

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

การพัฒนาแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพ  
สู่มาตรฐานอาเซียน  
Development of re-evaluation guidance for generic drugs  
towards ASEAN standard

โดย

นางสาวยุพดี จารุ่งฤทธิ์

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

ตุลาคม 2555

## คำนำ

พระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม กำหนดให้ทะเบียนตำรับยาที่มีอายุใช้ได้ตลอดชีพ กล่าวคือ ทะเบียนตำรับยาจะมีอายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ใบอนุญาตยายังมีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย ส่งผลให้ทะเบียนตำรับยาที่รับขึ้นทะเบียนตั้งแต่ พ.ศ.2526 ยังคงอยู่ตลอดที่ใบอนุญาตผลิต/นำหรือส่งยาฯ ยังไม่หมดอายุ ซึ่งตำรับยาดังกล่าวส่วนใหญ่เป็นยาสามัญ ขณะที่การทบทวนทะเบียนตำรับยายังคงทำได้ อย่างจำกัดอีกทั้งยังไม่ได้รับการทบทวนตามเกณฑ์มาตรฐานปัจจุบัน ดังนั้นอาจส่งผลต่อความเชื่อมั่นในคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา ทั้งนี้จากการติดตามผลการเฝ้าระวังคุณภาพยาแผนปัจจุบันของประเทศ ยังคงพบปัญหาความสำเร็จรูปผิดมาตรฐานอย่างต่อเนื่อง

ประเทศไทยได้ร่วมและรับข้อตกลงอาเซียนในข้อกำหนดทางเทคนิคร่วมด้านคุณภาพมาตรฐาน และชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับมนุษย์มาใช้ ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อเป็น หลักประกันด้านคุณภาพยา ซึ่งสอดคล้องกับนโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ.2554 ที่มุ่งทบทวนทะเบียน ตำรับยาที่มีผลกระทบสูงต่อผู้บริโภคและสังคม คณะผู้วิจัยจึงได้จัดทำการศึกษาในการพัฒนาแนวทางการ ทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน เพื่อให้การทบทวนทะเบียนตำรับยาด้าน คุณภาพสามารถบรรลุผลสัมฤทธิ์ได้ในทางปฏิบัติและมีความพร้อมในด้านการบริหารและวิชาการ

คณะผู้วิจัยหวังว่าการวิจัยนี้ จะเป็นประโยชน์ต่อการดำเนินงานของสำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยา ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน ได้อย่างเป็นระบบ และเหมาะสมต่อสถานการณ์และบริบทของประเทศภายใต้กำหนดเวลา

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขที่ได้ให้ทุนสนับสนุนการวิจัยนี้ และขอขอบคุณความร่วมมือในการแก้ไขและให้ความเห็นในบทความวิจัยนี้จาก เกษัชกรหญิงวรสุดา ยุงทอง เกษัชกรดอกเตอร์อนันต์ชัย อัครเมฆิน เกษัชกรหญิงสุจิรา นิพัทรพิมพ์ใจ และเกษัชกรหญิงนิราวรรณ กิจประไพอำพล รวมทั้งผู้ที่มีส่วนช่วยเหลือในการวิจัยจนสำเร็จลุล่วงด้วยดี

ท้ายที่สุด คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ เกษัชกรหญิงวิไล บัณฑิตานุกูล ผู้ทรงคุณวุฒิด้านมาตรฐานผลิตภัณฑ์ด้านสาธารณสุข และเกษัชกรวินิต อัครกัจจวีรี ผู้อำนวยการสำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในความเห็น การชี้แนะ และการสนับสนุนทุกประการที่มีคุณค่าอย่างต่อเนื่องจนงานวิจัยเสร็จสิ้นอย่างสมบูรณ์

## บทคัดย่อ

ประเทศไทยได้รับข้อตกลงอาเซียนด้านคุณภาพมาตรฐานและชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยามาใช้ ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อเป็นหลักประกันด้านคุณภาพยา ซึ่งสอดคล้องกับนโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ.2554 ที่มุ่งทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีผลกระทบต่อผู้บริโภคและสังคม การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงคุณภาพโดยการทบทวนวรรณกรรมและการประชุมกลุ่ม ผลการศึกษาพบว่ามาตรฐานและข้อกำหนดเอกสารทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพมีความแตกต่างกับมาตรฐานอาเซียน ซึ่งสะท้อนถึงความแตกต่างและความไม่ครบถ้วนของข้อมูลในตำรับยาเหล่านั้น ซึ่งระดับความแตกต่างแปรผันตรงกับช่วงเวลาที่รับขึ้นทะเบียนตำรับยา ด้วยข้อตกลงอาเซียนจัดทำขึ้นเพื่อใช้กับการขอขึ้นทะเบียนตำรับยา จึงจำเป็นต้องปรับปรุงข้อกำหนดให้เหมาะสมสำหรับการทบทวนทะเบียนตำรับยา การทบทวนทะเบียนตำรับยา ด้านคุณภาพที่สามารถบรรลุผลสัมฤทธิ์ได้ในทางปฏิบัติต้องมีความพร้อมในด้านการบริหารและวิชาการ โดยมีการจัดลำดับความเร่งด่วนตามความเสี่ยงและความพร้อมในระยะสั้นและระยะยาว

**คำสำคัญ:** การทบทวนทะเบียนตำรับยา คุณภาพ มาตรฐานอาเซียน ยาสามัญ

## Abstract

Thailand had adopted and implemented the ASEAN harmonization on Standard of Quality and Common Technical Dossier for registration of drugs, aiming to ensure the drug's quality. This adoption is also in-line with National Drug Policy B.E.2554, in emphasizing a re-evaluation of drugs causing a great impact on patients and public. This study was a qualitative research by two major methodologies, literature review and focus group meetings. Results shown that the Standard and Requirement on Registration Dossier- Quality part differed from the ASEAN Standard hence reflected differences and inadequacy of quality data in those dossiers. The study also found that the differences were directly dependent on timeframe of the registration. Since ASEAN harmonization had designed for registration of drugs, it is essential to develop a proper standard and requirement and for re-evaluation of existing drug dossiers. Re-evaluation of Generic drugs towards ASEAN Standard, aiming at a practical achievement on its implementation, needs readiness on both administrative and technical aspects, risk-based priority setting, as well as short and long term plans in implementation.

**Keywords:** Re-evaluation of registered drugs, Quality, ASEAN Standard, Generic drug

## สารบัญ

	<b>หน้า</b>
<b>คำนำ</b>	<b>i</b>
<b>กิตติกรรมประกาศ</b>	<b>ii</b>
<b>บทคัดย่อ</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract</b>	<b>iv</b>
<b>สารบัญ</b>	<b>ก</b>
<b>สารบัญตาราง</b>	<b>ค</b>
<b>บทที่ 1 บทนำ</b>	<b>1</b>
1. ความเป็นมาและความสำคัญของการวิจัย	1
2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย	1
3. ขอบเขตการวิจัย	2
4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
5. นิยามศัพท์	2
<b>บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรม</b>	<b>4</b>
1. การขึ้นทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพในสากล	4
1.1 การขึ้นทะเบียนตำรับยาดันแบบ (Innovative medicines)	4
1.2 การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ (Generic drugs)	5
2. สถานการณ์การกำกับดูแลยาเคมีด้านคุณภาพของประเทศไทย ตั้งแต่ พ.ศ.2526 - 2554	7
<b>บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย</b>	<b>15</b>
1. วิเคราะห์ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ ในประเทศไทยด้านคุณภาพก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียน	15
2. วิเคราะห์แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน	15
3. วิเคราะห์แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาคุณภาพสู่การปฏิบัติทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยการวิจัยเอกสารและการสนทนากลุ่ม (focus group)	15
<b>บทที่ 4 ผลการวิจัย</b>	<b>17</b>
1. ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียนด้านคุณภาพ	18
2. แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน	23

3. การนำแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพสู่การปฏิบัติ	26
3.1 มาตรการระยะสั้น	26
3.1.1 การปรับปรุงข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีการวิเคราะห์ให้เป็นไปตาม ตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ	26
3.1.2 การทบทวนตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ	34
3.2 มาตรการระยะยาว	35
<b>บทที่ 5 สรุปผลและข้อเสนอแนะ</b>	<b>37</b>
1. สรุปผลการวิจัย	37
2. ข้อเสนอแนะ	38
<b>บรรณานุกรม</b>	<b>40</b>
<b>ภาคผนวก</b>	<b>43</b>
ภาคผนวกที่ 1 ข้อกำหนดทางเทคนิคร่วมของอาเซียนในการเตรียมเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยา ด้านคุณภาพ (ASEAN Common Technical Requirement for Pharmaceutical Registration: Quality (ACTR on Quality) พร้อมแนวทาง เพิ่มเติมจาก “ชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับมนุษย์ในภูมิภาคอาเซียน (ASEAN Common Technical Dossier for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ACTD)”	44
ภาคผนวกที่ 2 คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 2131/2553 เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน ที่ปรากฏอยู่ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ	51
ภาคผนวกที่ 3 ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของตำรายา USP28 ถึง USP34	53
ภาคผนวกที่ 4 ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของตำรายา BP2005 ถึง BP2011	59
ภาคผนวกที่ 5 ผลการศึกษาตำราฟาร์มาโคเปียของสหภาพยุโรป (European Pharmacopoeia: EP)	61

## สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	สถานการณ์ปัญหาคุณภาพยาแผนปัจจุบันในภาพรวมระหว่าง พ.ศ.2549 – 2551	9
ตารางที่ 2	สรุปผลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบันตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยาระหว่าง พ.ศ.2548 2549 2551 และ 2552	10
ตารางที่ 3	สรุปสาเหตุปัญหาคุณภาพยาแผนปัจจุบันที่ตรวจพบตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา ระหว่าง พ.ศ.2548 2549 2551 และ 2552	10
ตารางที่ 4	สภาพปัญหาทะเบียนตำรับยาเคมีในด้านคุณภาพมาตรฐาน แยกตามช่วงเวลาที่น่าสนใจที่สำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา	18
ตารางที่ 5	จำนวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แยกตามตัวยาที่อยู่ในและนอกตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ระหว่าง พ.ศ.2526 – 2552 (ข้อมูลสำนักยา ณ วันที่ 27 พฤศจิกายน พ.ศ.2552)	19
ตารางที่ 6	ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียน ด้านคุณภาพ แยกตามประเด็นสำคัญในการประกันคุณภาพยาในแต่ละช่วงเวลา	22
ตารางที่ 7	สถานการณ์เอกสารทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพ และแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพตามมาตรฐานอาเซียน	24
ตารางที่ 8	ข้อมูลตำรายาอ้างอิงของทะเบียนยา Rifampicin capsules	28
ตารางที่ 9	วิธี Assay ใน USP21 เปรียบเทียบกับ USP22	29
ตารางที่ 10	วิธีตรวจสอบ Related substances ใน USP21 เปรียบเทียบกับ USP22	30
ตารางที่ 11	วิธีตรวจสอบ Related substances ในตำรายา BP	30
ตารางที่ 12	ข้อมูลตำรายาอ้างอิงของทะเบียนยา Colchicine tablets	31
ตารางที่ 13	ตารางเปรียบเทียบหัวข้อทดสอบตามข้อกำหนดมาตรฐาน USP28 และ BP2005	33



# บทที่ 1

## บทนำ

### 1. ความเป็นมาและความสำคัญของการวิจัย

การควบคุมคุณภาพยาให้ได้ตามมาตรฐานเป็นมาตรการสำคัญอย่างหนึ่งซึ่งจำเป็นเพื่อสร้างหลักประกันว่ายานั้นคงไว้ซึ่งคุณภาพอันส่งผลถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยต่อผู้บริโภคเป็นหน้าที่ของภาครัฐ ในการกำกับดูแล จึงจำเป็นต้องจัดระบบที่เหมาะสมในการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาตลอดช่วงอายุของผลิตภัณฑ์ยา อย่างไรก็ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม<sup>1</sup> กำหนดให้ทะเบียนตำรับยามีอายุใช้ได้ตลอดชีพ ขณะที่ตำรับยาจำนวนมากยังไม่ได้รับการทบทวนตามเกณฑ์ปัจจุบัน จึงอาจส่งผลต่อความเชื่อมั่นในคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา

โดยภาพรวมผลการเฝ้าระวังคุณภาพยาแผนปัจจุบันของประเทศ พบปัญหาสำเร็จรูปผิดมาตรฐานมีแนวโน้มไม่แตกต่างกันใน พ.ศ.2545-2547<sup>2</sup> และ พ.ศ.2549-2551<sup>3,4,5</sup> โดยพบร้อยละ 13.1 และร้อยละ 10.49<sup>6</sup> ตามลำดับ ส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย เศรษฐกิจ และสังคม นโยบายแห่งชาติด้าน-ยา พ.ศ.2554 จึงกำหนดยุทธศาสตร์ให้มีการส่งเสริมการผลิตและประกันคุณภาพยาชื่อสามัญ การพัฒนาศักยภาพระบบการควบคุมยาให้มีประสิทธิภาพ โปร่งใส ตามหลักธรรมาภิบาล และทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีผลกระทบสูงต่อผู้บริโภคและสังคม กอปรกับประเทศไทยได้รับข้อตกลงอาเซียนในมาตรฐานหลักเกณฑ์ข้อกำหนดการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ รวม 2 มาตรฐานหลัก ได้แก่ (1) ข้อกำหนดทางเทคนิคร่วม (ASEAN Common Technical Requirement: ACTR) ทั้งด้านคุณภาพ(Quality) 프리คลินิก(Pre-clinic) และคลินิก(Clinic) และ (2) ข้อกำหนดชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ASEAN Common Technical Dossier : ACTD) ทั้งนี้รวมถึงมาตรฐานแนวทางเทคนิคตามข้อกำหนด ACTR ในด้านคุณภาพ (ASEAN Technical Guideline on Quality) อีก 4 แนวทาง ได้แก่ ASEAN guideline for validation of analytical procedures (ASEAN Analytical Validation Guideline), ASEAN guideline for the conduct of Bioavailability and Bioequivalence studies (ASEAN BA/BE Studies Guideline), ASEAN guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration (ASEAN Process Validation Guideline) และ ASEAN guideline on stability study of drug product (ASEAN Stability Study Guideline)<sup>7</sup> ส่งผลให้การขึ้นทะเบียนตำรับยาต้องเป็นไปตามหลักเกณฑ์ ACTR, ACTD และ Technical Guidelines นับแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2552 เป็นต้นไป ส่วนกรณียาที่ได้ทะเบียนไปก่อนหน้านี้แล้ว ให้ดำเนินการต่ออายุหรือขึ้นทะเบียนใหม่ตามหลักเกณฑ์อาเซียนดังกล่าว ภายในวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555<sup>8</sup> ในการนี้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ปฏิบัติตามข้อตกลงด้านการขึ้นทะเบียนตำรับยาไปแล้ว ส่วนการทบทวนทะเบียนตำรับยาได้ดำเนินการไปแล้วบางส่วน สำหรับการทบทวนทะเบียน

ตำรับยาให้บรรลุข้อตกลงอาเซียนนั้น ควรมุ่งเน้นยาสามัญ เนื่องจากยาใหม่ มีข้อกำหนดด้านคุณภาพที่ยอมรับได้มากกว่าเพราะใกล้เคียงกับมาตรฐานอาเซียนแล้ว

จากสถานการณ์ข้างต้น การพัฒนาแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน จึงมีความสำคัญโดยศึกษาความแตกต่างที่สำคัญของมาตรฐานและข้อกำหนดเอกสารทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพเทียบกับมาตรฐานอาเซียน และสถานการณ์ของทะเบียนตำรับยาตามช่วงเวลาที่ยื่นทะเบียนตำรับยา เพื่อเสนอแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพที่สามารถบรรลุผลสัมฤทธิ์ได้ในทางปฏิบัติ ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

## 2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อพัฒนาแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน

## 3. ขอบเขตการวิจัย

ศึกษาเฉพาะทะเบียนตำรับยาสามัญ สำหรับมนุษย์ เฉพาะยาเคมีในด้านคุณภาพ ระยะเวลาดำเนินการตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2552 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ.2555

## 4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพ ที่สามารถบรรลุผลสัมฤทธิ์ในทางปฏิบัติทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

## 5. นิยามศัพท์

ยาสามัญ (Generic drugs) หมายถึง ยาเคมีทุกชนิดที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาต้นแบบที่เป็นยาใหม่ทุกประการ

ยาสามัญใหม่ (New generic drugs) หมายถึง ยาสามัญที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาต้นแบบที่เป็นยาใหม่ทุกประการ ซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตั้งแต่ พ.ศ.2534 ซึ่งได้ขึ้นทะเบียนตามวิถียาสามัญใหม่

ยาใหม่ หมายถึง ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ซึ่ง อันได้แก่

(1) ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (New chemical entities: NCEs) หรืออนุพันธ์ใหม่ ซึ่งหมายถึงตัวยาที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน

(2) ตำรับยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (New indication) สูตรผสมใหม่ (New combination) หรือรูปแบบการให้ยาใหม่ (New delivery system) ซึ่งต้องเป็นการนำยาเข้าสู่ร่างกายโดยวิธีการใหม่ที่แตกต่างจากเดิมโดยมีนัยสำคัญถึงขั้นที่จะทำให้ Bioavailability ของยาแตกต่างกันไป

ยาต้นแบบ (Innovative products/Originator products) หมายถึง ยาเคมีหรือยาชีววัตถุที่เป็นยาใหม่ และได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบ ทั้งด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

วิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยา หมายถึง หลักเกณฑ์วิธีการและเส้นทางการขึ้นทะเบียนตำรับยา  
(Regulatory Pathway)

## บทที่ 2

### การทบทวนวรรณกรรม

#### 1. การขึ้นทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพในสากล<sup>9</sup>

การขึ้นทะเบียนตำรับยา (Product licensing/ Marketing authorization) เป็นองค์ประกอบสำคัญในการควบคุมยา ยาทุกชนิดที่จำหน่ายและใช้ในประเทศควรผ่านการขึ้นทะเบียนตำรับยาจากหน่วยงานกำกับดูแลยาของประเทศนั้นๆ การตรวจสถานที่ผลิตและการวิเคราะห์คุณภาพยาทางห้องปฏิบัติการยังไม่เพียงพอที่จะประกันได้ว่ายามีคุณภาพและปลอดภัย ดังนั้นจึงควรมีกฎหมายหรือข้อกำหนดให้มีการประเมินผลิตภัณฑ์ยาตามหลักวิทยาศาสตร์ก่อนที่จะอนุมัติทะเบียนตำรับยา เพื่อให้เชื่อมั่นได้ว่ายามีคุณภาพ ประสิทธิภาพและปลอดภัยอย่างแท้จริง ทั้งนี้ข้อกำหนดในการควบคุมยาควรมีความแตกต่างกันเพื่อให้เหมาะสมตามแต่นิยามของยา เช่น ยาเคมี ยาสมุนไพรและยาแผนโบราณ เป็นต้น และควรแตกต่างกันระหว่างยาที่ใช้ได้โดยมีใบสั่งยากับที่ไม่มีใบสั่งยา นอกจากนี้ตามแนวปฏิบัติในการควบคุมยา ชื่อตัวยาสัญสำคัญของผลิตภัณฑ์ยา ควรจะใช้ชื่อ International Nonproprietary Names (INNs) ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ซึ่งในปัจจุบันครอบคลุมยาชีววัตถุอีกด้วย ทั้งนี้ประเทศต่างๆ ได้บังคับให้ใช้ชื่อ INN ในการแสดงฉลากและข้อมูลยาอย่างกว้างขวาง

ข้อกำหนดทั่วไปในการขึ้นทะเบียนตำรับยา แบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ สำหรับยาดั้งเดิมและยาสามัญ

##### 1.1 การขึ้นทะเบียนตำรับยาดั้งเดิม (Innovative medicines)

ยาดั้งเดิม คือ ยาใหม่ จัดเป็นสิ่งประดิษฐ์ใหม่ กล่าวคือเป็นยาค้นคว้าวิจัยขึ้นใหม่ที่ไม่เคยใช้กับมนุษย์มาก่อน โดยทั่วไปยาเหล่านี้จะได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาคั้งแรกในประเทศที่พัฒนาแล้ว ตามข้อกำหนดของ The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ที่เป็นการตกลงร่วมกันระหว่างสหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกาและญี่ปุ่น ซึ่งส่งผลให้มีการยอมรับซึ่งกันและกันในมาตรฐานด้านการวิจัยและพัฒนา ยา รวมถึงชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยา และนิยามศัพท์ทางการแพทย์ (Medical terminology) โดยที่แนวทางของ ICH ไม่ได้เป็นแนวทางบังคับ ดังนั้นความเข้มแข็งของกระบวนการของ ICH จึงขึ้นอยู่กับความมุ่งมั่นในการนำไปใช้ของประเทศสมาชิก ICH ปัจจุบันมาตรฐาน ICH ได้รับการยอมรับและนำไปใช้อย่างกว้างขวางในหลายประเทศและภูมิภาค รวมถึงภูมิภาคอาเซียนด้วยเช่นกัน ทั้งนี้สิ่งที่ภูมิภาคอาเซียนโดยคณะกรรมการปรับกฎระเบียบการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน คือ ASEAN Pharmaceutical Product Working Group (ASEAN PPWG) นำมาใช้ ได้แก่ รูปแบบ ICH-Common Technical Dossier (ICH-CTD) ที่นำมาปรับรูปแบบให้เหมาะสมสอดคล้องกับบริบทของภูมิภาค ในรูปแบบ ASEAN Common Technical Dossier (ACTD) รวมทั้งได้นำมาตรฐานด้านคุณภาพ (ICH

Quality guidelines) มาเป็นต้นแบบในการพัฒนามาตรฐานด้านคุณภาพ อาทิเช่น Analytical Validation guideline และ Stability Study guideline เป็นต้น นอกจากนี้ ASEAN PPWG ยังได้รับมาตรฐานด้านความปลอดภัย (ICH-Safety guidelines) และด้านประสิทธิผล (ICH Efficacy guidelines) มาใช้อีกด้วย

เนื่องจาก มากกว่าร้อยละ 95 ของยาต้นแบบพัฒนาขึ้นในกลุ่มประเทศสมาชิก ICH กอปรกับ ASEAN PPWG ตกลงผ่อนปรนให้การจัดชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่หรือยาต้นแบบ ตามรูปแบบของ ICH-CTD เมื่อมายื่นขึ้นทะเบียนตำรับยากับประเทศสมาชิกอาเซียนได้ ดังนั้นข้อกำหนดของยาใหม่จึงใช้แนวทาง ICH-CTD เป็นหลักในการประเมินคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย สำหรับการยื่นเอกสารซึ่งต้องเป็นไปตามข้อกำหนด ICH-CTD จึงส่งผลให้โครงสร้างและรูปแบบของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นไปในแนวทางเดียวกันทั่วทั้งภูมิภาค

ในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่มักยึดหลักว่ายานั้นต้องได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาจากประเทศสหรัฐอเมริกา หรือสหภาพยุโรปก่อน ดังนั้นแนวทาง ICH จึงมีผลกระทบอย่างสำคัญต่อการอนุมัติทะเบียนตำรับยาใหม่ของประเทศนอกกลุ่ม ICH นอกจากนั้นแนวทาง ICH หลายมาตรฐาน โดยเฉพาะแนวทางการวิจัยพรีคลินิกและคลินิก ยังเป็นที่สนใจในวงการวิจัยและสามารถนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการเรียนการสอนได้ด้วย โดยสรุปในภาพรวม การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ จึงค่อนข้างมีข้อมูลและหลักประกันด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผลในระดับที่เชื่อมั่นได้

## 1.2 การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ (Generic drugs)

ยาสามัญจะผลิตได้ก็ต่อเมื่อระยะเวลาการคุ้มครองสิทธิบัตรหรือข้อมูลทดสอบยา (data exclusivity) ของยาต้นแบบหมดอายุลง ซึ่งก่อให้เกิดการแข่งขันในตลาดยา ส่งผลให้ราคายาลดลงและเพิ่มการเข้าถึงยาจำเป็นของประชาชนได้มากขึ้น หลักสำคัญของการควบคุมยาสามัญ คือการพิสูจน์ความเท่าเทียมกันด้านผลการรักษากับยาต้นแบบ อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติ เป็นที่ยอมรับสำหรับยาสามัญว่าให้มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม (คือ มีตัวยาสสำคัญ ความแรงและรูปแบบยาเหมือนกับยาต้นแบบ หรือ Pharmaceutical equivalence) และมีชีวสมมูล (Bioequivalence) หรือชีวประสิทธิผลที่เท่าเทียมกัน (Comparable bioavailability) กับยาต้นแบบ ทั้งนี้การประเมินความเท่าเทียมกัน (Equivalence studies) โดยทั่วไปต้องทำการศึกษาในมนุษย์ (*In vivo* studies) แต่ในบางกรณีสามารถยกเว้นการศึกษาในมนุษย์ได้ เช่น การยกเว้นโดยพิจารณาจากหลักเกณฑ์ “Biopharmaceutics Classification System (BCS)” โดยทั่วไปสามารถพิจารณาได้จากหลักเกณฑ์สากล เช่น แนวทางของ WHO เป็นต้น สำหรับประเทศไทยใช้แนวทางการศึกษาชีวประสิทธิผลและชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาตามข้อกำหนดของอาเซียนในประเทศที่มีทรัพยากรมากเพียงพอจะมีข้อกำหนดในการควบคุมยาสามัญ ดังนี้คือ ยาสามัญต้อง (1) มีตัวยาสสำคัญเดียวกับยาต้นแบบ (2) มีความแรง รูปแบบยา และวิธีบริหารยา เหมือนยาต้นแบบ (3) มีข้อบ่งใช้เดียวกัน (4) มีชีวสมมูลเท่าเทียมกันกับยาต้นแบบ (5) ข้อกำหนดมาตรฐานของยาแต่ละรุ่นการผลิต

ได้แก่ การพิสูจน์เอกลักษณ์ ความแรง ความบริสุทธิ์และคุณภาพ เหมือนยาต้นแบบ (6) มีการผลิตตามมาตรฐาน GMP ที่ไม่ต่างกับยาต้นแบบ

