



การผลิตโครีโอพรีซิปีเตทชนิดแห้งโดยผ่านความร้อน
Production of
Heat Treated Freeze Dried Cryoprecipitate
(HTFDC)



ฝ่ายผลิตผลิตภัณฑ์โลหิต
ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย
ถนนอังรีดูนังต์ ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทร. 02-2513111 ต่อ 7100-7101
โทรสาร 02-2555558

❖ ความเป็นมา

ประเทศไทยพบผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียจำนวน 4,600 คน ในประชากร 60 ล้านคน ซึ่งต้องการ FVIII ประมาณ 120×10^6 IU ต่อปี ซึ่งผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย ต้องการผลิตภัณฑ์โลหิตที่เพียงพอ มีคุณภาพและปลอดภัย

ดังนั้น ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย จึงได้ทำการวิจัยและประดิษฐ์คิดค้นการเตรียมโครีโอพรีซิปีเตทชนิดแห้งโดยผ่านความร้อน (Heat Treated Freeze Dried Cryoprecipitate ; HTFDC) ราคาถูก เป็นผลิตภัณฑ์โลหิตที่มีประสิทธิภาพ โดยโครงการนี้ได้เงินทุนอุดหนุนการวิจัยประเภทพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ เมื่อปี พ.ศ. 2538 -2542

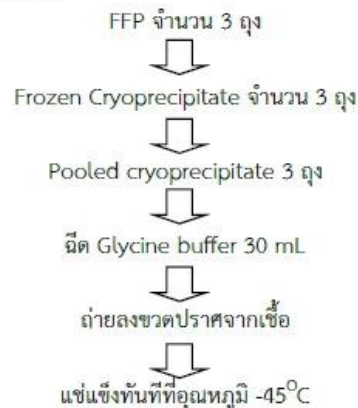
❖ วัตถุประสงค์

1. เพื่อผลิตโครีโอพรีซิปีเตทชนิดแห้งโดยผ่านความร้อน (HTFDC)
2. เพื่อศึกษาปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและคุณสมบัติทางเคมี

❖ วัสดุและวิธีการ

ขั้นตอนที่ 1 : การเตรียม HTFDC

นำพลาสมาสดแข็ง (Fresh Frozen Plasma : FFP) ที่ผลการคัดกรองเชื้อเป็นลบต่อ Anti-HIV, HIV-Ag, HBsAg, Anti-HCV และซิฟิลิส โดยนำมาเตรียมตามขั้นตอนดังนี้



ขั้นตอนที่ 2 : การศึกษาคุณสมบัติของ HTFDC และความคงทน

1. ศึกษาคุณสมบัติทางด้านกรดติดเชื้อ : Anti-HIV, HIV-Ag, HBsAg, Anti-HCV และซิฟิลิส
2. ศึกษาคุณสมบัติทางชีวภาพ : Pyrogen, Toxicity และ Sterility test
3. ศึกษาคุณสมบัติทางเคมี
4. ศึกษาปัจจัยการแข็งตัวของเลือด : FVIII activity, Fibrinogen, von Willibrand antigen (vWF:Ag), Ristocetin cofactor (RiCof)
5. ศึกษาความคงทนเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 4°C นาน 12 เดือน ของ HTFDC ที่ผ่านความร้อน 60°C นาน 72 ชั่วโมง

ขั้นตอนที่ 3 : การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลียของ HTFDC

ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย (Hemophilia) และโรควอนวิลลิแบรนด์ (vWD) ที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี โดยศึกษาการตอบสนองทางคลินิก ทางห้องปฏิบัติการ และความปลอดภัยของ HTFDC ในการใช้รักษาผู้ป่วย

❖ ผลการศึกษา

ขั้นตอนที่ 1 : การเตรียม HTFDC

สามารถเตรียม HTFDC ที่มีลักษณะเป็นผงสีเหลืองนวล สามารถละลายน้ำกลั่นได้ดี ได้สารละลายสีเหลืองนวล

ขั้นตอนที่ 2 : การศึกษาคุณสมบัติของ HTFDC และความคงทน

1. คุณสมบัติทางการติดเชื้อ

ให้ผลลบทุก lot ต่อ Anti-HIV, HIV-Ag, HBsAg, Anti-HCV และ ซิฟิลิส

2. คุณสมบัติทางชีวภาพ

มีผลลบทุก lot ในการตรวจ Pyrogen, Toxicity และ Sterility test

3. คุณสมบัติทางเคมี

คุณสมบัติทางเคมี	HTFDC
จำนวนตัวอย่าง (ขวด)	25
เวลาที่ใช้ในการละลาย (วินาที)	58 ± 35
pH	7.08 ± 0.04
Osmolarity (mOsmol/L)	303 ± 23
Total protein (g/L)	33.3 ± 6.0
Na ⁺ (mmol/L)	156 ± 12
K ⁺ (mmol/L)	1.30 ± 0.09
Cl ⁻ (mmol/L)	56 ± 3
CO ₂ ⁺ (mmol/L)	0.02 ± 0.08

4. ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด	จำนวน (ขวด)	HTFDC
1.FVIII (IU/ขวด 50 mL)	25	287 ± 57
Fibrinogen (mg/ขวด 50mL)	25	769 ± 253
vWF:Ag (unit/ขวด 50 mL)	42	655 ± 163
RiCoF (unit/ขวด 50 mL)	69	656 ± 313

5. ความคงทนเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 4°C นาน 12 เดือน ของ HTFDC ที่ผ่านความร้อน 60°C นาน 72 ชั่วโมง

ความคงทนทางด้านเคมี มีคุณสมบัติทางเคมีไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนความคงทนของระดับ FVIII จะมีความคงทนนาน 9 เดือน เมื่อเก็บไว้นาน 12 เดือน ระดับ FVIII จะลดลงประมาณ 10% จากชุดเริ่มต้น ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด	จำนวน (ขวด)	HTFDC
FVIII (IU/ขวด 50 mL)	25	287 ± 57
Fibrinogen (mg/ขวด 50 mL)	25	769 ± 253
vWF:Ag (unit/ขวด 50 mL)	42	655 ± 163
RiCoF (unit/ขวด 50 mL)	69	656 ± 313

6. ความคงทนเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 4°C นาน 12 เดือน ของ HTFDC ที่ผ่านความร้อน 60°C นาน 72 ชั่วโมง

ความคงทนทางด้านเคมี มีคุณสมบัติทางเคมีไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนความคงทนของระดับ FVIII จะมีความคงทนนาน 9 เดือน เมื่อเก็บไว้นาน 12 เดือน ระดับ FVIII จะลดลงประมาณ 10% จากชุดเริ่มต้น

ขั้นตอนที่ 3 : การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยของ HTFDC

ประสิทธิภาพของ HTFDC : สามารถใช้รักษาผู้ป่วยทั้งโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ vWD มีเภสัชจลศาสตร์ของผู้ป่วยใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์โลหิตที่นำเข้ามาจากต่างประเทศ

ความปลอดภัยของ HTFDC : ไม่พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรงใดๆ นอกจากมีผื่นที่ผิวหนังเล็กน้อยประมาณ 1 cm 1-2 จุด ในผู้ป่วย 2 ใน 23 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีสารต้าน FVIII เกิดขึ้น และไม่มีการเปลี่ยนแปลงค่าทางชีวเคมีเมื่อให้ HTFDC ติดต่อกันนาน 1 ปี

ส่วนเรื่องการติดเชื้อไวรัส พบว่า จากผู้ป่วย 9 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดติดเชื้อ HIV แต่มีผู้ป่วย 1 ราย มี Seroconversion ต่อ HCV

❖ สรุป

- HTFDC ที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นผงสีเหลืองนวล สามารถละลายน้ำกลั่นสำหรับยาฉีด (SWFI) ได้ดี ซึ่งใช้เวลาในการละลายประมาณ 1 นาที
- มีความปลอดภัยในการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (IV) ให้ผู้ป่วย ซึ่งเมื่อนำไปใช้ศึกษาในการรักษาผู้ป่วย ไม่พบภาวะแทรกซ้อน
- ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด มีปริมาณ FVIII 287 IU/ขวด 50 mL ให้ผลผลิต 40% ซึ่งได้ผลดีมาก และปริมาณ vWF:Ag และ RiCoF มีระดับสูงคือ 655 และ 656 unit/ขวด ตามลำดับ ซึ่งให้ผลผลิต 80% เป็นที่น้ำพอใจมาก
- HTFDC ที่ผลิตได้เป็นชนิด Low purity concentrate โดยมี FVIII 181 IU/gm protein
- เมื่อเก็บ HTFDC ไว้นาน 12 เดือน ที่อุณหภูมิ 2-8 °C คุณสมบัติทางด้านเคมีไม่เปลี่ยนแปลง ส่วน FVIII activity จะมีความคงทนนาน 9 เดือน ในเดือนที่ 12 จะลดลง 10% จากระดับเริ่มต้น ดังนั้นควรเพิ่มขนาดการใช้ขึ้นอีก 10% จากเดิม
- HTFDC สามารถรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ vWD ได้
- มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่เท่ากับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากต่างประเทศ
- HTFDC ที่ผ่านความร้อน 60°C นาน 72 ชั่วโมง สามารถทำลายเชื้อ HIV ได้ แต่สามารถทำลายเชื้อ HBV และ HCV ได้ในระดับหนึ่ง
- ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้ มีราคาถูกเมื่อเทียบกับของต่างประเทศ โดยมีราคาเพียง 10% ของราคาของต่างประเทศ เมื่อเทียบตาม unit ของ FVIII ต่อขวด ซึ่งสามารถประหยัดเงินตราต่างประเทศได้อย่างมาก
