

บทที่ 3 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาในโรงพยาบาล

การผลิตยาในโรงพยาบาลเป็นงานที่จัดตั้งขึ้นเพื่อบริการผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่แพทย์วินิจฉัยว่าจำเป็นต้องรักษาด้วยยาในรูปแบบหรือปริมาณที่แตกต่างจากที่มีจำหน่ายในท้องตลาดทั่วไป ซึ่งอาจเป็นยาที่ผลิตเพื่อเก็บไว้จ่ายให้ผู้ป่วยในระยะเวลาสั้น ยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายหรือผลิตตามใบสั่งแพทย์เพื่อจ่ายทันที แม้ว่าการผลิตยาในโรงพยาบาลจะมีข้อจำกัดหลายประการ แต่ยาที่ผลิตขึ้นยังคงต้องมีคุณภาพ ปลอดภัย มีประสิทธิภาพ ราคาประหยัด และเป็นที่ยอมรับของแพทย์และผู้ป่วยเช่นเดียวกับยาลำเร็จรูปที่ผลิตจากภาคอุตสาหกรรม จึงต้องมีหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาในโรงพยาบาลเพื่อประกันคุณภาพยาของเภสัชตำรับโรงพยาบาล ที่สำคัญมี 6 หลักเกณฑ์ ดังนี้

- 3.1 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล
- 3.2 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในโรงพยาบาล
- 3.3 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายในโรงพยาบาล
- 3.4 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมยาที่มีพิษต่อเซลล์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายในโรงพยาบาล
- 3.5 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตาในโรงพยาบาล
- 3.6 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาเตรียมจากสมุนไพรในโรงพยาบาล

3.1 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล

Good Compounding Practice for Non-Sterile Products in Hospitals

ยาที่ผลิตในโรงพยาบาลจำแนกเป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ

1. ยาธรรมดา หรือยาผสมทั่วไป (Non-sterile Products)
2. ยาปราศจากเชื้อ (Sterile Products)

การผลิตยาในโรงพยาบาล จะดำเนินการให้สำเร็จลุล่วงได้ต้องอาศัยความรู้ ความชำนาญ และความตั้งใจของเภสัชกรงานผลิต ความร่วมมือของแพทย์ ความยอมรับและการสนับสนุนจากหัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม การผลิตยาธรรมดาในโรงพยาบาล ไม่ว่าจะเป็นยารับประทาน หรือยาใช้ภายนอก จะผลิตได้ทุกรูปแบบ (Dosage Form) อาทิเช่น ยาน้ำเชื่อม ยาอิลิเซอร์ (Elixir) ยาน้ำแขวนตะกอน ยาแคปซูล ยาผง ยาขี้ผึ้ง ยาครีม โลชั่น ยาเหน็บ

ยาสำหรับงานทันตกรรม เป็นต้น ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความพร้อมของโรงพยาบาลแต่ละแห่ง โดยเฉพาะในด้านการประกันคุณภาพยาที่ผลิตขึ้นโดยต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล เพื่อช่วยให้การผลิตยาในโรงพยาบาลเป็นไปอย่างเหมาะสม ประกอบด้วย รายละเอียดการจัดเตรียมสถานที่ผลิตและอุปกรณ์ การเลือกใช้วัตถุดิบ การฝึกหัด การจัดเตรียมเอกสารและการเก็บบันทึก การตรวจสอบความคงสภาพและวันสิ้นอายุ (หรือบางกรณีที่กำหนดเป็น Beyond-use Date) การบรรจุและการปิดฉลาก และปริมาณการผลิต ซึ่งมีข้อกำหนด 12 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. สถานที่

1.1 ที่ตั้ง ควรตั้งอยู่ในบริเวณที่สะอาดเป็นระเบียบ มีขนาดเหมาะสม มีแสงสว่าง มีการถ่ายเทอากาศเพียงพอ มีฉากกั้นห่างจากบริเวณจ่ายยาหรือบริเวณให้คำปรึกษาแก่คนไข้ หรือบริเวณที่มีคนพลุกพล่าน หรืออาจเป็นห้องแยกต่างหาก บริเวณที่เตรียมยาปราศจากเชื้อควรแยกออกจากบริเวณที่เตรียมยาธรรมดาหรือยาผสมทั่วไป

1.2 ลักษณะภายใน มีเครื่องควบคุมอุณหภูมิ ความชื้นและฝุ่นละอองเพื่อป้องกันสิ่งปนเปื้อนจากภายนอก หรือจากฝุ่นผงยาที่เกิดขึ้นจากการผลิตก่อนหน้าหรือจากยาอื่นที่เก็บ หรือจ่ายในบริเวณเดียวกัน ไม่ควรเก็บ เปิด และแกะกล่องกระดาษ หรือหีบห่อในบริเวณที่ผลิตยา เพราะจะทำให้มีฝุ่น เกิดการปนเปื้อน

อุปกรณ์ที่ห้อยจากเพดาน เช่น ฝ้าเพดาน ท่อและสายไฟฟ้า หรือขอบหน้าต่าง ต้องไม่เป็นที่เก็บกักฝุ่น หรือเป็นสาเหตุให้เกิดการปนเปื้อน

1.3 มีอ่างล้างมืออย่างน้อย 1 อ่าง อยู่ในหรือใกล้บริเวณผลิตยา เพื่อให้ทำความสะอาดมือก่อนทำงาน

1.4 มีพื้นที่เป็นระนาบสะอาด พื้นห้องเรียบ ไม่มีรอยแตก การทำความสะอาดบริเวณพื้นผิวที่ผลิตยา จะต้องทำความสะอาดก่อนและหลังผลิตยาทุกครั้งและทุกวันด้วยน้ำยาทำความสะอาด และไม่ควรทำความสะอาดในขณะที่ผลิตยา

2. บุคลากร

2.1 คุณวุฒิ

2.1.1 เกสซ์กร มีใบอนุญาตประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

2.1.2 เจ้าพนักงานเภสัชกรรมหรือพนักงานผู้ช่วยควรจบการศึกษาระดับมัธยมศึกษาปีที่ 6 เป็นอย่างต่ำ หรือผ่านการอบรมจากเภสัชกรโรงพยาบาล มีคุณสมบัติและ

ความรู้ที่เหมาะสม สามารถทำหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย มีความเข้าใจและรับผิดชอบในงานที่ปฏิบัติได้

2.2 เจ้าหน้าที่งานเภสัชกรรม ควรได้รับการฝึกสอนงานจากเภสัชกรงานผลิตอย่างต่อเนื่อง งานที่ฝึกสอนอาจประกอบด้วย

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

วิธีการฝึกสอนงานอาจทำได้โดยการบรรยาย สาธิต และฝึกปฏิบัติอย่างต่อเนื่อง โดยมีเอกสารประกอบการสอน การประเมินผลประเมินจากการฝึกปฏิบัติ ลักษณะยาที่ผลิต และการสอบข้อเขียน

2.3 ด้านการแต่งกาย

ควรแต่งกายด้วยเสื้อผ้าที่สะอาด และมีการป้องกันการปนเปื้อนจากอวัยวะของร่างกาย เช่น จากผม ใบหน้า มือและแขน ขณะเดียวกันมีการป้องกันอันตรายที่อาจเกิดแก่อวัยวะเหล่านั้นด้วย มีข้อแนะนำในการแต่งกายดังนี้

2.3.1 ใส่เสื้อคลุมที่สะอาด กรณีที่ใช้สารเคมีอันตรายควรสวมแว่นตา ถุงมือ หน้ากาก และที่คลุมรองเท้า

2.3.2 ผู้ที่มีบาดแผล หรือมีอาการของระบบทางเดินหายใจ หรือโรคติดต่ออื่น ๆ ซึ่งอาจทำให้เกิดความเสียหายต่อยาที่ผลิต ควรแจ้งเภสัชกรผู้ควบคุมทราบ อาจมีการป้องกันหรือให้เปลี่ยนงานแล้วแต่กรณี

2.4 ด้านสุขภาพอนามัยของพนักงาน

2.4.1 เจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงาน จะต้องมีความสุขภาพอนามัยดี และได้รับการตรวจสุขภาพอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง

2.4.2 ควรมีการอบรมพนักงานเกี่ยวกับสุขภาพอนามัยส่วนบุคคล โดยเฉพาะอย่างยิ่งเจ้าหน้าที่ที่ทำงานด้านการเตรียมยาโดยตรง

2.4.3 ต้องสวมชุดปฏิบัติงานที่สะอาดผ่านการฆ่าเชื้อ เหมาะสมกับงานที่ปฏิบัติ รวมถึงหมวกคลุมผม ผ้าปิดปาก ถุงมือ ตามความจำเป็น

2.4.4 เจ้าหน้าที่ที่เป็นโรคติดต่อ หรือมีบาดแผลเปิดบริเวณผิวหนังของร่างกาย ห้ามปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมยา

3. เครื่องมือและอุปกรณ์

เภสัชกรรับผิดชอบในการกำหนด ชนิดและคุณลักษณะ การจัดหา การทำบัญชีรายชื่อ การจัดทำเอกสาร การกำหนดวิธีการใช้ และการดูแลรักษาเครื่องมือ อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตยา ในโรงพยาบาล ซึ่งกำหนดไว้ในเกณฑ์มาตรฐานระบบบริการทุติยภูมิและตติยภูมิ ด้านมาตรฐานงานเภสัชกรรมของกระทรวงสาธารณสุข

3.1 เครื่องชั่ง ควรอยู่ในพื้นที่ที่มีความชื้นต่ำ วางบนพื้นระนาบที่มั่นคงไม่เคลื่อนไหวง่าย และห่างจากช่องลมหรือพัดลม ควรมีการตรวจสอบสภาพเครื่องชั่งเป็นประจำทุกปีให้อยู่ในสภาพที่ดี และมีการจดบันทึกการทดสอบไว้ด้วย อาจใช้แนวทางการตรวจสอบเครื่องชั่งใน Remington's Pharmaceutical Sciences, The United States Pharmacopoeia-The National Formulary (USP-NF) หรือ USP DI Volume III: Approved Drug Products and Legal Requirements ควรตรวจสอบน้ำหนักต่ำสุดที่สามารถชั่งได้ของเครื่องชั่งที่ใช้ การชั่งน้ำหนักสารปริมาณน้อย ๆ ควรเลือกใช้เครื่องชั่งที่ไวพอ (Sensitive) ถ้าต้องการชั่งน้ำหนักสารที่ต่ำกว่าค่าต่ำสุดที่ชั่งได้ ควรใช้วิธี Aliquot ในการชั่ง

3.2 เครื่องตวง เลือกใช้เครื่องตวงอย่างเหมาะสม ควรเลือกใช้กระบอกตวงขนาดที่เท่ากับหรือมากกว่าปริมาตรสารที่ต้องการตวงเพียงเล็กน้อย เพื่อให้เกิดความแม่นยำ (Accuracy) มากที่สุด หลักการง่าย ๆ คือ ไม่ควรตวงปริมาตรสารน้อยกว่า 20% ของปริมาตรกระบอกตวง ถ้าสารหนืดมาก เช่น Glycerol (Glycerin) หรือ Mineral Oil ต้องปล่อยให้ไหลจากกระบอกตวงให้หมด หรืออาจใช้วิธีการชั่งโดยคำนวณจากความถ่วงจำเพาะ (Specific Gravity) ของสารแทน ถ้าสารที่ต้องการตวงมีปริมาตรน้อยมากอาจใช้ Micropipets โดยทั่วไปควรมีปิเปตสองถึงสามชนิดที่สามารถตวงสารได้ระหว่าง 10 ไมโครลิตร ถึง 5 มิลลิลิตร

กระบอกตวงรูปโคน (Conical Cylinder) ใช้เพื่ออำนวยความสะดวกในการผสมสารที่ตวงเข้าด้วยกัน แต่มีความแม่นยำน้อยกว่ากระบอกตวง และไม่ควรรใช้กระบอกตวงรูปโคนที่มีปริมาตรน้อยกว่า 25 มล.

3.3 อุปกรณ์ผสมหรือเตรียมยา ควรมีโกร่ง 2 ประเภท คือ โกร่งแก้ว และ โกร่ง Porcelain หรือ Wedgwood โกร่งแก้วใช้กับสารที่ติดสี (Stain) หรือมัน (Oily) และใช้เตรียมสารประเภท Antineoplastic Agent สำหรับโกร่ง Porcelain มีผิวที่หยาบกว่าใช้ในการลดขนาดผสมผงยา หรือบดผงยาไม่ให้เกาะกัน

บริเวณที่ผสมยาต้องมีกระดาษขึงยาวอย่างเพียงพอ มี Spatula หลายขนาดให้เลือกใช้ (Spatula ขนาดเล็กกว่า 6 นิ้วใช้ผสมผงแห้ง ขนาดใหญ่กว่า 6 นิ้วใช้ผสมครีมหรือขี้ผึ้งปริมาณมาก) มีกระเบื้อง (Slab หรือ Tile) ผสมขี้ผึ้ง มีอุปกรณ์อื่นที่เหมาะสม เช่น กรวย กระดาษกรอง ปีกเกอร์ แท่งแก้วคน เตาไฟฟ้า ตู้เย็น และตู้แช่แข็ง เป็นต้น

4. องค์ประกอบของตำรับยา

4.1. สารเคมี/ตัวยาสำคัญ และตัวยาช่วย

4.1.1 ต้องเข้ามาตรฐานตามตำรายา (Pharmacopoeia) ที่เป็นที่ยอมรับหรือเป็นชนิดที่ใช้ผลิตยา มีใบรับรองความบริสุทธิ์ (Certificate of Purity) กำกับมาด้วย และซื้อจากแหล่งซื้อที่เชื่อถือได้

4.1.2 ในกรณีที่แพทย์ไม่ระบุรูปแบบ (Dosage Form) ของยาที่ให้เตรียม และให้เภสัชกรเป็นผู้กำหนด ควรเลือกใช้สารเคมีให้สอดคล้องรูปแบบยาที่ต้องการผลิต ปัจจัยที่นำมาใช้ในการเลือกรูปแบบยา ได้แก่

- ก. คุณสมบัติทางกายภาพเคมี และกายภาพของตัวยาสำคัญ
- ข. รูปแบบยาที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุด
- ค. ประวัติผู้ป่วย เช่น อายุ และสภาวะของผู้ป่วย (มีสติหรือไม่)
- ง. ลักษณะโรคที่ต้องการรักษา
- จ. ความสะดวกในการให้ยา และการใช้ยาของผู้ป่วย

การเลือกรูปแบบยารับประทาน มีแนวทางกว้าง ๆ ดังนี้

ก. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นของเหลว อาจเลือกผลิตในรูปแบบยาน้ำ เช่น ยาน้ำใส ยาน้ำเชื่อม หรือยาอิลิเซอรั

ข. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นผลึกหรือผง อาจผลิตในรูปแบบของยาผงแบ่งบรรจุ (Divided Powders) เช่น ยาซอง หรือยาแคปซูล

ค. ถ้าสารเคมีในตำรับเป็นทั้งของเหลวและผงแห้ง อาจผลิตเป็นยาน้ำใส ยาน้ำแขวนตะกอน ยาอิลิเซอรั หรือยาอิมัลชัน

4.2 ยาประเภทออกฤทธิ์นาน (Extended Release หรือ Delayed Release) ไม่ควรบด เพื่อนำมาใช้เป็นผงตัวยาสำคัญ

4.3 ยาฉีด ถ้าตัวยาสำคัญเป็นยาฉีดควรตรวจสอบชนิดของเกลือ (เพราะเกลือบางชนิด อาจเป็น Prodrugs ซึ่งจะไม่ออกฤทธิ์เมื่อให้ในรูปแบบอื่น เช่น การรับประทาน) ความคงตัวของ ตัวยาในน้ำย่อยอาหาร First Past Effect และความนำรับประทาน ถ้าเป็นผงแห้งที่ใช้ฉีด ต้อง ระวังว่าอายุของตัวยาอาจจะสั้นมาก

5. ปริมาณที่ผลิต

การกำหนดปริมาณที่ผลิตในแต่ละครั้ง จะขึ้นกับมาตรฐานและความพร้อมของแต่ละ โรงพยาบาล โดยทั่วไปจะขึ้นกับปริมาณยาในใบสั่งยา และความคงตัว ถ้าเป็นไปได้ควรทำการ ตรวจวิเคราะห์ทางเคมีเพื่อให้มั่นใจว่า ยาที่ผลิตมีคุณภาพสม่ำเสมอและความคงตัวดี เมื่อมี การเปลี่ยนแปลงชนิดของสารหรือวิธีการเตรียม ควรทำการวิเคราะห์ซ้ำอีกครั้ง บันทึกผลการ วิเคราะห์และเก็บไว้เป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่าเวลาที่กำหนดในการเก็บใบสั่งยาที่จ่ายยาที่ผลิต

6. ข้อควรระวังในการผลิตยาในโรงพยาบาล

เมื่อมีใบสั่งให้ผลิตยาในโรงพยาบาล ควรตรวจสอบว่า มีผลิตภัณฑ์ยาชนิดนั้น จำหน่ายในท้องตลาดหรือไม่ ถ้ามีจำหน่ายตรวจดูว่า สารในตำรับแตกต่างจากที่ต้องการหรือไม่ ถ้าตรวจสอบแล้วว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่จำหน่ายมีสารต่าง ๆ เหมาะสมกับโรคที่ใช้รักษา ความ เข้มข้นของสารเหมาะสม คุณสมบัติทางเคมี กายภาพ และประสิทธิภาพในการรักษาตรงตาม ความต้องการของผู้สั่งจ่าย ควรเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ยาในท้องตลาด

ในกรณีที่ไม่มีผลิตภัณฑ์จำหน่ายในท้องตลาด ควรคำนึงถึง

- วัตถุประสงค์ของการใช้ยา ซึ่งอาจเลือกใช้วิธีการอื่นแทนการผลิตยาขึ้นเอง
- ที่มาของสูตร (จากเอกสารวิชาการ งานประชุม หรือคนที่รู้จัก)
- การนำยานั้นไปใช้อย่างไร
- สภาวะของผู้ป่วย
- ระยะเวลาการใช้ยา

ถ้าจำเป็นต้องผลิต ควรตรวจสอบสิ่งที่บ่งชี้ถึงความไม่คงตัวในระหว่างการผลิต และ ระหว่างการเก็บรักษา ถ้าไม่มีข้อมูลความคงตัว ควรเลือกภาชนะสีขาจะให้ความคงตัวที่มากที่สุด เกสซักรควรติดฉลากของยาที่ผลิต โดยระบุวันสิ้นอายุหรือกรณีจำเป็นระบุเป็นควรใช้ก่อนวัน และข้อมูลของการเก็บรักษาอย่างเหมาะสมสำหรับคนไข้

7. การเก็บรักษาสารเคมี และเวชภัณฑ์

7.1 ควรเก็บตามมาตรฐานเภสัชตำรับ หรือตามที่อยู่แทนจำหน่ายแนะนำ เช่น เก็บในภาชนะปิดสนิท ป้องกันแสง มีฉลากกำกับระบุวิธีเก็บ และเลขที่ผลิต

7.2 เก็บรักษาใบรับรองความบริสุทธิ์ และเอกสารกำกับสารเคมี/เวชภัณฑ์แต่ละชนิดไว้เป็นหลักฐาน เพื่อใช้ในการศึกษาลักษณะของสารเคมี และการทำข้อกำหนดเกี่ยวกับการเก็บรักษา

7.3 ควรเก็บรักษาตามอุณหภูมิที่กำหนดให้เก็บสารเคมีและเวชภัณฑ์นั้น ๆ

7.3.1 อุณหภูมิห้องควบคุม (Controlled Room Temperature) อาจมีได้ 2 ความหมาย ซึ่งต้องเลือกใช้ให้เหมาะสม คือ การควบคุมอุณหภูมิที่ 30 ± 2 องศาเซลเซียส เป็นอุณหภูมิที่ใช้ในการศึกษาความคงสภาพของตำรับยา ส่วนการควบคุมอุณหภูมิในห้องเก็บสารเคมีและเวชภัณฑ์โดยทั่วไปหมายถึงอุณหภูมิในห้องปรับอากาศประมาณ 25 องศาเซลเซียส (อุณหภูมิห้องทั่วไปของประเทศไทย จะอยู่ระหว่าง 23 ถึง 35 องศาเซลเซียส)

7.3.2 อุณหภูมิตู้เย็น (Refrigerate) จะอยู่ระหว่าง 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส

7.3.3 อุณหภูมิช่องแข็ง (Freezer) จะอยู่ระหว่าง -20 ถึง -10 องศาเซลเซียส

7.4 สารเคมีที่เป็นอันตราย เช่น อะซีโตน (Acetone) ควรแยกเก็บต่างหาก เพื่อความปลอดภัย

ข้อมูลเกี่ยวกับการเก็บรักษาสารเคมีและเวชภัณฑ์ อาจหาอ่านเพิ่มเติมได้จาก USP DI Volume I และ General Notices and Requirements Section และ Section อื่นที่เกี่ยวข้องของ USP-NF และตำรายาอื่น ๆ

8. ความคงตัว และควรใช้ก่อนวันที่

8.1 ความคงตัว USP-NF กำหนดความคงตัวของยาในรูปแบบต่าง ๆ ไว้ว่า ต้องมีคุณสมบัติทางกายภาพ-เคมี ทางจุลชีววิทยา มีประสิทธิภาพในการรักษา ไม่มีความเป็นพิษ มีความคงตัวตามที่กำหนดตลอดการเก็บรักษาและนำไปใช้ มีคุณสมบัติและลักษณะเหมือนกับยาขณะผลิต และต้องผ่านการควบคุมคุณภาพจากหน่วยงานภายในหรือภายนอกโรงพยาบาล

ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อความคงตัวของยาที่ผลิต ได้แก่ อุณหภูมิ แสงสว่าง ความชื้น อากาศ ขนาดอนุภาค ความเป็นกรดต่าง ความบริสุทธิ์ของน้ำ คุณสมบัติของสารละลาย ภาชนะบรรจุ การปนเปื้อน และขั้นตอนการผลิต

8.2 ควรใช้ก่อนวันที่..... (Beyond-use Date) การกำหนดควรใช้ก่อนวันที่.....ของยาที่ผลิต จะต้องอาศัยข้อมูลความคงตัวของสารเคมีที่กำหนดมาจากผู้ผลิต หรือผู้แทนจำหน่าย หรือจากเภสัชตำรับ และวารสารทางวิชาการ หรือจากเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูปที่จำหน่ายในท้องตลาด ถ้าใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่จำหน่ายเป็นแหล่งของสารสำคัญในการผลิต อาจคำนวณควรใช้ก่อนวันที่....จากวันสิ้นอายุของผลิตภัณฑ์ยาที่ซื้อมา (ดูวิธีการคำนวณได้จาก USP DI volume I) โดยทั่วไปการกำหนดวันที่ควรใช้ก่อนของยาที่ผลิตในโรงพยาบาลอาจใช้แนวทางกว้าง ๆ ดังนี้

ก. ยาที่ผลิตขึ้นโดยใช้วัตถุดิบ เช่น ใช้สารเคมีเป็นตัวยาสำคัญ USP และ NF กำหนดให้ ควรใช้ก่อนวันที่....ไม่เกิน 6 เดือน นับจากวันผลิต

ข. ยาที่ผลิตโดยใช้ยาสำเร็จรูป เช่น ยาเม็ด หรือยาแคปซูล เป็นตัวยาสำคัญ ให้กำหนด ควรใช้ก่อนวันที่....ของยา เพียงร้อยละ 25 ของเวลาที่เหลืออยู่ แต่ไม่เกิน 6 เดือน นับจากวันผลิต

ค. กรณีอื่น ๆ ให้มีอายุเท่าระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาและไม่เกิน 30 วัน

ควรตรวจสอบลักษณะที่บ่งชี้ถึง ความไม่คงตัวของผลิตภัณฑ์ โดยทำการตรวจสอบในระหว่างผลิต และตลอดเวลาการเก็บรักษาก่อนจ่ายให้คนไข้

ในกรณีที่ตัวยาไม่คงตัว และความพยายามพัฒนาสูตรตำรับไม่ประสบผลสำเร็จ อาจเปลี่ยนมาใช้วิธีอื่น เช่น บดเม็ดยา หรือ เทผงยาจากแคปซูลผสมกับอาหารที่เหมาะสม รับประทานให้ครบขนาดในแต่ละมื้อ

9. ภาชนะบรรจุ การบรรจุ และการปิดฉลาก

9.1 ภาชนะบรรจุ

ควรเลือกภาชนะบรรจุที่เหมาะสมกับรูปแบบยาที่ผลิต ภาชนะแก้ว หรือพลาสติกเป็นที่นิยมใช้กันมาก ภาชนะแก้วนิยมใช้เพราะไม่ทำปฏิกิริยา ใส ไม่เปลี่ยนรูป กันความชื้น ง่ายต่อการปิดเปิด และราคาไม่แพง ภาชนะแก้วสีขาวเหมาะสำหรับยาที่เสื่อมสลายได้โดยแสง สำหรับภาชนะพลาสติกมีความนิยมใช้มากขึ้น เพราะราคาถูกกว่าและเบากว่าภาชนะแก้ว ควรเลือกภาชนะพลาสติกที่ตรงตามมาตรฐานของเภสัชตำรับ

9.1.1 มีข้อกำหนดวิธีทำความสะอาดที่เหมาะสม

9.1.2 ไม่ควรทำปฏิกิริยาทั้งทางเคมีและกายภาพ เพิ่มหรือดูดซับตัวยาในตำรับ จนทำให้ความปลอดภัย ความแรง คุณภาพ และความบริสุทธิ์ของยา เปลี่ยนแปลงไปจากที่กำหนด

9.1.3 สามารถป้องกันการเสื่อมคุณภาพของยาจากความร้อน แสงสว่าง และอากาศ

9.2 การบรรจุยา

9.2.1 ยาน้ำอาจบรรจุในขวดแก้วสีขาป้องกันแสง หรือขวดพลาสติกที่ได้มาตรฐาน

9.2.2 ยาครีมหรือยาขี้ผึ้งอาจบรรจุในหลอดพลาสติกหรือในกระปุก

9.2.3 ยาผง บรรจุในถุงพลาสติกมีซีลล็อคได้ ใช้ในระยะเวลาสั้น ๆ

9.3 การปิดฉลาก ข้อความบนฉลากสำหรับยาที่ผลิตในโรงพยาบาล ประกอบด้วย

9.3.1 ชื่อของตัวยาสำคัญ ซึ่งเป็นชื่อสามัญ หรือชื่อทางเคมี ในบางกรณีอาจระบุชนิดของน้ำกระสายยา ไว้บนฉลากด้วย เพราะยาที่ผลิตอาจมีตัวยาสำคัญเดียวกัน แต่ใช้น้ำกระสายยาต่างกัน เช่น ยาน้ำเชื่อมโปแตสเซียม อาจใช้ Syrup USP เป็นน้ำกระสายยา หรือใช้น้ำกระสายยาที่ปลอดน้ำตาล (Sugar-free Vehicle) เป็นต้น

9.3.2 ความแรงของยาที่ผลิต ขึ้นอยู่กับรูปแบบยา ตัวอย่างเช่น ยาน้ำแขวนตะกอน กำหนดเป็นมิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นต้น

9.3.3 ปริมาณที่บรรจุ

9.3.4 เลขที่ผลิต

9.3.5 วันที่ผลิต และวันสิ้นอายุ/ควรใช้ก่อนวันที่..... (ดูข้อ 8.2)

9.3.6 วิธีเก็บรักษา

ถ้าใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่จำหน่าย เป็นแหล่งที่มาของตัวยาสำคัญ ให้ระบุชื่อตัวยาสำคัญ เป็นชื่อสามัญ ไม่ควรให้มีชื่อการค้าปรากฏอยู่บนฉลาก ยาแคปซูลให้ระบุปริมาณตัวยาสำคัญต่อ 1 แคปซูล ยาน้ำระบุเป็นความแรงของสารสำคัญต่อ 1 Dose เช่น 125 มก./5 มล. หรือ 10 มิลลิกรัมควาเลนซ์/15 มล. การพิมพ์ปริมาตรตัวยาสำคัญ ถ้าเป็นเลขจำนวนเต็ม ควรพิมพ์เฉพาะจำนวนเต็ม ไม่เติมจุดทศนิยม เช่น 25 มิลลิกรัม ไม่ใช่ 25.0 มิลลิกรัม ถ้าน้อยกว่าจำนวนเต็มให้เติมเลขศูนย์หน้าจุดทศนิยม เช่น 0.25 มิลลิกรัม

ฉลากช่วยควรติดในตำแหน่งที่เห็นได้ชัดเจน และสะดวกตา ถ้าขนาดภาชนะบรรจุเล็กเกินกว่าที่จะปิดได้ทั้งฉลากและฉลากช่วย อาจใส่ข้อความของฉลากช่วยลงบนฉลากและมีการเน้นข้อความให้เห็นอย่างชัดเจน

10. เอกสารควบคุม บันทึกรายวันการผลิต และรายงานการผลิต

เภสัชกรควรจัดทำเอกสารการผลิตยาซึ่งประกอบด้วย (1) สูตรตำรับและวิธีผลิต (2) ตารางรายละเอียดข้อมูลสารที่ใช้ (Batch Records) (3) บันทึกประจำวันการผลิต และบันทึกการดูแลรักษาเครื่องมือ/อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต (4) บันทึกแหล่งผู้ผลิตสารเคมี และใบรับรอง

10.1 สูตรตำรับยาและวิธีผลิต เป็นสมุดบันทึก หรือบัตรแข็ง ประกอบด้วยชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญและตัวยาอื่นในตำรับ ปริมาณที่ใช้ผลิต วิธีการผลิต และลำดับขั้นการผลิต เทคนิคพิเศษ เช่น การเตรียมส่วนผสมของยาที่ชั่งไม่ได้ (Aliquot Method) วันสิ้นอายุ หรือ ควรใช้ก่อนวันที่...(Beyond-use Date) และวิธีการเก็บรักษา

การเก็บรักษาบัตรควบคุมการผลิตยาอาจเรียงตามลำดับตัวอักษรตัวยาสำคัญ ในกรณีที่มีตัวยาสำคัญมากกว่าหนึ่ง อาจทำบัตรควบคุมการผลิตยาตามชื่อตัวยาสำคัญทุกชนิดเพื่อสะดวกในการค้นหา

10.2 บันทึกประจำวันการผลิต จะต้องบันทึกการผลิตยาลงสมุดบันทึกทุกครั้งที่เกิด มีรายละเอียดที่สามารถปฏิบัติตามซ้ำได้และรู้ที่มาของสารที่ใช้ในการผลิต โดยมีรายละเอียดดังนี้

- ก. เลขที่ผลิต (Lot Number)
- ข. ชื่อยาและความแรง (Strength)
- ค. แหล่งที่มาของวัตถุดิบ รวมทั้งรุ่นการผลิต (Lot Number) ที่ใช้
- ง. ปริมาณที่ผลิต และจำนวนหน่วยที่ผลิต (Dosage Unit)
- จ. ชื่อผู้ผลิต/ชื่อผู้ตรวจสอบการผลิต และการคำนวณตัวยาในตำรับ
- ฉ. ชื่อผู้ป่วย กรณีที่เป็นการผลิตยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย
- ช. รูปแบบยา
- ซ. วันที่ผลิต
- ญ. วันสิ้นอายุ/ควรใช้ก่อนวันที่.... (Beyond-use Date) และวิธีการเก็บรักษา

10.3 บันทึกการดูแลรักษาเครื่องมือ/อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต ควรดูแลรักษาเครื่องมือและอุปกรณ์ ตามคำแนะนำในคู่มืออย่างเคร่งครัด

10.4 ควรมีการติดตามผลการใช้ยาที่ผลิตขึ้นกับคนไข้ เพื่อให้แน่ใจว่า ยามีความคงตัวทางกายภาพที่ดีและไม่เกิดผลข้างเคียง และบันทึกการติดตามผลนี้ด้วย

11. การควบคุมคุณภาพ (Quality Control)

11.1 การควบคุมคุณภาพเป็นส่วนหนึ่งของหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตที่เกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง การตั้งข้อกำหนด การวิเคราะห์ทดสอบ การจัดองค์ประกอบ ระบบเอกสารและการพิจารณาอนุมัติ เพื่อให้มั่นใจว่า วัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุและยาได้ผ่านการวิเคราะห์ทดสอบตามที่กำหนด

11.2 มีผู้รับผิดชอบควบคุมคุณภาพ ซึ่งมีคุณสมบัติเหมาะสมและมีประสบการณ์ในการตรวจสอบ และต้องแยกอิสระจากฝ่ายผลิต

11.3 ข้อกำหนดพื้นฐานของการควบคุมคุณภาพมีดังนี้

11.3.1 มีเครื่องมืออุปกรณ์เพียงพอที่จะดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพ บุคลากรได้รับการฝึกอบรม ตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต

11.3.2 มีคู่มือวิธีการควบคุมคุณภาพ

11.3.3 มีวิธีปฏิบัติที่ได้อนุมัติแล้ว ในเรื่อง การสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบ วัตถุดิบ ภาชนะบรรจุ ผลิตภัณฑ์หรือการบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

11.3.4 ทำการตรวจวิเคราะห์ตามวิธีวิเคราะห์ทดสอบที่กำหนดไว้

11.3.5 มีบันทึกการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบ และการวิเคราะห์ทดสอบ

11.3.6 มีการควบคุมคุณภาพยาที่ผลิต และวัตถุดิบให้มีมาตรฐาน

11.3.7 มีบันทึกผลการตรวจสอบ การวิเคราะห์

11.3.8 มีการจัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติ (SOP) ด้านการควบคุมคุณภาพ

11.4 ในกรณีที่ยังไม่มีการจัดตั้งหน่วยวิเคราะห์คุณภาพยา ควรมีข้อกำหนดพื้นฐานของการควบคุมคุณภาพมีดังนี้

11.4.1 มีแผนการส่งตรวจวัตถุดิบและยาที่ผลิต ไปยังส่วนราชการที่รับผิดชอบในการวิเคราะห์คุณภาพ หรือห้องปฏิบัติการภาคเอกชนที่ได้รับการรับรองมาตรฐานตามระบบสากล

11.4.2 มีบันทึกผลการตรวจสอบ

12. เอกสารอ้างอิงวิชาการ

เภสัชกรจะสืบค้นเอกสารวิชาการต่าง ๆ ได้จาก

12.1 การบริการข้อมูลข่าวสารด้านยาด้วยคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล คณะเภสัชศาสตร์ หรือผู้ผลิต เป็นต้น

12.2 วารสาร หนังสือ/ตำรา

12.2.1 ที่จำเป็นได้แก่เภสัชตำรับต่าง ๆ เช่น Remington's Pharmaceutical Sciences; Martindale: The Extra Pharmacopoeia; The USP DI; Handbook of Institutional Pharmacy Practice และ Thai Pharmacopoeia

12.2.2 ที่แนะนำได้แก่ Stoklosa and Ansel's Pharmaceutical Calculations; ASHP's Handbook on Extemporaneous Formulations; Canadian Society of Hospital Pharmacists: Extemporaneous Oral Liquid Dosage Preparations; Pediatric Drug Formulations: Physicians' Desk Reference; Contemporary Compounding Column in IS Pharmacist; AHFS Drug Information และ The Merck Index

3.2 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในโรงพยาบาล

Good Compounding Practice for Extemporaneous Products in Hospitals

Extemporaneous Compounding หรือ ยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย คือยาเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายที่แพทย์ขอให้เตรียม เป็นรูปแบบยาที่ไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด หรือไม่มีในโรงพยาบาล ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่เภสัชกรต้องมีบทบาทในการเตรียมยาพิเศษสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย เพื่อให้ได้ยาที่มีความเข้มข้นตามต้องการ รูปแบบยาเหมาะสม มีความคงตัว ยาเตรียมมีประสิทธิภาพในการรักษา และการบริหารยาเป็นไปอย่างถูกต้อง

แนวทางการเตรียมยาพิเศษเฉพาะราย

แนวทางการเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายชนิดรับประทาน ต้องพิจารณาหลักเกณฑ์ทางเภสัชกรรมที่ถูกต้อง เพื่อให้ได้ยาถูกขนาด รูปแบบยาที่เหมาะสม มีความคงตัว มีลักษณะทางกายภาพดี สามารถเตรียมได้ง่ายและรวดเร็ว ที่สำคัญคือ มีประสิทธิภาพในการรักษา โดยมีหลายปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงก็คือแหล่งของยาที่ใช้เป็นวัตถุดิบ ความเข้มข้นของยาเตรียม ความคงตัวของตัวยาสสำคัญ น้ำกระสายยาที่ใช้ในสูตรตำรับ การกำหนดวันสิ้นอายุของยา ภาชนะบรรจุ และการเก็บรักษา

การพิจารณาสูตรตำรับ ในการเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายชนิดรับประทานที่มีการใช้ปริมาณมาก แพทย์สั่งจ่ายให้ผู้ป่วยบ่อยครั้งเป็นประจำ ควรมีการทำวิจัยด้านความคงตัวและพัฒนาเป็นสูตรตำรับที่แน่นอน ส่วนยาเตรียมที่มีการใช้ปริมาณยังไม่มากเตรียมเป็นครั้งคราว ควรทำการศึกษาค้นคว้าข้อมูลจากเอกสารตำราที่น่าเชื่อถือเพื่อสนับสนุนประกอบการตัดสินใจในการพัฒนาน้ำกระสายยาพร้อมใช้ เพื่อการเตรียมยาพิเศษเฉพาะราย

หลักเกณฑ์การพิจารณา เพื่อการเตรียมยาพิเศษเฉพาะราย

การเตรียมยาพิเศษเฉพาะราย มีหลักเกณฑ์ที่ต้องพิจารณาดังนี้

- ก. ศึกษารูปแบบของยาเตรียม
- ข. เลือกความเข้มข้นที่เหมาะสมต่อความคงตัวและสะดวกต่อการบริหารยา ให้กับผู้ป่วย
- ค. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงตัวทางด้านเคมีและกายภาพของตัวยาสสำคัญ
- ง. ศึกษาพัฒนาสูตรตำรับที่เหมาะสม เช่น การพัฒนาน้ำกระสายยาพร้อมใช้
- จ. ศึกษากระบวนการเตรียมที่ถูกต้อง สะดวก และรวดเร็ว
- ฉ. การควบคุมกระบวนการผลิต ที่ตรวจสอบได้

ข. เลือกภาชนะบรรจุและการเก็บรักษาที่ถูกต้อง

ช. ศึกษาและกำหนดวันสิ้นอายุของยาเตรียม

ฅ. ปิดฉลากอธิบายวิธีใช้ คำแนะนำในการใช้ยา

ญ. พิจารณาถึงความสามารถในการบริหารยาของผู้ป่วยและระยะเวลาการใช้ยา

การเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายชนิดรับประทาน เพื่อให้ได้ยาที่มีความคงตัว ถูกต้อง ปลอดภัย มีประสิทธิภาพในการรักษา รวมถึงมีความสะดวกรวดเร็วและง่ายต่อการเตรียมยา ผู้ป่วยไม่ต้องใช้เวลานานในการรอรับยาจากหน่วยงานเภสัชกรรม จึงควรมีหลักเกณฑ์ต่าง ๆ ที่ถูกต้องเหมาะสมพร้อมกับการพัฒนาสูตรตำรับน้ำกระสายยาพร้อมใช้ ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

1. ศึกษารูปแบบของยาเตรียม

รูปแบบของยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายชนิดรับประทานมีอยู่หลายรูปแบบ เช่น ยาผง (Trituration) ยาน้ำใส (Solution) ยาน้ำแขวนตะกอน (Suspension) ยาน้ำแขวนลอย (Emulsion) และอื่น ๆ จึงต้องมีการพิจารณารูปแบบและความคงตัวของยาเตรียม ทั้งทางเคมีและทางกายภาพ ให้มีความสะดวกในการเตรียมและการใช้ยา การเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำชนิดรับประทาน ส่วนใหญ่มักเตรียมอยู่ในรูปแบบของยาน้ำแขวนตะกอน

2. ความเข้มข้นของยาเตรียม

การเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำชนิดรับประทาน ส่วนใหญ่เป็นการนำยาเม็ดมาเตรียมเป็นรูปแบบยาน้ำ ปัญหาอย่างหนึ่งก็คือ ความเข้มข้นที่แพทย์ต้องการสั่งใช้กับผู้ป่วยแต่ละรายนั้นแตกต่างกัน ทำให้หน่วยงานเภสัชกรรมต้องมีการกำหนดความเข้มข้นที่เหมาะสม เพื่อให้การเตรียมในแต่ละครั้งต้องเตรียมตามความเข้มข้นที่กำหนด และแจ้งให้แพทย์ทราบทั่วกันถึงความเข้มข้นยาที่เตรียมให้ เพื่อให้ง่ายและสะดวกต่อการสั่งใช้ยาและจ่ายยา รวมถึงง่ายต่อการกำหนดวันสิ้นอายุของยาเตรียม

3. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงตัวของตัวยาสำคัญ

ปัจจัยที่มีผลต่อความคงตัวของตัวยาสำคัญ และความคงตัวของรูปแบบยาเตรียม เช่น วัตถุดิบที่ใช้ ความเข้มข้นของยาเตรียม น้ำกระสายยาที่ใช้เตรียม ความเป็นกรดต่าง อุณหภูมิ ความชื้น แสง ฯลฯ มีรายละเอียดดังนี้

3.1 แหล่งของวัตถุดิบในตำรับ (Brand of Ingredient)

การนำผงยาหรือเม็ดยา จากแหล่งหรือบริษัทผู้ผลิตที่ต่างกัน มาผลิตยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย จะมีผลต่อความคงตัวของตัวยาสำคัญและกายภาพ การดูดซึม เภสัชจลนศาสตร์ของ

ยาเตรียมนั้นให้แตกต่างกันออกไป ดังนั้นแหล่งของวัตถุดิบควรเป็นแหล่งที่มีความน่าเชื่อถือ และต้องพิจารณาวันสิ้นอายุของวัตถุดิบด้วย

3.2 ความเข้มข้นของยา (Drug Concentration)

การเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำชนิดรับประทานที่มีความเข้มข้นที่แตกต่างกัน จะมีผลต่ออัตราการละลายและอัตราการเสื่อมสลายของตัวยาแตกต่างกัน ดังนั้น ความคงตัวของยาในแต่ละความเข้มข้นก็จะมีแตกต่างกัน จึงต้องมีการกำหนดความเข้มข้นที่เหมาะสม โดยในการเตรียมครั้งต่อไปก็ควรใช้ความเข้มข้นที่กำหนดทุกครั้ง

3.3 น้ำกระสายยา (Vehicle)

การเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำชนิดรับประทาน ส่วนใหญ่จะเตรียมอยู่ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน นำไปใช้ทันที ไม่เก็บไว้นาน จึงเลือกการเตรียมตำรับยาน้ำแขวนตะกอนเป็น Deflocculated System แล้วใช้น้ำกระสายยาที่มีสารช่วยแขวนตะกอนในกลุ่ม Structured Vehicle ช่วยในการแขวนตะกอนให้ผงยากระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ ดังตัวอย่างการพัฒนาเป็นสูตรตำรับน้ำกระสายยาพร้อมใช้ ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ซึ่งแบ่งออกเป็น 5 แบบ แต่ละแบบมีคุณสมบัติเฉพาะตัวที่แตกต่างกัน การเลือกใช้น้ำกระสายยาแบบใดขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของตัวยาสำคัญ (Active Ingredient)

3.4 สารช่วยแขวนตะกอน (Suspending Agent)

การใช้น้ำกระสายยาที่มีสารช่วยแขวนตะกอน ต้องเหมาะสมกับคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของผงยา ประจุ ความคงตัว ปฏิกิริยาระหว่างยากับสารช่วยแขวนตะกอนและความหนืดที่มีผลต่อคุณสมบัติของการไหล สารช่วยแขวนตะกอนต่าง ๆ ที่มีการใช้โดยส่วนมาก ได้แก่ Natural Gum เช่น Acacia, Tragacanth หรือสารพวกโพลีเมอร์ เช่น Methyl cellulose, Carboxymethyl Cellulose Sodium (CMC) การใช้ Natural gum เมื่อเก็บไว้จะเปลี่ยนเป็นกรด มีเอนไซม์ Oxidase อาจทำให้ยาเสื่อมสลายและระมัดระวังเรื่องเชื้อจุลินทรีย์ได้ยาก จึงเลือกใช้สารที่เป็นโพลีเมอร์ เช่น CMC1500 นิยมใช้ในความเข้มข้น 0.25%-1.5% เป็นสารโพลีแซคคาไรด์กึ่งสังเคราะห์ มีประจุลบ ละลายได้ในน้ำร้อน มีความคงตัวดีที่ pH 3-11 ซึ่งค่อนข้างกว้าง เมือก mucilage มี pH ที่เป็นกลาง และมีความสะดวกง่ายในการเตรียม จึงเหมาะสมที่จะเลือกใช้เป็นสารช่วยแขวนตะกอนในการเตรียมน้ำกระสายยาพร้อมใช้

3.5 ความเป็นกรด-ด่าง (Acidity and Alkalinity)

ความเป็นกรดด่างเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญมากที่สุดต่อความคงตัวของยา ขึ้นกับความเข้มข้นของ hydroxy และ hydronium ion ที่มีผลต่อการ Hydrolysis ของตัวยาสำคัญ จึงควรศึกษาพัฒนาสูตรตำรับให้มี pH ที่เหมาะสมในการลดการเกิด Hydrolysis ซึ่ง pH ระหว่าง 5-6 เป็น pH ที่เหมาะสมกับยาหลายชนิด สำหรับสารที่ใช้เป็น Buffer ปรับ pH ได้แก่ 25% citric acid solution และ 0.1M-1M NaOH เป็นต้น

3.6 ออกซิเดชัน (Oxidation)

ปฏิกิริยาออกซิเดชันมีผลต่อความคงตัวของตัวยาสำคัญ สิ่งที่มีผลทำให้เกิดการออกซิเดชันและต้องหลีกเลี่ยงให้เกิดในยาเตรียมให้น้อยที่สุด เช่น ออกซิเจน แสง โลหะหนัก รวมถึงอุณหภูมิ ดังนั้นในการเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายก็ต้องพิจารณาถึงสารที่เตรียมในสูตรตำรับควรปราศจากโลหะหนักหรือสิ่งปลอมปนที่เร่งปฏิกิริยาออกซิเดชัน เช่น น้ำ ควรเป็น Purified water ในสูตรตำรับอาจเติม Chelating Agent เช่น Ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA), Citric acid อาจเติมสารที่เป็น Antioxidant เช่น Sodium Sulfite, Sodium Bisulfite หรือ Ascorbic Acid เป็นต้น ควรหลีกเลี่ยง ออกซิเจนในอากาศ แสง และอุณหภูมิที่มีผลต่อปฏิกิริยาออกซิเดชัน ยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายจึงควรบรรจุในภาชนะที่มีขนาดเหมาะสม ป้องกันแสง และเก็บในที่ที่มีอุณหภูมิเหมาะสม

3.7 อุณหภูมิ (Temperature)

อุณหภูมิมิมีผลต่ออัตราการละลายของตัวยาซึ่งจะเพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยา หรือการสลายตัวของตัวยา ผลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นเป็น 2-3 เท่า ในทุก ๆ 10 องศาเซลเซียสที่เพิ่มขึ้นเป็นไปตาม Arrhenius Equation คือ $\log k = \log A - (E_a/2.303 RT)$ โดย k : Specific Reaction Rate, A: Frequency Factor, E_a : Energy of Activation, R : Gas Constant (1.987 Calories/deg/mole), T : Absolute Temperature ดังนั้น ควรเลือกเก็บยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในอุณหภูมิที่เหมาะสม

3.8 สารกันเสีย (Preservative)

สารกันเสียแต่ละชนิดจะมีคุณสมบัติทางเคมีแตกต่างกันในการช่วยทำให้ยามีความคงตัว การเลือกสารกันเสียในตำรับขึ้นกับ pH ของยาเตรียม สารกันเสียที่ใช้มากได้แก่ Sodium Benzoate 0.05%-0.1% มีคุณสมบัติในการเป็นสารกันเสียที่ดีในช่วง pH 5 หรือต่ำกว่า สารกันเสียที่นิยมมากอีกชนิดหนึ่ง คือ paraben มีคุณสมบัติเป็นสารกันเสียในช่วง pH

กว้าง นิยมใช้ Methylparaben และ Propylparaben โดยเตรียมเป็น Paraben Concentrate ประกอบด้วย 10% Methylparaben และ 2% Propylparaben ละลายใน Propylene Glycol

การเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายชนิดรับประทาน มักจะเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน โดยไม่มีการใช้ความร้อนในกระบวนการเตรียม จึงควรเตรียมด้วยเทคนิคการเตรียมแบบปลอดเชื้อ (Aseptic Technique) โดยเฉพาะยาเตรียมสำหรับเด็กแรกเกิดไม่ควรใส่สารกันเสีย เพราะอาจเกิดพิษและเป็นอันตรายได้

4. กระบวนการเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน

การเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายชนิดรับประทาน ถ้าเตรียมในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน มีวิธีการเตรียมแตกต่างกันเล็กน้อยตามรูปแบบของวัตถุดิบที่เป็นตัวยาสำคัญ ดังนี้

◆ ยาเม็ดหรือผงยา

บดเม็ดยา หรือผงยา ให้เป็นผงละเอียดในโถรง แล้วจึง Levigate ผงยาอย่างช้า ๆ ด้วย Levigating Agent จำนวนเล็กน้อย จนเนียน เติม Ready-to-use Vehicle ส่วนที่เหลือทีละน้อยให้ผงยากระจายอย่างสม่ำเสมอ และปรับให้ได้ปริมาตรที่ต้องการ

◆ ยาเม็ดเคลือบ (Film Coated Tablet)

บดยาเม็ดเคลือบ ให้เป็นผงละเอียดในโถรง Levigate ด้วยน้ำจำนวนเล็กน้อยเพื่อละลาย ส่วนที่เคลือบเม็ดยา แล้ว Levigate ด้วย Ready-to-use Vehicle จำนวนเล็กน้อย จนเนียน เติม Ready-to-use Vehicle ส่วนที่เหลือทีละน้อย และปรับให้ได้ปริมาตรที่ต้องการ

◆ ยาเม็ดออกฤทธิ์นาน และยาเม็ดหรือผงยาในแคปซูลที่เป็นรูปแบบพิเศษ

ห้ามทำการบดเพื่อทำยาในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย

5. การบรรจุและการเก็บรักษา

ยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายชนิดรับประทานในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนควรบรรจุให้มีที่ว่างในขวด (Headspace in Container) เพียงพอสำหรับการขยายให้เข้ากันได้ แต่ไม่ควรมีที่ว่างในขวดเหลือมากเกินไปเนื่องจากออกซิเจนที่อยู่ในอากาศมีผลต่อความคงตัวของยา จึงต้องเลือกขนาดภาชนะบรรจุให้เหมาะสม และกำหนดให้บรรจุในขวดสีขาบป้องกันแสงปิดสนิท (Tighted-light-resistant Container) เท่านั้น โดยไม่จำเป็นต้องเก็บในตู้เย็น แต่เพื่อความแน่ใจในเรื่องความคงตัวของตัวยาคสำคัญ กำหนดให้เก็บในตู้เย็น อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส ยกเว้นถ้ามี Stability Data ที่กำหนดว่ายาเตรียมนั้นควรเก็บที่อุณหภูมิห้อง 20 ถึง 25 องศาเซลเซียส เช่น ยาน้ำแขวนตะกอน Clindamycin ชนิดรับประทาน

6. การกำหนดวันสิ้นอายุ

ขั้นตอนที่ยากที่สุดในการเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายคือ การกำหนดวันสิ้นอายุของยา ต้องค้นคว้ารวบรวมข้อมูลเอกสารวิชาการจากตำราต่าง ๆ ที่ได้ทำการวิเคราะห์และตีพิมพ์ไว้ แล้วเพื่อการสนับสนุนการกำหนดวันสิ้นอายุของยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายชนิดรับประทาน หลักการในการกำหนดวันสิ้นอายุของยา จะพิจารณาจากวันที่พบว่า ปริมาณตัวยาสำคัญมีความแรงเหลือน้อยกว่า 90 % ของความแรงที่ต้องการ การกำหนดวันสิ้นอายุยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำชนิดรับประทาน ให้ยึดหลักการระมัดระวังให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดต่อการที่ยาไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา ดังนี้

ก. เลือกกำหนดช่วงวันสิ้นอายุที่สั้นกว่าหรือเท่ากับวันสิ้นอายุของข้อมูลเอกสารวิชาการที่ใช้สนับสนุน เพื่อความมั่นใจในประสิทธิภาพการรักษายาเตรียม

ข. กำหนดวันสิ้นอายุไม่เกิน 30 วัน นับจากวันที่ผสมยา แม้ยาบางชนิดจะมีข้อมูลวิชาการสนับสนุนวันสิ้นอายุที่ยาวนานกว่าก็ตาม เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยได้รับยาที่ผสมให้แล้ว ในการตวงยาแต่ละครั้งจะมีการเปิดปิดภาชนะ มีผลต่อความคงตัวของตัวยาสำคัญได้ ผู้ป่วยอาจมีการเก็บรักษายาในตู้เย็นที่มีอุณหภูมิไม่เป็นไปตามที่กำหนดและถ้าเก็บยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมพิเศษเฉพาะรายไว้นานเกินไปอาจเกิดการเกาะแน่นของผงยา (Caking)

การกำหนดวันสิ้นอายุของยาเตรียมทั่วไปจะใช้คำว่า “Expiration Date” แต่สำหรับตำรับยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายที่มีข้อมูลสนับสนุนไม่มากนักควรใช้คำว่า “Beyond-Use Date” หรือ “ควรใช้ก่อน.....”

7. การปิดฉลาก

ฉลากที่ปิดบนขวดยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายชนิดรับประทานจะระบุชื่อผู้ป่วย ชื่อตัวยาสำคัญ ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ วิธีการรับประทานยา วันที่ผลิตและจ่ายยา วันสิ้นอายุ วิธีการเก็บรักษาและการเขย่าขวดก่อนใช้ยา

การเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายชนิดรับประทาน เตรียมในปริมาณน้อยเพื่อใช้ทันทีในระยะเวลาสั้น แต่ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาในระยะเวลาสั้นเกินกว่า 30 วันที่ต้องมีการเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายครั้งละมาก ๆ ควรเตรียม เพื่อให้ผู้ป่วยได้ยากลับไปรับประทานที่บ้านให้เพียงพอกับการใช้ยาครบกำหนดตามแพทย์สั่ง จะพบปัญหาเรื่องยาลิ้นอายุก่อนที่ผู้ป่วยรับประทานยาครบกำหนด จึงต้องเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำชนิดรับประทาน ในลักษณะ Reconstitute คือ แยกเป็น 2 ขวด โดยขวดหนึ่งเป็นขวดใส่ยาใส่ยาอยู่ในรูปผงแห้ง

ขวดสองเป็นขวดบรรจุน้ำกระสายยาแบบที่เหมาะสมกับยานั้น เมื่อผู้ป่วยต้องการใช้ยาให้ผสมยาผงแห้งเข้ากับน้ำกระสายยาให้เข้ากัน ซึ่งต้องแนะนำผู้ป่วยเรื่องวิธีการผสมยาและการใช้ยา โดยแจ้งไว้ในฉลากยา ระบุให้ทราบถึงวันสิ้นอายุ และการเก็บรักษาหลังจากวันที่ผสมยานั้นแล้ว

การพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมพิเศษสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายชนิดรับประทาน ที่มีการใช้ปริมาณมาก ควรทำการศึกษาวิจัยความคงตัว ตัวอย่างการเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายที่มีความสำคัญในการรักษาและมีการใช้บ่อยครั้งของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี เช่น กลุ่มยาฆ่าเชื้อวัณโรค กลุ่มยาโรคหัวใจและความดันโลหิต เป็นต้น ส่วนสูตรตำรับที่มีการใช้ไม่มากเป็นครั้งคราว ต้องศึกษารวบรวมข้อมูล เพื่อใช้สนับสนุนความคงตัวของยาเตรียม โดยส่วนใหญ่กำหนดให้เก็บยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในตู้เย็นอุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส

8. เอกสารควบคุมการผลิต

การเตรียมยาพิเศษเฉพาะราย ต้องเตรียมตามรายละเอียดที่ได้กำหนดไว้ในเอกสารควบคุมการผลิตของยาแต่ละชนิดเท่านั้น ในเอกสารควบคุมการผลิตมีรายละเอียดที่แจ้งไว้ เช่น ชื่อยา ชื่อการค้า ความแรงของยาที่ใช้เป็นวัตถุดิบ จำนวนยาที่ใช้เตรียม ปริมาตรที่เตรียม รูปแบบยาเตรียม ความเข้มข้นของสูตรตำรับน้ำกระสายยาที่เลือกใช้ วิธีการเตรียม ฉลากแนะนำการใช้ยา วันสิ้นอายุ การเก็บรักษา และการทบทวนวรรณกรรม (Literature Review) ต่าง ๆ

สรุป

การเตรียมยาพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำชนิดรับประทาน เป็นการเปลี่ยนรูปแบบยาเม็ดให้ได้ยาน้ำที่มีความเข้มข้นตามต้องการ สิ่งที่ต้องคำนึงถึงคือ ความคงตัวของยาเตรียมประสิทธิภาพในการรักษา ความปลอดภัย และต้องมีระบบการประกันคุณภาพยาเตรียมที่ดี จึงต้องมีการพัฒนาสูตรตำรับและวิธีการเตรียมอย่างต่อเนื่อง ซึ่งรวมถึงการพัฒนาน้ำกระสายยาพร้อมใช้เพื่อการเตรียมยาพิเศษเฉพาะราย โดยพัฒนาตำรับน้ำกระสายยาพร้อมใช้ให้มีหลายแบบ แต่ละแบบมีคุณสมบัติเฉพาะตัวที่ต่างกันสามารถเลือกใช้ให้เหมาะสมกับคุณสมบัติของยาแต่ละชนิด เกิดความสะดวกง่าย รวดเร็วต่อการเตรียม ได้ยาที่มีความคงตัวและมีประสิทธิภาพในการรักษา นอกจากนี้ ควรศึกษาหาความคงตัวของยาเตรียมที่เมื่อผสมแล้วมีอายุสั้นมาก เพื่อพัฒนาสูตรตำรับที่สามารถรักษาความคงตัวของตัวยานี้ให้มีประสิทธิภาพในการรักษาไว้ได้นานขึ้น ผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้ครบตามกำหนดเวลาก่อนที่ยาสิ้นอายุ รวมถึงประหยัดค่าใช้จ่ายนับเป็นประโยชน์ในการรักษาและเกิดความปลอดภัยในการใช้ยา

3.3 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายในโรงพยาบาล

Good Compounding Practice for Parenteral Nutrition in Hospitals

ในการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย จะต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดี ที่ได้กำหนดไว้ เพื่อให้ผู้ใช้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ ได้รับสารอาหารที่มีคุณภาพมาตรฐาน มีขนาดที่เหมาะสม และมีความปลอดภัยในการใช้ ดังนี้

1. สถานที่ (Aseptic Section)

1.1 กำหนดให้เป็นไปตามมาตรฐานสถานที่ผลิตยาปราศจากเชื้อ โดยควรแยกออกจากระบบการเตรียมยาที่เป็นอันตราย เช่น Cytotoxic Drug

1.2 กรณีที่ไม่สามารถทำให้ห้องเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำเป็น Clean Room ได้ ควรมีห้องที่สะอาดแยกออกมาเป็นสัดส่วน

1.3 การเตรียมยาจะต้องเตรียมภายใต้ Laminar Air Flow

2. บุคลากร (Personnel Sanitary)

2.1 บุคลากรและเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงาน มีคุณสมบัติเป็นไปตามคุณสมบัติของบุคลากรตามเอกสาร “หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล” ข้อ 2 บุคลากร

2.2 กำหนดหน้าที่และความรับผิดชอบของเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำในแต่ละระดับ เป็นลายลักษณ์อักษร การบริหารงานเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำ ต้องมีเภสัชกรอย่างน้อย 1 คน

2.3 ให้มีการทดสอบและฝึกอบรมเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำ ในด้านเทคนิคปลอดเชื้อ (Aseptic Technique) อย่างต่อเนื่องตามความเหมาะสม

3. เครื่องมือและอุปกรณ์ (Equipments)

3.1 อุปกรณ์และเครื่องมือที่อยู่ในห้องเตรียมควรทำจาก Stainless Steel หรือวัสดุไม่ปลดปล่อยเส้นใยหรือสิ่งสกปรกต่าง ๆ ที่อาจปนเปื้อนไปในผลิตภัณฑ์ และควรมีเฉพาะที่จำเป็นเท่านั้น

3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือต้องทำความสะอาดได้ง่าย และไม่เป็นที่สะสมของฝุ่นผงหรือเชื้อโรค

3.3 ให้มีการบำรุงรักษาอุปกรณ์และเครื่องมือต่าง ๆ ตามระยะเวลาที่กำหนด และบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

3.4 มีการตรวจสอบประสิทธิภาพของเครื่องมือที่จำเป็น เช่น เครื่องกรองอากาศ (Laminar Air Flow) โดยการวัดความเร็วลม หรือการวาง Plate เพื่อการทดสอบการปนเปื้อนของเชื้อและบันทึกลงไว้เป็นหลักฐาน

4. ขั้นตอนของการเตรียม (Process)

การดำเนินการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำ สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ต้องมีการกำหนดขั้นตอนการดำเนินการอย่างชัดเจน บุคลากรที่เกี่ยวข้องต้องได้รับการอบรม มีการประสานงานกันเป็นอย่างดีทั้งในส่วนของแพทย์ พยาบาล เภสัชกร เพื่อให้ได้สารอาหาร ที่มีคุณภาพมาตรฐานตามที่กำหนด

4.1 มีการทบทวนสูตรสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำที่จะเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย

4.2 ผู้ที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมต้องปฏิบัติตามกระบวนการการผลิตที่ระบุไว้ทุกขั้นตอน การเปลี่ยนแปลงใด ๆ จากกระบวนการผลิตที่ระบุไว้ ต้องได้รับอนุมัติจากผู้รับผิดชอบเป็นลายลักษณ์อักษร

4.3 มีการตรวจสอบความพร้อมของเครื่องมือ ความถูกต้องของวัตถุดิบ และเอกสารต่าง ๆ ก่อนการผลิตทุกครั้ง

4.4 การควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตในบริเวณผลิต ต้องไม่เสี่ยงต่อคุณภาพของสารอาหาร หรือทำให้เกิดการปนเปื้อนของเชื้อได้

4.5 ในระหว่างการผลิตต้องติดป้ายหรือฉลาก แสดงถึงตัวยาทุกชนิดที่ใช้ในกระบวนการเตรียม หรือมีระบบการดำเนินการที่สามารถป้องกันความสับสนของตัวยาแต่ละชนิดได้

4.6 มีมาตรการที่เหมาะสมในการป้องกันการปนเปื้อนในระหว่างการผลิต

4.7 การผสมสารอาหารต้องเรียงตามลำดับการผสมที่ระบุไว้ในเอกสารที่กำหนด

4.8 หลังการผลิต ต้องปิดฉลากทันที ในกรณีที่ไม่สามารถดำเนินการได้ ต้องมีวิธีการที่เหมาะสมหรือป้องกันการสับสนหรือปิดฉลากผิด

4.9 ตัวยาทุกชนิดที่มีการแบ่งใช้ ต้องมีการระบุวัน เวลา ที่เปิดใช้ กำหนดอายุของยาไว้บนฉลาก และเก็บในสภาวะที่เหมาะสม

4.10 มีการควบคุมคุณภาพวัตถุดิบ

- สภาพภาชนะบรรจุ และหีบห่อ
- วันสิ้นอายุ
- Clarity Test

5. เอกสาร (Document)

เอกสารเป็นส่วนสำคัญของระบบประกันคุณภาพ ซึ่งต้องสอดคล้องกับหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำ โดยมีจุดประสงค์เพื่อกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับการผลิตยา เพื่อเป็นแนวทางในการปฏิบัติงาน และลดความผิดพลาดในการปฏิบัติงาน นอกจากนี้ยังสามารถตรวจสอบข้อมูลในการเตรียม ในกรณีที่พบข้อบกพร่องหรือมีปัญหา

การจัดทำเอกสาร

5.1 เอกสารที่จัดทำขึ้นต้องได้รับความเห็นชอบ จากผู้รับผิดชอบเท่านั้น

5.2 เอกสารต้องมีข้อความที่ชัดเจน การจัดรูปแบบ และลำดับขั้นตอนอย่างชัดเจน เพื่อให้ตรวจสอบได้ง่าย

5.3 ควรมีการทบทวนปรับปรุงเอกสารให้ทันสมัยอยู่เสมอ

เอกสารที่จำเป็น ได้แก่

- Standard Operating Procedure (SOP)
- Batch Production Report
- ฉลาก

3.4 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมยาที่มีพิษต่อเซลล์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายในโรงพยาบาล

Good Compounding Practice for Cytotoxic Drugs in Hospitals

หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมยาที่มีพิษต่อเซลล์ สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายในโรงพยาบาล เป็นกระบวนการควบคุมและประกันคุณภาพของสาร/ยาเตรียมที่เป็นพิษต่อเนื้อเยื่อหรือยาต้านมะเร็งซึ่งเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย

การเตรียมยาที่มีพิษต่อเซลล์ (Cytotoxic Drug) จะต้องมีหน่วยที่รับผิดชอบโดยเฉพาะสถานที่เตรียมต้องมีระบบการควบคุมความสะอาดภายในห้อง และระบบป้องกันการแพร่กระจายละอองยาออกสู่ภายนอก สำหรับกระบวนการเตรียมนั้น ต้องใช้เทคนิคปลอดเชื้อ (Aseptic Technique) ตลอดทั้งกระบวนการ โดยเตรียมยาภายใต้ Laminar Air Flow Hood ชนิด Vertical เพื่อป้องกันการปนเปื้อน (Contamination) และเพื่อความปลอดภัยของผู้เตรียม

1. สถานที่ (Aseptic Section)

ควรแยกสถานที่เตรียมยาที่มีพิษต่อเซลล์ ออกจากบริเวณเตรียมยาอื่น

1.1 การควบคุมระบบอากาศ

ควรแยกระบบอากาศออกจากสถานที่ผลิตยาหรือเตรียมยาอื่น ๆ โดยเด็ดขาด ในบริเวณเตรียมยาต้องควบคุมความดันอากาศให้แตกต่างกันกับนอกบริเวณเตรียมยาอย่างเหมาะสม ทางเข้าสู่บริเวณเตรียมยาของผู้ปฏิบัติงาน และวัสดุสิ่งของต่าง ๆ ควรผ่านแอร์ล็อก (Air Lock) อากาศที่จ่ายเข้าสู่บริเวณเตรียมยาควรกรองผ่าน Prefilter และ HEPA Filter รวมทั้งอากาศที่ดูดออกและอากาศที่ถูกหมุนเวียนกลับมาใช้อีก ควรติดตั้งระบบสัญญาณเตือนในกรณี que ระบบความดันอากาศเสีย และควรมีการตรวจสอบระบบความดันอากาศและระบบสัญญาณเตือนเป็นระยะ ๆ พร้อมบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

กรณีที่ไม่สามารถทำให้ห้องเตรียมยาเป็น Clean Room ได้ อย่างน้อยจะต้องมีห้องแยกออกมาเป็นสัดส่วน มีเครื่องปรับอากาศ (Air Condition) เพื่อหมุนเวียนอากาศในห้องเตรียมยา และการดูแลรักษาความสะอาดในห้องเตรียมยาจะต้องทำโดยสม่ำเสมอ เพื่อให้ได้ห้องเตรียมยาที่สะอาดที่สุด

1.2 บริเวณเตรียมยา

การเตรียมยา ต้องทำภายในบริเวณที่ป้องกันอันตรายต่อผู้ปฏิบัติงาน โดยต้องเตรียมภายใต้ Laminar Air Flow Biological Safety Cabinets (Class II หรือ Class III)

2. บุคลากร (Personal Sanitary)

2.1 สุขอนามัยส่วนบุคคล

2.1.1 ผู้ปฏิบัติงานต้องเป็นผู้มีสุขภาพดี ห้ามผู้มีภาวะเจ็บป่วย สตรีที่มีครรภ์ กำลังจะตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมยาดังกล่าว มีการหมุนเวียนเจ้าหน้าที่เตรียมยาอย่างน้อยทุก 6 เดือน

2.1.2 ผู้ปฏิบัติงานและผู้เข้าเยี่ยมชม จะต้องสวมอุปกรณ์ป้องกันตลอดเวลาตามที่ระบุไว้ในบริเวณที่ปฏิบัติงานแต่ละแห่ง โดยอุปกรณ์ป้องกันที่ใช้ได้แก่ แวนตานามัย ชุดปฏิบัติงานป้องกัน ถุงมือ รวมทั้งอุปกรณ์ช่วยหายใจ

2.1.3 ห้ามสวมชุดปฏิบัติงานออกนอกบริเวณเตรียมยา

2.1.4 ผู้ปฏิบัติงานไม่ควรใช้เครื่องสำอางและสวมเครื่องประดับ ขณะปฏิบัติงาน

2.1.5 ห้ามพนักงานรับประทานอาหาร ของขบเคี้ยว น้ำดื่ม สูบบุหรี่ หรือเก็บอาหารไว้ภายในบริเวณเตรียมยา

2.1.6 ให้ปฏิบัติตามมาตรฐานต่าง ๆ ที่กำหนดไว้อย่างเคร่งครัด

2.2 การตรวจสุขภาพ

2.2.1 Baseline Examination ค่าที่จะต้องมีการวัดเพื่อเป็น Baseline ได้แก่ การตรวจเลือด (CBC), การตรวจทาง Biochemistry เช่น Liver Function Test, Urea, Creatinine, Electrolyte และการตรวจ Urinalysis

2.2.2 Routine Examination เป็นการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการซ้ำ ซึ่งผลการตรวจจะนำไปใช้แยกบุคลากรที่มีผลผิดปกติเมื่อเทียบกับค่า Baseline โดยบุคลากรเหล่านั้นจะต้องหลีกเลี่ยงการทำงานที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัด จนกว่าการตรวจซ้ำจะพบว่า ผลตรวจเข้าสู่ภาวะปกติ ควรทำ Routine Examination อย่างน้อยทุก 6 เดือน และมีการเก็บข้อมูลผลการตรวจไว้ใน Medical Record ของบุคลากรแต่ละราย

2.3 การอบรม

บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมและหยิบยาที่มีพิษต่อเซลล์ ต้องได้รับการฝึกอบรมเทคนิคที่เหมาะสม บุคลากรดังกล่าวประกอบด้วย เภสัชกร นักศึกษาเภสัชศาสตร์ และบุคลากรฝ่ายเทคนิคที่ช่วยเตรียม การปฏิบัติงานของทุกคนที่เกี่ยวข้องต้องระมัดระวังดังนี้

2.3.1 ขั้นตอนปฏิบัติเมื่อรับใบสั่งยาที่มีรายการยาที่มีพิษต่อเซลล์

2.3.2 วิธีปฏิบัติในการกรอกใบงาน (Worksheet) และการจัดวางสารที่ต้องใช้ในการละลายผสมยา

2.3.3 ขั้นตอนปฏิบัติเพื่อเปลี่ยนเสื้อผ้าก่อนเข้าปฏิบัติงานในบริเวณห้องสะอาด (Clean Room)

2.3.4 การทำงานที่ตู้ Laminar Air Flow

2.3.5 ขั้นตอนการทำความสะอาด และการกำจัดขยะที่มีพิษต่อเซลล์ ทั้งก่อนและหลังจากกระบวนการเตรียมยาแบบปลอดเชื้อ (Aseptic Procedure)

2.3.6 การเก็บรักษาและการขนส่งยาเตรียมเคมีบำบัด

นอกจากนี้ ควรมีการประเมินความรู้และความสามารถของผู้ปฏิบัติงานเป็นระยะ ๆ และบันทึกไว้เป็นหลักฐาน

3. เครื่องมือและอุปกรณ์ (Equipments)

3.1 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้

เครื่องมือและอุปกรณ์ต่างๆ ที่ใช้ในบริเวณเตรียมยาที่มีพิษต่อเซลล์ ควรจัดแยกไว้ในบริเวณดังกล่าวเท่านั้น และไม่ควรนำไปใช้ในบริเวณเตรียมยาอื่น ๆ ถ้าจำเป็นต้องใช้อุปกรณ์ซึ่งปกติทั่วไปใช้ในบริเวณเตรียมยาอื่น ๆ จะต้องทำความสะอาดอุปกรณ์เป็นอย่างดี เพื่อทำลายฤทธิ์ของยาที่อาจปนเปื้อนก่อนที่จะเคลื่อนย้ายออกจากบริเวณดังกล่าว

3.1.1 Syringe และชุดอุปกรณ์การเตรียมยาเคมีบำบัด รวมทั้งชุดอุปกรณ์ในการบริหารยา ควรเป็นแบบ Luer-lock เพื่อป้องกันการหกของสาร เนื่องจาก Syringe ชนิดนี้จะมีลักษณะเป็นเกลียวซึ่งจะ Lock กับเข็มพอดี

3.1.2 เข็มที่ใช้ดูดสารละลาย ควรใช้เข็มมีขนาดใหญ่ (เบอร์ 18 หรือ 20) เพื่อช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดแรงดันสูง ๆ ใน Syringe เข็มเบอร์ที่ยอมรับในการใช้เตรียมยาเคมีบำบัด คือ เข็มที่มีขนาดรูไม่เล็กกว่าเบอร์ 21g/1.8 mm

3.1.3 อุปกรณ์ที่ใช้เตรียมยาเคมีบำบัด ควรเป็นแบบใช้แล้วทิ้ง หรือเป็นพลาสติก ซึ่งควรเปลี่ยนหลังจากเตรียมยาเสร็จ หรือเปลี่ยนทันทีหากมียาเคมีบำบัดหก

3.1.4 ควรวาง Plastic-backed Paper Liner บนพื้นผิว Biological Safety Cabinet (BSC) ที่ใช้เตรียมยา เพื่อป้องกันยาเคมีบำบัดหกรดพื้น BSC และควรเปลี่ยน Plastic-backed Paper Liner หลังจากเตรียมยาเสร็จแต่ละวัน หรือเมื่อมียาเคมีบำบัดหก

3.1.5 ไม่ควรบรรจุยาใน Syringe ให้มีปริมาณเกินขนาดบรรจุของ Syringe

3.1.6 ยาที่เตรียมเสร็จแล้วควรบรรจุในภาชนะแบบ Zip Lock และติดฉลากว่าเป็น ยาอันตราย

3.1.7 ควรมีภาชนะเพื่อรองรับสารที่มากเกินไป เช่น ถังพลาสติกที่มีฝาปิด ขวดแก้วที่มีฝาปิด หรือถาดโลหะที่มีฝาปิด ควรเตรียมอุปกรณ์ดังกล่าวไว้ใน BSC ก่อนเริ่มปฏิบัติงาน

3.1.8 Syringe ขวดน้ำเกลือและขวดยาเคมีบำบัด ควรติดฉลาก ชื่อผู้ป่วย หอผู้ป่วย ชื่อยา ขนาดยา ปริมาตรทั้งหมด วิธีการบริหารยา/อัตราเร็วในการบริหารยา วัน/เวลาที่เตรียม วันสิ้นอายุ และวิธีการเก็บรักษาหากยานั้นยังไม่ถูกใช้ทันที

3.1.9 Syringe ขวดน้ำเกลือ และขวดยาเคมีบำบัด ควรติดฉลากเตือนให้ทราบว่าเป็น “ยาเคมีบำบัดโปรตระกูล”

3.2 อุปกรณ์ที่ใช้สำหรับปฏิบัติงาน (Containment Equipment)

ทำการตรวจสอบการทำงานของเครื่อง Biological Safety Cabinet หรืออุปกรณ์อื่น ๆ ที่ใช้สำหรับปฏิบัติงานเมื่อได้รับมอบจากผู้จำหน่าย กรณีที่เคลื่อนย้ายอุปกรณ์ไปไว้ในบริเวณอื่น ควรทำการทดสอบประสิทธิภาพของเครื่องก่อนใช้งานใหม่ ควรทำการตรวจสอบประสิทธิภาพของเครื่องอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง

3.3 HEPA Filter

การติดตั้ง HEPA Filter ในรูปแบบที่เป็น “Bay-in Bay-out” ซึ่งสามารถถอดเปลี่ยนแผ่นกรองที่สกปรกออกได้ โดยแผ่นกรองและท่อที่สกปรกต้องไม่สัมผัสกับบรรยากาศภายนอก ถ้าไม่สามารถติดตั้ง HEPA Filter ในรูปแบบดังกล่าว ควรถอดเปลี่ยนแผ่นกรองที่สกปรกอย่างระมัดระวัง และเก็บไว้ในถุงพลาสติก หลังจากปิดผนึกถุงพลาสติกแล้ว ให้ใส่ถุงพลาสติกอีกชั้นหนึ่ง และปิดผนึกเช่นเดียวกัน และต้องติดฉลากบนถุงพลาสติกที่ปิดผนึกแล้ว ระบุเป็นยาเคมีบำบัด โดยมีข้อความว่า “นำไปทำลายทิ้งโดยการเผาที่อุณหภูมิสูง”

4. ขั้นตอนของการเตรียม (Process)

ในการเตรียมยาที่มีพิษต่อเซลล์จะต้องยึดถือนโยบายและขั้นตอนการปฏิบัติงานดังต่อไปนี้

- 1) กฎกติกาว่าด้วยสุขภาพและความปลอดภัย
- 2) การควบคุมตรวจสอบ เช่น ขนาดยาที่ให้กับผู้ป่วยว่าเหมาะสมหรือไม่ เตรียมยาถูกต้องตรงตามชนิดยา ตลอดจนระบบการขนส่งยาจากสถานที่เตรียมยาไปยังผู้ป่วยว่า ไม่มีการปนเปื้อนเกิดขึ้น (Contamination) หรือการรั่วซึม (Leak) ในระหว่างการขนส่ง เป็นต้น
- 3) วิธีการทำงานอย่างปลอดภัยด้วยเทคนิคการถ่ายเทสารปลอดภัยของแต่ละคน

4) ขั้นตอนการจัดการกับสารหก (Spillage) และขยะ (Disposal)

การเตรียมยาเคมีบำบัดต้องใช้เทคนิคปลอดเชื้อ (Aseptic Technique) เพื่อให้ผู้ป่วยได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ ปลอดเชื้อ เทคนิคนี้ยังป้องกันการสัมผัสยาของผู้เตรียมยาได้ด้วย

5. ข้อควรระวังในการเตรียมยา (Precaution)

5.1 วิธีการปฏิบัติเมื่อยาหก

จะต้องรายงานผู้รับผิดชอบทุกครั้งที่มีอุบัติเหตุดังกล่าวเกิดขึ้น และอพยพผู้ที่อยู่ในบริเวณดังกล่าวออกให้หมด และทำความสะอาดบริเวณดังกล่าวออกทันทีโดย

5.1.1 ปริมาณยาน้อย กรณียาน้ำถ้ามีการหกจำนวนเล็กน้อยต้องเช็ดให้แห้ง ด้วยผ้าที่ดูดซึมได้ดี เช่น ผ้าขนหนู ถ้าเป็นยาผงจำนวนเล็กน้อย ให้เช็ดด้วยผ้าเปียกหรือผ้าขนหนูที่เปียก และควรเช็ดทำความสะอาดบริเวณที่ยาหกอย่างน้อย 3 ครั้ง

5.1.2 ปริมาณยามาก อาจใช้กระดาษพับซ้อนกันหลายชั้นหรือหมอนที่ดูดซับน้ำยาได้ แล้วเช็ดทำความสะอาดบริเวณดังกล่าวด้วยน้ำยาทำความสะอาด แล้วตามด้วยน้ำสะอาด วัสดุที่ใช้ทำความสะอาดที่ปนเปื้อนยาทั้งหมดต้องรวบรวมใส่ถุงและนำไปทำลายทิ้ง โดยทำการเผาที่อุณหภูมิสูง

5.2 วิธีปฏิบัติเมื่อได้รับสัมผัสยา

ในกรณีที่ผู้ปฏิบัติสัมผัสกับยา ไม่ว่าจะผ่านทางถุงมือหรือชุดปฏิบัติงานที่ สวมใส่ หรือสัมผัสโดยตรงกับบริเวณหนังหรือกระเด็นเข้าตา ต้องปฏิบัติตามขั้นตอนดังนี้

5.2.1 ถอดถุงมือหรือชุดปฏิบัติงานที่สวมใส่ออกทันที

5.2.2 ล้างผิวหนังส่วนที่สัมผัสกับตัวยา ด้วยน้ำปริมาณมาก ๆ ถ้าสามารถใช้สารละลายทำให้เป็นกลาง (Neutralizing Solution) ได้ ก็ให้ใช้ล้างผิวหนังส่วนที่สัมผัสกับตัวยา

5.2.3 ล้างผิวหนังส่วนที่สัมผัสกับตัวยาด้วยสบู่และน้ำ

5.2.4 ในกรณีที่ยาเข้าตา ให้ล้างตาด้วยน้ำปริมาณมาก ๆ

5.2.5 ส่งให้แพทย์ตรวจดูอาการทันที

ทุกครั้งที่เกิดเหตุการณ์ดังกล่าว จะต้องบันทึกไว้เป็นหลักฐานและบันทึกไว้ในเวชระเบียนของผู้ปฏิบัติงานนั้นด้วย

6. การจัดเก็บยาที่มีพิษต่อเซลล์

6.1 แยกเก็บยาแต่ละชนิด และระบุบริเวณที่จัดเก็บให้ชัดเจน

6.2 มีการจัดเก็บที่ปลอดภัย และจัดเรียงเก็บให้เหมาะสม เพื่อหลีกเลี่ยงการแตกหัก รั่วซึมของตัวยา

7. การขนส่งยา

7.1 ยาที่เตรียมแล้วจะต้องจัดเก็บในภาชนะอย่างดี เพื่อป้องกันการแตกหัก หรือปนเปื้อนในขณะที่ขนส่งไปยังหอผู้ป่วย

7.2 ต้องปิดฉลากข้อความเตือน “ยาเคมีบำบัด โปรดระมัดระวัง”

8. การกำจัดขยะที่ปนเปื้อนยาที่มีพิษต่อเซลล์

ขยะที่ปนเปื้อนยาที่มีพิษต่อเซลล์ และวัสดุต่าง ๆ ที่มีการปนเปื้อน ต้องเก็บในภาชนะที่ปิดสนิท ซึ่งทำเครื่องหมายแสดงว่า เป็นสารเคมีอันตรายที่จะทำลายทิ้ง ภาชนะที่ปิดสนิทดังกล่าวต้องเผาทำลายทิ้ง ที่อุณหภูมิสูง 1,800-2,100 °F หรือ 1000-1,200 °C

9. มาตรฐานสำหรับวิธีปฏิบัติงาน (Standard Operating Procedure)

ควรจัดทำมาตรฐานสำหรับวิธีปฏิบัติงานเป็นลายลักษณ์อักษร เพื่อป้องกันไม่ให้ผู้ปฏิบัติสัมผัสกับตัวยา มาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติงานที่ควรจัดทำ เช่น

9.1 การเก็บ Stock ยา

9.2 ระบบการส่งใบสั่ง (Order) ยาเคมีบำบัด

9.3 กระบวนการเตรียมยาเคมีบำบัด

9.4 การสวมชุดปฏิบัติการเพื่อเตรียมยาเคมีบำบัด

9.5 การทำความสะอาดห้องเตรียมยาเคมีบำบัด

9.6 การขนส่งยาเคมีบำบัด

9.7 การทำความสะอาดเมื่อภาชนะบรรจุที่มียาแตกหรือปนเปื้อนออกมาก และการทำลายทั้งตัวยา และวัสดุที่ปนเปื้อนตัวยาดังกล่าว

9.8 การทำความสะอาดอุปกรณ์ การเตรียมยาและชิ้นส่วนต่าง ๆ ที่ใช้

9.9 วิธีการปฏิบัติเมื่อเกิดเหตุอันตราย

9.10 การบำรุงรักษาเครื่องมือ

9.11 การจัดเก็บยาที่เหลือจากยาเตรียม

9.12 เทคนิคการเตรียมยา ฯลฯ

3.5 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตาในโรงพยาบาล

Good Compounding Practice for Ophthalmic Products in Hospitals

การเตรียมยาตาโดยเภสัชกรในโรงพยาบาล เป็นการเตรียมผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อในกรณีที่ยาไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด ผลิตภัณฑ์เหล่านี้อาจใช้ทา หยอด หรือฉีดเข้าในลูกตา (เช่น Intracameral) และอาจอยู่ในรูปสารละลาย ยาแขวนตะกอน หรือขี้ผึ้ง

สิ่งสำคัญในการเตรียมยาตาในโรงพยาบาล ได้แก่ ความปราศจากเชื้อ ซึ่งจะป้องกันการติดเชื้อที่ลูกตาและการสูญเสียความสามารถในการมองเห็น อันเกิดจากการปนเปื้อนเชื้อในระหว่างการเตรียม ความถูกต้องในการคำนวณและการเตรียมขนาดยา การบริหารยาโดย Subconjunctival หรือฉีดเข้าลูกตา มักจะมีช่วงของขนาดการรักษาแคบ หากมีความผิดพลาดอย่างรุนแรงในเทคนิคการเตรียมสารละลายที่ใช้ในแก้วตาแล้ว อาจทำให้ยามีความเข้มข้นเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าจากความเข้มข้นที่ต้องการ ดังนั้นหากเป็นไปได้ควรสั่งซื้อผลิตภัณฑ์ยาตาที่ได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาให้ขายในท้องตลาด เพื่อให้มั่นใจว่ายาปราศจากเชื้อ มีความคงตัว และความเข้ากันได้เพียงพอ

หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตาในโรงพยาบาลต่อไปนี้เป็นแนวทางที่เภสัชกรควรนำไปปฏิบัติ เมื่อจำเป็นต้องเตรียมผลิตภัณฑ์ยาตาในโรงพยาบาล แต่ไม่สามารถนำมาใช้เป็นข้อกำหนดและการควบคุมคุณภาพในการผลิตยาตาทางอุตสาหกรรม

1. ก่อนเลือกใช้สารเคมีในการเตรียมยาตา เภสัชกรควรทบทวนเอกสารที่ให้ข้อมูลด้านความสามารถนำมาใช้เป็นข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ที่จะบริหารยาทางตา ถ้าไม่มีเอกสารที่ให้ข้อมูล เภสัชกรต้องอาศัยความชำนาญในทางเภสัชกรรมในการประเมินความเหมาะสมของผลิตภัณฑ์ สำหรับการบริหารยาทางตาก่อน

2. ปัจจัยที่สำคัญในการตัดสินใจเตรียมผลิตภัณฑ์ยาตาประกอบด้วย

- 1) ความปราศจากเชื้อ
- 2) Tonicity
- 3) pH, Buffer
- 4) ความเป็นพิษของยา
- 5) ความต้องการใช้สารกันเสีย
- 6) ความสามารถในการละลาย
- 7) ความคงตัวในน้ำกระสายยาที่เหมาะสม

8) ความหนืด

9) การบรรจุหีบห่อ และการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์

3. มีเอกสารแสดงขั้นตอนสำหรับการผสมส่วนประกอบ สารเคมีของยาแต่ละชนิด และเก็บในที่พบได้ง่าย วิธีการเตรียมจะต้องแสดงรายละเอียดทุกขั้นตอน รวมทั้งเทคนิคปราศจากเชื้อ และการกรองเชื้อ หรือการทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นตอนสุดท้าย เช่น Autoclave

4. ก่อนเริ่มการเตรียมผลิตภัณฑ์ยาตา ควรทบทวนการคำนวณโดยการตรวจสอบกับบุคคลอื่น หรือใช้วิธีอื่นในการคำนวณเพื่อลดความผิดพลาดให้มัน้อยที่สุด วิธีการนี้มีความสำคัญสำหรับการผลิตยาตา เช่นยาชนิดในลูกตา ซึ่งมีขนาดยาที่ใช้มัน้อยและต้องเจือจางหลายครั้ง ความผิดพลาดในระดับทศนิยมในการเตรียมผลิตภัณฑ์เหล่านี้อาจทำให้เกิดผลที่ตามมาอย่างรุนแรง

5. เตรียมยาในปริมาณมากพอที่จะสามารถชั่งตวงได้ถูกต้อง เพื่อลดความผิดพลาดซึ่งเกิดจากความไม่แม่นยำจากการชั่งตวงวัดในปริมาณน้อย ๆ แต่ต้องระวังการผสมให้เนื้อยาเข้ากันได้อย่างสม่ำเสมอ โดยเฉพาะการเตรียมยาขี้ผึ้ง

6. ต้องยึดถือเทคนิคปลอดเชื้อหรือทำให้ปราศจากเชื้ออย่างเคร่งครัด เนื่องจากเป็นส่วนสำคัญของการเตรียมยาตา การเตรียมผลิตภัณฑ์ยาตาจะต้องทำในตู้ Laminar Air Flow (หรือ Isolator หรือ Biological Safety Cabinet, BSC) ผู้ที่เตรียมยาตาต้องมีการฝึกหัดทักษะ และมีความเชี่ยวชาญในการเตรียม ต้องปฏิบัติตามหลักการควบคุมคุณภาพของการเตรียมยาปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล และกำหนดการรับรองความถูกต้องในกระบวนการผลิตทุกขั้นตอน นอกจากนี้ ในการเตรียมผลิตภัณฑ์ยาตาควรมีข้อพิจารณาดังนี้

(1) ในการเตรียมยาตา ควรผสมสารต่าง ๆ ในภาชนะเปล่าที่ปราศจากเชื้อ สารละลายแต่ละชนิดควรดูดใส่ใน Syringe ที่แยกกัน จากนั้นจึงค่อยใส่รวมกันใน Syringe ที่ใหญ่กว่า ซึ่งมีขนาดเพียงพอที่จะบรรจุส่วนผสมทั้งหมดได้ โดยสอดปลายเข็มเข้าไปในรูของ Syringe ใหญ่ที่ไม่มีเข็มติดอยู่

(2) เพื่อความถูกต้องในการชั่งตวง ควรจะใช้ syringe ขนาดเล็กที่สุดในการบรรจุปริมาตรส่วนผสมที่ต้องการ ถ้าไม่มีขีดปริมาตรที่ต้องการไม่ควรจะทำการกะประมาณปริมาตร (เช่น ถ้าต้องการปริมาตร 4.5 ml ใน Syringe ขนาด 5 ml แต่ไม่มีขีดบอกขนาด 4.5) ควรใช้ Syringe 2 อันที่มีขีดปริมาตรที่ชัดเจนดูแทน

(3) ใช้เข็มและ Syringe ชนิด Disposable โดยควรใช้ครั้งเดียวแล้วทิ้งในทุกขั้นตอน เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนและป้องกันความผิดพลาดที่เกิดจากสารที่เหลือค้าง

(4) ถ้าต้องการทำการเจาะจางหลายครั้ง ควรจะต้องติดฉลาก (Label) ไว้ที่ภาชนะบรรจุ ชั่วคราวด้วยเพื่อป้องกันการสับสน

(5) ในการเตรียมยาตาทั้งจาก Sterile Powder ที่ต้องนำมาละลายน้ำก่อนใช้ หรือของเหลวจาก Ampule ควรนำส่วนผสมทั้งหมดมากรองผ่าน Filter ขนาด 5 μ เพื่อกำจัดเศษผงต่าง ๆ

7. ในกรณีที่ต้องการเตรียมยาตาให้ปราศจากเชื้อ ควรเลือกวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ โดยดูจากคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ และภาชนะบรรจุ วิธีการทำให้ปราศจากเชื้อที่นิยม คือ การกรองผ่าน Filter ขนาด 0.22 μ m ลงในภาชนะบรรจุสุดท้ายที่ถูกทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว อย่างไรก็ตามวิธีนี้ไม่เหมาะสมกับยาตาที่มีลักษณะเป็นยาน้ำแขวนตะกอนและยาขี้ผึ้ง เมื่อเตรียมยาตาจากส่วนผสมที่ยังไม่ได้ทำให้ปราศจากเชื้อจะต้องนำผลิตภัณฑ์ขั้นสุดท้ายมาทำให้ปราศจากเชื้อก่อนที่จะนำไปใช้กับผู้ป่วย อาจทำให้ปราศจากเชื้อโดย Autoclave ผลิตภัณฑ์ยาในภาชนะบรรจุสุดท้าย แต่ต้องพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์มีความคงตัวหลังจากผ่าน Autoclave หรือไม่ และจะต้องมีการควบคุมคุณภาพระหว่างการเตรียมยาที่เหมาะสม

8. ไม่ควรใช้สารกันเสียในตำรับที่ฉีดเข้าไปในลูกตา (Intraocular Injection) เพราะสารกันเสียบางชนิดมีพิษต่อโครงสร้างภายในลูกตา

9. ในการเตรียมยาตาจาก Cytotoxic Agents หรือสารอันตรายอื่น ๆ เกสซ์กรจะต้องยึดหลักความปลอดภัยในการทำงานกับสารเคมีเหล่านั้น

10. ภาชนะสุดท้ายที่บรรจุยาตาต้องมีความเหมาะสม และไม่ควรมีผลต่อความคงตัวและประสิทธิภาพของยาตา ยาตาหลายชนิดสามารถบรรจุในขวดพลาสติกที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ทั้งชนิดที่มีจุลสำหรับหยดในตัวหรือชนิดที่เป็นจุกหลอดหยดแยกกัน ยาตาชนิดขี้ผึ้งควรจะถูกบรรจุในหลอดสำหรับบรรจุยาตาที่ทำให้ปราศจากเชื้อแล้ว ยาตาชนิดฉีดที่ไม่ได้ใช้ทันทีหลังจากเตรียมเสร็จ ควรจะบรรจุใน Sterile Vials มากกว่าที่จะบรรจุใน Syringe ภาชนะทุกอย่างควรมีการปิดผนึกที่ดีเพื่อป้องกันการปนเปื้อน

11. เกสซ์กรควรที่จะกำหนดวันสิ้นอายุของยาที่ผลิต โดยยึดตามข้อมูลความคงตัวของผลิตภัณฑ์และความเป็นไปได้ของการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ของตัวยานั้น ความคงตัวทางเคมี

ของส่วนผสม สารกันเสีย และภาชนะบรรจุ ควรนำมาพิจารณา เพื่อประเมินความคงตัวของผลิตภัณฑ์ทั้งหมด

12. ฉลากของยาเตรียมต้องชัดเจนและถูกต้อง ในบางกรณีฉลากของยาเตรียมจะต้องระบุน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารสำคัญและสารกันเสียด้วย นอกจากนี้ฉลากก็ควรระบุวิธีเก็บ การ Handling และวันสิ้นอายุให้ชัดเจน จะต้องตกลงในเรื่องของฉลากยาตาที่จ่ายให้ผู้ป่วยนอก กับห้องจ่ายยาเพื่อให้สอดคล้องกัน

ข้อควรคำนึงถึงในการเตรียมสารละลายยาตา

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเตรียมสารละลายยาตา มีดังต่อไปนี้

1. ความใส (Clarity)

ยาตาต้องปราศจากฝุ่นผงแปลกปลอม อาจใช้วิธีการกรองเพื่อให้ใส หรือเติมสารทำให้ใส (Clarifying Agents) บางชนิด เช่น 1% Polysorbate 20 หรือ 1% Polysorbate 80

2. Tonicity

น้ำตาเป็นสารละลาย Isotonic เทียบเท่ากับ 0.9% Sodium Chloride Solution อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นที่ตาสามารถทนได้อยู่ในช่วง 0.6%-1.8% ที่สมมูลกับ Sodium Chloride ยาตาบางชนิดอาจเป็น Hypertonic เนื่องจากมีตัวยาในปริมาณสูง ยาตาที่เป็น Hypotonic ควรเติมสารอื่นลงไปเพื่อปรับ tonicity ให้ได้ตามต้องการส่วนใหญ่นิยมใช้ Sodium Chloride, Boric Acid หรือ Dextrose ความแรงที่ต้องการคือ 300 mOsm/L (อยู่ในช่วง 200 ถึง 600 mOsm/L)

3. pH/Buffering

ควรใช้สารปรับความเป็นกรดต่างในปริมาณที่น้อย เพื่อให้หน้าตาปรับ pH เข้าสู่สภาวะปกติหลังจากที่หยอดตาแล้ว โดยทั่วไปควรเลือกใช้เกลือที่มี Buffering Capacity น้อยกว่า 0.05 ค่า pH ที่เหมาะสมสำหรับยาตาคือ 4-8

4. ความปราศจากเชื้อ (Sterility)

สารละลายยาตาทำให้ปราศจากเชื้อได้ง่าย ๆ โดยการกรองด้วย Sterile Membrane ขนาดรูพรุน 0.45 หรือ 0.2 ไมครอน วิธีการอื่น ๆ คือ Dry Heat, Autoclave หรือ Gas Sterilization (Ethylene Oxide)

5. การกันเสีย (Preservation)

ยาตาที่ใช้หลาย ๆ ครั้ง ควรเติมสารกันเสียตามความเหมาะสม และต้องเข้ากันได้กับสารสำคัญในตำรับ

6. สารต้านออกซิเดชัน (Antioxidation)

อาจต้องเติมสารต้านออกซิเดชันในผลิตภัณฑ์ยาตาเพื่อเพิ่มความคงตัวให้ดีขึ้น สารต้านออกซิเดชันที่ใช้ในยาตา เช่น 0.1% Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), 0.1% Sodium bisulfite, 0.1% Sodium Metabisulfite และ 0.1% Thiourea เป็นต้น

7. สารเพิ่มความหนืด (Viscosity Enhancers)

การเพิ่มความหนืดจะทำให้สารละลายคงอยู่ในตาได้นานขึ้น เพิ่มระยะเวลาให้ตัวยาคูดซึมได้ยาวนานขึ้น ความหนืดที่ต้องการอยู่ประมาณ 25-50 cps และยาจะต้องยังคงใสหลังจากใส่สารเพิ่มความหนืดแล้ว สารเพิ่มความหนืดอาจใช้ 0.25% Methylcellulose 4000, 0.5-1% Hydroxypropyl Methylcellulose หรือ 0.5-1% Polyvinyl Alcohol

8. การบรรจุ (Packaging)

ควรบรรจุสารละลายยาตาในขวดที่มีหลอดหยดที่ปราศจากเชื้อหรือแบ่งบรรจุเป็นแต่ละ Dose ใน Syringe ที่ปราศจากเชื้อและไม่มีเข็ม

3.6 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาเตรียมจากสมุนไพรในโรงพยาบาล

Good Compounding Practice for Herbal Products in Hospitals

สมุนไพรเป็นวัตถุดิบที่ประเทศไทยผลิตได้เอง จึงควรที่จะต้องทำการพัฒนาสมุนไพรขึ้น เป็นยาใช้โรงพยาบาล เพื่อการพึ่งตนเองด้านยาของประเทศไทยและลดดุลการค้าจาก ต่างประเทศ มีการประมาณการว่าโรคและอาการง่าย ๆ เช่น ท้องอืด ท้องเฟ้อ ท้องผูก ไอ เจ็บคอ โรคผิวหนัง ฯ เหล่านี้ มีมูลค่ายาที่ต้องนำเข้าในปี 2542 ประมาณ 5000 ล้านบาท และโดยความ จริงแล้วโรงพยาบาลต่าง ๆ มีการเตรียมยาจากสมุนไพรในรูปแบบของยาน้ำพวก Mixtures อยู่ แล้ว ซึ่งส่วนใหญ่แล้วยาเหล่านี้ จะมีลักษณะ Low Dose และ Large Volume ดังนั้น การเตรียม ยาจากสมุนไพรในโรงพยาบาล จึงไม่ใช่เรื่องที่ยากหรือเป็นไปได้ ประกอบกับปัจจุบันมียาจาก สมุนไพรหลายชนิดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้น จึงสมควรที่โรงพยาบาลต่าง ๆ ควรมีการ เตรียมยาเตรียมจากสมุนไพรที่เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

มาตรฐานการผลิตยาจากสมุนไพร

ผลิตภัณฑ์จากสมุนไพรต่างจากยาแผนปัจจุบัน ซึ่งมักจะเตรียมจากสารสังเคราะห์ โดยเฉพาะเทคนิคและวิธีการผลิต ผลิตภัณฑ์ยาจากสมุนไพรเตรียมจากวัตถุดิบที่ได้จากพืช ซึ่ง มักจะมีการปลอมปน ปนเปื้อน มีความแตกต่างในการปลูก การเก็บเกี่ยว การดูแลหลังเก็บเกี่ยว การแปรรูปขั้นต้น ซึ่งอาจมีผลต่อคุณภาพยา ทั้งในส่วนของประสิทธิภาพและลักษณะภายนอก ของยา ดังนั้นสิ่งที่สำคัญมากที่สุดของการเตรียมยาจากสมุนไพร คือ การดูแลคุณภาพของ วัตถุดิบพร้อมไปกับการดูแลกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพ

1. สถานที่

1.1 บริเวณที่เก็บ

วัตถุดิบสมุนไพรควรมีการแยกเก็บในบริเวณเฉพาะ มีการระบายอากาศเป็นอย่างดี มีการป้องกันจากสัตว์และแมลง โดยเฉพาะสัตว์ที่มีฟันแทะ ต้องมีการตรวจสอบที่มีประสิทธิภาพ เพื่อไม่ให้มีการขยายตัวของจุลชีพที่มีอยู่ในวัตถุดิบสมุนไพร ต้องมีการเอาใจใส่เป็นพิเศษในเรื่อง ความสะอาดของอาคารสถานที่เก็บรักษาวัตถุดิบและบริเวณรอบ ๆ โดยเฉพาะฝุ่นละออง ส่วน ข้อกำหนดในการเก็บสารสกัด ทิงเจอร์ สารเคมีที่เป็นส่วนประกอบในตำรับยา ภาชนะบรรจุ และ ผลิตยาเตรียมจากสมุนไพรที่เตรียมสำเร็จแล้ว มีข้อกำหนดเช่นเดียวกับการเตรียมยาทั่วไปที่ ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ

1.2 บริเวณที่ทำการผลิต

เช่นเดียวกับการผลิตยาทั่วไป โดยต้องมีการดูแลทำความสะอาดและหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนฝุ่นละออง ควรระวังเป็นพิเศษระหว่างการสูมตัวอย่าง การชั่งน้ำหนัก การผสม และกระบวนการผลิตยาจากสมุนไพรนั้นต้องระวังฝุ่นละอองและการปนเปื้อน

2. บุคลากร

ต้องมีความรู้ความชำนาญด้านการผลิตยาและปฏิบัติตัวเช่นเดียวกับบุคลากร ในการเตรียมยาเตรียมทั่วไป แต่ต้องมีการอบรมเรื่องการผลิตยาจากสมุนไพรเพิ่มเติม คือ

2.1 *การควบคุมคุณภาพ* : บุคลากรในหน่วยควบคุมคุณภาพ ต้องมีความชำนาญในเรื่องวัตถุดิบสมุนไพร/ผลิตภัณฑ์สมุนไพร สามารถตรวจสอบเอกลักษณ์ ตรวจสอบการปนเปื้อน รูปร่าง สี กลิ่น รสที่ไม่สม่ำเสมอของวัตถุดิบสมุนไพร มีความรู้ในการจัดทำมาตรฐานสมุนไพร เพื่อให้ในการอ้างอิงและเปรียบเทียบ ทั้งลักษณะภายใน ภายนอก ลักษณะภายในได้กลิ่น จุลทรรศน์และโครมาโตกราฟี

2.2 *การสูมตัวอย่าง*: ผู้สูมตัวอย่างต้องเป็นบุคลากรที่มีความชำนาญด้านสมุนไพร การสูมตัวอย่างให้ปฏิบัติตามข้อแนะนำใน WHO Quality Control Methods for Medicinal Plants Material 1992

3. เครื่องมือและอุปกรณ์

ขึ้นกับรูปแบบของยาเตรียม ถ้าอยู่ในรูปแบบของยาน้ำ ครีม ขี้ผึ้ง เจล คาลาไมน์หรือกิลีเซอร์ลิน จะใช้เครื่องมือเช่นเดียวกับการเตรียมยาทั่วไป แต่ถ้าหากเตรียมยาแคปซูลหรือลูกกลอนจะต้องมีเครื่องมือเพิ่มมากขึ้น ขึ้นกับแต่ละโรงพยาบาล แต่มีหลักการดูแล เก็บรักษา อุปกรณ์เช่นเดียวกับยาเตรียมทั่วไป ที่สำคัญคือ สะอาดและแห้ง

4. การจัดหา/จัดเตรียมวัตถุดิบสมุนไพร

4.1 จัดทำคู่มือในการเตรียมวัตถุดิบแต่ละชนิด ตามมาตรฐานการปลูกและการเก็บเกี่ยวที่ดี เช่น อายุการเก็บเกี่ยว ขั้นตอนการล้าง หั่น ตาก อบ หีบห่อ จนถึงการใช้กระบวนการผลิต มีบันทึกเป็นเอกสารไว้ โดยทุกกระบวนการผลิตและวิธีการผลิตจะส่งผลต่อคุณภาพ จึงจำเป็นต้องทำการบันทึกไว้เสมอ รวมทั้งบอกแหล่งของการเพาะปลูก ทำรายงานการเพาะปลูกและการเก็บเกี่ยว มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องบันทึกชนิด ปริมาณ และวันที่ทำการเก็บเกี่ยวพืชผลนั้น ๆ รวมทั้งสารเคมีและสารอื่น ๆ ที่ใช้ระหว่างการเพาะปลูก เช่น ปุ๋ย ยาฆ่าแมลง

4.2 การเก็บเกี่ยวทุกครั้งต้องมีฉลากกำกับและมีเลขที่การผลิต

4.3 วัตถุประสงค์ต่างกัน ถ้าจะผสมรวมกัน ต้องมีการรับประกันว่า ของผสมนั้นเป็นเนื้อเดียวกัน โดยในการผสมต้องมีการออกเอกสารรับรองด้วย

4.4 ข้อตกลงระหว่างผู้ผลิตวัตถุดิบสมุนไพรและผู้ซื้อ จะต้องเป็นลายลักษณ์อักษรเสมอ เช่น บันทึกไว้ในเอกสารข้อกำหนดคุณภาพ เอกสารบันทึกการผลิต เป็นต้น ต้องมีการบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับภูมิศาสตร์หรือพื้นที่ปลูก สภาพอากาศหรือสัตว์รบกวนในช่วงของการเก็บเกี่ยวไว้ด้วย

4.5 ให้การศึกษาแก่เจ้าหน้าที่ หรือพนักงานที่เกี่ยวข้องกับพืชสมุนไพร ไม่ว่าจะในช่วงการเพาะปลูก หรือในกระบวนการผลิต ให้มีความรู้ในคุณสมบัติต่าง ๆ ของสมุนไพรและเข้าใจในเทคนิคการปฏิบัติงาน

5. ข้อแนะนำในการผลิตยาเตรียมจากสมุนไพร

5.1 การคัดเลือกแหล่งผลิตและผู้ผลิตสมุนไพรมีความสำคัญอย่างมาก ต้องคัดเลือกอย่างดี ไม่ควรซื้อวัตถุดิบสมุนไพรจากแหล่งที่ไม่รู้จักเป็นอย่างดี ควรจัดซื้อในลักษณะ Contract Farming เพื่อการควบคุมคุณภาพ และการวางแผนในการผลิต

5.2 สถานที่เก็บวัตถุดิบสมุนไพรต้องสะอาดจริง ๆ

5.3 ไม่ควรซื้อวัตถุดิบสมุนไพรเก็บไว้เป็นเวลานานโดยไม่จำเป็น

5.4 สมุนไพรบางชนิดมีเป็นฤดูกาล เช่น มะขามป้อม เปลือกมังคุด ต้องวางแผนในการจัดซื้อ

6. เอกสาร

6.1 คุณลักษณะเริ่มต้นของวัตถุดิบ

ต้องมีข้อกำหนดของวัตถุดิบที่นำมาทำยาจากสมุนไพร ระบุในเอกสารดังนี้

- ชื่อพฤกษศาสตร์
- รายละเอียดแหล่งที่มาของพืช
- วิธีทำให้แห้งและการแปรรูปขั้นต้น
- ลักษณะภายนอกของวัตถุดิบสมุนไพรหรือลักษณะภายใต้กล้องจุลทรรศน์
- การตรวจเอกลักษณ์ที่เหมาะสม ควรเป็นการตรวจสอบสาระสำคัญที่ทราบอยู่

แล้ว หรือการตรวจสอบ Markers หรือ TLC Finger Print

- ผลการวิเคราะห์วัตถุสืบตามมาตรฐาน Thai Herbal Pharmacopoeia หรือ Pharmacopoeia ของต่างประเทศที่เชื่อถือได้ ถ้าไม่มีต้องจัดทำมาตรฐานของสมุนไพรแต่ละชนิดไว้

6.2 ข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

การตรวจสอบใช้การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปให้มีสารออกฤทธิ์ตามที่กำหนด ทั้งในเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ ถ้าทราบสารออกฤทธิ์ให้วิเคราะห์ปริมาณสารออกฤทธิ์ ถ้าไม่ทราบให้วิเคราะห์ Markers แทน หรือควบคุมคุณภาพโดยการหาปริมาณสารสกัด (extractives) ในตัวทำละลาย (solvent) ชนิดต่าง ๆ การตรวจเอกลักษณ์อย่างน้อยควรทำ TLC Finger Print ของวัตถุสืบสมุนไพรและผลิตภัณฑ์ ในกรณีที่ไม่รู้สารสำคัญ สำหรับข้อกำหนดอื่น ๆ ให้เป็นไปตามมาตรฐานของยาในรูปแบบนั้น ๆ เช่น ถ้ายาน้ำทั่วไปที่ใช้ภายในมีข้อกำหนดของจุลินทรีย์ในปริมาณเท่าใดก็ให้ยึดถือตามนั้น

6.3 คู่มือกระบวนการผลิต การควบคุมคุณภาพ การทดสอบความคงสภาพ และการเสื่อมตัวอย่าง

ควรมีคู่มือชัดเจนเป็นขั้นตอน มีวิธีการปฏิบัติชัดเจนทุกขั้นตอน โดยมีการระบุองค์ประกอบต่าง ๆ เช่น เครื่องมือ วัสดุ วิธีการอย่างละเอียดในแต่ละวัตถุสืบสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์ และมีบันทึกการปฏิบัติงานทุกครั้ง โดยมีเอกสารควบคุม การบันทึกและรายงานการผลิตเช่นเดียวกับยาเตรียมทั่วไป

7. คำศัพท์ (Glossary)

Markers หมายถึง ส่วนประกอบของสมุนไพร ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้และใช้ในการควบคุมมาตรฐานของสมุนไพร โดยทั่วไป Marker จะเป็นสารที่มีปริมาณมากหรือวิเคราะห์ได้ง่าย และมีความสัมพันธ์กับสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ของสมุนไพรนั้น ๆ โดยสารสำคัญมีปริมาณน้อยหรือมีวิธีวิเคราะห์ยุ่งยากจึงใช้ Markers ประเมินคุณภาพของวัตถุสืบหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปได้ โดยใช้ Marker บ่งบอกปริมาณ

