MKHJ
วารสาร โรงพยาบาลมหาสารคาม
MAHASARAKHAM HOSPITAL JOURANAL

Journal homepage: https://he02.tci-thaijo.org/index.php/MKHJ/index

การพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะคราว ยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2%w/v) ในการเป็นสารเคลือบอุจจาระสำหรับการตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่

Formulation of Barium Sulfate Suspension (2% w/v) for Use as a Fecal Tagging Agent in Computed Tomography Colonography"

วิศิษฏ์ โสดาวิชิต
Wisit Sodawichit

เภสัชกรชำนาญการ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม 44000
Pharmacist Professional Level Pharmaceutical Division, Mahasarakham Hospital, Mahasarakham 44000
Corresponding Author: Email: wisitsodawichit@gmail.com

Received: 30 October 2023 Revised: 24 May 2024 Accepted: 31 May 2024

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อพัฒนาสูตรตำรับของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2%w/v) ศึกษาความคงตัวทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ และประสิทธิภาพการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่

รูปแบบการวิจัย : การวิจัยและพัฒนา แบ่งเป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะ 1 พัฒนาสูตรแม่บทของน้ำกระสายยา 4 ตำรับที่มี Carboxy-methylcellulose sodium (0.2%, 0.3% ,0.4%, 0.5% w/v CMC sodium) ระยะที่ 2 ศึกษาความคงตัวทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ และระยะที่ 3 เทียบประสิทธิภาพการเป็นสารเคลือบอุจจาระโดยรังสีแพทย์

ผลการศึกษา : ระยะที่ 1 พบว่า สูตรตำรับที่มี 0.2% (A2-L) และ 0.3% (A3-L) CMC sodium มีผลประเมินความพึงพอใจต่อรสชาติ กลิ่น ความหนืด และองค์ประกอบโดยรวมได้คะแนนสูงที่สุดร้อยละ 71.17 และ 62.33 ตามลำดับ ระยะที่ 2 ยาน้ำสำหรับแขวนตะกอน $BaSO_4$-A2-L และ $BaSO_4$-A3-L ไม่พบการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ เคมี ชีวภาพ,Sedimentation volume ratio (F=0.913-0.99), pH=4.31–4.47 และไม่พบการเจริญของเชื้อจุลชีพ *E.coli*, *Salmonella*,*S. aureus* และ *P.aeruginosa* ตลอดอายุการเก็บรักษา 6 เดือน ในระยะที่ 3 พบว่า ประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ตำรับ ในการเป็นสารเคลือบอุจจาระแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 (p-value 0.311)

สรุปผลการศึกษา : โรงพยาบาลมหาสารคามได้เลือกสูตรตำรับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ที่เตรียมจากน้ำกระสายแขวนตะกอน 0.2% w/v CMC sodium และเลือกสภาวะการเก็บรักษาที่อุณหภูมิตู้เย็น กำหนดอายุการเก็บรักษานาน 6 เดือนหลังการเตรียมยาไว้สำหรับการให้บริการในโรงพยาบาลมหาสารคาม

คำสำคัญ : ยาน้ำสำหรับแขวนตะกอน, แบเรียมซัลเฟต, น้ำกระสายแขวนตะกอน,สารเคลือบอุจจาระ

ABSTRACT

Objective : This research aimed to develop and evaluate barium sulfate suspension (2% w/v) for use as a fecal tagging agent in computed tomography colonography. The study focused on the formulation's physical, chemical, and biological stability, as well as its efficacy.

Methods : The study was conducted in three phases. Phase 1 involved compounding and formulating the vehicle of barium sulfate suspension (2% w/v) with varying concentrations of Carboxymethylcellulose sodium (0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5% w/v CMC sodium). Phase 2 assessed the physical, chemical, and biological stability of the formulations. Phase 3 evaluated the efficacy of the formulations as fecal tagging agents in computed tomography colonography.

Result : In Phase 1, the formulations containing 0.2% (A2-L) and 0.3% (A3-L) NaCMC received the highest overall satisfaction scores for taste, smell, viscosity, and composition, with scores of 71.17% and 62.33%, respectively. In Phase 2, the BaSO4-A2-L and BaSO4-A3-L formulations showed no changes in physical, chemical, or biological characteristics. The sedimentation volume (F=0.913-0.99) remained stable under all storage conditions, with pH values ranging from 4.31 to 4.47. No growth of E. coli, Salmonella, S. aureus, or P. aeruginosa was detected during the six-month storage period. In Phase 3, the efficacy of both formulations as fecal tagging agents was not significantly different (p-value 0.311) at the 0.05 significance level.

Conclusion : Mahasarakham hospital has selected the barium sulfate suspension (2% w/v) prepared with 0.2% CMC sodium for use under refrigerated storage conditions. The designated storage duration is six months after the preparation for clinical use.

Keywords : suspension, barium sulfate, suspending vehicle, fecal tagging agent

บทนำ

มะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุการตายทั่วโลกและในคนไทย ติดอันดับ 1 ใน 5 คือมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มากกว่าร้อยละ 60 มักตรวจพบโรคในระยะท้าย ทำให้โอกาสการรักษาให้หายน้อยลงและค่าใช้จ่ายสูง เป็นที่ยอมรับว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่สามารถป้องกันก่อนได้ ด้วยการตรวจคัดกรองหาความผิดปกติตั้งแต่ระยะที่ยังไม่เป็นมะเร็ง เช่น ติ่งเนื้อ (Adenomatous polyp) การตรวจวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ ด้วยวิธี Computed tomography colonography: (CTC) เป็นหนึ่งในแนวทางตาม CPG สถาบันมะเร็ง แห่งชาติที่มีประสิทธิภาพความไว 90-100% มีความแม่นยำ ง่าย สะดวกต่อผู้ป่วย ที่มีข้อบ่งชี้ การเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนทำ CTC มีความสำคัญต่อคุณภาพของภาพถ่ายมาก ต้องอาศัยยาเคลือบอุจจาระ (Fecal tagging agent) ได้แก่ 1) Ionic Contrast media เช่น water soluble iodine compound/ oil soluble iodine compound; Telebrix 2) Non-ionic Contrast media ; Iopromide, Iopamidol 3) Barium sulfate

