

การเปรียบเทียบวิธีทดสอบการผันแปรของน้ำหนักรักษาแคปซูลฟ้าทะลายโจร ตามตำรายา 5 เล่ม

ไตรพร วัฒนนาถ*, จันทนา พัฒนเกสัช, สุรัชณี เสวตศิลา

สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

* ผู้รับผิดชอบบทความ: triporn.w@dmsc.mail.go.th

บทคัดย่อ

การผันแปรของน้ำหนักเป็นหัวข้อทดสอบหนึ่งในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่แสดงถึงความสม่ำเสมอของตัวยาในแต่ละหน่วยของผลิตภัณฑ์ยาในรุ่นผลิตภัณฑ์นั้น ๆ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบการทดสอบการผันแปรของน้ำหนักรักษาแคปซูลฟ้าทะลายโจรตามข้อกำหนดตำรายา 5 เล่มคือ ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย บริติชฟาร์มาโคเปีย ยูโรเปียนฟาร์มาโคเปีย อินเตอร์เนชันนัลฟาร์มาโคเปีย และฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา และเพื่อเป็นตัวอย่างสนับสนุนการทบทวนข้อกำหนดนี้ในตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย ยาแคปซูลฟ้าทะลายโจรทั้งหมด 52 ตัวอย่าง นำมาห่าน้ำหนักผงยาเฉลี่ยและทดสอบการผันแปรของน้ำหนักรักษาตามข้อกำหนดในตำรายาดังกล่าว พบว่า 24 ตัวอย่าง (ร้อยละ 46) มีน้ำหนักรักษาเบี่ยงเบนจากผลมากกว่าร้อยละ 10 ตำรายาแต่ละเล่มมีวิธีและเกณฑ์การยอมรับต่างกัน ทำให้สรุปผลไม่ตรงกัน พบว่า 29 ตัวอย่าง (ร้อยละ 56) ผ่านมาตรฐานของทุกตำรายา ในขณะที่ 13 ตัวอย่าง (ร้อยละ 25) ผ่านเกณฑ์ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย แต่ผิดมาตรฐานตำรายาสากลอื่น แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าข้อกำหนดการผันแปรของน้ำหนักรักษาแคปซูลตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทยมีความเข้มงวดน้อยกว่าตำรายาอื่น และอาจไม่เข้มงวดเพียงพอต่อการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาสมุนไพรเพื่อใช้รักษาโรค

คำสำคัญ: การผันแปรของน้ำหนัก, ตำรายา, ยาแคปซูลฟ้าทะลายโจร

Comparison of Five Pharmacopoeial Methods for Weight Variation of Andrographis Capsules

Triporn Wattananat*, Juntana Pattanaphesaj, Suratchanee Savetsila

Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences, Nonthaburi 11000, Thailand

*Corresponding author: triporn.w@dmsc.mail.go.th

Abstract

Weight variation is one of the quality control parameters used to ensure the consistency of the amount of drug substance in each dosage unit within a batch. The objectives of this study were to compare weight variation of Andrographis capsules according to 5 pharmacopoeial methods, Thai Herbal Pharmacopoeia (THP), British Pharmacopoeia (BP), European Pharmacopoeia (EP), The International Pharmacopoeia (Ph. Int.) and The United States Pharmacopoeia (USP), and to use it as an example supporting a revision to the THP. A total of 52 products were calculated for average weight of Andrographis powder and tested for weight variation as described in 5 pharmacopoeias. The weight of 24 products (46%) did not meet the label within a 10% margin. The differences between testing procedures and acceptance criteria were observed in each standard which may lead to different conclusions. The results showed that 29 products (56%) complied with all standards whereas 13 products (25%) met the THP standard but failed the others. It was apparent that the requirement as per THP is less stringent than those of international standards and may be insufficiently restrictive for quality control of herbal medicines.

Key words: weight variation, pharmacopoeias, andrographis capsules

บทนำ

ปัจจุบันแนวโน้มการใช้ยาสมุนไพรทั่วโลกมีมากขึ้น แต่ละประเทศได้กำหนดมาตรฐานสมุนไพรชนิดต่าง ๆ ที่มีในประเทศของตนเพื่อใช้เป็นแนวทางในการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ที่ผลิตและจำหน่ายในท้องตลาด นอกจากนี้ยังมีกฎหมายที่ใช้จำแนกประเภทของยาหรือผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่น ๆ ออกจากสมุนไพรแตกต่างกันด้วย ส่งผลให้ระเบียบและกฎเกณฑ์ที่ใช้ควบคุมมีความเข้มงวดแตกต่างกันสำหรับประเทศไทย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์โดยสำนักยาและวัตถุเสพติด ได้จัดทำตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย (Thai Herbal Pharmacopoeia; THP) ขึ้นมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532 เพื่อใช้เป็นเกณฑ์ควบคุมคุณภาพ

ยาสมุนไพรไทย รวมถึงใช้อ้างอิงการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนโบราณและยาพัฒนาจากสมุนไพร อีกทั้งยังเป็นตำรายามาตรฐานตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องระบุตำรายาปี พ.ศ. 2561^[1] ปัจจุบันได้จัดทำข้อกำหนดมาตรฐานของยาสมุนไพรรวม 80 มอนอกราฟ (monograph) โดยเป็นยาเตรียมจากสมุนไพร จำนวน 8 ตำรับ คือ ยาแคปซูลขมิ้นชัน ยาแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน ยาแคปซูลฟ้าทะลายโจร ยาแคปซูลชิง ยาแคปซูลเถาวัลย์เปรียง ยาชงชุมเห็ดเทศ ยาเจลลฟริก และยาครีมบัวบก โดยเนื้อหาของตำรับยาจะเน้นเรื่องการควบคุมคุณภาพของตำรับ เช่น การตรวจสอบเอกลักษณ์ การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญหรือสารออกฤทธิ์ การปนเปื้อนเชื้อ

จุลินทรีย์ รวมถึงข้อกำหนดอื่นที่ต้องทดสอบสำหรับรูปแบบยาประเภทนั้น ๆ เช่น ยารูปแบบแคปซูลต้องทดสอบการผันแปรของน้ำหนัก การแตกตัว และการละลาย เป็นต้น

