คุณภาพยาเม็ดโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ ในร้านขายยาในเขตสุขภาพที่ 10

Study on the quality of Propranolol hydrochloride tablets in 10 th Public Health Region

กนกวรรณ มุจรินทร์[1]

Kanokwan Mudjarin[1]

บทคัดย่อ

ยาเม็ดโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ เป็นยาเบต้าบล็อกเกอร์ (Beta-blocker) ที่นำมาใช้รักษาความดันโลหิตสูง กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และใช้รักษาภาวะที่เกี่ยวกับหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิตอื่น ๆ นอกจากนั้นยังนำมาใช้เพื่อลดความรุนแรงและความถี่ของอาการปวดไมเกรน ซึ่งมีขายในร้านขายยา และในฐานข้อมูลของประเทศไทยมีขึ้นทะเบียนไว้ จำนวน 23 ผู้ผลิต 50 เลขทะเบียน แต่ยังขาดข้อมูลผลวิเคราะห์คุณภาพยาเม็ดโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ในร้านขายยา จึงได้คัดเลือกมาศึกษาในโครงการการศึกษาคุณภาพยาเม็ดโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ ในร้านขายยาในเขตสุขภาพที่ 10 โดยการสุ่มเก็บตัวอย่างจากร้านขายยา 5 จังหวัด (อุบลราชธานี, ศรีสะเกษ, ยโสธร, อำนาจเจริญ และมุกดาหาร) ระหว่างตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึงกันยายน พ.ศ. 2563 เพื่อตรวจวิเคราะห์คุณภาพตามมาตรฐานตำรายา (The United States Pharmacopeia 42) ในหัวข้อการตรวจเอกลักษณ์ของยา ปริมาณตัวยาสำคัญ ความสม่ำเสมอของตัวยาในแต่ละหน่วย ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย และการละลายของตัวยา วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณาและนำเสนอโดยใช้ค่าร้อยละ ผลการวิเคราะห์ตัวอย่างยาทั้งหมด 31 ตัวอย่าง แบ่งเป็นขนาดยา 10 มิลลิกรัม จากผู้ผลิต 5 ราย 5 เลขทะเบียน และ 40 มิลลิกรัม จากผู้ผลิต 2 ราย 2 เลขทะเบียน พบว่า ทุกตัวอย่างเข้ามาตรฐานการตรวจเอกลักษณ์ของยา ปริมาณตัวยาสำคัญ ความสม่ำเสมอของตัวยาในแต่ละหน่วย ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย การละลายของตัวยา จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายาเม็ดโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ มีคุณภาพ สามารถนำข้อมูลไปใช้ประกอบการคัดเลือกยาของร้านขายยาและเป็นการประกันคุณภาพยาให้กับประชาชนผู้บริโภคได้

คำสำคัญ : คุณภาพ, ยาเม็ดโพรพราโนลอล, ไฮโดรคลอไรด์, ร้านขายยา

---

[1]เภสัชกรชำนาญการ กลุ่มคุ้มครองผู้บริโภคด้านสาธารณสุข ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 10 อุบลราชธานี

[1]Pharmacist, Professional Level. Department of Consumer Protection and Public Health, Regional Medical Sciences Center 10 Ubonratchathani.

E-mail: k_muj@hotmail.com

Abstract

Propranolol hydrochloride tablets are beta-blockers used to treat high blood pressure, acute myocardial infarction, arrhythmias and used to treat heart-related conditions and other circulatory systems, In addition, it is also used to reduce the severity and frequency of migraines which is sold in drug stores. In Thailand's database there are 23 registered manufacturers and 50 registration numbers. How ever there is still a lack of analysis results data on the quality of propranolol hydrochloride tablets in drug stores. Therefore, Propranolol hydrochloride tablets should have to selected for study on the quality of propranolol hydrochloride tablets in 10 th Public Health Region project. The samples were randomized form drug store from 5 provinces (Ubonratchathani, Srisaket, Yasothorn, Aumnatjarern and Mukdahan) between October 2019 to September 2020 to analyzed the quality of drugs using the United States Pharmacopeia 42 for identification, assay, content uniformity, weight variation and dissolution test. The data was analyzed by using descriptive statistics and presented by percentage values. The 31 samples, Are 28 samples from 10 mg from 5 manufactory 5 registered numbers and 3 samples form 40 mg from 2 manufactory 2 registered numbers. In result all samples passed in identification, assay, content uniformity, weight variation and dissolution test. The study showed that all propranolol hydrochloride tablets met the standard quality. The information can be used to support drug selection in drug stores and also assure drug quality for consumers.

Keywords : Propranolol hydrochloride Tablets, Quality, Pharmacy, Drug store

บทนำ

กระทรวงสาธารณสุขประกาศนโยบายลดความแออัดในโรงพยาบาล โดยหนึ่งในมาตรการลดความแออัดคือ การที่ผู้ป่วยไม่ต้องรอรับยาภายในโรงพยาบาลแต่ให้ผู้ป่วยนำใบสั่งยารับยาที่ร้านยาแผนปัจจุบัน (ข.ย.1) ที่ได้มาตรฐานหลักวิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชน (Good Pharmacy Practice : GPP) ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยในช่วงเริ่มต้นจะดูแลผู้ป่วย 4 กลุ่มโรค คือ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง หอบหืด และโรคทางจิตเวช รวมถึงโรคเรื้อรังอื่นที่ไม่ซับซ้อน ในส่วนกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ก็เป็นหน่วยงานหนึ่งที่มีบทบาทหน้าที่ในการควบคุมคุณภาพยา ซึ่งได้ดำเนินการโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา เพื่อเฝ้าระวังคุณภาพยาที่มีใช้ในหน่วยบริการสุขภาพของภาครัฐตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 เป็นต้นมา และในรายงานประจำปี พ.ศ. 2548 ของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ พบว่าคุณภาพยาเม็ด Propranolol hydrochloride จำนวน 76 ตัวอย่าง เข้ามาตรฐานทุกตัวอย่าง[1] ซึ่งเป็นข้อมูลยาเฉพาะในส่วนของโรงพยาบาล แต่ในร้านขายยายังไม่มีข้อมูลการควบคุมคุณภาพยา

ยา Propranolol hydrochloride เป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2562[2] เป็นยาเบต้าบล็อกเกอร์ (Beta-blocker) ที่นำมาใช้รักษาความดันโลหิตสูง กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และใช้รักษาภาวะที่เกี่ยวกับหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิตอื่น ๆ นอกจากนั้นยังนำมาใช้เพื่อลดความรุนแรงและความถี่ของอาการปวดไมเกรน[3] เป็นยาตัวหนึ่งที่จะดูแลผู้ป่วยใน 4 กลุ่มโรค และในฐานข้อมูลของประเทศมีขึ้นทะเบียนไว้ จำนวน 23 ผู้ผลิต 50 เลขทะเบียน[4] ดังนั้นศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 10 อุบลราชธานี จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะมีการศึกษาคุณภาพยาในร้านขายยาควบคู่กันไป โดยได้คัดเลือกยาเม็ด Propranolol hydrochloride มาศึกษาคุณภาพยาในร้านขายยาในเขตสุขภาพที่ 10 ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณภาพยาเม็ด Propranolol hydrochloride ในร้านขายยาในเขตสุขภาพที่ 10 ตามมาตรฐานตำรายา (The United States Pharmacopeia 42)[5] การศึกษานี้อาจทำให้ประชาชนเข้าถึงยาที่มีคุณภาพ มีประสิทธิผล ปลอดภัย และเป็นการควบคุมคุณภาพมาตรฐานของยา เพื่อสนับสนุนนโยบายของรัฐให้เกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้บริโภคต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาคุณภาพยาเม็ดโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ ในร้านขายยาในเขตสุขภาพที่ 10

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงสำรวจ โดยการศึกษาคุณภาพยาเม็ดโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ ในร้านขายยา

ตัวอย่างยาที่ใช้ในการวิจัย

เก็บตัวอย่างโดยใช้หลักการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเจาะจง ซึ่งเก็บยาเม็ด Propranolol hydrochloride ขนาด 10 mg จำนวน 28 ตัวอย่าง

จากผู้ผลิต 5 ราย รวม 5 เลขทะเบียน ขนาด 40 mg จำนวน 3 ตัวอย่าง จากผู้ผลิต 2 ราย รวม 2 เลขทะเบียน เก็บจากร้านขายยาในเขตสุขภาพที่ 10 จำนวน 5 จังหวัด (อุบลราชธานี, ศรีสะเกษ, ยโสธร, อำนาจเจริญ และมุกดาหาร) ดำเนินการระหว่างตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึงกันยายน พ.ศ. 2563 โดยศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 10 อุบลราชธานี เป้าหมายการวิเคราะห์ เพื่อตรวจวิเคราะห์คุณภาพตามมาตรฐานตำรายา (The United States Pharmacopeia 42) ในหัวข้อการตรวจเอกลักษณ์ของยา ปริมาณตัวยาสำคัญ ความสม่ำเสมอของตัวยาในแต่ละหน่วย ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย และการละลายของตัวยา วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณาและนำเสนอโดยใช้ค่าร้อยละ

วัสดุและวิธีการ

สารเคมีและสารมาตรฐาน

1. USP Propranolol hydrochloride RS : CAT.No. 1471506 Lot I0M494
2. Procainamide hydrochloride : SIGMA-ALDRICH CAS.614-39-1
3. Ortho-Phosphoric acid : ผลิตภัณฑ์ของ MERCK
4. Acetonitrile (HPLC grade) : ผลิตภัณฑ์ของ MERCK
5. Methanol : ผลิตภัณฑ์ของ MERCK
6. Hydrochloric acid : ผลิตภัณฑ์ของ MERCK
7. Sodium dedocyl sulfate : ผลิตภัณฑ์ของ SIGMA-ALDRICH
8. น้ำ : Purified water

เครื่องมือและอุปกรณ์

1. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) : Agilent Technology, Germany ; Rapid Resolution Liquid Chromatography (RRLC) 1200 series ประกอบด้วย
   - Binary Pump
   - Detector DAD-SL
   - Column oven TCC-SL
   - Degasser
2. Spectrophotometer : UV Visible Model Lamda 365
3. Analytical Balance : Sartorius, Germany, Model CP224S
4. Dissolution Tester : Electrolab, Model TDT 14 L
5. Ultrasonic bath : Crest Ultrasonics, USA, Model 575HTAE
6. Column : C8 Column (L7 packing), 4.6 mm x 25 cm, 5 µm

วิธีการวิจัย

1. การวิเคราะห์เอกลักษณ์ของยา (Identification)

Retention times ของโครมาโทแกรมหลักของตัวอย่างต้องตรงกับโครมาโทแกรมหลักของสารละลายมาตรฐาน

เกณฑ์การตัดสิน

The United States Pharmacopeia 42 กำหนดมาตรฐานการตรวจเอกลักษณ์ของตัวยาตรวจพบ Propranolol hydrochloride

2. การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay)

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่งสารมาตรฐาน USP Propranolol hydrochloride RS อย่างแม่นยำให้มีปริมาณตัวยา ประมาณ 100 mg ลงใน Volumetric flask ขนาด 100 ml

2. ปิเปตจากข้อ 1 มา 10 ml ลงใน Volumetric flask ขนาด 50 ml ละลายและปรับปริมาตรด้วย Methanol ให้สารละลายมาตรฐานมีความเข้มข้นของ Propranolol hydrochloride ประมาณ 0.2 mg/ml

3. กรองสารละลายมาตรฐานผ่าน syringe filter 0.2 µm

4. เก็บใส่ขวดสำหรับวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟชนิดของเหลวประสิทธิภาพสูง (HPLC)

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

1. ชั่งตัวอย่างยา 20 เม็ด คำนวณหาน้ำหนักเฉลี่ยของยาต่อเม็ด บดตัวอย่างทั้ง 20 เม็ดให้ละเอียดจนเป็นเนื้อเดียวกัน แล้วชั่งผงยาอย่างแม่นยำให้มีปริมาณตัวยา Propranolol hydrochloride ประมาณ 50 mg ใส่ใน Volumetric flask ขนาด 50 ml

2. ละลายด้วย Methanol ปริมาตร 40 ml แล้วนำไปเขย่าประมาณ 5 นาที และ sonicate ประมาณ 5 นาที

3. ละลายและปรับปริมาตรด้วย Methanol

4. กรองสารละลายตัวอย่างผ่าน syringe filter 0.45 µm

5. ปิเปตจากข้อ 4 มา 5 ml ลงใน Volumetric flask ขนาด 25 ml ละลายและปรับปริมาตรด้วย Methanol ให้สารละลายตัวอย่างมีความเข้มข้นของ Propranolol hydrochloride ประมาณ 0.2 mg/ml

6. กรองสารละลายตัวอย่างผ่าน syringe filter 0.2 µm

7. เก็บใส่ขวดสำหรับวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟชนิดของเหลวประสิทธิภาพสูง (HPLC)

วิธีวิเคราะห์

วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ โดยนำสารละลายตัวอย่างที่ได้มาฉีดเข้าเครื่อง HPLC เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน ตาม The United States Pharmacopeia 42 Propranolol hydrochloride Tablets ซึ่งมีสภาวะในการวิเคราะห์ Chromatographic system ดังนี้

Mobile Phase : Dissolve 0.5 g of Sodium dodecyl sulfate in 18 ml of 0.15 M, Phosphoric acid. Add 90 ml each of acetonitrile and methanol, dilute with water to make 250 ml, and pass through a suitable filter of 0.5 µm pore size

Column : Zorbax Eclipse Plus (C8), 5 µm, 4.6 mm x 250 mm

Detector : UV 290 nm

Flow rate : 1.5 ml per minute

Injection Volume : 5 µl

System suitability : the resolution,

is not less than 2 between the procainamide and propranolol hydrochloride peaks the tailing factor for the propranolol hydrochloride peak is not more than 3.0 the relative standard deviation for the propranolol hydrochloride is not more than 2.0%

การคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญ

สูตรการคำนวณปริมาณตัวยาสำคัญ (%La)

(%La) = Ru/Rs x Standard Weight(mg) x %purity x Dux100/Ds x Wt.per tab/Wt.taken

โดย Rs : peak area response of standard

Ru : peak area response of sample

Ds : dilution factor of standard

Du : dilution factor of sample

Wt.per tab : weight of sample per tablet (mg)

Wt.taken : weight of sample taken (mg)

เกณฑ์การตัดสิน

Propranolol hydrochloride Tablets contain not less than 90.0 percent and not more than 110.0 percent of the labeled amount of $C_{16}H_{21}NO_2$. HCl

3. การวิเคราะห์ความสม่ำเสมอของตัวยาในแต่ละหน่วย (Content uniformity) สำหรับยาขนาด 10 mg

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่งสารมาตรฐาน USP Propranolol hydrochloride RS อย่างแม่นยำให้มีปริมาณตัวยา ประมาณ 25 mg ลงใน Volumetric flask ขนาด 25 ml

2. ปิเปตจากข้อ 1 มา 4 ml ลงใน Volumetric flask ขนาด 100 ml ละลายและปรับปริมาตรด้วย Methanol ให้สารละลายมาตรฐานมีความเข้มข้นของ Propranolol hydrochloride ประมาณ 0.04 mg/ml

3. นำไปวัดด้วยเครื่อง UV-Vis Spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 290 nm โดยใช้ Methanol เป็น blank

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

1. ใส่เม็ดยา Propranolol hydrochloride 10 mg (1 เม็ด) ลงใน Volumetric flask ขนาด 100 ml

2. เติม Dilute hydrochloric acid (1 in 100) ปริมาตร 5 ml หมุนจนกระทั่งเม็ดยาแตก

3. เติม Methanol ปริมาตร 70 ml และ sonicate 1 min

4. ละลายและปรับปริมาตรด้วย Methanol

5. ผสมและปั่นเหวี่ยง

6. ปิเปตสารละลายส่วนใสจากข้อ 5. มา 10 ml ใส่ใน Volumetric flask ขนาด 25 ml

7. ละลายและปรับปริมาตรด้วย Methanol ให้สารละลายมาตรฐานมีความเข้มข้นของ Propranolol hydrochloride ประมาณ 0.04 mg/ml

8. นำไปวัดด้วยเครื่อง UV-Vis Spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 290 nm โดยใช้ Methanol เป็น blank

คำนวณหา % La ของ Propranolol hydrochloride จำนวน 10 เม็ด แล้วคำนวณค่า

Acceptance value ดังนี้

- คำนวณหาค่าเฉลี่ย (X_{mean}) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S) จากค่าเฉลี่ยที่คำนวณได้ จะได้ค่า Reference Value (M) ซึ่งเปลี่ยนแปลงไปตามค่าเฉลี่ย (X_{mean}) ดังนี้

$98.5\ \% \le (X_{mean}) \le 101.5\ \% \longrightarrow M = X_{mean}$

$(X_{mean}) < 98.5\ \% \longrightarrow M = 98.5\ \%$

$(X_{mean}) > 101.5\ \% \longrightarrow M = 101.5\ \%$

- คำนวณหาค่า Acceptance value (AV) จากสมการ $AV = |M - X_{mean}| + ks$

โดย k คือ Acceptability constant

(If n = 10, k = 2.4)

(If n = 30, k = 2.0)

นำค่า AV ที่ได้ไปเปรียบเทียบกับค่า Maximum allowed acceptance value (L_1)

โดยกำหนดให้ L_1 มีค่า เท่ากับ 15.0

ในกรณีคำนวณได้ค่า AV มากกว่าค่า L_1 ต้องชั่งตัวอย่างเม็ดยาแต่ละเม็ดเพิ่มอีก 20 เม็ด แล้วจึงคำนวณหาค่า AV รวมทั้งหมด 30 เม็ด นำค่าที่ได้ไปเปรียบเทียบกับค่า L_1

เกณฑ์การตัดสิน

จำนวน 10 เม็ด (n = 10) ได้ค่า $AV \le L_1$

กรณีจำนวน 30 เม็ด (n = 30) ได้ค่า $AV \le L_1$ และไม่มีเม็ดใดอยู่นอกช่วง $(1 - (L_2 \times 0.01)) \times M_{30}$ ถึง $(1 + (L_2 \times 0.01)) \times M_{30}$

โดย L_1 : Maximum allowed acceptance value มีค่าเท่ากับ 15.0

L_2 : Maximum allowed acceptance value มีค่าเท่ากับ 25.0

M_{30} : ค่า M ที่ได้จากการวิเคราะห์ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยของปริมาณตัวยา 30 เม็ด

เกณฑ์การยอมรับ : Acceptance value น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15.0%

4. การวิเคราะห์ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย (Weight variation) สำหรับยาขนาด 40 mg

การศึกษานี้กำหนดให้ค่า T เป็น 100 เนื่องจากไม่มีข้อกำหนดค่าเฉพาะไว้ใน monograph มีขั้นตอนในการทดสอบดังนี้

กรณี $T \le 101.5\ \%$

1. ชั่งตัวอย่างยาแต่ละเม็ด จนครบ 10 เม็ด
2. คำนวณหาร้อยละของปริมาณตัวยาที่แจ้งในแต่ละเม็ด โดยคำนวณจากผลการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญดังนี้

- คำนวณหาค่าเฉลี่ย (X_{mean}) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S) จากค่าเฉลี่ยที่คำนวณได้ จะได้ค่า Reference Value (M) ซึ่งเปลี่ยนแปลงไปตามค่าเฉลี่ย (X_{mean}) ดังนี้

$98.5\ \% \le (X_{mean}) \le 101.5\ \% \longrightarrow M = X_{mean}$

$(X_{mean}) < 98.5\ \% \longrightarrow M = 98.5\ \%$

$(X_{mean}) > 101.5\ \% \longrightarrow M = 101.5\ \%$

- คำนวณหาค่า Acceptance value (AV) จากสมการ

$$AV = |M - X_{mean}| + ks$$

โดย k คือ Acceptability constant

(If n = 10, k = 2.4)

(If n = 30, k = 2.0)

นำค่า AV ที่ได้ไปเปรียบเทียบกับค่า Maximum allowed acceptance value (L_1)

โดยกำหนดให้ L_1 มีค่า เท่ากับ 15.0

ในกรณีคำนวณได้ค่า AV มากกว่าค่า L_1 ต้องชั่งตัวอย่างเม็ดยาแต่ละเม็ดเพิ่มอีก 20 เม็ด แล้วจึงคำนวณหาค่า AV รวมทั้งหมด 30 เม็ด นำค่าที่ได้ไปเปรียบเทียบกับค่า L_1

เกณฑ์การตัดสิน

จำนวน 10 เม็ด (n = 10) ได้ค่า AV ≤ L_1

กรณีจำนวน 30 เม็ด (n = 30) ได้ค่า AV ≤ L_1 และไม่มีเม็ดใดอยู่นอกช่วง $(1 - (L_2 \times 0.01)) \times M_{30}$ ถึง $(1 + (L_2 \times 0.01)) \times M_{30}$

โดย L_1 : Maximum allowed acceptance value มีค่าเท่ากับ 15.0

L_2 : Maximum allowed acceptance value มีค่าเท่ากับ 25.0

M_{30} : ค่า M ที่ได้จากการวิเคราะห์ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยของปริมาณตัวยา 30 เม็ด

5. การวิเคราะห์การละลายของตัวยา (Dissolution)

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่งสารมาตรฐาน USP Propranolol hydrochloride RS อย่างแม่นยำให้มีปริมาณตัวยา ประมาณ 10 mg ลงใน Volumetric flask ขนาด 100 ml

2. ละลายและปรับปริมาตรด้วย Methanol ให้สารละลายมาตรฐานมีความเข้มข้นของ Propranolol hydrochloride ประมาณ 0.1 mg/ml

3. ปิเปตสารละลายจากข้อ 2 จำนวน 10 ml ลงใน volumetric flask ขนาด 100 ml

4. ละลายและปรับปริมาตรด้วย Methanol ให้สารละลายมาตรฐานมีความเข้มข้นของ Propranolol hydrochloride ประมาณ 0.01 mg/ml

5. นำไปวัดด้วยเครื่อง UV-Vis Spectrophotometer

การทดสอบการละลายของตัวยา

นำยา 1 เม็ด ทดสอบการละลายด้วยเครื่องทดสอบการละลายของตัวยา (วิเคราะห์ทั้งหมด 6 เม็ด)

ซึ่งมีสภาวะในการทดสอบดังนี้

Dissolution Medium : Dilute Hydrochloric acid (1:100), 1000 ml

Apparatus 1 : 100 rpm

Time : 30 min

Wavelength : 289 nm

Blank : Medium

เมื่อครบเวลา ดูดสารละลายตัวอย่างจากแต่ละ vessel มากรองผ่านกระดาษกรองขนาด 0.45 µm ปรับความเข้มข้นให้เท่ากับสารละลายมาตรฐาน แล้วนำไปวัดด้วยเครื่อง UV-Vis Spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 289 nm โดยใช้ Medium เป็น blank เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน

การคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายในแต่ละเม็ดและร้อยละของปริมาณที่แจ้ง

การคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญ

ปริมาณตัวยาสำคัญ (%la) = Au/As x Standard Weight(mg) x %purity/100 x Du/Ds x 100/la

โดย As : Absorbance of standard

Au : Absorbance of sample

Ds : Dilution factor of standard

Du : Dilution factor of sample

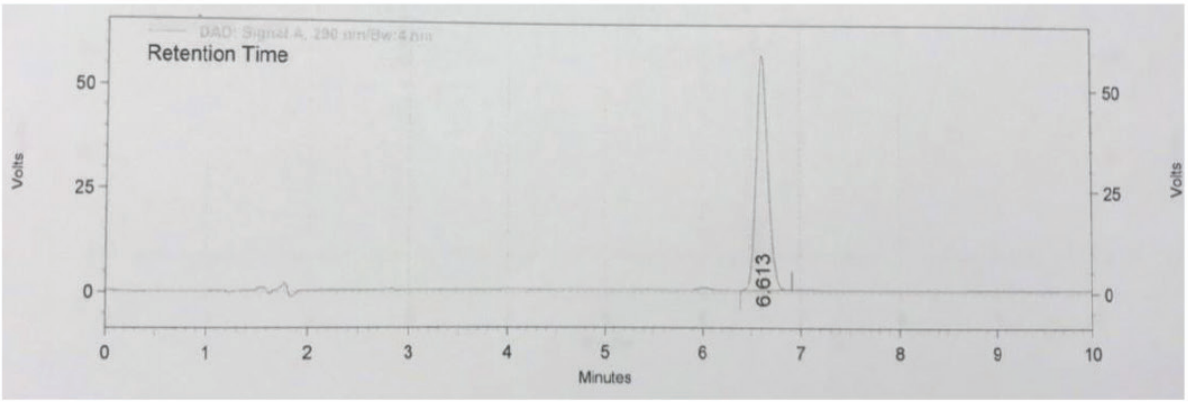
la : Labeled amount of active ingredient in tablet (mg)

เกณฑ์การตัดสิน

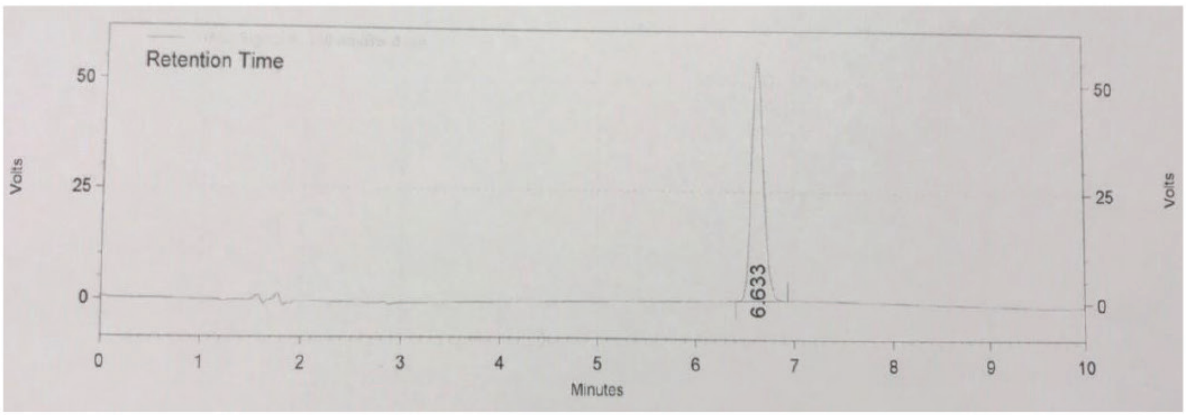
Not less than 75%(Q) of the labeled amount of $C_{16}H_{21}NO_2$. HCl is dissolved in 30 minutes

ผลการวิจัย

จากการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญโดยใช้เครื่องเครื่อง HPLC พบโครมาโทแกรมของสารมาตรฐาน Propranolol hydrochloride ที่เวลา 6.613 min ตัวอย่างยาที่เวลา 6.633 min ที่ความยาวคลื่น 290 nm มาตรฐานตำรายา The United States Pharmacopeia 42 กำหนดให้ทดสอบระบบของ HPLC ก่อนการวิเคราะห์ (System suitability) ด้วยสารมาตรฐาน ดังแสดงในรูปที่ 1 และ 2 ตามลำดับ



รูปที่ 1 โครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน USP Propranolol hydrochloride RS



รูปที่ 2 โครมาโทแกรมของสารละลายตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยา (Sample)

จากการตรวจวิเคราะห์ยาเม็ด Propranolol Hydrochloride ในปีงบประมาณ 2563 จำนวนทั้งหมด 31 ตัวอย่าง จากผู้ผลิต 5 ราย รวม 7 เลขทะเบียน ผลการศึกษาพบว่า ทุกตัวอย่างเข้ามาตรฐานการตรวจเอกลักษณ์ของยา ปริมาณตัวยาสำคัญ ความสม่ำเสมอของตัวยาในแต่ละหน่วย ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย และการละลายของตัวยา ดังแสดงตามตารางที่ 1 ตารางที่ 2 และตารางที่ 3 ดังนี้

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของตัวอย่างยาเม็ด Propranolol hydrochloride ที่ผลการวิเคราะห์ได้มาตรฐาน จำแนกรายประเด็นการทดสอบ

หัวข้อการทดสอบ	จำนวน (ตัวอย่าง)	เข้ามาตรฐาน (ตัวอย่าง)	ร้อยละ	ผิดมาตรฐาน (ตัวอย่าง)	ร้อยละ
1. การตรวจเอกลักษณ์ของยา	31	31	100.0	0	0.0
2. ปริมาณตัวยาสำคัญ	31	31	100.0	0	0.0
3. ความสม่ำเสมอของตัวยาในแต่ละหน่วย	28	28	100.0	0	0.0
4. ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย	3	3	100.0	0	0.0
5. การละลายของตัวยา	31	31	100.0	0	0.0

ตารางที่ 2 ผลการผลการตรวจวิเคราะห์ของยาเม็ด Propranolol hydrochloride จำแนกตามผู้ผู้ผลิต

บริษัทผู้ผลิต	จำนวนตัวอย่างทั้งหมด	จำนวนเลขทะเบียน	จำนวนรุ่นผลิต	เข้ามาตรฐาน (ตัวอย่าง)	ผิดมาตรฐาน (ตัวอย่าง)	สาเหตุที่ผิดมาตรฐาน
A	17	2	12	17	0	-
B	8	2	7	8	0	-
C	2	1	2	2	0	-
D	3	1	1	3	0	-
E	1	1	1	1	0	-
รวม	31	7	23	31	0	

ตารางที่ 3 ผลวิเคราะห์ของยาเม็ด Propranolol hydrochloride จำแนกตามขนาดความแรงยา

ขนาดยา	จำนวนตัวอย่างทั้งหมด	จำนวนเลขทะเบียน	จำนวนรุ่นผลิต	เข้ามาตรฐาน (ตัวอย่าง)	ผิดมาตรฐาน (ตัวอย่าง)	สาเหตุที่ผิดมาตรฐาน
10 mg	28	5	20	28	0	-
40 mg	3	2	3	3	0	-
รวม	31	7	23	31	0	

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาคุณภาพยาเม็ด Propranolol Hydrochloride ในร้านขายยาในเขตสุขภาพที่ 10 โดยการสุ่มเก็บตัวอย่างจากร้านขายยา 5 จังหวัด (อุบลราชธานี, ศรีสะเกษ, ยโสธร, อำนาจเจริญ และมุกดาหาร) โดยทำการตรวจเอกลักษณ์ของยา (Identification) ปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay) ความสม่ำเสมอของตัวยาในแต่ละหน่วย (Content uniformity) ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย (Weight variation) และการละลายของตัวยา (Dissolution) ผลการศึกษาพบว่าตัวอย่างยาเม็ด Propranolol hydrochloride จำนวนทั้งหมด 31 ตัวอย่าง จากผู้ผลิต 5 ราย รวม 7 เลขทะเบียน ทุกตัวอย่างเข้ามาตรฐาน ซึ่งสอดคล้องตามรายงานประจำปี 2548 ของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ ที่พบว่าคุณภาพยาเม็ด Propranolol hydrochloride จำนวน 76 ตัวอย่าง เข้ามาตรฐานทุกตัวอย่าง อาจเนื่องมาจากกระทรวงสาธารณสุขประกาศนโยบายลดความแออัดในโรงพยาบาล โดยหนึ่งในมาตรการลดความแออัดคือ การที่ผู้ป่วยไม่ต้องรอรับยาภายในโรงพยาบาลแต่ให้ผู้ป่วยนำใบสั่งยารับยาที่ร้านยาแผนปัจจุบัน (ข.ย.1) ที่ได้มาตรฐานหลักวิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชน (Good Pharmacy Practice : GPP) ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยในช่วงเริ่มต้นจะดูแลผู้ป่วย 4 กลุ่มโรคคือ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง หอบหืด และโรคทางจิตเวช รวมถึงโรคเรื้อรังอื่นที่ไม่ซับซ้อน และกระทรวงสาธารณสุขได้ออกกฎกระทรวงภายใต้พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 เรื่อง การขออนุญาตและการออกใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. 2556 ให้ผู้รับอนุญาตขายยาแผนปัจจุบันต้องปฏิบัติตามวิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชน หรือที่เรียกกันโดยทั่วไปว่า GPP (Good Pharmacy Practice) เพื่อเป็นการควบคุมมาตรฐานสถานที่ขายยาให้ได้คุณภาพมาตรฐาน และออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่อง การกำหนดเกี่ยวกับสถานที่ อุปกรณ์ และวิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรม

ชุมชนในสถานที่ขายยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2557 เพื่อให้ผู้ประกอบการทราบถึงรายละเอียดและข้อกำหนดที่ต้องดำเนินการให้ได้ตามมาตรฐาน ในวันที่ 8 เมษายน 2559 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่อง หลักเกณฑ์วิธีการ และเงื่อนไขในการผ่านการตรวจประเมินตามวิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชน ซึ่งได้กำหนดหน่วยงานหรือองค์กรวิชาชีพผู้ทำหน้าที่ตรวจประเมินวิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชน กำหนดรายการข้อบกพร่องร้ายแรงที่ต้องตรวจไม่พบและกำหนดให้คะแนนเฉลี่ยในแต่ละหมวดต้องไม่น้อยกว่าร้อยละ 70 จึงจะผ่านการประเมินและประกาศกระทรวงสาธารณสุข ลงวันที่ 19 กรกฎาคม 2560 เรื่อง กำหนดระยะเวลาผู้รับอนุญาตขายยา แผน ปัจจุบัน และผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการต้องปฏิบัติตามกฎกระทรวงการขออนุญาตและการออกใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. 2556 กำหนดให้ผู้รับอนุญาตขายยาแผนปัจจุบันที่ได้รับอนุญาตก่อนกฎกระทรวงการขออนุญาตและการออกใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน พ.ศ. 2556 ดำเนินการตามกฎกระทรวงดังกล่าวแบบเป็นขั้น เริ่มจากกำหนดให้ดำเนินการขั้นที่หนึ่งภายในหนึ่งปี ขั้นที่สองภายในสามปี นับตั้งแต่ประกาศฉบับนี้ใช้บังคับ และต้องดำเนินการให้ครบถ้วนตามกำหนดทุกข้อภายในวันที่ 25 มิถุนายน 2565 ซึ่งทราบกันโดยทั่วไปในชื่อ “บันได 3 ขั้นสู่ GPP”[6] อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้มีผู้ผลิตเพียง 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.74 และ 7 เลขทะเบียน คิดเป็นร้อยละ 14.00 เมื่อเปรียบเทียบกับฐานข้อมูลของประเทศที่ขึ้นทะเบียนไว้ (จำนวน 23 ผู้ผลิต 50 เลขทะเบียน) ยังไม่ครอบคลุม ควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาเป็นการสุ่มเก็บตัวอย่างในร้านขายยาในเขตสุขภาพที่ 10 ซึ่งได้จำนวนตัวอย่างจำกัด อาจจะเป็นตัวแทนที่ไม่หลากหลาย หากต้องการให้ได้ตัวอย่างที่มากขึ้น และได้ข้อมูลที่จะนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อประชาชน ควรมีการประสานความร่วมมือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด และผู้ที่เกี่ยวข้องในการดูแลกำกับร้านขายยา สุ่มเก็บตัวอย่างในระดับภาค ระดับประเทศ และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรเฝ้าระวัง ติดตาม ประเมินอย่างต่อเนื่องเพื่อรักษาคุณภาพมาตรฐานต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ดร.กมล ฝอยหิรัญ ผู้อำนวยการศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 10 อุบลราชธานี ที่ให้การสนับสนุนงบประมาณการดำเนินงาน และเจ้าหน้าที่ของกลุ่มงานยา สมุนไพร และเครื่องสำอางทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. รายงานประจำปีศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 นครสวรรค์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. [ออนไลน์]. 2548 [เข้าถึงเมื่อ 2020 May 25]. เข้าถึงได้จาก: URL: http://nakhonsawan.dmsc.moph.go.th/2017/file/annual2548.pdf<4D6963726F6674 20576F7264202D20C3D2C2A7D2B9BBC3D0A8D3BBD52032353438
2. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2562 คณะกรรมการพัฒนายาแห่งชาติ. [ออนไลน์]. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 2020 May 26]. เข้าถึงได้จาก: URL:http://www.ratchkitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2562/E/095/T_0008.PDF
3. Sweetman SC, Parsons AV. Matindale: The Extra Pharmacopoeia. 30th ed. London:
4. The pharmaceutical press; 1993. 638-40. ข้อมูลยา. [ออนไลน์]. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 2020 May 19]. เข้าถึงได้จาก: URL:http://nid.fda.moph.go.th/drug_info/index?name=Propranolol+ hydrochloride&brand=&rctype=&drugno=
5. The United States Pharmacopeia 42. The National Formulary 37th ed. Rockville : The United States Pharmacopeia Convention, Inc.; 2019.
6. สุรศักดิ์ จริยาสิริสุข, สุรศักดิ์ เสาแก้ว. การประเมินวิธีปฏิบัติทางเภสัชกรรมชุมชนในสถานที่ขายยาแผนปัจจุบันของจังหวัดกำแพงเพชร. วารสารเภสัชกรรมไทย 2563; 1: 174-175.