

Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

# การประกันคุณภาพยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

สุบศรี อังบริบูรณ์ไพศาล

มาศวลัย ลิขิตชนเศรษฐ์

โรจนา โกวิทวัฒนพงศ์

สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

## บทคัดย่อ

การติดตามและประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ หลังการจัดซื้อและส่งมอบของโรงพยาบาลรัฐ 385 แห่ง เพื่อสร้างความเชื่อมั่นแก่ผู้ใช้บริการในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า รายงานนี้เป็นการศึกษาแบบ prospective study โดยห้องปฏิบัติการของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เพื่อให้ได้ข้อมูลคุณภาพยาที่จะใช้เป็นแนวทางในการจัดซื้อยาแต่ละรายการตามชื่อสามัญทางยา การตรวจสอบใช้วิธีวิเคราะห์และเกณฑ์มาตรฐานตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับใหม่กว่า การสุ่มตัวอย่างใช้วิธีสุ่มแบบง่าย อย่างน้อย 3 รุ่นผลิตในแต่ละทะเบียนตำรับยา ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2547 - 2550 ได้ตรวจสอบคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาจาก 172 รายการในบัญชียาหลักแห่งชาติ ฉบับ พ.ศ. 2547 จำนวนทั้งสิ้น 5,693 ตัวอย่างรวม 1,532 เลขทะเบียนตำรับยา ทั้งผลิตในประเทศและนำเข้า โดยตัวอย่าง เป็นรูปแบบยาเม็ด ยาแคปซูล ยาฉีดและรูปแบบอื่นๆ ร้อยละ 65, 13, 13 และ 9 ตามลำดับ ผลการตรวจสอบคุณภาพผลิตภัณฑ์ยา พบว่าร้อยละ 90.0 ของจำนวนตัวอย่าง หรือเท่ากับร้อยละ 83.0 ของจำนวนทะเบียนตำรับยา ผ่านเกณฑ์มาตรฐานตามตำรายาทุกหัวข้อที่ตรวจสอบ อีกร้อยละ 10 ของจำนวนตัวอย่าง หรือ 261 ทะเบียนตำรับยา มีคุณภาพไม่สม่ำเสมอในแต่ละรุ่นผลิต หัวข้อหลักที่พบผิดมาตรฐาน คือ related substances หรือ chromatographic purity และการละลายของตัวยาสาเหตุสำคัญคือ ผู้ผลิตไม่ได้ปรับปรุงคุณภาพตามเกณฑ์มาตรฐานในตำรายา เพราะทะเบียนตำรับยาไม่อายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ผู้ผลิตได้รับใบอนุญาตผลิต ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ได้จัดทำสารสนเทศด้านคุณภาพยาเผยแพร่สู่โรงพยาบาลเพื่อการจัดซื้อยาและการทบทวนทะเบียนตำรับยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยเสนอคณะกรรมการยาพิจารณาแก้ไขหรือเพิกถอนทะเบียนตำรับยา ในกรณีที่พิสูจน์ได้ว่ายาไม่มีผลในการรักษา

**คำสำคัญ:** บัญชียาหลักแห่งชาติ, การประกันคุณภาพยา

## บทนำ

ตามระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรีว่าด้วยการพัสดุ พ.ศ. 2535<sup>(1)</sup> กำหนดให้ส่วนราชการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข จัดซื้อยาตามชื่อสามัญที่ระบุไว้ในบัญชียา

หลักแห่งชาติที่คณะกรรมการแห่งชาติด้านยากำหนดไม่น้อยกว่าร้อยละ 80 ของเงินงบประมาณ ซึ่งรายการยาที่ระบุในบัญชียาหลักแห่งชาติได้รับการกลั่นกรองถึงความจำเป็นและสมเหตุผลในการใช้ยาโดยคณะ

กรรมการแห่งชาติด้านยาซึ่งประกอบด้วยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในแต่ละโรคและเภสัชกร เพื่อใช้เป็นแนวทางใช้ยาอย่างสมเหตุผลและช่วยควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยาที่ไม่จำเป็นได้ ซึ่งโรงพยาบาลชุมชนในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขใช้งบประมาณส่วนใหญ่ซื้อยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยเฉพาะบัญชี ก<sup>(2)</sup> และจากระเบียบกระทรวงสาธารณสุข ว่าด้วยการซื้อยาและเวชภัณฑ์ที่มีใช้ยา (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2546<sup>(3)</sup> กำหนดการตรวจรับยาที่จัดซื้อให้ใช้หนังสือรับรองจากผู้ผลิต โดยไม่ต้องใช้หนังสือรับรองของหน่วยงานที่กระทรวงสาธารณสุขรับรอง หากคณะกรรมการตรวจรับไม่มั่นใจคุณภาพให้รอการตรวจรับไว้ก่อนและให้ผู้ซื้อส่งตัวอย่างไปตรวจวิเคราะห์ที่หน่วยงานที่กระทรวงสาธารณสุขรับรอง ซึ่งพบปัญหาแต่ละโรงพยาบาลมีการส่งผลิตภัณฑ์ยาตรวจวิเคราะห์ซ้ำซ้อนกัน โดยเป็นผลิตภัณฑ์ยาจากแหล่งผลิตเดียวกันและซ้ำรุ่นผลิตภัณฑ์เป็นจำนวนมาก ทำให้ต้องตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างซ้ำซ้อนและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็นและไม่ครอบคลุมผลิตภัณฑ์ยาจากทุกแหล่งผลิตที่มีใช้ในโรงพยาบาล ดังนั้นกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งเป็นห้องปฏิบัติการของชาติ จึงได้ดำเนินการประกันคุณภาพยาตามชื่อสามัญที่ระบุในบัญชียาหลักแห่งชาติ ฉบับ ปี พ.ศ. 2547<sup>(4)</sup> เริ่มจากบัญชี ก ซึ่งใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาลุขภาพที่พบบ่อย โดยการสุ่มตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในโรงพยาบาล หลังการจัดซื้อและส่งมอบ เพื่อตรวจสอบและประเมินคุณภาพยา โดยการสุ่มตัวอย่างไม่ให้เกิดความซ้ำซ้อนในรุ่นผลิตของยาแต่ละเลขทะเบียนและครอบคลุมทุกแหล่งผลิตที่มีใช้ในโรงพยาบาลขณะนั้น ซึ่งเป็นการลดภาระและค่าใช้จ่ายในการสุ่มตัวอย่างส่งตรวจโดยโรงพยาบาลเอง โดยใช้วิธีการตรวจสอบและประเมินคุณภาพตามมาตรฐานตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ<sup>(5)</sup> หรือฉบับใหม่กว่าเป็นหลัก

ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2545 ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจสอบคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาระหว่างห้องปฏิบัติการของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ในส่วน

กลางคือ สำนักยาและวัตถุเสพติด และในส่วนภูมิภาค คือ ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ เพื่อให้มั่นใจในศักยภาพของห้องปฏิบัติการว่าเป็นมาตรฐานเดียวกัน และดำเนินการประกันคุณภาพยาที่ใช้ในโรงพยาบาลของรัฐ ตั้งแต่ปีงบประมาณ พ.ศ. 2546<sup>(6)</sup>

### บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547

รายชื่อสามัญทางยา(generic name) ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 ประกอบด้วยยา 17 กลุ่ม รวมทั้งสิ้น 629 รายการหรือ 882 รูปแบบยา (dosage form) เพราะมีชื่อสามัญทางยาบางรายการที่กำหนดให้อยู่ในบัญชีได้มากกว่า 1 รูปแบบ เช่น ยาเม็ดไม่เคลือบ (tablet) และยาเม็ดเคลือบ (coated tablet) เป็นต้น รายการยาทั้งหมดแบ่งเป็นบัญชีย่อย 5 บัญชี ได้แก่ บัญชี ก. ข. ค. ง. และ จ. โดย บัญชี ก. เป็นรายการยามาตรฐานที่ใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาลุขภาพที่พบบ่อยและควรเลือกใช้เป็นอันดับแรกตามข้อบ่งใช้ของยานั้น

บัญชี ข. เป็นยาที่ใช้แทนบัญชี ก.กรณีที่ใช้ไม่ได้ผล หรือใช้ไม่ได้ หรือจัดหายา บัญชี ก.ไม่ได้

บัญชี ค.ใช้ในโรคเฉพาะทางโดยผู้ชำนาญ และมีรายละเอียดการสั่งใช้อื่น ๆ

บัญชี ง. เป็นรายการยาที่มีหลายข้อบ่งใช้ ในการเบิกจ่ายควรนำข้อบ่งใช้และเงื่อนไขไปประกอบการพิจารณา

บัญชี จ.รายการยาสำหรับโครงการพิเศษของหน่วยงานรัฐที่มีการกำหนดวิธีการใช้และการติดตามประเมินการใช้ยา โดยมีหน่วยงานรับผิดชอบ

นอกจากนี้ยังมีรายการยาจากสมุนไพร บัญชียาสำหรับงานสาธารณสุขมูลฐาน และรายการเภสัชตำรับโรงพยาบาล พบวกไว้ด้วย

การประกันคุณภาพยาในบัญชียาหลักแห่งชาตินี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาตามมาตรฐานสากลและเป็นข้อมูลในการทบทวนทะเบียนตำรับยา และเผยแพร่ข้อมูลด้านคุณภาพยาให้ผู้เกี่ยวข้องในโรงพยาบาลใช้เป็นแนวทางในการกำหนด

คุณลักษณะของยา (specification) ที่จัดซื้อตามมาตรฐานดังกล่าว รวมทั้งเป็นการผลักดันให้ผู้ผลิตเอาใจใส่เรื่องคุณภาพยาเพื่อการแข่งขันมากขึ้น

### วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ prospective study ในปีงบประมาณ 2547-2550 โดยมีขอบเขตการศึกษาเพื่อตรวจสอบและประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาตามชื่อสามัญที่ระบุในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 ที่ใช้มากในโรงพยาบาลทั้งในด้านปริมาณและมูลค่าการใช้รวมสูงใน 150 อันดับแรก ซึ่งรวมถึงกลุ่มยาที่มีคุณสมบัติไม่คงสภาพ กลุ่มยาที่ละลายน้ำยากที่คาดว่าจะมีปัญหาคงต้องตรวจติดตาม ตลอดจนยาที่มีการปรับปรุงข้อกำหนด (requirements) ใหม่ในตำรายา รวมทั้งยาที่มีการรายงานปัญหามายังศูนย์รวบรวมข้อมูลปัญหาคุณภาพยา ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยเลือกรูปแบบยาชนิดกินและยาฉีดมาดำเนินการก่อน

#### การสุ่มตัวอย่าง

1. กำหนดรายการยาตามชื่อสามัญและจำนวนตัวอย่างแต่ละรายการที่ต้องการสุ่มเพื่อตรวจสอบและประเมินคุณภาพในแต่ละปี
2. จัดทำแบบฟอร์มเพื่อให้โรงพยาบาลกรอกข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาแต่ละรายการเกี่ยวกับแหล่งผลิต ชื่อการค้า รุ่นผลิต (batch / lot) ขนาดความแรง เลขทะเบียนยา วันผลิตและวันหมดอายุ
3. ส่งเกณฑ์วิธีดำเนินงาน (protocol) ให้โรงพยาบาลของรัฐทั้งในและนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุขและสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดทราบ เพื่อขอความร่วมมือโรงพยาบาลกรอกข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาที่มีใช้ในหน่วยงานตามแบบฟอร์มในข้อ<sup>(1)</sup> และส่งกลับกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ทางโทรสารหรือไปรษณีย์
4. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์บันทึกข้อมูลที่ได้รับจากโรงพยาบาลในโปรแกรมการสุ่มตัวอย่างผ่านระบบคอมพิวเตอร์
5. ทำการสุ่มเลือกผลิตภัณฑ์ยาแต่ละรายการ

ให้ครอบคลุมทุกเลขทะเบียนทั้งผลิตในประเทศและนำเข้าจากต่างประเทศ และกระจายสุ่มจากโรงพยาบาลต่าง ๆ ในทุกภาคของประเทศ และไม่ให้ซ้ำรุ่นผลิตในแต่ละเลขทะเบียน ผลิตภัณฑ์ยาที่เลขทะเบียนยาเดียวกันซึ่งหมายถึงแหล่งผลิตเดียวกันแต่มีหลายรุ่นผลิต จะใช้วิธีสุ่มแบบง่าย (simple random sampling) อย่างน้อย 3 รุ่นผลิตต่อ 1 เลขทะเบียนยา<sup>(7)</sup> กรณีที่มีรุ่นผลิตไม่ถึง 3 รุ่นจากข้อมูลที่โรงพยาบาลส่งให้ก็สุ่มไว้และสุ่มเพิ่มเติมต่อไป

6. แจ้งรายการยาที่ถูกสุ่มเลือกให้โรงพยาบาลนั้น ๆ ทราบอย่างเร่งด่วน เพื่อส่งผลิตภัณฑ์ยานั้นให้กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ตรวจสอบคุณภาพ

#### การตรวจสอบคุณภาพยา

วิธีตรวจสอบและเกณฑ์อ้างอิงใช้มาตรฐานในตำรายา USP<sup>(8)</sup> หรือ BP<sup>(9)</sup> ฉบับที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับใหม่กว่าเป็นเกณฑ์ตัดสินผล ส่วนผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่มีรายละเอียดและเกณฑ์มาตรฐานในตำรายา จะใช้วิธีและเกณฑ์มาตรฐานของผู้ผลิตที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้หรือวิธีที่พัฒนาขึ้น ซึ่งมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ ก่อนนำไปใช้<sup>(11-12)</sup>

#### หัวข้อตรวจสอบและเกณฑ์มาตรฐานตามตำรายา

ผลิตภัณฑ์ยาแต่ละรูปแบบหรือรูปแบบยาเดียวกัน แต่ตัวยาสสำคัญต่างกัน อาจมีหัวข้อให้ตรวจสอบคุณภาพ (requirements) ไม่เท่ากัน แต่มีหัวข้อหลัก ๆ ที่ตรวจสอบในทุกรูปแบบยา คือ ลักษณะภายนอก การตรวจเอกลักษณ์ของตัวยา และการหาปริมาณตัวยาสสำคัญ สำหรับเกณฑ์มาตรฐานทั่วไปของแต่ละหัวข้อที่ตรวจสอบ มีรายละเอียดดังต่อไปนี้ (ยกเว้นจะกำหนดเป็นอย่างอื่นเฉพาะบางผลิตภัณฑ์)

##### 1. ลักษณะภายนอก (Appearance)

ยาเม็ด ต้องไม่กร่อนแตกหัก หรือ เคลือบเม็ดยาหลุด สีสม่ำเสมอ แคปซูลผิวต้องเรียบ พงยาไม่ขึ้น ยาน้ำหรือยาฉีดต้องไม่ตกตะกอนหรือรัวซึม ไม่มีสิ่งแปลกปลอม ยาน้ำแขวนตะกอนต้องเป็นเนื้อเดียวกันหลังการเขย่า เป็นต้น

2. การตรวจเอกลักษณ์ (Identification)

โดยการเปรียบเทียบสารละลายตัวอย่างกับสารละลายมาตรฐานโดยวิธี spectrophotometry หรือ chromatography หรือ วิธีอื่น ๆ ตามที่ระบุไว้

3. ความสม่ำเสมอของมวลหรือปริมาณตัวยาในแต่ละหน่วย (Uniformity of mass, BP หรือ Uniformity of dosage unit, USP) ซึ่งมีการทดสอบ 2 แบบ ขึ้นกับปริมาณตัวยาในแต่ละหน่วย หรือโดยเป็นสัดส่วนกับสารทำเจือจาง คือ

แบบที่ 1 หาค่าเบี่ยงเบนจากน้ำหนักเฉลี่ย (weight variation หรือ uniformity of weight)

แบบที่ 2 ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาในแต่ละหน่วย (content uniformity หรือ uniformity of content)

4. เวลาในการแตกกระจายของเม็ดยา (Disintegration)

ตำรายา BP กำหนดทั่ว ๆ ไป ดังนี้ ยาเม็ดไม่เคลือบ (uncoated) ≤ 15 นาที ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ยาแคปซูล ยาเหน็บ ≤ 30 นาที ยาเม็ดเคลือบน้ำตาล ≤ 60 นาที และยาเม็ดเคลือบเอนเทอริค (enteric coated) ต้องไม่แตกกระจายในสภาวะกรด 2 ชั่วโมง แต่แตกกระจายในสภาวะด่างภายใน 1 ชั่วโมง

5. การละลายของตัวยา (Dissolution)

ใช้วิธีตามตำรายา USP เป็นหลัก เพราะ USP จะกำหนดให้ทดสอบ การละลายของตัวยาในสภาวะที่กำหนดแทนการทดสอบเวลาในการแตกกระจายของเม็ดยาเกือบทุกตำรับที่เป็นยาจากรูปแบบของแข็ง (oral solid dosage form) หรือยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) สำหรับยาเม็ดเคลือบเอนเทอริค ตำรายา USP กำหนดให้ตรวจหาปริมาณตัวยาที่ละลาย ซึ่งแตกต่างจากตำรายา BP ที่ดูเฉพาะการแตกหรือไม่แตกกระจายของเม็ดยา เท่านั้น

การทดสอบตาม USP ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน ๆ ละ 6, 6 และ 12 เม็ด รวม 24 เม็ด อาจสรุปผลได้ตั้งแต่ขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งหรือต้องทดสอบทั้ง 3

ขั้นตอน

6. Related substances / Chromatographic purity

การตรวจหาสารอื่นที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญในตำรับซึ่งอาจเกิดขึ้นในกระบวนการสังเคราะห์ตัวยาสำคัญ หรือเป็นสารละลายตัวของตัวยาสำคัญ หรือเป็นสารสกัดร่วม (co- extracted) ที่ได้จากการสกัดตัวยาจากสมุนไพร

7. ปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay หรือ Content of active ingredient)

มาตรฐานทั่วไปกำหนดในช่วง ร้อยละ 90.0-110.0 บางตัวยาที่มีดัชนีการรักษาคาบ จะกำหนดเป็นร้อยละ 95.0-105.0 และตัวยาที่ไม่คงสภาพ อาจกำหนดแตกต่างออกไป เป็น ร้อยละ 90.0-115.0 หรือร้อยละ 95.0-110.0 ของปริมาณที่แจ้งบนฉลาก

8. ความปราศจากเชื้อ (Sterility) การตรวจวัดขนาดและจำนวนอนุภาค (particulate matter) และปริมาณสารก่อไข้ (bacterial Endotoxin, LAL test) เป็นหัวข้อควบคุมคุณภาพและความปลอดภัยของยาฉีด

9. การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ (Microbial limit test)

อ้างอิงวิธีและเกณฑ์มาตรฐานตามตำรายาของประเทศไทย<sup>(13)</sup> ในผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบันทั้งชนิดกินและยาใช้ภายนอก

10. ปริมาณน้ำ (Water) และน้ำหนักที่หายไปหลังอบแห้ง (loss on drying)

เป็นการตรวจปริมาณน้ำในตัวอย่างและตรวจหาน้ำหนักที่หายไปหลังอบแห้งที่อุณหภูมิ ความดัน และเวลาที่กำหนด

11. Acid Neutralizing Capacity

ความสามารถในการลดกรดของยา (antacid) ในปริมาณยาน้อยที่สุดที่แจ้งบนฉลาก โดยคำนวณค่า acid consumed ในเทอมของ mEq เช่นไม่น้อยกว่า 5 mEq/เม็ดหรือ 15 มิลลิลิตร

12. ความเป็นกรด-เบส (pH)

วัดค่าความเป็นกรด-เบส ของสารละลาย

### การประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ยา

การทดสอบผลิตภัณฑ์ยาแต่ละหัวข้อทางห้องปฏิบัติการตามระบบคุณภาพ ISO 17025 หากพบว่ามีค่าอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานที่ตำรายากำหนด จะระบุผลหัวข้อนั้นว่า เข้ามาตรฐาน และระบุว่าผิดมาตรฐาน หากผลไม่อยู่ในเกณฑ์ และการประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาที่มีหัวข้อใดหัวข้อหนึ่งผิดมาตรฐานจะสรุปว่าผลิตภัณฑ์นั้นไม่มีคุณภาพตามที่ตำรายาหรือมาตรฐานกำหนด

ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ข้อมูล

### ผลการศึกษา

#### การสุ่มตัวอย่างและการประเมินคุณภาพ

ได้คัดเลือกการยาตามชื่อสามัญในบัญชียาหลักแห่งชาติมาดำเนินการตรวจสอบและประเมินคุณภาพ จำนวนทั้งสิ้น 172 รายการ (1 รายการหมายถึงถึง 1 ชื่อสามัญ 1 รูปแบบยา) จำแนกเป็น ยาเม็ด 94 รายการ แคปซูล 16 รายการ ยาฉีด 41 รายการและรูปแบบอื่น 21 รายการ อาทิ ยาน้ำสำหรับกิน ยาหยอดตา ยาหยอดหู เป็นต้น และการสุ่มตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาจากโรงพยาบาลที่ให้ข้อมูลทั้งสิ้น 385 แห่ง เป็นยาที่ผลิตทั้งในประเทศและนำเข้าจากต่างประเทศ รวมทั้งสิ้น 5,693 ตัวอย่างจาก 1,532 เลขทะเบียนตำรับยา ผลการประเมินคุณภาพในแต่ละตัวอย่าง พบว่าร้อยละ 90 ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด ผ่านเกณฑ์มาตรฐานตาม

ตำรายาในหัวข้อที่ตรวจสอบ อีกร้อยละ 10 ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมดหรือ 569 ตัวอย่างรวม 261 ทะเบียนตำรับ ส่วนใหญ่พบปัญหาด้านคุณภาพในบางรุ่นผลิต (lot/batch) และมีผลิตภัณฑ์ของผู้ผลิตบางรายไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานทุกรุ่นผลิต ภาพรวมแสดงรายละเอียดในตารางที่ 1

จากการประเมินคุณภาพตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมด พบว่าหัวข้อทดสอบที่พบปัญหาผิดมาตรฐานมากที่สุด ได้แก่ related substances, chromatographic purity รองลงมาคือ การละลายของตัวยา (dissolution) สำหรับหัวข้อที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานทุกตัวอย่างที่ตรวจสอบได้แก่ bacterial endotoxin, sterility, loss on drying, microbial limit test และ acid neutralizing capacity

สำหรับตัวยาในกลุ่มที่มีปัญหาความไม่คงสภาพ ตำรายากำหนดให้ตรวจสอบหัวข้อ related substances หรือ chromatographic purity หรือ degradation products ตัวยาที่พบปัญหาได้แก่ aspirin, cycloserine, captopril, chloramphenicol, chlordiazepoxide, dipotassium clorazepate และ selegiline HCl เป็นต้น และจากการประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ยา พบว่ายามีเม็ดเคลือบสามารถป้องกันความชื้นและป้องกันการสลายตัวของยาได้ แต่ในทางกลับกันอาจทำให้มีปัญหาการละลายของตัวยาหากการเคลือบไม่มีประสิทธิภาพ มักทำให้ตัวยาละลายออกมาได้น้อย

ตารางที่ 1 ผลการประเมินคุณภาพนับเป็นจำนวนตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาหรือจำนวนทะเบียนตำรับยา จำแนกตามแหล่งผลิต ในประเทศ และนำเข้า

แหล่งผลิต	จำนวนตัวอย่าง			จำนวนเลขทะเบียนยา		
	ทั้งหมด	จำนวนผิดมาตรฐาน	ร้อยละผิดมาตรฐาน	ทั้งหมด	จำนวนผิดมาตรฐาน	ร้อยละผิดมาตรฐาน
ในประเทศ	5,241	550	10.5	1,374	252	18.3
นำเข้า	452	18	4.0	158	9	5.7
รวม	5,693	568	10.0	1,532	261	17.0

จากการประเมินผลิตภัณฑ์ยาด้านการละลายของตัวยา พบตัวยาที่มีปัญหาได้แก่ albenbazole tablet, indomethacin capsule, piroxicam capsule, norfloxacin 400 mg tablet, และยาเม็ดเคลือบน้ำตาล ได้แก่ amitriptyline, chlorpromazine, perphenazine, trifluoperazine รวมทั้งยาเม็ดเคลือบเอนเทอริก (enteric) เพื่อให้ยาละลายในลำไส้โดยมีวัตถุประสงค์ลดการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร หรือตัวยาที่ไม่ทนกรด ได้แก่ aspirin tablet, bisacodyl tablet, diclofenac sodium tablet, omeprazole capsule และรวมถึงผลิตภัณฑ์ที่มีการเปลี่ยนแปลงมาตรฐานการทดสอบการละลายในตำรายา เช่น carbamazepine tablet ของผู้ผลิตบางราย

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่พบปัญหาคุณภาพโดยเฉพาะอย่างยิ่งด้านความไม่คงสภาพและการละลายของตัวยาตามที่ตำรายากำหนดให้ทดสอบ รายละเอียด

แสดงในตารางที่ 2- 4

**การทบทวนทะเบียนตำรับยา**

คณะกรรมการยาได้พิจารณาแก้ไขหรือเพิกถอนทะเบียนตำรับยา จำนวน 5 เรื่อง คือ

1. เพิกถอนทะเบียนตำรับยา cycloserine capsules<sup>(14)</sup> ซึ่งตรวจไม่พบตัวยาสำคัญในตัวอย่างที่สุดตรวจเพราะสลายตัวหมด เนื่องจากต้องเก็บในอุณหภูมิต่ำและป้องกันความชื้น

2. คณะกรรมการยาได้เพิกถอนทะเบียนตำรับยาเม็ด Ibuprofen ชนิดเคลือบน้ำตาลทั้งหมด 31 ตำรับ<sup>(15)</sup>

3. bisacodyl tablet ซึ่งตำรายาระบุให้เป็นยาเม็ดเคลือบเอนเทอริก แต่พบว่ายังมีผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาเม็ดเคลือบเอนเทอริกใช้อยู่ในโรงพยาบาล คณะกรรมการยาพิจารณาแล้วมีคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 1106/2550 ข้อ 1 ให้แก้ไขทะเบียนตำรับยาไบซาโคดีล

**ตารางที่ 2** ผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบต่างๆที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานตามตำรายาทุกหัวข้อที่ทดสอบรวมทั้งหัวข้อ Related substances หรือ Chromatographic purity หรือ Degradation product

ลำดับที่	ชื่อสามัญทางยา	จำนวนตัวอย่างที่ทดสอบ
1	amiodarone tablet	11
2	clomipramine hydrochloride tablet	4
3	levonorgestrel tablet	2
4	niclosamide tablet	18
5	nortriptyline sugar coated tablet	99
6	tramadol hydrochloride capsule	43
7	chloramphenicol sodium succinate injection	26
8	chlorpromazine hydrochloride injection	4
9	dextrose / with Sodium chloride injection	36
10	furosemide injection	38
11	meropenem injection	3
12	tramadol hydrochloride injection	16
13	salbutamol inhalation	13

รวม 13 รายการ 313 ตัวอย่าง

**ตารางที่ 3** ผลึกภัณฑ์ยาเม็ดและแคปซูลที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานตามตำรายาทุกหัวข้อที่ทดสอบรวมทั้งหัวข้อการละลายของตัวยา (Dissolution)

ลำดับที่	ชื่อสามัญทางยา	จำนวนตัวอย่างที่ทดสอบ	ลำดับที่	ชื่อสามัญทางยา	จำนวนตัวอย่างที่ทดสอบ
1	allopurinol tablet	47	21	medroxyprogesterone acetate tablet	11
2	amlodipine tablet	10	22	metoprolol tartrate tablet	46
3	atorvastatin film coated tablet	3	23	metronidazole tablet	10
4	azathioprine tablet	17	24	naproxen tablet	37
5	chloroquin phosphate tablet	58	25	perphenazine film coated tablet	15
6	chlorpropamide tablet	29	26	phenytoin sodium tablet	6
7	clarithromycin tablet	42	27	praziquantel tablet	29
8	clonidine HCL tablet	8	28	prazosin HCl tablet	32
9	dapsone tablet	11	29	probenecid tablet	14
10	dexamethasone tablet	16	30	propranolol HCl film coated tablet	76
11	diazepam tablet	73	31	sulfasalazine tablet	20
12	dicyclomine HCL tablet	7	32	terbutaline sulphate tablet	54
13	digoxin tablet	91	33	thiamazole (Methimazole) tablet	19
14	ethinylestradiol and levonorgestrel tablet	73	34	trihexyphenidyl HCl tablet	43
15	griseofulvin tablet	93	35	cefalexin capsule	33
16	Guaifenesin tablet	12	36	cefdinir capsule	3
17	hydralazine HCl tablet	54	37	clofazimine capsule	7
18	hydrochlorothiazide tablet	75	38	fluconazole capsule	16
19	hydroxyzine HCl tablet	65	38	phenytoin sodium capsule	8
20	levodopa+Carbidopa tablet	26			
<b>รวมทั้งสิ้น 39 รายการ 1,289 ตัวอย่าง</b>					

**ตารางที่ 4** ผลึกภัณฑ์ยาเม็ดและแคปซูลที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานตามตำรายาทุกหัวข้อที่ทดสอบรวมทั้งหัวข้อ Related Substances และการละลายของตัวยา (Dissolution)

ลำดับที่	ชื่อสามัญทางยา	จำนวนตัวอย่างที่ทดสอบ
1	amitriptyline hydrochloride film coated tablet	24
2	chlorpheniramine maleate tablet	31
3	diethylcarbamazine citrate tablet	7
4	ethambutol tablet	16
5	zidovudine capsule	6
	<b>รวม</b>	<b>84</b>

(bisacodyl) ชนิดกินออกฤทธิ์ทันที เป็นยาชนิดเคลือบสำหรับละลายในลำไส้ (enteric coated tablet)<sup>(16)</sup>

4. dipotassium clorazepate capsules ซึ่งตัวยาลำคัญละลายตัวจากปัญหาความไม่คงสภาพ<sup>(17)</sup> กองควบคุมวัตถุเสพติด สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาร่วมกับกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้เชิญผู้ประกอบการทุกรายที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาดังกล่าวมารับทราบปัญหาและนำไปแก้ไขปรับปรุงสูตรตำรับและภาชนะบรรจุให้มีคุณภาพตามที่ตำรายากำหนดอย่างเร่งด่วน

5. จากผลการตรวจสอบคุณภาพยาพบว่ามีการละลายไม่เข้ามาตรฐานตามตำรับยาที่รัฐมนตรีประกาศซึ่งส่วนใหญ่เป็นยาที่ไม่กำหนดมาตรฐานการละลายของตัวยา (dissolution) ไว้ในทะเบียนตำรับยา จึงอาจทำให้การรักษาไม่ได้ผล ได้มีคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 390/2551<sup>(18)</sup> เรื่องแก้ไขทะเบียนตำรับยาให้กำหนดมาตรฐานและวิธีทดสอบการละลาย (dissolution) สำหรับตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วและเป็นรายการยาที่มีการกำหนดมาตรฐานและวิธีทดสอบการละลายไว้ในตำรับยาที่รัฐมนตรีประกาศ ต้องกำหนดมาตรฐานการละลายและวิธีการทดสอบการละลายไว้ในทะเบียนตำรับยา ทั้งนี้ไม่รวมยาจำพวกวิตามินและเกลือแร่

#### การจัดทำสารสนเทศด้านคุณภาพยา

ผลการประเมินคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาตามเกณฑ์มาตรฐานดังกล่าว ได้เผยแพร่ให้โรงพยาบาลทั่วประเทศทั้งหมด และคัดเลือกผลิตภัณฑ์ยาที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานทุกหัวข้ออย่างน้อย 3 รุ่นผลิตในแต่ละเลขทะเบียนตำรับยา (1 เลขทะเบียนยา หมายถึง 1 ตัวยา 1 รูปแบบยาและ 1 ขนาดความแรง) มาเผยแพร่ในหนังสือ ชื่อ “รายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (GREEN BOOK)”<sup>(19)</sup> โดยระบุ ชื่อสามัญทางยา (generic name) ชื่อผู้ผลิต เลขทะเบียนยา ชื่อทางการค้า ขนาดความแรงของตัวยาสำคัญ และหัวข้อที่ตรวจสอบคุณภาพพร้อมคำอธิบายและความรู้ทางวิชาการที่

เกี่ยวข้องไว้ในภาคผนวก ในกรณีที่มีปัญหาในการคัดเลือกจะนำเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยานั้นมาพิจารณาด้วย และได้เผยแพร่แล้วจำนวน 4 เล่มรวมข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาจำแนกตามประเภทของยาได้ 18 กลุ่ม มีรายชื่อผลิตภัณฑ์ยาตามชื่อสามัญจำนวน 203 รายการรวม 747 เลขทะเบียนตำรับยา ซึ่งได้เผยแพร่ผ่าน เครือข่ายอินเทอร์เน็ตที่ [webdb.dmsc.moph.go.th/ifc\\_drug](http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_drug)

## วิจารณ์

### การสุ่มตัวอย่างและประเมินคุณภาพ

ในการสุ่มตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาจากข้อมูลที่ได้รับจากโรงพยาบาลทั่วประเทศ ใช้วิธีการสุ่มแบบง่าย (simple random sampling) การเลือกตัวอย่างกำหนดไปที่ขนาดของตัวอย่างในแต่ละเลขทะเบียนยาที่นำมาตรวจสอบคุณภาพให้เพียงพอสำหรับเก็บข้อมูลไปวิเคราะห์เพื่อทดสอบทางสถิติและแปลผลจากการทดสอบทางห้องปฏิบัติการออกมาเพื่อให้น่าเชื่อถือ<sup>(20)</sup> ซึ่งกำหนดไว้ 3 รุ่นผลิตในแต่ละทะเบียนตำรับยา สำหรับขีดจำกัดของการสุ่มตัวอย่าง คือไม่สามารถสุ่มผลิตภัณฑ์ยาคลอบคลุมทุกแหล่งผลิตที่ขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพราะสาเหตุ 2 ประการคือ ผลิตภัณฑ์ยานั้นไม่มีใช้ในโรงพยาบาล ณ ช่วงเวลาที่สุ่ม หรือเพราะผลิตภัณฑ์นั้นไม่มีการผลิตออกจำหน่ายหลังจากได้ขึ้นทะเบียนไว้ รวมถึงผลิตภัณฑ์ยาที่นำเข้าจากต่างประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาต้นแบบ ซึ่งได้รับข้อมูลจากโรงพยาบาลอย่างจำกัด เพราะยามีราคาแพงหรือโรงพยาบาลไม่สงสัยในคุณภาพเช่นเดียวกับตัวอย่างประเภทยาฉีดซึ่งในการตรวจวิเคราะห์ต้องใช้จำนวนมาก ไม่ได้รับข้อมูลจากโรงพยาบาลเพื่อสุ่มตัวอย่างเช่นกันเพราะโรงพยาบาลมีการเก็บตุนยาไว้จำนวนเท่าที่จำเป็นต้องใช้ และเนื่องจากยังไม่มีมาตรฐานการตรวจทำให้โรงพยาบาลต้องเสียค่าใช้จ่ายกับตัวอย่างที่ถูกสุ่มตรวจแม้ไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์ก็ตาม ซึ่งกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้ประสานกับสมาคมผู้ผลิตยา



ในประเทศและผู้นำเข้าเพื่อขอความร่วมมือในการชดเชยยาแก่โรงพยาบาลที่ส่งตรวจสอบคุณภาพต่อไป

การใช้วิธีวิเคราะห์และมาตรฐานตามตำรายาในการตรวจสอบคุณภาพ เนื่องจากเป็นวิธีและเกณฑ์มาตรฐานสากลที่มีการพัฒนาด้านวิชาการอย่างต่อเนื่อง ซึ่งในแต่ละทะเบียนตำรับยานอกจากมีวิธีที่หลากหลายแล้ว ทะเบียนตำรับยาเก่ามักไม่มีการปรับปรุงหัวข้อการควบคุมคุณภาพให้เป็นปัจจุบันตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับใหม่กว่าอาจบ่งบอกคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาได้ไม่ครบถ้วน แม้มีการประกาศรับรองตำรายาฉบับใหม่เป็นระยะๆ แต่จะไม่มีผลย้อนหลังในทะเบียนตำรับยาเก่าที่ได้เลขทะเบียนแล้ว เพราะทะเบียนตำรับยามีอายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ได้รับใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน<sup>(21)</sup> ตามที่ระบุไว้ในใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน (แบบ ท.ย. 2) ดังนั้นการแก้ไขหรือเพิกถอนทะเบียนตำรับยาต้องนำข้อมูลเหล่านี้เสนอคณะกรรมการยาพิจารณาเป็นรายกรณี อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์ยาที่ผ่านเกณฑ์การตรวจสอบตามมาตรฐานตำรายาเหล่านี้ ย่อมสร้างความมั่นใจในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาได้ในระดับหนึ่ง สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ผ่านเกณฑ์ตามตำรายาซึ่งอาจไม่ตรงกับเกณฑ์ที่ผู้ผลิตได้ขึ้นทะเบียนไว้ หรือผู้ผลิตไม่ได้กำหนดหัวข้อนั้นไว้ในทะเบียนยาส่วนใหญ่เป็น หัวข้อสารละลายตัว หรือ หัวข้อการละลายของตัวยา ซึ่งการสรุปผลแต่ละผลิตภัณฑ์ที่ใช้เกณฑ์มาตรฐานตามตำรายาแม้ไม่มีผลทางกฎหมายก็ตาม (ยกเว้นทะเบียนยาระบุเกณฑ์ตรงกัน) แต่จะเป็นข้อมูลให้ผู้เกี่ยวข้องนำไปใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกซื้อยาต่อไป และเป็นการผลักดันทางสังคมซึ่งทำให้ผู้ผลิตเอาใจใส่เรื่องคุณภาพยาเพื่อการแข่งขันมากขึ้น

#### การทบทวนทะเบียนตำรับยา

ปัญหาที่เกิดจากการที่ทะเบียนยามีอายุตลอดชีพ ทำให้มีตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์จำนวนมากคือ 23,750 ตำรับ<sup>(22)</sup> รวมทั้งสามารถขึ้นทะเบียนแต่ละชื่อสามัญในหนึ่งรูปแบบยาได้หลายเลขทะเบียน ทำให้ตำ-

รับยามีจำนวนมาก บางตำรับขึ้นทะเบียนไว้แต่ไม่มีการผลิตจำหน่าย การสุ่มตัวอย่างตรวจวิเคราะห์จึงไม่สามารถครอบคลุมทุกทะเบียนตำรับได้ ซึ่งในการประกันคุณภาพของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จะเน้นการตรวจสอบคุณภาพที่เป็นจริง จึงไม่สามารถใช้วิธีวิเคราะห์และเกณฑ์มาตรฐานในทะเบียนยาเก่า ๆ ได้ เมื่อใช้วิธีนอกทะเบียนยาแม้ผลปรากฏว่าผลิตภัณฑ์นั้นไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานตามตำรับยาก็ไม่สามารถดำเนินการทางกฎหมายได้<sup>(23)</sup> ส่งผลต่อการพัฒนาคุณภาพยาทั้งระบบ แม้มีการประกาศรับรองตำรายาฉบับใหม่เป็นระยะ ๆ แต่จะไม่มีผลย้อนหลังในทะเบียนตำรับยาเก่าที่ได้เลขทะเบียนแล้ว ทำให้การแก้ไขหรือเพิกถอนทะเบียนตำรับยาต้องนำข้อมูลคุณภาพเหล่านี้เสนอคณะกรรมการยาพิจารณาเป็นรายกรณี<sup>(14-18)</sup> ดังนั้นควรมีการทบทวนระบบการขึ้นทะเบียนยาให้ดำเนินการควบคู่กับการต่ออายุทะเบียนยา และยกเลิกทะเบียนยาตลอดชีพ

กรณี carbamazepine tablets ควรให้มีการทบทวนทะเบียนตำรับยาเพราะพบว่าทะเบียนตำรับยาเหล่านี้ส่วนใหญ่ยังไม่มีการปรับมาตรฐานตามตำรายาฉบับที่รัฐมนตรีประกาศ ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงมาตรฐานการละลายของตัวยาในตำรายา โดยมีกรมเพิ่มข้อกำหนดให้หาปริมาณตัวยาที่ละลายในระหว่างการทดสอบอีกช่วงหนึ่งจากเดิมที่ระบุไว้เพียงจุดสุดท้ายของการทดสอบ เพื่อเอื้อประโยชน์ในการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ

#### การจัดทำสารสนเทศคุณภาพยา

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ได้รับการคัดเลือกให้เผยแพร่ในหนังสือ "รายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต (GREEN BOOK)" อาจมีสาเหตุบางประการ คือ ประการแรก ผลิตภัณฑ์ยานั้นได้รับการตรวจสอบคุณภาพครบ 3 รุ่นผลิตหรือมากกว่า แต่มีบางรุ่นผลิตไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนด

ประการที่ 2 ผลิตภัณฑ์ยานั้นได้รับการสุ่มตรวจและผ่านเกณฑ์มาตรฐาน แต่ไม่ครบ 3 รุ่นผลิต

อย่างไรก็ตามแม้ไม่ได้ถูกคัดเลือก แต่ได้เผยแพร่ข้อมูลทั้งหมดให้โรงพยาบาลทราบเช่นกัน

ประการที่ 3 ผลลัพธ์ยานั้นไม่ได้รับการสุ่มตรวจคุณภาพอาจเป็นเพราะว่าไม่มีใช้ในสถานพยาบาลในช่วงที่มีการสุ่มตัวอย่าง

อย่างไรก็ตามจะมีการทบทวนข้อมูลในหนังสือนี้อย่างต่อเนื่อง เพื่อเพิ่มโอกาสแก่ผลิตภัณฑ์ที่มีการวิจัยและพัฒนา รวมทั้งผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่เคยถูกสุ่มตรวจ

### กิตติกรรมประกาศ

ในนามของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์และผู้นิพนธ์ขอขอบคุณบุคลากรในหน่วยงานที่เกี่ยวข้องได้แก่ โรงพยาบาลของรัฐ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รวมทั้งสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่สนับสนุนงบประมาณบางส่วน ตลอดจนผู้ตรวจวิเคราะห์และผู้เกี่ยวข้องของสำนักงานและวัตถุประสงค์และศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ ทำให้งานนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

### เอกสารอ้างอิง

- ระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรีว่าด้วยการพัสดุ (พ.ศ.2535) ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 109 ตอนที่ 7 ก หน้า 13 (วันที่ 31 มกราคม 2535)
- วรรณดา ศรีสุพรรณ, อารยา ศรีไพโรจน์, วิโรจน์ ตั้งเจริญเสถียร. แนวโน้มการใช้ยาตามนโยบายบัญชียาหลักแห่งชาติของโรงพยาบาลในปัจจุบัน.วารสารสาธารณสุข 2547; 13: 37-46.
- ระเบียบกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยการซื้อขายและเวชภัณฑ์ที่มีชื่อยา ฉบับที่ 2 (พ.ศ.2546) หนังสือที่ สธ.0201.042/ ว. / 8 (วันที่ 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2546)
- คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547. กรุงเทพมหานคร: คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา; 2547.
- พระราชบัญญัติยา 2510. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ. 2549. ราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศและงานทั่วไป เล่มที่ 123 ตอนพิเศษ 112 ง วันที่ 20 ตุลาคม 2549.
- ศิริวัฒน์ ทิพย์ธาดล, ดวงพร อภิกันตพันธ์, สุขศรี อังบริบูรณ์ไพศาล. การประกันคุณภาพ ยาในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2547; 13:589-97.

- World Health Organization. Stability testing of new drug substances and products Q1a(R2) ICH harmonized tripartite guideline. The 6th International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2003 November 10-14; Osaka International Convention Centre, Osaka, Japan, Geneva: WHO; 2003.
- The United State Pharmacopoeia 27.The National Formulary. 22nd ed. Rockville: U.S.Pharmacopoeial Convention; 2004.
- British Pharmacopoeia Commission Office. British Pharmacopoeia 2004.London: Her Majesty's Stationary Office; 2004.
- Burana-osot J, Ungboriboonpisal S, Sriphong L. A stability-indicating HPLC method for medroxyprogesterone acetate in bulk drug and injection formulation. J Pharm Bio Anal. 2006; 40:1068-72.
- นิดาพรรณ เรื่องฤทธิพันธ์, เมทินี หลิมสมบุญ. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์และการตรวจสอบความถูกต้องของดอมเพอริโดนในยาน้ำแขวนตะกอน. สารตำรายา 2547; 11(2):45-60.
- สุนิดา โรจนศักดิ์โสธร. การศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ dextrose ใน peritoneal dialysis solutions และ ringer's injection โดยรีดอกซ์ไตเตรชั่น. สารตำรายา 2547; 11(1):19-29.
- Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. Microbial limit test. Thai Pharmacopeia 2005; I&II Supplement: 11-27.
- พระราชบัญญัติยา 2510. คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 840/2550 เรื่อง เพิกถอนทะเบียนตำรับยา ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 124 ตอนพิเศษ 196 ง วันที่ 17 ธันวาคม 2550.
- พระราชบัญญัติยา 2510. คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 355/2550 เรื่อง เพิกถอนทะเบียนตำรับยา ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 124 ตอนพิเศษ 65 ง วันที่ 30 พฤษภาคม 2550.
- พระราชบัญญัติยา 2510. คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 1106/2550 เรื่อง แก้ไขทะเบียนยาไบซาโคดิล (bisacodyl) ชนิดรับประทานออกฤทธิ์ทันที ราชกิจจานุเบกษาฉบับประกาศและงานทั่วไป เล่มที่ 125 ตอนพิเศษ 18 ง วันที่ 25 มกราคม 2551.
- วิสิฐศักดิ์ วุฒิดิเรก, สิริดา ปงเมืองมูล, สุขศรี อังบริบูรณ์ไพศาล. การประกันคุณภาพ: คลอราซิเพท ไดโปแตสเซียมชนิดแคปซูล.วารสารอาหารและยา 2549; 13:32-7.
- พระราชบัญญัติยา 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 390/2551 เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยาให้กำหนดมาตรฐานและวิธีทดสอบการละลาย (dissolution) ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 125 ตอนพิเศษ 100 ง วันที่ 16 มิถุนายน 2551.
- กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. รายชื่อผลิตภัณฑ์ยาคุณภาพและผู้ผลิต Green Book. นนทบุรี: สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; 2005.
- ธวัชชัย วรพงษ์สร. หลักการวิจัยทางสาธารณสุขศาสตร์. กรุงเทพมหานคร: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2543. หน้า 31.

21. พระราชบัญญัติยา 2510. กฎกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 18 (พ.ศ. 2525) เรื่อง การขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 37 ตอนที่ 164 (ฉบับพิเศษ) ลงวันที่ 3 พฤศจิกายน 2529.
22. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. สถิติจำนวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันในแต่ละปี ตั้งแต่ปี 2526-2551. [online] [สืบค้นเมื่อ 10 ก.ค. 2551]; แหล่งข้อมูล: URL: [http://www.appl.fda.moph.go.th/drug/zone\\_search/files/sea001\\_003.asp](http://www.appl.fda.moph.go.th/drug/zone_search/files/sea001_003.asp)
23. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. พระราชบัญญัติยา 2510. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2546.

**Abstract Drug Quality Assurance under the National List of Essential Medicines**

**Sooksri Ungboriboonpisal, Masvalai Likittanaset, Rojana Kovitwatanapong,**

Bureau of Drug & Narcotic, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health.

*Journal of Health Science* 2008; 17:SVI1736-46.

The monitoring and evaluation of products quality of drugs in stocks of 385 government hospitals after purchase and delivery was conducted. The quality assurance of drugs is crucial to the success of treatment programmes. In this survey of drug quality, at least 3 production lots of each registered products selected by simple random sampling were sent from hospitals in each region of the country to a designated laboratory during fiscal years 2004-2007, covering 172 drugs in the National List of Essential Medicines, B.E. 2004. A total of 5,693 samples or 1,532 registered products, both locally manufactured and imported, were analyzed according to the official or current pharmacopeial requirements by the national laboratories, Department of Medical Sciences. The results revealed that 90.0 percent of the total samples or only 83.0 percent of registered products conformed to the pharmacopeial standards. Of the 10.0 percent of total samples or 261 registered products, only some batches were found to be substandard. The major problems were related substances, chromatographic purity and dissolution respectively. One important finding was that poor registered products were often associated with manufacturers' failure on quality control revision-under protective status of life-long registration- as legally specified in the improved official pharmacopeia because of life-long registration. Finally, the information regarding the drugs quality obtained from this study would be helpful for healthcare providers in making decisions on product selection as well as for the Drug Committee for editing the National List of Essential Medicines and/or withdrawal of any drug products once scientifically proven to be substandard.

**Key words:** National List of Essential Medicines, drug quality assurance