

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในปัจจุบันการตรวจสอบคุณภาพผลิตภัณฑ์ สามารถกำหนดคุณภาพ หรือเกรดของสารเคมี และยา ได้ ซึ่งจะขึ้นอยู่กับมาตรฐานที่นำมาใช้ในการทดสอบ หากมีมาตรฐานอ้างอิงคุณภาพที่เหมาะสมย่อมเป็น ประโยชน์ต่อการควบคุมคุณภาพของสารเคมี และยา ให้เป็นไปตามเป้าหมายที่คาดหวัง

2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

2.1.1 ส่วนประกอบภายในเอกสาร Standard specification for reagent

ภายในมาตรฐานต่าง ๆ จะประกอบไปด้วย

2.1.1.1 ส่วนแนะนำหนังสือ ส่วนแนะนำหนังสือประกอบด้วยคำนำ (Preface) บทนำ (Introduction) ซึ่งอธิบาย หน้าที่ของกรรมการที่จัดทำหนังสือและข้อสังเกตทั่วไปสำหรับผู้ใช้น้ำหนังสือ

2.1.1.2 โมนอกราฟ (Monograph) คือรายละเอียดของข้อกำหนดต่าง ๆ (specification) ของสารเคมีแต่ละตัว รายละเอียดโมนอกราฟแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนแรกเป็นข้อมูลทั่วไปของ สารเคมี เพื่อให้ผู้ใช้หนังสือทราบ ส่วนที่สองเป็นข้อกำหนดที่ตัวยานั้น ๆ ต้องมีหรืออยู่ในช่วงที่กำหนด

2.1.1.3 ส่วนแนบท้ายหรือภาคผนวก (Appendices/ Index) ประกอบด้วยรายละเอียด ของหัวข้อต่าง ๆ เพื่อให้ผู้ใช้หนังสือทราบหรือนำไปใช้เพื่อทดสอบในหัวข้อกำหนดต่าง ๆ ตามโมนอกราฟ เช่น วิธีทั่วไปในการทดสอบทางกายภาพ (Physical tests) ทางเคมี (Chemical tests) วิธีวิเคราะห์หา ปริมาณพารามิเตอร์ต่าง ๆ และการเตรียม

ประโยชน์ของการค้นหาข้อมูลจาก Standard specification for reagent

1. ทำให้ทราบถึงคุณสมบัติทางกายภาพ ข้อกำหนดของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ในสารเคมี
2. ทำให้ทราบถึงข้อกำหนดของปริมาณพารามิเตอร์ต่าง ๆ และวิธีการทดสอบพารามิเตอร์ต่าง ๆ
3. ช่วยควบคุมคุณภาพของสาร

2.1.2 ข้อกำหนดในโมนอกราฟ

2.1.2.1 ชื่อสารเคมี (Title) ประกอบด้วยชื่อสารเคมีตามระบบสากล (IUPAC) ชื่อสามัญ (Common name) ชื่อพ้อง หรือชื่ออื่น ๆ ที่นิยมใช้เรียกยานั้น (Synonym or other names) สิทธิบัตร สารเคมี ซึ่งเป็นหมายเลขประจำตัวของสารเคมีที่จดทะเบียนไว้ (CAS registry number) สูตรโครงสร้าง (Graphic formula) สูตรโมเลกุล (Molecular formula) และน้ำหนักโมเลกุล (Molecular weight)

2.1.2.2 ข้อกำหนด (Specification) จะประกอบไปด้วย

- **ลักษณะทั่วไป (Description)** หัวข้อนี้อธิบายเกี่ยวกับลักษณะทางกายภาพทั่วไปของสาร เช่น ลักษณะ รูปร่าง สีความสามารถในการละลาย (Solubility) ระบุถึงการละลายของสารในน้ำ หรือตัวทำละลายที่ใช้
- **ความบริสุทธิ์ (Assay)** บอกถึงความบริสุทธิ์ของสารเคมี โดยจะมีข้อกำหนดระบุเป็นร้อยละ (%)
- **สารปนเปื้อน (Impurity)** เป็นสารที่อาจปนมากับสารเคมีหรือสารในขั้นตอนตั้งแต่เริ่มสังเคราะห์ การแยก การสกัดโดยจะมีข้อกำหนดให้ไม่เกินค่าที่ระบุเป็นร้อยละ (%)
- **วิธีการทดสอบ (Methods of test)** เป็นการอธิบายวิธีการทดสอบหาปริมาณ Assay และ และพารามิเตอร์อื่น ๆ ที่ระบุไว้ในข้อกำหนด

256 Part 4: Monographs for Reagent Chemicals

Chromium Potassium Sulfate Dodecahydrate

Chromium(III) Potassium Sulfate Dodecahydrate
 $\text{CrK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ Formula Wt 499.40 CAS No. 7788-99-0

GENERAL DESCRIPTION

Typical appearance: violet solid
Analytical use: preparation of chromium standard solutions
Change in state (approximate): melting point, 89 °C
Aqueous solubility: 20 g in 100 mL cold water

SPECIFICATIONS

Assay	98.0–102.0% as $\text{CrK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$
	<i>Maximum Allowable</i>
Insoluble matter	0.01%
Chloride (Cl)	0.002%
Aluminum (Al)	0.02%
Iron (Fe)	0.01%
Ammonium (NH_4)	0.01%
Heavy metals (as Pb)	0.01%

TESTS

Assay. (By iodometric titration for oxidative capacity of Cr^{VI}). Weigh accurately about 0.65 g, and transfer to a 500-mL iodine flask with 50 mL of water. Add 5 mL of 30% hydrogen peroxide and 15 mL of 10% sodium hydroxide reagent solution. Dilute with 100 mL of water, and boil until the solution color is yellow. Add dropwise 5 mL of 5% aqueous nickel sulfate hexahydrate solution. When the vigorous evolution of oxygen has ceased, boil for 3 min and cool. Add 1.0 g of potassium iodide and 5 mL each of phosphoric and hydrochloric acids. Mix well, and titrate the liberated iodine with 0.1 N sodium thiosulfate, adding 3 mL of starch indicator solution near the end of the titration. One milliliter of 0.1 N sodium thiosulfate corresponds to 0.01665 g of $\text{CrK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$.

$$\% \text{CrK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O} = \frac{(\text{mL} \times \text{N Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) \times 16.65}{\text{Sample wt (g)}}$$

Insoluble Matter. (Page 25). Use 10 g dissolved in 100 mL of water.

Chloride. Dissolve 1.0 g in 10 mL of water, heat the solution to boiling, and add 2 mL of ammonium hydroxide to the hot, constantly stirred solution. Boil gently to expel excess ammonia, filter through a small chloride-free filter, wash with hot water until the volume of filtrate and washings is about 45 mL, dilute with water to 50 mL, and mix. To 25 mL of this solution, add 1.5 mL of nitric acid and 1 mL of silver nitrate reagent solution. Any turbidity should not exceed that produced by 0.01 mg of chloride ion (Cl) in an equal volume of solution containing the quantities of reagents used in the test.

รูปที่ 2.1 โมโนกราฟของ Acetaldehyde

ที่มา: American Chemical Society Specification., 2006

2.1.3 มาตรฐานต่าง ๆ ที่ใช้การตรวจสอบคุณภาพผลิตภัณฑ์ของสารเคมี และยา

- American Chemical Society (ACS) สมาคมวิทยาศาสตร์ของประเทศสหรัฐอเมริกา ที่สนับสนุนการค้นคว้าทางด้านเคมี

- British Pharmacopoeia (BP) มาตรฐานตำรายาของประเทศอังกฤษ

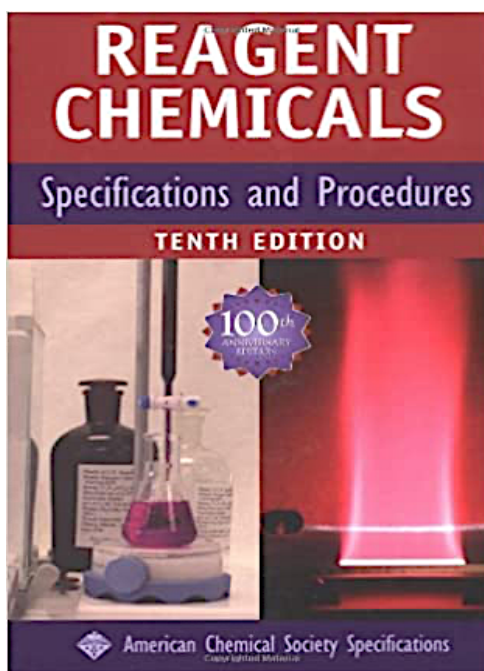
- European Pharmacopoeia (EP หรือ Ph Eur.) มาตรฐานตำรายาของสหภาพยุโรป

- Pharmacopoeia and National Formulary (USP-NF) มาตรฐานตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา

- Japanese Pharmacopoeia (JP) มาตรฐานตำรายาของประเทศญี่ปุ่น

2.1.3.1 The American Chemical Society (ACS)

The American chemical society เป็นองค์กรแห่งเดียวในโลกที่จัดทำข้อกำหนด และพัฒนาวิธีการทดสอบเพื่อตรวจวัดความบริสุทธิ์ของสารเคมีที่ใช้วิเคราะห์ ในเล่มจะประกอบด้วย ข้อกำหนด (Specification) ความบริสุทธิ์ของสารเคมีมากถึง 500 ชนิด สมบัติทางกายภาพ และวิธีที่ใช้วิเคราะห์สารเคมี

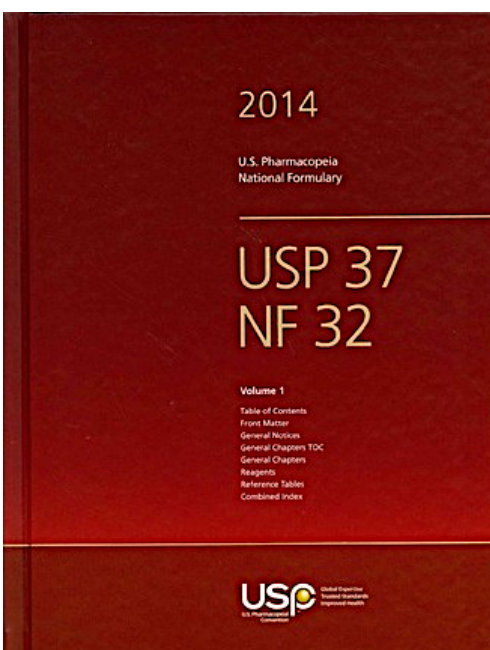


รูปที่ 2.2 หนังสือ Reagent chemical specification and procedure

ที่มา: American Chemical Society Specification., 2006

2.1.3.2 United States Pharmacopeia (USP)

เภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา (United States Pharmacopeia หรือย่อว่า USP) คือ องค์กรด้านวิทยาศาสตร์ที่ไม่ใช่หน่วยงานรัฐ มีหน้าที่กำหนดมาตรฐานสาธารณสุขสำหรับยา และผลิตภัณฑ์ยาในสหรัฐอเมริกาอย่างเป็นทางการ มาตรฐานนี้รวมถึงคุณลักษณะ การออกฤทธิ์ คุณภาพ และความบริสุทธิ์ของสารที่ผลิต จัดจำหน่าย และบริโภคในสหรัฐอเมริกา มาตรฐานยา USP ยังมีใช้ในประเทศต่าง ๆ มากกว่า 140 ประเทศ และมีผลบังคับใช้ในสหรัฐอเมริกาโดยองค์การอาหารและยา (FDA)



รูปที่ 2.3 หนังสือ United States Pharmacopeia (USP)

ที่มา: United States Pharmacopeia - National Formulary., 2014

ตำรายาของสหรัฐอเมริกา หรือ The United States Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF) มีลักษณะของการรวมหนังสือ 2 เล่มเข้าไว้ด้วยกัน โดย เล่มที่ 1 คือ USP ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับมาตรฐานของวัตถุดิบตัวยาสัญญ เภสัชภัณฑ์ และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และเล่มที่ 2 คือ NF ซึ่งจะกล่าวถึงมาตรฐานของสารปรุงแต่งที่ใช้ในเภสัชภัณฑ์ โดยในแต่ละส่วนจะเรียงลำดับ monograph ตามตัวอักษร USP-NF จะมีการตีพิมพ์ฉบับเต็มปีละ 1 ครั้ง ในช่วงเดือน พฤศจิกายน และจะมีผลบังคับใช้เป็นการในเดือนพฤษภาคม ของปีถัดมา และในระหว่างปีจะมีการออกฉบับเพิ่มเติม หรือ supplement จำนวน 2 ฉบับ ในช่วงเดือนกุมภาพันธ์และมิถุนายน โดยจะมีผลเป็นการในเดือนสิงหาคมและธันวาคมตามลำดับ รวมถึงเอกสารเพิ่มเติมซึ่งเผยแพร่บนเว็บไซต์ ได้แก่ Interim Revision Announcements หรือ IRAs ซึ่งจะเผยแพร่ และมีผลเป็นการในเดือนมกราคม มีนาคม พฤษภาคม กรกฎาคม

กันยายน และพฤศจิกายน และ revision bulletins ซึ่งเผยแพร่เป็นประจำทุกเดือนโดยเนื้อหาที่ปรากฏใน supplements, IRAs, และ revision bulletins จะถูกรวบรวมไปตีพิมพ์ใน USP-NF ฉบับเต็ม ฉบับถัดไป ซึ่งฉบับปัจจุบันคือ USP41-NF36 ตีพิมพ์ในเดือนพฤศจิกายน ปี ค.ศ. 2017 และมีผลบังคับใช้เป็นทางการในเดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2018 นอกจากนี้ยังมีบทความและข้อมูลอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับ USP-NF ที่น่าสนใจซึ่งสามารถเข้าถึงได้บนเว็บไซต์ของ USP เช่น

- Errata เป็นรายการข้อแก้ไขข้อความ หรือเนื้อหาที่พิมพ์ผิด หรือมีข้อผิดพลาดใน USP
- Pharmacopeial forum เป็นร่างบทความที่จะเพิ่มเติมลงใน USP-NF เปิดให้สาธารณะได้เข้ามาให้บทวนและให้ความเห็น หากไม่มีข้อแก้ไขใดก็จะถูกนำไปตีพิมพ์ในฉบับที่เป็นทางการต่อไป
- Chromatographic column เป็นข้อมูลเสริมเกี่ยวกับตราสินค้า รุ่น และขนาดของคอลัมน์ ที่ใช้ในแต่ละหัวข้อทดสอบของแต่ละ monograph

2.1.3.3 European pharmacopoeia (Ph.Eur)



รูปที่ 2.4 หนังสือ European pharmacopoeia

ที่มา: European pharmacopoeia., 2014

ตำรายาของสหภาพยุโรป (European Pharmacopoeia; Ph.Eur) มีความคล้ายคลึงกับ BP มาก เนื้อหาส่วนใหญ่ที่ปรากฏใน Ph.Eur จะพบใน BP แต่เนื้อหาบางส่วนที่ปรากฏใน BP อาจไม่พบใน Ph.Eur เช่น หัวข้อทดสอบบางอย่าง และ monograph ของผลิตภัณฑ์ยา เนื่องจาก

ปัจจุบัน Ph.Eur จะกล่าวถึง monograph ของวัตถุบิตัวยาสำคัญเท่านั้น Ph.Eur นั้นจะมีการตีพิมพ์ทุก 3 ปี ในเดือนกรกฎาคม และมีผลเป็นทางการในเดือนมกราคมของปีถัดไป ซึ่งฉบับปัจจุบันคือ ฉบับตีพิมพ์ครั้งที่ 9 ตีพิมพ์ในเดือนกรกฎาคม ปี ค.ศ. 2016 และเริ่มมีผลเป็นทางการในเดือนมกราคมปี ค.ศ.2017 อย่างไรก็ตามจะมีการตีพิมพ์ฉบับเพิ่มเติมในเดือนเมษายน กรกฎาคม และมกราคมของทุกปี

2.1.3.4 British Pharmacopoeia (BP)



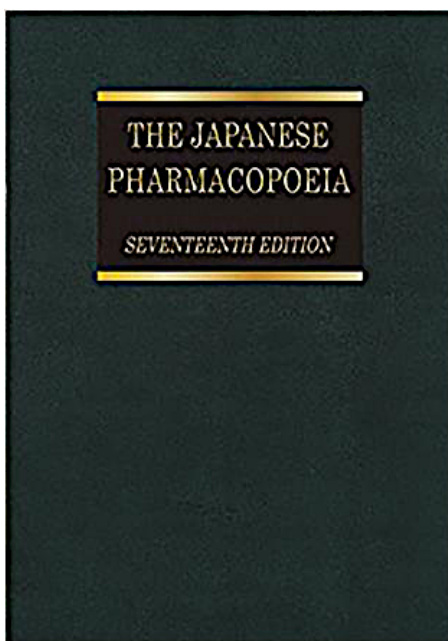
รูปที่ 2.5 หนังสือ British Pharmacopoeia 2009

ที่มา: British Pharmacopoeia., 2009

เป็นเอกสารตำรับที่ให้ข้อมูลของสารที่ใช้ผลิตยา และผลิตภัณฑ์ทางยาเกี่ยวกับ สูตรโมเลกุล (Molecule formular) สูตรโครงสร้าง (Structural formular) น้ำหนักโมเลกุล (Molecular weight) คุณสมบัติทางกายภาพ และทางเคมี (Physical and chemical characteristics) การจัดจำแนก (Identification) ความสามารถในการละลาย (Solubility) การวิเคราะห์ (Analysis) การเก็บรักษา (Storage) ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (Actions) ประโยชน์การนำไปใช้ (Uses) และรูปแบบยาที่เตรียมได้ (Preparations) BP จะมีการแยกส่วน monograph ของวัตถุบิตัวยาสำคัญ และ monograph ของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งแตกต่างจาก USP นอกจากนี้ BP ยังรวบรวมข้อมูล monograph ของ Ph.Eur. ไว้ด้วย โดย BP จะมีการตีพิมพ์ทุกปี

2.1.3.5 Japanese Pharmacopoeia (JP)

เภสัชตำรับของญี่ปุ่น (JP) เป็นเอกสารอย่างเป็นทางการที่กำหนดคุณสมบัติเกณฑ์และวิธีการทดสอบมาตรฐานที่จำเป็น เพื่อรับรองคุณภาพของยาในประเทศญี่ปุ่นอย่างถูกต้อง



รูปที่ 2.6 หนังสือ The Japanese Pharmacopoeia 17thed.

ที่มา: Japanese Pharmacopoeia., 2016

2.1.4 เกรดของสารเคมี

การตรวจสอบคุณภาพผลิตภัณฑ์ของแต่ละมาตรฐานจะมีข้อกำหนด (Specification) ต่างกัน ซึ่งข้อกำหนดนี้จะสามารถกำหนดคุณภาพ หรือเกรดของสารเคมีได้ ซึ่งเกรดของสารเคมี สามารถแบ่งได้หลายระดับ เช่น

- **ACS certified grade** มีคุณภาพตามมาตรฐานตาม American Chemical Society ใช้ในห้องปฏิบัติการโดยทั่วไป

- **Primary standard grade** มีคุณภาพสูงใช้ในการเตรียมสารละลายมาตรฐาน

- **Reagent grade** มีคุณภาพสูง มีมาตรฐานเทียบเท่า ACS certified grade

- **Practical or Purified grade** มีสิ่งเจือปนบ้าง มักใช้เฉพาะงานทาง การศึกษาและงานทางอนินทรีย์เคมี (Inorganic chemical)

- **Commercial or Technical grade** นิยมใช้ในงานทางอุตสาหกรรม

สารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการมีคุณภาพแตกต่างกันขึ้นอยู่กับจุดมุ่งหมายการใช้งาน ว่าจำเป็นต้องใช้ความบริสุทธิ์ของสารนั้น ๆ ระดับใด การเลือกใช้สารเคมีที่ถูกต้องทำให้ห้องปฏิบัติการสามารถประหยัดค่าใช้จ่าย โดยที่ผลการทดสอบยังมีความถูกต้อง สารเคมีที่ใช้มีเกรดต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1. Technical or Commercial grade สารเคมีชนิดนี้มีความบริสุทธิ์ไม่สูง ใช้สำหรับงานที่สารมลทินไม่มีผลกระทบต่องาน เช่น สารละลายที่ใช้สำหรับทำความสะอาดเครื่องแก้ว อุปกรณ์ และสารดูดความชื้น สารละลายดักจับไอสารกัดกร่อน เป็นต้น

2. USP grade สารเคมีชนิดนี้เป็นสารเคมีที่มีคุณภาพตามมาตรฐาน United States Pharmacopoeia มีความบริสุทธิ์สูง ใช้สำหรับการวิเคราะห์ทดสอบด้านอาหาร ยา เครื่องสำอาง และการทดสอบที่ระบุเกรดสารเป็น USP grade

3. Reagent grade เป็นสารเคมีที่มีคุณภาพตามมาตรฐานของ Reagent Chemical Committee of the American Chemical Society (ACS) มีข้อมูลแสดงปริมาณสารสูงสุด และสารปนเปื้อนสูงสุด (maximum limits of impurity) บนฉลากข้างภาชนะบรรจุชัดเจน

4. Primary standard grade เป็นสารเคมีที่มีความบริสุทธิ์สูง มีสมบัติเป็นสารมาตรฐานปฐมภูมิ มีใบรับรองแสดงผลการวิเคราะห์ (Certificated of Analysis: COA) ที่แสดงรายละเอียดของสารปนเปื้อนอย่างชัดเจน ใช้เป็นสารมาตรฐานสำหรับการวิเคราะห์ทดสอบทางเคมี และสารมาตรฐานสำหรับการวิเคราะห์โดยใช้เครื่องมือ (working standard)