

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
Food and Drug Administration

วารสารอาหารและยา THAI FOOD AND DRUG JOURNAL
ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 (2566): กันยายน – ธันวาคม Vol. 30 No. 3 (2023): September – December
<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal/index>



คุณภาพยาเม็ดเมทฟอร์มินในประเทศไทย

ธนพร เทพพิทักษ์¹ ภาณุดา เอื้อสิริกรกุล²

¹ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 10 อุบลราชธานี ²สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ นนทบุรี

ที่อยู่ติดต่อ: ธนพร เทพพิทักษ์ ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 10 อุบลราชธานี ถนนคลังอาวุธ อำเภอเมือง

จังหวัดอุบลราชธานี 34000 thanaporn.te@dmsc.mail.go.th

Quality of Metformin Tablets in Thailand

Thanaporn Teppitak¹, Panida Ueasirikornkun²

¹Regional Medical Sciences Center 10, Ubon Ratchathani, Thailand. ²Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences, Nonthaburi, Thailand

Contact address: Thanaporn Teppitak, Regional Medical Sciences Center 10, Ubon Ratchathani, Khlang Awut Road, Mueang District, Ubon Ratchathani, 34000, Thailand, thanaporn.te@dmsc.mail.go.th

Received: 27 February 2023, **Revised:** 19 June 2023, **Accepted:** 1 September 2023

Abstract

Background: Metformin is a drug for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The Department of Medical Sciences reported analytical data on metformin tablets in 2006 and 2018 showing that metformin tablet samples did not meet the standard requirement of 2.33 and 0.64%, respectively. The quality of the drug is crucial for effectively controlling blood sugar levels in diabetic patient.

Objective: To examine the quality of metformin tablets from public hospitals, domestic manufacturers, and importers.

Methods: It was an experimental research during October 2021 to September 2022. We used samples of instant-acting forms of metformin tablets from government hospitals and manufacturers and importers who volunteer by surveying drugs available in public hospitals nationwide through a Google form, then selecting samples according to the Pharmacopoeia registration number and lot release number notified by the hospital and selecting the

Pharmacopoeia registration number of 3-5 lot release number per lot. Then, the samples of 500 mg and 850 mg metformin tablets were collected and analyzed the quality of drugs complied with the United States Pharmacopeia (USP 2020) in identification, assay, weight variation, dissolution test, and organic impurities.

Results: A total of 46 samples were collected from 15 local manufacturers (20 registration numbers and 45 lot numbers) and 1 foreign manufacturer (one registration numbers and one lot release number). The results of identification, assay, weight variation, dissolution test, and organic impurities, all samples met the requirements.

Conclusions: All samples of metformin tablets available in public hospitals, manufacturers and an importer complied with the USP standards and has pharmaceutical equivalence. Thus, the surveillance of the quality of metformin tablets should be further continued to ensure the consumer protection.

Keywords: metformin tablets, drug quality, diabetes mellitus

บทคัดย่อ

ความสำคัญ: ยาเม็ดเมทฟอร์มินเป็นยารักษาโรคเบาหวาน กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ รายงานข้อมูล ผลวิเคราะห์ ในปี พ.ศ. 2549 และ 2561 พบผิดมาตรฐานร้อยละ 2.33 และ 0.64 ตามลำดับ คุณภาพ ของยาถือเป็นสิ่งสำคัญต่อประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาคุณภาพยาเม็ดเมทฟอร์มินที่ใช้ในโรงพยาบาลของรัฐ และยาเม็ดเมทฟอร์มิน จากผู้ผลิตและผู้นำเข้า

วิธีการวิจัย: เป็นการวิจัยเชิงทดลองระหว่างเดือนตุลาคม 2564 ถึงกันยายน 2565 ใช้ตัวอย่างยาเม็ด เมทฟอร์มินรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีจากโรงพยาบาลของรัฐ และผู้ผลิต ผู้นำเข้า โดยสำรวจยาที่มีใช้ใน โรงพยาบาลของรัฐทั่วประเทศผ่านช่องทาง Google form จากนั้นคัดเลือกตัวอย่างตามเลขทะเบียน ตำรับยา และรุ่นการผลิตที่โรงพยาบาลแจ้ง และเลือกเลขทะเบียนตำรับยาละ 3-5 รุ่นการผลิต รวมทั้ง ตัวอย่างจากผู้ผลิตและผู้นำเข้าสมัครใจแจ้งความจำนงค์และส่งตัวอย่าง ได้ตัวอย่างขนาด 500 mg จำนวน 32 ตัวอย่าง และ 850 mg จำนวน 14 ตัวอย่าง รวมทั้งสิ้น 46 ตัวอย่าง ตรวจวิเคราะห์และใช้เกณฑ์ มาตรฐานตามตำราของ ประเทศสหรัฐอเมริกา (USP2020) ที่ผ่านการทวนสอบวิธีวิเคราะห์แล้ว

ใน 5 หัวข้อ ได้แก่ การตรวจเอกลักษณ์ของยา ปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย การละลายของตัวยา และการหาปริมาณสารเจือปนอินทรีย์

ผลการศึกษา: ยาเม็ดเมทฟอร์มมินจำนวน 46 ตัวอย่าง จำแนกเป็นผลิตภัณฑ์ของผู้ผลิตในประเทศจำนวน 15 ราย 20 เลขทะเบียนตำรับยา 45 รุ่นการผลิต และผลิตภัณฑ์ของผู้ผลิตต่างประเทศจำนวน 1 ราย 1 เลขทะเบียนตำรับยา 1 รุ่นการผลิต ผลการตรวจวิเคราะห์เอกลักษณ์ของยา ปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย การละลายของตัวยา และการหาปริมาณสารเจือปนอินทรีย์ พบว่าเข้ามาตรฐานทุกตัวอย่าง

สรุป : ยาเม็ดเมทฟอร์มมินที่ใช้ในโรงพยาบาลรัฐ และยาเม็ดเมทฟอร์มมินที่ได้รับจากผู้ผลิต และผู้นำเข้า มีคุณภาพ มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม แต่เนื่องจากเป็นยาที่เคยพบเป็นปัญหาและจำนวนตัวอย่าง ยังไม่ครอบคลุมจากทุกแหล่ง จึงควรมีการเฝ้าระวังคุณภาพอย่างต่อเนื่อง เพื่อคุ้มครองผู้บริโภค ให้ได้รับยาที่มีคุณภาพตามมาตรฐาน

คำสำคัญ: ยาเม็ดเมทฟอร์มมิน คุณภาพยา เบาหวาน

บทนำ

ยาเมทฟอร์มมินเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลัก แห่งชาติ บัญชี ก¹ เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือด กลุ่ม biguanide ออกฤทธิ์ลดการสร้างน้ำตาลที่ตับ (hepatic gluconeogenesis) ซึ่งลดปริมาณ การสร้างน้ำตาลลงประมาณร้อยละ 25 ถึง 30 ของการสร้างน้ำตาลในร่างกายทั้งหมด ยาเม็ด เมทฟอร์มมินรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (immediate release tablets) ที่มีขึ้นทะเบียนในประเทศไทย มี 2 ขนาด ได้แก่ 500 และ 850 mg เป็นยาที่ แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกในการรักษาโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus)²

ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2565 ศูนย์วิทยา- ศาสตร์การแพทย์ที่ 10 อุบลราชธานี ได้เข้าร่วม โครงการประกันคุณภาพยา กรมวิทยาศาสตร์ การแพทย์ และคัดเลือกยาเม็ดเมทฟอร์มมินเฉพาะ

รูปแบบออกฤทธิ์ทันที เนื่องจากเป็นยาสำหรับ ผู้ป่วยเบาหวานที่มีใช้อย่างแพร่หลาย แต่ที่ผ่านมา พบข้อมูลปัญหาด้านคุณภาพอย่างต่อเนื่อง โดยในปีงบประมาณ พ.ศ. 2549 พบผิดมาตรฐาน การละลายตัวของยา จำนวน 1 ตัวอย่าง จาก 43 ตัวอย่าง (ร้อยละ 2.33) ปีงบประมาณ พ.ศ. 2561 พบผิดมาตรฐานปริมาณตัวยาสำคัญ จำนวน 1 ตัวอย่าง จาก 157 ตัวอย่าง (ร้อยละ 0.64) นอกจากนี้ในต่างประเทศ พบผิดมาตรฐานการละลาย ของตัวยา 2 ตัวอย่าง จาก 40 ตัวอย่างในประเทศ ญี่ปุ่นเมื่อปี 2560 ซึ่งน้อยกว่าเกณฑ์มาตรฐาน³ และผิดมาตรฐานปริมาณตัวยาสำคัญ 1 ตัวอย่าง จาก 9 ตัวอย่างในประเทศไนจีเรียเมื่อปี 2562 มีปริมาณตัวยาสำคัญ 93.0%La⁴ (เกณฑ์มาตรฐาน กำหนด 95.0 ถึง 105.0%La)

หากยาไม่มีคุณภาพจะส่งผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย ดังนั้นคุณภาพของยาถือเป็นสิ่งสำคัญเพราะมีผลต่อประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลของผู้ป่วยเบาหวาน ผู้วิจัยจึงศึกษาคุณภาพยานี้โดยตรวจวิเคราะห์ตามวิธีมาตรฐานตำรายา USP 2020⁵ ที่ห้องปฏิบัติการวิเคราะห์ยา เป็นการดำเนินการภายใต้โครงการประกันคุณภาพยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จำนวน 5 รายการตรวจวิเคราะห์ ไม่รวมถึงการตรวจวิเคราะห์หาสารปนเปื้อน N-nitrosodimethylamine (NDMA) ซึ่งเป็นสารกลุ่ม N-Nitroso compound หรือ nitrosamine ที่มีพิษต่อตับและก่อมะเร็งในมนุษย์ เนื่องจากยาเม็ดเมทฟอร์มินบางเลขทะเบียนตำรับยาและบางรุ่นมีการเรียกเก็บคืนยาออกจากท้องตลาดแล้ว⁸ การศึกษาในครั้งนี้ จะทำให้ทราบคุณภาพของยาเม็ดเมทฟอร์มิน ซึ่งจะรวบรวมใน Green Book เผยแพร่ผ่านเว็บไซต์ <https://bdn.go.th/th/ebook> และ mobile application "GREEN BOOK DMSC" สถานบริการสาธารณสุขสามารถดูข้อมูลคุณภาพยาได้แม้ไม่ได้เป็นผู้ส่งตัวอย่าง อีกทั้งยังสามารถใช้ฐานข้อมูลคุณภาพยาประกอบการตัดสินใจเลือกจ่ายของบุคลากรทางการแพทย์ และประกอบการพิจารณาคัดเลือกจัดซื้อยาของสถานบริการสาธารณสุข ซึ่งใช้เป็นแนวทางในการจัดหายาที่มีคุณภาพที่ดีเพื่อให้ผู้ป่วยโรคได้รับยาที่มีคุณภาพ และข้อมูลคุณภาพยาที่ได้จะเป็นการกระตุ้นให้ผู้ผลิตมีการพัฒนาคุณภาพอย่างต่อเนื่อง สร้างความเชื่อมั่นแก่ประชาชนผู้ใช้บริการต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาคุณภาพยาเม็ดเมทฟอร์มินที่ใช้ในโรงพยาบาลของรัฐและยาเม็ดเมทฟอร์มินจากผู้ผลิตและผู้นำเข้า

ระเบียบวิธีวิจัย

วิธีวิจัย เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental research) ระหว่างเดือนตุลาคม 2564 ถึงกันยายน 2565 โดยตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาเม็ดเมทฟอร์มินรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีตามวิธีมาตรฐานตำรายา USP 2020 **กลุ่มตัวอย่าง** ตัวอย่างยาเม็ดเมทฟอร์มินรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีจากโรงพยาบาลของรัฐ ผู้ผลิตและผู้นำเข้า โดยสำรวจยาเม็ดเมทฟอร์มินที่มีใช้ในโรงพยาบาลของรัฐทั่วประเทศผ่านช่องทาง Google form จากนั้นคัดเลือกตัวอย่างตามเลขทะเบียนตำรับยา และรุ่นการผลิตที่โรงพยาบาลแจ้ง จากนั้นเลือกเลขทะเบียนตำรับยาละ 3-5 รุ่นการผลิต ซึ่งผู้ผลิตและผู้นำเข้าสมัครใจแจ้งความจำนงค์และส่งตัวอย่าง ได้ตัวอย่างขนาด 500 mg จำนวน 32 ตัวอย่าง และ 850 mg จำนวน 14 ตัวอย่าง รวมทั้งสิ้น 46 ตัวอย่าง

เครื่องมือ

1. แบบบันทึกข้อมูลตัวอย่างยาเม็ดเมทฟอร์มิน มีข้อมูล ชื่อการค้า เลขทะเบียนตำรับยา ผู้ผลิต รุ่นการผลิต วันที่ผลิต และวันที่หมดอายุ
2. แบบบันทึกข้อมูลผลการตรวจวิเคราะห์ยาเม็ดเมทฟอร์มิน มีข้อมูล ชื่อการค้า เลขทะเบียนตำรับยา ผู้ผลิต รุ่นการผลิต วันที่ผลิต และวันที่หมดอายุ ด้วยยาสำคัญ ปริมาณด้วยยาสำคัญที่แจ้ง

รายการตรวจวิเคราะห์ ผลการตรวจวิเคราะห์ และ
ผู้ส่งตัวอย่าง

3. สารเคมีและสารมาตรฐาน ได้แก่

(1) USP metformin hydrochloride RS, CAT. No. 1396309 Lot. R069H0 (2) monobasic ammonium phosphate (AR grade) ของ Merck (3) melamine (AR grade) ของ Merck (4) phosphoric acid (AR grade) ของ Merck (5) monobasic potassium phosphate (AR grade): ของ Fluka (6) sodium hydroxide (AR grade) ของ Merck (7) purified water และ (8) pH 6.8 phosphate buffer ปิเปต 0.2 M monobasic potassium phosphate solution 50 ml และปิเปต 0.2 M sodium hydroxide

ตารางที่ 1 การทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

หัวข้อการทดสอบวิธี ⁶	เกณฑ์การยอมรับ ⁷	ผลการทดสอบ
Specificity	spectrum ของสารมาตรฐานตรงกับตัวอย่าง และไม่พบการรบกวนจากสารอื่นในตำรับ	spectrum ของสารมาตรฐานตรงกับตัวอย่าง และไม่พบการรบกวนจากสารอื่นในตำรับ
Linearity	$r > 0.995$	$r = 0.9973$
Accuracy	% recovery = 98.0 – 102.0 %	% recovery = 98.4 – 99.7 %
Precision	%RSD $\leq$ 2.0%	%RSD = 0.70 %

2. ตรวจวิเคราะห์ตามวิธีมาตรฐานตำรายา USP 2020 ได้แก่ รายการตรวจวิเคราะห์เอกลักษณ์ของยา (identification) ปริมาณตัวยาสำคัญ (assay) ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย (weight variation) การละลายของตัวยา (dissolution) และการหาปริมาณสารเจือปนอินทรีย์ (organic impurities) ดังนี้

solution 22.4 ml ใส่ใน volumetric flask ขนาด 200 ml จากนั้นปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 200 ml

4. เครื่องมือและอุปกรณ์ ได้แก่ (1) UV-VIS

spectrometer, Perkin Elmer Lambda 365 (2) analytical balance, Mettler-Toledo XPR105 (3) analytical balance, Sartorius ED224S (Sartorius, Germany) (4) dissolution tester, ERWEKA DT 1614, Germany และ (5) high performance liquid chromatography (HPLC), Agilent 1260 series, USA

ขั้นตอนดำเนินการ

1. ทวนสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์
ก่อนนำไปใช้ในการตรวจวิเคราะห์ ดังตารางที่ 1

2.1 การตรวจเอกลักษณ์ (identification)

Spectrum ที่ได้จากสารละลายตัวอย่างต้องตรงกับ spectrum ที่ได้จากสารละลายมาตรฐาน Metformin Hydrochloride

2.2 การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ

(assay) โดย

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน ได้แก่

ซึ่งสารมาตรฐาน USP metformin hydrochloride RS 10 mg อย่างแม่นยำใส่ใน volumetric flask ขนาด 100 ml ปรับปริมาตรด้วยน้ำ (สารละลายมาตรฐาน สต็อก 0.1 mg/ml) ปิเปตสารละลายมาตรฐานสต็อกเท่ากับ 10 ml ใส่ใน volumetric flask ขนาด 100 ml ปรับปริมาตรด้วยน้ำ (สารละลายมาตรฐานสต็อก 0.01 mg/ml)

การเตรียมตัวอย่าง โดยชั่งน้ำหนักยาจำนวน 20 เม็ด บดยาเป็นผง ชั่งผงยาให้มีปริมาณ Metformin Hydrochloride เทียบเท่า 100 mg ลงใน volumetric flask ขนาด 100 ml เติมน้ำ 70 ml เขย่าให้เข้ากัน 15 นาที เจือจางและปรับปริมาตรด้วยน้ำ นำไปกรอง ทั้ง 20 ml แรกของของเหลวที่ผ่านการกรอง ปิเปตสารละลายตัวอย่างที่กรองแล้ว 10 ml ใส่ใน volumetric flask ขนาด 100 ml เจือจางและปรับปริมาตรด้วยน้ำให้ครบ 100 ml ปิเปตสารละลายที่เจือจางแล้วมา 10 ml เจือจางและปรับปริมาตรด้วยน้ำให้ครบ 100 ml (สารละลายตัวอย่าง 0.01 mg/ml)

สภาวะเครื่อง UV-VIS Spectrometer

mode	: UV
analytical	: ค่าการดูดกลืนคลีน
wavelength	: แสงสูงสุดที่ 232 นาโนเมตร
cell	: 1 เซนติเมตร
blank	: Purified water

2.3 การตรวจวิเคราะห์หาการละลายตัวของยา (dissolution) โดยเตรียมสารละลายมาตรฐาน USP Metformin Hydrochloride RS ใน medium ให้มีความเข้มข้นเท่ากับสารละลาย

ตัวอย่าง กรองสารละลายตัวอย่างผ่านกระดาษกรองขนาด 0.22 μm นำยา 1 เม็ด ทดสอบการละลายด้วยเครื่องทดสอบการละลายของตัวยา (วิเคราะห์ทั้งหมด 6 เม็ด) โดยมีสภาวะของเครื่อง ดังนี้

medium	: pH 6.8 phosphate buffer 1,000 ml
apparatus	: 1 (basket), 100 รอบต่อนาที
time	: 45 นาที
procedure	: กรองสารละลายตัวอย่างผ่านกระดาษกรองแล้วเจือจางให้มีความเข้มข้นเท่ากับสารละลายมาตรฐาน
detection	: UV 233 nm
blank	: medium
tolerances	: not less than 70% (Q) of the labeled amount of metformin hydrochloride ($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$) is dissolved.

2.4 ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย (weight variation) ทำการทดสอบหาปริมาณตัวยาแต่ละเม็ด จำนวน 10 เม็ด โดยใช้ค่าที่ได้จากหัวข้อ Assay แล้วคำนวณค่า acceptance value

2.5 การหาปริมาณสารเจือปนอินทรีย์ (organic impurities) โดยเตรียม Mobile phase โดยผสม monobasic ammonium phosphate ในน้ำ ปรับปริมาตรด้วย phosphoric acid ให้มี pH 3.0 จากนั้นกรองสารละลายผ่านกระดาษกรองขนาด 0.22 μm (system suitability stock solution) metformin hydrochloride ความเข้มข้น 0.25 mg/ml และ melamine ความเข้มข้น

0.1 mg/ml (system suitability solution)
โดยนำ System suitability stock solution
1.0 ml ใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 50 ml
และปรับปริมาตรด้วย Mobile phase ให้ถึง
ปริมาตรที่กำหนด

เตรียมสารละลายตัวอย่าง (0.04 mg/ml)
โดยชั่ง และบดผงยาให้มีน้ำหนักไม่ต่ำกว่า 20 เม็ด
ใส่ผงยาที่มีปริมาณเทียบเท่า metformin hydro-
chloride 500 mg ลงใน volumetric flask
ขนาด 100 ml ละลายและปรับปริมาตรด้วย Mobile
phase จนถึงปริมาตรที่กำหนด กรองผ่านกระดาษ
กรองขนาด 0.22 μm ไมครอน เก็บใส่ขวดสำหรับ
วิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีชนิดของเหลว
ประสิทธิภาพสูง (HPLC)

เจือจางสารละลายตัวอย่าง (0.04 mg/ml)
ใน Mobile phase ให้มีความเข้มข้น 0.005 mg/ml
สถานะเครื่อง HPLC : RRLC Agilent 1200 series
mode : LC
detector : UV 218 nm
column : Zorbax 300-SCX, ขนาด
4.6 x 250 mm ขนาดอนุภาค 5 μm
flow rate : 1.7 ml/นาที
run time : ไม่ต่ำกว่า 2 เท่าของ retention time
ของ metformin
injection : 20 μl

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ ใช้เครื่องมือ
สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่
จำนวน และร้อยละ

2. เกณฑ์การตัดสินตามข้อกำหนดใน
มาตรฐานตำรายา USP 2020 ได้แก่

2.1 การตรวจเอกลักษณ์ของยา (iden-
tification) ตรวจพบ metformin hydrochloride

2.2 ปริมาณตัวยาสำคัญ (assay) 95.0 -
105.0% ของปริมาณที่แจ้ง

2.3 ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย
(weight variation) ค่า acceptance value
(AV) $\leq 15.0\%$ เมื่อวิเคราะห์ 10 เม็ด

2.4 การละลายของตัวยา (dissolution)
ไม่น้อยกว่า 70%(Q) ของปริมาณที่แจ้ง ในเวลา
45 นาที

2.5 การหาปริมาณสารเจือปนอินทรีย์
(organic impurities): any individual impurity:
NMT 0.1% total impurities: NMT 0.6%

