

## รู้เขารู้เรา

พศ.ภค.ดร.บัณฑิต ติวสุวรรณ  
ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# การพัฒนาตำรับยาฟาวิพิราเวียร์ (Favipiravir) ในรูปแบบยาน้ำเชื่อม



เมื่อมีการแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อโคโรนาไวรัส 2019 หรือ Covid-19 ในประเทศไทย ต้องยอมรับว่าด้วยสถานการณ์การกระจายวัคซีน ประสิทธิภาพของวัคซีน และการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสสายพันธุ์ใหม่ ทำให้มีจำนวนผู้ติดเชื้อที่สูงขึ้น ส่งผลให้การเข้าถึงยาที่ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อมีความจำเป็นมากขึ้น

ฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir) เป็นหนึ่งในยาที่ใช้รักษาโรค Covid-19 ตามแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ของกระทรวงสาธารณสุข ยาชนิดนี้ในแรกเริ่ม มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคไขหวัดใหญ่ และเชื้อไวรัสอีโบล่า แต่ในปัจจุบัน ฟาวิพิราเวียร์ถูกนำไปใช้นอกข้อบ่งใช้ (off-labeled) สำหรับรักษาโรค Covid-19 ในหลายประเทศรวมถึงประเทศไทย ด้วยสถานการณ์การแพร่ระบาดที่รุนแรงขึ้น ผู้ติดเชื้อมีจำนวนมากขึ้น ทำให้เกิดข้อจำกัดในการเข้าถึงยาของผู้ป่วย และในสภาวะขณะนั้น หากได้รับฟาวิพิราเวียร์ในขนาดที่ใช้สำหรับ 5 วัน จะมีค่าใช้จ่าย 4,000 – 5,000 บาท/ผู้ป่วย (ผู้ใหญ่)/คน

ในปลายเดือนพฤษภาคม พ.ศ.2564 จึงเกิดการประชุมปรึกษาหารือเพื่อหาทางออกในการเข้าถึงฟาวิพิราเวียร์โดยอาศัยองค์ความรู้ทางด้านเภสัชกรรมหลายศาสตร์จากเภสัชกรหลายภาคส่วน ทั้งเภสัชกรโรงพยาบาล เภสัชกรด้านการควบคุมคุณภาพ เภสัชกรด้านงานวิจัยและพัฒนา รวมถึงเภสัชกรจากภาคการศึกษา โครงการนี้จัดทำภายใต้ความร่วมมือกับราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ ซึ่งเป็นสถาบันที่สามารถเข้าถึงวัตถุดิบตัวยาสำคัญ รวมถึงมีการวางแผนงานเพื่อให้โรงพยาบาลจุฬาภรณ์สามารถเตรียมยาให้ผู้ป่วยโรค Covid-19 ในกรณีที่รักษาผู้ป่วยเฉพาะรายได้ การพัฒนาตำรับยาฟาวิพิราเวียร์ในครั้งนี้ ยังมุ่งเป้าหมายแรกให้เป็นสูตรที่สามารถผลิตได้ภายในโรงพยาบาล โดยที่ยังคงคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผู้ป่วยไม่ด้อยไปกว่ายาเม็ดที่มีใช้อยู่ รูปแบบยาที่นำมาพัฒนาสูตรตำรับในครั้งนี้ คือรูปแบบยาน้ำเชื่อม เนื่องจากข้อมูลคุณสมบัติของตัวยาสำคัญของฟาวิพิราเวียร์นั้น ในเบื้องต้นพบว่าฟาวิพิราเวียร์ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดี (high permeability) รวมถึงเมื่อพิจารณาข้อมูลการละลาย (dissolution) ของยาเม็ดฟาวิพิราเวียร์ พบว่ามีอัตราการละลายที่เร็วมากในทั้ง 3 ตัวกลางการละลาย คือที่ pH 1.2 4.5 และ 6.8 จึงทำให้เมื่อผลิตยาในรูปแบบยาน้ำ ค่าเภสัชจลนศาสตร์มีแนวโน้มที่จะมีความใกล้เคียงกับยาเม็ด อีกทั้งการควบคุมคุณภาพในกระบวนการผลิตเป็นสิ่งที่ทีมงานให้ความสำคัญเป็นอย่างมาก การผลิตยาในรูปแบบยาน้ำเชื่อมจะทำให้สามารถควบคุมความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาในแต่ละหน่วยได้ สามารถผลิตและควบคุมคุณภาพในโรงพยาบาลได้ เนื่องจากสามารถลดขั้นตอนในกระบวนการควบคุมคุณภาพเพราะเป็นรูปแบบที่มีความสม่ำเสมอของตัวยาโดยธรรมชาติ และยังสามารถลดความแตกต่าง (variation) ในแต่ละรุ่นการผลิตได้ ซึ่งจะแตกต่างจากการผลิตยาน้ำในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) การกำหนดคุณลักษณะผลิตภัณฑ์ยา (drug product specification) ของสูตรตำรับ จะช่วยให้มั่นใจได้ว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้มีปริมาณตัวยาสำคัญอยู่ในช่วงที่ต้องการ มีการควบคุมปริมาณ impurity, ปริมาณสาร preservative รวมถึงเรื่อง physical/chemical properties ต่างๆ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยา เนื่องจากฟาวิพิราเวียร์มีค่าการละลายในสูตรตำรับไม่มาก ความคงตัวในรูปแบบ solution ไม่ดี ยาอาจเสื่อมสลายได้ง่าย เราจึงต้องมีการพัฒนาสูตรตำรับเพื่อให้ยามีความคงตัวระดับหนึ่ง และพัฒนาให้มีปริมาณการใช้ต่อหนึ่งครั้งไม่มากจนเกินไป รวมถึงการปรับรสชาติของยา ทั้งหมดนี้เป็นความท้าทายที่ต้องอาศัยความร่วมมือกันทั้งเภสัชกรโรงพยาบาล เภสัชกรด้านการควบคุมคุณภาพ เภสัชกรด้านงานวิจัยและพัฒนา รวมถึงเภสัชกรจากภาคการศึกษา ซึ่งเป็นตัวอย่างของการบูรณาการองค์ความรู้ทางเภสัชกรรมอย่างแท้จริง ในการพัฒนาสูตรตำรับยา

โดยระหว่างการพัฒนาสูตรตำรับ มีการทำเภสัชวิเคราะห์ควบคู่กันไปเพื่อหาสูตรที่เหมาะสมที่สุด ให้ยาสามารถละลายในสูตรตำรับได้มากที่สุด ทหาระบบที่ทำให้ยาสามารถคงตัวได้ดีที่สุดในเงื่อนไขเวลาที่จำกัด จนได้เป็นยาน้ำเชื่อมกลิ่นรสบีเบอร์รี่ จากการศึกษาความคงสภาพที่  $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\% \text{ RH}$  เบื้องต้นพบว่ายาสามารถคงสภาพได้ 1 เดือนที่อุณหภูมิที่  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  และสามารถเก็บได้ที่  $2\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$  เป็นเวลาอย่างน้อย 48 วัน ซึ่งระยะเวลาดังกล่าว เป็นระยะเวลาที่ยามีปริมาณตัวยาสำคัญ ปริมาณ impurity และความคงตัวของ preservative ตามข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาที่กำหนดไว้ ในระยะเวลาไม่ถึงสามเดือน การพัฒนาตำรับยาฟาร์พิราเวียร์ ในรูปแบบยาน้ำเชื่อมสำหรับ hospital preparation ก็ประสบความสำเร็จและพร้อมสำหรับใช้เพื่อเตรียมยาให้ผู้ป่วยโรค Covid-19 เฉพาะรายในโรงพยาบาล นอกจากนี้ ตำรับยาฟาร์พิราเวียร์ ในรูปแบบยาน้ำเชื่อมยังมีประโยชน์และสะดวกสำหรับการให้ยาในเด็ก หรือผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการกลืนยา ทั้งยังสามารถมั่นใจได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้รับยาในขนาดที่ถูกต้อง เมื่อแพทย์ผู้รักษาได้ทดลองจ่ายยาในรูปแบบยาน้ำเชื่อมดังกล่าวให้ผู้ป่วยเด็ก พบว่าได้รับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเด็กในระดับดี ทั้งหมดนี้เกิดจากการบูรณาการองค์ความรู้ทางเภสัชกรรมอย่างแท้จริง จากหลายภาคส่วนทั้งเภสัชกรโรงพยาบาล เภสัชกรด้านการควบคุมคุณภาพ เภสัชกรด้านงานวิจัยและพัฒนา รวมถึงเภสัชกรจากภาคการศึกษา โดยทางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้มีการจัดเตรียมด้านสถานที่ อุปกรณ์ และความพร้อมเพื่อขยายขนาดการผลิต รวมถึงการประสานงานอย่างเร่งด่วนในภาวะฉุกเฉินที่มีการแพร่ระบาดของเชื้อโคโรนาไวรัส 2019 โดยมีเป้าประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยได้เข้าถึงยาที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในภาวะเร่งด่วน โดยไม่ลดหย่อนในการควบคุมคุณภาพของเภสัชภัณฑ์

**ผู้มีส่วนร่วมทำให้ยาฟาร์พิราเวียร์ในรูปแบบยาน้ำเชื่อมกลิ่นรสบีเบอร์รี่ล็อตแรกส่งถึงมือผู้ป่วยคือ**

1. ศ.นพ.นิธิ มหานนท์
2. ภญ.ศุภศิลา สระเอี่ยม
3. ภญ.พร้อมพร จำนงธนาโชติ
4. ภญ.ดร.อริยา ขุนวิไชย
5. ภก.ดร.จิรวิทย์ ปวีตรปก
6. ผศ.ภก.ดร.บดินทร์ ทิวสุวรรณ
7. รศ.ภก.ดร.วรสิทธิ์ วงสุทธิเลิศ
8. ภญ.ดร.วัลลภา เหมือนนุ่น
9. พญ.ครองขวัญ เนียมสอน
10. ภญ.อาภาภัทร ศิริวาริน
11. ภญ.กวิณิศา วงศ์ภักดี

