้จ่ายด้านยาของผู้ป่วยในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติอีกด้วย นอกจากนี้ตามแผนยุทธศาสตร์แห่งชาติระยะ 20 ปี ด้านสาธารณสุขประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561(20) โดยกองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขได้ระบุถึงเป้าหมายของยุทธศาสตร์ที่ 1 (ด้านส่งเสริมสุขภาพ ป้องกันและคุ้มครองเป็นเลิศ) คือ ให้มีระบบป้องกันควบคุมโรคติดต่อที่มีประสิทธิภาพและสนับสนุนให้มีการเสริมสร้างความเข้มแข็งของระบบการวินิจฉัย ดูแล รักษา และส่งต่อผู้ป่วย ซึ่งคุณภาพยาต้านไวรัสที่ผู้ป่วยใช้ก็เป็นปัจจัยหนึ่งในการเสริมสร้างความเข้มแข็งของระบบการดูแล รักษาผู้ป่วยจึงถือว่าอยู่ในแผนยุทธศาสตร์แห่งชาติ ทั้งนี้ข้อมูลคุณภาพของยาทั้ง 3 ได้นำมาเผยแพร่ในหนังสือผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (Green Book) เพื่ออำนวยความสะดวกให้โรงพยาบาลใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงการจัดซื้อยาตามหลักเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance) ใช้คัดเลือกยาคุณภาพในราคาที่เหมาะสมไว้บริการผู้ป่วยต่อไป

วัสดุและวิธีการ

เครื่องมือและอุปกรณ์

1. High Performance Liquid Chromatography : Waters Alliance System Model 2695 (S/N : D05SM4974M) ประกอบด้วย Pump, Degasser Photodiode array Detector 2996 และโปรแกรมประมวลผล Empower
2. High Performance Liquid Chromatography : Waters Alliance System Model 2695 (S/N : A06SM4 656M) ประกอบด้วย Pump, Degasser Photodiode array Detector 2996 และโปรแกรมประมวลผล Empower
3. Microbalance : MX5, Mettler Toledo, Switzerland
4. Analytical Balance : XPE 205, Mettler Toledo, Switzerland
5. Analytical Balance : AT 261 Deltarange, Mettler Toledo, Switzerland
6. เครื่องกรองน้ำ : Model Milli-Q Adventage A10, Millipore, USA
7. Centrifuge : Kubota 4000, Japan
8. pH meter : SevenCompact, Mettler Toledo, Switzerland
9. Dissolution : Vankel VK7000, USA
10. Polarimeter : Rudolph Autopol III, USA
11. Karl fisher : Metrohm 720 KFS Titrino, Switzerland
12. เครื่องแก้ว class A

สารเคมีและสารมาตรฐาน

1. Zidovudine USP RS Lot No. H0F263, Zidovudine GPO WS Lot No. 59S28
2. Zidovudine Related Compound C (Thymine) USP RS Lot No. G0G181, R01930
3. Stavudine USP RS Lot No. F0E050, R04250, Stavudine GPO WS Lot No. 59S52

4. Thymidine Sigma Aldrich RS Lot No. SHBF4310V
5. Lamivudine USP RS Lot No. I0M388, Lamivudine GPO WS Lot No. 59S49
6. Nevirapine USP RS Lot No. R03560 , Nevirapine GPO WS Lot No. 59S54
7. Lamivudine Resolution Mixture B USP RS Lot No. R013V0
8. Ammonium acetate AR grade
9. Potassium dihydrogen phosphate AR grade
10. Sodium octane sulphonate HPLC grade
11. Methanol HPLC grade
12. Acetonitrile HPLC grade
13. Hydrochloric acid AR grade
14. Water Type I และ II
15. Column : Hypersil Gold C18 4.6 × 250 mm, 5 μm (Zidovudine capsules)
16. Column : Supelcosil LC-18 DB C18, 4.6x 33 mm, 3 μm (Stavudine capsules)
17. Placebo for GPO-VIR S30

(Stavudine GPO WS, Lamivudine GPO WS, Nevirapine GPO WS และ Placebo for GPO-VIR S30 ได้รับความอนุเคราะห์จากองค์การเภสัชกรรม)

ตัวอย่าง

ตัวอย่างยาแคปซูล Zidovudine 100 มก. จำนวน 8 ตัวอย่าง
Zidovudine 250 มก. จำนวน 7 ตัวอย่าง
Zidovudine 300 มก. จำนวน 3 ตัวอย่าง
Stavudine 15 มก. จำนวน 2 ตัวอย่าง
Stavudine 30 มก. จำนวน 12 ตัวอย่าง

ตัวอย่างยาเม็ด Lamivudine 150 มก./ Nevirapine 200 มก./ Stavudine 30 มก. จำนวน 11 ตัวอย่าง

วิธีการ

สภาวะของระบบโครมาโตกราฟี (HPLC)

1. ยาแคปซูล Zidovudine

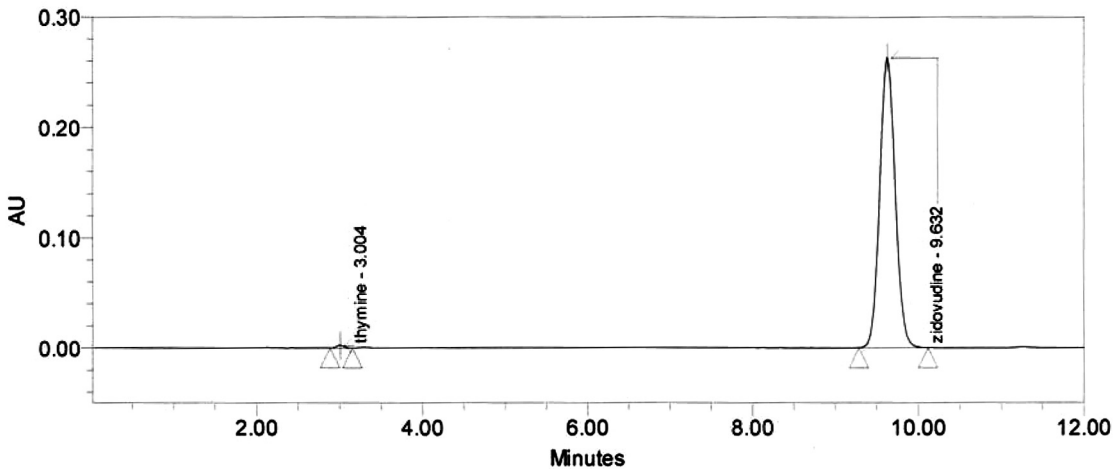
Column	:	Hypersil Gold C18, 4.6 × 250 mm, 5 μm
Mobile phase	:	Methanol : Water (20:80)
Flow rate	:	1.3 ml/min
Detector	:	UV 265 nm
Temperature	:	30 °C
Injection volume	:	10 μl
Diluent	:	Methanol : Water (75:25)

ความเหมาะสมของระบบ :

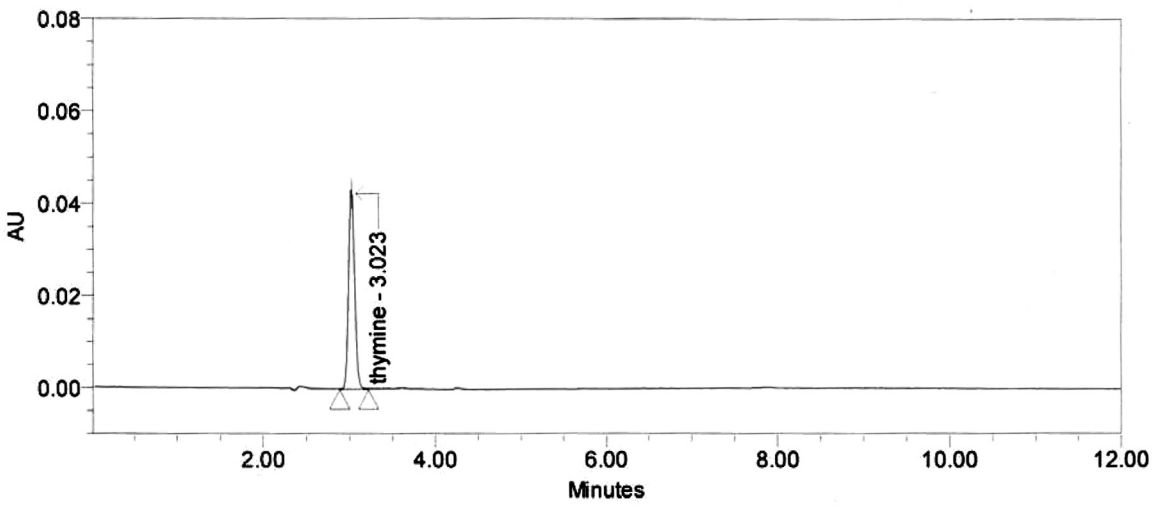
Resolution ; NLT 5.0 [Thymine and Zidovudine (RRT = 0.2, 1.0)]

Tailing factor ; NMT 2.0

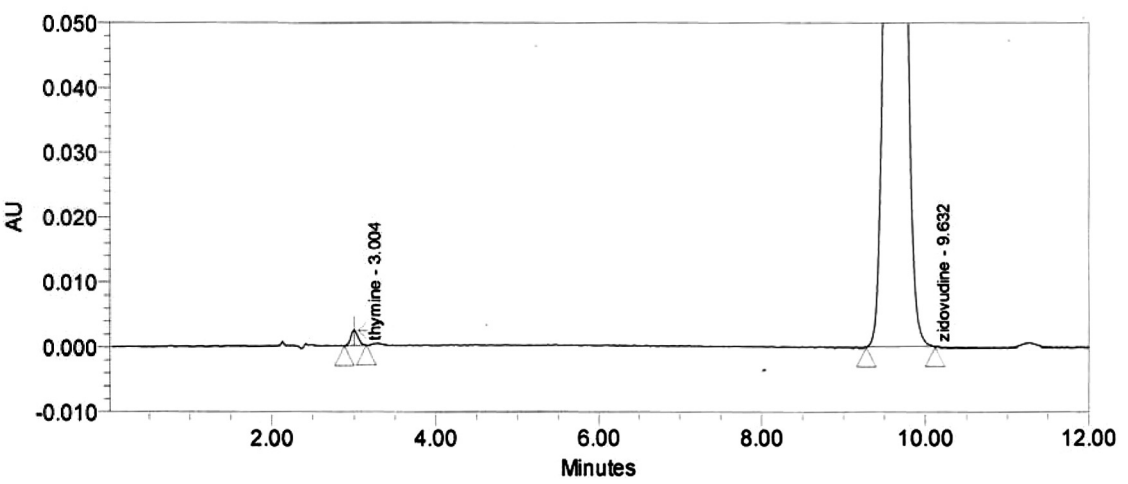
Relative standard deviation ; NMT 2.0%



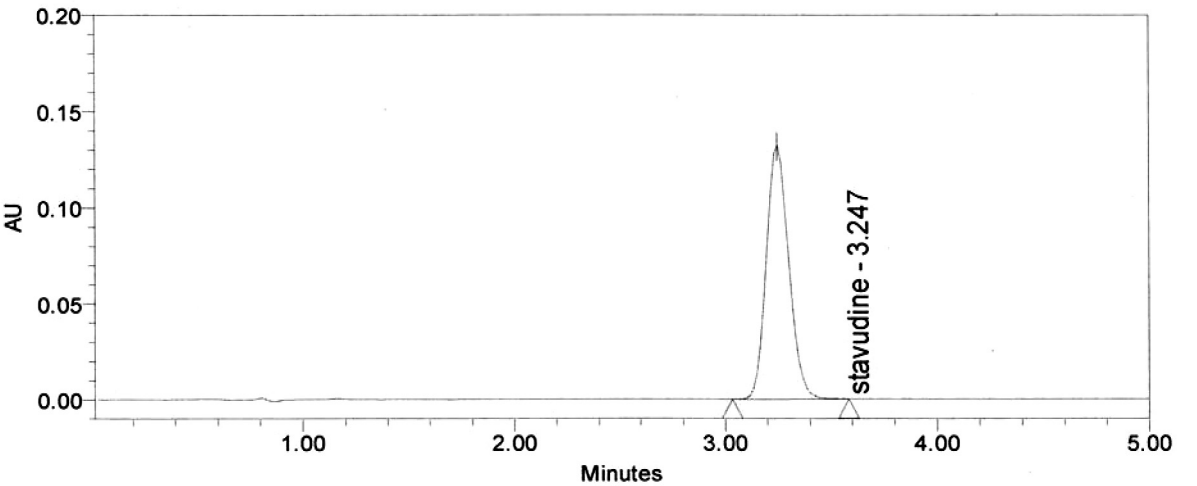
ภาพที่ 5 Chromatogram ของสารละลายมาตรฐาน Zidovudine



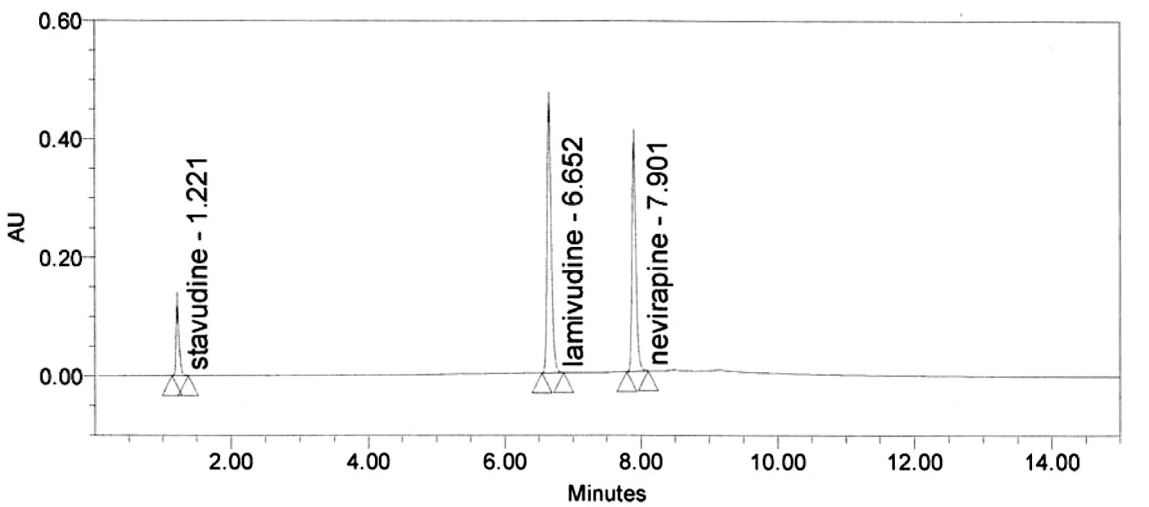
ภาพที่ 6 Chromatogram ของสารละลายมาตรฐาน Thymine



ภาพที่ 7 Chromatogram ของสารละลายมาตรฐาน Zidovudine



ภาพที่ 8 Chromatogram ของสารละลายมาตรฐาน Stavudine



ภาพที่ 9 Chromatogram ของสารละลายมาตรฐาน Stavudine, Lamivudine และ Nevirapine

2. ยาแคปซูล Stavudine

Column : Supelcosil LC-18 DB C18, 4.6x 33 mm, 3 μm

Mobile phase : 0.1 M Ammonium acetate : Acetonitrile (96:4)

Flow rate : 0.7 ml/min

Detector : UV 268 nm

Temperature : 30 °C

Injection volume : 20 μl

Diluent : Water

ความเหมาะสมของระบบ :

Resolution ; NLT 2.0 [Thymine and Thymidine ; Thymine is resolved from void volume]

Column effiecency ; NLT 800 theoretical plate

Tailing factor ; NMT 1.8

Relative standard deviation ; NMT 2.0%

(Note : The retention time of the Stavudine peak in the standard solution is between 2.8 and 5.0 min.)

3. ยาเม็ด Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine

ทำตามวิธีของผู้ผลิตโดยเป็น HPLC gradient system

วิธีทวนสอบวิธีวิเคราะห์

1. ยาแคปซูล Zidovudine

1.1 ทวนสอบหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay)

1.1.1 ความเป็นเส้นตรง (Linearity) : เตรียมสารละลายมาตรฐาน Zidovudine ใน Diluent ความเข้มข้น 0.04, 0.06, 0.08, 0.10, 0.12 มก./มล. ฉีดสารละลายมาตรฐาน Zidovudine ทั้ง 5 ความเข้มข้นเข้าเครื่อง HPLC แล้วสร้างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและพื้นที่ใต้พีค คำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r) ซึ่งต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 0.995

1.1.2 ความเที่ยง (Precision) : วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาในตัวอย่างยาแคปซูล Zidovudine จำนวน 6 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Zidovudine ต่อแคปซูล โดย %RSD ต้องไม่เกิน 2.0

1.1.3 ความแม่น (Accuracy) : วิเคราะห์ Spike sample โดยเติมสารละลายมาตรฐาน Zidovudine ที่มีความเข้มข้นของ Zidovudine 50% โดยให้มีความเข้มข้นที่ระดับ 100% ของที่ใช้วิเคราะห์หาปริมาณสารมาตรฐานในตัวอย่าง คือ 0.1 มก./มล. จำนวน 3 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Zidovudine ที่มีในสารละลายตัวอย่างเพื่อคำนวณค่าร้อยละของการคืนกลับ (% recovery) หาค่าเฉลี่ยของค่าร้อยละของการคืนกลับ (% mean recovery) โดยที่ค่าเฉลี่ยร้อยละของการคืนกลับต้องอยู่ในช่วง 98-102

1.2 ทวนสอบหัวข้อการละลายของตัวยา (Dissolution)

1.2.1 ความเที่ยง (Precision) : วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาในตัวอย่างยาเม็ด Zidovudine ที่ละลายในน้ำยาตัวกลาง 900 มล. จำนวน 6 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Zidovudine ต่อแคปซูล โดย %RSD ต้องไม่เกิน 2.0

1.3 ทวนสอบหัวข้อ Organic Impurities

1.3.1 ความเที่ยง (Precision) : วิเคราะห์ตัวอย่างที่เติมสารมาตรฐาน Thymine ที่ระดับความเข้มข้นเดียวกับสารละลายมาตรฐานที่ใช้ในหัวข้อ Organic impurities (3 มคก./มล.) จำนวน 3 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Thymine ที่มีในสารละลายตัวอย่าง โดย %RSD ต้องไม่เกิน 4

1.3.2 ความแม่น (Accuracy) : วิเคราะห์ตัวอย่างที่เติมสารมาตรฐาน Thymine ที่ระดับความเข้มข้นเดียวกับสารละลายมาตรฐานที่ใช้ในหัวข้อ Organic impurities (3 มคก./มล.) จำนวน 3 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Thymine ที่มีในสารละลายตัวอย่าง คำนวณค่าร้อยละของการคืนกลับ (% recovery) หาค่าเฉลี่ยของค่าร้อยละของการคืนกลับ (% mean recovery) โดยที่ค่าเฉลี่ยร้อยละของการคืนกลับต้องอยู่ในช่วง 97-103

2. ยาแคปซูล Stavudine

2.1 ทวนสอบหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay)

2.1.1 ความเป็นเส้นตรง (Linearity) : เตรียมสารละลายมาตรฐาน Stavudine ในน้ำ ความเข้มข้น 0.020, 0.025, 0.050, 0.075, 0.100, 0.125 มก./มล. ฉีดสารละลายมาตรฐาน Stavudine ทั้ง 6 ความเข้มข้นเข้าเครื่อง HPLC แล้วสร้างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและพื้นที่ใต้พีค คำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r) ซึ่งต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 0.995

2.1.2 ความเที่ยง (Precision) :

2.1.2.1 ความทำซ้ำได้ (Repeatability) วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาในตัวอย่างยาแคปซูล Stavudine จำนวน 6 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Stavudine ต่อแคปซูล โดย %RSD ต้องไม่เกิน 2.0

2.1.2.2 Intermediate Precision วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาในตัวอย่างยาแคปซูล Stavudine จำนวน 6 ซ้ำ โดยเปลี่ยนเครื่อง คำนวณปริมาณ Stavudine ต่อแคปซูล โดย %RSD ต้องไม่เกิน 2.0

2.1.3 ความแม่น (Accuracy) : วิเคราะห์สารละลายตัวอย่างความเข้มข้น 50% ที่เติมสารมาตรฐาน Stavudine ให้ได้ระดับความเข้มข้นที่ 100% ของที่ใช้วิเคราะห์หาปริมาณสารมาตรฐานในตัวอย่าง คือ 0.1 มก./มล. จำนวน 3 ซ้ำ คำนวณ ปริมาณ Stavudine ที่มีในสารละลายตัวอย่างเพื่อคำนวณค่าร้อยละของการคืนกลับ (% recovery) หาค่าเฉลี่ยของค่าร้อยละของการคืนกลับ (% mean recovery) โดยที่ค่าเฉลี่ยร้อยละของการคืนกลับต้องอยู่ในช่วง 98-102

2.2 ทวนสอบหัวข้อการละลายของตัวยา (Dissolution)

2.2.1 ความเป็นเส้นตรง (Linearity) : ได้จากการทวนสอบหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ ความเป็นเส้นตรง

2.2.2 ความเที่ยง (Precision) : วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาในตัวอย่างยาแคปซูล Stavudine ที่ละลายในน้ำยาตัวกลาง 900 มล. จำนวน 6 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Stavudine ต่อแคปซูล โดย %RSD ต้องไม่เกิน 2.0

2.3 ทวนสอบหัวข้อ Organic impurities

2.3.1 ความเป็นเส้นตรง (Linearity) : เตรียมสารละลายสารมาตรฐาน Thymine ความเข้มข้น 0.1, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00 และ 1.25 มคก./มล. ฉีดสารละลายมาตรฐาน Thymine ทั้ง 6 ความเข้มข้นเข้าเครื่อง HPLC แล้วสร้างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและพื้นที่ใต้พีค คำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r) ซึ่งต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 0.995

2.3.2 ความเที่ยง (Precision) : วิเคราะห์ Placebo ที่เติมสารมาตรฐาน Thymine ที่ระดับความเข้มข้นเดียวกับสารละลายมาตรฐานที่ใช้ในหัวข้อ Organic impurities (1 มคก./มล.) จำนวน 6 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Thymine ที่มีในสารละลาย Placebo โดย %RSD ต้องไม่เกิน 3

2.3.3 ความแม่น (Accuracy) : วิเคราะห์ Placebo ที่เติมสารมาตรฐาน Thymine ที่ระดับความเข้มข้นเดียวกับสารละลายมาตรฐานที่ใช้ในหัวข้อ Organic impurities (1 มคก./มล.) จำนวน 6 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Thymine ที่มีในสารละลาย Placebo เพื่อคำนวณค่าร้อยละของการคืนกลับ (% recovery) หาค่าเฉลี่ยของค่าร้อยละของการคืนกลับ (% mean recovery) โดยที่ค่าเฉลี่ยร้อยละของการคืนกลับต้องอยู่ในช่วง 97-103

2.3.4 ขีดจำกัดของการตรวจหาปริมาณ (Limit of Quantitation : LOQ) : วิเคราะห์ Placebo ที่เติมสารมาตรฐาน Thymine ที่ระดับความเข้มข้น 0.1 มคก./มล. จำนวน 10 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Thymine ที่มีในสารละลาย Placebo เพื่อคำนวณค่าร้อยละของการคืนกลับ (% recovery) หาค่าเฉลี่ยของค่าร้อยละของการคืนกลับ (% mean recovery), ค่าร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (% Relative standard deviation, %RSD) และค่า Signal to Noise โดยที่ค่าเฉลี่ยร้อยละของการคืนกลับต้องอยู่ในช่วง 95-105 ค่า %RSD ไม่เกิน 4 และค่า S/N ไม่น้อยกว่า 10

3. ยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine

3.1 ทวนสอบหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay)

3.1.1 ความเป็นเส้นตรง (Linearity) : เตรียมและฉีดสารละลายมาตรฐานรวม Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine ความเข้มข้น 0.43-1.29 มก./มล., 0.57-1.71 มก./มล. และ 0.09-0.26 มก./มล. ตามลำดับจำนวนอย่างละ 5 ความเข้มข้นเข้าเครื่อง HPLC แล้วสร้างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและพื้นที่ใต้พีค คำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r) ซึ่งต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 0.995

3.1.2 ความเที่ยง (Precision) :

3.1.2.1 ความทำซ้ำได้ (Repeatability) วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาในตัวอย่างยาเม็ด Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine จำนวน 6 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine ต่อเม็ด โดย %RSD ต้องไม่เกิน 2.0

3.1.2.2 Intermediate Precision วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาในตัวอย่างยาเม็ด Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine จำนวน 6 ซ้ำ โดยเปลี่ยนเครื่อง คำนวณปริมาณ Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine ต่อเม็ด โดย %RSD ต้องไม่เกิน 2.0

3.1.3 ความแม่น (Accuracy) : วิเคราะห์ Placebo ที่เติมสารมาตรฐาน Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine (Spiked placebo) ที่ระดับความเข้มข้นที่ 100% ของที่ใช้วิเคราะห์หาปริมาณสารมาตรฐานในตัวอย่าง โดยทดสอบความเข้มข้นละ 3 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine ที่มีในสารละลาย Placebo เพื่อคำนวณค่าร้อยละของการคืนกลับ (% recovery) หาค่าเฉลี่ยของค่าร้อยละของการคืนกลับ (% mean recovery) โดยที่ค่าเฉลี่ยร้อยละของการคืนกลับต้องอยู่ในช่วง 98-102 สำหรับ Lamivudine และ Nevirapine และอยู่ในช่วง 97.0-103.0 สำหรับ Stavudine

3.2 ทวนสอบหัวข้อการละลายของตัวยา (Dissolution)

3.2.1 ความเป็นเส้นตรง (Linearity) : เตรียมและฉีดสารละลายมาตรฐานรวม Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine ความเข้มข้น 0.064-0.192 มก./มล., 0.088-0.264 มก./มล. และ 0.0132-0.0396 มก./มล. ตามลำดับ จำนวนอย่างละ 5 ความเข้มข้นเข้าเครื่อง HPLC แล้วสร้างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและพื้นที่ใต้พีค คำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r) ซึ่งต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 0.995

3.2.2 ความเที่ยง (Precision) : วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาในตัวอย่างยาเม็ด Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine ที่ละลายใน น้ำยาตัวกลาง 900 มล. จำนวน 6 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine ต่อเม็ด โดย %RSD ต้องไม่เกิน 2.0

3.3 ทวนสอบหัวข้อความสม่ำเสมอของตัวยา (Content uniformity)

3.3.1 ความเป็นเส้นตรง (Linearity) : ได้จากการทวนสอบหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ ความเป็นเส้นตรง

3.3.2 ความเที่ยง (Precision) : วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาในตัวอย่างยาเม็ด Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine จำนวน 6 ซ้ำ โดยใช้วิธีเตรียมตัวอย่างดังในวิธีทดสอบหัวข้อการทดสอบความสม่ำเสมอของตัวยา คำนวณปริมาณ Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine ต่อเม็ด โดย %RSD ต้องไม่เกิน 2.0

3.4 ทวนสอบหัวข้อ Organic impurities

3.4.1 ความเป็นเส้นตรง (Linearity) : เตรียมและฉีดสารละลายมาตรฐาน Thymine ความเข้มข้น 0.84-2.52 มคก./มล. จำนวน 5 ความเข้มข้นเข้าเครื่อง HPLC แล้วสร้างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและพื้นที่ใต้พีค คำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r) ซึ่งต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 0.995

3.4.2 ความเที่ยง (Precision) : วิเคราะห์ Placebo ที่เติมสารมาตรฐาน Thymine ที่ระดับความเข้มข้นเดียวกับสารละลายมาตรฐานที่ใช้ในหัวข้อ Organic impurities (2.1 มคก./มล.) จำนวน 6 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Thymine ที่มีในสารละลาย Placebo โดย %RSD ต้องไม่เกิน 4

3.4.3 ความแม่น (Accuracy) : วิเคราะห์ Placebo ที่เติมสารมาตรฐาน Thymine ที่ระดับความเข้มข้นเดียวกับสารละลายมาตรฐานที่ใช้ในหัวข้อ Organic impurities (2.1 มคก./มล.) จำนวน 6 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Thymine ที่มีในสารละลาย Placebo เพื่อคำนวณค่าร้อยละของการคืนกลับ (% recovery) หาค่าเฉลี่ยของค่าร้อยละของการคืนกลับ (% mean recovery) โดยที่ค่าเฉลี่ยร้อยละของการคืนกลับต้องอยู่ในช่วง 95-105

3.4.4 ขีดจำกัดของการตรวจหาปริมาณ (Limit of Quantitation : LOQ) : วิเคราะห์ Placebo ที่เติมสารมาตรฐาน Thymine ที่ระดับความเข้มข้น 0.926 มคก./มล. จำนวน 10 ซ้ำ คำนวณปริมาณ Thymine ที่มีในสารละลาย Placebo เพื่อคำนวณค่าร้อยละของการคืนกลับ (% recovery) หาค่าเฉลี่ยของค่าร้อยละของการคืนกลับ (% mean recovery), ค่าร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (% Relative standard deviation, %RSD) และ Signal to Noise (S/N) โดยที่ค่าเฉลี่ยร้อยละของการคืนกลับต้องอยู่ในช่วง 90-107 ค่า %RSD ไม่เกิน 6 และค่า S/N ไม่น้อยกว่า 10

การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างและเกณฑ์การตัดสิน

1. ยาแคปซูล Zidovudine

ตัวอย่างยาแคปซูล Zidovudine ตรวจวิเคราะห์ตามวิธีและข้อกำหนดของตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาเล่มที่ 37 (USP 37) ดังนี้ ; ปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay), ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย (Weight variation), การละลายของตัวยา (Dissolution) และ Organic Impurities

1.1 ปริมาณตัวยาสำคัญ

ชั่งตัวอย่างเทียบเท่า Zidovudine 100 มก. ละลายใน Diluent ปรับปริมาตรให้ครบ 100 มล. นำไป Centrifuge 5000 รอบต่อนาทีเป็นเวลา 10 นาที แล้วปิเปตส่วนใสมาละลายใน Diluent ให้ได้ความเข้มข้นสุดท้าย เป็น 0.1 มก./มล. แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วย HPLC เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน Zidovudine และเตรียมสารละลาย System suitability โดยเตรียมสารละลายสารมาตรฐาน Zidovudine และ Thymine ใน Diluent ความเข้มข้น 0.1 มก./มล. และ 2 มคก./มล. ตามลำดับ

1.2 ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย

สุ่มตัวอย่าง 10 เม็ด ชั่งน้ำหนักยาแต่ละเม็ด นำมาคำนวณหาน้ำหนักเฉลี่ยต่อหน่วยและปริมาณ Zidovudine ในแต่ละเม็ดในรูป % label amount คำนวณ Acceptance Value (AV)

1.3 การละลายของตัวยา

ทดสอบการละลายของตัวยา โดยใช้เครื่อง Dissolution Apparatus 2 (Paddle) หมุนความเร็ว 50 รอบต่อนาที มีน้ำยาตัวกลางเป็นน้ำ ปริมาตร 900 มล. ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 ± 0.5 °C ในเวลา 45 นาทีเมื่อครบเวลากำหนดตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาที่ละลายด้วย HPLC

1.4 Organic impurities

เตรียมสารละลายตัวอย่างเหมือนในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วย HPLC เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน Thymine ใน Diluent ความเข้มข้น 2 มคก./มล.

2. ยาแคปซูล Stavudine

ตัวอย่างยาแคปซูล Stavudine ตรวจวิเคราะห์ตามวิธีและข้อกำหนดของตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาเล่มที่ 39 (USP 39) ดังนี้ ; ปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay), ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย (Weight variation), การละลายของตัวยา (Dissolution), Organic Impurities, ปริมาณน้ำ (Water content) และ Specific Rotation

2.1 ปริมาณตัวยาสำคัญ

ชั่งตัวอย่างเทียบเท่า Stavudine 90 มก. ละลายน้ำให้ได้ความเข้มข้นของตัวยา Stavudine เป็น 0.1 มก./มล. แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วย HPLC เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน Stavudine และเตรียมสารละลาย System suitability โดยเตรียมสารละลาย Thymine และ Thymidine ในน้ำ ความเข้มข้น 0.1 มคก./มล. ทั้ง 2 ตัว

2.2 ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย

สุ่มตัวอย่าง 10 เม็ด ชั่งน้ำหนักยาแต่ละเม็ด นำมาคำนวณหาน้ำหนักเฉลี่ยต่อหน่วยและปริมาณ Stavudine ในแต่ละเม็ดในรูป % label amount คำนวณ Acceptance Value (AV)

2.3 ความสม่ำเสมอของตัวยา

สุ่มตัวอย่าง 10 เม็ด หาปริมาณ Stavudine ในแต่ละเม็ดด้วย HPLC ในรูป % label amount คำนวณ Acceptance Value (AV)

2.4 การละลายของตัวยา

ทดสอบการละลายของตัวยา โดยใช้เครื่อง Dissolution Apparatus 2 (Paddle) หมุนความเร็ว 75 รอบต่อนาที มีน้ำยาตัวกลางเป็นน้ำ ปริมาตร 900 มล. ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 ± 0.5 °C ในเวลา 30 นาทีเมื่อครบเวลากำหนดตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาที่ละลายด้วย HPLC

2.5 Organic impurities

เตรียมสารละลายตัวอย่างเหมือนในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วย HPLC เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน Thymine ในน้ำความเข้มข้น 1 มคก./มล.

2.6 ปริมาณน้ำ

ชั่งผงยาจากตัวอย่างไม่น้อยกว่า 4 แคปซูลให้ได้น้ำหนักที่แน่นอนระหว่าง 200-250 มิลลิกรัม มาทำการวิเคราะห์หาปริมาณน้ำในรูปของ %w/w โดยไตเตรทกับ Karl Fischer Reagent ด้วย เครื่อง Karl Fischer Titrator โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย

2.7 Specific rotation

ตกผลึกตัวอย่างโดยชั่งผงยาตัวอย่างเทียบเท่า Stavudine 300 มก. เติม Acetone 75 มล. นำไปต้มประมาณ 3 นาที กรองสารละลายผ่านกระดาษกรอง เติม n-Heptane 225 มล. ลงในสารละลายนี้ ผสมให้เข้ากันรอจนตกผลึก กรองและล้างผลึกด้วย n-Heptane ตั้งทิ้งให้ n-Heptane ระเหยจนหมด นำผลึก Stavudine ที่ได้ละลายน้ำ ให้ได้ความเข้มข้น 10 มก./ มล. นำไปหาค่า Optical Rotation ของสารละลายตัวอย่างด้วยเครื่อง Polarimeter และคำนวณค่า Specific Rotation

3. ยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine

ตัวอย่างยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine ตรวจวิเคราะห์ตามวิธีและข้อกำหนดตามทะเบียนยาของผู้ผลิตในประเทศ เนื่องจากยานี้ยังไม่มีวิธีมาตรฐานและตัวอย่างที่สุ่มเก็บได้จากโรงพยาบาลรัฐทั่วประเทศนั้นมีเพียง 1 ทะเบียนยาเท่านั้น ทำการตรวจวิเคราะห์ดังนี้ ; ปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay), ความสม่ำเสมอของตัวยา (Content uniformity), การละลายของตัวยา (Dissolution) และ Organic Impurities

3.1 ปริมาณตัวยาสำคัญ

ชั่งตัวอย่างเทียบเท่า Lamivudine 150 มก. ละลายด้วย Diluent ให้ได้ปริมาณตัวยา Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine ความเข้มข้น 1.5, 2.0 และ 0.3 มก./มล. ตามลำดับ นำไป Centrifuge 5000 รอบต่อนาทีเป็นเวลา 20 นาที ปิเปตส่วนใสจำนวน 10.0 มล. ผสมกับน้ำ 4.0 มล. ได้ปริมาณตัวยา Lamivudine, Nevirapine, Stavudine ความเข้มข้น 1.1, 1.4 และ 0.2 มก./มล. ตามลำดับ แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วย HPLC เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine และเตรียมสารละลาย System suitability โดยเตรียมสารละลายมาตรฐาน Lamivudine Resolution Mixture B ใน Diluent ความเข้มข้น 0.25 มก./มล.

3.2 ความสม่ำเสมอของตัวยา

สุ่มตัวอย่าง 10 เม็ด ใส่เม็ดยาแต่ละเม็ดลงใน Volumetric flask 100 มล. เติมน้ำ 5 มล.รอจนเม็ดยาแตกตัวก่อนแล้วจึงละลายด้วย Diluent 1 ให้ได้ปริมาณตัวยา Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine ความเข้มข้น 1.5, 2.0 และ 0.3 มก./มล. ตามลำดับ จากนั้นเตรียมตัวอย่างต่อเหมือนในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ หาปริมาณ Lamivudine, Nevirapine และ Stavudine ในแต่ละเม็ดด้วย HPLC ในรูป % label amount คำนวณ Acceptance Value (AV)

3.3 การละลายของตัวยา

ทดสอบการละลายของตัวยา โดยใช้เครื่อง Dissolution Apparatus 2 (Paddle) หมุนความเร็ว 75 รอบต่อนาที มีน้ำยาตัวกลางเป็น 0.1 N Hydrochloric acid ปริมาตร 900 มล. ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 ± 0.5 °C ในเวลา 45 นาที เมื่อครบเวลากำหนด ตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาที่ละลายด้วย HPLC

3.4 Organic impurities

เตรียมสารละลายตัวอย่างเหมือนในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วย HPLC เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน Thymine ในน้ำความเข้มข้น 2.1 มคก./มล.

ตารางที่ 1 เกณฑ์การตัดสินของยาแคปซูล Zidovudine และแคปซูล Stavudine

Test	Acceptance criteria	
	Zidovudine (USP 37)	Stavudine (USP 39)
Assay	90.0-110.0% la.	90.0-105.0% la.
Weight variation*	AV of 10 units ≤ 15%	AV of 10 units ≤ 15%
Content uniformity*	-	AV of 10 units ≤ 15%
Dissolution	NLT 75%(Q) la.	NLT 80%(Q) la.
Organic impurities		
Thymine	NMT 3.0%	NMT 1.0%
Any other ind. impurity	-	NMT 0.2%
Total impurities	-	NMT 2.0%
Water content	-	NMT 3.5%
Specific rotation	-	-40° to -45°

* ขึ้นกับปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละเม็ด

ตารางที่ 2 เกณฑ์การตัดสินของยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine

Testing	Acceptance criteria (Manufacturer)		
	Lamivudine	Nevirapine	Stavudine
Assay	90.0-110.0% la.	90.0-110.0% la.	90.0-110.0% la.
Content uniformity	AV of 10 units ≤ 15%	AV of 10 units ≤ 15%	AV of 10 units ≤ 15%
Dissolution	NLT 80%(Q) la.	NLT 80%(Q) la.	NLT 75%(Q) la.
Organic impurities (Thymine)	NMT 3.0%	NMT 3.0%	NMT 3.0%

ผลการทวนสอบวิธีวิเคราะห์

1.1 ยาแคปซูล Zidovudine

ตารางที่ 3 สรุปผลทวนสอบวิธีวิเคราะห์ยาแคปซูล Zidovudine หัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ การละลายของตัวยาและ Organic Impurites

Verification Testing	Verification Parameter	Acceptance Criteria		Results
1. Assay	1.1 Linearity	r	NLT 0.995	0.9999
	1.2 Precision	%RSD	NMT 2	0.3
	1.3 Accuracy	%Recovery	98-102	100.4
2. Dissolution	2.1 Precision	%RSD	NMT 2	0.3
3. Organic Impurity	3.1 Precision	%RSD	NMT 4	0.3
	3.2 Accuracy	%Recovery	97-103	99.5

1.2 ยาแคปซูล Stavudine

ตารางที่ 4 สรุปผลทวนสอบวิธีวิเคราะห์ยาแคปซูล Stavudine หัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ การละลายของตัวยา และ Organic Impurities

Verification Testing	Verification Parameter	Acceptance Criteria		Results
1. Assay	1.1 Linearity	r	NLT 0.995	1.000
	1.2 Precision			
	1.2.1 Repeatability	%RSD	NMT 2	0.5
	1.2.2 Intermediate Precision	%RSD	NMT 2	0.6
	1.3 Accuracy	%Recovery	98-102	101.0
2. Dissolution	2.1 Linearity	r	NLT 0.995	1.000
	2.2 Precision	%RSD	NMT 2	0.7
3. Organic Impurity	3.1 Linearity	r	NLT 0.995	1.000
	3.2 Precision	%RSD	NMT 3	0.2
	3.3 Accuracy	%Recovery	97-103	99.3
	3.4 LOQ	S/N	NLT 10	15.4-25.9
		%RSD	NMT 4	2.4
		%Recovery	95-105	98.2

1.3 ยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine

ตารางที่ 5 สรุปผลทวนสอบวิธีวิเคราะห์ยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine หัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ การละลายของตัวยา ความสม่ำเสมอของตัวยาและ Organic Impurities

Verification Testing	Verification Parameter	Acceptance Criteria		Results		
				Lamivudine	Nevirapine	Stavudine
1. Assay	1.1 Linearity	r	NLT 0.995	0.9973	0.9993	0.9997
	1.2 Precision					
	1.2.1 Repeatability	%RSD	NMT 2	0.7	0.6	0.2
	1.2.2 Intermediate Precision	%RSD	NMT 2	0.8	0.7	0.3
	1.3 Accuracy	%Recovery	98-102	100.1	99.7	100.3
		(Stavudine)	97-103			
2. Dissoluiton	2.1 Linearity	r	NLT 0.995	0.9999	0.9999	0.9999
	2.2 Precision	%RSD	NMT 2	0.3	0.2	0.3
3. Content Uniformity	3.1 Linearity	r	NLT 0.995	0.9973	0.9993	0.9997
	3.2 Precision	%RSD	NMT 2	0.7	1.5	1.0
4. Organic Impurity	4.1 Linearity	r	NLT 0.995	0.9999		
	4.2 Precision	%RSD	NMT 4	0.9		
	4.3 Accuracy	%Recovery	95-105	102.3		
	4.4 LOQ	S/N	NLT 10	17.1-41.9		
		%RSD	NMT 6	1.9		
		%Recovery	90-107	103.1		

ผลการตรวจวิเคราะห์

1. ยาแคปซูล Zidovudine

ตัวอย่างยาแคปซูล Zidovudine มีจำนวนทั้งหมด 18 ตัวอย่าง จากผู้ผลิตในประเทศ 2 ราย จำนวน 4 ทะเบียนยา โดยตัวอย่างที่เก็บจากโรงพยาบาลและโรงงานผู้ผลิตยาในประเทศ ตัวอย่างมีอายุ 0.5-2 ปี ได้ตรวจวิเคราะห์ตามข้อกำหนดในตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาเล่มที่ 37 (USP37)(21) ในหัวข้อต่างๆ ดังนี้ ปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย การละลายของตัวยา และ Organic Impurities ได้ผลการตรวจวิเคราะห์ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ผลตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาแคปซูล Zidovudine

Samples	Strength (mg)	Shelf life (yr.)	Assay (% la.)	Dissolution	WV	Org. Imp. (%Thymine)	Conclusion
A	100	1	99.2	P (S1)	P	0.0	P
A	100	1	99.4	P (S1)	P	0.0	P
A	100	1	97.6	P (S1)	P	0.0	P
A	100	1	99.6	P (S1)	P	0.0	P
A	100	2	101.2	P (S1)	P	0.0	P
A	100	1	97.2	P (S1)	P	0.0	P
A	100	1	96.7	P (S1)	P	0.0	P
A	300	2	96.3	P (S1)	P	0.0	P
A	300	2	98.0	P (S1)	P	0.0	P
A	300	1	97.2	P (S1)	P	0.0	P
B	100	1	99.8	P (S2)	P	0.0	P
B	250	1	98.7	P (S1)	P	0.0	P
B	250	1	98.1	P (S1)	P	0.0	P
B	250	0.5	101.0	P (S1)	P	0.0	P
B	250	0.5	100.6	P (S1)	P	0.0	P
B	250	1	97.4	P (S1)	P	0.0	P
B	250	2	100.4	P (S1)	P	0.0	P

A, B คือผู้ผลิตรายที่ 1 และ 2

2. ยาแคปซูล Stavudine

ตัวอย่างยาแคปซูล Stavudine มีจำนวนทั้งหมด 14 ตัวอย่างจากผู้ผลิตในประเทศ 1 ราย จำนวน 2 ทะเบียนยา โดยตัวอย่างที่เก็บจากโรงพยาบาล ตัวอย่างมีอายุ 1-3 ปี ได้ตรวจวิเคราะห์ตามข้อกำหนดในตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาเล่มที่ 39 (USP 39)(22) ในหัวข้อต่างๆ ดังนี้ ปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย/ ความสม่ำเสมอของตัวยา การละลายของตัวยา Organic Impurities ปริมาณน้ำและ Specific Rotation ได้ผลการตรวจวิเคราะห์ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ผลตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาแคปซูล

Samples	Strength (mg)	Shelf life (yr.)	Assay (% la.)	Dissolution	WV /CU	Organic Impurity			Water (% Water)	Specific Rotation (°)	Conclusion
						(%Thymine)	(%Ind.)	(%Total)			
1	30	2	96.5	P	P	0.3	0.0	0.3	2.7	**	P
2	30	2	96.5	P	P	0.2	0.0	0.2	3.4	-43	P
3	30	2	93.4	P	P	0.2	0.0	0.2	3.4	-43	P
4	30	2	96.1	P	P	0.2	0.0	0.2	3.2	-44	P
5	30	2	97.7	P	P	0.3	0.0	0.3	3.4	-43	P
6	30	2	94.2	P	P	0.2	0.1	0.3	3.4	-44	P
7	30	2	94.5	P	P	0.2	0.0	0.2	3.1	-44	P
8	30	2	96.9	P	P	0.3	0.0	0.3	3.0	-44	P
9	30	2	97.7	P	P	0.1	0.0	0.1	3.5	-44	P
10	30	2	96.0	P	P	0.2	0.0	0.2	3.5	-44	P
11	30	3	96.7	P	P	0.2	0.0	0.2	3.4	-44	P
12	30	2	94.8	P	P	0.2	0.0	0.2	3.3	-44	P
13	15	1	93.8	P	P*	0.4	0.0	0.4	3.4	**	P
14	15	2	98.4	P	P*	0.5	0.0	0.5	3.4	**	P

* คือผ่านเกณฑ์หัวข้อความสม่ำเสมอของตัวยา, ** ไม่ตรวจวิเคราะห์เนื่องจากจำนวนตัวอย่างไม่เพียงพอ

3. ยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine

ตัวอย่างยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine จำนวน 11 ตัวอย่าง จากผู้ผลิตในประเทศ 1 ราย จำนวน 1 ทะเบียนยา โดยเก็บจากโรงพยาบาลจำนวน 8 ตัวอย่าง และเก็บจากบริษัทผู้ผลิตจำนวน 3 ตัวอย่าง ตัวอย่างมีอายุ 1-2 ปี ได้ตรวจวิเคราะห์ตามข้อกำหนดของบริษัทผู้ผลิตในหัวข้อต่างๆ ดังนี้ ปริมาณตัวยาสำคัญ ความสม่ำเสมอของตัวยา การละลายของตัวยา และ Organic Impurities ได้ผลการตรวจวิเคราะห์ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ผลตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาเม็ด Lamivudine/Nevirapine/Stavudine

Samples	Shelf life	Assay (% la.)			Dissolution			CU			Org. Imp.	Conclusion
	(yr.)	L	N	S	L	N	S	L	N	S	(%Thymine)	
1	1	98.3	97.6	98.2	P	P	P	P	P	P	0.6	P
2	2	99.2	98.3	97.1	P	P	P	P	P	P	0.7	P
3	2	101.0	99.8	98.6	P	P	P	P	P	P	0.7	P
4	2	98.8	97.9	96.0	P	P	P	P	P	P	0.6	P
5	2	98.5	97.7	97.4	P	P	P	P	P	P	0.5	P
6	2	100.0	99.0	97.8	P	P	P	P	P	P	0.7	P
7	2	101.0	100.0	98.7	P	P	P	P	P	P	0.8	P
8	1	99.5	98.5	97.4	P	P	P	P	P	P	0.4	P
9	1	99.6	98.6	96.5	P	P	P	P	P	P	0.4	P
10	1	100.0	98.9	98.2	P	P	P	P	P	P	0.5	P
11	2	101.0	99.3	96.9	P	P	P	P	P	P	0.8	P

L : Lamivudine, N : Nevirapine, S : Stavudine

วิจารณ์ผล

ในปี 2559 ประเทศไทยมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีมากถึง 427,332 คน(14) โดยพบอัตราการดื้อยาต้านไวรัสเอดส์แบบปฐมภูมิอยู่ที่ร้อยละ 2.5-4.9(16) ซึ่งการดื้อยานี้ทำให้เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและไม่สามารถรักษาด้วยสูตรยาพื้นฐานได้ ต้องเปลี่ยนสูตรยาที่มีราคาแพงขึ้นกว่าเดิมและเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากเชื้อฉวยโอกาสเพิ่มมากขึ้น ปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดการดื้อยา เกิดจากปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับไม่ถึงระดับการรักษา ซึ่งคุณภาพยาต้านไวรัสที่ไม่ได้มาตรฐานก็อาจเป็นสาเหตุทำให้ดื้อยาได้เช่นกัน

ในปีงบประมาณ 2558 และ 2560 จึงทำการศึกษาคุณภาพยาต้านไวรัส 3 ตัว ได้แก่ ยาแคปซูล Zidovudine ยาแคปซูล Stavudine และยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine โดยตัวอย่างที่ได้จากโรงพยาบาลรัฐได้รับการสนับสนุนจากงบประมาณจากกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยกองทุนดังกล่าวทำการสนับสนุนและส่งเสริมการจัดบริการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยเอดส์และผู้ป่วยวัณโรคในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ(16) ทำให้ตัวอย่างยาได้มาจากบริษัทผู้ผลิตเพียง 1-2 ราย จึงทำการเก็บหลายรุ่นการผลิตที่ทางโรงพยาบาลแต่ละแห่งใช้เพื่อให้ได้ขนาดตัวอย่างที่เพียงพอต่อการเป็นตัวแทนของตัวอย่างทั่วประเทศ

ยาแคปซูล Zidovudine ในประเทศไทยมีทั้งหมด 7 ทะเบียนยา เป็นผู้ผลิตในประเทศ 3 บริษัท และนำเข้า 1 บริษัท สุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลรัฐทั่วประเทศจำนวน 18 ตัวอย่าง โดยมาจากผู้ผลิตในประเทศ 2 บริษัทจำนวน 4 ทะเบียนยา ศึกษาคุณภาพตามวิธีและข้อกำหนดของตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาเล่มที่ 37 (USP 37) โดยทวนสอบ

วิธีก่อนการวิเคราะห์ในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ การละลายของตัวยาและ Organic Impurity พบผลทวนสอบวิธีผ่านในทุกหัวข้อทดสอบ ยกเว้นการทดสอบความแม่นของวิธีในการวิเคราะห์ Organic Impurity โดยเกณฑ์ค่าร้อยละของการคืนกลับต้องอยู่ในช่วง 97-103 แต่ผลจากการทดสอบคิดเป็นร้อยละ 92.7 จึงวิเคราะห์หาสาเหตุและพบว่าวิธีใน USP 37 ระบุให้เตรียมสารละลายมาตรฐานผสมระหว่าง Zidovudine และ Thymine เพื่อตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ และ Organic Impurity ในคราวเดียวกัน แต่เมื่อปรับวิธีโดยเตรียมและฉีดสารละลายมาตรฐาน Zidovudine และ Thymine แยกกัน และเก็บสเปคตรัมด้วยตัวตรวจวัดชนิด PDA ทำให้ทราบว่า สารมาตรฐาน Zidovudine ที่นำมาดำเนินการในหัวข้อดังกล่าวมีปริมาณ Thymine ปนอยู่ (ภาพที่ 5-7) เมื่อทดสอบความแม่นของวิธีหลังปรับวิธีวิเคราะห์แล้วพบค่าร้อยละการคืนกลับเฉลี่ยเป็น 99.5 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์กำหนด จะเห็นว่าการทวนสอบวิธีวิเคราะห์ทำให้สามารถพบปัจจัยที่อาจก่อให้เกิดความไม่ถูกต้องของข้อมูลจากวิธีตรวจวิเคราะห์ได้ ผลการศึกษาคุณภาพในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยการละลายของตัวยาและ Organic Impurity พบว่าทุกตัวอย่างผ่านเกณฑ์มาตรฐานในทุกหัวข้อทดสอบ แสดงว่ายาแคปซูล Zidovudine ที่มีใช้ในประเทศไทยมีคุณภาพดี

ยาแคปซูล Stavudine ในประเทศไทยมีทั้งหมด 4 ทะเบียนยา เป็นผู้ผลิตในประเทศ 1 บริษัท และนำเข้า 2 บริษัท สุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลรัฐทั่วประเทศจำนวน 14 ตัวอย่าง โดยมาจากผู้ผลิตในประเทศ 1 บริษัท จำนวน 1 ทะเบียนยา ศึกษาคุณภาพตามวิธีและข้อกำหนดของตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาเล่มที่ 37 (USP 37) โดยทวนสอบวิธีก่อนการวิเคราะห์ในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ การละลายของตัวยาและ Organic Impurity พบผลทวนสอบวิธีผ่านในทุกหัวข้อทดสอบ และตรวจคุณภาพยาแคปซูล Stavudine ในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย ความสม่ำเสมอของตัวยา การละลายของตัวยา Organic Impurities ปริมาณน้ำและ Specific Rotation พบว่าทุกตัวอย่างผ่านเกณฑ์มาตรฐานในทุกหัวข้อทดสอบ งานวิจัยของ Kamsaladevi K. Naidoo และคณะ(23) ได้ทำการศึกษา Degrade product ของยาแคปซูล Stavudine ในบรรจุภัณฑ์ที่นอกเหนือจากที่ผู้ผลิตให้มา คือจำลองการแบ่งเก็บยาของผู้ป่วย ที่อุณหภูมิและความชื้นสูงกว่าที่ผู้ผลิตระบุ (ผู้ผลิตแนะนำให้เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 °C ในภาชนะปิดสนิท) ซึ่งผู้วิจัยในครั้งนั้นออกแบบและเก็บตัวอย่างในห่อพลาสติกและขวดแก้วใสแล้วเก็บในสภาวะ 30 °C/ความชื้นสัมพัทธ์ 75% และ 50 °C/ความชื้นสัมพัทธ์ 95% โดยเมื่อครบ 28 วัน พบ %Degrade ที่เก็บในห่อพลาสติกเท่ากับ 27.4% และ 53.6% และ %Degrade ที่เก็บในขวดแก้วใสเท่ากับ 35.7% และ 51% ตามลำดับ จะเห็นว่าแม้ว่าเก็บในสภาวะอุณหภูมิห้องปกติคือ 30 °C/ความชื้นสัมพัทธ์ 75% ก็พบ %Degrade ในตัวอย่างแคปซูล Stavudine ที่บรรจุในห่อพลาสติกและขวดแก้วใสเป็น 27.4% และ 35.7% ซึ่งสอดคล้องกับการสลายตัวของ Stavudine ว่าสลายตัวเป็น Thymine โดยปฏิกิริยา Hydrolysis, Oxidative และ Photolytic(24) จากงานวิจัยนี้เป็นที่น่าสังเกตว่า Stavudine ควรได้รับบรรจุในภาชนะทึบแสง ใส่สารดูดความชื้นและเก็บในสภาวะที่เหมาะสม เนื่องจากการศึกษาหาปริมาณน้ำใน Stavudine พบว่า Stavudine ดูดความชื้นได้ง่าย ดังจะเห็นได้จากขณะทำการวิเคราะห์การหาปริมาณน้ำ ซึ่งต้องทำในสภาวะแวดล้อมที่ความชื้นสัมพัทธ์ไม่เกิน 50% และชั่งผงยาใส่ภาชนะปิดด้วยความรวดเร็ว เพื่อไม่ให้ความชื้นในบรรยากาศเกาะผงยาซึ่งจะทำให้ค่าปริมาณน้ำที่วิเคราะห์ได้สูงกว่าความเป็นจริง โดยพบปริมาณน้ำอยู่ในช่วงร้อยละ 2.7-3.5 ซึ่งผ่านเกณฑ์กำหนดคือไม่เกินร้อยละ 3.5 แต่มีหลายตัวอย่างที่มีค่าใกล้เคียงหรือเท่ากับเกณฑ์กำหนด จึงเป็นข้อพึงระวังของบริษัทผู้ผลิตในเรื่องปริมาณสารดูดความชื้นที่ต้องใส่ให้เพียงพอ และเภสัชกรที่จะบริหารยาและแนะนำการใช้ยาต้องมีความรู้ในการแบ่งบรรจุยาให้ผู้ป่วย และให้ข้อมูลการเปิด-ปิดภาชนะบรรจุเพื่อรับประทานยาเนื่องจากอาจเป็นสาเหตุทำให้ประสิทธิภาพของยาเปลี่ยนแปลงไปได้ ตัวอย่างเช่นหากโรงพยาบาลจ่ายยาโดยบรรจุในซองซิปใส และไม่ใส่สารดูดความชื้น หรือการที่ผู้ป่วยนำยาออกมาใส่ในซองซิปใสเองเพื่อความสะดวกในการรับประทานยา ในระยะเพียง 1 เดือน ตัวยามีโอกาสเกิดการสลายตัวได้มากถึง 36% จึงเห็นว่าเภสัชกรควรจ่ายยาโดยให้อยู่ในภาชนะบรรจุที่ผู้ผลิตให้มา หากมีการแบ่งยาไปใส่ภาชนะอื่นควรใส่ในภาชนะปิดสนิท ป้องกันแสงและใส่สารดูดความชื้นในปริมาณที่เพียงพอ เพื่อป้องกันการสลายตัวของตัวยา

หากใส่สารดูดความชื้นไม่เพียงพอหรือเก็บรักษายาในสภาวะไม่เหมาะสม อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพยาซึ่งทำให้ผู้ป่วยได้รับยาไม่ถึงระดับการรักษา จนนำมาซึ่งการดื้อยาได้ในภายหลังได้ อย่างไรก็ดีจากผลวิเคราะห์คุณภาพยา Stavudine พบว่าผ่านเกณฑ์มาตรฐานในทุกหัวข้อ ทุกตัวอย่าง แสดงว่ายาแคปซูล Stavudine ที่มีใช้ในโรงพยาบาลรัฐในประเทศไทยมีคุณภาพดี อย่างไรก็ตาม ควรต้องมีการจ่ายยา การแนะนำวิธีการรับประทานและวิธีการเก็บยาที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยด้วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประทานยาที่มีคุณภาพดี โดยจะเห็นว่าเภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการจ่ายยา ให้คำแนะนำการใช้และให้ข้อมูลการเก็บรักษายาแก่ผู้ป่วย

ยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine ในประเทศไทยมีทั้งหมด 3 ทะเบียนยา โดยเป็นผู้ผลิตในประเทศ 1 บริษัท และนำเข้า 1 บริษัท สุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลรัฐทั่วประเทศและบริษัทผู้ผลิตจำนวน 11 ตัวอย่าง โดยได้มาจากผู้ผลิตในประเทศจำนวน 1 ทะเบียนยาเท่านั้น ศึกษาคุณภาพตามวิธีและข้อกำหนดของบริษัทผู้ผลิต โดยทวนสอบวิธีก่อนการวิเคราะห์ในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ การละลายของตัวยา ความสม่ำเสมอของตัวยาและ Organic Impurity พบผลการทวนสอบของวิธีผ่านในทุกหัวข้อทดสอบ และพบว่าตัวอย่างทั้ง 11 ตัวอย่างผ่านเกณฑ์มาตรฐานในทุกหัวข้อทดสอบ ทั้งนี้ในหัวข้อ Organic Impurities ของผู้ผลิตมีกำหนดเพียงปริมาณ Thymine ไม่มากกว่าร้อยละ 3.0 แต่เนื่องจากยาเม็ดสูตรผสมนี้มีทั้ง Lamivudine และ Nevirapine ผสมอยู่ด้วย จึงควรมีข้อกำหนดและตรวจการเสื่อมสลายของตัวยาอีก 2 ตัวด้วยคือ Degrade product ของ Lamivudine ได้แก่ Lamivudine carboxylic acid, Lamivudine diasteromer และ Degrade product ของ Nevirapine ได้แก่ Nevirapine related compound A, Nevirapine related compound B หรือ Individual impurity เพื่อมั่นใจว่าตัวยาไม่มี Degrade product อื่นเกินกำหนดด้วย อย่างไรก็ดีจะเห็นได้ว่าตัวอย่างยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine ผ่านเกณฑ์มาตรฐานในทุกตัวยาและทุกอย่างในทุกหัวข้อทดสอบ แสดงว่ายาเม็ด Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine ที่มีใช้ในโรงพยาบาลรัฐในประเทศไทยนั้นมีคุณภาพดี

จากการศึกษาข้อมูลคุณภาพยาต้านไวรัสที่เป็นสูตรแนะนำทั้ง 3 ตัวข้างต้น พบว่ายามีคุณภาพดี อาจกล่าวได้ว่ายาทั้ง 3 ตัวไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์การดื้อยาต้านไวรัสที่เกิดจากยาด้อยคุณภาพ โดยการดื้อยาอาจเกิดจากปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยต่ำ (Poor adherence) ซึ่งเกิดจากการขาดยาของผู้ป่วยเอง ความซับซ้อนของสูตรยาต้านไวรัสที่มีความหลากหลายขนานทำให้กินยาไม่ตรงเวลา ไม่สม่ำเสมอ ไม่ต่อเนื่องหรือลืมรับประทานยา ความไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้จึงไม่รับประทานยา อีกปัจจัยก็คือระดับยาในเลือดไม่เพียงพอต่อการรักษา ซึ่งเกิดจากประสิทธิภาพของสูตรยาที่เลือกใช้มีความแรงต่ำเกินไป การดูดซึมของยาไม่ดี เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)(2, 17) แม้ว่ายาต้านไวรัส ที่ได้รับจากโรงพยาบาลจะมีคุณภาพดีแต่ก็ต้องคำนึงถึงคุณภาพยาเมื่อไปอยู่ในมือผู้ป่วยด้วย เช่น หากยาแคปซูล Stavudine ที่เก็บรักษายาในสภาวะไม่เหมาะสมอาจมีผลทำให้คุณภาพยาลดลงซึ่งส่งผลต่อการดื้อยาได้ และนอกจากยาต้านไวรัสสูตรแนะนำเหล่านี้ที่มีใช้มาตั้งแต่ปี 2550 แล้วยังมียาต้านไวรัสสูตรแนะนำที่ให้ใช้กันในปัจจุบันได้แก่ Tenofovir, Emtricitabine, Lamivudine, Efarvirence(25) ที่ควรนำมาทดสอบคุณภาพด้วยเช่นกัน

บทสรุป

การศึกษาข้อมูลคุณภาพของยาต้านไวรัสทั้ง 3 ตัว ได้แก่ยาแคปซูล Zidovudine ยาแคปซูล Stavudine และยาเม็ดสูตรผสม Lamivudine/ Nevirapine/ Stavudine พบว่ายาต้านไวรัสสูตรแนะนำทั้ง 3 ตัวมีคุณภาพดี อาจกล่าวได้ว่ายาทั้ง 3 ตัวไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์การดื้อยาต้านไวรัสที่เกิดจากยาด้อยคุณภาพแต่อย่างใด อย่างไรก็ดีควรมีการสำรวจคุณภาพยากลุ่มนี้ตัวอื่นเพิ่มเติมด้วย เช่นยาที่มีปริมาณใช้สูงตัวอื่น หรือยาสูตรทางเลือกซึ่งเลือกใช้ในกรณีดื้อยาหรือทนผลข้างเคียงของยาสูตรพื้นฐานไม่ได้ เพื่อสร้างความเชื่อมั่นในคุณภาพยาต้านไวรัสว่าคุณภาพยากลุ่มนี้ไม่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์การดื้อยา ทั้งนี้การศึกษาคุณภาพยาทั้ง 3 ตัวนี้ทำให้ได้ข้อมูลคุณภาพยา เพื่อเผยแพร่คุณภาพ

ยาในหนังสือผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (Green Book) เพื่ออำนวยความสะดวกให้โรงพยาบาลใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงการจัดซื้อยาตามหลักเกณฑ์การประเมินค่าประสิทธิภาพต่อราคา (Price Performance) ใช้คัดเลือกยาคุณภาพในราคาที่เหมาะสมไว้บริการผู้ป่วย และสร้างความมั่นใจให้กับผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ว่าได้ใช้ยาที่มีคุณภาพต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย. 2558. เอกสารประกอบการอบรมเชิงปฏิบัติการ "การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ครั้งที่ 14": Choosing the first line treatment. เข้าถึงได้จาก : http://thaiaidssociety.org/images/TAS2015/slide/PDF/Aug26/1330_thana.pdf. เข้าถึงเมื่อ 2 พ.ย. 2560.
2. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์. 2560. บทความวิชาการ: การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี. หน้า 1-14. เข้าถึงได้จาก : file:///C:/Users/PC/Downloads/HIV%20drug%20resistance.pdf. เข้าถึงเมื่อ 15 ธ.ค. 2560.
3. World Health Organization. 2004. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited setting : Treatment guidelines for a public health approach 2003 Revision : Recommended first-line ARV regimens in adults and adolescents p. 16. Available at: URL: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/arvrevision2003en.pdf?ua=1. Accessed Aug. 2, 2017.
4. สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย. 2550. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอช ไอวีและผู้ป่วยเอดส์ของประเทศไทย ปีพ.ศ. 2549/2550. หน้า 35. เข้าถึงได้จาก : file:///C:/Users/PC/Downloads/แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี%20และผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย %20ปี%20พ.ศ.%202549-2550%20(2).pdf. เข้าถึงเมื่อ 9 ม.ค. 2561.
5. The Merck Index 11 th ed. 1989. Merck & Co.,Inc., Rahway, New Jersey, USA. p.1597.
6. Clarke's Isolation And Identification of Drugs 4 th ed. 2011. The University of the Science in Philadephia. p.1550-1, 1767-8, 2067, 2250 .
7. National Institutes of Health. 2004. Zidovudine. Available at: URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/35370. Accessed Aug 2, 2017.
8. กิตติศักดิ์ ศรีภา. 2540. ยาใหม่ในประเทศไทย 7. Zidovudine (AZT). นิวไทยมิตรการพิมพ์. หน้า 18-28.
9. National Institutes of Health. 2004. Stavudine. Available at: URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18283. Accessed Aug 2, 2017.
10. Enyclopedia of Microbiology 3 rd ed. 2009. Academic Press. Netherland. p. 223-57.
11. National Institutes of Health. 2004. Lamivudine. Available at: URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60825. Accessed Aug 2, 2017.
12. National Institutes of Health. 2004. Nevirapine. Available at: URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4463. Accessed Aug 2, 2017.
13. Remington The Science and Practical of Pharmacy 21 st ed. 2016. The Pharmaceutical Press, London. p.2250-1.
14. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค. 2559. สถานการณ์เอชไอวีและเอดส์ ประเทศไทย พ.ศ.2559 . เข้าถึงได้จาก : 203.157.15.110/boe/getFile.php?id=NjEy&lbt=c2l0&rid. เข้าถึงเมื่อ 30 ก.ค. 2560.
15. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. 2559. คู่มือบริหารกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติปีงบประมาณ 2560. ห้างหุ้นส่วนจำกัดแสงจันทร์การพิมพ์. หน้า 9, 12.

16. สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย. 2560. เอกสารประกอบการอบรมเชิงปฏิบัติการ “การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ครั้งที่ 16” : Is it time to do genotypic resistance test prior to ART initiation in Thailand.. เข้าถึงได้จาก : http://thaiaidssociety.org/images/TAS2015/slide/PDF/Aug26/0930_manoon_(debate_session).pdf. เข้าถึงเมื่อ 2 พ.ย. 2560.
17. สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย. 2560. เอกสารประกอบการอบรมเชิงปฏิบัติการ “การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ครั้งที่ 16” : HIV Drug resistance : What’s new and on the horizon เข้าถึงได้จาก : http://www.thaiaidssociety.org/images/TAS2017/slide/aug24/0830_HIV_drug_resistance_print.pdf. เข้าถึงเมื่อ 2 พ.ย. 2560.
18. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. 2559. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2559. หน้า 41 : เข้าถึงได้จาก: http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2559/E/086/11.PDF. เข้าถึงเมื่อ 21 ก.ย. 2560.
19. วงการแพทย์. 2556. ข่าวสารการแพทย์ : องค์การเภสัชกรรมผลิตยาต้านไวรัสเอดส์สูตรตั้งต้นเพิ่มอีก 2 รายการ ประสิทธิผลเทียบเท่ายาต้นแบบ. เข้าถึงได้จาก: http://wongkarnpat.com/viewya.php?id=694#.WZ4xRvhJbcu. เข้าถึงเมื่อ 30 ก.ค. 2560.
20. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. 2560. แผนยุทธศาสตร์ชาติ ระยะ 20 ปี ด้านสาธารณสุข ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561. หน้า 35-48. เข้าถึงได้จาก : http://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/strategymoph61_v10.pdf. เข้าถึงเมื่อ 4 ม.ค. 2561.
21. The United States Pharmacopeia 37, The National Formulary 32. 2014. The United States Pharmacopiea Convention, Inc., Rockville, USA. p. 5203-4.
22. The United States Pharmacopeia 39, The National Formulary 34. 2017. The United States Pharmacopiea Convention, Inc., Rockville, USA. p. 5914-6.
23. Kamsaladevi K. Naidoo, et al. Post-dispensing stability surveillance: Stavudine. Afr J Prim Health Care Fam Med. 2009; 1 (1) : 32-37.
24. Dunge A, et al. Mechanisistic explanation to the variable degradation behavior of stavudine and zidovudine under hydrolytic, oxidative and photolytic conditions. J Pharm Biomed Anal 2004; 35 (4): 965-70.
25. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค. 2560. แนวทางการตรวจรักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยปี 2560 : สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำเป็นสูตรแรกและสูตรทางเลือกในประเทศไทย. หน้า 75. เข้าถึงได้จาก : http://www.thaiaidssociety.org/images/PDF/hiv_thai_guideline_2560.pdf. เข้าถึงเมื่อ 2 พ.ย. 2560.

ข่าววิทยาศาสตร์

Scientific News

สหรัฐอเมริกาประกาศรับรองการขึ้นทะเบียนยาจากกัญชาเป็นครั้งแรก

ในวันที่ 25 มิถุนายน ค.ศ. 2018 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration, FDA) ได้ประกาศรับรองการขึ้นทะเบียนยาเอพิไดโอเล็กซ์ (Epidiolex®) ซึ่งเป็นยาที่มีสารสกัดจากกัญชาที่ชื่อแคนนาบินอล (cannabinol) หรือ ซีบีดี (CBD) เป็นสารออกฤทธิ์สำคัญ (active ingredient) นับว่าเป็นครั้งแรกที่ยาพัฒนาจากกัญชาได้รับอนุญาตให้จำหน่ายและใช้ในทางการแพทย์ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคลมชักในเด็กชนิดหายากและมีอาการรุนแรง 2 กลุ่มอาการได้แก่ เลนน็อกซ์ - แก๊ซเท้าต์ ซินโดรม (Lennox-Gastaut syndrome) และ ดราเว็ท ซินโดรม (Dravet syndrome)(1-2)

กัญชา (*Cannabis sativa* L.) ถือเป็นพืชที่มีทั้ง “ชื่อเสีย” และ “ชื่อเสียง” ในสายตาของชาวโลก แม้ว่าในปัจจุบันจะมีงานวิจัย และหลักฐานทางวิทยาศาสตร์จำนวนมาก ที่ชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ทางการแพทย์ของกัญชา และสารสกัดที่ได้จากกัญชา ไม่ว่าจะเป็นการใช้รักษาโรคระบบประสาท โรคทางจิตเวชและระบบประสาท (neuropsychiatric symptoms) รักษาอาการไม่อยากอาหาร ตลอดจนใช้บรรเทาความเจ็บปวดในผู้ป่วยโรคระบบประสาทและโรคมะเร็ง แต่ด้วยสถานะทางกฎหมายของกัญชาที่ถูกจัดให้อยู่ในหมวดหมู่ของยาเสพติดให้โทษ (narcotic) วัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychotropic substance) หรือวัตถุควบคุม (controlled substance) ในหลายประเทศทั่วโลก ทำให้การนำกัญชามาใช้ในการบำบัดรักษาโรค (medical use) ยังคงเป็นประเด็นที่มีการถกเถียงกันอยู่มาก(3)

สำหรับประเทศสหรัฐอเมริกา แม้จะเป็นที่ทราบกันดีว่ามีการใช้กัญชากันอย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรัฐที่กฎหมายมลรัฐ (State Law) อนุญาตให้ใช้กัญชาเพื่อการบำบัดรักษาอาการเจ็บป่วย (medicinal purpose) ตลอดจนเพื่อผ่อนคลายและสันทนาการ (recreational purpose) ได้โดยไม่ถือว่าเป็นการขัดต่อกฎหมาย ทว่าตามกฎหมายสหพันธรัฐ (Federal Law) กัญชายังคงจัดเป็นสิ่งผิดกฎหมาย โดยพระราชบัญญัติวัตถุควบคุม (Controlled Substance, CSA) ภายใต้ประมวลกฎหมายแห่งสหรัฐอเมริกา (United States Code, U.S.C.) หัวข้อที่ 21 ข้อที่ 881 (21 U.S.C. § 881) กำหนดให้กัญชาเป็น วัตถุควบคุมประเภทที่ 1 (Schedule I) ซึ่งหมายถึงยา สาร และสารเคมีที่ใช้เป็นยาที่ปัจจุบันยังไม่พบหลักฐานยืนยันถึงประโยชน์ทางการแพทย์ และมีความเสี่ยงสูงต่อการนำไปใช้ในทางที่ผิด (drug abuse) จึงต้องได้รับการควบคุมอย่างเข้มงวด และแพทย์ไม่สามารถสั่งจ่าย (prescribe) กัญชาเพื่อการบำบัดรักษาโรคได้(4)

ที่มาของ “ชื่อเสีย” ของกัญชาในฐานะสารเสพติด และวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท คือสารเคมีที่มีชื่อว่าเตตระไฮโดรแคนนาบินอล (tetrahydrocannabinol) หรือ ทีเอชซี (THC) โดย THC จะทำให้เกิดอาการเคลิบเคลิ้ม (euphoria) หรือที่เรียกกันว่า อาการ “high” อาการประสาทหลอน (hallucination) และหากใช้อย่างต่อเนื่องก็อาจทำให้เกิดการเสพติดได้ ขณะที่ CBD ซึ่งเป็นสารสำคัญอีกชนิดหนึ่งที่พบในกัญชาไม่มีฤทธิ์ดังกล่าว ในทางตรงกันข้าม การทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในหลอดทดลอง (*In vitro*) แสดงให้เห็นว่า CBD มีฤทธิ์ป้องกันการทำลายเซลล์ประสาท (neuroprotective) ลดการอักเสบ (anti-inflammatory) และต่อต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant)(1-3)

เอพิไดโอเล็กซ์ เป็นผลงานวิจัยและพัฒนาของบริษัท GW Pharmaceutical PLC ประเทศอังกฤษ ในรูปแบบยารับประทาน ประกอบด้วยสารสกัด CBD ความบริสุทธิ์สูงจากกัญชา มีฤทธิ์ต้านอาการชัก (anticonvulsant) โดยไม่ก่อให้เกิดอาการทางจิตประสาทโดยการศึกษาทางคลินิกแบบแบบสุ่มและปกปิดสองทางเทียบกับยาหลอก (randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial) ในอาสาสมัครซึ่งป่วยด้วยโรคเลนน็อกซ์ - แก๊ซเท้าต์ ซินโดรม หรือ ดราเว็ท ซินโดรม จำนวนทั้งหมด 516 คน พบว่าเอพิไดโอเล็กซ์ช่วยลดความถี่ในการเกิดการอาการชัก (seizure) ในผู้ป่วย

ทั้งสองโรคได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) ทั้งนี้ โรคเลนน็อกซ์ - แก๊ซเท้าต์ ซินโดรม และดราเว็ท ซินโดรม เป็นโรคลมชักชนิดหายากที่มีสาเหตุมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ผู้ป่วยด้วยโรคลมชักทั้งสองโรคจะเริ่มแสดงอาการตั้งแต่อายุยังน้อย (ช่วงขวบปีแรกสำหรับดราเว็ท ซินโดรม และช่วงอายุ 3-5 ปี สำหรับโรคเลนน็อกซ์ - แก๊ซเท้าต์ ซินโดรม) โดยมีอาการแสดงที่สำคัญคือการชักแบบควบคุมไม่ได้ และมีความถี่ในการชักสูง ส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน ตลอดจนพัฒนาการทั้งทางด้านร่างกาย อารมณ์ และสติปัญญา โดยพบว่าเด็กที่ป่วยด้วยโรคเลนน็อกซ์ - แก๊ซเท้าต์ ซินโดรมจะมีพัฒนาการด้านการเคลื่อนไหว (motor skill) เช่น การคลาน และการนั่ง ช้ากว่าเด็กปกติ และส่วนใหญ่ ไม่สามารถปฏิบัติกิจวัตรประจำวันได้หากปราศจากการช่วยเหลือ ส่วนผู้ป่วยด้วยโรคดราเว็ท ซินโดรม อาจมีอาการชักรุนแรงและต่อเนื่องยาวนานจนก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต เอพิไดโอเล็กซ์จึงถือว่าเป็นความก้าวหน้าในการรักษาโรคทั้งสองชนิดโดยเฉพาะโรคดราเว็ท ซินโดรม ซึ่งเอพิไดโอเล็กซ์ถือได้ว่าเป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการรับรองว่ามีประสิทธิภาพและมีความเฉพาะเจาะจงในการรักษา(1-2, 5)

ในด้านความปลอดภัยในการใช้ยา จากการศึกษาทางคลินิก ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยาเอพิไดโอเล็กซ์ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ อาการง่วง อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ท้องเสีย นอนไม่หลับ ผื่นผิวหนัง และระดับเอนไซม์ตับสูงผิดปกติ ซึ่งทางผู้ผลิตจะต้องทำการศึกษาและเก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง หลังจากที่ผลิตภัณฑ์ได้ออกสู่ตลาด (post-marketing surveillance)(1-2)

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเอพิไดโอเล็กซ์ เป็นสารสกัดที่ได้จากกัญชา จึงจัดเป็นวัตถุควบคุมประเภทที่ 1 (Schedule I) ตามกฎหมายสหพันธรัฐ ซึ่งมีข้อจำกัดในการครอบครอง และการจัดจำหน่าย บริษัทจึงยังไม่สามารถจำหน่ายยาดังกล่าวได้ทันที โดยขณะนี้อยู่ในระหว่างดำเนินการทบทวนการจัดประเภทวัตถุควบคุม (rescheduling) ซึ่งคาดว่าจะใช้เวลาดำเนินการประมาณ 90 วัน(1)

นอกเหนือจากประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว ขณะนี้องค์กรยาแห่งสหภาพยุโรป (The European Medicines Agency, EMA) อยู่ระหว่างการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนยาเอพิไดโอเล็กซ์ ซึ่งคาดว่าจะทราบผลการพิจารณาในช่วงต้นปี ค.ศ. 2019(5)

รวบรวมโดย ภญ.ธนิตา ปัทมจินดา

บรรณานุกรม

1. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy [Online]. [cited July 24, 2018]. Available from: URL: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm 611046.htm.
2. Lanese N. FDA Approves Landmark Marijuana-Derived Drug First Tested at UCSF [Online]. [cited July 24, 2018]. Available from: URL:https://www.ucsf.edu/news/2018/06/410996/fda-approves-landmark-marijuana-derived-drug-first-tested-ucsf.
3. ชาญชัย เอื้อชัยกุล. พืชกัญชา: ประโยชน์ โทษและข้อเสนอการพัฒนาการกำกับดูแล [ออนไลน์]. [สืบค้นเมื่อ 31 กรกฎาคม 2561]. เข้าถึงได้ที่ URL:htpp://ccpe.pharmacycouncil.org/showfile.php?file=354.
4. Americans for Safe Access. Federal Marijuana Law [Online]. [cited August 6, 2018]. Available from: URL: https://www.safeaccessnow.org/federal_marijuana_law.
5. GW Pharmaceuticals. GW Pharmaceuticals plc and its U.S. Subsidiary Greenwich Biosciences Announce FDA Approval of EPIDIOLEX® (cannabidiol) oral solution - the First Plant-derived Cannabinoid Prescription Medicine [Online]. https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-plc-and-its-us-subsidiary-greenwich-biosciences-announce-fda.

ปกิณกะ

Miscellaneous

นักวิทยาศาสตร์การแพทย์เกียรติยศ ประจำปี 2561

มูลนิธิกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้ริเริ่มให้มีการจัดตั้งรางวัลนักวิทยาศาสตร์การแพทย์เกียรติยศขึ้นเป็นปีแรก ในปีพ.ศ. 2558 และได้มีดำริให้จัดตั้งรางวัลนี้อย่างต่อเนื่อง เพื่อเชิดชูเกียรติบุคลากรในวงการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ผู้มีผลงานด้านงานวิเคราะห์ งานวิจัย และงานมาตรฐานห้องปฏิบัติการ ด้านใดด้านหนึ่งเป็นหลัก และอุทิศตนเป็นประโยชน์ต่อวงการวิทยาศาสตร์การแพทย์อันเป็นที่ประจักษ์ มีการสรรหารายชื่อโดยไม่จำกัดหน่วยงาน ทั้งภาครัฐและเอกชน ซึ่งการคัดเลือกได้ดำเนินงานโดยคณะกรรมการคัดเลือกบุคคลเพื่อรับรางวัลนักวิทยาศาสตร์การแพทย์เกียรติยศ ที่แต่งตั้งโดยมูลนิธิกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ผู้ที่ได้รับรางวัลนักวิทยาศาสตร์การแพทย์เกียรติยศ ประจำปี พ.ศ. 2561 ได้แก่ เภสัชกรหญิงอมรา วงศ์พุทธพิทักษ์ ในโอกาสนี้วารสารสารตำรายาฯ จึงขอเชิดชูเกียรติโดยการนำผลงานด้านวิชาการที่สำคัญของท่าน มาเผยแพร่ให้ผู้อ่านได้รับทราบ ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ริเริ่มและพัฒนาระบบคุณภาพมาตรฐานห้องปฏิบัติการด้านการแพทย์และสาธารณสุขตามมาตรฐานสากลมาอย่างต่อเนื่องยาวนาน อันเป็นคุณูปการยิ่งต่องานวิทยาศาสตร์การแพทย์ของประเทศควรค่าแก่ทุกท่านที่จะใช้เป็นแบบอย่างในความมุ่งมั่นทำงานด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ของตนต่อไป

คติในการทำงาน: เป็นข้าราชการต้องอุทิศตัวเพื่องาน

ผลงานเด่น

1. ระบบคุณภาพมาตรฐานห้องปฏิบัติการด้านการแพทย์และสาธารณสุข

- การริเริ่มและพัฒนาระบบคุณภาพมาตรฐานห้องปฏิบัติการ

เริ่มต้นจากประสบการณ์ด้านการวิเคราะห์สารตกค้างของสารป้องกันกำจัดศัตรูพืชในอาหาร ที่กำหนดให้วิเคราะห์ค่า blank และ recovery อย่างต่อเนื่องและให้การสนับสนุนผู้วิเคราะห์ภายในกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ร่วมสอบเทียบผลวิเคราะห์กับต่างประเทศคือ University of Miami ในช่วงปี พ.ศ. 2519-2526 และกับ FAO/WHO Food Monitoring Program ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 เป็นต้นมา โดยผลการสอบเทียบของผู้วิเคราะห์จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์มักได้คะแนนเป็นลำดับที่ 1 หรือ 2 อยู่เสมอจากนั้นเภสัชกรหญิงอมรา วงศ์พุทธพิทักษ์ ได้ผลักดันระบบคุณภาพห้องปฏิบัติการของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์อย่างจริงจัง เพื่อให้เป็นไปมาตรฐานสากลเริ่มต้นจากมาตรฐาน ISO Guide 25 โดยในปี พ.ศ. 2534 ได้เริ่มจัดทำแนวทางการกำหนดชื่อครุภัณฑ์วิทยาศาสตร์การแพทย์ให้มีชื่อเรียกขานตรงกัน (Scientific Equipment Name And Code: SENAC)และจัดทำคู่มือการบำรุงรักษาและสอบเทียบเครื่องมือวิทยาศาสตร์ (Scientific Equipment : Maintenance and Calibration: SEMAC)ซึ่งเป็นเอกสารสำคัญที่สนับสนุนการจัดระบบคุณภาพต่อมาในปีพ.ศ. 2536 ได้จัดทำคู่มือคุณภาพ (Quality Assurance Management Manual: QAMM) เป็นผลสำเร็จ และได้เริ่มพัฒนาความรู้แก่ผู้บริหารและเจ้าหน้าที่ระดับต่างๆ ทั้งด้านความรู้เกี่ยวกับความสำคัญของระบบคุณภาพ การสอบเทียบเครื่องมือ การตรวจติดตามระบบงานและด้านเทคนิค และเป็นท่านแรกที่ทำหน้าที่ผู้อำนวยการคุณภาพของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในปี พ.ศ. 2536-2543 ที่ทำหน้าที่ในการประสาน ประเมิน ชักจูง และพัฒนาให้เกิดความ

ก้าวหน้าของระบบอย่างต่อเนื่องเป็นแนวทางเดียวกันทั้งองค์กร นอกจากนี้ยังได้เสนอแนวทางให้กรมฯ รับรองคุณภาพด้วยตนเองตามข้อกำหนดใน ISO/IEC Guide 22: Supplier's Declaration of Conformity

- ริเริ่มบทบาทการรับรองความสามารถห้องปฏิบัติการของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

เมื่อกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้พัฒนาระบบคุณภาพมาตรฐานห้องปฏิบัติการภายในองค์กรอย่างเป็นระบบแล้ว ต่อมาเภสัชกรหญิงอมรา วงศ์พุทธพิทักษ์ จึงได้เสนอผู้บริหารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ในการเพิ่มบทบาทใหม่ที่จะให้กรมฯ เป็นผู้ให้บริการรับรองความสามารถห้องปฏิบัติการ (Laboratory accreditation) ด้านการแพทย์และสาธารณสุขทั่วประเทศด้วย ซึ่งต่อมาได้รับการยอมรับจากผู้บริหารให้ดำเนินการตั้งสำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการขึ้นในกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จากนั้นได้ออกแบบระบบ จัดทำข้อกำหนดและแนวทางการยื่นคำขอ เพื่ออำนวยความสะดวกให้ห้องปฏิบัติการที่ขอรับการรับรอง ทำให้กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เริ่มงานรับรองความสามารถห้องปฏิบัติการตรวจผลิตภัณฑ์สุขภาพได้ในปี พ.ศ. 2540 เป็นต้นมา ปัจจุบันมีห้องปฏิบัติการอาหาร ยา เครื่องสำอาง เครื่องมือแพทย์ พยาธิวิทยาคลินิก ที่ได้รับการรับรองไปแล้วจำนวน 500 แห่งทั่วประเทศ และร้องขอการรับรองเพิ่มมากขึ้นตามลำดับ อีกทั้งยังได้พัฒนางานรับรองคุณภาพห้องปฏิบัติการมาโดยตลอด จนได้รับการรับรองจากองค์การรับรองคุณภาพห้องปฏิบัติการนานาชาติ ทั้งระดับภูมิภาค APLAC และ ระดับโลก ILAC นับได้ว่าการปฏิบัติงานของท่านเป็นคุณูปการยิ่งต่องานวิทยาศาสตร์การแพทย์ของประเทศ

- การทดสอบความชำนาญ (proficiency testing, PT) ในระบบคุณภาพของห้องปฏิบัติการ

เภสัชกรหญิงอมรา วงศ์พุทธพิทักษ์ ได้ริเริ่มการทดสอบความชำนาญโดยใช้โครงการสอบเทียบผลวิเคราะห์อะฟลาทอกซินในอาหารระหว่างห้องปฏิบัติการของรัฐและเอกชนทั่วประเทศ ในปี พ.ศ. 2540-2542 โดยกรมวิทย์ฯ เป็นผู้จัดการการทดสอบความชำนาญ (proficiency testing provider) และการทดสอบความชำนาญของห้องปฏิบัติการนี้ได้ดำเนินการอย่างต่อเนื่องจวบจนปัจจุบัน

2. การพัฒนาการวิเคราะห์สารตกค้างของสารป้องกันกำจัดศัตรูพืชในอาหาร

เภสัชกรหญิงอมรา วงศ์พุทธพิทักษ์ ได้เริ่มต้นรับราชการในกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ในปี พ.ศ. 2508 ตำแหน่ง นักวิทยาศาสตร์ตรี กองวิเคราะห์อาหาร และทำงานวิเคราะห์อาหารมาเป็นระยะเวลายาวนานกว่า 20 ปี มีผลงานมากมาย โดยเฉพาะการตรวจวิเคราะห์สารตกค้างของสารป้องกันกำจัดศัตรูพืชในอาหาร ซึ่งในระยะแรกตรวจได้เฉพาะสารตกค้างในกลุ่มสารประกอบคลอรีน กลุ่มสารประกอบฟอสเฟต และกลุ่มไดไธโอคาร์บาเมต รวม 25 ชนิด ใน ผัก ผลไม้ ข้าว เนื้อสัตว์ ไข่ และน้ำ ต่อมาสามารถตรวจสารตกค้างของสารป้องกันกำจัดศัตรูพืชได้เพิ่ม 2 ชนิด คือ สารกลุ่มคาร์บาเมต และพาราควอต สารเคมีจากสิ่งแวดล้อม PCB กับ TOCP รวมทั้งยาปฏิชีวนะคลอแรมเฟนิคอล รวมทั้งหมด 103 ชนิด ในตัวอย่างอาหารทุกประเภทในปี พ.ศ. 2529 ได้ตรวจการปนเปื้อนของสารกำจัดแมลงในถั่วเหลือง ถั่วเขียว และงา ที่จำหน่ายในประเทศไทย เพื่อสร้างความมั่นใจในการนำพืชไร่เหล่านี้ไปใช้ผลิตอาหารเสริมเด็กอ่อน ตามนโยบายกระทรวงสาธารณสุขในขณะนั้น และนำผลการปนเปื้อนของสารเอ็นดรินในถั่วเขียวส่งให้ US- FDA เพื่อเป็นหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ให้ถอนการกักกันการนำเข้าถั่วเขียวของไทยอันเนื่องจากพบสารเอ็นดรินเกินมาตรฐานสหรัฐอเมริกาได้เป็นผลสำเร็จ

นอกจากนี้ยังได้เริ่มต้นการศึกษาปริมาณสารพิษที่คนไทยได้รับจากการบริโภคอาหาร (pesticides intake) ได้ทดลองหารูปแบบการศึกษาที่เหมาะสมกับลักษณะอาหารไทย ส่งผลงานตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติคือ Dietary exposure of pesticide for Thai people during 1989-1996 ใน J. AOAC INTERNATIONAL ซึ่งสำนักคุณภาพและความปลอดภัยอาหารยังคงดำเนินการตรวจเฝ้าระวังการได้รับสารกำจัดแมลงจากอาหารของคนไทยอย่างต่อเนื่องจวบจนปัจจุบัน และต่อมาได้เป็นผู้ประสานให้กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์จัดตั้งห้องปฏิบัติการตรวจอาหารดัดแปรพันธุกรรมในสำนักคุณภาพและความปลอดภัยอาหารได้สำเร็จภายในเวลา 6 เดือนอีกด้วย

ผลงานแผยแพร่

เภสัชกรหญิงอมรา วงศ์พุทธพิทักษ์ มีผลงานตีพิมพ์ทางด้านความปลอดภัยอาหาร ระบบคุณภาพห้องปฏิบัติการและมาตรวิทยาเคมี โดยแบ่งเป็นผลงานวิจัย 30 เรื่อง และบทความวิชาการ 20 เรื่อง