รายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับยาพัฒนาจากสมุนไพร
คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ Antiox
เลขรับที่ 1A15001/60(H) **ลงวันที่** 4 **เมษายน** 2560

ครั้งที่ 1 วันที่ 26 กรกฎาคม 2560
ครั้งที่ 2 วันที่ 3 สิงหาคม 2560

สารบัญ

หน้า

ส่วนที่ 1 บทสรุปของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Part 1 Summary of the dossier) 3

1.1 ผลิตภัณฑ์ (Product) 3

1.2 แหล่งผลิต (Source) 3

1.3 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application) 4

ส่วนที่ 2 เอกสารด้านคุณภาพ (Part 2 – Analytical (Physico-Chemical, Biological And Microbiological Documentation)) 4

2.1 Product development 4

2.2 Herbal substances 5

2.3 Herbal preparation 5

2.4 Manufacturing process 7

2.5 Finished product 7

2.6 Container closure system 8

2.7 การทดสอบความคงสภาพ (stability test) 8

ส่วนที่ 3 เอกสารด้านการศึกษาในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง (Part 3 – non-clinical documents) 9

3.1 ข้อมูลด้านเภสัชวิทยา (Pharmacology) 9

3.2 ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) 10

3.3 ข้อมูลด้านพิษวิทยา (Toxicology) 10

ส่วนที่ 4 เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ (Part 4 – clinical documents) 11

4.1 ข้อมูลประวัติการใช้ในมนุษย์และตำรายา 11

4.2 ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก 11

ภาคผนวกที่ 1 14

ภาคผนวกที่ 2 15

ส่วนที่ 1 บทสรุปของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Part 1 Summary of the dossier)

ข้อมูลทั่วไป (ADMINISTRATIVE DATA)

1.1 **ผลิตภัณฑ์** (Product)

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of Product (Invented name) แอนติออกซ์ (Antiox)

ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s) **และความแรง** Strength

สารสกัดขมิ้นชัน 294.12 mg เทียบเท่าเคอร์คูมินอยด์ 250 mg

กลุ่มยา Therapeutic Class ICD-10: M17 Gonarthrosis [arthrosis of knee]

รูปแบบยา Pharmaceutical form capsule

ช่องทางการบริหารยา Route of administration oral

ข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน บรรเทาอาการปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม

ขนาดและวิธีใช้ กินครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 3 ครั้งหลังอาหาร เช้า กลางวัน เย็น

ขนาดบรรจุ บรรจุในขวดและฝาพลาสติก HDPE ขวดละ 60 capsule

1.2 **แหล่งผลิต** (Source)

1.2.1 **ชื่อและที่อยู่ของผู้ยื่นคำขอ** (Name and address of the applicant)

องค์การเภสัชกรรม ที่อยู่ดูข้อ 1.2.2

1.2.2 **ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป** (Name and address of the manufacturer(s) of the dosage form)

องค์การเภสัชกรรม เลขที่ 75/1 ถ.พระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี เมืองกรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

ผลการประเมิน

องค์การเภสัชกรรมเป็นสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปที่ได้รับอนุญาต หมวดยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ และได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ในหมวดยาปราศจากเชื้อ ยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ ยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อกลุ่มเพนิซิลลิน (เช่น รูปแบบแคปซูล) และยาชีววัตถุ

1.2.3 **ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตตัวยาสำคัญ** (Name and address of the manufacturer(s) of the active substance(s))

1) Herbal substances

สารสกัดขมิ้นชัน สกัดด้วย 96% ethanol ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม โดยมีแหล่งที่มาของเหง้าขมิ้นชัน 5 แหล่งที่น่าเชื่อถือ

ผลการประเมิน

แม้ว่าองค์การเภสัชกรรมไม่ได้ระบุการพิสูจน์เอกลักษณ์และการกำหนดคุณลักษณะที่ชัดเจน แต่ได้มีการควบคุมมาตรฐานของสารสกัดไว้เพียงพอ ซึ่งเชื่อมั่นได้ว่าสารสกัดดังกล่าวเป็นสารสกัดขมิ้นชัน

2) Herbal preparation

สารสกัดขมิ้นชันแคปซูล ผลิตโดย องค์การเภสัชกรรม ซึ่งได้รับการรับรองมาตรฐานการผลิตยาที่ดีเทียบเท่ากับ PIC/S ในหมวดยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์

ผลการประเมิน

องค์การเภสัชกรรมเป็นสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปที่ได้รับอนุญาต หมวดยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ และได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ในหมวดยาปราศจากเชื้อ ยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ ยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อกลุ่มเพนิซิลลิน (เช่น รูปแบบแคปซูล) และยาชีววัตถุ

ดังนั้น องค์การเภสัชกรรมจึงมีความเหมาะสมที่จะเป็นผู้ผลิตสารสกัดจากขมิ้นชัน (turmeric extract) และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (finished product) ของยาสารสกัดขมิ้นชันแคปซูล

1.3 **ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา** (Type of marketing authorization application)

คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาพัฒนาจากสมุนไพรประเภท ประเภทยาจากสมุนไพรที่วิจัยพัฒนา (Scientifically established herbal medicines) ที่ขึ้นทะเบียนโดยอาศัยข้อมูลที่อาจได้จากการศึกษาวิจัยทางคลินิก ข้อมูลจากวารสารทางวิชาการ หรือการศึกษาพรีคลินิก ร่วมกับข้อมูลตามองค์ความรู้ที่สืบทอดต่อกันมา

ส่วนที่ 2 เอกสารด้านคุณภาพ (Part 2 – Analytical (Physico-Chemical, Biological And Microbiological Documentation))

มาตรฐานสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปและวัตถุดิบตัวยาสำคัญ

องค์การเภสัชกรรมเป็นสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปที่ได้รับอนุญาต หมวดยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ และได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ในหมวดยาปราศจากเชื้อ ยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ ยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อกลุ่มเพนิซิลลิน (เช่น รูปแบบแคปซูล) และยาชีววัตถุ

ดังนั้น องค์การเภสัชกรรมจึงมีความเหมาะสมที่จะเป็นผู้ผลิตสารสกัดจากขมิ้นชัน (turmeric extract) และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (finished product) ของยาสารสกัดขมิ้นชันแคปซูล

2.1 Product development

การพัฒนาสูตรตำรับยาสารสกัดขมิ้นชันด้วยตัวทำละลาย 96% ethanol ได้สารสกัดขมิ้นชันที่มีสารออกฤทธิ์สำคัญ คือ สารกลุ่ม curcuminoids (เช่น curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin) ซึ่งมีประสิทธิผล

ในการลดอักเสบ ผงสารสกัดขมิ้นชันที่ได้ นำมาผสมกับสารช่วยทางเภสัชกรรมอื่นแล้วจึงบรรจุลงในแคปซูล และขวดพร้อมฝาพลาสติก

ผลการประเมิน

สารสกัดขมิ้นชันถูกนำไปใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลกในหลายข้อบ่งใช้ มีหลักฐานสนับสนุนการต้านอักเสบทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง รวมถึงมีการศึกษาที่ช่วยลดการอักเสบและลดปวดในมนุษย์ กระบวนการผลิตยาในรูปแบบแคปซูลมีความเหมาะสมและมีการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิต

2.2 Herbal substances

ชื่อสมุนไพร: ขมิ้นชัน

ชื่อวิทยาศาสตร์: *Curcuma longa* L.

Curcuma domestica Valeton (ชื่อพ้อง)

ชื่ออื่น: ขมิ้น ขมิ้นแกง ขมิ้นหยอก ขมิ้นหัว ขี้มิ้น ตายอ สะยอหมิ้น

ส่วนที่ใช้: เหง้า (rhizome) ขมิ้นชันตากแห้ง

การควบคุมคุณภาพ: ในการควบคุมคุณภาพของเหง้าขมิ้นชัน มีรายละเอียดของข้อมูลถึงที่มาของวัตถุดิบจากผู้จำหน่าย 5 แหล่ง และมีการกำหนดคุณลักษณะ (specification) ของเหง้าขมิ้นชันตากแห้ง (แว่นหรือท่อน) ดังนี้

ตาราง ข้อกำหนดคุณลักษณะของเหง้าขมิ้นชันตากแห้ง (แว่นหรือท่อน)

Test	Requirement	Methods
ลักษณะภายนอก	แว่นหรือท่อนสีเหลืองส้มปนน้ำตาล มีกลิ่นเฉพาะ	Organoleptic
การพิสูจน์เอกลักษณ์	เมื่อวัดค่าการดูดกลืนแสงระหว่าง 300 – 550 nm มีค่าสูงสุดในช่วงความยาวคลื่น 410 – 430 nm	UV-Vis spectophotometry
ความชื้น	≤ 10.0% w/w	Azeotropic distillation
สิ่งแปลกปลอม	≤ 2.0% w/w	Visual inspection and weighing
total curcuminoids	≥ 9.0% w/w	UV-Vis Spectrophotometry

สำหรับการพิสูจน์เอกลักษณ์และการกำหนดคุณลักษณะที่สำคัญไม่ได้ระบุไว้ชัดเจนแต่ได้มีการควบคุมมาตรฐานของสารสกัดไว้เพียงพอ ซึ่งเชื่อมั่นได้ว่าสารสกัดดังกล่าวเป็นสารสกัดขมิ้นชัน ดังนี้

ในการควบคุมคุณภาพของสารสกัดขมิ้นชัน มีข้อกำหนดของสารสกัดในแต่ละประเด็นจากเอกสารอ้างอิงหลายแหล่ง รวมถึงวิธีการที่พัฒนาขึ้นเอง ตามข้อ 2.3.2

มาตรฐานการเพาะปลูกและเก็บเกี่ยวของวัตถุดิบสมุนไพร: N/A

2.3 Herbal preparation

2.3.1 กระบวนการเตรียม

นำผงเหง้าขมิ้นชันแห้ง สกัดด้วย 96% ethanol แล้วนำสารสกัดที่ได้มาตกตะกอนและระเหยตัวทำละลายออก จึงได้สารสกัดขมิ้นชัน ทั้งนี้วิธีการสกัดด้วยแอลกอฮอล์เป็นวิธีการที่มีการใช้มาแต่ดั้งเดิม รวมถึงเป็นวิธีที่มีการใช้ในต่างประเทศ

2.3.2 การควบคุมคุณภาพ

ในการควบคุมคุณภาพของสารสกัดขมิ้นชัน มีข้อกำหนดของสารสกัดในแต่ละประเด็นจากเอกสารอ้างอิงหลายแหล่ง รวมถึงวิธีการที่พัฒนาขึ้นเอง ดังนี้

ตาราง ข้อกำหนดคุณลักษณะของสารสกัดขมิ้นชัน (turmeric extract)

Test parameter	Method	Specification
Description	Organoleptic, in house method	Yellow to brownish orange powder with characteristic odor.
Identification	HPTLC, USP, in house method	The sample preparation shows yellowish brown bands due to curcuminoids (curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin) corresponding in position and color to those obtained from standard preparation.
Water content	Karl-Fischer method, USP, in house method	≤ 5.0% w/w
Content of curcuminoids	UV-VIS spectrophotometer, USP, in house method	82.0% - 88.0% w/w
Residual solvent (ethanol)	GC, established VIII L (BP2013), in house method	≤ 5000 ppm
Heavy metals	ICP-MS AOAC (2015) 999.10, in house method	Arsenic (As) ≤ 4 ppm Lead (Pb) ≤ 10 ppm Cadmium (Cd) ≤ 0.3 ppm
	Mercury analyzer, US EPA (1998) Method 7473 & ASTM D6722 (2006), in house method	Mercury (Hg) ≤ 0.5 ppm
Microbial limit test	Plate count method, Appendix 10, TP2010	Total aerobic microbial count ≤ 10^4cfu/g Total combined yeasts/molds count ≤ 10^3cfu/g
	Streak-plate method, Appendix 10, TP2010	*Eschericia coli* : Absence / 10g *Salmonella* spp. : Absence / 10g

ผลการประเมินวิธีวิเคราะห์คุณภาพของสารสกัดขมิ้นชันพบว่ามีความน่าเชื่อถือ

สำหรับส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับเป็นไปตามมาตรฐานเภสัชตำรับ USP ซึ่งมีความน่าเชื่อถือ

2.3.3 การทดสอบความคงสภาพ

การทดสอบความคงสภาพของสารสกัดขมิ้นชัน: N/A

อย่างไรก็ตาม ในขั้นตอนการเก็บรักษา มีการฉายรังสีแกมมากับสารสกัดขมิ้นชันเพื่อฆ่าเชื้อจุลินทรีย์

2.4 Manufacturing process

2.4.1 สูตรยาและส่วนผสม

ตาราง ส่วนประกอบของสารสกัดขมิ้นชันแคปซูล

ชื่อสามัญ	เอกสารอ้างอิง	ปริมาณต่อ 1 capsule
ตัวยาสำคัญ (Active ingredients)		
turmeric extract	USP, BP 2013, TP 2010, In house method	294.12 mg
equivalent to curcuminoids		250.00 mg
ส่วนประกอบ (Excipients)		
Colloidal silicon dioxide	USP 36, P. 2195 - 2196	
Magnesium stearate	USP 34, P. 1571 - 1572	
น้ำหนักรวม	-	
น้ำหนักรวมแคปซูล	-	

2.4.2 การพัฒนาผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของยา

การพัฒนาสูตรตำรับยาสารสกัดขมิ้นชันด้วยตัวทำละลาย 96% ethanol ได้สารสกัดขมิ้นชันที่มีสารออกฤทธิ์สำคัญ คือ สารกลุ่ม curcuminoids (เช่น curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin) ซึ่งมีประสิทธิผลในการลดอักเสบ นอกจากนี้ (ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม)

ในขั้นตอนการผลิตนั้นใช้เหง้าขมิ้นชันแช่ในตัวทำละลาย 96% ethanol หมักสารสกัดตามระยะเวลาที่กำหนด แล้วเทแยกกากออก นำสารละลายไประเหยและตกตะกอน จากนั้นกรองตะกอนนำไปอบแห้ง บดผ่านแร่ง เก็บใส่ภาชนะบรรจุ

2.4.3 ขั้นตอนการผลิต

ในขั้นตอนการผลิตยาสำเร็จรูป นำวัตถุดิบสารสกัดขมิ้นชันมาผสมกับสารช่วยทางเภสัชกรรม ได้แก่ colloidal silicon dioxide และ magnesium stearate แล้วจึงบรรจุลงในแคปซูล และขวดพร้อมฝาพลาสติก HDPE ในปริมาณ 60 capsule ต่อขวด สำหรับกระบวนการลดปริมาณจุลินทรีย์ใช้การฉายรังสีแกมมา

2.4.4 Control of critical steps

N/A

2.5 Finished product

วิธีวิเคราะห์ยาสำเร็จรูป Antiox มีข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ในแต่ละประเด็นจากเอกสารอ้างอิงหลายแหล่ง รวมถึงวิธีการที่พัฒนาขึ้นเอง ดังนี้

ตาราง ข้อกำหนดคุณลักษณะของ<u>ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป</u>

Test parameter	Method	Specification
Description	Organoleptic, in house method	Hard gelatin capsule No.0, orange cap printed in black “GPO” and orange body printed in black with