ผลการศึกษา

จากการคัดเลือกและส่งตัวอย่างยาเม็ด
เมทฟอร์มินรูปแบบออกฤทธิ์ทันที ได้ตัวอย่างขนาด
500 mg จำนวน 32 ตัวอย่าง และ 850 mg จำนวน
14 ตัวอย่าง รวมทั้งหมด 46 ตัวอย่าง โดยเป็น
ตัวอย่างจากโรงพยาบาลของรัฐ จำนวน 28 ตัวอย่าง
จากผู้ผลิตในประเทศ และผู้นำเข้า จำนวน 18
ตัวอย่าง ซึ่งจำแนกได้เป็นตัวอย่างจากผู้ผลิต
ภายในประเทศ 15 ราย 20 เลขทะเบียนตำรับยา
45 รุ่นการผลิต และเป็นตัวอย่างจากผู้นำเข้า 1 ราย
1 เลขทะเบียนตำรับยา 1 รุ่นการผลิต ผลการตรวจ
วิเคราะห์พบว่าเข้ามาตรฐานทุกตัวอย่าง ร้อยละ
100.0) ดังแสดงในตารางที่ 2 และตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ผลการตรวจวิเคราะห์ยาเม็ดเมทฟอร์มินจำแนกตามหัวข้อการทดสอบ

หัวข้อการทดสอบ	มาตรฐาน	ผลการตรวจวิเคราะห์	สรุป
การตรวจเอกลักษณ์ของยา	ตรวจพบ	ตรวจพบ metformin hydrochloride	เข้ามาตรฐาน
ปริมาณตัวยาลำคัญ	95.0 – 105.0 %La	95.5 – 101.9 %La	เข้ามาตรฐาน
ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย	Acceptance value (AV) ≤ 15.0%	1.0 – 6.6%	เข้ามาตรฐาน
การละลายของตัวยา	ไม่น้อยกว่า 70%(Q) ของปริมาณที่แจ้งในเวลา 45 นาที	80.7 – 107.2%	เข้ามาตรฐาน
การหาปริมาณสารเจือปนอินทรีย์	Any individual impurity: NMT 0.1% Total impurities: NMT 0.6%	เข้ามาตรฐาน	เข้ามาตรฐาน

ตารางที่ 3 ผลการตรวจวิเคราะห์ยาเม็ดเมทฟอร์มินจำแนกตามบริษัทผู้ผลิต

บริษัทผู้ผลิต	ขนาดยา (mg)	จำนวนตัวอย่าง	จำนวนรุ่นผลิต	เข้ามาตรฐาน	%เข้ามาตรฐาน
A (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	3	3	3	100.0
B (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	1	1	1	100.0
C (ผู้ผลิตในประเทศ)	850	1	1	1	100.0
D (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	1	1	1	100.0
E (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	3	3	3	100.0
F (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	3	3	3	100.0
	850	4	4	4	100.0
G (ผู้ผลิตต่างประเทศ)	500	1	1	1	100.0
H (ผู้ผลิตในประเทศ)	850	4	4	4	100.0
	500	3	3	3	100.0
I (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	2	2	2	100.0
	850	2	2	2	100.0
J (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	1	1	1	100.0
K (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	4	4	4	100.0
L (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	1	1	1	100.0
M (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	3	3	3	100.0
	850	3	3	3	100.0
N (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	3	3	3	100.0
O (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	2	2	2	100.0
P (ผู้ผลิตในประเทศ)	500	1	1	1	100.0
รวม		46	46	46	100.0

อภิปรายผล

จากการศึกษาคุณภาพยาเม็ดเมทฟอร์มิน ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งในโครงการประกันคุณภาพยา ปีงบประมาณ พ.ศ. 2565 ทำการศึกษาคุณภาพยาเม็ดเมทฟอร์มินที่จัดส่งโดยโรงพยาบาลของรัฐ ผู้ผลิต และผู้นำเข้า ทำการตรวจวิเคราะห์เอกลักษณ์ของยา (identification) ปริมาณตัวยาสำคัญ (assay) ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย (weight variation) การละลายของตัวยา (dissolution) และการหาปริมาณสารเจือปนอินทรีย์ (organic impurities) โดยวิเคราะห์ตามวิธีมาตรฐานตำรายา USP 2020 ซึ่งได้ทำการทวนสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ตามข้อกำหนดแล้ว ผลการทวนสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ พบว่าวิธีวิเคราะห์ตามมาตรฐานตำรายา USP 2020 ที่ใช้มีความเหมาะสมสามารถใช้ตรวจวิเคราะห์ยาเม็ดเมทฟอร์มินได้

ผลการตรวจวิเคราะห์ยาเม็ดเมทฟอร์มิน จำนวน 46 ตัวอย่าง พบว่าเข้าเกณฑ์มาตรฐานทั้ง 5 รายการทดสอบ 46 ตัวอย่าง ผลการศึกษาไม่พบปัญหาคุณภาพเนื่องจากมีผลการศึกษาในปี พ.ศ. 2561 พบยาผิดมาตรฐาน กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์จะดำเนินการส่งข้อมูลให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาดำเนินการต่อไป ซึ่งเมื่อมีกระบวนการแก้ปัญหาแล้วทำให้ผลการศึกษาในครั้งนี้อันตรายคุณภาพ และมีความแตกต่างจากการศึกษาของ Odeniran o และคณะ ที่พบผิดมาตรฐานปริมาณตัวยาสำคัญ และการศึกษาของ Zhu s และคณะ ที่พบผิดมาตรฐานปริมาณตัวยาสำคัญ และการละลายของตัวยา เนื่องจากปัจจัย

ที่ส่งผลต่อคุณภาพของยามีหลายปัจจัย เช่น คุณภาพวัตถุดิบ กระบวนการผลิต และสภาวะการเก็บรักษา เป็นต้น ซึ่งแม้จะมีการควบคุมกำกับดูแลให้การผลิตได้มาตรฐานแต่อาจเกิดปัญหาจากสภาวะการเก็บรักษาหรือปัจจัยอื่น ๆ ดังกล่าวได้ จึงควรมีการเฝ้าระวังคุณภาพยาในประเทศอย่างต่อเนื่อง ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาที่ได้สามารถรวบรวมใน Green Book ได้จำนวน 7 บริษัทผู้ผลิต จากทั้งหมด 16 บริษัทผู้ผลิต เนื่องจากเป็นยาที่เคยพบปัญหาคุณภาพด้านการละลายตัวของยาและปริมาณตัวยาสำคัญ และยาบางเลขทะเบียนตำรับยามีตัวอย่างไม่ครบ 3 รุนการผลิต ตามการคัดเลือกตัวอย่างเพื่อให้เพียงพอในการสรุปคุณภาพของยาลงใน Green Book ทำให้สรุปและลงข้อมูลใน Green Book ได้เพียง 7 บริษัทผู้ผลิต จากทั้งหมด 16 บริษัทผู้ผลิต และการศึกษาเป็นการตรวจวิเคราะห์ตามวิธีมาตรฐานตำรายา USP 2020 จำนวน 5 รายการ ซึ่งไม่มีรายการตรวจวิเคราะห์หาสารปนเปื้อน NDMA ที่มีการตรวจพบในยาเม็ดเมทฟอร์มินบางเลขทะเบียนตำรับยาและบางรুনการผลิต และมีปริมาณเกินค่าเกณฑ์การยอมรับ (Acceptance Daily Intake; ADI) อาจก่อให้เกิดการสะสมของสารก่อมะเร็งและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยที่ได้รับยา8 การตรวจวิเคราะห์ NDMA ปัจจุบันตรวจโดยสำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 10 อุบลราชธานี ยังไม่มีความพร้อมในการตรวจวิเคราะห์สารดังกล่าว

จากข้อมูลตัวอย่างยาเม็ดเมทฟอร์มินที่ได้รับจำนวน 46 ตัวอย่าง เป็นของผู้ผลิต 16 ราย 21 เลขทะเบียนตำรับยา แบ่งเป็นผู้ผลิตภายในประเทศ 15 ราย และผู้ผลิตต่างประเทศ 1 ราย ซึ่งข้อมูลผู้ผลิตและทะเบียนตำรับยาเม็ดเมทฟอร์มินที่ในประเทศไทยมีทั้งหมด 36 บริษัทผู้ผลิต 53 เลขทะเบียนตำรับยา เป็นผู้ผลิตภายในประเทศ 34 ราย 51 เลขทะเบียนตำรับยา และผู้ผลิตต่างประเทศ 2 ราย 2 เลขทะเบียนตำรับยา จากข้อมูลดังกล่าวตัวอย่างที่ได้รับคิดเป็นร้อยละ 44.44 ของผู้ผลิตทั้งหมด และร้อยละ 41.18 ของเลขทะเบียนตำรับยาทั้งหมด เนื่องจากขอบเขตของการศึกษาคุณภาพยาเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีใช้ในโรงพยาบาลของรัฐ และผลิตภัณฑ์จากผู้ผลิตผู้นำเข้า ซึ่งไม่รวมถึงแหล่งกระจายยาอื่น ๆ เช่น โรงพยาบาลเอกชน ร้านขายยา จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมให้ครอบคลุม

