

การติดตามการเสื่อมทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยา ในโรงพยาบาลรัฐ

สุภศรี อังบริบูรณ์ไพศาล*

บทคัดย่อ

จากการติดตามศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะยาว เพื่อติดตามการเสื่อมทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยาในโรงพยาบาลรัฐ สังกัดกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ และโรงพยาบาลในเขตกรุงเทพมหานครในช่วง ๕ ปี (พ.ศ. ๒๕๔๗-๒๕๕๑) โดยสำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้ส่งแบบรายงานปัญหาคุณภาพยาให้โรงพยาบาล ๘๒๙ แห่ง เพื่อรายงานสิ่งที่พบเห็นจากการเสื่อมหรือการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในโรงพยาบาล ได้รับรายงานตอบกลับ ๒,๔๐๗ ฉบับ. จากการศึกษา พบปัญหาเกี่ยวกับภาชนะบรรจุและการบรรจุบกพร่องร้อยละ ๓๗.๑, ปัญหายาเม็ดกร่อนแตกหักร้อยละ ๑๔.๕, ยาเปลี่ยนสีหรือกลิ่นผิดปกติร้อยละ ๑๑.๕, มีผงวัสดุแปลกปลอมหรือฉลาก บกพร่องร้อยละ ๖.๒. เมื่อจำแนกปัญหาตามรูปผลิตภัณฑ์ พบว่า ยาเม็ดมีปัญหาร้อยละ ๔๗.๔ ส่วนใหญ่พบการบรรจุ ยาไม่เต็มแผง, ยาฉีกร้อยละ ๒๗.๓, ยาน้ำร้อยละ ๑๑.๑, ยาบรรจุแคปซูลร้อยละ ๖.๖, และยาพ่นละอองร้อยละ ๒.๖. ผลการศึกษานี้ได้ใช้เป็นแนวทางในการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา เพื่อการคัดเลือกยา, การเฝ้าระวังในโครงการ ประกันคุณภาพยา, รวมทั้งเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับผู้ผลิตเพื่อการพัฒนาทางเภสัชกรรมต่อไป.

คำสำคัญ: การเสื่อมทางกายภาพ, ผลิตภัณฑ์ยา, โรงพยาบาลรัฐ

Abstract

Monitoring of Physical Deterioration of Drug Products in Government Hospitals

Sooksri Ungboriboonpisal*

*Bureau of Drugs and Narcotics, Department of Medical Science, Nonthaburi

The Bureau of Drugs and Narcotics, Department of Medical Sciences, conducted a five-year longitudinal study that monitored the physical deterioration of drug products in 829 hospitals nationwide, supervised or owned by the Ministry of Public Health, as well as some other hospitals in Bangkok, between 2003 and 2008. The study encouraged healthcare professionals to voluntarily observe and report defects or physical deterioration problems found in marketed drug products, available in government hospitals. A total of 2,407 reports were gradually received. The results revealed the major problems: 37.1 percent of the total reports were related to container and packaging defects, 14.5 percent of which were chipped, cracked, or splitting tablets, followed by discoloration or abnormal odor (11.5 percent) and suspected product contamination and/or labeling concerns (6.2 percent). In terms of dosage forms, 47.4 percent were tablets, whose major issue was incomplete/missing amounts in original packages. The percentages for other forms, including injections, solutions, capsules and inhalers, were also included. Finally, the information regarding the physical deterioration of drug products obtained from this study is helpful for healthcare providers in making decisions on product selections and for the quality assurance of drug schemes, as well as for use in identifying standards in pharmaceutical development.

Key words: physical deterioration, drug products, hospitals

*สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ นนทบุรี



ภูมิหลังและเหตุผล

การสังเกตผลิตภัณฑ์ยาเพื่อตรวจสอบคุณภาพก่อนจ่ายยาให้ผู้ป่วย เป็นความรับผิดชอบหนึ่งของเภสัชกรโรงพยาบาล. ผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพนั้นต้องมีความสมบูรณ์ทั้งด้านเคมีและกายภาพ รวมถึงสามารถป้องกันการปนเปื้อนจุลชีพ และคงไว้ซึ่งสมบัติด้านความแรงของตัวยา และความบริสุทธิ์ให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ตลอดอายุการใช้ยาตามที่ระบุบนฉลาก^(๑). จากการตรวจสอบคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาในโรงพยาบาล ๕,๖๙๓ ตัวอย่างตามโครงการประกันคุณภาพยาทางห้องปฏิบัติการ ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์^(๒) พบว่า ร้อยละ ๑๐ ของจำนวนตัวอย่างที่ตรวจวิเคราะห์ทั้งหมดไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานกำหนดในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับใหม่กว่า. แต่เนื่องจากมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ยาด้านการบรรจุ, การเก็บรักษา, การเสื่อมสภาพระหว่างเก็บ เหล่านี้ยังไม่มีมารวบรวม ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จำเป็นอย่างยิ่งในการพิจารณาคุณภาพมาตรฐานของยา เพราะปัจจัยสำคัญที่มีผลกระทบต่อความคงสภาพของยา คือ สภาวะแวดล้อม (อุณหภูมิ แสง ความชื้น ออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์) และปัจจัยอื่นที่มีผลกระทบต่อความคงสภาพในแต่ละรูปแบบยา ได้แก่ ขนาดอนุภาคของตัวยาสำคัญ, ความเป็นกรด-เบส รวมทั้งปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างตัวยากับสารอื่นในสูตรตำรับ ซึ่งอาจส่งผลให้ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายไป โดยไม่สามารถมองเห็นหรือได้กลิ่นอย่างชัดเจนจากปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น^(๑). อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าเภสัชกรผู้จ่ายยาไม่สามารถตรวจสอบการเสื่อมสลายทางเคมีของตัวยาได้ แต่การเสื่อมสลายทางเคมีอย่างมากระหว่างทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงทางกายภาพที่สังเกตเห็นได้ เช่น ยาเปลี่ยนสี, การตกตะกอน, ความขุ่นของสารละลาย สิ่งที่พบเห็นเหล่านี้เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่บ่งบอกความไม่คงสภาพทั้งสิ้น แม้ว่าจะเกี่ยวข้องกับความแรงทางเคมีของตัวยาสำคัญหรือไม่ก็ตาม. นอกจากนี้ข้อบกพร่องของภาชนะบรรจุและการบรรจุที่ไม่ได้มาตรฐาน เป็นปัจจัยสำคัญมากต่อการเสื่อมสภาพของตัวยา เช่นกัน.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัญหาการเสื่อมสภาพของผลิตภัณฑ์ยาในโรงพยาบาลรัฐ สังกัดกระทรวง

สาธารณสุขและโรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร ในลักษณะการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะยาว ซึ่งเป็นการรายงานของเภสัชกรที่พบเห็นขณะจ่ายยา ในช่วง พ.ศ. ๒๕๔๗-๒๕๕๑ จำนวน ๒,๔๐๗ รายงาน. ผลการศึกษาครั้งนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้เกี่ยวข้อง เช่น เภสัชกรโรงพยาบาล เพื่อใช้ในการกำหนดลักษณะเฉพาะของยา การคัดเลือกยา และการเฝ้าระวังคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาในโครงการประกันคุณภาพยาของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ รวมทั้งเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับผู้ผลิตได้นำไปใช้ประกอบการพิจารณาเพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาให้มีคุณภาพตามมาตรฐานสากลต่อไป.

ระเบียบวิธีศึกษา

๑. เตรียมแบบบันทึกรายงานปัญหาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา ประกอบด้วยข้อมูล ๓ ส่วน.

ส่วนที่ ๑ ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาที่พบปัญหา ได้แก่ ชื่อการค้า, ส่วนประกอบตัวยาสำคัญ, รูปแบบผลิตภัณฑ์, เลขทะเบียนยา, รุ่นที่ผลิต, วันที่ผลิต, วันหมดอายุ, ชื่อผู้ผลิตและผู้แทนจำหน่าย, สภาพการเก็บรักษา.

ส่วนที่ ๒ ปัญหาของผลิตภัณฑ์ยาที่พบเห็นการเปลี่ยนแปลงหรือข้อบกพร่อง จำแนกเป็น ๕ หัวข้อหลักๆ ได้แก่

- ลักษณะทางกายภาพ เช่น ยาเม็ดกร่อนแตกหัก, ยาเปลี่ยนสี, ตกตะกอน, ขึ้นเย็บ, มีผงแปลกปลอม, เม็ดยามีจุดกระ, เขย่าไม่เป็นเนื้อเดียวกัน, ขึ้นรา, เปลือกแคปซูลฉีกขาด.
- ภาชนะบรรจุ ชำรุดหรือไม่เหมาะสมอย่างไร.
- ฉลาก เช่น ฉลากหลุด, ติดฉลากผิด, ฉลากไม่ครบถ้วน/ไม่ชัดเจน, หรือปริมาณบรรจุไม่ตรงตามฉลาก.
- คุณภาพด้านอื่นๆ เช่น ไม่แน่ใจว่าตัวยาสำคัญตรงตามฉลาก
- การร้องเรียนจากผู้ป่วย เช่น ใช้รักษาไม่ได้ผล.

ส่วนที่ ๓ ข้อมูลผู้รายงาน ได้แก่ ชื่อ ตำแหน่ง สถานที่ทำงาน ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะเก็บเป็นความลับ รวมทั้งให้ระบุว่ามีการดำเนินการกับปัญหาที่พบอย่างไร เช่น แจ้งผู้ผลิต, แจ้งหน่วยงานรัฐที่เกี่ยวข้อง.

๒. ส่งแบบฟอร์มรายงานปัญหาคุณภาพผลิตภัณฑ์ยา

พร้อมทั้งหนังสือขอความร่วมมือไปยังโรงพยาบาลรัฐสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ได้แก่ โรงพยาบาลศูนย์, โรงพยาบาลทั่วไป, โรงพยาบาลชุมชน และโรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร รวม ๘๒๙ แห่ง เพื่อให้ข้อมูลและส่งกลับสำเนาและวัตถุประสงค์กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์.

๓. รวบรวมข้อมูลจากรายงานเพื่อวิเคราะห์และประเมินปัญหาการเสื่อมทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยา ดังนี้

๓.๑ ข้อมูลจากคำถามปลายปิดได้นำมาวิเคราะห์โดยการแจกแจงความถี่และหาค่าร้อยละ แล้วนำเสนอในรูปของตาราง.

๓.๒ ข้อมูลจากคำถามปลายเปิด ได้นำมาวิเคราะห์เนื้อหา (content analysis) สังเคราะห์และสรุปประเด็นสำคัญ.

ผล

จากการส่งแบบฟอร์มรายงานปัญหาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาไปยังโรงพยาบาลของรัฐ ทั่วทุกภาคของประเทศในแต่ละปี จำนวน ๘๒๙ แห่ง จำแนกเป็น โรงพยาบาลศูนย์ ๒๕ แห่ง , โรงพยาบาลทั่วไป ๗๐ แห่ง, โรงพยาบาลชุมชน ๗๑๔ แห่ง และโรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร ๒๐ แห่งในช่วง พ.ศ. ๒๕๔๗-๒๕๕๑ ได้รับรายงานตอบกลับ ๒,๔๐๗ ฉบับ โดยผู้รายงานส่วนใหญ่ เป็นเภสัชกรในห้องจ่ายยา (ตารางที่ ๑) และปัญหาที่พบส่วนใหญ่รายงานว่าได้แจ้งให้ผู้ผลิตทราบเพื่อ

เปลี่ยนหรือคืนยาและบางรายงานได้แจ้งไปยังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาด้วย.

ในภาพรวมของยาทุกรูปแบบ จำแนกตามปัญหาการเสื่อมทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับรายงานในช่วง ๕ ปี พบว่า ปัญหาที่มีรายงานสูงสุด ๘๙๓ รายงาน (ร้อยละ ๓๗) คือ การบรรจุและภาชนะบรรจุบกพร่อง, รองลงมาได้แก่ ยาเม็ดกร่อน/แตกหัก ๓๔๙ รายงาน (ร้อยละ ๑๔.๕), ยาเปลี่ยนสีหรือกลิ่นผิดปรกติ ๒๗๖ รายงาน (ร้อยละ ๑๑.๕) พบผงหรือสิ่งแปลกปลอม เท่ากับปัญหาฉลาก ๑๔๙ รายงาน (ร้อยละ ๖.๒), มีข้อสงสัยในคุณภาพและการร้องเรียนจากผู้เข้า ร้อยละ ๔.๖ และ ๔.๕ ตามลำดับ ได้แก่ กินยาแล้วความดันไม่ลด, ยาใช้ไม่ได้ผล, ยาฟันขมมาก ฟันยาแล้วล้าลึก, ยาตาใช้แล้วแสบตา, ยามีกลิ่นฉุน, ยาน้ำรสเผ็ดเด็กไม่ยอมกิน, เม็ดยาแข็งมากหักครึ่งแล้วแตกเลย เป็นต้น (ตารางที่ ๒).