		"ANTIOX" containing yellow to brownish orange powder.
Identification	UV-VIS spectrophotometer, USP, in house method	The UV absorption spectrum and the maximum wavelength obtained from the sample preparation in assay for curcuminoids corresponds to that obtained from the standard preparation.
Disintegration time	Disintegration apparatus, USP, in house method	≤ 30 min
Water content	Karl-Fischer method, USP, in house method	≤ 5.0% w/w
Content of curcuminoids	UV-VIS spectrophotometer, USP, in house method	90.0% - 110.0% of the labeled amount of curcuminoids
Microbial limit test	Plate count method, Appendix 10, TP2010	Total aerobic microbial count ≤ $2x10^3$cfu/g Total combined yeasts/molds count ≤ $2x10^2$cfu/g
	Streak-plate method, Appendix 10, TP2010	*Escherichia coli* : Absence / g *Salmonella* spp. : Absence / 10g *Staphylococcus aureus* : Absence / g
	Streak-plate method, Appendix 10, TP2005	*Clostridium* spp. : Absence / 10g

ผลการประเมินมาตรฐานและวิธีวิเคราะห์คุณภาพของยาสำเร็จรูปพบว่ามีความน่าเชื่อถือ

ผลการประเมิน

กระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพที่เชื่อถือได้ กระบวนการผลิตยาแคปซูลไม่ซับซ้อนและมีการควบคุมคุณภาพมาตรฐานสามารถยอมรับได้

2.6 Container closure system

บรรจุภัณฑ์ที่ใช้บรรจุผงยา คือ แคปซูล จากนั้นบรรจุแคปซูลลงในขวดและฝาพลาสติก HDPE แล้วบรรจุ/ไม่บรรจุในกล่องกระดาษ กล่องละ 1 ขวด

ผลการประเมิน

แคปซูล เป็นสิ่งที่ใช้แพร่หลายและได้รับการยอมรับในกระบวนการผลิตยาจึงมีความปลอดภัยในการบรรจุผงยา พลาสติก HDPE เป็นบรรจุภัณฑ์ที่มีความปลอดภัยซึ่งรับรองโดย US FDA และสหภาพยุโรป

2.7 การทดสอบความคงสภาพ (stability test)

ในการทดสอบความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป มีการทดสอบทั้งหมด 3 การทดสอบ ได้แก่ การทดสอบหาปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ การทดสอบความคงสภาพในสภาวะเร่ง และการทดสอบความคงสภาพระยะยาว

1) การทดสอบหาปริมาณเชื้อจุลินทรีย์

จากผลการทดสอบความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ตรวจไม่พบเชื้อจุลินทรีย์ตามข้อกำหนดใน Thai Pharmacopoeia 2010 และข้อกำหนดเพิ่มเติมตาม Thai Pharmacopoeia 2005 ได้แก่ *Clostridium* spp.

2) การทดสอบความคงสภาพในสภาวะเร่ง

จากการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่สภาวะเร่ง (Storage conditions: **40±2°C**, 75±5% RH) ที่เวลา 6 เดือน พบว่า ผลิตภัณฑ์ยังมีความคงสภาพในเกณฑ์ที่กำหนด

3) การทดสอบความคงสภาพระยะยาว

จากการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่เวลา 36 เดือน (Storage conditions: **30±2°C**, 75±5% RH) พบว่า ผลิตภัณฑ์ยังมีความคงสภาพในเกณฑ์ที่กำหนด

ผลการประเมิน

วิธีการศึกษาความคงสภาพสอดคล้องกับตามแนวทางของ ASEAN guideline 2013 จึงอนุญาตให้ยา Antiox มีอายุยา 36 เดือน เมื่อบรรจุในขวดและฝาพลาสติก HDPE ขวดละ 60 แคปซูล โดยแนะนำในฉลากและเอกสารกำกับยาว่า "เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส"

<u>สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ</u> (<u>Assessor's conclusions on Quality</u>)

ในภาพรวม ผลิตภัณฑ์ Antiox มีสูตรตำรับ กระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพที่เชื่อถือได้ และผู้เชี่ยวชาญได้ประเมินสูตร กระบวนการผลิต และการควบคุมคุณภาพของผู้เชี่ยวชาญสรุปว่าเอกสารด้านคุณภาพเชื่อถือได้

ส่วนที่ 3 เอกสารด้านการศึกษาในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง (Part 3 – non-clinical documents)

3.1 ข้อมูลด้านเภสัชวิทยา (Pharmacology)

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม สรุปได้ว่ามีข้อมูลจาก non-clinic ที่น่าจะสนับสนุนถึงประสิทธิภาพของการใช้สารสกัดขมิ้นชันสำหรับลดการอักเสบของข้อเข่า โดยมีหลักฐานที่แสดงดังต่อไปนี้

1) การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่า สารสกัดขมิ้นชันมีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบ โดยผ่านกลไกการยับยั้งสารก่ออักเสบ เช่น lipoxygenase, cyclooxygenase, phospholipase, collagenase, elastase, hyaluronidase และ free radical activated transcription factor ต่างๆ (เช่น NF-**K**B, nitric oxide synthase, pro-inflammatory cytokines จำพวก tumor necrolysis factors) (วิไล คุปต์นิรัติศัยกุล 2552; Henrotin 2013) รวมทั้งลดการสร้าง prostaglandin และ leukotriene ผ่าน lipoxygenase pathway (HMPC 2009, Jurenka 2009)
2) พบฤทธิ์ยับยั้งการงอกขยายของเซลล์ fibroblast-like synoviocytes (FLS) (เซลล์ที่ได้จากเยื่อบุข้อของผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์) และลดปริมาณ MMP-1 ที่หลั่งจาก FLS ได้ดีกว่ายาหลอก และใกล้เคียงกับ etanercept (อรกัญญ์ วิบูลย์สวัสดิ์ 2544)
3) Curcumin และ bisdemethoxycurcumin ในรูปแบบ liposome ต้านการอักเสบของเซลล์ macrophage ได้โดยผ่านสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น IL-1β รวมทั้งสามารถลดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ไปเป็นเซลล์สลายกระดูกด้วย (Yeh 2015)

4) การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสารสกัดขมิ้นชันด้วยแอลกอฮอล์ 95% ปริมาณ 270 mg/kg ทางช่องท้อง และ 540 mg/kg ทางปาก แสดงฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยลดการบวมของอุ้งเท้าหนูขาวที่ได้รับ carrageenan (อัญชลี จูฑะพุทธิ 2537) และในการศึกษาด้วยสารสกัดขมิ้นชัน 48 mg/kg/day สามารถลดอาการบวมที่อุ้งเท้าของหนูได้โดยมีประสิทธิผลเทียบเท่ากับ cortisone และ phenylbutazone ในขนาดใกล้เคียงกัน (Jurenka 2009)
5) การศึกษาผลการต้านอักเสบของสารสกัดขมิ้นชัน 0.5, 2, และ 5% ในอาหาร ในหนูที่ทำให้เกิดลำไส้อักเสบ (colitis) พบว่า สารสกัดขมิ้นชันช่วยลดระดับ NF-**K**B และ pro-inflammatory cytokines ได้ (Sugimoto 2002) นอกจากนี้ การศึกษาเพิ่มเติมพบว่าสารสกัดขมิ้นชันป้องกันการขาดสารอาหารและการตายในหนูที่เป็นลำไส้อักเสบได้ (Bundy 2004)
6) สารสกัดขมิ้นชัน 40 mg/kg/day ลดการเกิดข้ออักเสบ ในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้ข้ออักเสบด้วย formaldehyde ได้ โดยมีค่าการเกิดแผล (ulcerogenic index) น้อยกว่า phenylbutazone (Jurenka 2009)
7) สารสกัดขมิ้นชัน (total curcuminoids) 23 mg/kg/day และสารสกัดขมิ้นชันบริสุทธิ์ (purified curcuminoids) 4 mg/kg/day ลดการเกิดข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้ข้ออักเสบด้วย Streptococcal cell wall ได้ (Jurenka 2009) รวมทั้งการศึกษาด้วยสารสกัดขมิ้นชันบริสุทธิ์ 117 mg/kg/day ให้ทางปาก พบว่าสามารถต้านการอักเสบเฉียบพลันและเรื้อรังได้ (Funk 2006 อ้างอิง Freireich 1966)

ผลการประเมิน

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม สรุปได้ว่ามีข้อมูล non-clinic เพียงพอที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพของการใช้สารสกัดขมิ้นชันในการลดอักเสบซึ่งสัมพันธ์กับอาการปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม

3.2 ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

N/A

ผลการประเมิน

ไม่มีข้อมูลทาง Pharmacokinetic อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของสารสกัดขมิ้นชันอย่างแพร่หลาย ซึ่งอาจแนะนำให้ผู้ประกอบการรวมรวมมาเพิ่มเติมในภายหลัง

3.3 ข้อมูลด้านพิษวิทยา (Toxicology)

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม สรุปได้ว่ามีข้อมูลจาก non-clinic ที่เพียงพอต่อการสนับสนุนความปลอดภัย โดยมีหลักฐานที่แสดงดังต่อไปนี้

1) มีการศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันโดยการให้ทางปากในหนู rat และ mice พบว่า ค่า LD_{50} > 10 g/kg (มีสารสกัด curcuminoids 79%) (จาก EFSA 2010 อ้างอิงจาก Lilja et al., 1983)
2) การศึกษาพิษเรื้อรังในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์เป็นเวลา 6 เดือน ด้วยสารสกัดขมิ้นชันขององค์การเภสัชกรรมขนาด 10, 50 และ 250 mg/kg/day ไม่พบอันตรายร้ายแรง อย่างไรก็ตาม มีข้อสังเกตว่าในหนูเพศผู้กลุ่มที่ได้รับสารสกัดขมิ้นชัน 250 mg/kg/day มีน้ำหนักจริง น้ำหนักตับสัมพัทธ์ และค่า alkaline phosphatase สูงกว่ากลุ่มควบคุม แต่ระดับ alkaline phosphatase ยังอยู่ในช่วงของค่าปกติ แม้ว่ากลุ่มนี้ดูเหมือนจะมีอุบัติการณ์ของไขมันสะสมในตับและชั้นคอร์เท็กซ์ของต่อมหมวกไตสูง แต่อุบัติการณ์ดังกล่าวไม่ได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (Chavalittumrong 2002)

ผลการประเมิน

จากข้อมูลการทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลัน (acute toxicity) และ การทดสอบความเป็นพิษเรื้อรัง (chronic toxicity) ข้างต้น ประเมินได้ว่ามีความเสี่ยงต่ำและมีความปลอดภัย ทั้งนี้ สารสกัดขมิ้นชันยังมีประวัติการใช้อย่างแพร่หลายและยาวนานในมนุษย์ จึงถือได้ว่ามีความปลอดภัย

ส่วนที่ 4 เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ (Part 4 – clinical documents)

4.1 ข้อมูลประวัติการใช้ในมนุษย์และตำรายา

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม สรุปได้ว่ามีข้อมูลในมนุษย์ที่เพียงพอต่อการสนับสนุนความปลอดภัย โดยมีหลักฐานที่แสดงดังต่อไปนี้

1) สารสกัดขมิ้นชันมีประวัติการใช้ในมนุษย์มายาวนานในลักษณะ food additives (EFSA 2010)
2) มีรายงานการใช้สารสกัดขมิ้นชันในผู้ป่วยข้ออักเสบ 1.2-1.8 g/day (HMPC)
3) มีการศึกษาการใช้สารสกัดขมิ้นชันในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง 25 ราย ซึ่งได้รับสารสกัดขมิ้นชันตั้งแต่ 0.5 - 12 g/day และการศึกษาในผู้ป่วยเอดส์ 19 ราย โดยผู้ป่วยได้รับสารสกัดขมิ้นชัน 2.5 g/day ไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรง (Chainani-Wu 2003)
4) มีการศึกษาการให้สารสกัดขมิ้นชันในผู้ป่วยอื่นๆ เช่น ผู้ป่วยโรค β-thalassemia/HbE (Kalpravidh 2010 และ รัชนีกร กัลล์ประวิทย์ 2555) ผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม (Kupthiratsaikul 2009 และ Kupthiratsaikul 2014) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ (Wongcharoen 2012) และผู้ที่มีภาวะเสี่ยงที่จะเป็นโรคเบาหวาน (Chuengsamarn 2012 และ Chuengsamarn 2014) ตั้งแต่ 500 – 4000 mg/day ไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรงจากการใช้สารสกัดขมิ้นชัน

4.2 ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

มีข้อมูลประวัติการใช้ที่แสดงถึงประสิทธิผลของสารสกัดขมิ้นชันในการรักษาข้อเข่าเสื่อม โดยอ้างอิงจากการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้

1) มีการศึกษาทางคลินิกที่สนับสนุนประสิทธิภาพของสารสกัดขมิ้นชันช่วยลดการอักเสบหรือทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกลไกการอักเสบ เช่น ผู้ป่วยหลังผ่าตัดโรคไส้เลื่อนหรือถุงน้ำที่ถุงอัณฑะ ผู้ป่วยม่านตาอักเสบเรื้อรัง และผู้ป่วยเนื้องอกในลูกตาอักเสบชนิดไม่ทราบสาเหตุ (Chainani-Wu 2003)
2) มีการศึกษาทางคลินิกที่สนับสนุนประสิทธิภาพของสารสกัดขมิ้นชัน พบว่าสารสกัดขมิ้นชันทำให้อาการดีขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ (Chainani-Wu 2003; Chandran 2012) และผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม (Panahi 2014)
3) มีการศึกษาทางคลินิกด้วยสารสกัดขมิ้นชันขององค์การเภสัชกรรม 2 การศึกษา สรุปได้ดังนี้

3.1) สารสกัดขมิ้นชัน 250 mg (2 cap q.i.d.) vs ibuprofen 400 mg (1 tab b.i.d.)

ผลการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาแคปซูลสารสกัดขมิ้นชัน (สกัดด้วยเอทานอล) ในผู้ป่วย 107 คน ที่มีอาการข้อเข่าเสื่อมในระยะเริ่มต้น ซึ่งมีคะแนนความปวด มากกว่าหรือเท่ากับ 5 โดยใช้การทดลองแบบ single blind, randomized controlled trial โดยแบ่งกลุ่มให้ผู้ป่วย 55 คน ได้รับยา ibuprofen ขนาด 800 มิลลิกรัม/วัน (แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง) และผู้ป่วย 52 คน ได้รับสารสกัดขมิ้นชัน ขนาด 2 กรัม/วัน (แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง) เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์ พบว่าลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ค่าเฉลี่ยของคะแนนความปวดในการเดินระดับต่างๆ ความ

ปวดในการขึ้นบันได และการทำงานของข้อเข่าซึ่งประเมินจากระยะเวลาที่ใช้ในการเดิน 100 เมตร และการเดินขึ้น-ลงขั้นบันได 10 ขั้น ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 4 และ 6 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นในทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ยังไม่มีตัวแปรที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา ibuprofen และผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดขมิ้นชัน ยกเว้นคะแนนความปวดในการขึ้นบันได ซึ่งกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขมิ้นชันมีคะแนนความปวดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ibuprofen ($p = 0.016$) และไม่พบความแตกต่างของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 33.3 ของสารสกัดขมิ้นชัน เปรียบเทียบกับร้อยละ 44.2 ของยา ibuprofen, $p = 0.36$)

3.2) สารสกัดขมิ้นชัน 250 mg (2 cap t.i.d.) vs ibuprofen 400 mg (1 tab t.i.d.)

ต่อมาผู้วิจัยได้ศึกษาสารสกัดขมิ้นชัน (สกัดด้วยเอทานอล) ซึ่ง 1 แคปซูลเทียบเท่ากับ curcuminoids 250 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยา ibuprofen ขนาด 1,200 มิลลิกรัม/วัน (แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง) และสารสกัดขมิ้นชันขนาด 1,500 มิลลิกรัม/วัน (แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง) น่าจะเพียงพอ โดยศึกษาแบบ double-blind, randomized controlled trial, multicenter study ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมระยะเริ่มต้นที่มีระดับความเจ็บปวด มากกว่าหรือเท่ากับ 5 รวม 331 คน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีค่า WOMAC score ทุกค่า (WOMAC total, pain, stiffness และ function scores) ในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 ดีขึ้นกว่าค่าคะแนนเริ่มต้นที่สัปดาห์ที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อนำข้อมูลมาทำ non-inferiority test พบว่าค่า WOMAC total, pain และ function scores ของกลุ่มที่ได้สารสกัดขมิ้นชัน (171 คน) ให้ผลไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้ยา ibuprofen (160 คน) ($p = 0.010$, $p = 0.018$, และ $p = 0.010$ ตามลำดับ) ยกเว้นค่า WOMAC stiffness subscale ซึ่งมีแนวโน้มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.060$) จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่ได้รับยา ibuprofen มีจำนวนเหตุการณ์ที่ผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง ไม่สบายท้อง มากกว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดขมิ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.046$) จึงสรุปได้ว่าการใช้สารสกัดขมิ้นชันมีประสิทธิภาพไม่ต่างจากการใช้ยา ibuprofen ในการลดอาการปวด ช่วยให้การทำงานของข้อเข่าดีขึ้น และมีความปลอดภัย

ตาราง สรุปการศึกษาทางคลินิกของสารสกัดขมิ้นชันองค์การเภสัชกรรม ในการลดอาการปวดในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม

No.	References	Design	Interventions	Comparators	Outcomes
1	Kupniratsaikul 2009	Randomized, controlled, single blinded	Curcuminoids 2000 mg/day N = 52	Ibuprofen 800 mg/day N = 55	Pain, not different Adverse events, not different
2	Kupniratsaikul 2014	Randomized, controlled, double blinded	Curcuminoids 1500 mg/day N = 171	Ibuprofen 1200 mg/day N = 160	Pain (WOMAC score), not different Adverse events, not different (unless gastrointestinal events)

ผลการประเมิน

จากข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย พบว่า สารสกัดขมิ้นชันมีประวัติการใช้อย่างยาวนาน ทั้งการใช้เป็นอาหารและยา มีการศึกษาที่แสดงถึงความปลอดภัยที่ยอมรับได้ทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ และมีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยาในการลดอักเสบทั้งในหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง และในมนุษย์ รวมทั้งมีการศึกษาทางคลินิกที่ยืนยันถึงประสิทธิผลในการบรรเทาปวดในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

สรุปประโยชน์และความเสี่ยง

สารสกัดขมิ้นชันสำหรับบรรเทาอาการปวดจากโรคข้อเข่าเสื่อม

ขมิ้นชันเป็นสมุนไพรที่มีการนำมาใช้ประโยชน์ทางยา สามารถใช้ในการบรรเทา และรักษาอาการโรคต่าง ๆ นอกจากนี้ขมิ้นชันเป็นสมุนไพรซึ่งบรรจุอยู่ในบัญชียาจากสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมถึงการใช้ขมิ้นชันเป็นส่วนประกอบในอาหารมาตั้งแต่อดีต ซึ่งถือว่ามีความปลอดภัย ในกระบวนการผลิตนั้น ผู้ผลิตได้นำเหง้าขมิ้นชันมาหมักด้วยแอลกอฮอล์ 96% กรองแล้วนำมาระเหยจนได้ตะกอน แล้วกรองตะกอนออกมาทำให้แห้งจนได้เป็นสารสกัดขมิ้นชัน ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักเป็นสารกลุ่ม curcuminoids นำสารสกัดขมิ้นชันที่ได้มาผ่านกระบวนการผลิตตามมาตรฐานเพื่อผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ ซึ่งผลิตภัณฑ์แคปซูลสารสกัดขมิ้นชันนี้มีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยยืนยันจากงานวิจัยทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง มีรายงานการวิจัยที่ใช้สารสกัดขมิ้นชันในผู้ป่วยที่มีอาการอักเสบจากข้อเข่าเสื่อม พบว่าให้ผลลดการอักเสบและลดปวดได้ โดยผลข้างเคียงไม่มากกว่าไปกว่ากลุ่มควบคุม รวมทั้งยังมีการศึกษาวิจัยที่แสดงถึงประสิทธิภาพในโรคข้ออักเสบอื่นๆ

ดังนั้น สารสกัดขมิ้นชันสำหรับข้อบ่งใช้บรรเทาอาการปวดจากโรคข้อเข่าเสื่อม จึงมีสมดุลประโยชน์ที่มากกว่าความเสี่ยง และเห็นสมควรอนุมัติทะเบียนตำรับยาประเภทยาพัฒนาจากสมุนไพร

ผู้ประเมิน

(ภก.กิตติ สุคันโธ)

ผู้ประเมิน

(ภญ วรสุดา ยูงทอง)

ภาคผนวกที่ 1

เงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยา Antiox

ยานี้ให้ขึ้นทะเบียนได้โดยไม่มีเงื่อนไข

ภาคผนวกที่ 2

ผลการประเมินฉลากและเอกสารกำกับยา

1. **ฉลากยา**

ฉลากยาที่องค์การเภสัชกรรมจัดทำไว้ในคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา จัดเป็นฉลากบนกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON) มีรายละเอียดตามเกณฑ์มาตรฐาน (Thai FDA 2009 ภาคผนวก 3 เรื่อง การจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาตาม ASEAN Harmonization) รูปแบบและตัวอักษรสามารถอ่านออกได้ และมีความเหมาะสม

2. **เอกสารกำกับยา**

แสดงเอกสารกำกับยาตามแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน กรกฎาคม 2556 (ฉบับปรุงเพิ่มเติม เมษายน 2560)

สารสกัดขมิ้นชัน
เทียบเท่าเคอร์คูมินอยด์ 250 มิลลิกรัม
ชนิดแคปซูล

1. ยานี้คืออะไร

- ยานี้มีชื่อสามัญว่าสารสกัดขมิ้นชัน (turmeric extract, *Curcuma longa* L.) เป็นยาจากสมุนไพรที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและลดปวด
- ยานี้ใช้เพื่อบรรเทาอาการปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม

2. ข้อควรรู้ก่อนใช้ยา

2.1 ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร

- เคยแพ้ยานี้ หรือส่วนประกอบของยานี้
- เป็นโรคท่อน้ำดีอุดตัน

2.2ข้อควรระวังเมื่อใช้ยานี้

หากท่านมีภาวะต่อไปนี้

- เป็นโรคนิ่วในถุงน้ำดี
- ตั้งครรภ์หรือวางแผนจะตั้งครรภ์ เพราะอาจจะทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อทารก
- เด็ก เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย
- ใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว เช่น ยาวาร์ฟาริน และยาต้านการจับตัวของเกล็ดเลือด เช่น ยาแอสไพริน
- ใช้ยาลดความดันเลือด เพราะอาจเสริมฤทธิ์กันได้
- ใช้ยารักษาโรคมะเร็งบางชนิด เช่น ด็อกโซรูบิซินคลอร์มีทีน ไซโคลฟอสฟาไมด์ เนื่องจากยาขมิ้นชันอาจมีผลต้านฤทธิ์ยาดังกล่าว

3. วิธีใช้ยา

3.1 ขนาดและวิธีใช้ ควรใช้ยาตามคำแนะนำของแพทย์หรือ เภสัชกร เพราะขนาดและระยะเวลาในการใช้ยานี้ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรค

- กินครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร เช้า กลางวัน เย็น

3.2 หากลืมกินยาควรทำอย่างไร

- ให้กินยาทันทีที่นึกได้ แต่ถ้าใกล้เวลาของมื้อต่อไป ให้รอกินยาของมื้อต่อไป โดยไม่ต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า

3.3 ถ้ากินยานี้เกินขนาดที่แนะนำ ควรทำอย่างไร

- ให้สังเกตอาการอย่างใกล้ชิด หากมีอาการผิดปกติที่รุนแรง ให้รีบนำส่งโรงพยาบาลทันที

4. ข้อควรปฏิบัติระหว่างใช้ยา

- หากใช้แล้วอาการไม่ดีขึ้น ควรปรึกษาแพทย์และเภสัชกร

5. อันตรายที่อาจเกิดจากยา

5.1 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที

- บวมที่ใบหน้า เปลือกตา ริมฝีปาก ลมพิษ
- หน้ามืด เป็นลม แน่นหน้าอก หายใจลำบาก
- ผื่นแดง ตุ่มพอง ผิวหนังหลุดลอก มีจ้ำตามผิวหนัง หรือเลือดออกผิดปกติ

5.2 อาการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่ถ้ามีอาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์ทันที

- อาหารไม่ย่อย ท้องอืด ภาวะกรดไหลย้อน ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน

6. ควรเก็บยานี้อย่างไร

- เก็บไว้ในภาชนะบรรจุเดิมตามที่ได้รับมา
- เก็บยาในที่แห้ง อย่าให้โดนแสงโดยตรง โดยทั่วไปควรเก็บที่อุณหภูมิ[30]องศาเซลเซียส ไม่เก็บยาในที่ร้อนหรือชื้น เช่น ในรถ ห้องน้ำ ห้องครัว
- เก็บยาให้พ้นมือเด็ก

ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย องค์การเภสัชกรรม
เอกสารนี้ปรับปรุงครั้งล่าสุดเมื่อ 2 5กรกฎาคม 2560

เอกสารนี้เป็นข้อมูลโดยย่อ
หากมีข้อสงสัยให้ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร