

# ยาผสมชนิดขนาดยาคงที่สำหรับผู้ป่วยโรคเรื้อรัง

## พรรคักดิ์ ศรีอมรศักดิ์

ภาควิชาเภสัชศาสตร์ สาขาวิชาเภสัชศาสตร์ ประเภทวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตสภา  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ จังหวัดนครปฐม, sriamornsak\_p@su.ac.th

### ความนำ

ยาผสมชนิดขนาดยาคงที่ (fixed dose combination) เรียกโดยย่อว่า ‘เอฟดีซี’ (FDC) มีความหมายเหมือนกับคำว่า ยาผสม (combination drug) คือ เป็นผลรวมของยาออกฤทธิ์ ๒ ชนิดหรือมากกว่าในรูปแบบยา ๑ หน่วย ซึ่งในทางปฏิบัติหมายถึงผลิตภัณฑ์ที่ผลิตในปริมาณมากระดับอุตสาหกรรม มีการกำหนดชนิดของยาที่รวมกันและขนาดยาแต่ละชนิดเอาไว้ล่วงหน้า ยาผสมชนิดขนาดยาคงที่แตกต่างไปจากยาที่ผสมกันหลายชนิด เพื่อให้ผู้ป่วยเฉพาะคราว

เริ่มแรกเอฟดีซีได้รับการพัฒนาโดยกำหนดเป้าหมายไปยังโรคเดียว เป็นที่รู้จักดีในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี องค์การเภสัชกรรมของประเทศไทยมีการวิจัย พัฒนา และผลิตยาต้านเชื้อเอชไอวีมาอย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่ พ.ศ. ๒๕๓๕ ซึ่งมีการพัฒนาสูตรตำรับเอฟดีซี เช่น จีพีโอ-วีไออาร์ เอส ๓๐ โดยรวมยา ๓ ชนิดไว้ในเม็ดเดียวกัน ประกอบด้วยเนวิราพิน ลามิวูดีน และสตาวูดีน จีพีโอ-วีไออาร์ แซด ๒๕๐ ประกอบด้วยเนวิราพิน ลามิวูดีน และซีโดฟูดีน โดยได้รับอนุสิทธิบัตรจากกรมทรัพย์สินทางปัญญา สูตรตำรับเอฟดีซีที่ผลิตขึ้นนี้ช่วยให้ผู้ป่วยใช้ยาได้สะดวกขึ้น ลดปัญหาการลืมรับประทานยา และป้องกันการดื้อยาในอนาคต แต่ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาการใช้ในยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์โดยตรงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี นอกจากนี้ เอฟดีซียังจำหน่ายในเชิงพาณิชย์สำหรับการรักษาโรคอื่น ๆ เช่น โรคติดเชื้อแบคทีเรีย (เช่น ไทรโมโทพริม/ซัลฟาเมทอกซาโซล) ยาคุมกำเนิดแบบรับประทาน (เช่น เอทินิลเอสตราไดออล/เจสตเดียน) อาการปวดอย่างรุนแรง (เช่น ทรามาดอล/พาราเซตามอล พาราเซตามอล/โคเดอีน) ความดันโลหิตสูง (เช่น ไฮโดรคลอโรไทอาไซด์/รามิพริล แอมโลดิพีน/รามิพริล) ในระยะหลังมีการผลิตเอฟดีซีเพื่อกำหนดเป้าหมายหลายโรค/สภาวะ โดยเฉพาะการใช้รักษาโรคเรื้อรังที่จำเป็นต้องใช้ยาต่อเนื่องยาวนาน เช่น กรณีของผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงและโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (เช่น แอมโลดิพีน/อะทอร์วาสแตติน)

