



การตรวจสอบคุณภาพเบื้องต้นของยารักษามาลาเรีย

Basic testing on anti-malarial drugs quality

คันสนีย์
สุรวดี

โรจนพนัส
กิจการ

Sunsanee
Suravadee

Rojanapanus
Kitchakarn

สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง
กรมควบคุมโรค

Bureau of Vector-Borne Disease,
Department of Diseases Control

Abstract

Anti-malarial drug are provided all country to control malaria by Bureau of Vector-Borne Disease, Department of Diseases Control. The purpose of this study is to test anti-malarial drugs in supply system since distributed from Bureau to health facilities. Areas in province of Maehongson, Ranong and Cholburi, which are different in number of cases and geography, were selected for this study. 54 anti-malarial drugs, Artesunate, Mefoquine, Chloroquine and Quinine, samples were collected from public and private sector. All samples were testing basically using 1) visual inspection 2) disintegration testing and 3) thin layer chromatography testing to assure that anti-malarial drugs in supply system reaching appropriate quality. In conclusion, anti-malarial drugs from this study are passed for quality assurance using basic testing.

Keyword: drug quality testing, anti-malarial drug

บทคัดย่อ

กรมควบคุมโรค โดยสำนักโรคติดต่อฯ มีหน้าที่รับผิดชอบในการกระจายยารักษามาลาเรีย เพื่อใช้ในการรักษาทั่วประเทศ การศึกษาครั้งนี้ (2554) มีจุดประสงค์เพื่อตรวจสอบคุณภาพยาดังกล่าวในพื้นที่ โดยได้เลือกศึกษาในพื้นที่จังหวัดแม่ฮ่องสอน ระนอง และชลบุรี ที่มีความแตกต่างกันในจำนวนผู้ป่วยมาลาเรีย สภาพภูมิประเทศ ด้วยการเก็บตัวอย่างยา ทดสอบเบื้องต้นด้วยการตรวจดูลักษณะทางกายภาพ การทดสอบการกระจายตัวของยา การทดสอบ thin-layer chromatography ด้วยเครื่อง Minilab[®] ตัวอย่างยารักษามาลาเรียที่เก็บจากหน่วยงานที่ให้บริการภาครัฐบาล และเอกชน ทั้งหมด 54 ตัวอย่าง ของยารักษามาลาเรีย Artesunate, Mefoquine, Chloroquine และ Quinine จากผลการศึกษาพบว่ามีคุณภาพผ่านการตรวจสอบเบื้องต้น ด้วยการทดสอบทางกายภาพ การทดสอบการกระจายตัวของยา และการทดสอบ thin layer chromatography ว่าส่วนประกอบสำคัญในตัวยายังคงมีคุณภาพไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับตัวยามาตรฐานที่เป็นส่วนประกอบสำคัญในตัวยา ยาดังกล่าวยังคงมีคุณภาพในการรักษามาลาเรียอยู่

บทนำ

การควบคุมคุณภาพของยาในทุกกระบวนการจากผู้ผลิตจนถึงผู้ป่วย จะเป็นตัวที่บอกได้ถึงความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพที่ยอมรับได้ สิ่งต่างๆ ที่มีผลต่อคุณภาพยาเกิดขึ้นได้จากขั้นตอนการผลิต การหีบห่อ การขนส่ง การเก็บ คุณภาพยาที่ไม่ได้มาตรฐานสามารถก่อให้เกิดการรักษาที่ไม่ได้ผล การเจ็บป่วยที่นานขึ้นหรืออาจจะถึงตายได้ อาจจะทำให้เกิดพิษของยา หรืออาการไม่พึงประสงค์ สูญเปล่างบประมาณ ลดความน่าเชื่อถือของให้บริการ คุณภาพของยาส่วนใหญ่แล้วมักจะถูกควบคุมตั้งแต่ในขั้นตอนของการผลิตในโรงงาน แต่ยาเป็นผลิตภัณฑ์ที่สามารถเปลี่ยนแปลงสี ความสม่ำเสมอ น้ำหนัก หรือแม้แต่ลักษณะทางเคมีได้ ระหว่างโรงงานผลิตไปสู่ผู้บริโภค ยิ่งถ้าการหีบห่อ การเก็บ การขนส่งที่ไม่ดีอาจจะทำให้ยานั้นใช้ไม่ได้ หลังออกจากโรงงานเพียงไม่กี่เดือน⁽¹⁾ กฎระเบียบที่เกี่ยวกับยาและการควบคุมคุณภาพของยาของประเทศควรได้มีการกำหนดไว้ในเรื่องของการขึ้นทะเบียน การผลิตที่ต้องมีคุณภาพในการผลิต การจัดหา และในระบบของการกระจายยา ระเบียบในการให้ข้อมูลของยา⁽²⁾

