

บทที่ 1



บทนำ

อุตสาหกรรมการผลิตยาในประเทศไทยได้ เริ่มต้นกันอย่างจริงจังตั้งแต่สมัย หลังสงครามโลกครั้งที่สอง โดยเฉพาะในระยะ 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีโรงงานผลิตยา ในประเทศเกิดขึ้นเป็นจำนวนมาก และจากสถิติของกระทรวงสาธารณสุข ปรากฏว่า ปัจจุบันมีโรงงานผลิตยาแผนปัจจุบันอยู่รวมทั้งสิ้นที่ราชอาณาจักรมากกว่า 170 โรง ซึ่งโรงงานอุตสาหกรรมผลิตยาเหล่านี้อาจแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ ด้วยกันคือ

1. โรงงานผลิตยาที่เป็นสาขาของบริษัทต่างประเทศ และดำเนินการ ผลิตยาตามแนวทางที่โรงงานแม่กำหนดมาให้ ทั้งในด้านของวิธีการผลิต การควบคุมการ ผลิตและการควบคุมคุณภาพมาตรฐาน

2. โรงงานผลิตยาที่จัดตั้งขึ้น เองภายในประเทศ โดยมีได้เป็นสาขาของ โรงงานแม่ในต่างประเทศ และดำเนินการผลิตยาโดยอิสระ นับตั้งแต่การกำหนดสูตร ตำรับ วิธีการผลิต การควบคุมคุณภาพมาตรฐานและอื่น ๆ

ยาสำเร็จรูปที่ผลิตโดยโรงงานประเภทแรก ได้รับการกำหนดสูตรตำรับและ การพัฒนาสูตรตำรับโดยโรงงานแม่ในต่างประเทศซึ่งส่วนใหญ่มักจะมีหน่วยงานรับผิดชอบทาง ด้านนี้อยู่โดยเฉพาะเรียกว่า Research & Development Department ซึ่งรับผิดชอบ ในการกำหนดสูตรตำรับตลอดจนวิธีการควบคุมคุณภาพมาตรฐานของตำรับยามาให้ อย่าง ไรก็ดี สำหรับโรงงานสาขาเมื่อนำวิธีการที่โรงงานแม่กำหนดขึ้นมาใช้ก็อาจเกิดปัญหาใน การผลิตขึ้นได้บ้าง โดยเฉพาะเนื่องจากสภาพแวดล้อมแต่ละแห่ง ซึ่งแตกต่างกันออกไป

สำหรับโรงงานประเภทที่สอง เป็นประเภทที่พบปัญหาในการผลิตมากและจำ เป็นต้องดำเนินการแก้ไขเองโดยตลอด การกำหนดและพัฒนาสูตรตำรับของยาเพื่อให้ได้ คุณภาพมาตรฐานที่ดีขึ้นของโรงงานประเภทหลังนี้จึง เป็น เรื่องสำคัญ แต่ก็ยังมีได้ เริ่มทำกัน

อย่างจริงจัง เท่าที่เป็นอยู่โรงงานส่วนใหญ่จะดำเนินการกำหนดสูตรตำรับโดยการทดลอง ทำครั้งละน้อย ๆ และทดลองเรื่อย ๆ โดยอุปกรณ์ผลิตขนาดใหญ่ ซึ่งใช้สำหรับผลิตยาตามปกตินั่นเอง ลักษณะการดำเนินงานในรูปแบบของ Trial and Error Method โดยมิได้มีการจัดทำเป็นโครงการนำ (Pilot Project) ตามรูปแบบที่ถูกต้องนี้ นับว่ามีข้อเสียมาก โดยเฉพาะในแง่เศรษฐกิจ เพราะจะทำให้สิ้นเปลืองมาก ขณะเดียวกันผู้ผลิตก็ไม่สามารถรับรองได้ว่ายาที่กำหนดหรือพัฒนาสูตรตำรับขึ้นนั้นมีองค์ประกอบที่ดีที่สุด

ลักษณะสำคัญ ประการหนึ่งของอุตสาหกรรมผลิตยาคือการแข่งขันกันในระหว่างอุตสาหกรรมผู้ผลิตในการผลิตยาเพื่อการเพิ่มพูนผลประโยชน์ของตนทั้งโดยการแข่งขันทางด้านคุณภาพซึ่งมีส่วนช่วยให้ความนิยมของผู้ใช้มีมากขึ้น และนับว่าทำให้เกิดประโยชน์กับประชาชนผู้ชื้อยา แต่ในขณะเดียวกันก็มีผู้ผลิตยาจำนวนมากซึ่งดำเนินการแข่งขันทางด้านราคา โดยการพยายามลดต้นทุนการผลิตของตนลง โดยเฉพาะตามสภาวะการถดถอยในตลาดยาในประเทศไทย มียาซึ่งมีสูตรตำรับอย่างเดียวกัน แต่ผลิตโดยแหล่งผลิตหลายแหล่ง (metoo drugs) อยู่เป็นจำนวนมาก การกระทำในลักษณะนี้จึงพบอยู่อย่างแพร่หลาย และเป็นปัญหาร้ายแรงที่จะทำให้คุณภาพของยาลดลงจนอาจถึงกับผิดมาตรฐาน (substandard) ได้ เป็นเรื่องแน่นอนว่าเมื่อผู้ผลิตดำเนินการเช่นนี้เป็นระยะเวลาานาน ๆ ย่อมทำให้ผู้ชื้อยาเสื่อมความนิยมในเวชภัณฑ์ที่ผลิตออกจำหน่าย แต่ผลกระทบโดยตรงนั้นเกิดกับสุขภาพของผู้ชื้อยา ซึ่งอาจจะไม่ได้รับผลทางการรักษาจากยาตำรับนั้น หรือบางกรณีอาจได้รับอันตรายจากการชื้อยาดังกล่าวด้วย ยิ่งไปกว่านั้นยาเป็นผลิตภัณฑ์ซึ่งแตกต่างจากอย่างอื่นเพราะ เป็นปัจจัยสำคัญสำหรับการรักษา ป้องกัน บำบัด บรรเทาอาการเจ็บป่วยและโรคภัยไข้เจ็บ ดังนั้นเมื่อกล่าวถึงคุณภาพของยาจึงย่อมมิได้หมายถึงเฉพาะปริมาณของสารเคมีที่ถือว่าเป็นตัวยาสำคัญอันมีอยู่ในยาตำรับนั้น แต่หมายรวมไปถึงสิ่งที่สำคัญกว่าปริมาณของยา คือคุณลักษณะทางชีวอะวเออราเบิ้ล (Bioavailability) ของยา อันจะเป็นเครื่องชี้ให้เห็นถึงผลทางด้านการรักษาโรคของยานั้น

Bioavailability หมายถึงปริมาณอัตราดูดซึมของยาที่ถูกปลดปล่อยออกจาก Dosage form และเข้าไปมีอยู่ในกระแสโลหิต มีองค์ประกอบหลายประการที่มีผลต่อการดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย เช่น ส่วนประกอบสารเคมีสูตรตำรับ (Formulations) วิธีการให้ยา (route of administration) การให้ยารวม (coadministration

จากแหล่งผลิตหลาย ๆ แห่ง และมีจำหน่ายอยู่ในท้องตลาดประเทศไทย พบว่ายาที่
 บ่งปริมาณตัวยาออกฤทธิ์ไว้เท่ากันมี Bioavailability แตกต่างกันมาก Tetracycline Capsules
 หลายๆ บริษัทที่ความแรงเท่ากัน หลังจากรับประทานแล้ว
 8 ชั่วโมงมีปริมาณตัวยาในเลือดสูงสุด (peak serum concentration) ต่างกัน
 ได้ตั้งแต่ 1.90 ± 0.12 ถึง 4.10 ± 0.15 mcg/ml และ 6.52 ± 0.11 ถึง
 26.25 ± 0.89 mcg/mg ตามลำดับปริมาณตัวยาสำคัญที่มีอยู่ใน Ampicillin Capsules
 ไม่มีความสัมพันธ์โดยตรง (Linear Relationship) กับปริมาณยาในกระแสโลหิต
 ยาที่มีปริมาณตัวยาน้อยกว่าอาจถูกดูดซึมได้สูงกว่ายาที่มีปริมาณตัวยามากกว่าได้ ทั้งนี้
 ขึ้นอยู่กับสูตรตำรับ, กรรมวิธีการผลิต และสาเหตุอื่น ๆ หลายประการ จากผลการ
 ศึกษาวิจัยข้างต้นแม้ว่าจะจะเป็นจำนวนน้อย แต่ก็ส่งผลกระทบต่อเห็นถึงสถานะของความ
 ไม่แน่นอนแห่งคุณลักษณะทางชีวอนุเคราะห์ (Bioavailability) และคุณลักษณะ
 ทางชีวอนุเคราะห์เปรียบเทียบ (Bioequivalent) ของยาที่มีจำหน่ายในท้อง
 ตลาดในขณะนี้ ซึ่งสิ่งเหล่านี้จะมีผลกระทบโดยตรงต่อคุณภาพมาตรฐานของยา และ
 ประโยชน์ที่ผู้ใช้ยานั้นจะได้รับหรือไม่ได้รับ และเป็นเรื่องจำเป็นอย่างยิ่งยวดที่จะต้อง
 มีแนวทางในการป้องกัน และแก้ไขปัญหานี้ แม้ในต่างประเทศปัญหาความเหลื่อม
 ล้าของคุณภาพเภสัชภัณฑ์ก็เกิดขึ้นอยู่เสมอเช่นเดียวกัน ได้มีผู้สรุปข้อคิดเห็นไว้ว่า (8)
 เพื่อลดอันตรายจากการใช้ยาซึ่งมีสูตรตำรับเดียวกัน และมีความสมมูลกันทางเคมี
 หากทว่ามีความแตกต่างทางด้านผลของการรักษา หากยังไม่ถึงเวลาที่ผู้ผลิตยาทุกสาย
 สามารถที่จะแจ้งให้เภสัชกรทราบเกี่ยวกับคุณลักษณะทางชีวอนุเคราะห์ของยาที่ตนผลิต
 ออกจำหน่ายแล้ว เภสัชกรก็ควรเลือกจ่ายยาแก่คนไข้ เฉพาะที่เป็นผลิตภัณฑ์ซึ่งน่าเชื่อ
 ถือ และได้มีการควบคุมคุณภาพมาตรฐานเป็นอย่างดีเท่านั้น

ระหว่างปี ค.ศ. 1969 United States Food and Drug Admi-
 nistration ได้ประกาศในหนังสือ Federal Register (FR Doc. 69-9980)
 เกี่ยวกับข้อปฏิบัติ

ในการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาขนานใหม่ (New Drug Application) เพิ่มเติมดังนี้ "จะต้องมีข้อมูลและ data อย่างเพียงพอที่จะสามารถแสดงและยืนยันคุณลักษณะทางชีวอะนุเคราะห์ (biological availability) ของยาในสูตรตำรับที่ผลิตออกจำหน่าย"

จะเห็นได้ว่าคุณลักษณะทางชีวอะนุเคราะห์ของยาทวีความสำคัญมากขึ้นจนกระทั่งถือได้ว่าเป็นส่วนหนึ่งของการกำหนดและพัฒนาสูตรตำรับยา

มาตรการควบคุมการผลิตยาโดยทั่วไปอาจจำแนกได้เป็นส่วนของผู้ผลิตยาเองและส่วนของรัฐแต่ละประเทศ ทั้งนี้จุดประสงค์หลักอยู่ที่การควบคุมคุณภาพมาตรฐานของยาให้เป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะซึ่งวางไว้ โดยอาศัยแนวทางจากกฎหมายและเกสซ์ตำรับต่าง ๆ หรือตำรับตำราทางวิชาการ และผลการทดลองศึกษาวิจัย ซึ่งเป็นที่ยอมรับในการวางหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาโดยกำหนดให้โรงงานมีการวิจัยและพัฒนา (Product Development) เพื่อให้ได้มาซึ่งยาที่มีคุณภาพมาตรฐานเป็นการเริ่มต้นให้ผู้ผลิตมีความตื่นตัวเกี่ยวกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ของตน และจัดตั้งหน่วยวิจัยพัฒนาของตนเอง เพื่อให้ก้าวหน้าตามไปกับประเทศพัฒนาอื่น ๆ

การจัดตั้ง Product Development Lab เป็นเรื่องใหม่สำหรับประเทศไทย ซึ่งไม่เคยมีการกล่าวถึงวิธีการจัดตั้งห้องปฏิบัติการชนิดนี้ให้ผู้ผลิตเข้าใจได้โดยง่าย และสามารถจัดตั้งได้เองมาก่อน ในต่างประเทศ ห้องปฏิบัติการศึกษาวิจัยชนิดนี้จัดตั้งขึ้นโดยความรู้ความชำนาญด้านวิจัยของนักวิทยาศาสตร์ของแต่ละโรงงาน ซึ่งต้องอาศัยผู้มีความรู้ความชำนาญหลายด้านประกอบกัน ขอบเขตการทำงานก็กว้างขวาง รวมไปถึงการค้นคว้ายาใหม่ ๆ ออกสู่ตลาดโลกด้วย

สำหรับประเทศไทย Product Development Lab ย่อมมีขอบเขตแคบกว่า เนื่องจากจุดประสงค์ส่วนใหญ่อยู่ที่การกำหนดและพัฒนาสูตรตำรับยาเท่านั้น

ผลงานวิจัยครั้งนี้คาดว่าจะ เป็นแนวทางให้ผู้ผลิตสามารถจัดตั้ง Product Development Lab ขึ้นได้ และได้รับประโยชน์จาก Lab ที่ตั้งขึ้นนี้คุ้มค่าตามที่ลงทุน

โดยจะได้เน้นถึงวิธีการและกระบวนการ ตลอดจนเครื่องมืออุปกรณ์เพื่อจะให้โรงงานไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายมากเกินไป แต่ให้เป็นไปในรูปแบบที่ถูกต้องเหมาะสมที่สุด

สิ่งจำเป็นสำหรับ Product Development Lab คือเจ้าหน้าที่ที่มีความรู้ความสามารถในการทำงานวิจัย และอุปกรณ์ในการทดลองผลิตและตรวจสอบคุณภาพที่เพียงพอ

ส่วนโครงสร้างของ Product Development Lab ขึ้นอยู่กับ

Product Lines การพัฒนาสูตรตำรับยาขึ้นอยู่กับ Product Lines ของโรงงานอุตสาหกรรมผลิตยาแต่ละแห่งเป็นสิ่งสำคัญ โดยที่โรงงานหนึ่งอาจทำเฉพาะยาเม็ด, ยาแคปซูล ไม่มีโครงการสำหรับทำยาฉีดก็ไม่จำเป็นต้องมีอุปกรณ์ในการพัฒนาสูตรตำรับของยาฉีด เป็นต้น

วัตถุประสงค์และเป้าหมายในการพัฒนาสูตรตำรับ สำหรับโรงงานที่เป็นสาขาของโรงงานต่างประเทศที่ไม่จำเป็นต้องกำหนดสูตรตำรับเอง แต่ต้องการเพียงการปรับปรุงสูตรตำรับเพียงเล็กน้อยเพื่อให้เหมาะสมกับสภาวะ ก็ไม่จำเป็นต้องมีกระบวนการ ตลอดจนเครื่องมืออุปกรณ์ครบทุกอย่าง คงจัดหาเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้อง และจำเป็นต่างจากโรงงานในประเทศที่ต้องกำหนดสูตรตำรับเองซึ่งมีขอบเขตของการศึกษารวิจัยกว้างขวางกว่า

เงินทุน ถ้าเป็นโรงงานใหญ่มีเงินทุนมาก อาจทำ Product Development Lab ให้มีอุปกรณ์เฉพาะโดยสมบูรณ์ แต่ถ้าเป็นโรงงานเล็ก อาจต้องอาศัยอุปกรณ์บางอย่างจากแผนกผลิต และวิเคราะห์มาประยุกต์ใช้ในการกำหนดและพัฒนาสูตรตำรับยา

อย่างไรก็ดี การจัดตั้ง Product Development Lab นี้ อาศัยหลักการคือ

1. ควรจะได้นำเอาวิธีการและความรู้ที่ทันสมัยมาประยุกต์ใช้ในการปรับปรุงและพัฒนาการผลิตยา โดยเฉพาะการกำหนดสูตรตำรับและการควบคุมคุณภาพมาตรฐาน

2. ควรจะได้มีการกำหนดแผนการดำเนินงาน ตลอดจนศึกษาหาข้อมูลเกี่ยวกับสภาวะแวดล้อมต่าง ๆ นำมาประกอบการพิจารณาดำเนินการกำหนดและพัฒนาสูตรตำรับยาให้ได้ผลดีที่สุด

3. ควรจะต้องคำนึงถึงและกำหนดวิธีการที่เหมาะสมในการประเมินคุณค่าของสูตรตำรับที่ได้มีการกำหนด และพัฒนาขึ้นทั้งในแง่ของการทดลองทางด้านเภสัชวิทยาและคลินิค (Pharmacological and clinical investigation) ด้วย

ข้อมูลจากผลงานวิจัยนี้ คาดว่าจะให้ความรู้ความเข้าใจและเป็นประโยชน์แก่โรงงานผลิตยาภายในประเทศมากพอสมควร อันจะมีส่วนช่วยส่งเสริมอุตสาหกรรมการผลิตยาภายในประเทศให้มีมาตรฐานดียิ่งขึ้น