

รายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับยาพัฒนาจากสมุนไพร
คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ ยาอมหญ้าดอกขาว บริษัท เกิร์ทเตอร์ฟาร์ม่า
(แก้ไขชื่อการค้าในภายหลังเป็น มายเฮอเบิล ยาอมหญ้าดอกขาว)
เลขรับที่ 1A 15035/60(H)ลงวันที่ 3 กรกฎาคม2560

ครั้งที่ 1 วันที่ 26 กรกฎาคม 2560

ครั้งที่ 2 วันที่ 3 สิงหาคม2560

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)).....	5
2.1 Product development	5
2.2 Herbal substances.....	6
2.3 Herbal preparation.....	7
2.4 Manufacturing process.....	9
2.5 Finished product	9
2.6 Container closure system	11
2.7 การทดสอบความคงสภาพ (stability test).....	11
ส่วนที่ 3 เอกสารด้านการศึกษาในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง (Part 3 – non-clinical documents).....	12
3.1 ข้อมูลด้านเภสัชวิทยา (Pharmacology).....	12
3.2 ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)	12
3.3 ข้อมูลด้านพิษวิทยา (Toxicology)	12
ส่วนที่ 4 เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ (Part 4 – clinical documents)	12
4.1 ข้อมูลประวัติการใช้ในมนุษย์และตำรายา.....	12
4.2 ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก	12
ภาคผนวกที่ 1	16
ภาคผนวกที่ 2	17

ส่วนที่ 1 บทสรุปของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Part 1 Summary of the dossier)

ข้อมูลทั่วไป (ADMINISTRATIVE DATA)

1.1 ผลิตภัณฑ์ (Product)

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of Product (Invented name)

ยาอมหน้าดอกขาว บริษัท เกร็ทเตอร์ฟาร์มา

มายเฮอเบิล ยาอมหน้าดอกขาว (แก้ไขเมื่อ 28 สิงหาคม 2560)

ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s) และความแรง

ผงสารสกัดหน้าดอกขาว 0.45 กรัม

ตัวทำละลายที่ใช้สกัด: น้ำ 100%

กลุ่มยา Therapeutic Class

ICD-10: F17 Mental and behavioural disorders due to use of tobacco

.2 Dependence syndrome

รูปแบบยา Pharmaceutical form lozenges

ช่องทางการบริหารยา Route of administration oral

ข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน ลดความอยากบุหรี่

ขนาดและวิธีใช้ อมยาครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้งหลังอาหาร เข้า กลางวัน เย็น

ขนาดบรรจุ บรรจุในซองอะลูมิเนียมที่มีซีลปิดของละ 30 เม็ด

1.2 แหล่งผลิต (Source)

1.2.1 ชื่อและที่อยู่ของผู้ยื่นคำขอ (Name and address of the applicant)

บริษัท โรงงานเภสัชกรรม เกร็ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด ที่อยู่ดูข้อ 2.2

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

บริษัท โรงงานเภสัชกรรม เกร็ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด เลขที่ 55/2, 55/11 หมู่ที่ 1 ถ.บางเตย-วัดสุวรรณ ตำบล
ศาลายา อำเภอพุทธมณฑล จังหวัด นครปฐม ประเทศไทย

ผลการประเมิน

บริษัท โรงงานเภสัชกรรม เกร็ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด เป็นสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปที่ได้รับอนุญาต หมดอายุแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ และได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ในหมวดยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ ได้แก่ แคปซูล ของเหลวสำหรับใช้ภายนอก ของเหลวสำหรับใช้ภายใน รูปแบบผงรูปแบบกึ่งแข็ง รูปแบบเม็ด

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

1) Herbal substances

หน้าดอกขาวที่บริษัทฯ นำมาสกัด มีแหล่งที่มา 2 แหล่งที่นำเชื้อคือ

ผลการประเมิน

บริษัทมีการพิสูจน์เอกลักษณ์ของหน้าดอกขาวก่อนนำมาผลิตเป็นสารสกัด โดยวิธีการทางกายภาพ และเคมีในการทดสอบ

หมายเหตุ มีข้อมูลที่แสดงถึง Good Agricultural and Collection Practice (GACP) จากแหล่งจำหน่ายทั้งสองแหล่งดังกล่าวอย่างไรก็ตาม ในขณะที่วันที่ประเมิน (19 กรกฎาคม 2560) ยังไม่มีการบังคับใช้ GACP ในกลุ่มผลิตภัณฑ์จากสมุนไพร

2) Herbal preparation

สารสกัดหน้าดอกขาว (สกัดด้วยน้ำร้อน) โดยผู้ผลิต บริษัท เกิร์ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด

บริษัท เกิร์ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด 46, 46/1-2 ซอยเจริญสนิทวงศ์ 40 ถ. เจริญสนิทวงศ์ แขวงบางยี่ขัน เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

ผลการประเมิน

บริษัทมีการพิสูจน์ และเปรียบเทียบปริมาณของสารสกัดหน้าดอกขาวที่ใช้เป็นชาซง และเม็ดอม ด้วยวิธีการทางวิทยาศาสตร์ ซึ่งเชื่อได้ว่ามีความเทียบเท่ากัน และมีองค์ประกอบที่เหมือนกันทั้งในชาซง และสารสกัดที่นำไปทำเม็ดอม

1.3 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application)

คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาพัฒนาจากสมุนไพรประเภทยาพัฒนาจากสมุนไพร ประเภทยาจากสมุนไพรที่พัฒนาการผลิต ซึ่งมีการพัฒนาที่แตกต่างจากองค์ความรู้ดั้งเดิมในด้าน

- 1) รูปแบบยาหรือ
- 2) สูตรตำรับในส่วนตัวยามีไม่สำคัญ (excipient) หรือ
- 3) กรรมวิธีการผลิตด้วยเทคโนโลยี เช่น วิธีการสกัดสมัยใหม่ เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม สูตรตำรับยาอมหน้าดอกขาวยังคงมีตัวยาคสำคัญเช่นเดียวกับตำรับยาโรงพยาบาล โดยมีความแรง ขนาดการใช้ยา และสรรพคุณสอดคล้องกับตำรับเดิมโดยอ้างอิงยาชงหน้าดอกขาวซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ยอมรับให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาชงหน้าดอกขาวเป็นยาแผนโบราณในข้อบ่งใช้ “ลดความอยากบุหรี่” โดยมีเงื่อนไขให้ใช้เฉพาะโรงพยาบาล

- ผู้รับอนุญาตได้ส่งเอกสารหลักฐานเพื่อพิสูจน์ และเปรียบเทียบปริมาณของสารสกัดหน้าดอกขาวที่ใช้เป็นชาซง และเม็ดอม ด้วยวิธีการทางวิทยาศาสตร์ ซึ่งเชื่อได้ว่ามีความเทียบเท่ากัน และมีองค์ประกอบสำคัญที่เหมือนกันทั้งในชาซง และสารสกัดที่นำไปทำเม็ดอม

- ในอนาคต ผู้ผลิตมีแผนการขึ้นทะเบียนยาพัฒนาจากสมุนไพรที่ไม่ต้องการระบุให้เป็นเภสัชตำรับโรงพยาบาล โดยอยู่ระหว่างทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกในมนุษย์ ระยะที่ 3 (Phase III clinical study) ด้วยผลิตภัณฑ์ของตนเอง

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

มาตรฐานสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปและวัตถุดิบตัวยาสำคัญ

บริษัท โรงงานเภสัชกรรม เกร็ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด เป็นสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปที่ได้รับอนุญาตหมวดยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ และได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ในหมวดยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ ได้แก่ แคปซูล ของเหลวสำหรับใช้ภายนอก ของเหลวสำหรับใช้ภายใน รูปแบบผง รูปแบบกึ่งแข็ง รูปแบบเม็ด ดังนั้นบริษัท โรงงานเภสัชกรรม เกร็ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด จึงมีความเหมาะสมที่จะเป็นผู้ผลิตผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (finished product) ของยาอมหน้าดอกขาว

สำหรับบริษัท เกร็ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด ซึ่งเป็นผู้ผลิตสารสกัดหน้าดอกขาว ยังไม่ได้รับรอง GMP-PIC/S ใดๆก็ตาม ในกระบวนการผลิตและจัดเก็บสารสกัดฯ มีการควบคุมคุณภาพและตรวจสอบคุณภาพให้เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด

2.1 Product development

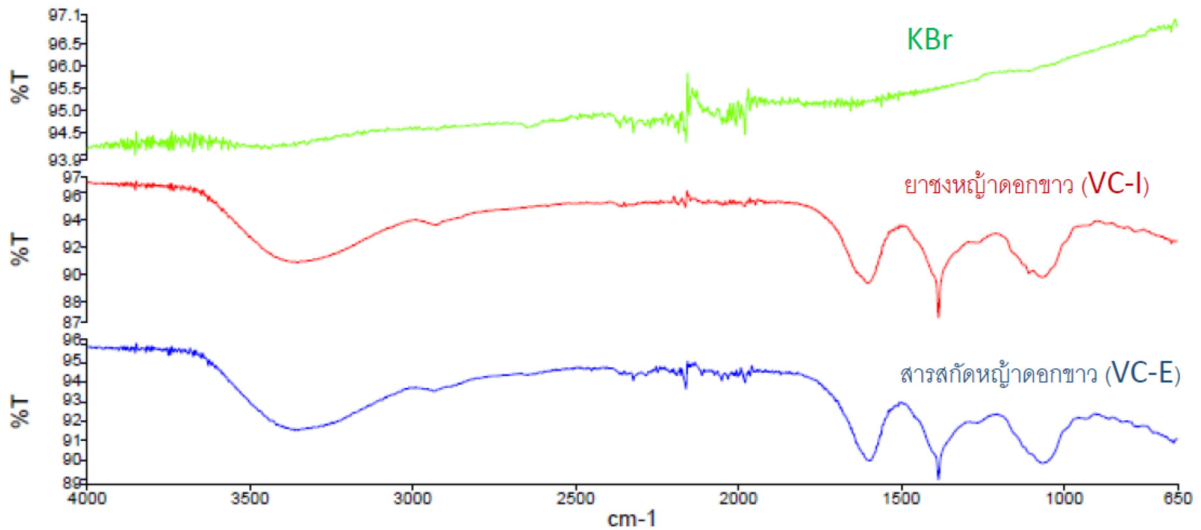
ในปัจจุบันประเทศไทยมีประชากรที่สูบบุหรี่ถึง 10.8 ล้านคน¹ ซึ่งการสูบบุหรี่มีผลเสียต่อสุขภาพที่ร้ายแรงและเกิดโรคแทรกซ้อนตามมาได้ในระยะยาว การติดยาสูบมักเกิดจากการเสพติดสารนิโคตินในบุหรี่ซึ่งในปัจจุบันสามารถบำบัดการติดการสูบบุหรี่ได้ด้วยยาที่ให้นิโคตินทดแทน (เช่น หมากฝรั่งนิโคติน แผ่นแปะนิโคติน) หรือยาในกลุ่มที่ไม่ใช่นิโคติน เช่น bupropion หรือ varenicline อย่างไรก็ตาม ค่าใช้จ่ายด้านยาดังกล่าวค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับภาระค่าใช้จ่ายต่อคนบุคลากรทางการแพทย์ในประเทศไทยจึงให้ความสนใจในสมุนไพรช่วยอดบุหรี่อย่างหน้าดอกขาว ซึ่งมีราคาถูกกว่าและผลิตได้เองภายในประเทศ โดยในบัญชียาหลักแห่งชาติได้บรรจุหน้าดอกขาวไว้ อย่างไรก็ตาม รูปแบบชาชงอาจไม่สะดวกในการใช้ บริษัทฯ จึงได้พัฒนาสูตรตำรับเป็นรูปแบบยาอม (lozenges)

การพัฒนาสูตรตำรับยาอมหน้าดอกขาว ใช้ผงสารสกัดหน้าดอกขาวจากน้ำร้อน เพื่อให้เกิดความสะดวกในกระบวนการตอกเม็ดยา จากนั้น นำสารสกัดหน้าดอกขาวไปผสมกับสารช่วยทางเภสัชกรรมแล้วตอกเม็ด

เนื่องจากการสกัดด้วยน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 95°C แตกต่างกับการชงด้วยน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 70°C และมีข้อสงสัยว่าวิธีการสกัดดังกล่าวจะทำให้เกิดสารที่แตกต่างกันทั้งในด้านคุณภาพและปริมาณหรือไม่ ทางบริษัทจึงมีการทดสอบความเทียบเท่า (Equivalence) กับยาชงหน้าดอกขาวในเชิงคุณภาพ (Qualitative) โดยเปรียบเทียบ IR Finger print ระหว่างยาชงหน้าดอกขาวและยาอมหน้าดอกขาว นอกจากนี้จะทำการควบคุมคุณภาพในเชิงปริมาณ (Quantitative) โดยวิเคราะห์ปริมาณ ให้เทียบเท่ายาชงหน้าดอกขาวอีกด้วย

จากการทดสอบ FT-IR Fingerprint ระหว่างสารสกัดหน้าดอกขาวปริมาณ 0.45 กรัมเปรียบเทียบกับชาชงหน้าดอกขาวขนาด 2 กรัมพบว่า มีลักษณะการขึ้นของสัญญาณการเกิด Vibration ที่เหมือนกันทุกช่วงของความยาวคลื่น จึงสามารถสรุปได้ว่าสารสกัดหน้าดอกขาวปริมาณ 0.45 กรัม มีองค์ประกอบทางเคมีที่เหมือนกันกับชาชงหน้าดอกขาวขนาด 2 กรัมโดยไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (รูปที่ 1)

¹ ประภคิต วาทีสาธกกิจม, กรองจิต วาทีสาธกกิจ .ผลกระทบของการสูบบุหรี่ .สารานุกรมไทยสำหรับเยาวชน เล่มที่ .28กรุงเทพฯ:โครงการ : สารานุกรมไทยสำหรับเยาวชน โดยพระราชประสงค์ในพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว; .2547



รูปที่ 1 การทดสอบ Fingerprint ด้วยวิธี FT-IR เปรียบเทียบระหว่าง ชาชงหญ้าดอกขาว vs ผงแห้งหญ้าดอกขาว ผลการทดสอบพบว่า ชาชงและสารสกัด มีองค์ประกอบทางเคมีเหมือนกัน โดยไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการประเมิน

การสกัดหญ้าดอกขาวด้วยน้ำร้อนเป็นตัวทำลายเดียวกับการใช้ชาชงในปัจจุบัน แม้ว่ากระบวนการที่ใช้อาจแตกต่างกันออกไป ได้แก่ อุณหภูมิ น้ำ ระยะเวลา รอบของการสกัด แตกต่างจากการใช้ชาชง จึงอาจมีข้อสงสัยเรื่องของสารเคมีที่ได้จากชาชงหรือปริมาณที่แตกต่างจากชาชง แต่การพิสูจน์เอกลักษณ์ (fingerprint) ด้วยวิธี FT-IR บ่งชี้ว่า สารต่างๆ ที่ได้จากชาชงหญ้าดอกขาวมีองค์ประกอบทางเคมีเหมือนกับสารสกัดหญ้าดอกขาว ส่วนปริมาณสารนั้นผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่า การสกัดหลายรอบโดยหลักการแล้ว ไม่น่าจะทำให้เกิดสารใหม่ แต่จะทำให้ได้ประสิทธิภาพในการสกัด (yield) สูงขึ้น

นอกจากนี้บริษัทได้ใช้ HPLC fingerprint ในการพิสูจน์เอกลักษณ์เพิ่มเติม โดยรูปแบบการเคลื่อนที่ของชาชงและสารสกัดที่ใช้ทำเม็ทคอมไม่มีความแตกต่างกัน จำนวนพีค และเวลาที่ออกมาใกล้เคียงกันทำให้เชื่อได้ว่าเหมือนกัน

2.2 Herbal substances

ชื่อสมุนไพร: หญ้าดอกขาว

ชื่อวิทยาศาสตร์: *Cyanthillium cinereum* (L.) H. Rob.

ชื่อเดิม *Vernonia cinerea* V.C.

ส่วนที่ใช้: ส่วนเหนือดินทั้งต้น (Aerial part) ได้แก่ ลำต้น ใบ ดอก

การควบคุมคุณภาพ: ผงหญ้าดอกขาว

Appearance Brown powder (by visual)

Odor Characteristic (organoleptic method)

Moisture content $\leq 10\%$ w/w (Loss on drying, USP36)

Nitrate (NO_3)

Total phenolic

หมายเหตุ:

- 1) มีพืชสมุนไพรชื่อ หูปลาช่อน มีลักษณะภายนอกที่คล้ายหญ้าดอกขาว จึงต้องมีการตรวจเอกลักษณ์ทางเภสัชเวท โดยผู้รับอนุญาตได้ตรวจเอกลักษณ์ในหัวข้อต่างๆ ได้แก่ เนื้อเยื่อของผิวลำต้น ใบ ดอก (ใช้กล้องจุลทรรศน์) และ

องค์ประกอบทางเคมี (ใช้ thin layer chromatography โดยใช้สารสกัด ethanol ส่วน mobile phase เป็น acetone:hexane ในอัตราส่วน 1.5:3.5)

- 2) การใช้ nitrate ควบคุมสารสำคัญ เนื่องจากเชื่อว่าอาจเป็นสารออกฤทธิ์ช่วยลดความอยากบุหรี่ เนื่องจากมีการศึกษาใช้สารละลาย sodium nitrate 0.5% w/v สำหรับลดความอยากบุหรี่ (นพมาศ รัตนวิบูลย์ 2552)
- 3) การใช้ total phenolic ควบคุมสารสำคัญ เนื่องจากสาร phenolic compounds ซึ่งมักพบได้จากชาชง มีฤทธิ์ช่วยต้านอนุมูลอิสระในร่างกาย และอาจช่วยเสริมการรักษาการเลิกบุหรี่แบบองค์รวมได้
- 4) ค่ากำหนดของ nitrate และ total phenolic ยังไม่มีมาตรฐานที่ประกาศรองรับ ในปัจจุบันบริษัทผู้ผลิตจึงหาค่าเฉลี่ยของชาชงหญ้าดอกขาวที่มีขายในท้องตลาด และชาชงหญ้าดอกขาว เกษตรตำบลโรงพยาบาล

มาตรฐานการเพาะปลูกและเก็บเกี่ยวของวัตถุดิบสมุนไพร: ผู้รับคำขอชี้แจงว่า แหล่งปลูกหญ้าดอกขาว แม้ไม่ได้รับรองการปลูกและเก็บเกี่ยวตามมาตรฐาน Good Agricultural and Collecting Practice (GACP) อย่างไรก็ตาม แหล่งปลูกดังกล่าวได้มีการให้ข้อมูลตามแบบฟอร์มใน GACP

2.3 Herbal preparation

2.3.1 กระบวนการเตรียม

กระบวนการเตรียมผงหญ้าดอกขาว เริ่มจากการคัดแยกสิ่งปนเปื้อนออกจากหญ้าดอกขาว จากนั้นอบหญ้าดอกขาวเพื่อควบคุมความชื้นไม่ให้เกิน 10% ในขั้นตอนนี้มีข้อกำหนดของการควบคุมคุณภาพ หากผ่านเกณฑ์ที่กำหนดก็จะนำผงหญ้าดอกขาวไปเก็บในถุงพลาสติก (LDPE) โดยใส่ลงในถังพลาสติก (polypropylene: PP) ปิดสนิท ในที่แห้ง อุดมภูมิห้อง

2.3.2 การควบคุมคุณภาพ

ในการควบคุมคุณภาพของสารสกัดหญ้าดอกขาว มีข้อกำหนดของสารสกัดในแต่ละประเด็นจากเอกสารอ้างอิงหลายแหล่ง รวมถึงวิธีการที่พัฒนาขึ้นเอง ดังนี้

ชื่อสมุนไพร: หญ้าดอกขาว

ชื่อวิทยาศาสตร์: *Cyanthillium cinereum* (L.) H. Rob.

ชื่อเดิม *Vernonia cinerea* V.C.

ส่วนที่ใช้: ส่วนเหนือดินทั้งต้น (Aerial part)

ตัวทำละลาย: purified water (95°C)

ตาราง ผลการตรวจคุณภาพผงสารสกัดหญ้าดอกขาว (รุ่นทดลองผลิต)

Analysis	Methods	Specification	Results
Appearance & color	By visual	Brown powder	
Odor	Organoleptic	Characteristic	
Moisture content	Loss on drying USP36 p.328	≤ 10.0 % w/w	
Assay			
Nitrate content	In house		
Phenolic content	In house		
Microbial limit test			

<i>Staphylococcus aureus</i>	USP36 p.58-67	Absence /g	
<i>Clostridium</i> spp.		Absence /10 g	
<i>Salmonella</i> spp.		Absence /10 g	
Heavy metals			
Arsenic	AOAC (2012)	≤ 4 ppm	
Cadmium		≤ 0.3 ppm	
Lead		≤ 10 ppm	

หมายเหตุ: ผู้ผลิตได้การรับรอง analytical method validation ของ Nitrate ion และ Total phenolic ผลการตรวจคุณภาพผงสารสกัดหญ้าดอกขาวในรุ่นทดลองผลิตดังกล่าว พบว่าผ่านเกณฑ์ในทุกหัวข้อ

2.3.3 การทดสอบความคงสภาพ

การทดสอบความคงสภาพของผงสารสกัดหญ้าดอกขาว ทดสอบใน 2 รุ่นทดลองผลิต อ้างอิงจากแนวทาง ASEAN guidelines on stability of drug product 2013 ซึ่งทดสอบในสภาวะเร่ง (Storage conditions: 40°C, 75% RH, 6 months) และความคงสภาพระยะยาว (Storage conditions: 30±2°C, 75±5% RH) พบว่า ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดทั้งสองรุ่น และทั้งสองสภาวะ

ตาราง ข้อกำหนด (specification) ของการทดสอบความคงตัวของผงสารสกัดหญ้าดอกขาว

Analysis	Specification
Appearance & color	Brown powder
Moisture content	≤ 10.0 % w/w
Assay	
Nitrate content	
Phenolic content	
Microbial limit test	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence /g
<i>Clostridium</i> spp.	Absence /10 g
<i>Salmonella</i> spp.	Absence /10 g

ผลการประเมิน

ผงสารสกัดหญ้าดอกขาวผ่านข้อกำหนดมาตรฐานที่ผู้ผลิตเสนอขึ้น และมีความปลอดภัยจากการปนเปื้อนเชื้อหรือโลหะหนัก

ผู้ผลิตทดสอบความคงตัวของผงสารสกัดหญ้าดอกขาว ตามแนวทางของ ASEAN guideline 2013 ที่สภาวะเร่ง 6 เดือน และระยะยาว โดยหัวข้อที่สอบ ได้แก่ ลักษณะปรากฏ ความชื้น ปริมาณไนเตรทและฟีนอลิก รวมถึงปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ พบว่าผ่านเกณฑ์ที่กำหนดทั้งสอง lot

2.4 Manufacturing process

2.4.1 สูตรยาและส่วนผสม

ตารางส่วนประกอบของยาอมหญ้าดอกขาว สรุปลงได้ดังตาราง

No.	Ingredients	Quantity (mg)		Specification
		/tab (mg)	/batch (kg)	
1	<i>Cyanthillium cinereum</i> Extract	450.00		In house
2	Microcrystalline Cellulose			NF 31
3	Mannitol	482.64		USP 36
4	Sucralose			NF 31
5	Sodium starch glycolate			NF 31
6	Povidone (PVP K 90)			USP 36
7	Colloidal Silicon Dioxide			USP36
8	Magnesium stearate			USP36
	Total			-

2.4.2 การพัฒนาผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของยา

การพัฒนาตำรับยาอมหญ้าดอกขาวบริษัท เกียรติเตอร์ฟาร์ม่า เตรียมด้วยวิธี wet Granulation

2.4.3 ขั้นตอนการผลิต

ในขั้นตอนการผลิตยาสำเร็จรูปใช้กระบวนการ wet granulation

2.4.4 Control of critical steps

ในระหว่างกระบวนการผลิตมีการควบคุมในหัวข้อต่างๆ ดังตาราง


ตาราง granule specification

Test	Requirement	Method
Appearance	Brown granules	Appraisal with the naked eyes
Odor	<i>Cyanthillium cinereum</i>	Organoleptic method
Moisture Content	Not more than 2.0 %	Moisture Analyzer

2.5 Finished product

Finished product specification ของยาอมหญ้าดอกขาว มีการตรวจวิเคราะห์ใน 2 รุ่นทดลองผลิต ตามหัวข้อต่างๆ สรุปลงได้ดังตาราง

ตาราง Finished product specification

Test	Requirement	Method
Appearance	Brown square lozenge with flat surfaces, one side imprinted with logo 	By visual
Odor	<i>Cyanthillium cinereum</i>	Organoleptic method
Average weight per tablet	1.20g (1.14-1.26g)	Average weight of 20 tablets
Uniformity of weight (Mass)	Average weight \pm 5.0%	Uniformity of weight (Mass) <i>Ph. Eur. Method 2.9.5</i>
Hardness		Measure by hardness tester
Thickness		Measure by micrometer
Friability	Not more than 1.0 %	Measure by friability tester
Assay		
Nitrate ion		In house
Total Phenolic		In house
Microbial limit test		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence/1g	USP 36 p.58-67
<i>Clostridium</i> spp.	Absence/10 g	USP 36 p. 58-67
<i>Salmonella</i> spp.	Absence/10 g	USP 36 p. 58-67

Storage condition: Preserve in well-closed container and protected from light and moisture, store at 30°C or below.

หมายเหตุ: เนื่องจากผู้ผลิต ผลิตเป็นยาเม็ดคอม (troches) จึงไม่จำเป็นต้องทดสอบในหัวข้อ disintegration time

Reference: British Pharmacopoeia 2015

มีข้อสังเกตว่า ในสูตรตำรับมีการใช้ isopropyl alcohol(IPA) ในขั้นตอนการผลิตของการเตรียม binder และ granulation แต่ไม่มีการตรวจ residual solvent ของ IPA ทั้งนี้ ผู้ผลิตชี้แจงว่า ในมุมมอง safety :อ้างอิง ICH guideline Q3C(R6) on impurities: guideline for residual solventsซึ่ง IPA จัดเป็น class 3 : Solvents with low toxic potential ซึ่งมี limit ให้ daily intake ไม่เกิน 50 mg/day ส่วนมุมมองด้านคุณภาพ IPA ที่ใช้นั้นอยู่ในขั้นตอนการผลิตยาสำเร็จรูป และถือเป็น solvent ที่ใช้ในการผลิตยาเม็ดโดยทั่วไปรวมทั้งยาเคมิจึงตามตำรายาต่างๆได้มีการกำหนด residual solvent ในส่วนของตำรับแต่มีการกำหนดใน specification ของวัตถุดิบดังนั้นบริษัทจึงไม่ได้กำหนดให้ตรวจหา residual solvents ในยาเม็ด

ผลการประเมิน

กระบวนการผลิตสารสกัดหญ้าดอกขาวมีการควบคุมคุณภาพที่เชื่อถือได้ กระบวนการผลิตยาอมหญ้าดอกขาวมีการควบคุมคุณภาพมาตรฐานที่สามารถยอมรับได้ และผ่านเกณฑ์ที่กำหนด

2.6 Container closure system

ผู้ผลิตใช้ซองอะลูมิเนียมที่มีซิปล็อค โดยมีคุณสมบัติดังนี้

ตาราง specification of packing material

Test	Requirement	Method
Appearance	White, 3-side seal pouch with zipper	By visual
Material combination	PET LDPE AL LDPE LLDPE	-
Total thickness	105±9 mm	Measurement by Vernier caliper
Dimension	Width 89±2 mm Length 152±2 mm	By measurement

ผลการประเมิน

ซองอะลูมิเนียมร่วมกับพลาสติกชนิดต่างๆ ที่ระบุมีความปลอดภัยและเหมาะสมในการบรรจุยา ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลายทั้ง US FDA และสหภาพยุโรปว่ามีความปลอดภัยต่อมนุษย์

2.7 การทดสอบความคงสภาพ (stability test)

ในการทดสอบความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป มีการทดสอบ 1 รุ่นการผลิต โดยทดสอบทั้ง 2 วิธี ได้แก่ การทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง และการทดสอบความคงตัวระยะยาว

1) การทดสอบหาปริมาณเชื้อจุลินทรีย์

จากผลการทดสอบความคงตัวของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ตรวจไม่พบเชื้อจุลินทรีย์ตามข้อกำหนดใน Thai Herbal Pharmacopoeia 2009 และข้อกำหนดเพิ่มเติมตาม Thai Pharmacopoeia 2005 ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp. และ *Clostridium* spp.

2) การทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง

จากการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่สภาวะเร่ง (Storage conditions: 40±2°C, 75±5% RH) ที่เวลา 6 เดือน พบว่า ผลิตภัณฑ์ยังมีความคงตัวในเกณฑ์ที่กำหนด

3) การทดสอบความคงตัวระยะยาว

จากการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Storage conditions: 30±2°C, 75±5% RH) พบว่า ผลิตภัณฑ์ยังมีความคงตัวในเกณฑ์ที่กำหนด อย่างไรก็ตาม ผู้ผลิตวางแผนการศึกษาความคงตัวระยะยาวเป็นเวลาทั้งสิ้น 60 เดือน

ผลการประเมิน

วิธีการศึกษาความคงสภาพสอดคล้องกับตามแนวทางของ ASEAN guideline 2013 อย่างไรก็ตาม ผู้ผลิตต้องรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพิ่มเติมถึงผลความคงตัว ณ เวลา 36 เดือน

สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ (Assessor's conclusions on Quality)

ในภาพรวม ผลิตภัณฑ์ยาอมหน้าดอกขาว บ.เกร็ดเตอร์ มีสูตรตำรับ กระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพที่เชื่อถือได้ ผลการประเมินด้านสูตรและกระบวนการผลิตของผู้เชี่ยวชาญยอมรับได้ ผลการประเมินด้านการควบคุมคุณภาพของสรุปว่าเอกสารด้านการควบคุมคุณภาพมาตรฐานเชื่อถือได้

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

3.1 ข้อมูลด้านเภสัชวิทยา (Pharmacology)

N/A

ผลการประเมิน

N/A

3.2 ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

N/A

ผลการประเมิน

N/A

3.3 ข้อมูลด้านพิษวิทยา (Toxicology)

N/A

ผลการประเมิน

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม สรุปได้ว่า ยังไม่มีข้อมูลจาก non-clinic ที่สนับสนุนในด้านความปลอดภัย อย่างไรก็ตาม ผู้ประเมินเห็นว่าสามารถละเว้นการศึกษาด้านความปลอดภัยในสัตว์ทดลองได้ด้วยเหตุผลดังนี้

- 1) ยาเม็ดอมหน้าดอกขาวประกอบด้วยสารสกัดหน้าดอกขาวที่มีลักษณะการสกัดเทียบเคียงได้กับยาชงหน้าดอกขาว โดยมีผลการตรวจสอบเอกลักษณ์จาก FT-IR พบว่า องค์ประกอบทางเคมีเทียบเท่ากับยาชงหน้าดอกขาว ซึ่งเป็นเภสัชตำรับโรงพยาบาลในบัญชียาหลักแห่งชาติ (รายละเอียดในหัวข้อ 2.1 - Product development)
- 2) ในการพิจารณาการขึ้นทะเบียนยาสมุนไพร หากมีข้อมูลความปลอดภัยในมนุษย์มากพอ ก็ไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาความเป็นพิษในสัตว์ทดลองอีก (HMPC. EMA/HMPC/71049/2007 Rev. 2. 5 April 2016)

ส่วนที่ 4 เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ (Part 4 – clinical documents)

4.1 ข้อมูลประวัติการใช้ในมนุษย์และตำรายา

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม สรุปได้ว่ามีข้อมูลในมนุษย์ที่เพียงพอต่อการสนับสนุนความปลอดภัย โดยมีหลักฐานที่แสดงตาม monograph ยาชงหน้าดอกขาวในบัญชียาหลักแห่งชาติ

4.2 ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

มีการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการใช้หน้าดอกขาวในการช่วยยอดบุตร 4 การศึกษา อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการศึกษาดังกล่าวไม่แสดงให้เห็นนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการวิธีการอื่นซึ่งไม่ใช่ยาชงหน้าดอกขาวใน 3 การศึกษา

และแคปซูลผงหยาบ 1 การศึกษา แต่ทุกการศึกษาให้ผลลัพธ์ในทิศทางเดียวกันคือมีแนวโน้มว่าการให้ยาออก
ขาวช่วยลดการสูญน้ำหรือได้มากกว่ากลุ่มควบคุม

นอกจากนี้ มีข้อสังเกตว่า ในการศึกษาที่ให้แคปซูลผงหยาบออกขาว เป็นการให้ยาแบบ systemic ไม่ใช่ local
effect (วันดี ไตรภพสกุล 2554) แต่ผลการศึกษาที่มีแนวโน้มว่าแคปซูลผงหยาบออกขาวช่วยลดการสูญน้ำหรือได้มากกว่ากลุ่ม
ควบคุม ดังนั้น การออกฤทธิ์ของยาออกขาวอาจไม่ใช่ local effect เพียงอย่างเดียว เมื่อเปรียบเทียบกับยาออกขาว
แล้ว พบว่า การบริหารยาออกขาวจะได้ฤทธิ์ทั้ง local effect และ systemic effect

ตาราง สรุปการศึกษาทางคลินิกของยาเมทาโดนในการช่วยหยุดสูบบุหรี่

No.	References	Design	Interventions	Comparators	Outcomes
1	Wongwiwatthanakit 2009	Controlled clinical trial	3. ยาชงฝิ่นดอกขาว 1 g (N = 5)	1. ให้คำปรึกษา ให้กำลังใจ และ ใช้ยาอมบ้วนปาก (N = 22) 2. การให้คำปรึกษาและติด แม่เหล็กที่ใบหู (N = 12) 4. กลุ่มที่ได้ยาชงฯ และติด แม่เหล็กฯ ร่วมกัน (N = 8)	อัตราการหยุดสูบบุหรี่ในแต่ละกลุ่ม เป็นดังนี้ 1. 41% (9/22) 2. 75% (9/12) 3. 60% (3/5) 4. 87.5% (7/8)
2	Wongwiwatthanakit 2009	Placebo controlled trial, 24 weeks	ยาชงฝิ่นดอกขาว 3 g t.i.d. (N = 32), 14 days	ยาหลอก (N = 32), 14 days	Continuous abstinence rate at 12-wk 28.1% vs 12.5% at 24-wk 18.8% vs 9.4% Prevalence abstinence rate at 12-wk 43.8% vs 21.9% at 24-wk 34.4% vs 15.6%
3	วันดี ไตรภพสกุล 2554	Placebo controlled trial, 12 weeks	แคปซูล ฝิ่นดอกขาว 500 mg (N = 35)	ยาหลอก (N = 33)	Continuous abstinence rate at 12-wk OR = 2.963 (95%CI 0.71-12.32, p 0.189) Prevalence abstinence rate at 12-wk OR = 2.922 (95%CI 0.89-9.51, p 0.094)
4	Leelarungrayub 2010	Controlled clinical trial	1. ยาชงฝิ่นดอกขาว 2. ยาชงฝิ่นดอกขาว+ ออกกำลังกาย	3. ออกกำลังกาย 4. ไม่มีกิจกรรมใดๆ	การลดปริมาณการสูบบุหรี่ต่อวัน ในแต่ละกลุ่ม 1. ลดลง 59.52% 2. ลดลง 62.75% 3. ลดลง 53.75% 4. ลดลง 14.04%

OR = odd ratio; 95% CI = 95% confidence interval

ผลการประเมิน

ในด้านความปลอดภัยยังไม่มีข้อมูลรายงานอันตรายร้ายแรงจากการได้รับผลิตภัณฑ์จากฝิ่นดอกขาว ส่วนในด้านประสิทธิภาพ พบว่าการศึกษาที่มีในขณะนี้ไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่าฝิ่นดอกขาวมีประสิทธิภาพในการช่วยอดบุหรี่ อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์จากหลายการศึกษาแสดงให้เห็นแนวโน้มถึงประสิทธิภาพของฝิ่นดอกขาว ด้วยเหตุนี้ ควรมีการศึกษาทางคลินิกที่ออกแบบดีและจำนวนผู้เข้าร่วมเพียงพอ เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพของฝิ่นดอกขาวในการช่วยหยุดสูบบุหรี่

ภาคผนวกที่ 1

เงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยา Antiox

ยานี้ให้ขึ้นทะเบียนได้โดยมีสถานะตามเภสัชตำรับโรงพยาบาล (รพ.) เช่นเดียวกับยาชงหญ้าดอกขาวใน

บัญชียาหลักแห่งชาติ

จึงมีข้อกำหนดให้ใช้ในสถานพยาบาลเท่านั้น

ภาคผนวกที่ 2

ผลการประเมินฉลากและเอกสารกำกับยา

1. ฉลากยา

ฉลากยาของบริษัท โรงงานเภสัชกรรม เกร็ทเตอร์ฟาร์มา จำกัดจัดทำไว้ในคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา เป็นฉลากบนกล่องบรรจุยา (unit carton) รวมทั้ง inner label มีรายละเอียดตามเกณฑ์มาตรฐาน (Thai FDA 2009 ภาคผนวก 3 เรื่อง การจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาตาม ASEAN Harmonization) รูปแบบและตัวอักษรสามารถอ่านออกได้ และมีความเหมาะสม

2. เอกสารกำกับยา

เอกสารกำกับยา ยาลอมพรีด็อกซอล บริษัท เกร็ทเตอร์ ฟาร์มา ใช้รูปแบบข้อมูลยาสำหรับประชาชน (patient information leaflet) PIL ซึ่งมีข้อมูลและรูปแบบสอดคล้องกับแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา (Guideline for Leaflet Development) ทั่วยุโรปสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาลงวันที่ 3 2556 กรกฎาคม (ฉบับปรับปรุง เมษายน 2560) รายละเอียดในหน้าถัดไป

เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

สารสกัดหญ้าดอกขาว 0.45 กรัม
เทียบเท่าผงหญ้าดอกขาว 2 กรัม/เม็ด
ชนิดเม็ดอม

1. ยานี้คืออะไร

1.1 ยานี้มีชื่อสามัญว่าอะไร

- ยานี้มีชื่อสามัญว่าสารสกัดหญ้าดอกขาว (*Cyanthillium cinereum* (L.) H. Rob ชื่อพ้อง *Vernonia cinerea* (L.) Less.) เป็นยาจากสมุนไพรช่วยลดความอยากบุหรี่

1.2 ยานี้ใช้เพื่ออะไร

- ยานี้ใช้เพื่อลดความอยากบุหรี่

2. ข้อควรระวังก่อนใช้ยา

2.1 ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร

- เคยแพ้ยานี้ หรือส่วนประกอบของยา

2.2 ข้อควรระวังเมื่อใช้ยานี้หากท่านมีภาวะต่อไปนี้

- โรคหัวใจ และโรคไต เนื่องจากยาหญ้าดอกขาว มีโพแทสเซียมสูง
- ตั้งครรภ์หรือวางแผนจะตั้งครรภ์ เพราะอาจจะทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อทารก

3. วิธีใช้ยา

3.1 ขนาดและวิธีใช้ควรใช้ยาตามคำแนะนำของแพทย์หรือเภสัชกรเพราะขนาดและระยะเวลาในการใช้ยานี้ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรค

- อมยาครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารเข้ากลางวัน เย็น

3.2 หากลืมกินยาควรทำอย่างไร

- -

3.3 ถ้ากินยานี้เกินขนาดที่แนะนำควรทำอย่างไร

- ให้สังเกตอาการอย่างใกล้ชิด หากมีอาการผิดปกติที่รุนแรงให้รีบนำส่งโรงพยาบาลทันที

4. ข้อควรปฏิบัติระหว่างใช้ยา

- หากมีอาการอยากบุหรี่ ควรกินผลไม้ที่มีวิตามินซีเช่น มะนาว เพราะมะนาวช่วยลดอาการเปรี้ยวปาก จากการขาดสารนิโคตินในร่างกายได้

5. อันตรายที่อาจเกิดจากยา

5.1 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที

- บวมที่ใบหน้าเปลือกตา ริมฝีปาก ลมพิษ
- หน้ามืดเป็นลม แน่นหน้าอกหายใจลำบาก
- ผื่นแดงตุ่มพองผิวหนังหลุดลอก มีจ้ำตามผิวหนังหรือเลือดออกผิดปกติ

5.2 อาการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่ถ้ามีอาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์ทันที

- เมื่ออาหารล้นชาลิ้นไม่รับรส ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียนหน้ามืด เวียนหัว ใจสั่น

6. ควรเก็บยานี้อย่างไร

- เก็บไว้ในภาชนะบรรจุเดิมตามที่ได้รับมา
- เก็บยาในที่แห้งอย่าให้โดนแสงโดยตรง โดยทั่วไปควรเก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส ไม่เก็บยาในที่ร้อนหรือชื้น เช่น ในรถห้องน้ำ ห้องครัว
- เก็บยาให้พ้นมือเด็ก

ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย บริษัท เกรทเตอร์ ฟาร์มา จำกัด

เอกสารนี้ปรับปรุงครั้งล่าสุดเมื่อ 25 กรกฎาคม 2560

เอกสารนี้เป็นข้อมูลโดยย่อ
หากมีข้อสงสัยให้ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร