

การใช้สารมาตรฐานด้านยาในการควบคุมคุณภาพเภสัชภัณฑ์

อมร สหเมธาพัฒน์, ปันรอส แซ่มชมดาว

วัตถุประสงค์

- เพื่อให้ผู้อ่านมีความเข้าใจถึงความสำคัญของสารมาตรฐานด้านยาที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพเภสัชภัณฑ์
- เพื่อให้ผู้อ่านสามารถเลือกใช้สารมาตรฐานได้อย่างเหมาะสมและใช้สารมาตรฐานได้อย่างถูกต้อง

บทนำ

สารมาตรฐานด้านยา (Pharmaceutical Reference Standard) มีความสำคัญอย่างยิ่งในการควบคุมคุณภาพยาและเภสัชภัณฑ์ วิธีวิเคราะห์ต่างๆ ทั้งวิธีทางเคมีฟิสิกส์และชีววิทยาที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพยาส่วนใหญ่ต้องใช้สารมาตรฐานเป็นตัวเปรียบเทียบ ดังนั้นสารมาตรฐานจึงมีผลโดยตรงต่อผลการวิเคราะห์ การใช้สารมาตรฐานอย่างถูกต้องจะทำให้ได้ผลการวิเคราะห์ที่ถูกต้อง ก่อนใช้สารมาตรฐานต้องศึกษาข้อมูลของสารมาตรฐานที่ต้องการใช้โดยละเอียด เพื่อให้สามารถเลือกใช้สารมาตรฐานได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม

การใช้สารมาตรฐานด้านยาในการควบคุมคุณภาพเภสัชภัณฑ์

สารมาตรฐาน (Reference Standard) คือสารซึ่งเป็นของแท้มีเนื้อเดียวกัน (authentic uniform material) และมีความบริสุทธิ์สูงใช้สำหรับเปรียบเทียบกับสารที่ต้องการตรวจสอบเพื่อหาปริมาณตัวยาสำคัญ (active ingredient) หรือตรวจเอกลักษณ์ (identification) หรือหาความบริสุทธิ์ของสาร (test for impurities and degradation products) โดยเลือกใช้สารมาตรฐานให้เหมาะสมตามคุณสมบัติที่ระบุไว้

สารมาตรฐานด้านยามีความสำคัญอย่างยิ่งในการควบคุมคุณภาพยาและเภสัชภัณฑ์ เนื่องจากวิธีวิเคราะห์ต่างๆ ทั้งวิธีทางเคมีฟิสิกส์และชีววิทยา ที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพยาส่วนใหญ่ต้องใช้สารมาตรฐานเป็นตัวเปรียบเทียบ ซึ่งได้แก่ การวิเคราะห์ด้วยวิธี UV-Spectrophotometry, TLC, GC, HPLC, การวิเคราะห์หาปริมาณยาปฏิชีวนะด้วยวิธี Microbiological assay นอกจากนี้ยังใช้สารมาตรฐานในการพัฒนาและทดสอบของวิธีวิเคราะห์และใช้ในการสอบเทียบเครื่องมือด้วย เครื่องมือที่ต้องใช้สารมาตรฐานในการสอบเทียบได้แก่ UV-Spectrophotometer, HPLC, Melting point determination เป็นต้น ชนิดของสารมาตรฐานและคำนิยามตามองค์การอนามัยโลกและตำรายาแห่งราชอาณาจักรแบ่งเป็น

1. สารมาตรฐานปฐมภูมิ (Primary reference standard)

WHO 2006: A designated primary chemical reference substance is one that is widely acknowledged to have the appropriate qualities within a specified context, and whose value when

ชื่อเรื่อง : การใช้สารมาตรฐานด้านยาในการควบคุมคุณภาพเภสัชภัณฑ์ รหัส : 3002-1-000-002-12-2560 จำนวนหน่วยกิต : 2.0 หน่วยกิต

ผู้เขียน : อมร สหเมธาพัฒน์, ปันรอส แซ่มชมดาว อีเมล : amorn.s@dmsc.mail.go.th, pannaros.c@dmsc.mail.go.th สถานที่ทำงาน :

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จำนวนหน้า 4 หน้า วันที่รับรอง : 25 ธันวาคม 2560 วันที่หมดอายุ : 24 ธันวาคม 2561

use as an assay standard is accepted without requiring comparison to another chemical substance.

BP2008: A standard shown to have suitable properties for intended use, the demonstration of suitability being made without comparison to any existing standard.

2. สารมาตรฐานทุติยภูมิ (Secondary reference standard)

WHO 2006: A secondary chemical reference standard is a substance whose characteristics are assigned and/or calibrated by comparison with a primary chemical reference substance.

BP2008: A standard established by comparison with a primary standard.

สารมาตรฐานมีความสำคัญเนื่องจากมีผลโดยตรงต่อผลการวิเคราะห์ การใช้สารมาตรฐานอย่างถูกวิธีจะทำให้ได้ผลการวิเคราะห์ที่ถูกต้อง โดยมีข้อควรปฏิบัติดังนี้

- ก่อนใช้ให้ศึกษาข้อมูลต่างๆ รวมทั้งวิธีใช้ของสารมาตรฐานตัวนั้นๆ อย่างละเอียด เพื่อที่จะสามารถใช้สารมาตรฐานนั้นได้ตรงตามวัตถุประสงค์และได้ค่าที่ถูกต้อง
- ก่อนเปิดภาชนะบรรจุต้องตั้งทิ้งไว้ให้อุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิห้องก่อนเพื่อไม่ให้ผงยาดูดความชื้น เมื่อเปิดใช้ให้ตักสารอย่างรวดเร็วแล้วปิดภาชนะให้เรียบร้อย นำไปเก็บไว้ในสภาวะเดิม
- การชั่งสารมาตรฐานให้คำนวณปริมาณที่จะชั่ง ควรใช้อย่างประหยัดเนื่องจากมีราคาแพง ให้ใช้เครื่องชั่งละเอียด (analytical balance) เลือกให้เหมาะสมกับปริมาณที่ชั่ง เพื่อให้ได้ค่าที่ละเอียดถูกต้องและแม่นยำ (ในกรณีชั่งสารมาตรฐานน้อยๆ ควรใช้เครื่องชั่งชนิด microbalance หรือ ultramicrobalance)
- ระหว่างการใช้งานต้องวางขวดสารมาตรฐานให้ห่างความร้อน ความชื้นและแสงแดด หลังจากใช้งานเสร็จให้เก็บรักษาสารมาตรฐานตามสภาวะที่กำหนดบนฉลากหรือที่ระบุในตำรายา เพื่อรักษาความคงสภาพและคุณสมบัติของสารมาตรฐานไว้

ก่อนใช้สารมาตรฐานต้องศึกษาข้อมูลของสารมาตรฐานที่ต้องการใช้โดยละเอียด เพื่อให้สามารถเลือกใช้สารมาตรฐานได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม แหล่งข้อมูลของสารมาตรฐานจะหาได้จาก website ของผู้ผลิตสารมาตรฐานนั้นหรืออาจแสดงรายละเอียดในแคตตาล็อก ฉลากบนขวดสารมาตรฐาน ใบ certificate of analysis เป็นต้น ข้อมูลของสารมาตรฐานที่จำเป็นต้องศึกษาโดยละเอียดก่อนใช้ (Intended information) ได้แก่

1. วัตถุประสงค์ในการใช้งาน (Intended use) สารมาตรฐานบางตัวสามารถใช้ในการตรวจหาปริมาณตัวยาสำคัญ แต่บางตัวใช้สำหรับการตรวจเอกลักษณ์เท่านั้น ไม่สามารถนำมาหาปริมาณตัวยาสำคัญได้ ดังนั้นจึงต้องเลือกสารมาตรฐานให้เหมาะสมกับงานโดยศึกษารายละเอียดที่ระบุไว้ของสารมาตรฐานแต่ละตัวก่อนนำไปใช้

2. อายุของสารมาตรฐาน (Period of validity) ต้องตรวจสอบว่าสารมาตรฐานที่จะนำไปใช้ยังอยู่ในช่วงเวลาที่กำหนด เพื่อให้มั่นใจว่าคุณสมบัติและค่าที่กำหนดไว้ั้นถูกต้อง โดยการหาข้อมูลจาก

ผู้ผลิตสารมาตรฐานนั้นๆ ซึ่งอาจจะระบุช่วงอายุการใช้งานของสารมาตรฐานไว้ในแคตตาล็อก หรือในใบ certificate of analysis โดยมีการกำหนดแตกต่างกันไป เช่น

- สารมาตรฐานของตำรายาแห่งสหภาพยุโรป: EPCRS
กำหนด Official date in catalog "Batch 1 valid until 30 June 2015"
- สารมาตรฐานของตำรายาแห่งสหรัฐอเมริกา: USPRS
กำหนด Current Lot : K0L516, Previous Lot / valid use date : J1G366 (31-MAY-2015)
- สารมาตรฐานของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์: DMScRS /สารมาตรฐานอาเซียน: ARS
กำหนด Tested date: 3 November 2016, Next retest date: November 2019

3. ขั้นตอนในการใช้ (Instruction for use) สารมาตรฐานแต่ละชนิดจะมีขั้นตอนในการใช้ไม่เหมือนกัน โดยจะมีการระบุขั้นตอนในการใช้ ซึ่งต้องปฏิบัติตามขั้นตอนที่กำหนดบนฉลากหรือใบ certificate of analysis อย่างเคร่งครัด เพื่อให้ได้ค่าที่ถูกต้อง เช่น กำหนดค่าความบริสุทธิ์ของสารมาตรฐานในสภาวะปกติ (on the as is basis) หรือต้องอบสารมาตรฐานตามสภาวะที่กำหนดก่อนจึงนำไปใช้ (on the dried basis) หรือต้องหา water content แล้วนำมาคำนวณก่อนใช้ (on the anhydrous basis) เป็นต้น

4. สภาวะที่เก็บรักษา (Conditions for storage) การเก็บรักษาสารมาตรฐานนั้นมีความสำคัญเพื่อให้มั่นใจว่าสารมาตรฐานที่ใช้จะคงสภาพและมีคุณสมบัติเหมือนเดิมตลอดการใช้งาน โดยให้เก็บตามสภาวะที่กำหนดไว้บนฉลากหรือตามที่ระบุในตำรายา โดยส่วนใหญ่จะเก็บในภาชนะปิดสนิทป้องกันแสงที่อุณหภูมิที่แตกต่างกันไป เช่น 2-8oC, about 5oC, below 0oC เป็นต้น

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ได้ผลิตสารมาตรฐานกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (Department of Medical Sciences Reference Standards, DMScRS) เป็นสารมาตรฐานทุติยภูมิ (Secondary reference standard) ด้านยาและวัตถุเสพติด โดยโครงการผลิต DMScRS ได้เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536 มีวัตถุประสงค์เพื่อผลิตสารมาตรฐานไว้ใช้ในกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ มีการนำไปใช้ในงานควบคุมคุณภาพยาตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา โครงการเฝ้าระวังคุณภาพยาของกองควบคุมยาและกองงานด้าน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา นอกจากนี้ยังใช้ในงานวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ วิเคราะห์มาตรฐาน รวมทั้งงานอรรถคดีด้านยาและวัตถุเสพติดของหน่วยงานต่างๆ ภายในกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในปัจจุบันนอกจากการใช้ DMScRS ในห้องปฏิบัติการของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์แล้วยังจำหน่ายให้แก่หน่วยงานรัฐและเอกชน ได้แก่ มหาวิทยาลัย โรงงานผลิตยาทั้งภาครัฐและเอกชน ทำให้มีสารมาตรฐานที่มีคุณภาพแต่ราคาถูกใช้เมื่อเทียบกับการสั่งซื้อสารมาตรฐานจากต่างประเทศ สามารถช่วยประหยัดงบประมาณของประเทศทั้งภาครัฐและเอกชนและเป็นการสนับสนุนงานควบคุมคุณภาพเภสัชภัณฑ์และพัฒนาอุตสาหกรรมยาในประเทศ

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์มีการพัฒนาวิธีการผลิตและคุณภาพของ DMScRS อย่างต่อเนื่องเพื่อให้เป็นไปตามระบบคุณภาพในระดับสากล เป็นการสร้างความเชื่อมั่นในคุณภาพของ DMScRS ให้แก่ห้องปฏิบัติการที่นำไปใช้ นอกจากนี้ยังมีเป้าหมายในการเพิ่มการผลิตสารมาตรฐานให้ครอบคลุม

ชนิดของเภสัชภัณฑ์มากขึ้น เพิ่มการผลิตสารมาตรฐานสมุนไพรเพื่อใช้ในการควบคุมคุณภาพวัตถุดิบ และผลิตภัณฑ์สมุนไพร เป็นการส่งเสริมการใช้ยาสมุนไพรเพื่อทดแทนยาแผนปัจจุบันตามแผน ยุทธศาสตร์ชาติ 20 ปีด้านสาธารณสุขและส่งเสริมอุตสาหกรรมการผลิตสมุนไพรเพื่อการส่งออกไปยัง ต่างประเทศ โดยในปี พ.ศ. 2560 ได้ผลิตสารมาตรฐาน Andrographolide เป็นสารมาตรฐานด้านสมุนไพร ชนิดแรกได้จากการสกัดสาร Andrographolide จากฟ้าทะลายโจรแล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์จนสามารถ นำมาผลิตเป็นสารมาตรฐานเพื่อใช้ในการควบคุมคุณภาพวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์จากฟ้าทะลายโจรที่ผลิต และจำหน่ายในท้องตลาด

นอกจากการผลิตสารมาตรฐานกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (DMScRS) แล้ว กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ยังผลิตสารมาตรฐานอาเซียน (ASEAN Reference Substances, ARS) ด้านยา ร่วมกับสมาชิกในกลุ่มอาเซียนรวม 10 ประเทศ โครงการนี้เริ่มตั้งแต่ พ.ศ. 2525 โดยมี วัตถุประสงค์เพื่อผลิตสารมาตรฐานด้านยาขึ้นใช้ในภูมิภาคอาเซียน เพื่อประหยัดค่าใช้จ่ายในการสั่งซื้อ สารมาตรฐานของแต่ละประเทศ สารมาตรฐาน ARS เป็นสารมาตรฐานทุติยภูมิ (Secondary reference standard) สมาชิกจะมีการกำหนดแผนการผลิตและร่วมกันผลิตสารมาตรฐาน ARS ในแต่ละปี นอกจากนี้ ยังมีการฝึกอบรมการผลิตสารมาตรฐานทั้งวิธีทางเคมี-ฟิสิกส์และวิธีทางจุลชีววิทยาให้แก่บุคลากรใหม่ ของประเทศสมาชิกเพื่อให้มีความรู้ความเข้าใจในขั้นตอนผลิตสารมาตรฐาน มีการพัฒนาขบวนการผลิต ให้ได้มาตรฐานในระดับสากลเพื่อสร้างความเชื่อมั่นในคุณภาพของสารมาตรฐาน ARS ให้แก่ผู้นำไปใช้ สารมาตรฐาน ARS ที่ผลิตขึ้นในแต่ละปีจะแจกจ่ายไปยังห้องปฏิบัติการของประเทศสมาชิกเพื่อใช้ในงาน ควบคุมคุณภาพยาของแต่ละประเทศ รวมทั้งจำหน่ายให้แก่หน่วยงานอื่นๆ ทั้งภาครัฐและเอกชนใน ภูมิภาคอาเซียน โครงการผลิตสารมาตรฐานอาเซียนนี้ นอกจากจะสามารถลดค่าใช้จ่ายในการซื้อสาร มาตรฐานต่อปีเป็นเงินจำนวนมากแล้ว ยังเป็นการส่งเสริมอุตสาหกรรมยา รวมทั้งงานวิจัยและพัฒนา ด้านยาทั่วทั้งภูมิภาคอาเซียน

เอกสารอ้างอิง

1. General Guidelines for the Establishment, Maintenance and Distribution of Chemical Reference Substances (WHO TRS, No.943, 2007-Annex3)
2. Öhrner B., Criteria for Establishment and Control of Chemical Reference Substances. Proceeding of 25th Anniversary Congress of the European Pharmacopoeia, Strasbourg, France 1989: p 121 – 124
3. Miller J., Establishment and Verification on European Pharmacopoeia Chemical Reference Substances. Proceeding of 2nd International Conference on Pharmacopoeia. Rome 1987: p 169 – 172
4. The United States Pharmacopoeia, Current Edition, U.S. Pharmacopoeial Convention Rockville, Md.
5. British Pharmacopoeia Current Edition, The Stationery Office, London.
6. European Pharmacopoeia Current Edition, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM).