

การทดสอบความปราศจากเชื้อของสารละลายผสมผงยาฉีดแกนไซโคลเวียร์

เพ็ญนภา ม่วงศรี ภ.ม., สุพิชชา พรหมจิม ภ.บ., พรศรี อิงเจริญสุนทร ภ.ม.

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี 420/8 ถนนราชวิถี แขวงพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Sterility Test of Reconstituted Ganciclovir Solution for Injection

Pennapa Muangsri, M.Pharm, Suphitcha Phromchim, Pharm.D.,

Pornsri Ingcharoensunthorn, M.Pharm

Queen Sirikit National Institute of Child Health, 420/8, Ratchawithi Rd.,

Thung Phaya thai, Ratchathewi, Bangkok, 10400, Thailand

Corresponding Author: Suphitcha Phromchim (E-mail: Suphitchap.97@gmail.com)

(Received: 1 March, 2025; Revised: 25 May, 2025; Accepted: 9 October, 2025)

Abstract

Background: Ganciclovir is an antiviral medication used to treat and prevent of cytomegalovirus (CMV) infection. The manufacturer recommended using it within 24 hours after dilution to reduce the risk of bacterial contamination. However, the dosage used for infant with infection at the Queen Sirikit National Institute of Child Health involves small amounts of the drug, resulting in a large amount of leftover medication. Therefore, a study was conducted to examine the stability of the drug after dilution to extend its shelf life and reduce the loss of drug value. **Objective:** To study the sterility of the preparation of ganciclovir injection at concentration 5 mg/ml **Method:** This is an experimental study preparing in a negative pressure isolator inside a cleanroom. Ganciclovir 500 mg was dissolved in 10 ml of sterile water for injection, then further diluted in normal saline for injection up to 100 ml final concentration of 5 mg/ml. The solution was stored in polypropylene bags, sealed with parafilm, and in polypropylene syringes placed in sterile peel pouches. It was stored at temperature 2-8 °C. Sterility was tested using the direct inoculation method, the pH of the solution was measured with a pH meter, and the physical stability was observed visually on days 0, 7, 14, 21, 28, and 35 after preparation. **Result:** The ganciclovir injection at concentration 5 mg/ml in normal saline solution (NSS) remained free from bacterial, yeast, and mold growth over the 35 days period. The pH value ranged from 10.10 to 10.19, and the physical appearance did not change from the freshly prepared solution. **Conclusion:** The ganciclovir injection at concentration 5 mg/ml in NSS was prepared in a negative pressure isolator, set up inside a cleanroom. The solution was stored at temperature 2-8°C in a polypropylene bags or syringe, remaining sterile for at least 35 days.

Keywords: Ganciclovir injection, Sterility test

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: Ganciclovir เป็นยาต้านไวรัสใช้รักษาและป้องกันโรคที่เกิดจากเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ในเอกสารกำกับยาแนะนำให้ใช้ภายใน 24 ชั่วโมง หลังเจือจางเพื่อลดความเสี่ยงในการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรีย แต่ขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยทารกที่ติดเชื้อ ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ใช้ยาจำนวนน้อย ทำให้มียาเหลือทิ้งเป็นจำนวนมาก จึงทำการศึกษาความคงตัวของยาหลังเจือจางเพื่อเพิ่มอายุยา ลดการสูญเสียมูลค่ายา **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความปราศจากเชื้อของการเตรียมยาฉีด ganciclovir ที่ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร **วิธีการ:** เป็นการวิจัยเชิงทดลอง เตรียมยาในตู้ปลอดเชื้อ ความดันลบ ตั้งภายในห้องคลีนรูมความดันลบ โดยละลาย

ผงยาฉีด ganciclovir 500 มิลลิกรัม ด้วย sterile water for injection (SWI) 10 มิลลิตร นำไปเจือจางด้วย normal saline solution (NSS) และปรับปริมาตรจนครบ 100 มิลลิตร ได้ความเข้มข้นหลังเจือจาง 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิตร เก็บในขวดน้ำเกลือ polypropylene ปิดจุกยางด้วย parafilm และเก็บในกระบอกฉีดยา polypropylene ขนาด 1.5 มิลลิตร บรรจุในซองปราศจากเชื้อ peel pouch เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 °C ทดสอบความปราศจากเชื้อด้วยวิธี direct inoculation method วัดค่าความเป็นกรด-ด่างของสารละลายด้วยเครื่อง pH meter และสังเกตความคงตัวทางกายภาพด้วยตาเปล่า วันที่ 0, 7, 14, 21, 28, 35 หลังเตรียมยา ผล: สารละลายยาฉีด ganciclovir ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิตร เจือจางใน NSS ตลอดระยะเวลา 35 วัน ไม่พบการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย ยีสต์และรา มีค่า pH อยู่ในช่วง 10.10-10.19 ลักษณะทางกายภาพไม่เปลี่ยนแปลงไปจากสารละลายที่เตรียมใหม่ สรุป: สารละลายยาฉีด ganciclovir ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิตร เจือจางใน NSS เตรียมในสภาพแวดล้อมแบบปิดในตู้ปลอดเชื้อ เก็บสารละลายในขวดน้ำเกลือหรือในกระบอกฉีดยา และการเก็บรักษาในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 °C ยังมีความปราศจากเชื้ออย่างน้อย 35 วัน

คำสำคัญ: ยาฉีดแกนโซโคลเวีย, การทดสอบความปราศจากเชื้อ

Unna (Introduction)

Ganciclovir เป็นยาต้านไวรัส (antiviral agent) ที่ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการจับของ deoxyguanosine triphosphate ที่ DNA polymerase ของไวรัส ทำให้ไวรัสไม่สามารถสังเคราะห์ DNA ได้ มีข้อบ่งใช้ในรักษาการติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) เช่น การติดเชื้อแต่กำเนิดของทารก (congenital CMV infection) และการติดเชื้อบริเวณตา (CMV retinitis)¹ รูปแบบยาที่มีในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี เป็นยาฉีดทางหลอดเลือดดำขนาดบรรจุ ganciclovir 500 มิลลิกรัม ข้อมูลจาก United States Pharmacopeia 41-the National Formulary 36 (USP41-NF36) ระบุว่า ganciclovir 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิตร มีค่า pH อยู่ในช่วง 10.8-11.4² ตัวยามีคุณสมบัติเป็น teratogenic effect ดังนั้นผู้เตรียมจึงไม่ควรสัมผัสยาโดยตรงโดยเฉพาะหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร การเตรียมยาจึงต้องทำที่ห้องผสมยาเคมีบำบัด

ข้อมูลความคงตัวของยาและระยะเวลาเก็บรักษายา ganciclovir 500 มิลลิกรัม เมื่อใช้ตัวทำละลายเป็น sterile water for injection (SWI) ปริมาตร 10 มิลลิตร แล้ว

นำไปเจือจางต่อด้วย 5% dextrose in water (D5W) หรือ normal saline solution (NSS) จนได้ความเข้มข้นสุดท้ายไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิตร โดยหลังจากละลายยาด้วย SWI สารละลายมีความคงตัว 12 ชั่วโมง เก็บรักษาที่อุณหภูมิห้อง 20-25 °C และหลังจากเจือจางยาต่อด้วย D5W หรือ NSS ควรเก็บในตู้เย็นและใช้ภายใน 24 ชั่วโมง¹ อย่างไรก็ตามยังพบข้อมูลการศึกษาที่ต่างออกไป เช่น ข้อมูลจากเอกสารกำกับยา Cytovene[®] ระบุว่าหลังจากละลายยาด้วย SWI และเจือจางยาต่อด้วย NSS ซึ่งบรรจุในขวด polyvinyl chloride (PVC) เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 5 °C ยังคงมีความคงตัวทางกายภาพและความคงตัวทางเคมีเป็นเวลา 14 วัน³ และมีการศึกษาความคงตัวของยาฉีด ganciclovir หลังเจือจางด้วย NSS หรือ D5W ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิตร และ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิตร เมื่อเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 4 °C และ -20 °C ผลการวิเคราะห์ด้วย High Performance Liquid Chromatography (HPLC) พบว่าสารละลายมีความคงตัว 35 วัน⁴ และข้อมูลจาก Handbook on injectable drug ระบุข้อมูลความคงตัวหลังเจือจางด้วย NSS หรือ D5W ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิตร และ 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิตร เมื่อเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 4, 5 และ 25 °C พบว่าสารละลายมีความคงตัว 35 วัน⁵ จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าหลังละลายและเจือจางยา ganciclovir ด้วย NSS แล้วน่าจะมีความคงตัวและสามารถเก็บรักษาได้นานกว่า 24 ชั่วโมง

การทดสอบความปราศจากเชื้อ เนื่องจากระยะเวลาการเก็บรักษาตามเอกสารกำกับยานำมาแนะนำให้ใช้ภายใน 24 ชั่วโมง เพื่อลดความเสี่ยงในการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรีย แต่ขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วยทารกที่ติดเชื้อ congenital CMV มีขนาด 6 mg/kg/dose บริหารยาทุก 12 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 14-21 วัน¹ ซึ่งปริมาณยา ganciclovir รวมที่ใช้ใน 1 วัน ค่อนข้างน้อยและมียาเหลือทิ้งหลังเจือจางแล้วเป็นจำนวนมาก ดังนั้นหากสามารถเก็บสารละลายยาได้นานกว่า 24 ชั่วโมง จะช่วยลดมูลค่ายาที่สูงสูญเสียจากการเตรียมยาฉีด ganciclovir การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบความปราศจากเชื้อของการเตรียมยาฉีด ganciclovir ที่ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิตร

วัตถุประสงค์และวิธีการ (Materials and Methods)

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง เพื่อทดสอบว่าการเตรียมยาฉีด ganciclovir ที่ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อ

มิลลิลิตร เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 °C ยังคงสภาพความปราศจากเชื้อ และสามารถเก็บรักษาได้นานกว่า 7 วันหรือไม่ขึ้นตอนการทดสอบความปราศจากเชื้อเริ่มจากการเตรียมยาฉีด ganciclovir ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เจือจางใน NSS ด้วยวิธีการเตรียมในสภาพแวดล้อมแบบปิดในตู้ปลอดเชื้อแรงดันลบ (Isolator: negative pressure EC GMP Grade A (ISO class 5)) ตั้งอยู่ภายในห้องสะอาดแรงดันลบ (cleanroom: negative pressure (ISO class 7)) สารละลายที่ได้บรรจุในกระบอกฉีดยาปราศจากเชื้อแบบใช้ครั้งเดียว (sterile disposable syringe) ปิดปลายกระบอกฉีดยา tip ด้วยเข็มฉีดยาปราศจากเชื้อ (sterile needle) ใส่ในซองปราศจากเชื้อ peel pouch เก็บรักษาในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 °C การทดสอบความปราศจากเชื้อใช้วิธี direct inoculation method โดยใช้อาหารเลี้ยงเชื้อ 3 ชนิด คือ Fluid Thioglycollate Medium (FTM), MacConkey agar และ Tryptic Soy Blood agar การทดสอบค่าความเป็นกรด-ด่าง ใช้เครื่อง pH meter การวิเคราะห์ความคงตัวทางกายภาพใช้การพิจารณาด้วยตาเปล่า กระบวนการวิจัยประกอบด้วย การทดสอบ 3 ด้าน ได้แก่ 1) การทดสอบความปราศจากเชื้อ 2) การทดสอบความเป็นกรด-ด่าง 3) การวิเคราะห์ความคงตัวทางกายภาพ ซึ่งขั้นตอนทั้งหมดทำที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ในระหว่างวันที่ 10 กันยายน 2567 - 30 มิถุนายน 2568 การวิจัยนี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี เลขที่ 094/2567 รับรอง ณ วันที่ 10 กันยายน 2567

วิธีการวิจัย

การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตรของ LILAF. KNUDSEN ซึ่งเป็นสูตรการคำนวณสำหรับกรณีทราบขนาดของประชากร⁶

$$\text{Prob. of accept} = \frac{(N - d)! (N - n)!}{(N - n - d)! N!}$$

กำหนดค่า

N = lot size

n = sample size

! = factorial

d = number of defects in the lot กำหนดที่ 5

Prob. of accept = Probability of accepting the lot โดยกำหนดค่าที่ 0.5

แทนค่าในสูตร N = 28 ขนาดประชากรจากการเตรียมยา ganciclovir 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

ใน NSS 1 ขวด (100 มิลลิลิตร) วันละ 2 กระบอก ฉีดยา ระยะเวลา 14 วัน เป็นจำนวน 28 กระบอก ฉีดยา

$$0.5 = \frac{(28 - 5)! (28 - n)!}{(28 - n - 5)! 28!}$$

n = 3 กระบอก ฉีดยา

สรุปขนาดตัวอย่างที่ได้จากการคำนวณ คือ 3 กระบอก ฉีดยา

การเตรียมตัวอย่างสารละลายยาฉีด ganciclovir 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร สำหรับทดสอบ

1. นำยาฉีด ganciclovir sodium 500 มิลลิกรัม ยี่ห้อ ganciclovir sodium for injection[®]

บริษัทผู้ผลิต Hainan Poly Pharm co., LTD บริษัทผู้รับอนุญาตในประเทศไทย ห้างหุ้นส่วนจำกัดมิถุนายนพาร์มาซี เจือจางด้วย NSS ซึ่งบรรจุในขวดน้ำเกลือ polypropylene

2. เตรียมสารละลายยาในตู้ปลอดเชื้อระบบปิดแรงดันลบ Isolator: negative pressure EC GMP Grade A (ISO class 5) ตั้งภายในห้องสะอาดแรงดันลบ (cleanroom: negative pressure (ISO class 7)) โดยละลายผงยาฉีด ganciclovir 500 มิลลิกรัม ด้วย SWI ปริมาณ 10 มิลลิลิตร นำไปเจือจางต่อในขวดน้ำเกลือ polypropylene ด้วย NSS และปรับปริมาตรจนครบ 100 มิลลิลิตร จนได้ความเข้มข้นหลังเจือจาง 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

3. บรรจุตัวอย่างปริมาตร 1.5 มิลลิลิตร ใส่ในกระบอก ฉีดยา เก็บตัวอย่างทั้งหมด 6 กระบอก (สำหรับตัวอย่างที่เก็บจากกระบอกฉีดยา) แล้วเขียนระบุวันส่งตรวจข้างกระบอก ฉีดยา นำไปบรรจุด้วยซองปราศจากเชื้อ เก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 °C เพื่อเตรียมส่งเพาะเชื้อตามวันที่ 0, 7, 14, 21, 28, 35 และการเก็บตัวอย่างจากขวดน้ำเกลือ polypropylene ที่ปิดจุกยางด้วย parafilm ก่อนนำไปเก็บรักษาในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 °C ในวันที่ส่งเพาะเชื้อแบ่งบรรจุตัวอย่าง 1.5 มิลลิลิตร ใส่ในกระบอกฉีดยาแล้วบรรจุด้วยซองปราศจากเชื้อ ดังแผนผังที่ 1

การทดสอบความปราศจากเชื้อ

การทดสอบความปราศจากเชื้อใช้วิธี direct inoculation method โดยใช้อาหารเลี้ยงเชื้อ 3 ชนิด ได้แก่ Fluid Thioglycollate Medium (FTM) สำหรับทดสอบหาเชื้อ aerobic bacteria และ anaerobic bacteria อาหารเลี้ยงเชื้อ MacConkey agar สำหรับทดสอบเชื้อแบคทีเรีย

แกรมลบ และ Tryptic Soy Blood Agar สำหรับทดสอบหาเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและแกรมบวก โดยนำไปบ่มในตู้ควบคุมอุณหภูมิ (incubation) ที่อุณหภูมิ 35 °C นาน 24 ชั่วโมง แล้วอ่านผลความปราศจากเชื้อ ที่เวลา 24 และ 48 ชั่วโมง

การควบคุมคุณภาพอาหารเลี้ยงเชื้อ โดยทดสอบความปราศจากเชื้อของอาหารเลี้ยงเชื้อทั้ง 3 ชนิด ก่อนการทดสอบตัวอย่าง โดยการสุมอาหารเลี้ยงเชื้อปริมาณ 10% จากจำนวนที่เตรียม นำเข้า incubator ที่อุณหภูมิ 35 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และทดสอบคุณภาพอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้เป็น positive control โดยใช้เชื้อมาตรฐาน (control organism) ดังตารางที่ 1

การทดสอบ negative control ทำโดยเตรียมสารละลายในรูปแบบเดียวกับสารละลายยาแต่ไม่มีตัวยา

โดยใช้ขวดน้ำเกลือ polypropylene บรรจุน้ำเกลือ NSS 90 มิลลิลิตร ผสม SWI 10 มิลลิลิตร ดูดสารละลายแบ่งส่งตรวจในกระบอกฉีดยาปราศจากเชื้อชนิดใช้แล้วทิ้งกระบอกละ 1.5 มิลลิลิตร จำนวน 6 กระบอกฉีดยา ปิดปลายกระบอกฉีดยาด้วยเข็มฉีดยาปราศจากเชื้อ แล้วใส่ในช่องปราศจากเชื้อ ปิดด้วยความร้อน เก็บรักษาในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 °C เพื่อเตรียมส่งตรวจความปราศจากเชื้อ ในวันที่ 0, 7, 14, 21, 28, 35 ส่วนที่เหลือเก็บในขวดน้ำเกลือ polypropylene ปิดจุกยางด้วย parafilm เก็บรักษาในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 °C เพื่อเตรียมดูดสารละลายส่งตรวจความปราศจากเชื้อ ในวันที่ 0, 7, 14, 21, 28, 35 เช่นเดียวกับการส่งตัวอย่าง

ตารางที่ 1 แสดงชื่อมาตรฐานที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพอาหารเลี้ยงเชื้อ⁷⁻⁹

Medium	Length of incubation	Control organism	ATCC no.	Expected results	Growth promotion test TAMC*/ TYMC**
Fluid Thioglycollate Medium (FTM)	3-7 days	<i>S. aureus</i>	25923	Growth	≤ 100 CFU
		<i>Clostridium novyi A</i>	7659	Growth	
		<i>C. perfringens</i>	13124	Growth	
		<i>P. levii</i>	29147	Growth	
		<i>Bacteroides vulgatus</i>	8482	Growth	
Tryptic Soy Sheep Blood agar	1 day	<i>S. pneumoniae</i>	6305	Growth; β-hemolysis	≤ 100 CFU
		<i>S. pyogenes</i>	19615	Growth; α-hemolysis	
		<i>S. aureus</i>	25923	Growth	
		<i>E. coli</i>	25922	Growth	
		<i>Candida albicans</i>	10231	Growth	≤ 100 CFU
MacConkey agar	1-2 days	<i>P. mirabilis</i>	12453	Colorless colony; inhibition of swarming	≤100 CFU
		<i>E.coli</i>	25922	Red colony	
		<i>S. enterica serotype Typhimurium</i>	14028	Colorless colony	
		<i>E. faecalis</i>	29212	Inhibition	

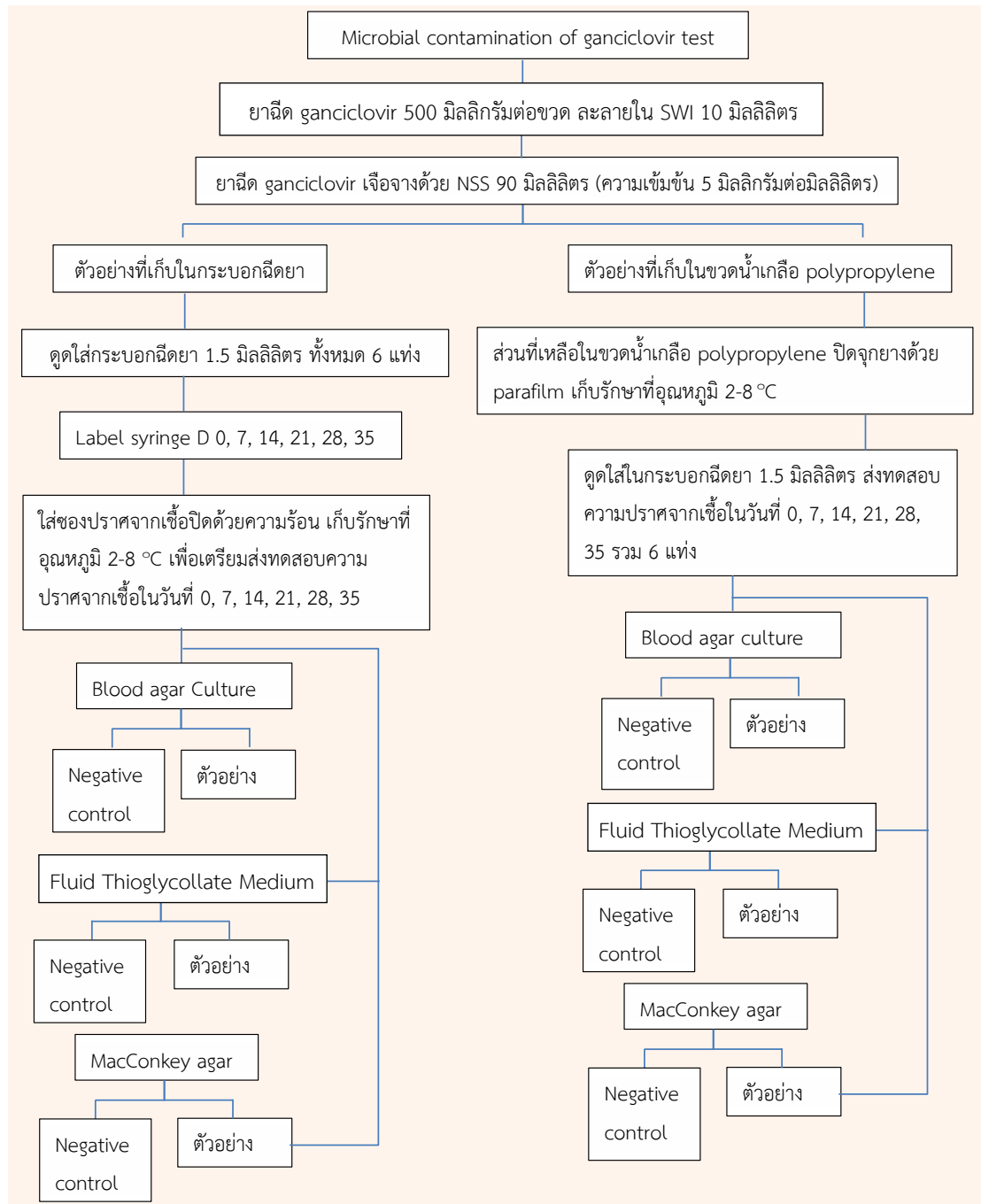
*Total aerobic microbial count (TAMC), **Total yeast and mold count (TYMC)

การทดสอบความเป็นกรด-ด่าง

การทดสอบค่าความเป็นกรด-ด่างโดยการวัดค่า pH ด้วยเครื่อง pH meter โดยบรรจุตัวอย่างยาปริมาตร 6-10 มิลลิลิตร จากขวดน้ำเกลือ polypropylene ใส่ในกระบอกฉีดยาปราศจากเชื้อ ใช้จำนวนตัวอย่างทั้งหมด 9 ชุด แล้วนำไปวัดค่า pH จำนวน 6 ครั้ง โดยส่งตรวจในวันที่ 0, 7, 14, 21, 28, 35 โดยก่อนการวัดค่า pH ของตัวอย่าง จะทดสอบความเที่ยงตรงของเครื่อง pH meter ด้วย pH buffer

การวิเคราะห์ความคงตัวทางกายภาพ

การวิเคราะห์ทางกายภาพใช้การพิจารณาด้วยตาเปล่า โดยใช้หลักการตาม Visible Particulates in Injections <790> ที่ระบุใน United States Pharmacopeia 41-the National Formulary 36 (USP41-NF36)² สังเกตความขุ่นของสารละลาย เปรียบเทียบกับสารละลายที่เตรียมใหม่



แผนผัง 1 แสดงขั้นตอนการเตรียมยา ganciclovir

ผล (Result)

ผลการทดสอบความปราศจากเชื้อโดยวิธี direct inoculation method

ไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อทั้ง 3 ชนิด จากการส่งตรวจในวันที่ 0, 7, 14, 21, 28, 35 ทั้งจากการเก็บตัวอย่างจากกระบอกฉีดยาและขวดน้ำเกลือ polypropylene (ตารางที่ 2) และจากตัวควบคุม (negative control) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 แสดงผลการเพาะเชื้อยาฉีด ganciclovir ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรใน NSS เพาะเชื้อใน Fluid Thioglycollate Medium (FTM), Tryptic Soy Blood Agar และ MacConkey agar

DAY	เกณฑ์มาตรฐาน ¹	ขวดน้ำเกลือ polypropylene			กระบอกฉีดยา		
		sample 1	sample 2	sample 3	sample 1	sample 2	sample 3
day 0	ไม่พบเชื้อ	NG	NG	NG	NG	NG	NG
day 7		NG	NG	NG	NG	NG	NG
day 14		NG	NG	NG	NG	NG	NG
day 21		NG	NG	NG	NG	NG	NG
day 28		NG	NG	NG	NG	NG	NG
day 35		NG	NG	NG	NG	NG	NG

*NG คือ negative ไม่พบเชื้อ

ตารางที่ 3 แสดงผลการเพาะเชื้อของ negative control เพาะเชื้อใน Fluid Thioglycollate Medium (FTM), Tryptic Soy Blood Agar และ MacConkey agar

DAY	เกณฑ์มาตรฐาน ¹	ขวดน้ำเกลือ polypropylene			กระบอกฉีดยา		
		FTM	Blood Agar	MacConkey	FTM	Blood Agar	MacConkey
day 0	ไม่พบเชื้อ	NG	NG	NG	NG	NG	NG
day 7		NG	NG	NG	NG	NG	NG
day 14		NG	NG	NG	NG	NG	NG
day 21		NG	NG	NG	NG	NG	NG
day 28		NG	NG	NG	NG	NG	NG
day 35		NG	NG	NG	NG	NG	NG

*NG คือ negative ไม่พบเชื้อ

ผลการทดสอบความเป็นกรด-ด่าง

จากการเก็บตัวอย่างจากขวดน้ำเกลือ polypropylene ในวันที่ 0, 7, 14, 21, 28, 35 พบค่า pH อยู่ในช่วง 10.10-10.19 แสดงผลการทดสอบค่า pH ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงผลการทดสอบค่า pH ในวันต่างๆ

Day	เกณฑ์มาตรฐาน ¹	ผลค่า pH		ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2		
Day 0		10.19	-	10.19	-
Day 7		10.15	10.56	10.35	0.29
Day 14	10.8-11.4	10.13	10.63	10.38	0.35
Day 21		10.12	10.46	10.29	0.24
Day 28		10.12	-	10.12	-
Day 35		10.10	-	10.10	-

ความคงตัวทางกายภาพ

การวิเคราะห์ความคงตัวทางกายภาพ พบว่า สารละลายมีลักษณะใส ไม่มีสี และไม่พบความแตกต่างจากสารละลายที่เตรียมใหม่ หลังเมื่อเก็บสารละลายยา ganciclovir ใน NSS ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ไว้เป็นเวลา 35 วัน เก็บรักษาในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 °C

วิจารณ์ (Discussion)

ผลการทดสอบความปราศจากเชื้อของยาฉีด ganciclovir ในการศึกษาสามารถนำมาใช้ในการประกันคุณภาพสารละลายยาเตรียม ganciclovir ยังคงสภาพความปราศจากเชื้อหลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 35 วัน เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าของ Nicolas Guichard และคณะ¹⁰ พบว่า ทดสอบความคงตัวของสารละลายยาฉีด ganciclovir ความเข้มข้น 0.25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรและ 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ใน NSS เก็บในขวดน้ำเกลือ polypropylene และเก็บในกระบอกฉีดยาขนาด 50 มิลลิลิตร เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8°C และ 23-27°C ได้เป็นเวลา 185 วัน

ผลการทดสอบความเป็นกรด-ด่าง ในการศึกษาได้ค่าเฉลี่ย pH เท่ากับ 10.14 (10.10-10.19) ซึ่งสอดคล้องกับการทดสอบความเป็นกรด-ด่างยา ganciclovir 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ข้อมูลใน United States Pharmacopeia 41-the National Formulary 36 (USP41-NF36) ซึ่งระบุ pH อยู่ในช่วง 10.8-11.4² และสอดคล้องกับข้อมูลใน Handbook on injectable drug ที่ระบุ pH ประมาณ 11⁵ และสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าของ Okumura, N., และคณะ¹¹ ที่ระบุ pH ของสารละลายยา ganciclovir ใน NSS 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ 10.1-10.7 จากการทดสอบในวันที่ 0 และวันที่ 84

ผลการทดสอบความคงตัวทางกายภาพในการศึกษานี้ อาจมีความไม่แม่นยำเนื่องจากการพิจารณาด้วยตาเปล่า ดังนั้นในการศึกษาถัดไปควรใช้วิธีทดสอบที่เป็นรูปธรรมมากขึ้น เนื่องจากในการศึกษานี้มีข้อจำกัดด้านทรัพยากรเครื่องมือในการวิเคราะห์ปริมาณยาคงเหลือจึงไม่ได้มีการทดสอบปริมาณสารสำคัญ การศึกษาในอนาคตควรมีการศึกษาด้านคุณสมบัติความคงตัวทางเคมีเพิ่มเติม ดังนั้นการนำผลการศึกษานี้ไปใช้อาจจำเป็นต้องพิจารณาข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาอื่นประกอบการตัดสินใจในการกำหนดวันหมดอายุของสารละลาย ganciclovir อีกครั้ง

สรุป (Conclusion)

ผลการทดสอบความปราศจากเชื้อของสารละลายยาฉีด ganciclovir ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เจือจางใน NSS ที่เตรียมในสถานที่ปราศจากเชื้อ และการเก็บรักษาในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8°C พบว่า สารละลายยังคงสภาพความปราศจากเชื้อหลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 35 วัน

กิตติกรรมประกาศ

ทีมงานขอขอบคุณ

- งานจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการทดสอบผลความปราศจากเชื้อในครั้งนี้เป็นอย่างดี
- งานผลิตยาทั่วไป กลุ่มงานเภสัชกรรม ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการทดสอบตรวจวัดค่า pH ในครั้งนี้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Ganciclovir (Systemic). In: Lexi-drugs online [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2024 [cited 2024 Sep 24]. Available from: <http://online.lexi.com>
2. United States Pharmacopeial Convention Inc. United States Pharmacopeia 41-the National Formulary 36. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2018.
3. Cytovene® [package insert]. Germany (Greifswald): CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH; 2018.
4. Mole L, Oliva C, O'Hanley P. Extended stability of ganciclovir for outpatient parenteral therapy for cytomegalovirus retinitis. J Acquir Immune Defic Syndr (1988) 1992;5(4):354-8.
5. Trissel LA. Handbook on injectable drug. 15th ed. Bethesda: American society of health-system pharmacist; 2009. p. 702-3.
6. KNUDSEN LF. Sample size of parenteral solutions for sterility testing. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc 1949;38(6):332-7.
7. National Institute of Health. Laboratory manual for bacteriology and fungi for regional and general hospitals 2018. Nonthaburi: Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health; 2018: p.268-77.
8. Therapeutic Goods Administration. TGA guidelines for sterility testing of therapeutic goods. Australia: the Australian Government Department of Health and Ageing; 2006: p. 15.
9. Thai Pharmacopoeia. Thai Pharmacopoeia and Reference Substances Section Bureau of Drug and Narcotic Department of Medical Sciences. Volume I and II Supplement. Nonthaburi: Thai Pharmacopoeia; 2005.
10. Guichard N, Bonnabry P, Rudaz S, Fleury-Souverain S. Long-term stability of ganciclovir in polypropylene containers at room temperature. J Oncol Pharm Pract 2017;1078155217732629.
11. Okumura N, Tanaka T, Fukui Y, Koizumi N. Stability, safety, and pharmacokinetics of ganciclovir eye drops prepared from ganciclovir for intravenous infusion. Jpn J Ophthalmo 2019;63(3):289-96.