ผลการวิเคราะห์ปัญหาจำแนกตามรูปแบบยา พบการเสื่อมทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยาในช่วง ๕ ปี สรุปได้ดังนี้ (รายละเอียดแสดงในตารางที่ ๓).

ยาเม็ด

จาก ๑,๑๔๐ รายงาน (ร้อยละ ๔๗.๔ ของรายงานทั้งหมด ๒,๔๐๗ รายงาน) พบปัญหาการบรรจุและภาชนะบรรจุบกพร่อง ๓๕๔ รายงาน (ร้อยละ ๓๑ ของรูปแบบยาเม็ด) คือ การบรรจุยาเม็ดไม่เต็มแผง, ยาเม็ดกร่อน/แตกหัก (ร้อยละ ๓๐.๖) ซึ่ง

ตารางที่ ๑ จำนวนรายงานและ โรงพยาบาล พร้อมสรุปจำนวนและค่าร้อยละของรายงาน จำแนก ตามประเภทโรงพยาบาลในช่วง พ.ศ.๒๕๔๗-๒๕๕๑

ปีที่รายงาน	๒๕๔๗	๒๕๔๘	๒๕๔๙	๒๕๕๐	๒๕๕๑	สรุป
ประเภท	จำนวนรายงาน	จำนวนรายงาน	จำนวนรายงาน	จำนวนรายงาน	จำนวนรายงาน	จำนวนรายงาน
โรงพยาบาล	(จำนวน รพ./แห่ง)	(จำนวน รพ./แห่ง)	(จำนวน รพ./แห่ง)	(จำนวน รพ./แห่ง)	(จำนวน รพ./แห่ง)	(ร้อยละ)
รพ.ศูนย์ ๒๕ แห่ง	๔๕ (๗)	๕๖ (๗)	๓๗ (๖)	๒๕ (๖)	๖๐ (๑๐)	๒๒๗ (๙.๔)
รพ.ทั่วไป ๗๐ แห่ง	๑๒๖ (๑๖)	๑๒๖ (๑๘)	๕๕ (๑๕)	๑๖๕ (๒๐)	๑๔๔ (๒๖)	๖๖๔ (๒๗.๖)
รพ.ชุมชน ๗๑๔ แห่ง	๒๑๐ (๘๑)	๑๘๓ (๕๘)	๑๐๘ (๔๗)	๑๘๑ (๖๗)	๑๕๗ (๖๕)	๘๓๕ (๓๔.๘)
รพ.ใน กทม. ๒๐ แห่ง	๑๗๓ (๗)	๑๓๓ (๘)	๑๑๐ (๕)	๑๑๑ (๕)	๑๖๐ (๗)	๖๘๗ (๒๘.๕)
รวม	๕๔๔	๔๙๘	๓๕๔	๔๕๐	๕๒๑	๒,๔๐๗
	(๑๑๑)	(๙๑)	(๗๓)	(๑๐๒)	(๑๐๘)	

ตารางที่ ๒ จำนวนรายงานของการเสื่อมทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับจากโรงพยาบาลรัฐ ในช่วง พ.ศ. ๒๕๔๗-๒๕๕๑ จำแนกตามปัญหาเรียงลำดับจากมากไปน้อย

การเสื่อมทางกายภาพ ของผลิตภัณฑ์ยา	จำนวนรายงานในแต่ละปี					จำนวนรายงาน (ร้อยละ)
	๒๕๔๗	๒๕๔๘	๒๕๔๙	๒๕๕๐	๒๕๕๑	
ภาชนะบรรจุ/การบรรจุบกพร่อง	๒๐๐	๑๖๘	๑๕๓	๒๐๐	๒๐๕	๘๕๓ (๓๗.๑)
ยาเม็ดกร่อน/แตกหัก	๘๖	๕๐	๔๐	๖๓	๗๐	๓๔๕ (๑๔.๕)
ยาเปลี่ยนสี/กลิ่นผิดปกติ	๖๖	๖๕	๓๗	๕๓	๕๕	๒๗๖ (๑๑.๕)
มีผงแปลกปลอม	๔๒	๒๓	๒๗	๓๒	๒๕	๑๔๕ (๖.๒)
ฉลากไม่ชัดเจน/หลุด/ผิด	๒๘	๒๕	๒๔	๔๕	๒๗	๑๔๕ (๖.๒)
สงสัยในคุณภาพ	๑๔	๑๘	๑๐	๒	๓๐	๑๑๑ (๔.๖)
การร้องเรียนจากผู้ป่วย	๑๔	๒๘	๒๕	๑๑	๒๓	๑๐๕ (๔.๔)
เม็ดยามีจุดกระ	๓๑	๑๕	๕	๒๘	๑๓	๑๐๐ (๔.๒)
ยาขึ้น/เยิ้ม/ผงยาอัดแน่น	๓๒	๒๖	๑๒	๑๕	๑๔	๙๙ (๔.๒)
หลอดยาฉีกขาด	๑๒	๑๔	๕	๑๑	๒๔	๖๖ (๒.๘)
ยาน้ำใส/ยาฉีด/ยาน้ำสวนทวาร ตกตะกอน	๑๑	๑๓	๑	๑๓	๒๐	๕๘ (๒.๔)
เขย่าไม่เป็นที่เดียวกัน/เนื้อครีมไม่สม่ำเสมอ/เจลแยกชั้น	๗	๖	๓	๘	๘	๓๒ (๑.๓)
ขึ้นรา	๑	๓	๔	๕	๓	๒๐ (๐.๘)
รวม	๕๔๔	๔๕๘	๓๕๔	๔๕๐	๕๒๑	๒,๓๒๗

พบเม็ดยาที่อยู่ด้านล่างกระป๋องแตกหักจำนวนมาก หรือเม็ดยาแตกหักอยู่ในแผง รวมทั้งปัญหาการเคลือบเม็ดยา สีไม่สม่ำเสมอ ผิวไม่เรียบ. บางรายงานระบุว่าพบเม็ดยาเคลือบขนาดไม่เท่ากันในรุ่นผลิตเดียวกัน เป็นต้น.

ตามด้วยยาเปลี่ยนสี ร้อยละ ๙.๔, ยาเม็ดมีจุดกระ ร้อยละ ๘.๘ พบมากในวิตามินรวม, พบผงแปลกปลอม ร้อยละ ๖.๒ และพบยาขึ้น เยิ้มและยาเม็ดขึ้นรา มากกว่ายา รูปแบบอื่น.

ยาบรรจุแคปซูล

จาก ๑๕๙ รายงาน (ร้อยละ ๖.๖ ของรายงานทั้งหมด) พบปัญหาเปลือกแคปซูลฉีกขาดร้อยละ ๔๑.๕ , ยาไม่เต็มแผง ร้อยละ ๒๗, ผงยาขึ้นร้อยละ ๙.๔, กลิ่นยาผิดปกติร้อยละ ๘.๘, พบสิ่งแปลกปลอมเป็นเส้นผมในแผงยา หรือผู้ใช้ยาร้อยละ ๔.๔ ร้องเรียนว่าพบซากแมลงติดอยู่กับแผงยาที่หุ้มด้วยพลาสติกอีกชั้นหนึ่ง เป็นต้น.



เจอดันเหตุ-นายวิทยา แก้วภราดัย รัฐมนตรีสาธารณสุขพร้อมเลขาธิการ อย. เข้าตรวจโรงงานผลิตยาพาราเซตามอล ของบริษัทไอเอสอินเตอร์ แลบบอราตอรี จำกัด จ.ชลบุรี หลังมีผู้ร้องเรียนพบเส้นลวดปนอยู่ในเม็ดยาขององค์การเภสัชฯ และจากการตรวจสอบพบต้นเหตุคือ แรงกดในตะแกรงร่อนยา (รูปเล็ก) หลุดออกมาผสมกับตัวยา

รูปที่ ๑ จากหนังสือพิมพ์ คมชัดลึก ฉบับวันอังคารที่ ๒๗ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๕๒ หน้า ๓.

ตารางที่ ๓ จำนวนรายงานของแต่ละปัญหาการเสื่อมทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยา ที่ได้รับรายงานในช่วง พ.ศ. ๒๕๔๗-๒๕๕๑ จำแนกตามรูปแบบยา

การเสื่อมทางกายภาพ ของผลิตภัณฑ์ยา	จำนวนรายงานและค่าร้อยละ จำแนกตามรูปแบบยา						
	ยาเม็ด	ยาฉีด	ยาน้ำใส / แขนวน ตะกอน / สวนทวาร	แคปซูล	ยาฟั่น	ครีม/ เจล	ยาตา/หู
ภาชนะบรรจุไม่เหมาะสม/บรรจุ	๓๕๔ (๓๑.๑)	๓๐๕ (๔๖.๕)	๑๑๐ (๔๑.๐)	๔๓ (๒๓.๐)	๓๗ (๕๕.๗)	๒๒ (๔๒.๓)	๒๒ (๖๘.๗)
กร่อนแตกหัก	๓๔๕ (๓๐.๖)	-	-	-	-	-	-
ยาเปลี่ยนสี/กลิ่นผิดปกติ	๑๐๗ (๙.๔)	๑๑๔ (๑๗.๔)	๒๕ (๑๐.๘)	๑๔ (๘.๘)	๔ (๖.๓)	๘ (๑๕.๔)	-
มีผง/สิ่งแปลกปลอม	๗๑ (๖.๒)	๕๐ (๗.๖)	๑๘ (๖.๗)	๗ (๔.๔)	-	๑ (๑.๙)	๒ (๖.๓)
ฉลากไม่ชัดเจน/หลุด/ผิด	๔๖ (๔.๐)	๖๐ (๙.๑)	๓๗ (๑๓.๘)	๒ (๑.๓)	๑ (๑.๖)	๒ (๓.๙)	๑ (๓.๒)
มีจุดกระ	๑๐๐ (๘.๘)	-	-	-	-	-	-
ยาขึ้น/อัม / ผงยาอัดแน่น	๔๔ (๓.๙)	๑๕ (๒.๓)	๒๒ (๘.๒)	๑๕ (๙.๔)	-	๓ (๕.๘)	-
หลอดยาชำรุดฉีกขาด	-	-	-	๖๖ (๔๑.๕)	-	-	-
ยาน้ำตกตะกอน	-	๔๗ (๗.๒)	๑๑ (๔.๑)	-	-	-	-
เขย่าไม่เป็นเนื้อเดียวกัน/เนื้อครีมไม่สม่ำเสมอ/เจลแยกชั้น	-	๘ (๑.๒)	๒๐ (๗.๕)	-	-	๓ (๕.๘)	๑ (๓.๒)
ขึ้นรา	๑๓ (๑.๑)	๓ (๐.๕)	๒ (๐.๗)	-	-	๒ (๓.๙)	-
การร้องเรียนจากผู้ใช้งาน	๓๒ (๒.๘)	๓๓ (๕.๑)	๑๐ (๓.๗)	๗ (๔.๔)	๑๔ (๒๒.๒)	๕ (๙.๖)	๔ (๑๒.๕)
สงสัยในคุณภาพ	๒๔ (๒.๑)	๒๑ (๓.๒)	๕ (๓.๓)	๕ (๓.๑)	๗ (๑๑.๑)	๖ (๑๑.๖)	๒ (๖.๓)
เวชภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยา	๓๗ รายงาน (ร้อยละ ๑.๕ ของจำนวนรายงานทั้งหมด)						
รวม ๒,๔๐๗ รายงาน	๑,๔๔๐ (๔๗.๔%)	๖๕๖ (๒๗.๓%)	๒๖๘ (๑๑.๑%)	๑๕๕ (๖.๖%)	๖๓ (๒.๖%)	๕๒ (๒.๒%)	๓๒ (๑.๓%)

ยาฉีด

จาก ๖๕๖ รายงาน (ร้อยละ ๒๗.๓ ของรายงานทั้งหมด) พบปัญหาภาชนะบรรจุและการบรรจุร้อยละ ๔๖.๕ เช่น การรั่วซึมของน้ำยา, เศษจุกยางหลุดเข้าไปในขวดขณะแทงเข็ม, ยาเปลี่ยนสี/กลิ่นผิดปกติ/ยาเปลี่ยนสีหลังผสม ร้อยละ ๑๗.๔, ไม่มีฉลากที่หลอดยา การเกิดสิ่งแปลกปลอม และยาฉีดตก

ตะกอน ร้อยละ ๙.๑,๗.๖ และ ๗.๒ ตามลำดับ, และการร้องเรียนจากผู้ป่วยหรือสงสัยในคุณภาพ มีจำนวนรายงานเท่ากับยาเม็ด และขึ้นรา ๓ รายงาน.

ยาน้ำเชื่อมผงแห้ง ยาน้ำเชื่อมใส ยาน้ำสวนทวารและยาน้ำแขวน

จาก ๒๖๘ รายงาน (ร้อยละ ๑๑.๑ ของรายงานทั้งหมด)



พบปัญหาภาชนะบรรจุและการบรรจุ ๑๑๐ รายงาน (ร้อยละ ๔๑ ของยารูปแบบนี้) ได้แก่ ฝาขวดคมเปิดยาก, ฝาเกลียวขวดไม่ขาดเวลาเปิด, ฝาปิดได้ไม่สนิท ยารั่วซึม, ฉลากไม่สมบูรณ์ ฉลากหลุดร้อยละ ๑๓.๘, ยาเปลี่ยนสีร้อยละ ๑๐.๘ สำหรับยาน้ำเชื่อมแห้งพบยาขึ้น/ผงยาอัดแน่น ร้อยละ ๘.๒. กรณียาน้ำแขวนพบปัญหาเขย่าไม่เป็นเนื้อเดียวกันร้อยละ ๗.๕, พบผงแปลกปลอมร้อยละ ๖.๗ เช่น พบมดตายในขวดจำนวนมาก ๑ ขวด หรือยาน้ำใสตกตะกอน พบปัญหาในยาน้ำสวนทวาร ร้อยละ ๔.๑ และขึ้นรา ๒ รายงาน.

ยาฟ่นละอองฝอย

จาก ๖๓ รายงาน (ร้อยละ ๒.๖ ของรายงานทั้งหมด) พบปัญหาภาชนะบรรจุไม่ทำงานร้อยละ ๕๘.๗ คือ หัวพ่นกดไม่ออก และมีการร้องเรียนว่าไม่มีน้ำยาในขวดหรือปริมาตรน้อย เพราะจำนวนครั้งที่พ่นได้ไม่ครบตามที่ระบุ ยาฉุนมีกลิ่นแรง ร้อยละ ๒๒.๒.

ยาตา/ยาหยอดหู

จาก ๓๒ รายงาน (ร้อยละ ๑.๓) พบปัญหาเรื่องการบรรจุและภาชนะบรรจุร้อยละ ๒.๕ คือ ไม่มีน้ำยาในขวด ภาชนะบรรจุชำรุด บรรจุยาไม่เต็มหลอด ใช้แล้วแสบตามาก เป็นต้น.

ยาครีม ขี้ผึ้ง เจล

จาก ๕๒ รายงาน (ร้อยละ ๒.๒ ของรายงานทั้งหมด) พบปัญหาการบรรจุมากที่สุด ๒๒ รายงาน (ร้อยละ ๔๒.๓ ของยารูปแบบนี้) เช่น หลอดบวม รองลงมาคือ ยาเปลี่ยนสี ร้อยละ ๑๕.๔, เนื้อครีมไม่สม่ำเสมอแยกชั้น, เจลเหลวเป็นน้ำ ๓ รายงาน ขึ้นรา ๒ รายงาน.

นอกจากนี้ยังมีรายงานข้อบกพร่องของเวชภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยา เกี่ยวกับการชำรุด หรือไม่สะอาด มีฝุ่นผงติดอยู่ ๓๗ รายงาน (ตารางที่ ๓).

วิจารณ์

จากการศึกษาครั้งนี้ พบข้อบกพร่องมากที่สุดของผลิตภัณฑ์ยาในภาพรวมทุกรูปแบบยา คือ การบรรจุและภาชนะบรรจุบกพร่อง ได้แก่ การบรรจุยาไม่ครบตามจำนวน, บางแผงไม่มียาบรรจุเลย และพบในยาเม็ดมากที่สุดเพราะ

นิยมบรรจุแผงมากขึ้น ซึ่งการบรรจุยาในแผงมีข้อดีหลายประการ นอกจากป้องกันสภาวะแวดล้อมต่างๆแล้ว ยังดูสวยงาม ใช้สะดวก ป้องกันเด็กเล็ก และลดความยุ่งยากได้ด้วย ซึ่งทั่วโลกนิยมการบรรจุยาในแผงพลาสติกมากที่สุด และลดการใช้แก้วน้อยลง^(๓). ส่วนยาฉีดพบปัญหาภาชนะบรรจุ รั่วซึม หลอดยาไม่มีฉลาก จุกยางหลุดในขวดขณะแทงเข็มเพื่อดูดยา เนื่องจากสมบัติของภาชนะบรรจุและจุกยางไม่ได้คุณภาพตามที่กำหนดไว้ในกาขึ้นทะเบียนยา แม้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้มีการประกาศเพิ่มเติมให้ยื่นเอกสารการควบคุมคุณภาพของจุกยางที่ใช้ในยาฉีดไว้ในทะเบียนยาทุกตำรับที่ได้รับอนุญาตไปแล้วก็ตาม^(๔) แต่ปัญหายังคงมีอยู่ ซึ่งส่วนประกอบและกระบวนการผลิตจุกยางมีความซับซ้อนและเมื่อมาใช้กับยาฉีดนั้น จุกยางต้องสัมผัสกับตัวยาโดยตรงหากไม่มีคุณภาพ สารสกัดที่ออกมาอาจรบกวนการวิเคราะห์ทางเคมีของตัวยาสำคัญ และอาจเกิดพิษ หรือเกิดสารก่อไข้ได้ รวมทั้งอาจทำปฏิกิริยากับสารกันเสียในยาฉีด ซึ่งมีผลต่อความคงสภาพทางเคมีและทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยา และอาจเกิดอนุภาคขึ้นในยาฉีดได้^(๕).

ดังนั้น การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและการพัฒนาสูตรตำรับอย่างมีประสิทธิภาพ พร้อมการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา รวมทั้งระบบปิดของภาชนะบรรจุ ได้แก่ ความเหมาะสมของภาชนะบรรจุ ในการเก็บรักษา การขนส่ง และการนำผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมาใช้ ต้องมีประสิทธิภาพ ซึ่งการศึกษานี้พบปัญหาเรื่องการบรรจุไม่ครบตามจำนวนที่ระบุมากที่สุด ผู้ผลิตควรมีการตรวจสอบการทำงานของเครื่องจักรซึ่งควบคุมการบรรจุอัตโนมัติ และควบคุมโดยการมองเห็นให้มีประสิทธิภาพ เช่นกัน.

การเปลี่ยนสีของยาเตรียม

การเสื่อมสภาพอาจบ่งบอกได้จาก การเปลี่ยนสี ความขุ่น หรือการตกตะกอน เช่น กรณี ยาฉีด promethazine hydrochloride มีรายงานว่าพบการตกผลึกและยาฉีดเปลี่ยนสีจากใสไม่มีสี เป็นสีม่วงชมพู ซึ่งการตรวจสอบผลึกด้วยวิธี IR spectroscopy ได้พบว่าผลึกที่เกิดขึ้นเป็นตัวยา promethazine hydrochloride ที่ตกตะกอน ส่วนสีม่วงชมพูเป็นสีของสาร

สลายตัวเมื่อ promethazine hydrochloride สัมผัสกับแสง และพบว่าสีจะเข้มขึ้นตามระยะเวลาที่สัมผัสแสง ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ สารละลายสีม่วงชมพูจะเริ่มขุ่นขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากสารสลายตัวไม่ละลายน้ำ หากตัวทำละลายเป็นเมทานอล แม้สารละลายจะเปลี่ยนสีเข้มขึ้น แต่สารละลายยังคงใส เพราะสารสลายตัวที่เกิดขึ้นละลายได้ในเมทานอล^(๘).

อย่างไรก็ตาม ยาบางกลุ่มอาจเปลี่ยนสีได้ช่วงหนึ่ง โดยไม่มีผลกระทบต่อศักยภาพความแรง ของตัวยาสำคัญ ดังเช่น ยากลุ่ม cephalosporin ซึ่งข้อมูลระบุว่า สีจะอยู่ในช่วงเหลืองอ่อน ถึง สีอำพัน หรือ ไม่มีสีหรือสีเหลืองอ่อน ถึง สีเหลือง หรือยาฉีด fluphenazine hydrochloride หรือ amikacin sulfate, kanamycin sulfate และ streptomycin sulfate เป็นต้น. สำหรับ fluorouracil injection อาจมีการเปลี่ยนสีเล็กน้อยระหว่างเก็บ นอกจากนี้จะไม่มีผลกระทบต่อความแรงของตัวยาแล้ว หากเก็บที่อุณหภูมิต่ำถ้ามีตะกอนเกิดขึ้นสามารถนำไปทำให้ร้อนได้ถึง ๖๐ °ซ. เขย่าแรงๆให้ตะกอนละลายและทำให้เย็นก่อนสามารถนำไปใช้ได้^(๖). อย่างไรก็ตาม หากพบว่า ยาสีเปลี่ยนไป หรือเปลี่ยนมากอย่างชัดเจน โดยไม่มีการแจ้งไว้ในเอกสารกำกับยา ไม่สมควรนำไปใช้ เพราะเป็นสัญญาณการเสื่อมสภาพทั่วไปของผลิตภัณฑ์ยา.

ปัญหาการเสื่อมทางกายภาพ จำแนกตามรูปแบบยา

รูปแบบยาสภาพแข็ง ได้แก่ ยาเม็ดเคลือบและไม่เคลือบ ยาแคปซูล ยาผงแห้ง หรือแกรนูล พบว่ามีการรายงานปัญหา ยาเม็ดมากที่สุด เนื่องจากยาเม็ดเป็นยาที่ใช้มากกว่ารูปแบบอื่น. การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของยาเม็ดไม่เคลือบ อาจแสดงให้เห็นได้จากการมีผงหรือชิ้นเล็กๆเกิดขึ้นมาก (เช่น การกร่อน ซึ่งไม่ใช่การแตกหัก) รอยแตกหรือรอยบิ่นบนผิวของเม็ดยา การบวม การเปลี่ยนสี มีจุดกระ หรือการตกผลึก บนผนังภาชนะบรรจุหรือบนตัวเม็ดยา. ส่วนยาเม็ดเคลือบ อาจดูได้จากรอยแตก มีจุดกระ หรือความเหนอะของวัสดุเคลือบและการเกาะตัวกันของเม็ดยา.

ส่วนความแข็ง และสภาพกร่อนได้ เป็นปัจจัยหนึ่งที่ยังชี้คุณภาพของยาเม็ด ซึ่งการกำหนดความแข็งของเม็ดยาต้อง

คำนึงถึงความสัมพันธ์กับการละลายของตัวยา ที่อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการละลายและมีอิทธิพลต่อการเอื้อประโยชน์ของยาในร่างกายด้วย^(๕) และรูปแบบยาสภาพแข็งหลายประเภทได้รับการออกแบบมาเพื่อการเก็บรักษาในสถานะที่มีความชื้นต่ำ จึงต้องได้รับการปกป้องจากน้ำในสิ่งแวดล้อม. ฉะนั้นจึงต้องเก็บรักษาในภาชนะบรรจุที่ปิดแน่นหรือในภาชนะบรรจุเดิมของผู้ผลิต. การใส่สารดูดความชื้นภายในภาชนะบรรจุ ที่ผู้ผลิตบรรจุไว้ แสดงว่าควรใส่ใจในการจ่ายยานั้นเป็นพิเศษ เช่น ยาเม็ด dipotassium clorazepate^(๖) กำหนดว่า ภาชนะบรรจุต้องเป็นชนิด Class A ซึ่งความชื้นไม่สามารถผ่านได้ เพื่อได้รับการปกป้องจากน้ำในสิ่งแวดล้อม. จากการตรวจสอบคุณภาพยาดังกล่าวในปีงบประมาณ พ.ศ. ๒๕๔๗ พบว่า ตัวอย่างที่สุ่มตรวจไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน หัวข้อปริมาณตัวยาดำกว่ามาตรฐานและตรวจพบสารสลายตัวเกินกำหนดจำนวนมากเนื่องจากใช้ภาชนะบรรจุไม่เป็นไปตามตำรายากำหนด^(๗).

ปัญหายาเม็ดมีจุดกระ ที่พบมาก ได้แก่ ยากลุ่มวิตามินและเกลือแร่ และยาที่ไวต่อความชื้นแล้วสลายตัว เช่น serratiopeptidase, clavulanic acid.

ส่วนเปลือกแคปซูลซึ่งทำจากเจลาติน และนิยมใช้บรรจุยา กิน เพราะผิวเรียบ ลื่นไหลลื่นได้ง่ายและกลบรสหรือกลิ่นยาที่ไม่พึงประสงค์ได้ดี แต่แคปซูลชนิดเจลาตินไม่ควรใส่ยาที่มีสมบัติเสียน้ำผลึก เพราะจะทำให้แคปซูลอ่อนตัว หรือสารที่มีสมบัติขึ้นเหลวอาจดึงน้ำจากแคปซูล ทำให้แคปซูลเปราะและแตกง่าย^(๕).

สำหรับผงแห้งและแกรนูลที่เจาะจงเพื่อการเตรียมเป็นสารละลายหรือยาน้ำแขวนตะกอน ต้องใส่ใจเป็นพิเศษ. ปรกติยาในรูปแบบดังกล่าวมักจะเป็นยาด้านจุลชีพหรือวิตามินที่มีความไวต่อความชื้น เนื่องจากยาเหล่านี้มักจะถูกเตรียมและใช้ในภาชนะบรรจุเดิม จึงไม่ควรเกิดผลกระทบจากความชื้น. อย่างไรก็ตาม หากปรากฏว่ายาแข็งตัวเป็นก้อนก็ควรจะมีการประเมินอย่างรอบคอบ. นอกจากนี้ การมีกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์ก็เป็นตัวบ่งบอกความเสื่อมสภาพเช่นกัน.

รูปแบบยาเหลว สิ่งสำคัญที่สุดสำหรับรูปแบบยาเหลว ก็



คือ ความเป็นเนื้อเดียวกันและการปราศจากการปนเปื้อนและการเจริญเติบโตของจุลชีพ การเสื่อมสภาพอาจบ่งบอกได้จากความขุ่น หรือการตกตะกอนในยาน้ำ การแตกตัวของอิมัลชัน การแข็งตัวในลักษณะเป็นก้อนแข็งไม่สามารถอยู่ในสภาพแขวนตะกอนได้ หรือการเปลี่ยนแปลงทางด้านกลิ่น รส ของยา การเจริญเติบโตของจุลชีพมักจะเกิดขึ้นพร้อมกับการเปลี่ยนสี ความขุ่น หรือการเกิดแก๊ส.

ยาอิมัลชัน อาการที่แสดงถึงการเสื่อมสภาพ คือ การหมดสภาพเป็นอิมัลชัน (เช่น การแยกตัวของชั้นน้ำมัน ซึ่งจะไม่สามารถกระจายตัว) โดยไม่สามารถกลับสู่สภาพเดิม โดยต้องไม่สับสนกับการเกิดชั้นครีมซึ่งเป็นเรื่องที่เกิดตามปกติของยาอิมัลชันที่มีความคงสภาพ โดยเป็นการแยกของชั้นน้ำมันเช่นกันแต่สามารถกระจายตัวได้กลับเป็นอิมัลชันดั้งเดิม.

ยาน้ำแขวนตะกอน อาการในลำดับแรกที่บ่งบอกการเสื่อมสภาพ ได้แก่ การจับตัวเป็นก้อนแข็งเมื่อเขย่าด้วยความแรงที่พอเหมาะก็ไม่อาจทำให้ยาอยู่ในสภาพแขวนตะกอนได้อีก และเมื่อพบว่าขนาดอนุภาคค่อนข้างใหญ่เกิดขึ้น จะบ่งว่าผลึกได้เกิดขึ้นเป็นจำนวนมาก ทำให้จำนวนอนุภาคลดลง ส่งผลให้พื้นที่ผิวของอนุภาคโดยรวมลดลงด้วย เกิดความไม่สมดุล ดังนั้นอนุภาคเหล่านี้จึงตกตะกอน^(๕) และไม่กระจายตัวกลับไปดั้งเดิม.

ของเหลวปราศจากเชื้อ เช่น ยาฉีด การคงสภาพความปราศจากเชื้อของยามีความสำคัญอย่างยิ่ง. สำหรับของเหลวปราศจากเชื้อ ตามปกติการปนเปื้อนจุลชีพในของเหลวปราศจากเชื้อไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยตาเปล่า แต่ความขุ่น การเปลี่ยนสี การเกิดฟิล์มที่ผิวของอนุภาคหรือวัตถุที่เป็นปุ๋ยละออยหรือการเกิดก๊าซ ล้วนแต่เป็นสัญญาณเตือนว่าอาจมีการปนเปื้อนเกิดขึ้นแล้ว.

รูปแบบยาแข็ง เช่นครีม ยาขี้ผึ้ง เจล ข้อบ่งชี้การเสื่อมสภาพอันดับแรกก็คือ การเปลี่ยนสี หรือความไม่สม่ำเสมอ หรือกลิ่นเปลี่ยนไป.

ครีม แตกต่างจากยาขี้ผึ้ง ครีมมักจะเป็นอิมัลชันที่มีส่วนผสมของน้ำและน้ำมัน ข้อบ่งชี้ของการเสื่อมสภาพคือ การหมดสภาพเป็นอิมัลชัน เนื้อครีมแยกชั้น การเกิดผลึก หรือ

การหดตัวของเนื้อครีม อันเนื่องมาจากการระเหยของน้ำ และการปนเปื้อนจุลชีพ.

ยาขี้ผึ้ง สัญญาณทั่วไปของการเสื่อมสภาพในยาขี้ผึ้ง คือ เกิดความไม่สม่ำเสมอของเนื้อยาขี้ผึ้ง และการแยกตัวของเหลวออกมามากเกินไป รวมทั้งการก่อตัวของแกรนูล.

ปัญหาฉลาก

ฉลากไม่ชัดเจน ฉลากหลุด และติดฉลากผิด พบปัญหา มากในยาฉีด ๖๐ รายงาน (ร้อยละ ๙.๑ ของรายงานยาฉีด) เนื่องจากหลอดบรรจุยาฉีด (ampule) มีขนาดเล็ก แสดงรายละเอียดได้น้อย ทำให้ผู้รายงานสงสัยในคุณภาพ เพราะไม่สามารถแสดงรุ่นผลิต วันหมดอายุบนหลอดยาได้.

นอกจากนี้ การร้องเรียนจากผู้ใช้งาน และสงสัยในคุณภาพ เช่น ยามีรสขม ฉีดแล้วปวดมาก พ่นยาแล้วแสบมาก ยาสำหรับเด็กมีรสเผ็ด ซึ่งอาจเป็นสมบัติของตัวยาเอง. การพัฒนาสูตรตำรับควรคำนึงถึงคุณสมบัติของตัวยา ด้วยเช่นกัน.

สรุป

การศึกษาครั้งนี้พบว่า ปัญหาการเสื่อมทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยาในโรงพยาบาลรัฐที่มีการรายงานมากที่สุดเป็นข้อบกพร่องจากภาชนะบรรจุและการบรรจุที่ไม่ได้มาตรฐาน. ปัญหารองลงมาคือ ยาเม็ดกร่อน ยาเปลี่ยนสี กลิ่นไม่พึงประสงค์ มีสิ่งแปลกปลอม และฉลาก โดยมีสาเหตุจากการเปลี่ยนแปลงทางเคมีและทางกายภาพ ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ถึงความไม่เสถียรของผลิตภัณฑ์ยา จนไม่สามารถนำไปใช้ได้. ข้อมูลเหล่านี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานให้ผู้ผลิตได้นำไปพัฒนาสูตรตำรับและตรวจสอบความถูกต้องในกระบวนการผลิต ตามระบบการขึ้นทะเบียนยาแบบอาเซียน^(๖) (ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration) ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศให้มีผลบังคับใช้เต็มรูปแบบตั้งแต่วันที่ ๑ มกราคม พ.ศ. ๒๕๕๒^(๖) เป็นต้นมา. ในการขึ้นทะเบียนระบบใหม่นี้ต้องยื่นเอกสารหลักฐานการพัฒนาสูตรตำรับ รวมทั้งการตรวจสอบความถูกต้องในกระบวนการผลิต และแสดงผลเป็นลายลักษณ์อักษรให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณา จึงเป็นข้อกังวลอย่างมากแก่ผู้ผลิตใน

ประเทศ เนื่องจากส่วนใหญ่ยังไม่เคยปฏิบัติมาก่อน และต้องเพิ่มการลงทุนรวมทั้งมีข้อจำกัดด้านบุคลากร ทำให้จำนวนผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามระบบใหม่ น้อยลงอย่างมาก อย่างไรก็ตามทะเบียนตำรับยาที่ผ่านการขึ้นทะเบียนในระบบเดิมและมีอายุตลอดชีพนั้น ควรให้มีการทบทวนอย่างเป็นระบบเช่นกัน.

กิตติกรรมประกาศ

เกสัชกรและผู้เกี่ยวข้องในโรงพยาบาลรัฐได้ให้ความร่วมมือในการรายงานข้อบกพร่องของผลิตภัณฑ์ที่ได้พบเห็นขณะจ่ายยา. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทิพยา กิจวิจารณ์ ที่ให้ข้อเสนอแนะในการเขียนบทความนี้. คุณพรทิพย์ ดิษฐผิงและคุณบำรุงเพ่งงาม ได้ให้ความช่วยเหลือตอบรับรายงานและบันทึกข้อมูล.

เอกสารอ้างอิง

๑. The United State Pharmacopoeia The National Formulary. 30th ed. Rockville : United States Pharmacopoeia Convention; 2007. p. 617, 657.
๒. สุขศรี อึ้งบริบูรณ์ไพศาล, มาศวลัย ลิขิตชนเศรษฐ์, โรจนา โกวิทวัฒนพงศ์. การประกันคุณภาพยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ. วารสารวิชาการสาธารณสุข ๒๕๕๑:๑๗(ฉบับเพิ่มเติม ๖):SVI ๑๗๓๖-๔๖.
๓. พจวรรณ ลาวัลย์ประเสริฐ . เอกสารการสัมมนาวิชาการ เรื่อง Container closure system. วันที่ ๒๐ ธันวาคม ๒๕๔๘. นนทบุรี: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; ๒๕๔๘.
๔. พระราชบัญญัติยา พ.ศ.๒๕๑๐ แก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ.๒๕๒๒. คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ ๓๐๘/๒๕๔๖ เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยานิโคปราจากเชื้อที่มีจุลกายเป็นส่วนประกอบของภาชนะบรรจุยา. ราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศทั่วไป เล่ม ๑๒๐ ตอนพิเศษ ๔๕ ง หน้า ๔๖. (ลงวันที่ ๑๑ เมษายน ๒๕๔๖)
๕. Lachman L, Liberman HA, Kanig JL. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3rd ed. Philadelphia: USA; 1986. p. 86, 117, 374.
๖. The United States Pharmacopoeia Drug Information for the Health Care Professional, 23rd Ed. Massachusetts, Quebec or World; 2003; vol. I: p. 81,83,361,525,764,1356,2217.
๗. วิสิฐศักดิ์ วุฒิดิเรก, สิริดา ปงเมืองมูล, สุขศรี อึ้งบริบูรณ์ไพศาล. การประกันคุณภาพยา: คลอราซิเพท ไดโปแตสเซียม ชนิดแคปซูล. วารสารอาหารและยา ๒๕๔๕; ๑๓: ๓๒-๓.
๘. สุขศรี อึ้งบริบูรณ์ไพศาล. The development of solid phase extraction and HPLC method for the simultaneous analysis of basic drugs in syrup formulation. ASEAN Non-pharmaceutical Analytical Method 1996; vol. I.
๙. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration ๒๕๕๐. ISBN: 978-974-244-242-2.
๑๐. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration.