

25.1

มกราคม-เมษายน 2562

ISSN 0858-6454

สารตำรายา

Pharmacopoeial Newsletter

กลุ่มจัดทำตำรายาของประเทศไทย

สำนักยาและวัตถุเสพติด

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

วารสารยา

Pharmacopoeial Newsletter

ที่ปรึกษา	สุรัชนี้ เศวตศิลา, นันทนา สิทธิชัย, นิตาพรรณ เรืองฤทธิพันธ์
บรรณาธิการอำนวยการ	สิริชัย กระจ่างศรี
บรรณาธิการ	ศศิวิมล พัฒเสมา
ผู้ช่วยบรรณาธิการ	กรวิกา จารุพันธ์, สันติ นิ่มน้อย, ธนิตา ปัทมจินดา, ษษิมล บุญทวี
คณะที่ปรึกษาด้านวิชาการ	วัลลภา ทาทอง ภาคภูมิ เต็งอำนวย คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สันทนา สุธาดารัตน์ คณะศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรามคำแหง มนัส อัดตวิชัย ศศิตา อยู่สุข วิมลณี คงสุข สำนักยาและวัตถุเสพติด ศิริวรรณ ชัยสมบูรณ์พันธ์ ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 5 สมุทรสงคราม

เจ้าของ	สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
สำนักงาน	กลุ่มจัดทำตำรายาของประเทศไทย สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซอยโรงพยาบาลบาราศนราตราบ นนทบุรี 11000 โทร. 0-2951-0000 ต่อ 99120 โทรสาร 0-2580-5733

วัตถุประสงค์

- เป็นสื่อเผยแพร่ผลงานของกลุ่มจัดทำตำรายาของประเทศไทย คณะกรรมการจัดทำตำรายาของประเทศไทยและคณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้อง
- เสนอความก้าวหน้าในการปรับปรุงแก้ไขตำรายาของต่างประเทศและตำรายาของประเทศไทย
- เผยแพร่ความรู้เรื่องยา วิทยาศาสตร์การแพทย์และวิชาการที่เกี่ยวข้อง
- เป็นสื่อกลางในการแสดงความคิดเห็นของผู้ใช้และผู้จัดทำตำรายาของประเทศไทย

การส่งเรื่องลงพิมพ์ในสารตำรายา

สารตำรายารับจัดพิมพ์บทความประเภทต่างๆ ดังนี้

1. **นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)** เป็นรายงานผลการวิจัยด้านเภสัชศาสตร์ แพทยศาสตร์ วิทยาศาสตร์ การแพทย์ และวิทยาศาสตร์ทั่วไปที่ยังไม่เคยพิมพ์ที่ใดมาก่อน
2. **บทความปริทัศน์ (Review Article)** เป็นบทความที่เรียบเรียงจากผลงานด้านวิทยาศาสตร์ที่เคยพิมพ์มาแล้ว กล่าวถึงความก้าวหน้าของเรื่องนั้น โดยเฉพาะ
3. **รายงานวิจัยสั้น (Short Communications)** เป็นบทความที่เรียบเรียงจากรายงานผลทางห้องปฏิบัติการ ด้านเภสัชศาสตร์ แพทยศาสตร์ วิทยาศาสตร์ และวิทยาศาสตร์ทั่วไปที่ยังไม่เคยพิมพ์ที่ใดมาก่อน
4. **ภาคสารสังเขป (Abstract)** เป็นการแปลเรื่องย่อของบทความด้านวิทยาศาสตร์ที่พิมพ์แล้วและเป็นเรื่องที่มีสาระสำคัญน่าสนใจ
5. **ข่าววิทยาศาสตร์ (Scientific News)** เป็นบทความสั้นๆ เกี่ยวกับวิทยาศาสตร์ทั่วไปที่กำลังอยู่ในความสนใจ
6. **ปกิณกะ (Miscellaneous)** เป็นความรู้จากประสบการณ์ทางด้านเภสัชศาสตร์ วิทยาศาสตร์การแพทย์ และความรู้ทั่วไป

หลักเกณฑ์การเขียนต้นฉบับ

1. บทความทุกประเภทจะเขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษก็ได้ เพื่อความสะดวกอาจจัดส่งต้นฉบับใน แผ่นดิสก์คอมพิวเตอร์ โดยบันทึกเป็นแฟ้มของโปรแกรม MS Word
2. บทความที่เป็นรายงานการวิจัย (original article) ต้องมีบทคัดย่อ (abstract) ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ท้ายบทคัดย่อให้มีคำสำหรับทำดัชนี (key word) ไม่เกิน 5 คำ เป็นภาษาอังกฤษและให้จัดโครงสร้างของบทความ เรียงตามลำดับดังนี้ บทนำ (Introduction) วัสดุและวิธีการ (Materials and Methods) ผลการวิจัย (Results) วิจารณ์ผล (Discussion) บทสรุป (Conclusion) และเอกสารอ้างอิง (References)
3. การอ้างอิงเอกสารให้ใช้หมายเลขกำกับ และเรียงตามลำดับของการอ้างอิง ชื่อย่อของวารสาร ให้ใช้ตาม U.S. National Library of Medicine in Index Medicus และคู่มือการเตรียมบทความและรายงานทางวิทยาศาสตร์เพื่อตีพิมพ์ ในวารสารของสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ
4. การเขียนเอกสารอ้างอิงให้เรียงลำดับตามตัวอย่าง
 - (1) Beckett, A.H. and Stenlake, J.B. 1988. Practical Pharmaceutical Chemistry, 4th ed. Part I. The Athlone Press, London. P.26-7.
 - (2) Carmona, M., Silva, M. and perezbendito, D. 1992. Determination of Nitrazepam in Tablets. Analytical Letters. 25(7): 1261-74.
 - (3) เต็ม สมิตินันท์. 2533. ชื่อพันธุ์ไม้แห่งประเทศไทย. กรมป่าไม้ บางเขน กรุงเทพฯ. หน้า 67-8.

การส่งบทความ

ผู้เขียนส่งต้นฉบับจริง 1 ชุด กองบรรณาธิการถือสิทธิ์ในการปรับปรุงแก้ไขเพื่อความสมบูรณ์ของบทความ โดยจะแจ้งให้ผู้เขียนทราบอีกครั้ง

บรรณาธิการแถลง

สารตำรายาปีที่ 25 ฉบับที่ 1 ขอนำเสนอบทความนิพนธ์ต้นฉบับ 2 เรื่อง เรื่องแรกเป็นการพัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์เคอร์คูมินจากขมิ้นชันด้วยยูพีแอลซี โดย ญญ.ปิติกาญจน์ กาญจนพฤกษ์ ญญ.อมร สหเมธาพัฒน์ และญญ.เมทินี หลิมศิริวงษ์ โดยการศึกษานี้ได้พัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ในหัวข้อต่างๆ เช่น ความจำเพาะเจาะจงของวิธี ความแม่นยำของวิธี ความเที่ยงและความทนของวิธี สามารถนำไปใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจเอกลักษณ์และหาปริมาณ curcumin ในวัตถุดิบ curcumin รวมทั้ง curcuminoids ในขมิ้นชันแคปซูลได้ และนิพนธ์ต้นฉบับเรื่อง การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุดิบด้วยวิธีโพเทนชิโอเมตริกไทเทรชันในสถานะปราศจากน้ำ โดย ญญ.จารุบล ชัยชนะ ญญ.เมทินี หลิมศิริวงษ์ ญญ.ปิติกาญจน์ กาญจนพฤกษ์ และ ญญ.ปัทมาพร แซ่มแซมดาว โดยการศึกษานี้ได้พัฒนาวิธีที่มีความถูกต้อง ง่าย รวดเร็ว มีความแม่นยำ ความเที่ยง ความทน ให้ผลการวิเคราะห์ที่มีความน่าเชื่อถือ มีความเหมาะสมและสามารถใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุดิบเพื่อหาค่ากำหนดสำหรับผลิตสารมาตรฐาน กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยไม่จำเป็นต้องใช้สารมาตรฐานปฐมภูมิเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์เป็นสารเทียบ นอกจากนี้ยังมีรายงานวิจัยสั้น เรื่อง ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก ระหว่างปี 2561-2562 โดย ญญ.วิชรณีย์ ทองสีมา และ ญญ.ณปภา สิริสุภกฤตกุล เพื่อศึกษาสถานการณ์การใส่สารปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยรวบรวมข้อมูลจากตัวอย่างที่ถูกส่งตรวจจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และเป็นของกลางในการดำเนินคดี ระหว่างปี 2561-2562 ส่วนผลการศึกษาจะเป็นเช่นไรนั้น ติดตามอ่านได้ในบทความ สำหรับเรื่องสุดท้ายของสารตำรายาฉบับนี้ เป็นการรายงานกิจกรรมในการจัดทำตำรายาของประเทศไทย ที่ภูมิปัญญาเสนอเรื่อง Thai Herbal Pharmacopoeia Application ผู้การเข้าถึงมาตรฐานสมุนไพรไทย รายงานโดย ภก.สันติ นิ่มน้อย และ ญญ.ษย์พิมล บุญทวี นับเป็นข่าวดีที่ทำให้ผู้ใช้ตำรายามาตรฐานยาสมุนไพรไทยสามารถเข้าถึงข้อมูลผ่านระบบ internet ในรูปแบบ website ที่ใช้กับคอมพิวเตอร์และรูปแบบ application ที่ใช้กับมือถือทั้งระบบ Android และ iOS โดยจะมีเมนูการใช้งานเช่นเดียวกับรูปแบบตำรายาแบบเล่ม ที่ท่านจะสามารถสืบค้นข้อมูลได้ทุกที่ทุกเวลาที่ต้องการ

สุดท้ายนี้คณะบรรณาธิการวารสารสารตำรายาขอขอบคุณผู้ทบทวน (Reviewer) ที่ได้พิจารณา ให้คำแนะนำ และข้อเสนอแนะต้นฉบับบทความก่อนลงตีพิมพ์เผยแพร่ ขอขอบคุณผู้เขียนทุกท่านที่เผยแพร่ผลงานเพื่อเป็นวิทยาทาน รวมทั้งผู้อ่านทุกท่านที่สนับสนุนมาโดยตลอด หากพบข้อผิดพลาดประการใดทางคณะบรรณาธิการฯ ต้องขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ Original Article

- << การพัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์เคอร์คูมินจากขมิ้นชันด้วยยูพีแอลซี 1
(Development and Validation of UPLC Method for Analysis of Curcumin)
- << การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุดิบ 16
ด้วยวิธีโพเทนชิโอเมตริกไทเทรชันในสภาวะปราศจากน้ำ
(Method Validation for the Determination of Methamphetamine Hydrochloride in Raw Material
by Non-Aqueous Potentiometric Titration)

รายงานวิจัยสั้น Short Communication

- << ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก ระหว่างปี 2561-2562 29
(Drug and Psychotropic Substances Adulteration in Dietary Supplements for Weight Loss During 2018-2019)

ปกิณกะ Miscellaneous

- << รายงานกิจกรรมในการจัดทำตำรายาของประเทศไทย 43
(Report of Activities in the Thai Pharmacopoeia Establishment)

การพัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องวิธีวิเคราะห์เคอร์คูมินจากขมิ้นชันด้วยยูพีแอลซี
(Development and Validation of UPLC Method for Analysis of Curcumin)

ปติกาญจน์ กาญจนพฤษ์*
อมร สหเมธาพัฒน์*
เมทินี หลิมศิริวงษ์*

Abstract The Ultra Performance Liquid Chromatography method was developed and validated using diode array detector and mass spectrometer to determine the content of curcumin. The chromatographic conditions were: ACQUITY UPLC BEH C18 2.1 × 100 mm, 1.7 μm column, mixture of 0.1% formic acid in water and acetonitrile (60:40, v/v) as a mobile phase, flow rate 0.5 ml/min and UV detector 420 nm. The chromatogram showed suitability of chromatographic system which conformed to the United States Pharmacopoeia 39th revision (USP39) requirements. The selectivity and specificity of method was assessed by separation of curcumin from other substances in curcuminoids. The developed method showed good accuracy, precision, linearity and range including robustness according to the USP and ICH guidelines. The validated method could be used as the reference method for assay of curcumin substance in curcumin bulk material and curcuminoids capsules.

Key words : Curcumin, Curcuminoids, *Curcuma longa* L., UPLC

บทคัดย่อ วิธีวิเคราะห์ Curcumin ที่พัฒนาขึ้นโดยใช้เครื่อง Ultra Performance Liquid Chromatography ใช้ detector ชนิด diode array ร่วมกับ mass spectrometer ใช้คอลัมน์ ACQUITY UPLC BEH C18 ขนาด 2.1×100 มิลลิเมตร บรรจุอนุภาคขนาด 1.7 ไมโครเมตร สารละลายตัวพาประกอบด้วยสารละลาย 0.1% formic acid และ acetonitrile อัตราส่วน 60 ต่อ 40 อัตราการไหล 0.5 มิลลิิตรต่อนาที และตรวจวัดด้วยยูวีความยาวคลื่น 420 นาโนเมตร วิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นนี้มีความเหมาะสมของระบบโครมาโทกราฟีตามข้อกำหนดของตำราของสหรัฐอเมริกาฉบับที่ 39 (USP39) มีความเฉพาะเจาะจงของวิธี สามารถแยก curcumin ออกจากสารอื่นๆในกลุ่ม curcuminoids ได้อย่างมีประสิทธิภาพ มีความแม่นยำและความเที่ยง ความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์ รวมทั้งความคงทนต่อสภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงตามหลักเกณฑ์การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ของ USP และ ICH guidelines วิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถนำไปใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจเอกลักษณ์และหาปริมาณ curcumin ในวัตถุดิบ curcumin รวมทั้ง curcuminoids ในขมิ้นชันแคปซูลได้

กุญแจคำ: เคอร์คูมิน, เคอร์คูมินอยด์, ขมิ้นชัน, ยูพีแอลซี

บทนำ

ในปัจจุบันสมุนไพรได้รับความสนใจในการเลือกใช้เป็นยา เครื่องสำอาง และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมากขึ้น ประเทศไทยมีสมุนไพรที่มีสรรพคุณทางยาหลายชนิดเหมาะที่จะนำไปพัฒนาเพิ่มคุณค่าและนำเข้าสู่กระบวนการแปรรูปเป็นผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้รัฐบาลยังส่งเสริมการใช้สมุนไพรเพื่อทดแทนยาแผนปัจจุบันตามแผนยุทธศาสตร์ชาติ 20 ปี ด้านสาธารณสุข และส่งเสริมอุตสาหกรรมการผลิตสมุนไพรเพื่อการส่งออกไปยังต่างประเทศ

ขมิ้นชัน *Curcuma longa* L. เป็นหนึ่งในสมุนไพรที่ได้รับการส่งเสริมให้ใช้เพื่อทดแทนยาแผนปัจจุบันซึ่งบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (1) องค์ประกอบทางเคมีที่สำคัญในเหง้าขมิ้นชันประกอบด้วย สารในกลุ่มน้ำมันหอมระเหย และสารกลุ่ม curcuminoids ซึ่งประกอบด้วยสาร curcumin, desmethoxycurcumin และ bisdesmethoxycurcumin (2) จากการศึกษาพบว่าสาร curcuminoids ในเหง้าขมิ้นชัน มีฤทธิ์ที่เป็นประโยชน์ เช่น ฤทธิ์ด้านการอักเสบ ฤทธิ์ป้องกันและรักษาแผลในกระเพาะอาหาร ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ เป็นต้น (3-6) ทำให้ปัจจุบันมีการนำขมิ้นชันมาผลิตเป็นยา อาหารเสริม และเป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางรูปแบบต่างๆ อย่างกว้างขวาง อย่างไรก็ตามการนำสมุนไพรมาเป็นยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร จำเป็นต้องมีการควบคุมคุณภาพของสมุนไพร มีการควบคุมปริมาณสารสำคัญให้คงที่ เพื่อให้อุ่นใจในคุณภาพของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้น

การควบคุมคุณภาพวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ขมิ้นชัน ตามตำราของสหรัฐอเมริกาฉบับที่ 39 (USP39) (7) กำหนดให้วิเคราะห์หาปริมาณของ curcuminoids ในวัตถุดิบจากเหง้า (Turmeric) ผงละเอียดของเหง้า (Powdered Turmeric) สารสกัดจากเหง้า (Powdered Turmeric Extract) วัตถุดิบเคอร์คูมินอยด์ (Curcuminoids) เม็ดยาขมิ้นชัน (Curcuminoids tablets) และแคปซูลขมิ้นชัน (Curcuminoids capsules) โดยคำนวณปริมาณ curcuminoids ในรูปของผลรวมของปริมาณ curcumin, desmethoxycurcumin และ bisdesmethoxycurcumin ด้วยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ใช้เครื่องตรวจวัดชนิด UV และกำหนดให้ใช้สารละลายตัวพา (mobile phase) เป็นสารละลายผสมของ citric acid และ tetrahydrofuran (THF) ซึ่ง THF เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีกลิ่นฉุน ค่อนข้างอันตรายต่อมนุษย์และสิ่งแวดล้อม นอกจากนี้ยังเป็นตัวทำละลายที่ไม่นิยมใช้กับ mass detector เนื่องจากเป็นสารไวไฟสูง (8-9) และวิธีมาตรฐานตาม USP39 นี้ใช้เวลานานในการวิเคราะห์ต่อการฉีดหนึ่งครั้งประมาณ 20 นาที ทำให้เวลาในการวิเคราะห์ต่อตัวอย่างใช้เวลาหลายชั่วโมง และยังไม่สามารถตรวจเอกลักษณ์สารที่ elute ออกมาอย่างต่อเนื่องด้วย mass spectrometer ซึ่งในปัจจุบันเทคนิค mass spectrometry เป็นเทคนิคที่นิยมใช้ในงานวิจัยและงานตรวจวิเคราะห์หมากมายทั้งในงานตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ การวิเคราะห์

หาปริมาณและสิ่งปนเปื้อน ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงได้พัฒนาวิธีวิเคราะห์ด้วย Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC) ที่สามารถใช้ได้กับทั้งเครื่องตรวจวัด UV detector และ mass detector

วิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นเป็นการวิเคราะห์โดยใช้เครื่อง UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) ใช้ detector ชนิด Diode array ร่วมกับ Mass spectrometer โดย UPLC เป็นเทคนิคในการแยกสารซึ่งมีหลักการเช่นเดียวกับ HPLC แต่มีประสิทธิภาพในการแยกที่ดีกว่า โดยใช้คอลัมน์ที่มีขนาดเล็กและบรรจุอนุภาคขนาดเล็กและใช้อัตราการไหลของ mobile phase ต่ำ ซึ่งคอลัมน์และตัวเครื่องสามารถทนต่อความดันได้ถึงระดับ 15,000 psi นอกจากนี้ยังใช้สารตัวอย่างในการวิเคราะห์น้อยและตรวจวัดด้วย detector ที่มีความไวสูง จึงได้ผลการวิเคราะห์ที่มีความแม่นยำ (Accuracy) และความเที่ยง (Precision) สูง มี retention time สั้นและสามารถแยกพีคออกจากกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ (10) ส่วนชนิดของ mobile phase ใช้สารละลายที่เหมาะสมสามารถใช้ได้กับ mass spectrometer ในการตรวจเอกลักษณ์สารสำคัญ โดยใช้ mass spectrometer และ diode array detector เพื่อยืนยันชนิดและความบริสุทธิ์ของสารที่แยกออกมาแต่ละพีคด้วย

วัสดุและวิธีการ

1. สารมาตรฐาน

- Curcumin USP reference standard Lot F0H127 ความบริสุทธิ์ร้อยละ 99.0 เมื่อกำหนดสภาพปกติ (as is basis)
- Curcuminoids USP reference standard Lot F0H161 ซึ่งประกอบด้วย Curcumin, Desmethoxycurcumin และ

Bisdesmethoxycurcumin

2. ตัวอย่าง

วัตถุดิบ Curcumin Lot no. RSC6101214 ผลิตโดยศูนย์สารมาตรฐานยาและวัตถุเสพติด

3. เครื่องมือและอุปกรณ์

Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC) (Waters, USA) ใช้ detector ชนิด Diode array detector และ Mass spectrometer

คอลัมน์ - ACQUITY UPLC BEH C18 ขนาด 2.1 × 100 มิลลิเมตร บรรจุอนุภาคขนาด 1.7 ไมโครเมตร (Waters, USA) Lot No. 0216330731 และ 0128153184

4. สารเคมี

Acetonitrile HPLC, Tetrahydrofuran HPLC, Ethyl alcohol AR, Formic acid AR, Citric acid AR, Hydrochloric acid 37% AR, Sodium hydroxide AR, Hydrogen peroxide 30% AR, Purified water type I.

การทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Method Validation)

1. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์ (Method development)

การพัฒนาวิธีวิเคราะห์เพื่อตรวจเอกลักษณ์และหาปริมาณของ curcumin โดยใช้ UPLC-PDA-MS โดยปรับเปลี่ยนชนิดของสารละลายตัวจาก THF เป็น acetonitrile และเปลี่ยนชนิดของกรดจาก citric acid เป็น formic acid เพื่อให้เหมาะสมกับคุณสมบัติการละลายของ curcumin และสามารถเข้ากับ mass spectrometer ได้ และใช้คอลัมน์ C18 ขนาดอนุภาคเล็ก 1.7 ไมโครเมตร เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการแยกสาร curcumin, desmethoxycurcumin และ bisdesmethoxycurcumin ออกจากกันได้ดีขึ้น โดยใช้ระยะเวลาสั้นลงในการฉีดแต่ละครั้ง และสามารถใช่วิธีนี้ในการยืนยันชนิดและความบริสุทธิ์ของ curcumin ด้วย detector ชนิด diode array ร่วมกับ mass spectrometer ได้

2. การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Method validation)

เมื่อพัฒนาวิธีวิเคราะห์ของการหาปริมาณสาร curcumin จนได้สภาวะของเครื่องและระบบโครมาโทกราฟที่เหมาะสมแล้ว ทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ตามหลักเกณฑ์ตำรายา USP (7) และ ICH guidelines (11) โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

2.1 การเตรียมสารละลาย

- สารละลายตัวทำละลายประกอบด้วย 0.1% formic acid และ acetonitrile อัตราส่วน 60 : 40
- ตัวทำละลายเริ่มต้น ได้แก่ acetonitrile
- ตัวทำละลาย ได้แก่ 0.1% formic acid และ acetonitrile อัตราส่วน 60 : 40

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

- เตรียมสารละลายมาตรฐานเริ่มต้น Curcumin (Standard stock solution) ความเข้มข้น 0.4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในตัวทำละลายเริ่มต้น
- สารละลายมาตรฐานตรวจสอบความเหมาะสมของระบบ
 - (1) เตรียมสารละลายมาตรฐาน Curcumin ความเข้มข้น 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรจากสารละลายมาตรฐานเริ่มต้นโดยการเจือจางด้วยตัวทำละลาย
 - (2) เตรียมสารละลายมาตรฐาน Curcuminoids ความเข้มข้น 0.4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในตัวทำละลายเริ่มต้น และเจือจางให้ได้ความเข้มข้น 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรด้วยตัวทำละลาย

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

เตรียมสารละลายตัวอย่าง Curcumin ความเข้มข้น 0.4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในตัวทำละลายเริ่มต้นแล้วเจือจางด้วยตัวทำละลายให้ได้สารละลายตัวอย่าง Curcumin ความเข้มข้น 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

2.2 วิธีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ความเหมาะสมของระบบโครมาโทกราฟ (Chromatographic system suitability)

ทดสอบความเหมาะสมของระบบโครมาโทกราฟ ด้วยสารละลายมาตรฐาน Curcuminoids และสารละลายมาตรฐาน Curcumin ตรวจสอบพารามิเตอร์ต่างๆ ได้แก่ %RSD, retention time (RT), theoretical plate, tailing factor และ resolution ซึ่งคำนวณตามวิธีของ USP (7) โดยค่า resolution ระหว่างพีค curcumin กับ desmethoxycurcumin และระหว่างพีค desmethoxycurcumin กับ bisdesmethoxycurcumin ไม่น้อยกว่า 2.0, ค่า tailing factor ไม่เกิน 1.5 และ theoretical plate ไม่น้อยกว่า 5,000 เพื่อแสดงความเหมาะสมของระบบที่ใช้ รวมทั้งตรวจเอกลักษณ์ของสารแต่ละชนิดจากการดู RT, UV spectrum และ mass spectrum ของสารแต่ละพีค

ความจำเพาะเจาะจงของวิธี (Selectivity / Specificity)

เตรียมสารละลายตัวอย่าง Curcumin ความเข้มข้น 0.4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร นำมา 1 มิลลิลิตร ทำให้สลายตัวด้วยสภาวะต่างๆ แล้วปรับปริมาตรให้เป็น 10 มิลลิลิตรด้วยตัวทำละลาย นำมาฉีดซ้ำ 2 ครั้ง ตรวจสอบการสลายตัวที่เกิดขึ้น ค่า retention time และ resolution ของสารสลายตัวที่เกิดขึ้นจะต้องแยกจาก Curcumin อย่างชัดเจนโดยสภาวะต่างๆ ที่ทำให้สลายตัว (Stress conditions) (11-12) ได้แก่

- (1) เติม 1 N hydrochloric acid จำนวน 1 มิลลิลิตร ตั้งไว้ 6 ชั่วโมง
- (2) เติม 0.1 N sodium hydroxide จำนวน 0.5 มิลลิลิตร ตั้งไว้ 2 ชั่วโมง
- (3) เติม 30% hydrogen peroxide จำนวน 1 มิลลิลิตร ตั้งไว้ 1 ชั่วโมง
- (4) ตั้งไว้ให้ถูกแสงแดด 60 นาที
- (5) ตั้งที่อุณหภูมิ 90 °C นาน 6 ชั่วโมง

ความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์ (Linearity and Range)

เตรียมสารละลายมาตรฐาน Curcumin ความเข้มข้น 20, 30, 40, 50 และ 60 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ฉีดสารละลายแต่ละระดับความเข้มข้นซ้ำ 6 ครั้ง นำค่าเฉลี่ยของแต่ละระดับ มาสร้างกราฟมาตรฐานหาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ Curcumin กับพื้นที่ใต้พีคของ Curcumin คำนวณค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (correlation coefficient) ค่าความลาดเอียงของกราฟ (slope) และจุดที่เส้นกราฟตัดแกน Y (intercept) ทดสอบสร้างเส้นกราฟมาตรฐานซ้ำ 3 วัน เพื่อศึกษาความเป็นเส้นตรงของระบบโครมาโทกราฟ (Linearity of system)

ความแม่นยำ (Accuracy)

ฉีดสารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่าง Curcumin ความเข้มข้น 20, 40 และ 60 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เตรียมแต่ละระดับความเข้มข้นจำนวน 3 ซ้ำ และฉีดซ้ำ 3 ครั้ง คำนวณปริมาณ Curcumin ที่ตรวจพบในแต่ละระดับจากเส้นกราฟมาตรฐานในวันเดียวกัน คำนวณร้อยละของการคืนกลับ (%recovery) ในทุกระดับความเข้มข้น ควรอยู่ในช่วงร้อยละ 97-103 (11) และค่าร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (% RSD) ไม่เกิน 2.0

ความเที่ยง (Precision)

1. ความทวนซ้ำได้ (Repeatability)

(1) ความเที่ยงของระบบ (System precision) ฉีดสารละลาย Curcumin ความเข้มข้น 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 3 ตัวอย่าง แต่ละตัวอย่างฉีดซ้ำ 6 ครั้ง คำนวณ % RSD ของพื้นที่ใต้พีคของ Curcumin โดย % RSD ไม่ควรเกินร้อยละ 2.0

(2) ความเที่ยงของวิธี (Method precision) คำนวณ % RSD ของร้อยละของการคืนกลับของสารละลายตัวอย่างทั้ง 3 ระดับความเข้มข้นของการทดสอบความแม่นยำ โดย % RSD ไม่ควรเกินร้อยละ 2.0

2. Intermediate Precision

ฉีดสารละลายตัวอย่างที่มีความเข้มข้นของ Curcumin 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการทดสอบ 2 วันละ 10 ตัวอย่าง แต่ละตัวอย่างฉีดซ้ำ 2 ครั้ง โดยใช้นักวิเคราะห์ 2 คน และเครื่องมือ 2 เครื่อง คำนวณร้อยละของ Curcumin, % RSD ของแต่ละวันและ % RPD ระหว่างวัน ไม่ควรเกินร้อยละ 2

ความคงสภาพของสารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่าง

ฉีดสารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่าง Curcumin ความเข้มข้น 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรทุกๆ 1 ชั่วโมงเป็นเวลา 24 ชั่วโมงติดต่อกัน ที่อุณหภูมิห้อง คำนวณปริมาณของ Curcumin เปรียบเทียบกับปริมาณที่ 0 ชั่วโมง โดยให้ปริมาณที่ 0 ชั่วโมงเป็น 100% ปริมาณที่พบในเวลาต่างๆ ไม่ควรน้อยกว่า 98% เพื่อดูความคงสภาพของสารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่าง ในระหว่างทำการทดสอบ

ความคงทน (Robustness)

1. ผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงสภาวะของระบบ UPLC

ทดสอบโดยการฉีดสารละลายมาตรฐาน Curcumin เพื่อตรวจสอบความเหมาะสมของระบบในขณะที่ทำการเปลี่ยนแปลงสภาวะต่างๆ ของเครื่อง UPLC ดังนี้

(1) การใช้คอลัมน์ ACQUITY UPLC BEH C18 ขนาด 2.1 x 100 มิลลิเมตร บรรจุอนุภาคขนาด 1.7 ไมโครเมตร จำนวน 2 รุ่นผลิตได้แก่ Lot No. 0216330731 และ Lot No. 0128153184

(2) อัตราการไหลของ mobile phase 0.45, 0.50 และ 0.55 มิลลิลิตรต่อนาที

(3) อุณหภูมิของคอลัมน์ ทดสอบโดยใช้อุณหภูมิ 38 °C, 40 °C และ 42 °C

(4) ปริมาตรของสารละลายที่ฉีด ใช้ 1.0, 2.0 และ 3.0 ไมโครลิตร

(5) สัดส่วนของ mobile phase เปลี่ยนอัตราส่วนดังนี้ 0.1% formic acid : acetonitrile เท่ากับ 61:39, 60:40 และ 59:41

(6) ความเข้มข้นของ formic acid ใน mobile phase ใช้ 0.09, 0.10 และ 0.11%

โดยแต่ละสภาวะฉีดซ้ำ 3 ครั้ง ดูค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ในการตรวจสอบความเหมาะสมของระบบ ได้แก่ retention time, tailing factor, theoretical plates และ resolution

2. ความคงสภาพของคอลัมน์

ในระหว่างทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ให้ตรวจสอบประสิทธิภาพของคอลัมน์ โดยทำการบันทึกค่าดูการเปลี่ยนแปลง Theoretical plates ในวันเริ่มต้นและในระหว่างการทดสอบจนจบการทดลอง นับจำนวนครั้งที่ฉีดสารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่างในการทดสอบ

ขีดจำกัดของการตรวจพบ (Limit of detection) และขีดจำกัดของการหาเชิงปริมาณ (Limit of quantitation)

ค่า Limit of detection (LOD) และ Limit of quantitation (LOQ) ได้จากทดสอบหาความเข้มข้นของสารละลายของ Curcumin ที่ฉีดแล้วให้ค่า signal-to-noise เท่ากับหรือมากกว่า 3 และ 10 ตามลำดับ

ทดสอบวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาด้วยตัวอย่างผลิตภัณฑ์

นำวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นมาทดสอบกับตัวอย่างผลิตภัณฑ์สมุนไพรมินชันแคปซูล 15 ตัวอย่าง ว่าสามารถแยกพีคของตัวยาสำคัญ Curcumin และสารอื่นๆ ได้ตามข้อกำหนด ในหัวข้อ System suitability ตามมาตรฐานตำรายา USP39

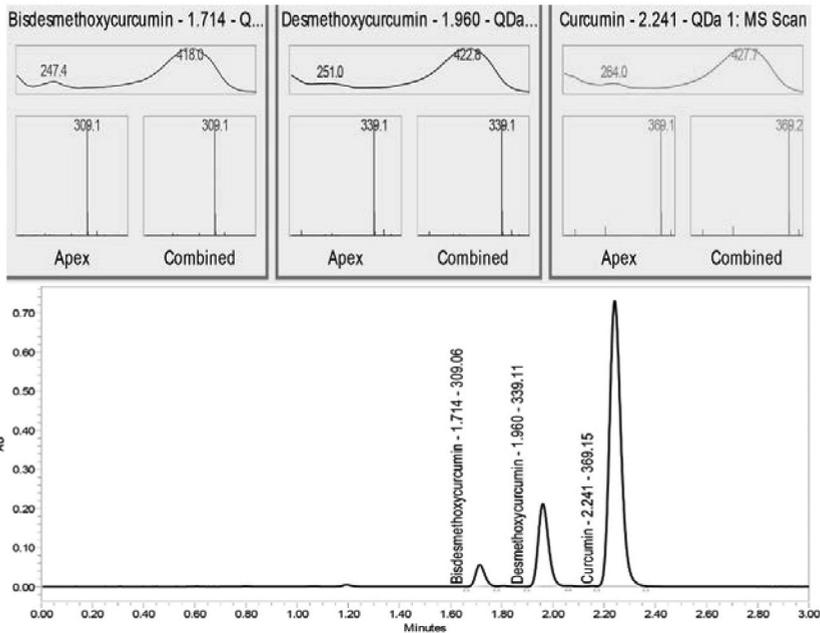
ผลการทดสอบ

ทำการพัฒนาวิธีวิเคราะห์โดยใช้เครื่อง UPLC-PDA-MS ในการวิเคราะห์ Curcumin โดยใช้ตัวอย่างเป็นวัตถุดิบ Curcumin บริสุทธิ์ ด้วยการปรับเปลี่ยนชนิดและอัตราส่วนของสารละลายตัวพาที่สามารถใช้กับ mass detector เป็น 0.1% formic acid in water : acetonitrile อัตราส่วนเท่ากับ 60 : 40 และทดลองเปลี่ยนคอลัมน์ให้เหมาะสมกับสารที่ต้องการวิเคราะห์ พบว่าการใช้คอลัมน์ UPLC C18 ขนาด 2.1 × 100 มิลลิเมตร อนุภาคขนาด 1.7 ไมโครเมตร สามารถแยกพีคของ Curcumin, Desmethoxycurcumin และ Bisdesmethoxycurcumin ได้อย่างชัดเจนตามข้อกำหนด และสามารถลดระยะเวลาการวิเคราะห์เหลือเพียง 3 - 5 นาทีขึ้นกับรุ่นของเครื่อง UPLC ที่เลือกใช้

สรุปรายละเอียดของวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นตามตารางที่ 1 เปรียบเทียบกับวิธี HPLC ตาม USP39 และจากรูปที่ 1 โครมาโทแกรม แสดงพีคที่แยกได้ทั้ง 3 พีคที่ retention time ต่างๆ พร้อม UV spectrum และ Mass spectrum ของสารแต่ละตัวตามลำดับ

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบวิธีวิเคราะห์ Curcumin โดยวิธี HPLC ตาม USP39 และวิธี UPLC ที่พัฒนาขึ้น

Condition	HPLC (USP39)	UPLC (developed method)
Column	Xselect C18 4.6 × 150 mm, 3.5 μm	ACQUITY UPLC BEH C18 2.1 × 100 mm, 1.7 μm
Mobile phase	1 mg/ml citric acid : THF (60 : 40)	0.1% formic acid : ACN (60 : 40)
Flow rate	1.0 ml/min	0.5 ml/min
Pressure	5300 psi	8800 psi
Column temperature	Room Temperature	40 °C
Detection	UV 420 nm	UV 420 nm
Injection volume	20 μl	2 μl
Retention time		
- Curcumin	11.6 min	2.2 min
- Desmethoxycurcumin	13.3 min	2.0 min
- Bisdesmethoxycurcumin	15.2 min	1.7 min
Run time	18 min	3 min

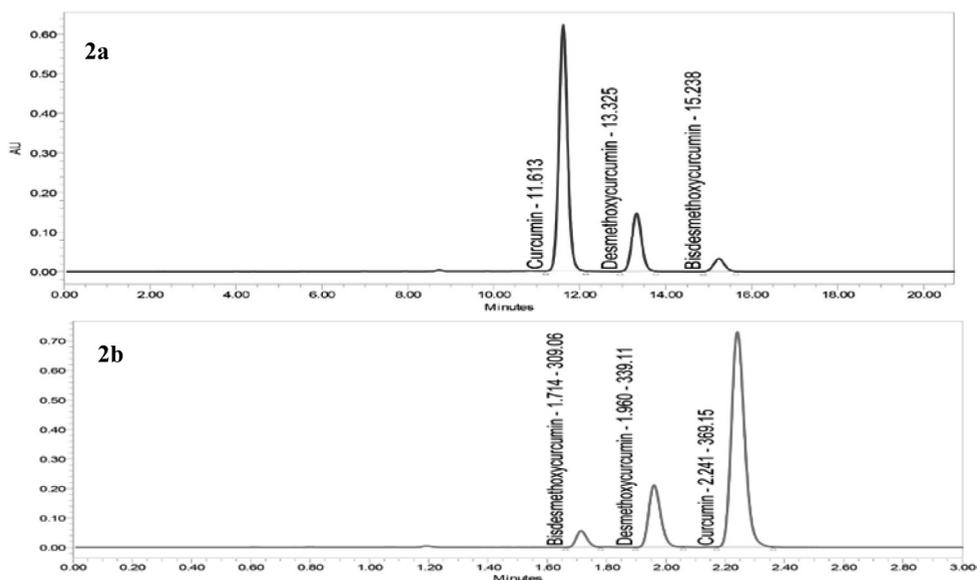


รูปที่ 1 โครมาโทแกรมแสดง retention time, UV spectrum และ Mass spectrum ของ Curcumin, Desmethoxycurcumin และ Bisdesmethoxycurcumin เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี UPLC ที่พัฒนาขึ้น

ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นเพื่อหาปริมาณของ Curcumin มีรายละเอียดดังนี้

การทดสอบความเหมาะสมของระบบโครมาโทกราฟี (Chromatographic system suitability)

ฉีดสารละลายมาตรฐาน Curcuminoids เพื่อใช้ทดสอบความเหมาะสมของระบบโครมาโทกราฟี พบว่า ระบบโครมาโทกราฟีสามารถแยกพิก Curcumin, Desmethoxycurcumin และ Bisdesmethoxycurcumin จากกันได้อย่างชัดเจน ดังแสดงในรูปที่ 2 และให้ผลการทดสอบอยู่ในช่วงตามข้อกำหนดตามมาตรฐานของ USP ดังแสดงในตารางที่ 2



รูปที่ 2 โครมาโทแกรมของสารมาตรฐาน Curcuminoids USP

2a: โครมาโทแกรมของสารมาตรฐาน USP Curcuminoids Lot FOH161 เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC ตาม USP39

2b: โครมาโทแกรมของสารมาตรฐาน USP Curcuminoids Lot FOH161 เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี UPLC ที่พัฒนาขึ้น

ตารางที่ 2 ผลการทดสอบความเหมาะสมของระบบโครมาโทกราฟี

Suitability Requirements (USP 39)		Bisdesmethoxy-curcumin	Desmethoxy-curcumin	Curcumin
Standard Curcumin solution	Tailing factor (NMT 1.5)	-	-	1.09
	Theoretical plate	-	-	20410.2
	%RSD (NMT 2.0)	-	-	0.23
Standard Curcuminoids solution	Resolution (NLT 2.0)	-	4.70	4.77
	Tailing factor (NMT 1.5)	1.12	1.12	1.12
	%RSD (NMT 2.0)	0.32	0.22	0.16

ความจำเพาะเจาะจงของวิธี (selectivity/ specificity)

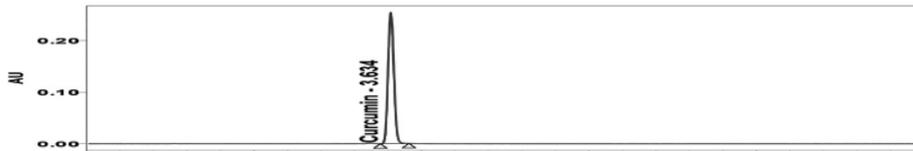
จากการนำสารละลายตัวอย่าง curcumin มาทำให้สลายตัวในสถานะต่างๆ พบว่าสารสลายตัวที่เกิดขึ้นในสถานะต่าง ๆ ไม่รบกวนพิกของ curcumin (resolution > 1.5) และเมื่อดูค่า peak purity ของพิก curcumin พบว่ามีค่า peak angle

น้อยกว่า peak threshold ซึ่งหมายถึงไม่มีการปนเปื้อนของสารอื่น (co-elute) ในพีคนี้ แสดงว่าระบบมีความจำเพาะเจาะจงกับ curcumin นอกจากนี้ยังพบว่า curcumin มีการสลายตัวประมาณ 31.2% เมื่อเติม 0.1N sodium hydroxide 2 ชั่วโมง และเมื่อถูกแสงแดดเป็นเวลา 30 และ 60 นาที สลายตัวประมาณ 34.9% และ 94.9% ตามลำดับ และสลายตัวประมาณ 10.5% ภายใต้สภาวะออกซิเดชัน (H_2O_2 30%) นาน 1 ชั่วโมง แต่ curcumin มีความทนต่อสภาวะเป็นกรดแก่ (1N HCl) และภายใต้ความร้อนนาน 6 ชั่วโมง สลายตัวประมาณ 1.2% และ 3.9% ตามลำดับ โดยโครมาโทแกรมการสลายตัวของ curcumin ในสภาวะต่างๆ แสดงดังรูปที่ 3

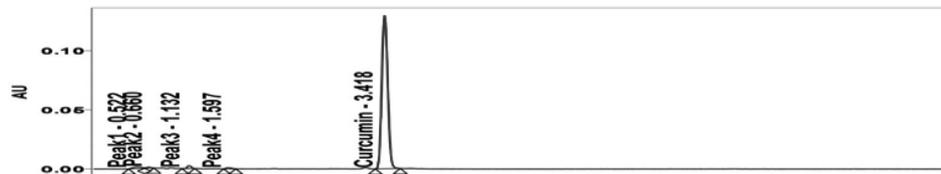
1. Non treated: Curcumin 100.0%



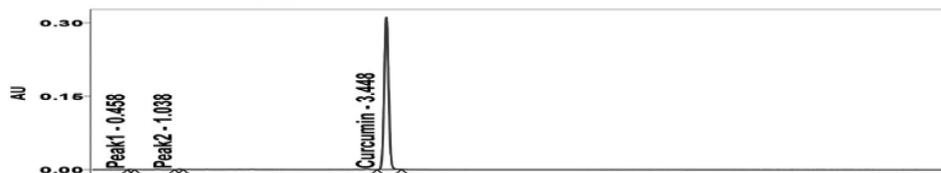
2. Treated with 1N HCl solution-1mL for 6 hrs



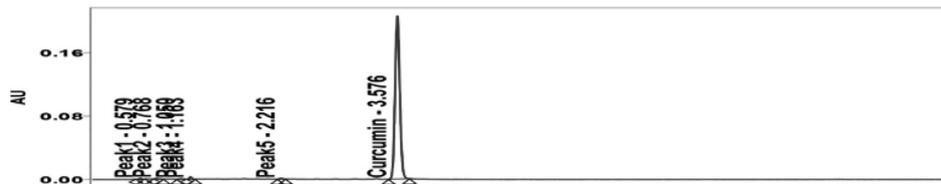
3. Treated with 0.1N NaOH solution-0.5mL for 2 hrs



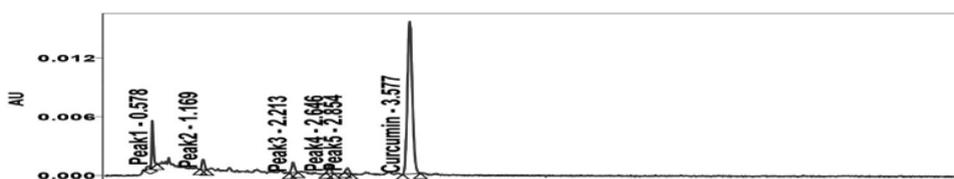
4. Treated with 30% H_2O_2 -1mL for 1 hr



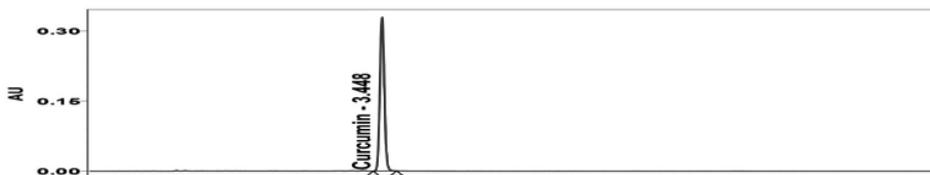
5. Treated with sunlight for 30mins



Treated with sunlight for 60mins



6. Treated with boiled at 90°C for 6 hrs



รูปที่ 3 โครมาโทแกรมของ Curcumin และสารสลายตัวที่เกิดขึ้นในสภาวะต่างๆ

โครมาโทแกรมที่ 1: สารละลาย curcumin ในสภาวะปกติ

โครมาโทแกรมที่ 2: ทำให้สลายตัวด้วย 1 N HCl นาน 6 ชั่วโมง

โครมาโทแกรมที่ 3: ทำให้สลายตัวด้วย 0.1 N NaOH นาน 2 ชั่วโมง

โครมาโทแกรมที่ 4: ทำให้สลายตัวด้วย hydrogen peroxide 30% นาน 1 ชั่วโมง

โครมาโทแกรมที่ 5: ทำให้สลายตัวด้วยแสงแดดนาน 30 และ 60 นาที

โครมาโทแกรมที่ 6: ทำให้สลายตัวด้วยการต้มที่ 90 °C นาน 6 ชั่วโมง

ความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์(linearity and range)

สารละลายมาตรฐาน curcumin ความเข้มข้น 20, 30, 40, 50 และ 60 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร นิดซ้ำ 6 ครั้ง ทำซ้ำ 3 วัน พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น curcumin และ peak area มีลักษณะเป็นเส้นตรงตลอดช่วงความเข้มข้นที่ทดสอบ โดยมี correlation coefficient เท่ากับ 0.99963, 0.99995 และ 0.99977

ความแม่นยำ (Accuracy)

สารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่าง curcumin 3 ระดับความเข้มข้น 20, 40 และ 60 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 3 ซ้ำ และนิตซ้ำ 3 ครั้ง คำนวณปริมาณ curcumin ในสารละลายตัวอย่างที่ตรวจพบจากเส้นกราฟมาตรฐานในวันเดียวกัน คำนวณร้อยละของการคืนกลับ (%recovery) อยู่ในช่วงร้อยละ 99.2 - 101.4 แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ร้อยละของการคืนกลับ

ระดับ	ความเข้มข้น (µg/ml)	ความเข้มข้นที่ตรวจพบ (µg/ml)	ร้อยละของการคืนกลับ (%recovery)	Average %recovery	% RSD
1	21.7194	21.8073	100.40	99.87	0.59
	17.3524	17.2208	99.24		
	24.1701	24.1645	99.98		
2	42.0047	42.1862	100.43	100.87	0.51
	39.2199	39.7850	101.44		
	38.4169	38.7015	100.74		
3	57.7282	58.4188	101.20	100.35	0.92
	58.6643	58.9538	100.49		
	60.2134	59.8357	99.37		

ความเที่ยง (Precision)

1. Repeatability

- System precision สารละลายตัวอย่าง curcumin 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 3 ตัวอย่าง ฉีดซ้ำ 6 ครั้ง จำนวน % RSD ได้ 0.15, 0.24 และ 0.08 โดยค่าที่ได้ไม่เกินร้อยละ 2.0

- Method precision จำนวน % RSD จากร้อยละของการคืนกลับของสารละลายทั้ง 3 ระดับความเข้มข้นของการทดสอบความแม่นยำ ได้เท่ากับ 0.59, 0.51 และ 0.92

2. Intermediate precision

สารละลายตัวอย่าง curcumin 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการทดสอบ 2 วัน วันละ 10 ตัวอย่าง โดยนักวิเคราะห์ 2 คน และ เครื่องมือ 2 เครื่อง จำนวนปริมาณ curcumin พบว่า % RSD ของการทดสอบภายในวันเท่ากับ 0.31 และ 0.27 และ % RPD ของการทดสอบระหว่างวันเท่ากับ 0.14

ความคงสภาพของสารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่าง

ฉีดสารละลายมาตรฐานและตัวอย่าง curcumin 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ทุกๆ 1 ชั่วโมงเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ติดต่อกัน เพื่อทดสอบความคงสภาพของยาในระหว่างทำการวิเคราะห์ที่อุณหภูมิห้อง (25 °C) พบว่าในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง ปริมาณ curcumin มีการเปลี่ยนแปลงสูงสุด 1.0% เมื่อเทียบกับปริมาณที่จุดเริ่มต้น ซึ่งไม่เกินข้อกำหนด 2.0% แสดงถึงความคงสภาพที่ดีในตัวทำละลายที่ใช้

ความคงทน (Robustness)

1. ผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงสถานะของระบบ UPLC

ประเมินผลโดยการเปรียบเทียบค่า retention time, theoretical plate, tailing factor และ resolution ระหว่างพีค curcumin กับ desmethoxycurcumin (DMC) และระหว่างพีค desmethoxycurcumin (DMC) กับ bisdesmethoxycurcumin (BMC) (ควรมีค่าไม่ต่ำกว่า 2.0) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลของการเปลี่ยนแปลงสภาวะของเครื่อง UPLC

สภาวะของเครื่อง UPLC		Retention time Curcumin	Resolution		Theoretical plate Curcumin	Tailing factor Curcumin
			Curcumin VS DMC	DMC VS BMC		
%Formic Acid ใน Water	0.09	3.691	5.48	5.48	21517	1.04
	0.10	3.740	5.49	5.50	21111	1.04
	0.11	3.667	5.46	5.47	21451	1.04
อัตราการไหล ของสารละลาย ตัวพา (ml/min)	0.45	4.003	5.46	5.45	21767	1.04
	0.50	3.687	5.42	5.42	21057	1.03
	0.55	3.336	5.33	5.34	20194	1.03
อุณหภูมิของ คอลัมน์ (°C)	38	3.748	5.27	5.28	20894	1.03
	40	3.687	5.42	5.42	21057	1.03
	42	3.533	5.51	5.50	21064	1.04
ปริมาตรของ สารละลายที่ ฉีด (µl)	1.0	3.611	5.40	5.39	21034	1.04
	2.0	3.687	5.42	5.42	21057	1.03
	3.0	3.614	5.42	5.39	21215	1.03
สัดส่วนของ mobile phase (0.1%formic acid : ACN)	59 : 41	3.210	5.21	5.16	20714	1.03
	60 : 40	3.687	5.42	5.42	21057	1.03
	61 : 39	4.152	5.60	5.61	21455	1.03
คอลัมน์ Lot. No.	0128153184	3.647	5.30	5.25	20505	1.04
	0216330731	3.432	4.99	4.95	19380	1.11

2. ความคงสภาพของคอลัมน์

จากการตรวจสอบประสิทธิภาพของคอลัมน์ ACQUITY UPLC BEH C18 ที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้โดยบันทึกค่า theoretical plate ของ curcumin เมื่อเริ่มต้นใช้ประมาณ 22,000 หลังจากจบการทดสอบ พบว่าฉีดสารละลายต่างๆ ประมาณ 1,000 ครั้ง ค่า Theoretical plates ลดลงเหลือประมาณ 93% แสดงถึงความคงทนของคอลัมน์

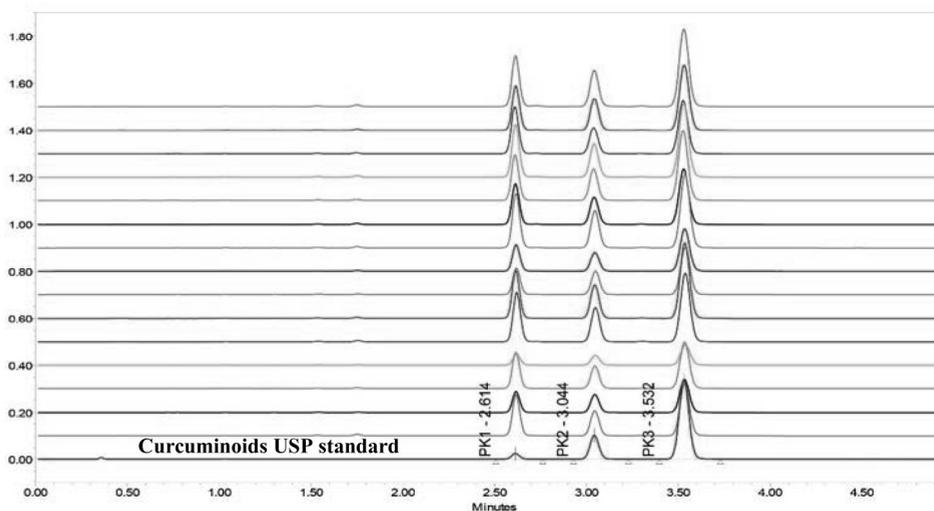
ขีดจำกัดของการตรวจพบ (Limit of detection) และขีดจำกัดของการหาเชิงปริมาณ (Limit of quantitation)

จากการทดสอบฉีดสารละลายของ curcumin พบว่า Limit of detection (LOD) มีค่าเท่ากับ 21.2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (S/N=3.6) และ Limit of quantitation (LOQ) มีค่าเท่ากับ 70.7 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (RSD = 3.7%, n = 6, S/N=10.5)

ทดสอบวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นกับตัวอย่างผลิตภัณฑ์

จากการวิเคราะห์เพื่อแยกพีคของสารกลุ่ม curcuminoids ในผลิตภัณฑ์ขมิ้นชันแคปซูลทั้ง 15 แห่งผลิตโดยวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้น พบว่าวิธีที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถแยกพีคของ curcumin, desmethoxycurcumin และ bisdesmethoxycurcumin ได้ตามข้อกำหนดในหัวข้อ System suitability ตามมาตรฐาน USP39 โดยมีค่า Relative retention time เทียบกับ curcumin เท่ากับ 1.00, 0.86, 0.74 ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4 เมื่อคำนวณหาปริมาณสารทั้ง 3 ชนิดของผลิตภัณฑ์

ไขมันชั้นแคปซูลทั้ง 15 แห่งผลิต พบว่ามีปริมาณต่อแคปซูลอยู่ในช่วง 4.6 - 17.3, 1.0 - 3.7, 0.2 - 1.0 มิลลิกรัมตามลำดับ และคิดเป็นผลรวมของปริมาณสารกลุ่ม curcuminoids อยู่ในช่วง 5.8 - 22.0 มิลลิกรัมต่อแคปซูล



รูปที่ 4 โครมาโทแกรมของไขมันชั้นแคปซูลจำนวน 15 ตัวอย่างเทียบกับสารละลายมาตรฐาน USP Curcuminoids
PK1 : Bisdesmethoxycurcumin, PK2 : Desmethoxycurcumin, PK3 : Curcumin

วิจารณ์ผล

วิธีที่พัฒนาขึ้นนี้เป็นวิธีที่สะดวก รวดเร็ว และใช้เวลาวิเคราะห์น้อยกว่าวิธี HPLC ประมาณ 4 เท่า ระยะเวลาในการวิเคราะห์สั้นเพียง 5 นาทีต่อการฉีดหนึ่งครั้ง จึงสามารถลดเวลาในการทำงาน ประหยัดค่าใช้จ่ายและลดปริมาณการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ได้อย่างมาก จึงเป็นการช่วยรักษาสิ่งแวดล้อม การปรับเปลี่ยนใช้สารละลาย formic acid และ acetonitrile เป็นสารละลายตัวพาแทน tetrahydrofuran เป็นการเลือกตัวทำละลายที่เหมาะสมเมื่อใช้กับ detector ชนิด Electro spray Ionization Source-Mass spectrometer (ESI-MS) เนื่องจากมีการใช้ความร้อนสูงในการระเหยสารละลายตัวพาและทำให้โมเลกุลสารเกิดประจุ (ionization) จึงไม่นิยมเลือกใช้ tetrahydrofuran เป็นสารละลายตัวพาเพราะเป็นตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีความไวไฟสูง นอกจากนี้การเลือกใช้กรด formic acid ในเฟสนี้ยังเหมาะสมกับ mass detector เพราะเป็นกรดที่ระเหยได้ป้องกันการตกค้างของกรดในส่วน Ion source ของเครื่อง (13-14)

การใช้ detector ชนิด diode array และ mass spectrometer ในการตรวจเอกลักษณ์สารที่วิเคราะห์เป็นวิธีที่ทำได้ง่ายสะดวกและรวดเร็ว UV สามารถยืนยันสารที่มี chromophore ในโมเลกุลและ mass spectrum สามารถยืนยันสารที่ไม่มี chromophore ได้ ดังนั้นการใช้ detector ทั้งสองชนิดร่วมกันในการฉีดครั้งเดียวจึงครอบคลุมสารเกือบทุกชนิด ทำให้ทราบว่าสารนั้นมีความบริสุทธิ์เพียงพอหรือมีสารอื่นปนเปื้อนอยู่ วิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นนี้จึงสามารถนำไปใช้ในการตรวจวิเคราะห์ทั้งพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วย UV และ mass detector พร้อมกับการวิเคราะห์หาปริมาณ curcumin ด้วย UV spectrum

วิธีวิเคราะห์นี้สามารถแยกพิคได้อย่างมีประสิทธิภาพ สามารถแยกสารกลุ่ม curcuminoids ทั้ง 3 ชนิดได้ ซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนด USP39 ให้มีค่า resolution ไม่น้อยกว่า 2.0 (7) วิธีมีความจำเพาะเจาะจงต่อ curcumin และพิคมีความบริสุทธิ์ตรวจสอบจากการหา peak purity จากผลการศึกษาพบว่าไม่มีการรบกวนของสารละลายตัวที่เกิดขึ้นจากสภาวะ

ต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดการสลายตัว Curcumin มีการสลายตัวสูงสุดภายใต้สภาวะที่มีแสง สอดคล้องกับงานวิจัยของ Mondal S. และคณะ (15) โดยพบการสลายตัวของ curcumin ร้อยละ 34.9 และ 94.9 ของปริมาณ curcumin เริ่มต้น เมื่อตั้งทิ้งไว้ ภายใต้แสงแดดนาน 30 และ 60 นาที นอกจากนี้ยังพบว่า curcumin มีการสลายตัวในสภาวะด่าง (0.1N NaOH) พบการสลายตัวร้อยละ 31.2 ของปริมาณ curcumin เริ่มต้น สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kharat M. และคณะ (16) เรื่องความคงสภาพของ curcumin ที่กล่าวว่า curcumin จะถูกเร่งให้เกิดการสลายตัวภายใต้สภาวะด่าง ($\text{pH} \geq 7$) ขณะที่ในสภาวะกรดไม่ทำให้ curcumin สลายตัวแต่จะทำให้เกิดการตกผลึกเมื่อตั้งทิ้งไว้ ดังนั้นขั้นตอนในการเตรียมสารละลายตัวอย่างจึงควรหลีกเลี่ยงสภาวะที่จะทำให้เกิดการสลายตัว เช่น เตรียมในที่มืด และเมื่อละลายในตัวทำละลายสุดท้ายที่เป็นกรดแล้ว ควรฉีดทันทีไม่ควรตั้งทิ้งไว้นาน และผลการศึกษายังพบว่า curcumin มีความทนต่อสภาวะต่างๆ ดังนี้ สภาวะกรดแก่ (1 N HCl) และภายใต้ความร้อนนาน 6 ชั่วโมง โดยทั้งสองสภาวะดังกล่าวมีการสลายตัวต่ำกว่าร้อยละ 5 และเกิดการสลายตัวปานกลางในสภาวะออกซิเดชัน ($30\% \text{H}_2\text{O}_2$) นาน 1 ชั่วโมง พบการสลายตัวประมาณร้อยละ 10 ของปริมาณ curcumin เริ่มต้น

ผลทดสอบความเป็นเส้นตรงในช่วง 20 ถึง 60 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ได้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ มากกว่า 0.999 แสดงถึงความเป็นเส้นตรงที่ดีของระบบโครมาโทกราฟีตลอดช่วงที่ทำการศึกษา การทดสอบความแม่นยำได้ค่าร้อยละการกลับคืนที่ 3 ระดับความเข้มข้น (low, medium, high) เท่ากับ 99.87, 100.87 และ 100.35 ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (ไม่เกินร้อยละ 95.0-105.0) การทดสอบความเที่ยง พบว่ามีความเที่ยงของระบบ (system precision) และมีความเที่ยงของวิธี (method precision) มีการทวนซ้ำได้ ไม่มีความแตกต่างของการทดสอบจากการวิเคราะห์ซ้ำ 2 วัน โดยนักวิเคราะห์ 2 คน ด้วยเครื่องมือต่างชุดกัน

จากผลการทดสอบความคงสภาพของสารละลาย curcumin สามารถใช้เป็นแนวทางในการกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์ตัวอย่าง ซึ่งจะเห็นว่าสารละลาย curcumin ใน acetonitrile เมื่อตั้งทิ้งไว้ในที่มืดมีความคงสภาพระหว่างการทดสอบนาน 24 ชั่วโมง โดยมีปริมาณมากกว่า 98.0% เมื่อเทียบกับปริมาณที่จุดเริ่มต้น สำหรับวิธีที่พัฒนาขึ้นนี้ใช้เวลาในการวิเคราะห์ 5 นาทีต่อการฉีดสารแต่ละครั้ง จึงไม่เกิดปัญหาการสลายตัวของสารระหว่างการวิเคราะห์ และพบว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ตรวจพบได้และใช้วิเคราะห์หาปริมาณได้อย่างถูกต้องแม่นยำ มีค่าเท่ากับ 21.2 และ 70.7 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ

บทสรุป

วิธีวิเคราะห์ curcumin ที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถนำไปใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจเอกลักษณ์และวิเคราะห์หาความบริสุทธิ์ของสาร curcumin นอกจากนี้ยังใช้ในการหาปริมาณ curcumin ในวัตถุดิบขมิ้นชัน รวมทั้งวิธีวิเคราะห์นี้ยังสามารถหาปริมาณ curcuminoids ในรูปของผลรวมของ curcumin, desmethoxycurcumin และ bisdesmethoxycurcumin ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ขมิ้นชันที่มีการผลิตและจำหน่ายในประเทศและยังเป็นการส่งเสริมการส่งออกผลิตภัณฑ์สมุนไพรไทยที่ได้มาตรฐานไปยังต่างประเทศด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ภญ.นิดาพรธม เรื่องอุทธรณ์ที่ ให้คำปรึกษาและคำแนะนำในการเขียนบทความวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. National List of Essential Medicines-Thailand. ขาขมื่นขัน. [ออนไลน์]. 2553; [สืบค้น 25 พ.ค. 2562]; [หน้า 70]. เข้าถึงได้ที: URL:<http://kpo.moph.go.th/webkpo/tool/Thaimed2555.pdf>
2. Thai Herbal Pharmacopoeia. Department of Medical Sciences. Ministry of Public Health. The Agricultural Co-operative Federation of Thailand., Ltd. Bangkok; 2018. p.148-9.
3. Satoskar RR, Shah SJ, Shenoy SG. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation. *Int J Clin Pharma Ther Toxi.* 1986; 24(12): 651-4.
4. Prucksunand C, Indrasuksri B, Leethocahwalit M, Hungspreugs K. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on the healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2001; 32(1): 208-15.
5. Di Mario F, Cavallaro LG, Nouvenne A, Stefani N, Cavestro GM, Iori V, et al. A curcumin-based 1-week triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: something to learn from failure?. *Helicobacter.* 2007; 12(3); 238-43.
6. Tuba Ak, Gulc I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chem Biol Interact.* 2008; 174(1): 27-37.
7. The United States Pharmacopoeia, The National Formulary 39th revision. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD.; 2016. p.6582-6, 6866-9.
8. Solvents and Caveats for LC/MS. [Internet]. [cited 2016 May 20]; [1 screens]. Available from: URL: http://www.waters.com/waters/en_TH/Solvents-and-Caveats-for-LC-MS/nav.htm?cid=10091173&locale=en_TH.
9. Sichilongo KF, Kolanyaneb P, Masesanea IB. A sensitive LC-MS/MS method employing a THF-water solvent system for the determination of chloramphenicol, thiamphenicol and florfenicol in bovine muscle. *Anal Methods.* 2014; 6: 7015-21.
10. Swartz, M.E. Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC): An Introduction. *Separation Science Rede fined;* 2005. p. 8-14.
11. ICH Guidelines on Validation of Analytical Procedures: Methodology, Nov. 1996.
12. ORA Validation and Verification Guidance for Human Drug Analytical Methods [Internet]. 2014 [cited 2014 Sep 22]; [3 screens]. Available from: URL:<https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/FieldScience/LaboratoryManual/UCM292774.pdf>
13. Wang X, Zhang Q, Yang J, Zhu R, Zhang J, Cai L, et al. Validated HPLC-MS/MS method for simultaneous determination of curcumin and piperine in human plasma. *Trop J Pharm Res.* 2012; 11(4): 621-9.
14. Wheat T.E. Effective Use of the ACQUITY? QDa Mass Detector with Your Chromatography System. [Internet]. 2015 [cited 2016 May 20]; [76 screens]. Available from: URL:http://www.waters.com/webassets/cms/events/docs/us_events/2015_us_events/QDaMTESSlides11_12_15FINAL.pdf
15. Mondal S, Ghosh S, Moulik SP. Stability of curcumin in different solvent and solution media: UV-visible and steady-state fluorescence spectral study. *J Photochem Photobiol B.* 2016; 158: 212-8.
16. Kharat M, Du Z, Zhang G, McClements DJ. Physical and chemical stability of curcumin in aqueous solutions and emulsions: Impact of pH, temperature, and molecular environment. *J Agric Food Chem.* 2017; 65(8): 1525-32.

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุดิบ
ด้วยวิธีโพเทนชิโอเมตริกไทเทรชันในสภาวะปราศจากน้ำ

(Method Validation for the Determination of Methamphetamine Hydrochloride in
Raw Material by Non-Aqueous Potentiometric Titration)

จารุบล ชัยชนะ*

เมทินี หลิมศิริวงษ์*

ปิติกาญจน์ กาญจนภาพฤษ์*

ปภัทรส แซ่มขมดาว*

Abstract The quantitative determination of methamphetamine hydrochloride in raw material by non-aqueous potentiometric titration is a primary method without using methamphetamine hydrochloride primary standard. The titration system comprised of automatic titrator Metrohm 836 Titrand and solvotrode electrode, and a potential voltage were measured during the titration. A standardized 0.1 N perchloric acid was used as a titrant, glacial acetic acid as a solvent and mercuric acetate as a reagent making the replacement of halide ion. The reaction stoichiometric was found to be 1 : 1 (methamphetamine hydrochloride : perchloric acid) and this ratio was served as the basis for the calculations. The proposed method gave well-defined endpoint. The relationship between weight of methamphetamine hydrochloride and volume of titrant showed linearity with the correlation coefficient 1.0000 over the range of 25 to 75 mg of methamphetamine hydrochloride. The accuracy assessed by percentage recoveries of three weight levels i.e. 25, 50 and 75 mg were 99.96, 100.03 and 100.08, respectively. The precision of ten samples, prepared by two analysts using different burettes in different days, were satisfactory with the relative standard deviation 0.14 and 0.10, respectively. The method was robust for the variations of burette size, small incremental changes in volume of glacial acetic acid and mercuric acetate solution. The non-aqueous potentiometric titration method for the determination of methamphetamine hydrochloride is valid, simple, rapid, accurate, precise, robust and gave the reliable result. The proposed method is suitable for assay of methamphetamine hydrochloride in raw material and can be use as a standard method to determine the assigned values for methamphetamine hydrochloride DMSc Reference Substance.

Key words: Methamphetamine hydrochloride, Potentiometric titration, Mercuric acetate

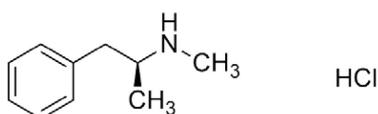
บทคัดย่อ การวิเคราะห์ปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุบดด้วยโพเทนซิโอมेटริกไทเทรชันในสภาวะปราศจากน้ำเป็นวิธีปฐมภูมิที่ไม่ต้องใช้สารมาตรฐานเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์เป็นสารเทียบ การศึกษาสภาวะของระบบไทเทรชันที่เหมาะสมใช้เครื่องไทเทรตอัตโนมัติ Metrohm 836 Titrande อิเล็กโทรดชนิด Solvotrode วัดค่าศักย์ไฟฟ้าของขั้วไฟฟ้าซึ่งบ่งบอกเทียบกับขั้วไฟฟ้าอ้างอิง สารละลายไทเทรนต์กรดเปอร์คลอริก 0.1 นอร์มอล ตัวทำละลายเป็นกรดแอสซิดิก และสารละลายเมอร์คิวริกอะซิเตตทำหน้าที่จับเฮไลด์ไอออนในระบบ ปริมาณสารสัมพันธ์ของปฏิกิริยาระหว่างเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ : กรดเปอร์คลอริก เป็น 1 : 1 และเป็นหลักการของการคำนวณสมมูลของปฏิกิริยาไทเทรชัน ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีพบว่าให้จุดยุติของกราฟที่ชัดเจน ช่วงน้ำหนักรวมน้ำที่นำไปสร้างเส้นกราฟมาตรฐานความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์และปริมาตรไทเทรนต์เป็นสัดส่วนโดยตรงตลอดช่วง 25 ถึง 75 มิลลิกรัม มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 1.0000 วิธีวิเคราะห์มีความแม่นยำแสดงด้วยค่าร้อยละของการกลับคืนของเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ที่ 3 ระดับน้ำหนักรวมน้ำ 25, 50 และ 75 มิลลิกรัม เท่ากับ 99.96, 100.03 และ 100.08 ตามลำดับ การวิเคราะห์ตัวอย่างชุดเดียวกันจำนวน 10 ซ้ำ โดยนักวิเคราะห์ 2 คน ต่างวันและต่างขนาดบิวเรตต์ มีค่าร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์เท่ากับ 0.14 และ 0.10 ตามลำดับแสดงว่าวิธีมีความเที่ยง วิธีวิเคราะห์มีความทนต่อการเปลี่ยนแปลงสภาวะการทดสอบ ได้แก่การเปลี่ยนขนาดบิวเรตต์ การเปลี่ยนแปลงปริมาตรตัวทำละลายและปริมาณสารละลายเมอร์คิวริกอะซิเตต วิธีโพเทนซิโอมेटริกไทเทรชันในสภาวะปราศจากน้ำจึงเป็นวิธีที่มีความถูกต้อง ง่าย รวดเร็ว มีความแม่นยำ ความเที่ยง ความทน ให้ผลการวิเคราะห์ที่มีความน่าเชื่อถือ มีความเหมาะสมและสามารถใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุบดเพื่อหาค่ากำหนดสำหรับผลิตสารมาตรฐานกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์

กุญแจคำ: เมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์, โพเทนซิโอมेटริกไทเทรชัน, เมอร์คิวริกอะซิเตต

บทนำ

เมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ (Methamphetamine hydrochloride, METH) ชื่อทางเคมี (+)-(S)-N, α -Dimethylphenethylamine hydrochloride สูตรโครงสร้างแสดงในรูปที่ 1 (1) เป็นสารในกลุ่ม phenethylamine ลักษณะสำคัญคือมี phenyl และหมู่ amine จัดเป็นยาเสพติดให้โทษร้ายแรงประเภท 1 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษพ.ศ. 2522 มีฤทธิ์กระตุ้นประสาทส่วนกลาง (CNS stimulant) และกดความอยากอาหาร (appetite suppressant) ทำให้รู้สึกตื่นตัว ไม่อยากอาหาร กดความเหนื่อยล้าทำให้นอนไม่หลับ ก้าวร้าวและรู้สึกเชื่อมั่นในตัวเองเกินไป (2) ตำรายาฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาฉบับพิมพ์ครั้งที่ 41 (USP41) หัวข้อ Assay ได้ระบุวิธีการหาปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุบดด้วยวิธี Liquid Chromatography ซึ่งเป็นวิธีที่จำเป็นต้องใช้สารมาตรฐานปฐมภูมิ Methamphetamine hydrochloride USPRS สำหรับเทียบหาปริมาณ แต่การสั่งซื้อสารมาตรฐานยาเสพติดจากต่างประเทศนั้นมีความแพงและใช้ระยะเวลานานหลายเดือน จึงได้ศึกษาวิธีวิเคราะห์หาปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุบดด้วยวิธีโพเทนซิโอมेटริกไทเทรชันในสภาวะปราศจากน้ำ ซึ่งเป็นวิธีการวัดปฐมภูมิไม่จำเป็นต้องใช้สารมาตรฐาน Methamphetamine hydrochloride USPRS เป็นหลักการทำปฏิกิริยาระหว่างสารละลายกรด (ไทเทรนต์) และเบส (สารตัวอย่าง) ที่เข้าทำปฏิกิริยากันพอดี การไทเทรตด้วยวิธีโพเทนซิโอมेटริกไทเทรชันเป็นการวัดศักย์ไฟฟ้าของขั้วไฟฟ้าซึ่งบ่งบอกเทียบกับขั้วไฟฟ้าอ้างอิง แล้วสร้างกราฟมาตรฐานของศักย์ไฟฟ้าที่ได้กับปริมาตรของสารละลายไทเทรนต์ที่ใช้ การเปลี่ยนแปลงค่าศักย์ไฟฟ้าจะเกิดขึ้นอย่างฉับพลันบริเวณจุดสมมูลที่สารทำปฏิกิริยาพอดี เป็นวิธีที่สามารถหาจุดยุติได้ถูกต้องที่สุด จุดยุติที่ได้จะตรงกับจุดสมมูล นิยมใช้สำหรับการวิเคราะห์วัตถุบดที่มีความบริสุทธิ์สูงและไม่มีสารปนเปื้อนในตัวอย่าง ทั้งนี้เมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์เมื่ออยู่ในสารละลายกรดจะแตกตัวให้คลอไรด์ไอออนซึ่งจะไปรบกวนระบบไทเทรชัน

ดังนั้นต้องเติมสารละลาย mercuric acetate เพื่อทำหน้าที่จับกับคลอไรด์ไอออนในโมเลกุลของเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ก่อน (3) เหลือเพียง Methamphetamine base ทำปฏิกิริยากับไทเทรนต์ (0.1N Perchloric acid) จากนั้นจึงทำการทดสอบหาสถานะที่เหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์และดำเนินการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีตาม ICH Q2R1 guidelines (4) เพื่อใช้เป็นแนวทางกำหนดวิธีมาตรฐานการตรวจหาปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุสืบสำหรับกรจัดทำสารมาตรฐานกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ เพื่อสนับสนุนมาตรฐานให้ห้องปฏิบัติการตรวจพิสูจน์ยาเสพติดของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ในส่วนกลางและภูมิภาค 14 แห่งทั่วประเทศ เป็นการช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายที่ต้องซื้อสารมาตรฐานที่มีราคาแพงจากต่างประเทศและเพิ่มศักยภาพการพึ่งพาตนเอง



รูปที่ 1 โครงสร้างเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์

วัสดุและวิธีการ

เครื่องมือและอุปกรณ์

1. Potentiometric Titrator ผลิตภัณฑ์ของ Metrohm, สวิสเซอร์แลนด์ รุ่น 836 Titrand
2. Solvotrode electrode ผลิตภัณฑ์ของ Metrohm. Serial No. 6.0229.010
3. บิวเรตต์ขนาด 5 มิลลิลิตร ผลิตภัณฑ์ของ Metrohm. Serial No. 000806
4. บิวเรตต์ขนาด 10 มิลลิลิตร ผลิตภัณฑ์ของ Metrohm. Serial No. 008629
5. เครื่องชั่งวิเคราะห์ ผลิตภัณฑ์ของ Mettler รุ่น XP205
6. ตู้บร็อน ผลิตภัณฑ์ของ Memmert รุ่น UNE400
7. ภาชนะไทเทรต
8. แท่งแม่เหล็ก
9. โกร่งบดยา

สารเคมี

1. Glacial acetic acid (GAA) 100% AR grade ผลิตภัณฑ์ของ Merck
2. Acetic anhydride AR grade ผลิตภัณฑ์ของ J.T.Baker
3. Perchloric acid AR grade ผลิตภัณฑ์ของ Merck
4. Mercury (II) acetate AR grade ผลิตภัณฑ์ของ Carlo Erba
5. Ethanol AR grade ผลิตภัณฑ์ของ Merck

สารมาตรฐาน

Potassium hydrogen phthalate (KHP) volumetric standard, ผลิตภัณฑ์ของ Merck, Lot No. 162400A ความบริสุทธิ์ 99.96% on dried basis traceable to the corresponding primary standard NIST SRM potassium hydrogen phthalate batch 84L

ตัวอย่าง

1. วัตถุสืบเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ DMScRS Control No. 04A54164
วัตถุสืบเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ที่นำมาทดสอบได้ผ่านการตรวจวิเคราะห์ตามข้อกำหนดที่ระบุในตำรา

ยาฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา ได้แก่ การพิสูจน์เอกลักษณ์สารด้วยวิธี IR spectroscopy, การวิเคราะห์หาปริมาณ ความชื้นและสารที่ระเหยได้ (Loss on drying), การทดสอบจุดหลอมเหลว (Melting range) และการตรวจหาสารปนเปื้อน (impurities) ด้วยวิธี Chromatographic purity โดยพบว่าตัวอย่างวัตถุที่มีความบริสุทธิ์สูง ไม่มีสารปนเปื้อน ผ่านเกณฑ์ มาตรฐานวัตถุคิยา สามารถนำไปใช้สำหรับการทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

2. วัตถุคิยาเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ DMScRS Control No. 03C62164

วิธีการ

การเตรียมสารละลาย 0.1 N Perchloric acid

ผสม Perchloric acid 8.5 มิลลิลิตร ใน GAA 500 มิลลิลิตร และเติม Acetic anhydride 21 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากัน ตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง ปรับปริมาตรจนครบ 1,000 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันแล้วตั้งทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง

การเทียบสารละลายมาตรฐาน (standardization) ของ 0.1 N Perchloric acid

ชั่ง KHP 50 มิลลิกรัม (ซึ่งให้มีความถูกต้อง 0.01 มิลลิกรัม) ที่ถูกบดให้เป็นผงละเอียดและทำให้แห้งก่อนด้วย ตู้อบร้อนที่อุณหภูมิ 120 °C นาน 2 ชั่วโมง นำมาละลายด้วย GAA 50 มิลลิลิตร ไทเทรตสารละลายด้วย 0.1N Perchloric acid ทำการทดสอบซ้ำ 3 ครั้ง สารละลาย blank เตรียมจาก GAA 50 มิลลิลิตร จากนั้นคำนวณหาความเข้มข้นที่แน่นอน ของสารละลาย 0.1 N Perchloric acid ดังนี้

ปริมาณ KHP 20.42 มิลลิกรัมสมมูลกับ 0.1 N Perchloric acid 1 มิลลิลิตร

$$\text{Normality of HClO}_4 = \frac{\text{g of KHP}}{0.2042 \times \text{ml of HClO}_4 \text{ (corrected for the blank)}}$$

วิธีวิเคราะห์

ละลายเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ 50 มิลลิกรัม (ซึ่งให้มีความถูกต้อง 0.01 มิลลิกรัม) ใน GAA 45 มิลลิลิตร และเติมสารละลาย 0.1 N mercuric acid ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันนาน 5 นาที ไทเทรตสารละลายด้วย 0.1 N Perchloric acid จนถึงจุดยุติ และสารละลาย blank เตรียมจาก GAA 45 มิลลิลิตรและ 0.1 N mercuric acetate 5 มิลลิลิตร

สภาวะของเครื่อง Potentiometric titrator

อิเล็กโทรด: Solvotrode, Combined pH electrode for nonaqueous acid-base titrations

บิวเรตต์: ขนาด 10 มิลลิลิตร

ภาชนะไทเทรต: ขนาด 100 มิลลิลิตร

การคำนวณ

ปริมาณสารสัมพันธ์ของปฏิกิริยาระหว่างเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ : กรดเปอร์คลอริก เป็น 1 : 1 และเป็น หลักการของการคำนวณสมมูลของปฏิกิริยาไทเทรชัน

สารละลาย 0.1 N Perchloric acid ปริมาตร 1 มิลลิลิตร สมมูลกับเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ 18.57 มิลลิกรัม

$$\% \text{ Content of Methamphetamine hydrochloride} = \frac{\text{net titrant (ml)} \times N \times F \times 100}{W \text{ (mg)} \times 0.1}$$

Where,

net titrant = ml of 0.1 N HClO₄ (corrected for the blank)

N = Normality of 0.1 N HClO₄ volumetric solution

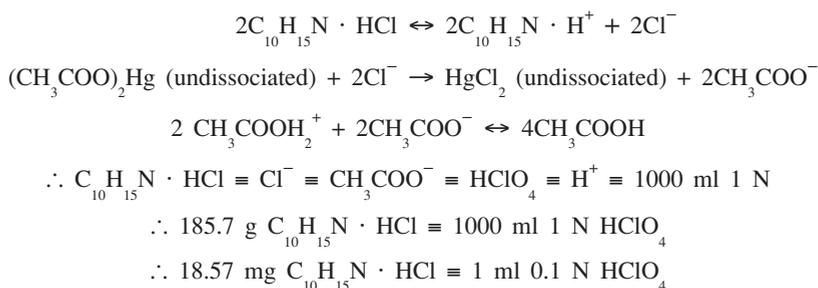
F = Factor of Methamphetamine hydrochloride (18.57 mg/ml of 0.1N HClO₄)

W = Weight of Test sample in mg

การพัฒนาวิธี (Method Optimization)

การศึกษาปริมาณ Mercuric acetate ที่เหมาะสมสำหรับการไทเทรต

เพื่อให้ได้สภาวะที่เหมาะสมสำหรับการหาปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ โดยปริมาณของ mercuric acetate ที่ใช้จะต้องมีมากพอที่จะทำปฏิกิริยากับ chloride ion จนหมด เพื่อไม่ให้มี chloride ion เหลือไปรบกวนในขั้นตอนการไทเทรต ปริมาณของ mercuric acetate ที่ใช้และปริมาณสมมูลคำนวณได้จากสมการเคมี (5) ดังนี้



วิธีทดสอบ

ชั่งเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ประมาณ 50 มิลลิกรัม (ซึ่งให้มีความถูกต้อง 0.01 มิลลิกรัม) ลงในภาชนะไทเทรต ละลายด้วย GAA 45 มิลลิลิตร จำนวน 7 ตัวอย่าง จากนั้นเติมสารละลาย 0.1 N mercuric acetate (mercuric acetate 3.19 กรัมใน GAA 100 มิลลิลิตร) ปริมาณ 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 มิลลิลิตร ลงในแต่ละสารละลายตัวอย่าง ผสมให้เข้ากันนาน 5 นาที ไทเทรตด้วย 0.1 N Perchloric acid จนถึงจุดยุติและสารละลาย blank เตรียมจาก GAA 45 มิลลิลิตรและเติมสารละลาย 0.1 N mercuric acetate จำนวน 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 มิลลิลิตรตามลำดับ จากนั้นคำนวณร้อยละของการกลับคืน (% recovery) ทั้ง 7 ตัวอย่าง

การศึกษาปริมาตร GAA ที่เหมาะสมสำหรับการไทเทรต

ปริมาตรของ GAA ที่ใช้ต้องสามารถละลายด้วยเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ได้หมดและมีปริมาตรเหมาะสมกับอุปกรณ์ไทเทรต ในการศึกษาที่ใช้ภาชนะไทเทรตขนาด 100 มิลลิลิตร ดังนั้นปริมาตรของ GAA เลือکتดสอบในช่วง 40-50 มิลลิลิตร เนื่องจากสามารถละลายตัวอย่างได้อย่างสมบูรณ์และเป็นปริมาตรที่จุ่มท่วมปลายอิเล็กโทรดได้พอดี

วิธีทดสอบ

ชั่งเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ประมาณ 50 มิลลิกรัม (ซึ่งให้มีความถูกต้อง 0.01 มิลลิกรัม) ลงในภาชนะไทเทรต ละลายด้วย GAA 40, 45, 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลาย 0.1 N mercuric acetate 5 มิลลิลิตร ลงในแต่ละสารละลายตัวอย่าง ผสมให้เข้ากันนาน 5 นาที ไทเทรตด้วย 0.1 N Perchloric acid จนถึงจุดยุติและสารละลาย blank เตรียมจาก GAA 40, 45, 50 มิลลิลิตรตามลำดับ และเติมสารละลาย 0.1 N mercuric acetate 5 มิลลิลิตร จำนวนร้อยละของการกลับคืนทั้ง 3 ตัวอย่าง

การทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Method Validation)

1. การทดสอบความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์ (Linearity and Range)

1.1 Linearity of system

ไทเทรตตัวอย่างทดสอบเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์จำนวน 5 ระดับน้ำหนัก ได้แก่ 50%, 75%, 100%, 125% และ 150% ของน้ำหนักตามวิธีมาตรฐาน 50 มิลลิกรัม สร้างกราฟมาตรฐานหาความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักของเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์กับปริมาตรของ 0.1 N Perchloric acid ที่จุดยุติ คำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient, r) ซึ่งควรมีค่ามากกว่า 0.9990 ค่าความลาดเอียงของกราฟ (slope) และจุดที่เส้นกราฟตัดแกน Y (intercept)

1.2 Linearity of method

ไทเทรตตัวอย่างทดสอบเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์จำนวน 3 ระดับน้ำหนัก ได้แก่ 50%, 100%, และ 150% ของน้ำหนักตามวิธีมาตรฐาน 50 มิลลิกรัม ระดับละ 3 ซ้ำ คำนวณปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ที่ตรวจพบ สร้างกราฟมาตรฐานหาความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักของเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์กับปริมาตรที่ตรวจพบ เพื่อทดสอบความเป็นเส้นตรงของวิธีวิเคราะห์ คำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ ซึ่งควรมีค่ามากกว่า 0.9990 ค่าความลาดเอียงของกราฟ และจุดที่เส้นกราฟตัดแกน Y

2. การทดสอบความแม่นยำ (Accuracy)

ไทเทรตตัวอย่างทดสอบเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์จำนวน 3 ระดับน้ำหนัก ได้แก่ 50%, 100%, และ 150% ของน้ำหนักตามวิธีมาตรฐาน 50 มิลลิกรัม ระดับละ 3 ซ้ำ คำนวณปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ที่ตรวจพบในแต่ละตัวอย่างทดสอบ คำนวณร้อยละของการกลับคืน ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (% RSD) ค่าร้อยละของการกลับคืนควรอยู่ในช่วงร้อยละ 95-105 และ % RSD ไม่เกินร้อยละ 2.0

3. การทดสอบความเที่ยง (Precision)

3.1 ความทนซ้ำได้ (Repeatability)

3.1.1 ความเที่ยงของระบบ (System Precision)

ไทเทรตตัวอย่างทดสอบเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ที่ 100% ของน้ำหนักตามวิธีมาตรฐาน 50 มิลลิกรัม จำนวน 6 ซ้ำ คำนวณ % RSD ของร้อยละของปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ % RSD ไม่ควรเกินร้อยละ 2.0

3.1.2 ความเที่ยงของวิธี (Method Precision)

คำนวณค่า % RSD ของร้อยละของการกลับคืนของสารละลายทั้ง 3 ระดับความเข้มข้นของการทดสอบความแม่นยำในข้อ 2 โดย % RSD ต้องไม่เกิน 2.0

3.2 Intermediate Precision

ไทเทรตตัวอย่างทดสอบเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ที่ 100% ของน้ำหนักตามวิธีมาตรฐาน 50 มิลลิกรัม จำนวน 10 ซ้ำ ทำการทดสอบ 2 วัน โดยนักวิเคราะห์ 2 คน บิวเรตต์ 2 ขนาด คำนวณร้อยละของปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ (% METH content) % RSD ของแต่ละวัน และ % RPD ระหว่างวัน

4. การทดสอบความทนของวิธี (Robustness)

ทดสอบความทนของวิธีวิเคราะห์โดยการเปลี่ยนแปลงสภาวะปกติในการเตรียมตัวอย่าง และการเปลี่ยนอุปกรณ์ เช่น บิวเรตต์ ดังนี้

4.1 ผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงในการเตรียมตัวอย่าง

ทดสอบโดยเปลี่ยนแปลงปริมาตรสารละลายที่ใช้เล็กน้อย ดังนี้

- ปริมาตรของ 0.1 N mercuric acid (5 ± 1 มิลลิลิตร)
- ปริมาตรของ GAA (45 ± 5 มิลลิลิตร)

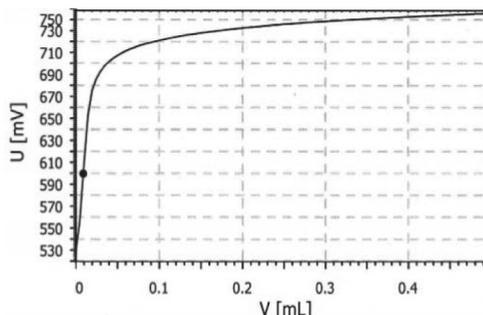
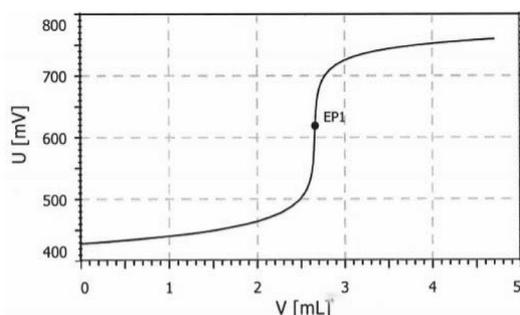
คำนวณ % RSD ของค่าร้อยละของการกลับคืน

4.2 ผลกระทบของการเปลี่ยนบิวเรตต์

ไทเทรตตัวอย่างเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ที่ 100% ของน้ำหนักตามวิธีมาตรฐาน 50 มิลลิกรัม โดยใช้บิวเรตต์ขนาด 5 และ 10 มิลลิลิตร บิวเรตต์ละ 6 ซ้ำ แล้วนำไปทดสอบสถิติ t-test เพื่อพิจารณาความแตกต่างของผลวิเคราะห์จากบิวเรตต์ทั้งสองขนาด พิจารณาว่า p-value หากมากกว่า 0.05 ถือว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการทดสอบ

จากการตรวจสอบความเหมาะสมของวิธีวิเคราะห์ด้วยเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุประสงค์พบว่า ไทเทรชันเคอร์ฟระหว่างปริมาตรไทเทรนต์กับค่าความต่างศักย์ไฟฟ้ามีลักษณะเป็นรูปตัวเอส และตรวจพบจุดยุติที่กึ่งกลางส่วนชันของเส้นกราฟซึ่งเป็นจุดที่มีการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าสูงที่สุดอย่างฉับพลัน (รูปที่ 2 ซ้าย) และ ไทเทรชันเคอร์ฟของ blank (รูปที่ 2 ขวา) แสดงให้เห็นว่าสารละลาย GAA และ mercuric acetate ไม่มีผลรบกวนผลการวิเคราะห์ การทำปฏิกิริยาไทเทรตเกิดขึ้นอย่างจำเพาะเจาะจงต่อเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์เท่านั้น



รูปที่ 2 ซ้าย: ไทเทรชันเคอร์ฟของการไทเทรตระหว่างสารละลายเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์กับไทเทรนต์ 0.1 N Perchloric acid
ขวา: ไทเทรชันเคอร์ฟของ blank

การศึกษาปริมาณ Mercuric acetate ที่เหมาะสมสำหรับการไทเทรต

จากการศึกษาปริมาณ mercuric acetate ที่เหมาะสมสำหรับการไทเทรต พบว่าปริมาณ mercuric acetate ต้องมากเกินไปที่จะทำปฏิกิริยากับ hydrochloride สมบูรณ์ โดยปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ 50 มิลลิกรัม (0.27 มิลลิโมล) ทำปฏิกิริยาพอดีกับ mercuric acetate 43.065 มิลลิกรัม (0.135 มิลลิโมล) หรือเท่ากับสารละลาย 0.1 N mercuric acetate 1.35 มิลลิตร สอดคล้องกับค่าร้อยละของการกลับคืน แสดงดังตารางที่ 1 พบว่าปริมาณ mercuric acetate ตั้งแต่ 2 มิลลิตรขึ้นไปให้ค่าร้อยละของการกลับคืนอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ร้อยละ 99.0 - 101.0 ในขณะที่ mercuric acetate 1 มิลลิตรนั้นไม่เพียงพอที่จะทำปฏิกิริยากับ hydrochloride ได้อย่างสมบูรณ์ ให้ค่าร้อยละของการกลับคืนเพียง 75.57%

การศึกษาปริมาตร GAA ที่เหมาะสมสำหรับการไทเทรต

การศึกษาปริมาตรตัวทำละลาย GAA ที่ 40, 45 และ 50 มิลลิตร พบว่าค่าร้อยละของการกลับคืนเท่ากับ 100.21,

100.05 และ 100.13 ตามลำดับ แสดงว่าปริมาตรในช่วง 40-50 มิลลิลิตรมีความเหมาะสม สามารถละลายตัวยาได้หมด และไม่มีผลกระทบต่อผลการวิเคราะห์ แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการศึกษาปริมาณ mercuric acetate และ GAA ที่เหมาะสม

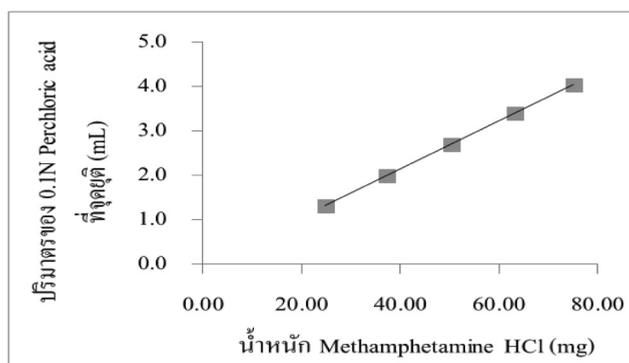
น้ำหนักเมทแอมเฟตามีน ไฮโดรคลอไรด์ (mg)	0.1 N Mercuric acetate (ml)	GAA (ml)	ร้อยละของการกลับคืน (% recovery)
49.82	1	45	75.57
49.92	2	45	99.89
51.79	3	45	99.89
49.73	4	45	100.11
50.71	5	45	100.05
49.79	10	45	100.00
50.15	15	45	100.24
50.38	5	40	100.21
50.71	5	45	100.05
50.20	5	50	100.13

ผลการทดสอบความถูกต้องของวิธี (Method Validation)

1. การทดสอบความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์ (Linearity and Range)

1.1 Linearity of system

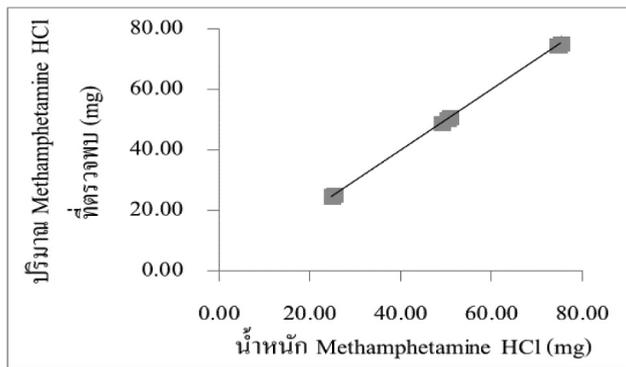
จากการไทเทรตตัวอย่างทดสอบจำนวน 5 ระดับน้ำหนัก ได้แก่ 25, 37.5, 50, 62.5 และ 75 มิลลิกรัม นำมาสร้างกราฟมาตรฐานความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักของเมทแอมเฟตามีน ไฮโดรคลอไรด์และปริมาตรของ 0.1 N Perchloric acid ที่จุดยุติ พบว่ามีความเป็นเส้นตรงตลอดช่วงน้ำหนักที่ทดสอบ มีสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient, r) เท่ากับ 1.0000 และมีสมการเส้นตรง $y = 0.054x - 0.0019$ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักเมทแอมเฟตามีน ไฮโดรคลอไรด์และปริมาตร 0.1N Perchloric acid ที่จุดยุติ

1.2 Linearity of method

จากการไทเทรตตัวอย่างทดสอบเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์จำนวน 3 ระดับน้ำหนัก ได้แก่ 25, 50, และ 75 มิลลิกรัม ระดับละ 3 ซ้ำ นำมาสร้างกราฟมาตรฐานความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักของเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์กับปริมาณที่ตรวจพบ พบว่ามีความเป็นเส้นตรงตลอดช่วงน้ำหนักที่ทดสอบ มีสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 1.0000 และมีสมการเส้นตรงคือ $y = 1.0014x - 0.0467$ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์และปริมาณที่ตรวจพบ

2. การทดสอบความแม่นยำ (Accuracy)

จากการไทเทรตตัวอย่างทดสอบเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ที่ 3 ระดับน้ำหนัก จำนวน 3 ซ้ำ จำนวนร้อยละของการกลับคืน พบว่าค่าร้อยละของการกลับคืนในทุกระดับความเข้มข้นอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้คือร้อยละ 99.0 - 101.0 และ % RSD ไม่เกินร้อยละ 2.0 แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ร้อยละของการกลับคืน

ระดับ	น้ำหนัก METH (mg)	ปริมาณที่ตรวจพบ (mg)	ร้อยละของการกลับคืน (% recovery)	Average % recovery	%RSD
1	25.20	25.19	99.95	99.96	0.03
	24.70	24.70	100.00		
	24.80	24.78	99.93		
2	48.92	49.00	100.16	100.03	0.13
	50.71	50.73	100.05		
	50.13	50.08	99.90		
3	75.30	75.42	100.15	100.08	0.08
	74.55	74.55	100.00		
	74.53	74.59	100.09		

3. การทดสอบความเที่ยง (Precision)

3.1 ความทวนซ้ำได้ (Repeatability)

3.1.1 ความเที่ยงของระบบ (System Precision)

จากการไทเทรตตัวอย่างทดสอบเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ 50 มิลลิกรัม จำนวน 6 ซ้ำ กำหนด %RSD ของร้อยละของปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ (% METH content) ได้เท่ากับ 0.18

ตารางที่ 3 แสดงการทดสอบความเที่ยงของระบบ

ครั้งที่	น้ำหนัก METH (mg)	ปริมาตร titrant (ml)	Normality of perchloric acid	% content
1	50.31	2.7067	0.099848	99.76
2	48.92	2.6425	0.099848	100.16
3	50.71	2.7362	0.099848	100.05
4	50.13	2.7009	0.099848	99.90
5	50.61	2.7306	0.099848	100.04
6	50.72	2.7430	0.099848	100.28
Mean				100.03
% RSD				0.18

3.1.2 ความเที่ยงของวิธี (Method Precision)

กำหนดค่า % RSD ของร้อยละของการกลับคืนทั้ง 3 ระดับน้ำหนักของเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์จากการทดสอบความแม่นยำในข้อ 2 ได้เท่ากับ 0.03, 0.13 และ 0.08

3.2 Intermediate Precision

จากการไทเทรตตัวอย่างทดสอบชุดเดียวกันที่ 100% ของน้ำหนักตามวิธีมาตรฐานจำนวน 10 ซ้ำ ทำการทดสอบ 2 วันโดยนักวิเคราะห์ 2 คน ด้วยบิวเรตต์ 2 ขนาด กำหนดร้อยละของปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ของการทดสอบภายในวันเท่ากับ 0.14 และ 0.10 ตามลำดับ % RPD ระหว่างวันเท่ากับ 0.01 แสดงว่ามีความแม่นยำในการทำซ้ำ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงการทดสอบความเที่ยง (Intermediate Precision)

ครั้งที่	ร้อยละของปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์	
	นักวิเคราะห์ 1 วันที่ 1 บิวเรตต์ 1	นักวิเคราะห์ 2 วันที่ 2 บิวเรตต์ 2
1	99.76	99.98
2	100.16	99.83
3	100.05	100.20
4	99.90	100.17
5	100.04	100.07
6	100.28	99.98
7	100.03	100.00
8	99.98	100.08
9	100.11	100.05
10	99.96	100.01
ค่าเฉลี่ย	100.03	100.04
% RSD	0.14	0.10
ค่าเฉลี่ยระหว่างวัน	100.04	
% RPD ระหว่างวัน	0.01	

4. การทดสอบความทนของวิธี (Robustness)

4.1 ผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงในการเตรียมตัวอย่าง

จากการทดสอบเปลี่ยนแปลงปริมาตรสารละลาย 0.1 N mercuric acetate (4, 5, 6 มิลลิลิตร) หรือปริมาตรตัวทำละลาย GAA (40, 45, 50 มิลลิลิตร) ประเมินผลโดยการเปรียบเทียบค่าร้อยละของปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์และคำนวณ % RSD แสดงดังตารางที่ 5 ค่า % RSD ทั้งสองการทดสอบน้อยกว่า 2.0 แสดงว่าวิธีมีความทนต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาตร 0.1 N mercuric acetate และ GAA ที่อาจเกิดขึ้นได้ ในขั้นตอนการเตรียมตัวอย่าง (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงในการเตรียมตัวอย่าง

น้ำหนัก METH (mg)	ปริมาตร 0.1 N Mercuric acetate (ml)	ปริมาตร GAA (ml)	ร้อยละของปริมาณ MAH	% RSD
49.73	4	45	100.11	0.13
50.71	5	45	100.05	
50.82	6	45	99.86	
50.38	5	40	100.22	0.08
50.71	5	45	100.05	
50.20	5	50	100.13	

4.2 ผลกระทบของการเปลี่ยนบิวเรตต์

จากการไทเทรตตัวอย่างเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ที่ 100% ของน้ำหนักตามวิธีวิเคราะห์ โดยใช้บิวเรตต์ขนาด 5 และ 10 มิลลิลิตร ทดสอบบิวเรตต์ละ 6 ซ้ำ แล้วนำไปทดสอบสถิติ t-test เพื่อพิจารณาผลกระทบของการเปลี่ยนบิวเรตต์ พบว่าผลการวิเคราะห์ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า p-value อยู่ที่ 0.37 (p-value > 0.05) (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงบิวเรตต์

สภาวะทดสอบ	ค่าเฉลี่ยร้อยละของปริมาณ METH ± % RSD	p-value
บิวเรตต์ 1	100.03 ± 0.18	0.37
บิวเรตต์ 2	100.04 ± 0.14	

5. การประยุกต์ใช้วิธีวิเคราะห์

จากผลการทดสอบหาปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุคิบบเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในตัวอย่างอื่นจำนวน 1 ตัวอย่าง พบว่าวิธีวิเคราะห์นี้สามารถตรวจหาปริมาณได้โดยให้ไทเทรชันเคอร์ฟที่สมบูรณ์เป็นรูปตัวเอส และตรวจพบจุดยุติที่กึ่งกลางส่วนชันของเส้นกราฟ

วิจารณ์ผล

วิธีไทเทรตซีโอเมตริกไทเทรชันในสภาวะปราศจากน้ำเป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุคิบบที่มีความบริสุทธิ์สูง โดยหลักการไทเทรตสารที่มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อนละลายได้ดีในตัวทำละลาย GAA และใช้ mercuric acetate ทำหน้าที่จับคลอไรด์ไอออนของเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ก่อน เหลือเพียง methamphetamine base มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อนทำปฏิกิริยากับไทเทรนต์ ปริมาณ mercuric acetate ที่เข้าทำปฏิกิริยาสมบูรณ์กับคลอไรด์ไอออนของเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์เป็น 1 : 2 โมล ผลการศึกษาปริมาณ mercuric acetate ที่เหมาะสมกับการไทเทรต พบว่าเมื่อเติม 0.1 N mercuric acetate ตั้งแต่ 2 มิลลิลิตรขึ้นไปให้ค่าร้อยละของการกลับคืนมากกว่า 99.0% (99.0 - 101.0%) ปริมาณของ mercuric acetate ที่มากเกินไปไม่มีผลรบกวนต่อผลการวิเคราะห์ (3) การศึกษาปริมาณตัวทำละลาย GAA ที่เหมาะสมกับการไทเทรตพบว่าปริมาตรในช่วง 40 - 50 มิลลิลิตรมีความเหมาะสม สามารถละลายตัวยาได้หมด ไม่มีผลกระทบต่อผลการวิเคราะห์ และให้ค่าร้อยละของการกลับคืนในช่วง 99.0 - 101.0

จากการทดสอบความถูกต้องของวิธีพบว่าวิธีวิเคราะห์มีความจำเพาะเจาะจง เป็นปฏิกิริยาระหว่างกรด คือไทเทรนต์ 0.1 N perchloric acid และเบส คือ เมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์เท่านั้น ส่วนสารอื่นได้แก่ ตัวทำละลาย GAA และ mercuric acetate ไม่มีผลรบกวนปฏิกิริยาการไทเทรต ให้ผลการทดสอบความเป็นเส้นตรงในช่วง 35 ถึง 75 มิลลิกรัม ได้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 1.0000 แสดงถึงความเป็นเส้นตรงที่ดีของระบบไทเทรชันตลอดช่วงที่ทำการศึกษา การทดสอบความถูกต้องได้ค่าร้อยละการกลับคืนที่ 3 ระดับความเข้มข้น (low, medium, high) เท่ากับ 99.96, 100.03 และ 100.08 ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (ไม่เกินร้อยละ 99.0 - 101.0) วิธีวิเคราะห์มีความเป็นเส้นตรงตลอดช่วงน้ำหนักที่ทดสอบ มีสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 1.0000 การทดสอบความเที่ยงพบที่มีความเที่ยงของระบบ (system precision) และมีความเที่ยงของวิธี (method precision) มีการทวนซ้ำได้ ไม่มีความแตกต่างของการทดสอบจากการวิเคราะห์ซ้ำ 2 วัน โดยนักวิเคราะห์ 2 คน ด้วยอุปกรณ์ต่างชุดกัน การทดสอบความทนของวิธีพบว่าการเปลี่ยนแปลงขนาดบิวเรตต์ ปริมาตร

ตัวทำละลายและสารละลาย 0.1 N mercuric acetate ไม่มีผลกระทบต่อระบบไทเทรชัน

วิธีวิเคราะห์นี้เป็นวิธีปฐมภูมิ (primary method) ไม่จำเป็นต้องใช้สารมาตรฐาน Methamphetamine hydrochloride USPRS สำหรับเทียบหาปริมาณ ทำให้ประหยัดค่าใช้จ่ายที่ต้องซื้อสารมาตรฐานที่มีราคาแพงจากต่างประเทศ เป็นวิธีที่ง่าย สะดวก รวดเร็ว ใช้เครื่องมืออุปกรณ์ที่ราคาไม่แพง วิธีการใช้สารแทนที่ไฮไลด์ mercuric acetate เพื่อปรับสารให้เป็นเบส ก่อนก่อนการไทเทรต ยังสามารถประยุกต์ใช้ในการวิเคราะห์สารที่มีเกลือชนิดเฮไลด์ในโมเลกุลได้เช่นกัน

บทสรุป

วิธีวิเคราะห์ปริมาณเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุคืบด้วยโพเทนชิโอเมตริกไทเทรชันในสภาวะปราศจากน้ำนี้เป็นวิธีปฐมภูมิ ผ่านหลักเกณฑ์การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ของ ICH guideline มีความเหมาะสม สามารถนำไปใช้เป็นวิธีมาตรฐานเพื่อหาค่ากำหนดสำหรับผลิตสารมาตรฐานกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์ได้อย่างถูกต้อง เป็นวิธีที่ง่าย สะดวก ไม่จำเป็นต้องใช้สารมาตรฐานปฐมภูมิเมทแอมเฟตามีนไฮโดรคลอไรด์เป็นสารเทียบ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ภญ.นิตาพรรณ เรื่องอุทธรณ์ และภญ.อมร สหเมธาพัฒน์ ที่ให้คำปรึกษาและคำแนะนำงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. The United States Pharmacopeia USP 41. The National Formulary, 36. 2018. The United States Pharmacopeia Convention, Inc.; Rockville, USA. p. 2631
2. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Methamphetamine drug profile. [Online]. [cited 2017 May 24]; [1 screen]. Available from: www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/methamphetamine.
3. Kundu KK and Das MN. Mercuric acetate as an analytical reagent in nonaqueous titrimetry. *Anal Chem.* 1959; 31(8): 1358-61.
4. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2005. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). ICH Steering Committee.
5. Pharmaceutical Analysis Method of Analysis and Assay: Non-Aqueous Titrations. New Delhi: Faculty of Pharmacy; 2007. P. 8-10.

รายงานวิจัยสั้น

Short Communication

ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก

ระหว่างปี 2561-2562

**Drug and Psychotropic Substances Adulteration in Dietary Supplements
for Weight Loss During 2018-2019**

วิชรณีย์ ทองสีมา*

ณปภา สิริสุภกฤตกุล*

Abstract In Thailand, there are numerous dietary supplements for weight loss. Some consumers want to lose weight quickly but they do not want to go on diet or exercise. Some of the dietary supplements are adulterated with drug and psychotropic substances. These substances are effective for weight loss or appetite suppression, but may cause harm to humans. These products are considered adulterated food or fake food by virtue of the Food Act B.E. 2522. The study on the situation of adulterated dietary supplements for weight loss in order to protect consumer was carried out by Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences. In this study, the drug and data was collected from Food and Drug Administration's samples and seized materials during 2561-2562. It's indicated that 78 samples (22.2 per cent) from a total of 352 dietary supplements were adulterated with psychotropic substances. There were 35 samples (11.1 per cent), 20 samples (5.7 per cent) and 6 samples (1.7 per cent) adulterated with sibutramine, bisacodyl and desoxy-D2PM, respectively. In this study, 54 samples (15.3 per cent) were adulterated with drug and psychotic substances, which reduce the reuptake of serotonin in the central nervous system and suppress appetite, namely, desoxy-D2PM, fluoxetine, lorcaserin and sibutramine. Although these substances promote quick weight loss, they cause severe adverse effects to cardiovascular system. Therefore, some dietary supplements for weight loss are not safe for the consumers. It is necessary to monitor and regulate a preventive measure of adulterated dietary supplements for weight loss in the future.

Keywords: Dietary supplement, Weight loss, Drug and psychotropic substances, Adulteration

บทคัดย่อ ในปัจจุบันประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนักจำหน่ายเป็นจำนวนมาก เนื่องจากผู้บริโภคบางส่วนต้องการลดน้ำหนักอย่างรวดเร็ว โดยไม่ต้องการควบคุมอาหารหรือออกกำลังกาย ทำให้มีการใส่สารปนปลอมซึ่งเป็นยาและวัตถุออกฤทธิ์ที่มีฤทธิ์ลดน้ำหนัก ลดความอยากอาหารลงไปในผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้บริโภคได้ และถือว่าเป็นอาหารไม่บริสุทธิ์ หรืออาหารปลอม ตามความในพระราชบัญญัติอาหาร พ.ศ. 2522 ดังนั้นเพื่อเป็นการคุ้มครองผู้บริโภค สำนักงานและวัตถุประสงค์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จึงทำการศึกษาสถานการณ์การใส่สารปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยรวบรวมข้อมูลจากตัวอย่างที่ถูกส่งตรวจจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และเป็นของกลางในการดำเนินคดี ระหว่างปี 2561-2562 พบว่า ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร 352 ตัวอย่าง พบยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอม 78 ตัวอย่าง (ร้อยละ 22.2) โดยตรวจพบไซบูทรามินอย่างเดียว 35 ตัวอย่าง (ร้อยละ 11.1) บิซาโคดิล 20 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.7) และเดสออกซี-ดีทูปิเอ็ม 6 ตัวอย่าง (ร้อยละ 1.7) และพบการใช้สารกลุ่มที่ออกฤทธิ์เพิ่มสารเซโรโทนินในสมอง ทำให้ลดความอยากอาหาร ได้แก่ เดสออกซี-ดีทูปิเอ็ม ฟลูออกซีทีน ลอร์คาเซริน ไซบูทรามิน ทั้งที่ใส่อย่างเดียวและผสมกับยาอื่น เป็นจำนวนมากถึง 54 ตัวอย่าง (ร้อยละ 15.3) เนื่องจากเป็นสารกลุ่มที่ทำให้ลดน้ำหนักได้อย่างรวดเร็ว แต่สารเหล่านี้ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนักส่วนหนึ่งยังไม่ปลอดภัยต่อผู้บริโภค จำเป็นต้องเฝ้าระวังและหาแนวทางป้องกันการใส่สารปนปลอมในผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ต่อไป

คำสำคัญ: ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร, ลดน้ำหนัก, ยาและวัตถุออกฤทธิ์, ปนปลอม

บทนำ

ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร คือ ผลิตภัณฑ์ที่รับประทานนอกเหนือจากการรับประทานอาหารตามปกติ ซึ่งมีสารอาหารหรือสารอื่นเป็นองค์ประกอบ อยู่ในรูปแบบเม็ด แคปซูล ผง เกล็ด ของเหลวหรือลักษณะอื่น ซึ่งมีใช้รูปแบบอาหารตามปกติ สำหรับผู้บริโภคที่คาดหวังประโยชน์ทางด้านส่งเสริมสุขภาพ สารอาหารหรือสารอื่นหมายถึง

1. วิตามิน กรดอะมิโน กรดไขมัน แร่ธาตุ และผลิตภัณฑ์พืชและสัตว์
2. สารเข้มข้น สารเมตาโบไลต์ ส่วนประกอบหรือสารสกัดของสารใน (1)
3. สารสังเคราะห์เลียนแบบสารตาม (1) หรือ (2)
4. ส่วนผสมอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่างของสารใน (1) (2) หรือ (3)
5. สารหรือสิ่งอื่นตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนดโดยความเห็นชอบของคณะกรรมการอาหาร (1)

กรรมการอาหาร (1)

ในปัจจุบันประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนักจำหน่ายในท้องตลาดจำนวนมาก เนื่องจากผู้บริโภคบางส่วนต้องการลดน้ำหนักตัว โดยอยากเห็นผลที่รวดเร็ว และไม่ต้องการควบคุมอาหาร ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมหรือออกกำลังกาย การใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเพื่อลดน้ำหนักจึงเป็นทางเลือกอย่างหนึ่งของผู้บริโภคกลุ่มนี้ แต่ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ปลอดภัยจะเห็นผลการลดน้ำหนักได้ช้าหรือไม่ได้ผลเลย ดังนั้นจึงเป็นช่องทางให้ผู้ประกอบการบางส่วนลักลอบผสมสารอื่นที่ไม่ได้เป็นส่วนประกอบที่เคยจดแจ้งไว้ลงไปในผลิตภัณฑ์ ซึ่งสารดังกล่าวเป็นยาหรือวัตถุออกฤทธิ์ที่มีฤทธิ์ลดน้ำหนัก ลดความอยากอาหาร เพื่อให้ผู้บริโภคลดน้ำหนักได้อย่างรวดเร็ว โดยไม่ต้องควบคุมอาหารหรือออกกำลังกาย เพื่อประโยชน์ในทางการค้า

ในช่วงประมาณ 3 ปีที่ผ่านมา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์หลายแห่งในประเทศไทยได้เคยมีการศึกษาหาแผนปัจจุบันปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร อาทิ

ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 12 สงขลา ได้เสนอผลงานในงานประชุมวิชาการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ใน ปีงบประมาณ 2560 ว่าได้ทำการศึกษาการปนเปื้อนยาแผนปัจจุบันในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารควบคุมน้ำหนักใน 4 จังหวัด ภาคใต้ (สงขลา ปัตตานี ยะลา และนราธิวาส) จำนวน 70 ตัวอย่าง พบการปนเปื้อนของยาแผนปัจจุบัน 21 ตัวอย่าง (ร้อยละ 30.0) โดยตรวจพบไซบูทรามิน 20 ตัวอย่าง (ร้อยละ 28.6) และฟินอล์ฟธาซีน 1 ตัวอย่าง (ร้อยละ 1.4) และ จังหวัดที่พบการปนเปื้อนมากที่สุดคือ จังหวัดสงขลา (2)

ในปีงบประมาณ 2560 ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ ทำการศึกษาการปนเปื้อนยาแผนปัจจุบันใน ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารควบคุมน้ำหนักในเขตสุขภาพที่ 3 และ 4 จำนวน 72 ตัวอย่าง พบการปนเปื้อนของยาแผนปัจจุบัน 36 ตัวอย่าง (ร้อยละ 50) โดยตรวจพบไซบูทรามิน 13 ตัวอย่าง (ร้อยละ 18) บิซาโคดิล 9 ตัวอย่าง (ร้อยละ 12.5) และ ฟลูออกซีทีน 4 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.5) (3)

ในปีงบประมาณ 2561 ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 5 สมุทรสงคราม ได้มีการศึกษาสถานการณ์การปนเปื้อน ยาในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร จำนวน 134 ตัวอย่าง พบการปนเปื้อนของยา 34 ตัวอย่าง (ร้อยละ 25.4) โดยตรวจพบ ไซบูทรามิน 15 ตัวอย่าง (ร้อยละ 11.2) บิซาโคดิล 7 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.2) และออร์ลิสเตท 7 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.2) โดย พบว่าปี 2561 มีการปนเปื้อนยาเพิ่มมากขึ้นกว่าผลการศึกษาเดิมใน 5 ปีก่อนหน้านั้น (พ.ศ. 2556 - 2560) ซึ่งพบการ ปนเปื้อนสูงสุดในปี 2556 (ร้อยละ 18.8) (4)

ในระหว่างปี 2559 - 2561 ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 2 พิษณุโลก ได้มีการศึกษาสถานการณ์การปนเปื้อนยา แผนปัจจุบันในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารควบคุมน้ำหนัก จำนวน 96 ตัวอย่าง พบการปนเปื้อนของยาแผนปัจจุบัน 50 ตัวอย่าง (ร้อยละ 52.1) โดยตรวจพบไซบูทรามิน 26 ตัวอย่าง (ร้อยละ 27.1) ฟลูออกซีทีน 13 ตัวอย่าง (ร้อยละ 13.5) และ บิซาโคดิล 4 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.2) (5)

จากผลการศึกษาของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ทั้ง 4 แห่ง ซึ่งกระจายอยู่ในประเทศไทย ได้แก่ สงขลา นครสวรรค์ สมุทรสงคราม และพิษณุโลก ได้แสดงผลไปในทางเดียวกันคือ พบการปนเปื้อนยาแผนปัจจุบันในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ร้อยละ 25.4 - 52.1 โดยตรวจพบไซบูทรามินมากที่สุดเหมือนกันทั้ง 4 แห่ง คิดเป็นร้อยละ 11.2 - 28.6 และตรวจพบยา ชนิดอื่นๆ เช่น ฟินอล์ฟธาซีน ฟลูออกซีทีน บิซาโคดิล ออร์ลิสเตท

นอกจากนี้ยังพบการศึกษาในต่างประเทศ เช่น ในปี พ.ศ. 2548 - 2558 ฮองกงพบสารปนเปื้อนหลายชนิดใน ยาจีนหรือผลิตภัณฑ์สุขภาพ ได้แก่ ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาทำให้เบื่ออาหาร คอร์ติโคสเตียรอยด์ ยาขับ ปัสสาวะ ยารักษาเบาหวาน และยารักษาความผิดปกติในการแข็งตัวของอวัยวะเพศชาย โดยพบไซบูทรามินเป็นสาร ปนเปื้อนที่พบมากที่สุด ในฝรั่งเศสพบสารปนเปื้อนที่มีฤทธิ์ทางเภสัชกรรมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ร้อยละ 56 โดยพบ ไซบูทรามินมากที่สุด (ร้อยละ 26) และพบสารอื่นๆ เช่น ฟินอล์ฟธาซีน ฟลูออกซีทีน ออร์ลิสเตท (6)

ในข้อกฎหมาย ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีข้อบ่งใช้ในการลดน้ำหนัก จัดเป็นผลิตภัณฑ์อาหาร ตาม พระราชบัญญัติ อาหาร พ.ศ. 2522 (1) โดยในการขอเลขสารบบอาหาร จะต้องมีกรแจ้งส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์นั้นๆ และถือเป็น ความรับผิดชอบของผู้ประกอบการที่จะรับรองว่าผลิตภัณฑ์ของตนปลอดภัย ดังนั้นหากมีการปนเปื้อนสารอื่นๆที่อยู่นอก เหนือจากส่วนประกอบที่จดแจ้งไว้ ถือว่าเป็นอาหารไม่บริสุทธิ์ หรือเป็นอาหารปลอม หากมีผลข้างเคียงหรือพยายาม ลงใจให้เข้าใจผิดได้ ตามความใน พระราชบัญญัติ อาหาร พ.ศ. 2522 มาตรา 25 (1) ประกอบ มาตรา 26(1) และ มาตรา 25(2) ประกอบ มาตรา 27(4) (7)

นอกจากนี้การปนเปื้อนยาและวัตถุออกฤทธิ์ลงในผลิตภัณฑ์อาจมีผลให้ผู้บริโภคเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ เนื่องจาก วัตถุออกฤทธิ์บางตัวเช่น ไซบูทรามิน ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางของสมอง และมีผลข้างเคียงที่ร้ายแรงต่อ ระบบหัวใจและหลอดเลือด(8, 9)

ดังนั้น สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งมีหน้าที่ตรวจวิเคราะห์เพื่อควบคุมคุณภาพยาและวัตถุออกฤทธิ์ในผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ จึงเห็นความสำคัญในการศึกษาเกี่ยวกับสถานการณ์การใส่ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก เพื่อเป็นการคุ้มครองผู้บริโภคให้ใช้ผลิตภัณฑ์ได้อย่างปลอดภัย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาสถานการณ์ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก
2. เพื่อศึกษาแนวทางหรือวิธีการในการแก้ไขปัญหาเกี่ยวกับยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก

ขอบเขตการดำเนินงาน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาจำนวนและชนิดของยาและวัตถุออกฤทธิ์ที่ปนปลอมในตัวอย่างผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก โดยตัวอย่างที่นำมาศึกษาเป็นตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ส่งตรวจโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขเพื่อเฝ้าระวังคุณภาพ และเป็นของกลางที่ส่งตรวจโดยตำรวจเพื่อใช้ผลในการดำเนินคดี ระหว่างปี 2561-2562 จำนวนรวม 352 ตัวอย่าง

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

การตรวจวิเคราะห์เพื่อพิสูจน์เอกลักษณ์ยาและวัตถุออกฤทธิ์ที่ปนปลอมในตัวอย่างผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก ซึ่งทำการตรวจวิเคราะห์โดยสำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ระยะเวลาการศึกษา มกราคม 2561 ถึง พฤษภาคม 2562

วิธีการดำเนินวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาสำรวจเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพ โดยรวบรวมข้อมูลและตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ได้ทำการตรวจวิเคราะห์เพื่อพิสูจน์เอกลักษณ์ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอม ศึกษา วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา หาค่าร้อยละ อภิปราย สรุปและข้อเสนอแนะ

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลตรวจวิเคราะห์เพื่อพิสูจน์เอกลักษณ์ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก ในปี 2561 จำนวน 289 ตัวอย่าง ตรวจพบยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอม จำนวน 64 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 22.2 โดยพบไซบูทรามิน (Sibutramine) อย่างเดียวมากที่สุดคือ 28 ตัวอย่าง (ร้อยละ 9.7) รองลงมาคือ พบบิซาโคดิล (Bisacodyl) 17 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.9) และเดสออกซี-ดีฟุพีเอ็ม (2-Diphenylmethylpyrrolidine, Desoxy-D2PM) 5 ตัวอย่าง (ร้อยละ 1.7) (ดังตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 จำนวนและชนิดของยาและวัตถุออกฤทธิ์ที่ตรวจพบในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก ปี 2561

สารที่ตรวจพบ	รูปแบบผลิตภัณฑ์								รวมทั้งหมด (289 ตัวอย่าง)	
	แคลปซูล (172 ตัวอย่าง)		เม็ด (14 ตัวอย่าง)		ผง (100 ตัวอย่าง)		อื่นๆ (3 ตัวอย่าง)			
	จำนวน ตัวอย่าง ที่พบ	ร้อยละ	จำนวน ตัวอย่าง ที่พบ	ร้อยละ	จำนวน ตัวอย่าง ที่พบ	ร้อยละ	จำนวน ตัวอย่าง ที่พบ	ร้อยละ	จำนวน ตัวอย่าง ที่พบ	ร้อยละ
Bisacodyl	12	7.0	1	7.1	4	4.0	0	0.0	17	5.9
Clenbuterol	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	1	0.3
Desoxy-D2PM	4	2.3	0	0.0	1	1.0	0	0.0	5	1.7
Fluoxetine	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
Lorcaserin	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
Orlistat	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.7
Senoside A และ Senoside B	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
Sibutramine	22	12.8	0	0.0	6	6.0	0	0.0	28	9.7
Sibutramine และ Bisacodyl	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.7
Sibutramine และ Fluoxetine	3	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	1.0
Sibutramine และ Orlistat	1	0.6	1	7.1	0	0.0	0	0.0	2	0.7
Sibutramine และ Phenolphthalein	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	1	0.3
รวม	49	28.5	2	14.3	13	13.0	0	0.0	64	22.1

ตารางที่ 2 จำนวนและชนิดของยาและวัตถุออกฤทธิ์ที่ตรวจพบในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก ปี 2562 (ม.ค. - พ.ค. 2562)

สารที่ตรวจพบ	รูปแบบผลิตภัณฑ์						รวมทั้งหมด	
	แคปซูล (42 ตัวอย่าง)		เม็ด (4 ตัวอย่าง)		ผง (17 ตัวอย่าง)		(63 ตัวอย่าง)	
	จำนวน ตัวอย่างที่พบ	ร้อยละ	จำนวน ตัวอย่างที่พบ	ร้อยละ	จำนวน ตัวอย่างที่พบ	ร้อยละ	จำนวน ตัวอย่างที่พบ	ร้อยละ
Bisacodyl	1	2.4	1	25.0	1	5.9	3	4.8
Desoxy-D2PM	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	1.6
Lorcaserin	0	0.0	0	0.0	2	11.8	2	3.2
Lorcaserin และ Bisacodyl	1	2.4	0	0.0	0	0.0	1	1.6
Sibutramine	7	16.7	0	0.0	0	0.0	7	11.1
รวม	10	23.8	1	25.0	3	17.6	14	22.2

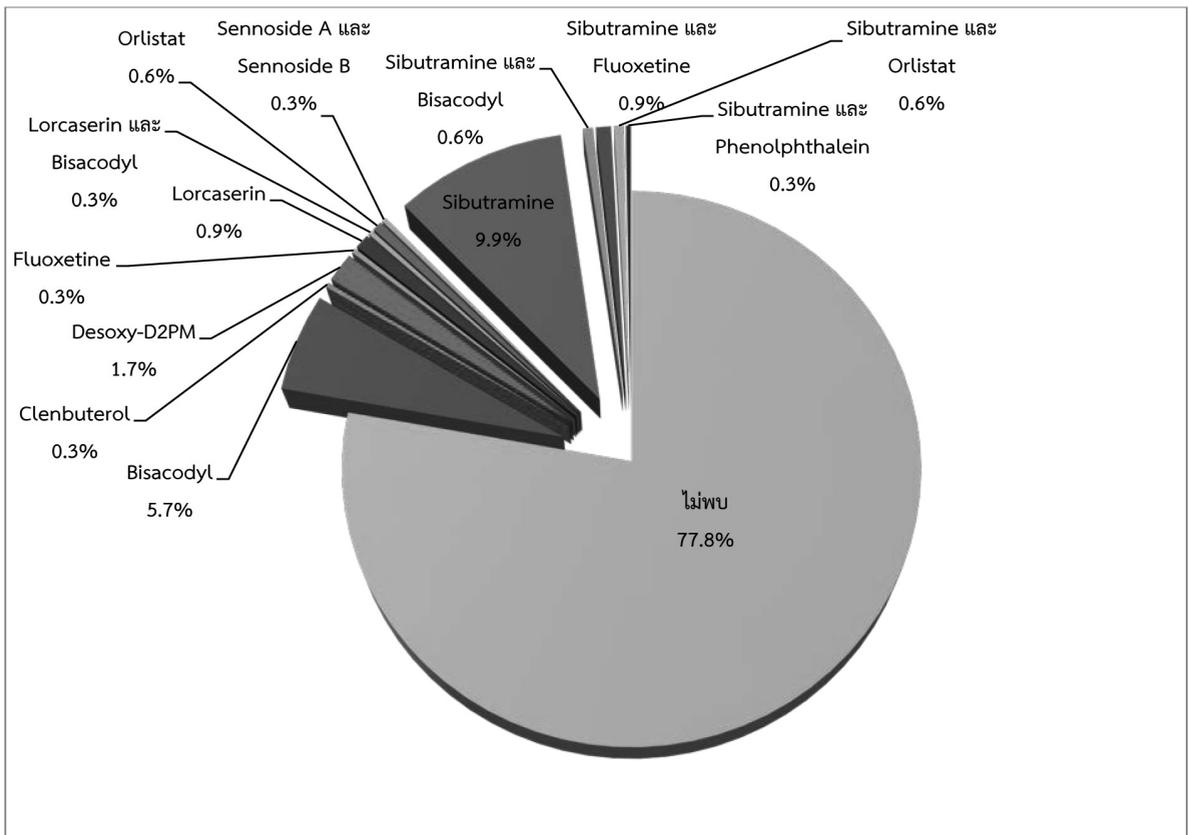
สำหรับผลตรวจวิเคราะห์เพื่อพิสูจน์เอกลักษณ์ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก ในปี 2562 (ม.ค. - พ.ค. 2562) จำนวน 63 ตัวอย่าง ตรวจพบยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอม จำนวน 14 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 22.2 โดยพบไซบูทรามินอย่างเดียวนมากที่สุดคือ 7 ตัวอย่าง (ร้อยละ 11.1) รองลงมา คือ พบบิซาโคดิล 3 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.8) และเดสออกซี-ดีทูพีเอ็ม 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 3.2) (ดังตารางที่ 2)

จากตารางที่ 1 และ 2 แสดงให้เห็นว่า สถานการณ์การระบาดของยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนักในปี 2561 และ 2562 โดยรวมไม่แตกต่างกัน (พบตัวอย่างที่มียาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมทั้งหมด ร้อยละ 22) แต่เมื่อดูจากชนิดของยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมที่ใช้ พบว่ามีการใช้ลอร์คาซีริน (Lorcaserin) ซึ่งสารชนิดใหม่เพิ่มขึ้น เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงการตรวจจับ

เมื่อพิจารณาผลรวมของจำนวนและชนิดของยาและวัตถุออกฤทธิ์ที่ตรวจพบในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก ปี 2561-2562 (ม.ค. 2561 - พ.ค. 2562) พบว่า ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารลดน้ำหนัก 352 ตัวอย่าง พบยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอม 78 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 22.2 โดยตรวจพบไซบูทรามินอย่างเดียวนมากที่สุด คือ 35 ตัวอย่าง (ร้อยละ 11.1) รองลงมาคือ พบบิซาโคดิล 20 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.7) และเดสออกซี-ดีทูพีเอ็ม 6 ตัวอย่าง (ร้อยละ 1.7) (ดังตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลรวมของจำนวนและชนิดของยาและวัตถุออกฤทธิ์ที่ตรวจพบในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก ปี 2561-2562 (ม.ค. 2561 - พ.ค. 2562)

สารที่ตรวจพบ	รูปแบบผลิตภัณฑ์								รวมทั้งหมด (352 ตัวอย่าง)	
	แคลซูล (214 ตัวอย่าง)		เม็ด (18 ตัวอย่าง)		ผง (117 ตัวอย่าง)		อื่นๆ (3 ตัวอย่าง)			
	จำนวน ตัวอย่าง ที่พบ	ร้อยละ	จำนวน ตัวอย่าง ที่พบ	ร้อยละ	จำนวน ตัวอย่าง ที่พบ	ร้อยละ	จำนวน ตัวอย่าง ที่พบ	ร้อยละ	จำนวน ตัวอย่าง ที่พบ	ร้อยละ
Bisacodyl	13	6.1	2	11.1	5	4.3	0	0.0	20	5.7
Clenbuterol	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.3
Desoxy-D2PM	5	2.3	0	0.0	1	0.9	0	0.0	6	1.7
Fluoxetine	1	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
Lorcaserin	1	0.5	0	0.0	2	1.7	0	0.0	3	0.9
Lorcaserin และ Bisacodyl	1	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
Orlistat	2	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.6
Senoside A และ Senoside B	1	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
Sibutramine	29	13.6	0	0.0	6	5.1	0	0.0	35	9.9
Sibutramine และ Bisacodyl	2	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.6
Sibutramine และ Fluoxetine	3	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	0.9
Sibutramine และ Orlistat	1	0.5	1	5.6	0	0.0	0	0.0	2	0.6
Sibutramine และ Phenolphthalein	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.3
รวม	59	27.6	3	16.7	16	13.7	0	0.0	78	22.2



รูปที่ 1 แผนภูมิวงกลมแสดงผลการตรวจวิเคราะห์ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร สำหรับลดน้ำหนัก ปี 2561-2562 (ม.ค. 2561-พ.ค. 2562)

อภิปรายผล

การศึกษานี้พบยาและวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทที่มีฤทธิ์ในการลดน้ำหนัก ลดความอยากอาหาร แต่สารเหล่านี้ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หลายอย่างและมีข้อควรระวังในการใช้ จึงอาจเป็นอันตรายต่อผู้บริโภคได้ โดยสามารถแบ่งตามวัตถุประสงค์ของการใช้ได้เป็น 4 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มยาระบาย

บิซาโคดิล (Bisacodyl)

ยาระบายเพื่อรักษาอาการท้องผูก ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นให้เกิดการบีบตัวของผนังลำไส้ใหญ่ ทำให้อุจจาระเคลื่อนตัวมีผลให้เกิดการขับถ่าย (10)

ข้อควรระวัง: ห้ามรับประทานยาบิซาโคดิลเกินวันละ 1 ครั้งและห้ามรับประทานติดต่อกันเกิน 1 สัปดาห์ เพราะจะทำให้เซลล์ประสาทที่ลำไส้ทำงานลดลง ลำไส้ไม่มีการเคลื่อนไหวตามธรรมชาติ จึงทำให้ท้องผูกหลังจากหยุดการใช้ยาแล้ว มีผลให้ผู้ป่วยต้องใช้ยาระบายตลอดไป (10)

ข้อกำหนด: บิซาโคดิล เป็นยาจำพวกยาระบาย จัดเป็นยาแผนปัจจุบันตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 มาตรา 4

ฟีนอล์ฟธาเลิน (Phenolphthalein)

เป็นยาระบาย เมื่อปี 2553 ได้ถูกเพิกถอนทะเบียนตำรับยาสูตรผสมที่มีฟีนอล์ฟธาเลินเป็นส่วนประกอบซึ่งมีข้อบ่งใช้เป็นการยาระบาย เนื่องจากฟีนอล์ฟธาเลินเป็นสารก่อมะเร็งในสัตว์ทดลองเมื่อได้รับยาในขนาดสูงเป็นระยะเวลานาน จึงอาจทำให้เกิดมะเร็งในคนเมื่อการใช้ในระยะยาว (12) แต่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสรุปว่ายานี้ทำให้เกิดมะเร็งในคน จึงยังคงมีการใช้ยานี้ในทะเบียนตำรับยาสูตรผสมนิโคซาไมด์และฟีนอล์ฟธาเลินในการกำจัดพยาธิตัวตืดอยู่ (13) และเนื่องจากยานี้ถูกขจัดออกจากร่างกายอย่างช้าๆ จึงเพิ่มความเสี่ยงจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และอาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ยาได้ (12)

ข้อกฎหมาย: ฟีนอล์ฟธาเลิน เป็นยาที่ถูกเพิกถอนทะเบียนตำรับยาแล้ว ตามคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 1923/2553 สั่ง ณ วันที่ 19 ต.ค. 2553 (12)

เซนโนไซด์ เอ (Sennoside A) และเซนโนไซด์ บี (Sennoside B)

เป็นสารสกัดที่ได้จากโอบมะขามแขก มีฤทธิ์เป็นยาระบาย ใช้รักษาอาการท้องผูก ออกฤทธิ์โดยทำให้ลำไส้เกิดการบีบตัวหรือเคลื่อนตัวมากขึ้น มีผลให้เกิดการขับถ่ายได้ (14, 15)

ข้อควรระวัง: ใช้ยานี้เมื่อมีอาการท้องผูกแบบเฉียบพลันเท่านั้น และให้ในช่วงเวลาสั้นๆ ไม่เกิน 7 วัน หากรับประทานยาคัดต่อกันนานๆ จะทำให้ลำไส้ไม่สามารถทำงานได้เองตามปกติและทำให้เกิดอาการท้องผูกมากขึ้น (15)

การใช้ยาเซนโนไซด์ร่วมกับยารักษาภาวะซึมเศร้าหรือกลุ่มยารักษาโรคจิต เช่น ฟลูออกซีทีน (Fluoxetine), เพอร์เฟนาซีน (Perphenazine) สามารถก่อให้เกิดภาวะเกลือแร่บางชนิดในร่างกายตกต่ำ มีผลให้เกิดอาการเช่น คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย เป็นตะคริว หัวใจเต้นผิดปกติ หวหะ เป็นต้น (15)

ข้อกฎหมาย: เซนโนไซด์ เอ และเซนโนไซด์ บี เป็นยาจำพวกยาระบาย จัดเป็นยาแผนปัจจุบันตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 มาตรา 4 (11)

2. กลุ่มลดความอยากอาหาร

ฟลูออกซีทีน (Fluoxetine)

เป็นยารักษาโรคซึมเศร้า เป็นยาในกลุ่ม SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) ออกฤทธิ์โดยเพิ่มปริมาณของสารเซโรโทนินในสมอง จึงช่วยปรับสมดุลของสารเคมีในสมองและรักษาอาการที่เกิดจากภาวะซึมเศร้า โรคตื่นตระหนก โรคย้ำคิดย้ำทำ โรคกลัวอ้วนบูลิเมีย และกลุ่มอาการอารมณ์ผิดปกติก่อนมีประจำเดือน (16)

ยานี้มีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ ทำให้อยากอาหารน้อยลง มีผลให้น้ำหนักลดลงได้ จึงมีการนำมาใช้ในทางที่ผิดโดยใช้เป็นยาลดน้ำหนัก (16)

ข้อควรระวัง: ยานี้อาจทำให้สติและความสามารถในการขับขี่หรือการทำงานลดลง และหากใช้ยาควบคู่กับแอลกอฮอล์จะยิ่งเพิ่มผลข้างเคียงให้เกิดขึ้นได้ (16)

ข้อกฎหมาย: ฟลูออกซีทีน เป็นยาจำพวกสงบประสาท จัดเป็นยาแผนปัจจุบัน ประเภทยาอันตราย ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาอันตราย ข้อ 3(28) ประกาศ ณ วันที่ 26 พฤษภาคม พ.ศ. 2521 ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 (17)

ลอร์คาเซริน (Lorcaserin)

เป็นยาลดน้ำหนักที่ได้รับการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ใช้ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายเท่ากับ 30 kg/m^2 ขึ้นไป หรือผู้ที่มีดัชนีมวลกายเท่ากับ 27 kg/m^2 และมีโรคร่วมอย่างน้อย 1 โรค เช่น

โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือโรคไขมันในเลือดผิดปกติ โดยให้ใช้ร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ออกฤทธิ์ในการควบคุมความอยากอาหาร ผ่านทางระบบประสาทส่วนกลาง โดยการกระตุ้น Serotonin receptor subtype 2c (5-HT_{2c} receptor) แบบจำเพาะ (18)

ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะกลับมามีอาการอ้วนดังเดิมเมื่อหยุดใช้ยา หากไม่สามารถปรับพฤติกรรมมารับประทานและออกกำลังกายได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ปวดศีรษะ ตึคเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน เยื่อจมูกและคออักเสบ (18)

ข้อควรระวัง: ไม่ควรใช้ร่วมกับยากลุ่ม Serotonin agents เช่น Fluoxetine, Sumatriptan เนื่องจากจะเสริมฤทธิ์กัน อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายได้ (18)

ข้อกฎหมาย: ลอร์คาเซริน เป็นยาจำพวกกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง จัดเป็นยาแผนปัจจุบัน ประเภทยาอันตราย ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาอันตราย ข้อ 3 (34) ประกาศ ณ วันที่ 26 พฤษภาคม พ.ศ. 2521 ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 (19)

ไซบูทรามิน (Sibutramine)

ในอดีตเคยเป็นยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาและควบคุมโรคอ้วน แต่เนื่องจากมีผลทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและโรคหลอดเลือดสมอง ในปี 2553 บริษัทผู้นำเข้ายานี้จึงได้ขอลิกทะเบียนตำรับยาโดยสมัครใจ แต่ต่อมาได้พบลักลอบขายยาไซบูทรามินและใส่ในผลิตภัณฑ์สำหรับลดน้ำหนักจำนวนมากจึงมีประกาศกระทรวงสาธารณสุข กำหนดให้ไซบูทรามินเป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในประเภท 1 ตามพระราชบัญญัติ วัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. 2559 มีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 23 ก.ย. 2561 เป็นต้นไป (8, 9)

ไซบูทรามินออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยยับยั้งการเก็บกลับ (reuptake) ของสารสื่อประสาทจำพวกซีโรโทนิน (serotonin) และ นอร์อีพิเนฟริน (norepinephrine) ที่บริเวณสมองส่วนไฮโปทาลามัส ส่งผลให้ความอยากอาหารลดลงและอิมเร็วขึ้น รวมทั้งสามารถกระตุ้นกระบวนการเผาผลาญของร่างกายได้ แต่มีประสิทธิภาพในการน้ำหนักได้ดีในช่วง 6 เดือนแรก หลังจากนั้นจะช่วยเพียงลดน้ำหนักให้คงที่ แต่ไม่สามารถลดน้ำหนักได้เพิ่มขึ้น หลังหยุดยาน้ำหนักจะกลับมาเหมือนก่อนใช้ยา ดังนั้น การใช้ไซบูทรามินในการรักษาโรคอ้วน จะต้องทำการควบคุมอาหาร ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและออกกำลังกายร่วมด้วย (8, 9)

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและโรคหลอดเลือดสมอง จึงห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ นอนไม่หลับ ปากแห้ง ท้องผูก คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า อาจทำให้อาการของโรคจิตเวชบางชนิดแย่ลง และเกิดปฏิกิริยากับยาจิตเวชบางชนิด เช่น fluoxetine ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ serotonin syndrome (8, 9)

ข้อกฎหมาย: ไซบูทรามิน เป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในประเภท 1 (ลำดับที่ 20) ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อวัตถุออกฤทธิ์ในประเภท 1 พ.ศ. 2561 ตามความใน พระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. 2559 (20)

2-ไดเฟนิลเมทิลไพโรลิดีน, เดสออกซี-ดีทูพีเอ็ม (2-Diphenylmethylpyrrolidine หรือ Desoxy-D2PM)

2-ไดเฟนิลเมทิลไพโรลิดีนมีชื่อทางเคมีเป็น 2-benzhydrylpyrrolidine โดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับไดเฟนิลโพรลีนอล (Diphenylprolinol, D2PM) และ เดสออกซีพิพราดอล (Desoxyipipradol, 2-DPMP)(21) ซึ่งสารทั้ง 3 ชนิดนี้ได้ถูกจัดเป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในประเภท 1 มีผลบังคับตั้งแต่วันที่ 22 มกราคม 2562 สารกลุ่มนี้

ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของสารสื่อประสาทนอร์อิพิเนฟริน (norepinephrine) และโดปามีน (Dopamine) ในสมอง มีผลลดความอยากอาหาร ทำให้เคลิบเคลิ้มเป็นสุข และกระตุ้นประสาท (22)

ข้อกฎหมาย: 2-โดเฟนนิลเมทิลไพโรลิดีน จัดเป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในประเภท 1 (ลำดับที่ 25) ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อวัตถุออกฤทธิ์ในประเภท 1 (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2562 ตาม พระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. 2559(23)

3. กลุ่มลดการดูดซึมของไขมัน

ออร์ลิสเตท (Orlistat)

เป็นยาลดความอ้วน ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ gastric lipase และ pancreatic lipase ซึ่งใช้ย่อยสลายไขมันจากอาหาร ทำให้ไขมันไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จึงเกิดการขับถ่ายเป็นไขมันออกทางอุจจาระ โดยสามารถยับยั้งการดูดซึมไขมันได้สูงสุดที่ร้อยละ 30 ของปริมาณไขมันทั้งหมดที่รับประทานเข้าไป ดังนั้น ออร์ลิสเตทจะออกฤทธิ์เมื่อผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีไขมันอยู่เท่านั้น โดยต้องมีการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอด้วย (24)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ มีน้ำมันปนออกมากับอุจจาระ มีความอยากถ่ายอุจจาระบ่อยครั้งกว่าเดิม ควบคุมการขับถ่ายลำบาก ปวดมวน ไม่สบายท้อง ผายลม และมีผลทำให้การดูดซึมของวิตามินที่ละลายได้ในไขมันคือ วิตามินเอ วิตามินอี วิตามินดี และเบต้าแคโรทีน ลดลง (24)

ข้อกฎหมาย: ออร์ลิสเตท เป็นยาลดการดูดซึมของไขมัน จัดเป็นยาแผนปัจจุบันตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 มาตรา 4 (11)

4. กลุ่มยาแอดรีเนอร์จิก

คลินบิวเตอร์อล (Clenbuterol)

เป็นยาในกลุ่ม Beta2 adrenergic agonist ประเภทออกฤทธิ์นาน ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมคลายตัว จึงมีข้อบ่งใช้เป็นยาขยายหลอดลม และช่วยบำบัดอาการหอบหืด นอกจากนี้ยังมีผลในการลดน้ำหนักตัว และเร่งการเจริญเติบโตของกล้ามเนื้อ(25) คณะกรรมการโอลิมปิกสากลจัดให้อยู่ในกลุ่มสารกระตุ้นที่ห้ามนักกีฬาใช้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ของสหรัฐอเมริกาสั่งห้ามใช้เป็นสารเร่งเนื้อแดงในสัตว์ที่จะเป็นหรืออาจเป็นอาหารของมนุษย์ (26)

เนื่องจากเป็นยาที่มีผลข้างเคียงต่อระบบร่างกายหลายอย่าง เช่น ทำให้หัวใจเต้นเร็ว/ผิดจังหวะ ความดันโลหิตสูง กล้ามเนื้อสั่น/กระตุก วิงเวียน ปวดศีรษะ เกิดภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ การใช้ยานี้จึงต้องเป็นไปตามคำสั่งแพทย์เท่านั้น (25) และบางประเทศไม่อนุญาตให้ใช้ยาคลินบิวเตอร์อลในมนุษย์ (26)

ข้อกฎหมาย: คลินบิวเตอร์อล เป็นยาจำพวกแอดรีเนอร์จิก จัดเป็นยาแผนปัจจุบัน ประเภทยาอันตราย ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาอันตราย ข้อ3(9) ประกาศ ณ วันที่ 26 พฤษภาคม พ.ศ. 2521 ตาม พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 (27)

จากผลการศึกษาพบว่า ผลลดน้ำหนักบางส่วนใส่ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอม 2 ชนิดผสมกัน เพื่อต้องการให้ลดน้ำหนักได้เร็วขึ้น โดยมีทั้งการใส่สารที่ออกฤทธิ์ต่างกัน เพื่อต้องการให้ได้ผลหลายอย่าง เช่น ไซบูทรามีนผสมกับบิซาโคดิล และไซบูทรามีนผสมกับฟีนอล์ฟธาไลน์ เพื่อต้องการให้ได้ผลทั้งลดความอยากอาหารและเป็นยาระบาย ไซบูทรามีนผสมกับออร์ลิสเตท เพื่อต้องการให้ลดความอยากอาหารและลดการดูดซึมไขมันในทางเดินอาหาร และพบว่ามีการใส่ยาและวัตถุออกฤทธิ์ในกลุ่มเดียวกัน ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายอย่างร้ายแรงต่อผู้บริโภคได้ คือ ไซบูทรามีนผสมกับฟลูออกซีทีน ซึ่งสาร 2 ชนิดนี้เป็นยาในกลุ่ม Serotonin agents เหมือนกัน มีผลให้ลดความอยากอาหารเช่นเดียวกันและออกฤทธิ์โดยเพิ่มสารสื่อประสาทเซโรโทนินเหมือนกัน ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ serotonin syndrome ได้

จากศึกษานี้พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ใส่ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอม ร้อยละ 22.2 โดยตรวจพบไซบูทรามินอย่างเดียวมากที่สุด ร้อยละ 11.1 ซึ่งใกล้เคียงกันกับผลการศึกษาในช่วงหลายปีที่ผ่านมาของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ทั้ง 4 แห่ง (สงขลา นครสวรรค์ สมุทรสงคราม และพิษณุโลก) ซึ่งพบการปนปลอมยาแผนปัจจุบันในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ร้อยละ 25.4 - 52.1 โดยตรวจพบไซบูทรามินมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 11.2 - 28.6 และสอดคล้องกับสถานการณ์การวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในต่างประเทศ เช่น ฮังการี ฝรั่งเศส ซึ่งพบไซบูทรามินมากที่สุดเช่นกัน ในการศึกษาที่ยังตรวจพบสารอื่นๆ เช่น ฟีนอล์ฟธาลิน ฟลูออกซีทีน บิซาโคลิด ออร์ลิสเตท เช่นเดียวกับผลการศึกษาในศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ทั้ง 4 แห่งและประเทศฝรั่งเศส แต่การศึกษารุ่นนี้ได้พบว่ามีการใช้ยาและวัตถุออกฤทธิ์ชนิดใหม่เพิ่มขึ้นมา เช่น ลอร์คาเซริน เดสออกซี-ดีทูพีเอ็ม เคลนบิวเตอรอล แสดงว่าสถานการณ์การปนปลอมของยาและวัตถุออกฤทธิ์ในช่วงหลายปีที่ผ่านมามาจนถึงปัจจุบัน ยังมีการลักลอบใส่ยาและวัตถุออกฤทธิ์ที่มีฤทธิ์ในการลดน้ำหนักลงในผลิตภัณฑ์เหมือนเดิม

สรุป

การศึกษาศานาการณ์การใส่ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับลดน้ำหนัก ระหว่างปี 2561 - 2562 พบว่ามีผลิตภัณฑ์ที่ใส่ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอม จำนวน 78 ตัวอย่าง (ร้อยละ 22.2) จากทั้งหมด 352 ตัวอย่าง โดยสารปนปลอมที่พบมากที่สุดคือไซบูทรามินอย่างเดียว 35 ตัวอย่าง (ร้อยละ 11.1)

จากผลการศึกษาพบ การใช้สารกลุ่มที่ออกฤทธิ์เพิ่มสารเซโรโทนินในสมอง ทำให้ลดความอยากอาหาร ได้แก่ เดสออกซี-ดีทูพีเอ็ม ฟลูออกซีทีน ลอร์คาเซริน ไซบูทรามิน ทั้งที่ใส่อย่างเดียวและผสมกับยาอื่น รวมแล้วเป็นจำนวน 54 ตัวอย่าง (ร้อยละ 15.3) เนื่องจากเป็นสารกลุ่มที่ทำให้ลดน้ำหนักได้อย่างรวดเร็ว แต่สารเหล่านี้ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อหัวใจและหลอดเลือด

ดังนั้นผู้บริโภคควรตระหนักว่าผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับน้ำหนักที่มีจำหน่ายในท้องตลาดบางส่วนยังไม่ปลอดภัยเป็นอาหารไม่บริสุทธิ์หรืออาหารปลอม เมื่อเป็นผลิตภัณฑ์ไม่ได้ใส่ส่วนประกอบดังที่แจ้งไว้ในฉลาก ดังนั้นผู้บริโภคจึงไม่อาจทราบได้เลยว่า ผลิตภัณฑ์นั้นมีสารใดผสมอยู่ ลักลอบใส่ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมลงไปหรือไม่ สารนั้นจะเป็นอันตรายต่อร่างกาย หรืออาจเกิดปฏิกิริยาต่อยาที่ผู้บริโภคนั้นใช้อยู่ก่อนหรือไม่ ดังนั้นก่อนซื้อผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับน้ำหนัก ผู้บริโภคควรซื้อเฉพาะผลิตภัณฑ์ที่มีเลขสารบบอาหาร และควรตรวจสอบเลขสารบบอาหารนั้นว่ามีชื่อผลิตภัณฑ์และส่วนประกอบตรงตามที่ขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาหรือไม่ และสังเกตข้อมูลบนฉลากว่ามีส่วนประกอบใดที่น่าจะเป็นอันตรายต่อตนเองหรือไม่ จำหน่ายโดยร้านค้าที่น่าเชื่อถือหรือไม่ หากผู้บริโภคมีโรคประจำตัวควรปรึกษาแพทย์ก่อนใช้ผลิตภัณฑ์นั้น นอกจากนี้ในช่วงแรกที่รับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ควรสังเกตอาการทางร่างกายของตนเองว่า มีอาการผิดปกติหรือไม่ เช่น ใจสั่น ความดันโลหิตสูงขึ้น ถ่ายอุจจาระบ่อย หากพบอาการผิดปกติควรหยุดใช้ผลิตภัณฑ์นั้นทันทีและไปพบแพทย์ แม้การใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอาจจะช่วยลดน้ำหนักได้ แต่การลดน้ำหนักที่ปลอดภัยที่สุดคือ ควบคุมอาหาร ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากปัจจุบันนี้ผู้ประกอบการผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมีขั้นตอนขอเลขสารบบอาหารก่อนนำผลิตภัณฑ์ออกสู่ท้องตลาด โดยการแจ้งรายละเอียด ส่วนประกอบต่างๆ ของผลิตภัณฑ์ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และให้เป็นความรับผิดชอบของผู้ประกอบการเองในการรับรองว่าผลิตภัณฑ์ของตนปลอดภัย โดยที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะทำการเก็บตัวอย่างผลิตภัณฑ์มาตรวจสอบต่อไปเมื่อผลิตภัณฑ์ออกสู่ท้องตลาดแล้ว ดังนั้นกว่าจะพบว่าผลิตภัณฑ์

นั้นใส่ยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมหรือไม่ปลอดภัยต่อผู้บริโภคก็อาจจะมีกำหนดจำหน่ายผลิตภัณฑ์ออกไปในตลาดระยะหนึ่งแล้ว จึงควรเพิ่มวิธีการตรวจสอบความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ตั้งแต่ในขั้นตอนการขอเลขสารบบอาหาร

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึง ชนิดของยาและวัตถุออกฤทธิ์ที่พบการปนปลอมบ่อยในผลิตภัณฑ์ ดังนั้นหากสามารถควบคุมการใช้สารเหล่านี้ได้อาจช่วยป้องกันการนำไปใช้ในผลิตภัณฑ์ได้ จึงควรเพิ่มมาตรการในการเฝ้าระวังการนำไปใช้ การกำหนดแนวทางควบคุม ติดตามเกี่ยวกับเส้นทางการนำเข้า จำหน่ายวัตถุดิบยาและวัตถุออกฤทธิ์ปนปลอมที่พบบ่อย เพื่อทำให้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมีความปลอดภัยแก่ผู้บริโภคมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. กลุ่มกำกับดูแลก่อนออกสู่ตลาด สำนักงานอาหาร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. หลักเกณฑ์และแนวทางการอนุญาตผลิตภัณฑ์เสริมอาหารร้อยละยลยลลลและผลิตภัณฑ์ร้อยละยลยลลล. สำนักงานอาหาร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา [Online]. [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]. เข้าถึงได้จาก: http://food.fda.moph.go.th/data/manual/Manual_5.1.pdf
2. จีระนันท์ ชูพูล ธีรารัตน์ รัตนูปถัมภ์ สายัน ชุนนุช และคณะ. การศึกษาการปนปลอมยาแผนปัจจุบันในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารควบคุมน้ำหนักใน 4 จังหวัดภาคใต้. การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ครั้งที่ 25 ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2560. หน้า 113.
3. วชิราภรณ์ พุ่มเกตุ เจษฎา กาศโอสถ และวิสิฐศักดิ์ วุฒิฉิเรก. การปนปลอมยาแผนปัจจุบันในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารควบคุมน้ำหนักในเขตสุขภาพที่ 3 และ 4. การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ครั้งที่ 26 ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561. หน้า 182.
4. ดวงพร เข้มทอง นันทนา กลิ่นสุนทร พยากร นิลอาษา และคณะ. สถานการณ์การปนปลอมยาในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร. การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ครั้งที่ 27 ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2562. หน้า 199.
5. จุฬญาณี แก้วบัวรมย์ วิจิตา ไปบน วศิมน จุฑะภักดี และคณะ. สถานการณ์การปนปลอมยาแผนปัจจุบันในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารควบคุมน้ำหนักในเขตพื้นที่สุขภาพที่ 2 ระหว่างปี พ.ศ. 2559 - 2561. การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ครั้งที่ 27 ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2562. หน้า 253.
6. อรกัญญา ภูมิโคกรักษ์. สถานการณ์การปลอมปนยาไซบูทรามีนในผลิตภัณฑ์สุขภาพต่างประเทศ. ยาวิพากษ์ [serial online]. 2561, ธันวาคม [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]; 10(39).หน้า 8-11 เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaidrugwatch.org/download/series/series39.pdf>
7. พระราชบัญญัติอาหาร พ.ศ. 2522. (2522, 13 พฤษภาคม). ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 96 ตอนที่ 79 (ฉบับพิเศษ).
8. คณาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. Sibutramine ยาลดความอ้วนที่ควรรู้. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล [Online]. 2553, 9 พฤษภาคม [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/16/Sibutramine-ยาลดความอ้วนที่ควรรู้>
9. ถนอมพงศ์ เสถียรลักษณ์. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของไซบูทรามีนและปัญหาที่พบในทางจิตเวช. ยาวิพากษ์ [serial online]. 2561, ธันวาคม [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]; 10(39).หน้า 15-17 เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaidrugwatch.org/download/series/series39.pdf>
10. Medthai. บิซาโคดิล (Bisacodyl) สรรพคุณ วิธีใช้ ผลข้างเคียง ฯลฯ [Online]. 2560, 22 กรกฎาคม [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]; 10(39). เข้าถึงได้จาก: <https://medthai.com/บิซาโคดิล/>
11. พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510. (2510, 20 ตุลาคม). ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 84 ตอนที่ 101 (ฉบับพิเศษ).
12. กระทรวงสาธารณสุข. คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง เพิกถอนทะเบียนตำรับยา (ที่ 1923/2553). (2553, 30 พฤศจิกายน). ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 127 ตอนพิเศษ 138 ง.

13. กระทรวงสาธารณสุข. คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยาสูตรผสมนิโคลาไมด์ (Niclosamide) และฟีนอล์ฟทาลีน (Phenolphthalein) (ที่ 450/2557). (2557, 16 พฤษภาคม). ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 131 ตอนพิเศษ 78 ง.
14. ศุภทัต ชุมนุวัฒน์. ตอบปัญหาเรื่องยาโดยเภสัชกรหน่วยคลังข้อมูลยา. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล [Online]. 2553, 4 พฤษภาคม [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]. เข้าถึงได้จาก: https://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/qa_full.php?id=2024
15. Medthai. เซนโนไซด์ (Sennosides) เสโนคอต (Senokot) สรรพคุณ วิธีใช้ ผลข้างเคียง ฯลฯ [Online]. 2560, 22 กรกฎาคม [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]. เข้าถึงได้จาก: <https://medthai.com/เซนโนไซด์/>
16. Pobpad. Fluoxetine [Online]. [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.pobpad.com/fluoxetine>
17. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาอันตราย (ฉบับที่ 18). (2546, 12 พฤษภาคม). ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 120 ตอนพิเศษ 54 ง.
18. วรณมล เชื้อมงคล และณลินี เครือทิวา. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาลดน้ำหนัก lorcaserin. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ [Online]. 2560, 7 มีนาคม [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]. เข้าถึงได้จาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=247
19. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาอันตราย. (2521, 4 กรกฎาคม). ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 95 ตอนที่ 68.
20. พระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. 2559. (2559, 20 ธันวาคม). ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 133 ตอนที่ 107 ก.
21. Wikipedia. 2-Diphenylmethylpyrrolidine [Online]. 2019 Apr 5 [cited 2019 May 19]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/2-Diphenylmethylpyrrolidine>
22. Nike KC Lau, YK Chong, Magdalene HY Tang et al. Desoxy-D2PM: a novel psychoactive substance in convenience stores. Hong Kong Med J [Online]. 2016 Oct [cited 2019 May 19]. 2016(22) No.5: 515. Available from: [https://pdfs.semanticscholar.org/5763/16afeb5ac0b27fdeb255d22a7f4\(5fefed6b6c41\).pdf](https://pdfs.semanticscholar.org/5763/16afeb5ac0b27fdeb255d22a7f4(5fefed6b6c41).pdf)
23. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อวัตถุออกฤทธิ์ในประเภท 1 (ฉบับที่ 2). (2562, 5 มีนาคม). ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 136 ตอนพิเศษ 55 ง.
24. พิษญา ดิลกพัฒน์มงคล. เรื่องของยาลดความอ้วน orlistat. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล [Online]. 2553, 2 พฤศจิกายน [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/25/ยาลดความอ้วน-orlistat/>
25. อภัย ราษฎร์วิจิตร. เคลนบูเทอร์อล (Clenbuterol). หามมอ [Online]. [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]. เข้าถึงได้จาก: <http://haamor.com/th/เคลนบูเทอร์อล/>
26. วิกิพีเดีย. เคลนบิวเทอร์อล [Online]. 2560, 23 พฤษภาคม [เข้าถึงเมื่อ 2562, 19 พฤษภาคม]. เข้าถึงได้จาก: <https://th.wikipedia.org/wiki/เคลนบิวเทอร์อล>
27. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาอันตราย (ฉบับที่ 24). (2554, 19 กันยายน). ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 128 ตอนพิเศษ 107 ง.

รายงานกิจกรรมในการจัดทำตำรายาของประเทศไทย (Report of Activities in the Thai Pharmacopoeia Establishment)

สารตำรายาลฉบับนี้ขอนำเสนอเรื่อง Thai Herbal Pharmacopoeia Application ผู้การเข้าถึงมาตรฐานสมุนไพรไทย ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย (Thai Herbal Pharmacopoeia, THP) เป็นตำราที่มีข้อมูลของข้อกำหนดมาตรฐานยาสมุนไพร ที่ใช้อ้างอิงตามกฎหมาย และได้จัดพิมพ์เป็นรูปแบบตำรา ซึ่งปัจจุบันนี้เทคโนโลยีสารสนเทศ มีความก้าวหน้าอย่างมาก มีการประชาสัมพันธ์ข้อมูลข่าวสารเพิ่มขึ้น ทางสำนักยาและวัตถุเสพติดจึงมีแนวคิดในการเผยแพร่ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทยผ่านระบบ internet โดยมีการจัดทำในรูปแบบ website ที่ใช้กับคอมพิวเตอร์และรูปแบบ application ที่ใช้กับมือถือทั้งระบบ Android และ iOS โดยการพัฒนาจะเน้นรูปแบบให้ใช้งานง่าย ไม่ยุ่งยาก โดยจะมีเมนูการใช้งานเช่นเดียวกับรูปแบบตำรายาแบบเล่ม ได้แก่ Contents, Monographs, General Notices และ Appendices โดยสามารถค้นหารายละเอียดแต่ละ monograph ตามหมวดตัวอักษรของชื่อสมุนไพรและค้นหารายละเอียดของวิธีวิเคราะห์ได้ใน Appendices ทั้งนี้ได้เปิดให้ผู้ใช้งานทดลองใช้แล้วในรูปแบบ website และ application ปัจจุบันมีสมาชิกผู้ใช้งานจำนวน 573 คน ความพึงพอใจใน application เป็น 3.2/5 และ 5/5 ในระบบ Android และ iOS ตามลำดับ

ในปัจจุบันการเข้าถึงข้อมูลข่าวสารและบริการต่างๆ สามารถทำได้ง่ายและสะดวกรวดเร็วผ่าน application บนอุปกรณ์เคลื่อนที่ ซึ่งเหมาะสำหรับการเข้าถึงกลุ่มผู้ใช้บริการและยังสามารถพัฒนางานบริการไปได้อย่างกว้างขวาง เนื่องจากมีผู้ใช้งานระบบ Android และ iOS เพิ่มขึ้นทุกวันอย่างต่อเนื่อง ซึ่งปัจจุบันหลายองค์กรจัดทำ application เพื่อพัฒนาสู่การบริการประชาชนในรูปแบบที่ทันสมัย เพิ่มความสะดวก รวดเร็ว สร้างความประทับใจ ช่วยส่งเสริมภาพลักษณ์ขององค์กรให้ทันสมัย และสอดคล้องกับนโยบายประเทศไทย 4.0 ดังนั้นสำนักยาและวัตถุเสพติดจึงได้จัดทำ THP Application ซึ่งจะทำให้ผู้ใช้บริการเข้าถึงข้อมูลได้อย่างรวดเร็วจากอุปกรณ์คอมพิวเตอร์และอุปกรณ์เคลื่อนที่ นอกจากนี้ยังเป็นการจัดเก็บข้อมูลในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ซึ่งสะดวกและง่ายต่อการจัดเก็บและบริหารจัดการข้อมูล โดยมีวิธีการดำเนินงานดังนี้

1. ศึกษา วิเคราะห์ และออกแบบโครงสร้างการจัดหมวดหมู่ของข้อมูลบน THP Application
2. ออกแบบกราฟิก รูปแบบการนำเสนอ รูปแบบตัวอักษร ให้สวยงาม ทันสมัย สอดคล้องกับอัตลักษณ์ข้อมูลสารสนเทศและภารกิจของหน่วยงาน
3. ประสานงานกับผู้พัฒนา application ในรายละเอียดของ THP Application และตรวจสอบความถูกต้องของระบบโครงสร้าง และรูปแบบ
4. ประสานงานกับผู้พัฒนา application อีกครั้ง เพื่อแก้ไขและปรับเปลี่ยน รวมทั้งทดลองใช้ application ก่อนเปิดใช้งาน
5. เผยแพร่และประชาสัมพันธ์ THP Application

จากการพัฒนาสามารถเผยแพร่ THP ผ่านระบบ internet ในรูปแบบ website ที่ใช้กับคอมพิวเตอร์และรูปแบบ application ที่ใช้กับมือถือทั้งระบบ Android และ iOS โดยจะมีเมนูการใช้งานเช่นเดียวกับรูปแบบตำรายาแบบเล่ม โดยหลังจากทดลองใช้ THP Application แล้ว พบว่า ระดับความพึงพอใจในระบบ Android และ iOS เป็น 3.2/5 และ 5/5 ตามลำดับ และมีจำนวนสมาชิกผู้ใช้งาน ทั้งหมด 573 คน แต่อย่างไรก็ตาม จำนวนผู้ประเมินระดับความพึงพอใจ

ยังมีจำนวนน้อย อาจเนื่องมาจากเพิ่งมีการเปิดใช้ application ดังกล่าว ซึ่งคาดว่าในอนาคตจะมีผู้ประเมินระดับความพึงพอใจ และจำนวนสมาชิกผู้ใช้งานเพิ่มมากขึ้น

THP Application จัดทำขึ้นเพื่อพัฒนาการเข้าถึงข้อมูลใน THP ได้สะดวก รวดเร็วและมีประสิทธิภาพ และเพื่อเผยแพร่ข้อมูลมาตรฐานเกี่ยวกับสมุนไพรไทยให้มีการใช้อย่างแพร่หลาย โดยเป็นประโยชน์สำหรับผู้ประกอบการ ในการขึ้นทะเบียนตำรับยา สนับสนุนธุรกิจการส่งออกยาสมุนไพรให้เป็นที่ยอมรับจากต่างประเทศในด้านมาตรฐาน และสำหรับหน่วยงานรัฐที่เกี่ยวข้องในการควบคุมคุณภาพยาสมุนไพรในประเทศให้ได้ตามมาตรฐานสากล ทั้งนี้ THP Application นับเป็นอีกช่องทางหนึ่งนอกเหนือจากการใช้ในรูปแบบตำรา เพื่อความคล่องตัวในการนำไปใช้ประโยชน์ อย่างคุ้มค่าในโลกยุคดิจิทัล



iOS



Android

ภก.สันติ นิ่มน้อย และ ภญ.ษยพิมล บุญทวี
ผู้รายงาน

