บริษัท โปลิฟาร์ม จำกัด
เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษเรื่อง

# UNLOCKING THE VALUE OF SGLT2-INHIBITOR

## From Pharmacy Specification to Clinical Practice with **Empabit®**

วันที่ 26 พฤษภาคม 2569 | ณ โรงแรมเอเชีย กรุงเทพมหานคร

ผู้บรรยาย

**รศ.ดร.ภญ. จุฑามณี สุทธิสีสังข์**
รองเลขาธิการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

ผู้บรรยาย

**รศ.ดร.ภก. วรสิทธิ์ วงศ์สุทธิเลิศ**
คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้บรรยาย

**ภญ. วรรณา ธเนศานนท์**
บริษัท โปลิฟาร์ม จำกัด


## Empagliflozin: Its Pharmacology beyond Antihyperglycemia


**รศ.ดร.ภญ. จุฑามณี สุทธิสีสังข์**

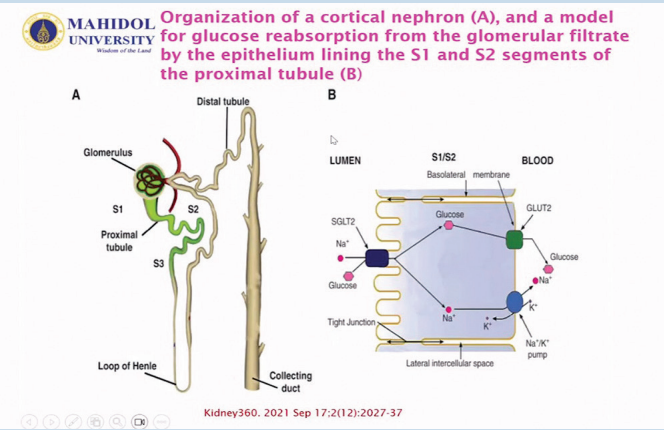

**Empagliflozin เป็นยาในกลุ่ม Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors ที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่นๆ ที่นอกเหนือไปจากฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาล**โดยเฉพาะอย่างยิ่งฤทธิ์ใน**การปกป้องหัวใจและไต** ซึ่งมีผลการศึกษาทางคลินิกที่รองรับประสิทธิผลของยาในกลุ่มนี้

Sodium-Glucose Cotransporter เป็นตัวพาสำหรับโซเดียมและกลูโคสที่พบในร่างกายซึ่งมีด้วยกัน 2 ชนิด ได้แก่ **SGLT1 และ SGLT2** แสดงดังในตารางที่ 1 SGLT1 พบได้ที่ลำไส้เล็กเป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่ SGLT2 พบได้ที่ไตเป็นหลัก และมีความจำเพาะกับโมเลกุลของน้ำตาลกลูโคส โดยปกติแล้วไตจะทำหน้าที่กรองน้ำตาลจากพลาสมาในปริมาณราว 120-180 g (0.67-1 mol) ต่อ 24 ชั่วโมง และกลูโคสปริมาณน้อยกว่า 0.5 กรัม (3 mmol) จะถูกขับออกทางปัสสาวะ SGLTs ซึ่งพบที่ luminal membrane ของ proximal tubule ที่ไต จะทำหน้าที่ดูดกลับกลูโคสและโซเดียมที่ถูกกรองผ่าน glomerulus ทำให้การยับยั้ง SGLT2 ที่ S1 และ S2 segments ที่ proximal tubule ซึ่งทำหน้าที่ดูดกลับกลูโคสกว่าร้อยละ 90 จะเพิ่มการขับกลูโคสและโซเดียมออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะ SGLT2 inhibitors จึงช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดและยังมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตอีกด้วย

**<u>ตารางที่ 1</u> เปรียบเทียบ SGLT1 และ SGLT2**

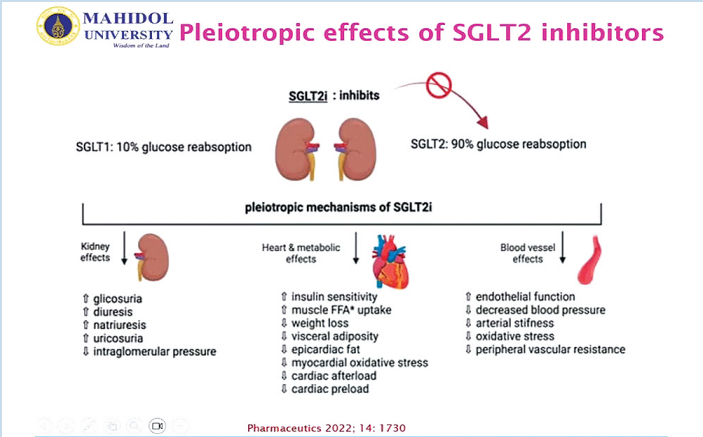
| | SGLT2 | SGLT1 |
|---|---|---|
| Gene | SCL5A2 (16p11.2) | SCL5A1 (22p13.1) |
| Tissue | Kidney* (To a lower extent: brain, liver, thyroid, pancreas, skeletal muscle) | Small intestine*, heart, skeletal muscle, trachea, kidney, brain, testicles, and prostate |
| Selectivity | Glucose | Glucose, galactose |
| Affinity for glucose transport | High/low | Low/high |
| Na:Glucose transport stoichiometry | 1:1 | 2:1 |
| Physiological function | Reabsorption of renal filtered glucose | Intestinal absorption of glucose and galactose, reabsorption of renal filtered glucose |
| Percentage of renal glucose reabsorption | 90-97% | 3-10% (up to 40% with SGLT2 inhibition) |