การใช้ยามาลาเรียในประเทศไทยเป็นไปตามข้อคิดเห็นของคณะกรรมการนโยบายยาและแนวทางการใช้ยามาลาเรีย สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลงเป็นผู้จัดหาและกระจายยารักษามาลาเรียเหล่านั้นลงสู่หน่วยงานของกรมควบคุมโรคที่ให้บริการการรักษาในพื้นที่ในระดับเขต จังหวัด อำเภอ และสุขุมชน และสนับสนุนแก่หน่วยงานอื่นๆ ที่ร้องขอ เพื่อให้ผู้ป่วยมาลาเรีย ทุกรายได้รับการรักษาได้รวดเร็วทันเวลา แม้ว่าจะอยู่ห่างไกลจากสถานพยาบาล⁽³⁾ การตรวจสอบคุณภาพของยามาลาเรียในภูมิภาคมีความจำเป็นเพื่อให้การรักษาที่มีคุณภาพแต่การตรวจสอบ

คุณภาพของยาในประเทศจะต้องมีการเรียงลำดับความสำคัญ ในภาวะที่มีงบประมาณและเจ้าหน้าที่จำกัด ยาลำดับแรกๆ ที่มีการให้ความสนใจการเฝ้าระวังด้านคุณภาพ มักจะเป็นยาที่มีผลต่อชีวิต และมีการใช้ในวงกว้าง ขณะที่โรคมาลาเรียยังคงเป็นปัญหาในบางพื้นที่ของประเทศเท่านั้น สถานการณ์มีแนวโน้มลดลงเป็นลำดับ อัตราป่วย 0.39 ต่อพันประชากรในปี 2553⁽⁴⁾ ส่งผลให้ขาดหน่วยงานรับผิดชอบในการตรวจสอบคุณภาพยารักษามาลาเรีย การตรวจสอบเบื้องต้นโดยใช้ thin-layer chromatography เป็นวิธีที่ง่ายในพื้นที่ที่ขาดห้องปฏิบัติการ เป็นวิธีที่ใช้เวลาไม่มาก เครื่องมือที่ใช้ไม่สลับซับซ้อน ค่าใช้จ่ายต่ำ และผู้ใช้ไม่ต้องการการอบรมขั้นสูง สามารถตรวจตัวอย่างจำนวนมากได้ในเวลาอันสั้น ผลการทดสอบเชื่อถือได้ มีขั้นตอนการตรวจ และการใช้สารเคมี ตามแนวทางที่กำหนด⁽⁵⁾ สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลงและสำนักงานป้องกันควบคุมโรค จึงได้ร่วมกันดำเนินตรวจสอบคุณภาพยารักษามาลาเรียทั่วประเทศในปี 2544 ใน 15 จังหวัด เฝ้าระวัง โดยสำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลงได้ดำเนินการทดสอบยารักษามาลาเรียในจังหวัดแม่ฮ่องสอน ระนอง และชลบุรี ทั้งนี้เพื่อให้ได้ข้อมูลคุณภาพยารักษามาลาเรียที่ได้กระจายออกสู่ภูมิภาคทั่วประเทศไทย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อตรวจสอบคุณภาพยารักษามาลาเรียในพื้นที่แม่ฮ่องสอน ระนอง และชลบุรี

