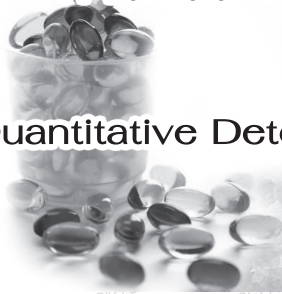


การตรวจหาปริมาณไอโอดีน ในยากลุ่มวิตามินรวม ผสมเกลือแร่ โดยวิธี ICP-MS

Quantitative Determination of Iodine in Multivitamin-Mineral Pharmaceutical Products by ICP-MS



สุภาณี ดวงธีรปรีชา ประสิทธิ์ โอภาส
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

ไอโอดีนเป็นแร่ธาตุจำเป็นที่สำคัญต่อมนุษย์ในการผลิตไทรอยด์ฮอร์โมน หากได้รับไอโอดีนไม่เพียงพอจะทำให้คอพอก เกิดความผิดปกติของการทำงานของร่างกายจากภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ และมีผลต่อระดับสติปัญญาของเด็กที่เกิดมาหากแม่ขาดสารไอโอดีนในระหว่างตั้งครรภ์ หากได้รับมากเกินไปจะทำให้เกิดได้ทั้งภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากและภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อย ก่อให้เกิดผลเสียต่อการทำงานของร่างกาย

วิธีวิเคราะห์ปริมาณไอโอดีนโดย ICP-MS จึงถูกพัฒนาขึ้นและตรวจสอบความถูกต้อง เพื่อใช้วิเคราะห์ปริมาณไอโอดีน ในยากลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่ ซึ่งมีการใช้เป็นยาบำรุงสำหรับหญิงตั้งครรภ์ เตรียมตัวอย่างโดยการละลายในน้ำ ใช้ Tellurium (Te) เป็น internal standard ตรวจสอบความถูกต้องของวิธีตามแนวทางของ ICH-Q2 (R1) พบว่ามีค่าความเป็นเส้นตรงในช่วง 20 - 80 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์มากกว่า 0.999 การทดสอบความแม่นยำของวิธี ได้ค่าเฉลี่ยร้อยละของการกลับคืนเท่ากับ 102.4 วิธีวิเคราะห์มีความเที่ยง ได้ค่าร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ น้อยกว่า 3.8 ซีดจำกัดของการวัดเชิงปริมาณเท่ากับ 4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ได้ใช้วิธีวิเคราะห์นี้ในการศึกษาคุณภาพยากลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่ที่มีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบที่มีจำหน่ายในประเทศไทย จำนวน 16 ตัวอย่าง โดยตรวจทั้งปริมาณไอโอดีน และความสม่ำเสมอของปริมาณไอโอดีนในยาแต่ละเม็ด ตรวจพบปริมาณไอโอดีนในช่วง 58.2 - 157.0% ของปริมาณที่แจ้ง สำหรับปริมาณไอโอดีนในยาแต่ละเม็ด พบว่ามีความแตกต่างอย่างมาก ตั้งแต่มีปริมาณไอโอดีนต่ำกว่าระดับ LOQ จนถึง 3952% ของปริมาณที่แจ้ง และมีค่าร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ในช่วง 3.3 - 297.8 ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายากลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่ มีปัญหาคุณภาพทั้งปริมาณไอโอดีนตามที่แจ้งบนฉลาก และความสม่ำเสมอของปริมาณไอโอดีนในยาแต่ละเม็ด ซึ่งจะมีผลต่อผู้บริโภคทุกวัย โดยเฉพาะสตรีมีครรภ์ ดังนั้นกระบวนการผลิตที่ดีและการกำหนดมาตรฐานที่เหมาะสม จึงมีความสำคัญมากต่อการประกันคุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เหล่านี้

คำสำคัญ ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยา ยากลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่ ไอโอดีน ICP-MS

Abstract

Iodine is an essential trace element that is needed for the production of thyroid hormone. Iodine deficiency can lead to endemic goiter, hypothyroidism and mental retardation in infants and children whose mothers were iodine deficient during pregnancy. Excess consumption of iodine may lead to hyperthyroidism, hypothyroidism and other adverse effects on the functioning of the body.

An ICP-MS method was developed and validated for the determination of iodine in multivitamin-mineral pharmaceutical products. Samples were prepared in water and Tellurium was used as internal standard. Validation was performed in accordance with the ICH-Q2 (R1) Guideline for Validation of Analytical Procedures. The proposed method proved to be specific since no interferences from other excipients were observed. The linear range was 20 - 80 ng/ml with correlation coefficient greater than 0.999. Mean percentage recovery was 102.4. Intra- and inter-day precisions are less than 3.8%. The limit of quantitation (LOQ) for iodine was 4 ng/ml.

The method was successfully applied to a study of pharmaceutical quality of multivitamin-mineral tablets containing iodine commercially available on the Thai market. A total of 16 samples were investigated and the assay results ranged from 58.2 - 157.0 % of the labeled amount. The content uniformities were varied from below LOQ to 3952% of the labeled amount with the relative standard deviations ranged from 3.3 - 297.8 %. This study showed that most of the multivitamin-mineral tablets containing iodine available on the Thai market had quality problems in terms of iodine content and consistency of iodine in each tablet. Therefore, good manufacturing process with appropriate quality assurance is a major concern to ensure the quality and safety of these products placing on the market in Thailand.

Keywords: content uniformity, Multivitamin-mineral pharmaceutical product, Iodine, ICP-MS,

บทนำ

ไอโอดีนเป็นแร่ธาตุที่สำคัญสำหรับมนุษย์ทุกเพศ ทุกวัย ในการพัฒนาทางสมองและระบบประสาท และเป็นสารจำเป็นต่อการผลิตไทรอยด์ฮอร์โมน ซึ่งทำหน้าที่ เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตและควบคุมระบบเผาผลาญ ของร่างกาย ร่างกายไม่สามารถผลิตไอโอดีนได้ ต้องได้รับ

จากภายนอกเท่านั้น ปริมาณที่องค์การอนามัยโลก แนะนำให้บริโภคต่อวันคือ 150 - 200 ไมโครกรัม พบว่า ประชากรทั่วโลกได้รับปริมาณไอโอดีนจากอาหารไม่ถึง เกณฑ์กำหนด รวมถึงประชากรไทยด้วย ซึ่งปัญหาคนไทย ขาดสารไอโอดีนยังคงเป็นปัญหาสำคัญของประเทศ

ถ้าร่างกายได้รับสารไอโอดีนไม่เพียงพอกับความ ต้องการของร่างกาย จะมีผลต่อการสร้างไทรอยด์ ฮอร์โมน ทำให้เกิดการเสียสมดุลในการควบคุม การทำงานของต่อมไทรอยด์ ส่งผลกระทบต่อสุขภาพ เกิดความผิดปกติ เช่นเกิดอาการคอพอก ภาวะไทรอยด์ ฮอร์โมนต่ำ โรคอ้วน ทำให้ระดับสติปัญญาพัฒนาต่ำกว่าปกติ และมีพัฒนาการทางร่างกายต่ำกว่าเกณฑ์ ถ้าหญิง ตั้งครรภ์ขาดสารไอโอดีน จะมีผลทำให้ทารกมีพัฒนาการ ของสมองและระบบประสาทที่ช้ากว่าปกติ และหากขาด สารไอโอดีนในระดับรุนแรง อาจทำให้แท้ง ตายก่อนคลอด หรือเกิดความพิการแต่กำเนิด อาการแสดงของโรคขาด สารไอโอดีนนั้น ขึ้นอยู่กับความรุนแรง และช่วงระยะเวลา ของการขาดสารไอโอดีน⁽¹⁾

จากการสำรวจสถานการณ์ภาวะขาดสาร ไอโอดีนของเด็กทารกในประเทศไทย ในปี พ.ศ.2552 พบว่าเด็กทารกประมาณร้อยละ 90 มีภาวะขาดสาร ไอโอดีน และการสำรวจระดับไอคิวเฉลี่ยของเด็กไทยของ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข ในปี พ.ศ.2552 พบว่าเด็ก ไทยมีระดับไอคิวเฉลี่ยที่ 91 ถือว่าเป็นจุดที่ต่ำมาก ใน ขณะที่มาตรฐานสากลที่องค์การอนามัยโลกกำหนดไว้ที่ 90 - 110⁽²⁾ ในส่วนของหญิงตั้งครรภ์ พบว่าร้อยละ 60 ขาดสารไอโอดีน นอกจากนี้ การดำเนินการเพื่อขจัด โรคขาดสารไอโอดีนในประเทศไทยยังไม่บรรลุเป้าหมาย เท่าที่ควร เนื่องจากอุปสรรคหลายประการด้านนโยบาย กฎระเบียบต่างๆ และความร่วมมือระหว่างหน่วยงาน ที่เกี่ยวข้อง

ปัญหาภาวะการขาดไอโอดีนเป็นปัญหาใหญ่ และมีความสำคัญต่ออนาคตของประเทศ กระทรวง สาธารณสุขตระหนักและเห็นความสำคัญ จึงได้กำหนด นโยบายและแนวทางในการควบคุมและป้องกันโรค ขาดสารไอโอดีนอย่างยั่งยืน รวมถึงการออกมาตรการ ทางกฎหมายที่เกี่ยวข้องด้วย สำหรับมาตรการทางด้าน อาหาร ได้กำหนดนโยบายเกลือเสริมไอโอดีนถ้วนหน้า เป็นแนวทางหนึ่งในการแก้ไขปัญหา และมีการปรับปรุง ประกาศกระทรวงสาธารณสุขที่เกี่ยวกับเกลือบริโภค น้ำปลา น้ำเกลือปรุงอาหาร และผลิตภัณฑ์ปรุงรส

ที่ได้จากการย่อยโปรตีนของถั่วเหลือง รวมทั้งมีมาตรการ ด้านการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เหล่านี้รองรับ⁽³⁻⁶⁾ สำหรับ มาตรการทางด้านยา มีนโยบายให้องค์การเภสัชกรรม ผลิตยาเม็ดเสริมไอโอดีนประกอบด้วย ไอโอดีน 150 ไมโครกรัม ธาตุเหล็ก 60 มิลลิกรัม และโฟเลท 400 ไมโครกรัม (Triferdine 150®) เพื่อแจกให้กับหญิงตั้งครรรภ์ กินวันละ 1 เม็ดตลอดการตั้งครรรภ์และขณะเลี้ยงลูก ด้วยนมแม่ 6 เดือน นอกจากนี้ยังมีผลิตภัณฑ์วิตามินรวม ผสมเกลือแร่ซึ่งมีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบ ที่มีการใช้เป็น ยาบำรุงสำหรับสตรีมีครรรภ์ก่อนและหลังคลอด ระหว่าง ให้นมบุตร ตลอดจนใช้ในเด็กและผู้สูงอายุ ดังนั้นจะเห็น ได้ว่า แหล่งที่มาของการได้สารไอโอดีนมีหลายทาง ควรต้อง รู้ว่าแต่ละแหล่งนั้นมีไอโอดีนในปริมาณเท่าใดที่แน่นอน และมีการกระจายตัวที่สม่ำเสมอหรือไม่ เพื่อจะได้ทราบ ว่าปริมาณไอโอดีนรวมที่ได้รับนั้นเหมาะสมเพียงพอหรือไม่ สำหรับผู้บริโภคแต่ละวัย ซึ่งมีความต้องการไอโอดีน ที่ไม่เท่ากัน เพราะการได้รับไอโอดีนในปริมาณที่น้อยหรือ มากเกินไป มีผลเสียต่อร่างกายทั้งสิ้น

ผู้วิจัยจึงได้พัฒนาวิธีวิเคราะห์ปริมาณไอโอดีน โดยวิธีสเปกโตรเมทรีแบบ ICP-MS ขึ้น พร้อมตรวจสอบ ความถูกต้องของวิธี เพื่อใช้ตรวจปริมาณไอโอดีนใน ยากลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่ซึ่งมีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบ ประกันคุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ และตอบสนองนโยบายการเสริมสารไอโอดีน ในการป้องกันโรคขาดสารไอโอดีนอย่างยั่งยืนด้วย

วัตถุประสงค์การศึกษา

1. พัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องของวิธี วิเคราะห์ไอโอดีนในยากลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่ โดยวิธี ICP-MS ตามแนวทางของ ICH-Q2 (R1)⁽⁷⁾
2. วิเคราะห์ปริมาณไอโอดีนและความสม่ำเสมอ ของปริมาณไอโอดีน ในยากลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่ ที่มีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบ โดยวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนา และตรวจสอบความถูกต้องแล้ว เพื่อประเมินคุณภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์

วิธีการดำเนินการศึกษา

เครื่องมือและอุปกรณ์

- Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer (ICP-MS) : ผลิตภัณฑ์ของ PerkinElmer SCIEX, Canada, Model ELAN 6000

- Analytical Balance : Model AT261

Deltarange, Mettler Toledo, Switzerland

- Shaker, Vortex mixer

- Screw cap plastic tube 50 ml

- เครื่องแก้ว class A

- แผ่นกรอง (0.2- μ m cellulose acetate membrane filter)

สารมาตรฐานและสารเคมี

- Iodide standard solution 1000 μ g/ml, Sigma-Aldrich, Switzerland

- Tellurium (Te) standard solution 1000 μ g/ml, High-Purity Standards, USA

- Tetramethylammonium hydroxide (TMAH), Sigma-Aldrich, USA

- High-purity water

ตัวอย่าง

ยาเม็ดวิตามินรวมผสมเกลือแร่ที่มีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบ จำนวน 16 ตัวอย่าง โดยเป็นตัวอย่างที่ได้รับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และจากผู้ผลิต

Placebo ประกอบด้วยวิตามินชนิดที่ละลายในน้ำ ชนิดที่ละลายในไขมัน และเกลือแร่ชนิดต่างๆ โดยไม่มีสารไอโอดีน ซึ่งสามารถใช้เป็นตัวแทนของ matrix ได้

วิธีการทดสอบ

ตอนที่ 1 การเตรียมสาร และสภาวะเครื่องมือ

สภาวะเครื่อง ELAN 6000 ICP-MS

ICP RF Power 1300 W

Sweeps/Reading 40

Readings/Replicate 1

Number of Replicates 3

Analytical mass, Iodine (I) 126.900

Internal standard mass,

Tellurium (Te) 127.905

Scan Mode Peak Hopping

Nebulizer Gas Flow 0.85 L/min

Auxiliary Gas Flow 1.13 L/min

Plasma Gas Flow 15.00 L/min

Lens Voltage 6.00 V

การเตรียม Diluent (Te 100 ng/ml in 2% w/v TMAH)

ชั่ง TMAH 20 กรัม ใส่บีกเกอร์ ขนาด 250 มิลลิลิตร ละลายด้วยน้ำ 150 มิลลิลิตร ถ่ายสารละลายที่ได้ลงใน volumetric flask ขนาด 1,000 มิลลิลิตร เติมสารละลายมาตรฐาน Tellurium 100 ไมโครลิตร ปรับปริมาตรจนครบด้วยน้ำ

การเตรียมสารละลายมาตรฐานและการสร้างกราฟมาตรฐาน

1. เตรียม Iodide standard stock solution ความเข้มข้น 5,000 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยปิเปต Iodide standard solution (1,000 μ g/ml) 0.5 มิลลิลิตร ลงใน volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำ

2. ปิเปตสารละลายข้อ 1 ปริมาตร 0.4, 0.7, 1.0, 1.3, 1.6 มิลลิลิตร ลงใน volumetric flask ขนาด 10 มิลลิลิตร จะได้สารละลายมาตรฐานความเข้มข้น 200, 350, 500, 650 และ 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ จากนั้นปิเปตสารละลายมาตรฐานแต่ละระดับความเข้มข้น 0.5 มิลลิลิตร และ diluent 4.5 มิลลิลิตร ลงใน plastic tube เขย่าให้เข้ากันด้วย vortex mixer ประมาณ 1 นาที จะได้สารละลายมาตรฐานความเข้มข้น 20, 35, 50, 65 และ 80 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ นำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง ICP-MS

3. สร้างกราฟมาตรฐานระหว่างความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐานไอโอดีน กับค่าอัตราส่วนของสัญญาณ Iodine (I) ต่อสัญญาณ tellurium (Te) (intensity ratio I/Te)

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

ใส่เม็ดยาจำนวน 5 เม็ด ลงใน volumetric flask ขนาด 250 มิลลิลิตร เติมน้ำ 150 มิลลิลิตร เขย่าด้วยเครื่องเขย่า 30 นาที ปรับปริมาตรด้วยน้ำ กรองผ่านแผ่นกรอง 0.2 ไมโครเมตร ปิเปตสารละลายใส่ที่ได้ 4.0 มิลลิลิตร ลงใน volumetric flask ขนาด 25 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำ จากนั้นปิเปตสารละลายตัวอย่าง 0.5 มิลลิลิตร และ diluent 4.5 มิลลิลิตร ลงใน plastic tube เขย่าให้เข้ากันด้วย vortex mixer ประมาณ 1 นาที นำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง ICP-MS เพื่อวิเคราะห์ปริมาณไอโอดีนเป็นร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลาก

การวิเคราะห์ปริมาณของไอโอดีนในยาแต่ละเม็ด จะใส่ยา 1 เม็ดใน volumetric flask ขนาด 50 มิลลิลิตร และดำเนินการต่อตามวิธีที่กล่าวข้างต้น เพื่อวิเคราะห์ปริมาณไอโอดีนในยาแต่ละเม็ดเป็นร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลาก

ตอนที่ 2 การทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Method validation)

1. การทดสอบความจำเพาะเจาะจง (Specificity)

วิเคราะห์สารละลายที่เตรียมจาก placebo โดยมีขั้นตอนการเตรียมเช่นเดียวกับการเตรียมสารละลายตัวอย่าง ต้องไม่พบการรบกวนการตรวจวิเคราะห์ไอโอดีนจากองค์ประกอบใน placebo

2. การทดสอบความเป็นเส้นตรงและช่วงของการวิเคราะห์ (Linearity and Range)

เตรียมสารละลายมาตรฐานไอโอดีน ความเข้มข้น 200, 350, 500, 650 และ 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จากนั้นปิเปตสารละลายมาตรฐานแต่ละระดับ 0.5 มิลลิลิตร และ diluent 4.5 มิลลิลิตร ลงใน plastic tube เขย่าผสมประมาณ 1 นาที ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 5 ระดับ คือ 20, 35, 50, 65 และ 80 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร นำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง ICP-MS ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของไอโอดีนกับ intensity ratio I/Te คำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r) ต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 0.995

3. การทดสอบความความแม่นยำ (Accuracy)

ทดสอบความแม่นยำของวิธี โดยวิเคราะห์ placebo ที่เติมสารมาตรฐานไอโอดีน (Spiked placebo) แล้วเตรียมสารละลายตามขั้นตอนเช่นเดียวกับการเตรียมสารละลายตัวอย่าง ให้ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 3 ระดับ คือ 24, 48 และ 72 นาโนกรัม ต่อมิลลิลิตร เตรียมความเข้มข้นละ 3 ซ้ำ วิเคราะห์ปริมาณไอโอดีน คำนวณค่าร้อยละของการคืนกลับ (% recovery) ของแต่ละระดับความเข้มข้น หาค่าเฉลี่ยร้อยละของการคืนกลับ (% mean recovery) และค่าร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (% Relative Standard Deviation, %RSD) โดยที่ % mean recovery ต้องอยู่ในช่วง 95.0-105.0 และค่า %RSD ไม่เกิน 5.0

4. การทดสอบความความเที่ยง (Precision)

4.1 ความทวนซ้ำได้ (Repeatability)

วิเคราะห์ปริมาณไอโอดีนในตัวอย่างยาจำนวน 6 ซ้ำ โดยทดสอบในวันเดียวกัน สภาวะเดียวกัน คำนวณปริมาณไอโอดีนต่อเม็ด หาค่าเฉลี่ย และ %RSD โดย %RSD ต้องไม่เกิน 5.0

4.2 Intermediate precision

วิเคราะห์ปริมาณไอโอดีนในตัวอย่างยา โดยนักวิเคราะห์ 2 คน ทดสอบต่างวัน ด้วยเครื่องมือเดียวกัน คนละ 6 ซ้ำ รวมเป็น 12 ซ้ำ คำนวณ %RSD โดย %RSD ไม่เกิน 5.0 โดยนักวิเคราะห์ 2 คน ทดสอบต่างวัน ด้วยเครื่องมือเดียวกัน คนละ 6 ซ้ำ รวมเป็น 12 ซ้ำ คำนวณ %RSD โดย %RSD ไม่เกิน 5.0

5. การทดสอบขีดจำกัดของการวัดเชิงปริมาณ (Limit of Quantitation, LOQ)

ประมาณค่า LOQ โดยใช้สูตร $LOQ = 10 \sigma / S$
 σ = the standard deviation of the response
 S = the slope of the calibration curve
 แล้วทำการทดสอบยืนยันโดยเตรียมสารละลายด้วยวิธี spiked placebo ที่ระดับ LOQ จำนวน 6 ซ้ำ วิเคราะห์ปริมาณไอโอดีน ต้องได้ความแม่นยำและความเที่ยงที่ยอมรับได้

**ตอนที่ 3 การตรวจหาปริมาณไอโอดีนในยา
กลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่**

ตรวจวิเคราะห์ปริมาณไอโอดีนในตัวอย่าง (assay) และความสม่ำเสมอของปริมาณไอโอดีนในยาแต่ละเม็ด (content uniformity) โดยใช้วิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นและผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ในตัวอย่างยาริตามินรวมผสมเกลือแร่ 16 ตัวอย่าง แสดงผล assay เป็นร้อยละของปริมาณที่แจ้ง (% labeled amount, %la.) ประเมินผลโดยใช้มาตรฐานที่กำหนดในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารวิตามินรวมผสมเกลือแร่ ในตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา 34 (USP 34)⁽⁸⁾ ซึ่งเท่ากับ 90.0 – 160.0% la. สำหรับ content uniformity จะวิเคราะห์หาปริมาณไอโอดีนในยาแต่ละเม็ด จำนวน 30 เม็ด แสดงผลเป็นช่วงของ % la. และ %RSD

ผลการทดสอบ

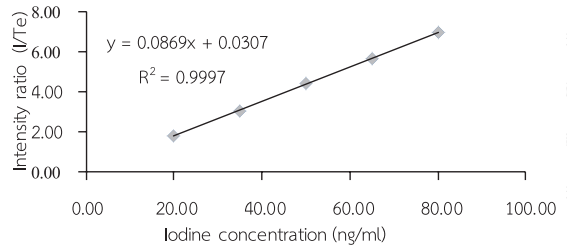
ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

1. การทดสอบความจำเพาะเจาะจง (Specificity)

พบว่าวิตามินและเกลือแร่ต่างๆที่เป็นองค์ประกอบในยากลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่ที่มีจำหน่ายทั่วไป ไม่รบกวนการตรวจวิเคราะห์ไอโอดีน ค่าสัญญาณที่อ่านได้จากสารละลาย placebo ไม่มากกว่าค่าสัญญาณจากสารละลาย blank

2. การทดสอบความเป็นเส้นตรงและช่วงของการวิเคราะห์ (Linearity and Range)

ผลจากการวิเคราะห์สารละลายมาตรฐานไอโอดีน ในช่วง 20 ถึง 80 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร 5 ระดับ ความเข้มข้น พบความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับ intensity ratio I/Te เป็นเส้นตรงตลอดช่วงที่ทดสอบ โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r) เท่ากับ 0.9998 (ภาพที่ 1) และได้ค่า residual sum of square เท่ากับ 0.0723



ภาพที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของไอโอดีนกับ Intensity ratio ของ Iodine และ Tellurium (I/Te)

3. การทดสอบความความแม่นยำ (Accuracy)

ผลการวิเคราะห์ปริมาณไอโอดีน ใน spiked placebo ที่ 3 ระดับความเข้มข้น 24, 48 และ 72 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่าค่าเฉลี่ยของร้อยละของการคืนกลับมีค่าเท่ากับ 102.4 และ %RSD เท่ากับ 0.6 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบความแม่นยำของวิธี (Accuracy)

สารมาตรฐานที่เติม (นาโนกรัม ต่อมิลลิลิตร)	ร้อยละของการคืนกลับ			ค่าเฉลี่ย	%RSD
	1	2	3		
24.024	102.13	102.13	103.58	102.61	0.82
48.048	102.13	102.13	102.61	102.29	0.27
72.072	103.09	101.48	102.13	102.23	0.79
ค่าเฉลี่ย				102.38	0.61

4. การทดสอบความความเที่ยง (Precision)

ผลการศึกษา repeatability ได้ % RSD เท่ากับ 2.7 (ตารางที่ 2) และ intermediate precision ได้ % RSD เท่ากับ 3.8 (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 ผลการทดสอบความทวนซ้ำได้ (Repeatability)

ตัวอย่างที่	ปริมาณไอโอดีน (ไมโครกรัมต่อเม็ด)
1	200.63
2	189.69
3	201.25
4	194.06
5	199.38
6	190.00
ค่าเฉลี่ย	195.83
%RSD	2.70

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบ Intermediate precision

การทดสอบ	ปริมาณไอโอดีน (ไมโครกรัมต่อเม็ด)					
	1	2	3	4	5	6
วันที่ 1						
นักวิเคราะห์ คนที่ 1	200.63	189.69	201.25	194.06	199.38	190.00
วันที่ 2						
นักวิเคราะห์ คนที่ 2	184.38	195.31	196.88	202.19	213.44	201.25
ค่าเฉลี่ย	197.37					
%RSD	3.82					

5. การทดสอบขีดจำกัดของการวัดเชิงปริมาณ (Limit of Quantitation, LOQ)

ได้ค่า LOQ ของวิธี เท่ากับ 4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร คิดเป็น 12.5 ไมโครกรัมต่อกรัมของเม็ดยา ผลการทดสอบความแม่นยำและความเที่ยงที่ระดับ LOQ ได้ %recovery เท่ากับ 100.0 และ %RSD เท่ากับ 5.7 (ตารางที่ 4) โดยที่ความเข้มข้นที่ระดับนี้ ควรมี % mean recovery อยู่ในช่วง 80.0-110.0 และค่า %RSD ไม่เกิน 7.0

ตารางที่ 4 ผลการทดสอบความแม่นยำและความเที่ยงของวิธี ที่ระดับ LOQ

ตัวอย่างที่	สารมาตรฐานที่เติม (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)	ร้อยละของการคืนกลับ
1	4.0	106.72
2	4.0	105.11
3	4.0	100.54
4	4.0	97.04
5	4.0	99.19
6	4.0	91.13
ค่าเฉลี่ย		99.96
%RSD		5.65

ผลการตรวจหาปริมาณไอโอดีนในยาในกลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่

ตัวอย่างยาเม็ดวิตามินรวมผสมเกลือแร่ จำนวน 16 ตัวอย่าง 11 ทะเบียนตำรับยา ซึ่งมีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบ 114.7, 150 และ 200 ไมโครกรัมต่อเม็ด ตรวจพบปริมาณไอโอดีนอยู่ในช่วงร้อยละ 58.2 - 157.0 ของปริมาณที่แจ้ง ผิดมาตรฐาน 3 ตัวอย่าง 3 ทะเบียนตำรับยา สำหรับปริมาณไอโอดีนในยาแต่ละเม็ด พบตั้งแต่ปริมาณต่ำกว่า LOQ จนถึงร้อยละ 3,952 ของปริมาณที่แจ้ง และมี %RSD เท่ากับ 3.3 - 297.8 (ตารางที่ 5)

ตัวอย่าง H ทำการวิเคราะห์ 3 รุ่นการผลิต ซึ่งมีไอโอดีน 150 ไมโครกรัมต่อเม็ด ตรวจพบปริมาณไอโอดีนในช่วงร้อยละ 123.4 - 128.9 ของปริมาณที่แจ้ง ซึ่งเข้ามาตรฐานทั้งหมด ปริมาณไอโอดีนในแต่ละเม็ด พบในช่วงร้อยละ 114.6 - 163.8 ของปริมาณที่แจ้ง และมี %RSD เท่ากับ 3.3 - 8.5 (ตารางที่ 5)



ตารางที่ 5 ผลการตรวจปริมาณไอโอดีน (Assay) และความสม่ำเสมอของปริมาณไอโอดีน (Content uniformity) ในยาวิตามินรวมผสมเกลือแร่

Sample	Lot No.	Iodine content (µg/tab)	Assay (% la.)	Content uniformity (n=30)			
				Mean	Min	Max	%RSD
				(% la.)	(% la.)	(% la.)	
A	1	114.7	63.8	68.6	47.7	146.3	33.2
B	1	114.7	108.2	104.2	73.9	119.6	9.8
C	1	114.7	99.6	97.2	< LOQ	294.3	80.1
	2	114.7	144.3	239.3	< LOQ	3,951.6	297.8
	3	114.7	58.2	97.0	< LOQ	340.7	95.1
D	1	114.7	92.4	100.3	86.1	114.5	8.8
E	1	114.7	104.2	98.9	83.9	119.1	8.8
F	1	150.0	136.9	120.6	111.0	132.7	4.4
	2	150.0	148.0	144.0	131.3	249.4	6.3
G	1	150.0	116.4	127.1	31.5	241.7	53.7
H	1	150.0	123.9	124.3	114.6	147.5	4.9
	2	150.0	123.4	123.3	117.7	132.1	3.3
	3	150.0	128.9	130.3	120.2	163.8	8.6
I	1	200.0	89.5	84.3	78.3	103.1	5.7
J	1	200.0	145.5	141.0	134.0	155.6	3.7
K	1	200.0	157.0	149.2	122.9	157.1	4.4

%la. = % labeled amount

สรุปและวิจารณ์ผล

การวิเคราะห์ไอโอดีนในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารวิตามินรวมผสมเกลือแร่ในตำรายา USP 34⁽⁶⁾ กำหนดไว้ 2 วิธี คือวิธีการไตเตรท กับ sodium thiosulfate ซึ่งมีวิธีการเตรียมตัวอย่างที่ค่อนข้างยุ่งยากและใช้เวลานาน และไม่สามารถนำวิธีนี้มาใช้วิเคราะห์ปริมาณไอโอดีนในแต่ละเม็ดได้เนื่องจากมีปริมาณไอโอดีนต่ำมาก ส่วนอีกวิธีเป็นการวิเคราะห์แบบอัตโนมัติ (Automated Method of Analysis) ซึ่งต้องใช้เครื่องมือเฉพาะ ดังนั้นจึงพัฒนาวิธีวิเคราะห์ไอโอดีนในยากลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่ ซึ่งมีปริมาณน้อยในระดับไมโครกรัม โดยใช้เทคนิค ICP-MS เพราะเป็นเทคนิคที่เหมาะสมสำหรับ

การวิเคราะห์ธาตุในระดับความเข้มข้นต่ำ มีความจำเพาะสูง และใช้เวลาในการวิเคราะห์สั้น พบว่าวิธีที่พัฒนาขึ้น มีความสะดวกไม่ยุ่งยาก เตรียมตัวอย่างโดยการละลายด้วยน้ำ สามารถตรวจวัดได้รวดเร็ว เป็นเทคนิคที่มีความจำเพาะเจาะจงสูง มีความเป็นเส้นตรงในช่วง 20 - 80 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร มีความแม่นยำและความเที่ยงอยู่ในเกณฑ์ยอมรับ ปริมาณต่ำสุดที่ตรวจวัดได้อย่างถูกต้องแม่นยำ เท่ากับ 4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร คิดเป็น 12.5 ไมโครกรัมต่อกรัมของเม็ดยา ซึ่งเมื่อทดสอบความแม่นยำและความเที่ยงที่ระดับความเข้มข้นนี้ พบว่าอยู่ในเกณฑ์ยอมรับได้ คือ มี % mean recovery อยู่ในช่วง

80.0-110.0 และค่า %RSD ไม่เกิน 7.0 วิธีวิเคราะห์นี้เหมาะสมที่จะนำไปใช้ในการตรวจปริมาณไอโอดีนในยา กลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่ และการตรวจปริมาณไอโอดีนในยาแต่ละเม็ดเพื่อดูความสม่ำเสมอของการกระจายตัวของไอโอดีนในผลิตภัณฑ์

จากการตรวจปริมาณไอโอดีนและความสม่ำเสมอของปริมาณไอโอดีนในยาแต่ละเม็ด พบว่ายาตัวอย่าง H จำนวน 3 รุ่นการผลิต มีปริมาณไอโอดีนอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด และมีปริมาณไอโอดีนกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในแต่ละเม็ดยา ซึ่งให้เห็นว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีกระบวนการผลิตที่ดี ตลอดจนมีการควบคุมคุณภาพที่เหมาะสม ดังนั้นผู้บริโภคจะได้รับปริมาณไอโอดีนที่เพียงพอและได้รับในปริมาณที่สม่ำเสมอ แต่ยาวิตามินรวมผสมเกลือแร่อีกจำนวน 13 ตัวอย่าง พบว่ามีปริมาณไอโอดีนในช่วง 58.2 - 157.0% ของปริมาณที่แจ้ง ซึ่งผิดมาตรฐาน 3 ตัวอย่าง 3 ทะเบียนตำรับยา คิดเป็นร้อยละ 23 สำหรับปริมาณไอโอดีนในแต่ละเม็ด พบว่ามีความแตกต่างอย่างมาก โดยพบน้อยกว่าระดับที่ตรวจได้ จนถึง 3,952% ของปริมาณที่แจ้ง นั่นคือมียาบางเม็ดที่มีไอโอดีนปริมาณน้อยมากจนตรวจไม่พบ ในขณะที่ยาบางเม็ดมีปริมาณไอโอดีนมากถึง 40 เท่าของปริมาณที่แจ้งไว้ บนฉลาก จะเห็นได้ว่ายากลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่มีปัญหาระดับปริมาณไอโอดีนที่แจ้งบนฉลาก ตลอดจนความสม่ำเสมอของปริมาณไอโอดีนในยาแต่ละเม็ดด้วย ซึ่งเป็นเรื่องสำคัญเพราะผู้บริโภคจะได้รับปริมาณไอโอดีนในระดับที่ไม่สม่ำเสมอ การได้รับไอโอดีนในปริมาณที่มากเกินไปหรือน้อยไปจะก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายทั้งสิ้น หากได้รับไอโอดีนไม่เพียงพอจะเกิดความผิดปกติของร่างกายและสติปัญญา โดยเฉพาะหญิงตั้งครรภ์ที่ขาดสารไอโอดีนจะทำให้เด็กที่เกิดมามีปัญหาทางสมองได้ หากได้รับสารไอโอดีนมากเกินไปจะทำให้เกิดภาวะไทรอยด์ทำงานเกิน (hyperthyroidism) และ hypothyroidism และก่อให้เกิดผลเสียต่อการทำงานต่างๆ ของร่างกายได้ ดังนั้น

การควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ที่มีสารไอโอดีนเป็นองค์ประกอบเหล่านี้จึงมีความสำคัญมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบ่งใช้กับสตรีมีครรภ์ สตรีในระยะให้นมบุตร ตลอดจนผู้สูงอายุ

ผลิตภัณฑ์วิตามินรวมผสมเกลือแร่ที่จำหน่ายในประเทศไทยต้องขึ้นทะเบียนเป็นยา แต่จัดเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในบางประเทศ และในตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USP) ซึ่งผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจะมีข้อกำหนดด้านคุณภาพเข้มงวดน้อยกว่าผลิตภัณฑ์ที่จัดเป็นยา ใน USP 34 จะกำหนดมาตรฐานของปริมาณไอโอดีนในผลิตภัณฑ์วิตามินรวมผสมเกลือแร่ เท่ากับ 90.0-160.0% ของปริมาณที่แจ้ง และกำหนดให้หาความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยของเม็ดยา ในขณะที่ข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ที่เป็นยา หากตัวยามีปริมาณน้อยกว่า 25 มิลลิกรัมหรือน้อยกว่า 25% ของน้ำหนักเม็ดยา ต้องตรวจวิเคราะห์ความสม่ำเสมอของปริมาณยาในแต่ละเม็ด⁽⁹⁾ แต่ผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ในประเทศไทยส่วนใหญ่ยังไม่ได้กำหนดเรื่องความสม่ำเสมอของปริมาณยา จากการศึกษา จึงพบปัญหาความสม่ำเสมอของปริมาณไอโอดีนในยาแต่ละเม็ดมากถึงร้อยละ 62 ข้อมูลนี้จะทำให้ผู้ผลิตทราบถึงปัญหาคุณภาพ ซึ่งน่าจะเกิด จากกระบวนการผลิตที่ไม่สามารถทำให้องค์ประกอบที่มีปริมาณน้อยมีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอจะได้พัฒนาปรับปรุงกระบวนการผลิตเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพมาตรฐานและปลอดภัย นอกจากนี้จะเป็นข้อมูลสำหรับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ในการพิจารณาข้อกำหนดและมาตรฐานที่เหมาะสม สำหรับยากลุ่มวิตามินรวมผสมเกลือแร่ที่มีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบ ตลอดจนกำกับให้มีการควบคุมคุณภาพที่ดี เพื่อสร้างความมั่นใจให้ผู้บริโภคว่าจะได้รับปริมาณไอโอดีนที่ถูกต้อง เพียงพอ และสม่ำเสมอตลอดการใช้ยา เป็นการประกันคุณภาพและความปลอดภัยสำหรับประชาชน

เอกสารอ้างอิง

1. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. (WHO/NHD/01.1), 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2001.
2. จูรีรัตน์ ห่อเกียรติ. บทบาทของออย.และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในการป้องกันและแก้ไขปัญหาระบาดสารไอโอดีน วารสารอาหารและยา 2554 : 18 : 4-8
3. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง เกล็ดือบริโภค. ลงวันที่ 16 มีนาคม พ.ศ. 2554
4. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง น้ำเกลือปรุงอาหาร. ลงวันที่ 27 กันยายน พ.ศ. 2553
5. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง น้ำปลา. (ฉบับที่ 2) ลงวันที่ 27 กันยายน พ.ศ. 2553
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ผลิตภัณฑ์ปรุงรสที่ได้จากการย่อยโปรตีนของถั่วเหลือง. (ฉบับที่ 2) ลงวันที่ 27 กันยายน พ.ศ. 2553
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Geneva: ICH; 2005.
8. U.S. Pharmacopeia – National Formulary. Dietary Supplements: Oil- and Water- Soluble Vitamins with Minerals Tablets. 34th ed. Rockville, MD.: The United States Pharmacopeial Convention; 2011. p. 1323-1347.
9. U.S. Pharmacopeia – National Formulary. <905> Uniformity of dosage units. 34th ed. Rockville, MD.: The United States Pharmacopeial Convention; 2011. p. 403-406