การผันแปรของน้ำหนัก (weight variation) เป็นหัวข้อทดสอบหนึ่งในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่แสดงถึงความสม่ำเสมอของตัวยาในแต่ละหน่วยของผลิตภัณฑ์ยานั้น ๆ โดยอนุमानว่าตัวยาลำคัณมีมีการกระจายตัวสม่ำเสมอ THP เริ่มใช้ข้อกำหนดนี้ในปี พ.ศ. 2547^[2] พร้อมกันกับมอนอกราฟ (monograph) ของยา 2 ตำรับ คือ ยาแคปซูลขมิ้นชัน และยาแคปซูลฟ้าทะลายโจร วิธีและเกณฑ์มาตรฐานของหัวข้อทดสอบนี้ยังคงใช้มาถึงปัจจุบัน^[3-7] โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ในขณะที่ THP มีตำรับยาเตรียมจากสมุนไพรรูปแบบแคปซูลเพิ่มมากขึ้นโดยลำดับ ตำรายาสากลอื่นตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข^[1] เช่น ตำราบริติชฟาร์มาโคเปีย (British Pharmacopoeia; BP) ตำรายูโรเปียนฟาร์มาโคเปีย (European Pharmacopoeia; EP) ตำราอินเตอร์เนชันนาลฟาร์มาโคเปีย (The International Pharmacopoeia; Ph. Int.) และตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopoeia; USP) มีข้อกำหนดเรื่อง การผันแปรของน้ำหนักของยารูปแบบแคปซูลเช่นกัน โดยมีรายละเอียดแตกต่างกันออกไป

ฟ้าทะลายโจรเป็นสมุนไพรที่มีประวัติการใช้ทางการแพทย์มายาวนาน และมีเอกสารการวิจัยทั้งในประเทศและต่างประเทศอ้างอิงถึงสรรพคุณในการรักษาโรคมากมาย^[8-13] สำหรับประเทศไทย ฟ้าทะลายโจรจัดเป็นยาพัฒนาจากสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติฉบับปี พ.ศ. 2561 ตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ ในยารักษากลุ่มอาการของระบบทางเดิน

อาหารและระบบทางเดินหายใจ มีข้อบ่งใช้ คือ แก้ไข้ เจ็บคอ รักษาอาการท้องเสียไม่ติดเชื้อ^[14] อีกทั้งยังเป็นสมุนไพรที่กระทรวงสาธารณสุขขอความร่วมมือให้หน่วยบริการในสังกัดทุกระดับสั่งใช้เป็นยาลำดับแรก (first line drug) สำหรับบรรเทาอาการเจ็บคอและโรคหวัด เพื่อช่วยลดปัญหาการใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผล และปัญหาเชื้อดื้อยา ซึ่งเป็นปัญหาจากการใช้ยาปฏิชีวนะของประเทศในปัจจุบัน ด้วยเหตุนี้ อาจทำให้มีการใช้เพิ่มมากขึ้นในอนาคต การควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์สมุนไพรตามข้อกำหนดมาตรฐานจึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะทำให้ผู้บริโภคได้ใช้สมุนไพรที่มีคุณภาพและปลอดภัย ซึ่งจะเป็นการส่งเสริมการใช้สมุนไพรอย่างถูกต้องและยั่งยืน อีกทั้งยังเป็นการเพิ่มศักยภาพในการผลิตเพื่อการส่งออก สอดคล้องกับนโยบายการกระตุ้นเศรษฐกิจและสนับสนุนการใช้ภูมิปัญญาสมุนไพรไทย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบการทดสอบการผันแปรของน้ำหนัก ของยาแคปซูลฟ้าทะลายโจรตามข้อกำหนดตำรายา 5 เล่มที่มีวิธีและเกณฑ์แตกต่างกัน และเป็นตัวอย่างสนับสนุนการทบทวนข้อกำหนดนี้ในตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย อันจะเป็นประโยชน์ต่อยาเตรียมจากสมุนไพรอื่นในรูปแบบแคปซูลต่อไป

ระเบียบวิธีศึกษา

วัสดุ

1. ตัวอย่างยา

ยาแคปซูลฟ้าทะลายโจร จำนวน 52 ตัวอย่าง น้ำหนักบรรจุ 250-500 มิลลิกรัม โดยผู้ผลิตรวม 23 ราย จำแนกเป็นผู้ผลิตภายในประเทศ 16 ราย และโรงพยาบาลรัฐ 7 แห่ง

2. เครื่องมือและอุปกรณ์

เครื่องชั่งไฟฟ้า ความละเอียด 0.1 มิลลิกรัม (Mettler Toledo, Switzerland)

วิธีการศึกษา

1. การเปรียบเทียบน้ำหนักผงยาฟ้าทะลายโจร ที่พบจริงกับที่แจ้งบนฉลาก

- สุ่มตัวอย่าง 20 แคปซูล ซึ่งน้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูล คำนวณหาค่าเฉลี่ย
- คำนวณหาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยากับน้ำหนักผงยาที่แจ้งบนฉลาก

2. การทดสอบการผันแปรของน้ำหนักของตัวอย่างยาแคปซูลฟ้าทะลายโจร

ใช้วิธีและเกณฑ์ที่กำหนดในตำรายาตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องระบุตำรายาปี พ.ศ. 2561^[1] จำนวน 5 เล่ม ได้แก่ ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย (Thai Herbal Pharmacopoeia; THP) ตำราบริติชฟาร์มาโคเปีย (British Pharmacopoeia; BP) ตำรายุโรปเฟียนฟาร์มาโคเปีย (European Pharmacopoeia; EP) ตำราอินเตอร์เนชันนัลฟาร์มาโคเปีย (The International Pharmacopoeia; Ph. Int.) และตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopoeia; USP) มีดังนี้

2.1 THP: ฉบับเพิ่มเติม พ.ศ. 2547 (ค.ศ. 2004)^[2] จนถึงฉบับปัจจุบัน พ.ศ. 2562 (ค.ศ. 2019)^[7] มีวิธีและเกณฑ์ ดังนี้

- สุ่มตัวอย่าง 10 แคปซูล ซึ่งน้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูล คำนวณหาค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยา

เกณฑ์การผ่านมาตรฐาน: ต้องมีไม่เกิน 2 แคปซูลที่น้ำหนักผงยาเบี่ยงเบนมากกว่า 10% จากน้ำหนักที่แจ้งบนฉลากหรือจากน้ำหนักผงยาเฉลี่ยที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ปริมาณด้วยสำคัญหากไม่ระบุ

น้ำหนักไว้ และไม่มีแคปซูลใดที่เบี่ยงเบนมากกว่า 20%

2.2 BP: ฉบับ ค.ศ. 2016^[15] จนถึงฉบับปัจจุบัน ค.ศ. 2019^[16] ตีพิมพ์ทุกปี ปีละ 1 ฉบับ กำหนดให้ยาสมุนไพรรูปแบบแคปซูลใช้การทดสอบเหมือนกับยาแผนปัจจุบันในรูปแบบเดียวกัน มีวิธีและเกณฑ์ ดังนี้

- สุ่มตัวอย่าง 20 แคปซูล ซึ่งน้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูล คำนวณหาค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยา
- เกณฑ์การผ่านมาตรฐาน: ขึ้นกับค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาดังนี้

(1) กรณีค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาน้อยกว่า 300 มิลลิกรัม: ต้องมีไม่เกิน 2 แคปซูลที่เบี่ยงเบนมากกว่า 10% จากค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาและต้องไม่มีแคปซูลใดเลยที่เบี่ยงเบนเกิน 20%

(2) กรณีค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยามากกว่าหรือเท่ากับ 300 มิลลิกรัม: ต้องมีไม่เกิน 2 แคปซูลที่เบี่ยงเบนมากกว่า 7.5% จากค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาและต้องไม่มีแคปซูลใดเลยที่เบี่ยงเบนเกิน 15%

2.3 EP: ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 8 (ค.ศ. 2016)^[17] จนถึงฉบับปัจจุบัน (พิมพ์ครั้งที่ 9; ค.ศ. 2017)^[18] ตีพิมพ์ตามวาระ มีวิธีและเกณฑ์เหมือนกับ BP

2.4 Ph. Int.: ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 5 (ค.ศ. 2015)^[19] จนถึงฉบับปัจจุบัน (พิมพ์ครั้งที่ 9; ค.ศ. 2019)^[20] จัดทำโดยองค์การอนามัยโลก ตีพิมพ์ตามวาระ ไม่มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับยาสมุนไพรแบบแคปซูล ใช้การทดสอบเหมือนกับยาแผนปัจจุบันในรูปแบบเดียวกัน ทดสอบรวม 2 ขั้นตอน มีวิธีและเกณฑ์ ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1: สุ่มตัวอย่าง 20 แคปซูล ซึ่งน้ำหนักแต่ละแคปซูล คำนวณหาค่าเฉลี่ยน้ำหนักแคปซูล

เกณฑ์การผ่านมาตรฐาน: น้ำหนักแต่ละแคปซูลต้องอยู่ในช่วง $\pm 10\%$ ของค่าเฉลี่ย ซึ่งถ้ามี

แคปซูลใดเบี่ยงเบนไปจากนี้ให้ดำเนินการต่อในขั้นตอนที่ 2

ขั้นตอนที่ 2: ชั่งน้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูลที่ใช้ในขั้นตอนที่ 1 คำนวณหาค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยา

เกณฑ์การผ่านมาตรฐาน: ขึ้นกับค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาดังนี้

(1) กรณีค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาน้อยกว่า 300 มิลลิกรัม: ต้องมีไม่น้อยกว่า 18 แคปซูลที่เบี่ยงเบนอยู่ในช่วง $\pm 10.0\%$ จากค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาและต้องมีไม่เกิน 2 แคปซูลที่เบี่ยงเบนอยู่ในช่วง $\pm 20.0\%$

(2) กรณีค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยามากกว่าหรือเท่ากับ 300 มิลลิกรัม: ต้องมีไม่น้อยกว่า 18 แคปซูลที่เบี่ยงเบนอยู่ในช่วง $\pm 7.5\%$ จากค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาและต้องมีไม่เกิน 2 แคปซูลที่เบี่ยงเบนอยู่ในช่วง $\pm 15.0\%$

2.5 USP: ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 39 (USP39; ค.ศ. 2016)^[21] จนถึงฉบับปัจจุบัน (USP42; ค.ศ. 2019)^[22] ตีพิมพ์ทุกปี ปีละ 1 ฉบับ จัดให้ฟ้าทะลายโจรเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (dietary supplements) และมีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับการผันแปรของน้ำหนัก โดยใช้ในการทดสอบรวม 3 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1: สุ่มตัวอย่าง 20 แคปซูล ชั่งน้ำหนักแต่ละแคปซูล คำนวณหาค่าเฉลี่ยน้ำหนักแคปซูล

เกณฑ์การผ่านมาตรฐาน: น้ำหนักแต่ละแคปซูลต้องอยู่ในช่วง 90-110% ของค่าเฉลี่ย ซึ่งถ้ามีแคปซูลใดเบี่ยงเบนไปจากนี้ให้ดำเนินการต่อในขั้นตอนที่ 2

ขั้นตอนที่ 2: ชั่งน้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูลที่ใช้ในขั้นตอนที่ 1 คำนวณหาค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยา

เกณฑ์การผ่านมาตรฐาน: ต้องมีไม่เกิน 2 แคปซูลที่เบี่ยงเบนมากกว่า 10% จากค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาและต้องมีไม่มีแคปซูลใดเลยที่เบี่ยงเบนมากกว่า

25% ซึ่งถ้ามีมากกว่า 2 แต่ไม่เกิน 6 แคปซูลที่น้ำหนักผงยาเบี่ยงเบนอยู่ในช่วง 10-25% จากค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยา ให้ดำเนินการต่อในขั้นตอนที่ 3

ขั้นตอนที่ 3: ทำเพิ่มอีก 40 แคปซูล รวมเป็น 60 แคปซูล หาค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาของ 60 แคปซูล

เกณฑ์การผ่านมาตรฐาน: ต้องมีไม่เกิน 6 แคปซูลที่เบี่ยงเบนมากกว่า 10% จากค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยา และต้องมีไม่มีแคปซูลใดเลยที่เบี่ยงเบนมากกว่า 25%

วิธีและเกณฑ์การทดสอบ weight variation ตามตำรายาดังกล่าวข้างต้น สรุปได้ตามภาพที่ 1

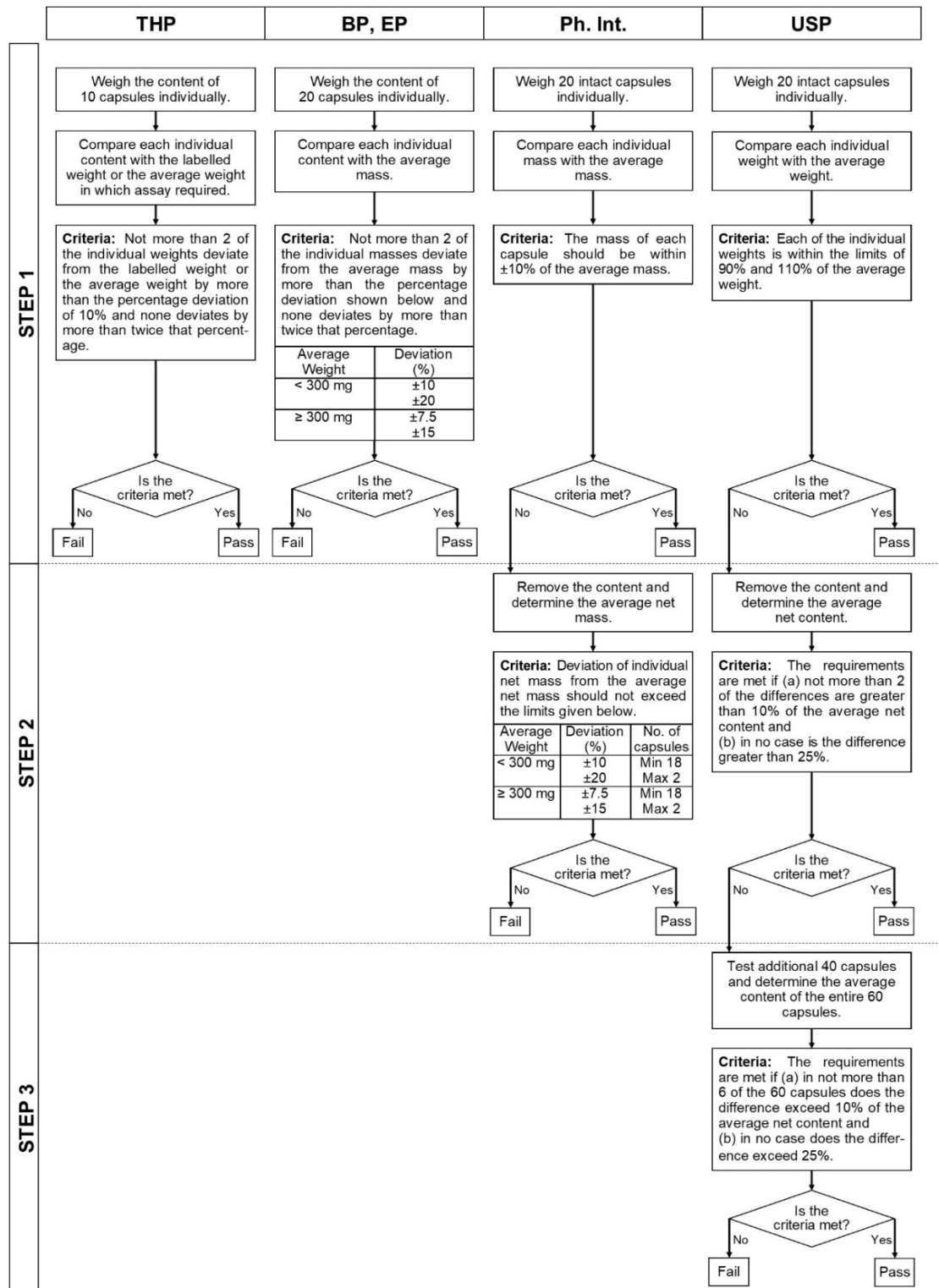
3. การศึกษาผลของการใช้จำนวนแคปซูลต่างกันต่อการทดสอบการผันแปรของน้ำหนัก

เปรียบเทียบ THP กับ BP เนื่องจากมีวิธีปฏิบัติเหมือนกันคือชั่งน้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูลและทดสอบเพียงขั้นตอนเดียว แต่ใช้จำนวนแคปซูลแตกต่างกัน พิจารณาน้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูลรวม 20 แคปซูล โดย 10 แคปซูลแรกใช้สำหรับสรุปผลการทดสอบตามข้อกำหนดของ THP และทั้งหมด 20 แคปซูล สำหรับข้อกำหนดของ BP ศึกษาทั้งกรณีตัวอย่างที่มีน้ำหนักผงยาเฉลี่ยน้อยกว่า 300 มิลลิกรัมและมากกว่าหรือเท่ากับ 300 มิลลิกรัม

ผลการศึกษา

1. การเปรียบเทียบน้ำหนักผงยาฟ้าทะลายโจรที่พบจริงกับที่แจ้งบนฉลาก

ยาแคปซูลฟ้าทะลายโจรมีจำนวนทั้งหมด 52 ตัวอย่าง โดยผู้ผลิตในประเทศ 16 ราย (A-I, Q-W) และโรงพยาบาลรัฐ 7 แห่ง (J-P) จากตารางที่ 1 พบว่ามี 24 ตัวอย่าง (ร้อยละ 46) ที่น้ำหนักผงยาฟ้าทะลายโจรที่พบจริงเบี่ยงเบนจากที่แจ้งบนฉลากเกินกว่าร้อยละ 10 โดยพบความแตกต่างสูงสุดคือน้ำหนักผง



ภาพที่ 1 สรุปรวธีและเกณฑ์การทดสอบการผันแปรของน้ำหนักตามตำรายาต่าง ๆ

ยาจริงต่ำกว่าที่แจ้งบนฉลากร้อยละ 33 และสูงกว่าที่แจ้งบนฉลากร้อยละ 20 การทดสอบการผันแปรของน้ำหนักตามข้อกำหนดของ THP ในการศึกษานี้จึงเลือกอ้างอิงจากค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาแทนการใช้น้ำหนักที่แจ้งบนฉลากเพื่อให้เหมาะสมกับลักษณะข้อมูลที่ปรากฏและเป็นไปในแนวทางเดียวกับตำรายาสากลอื่น

2. การทดสอบการผันแปรของน้ำหนักของตัวอย่างยาแคปซูลฟ้าทะลายโจร

จากผู้ผลิตทั้งหมด 23 ราย มีจำนวน 10 ราย (A-J) ที่มีตัวอย่าง 3 รุ่นผลิตขึ้นไป เมื่อพิจารณาตาม

เกณฑ์มาตรฐานของตำรายาเล่มใดเล่มหนึ่งจะเห็นว่าตัวอย่างต่างรุ่นผลิตโดยผู้ผลิตเดียวกันบางรายพบความไม่สม่ำเสมอของผลทดสอบการผันแปรของน้ำหนัก บางรุ่นผลิตเข้ามาตรฐาน บางรุ่นผลิตผิดมาตรฐาน ตารางที่ 2 แสดงสรุปผลทดสอบการผันแปรของน้ำหนักของตัวอย่างทั้งหมดรวม 52 ตัวอย่าง มี 29 ตัวอย่าง (ร้อยละ 56) เข้ามาตรฐานตามตำรายาทั้ง 5 เล่ม และ 10 ตัวอย่าง (ร้อยละ 19) ผิดมาตรฐานตามตำรายาทุกเล่ม โดย 13 ตัวอย่าง (ร้อยละ 25) พบผลทดสอบตามข้อกำหนดของ THP ขัดแย้งกับตำรายาสากลอื่น

ตารางที่ 1 น้ำหนักผงยาฟ้าทะลายโจรที่พบจริงเทียบกับฉลาก และผลทดสอบการผันแปรของน้ำหนัก

ผู้ผลิต	ตัวอย่างที่	น้ำหนักผงยา (มิลลิกรัม)			การผันแปรของน้ำหนัก*			
		ฉลาก	พบจริง	ต่างจากฉลาก (%)	THP	USP	Ph. Int.	BP, EP
A	1	350	405.4	15.8	✓	✓	✓	✓
	2	350	398.0	13.7	✓	✓	✓	✓
	3	350	403.2	15.2	✓	✓	✓	✓
	4	350	405.8	15.9	✓	✓	✓	✓
	5	350	401.2	14.6	✓	✓	✓	✓
	6	350	389.6	11.3	✓	✓	✓	✓
	7	350	420.5	20.1	✓	✓	✓	✓
	8	250	289.5	15.8	✓	✓	✓	✓
B	1	400	381.1	-4.7	✓	✓	X	X
	2	400	421.5	5.4	✓	X	X	X
	3	400	422.6	5.7	✓	X	X	X
	4	400	401.5	0.4	✓	X	X	X
	5	400	380.5	-4.9	X	X	X	X
C	1	275	282.2	2.6	✓	✓	✓	✓
	2	275	279.4	1.6	✓	✓	✓	✓
	3	275	272.1	-1.0	✓	✓	✓	✓
	4	275	291.5	6.0	✓	X	X	X
D	1	450	424.3	-5.7	✓	✓	✓	✓
	2	450	395.7	-12.1	✓	✓	X	X

ตารางที่ 1(ต่อ) น้ำหนักผงยาฟ้าทะลายโจรที่พบจริงเทียบกับฉลาก และผลทดสอบการผันแปรของน้ำหนัก

ผู้ผลิต	ตัวอย่างที่	น้ำหนักผงยา (มิลลิกรัม)			การผันแปรของน้ำหนัก*			
		ฉลาก	พบจริง	ต่างจากฉลาก (%)	THP	USP	Ph. Int.	BP, EP
E	3	450	337.1	-25.1	X	X	X	X
	4	450	371.9	-17.4	X	X	X	X
	1	500	430.2	-14.0	✓	✓	✓	✓
	2	500	436.1	-12.8	✓	✓	✓	✓
F	3	500	425.6	-14.9	✓	✓	✓	✓
	1	500	448.4	-10.3	✓	✓	✓	✓
	2	500	451.6	-9.7	✓	✓	✓	✓
G	3	500	475.5	-4.9	✓	✓	✓	✓
	1	350	374.4	7.0	✓	✓	X	X
	2	350	350.7	0.2	✓	✓	✓	X
H	3	350	356.3	1.8	✓	✓	✓	✓
	1	470	428.7	-8.8	X	X	X	X
	2	470	445.0	-5.3	X	X	X	X
I	3	470	458.9	-2.4	✓	✓	✓	✓
	1	450	443.5	-1.4	✓	✓	✓	✓
	2	450	451.3	0.3	✓	✓	✓	✓
J	3	450	428.9	-4.7	✓	✓	✓	✓
	1	400	403.3	0.8	✓	✓	✓	✓
	2	400	434.9	8.7	✓	✓	✓	✓
K	3	400	428.5	7.1	✓	✓	✓	X
	1	350	241.1	-31.1	✓	✓	✓	✓
	1	500	394.7	-21.1	✓	✓	✓	✓
M	1	250	240.4	-3.8	✓	X	X	X
N	1	350	343.6	-1.8	X	X	X	X
O	1	250	259.1	3.6	X	X	X	X
P	1	500	386.3	-22.7	X	X	X	X
Q	1	300	276.7	-7.8	✓	✓	✓	✓
R	1	500	437.9	-12.4	✓	✓	✓	✓
S	1	500	394.3	-21.1	✓	✓	✓	X
T	1	500	381.3	-23.7	✓	X	X	X
U	1	350	309.2	-11.7	✓	X	X	X
V	1	370	247.1	-33.2	X	X	X	X
W	1	390	326.8	-16.2	X	X	X	X

* ✓ = เข้ามาตรฐาน; X = ผิดมาตรฐาน

3. การศึกษาผลของการใช้จำนวนแคปซูลต่าง กันต่อการทดสอบการผันแปรของน้ำหนัก

น้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูลรวม 20 แคปซูลของตัวอย่างที่มีน้ำหนักผงยาเฉลี่ยน้อยกว่า 300 มิลลิกรัม ซึ่งพบว่าน้ำหนักผงยา 10 แคปซูลแรกผ่านเกณฑ์มาตรฐาน THP แต่น้ำหนักผงยาแคปซูลที่ 16, 18 และ 20 รวม 3 แคปซูลมีการเบี่ยงเบนเกินกว่าเกณฑ์ที่กำหนดใน BP ส่งผลให้เข้ามาตรฐาน THP แต่ผิด

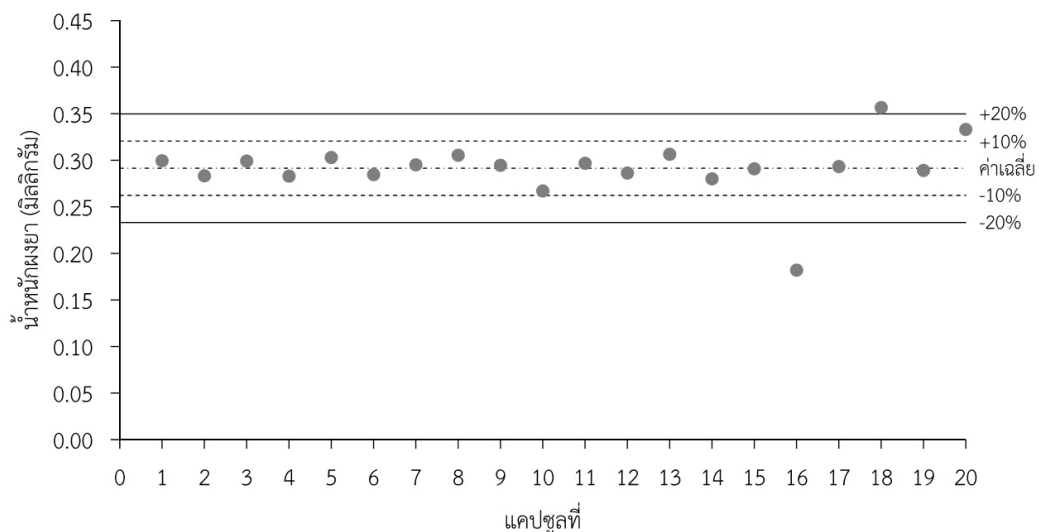
มาตรฐาน BP (ภาพที่ 2)

น้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูลรวม 20 แคปซูลของตัวอย่างที่มีน้ำหนักผงยามากกว่าหรือเท่ากับ 300 มิลลิกรัม ซึ่งพบว่าน้ำหนักผงยา 10 แคปซูลแรกผ่านเกณฑ์มาตรฐาน THP แต่น้ำหนักผงยาแคปซูลที่ 2, 16, 18 และ 19 รวม 4 แคปซูลมีการเบี่ยงเบนเกินกว่าเกณฑ์ที่กำหนดใน BP ส่งผลให้เข้ามาตรฐาน THP แต่ผิดมาตรฐาน BP (ภาพที่ 3)

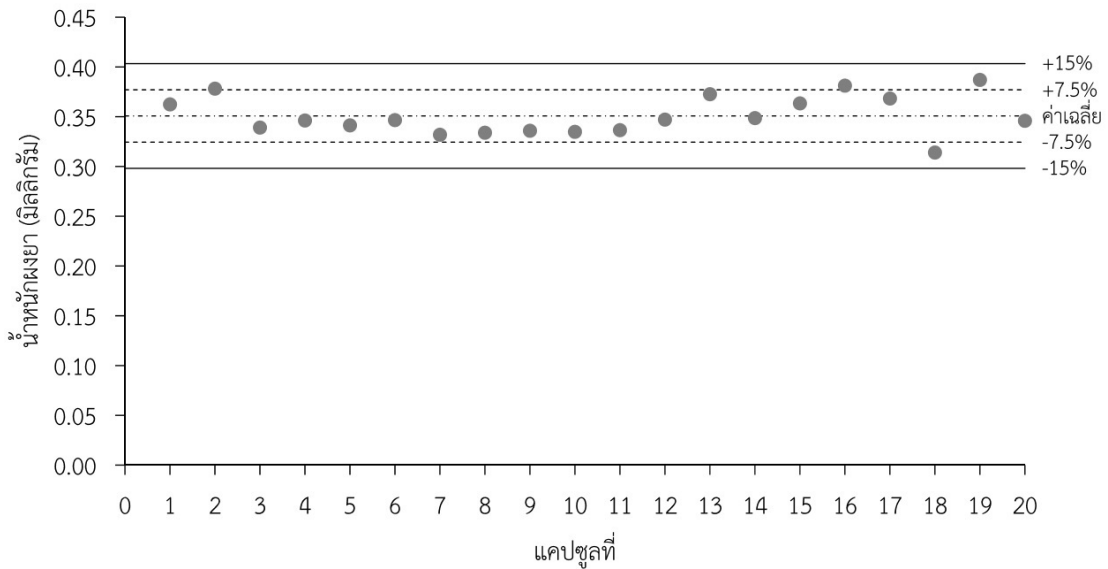
ตารางที่ 2 สรุปผลทดสอบการผันแปรของน้ำหนัก

จำนวนตัวอย่าง	การผันแปรของน้ำหนัก*			
	THP	USP	Ph. Int.	BP, EP
29	✓	✓	✓	✓
3	✓	✓	✓	X
3	✓	✓	X	X
7	✓	X	X	X
10	X	X	X	X

* ✓ = เข้ามาตรฐาน; X = ผิดมาตรฐาน



ภาพที่ 2 น้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูลของตัวอย่างที่มีน้ำหนักผงยาเฉลี่ยน้อยกว่า 300 มิลลิกรัม



ภาพที่ 3 น้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูลของตัวอย่างที่มีน้ำหนักผงยาเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 300 มิลลิกรัม

อภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่ายาแคปซูลฟ้าทะลายโจรที่มีจำหน่ายในท้องตลาดหรือผลิตใช้เองในโรงพยาบาลส่วนใหญ่มีน้ำหนักผงยาเฉลี่ยเบี่ยงเบนจากที่แจ้งบนฉลาก ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการควบคุมกระบวนการผลิตที่ไม่ดีพอ ขนาดของผงยาไม่สม่ำเสมอและไม่เป็นไปตามที่กำหนดในตำรับยา รวมถึงวิธีชั่งน้ำหนักผงยาที่จะบรรจุในแคปซูลไม่เหมาะสม เมื่อผู้บริโภคใช้ยาตามคำแนะนำบนฉลากอาจส่งผลให้ได้รับยาในขนาดที่ไม่ถูกต้อง ขาดประสิทธิภาพในการรักษา หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยามากเกินไป นำไปสู่ความไม่มั่นใจในคุณภาพยาสมุนไพรของทั้งผู้บริโภคและบุคลากรทางการแพทย์ ผู้ผลิตจึงควรปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice; GMP) และตรวจสอบคุณภาพผลิตภัณฑ์ทุกรุ่นผลิตให้ได้มาตรฐานก่อนปล่อยออกสู่ท้องตลาด ผลิตภัณฑ์ที่น่าเชื่อถือควรได้มาตรฐานตามที่ระบุไว้บนฉลากทุกประการ

การผันแปรของน้ำหนัก เป็นข้อกำหนดหนึ่งในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบแคปซูล และสามารถนำไปใช้กับการควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิตได้อีกด้วย เนื่องจากเป็นวิธีที่ตรวจสอบได้สะดวก รวดเร็ว และทราบผลในระยะเวลาสั้น หากพบว่าไม่เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดไว้จะสามารถดำเนินการแก้ไขได้ทันที ตำรายาสากลตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขแต่ละเล่มมีวิธีและเกณฑ์การทดสอบการผันแปรของน้ำหนัก สำหรับยาในรูปแบบแคปซูลแตกต่างกันไป THP เริ่มใช้ข้อกำหนดนี้สำหรับยาสมุนไพรในรูปแบบแคปซูลในปี พ.ศ. 2547 ซึ่งถือเป็นจุดเริ่มต้นที่ดีในการนำมาใช้ควบคุมคุณภาพตำรับยาสมุนไพรในรูปแบบแคปซูล วิธีและเกณฑ์ที่ใช้ อาจจะเหมาะสมกับเทคโนโลยีการผลิตและควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ในขณะนั้น อย่างไรก็ตามวิธีและเกณฑ์ดังกล่าวยังคงเดิมจวบจนปัจจุบันในขณะนี้ เทคโนโลยีการผลิตและการตรวจวิเคราะห์เพื่อควบคุมคุณภาพมีความก้าวหน้ามากขึ้นเรื่อย ๆ รวม

ถึงตำรายาสากลอื่นก็มีการปรับปรุงแก้ไขข้อกำหนดดังกล่าวให้ทันสมัยและสอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตและจำหน่ายในประเทศหรือภูมิภาคของตนเองอย่างต่อเนื่อง ภาพที่ 1 แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า THP มีความเข้มงวดของการทดสอบการผันแปรของน้ำหนัก สำหรับยาแบบแคปซูลน้อยที่สุดเมื่อเทียบกับตำรายาสากลอื่น

เมื่อพิจารณาจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบจะพบว่า THP กำหนดให้ใช้เพียง 10 แคปซูล ซึ่งแตกต่างจากตำรายาสากลอื่นที่ใช้ 20 แคปซูล การใช้จำนวนแคปซูลที่น้อยเกินไปอาจทำให้ไม่สามารถตรวจพบความไม่สม่ำเสมอของน้ำหนักผงยาที่บรรจุในแคปซูลได้ และมีโอกาสคลาดเคลื่อนมากในการสรุปผลดังเห็นได้จากภาพที่ 2 และ 3 ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบการผันแปรของน้ำหนักของตัวอย่างเดียวกันตามมาตรฐาน THP และ BP ด้วยวิธีปฏิบัติที่เหมือนกันคือชั่งน้ำหนักผงยาแต่ละแคปซูลและทดสอบเพียงขั้นตอนเดียว แต่ใช้จำนวนแคปซูลต่างกัน พบว่าน้ำหนักผงยาของ 10 แคปซูลแรกผ่านเกณฑ์ตาม THP แต่น้ำหนักผงยาลงจากแคปซูลที่ 10 เป็นต้นไปมีค่าเบี่ยงเบนเกินจากที่กำหนดใน BP นำไปสู่ผลการทดสอบที่ขัดแย้งกันของ THP และ BP

เมื่อพิจารณาจำนวนขั้นตอนที่ใช้ในการทดสอบจะพบว่า THP และ BP ใช้เพียงขั้นตอนเดียวในการสรุปผล ในขณะที่ Ph. Int. และ USP ใช้การทดสอบ 2 และ 3 ขั้นตอนที่มีความเข้มงวดมากขึ้นตามลำดับ โดยขั้นตอนแรกของ Ph. Int. และ USP จะมีเกณฑ์การผ่านมาตรฐานเหมือนกันคือน้ำหนักแต่ละแคปซูลต้องอยู่ในช่วงร้อยละ 90-110 ของค่าเฉลี่ย หากมีการเบี่ยงเบนไปจากนี้จะดำเนินการต่อในขั้นตอนถัดไปโดยขั้นตอนที่ 2 ของ Ph. Int. นั้นจะมีเกณฑ์การผ่านมาตรฐานแบ่งเป็น 2 กรณีตามค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยา

สอดคล้องกับเกณฑ์ของ BP จะเห็นได้ว่าเกณฑ์การผ่านมาตรฐานของ THP ที่กำหนดการเบี่ยงเบนของน้ำหนักผงยาไว้ไม่เกินร้อยละ 10 จะเป็นไปในทำนองเดียวกับข้อกำหนดของ BP และ Ph. Int. สำหรับกรณีค่าเฉลี่ยน้ำหนักผงยาน้อยกว่า 300 มิลลิกรัมเท่านั้น ซึ่งในความเป็นจริงแล้วน้ำหนักผงยาที่บรรจุในยาแคปซูลฟ้าทะลายโจรที่ผลิตหรือจำหน่ายในท้องตลาดของประเทศไทยมีความหลากหลายตั้งแต่ 250-500 มิลลิกรัม สิ่งสำคัญอีกประการหนึ่งคือ THP ระบุให้สามารถทดสอบการผันแปรของน้ำหนัก โดยเทียบกับน้ำหนักที่แจ้งบนฉลากได้ด้วย ซึ่งวิธีปฏิบัตินี้ไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกันกับตำรายาสากลอื่น และไม่เป็นไปตามผลการศึกษานี้ที่พบว่าร้อยละ 46 ของตัวอย่างทั้งหมดมีน้ำหนักผงยาที่พบจริงไม่ตรงกับฉลากและแตกต่างกันมากกว่าร้อยละ 10

สำหรับ USP นั้น จัดให้ฟ้าทะลายโจรเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีเกณฑ์ในการควบคุมคุณภาพแยกจากยาอย่างชัดเจนและมีความเข้มงวดน้อยกว่า อย่างไรก็ตามเกณฑ์ดังกล่าวก็กำหนดให้สรุปผลด้วยการใช้วิธีทดสอบรวมถึง 3 ขั้นตอนที่เข้มงวดมากขึ้นตามลำดับ จะเห็นได้ว่าสหรัฐอเมริกาให้ความสำคัญกับการพัฒนาการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจนมีมาตรฐานที่ใกล้เคียงกับยาเข้าไปทุกที และนับเป็นกลยุทธ์ทางการค้าอย่างหนึ่งในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ของตนให้มีมาตรฐานเหนือกว่าและจำหน่ายได้ในราคาสูงกว่าคู่แข่ง

หลักการของกฎหมายโดยทั่วไปที่เหมือนกันในหลาย ๆ ประเทศคือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือผลิตภัณฑ์จากสมุนไพรที่ไม่ใช่ยาจะต้องไม่กล่าวอ้างสรรพคุณในการรักษาโรคบนฉลาก สำหรับประเทศไทยจัดให้ฟ้าทะลายโจรเป็นยาจากสมุนไพรที่มีข้อบ่งใช้คือ แก้ไข้ เจ็บคอ รักษาอาการท้องเสียไม่ติด

เชื้อ ข้อกำหนดการทดสอบการผันแปรของน้ำหนักรักษาสำหรับยาสมุนไพรรูปแบบแคปซูลตามที่ระบุใน THP อาจจะไม่เข้มงวดเพียงพอกับการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาสมุนไพรที่นำมาใช้เป็นยาเพื่อรักษาโรค จึงควรมีการทบทวนข้อกำหนดดังกล่าวและปรับให้มีความเข้มงวดมากขึ้น รวมทั้งสอดคล้องกับหลักสากลด้วย

ข้อสรุป

การศึกษาการผันแปรของน้ำหนักรักษาแคปซูลที่พาทะลายใจเมื่อทดสอบด้วยตำรายาต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่าควรมีการทบทวนและปรับปรุงข้อกำหนดนี้สำหรับผลิตภัณฑ์ยาสมุนไพรรูปแบบแคปซูลในตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทยให้มีความเข้มงวดมากขึ้น และสอดคล้องกับตำรายาสากล เพื่อรองรับตำรับยาสมุนไพรรูปแบบแคปซูลที่เพิ่มมากขึ้นในอนาคต และช่วยยกระดับคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาสมุนไพรให้มีมาตรฐานในระดับสากลด้วย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

References

- Food and Drug Administration. Ministry of Public Health Notification. [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 12]; Available from: www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law03-TheMinistryOfHealth/2561-1.PDF (in Thai)
- Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. Supplement to Thai Herbal Pharmacopoeia 2004. Bangkok: Prachachon Co., Ltd; 2004. Appendix 1.16H Dosage Forms of Herbal Drugs; p. 40. (in Thai)
- Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. Thai Herbal Pharmacopoeia 2009 Volume III. Bangkok: Office of National Buddhism Press; 2009. Appendix 1.16H Dosage Forms of Herbal Drugs; p. 130-1. (in Thai)
- Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. Thai Herbal Pharmacopoeia 2016. Bangkok: The Agricultural Co-operative Federation of Thailand., Ltd; 2016. Appendix 1.16H Dosage Forms of Herbal Drugs; p. 531-2. (in Thai)
- Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. Thai Herbal Pharmacopoeia 2017. Bangkok: The Agricultural Co-operative Federation of Thailand., Ltd; 2017. Appendix 1.16H Dosage Forms of Herbal Drugs; p. 585-6. (in Thai)
- Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. Thai Herbal Pharmacopoeia 2018. Bangkok: Keawjajjom Printing & Publishing Suan Sunandha Rajabhat University; 2018. Appendix 1.16H Dosage Forms of Herbal Drugs; p. 663-4.
- Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. Thai Herbal Pharmacopoeia 2019. Volume II. Bangkok: The Agricultural Co-operative Federation of Thailand., Ltd; 2019. Appendix 1.16H Dosage Forms of Herbal Drugs; p. 723-4.
- Thamlikitkul V, Dechatiwongse T, Theerapong S, Chantrakul C, Boonroj P, Punkrut W, Ekpalakorn W, Boontaeng N, Taechaiya S, Petcharoen S, Orn-Chom-Jan T, Riewpaiboon W, Pradipasena S, Riewpaiboon A, Timsard S, Tenamberg ED. Efficacy of *Andrographis paniculata*. Nees for pharyngotonsillitis in adults. J Med Assoc Thai. 1991;74(10):437-42.
- Poolsup N, Suthisisang C, Prathanturug S, Asawamekin A, Chanchareon U. *Andrographis paniculata* in the symptomatic treatment of uncomplicated upper respiratory tract infection: systematic review of randomized controlled trials. J Clin Pharm Ther. 2004;29(1):37-45.
- Gupta S, Yadava JNS, Tandon JS. Antisecretory (antidiarrhoeal) activity of Indian medicinal plants against *Escherichia coli* enterotoxin-induced secretion in rabbit and guinea pig ileal loop models. International journal of pharmacognosy. 1993;31(3):198-204.
- Shen YC, Chen CF, Chiou WF. Andrographolide prevents oxygen radical production by human neutrophils: possible mechanism(s) involved in its anti-inflammatory effect. Br J Pharmacol. 2002;135:399-406.
- Cáceres DD, Hancke JL, Burgos RA, Sandberg F,

- Wikman GK. Use of visual analogue scale measurements (VAS) to assess the effectiveness of standardized *Andrographis paniculata* extract SHA-10 in reducing the symptoms of common cold. A randomized double blind-placebo study. *Phytomedicine*. 1999;6(4):217-23.
13. Calabrese C, Berman SH, Babish JG, Ma X, Shinto L, Dorr M, Wells K, Wenner CA, Standish LJ. A phase I trial of andrographolide in HIV positive patients and normal volunteers. *Phytother Res*. 2000;14:333-8.
 14. Thailand National List of Essential Medicines B.E. 2561 (2018) [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 21]; Available from: www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/New/nlem2561.PDF (in Thai)
 15. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2016. Volume 5. London: The Stationery Office; 2015. Appendix XII C. Consistency of Formulated Preparations; p. A376-7.
 16. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2019. Volume 5. London: The Stationery Office; 2018. Appendix XII C. Consistency of Formulated Preparations; p. A402-3.
 17. European Pharmacopoeia 8th ed. Volume 1. Strasbourg: Council of Europe; 2014. Uniformity of Mass of Single-dose Preparations; p. 297-8.
 18. European Pharmacopoeia 9th ed. Volume 1. Strasbourg: Council of Europe; 2017. Uniformity of Mass of Single-dose Preparations; p. 311-2.
 19. World Health Organization. The International Pharmacopoeia 5th ed. [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 11]; Available from: <http://apps.who.int/phint/pdf/b/2.7.The-International-Pharmacopoeia,-Fifth-Edition.pdf>
 20. World Health Organization. The International Pharmacopoeia 9th ed. [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 4]; Available from: <http://apps.who.int/phint/pdf/b/7.5.3.5.2-Uniformity-of-mass-for-single-dose-preparations.pdf>.
 21. The United States Pharmacopoeia-National Formulary. USP 39-NF 34. Volume 1. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention; 2016. <2091> Weight variation of dietary supplements; p. 2051-2.
 22. The United States Pharmacopoeia-National Formulary. USP 42-NF 37. Volume 5. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention; 2019. <2091> Weight variation of dietary supplements; p. 8540-1.