แบเรียมซัลเฟต (barium sulfate) เป็นโลหะหนัก (Heavy insoluble material) ที่มีค่ามวลอะตอมสูงและมีค่าพลังงานยึดเหนี่ยวของอิเล็กตรอนใกล้เคียงกับลำแสงวินิจฉัยรังสีเอกซ์ (X-ray) มาก จึงมีคุณสมบัติในการดูดกลืนรังสีเอกซ์ได้ดี และมีคุณสมบัติที่ไม่ถูกดูดซึมในระบบทางเดินอาหาร รวมทั้งไม่ถูกเมตาบอลิซึมในร่างกายจึงถูกนำมาใช้เป็นสารทึบรังสี (Radio contrast) สำหรับการตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์ในระบบทางเดินอาหาร[1] ส่วนใหญ่แบเรียมซัลเฟตจะถูกนำมาใช้ในการตรวจหาความผิดปกติของลำไส้ใหญ่ คือ การตรวจเอกซเรย์พิเศษทางรังสีของลำไส้ใหญ่ (barium enema) แบบ double contrast study การตรวจด้วยวิธีนี้อาจทำให้ผู้ป่วยรู้สึกทรมานอึดอัดไม่สบายท้องและกังวล เนื่องจากผู้ป่วยต้องกลั้นอุจจาระตลอดเวลาและใช้เวลาตรวจค่อนข้างนาน อาจส่งผลให้การวินิจฉัยผิดพลาดได้ วิธีการตรวจนี้จึงได้รับความนิยมน้อยลง มักพบในโรงพยาบาลที่ไม่มีเครื่องมือการตรวจชนิดอื่น[2] ปัจจุบันมีวิธีการตรวจที่ให้ผลแม่นยำกว่าและใช้เวลาในการตรวจน้อยคือ การตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่ (Computed tomography colonography: CTC หรือ Virtual colonoscopy : VC)

โรงพยาบาลมหาสารคามเป็นโรงพยาบาลทั่วไปที่มีศักยภาพในการตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 แต่ยังไม่ได้ดำเนินการให้บริการตรวจ CTC ดังนั้นเพื่อเป็นการพัฒนาศักยภาพของการให้บริการด้านรังสีวินิจฉัย เพิ่มความแม่นยำในการตรวจวินิจฉัย รวมถึงการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ชั้นสูงให้เกิดประโยชน์มากยิ่งขึ้น การยกระดับการให้บริการรังสีวินิจฉัยในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ ภายใต้ service plan สาขาโรคมะเร็ง จึงได้เริ่มให้บริการตรวจ CTC ขึ้น แต่ยังมีข้อจำกัดในการตรวจ คือ ผู้ป่วยบางรายอาจมีเศษอุจจาระคั่งค้างในลำไส้ใหญ่ ทำให้ไม่สามารถแยกแยะความผิดปกติของเนื้อเยื่อและเศษอุจจาระออกจากกันได้ จึงจำเป็นต้องแยกเนื้อเยื่อและเศษอุจจาระออกจากกันก่อนการตรวจวินิจฉัยโดยการใช้สารเคลือบเศษอุจจาระ (Fecal tagging agent)

สารเคลือบอุจจาระสำหรับการตรวจ CTC มีการจดสิทธิบัตรครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งอยู่ในรูปของยาน้ำแขวนตะกอน (Suspension) แบเรียมซัลเฟตความเข้มข้น 40% w/v และในประเทศไทยมีการจดอนุสิทธิบัตรของมหาวิทยาลัยมหิดลเมื่อปี พ.ศ. 2562 คือยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟตความเข้มข้น 30% w/v[3] ซึ่งยาน้ำแขวนตะกอนทั้ง 2 สูตรมีความเข้มข้นของแบเรียมซัลเฟตสูง (High density barium suspension) จากการศึกษาที่ในประเทศเกาหลี พบว่ายาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟตที่ความเข้มข้นสูง 40%w/v ให้ผลในการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่แตกต่างกัน

อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติกับการใช้ยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟตที่ความเข้มข้นต่ำ (Low density barium suspension) 4.6% w/v ที่ระดับประสิทธิภาพปานกลาง และยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟตที่ความเข้มข้นต่ำให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่าการได้รับแบเรียมซัลเฟตที่ความเข้มข้นสูงที่อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้มากกว่า[4] แนวทางปฏิบัติในการตรวจ CTC สามารถเริ่มใช้ที่ความเข้มข้น 2% w/v[15] ได้แนะนำให้ใช้ยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต 2% w/v ปริมาตร 250 ml แบบให้ครั้งเดียว เพื่อเคลือบอุจจาระและแยกความผิดปกติของติ่งเนื้อให้ชัดเจนยิ่งขึ้น ดังนั้นเพื่อให้มีสารเคลือบอุจจาระสำหรับการตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่ที่มีคุณภาพได้มาตรฐาน และมีความปลอดภัย กลุ่มงานเภสัชกรรมร่วมกับกลุ่มงานรังสีวิทยาโรงพยาบาลมหาสารคาม จึงได้พัฒนาสูตรตำรับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟตที่มีความเข้มข้นต่ำ คือ 2% w/v ขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยที่แม่นยำยิ่งขึ้นด้วยปริมาณแบเรียมซัลเฟตที่เหมาะสมต่อการตรวจวินิจฉัย

วัตถุประสงค์

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาสูตรตำรับของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2%w/v) ศึกษาความคงตัวทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ และประสิทธิภาพการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่

รูปแบบและวิธีวิจัย

เป็นการวิจัยและพัฒนา (Research and development) ในการพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ในการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่ แบ่งเป็น 3 ระยะ

ระยะที่ 1 การพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) เป็นการศึกษาเพื่อหาสูตรตำรับของยาน้ำรับประทานแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ที่สามารถแขวนตะกอนผงแบเรียมซัลเฟตได้ดี และเป็นรูปแบบยาที่เหมาะกับบริบทการปฏิบัติงาน รวมถึงมีรสชาติ กลิ่น และลักษณะทางกายภาพเป็นที่พึงพอใจต่อการบริโภค ดังนี้

1. การพัฒนาสูตรตำรับน้ำกระสายยาแขวนตะกอน ให้มีความหนืดที่แตกต่างกัน 4 ตำรับ ทำการพัฒนาสูตรตำรับน้ำกระสายยาแขวนตะกอนให้มีความหนืดแตกต่างกันตามความเข้มข้นของ carboxy-methylcellulose sodium; CMC sodium คือ A2, A3, A4 และ A5 โดยที่ A2–A 5 หมายถึง น้ำกระสายแขวนตะกอนที่มีความเข้มข้นของ CMC sodium 0.2% w/, 0.3% w/v, 0.4% w/vและ 0.5% w/v ตามลำดับ รายละเอียดดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สูตรแม่บทน้ำกระสายแขวนตะกอน (suspending vehicle) คุณสมบัติ และความเข้มข้นที่เหมาะสมของส่วนประกอบในการพัฒนาสูตรตำรับ

ส่วนประกอบ	สูตรแม่บทน้ำกระสายแขวนตะกอน				ความเข้มข้นในตำรับ	ความเข้มข้นเหมาะสม[5]	คุณสมบัติในสูตรตำรับ[5]
	A2	A3	A4	A5			
1.4% CMC* mucilage	15 ml	21.5 ml	28.5 ml	35 ml	vary	0.1-1.0% w/v of CMC sodium	suspending agent wetting agent

ส่วนประกอบ	สูตรแม่บทน้ำกระสายแขวนตะกอน				ความเข้มข้นในตำรับ	ความเข้มข้นเหมาะสม[5]	คุณสมบัติในสูตรตำรับ[5]
	A2	A3	A4	A5			
							flocculating agent
paraben conc.	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1% v/v	1% v/v	preservative
citric acid**	0.86 g	0.86 g	0.86 g	0.86 g	0.86% w/v	0.1-2.0% w/v 0.3-2.0% w/v 0.3/2.0% w/v	buffering agent flavoring agent sequestering agent
Sodium citrate**	1.74 g	1.74 g	1.74 g	1.74 g	1.74% w/v	0.3-2.0% w/v 0.3-2.0% w/v	buffering agent sequestering agent
Saccharin sodium	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1% w/v	0.075-0.6% w/v	sweetening agent
70% sorbitol	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	16 g of sorbitol/ 240ml/day	not more than 20 g of sorbitol/day[20]	osmotic agent
water qs	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	-	-	Volume adjustment

หมายเหตุ : * CMC = carboxymethylcellulose ** citrate-sodium citrate buffer system at 0.1 M, pH 5

สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

1.1 สารเคมี : ใช้บริษัทเอกตรงเคมีภัณฑ์ (1985) จำกัด ได้แก่ barium sulfate powder(AR grade) QReC™ (New Zealand), carboxymethylcellulose sodium powder , methyl paraben powder, propyl paraben powder, saccharin sodium powder, propylene glycol, lemon essence, orange essence, ใช้บริษัท บี.เอ็ล.ฮั้ว จำกัด ได้แก่ citric acid powder, sodium citrate powder, 70% sorbitol, ใช้บริษัท ไทยโอซูก้า จำกัด ได้แก่ sterile water for irrigation

1.2 อุปกรณ์ : beaker , graduated cylinder ใช้บริษัท PYREX® เครื่องชั่งไฟฟ้าดิจิตอล (Satorius, เยอรมัน) pH meter (HI 8424, Hanna, โรมาเนีย) ขวดบรรจุยาพลาสติกสีขาวขุ่นขนาด 240 ml

2. ประเมินตำรับเลือกสูตรแม่บทในการพัฒนาต่อ จำนวน 2 ตำรับ ที่มีลักษณะความหนืดเหมาะสม โดยประเมินจาก ค่า F และ redispersibility

2.1 วัดค่า volume of sedimentation (V_f) และคำนวณค่า sedimentation volume (F) ผสมผงแบเรียมซัลเฟตกับน้ำกระสายยาแต่ละสูตรตำรับ A2 – A5 จำนวน 5 ตัวอย่าง/สูตรตำรับ เป็นยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) เขย่าให้กระจายตัวใส่ลงในกระบอกตวงขนาด 100 ml และวางทิ้งไว้

ที่อุณหภูมิห้อง ทำการวัดปริมาตรเริ่มต้นของยาน้ำแขวนตะกอน (V_0) และปริมาตรของตะกอนแบเรียมซัลเฟตหลังเกิดการนอนก้น (V_f) ที่ระยะเวลา 12 และ 16 ชั่วโมง คำนวณค่า $F = V_f / V_0$ ที่ซึ่งปกติจะมีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 1 โดย ค่า F มีค่าสูง จะบ่งบอกว่ายาน้ำแขวนตะกอนมีการเกาะกลุ่มกันแบบหลวมๆ ได้เป็นอย่างดี

2.2 วัดความสามารถ redispersibility

ผสมผงแบเรียมซัลเฟตกับน้ำกระสายยาแต่ละสูตรตำรับ A2 – A5 จำนวน 10 ตัวอย่าง (ระบุหมายเลขกำกับ)/ 1 สูตรตำรับ ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 7 วัน (ขวดเลขคี่) และ 14 วัน (ขวดเลขคู่) เมื่อครบเวลาแต่ละช่วงที่ทำการศึกษา ให้อาสาสมัคร 5 คนทำการเขย่าและนับจำนวนครั้งของการเขย่าจนยาน้ำแขวนตะกอนกระจายตัวสม่ำเสมอไม่มีตะกอนนอนก้นเหลือ อาสาสมัครจะได้คนละ 1 ตัวอย่าง/1สูตรตำรับ /1ช่วงเวลาที่ทำการศึกษา เมื่อได้ผลจำนวนครั้งของการเขย่าที่นับได้นำไปแปลผลเป็นคะแนนของความยาก-ง่ายในการเขย่ายาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) สูตรตำรับที่ใช้จำนวนครั้งในการเขย่าน้อยจะมีร้อยละคะแนนความสามารถในการ redisperse สูง แสดงว่าสูตรตำรับนี้มี redispersibility ได้ดี

จากนั้นเลือก 2 ตำรับที่มีค่า F ร่วมกับ redispersibility สูงสุดร่วมกับมีการวิจัยรองรับ[9] มาเติมสารแต่งกลิ่น-รส (flavoring agent) 2 ชนิด/ 1 สูตรตำรับ โดยเตรียมน้ำกระสายแขวนตะกอนจำนวน 30 ขวด/สูตรตำรับ ทำการสุ่มตัวอย่างน้ำกระสายแขวนตะกอนจำนวน 20 ตัวอย่าง/สูตรตำรับ มาทำการประเมินความพึงพอใจของกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 20 คน ต่อ รสชาติ กลิ่น ความหนืดขณะเทใส่ช้อนชา และองค์ประกอบโดยรวม ของน้ำกระสายแขวนตะกอน (ทดสอบเฉพาะน้ำกระสายยาโดยไม่มีตัวยาสำคัญ) โดยให้คะแนนความพึงพอใจ ดังนี้ 5 คะแนน คือ มากที่สุด 4 คะแนน คือ มาก 3 คะแนน คือ ปานกลาง 2 คะแนน คือ น้อย และ 1 คะแนน คือ น้อยที่สุด พิจารณาสูตรตำรับที่ได้คะแนนสูงสุด 2 อันดับแรก เพื่อดำเนินการวิจัยต่อในระยะที่ 2

ระยะที่ 2 การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ ทางเคมี และทางชีวภาพของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) จำนวน 2 สูตรตำรับที่ได้รับคัดเลือกจากระยะที่ 1 ทำการแบ่งบรรจุเป็น 2 ส่วน คือ 1) บรรจุผงยาแบเรียมซัลเฟต ในภาชนะบรรจุขวดพลาสติกสีขาวขุ่น เก็บในซองสีชา พ้นแสง นำไปเก็บรักษาที่อุณหภูมิห้อง 2) บรรจุน้ำกระสายยาที่ได้รับคัดเลือกทั้ง 2 ตำรับ ในภาชนะบรรจุขวดพลาสติกสีขาวขุ่น แล้วนำไปเก็บรักษาที่อุณหภูมิห้องและในตู้เย็น การเตรียมตัวอย่างทั้ง 2 ส่วน ตำรับละ 75 ขวด/สภาวะการเก็บรักษา จากนั้นสุ่มตัวอย่างหลังเก็บรักษาเป็นระยะเวลา 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 เดือน และนำมาศึกษาความคงตัว

1. การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ

1.1 สุ่มตัวอย่างผงยาแบเรียมซัลเฟต ประเมินลักษณะของผงยาที่สังเกตได้ ได้แก่ สี กลิ่น

1.2 สุ่มน้ำกระสายยา บันทึกลักษณะทางกายภาพของน้ำกระสายแขวนตะกอนที่สังเกตได้ทั้ง 2 สภาวะการเก็บรักษา

1.3 นำผงยาแบเรียมมาผสมกับน้ำกระสายยาที่สุ่ม ช่วงเวลาต่างๆ เตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนจำนวน 3 ตัวอย่าง/ตำรับ/สภาวะการเก็บรักษา ณ ช่วงเวลาที่ทำการศึกษา จากนั้นนำ ยาน้ำแขวนตะกอนที่ผสมแล้วมาทดสอบหา Vu, Vf และ F ตามวิธีทดสอบในระยะที่ 1

2. การศึกษาความคงตัวทางเคมี โดยการศึกษา pH ของน้ำกระสายยาแขวนตะกอน และยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต ด้วย pH meter โดยทำการสุ่มวัดอย่างละ 3 ตัวอย่าง/ตำรับ/สภาวะการเก็บรักษา ณ ช่วงเวลาที่ทำการศึกษา โดยมาตรฐานข้อกำหนดตาม USP 32 pH = 3.5-10

3 .การศึกษาความคงตัวทางชีวภาพ โดยการศึกษาการปนเปื้อนของจุลชีพทั่วไปและจุลชีพเฉพาะตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา (United States Pharmacopeia : USP) ในยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) โดยทำการสุ่มตัวอย่าง น้ำกระสายแขวนตะกอน และและยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ที่เก็บที่อุณหภูมิห้อง และอุณหภูมิตู้เย็น ตำรับละ 2 ตัว/ สภาวะการเก็บรักษา ณ ช่วงเวลาที่กำหนดเพื่อดูการปนเปื้อนของเชื้อจุลชีพทั่วไปหลายชนิด(broad spectrum micro-organism) และแบบจำเพาะของเชื้อตามที่USP กำหนดบน selective media ดังนี้1) *E.coli* ทดสอบบน MacConkey agar 2) *Salmonella* ทดสอบบน Xylose Lysine Deoxycholate agar 3) *S. aureus* และ *P. aeruginosa* ทดสอบบนSoybean–Casein Digest agar แล้วบ่มเพาะที่อุณหภูมิ37 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ณ ช่วงเวลาต่าง ๆ ที่ทำการศึกษา

ระยะที่ 3 การติดตามและเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ในการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจ CTC โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาสารคามที่เข้ารับการตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่ที่ได้รับการสั่งจ่ายยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) เพื่อเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนการตรวจวินิจฉัยระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565 จำนวน 20 คน มีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion Criteria)

1. มีอายุตั้งแต่ 20 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่แพทย์วินิจฉัยว่า มีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ ให้ปรับเปลี่ยนแผนการตรวจวินิจฉัยเป็นแบบอื่น โดยที่ไม่สามารถตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่ได้
2. ผู้ป่วยที่มีปัญหาในการสื่อสาร
3. ผู้ป่วยที่ได้รับประทานสารทึบรังสีชนิดอื่นร่วมด้วย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นสารเคลือบอุจจาระ

เกณฑ์การสุ่มตัวอย่างในการรับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ในแต่ละสูตรตำรับ ใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างอย่างง่าย (simple random sampling) ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่ต้องรับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ในลำดับคี่ ให้รับน้ำกระสายแขวนตะกอนในกลุ่มที่ 1 ($BaSO_4$-A3-L)
2. ผู้ป่วยที่ต้องรับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ในลำดับคู่ ให้รับน้ำกระสายแขวนตะกอนในกลุ่มที่ 2 ($BaSO_4$-A2-L)

การประเมินประสิทธิภาพ โดยรังสีแพทย์ที่มีประสบการณ์ 1 ท่าน ให้คะแนนจากการประเมินความชัดเจนของภาพถ่ายรังสีและคุณสมบัติในการเป็นสารเคลือบอุจจาระ ตามดุลยพินิจรังสีแพทย์ ดังนี้ 5 คะแนน คือ มากที่สุด 4 คะแนน คือ มาก 3 คะแนน คือ ปานกลาง 2 คะแนน คือ น้อย และ 1 คะแนน คือ น้อยที่สุด

(ดุลยพินิจของรังสีแพทย์; Expert opinion จะให้การวินิจฉัยและรายงาน ตาม CT colography reporting and data system; C-RAD : Attenuation/ Morphology/ Size/Location)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ระยะที่ 1 แบบบันทึกการตกตะกอนของยาน้ำแขวนตะกอน (ค่า F) และแบบประเมินความสามารถในการ redisperse และแบบประเมินความพึงพอใจต่อน้ำกระสายแขวนตะกอนในการพัฒนาสูตรตำรับน้ำกระสายแขวนตะกอน (ตามวิธีทดสอบ ในระยะที่ 1)

ระยะที่ 2 แบบบันทึกลักษณะทางกายภาพ แบบบันทึกการตกตะกอนของยาน้ำแขวนตะกอน (ค่า F) และแบบประเมินความสามารถในการ redisperse (ตามวิธีทดสอบ ในระยะที่ 1) แบบบันทึกค่า pH และผลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของน้ำกระสายยา และยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) (ตามวิธีทดสอบ ในระยะที่ 2)

ระยะที่ 3 แบบประเมินประสิทธิภาพของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ในการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจ CTC (ตามวิธีทดสอบ ในระยะที่ 3)

การวิเคราะห์ข้อมูล และสถิติที่ใช้

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป IBM SPSS Statistics version 22 สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล ประกอบด้วย สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและสถิติเชิงอนุมาน ได้แก่สถิติ Mann-Whitney U test ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ในการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่ ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05

จริยธรรมในการวิจัยในมนุษย์

การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลมหาสารคาม เลขที่ MSKH_REC 65-01-014

ผลการศึกษา

ระยะที่ 1 การพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v)

จากการทบทวนวรรณกรรมได้นำมาพัฒนาสูตรแม่บทตำรับยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ได้สูตรแม่บท 4 ตำรับ คือ A2, A3, A4 และ A5 ให้มีความหนืดแตกต่างกัน 4 ตำรับตามความเข้มข้นของ CMC sodium คือ 0.2%, 0.3%, 0.4% และ 0.5% w/v ตามลำดับ เมื่อวัดค่า volume of sediment (V_f) และคำนวณค่า sedimentation volume (F) ภายหลังการเขย่ายาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ให้กระจายตัวสม่ำเสมอแล้วตั้งทิ้งไว้ที่ระยะเวลา 12 และ 16 ชั่วโมง

ตารางที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ย sedimentation volume ratio (F) ของยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ที่เตรียมจากน้ำกระสายแขวนตะกอน A2 – A5 ที่ระยะเวลา 12 และ 16 ชั่วโมง

น้ำกระสายแขวนตะกอน	**average sedimentation volume (F) (mean±S.D.)**	
(n = 20)	**12 ชั่วโมง**	**16 ชั่วโมง**
A2	0.927 ± 0.012	0.913 ± 0.012
A3	0.960 ± 0.012	0.947 ± 0.012
A4	0.987 ± 0.012	0.967 ± 0.012
A5	0.993 ± 0.012	0.987 ± 0.012

พบว่า ยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ที่เตรียมจากน้ำกระสายแขวนตะกอน A5 มี (V_f) และ (F) สูงที่สุดทั้งที่ระยะเวลา 12 และ 16 ชั่วโมงหลังการตั้งทิ้งไว้ รองลงมาคือ A4, A3 และ A2 ตามลำดับ

ทั้ง 4 ตำรับมีค่า F ใกล้เคียงกัน เมื่อวัดความสามารถในการ re-disperse ด้วยการเขย่าเพื่อให้ยาน้ำแขวนตะกอนกระจายตัวสม่ำเสมอในวันที่ 7 และ 14 หลังการตั้งยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง

ตารางที่ 3 แสดงร้อยละคะแนนความสามารถในการ redisperse และลำดับความยาก-ง่ายในการ redisperse ของยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ที่เตรียมจากน้ำกระสายแขวนตะกอน A2 – A5 ในวันที่ 7 และ 14 หลังการตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง

น้ำกระสายแขวนตะกอน (n = 20)	**ร้อยละคะแนนความสามารถในการ redisperse**		**ลำดับความยาก-ง่ายในการ redisperse**
	วันที่ 7	วันที่ 14	
A2	60.00	65.00	2
A3	95.00	90.00	1
A4	45.00	50.00	4
A5	55.00	45.00	3

พบว่า ยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ที่เตรียมจากน้ำกระสายแขวนตะกอน A3 ซึ่งมีความเข้มข้นของ CMC sodium 0.3% w/v สามารถ re-disperse ได้ง่ายที่สุดทั้งในวันที่ 7 และ 14 หลังการตั้งทิ้งไว้ รองลงมาคือจากน้ำกระสายแขวนตะกอน A2 ซึ่งมีความเข้มข้นของ CMC sodium 0.2% w/v

จากค่า F ที่ใกล้เคียงกัน ค่า redispersibility ร่วมกับมีการวิจัยรองรับ[9] ของยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) จึงเลือกสูตรตำรับน้ำกระสายแขวนตะกอนที่มีความหนืดเหมาะสม คือ A3 (สามารถ re-disperse ได้ง่าย) และ A2 (มีการวิจัยรองรับ[9]) ไปพัฒนาสูตรตำรับต่อด้วยการเติมสารแต่งกลิ่น-รส (flavoring agent) 2 ชนิดคือ lemon essence ; (- L) และ orange essence ; (- O) และต่อรสชาติ กลิ่น และความหนืดของน้ำกระสายแขวนตะกอนเมื่อทำการปรับแต่งกลิ่น–รส พบว่า สูตรตำรับน้ำกระสายแขวนตะกอน A2-L (A2+Lemon essence) ได้รับความพึงพอใจสูงสุดทั้งรสชาติ กลิ่น ความหนืดและองค์ประกอบโดยรวม ร้อยละ 71.17 รองลงมา คือ สูตรตำรับน้ำกระสายแขวนตะกอน A3-L (A3+ Lemon essence) ร้อยละ 62.33

ตารางที่ 4 แสดงร้อยละความพึงพอใจต่อรสชาติ กลิ่น และความหนืดของน้ำกระสายแขวนตะกอนเมื่อทำการปรับแต่งกลิ่น-รส

น้ำกระสายแขวนตะกอน (n = 20)	**ร้อยละความพึงพอใจ**			
	รสชาติ	**กลิ่น**	**ความหนืด**	**องค์ประกอบโดยรวม**
A2-O	59.00	61.00	56.00	58.67
A2-L	75.50	73.50	64.50	71.17
A3-O	61.00	66.00	58.00	61.67
A3-L	67.00	64.00	56.00	62.33

ดังนั้น จึงนำสูตรตำรับน้ำกระสายแขวนตะกอน A2-L และ A3-L ไปพัฒนาเป็นสูตรตำรับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ดังสูตรแม่บท รายละเอียดดังตารางที่ 2 เพื่อนำสู่การวิจัยในระยะที่ 2 และ 3

ตารางที่ 5 สูตรแม่บทยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) สำหรับการศึกษาในระยะที่ 2 และระยะที่ 3

ส่วนประกอบ	สูตรแม่บท	
	$BaSO_4$–A2-L	$BaSO_4$–A3-L
active pharmaceutical ingredient		
barium sulfate	2 g	2 g
suspending vehicle ingredients		
1.4% CMC mucilage	15 ml	21.5 ml
paraben conc.	1 ml	1 ml
citric acid	0.86 g	0.86 g
sodium citrate	1.74 g	1.74 g
saccharin sodium	0.1 g	0.1 g
70% sorbitol	10 ml	10 ml
Lemon essence	0.4 ml	0.4 ml
water qs	100 ml	100 ml

$BaSO_4$–A2-L คือยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ; $BaSO_4$+ ที่เตรียมจากน้ำกระสายแขวนตะกอนที่มีความเข้มข้นของ CMC sodium 0.2% w/v + lemon essence

$BaSO_4$–A3-L คือยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต(2% w/v) ; $BaSO_4$ +ที่เตรียมจากน้ำกระสายแขวนตะกอนที่มีความเข้มข้นของ CMC sodium 0.3% w/v + lemon essence

ระยะที่ 2 การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ ทางเคมี และทางชีวภาพของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v)

1. การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ จากการสังเกตในเดือนที่ 0, 1, 2, 3, 4, 5 และ 6 หลังการเตรียมยา พบว่าลักษณะทางกายภาพของผงยาแบเรียมซัลเฟต เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง ไม่พบการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา น้ำกระสายสำหรับแขวนตะกอน A2-Lและ A3-L ไม่พบการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพในทุกอุณหภูมิการเก็บรักษาและทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา และยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) $BaSO_4$-A2-L และ $BaSO_4$-A3-L ซึ่งเตรียมจากน้ำกระสายแขวนตะกอนที่เก็บที่อุณหภูมิตู้เย็นและอุณหภูมิห้อง เมื่อพิจารณา ค่า F พบว่า ยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) $BaSO_4$-A3-L มีค่า F=0.96-0.98 สูงกว่า $BaSO_4$-A2-L มีค่า F=0.94-0.95 ในทุกอุณหภูมิการเก็บรักษาและทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา (ปกติ F= 0-1)

2. การศึกษาความคงตัวทางเคมี จากการวัด pH น้ำกระสายแขวนตะกอน A2-L และ A3-L และยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) $BaSO_4$-A2-L และ $BaSO_4$-A3-L ที่เตรียมจากผงยาและน้ำกระสายยา ที่เก็บที่อุณหภูมิตู้เย็นและอุณหภูมิห้องในเดือนที่ 0, 1, 2, 3, 4, 5 และ 6 พบว่า น้ำกระสายแขวนตะกอน A2-L และ A3-L ที่สภาวะการเก็บทั้งที่อุณหภูมิตู้เย็นและอุณหภูมิห้องมีค่า pH ไม่แตกต่างกันในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา คือมีค่า pH อยู่ระหว่าง 4.31 – 4.51 และเมื่อนำน้ำกระสายแขวนตะกอนดังกล่าวมาเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน $BaSO_4$-A2-L และ $BaSO_4$-A3-L พบมีค่า pH อยู่ระหว่าง 4.31 – 4.47 ไม่แตกต่างกันในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา และมีค่า pH ไม่แตกต่างจากน้ำกระสายแขวนตะกอน

3. การศึกษาความคงตัวทางชีวภาพ ผลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ของน้ำกระสายแขวนตะกอน A2-L และA3-L ที่เก็บที่อุณหภูมิตู้เย็นและอุณหภูมิห้อง และยาน้ำแขวนตะกอน $BaSO_4$-A2-L และ $BaSO_4$-A3-Lที่เตรียมจากน้ำกระสายแขวนตะกอนที่เก็บที่อุณหภูมิตู้เย็นและอุณหภูมิห้อง พบว่า ไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพทั่วไปหลายชนิด เชื้อ *E. Coli* เชื้อ *S. aureus* เชื้อ *Salmonella* และเชื้อ *P. aeruginosa* ในทุกตัวอย่างและทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

ระยะที่ 3 การติดตามและเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ในการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจ CTC

จากการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ในการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจ CTC ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 คือผู้ป่วยที่ได้รับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอน $BaSO_4$-A3-L และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอน $BaSO_4$-A2-L พบว่า คะแนนจากการประเมินความชัดเจนของภาพถ่ายรังสีและในการเคลือบอุจจาระหลังรับประทานยา ตามดุลยพินิจรังสีแพทย์ในการตรวจ CTC ทั้งยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) $BaSO_4$-A2-L และ$BaSO_4$-A3-L แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 รายละเอียดดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) $BaSO_4$-A2-L และ $BaSO_4$-A3-L ในการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจวินิจฉัยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่ (n = 20)

ยาน้ำสำหรับแขวนตะกอน	จำนวน(คน)	Mean Rank	Sum of Rank	Z	p-value
$BaSO_4$-A3-L (กลุ่มที่ 1)	13	9.46	123	-1.262	.311
$BaSO_4$-A2-L (กลุ่มที่ 2)	7	12.43	87		

อภิปรายผลการวิจัย

แบเรียมซัลเฟตเป็นสารที่มีค่าการละลายน้ำต่ำ[1] ดังนั้นการเตรียมยาน้ำสำหรับรับประทานจึงต้องเตรียมในรูปแบบของยาน้ำแขวนตะกอน ซึ่งตามข้อกำหนดของ USP แบเรียมซัลเฟตสามารถเตรียมได้ทั้งในรูปแบบของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอน[6] หรือยาน้ำแขวนตะกอน[7] การพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2 %w/v) ในครั้งนี้พัฒนาจากน้ำกระสายแขวนตะกอน CMC sodium ที่ความเข้มข้น 0.2% – 0.5% พบว่า ค่า V_f และ F ที่ได้จะเรียงลำดับจากน้อยไปมากแปรผันตรงกับความเข้มข้นของ CMC sodium และจะลดลงเมื่อตั้งทิ้งไว้เป็นระยะเวลานานขึ้น เป็นไปตามทฤษฎีการนอนก้นของผงยา Stoke’s law คือผงยาจะเกิดการนอนก้นตามแรงโน้มถ่วงของโลกเมื่อตั้งทิ้งไว้แต่อัตราการนอนก้นของผงยาจะลดลงเมื่อความหนืดของยาน้ำแขวนตะกอนเพิ่มขึ้น[8] เมื่อวัดความสามารถในการ re-disperse พบว่า ยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมจากน้ำกระสายแขวนตะกอน 0.2% และ 0.3% CMC sodium ที่มีค่า V_f และค่า F ต่ำกว่า สามารถ re-disperse ได้ง่ายกว่า ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองของ Nag A ที่พบว่าการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (50% w/v) ด้วย 0.2% และ 0.3% CMC sodium จะทำให้ยาน้ำแขวนตะกอนมีการไหลแบบ Newtonian โดยที่อนุภาคของ CMC sodium จะไปดูดซับบนพื้นผิวของแบเรียมซัลเฟต ทำให้แบเรียมซัลเฟตแขวนลอยได้ดีในกระสายยา ให้ค่า V_f และค่า F ที่สูงคงที่แต่มีความหนืดไม่มาก[9]

เมื่อทำการศึกษาความคงตัวทางกายภาพ พบว่าผงแบเรียมซัลเฟตที่เก็บที่อุณหภูมิห้องมีความคงตัวทางกายภาพตลอดระยะเวลา 6 เดือน เกิดจากสภาวะการเก็บรักษาผงแบเรียมซัลเฟต มีความเหมาะสมเป็นไป

ตามข้อกำหนด[1] ส่วนน้ำกระสายแขวนตะกอน A2-L และ A3-L ไม่พบการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพตลอดระยะเวลา 6 เดือนหลังการเตรียมทั้งการเก็บที่อุณหภูมิห้องและอุณหภูมิตู้เย็น เมื่อนำมาเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) $BaSO_4$-A2-L และ $BaSO_4$-A3-L พบว่าให้ค่า V_f และค่า F ไม่แตกต่างกันในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษาตลอดระยะเวลา 6 เดือนหลังการเตรียมยา แสดงว่าอุณหภูมิและระยะเวลาในการเก็บรักษาไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความหนืดของน้ำกระสายแขวนตะกอน[8] เมื่อทำการศึกษาความคงตัวทางเคมีด้วยการวัดค่า pH พบว่า ทั้งน้ำกระสายยาแขวนตะกอน และยาน้ำแขวนตะกอนที่เก็บที่อุณหภูมิห้องและอุณหภูมิตู้เย็นมีค่า pH ที่คงที่อยู่ระหว่าง 4.31 – 4.51 ตลอดระยะเวลา 6 เดือนหลังการเตรียมยา ตำรับนี้ควรมีค่า pH ที่คงที่อยู่ระหว่าง 3.5 – 10[6-7] เป็นผลจากการพัฒนาตำรับได้มีการเติม citric acid และ sodium citrate เพื่อให้เกิด citrate-sodium citrate buffer system ที่ 0.1 M, pH 5 ซึ่งเป็นระบบบัฟเฟอร์ที่เหมาะสม[10 ทั้ง citric acid ยังมีคุณสมบัติเป็นสารจับไอออนของโลหะซึ่งจะทำหน้าที่สร้างสารประกอบเชิงซ้อนที่คงตัวกับไอออนของโลหะทำให้ยามีความคงตัวทางเคมีมากขึ้นอีกด้วย[11] ซึ่งค่า pH ที่วัดได้ยังเป็นไปตามข้อกำหนด USP 32 กำหนด [6-7] เมื่อทำการศึกษาความคงตัวทางชีวภาพตามข้อกำหนดของ USP <62> [12 พบว่า ไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพต่างๆ ในทุกตัวอย่างและทุกช่วงเวลาที่ทำการเป็นไปตามข้อกำหนดการทดสอบปริมาณเชื้อจุลชีพที่ยอมรับได้ในยาเตรียมชนิดไม่ปราศจากเชื้อตามข้อกำหนด USP 111[13] ทั้งนี้เป็นผลมาจากการพัฒนาตำรับน้ำกระสายแขวนตะกอนได้มีการใช้ 1% paraben concentrateเป็นสารกันเสียในการปองกันการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพ [5,11]

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจ CT Colonography ของยาน้ำแขวนตะกอน $BaSO_4$-A2-L และ $BaSO_4$-A3-L พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 (p-value = 0.311) แต่ $BaSO_4$-A2-L ให้ค่า mean rank ที่สูงกว่า $BaSO_4$-A3-L คือ 12.43 และ 9.46 ตามลำดับ ยาน้ำแขวนตะกอน $BaSO_4$-A2-L จึงมีแนวโน้มให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่า ดังนั้นยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) $BaSO_4$-A2-Lที่พัฒนาสูตรตำรับขึ้นจึงมีประสิทธิภาพและมีความเหมาะสมต่อการใช้เป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจ CT Colonography แม้การศึกษาในประเทศเกาหลีจะพบว่า การใช้ยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมความเข้มข้นต่ำคือ 4.6% w/v จะให้สิทธิภาพในการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจ CT Colonography ดีกว่าการใช้ยาน้ำแขวนแบเรียมความเข้มข้นสูงคือ 40% w/v อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ 0.05[4] แนวทางปฏิบัติในการตรวจ CTC สามารถเริ่มใช้ที่ความเข้มข้น 2% w/v[15] และแนะนำให้ใช้ยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต 2% w/v ปริมาตร 250 ml แบบให้ครั้งเดียวเพื่อเคลือบอุจจาระและแยกความผิดปกติของติ่งเนื้อให้ชัดเจนยิ่งขึ้น ทั้งยังไม่ก่อให้เกิดปัญหาต่อการส่องกล้องตรวจวินิจฉัยลำไส้ใหญ่ เมื่อต้องตรวจวินิจฉัยในวันเดียวกันกับการตรวจ CTC ซึ่งแตกต่างจากการใช้ยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟตความเข้มข้นสูง 40% w/v ที่อาจไปบดบังความผิดปกติของติ่งเนื้อและอาจอุดตันเครื่องมือในการส่องกล้องตรวจวินิจฉัยลำไส้ใหญ่ได้[14]

ทั้งนี้ยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟตสำหรับใช้เป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจ CT Colonography ยังไม่มีการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย มีเพียงการจดอนุสิทธิบัตรเลขที่ 15267 โดยมหาวิทยาลัยมหิดลซึ่งมีความเข้มข้นของแบเรียมซัลเฟตในสูตรตำรับสูง[3] ดังนั้นสูตรตำรับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) $BaSO_4$-A2-Lและ $BaSO_4$-A3-Lที่พัฒนาสูตรตำรับขึ้นในการวิจัยครั้งนี้จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับการใช้เป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจ CT Colonography ของประเทศไทย

สรุปผลการวิจัย

น้ำกระสายยาสูตรที่เลือกทั้ง 2 สูตรมีความคงตัวทั้งทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ และสามารถนำมาเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2%w/v) ก่อนการใช้งานได้โดยคุณสมบัติไม่เปลี่ยนแปลง และให้ประสิทธิภาพในการเป็นสารเคลือบอุจจาระในการตรวจ CTC แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 แต่ทั้งนี้โรงพยาบาลมหาสารคามได้เลือกสูตรตำรับยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนแบเรียมซัลเฟต (2% w/v) ที่เตรียมจากน้ำกระสายยาแขวนตะกอน 0.2% CMC sodium และเลือกสภาวะการเก็บรักษาที่อุณหภูมิตู้เย็น เพื่อลดความเสี่ยงต่อความไม่คงตัวน้ำกระสายแขวนตะกอนจากการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิของสภาวะแวดล้อมบางฤดูกาลที่อาจไม่อยู่ในช่วงเบี่ยงเบียน 15 –30 องศาเซลเซียส

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการวิจัยในครั้งนี้มีข้อจำกัดด้านงบประมาณและเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยการดำเนินการวิจัยจึงดำเนินการภายใต้บริบทการปฏิบัติงานปกติและทรัพยากรที่มีอยู่ ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยใช้ผลทางห้องปฏิบัติการในการศึกษาความคงตัวทางเคมี ได้แก่ปริมาณตัวยาสำคัญ (% label amount) และความคงตัวทางกายภาพ ได้แก่ความหนืดและความสามารถในการผสมเข้าเป็นเนื้อเดียวกันของยาน้ำสำหรับแขวนตะกอนหรือความสามารถในการ redisperse และจากสถานการณ์การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID 19) จึงทำให้ประชากรกลุ่มตัวอย่างลดลงจากการระงับการให้บริการ ดังนั้นควรมีการติดตามประสิทธิภาพของสูตรตำรับที่พัฒนาขึ้นเพิ่มเติมเมื่อสถานการณ์การให้บริการเข้าสู่ภาวะปกติ

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ ขาดการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ 2%w/v กับ 4.6%w/v ที่มีผลยืนยันประสิทธิภาพเดิม

เอกสารอ้างอิง

1. National Center for Biotechnology Information [Internet].PubChem Compound Summary for CID 24414, Barium Sulfate; cited 2021 Oct 02]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Barium-Sulfate.
2. ชัยวัฒน์ เชิดเกียรติกุล, ภัชภิชา แสงจันทร์, วันพามี ผิวทอง. การตรวจพิเศษรังสีลำไส้ใหญ่. วารสารรังสีวิทยาศิริราช. 2558;1:21-9.
3. มหาวิทยาลัยมหิดล. สารทึบรังสีเพื่อการถ่ายภาพทางการแพทย์. อนุสิทธิบัตรไทยเลขที่ 15267. 19 มิถุนายน 2562.
4. Kim MJ, et al. Efficacy of barium-based fecal tagging for CT colonography : a comparison between the use of high and low density barium suspensions in a Korean population – a preliminary study. Korean J Radiol 2009;10(1):25-33.
5. Rowe RC, Sheskey P, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients.6thed.Italy: Data Standard;2009.
6. Pharmacopeia Online[Internet]. Barium Sulfate for Suspension.[cited 2021 Aug18]. Available from:http:// www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_m7140.html.
7. Pharmacopeia Online[Internet]. Barium Sulfate Suspension. [cited 2021 August 18]. Available from: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27 s0_m7135.html.

8. น้ำฟ้า เสริมแก้ว. ยาน้ำแขวนตะกอน (suspension). [เข้าถึงเมื่อ 2564/08/13]. เข้าถึงได้จาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=952
9. Nag A. Stability and flow behaviour of barium sulfate suspension and the preparation of stability barium sulfate suspension for medical use. J sciaind res 2005;64:268-72.
10. ฐกร จันทะดี, จิรายุ เศวตไกรภพ, ณัฐดนัย เลิศสุโภชวณิชย์, ธวัชชัย แพชะมัด. ปัจจัยสำคัญที่ควรพิจารณาในตำรับยาน้ำแขวนตะกอน. ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ. 2560;2:91-9.
11. KulshreshthaAK, SinghON, Wall GM. Pharmaceutical suspensions from formulation development to manufacturing. AAPS: Springer: 2010.
12. Usp [Internet]. <62> Microbiological examination of nonsterile products : test for specified microorganisms; 34(6) [Revision announcement 2016 November 21; cited 2020 March 10]. Available from:https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q05a_pf_ira_34_6_2008.pdf.
13. Usp[Internet]. <1111> Microbiological examination of nonsterile products: acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use; 33(2) [Revision announcement 2016 November 21; cited 2020 March 10]. Available from: https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/ harmonization/gen-method/q05c_pf_ira_33_2_2007.pdf.
14. Pickhardt PJ, Kim DV. CT colonography principles and practice of virtual colonoscopy. Philadelphia: Saunders; 2010.
15. Sireci S.Clinical Utility of Barium Sulfate Product : Formulation determines appropriate use. Applications in Contrast Imaging. [cited 2024 May 20]. Available from: https://appliedradiology.com/articles/clinical-utility-of-barium-sulfate-products-formulation-determines-appropriate-use.