*Main location



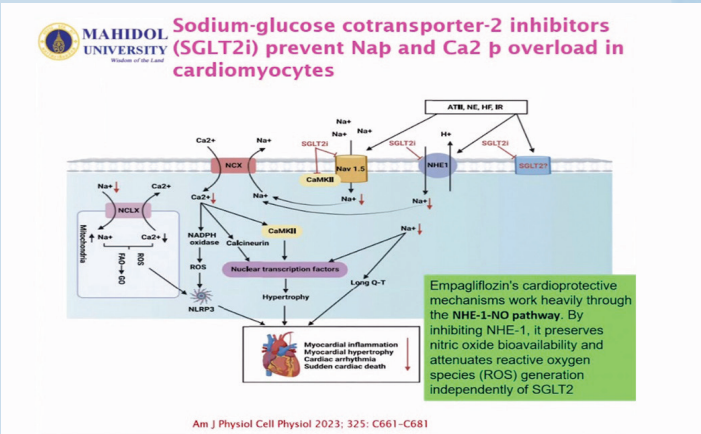

SGLT2 inhibitors ถูกพัฒนามาจาก **phlorizin** ซึ่งเป็นสารจากธรรมชาติที่ค้นพบในปี ค.ศ. 1933 ว่ามีฤทธิ์ในการยับยั้งการดูดกลับกลูโคสของร่างกายเมื่อให้ทางหลอดเลือดดำ แต่เมื่อให้ phlorizin ทางปากจะผ่านกระบวนการ hydrolysis ด้วยเอนไซม์ intestinal lactase และมีผลในการยับยั้ง SGLT1 ในลำไส้เล็ก ทำให้เกิดผลข้างเคียงคือ อาการท้องเสีย phlorizin จึงไม่ถูกนำมาใช้เป็นยา ต่อมามีการพัฒนา SGLT2 inhibitors หลายชนิด ได้แก่ **empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin และ ertugliflozin โดย empagliflozin มี selectivity ต่อ SGLT2 มากกว่า SGLT1 ถึง 2,700 เท่า** ทำให้ไม่มีผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดอาการท้องเสีย สำหรับ dapagliflozin มี selectivity ของ SGLT2 ต่อ SGLT1 น้อยกว่าคือเท่ากับ 1,200 เท่า และ mizagliflozin ที่เป็น SGLT1 inhibitor มี selectivity ของ SGLT2 ต่อ SGLT1 เท่ากับ 0.003 โดยถูกพัฒนามาเพื่อให้ออกฤทธิ์ต่อ SGLT1 ที่หัวใจ แต่ mizagliflozin ทำให้เกิดอาการท้องเสียได้มากเนื่องจากกลูโคสจะถูกขับออกทางอุจจาระ

SGLT2 inhibitors เป็นยาที่มี pleiotropic effects โดยมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ไม่ทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia ร่วมกับฤทธิ์ในการขับโซเดียมจึงมีฤทธิ์ขับปัสสาวะ และมีผลลดความดันโลหิตจึงมีผลดีต่อไต โดยช่วยลด intraglomerular pressure และมีฤทธิ์ขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ SGLT2 inhibitors ยังมีผลลดน้ำหนักตัวแต่ไม่ได้ให้ผลในการลดน้ำหนักที่เทียบเท่า GLP-1 receptor agonists นอกจากนี้ SGLT2 inhibitors ยังออกฤทธิ์ต่อหัวใจโดยช่วยลด epicardiac fat รวมถึงลดทั้ง cardiac preload และ afterload ทำให้ช่วยลดอาการเหนื่อยในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว และยังพบว่า SGLT2 inhibitors มีผลดีต่อหลอดเลือดโดยช่วยเพิ่ม endothelial function ลดภาวะ arterial stiffness และยับยั้งการเกิด oxidative stress ทั้งที่หัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย




**ประโยชน์ที่สำคัญของ SGLT2 inhibitors ที่มีการศึกษาทางคลินิกรองรับคือเพิ่มผลลัพธ์การรักษาโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด** ได้แก่ atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) (empagliflozin, canagliflozin) และ heart failure (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin และ ertugliflozin) อีกทั้งยังมีประโยชน์ในเรื่องของการชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน (empagliflozin, canagliflozin และ dapagliflozin) อีกทั้งยังมีการศึกษาในเรื่องของการใช้ SGLT2 inhibitors ในการลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งอีกด้วย

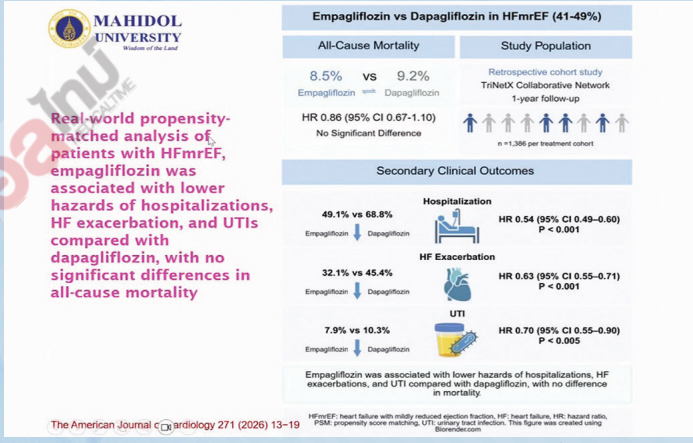
**SGLT2 inhibitors** เป็นยาที่ช่วยเพิ่มผลลัพธ์การรักษาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว นอกจากการที่ยามีฤทธิ์ขับปัสสาวะ โดยขับโซเดียมออกจากร่างกายและลด cardiac overload แล้ว SGLT2 inhibitors ยังมีฤทธิ์ต่อหัวใจโดยตรงที่ **NHE-1 (Sodium-Hydrogen Exchanger 1)** ซึ่งเป็นโปรตีนตัวพาบนผิวเซลล์ cardiomyocytes ที่ทำให้เกิด $Na^+$ และ $Ca^{2+}$ overload และส่งผลให้เกิดภาวะ prolonged QT interval ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) ได้ พบว่า **empagliflozin มีฤทธิ์เด่นเป็น cardioprotective effect จากการยับยั้ง NHE-1** อีกทั้งยับยั้ง Nav1.5 และ CaMKII (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II) ทำให้ลดระดับ $Na^+$ และ $Ca^{2+}$ overload ที่หัวใจ **และ empagliflozin มีผลเพิ่มระดับ nitric oxide** ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดผ่าน **NHE-1-NO pathway** อีกทั้งยังพบว่า SGLT2 inhibitors ลดการอักเสบผ่านการกระตุ้น adenosine monophosphate - activated protein kinase และยับยั้งภาวะ oxidative stress ซึ่งล้วนแต่ส่งผลดีต่อการทำงานของหัวใจ



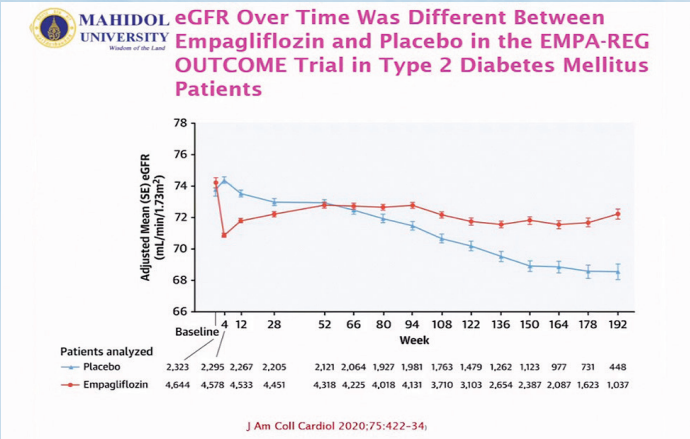

**SGLT2 inhibitors ช่วยลดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก**และยังช่วยลดปริมาณ uremic toxin และโซเดียมในร่างกาย จึงมีฤทธิ์ปกป้องหัวใจจากการทำงานหนัก และช่วย preserve oxygen consumption มีการศึกษาที่พบว่า **empagliflozin ช่วยเพิ่ม mitochondrial function ของหัวใจ** โดยเพิ่มระดับ PCR/ATP ratio ของหัวใจหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 3 เดือนได้อย่างมีนัยสำคัญ[1] empagliflozin จึงช่วยเพิ่ม myocardial energetics และ left ventricular function เมื่อทำการตรวจวัดระดับ NT-pro-BNP ก็พบว่าลดลง ทำให้อาการเหนื่อยดีขึ้นค่อนข้างชัดเจนในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว SGLT2 inhibitors ยังมีผลลด epicardial adipose tissue (EAT) ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อไขมันที่แทรกอยู่บริเวณช่องว่างระหว่างกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardium) กับเยื่อหุ้มหัวใจชั้นใน (visceral pericardium) ที่หลั่ง proinflammatory cytokines เช่น IL-1, IL-6 ออกมาสัมผัสกับกล้ามเนื้อหัวใจทำให้เกิดการอักเสบและภาวะ cardiac fibrosis ที่เกิดภาวะหัวใจหนาตัวจากการสังเคราะห์คอลลาเจน ซึ่ง SGLT2 inhibitors ช่วยลดการหลั่ง inflammatory cytokines และลดการอักเสบได้

SGLT2 inhibitors ยังมีฤทธิ์กระตุ้นการสังเคราะห์ erythropoietin จากไต จึงช่วยลดอาการเหนื่อยง่ายจาก anemia ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวมาจากการกระตุ้น SIRT1 (Sirtuin 1) ซึ่งเป็นโปรตีนในเซลล์ชนิดหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญในการช่วยชะลอวัย

การศึกษาประสิทธิผลในทางคลินิกของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors แบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่หัวใจบีบตัวลดลงเล็กน้อย (HFmrEF 41-49%) ที่ได้รับ empagliflozin เปรียบเทียบกับ dapagliflozin จำนวนกว่า 1,386 ราย พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดส่งผลต่อ all-cause mortality ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 8.5 ในกลุ่มที่ได้รับ empagliflozin และ 9.2 ในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin) ในขณะที่เมื่อพิจารณาผลลัพธ์การศึกษารองพบว่ากลุ่มผู้ได้รับการรักษาด้วย empagliflozin มีอัตราการนอนโรงพยาบาล (HR 0.54; 95% CI:0.49-0.60; p<0.001), อัตราการกำเริบของโรคหัวใจล้มเหลว (HR 0.63; 95% CI:0.55-0.71; p<0.001) และอัตราการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (HR 0.70; 95% CI:0.55-0.90; p<0.005) ที่น้อยกว่ากลุ่มผู้ที่ได้รับ dapagliflozin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[2]




**SGLT2 inhibitors มี renoprotective effects** โดยมีฤทธิ์ขยาย efferent arterioles จึงช่วยลด intra-glomerular pressure และลด post-glomerular arteriolar resistance ซึ่งมีผลชะลอความเสื่อมของไต รวมถึงยับยั้งการอักเสบผ่านการยับยั้ง proinflammatory cytokines จาก macrophage และลดการเกิด fibrosis ที่เนื้อไต จากการศึกษา EMPA-REG ที่ศึกษาเปรียบเทียบ eGFR ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ empagliflozin เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าเมื่อผู้ที่ได้รับยา empagliflozin อย่างต่อเนื่องจะสามารถ preserve renal function เอาไว้ได้ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการลดลงของ eGFR อย่างต่อเนื่อง[3] นอกจากนี้ ยังพบว่า SGLT2 inhibitors ช่วยชะลอความเสื่อมของไตในผู้ที่มี established CKD อีกด้วย



การเลือกใช้ระหว่าง SGLT2 inhibitors และ GLP-1 receptor agonists ในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถพิจารณาได้จากหลายปัจจัย โดยกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการเลือกใช้ GLP-1 receptor agonists เป็นลำดับแรกควรเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกิน (significant overweight) หรืออ้วน (obesity) ส่วนยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่มีทั้งฤทธิ์ cardioprotective effects และ renoprotective effects จะเหมาะกับผู้ที่มีโรคหัวใจล้มเหลวทั้ง HFrEF และ HFpEF รวมถึงผู้ป่วย CKD ที่มีหรือไม่มีภาวะ albuminuria ร่วมด้วย หรือมีเป้าหมายในการลดความดันโลหิตหรือปริมาณน้ำในร่างกาย

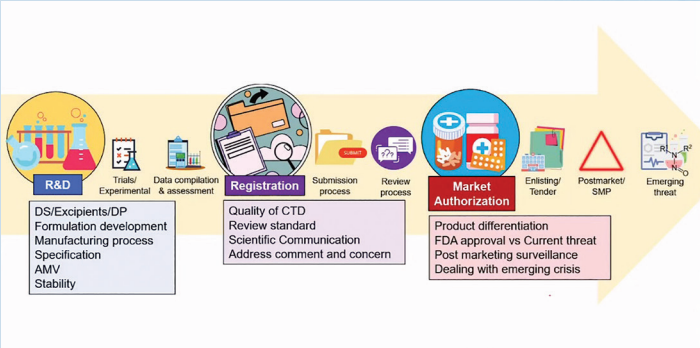
โดยสรุป **SGLT2 inhibitors เป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี pleiotropic effects ทั้งฤทธิ์ในการปกป้องหัวใจและไต empagliflozin เป็นยาที่มีความจำเพาะต่อ SGLT2 สูง และมีฤทธิ์เด่นในการยับยั้ง NHE-1 ที่หัวใจ** จึงมีประโยชน์อย่างยิ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว อย่างไรก็ตาม การใช้ SGLT2 inhibitors ควรเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาที่ทำให้เกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

## Ensure Generic Drug Quality: Specification and Beyond

**รศ.ดร.ภก. วรสิทธิ์ วงศ์สุทธิเลิศ**

**ยาสามัญ (generic drugs)** ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้มากขึ้นเนื่องจากมีความคุ้มค่าทางด้านต้นทุน-ประสิทธิผล (cost effectiveness) โดยการควบคุมคุณภาพ (quality) ของยาเป็นสิ่งสำคัญที่จะยืนยันถึงประสิทธิผล (efficacy) และความปลอดภัยต่อผู้ใช้ (safety) เนื่องจากการทำการศึกษาทางคลินิกในทุกรุ่นการผลิตของยาไม่อาจกระทำได้ในความเป็นจริง จึงจำเป็นที่จะต้องมีการพิสูจน์**ความเท่าเทียมของผลการรักษา (therapeutic equivalence)** ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ (innovator drugs) ซึ่งยาสามัญต้อง**มีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (pharmaceutical equivalence) และมีชีวสมมูล (bioequivalence)** กับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ

การได้มาซึ่งผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพเริ่มต้นตั้งแต่กระบวนการวิจัยและพัฒนา (research and development) ซึ่งเป็นขั้นตอนการพัฒนาสูตรตำรับยาที่สามารถเทียบเคียงผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบและมีการเก็บข้อมูลคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาเพื่อขอขึ้นทะเบียนสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (registration) เมื่อผลิตภัณฑ์ยาได้ทะเบียนตำรับยาและออกวางจำหน่ายในท้องตลาด (marketing authorization) ยังจำเป็นต้องมีการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่วางออกจำหน่ายเพื่อให้มั่นใจถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาตลอดช่วงอายุการเก็บรักษา ซึ่งที่ผ่านมายังมีการเรียกเก็บยาคืน (recall) จากท้องตลาด เนื่องจากยามีข้อบกพร่องหรือสงสัยว่ามีข้อบกพร่องในเรื่องคุณภาพ เช่น การพบสารปนเปื้อน (impurities) ในผลิตภัณฑ์ยา




การประเมินคุณภาพยาจะใช้ข้อมูลและเอกสารต่างๆ ได้แก่ การตรวจสอบเอกสารแสดงผลการตรวจวิเคราะห์ (certificate of analysis; COA) ทั้งวัตถุดิบ (raw material) และผลิตภัณฑ์ (finished products) ให้ตรงกับคุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยา (drug specification) การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (analytical method validation; AMV) ข้อมูลความคงสภาพของยา (stability data) รวมถึงการประกันคุณภาพและควบคุมคุณภาพหลังผลิตภัณฑ์ออกวางจำหน่ายและการประเมินความเสี่ยง (risk assessment)

การกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยาสามัญให้มีความเทียบเคียงผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบจะต้องมีการกำหนดโดยอ้างอิงตามมาตรฐานเภสัชตำรับหรือตำรายา ซึ่งหัวข้อการทดสอบประกอบด้วย **universal tests** ซึ่งต้องทำการทดสอบในผลิตภัณฑ์ยาทุกชนิด และ **specific tests** ที่มีความจำเพาะกับตัวยาสำคัญหรือเภสัชภัณฑ์บางรูปแบบ โดย universal tests ประกอบด้วย

- Description: การบรรยายลักษณะทางกายภาพ เช่น รูปแบบทางเภสัชภัณฑ์
- Identification: การพิสูจน์เอกลักษณ์โดยทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของวัตถุดิบ
- Assay: การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ
- Impurity test: การทดสอบสารเจือปน

Specific test เป็นคุณสมบัติเฉพาะที่ควรตรวจวิเคราะห์เพิ่มเติมในวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ยาในบางตำรับ เช่น

- Water content: ปริมาณน้ำ
- Disintegration: การแตกตัวของยา
- Dissolution: การละลายของยาในเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็ง เช่น ยาเม็ด แคปซูล
- Uniformity of dosage units: ความสม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์
- Polymorphism: รูปผลึกของยา
- Microbiological attributes: การทดสอบเชื้อจุลชีพ

การทดสอบ**สารเจือปน (Impurities)** เป็นอีกหนึ่งข้อกำหนดที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาที่สะท้อนถึงความปลอดภัย ที่ต้องมีการกำหนดไม่ให้ปริมาณสารเจือปนเกินค่าเกณฑ์มาตรฐาน โดยอาจแบ่งประเภทของสารเจือปนได้เป็น 4 กลุ่ม คือ

- Mutagenic impurities: สารเจือปนที่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์และอาจก่อมะเร็งในที่สุด
- Elemental impurities: โลหะหนักที่อาจปนเปื้อนมากับวัตถุดิบหรือน้ำที่ใช้ในการผลิตหรือเครื่องมือการผลิต
- Organic impurities: สารอินทรีย์
- Residual solvent: ตัวทำละลายซึ่งมักตกค้างจากกระบวนการสังเคราะห์ตัวยาสำคัญ

การทดสอบปริมาณ organic impurities และ residual solvent จะต้องมีการแสดงไว้ใน specification และแสดงผลการทดสอบใน COA ส่วนหัวข้อ mutagenic impurities และ elemental impurities ที่ไม่ได้ถูกบังคับให้ทดสอบในผลิตภัณฑ์ยาด้วยข้อกำหนดจะใช้วิธีประเมินความเสี่ยง (risk assessment) อย่างไรก็ตาม ผลิตภัณฑ์ยาสามัญควรจะแสดงข้อมูลการทดสอบสารเจือปนทั้งหมดได้อย่างครบถ้วน เพื่อให้มั่นใจได้ถึงความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ยานั้นๆ

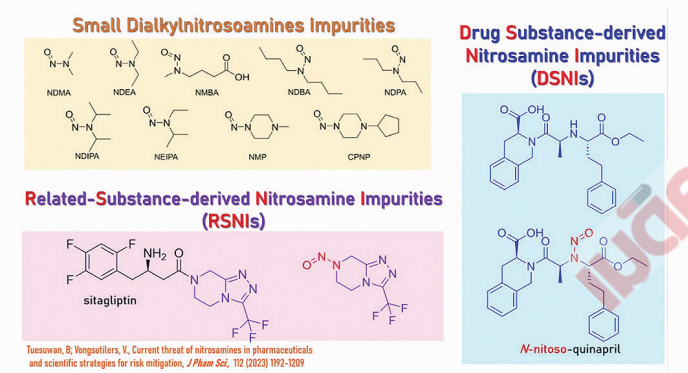
ตำรายา The United States Pharmacopeia 42–National Formulary 37 หรือ USP 42–NF 37 หัวข้อ <232> Elemental Impurities-Limits[4] ได้ระบุเกณฑ์ของ elemental impurities ของ drug products ซึ่งหากมีปรากฏจะต้องกำหนดเกณฑ์ประกันคุณภาพ ซึ่งอาจใช้การประเมินความเสี่ยงโดยเฉพาะสารเจือปนที่มีอยู่ในธรรมชาติ เช่น สารตะกั่ว สารหนู ปรอท แคดเมียม เป็นต้น แต่ไม่รวมถึงผลิตภัณฑ์บางชนิด เช่น radiopharmaceuticals, articles intended only for veterinary use, vaccine เป็นต้น และมีการระบุ route of exposure รวมถึงแบ่งกลุ่มโลหะหนักออกเป็น 3 class จำแนกตามระดับความเป็นพิษของสารเจือปน โดยโลหะหนักในกลุ่ม Class 1 เป็นโลหะหนักที่มีความเป็นพิษต่อร่างกายมนุษย์ โดยปกติจะไม่ใช้ในผลิตภัณฑ์ยาและต้องประเมินความเสี่ยง ส่วนโลหะหนักในกลุ่มอื่น เช่น Class 2A การพิจารณาจะขึ้นอยู่กับรูปแบบทางเภสัชภัณฑ์ว่ามีโอกาสที่โลหะหนักจะเจือปนสูงในผลิตภัณฑ์ การประเมินว่าต้องวิเคราะห์ elements ในกลุ่มนี้หรือไม่ จะต้องประเมินความเสี่ยง ส่วน Class 2B มีโอกาสปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ยาต่ำจึงไม่ต้องประเมินความเสี่ยง และ Class 3 เป็นกลุ่มที่มีความเป็นพิษต่ำ สิ่งที่ต้องประเมินอีกหนึ่งปัจจัยคือ หากมีการจงใจเติมเข้าไปในผลิตภัณฑ์ก็จำเป็นต้องประเมินความเสี่ยงไม่ว่าจะบริหารยาทางช่องทางใด อีกปัจจัยคือ รูปแบบทางเภสัชภัณฑ์ว่าอยู่ในรูปแบบบริหารยาทาง oral, parenteral หรือ inhalation ซึ่งจะมีข้อกำหนดในการประเมินความเสี่ยงในการสัมผัสโลหะหนักแต่ละชนิดแตกต่างกันไป ตัวอย่างเช่น สารหนู (arsenic) ที่จัดอยู่ใน Class 1 มีความเป็นพิษสูง มีค่า permitted daily exposures (PDE) ทาง oral, parenteral และ inhalation อยู่ที่ 15, 15 และ 2 mcg/day ตามลำดับ โดยการประเมินความเสี่ยงจาก elemental impurities ในผลิตภัณฑ์ยาสามารถอ้างอิงตาม ICH Guideline: Guideline for Elemental Impurities Q3D(R2)

## Classification of Elemental Impurities

| Class | Class 1 | Class 2 A | Class 2 B | Class 3 |
|---|---|---|---|---|
| Element | As, Cd, Hg, Pb | Co, Ni, V | Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se and Tl | Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn |
| Toxicity | Human toxicant | Route-dependent Human toxicant | | Relatively low toxicities |
| Likelihood of occurrence in Drug product | Limited or no use | High probability | Reduced probability | Probable |

USP 43, ICH Q3D

**Mutagenic impurities** ค่อนข้างเป็นปัญหาในผลิตภัณฑ์ยาเนื่องจากส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ตัวอย่างเช่น การเจือปนสาร nitrosamine ซึ่งอาจก่อมะเร็งในผลิตภัณฑ์ยา valsartan ทำให้ต้องมีการเรียกเก็บคืนยา ซึ่งสาร nitrosamine มาจากกระบวนการสังเคราะห์ยาในกลุ่ม ARBs บางชนิด เช่น losartan, valsartan ที่มีโครงสร้าง tetrazole ในโมเลกุล ปัจจุบันพบว่ายาหลายชนิดอาจมีการเจือปนสาร nitrosamine เช่น metformin, pioglitazone รวมถึง ranitidine ทำให้ปัจจุบันไม่มีการวางจำหน่ายยา ranitidine ในประเทศไทยแล้ว จากประเด็นของการปนเปื้อนดังกล่าว สารในกลุ่ม nitrosamine หลายชนิดที่อาจพบได้ในผลิตภัณฑ์ยาไม่ว่าจะเป็นกลุ่ม small dialkylnitrosoamines impurities, related-substance-derived nitrosamine impurities (RSNIs) ที่เกิดจากการสลายตัวของยา เช่น sitagliptin หรือ drug substance-derived nitrosamine impurities (DSNIs) ที่เกิดจากกระบวนการสังเคราะห์ยา เช่น N-nitroso-quinapril โดยเกิดจากการมีสารที่มีหมู่ amine และ nitrosating agent ในกระบวนการสังเคราะห์หรือสูตรตำรับ และก่อให้เกิดสาร nitrosamine ขึ้น




การจัดการกับการเจือปนของ nitrosamine ในผลิตภัณฑ์ยาจึงต้องมีการควบคุมปัจจัยต่างๆ ที่อาจส่งผลให้ผลิตภัณฑ์ยามีการเจือปนสารดังกล่าวตั้งแต่ตัวยาสำคัญที่เป็นวัตถุดิบ สารช่วยทางเภสัชกรรม (excipients) ที่มักมี nitrosating agent เจือปน ตัวทำละลาย/น้ำในกระบวนการสังเคราะห์ เป็นต้น การทำการประเมินความเสี่ยงจึงมีความสำคัญเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ผลิตภัณฑ์ยา

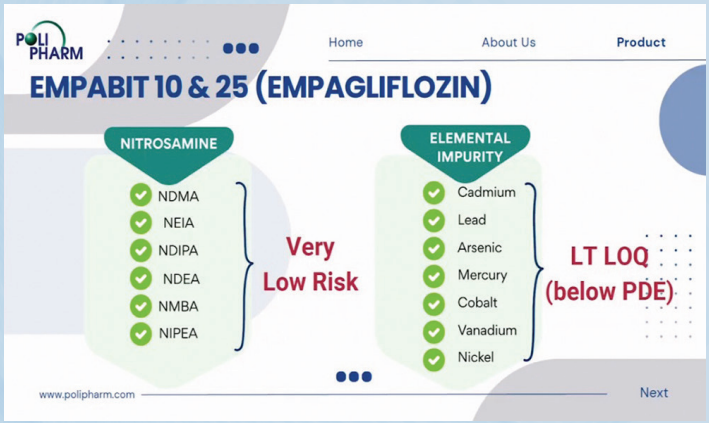
## Polipharm's Quality System: Our Commitment to Patient Care

**ภญ. วรรณา ธเนศานนท์**

บริษัท โปลิฟาร์ม จำกัด มีวิสัยทัศน์สู่ความเป็นเลิศด้วยคุณภาพระดับประเทศและสากล โดยมีพันธกิจที่เน้นคุณภาพ ใส่ใจลูกค้า และพัฒนาบุคลากร เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพตามมาตรฐานระดับสากล โดยระบบคุณภาพเป็นไปตามมาตรฐาน GMP/PICS คือหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต หรือ GMP (Good Manufacturing Practice) และสอดคล้องกับ PICs (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) ซึ่งเป็นมาตรฐานการผลิตของสหภาพยุโรป ทั้งในเรื่องบุคลากร การบริหาร การผลิต ระบบเอกสาร ระบบควบคุมคุณภาพ (quality control) การตรวจสอบความถูกต้อง และกระบวนการประเมินของระบบ (validation and audits) รวมถึงระบบการรับเรื่องร้องเรียนหรือการเรียกเก็บยาคืน ทางบริษัท โปลิฟาร์ม จำกัด ยังมีกระบวนการผลิตที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม มีการใช้พลังงานแสงอาทิตย์และมีการควบคุมการปล่อยก๊าซออกจากตัวอาคารที่ไม่ก่อมลพิษ

วัตถุประสงค์ของการผลิตยาให้มีคุณภาพเพื่อให้ผู้ใช้ยาได้รับยาที่มีประสิทธิผลและเกิดความปลอดภัย การผลิตยาสามัญเพื่อทดแทนยาต้นแบบบริษัทมีการศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence study) ทำให้ยืนยันได้ถึงประสิทธิผลของยาในการรักษา รวมถึงบริษัทได้รับการรับรองมาตรฐานห้องปฏิบัติการ ISO/IEC 17025:2017 คือ มีความเป็นกลาง รักษาความลับ มีการสอบเทียบเครื่องมือวิเคราะห์ และมีการตรวจสอบความใช้ได้ของวิธีวิเคราะห์ (method validation) มีการเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ภายในห้องปฏิบัติการ (intralaboratory) และระหว่างห้องปฏิบัติการ (interlaboratory) มีการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อผลการวิเคราะห์และค่าความไม่แน่นอนในการวิเคราะห์ ทำให้มั่นใจได้ถึงความถูกต้องของผลการวิเคราะห์จากทางห้องปฏิบัติการของบริษัท โดยรายการที่ได้รับการรับรองตามมาตรฐานห้องปฏิบัติการ ISO/IEC 17025:2017 มีจำนวนรายการยา 15 โมเลกุล 27 ผลิตภัณฑ์ ปัจจุบันมีการขอขยายขอบข่ายอีก 5 ผลิตภัณฑ์ ในปี พ.ศ. 2569 ซึ่งรวมถึง empagliflozin (EMPABIT®) ขนาด 10 มก. และ 25 มก.

**Empagliflozin ขนาด 10 มก. และ 25 มก.** มีการจัดทำ specification/acceptance criteria ตาม ICH guideline ร่วมกับการอ้างอิงบริษัทยาต้นแบบ และได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผลการทดสอบหัวข้อต่างๆ ได้แก่ identification, assay, uniformity of dosage units, dissolution, microbial enumeration tests (total aerobic microbial count, total yeast and molds count), test for Escherichia coli และ degradation products (any unspecified impurity และ total impurities) ถือว่าผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ อีกทั้งยังได้มีการประเมินความเสี่ยงจากการเจือปนสาร nitrosamine ทั้งในกระบวนการผลิตและการจัดเก็บ โดย empagliflozin มีความเสี่ยงต่ำในการเกิด nitrosamine (เนื่องจากไม่มีโครงสร้าง amine) และไม่พบสาร nitrosating agent ใน raw materials ทางบริษัทได้มีการคัดเลือก excipients จากแหล่งที่สามารถระบุได้ว่าปราศจาก nitrosating agent หรือมีปริมาณน้อยที่สุด และเลือกใช้บรรจุภัณฑ์ (aluminium foil) ที่ปราศจากสารดังกล่าว นอกจากนี้ ระบบน้ำที่ใช้ในการผลิตเป็นไปตามมาตรฐานเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา รวมถึงเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตก็มีความปลอดภัยจากการตกค้างจากสารกลุ่ม nitrosamine เช่นกัน ในส่วนของการตรวจสอบผลการเจือปน elemental impurities ได้มีการตรวจสอบผลการตรวจวิเคราะห์ปริมาณโลหะหนัก (Class 1 และ Class 2A จำนวน 7 รายการ) ใน raw material ของ empagliflozin รวมถึง excipients ที่ใช้ในการผลิตพบว่าต่ำกว่า LOD (limit of detection) ส่วนเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตทำจาก stainless steel ก็มีความปลอดภัยจากการตกค้างของสารในกลุ่มโลหะหนักเช่นกัน




**Empagliflozin (EMPABIT®)** ขนาด 10 มก. และ 25 มก. เป็นยาสามัญที่มีคุณภาพผ่านเกณฑ์มาตรฐานและได้ผ่านการประเมินความเสี่ยงของการเจือปนจากสารกลุ่ม nitrosamine ที่อาจก่อมะเร็ง โดยพบว่ามีความเสี่ยงต่ำมาก และพบว่า elemental impurities น้อยกว่า LOQ (limit of quantification; น้อยกว่า PDE) ทำให้มั่นใจได้ถึงความปลอดภัยของการใช้ยา Empagliflozin (EMPABIT®) ขนาด 10 มก. และ 25 มก. ในรูปแบบเม็ดบรรจุในแผง alu-alu blister ป้องกันแสงและความชื้นเพื่อให้ยาคงคุณภาพตลอดอายุการเก็บรักษา โดยเม็ดยาขนาด 25 มก. มีขีดแบ่งครึ่งบนเม็ดยาเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถหักแบ่งเม็ดยาได้สะดวก และได้มีการทดสอบ in-use stability หลังจากหักแบ่งเม็ดยา (splitting tablets) และเก็บไว้ในซองพลาสติกเป็นเวลา 15 และ 30 วัน พบว่า degradation product น้อยกว่า LOQ, การละลายและปริมาณตัวยาสำคัญไม่เปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญ และการตรวจสอบเชื้อจุลชีพก็ยังผ่านตามมาตรฐานที่กำหนด ซึ่งข้อมูลดังกล่าวช่วยให้ผู้ป่วยเข้าถึงยา empagliflozin และบริหารยาได้ง่ายขึ้นอีกด้วย

References :
1. Thirunavukarasu S, Jex N, Chowdhary A, et al. Empagliflozin on cardiac energetics and function. Heart 2021;107:A118-A119.
2. Mortada I, Lee A, Sahu A, et al. Differential Outcomes With Empagliflozin and Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced Ejection Fraction With and Without Diabetes Mellitus. American Journal of Cardiology. 2026; 271, 13-19
3. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(4):422-434.
4. U.S. Pharmacopeial Convention. General Chapter <232> Elemental Impurities—Limits. In: USP-NF Online. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention; 2019. Accessed June 14, 2026. https://online.uspnf.com/