

ความคงสภาพและการกำหนดวันหมดอายุของยา

ผศ.ดร.สมชาย สวัสดิ์ดี

สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

บทนำ

ยาทุกชนิดจะกำหนดวันหมดอายุไว้ที่ฉลาก ยาที่หมดอายุหมายความว่ายานั้นมีการเสื่อมสภาพจนไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค ตัวอย่างเช่น มีปริมาณตัวยาสำคัญลดลงจนไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของเภสัชภัณฑ์ (Finished product specification) ที่ผู้ผลิตกำหนด หรืออาจมีสารสลายตัวที่เป็นพิษเพิ่มขึ้นจนเกิดอันตรายต่อผู้บริโภค เป็นต้น ซึ่งบริษัทผู้ผลิตยาจะระบุวันหมดอายุของยาไว้ที่ภาชนะบรรจุหลายแบบ ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้



รูปที่ 1 ตัวอย่างแสดงวันหมดอายุที่ระบุบนฉลากยา

1. ระบุเป็นภาษาอังกฤษ โดยใช้คำว่า "Exp. date" เช่น Exp. date 31/10/2017 หมายความว่า ยาหมดอายุวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2560 หรือระบุเป็นภาษาไทย โดยใช้คำว่า "วันหมดอายุ" ซึ่งทำให้ผู้บริโภคเข้าใจได้ง่ายขึ้น

2. ระบุเป็นภาษาอังกฤษ โดยใช้คำว่า "Used before" เช่น Used before 31/10/2017 หมายความว่าควรใช้ยานี้ก่อน วันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2560 หรือ Used before Oct. 2016 ซึ่งมีหมายความว่าเหมือนกัน

กรณีที่ระบุอายุแค่เดือน ปี ไม่มีวันที่ที่แน่ชัด ให้นับถึงวันสุดท้ายของเดือนนั้นเป็นวันหมดอายุ เช่น 4/17 หรือ Apr. 17 หมายความว่าหมดอายุวันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2560

3. กรณีที่ไม่ได้กำหนดวันหมดอายุของยาไว้ให้ดูจากวันที่ที่ผลิต ถ้าเขียนเป็นภาษาอังกฤษจะมีคำว่า M.F.D หรือ Mfd. date แล้วตามด้วยวันเดือนปีที่ผลิตยานั้น ให้นับวันหมดอายุจากวันที่ที่ผลิต โดยทั่วไปยาเม็ดไม่ควรนำมาใช้เมื่อผลิตนานกว่า 3-5 ปี ส่วนยาน้ำไม่ควรนำมาใช้เมื่อมีอายุนานกว่า 2-3 ปีนับจากวันผลิต

ยาส่วนใหญ่หากเปิดใช้แล้วจะหมดอายุก่อนที่จะถึงเวลาที่ระบุบนฉลาก เช่น ยาเม็ดที่บรรจุในขวด ปริมาณบรรจุ 100 เม็ด ผู้ผลิตกำหนดวันหมดอายุไว้ที่ฉลาก 3 ปี ซึ่งหมายความว่าในวันหมดอายุของยาที่เก็บรักษาภายในภาชนะและสภาวะที่ผู้ผลิตกำหนด แต่หากยาดังกล่าวมีการเปิดใช้บ่อยๆ ยาอาจเสื่อมสภาพก่อนถึงวันหมดอายุที่ระบุไว้ที่ฉลากได้ นอกจากนี้ ยังมีข้อยกเว้นสำหรับการกำหนดวันหมดอายุของยา คือ ถ้ายาชิ้นแบ่งจ่ายใส่ภาชนะบรรจุต่างไปจากเดิมหรือแบ่งขาย วันหมดอายุของยาจะนับจากวันแบ่งบรรจุไปเพียง 1 ปี แต่ต้องไม่เกินจากวันหมดอายุจริงที่ระบุบนฉลากยา เช่น

ตัวอย่างที่ 1

ยา A หมดอายุ 1/10/2563 แบ่งใส่ขวดอีกใบจำนวน 100 เม็ด เมื่อวันที่ 1/5/2560 ยาส่วนที่แบ่งนั้นจะหมดอายุวันที่ 1/5/2561 (1 ปีนับจากวันที่แบ่งบรรจุ) ไม่ใช่ 1/10/2563

ตัวอย่างที่ 2

ยา B หมดอายุ 31/10/2560 แบ่งใส่ขวดขายให้ลูกค้าจำนวน 50 เม็ด เมื่อวันที่ 30/1/2560 วันหมดอายุของยา B ส่วนที่แบ่งขาย คือ 31/10/2560 เท่านั้น (9 เดือนนับจากวันที่แบ่ง เพราะวันหมดอายุเดิมถึงก่อน) ไม่ใช่วันที่ 30/1/2561

วิธีดังกล่าวเป็นการกำหนดวันหมดอายุของยาอย่างคร่าวๆ ซึ่งอาจมีความผิดพลาดได้สูง เกสเซอร์เองจึงควรแบ่งบรรจุยาให้ผู้ป่วยเท่าที่จำเป็นในการรักษาโรคเป็นครั้งๆ ไป

นอกจากนี้ในยาบางประเภท เช่น ภาชนะยาปฏิชีวนะที่เป็นผงแห้งต้องผสมน้ำก่อนใช้เมื่อนำมาผสมน้ำแล้วจะมีอายุเพียง 7-14 วันเท่านั้น ยาหยอดตา ยาป้ายตา เมื่อเปิดใช้แล้วถ้าใช้ไม่หมดภายใน 1 เดือนก็ไม่ควรนำมาใช้อีก แม้ว่าจะยังไม่หมดอายุก็ตาม น้ำเกลือที่เป็นยาปราศจากเชื้อก็ควรใช้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเปิดใช้แล้ว โดยทั่วไปผู้ผลิตจะต้องมีการศึกษาความคงตัวของยาในระหว่างใช้งาน เรียกว่า in-use stability หรือการศึกษาความคงตัวของยาในระหว่างใช้งาน

