ICH การกำหนดข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาตามแนวทางปฏิบัติของ ICH

ภญ.นภัสวรรณ ภูรีจารุโรจน์
กลุ่มงานด้านพัฒนาวิธีวิเคราะห์ กลุ่มวิจัยเภสัชเคมีวิเคราะห์

สิ่งใดมีคุณอนันต์อีกด้านหนึ่งมักมีโทษมหันต์ "ยา" ก็เช่นกัน ยาสามารถรักษาและบรรเทาโรคร้ายนานาชนิด แต่หากใช้อย่างไม่ถูกต้องหรือใช้ยาที่ไม่มีคุณภาพก็อาจเกิดผลร้ายต่อร่างกายได้ ดังนั้นก่อนที่ผลิตภัณฑ์ยาจะถูกนำมาใช้ในกระบวนการดูแลสุขภาพของประชาชน จะต้องมีการควบคุมคุณภาพของยาให้ได้มาตรฐานเสียก่อน โดยยาที่ได้มาตรฐานนั้นคือยาที่มีคุณลักษณะเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน (Specifications) ที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ การกำหนดข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาจึงเป็นขั้นตอนสำคัญในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาตั้งแต่ขั้นตอนการวิจัยและพัฒนา

การกำหนดข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาโดยทั่วไปมักอ้างอิงข้อกำหนดมาตรฐานจากตำรับยา (Pharmacopoeia) ที่ได้รับความเชื่อถือแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค เช่น United States Pharmacopoeia (USP), British Pharmacopoeia (BP), European Pharmacopoeia (EP) หรือ Japanese Pharmacopoeia (JP) เป็นต้น เมื่ออุตสาหกรรมยาขยายขนาดขึ้น แหล่งอ้างอิงตำรับยาที่มีเนื้อหาแตกต่างกันส่งผลให้เกิดความล่าช้าและสิ้นเปลืองงบประมาณในการขอขึ้นทะเบียนยา The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use หรือ ICH จึงได้ถือกำเนิดขึ้นและเข้ามามีบทบาทในการประสานข้อมูลต่าง ๆ เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่มีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคของโลกให้สอดคล้องกันมากขึ้น เพื่อให้ผู้ผลิตยาได้มีแนวทางปฏิบัติในการวิจัยและพัฒนาเป็นไปในแนวทางเดียวกัน ปัจจุบันประเทศไทยยอมรับแนวทางปฏิบัติของ ASEAN Guideline for Drug Registration มาใช้เป็นแนวทางหลักในการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งอ้างอิง

มาจากแนวทางปฏิบัติของ ICH เช่นกัน บทความนี้จึงหยิบยกแนวทางปฏิบัติของ ICH ในการกำหนดข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ประเภทเภสัชเคมีภัณฑ์ในหัวข้อ Q6A มากล่าวถึงเพื่อให้เกิดความเข้าใจในหลักการกำหนดข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาที่หลายประเทศใช้ร่วมกันเพื่อเป็นแนวทางในการนำไปประยุกต์และปรับใช้ได้ต่อไป

การกำหนดข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาเป็นพื้นฐานสำคัญในการออกแบบวิธีการศึกษาวิจัยเพื่อให้ได้ข้อมูลที่เพียงพอในการกำหนดมาตรฐานคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาให้เป็นไปตามความต้องการของผู้ผลิตโดยอยู่ในกรอบของกฎหมายและข้อกำหนดของแต่ละประเทศ เพื่อขึ้นทะเบียนยาในประเทศนั้น โดยทั่วไปการกำหนดหัวข้อทดสอบและวิธีวิเคราะห์มักอ้างอิงจากตำรับยา (Pharmacopoeia) ที่ได้รับการยอมรับในแต่ละประเทศ คณะทำงานของ ICH จึงได้จัดตั้ง The Pharmacopoeial Discussion Group ซึ่งประกอบไปด้วยตัวแทนจาก EP, JP และ USP เพื่อประสานข้อมูลในตำรับยาทั้งสามให้สอดคล้องกันเพื่อให้ผู้ผลิตสามารถนำข้อมูลวิธีวิเคราะห์และเกณฑ์การยอมรับไปใช้ในการขึ้นทะเบียนยาในภูมิภาคที่ยอมรับตำรับยาดังกล่าวได้ อย่างไรก็ตามวิธีวิเคราะห์อื่นนอกเหนือจากที่ระบุไว้ในตำรับยารวมถึงวิธีที่ใช้เทคโนโลยีใหม่ก็สามารถนำมาใช้ได้หากได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีประสิทธิภาพในการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาได้เทียบเท่าหรือเหนือกว่าวิธีที่ระบุไว้ในตำรับยา โดยต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ตามแนวทางปฏิบัติของ ICH หัวข้อ Q2

การกำหนดข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาตามแนวทางปฏิบัติของ ICH นั้นได้แบ่งหัวข้อทดสอบเป็นสองส่วน ได้แก่ หัวข้อทดสอบทั่วไป และหัวข้อทดสอบจำเพาะ โดยหัวข้อทดสอบทั่วไปสำหรับผลิตภัณฑ์ยา สามารถนำไปใช้ได้กับผลิตภัณฑ์ยาทุกรูปแบบประกอบด้วย 4 หัวข้อ ได้แก่

1. การอธิบายลักษณะ (Description)

เป็นการอธิบายลักษณะเชิงคุณภาพ เช่น ขนาด รูปร่าง และสี หากลักษะณะเหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างการผลิตหรือระหว่างการเก็บรักษา ควรมีการตวจสอบว่ามีผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาหรือไม่ และระบุเกณฑ์การยอมรับให้ครอบคลุม แต่หากเกิดการเปลี่ยนแปลงของสีระหว่างการเก็บรักษาควรมีการวิเคราะห์เชิงปริมาณร่วมด้วย

2. การพิสูจน์เอกลักษณ์ (Identification)

เป็นการพิสูจน์เอกลักษณ์ของตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ยา โดยสามารถแยกความแตกต่างของตัวยาสำคัญออกจากสารประกอบชนิดอื่นที่มีโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกันได้ ซึ่งควรใช้วิธีวิเคราะห์จำเพาะต่อตัวยาสำคัญ เช่น อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี ส่วนการใช้เทคนิคทางโครมาโทกราฟีนั้น หากใช้เพียงวิธีเดียวโดยการพิจารณา retention time ถือว่าไม่มีความจำเพาะ หากใช้ร่วมกันสองวิธีโดยหลักการในการแยกของทั้งสองวิธีนั้นแตกต่างกัน หรือรวมเข้าเป็นวิธีเดียวกัน เช่น HPLC/UV diode array, HPLC/MS หรือ GC/MS ถือว่าเป็นวิธีที่ยอมรับได้

3. การหาปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay)

เป็นการตรวจหาปริมาณตัวยาสำคัญที่ต้องมีความจำเพาะและระบุความคงสภาพของตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ยาได้ ในหลายกรณีวิธีสำหรับการหาปริมาณตัวยาสำคัญและการหาปริมาณสาร

เจือปนอาจเป็นวิธีเดียวกัน และผลวิเคราะห์ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ยา (Content uniformity of dosage units) สามารถนำมาใช้แทนผลการหาปริมาณตัวยาสำคัญได้หากวิธีวิเคราะห์ที่ใช้มีความเหมาะสม

4. การหาปริมาณสารเจือปน (Impurities)

การหาปริมาณสารเจือปนนี้รวมถึงสารเจือปนอินทรีย์ (Organic impurities) สารเจือปนอนินทรีย์ (Inorganic impurities) และตัวทำละลายตกค้าง (Residual solvent) ด้วย ซึ่งสามารถศึกษาเพิ่มเติมได้ในแนวทางปฏิบัติของ ICH หัวข้อ Q3 สำหรับสารเจือปนอินทรีย์หากเป็นสารเจือปนที่เพิ่มขึ้นได้จากกระบวนการผลิตหรือการสลายตัว จะต้องกำหนดเกณฑ์การยอมรับแยกเป็นรายชนิดทั้งที่ระบุชนิดได้และระบุชนิดไม่ได้

ส่วนหัวข้อทดสอบจำเพาะนั้นพิจารณาจากรูปแบบของผลิตภัณฑ์ยา 3 รูปแบบได้แก่ ยาเม็ดและยาแคปซูลชนิดเปลือกแข็ง ยาน้ำชนิดรับประทาน และยาฉีด โดยแต่ละรูปแบบมีรายการทดสอบจำเพาะดังนี้

1. ยาเม็ดและยาแคปซูลชนิดเปลือกแข็ง

มีหัวข้อทดสอบจำเพาะ ได้แก่ การละลายของตัวยาสำคัญออกจากผลิตภัณฑ์ยา (Dissolution) การแตกตัว (Disintegration) ความแข็งและความกร่อน (Hardness/Friability) ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ยา (Content uniformity of dosage units) ปริมาณน้ำ (Water content) และปริมาณจุลชีพ (Microbial limits)

2. ยาน้ำชนิดรับประทาน

มีหัวข้อทดสอบจำเพาะ ได้แก่ ความเป็นกรด-ด่าง (pH) ปริมาณจุลชีพ (Microbial limits) ปริมาณสารกันเสียต้านจุลชีพ (Antimicrobial preservative content) ปริมาณสารกันเสียต้านออกซิเดชัน (Antioxidation preservative content) ปริมาณแอลกอฮอล์ (Alcohol content) สารปนเปื้อนจากบรรจุภัณฑ์ (Extractables) และความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ยา (Content uniformity of dosage units) สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่เป็นรูปแบบยาหน่วยเดี่ยว นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์ยาน้ำบางรูปแบบ เช่น ยาน้ำแขวนตะกอน ยาน้ำแขวนตะกอนชนิดผงผสมแห้ง อาจมีหัวข้อทดสอบจำเพาะอื่น ๆ เพิ่มเติม เช่น การละลายของตัวยาสำคัญออกจากผลิตภัณฑ์ยา (Dissolution) การกระจายตัวของขนาดอนุภาค (Particle size distribution) ความสามารถในการกระจายตัวใหม่ (Redispersibility) คุณสมบัติการไหล (Rheological properties) เวลาในการกระจายตัวของผงยาในน้ำกระสายยา (Reconstitution time) และปริมาณน้ำ (Water content)

3. ยาฉีด

มีหัวข้อทดสอบจำเพาะ ได้แก่ ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ยา (Content uniformity of dosage units) ความเป็นกรด-ด่าง (pH) ความปราศจากเชื้อ (Sterility) ชีวพิษภายในตัวและสารก่อไข้ (Endotoxins/pyrogens) ละอองธุลี (Particulate matter) สารปนเปื้อนจากบรรจุภัณฑ์ (Extractables) ออสโมลาริตี (Osmolarity) และสำหรับยาฉีดบางรูปแบบอาจมีหัวข้อทดสอบจำเพาะเพิ่มเติม เช่น ปริมาณสารกันเสียต้านจุลชีพ (Antimicrobial preservative content) ปริมาณสารกันเสียต้านออกซิเดชัน (Antioxidation preservative content) ปริมาณน้ำ (Water content) ความสามารถในการกระจายตัวใหม่ (Redispersibility) การกระจายตัวของขนาดอนุภาค (Particle size distribution) เวลาในการกระจายตัวของผงยาในน้ำกระสายยา (Reconstitution time) และการทดสอบอุปกรณ์นำส่งยา (Functionality testing of delivery systems)

อย่างไรก็ตามข้อกำหนดมาตรฐานที่กล่าวไว้ในแนวทางปฏิบัติของ ICH เป็นเพียงข้อแนะนำหนึ่งเท่านั้น ผู้ผลิตสามารถพิจารณานำไปปรับใช้ให้สอดคล้องและเหมาะสมกับแต่ละผลิตภัณฑ์และข้อกำหนดภายในประเทศที่ต้องการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์นั้นได้ โดยคำนึงถึงความสำคัญของข้อกำหนดมาตรฐานว่าเป็นกรอบกำหนดคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาเพื่อให้ได้ยาที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยมาสู่ระบบสาธารณสุข หากมีข้อกำหนดมาตรฐานที่เป็นเสมือนดั่งแม่พิมพ์ที่ดีของผลิตภัณฑ์ยาแล้ว ย่อมทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาที่ดีตามมาซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อทั้งการดูแลสุขภาพของประชาชนและความน่าเชื่อถือของผู้ผลิตด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. ICH Harmonised Tripartite. ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf. Accessed August 4, 2017.
2. จุฑารัตน์ พิมพ์ทนต์, ดร.ภญ. International Council for Harmonization (ICH) สู่การปฏิบัติ. กรุงเทพฯ : พี. เอส. พริ้นท์, 2560.