

การสำรวจปัญหาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา ในบัญชียาหลักแห่งชาติที่ใช้ในโรงพยาบาลในประเทศไทย

จุไรรัตน์ รักวาทิน ภ.บ.*

เดชาวุธ นิตยสุทธิ วท.ม.**

ลำไย เปรมจิตต์ ภ.บ.***

โรจนา โกวิทวัฒนพงศ์ ภ.ม.*

เยาวลักษณ์ วรรณนะพิธิษฐ์ ภ.ม.*

อรพิน ทนันขัติ วท.ม.*

เรื่องย่อ : ได้สำรวจปัญหาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่จัดซื้อมาใช้ในโรงพยาบาลรัฐ โรงพยาบาลเอกชน และสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดทั่วประเทศ รวม 989 แห่งในปี พ.ศ. 2536-2537 ข้อมูลที่ได้จากโรงพยาบาลรัฐซึ่งตอบแบบสอบถามกลับ 81.7% (658 แห่ง) พบว่ามีตัวยามีปัญหาความคงสภาพ 206 ตัวยา ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่โรงพยาบาลเลือกซื้อเฉพาะยาที่พบปัญหาความคงสภาพและเลือกเฉพาะยาที่ตรวจวิเคราะห์คุณภาพไม่เข้ามาตรฐานในห้องปฏิบัติการระหว่างมกราคม 2533 ถึง กรกฎาคม 2540 รวมทั้งสิ้น 1,799 ตัวอย่าง เป็นยาที่ผลิตในประเทศ 91.7% ปัญหาความคงสภาพที่พบเป็นการเปลี่ยนแปลงของลักษณะภายนอกมากที่สุด 74.8% รองลงมาเป็น การไม่เข้ามาตรฐานของผลการตรวจคุณภาพในห้องปฏิบัติการทางเคมี 13.1% ด้านฟิสิกส์ 3.8% ด้านชีววิทยา 0.5% และมียาที่ไม่เข้ามาตรฐานสองหรือสามข้อกำหนด 7.8% ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ไม่แจ้งวันสิ้นอายุการใช้ที่ฉลาก (84.2%) ซึ่งเป็นยาที่มีปัญหาความคงสภาพภายหลังผลิตใหม่ไม่เกิน 15 วันจนอายุมากกว่า 1 ปี และพบจำนวนมากกับยาที่มีอายุนับจากวันผลิต 10-12 เดือน (45.6%) ส่วนยาที่แจ้งอายุการใช้ (15.8%) พบปัญหาความคงสภาพตั้งแต่ภายหลังผลิตไม่เกิน 2 เดือนจนเกินอายุการใช้ (> 5 ปี) และพบจำนวนมากกับยาที่มีอายุได้ 61-70% ของอายุการใช้ ผลิตภัณฑ์ยาที่พบปัญหาความคงสภาพอาจเกิดจากสภาพการเก็บผลิตภัณฑ์ยา วิธีการจ่ายยา รวมทั้งจากการผลิตของโรงงานผลิตยาเองเป็นสำคัญ

นอกจากนี้ได้สำรวจสภาพคลังเวชภัณฑ์ของโรงพยาบาลพบว่ามีที่เหมาะสมมากกว่า 60% ส่วนการขนส่งผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในโรงพยาบาลจากผู้ผลิต/ผู้แทนจำหน่าย มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ยา ทั้งในด้านอุณหภูมิสูงและระยะเวลาซึ่งสามารถนำมากำหนดหลักเกณฑ์การศึกษาความคงสภาพในการขนส่งได้ โดยการศึกษาความคงสภาพแบบเร่ง ระยะเวลาไม่น้อยกว่า 30 วัน

*กลุ่มงานทดสอบความคงสภาพของยา, กองยา, กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, **คณะสาธารณสุขศาสตร์, มหาวิทยาลัยมหิดล, ***ฝ่ายเภสัชกรรม, กองโรงพยาบาลส่วนภูมิภาค, สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข.

ผลการวิจัยนี้ให้ข้อเสนอแนะว่า ผู้ผลิตยาควรใช้วัตถุดิบที่มีคุณภาพ ใช้สูตรตำรับและภาชนะบรรจุที่เหมาะสม ตลอดจนต้องปฏิบัติตามวิธีการผลิตที่ดี (GMP) คือต้องติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาจนกว่าจะพ้นอายุการใช้ และต้องกำหนดอายุการใช้พร้อมทั้งสภาวะการเก็บที่ฉลากทุกตำรับ สำหรับโรงพยาบาลหรือสถานที่จ่ายยาควรเก็บยาตามสภาวะที่แจ้งไว้บนฉลากอย่างเคร่งครัด

Abstract : Survey on Stability of Pharmaceutical Products in National List of Essential Drugs Used in Hospitals in Thailand
Rakwatin C, B.Sc.,* Nitysuddi D, M.Sc.,** Premjit L, B.Sc.,*** Kovithvattanaphong R, M.Sc.,* Wattanapisit Y, M.Sc.,* Tanunkat O, M.Sc.*
*Drug Stability Testing Group, Drug Analysis Division, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health., Nonthaburi 11000, Thailand, **Department of Biostatistics, Faculty of Public Health, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand, ***Pharmacy Sub-division, Provincial Hospital Division, Office of Permanent Secretary, Ministry of Public Health., Nonthaburi 11000, Thailand.
Siriraj Hosp Gaz 1999; 51: 262-283.

A survey on stability problems of essential drugs purchased by 989 hospitals and provincial public health offices in Thailand has been carried out since 1993. During 1990-1997, selective sampling of 1799 cases related to stability problems of 206 drug substances was undertaken through questionnaires sent to 658 government hospitals and from laboratory findings. The stability problems were identified and categorised into pharmacopoeial non-compliance (25.2 per cent) and physical appearances (74.8 per cent). Most problems (91.7 per cent) occur in locally-made drug products. In addition, 84.2 per cent of drugs were found to have no expiration dates stated on the labels and instability was found between <15 days and over 11 years after manufacturing, with the highest frequency of occurrences falling within 10-12 months (45.6 per cent). For products with a stated shelf-life (15.8 per cent), stability problems occurred from within 2 months after manufacturing to over 5 years; with maximum occurrence at 61-70 per cent of shelf-life. Factors affecting the stability of drug products have already been stated in many textbooks on stability. Therefore, to avoid stability problems, proper formulations must be developed using standard quality raw material and packaging under Good Manufacturing Practices requirements. The means of drug transportation to hospitals, drug distribution chains and storage conditions in hospitals have also been considered as factors creating stability problems. The authors suggest that manufacturers should use high-quality active ingredients, suitable formulations and packaging which comply with current Good Manufacturing Practices, in order to prevent stability problems occurring in drug products. Proper storage conditions in accordance with the labelling should be strictly practiced in hospitals. Moreover, stability study on transportation factor should be included in stability study protocol for at least 30 days.

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพเข้ามาตราฐานเมื่อแรกผลิตอาจเกิดการเสื่อมสภาพได้จากกระบวนการขนส่ง หรือจากการเก็บรักษาก่อนจะถึงมือผู้ใช้ สาเหตุสำคัญอันหนึ่ง

เกิดเนื่องจากสภาพภูมิอากาศร้อนและชื้นของประเทศไทย ทำให้ผลิตภัณฑ์ยาเหล่านี้ขาดประสิทธิภาพในการรักษาโรค ผู้ใช้ยาอาจได้รับอันตรายจากสารเสื่อมสภาพหรือไม่ได้

รับยาตามขนาดยาได้ ทั้งยังอาจเกิดการสูญเสียไปล่าทาง เศรษฐกิจ ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับความคงสภาพของยาจาก เอกสารต่างประเทศส่วนใหญ่จะมีเฉพาะเกี่ยวกับตัวยา¹ ส่วนข้อมูลเกี่ยวกับความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาไม่มากนัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทยยังไม่เคยมีการ รวบรวมไว้การสำรวจความคงสภาพของยาตามโรงพยาบาล ต่างๆ ในทุกภาคของประเทศน่าจะเป็นประโยชน์แก่วงการ ยา ทำให้ทราบถึงปัญหาและสาเหตุของความไม่คงสภาพ ของผลิตภัณฑ์ยา ในการหาแนวทางสำหรับการเฝ้าระวัง และป้องกันความไม่คงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่สำรวจ พบ ตลอดจนกระตุ้นให้ผู้ผลิตแก้ไข ปรับปรุง และพัฒนา สูตรตำรับ ให้ได้ยาที่มีทั้งคุณภาพและความคงสภาพที่ดี ยิ่งขึ้นจนถึงวันสิ้นอายุของยาเหมาะสมกับสภาวะความ เป็นจริงในการขนส่งและการใช้ในโรงพยาบาลและ/หรือ สถานที่จำหน่ายตามหลักเกณฑ์การผลิตยาที่ดี โดยมีการ ติดตามความคงสภาพของยาที่ผลิต อีกทั้งยังเป็นข้อมูลให้ โรงพยาบาลได้ใช้ในการแก้ไขและหาแนวทางในการ ป้องกันความไม่คงสภาพทั้งในการจัดเก็บยาให้ถูกต้อง ความฉลากและชนิดของยา และการบริหารเวชภัณฑ์ให้ เหมาะสมตามสมรรถภาพ นอกจากนี้เจ้าหน้าที่กองยาจะ ได้ใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาความคงสภาพของ ตำรับยาที่ขอขึ้นทะเบียนยาต่อสำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยา ตลอดจนให้คำแนะนำเกี่ยวกับการศึกษา ความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาแก่เจ้าหน้าที่จากโรงงาน ผลิตยาดังนี้ผู้วิจัยจึงได้ทำโครงการวิจัยนี้เพื่อสำรวจ ปัญหาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในโรงพยาบาล โดยเน้นเฉพาะยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ (essential drugs) ทั้งที่ผลิตในประเทศและที่นำส่งจากต่างประเทศ เฉพาะที่โรงพยาบาลจัดซื้อมาใช้เท่านั้น โดยรวบรวมข้อมูล ผลิตภัณฑ์ยาที่มีปัญหาความคงสภาพในภาคต่าง ๆ ของ ประเทศและตรวจวิเคราะห์คุณภาพเพื่อหาสาเหตุของการ เสื่อมสภาพ

วัตถุประสงค์และวิธีการ

1. จัดทำแบบสำรวจ พร้อม "ข้อเสนอแนะ...การ คอบแบบสอบถามและส่งตัวอย่าง" แบบสำรวจมี 4 ชุด

ได้แก่

แบบสอบถามชุด 1: การสำรวจสภาวะคลัง เวชภัณฑ์และการขนส่ง

แบบสอบถามชุด 2: การสำรวจปัญหาความคง สภาพของผลิตภัณฑ์ยา โดยกำหนดหมายเลขรายชื่อตัวยา ในบัญชีหลักแห่งชาติ ทั้งหมด 306 ตัวยาและรายชื่อยา นอกบัญชียาหลักแห่งชาติอีก 4 ตัวยา

แบบสอบถามชุด 3: รายละเอียดผลิตภัณฑ์ยาที่ เคยพบปัญหาความคงสภาพ (ตั้งแต่ มกราคม 2533 จนถึงปีสำรวจ 2537 และผลวิเคราะห์ไม่เข้ามาตรฐานจนถึง กรกฎาคม 2540)

แบบสอบถามชุด 4: แบบส่งตัวอย่างเพื่อ วิเคราะห์ปัญหาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา

2. จัดส่งแบบสำรวจ ทั้ง 4 ชุด พร้อมเอกสารขอ แนะนำการกรอกข้อมูลและการส่งตัวอย่าง หนังสือของ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ขอความร่วมมือคอบแบบสอบ ถาม และโครงการวิจัย ไปยังโรงพยาบาลทั่วประเทศ คือ โรงพยาบาลศูนย์ 19 แห่ง โรงพยาบาลทั่วไป 67 แห่ง โรงพยาบาลชุมชน 680 แห่ง, โรงพยาบาลรัฐในกรุงเทพ-มหานครและหน่วยราชการอื่น ๆ 39 แห่ง โรงพยาบาล เอกชนเฉพาะในกรุงเทพมหานคร 113 แห่งและสำนักงาน สาธารณสุขจังหวัด 71 แห่ง (ยกเว้น จังหวัดหนองบัวลำภู และจังหวัดสระแก้ว ซึ่งขณะนั้นยังไม่ได้เป็นจังหวัด) รวม ทั้งสิ้น 989 ฉบับ เมื่อ 16 มีนาคม 2536 ได้รับแบบสอบถาม กลับมา 540 ฉบับ และส่งครั้งที่ 2 เมื่อ 2 สิงหาคม 2536 เฉพาะโรงพยาบาลรัฐที่ยังไม่ส่งแบบสอบถามกลับ

3. ตรวจวิเคราะห์คุณภาพตัวอย่าง ที่ส่งมาพร้อม แบบสอบถาม เพื่อวิเคราะห์หาสาเหตุความไม่คงสภาพ ตามหลักเกณฑ์ดังนี้

ตัวอย่างยาที่หมดอายุและยาที่ผลิตเกินกว่า 5 ปี ถือว่าเป็นยาเสื่อมสภาพแล้ว ไม่ต้องตรวจวิเคราะห์คุณภาพ สรุปผลเป็นยาที่ผลิตมานานกว่า 5 ปี หรือเป็นยาหมดอายุ ไม่สมควรใช้ในการนำบัตรรักษาโรคอีกต่อไป

ตัวอย่างยาที่มีลักษณะภายนอกไม่เปลี่ยนแปลง และเป็นยาที่ผลิตไม่เกิน 5 ปีหรือยาที่ยังไม่หมดอายุ ถ้าเป็นตัวอย่างที่มีตัวยาสำคัญ ที่ทราบหรือเคยมีข้อมูลว่า

เมื่อเสื่อมสลายแล้วจะทำให้เกิดสารเสื่อมสลายที่เป็นโทษต่อร่างกายหรือทำให้ฤทธิ์ในการบำบัดโรคลดลงหรือเสื่อมสลายเร็วมาก จะตรวจวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญและสารสลายตัวทุกตัวอย่าง โดยใช้วิธีวิเคราะห์และมาตรฐานกำหนดตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศรับรองฯ หรือโดยวิธีที่เหมาะสม ถ้าปริมาณตัวยาสำคัญและสารสลายตัวผิดมาตรฐานจะสรุปผลและไม่ต้องดำเนินการตรวจหัวข้อทดสอบอื่น เช่น weight variation, disintegration เป็นต้น แต่ถ้าปริมาณตัวยาสำคัญและสารสลายตัวเข้ามาตรฐานจะตรวจวิเคราะห์หัวข้ออื่นเพิ่มเติมตามวิธีในตำราฯ เช่น disintegration, dissolution เป็นต้น และสรุปผลตามตำราฯ นั้น ซึ่งอาจแตกต่างจากมาตรฐานของผู้ผลิต สำหรับตัวอย่างที่มีการเปลี่ยนแปลงของสภาพลักษณะภายนอกเห็นได้ชัดเจน เช่น สีของเม็ดยาไม่สม่ำเสมอ เม็ดยาแตกมาก จะไม่ตรวจวิเคราะห์และสรุปผลเป็นยาที่มีลักษณะสภาพเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมมาก ไม่สมควรใช้ในการบำบัดรักษาโรคอีกต่อไป ส่วนตัวอย่างที่มีลักษณะภายนอกเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย จะตรวจวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ คุณสมบัติทางเคมี-ฟิสิกส์ทั่วไป ตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศรับรองฯ หรือตามวิธีของผู้ผลิตที่ขึ้นทะเบียนไว้ สรุปผลวิเคราะห์ตามตำราฯ หรือตามที่ผู้ผลิตกำหนด

กรณียาที่แจ้งว่ามีปัญหาด้านการรักษาไม่ได้ผล และลักษณะภายนอกไม่เปลี่ยนแปลง จะวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ และ disintegration หรือ dissolution อย่างใดอย่างหนึ่งตามที่ระบุไว้ในตำราฯ แล้วสรุปผล

สำหรับยาที่แจ้งว่ามีอาการแพ้หรือมีอาการแพ้ยา และยาน้ำชนิดรับประทาน ซึ่งอาจจะมีเชื้อจุลินทรีย์ได้จะตรวจหา microbial limits ถ้าเข้ามาตรฐาน อาจตรวจวิเคราะห์ acid neutralizing, pH, ปริมาณตัวยาสำคัญและอื่นๆ ตามที่ขึ้นทะเบียนไว้หรือตามตำราฯ แล้วสรุปผล

ตัวอย่างยาที่ไม่แจ้งว่ามีปัญหาความคงสภาพหรือเป็นกลุ่มยาที่โรงพยาบาลเคยพบปัญหาความคงสภาพในรุ่นผลิตอื่นๆ หรือผู้ผลิตอื่นๆ โดยตัวอย่างมีลักษณะภายนอกไม่คงสภาพ จะไม่ตรวจวิเคราะห์คุณภาพ

ถ้าลักษณะภายนอกของยาไม่เปลี่ยนแปลง ตรวจวิเคราะห์คุณภาพตามตำราฯ หรือตามวิธีที่ผู้ผลิตขึ้นทะเบียนไว้แล้วสรุปผล

5. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ รวบรวมข้อมูลของโรงพยาบาลจากรายงานแบบสอบถามทุกชุดด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Epi in Info 6 วิเคราะห์ข้อมูลแบบสอบถามชุด 1, ชุด 2 ด้วยการใช้โปรแกรม SPSS/PC+, The Statistical Package for IBM PC และวิเคราะห์ข้อมูลแบบสอบถามชุด 3 และชุด 4 ด้วยโปรแกรม dBASE III Plus และ Microsoft Office-Excel version 7.0 (WINDOWS 95)

ผล

จากการส่งแบบสอบถามทั้ง 4 ชุดไปยังโรงพยาบาลของรัฐ เอกชน และสำนักงานสาธารณสุขจังหวัด ในปี พ.ศ. 2536 รวมทั้งหมด 989 แห่ง ส่วนใหญ่ได้รับการตอบแบบสอบถามกลับ เป็น โรงพยาบาลรัฐ 658 แห่ง (81.7%) ดังรายละเอียดตารางที่ 1 สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด 63 แห่ง (83.1%) ซึ่งไม่มีคลังเวชภัณฑ์และมีบางแห่งระบุว่าทำหน้าที่จัดซื้อให้โรงพยาบาลเท่านั้น สำหรับโรงพยาบาลเอกชนตอบแบบสำรวจกลับมาน้อยมาก (10.6%) ไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรได้ ผู้วิจัยจึงไม่ใช้ข้อมูลของโรงพยาบาลเอกชนและสำนักงานสาธารณสุขจังหวัด แต่จะใช้ข้อมูลของโรงพยาบาลรัฐเท่านั้นมาวิเคราะห์หาสาเหตุการเสื่อมคุณภาพหรือตรวจวิเคราะห์คุณภาพโดยแยกผลการรายงานของโรงพยาบาลออกเป็น ภาคกลาง (เขต 1-4 และ 13), ภาคตะวันออก-เฉียงเหนือ (เขต 5-7) ภาคเหนือ (เขต 8-10) และภาคใต้ (เขต 11-12) ตามการแบ่งเขตของประเทศ ทั้งนี้เพื่อหาความแตกต่างระหว่างภาคของประเทศ

1. การสำรวจสถานะคลังเวชภัณฑ์และการขนส่ง เพื่อศึกษาผลกระทบต่อนักเภสัชกรที่ใช้ในโรงพยาบาล (แบบสอบถามชุด 1)

สถานะคลังเวชภัณฑ์ จากรายงานของโรงพยาบาลรัฐ 658 แห่ง พบว่าคลังเวชภัณฑ์เป็นห้องที่มี

ตารางที่ 1. จำนวนโรงพยาบาลและสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดที่ส่งแบบสอบถามให้และได้รับความร่วมมือส่งแบบสอบถามกลับ ในปี พ.ศ. 2536-2537

สถานที่ส่งแบบสอบถาม	จำนวน (แห่ง)	ส่งแบบสอบถามกลับ (แห่ง)	คิดเป็นร้อยละส่ง แบบสอบถามกลับ
โรงพยาบาลรัฐ			
รพ.ศูนย์ (รพศ.)	19	19	100.0
รพ.ทั่วไป (รพท.)	67	63	94.0
รพ.ชุมชน (รพช.)	680	542	79.8
รพ.ใน กทม.+หน่วยราชการอื่นๆ	39	34	87.2
โรงพยาบาลเอกชน (กทข.)	113	12	10.6
สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด (สสจ.)	71	63	83.1
รวม	989	733	74.1

ตารางที่ 2. สภาพคลังเวชภัณฑ์ของโรงพยาบาลรัฐ

สภาพคลังเวชภัณฑ์	โรงพยาบาลรัฐที่ตอบแบบสอบถาม				รวม 658 แห่ง	คิดเป็นเปอร์เซ็นต์ ของ รพ. ที่ตอบ แบบสอบถาม
	ภาคกลาง 185 แห่ง	ภาคอีสาน 206 แห่ง	ภาคเหนือ 152 แห่ง	ภาคใต้ 115 แห่ง		
มีเครื่องปรับอากาศ(อุณหภูมิ < 25° ซ)	128	116	91	74	409	62.2
มีเครื่องปรับอากาศ(อุณหภูมิ > 25° ซ)	30	29	22	12	93	14.1
ไม่มีเครื่องปรับอากาศ	20	41	29	22	112	17.0
มีการป้องกันแสง	127	149	117	99	490	74.5
มีตู้เย็นหรือตู้แช่ *	160	183	137	100	580	88.1

*บางโรงพยาบาลระบุว่าไม่มีตู้เย็นในคลังเวชภัณฑ์ เพราะมียาที่เก็บจำนวนน้อยซึ่งเก็บในตู้เย็นที่ OPD ก็พอและยานี้มีอายุการใช้งานจำกัด ไม่สามารถซื้อมาเก็บไว้นานได้ (ส่วนใหญ่เป็น รพ. ชุมชน)

สารบัญ

ปีที่ 51, ฉบับที่ 4, เมษายน 2542

การสำรวจปัญหาความกึ่งสภาพของผลิตภัณฑ์ยา ในบัญชียาหลักแห่งชาติที่ใช้ในโรงพยาบาลในประเทศไทย 267 จุไรรัตน์ วัชรวัฒน์, และคณะ

ตารางที่ 3. วิธีการขนส่งผลิตภัณฑ์ยาจากผู้ผลิต/ผู้แทนจำหน่าย ไปยังโรงพยาบาลและระยะเวลาที่ใช้ในการขนส่ง มี 633 แห่งที่รายงาน

วิธีการขนส่งและ ระยะเวลาที่ใช้	โรงพยาบาล 633 แห่ง				รวม	% จาก 633 แห่ง
	ภาคกลาง	ภาคอีสาน	ภาคเหนือ	ภาคใต้		
พาหนะที่ใช้						
รถ ร.ส.พ.	81	128	93	78	380	60.0
รถขนส่ง	78	39	46	24	187	29.5
รถกระบะ	10	3	2	4	19	3.0
รถตู้ติดเครื่องปรับอากาศ	11	2	0	0	13	2.1
รถตู้ไม่ติดเครื่องปรับอากาศ	5	1	0	0	6	0.9
อื่น ๆ เช่น รถไฟ	1	16	4	7	28	4.4
รวม	186	189	145	113	633	100.0
ระยะเวลาที่ใช้						
สั้นที่สุด	1 ชั่วโมง	1 วัน	1 วัน	1 วัน		
นานที่สุด	30 วัน	30 วัน	45 วัน*	30 วัน		
ส่วนใหญ่	1 วัน	7 วัน	7 วัน	7 วัน		

*มี 1 รพ. รายงาน

ตารางที่ 4. วิธีการขนส่งผลิตภัณฑ์ยาจากคลังเวชภัณฑ์ของโรงพยาบาลไปยังโรงพยาบาลในเครือข่ายและระยะเวลาที่ใช้ในการขนส่ง มี 259 แห่งที่รายงาน

วิธีการขนส่งและ ระยะเวลาที่ใช้	โรงพยาบาล 259 แห่ง				รวม	% จาก 259 แห่ง
	ภาคกลาง	ภาคอีสาน	ภาคเหนือ	ภาคใต้		
พาหนะที่ใช้						
รถกระบะ	43	56	68	33	200	77.2
รถตู้ติดเครื่องปรับอากาศ	9	11	7	7	34	13.1
รถจักรยานยนต์	2	2	3	3	10	3.9
อื่น ๆ เช่น รถร.ส.พ., รถขนส่ง, รถทัวร์	9	5	1	0	15	5.8
รวม	63	74	79	43	259	100.0
ระยะเวลาที่ใช้						
สั้นที่สุด	1 ชั่วโมง	1 วัน	1 วัน	1 วัน		
นานที่สุด	5 วัน	3 วัน	3 วัน	2 วัน		
ส่วนใหญ่	1 วัน	1 วัน	1 วัน	1 วัน		

ตารางที่ 5. จำนวนโรงพยาบาลที่รายงานพบตัวยาที่มีปัญหาความคงสภาพ 20 อันดับแรกจากการสำรวจในปี พ.ศ. 2536-2537 ในโรงพยาบาล 658 แห่ง (แบบสอบถามชุด 2)

อันดับที่	ชื่อตัวยา	จำนวนโรงพยาบาลที่พบปัญหา				รวม	คิดเป็น % จาก 658 แห่ง
		ภาคกลาง	ภาคอีสาน	ภาคเหนือ	ภาคใต้		
1	<i>Aspirin</i>	70	44	46	45	205	31.2
2	<i>Ascorbic acid (Vit. C)</i>	52	21	25	43	141	21.4
3	<i>Aminophylline</i>	52	19	20	34	125	19.0
4	<i>Tetracycline HCl</i>	32	15	17	25	89	13.5
5	<i>Amitriptyline HCl</i>	12	18	13	19	62	9.4
6	Calamine	15	10	9	13	47	7.1
7	<i>Multivitamin (B₁, B₆)</i>	14	8	6	7	35	5.3
8	<i>Chloramphenicol</i>	13	10	4	7	34	5.2
9	<i>Penicillin V</i>	8	5	11	10	34	5.2
10	Paracetamol	15	8	6	4	33	5.0
11	Glucose	13	5	5	6	29	4.4
12	Bisacodyl	5	2	4	17	28	4.3
13	Ibuprofen	6	10	5	6	27	4.1
14	Amoxycillin	11	5	7	3	26	4.0
15	Chloroquine PO ₄	9	4	7	6	26	4.0
16	Liquid paraffin	9	7	6	4	26	4.0
17	<i>Vitamin B complex</i>	5	2	4	15	26	4.0
18	Cimetidine	6	8	3	6	23	3.5
19	Furosemide	10	3	4	6	23	3.5
20	Al(OH) ₃ +Mg(OH) ₂	10	6	3	3	22	3.3

ชื่อตัวยาที่เป็นตัวหนาและตัวเอนเป็นตัวยาที่องค์การอนามัยโลกรายงานว่ามีความคงสภาพน้อย³

สารศิริราช ปีที่ 51, ฉบับที่ 4, เมษายน 2542	การสำรวจปัญหาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา ในบัญชียาหลักแห่งชาติที่ใช้ในโรงพยาบาลในประเทศไทย 269 จุไรรัตน์ รักวาทิน, และคณะ	

ตารางที่ 6. จำนวนผลิตภัณฑ์ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่พบปัญหาความคงสภาพในแต่ละปี

ปี พ.ศ.	จำนวนตัวอย่าง				รวม	%
	ภาคกลาง	ภาคอีสาน	ภาคเหนือ	ภาคใต้		
2533	29	59	17	30	135	7.5
2534	33	33	15	21	102	5.7
2535	50	43	34	37	164	9.1
2536*	445	289	272	290	1296	72.0
2537*	18	14	14	21	67	3.7
2538	6	1	1	3	11	0.6
2539	18	0	0	0	18	1.0
พ.ศ.2540-ก.ศ.2540	6	0	0	0	6	0.3
รวม	605	439	353	402	1799	100.0

*ปีที่สำรวจ

ตารางที่ 7. อายุการใช้ของตัวอย่างยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่โรงพยาบาลจัดซื้อและพบปัญหาความคงสภาพ

อายุการใช้ (ปี)	จำนวนตัวอย่าง	%
0.5	1	0.1
1	2	0.1
1.5	15	0.8
2	22	1.2
2.5	10	0.6
3	113	6.3
3.5	24	1.3
4	35	1.9
4.5	9	0.5
5	49	2.7
มากกว่า 5 ปี*	6	0.3
ไม่แจ้งวันสิ้นอายุ	1515	84.2
รวม	1799	100.0

*มีอายุการใช้ 5.5, 5.7, 6 (2 ตัวอย่าง), 7 และ 10 ปี

ตารางที่ 8. ตัวอย่างยาที่แจ้งอายุการใช้ที่พบปัญหาความคงสภาพ จำแนกตามอายุยาเป็นร้อยละของอายุการใช้

ร้อยละ ของอายุการใช้	อายุการใช้ของตัวอย่างยาที่พบปัญหาความคงสภาพ (จำนวนตัวอย่าง)											คิดเป็น% จาก 1,799 ตัวอย่าง	
	.5 ปี	1 ปี	1.5 ปี	2 ปี	2.5 ปี	3 ปี	3.5 ปี	4 ปี	4.5 ปี	5 ปี	>5 ปี		รวม
< 0.5 *								3	1			4	0.2
1-5						1		2		2		5	0.3
6-10						5	3	1	1	3		13	0.7
11-20				2	1	11	2	6		5	1	28	1.6
21-30			1	1	1	7	4	7	1	6		28	1.6
31-40		1	2	3		11	1			4	1	23	1.3
41-50			2	3	1	12	3	2	1	3		27	1.5
51-60		1	1	3	1	9	2	3	2	5		27	1.5
61-70			2	2	1	23	2	4		5		39	2.2
71-80	1		2	2	2	8	2	2	1		1	21	1.2
81-90			2	2		6	2	3		1		16	0.9
91-100			1	1	1	10	2	1		4		20	1.1
> 100			2	3	2	10	1	1	2	11	3	35	1.9
รวม	1	2	15	22	10	113	24	35	9	49	6	286	15.9

*ยาที่มีอายุการใช้ 4 หรือ 4.5 ปี พบยาที่มีปัญหาความคงสภาพเมื่อขามีอายุน้อยกว่า 2 เดือน

ตารางที่ 9. ตัวอย่างยาที่ไม่แจ้งวันสิ้นอายุการใช้ที่พบปัญหาความคงสภาพ จำแนกตามอายุของยา

อายุของยา	จำนวนตัวอย่าง	คิดเป็น% จาก 1,799 ตัวอย่าง
< 0.5 เดือน (ไม่เกิน 15 วัน)	11	0.6
1-3 เดือน	61	3.4
4-6 เดือน	68	3.8
5-9 เดือน	76	4.2
10-12 เดือน	821	45.6
13-18 เดือน	85	4.7
19-24 เดือน	93	5.2
25-30 เดือน	58	3.2
31-36 เดือน	65	3.6
37-48 เดือน	77	4.3
49-60 เดือน	23	1.3
61-72 เดือน	26	1.4
73 เดือน - มากกว่า 11 ปี	51	2.8
รวม	1515	84.2

สารศิริราช
ปีที่ 51, ฉบับที่ 4, เมษายน 2542

การสำรวจปัญหาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา
ในบัญชียาหลักแห่งชาติที่ใช้ในโรงพยาบาลในประเทศไทย
271 จุไรรัตน์ รักวาทีน, และคณะ

ตารางที่ 10. ผลการวิเคราะห์คุณภาพที่ไม่เข้ามาตรฐานของตัวอย่างยาที่โรงพยาบาลจัดซื้อ

หัวข้อวิเคราะห์	จำนวนตัวอย่าง	คิดเป็น % จาก 1,799 ตัวอย่าง
โรงพยาบาลรายงาน:		
ลักษณะภายนอก	1193	66.3
ผลวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ:		
ลักษณะภายนอก	152	8.5
วิเคราะห์ทางเคมี	236	13.1
วิเคราะห์ทางฟิสิกส์	69	3.8
วิเคราะห์ทางชีววิทยา	8	0.5
ลักษณะภายนอก+วิเคราะห์ทางเคมี	94	5.2
ลักษณะภายนอก+วิเคราะห์ทางฟิสิกส์	26	1.5
ลักษณะภายนอก+วิเคราะห์ทางชีววิทยา	2	0.1
วิเคราะห์ทางเคมี+ทางฟิสิกส์	13	0.7
ลักษณะภายนอก+วิเคราะห์ทางเคมี+ทางฟิสิกส์	6	0.3
รวม	1799	100.0

ตารางที่ 11. ลักษณะภายนอกที่แสดงความไม่คงสภาพ (organoleptics) ของตัวอย่างยาที่โรงพยาบาลจัดซื้อ

ลักษณะที่แสดงความไม่คงสภาพ	จำนวนตัวอย่าง	คิดเป็น % จาก 1,799 ตัวอย่าง
1. เปลี่ยนสี	549	30.5
2. เปลี่ยนรส	1	0.1
3. เปลี่ยนกลิ่นและเกิดแก๊ส	53	2.9
4. เกิดการหืน	2	0.1
5. เกิดการบูด	3	0.2
6. ขึ้นรา	28	1.6
7. มีการแยกชั้น (emulsion, cream)	18	1.0
8. ตกตะกอน	53	2.9
9. ตกผลึก	32	1.8
10. มีการเปลี่ยนสภาพของเม็ดยา	205	11.4
11. มีการจับเป็นก้อนในขวาน้ำแขวนตะกอน	88	4.9
12. มีผงเหลือเมื่อละลายน้ำ	17	0.9
13. แห้งแข็งหรือเยิ้มเลอะภาชนะ	4	0.2
14. บรรจุภัณฑ์ไม่เหมาะสม ฉลากลบเลือน	22	1.2
15. มีปัญหา 2 ลักษณะ*	330	18.3
16. มีปัญหา 3 ลักษณะ**	68	3.8
รวม	1473	81.9

*ตัวอย่างที่พบปัญหา 2 ลักษณะ เช่น เปลี่ยนสี ร่วมกับการเปลี่ยนสภาพของเม็ดยา

**ตัวอย่างที่พบปัญหา 3 ลักษณะ เช่น เปลี่ยนสีร่วมกับการเปลี่ยนสภาพของเม็ดยาและมีกลิ่นเหม็น เช่น มีตกผลึก salicylic acid เป็นต้น

ตารางที่ 12. ผลการวิเคราะห์ทางเคมีที่ไม่เข้ามาตรฐานของตัวอย่างยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่โรงพยาบาลจัดซื้อ

การวิเคราะห์ทางเคมีที่ไม่เข้ามาตรฐาน	จำนวนตัวอย่าง	คิดเป็น % จาก 1,799 ตัวอย่าง
1. ปริมาณตัวยาสำคัญ	203	11.3
2. ปริมาณสารเสื่อมสลาย	25	1.4
3. หมกอายุ	78	4.3
4. ข้อ 1 และข้อ 2	25	1.4
5. ข้อ 1 และข้อ 3	18	1.0
รวม	349	19.4

ตารางที่ 13. ผลการวิเคราะห์ทางฟิสิกส์ที่ไม่เข้ามาตรฐานของตัวอย่างยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่โรงพยาบาลจัดซื้อ

การวิเคราะห์ทางฟิสิกส์ที่ไม่เข้ามาตรฐาน	จำนวนตัวอย่าง	คิดเป็น % จาก 1,799 ตัวอย่าง
1. Disintegration	14	0.8
2. Dissolution	48	2.7
3. pH	32	1.8
4. Weight variation	12	0.7
5. อื่น ๆ	6	0.3
6. ข้อ 1 และข้อ 4	1	0.1
7. ข้อ 2 และข้อ 4	1	0.1
รวม	114	6.3

ตารางที่ 14. ผลการวิเคราะห์ทางชีววิทยาที่ไม่เข้ามาตรฐานของตัวอย่างยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่โรงพยาบาลจัดซื้อ

การวิเคราะห์ทางชีววิทยาที่ไม่เข้ามาตรฐาน	จำนวนตัวอย่าง	คิดเป็น % จาก 1,799 ตัวอย่าง
1. Sterility	2	0.1
2. Pyrogen	1	0.1
3. Toxicity	0	
4. Bacterial endotoxin	0	
5. Use-dilution method	1	0.1
6. Phenol coefficient	2	0.1
7. Microbial limits: ตรวจพบเชื้อแบคทีเรีย	4	0.2
รวม	10	0.6

สารบัญ

ปีที่ 51, ฉบับที่ 4, เมษายน 2542

การสำรวจปัญหาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา
ในบัญชียาหลักแห่งชาติที่ใช้ในโรงพยาบาลในประเทศไทย
273 จุไรรัตน์ รักรวาทิน, และคณะ

ตารางที่ 15. วิธีการจ่ายยาของตัวอย่างยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่โรงพยาบาลจัดซื้อและพบปัญหาความคงสภาพ

วิธีการจ่ายยา	จำนวนตัวอย่าง	%
1. จ่ายในภาชนะบรรจุเดิม	712	39.6
2. แบ่งบรรจุในภาชนะบรรจุใหม่	425	23.6
3. เปิดภาชนะบรรจุจ่ายยาแล้วปิดทันที	508	28.2
4. เปิดภาชนะบรรจุตลอดเวลาทำการ	50	2.8
5. อยู่ในคลังเวชภัณฑ์	40	2.2
6. ไม่แจ้ง	64	3.6
รวม	1799	100.0

ตารางที่ 16. วิธีดำเนินการของโรงพยาบาลในตัวอย่างยาในบัญชียาหลักแห่งชาติเมื่อพบยาที่มีปัญหาความคงสภาพ

วิธีดำเนินการ	จำนวนตัวอย่าง	%
1. แยกเปลี่ยนรุ่นผลิตกับผู้ขาย	653	36.3
2. ส่งคืนผู้ขาย	10	0.5
3. จำหน่ายทิ้ง	350	19.5
4. เลิกซื้อจากบริษัทเดิม	75	4.2
5. อื่น ๆ เช่น ส่งตรวจคุณภาพที่ กรมวิทยาศาสตร์ การแพทย์	166	9.2
6. ไม่แจ้ง	545	30.3
รวม	1799	100.0

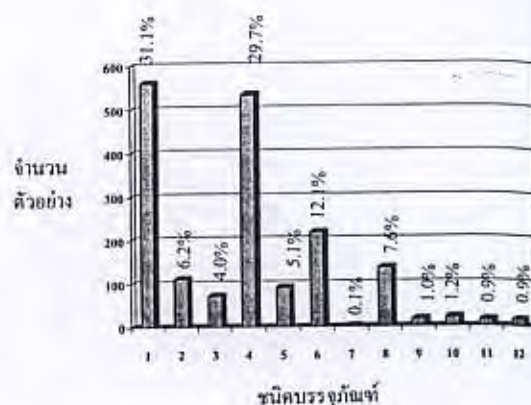
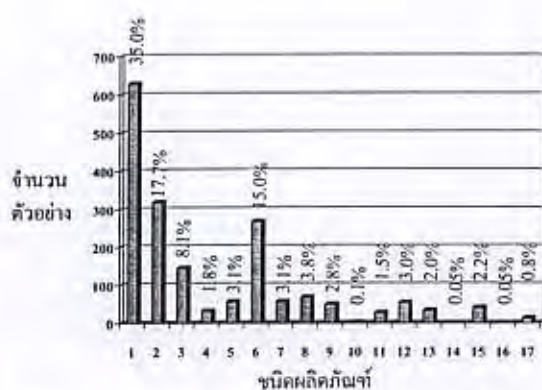
149 ตัวอย่างที่พบปัญหาความคงสภาพ
ในบางภาคของประเทศ



100 ตัวอย่างที่ไม่พบ
ปัญหาความคงสภาพ

57 ตัวอย่างที่พบปัญหาความคงสภาพ
ในทุกภาคของประเทศ

รูปที่ 1. จำนวนตัวอย่างที่พบและไม่พบปัญหาความคงสภาพจาก 306 ตัวอย่างในบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีใช้ในโรงพยาบาล (แบบสอบถามชุด 2)



รูปที่ 2. ชนิดผลิตภัณฑ์ของตัวอย่างยาในบัญชียาหลัก
แห่งชาติที่โรงพยาบาลจัดซื้อและพบปัญหา
ความคงสภาพ 1. plain tablet 630 ตัวอย่าง, 2.
coated tablet 319 ตัวอย่าง, 3. hard capsule
146 ตัวอย่าง, 4. soft capsule 32 ตัวอย่าง, 5. in-
jection powder 56 ตัวอย่าง, 6. injection liq-
uid & suspension 268 ตัวอย่าง, 7. oral solu-
tion 56 ตัวอย่าง, 8. oral suspension+emulsion
69 ตัวอย่าง, 9. oral powder+dry syrup 50
ตัวอย่าง, 10. ointment 2 ตัวอย่าง, 11. cream 27
ตัวอย่าง, 12. topical solution 54 ตัวอย่าง, 13.
topical suspension+emulsion 35 ตัวอย่าง, 14.
topical powder 1 ตัวอย่าง, 15. liquid eye prep.
40 ตัวอย่าง, 16. eye ointment 1 ตัวอย่าง, 17.
Others เช่น oral inhaler, water for injection
14 ตัวอย่าง

รูปที่ 3. ชนิดบรรจุภัณฑ์ที่บรรจุตัวอย่างยาในบัญชียา
หลักแห่งชาติที่โรงพยาบาลจัดซื้อและพบปัญหา
ความคงสภาพ 1. amber glass 560 ตัวอย่าง, 2.
transparent glass bottle 112 ตัวอย่าง, 3. trans-
parent plastic bottle 72 ตัวอย่าง, 4. opaque
plastic bottle 534 ตัวอย่าง, รวมชนิด bottles
(71.0%), 5. vial 92 ตัวอย่าง, 6. ampoule 218
ตัวอย่าง, 7. jar 2 ตัวอย่าง, 8. bags 137 ตัวอย่าง,
9. blister pack 18 ตัวอย่าง, 10. strip pack 22
ตัวอย่าง, 11. box 16 ตัวอย่าง, 12. tubes 16
ตัวอย่าง

ตัวอย่างเก็บในห้องที่มีเครื่องปรับอากาศ
 (อุณหภูมิ <25 C°) 1051 ตัวอย่าง (58.4%)



ตัวอย่างเก็บในห้องที่ไม่มีเครื่องปรับอากาศ
 347 ตัวอย่าง (19.3%)

ไม่มีรายงานตัวอย่างที่เก็บในตู้เย็น

ตัวอย่างเก็บในห้องที่มีเครื่องปรับอากาศ
 (อุณหภูมิ >25 C°) 401 ตัวอย่าง (22.3%)

ป้องกันแสง 914 ตัวอย่าง
 (50.8%)



ไม่แจ้ง 377 ตัวอย่าง
 (21.0%)

ไม่ป้องกันแสง 508 ตัวอย่าง
 (28.2%)

สถานที่เก็บยาที่พบปัญหา ด้านป้องกันแสง

รูปที่ 4. สถานที่เก็บผลิตภัณฑ์ที่พบปัญหาความคงสภาพ

เครื่องปรับอากาศ 76.3 % ในจำนวนนี้เป็นห้องที่มีอุณหภูมิเฉลี่ยมากกว่า 25°ซ 93 แห่ง (14.1%) เป็นคลังเวชภัณฑ์ที่มีการป้องกันแสง 74.5 % ส่วนใหญ่ระบุว่าหน้าต่างห้องมีผ้าม่าน และเก็บผลิตภัณฑ์ยาในตู้เย็น มีตู้เย็น 88.1% ดังแสดงในตารางที่ 2

การขนส่งผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในโรงพยาบาล วิธีการขนส่งจากผู้ผลิตหรือตัวแทนจำหน่ายไปยังโรงพยาบาลทุกภาคของประเทศไทยใช้รถขององค์กรรับส่งสินค้าและพัสดุภัณฑ์ (ร.ส.พ.) มากที่สุด 60.0% ของ 633 แห่งที่รายงาน รองลงมาขนส่งโดยรถขนส่ง 29.5% และโดยรถกระบะ 3.0% กรณีเร่งด่วนจะขนส่งทางเครื่องบิน ส่วนการขนส่งทางรถทัวร์ รถไฟ เรือ มีน้อย ดังแสดงในตารางที่ 3 สำหรับระยะเวลาที่ใช้ในการขนส่ง ภาคกลางใช้เวลาสั้นที่สุด 1 ชั่วโมง นานที่สุด 30 วัน ส่วนใหญ่ใช้เวลา 1 วัน ส่วนภาคอื่น ๆ ใช้เวลาสั้นที่สุด 1 วัน นานที่สุด 30 วัน ยกเว้นภาคเหนือมี 1 แห่งรายงานว่านานถึง 45 วัน ส่วน

ใหญ่ใช้เวลา 7 วัน

ส่วนวิธีการขนส่งผลิตภัณฑ์จากคลังเวชภัณฑ์ไปยังโรงพยาบาลในเครือข่ายพบว่าจาก 658 โรงพยาบาลที่รายงาน มี 259 แห่ง (39.4%) ที่มีโรงพยาบาลในเครือข่ายที่รับผิดชอบในการส่งผลิตภัณฑ์ให้ ซึ่งมีในทุกภาคของประเทศไทย ในจำนวนนี้พบว่าใช้รถกระบะมากที่สุดคือ 200 แห่ง (77.2%) รองลงมาคือรถตู้ติดเครื่องปรับอากาศ และรถจักรยานยนต์ ดังแสดงในตารางที่ 4

สำหรับระยะเวลาที่ใช้ในการขนส่ง ทุกภาคใช้เวลาสั้นที่สุด 1 ชั่วโมง เวลานานที่สุด สำหรับภาคกลาง 5 วัน ภาคอีสานและเหนือ 3 วัน และภาคใต้ 2 วัน ส่วนใหญ่ทุกภาคใช้เวลา 1 วัน

2. การสำรวจผลิตภัณฑ์ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ที่โรงพยาบาลจัดซื้อมาใช้และพบปัญหาความคงสภาพ ตั้งแต่กรกฎาคม 2533 จนถึงปี พ.ศ. 2537 (แบบสอบถามชุด 2)

จากรายชื่อตัวยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ 306
ตัวยา โรงพยาบาลรายงานว่า ทุกตัวยามีใช้ในโรงพยาบาล
ไม่พบปัญหาความคงสภาพ 100 ตัวยา พบปัญหาความ
คงสภาพทุกภาคของประเทศ 57 ตัวยา และพบปัญหาความ
คงสภาพในบางภาคของประเทศ 149 ตัวยา ดังแสดงใน
รูปที่ 1 ตารางที่ 5 เป็นรายชื่อตัวยาที่พบปัญหาความคงสภาพ
20 อันดับแรก โดยเรียงลำดับตามจำนวนโรงพยาบาลที่
รายงานว่าพบปัญหาจากมากไปหาน้อย

3. ผลการตรวจคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาที่โรง- พยาบาลส่งมาพร้อมแบบสอบถามชุด 4

จากการตรวจคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาที่โรงพยาบาล
ส่งมาพร้อมแบบสอบถามเพื่อวิเคราะห์ปัญหาความคง
สภาพ เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ 347 ตัวอย่าง พบเข้า
มาตรฐาน 142 ตัวอย่าง (40.9%) ซึ่งบางตัวอย่างแพทย์ผู้ให้
มีข้อสงสัยเนื่องจากรักษาไม่ได้ผล เช่น amoxycillin
capsules, cimetidine tablets เป็นต้น และพบตัวอย่างที่มี
คุณภาพไม่เข้ามาตรฐาน 205 ตัวอย่าง (59.1%)

4. การประเมินผลิตภัณฑ์ยาที่โรงพยาบาล รายงานว่าพบปัญหาความคงสภาพและตัวอย่างที่โรง- พยาบาลส่งตรวจพบไม่เข้ามาตรฐาน ตั้งแต่ มกราคม 2533 จนถึง กรกฎาคม 2540

ตัวอย่างยาที่โรงพยาบาลส่งมาพร้อมแบบสอบ-
ถามที่ตรวจพบว่าไม่เข้ามาตรฐาน 205 ตัวอย่าง
(ข้อ 3) รวมกับผลิตภัณฑ์ยาที่เคยพบปัญหาความคงสภาพ
ที่โรงพยาบาลรายงาน (แบบสอบถามชุด 3) ตั้งแต่ มกราคม
2533 จนถึงปีสำรวจ 2537 และตัวอย่างยาที่ส่งมาจาก
โรงพยาบาลเพื่อตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการแล้วพบ
ว่าไม่เข้ามาตรฐานตั้งแต่ มกราคม 2533 จนถึง
กรกฎาคม 2540 มีจำนวนทั้งสิ้น 1,799 ตัวอย่าง จำแนกตาม
ภาคเป็นภาคกลาง ภาคอีสาน ภาคเหนือ และภาคใต้ที่มีใน
แต่ละปีได้ดังแสดงในตารางที่ 6 ในปี พ.ศ. 2536 มีตัวอย่าง
ที่มีปัญหาความคงสภาพมากเพราะเป็นปีที่สำรวจ สำหรับ
ปี พ.ศ. 2539 - 2540 พบผลิตภัณฑ์ที่มีปัญหาความคง
สภาพน้อยลง (24 ตัวอย่าง) และมีเฉพาะภาคกลางเท่านั้น
ทั้งนี้เนื่องจากมีศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์อยู่ในภาคต่างๆ

ของประเทศเพื่อให้บริการ กองยารับผิดชอบเฉพาะใน
พื้นที่ภาคกลาง จึงมีตัวอย่างยาที่ส่งมาจากโรงพยาบาลใน
ภาคกลางเท่านั้น

อายุของยานับจากวันผลิต สำหรับตัวอย่างยาที่
แจ้งวันสิ้นอายุซึ่งมีอายุการใช้ตั้งแต่ 6 เดือน ถึง 10 ปี
พบปัญหาความคงสภาพทุกอายุการใช้ และยาที่มีอายุการ
ใช้ 3 ปี พบมีปัญหาความคงสภาพมากถึง 113 ตัวอย่าง
(6.3%) ส่วนยาที่ไม่แจ้งวันสิ้นอายุการใช้ที่ผลลามี 1,515
ตัวอย่าง (84.2%) ดังแสดงในตารางที่ 7 ตารางที่ 8 แสดงยาที่
แจ้งอายุการใช้ จากการแบ่งช่วงอายุการใช้เป็นช่วงละ 10%
ของอายุการใช้ ตั้งแต่ <0.5% จนถึงมากกว่า 100% ของอายุ
การใช้ พบว่ายาที่มีปัญหาทุกช่วงอายุการใช้ และพบมากกับ
ยาที่มีอายุ 61-70% ของอายุการใช้คือมี 39 ตัวอย่าง (2.2%
ของตัวอย่างทั้งหมด) แสดงให้เห็นว่า ถ้ามีอายุการใช้ 3
ปี เมื่อมีอายุ 2 ปี ก็พบปัญหาความคงสภาพแล้ว ถ้า
พิจารณาแต่ละอายุการใช้ พบว่าตัวอย่างมีปัญหาความคง
สภาพเมื่อมีอายุตั้งแต่ภายหลังผลิตใหม่ ๆ คือไม่เกิน 2
เดือน จนถึงวันสิ้นอายุการใช้และหรือยาหมดอายุการใช้
(มากกว่า 100% ของอายุการใช้)

ยาที่ไม่แจ้งอายุการใช้พบว่าไม่มีความคง
สภาพเมื่อมีอายุตั้งแต่ภายหลังผลิตใหม่ ไม่เกิน 15 วัน
จนถึงมากกว่า 11 ปี จากการแบ่งช่วงอายุนับจากวันผลิต
ที่แจ้งบนฉลากเป็นช่วง ๆ ตั้งแต่ <0.5, 3, 6, 12, 18, 24, 30,
36, 42, 48, 54, 60 เดือน เป็นต้นจนถึงอายุมากกว่า 5 ปี พบว่า
ยาที่มีปัญหาทุกช่วงและพบมากเมื่อมีอายุนับจากวันผลิต
10-12 เดือนคือมีถึง 821 ตัวอย่าง (45.6% ของตัวอย่าง
ทั้งหมด) ดังแสดงในตารางที่ 9

ชนิดของผลิตภัณฑ์ยา (dosage form) ที่พบ
ปัญหาความคงสภาพ จากรายงานพบว่า ยานีชนิดเม็ดมีปัญหา
ความคงสภาพมากที่สุดคือ 52.8% ของตัวอย่างทั้งหมด เป็น
ชนิดยามีคัธรรมา 630 ตัวอย่าง (35.0%) ยานีชนิดเคลือบ 319
ตัวอย่าง จำแนกเป็นยามีคัธรรมาฟิล์ม 153 ตัวอย่าง (8.5%)
ยามีคัธรรมาน้ำตาล 143 ตัวอย่าง (7.9%) และยามีคัธรรมา
enteric coated 23 ตัวอย่าง (1.3%) สำหรับยานีชนิดพบปัญหา
ความคงสภาพรองลงมาคือ 18.0% เป็นยานีชนิดชนิดของเหลว

(สารละลาย) 258 ตัวอย่าง (14.3%) ยาฉีดชนิดผง 56 ตัวอย่าง (3.1%) และยาฉีดชนิดแขวนตะกอน 10 ตัวอย่าง (0.6%) ส่วนยาประเภทแคปซูล พบปัญหาความคงสภาพ 9.9% เป็นยาบรรจุแคปซูลชนิดแข็ง 146 ตัวอย่าง (8.1%) และยาบรรจุแคปซูลชนิดนุ่ม 32 ตัวอย่าง (1.8%) นอกจากนี้มีประเภทยาน้ำรับประทาน ยาใช้ภายนอกและยาทาพบปัญหาความคงสภาพ 9.7, 6.6 และ 2.3% ตามลำดับ ส่วนผลิตภัณฑ์ประเภทอื่น ๆ พบปัญหาความคงสภาพน้อยคือ 0.7% ดังแสดงในรูปที่ 2

ชนิดบรรจุภัณฑ์ บรรจุภัณฑ์ประเภทแก้ว พบปัญหาความคงสภาพมากที่สุดคือ 54.6% ของตัวอย่างทั้งหมด จำแนกเป็นชนิดขวดแก้วสีชามากที่สุดคือ 560 ตัวอย่าง (31.1%) หลอดแก้วยาลด 12.1% (เป็นหลอดแก้วยาลดไม่มีสี 8.4% และสีชา 3.7%) ขวดแก้วใสไม่มีสี 6.2% ขวดยาลด 5.1% (เป็นขวดยาลดไม่มีสี 4.4% และขวดยาลดสีชา 0.7%) ประเภทที่พบปัญหาความคงสภาพรองลงมาคือพลาสติก (40.7%) นั้น เป็นขวดพลาสติกสีต่าง ๆ ที่พบมากที่สุดคือ 535 ตัวอย่าง (29.7%) รองลงมาเป็นชนิดของพลาสติก 7.6% ขวดพลาสติกไม่ป้องกันแสง 4.0% (เป็นขวดพลาสติกสีขาวขุ่น 2.8% และขวดพลาสติกใสไม่มีสี 1.2%) ส่วนประเภทแผงพบ 2.2% ส่วนประเภทอื่น ๆ เช่น กระปุกโลหะและซองกระดาษ พบปัญหาความคงสภาพน้อยดังแสดงในรูปที่ 3

ผลการตรวจคุณภาพของตัวอย่างยาที่พบปัญหาความคงสภาพ จาก 1,799 ตัวอย่าง เป็นตัวอย่างที่โรงพยาบาลรายงานว่ามีไม่เข้ามาตรฐานจากลักษณะภายนอกมากที่สุดคือ 1193 ตัวอย่าง (66.3%) ซึ่งไม่เคยส่งตรวจคุณภาพ สำหรับยาที่ส่งตรวจในห้องปฏิบัติการพบปัญหาเฉพาะลักษณะภายนอก 8.5% ตัวอย่างที่ไม่เข้ามาตรฐานเฉพาะทางเคมี 236 ตัวอย่าง (13.1%) ไม่เข้ามาตรฐานเฉพาะทางฟิสิกส์ 69 ตัวอย่าง (3.8%) ไม่เข้ามาตรฐานทางชีววิทยา 8 ตัวอย่าง (0.5%) ไม่เข้ามาตรฐาน 2 ข้อกำหนด 135 ตัวอย่าง (7.5%) และ 3 ข้อกำหนด 6 ตัวอย่าง (0.3%) ดังแสดงในตารางที่ 10 รายละเอียดหัวข้อวิเคราะห์ที่ไม่เข้ามาตรฐานสำหรับแต่ละวิธีการตรวจแสดงในตารางที่ 11-14

ลักษณะภายนอกที่เปลี่ยนแปลง (organoleptics) ตัวอย่างที่พบปัญหาความคงสภาพลักษณะภายนอก 1,473 ตัวอย่าง (81.9% ของตัวอย่างที่พบปัญหา) ซึ่งแสดงในตารางที่ 11 เป็นตัวอย่างที่โรงพยาบาลรายงานมากที่สุด จำแนกเป็นการเปลี่ยนสี 30.5% รองลงมาเป็นการเปลี่ยนสภาพของเม็ดยา เช่น แตก มีจุดต่าง (11.4%) การจับเป็นก้อนในน้ำยาแขวนตะกอน 4.9% เปลี่ยนกลิ่นและมีแก๊ส 2.9% ตกตะกอน 2.9% ตกผลึก 1.8% มีบรรจุภัณฑ์ไม่เหมาะสม ฉลากลบเลือน 1.2% ส่วนปัญหาของลักษณะภายนอกอื่นๆ พบน้อย สำหรับตัวอย่างที่มีปัญหา 2 ลักษณะพบ 18.3% ส่วนใหญ่ เป็นการเปลี่ยนสีและลักษณะของเม็ดยา ส่วนตัวอย่างพบปัญหา 3 ลักษณะมี 3.8% ตัวอย่างเช่น ยามีด aspirin ที่มีการเปลี่ยนสี กลิ่น และสภาพเม็ดยาเป็นต้น

ผลการวิเคราะห์ทางเคมี ตัวอย่างที่ไม่เข้ามาตรฐานทางเคมี 349 ตัวอย่าง (19.4%) เป็นปริมาณตัวอย่างสำคัญ ไม่เข้ามาตรฐานมากที่สุดคือ 203 ตัวอย่าง (11.3%) รองลงมาเป็นยาหมดอายุ 78 ตัวอย่าง (4.3%) และปริมาณสารเสื่อมสลาย 25 ตัวอย่าง (1.4%) ดังแสดงในตารางที่ 12

ผลการวิเคราะห์ทางฟิสิกส์ มีตัวอย่างที่ไม่เข้ามาตรฐานทางฟิสิกส์ 114 ตัวอย่าง (6.3%) เป็นปัญหาด้าน dissolution มากที่สุด 2.7% ของตัวอย่างทั้งหมด รองลงมาคือปัญหาด้าน pH 1.8% disintegration 0.8% ส่วนปัญหาอื่น ๆ พบน้อย ดังแสดงในตารางที่ 13

ผลการวิเคราะห์ทางชีววิทยา ตัวอย่างที่ไม่เข้ามาตรฐานมีน้อยคือเพียง 10 ตัวอย่าง (0.6%) สำหรับการทดสอบทาง microbial limits มี 4 ตัวอย่าง (0.2%) ที่ตรวจพบเชื้อแบคทีเรีย และพบตัวอย่างที่การทดสอบ sterility test ไม่เข้ามาตรฐาน 2 ตัวอย่าง (0.1%) ดังแสดงในตารางที่ 14

สภาพการเก็บผลิตภัณฑ์ที่พบปัญหาความคงสภาพ พบว่าผลิตภัณฑ์ที่มีปัญหาความคงสภาพ เก็บอยู่ในห้องที่มีเครื่องปรับอากาศที่มีอุณหภูมิห้องเฉลี่ยต่ำกว่า 25°C มากที่สุด (58.4%) รองลงมาเก็บในห้องที่มีเครื่องปรับอากาศแต่มีอุณหภูมิห้องเฉลี่ยสูงกว่า 25°C (22.3%) เป็นยาที่เก็บในห้องที่ไม่มีเครื่องปรับอากาศ 19.3% และ

ไม่มีปัญหาความคงสภาพในตัวอย่างที่เก็บในตู้เย็น สำหรับ
สภาวะการเก็บป้องกันแสงพบปัญหาความคงสภาพใน
ผลิตภัณฑ์ที่เก็บในที่ป้องกันแสง 914 ตัวอย่าง (50.8%)
ดังแสดงในรูปที่ 4

วิธีการจ่ายยาสำหรับผลิตภัณฑ์ยาที่พบปัญหา
ความคงสภาพ พบว่าจ่ายให้คนไข้ในภาชนะบรรจุเดิม
มากที่สุด 712 ตัวอย่าง (39.6%) รองลงมาเป็นการจ่ายโดย
วิธีเปิดภาชนะบรรจุจ่ายยาและปิดทันที 508 ตัวอย่าง
(28.2%) แบ่งบรรจุในภาชนะบรรจุใหม่ 425 ตัวอย่าง
(23.6%) เปิดภาชนะตลอดเวลาทำการ 50 ตัวอย่าง (2.8%)
และพบปัญหาความคงสภาพขณะเก็บอยู่ในคลังเวชภัณฑ์
40 ตัวอย่าง (2.2%) ดังในตารางที่ 15

วิธีการดำเนินการของโรงพยาบาลเมื่อพบว่า
ยามีปัญหาความคงสภาพ มีการแลกเปลี่ยนรุ่นผลิตภัณฑ์กับผู้ขาย
มากที่สุดคือ 653 ตัวอย่าง (36.3% ของตัวอย่างทั้งหมด)
รองลงมาคือจำหน่ายทิ้ง 350 ตัวอย่าง (19.5%) และเลิกซื้อ
จากบริษัทเดิม 75 ตัวอย่าง (4.2%) (ตารางที่ 16)

วิจารณ์

คลังเวชภัณฑ์ ของโรงพยาบาลรัฐส่วนใหญ่เป็น
ห้องเก็บยาที่มีเครื่องปรับอากาศ ป้องกันแสง และมีตู้เย็น
76.3, 74.5 และ 88.3% ตามลำดับ จะเห็นว่าสภาพคลัง
เวชภัณฑ์ของโรงพยาบาลทั้ง 4 ภาคของประเทศ ส่วนใหญ่
เหมาะสมดี แต่มีโรงพยาบาล 93 แห่ง (14.1%) รายงานว่า
อุณหภูมิห้องเฉลี่ยสูงกว่า 25°C ซึ่งย่อมมีผลต่อผลิตภัณฑ์
ยาที่แจ้งบนฉลากให้เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ทำให้ยา
เสื่อมคุณภาพก่อนวันสิ้นอายุการใช้ได้ บางโรงพยาบาล
แจ้งว่ามีการป้องกันแสงโดยวางผลิตภัณฑ์ในสถานที่ไม่
โดนแดด ไม่ใกล้หน้าต่าง กรณีเช่นนี้ยังอาจโดนแสง ควร
มีม่านบังแสงจากภายนอก กรณีห้องเก็บยามีม่านและ
เปิดไฟฟ้า ควรเก็บยานั้นในตู้ทึบ จึงจะถือว่าป้องกันแสง
เป็นต้น นอกจากนี้ควรมีการตรวจสอบสภาวะอุณหภูมิ
ของห้อง และตู้เย็นเป็นประจำ โดยดำเนินการทุก ๆ เดือน
พร้อมทั้งมีการจดบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษร รวมทั้งมีการ
บำรุงรักษาเครื่องปรับอากาศ และตู้เย็นอย่างสม่ำเสมอ

ให้ได้มาตรฐานตามที่กำหนดไว้ เพื่อให้เหมาะสมกับ
สภาวะการเก็บที่แจ้งไว้ในฉลากของผลิตภัณฑ์ เช่นยาที่
แจ้งบนฉลากให้เก็บในสภาวะอุณหภูมิไม่เกิน 25°C
จำเป็นต้องเก็บในห้องที่มีเครื่องปรับอากาศที่ปรับอุณหภูมิ
ได้ต่ำกว่า 25°C กรณีระบุให้เก็บในอุณหภูมิ 4-8°C จำเป็น
ต้องเก็บในตู้เย็นในชั้นใกล้ช่อง freezer เพราะแต่ละตัว/
ชั้นในตู้เย็นจะมีอุณหภูมิไม่เท่ากันทั้งคู่ ควรมีการตรวจ
วัดอุณหภูมิบริเวณชั้นที่จะนำผลิตภัณฑ์ไปวางและควร
ตรวจสอบเป็นประจำการเก็บที่อุณหภูมิไม่ถูกต้องจะทำให้
ยาเสื่อมเร็วกว่ากำหนด อายุการใช้จะสั้นกว่าที่กำหนดไว้

สำหรับโรงพยาบาลที่รายงานว่า ไม่มีเครื่องปรับ
อากาศในคลังเวชภัณฑ์ มีทุกภาคของประเทศ (20, 41, 29
และ 22 แห่งในภาคกลาง, ภาคอีสาน, ภาคเหนือ และภาคใต้
ตามลำดับ) ควรมีการวัดอุณหภูมิ ณ ตำแหน่งต่าง ๆ ของ
ห้องทั้ง ช่วงเช้า กลางวัน และบ่าย ทุกวัน ทุกช่วงฤดู พร้อม
บันทึกไว้ ถ้าพบว่าอุณหภูมิห้องสูงกว่า 25°C ควรสำรวจ
ผลิตภัณฑ์ที่มีอยู่ว่าที่ฉลากแจ้งให้เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25°C
หรือไม่ ถ้ามีควรย้ายนำไปเก็บในห้องที่เย็นกว่าตามที่
แนะนำไว้บนฉลาก เป็นต้น

วิธีการขนส่ง ผลิตภัณฑ์ด้วยรถบรรทุกที่ไม่
มีเครื่องปรับอากาศเป็นวิธีที่ใช้มากที่สุด (89.5%) (ร.ส.ท
60.0%, รถขนส่ง 29.5%) ระยะเวลาขนส่งส่วนใหญ่
ประมาณ 7 วัน นานที่สุด 30 วัน การขนส่งผลิตภัณฑ์จาก
คลังเวชภัณฑ์ของโรงพยาบาลไปยังโรงพยาบาลในเครือข่าย
ซึ่งใช้รถกระบะเป็นส่วนใหญ่ และใช้ระยะเวลา 1 วัน นาน
ที่สุด 5 วันนั้น สภาวะการขนย้ายผลิตภัณฑ์แบบนี้ย่อม
มีผลต่อความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาได้ ทั้งระยะเวลา
และอุณหภูมิ เพราะภูมิอากาศของประเทศไทยอยู่ในแถบ
ร้อนและมีความชื้นสูง จากสภาวะการขนส่งที่สำรวจได้นี้
สามารถนำมากำหนดหลักเกณฑ์การศึกษาความคงสภาพ
ของยาในด้านการขนส่งภายในประเทศไทยให้ผู้ผลิต
ดำเนินการ คือต้องทำการทดสอบแบบเร่ง ระยะเวลาอย่าง
น้อย 30 วัน เช่นเก็บผลิตภัณฑ์ในตู้อุณหภูมิ 45°C ความ
ชื้นสัมพัทธ์ 75% เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 30 วัน เป็นต้น
สำหรับยาน้ำให้เก็บในสภาพที่ขจัดและตั้งขวดด้วย

ข้อมูลที่ได้จะมีประโยชน์สำหรับบริษัทผู้ผลิตในการส่งยา
ที่ขายให้แก่โรงพยาบาลทั่วประเทศใช้เป็นมาตรฐานใน
การศึกษา เพื่อลดผลกระทบที่เกิดจากการขนส่ง ทำให้
โรงงานผลิตยาสามารถกำหนดอายุการใช้ได้ถูกต้องมาก
ยิ่งขึ้น

ผลิตภัณฑ์ยาที่พบปัญหาความคงสภาพ ที่ได้
จากการสำรวจโดยให้รายชื่อตัวยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ
นั้น จากตารางที่ 5 พบว่าแต่ละตัวยาที่โรงพยาบาลรายงานมา
จากแต่ละภาคของประเทศไม่สามารถบอกถึงความแตกต่าง
กันระหว่างภาคได้ ตัวยามีปัญหาความคงสภาพใน
ทุกภาคของประเทศไทยที่มีระบุในบัญชียาหลักแห่งชาติ²
บางตัวยาดังตามรายชื่อตัวยามีความคงสภาพน้อยที่
รายงานไว้ใน WHO Technical Report Series 790
Thirty-first Report (1990)³ เช่น aspirin, vitamin C,
aminophylline, tetracycline HCl, amitriptyline HCl,
multivitamin (vitamin B₁, B₆), chloramphenicol,
penicillin V เป็นต้น และมีบางตัวยามีเมื่อผลิตเป็น
ผลิตภัณฑ์แล้วจึงพบปัญหาความคงสภาพ เช่น calamine,
paracetamol, glucose, bisacodyl, ibuprofen,
amoxycillin, chloroquine phosphate, liquid paraf-
fin, cimetidine, และ aluminium hydroxide ผสมกับ
magnesium hydroxide เป็นต้น สาเหตุของความเสื่อม
สภาพมีหลายประการ การตั้งสูตรตำรับและการกำหนด
กระบวนการผลิตเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ยามีคุณภาพ
ไม่เข้ามาตรฐานตามที่กำหนด โดยเฉพาะทางด้านเคมี-
ฟิสิกส์

ผลการตรวจคุณภาพตัวอย่างที่ส่งมาพร้อม
แบบสอบถามไม่เข้ามาตรฐาน 59.1% จะเห็นว่าผลิตภัณฑ์
ยาดังตำรับที่โรงพยาบาลระบุว่าพบปัญหา ไม่ได้เป็นไป
ตามที่โรงพยาบาลรายงานทั้งหมด ยกเว้นลักษณะภายนอก
เท่านั้น งานวิจัยนี้เป็นการสำรวจเฉพาะยาที่มีปัญหาความ
คงสภาพเท่านั้น เท่าที่รวบรวมได้ทั้งหมด 1,799 ตัวอย่าง
ส่วนใหญ่เป็นผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตในประเทศ ซึ่งเป็นยาที่
โรงพยาบาลจัดซื้อตามนโยบายของรัฐบาลให้ใช้ในบัญชี
ยาหลักแห่งชาติที่ผลิตในประเทศเป็นส่วนใหญ่ ยา
ประเภทนี้นำส่งจากต่างประเทศน้อย เพราะราคาแพง

โรงพยาบาลใช้ยาที่ผลิตในประเทศมาก ย่อมพบปัญหา
ความคงสภาพมากกว่ายาที่ผลิตจากต่างประเทศ การผลิตยา
จากโรงงานผลิตในประเทศทางราชการยังไม่มีกฎข้อบังคับ
ทางกฎหมายในด้านการผลิตที่ดี (GMP) ออกมาบังคับ
โรงงานผลิตยาให้ถือปฏิบัติ อย่างไรก็ตามผู้ผลิตในประเทศ
สามารถใช้หลักเกณฑ์ตามองค์การอนามัยโลกแนะนำไว้⁴
กรณีที่ต้องการอนามัยโลกแนะนำว่า 'ประเทศที่มีผลิตภัณฑ์
ยาที่มีปัญหาความคงสภาพมาก ควรมีการเข้มงวดในการขึ้น
ทะเบียนตำรับ โดยกำหนดรูปแบบหรือแบบฟอร์มการ
ศึกษาความคงสภาพให้ผู้ผลิตปฏิบัติตาม ซึ่งกองยา กรม
วิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้ดำเนินการเกี่ยวกับเรื่องนี้มา
ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536⁵ ปัจจุบันการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่ผลิต
ในประเทศ เน้นเฉพาะยาที่มีความคงสภาพน้อย แต่จะ
กำหนดให้มีการนำเสนอการศึกษาความคงสภาพทุกตำรับ
ที่ขอขึ้นทะเบียนในปี พ.ศ. 2543

ยาตำรับรูป (dosage form) ที่พบว่ามีปัญหา
ความคงสภาพ มากที่สุดคือยาเม็ด โดยเฉพาะยาเม็ด
ธรรมดา เช่นเดียวกับที่องค์การอนามัยโลกได้รายงานไว้⁶
สาเหตุที่พบมากเพราะเป็น dosage form ที่ใช้กันแพร่
หลายมากที่สุดมากกว่ายาสำเร็จรูปแบบอื่น ๆ เนื่องจากยา
เม็ดส่วนใหญ่มีความคงสภาพดี ใช้สะดวกและง่าย จึงมีการ
ส่งชื่อมาใช้ในโรงพยาบาลมาก ส่วนใหญ่อายุการใช้ของ
ยาเม็ดขึ้นกับวัตถุดิบที่นำมาใช้ผลิตด้วย กลุ่มรองลงมาที่มี
ปัญหาความคงสภาพคือยาน้ำ (18.0%) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่
ส่วนใหญ่ต้องใช้ในโรงพยาบาล ส่วนใหญ่เป็นปัญหาเกี่ยว
กับลักษณะภายนอกที่ไม่คงสภาพ เช่นมีตะกอน เปลี่ยนสี
ตัวยาประเภทนี้มีความคงสภาพน้อยอยู่แล้ว ควรเน้นยิด
สถานะการเก็บให้ถูกต้องตรงตามที่แจ้งบนฉลากเป็นสำคัญ
สำหรับยากลุ่มแคปซูล จากรายงานพบว่ายาแคปซูลชนิด
แข็งมีปัญหาความคงสภาพ 8.1% สาเหตุเกิดจากส่วน-
ประกอบของเปลือกแคปซูลคือ gelatin มีความไวต่อ
อุณหภูมิสูงและความชื้น ด้วยเหตุนี้ภาชนะบรรจุที่ใช้จึง
มีบทบาทสำคัญมากกว่ายาสำเร็จรูปชนิดอื่น ๆ นอกจากนี้
การใส่ถุงสารช่วยดูดความชื้นในขวดบรรจุยาเพื่อช่วย
ป้องกันความชื้นเนื่องจากการเปิดภาชนะบรรจุบ่อย ๆ อาจ

มีผลต่อเปลือกแคปซูล ทำให้แห้งเปราะแตกง่าย

ชนิดภาชนะบรรจุของผลิตภัณฑ์ที่พบปัญหาจากรายงานที่พบว่าภาชนะบรรจุชนิดแก้วพบปัญหาความคงสภาพมากที่สุดเป็นขวดแก้วสีชา (31.1%) ใกล้เคียงกับขวดพลาสติกสีขาวทึบแสง (29.7%) ซึ่งส่วนใหญ่ใช้บรรจุยาเม็ด แคปซูล หรือผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาที่มีความคงสภาพน้อยและมีความไวต่อแสง จากการสำรวจนี้จะเห็นว่ายาที่บรรจุอยู่ในขวดดังกล่าวก็ยังมีปัญหาความคงสภาพได้ ซึ่งอาจเกิดจากการใช้สูตรตำรับและ/หรือกระบวนการผลิตที่ไม่เหมาะสม นอกจากนี้จะเห็นว่าขวดแก้วไม่ได้ช่วยทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ถูกบรรจุมีความคงสภาพดีกว่าการบรรจุในขวดพลาสติก ดังนั้นสิ่งสำคัญคือพิจารณาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์และความปลอดภัยเป็นหลักโดยมีการเลือกใช้ภาชนะที่มีส่วนประกอบที่ไม่ทำปฏิกิริยากับผลิตภัณฑ์ที่บรรจุ จากตัวอย่างที่ส่งมาพร้อมแบบสอบถามและจากรายงานของโรงพยาบาล พบว่ามีบรรจุภัณฑ์ที่ไม่เหมาะสม เช่น ขาโหลออกมาจากหลอดบีบ ฉลากลบเลือน เป็นต้น รวม 27 คำรับ ปัญหาเหล่านี้จะหมดไป ถ้าผู้ผลิตมีการกำหนดมาตรฐานภาชนะบรรจุและทำการตรวจคุณภาพภาชนะบรรจุก่อนใช้บรรจุ

อายุการใช้ของตัวอย่างยาที่พบปัญหาความคงสภาพ พบว่ามีตัวอย่างยาจำนวนน้อยที่แจ้งอายุการใช้ที่ฉลากคือ 286 ตัวอย่าง (15.9%) ที่เหลือ 1,515 ตัวอย่างเป็นยาที่ไม่แจ้งอายุการใช้ ซึ่งพบปัญหาความคงสภาพมากเมื่อยามีอายุได้ 10-12 เดือน ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ตรงกับระยะเวลาที่กำหนดให้ผู้ผลิตทำการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์ยาในการขึ้นทะเบียนตำรับในการทดสอบแบบระยะยาวคือ 12 เดือน⁸ ทั้งยาที่แจ้งอายุการใช้และไม่แจ้งอายุการใช้พบว่ามีความคงสภาพได้ตั้งแต่ภายหลังผลิตใหม่ๆ ซึ่งอาจเกิดจากสาเหตุหลายประการ เช่น สูตรตำรับไม่ดี กระบวนการผลิตไม่เหมาะสม รวมทั้งคุณภาพวัตถุดิบที่ใช้ทั้งตัวยาสำคัญและภาชนะบรรจุ ตลอดจนผลกระทบจากสิ่งแวดล้อม เช่น สภาพอากาศชื้น รังสีแกมมาของโรงพยาบาล คงไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่นใดอันหนึ่งเท่านั้น สำหรับยาที่ไม่แจ้งอายุการใช้ที่ฉลากนั้น ในวงการยา

สากล⁹ มักกำหนดอายุการใช้นับจากวันผลิตที่แจ้งบนฉลากว่าไม่ควรเกิน 5 ปี และองค์การอนามัยโลก¹⁰ ก็เคยแนะนำไว้ว่าควรมีอายุการใช้ไม่เกิน 5 ปี ยาที่ไม่แจ้งอายุการใช้บนฉลากนี้ ผู้ใช้และผู้จ่ายยาจะไม่ทราบ และยาบางคำรับอาจมีอายุการใช้มากกว่าหรือน้อยกว่า 5 ปี ด้วยสาเหตุต่าง ๆ ดังที่กล่าวข้างต้น อย่างไรก็ตามผู้ผลิตควรกำหนดอายุการใช้ทุกคำรับตามความเป็นจริง สำหรับยาที่แจ้งอายุการใช้ จะเห็นว่าผลิตภัณฑ์มีปัญหาความคงสภาพที่อายุน้อยกว่าวันที่กำหนดสิ้นอายุการใช้คือเมื่อมีอายุ 61-70% ของอายุการใช้เป็นจำนวนมาก ทำให้อนุมานได้ว่าไม่มีการศึกษาติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตออกสู่ท้องตลาดอย่างสม่ำเสมอตามที่แนะนำไว้¹¹ หรืออาจเกิดจากคุณภาพของวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตยาด้วย เช่น ผู้ผลิตมีการเปลี่ยนแหล่งผลิต (source) ของวัตถุดิบโดยไม่ได้ศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วัตถุดิบใหม่ ผลการวิจัยนี้ให้ข้อคิดว่าโรงงานผลิตยาในประเทศควรตระหนักถึงสาเหตุของปัญหาด้านคุณภาพ ควรคำนึงถึงความสำคัญของผลกระทบดังที่กล่าวมาแล้วโดยมีการพิจารณาหลาย ๆ ด้าน ทั้งด้านการใช้วัตถุดิบ การพัฒนาสูตรตำรับ รวมทั้งการศึกษาคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาเพื่อกำหนดอายุการใช้ซึ่งต้องคำนึงถึงการขนส่งและการกระจายไปยังโรงพยาบาลในเครือข่าย และสถานะการเก็บของโรงพยาบาลหรือสถานที่จำหน่ายยาประกอบด้วย

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพตัวอย่างยา ในด้านการตรวจวิเคราะห์สาเหตุของปัญหาความไม่คงสภาพของผลิตภัณฑ์ จากรายงานของโรงพยาบาล ทั้งที่เก็บและไม่เคยส่งตรวจคุณภาพและที่ส่งตรวจคุณภาพพร้อมแบบสอบถาม พบว่าไม่เข้ามาตรฐาน 1,799 ตัวอย่าง ยาที่ไม่เคยส่งตรวจวิเคราะห์เป็นยาที่มีปัญหาลักษณะภายนอกไม่เข้ามาตรฐานมากที่สุด (66.3%) ปัญหาสำคัญที่สังเกตได้มากที่สุด คือการเปลี่ยนสี รองลงมาคือการเปลี่ยนของสภาพเม็ดยาเช่นเม็ดติดกัน มีจุดดำ เป็นต้น และการเปลี่ยนกลิ่นมีแก๊ส ซึ่งง่ายต่อผู้พิจารณาตัดสินว่ามีปัญหาความคงสภาพ การสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงลักษณะภายนอกของผลิตภัณฑ์ก็เป็นการเพียงพอแล้วในการตัดสินว่ายานั้น

มีปัญหาความคงสภาพหรือไม่ ไม่ควรนำมาใช้และไม่จำเป็นต้องตรวจคุณภาพทางด้านอื่น แต่กรณีแพทย์สงสัยเนื่องจากยานั้นรักษาไม่ได้ผล จำเป็นต้องตรวจสอบคุณภาพเพื่อหาสาเหตุ อาจเป็นเพราะปริมาณตัวยาสำคัญที่ออกฤทธิ์มีปริมาณต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐานกำหนด ทำให้ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา จากการตรวจวิเคราะห์ทางฟิสิกส์ พบปัญหา dissolution ไม่เข้ามาตรฐานมากที่สุด มาตรฐานนี้ได้นำมาให้ผู้ผลิตดำเนินการทดสอบสำหรับชนิดเม็ดและแคปซูลไว้ในหนังสือ "แนวทางการทดสอบความคงสภาพของยา"¹² ซึ่งจำเป็นต้องทดสอบ เนื่องจากมีรายงานว่ายาเม็ดที่รับประทานเข้าไปไม่แตกตัว ผู้ป่วยถ่ายเป็นเม็ดสภาพเหมือนก่อนรับประทาน¹³ เป็นต้น ปัญหาทางด้าน microbial limits ที่ไม่เข้ามาตรฐาน ต้องคำนึงถึงวัตถุดิบและน้ำที่นำมาใช้ในการผลิต ระบบการต้มน้ำใช้ของโรงงานต้องเหมาะสม ถ้ามีการเก็บน้ำไว้ก่อนนำไปใช้ผลิตจะต้องตรวจหาปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ทุกครั้ง ก่อนนำไปใช้ และต้องพิจารณาเลือกใช้ภาชนะบรรจุน้ำที่เหมาะสมด้วย เพราะประเทศไทยมีอากาศร้อนและชื้น เป็นอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย

วิธีจ่ายยา จากการสำรวจพบว่าผลิตภัณฑ์ที่พบปัญหาความคงสภาพมาก เป็นผลิตภัณฑ์จ่ายให้คนไข้ในภาชนะบรรจุเดิม และโดยวิธีเปิดภาชนะจ่ายยาและปิดทันที (36.3 และ 19.5%) กรณีเช่นนี้คงไม่ได้เกิดจากวิธีการจ่ายยา แต่น่าจะเกิดจากสาเหตุต่าง ๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว เช่น สูตรตำรับหรือกระบวนการผลิตที่ไม่เหมาะสม เป็นต้น สำหรับปัญหาที่พบจากการจ่ายยาโดยแบ่งบรรจุในภาชนะบรรจุใหม่ (23.6%) อาจเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ ประกอบด้วย เช่น ระยะเวลาที่จัดเตรียมก่อนจ่ายและคุณภาพของภาชนะบรรจุใหม่ที่ใช้ ตลอดจนสถานะของห้องจ่ายยา อย่างไรก็ดีอย่างหนึ่งหรือร่วมกันประกอบด้วยถ้าจำเป็นการแบ่งบรรจุควรเลือกใช้ภาชนะบรรจุชนิดเดียวกับหรือมีคุณภาพใกล้เคียงกับภาชนะบรรจุเดิมและควรปฏิบัติตามเอกสารวิธีการบรรจุ (packaging instruction) และมีการบันทึกการบรรจุทุกครั้ง (packaging records) โดยดำเนินการเช่นเดียวกับในโรงงานผลิตยา¹⁴ กรณีที่แบ่งบรรจุใน

ภาชนะบรรจุใหม่แล้วจ่ายทันที และใช้หมดในระยะเวลาอันสั้น (ไม่เกิน 7 วัน) คุณภาพของภาชนะบรรจุอาจมีความจำเป็นน้อยลง ส่วนวิธีการจ่ายยาแบบเปิดภาชนะบรรจุตลอดเวลาทำการจะพบปัญหาความคงสภาพน้อย (2.8%) ก็ไม่ควรใช้ ถึงแม้จะทราบว่าผลิตภัณฑ์นั้นผลิตจากตัวยาที่มีความคงสภาพดีและ/หรือผลิตภัณฑ์นั้นมีความคงสภาพดีทั้งนี้เพื่อป้องกันการปนเปื้อนจากผู้จ่ายยาเองรวมทั้งจากสิ่งแวดล้อมในห้องจ่ายยาด้วย กรณีที่พบปัญหาความคงสภาพขณะเก็บอยู่ในคลังเวชภัณฑ์นั้น อาจเกิดจากสภาพห้องที่เก็บยาร่วมด้วยดังที่กล่าวมาแล้ว อย่างไรก็ตามในการจัดซื้อยาไว้ใช้ในโรงพยาบาล ควรกำหนดขนาดบรรจุที่สามารถจ่ายให้คนไข้ได้โดยไม่ต้องแบ่งบรรจุ เพื่อป้องกันปัญหาความคงสภาพที่เกิดจากการจ่ายยา

วิธีการดำเนินการของโรงพยาบาลเมื่อพบยามีปัญหาความคงสภาพ โรงพยาบาลแจ้งว่ามีการแลกเปลี่ยนรุ่นผลิตภัณฑ์ขายมากที่สุด ในกรณีที่ยานั้นมีปัญหาเนื่องจากสูตรตำรับไม่ดีหรือกระบวนการผลิตไม่เหมาะสมแล้ว ผู้ผลิตยังไม่ได้มีการพัฒนาสูตรตำรับหรือปรับแก้ไขกระบวนการผลิต รุ่นผลิตใหม่ที่ได้ก็จะพบปัญหาเช่นเดิม สำหรับการจำหน่ายที่ยาที่พบปัญหาความคงสภาพซึ่งทางโรงพยาบาลรายงานมามากเป็นอันดับรองลงมา (19.5%) ทำให้เสียเงินงบประมาณ ควรจัดซื้อในปริมาณที่เหมาะสมที่ไม่ต้องเก็บไว้นาน และมีมาตรการในการจัดซื้อที่รัดกุม โดยพิจารณาจัดซื้อกับบริษัทที่ได้ GMP และมีข้อตกลงในการแลกเปลี่ยนภายในอายุการใช้ของยา

สรุป

จากการสำรวจผลิตภัณฑ์ยาที่พบปัญหาความคงสภาพที่ใช้ในโรงพยาบาลรัฐ 658 แห่ง โดยสำรวจจากรายงานและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการรวบรวมตั้งแต่ มกราคม 2533 ถึง กรกฎาคม 2540 พบจำนวนรวมทั้งสิ้น 1799 ตัวอย่าง เป็นปัญหาลักษณะภายนอกที่โรงพยาบาลรายงานมากที่สุด รองลงมาเป็นผลการตรวจคุณภาพใน

ห้องปฏิบัติการไม่เข้ามาตรวจสอบทางเคมี (ปริมาณด้วยสำคัญ) ฟิสิกส์ (หัวข้อ dissolution) และชีววิทยา (microbial limits) ตามลำดับ ปัญหาความคงสภาพอาจเกิดจากสาเหตุต่าง ๆ ตามที่โรงพยาบาลรายงาน ทั้งสภาพการเก็บผลิตภัณฑ์ยาวิธีการจ่ายยาหรือเกิดจากการผลิตของโรงงานผลิตยาเองร่วมด้วย

จากการสำรวจสภาพคลังเวชภัณฑ์ของโรงพยาบาลพบว่ามีความเหมาะสมมากกว่า 60% สภาพการขนส่งผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในโรงพยาบาลจากผู้ผลิต/ผู้แทนจำหน่ายก็มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ยา ทั้งจากอุณหภูมิที่สูงและระยะเวลา ผลการศึกษานี้สามารถนำมากำหนดเป็นหลักเกณฑ์การศึกษาความคงสภาพในด้านการขนส่งได้ คือต้องศึกษาความคงสภาพแบบเร่ง ระยะเวลาไม่น้อยกว่า 30 วัน

ข้อเสนอแนะ

1. สำหรับโรงพยาบาล/สถานที่จ่ายยา ควรเก็บยาตามที่แจ้งบนฉลากอย่างเคร่งครัด ไม่ควรซื้อยาเก็บไว้มากๆ โรงพยาบาลควรบริหารจัดการ ในด้านการจัดซื้อยาและการเก็บในคลังเวชภัณฑ์ที่เหมาะสม เพื่อให้ได้ยาที่มีคุณภาพดี

กรณีที่โรงพยาบาลพบลักษณะผลิตภัณฑ์มีปัญหาความคงสภาพต่อไปนี้ ไม่ควรนำมาใช้อีก และไม่จำเป็นต้องส่งตรวจวิเคราะห์คุณภาพ

1.1 มีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม เช่น สี กลิ่น มีการแยกชั้น ตกตะกอนหรือตกผลึก จับเป็นก้อน มีผงเหลือภายหลังละลายน้ำก่อนใช้ฉีด มีการเปลี่ยนของสภาพเม็ดยา เช่น แตกร้าว พอง ขึ้น

1.2 ผลิตภัณฑ์ที่ไม่แจ้ง "วันสิ้นอายุ" ที่ฉลาก และมีอายุการใช้งานนับจากวันผลิตเกิน 5 ปี

1.3 ผลิตภัณฑ์ที่มีอายุเกินวันสิ้นอายุการใช้ที่แจ้งบนฉลาก

1.4 ฉลากของผลิตภัณฑ์นั้น ไม่มีเลขทะเบียน (ยกเว้นยาขององค์การเภสัชกรรม) วันผลิต และรุ่นผลิต

2. สำหรับผู้ผลิต ควรพิจารณาใช้วัตถุดิบที่มีคุณภาพสูง กรณีเปลี่ยนแหล่งผลิตวัตถุดิบที่นำมาใช้ผลิต ต้องทำการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์นั้นทุกครั้ง ที่เปลี่ยนด้วย และควรมีมาตรฐานภาชนะบรรจุที่ใช้ มีการพัฒนาใช้สูตรตำรับที่เหมาะสมและที่สำคัญที่สุดต้องปฏิบัติตามวิธีการผลิตที่ดี (GMP) ก็คือต้องติดตามความคงสภาพของผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ ในการขึ้นทะเบียนตำรับยา กรณีเสนอผลการศึกษาความคงสภาพเพื่อกำหนดอายุการใช้ นอกจากจะศึกษาแบบระยะยาวโดยเก็บผลิตภัณฑ์ตามสภาวะที่แจ้งบนฉลากแล้วจำเป็นต้องเพิ่มการทดสอบแบบเร่งเพื่อดูผลกระทบในด้านการขนส่งภายในประเทศ เช่น เก็บผลิตภัณฑ์ที่อุณหภูมิ 45°C ความชื้นสัมพัทธ์ 75% ระยะเวลาอย่างน้อย 30 วัน ประกอบในการขึ้นทะเบียนตำรับยาด้วย

3. สำหรับทางราชการ กรณีที่จะให้โรงงานผลิตใช้วัตถุดิบที่มีคุณภาพสูงในการผลิตได้ จำเป็นต้องมีการควบคุมคุณภาพวัตถุดิบที่จำหน่ายในประเทศโดยเฉพาะด้วยสำคัญ โดยออกเป็นกฎหมายให้มีการขึ้นทะเบียนเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ และควรกำหนดให้มีการแจ้ง "วันสิ้นอายุ" ที่ฉลากทุกตำรับด้วย

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณองค์การอนามัยโลกที่ให้ทุนอุดหนุนการวิจัย โรงพยาบาลรัฐ โรงพยาบาลเอกชน ตลอดจนสำนักงานสาธารณสุขจังหวัด ที่ให้ความร่วมมือตอบแบบสอบถามและส่งตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์ปัญหาความคงสภาพ รวมทั้งกลุ่มงานทดสอบยาทางจุลชีววิทยา และกลุ่มงานทดสอบยาทางชีววิทยา ที่ได้ดำเนินการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างยาทางด้านจุลชีววิทยาและชีววิทยา

เอกสารอ้างอิง

1. Analytical Profile of Drug Substances, Volume 1-18, edited by Klaus Florey, Academic Press, New York, 1972-1989.
2. National List of Essential Drugs A.D. 1996, National Drug Committee.
3. WHO Technical Report Series 790 Thirty-first Report Annex 1, 5. Less Stable Drug Substances. 1990.

4. WHO Technical Report Series 823 Thirty-second Report. Annex 1 Good manufacturing practices for pharmaceutical products, 1992; 14-79.
5. Final Results of second phase of Survey on the Stability of Drug Products included in the Essential Drug List, October 1992, World Health Organization, PHARM/92.180/Rev.1.
6. จุไรรัตน์ รักรากิน. แนวทางการเสนอรายงานความคงสภาพของตำรับยา ในการขอใบรับรองวิธีการควบคุมคุณภาพและมาตรฐานยา เพื่อประกอบการขอขึ้นทะเบียนตำรับ. จัดพิมพ์ครั้งที่ 2 พ.ศ. 2540 โดยฝ่ายทดสอบความคงตัวของยา กองวิเคราะห์ยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, 2540: 23-24.
7. จุไรรัตน์ รักรากิน. เอกสารประกอบการศึกษาความคงตัวของยา ความรู้เกี่ยวกับภาชนะบรรจุยา. ฝ่ายทดสอบความคงตัวของยา กองวิเคราะห์ยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, 5 สิงหาคม 2536: 15-16.
8. จุไรรัตน์ รักรากิน. แนวทางการเสนอรายงานความคงสภาพของตำรับยา ในการขอใบรับรองวิธีการควบคุมคุณภาพและมาตรฐานยา เพื่อประกอบการขอขึ้นทะเบียนตำรับ. ฝ่ายทดสอบความคงตัวของยา กองวิเคราะห์ยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, พิมพ์ครั้งที่ 2 พ.ศ. 2540: 3, 5.
9. Wolfgang G. Commentary on the APV guidelines (International Association for Pharmaceutical Technology) 2.4 Stability Period, Shelf-life. Stability Testing of Drug Products; edited by Wolfgang Grimm, Karl Thomas, D-Biberach. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, 1987: 146.
10. WHO Technical Report Series 790 Thirty-first Report. Annex 1, Stability Drug Dosage Forms, 1990: 27.
11. จุไรรัตน์ รักรากิน. แนวทางการเสนอรายงานความคงสภาพของตำรับยา ในการขอใบรับรองวิธีการควบคุมคุณภาพและมาตรฐานยา เพื่อประกอบการขอขึ้นทะเบียนตำรับ. ฝ่ายทดสอบความคงตัวของยา กองวิเคราะห์ยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, พิมพ์ครั้งที่ 2 พ.ศ. 2540: 11.
12. จุไรรัตน์ รักรากิน, สมพล ประสงค์พันธ์, ขจรรัตน์ หัดดกรรณ. แนวทางการทดสอบความคงสภาพของยา. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2535: 19.
13. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, วรณภา ชรรณสูงวิทย์. การศึกษาเปรียบเทียบการเสื่อมของยาในร่างกายนกของยาเม็ดโพรเพนที่จำหน่ายในประเทศไทย. ไทยเภสัชสาร, 2531; 13:387-401.
14. จุไรรัตน์ รักรากิน. การดำเนินการประกันคุณภาพในด้านการบรรจุในโรงงานผลิตยา. การประกันคุณภาพของภาชนะบรรจุยาและการบรรจุยา. กองยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2540: A2-A3.