ตำรายา (Pharmacopoeia) มีความสำคัญในการกำกับดูแลยาสามัญ โดยทั่วไปตำรายามีผลผูกพันทางกฎหมาย เนื้อหาในตำรายาจะครอบคลุมตั้งแต่ ข้อกำหนดมาตรฐานด้านคุณภาพ ในการวิเคราะห์และตรวจสอบตัวยาสำคัญ รูปแบบยา ตัวยาไม่สำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป มาตรฐานคุณภาพยาประกอบด้วยชุดการทดสอบที่เหมาะสมในการพิสูจน์เอกลักษณ์ ความบริสุทธิ์ ตรวจสอบความแรงหรือปริมาณของตัวยาสำคัญ รวมทั้งคุณสมบัติเฉพาะ ตำรายายังให้ข้อมูลเกี่ยวกับข้อกำหนดทั่วไปที่มีความสำคัญต่อคุณภาพยา เช่น ความบริสุทธิ์ทางจุลชีววิทยา การทดสอบการละลาย และความคงสภาพของยา หลักการพื้นฐานที่รองรับข้อกำหนดในตำรายา คือ สถานที่ผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปควรมีเครื่องมือเพียงพอ และผลิตตามหลักวิชาการ โดยบุคลากรที่มีคุณสมบัติเหมาะสม สถานที่ผลิตยาต้องเป็นได้มาตรฐานการผลิตที่ดีตามมาตรฐานสากล เช่น มาตรฐานขององค์การอนามัยโลกหรือสหภาพยุโรป เป็นต้น มาตรฐาน Good Manufacturing Practice (GMP) นับเป็นหัวใจสำคัญของคุณภาพ วัตถุดิบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป ทั้งยาต้นแบบ ยาสามัญ รวมทั้ง ยาที่อยู่ระหว่างการทดลอง การผลิตยาที่ไม่ได้มาตรฐาน GMP จะส่งผลให้ไม่สามารถประกันความสม่ำเสมอในคุณภาพของยาที่ผลิตได้และผลการรักษาของยานั้นๆ

ในทางปฏิบัติ ข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปตามตำรายาและข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปในการตรวจสอบปล่อยผ่านยาเพื่อจำหน่ายของผู้ผลิต (Manufacturer's release specification) จะประกอบด้วยชุดรายการทดสอบที่สอดคล้องกัน โดยข้อกำหนดในการตรวจสอบปล่อยผ่านยาของผู้ผลิตนั้นจะใช้ ณ เวลาของกระบวนการที่ผลิตยา เพื่อเป็นการยืนยันถึงคุณภาพมาตรฐานของยาที่ผลิตได้ ในขณะที่ข้อกำหนดเฉพาะที่เป็นมาตรฐานของยาลดช่วงอายุก็ต้องกำหนดไว้ด้วยเช่นกันเพื่อเป็นมาตรฐานสำหรับยาที่วางตลาดเหล่านั้น อันเป็นหลักประกันคุณภาพและความปลอดภัยต่อผู้บริโภค ซึ่งโดยทั่วไปพบว่า ข้อกำหนดในตำรายานั้นครอบคลุมและเหมาะสมเพียงพอ ทั้งนี้ข้อมูลเฉพาะเบื้องต้นของยาทุกชนิดในตำรายา (Pharmacopoeial monograph) ต่างพัฒนาขึ้นโดยอาศัยข้อมูลของยาต้นแบบนั่นเอง

ข้อกำหนดเฉพาะในตำรายายังไม่มีในขณะที่ยังพิจารณาอนุมัติยาต้นแบบเพราะยังติดเรื่องสิทธิบัตร ดังนั้นองค์กรควบคุมยาจึงต้องดำเนินการประเมินทางวิทยาศาสตร์อย่างทั่วถึงและเคร่งครัดเพื่อพิสูจน์ข้อกำหนดเฉพาะด้านคุณภาพยา ร่วมกับข้อมูลพรีคลินิกและคลินิกกว่าจะเป็นข้อกำหนด/ข้อมูลที่เหมาะสม ถูกต้องและเพียงพอ และแสดงถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาอย่างแท้จริง นอกจากนี้ ในปัจจุบันหน่วยกำกับดูแลยาได้ปรับกระบวนการเพิ่มเติม กล่าวคือ นอกจากให้ความสำคัญต่อผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปแล้ว ยังให้ความสำคัญต่อการควบคุมขั้นตอนการผลิตตลอดทั้งกระบวนการ นับแต่การผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญจนถึงผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป

ในปัจจุบันการอนุมัติทะเบียนตำรับยา จึงมุ่งพิจารณาให้แน่ใจได้ว่าผู้ผลิตได้สร้างคุณภาพไว้ในผลิตภัณฑ์ตลอดกระบวนการ ตั้งแต่ขั้นตอนแรกถึงขั้นตอนสุดท้าย สำหรับกรณียาสามัญซึ่งเป็นยาทั้งหมด

สิทธิบัตรแล้ว จึงได้มีการจัดทำมาตรฐานข้อกำหนดเฉพาะไว้ในตำรายา (Pharmacopoeial monograph) และพบว่าข้อกำหนดในตำรายานั้นมีความสำคัญมากเพราะมีการกลั่นกรองและสร้างข้อกำหนดที่กระชับเหมาะสม ไม่ซับซ้อนเป็นมาตรฐานให้ผู้ผลิตสามารถปฏิบัติตามได้ง่ายขึ้น วัตถุประสงค์ตัวยาสำคัญและยาสำเร็จรูป อย่างไรก็ตาม ตำรายาบางเล่มยังคงไม่ได้บรรจุข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปเอาไว้ ดังนั้นการคัดเลือกตำรายาที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งเช่นกัน

## 2. สถานการณ์การกำกับดูแลยาเคมีด้านคุณภาพของประเทศไทยตั้งแต่ พ.ศ.2526 - 2554

ประเทศไทยได้ทำการยกเลิกพระราชบัญญัติการขายยา พ.ศ.2493 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม แล้วตรา “พระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510” ขึ้นใช้บังคับแทน เนื่องจากมีการแพร่ระบาดของยาปลอมเป็นจำนวนมาก ในช่วงเวลานั้นกฎหมายกำหนดให้มีการขึ้นทะเบียนตำรับยาเฉพาะยาที่มีชื่อหรือตำรับยาอยู่นอกตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ และทะเบียนตำรับยามีอายุ 5 ปี<sup>10, 11</sup> ต่อมาพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 3) พ.ศ.2522 ได้แก้ไขมาตรา 79 ให้ยาทุกชนิดต้องขึ้นทะเบียนตำรับยาและกำหนดให้ทะเบียนตำรับยามีอายุใช้ได้ตลอดเวลาที่ใบอนุญาตยายังมีผลบังคับใช้ตามกฎหมาย ส่งผลให้ทะเบียนตำรับยาที่รับขึ้นทะเบียนตามพระราชบัญญัติยา ตั้งแต่ พ.ศ. 2526 เป็นทะเบียนที่ยังคงอยู่ตลอดที่ใบอนุญาตผลิต/นำหรือส่งยาฯ ยังไม่หมดอายุ<sup>11</sup> ในช่วง พ.ศ.2526-2531 ยาแผนปัจจุบันทุกชนิดขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยใช้วิธีเดียวกันคือ “วิธียาแผนปัจจุบัน”<sup>12</sup> กฎหมายกำหนดให้จัดส่งเอกสารด้านคุณภาพเฉพาะการทดสอบมาตรฐานยาสำเร็จรูปบางประการเท่านั้น และสำหรับเอกสารด้านความปลอดภัยและประสิทธิผล ยังไม่มีการกำหนดที่ชัดเจน

ในช่วง พ.ศ.2527-2530 การพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาที่หมดอายุลง คงค้างจำนวนมาก จึงมีนโยบายเร่งรัดการพิจารณา ทำให้การทบทวนตำรับยาที่มาต่ออายุใบสำคัญในระยเวลาดังกล่าว รวมถึงการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ อาจไม่สามารถดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ข้อจำกัดดังกล่าวส่งผลให้ยังมีตำรับยาที่ยังไม่เหมาะสมจำนวนหนึ่ง<sup>13</sup> ยาที่ขึ้นทะเบียนในช่วงเวลานี้บางส่วน จึงเป็นยาที่ขึ้นทะเบียนตามหลักเกณฑ์และข้อมูลในยุคก่อน

ใน พ.ศ.2532 ได้มีกฎหมายแยกการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ออกจากยาสามัญ โดยปรับวิธีการขึ้นทะเบียนจากวิธียาจากแผนปัจจุบันเพียงอย่างเดียว ให้เป็น 3 วิธี คือ วิธียาใหม่ วิธียาสามัญใหม่ และวิธียาสามัญ โดยการขึ้นทะเบียนตำรับตามวิธียาใหม่ กำหนดให้ส่งเอกสารด้านคุณภาพ พิธีคลินิก และคลินิก พร้อมกำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program: SMP) รวมทั้งให้รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วย ทั้งนี้มีการอนุมัติใบสำคัญทะเบียนตำรับยาตามวิธีนี้เป็นครั้งแรกใน พ.ศ.2534 สำหรับวิธียาสามัญใหม่ ใช้กับการขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาต้นแบบซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตามวิธียาใหม่ โดยกำหนดให้ต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันทางประสิทธิผลการรักษากับยาต้นแบบ สำหรับยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับครั้งแรกก่อน พ.ศ.2534 ให้ผู้ผลิตขึ้นทะเบียนตำรับยาในวิธียาสามัญได้โดยไม่ต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันกับยาต้นแบบ ต่อมาใน พ.ศ.2544 คณะกรรมการยาได้อนุมัติให้

บริษัทที่ขอผลิตยาสามัญในประเทศให้มีสิทธิยื่นเสนอผลการทดสอบชีวสมมูลก่อนยาต้นแบบครบกำหนดเวลาการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (SMP) ได้ มาตรการนี้นับเป็นประโยชน์ต่อการเข้าถึงยาอย่าง ยิ่ง<sup>14</sup>

ใน พ.ศ.2541 ประเทศไทยได้เข้าร่วมในคณะทำงานด้านการประสานกฎระเบียบการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันของอาเซียน (ASEAN Pharmaceutical Product Working Group: PPWG) ซึ่งอยู่ภายใต้คณะกรรมการที่ปรึกษาอาเซียนว่าด้วยมาตรฐานและคุณภาพ (ASEAN Consultative Committee on Standards and Quality: ACCSQ) ทั้งนี้คณะ ASEAN PPWG ได้ร่วมดำเนินการมาอย่างต่อเนื่องจวบจนปัจจุบัน โดยผลงานสำคัญที่จัดทำสำเร็จและบรรลุข้อตกลงไปแล้ว ได้แก่ มาตรฐานข้อกำหนดหลักที่สำคัญ 2 ประการ ได้แก่ (1) ข้อกำหนดทางเทคนิคร่วมของอาเซียนในการเตรียมเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ASEAN Common Technical Requirement: ACTR) ทั้งนี้รวมถึงแนวทางด้านเทคนิค (ASEAN Technical Guidelines to ACTR) ทุกแนวทาง และ (2) ข้อกำหนดชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับมนุษย์ในภูมิภาคอาเซียน (ASEAN Common Technical Dossier: ACTD) เพื่อให้การขึ้นทะเบียนตำรับยาในอาเซียนมีความสอดคล้องกัน (Harmonization) โดยมีมติให้บังคับใช้อย่างเต็มรูปแบบภายในวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2551 ส่งผลให้การขึ้นทะเบียนตำรับยาของทุกประเทศสมาชิกอาเซียนต้องเป็นไปตามข้อกำหนดและหลักเกณฑ์ ACTR ACTD และ ASEAN Technical Guidelines อย่างเต็มรูปแบบนับแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2552 เป็นต้นไป สำหรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว ตกลงให้ปรับปรุงแก้ไขให้เป็นไปตามแนวทางเดียวกันภายในวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2555<sup>15</sup> ดังนั้นข้อตกลงอาเซียนนี้ จึงส่งผลให้ข้อกำหนดในการขึ้นทะเบียนตำรับยาเคมีของประเทศไทยมีมาตรฐานเป็นไปตามแนวทางสากลเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังส่งเสริมให้เกิดการพัฒนาแนวทางวิชาการในการประเมินยาต้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาด้วยเช่นกัน ทั้งการพัฒนาตามแนวทางของอาเซียนและตามแนวทางของ ICH ประกอบกัน

ในด้านการผลิตยาได้มีการพัฒนาที่สำคัญ คือกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาแผนปัจจุบัน (Good Manufacturing Practices: GMP) ให้เป็นกฎหมาย ด้วยการออกกฎกระทรวงเรื่องกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการผลิตยาแผนปัจจุบัน พ.ศ.2546 รวมถึงการออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2546 และการออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันสำหรับยาชีววัตถุตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2549 ต่อมาได้มีการปรับปรุงหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันให้เป็นไปตามแนวทางของ Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) เพื่อให้ได้มาตรฐานสากลอันเป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวางและสอดคล้องกับข้อตกลงอาเซียนอีกด้วย โดยออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ.2554



สำหรับสภาพปัญหาด้านคุณภาพยา ในภาพรวมนั้น คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์จากผลการเฝ้าระวังคุณภาพยาแผนปัจจุบันของประเทศ พบว่า ปัญหายาสำเร็จรูปผิดมาตรฐานมีแนวโน้มไม่แตกต่างกันนักในระหว่าง พ.ศ.2545-2547<sup>2</sup> กับ พ.ศ.2549-2551<sup>3,4,5</sup> (ดูตารางที่ 1) คือ คิดเป็นร้อยละ 13.1 และร้อยละ 10.49<sup>6</sup> ตามลำดับ

**ตารางที่ 1** สถานการณ์ปัญหาคุณภาพยาแผนปัจจุบันในภาพรวมระหว่าง พ.ศ.2549 – 2551<sup>3,4,5</sup>

ยาแผนปัจจุบัน	จำนวนตัวอย่าง			
	ปี 2549	2550	2551	รวมทั้งสิ้น
จำนวนตัวอย่าง	2,893	2,460	1,885	7,238
พบผิดมาตรฐาน	291	264	204	759
คิดเป็นร้อยละ	10.1	10.7	10.82	10.49

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้นำผลการวิเคราะห์คุณภาพยา ในช่วง พ.ศ. 2546-2548 มาประเมินความเสี่ยงและผลกระทบ ทั้งในระดับประเทศ ระดับภูมิภาคและระดับโลก พบว่า ยาที่มีความเสี่ยงสูง\* จะส่งผลกระทบต่อในด้านต่างๆ ถ้าหากไม่สามารถควบคุมความเสี่ยงได้ กล่าวคือ ในด้านเศรษฐกิจ มีผลกระทบทางการเงินทางตรงที่เกิดจากยาที่คุณภาพไม่ได้มาตรฐาน<sup>†</sup> ไม่ต่ำกว่า 122,015,879 บาทต่อปี โดยในแต่ละปีมีจำนวนวันที่ผู้ป่วยที่ได้รับผลกระทบจากการใช้ยาที่ไม่ได้มาตรฐานจำนวน 109,352,769 วัน<sup>‡</sup> (109,352,769 patient day) โดยร้อยละ 16 เป็นการใช้จ่ายเพื่อบรรเทาอาการ และร้อยละ 84 เป็นการใช้จ่ายเพื่อการรักษาหรือป้องกันโรค นอกจากนี้ ในการรักษาจำนวน 31,961,780 วันต่อปี ผู้ป่วยจะได้รับความเสี่ยงในระดับร้ายแรง (เช่น ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พิกัด หรือเสียชีวิต เป็นต้น) ที่เกิดจากการได้รับยาที่ไม่ได้คุณภาพมาตรฐานที่มีความเสี่ยงสูงบางรายการ นอกจากนี้มีการวิจัย<sup>16</sup> ที่พบว่าสาเหตุยาไม่ได้มาตรฐานหรือเสื่อมสภาพ ณ จุดจ่ายยาก่อนถึงมือผู้บริโภคนั้น อาจมีสาเหตุส่วนหนึ่งจากความคงสภาพของยา การขนส่ง การเก็บรักษา การแบ่งบรรจุ ระบบประกันคุณภาพยา และตัวผลิตภัณฑ์เอง ปัญหาดังกล่าว อาทิเช่น คุณภาพยาวัณโรค มีความสำคัญต่อการสาธารณสุขทั้งในระดับประเทศ ภูมิภาค และโลก เพราะนอกจากต้องเปลี่ยนการรักษาจากยามาตรฐาน เป็น ยาแทนหรือยาสำรอง (Reserved drugs) ซึ่งต้องมีการควบคุมการใช้ที่เข้มงวดขึ้นแล้ว ยังมีราคาแพงอีกด้วย อีกทั้งยังอาจมีผลให้มีการแพร่ระบาดของเชื้อที่ต่อต่อยาหลายขนานเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การควบคุมโรคเป็นไปได้ยากขึ้น ดังนั้นจึงต้องเร่งดำเนินการแก้ไข อย่างเป็นระบบ ครบวงจร ตั้งแต่การวิจัยและพัฒนา การผลิตจนถึงมือผู้บริโภค

\* วัต 9 รายการแรก

† ราคาต้นทุนเฉลี่ยของโรงพยาบาล

‡ คำนวณโดยปรับขนาดตามค่า Defined Daily Dose (DDD)

สำหรับผลการดำเนินการของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา ระหว่าง พ.ศ.2548, 2549, 2551 และ 2552 นั้น<sup>17-20</sup> จากการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างยา ซึ่งสุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลรัฐทั้งในและนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ พบปัญหาผิดมาตรฐานเฉลี่ยร้อยละ 9.52 ซึ่งมีแนวโน้มใกล้เคียงกับสภาพปัญหาในภาพรวม ทั้งนี้ ดังรายละเอียดแจ้งในตารางที่ 2 สำหรับสาเหตุของปัญหาการผิดมาตรฐาน สรุปได้ดังตารางที่ 3 โดยปัญหาสำคัญที่พบ ได้แก่ การละลายของตัวยา ปริมาณตัวยาสำคัญ และปริมาณ Related substances

**ตารางที่ 2** สรุปผลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบันตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา ระหว่าง พ.ศ.2548 2549 2551 และ 2552<sup>17-20</sup>

ยาแผนปัจจุบัน	จำนวนตัวอย่าง				
	พ.ศ.2548	พ.ศ.2549	พ.ศ.2551	พ.ศ.2552	รวมทั้งสิ้น
จำนวนตัวอย่าง ตรวจวิเคราะห์	1,691	1,478	1,334	1,151	5,654
พบผิดมาตรฐาน (ตัวอย่าง)	122	133	135	148	538
คิดเป็นร้อยละ	7.21	9	10	13	9.52

**ตารางที่ 3** สรุปสาเหตุปัญหาคุณภาพยาแผนปัจจุบันที่ตรวจพบตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา ระหว่าง พ.ศ.2548 2549 2551 และ 2552<sup>17-20</sup>

พ.ศ.	สาเหตุสำคัญของการผิดมาตรฐาน	ตัวอย่างผลิตภัณฑ์
2548	ปัญหาการละลายของตัวยา	Norfloracin tablets, Propyl thiouracil tablets
	ปัญหาละลายน้ำยาก	Domperidone
	ปัญหาละลายช้าเกินไป ไม่กระจายตัวเมื่อเขย่า	
	ปัญหาปริมาณตัวยาผิดมาตรฐาน	Chloramphenicol ชนิดหยอดตาและหยอดหู
	ปัญหาการสลายตัวของยา	
	ยาผสมที่มีปริมาณตัวยาน้อยๆ พบปัญหาหลายข้อ	
2549	ปัญหารูปแบบยาไม่เหมาะสม	Bisacodyl tablets (กำหนดให้เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม enteric เพื่อออกฤทธิ์ในลำไส้ แต่ยังคงพบรูปแบบเคลือบน้ำตาลในโรงพยาบาล และพบการแตกตัวผิดมาตรฐาน)
	ปัญหาการละลายตัวของยาเม็ดเคลือบฟิล์มสำหรับละลายในลำไส้ (enteric)	
	ปัญหาปริมาณ Related substances เกินเกณฑ์กำหนด	Clorazepate dipotassium capsules

พ.ศ.	สาเหตุสำคัญของการผิดมาตรฐาน	ตัวอย่างผลิตภัณฑ์
	ปัญหาการละลายตัวของยาเม็ดเคลือบน้ำตาล	Amitriptyline HCl tablets
2551	ปัญหาการละลายของตัวยา	Thioridazine HCl tablets (10-100 มิลลิกรัม)
	ปัญหา Related substance	Amikacin sulfate sterile solution
	ปัญหาปริมาณตัวยาสำคัญและ Content uniformity	Lorazepam tablets (0.5 มิลลิกรัม-ยาความแรงต่ำ)
	ปริมาณน้ำเกินมาตรฐาน	Stavudine capsules
2552	ปัญหาการละลายของตัวยา	Ferrous fumarate tablets, Doxazosin mesilate tablets (ยาละลายน้ำยาก), Pimozide tablets (บางตำรับไม่ผ่านเกณฑ์ USP แต่ผ่านเกณฑ์ BP)
	ปัญหาปริมาณตัวยาสำคัญ และ ค่าความเป็นกรด-ด่าง	Ascorbic acid sterile solution

ในปีงบประมาณ 2548<sup>17</sup> โครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา ได้คัดเลือกผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบัน รวมทั้งสิ้น 36 รายการ จำนวนตัวอย่างตรวจวิเคราะห์ทั้งสิ้น 1,856 ตัวอย่าง เป็นยาแผนปัจจุบัน 34 รายการ จำนวน 1,691 ตัวอย่าง พบว่ามีปัญหาผิดมาตรฐานจำนวน 122 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 7.2 โดยปัญหาที่พบได้แก่ การละลายของตัวยา เช่น Norfloxacin tablets หรือ Propyl thiouracil tablets ของผู้ผลิตเฉพาะราย ปัญหาละลายน้ำยาก ยาจับตัวเป็นก้อนและไม่กระจายตัวเมื่อเขย่า เช่น Domperidone ปัญหาปริมาณตัวยาผิดมาตรฐาน เช่น Chloramphenicol ประเภทยอดตาและหยอดหู ซึ่งมีความไวต่ออุณหภูมิสูง พบปัญหาการละลายตัวของยาซึ่งต้องระมัดระวังในการเก็บรักษาและการขนส่งภายใต้การควบคุมอุณหภูมิ รวมทั้งยาสูตรผสมที่มีปริมาณตัวยาน้อยๆ พบว่ามีปัญหาหลายข้อที่กำหนดโดยผู้ผลิตบางราย สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ผ่านมาตรฐานตามที่กำหนดมีจำนวน 14 รายการ เช่น Ibuprofen film coated tablets, Diazepam tablets, Dexamethazone tablets, Co-trimoxazole oral suspension, Propranolol HCl tablets, และ Terbutaline tablets/injection เป็นต้น

ปีงบประมาณ 2549<sup>18</sup> โครงการฯ ได้คัดเลือกผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบัน รวมทั้งสิ้น 50 รายการ จำนวน 1,478 ตัวอย่าง มาตรวจวิเคราะห์และพบการผิดมาตรฐาน จำนวน 133 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 9 โดยปัญหาที่พบ ได้แก่ บางผลิตภัณฑ์มีรูปแบบยาไม่เหมาะสม เช่น Bisacodyl tablets ซึ่งตำรายา กำหนดให้เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Enteric เพื่อออกฤทธิ์ในลำไส้ แต่ยังคงทำการผลิตในรูปแบบเคลือบน้ำตาล ซึ่งเมื่อทดสอบการแตกตัวก็พบว่ามีการผลิตมาตรฐานเป็นส่วนใหญ่ รวมทั้งการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาที่ละลายตามมาตรฐานของยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Enteric ก็ไม่ผ่านมาตรฐานเช่นกัน ส่วน Clorazepate dipotassium capsules นั้น พบผิดมาตรฐานปริมาณ Related substances ที่สูงเกินเกณฑ์กำหนด โดย

จากจำนวน 76 ตัวอย่าง พบการผิดมาตรฐานสูงถึง 55 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 72 ในขณะที่ Amitriptyline HCl tablets ตรวจพบการผิดมาตรฐานในหัวข้อการละลายของตัวยาจากยาเม็ดเคลือบน้ำตาล โดยจำนวน 31 ตัวอย่างนั้น พบผิดมาตรฐานมากถึง 23 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 74 แต่ยาเม็ดเคลือบฟิล์มไม่พบปัญหาการละลายของตัวยา เป็นต้น

ปีงบประมาณ 2551<sup>19</sup> โครงการฯ ได้คัดเลือกผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบันตามชื่อสามัญในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2547 โดยมีการสุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลรัฐทั้งในและนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ จำนวน 354 แห่ง รวมจำนวน 1,334 ตัวอย่าง จัดประเภทได้ 356 ทะเบียนตำรับ การตรวจวิเคราะห์พบการผิดมาตรฐาน 135 ตัวอย่างจาก 63 ทะเบียนตำรับ คิดเป็นร้อยละ 10 จากจำนวนตัวอย่างที่สุ่มทั้งหมด หรือคิดเป็นร้อยละ 18 ของจำนวนทะเบียนตำรับยา ทั้งนี้ปัญหาที่พบมากที่สุด ได้แก่ การละลายของตัวยาผิดมาตรฐานรวม 72 ตัวอย่าง โดยยาที่พบปัญหามากที่สุด คือ Thioridazine HCl tablets ขนาดความแรง 10-100 มิลลิกรัม จำนวน 37 ตัวอย่าง จากทั้งหมด 63 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 59 สำหรับปัญหาการผิดมาตรฐานที่พบบรองลงมา ได้แก่ หัวข้อ Related substance โดยพบการผิดมาตรฐานรวม 17 ตัวอย่าง ทั้งนี้ผลิตภัณฑ์ที่พบปัญหามาก ได้แก่ Amikacin sulfate sterile solution พบผิดมาตรฐานรวม 13 ตัวอย่างจากจำนวนทั้งหมด 34 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 38 สำหรับมาตรฐานปริมาณตัวยาสำคัญและ Content uniformity พบว่ายาที่มีความแรงต่ำจะผิดมาตรฐานมาก ได้แก่ Lorazepam tablets ขนาด 0.5 มิลลิกรัม นอกจากนี้ปริมาณน้ำในตัวยา Stavudine capsules ซึ่งตำรายากำหนดให้ไม่เกิน 3.5% กลับพบว่าทั้ง 18 ตัวอย่าง ต่างมีปริมาณน้ำเกินมาตรฐาน

สุดท้ายปีงบประมาณ 2552<sup>20</sup> โครงการฯ ได้คัดเลือกผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบันตามชื่อสามัญในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2551 รวมจำนวน 44 รายการ และคัดเลือกทุกๆ ไปโดยไม่ระบุตัวยาสำคัญอีก 6 รายการ รวม 50 รายการ ซึ่งได้รับความร่วมมือจัดส่งตัวอย่างจากโรงพยาบาลรัฐทั้งในและนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ 352 แห่ง รวมจำนวน 1,151 ตัวอย่าง (จัดกลุ่มได้เป็น 447 ทะเบียนตำรับ) ทั้งนี้การตรวจสอบได้ใช้วิธีวิเคราะห์และเกณฑ์มาตรฐานตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ ได้แก่ USP 27 (ค.ศ.2004/พ.ศ.2547) และ BP2004 หรือฉบับใหม่กว่า และอ้างอิงทะเบียนตำรับยา กรณีที่ไม่ระบุในตำรายาดังกล่าว จากการตรวจวิเคราะห์พบยาผิดมาตรฐานจำนวน 148 ตัวอย่าง (จาก 69 ทะเบียนตำรับ) คิดเป็นร้อยละ 13 ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด (และคิดเป็นร้อยละ 15 ของจำนวนทะเบียนตำรับยาที่สุ่มตัวอย่าง) ในการนี้ปัญหาที่พบมากที่สุด ได้แก่ การละลายของตัวยาผิดมาตรฐาน จำนวน 59 ตัวอย่าง โดยพบจากผลิตภัณฑ์ (1) Ferrous fumarate tablets จำนวน 19 ตัวอย่าง จาก 27 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 70 เนื่องจากตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นยาเคลือบน้ำตาล ซึ่งอาจมีปัญหาปิดกั้นการละลายของตัวยา (2) Doxazosin mesilate tablets จำนวน 17 ตัวอย่าง จาก 58 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 29 สาเหตุอาจเป็นเพราะตัวยาสำคัญมีคุณสมบัติละลายน้ำยาก (3) Pimozide tablets ซึ่งมีหัวข้อการทดสอบกำหนดไว้ในตำรายา USP31 และ BP2008 แต่หัวข้อการทดสอบมีความเข้มงวดต่างกัน และ

