

การพิจารณาความปลอดภัยช่วงชีวิตของยา (drug life cycle) เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

ตอนที่ 1 การพิจารณาความเท่าเทียมกันของเภสัชภัณฑ์



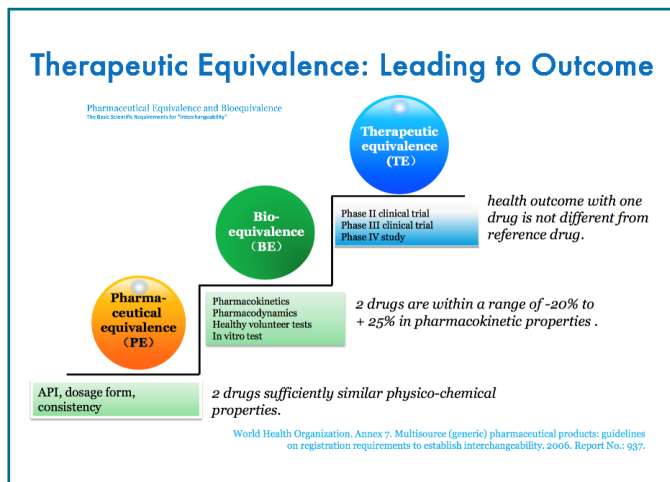
ดร.ภก.อนันต์ชัย วัศวเมขิน

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล

การพิจารณาถึงกระบวนการมีความสำคัญอย่างไร

ในปัจจุบันการพิจารณาเข้าสู่โรงพยาบาล แม้จะมีการประเมินคุณสมบัติตัวยาในหลายด้าน เช่น dissolution profile bioequivalence study เป็นต้น อย่างไรก็ตาม คุณลักษณะบางประการมักถูกละเลยในการพิจารณา ทั้งในด้านความเท่าเทียมกันของเภสัชภัณฑ์ เช่น ลักษณะรูปแบบผลึก (crystalline form) ผลขององค์ประกอบอื่น ๆ (pharmaceutical excipient) ผลกระทบของกระบวนการผลิตซึ่งส่งผลต่อความคงตัวและประสิทธิภาพ รูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ของยาและกลไกที่เกี่ยวข้อง รวมถึงความสามารถในการพิจารณาเลือกขนาดยา (strength) ในการศึกษาชีวสมมูล

ความเท่าเทียมกันในด้านการรักษาเป็นอีกประเด็นที่ต้องพิจารณาอย่างถี่ถ้วน และผู้ประเมินต้องมีความรู้ในการประเมินอย่างลึกซึ้ง เช่น เข้าใจการประเมินผลการรักษาของตัวยา และปัญหาการอนุมานผลกับบริบทภายในประเทศหรือโรงพยาบาล (external validity) เป็นต้น ซึ่งจะกล่าวในบทความตอนต่อไป ขั้นตอนการพิจารณาความเท่าเทียมกันของเภสัชภัณฑ์แสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ขั้นตอนการพิจารณาความเท่าเทียมกันของเภสัชภัณฑ์

ทั้งปัจจัยความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม และการรักษา ดังกล่าวอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ใช้ยา การพิจารณาประเมินยาทั้งกระบวนการตลอดช่วงชีวิตของยาซึ่งครอบคลุมทั้งความเท่าเทียมกันของผลิตภัณฑ์และความเท่าเทียมกันในการรักษาจึงเป็นสิ่งที่จำเป็น โดยเริ่มตั้งแต่การพิจารณาการสอบทวนความเท่าเทียมกับยาดั้งเดิมเป็นลำดับขั้น ตั้งแต่ กระบวนการผลิตยา pharmaceutical equivalence (PE) คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ความเท่าเทียมกันทางชีวสมมูล bioequivalence study (BE) และการพิสูจน์ความเท่าเทียมของผลการรักษา therapeutic equivalence (TE) ของผลิตภัณฑ์ยารวมถึงประสิทธิภาพของผลการรักษาและความปลอดภัยทางคลินิกภายหลังการขึ้นทะเบียนตำรับยา จึงมีความจำเป็นกับบริบทในประเทศไทย

การผลิตและความเท่าเทียมกันในทางเภสัชกรรม

ในการพิจารณาคุณภาพของยา กระบวนการผลิตและความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรมมีความสำคัญอย่างยิ่งนอกจากเรื่อง percent label amount หรือ dissolution profiles แล้วนั้น ผู้คัดเลือกยาอาจต้องพิจารณาถึง shelf-life specification requirement ตามมาตรฐานเภสัชตำรับ รวมถึงการประยุกต์ใช้องค์ความรู้ทั้งจาก general chapter and general notice ในการกำหนด TOR (Term of Reference) และ performance criteria¹ รูปแบบและคุณสมบัติของผลึกทั้งของ active pharmaceutical ingredients และของตำรับ โดยดูตั้งแต่แหล่งที่มา การประกันคุณภาพ กระบวนการผลิต เช่น ยาที่สนใจมีแหล่งที่มาของ active pharmaceutical ingredients (API) ที่ใด API และ finished product ดังกล่าวมีการรับรองผลการวิเคราะห์ตรงกันกับ specification ที่ขึ้นทะเบียนไว้ และเป็นไปตามมาตรฐานถูกต้องหรือเทียบเท่าตามที่เภสัชตำรับที่กฎหมายรับรองหรือไม่ เนื่องจากรูปแบบและคุณสมบัติดังกล่าวที่แตกต่างกันนั้นอาจจะส่งผลถึงกระบวนการผลิต

ทำให้อาจมีผลถึงคุณสมบัติของตัวยาประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ความเท่าเทียมกันทางชีวสมมูล

อ้างอิงจาก ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioequivalence Studies, Revision (2015)² การศึกษาความเท่าเทียมกันทางชีวสมมูล (bioequivalence) สำหรับยาทั่วไปที่ไม่ใช่ยาที่มีดัชนีการรักษาคแคบ (narrow therapeutic index) มีเกณฑ์ปกติที่ต้องพิจารณา เช่น ค่า 90% CI ของสัดส่วนค่าพารามิเตอร์ต้องอยู่ในช่วงร้อยละ 80-125 สัดส่วนพารามิเตอร์ควรอยู่ในช่วงร้อยละ 90-111 อย่างไรก็ตาม แม้ยาเลียนแบบจะผ่าน criteria เบื้องต้น การนำผลมาใช้ยังคงมีประเด็นที่มักมีความเข้าใจที่คลาดเคลื่อนในเรื่องการอนุมานความเท่าเทียมกันทางชีวสมมูล เช่น การศึกษาชีวสมมูลของยาชื่อสามัญ ต้องทำการศึกษาเทียบกับขนาดยาที่สูงสุดในท้องตลาดของบริษัทยาต้นแบบที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว (highest marketed strength) จึงสามารถอนุมานผลความเท่าเทียมทางชีวสมมูลในขนาดยาที่ต่ำกว่า แต่ไม่สามารถอนุมานผลชีวสมมูลจากขนาดยาต่ำไปสูงได้² การอนุมานยาขนาดต่ำไปสูงไม่สามารถทำได้ด้วยเหตุผลหลายประการ เช่น คุณสมบัติทาง pharmacokinetics และผลกระทบของสารประกอบในตำรับ เป็นต้น

ผลทางเภสัชจลนศาสตร์ การเพิ่มขนาดยาอาจทำให้เกิดคุณสมบัติ non-linear pharmacokinetic³ ทำให้ไม่สามารถคาดเดาการรักษาและผลข้างเคียงเป็นอัตราส่วนเส้นตรงได้ และอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย⁴ จำนวนและชนิดของสารช่วยทางเภสัชกรรมอาจส่งผลทำให้คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาเปลี่ยนแปลงไปเช่นกัน เช่น อาจมีผลต่อ AUC (Area under the curve) และ metabolic enzyme (โปรดศึกษารายละเอียดในหัวข้อผลกระทบต่อคุณสมบัติและกลไกในระดับโมเลกุลทางเภสัชจลนศาสตร์) และ transport proteins บางชนิด ด้วยเหตุผลดังกล่าว ทำให้การอนุมานผลชีวสมมูลจากขนาดต่ำไปสูงไม่สามารถทำได้⁵

ผลกระทบต่อคุณสมบัติและกลไกในระดับโมเลกุลทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

ในการศึกษาความเท่าเทียมกันของตัวยานั้นจะพิจารณาความเท่าเทียมกันของชีวสมมูลในสารสำคัญเป็นหลัก โดยมักจะละเลยผลของสารช่วยหรือองค์ประกอบอื่น ๆ ซึ่งอาจจะทำให้ผลทางเภสัชวิทยาเปลี่ยนแปลงไป บางการศึกษาแสดงให้เห็นว่าสารช่วยทางเภสัชกรรมที่แตกต่างกันส่งผลต่อ pharmacokinetics ที่แตกต่างกันด้วย การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าสารช่วยทางเภสัชกรรมบางชนิด เช่น polyethylene glycol 400 (PEG),

hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPCD) หรือ Cremophor EL (CrEL) อาจส่งผลต่อโปรตีนตัวพาที่สำคัญ เช่น organic anion transporting polypeptides (OATP) 1A2, OATP2B1, OATP1B1, and OATP1B3 เป็นต้น⁵ ซึ่งอาจส่งผลต่อการนำเข้าและส่งออกยาบางชนิด รวมถึงสารช่วยทางเภสัชกรรมยังมีผลต่อกระบวนการการศึกษา ในหนูทดลองแสดงให้เห็นว่าการได้รับสารช่วยทางเภสัชกรรม เช่น Tween[®] 20 and Cremophor[®] มีผลต่อ CYP3A4 ทำให้ total AUC ของ midazolam เพิ่มขึ้น 1.4-2.3 เท่า ในขณะที่ PEG-40 stearate and Pluronic[®] F68 ลด total AUC ของ midazolam 65-74% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม สารช่วยทางเภสัชกรรมอาจส่งผลถึงโปรตีนตัวพากลุ่ม ABC transport protein เช่น P-gp ด้วยเช่นกัน โดยการศึกษาทางคลินิกพบว่า PEG 400 ส่งผลต่อ P-gp ส่งผลให้การดูดซึมยา ranitidine เพิ่มขึ้นสูงสุด 63%⁶

กรณีศึกษา Atorvastatin

- การพิจารณาความเท่าเทียมกันในทางเภสัชกรรม Atorvastatin ในท้องตลาดมีรูปแบบผลึก 2 รูปแบบ คือ แบบผลึก (crystalline form) และแบบของแข็งอสัณฐาน (amorphous form) อ้างอิงจากการศึกษาของ Briggs, et al. 1999 ยา atorvastatin ในรูปแบบอสัณฐาน (amorphous form) มักจะมีปัญหา poor filtration และ drying characteristics ระหว่างการผลิตยาในปริมาณมาก ทำให้มีปัญหาในแง่ของการเสื่อมสภาพเมื่อสัมผัสกับแสง ออกซิเจน ความชื้น และความร้อน นอกจากนี้ ยา atorvastatin ในรูปแบบดังกล่าวนี้ยังพบปัญหาเรื่อง impurity อีกด้วย⁷

มาตรฐาน API ของยา atorvastatin มีความแตกต่างกันในเรื่อง specification โดย atorvastatin รูปแบบอสัณฐาน (amorphous form) มีข้อกำหนดที่มากกว่ารูปแบบผลึก (crystalline form) โดยเฉพาะในหัวข้อ packaging and storage condition และ impurity test เช่น การป้องกันการสัมผัสกับแสง ออกซิเจน ความชื้น และความร้อนตามมาตรฐานเภสัชตำรับ¹ ทำให้มีความเสี่ยงต่อการไม่ได้มาตรฐาน โดยมีกรณีที่เกิดขึ้นจริง (real world data) คือ การเรียกคืนยา atorvastatin รูปแบบอสัณฐาน (amorphous form) บางชื่อการค้าโดย US-FDA ในปี ค.ศ. 2009 เนื่องจากการมี impurity ที่สูงกว่ามาตรฐานยอมรับได้ และบางชนิดเป็น impurity ซึ่งนอกเหนือจากเภสัชตำรับ⁸

การให้ความสำคัญต่อ elemental impurities เช่น การวิเคราะห์ความเสี่ยงในทุกขั้นตอนตลอดกระบวนการผลิต (risk assessment report) เพื่อประกันคุณภาพและความปลอดภัยมากกว่าการสุ่มตรวจแค่ยาสำเร็จรูป (finished product) บาง lot การผลิต จากกรณีศึกษาของยา atorvastatin ต่างชนิดและชื่อการค้า

มีการให้ความสำคัญกับการควบคุมการผลิตและการประกันคุณภาพที่เข้มงวดมากขึ้นเรื่อยๆ ผู้คัดเลือกยาจึงควรพิจารณาประเด็นดังกล่าวเพื่อความปลอดภัยในการรับประทานยาในระยะยาว เช่น มีการวิเคราะห์ความเสี่ยงในจุดของการผลิตหรือไม่ เนื่องจากกระบวนการดังกล่าวนอกจากควบคุมปริมาณ elemental impurities ในทุก ๆ lot การผลิต ยังทำให้ได้ความบริสุทธิ์ของผงยาที่สูงกว่า มีความสม่ำเสมอของอนุภาค (particles uniformity) ที่ดีกว่า ทำให้มีปัญหา poor filtration และ drying characteristics ระหว่างการผลิตต่ำกว่า เมื่อยาจึงมีปัญหาการเสื่อมสภาพของยาที่ต่ำกว่า เมื่อสัมผัสแสง ความร้อน ความชื้น หรือออกซิเจน และส่งผลถึงกระบวนการตั้งตำรับ (formulation) ทำให้มีปัญหาอันเนื่องมาจากการผลิตยาเม็ดและการละลาย รวมถึงการปลดปล่อยตัวยาที่อาจจะแตกต่างกันในแต่ละสูตรตำรับ

• การพิจารณาชีวสมมูล

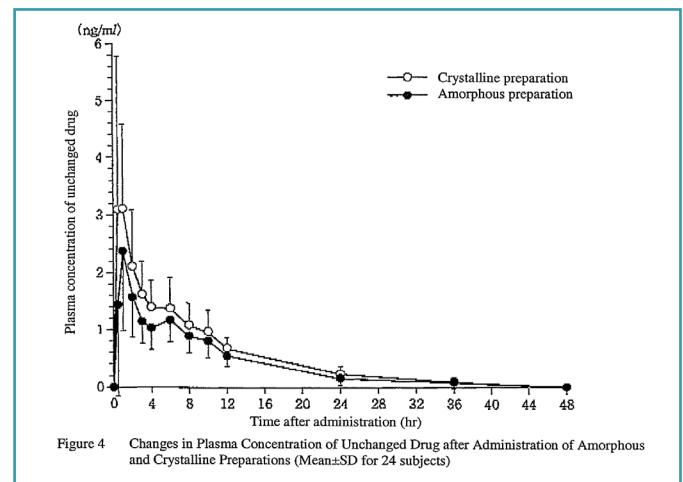
ประเด็นปัญหาสำคัญของการใช้ยา atorvastatin คือ ความเท่าเทียมกันของขนาดยา atorvastatin 40 mg 2 เม็ด และ atorvastatin 80 mg มีชีวสมมูลกันหรือไม่ หากยาชื่อสามัญจำหน่ายแค่ atorvastatin 40 mg ไม่ได้ศึกษาชีวสมมูลที่ขนาด 80 mg ในกรณีที่ต้องการผลชีวสมมูลของ 80 mg ควรมีการศึกษาชีวสมมูลของทั้ง 2 ความแรง เนื่องจากหากอ้างอิงจาก ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioequivalence Studies, Revision (2015)² การขอ waive การทำชีวสมมูลสามารถทำได้หากมีข้อมูลการทำชีวสมมูลในขนาดสูงสุด เช่น หากผู้ผลิตยาสามัญมีข้อมูลชีวสมมูล atorvastatin 80 mg สามารถขออนุมานผลใน 40 mg, 20 mg และ 10 mg ได้ แต่หากมีข้อมูล 40 mg ไม่สามารถขออนุมานผลใน 80 mg ได้ เนื่องจากปัจจัยหลายประการ เช่น คุณสมบัติทาง pharmacokinetics และผลกระทบของสารประกอบในตำรับ ดังที่กล่าวมาแล้วในหัวข้อความเท่าเทียมกันทางชีวสมมูล

เมื่อพิจารณาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ atorvastatin มี AUC และ Cmax ซึ่งวัดจาก active metabolites ที่สามารถยับยั้ง HMG-CoA reductase ได้ พบว่ามีความสัมพันธ์กันแบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetics) กับขนาดยาที่ให้ โดยความสัมพันธ์แบบ non-linear ดังกล่าวอาจเกิดจากการอิ่มตัวของโปรตีนตัวพาซึ่งนำยาเข้าสู่เซลล์ตับ¹⁰ หรือการขับออกยาและ active metabolites ออกทางน้ำดีที่ลดลง โดยจะเห็นความเป็น non-linear pharmacokinetics ตั้งแต่ขนาด 2.5 mg ถึง 80 mg¹¹ และเห็นความสัมพันธ์ดังกล่าวอย่างชัดเจนตั้งแต่ขนาด 40 mg^{10,11} ขึ้นไป ทำให้ไม่สามารถคาดเดาการรักษาและผลข้างเคียงเป็นอัตราส่วนจำนวนเท่าได้ ซึ่งอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย⁴ จึงเป็นหลักฐานสนับสนุนว่าไม่สามารถอนุมานผลของ atorvastatin ในขนาดต่ำ

ให้มีชีวสมมูลเทียบเท่ากับ atorvastatin ขนาดสูงแม้จะมีจำนวนมิลลิกรัมรวมเท่ากัน

• การพิจารณาเภสัชจลนศาสตร์

แม้ยา atorvastatin จะถูกจัดอยู่ใน BCS Class II ซึ่งเป็นยาที่มีการละลายต่ำ จึงเป็นเหตุผลของการเลือกใช้ atorvastatin รูปแบบอสัณฐาน (amorphous form) เพราะเชื่อว่าสามารถแก้ปัญหา solubility ได้ แต่อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถสรุปได้ว่ายา atorvastatin รูปแบบผลึก (crystalline form) จะมี solubility หรือ bioavailability ที่ต่ำกว่ารูปแบบอสัณฐาน (amorphous form) เสมอไป เช่น ยา atorvastatin รูปแบบผลึก (crystalline form) ของยาดันแบบได้คัดเลือกรูปแบบผลึกที่มีการละลายที่ดี และความคงตัวสูง โดยในระหว่างการพัฒนาทางบริษัทผู้พัฒนาได้ค้นพบผลึกมากกว่า 20 ชนิด^{12,13} และผู้ผลิตเลือกใช้รูปแบบผลึก (crystalline form) ซึ่งมีความคงตัวและการละลายดีซึ่งมีอัตราการละลายใน 24 ชั่วโมง ไม่แตกต่างกับรูปแบบอสัณฐาน (amorphous form) ใน stimulate intestinal fluid¹³ นอกจากนี้การศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบว่ายา atorvastatin รูปแบบผลึก (crystalline form) มี bioavailability สูงกว่าดังรูปที่ 2 โดยรูปแบบผลึก (crystalline form) มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของ Cmax และ Area Under the Curve ที่ AUC_{0->∞} สูงกว่าของแข็งอสัณฐาน (amorphous form) ร้อยละ 42.5 และ 32.2 ตามลำดับ โดยการศึกษาอธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าวด้วยว่ายา atorvastatin รูปแบบผลึก (crystalline form) มี specific surface area และมี dissolution rate ที่สูงกว่า¹⁴



รูปที่ 2 bioavailability ของยา atorvastatin รูปแบบผลึก (crystalline form) และรูปแบบอสัณฐาน (amorphous form)

Atorvastatin เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง HMG-CoA reductase inhibitor ซึ่งต้องอาศัยตัวพา เช่น OATP1B1, PePT1 receptor¹⁰ ในการนำยาเข้าสู่เซลล์ตับทำให้ระดับยาในกระแสเลือดอาจไม่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ US-FDA และ EMEA จึงแนะนำ

ให้วัด active metabolites ของยาทั้ง ortho-hydroxylate atorvastatin และ para-hydroxylate atorvastatin¹⁵ ซึ่งเป็น metabolites ที่ออกฤทธิ์เหมือน parent drug ของยาหลังจากผ่านกระบวนการ metabolism ผ่านตับ^{16,17} เนื่องจากสะท้อนปริมาณยาที่ออกฤทธิ์ต่อ hepatocytes

ความแตกต่างอาจนำมาสู่ผลลัพธ์การรักษาทางคลินิกที่แตกต่างกัน

การศึกษาวิจัยในผู้ป่วย clinical trial phase III⁷ ที่ถูกอ้างอิงในเวชปฏิบัติ ศึกษาด้วยรูปแบบผลึก (crystalline form) และยังไม่ปรากฏการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ใน atorvastatin รูปแบบอสัณฐาน (amorphous form) และมีข้อมูล real world data บ่งชี้ว่าของแข็งรูปแบบอสัณฐาน (amorphous form) มีผลลดค่าไต (eGFR) ของผู้ป่วย⁹ อาจบ่งชี้ได้ว่าความแตกต่างและความไม่เท่าเทียมกันทางเภสัชกรรมอาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย

ยา atorvastatin รูปแบบต่างผลึกกัน ต่างชื่อการค้า อาจจะมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่แตกต่างกัน การศึกษา quasi experimental ซึ่งเก็บข้อมูลในมหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งเป็นการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยซึ่งใช้ยา atorvastatin original อย่างน้อย 3 เดือน และเปลี่ยนมาใช้ยาเลียนแบบ atorvastatin

เป็นเวลา 1 ปี โดยวัดผลก่อนและหลังการเปลี่ยนมาใช้ยา พบว่าหลังจากเปลี่ยนมาใช้ atorvastatin รูปแบบอสัณฐาน (amorphous form) พบว่าผู้ป่วยมี eGFR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังมีการเปลี่ยนยา (2.55 ml/min/1.73 m²; p < 0.001) และพบปัญหา ระดับ serum creatinine ที่เพิ่มสูงขึ้น 0.07 mg/dL อย่างมีนัยสำคัญ จะเห็นได้ว่าแม้ยาที่มีข้อพิสูจน์ว่ามีชีวสมมูลในประเทศไทย อาจให้ผลการรักษาและผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน

บทสรุป

ในการพิจารณาประสิทธิภาพและความเท่าเทียมของยา ผู้คัดเลือกยาในทุกระดับตั้งแต่ในระดับโรงพยาบาลจนถึงผู้กำหนดนโยบายควรพิจารณาคุณภาพยาแบบองค์รวมตลอดวงจรอายุยา (drug life cycle) โดยเริ่มตั้งแต่การพิจารณาความเท่าเทียมกัน ในทางเภสัชกรรมและชีวสมมูล ความเท่าเทียมกันทางเภสัชจลนศาสตร์ และกลไกทางเภสัชวิทยาโมเลกุลที่เกี่ยวข้อง การสอบทวนความเท่าเทียมในการรักษาและความปลอดภัยโดยผสมผสานความรู้ทางด้านเภสัชกรรมและการผลิตยา ความรู้ทางเภสัชวิทยา และชีวสมมูล เนื่องจากความแตกต่างดังกล่าวอาจนำมาสู่ผลลัพธ์ทางคลินิกที่แตกต่างกัน การพิจารณาผลทางคลินิกเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ต้องพิจารณาอย่างถี่ถ้วนดังที่จะกล่าวในตอนต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia 2016: USP 39; The national formulary: NF 34. Rockville, Md: United States Pharmacopeial Convention, Cop; 2015.
2. ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioequivalence Studies, Revision 1, 2015. <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/ASEAN-Guideline-Conduct-Bioequivalence-1.PDF>. Accessed January 8, 2024.
3. Lin JH. Dose-dependent pharmacokinetics: Experimental observations and theoretical considerations. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 1994 Jan;15(1):1-31.
4. Sahota T, Danhof M, Della Pasqua O. Pharmacology-based toxicity assessment: Towards quantitative risk prediction in humans. *Mutagenesis*. 2016;31(3):359-74.
5. Engel, Annett, et al. "Pharmaceutical excipients influence the function of human uptake transporting proteins." *Molecular pharmaceutics* 9.9 (2012): 2577-81.
6. Zhang W, Li Y, Zou P, Wu M, Zhang Z, Zhang T. The Effects of Pharmaceutical Excipients on Gastrointestinal Tract Metabolic Enzymes and Transporters—an Update. *The AAPS Journal*. 2016 May 16;18(4):830-43.
7. Newman A, Wenslow R. Solid form changes during drug development: good, bad, and ugly case studies. *AAPS Open*. 2016 Feb 25;2(1).
8. Research C for DE and. FDA Statement on the Ranbaxy Atorvastatin Recall. FDA [Internet]. 2018 Nov 3; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-statement-ranbaxy-atorvastatin-recall>
9. Manasirisuk P, Chainirun N, Tiamkao S, Lertsinudom S, Phunikhom K, Sawanyawisuth K. Long Term Efficacy of Generic Atorvastatin by a University Hospital Database. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022 Apr 19;10(A):947-50.
10. Lennernäs H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(13):1141-60. doi: 10.2165/00003088-200342130-00005. PMID: 14531725.
11. Cilla DD, Whitfield LR, Gibson DM, Sedman AJ, Posvar EL. Multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1996 Dec;60(6):687-95.
12. Shete G, Puri V, Kumar L, Bansal AK. Solid State Characterization of Commercial Crystalline and Amorphous Atorvastatin Calcium Samples. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2010 Mar 30 [cited 2019 Mar 8];11(2):598-609. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902319/>
13. Petition, Pfizer Citizen. "Docket no. 2005P-0452." FDA's decision concerning approvals of generic versions of atorvastatin (2005).
14. Oishi S, Watanabe T. Atorvastatin (CI-981) Clinical pharmacokinetic study-Relative Bioavailability of Amorphous and Crystalline preparation atorvastatin. Oishi S, editor. *Japanese Pharmacology & Therapeutics (JPT)*. 1998 Nov;26(8):67-77.
15. US Department of Health and Human Services, & Food and Drug Administration. Contains non-binding recommendations: draft guidance on atorvastatin.
16. Loan Bâldea. Why Ortho- and Para-Hydroxy Metabolites Can Scavenge Free Radicals That the Parent Atorvastatin Cannot? Important Pharmacologic Insight from Quantum Chemistry. *Molecules*. 2022 Aug 8;27(15):5036-46.
17. Lins RL, Matthys KE, Verpooten GA, Peeters PC, Dratwa M, Stolar JC, et al. Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003 May 1;18(5):967-76.