ในปัจจุบันมีการพัฒนาผลิตภัณฑ์เอฟดีซีในรูปแบบยารับประทานเพื่อรักษาโรคติดเชื้อเพิ่มขึ้น โดยหวังผลการเสริมฤทธิ์และลดการดื้อยาของเชื้อก่อโรค ในทศวรรษที่ผ่านมาการรักษาการติดเชื้อมักใช้ยาร่วมกันหลายชนิด เช่น การติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อ *Helicobacter pylori* ที่ใช้อะม็อกซิซิลลิน คลาริโทรไมซิน และสารยับยั้งโปรตอนปั๊ม (proton-pump inhibitor) อย่างไรก็ตาม การให้ยาแต่ละชนิดยังต้องให้แยกจากกันเนื่องจากยังไม่มีเอฟดีซีของยาชุดนี้จำหน่ายในเชิงพาณิชย์

ยาปฏิชีวนะหลายชนิดมีการเติมสารบางชนิดเพื่อวัตถุประสงค์บางประการไว้ในเม็ดยา และมีจำหน่ายในรูปแบบเม็ดเดี่ยวอยู่แล้ว เช่น การเติมกรดคลาวูลานิกลงในตำรับยาอะม็อกซิซิลลินเพื่อยับยั้งเอนไซม์

ปีตาแลกทามีส ดังนั้น สารที่เติมจึงช่วยเสริมฤทธิ์ของอะม็อกซิซิลลินในการต้านเชื้อแบคทีเรีย โดยป้องกันไม่ให้ยา ถูกทำลาย ส่วนกรดคลาวูลานิกเองไม่มีผลต้านเชื้อแบคทีเรียในทางคลินิก อย่างไรก็ตาม ยังคงมีโรคติดเชื้อบางชนิด ที่น่าจะมีการพัฒนาสูตรผลิตภัณฑ์เอพิตีซี เช่น วัณโรค ซึ่งในการรักษาผู้ป่วยต้องรับประทานยาวันละ ๓-๔ ชนิด (ประกอบด้วย ไอโซไนอะซิด ไรแฟมพิซิน ไพราซิโนไมด์ อีแทมบูทอล) ปัจจุบันมีเอพิตีซีสำหรับรักษาวัณโรคจำนวน หนึ่งที่อยู่ระหว่างการพัฒนาหรือการทดลองทางคลินิกในหลายประเทศ

### ข้อดีและข้อเสียของยาผสมชนิดขนาดยาครั้งที่

ปัจจุบันเอพิตีซีจำนวนมากมีจำหน่ายในท้องตลาดและได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางว่าปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ด้วยเหตุนี้ ภาวะหรือโรคเรื้อรังหลายชนิด เช่น ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ภาวะหลอดเลือดแข็ง โรคความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคกระดูกพรุน โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ โรคทางเดินหายใจอุดกั้นเรื้อรัง การติดเชื้อเอชไอวี จึงได้ประโยชน์จากวิธีการรักษาโดยใช้เอพิตีซีเพื่อลดภาระในกรณี que ผู้ป่วยต้องได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน ช่วยให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือดีขึ้นในการใช้ยา และลดจำนวนเม็ดยาที่ต้องรับประทานในแต่ละครั้ง นอกจากนี้ การเสริมฤทธิ์กันระหว่างยาชนิดต่าง ๆ อาจช่วยลดขนาดยาผลรวม ซึ่งจะช่วยลดความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงได้

หากพิจารณาในเชิงเศรษฐศาสตร์แล้ว เอพิตีซีสามารถลดต้นทุนการผลิต บรรจุภัณฑ์ การกระจายสินค้า และอาจลดต้นทุนยาโดยรวมได้ สารช่วยในการผลิตยาที่ใช้ในการผลิตเอพิตีซีมักจะใช้ในปริมาณต่ำกว่าที่ใช้สำหรับการผลิตยาเดี่ยว ค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับบรรจุภัณฑ์ก็สามารถลดลงได้เช่นกัน หากพิจารณาค่าใช้จ่ายโดยรวม ยาสามัญที่ประกอบด้วยไฮโดรคลอไรโทอาไซด์ ๒๕ มิลลิกรัม/รามิพริล ๕ มิลลิกรัม ขนาดบรรจุ ๒๘ เม็ด มีราคา ๖.๙ ยูโรในประเทศสเปน ในขณะที่ค่าใช้จ่ายของยาสามัญที่เทียบเท่าแต่ละชนิดคือ ๘.๑ ยูโร (ไฮโดรคลอไรโทอาไซด์ ๓.๒๗ ยูโร และ รามิพริล ๔.๘๔ ยูโร)<sup>๑</sup> ดังนั้น ค่าใช้จ่ายโดยรวมสำหรับการรักษาด้วยยาผลรวมนี้จะลดลงร้อยละ ๑๕ ทั้งนี้ เอพิตีซีที่เป็นนวัตกรรมอาจมีค่าใช้จ่ายที่สูงกว่าได้

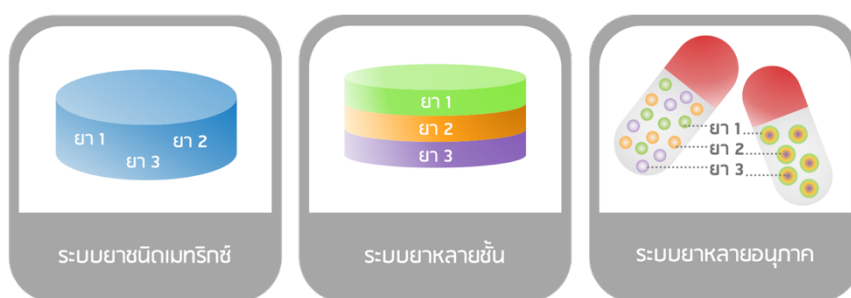
อย่างไรก็ตาม เอพิตีซีก็มีข้อเสียเช่นกัน เนื่องจากในผู้ป่วยบางรายอาจต้องปรับขนาดการใช้ยาบางชนิดที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์เอพิตีซีในปริมาณที่สูงขึ้นหรือต่ำลง ส่งผลให้การปรับขนาดยาทั้งหมดยากขึ้น การประเมินผลข้างเคียงของยาหรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาก็ทำได้ยากขึ้นเช่นกัน เนื่องจากความยากลำบากในการระบุส่วนผสมที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินซึ่งระบุสาเหตุได้ยากมาก ทำให้จำเป็นต้องหลีกเลี่ยงยาทุกชนิดในผลิตภัณฑ์เอพิตีซีดังกล่าว ส่งผลให้ทางเลือกในการรักษาลดลงหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้น นอกจากนี้ เอพิตีซีอาจทำให้เกิดความซับซ้อนในการรักษาได้หากผู้ส่งจ่ายยารายอื่นไม่ได้พิจารณาว่า ผลิตภัณฑ์เอพิตีซีที่ผู้ป่วยได้รับประกอบด้วยส่วนผสมยารายการใดบ้าง หรืออาจสั่งยาจากกลุ่มการรักษา กลุ่มเดียวกัน ซึ่งมักพบในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ประเด็นการตั้งชื่อการค้าของยาเอพิตีซีที่คล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ยาเดี่ยวก็อาจทำให้การใช้ยาเกิดความผิดพลาดเพิ่มขึ้นได้ ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์เอพิตีซีที่ใช้ปริมาณของยาแต่ละตัวแตกต่างกันมาก จะส่งผลให้การผลิตทางอุตสาหกรรมทำได้ยากขึ้นหรือมีความท้าทายเป็นพิเศษ เนื่องจาก

<sup>๑</sup> List of medicine price. Retrieved the 8 May 2020 from: [www.vademecum.es](http://www.vademecum.es).

การแยกผสมที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการผลิตอาจเป็นปัญหาสำคัญและอาจต้องใช้ขั้นตอนการผลิตเพิ่มเติมเพื่อแก้ปัญหา

### แนวทางการผลิตยาผสมชนิดขนาดยาคงที่

เนื่องจากเอพดีซีสามารถออกแบบให้มีตัวยาได้หลากหลาย และตัวยาสามารถละลายหรือปลดปล่อยออกมาจากเม็ดยาได้เร็วหรือช้าแตกต่างกันตามความต้องการที่ได้ออกแบบไว้ ดังนั้น ผู้วิจัยและพัฒนาหรือผู้ผลิตยาดังกล่าวต้องมีกลยุทธ์ในการปรับแต่งการละลายหรือการปลดปล่อยตัวยาในแต่ละสูตร ลักษณะของเอพดีซีที่ออกแบบอาจผสมตัวยาหลายชนิดไว้ในเม็ดแบบเป็นเนื้อเดียวกัน (ระบบยาชนิดเมทริกซ์) หรือแยกตัวยาแต่ละชนิดไว้คนละชั้นในเม็ดเดียวกัน (ระบบยาหลายชั้น) หรือบรรจุตัวยาแต่ละชนิดไว้ในอนุภาคขนาดเล็กแยกจากกันแล้วจึงผสมอนุภาคเหล่านั้นไว้ด้วยกัน (ระบบยาหลายอนุภาค) เป็นต้น (ภาพที่ ๑)



ภาพที่ ๑ : ชนิดของเอพดีซี ได้แก่ ระบบยาชนิดเมทริกซ์ ระบบยาหลายชั้น ระบบยาหลายอนุภาค

ระบบยาชนิดเมทริกซ์ซึ่งผสมตัวยาหลายชนิดไว้ในเม็ดแบบเป็นเนื้อเดียวกันอยู่ในชั้นเดียวเป็นระบบเอพดีซีที่ใช้บ่อยที่สุด เนื่องจากผลิตได้สะดวก แต่เหมาะกับตัวยาที่มีอัตราการละลายที่ใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาเรื่องความเข้ากันได้ระหว่างตัวยาแต่ละชนิด ซึ่งเป็นข้อจำกัดที่สำคัญในการออกแบบและเลือกวิธีการผลิต รวมถึงจะต้องคำนึงถึงอัตราส่วนขนาดยาหรือปริมาณของตัวยาแต่ละชนิดด้วยเพื่อลดความเสี่ยงในการแยกผสมในระหว่างกระบวนการผลิต ระบบยาหลายชั้นอาจผลิตได้ยากกว่า จึงมักถูกนำไปใช้ในกรณีจำเป็น เช่น ตัวยาไม่เข้ากันทางเคมีหรือต้องการให้มีอัตราการละลายที่แตกต่างกัน ด้วยเทคนิคการผลิตอาจเลือกใช้การทำแกรนูล ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาด้านเอชไอวีที่มีชื่อการค้าว่า อะทริพลา (Atripla<sup>®</sup>) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยใช้เทคนิคการทำแกรนูลเปียกของยาเอฟาวิเรนซ์ (efavirenz) แล้วผสมเข้ากับแกรนูลที่ผลิตแบบแกรนูลแห้งของยาเอมทริซิทาไบน์ (emtricitabine) และเทโนโฟเวียร์ (tenofovir) แล้วจึงตอกอัดเป็นเม็ดยาที่ละชั้นหรือใช้เครื่องมือพิเศษที่ตอกอัดหลายชั้นในขั้นตอนเดียว นอกจากนี้ อาจใช้เทคนิคการอัดรีดแบบหลอมร้อน (hot-melt extrusion) โดยใช้สารที่ละลายน้ำได้ช้าหรือเร็วในการผลิตระบบยาหลายชั้นได้เช่นกัน ระบบหลายอนุภาคเป็นทางเลือกที่ดีในการผลิตเอพดีซีโดยทำเป็นเม็ดเคลือบหรือแกรนูลเคลือบ แล้วรวมเม็ดที่เคลือบด้วยตัวยาชนิดต่าง ๆ ไว้ภายในแคปซูลเดียวกัน หรือทำเป็นระบบหลายอนุภาคชั้นสูงที่มียาชนิดหนึ่งอยู่ในแกนกลางและยาอีกชนิดหนึ่งหรือมากกว่าในชั้นเคลือบ แต่ต้องพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ในการวิจัยและพัฒนาระบบดังกล่าว

นอกเหนือจากเทคนิคที่กล่าวข้างต้นแล้ว มีการพัฒนาแนวทางใหม่ ๆ ในช่วงหลายปีที่ผ่านมาเพื่อผลิตผลิตภัณฑ์เอพดีซี เช่น เทคโนโลยีการเคลือบแบบตอกอัด (compression coating) เทคโนโลยีการเคลือบด้วย

เจลาติน และเทคโนโลยีการจ่ายของเหลว เทคโนโลยีเหล่านี้ได้รับการพัฒนาและจดสิทธิบัตรโดยบริษัทต่าง ๆ และยังคงได้รับการพัฒนาอยู่ ในปัจจุบัน แนวทางใหม่ในการผลิตเอพดีซีเฉพาะบุคคล เช่น เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติ ซึ่งอยู่ระหว่างการพัฒนา อาจส่งผลกระทบต่อเชิงบวกอย่างมากต่อการผลิตยาเอพดีซีที่สามารถทำได้นอกโรงงานผลิตยา โดยเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายในโรงพยาบาลหรือร้านขายยาในชุมชน ทำให้การรักษาเฉพาะบุคคลเป็นไปได้

### บทสรุปและมุมมองในอนาคต

การใช้ยาร่วมกันในขนาดยาคงที่โดยใช้ผลิตภัณฑ์เอพดีซีนับว่ามีประโยชน์ในการลดภาระการใช้ยาในโรคเรื้อรังหรือโรคที่ต้องใช้ยามากกว่า ๑ ชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาหลายขนาน ช่วยลดปัญหาจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีภาวะหรือโรคเรื้อรังยังคงต้องพิจารณาปรับวิธีการให้ยาหรือขนาดยาให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีที่สุด

ในปัจจุบันความชุกของเชื้อโรคที่ดื้อต่อยาหลายชนิดทำให้แพทย์สั่งใช้ยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้นตั้งแต่ ๒ ชนิดขึ้นไป ดังนั้น การพัฒนาเอพดีซีเพื่อรักษาโรคติดเชื้อที่จำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะอย่างน้อย ๒ ชนิดจึงเป็นที่ต้องการมากขึ้น การผลิตเอพดีซีสามารถใช้เทคนิคการผลิตยาในอุตสาหกรรมยาทั่วไปที่อาศัยการผสมผสานระหว่างแกรนูลเปียกและแห้ง ผลิตเป็นระบบยาชนิดเมทริกซ์ แม้ว่าระบบยาชนิดเมทริกซ์จะผลิตได้ง่ายที่สุด แต่ก็มีความเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้ ปัญหานี้สามารถแก้ได้ด้วยวิธีการแยกตัวยาออกจากกันโดยใช้ระบบยาหลายชั้นหรือระบบยาหลายอนุภาค แนวทางใหม่ในการผลิตเอพดีซีเฉพาะบุคคล เช่น การใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติ ยังอยู่ระหว่างการพัฒนาและอาจส่งผลกระทบต่อเชิงบวกต่อการผลิตยาเอพดีซีในโรงพยาบาลและร้านขายยาในชุมชนในอนาคต อีกทั้งยังอาจส่งผลให้การรักษาเฉพาะบุคคลสำหรับผู้ป่วยโรคเรื้อรังเป็นไปได้

### เอกสารอ้างอิง

- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: A meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(8):713-719.
- Bergmann JF. Fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. *Evid Based Med.* 2008;13(1):18.
- Fernández-García R, Prada M, Bolás-Fernández F, Ballesteros MP, Serrano DR. Oral fixed-dose combination pharmaceutical products: Industrial manufacturing versus personalized 3D printing. *Pharm Res.* 2020;37:132.
- Menditto E, Orlando, Rosa D, Minghetti P, Musazzi U, Cahir C, Kurczewska-Michalak, Kardas P, Costa E, Lobo J, Almeida I. Patient centric pharmaceutical drug product design—The impact on medication adherence. *Pharmaceutics.* 2020;12:44.
- องค์การเภสัชกรรม. การวิจัยและพัฒนาายาด้าน ไวรัสเอชไอวี/เอดส์จากอดีตจนถึงปัจจุบันขององค์การเภสัชกรรม. *วารสารองค์การเภสัชกรรม.* ๒๕๕๘; ๔๒(๑): ๑๒-๑๕.