ผลการวิเคราะห์พบว่า ในหัวข้อการทดสอบ Dissolution มีบางตำรับไม่ผ่านเกณฑ์ USP แต่ผ่านเกณฑ์ BP และ (4) Ascorbic acid sterile solution พบว่าไม่ผ่านมาตรฐานหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ รวมถึงค่าความเป็นกรด-ด่าง จำนวน 8 ตัวอย่าง จากทั้งหมด 11 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 73 ทั้งนี้อาจมีสาเหตุจากความไม่คงสภาพของตัวยา Ascorbic acid ซึ่งสลายตัวได้ง่าย และเมื่อสลายตัวแล้วจะทำให้ปริมาณตัวยาสำคัญลดลงและค่าความเป็นกรด-ด่าง เปลี่ยนไปด้วย

จากสถานการณ์และสภาพปัญหาที่พบข้างต้น สะท้อนให้เห็นว่าจำเป็นต้องมีมาตรการในการควบคุมความเสี่ยงที่เหมาะสม ที่ผ่านมาได้กำหนดมาตรการต่างๆ เพื่อจัดการยาที่มีความเสี่ยงสูงและพยายามกำหนดมาตรฐานคุณภาพยาในทะเบียนตำรับยา นอกจากนี้ ยังมีมาตรการทางกฎหมายซึ่งดำเนินการโดยอาศัยพระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม<sup>11</sup> โดยที่สำคัญคือ มาตรา 76 (1) (7) และ (8) แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2522 ซึ่งให้อำนาจรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขในการประกาศตำรายา ยาที่ต้องแจ้งกำหนดสิ้นอายุในฉลาก และอายุการใช้ของยาบางชนิด มาตรา 86 ซึ่งให้อำนาจรัฐมนตรีฯ โดยคำแนะนำของคณะกรรมการยา ในการสั่งเพิกถอนทะเบียนตำรับยาได้ หากยาใดที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว หากภายหลังปรากฏว่ายานั้นไม่มีสรรพคุณตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ หรืออาจไม่ปลอดภัยแก่ผู้ใช้ หรือเป็นยาปลอมตามมาตรา 72(1) และ มาตรา 86 ทวิ ที่ให้อำนาจรัฐมนตรีฯ โดยคำแนะนำของคณะกรรมการยาเช่นกัน ในการสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตามที่เห็นสมควร หรือตามความจำเป็น เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา

สำหรับการดำเนินการควบคุมความเสี่ยงโดยใช้ข้อกำหนดดังกล่าว ได้มีการดำเนินการไปบ้างแล้ว อาทิเช่น การออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้ยาแผนปัจจุบันทุกชนิดเป็นยาที่ต้องแจ้งกำหนดวันสิ้นอายุไว้ในฉลากเมื่อ พ.ศ.2543 ส่งผลให้ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ทุกชนิดต้องทำการศึกษาความคงสภาพและแสดงวันสิ้นอายุไว้ในฉลากอย่างทั่วถึง ซึ่งมาตรการนี้เป็นก้าวสำคัญในการพัฒนาคุณภาพมาตรฐานยาอย่างยิ่ง โดยส่งผลให้ผู้ผลิตตื่นตัวและทำการศึกษาความคงสภาพอย่างกว้างขวาง ส่วนมาตรการอื่นๆ อาทิเช่น คำสั่งกระทรวงสาธารณสุขสั่งเพิกถอนทะเบียนตำรับยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพ อาทิเช่น ยา Chlorinated soda solution surgical ยาเม็ดไอบูโพรเฟนชนิดเคลือบน้ำตาล ยาสูตรผสม Bisacodyl และ Phenolphthalein ชนิดรับประทานแบบออกฤทธิ์ทันที การออกคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขเรื่องแก้ไขทะเบียนตำรับยา ให้ผู้รับอนุญาตเพิ่มข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีการทดสอบการละลายในทะเบียนตำรับยาที่อยู่ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ และการแก้ไขทะเบียนตำรับยาที่มีแอสไพรินเป็นส่วนประกอบ เป็นต้น ต่างมีส่วนอย่างสำคัญในการควบคุมความเสี่ยงหลายประการ อันมีผลส่งเสริมการคุ้มครองผู้บริโภคอย่างยิ่ง

ปัญหาคุณภาพยาส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ต่อเศรษฐกิจ และต่อสังคมอย่างสูง นโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ.2554 จึงกำหนดยุทธศาสตร์ให้มีการส่งเสริมการผลิตและประกันคุณภาพยา ชื่อสามัญ การพัฒนาศักยภาพระบบการควบคุมยาให้มีประสิทธิภาพ โปร่งใส ตามหลักธรรมาภิบาล และให้มีการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีผลกระทบสูงต่อผู้บริโภคและสังคม กอปรกับประเทศไทยได้รับข้อตกลงอาเซียน ในการจัดทำข้อกำหนดด้านคุณภาพมาตรฐานและชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนให้เป็นไปตาม ASEAN Common Technical Requirement (ACTR) และ ASEAN Common Technical Dossier (ACTD) รวมทั้งแนวทางเทคนิคด้านคุณภาพ อันได้แก่ ASEAN guideline for validation of

analytical procedures(ASEAN Analytical Validation Guideline), ASEAN guideline for the conduct of Bioavailability and Bioequivalence studies(ASEAN BA/BE Studies Guideline), ASEAN guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration(ASEAN Process Validation Guideline) และ ASEAN guideline on stability study of drug product(ASEAN Stability Study Guideline)<sup>7</sup> ส่งผลให้ต้องขึ้นทะเบียนตามมาตรฐานหลักเกณฑ์ข้อกำหนด ACTR, ACTD และแนวทางเทคนิคด้านคุณภาพ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2552 เป็นต้นมา ส่วนกรณียาที่ได้ทะเบียนไปก่อนหน้านี้ ให้ดำเนินการต่อหรือขึ้นทะเบียนใหม่ตามมาตรฐานดังกล่าว ภายในวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2555<sup>8</sup> สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ปฏิบัติตามข้อตกลงดังกล่าว ด้านการขึ้นทะเบียนตำรับยาไปแล้ว ส่วนการทบทวนทะเบียนตำรับยาได้ดำเนินการไปแล้วบางส่วนเช่นกัน นอกจากนี้ สำนักงานฯ ได้มีการพัฒนากฎหมายโดยอาศัยข้อตกลงความร่วมมือด้านการค้าของประชาคมเศรษฐกิจอาเซียนเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งเป็นนโยบายของรัฐบาล มาช่วยสนับสนุนการดำเนินการร่างกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. .... (อยู่ระหว่างดำเนินการ) เพื่อใช้แทนกฎกระทรวง ฉบับที่ 18 (พ.ศ.2525) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 เพื่อรองรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้เป็นไปตามข้อตกลงอาเซียน ในการนี้การทบทวนทะเบียนตำรับยานั้น ต้องอ้างอิงหลักเกณฑ์และแนวทางที่ออกตามกฎกระทรวงดังกล่าว มาสนับสนุนในการสั่งแก้ไขเพิ่มเติมทะเบียนตำรับยาให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ในปัจจุบัน ทั้งนี้โดยอาศัยอำนาจตามมาตรา 86 ทวิ เช่น การแก้ไขทะเบียนตำรับยาที่มีความเสี่ยงสูงด้านคุณภาพยาให้มีรายการเอกสารและข้อกำหนดที่สอดคล้องกับข้อตกลงอาเซียนด้านการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยา เป็นต้น ในปัจจุบันร่างกฎกระทรวงดังกล่าวได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะรัฐมนตรีเป็นที่เรียบร้อยแล้ว ตามมติเมื่อวันที่ 7 สิงหาคม พ.ศ.2555 และอยู่ระหว่างการเสนอกฎกระทรวงเพื่อลงนาม โดยมีแนวทางกำหนดให้มีผลบังคับเมื่อพ้นกำหนดหนึ่งร้อยแปดสิบวันนับแต่วันประกาศในราชกิจจานุเบกษา

จากสถานการณ์ดังกล่าวข้างต้น แสดงให้เห็นว่าการพัฒนาแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียนมีความสำคัญและเป็นความจำเป็นอย่างสูง

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงคุณภาพ โดยทำการวิจัยเฉพาะทะเบียนตำรับยาสามัญสำหรับมนุษย์ เฉพาะยาเคมีในด้านคุณภาพ ทั้งนี้ระยะเวลาการวิจัยอยู่ระหว่างเดือนมกราคม 2552 ถึงเดือนสิงหาคม 2555 และขั้นตอนการวิจัย ได้แก่

#### 1. วิเคราะห์ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญในประเทศไทยด้านคุณภาพก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียน

ขั้นตอนเริ่มแรกของการวิจัย มุ่งเน้นดำเนินการสำคัญ 3 ประการ ได้แก่

(1) ศึกษาวิเคราะห์สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยา ตามการพัฒนาวิธีการขึ้นทะเบียนและข้อกำหนดในการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยา รวมทั้ง วิเคราะห์จำนวนทะเบียนตำรับยาที่ควรได้รับการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพ

(2) ศึกษาวิเคราะห์ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญในประเทศไทยด้านคุณภาพก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียน โดยทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

(3) ศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของเอกสารทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพในช่วงเวลาต่างๆ กับมาตรฐานอาเซียน โดยสุ่มทะเบียนตำรับยาเดี่ยวหนึ่งชนิดแบบเฉพาะเจาะจงที่มีจำนวนทะเบียนค่อนข้างมาก และมีความสำคัญในการรักษาโรคที่เป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศไทยคือ ทะเบียนตำรับยาไโรแฟมพิซินทุกตำรับ โดยทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้อง

#### 2. วิเคราะห์แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน

การวิจัยขั้นตอนที่ 2 เป็นการนำสภาพปัญหาที่ได้จากการวิจัยในข้อ 1 มาวิเคราะห์โอกาสในการปรับปรุงตามประเด็นสำคัญในการประกันคุณภาพฯ พร้อมความเป็นไปได้และลำดับความสำคัญในการนำไปสู่การปฏิบัติ ให้ได้แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน

#### 3. วิเคราะห์แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพสู่การปฏิบัติทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยการวิจัยเอกสารและการสนทนากลุ่ม (focus group)

##### 3.1 มาตรการระยะสั้น

##### 3.1.1 ปรับปรุงข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีการวิเคราะห์ให้เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

การวิจัยในขั้นตอนนี้ เป็นการดำเนินการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเด็นผลกระทบของข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปต่อความปลอดภัยของผู้บริโภค โดยเลือกยา 3 ชนิด ที่มีรายงานผลการเฝ้าระวังหรือรายงานการวิจัยว่าพบปัญหาผิดมาตรฐาน คือ ยาไโรแฟมพิซิน ยาโคลชิซิน และยาบิสซา

โคดิล มาเป็นกรณีศึกษา แล้วนำผลการวิเคราะห์มาจัดทำข้อเสนอมาตรการทางกฎหมายในการปรับปรุงข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีการวิเคราะห์

### **3.1.2 การทบทวนตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ**

สำหรับการวิจัยขั้นตอนนี้ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของตำราฟาร์มาโคเปียของอเมริกา(U.S. Pharmacopeia: USP) ตั้งแต่ฉบับ USP28 ถึง USP34 (รวม 7 ฉบับ) ความแตกต่างของตำราบริติชฟาร์มาโคเปีย(British Pharmacopeia: BP) ฉบับ ค.ศ.2005 ถึง 2011 (รวม 6 ฉบับ) รวมทั้งศึกษาประวัติ ความเป็นมา หลักการและแนวคิดของการจัดทำตำราฟาร์มาโคเปียยุโรป(European Pharmacopeia: EP) รวม 3 ฉบับ ได้แก่ EP5.0 EP6.0 และ EP7.0 ทั้งนี้โดยมีเป้าหมายเพื่อพิจารณาความเหมาะสมของฉบับที่สมควรเป็นตำรายาฉบับที่รัฐมนตรีประกาศต่อไป ซึ่งต้องนำผลการวิเคราะห์ มาสู่การประชุมกลุ่มย่อยของเจ้าหน้าที่ผู้เกี่ยวข้อง แล้วจัดทำข้อเสนอ พร้อมเปิดรับฟังความเห็นจากผู้ที่เกี่ยวข้องในวงกว้าง ก่อนทำการสรุปเสนอเป็นลำดับขั้นสู่การประกาศฯ ต่อไป

### **3.2 มาตรการระยะยาว**

การวิจัยขั้นตอนสุดท้าย เป็นการวิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญก่อนออกตลาดอาเซียน ด้วยการสนทนากลุ่มกับผู้แทนภาคเอกชน นักวิชาการจากคณะเภสัชศาสตร์ เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รวมถึงการสนทนาเชิงลึกกับผู้บริหารที่เกี่ยวข้อง



## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

การพัฒนาระบบการขึ้นทะเบียนตำรับยาเคมีในประเทศไทย ได้มีการพัฒนาให้เป็นที่ไปตามแนวทางสากลมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง การเปลี่ยนแปลงสำคัญเกิดขึ้น 2 ช่วง คือ ช่วงแรกใน พ.ศ.2532 มีการแยกการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ออกจากยาสามัญ โดยปรับวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาจากวิธีเดียวคือ “วิธียาแผนปัจจุบัน” เป็น 3 วิธี ได้แก่ “วิธียาใหม่” “วิธียาสามัญใหม่” และ “วิธียาสามัญ” ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์จะขึ้นทะเบียนตำรับยาตามวิธียาใหม่ ต้องจัดส่งเอกสารด้านคุณภาพ ฟรีคลินิก และคลินิก รวมทั้งต้องติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program: SMP) และรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ในกรณีที่มีการอนุมัติใบสำคัญทะเบียนตำรับยาใหม่ตามวิธีนี้เป็นครั้งแรกใน พ.ศ.2534 สำหรับวิธียาสามัญใหม่นั้น ให้ใช้สำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนกับยาต้นแบบซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตามวิธียาใหม่ โดยต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันทางประสิทธิภาพการรักษากับยาต้นแบบ ทั้งนี้มีการยกเว้นสำหรับยาที่เคยขึ้นทะเบียนครั้งแรกไว้ก่อน พ.ศ.2534 ให้สามารถขึ้นทะเบียนตามวิธียาสามัญได้โดยไม่ต้องแสดงหลักฐานความเท่าเทียมกันกับยาต้นแบบ

การเปลี่ยนแปลงช่วงที่สอง เกิดขึ้นนับแต่เริ่มบังคับใช้ข้อตกลงอาเซียนตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2552 เป็นต้นมา ทั้งนี้สืบเนื่องจากประเทศไทยได้เข้าร่วมในคณะทำงานด้านผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบันของอาเซียน (Pharmaceutical Product Working Group: PPWG) ภายใต้คณะกรรมการที่ปรึกษาอาเซียนว่าด้วยมาตรฐานและคุณภาพ (ASEAN Consultative Committee on Standards and Quality; ACCSQ) ซึ่งบรรจุข้อตกลงในมาตรฐานข้อกำหนดหลักที่สำคัญ 2 ประการ ได้แก่ ข้อกำหนดทางเทคนิคร่วมของอาเซียนในการเตรียมเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ASEAN Common Technical Requirement: ACTR) ซึ่งรวมถึงแนวทางด้านเทคนิค (ASEAN Technical Guidelines to ACTR) ทั้งหมด และข้อกำหนดชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับมนุษย์ในภูมิภาคอาเซียน (ASEAN Common Technical Dossier: ACTD) เพื่อให้การขึ้นทะเบียนตำรับยาในอาเซียนมีความสอดคล้องกัน (Harmonization) โดยมีมติให้บังคับใช้อย่างเต็มรูปแบบภายในวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2551 สำหรับการยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ในส่วนของยาที่ขึ้นทะเบียนไว้ก่อนแล้ว ให้ปรับปรุงแก้ไขในการยื่นต่ออายุหรือขึ้นทะเบียนตำรับยา เพื่อให้เป็นที่ไปตามแนวทางมาตรฐานเดียวกันภายในวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2555<sup>15</sup> ในกรณีนี้ปรากฏว่าข้อตกลงของภูมิภาคอาเซียน นอกจากจะส่งผลให้ประเทศไทยต้องปรับปรุงข้อกำหนดในการขึ้นทะเบียนตำรับยาอย่างมากแล้ว ยังส่งผลให้ข้อกำหนดในการขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยเกิดการยกระดับให้เข้มแข็งและเป็นที่ไปตามแนวทางสากลมากขึ้นด้วย

## 1. ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญก่อนด้านคุณภาพและหลัง ข้อตกลงอาเซียน

คณะผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยา ที่ขึ้นทะเบียนในแต่ละยุคแต่ละช่วงเวลา พบว่ามีความแตกต่างกันตามการพัฒนาวิธีการขึ้นทะเบียนและข้อกำหนดในการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ดังรายละเอียดแสดงในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** สภาพปัญหาทะเบียนตำรับยาเคมีในด้านคุณภาพมาตรฐาน แยกตามช่วงเวลาที่ย้อนุมติใบสำคัญ  
การขึ้นทะเบียนตำรับยา

ปีที่ย้อนุมติ ทะเบียนตำรับยา	สภาพปัญหา
พ.ศ.2526 – 2533	ตำรับยาส่วนมากมีข้อกำหนดของยาสำเร็จรูปเพียงบางประการ เช่น มีเฉพาะปริมาณของตัวยาสำคัญ (% Label amount) และการแตกตัวของผลิตภัณฑ์ยา (Disintegration) เป็นต้น ช่วง พ.ศ.2532-2533 ได้เริ่มมีการปรับระบบการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยกำหนดให้ผู้ประกอบการต้องแจ้งข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูป (Finished product specification) อย่างไรก็ตาม ยังคงไม่มีข้อกำหนดให้ศึกษาความคงสภาพของยาและการศึกษาชีวสมมูล
พ.ศ.2533 – 2542	มีข้อกำหนดให้แนบข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูป (Finished product specification) รวมทั้งให้ส่งเอกสารอย่างเป็นระบบและครอบคลุมข้อมูลที่จำเป็นครบถ้วนมากขึ้น นอกจากนี้ยังเริ่มมีข้อกำหนดด้านความคงสภาพของยาบางกลุ่ม แต่ยังคงไม่มีข้อกำหนดด้านการศึกษาชีวสมมูล <i>หมายเหตุ โดยรวมข้อกำหนดดังกล่าว ได้แก่ รายละเอียดของตำรับยา ข้อมูลการผลิตยา (Master formula และวิธีการผลิต) ข้อกำหนดมาตรฐานวัตถุดิบตัวยาสำคัญและสารอื่นในสูตรตำรับและวิธีการทดสอบ ข้อกำหนดมาตรฐานยาสำเร็จรูปและวิธีการทดสอบ รวมถึง System suitability validation data และ ใบบรับรองผลการวิเคราะห์ เป็นต้น) รายละเอียดบรรจุภัณฑ์ ขนาดบรรจุและวิธีการเก็บรักษา ฉลากและความคงสภาพ</i>
ตั้งแต่ พ.ศ.2543	กำหนดให้คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันทุกชนิด ต้องยื่นผลการทดสอบความคงสภาพของยา แต่ยังคงไม่มีข้อกำหนดด้านการศึกษาชีวสมมูล
พ.ศ.2543-2551	กำหนดให้ยาสามัญใหม่ต้องทำการศึกษาชีวสมมูล แต่ยกเว้นให้ยาที่มีสูตรตัวยาสำคัญและรูปแบบยาเหมือนกับยาที่เคยขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ก่อน พ.ศ.2534 ไม่ต้องทำการศึกษาชีวสมมูล
ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2552 ถึงปัจจุบัน	ข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาคุณภาพ ให้เป็นไปตามข้อตกลงอาเซียน อย่างไรก็ตามยาที่มีสูตรตัวยาสำคัญและรูปแบบยาเหมือนกับยาที่เคยขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ก่อน พ.ศ.2534 ยังคงไม่ต้องทำการศึกษาชีวสมมูลเช่นเดิม

อย่างไรก็ตาม ด้วยทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยเป็นแบบตลอดชีพอีก ทั้งมีอยู่จำนวนมาก (จำนวน 23,956 ตำรับ ณ วันที่ 23 พฤษภาคม พ.ศ.2551) คณะผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์จำนวนทะเบียนตำรับที่ควรได้รับการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพ โดยแยกตามตัวยาที่อยู่ในตำรายาและนอกตำรายาที่รัฐมนตรีฯประกาศ แล้วแบ่งตามยุค ดังรายละเอียดแสดงในตารางที่ 5

**ตารางที่ 5** จำนวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แยกตามตัวยาที่อยู่ในและนอกตำรายาที่รัฐมนตรีฯประกาศ ระหว่าง พ.ศ.2526–2552(ข้อมูลสำนักยา ณ วันที่ 27 พฤศจิกายน พ.ศ.2552)

ปีที่อนุมัติทะเบียน	ยาเดี่ยว (ตำรับ)	ยาผสม (ตำรับ)	รวม (ตำรับ)
<b>ยาในตำรายา</b>			
2526 – 2532	4,003	868	4,871
2533 – 2543	4,746	590	5,336
2544 – 2552	5,129	898	6,027
<b>ยานอกตำรายา</b>			
2526 – 2532	562	1,090	1,652
2533 – 2543	1,543	904	2,447
2544 – 2552	2,799	1,270	4,069

เมื่อได้รับผลจากการทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้องข้างต้นแล้ว คณะผู้วิจัยจึงดำเนินการวิเคราะห์ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียน

### **ข้อกำหนดด้านมาตรฐานชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลงอาเซียน<sup>21</sup>**

เอกสารที่ใช้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามมาตรฐาน “ชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับมนุษย์ในภูมิภาคอาเซียน (ASEAN Common Technical Dossier: ACTD)” ประกอบด้วย 4 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Part I: Table of contents, Administrative Data & Product information) ส่วนที่ 2 หลักฐานแสดงคุณภาพของยา (Part II: Quality) ส่วนที่ 3 หลักฐานแสดงข้อมูลพรีคลินิกของยา (Part III: Pre-clinic/Non-clinical) และส่วนที่ 4 หลักฐานแสดงข้อมูลด้านประสิทธิผลหรือด้านคลินิกของยา (Part V: Clinical) ในงานวิจัยนี้ ได้ทำการวิจัยเฉพาะในส่วนที่ 2 หลักฐานแสดงคุณภาพของยา (ACTD-Quality) เท่านั้น

ชุดเอกสาร ACTD จะชี้แจงแนวทางรูปแบบเอกสารที่ต้องใช้ในการยื่นขึ้นทะเบียนตำรับยาตาม “ข้อกำหนดทางเทคนิคร่วมของอาเซียนในการเตรียมเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ASEAN Common Technical Requirement: ACTR)” ดังนั้นเอกสารหลักฐานแสดงคุณภาพยา ตามแบบ ACTD-Quality จึงมีที่มาและเป็นไปตามข้อกำหนด ACTR on Quality นั่นเอง ทั้งนี้มาตรฐาน ACTR และ ACTD on

Quality ได้จัดการระบุข้อกำหนดเป็นสัดส่วนชัดเจนแยกตามชนิดของผลิตภัณฑ์ ซึ่งกำหนดเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ (1) ยาใหม่ (New Chemical Entity: NCE) (2) ยาชีววัตถุ (Biotechnological products) (3) ยาที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (Major variations: MaV) (4) ยาที่มีการเปลี่ยนแปลงทั่วไป (Minor variations: MiV) และ (5) ยาสามัญ (Generics: G)

การวิจัยนี้ ได้ศึกษา ACTR on Quality ของยาสามัญ ซึ่งมีข้อกำหนดเป็น 2 ส่วนหลัก ได้แก่ ข้อกำหนด S วัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Drug Substance) และข้อกำหนด P ผลิตภัณฑ์ยา (Drug product) ทั้ง 2 ส่วนหลักดังกล่าว ประกอบด้วยหัวข้อ(Parameter) และรายละเอียด(Component) ทั้งนี้ คณะผู้วิจัยได้ศึกษาแนวทางชี้แจงจาก ACTD-*Quality* ประกอบด้วย เพื่อให้เข้าใจได้ชัดเจน ในการนี้ได้รวบรวม ACTR on Quality พร้อมละเอียดแนวทางจาก ACTD-*Quality* ไว้ใน ภาคผนวกที่ 1

จากการวิจัยหลักเกณฑ์ที่ใช้ประเมินเอกสารด้านการควบคุมคุณภาพและมาตรฐานในการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาฉบับปัจจุบันก่อนใช้มาตรฐาน ACTR & ACTD on Quality นั้น พบว่ามีข้อกำหนดเกี่ยวกับเอกสารแสดงวิธีการควบคุมคุณภาพและมาตรฐานยาซึ่งกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้จัดทำเป็นหลักเกณฑ์ในฐานะผู้ประเมินหลักด้านคุณภาพ เพื่อประเมินข้อมูลด้านคุณภาพ ดังต่อไปนี้

<b>Manufacturer</b>
<p><b>การควบคุมวัตถุดิบ (Raw Material Control)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● วัตถุดิบสำคัญทางยา (Active substance) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Monograph/Raw material specification</li> <li>– Certificate of analysis (COA)</li> <li>– รายละเอียดวิธีวิเคราะห์</li> <li>– ข้อมูลการวิเคราะห์ เช่น HPLC chromatogram, UV-IR spectrum</li> </ul> </li> <li>● วัตถุดิบอื่นๆ (Inert substance) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Monograph/Raw material specification</li> <li>– COA</li> <li>– เอกสารควบคุมคุณภาพอื่นๆ</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>การควบคุมระหว่างการผลิต (In-process control)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● หัวข้อที่ทดสอบ</li> <li>● มาตรฐาน (limit)</li> </ul>
<p><b>การควบคุมยาสำเร็จรูป (Finished product spec. control)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● FPS: ชื่อยา ลักษณะยา</li> <li>● ข้อกำหนดมาตรฐาน</li> <li>● Shelf-life Storage</li> <li>● ตำรายา/เอกสารอ้างอิงตาม method ใน FPS</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>● รายละเอียดวิธีวิเคราะห์ (Assay)</li> <li>● ข้อมูลการวิเคราะห์ <ul style="list-style-type: none"> <li>– COA</li> <li>– IR Spectrum</li> </ul> </li> </ul>
<b>การศึกษาความคงสภาพของยา (Stability Study)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● โพรโตคอลการศึกษาความคงสภาพ (Stability protocol)</li> <li>● ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ (Stability data) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Accelerate study</li> <li>– Long-term study</li> </ul> </li> <li>● รย 5 กรณีต้องแนบ Stability data เพิ่มเติม</li> </ul>
<b>ข้อมูลการศึกษาชีวสมมูล (BE study data)</b>

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลด้านคุณภาพในการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาดังกล่าวกับมาตรฐาน ACTR & ACTD on Quality พบว่ามาตรฐานอาเซียนกำหนดหัวข้อและรายละเอียดด้านคุณภาพไว้อย่างกว้างขวาง ละเอียดและครอบคลุมกว่า ดังนั้นในกรณีของทะเบียนยาในประเทศไทยที่ได้รับอนุมัติทะเบียนไว้ก่อนวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2552 จึงกล่าวได้ว่าข้อมูลด้านคุณภาพยังไม่เพียงพอหรือไม่เป็นไปตามมาตรฐานอาเซียน ในการนี้สามารถสรุปผลจากการวิจัยครั้งนี้ ในส่วนข้อมูลที่ผู้ผลิตจะต้องทำการปรับปรุงแก้ไขเพิ่มเติมเพื่อให้ได้เกณฑ์มาตรฐานของอาเซียน ดังต่อไปนี้

<b>หัวข้อที่ต้องปรับปรุงแก้ไขเพื่อให้ได้มาตรฐานอาเซียน</b>
<b>S2 การผลิต (Manufacture)</b> S 2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer (s))
<b>P2 การพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา (Pharmaceutical Development)</b> P2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the drug product) P2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished product) P2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container closure system) P2.6 คุณสมบัติทางจุลชีววิทยา (Microbiological attributes) P2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)
<b>P3 การผลิต (Manufacture)</b> P3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ (Control of critical steps and intermediates) P3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต และ/หรือการประเมินผล (Process validation and/or evaluation)
<b>P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)</b>

P4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipients of human or animal origin)
<b>P5 การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of finished product)</b>
P5.4 การวิเคราะห์รุ่นการผลิต (Batch Analyses)
P5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterisation of impurities)
P5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of specification)
<b>P 6 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference standards or Materials)</b>
<b>P 7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container closure system)</b>
<b>P 9 หลักฐานแสดงความเท่าเทียมกันในการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ (Product interchangeability equivalence evidence)</b>

ผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพฉบับก่อน<sup>22, 23</sup> และหลังข้อตกลงอาเซียน<sup>24, 25</sup> โดยแบ่งตามประเด็นสำคัญในการประกันคุณภาพยา และช่วงเวลาสำคัญที่มีการเปลี่ยนแปลงกฎระเบียบด้านข้อกำหนดเอกสารคุณภาพ สามารถสรุปผลการทบทวนและวิเคราะห์ ได้ดังตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** ความแตกต่างของข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญก่อนและหลังข้อตกลงอาเซียน\* ด้านคุณภาพ แยกตามประเด็นสำคัญการประกันคุณภาพยาในแต่ละช่วงเวลา<sup>21-27</sup>

ข้อกำหนด	ก่อนอาเซียน			หลังอาเซียน*
	พ.ศ.2526-2533	พ.ศ.2533-2542	พ.ศ.2543-2551	
1. ด้านสถานที่ผลิต	หลักฐานการตรวจรับรองมาตรฐานโรงงาน เฉพาะที่ไม่เคยขอขึ้นทะเบียน	หลักฐานการตรวจรับรองมาตรฐานโรงงาน เฉพาะที่ไม่เคยขอขึ้นทะเบียน	หนังสือรับรอง GMP ณ วันที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนเฉพาะกรณีผู้ผลิตต่างประเทศที่ยังไม่เคยส่งยามาจำหน่าย	หนังสือรับรอง GMP ณ วันที่ยื่นคำขอ
2. ด้านวัตถุุดิบตัวยาสัญญาสำคัญ	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสาร บางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสาร บางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD
3. ด้านการพัฒนาสูตรตำรับ	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD
4. ด้านกระบวนการผลิต	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสาร บางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสาร บางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD

ข้อกำหนด	ก่อนอาเซียน			หลังอาเซียน*
	พ.ศ.2526-2533	พ.ศ.2533-2542	พ.ศ.2543-2551	
5. ด้านยาสำเร็จรูป	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารบางส่วนตามหลักเกณฑ์ ACTD	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD
6. ด้านการศึกษาชีวสมมูล	ไม่กำหนดให้ส่งเอกสาร	กำหนดให้ส่งเอกสารสำหรับยาสามัญใหม่**	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ BE ที่กำหนดสำหรับยาสามัญใหม่**	กำหนดให้ส่งเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD เฉพาะยาสามัญใหม่**

หมายเหตุ: \* เริ่มใช้หลักเกณฑ์ ACTD ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2552, \*\*ยาสามัญใหม่ หมายถึง ยาสามัญที่มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบยาเหมือนยาต้นแบบที่เป็นยาใหม่ทุกประการ ซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตั้งแต่ พ.ศ.2534

เพื่อยืนยันผลการวิเคราะห์ความแตกต่างดังแสดงในตารางที่ 6 ข้างต้น คณะผู้วิจัยจึงได้วิจัยเปรียบเทียบความแตกต่างของเอกสารทะเบียนตำรับยาโรเฟมพิซินชนิดยาเดี่ยวที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับ ระหว่าง พ.ศ.2526-2551 กับหลักเกณฑ์ ACTD ผลปรากฏว่าจากทะเบียนตำรับยาจำนวน 58 ตำรับ มี 8 ตำรับ (คิดเป็นร้อยละ 13.8) ที่เอกสารเป็นไปตามข้อกำหนดล่าสุดก่อนใช้หลักเกณฑ์ ACTD โดยอีก 50 ตำรับ (คิดเป็นร้อยละ 86.2) มีเพียงเอกสารที่แสดงข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีควบคุมคุณภาพบางส่วนเท่านั้น และไม่มีเอกสารตามหลักเกณฑ์ ACTD ด้านยาสำเร็จรูป อันได้แก่ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล ข้อมูลสารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ การวิเคราะห์หุ่นการผลิต การตรวจสอบลักษณะเฉพาะของสารเจือปน การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ ข้อมูลสารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน และข้อมูลระบบปิดของภาชนะบรรจุ แต่ประการใด ดังนั้นเป็นการยืนยันถึงผลความแตกต่างตามการวิเคราะห์ในตารางที่ 6 ดังกล่าว

## 2. แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน

คณะผู้วิจัยได้นำผลการศึกษาทั้งข้อกำหนดเอกสารคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาและข้อมูลเอกสารทะเบียนตำรับยาโรเฟมพิซินข้างต้นมาสนทนากลุ่มกับผู้เชี่ยวชาญประเมินตำรับยาด้านคุณภาพและเจ้าหน้าที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาผู้เกี่ยวข้อง เพื่อพิจารณาหาแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพ ได้ข้อสรุปว่าข้อตกลงอาเซียนนั้น มุ่งหมายสำหรับการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นสำคัญ ดังนั้นจึงควรต้องมีการจัดทำแนวทาง การทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพเป็นการเฉพาะ โดยให้ยังคงสอดคล้องกับมาตรฐานอาเซียน เพื่อให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย ดังตารางที่ 7

**ตารางที่ 7** สถานการณ์เอกสารทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพ และแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพตามมาตรฐานอาเซียน

ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ก่อนข้อตกลงอาเซียน*	แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ
1. ด้านสถานที่ผลิต	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีใบรับรอง GMP จากหน่วยงานควบคุมยาของประเทศผู้ผลิต ณ วันที่ยื่นคำขอ</li> <li>- ตรวจมาตรฐาน GMP ณ สถานที่ผลิตยาเฉพาะผู้ผลิตในประเทศ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ให้ส่งใบรับรอง GMP ที่เป็นปัจจุบัน ตามระยะเวลาที่กำหนด</li> <li>- ตรวจมาตรฐาน GMP ณ สถานที่ผลิตทั้งในและต่างประเทศ เฉพาะยาบางรายการที่ประกาศรายชื่อตามระบบการจัดลำดับความสำคัญในการคัดเลือกสถานที่ผลิตที่ต้องทำการตรวจประเมิน GMP เว้นแต่มีผลการตรวจมาตรฐาน GMP ของหน่วยงานควบคุมยาที่เป็นสมาชิก PIC/S หรือที่ได้รับการรับรองโดยอาเซียน (Listed ASEAN Inspectorate Unit) หรือที่ผ่านการรับรองโดยองค์การอนามัยโลกในโครงการ Pre-qualification Programme (PQP)</li> </ul>
2. ด้านวัตถุุดิบตัวยาสัญ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาสัญและวิธีวิเคราะห์ใบรับรองผลการวิเคราะห์และข้อมูลการวิเคราะห์</li> <li>- มีข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาไม่สำคัญใบรับรองผลการวิเคราะห์และอื่นๆ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ควรให้แจ้งแหล่งผลิตตัวยาสัญและข้อมูลความคงสภาพของตัวยาสัญ</li> <li>- ให้ปรับข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาสัญและวิธีวิเคราะห์ให้เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับที่ใหม่กว่า</li> <li>- ยื่นข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์เฉพาะวิธีนอกตำรายา</li> <li>- ให้ข้อมูลสารมาตรฐานอ้างอิง</li> </ul>
3. ด้านการพัฒนาสูตรตำรับ	ไม่มีข้อกำหนดเรื่องการพัฒนาสูตรตำรับยา	ให้แสดงข้อมูลตามหลักเกณฑ์ ACTD
4. ด้านกระบวนการผลิต	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีข้อกำหนดไม่สอดคล้องกับหลักเกณฑ์ ACTD</li> <li>- ไม่กำหนดให้ส่งข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของการผลิต</li> </ul>	ให้แสดงข้อมูลตามหลักเกณฑ์ ACTD และแนวทางเทคนิค
5. ด้านยาสำเร็จรูป	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีควบคุมคุณภาพบางส่วนเท่านั้น</li> <li>- ยาที่ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาก่อน พ.ศ.2543 ไม่กำหนดให้มีการศึกษาทดสอบความคงสภาพของยา</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ปรับปรุงข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีการวิเคราะห์ให้เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือใหม่กว่า สำหรับยานอกตำรายา ต้องมีหัวข้อทดสอบเทียบเท่าหรือมากกว่าตามที่ปรากฏในตำรายา และให้ชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ</li> <li>- ให้แสดงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ</li> </ul>



ประเด็นสำคัญ	สถานการณ์ก่อนข้อตกลงอาเซียน*	แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญ
		วิเคราะห์ - ให้ระบุข้อกำหนดสารมาตรฐานอ้างอิงและสารอ้างอิงทั่วไปที่ใช้ทดสอบยาสำเร็จรูป - ให้แสดงข้อกำหนดเฉพาะและการควบคุมวัสดุของภาชนะบรรจุที่สัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยาและที่มีสัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา - ให้แสดงรายงานผลการศึกษาความคงสภาพของยาสำเร็จรูประยะยาวตามแนวทางอาเซียน โดยอาจใช้ข้อมูลย้อนหลังได้ - ให้แสดงข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต - ให้แสดงข้อมูลสารปรุงแต่งที่มีแหล่งผลิตจากมนุษย์หรือสัตว์
6. ด้านการศึกษาชีวสมมูล	- ยาที่ได้ทะเบียนตำรับก่อน พ.ศ. 2532 ทุกประเภท ไม่มีข้อกำหนดให้ส่งเอกสาร - นับแต่ พ.ศ.2532 กำหนดให้ส่งเอกสารสำหรับยาสามัญใหม่ - พ.ศ.2543 ประกาศหลักเกณฑ์ BE	- กำหนดให้ยากลุ่มเสี่ยงต้องส่งหลักฐานการศึกษาชีวสมมูล - ออกประกาศรายชื่อยากลุ่มเสี่ยง โดยเริ่มกับยาที่มีดัชนีการรักษา (therapeutic index) แคบ - ยอมรับผลการศึกษาชีวสมมูลจากศูนย์ศึกษาที่ได้มาตรฐานสากล (ISO/IEC17025 และ/หรือ GLP) ทั้งในและต่างประเทศ

หมายเหตุ: PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, \* เริ่มตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2552

จากตารางที่ 7 คณะผู้วิจัยได้เสนอแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพตามมาตรฐานอาเซียน ซึ่งสังเคราะห์ขึ้นจากผลการวิเคราะห์โอกาสในการปรับปรุงประเด็นสำคัญในการประกันคุณภาพ ความเป็นไปได้ และลำดับความสำคัญในการนำไปสู่การปฏิบัติ ทั้งนี้โดยยึดโยงกับมาตรฐานอาเซียนเป็นสำคัญ ในการนี้หลักการสำคัญของแนวทางการทบทวนคือ คุณภาพมาตรฐานสากลที่เป็นปัจจุบัน ดังนั้นจึงขอเน้นการทบทวนในสองส่วนสำคัญ ได้แก่ มาตรฐานสถานที่ผลิต และเอกสารด้านคุณภาพของทะเบียนตำรับยา

ในด้านมาตรฐานสถานที่ผลิต โดยทั่วไปกำหนดให้แสดงใบรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice: GMP) ที่เป็นปัจจุบันทุกๆ 2 ปี ยกเว้นยาบางกลุ่มที่จำเป็นต้องตรวจมาตรฐาน GMP ณ สถานที่ผลิต ได้แก่ ยาจากโรงงานผลิตยาที่ไม่เคยตรวจสอบมาก่อน กลุ่มยาที่มีความสำคัญด้านสาธารณสุข (เช่น ยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับโรคที่มีภาวะโรคสูง หรือโรคที่มี

ภาวะคุกคามต่อชีวิต เป็นต้น)หรือเป็นยาที่มีความเสี่ยง (เช่น กลุ่มยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ ยาปฏิชีวนะ ยาที่มีปัญหาความคงสภาพ) หรือยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพจากระบบการเฝ้าระวังยาหลังออกสู่ตลาด หรือเป็นยาจากโรงงานที่มีประวัติการผลิตยาที่ตกมาตรฐานหรือฝ่าฝืนข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา อย่างไรก็ตามหากมีผลการตรวจมาตรฐาน GMP ของหน่วยงานควบคุมยาที่เป็นสมาชิก PIC/S ที่ได้รับการรับรองโดยอาเซียน (Listed ASEAN Inspectorate Unit) หรือ ที่ผ่านการรับรองโดยองค์การอนามัยโลกในโครงการ Pre-qualification Programme (PQP) ก็ไม่จำเป็นต้องตรวจมาตรฐาน GMP ณ สถานที่ผลิตยาอีก

สำหรับในส่วนเอกสารด้านคุณภาพของทะเบียนตำรับยานั้น เป็นสิ่งสำคัญที่ต้องเสนอข้อมูลที่เกี่ยวข้องอย่างครบถ้วน เพื่อแสดงและยืนยันว่ายามีคุณภาพคงที่และในระดับที่ยอมรับได้ ควรมีข้อมูลแสดงความเท่าเทียมกับยาดั้งเดิม และควรมีข้อมูลอื่นๆ ของยาที่ถูกต้องและเป็นประโยชน์ กล่าวคือ เอกสารควรนำเสนอข้อมูลคุณภาพทั้งหมดเต็มรูปแบบ<sup>28</sup> ดังนั้นแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับในส่วนเอกสารด้านคุณภาพ จึงควรกำหนดให้จัดเอกสารข้อมูลสำคัญซึ่งเป็นหลักประกันด้านคุณภาพในส่วน วัตถุประสงค์สำคัญทางยา การพัฒนาสูตรตำรับ กระบวนการผลิตยาสำเร็จรูป และการศึกษาชีวสมมูล ตามแนวทางที่แสดงไว้ในตารางที่ 7 ข้างต้น

### 3. การนำแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาคุณภาพสู่การปฏิบัติ

ตามข้อตกลงอาเซียน ประเทศสมาชิกต้องดำเนินการกับยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาไปก่อนบรรลุข้อตกลงให้ได้คุณภาพสอดคล้องไปในแนวทางเดียวกับยาที่ขึ้นทะเบียนใหม่ตามมาตรฐานอาเซียน ทั้งนี้ภายในวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2555 ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญก่อนอาเซียนทั้งหมด ตามแนวทางที่เสนอในตารางที่ 7 โดยการสนทนากลุ่มกับหน่วยงานที่มีหน้าที่รับผิดชอบในการพิจารณาเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาคุณภาพมาตรฐาน เช่น เจ้าหน้าที่ของสำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เป็นต้น เมื่อ พ.ศ.2552 ได้ข้อสรุปว่าในทางปฏิบัติการนำข้อตกลงอาเซียนด้านคุณภาพมาใช้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งหมดเป็นไปได้ยากด้วยข้อจำกัดของผู้ประกอบการและผู้ประเมิน จึงเสนอมาตรการระยะสั้นซึ่งมีความสำคัญและมีความพร้อมสู่การปฏิบัติได้จริงก่อน กล่าวคือให้มีการแก้ไขข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีการวิเคราะห์ให้เป็นไปตามมาตรฐานของตำรายาที่ทันสมัย ส่วนการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลงอาเซียนควรพิจารณาเป็นมาตรการในระยะยาวต่อไป

#### 3.1 มาตรการระยะสั้น

##### 3.1.1 การปรับปรุงข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีการวิเคราะห์ให้เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

คณะผู้วิจัยได้ทำการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเด็นผลกระทบของข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปต่อความปลอดภัยของผู้บริโภค โดยเลือกยา 3 ชนิด ที่มีรายงานผลการเฝ้าระวังหรือรายงานการ

วิจัยว่ามีปัญหาผิดมาตรฐาน คือ ยาโรเฟมพิซิน ยาคอลซิซิน และยาบิสซาโคดิล มาเป็นกรณีศึกษา สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยาด้านการควบคุมคุณภาพที่สะท้อนสภาพปัญหาโดยรวมและครอบคลุมมากขึ้น ผลการศึกษาพบปัญหาสำคัญดังนี้

#### 1) ปัญหาการผิดมาตรฐานการละลายของตัวยาสำคัญ

ยาสามัญส่วนใหญ่ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา ไม่มีการกำหนดมาตรฐานการละลายของตัวยาสำคัญไว้ เนื่องจากเป็นตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้นานแล้ว มีการอ้างอิงมาตรฐานตำรายาเล่มเก่าที่ยังไม่ได้กำหนดมาตรฐานการละลายไว้ และตำรับยาเหล่านั้นก็ไม่ได้มีการแก้ไขเพิ่มเติมการทดสอบการละลายให้เป็นไปตามตำรายาฉบับที่มีการปรับปรุงตามมาในภายหลัง ทั้งนี้การละลายของตัวยาสำคัญมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อประสิทธิภาพการรักษาของยา โดยยาที่มีการละลายไม่ดี จะให้ปริมาณยาที่จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตมีได้น้อย ส่งผลต่อการรักษา ดังนั้นหากผู้ป่วยรับประทานผลิตภัณฑ์ยาที่มีการละลายต่ำกว่ามาตรฐานก็จะเกิดอันตรายเนื่องจากยาไม่สามารถออกฤทธิ์ในการรักษาได้ตามที่มุ่งหวัง

ตำราฟาร์มาโคเปียของอเมริกา (U.S. Pharmacopeia: USP) ได้เริ่มกำหนดการทดสอบการละลาย (Dissolution test) ใน ค.ศ.1970(พ.ศ.2513)จำนวน 6 monograph ต่อมาใน USP19 (ค.ศ. 1975/พ.ศ.2518) ได้มีการบังคับใช้เพิ่มอีกบ้างบางรายการ ซึ่งในช่วงเวลานั้น USP ได้ทุ่มเทความพยายามไปในการพัฒนาและประชาสัมพันธ์ประโยชน์ของการทดสอบการละลาย และเพื่อเพิ่มประสบการณ์ในห้องทดลองทั้งของเอกชนและรัฐบาล ในช่วงที่จะออกจำหน่าย USP20 (ค.ศ.1980/พ.ศ.2523) มีนโยบายในการจะเพิ่มการทดสอบการละลาย เข้าไปในทุกๆ monograph ที่เป็นยาเม็ดและแคปซูล เป็นผลให้มีประมาณ 60 monograph ที่บังคับให้มีการทดสอบการละลาย การพัฒนาต่อมาเกี่ยวกับเครื่องมือและการมีนักวิเคราะห์ที่มีประสบการณ์ทำให้ การทดสอบการละลาย มีการเติบโตทางเทคโนโลยีมากขึ้น โดยใน USP21(ค.ศ.1985/พ.ศ.2528) จึงมีจำนวน monograph ที่บังคับให้มีการทดสอบการละลายเกือบ 400 รายการ

USP22 (ค.ศ.1990/พ.ศ.2532) มี monograph ที่บังคับการทดสอบการละลายเพิ่มเป็น 481 รายการ และมีการบังคับใช้ Drug-release test 23 รายการ

USP23 (ค.ศ.1995/พ.ศ.2538) มี monograph ที่บังคับการทดสอบการละลาย หรือ Drug release รวมเป็น 532 รายการ

USP24 (ค.ศ.2000/พ.ศ.2543) มี monograph ที่บังคับการทดสอบการละลาย Dissolution หรือ Drug release เป็น 592 รายการ

ในส่วนตำราบริติชฟาร์มาโคเปีย (British Pharmacopoeia: BP) มีการเพิ่มการทดสอบการละลาย (Dissolution test) ในยาเม็ดและแคปซูลตั้งแต่ฉบับ BP1998

แต่ปรากฏว่าทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยมีจำนวนมากที่ขึ้นทะเบียนโดยอ้างอิง USP/BP ฉบับเก่า ซึ่งยังไม่มีกำหนดเรื่องการทดสอบการละลาย

ในการวิจัยเกี่ยวกับทะเบียนตำรับยา Rifampicin capsules นั้น คณะผู้วิจัยได้ทำการสุ่มตัวอย่าง จำนวน 20 ตำรับ ผลปรากฏว่ามีการอ้างอิงตำรายาเล่มแตกต่างกัน อย่างหลากหลาย ดังรายละเอียดแสดงในตารางที่ 8

**ตารางที่ 8** ข้อมูลตำรายาอ้างอิงของทะเบียนยา Rifampicin capsules

ตำรายาอ้างอิง	จำนวนทะเบียน	ฉบับที่อ้างอิง (จำนวน)
เก่ากว่าตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ*	11	USP19 (2 ทะเบียน) USP21 (2 ทะเบียน) USP22 (2 ทะเบียน) BP1993 (1 ทะเบียน) BP1998 (1 ทะเบียน) USP21 และ BP1980 (2 ทะเบียน) USP24 และ BP1998 (1 ทะเบียน)
ตามตำรายาฉบับที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับใหม่กว่า	3	USP29 (1 ทะเบียน) USP30 (1 ทะเบียน) USP30 และ BP2004 (1 ทะเบียน)
In-house specification	6	
รวม	20	

หมายเหตุ \* ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องระบุดำรายา พ.ศ.2549 ลงวันที่ 18 กันยายน พ.ศ.2549 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยประกาศฯ เรื่องระบุดำรายา พ.ศ.2553 ลงวันที่ 5 ตุลาคม พ.ศ.2553 และประกาศฯ เรื่องระบุดำรายา (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2554 ลงวันที่ 12 ตุลาคม พ.ศ.2554

ตำรายา USP และ BP กำหนดให้ Rifampicin capsules ต้องทำการทดสอบการละลายนับแต่ USP22 และ BP1998 เป็นต้นมา ดังนั้นจากข้อมูลในตารางที่ 8 แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่ามีทะเบียนยา Rifampicin capsules จำนวนอย่างน้อย 10 ทะเบียน (คิดเป็น 53%) ที่ไม่มีการทดสอบการละลาย อย่างไรก็ตาม ปัญหานี้ต่อมาได้จัดการแก้ไขโดยกระทรวงสาธารณสุขได้มีคำสั่งให้ผู้รับอนุญาตแก้ไขทะเบียนตำรับยาโดยให้กำหนดมาตรฐานและวิธีการทดสอบการละลายเป็นที่เรียบร้อยแล้ว (คำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 390/2551)

## 2) ปัญหาการผิดมาตรฐานด้านสารที่เกี่ยวข้อง (Related substances)

สารที่เกี่ยวข้อง (Related substances) คือ สารสลายตัวหรือสาร Intermediates และ by-Product ที่ได้จากการสังเคราะห์สารอินทรีย์ รวมถึงสาร Co-extracted substances จากสารธรรมชาติ สมุนไพร รวมทั้ง Degradation products ของสารหรือตัวยา (Residual organics ตัวทำละลาย น้ำ

inorganic anions/cations สิ่งตกค้างจากเซลล์ จุลินทรีย์และอาหารเลี้ยงเชื้อในการหมัก ไม่จัดเป็น Related substances)

การควบคุม Related substances ในผลิตภัณฑ์ยามีความสำคัญอย่างมาก เพราะหลักฐานการวิจัยหลายรายการได้เปิดเผยการค้นพบถึงความเป็นพิษหรือผลข้างเคียงที่เกิดกับผู้ป่วยที่รับประทานยาอันเนื่องมาจากสารเจือปน Related substances ที่ปรากฏในผลิตภัณฑ์ยา ดังนั้นผู้ป่วยที่รับประทานผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ได้มีการควบคุมปริมาณสารเจือปน จึงอาจเกิดความไม่ปลอดภัย หรือเกิดอันตรายต่างๆ ขึ้นได้

ในตำรายาฉบับเก่าๆ นั้น มักจะกำหนดถึงการควบคุม Related substances ไว้ค่อนข้างน้อย หรือมีการระบุวิธีทดสอบที่ไม่ค่อยเฉพาะเจาะจงและมีความถูกต้องแม่นยำน้อย อันอาจมาจากสาเหตุของการขาดแคลนเครื่องมือวิเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพและที่มีราคาเหมาะสม หรือขาดแคลนผู้เชี่ยวชาญในการวิเคราะห์ ต่อมาเมื่อมีการพัฒนาวิธีวิเคราะห์โดยใช้เครื่องมือ High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) ซึ่งมีความสามารถและประสิทธิภาพในการวิเคราะห์อย่างยิ่ง จึงทำให้สามารถขจัดปัญหาการวิเคราะห์ Related substances ดังกล่าวได้ โดยเครื่องมือ HPLC นั้นมีความสามารถในการวิเคราะห์อย่างเฉพาะเจาะจงสูง และสามารถวิเคราะห์อย่างแยกแยะได้ดี ผลสำเร็จจากการใช้ HPLC ในการวิเคราะห์เป็นผลให้ตำรายากำหนดให้ Chromatographic test และ Assay ด้วย HPLC ไว้ไม่น้อยกว่า 2,000 การทดสอบ

USP ได้นำวิธี HPLC มาใช้ในการวิเคราะห์แทนวิธีแบบเดิมๆ ที่ไม่ค่อยเฉพาะเจาะจงอย่างเช่น วิธี Titration, UV-Visible spectrophotometry หรือ Microbiological assay โดยเริ่มต้นการเปลี่ยนแปลงใน USP22 (ค.ศ.1989/พ.ศ.2532) ดังตัวอย่างในตารางที่ 9

**ตารางที่ 9** วิธี Assay ใน USP21 เปรียบเทียบกับ USP22

Monograph	วิธี Assay ใน USP21	วิธี Assay ใน USP22
Colchicine (raw material)	Titration	HPLC
Colchicine Tablets	UV Spectrophotometry	HPLC
Rifampicin (raw material)	Microbiological assay	HPLC
Rifampicin Capsules	Microbiological assay	HPLC

นอกจากนี้ USP22 ยังได้กำหนดวิธี HPLC ในการทดสอบหาสารเจือปนแทนวิธีดั้งเดิมซึ่งมักใช้วิธี TLC ดังจะเห็นได้จากตารางที่ 10 ซึ่งวิธี HPLC มีความสามารถในการแยกแยะสูงกว่า และสามารถตรวจสอบหาปริมาณได้ถูกต้องแม่นยำกว่า

**ตารางที่ 10** วิธีตรวจสอบ Related substances ใน USP21 เปรียบเทียบกับ USP22

Monograph	วิธีตรวจสอบ Related substances	
	ใน USP21	ใน USP22
Colchicine (raw material)	TLC	HPLC
Rifampicin (raw material)	TLC	HPLC

ในขณะที่ตำรายา USP22 (ค.ศ.1990/พ.ศ.2533) ได้มีการนำวิธี HPLC ซึ่งเป็นวิธีที่สามารถวิเคราะห์แยกแยะสารผสมได้อย่างมีประสิทธิภาพสูง และจัดเป็นวิธีที่บ่งบอกความคงสภาพของยา (Stability-indicating method) ได้ด้วย เข้ามาใช้มากขึ้น ตำรายา BP ก็กำลังอยู่ในระหว่างการปรับปรุงเพื่อจัดทำ BP1993 แม้จะมีข้อเสนอแนะให้ BP ใช้วิธี HPLC ในการทดสอบเอกลักษณ์ ควบคุมปริมาณของ Impurities และ Assay ของตัวยา เพื่อช่วยประหยัดเวลาและลดขั้นตอนการวิเคราะห์ แต่ BP กลับเห็นว่าวิธีการดังกล่าวเหมาะแก่ผู้ผลิตที่สามารถควบคุมขั้นตอนการผลิตได้ด้วยตนเองทั้งหมดเท่านั้น โดยอาจไม่เหมาะสมกับผู้ซื้อหรือนักวิเคราะห์อิสระอื่นๆ การใช้วิธีที่แตกต่างกันในการตรวจสอบเอกลักษณ์และคุณภาพของตัวยา รวมถึงการตรวจสอบ Impurities ที่อาจมีขึ้นน่าจะให้ความเชื่อมั่นที่สูงกว่า ดังนั้นหลักการทั่วไปที่ BP นำมาใช้สำหรับวัตถุดิบตัวยา ยังคงเป็นวิธีเดิมๆ ดังนี้

- วิธี Spectrophotometry หรือวิธีอื่นในการทดสอบ Identification
- วิธี Chromatography ในการหา Impurities
- Assay ใช้วิธีอื่น แม้ว่าจะมีความเฉพาะเจาะจงน้อยกว่า

อย่างไรก็ตาม ในเวลาต่อมา BP ได้ยอมปรับมาใช้วิธี HPLC ในการทดสอบหาสารเจือปนแทนวิธีเดิมที่ใช้วิธี TLC ดังตัวอย่างในตารางที่ 11

**ตารางที่ 11** วิธีตรวจสอบ Related substances ในตำรายา BP

Monograph	โดย TLC method	โดย HPLC method
Colchicine (raw material)	BP 2001	BP 2003
Rifampicin (raw material)	BP 1993	BP 1998
Hyoscine butylbromide (raw material)	BP 1993	BP 1998

ดังนั้นสำหรับทะเบียนยา Rifampicin จากข้อมูลในตารางที่ 8 จะเห็นว่าอย่างน้อย 8 ทะเบียน (คิดเป็น 40%) ที่อ้างอิงตำรายา USP ฉบับที่เก่ากว่า USP22 และอ้างอิงตำรายา BP ฉบับที่เก่ากว่า BP 1998 ซึ่งมีการกำหนดวิธีที่ไม่ค่อยเฉพาะเจาะจงในการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญและ Related substances ดังนั้นผลวิเคราะห์ที่ได้ อาจเกิดความผิดพลาดสูง ทำให้เป็นอันตรายต่อผู้บริโภคที่ได้รับประทานยาซึ่งมีปริมาณ Related substances เจือปนเข้าไปได้

จากข้อมูลในตารางที่ 11 แสดงให้เห็นว่าวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ในการตรวจสอบ Related substances ใน Colchicine นั้นเริ่มใช้วิธี HPLC ใน BP2003 และจากการสุ่มตัวอย่างทะเบียนตำรับยา Colchicine tablets จำนวน 20 ทะเบียน พบว่ามีการอ้างอิงตำรายาเล่มต่างๆดังปรากฏในตารางที่ 12 โดยตำรับยา 13 ทะเบียน(คิดเป็น 65%) ที่อ้างอิงตำรายาฉบับที่เก่ากว่า BP2003

**ตารางที่ 12** ข้อมูลตำรายาอ้างอิงของทะเบียนยา Colchicine tablets

ตำรายาอ้างอิง	จำนวนทะเบียน	ฉบับที่อ้างอิง (จำนวน)
ต่ำกว่าตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ	13	USP19 (1 ทะเบียน) USP21 (4 ทะเบียน) USP22 (1 ทะเบียน) USP25 (1 ทะเบียน) BP1980 (1 ทะเบียน) BP1993 (1 ทะเบียน) BP1998 (1 ทะเบียน) USP21 และ BP1980 (3 ทะเบียน)
ตามตำรายาฉบับที่รัฐมนตรีประกาศ หรือฉบับใหม่กว่า	2	USP 30 (1 ทะเบียน) USP 30 และ BP 2004 (1 ทะเบียน)
In-house specification	5	
รวม	20	

สำหรับยา Hyoscine butylbromide tablets นั้น วิธีวิเคราะห์ที่ใช้ในการตรวจสอบ Related substances มีการเริ่มใช้วิธี HPLC ใน BP1998 (ตารางที่ 11) แต่ข้อมูลทะเบียนตำรับยาเม็ด Hyoscine butylbromide tablets จากการสุ่มตัวอย่าง 17 ทะเบียน พบว่าระบุวิธีวิเคราะห์ตามตำรายาฉบับที่เก่ากว่า BP1998 เป็นจำนวน 8 ทะเบียน (คิดเป็น 47%)

### 3) ปัญหาการผิดมาตรฐานสารเจือปน (Impurities)

สารเจือปนที่ปะปนอยู่ในผลิตภัณฑ์ยา อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้บริโภคเกิดอันตรายได้ เช่น สารเจือปนที่เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้ในขั้นตอนการสังเคราะห์ แล้วไม่ได้สกัดออกให้หมด สารอินทรีย์เหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นพิษต่อร่างกาย และอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคมะเร็งและโรคอื่นๆ อีกด้วย

ในตำรายาฉบับเก่าๆ มีการกำหนดมาตรฐานเกี่ยวกับสารเจือปนไว้น้อย เนื่องจากวิธีวิเคราะห์ที่มีอยู่ยังไม่ค่อยเฉพาะเจาะจง หรือ ไม่มีประสิทธิภาพพอเพียงที่จะวิเคราะห์แยกแยะถึงสารเจือปนเหล่านั้นได้ แต่เมื่อเทคโนโลยีการแยกสาร (Separation technology) พัฒนาก้าวหน้าขึ้น อาทิเช่น วิธี HPLC ที่สามารถวิเคราะห์แยกแยะสารผสม (Mixture) ได้แม่นยำขึ้น ทำให้มีการปรับปรุงวิธีวิเคราะห์และหันมาใช้วิธี HPLC แทนวิธีการวิเคราะห์แบบเดิมที่มีความเฉพาะเจาะจงน้อยกว่า เช่นวิธี TLC เป็นต้น

นอกจากนี้ในตำรายา USP23 (ค.ศ.1995/พ.ศ.2538) จึงมีการเพิ่ม General chapter ใหม่อีก 2 หัวข้อที่เกี่ยวข้องกับการจำกัดปริมาณของ สารเจือปน ได้แก่ <467> Organic volatile impurities ซึ่ง

เป็นการควบคุมและวิเคราะห์หาปริมาณของสารละลายตกค้าง (Residual solvents) ด้วยวิธี Gas chromatography และ <1086> Impurities in official articles โดย USP23 กำหนดปริมาณของสารตกค้าง (Limit of residues) ของสารประกอบที่ทราบว่าเป็นสาเหตุของการกลายพันธุ์ (Mutagenesis) และการก่อมะเร็ง (Carcinogenesis) และใช้ Limit นี้กับ monograph ใน USP จำนวน 392 รายการ และ NF จำนวน 96 รายการ

ต่อมา USP24 (ค.ศ.2000/2543)ได้เพิ่มหัวข้อ Other impurities ไว้ใน General requirements เพื่อเสริมการทดสอบ (Tests) และการวิเคราะห์ที่ใช้วิธี HPLC ซึ่งสามารถตรวจพบสารเจือปนที่มาจากวิธีสังเคราะห์ที่มากกว่าหนึ่งวิธีได้ โดยกำหนดว่า ปริมาณของสารเจือปนที่ไม่ได้ระบุใน monograph ต้องไม่เกิน 0.1% และเมื่อรวมกับสารเจือปนที่มีกำหนดใน monograph แล้ว ปริมาณสารเจือปนทั้งหมด ต้องไม่เกิน 2.0% (ดู Ordinary impurities <466>) ยกเว้นหากระบุไว้เป็นอย่างอื่นใน monograph

#### 4) ปัญหาการอ้างอิงมาตรฐานตำรายาหลายแหล่งปะปนกัน

ในแต่ละ monograph ของตำรายา ประกอบด้วย หัวข้อทดสอบย่อยต่างๆ ที่แสดงถึงคุณภาพของยา ในบางครั้งแม้หัวข้อทดสอบในตำรายาจากแหล่งที่มาจะเหมือนกัน แต่รายละเอียดของวิธีทดสอบอาจไม่เหมือนกันขึ้นกับช่วงเวลา ทั้งนี้เนื่องจากกรอบแนวคิดในการกำหนดหัวข้อทดสอบและวิธีทดสอบของตำรายาแต่ละแหล่งหรือแต่ละช่วงเวลามีความแตกต่างกัน ดังนั้นเพื่อให้ผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพ มีความปลอดภัยต่อผู้บริโภคอย่างแท้จริง จึงควรอ้างอิงมาตรฐานตำรายาเล่มใดเล่มหนึ่งเพียงเล่มเดียว ไม่สมควรนำมาอ้างอิงปะปนกัน

แนวคิดในการกำหนดมาตรฐานและวิธีการวิเคราะห์ของตำรายา USP แตกต่างจาก BP ยกตัวอย่างเช่น การกำหนดวิธีวิเคราะห์หาปริมาณ Related substances และตัวยาสำคัญนั้น ตำรายา USP ส่วนใหญ่จะกำหนดหัวข้อการหา Related substances ไว้ในการตรวจวิเคราะห์วัตถุุดิบและหลายรายการไม่มีการกำหนดไว้ในข้อกำหนดยาสำเร็จรูป ทั้งนี้เนื่องจากวิธีวิเคราะห์หาปริมาณในยาสำเร็จรูปสามารถแยกสารอื่นที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญออกไปได้ ซึ่งแตกต่างกับการกำหนดมาตรฐานในตำรายา BP ที่กำหนดวิธีวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ ยังคงนิยมวิธีพื้นฐานอยู่มาก ดังนั้น จึงทำการแยกหัวข้อนี้ออกไปต่างหาก และมักใช้วิธีวิเคราะห์หาสารละลายตัวที่แตกต่างจากวิธีหาปริมาณตัวยาสำคัญ

กรอบแนวคิดของตำรายา BP ในการกำหนดมาตรฐานและวิธีการวิเคราะห์ในแต่ละหัวข้อทดสอบใน monograph บังคับให้ผลทดสอบต้องเข้ามาตรฐานในทุกหัวข้อการทดสอบ จึงจะถือว่ายานั้นเข้ามาตรฐาน หลักการดังกล่าวเป็นแนวทางสำหรับ BP ในการกำหนดหัวข้อทดสอบและการเลือกวิธีวิเคราะห์ของแต่ละหัวข้อทดสอบ BP จึงมีการใช้วิธีการตรวจสอบที่มีความแตกต่างและหลากหลายเท่าที่จะเป็นไปได้

โดยทั่วไปหลักในการสร้าง monograph ของตำรายา BP ได้แก่ การใช้วิธีวิเคราะห์แตกต่างกันกับวิธีที่ใช้วิเคราะห์สารเจือปน (แม้มีการแนะนำว่าวิธี HPLC สามารถใช้ในการ Identity, Impurity



control และ Assay ของตัวยา ช่วยให้ประหยัดเวลาและลดขั้นตอนการวิเคราะห์) วิธีการทั่วไปที่ปรับใช้ในการวิเคราะห์วัตถุบิตัวยาสำคัญได้แก่ การใช้เทคนิคโครมาโทกราฟีในการควบคุมสารเจือปนควบคู่กับการใช้วิธีอื่นในการวิเคราะห์ แม้ว่าวิธีนั้นจะมีความเฉพาะเจาะจงน้อยกว่า อย่างไรก็ตามต่อมาตำรายา BP ได้มีการนำวิธี HPLC มาใช้ในการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาเพิ่มมากขึ้น

ในการวิจัยนี้คณะผู้วิจัยพบว่า ทะเบียนตำรับยาของประเทศไทยจำนวนไม่น้อยได้หลีกเลี่ยงวิธีทดสอบที่ยาก โดยพยายามเลือกใช้วิธีทดสอบที่ง่ายต่อการปฏิบัติจากตำรายาต่างๆกัน โดยต่างก็เป็นตำรายาฉบับที่รัฐมนตรีฯประกาศ ซึ่งทำให้การควบคุมคุณภาพของวัตถุบิตัวยาสำคัญและตัวยาส่งสำเร็จรูปไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ ส่งผลต่อประสิทธิภาพของยา ยกตัวอย่างเช่น ยา Colchicine tablets มีหัวข้อทดสอบตามข้อกำหนดมาตรฐาน USP28 (ค.ศ.2005/พ.ศ.2548) และ BP2005 ซึ่งต่างเป็นตำรายาที่รัฐมนตรีฯประกาศไว้เช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 13

**ตารางที่ 13** ตารางเปรียบเทียบหัวข้อทดสอบตามข้อกำหนดมาตรฐาน USP28 และ BP2005

USP28 (ค.ศ.2005/พ.ศ.2548)	BP2005
Identification	Identification
Dissolution	Related substances (TLC method)
Uniformity of dosage unit	Uniformity of content
Assay (HPLC method)	Assay (UV spectrophotometric method)

ยกตัวอย่างเพื่อความชัดเจน คือ ผู้ผลิตขึ้นทะเบียนโดยอ้างอิงตำรายา USP28 แต่ในการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ผู้ผลิตได้ใช้วิธีของตำรายา BP2005 คือ UV spectrophotometry ซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายแต่ไม่เฉพาะเจาะจง แทนที่จะใช้วิธี HPLC ของตำรายา USP28 ซึ่งเป็นตำรายาที่อ้างอิงไว้ ดังนั้นวิธี UV spectrophotometric method ซึ่งไม่สามารถจะแยกแยะถึงสารละลายตัวได้ และแม้ตำรายา BP จะมีหัวข้อทดสอบสารละลายตัวด้วยวิธี TLC แต่ก็ไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอจะวัดเจาะจงถึงสารละลายตัวได้แม่นยำนัก ดังนั้นยา Colchicine tablets ตำรับนี้ ถ้ามีสารละลายตัวเกิดและปะปนอยู่ เมื่อใช้วิธีตามตำรายา BP ก็ไม่สามารถวิเคราะห์แยกแยะได้ ที่น่ากังวลที่สุดก็คือวิธีการวิเคราะห์ของตำรายา BP อาจวิเคราะห์สารละลายตัวว่าเป็นตัวยาสำคัญ เป็นผลให้ได้การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในปริมาณสูงเกินข้อเท็จจริง จึงอาจก่อให้เกิดความไม่ปลอดภัยต่อผู้บริโภคยานี้

จากสภาพปัญหาข้างต้น จึงสามารถสรุปได้ว่า มีปัญหาสำคัญสำคัญโดยรวมอยู่ 5 ประเด็น ได้แก่ มาตรฐานไม่เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีฯประกาศ การผิดมาตรฐานการละลายของตัวยาสำคัญ การผิดมาตรฐานด้าน Related substances การผิดมาตรฐานสารเจือปน (Impurities) และการอ้างอิงมาตรฐานตำรายาหลายแหล่งปะปนกัน ปัญหาดังกล่าวเหล่านี้ล้วนส่งผลต่อคุณภาพของยาสำเร็จรูปและความปลอดภัยของผู้บริโภค ดังนั้นจึงควรต้องปรับปรุงแก้ไขมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ในทะเบียนตำรับยาทุกตำรับที่อ้างมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ตามตำรายาให้เป็นฉบับปัจจุบัน ตามตำรายาฉบับที่รัฐมนตรีฯ

ประกาศหรือฉบับที่ใหม่กว่า หรือเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ยาของผู้ผลิตที่มีข้อมูลสนับสนุนว่าเทียบเท่ากัน ในการนี้ได้ดำเนินการนำเสนอตามขั้นตอน จนมีคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 2131/2553 สั่ง ณ วันที่ 25 พฤศจิกายน พ.ศ.2553 โดยภายใน 2 ปี หลังคำสั่งดังกล่าวมีผลบังคับใช้ (รายละเอียดคำสั่งในภาคผนวกที่ 2) จะมีตำรับยาสำหรับมนุษย์ที่เข้าข่ายต้องมาดำเนินการตามคำสั่งดังกล่าว รวมทั้งสิ้น 16,242 ตำรับ จากทะเบียนตำรับยาทั้งหมด 24,419 ตำรับ (คิดเป็นร้อยละ 66.51)

### 3.1.2 การทบทวนตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

ตำรายามีความสำคัญในการกำกับดูแลคุณภาพและความปลอดภัยของยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับยาสามัญ เพราะข้อกำหนดเฉพาะเรื่องในตำรายา (Pharmacopoeial monograph) มีความสำคัญอย่างมาก เนื่องจากข้อกำหนดและมาตรฐานในตำรายา ช่วยให้ผู้ผลิตได้มีข้อกำหนดที่เป็นมาตรฐานสามารถปฏิบัติตามได้โดยไม่ต้องไปผ่านกระบวนการพัฒนาที่ซับซ้อนเพื่อหาข้อกำหนดเฉพาะของวัตถุดิบตัวยาสสำคัญและยาสำเร็จรูปด้วยตนเอง สำหรับข้อตกลงอาเซียนนั้น กำหนดให้ใช้มาตรฐานข้อกำหนดและวิธีการวิเคราะห์ยาตามที่แต่ละประเทศจะกำหนดเอง ในส่วนของประเทศไทยได้กำหนดให้เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องระบุตำรายา ทั้งนี้ตำรายาในประกาศฉบับปัจจุบัน ได้แก่ ตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา(USP) ฉบับแก้ไขครั้งที่ 27 (ค.ศ.2004/พ.ศ.2547) และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม กับตำราบริติชฟาร์มาโคเปีย(BP) ฉบับ ค.ศ.2004 เล่มที่ 1-4 และฉบับเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ตำรายาเหล่านี้ ต่างมีพัฒนาการและเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลาตามเทคโนโลยีที่ก้าวหน้า ดังนั้นจึงควรทบทวนประกาศตำรายาเป็นระยะๆ ให้ทันสถานการณ์อย่างต่อเนื่อง

ในปัจจุบันมีตำรายาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่ใช้แพร่หลายในสากลหลายฉบับและตำรายาเหล่านี้ ต่างมีการปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง คณะผู้วิจัยจึงได้ศึกษาทบทวนตำรายาที่รัฐมนตรีฯประกาศดังกล่าว โดยรายละเอียดผลการทบทวนตำรายาที่รัฐมนตรีฯประกาศ ได้แสดงไว้ในภาคผนวกที่ 3, 4 และ 5 ในที่นี้ขอเสนอผลการวิจัย โดยสรุปดังต่อไปนี้

- ผลการศึกษาความแตกต่างของตำรายา USP28NF23 USP29NF24 USP30NF25 USP31NF26 USP32NF27 USP33NF28 USP34NF29 รวม 7 ฉบับ โดยเปรียบเทียบแต่ละฉบับกับฉบับก่อนหน้า พบว่ามีความแตกต่างที่สำคัญ คือ มีการเพิ่มจำนวน monograph ให้ครอบคลุมตัวยาเพิ่มมากขึ้น ผลการวิจัยเห็นว่าควรเสนอให้ประกาศตำรายา USP34NF29
- ผลการศึกษาความแตกต่างของตำรายา BP2005-2011 รวม 6 ฉบับ โดยเปรียบเทียบแต่ละฉบับกับฉบับก่อนหน้า พบว่ามีความแตกต่างที่สำคัญ คือ มีการเพิ่มจำนวน monograph ทำให้ครอบคลุมตัวยามากขึ้น รวมทั้งมีการแก้ไขเพิ่มเติมในหัวข้อ Related substances ผลการวิจัยเห็นว่าควรเสนอให้ประกาศตำรายา BP2011
- ผลการศึกษาตำราฟาร์มาโคเปียของสหภาพยุโรป (European pharmacopoeia: EP) ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 5-7 รวม 3 ฉบับ พบว่าในภาพรวมตำรายา EP เป็นตำราสำคัญในการอ้างอิงโดยเฉพาะ

สำหรับยาชีววัตถุ มียาหลายรายการที่อ้างอิงเฉพาะตำรายา EP ทั้งนี้ประเทศไทยได้มีการนำเข้ายาและเวชภัณฑ์จำนวนมากจากประเทศในสหภาพยุโรป การให้ตำรายา EP เป็นตำรายาที่รัฐมนตรีฯประกาศ ก็จะทำให้มีมาตรฐานครอบคลุมรายการยามากขึ้น อีกทั้งผู้ผลิตยา ก็จะมีทางเลือกในการควบคุมคุณภาพยาเพิ่มขึ้นด้วย เมื่อศึกษาเปรียบเทียบตำรายา EP ฉบับที่ 5-7 โดยเปรียบเทียบแต่ละฉบับกับฉบับก่อนหน้าพบว่ามีความแตกต่างที่สำคัญ คือ มีการเพิ่มจำนวน monograph เป็นผลให้ครอบคลุมตัวยามากขึ้น ผลการวิจัยเห็นว่าควรเสนอให้ประกาศตำรายา EP ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 7 และฉบับเพิ่มเติม (ค.ศ.2010/พ.ศ.2553)

ทั้งนี้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยสำนักยา ได้พิจารณาผลการวิจัยร่วมกับผู้แทนกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์แล้ว เห็นควรดำเนินการแก้ไขเพิ่มเติมตำรายาแผนปัจจุบันที่รัฐมนตรีฯประกาศ ให้มีความทันสมัยและเหมาะสมเพื่อให้การคุ้มครองผู้บริโภคมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ดังนี้

(1) เพิ่มเติมตำรายา 1 ฉบับได้แก่ EP ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 7 และฉบับเพิ่มเติม (ค.ศ.2010/พ.ศ.2553) (The 7<sup>th</sup> edition of the European Pharmacopoeia and Supplements)

(2) ปรับปรุงตำรายา USP และ BP ให้ทันสมัยขึ้นโดยยกเลิกการประกาศตำรายา USP ฉบับแก้ไขครั้งที่ 27 (ค.ศ.2004/พ.ศ.2547) และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม กับการประกาศตำรา BP ฉบับ ค.ศ.2004 เล่มที่ 1-4 และฉบับเพิ่มเติม แล้วให้ประกาศตำรายา ดังต่อไปนี้แทน

(2.1) ตำรายา USP ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 34 (ค.ศ.2011/พ.ศ.2554) และฉบับเพิ่มเติม (The 34<sup>th</sup> revision of the United States Pharmacopoeia (USP34) and the 29<sup>th</sup> edition of the National Formulary (NF29) and Supplements)

(2.2) ตำรายา BP ฉบับ ค.ศ.2011 เล่มที่ 1-5 และฉบับเพิ่มเติม (British Pharmacopoeia 2011 Volume 1-5 and Addenda)

ในขณะนี้สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้นำผลการวิจัยนี้ไปดำเนินการรับฟังความคิดเห็นจากผู้มีส่วนได้เสียเป็นที่เรียบร้อยแล้ว และอยู่ในระหว่างดำเนินการเสนอคณะกรรมการยา พิจารณาให้ความเห็นชอบก่อนเสนอรัฐมนตรีฯลงนาม เพื่อนำไปสู่การนำไปบังคับใช้ตามกฎหมายต่อไป

### 3.2 มาตรการระยะยาว

คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์ความเป็นไปได้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพก่อนออกตลาดอาเซียนทั้งหมด โดยการสนทนากลุ่มกับผู้แทนภาคเอกชน นักวิชาการจากคณะเภสัชศาสตร์ เจ้าหน้าที่ผู้เกี่ยวข้องจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รวมทั้งได้สนทนาเชิงลึกกับผู้บริหารที่เกี่ยวข้อง ได้ข้อสรุปว่าการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพให้บรรลุผลสัมฤทธิ์ตามมาตรฐานอาเซียน ควรมีแผนการดำเนินการที่เหมาะสม อันได้แก่ กำหนดมาตรการตามความเสี่ยงของยา กล่าวคือให้ใช้มาตรการทางกฎหมายเพื่อสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยากับยาในกลุ่มเสี่ยงสำหรับยากลุ่มอื่นๆ ให้ใช้มาตรการทางรัฐศาสตร์จูงใจให้ผู้ประกอบการแก้ไขทะเบียนตำรับยาโดยสมัครใจ

การพิจารณาในกลุ่มเสี่ยง เห็นควรให้เป็นไปตามเกณฑ์พิจารณา ดังต่อไปนี้

- (1) วัตถุอันตรายสำคัญที่มีคุณสมบัติเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ และ/หรือ มีปัญหาความคงสภาพ
- (2) เป็นยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพจากผลการเฝ้าระวังคุณภาพยาหลังออกสู่ตลาด
- (3) เป็นกลุ่มยาที่มีรายงานการเกิดเชื้อดื้อยาที่สำคัญของประเทศไทย
- (4) เป็นกลุ่มยาที่ความแตกต่างอย่างสูงในข้อกำหนดที่รับขึ้นทะเบียนกับมาตรฐานอาเซียน
- (5) เป็นกลุ่มยาที่มีความสำคัญด้านสาธารณสุขของประเทศ เช่น ยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคที่มีภาวะโรคสูง หรือโรคที่มีภาวะคุกคามต่อชีวิต เป็นต้น

ทั้งนี้ ให้พิจารณารายชื่อยาในกลุ่มเสี่ยงตามเกณฑ์พิจารณาข้างต้น แล้วประกาศต่อสาธารณะเพื่อรับฟังความคิดเห็นก่อนออกคำสั่งกระทรวงสาธารณสุข เรื่องแก้ไขทะเบียนตำรับยาต้านคุณภาพมาตรฐาน โดยให้ผู้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยากลุ่มเป้าหมายมาดำเนินการแก้ไขตามแนวทางที่เสนอในตารางที่ 7 หากไม่ปฏิบัติตามคำสั่งฯ ให้ดำเนินการสั่งเพิกถอนทะเบียนตำรับยาตามกฎหมายต่อไป

## บทที่ 5

### สรุปผลและข้อเสนอแนะ

#### 1. สรุปผลการวิจัย

จากการวิจัยพบว่า สภาพปัญหาของทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนในแต่ละยุคนั้นแตกต่างกัน ตามการพัฒนาวิธีการขึ้นทะเบียนและมาตรฐานข้อกำหนดทางกฎหมาย นอกจากนี้ด้วยทะเบียนตำรับยา ของประเทศไทยเป็นแบบตลอดชีพ อีกทั้งมีอยู่เป็นจำนวนมาก ดังนั้นการทบทวนตำรับยาให้มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและปลอดภัยอย่างแท้จริง จึงควรต้องจัดลำดับความสำคัญตามความเสี่ยงและความเป็นไปได้ ในทางปฏิบัติ นอกจากนี้ด้วยข้อกำหนดด้านคุณภาพสำหรับการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามหลักเกณฑ์ ACTR, ACTD และ Technical Guidelines ซึ่งกำหนดหัวข้อและรายละเอียดด้านคุณภาพไว้อย่าง ครอบคลุมและครบถ้วน ดังนั้นเมื่อวิจัยเปรียบเทียบ จึงพบว่าทะเบียนยาของประเทศไทยที่ได้รับอนุญาต ไปก่อนวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2552 นั้น ข้อมูลด้านคุณภาพยังไม่เพียงพอหรือไม่เข้ามาตรฐานตาม หลักเกณฑ์ของอาเซียนอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติการนำข้อตกลงอาเซียนด้านคุณภาพมา บังคับใช้ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาทั้งหมด ก็เป็นไปได้ยากด้วยข้อจำกัดของผู้ประกอบการและผู้ ประเมิน ในการนี้คณะผู้วิจัยจึงได้ศึกษาวิเคราะห์แนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพ สู่มาตรฐานอาเซียน และแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพสู่ผลสัมฤทธิ์ได้ในทางปฏิบัติทั้ง ในระยะสั้นและระยะยาว

จากการศึกษาทะเบียนตำรับยาโรแพมพิซินกับหลักเกณฑ์ ACTD พบว่าส่วนใหญ่มีเพียง ข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีควบคุมคุณภาพบางส่วน แต่ยังคงขาดเอกสารสำคัญด้านยา สำเร็จรูป ได้แก่ การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ การวิเคราะห์รบกวนการผลิต การตรวจสอบลักษณะเฉพาะของสารเจือปน การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ มาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน และระบบปิดของภาชนะบรรจุ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ข้อตกลงอาเซียนมุ่งหมายสำหรับการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นสำคัญ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องมีการจัดทำแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพเป็นการเฉพาะ โดยให้ยังคง สอดคล้องกับมาตรฐานอาเซียนเพื่อให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย โดยแนวทางการทบทวน ทะเบียนตำรับยา ควรประกอบด้วยหลักการในสองส่วนสำคัญ ได้แก่ มาตรฐานสถานที่ผลิต และเอกสาร ด้านคุณภาพของทะเบียนตำรับยา

ในด้านมาตรฐานสถานที่ผลิต โดยทั่วไปมักกำหนดให้แสดงใบรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์ และวิธีการที่ดีในการผลิตยา(GMP) ที่เป็นปัจจุบันทุกๆ 2 ปี ยกเว้นยาบางกลุ่มที่จำเป็นต้องตรวจมาตรฐาน GMP ณ สถานที่ผลิต ได้แก่ ยาจากโรงงานผลิตยาที่ไม่เคยตรวจสอบมาก่อน กลุ่มยาที่มีความสำคัญด้าน สาธารณสุข หรือเป็นยาที่มีความเสี่ยง หรือยาที่มีปัญหาด้านคุณภาพจากระบบการเผื่อระวังยาหลังออกสู่ ตลาด หรือเป็นยาจากโรงงานที่มีประวัติการผลิตยาที่ตกมาตรฐานหรือฝ่าฝืนข้อกำหนดของสำนักงาน

คณะกรรมการอาหารและยา สำหรับหลักการด้านเอกสารด้านคุณภาพของทะเบียนตำรับยานั้น ควรกำหนดให้จัดเอกสารข้อมูลสำคัญซึ่งเป็นหลักประกันด้านคุณภาพในส่วนวัตถุดิบสำคัญทางยา การพัฒนาสูตรตำรับ กระบวนการผลิตยาสำเร็จรูป และการศึกษาชีวสมมูล ทั้งหมดอย่างเต็มรูปแบบ

สำหรับการนำแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามคุณภาพสู่การปฏิบัติตามมาตรฐานอาเซียนนั้น ได้เสนอมาตรการระยะสั้น คือ การแก้ไขข้อกำหนดเฉพาะของยาสำเร็จรูปและวิธีการวิเคราะห์ให้เป็นไปตามมาตรฐานของตำรายาที่ทันสมัย ซึ่งคณะผู้วิจัยได้ดำเนินการนำข้อเสนอดังกล่าวมาดำเนินการจนออกเป็นคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 2131/2553 สั่ง ณ วันที่ 25 พฤศจิกายน พ.ศ.2553 ส่งผลให้ผู้รับอนุญาตต้องแก้ไขมาตรฐานและวิธีการวิเคราะห์ในทะเบียนตำรับยาทุกตำรับที่อ้างมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ตามตำรายาให้เป็นปัจจุบัน ตามตำรายาฉบับที่รัฐมนตรีฯประกาศหรือฉบับที่ใหม่กว่า หรือเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ยาของผู้ผลิตยาที่มีข้อมูลสนับสนุนว่าเทียบเท่ากันเป็นที่เรียบร้อยแล้ว สำหรับมาตรการระยะสั้นอีกประการหนึ่ง ได้แก่ การทบทวนตำรายาแผนปัจจุบันที่รัฐมนตรีฯประกาศ ก็ได้ดำเนินการเสนอให้ปรับปรุงให้ทันสมัยโดยประกาศตำรายาพาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา(USP) ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 34 (ค.ศ.2011/พ.ศ.2554) และฉบับเพิ่มเติม กับตำราบริติชพาร์มาโคเปีย(BP) ฉบับ ค.ศ.2011 เล่มที่ 1-5 และฉบับเพิ่มเติม รวมถึงการเสนอเพิ่มตำราพาร์มาโคเปียของสหภาพยุโรป(EP) ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 7 และฉบับเพิ่มเติม (ค.ศ.2010/พ.ศ.2553)ด้วยแล้วเช่นกัน ในส่วนของการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพให้บรรลุผลสัมฤทธิ์ตามมาตรฐานอาเซียนตามมาตรการระยะยาวนั้น คณะผู้วิจัยขอเสนอว่า ควรมีแผนการดำเนินการโดยกำหนดมาตรการตามความเสี่ยงของยา กล่าวคือ ให้ใช้มาตรการทางกฎหมายเพื่อสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยากับยากลุ่มเสี่ยง ในขณะที่ยากลุ่มอื่น ๆ นั้น ขอเสนอให้ใช้มาตรการทางรัฐศาสตร์จูงใจให้ผู้ประกอบการแก้ไขทะเบียนตำรับยาโดยสมัครใจ

## 2. ข้อเสนอแนะ

เพื่อให้สามารถนำแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพและการจัดลำดับความสำคัญที่เสนอในการวิจัยนี้ไปปฏิบัติให้เกิดผลสัมฤทธิ์ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามมาตรฐานอาเซียน จำเป็นต้องเตรียมความพร้อมทั้งด้านบริหารและวิชาการ การพัฒนาความพร้อมในด้านการบริหาร อันได้แก่ กฎหมาย ทรัพยากรมนุษย์ งบประมาณ โครงสร้างพื้นฐาน และด้านวิชาการ ได้แก่ แนวทางทางวิชาการ กระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยา และการเผยแพร่ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาสู่สาธารณะอย่างต่อเนื่อง

แนวทางทางวิชาการที่ควรพัฒนาเพิ่มเติมที่สำคัญ ได้แก่ คู่มือสำหรับผู้ประกอบการในการจัดเตรียมเอกสารด้านคุณภาพเพื่อการทบทวนทะเบียนตำรับยาตามมาตรฐานอาเซียน คู่มือสำหรับเจ้าหน้าที่และผู้ประเมินภายนอกในการประเมินเอกสารด้านคุณภาพ โดยผ่านกระบวนการรับฟังความคิดเห็นจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียก่อนประกาศใช้เป็นลายลักษณ์อักษร

สำหรับกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาในภาพรวมควรจัดทำคู่มือขั้นตอนการปฏิบัติงาน (Standard Operating Procedure: SOP) ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพให้สอดคล้องกับแนวทางที่เสนอแล้วเผยแพร่ข้อมูลในแต่ละกระบวนการสู่สาธารณะ ที่สำคัญ ได้แก่ การจัดทำรายงานผลการทบทวนทะเบียนตำรับยา การจัดทำรายงานผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาต่อสาธารณะ การพัฒนาระบบคุณภาพในการทบทวนทะเบียนตำรับยา การพัฒนามาตรฐานกระบวนการทบทวนทะเบียนตำรับยาสำหรับผู้ประเมินภายในและภายนอก ในด้านทรัพยากรบุคคลควรพัฒนาความร่วมมือกับกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์และภาคการศึกษา ในการเข้าร่วมเป็นศูนย์การทบทวนทะเบียนตำรับยาและเป็นศูนย์ฝึกอบรมเจ้าหน้าที่และผู้ประกอบการ ให้มีศักยภาพและมีความเข้าใจในการประกันคุณภาพยาสามัญอย่างยั่งยืนต่อไปได้ ด้านงบประมาณควรวางแผนให้ชัดเจนและสอดคล้องกับปริมาณงานในแต่ละปี พร้อมจัดสรรงบประมาณสนับสนุนอย่างเพียงพอเหมาะสม

ในอนาคต ขอเสนอว่าควรมีการประสานอย่างใกล้ชิด หรือผนวกรวมการบริหารจัดการและลดความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาที่ทำหลังยาสู่ตลาดเข้าไว้ด้วยกันกับกิจกรรมกำกับดูแลยาก่อนสู่ตลาด โดยเน้นความเชื่อมโยงของระบบเฝ้าระวังคุณภาพยาและระบบเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้กับระบบการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา รวมทั้งขยายกรอบการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาให้ครอบคลุมประเด็นคุณภาพยาที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ใช้ยาด้วย นอกจากนี้ขอเสนอให้มีการพิจารณาปรับปรุงหลักสูตรการเรียนการสอนด้านเภสัชศาสตร์ให้รองรับระบบการกำกับดูแลยาของประเทศให้มากยิ่งขึ้น

## บรรณานุกรม

1. เสถียร วิชัยลักษณ์ และ สীবวงศ์ วิชัยลักษณ์. พระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 พร้อมด้วยพระราชบัญญัติและประกาศของคณะปฏิวัติแก้ไขเพิ่มเติม กฎกระทรวงและประกาศกระทรวงสาธารณสุข ออกตามความในพระราชบัญญัตินี้ : นิตีเวชช์; 2526.
2. เอกสารประกอบการประชุมกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง โครงการประกันคุณภาพยา พ.ศ.2549-2551. (กุมภาพันธ์ 2549)
3. กระทรวงสาธารณสุข. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานประจำปีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2549. หน้า 106.
4. กระทรวงสาธารณสุข. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานประจำปีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2550. หน้า 51.
5. กระทรวงสาธารณสุข. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานประจำปีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2551. หน้า 66.
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. สำนักยา. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. 2554. นโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2555 และยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ.2555-2559. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย.
7. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration (26 ธันวาคม 2551).
8. Report of the thirteenth meeting of the ASEAN consultative committee for standards and quality pharmaceutical product working group. Kuala Lumpur; 2007 Jul 25-27.
9. Lembit Rägo, Budiono Santoso. Drug Regulation: History, Present and Future In: C.J. van Boxtel, B. Santoso and I.R. Edwards, editors. Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology, 2nd ed. United Kingdom: John Wiley & Sons, Ltd.; 2009.
10. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. บันทึก 4 ทศวรรษ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา : กว่า 40 ปี แห่งการก้าวอย่าง บนเส้นทางคุ้มครองผู้บริโภคด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ.
11. เสถียร วิชัยลักษณ์ และ สীবวงศ์ วิชัยลักษณ์. พระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 พร้อมด้วยพระราชบัญญัติและประกาศของคณะปฏิวัติแก้ไขเพิ่มเติม กฎกระทรวงและประกาศกระทรวงสาธารณสุข ออกตามความในพระราชบัญญัตินี้. นิตีเวชช์; 2526.
12. World Health Organization. Annex 2: Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. WHO Technical Report Series. 1992; 822: 31-46.



13. ปราณี ธนสิทธิ์. การศึกษาเพื่อพัฒนาระบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย เอกสารวิชาการ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 2539.
14. คณะกรรมการโครงการศึกษาวิเคราะห์ระบบยาของประเทศไทย, สุวิทย์ วิบุลผลประเสริฐ, วิชัย โชควิวัฒน์ และศรีเพ็ญ ตันติเวสส. บรรณาธิการ. ระบบยาของประเทศไทย. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2545.
15. REPORT OF THE THIRTEENTH MEETING OF THE ASEAN CONSULTATIVE COMMITTEE FOR STANDARDS AND QUALITY PHARMACEUTICAL PRODUCT WORKING GROUP. 2007 July 25-27; Kuala Lumpur, Malaysia.
16. Rookkapan K, Chongsuvivatwong V, Kasiwong S, Pariyawatee S, Kasetcharoen Y, Pungrassami P. Deteriorated tuberculosis drugs and management system problems in lower southern Thailand. Int J Tuberc Lung Dis 2005 Jun; 9(6): 654-60.
17. กระทรวงสาธารณสุข. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานสรุปผลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบัน โครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา ปีงบประมาณ 2548.
18. กระทรวงสาธารณสุข. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานสรุปผลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบัน โครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา ปีงบประมาณ 2549.
19. กระทรวงสาธารณสุข. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานสรุปผลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบัน โครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา ปีงบประมาณ 2551.
20. กระทรวงสาธารณสุข. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานสรุปผลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบัน โครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา ปีงบประมาณ 2552.
21. กลุ่มต่างประเทศและยาวิจัยทางคลินิก กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. กันยายน 2550. ASEAN Harmonized Products ACTR &ACTD on Quality.
22. กลุ่มยาสามัญ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือสำหรับผู้ประกอบการเรื่องการขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ 2547.
23. กลุ่มยาสามัญ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือสำหรับผู้ประกอบการเรื่องการขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่ (New Generic Drugs) 2547.
24. กลุ่มยาสามัญ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ (Generic Drugs) แบบ ASEAN Harmonization.
25. กลุ่มยาใหม่ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. กันยายน 2550. คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่ (New Generic Drugs) แบบ ASEAN HARMONIZATION ฉบับที่ 1.
26. อรรถพรณ มาตังคสมบัติ, ทิพาพร สิตปรีชา, กาญจนา เกษสะอาด และคณะ. ระบบการคัดเลือกยา. ใน: สุวิทย์ วิบุลผลประเสริฐ, ยุพิน ลาวัณย์ประเสริฐ, รัตนาดี ชุตติกุล และคณะ. บรรณาธิการ. ระบบ

ยาของประเทศไทย. มูลนิธิสาธารณสุขแห่งชาติ. ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ : อรุณการพิมพ์, 2537: 223-241.

27. นียดา เกียรติยิ่งอังคสุลี, เฉลิมศรี ภูมมางกูร, สุกัญญา เจียรพะพงษ์ และคณะ. การคัดเลือกยา. ใน: สุวิทย์ วิบุลผลประเสริฐ, วิชัย โชควิวัฒน์ และศรีเพ็ญ ตันติเวสส. บรรณาธิการ. ระเบียบยาของประเทศไทย. สำนักงานนโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ. ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2545 : 38-56.
28. World Health Organization “Review of Applications for Marketing Authorization of Multisource (Generic) Pharmaceutical Products” in the Blue Book-Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: Printed in Spain, 2011:29-35.

## ภาคผนวก

## ภาคผนวกที่ 1

**ข้อกำหนดทางเทคนิคร่วมของอาเซียนในการเตรียมเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาต้านคุณภาพ  
(ASEAN Common Technical Requirement for Pharmaceutical Registration: Quality  
(ACTR on Quality)  
พร้อมแนวทางเพิ่มเติมจาก  
“ชุดเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับมนุษย์ในภูมิภาคอาเซียน (ASEAN Common  
Technical Dossier for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ACTD)”**

### สำหรับยาสามัญ

หมายเลข	ข้อกำหนด ACTR		แนวทางเพิ่มเติม ACTD
	หัวข้อ (Parameters)	รายละเอียด (Components)	
<b>S. วัตถุอันตรายสำคัญ (Drug substance)</b>			
S1	<b>ข้อมูลทั่วไป (General Information)</b>		ชื่อสามัญ (INN), ชื่อตามตำรายา, CAS registry no., Chemical name, รหัสที่ใช้ห้องปฏิบัติการ (ถ้ามี)
	1.1 ชื่อ (Nomenclature)	ข้อมูลจากส่วน S1	
	1.2 โครงสร้าง (Structure)	สูตรโครงสร้าง รวมทั้งสเตอริโอเคมี ทั้งแบบสัมพันธ์และสัมบูรณ์ สูตรโมเลกุลและมวลโมเลกุล	
	1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General properties)	ลักษณะเฉพาะทางเคมีกายภาพและคุณสมบัติอื่นๆที่เกี่ยวข้อง	-
S2	<b>การผลิต (Manufacture)</b>		ชื่อและรายละเอียดที่อยู่รวมถึงชื่อเมืองและประเทศของผู้ผลิต
	2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacture (s))	ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต	
S3	<b>การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterisation)</b>		ใช้ข้อกำหนดตามตำรายา หรือข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต
	3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of structure and other characteristic)	ใช้ข้อกำหนดตามตำรายา (compendial requirements) หรือข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต	
	3.2 สารเจือปน (Impurities)	ใช้ข้อกำหนดตามตำรายา หรือข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต	ใช้ข้อกำหนดตามตำรายา หรือข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต

หมายเลข	ข้อกำหนด ACTR		แนวทางเพิ่มเติม ACTD
	หัวข้อ (Parameters)	รายละเอียด (Components)	
S4	<b>การควบคุมวัตถุอันตรายสำคัญ (Control of drug substance)</b>		ข้อกำหนดเฉพาะตามตำรายาก็เพียงพอ พร้อมทั้งชี้แจงอย่างชัดเจนว่า วัตถุอันตรายสำคัญที่ใช้ นั้นมีการซื้อโดยอิงตามข้อกำหนดเฉพาะดังกล่าว พร้อมกับใบรับรองผลการวิเคราะห์ (Certificate of analysis) หรือทดสอบเองโดยผู้ยื่นคำขอ
	4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)	ใช้ข้อกำหนดเฉพาะตามตำรายา (compendial specification) หรือ ข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต	
	4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical procedures)	ใช้วิธีวิเคราะห์ตามตำรายา (compendial methods) หรือ ข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต	
	4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Validation of analytical procedures)	ใช้สำหรับวิธีทดสอบที่ไม่มีในตำรายา (non-compendial methods)	เอกสารอ้างอิง ASEAN Guideline for Validation of Analytical Procedure
S5	สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference standards or materials)	ใช้สารมาตรฐานที่ระบุในตำรายา (compendial reference standard)	ข้อมูลตามตำรายา หรือข้อมูลที่เท่าเทียมจากผู้ผลิต
S7	ความคงสภาพ (Stability)	ข้อมูลจากเอกสารที่มีการตีพิมพ์ (Literature data)	ข้อมูลความคงสภาพจากผู้ผลิตหรือ ข้อมูลอื่นที่เทียบเท่า
<b>P. ผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product)</b>			
P1	ลักษณะยาและ ส่วนประกอบ (Description and composition)	อธิบายลักษณะยา - รูปแบบยาและลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยา - ตัวทำเจือจางยาชนิดผสมก่อนใช้ ที่แนบมากับยา (ถ้ามี) - ชนิดของภาชนะบรรจุและฝาปิดที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยาและสำหรับตัวทำเจือจางชนิดผสมก่อนใช้ (ถ้ามี) ส่วนประกอบ - ชื่อ ปริมาณ โดยระบุหน่วยวัด ปริมาตร และน้ำหนักเป็นเมตริก และระบุหน้าที่และคุณภาพโดยอ้างอิงไปถึงคุณภาพมาตรฐานที่ใช้	ควรอธิบายลักษณะยาและส่วนประกอบ โดยมีข้อมูลดังต่อไปนี้ - ลักษณะของรูปแบบยา - ส่วนประกอบ เช่นรายการสารประกอบทั้งหมดในรูปแบบยา ปริมาณของสารประกอบต่อหนึ่งหน่วยของยา(รวมถึง overages ถ้ามี) หน้าที่ของสารประกอบแต่ละตัวและคุณภาพมาตรฐานที่อ้างอิง - ตัวทำเจือจางยาชนิดผสมก่อนใช้ ที่แนบมากับยา (ถ้ามี) - ชนิดของภาชนะบรรจุและฝาปิดที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยาและสำหรับตัวทำเจือจางยาชนิดผสมก่อนใช้ (ถ้ามี)

หมายเลข	ข้อกำหนด ACTR		แนวทางเพิ่มเติมจาก ACTD
	หัวข้อ (Parameters)	รายละเอียด (Components)	
P2	<b>การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)</b>		ข้อมูลจากเอกสารที่มีการตีพิมพ์ก็เพียงพอในการนำมาใช้
	2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the drug product)	ตัวยาสำคัญ (Active Ingredients) - ข้อมูลจากเอกสารที่มีการตีพิมพ์ (Literature data)	
	2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished product)	-อธิบายโดยสรุปเกี่ยวกับการพัฒนาสูตรตำรับผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป -ชี้แจงเหตุผลของ Overage ในสูตรตำรับยาที่แจ้งไว้ใน P1 -คุณสมบัติทางเคมีกายภาพและทางชีววิทยา ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เช่น pH, Dissolution เป็นต้น	
	2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container closure system)	ความเหมาะสมของระบบปิดของภาชนะบรรจุ สำหรับการเก็บรักษา การขนส่ง และการนำผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมาใช้	
	2.6 คุณสมบัติทางชีววิทยา (Microbiological attributes)	คุณสมบัติทางจุลชีววิทยาของรูปแบบยาตามความเหมาะสม	
	2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)	ใช้ข้อมูลจากเอกสารที่มีการตีพิมพ์	
P3	<b>การผลิต (Manufacture)</b>		สามารถใช้อ้างอิงข้อมูลจากเอกสารที่มีการตีพิมพ์
3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)	ชื่อและปริมาณของสารที่ใช้ในการผลิตทั้งหมด	ควรระบุชื่อและปริมาณสารทุกตัวรวมทั้งตัวยาสำคัญและสารอื่นๆในสูตร รวมถึงสารที่ต้องเอาออกในระหว่างการผลิต - ระบุปริมาณที่ใช้จริงของสารประกอบ - Overage: ควรมีข้อมูลสนับสนุนและเหตุผลของ overage - ระบุจำนวนผลิตภัณฑ์ยาที่ได้จากการผลิตต่อรุ่นการผลิต - ต้องอธิบายทุกขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตยา	

หมายเลข	ข้อกำหนด ACTR		แนวทางเพิ่มเติมจาก ACTD
	หัวข้อ (Parameters)	รายละเอียด (Components)	
	3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing process and process control)	คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต	แสดงแผนผังขั้นตอนการผลิตเกี่ยวกับขั้นตอนการผลิตและวัตถุดิบที่ใช้ในแต่ละช่วงของกระบวนการ ควรระบุขั้นตอนและจุดสำคัญของการควบคุมกระบวนการ การทดสอบสารมัธยันตร์ และการควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป - คำอธิบายกระบวนการผลิตที่ละเอียดเพียงพอที่จะแสดงจุดสำคัญของแต่ละขั้นตอนของการผลิต - ในกรณีผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อควรมีคำอธิบายวิธีการเตรียมและการทำให้ปราศจากเชื้อของส่วนประกอบต่างๆ เช่น ภาชนะบรรจุ ฝาปิด เป็นต้น
	3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และสารมัธยันตร์ (Control of critical steps and intermediates)	วิธีการทดสอบและเกณฑ์ที่ใช้พิจารณาการยอมรับ	การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ: วิธีการทดสอบและเกณฑ์ที่ใช้พิจารณาการยอมรับจากหลักฐานข้อมูลการทดลองที่กระทำ ณ ขั้นตอนที่สำคัญของกระบวนการผลิตตามที่แจ้งไว้ใน P3.2 เพื่อให้แน่ใจว่าระบบการผลิตมีการควบคุมเป็นอย่างดี สารมัธยันตร์: ควรมีข้อมูลด้านคุณภาพและการควบคุมในกรณีที่มีการแยกสารมัธยันตร์ออกมา
	3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process validation and/or evaluation)	คำอธิบาย การจัดหาเอกสารประกอบและผลของการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้อง และ/หรือการประเมินผล สำหรับขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ หรือการวิเคราะห์ปริมาณที่สำคัญซึ่งใช้ในกระบวนการผลิต	เอกสารอ้างอิง ASEAN Guideline on Process Validation
P4	<b>การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)</b> 4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specifications)	ใช้ข้อกำหนดตามตำรายา หรือข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต	ข้อกำหนดเฉพาะตามตำรายา (compendial specification) หรือข้อมูลที่เท่าเทียมจากผู้ผลิต

หมายเลข	ข้อกำหนด ACTR		แนวทางเพิ่มเติมจาก ACTD
	หัวข้อ (Parameters)	รายละเอียด (Components)	
	4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical procedures)	ใช้วิธีวิเคราะห์ตามตำรายาหรือข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต	ข้อมูลตามตำรายา หรือข้อมูลที่เท่าเทียมจากผู้ผลิต
	4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipients of human or animal origin)	ใช้ข้อกำหนดตามตำรายา หรือข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต	ใช้ข้อกำหนดตามตำรายา (ถ้ามี) หรือใช้ข้อมูลที่มีข้อกำหนดเหมือนกัน
<b>P5</b>	<b>การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of finished product)</b>		
	5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specifications)	ข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป	รายละเอียดข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
	5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical procedures)	วิธีวิเคราะห์ที่ใช้ทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป	-
	5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Validation of analytical procedures)	ใช้สำหรับวิธีทดสอบที่ไม่มีในตำรายา (non-compendial methods)	ต้องการข้อมูลของวิธีทดสอบที่ไม่มีในตำรายาเท่านั้น อย่างไรก็ตามต้องมีการยืนยันความถูกต้อง (Verification) ของวิธีทดสอบที่มีในตำรายาซึ่งได้นำมาใช้ด้วย อ้างอิง ASEAN Guideline for Validation of Analytical Procedure
	5.4 การวิเคราะห์รุ่นการผลิต (Batch analyses)	อธิบายลักษณะและผลจากการวิเคราะห์ของการผลิตแต่ละรุ่นที่เกี่ยวข้อง	ควรมีตารางสรุปการวิเคราะห์รุ่นที่มีการผลิต (Batch analyses) โดยแสดงกราฟในกรณีที่เหมาะสม
	5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterisation of impurities)	ใช้ข้อกำหนดตามตำรายา หรือข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต	ข้อมูลตามตำรายา หรือ ข้อมูลที่เท่าเทียมกันจากผู้ผลิต
	5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of specification)	ใช้ข้อกำหนดตามตำรายา หรือข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต	ข้อกำหนดตามตำรายา หรือ ข้อมูลที่เท่าเทียมกันจากผู้ผลิต
<b>P6</b>	สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference standards or materials)	ใช้สารมาตรฐานที่ระบุในตำรายา หรือข้อมูลที่เหมาะสมจากผู้ผลิต	ข้อกำหนดตามตำรายา หรือ ข้อมูลที่เท่าเทียมกันจากผู้ผลิต



หมายเลข	ข้อกำหนด ACTR		แนวทางเพิ่มเติมจาก ACTD
	หัวข้อ (Parameters)	รายละเอียด (Components)	
P7	ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container closure system)	ข้อกำหนดเฉพาะและการควบคุมวัสดุของภาชนะบรรจุที่สัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยาและที่มิได้สัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา ชนิดและขนาดบรรจุ รวมถึงรายละเอียดของสิ่งที่ใส่ในภาชนะบรรจุ เช่น สารดูดความชื้น	จัดทำคำอธิบายระบบปิดของภาชนะบรรจุ รวมถึงเอกลักษณ์และข้อกำหนดเฉพาะของวัสดุแต่ละชนิดที่ใช้เป็นส่วนประกอบของภาชนะบรรจุที่สัมผัสโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ยา ข้อกำหนดเฉพาะนี้ให้รวมถึงคำบรรยายและการพิสูจน์เอกลักษณ์ (มิติที่สำคัญพร้อมวาดรูปตามความเหมาะสม) ควรแนบข้อมูลวิธีที่ไม่มีในตำราฯ พร้อมการตรวจสอบความถูกต้องตามความเหมาะสม <p>ในกรณีส่วนประกอบของภาชนะบรรจุที่มิได้สัมผัสโดยตรงกับตัวยา ที่ไม่มีผลต่อผลิตภัณฑ์ ควรมีการอธิบายลักษณะแบบสรุปลักษณะสำหรับภาชนะบรรจุที่มิได้สัมผัสโดยตรงกับตัวยา แต่มีผลต่อผลิตภัณฑ์ ให้แนบข้อมูลเพิ่มเติม</p> <p>ข้อมูลของความเหมาะสมในการเลือกภาชนะบรรจุ ควรแจ้งไว้ที่ P2</p>
P8	ความคงสภาพ (Stability)	รายงานความคงสภาพ ข้อมูลที่แสดงว่าผลิตภัณฑ์มีความคงสภาพตลอดอายุการใช้งานที่เสนอไว้ คำมั่นในการตรวจสอบความคงสภาพของยาหลังจากที่ตำรับยาได้รับอนุมัติแล้ว	ต้องแสดงหลักฐานยืนยันว่าผลิตภัณฑ์มีความคงสภาพและมีคุณภาพตามข้อกำหนดเฉพาะตลอดอายุการใช้งานที่เสนอไว้ ไม่พบสารที่เกิดจากการสลายตัวของผลิตภัณฑ์ในระดับที่ทำให้เกิดพิษระหว่างช่วงอายุของยา และการรักษาระดับความแรงของยาและประสิทธิภาพของวัตถุดิบเสียให้คงที่เป็นต้น <p>- ควรนำเสนอผลการศึกษาความคงสภาพในรูปแบบที่เหมาะสม (เช่น ตาราง กราฟ คำอธิบาย) ควรมีข้อมูลของวิธีที่ใช้วิเคราะห์และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์</p> <p>เอกสารอ้างอิง ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product</p>

หมายเลข	ข้อกำหนด ACTR		แนวทางเพิ่มเติมจาก ACTD
	หัวข้อ (Parameters)	รายละเอียด (Components)	
P9	หลักฐานแสดงความเท่าเทียมกันในการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ (Product interchangeability equivalence evidence)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>In-vitro</i> : แสดงผลการศึกษาเปรียบเทียบการละลายของตัวยา (Comparative dissolution study)</li> <li>- <i>In-vivo</i> : แสดงผลการศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence study)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ในรายงานการศึกษา ควรมีการนำเสนอชนิดของการศึกษา โครงร่างการวิจัย และผลการศึกษา</li> <li>- ชนิดของการศึกษาที่ใช้ ควรอ้างอิงตามข้อกำหนดของ ASEAN เอกสารอ้างอิง</li> <li>- ASEAN Guideline on Bioequivalent Study</li> <li>- WHO, Regulatory Support Series No.5 "Bioequivalence Studies in Human"</li> </ul>

## ภาคผนวกที่ 2

(สำเนา)

คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข

ที่ ๒๑๓๑ / ๒๕๕๓

เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ปรากฏอยู่ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

ด้วยกระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศรับรองตำรายาแผนปัจจุบันรวม ๗ รายการ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายา พ.ศ.๒๕๕๙ วันที่ ๑๘ กันยายน ๒๕๕๙ ซึ่งมีผลให้เป็นการยกเลิกการรับรองตำรายาแผนปัจจุบันตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุตำรายาฉบับก่อนหน้า และตำรายาตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับลงวันที่ ๑๘ กันยายน ๒๕๕๙ มีการเปลี่ยนแปลงในข้อกำหนดต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพและประสิทธิภาพ รวมทั้งเรื่องความปลอดภัยของยา ดังนั้นเพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้บริโภค จึงจำเป็นต้องกำหนดให้ยาแผนปัจจุบันที่ขึ้นทะเบียนยาไว้แล้วและเป็นตำรับยาที่ปรากฏอยู่ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศฉบับก่อนหน้านั้นต้องทำการแก้ไขการควบคุมคุณภาพ และมาตรฐานยาให้เป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศดังกล่าว

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๘๖ ทวิ แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ ๓) พ.ศ. ๒๕๒๒ อันเป็นกฎหมายที่มีบทบัญญัติบางประการเกี่ยวกับการจำกัดสิทธิและเสรีภาพของบุคคล ซึ่งมาตรา ๒๙ ประกอบกับมาตรา ๓๒ มาตรา ๓๓ มาตรา ๔๑ มาตรา ๔๓ และมาตรา ๔๕ ของรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทยบัญญัติให้กระทำได้โดยอาศัยอำนาจตามบทบัญญัติแห่งกฎหมาย รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขโดยคำแนะนำของคณะกรรมการยา ในการประชุมครั้งที่ ๑/๒๕๕๓ เมื่อวันที่ ๒๙ เมษายน ๒๕๕๓ จึงมีคำสั่งดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน ผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันไว้แล้วซึ่งเป็นตำรับยาที่ปรากฏอยู่ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ แก้ไขทะเบียนตำรับยาให้มีข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ยาในทะเบียนตำรับยาเป็นไปตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับที่ใหม่กว่า หรือเป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์ยาของผู้ผลิตยาที่มีข้อมูลสนับสนุนว่าเทียบเท่ากัน

ข้อ ๒ การยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยาตามข้อ ๑ ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการ และเงื่อนไขที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

- ๒ -

ข้อ ๓ การแก้ไขทะเบียนตำรับยาตามข้อ ๑ ให้ผู้รับอนุญาตยื่นคำขอแก้ไขทะเบียนตำรับยาภายในสองปี นับแต่วันถัดจากวันที่คำสั่งฉบับนี้ประกาศในราชกิจจานุเบกษา เมื่อพ้นกำหนดแล้ว กระทรวงสาธารณสุขจะดำเนินการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาที่ไม่ได้ดำเนินการแก้ไขตามกฎหมายต่อไป

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๒๕ พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๕๓  
ลงชื่อ นายจรินทร์ ลักษณวิศิษฏ์  
(นายจรินทร์ ลักษณวิศิษฏ์)  
รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

(คัดจากราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศและงานทั่วไป เล่มที่ ๑๒๗ ตอนพิเศษ ๑๕๑ ง วันที่ ๒๙ ธันวาคม ๒๕๕๓)

สำเนาถูกต้อง  
(นางนันทรัตน์ สุขรอด)  
เภสัชกรชำนาญการ

**ภาคผนวกที่ 3**  
**ผลการศึกษา**  
**การเปลี่ยนแปลงของตำรายา USP28 ถึง USP34**

**1. ข้อมูลทั่วไป**

	USP28	USP 29	USP30	USP31	USP32	USP33 Reissue	USP34
Effective date	1 ม.ค. 2005	1 ม.ค. 2006	1 พ.ค. 2007	1 พ.ค. 2008	1 พ.ค. 2009	1 ต.ค. 2010	1 พ.ค. 2011
จำนวน monographs รวม		~ 4000	~ 4100	~ 4240	~ 4303	>4300	>4500
จำนวน General chapters รวม		>180	>200	>220	>220	>220	>230

**2. จำนวน monograph ใหม่ที่เพิ่มจากฉบับก่อน**

New monographs	USP28	USP 29	USP30	USP31	USP32	USP33 Reissue	USP34
- USP monographs	70	63	19	119	68	84	69
- Dietary supplements	9	8	1	11	20	15	10
- General chapters	1	11	7	15	9	3	9
- NF monographs	18	14	4	8	11	7	4

หมายเหตุ นับจำนวน monograph เฉพาะฉบับแรก ไม่นับรวมฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

**3. จำนวน monograph ที่ถูกตัดออกจากฉบับก่อน**

Deleted monographs	USP28	USP 29	USP30	USP31	USP32	USP33 Reissue	USP34
- USP monographs	5	3	2	4	-	4	2
- General chapters	-	-	-	1	-	-	2

หมายเหตุ นับจำนวน monograph เฉพาะฉบับแรก ไม่นับรวมฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

#### 4. การเปลี่ยนชื่อ Title

##### USP28

- เปลี่ยนจากเดิมที่บอก salt form เป็นไม่บอก salt form ตัวอย่างเช่น

ชื่อเดิม	ชื่อใหม่
Pentazocine <u>Lactate</u> Injection	Pentazocine Injection

- เปลี่ยนชื่อตาม dosage form ให้เฉพาะเจาะจงมากขึ้น ตัวอย่างเช่น

ชื่อเดิม	ชื่อใหม่
Perflutren Protein-type A Microspheres <u>for Injection</u>	Perflutren Protein-Type A Microspheres <u>Injectable Suspension</u>

- เปลี่ยนจาก syrup เป็น oral solution ตัวอย่างเช่น

ชื่อเดิม	ชื่อใหม่
Betamethasone <u>Syrup</u>	Betamethasone <u>Oral Solution</u>

- เปลี่ยนจาก elixir เป็น oral solution ตัวอย่างเช่น

ชื่อเดิม	ชื่อใหม่
Brompheniramine Maleate <u>Elixir</u>	Brompheniramine Maleate <u>Oral Solution</u>

- เปลี่ยนจาก vaginal tablets เป็น vaginal inserts ตัวอย่างเช่น

ชื่อเดิม	ชื่อใหม่
Nystatin <u>Vaginal Tablets</u>	Nystatin <u>Vaginal Inserts</u>

##### USP 29

- ยาเม็ดที่ใช้รับประทานหรืออมใต้ลิ้น เดิมอยู่ใน monograph เดียว แยกเป็น 2 monographs ตามการใช้ ยาเม็ดที่ใช้ออมใต้ลิ้น เปลี่ยนจาก Tablets เป็น Sublingual tablets ตัวอย่างเช่น

ชื่อเดิม	ชื่อใหม่
Ergoloid Mesylates <u>Tablets</u> (ใช้รับประทานหรืออมใต้ลิ้น)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ergoloid Mesylates <u>Tablets (ใช้รับประทาน)</u></li> <li>○ Ergoloid Mesylates <u>Sublingual Tablets (ใช้ออมใต้ลิ้น)</u></li> </ul>

##### USP 30

- เปลี่ยนจาก lotion เป็น topical suspension ตัวอย่างเช่น

ชื่อเดิม	ชื่อใหม่
Selenium Sulfide <u>Lotion</u>	Selenium Sulfide <u>Topical Suspension</u>

### USP 31

- เปลี่ยนชื่อ General chapters ได้แก่

ชื่อเดิม	ชื่อใหม่
<467> Organic Volatile Impurities	<467> Residual Solvents

### USP32

- เปลี่ยนชื่อ General chapters ได้แก่

ชื่อเดิม	ชื่อใหม่
<61> Microbial Limit Tests	<61> Microbiological Examination of Non sterile Products: Microbial Enumeration Tests <62> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms
<1111> Microbiological Attributes of Nonsterile Pharmaceutical Products	<1111> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use

- ยาน้ำเคี้ยวกลืน เปลี่ยนชื่อเป็น Chewable Tablets เช่น

ชื่อเดิม	ชื่อใหม่
Alumina, Magnesia, and Simethicone Tablets	Alumina, Magnesia, and Simethicone <b>Chewable Tablets</b>

### 5. การแก้ไข GENERAL CHAPTERS มีตัวอย่างดังนี้

- <611> Alcohol determination **แก้ไขใน USP28** ใน Method II แก้ไข reference standard, การเตรียม test preparation, การเตรียม standard preparation และ การคำนวณ
- <905> uniformity of dosage units **แก้ไขใน USP29** เปลี่ยนใช้แบบใหม่เมื่อ April 1, 2006
- <621> Chromatography **แก้ไขใน USP29** ใน System suitability โดยเพิ่มการตรวจสอบ detection sensitivity ดังนี้

### SYSTEM SUITABILITY

System suitability tests are an integral part of gas and liquid chromatographic methods. They are used to verify that the <sup>▲</sup>detection sensitivity <sup>▲</sup><sub>USP</sub> (Official June 1, 2006) resolution, and reproducibility of the chromatographic system are adequate for the analysis to be done. The tests are based on the concept that the equipment, electronics, analytical operations, and samples to be analyzed constitute an integral system that can be evaluated as such.

<sup>▲</sup>The detection sensitivity is a measure used to ensure the suitability of a given chromatographic procedure for the complete detection of the impurities in the *Chromatographic purity* or *Related compounds* tests by injecting a volume of a quantitation limit solution equal to that of the *Test solution*. Unless otherwise specified in the individual monograph, the quantitation limit solution may be prepared by dissolving the drug substance Reference Standard in the same solvent as that used for the *Test solution* at a 0.05% concentration level relative to the amount of drug substance in the *Test solution* for drug substances and a 0.1% level relative to the amount of drug substance in the *Test solution* for drug products. The signal-to-noise ratio for the drug substance peak obtained with the quantitation limit solution should be not less than 10 <sup>▲</sup><sub>USP</sub> (Official June 1, 2006).

#### - แก้วใน USP30 ใน packings

USP29	L11 - Phenyl groups chemically bonded to porous silica particles, <b>5</b> to 10 µm in diameter.
USP30	L11 - Phenyl groups chemically bonded to porous silica particles, <sup>▲</sup> <b>1.7</b> <sup>▲</sup> <sub>USP30</sub> to 10µm in diameter.

<341> Antimicrobial agent **แก้วใน USP29** — content เปลี่ยนเกรดของ phenol และ thimerosal ที่ใช้เป็น internal standard เป็น USP reference standard

<231> Heavy Metals **ใน USP30** แก้ว Method II

<2040> Disintegration and Dissolution of Dietary Supplements **ใน USP31** มีแก้วเพิ่มเติม เช่น เพิ่ม ขทนํ้า แก้วหน่วยจาก cm เป็น mm แก้วคำจาก “RUPTURE TEST FOR SOFT GELATIN CAPSULES” เป็น “<sup>▲</sup>RUPTURE TEST FOR SOFT SHELL CAPSULES <sup>▲</sup><sub>USP 31</sub>”



## 6. ตัวอย่างการแก้ไข monograph เลือก monograph ของยาที่มีใช้มากในประเทศไทย

### ● Acetaminophen Oral Suspension

USP 28 เพิ่มการวิเคราะห์ 2 หัวข้อ	- <sup>▲</sup> Uniformity of dosage units <905> - FOR ORAL SUSPENSION PACKAGED IN SINGLE-UNIT CONTAINERS: meets the requirements. <sup>▲</sup> USP28 - <sup>▲</sup> Deliverable volume <698> - FOR ORAL SUSPENSION PACKAGED IN MULTIPLE-UNIT CONTAINERS: meets the requirements. <sup>▲</sup> USP28
USP 29 เพิ่มการวิเคราะห์ 1 หัวข้อ	USP Reference standards <11>-USP Acetaminophen RS. <sup>▲</sup> USP 4- Aminophenol RS. <sup>▲</sup> USP29 <sup>▲</sup> Limit of 4-aminophenol - ..... <sup>▲</sup> USP29
USP 30-33	ไม่มีการแก้ไข
USP 34	แก้ไข format

### ● Acyclovir

USP 28	หัวข้อ Assay and limit for guanine - แก้ไขวิธีการทำ system suitability
USP 29	หัวข้อ Assay and limit for guanine - แก้ไขขนาดของ HPLC column ที่ใช้
USP 30-33	ไม่มีการแก้ไข
USP 34	แก้ไข format

### ● Ranitidine Hydrochloride

USP 28-30	ไม่มีการแก้ไข
USP 31	- หัวข้อ Chromatographic purity - มีการระบุชื่อทางเคมีของ impurities ทุกตัว และ แก้ไขวิธีคำนวณ - หัวข้อ Assay - แก้ไขวิธีคำนวณ
USP 32-33	ไม่มีการแก้ไข
USP 34	แก้ไข format

### ● Diazepam

USP 28	หัวข้อ Related compound - มีการเพิ่มสารมาตรฐาน impurity อีก 1 ตัว
USP 29-33	ไม่มีการแก้ไข
USP 34	แก้ไข format

● **Cimetidine Tablets**

USP 28-29	ไม่มีการแก้ไข
USP 30	หัวข้อ Dissolution - อนุญาตให้ใช้ 20-mesh basket สำหรับเม็ดยาขนาด 800 mg
USP 31-33	ไม่มีการแก้ไข
USP 34	แก้ไข format

● **Simvastatin**

USP 28-29	ไม่มีการแก้ไข
USP 30	<ul style="list-style-type: none"> <li>- หัวข้อ Identification - Test B เปลี่ยนจากใช้ UV Absorption เป็นใช้ retention time จาก HPLC chromatogram จากการ assay</li> <li>- หัวข้อ Chromatographic purity - แก้ไขวิธีวิเคราะห์จากเดิมใช้ TLC เปลี่ยนเป็น HPLC</li> <li>- หัวข้อ Limit of lovastatin - ตัดออก</li> <li>- หัวข้อ Assay - แก้ไขวิธีวิเคราะห์ เช่น เปลี่ยน mobile phase ที่ใช้ เป็น gradient system</li> </ul>
USP 31-33	ไม่มีการแก้ไข
USP 34	แก้ไข format

**ข้อสรุป**

จากข้อมูลการเปรียบเทียบความแตกต่างของ **USP28 ถึง USP34** ข้างต้น สรุปได้ว่า มีความแตกต่างที่สำคัญ คือ การเพิ่มจำนวน monograph ทำให้ครอบคลุมตัวยามากขึ้น ดังนั้นจึงสมควรประกาศ USP34 โดยมีการเปิดรับฟังความคิดเห็นจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียก่อน

**ภาคผนวกที่ 4**  
**ผลการศึกษา**  
**การเปลี่ยนแปลงของตำรายา BP2005 ถึง BP2011**

**1. ข้อมูลทั่วไป**

	BP2005	BP2007	BP2008	BP2009	BP2010	BP 2011
Effective date	1 ธ.ค. 2005	1 ม.ค. 2007	1 ม.ค. 2008	1 ม.ค. 2009	1 ม.ค. 2010	1 ม.ค. 2011
จำนวน monographs รวม	>3000	~ 3100	>3100	>3200	~ 3300	~ 3375

**2. จำนวน monographs ใหม่ที่เพิ่มจากฉบับก่อน**

New monographs	BP2005	BP2007	BP2008	BP2009	BP2010	BP 2011
Medicinal and Pharmaceutical Substances	40	55	53	40	28	18
Formulated Preparations: General Monographs	1	-	2	-	-	-
Formulated Preparations: Specific Monographs	11	26	41	31	37	44
Blood-related Products	-	-	2	1	-	-
Immunological Products	1	3	3	2	2	2
Radiopharmaceutical Preparations	1	2	2	1	4	-
Homoeopathic Preparations	5	2	6	4	2	2
Herbal Drugs and Herbal Drug Preparations	-	-	-	18	11	9

หมายเหตุ นับจำนวน monograph เฉพาะฉบับแรก ไม่นับรวมฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

**3. จำนวน monographs ที่ถูกตัดออกจากฉบับก่อน**

Deleted monographs	BP2005	BP2007	BP2008	BP2009	BP2010	BP2011
Medicinal and Pharmaceutical Substances	1	2	1	2	1	4
Formulated Preparations: Specific Monographs	2	6	5	1	-	1
Herbal Drugs and Herbal Drug Preparations	-	-	-	-	-	1

หมายเหตุ นับจำนวน monograph เฉพาะฉบับแรก ไม่นับรวมฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

#### 4. Revisions

จำนวน monograph ที่มีการแก้ไข (ไม่รวม monograph ของ European Pharmacopoeia)	BP2005	BP2007	BP2008	BP2009	BP2010	BP2011
	38	62	37	36	42	55

#### 5. หัวข้อที่มีการแก้ไข

หัวข้อที่มีการแก้ไข	BP2005	BP2007	BP2008	BP2009	BP2010	BP2011
Opening statement, Introductory statement	-	-	3	1	-	-
Definition	3	1	3	3	-	8
Identification	7	10	2	12	10	8
Related substances	23	33	14	13	20	19
Degradation products	1	-	-	4	-	-
Impurities	-	1	2	-	-	3
Assay	10	11	9	9	6	8
Uniformity of content	3	-	-	-	2	1
Dissolution	1	-	2	2	1	6
Labelling	3	1	-	-	-	-
Statement on non-interchangeability	-	11	1	-	-	-
Others	10	13	5	9	16	25

#### 6. การเปลี่ยนชื่อ Title

Monographs	BP2005	BP2007	BP2008	BP2009	BP2010	BP2011
Medicinal and Pharmaceutical Substances	3	2	9	1	1	-
Formulated Preparations: Specific Monographs	-	15	2	-	-	-
ชีววัตถุ	-	-	3	-	-	2

#### ข้อสรุป

จากข้อมูลการเปรียบเทียบความแตกต่างของ BP2005 ถึง BP2011 ข้างต้นสรุปได้ว่า มีความแตกต่างที่สำคัญคือ การเพิ่มจำนวน monograph ทำให้ครอบคลุมตัวยามากขึ้น และการแก้ไขเพิ่มเติมในหัวข้อ related substances จึงควรประกาศ BP2011 โดยมีการเปิดรับฟังความคิดเห็นจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียก่อน

## ภาคผนวกที่ 5

### ผลการศึกษาดำรยาฟาร์มาโคเปียของสหภาพยุโรป (European Pharmacopoeia)

#### 4.1 ความเหมาะสมในการประกาศใช้ตำรยาฟาร์มาโคเปียของสหภาพยุโรปในประเทศไทย

1. ตำรยายุโรป (European Pharmacopoeia) ของสหภาพยุโรป ครอบคลุมมาตรฐานและวิธีควบคุมคุณภาพตามมาตรฐานของรายการยา (active substances) และ สารช่วย (excipients) ที่ใช้ในเภสัชภัณฑ์ของยุโรป มากกว่า 2000 monographs รวมทั้ง มาตรฐานและวิธีควบคุมคุณภาพในภาพรวมของแต่ละรูปแบบยา แต่ไม่มีมาตรฐานยาสำเร็จรูปแต่ละชนิด ยกเว้นผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุและ radiopharmaceutical product บางชนิด ได้แก่

- สารเคมีต่างๆ
- ยาปฏิชีวนะ
- ชีววัตถุต่างๆ เช่น วัคซีนสำหรับมนุษย์และสัตว์ Immunosera
- Radiopharmaceutical preparations
- ยาสมุนไพร
- ยาโฮมีโอพาธี (Homoeopathic preparations and homoeopathic stocks)
- รูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Dosage forms)
- General monographs
- วัสดุและภาชนะบรรจุ (Materials and Containers, )
- Sutures

ใน monographs จะระบุเกณฑ์มาตรฐานคุณภาพของตัวยาทุกชนิดที่ใช้ในยุโรป ยาทุกชนิดที่ขายในประเทศสมาชิก 36 ประเทศต้องผ่านเกณฑ์มาตรฐานในตำรยานี้

2. สหภาพยุโรป (European Union) มีอิทธิพลสูงต่อเวทีโลก เนื่องด้วยมีประชากรกว่า 500 ล้านคน และมีผลิตภัณฑ์มวลรวมภายในประเทศ คิดเป็นกว่า 30% ของโลก ประเทศสมาชิกสหภาพยุโรป ประกอบด้วย 27 ประเทศ ดังนี้

Austria, Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom

3. ตำรยายุโรป (EP) มีสมาชิกที่ใช้เป็น official pharmacopoeia 37 ประเทศ ได้แก่

Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Montenegro, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovak Republic, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Republic of Macedonia, Turkey, United Kingdom, and the European Union

4. สมาชิกบางประเทศ เช่น อังกฤษ และเยอรมัน ใช้ตำรายาของประเทศตัวเองร่วมด้วย หนึ่งในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ คือ British Pharmacopoeia (BP) เป็นตำรายาของประเทศอังกฤษ (ประเทศอังกฤษเป็นสมาชิกในสหภาพยุโรป)

- เนื้อหาของ BP ส่วนใหญ่จะเหมือนใน EP ซึ่ง monograph ใน BP จำนวนมากเกือบ 90% ยกมาจากของ EP (เปรียบเทียบระหว่าง BP 2007 กับ EP 5.0) แต่ EP นั้น ทุกประเทศในสหภาพยุโรป และบางประเทศที่ไม่อยู่ในสหภาพยุโรป ยอมรับอย่างเป็นทางการดังกล่าวมาแล้ว

5. บริษัทที่มีรายได้สูงสุด 12 อันดับแรกของโลก จาก annual report ปี 2009 เป็นบริษัทจากกลุ่มสหภาพยุโรป 6 บริษัท ได้แก่

- Roach (Switzerland)
- GlaxoSmithKline (UK)
- Novartis (Switzerland)
- Sanofi-Aventis (France)
- AstraZeneca (UK)
- Bayer (Germany)

บริษัทเหล่านี้มีผลิตภัณฑ์ยาจำนวนมากที่มีจำหน่ายในประเทศไทย และมี monograph อยู่ใน EP ซึ่งจะใช้วิธีควบคุมคุณภาพตาม EP

6. สหภาพยุโรปเป็นหนึ่งในสามสมาชิกของ ICH (The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) ที่ประกอบด้วยอีก 2 ประเทศคือ USA และ ญี่ปุ่น ICH เป็นองค์กรที่ก่อตั้งขึ้นเพื่อจัดทำมาตรฐานในการขึ้นทะเบียนยาใหม่ (pharmaceutical product registration) ที่ได้รับการยอมรับเกือบทั่วโลก รวมทั้ง ASEAN Harmonization ก็ได้้นำ ICH guideline มาใช้ด้วย

## 7. Functions of the EP

- ทำให้มาตรฐานของยาและผลิตภัณฑ์ยาในประเทศสมาชิกเป็นมาตรฐานเดียวกัน(Unifying the existing standards for medicinal substances and medicinal products in member countries)
- พัฒนามาตรฐานใหม่โดยเป็นความร่วมมือของทุกประเทศสมาชิกที่เกี่ยวข้อง(Developing new standards as a joint exercise involving all member countries)
- ส่งเสริมการค้าขายยาที่มีคุณภาพสูงแบบเสรีระหว่างประเทศสมาชิก (Facilitating the free circulation of high-quality medicines in member countries)
- การควบคุมมาตรฐานในการรับรองรุ่นการผลิต (batch-release) ของผลิตภัณฑ์ยาในสหภาพยุโรป (Quality standard for control authority batch-release in the European market)

## 8. การตีพิมพ์ (Editions) และ เนื้อหา

- 1<sup>st</sup> edition: ตีพิมพ์ปี ค.ศ. 1967
- 2<sup>nd</sup> edition: ตีพิมพ์ปี ค.ศ. 1980
- 3<sup>rd</sup> edition: ตีพิมพ์ปี ค.ศ. 1997
- 4<sup>th</sup> edition: ตีพิมพ์ปี ค.ศ. 2001, เริ่มใช้ตั้งแต่ 1 January 2002
- 5<sup>th</sup> edition: ตีพิมพ์ปี 15 June 2004, เริ่มใช้ตั้งแต่ 1 January 2005
- 6<sup>th</sup> edition: ตีพิมพ์ปี 16 July 2007, เริ่มใช้ตั้งแต่ 1 January 2008
- 7<sup>th</sup> edition: ตีพิมพ์ปี July 2010, เริ่มใช้ตั้งแต่ 1 January 2011

เนื้อหาใน Ph. Eur.

- มี monographs สำหรับวัตถุพิบ (pharmaceutical substances) ที่ใช้ในคนและ/หรือสัตว์ เรียงตามตัวอักษร
- มี general monographs สำหรับ formulated dosage forms แต่ไม่มี monograph สำหรับยาสำเร็จรูปแต่ละชนิด (individual dosage forms) (แต่ BP มี monograph สำหรับ individual dosage forms)
- มี individual monographs ของ vaccines, immunosera และ radiopharmaceutical preparations
- แต่ละ monograph และ general chapters ที่ด้านบนของชื่อ title จะมีตัวเลขบอก version date (01/2005 สำหรับ volume 5.0 และ 01/2008 สำหรับ volume 6.0) และหมายเลขอ้างอิง (reference number) (เลข 4 ตัว สำหรับ monographs และ เลข 5 ตัว สำหรับ general chapters)

ตัวอย่าง monograph ของ amoxicillin ใน EP 5.0

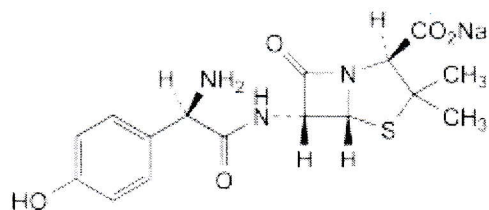
Reference  
number

01/2005:0577  
corrected

แสดงว่า  
monograph นี้  
มีการแก้ไข

## AMOXICILLIN SODIUM

Amoxicillinum natrium



$C_{15}H_{17}N_3NaO_5S$

*M*, 387.4

### DEFINITION

Amoxicillin sodium contains not less than 89.0 per cent and not more than the equivalent of 102.0 per cent of sodium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate, calculated with reference to the anhydrous substance.

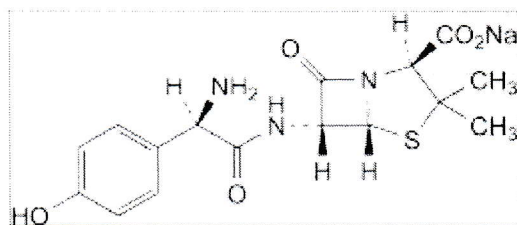


ตัวอย่าง monograph ของ amoxicillin ใน EP 6.0

01/2008:0577  
corrected 6.0

## AMOXICILLIN SODIUM

Amoxicillinum natriicum



$C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$   
[34642-77-8]

*M.* 387.4

### DEFINITION

Sodium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)-acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylate.

Semi-synthetic product derived from a fermentation product.

*Content:* 89.0 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance).

แหล่งสีดำด้านข้างช่วยบอก  
ว่าบรรทัดนี้มีการแก้ไข

➤ ตั้งแต่ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 5 มีการจัดทำเป็นชุด 2 volume

**Volume 1** เนื้อหาประกอบด้วย

- ส่วนต้น ได้แก่ PREFACE, INTRODUCTION, EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION และ CONTENTS
- General Chapters อธิบายเกี่ยวกับวิธีการวิเคราะห์
- General Monographs ครอบคลุมกลุ่มของผลิตภัณฑ์ จะระบุเกณฑ์สำหรับทุกผลิตภัณฑ์ที่จัดอยู่ในกลุ่มเหล่านั้น ได้แก่
  - Allergen products
  - Extracts

- Herbal drugs for homoeopathic preparations
- Herbal drugs
- Herbal teas
- Immunosera for human use, animal
- Immunosera for veterinary use
- Products of fermentation
- Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies
- Radiopharmaceutical preparations
- Recombinant DNA technology, products of
- Substances for pharmaceutical use
- Vaccines for human use
- Vaccines for veterinary use
- Vegetable fatty oils
- Monographs ในหัวข้อต่อไปนี้
  - MONOGRAPHS ON DOSAGE FORMS
  - MONOGRAPHS ON VACCINES FOR HUMAN USE
  - MONOGRAPHS ON VACCINES FOR VETERINARY USE
  - MONOGRAPHS ON IMMUNOSERA FOR HUMAN USE
  - MONOGRAPHS ON IMMUNOSERA FOR VETERINARY USE
  - MONOGRAPHS ON RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS
  - MONOGRAPHS ON SUTURES FOR HUMAN USE
  - MONOGRAPHS ON SUTURES FOR VETERINARY USE
  - MONOGRAPHS ON HOMOEOPATHIC PREPARATIONS

**Volume 2** เป็น monograph เฉพาะของวัตถุทยาสำหรับมนุษย์และสัตว์รวมกัน เรียงตามตัวอักษร

9. ในการตรวจสอบจาก Martindale-the complete drug reference 36<sup>th</sup> edition พบว่ามียาจำนวนมากที่อ้างอิงเฉพาะ EP (แต่อาจมีใน BP) แต่ไม่มีใน USP ดังต่อไปนี้ ดังนั้นจึงควรเป็นเหตุผลหนึ่งในการประกาศ

➤ Analgesics Anti-inflammatory Drugs and Antipyretics

Aceclofenac	Methyl nicotinate
Acemetacin	Nimesolide
Buprenorphine	Niflumic acid
Carbasalate calcium	Proparacetamol HCl
Dextromoramide tartrate	Salix
Enoxolone	Sufentanil
Etofenamate	Suxibuzone
Felbinac	Tenoxicam
Fentanyl	Tiaprofenic acid
Glycol salicylate	Tilidine
Ketobemidone	Tofenamic acid
Levomethadone	

➤ Anthelmintics

Flubendazole	Piperazine hydrate
Moxidectin	Selamectin
Niclosamide monohydrate	

➤ Antibacterials

Flucloxacillin magnesium	Oxolinic acid
Flucloxacillin sodium	Pivampicillin
Flumequin	Rifamycin sodium
Framycetin sulfate	Succinylsulfathiazole
Fusidic acid	Sulfisomidine
Lymecycline	Sultamicillin
Marbofloxacin	
Moxifloxacin	
Nifuroxazide	

➤ Antidementia Drugs

Dihydroergocristine masilate	Disulepin HCl
---------------------------------	---------------

➤ Antidepressants

- Mianserine HCl
  - Sertraline
  - Antiepileptics
    - Clobazam
  - Antifungals
    - Fenticonazole
    - Flutrimazole
    - Itraconazole
    - Isoconazole
  - Antihistamines
    - Azelastine HCl
    - Chlorcyclizine
    - Deptropin citrate
  - Antimalarials
    - Halofantrine HCl
  - Antimigraine Drugs
    - Dihydroergotarmine tartrate
  - Antineoplastics
    - Nilutamide
  - Antiparkinsonian Drugs
    - Cabergoline
    - Metixene HCl
  - Antivirals
    - Interferon gamma
  - Anxiolytic Sedatives Hypnotics and Antipsychotics
    - Acamprosate calcium
    - Amisulpride
    - Benperidol
    - Bromperidol
    - Bromperidol decanoate
    - Brotizolam
    - Chlorprothixene
    - Flupentixol HCl
    - Fluspirilene
  - Blood Products Plasma Expanders and Haemostatics
- Tianeptine
  - Venlafaxine HCl
  - Isoconazole nitrate
  - Sertaconazole
  - Terconazole
  - Dimetindine maleate
  - Ebastine
  - Terfenadine
  - Oxaliplatin
  - Orphenadrine HCl
  - Haloperidol decanoate
  - Hexbarbital
  - Levomepromazine HCl
  - Midazolam
  - Methaqualone
  - Tetrazepam
  - Tiapride
  - Zolpidem tartrate
  - Zopiclone

- Dextran 60
- Epoetins
- Etamsylate
- Bone Modulating Drugs
  - Clodronate sodium
- Bronchodilators and Anti-asthma Drugs
  - Bambuterol HCl
  - Etofylline
  - Fenoterol HBr
  - Oxitropium Br
- Cardiovascular Drugs
  - Acetyldigoxin
  - Atropine methonitrate
  - Atropine methobromide
  - Benfluorex HCl
  - Buflomedil HCl
  - Carvediol
  - Celiprolol HCl
  - Cilazapril
  - Ciprofibrate
  - Cloпамide
  - Dalteparin Sodium
  - Danaparoid sodium
  - Dopexamine HCl
  - Low MW heparin
  - Molsidomine
  - Moxonidine
- Chelators Antidotes and Antagonists
  - Mesna
- Colouring Agents
  - Red-Poppy petal
- Contrast Media
  - Iotrolan
- Corticosteroids
  - Clobetasone butyrate
- Factor XI (Plasma thromboplastin)
- Molgramostim
- Von Willebrand Factor
- Proxiphylline
- Salmeterol xinafoate
- Theobromine
- Nadroparin Calcium
- Naftidrofuryl oxalate
- Nitric oxide
- Omega-3-acid ethyl ester
- Pimobendan
- Picotamide
- Piretanide
- Plant stanols and sterols
- Rilmenidine phosphate
- Spirapril HCl
- Streptokinase
- Telmisartan
- Tinzaparin sodium
- Trandolapril
- Triflusal
- Protamine
- Dexamethasone
- isonicotinate

- Flucortolone pivalate
  - Prednisolone pivalate
  - Cough Suppressants Expectorants Mucolytics and Nasal Decongestants
    - Calcium iodide
    - Levodropropizine
    - Guaiacol
    - Marrubium
  - Dermatological Drugs and Sunscreens
    - Calcipotriol
    - Dextranomer
  - Disinfectants and Preservatives
    - Dodecyl gallate
    - Octil gallate
    - Dequalinium Chloride
    - Dibromopropamidine isetionate
    - Hexetidine
  - Electrolytes
    - Magnesium acetate
    - Magnesium pidolate
    - Magnesium glycerophosphate
  - Gastrointestinal Drugs
    - Almagate
    - Alverine citrate
    - Cisapride tartrate
    - Clebopride tartrate
    - Domperidone
    - Domperidone maleate
    - Frangula bark
  - General Anaesthetics
    - Esketamine HCl
  - Growth Hormone and its Modulators
    - Somatostatin
  - Immunosuppressants
    - Antilymphocyte immunoglobulins
- Tetracosactide
- Oxeladin citrate
- Phenylephrine
- Tramoline HCl
- Trichloroacetic acid
- Sodium ethyl hydroxybenzoate
- Magnesium peroxide
- Phenyl mercuric borate
- Propyl alcohol
- Magnesium lactate
- Potassium aspartate
- Hyoscine
- Loperamide oxide
- Olsalazine sodium
- Omeprazole sodium
- Racecadotril
- Tropisetron HCl

- Local Anaesthetics
  - Articaine
- Muscle Relaxants
  - Botulinum toxins
  - Alcuronium Cl
  - Rocuroium Br
- Nonionic Surfactants
  - Macrogol cetostearyl ethers
  - Macrogol 15-hydroxystearate
  - Macrogol oleyl ethers
  - Macrogol stearates
  - Octoxinol 10
  - Polyoxyl hydrogenated castor oil
  - Polyoxyl castor oil
- Nutritional Agents and Vitamins
  - Sucrose esters
  - Copper
  - Calcium levofolate
  - Iron
  - Arginine aspartate
  - Neohesperidine
  - dihydrochalcone
  - Sodium molybdate
- Obstetric Drugs
  - Misoprostol
- Organic Solvents
  - Dimethylacetamide
- Sex Hormones and their Modulators
  - Buserelin
  - Cyproterone acetate
  - Desogestrel
  - Goserelin
  - Leuprorelin
  - Lynestrenol
  - Mesterolone
  - Nomegestrel acetate
  - Testosterone decanoate
  - Testosterone isocaproate
  - Tibolone
  - Urofollitropin
- Urological Drugs
  - Alfuzosin
  - Desmopressin
  - Trospium
- Supplementary Drugs and Other Substances
  - Absinthium
  - Agrimony
  - Alpha<sub>1</sub>-proteinase Inhibitor
  - Althea
  - Ammonium bromide
  - Aniseed
  - Apis mellifera
  - Arnica
  - Barium Choride
  - Birch leaf

Boldo	Ivy
Borage oil	Juniper
Buckwheat	Lactobionic acid
Butcher's broom	Lavender oil
Cadmium sulfate	Lavender
Calcium dobesilate	Lemon verbena
Calendula	Linseed oil
Oriental cashew	Loosestrife
Cellaburate	Lupulus
Centaury	Lovage root
Cinchona bark	Mallow
Cinnamom	Meadowsweet
Citronella oil	Melaleuca oil
Cocoyl caprylocaprate	Melissa
Copper acetate	Melilot
Coriander	Menyanthes
Cough-grass	Mercuric chloride
Cynara	Dementholised mint oil
Eucalyptus leaf	Neroli oil
Felypressin	Nicotine resinate
Evening primrose oil	Nutmeg oil
Ferric chloride	Oak bark
Diosmin	Octanoic acid
Troxerutin	Olive
Fumitory	Ononis
Indian frankincense	Oregano
Ammonium glycerrhyzate	Passion flower
Greater celandine	Peru balsam
Hibiscus	Phloroglucinol
Heptaminol HCl	Pine silvestris oil
Histamine HCl	Poliglusam HCl
Sodium hyaluronate	Primula pine oil
Iceland moss	Rhatany root
Juniper oil	Ribwort plantain
Java tea	Rosemary oil



Rosemary	Tilia
Sage	Tormentil
Sambucus	Tribenoside
Seaweeds, Kelps and wracks	Javanese turmeric
Sodium phenylbutyrate	Verbascum
Solidago	Vegetable fatty oils
Stramonium	Vinpocetine
Thyme oil	Wild thyme
Thyme	Wheat-germ oil
	Wild pansy

## ข้อสรุป

European Pharmacopoeia (EP) เป็นตำรายาสำคัญที่ใช้เป็นเกณฑ์มาตรฐานในการควบคุมคุณภาพของยาที่ผลิตและจำหน่ายในสหภาพยุโรป ซึ่งมี 37 ประเทศที่ใช้ตำรานี้อ้างอิงอย่างเป็นทางการสำหรับประเทศไทย ตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศฯ ในปัจจุบันนอกเหนือจาก Thai Pharmacopoeia ก็มีตำรายาของสหรัฐอเมริกา (USP) สหราชอาณาจักร (BP) และ International Pharmacopoeia โดยไม่มี EP รวมอยู่ด้วย ตำรายา EP เป็นตำราสำคัญในการอ้างอิงของยาชีววัตถุ มียาหลายรายการที่อ้างอิงเฉพาะ EP (แต่อาจมีใน BP) แต่ไม่มีใน USP และประเทศไทยมีการนำเข้ายาและเวชภัณฑ์จำนวนมากจากประเทศในสหภาพยุโรป เช่น ฝรั่งเศส สวิตเซอร์แลนด์ เยอรมนี สหราชอาณาจักร เป็นต้น

ดังนั้นจึงสมควรที่จะเพิ่ม EP เข้าไปรวมอยู่ในรายการตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศฯ ด้วย เพื่อให้การขึ้นทะเบียนตำรับยาที่อ้างอิงมาตรฐานของ EP ได้รับการยอมรับอย่างเป็นทางการ แม้ว่าตำรับยาบางรายการจะมี monograph อยู่ใน USP และ BP ก็ตาม การให้ EP เป็นตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศฯ จะทำให้มีมาตรฐานครอบคลุมรายการยามากขึ้น ผู้ผลิตยาชื่อสามัญในไทยได้มีทางเลือกเพิ่มขึ้นในการควบคุมคุณภาพของยา นอกจากนี้ยังเป็นการขยายโอกาสสำหรับผู้ประกอบการของไทยที่ต้องการส่งออกยาไปยังอาเซียนและสหภาพยุโรปในอนาคตด้วย

## 4.2 ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงใน EP 5.0 ถึง EP 7.0

### 1. การเปลี่ยนแปลงใน EP 5.0 เทียบกับ EP 4.0

1.1 ใช้คำ “specified impurities” แทนคำว่า “qualified impurities” ในหัวข้อ Impurities ของ monographs

- 1.2 Test for sterility จะไม่อยู่ใน specific monograph กรณีที่มีอยู่ใน the general monograph Substances for pharmaceutical use (2034)\*
- 1.3 Chromatogram ที่เป็นเพียงข้อมูลจะไม่มีในตำรายาแต่หาได้ใน [www.pheur.org](http://www.pheur.org)
- 1.4 เพิ่มเติมสารมาตรฐานของ biological reference preparations ใน monographs ที่เกี่ยวข้อง
- 1.5 ตัด Solubility in ether ออกจากหัวข้อ Characters และ reagent description
- 1.6 The reference to storage in a cool place has been deleted from the monographs and reagent descriptions.

## 2. การเปลี่ยนแปลงใน EP 6.0 เทียบกับ EP 5.0

- ในการทดสอบ Loss on drying (2.2.32) ช่วงอุณหภูมิที่ใช้ '100-105°C' เปลี่ยนเป็น '105°C' อย่างเดียว
- ในการทดสอบ Loss on ignition ใน monograph มีระบุ 'temperature range'
- ในการทดสอบที่ใช้ AAS และ AES มีการเพิ่ม (increase) precision of the limits
- ในหัวข้อ Characters คำว่า 'white' เปลี่ยนเป็น 'white or almost white'
- ในหัวข้อ Labelling อาจจะไม่มีการเพิ่ม 'the substance is free from pyrogens and sterile' แล้วแต่ความเหมาะสม เนื่องจากข้อความนี้มีอยู่ใน general monograph 'Substance for pharmaceutical used (2034)'
- ใน transparency list ตัว impurity ที่ต่อท้ายว่า deleted จะไม่มีอยู่ใน monograph
- CAS registration number มีแสดงใน monograph แล้วแต่ความเหมาะสม
- คำว่า 'retention factor  $R_f$ ' เปลี่ยนเป็น 'Retardation factor  $R_f$ '
- ใน monograph on antibiotics, ค่า upper limit of content เพิ่มขึ้นเป็น 102% ถ้า assay โดย liquid chromatography
- ใน monograph on antibiotics, นิยามบอกว่าสารนั้นเป็น 'semi-synthetic product derived from a fermentation product' หรือ 'fermentation product' แล้วแต่ความเหมาะสม
- ใน monograph on herbal drugs, ค่า usual limit of 2% m/m for foreign matter ได้ถูกย้ายจาก 'general method 2.8.2 Foreign matter' ไปที่ general monograph 'Herbal drugs (1433)' ดังนั้นข้อความนี้ได้ถูกลบจาก specific monograph for drugs ที่ general monograph นี้ครอบคลุม
- ใน monograph on herbal drugs, ในหัวข้อ Characters ไม่มี reference to identifications A and B (macroscopic and microscopic descriptions)

\* ตัวเลขในวงเล็บต่อท้ายชื่อของ monograph คือหมายเลขอ้างอิง

- จาก general monograph ‘Substances for pharmaceutical used (2034)’ มีการนำ content of residual solvent มาใช้ในการคำนวณหา assay content, specific optical rotation และ specific absorbance ดังนั้นข้อความนี้จะไม่มีระบุใน specific monograph ที่เกี่ยวข้อง
- จาก general monograph ‘Herbal drugs (1433)’ และ ‘Extracts’ ได้ระบุ storage protected from light ดังนั้นข้อความนี้ได้ถูกตัดออกจาก specific monograph ที่ general monograph ทั้งสองนี้ครอบคลุม
- เพิ่ม reference สำหรับ general chapter ‘2.1.2. Comparative table of porosity of sintered-glass filters’
- เพิ่ม reference สำหรับ general chapter ‘2.9.12 Sieve test’ เมื่อขนาดของ particle หรือ granule ระบุเป็น sieve number
- เพิ่ม reference สำหรับ general chapter ‘5.9 Polymorphism’ ใน monograph ที่กล่าวถึง Polymorphism
- ที่หัวข้อย่อย ‘Other detectable impurities’ ที่ปรากฏในหัวข้อ Impurities ใน monograph ตอนนี้จะตามด้วย ‘(the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph Substances for pharmaceutical use (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use)’.
- มี monograph จำนวนมากที่มีการเปลี่ยน editorial style ใหม่ โดยที่ไม่ได้เปลี่ยนเนื้อหาทางเทคนิค รายชื่อของ monograph ของ chemical substances และ herbal drugs ที่เกี่ยวข้องมีอยู่ใน EDQM website

### 3. การเปลี่ยนแปลงใน EP 7.0 เทียบกับ EP 6.0

- 3.1 มีการทบทวนแก้ไขใน monograph ใน herbal drugs โดยเพิ่มรูปภาพลักษณะผง (powdered herbal drug) ในการทดสอบหัวข้อ identification test B ตามความเหมาะสม
- 3.2 ใน monograph ของ essential oil บางตัว มีการลบข้อมูลที่ไปซ้ำใน general monograph *Essential oils (2098)* และเปลี่ยนการใช้คำในการระบุ limits of content for components จาก ‘less than’ เป็น ‘maximum’
- 3.3 จำนวนเลขนัยสำคัญในการแสดง limit มีการเปลี่ยนแปลง ส่วนใหญ่อยู่ในการทดสอบ atomic emission spectrometry และ atomic absorption spectrometry

- 3.4 มีการแทนที่ การอ้างอิง general chapter 2.2.22. *Atomic emission spectrometry* โดยแทนที่ด้วย general chapter 2.2.57. *Inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry*.ตามความเหมาะสม
- 3.5 ข้อมูลในตาราง gradient ใน liquid chromatography test มีการปรับให้เป็นแนวทางเดียวกัน (ภายใต้สภาวะปกติ ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการกลับเข้าสู่สภาวะเริ่มต้น (initial condition) ถูกตัดออก)
- 3.6 มีการอ้างอิงไปที่ method H ใหม่ สำหรับ heavy metal ตามความเหมาะสม
- 3.7 สูตรโครงสร้างและชื่อของ impurity ที่อยู่ใน monograph ได้ไปอยู่ใน transparency list
- 3.8 สัญลักษณ์ 'l' สำหรับ ลิตร ถูกแทนที่ด้วย 'L'
- 3.9 ส่วนของคำ 'sulph' ถูกแทนที่ด้วย 'sulf'
- 3.10 คำว่า 'parenteral dosage form' ถูกแทนที่ด้วย 'parenteral preparation' และ คำว่า 'parenteral use' ถูกแทนที่ด้วย 'parenteral administration' ตามความเหมาะสม

#### 4. ตารางสรุปการเปลี่ยนแปลงของ EP 5.0 ถึง EP 7.0 เมื่อเทียบ version ก่อนหน้า

TEXTS		จำนวนหัวข้อที่แก้ไข		
		EP 5.0	EP 6.0	EP 7.0
NEW TEXTS	1. GENERAL CHAPTERS	6	6	2
	2. MONOGRAPHS			
	2.1 Monographs	29	23	13
	2.2 Vaccines for human use	1	1	-
	2.3 Vaccines for veterinary use	3	1	-
	2.4 Radiopharmaceutical preparations	2	1	1
	2.5 Herbal drugs and herbal drug preparations	-	-	2
REVISED TEXTS	1. GENERAL CHAPTERS	16	8	11
	2. MONOGRAPHS			
	2.1 General monographs	1	2	-
	2.2 Monographs	37	90	87
	2.3 Vaccines for human use	14	1	2
	2.4 Vaccines for veterinary use	9	1	-
	2.5 Radiopharmaceutical preparations	-	-	1
	2.6 Homoeopathic preparations	-	-	2
	2.7 Herbal drugs and herbal drug preparations	-	-	22

TEXTS		จำนวนหัวข้อที่แก้ไข		
		EP 5.0	EP 6.0	EP 7.0
CORRECTED TEXTS	1. GENERAL CHAPTERS	10	25	15
	2. MONOGRAPHS			
	2.1 General monographs	1	1	-
	2.2 Monographs	136	902	201
	2.3 Vaccines for human use	5	13	-
	2.4 Vaccines for veterinary use	7	8	1
	2.5 Radiopharmaceutical preparations	2	3	38
	2.6 Homoeopathic preparations	1	10	2
	2.7 Herbal drugs and herbal drug preparations	-	-	19
TITLE CHANGED	1. GENERAL CHAPTERS	6	3	-
	2. MONOGRAPHS			
	2.1 Monographs	5	2	2
	2.2 Vaccines for veterinary use	7	8	-
	2.3 Radiopharmaceutical preparations	-	-	1
DELETED TEXTS	1. GENERAL CHAPTERS	4	2	-
	2. MONOGRAPHS			
	2.1 Monographs	1	1	1

### ข้อสรุป

จากข้อสรุปการเปรียบเทียบความแตกต่างของ EP5 EP6 และ EP7 พบว่ามีความแตกต่างที่สำคัญ คือ การเพิ่มจำนวน monograph ทำให้ครอบคลุมตัวยามากขึ้น ดังนั้นจึงสมควรประกาศ EP7