ปัจจุบัน พระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 5) พ.ศ. 2530 ได้กำหนดให้ผู้ผลิตยาแผนปัจจุบันระบุวันหมดอายุของยาทุกชนิดไว้ที่ภาชนะบรรจุ แม้ว่าภาชนะบรรจุจะมีขนาดเล็กก็ต้องระบุไว้เสมอ ดังนั้นหากผู้บริโภคพบเห็นยาที่วางจำหน่ายในท้องตลาด ไม่ระบุวันหมดอายุ หรือมีเพียงวันผลิต สันนิษฐานได้ว่ายาดังกล่าวอาจเป็นยาปลอมหรือยาผิดกฎหมายได้ และไม่ควรซื้อมารับประทาน หากผู้บริโภคซื้อยาในร้านยาที่มีเภสัชกร ท่านสามารถมั่นใจได้ว่ายาที่เภสัชกรจ่ายให้ท่าน มีความปลอดภัยและได้รับคำแนะนำในการใช้ยาอย่างถูกต้อง เป็นไปตามมาตรฐานการบริหารทางเภสัชกรรม และในทางกลับกัน เกสเซอร์เองก็ต้องมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องเกี่ยวกับความคงสภาพและการกำหนดวันหมดอายุของยาเช่นกัน

บทความนี้จะช่วยท่านทบทวนความรู้พื้นฐานเบื้องต้น เกี่ยวกับการศึกษาจลนศาสตร์และความคงสภาพของยา และวิธีการกำหนดวันหมดอายุของยา

ความคงสภาพของยา

ความคงสภาพหรือความคงตัวของยาหมายถึง ความสามารถของยา รูปแบบยาหรือสูตรตำรับยา หรือผลิตภัณฑ์ยารวมทั้งภาชนะบรรจุที่ยังคงอยู่ในข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ ซึ่ง USP ได้ให้คำนิยามของความคงตัวไว้ ดังนี้

The term “stability” with respect to a drug dosage form, refers to the chemical and physical integrity of the dosage unit and, when appropriate, the ability of the dosage unit to maintain protection against microbiological contamination. The

shelf life of the dosage form is the time lapse from initial preparation to the specified expiration date. The monograph specifications of identity, strength, quality, and purity apply throughout the shelf life of the product.

ความสำคัญของการศึกษาความคงสภาพ ที่เภสัชกรสามารถนำมาใช้ประโยชน์ได้แก่

1. พัฒนาสูตรตำรับที่มีความเหมาะสมที่สุด
2. หาสภาวะในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยาที่ดีที่สุด
3. เลือกชนิดของบรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสม
4. ทำนายหรือกำหนดวันหมดอายุของยา
5. หลีกเลี่ยงอันตรายของยากับสารช่วยในตำรับ (excipient)
6. หาวิธีการป้องกันจากการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญ


ซึ่งสิ่งเหล่านี้เป็นข้อมูลสำคัญที่เภสัชกรจะต้องทราบก่อนการเตรียมหรือตั้งตำรับยา และเป็นหน้าที่ของเภสัชกรจะต้องแจ้งต่อผู้ป่วยในการดูแลหรือเก็บรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสม เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยเองและคงประสิทธิภาพของตัวยาวไว้

สามารถแบ่งความคงตัวของยาได้ดังนี้

1. ความคงสภาพทางกายภาพ
2. ความคงสภาพทางเคมี
3. ความคงสภาพทางจุลชีววิทยา
4. ความคงสภาพทางพิษวิทยา
5. ความคงสภาพทางการรักษา

ความไม่คงตัวทางกายภาพ เป็นความไม่คงตัวของยาที่ส่งผลต่อลักษณะปรากฏภายนอกของยา ซึ่งอาจมีสี กลิ่น รสชาติ หรือการเปลี่ยนแปลงภายนอกอื่นๆ จนมีลักษณะไม่ตรงกับข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ ตารางที่ 1 แสดงถึงตัวอย่างของการเสื่อมสภาพทางกายภาพของยาในรูปแบบยาเตรียมชนิดต่างๆ

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการเสื่อมสภาพทางกายภาพของรูปแบบยาเตรียมชนิดต่างๆ

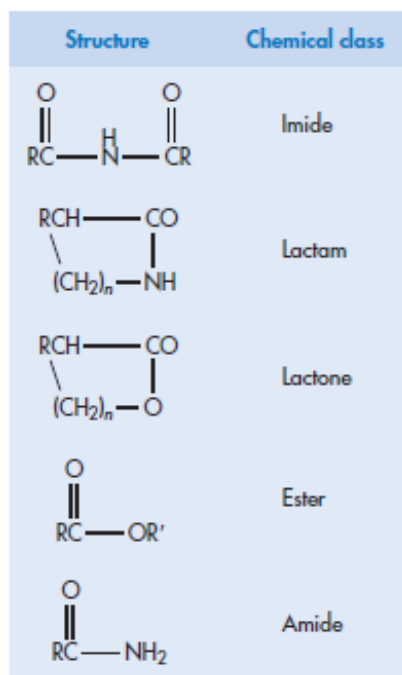
รูปแบบยา	ลักษณะความไม่คงสภาพ	ผลที่เกิดขึ้น
ของเหลวใส เช่น ยาน้ำใส (solution) ยาน้ำเชื่อม (syrup) 	สารละลายขุ่น เกิดตะกอน มีการเปลี่ยนแปลงของ สี กลิ่น รสชาติ มีการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา เกิดก๊าซ	ลักษณะทางกายภาพเปลี่ยนแปลงจนไม่นำใช้ และอาจเป็นอันตรายแก่ผู้บริโภค ส่งผลต่อประสิทธิภาพหรือค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา
อิมัลชัน (Emulsion)	เกิดการแยกชั้นของผลิตภัณฑ์ (creaming, coalescence)	ลักษณะกายภาพเปลี่ยนแปลงจนไม่นำใช้ เสียคุณสมบัติของ content uniformity

		
<p>ยาน้ำแขวนตะกอน (suspension)</p> 	<p>ผงยาตกตะกอนเป็นก้อนแข็งจน ไม่สามารถเขย่าให้แขวนตะกอน ได้ เกิดเป็นผลึกชั้น เกิดการ เปลี่ยนแปลงของสี กลิ่น รสชาติ</p>	<p>ลักษณะกายภาพเปลี่ยนแปลงจนไม่ น่าใช้ เสียคุณสมบัติของ content uniformity</p>
<p>ของเหลวใสปราศจากเชื้อ (parenteral solution)</p> 	<p>เปลี่ยนสีจากปฏิกิริยาทางเคมี หรือ แสง มีลักษณะหมอกบางๆ ชุ่ม เนื่องจากเกิดกระบวนการ เปลี่ยนแปลงทางเคมี หรือเกิดการ ตกตะกอน เกิดเส้นใย เกิดฟิล์มที่ผิวหน้า เกิด ก๊าซ</p>	<p>ลักษณะทางกายภาพเปลี่ยนแปลง จนไม่น่าใช้ และอาจเป็นอันตรายแก่ ผู้บริโภค ส่งผลต่อประสิทธิภาพหรือค่าชีว ประสิทธิผล (bioavailability) ของ ยา</p>
<p>ยากึ่งแข็ง (semisolid) เช่น ครีม ขี้ผึ้ง เพลสต์ (cream, ointment, paste)</p> 	<p>ขนาดอนุภาคเปลี่ยนแปลงในกรณี ของผงยากระจายตัวในยาพื้น เกิดการแยกชั้น (caking, coalescence) เยิ้มเหลว (bleeding) การหดตัวของเนื้อ ครีมเนื่องจากการระเหยของน้ำ มีการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย เชื้อ รา</p>	<p>ลักษณะกายภาพเปลี่ยนแปลงจนไม่ น่าใช้ เสียคุณสมบัติของ content uniformity เปลี่ยนแปลงการปลดปล่อยตัวยา สำคัญจากตำรับ</p>
<p>ยาเม็ด (Tablet) เช่น ยาเม็ดไม่เคลือบ ยา</p>	<p>เม็ดยาแตกหัก บวม ขึ้น มีรอยต่าง สีเปลี่ยน หรือเกาะติดกัน ความ</p>	<p>ลักษณะกายภาพเปลี่ยนแปลงจนไม่ น่าใช้</p>

<p>เม็ดเคลือบฟิล์ม ยาเม็ดเคลือบน้ำตาล</p> 	<p>แข็งเปลี่ยน เช่นเม็ดยาแข็งขึ้น หรือนิ่มลง เวลาที่ยาแตกกระจายตัว (Disintegration time) เปลี่ยนแปลง รูปแบบการละลาย (dissolution profile) เปลี่ยนแปลง</p>	<p>คุณสมบัติของการปลดปล่อยตัวยาสำคัญไม่เป็นไปตามที่กำหนด</p>
<p>ยาแคปซูล (capsule)</p> 	<p>แคปซูลขึ้น สีเปลี่ยน เปลือกแคปซูลแข็ง เปราะ แตกง่าย หรือนิ่มติดกัน รูปแบบการละลาย (dissolution profile) เปลี่ยนแปลง</p>	<p>ลักษณะกายภาพเปลี่ยนแปลงจนไม่น่าใช้ คุณสมบัติของการปลดปล่อยตัวยาสำคัญไม่เป็นไปตามที่กำหนด</p>
<p>ยาผงหรือแกรนูล (powder, granule)</p> 	<p>สีเปลี่ยน ผงยาหรือแกรนูลเกาะติดกันเป็นก้อน</p>	<p>ลักษณะกายภาพเปลี่ยนแปลงจนไม่น่าใช้ คุณสมบัติของการปลดปล่อยตัวยาสำคัญไม่เป็นไปตามที่กำหนด</p>

ความไม่คงตัวของยาทางเคมี เป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางเคมีจนทำให้ยาละลายตัวไป ซึ่งเป็นผลให้เกิดความไม่คงตัวของยาในลักษณะต่างๆ เช่นปริมาณตัวยาสำคัญลดลง เกิดสารสลายตัวหรือสารพิษเพิ่มมากขึ้น ที่พบบ่อยจะเกิดขึ้นกับยาที่เป็นรูปแบบของเหลว เนื่องจากตัวยาสำคัญสามารถเกิดปฏิกิริยาทางเคมีได้ง่าย กระบวนการสลายตัวทางเคมีที่สำคัญมีดังต่อไปนี้

Hydrolysis เป็นปฏิกิริยาที่เกิดการแยกสลายด้วยน้ำ เกิดจากโมเลกุลของน้ำ ทำปฏิกิริยากับอนุภาคของตัวยาที่ละลายอยู่ในน้ำ ผลิตภัณฑ์ที่ได้มักมีน้ำเกิดขึ้น โมเลกุลยาที่มีหมู่ฟังก์ชันเป็น carboxylic acid, amide, lactone, lactam, imide, carbonate (รูปที่ 1) จะเกิดปฏิกิริยา hydrolysis ได้ง่าย



รูปที่ 1 โครงสร้างของหมู่ฟังก์ชัน

ตารางที่ 2 หมู่ฟังก์ชันและตัวอย่างยาที่เกิดการสลายตัวโดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส

หมู่ฟังก์ชัน	ตัวอย่าง
Esters	Aspirin, alkaloids, Dexamethasone sodium phosphate Nitroglycerin
Lactones	Pilocarpine, Spironolactone
Amides	Chloramphenicol
Imides	Glutethimide
Malonic ureas	Barbiturates
Lactams	Penicillins, Cephalosporins

Oxidation เป็นปฏิกิริยาที่เกิดทั้งสารอินทรีย์และอนินทรีย์ที่โมเลกุลของสารมีการสูญเสียอิเล็กตรอนหรือสูญเสียอะตอมของไฮโดรเจน การสลายตัวของยาผ่านปฏิกิริยา oxidation สามารถเกิดขึ้นได้เองหรืออาจเกิดผ่านสารเร่งปฏิกิริยาก็ได้ หมู่ฟังก์ชันของยาที่สามารถเกิดการสลายตัวโดยกระบวนการ auto-oxidation แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 หมู่ฟังก์ชันและตัวอย่างยาที่เกิดการสลายตัวโดยปฏิกิริยาออกซิเดชัน

หมู่ฟังก์ชัน	ตัวอย่าง
Catechols	Catecholamines (dopamine)
Ethers	Diethylether, Econazole nitrate, Miconazole nitrate
Thiols	Dimercaprol (BAL)
Thioethers	Chlorpromazine
Carboxylic acids	Fatty acids
Conjugate double	Simvastatin, Amphotericin B, Phenothiazines

bone	
------	--

การป้องกันการสลายตัวจากปฏิกิริยา oxidation นิยมป้องกันโดยการเติมสารต้านออกซิเดชั่น (Antioxidants) ในตำรับ ตัวอย่างของสารต้านออกซิเดชั่นแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ตัวอย่างสารต้านออกซิเดชั่นที่ใช้ในทางเภสัชกรรม

Category	Antioxidant	Usual concentration (%)
Reducing agent	Ascorbic acid	0.02-0.1
	Sodium bisulphide	0.1-0.15
	Sodium metabisulphite	0.1-0.15
	Sodium formaldehyde sulphonylate	0.1-0.15
	Thiourea	0.005
Blocking agent	Ascorbic acid esters	0.01-0.015
	Butyl hydroxytoluene (BHT)	0.005-0.02
	Tocopherols	0.05-0.075
Synergists	Ascorbic acid	0.01-0.05
	Citric acid	0.005-0.01
	Citraconic acid	0.03-0.45
	Phosphoric acid	0.005-0.01
	Tartaric acid	0.01-0.02
Chelating agent	Ethylenediaminetetraacetic acid salts	0.01-0.075
	Cysteine	0.1-0.5
	Monothioglycerol	0.1-1.0

Photolysis คือปฏิกิริยาที่ต้องใช้แสงในการทำให้ยาเกิดการสลายตัว ซึ่งมีหลายชนิดที่ไวต่อแสงและส่งผลให้เกิดการสลายตัว เช่น sodium nitroprusside, phenothiazine tranquillizers, hydrocortisone, prednisolone, riboflavin, ascorbic acid and folic acid เป็นต้น ผลของการสลายตัวอาจมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ เช่น สีจางลง เกิดการตกตะกอน หรือทางเคมี เช่น เกิดสลายสลายตัว หมู่มัฟกัซันที่อาจเกิดปฏิกิริยา photolysis เช่น carbonyl, nitroaromatic, N-oxide functions, aryl halides, alkenes, polyenes และ sulfides การป้องกันการสลายตัวของยาจากปฏิกิริยา photolysis ได้แก่ การเลือกภาชนะบรรจุที่เหมาะสมในการเก็บรักษา ยา เช่นขวดทึบแสง ขวดสีชา ท่อด้วยอลูมิเนียมพอยล์ หรือบรรจุในกล่องกระดาษ

ความไม่คงตัวของจุลชีววิทยา หมายถึงยาเกิดการเปลี่ยนแปลงทางจุลชีววิทยาที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ประเภทนั้นๆ เช่น ยาปราศจากเชื้อ จะต้องปราศจากเชื้อทุกชนิด หรือยาประเภทของแข็ง กึ่งแข็ง หรือรูปแบบของเหลวจะมีปริมาณเชื้อที่กำหนดไว้ในปริมาณจำกัด ดังนั้นหากตรวจพบปริมาณเชื้อที่มากกว่าที่กำหนดก็หมายความว่ายาชนิดนั้นไม่มีความคงตัวของจุลชีววิทยา ตารางที่ 5 แสดงสารกันเสียที่ใช้บ่อยในทางเภสัชกรรม ซึ่งเป็นสารช่วยที่จำเป็นในยาในรูปแบบของเหลวที่ใช้ครั้งเดียวไม่หมด

ตารางที่ 5 ตัวอย่างสารกันเสียที่ใช้ในทางเภสัชกรรม

Antimicrobials	Usual concentration (%)
Benzalkonium chloride	0.01
Benzyl alcohol	0.5-10.0

Chlorobutanol	0.25-0.5
Metacresol	0.1-0.25
Butyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	0.015
Propyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	0.2
Phenol	0.065-0.5
Thimerosal	0.001-0.02
Methylparaben	0.01-0.18
Phenyl mercuric nitrate	0.001
Propylparaben	0.005-0.035
Meristyl gamma picolinium chloride	0.17

ความคงสภาพทางพิษวิทยา หมายถึงยาชนิดนั้นๆ จะต้องไม่มีสารพิษหรือสารสลายตัวที่ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นเกินกว่าปริมาณที่กำหนดในข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ และความคงสภาพทางการรักษา หมายถึงยาชนิดนั้นๆ จะยังคงมีฤทธิ์ในการรักษา ซึ่งยาประเภทเปปไทด์ โปรตีน หรือชีววัตถุ การตรวจสอบปริมาณตัวยาคัญทางเคมีเพียงอย่างเดียวอาจไม่ครอบคลุมถึงประสิทธิภาพของยา จึงเป็นที่มาส่วนหนึ่งของการแสดงผลการศึกษา Biosimilar เกิดขึ้น

จลนศาสตร์ของยา

จลนศาสตร์ (Kinetics) คำนี้ในภาษาอังกฤษมีที่มาจากภาษากรีกว่า Kinetos แปลว่า moving ตามความหมายของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน อธิบายว่า สาขาหนึ่งของพลศาสตร์ว่าด้วยการเคลื่อนที่ของเทหวัตถุที่เป็นของแข็ง โดยไม่คำนึงถึงแรงที่ก่อให้เกิดการเคลื่อนที่นั้น กล่าวโดยสรุป คือการศึกษาถึงการเคลื่อนที่ หรือการเปลี่ยนแปลงของอัตราเร็วของการเคลื่อนที่

ในทางเภสัชศาสตร์ มีการนำความรู้ทางจลนศาสตร์มาประยุกต์ใช้หลายแขนง เช่น เภสัชจลนศาสตร์ (การดูดซึมของยา การกระจายตัวของยาในร่างกาย หรือการกำจัดยาออกจากร่างกาย) การศึกษาความคงตัวของยา การละลายของยา ความไม่เข้ากันของยา หรือปฏิกิริยาของยาที่เกิดขึ้นในระดับโมเลกุล เป็นต้น

ความสำคัญของการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการเสื่อมสลายของยาในทางเภสัชศาสตร์ มีผู้เกี่ยวข้องในทุกกระบวนการ ตั้งแต่ผู้ผลิต ซึ่งต้องแสดงให้เห็นถึงความคงตัวของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นได้แก่ เหตุผลของการเลือกใช้บรรจุภัณฑ์ สภาพในการเก็บรักษา ระยะเวลาที่ผลิตภัณฑ์สามารถเก็บไว้ได้โดยไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงของผลิตภัณฑ์ที่ส่งผลกระทบต่อผู้ใช้ เป็นต้น ส่วนเภสัชกรก็ต้องทราบว่าผลิตภัณฑ์ยาที่ดูแล (ทั้งในร้านยาหรือโรงพยาบาล) จะเก็บรักษาอย่างไร และต้องส่งมอบหรือนำมาใช้ในการเก็บรักษาต่อผู้ป่วยอย่างไร และท้ายที่สุดแล้วแพทย์ผู้สั่งใช้ยา ก็จะต้องมีความมั่นใจต่อยาที่เลือกใช้ว่าสามารถออกฤทธิ์ได้และมีความเข้มข้นที่เพียงพอต่อการรักษาที่อวัยวะเป้าหมาย

อัตรา (Rate)

อัตราของปฏิกิริยาเคมี คือการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นเมื่อเทียบกับเวลา เป็นปริมาณที่บอกให้ทราบว่า การเปลี่ยนแปลงของปฏิกิริยาเคมีเกิดขึ้นเร็วเพียงใด สามารถเขียนเป็นสมการเชิงอนุพันธ์ได้ ดังนี้

$$\text{Rate} = \frac{dc}{dt} = kc^n$$

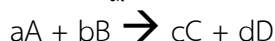
อัตราเร็วของปฏิกิริยา มีเครื่องหมายได้ทั้ง + และ - ซึ่งหมายถึงความเข้มข้นของสารเพิ่มขึ้นหรือลดลง เมื่อเวลาเปลี่ยนไป หน่วยของอัตราการเกิดปฏิกิริยา เป็นหน่วยของความเข้มข้นต่อเวลา เช่น $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ตัวอย่างของปฏิกิริยาเคมี เช่น



เมื่อเขียนเป็นสมการเชิงอนุพันธ์ จะได้ว่า

$$\text{Rate} = -d(\text{CH}_3\text{COOH})/dt = -d(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})/dt = +d(\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5)/dt = +d(\text{H}_2\text{O})/dt$$

สำหรับปฏิกิริยาใดๆ ดังต่อไปนี้



จากกฎอัตรา ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ของอัตราการเกิดปฏิกิริยาและความเข้มข้นของสารตั้งต้น จะเขียนเป็นสมการได้เป็น

$$\text{Rate} = k [\text{A}]^X [\text{B}]^Y \text{-----}(1)$$

เมื่อ X และ Y คืออันดับของปฏิกิริยาเมื่อเทียบกับสาร A และ B ตามลำดับ

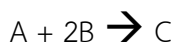
และ k คือค่าคงที่อัตราของปฏิกิริยา

X+Y เป็นอันดับรวมของปฏิกิริยาของปฏิกิริยาเคมีนั้นๆ

หากปฏิกิริยาเคมีดังกล่าวเป็นปฏิกิริยาอย่างง่าย (simple reaction) ที่เกิดขึ้นตอนเดียว จะได้ X=a และ Y=b แต่หาก $X \neq a$ และ $Y \neq b$ สันนิษฐานได้ว่าปฏิกิริยาอาจเกิดผ่านขั้นตอนย่อยๆ ดังนั้นในปฏิกิริยาที่ไม่ซับซ้อนส่วนใหญ่จากสมการที่ (1) สามารถเขียนใหม่ได้เป็น

$$\text{Rate} = k [\text{A}]^a [\text{B}]^b \text{-----}(2)$$

ตัวอย่างที่ 3



สามารถเขียนอัตราได้เป็น $\text{Rate} = k[\text{A}][\text{B}]^2$

กล่าวได้ว่าปฏิกิริยาดังกล่าวเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งเมื่อเทียบกับ A และเป็นปฏิกิริยาอันดับสองเมื่อเทียบกับ B แต่ปฏิกิริยารวมของสมการดังกล่าวคือปฏิกิริยาอันดับสาม

ตัวอย่างที่ 4

จากปฏิกิริยาของ acetic anhydride กับ ethyl alcohol เกิดเป็น ethyl acetate กับน้ำ ดังสมการ

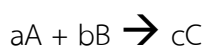


สามารถเขียนอัตราได้เป็น $\text{Rate} = k[(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}][\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^2$

กล่าวได้ว่าปฏิกิริยาดังกล่าวเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งเมื่อเทียบกับ acetic acid และเป็นปฏิกิริยาอันดับสองเมื่อเทียบกับ ethyl alcohol แต่ปฏิกิริยารวมของสมการดังกล่าวคือปฏิกิริยาอันดับสาม

ตัวอย่างที่ 5

จากการทดลองหนึ่ง ได้ผลดังแสดงในตาราง จงหาอันดับรวมของปฏิกิริยาและค่าคงที่อัตรา



การทดลอง	[A]	[B]	Rate
1	1	1	2.5
2	2	1	2.5
3	1	2	5.0

จากสมการ Rate = k [A]^a [B]^b แทนค่าผลการทดลองในสมการ ได้ดังนี้

$$2.5 = k [1]^a [1]^b \quad \dots\dots\dots(1)$$

$$2.5 = k [2]^a [1]^b \quad \dots\dots\dots(2)$$

$$5.0 = k [1]^a [2]^b \quad \dots\dots\dots(3)$$

$$(2)/(1) \quad 1 = 2^a$$

ดังนั้นจะได้ว่า a = 0

$$(3)/(1) \quad 2 = 2^b$$

ดังนั้นจะได้ b = 1

อันดับรวมของปฏิกิริยา = a + b = 0 + 1 = 1

$$\text{จาก } 2.5 = k [1]^0 [1]^1$$

ค่าคงที่อัตรา k = 0.4

เนื่องจากปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้นจากการเสื่อมสลายตัวของยา เกี่ยวข้องกับอันดับของปฏิกิริยา จึงสรุปชนิดของปฏิกิริยาโดยย่อ ดังนี้

1. ปฏิกิริยาอันดับศูนย์ ค่าคงที่ของอัตราจะไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของสารตั้งต้นที่เข้าทำปฏิกิริยา ตัวอย่างของปฏิกิริยาชนิดนี้ เช่นการจางลงของสี และการควบคุมการปลดปล่อยของยาให้มีการปลดปล่อยคงที่ เป็นต้น

จากสมการเคมี [A] → Product (P)

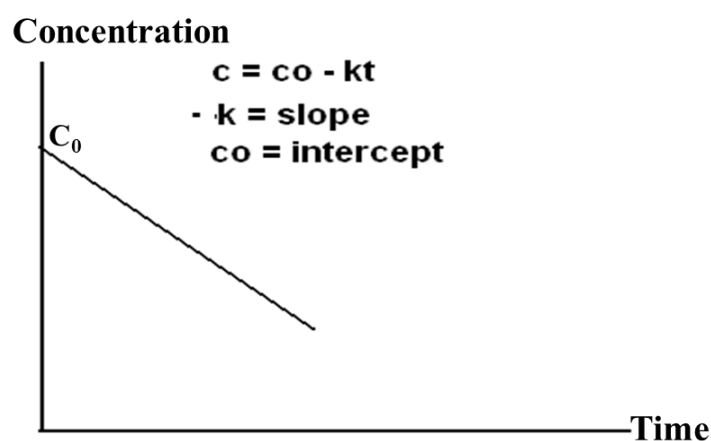
$$\text{Rate} = -dc/dt = k [c]^0 = k$$

$$dc = -k dt$$

เมื่ออินทิเกรตสมการเชิงอนุพันธ์ จะได้สมการ

$$C_t = C_0 - kt \quad \dots\dots\dots(3)$$

เมื่อนำมาเขียนกราฟระหว่างความเข้มข้นของสารเมื่อผ่านไปเวลาที่ต่างๆ จะได้เป็นกราฟเส้นตรง ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของยาที่เวลาต่างๆ เมื่อสลายตัวด้วยปฏิกิริยาอันดับศูนย์

จากสมการที่ (3) สามารถคำนวณหาค่าครึ่งชีวิต (half life) หรืออายุยา (shelf life) ได้โดยการแทนค่า C เป็น $C_0/2$ และ $0.9C_0$ ตามลำดับ จะได้

$$t_{1/2} = C_0/2k \text{ -----(4)}$$

$$t_{0.9} = 0.1C_0/k \text{ -----(5)}$$

ค่าครึ่งชีวิต (half-life) หมายความว่าระยะเวลาที่ยาสลายตัวไป (หรือเหลืออยู่) ครึ่งหนึ่ง ซึ่งสามารถใช้บอกความคงตัวหรืออัตราเร็วของการสลายตัวของยาได้ว่ามีมากน้อยเพียงใด ส่วน shelf-life หมายความว่าระยะเวลาที่ยาสลายตัวไป 10% หรือมีปริมาณยาเหลืออยู่ 90% ซึ่งใช้บอกอายุของยาได้คร่าวๆ ซึ่งข้อกำหนดของยามักกำหนดให้อยู่ในช่วง 90-110% LA

ตัวอย่างที่ 6

ยา X สลายตัวโดยปฏิกิริยาอันดับศูนย์ โดยมีค่าคงที่ของปฏิกิริยาเท่ากับ $0.05 \text{ mg mL}^{-1}\text{year}^{-1}$ ที่อุณหภูมิห้อง ถ้าเตรียมยา X เป็นรูปแบบยาน้ำใส ความเข้มข้น 1% w/v และเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องจงหาว่าเมื่อเวลาผ่านไป 18 เดือน ความเข้มข้นของยา X จะเหลือเท่าไร และยานี้มีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับเท่าไร

ยา X ความเข้มข้น 1% w/v เท่ากับ 10 mg/mL

$$\text{แทนค่าในสมการ (3)} \quad C_t = C_0 - kt$$

$$C_t = (10 \text{ mg mL}^{-1}) - (0.05 \text{ mg mL}^{-1} \text{ y}^{-1})(1.5 \text{ y})$$

$$C_t = 9.925 \text{ mg/mL}$$

$$\text{แทนค่าในสมการ (4)} \quad t_{1/2} = C_0/2k$$

$$t_{1/2} = (10 \text{ mg mL}^{-1})/[2 (0.05 \text{ mg mL}^{-1} \text{ y}^{-1})]$$

$$t_{1/2} = 100 \text{ ปี}$$

- ปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ซึ่งมีอัตราการเกิดปฏิกิริยาเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้น ปฏิกิริยาอันดับหนึ่งเป็นปฏิกิริยาที่พบได้บ่อยที่สุดในทางเภสัชกรรม เช่น กระบวนการดูดซึมยา หรือการสลายตัวของยา เป็นต้น

จากสมการเคมี $[A] \rightarrow \text{Product (P)}$

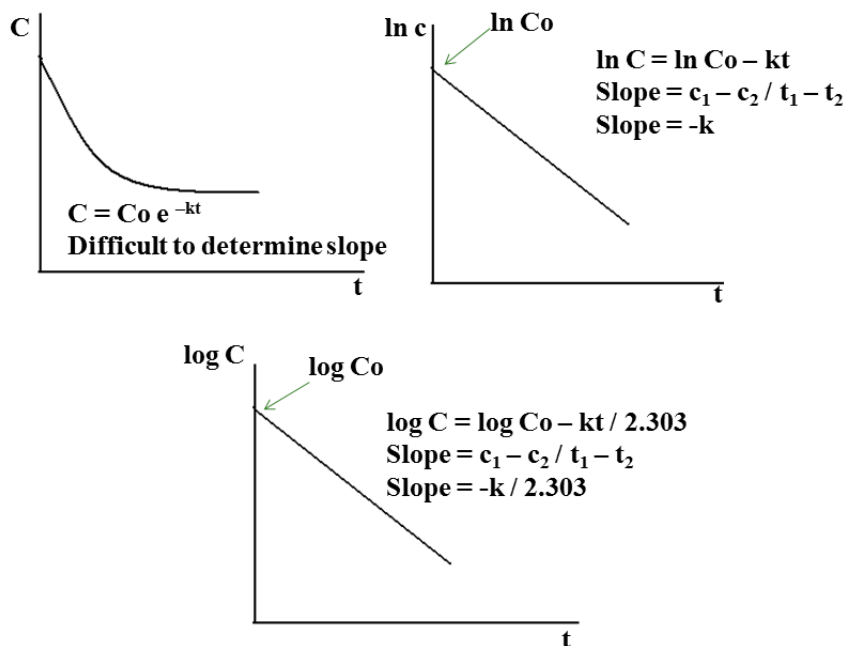
$$\text{Rate} = -dc/dt = k [c]^1 = k$$

$$dc/c = -k dt$$

เมื่ออินทิเกรตสมการเชิงอนุพันธ์ จะได้สมการ

$$C_t = C_0 e^{-kt} \text{ หรือ } \ln C = \ln C_0 - kt \text{ หรือ } \log C = \log C_0 - kt/2.303 \text{ -----(6)}$$

เมื่อนำมาเขียนกราฟระหว่าง \ln (หรือ \log) ของความเข้มข้นของสารเมื่อผ่านไปเป็นเวลาต่างๆ จะได้เป็นกราฟเส้นตรง ดังรูปที่ 3



รูปที่ กราฟแสดงความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของยาที่เวลาต่างๆ เมื่อสลายตัวด้วยปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง

จากสมการที่ (6) สามารถคำนวณหาค่าครึ่งชีวิต (half life) หรืออายุยา (shelf life) ได้โดยการแทนค่า C เป็น $C_0/2$ และ $0.9C_0$ ตามลำดับ จะได้

$$t_{1/2} = \ln 2 / k = 0.693 / k \quad \text{-----(7)}$$

$$t_{0.9} = 0.105/k \quad \text{-----(8)}$$

ตัวอย่างที่ 7

ความเข้มข้นของสารละลายยา X ในน้ำ ลดลง 10% ทุกเดือน เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง ถ้าการสลายตัวของยา X เกิดผ่านปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง จะเหลือยาความเข้มข้นเท่าไรเมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 เดือน หากมียาเริ่มต้น 5 mg/mL

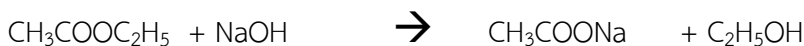
แทนค่าในสมการ (6) $C_t = C_0 e^{-kt}$

$$C_t = (5 \text{ mg mL}^{-1}) e^{-(0.1)(3)}$$

$$C_t = 3.645 \text{ mg/mL}$$

3. ปฏิกิริยาอันดับศูนย์เทียม / ปฏิกิริยาอันดับหนึ่งเทียม อาจพบได้ในบางปฏิกิริยาที่มีลักษณะเช่น ปริมาณของสารตั้งต้นหนึ่งตัวหรือหลายตัวซึ่งมีปริมาณมากเกินพอ หรือ สารตั้งต้นตัวใดตัวหนึ่งทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (catalyst) หรือ สารตั้งต้นหนึ่งตัวหรือหลายตัวมีปริมาณคงที่ตลอดช่วงของการเกิดปฏิกิริยา

จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



$$\text{Rate} = k[\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5][\text{NaOH}]$$

หากมีปริมาณของ NaOH อยู่มากเกินพอจน ethyl acetate ถูกใช้จนหมด ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากความเข้มข้นของ ethyl acetate เพียงอย่างเดียว ส่วนความเข้มข้นของ NaOH ลดลงไปน้อยมากจนความเข้มข้นไม่เปลี่ยนแปลงไป (เปรียบเหมือนยั้งคงที่) จะได้ว่า

$$\text{Rate} = k[\text{NaOH}][\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5] = k'[\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5]$$

เมื่อ $k' = k[\text{NaOH}]$ ซึ่งเป็นค่าคงที่

เรียกปฏิกิริยานี้ว่า pseudo first-order เนื่องจากเป็นปฏิกิริยาอันดับ 2 แต่เปรียบเสมือนปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง

ปฏิกิริยา pseudozero-order ตัวอย่างในทางเภสัชกรรม เช่นรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ซึ่งตัวยาจะไม่ละลายแต่จะแขวนตะกอนในน้ำกระสายยา มักเตรียมสำหรับตัวยาที่มีปริมาณสูงไม่สามารถทำเป็นยาน้ำใสได้ อย่างไรก็ตาม จะมีตัวยาบางส่วนที่ละลายน้ำได้ (ตามค่าการละลายของยาชนิดนั้นๆ) เมื่อยาที่ละลายอยู่ในรูปแบบสารละลายเกิดการสลายตัวไป ยาที่ไม่ละลายเป็นอนุภาคที่แขวนตะกอนอยู่ในระบบ จะสามารถละลายได้ตามค่าการละลาย เมื่อยาเกิดการสลายตัวไปเรื่อยๆ ยาในรูปแบบแขวนตะกอนก็สามารถละลายเพิ่มขึ้น การสลายตัวจึงเกิดคงที่

ตัวอย่างที่ 8

แพทย์สั่งจ่ายยาน้ำ aspirin ขนาดความแรง 325 mg/5 mL (6.5 g/100 mL) เนื่องจากค่าการละลายน้ำของ aspirin เท่ากับ 0.33 g/100 mL ดังนั้นเภสัชกรจึงต้องเตรียมยาในรูปแบบของยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) และส่วนประกอบอื่นในตำรับทำให้ยาน้ำแขวนตะกอน aspirin มี pH 6.0 กำหนดให้ first order rate constant ของการสลายตัวของ aspirin ในสารละลายนี้มีค่า $4.5 \times 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$ จงคำนวณหาค่า zero order rate constant และคำนวณหา shelf life ($t_{0.9}$) ที่อุณหภูมิ 25°C

เป็น pseudo zero order reaction (suspension)

จาก $-dt/dt = k C$ (first order)

และกำหนดให้ $k C = k_0$ เนื่องจาก zero order reaction

$$k_0 = k C$$

$$k_0 = (4.5 \times 10^{-6} \text{ sec}^{-1}) (0.33/100 \text{ g/mL}) = 1.485 \times 10^{-8} \text{ g mL}^{-1} \text{ sec}^{-1}$$

$$t_{0.9} = 0.1 C_0/k$$

$$t_{0.9} = 0.1 \times (6.5/100 \text{ g mL}^{-1}) / (1.485 \times 10^{-8} \text{ g mL}^{-1} \text{ sec}^{-1})$$

$$t_{0.9} = 437710 \text{ sec} = 5 \text{ วัน}$$

อัตราเร็วของปฏิกิริยาจะเกี่ยวข้องกับความเร็วของสารตั้งต้นที่เกิดปฏิกิริยา ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น โดยมีอิทธิพลจากสิ่งแวดล้อมต่างๆ เช่น ตัวทำละลาย อุณหภูมิ ความดัน เป็นต้น จากความรู้เกี่ยวกับอันดับของปฏิกิริยา ทำให้ทราบว่าสามารถคำนวณหาความเข้มข้นของยาที่เหลืออยู่ได้ เมื่อทราบว่าการเสื่อมสลายตัวของยาเป็นปฏิกิริยาอันดับใด

การกำหนดวันหมดอายุจากการศึกษาความคงตัว

เนื่องจากมียามากมายในปัจจุบัน แต่ละชนิดมีหลายผู้ผลิต มีสูตรตำรับที่แตกต่างกัน และมีความรู้วิธีการผลิตที่แตกต่างกันด้วย นอกจากนี้ กระบวนการสลายตัวของยาที่สภาวะแวดล้อมที่ต่างกันจะมีความซับซ้อนมากขึ้น ทำให้ไม่สามารถใช้การคำนวณหาการสลายตัวเพียงอย่างเดียวทำนายวันหมดอายุของยาได้อย่างถูกต้อง ในทางปฏิบัติจึงไม่นิยมกำหนดวันหมดอายุจากอัตราการสลายตัวของยาเพียงอย่างเดียว

ดังนั้นในการขึ้นทะเบียนยาของประเทศไทย จึงกำหนดให้มีผลการศึกษาคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่จะออกวางจำหน่าย เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการอนุมัติทะเบียนยาให้แก่ผู้ผลิต การศึกษาคงสภาพของยาในประเทศไทยจะต้องมีผลการศึกษาคงสภาพในสภาวะของการ

เก็บยาจริง (long term stability) และมีผลการศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่ง (accelerated stability) ร่วมด้วย ประเทศไทยจัดอยู่ในประเทศแถบร้อนชื้น การเก็บรักษายาจึงต้องทำในอุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75% ตาม Clamatic zone IVb (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 สภาวะในการศึกษาความคงตัวของยาตามลักษณะทางภูมิประเทศที่แตกต่างกัน

Table. 4: ICH Climatic zones and long term stability conditions.

Climatic Zone	Climate/ Definition	Major Countries /Region	MAT*/Mean annual partial water vapour pressure	Long-term testing conditions
I	Temperate	United Kingdom Northern Europe Russia United states	$\leq 15^{\circ}\text{C}/\leq 11\text{ hPa}$	$21^{\circ}\text{C}/45\%\text{RH}$
II	Subtropical and Mediterranean	Japan Southern Europe	$>15-22^{\circ}\text{C}/>11-18\text{ hPa}$	$25^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}$ $30^{\circ}\text{C}/35\%\text{RH}$
III	Hot and Dry	Iraq India	$>22^{\circ}\text{C}/\leq 15\text{ hPa}$	
IVa	Hot and humid	Iran Egypt	$>22^{\circ}\text{C}/>15-27\text{ hPa}$	$30^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH}$
IVb	Hot and very humid	Brazil Singapore	$>22^{\circ}\text{C}/>27\text{ hPa}$	$30^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$

*MAT - Mean annual temperature measured in open air.
(Singh *et al.*, 2000; ICH Q1A(R2), 2003; Grimm *et al.*, 1998)

ส่วนการศึกษาความคงตัวในสภาวะเร่ง สำหรับประเทศไทยจะศึกษาที่ อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75% สำหรับยาที่ไม่คงตัวในสภาวะดังกล่าว จำเป็นต้องศึกษาความคงตัวในสภาวะอื่น เช่นตู้เย็น (2-8 องศาเซลเซียส) และต้องระบุวิธีการเก็บรักษายาให้ชัดเจนบนฉลากผลิตภัณฑ์ เมื่อผู้ผลิตมีข้อมูลความคงตัวในสภาวะเร่ง (4 เดือน) และสภาวะการเก็บจริง (1 ปี) ก็สามารถยื่นข้อมูลเพื่อขออนุมัติทะเบียนยาได้ ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะออกเลขทะเบียนยาและกำหนดอายุยาชั่วคราว (tentative shelf life) ให้ 2 ปี แต่ผู้ผลิตก็ยังคงต้องศึกษาความคงตัวจนเสร็จสิ้นเพื่อกำหนดอายุยาที่แท้จริงของผลิตภัณฑ์ชนิดนั้นๆ และนำส่งข้อมูลให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต่อไป