สรุปผล

คุณภาพยาเม็ดเมทฟอร์มินที่ใช้ในโรงพยาบาลของรัฐ และผลิตภัณฑ์จากผู้ผลิต ผู้นำเข้าในประเทศไทยมีคุณภาพและมีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical equivalence) สามารถใช้เป็นข้อมูลให้หน่วยบริการสุขภาพนำไปจัดซื้อจัดหาที่มีคุณภาพเข้าสู่ระบบบริการสุขภาพได้

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการเฝ้าระวังคุณภาพยาอย่างต่อเนื่อง และบริหารจัดการในการคัดเลือกตัวอย่าง

ให้ครอบคลุมและเพียงพอสำหรับการสรุปผล

2. ควรมีการพัฒนาศักยภาพห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจวิเคราะห์สารปนเปื้อน NDMA ควบคู่กับการตรวจวิเคราะห์ตามมาตรฐาน USP 2020 เนื่องจากสารปนเปื้อน NDMA เป็นปัญหาอยู่ในปัจจุบัน

3. ควรมีการศึกษาต่อยอดไปที่แหล่งกระจายยาอื่น ๆ เช่น ร้านขายยา เนื่องจากเป็นยาที่มีจำหน่ายในร้านยา เพื่อเฝ้าระวังปัญหา คัดกรองผู้บริโภคที่ได้รับยาที่มีคุณภาพตามมาตรฐาน และส่งเสริมการพัฒนาระบบยาของประเทศไทยให้มีคุณภาพ

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาคูณภาพยาเม็ดเมทฟอร์มินเป็นส่วนหนึ่งในโครงการประกันคุณภาพยา ปีงบประมาณ พ.ศ. 2565 ซึ่งเป็นโครงการร่วมมือระหว่างศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 10 อุบลราชธานี สำนักยาและวัตถุเสพติดกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กับโรงพยาบาลของรัฐ บริษัทผู้ผลิต และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ขอขอบคุณทุกหน่วยงานและผู้ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้การสนับสนุน การประสานงาน เอกสารวิชาการ การเก็บตัวอย่างส่งตรวจ การตรวจวิเคราะห์งบประมาณ และการนำข้อมูลไปใช้ให้เกิดประโยชน์

สุดท้ายนี้ หากเอกสารวิชาการ ฉบับนี้จะมีคุณูปการต่อผู้อ่าน ผู้สนใจใคร่รู้ก็ตาม ขออุทิศให้แก่คณะทีมงานผู้มีความตั้งใจ เห็นความสำคัญของผู้บริโภคและผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่าน แต่ถ้าหากมีข้อผิดพลาดประการใด ขอน้อมรับฟังอย่างจริงใจ

เอกสารอ้างอิง

1. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2565. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 139, ตอนพิเศษ 182ง (ลงวันที่ 5 สิงหาคม 2565).
2. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes - 2021. Diabetes Care [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 9];44(Suppl1): S111-S124. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298420/>
3. Zhu S, Yoshida N, Tsuboi H, Matsushita R, Kimura K. Quality and Authenticity of Metformin Tablets Circulating on Japanese Websites. Therapeutic Innovation & Regulatory Science [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 9];55(4):656–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595786/>
4. Odeniran O, Olayemi O, Galadima I, Kirim R, Isimi C, Mustapha K. Quality assessment of nine brands of metformin hydrochloride tablets marketed in Abuja, Nigeria. Journal of Pharmacy and Bioresources [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 9];18(3):215–22. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/jpb/article/view/218307>
5. United States Pharmacopeia National Formulary (USP-NF/PF). 43rd ed. Metformin Hydrochloride Tablets. Rockville, MD: The United States Pharmacopeia Convention; 2020. p.2822.
6. United States Pharmacopeia National Formulary (USP-NF/PF). 43rd ed. Validation of compendial procedures <1225>. Rockville, MD: The United States Pharmacopeia Convention; 2020. p.8166.
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). ICH Steering Committee; Nov 2005.
8. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. กองยา. แนวทางการดำเนินการจัดการปัญหาคุณภาพยา. กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2563.
9. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ระบบค้นหาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 27 มี.ค. 2566]. เข้าถึงได้จาก: https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx