

ผลงานเอกสารวิชาการเรื่อง

การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดด้วยไฮเปอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี

Stability Study of Non Preservative Dexamethazone Eye Drop

Extemporaneous Preparations by High Performance Liquid

Chromatography

โดย

รัชณี วัฒนเรืองรอง

ดรุณี ขจรเดชะ

สุทธิศักดิ์ งามวชิราพร

สถาบันราชประชาสมาสัย กรมควบคุมโรค

กระทรวงสาธารณสุข

การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด
ด้วยไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี

Stability Study of Non Preservative Dexamethazone Eye Drop Extemporaneous Preparations
by High Performance Liquid Chromatography

รัชณี วัฒนเรืองรอง

Rachanee Watanaruangrong

ดร.ณิ ขจรเดชะ

Darunee Khajondecha

สุทธิศักดิ์ งามวชิราพร

Sutthisak Ngamwachiraporn

สถาบันราชประชาสมาสัย

Raj Pracha Samasai Institute,

กรมควบคุมโรค

Department of Disease Control

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทราบถึงความคงสภาพทางกายภาพ, ชีวภาพและเคมีของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด เมื่อจัดเก็บในอุณหภูมิต่างกัน ทำการศึกษาแบบวิจัยกึ่งทดลอง (Quasi-Experimental Research) โดยแบ่งผลิตภัณฑ์ 30 ขวดเป็น 2 กลุ่ม แยกเก็บในตู้เย็น ($2-8^{\circ}\text{C}$) และอุณหภูมิห้องปกติ ติดตามลักษณะทางกายภาพ,ความเป็นกรด-ด่าง,ความปราศจากเชื้อในวันที่ 0,7,14,21,30 และวิเคราะห์ปริมาณตัวยา Dexamethazone ด้วยวิธี HPLC ในวันที่ 0,14,21,30 ผลการศึกษาพบว่าผลิตภัณฑ์ที่เก็บในตู้เย็น ($2-8^{\circ}\text{C}$) และอุณหภูมิห้อง ($\bar{x}$ $31.5\pm 2.1^{\circ}\text{C}$) ยังคงเป็นสารละลายใส ไม่มีตะกอน ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น เช่นเดิมจนถึงระยะเวลา 30 วันนับจากวันผลิต ค่า pH ทั้งหมดที่วัดได้ในวันที่ 0, 7, 14, 21 และ 30 อยู่ในช่วงมาตรฐานตำรับยาตากกลุ่มที่เก็บในตู้เย็น ($2-8^{\circ}\text{C}$) มีค่าเฉลี่ย $7.18\pm 0.05, 7.18\pm 0.80, 7.27\pm 0.08, 7.32\pm 0.08, 7.21\pm 0.05$ ตามลำดับและกลุ่มที่เก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ $31.5\pm 2.1^{\circ}\text{C}$) มีค่าเฉลี่ย $7.28\pm 0.02, 7.43\pm 0.49, 7.28\pm 0.11, 7.37\pm 0.09, 7.38\pm 0.10$ ตามลำดับ โดยในวันที่ 30 ค่าเฉลี่ย pH มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}=0.007$) และจากการสุ่มชักตัวอย่างเพื่อส่งเพาะเชื้อแบคทีเรียในวันที่ 0,7,14,21,30 ไม่พบการเติบโตของเชื้อในทั้งสองกลุ่มผลิตภัณฑ์ที่จัดเก็บที่อุณหภูมิต่างกัน สำหรับการวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC พบว่าผลิตภัณฑ์ที่เก็บในตู้เย็น ($2-8^{\circ}\text{C}$) มีปริมาณตัวยาผ่านมาตรฐานที่ 90.0–115.0 % Labeled amount ทุกขวด ในวันที่ 0, 14, 21, 30 ค่าเฉลี่ย % Label amount ของตัวยา Dexamethazone คือ $104.00\pm 3.61, 101.67\pm 1.15, 102\pm 1.73, 103\pm 7.00$ ตามลำดับ ส่วนที่จัดเก็บอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ $31.5\pm 2.1^{\circ}\text{C}$) มีปริมาณตัวยาผ่านมาตรฐานทุกขวดเฉพาะในวันที่ 0,14 และ 21 ค่าเฉลี่ย % Label amount ของตัวยา Dexamethazone คือ $104.4\pm 4.73, 105.00\pm 5.57, 99.33\pm 0.58$ ตามลำดับ สำหรับในวันที่ 30 ผลิตภัณฑ์มีปริมาณตัวยาต่ำกว่ามาตรฐานจำนวน 1 ขวด จึงไม่ผ่านเกณฑ์ยอมรับการสุ่มชักตัวอย่าง สรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดที่จัดเก็บในตู้เย็น ($2-8^{\circ}\text{C}$) มีความคงสภาพทางกายภาพชีวภาพและทางเคมีในเวลา 30 วัน ส่วนที่จัดเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ $31.5\pm 2.1^{\circ}\text{C}$) มีความคงสภาพทางกายภาพ ชีวภาพ ในเวลา 30 วัน แต่มีความคงสภาพด้านเคมีเพียง 21 วัน ผลิตภัณฑ์จึงมีระยะเวลาการใช้งาน (Beyond-Use Date, BUD) 30 วันเมื่อเก็บในตู้เย็น ($2-8^{\circ}\text{C}$) และ 21 วันเมื่อเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ $31.5\pm 2.1^{\circ}\text{C}$) และควรศึกษาต่อไปถึงความคงสภาพด้านความปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ในสภาวะแวดล้อมจริงเมื่อผู้ป่วยนำยากลับไปใช้เองที่บ้าน

Abstract

Extemporaneous dexamethazone eye drop, preservative-free formula is necessary for patients with contraindications to use preservatives. The objective of this study is to determine the physical, biological and chemical stability of products when stored at different temperatures. Conducting a Quasi-experimental Research, by dividing thirty ophthalmic solutions keep in refrigerator (2-8°C) and normal room temperature. Then observed for physical characteristics, acidity and sterility on day 0,7,14,21,30. Study quantity of Dexamethazone by HPLC method on day 0,14,21,30. The result found that the products stored in the refrigerator (2-8°C) and normal room temperature ($\bar{x}$ 31.5±2.1°C) remained as clear solution, free of sediment, colorless, odorless for 30 days, the average pH on days 0, 7, 14, 21 and 30 of the products stored in the refrigerator (2-8°C) and normal room temperature ($\bar{x}$ 31.5±2.1°C) are 7.18±0.05, 7.18±0.80, 7.27±0.08, 7.32±0.08, 7.21±0.05 and 7.28±0.02, 7.43±0.49, 7.28±0.11, 7.37±0.09, 7.38±0.10 respectively with a statistically significant differences on day 30 (p-value = 0.007). From sampling inspection method the randomized culture samples was found no growth on 0, 7, 14, 21 and 30 days in both groups. Quantitative analysis of Dexamethazone by HPLC showed that the products kept in refrigerator (2-8°C) passed the standard at 90.0 - 115.0% Labeled amount during the study period. An average % Label amount in Days 0, 14, 21 and 30 are 104.00±3.61, 101.67±1.15, 102±1.73, 103±7.00 respectively. When the products kept in normal room temperature ($\bar{x}$ 31.5±2.1°C) meet the standards on 0, 14 and 21. The average % Label amount on days 0, 14, 21 are 104.±4.73, 105.00±5.57, 99.33±0.58 respectively. But on the day 30th they have 1 ophthalmic bottle containing Dexamethazone under the standard of % Labeled amount. It can be concluded that Extemporaneous dexamethazone eye drop, preservative-free formula has physical, biological and chemical stability in 30 days when stored in the refrigerator (2-8°C) and has physical, biological stability in 30 days, but chemical stability is only 21 days when stored at normal room temperature ($\bar{x}$ 31.5±2.1°C). That mean the Product has Beyond-Use Date, BUD for 30 days when stored in the refrigerator (2-8°C) and 21 days when stored at normal room temperature ($\bar{x}$ 31.5±2.1°C). Study for the biological stability of products in the real environment when the patient bring to use at home is be interesting.

Correspondence : Rachanee Watanaruangrong

E-mail : suanwatana@gmail.com

คำสำคัญ

ยาเตรียมเฉพาะราย, ยาหยอดตาเด็กชาเมทาโซน, ความคงสภาพ, ไฮเพอร์ฟอร์มานซิลิคิดโครมาโตกราฟี

Keywords

Extemporaneous preparation, Dexamethazone Eye Drop, Stability, High-Performance liquid Chromatography, HPLC

กิตติกรรมประกาศ

สำหรับการวิจัยในครั้งนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณท่านผู้อำนวยการสถาบันราชประชาสมาสัย และหัวหน้ากลุ่มสนับสนุนบริการสุขภาพ ที่สนับสนุนให้ศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่อง ขอขอบคุณทีมงาน เภสัชกรรมและผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัยครั้งนี้ทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือ สนับสนุน และเป็นกำลังใจมาโดยตลอด คุณค่าที่พึงมีจากการวิจัยในครั้งนี้ ผู้วิจัยขอมอบให้เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย ของสถาบันราชประชาสมาสัยทุกท่าน

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
บทที่ 1. บทนำ	
ความเป็นมาและความสำคัญ	1
วัตถุประสงค์การวิจัย	2
กรอบแนวคิดการวิจัย	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย	4
ขอบเขตและ ข้อจำกัดของการวิจัย	4
นิยามศัพท์เฉพาะ	4
บทที่ 2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
ยาหยอดตาและสารกันบูดที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ยาหยอดตา	5
หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล (Good Compounding Practice for Sterile Products in hospitals)	12
การเตรียมตำรับยาหยอดตาเฉพาะราย (Extemporaneous Ophthalmic Preparation) เทคนิคและกระบวนการเตรียมภายใต้หลักการปราศจากเชื้อ (Sterile Technique)	24
ความคงสภาพของผลิตภัณฑ์	27
การวิเคราะห์ปริมาณด้วยวิธี High-Performance liquid Chromatography HPLC	39
การสุ่มชักตัวอย่าง (sampling inspection)	42
บทที่ 3. วัสดุและวิธีดำเนินการวิจัย	49
บทที่ 4. ผลการวิจัย	58
บทที่ 5. อภิปรายและสรุปผล	63
เอกสารอ้างอิง	66
ภาคผนวก	70

สารบัญตาราง

ตารางที่	ชื่อตาราง	หน้า
1.	แสดงจำนวนอนุภาคในอากาศที่ยอมให้มีได้สูงสุดในแต่ละระดับ	17
2.	ลักษณะระดับการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์	17
3.	สรุปการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ	17
4.	แสดงขีดจำกัดสำหรับการตรวจติดตามจุลินทรีย์ของบริเวณสะอาดระหว่างปฏิบัติงาน	18
5.	แสดงระดับความสะอาดของพื้นที่ปฏิบัติงาน และพื้นที่แวดล้อมโดยรอบ	18
6.	การกำหนดอายุวันที่หมดอายุผลิตภัณฑ์	22
7.	หลักเกณฑ์ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ที่สามารถยอมรับได้	29
8.	ความไม่คงสภาพทางกายภาพของเภสัชภัณฑ์และการป้องกันผลกระทบที่เกิดขึ้น	30
9.	แสง ความยาวคลื่น และพลังงานที่ปลดปล่อยออกมา	33
10.	สารต้านออกซิเดชันที่ใช้บ่อยในตำรับยาเตรียมทั่วไป	35
11.	แหล่งที่มาและชนิดของเชื้อจุลินทรีย์ที่ปนเปื้อนในตำรับยา	35
12.	ตัวอย่างสารกันบูดที่ใช้ในตำรับยาเตรียมรูปแบบต่างๆ	36
13.	สภาวะที่เหมาะสมของ HPLC ในการตรวจหาปริมาณ Dexamethazone	41
14.	ตารางอักษรรหัสขนาดตัวอย่าง	44
15.	แผนการชักสิ่งตัวอย่างเชิงเดี่ยวสำหรับการตรวจสอบปกติ	47

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	ชื่อตาราง	หน้า
16.	เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย pH ของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ที่จัดเก็บใน อุณหภูมิแตกต่างกัน	59
17.	ผลการเพาะเชื้อของตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด	59
18.	ผลการตรวจวัดปริมาณตัวยาออกฤทธิ์ Dexamethazone* ด้วยวิธี HPLCของผลิตภัณฑ์ยาหยอดตาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด	62

สารบัญภาพ

ภาพที่	ชื่อภาพ	หน้า
1.	ลักษณะภาชนะบรรจุยาหยอดตาชนิด Multiple Dose และชนิด Unit Dose	6
2.	แสดงส่วนประกอบหลักของระบบ HPLC	40
3.	แสดงสูตรโครงสร้างตัวยาสำคัญ Dexamethazone	40
4.	แสดงตัวอย่างการแบ่งผลิตภัณฑ์เป็น lot เล็กๆ และจำนวนตัวอย่างที่ต้องสุ่ม	45
5.	Elution chromatograms of standard solution 200 ppm (a) sample A1 (b) and sample B1 (c)	61

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่	ชื่อแผนภูมิ	หน้า
1.	กราฟแสดงค่า pH ของยาหยอดตาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด	58
2.	กราฟแสดง Calibration Curve ของ Dexamethazone Standard Solution	60

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญ

ปัจจุบันสังคมในเขตชุมชนเมือง มักพบปัญหาสภาวะแวดล้อมที่มีผลกระทบต่อสุขภาพจากการสัมผัสเชื้อโรค¹ การอยู่กับสภาวะที่มีฝุ่นละอองขนาดเล็ก (PM2.5)² ทำให้เกิดปัญหาในกลุ่มโรคตาอักเสบอีกทั้งการเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุก็ทำให้มีปัญหาระยะตาเพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงาน สุขภาพร่างกายและจิตใจต่อผู้ป่วยอย่างมากสำนักโรคตาวิทยา กรมควบคุมโรคจึงจัดให้กลุ่มโรคตาอักเสบเป็น 1 ใน 4 กลุ่มอาการที่สำคัญที่มีผลกระทบต่อสุขภาพจากการมีปริมาณมลพิษอากาศ³

ยาหยอดตาประเภทสเตียรอยด์เป็นยาที่ใช้เพื่อลดการอักเสบรวมทั้งทำให้หายจากอาการคันและแดงได้เร็วขึ้น การใช้ยานี้จักษุแพทย์จะพิจารณาใช้เป็นครั้งคราวและไม่ใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เลือกใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง นอกจากนี้ยาหยอดตาประเภทสเตียรอยด์ยังใช้รักษาอาการอักเสบหลังการผ่าตัดตาหรือรักษาอาการอักเสบอย่างรุนแรงของลูกตาดีกด้วย^{4,5} โดยที่ Dexamethazone Eye Drop เป็นยาหยอดตาสเตียรอยด์ที่ใช้บ่อยและมีผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจำหน่ายในท้องตลาด

ปัจจุบันยาหยอดตาในท้องตลาดแต่ละชนิดได้มีการพัฒนาให้มีประสิทธิภาพ วางจำหน่ายได้ยาวนานขึ้นโดยการเติมสารกันบูด (Preservative) เช่น Benzalkonium chloride, Thimerosal⁶ เป็นต้น สารกันบูดนี้มีคุณสมบัติในการยับยั้งการเจริญของจุลชีพ (Microbial contamination) และลดการย่อยสลายทางชีวภาพ (Biodegradation) ช่วยยืดอายุการใช้งานของยาหยอดตาที่เปิดใช้แล้วให้คงอยู่ในสภาวะปราศจากเชื้อ ทำให้สามารถเก็บรักษาเอาไว้ได้นานขึ้น^{7,8} แต่อย่างไรก็ตามสารกันบูดที่ผสมในยาหยอดตาอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อกระจกตา เยื่อตา ทำให้เกิดเป็นแผลถลอกที่กระจกตาและการสลายตัวของสารกันบูด ซึ่งผลข้างเคียงดังกล่าวขึ้นกับปริมาณที่ได้รับ ความถี่ในการใช้ และชนิดของสารกันบูด

สำหรับ Dexamethazone Eye Drop ก็เช่นเดียวกัน ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในท้องตลาดได้ใช้ Sodium Bisulfite 0.1%, Phenylethyl Alcohol 0.25% และ Benzalkonium Chloride 0.02% ทำหน้าที่เป็นสารกันบูดในตำรับทำให้ไม่สามารถใช้ในผู้ป่วยบางรายที่จำเป็นต้องได้รับการหยอดยาประเภทสเตียรอยด์บ่อยๆได้ เช่น ผู้ป่วยโรคตาอักเสบจากสารเคมี ผู้ป่วยตาอักเสบจาก Steven-Johnson syndrome เป็นต้น และระบบติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาของสถาบันราชประชาสมาสัยยังพบรายงานผู้ป่วยแพ้สารกันบูดที่เป็นส่วนประกอบในตำรับยาหยอดตา Dexamethazone Eye Drop ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดอีกด้วย สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีในท้องตลาดนี้ หน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย ได้มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยโดยการจัดเตรียมตำรับยาหยอดตาเฉพาะราย (Extemporaneous Preparation)^{9,10} ในรายการ Dexamethazone Eye Drop (0.1 mg/ml) ในสารละลาย Isotonic Balance Salt Solution, BSS สูตรปราศจากสารกันบูดขนาด 15 ml ซึ่งจะต้องเตรียมด้วยเทคนิคและกระบวนการเตรียมยาภายใต้

หลักการปราศจากเชื้อ (Sterile Technique)^{11,12} เพราะหากเกิดการปนเปื้อนเชื้อโรคจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้ เช่น ทำให้เกิดแผลที่กระจกตา เกิดการติดเชื้อ เป็นต้นโดยพบว่าเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* มีโอกาสปนเปื้อนในยาหยอดตาของผู้ป่วยได้สูงถึง 35.8 % โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อการปนเปื้อนเชื้อมีได้หลายขั้นตอนตั้งแต่การเตรียมยา การหยอดตา ตลอดไปถึงกระบวนการเก็บรักษายา

13,14

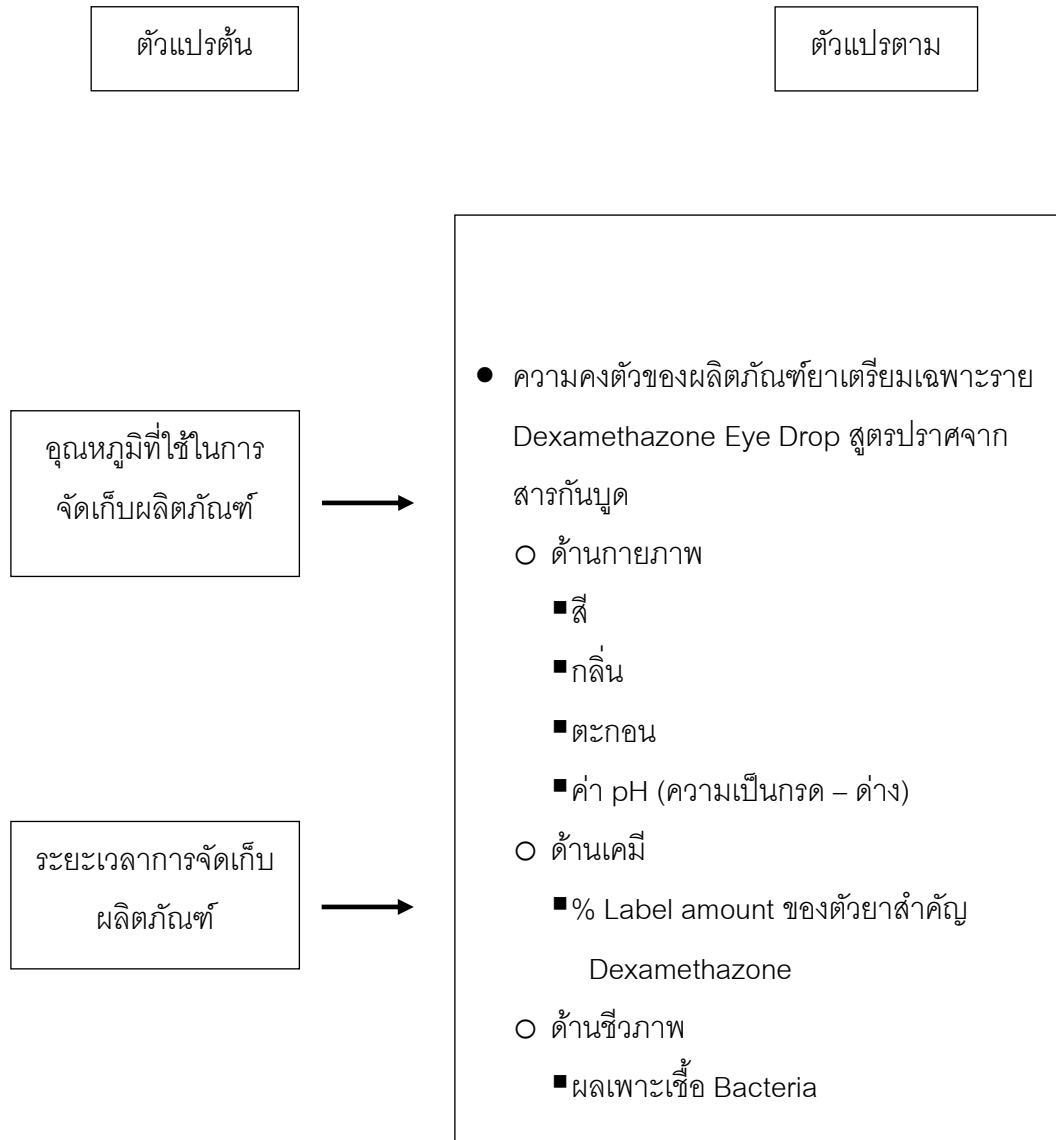
อย่างไรก็ตามยาเตรียมเฉพาะรายในรูปแบบต่างๆที่เภสัชกรโรงพยาบาลเตรียมขึ้น มักขาดข้อมูลของสูตรตำรับและความคงสภาพเพื่อใช้เป็นแนวทางการกำหนดระยะเวลาการใช้งาน (Beyond-Use Date, BUD) ที่ทำให้มั่นใจได้ว่ายาเตรียมนั้นยังคงปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาตลอดช่วงระยะเวลาเปิดใช้งาน ข้อมูลเหล่านี้มักยังคงต้องใช้การอ้างอิงจากเอกสารทางวิชาการและข้อมูลจากการผลิตของหน่วยงานอื่นๆ ซึ่งมีขั้นตอน กระบวนการผลิต เครื่องมือ อุปกรณ์ สถานที่ผลิตแตกต่างกัน ซึ่งความคงสภาพหรือความสามารถของผลิตภัณฑ์ที่จะรักษาสภาพทั้งคุณสมบัติทางกายภาพ ทางเคมี และทางชีวภาพ ให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาและการใช้งาน เมื่อเก็บในสภาพและภาชนะตามที่ระบุไว้นั้น เป็นข้อมูลที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย โดยที่คุณสมบัติทางกายภาพ เช่น สี กลิ่น ตะกอน เป็นต้น นั้นไม่ควรเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม คุณสมบัติทางเคมี เช่น ความเป็นกรด-ด่าง ต้องอยู่ในช่วงที่ไม่ทำลายตัวยาและเหมาะต่อการนำไปใช้ ไม่ก่อความระคายเคือง ปริมาณตัวยาสำคัญ ต้องอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานเภสัชตำรับ การสูญเสียความแรงของตัวยาสำคัญไปปริมาณ 10% ของปริมาณยาที่ระบุ ถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงมากที่สุดที่ยอมรับได้ ในช่วงอายุการเก็บรักษาของยานั้น และคุณสมบัติทางชีวภาพของตำรับยาตาจะต้องอยู่ในสภาวะปราศจากเชื้อตลอดอายุการใช้งาน โดยที่อุณหภูมิเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความคงสภาพ¹⁴

ดังนั้นการศึกษาให้ทราบถึงความคงสภาพ ทั้งในด้านกายภาพ ด้านชีวภาพ และด้านเคมีในตำรับยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดที่เตรียมโดยเทคนิคขั้นตอน กระบวนการ เครื่องมือ บุคลากร สถานที่ ของหน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย จะทำให้ได้มาซึ่งข้อมูลที่ใช้กำหนดแนวทางเก็บรักษาและระยะเวลาการใช้งาน (Beyond-Use Date, BUD) อย่างชัดเจนเฉพาะเจาะจงกับผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะรายของสถาบันราชประชาสมาสัยก่อให้เกิดความเชื่อมั่นในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมที่ได้นี้ทั้งในส่วนของทีมสหสาขาวิชาชีพผู้ให้การดูแลรักษาและผู้ป่วยซึ่งเป็นผู้จะต้องได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางชีวภาพ และทางเคมี ของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ของสถาบันราชประชาสมาสัย

กรอบแนวคิดการวิจัย



ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

จากการวิจัยในครั้งนี้ จะทำให้ทราบถึงความคงสภาพ ทั้งในด้านกายภาพ ด้านชีวภาพ และด้านเคมีในตำรับยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดที่เตรียมโดยเทคนิค ขั้นตอน กระบวนการ เครื่องมือ บุคลากร สถานที่ ของหน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย จะทำให้ได้มาซึ่งข้อมูลที่ใช้กำหนดแนวทางเก็บรักษายา และระยะเวลาการใช้งาน (Beyond-Use Date, BUD) อย่างเฉพาะเจาะจง กับผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะรายของสถาบันราชประชาสมาสัย ช่วยให้เกิดความเชื่อมั่นในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมที่ได้นี้ ทั้งในส่วนของทีมสหสาขาวิชาชีพผู้ให้การดูแลรักษา และผู้ป่วยซึ่งเป็นผู้จะต้องได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการวิจัยในห้องปฏิบัติการในงานผลิต ของหน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย มีระยะเวลาการเก็บรวบรวมข้อมูล 1 เดือน

ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการวิจัยในห้องปฏิบัติการ ในระหว่างการจัดเก็บผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย ได้ออกแบบให้ผู้วิจัยทำการเปิดขวดยาเพื่อหยดยาขวดละ 1 หยดรวมใส่ในภาชนะสะอาดที่เตรียมไว้ที่เวลา 7.00 น., 12.00 น., 16.00 น. และ 20.00 น. ของทุกวัน โดยใช้เทคนิคการหยอดตาดกติกาคือให้ล้างมือด้วยน้ำสบู่และเช็ดมือให้แห้งก่อนเปิด เพื่อเทียบเคียงกับความถี่ในการเปิดขวดยาใช้จริงของผู้ป่วย ซึ่งในการใช้จริงของผู้ป่วยอาจมีปัจจัยอื่นที่แตกต่าง เช่นการจัดเก็บที่ไม่ได้เป็นไปตามที่กำหนด หรือโอกาสเกิดการปนเปื้อนระหว่างการใส่ยาได้สูงกว่าในห้องปฏิบัติการ

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. ยาเตรียมเฉพาะราย Extemporaneous Preparation หมายถึง ยาเตรียมพิเศษสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายที่แพทย์ขอให้เตรียม เป็นรูปแบบที่ไม่มีจำหน่ายในท้องตลาดหรือไม่มีในโรงพยาบาล ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้⁹
2. ความคงสภาพของยา (stability) หมายถึงขอบเขตหรือความสามารถของยาหรือผลิตภัณฑ์ที่จะรักษาสภาพทั้งคุณสมบัติทางเคมี ทางกายภาพ ทางชีวภาพ ผลการรักษา และความเป็นพิษ ให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาและการใช้งาน เมื่อเก็บในสภาพ และภาชนะตามที่ระบุไว้

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. ยาหยอดตาและสารกันบูดที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ยาหยอดตา
2. หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล
(Good Compounding Practice for Sterile Products in hospitals)
3. การเตรียมตำรับยาหยอดตาเฉพาะราย (Extemporaneous Ophthalmic Preparation) เทคนิคและกระบวนการเตรียมภายใต้หลักการปราศจากเชื้อ
(Sterile Technique)
4. ความคงสภาพของผลิตภัณฑ์
5. การวิเคราะห์ปริมาณด้วยวิธี High-Performance liquid Chromatography, HPLC
6. การสุ่มชักตัวอย่าง (sampling inspection)

1. ยาหยอดตาและสารกันบูดที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ยาหยอดตา

ยาหยอดตาโดยทั่วไปมีการบรรจุใน 2 รูปแบบ ดังแสดงในภาพที่ 1. ซึ่งแต่ละรูปแบบต่างก็มีจุดเด่นและจุดด้อยแตกต่างกัน คือ

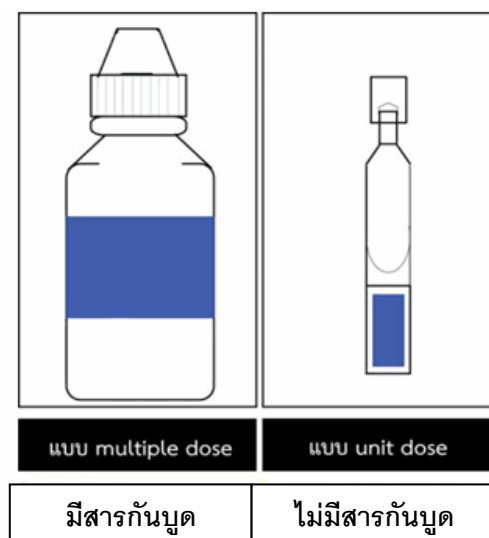
1. ยาหยอดตาในบรรจุภัณฑ์ชนิด Multiple Dose มักมีขนาดบรรจุ 5, 15 และ 30 มิลลิลิตร ใช้ได้มากกว่า 1 ครั้ง โดยสามารถเก็บไว้ใช้ได้มีประสิทธิภาพอยู่ ทั้งนี้เนื่องจากมีสารกันบูด (preservative) เป็นส่วนประกอบเพื่อยืดอายุการเก็บรักษา โดยทำหน้าที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อราและแบคทีเรียต่าง ๆ ที่อาจปนเปื้อนในระหว่างที่เตรียมหรือใช้ยา ซึ่งจะทำให้ความคงตัวของยาเสียไป

การที่สามารถเก็บไว้ใช้ได้มากกว่า 1 ครั้ง ทำให้ยาหยอดตาชนิด Multiple Dose มีราคาตามท้องตลาดถูกกว่าในรูปแบบ Unit Dose หรือยาหยอดตาชนิดแบ่งใช้วันเดียวอยู่มาก

2. ยาหยอดตาในบรรจุภัณฑ์ชนิด Unit Dose หรือยาหยอดตาชนิดแบ่งใช้วันเดียวมักมีขนาดบรรจุหลอดละ 0.3, 0.4 และ 0.8 มิลลิลิตร โดยบรรจุตั้งแต่ 20 - 60 หลอดต่อ 1 กล่อง ยาหยอดตาชนิด Unit Dose นี้จะเหมาะกับผู้ที่มีประวัติการแพ้สารกันบูด หรือต้องหยอดตาบ่อย ๆ เป็นเวลานาน เพราะการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของสารกันบูดติดต่อกันเป็นเวลานานจะทำให้เกิดการทำลายเซลล์เยื่อบุกระจกตาได้ โดยภาชนะบรรจุยาหยอดตาชนิด Unit Dose นี้จะแบ่งบรรจุเป็นแท่งหรือหลอดเล็ก ๆ ทำให้สามารถแบ่งพกพาได้ตามจำนวนที่ต้องการใช้หยอดตาในแต่ละช่วงเวลา และสะดวกต่อการใช้งานในแต่ละวัน

การที่ยาหยอดตาชนิด Unit Dose ไม่มีสารกันบูดเป็นส่วนประกอบ มีข้อดีคือให้ความรู้สึกสบายตากว่า สามารถช่วยลดโอกาสตาแพ้สารกันบูด หรือได้รับผลเสียจากสารกันบูดได้ แต่ข้อด้อย

ของการไม่มีสารกันบูดเป็นส่วนประกอบ คือทำให้ยาหยอดตาชนิด Unit Dose มีอายุการใช้งานเพียงภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากเปิดใช้ครั้งแรก ซึ่งมีผลทำให้ยาหยอดตาชนิด Unit Dose มีราคาสูงกว่ายาหยอดตาชนิด Multiple Dose อยู่มาก นอกจากนี้ยาหยอดตาหลายชนิดยังไม่มีรูปแบบ Unit Dose จำหน่ายในท้องตลาดอีกด้วย



ภาพที่ 1. ลักษณะภาชนะบรรจุยาหยอดตาชนิด Multiple Dose และชนิด Unit

ประเภทของสารกันบูดสำหรับตาชนิดต่างๆ และกลไกการออกฤทธิ์¹⁵

สารกันบูดถูกแบ่งออกเป็นสองประเภทคือ

1. Detergent Preservatives (สารลดแรงตึงผิว) เป็นสารประกอบที่ทำให้เซลล์แบคทีเรียตายโดยไปขัดขวางองค์ประกอบไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์ ส่วนประกอบของเซลล์จุลินทรีย์ถูกขับออกจากเซลล์เนื่องจากความไม่เสถียรของเยื่อหุ้มเซลล์ สารซักฟอกมีประวัติการใช้มาอย่างยาวนานที่สุดในผลิตภัณฑ์ยาตา ตัวอย่างของสารกันบูดชนิดสารลดแรงตึงผิวได้แก่ Benzalkonium Chloride (BAK) and Cetrimonium เป็นต้น มีรายละเอียดดังนี้

1.1 Benzalkonium Chloride เป็นสารลดแรงตึงผิวและสารประกอบควอเทอร์นารีแอมโมเนียมที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพในวงกว้าง ถูกนำมาใช้เป็นครั้งแรกในฐานะยาฆ่าแมลงในทศวรรษที่ 1910 และใช้กันอย่างแพร่หลายมากขึ้นในทศวรรษที่ 1940 ในผลิตภัณฑ์ยาตา Benzalkonium Chloride ถูกใช้ครั้งแรกในทศวรรษ 1940 ในน้ำยาแช่คอนแทคเลนส์แบบแข็ง ตั้งแต่นั้นมามีการใช้ Benzalkonium Chloride กับผลิตภัณฑ์ยาตาแทบทุกประเภท ตั้งแต่ยาต้านต้อหินไปจนถึงยาน้ำตาเทียมที่จำหน่ายหน้าเคาน์เตอร์ Benzalkonium Chloride จึงเป็นสารกันบูดที่ใช้บ่อยที่สุดในผลิตภัณฑ์ยาตา และความเข้มข้นในสูตรโรคต้อหินมีตั้งแต่ 0.004 ถึง 0.02%

สาเหตุของการนิยมนำ Benzalkonium Chloride เป็นสารกันบูด คือการมีประสิทธิภาพสูงสุด ในการต่อต้านการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ในขวด และการมีความสามารถในการทำลายรอยต่อ ระหว่างเซลล์ในเยื่อผิวกระจกตา ซึ่งช่วยให้ยาแทรกซึมเข้าสู่ห้องด้านหน้าลูกตาได้ดี

อย่างไรก็ตามแม้ว่าประสิทธิภาพของ Benzalkonium Chloride จะเป็นที่ยอมรับกันดี แต่ก็มี การศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์จำนวนมากซึ่งระบุถึงผลกระทบที่เป็นอันตรายของ Benzalkonium Chloride¹⁶⁻²⁰

เป็นที่ทราบกันว่า Benzalkonium Chloride ทำให้เกิดเนื้อร้าย (ที่ความเข้มข้น 0.05–0.1%) และการตายของเซลล์ (ที่ความเข้มข้น 0.01%) โดย Benzalkonium Chloride ครอบคลุมเยื่อหุ้มเซลล์ ในเซลล์แบคทีเรีย ซึ่งเซลล์ผิวลูกตาของมนุษย์สามารถดูดซับ Benzalkonium Chloride นี้ได้เช่นกัน จึงเกิดผลกระทบต่อเซลล์ผิวลูกตาคลายกับที่พบในเซลล์แบคทีเรีย ผลกระทบ Benzalkonium Chloride จะสะสมและรุนแรงขึ้น เมื่อสัมผัสเข้มข้น และบ่อยครั้งมากขึ้น การทำลาย เยื่อผิว กระจกตา (corneal epithelium) และการยอมให้สารซึมผ่านได้เพิ่มขึ้นของกระจกตา (cornea) เป็นผล มาจากความเป็นพิษของ Benzalkonium Chloride

ความเข้มข้นของ Benzalkonium Chloride ที่สูงขึ้น ซึ่งเกิดขึ้นได้จากการหยอดยาซ้ำๆ และการ สะสมของ Benzalkonium Chloride ในเนื้อเยื่อผิวลูกตา จะลดเวลาการฉีกขาดของฟิล์มน้ำตา ลง โดยครอบคลุมองค์ประกอบไขมันของฟิล์มน้ำตาและทำให้ฟิล์มน้ำตาไม่เสถียร นี่เป็นปัญหาโดยเฉพาะ อย่างยิ่งในผู้ป่วย glaucoma เนื่องจากมีอัตราการหมุนเวียนน้ำตาลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าเซลล์ตาที่ สัมผัสกับ Benzalkonium Chloride ซ้ำๆ จะพบ cell marker Apo 2.7 มากเกินไป ซึ่งบ่งชี้ถึงการตาย ของเซลล์

1.2 Cetrimonium เป็นสารกันบูดชนิดสารลดแรงตึงผิว Cetrimonium ทำให้เกิด keratinization และ inflammatory infiltrates ที่ limbus และภายใน conjunctival stroma และ epithelium ความเป็นพิษของ corneo-conjunctival cell นั้นคล้ายกับ Benzalkonium Chloride เนื่องจากมีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อและสารลดแรงตึงผิวที่เป็นประจวบกับ Cetrimonium จึงถูกใช้ เป็น softening agent ใน hair treatments เป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังใช้เป็นสารช่วยในการหมัก สารช่วยกระจายตัว และในการถนอมครีมต้านเชื้อรา

1.3 Chlorobutanol เป็นสารกันบูดชนิด สารลดแรงตึงผิวที่เคยใช้เป็นสารออกฤทธิ์ในยาสะกด จิตและยาระงับประสาท Chlorobutanol ถูกใช้เป็นสารกันบูดในน้ำตาเทียม ซึ่งได้รับการบันทึกว่าทำ ให้เกิดโรคตาอักเสบและระคายเคืองต่อผิวของดวงตาอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่มันทำลายเซลล์ผิวลูก ตา พิษใช้เวลามากกว่าจะปรากฏในกระจกตามนุษย์มากกว่าผลของ Benzalkonium Chloride เซลล์ เยื่อผิวกระจกตาที่สัมผัสกับ Chlorobutanol จะมี Mitosis ลดลง อย่างไรก็ตาม Chlorobutanol ไม่

ส่งผลต่อความคงตัวขององค์ประกอบไขมันของฟิล์มน้ำตา Chlorobutanol ไม่ทำหน้าที่เหมือนสารลดแรงตึงผิว แต่ออกฤทธิ์สลายเซลล์โดยทำลายไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์จุลินทรีย์

แม้ว่าฤทธิ์ต้านจุลชีพของ Chlorobutanol จะมีมากมาย แต่การใช้งานก็ถูกจำกัดเนื่องจากความไม่คงตัวเมื่อเก็บไว้ในอุณหภูมิห้องเป็นระยะเวลานาน ซึ่งต่างจาก Benzalkonium Chloride

1.4 Edetate Disodium (EDTA) เป็น chelating agent ที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ที่หลายชนิด เช่น ครีมนวดผม น้ำยาทำความสะอาดผิวหน้า โลชั่นหลังโกนหนวด และยาระงับกลิ่นกาย รวมถึงการรักษาพิษปรอทเฉียบพลัน พิษตะกั่ว และแคลเซียมในเลือดสูง EDTA ถูกนำมาใช้ในการรักษาทางตาเนื่องจากความสามารถในการจับโลหะ EDTA ช่วยขจัดคราบหินปูนที่เกิดขึ้นที่กระจกตา หรือใช้ในการล้างตา เมื่อเติม EDTA ลงในยาเฉพาะที่ ในความเข้มข้นต่ำ สามารถยับยั้งปริมาณโลหะหนักได้ ซึ่งช่วยในการรักษาสภาพของสารละลาย

1.5 Polyquaternium-1 (Polyquad®) เป็นสารกันบูดชนิดสารลดแรงตึงผิวที่ได้มาจาก Benzalkonium Chloride ถูกคิดค้นขึ้นในช่วงกลางทศวรรษ 1980 โดย Alcon เพื่อใช้เป็นสารกันบูดสำหรับน้ำยาจัดเก็บคอนแทคเลนส์ ได้รับการพัฒนาขึ้นเนื่องจากสารกันบูดอื่นๆ เช่น Benzalkonium Chloride สามารถดูดซับเข้าไปในคอนแทคเลนส์ กลายเป็นแหล่งกักเก็บสารกันบูดที่สามารถปล่อยออกมาได้ในภายหลัง แต่ Polyquaternium-1 ไม่ถูกดูดซับเข้าไปในคอนแทคเลนส์

แม้ว่าจะเป็นสารลดแรงตึงผิวแต่ Polyquaternium-1 มีคุณสมบัติพิเศษที่แตกต่างจาก Benzalkonium Chloride คือ Polyquaternium-1 เกาะติดได้ดีกับเซลล์แบคทีเรีย ในขณะที่เกาะติดได้ไม่ดีกับเซลล์เยื่อบุผิวกระจกตาของมนุษย์ จึงมีความเป็นพิษต่อผิวกระจกตา-เยื่อบุตาน้อยกว่า Benzalkonium Chloride อย่างไรก็ตามแต่ยังพบว่า Polyquaternium-1 ทำให้เกิดความเสียหายต่อเยื่อบุผิวกระจกตา คือมีแนวโน้มที่จะลดความหนาแน่นของเซลล์เยื่อบุกระจกตา ซึ่งส่งผลให้การผลิตฟิล์มน้ำตามลดลง

1.6 Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) ถูกนำมาใช้ในคอนแทคเลนส์ และเคยเป็นส่วนประกอบของน้ำยาทำความสะอาดสระว่ายน้ำ ยาฆ่าเชื้อผิวหนัง และน้ำยาล้างสายสวนปัสสาวะ Polyhexamethylene Biguanide ไม่ระคายเคืองต่อเซลล์กระจกตาของมนุษย์ แต่ฤทธิ์ด้านเชื้อราที่มีจำกัด Polyhexamethylene Biguanide ใช้ยับยั้งแบคทีเรียโดยการรวมเข้ากับผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ทำให้ถูกทำลาย และสามารถเปลี่ยนแปลงการถอดรหัส DNA ของแบคทีเรียอย่างร้ายแรง

2. Oxidizing Preservatives สารกันบูดออกซิไดซ์ สารกันบูดกลุ่มนี้จะเปลี่ยนเยื่อหุ้มไขมันของจุลินทรีย์ โดยการแทรกซึมผ่านเยื่อเมมเบรนและเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบดีเอ็นเอ โปรตีน และไขมันของเซลล์แบคทีเรีย

สารกันบูดออกซิไดซ์ ถือเป็นสารกันบูดสำหรับผลิตภัณฑ์ยาตาที่รอง และได้รับการพัฒนาเนื่องจากความเป็นพิษที่ลดลงต่อเซลล์ผิวตาของมนุษย์เมื่อเปรียบเทียบกับสารกันบูดชนิดสารซักฟอก

แม้ว่าเซลล์ผิวลูกตาอาจยังคงได้รับบาดเจ็บจากสารกันบูดออกซิเดชัน แต่ความเข้มข้นต่ำที่มีอยู่ ผลิตภัณฑ์ยาตาถือว่าผลกระทบเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญ Noecker และคณะ รายงานว่ายาที่เก็บรักษาไว้ด้วย Purite® ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อกระจกตาน้อยกว่ายาที่เก็บรักษาไว้ด้วย Benzalkonium Chloride²¹

ตัวอย่างของสารกันบูดออกซิไดซ์ เช่น Sodium Perborate และ Stabilized Oxychloro Complex (SOC) เป็นต้น รายละเอียดดังนี้

2.1 Sodium Perborate (GenAqua™) เป็นสารกันบูดออกซิเดชัน ที่ใช้ในการแก้ปัญหาด้านทัศนกรรมมาตั้งแต่ปี 1950 และเป็นหนึ่งในสารกันบูดประเภทออกซิเดชันชนิดแรกที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ยาตา Sodium Perborate เปลี่ยนการสังเคราะห์โปรตีนภายในเซลล์แบคทีเรียโดยออกซิไดซ์เยื่อหุ้มเซลล์ และเปลี่ยนเอนไซม์ที่จับกับเมมเบรนทำให้เกิดการยับยั้งเอนไซม์

เมื่อสัมผัสกับสภาพแวดล้อมที่เป็นน้ำ จะถูกเร่งปฏิกิริยากลายเป็น hydrogen peroxide น้ำ และออกซิเจน นี่เป็นคุณสมบัติเฉพาะของสารประกอบนี้ hydrogen peroxide ที่เกิดจากปฏิกิริยานี้ฆ่าจุลินทรีย์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังมีประสิทธิภาพต่อเชื้อรา *Aspergillus niger* อีกด้วย

2.2 Stabilized Oxychloro Complex (SOC) เป็นสารกันบูดประเภทออกซิไดซ์ ถูกนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์ยารักษาโรคตาในช่วงกลางปี 1990 และได้กลายเป็นส่วนประกอบของน้ำตาเทียมและการเตรียมยารักษาต้อหินหลายชนิด รวมถึงยาหยอดตา brimonidine tartrate

Stabilized Oxychloro Complex ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถทนต่อพื้นผิวของลูกตาได้ดี แม้ที่ Stabilized Oxychloro Complex ที่มีความเข้มข้นต่ำมาก (0.005%)ฤทธิ์ต้านจุลชีพก็ยังคงกว้างสิ่งนี้ได้รับการยืนยันในระหว่างการทดลองซึ่งให้ Stabilized Oxychloro Complex กับผู้ป่วยมากถึง 8 ครั้งต่อวัน พบว่าไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ในร่างกาย มีฤทธิ์ต้านจุลชีพกว้างคือมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย เชื้อรา และไวรัส

ในทางเคมี Stabilized Oxychloro Complex เป็นส่วนผสมของคลอรีนไดออกไซด์ คลอไรท์ และคลอเรต เมื่อสัมผัสกับแสง Stabilized Oxychloro Complex จะแยกตัวออกเป็นน้ำ ออกซิเจน ไฮโดรเจน และอนุมูลอิสระจากคลอรีน อนุมูลอิสระของคลอรีนจะยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของจุลินทรีย์ภายในเซลล์โดยการออกซิเดชันของ glutathione ซึ่งทำให้เซลล์จุลินทรีย์ตาย

3. Ionic-buffered Preservatives (สารกันบูดบัฟเฟอร์ Ionic) ระบบบัฟเฟอร์ไอออนิก เป็นสารกันบูดในผลิตภัณฑ์ยาตาชนิดใหม่ล่าสุด ทำหน้าที่ในลักษณะเดียวกันกับสารกันบูดออกซิไดซ์ เป็นส่วนผสมของ boric acid, zinc, sorbitol and propylene glycol ระบบบัฟเฟอร์ไอออนิกนี้ แสดงให้เห็นว่ามีคุณสมบัติต้านเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา แต่เมื่อระบบบัฟเฟอร์ไอออนิก ส่วนประกอบปกติที่พบในฟิล์มน้ำตาของดวงตา สารดังกล่าวจะไม่ทำงาน ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ต่อผิวตาน้อยลงเมื่อเทียบกับสารกันบูดทั่วไป ตัวอย่างดังต่อไปนี้

3.1 SofZia™ เป็นความก้าวหน้าล่าสุดในด้านสารกันบูดสำหรับตา และเป็นระบบสารกันบูดที่มีอยู่ในการเตรียมยาหยอดตา travoprost (Travatan Z®) เมื่อสัมผัสกับไอออนบวก เช่น ไอออนที่ปกติพบในฟิล์มน้ำตาของดวงตา sofZia จะถือว่าไม่ทำงาน สิ่งนี้คิดว่าจะทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ต่อผิวหนังน้อยลงเมื่อเทียบกับสารกันบูดทั่วไป

Travatan Z® เป็น Prostaglandin Analogue ตัวแรกที่เก็บรักษาไว้ด้วยสารอื่นที่ไม่ใช่ Benzalkonium Chloride ระบบ sofZia™ สามารถเก็บรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพในขณะที่จัดเก็บ แต่เมื่อนำยาเข้าตา ยาจะถูกดัดแปลงเป็นองค์ประกอบที่ไม่เป็นอันตรายซึ่งอ่อนโยนต่อผิวของลูกตา โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระจกตาและเยื่อตาที่คล้ายกับน้ำตาเทียมที่ปราศจากสารกันเสีย นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อตาและการเปลี่ยนแปลงของกระจกตาที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ travoprost ที่มี Benzalkonium Chloride เป็นสารกันบูด

จะเห็นว่าสารกันบูดที่อยู่ในยาหยอดตาชนิดสามารถทำให้เซลล์เยื่อกระจกตาถูกทำลายได้ เช่น benzalkonium chloride ผลข้างเคียงจากสารกันบูดในยาหยอดตามักจะเกี่ยวข้องกับปริมาณความถี่ในการใช้ยาหยอดตา ผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาหยอดตาที่มีสารกันบูดชนิดสารลดแรงตึงผิว แพทย์อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นสูตรที่ไม่มีสารกันบูดลดแรงตึงผิวหรือสารลดแรงตึงผิวที่มีความเข้มข้นต่ำ มีการพบว่ายาหยอดตาปราศจากสารกันบูดสำหรับโรคต้อหินมีอัตราการอักเสบที่ลดลงและผลข้างเคียงโดยรวมน้อยกว่ายาหยอดตาที่มีส่วนประกอบของสารกันบูด ในผู้ที่ใช้คอนแทคเลนส์ควรถอดออกก่อนการใช้ยาหยอดตา รอประมาณ 10 นาที เพื่อให้ยาดูดซึมผ่านแล้วจึงค่อยสวมคอนแทคเลนส์ เนื่องจากคอนแทคเลนส์ดูดซับสารกันบูดนี้ได้และทำให้เยื่อกระจกตาสัมผัสกับสารนี้เป็นเวลานาน ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการทำลายเซลล์เยื่อกระจกตา

เมื่อมีการใช้สารกันบูดหลายชนิดในผลิตภัณฑ์ยาตา การใช้ยารักษาโรคตาซ้ำๆ ซึ่งมักจำเป็นในการรักษาโรคทางตาต่างๆ เช่น โรคต้อหิน และโรคตาแห้ง จะก่อให้เกิดการระคายเคืองตาตาแห้ง และการสูญเสียเซลล์เยื่อตา ความรุนแรงของผลกระทบเหล่านี้สัมพันธ์กับระยะเวลาในการใช้ยา ชนิด ความเข้มข้นของสารกันบูดที่ใช้ในยา และจำนวนยาหยอดตาทั้งหมดที่ผู้ป่วยใช้ตลอดทั้งวัน

จากรายละเอียดดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่า แม้สารกันบูดต่างๆ ที่กล่าวถึงจะช่วยยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ยาหยอดตาได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่สารกันบูดเหล่านี้ก็มีผลกระทบต่อพื้นผิวของดวงตา และอาจส่งผลเสียในระยะยาวดวงตา ความสมดุลระหว่างประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพและการรักษาความปลอดภัยของดวงตานี้มีความสำคัญยิ่ง ปัจจุบันมีความสนใจในอุตสาหกรรมยาเพื่อพัฒนาสารกันบูดแบบใหม่ที่เป็นพิษต่อดวงตาน้อยลง

การพัฒนาสารกันบูดชนิดต่างๆ และความสนใจในผลที่เป็นอันตรายที่เกิดขึ้นในดวงตาซึ่งเป็นผลมาจากการรักษาเรื้อรัง เป็นหนทางในการเลิกใช้สารกันบูด ชนิดสารซักฟอกในอนาคต การพัฒนา

สูตรตำรับยังคงแสงหาสาร หรือวิธีการใหม่ที่จะรักษาสภาพยาในขวดชนิด Multiple Dose โดยที่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงในเนื้อเยื่อกระจกตาและเยื่อตาชั้นน้อยลง

การใช้ขวดชนิด Unit Dose ที่ไม่ต้องการสารกันบูดจะเพิ่มขึ้นและคุ้มค่ามากขึ้น ในขณะที่เทคโนโลยีที่ใหม่กว่าจะช่วยให้สามารถสร้างขวดชนิด Multiple Dose ที่ยับยั้งจุลินทรีย์ผ่านคุณสมบัติของวัสดุโดยธรรมชาติที่ไม่ขึ้นกับสารกันบูดแบบดั้งเดิม

การพัฒนาที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวนานขึ้น จะนำไปสู่การให้ยาที่ผิวลูกต่าน้อยครั้งลง ซึ่งจะช่วยลดการสัมผัสกับสารกันบูดทุกประเภท สุดท้าย การใช้ยาด้วยระบบส่งยา (medication depots) ฉีดเข้าตาหรือในช่องของเยื่อตาใต้ตา / เส้นเอ็น จะช่วยให้ใช้ยาเพียงครั้งเดียวโดยไม่ต้องให้ยาซ้ำ

อย่างไรก็ตาม เมื่อการพัฒนาดังกล่าวยังไม่สำเร็จลุล่วง ผู้ป่วยอาจต้องได้รับยาเฉพาะที่หลายชนิดเมื่อทำการรักษาโรคเกี่ยวกับตา สารกันบูดชนิดต่างๆ ถูกเติมลงในขวดยาชนิด Multiple Dose เพื่อยับยั้งการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ และสารกันบูดเหล่านี้เชื่อมโยงกับผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ของผิวลูกตา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Benzalkonium Chloride ที่รู้จัก และมีการใช้อย่างแพร่หลาย มีส่วนเกี่ยวข้องกับผลเสียหลายอย่าง เช่น การยับยั้งฟิล์มน้ำตา และความเสียหายต่อเซลล์เยื่อผิวที่ผิวลูกตา

2. หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล (Good Compounding Practice for Sterile Products in hospitals)

การเตรียมยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล ช่วยให้แพทย์สามารถเลือกให้ยาปราศจากเชื้อบางรายการที่มีความจำเป็นต่อผู้ป่วย แต่มีข้อจำกัดในการจัดซื้อ หรือเป็นรายการยาที่ไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด และเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ การเตรียมยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาลจำเป็นต้องมีหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียม^{22,23} ทั้งนี้มีนิยามศัพท์เพื่อความเข้าใจตรงกัน ทีมบุคลากร การจัดอบรม อุปกรณ์ อาคารสถานที่ ตามรายละเอียดดังนี้

1. นิยามศัพท์ที่ใช้ในงานยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล

1.1 บริเวณสะอาด (Clean area) หมายถึง บริเวณที่มีการควบคุมการปนเปื้อนของอนุภาคและจุลินทรีย์ ในสภาวะแวดล้อมให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด ถูกก่อสร้างและใช้งานเพื่อลดสิ่งปนเปื้อนที่จะถูกนำเข้าไป เกิดขึ้น หรือกักเก็บ ภายในบริเวณนั้น

1.2 กระบวนการในระบบปิด (Closed Procedure) หมายถึง กระบวนการที่ใช้ในการเตรียมผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อโดยถ่ายวัตถุดิบหรือสารละลายที่ปราศจากเชื้อ ลงในภาชนะที่ปิดสนิท และผ่านการทำไร้เชื้อ (Sterile) มาแล้ว ทั้งโดยตรง หรือโดยการใช้อุปกรณ์ถ่ายโอนที่ปราศจากเชื้อ โดยสารละลายนั้นไม่มีการสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอก

1.3 บริเวณวิกฤต (Critical zone) หมายถึง ส่วนของพื้นที่ปฏิบัติงานควบคุม (Controlled work area) ซึ่งจะเป็นบริเวณที่ภาชนะบรรจุถูกเปิดและผลิตภัณฑ์ได้สัมผัสกับสภาวะแวดล้อม โดยลดการปนเปื้อนจากอนุภาคและจุลินทรีย์ได้ตามเกณฑ์ที่กำหนด

2. บุคลากร

สำหรับบุคลากรผู้ปฏิบัติงานในหน่วยเตรียมยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล มีรายละเอียดประกอบด้วย

2.1 คุณวุฒิ

2.1.1 เกสัชกร มีใบอนุญาตประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และควรมีประสบการณ์ หรือได้รับการฝึกอบรมการเตรียมยาปราศจากเชื้อ

2.1.2 เจ้าพนักงานเภสัชกรรมหรือพนักงานผู้ช่วย ควรจบการศึกษาระดับมัธยมศึกษาปีที่ 6 เป็นอย่างน้อย และต้องผ่านการอบรมจากเภสัชกรโรงพยาบาลที่มีประสบการณ์ หรือได้ผ่านการอบรมการเตรียมยาปราศจากเชื้อมาแล้ว เพื่อให้มีคุณสมบัติและความรู้ที่เหมาะสมสามารถดำเนินการตามหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย มีความเข้าใจและรับผิดชอบในงานที่ปฏิบัติได้

2.2 การฝึกอบรม เจ้าพนักงานเภสัชกรรมหรือพนักงานผู้ช่วย ต้องได้รับการฝึกสอนงานจากเภสัชกรงานผลิตอย่างต่อเนื่อง งานที่ฝึกสอนงานอาจประกอบด้วย

2.2.1 การฝึกใช้เครื่องมือบางชนิด เช่น เครื่องชั่ง และเครื่องตวง

2.2.2 การฝึกเทคนิคทางเภสัชกรรม เช่น การปาดผสม (levigation) การบดผสม (trituration) การผสมแบบ geometric dilution

2.2.3 การสอนคุณสมบัติของยาในรูปแบบต่าง ๆ และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น ความคงตัวและการเก็บรักษา

2.2.4 การคำนวณทางเภสัชกรรม

วิธีการฝึกสอนงานอาจทำได้ โดยการบรรยาย สาธิต และฝึกปฏิบัติต่อเนื่องอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง โดยมีเอกสารประกอบการสอน การประเมินผลประเมินจากการฝึกปฏิบัติ ลักษณะยาที่ผลิต และการสอบข้อเขียนทั้งนี้การฝึกอบรมต้องมีการบันทึกการฝึกอบรมไว้ทุกครั้ง

2.3 ด้านการแต่งกาย

ควรแต่งกายด้วยเสื้อผ้าที่สะอาด และมีการป้องกันการปนเปื้อนจากอวัยวะของร่างกาย เช่น จากผม ใบหน้า มือและแขน ขณะเดียวกันมีการป้องกันอันตรายที่อาจจะเกิดแก่อวัยวะเหล่านั้นด้วยมีข้อแนะนำในการแต่งกายคือสวมเสื้อคลุมที่สะอาด มีหมวกคลุมผม ผ้าปิดปาก ถุงมือตามความจำเป็น ในกรณีใช้สารเคมีอันตราย ควรสวมแว่นตา ถุงมือ หน้ากาก และที่คลุมรองเท้า

2.4 ด้านสุขภาพอนามัยของพนักงาน

2.4.1 เจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานจะต้องมีสุขภาพอนามัยดี และได้รับการตรวจสุขภาพอย่างน้อย ปีละ 1 ครั้ง

2.4.2 ควรมีการอบรมพนักงานเกี่ยวกับสุขภาพอนามัยส่วนบุคคล โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เจ้าหน้าที่ที่ทำงานด้านการเตรียมยาโดยตรง

2.4.3 เจ้าหน้าที่ที่เป็นโรคติดต่อ หรือมีบาดแผลเปิดบริเวณผิวหนังของร่างกาย ห้ามปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมยา

2.5 ความรับผิดชอบของบุคลากร (Personnel Responsibilities)

บุคลากรผู้เตรียมยา หมายถึงบุคคลซึ่งเกี่ยวข้องในการเตรียมยาปราศจากเชื้อ โดยบุคลากรผู้เตรียมยามีความรับผิดชอบในการรับประกันว่ายามีความพร้อมปราศจากเชื้อนั้น

2.5.1 มีการระบุชนิด มีการชั่งตวงวัด เจือจาง และการผสมอย่างแม่นยำ

2.5.2 มีวิธีการทำให้บริสุทธิ์ มีการทำให้ปราศจากเชื้อ

2.5.3 มีการบรรจุ การปิดผนึก ปิดฉลาก การเก็บรักษา จำหน่าย และกระจายยา รวมถึงมีการกำจัดยา หากไม่ได้ใช้งานได้อย่างถูกต้อง

บุคลากรผู้เตรียมยาต้องมีความเข้าใจว่าการผสมด้วยส่วนผสมที่ต่างกันจะส่งผลต่อ Bioavailability ความเข้ากันได้ทั้งทางกายภาพและเคมี pH และ ความเข้มข้นอย่างไร ปัจจัยที่ส่งผลต่อความคงสภาพ (เช่น อุณหภูมิ pH การดูดซับ photolysis และ การสลายตัวทางเคมี) ต้องได้รับการตรวจสอบประเมินอย่างระมัดระวัง และ ต้องมีข้อมูลสนับสนุนจากแหล่งอ้างอิงที่น่าเชื่อถือหรือการ

ทดสอบที่เหมาะสม

บุคลากรผู้เตรียมยาต้องเข้าใจ และสามารถสาธิตวิธีการ Aseptic technique ที่ใช้กับผลิตภัณฑ์และระบบที่ใช้ในการเตรียมยาปราศจากเชื้อ เช่น เข็ม หลอดฉีดยา ชุดบริหารยา (administration sets) ภาชนะใส่ของเหลว และ อุปกรณ์ผสมยา บุคลากรผู้เตรียมยาต้องเข้าใจชนิดของ PECs, HEPA filter และหลักการในการไหลเวียนของอากาศซึ่งเป็นส่วนที่สำคัญมากในการเตรียมในระบบปราศจากเชื้อ

ควรกำหนดเป็นนโยบายร่วมกันระหว่างหน่วยอาชีวอนามัยและหน่วยควบคุมการติดเชื้อเพื่อกำหนดเกณฑ์ทางสุขภาพของบุคลากรผู้เตรียมยา หากผู้เตรียมยามีอาการ weeping sores แผลฉีก และมีสารคัดหลั่งไหลออกมา ผื่นแดง เยื่อตาอักเสบ หรือติดเชื้อในทางเดินหายใจ ก็จะต้องไม่เข้าร่วมในกระบวนการเตรียมยาปราศจากเชื้อจนกว่าอาการเหล่านั้นจะหายไป

นอกจากนี้ควรมีการเน้นย้ำในการรักษาคุณภาพของมาตรฐานสำหรับการควบคุมกระบวนการ องค์ประกอบและสภาวะแวดล้อม ทักษะและความรู้ของบุคลากร ผู้ทำหน้าที่เตรียมยาปราศจากเชื้อ

การระบุและตรวจสอบที่แม่นยำในคุณภาพและความบริสุทธิ์ของ sterile chemicals หรือ non-sterile ingredients มีความจำเป็นอย่างมากสำหรับการเตรียมยาปราศจากเชื้อ โดยตรวจสอบตั้งแต่การรับวัตถุดิบจากผู้ผลิตตลอดจนการเปิดบรรจุภัณฑ์ ควรตรวจสอบรอยแตกในบรรจุภัณฑ์ หรือการปิดสนิท ตลอดจนถึง สี กลิ่น และลักษณะเนื้อสารที่เหมาะสม

ถ้าหากส่วนประกอบที่เป็น non-sterile ไม่ได้ถูกกำหนดอยู่ใน USP หรือ National Formulary Products ก็จำเป็นต้องมีเอกสาร Certificate of Analysis จากผู้ผลิต เมื่อมีการรับวัตถุดิบใดก็ตามจากผู้ผลิตจะต้องมีการระบุวันที่รับเข้ามาอย่างชัดเจนในแต่ละบรรจุภัณฑ์ หากไม่มีการระบุวันสิ้นอายุของวัตถุดิบ โดยมักจะมีการกำหนดวันที่ควรใช้ก่อนไว้ที่ระยะเวลา 3 ปี นับตั้งแต่วันที่เปิดใช้ ยกเว้นหากสามารถทดสอบผลิตภัณฑ์ด้วยวิธีการตามที่กำหนดไว้ใน USP (ถ้ามี) ก็สามารถยืดอายุการใช้งานได้นานขึ้น

3. สถานที่และอุปกรณ์

3.1 สถานที่ สถานที่เตรียมยาปราศจากเชื้อควรอยู่ในบริเวณสิ่งแวดล้อมที่อำนวยความสะดวกแก่การเตรียมยาและมีการป้องกันความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจาก ผลิตภัณฑ์ หรือวัตถุดิบให้มากที่สุดที่สุดในบริเวณ Clean area ระดับต่างๆสามารถแบ่งได้เป็น 4 ระดับ คือ A,B,C และD โดยระดับของห้องเตรียมสามารถจัดแบ่งได้ตามคุณลักษณะของการดำเนินงานซึ่งมีข้อกำหนดดังนี้

3.1.1 การผลิตยาปราศจากเชื้อ ต้องทำในบริเวณสะอาด ทางเข้าสำหรับบุคลากร ผู้ปฏิบัติงาน ทางเข้าสำหรับเครื่องมือ วัตถุตั้งต้น หรือวัสดุการบรรจุ ต้องผ่านแอร์ล็อก บริเวณสะอาดต้องดูแลรักษาให้มีมาตรฐานความสะอาดที่เหมาะสม และอากาศที่จ่ายเข้าต้องผ่านแผ่น

กรองที่มีประสิทธิภาพเหมาะสม

3.1.2 การปฏิบัติงานในการเตรียมส่วนประกอบ การเตรียมผลิตภัณฑ์และการบรรจุต้องทำในบริเวณที่แยกกันเป็นส่วนภายในบริเวณสะอาด การดำเนินการผลิตแบ่งเป็นสองประเภท

ประเภทแรก เป็นการผลิตด้วยกระบวนการทำให้ผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย (Terminally sterilized)

ประเภทที่สอง เป็นการผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ (Conducted aseptically) ในบางขั้นตอน หรือทุกขั้นตอนการผลิต

3.1.3 บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งตามคุณลักษณะที่กำหนดของสภาวะแวดล้อมกระบวนการผลิตแต่ละขั้นตอนต้องการระดับความสะอาดของสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมในสถานะกำลังปฏิบัติงาน เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดในการปนเปื้อนของอนุภาคหรือจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ วัตถุ หรือวัสดุการบรรจุ บริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อต้องออกแบบ และผ่านการตรวจสอบว่า ได้ระดับความสะอาดของอากาศตามที่กำหนดในสถานะ

“ไม่มีการปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการติดตั้งระบบและเปิดใช้งาน พร้อมทั้งมีการทำงานของเครื่องมือผลิต แต่ไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น

“กำลังปฏิบัติงาน” เป็นสภาวะที่มีการเปิดใช้งานระบบที่ติดตั้งไว้ตามวิธีการใช้ที่กำหนด พร้อมทั้งมีผู้ปฏิบัติงานกำลังปฏิบัติงานตามจำนวนที่ระบุ

และต้องมีการกำหนดสถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” และสถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงานสำหรับห้องสะอาดแต่ละห้อง หรือกลุ่มของห้องสะอาดบริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งเป็น 4 ระดับคือ

ระดับ A : เป็นบริเวณเฉพาะสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เช่น บริเวณบรรจุ บริเวณภาชนะสำหรับจุกยาง บริเวณที่แอมพูล และไวแอลเปิดอยู่ บริเวณการประกอบอุปกรณ์ปราศจากเชื้อ ตามปกติสภาวะเช่นนี้ทำได้โดยใช้ลามินาร์แอร์โฟลว์

ระบบลามินาร์แอร์โฟลว์ (Laminar Air Flow) ต้องมีความเร็วลมอย่างสม่ำเสมอในช่วง 0.36 – 0.54 เมตร/วินาที ที่ตำแหน่งของการทำงาน โดยต้องแสดงให้เห็นถึงการรักษาสภาพการไหลของอากาศเป็นแนวนานกันและมีการตรวจสอบความถูกต้อง โดยที่ไอโซเลเตอร์ (Isolators) และตู้ทำงานที่มีถุงมือ อาจใช้การไหลของอากาศไปในทิศทางเดียวกัน (Uni-directional air flow) และใช้ความเร็วที่ต่ำกว่า

ระดับ B : เป็นบริเวณสภาวะแวดล้อมสำหรับบริเวณระดับ A ที่ใช้สำหรับการเตรียม และการบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ระดับ C และ D : เป็นบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อในขั้นตอนที่มีความวิกฤตน้อยกว่าการแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด

3.1.4 การแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาด จำแนกตามมาตรฐาน EN/ISO 14644-1

3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์

3.2.1 เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ (Isolator Technology)

- การใช้เทคโนโลยีไอโซเลเตอร์เพื่อลดการที่ผู้ปฏิบัติงานต้องเข้าไปอยู่ในบริเวณของกระบวนการผลิต ซึ่งมีผลทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ สามารถลดความเสี่ยงจากการปนเปื้อนจุลินทรีย์จากสิ่งแวดล้อมอย่างมีนัยสำคัญ

ไอโซเลเตอร์ และอุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุดิบเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์เพื่อลดการปนเปื้อนมีหลายแบบ ไอโซเลเตอร์และสถานะแวดล้อมโดยรอบต้องออกแบบ เพื่อให้คุณภาพของอากาศสอดคล้องกับข้อกำหนดของบริเวณดังกล่าว ไอโซเลเตอร์ทำจากวัสดุหลายชนิดที่อาจปรากฏและรู้ได้มากมายต่างกัน อุปกรณ์สำหรับส่งวัตถุดิบเข้าและออกจากไอโซเลเตอร์มีได้หลายแบบ ตั้งแต่ประตูเดียวจนถึงสองประตู ที่ออกแบบให้เป็นระบบปิดสนิท พร้อมทั้งมีกลไกการทำให้ปราศจากเชื้อ

- ต้องระมัดระวังการขนถ่ายของเข้าและออกไอโซเลเตอร์ ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของการปนเปื้อนได้มากที่สุด โดยทั่วไปบริเวณภายในไอโซเลเตอร์เป็นบริเวณสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากบริเวณทำงานของอุปกรณ์ทั้งหมดนี้ อาจมีการไหลของอากาศที่ไม่เป็นลามินาร์ (Laminar)

- ระดับความสะอาดของอากาศสำหรับสถานะแวดล้อมที่ไอโซเลเตอร์ตั้งอยู่ ขึ้นอยู่กับการออกแบบ และการใช้งานของไอโซเลเตอร์ ซึ่งต้องมีการควบคุมโดยเฉพาะ สำหรับไอโซเลเตอร์ในกระบวนการปราศจากเชื้อต้องตั้งในบริเวณที่มีความสะอาดอย่างน้อยระดับ ดี (D)

- การใช้ไอโซเลเตอร์ ต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเหมาะสม โดยให้พิจารณาถึงปัจจัยวิกฤตทั้งหมดของเทคโนโลยีไอโซเลเตอร์ เช่น คุณภาพอากาศภายในและภายนอกของไอโซเลเตอร์ การกำจัดเชื้อของไอโซเลเตอร์ กระบวนการขนถ่าย และความสมบูรณ์ของไอโซเลเตอร์

- ต้องทำการตรวจติดตามการใช้งานของไอโซเลเตอร์เป็นประจำ และต้องมีการทดสอบการรั่วของไอโซเลเตอร์ และระบบถุงมืออย่างสม่ำเสมอ

ขนาดอนุภาคที่ยอมให้มีได้สูงสุด แสดงรายละเอียดตาม ลักษณะระดับการปฏิบัติงาน สำหรับผลิตภัณฑ์ แสดงรายละเอียดตาม ตารางที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ตารางแสดงจำนวนอนุภาคในอากาศที่ยอมให้มีได้สูงสุดในแต่ละระดับ

ระดับ	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ 1 ลูกบาศก์เมตร ที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าที่ระบุ			
	ไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest)		กำลังปฏิบัติงาน (in operation)	
	0.5 ไมโครเมตร	5 ไมโครเมตร	0.5 ไมโครเมตร	5 ไมโครเมตร
A	3520 3,52020	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2900
C	352,000	2900	352,000	2900
D	352,000	2900	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ

ตารางที่ 2 ลักษณะระดับการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจาก เชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
A	บรรจุผลิตภัณฑ์เมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติ
B	เตรียมสารละลายเมื่อมีความเสี่ยงกว่าปกติและการบรรจุผลิตภัณฑ์
C	เตรียมสารละลายและส่วนประกอบสำหรับการบรรจุ

ตารางที่ 3 สรุปการปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์เตรียมโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ

ระดับ	การปฏิบัติงานสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ปราศจาก เชื้อในขั้นตอนสุดท้าย
A	เตรียมและบรรจุโดยกระบวนการปราศจากเชื้อ
B	เตรียมสารละลายก่อนทำการกรอง
C	การดำเนินการกับส่วนประกอบหลังการล้าง

การเตรียมยาปราศจากเชื้อควรเตรียมในสิ่งแวดล้อมระดับ A นั่นก็คือ Laminar flow cabinet หรือตู้เตรียมความดันบวก ซึ่งควรมีความดันเป็นบวกราว 10-15 Pascal

ต้องกำหนดขีดจำกัดเตือน และขีดจำกัดปฏิบัติการที่เหมาะสมสำหรับผลการตรวจติดตามอนุภาคและจุลินทรีย์ ถ้าขีดจำกัดเหล่านี้มีค่าเกินกว่าที่กำหนด ต้องระบุวิธีปฏิบัติการแก้ไขสิ่งแวดล้อมที่ใช้ในการเตรียมยา

บุคลากรที่เข้าภายในต้องได้รับอนุญาตในการเข้าอย่างน้อยระดับความสะอาดของ Background ที่ใช้ใน LFC และเข้าภายในต้องได้รับอนุญาตในการเข้า อย่างน้อยระดับความสะอาดของ Background ที่ใช้ใน LFC และBSC นั้นจะต้องเป็นระดับ B เป็นอย่างน้อย และเป็นระดับ D เมื่อใช้ Isolator ขีดจำกัดสำหรับการตรวจติดตามจุลินทรีย์ และระดับความสะอาดของพื้นที่ปฏิบัติงาน และพื้นที่แวดล้อมโดยรอบ แสดงรายละเอียดดัง ตารางที่ 4 และ 5 ตามลำดับ

ตารางที่ 4 แสดงขีดจำกัดสำหรับการตรวจติดตามจุลินทรีย์ของบริเวณสะอาดระหว่างปฏิบัติงาน

ขีดจำกัดสำหรับการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ ⁽ⁿ⁾				
ระดับ	การสู่มตัวอย่าง อากาศ โคโลนี/ ลูกบาศก์เมตร	การวางจานอาหาร เพาะเชื้อ (เส้นผ่าน ศูนย์กลาง 90 มิลลิเมตร) โคโลนี/ 4 ชั่วโมง ^(ข)	จานสัมผัส (เส้น ผ่านศูนย์กลาง 55 มิลลิเมตร) โคโลนี/จาน	พิมพ์ถุงมือ จำนวน 5 นิ้ว โคโลนี/ถุงมือ
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

หมายเหตุ (ก) เป็นค่าเฉลี่ย (ข) อาจวางจานอาหารเพาะเชื้อแต่ละจานให้สัมผัสอากาศน้อยกว่า 4 ชั่วโมง

ตารางที่ 5 แสดงระดับความสะอาดของพื้นที่ปฏิบัติงาน และพื้นที่แวดล้อมโดยรอบ

	พื้นที่ปฏิบัติงาน	พื้นที่โดยรอบที่ปฏิบัติงาน
LFC/BSC	ระดับ A	ระดับ B
Isolators	ระดับ A	ระดับ B

4. เครื่องแต่งกาย (Clothing)

เครื่องแต่งกายควรมีคุณสมบัติที่เหมาะสมต่อการปฏิบัติหน้าที่ และควรใช้ในพื้นที่เฉพาะเท่านั้น โดยมีการกำหนดระดับความสะอาดตั้งแต่ศีรษะลงมาดังนี้

ระดับ D :

1. ผม แขน หนวด เครา ต้องได้รับการปกคลุม
2. ชุดคลุมรองเท้า
3. อุปกรณ์ ชั่งตวงวัด ควรจะต้องหลีกเลี่ยงกันปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมภายนอก

ระดับ C :

1. ผม, แขน หนวด เครา ต้องได้รับการสวมอุปกรณ์ปกปิด
2. ชุดคลุมที่ปกคลุมลำตัวตั้งแต่ ข้อมือ ชุดคลุมที่สามารถปกคลุมถึงคอ
3. ชุดคลุมรองเท้า และชุดนั้นต้องไม่ปล่อยเส้นใยออกมา

ระดับ A/B :

อุปกรณ์สวมใส่ที่ศีรษะต้องปิดบังผมได้อย่างมิดชิด ส่วนหนวดและเครานั้นต้องอยู่ในชุดที่คลุมลำคอ มีการสวมใส่หน้ากากเพื่อป้องกันละอองฝอยตกออกมามีการสวมถุงมืออย่างปราศจากเชื้อชนิดที่ไม่มีแป้งผสม หรือถุงมือพลาสติกและต้องได้รับการทำให้ปราศจากเชื้อ หรือ มีการสวมผ้าคลุมที่ได้รับการ

ทำให้ปราศจากเชื้อมาแล้ว ชุดจะต้องไม่ปลดปล่อยเส้นใยระหว่างการปฏิบัติหน้าที่จะต้องได้รับการเปลี่ยนหน้ากาก สำหรับเครื่องแต่งกายของบุคลากรห้ามนำเข้ามาเปลี่ยนในบริเวณความสะอาด ตั้งแต่ระดับ C ขึ้นไป ต้องมีการสวมใส่ผ้าคลุมป้องกันการปนเปื้อนในพื้นที่ความสะอาดในระดับ A/B โดยถุงมือหน้ากากจะต้องเปลี่ยนทุกครั้งเป็นอย่างน้อยสำหรับการทำงาน

5. การทำความสะอาด (Cleaning)

- ควรทำความสะอาดบริเวณที่สะอาดเป็นประจำตามเอกสารและขั้นตอนการอนุมัติ พนักงานที่ปฏิบัติหน้าที่ทำความสะอาดควรได้รับเอกสารการฝึกอบรมรวมถึงองค์ประกอบที่เกี่ยวข้องของ GMP และควรมีได้รับการประเมินว่ามีความสามารถก่อนที่จะได้รับอนุญาตให้ทำงานคนเดียวควรรู้และจัดเก็บอุปกรณ์เฉพาะเพื่อลดจุลชีววิทยา การปนเปื้อน ควรกำจัดหัวไม้ถูพื้น หรือผ้าเช็ดใหม่ทุกครั้งของการทำความสะอาด

- ควรใช้และจัดเก็บอุปกรณ์เฉพาะเพื่อลดจุลชีววิทยาการปนเปื้อน หัวของไม้ถูพื้นควรนำมาทำปราศจากเชื้อซ้ำ

- สารทำความสะอาดและสารทำให้ปราศจากเชื้อ ควรปราศจากจุลินทรีย์ และที่ใช้ในพื้นที่ระดับ A และ B

- มีการตรวจเชื้อจุลินทรีย์บนพื้นผิว

- ควรพิจารณาการใช้สารทำความสะอาดฆ่าเชื้อเป็นระยะ ๆ เพื่อลดการปนเปื้อนจากจุลินทรีย์

- ควรใช้สารทำความสะอาดที่มีคุณสมบัติเป็น Virucidal ในผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของเลือด

- สำหรับสเปรย์แอลกอฮอล์ที่ปราศจากเชื้อและวัสดุอื่นๆ ที่นำเข้าไปในบริเวณที่สะอาดควรกำหนดวันหมดอายุที่ใช้แล้ว

6. เอกสารควบคุม บันทึก และรายงานการผลิต

- มีการบันทึกการประมวลผล จากรูปแบบหลักที่ได้รับการอนุมัติอย่างเหมาะสมและได้รับการอนุมัติก่อนใช้งาน ควรมีรายละเอียดเพียงพอเพื่อให้สามารถตรวจสอบย้อนกลับที่มาของวัสดุและส่วนประกอบเริ่มต้นเพื่อสร้างแนวทางการตรวจสอบสำหรับผลิตภัณฑ์

- เอกสารที่บันทึกกระบวนการต่างๆ ที่เสร็จสิ้นจะต้องเก็บรักษาไว้เป็นระยะเวลาไม่ต่ำกว่า 1 ปี นับจากวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้น หลังจากวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ เอกสารบันทึกการเตรียม รวมถึงใบสั่งยา จะต้องเก็บรักษาไว้ไม่ต่ำกว่า 5 ปี

- เอกสารแบบบันทึก และกระบวนการต่างๆ จะต้องได้รับการออกแบบให้เกิดความคลาดเคลื่อนให้น้อยที่สุด โดยเอกสารกระบวนการและการบันทึกนั้น อาจจะควบรวมเป็นเอกสารชุดเดียว

7. กระบวนการผลิตยา

- กระบวนการปราศจากเชื้อนั้นจะต้องอยู่ภายใต้การควบคุมในหลายขั้นตอนที่มีมาตรฐาน

เพื่อให้มั่นใจได้ว่ามีประสิทธิผลในการทำให้ปราศจากเชื้อ

- มีการสอบสวนกระบวนการต่างๆ เป็นช่วงๆ
- ควรให้ความสนใจเป็นพิเศษเมื่อใช้วิธีการฆ่าเชื้อไม่ได้อธิบายไว้ในเอกสารตำรับฉบับปัจจุบันหรือเมื่อมีการใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ซึ่งไม่ใช่สารละลายที่เป็นน้ำหรือน้ำมันธรรมดา

7.1 องค์ประกอบของตำรับยา

7.1.1 สารเคมี/ตัวยาสำคัญ และตัวยาช่วย

- ต้องเข้ามาตรฐานตามตำรายา (pharmacopoeia) ที่เป็นที่ยอมรับหรือเป็นชนิดที่ใช้ผลิตยา มีใบรับรองการวิเคราะห์ (certificate of analysis) กำกับมาด้วย และชื่อจากแหล่งซื้อที่เชื่อถือได้
- ในกรณีที่แพทย์ไม่ระบุรูปแบบ (dosage Form) ของยาที่ให้เตรียมและให้เภสัชกรเป็นผู้กำหนด ควรเลือกใช้สารเคมีให้สอดคล้องรูปแบบยาที่ต้องการผลิตปัจจัยที่นำมาใช้ในการเลือกรูปแบบยา ได้แก่

ก. คุณสมบัติทางเคมี และกายภาพของตัวยาสำคัญ

ข. รูปแบบยาที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุด

ค. ประวัติผู้ป่วย เช่น อายุ และสถานะของผู้ป่วย

ง. ลักษณะโรคที่ต้องการรักษา

จ. ความสะดวกในการให้ยา และการใช้ยาของผู้ป่วย

7.1.2 การเลือกรูปแบบยารับประทาน มีแนวทางกว้าง ๆ ดังนี้

- ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นของเหลว อาจเลือกผลิตในรูปแบบยาน้ำ เช่น ยาน้ำใส ยาน้ำเชื่อม หรือยาอิลิกเซอร์
- ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นผลึกหรือผง อาจผลิตในรูปแบบของยาผงแบ่งบรรจุ (Divided Powders) เช่น ยาซอง หรือยาแคปซูล
- ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นทั้งของเหลวและผงแห้ง อาจผลิตเป็นยาน้ำใส ยาน้ำแขวนตะกอน ยาอิลิกเซอร์ หรือยาอิมัลชัน
- ยาประเภทออกฤทธิ์นาน (extended release หรือ delayed release) ไม่ควรบด เพื่อนำมาใช้เป็นผงยาสำคัญ
- ยาฉีดถ้าตัวยาสำคัญเป็นยาฉีดควรตรวจสอบชนิดของเกลือ (เพราะเกลือบางชนิดอาจเป็น prodrugs ซึ่งจะไม่ออกฤทธิ์เมื่อให้ในรูปแบบอื่น เช่น การรับประทาน) ความคงตัวของตัวยาในน้ำย่อยอาหาร first pass effect และความนำรับประทาน ถ้าเป็นยาฉีดที่อยู่ในรูปแบบผงแห้งต้องพึงระวังว่าอายุของตัวยาอาจจะสั้นมาก

7.2 ปริมาณที่ผลิต

การกำหนดปริมาณที่ผลิตในแต่ละครั้งจะขึ้นกับมาตรฐานและความพร้อมของแต่ละโรงพยาบาล โดยทั่วไปจะขึ้นกับปริมาณยาในใบสั่งยา และความคงตัวถ้าเป็นไปได้ควรทำการตรวจวิเคราะห์ทางเคมีเพื่อให้มั่นใจว่ายาที่ผลิตมีคุณภาพสม่ำเสมอและความคงตัวดีเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของสารหรือวิธีการเตรียม

ควรทำการวิเคราะห์ซ้ำอีกครั้ง บันทึกผลการวิเคราะห์และเก็บไว้เป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่าที่เวลาที่กำหนดในการเก็บบันทึกใบสั่งยาจ่ายยาที่ผลิต

8. การเก็บรักษาสารเคมี และเวชภัณฑ์

8.1 ควรเก็บตามมาตรฐานเภสัชตำรับ หรือ ตามที่ผู้แทนจำหน่ายแนะนำ เช่น เก็บในภาชนะปิดสนิท ป้องกันแสง มีฉลากกำกับระบุวิธีเก็บ และเลขที่ผลิต

8.2 เก็บรักษามีใบรับรองการวิเคราะห์ (certificate of analysis) และเอกสารกำกับสารเคมี/เวชภัณฑ์แต่ละชนิดไว้เป็นหลักฐานเพื่อใช้ในการศึกษาลักษณะของสารเคมี และการทำข้อกำหนดเกี่ยวกับการเก็บรักษา

8.3 ควรเก็บรักษาตามอุณหภูมิที่กำหนดให้เก็บสารเคมีและเวชภัณฑ์นั้น ๆ โดยที่

8.3.1 อุณหภูมิห้องควบคุม (controlled room temperature) อาจมีได้ 2 ความหมายซึ่งต้องเลือกใช้ให้เหมาะสม คือ

- การควบคุมอุณหภูมิที่ 30 ± 2 องศาเซลเซียส เป็นอุณหภูมิที่ใช้ในการศึกษาความคงสภาพของตำรับยา ส่วนการควบคุมอุณหภูมิในห้องเก็บสารเคมีและเวชภัณฑ์

- ความหมายโดยทั่วไปหมายถึงอุณหภูมิในห้องปรับอากาศประมาณ 25 องศาเซลเซียส (อุณหภูมิห้องทั่วไปของประเทศไทย จะอยู่ระหว่าง 23 ถึง 35 องศาเซลเซียส)

8.3.2 อุณหภูมิตู้เย็น (refrigerate) จะอยู่ระหว่าง 2 และ 8 องศาเซลเซียส

8.3.3 อุณหภูมิช่องแข็ง (freezer) จะอยู่ระหว่าง -20 และ -10 องศาเซลเซียส

8.4 สารเคมีที่เป็นอันตราย เช่น อะซิโตน (acetone) แอลกอฮอล์ (alcohol) กรด-เบส (acids - bases) ควรแยกเก็บต่างหากเพื่อความปลอดภัย

8.5 ข้อมูลเกี่ยวกับการเก็บรักษาสารเคมี และเวชภัณฑ์ หาเพิ่มเติมได้จาก USP DI Volume I และ General Notices and Requirements Section และ section อื่นที่เกี่ยวข้องของ USP-NF และตำรายาอื่น

9. ความคงตัว และควรใช้ก่อนวันที่ (beyond-use date)

9.1 ความคงตัว เภสัชตำรับ USP และ NF กำหนดความคงตัวของยาในรูปแบบต่างๆ ไว้ว่าต้องมีคุณสมบัติทางกายภาพ ทางเคมี ทางจุลชีววิทยา มีประสิทธิภาพในการรักษา ไม่มีความเป็นพิษ มีความคงตัวตามที่กำหนดตลอดการเก็บรักษาและนำไปใช้ มีคุณสมบัติและลักษณะเหมือนกับ

ยาขณะผลิตและอาจจะมีการสุ่มตรวจวิเคราะห์เพื่อเป็นการควบคุมคุณภาพของยาเตรียม

ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อความคงตัวของยาที่ผลิต ได้แก่ อุณหภูมิ แสงสว่าง ความชื้น ขนาดอนุภาค ความเป็นกรดด่าง ความบริสุทธิ์ของน้ำ คุณสมบัติของสารละลาย ภาชนะบรรจุ การปนเปื้อน และขั้นตอนการผลิต

9.2 ควรใช้ก่อนวันที่ (beyond-use date) การกำหนดควรใช้ก่อนวันที่ ... ของยาที่ผลิตจะต้องอาศัยข้อมูลความคงตัวของสารเคมีที่กำหนดมาจากผู้ผลิต หรือผู้แทนจำหน่าย หรือจากเภสัชตำรับ และวารสารทางวิชาการหรือจากเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูปที่จำหน่ายในท้องตลาดถ้าใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่จำหน่ายเป็นแหล่งของสารสำคัญ ในการผลิต อาจคำนวณควรใช้ก่อนวันที่ ... จากวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ยาที่ซื้อ

โดยทั่วไปการกำหนดวันหมดอายุของยาที่ผลิตในโรงพยาบาลที่เก็บไว้ในภาชนะปิดสนิท กันแสง และเก็บในห้องที่มีการควบคุมอุณหภูมิอาจใช้แนวทางกว้าง ดังรายละเอียดตามตารางที่ 6 นี้

ตารางที่ 6 การกำหนดอายุวันที่หมดอายุผลิตภัณฑ์

ยาที่ไม่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ : ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกินเวลาที่เหลืออยู่ของส่วนประกอบที่อายุสั้นที่สุดในสูตรตำรับ หรือกำหนดไว้ 6 เดือน ขึ้นอยู่กับว่าสิ่งใดจะถึงก่อน
ยารับประทานที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ: ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกิน 14 วัน เมื่อเก็บในห้องที่มีการควบคุมอุณหภูมิอย่างเหมาะสม
ยาใช้ภายนอก ยาใช้กับเยื่อหู หรือยาแก้อักเสบที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ : ควรใช้ก่อนวันที่ ... จะกำหนดไว้ไม่เกิน 30 วัน
หมายเหตุ : ควรใช้ก่อนวันที่ ... เป็นการแนะนำสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ปราศจากเชื้อในกรณีที่ไม่มีความคงตัวของยาหรือยาเตรียมนั้นๆ ควรใช้ก่อนวันที่ ... ไม่ควรมีระยะเวลาเกินกว่าวันสิ้นอายุที่ระบุไว้ของส่วนประกอบใดส่วนประกอบหนึ่ง

*สำหรับการกำหนดวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ จะต้องอยู่ภายใต้สภาวะแวดล้อมการเตรียมที่เภสัชตำรับ USP-NF กำหนดเท่านั้น

10. การควบคุมคุณภาพ (Quality Control)

10.1 วัตถุประสงค์ตั้งต้น ทั้งที่เป็นส่วนประกอบ และวัสดุบรรจุภัณฑ์ทั้งหมดควรได้รับการตรวจสอบเพื่อให้มั่นใจได้ว่าตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด

10.2 ถ้าวัตถุประสงค์ตั้งต้นที่ได้รับการประเมินคุณภาพ และมีใบรับรองมาแล้วนั้น สามารถอนุญาตให้ไม่ต้องตรวจประเมินซ้ำ

10.3 ถ้าผลิตภัณฑ์ที่ถูกเตรียมขึ้นนั้นสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ไม่มีความจำเป็นต้องมีการตรวจสอบคุณภาพ

10.4 กำหนดขอบเขตการทดสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในด้านความคงตัวทางกายภาพเคมีตามข้อกำหนด

10.5 การเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจวิเคราะห์ ลักษณะทางกายภาพ และทางเคมีนั้น สามารถนำมาจาก :

- ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ใช้
- ตัวอย่างเพิ่มเติมที่จัดทำขึ้นเป็นพิเศษ
- ตัวอย่างในกระบวนการที่นำมา เมื่อสิ้นสุดการผสมขึ้นตอนก่อนปิดผนึก และก่อนถอดออกจากบริเวณวิกฤติ

10.6 การตรวจวิเคราะห์เชื้อจุลินทรีย์ควรดำเนินการสุ่มวิเคราะห์เป็นระยะ

10.7 มีการบันทึกปริมาณการผลิตที่ต่างจากไปเดิมโดยนำมาคำนวณค่าเบี่ยงเบนที่เกิดขึ้น

10.8 ห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการทดสอบเชื้อ จะต้องมีศักยภาพพื้นฐานที่จำเป็นเกี่ยวกับการเตรียมผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ และมีการสอบสวนกระบวนการวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์และสารตัวอย่าง (Responsible person) จะต้องเป็นผู้ประเมินศักยภาพของบุคลากรในห้องปฏิบัติการว่ามีองค์ความรู้ ทักษะ ที่เพียงพอในเรื่องการวิเคราะห์ ควบคุมคุณภาพทางด้านเชื้อจุลินทรีย์หรือไม่ กรณีบุคลากรที่ปฏิบัติหน้าที่เตรียมผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อเป็นประจำ และต่อเนื่อง ไม่มีความจำเป็นต้องรับการสอบสวนทักษะการเตรียมปราศจากเชื้อซ้ำ

10.9 วิธีการวิเคราะห์ควรมีความเที่ยงตรง เหมาะสม สามารถตรวจสอบพบได้

11. การจ้างผลิต หรือ การวิเคราะห์

ควรมีการจัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ (Standard Operating Procedure: SOP) ในการจ้างผลิตหรือ วิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมขึ้น โดยควรกำหนดเป็นแผนการจ้างรายปี ทั้งนี้ให้มีข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ และระยะเวลาดำเนินการ

12. การรับเรื่องร้องเรียน และการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

12.1 การเฝ้าติดตาม ADR จากหน่วยบริการอื่นๆ

12.2 การรับเรื่องร้องเรียนคุณภาพจากหน่วยงานต่างๆ และผู้ป่วย ว่าผลิตภัณฑ์มีปัญหา เช่น สี กลิ่น รูปลักษณะที่ผิดปกติไปจากเดิมหรือไม่

12.3 การเรียกคืนผลิตภัณฑ์ที่หน่วยผลิต ผลิตและส่งต่อไปยังคลังต่างๆ รวมถึงการประสานไปยังผู้ป่วยเพื่อเรียกคืนผลิตภัณฑ์ หากพบว่ามีปัญหาทางด้านคุณภาพที่ไม่เป็นมาตรฐานที่กำหนด (อาจมีการทบทวนกระบวนการ โดยทำ Root cause analysis (RCA) เพื่อหาปัญหา)

13. การตรวจสอบภายใน ให้มีการตรวจสอบภายในหน่วยงานโดยจะต้องประเมิน ตามแบบประเมินตนเองตามโดยสถานพยาบาลต้องมอบหมายให้หน่วยงานที่มีหน้าที่รับผิดชอบตรวจสอบภายในองค์กรเป็นผู้ดำเนินการ

3. การเตรียมตำรับยาหยอดตาเฉพาะราย (Extemporaneous Ophthalmic Preparation)^{10,23}

จากลักษณะทางกายวิภาคของกระจกตา (cornea) ที่ไม่มีเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยง แม้ในชั้น stroma จะมีโครงสร้างเป็นรูปพวงแต่มีชั้นเยื่อตาขาวคลุมอยู่จึงทำให้ยาซึมผ่านได้ยาก นอกจากนี้ที่ผิวกระจกต่ายังมีการเรียงตัวของเนื้อเยื่อชั้น epithelium และชั้น endothelium ซึ่งมีไขมันสูงประกบชั้น stroma ซึ่งมีไขมันต่ำอยู่ ดังนั้นยาที่จะดูดซึมได้ดีกว่าต้องอยู่ในรูปแตกตัว

โดยทั่วไปตัวยาออกฤทธิ์มักจะอยู่ในรูปเกลือของเบส ยาเตรียมจึงมักจัด pH ให้เป็นกรดเพื่อรักษาความคงตัวของตัวยาและควบคุมการละลาย เมื่อหยอดตาน้ำตาจะเปลี่ยน pH ของยาตาให้เท่ากับ 7.4 ทำให้มีเบสอิสระมากพอที่จะดูดซึมผ่าน epithelium เข้าไปภายใน แล้วแตกตัวในชั้น stroma เบสอิสระจะซึมผ่านเข้าไปยัง endothelium แล้วเข้าไปในช่องเหลวในลูกตา (aqueous humour) แพร่ไปยังม่านตา (iris) และอวัยวะบริเวณช่องหลังม่านตา (ciliary body) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ ตัวยาที่มีคุณสมบัติที่ชอบน้ำและน้ำมันจะผ่านชั้นกระจกตาได้ดีกว่าตัวยาที่ชอบน้ำ และเนื่องจากยาตาจะใช้หยอดในปริมาณน้อยและตัวยาสำคัญในยาตาจะสูญเสียประสิทธิภาพไปบางส่วนจากการจับกับโปรตีนในน้ำตาและถูกทำลายโดยเอนไซม์ ดังนั้นยาตาจึงมักเตรียมในความเข้มข้นสูง

ยาตาควรเตรียมภายใต้ Laminar Air Flow ภาชนะบรรจุและฝาจุกจะต้องสะอาด ปราศจากฝุ่น และไม่ปลดปล่อยอนุภาคปนเปื้อนลงไปในตัวยาขณะเก็บรักษา และควรปรับให้เป็น Isotonic อย่างไรก็ดีตามดวงตาสามารถทนสารละลาย NaCl ในความเข้มข้น 0.6-2.0 % โดยไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง การเตรียมยาตาให้เป็นสารละลาย isotonic จะใช้ 0.9 % NaCl เป็นหลักในการพิจารณา การเพิ่มความหนืดให้กับยาตาทำให้ลดการไหลของยาไปที่ช่องจุมูกและช่องคอเป็นการเพิ่มระยะเวลาการสัมผัสของยา สำหรับสารกันเสียที่นิยมใช้ในยาตาได้แก่ benzalkonium chloride ซึ่งออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบได้ดีที่สุดที่ pH 8 ทนต่อการทำให้ปราศจากเชื้อโดย autoclave ในตำรับยาตาไม่ควรใช้เกิน 0.1% w/v เนื่องจากที่ความเข้มข้นสูงจะละลายในชั้นน้ำมันของน้ำตาทำให้น้ำตาเสียสภาพและมีผลต่อกลไกการกระพริบตา นอกจากนี้ยังสามารถถูกดูดซับด้วยจุกยางอีกด้วย

ยาตาที่เตรียมขึ้นสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย มักบรรจุในขวดแก้วขนาด 10 ml มีฝาที่ประกอบด้วยจุกยางและหยอดดยา แก้วที่ใช้อาจเป็นชนิด amber neutral glass หรือ amber treated soda glass ขวดแก้วทั้งสองชนิดนี้จะไม่ปลดปล่อยต่างออกมาเมื่อใช้บรรจุของเหลวที่เป็นน้ำ ขวดแก้วชนิด amber neutral glass สามารถนำกลับมาทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้ความร้อนได้ แต่ชนิด amber treated soda glass อาจปลดปล่อยต่างออกมาเมื่อนำมาทำให้ปราศจากเชื้อซ้ำ ดังนั้นขวดบรรจุยาตาชนิด amber treated soda glass จึงควรใช้แล้วทิ้ง ไม่ควรนำกลับมาใช้ใหม่

สำหรับส่วนของจุกยาง ที่ทำจากยางธรรมชาติสามารถนำไป Autoclave ที่อุณหภูมิ 115°C 30 นาทีได้ แต่จะไม่ทนต่อความร้อนแห้ง จุกยางที่ทำจากซิลิโคนอาจทำให้รั่วซึมโดยใช้ความร้อนแห้งได้ และเหมาะที่จะใช้กับยาตาที่มีน้ำมัน แต่มีข้อเสียคือไอน้ำสามารถซึมผ่านได้ทำให้น้ำในตำรับระเหยออกได้ ยาตาที่ใช้จุกยางชนิดซิลิโคนจะมีอายุประมาณ 3 เดือน

เมื่อนำยาไปใช้ขนาดของยาในการหยอดแต่ละครั้งจะมีความไม่แน่นอนเนื่องจากคนไข้อาจหยอดยาเข้าตาได้เพียงบางส่วนทำให้ต้องหยอดซ้ำ ยา 1 หยดมีปริมาตรประมาณ 50 ไมโครลิตร ขณะที่ดวงตาสามารถรับของเหลวได้มากที่สุดประมาณ 30 ไมโครลิตร การกระพริบตาจะทำให้ปริมาตรของของเหลวลดลงจนมีปริมาตรปกติคือ 7 ไมโครลิตร ดังนั้นการหยอดยาในปริมาณมากจะไม่มีผลต่อปริมาณยาที่เหลืออยู่ที่ฟิล์มน้ำตา (tear film) อย่างไรก็ตามยาส่วนเกินที่ระบายเข้าช่องจุก ช่องคอ และกระเพาะอาหาร อาจถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้วเกิดผลข้างเคียงได้ เช่น การใช้ยา beta-blockers รักษาต้อกระจกอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงในคนไข้โรคหัวใจหรือคนไข้ที่เป็นหอบหืด การลดขนาดของหยดให้น้อยกว่า 20 ไมโครลิตรจะลดอัตราการระบายของตัวยาและเพิ่มระยะเวลาที่จะสัมผัสกับตา

ในทางทฤษฎีการเตรียมยาตาควรเตรียมในความเข้มข้นสูงและให้ใช้ในปริมาณน้อยเพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ดี แต่ในทางปฏิบัติคนไข้จะไม่รู้สึกได้รับยาหยอดตาเข้าไปแล้วเนื่องจากยามีปริมาตรน้อยเกินไป ซึ่งอาจก่อให้เกิดปัญหาการหยอดยาซ้ำได้

ในกรณีที่ต้องเตรียมยาตาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายในโรงพยาบาล เกสซกรอาจเตรียมจากยาชนิดที่มีอยู่ เช่น gentamycin , cefazolin , vancomycin , clindamycin , ceftazidime อย่างไรก็ตามยาตาที่เตรียมขึ้นใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายควรเตรียมแล้วใช้ทันทีและให้เก็บไว้ในตู้เย็นไม่เกิน 1-2 สัปดาห์ สิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงคือความปราศจากเชื้อ และความถูกต้องในการคำนวณและการเตรียมขนาดยา ความคลาดเคลื่อนในระดับทศนิยมสามารถก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อดวงตาได้

เทคนิคและกระบวนการเตรียมยาภายใต้หลักการปราศจากเชื้อ (Sterile Technique)¹³ มีหลักปฏิบัติทั่วไปในการเตรียมยาที่ใช้สำหรับตาดังนี้

1. ผลิตภัณฑ์ยาตาควรเตรียมภายใต้ Laminar air flow ปัจจุบันแผ่นกรอง HEPA มีความสามารถดักจับอนุภาคได้ขนาดเล็กที่สุดถึง 0.3 ไมครอน (แบคทีเรียขนาดประมาณ 0.4 ไมครอน) อายุการใช้งานของแผ่นกรอง HEPA ขึ้นอยู่กับชั่วโมงการทำงาน ความสะอาดของห้องปฏิบัติการ และชนิดของงานที่ทำ โดยทั่วไป มีอายุการใช้งานประมาณ 3 - 5 ปี แล้วต้องเปลี่ยนไม่สามารถนำมาล้างและใช้ใหม่ได้



2. ต้องทำความสะอาดบริเวณที่เตรียมยาด้วย 70% alcohol ก่อนทุกครั้ง และควรเปิดเครื่องให้ทำงานทิ้งไว้ก่อน 10-15 นาที เพื่อให้มีอากาศที่สะอาดไหลเวียนภายในก่อนลงมือเตรียมยา

3. การเตรียมยาจะต้องใช้ aseptic technique เครื่องมือและสารเคมีทุกชนิดต้องผ่านการทำให้ไร้เชื้อ

4. ผู้เตรียมจะต้องทำความสะอาดมือด้วยน้ำยาทำความสะอาดที่มียาฆ่าเชื้อก่อนเตรียมยาเสมอ

5. ต้องให้มีการตรวจสอบการคำนวณโดยผู้อื่นเสมอ เพื่อป้องกันความคลาดเคลื่อนมิให้เกิดความผิดพลาดทางสายตาได้

6. ตัวยาและเครื่องมือที่ใช้ควรเตรียมและประกอบให้เรียบร้อยก่อนลงมือเตรียมยา

7. ไม่ควรผสมยาในกระบอกฉีดยาเพราะปริมาตรที่ได้จะผิดพลาด

8. ควรใช้กระบอกฉีดยาและเข็มใหม่ทุกครั้ง เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนและการตกค้างของตัวยาใน hub ของเข็มฉีดยา

9. การกรองสารละลายควรใช้ในกรณีต่อไปนี้

9.1 เมื่อยาอยู่ในรูปผงยาปราศจากเชื้อที่ต้องเติมน้ำกระสายยาก่อนใช้ หรือเมื่อตัวยาบรรจุอยู่ใน แอมพูล ให้กรองผ่านแผ่นกรองขนาด 5 ไมครอนเพื่อกำจัดอนุภาคที่ละลายไม่หมดหรือเศษแก้วที่อาจจะปนเปื้อนลงไปในขณะที่หักแอมพูล

9.2 เมื่อไม่สามารถหาตัวยาที่ปราศจากเชื้อได้ จะต้องกรองผ่านแผ่นกรองขนาด 0.22 ไมครอนเพื่อกรองเอาเชื้อที่ปนเปื้อนออก

เพราะหากเกิดการปนเปื้อนยาที่ผลิตเชื้อโรคจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้ เช่น ทำให้เกิดแผลที่กระจกตา เกิดการติดเชื้อ เป็นต้น โดยพบว่าเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* มีโอกาสปนเปื้อนในยาหยอดตาของผู้ป่วยได้สูงถึง 35.8 % โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อการปนเปื้อนเชื้อนี้ได้หลายขั้นตอนตั้งแต่การเตรียมยา การหยอดตา ตลอดไปถึงกระบวนการเก็บรักษา^{13,14}

4. ความคงสภาพของผลิตภัณฑ์²⁵

ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ มีความสำคัญในทุกกระบวนการที่เกี่ยวข้อง เริ่มตั้งแต่กระบวนการผลิต จนถึงสภาวะการเก็บรักษา ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์สื่อความหมายได้หลายอย่าง ความหมายที่ใช้กันมากที่สุดคือ ความคงสภาพทางเคมีของตัวยาสำคัญ

ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ถือเป็นประเด็นหลักที่ต้องระมัดระวังในการเตรียมยาและจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยเฉพาะราย ต้องหลีกเลี่ยงสภาวะการเตรียมยา รวมถึงการใช้สารช่วยในตำรับที่อาจทำให้ตัวยาสำคัญเสื่อมสภาพทางกายภาพ หรืออาจเกิดการสลายตัวทางเคมีได้ การเตรียมยาที่ไม่เหมาะสมเพียงเล็กน้อยอาจส่งผลเป็นอย่างมากต่อความคงสภาพและผลการรักษาของยานั้นๆ

ความคงสภาพของยา (stability) หมายถึงขอบเขตหรือความสามารถของยาหรือผลิตภัณฑ์ที่จะรักษาสภาพทั้งคุณสมบัติทางเคมี ทางกายภาพ ทางชีวภาพ ผลการรักษา และความเป็นพิษ ให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาและการใช้งาน เมื่อเก็บในสภาพ และภาชนะตามที่ระบุไว้

อายุการเก็บรักษา (shelf life) หมายถึงช่วงเวลาที่เภสัชภัณฑ์ยังคงอยู่บนชั้น ในภาชนะบรรจุเดิม ภายใต้สภาวะแวดล้อมปกติ และยังคงความแรงตั้งแต่แรกเริ่มไว้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ รวมถึงคงคุณลักษณะต่างๆ ไว้ได้อย่างครบถ้วน

การสูญเสียความแรงของตัวยาสำคัญไปประมาณ 10% ของปริมาณยาที่ระบุบนฉลาก (ความเข้มข้นของยาลดลงเหลือ 90%) ถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงมากที่สุดที่ยอมรับได้ ในช่วงอายุการเก็บรักษาของยานั้น

วันหมดอายุหรือวันสิ้นอายุ (expiration date) หมายถึง วันสุดท้ายที่เภสัชภัณฑ์ยังมีคุณสมบัติหรือคุณลักษณะที่ยอมรับได้ เมื่อมีการเก็บรักษาในสภาวะที่กำหนด วันหมดอายุควรปรากฏอยู่บนภาชนะที่สัมผัสยาโดยตรง และบริเวณด้านนอกของกล่องบรรจุ เภสัชภัณฑ์ที่คงสภาพจนถึงวันหมดอายุจะมีลักษณะดังนี้

- ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายไปไม่เกิน 5 % ภายใน 2 ปี
- ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายไปไม่เกิน 10 % ตลอดอายุการเก็บรักษา

หากระบุวันหมดอายุเป็น เดือน ปี ให้ถือว่าวันหมดอายุคือวันสุดท้ายของเดือนนั้น

ระยะเวลาการใช้งาน (beyond-use date) ระยะเวลาการใช้งาน จะกำหนดขึ้นเพื่อใช้กับการเตรียมยาให้แก่ผู้ป่วยเฉพาะราย โดยเริ่มนับตั้งแต่วันที่เตรียมเภสัชภัณฑ์ไปจนถึงวันที่กำหนดตามเภสัชตำรับ

สภาวะอุณหภูมิที่ระบุในเภสัชตำรับ มีดังนี้

- ช่องแช่แข็ง (freezer) คือ สถานที่ที่มีการควบคุมอุณหภูมิไว้ระหว่าง -20°C ถึง -10°C
- ที่เย็นจัด (cold) คือ อุณหภูมิไม่เกิน 8°C

- ตู้เย็น (refrigerator) คือ สถานที่เย็น (cold) ที่มีการควบคุมอุณหภูมิไว้ระหว่าง 2°C - 8°C
- ที่เย็น (cool) คือ อุณหภูมิระหว่าง 8°C - 15°C ยาเตรียมที่ระบุให้เก็บในสถานที่เย็น (cool place) อาจเก็บไว้ในตู้เย็น ยกเว้นกรณีที่มีการระบุเป็นอย่างอื่น
- อุณหภูมิห้อง (room temperature) คือ อุณหภูมิในสภาวะการทำงานปกติ
- อุณหภูมิห้องที่ควบคุม (controlled room temperature) คือ อุณหภูมิระหว่าง 20°C ถึง 25°C เมื่อนำมาคำนวณค่าเฉลี่ยอุณหภูมิจลนศาสตร์ (mean kinetic temperature) จะได้ไม่เกิน 25°C โดยอยู่ระหว่าง 15°C - 30°C ยาเตรียมที่มีการระบุให้เก็บที่อุณหภูมิห้องที่ควบคุมหรือเก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25°C อาจเก็บในสถานที่เย็น (cool place) ก็ได้ นอกจากจะระบุเป็นอย่างอื่น
- ที่อุ่น (warm) คือ อุณหภูมิระหว่าง 30°C - 40°C
- ที่ร้อนหรืออุณหภูมิสูง (heat) คือ อุณหภูมิสูงกว่า 40°C
- ป้องกันจากการเยือกแข็ง (protection from freezing) ควรระบุในกรณีที่ภาชนะบรรจุมีความเสี่ยงต่อการแตก หรือยาเตรียมที่อาจสูญเสียความแรง หรือมีการทำลายลักษณะของยาเตรียม เมื่อเก็บในสภาวะแช่แข็ง
- ป้องกันจากความชื้น (protection from moisture) คือ สภาวะความชื้นไม่เกินร้อยละ 60 ของความชื้นสัมพัทธ์
- ในกรณีที่ไมระบุสภาวะในการเก็บ การเก็บรักษาและการแจกจ่ายเภสัชภัณฑ์ควรป้องกันความชื้น การแช่แข็ง และที่อุณหภูมิไม่เกิน 40°C องศาเซลเซียส

หลักเกณฑ์ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ที่สามารถยอมรับได้

เกณฑ์ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ จะพิจารณาจากลักษณะที่เกิดขึ้นตลอดอายุการเก็บรักษา โดยแบ่งได้ดังนี้

1. ความคงสภาพทางเคมี
2. ความคงสภาพทางกายภาพ
3. ความคงสภาพทางชีวภาพ
4. ผลการรักษา
5. และความเป็นพิษ ดังรายละเอียดใน ตารางที่ 7

ตารางที่ 7 หลักเกณฑ์ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ที่สามารถยอมรับได้

ชนิดความคงสภาพ	เกณฑ์ความคงสภาพที่สามารถยอมรับได้
ทางเคมี	ลักษณะทางเคมีและความแรงของตัวยาสำคัญต้องอยู่ในค่าที่กำหนดเฉพาะ
ทางกายภาพ	ลักษณะทางกายภาพของเภสัชภัณฑ์ต้องคงเดิม ได้แก่ ลักษณะภายนอก รสชาติ ความเป็นเนื้อเดียวกัน การละลายของยา และความสามารถในการแขวนตะกอน
ทางชีวภาพ	ต้องมีความปราศจากเชื้อ หรือคงความต้านทานการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ได้ตามค่าที่กำหนดเฉพาะ และหากมีการเติมสารต้านจุลินทรีย์ลงในตำรับต้องยังคงประสิทธิภาพตามค่าที่กำหนดเฉพาะ
ผลการรักษา	ผลการรักษาต้องไม่เปลี่ยนแปลง
ความเป็นพิษ	ไม่มีความเป็นพิษเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์

1. ปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม เช่น อุณหภูมิ แสง ออกซิเจน คาร์บอนไดออกไซด์ ความชื้น เป็นต้น
2. ปัจจัยจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ เช่น ขนาดอนุภาคของยา โดยเฉพาะในระบบยาอิมัลชัน (emulsions) และยาแขวนตะกอน (suspensions), ความเป็นกรด-ด่าง (pH), ส่วนประกอบของระบบตัวทำละลาย (เช่น ความมีขี้ของตัวทำละลาย), ความเข้ากันได้ของประจุบวกและประจุลบ, ค่าความแรงไอออน (ionic strength) ของสารละลาย, บรรจุภัณฑ์ที่ต้องสัมผัสกับยาโดยตรง, สารเคมีที่มีการเติมลงไปในการตำรับ, การจับกันระหว่างโมเลกุลและการแพร่ของตัวยาสำคัญและสารช่วยในการตำรับ
3. การปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์
4. การปนเปื้อนโลหะหนัก
5. การรั่วซึมของภาชนะบรรจุ

การศึกษาคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ในที่นี่จะกล่าวถึง 3 ประเภทได้แก่

1. ความคงสภาพทางกายภาพ
2. ความคงสภาพทางเคมี
3. ความคงสภาพทางชีวภาพ

1. ความคงสภาพทางกายภาพ

เภสัชภัณฑ์ที่มีความคงสภาพทางกายภาพ หมายถึง สูตรตำรับที่ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงในด้านลักษณะภายนอก สี กลิ่น รสชาติ ความแข็ง ความกรอบ และขนาดอนุภาค เป็นต้น ในตลอดช่วงอายุการเก็บรักษา

หากเภสัชภัณฑ์เกิดความไม่คงสภาพทางกายภาพขึ้น จะส่งผลกระทบต่อความสวยงามของเภสัชภัณฑ์ ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ และอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ เป็นต้น ตารางที่ 8 จะแสดงปัญหาความไม่คงตัวทางกายภาพของ เภสัชภัณฑ์ในรูปแบบต่างๆ ผลกระทบที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลง และการป้องกันการเกิดปัญหาเหล่านั้น **ตารางที่ 8**

ตารางที่ 8 ความไม่คงสภาพทางกายภาพของเภสัชภัณฑ์และการป้องกันผลกระทบที่เกิดขึ้น

เภสัชภัณฑ์	ความไม่คงสภาพทางกายภาพ	ผลกระทบที่เกิดขึ้น	การป้องกัน
ยาน้ำ รับประทาน	1. กลิ่นจาง 2. รสชาติเปลี่ยน 3. เกิดกลิ่นไม่พึงประสงค์จากการเกิดปฏิกิริยากับขวดพลาสติก 4. สีจางหรือสีเปลี่ยน 5. ตกตะกอน	กลิ่น รส สัมผัส เปลี่ยนแปลงไป	ใช้สารช่วยและวัสดุ ของบรรจุภัณฑ์ที่ เหมาะสม
ยาฉีด	1. สีเปลี่ยนแปลงจากปฏิกิริยาเคมี โดย แสงและออกซิเดชัน 2. เกิดการตกตะกอนจากการเกิด ปฏิกิริยากับภาชนะบรรจุหรือฝาปิด ขวด 3. เกิดการตกผลึก 5. เกิดก๊าซจากปฏิกิริยาเคมี 4. เกิดการขุ่น เนื่องจากการ เปลี่ยนแปลงทางเคมี เป็นสารละลายอิมัลชันยวดยาว	ลักษณะภายนอกและ ค่าชีวสมมูล เปลี่ยน แปลงไป	1. ใช้สารต้าน ออกซิเดชัน เพื่อป้องกันสีเปลี่ยน 2. เปลี่ยนชนิดฝาปิด หรือ วัสดุของภาชนะ บรรจุ 3. เพิ่มค่าการละลาย เพื่อ ป้องกันการขุ่น

ตารางที่ 8 ความไม่คงสภาพทางกายภาพของเภสัชภัณฑ์ และการป้องกันผลกระทบที่เกิดขึ้น (ต่อ)

เภสัชภัณฑ์	ความไม่คงสภาพทางกายภาพ	ผลกระทบที่เกิดขึ้น	การป้องกัน
ยาน้ำแขวนตะกอน	1. การตกตะกอนอย่างหลวมๆ 2. การตกตะกอนอย่างแน่นหนา (caking) 3. การตกผลึก	1. สูญเสียความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ 2. สูญเสียความสวยงาม	ออกแบบผลิตภัณฑ์โดยศึกษาการตั้งตำรับให้เหมาะสม
ยาอิมัลชัน	1. เกิดการแยกชั้นที่เขย่ากลับคืนได้ (creaming) 2. เกิดการแยกชั้นที่ไม่สามารถเขย่ากลับคืนได้ (cracking)	1. สูญเสียความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ 2. สูญเสียความสวยงาม	ออกแบบผลิตภัณฑ์โดยศึกษาการตั้งตำรับให้เหมาะสม
ยาขี้ผึ้งและยาเหน็บ	1. เกิดการเปลี่ยนแปลงของขนาดอนุภาค ความข้นหนืด พหุสัณฐาน น้ำ หรือสารละลายในองค์ประกอบทางเคมี 2. มีหยดน้ำมันแยกตัวออกมา (bleeding)	1. สูญเสียความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ 2. สูญเสียความสวยงาม 3. อัตราการปลดปล่อยยาเปลี่ยนไป	ออกแบบผลิตภัณฑ์โดยศึกษาการตั้งตำรับให้เหมาะสม
ยาเม็ด	เกิดการเปลี่ยนแปลง ของเวลาที่ใช้ในการแตกตัว ความแข็ง ลักษณะภายนอก (ผิวมีฝุ่นผง นิ่ม บวม แตก หัก บิ่น เม็ดติดกัน เป็นต้น)	อัตราการปลดปล่อยยาเปลี่ยนแปลงไป	ออกแบบผลิตภัณฑ์โดยศึกษาการตั้งตำรับให้เหมาะสม
ยาแคปซูล	เกิดการเปลี่ยนแปลง ของลักษณะภายนอก (ความยืดหยุ่น ความแข็ง ความนิ่ม ของเปลือกแคปซูล)	อัตราการปลดปล่อยยาเปลี่ยนแปลงไป	ออกแบบผลิตภัณฑ์โดยศึกษาการตั้งตำรับให้เหมาะสม

2. ความคงสภาพทางเคมี

เภสัชภัณฑ์ที่มีความคงสภาพทางเคมี หมายถึง สูตรตำรับที่ไม่เกิดการสลายตัวทางเคมีขององค์ประกอบทุกชนิดใน ตำรับ อันได้แก่ ตัวยาสำคัญ สารกันเสีย รวมถึงสารช่วยอื่นๆ หากเกิดการสลายตัวทางเคมีจะส่งผลต่อทั้งลักษณะทางกายภาพ และลักษณะความคงตัวของผลิตภัณฑ์

กลไกการสลายตัวทางเคมี

1. Hydrolysis ปฏิกริยาเกิดการสลายตัวได้ด้วยน้ำ เกิดจากโมเลกุลของน้ำทำปฏิกิริยากับอนุภาคของตัวยาที่จะละลายอยู่ในน้ำ โดยหมู่ฟังก์ชันของโครงสร้างทางเคมีที่พบการเกิดปฏิกิริยา Hydrolysis ได้บ่อย ได้แก่

esters เช่น aspirin, alkaloids, dexamethasone sodium phosphate, nitroglycerin, procaine

lactones เช่น pilocarpine, spironolactone

amides เช่น chloramphenicol, procainamide lactams ตัวอย่างยาเช่น penicillins, cephalosporins

imides เช่น glutethimide

malonic ureas เช่น barbitulates

2. Oxidation ปฏิกริยาที่เกิดจากการที่ระบบสูญเสียอิเล็กตรอน (electrons) หรือสูญเสียอะตอมของไฮโดรเจน โดยหมู่ฟังก์ชันของโครงสร้างทางเคมีที่พบการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้บ่อย ได้แก่

hydroxyl bonded aromatic ring เช่น catecholamines (dopamine), morphine

conjugated dienes เช่น vitamin A, unsaturated free fatty acid

Heterocyclic aromatic rings ยาเช่น pyrantel, pyrimidine

nitroso and nitrite derivatives

aldehydes ตัวอย่างเช่น flavoring agents

3. การเสื่อมสลายด้วยแสง (photochemical decomposition, photolysis) ยาอาจเกิดการเสื่อมสลายตัวจากแสงได้ โดยเรียงลำดับแสงที่ทำให้ยาเกิดการสลายตัวจากมากไปน้อย ได้แก่

ultraviolet, visible และ infrared ตามลำดับ ซึ่งพิจารณาได้จากพลังงานที่แสงแต่ละชนิดปลดปล่อย

ออกมาดังใน ตารางที่ 9 โดยแสงที่ปลดปล่อยพลังงานออกมามากจะสามารถทำให้ยาเสื่อมสลายได้มากเช่นกัน ตัวอย่างยาที่เกิดการเสื่อมสลายตัวได้ด้วยแสง เช่น nifedipine, Nitroprusside, riboflavin และ phenothiazines เป็นต้น

ตารางที่ 9 แสง ความยาวคลื่น และพลังงานที่ปลดปล่อยออกมา

ชนิดของแสง	ความยาวคลื่น (nm)	พลังงาน (eV)
ultraviolet	10 – 400	3 - 124
visible	390 - 750	1.7 – 3.3
infrared	750 – 10,000	1.24 – 1.7

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสื่อมสลายทางเคมี และการป้องกันผลกระทบที่เกิดขึ้น

1. ความเป็นกรด-ด่าง (pH)

ความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของสารละลาย สามารถเร่งอัตราการสลายของตัวยาสำคัญได้ โดยทั่วไปตัวยาสำคัญจะคงตัวที่ค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ระหว่าง 4 – 8 ดังนั้นจึงต้องมีการปรับความเป็นกรด-ด่างของสารละลายให้เหมาะสมกับยาแต่ละตัว เพื่อป้องกันการ สลายตัวของตัวยาสำคัญ เช่น ยา aspirin สามารถคงตัวได้ดีที่สุดที่ค่า pH 2.4 หากค่า pH มากกว่า 10 ขึ้นไป aspirin จะมีอัตราการสลายตัวเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงควรเตรียมตำรับให้เป็นสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีค่าความเป็นกรด-ด่างที่เหมาะสม

2. การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (complexation)

หากตัวยาสำคัญเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับตัวยาอื่นหรือสารช่วยในตำรับ จะสามารถลดอัตราการเกิดปฏิกิริยา Hydrolysis และ Oxidation เช่น สารประกอบเชิงซ้อนของ caffeine กับ ยาชาเฉพาะที่ (local anesthetics) เช่น benzocaine, procaine และ tetracaine สามารถลดอัตราการสลายตัวของตัวยาสำคัญที่เกิดจากการสัมผัสกับน้ำได้

3. สารลดแรงตึงผิว (surfactants)

หากมีการใช้สารลดแรงตึงผิวไม่ว่าจะเป็นชนิด ไม่มีประจุ ประจุบวก หรือประจุลบ เติมลงในสารละลายของยาจนเกิดเป็น micelle ยาจะถูกกักเก็บเข้าไปอยู่ภายใน micelle ทำให้ตัวยาสำคัญไม่สัมผัสกับสารที่จะเร่งอัตราเกิดปฏิกิริยา Hydrolysis

4. โลหะหนัก

โลหะหนัก เช่น ทองแดง (copper) เหล็ก (iron) โคบอลต์ (cobalt) และ นิกเกิล (nickel) สามารถเร่งอัตราการเกิดอนุมูลอิสระ (free radical) ทำให้เพิ่มอัตราการสลายตัวจากปฏิกิริยา Oxidation สามารถป้องกันได้โดยใช้สารคีเลต (chelating agent) ซึ่งสามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนักในตำรับ ทำให้ป้องกันไม่ให้โลหะหนักไปเร่งการเสื่อมสลายของปฏิกิริยา Oxidation ได้ ตัวอย่างของสารคีเลต ได้แก่ ethylenediamine tetracetic acid (EDTA), citric acid และ tartaric acid เป็นต้น

5. ตัวทำละลาย

ตัวทำละลายมีหลายชนิดไม่ได้จำกัดแค่น้ำเพียงอย่างเดียว ตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ ที่เข้า กับ น้ำได้ เช่น เอทานอล กลีเซอรอล เป็นต้น การใช้ตัวทำละลายผสมจะทำให้ค่าคงที่ไดอิเล็กตริก (dielectric constant) ที่เกี่ยวข้องกับความสามารถในการละลายของตัวทำละลายเปลี่ยนแปลงไป อาจส่งผลต่อความคงตัวของสารละลาย หรือตัวยาสำคัญอาจเกิดปฏิกิริยาบางชนิดกับตัวทำละลายได้ การเลือกตัวทำละลายที่เหมาะสมจะสามารถลดอัตราการเกิดปฏิกิริยา Hydrolysis ได้ โดยหากตัวยา สำคัญเสื่อมสลายได้ด้วยตัวทำละลายชนิดใด ก็ให้หลีกเลี่ยงตัวทำละลายชนิดนั้น

6. แสง

แสงมีรังสีต่างๆที่มีส่วนเร่งให้ตัวยาสำคัญสลายตัวได้เร็วขึ้น โดยเฉพาะรังสี ultraviolet ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยา Photolysis ได้มากกว่ารังสีชนิดอื่น ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่ออัตราการสลายตัวของยา เนื่องจากแสง ได้แก่ ขนาดและพื้นผิวของอนุภาคยา สีและโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ ความหนาของ ตัวอย่างและส่วนประกอบอื่นๆในตำรับ ตัวยาสำคัญหรือสารช่วยในตำรับที่มีความไวต่อแสงควรเก็บ รักษาในภาชนะบรรจุสีชาที่มีความหนาเพียงพอต่อการป้องกันแสง หรืออาจใช้การห่อหุ้มด้วยแผ่น aluminium foil เพื่อลดการสัมผัสแสง

7. อุณหภูมิ

เภสัชภัณฑ์ทุกประเภทควรเก็บรักษาในสภาวะอุณหภูมิที่เหมาะสม เพื่อหลีกเลี่ยงการเร่ง อัตราการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญจากอุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลงไป โดยอุณหภูมิที่แนะนำสำหรับการเก็บรักษาเภสัชภัณฑ์มี 3 สภาวะขึ้นกับเภสัชภัณฑ์แต่ละชนิด ได้แก่

1. อุณหภูมิห้อง (20-25 องศาเซลเซียส)
2. ที่เย็น (8-15 องศาเซลเซียส)
3. ที่เย็นจัด (ไม่เกิน 8 องศาเซลเซียส)

ตัวอย่างเช่น ยาฉีดอินซูลินถ้าเก็บที่ในตู้เย็น (2-8 องศาเซลเซียส) จะมีอายุได้ถึง 2 ปี แต่ถ้าว เก็บที่อุณหภูมิห้องจะมีอายุได้แค่ 1 เดือน แต่ในบางกรณีการเก็บยาที่อุณหภูมิต่ำเช่น การนำยาน้ำไป เก็บในตู้เย็นจะเกิดการตกผลึกของยาทำให้ปริมาณยาลดน้อยลงเมื่อนำไปใช้

8. ความชื้น

ความชื้นหรือน้ำทำให้เกิดการเร่งปฏิกิริยา Oxidation และ Hydrolysis ได้ รวมถึงยังทำให้เชื้อ จุลชีพเจริญเติบโตได้ดี จึงควรเลือกวัสดุของบรรจุภัณฑ์ให้เหมาะสมเพื่อป้องกันไม่ให้ความชื้นซึมผ่าน เข้าไปสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ได้ง่าย โดยวัสดุประเภทแก้วจะกันความชื้นได้ดีกว่าพลาสติก

9. ก๊าซออกซิเจนในอากาศ

ก๊าซออกซิเจนในอากาศทำให้เกิดปฏิกิริยา Oxidation กับตัวยาสำคัญบางชนิดได้ ป้องกัน โดยใช้วิธีการบรรจุสารละลายยาให้เหลือพื้นที่ระหว่างสารละลายกับฝาปิดให้น้อยที่สุด เพื่อลดปริมาณ

อากาศให้น้ำน้อยที่สุด หรือใช้การเติมก๊าซเฉื่อย หรือเติมสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) ลงไปในตำรับ เป็นต้น **ตารางที่ 10** จะแสดงสารต้านออกซิเดชันที่ใช้อยู่ในตำรับยา เตรียมทั่วไป

ตารางที่ 10 สารต้านออกซิเดชันที่ใช้อยู่ในตำรับยาเตรียมทั่วไป

สารต้านออกซิเดชัน	
ชนิดละลายในน้ำ	ชนิดละลายในน้ำมัน
sodium metabisulfite	ascorbyl palmitate
sodium thiosulfate	butylated hydroxyl toluene
ascorbic acid	butylated hydroxyl anisole

3. ความคงสภาพทางชีวภาพ

ความคงสภาพทางชีวภาพ หมายถึง ตำรับยาต้องไม่มีเชื้อจุลินทรีย์เกิดขึ้น และต้องเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดให้ไม่มี การปนเปื้อนหรือต้องปราศจากเชื้อ แหล่งที่มาและชนิดของเชื้อจุลินทรีย์ที่พบการปนเปื้อนในตำรับยาแสดงตัวอย่างใน **ตาราง ที่ 11**

ตารางที่ 11 แหล่งที่มาและชนิดของเชื้อจุลินทรีย์ที่ปนเปื้อนในตำรับยา

แหล่งที่มา	เชื้อจุลินทรีย์
น้ำ	gram-negative groups : Pseudomonas, Xanthamonas, Flavobacterium
อากาศ	Mould spores : Penicillium, Aspergillus bacterial spores : bacillus spp. Yeasts
วัตถุดิบ	Micrococci
แป้ง	Coliforms
เมล็ดสี	Salmonella
GUM	Actinomyces
ผลิตภัณฑ์จากสัตว์	Salmonella, Coliforms
มนุษย์	Coliforms, Staphylococci, Sterptococci

การป้องกันการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ในระหว่างการเก็บรักษา

1. ออกแบบภาชนะบรรจุให้มีความเหมาะสม
2. เลือกใช้ภาชนะบรรจุแบบใช้ครั้งเดียว
3. จัดเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ในสภาวะที่เหมาะสม
4. เติมสารกันบูด (preservative) ลงในตำรับ

โดยตัวอย่างชนิดและปริมาณของสารกันบูดที่ใช้ในยารูปแบบต่างๆ แสดงใน ตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ตัวอย่างสารกันบูดที่ใช้ในตำรับยาเตรียมรูปแบบต่างๆ

รูปแบบยา	สารกันบูด	ความเข้มข้น (%w/v)
ยาฉีด	phenol	0.5
	cresol	0.3
	chlorocresol	0.1
ยาตา	chlorhexidine acetate	0.01
	benzalkonium chloride	0.01
ยา Mixture	benzoic acid	0.1
	methyl paraben	0.1
	alcohol	12-20
ยาครีม	parabens	0.1-0.2
	chlorocresol	0.1
ยาเม็ด	methyl paraben	0.1
ยาน้ำ	parabens	0.1-0.2

ชนิดของภาชนะบรรจุและความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์

1. แก้ว

แก้วมีความทนทานต่อทั้งสารเคมีและการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ จึงเป็นวัสดุที่มีการใช้อย่างแพร่หลายมากในการผลิตเป็นบรรจุภัณฑ์ อย่างไรก็ตามแก้วยังมีข้อเสียบางประการ ดังนี้

- ผิวที่เป็นต่างของแก้ว อาจเพิ่มค่าความเป็นกรด-ด่างของเภสัชภัณฑ์ ซึ่งส่งผลถึงความคงตัวของผลิตภัณฑ์ได้ แต่สามารถแก้ปัญหานี้ได้โดยการเลือกใช้แก้วชนิดบอโรซิลิเกต (borosilicate glass) แทนแก้วธรรมดา

- ประจุชนิดต่างๆ อาจตกตะกอนเป็นผลึกที่ไม่ละลายน้ำออกมาจากเนื้อแก้วได้ สามารถป้องกันปัญหานี้โดยเตรียมยาให้เป็นสารละลายบัฟเฟอร์

- แสงสามารถผ่านเนื้อแก้วได้ ดังนั้นอาจทำให้แสงเข้าไปเร่งอัตราการสลายตัวของยาได้ ในผลิตภัณฑ์ที่ไวต่อแสงจึงควรเลือกใช้แก้วสีชาที่ยอมให้แสงที่มีความยาวคลื่นสูงกว่า 470 นาโนเมตรผ่านได้เท่านั้น แทนการใช้แก้วใส

2. พลาสติก

พลาสติกเป็นวัสดุที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในการผลิตเป็นภาชนะบรรจุภัณฑ์ แต่ภาชนะพลาสติกยังมีข้อพึงระวังดังนี้

- ตัวยาสำคัญสามารถเคลื่อนย้ายผ่านพลาสติกออกมาภายนอกได้
- ความชื้น ออกซิเจน และธาตุต่างๆ ในอากาศ สามารถผ่านเข้าไปภายในภาชนะพลาสติกได้
- สารที่เป็นองค์ประกอบของพลาสติกอาจถูกชะล้างเข้าปนกับยาได้
- พลาสติกอาจดูดซับตัวยาสำคัญหรือสารช่วยในตำรับได้

ในการผลิตสามารถแก้ปัญหาเหล่านี้ได้ด้วยการเลือกใช้ชนิดของพลาสติกให้เหมาะสมกับส่วนประกอบที่มีในสูตรตำรับ

3. โลหะ

โลหะประเภทอัลลอยด์และอโลหะนิยมชนิดต่างๆ สามารถนำมาใช้เป็นภาชนะบรรจุสำหรับยาอมัลชัน ยาครีม ยาขี้ผึ้ง และยาเพสท์ แต่โลหะมีข้อเสียคือ ยาบางชนิดมีฤทธิ์กัดกร่อนเนื้อโลหะและทำให้เกิดการตกตะกอนปนเปื้อนในตำรับยาได้ มีการแก้ปัญหาโดยการใส่โลหะเคลือบด้วย polymer มาทำหลอดสำหรับบรรจุยาเหล่านี้แทนโลหะธรรมดา

4. ยาง

ยางมักนำไปใช้เป็นจุกยางปิดขวดยาฉีด และฝายางปิดขวดยา แต่ข้อเสียของยางคือสามารถดูดซับตัวยาสำคัญหรือสารช่วยอื่นๆ ในตำรับได้ สามารถแก้ไขได้โดยเลือกใช้ยางผสมระหว่างยางสังเคราะห์ชนิด neoprene หรือ butyl กับยางธรรมชาติ ร่วมกับการเคลือบผิวด้วย epoxy, Teflon, varnish เพื่อลดการทำปฏิกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับภาชนะบรรจุ หรือนำจุกยาง หรือฝายางไปแช่ในสารละลายของสารที่ยางสามารถดูดซับได้ให้อิ่มตัว เพื่อลดการดูดซับสารละลายนั้น

นอกจากนี้สารที่เป็นองค์ประกอบของยางอาจถูกชะล้างเข้าปนเปื้อนกับตัวยาสำคัญได้ การป้องกันทำได้โดยการปรับสภาพยางด้วยน้ำและไอน้ำ เพื่อขจัดผิวยางที่เป็นขุย และลดการถูกชะล้างของเนื้อยาง

ความคงสภาพหรือความสามารถของผลิตภัณฑ์ที่จะรักษาสภาพทั้งคุณสมบัติทางกายภาพทางเคมี และทางชีวภาพ ให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาและการใช้งาน เมื่อเก็บในสภาพและภาชนะตามที่ระบุไว้นั้น เป็นข้อมูลที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย โดยที่คุณสมบัติทางกายภาพ เช่น สี กลิ่น ตะกอน เป็นต้น นั้นไม่ควรเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม คุณสมบัติ

ทางเคมี เช่น ความเป็นกรด-ด่าง ต้องอยู่ในช่วงที่ไม่ทำลายตัวยาและเหมาะต่อการนำไปใช้ไม่ก่อความระคายเคือง ปริมาณตัวยาสำคัญ ต้องอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานเภสัชตำรับ การสูญเสียความแรงของตัวยาสำคัญไปประมาณ 10% ของปริมาณยาที่ระบุ ถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงมากที่สุดที่ยอมรับได้ในช่วงอายุการเก็บรักษาของยานั้น และคุณสมบัติทางชีวภาพของตำรับยาจะต้องอยู่ในสภาวะปราศจากเชื้อตลอดอายุการใช้งาน โดยที่อุณหภูมิเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความคงสภาพ¹⁴

5. การวิเคราะห์ปริมาณด้วยวิธี High-Performance liquid Chromatography HPLC

เครื่อง HPLC เป็นเครื่องมือที่ใช้สำหรับแยกสารประกอบที่สนใจที่ผสมอยู่ในตัวอย่าง โดยกระบวนการแยกสารประกอบที่สนใจจะเกิดขึ้นระหว่างเฟส 2 เฟส คือ

1. เฟสอยู่กับที่ (stationary phase)
2. เฟสเคลื่อนที่ (mobile phase)

วิธีวิเคราะห์ปริมาณด้วย High-Performance liquid Chromatography (HPLC) เป็นเทคนิคในการแยกสารผสมโดยใช้เครื่องสูบแรงดันสูง (high pressure pump) สูบของเหลวหรือตัวทำละลายซึ่งทำหน้าที่เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ (mobile phase) พาสารตัวอย่างที่ถูกฉีดเข้าทางช่องฉีดสาร (injector) เคลื่อนที่ผ่านอนุภาคที่เป็นวัฏภาคคงที่ (stationary phase) ซึ่งบรรจุอยู่ในคอลัมน์ (column) สารผสมเคลื่อนที่ผ่านคอลัมน์แล้วจะถูกแยกออกมาในเวลาที่แตกต่างกัน

การที่สารผสมในตัวอย่างสามารถถูกแยกออกจากกันได้นั้น ขึ้นอยู่กับความสามารถในการเข้ากันได้ดีของสารนั้นกับ mobile phase หรือ stationary phase สารประกอบตัวไหนที่สามารถเข้ากันหรือละลายได้ดีกับ mobile phase สารนั้นก็จะถูกแยกออกมาก่อน ส่วนสารที่เข้ากันไม่ได้กับ mobile phase แต่เข้ากันได้ดีกับ stationary phase ก็จะถูกแยกออกมาทีหลัง

เมื่อสารผสมแต่ละชนิดถูกแยกผ่านเข้าสู่เครื่องตรวจวัด (detector) สัญญาณที่ตรวจวัดได้จะอยู่ในรูปของสัญญาณไฟฟ้าตาม เวลา และปริมาณ ของสารแต่ละตัวที่ตรวจวัดได้ โดยสัญญาณนี้จะถูกส่งไปยังเครื่องบันทึกสัญญาณแสดงผลออกมาเป็น chromatogram ประกอบด้วย peaks ของสารที่เป็นองค์ประกอบของสารผสม

วิธีวิเคราะห์ปริมาณด้วย HPLC เป็นวิธีที่มีความสะดวก แม่นยำ ถูกต้องและเป็นที่ยอมรับ²⁶ เป็นเทคนิคการวิเคราะห์ทั้งในเชิงคุณภาพวิเคราะห์ (Qualitative) และปริมาณวิเคราะห์ (Quantitative) โดยการเปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน สามารถตรวจวิเคราะห์ปริมาณในระดับไมโครกรัม (mg) ในกรณีทั่วไป หรือละเอียดถึงระดับพิโคกรัม (pg) และยังสามารถนำเทคนิค HPLC นี้มาใช้ในการแยกสารบริสุทธิ์ได้อีกด้วย

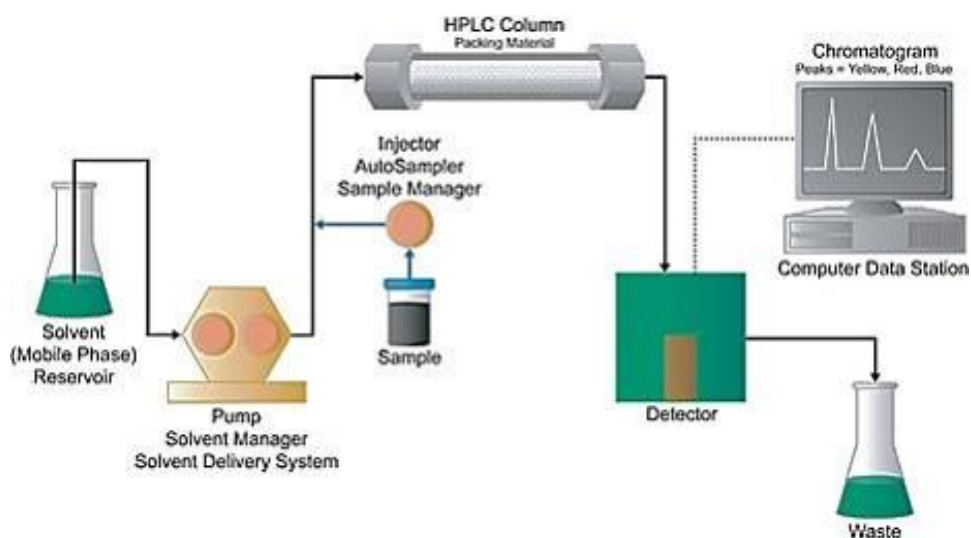
การทำงานของเครื่อง HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

ส่วนประกอบหลักของระบบเครื่อง HPLC (ภาพที่ 2) มีดังนี้

1. Mobile phase / Solvent : หรือตัวทำละลายที่ใช้ในการชะหรือแยกตัวอย่าง เป็นเฟสเคลื่อนที่มีลักษณะเป็นของเหลว ทำหน้าที่ในการนำสารตัวอย่างและตัวทำละลายเข้าสู่ stationary phase (ในที่นี้คือ Column) เพื่อให้เกิดกระบวนการแยกภายใน Column
2. Pump : ทำหน้าที่ดึงตัวทำละลาย (mobile phase) เข้าสู่ระบบ HPLC
3. Injector / Autosampler : ทำหน้าที่ในการฉีดสารตัวอย่างเข้าสู่ระบบ HPLC

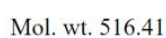
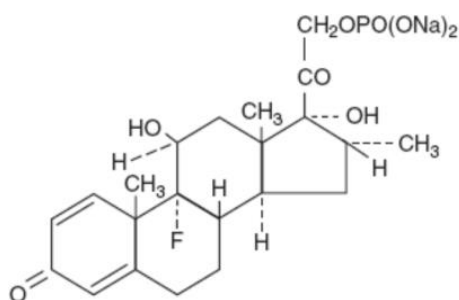
4. Column : หรือจะเรียกว่า stationary phase มีลักษณะเป็นของแข็งหรือเจล เป็นเฟสอยู่กับที่ทำหน้าที่ให้เกิดกระบวนการแยกของสารที่สนใจ โดยการบวนการแยกเกิดขึ้นระหว่าง mobile phase กับ stationary phase

5. Detector : คือ ตัวตรวจวัดสัญญาณ ทำหน้าที่ในการตรวจวัดสัญญาณของสารที่สนใจที่ได้จากกระบวนการแยก



ภาพที่ 2 แสดงส่วนประกอบหลักของระบบ HPLC

สำหรับตัวยาสำคัญ Dexamethazone ตามที่แสดงสูตรโครงสร้างใน ภาพที่ 3 มีการศึกษาเพื่อทำการวิเคราะห์ปริมาณด้วยวิธี HPLC ในสภาวะที่เหมาะสม ดังแสดงใน ตารางที่ 13



ภาพที่ 3 แสดงสูตรโครงสร้างตัวยาสำคัญ Dexamethazone

ตารางที่ 13 สภาวะที่เหมาะสมของ HPLC ในการตรวจหาปริมาณ Dexamethazone

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	เครื่อง	ตรวจวัดปริมาณ เดกซาเมทาโซน	สภาวะ	
			คอลัมน์	Mobile Phase
1. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์ปริมาณเดกซาเมทาโซนและเพรดนิโซโลนในยาแผนโบราณโดยเทคนิคโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวประสิทธิภาพสูง ²⁷			Hypersil BDS RP-8	acetonitrile และน้ำ
2. การศึกษาปริมาณสารสเตียรอยด์ที่ปลอมปนในยาสมุนไพร ²⁸	● รุ่น 1200 Series ผลิตภัณฑ์ของ Agilent Technologies, USA.	● โดยเครื่องตรวจวัดชนิด photodiode array detector ที่ความยาวคลื่น 240 นาโนเมตร	C18 Hypersil BDS (ขนาด 4.6 X 300 มิลลิเมตร, I.D., 5 ไมโครเมตร	● อะซีโตไนไตรล์และน้ำ 40 : 60 ● อัตราการไหล 1.2 มิลลิลิตรต่อนาที ● ปริมาตรที่ฉีด 10 ไมโครลิตร
3. การวิเคราะห์ไซโปรฟลอกซาซินและเดกซ์ซามิธาโซนพร้อมกันในยาหยอดตาด้วยวิธีไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโทกราฟี ²⁹		● โดยเครื่องตรวจวัดด้วย UV ที่ความยาวคลื่น 240 นาโนเมตร	reverse phase column C18 (250 x 4.6 mm) (ACE) เป็นวัฏภาคคงที่	● 0.05 M phosphoric acid pH 5.5 with triethylamine 0.2% : acetonitrile อัตราส่วน 65:35 ● อัตราการไหล 1.0 มิลลิลิตรต่อนาที
4. การตรวจหาเพรดนิโซโลนและเดกซาเมทาโซนด้วยเทคนิค HPLC		● โดยเครื่องตรวจวัดด้วย UV ที่ความยาวคลื่น 240 นาโนเมตร	C18	● อะซีโตไนไตรล์และน้ำ 40 : 60

5. การสุ่มชักตัวอย่าง (Sampling Inspection)^{30,31}

วิธีการตรวจสอบคุณภาพแบบชักตัวอย่าง (Sampling Inspection) ตามมาตรฐาน ISO 2859 -1 เป็นวิธีที่นิยมใช้กันในการตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ทางอุตสาหกรรมเนื่องจากรวดเร็วและประหยัดค่าใช้จ่าย ความหมายต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการสุ่มชักตัวอย่าง มีดังนี้

หน่วยผลิตภัณฑ์ (unit of product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์หน่วย หนึ่งอาจจะเป็นชิ้นหนึ่ง คู่หนึ่ง หรือ กลุ่มหนึ่ง

รุ่น (lot) หมายถึง กลุ่มของหน่วยผลิตภัณฑ์ชนิดเดียวกันจำนวนหนึ่งซึ่งจะใช้สำหรับชักตัวอย่าง

ขนาดรุ่น (lot size) หมายถึง จำนวนหน่วยผลิตภัณฑ์ในรุ่นนั้นๆ

ตัวอย่าง (sample) หมายถึง กลุ่มของหน่วยผลิตภัณฑ์ที่ชักออกมา จากรุ่นเพื่อตรวจสอบ โดยไม่คำนึงถึงคุณภาพ

ขนาดตัวอย่าง (sample size) หมายถึง จำนวนหน่วยผลิตภัณฑ์ที่นำมาใช้เป็นตัวอย่าง

การชักตัวอย่างโดยวิธีสุ่ม (random sampling) หมายถึง การชัก หน่วยผลิตภัณฑ์จากรุ่นที่ต้องการตรวจสอบโดยให้โอกาสแก่หน่วยผลิตภัณฑ์ที่มีอยู่ในรุ่นนั้นทุกหน่วยเท่าเทียมกัน

ข้อบกพร่อง (defect) หมายถึง ลักษณะของหน่วยผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

ผลิตภัณฑ์บกพร่อง (defective) หมายถึง หน่วยผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องอย่างน้อยหนึ่งข้อ

การตรวจสอบ (inspection) หมายถึง การวัด การตรวจหรือทดสอบเพื่อเปรียบเทียบหน่วยผลิตภัณฑ์กับเกณฑ์หรือคุณลักษณะกำหนด

การตรวจสอบทุกหน่วย (one hundred percent inspection) หมายถึง การตรวจสอบหน่วยผลิตภัณฑ์ทุกหน่วยในรุ่น

การตรวจสอบแบบชักตัวอย่าง (sampling inspection) หมายถึง การตรวจสอบหน่วยผลิตภัณฑ์จำนวนหนึ่ง ซึ่งเป็นตัวอย่างของรุ่น

เลขจำนวนที่ยอมรับ (acceptance number) หมายถึง ค่าสูงสุด ของจำนวนผลิตภัณฑ์บกพร่อง ที่ยอมให้มีได้ในตัวอย่างในการพิจารณา ยอมรับผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น

เลขจำนวนที่ไม่ยอมรับ (rejection number) หมายถึง ค่าต่ำสุด ของจำนวนผลิตภัณฑ์บกพร่อง ในตัวอย่างซึ่งได้กำหนดไว้ว่าจะไม่ยอมรับ ผลิตภัณฑ์รุ่นนั้น

ระดับคุณภาพที่ยอมรับ (acceptable quality limit: AQL) หมายถึง ค่าสูงสุดของจำนวนผลิตภัณฑ์บกพร่องที่ยอมให้มีได้ในผลิตภัณฑ์ตรวจสอบแบบชักตัวอย่าง

แผนการชักตัวอย่าง (sampling plan) หมายถึง แผนซึ่งประกอบด้วยขนาดตัวอย่างและเลขจำนวนที่ยอมรับได้หรือไม่ยอมรับ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับขนาดรุ่นและระดับคุณภาพที่ยอมรับ

แผนการชักตัวอย่างเชิงเดี่ยว (single sampling plan) หมายถึง แผนการชักตัวอย่างที่กำหนดให้ชักตัวอย่างจากแต่ละรุ่นเพียงหนึ่งครั้ง

แผนการชักตัวอย่างเชิงคู่ (double sampling plan) หมายถึง แผนการชักตัวอย่างซึ่งกำหนดให้ชักตัวอย่างได้อีกหนึ่งครั้ง สิ้นสุดแล้วแต่ผลที่ได้จากการตรวจสอบตัวอย่างที่ชักครั้งแรก

แผนการชักตัวอย่างหลายเชิง (multiple sampling plan) หมายถึง แผนการชักตัวอย่างซึ่งกำหนดให้ชักตัวอย่างครั้งต่อไปได้ สิ้นสุดแล้วแต่ผลที่ได้จากการชักตัวอย่างครั้งที่แล้วมาจนกระทั่งสามารถตัดสินใจว่าจะยอมรับหรือไม่ยอมรับผลิตภัณฑ์ในรุ่นนั้นได้

การจำแนกข้อบกพร่องและผลิตภัณฑ์บกพร่อง

ประเภทของข้อบกพร่อง แบ่งออกเป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. ข้อบกพร่องวิกฤติ (critical defects) คือ ข้อบกพร่องที่อาจทำให้เกิดอันตรายหรือไม่ปลอดภัยต่อบุคคล เมื่อนำไปใช้ หรือมีไว้ใช้ หรือข้อบกพร่องที่จะเป็นสาเหตุทำให้เกิดอุปสรรคต่อส่วนสำคัญของกระบวนการผลิต

2. ข้อบกพร่องสำคัญ (major defects) คือ ข้อบกพร่องที่อาจทำให้ผลิตภัณฑ์ไม่สามารถใช้งานได้ หรือลดประสิทธิภาพในการใช้งานของผลิตภัณฑ์นั้นๆลง

3. ข้อบกพร่องย่อย (minor defects) ข้อบกพร่องที่ไม่ถึงกับเป็นสาเหตุให้ประสิทธิภาพการใช้งานของผลิตภัณฑ์ลดลง หรือข้อบกพร่องที่ผิดไปจากเกณฑ์กำหนดเพียงเล็กน้อย และมีผลเสียต่อการใช้งานของผลิตภัณฑ์นั้นๆน้อยมาก

ประเภทของผลิตภัณฑ์บกพร่อง แบ่งออกเป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. ผลิตภัณฑ์บกพร่องวิกฤติ (critical defective) คือ หน่วยผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องวิกฤติอย่างน้อยหนึ่งข้อ และอาจมีข้อบกพร่องสำคัญหรือมีข้อบกพร่องย่อยด้วยก็ได้

2. ผลิตภัณฑ์บกพร่องสำคัญ (major defective) คือ หน่วยผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องสำคัญอย่างน้อยหนึ่งข้อและอาจมีข้อบกพร่องย่อยด้วยก็ได้ แต่ต้องไม่มีข้อบกพร่องวิกฤติรวมอยู่ด้วย

3. ผลิตภัณฑ์บกพร่องย่อย (minor defective) คือ หน่วยผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องย่อยอย่างน้อยหนึ่งข้อ แต่ต้องไม่มีข้อบกพร่องวิกฤติ หรือข้อบกพร่องสำคัญรวมอยู่ด้วย

ระดับการตรวจสอบและขนาดตัวอย่าง

การตรวจสอบแบ่งออกเป็น การตรวจสอบทั่วไป 3 ระดับ และการตรวจสอบพิเศษ 4 ระดับ ดังที่ได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 14 การที่จะใช้การตรวจสอบระดับใดนั้น หากมิได้กำหนดไว้ก็ให้ใช้การตรวจสอบทั่วไประดับ II

ขนาดรุ่น	ระดับการตรวจสอบพิเศษ				ระดับการตรวจสอบทั่วไป		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 ถึง 8	A	A	A	A	A	A	B
9 ถึง 15	A	A	A	A	A	B	C
16 ถึง 25	A	A	B	B	B	C	D
26 ถึง 50	A	B	B	C	C	D	E
51 ถึง 90	B	B	C	C	C	E	F
91 ถึง 150	B	B	C	D	D	F	G
151 ถึง 280	B	C	D	E	E	G	H
281 ถึง 500	B	C	D	E	F	H	J
501 ถึง 1 200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 ถึง 3 200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 ถึง 10 000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 ถึง 35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 ถึง 150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001 ถึง 500 000	D	E	G	J	M	P	Q
ตั้งแต่ 500 001 ขึ้นไป	D	E	H	K	N	Q	R

ตารางที่ 14 ตารางอักษรรหัสขนาดตัวอย่าง

ตารางอักษรรหัสขนาดตัวอย่าง เป็นตารางแรกที่ใช้จะต้องเปิดเพื่อกำหนดอักษรรหัสสำหรับแผนการชักสิ่งตัวอย่าง โดยอักษรรหัสจะขึ้นกับขนาดล็อต และระดับการตรวจสอบ

ซึ่งมาตรฐานแบ่งระดับการตรวจสอบเป็นการตรวจสอบทั่วไป 3 ระดับ คือ GI, GII และ GIII และการตรวจสอบพิเศษ 4 ระดับ คือ S-1, S-2, S-3, และ S-4

ในกรณีทั่วไปที่ไม่ได้ระบุความต้องการพิเศษ มาตรฐานจะกำหนดให้ใช้การตรวจสอบแบบทั่วไประดับ II แต่ถ้าต้องการให้มีการตรวจเป็นแบบอื่นก็สามารถทำได้

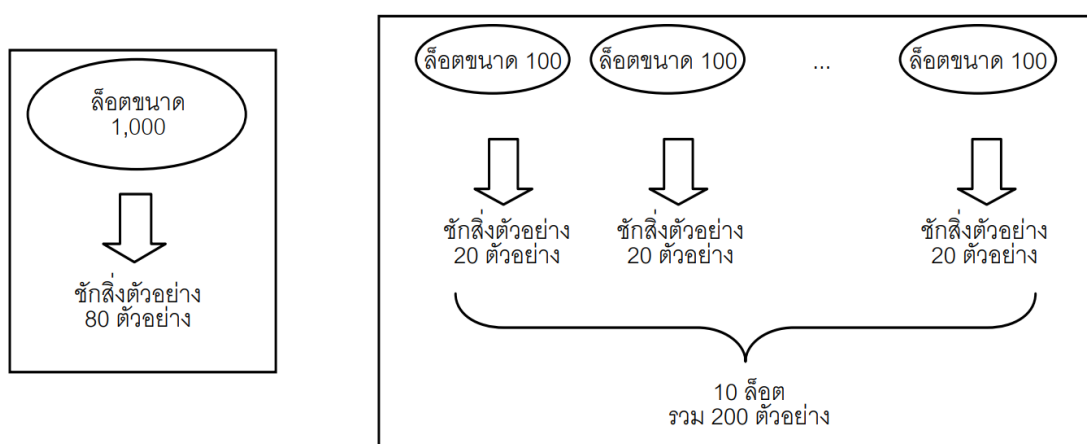
สำหรับระดับการตรวจแบบพิเศษนั้นจะใช้ในกรณีที่การตรวจสอบมีค่าใช้จ่ายสูงมาก ๆ เช่น การตรวจสอบแบบทำลาย หรือการตรวจสอบที่ต้องใช้เวลานานในห้องปฏิบัติการโดยในระดับการตรวจสอบแบบพิเศษจะใช้จำนวนตัวอย่างน้อยกว่าระดับทั่วไป อย่างไรก็ตามความเสี่ยงจากการตัดสินใจก็จะเพิ่มมากขึ้นด้วย

นอกจากนี้จะเห็นว่าในมาตรฐานไม่ได้กำหนดหน่วยของขนาด lot. หรือ Batch มาให้นั้น แปลความว่าเราสามารถใช้นิติใดก็ได้ในการกำหนดขนาด lot. เช่น ขึ้น กิโลกรัม ถู กลอง หรือพาเลท ฯลฯ เพียงแต่หน่วยในการชักสิ่งตัวอย่างต้องมีหน่วยเดียวกัน เช่น กำหนดขนาด lot. เป็นขึ้น ตอนชักสิ่งตัวอย่างก็ต้องนับเป็นขึ้น หากกำหนดขนาด lot. เป็นกิโลกรัม ตอนชักสิ่งตัวอย่างก็ต้องชั่งเป็นกิโลกรัม หรือกำหนดขนาด lot. เป็นกลอง ตอนชักสิ่งตัวอย่างก็ต้องนับเป็นกลองด้วย

ตัวอย่าง เช่น ผลิตภัณฑ์ที่ทำการตรวจสอบ 1,000 ชิ้น บรรจุอยู่ในกล่อง กล่องละ 10 ชิ้น ทั้งหมด 100 กล่อง ถ้าใช้หน่วยเป็นกล่องจะได้ขนาด lot. เป็น 100 กล่อง และตอนชักสิ่งตัวอย่าง จะต้องชักสิ่งตัวอย่างเป็นกล่อง และทำการตรวจสอบของทุกชิ้นในกล่อง แต่ถ้าใช้หน่วยเป็นชิ้นจะได้ขนาด lot. เป็น 1,000 ชิ้น และตอนชักสิ่งตัวอย่างก็ต้องนับเป็นชิ้นโดยไม่สนใจว่ามาจากกล่องใด เปรียบเสมือนมีซองอยู่ 1,000 ซองกองรวมกัน โดยไม่มีกล่องมาแบ่ง ดังนั้น การใช้หน่วยที่แตกต่างกัน จะส่งผลให้ขนาดสิ่งตัวอย่างและวิธีในการชักสิ่งตัวอย่างแตกต่างกันไปด้วย

นอกจากการกำหนดหน่วยในการชักสิ่งตัวอย่างแล้ว สิ่งที่ยังต้องคำนึงถึงในการกำหนด lot. ก็คือ สิ่งของหรือผลิตภัณฑ์ภายใน lot. จะต้องมีความคล้ายคลึงกัน (homogeneous) เพื่อให้ผลการชักสิ่งตัวอย่างสามารถอธิบายคุณภาพของ lot. ได้

ดังนั้นถ้าหาก lot. ที่ต้องการตรวจสอบมีความแตกต่างกันมาก ก็อาจจำเป็นที่จะต้องแบ่งเป็น lot. เล็ก ๆ เพื่อให้การตรวจสอบมีความถูกต้อง อย่างไรก็ตามการแบ่งออกเป็น lot. เล็ก ๆ หลาย ๆ lot. จะส่งผลให้ขนาดสิ่งตัวอย่างที่ใช้ในการตรวจสอบเพิ่มมากขึ้นด้วยดังแสดงใน **ภาพที่ 4**



ภาพที่ 4 แสดงตัวอย่างการแบ่งผลิตภัณฑ์เป็น lot เล็กๆ และจำนวนตัวอย่างที่ต้องสุ่ม

ตัวอย่างเช่น หากขนาด lot. เป็น 1,000 จำนวน จะต้องชักสิ่งตัวอย่างจำนวน 80 ตัวอย่าง แต่ถ้าหากพบว่าของใน lot. ถูกผลิตมาจากเครื่องจักร 10 เครื่อง ซึ่งมีความแตกต่างกัน ทำให้ไม่สามารถรวม lot. ในการตรวจสอบได้ ต้องแบ่งออกเป็น lot. เล็ก 10 lot. ตามเครื่องที่ผลิต ทำให้ขนาด lot. เป็น 100 จำนวน ซึ่งจะต้องชักสิ่งตัวอย่างจำนวน 20 ตัวอย่างต่อ lot. ทำให้ต้องชักสิ่งตัวอย่างรวมทั้งหมด 200 ตัวอย่าง จะสังเกตได้ว่าเมื่อขนาด lot. มีขนาดเล็กลงสัดส่วนของจำนวนสิ่งตัวอย่างกับขนาด lot. ก็จะมีค่ามากขึ้นด้วย

จากข้อมูลข้างต้นนั้นการตรวจสอบทั่วไประดับ II เป็นระดับการตรวจสอบที่นิยมใช้กันอย่างมากในกรณี ที่ไม่มีข้อสงสัยว่าผลิตภัณฑ์ที่รับการตรวจสอบ คุณภาพต่ำกว่า AQL แต่ไม่ควรใช้

ในกรณีที่ต้องทำการทดสอบแบบทำลาย (destructive test) หรือในกรณีที่ผลิตภัณฑ์มีจำนวนน้อย หรือในกรณี เป็นผลิตภัณฑ์พิเศษ

การตรวจสอบทั่วไประดับ III เป็นระดับการตรวจสอบที่ใช้ขนาดตัวอย่างใหญ่กว่าระดับอื่นๆ ซึ่งทำให้เสียค่าใช้จ่ายในการตรวจสอบสูง แต่ให้ประโยชน์ในการลดการเสี่ยงของผู้บริโภค การตรวจสอบระดับนี้ควรใช้เมื่อมีหลักฐานแน่ชัดว่าผลิตภัณฑ์ที่รับการตรวจสอบนั้นมีคุณภาพต่ำกว่า AQL หรือในกรณีที่ไม่เคยทราบคุณภาพของผลิตภัณฑ์นั้นมาก่อน

การตรวจสอบทั่วไประดับ I เป็นระดับการตรวจสอบที่ใช้ขนาดตัวอย่างเล็กกว่าการตรวจสอบทั่วไประดับอื่นๆ การตรวจสอบระดับนี้จะให้การเสี่ยงของผู้บริโภคเพิ่มขึ้น จึงควรใช้ในกรณีที่แม้ว่ามีการเสี่ยง แต่ประโยชน์ที่ได้รับก็พอจะชดเชยกัน หรือในกรณีที่มีการเสี่ยงเล็กน้อย เนื่องจากผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพสูงสม่ำเสมอตลอดมา ทั้งนี้เพื่อลดค่าใช้จ่ายในการตรวจสอบ

การตรวจสอบพิเศษ 4 ระดับ คือ S-1, S-2, S-3 และ S-4 เป็นระดับการตรวจสอบที่ใช้ในกรณีที่จำเป็นต้องใช้ขนาดตัวอย่างเล็กกว่าการตรวจสอบทั่วไป ทุกระดับและยอมให้การเสี่ยงของผู้บริโภคมีมากขึ้น ส่วนการจะเลือกใช้ระดับใดนั้นให้พิจารณาถึงราคาของผลิตภัณฑ์ เวลาที่ในการทดสอบหรือวิเคราะห์ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ และความเสียหายในการเสี่ยง ของผู้บริโภคเป็นสำคัญ

การกำหนดขนาดของสิ่งตัวอย่างและเกณฑ์ในการตัดสินใจจะต้องใช้ตารางแผนการชักสิ่งตัวอย่างเป็นตารางหลัก มาตรฐานออกแบบแผนการชักสิ่งตัวอย่างมีทั้งหมด 9 แผนการ ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มคือ เชิงเดียว เชิงคู่ และหลายเชิง ได้แก่

1. แผนการชักสิ่งตัวอย่างเชิงเดียวปกติ
2. แผนการชักสิ่งตัวอย่างเชิงเดียวเคร่งครัด
3. แผนการชักสิ่งตัวอย่างเชิงเดียวผ่อนคลาย
4. แผนการชักสิ่งตัวอย่างเชิงคู่ปกติ
5. แผนการชักสิ่งตัวอย่างเชิงคู่เคร่งครัด
6. แผนการชักสิ่งตัวอย่างเชิงคู่ผ่อนคลาย
7. แผนการชักสิ่งตัวอย่างหลายเชิงปกติ
8. แผนการชักสิ่งตัวอย่างหลายเชิงเคร่งครัด
9. แผนการชักสิ่งตัวอย่างหลายเชิงผ่อนคลาย

โดยผู้ใช้งานต้องเลือกแผนการที่เหมาะสมกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการตรวจสอบซึ่งผู้ใช้งานมาตรฐานมักคุ้นเคยกับตารางชักสิ่งตัวอย่างเชิงเดียวแบบปกติมากที่สุด เพราะเป็นตารางที่มีการนำมาใช้ในงาน อย่างไรก็ตามแผนการทั้ง 9 แบบมีลักษณะคล้ายกันดังแสดงใน ตารางที่ 15

อักษรรหัส ขนาด ตัวอย่าง	ขนาด ตัวอย่าง	ขีดจำกัดคุณภาพที่ยอมรับ (AQL) ร้อยละของจำนวนที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดและความไม่เป็นไปตามข้อกำหนดต่อ 100 ชิ้น (การตรวจสอบแบบปกติ)																														
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000					
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2																															
B	3																															
C	5																															
D	8																															
E	13																															
F	20																															
G	32																															
H	50																															
J	80																															
K	125																															
L	200																															
M	315																															
N	500																															
P	800																															
Q	1 250																															
R	2 000																															

 = ใช้การชักตัวอย่างแบบธรรมดาได้ถูก ขนาดตัวอย่างเท่ากับหรือใหญ่กว่าขนาดในตารางตรวจสอบทุกหน่วย
 = ใช้แผนการชักตัวอย่างแบบลดหย่อนได้ถูก
 Ac = เลขจำนวนที่ยอมรับ
 Re = เลขจำนวนที่ไม่ยอมรับ

100% 465 เล่ม 1-554

ตารางที่ 15 แผนการชักสิ่งตัวอย่างเชิงเดียวสำหรับการตรวจสอบปกติ

กล่าวคือในแนวตั้งด้านซ้ายช่องแรกจะเป็นอักษรรหัส ช่องถัดมาจะเป็นขนาดสิ่งตัวอย่าง และแนวนอนด้านบนจะเป็นค่า AQL ส่วนตัวเลขในตารางจะเป็นเกณฑ์ในการตัดสินใจที่เรียกว่าตัวเลขแห่งการยอมรับ (Ac) และ ตัวเลขแห่งการปฏิเสธ (Re)

จะสังเกตได้ว่าค่า AQL ที่กำหนดไว้ในตารางจะมีค่าตั้งแต่ 0.010 เปอร์เซนต์-1,000 เปอร์เซนต์ ทำให้เป็นที่สงสัยว่าทำไมจึงกำหนดค่า AQL ไว้เกิน 100 เปอร์เซนต์ ซึ่งไม่น่าจะเป็นไปได้ เนื่องจากค่า AQL แสดงเปอร์เซ็นต์ของเสีย ซึ่งมีค่าสูงสุดไม่น่าเกิน 100 เปอร์เซนต์

แต่ในความเป็นจริงนั้น มาตรฐานดังกล่าวถูกออกแบบมาให้ใช้งานกับกรณีของการตรวจสอบตำหนิหรือข้อบกพร่องได้ด้วย ซึ่งมีค่า AQL เกิน 100 เปอร์เซนต์ได้ ดังนั้นมาตรฐานจึงกำหนดไว้ว่า

- ค่า AQL ที่ 0.010 เปอร์เซนต์ -10 เปอร์เซนต์ : ใช้สำหรับการตรวจสอบผลิตภัณฑ์บกพร่องหรือของเสีย

- ค่า AQL ที่ 0.010 เปอร์เซนต์-1,000 เปอร์เซนต์ : ใช้สำหรับการตรวจสอบข้อบกพร่องหรือตำหนิ

นอกจากนี้ค่า AQL ที่กำหนดไว้ในตารางจะมีเพียงบางค่าเท่านั้น โดยมาตรฐานกำหนดให้ค่า AQL แต่ละค่าเพิ่มขึ้นครั้งละ $5\sqrt{10}$ หรือประมาณ 1.58489 ของค่า AQL เดิม ดังนั้น หากไม่มีค่า AQL ตามที่ต้องการ จะต้องกลับไปเปิดตารางเปรียบเทียบค่า AQL ซึ่งมีอยู่ในมาตรฐานก่อน

สำหรับวิธีการเลือกแผนการชักสิ่งตัวอย่างจากตาราง ให้เริ่มจากการนำอักษรหัสที่ได้จากตารางอักษรหัสขนาดตัวอย่างและค่า AQL ที่กำหนดไว้ มากำหนดขนาดสิ่งตัวอย่างและเกณฑ์การตัดสินใจ เช่น ที่อักษรหัส G, AQL = 0.40 เปอร์เซ็นต์ จะได้ขนาดสิ่งตัวอย่างเป็น 32 และมีตัวเลขแห่งการยอมรับ (Ac) เป็น 0 ตัวเลขแห่งการปฏิเสธ (Re) เป็น 1

แต่ในกรณีที่ไม่มีตัวเลข ณ ตำแหน่งนั้น แสดงว่าไม่สามารถใช้แผน-การชักสิ่งตัวอย่างตามที่ต้องการได้ มาตรฐานจึงกำหนดให้ใช้แผนการได้ลูกศรแรกที่เจอ เช่นที่อักษรหัส G, AQL = 0.10 เปอร์เซ็นต์ พบว่า ไม่มีตัวเลขการยอมรับและปฏิเสธ จึงต้องอ่านตามลูกศรไปเรื่อย ๆ พบว่าลูกศรไปหยุดที่ตัวเลข 0 1 ในที่บรรทัดของอักษรหัส K

ซึ่งมักมีผู้เข้าใจคลาดเคลื่อนว่าให้ทำการสุ่มตัวอย่าง 32 ตัวอย่าง โดยมีตัวเลขแห่งการยอมรับเป็น 0 และตัวเลขแห่งการปฏิเสธเป็น 1 แต่ในความเป็นจริงนั้นไม่ถูกต้อง เพราะการอ่านแผนการนั้นจะต้องอ่านแผนการจากบรรทัดเดียวกันเสมอ กล่าวคือหากใช้ตัวเลขการยอมรับและปฏิเสธจากบรรทัดของอักษรหัส K ก็จะต้องใช้จำนวนตัวอย่างของอักษรหัส K ด้วย ซึ่งจะได้ขนาดสิ่งตัวอย่างเป็น 125 ดังนั้นแผนการชักสิ่งตัวอย่างที่ได้ คือ ชักสิ่งตัวอย่างจำนวน 125 ตัวอย่าง โดยมีตัวเลขแห่งการยอมรับเป็น 0 และตัวเลขแห่งการปฏิเสธเป็น 1 ส่วนในกรณีที่ขนาดของ lot. มีค่าน้อยกว่า 125 ให้ทำการตรวจสอบแบบ 100 เปอร์เซ็นต์ เพราะไม่สามารถทำการชักสิ่งตัวอย่างเพื่อการยอมรับได้

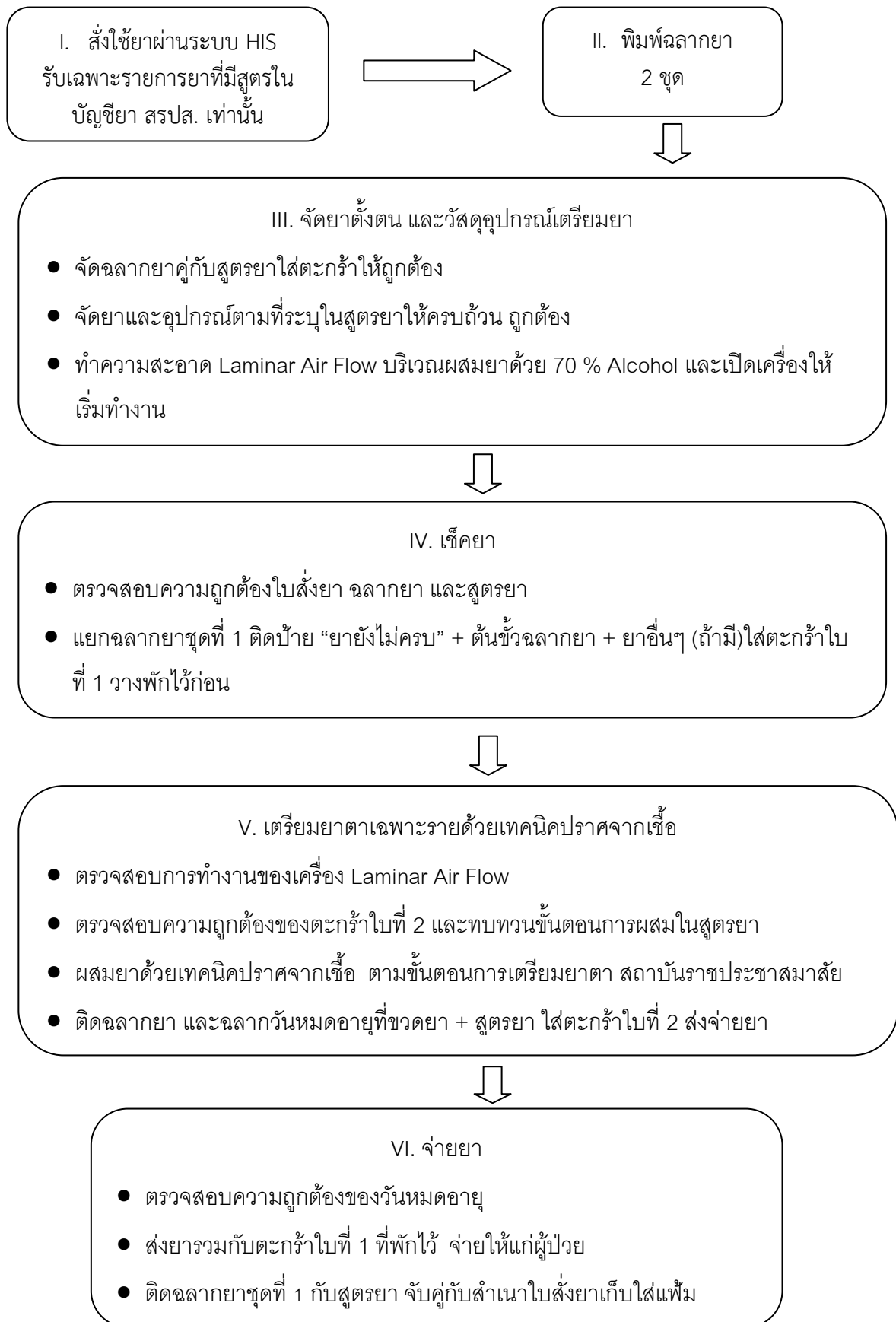
บทที่ 3

วัสดุและวิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้ได้ออกแบบทำการวิจัยกึ่งทดลอง (Quasi-experimental Research) ในผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ที่เตรียมโดยให้ยา Dexamethazone Sodium Phosphate ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นสารตั้งต้น (Starting Materials) ของตัวยาออกฤทธิ์ (Active Pharmaceutical Ingredients) ในน้ำกระสายยา isotonic สำเร็จรูป Balance Salt Solution (BSS)

การเตรียมยาตา ดำเนินการภายใต้เครื่อง Laminar Airflow Hood ตามระเบียบ ขั้นตอนและวิธีการของงานผลิตยาตาเฉพาะราย หน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย ดังนี้

ขั้นตอนการสั่งใช้ การเตรียมยา และการจ่ายยาตาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย



ขั้นตอนการเตรียมยาตา สถาบันราชประชาสมาสัย

I. เตรียมเครื่อง Laminar Air flow

1. ทำความสะอาดบริเวณปฏิบัติงาน โดยใช้ผ้าก๊อสดชุบ Alcohol 70 % เช็ดบริเวณพื้นที่ผสมยา
2. เปิดเครื่องให้ทำงานทิ้งไว้ 15 นาที

II. เตรียมตัวเภสัชกร

1. Scrub มือด้วย Alcohol gel
2. สวมถุงมือ แล้วใส่ Mask ให้เรียบร้อย

III. เตรียมยาภายใต้ Laminar Air Flow

● การเตรียมอุปกรณ์

1. นำอุปกรณ์ที่ใช้เตรียมเช่น Vial ยา , Syringe , เข็ม , ฉลากยา เป็นต้น เข้าไปในพื้นที่ผสมยา
2. ทำความสะอาดจุกยาง vial ต่างๆ ด้วยสำลีชุบ 70 % Alcohol
3. แกะพลาสติกหุ้มกระบอกยา ระวางการปนเปื้อน Critical Site (ปลายเข็ม ส่วนบนสุดของเข็ม จุกต่อกระบอกฉีดยากับเข็ม Plunger ในกระบอกฉีดยา)
4. แกะเข็ม (เบอร์ 18) ออกจากที่หุ้ม ต่อเชื่อมกับ Syringe ถอดปลอกครอบเข็มออก ใช้นิ้วสองนิ้วถือปลอกไว้หลีกเลี่ยงการวางลงบนพื้นเนื่องจากอาจต้องนำมาสวมอีก และระวังอย่าสัมผัสส่วนต่อหัวเข็ม

● การ Reconstitution (เฉพาะยาฉีดชนิด Powder)

5. จับกระบอกฉีดยาด้วยมือข้างที่ถนัด ทดสอบ plunger โดยใช้นิ้วชี้และนิ้วหัวแม่มือกดกระบอกฉีดยาจนสุด
6. ดูดของเหลวที่ต้องการใช้ reconstituted โดยดึงปลาย plunger เพื่อแลงอากาศ 70 - 80 % ของปริมาตรที่ต้องการใช้จริง แทะเข็มลงในขวดให้ปลายเข็มเอียง 45 องศา ดันปลาย plunger เพื่อเติมอากาศในขวด จากนั้นให้นิ้วชี้ขยับได้ส่วนบนสุดของ plunger แล้วดันขึ้นโดยเข็มฉีดยาอยู่ในของเหลวซึ่งจะถูกดูดเข้า barrel ของกระบอกฉีดยา (อย่าให้นิ้วมือโดนส่วนที่อยู่ด้านล่างของซีตบน Plunger)
7. เปลี่ยนมือจับ ให้เข็มฉีดยาอยู่ด้านบน มืออีกข้างดึง plunger ลงช้าๆ แล้วดันขึ้นเพื่อไล่อากาศ (อาจเคาะกระบอกฉีดยาเบาๆ และทำซ้ำได้ถ้าจำเป็น)
8. ปรับปริมาตรโดยให้ขอบยางบนของ plunger ตรงกับขีดบอกปริมาตรที่ต้องการ
9. เติมน้ำของเหลวที่ได้ลงในขวดยา โดยไล่น้ำของเหลวในกระบอกฉีดยาด้วยนิ้วหัวแม่มือที่วางอยู่บนสุดของ plunger (ให้ขอบยางปลายสุดของ plunger เป็นขีดบอกปริมาตร) ปิดฝาครอบเข็ม วางพักไว้ เขย่าขวดยาเบาๆ ให้ได้สารละลายใส และวางพักไว้

- การ Diluted ยาให้ได้ยาหยอดตาในความเข้มข้นที่ต้องการ
10. ทำซ้ำในขั้นตอน 3 – 9 เพื่อเติมสารละลายที่ใช้ Diluted ลงในขวดยาหยอดตาปราศจากเชื้อ
 คุดยาที่ reconstituted แล้วในข้อ 9. ตามปริมาณที่คำนวณได้ ด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ
 ข้างต้น ใส่ลงในขวดยาที่มีสารละลายในข้อ 10. อยู่แล้ว ปิดหัวเข็ม เขย่าขวดยาหยอดตาที่ได้
 เปรี้ยวให้เข้ากัน
 11. ติดฉลากยา ระบุวิธีการเก็บรักษา และวันหมดอายุ ตามแบบบันทึกการเตรียมยาเฉพาะราย
ภาคผนวก ก.

โดยในการวิจัยครั้งนี้ได้ทำการเตรียมยาหยอดตาเฉพาะราย ให้ได้เป็นยาหยอดตา Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ความเข้มข้น 0.1 mg/ml ขนาด 15 ml ที่มีลักษณะใส ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น มีค่าความ pH อยู่ระหว่าง 5.5 – 7.6 จำนวนทั้งสิ้น 30 ขวด ตามบุคลากร เครื่องมือ อุปกรณ์ กระบวนการ ขั้นตอน และเทคนิคปราศจากเชื้อ ของหน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย

จากนั้นได้ทำการแบ่งยาหยอดตาเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop ออกเป็น 2 กลุ่มๆ ละจำนวน 15 ขวด จัดเก็บในอุณหภูมิที่ต่างกัน ดังนี้

กลุ่มที่ 1 จัดเก็บในตู้เย็น อุณหภูมิมาตรฐานที่ 2 - 8 °C

กลุ่มที่ 2 เก็บที่อุณหภูมิห้องปกติ

ในระหว่างการจัดเก็บ จะทำการเปิดขวดยาเพื่อหยดยาขวดละ 1 หยดรวมใส่ในภาชนะสะอาดที่เตรียมไว้เป็นเวลา 7.00 น., 12.00 น., 16.00 น. และ 20.00 น. ของทุกวัน เทียบเคียงกับความถี่ในการเปิดขวดยาใช้จริงของผู้ป่วย โดยใช้เทคนิคการหยอดตาทนคือให้ล้างมือด้วยน้ำสบู่และเช็ดมือให้แห้งก่อนเปิด

โดยผู้วิจัยทำการศึกษาความคงสภาพด้านกายภาพของผลิตภัณฑ์ตาหยอดตา เตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ด้วยการติดตามลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยาหยอดตาเฉพาะรายทั้งสองกลุ่มด้วยตาเปล่า และติดตามสภาวะความเป็นกรด-ด่างของผลิตภัณฑ์ด้วยการวัดค่า pH ทุกขวดด้วยเครื่อง pH meter ในวันที่ 0, 7, 14, 21 และ 30 นับจากวันผลิต

ในการศึกษาความคงสภาพด้านเคมี ในการวิจัยครั้งนี้ได้ทำการติดตามวิเคราะห์ปริมาณยา Dexamethazone Sodium Phosphate ($C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$) ด้วยวิธี High-Performance liquid Chromatography (HPLC) ซึ่งเป็นเทคนิคในการแยกสารละลายผสมโดยวัด response ของสารที่ต้องการผ่านเครื่องวัด detector เป็นวิธีที่มีความสะดวก แม่นยำ ถูกต้องและเป็นที่ยอมรับ¹⁵ โดยคำนวณปริมาณยาในรูปของค่า % Labeled Amount หรือร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่มีอยู่จริงในผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปเมื่อเทียบกับปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก ซึ่งเป็นหัวข้อหนึ่งในการควบคุมคุณภาพยาตามเภสัชตำรับที่ได้รับการรับรองในประกาศกระทรวงสาธารณสุข^{32,33,34} Dexamethazone Eye Drop มีค่า % Labeled Amount อยู่ระหว่าง 90.0 % – 115.0 % โดยคำนวณได้จากสมการ

$$\% \text{ Labeled Amount} = \frac{\text{ปริมาณยาที่วิเคราะห์ได้} \times 100}{\text{ปริมาณยาที่ระบุในฉลาก}}$$

สำหรับการวิเคราะห์ปริมาณตัวยา Dexamethazone ด้วยวิธี HPLC ในการวิจัยครั้งนี้ใช้ Stationary phase เป็น Column Phenomenex C18 250 x 4.6 mm, 5 micron serial no.228396-9, Mobile phase : Acetonitrile /Water (40/60), UV Detector, Wavelength 240 nm

ทำการทดสอบความเป็นเส้นตรง (Linearity) โดยใช้สารมาตรฐานจากยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ Dexamethazone ที่ความเข้มข้น 10, 50, 100, 150 และ 200 ppm. เพื่อให้ได้ Calibration Curve และคำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r)

และใช้วิธีตรวจสอบคุณภาพแบบชักตัวอย่าง (Sampling Inspection) โดยวิธีสุ่มตามมาตรฐานเลขที่ มอก. 465 เล่ม 1 – 2554³⁰ ใช้ตาราง Sample Size Code Letters (ตารางอักษรรหัสขนาดตัวอย่าง) และแผนการชักตัวอย่างเชิงเดียวสำหรับการตรวจสอบปกติ ที่ระดับคุณภาพที่ยอมรับ (acceptable quality limit: AQL) = 2.5

ซึ่งการศึกษานี้ต้องสุ่มชักตัวอย่าง (Sample size) จำนวน 3 ขวด ในแต่ละรอบการทดลองทั้งกลุ่มตัวอย่างที่เก็บในตู้เย็น (2-8°C) และเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ตามรายละเอียดแสดงดังต่อไปนี้

ขนาดรุ่น	ระดับการตรวจสอบพิเศษ				ระดับการตรวจสอบทั่วไป		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 ถึง 8	A	A	A	A	A	A	B
9 ถึง 15	A	A	A	A	A	B	C
16 ถึง 25	A	A	B	B	B	C	D
26 ถึง 50	A	B	B	C	C	D	E
51 ถึง 90	B	B	C	C	C	E	F
91 ถึง 150	B	B	C	D	D	F	G
151 ถึง 280	B	C	D	E	E	G	H
281 ถึง 500	B	C	D	E	F	H	J
501 ถึง 1 200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 ถึง 3 200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 ถึง 10 000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 ถึง 35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 ถึง 150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001 ถึง 500 000	D	E	G	J	M	P	Q
ตั้งแต่ 500 001 ขึ้นไป	D	E	H	K	N	Q	R

มอก. 465 เล่ม 1: 2554

ตารางอักษรรหัสขนาดตัวอย่าง

อักษรย่อ ขนาด ตัวอย่าง	ขนาด ตัวอย่าง	ขีดจำกัดคุณภาพที่ยอมรับ (AQL) ร้อยละของจำนวนที่ไม่เป็นไปตามขีดกำหนดและความเป็นไปตามขีดกำหนดต่อ 100 ชิ้น (การตรวจสอบแบบปกติ)																																			
		0.010 0.015 0.025 0.040 0.065 0.10 0.15 0.25 0.40 0.65 1.0 1.5 2.5 4.0 6.5 10 15 25 40 65 100 150 250 400 650 1 000																																			
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Q	1 250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
R	2 000	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

 = ใช้การชักตัวอย่างแบบแรกได้ถูกตร จำนวนตัวอย่างเท่ากับหรือใหญ่กว่าขนาดที่ให้ทำการตรวจสอบทุกตัว
 = ใช้แผนการชักตัวอย่างแบบแรกหรือไม่ถูกตร
 Ac = เลขจำนวนที่ยอมรับ
 Re = เลขจำนวนที่ไม่ยอมรับ

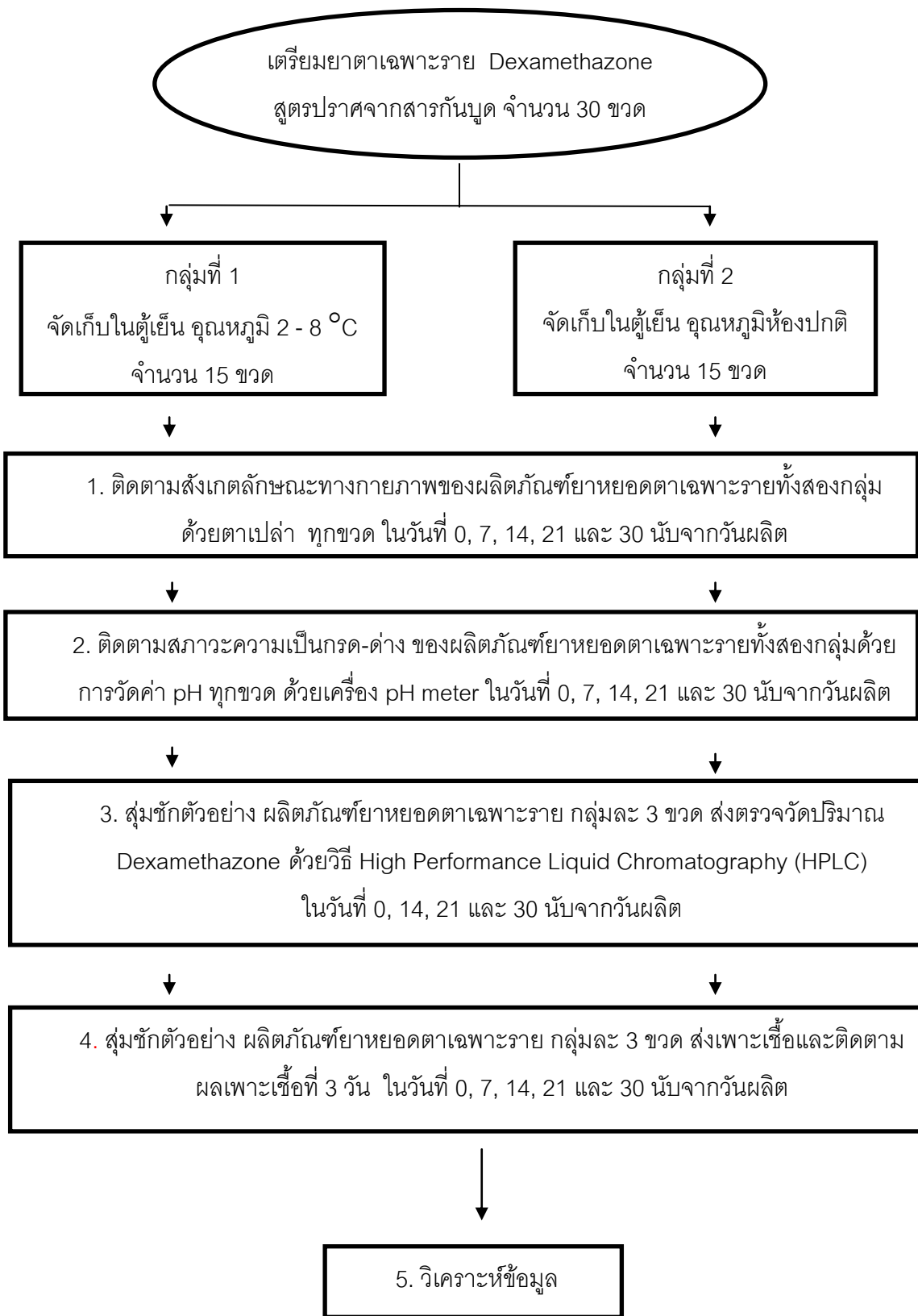
100% 465 เล่ม 1.2554

แผนการชักสิ่งตัวอย่างเชิงเดียวสำหรับการตรวจสอบปกติ

สำหรับการศึกษาความคงสภาพด้านชีวภาพ การวิจัยในครั้งนี้ดำเนินการโดยสุ่มชักตัวอย่างผลิตภัณฑ์กลุ่มตัวอย่างที่เก็บในตู้เย็น (2-8° C) และเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ กลุ่มละ 3 ขวด ตามแผนการชักตัวอย่างในวันที่ 0, 7, 14, 21 และ 30

จากนั้นทำการเก็บตัวอย่างยาหยอดตาในอาหารเลี้ยงเชื้อ Tryptic soy broth และ Thioglycolate broth ส่งเพาะเชื้อ และติดตามดูผลที่ 3 วันหากมีการปนเปื้อนของเชื้อจะทำการเพาะเชื้อเพิ่มเติมเพื่อระบุชนิดของเชื้อ

แผนภาพแสดงขั้นตอนการวิจัย



ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ตาเฉพาะราย Dexamethazone สูตรปราศจากสารกันบูดที่แตกเสียหาย, ไม่ได้เก็บอยู่ในสภาวะที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเก็บข้อมูล หรือเกิดการปนเปื้อนในระหว่างเก็บจะไม่ถูกนำข้อมูลมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป และใช้สถิติร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุด – ต่ำสุด t- test

ทั้งนี้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย สถาบันราชประชาสมาสัย มีมติว่าการวิจัยนี้เป็นการวิจัยที่ไม่เกี่ยวกับมนุษย์ ตามหนังสือที่สธ. 0416.2/284 ลงวันที่ 14 สิงหาคม 2562 (ภาคผนวก ข.)

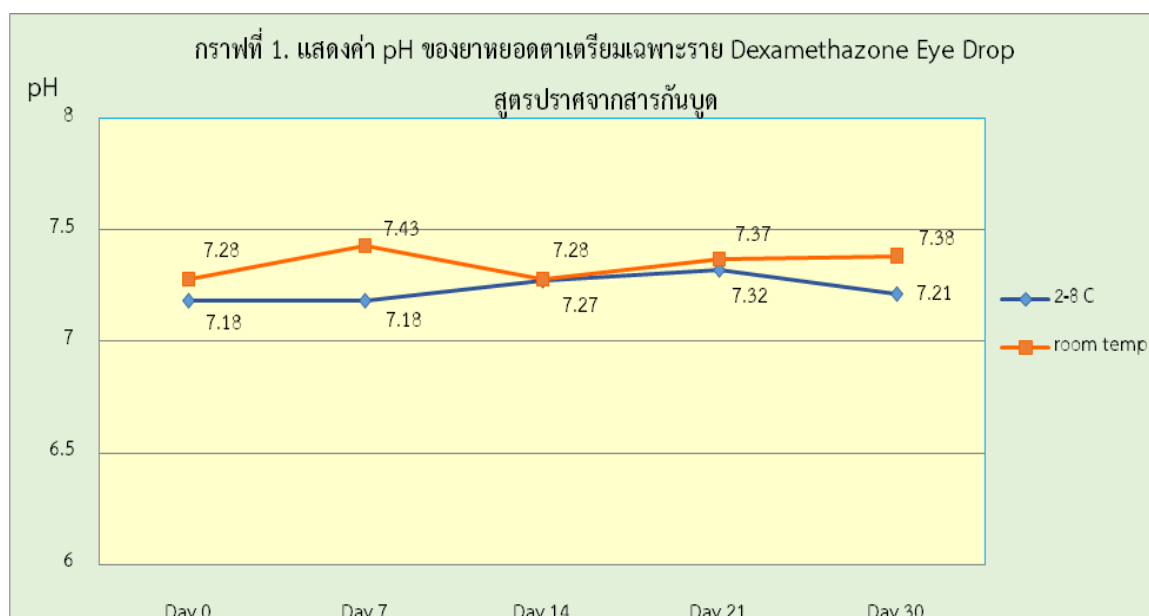
บทที่ 4

ผลการศึกษา

จากการติดตามยาหยอดตาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ที่ผลิตตามกระบวนการ ขั้นตอน และเทคนิคปราศจากเชื้อ ของหน่วยงานเภสัชกรรมสถาบันราชประชาสมาสัยจำนวน 30 ขวด ที่การวิจัยนี้ได้ทำการแบ่งหยอดตาเป็น 2 กลุ่มจัดเก็บในอุณหภูมิที่ต่างกันคือ กลุ่มที่ 1 จัดเก็บในตู้เย็น อุณหภูมิมาตรฐานที่ 2 - 8 °C กลุ่มที่ 2 เก็บที่อุณหภูมิห้องปกติ นั้น พบว่าอุณหภูมิเฉลี่ยตลอดช่วงเวลาที่ทำการศึกษา 30 วัน คือ $31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$ โดยมีอุณหภูมิสูงสุด 33.7°C และต่ำสุด 28.2°C

เมื่อสังเกตลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยาหยอดตาเตรียมเฉพาะรายทั้งสองกลุ่มในวันที่ 0, 7, 14, 21 และ 30 ของการผลิต พบว่ายังคงสภาพเป็นสารละลายใส ไม่มีตะกอน ไม่มีสี และไม่มีการเปลี่ยนแปลงเหมือนกับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมเสร็จใหม่

และเมื่อทำการติดตามสภาวะความเป็นกรด-ด่าง (ค่า pH) ของผลิตภัณฑ์ ในวันที่ 0, 7, 14, 21 และ 30 นับจากวันผลิต ด้วยการวัดค่า pH ทุกขวด ด้วยเครื่อง pH meter พบค่าเฉลี่ย pH ของยาหยอดตาที่เก็บในตู้เย็นและที่เก็บในอุณหภูมิห้องทั่วไปยังคงอยู่ในช่วงที่เหมาะสมต่อสูตรตำรับยาตา คือ 5.5 – 7.6 ดังแสดงในแผนภูมิกราฟที่ 1.



เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย pH ของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย ที่เก็บในตู้เย็น (2 - 8 °C) และที่เก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ $31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$) พบว่าในวันที่ 0, 7, 14, 21 นั้น ไม่มีความแตกต่าง

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} > 0.05$) แต่ผลิตภัณฑ์ในวันที่ 30 มีค่าเฉลี่ย pH ของผลิตภัณฑ์ทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.007$) ดังแสดงใน ตารางที่ 16

ตารางที่ 16 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย pH ของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ที่จัดเก็บในอุณหภูมิแตกต่างกัน

วันที่นับจากวันผลิต	ค่าเฉลี่ย pH ($\pm$ SD) ของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย		p- Value
	ตู้เย็น ($2-8^{\circ}\text{C}$)	อุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x} 31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$)	
Day 0	7.18 (± 0.05)	7.28 (± 0.02)	1.934
Day 7	7.18 (± 0.08)	7.43 (± 0.49)	0.067
Day 14	7.27 (± 0.08)	7.28 (± 0.11)	0.357
Day 21	7.32 (± 0.08)	7.37 (± 0.09)	0.106
Day 30	7.21 (± 0.05)	7.38 (± 0.10)	0.007

จากการศึกษาความคงสภาพด้านชีวภาพ โดยติดตามความปราศจากเชื้อ จากผลการเพาะเชื้อแบคทีเรียที่ 3 วัน ในวันที่ 0, 3, 7, 14, 21 และ 30 ของการผลิต พบว่าผลิตภัณฑ์ทั้งสองกลุ่ม ไม่มีรายงานตัวอย่างที่เพาะเชื้อขึ้น (acceptance number = 0) นั่นคือผลิตภัณฑ์ทั้งสองกลุ่มอยู่ในเกณฑ์ยอมรับว่ามีความปราศจากเชื้อตลอดระยะเวลา 30 วัน นับจากวันผลิต ที่ระดับคุณภาพที่ยอมรับ (AQL) = 2.5 ดังแสดงใน ตารางที่ 17

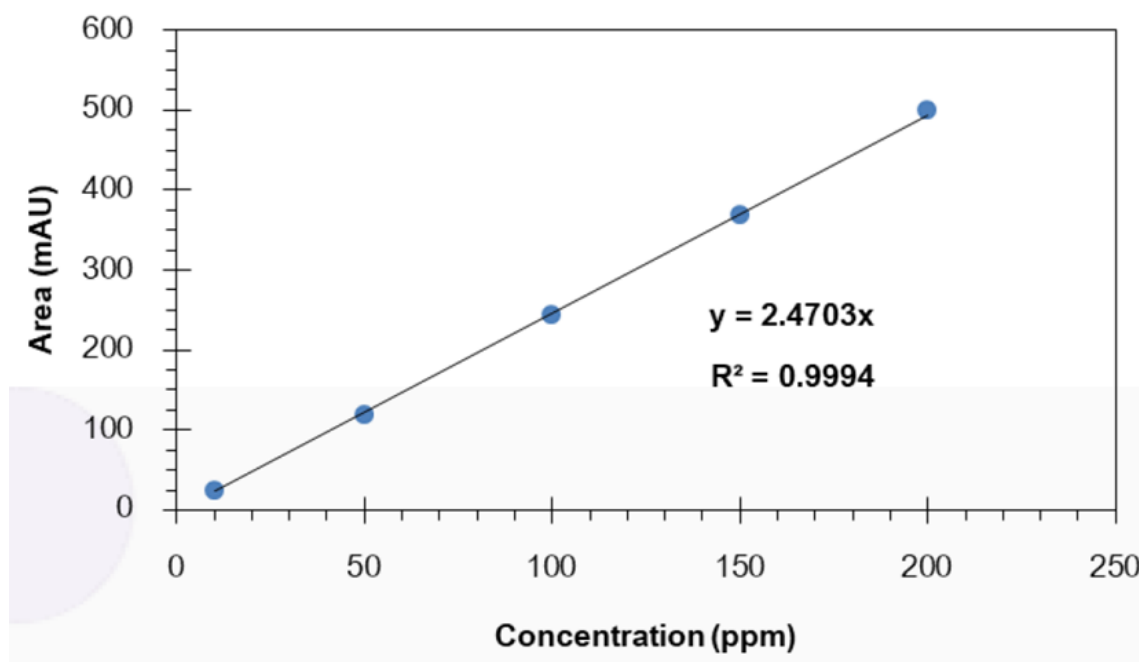
ตารางที่ 17 ผลการเพาะเชื้อของตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด

อุณหภูมิ($^{\circ}\text{C}$) ที่จัดเก็บ	วันที่นับจากวันผลิต				
	Day 0	Day 7	Day 14	Day 21	Day 30
$2 - 8^{\circ}\text{C}$	N	N	N	N	N
อุณหภูมิห้องปกติ($\bar{x} 31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$)	N	N	N	N	N
*ผลการเพาะเชื้อที่ 3 วันจากอุปกรณ์ที่ใช้เตรียมยา คือ ถังมือ, Syringe, พื้นที่ใน Laminar Airflow Hood โดยทำ individual sterile swab จำนวนละ 5 ตัวอย่าง ไม่พบการปนเปื้อนเชื้อระหว่างกระบวนการเตรียมยา					
**(N =no Growth), G = Growth)					

ในการประเมินความคงสภาพด้านเคมี ด้วยการติดตามปริมาณตัวยาออกฤทธิ์ Dexamethazone ของตัวอย่างจากการสุ่มชัก โดยวิเคราะห์ปริมาณของ Dexamethazone ในผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะรายที่เก็บในตู้เย็น ($2 - 8^{\circ}\text{C}$) และที่เก็บในอุณหภูมิห้องปกติ

($\bar{x}$ 31.5 $\pm$ 2.1 $^{\circ}$ C) ด้วยวิธี HPLC ในการวิจัยครั้งนี้ ได้ทำการทดสอบความเป็นเส้นตรง (Linearity) โดยใช้สารมาตรฐานจากยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ Dexamethazone ที่ความเข้มข้น 10, 50, 100, 150 และ 200 ppm. เพื่อให้ได้ Calibration Curve และคำนวณได้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r) ในการวิจัยครั้งนี้มีค่าเท่ากับ 0.9994 ดังแสดงในแผนภูมิกราฟที่ 2

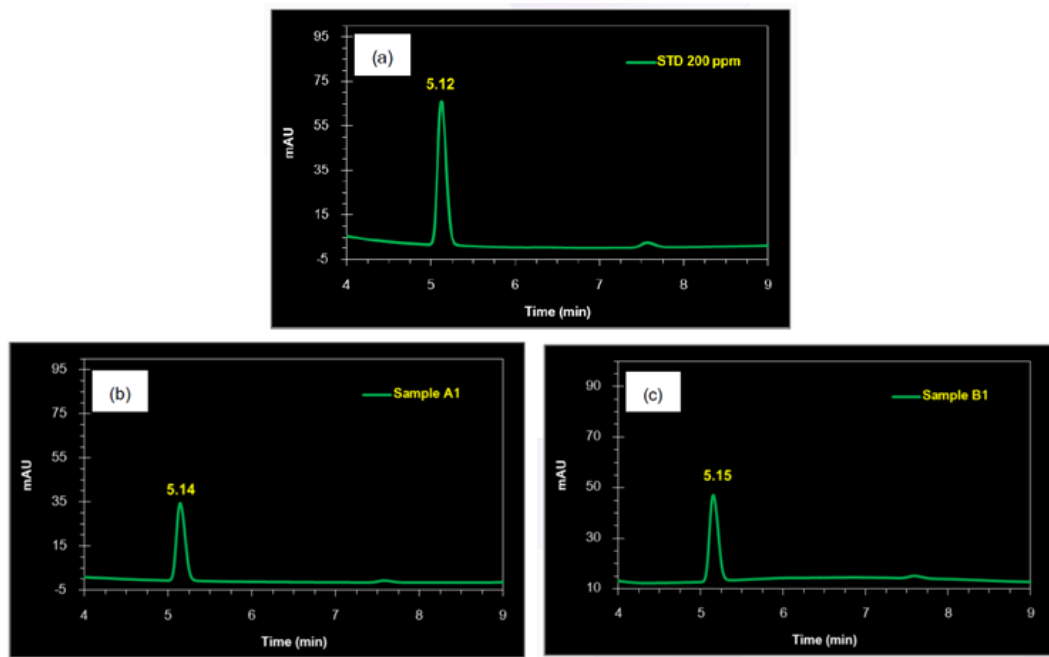
กราฟที่ 2 Calibration Curve ของ Dexamethazone Standard Solution



ที่มา : ผลการวิเคราะห์ที่ได้จาก INS Laboratory Integrated Solutions Thai-French Innovation Institute (8fl.), King Mongkut's University of Technology North Bangkok, Bangkok. 2019

ก่อนการทำการวิเคราะห์ด้วย HPLC ได้ทดสอบหา retention time ทุกครั้ง ดังแสดงตัวอย่างใน ภาพที่ 4 retention time ของสารมาตรฐาน(STD) , ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่อุณหภูมิ 2 – 8 $^{\circ}$ C (A1) และอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ 31.5 $^{\circ}$ C $\pm$ 2.1 $^{\circ}$ C) (B1) มีค่า 5.12 นาที, 5.14 นาที และ 5.15 นาที ตามลำดับ

ภาพที่ 4 Elution chromatograms of standard solution 200 ppm (a) sample A1 (b) and sample B1 (c)



ที่มา : ผลการวิเคราะห์ที่ได้จาก INS Laboratory Integrated Solutions Thai-French Innovation Institute (8fl.), King Mongkut's University of Technology North Bangkok, Bangkok. 2019

ผลการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาออกฤทธิ์ Dexamethazone ด้วยวิธี High-Performance liquid Chromatography (HPLC) ในวันที่ 0, 14, 21 และ 30 ถูกนำมาคำนวณเป็นค่า % Label amount ของตัวยาสำคัญ Dexamethazone ในตัวอย่างผลิตภัณฑ์ทั้ง 2 กลุ่ม คือที่เก็บอุณหภูมิ 2 – 8°C และที่เก็บอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ 31.5° ± 2. 1°C) รายละเอียดแสดงใน ตารางที่ 18

ตารางที่ 18 ผลการตรวจวัดปริมาณตัวยาออกฤทธิ์ Dexamethazone* ด้วยวิธี HPLC ของผลิตภัณฑ์ยาหยอดตาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด

ผลิตภัณฑ์ที่จัดเก็บในตู้เย็น (2 - 8 °C)									
วันที่นับ	ขวดที่ 1		ขวดที่ 2		ขวดที่ 3		ผลตรวจ	mean ± SD	
จากวันผลิต	mg/ml	% label amount	mg/ml	% label amount	mg/ml	% label amount		mg/ml	% label amount
0	0.108	108.00	0.101	101.00	0.103	103.00	ผ่าน	0.104 ± 0.004	104.00 ± 3.61
14	0.101	101.00	0.101	101.00	0.103	103.00	ผ่าน	0.102 ± 0.001	101.67 ± 1.15
21	0.103	103.00	0.100	100.00	0.103	103.00	ผ่าน	0.102 ± 0.002	102.00 ± 1.73
30	0.103	103.00	0.096	96.00	0.110	110.00	ผ่าน	0.103 ± 0.007	103.00 ± 7.00
ผลิตภัณฑ์ที่จัดเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ 31.5 ± 2.1 °C)									
วันที่นับ	ขวดที่ 1		ขวดที่ 2		ขวดที่ 3		ผลตรวจ	mean ± SD	
จากวันผลิต	mg/ml	% label amount	mg/ml	% label amount	mg/ml	% label amount		mg/ml	% label amount
0	0.103	103.00	0.110	110.00	0.101	101.00	ผ่าน	0.105 ± 0.005	104.67 ± 4.73
14	0.104	104.00	0.111	111.00	0.100	100.00	ผ่าน	0.105 ± 0.006	105.00 ± 5.57
21	0.100	100.00	0.099	99.00	0.099	99.00	ผ่าน	0.099 ± 0.001	99.33 ± 0.58
30	0.103	103.00	0.094	94.00	0.049	49.00	ไม่ผ่าน	0.082 ± 0.029	82.00 ± 28.93
ค่ามาตรฐาน % Label amount ของตัวยา Dexamethazone อยู่ระหว่าง 90.0 % – 115.0 %									

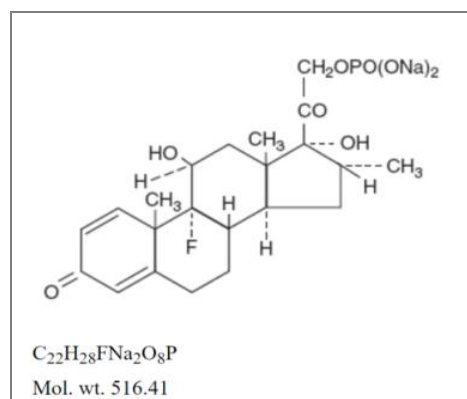
จากข้อมูลในตารางที่ 5 จะเห็นว่า ผลิตภัณฑ์ที่เก็บในตู้เย็น (2 – 8°C) ผ่านเกณฑ์ตรวจวัดด้วยวิธีสุ่มชักตัวอย่าง โดยมีปริมาณยา Dexamethazone อยู่ในช่วงมาตรฐานคือค่า % Label amount อยู่ระหว่าง 90.0 % – 115.0 % ทุกขวด (acceptance number = 0) ที่ระดับคุณภาพที่ยอมรับ (AQL) = 2.5

ขณะที่ผลิตภัณฑ์ที่เก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ 31.5±2.1°C) มีปริมาณยา Dexamethazone อยู่ในช่วงมาตรฐานคือมีค่า % Label amount อยู่ระหว่าง 90.0 – 115.0 ทุกขวด (acceptance number = 0) ที่ระดับคุณภาพที่ยอมรับ (AQL) = 2.5 เฉพาะในวันที่ 0, 14, 21 แต่ในวันที่ 30 พบผลิตภัณฑ์ไม่ผ่านเกณฑ์ตรวจวัดปริมาณยาด้วยวิธีสุ่มชักตัวอย่าง เนื่องจากมีตัวอย่างผลิตภัณฑ์จำนวน 1 ขวด ที่มีค่า % Label amount ของตัวยา Dexamethazone ต่ำกว่ามาตรฐานคือมีค่าเป็น 49.00 (rejection number = 1)

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผล

ผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ใน การศึกษาครั้งนี้ ใช้ตัวยาทดัดตั้งจากยาฉีดทางหลอดเลือดดำตัวยานี้ Dexamethazone Sodium Phosphate ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีมีหมู่ฟังก์ชันเป็น esters เป็นยาที่มีกลไกการสลายตัวทางเคมีผ่าน กระบวนการ hydrolysis คือโมเลกุลของน้ำทำปฏิกิริยากับอนุภาคของตัวยานี้^{35,36} การตรวจสอบวันหมดอายุของยาฉีด Dexamethazone ที่นำมาใช้เตรียมผลิตภัณฑ์ที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบจึงเป็นการ ประกันคุณภาพอันดับแรกของกระบวนการผลิตนี้



โครงสร้างทางเคมี Dexamethazone Sodium Phosphate

Dexamethasone เมื่อนำมาเตรียมเป็นตำรับยาหยอดตา ควรมีค่าความเป็นกรด-ด่าง หรือค่า pH เท่ากับ 7.4 และมีค่า Tonicity ใกล้เคียงกับน้ำตา เพื่อให้เวลาหยอดตาแล้วไม่รู้สึกระคายเคืองต่อดวงตา แต่การกำหนด pH ดังกล่าวในสูตรตำรับเป็นไปได้ยาก ในตำรับยาตาเตรียมเฉพาะรายนี้จึงเตรียมให้มีค่า pH อยู่ระหว่าง 5.5 –7.6 ซึ่งเป็นระดับที่สามารถถูกบัฟเฟอร์ด้วยน้ำตา ให้ค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ใน pH 7.4 ได้³⁷

เนื่องจากค่า pH ของสารละลาย Dexamethasone Sodium Phosphate ค่อนข้างเป็นด่างคืออยู่ระหว่าง 7.5 - 9.5 ซึ่งทำให้ผู้ป่วยรู้สึกระคายเคืองตา ได้หากใช้ Sterile Water For Injection เป็นกระสายยา ตำรับยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดในการวิจัยครั้งนี้จึงใช้สารละลาย Isotonic คือ Balance Salt Solution (BSS) ซึ่งประกอบด้วย sodium chloride 0.64%, potassium chloride 0.075%, calcium chloride 0.048%, magnesium chloride 0.03%, sodium acetate 0.39%, sodium citrate 0.17%, sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (to adjust pH), and water for injection เป็นกระสายยา ช่วยให้ตั้งสูตรตำรับให้มีค่า pH อยู่ระหว่าง 5.5 –7.6 ได้ และเป็นที่น่าสนใจว่าจะสามารถปรับสูตรตำรับโดยนำ NSS หรือ

Lactate Ringer's Solution ซึ่งไม่มีปัญหาเรื่อง Incompatibility³⁸ กับตัวยา Dexamethazone มาใช้เป็นกระสายยาแทน BSS จะสามารถตั้งตำรับให้คงสภาพได้ ในต้นทุนที่ต่ำลงหรือไม่

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ทั้งสองกลุ่มคือ ที่เก็บในอุณหภูมิ 2 – 8°C และที่เก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ 31.5°C ± 2.1°C) ยังมีความคงสภาพทางกายภาพตลอดระยะเวลา 30 วัน เป็นไปในทางเดียวกับความคงสภาพทางชีวภาพ ที่ผลิตภัณฑ์ทั้งสองกลุ่มยังมีความคงความปราศจากเชื้อได้ตลอดระยะเวลา 30 วัน เช่นกัน ซึ่งค่าเฉลี่ย pH ในกลุ่มที่เก็บในตู้เย็น (2 – 8°C) มีต่ำกว่ากลุ่มที่เก็บในอุณหภูมิห้อง ($\bar{x}$ 31.5°C ± 2.1°C) เล็กน้อย น่าจะเป็นผลจากอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่ต่ำกว่าในขณะทำการวัดและค่าเฉลี่ย pH ในวันที่ 30 ของทั้งสองกลุ่มผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.007) นั้นน่าจะเป็นผลจากการเสื่อมสภาพทางเคมีของตัวยา Dexamethasone เนื่องจากพบว่าผลิตภัณฑ์ที่เก็บในอุณหภูมิห้อง ($\bar{x}$ 31.5°C ± 2.1°C) ไม่ผ่านเกณฑ์ตรวจสอบปริมาณยาออกฤทธิ์ด้วยวิธีการสุ่มชักตัวอย่างในวันที่ 30

การศึกษาในครั้งนี้สามารถทำให้ทราบถึงความคงสภาพใน 3 ประการ คือความคงสภาพทางกายภาพ ด้วยการสังเกตสี กลิ่น ตะกอน ความเป็นกรด-ด่าง, ความคงสภาพทางชีวภาพด้วยติดตามการเจริญของแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อ และความคงสภาพทางเคมีด้วยการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ Dexamethazone ด้วยวิธีที่ละเอียด แม่นยำ และน่าเชื่อถือที่สุดคือ High-Performance liquid Chromatography (HPLC) ซึ่งมักเป็นข้อจำกัดของการวิจัยเนื่องจากปัจจัยด้านงบประมาณ เครื่องมือ และระยะเวลาที่ใช้ในการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตามหากตัวยาสำคัญที่ต้องการวิเคราะห์มีเพียงชนิดเดียว ไม่มีสารอื่นๆปะปน อาจเลือกใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี UV – Visible Spectrophotometer ซึ่งใช้งบประมาณ และเวลาในการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการที่น้อยกว่า ดังเช่นการศึกษาของธีรชาติ ชีวาศิษย์กุล และคณะ บัญจรพผล³⁹ ทั้งนี้เพื่อให้สามารถศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนมากขึ้นได้

สรุป

การศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ที่จัดเก็บในตู้เย็น (2–8°C) มีความคงสภาพทางกายภาพ ทางชีวภาพ และทางเคมี ในระยะเวลา 30 วัน คือยังคงความเป็นสารละลายใส ไม่มีตะกอน ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น, ภาวะความเป็นกรด – ด่าง ที่ค่าเฉลี่ย pH อยู่ในช่วงมาตรฐานตำรับยาตา คือระหว่าง 5.5 – 7.6, ผลิตภัณฑ์ยังคงความปราศจากเชื้อ และมีปริมาณตัวยาสำคัญ Dexamethazone ที่วัดวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC ให้ค่า % Labeled Amount อยู่ระหว่าง 90.0 % – 115.0 % ตามมาตรฐาน

ส่วนผลิตภัณฑ์ผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ที่จัดเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ $31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$) แม้จะมีความคงสภาพทางกายภาพและทางชีวภาพ ในระยะเวลา 30 วัน แต่พบว่ามีความคงสภาพด้านเคมีเพียง 21 วัน เนื่องจากผลิตภัณฑ์ไม่ผ่านเกณฑ์ตรวจสอบปริมาณตัวยาสำคัญ Dexamethazone ที่วัดวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC ให้ค่า % Labeled Amount ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน 90.0 % – 115.0 % ในวันที่ 30 หลังจากการผลิต

ดังนั้นผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ที่ผลิตโดยหน่วยผลิตยาตา สถาบันราชประชาสมาสัย จึงมีระยะเวลาการใช้งาน (Beyond-Use Date, BUD) นาน 30 วัน นับจากวันผลิตเสร็จ เมื่อเก็บในตู้เย็น ($2-8^{\circ}\text{C}$) และนาน 21 วัน นับจากวันผลิตเสร็จเมื่อเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ $31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$) ภายใต้กระบวนการจำลองการเปิดขวดยาทุกวัน วันละ 4 ครั้ง โดยเป็นที่น่าสนใจในการศึกษาต่อไปถึงความคงสภาพด้านชีวภาพของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดนี้ ในสภาวะแวดล้อมจริงที่ผู้ป่วยนำยากลับไปใช้เองที่บ้าน

แนะนำการอ้างอิงสำหรับบทความนี้

รัชณี วัฒนเรืองรอง และคณะ. การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดด้วยไฮเพอร์ฟอร์แมนซิลิควิดโครมาโตกราฟี, วารสารสถาบันป้องกันควบคุมโรคเขตเมือง 2563 ; 5 (1) : หน้า 28 -43

Suggested Citation for this Article

Watanaroung R. and et al. Stability Study of Non Preservative Dexamethazone Eye Drop Extemporaneous Preparation by High Performance Liquid Chromatography. Institute for Urban Disease Control and Prevention Journal 2020 ; 5 (1) : page 28 -43

เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค.สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค ประจำปี 2557;2014:99-101
2. วณิดา จินตศาสตร์. มลพิษอากาศและการจัดการคุณภาพอากาศ. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2551:28-146.
3. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข.ระบบเฝ้าระวัง 5 โรค 5 มิติ. นนทบุรี: บริษัทซีซี จำกัด ;2557.
4. American Academy of Ophthalmology.บทสรุปเกณฑ์มาตรฐานของแนวทางปฏิบัติทั่วไป.Thai-Summary benchmarks-2013[internet].2013[วันที่สืบค้น 24 สิงหาคม 2562]. Available from:<https://www.aao.org/Assets/480a5654-b6a2-449e-8e54-aac93498df19/635116445677530000/thai-summary-benchmarks-2013-pdf>
5. KulakarniPS. Steroids in ocular therapy. In:Kooner KS, Sharir M, editors. Textbook of ocularpharmacology. Philadelphia Lippincott-Raven; 1997: 64.
6. Baum JL. Antibiotic use in ophthalmology. In: Duane TD, ed. Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Harper&Row ;1986:1-20.
7. Rajpal RK, Glaser SR. Antiseptics and Disinfectants. In: Kooner KS, Sharir M, editors. Textbook of Pharmacology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 662-3.
8. Prabhasawat P, Chotikavanich S, Leelaporn A. Sterility of Non-Preservative Eye drops. J Med AssocThai ;2005,88(9):6-10.
9. ราชบัณฑิตยสถาน. ศัพท์เภสัชศาสตร์ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน พิมพ์ครั้งที่ 2(แก้ไขเพิ่มเติม) พ.ศ. 2549.กรุงเทพฯ:บริษัทด้านสุทธาการพิมพ์ จำกัด ;2549.
- 10.Jackson M, Lowey A. Handbook of Extemporaneous Preparation. A guide to pharmaceutical compounding. London: Pharmaceutical Press; 2010:447.
- 11.คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา.เภสัชตำรับโรงพยาบาล พ.ศ. 2549.กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2549.
- 12.Perry HD, Donnenfeld ED. Issues in the use of preservative-free topicals. Manage Care; 2003:39-41.
13. T.Tantayakom, T.Thammikasakul, S.Thunyahan. The sterility of hospital preparation eye drops in stored room temperature. London: European society of cataract and refractive surgeons. 2014.[วันที่สืบค้น 2 พฤษภาคม 2562]. Available from: <http://www.es CRS.org/London2014/programme/posters-details.asp?id=20539>

14. อรวรรณ จิตรวาณิช.ความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวในรูปแบบต่างๆ (Stability of extemporaneous preparations in various dosage forms) [internet] . [วันที่สืบค้น 24 กุมภาพันธ์ 2562]; Available from : <https://www.scribd.com/document/407067752/ความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวในรูปแบบต่างๆ>
15. Freeman PD, Kahook MY. Preservative in topical ophthalmic medication: Historical and clinical perspectives. Expert Rev Ophthalmol. 2009;4(1):59-64)
16. Grant WM. Toxicology of the Eye (3rd Edition). Charles C Thomas Publisher Ltd, Springfield, IL, USA, 167–169 (1986).
17. De Saint Jean? M, Brignole F, Bringuier A, Bauchet A, Feldmann G. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.40,619–630 (1999).
18. Burnstein, NL, Klyce SD. Electrophysiologic and morphologic effects of ophthalmic preparations on rabbit cornea epithelium. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.6,899–911 (1977).
19. Baudouin C, de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. Br. J. Ophthalmol.82,39–42 (1998).
20. De Saint Jean? M, Debbasch C, Brignole F, Rat P, Warnet JM. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. Curr. Eye Res.20,85–94 (2000).
21. Noecker RJ Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. Cornea23(5),490–496 (2004). Review of the effects of benzalkonium chloride- and purite-preserved medications in a rabbit model.
22. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยาพ.ศ. 2559
23. PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME PE 010-4 1 March 2014
24. กรีพล แม่นวิวัฒน์กุล แนวทางการเตรียมยาที่ใช้กับตา (Ophthalmic preparations) สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

25. ดร.ภญ. ศศิประภา ชิตรัตน์ ความคงสภาพของยา (Drug stability) Available from :
https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=484
26. United States Pharmacopeia Convention. The United States Pharmacopeia 37 – The National formulary 32. Washington D.C:Rockville; 2013:301-308.
27. จิราณัฐ แจ่มทวีกุล และคณะ การพัฒนาวิธีวิเคราะห์ปริมาณเดกซาเมทาโซนและเพรดนิโซโลนในยาแผนโบราณโดยเทคนิคโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวประสิทธิภาพสูง วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ปีที่ 57 ฉบับที่ 2 เมษายน - มิถุนายน 2558
28. นันทนา กลิ่นสุนทร และคณะ การศึกษาปริมาณสารสเตียรอยด์ที่ปลอมปนในยาสมุนไพร วารสารอาหารและยา ฉบับเดือนพฤษภาคม-สิงหาคม 2555
29. สรัญญา นวะมะวัฒน์ อาจารย์ อริยวงศ การวิเคราะห์ไฮโปรฟลอกซาซินและเดกซ์ชาเมธาโซนพร้อมกันในยาหยอดตาด้วยวิธีไฮเพอร์ฟอร์แมนซิลิคิดโครมาโทกราฟี โครงการพิเศษปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล พ.ศ. 2553
30. กระทรวงอุตสาหกรรม. วิธีการชักตัวอย่างเพื่อการตรวจสอบลักษณะเชิงคุณภาพ เล่ม 1 แบบแผนการชักตัวอย่างระบุ โดยขีดจำกัดคุณภาพที่ยอมรับ (AQL) เพื่อการตรวจสอบรุ่นต่อรุ่น., มอก 465 เล่ม1-2554;2555:9-18,24-5.
31. กิตติศักดิ์ พลอยพานิชเจริญ, มาตรฐานระบบการตรวจสอบด้วยการชักตัวอย่างเพื่อการยอมรับ, กรุงเทพฯ : สมาคมส่งเสริมเทคโนโลยี (ไทย-ญี่ปุ่น), 2547 Vol.16 No.150 April 2010 : 33-36
32. United States Pharmacopoeia Convention. Thirty - Ninth Revision, and The National Formulary, Thirty -Fourth Edition and Supplements. Washington D.C:Rockville;2016.
33. British Pharmacopoeia commission. British Pharmacopoeia 2016;1–5:452-656.
34. Ministry of Public Health. Thai Pharmacopoeia and Reference substance II, Volume I, Part 1 and Supplement; 2005.
35. United State Pharmacopoeia Convention. The National Formulary (USP 37, NF 32). Washington D.C:Rockville;2014.
36. Snape TJ, Astles AM, Davies J. Understanding the chemical basis of drug stability and degradation. Pharm J [internet] . [วันที่สืบค้น 19 กุมภาพันธ์ 2562]. Available from:<https://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/understanding-the-chemical-basis-of-drug-stability-and-degradation/11029512.article>

37. United State Pharmacopoeia Convention. The National Formulary (USP32/NF27). United States Pharmacopeial Convention Inc ;2009.
38. Eman Ali SaeedAlghamdi, AbdulmalikYahya Al Qahtani,Mazen M. Sinjab. ASHP Guidelines on Pharmacy-Prepared Ophthalmic Products.Best Practices for Hospital & Health-System Pharmacy 2013-2014:114-5
39. ชีรชาติ ชีวาศิษฏกุล และคณะ ปญฺจพรมผล. การพัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ความคงตัวด้วย UV-Visible Spectrophotometer ของยาหยอดตาเฉพาะคราว Methylprednisolone. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2562;28(4):744-754

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก.

แบบบันทึกการเตรียมยาตาเฉพาะราย

Dexa in BSS ed (0.1 mg/ml)

ขนาด 15 ml จำนวน 1 ขวด

จัดยาและอุปกรณ์ดังนี้

Dexamethasone (4mg/ml)	1 amp
BSS 15 cc	2 ขวด
Syringe insulin	1 อัน
Syringe 10 cc	1 อัน
Syringe insulin	1 อัน
เข็ม เบอร์ 18	1 อัน
เข็ม เบอร์ 22	1 อัน

ลงชื่อเภสัชกรผู้ตรวจสอบ

วิธีเตรียม

1. ใช้ Syringe insulin ดูด Dexamethasone (4mg/ml) ปริมาตร 0.4 cc
2. ผสม Dexamethasone (4mg/ml) 0.4 cc ลงใน BSS 1 ขวด (เพราะฉะนั้น dexa 1 amp จะได้ Dexa in BSS 2 ขวด)
3. กำหนดวันหมดอายุ 30 วัน วันที่ผลิต / /
วันหมดอายุ / /

ติดฉลากยา

..... เภสัชกรผู้เตรียม

..... เภสัชกรผู้ตรวจสอบ

ภาคผนวก ข.



บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ สำนักงานจริยธรรมการวิจัย สถาบันราชประชาสมาสัย โทร.๐ ๒๓๘๖ ๘๑๕๓ ต่อ ๑๐๓๓

ที่ สธ ๐๔๑๖.๒/นเร๔๔ วันที่ ๑๔ สิงหาคม ๒๕๖๑

เรื่อง แจ้งผลการพิจารณา โครงร่างการวิจัย

เรียน หัวหน้ากลุ่มสนับสนุนระบบบริการสุขภาพ

ตามที่ กลุ่มงานสนับสนุนระบบบริการสุขภาพ ได้เสนอโครงร่างการวิจัย เรื่อง ความคงตัวและความปราศจากเชื้อของตำรับยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop ปราศจากสารกันบูด รหัสโครงการ : RPSI_EC2019/008.0507 ของ เกษักรหญิงรัชนี้ วัฒนเรืองรอง เพื่อเข้ารับการพิจารณาจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย สถาบันราชประชาสมาสัย นั้น

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยเกี่ยวกับคน สถาบันราชประชาสมาสัย ขอแจ้งผลการพิจารณา โครงร่างการวิจัย วันที่ ๑ สิงหาคม ๒๕๖๑ ครั้งที่ ๒/๒๕๖๑ มีมติว่าเป็นการวิจัยที่ไม่เกี่ยวกับคน

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ และแจ้งผู้เกี่ยวข้องต่อไปด้วย จะเป็นพระคุณ

(นายศุภชัย ฤกษ์งาม)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย สถาบันราชประชาสมาสัย

ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ : ภาณุ. รัชนี้ วัฒนเรืองรอง

ที่ทำงาน : หน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย กรมควบคุมโรค

เบอร์โทรศัพท์ : 081 5564994 Email : suanwatana@gmail.com

การศึกษา : 2530-2535 เภสัชศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

: 2539-2540 เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตำแหน่งปัจจุบัน : เภสัชกรชำนาญการพิเศษ หัวหน้าหน่วยงานเภสัชกรรม

ผลงานทางวิชาการ

: รูปแบบการเริ่มให้ยาแอสไพรินแนวทางใหม่ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจที่

โรงพยาบาลราชวิถี 2540

: การบริหารทางเภสัชกรรม ผู้ป่วยอายุรกรรม อาคารร่วมสุข 2542

: การป้องกันตรึงยาต่อกันของยา รพ.สมุทรสาคร 2548

: ระบบแจ้งเตือนความเสี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยผิวน้ำเนื้อ

ชาที่มีภาวะไตบกพร่อง วารสารควบคุมโรค 38, 1 (ม.ค.-มี.ค. 2555) 51-60