วัสดุและวิธีการศึกษา

พื้นที่ทำการศึกษา ดำเนินการเก็บตัวอย่างยารักษามาลาเรียในจังหวัดแม่ฮ่องสอน ระนอง และชลบุรี จากจุดเฝ้าระวังคุณภาพยาทั้งหมด 15 แห่ง ทั้งประเทศในปี 2554 (ในพื้นที่อื่นๆ อีก 12 แห่ง

ดำเนินงานเก็บตัวอย่างและทดสอบเบื้องต้นโดยสำนักงานป้องกันควบคุมโรค 11 เขต และสำนักงานสาธารณสุข 1 แห่ง) การเก็บตัวอย่างยารักษามาลาเรียจะเก็บจากหน่วยงานของรัฐ และเอกชน

ตัวอย่างยาที่เก็บ จะเป็นยารักษามาลาเรียที่ใช้ในปัจจุบัน (2554) ตามนโยบายยามาลาเรียของประเทศ ที่มี API (active pharmaceutical ingredient) ของ Artesunate, Chloroquine, Mefloquine และ Quinine ยกเว้น Primaquine ไม่ได้ดำเนินการเก็บตัวอย่าง เนื่องจากไม่สามารถหาสารมาตรฐาน (secondary reference standard) เพื่อนำมาตรวจด้วยวิธี thin-layer chromatography ได้ โดยเก็บยาทุก API ดังกล่าว 1 ตัวอย่างต่อ 1 API ต่อสถานบริการที่มียามาลาเรียทั้งของภาครัฐ และเอกชน

วิธีการศึกษา ตัวอย่างที่เก็บได้จะถูกบันทึกในแบบฟอร์มที่กำหนด ซึ่งมีรายละเอียดของ ชื่อตัวอย่างสำคัญ (active pharmaceutical ingredient), รูปแบบ (dosage form), ขนาดความแรง (strength), วันเดือนปีที่เก็บตัวอย่างยา, ชื่อจังหวัดที่เก็บตัวอย่างยา, สถานที่ตั้งที่เก็บตัวอย่างยา, จำนวนตัวอย่างยาที่เก็บ, ชื่อการค้าของยา, ชื่อผู้ผลิต ผู้จัดจำหน่าย หรือผู้นำเข้า, สถานที่ตั้งของผู้ผลิต, รุ่นที่ผลิต, วันที่ผลิต, วันหมดอายุ, เลขทะเบียนยา, มาตรฐานอ้างอิงตามฉลาก, สภาวะการเก็บตามฉลาก, สภาวะการเก็บยาที่สถานที่เก็บตัวอย่างยา เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน และสามารถชี้แจงกับหน่วยงานที่บังคับใช้กฎหมายควบคุมการผลิตและจัดจำหน่ายยาของประเทศได้ ยาตัวอย่างทั้งหมดจะถูกนำตรวจทดสอบดังนี้

1. การตรวจดูทางกายภาพ (visual inspection)

- ตรวจดูรายละเอียดของภาชนะบรรจุว่าเป็นแผงบลิสเตอร์ ขวดแก้ว ขวดพลาสติก หรืออื่นๆ
- ขนาดบรรจุ
- ข้อความที่พิมพ์บนภาชนะบรรจุ

- ลักษณะของตัวอย่าง เช่น กลม แบน สี
- ความสม่ำเสมอของรูปร่างและสีของยา
- ความเสียหายทางกายภาพ เช่น แตกหัก มีรอยสี

- ข้อสังเกตอื่นๆ ที่พบ เช่น พบสารปนเปื้อน จุดต่างค่า

2. การทดสอบการกระจายตัวของยา (disintegration testing) ด้วยการนำยาตัวอย่าง 1 เม็ด/แคปซูล ใส่ลงในขวดแก้วปากกว้างที่บรรจุน้ำ 100 มล. ที่มีอุณหภูมิ 37 °C เขย่าเป็นระยะ เพื่อเลียนแบบสภาวะที่ยาเข้าสู่ร่างกาย การจับเวลาจะสิ้นสุดเมื่อยาละลายหมดทั้งเม็ด/แคปซูล ถ้ายังไม่หมดภายใน 30 นาที หรือยาที่เคลือบน้ำตาลภายใน 60 นาที ให้ทำใหม่อีก 5 เม็ด/แคปซูล ถ้าพบว่ามีเม็ด/แคปซูลใดในทั้ง 5 เม็ดละลายได้ไม่หมดภายในเวลาที่กำหนด ให้ทำใหม่อีก 6 เม็ดอีก 1 รอบ ถ้ายังพบว่ามีเพียง 1 เม็ด/แคปซูลที่ไม่ละลายในเวลาที่กำหนด ให้ถือว่าตัวอย่างนี้ไม่ผ่านการทดสอบการกระจายตัวของยา

3. การทดสอบ thin layer chromatography (TLC) ด้วยเครื่อง Minilab® ดังนี้

3.1 ตัวอย่างยาจะถูกมาทำให้ละลายด้วยตัวทำละลายเฉพาะในแต่ละตัวอย่างด้วยความเข้มข้นที่ 100% (upper working limit) และ 80% (lower working limit)

3.2 ตัวอย่างมาตรฐาน (secondary reference standard) จะถูกทำให้ละลายที่ความเข้มข้น 100% และ 80% เช่นกัน

3.3 ตัวอย่างยา และยามาตรฐานที่ทำละลายแล้วทั้ง 4 ในข้อ 3.1 และ 3.2 จะถูกนำมาจุด (spot) ลงบน TLC plate

3.4 TLC plate ที่มีจุดสารละลายทั้ง 4 แบบจะถูกนำไปใส่ในขวดแก้วที่เตรียมไว้ (TLC developing chamber) จากการเตรียมสารละลายที่จำเพาะต่อ

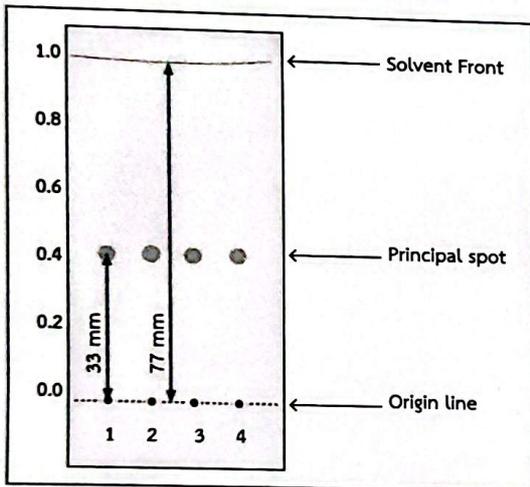
ยาแต่ละชนิดที่จะทำให้เกิดสีและรูปร่างจำเพาะขึ้นมา ให้สารละลายวิ่งผ่านจุดตั้งเส้นถึงขอบบน(solvent front)

3.5 TLC plate ที่ผ่านการ develop แล้วจะถูกทำให้แห้ง ด้วยการปล่อยให้แห้ง หรือใช้ hot plate เพื่อให้สารละลายส่วนเกินระเหยออกไป

3.6 การอ่านสามารถดู principal spot ด้วยตาเปล่า, ภายใตแสงอัลตราไวโอเล็ต หรือ ไอของไอโอดีน แล้วแต่ชนิดของยา

3.7 คำนวณ relative retention factor (Rf) ของสารมาตรฐาน และตัวอย่างยาที่ 100% และ 80% จากการวัดระยะจากจุดเริ่มต้นของ spot, การปรากฏ ของ principal spot และขอบบนของสารละลาย บน TLC plate ดังรูปที่ 1

รูปที่ 1 การวัดระยะบน TLC plate



ค่า Rf คำนวณได้จาก ค่าที่วัดจาก เส้นเริ่มต้นถึง principal spot/ ค่าที่วัดจากเส้นเริ่มต้น ถึงเส้น solvent front

ตารางที่ 1 จำนวนตัวอย่างยารักษามาลาเรียจำแนกตามแหล่งที่เก็บตัวอย่าง

จังหวัด	จำนวน (ร้อยละ) ตัวอย่าง ที่เก็บได้จากหน่วยงานรัฐ	จำนวน (ร้อยละ) ตัวอย่าง ที่เก็บได้จากเอกชน	จำนวนตัวอย่าง ยาทั้งหมด
แม่ฮ่องสอน	15 (88.24)	2 (11.77)	17
ระนอง	25 (86.21)	4 (13.80)	29
ชลบุรี	8 (100.00)	0	8
รวม	48 (88.89)	6 (11.12)	54

3.8 คำนวณค่าความผิดพลาด (error) จาก การ หาค่า relative retention factors 80% และ 100% การคำนวณ ผลการทดสอบตัวอย่างยามี เกณฑ์ดังนี้

- ผ่าน เมื่อค่าร้อยละความผิดพลาด ไม่เกินร้อยละ 5
- ตก เมื่อค่าร้อยละความผิดพลาด เกินร้อยละ 10
- สงสัย (doubtful) เมื่อค่าร้อยละ ความผิดพลาด 5-10%

4. ส่งตัวอย่างยาไปตรวจสอบยืนยันที่ห้องปฏิบัติการของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยทุก ตัวอย่างที่ตก และสงสัย จะถูกส่งทุกตัว และร้อยละ 5 ของตัวอย่างยาที่ผ่านจากการตรวจเบื้องต้น

ผลการศึกษา

จากยารักษามาลาเรียทั้งหมด 54 ตัวอย่าง ที่เก็บได้จากพื้นที่ 3 จังหวัด คือ แม่ฮ่องสอน ระนอง และชลบุรีส่วนใหญ่ (ร้อยละ 88.89) เป็นตัวอย่างยา ที่เก็บจากหน่วยงานของรัฐ คือ จากศูนย์ควบคุมโรคติดต่อมาโดยแมลง หน่วยควบคุมโรคติดต่อมาโดยแมลง มาลาเรียคลินิก มาลาเรียคลินิกชุมชน และ โรงพยาบาลของรัฐ ตัวอย่างยารักษามาลาเรียส่วน น้อย (ร้อยละ 11.12) สามารถเก็บได้ในร้านขายยา (Quinine และ Chloroquine ในจังหวัดระนอง และ Chloroquine ในจังหวัดแม่ฮ่องสอน) ดังตารางที่ 1

ยารักษามาลาเรียที่ได้กระจายยาจากสำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลงลงสู่ส่วนภูมิภาค และการจัดซื้อเองของโรงพยาบาลและร้านขายยานั้น ได้ถูกเก็บเพื่อนำมาทดสอบคุณภาพมีทั้งสิ้น 4 active pharmaceutical ingredients (API) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนตัวอย่างยารักษามาลาเรีย จำแนกตาม active pharmaceutical ingredients

จังหวัด	Artesunate	Mefloquine	Chloroquine	Quinine	จำนวนตัวอย่างยาทั้งหมด
แม่ฮ่องสอน	5	3	6	3	17
ระนอง	8	8	10	3	29
ชลบุรี	2	2	4	0	8
รวม	15	13	20	6	54

การเก็บยามาลาเรียในสถานที่เก็บยาของทั้งหน่วยงานรัฐ และเอกชนเป็นไปตามคำแนะนำตามฉลากที่มีมากับผลิตภัณฑ์ ส่วนผลการทดสอบยาทั้งหมดด้วยการดูทางกายภาพ พบว่าผ่าน ไม่พบความผิดปกติใดทางกายภาพ และการทดสอบการกระจายตัวของยา ตัวอย่างยาทั้งหมดไม่มีการเคลือบด้วยน้ำตาล ซึ่งควรจะต้องกระจายตัวภายในเวลามาตรฐาน 30 นาที ผลจากการทดสอบพบว่าทุกตัวอย่างผ่านผลการทดสอบการกระจายตัว ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบการกระจายตัว (disintegration test) ของยาตัวอย่าง

API	เวลาการกระจายตัวที่กำหนด (นาที)	เวลาการกระจายตัวที่ทดสอบ (นาที)
Artesunate	30	2 นาที 49 วินาที - 7 นาที 12 วินาที
Mefloquine	30	55 วินาที - 3 นาที 41 วินาที
Chloroquine	30	4 นาที 53 วินาที - 21 นาที 3 วินาที
Quinine	30	2 นาที - 3 นาที 23 วินาที

ผลการทดสอบคุณภาพยาด้วยการทดสอบ thin layer chromatography ให้ผลผ่านในทุกตัวอย่างของยา จากค่าความผิดพลาดที่คำนวณได้ไม่เกินร้อยละ 5 ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการทดสอบ thin layer chromatography ของยาตัวอย่าง

API	ค่าความผิดพลาดที่ยอมรับได้ (ร้อยละ)	ค่าความผิดพลาดที่ได้จากการทดสอบ (ร้อยละ)
Artesunate	< 5	0 - 1.04
Mefloquine	< 5	0 - 2.33
Chloroquine	< 5	0 - 2.08
Quinine	< 5	0 - 1.54

สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา

ผลการทดสอบเบื้องต้นของยามาลาเรียในจุดเฝ้าระวังของการศึกษารุ่นนี้ ในพื้นที่จังหวัดแม่ฮ่องสอน ระนอง และชลบุรี แม้ว่าจะพบว่ายามาลาเรียในพื้นที่ดังกล่าวยังคงมีคุณภาพคืออยู่ตามการทดสอบดังกล่าว แต่เป็นเพียงส่วนหนึ่งของการทดสอบยามาลาเรียตามจุดเฝ้าระวังต่างๆ ทั่วประเทศ 15 แห่งที่ดำเนินงานในปี 2554 ซึ่งมีผลการทดสอบคุณภาพแล้วว่าในภาพรวมของประเทศ ยารักษาามาลาเรียส่วนใหญ่ที่อยู่ในสถานบริการของรัฐ หรือร้านขายยา ยังคงมีคุณภาพคืออยู่ แต่พบปัญหาในตัวยา Chloroquine ที่เก็บตัวอย่างจากราชนบุรี และตาก ให้ผลไม่ผ่านและสงสัย ผลการตรวจสอบยืนยันจากห้องปฏิบัติการของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ในตัวอย่างยาที่ให้ผลสงสัย ให้ผลผ่าน แต่ตัวอย่างยาที่ไม่ผ่านผลการทดสอบเบื้องต้น ในการทดสอบการกระจายตัวของยาที่มากกว่า 30 นาที ไม่ได้รับการตรวจยืนยันจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เนื่องจากภาระงานที่มากของห้องปฏิบัติการทำให้

ขาดงกล่าวหมดอายุไปก่อน จากผลดังกล่าวอาจจะกล่าวได้ว่ายาที่ใกล้หมดอายุอาจจะมีปัญหาในเรื่องคุณภาพได้ จึงควรต้องมีการให้คำแนะนำแก่หน่วยงานที่ให้บริการยามาลาเรีย รมัดระวังในการจ่ายยา โดยเฉพาะเรื่องวันหมดอายุ การสุ่มยาทดสอบและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างต่อเนื่อง และศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องดังกล่าว เพื่อเป็นแนวทางที่ถูกต้องในการปฏิบัติงานแก่หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

เอกสารอ้างอิง

1. Management Sciences for Health. MDS: Managing Access to Medicines and Health Technologies. MSH. 2012.
2. World Health Organization. The World Medicines Situation. WHO, Geneva. 2004.
3. สำนักโรคติดต่อมาโดยแมลง. คู่มือการรักษาไข้มาลาเรียชนิดไม่มีภาวะแทรกซ้อน. บริษัท 21 เซ็นจูรีจำกัด, กรุงเทพฯ. 2551.
4. สำนักโรคติดต่อมาโดยแมลง. รายงานประจำปี 2553. สำนักโรคติดต่อมาโดยแมลง, กรุงเทพฯ. 2553.
5. World Health Organization. Basic tests for drugs: pharmaceutical substances, medicinal plant materials and dosage forms. WHO, Geneva. 1998.