

การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลденаฟิล รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน

จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, ภ.บ., ประ.ด. (เภสัชการ)

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Center of Excellence in Innovative Drug Delivery and Nanomedicine คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: jiraporn.lea@mahidol.edu

จิรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์, ภ.บ., ประ.ด. (เภสัชการ)

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Center of Excellence in Innovative Drug Delivery and Nanomedicine คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: jiraphong.suk@mahidol.edu

มนวรรตน์ เลหาจिरพันธุ์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

e-mail: monwarat@yahoo.com

ดวงใจ จันทร์ตัน, วท.บ.

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: duangjai.cha@mahidol.ac.th

นันทวรรณ จินากุล, วท.บ.

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: nanthawan.jin@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ซิลденаฟิลใช้รักษาภาวะความดันของหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยเด็ก ปัจจุบันยังไม่มีรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนจำหน่ายในประเทศไทย

วัตถุประสงค์: พัฒนารูปแบบยาเตรียมเฉพาะคราวซิลденаฟิลรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนและศึกษาความคงสภาพของตำรับ

วิธีวิจัย: เตรียมยาน้ำแขวนตะกอนซิลденаฟิลความเข้มข้น 2.5 mg/mL ด้วยน้ำกระสายยา 4 สูตร แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นเพียง syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร ผสมกับ sodium benzoate ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (ตำรับ 1) ขณะที่กลุ่มสองมีส่วนผสมของ CMC mucilage ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร, syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร และน้ำในอัตราส่วนต่างๆ (ตำรับ 2-4) และเติม sodium benzoate ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร บรรจุยาในขวดสีชา และเก็บที่ 2-8 และ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 นาน 120 วัน

ผลการวิจัย: หลังเตรียมยาเสร็จ พบว่ายาน้ำแขวนตะกอนทุกตำรับมีสีฟ้าอ่อน การกระจายของตะกอนสม่ำเสมอ ค่า pH อยู่ในช่วง 4.8-5.6 เมื่อเก็บยาไว้ที่ 2 สภาวะ นาน 120 วัน ตำรับ 2 และ 3 มีลักษณะภายนอกไม่เปลี่ยนแปลงและมีการกระจายของตะกอนสม่ำเสมอหลังกลับขวด ค่า pH และจำนวนครั้งในการกลับขวดเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย และมีปริมาณยาคงเหลือในตำรับมากกว่าร้อยละ 90 อย่างไรก็ตามพบว่ายาน้ำแขวนตะกอนตำรับ 3 มีลักษณะทางกายภาพที่ดีกว่า จึงนำไปทดสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยา พบว่าไม่พบโคโลนีของเชื้อแบคทีเรีย ยีสต์และรา และ Escherichia coli

สรุปผล: ยาน้ำแขวนตะกอนซิลденаฟิลที่เตรียมจากผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่ใช้ส่วนผสมของ CMC mucilage ความเข้มข้น

ชั้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร และ syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (1:1) มีความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยาที่ดีเมื่อเก็บไว้ที่ 2-8 และ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 นาน 120 วัน

คำสำคัญ: ความคงสภาพ, ยาเตรียมเฉพาะคราว, ซิลเดนาฟิ, ยาน้ำแขวนตะกอน, ผลิตภัณฑ์ยาสามัญ

การอ้างอิงบทความ

จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์, มณรัตน์ เลหาจिरพันธ์, ดวงใจ จันทร์ตัน, นันทวรรณ จินากุล. การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลเดนาฟิรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(1):1-13.

Abstract

Background: Sildenafil is used for the treatment of pulmonary arterial hypertension in pediatric patients. In Thailand, sildenafil suspension is currently commercially unavailable.

Objectives: To formulate extemporaneous sildenafil suspensions and investigate their stability.

Method: The sildenafil suspensions at the concentration of 2.5 mg/mL were prepared using 4 different vehicles. The vehicles were divided into 2 groups. The first group contained only 80%w/v syrup with 0.1%w/v sodium benzoate (Rx1) while the other consisted of the mixture of 1.5%w/v CMC mucilage, 80%w/v syrup and purified water at various ratios (Rx2-4) with 0.1%w/v sodium benzoate. All preparations were kept in amber bottles and stored at 2-8°C and 30±2°C/75±5%RH for 120 days.

Results: All formulations, after freshly prepared, possessed light blue uniform suspension and had pH in the range of 4.8-5.6. After storage at both conditions for 120 days, the preparations of Rx2-3 had unchanged appearance and uniformity after redispersion, minimally changed in pH and number of redispersion and more than 90% of drug remaining. However, the preparation of Rx3 had the better physical characteristics than the preparation of Rx2 after storage in both conditions for 120 days. Hence, the preparation of Rx3 was selected to study the microbiological stability. The results showed that the formulation had no observed colony of bacteria, yeast and mold and Escherichia coli.

Conclusion: The sildenafil suspension prepared from generic drug product using the mixture of 1.5%w/v CMC mucilage and 80%w/v syrup at the ratio 1:1 as a vehicle was physically, chemically and microbiologically stable upon storage at 2-8°C and 30±2°C/75±5%RH for 120 days.

Keywords: stability, extemporaneous preparations, sildenafil, suspension, generic drug product

Citation

Leanpolchareanchai J., Suksiriworapong J., Laohajeeraphan M., Chanton D., Jinakul N. Stability study of extemporaneous sildenafil oral suspensions. Thai Journal of Hospital Pharmacy. 2021;31(1):1-13.

Stability Study of Extemporaneous Sildenafil Oral Suspensions

Jiraporn Leanpolchareanchai, B.S. (Pharm), Ph.D. (Pharmaceutics)

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Center of Excellence in Innovative Drug Delivery and Nanomedicine, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Corresponding author: e-mail: jiraporn.lea@mahidol.edu

Jiraphong Suksiriworapong, B.S. (Pharm), Ph.D. (Pharmaceutics)

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Center of Excellence in Innovative Drug Delivery and Nanomedicine, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

e-mail: e-mail: jiraphong.suk@mahidol.edu

Monwarat Laohajeeraphan, B.S. (Pharm), M. Sc. in Pharm (Clinical Pharmacy)

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine Siriraj Hospital

e-mail: monwarat@yahoo.com

Duangjai Chanton, B.S.

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

e-mail: duangjai.cha@mahidol.ac.th

Nanthawan Jinakul, B.S.

Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

e-mail: nanthawan.jin@mahidol.ac.th

บทนำ

ซิลденаฟิล (sildenafil) เป็นยาที่ใช้รักษาภาวะความดันของหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension, PAH) ในผู้ป่วยทารกและเด็ก โดยออกฤทธิ์ยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลาย cGMP นอกจากเอนไซม์ PDE5 จะพบที่ corpus cavernosum ขององคชาตแล้ว ยังพบได้ในหลอดเลือดปอด ดังนั้น ซิลденаฟิลจึงเพิ่ม cGMP ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดปอด ทำให้หลอดเลือดคลายตัว ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอด ผลนี้ทำให้หลอดเลือดฝอยย่อยที่ปอด (vascular bed) ขยายตัว¹⁻² ปัจจุบันในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์ยาซิลденаฟิลจำหน่ายในรูปแบบของยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film-coated tablet) จาก 5 บริษัท คือ

- บริษัท อัจฉรินทร์ (ประเทศไทย) จำกัด

Viagra® ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม

Revatio® ขนาด 20 มิลลิกรัม

- บริษัท ยูนิชั่น จำกัด

Silatio® ขนาด 20 มิลลิกรัม

Elonza® ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม

- บริษัท ที.โอ.เค.มีคอลส์ (1979) จำกัด

Tonafil® ขนาด 100 มิลลิกรัม

- บริษัท โรงงานเภสัชกรรมแอตแลนติก จำกัด

Sildera® ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม

- องค์การเภสัชกรรม

Sidegra® ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม

ซึ่งรูปแบบยาดังกล่าวไม่เหมาะสำหรับการใช้ในผู้ป่วยทารกและเด็ก จึงจำเป็นต้องมีการเตรียมยาให้อยู่ในรูปแบบของยาน้ำหรือยาน้ำแขวนตะกอน ทั้งนี้มีตำรับ Sildenafil for oral suspension (Revatio®) ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (บริษัท ไฟเซอร์อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด) จำหน่ายในต่างประเทศ แต่รูปแบบยาดังกล่าว

ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

งานวิจัยของ Nahata และคณะ³ ได้ศึกษาความคงตัวของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลденаฟิในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนที่ความเข้มข้น 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยเตรียมจากยาเม็ดซิลденаฟิขนาด 25 มิลลิกรัม (Viagra[®], บริษัทไฟเซอร์อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด) และใช้ส่วนผสมของ Ora-Sweet[®] และ Ora-Plus[®] (อัตราส่วน 1:1) หรือ ส่วนผสมของ methylcellulose (ความเข้มข้นร้อยละ 1) และ simple syrup NF (อัตราส่วน 1:1) เป็นน้ำกระสายยาแล้วเปรียบเทียบความคงสภาพของทั้ง 2 ตำรับเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 และ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 91 วัน พบว่าทั้ง 2 ตำรับมีความคงสภาพทางกายภาพและเคมีที่ดี นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยในประเทศไทยของ Sae Yoon และคณะ⁴ ได้ทำการศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลденаฟิในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนที่ความเข้มข้น 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยนำยาเม็ดซิลденаฟิขนาด 100 มิลลิกรัม (Sidegra[®], องค์การเภสัชกรรม) มาลอกฟิล์มออกและบด ใช้ส่วนผสมของ methylcellulose (ความเข้มข้นร้อยละ 1 ที่มีส่วนผสมของ paraben concentrate ร้อยละ 2) และ simple syrup (อัตราส่วน 1:1) เป็นน้ำกระสายยาแล้วเปรียบเทียบความคงสภาพของตำรับเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 และ 40 องศาเซลเซียส ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลานาน 90 วัน พบว่าตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวซิลденаฟิมีความคงสภาพทางกายภาพเคมี และจุลชีววิทยาที่ดี

ถึงแม้ว่าจะมีรายงานเกี่ยวกับความคงสภาพของยาซิลденаฟิในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมจากผลิตภัณฑ์ยาสัมฤทธิ์ในประเทศคือยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Sidegra[®] 100 มิลลิกรัม (องค์การเภสัชกรรม)⁴ แต่ยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลденаฟิในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนจากยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Elonza[®] 100 มิลลิกรัม (บริษัท ยูนิซัน จำกัด) ซึ่งอยู่ในรายการยาของโรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลอื่น ๆ อีกมากมาย การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความคงสภาพ

ทาง กายภาพ เคมีและจุลชีววิทยาของตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนของยาซิลเดนาฟิจากยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Elonza[®] 100 มิลลิกรัม (บริษัท ยูนิซัน จำกัด) ในน้ำกระสายยาชนิดต่าง ๆ

วัสดุและวิธีการวิจัย

สารเคมี

- สารมาตรฐานซิลденаฟิ (working standard) ได้รับการสนับสนุนจากองค์การเภสัชกรรม ประเทศไทย
- ยาเม็ดเคลือบฟิล์มซิลเดนาฟิ ขนาด 100 มิลลิกรัม (Elonza[®] บริษัท ยูนิซัน จำกัด ประเทศไทย) ได้รับการสนับสนุนจากโรงพยาบาลศิริราช ประเทศไทย
- acetonitrile (high performance liquid chromatography (HPLC) grade, Honeywell Burdick & Jackson, Korea)
- ammonium acetate (analytical reagent (AR) grade, Rankem, India)
- triethylamine (AR grade, Burdick & Jackson, Korea)
- sterile water for irrigation (SWI, บริษัท เยนอรัล ฮอสปิตาล โปรดักส์ จำกัด (มหาชน) ประเทศไทย)
- carboxymethylcellulose sodium (CMC sodium 1500 บริษัท เอกตรงเคมีภัณฑ์ (1985) จำกัด ประเทศไทย)
- sucrose (บริษัท น้ำตาลมิตรผล จำกัด และ กลุ่มน้ำตาลไทยรุ่งเรือง ประเทศไทย)
- sodium benzoate (Carlo Erba Reagents, Italy)
- Tryptic soy agar (TSA), Sabouraud dextrose agar (SDA), Fluid Soybean-Casein Digest medium (TSB), MacConkey agar และ MacConkey broth (Difco Laboratories Inc., USA)

การเตรียมน้ำกระสายยา

ในการศึกษานี้ใช้น้ำกระสายยาทั้งหมด 4 สูตร ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยเริ่มจากเตรียม CMC sodium 1500 mucilage ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร และ syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำ

หนักต่อปริมาตร จากนั้นจึงนำมาผสมกันตามอัตราส่วนที่ระบุในตารางที่ 1

การเตรียม CMC sodium 1500 mucilage ที่ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร

กระจาย CMC sodium 1.5 กรัม ในน้ำประมาณ 2 ใน 3 ของปริมาตร 100 มิลลิลิตรที่ต้องการเตรียม เติม sodium benzoate 0.1 กรัม ละลายให้เข้ากัน ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร

การเตรียม syrup ที่ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร

ละลาย sucrose 80 กรัม ในน้ำประมาณ 1 ใน 3 ของปริมาตร 100 มิลลิลิตรที่ต้องการเตรียม นำไปให้ความร้อนพร้อมทั้งคนจน sucrose ละลายหมด นำมาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นแล้วจึงเติม sodium benzoate 0.1 กรัม ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร

การเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิล

เตรียมตำรับยาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิล ความเข้มข้น 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยใช้ น้ำกระสายยาผสมตามตารางที่ 1 โดยมีวิธีเตรียมดังนี้ บดยาเม็ดเคลือบฟิล์มซิลเดนาฟิล ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 3 เม็ด ในโถงกระเบื้องจนได้เป็นผงละเอียด ค่อย ๆ เทน้ำ SWI ปริมาตร 9 มิลลิลิตร ลงไป เพื่อละลายฟิล์ม จากนั้นค่อย ๆ เติมน้ำกระสายยาที่ผสมแล้วตามตารางที่ 1 และปั่นผสมจนได้ slurry เติมน้ำกระสายยาอีกส่วนหนึ่ง ให้สามารถเทลงใน conical cylinder ได้ ล้างโถงด้วยน้ำกระสายยาส่วนที่เหลือ ปรับปริมาตรด้วยน้ำกระสายยาจนครบ 120 มิลลิลิตร (4 ออนซ์) คนผสมให้เข้ากัน แบ่งบรรจุยาน้ำแขวนตะกอนลงในขวด polyethylene

terephthalate (PET) สีชา ขวดละ 30 มิลลิลิตร แต่ละสูตรบรรจุจำนวน 3 ขวด

การศึกษาความคงสภาพ

ศึกษาความคงสภาพของตำรับยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมได้ โดยในแต่ละตำรับเตรียม 3 รุ่นการผลิต และเก็บรักษาใน 2 สภาวะ⁵ คือ สภาวะที่ 1 ในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และสภาวะที่ 2 ในตู้ควบคุมอุณหภูมิ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 ซึ่งเป็นสภาวะที่ใช้ในการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของประเทศไทยที่ถูกจัดอยู่ใน climate zone IVb คือ เขตอากาศร้อน/ความชื้นสูงมาก (hot/higher humidity) จากนั้นทำการสุ่มตัวอย่างที่เวลา 0, 7, 14, 28, 60, 90 และ 120 วัน เพื่อทำการประเมินหัวข้อต่าง ๆ ดังนี้

การประเมินความคงสภาพทางกายภาพ

ทำการประเมิน 3 หัวข้อ ได้แก่ (1) ลักษณะทางกายภาพจากการสังเกตสี กลิ่น ฟองก๊าซ (2) จำนวนครั้งการกลับขวดเพื่อประเมินความสามารถในการกระจายตัว (redispersibility) ของยาน้ำแขวนตะกอน ทำโดยการกลับขวด 180 องศา ตามแนวดิ่ง และนับจำนวนครั้งในการกลับขวดเมื่อไม่มีตะกอนผงยาเหลืออยู่ที่ก้นขวด (3) ค่า pH ของยาน้ำแขวนตะกอนวัดด้วยเครื่อง pH meter (Cyberscan PC 300, Eutech instruments, Singapore)

การประเมินความคงสภาพทางเคมี

วิเคราะห์ปริมาณยาที่เหลืออยู่ที่เวลาต่าง ๆ โดยทำการสุ่มตัวอย่างจากขวด ขวดละ 1 มิลลิลิตร และทำการสกัดยาด้วยน้ำ ดูดตัวอย่างยาน้ำแขวนตะกอนปริมาตร 1

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบในน้ำกระสายยาตำรับต่างๆ

ส่วนประกอบน้ำกระสายยา (100 มิลลิลิตร)	Rx1	Rx2	Rx3	Rx4
1.5% w/v CMC sodium 1500 mucilage*	-	70	50	50
80% w/v Syrup*	100	30	50	25
Purified water*	-	-	-	25

* มีส่วนผสมของสารละลาย sodium benzoate ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร

มิลลิลิตร ใส่ลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 10 มิลลิลิตร เติมตัวทำละลาย (mobile phase ที่เป็นส่วนผสมของ ammonium acetate 0.2 โมลาร์ (ที่มี triethylamine ความเข้มข้นร้อยละ 0.3 โดยปริมาตร) และ acetonitrile อัตราส่วน 50:50 โดยปริมาตร) และผสมให้เข้ากัน ด้วยเครื่อง vortex mixer (VM-300, Gemmy Industrial Corporation, Taiwan) จากนั้นนำไป sonicate ที่อุณหภูมิห้อง นาน 30 นาที ปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลายจนครบ 10 มิลลิลิตร นำตัวอย่างที่ได้ไปปั่นเหวี่ยงแยกตะกอนด้วยเครื่อง centrifuge (Spectrafuge™ 6C Compact Centrifuge, Labnet International, Inc., USA) ที่ความเร็วรอบ 4,500 รอบต่อนาที นาน 15 นาที สุ่มสารละลายเหนือตะกอน (supernatant) ปริมาตร 200 ไมโครลิตร และปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลายจนครบ 5 มิลลิลิตร นำไปกรองผ่าน cellulose acetate syringe filter 0.45 ไมครอน ก่อนนำไปวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC นำผลวิเคราะห์ที่ได้มาคำนวณหา %labeled amount และ %drug remaining ตามสมการที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

ทั้งนี้ ในการพิจารณาว่าตำรับยามีความคงสภาพทางเคมี จะพิจารณาจาก

1. ค่าเฉลี่ย (ของ 3 รุ่นการผลิต) ของปริมาณยาคงเหลือเมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น (%drug remaining) ต้องมีค่าอยู่ระหว่าง ร้อยละ 90-110
2. ค่าปริมาณยาคงเหลือในแต่ละรุ่นการผลิตต้องมีค่าอยู่ในช่วงระหว่าง ร้อยละ 90-110

การประเมินความคงสภาพทางจุลชีววิทยา

เลือกสูตรตำรับที่มีความคงสภาพทางกายภาพและเคมีดีเมื่อครบกำหนดระยะเวลา 120 วัน มาศึกษาความคงสภาพทางจุลชีววิทยาโดยทำการประเมิน 3 หัวข้อตามข้อกำหนดของ USP⁶ ได้แก่ total aerobic bacterial count, total yeast and mold count และการตรวจหาเชื้อ *Escherichia coli*

• การตรวจหา total aerobic bacterial count และ total yeast and mold count

นำตัวอย่าง 10 มิลลิลิตร ผสมบัฟเฟอร์ปริมาตร 90 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากัน จากนั้นเจือจางตัวอย่างให้ได้

ความเข้มข้น 10^{-2} – 10^{-3} เท่า นำตัวอย่างทุกความเข้มข้น ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ใส่ลงในจานเพาะเชื้อที่ปราศจากเชื้อ จากนั้นเทอาหารเลี้ยงเชื้อ TSA (melted) สำหรับทดสอบ total aerobic bacterial count หรือ SDA (melted) สำหรับทดสอบ total yeast and mold count ปริมาตร 20 มิลลิลิตร ลงใน plate และผสมให้เข้ากัน ทำซ้ำ 3 ชุด นำไปบ่มเพาะที่ 30-35 องศาเซลเซียส นาน 3-5 วัน (สำหรับทดสอบ total aerobic bacterial count) หรือ 20-35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5-7 วัน (สำหรับทดสอบ total yeast and mold count) เมื่อครบกำหนดเวลา นับจำนวนโคโลนีที่มีตั้งแต่ 30-300 โคโลนี อ่านผลเป็น colony forming units ต่อ มิลลิลิตรของตัวอย่าง

• การตรวจหาเชื้อ *E. coli*

นำตัวอย่างปริมาตร 10 มิลลิลิตร ผสมกับบัฟเฟอร์ ปริมาตร 90 มิลลิลิตร จากนั้นนำตัวอย่างมา 10 มิลลิลิตร เเพาะลงใน TSB ปริมาตร 100 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากัน ดี นำไปบ่มเพาะที่ 30-35 องศาเซลเซียส นาน 18-24 ชั่วโมง เมื่อครบกำหนดเวลา นำสารละลายตัวอย่าง ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ใส่ลงใน MacConkey broth 100 มิลลิลิตร และบ่มเพาะที่อุณหภูมิ 42-44 องศาเซลเซียส นาน 24-48 ชั่วโมง นำตัวอย่างมาบ่มเพาะบน MacConkey agar ที่อุณหภูมิ 30-35 องศาเซลเซียส นาน 18-72 ชั่วโมง เมื่อครบกำหนดเวลา หากพบโคโลนีสีชมพูหรือเกิดการตกตะกอนของอาหารเลี้ยงเชื้อรอบ ๆ โคโลนี จึงทำการทดสอบทางชีวเคมีและกายภาพเพื่อพิสูจน์เชื้อ *E. coli* ต่อไป

การวิเคราะห์ซิลเดนาฟิลด้วยวิธี HPLC

วิเคราะห์ปริมาณซิลเดนาฟิลด้วยวิธี HPLC⁶⁻⁸ ด้วยเครื่อง Shimadzu HPLC system (Shimadzu Corporation, Japan) ประกอบด้วย DGU-20ASR On-line degassing unit, LC-20AD Solvent delivery unit, SIL-20A HT Autosampler, SPD-20A UV/VIS Detector โดยใช้ Hypersil GOLD (C₁₈) with guard column, 5 ไมครอน, 150 มิลลิเมตร × 4.6 มิลลิเมตร (Thermo Fisher Scientific, USA) เป็น stationary phase และ

$$\% \text{Labeled amount} = \frac{\text{Analyzed amount of drug at any time}}{\text{Amount of drug claimed}} \times 100 \quad \bullet \dots \dots \dots (1)$$

$$\% \text{Drug remaining} = \frac{\text{Analyzed amount of drug at any time}}{\text{Analyzed amount of drug at initial time}} \times 100 \quad \bullet \dots \dots \dots (2)$$

ส่วนผสมของ ammonium acetate 0.2 โมลาร์ (ที่มี triethylamine ความเข้มข้นร้อยละ 0.3 โดยปริมาตร) และ acetonitrile อัตราส่วน 50:50 โดยปริมาตร เป็น mobile phase ที่อัตราการไหลของ mobile phase คือ 0.5 มิลลิลิตรต่อนาที วัดค่าการดูดกลืนแสงของยาที่ความยาวคลื่น 245 นาโนเมตร ปริมาตรในการวิเคราะห์ 20 ไมโครลิตร คำนวณความเข้มข้นของซิลเดนาฟิลาจจากสารละลายมาตรฐานในช่วงความเข้มข้น 1-20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร วิธีวิเคราะห์นี้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ตาม ICH Harmonised Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)⁸ หัวข้อ linearity ($r^2 \geq 0.999$), repeatability (%coefficient of variance (%CV) $\leq 2\%$), reproducibility (%CV $\leq 2\%$) และ accuracy (อยู่ในช่วง 98-102%)

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

แสดงผลข้อมูลเชิงปริมาณเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) จากการวิเคราะห์อย่างน้อย 3 ครั้ง ทำการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่า pH และปริมาณยาที่เหลือเมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น (%drug remaining) ที่เวลาต่าง ๆ กับเวลาเริ่มต้นโดยใช้สถิติ one-way ANOVA ตามด้วยการวิเคราะห์ post hoc test โดยวิธีการเปรียบเทียบพหุคูณด้วยวิธี Turkey's Honestly Significant Different (HSD) และ Dunnett's T3 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ค่าที่เปรียบเทียบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า $p\text{-value} < 0.05$

ผลการวิจัย

ซิลเดนาฟิลาเป็นยาที่ใช้รักษาภาวะความดันของ

หลอดเลือดแดงปอดสูง (PAH) ยาตัวนี้ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) และของยุโรป (European Medicines Agency; EMA) ให้ใช้รักษาภาวะ PAH ในผู้ใหญ่เท่านั้นยังไม่อนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยเด็ก⁹ อย่างไรก็ตามมีการใช้ซิลเดนาฟิลาในทางคลินิกเพื่อการรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (pulmonary arterial hypertension in the pediatric with congenital heart disease; APAH-CHD) ในปี ค.ศ. 2012 ทาง EMA ได้กำหนดขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 1-17 ปี) ตามน้ำหนักและแจ้งเตือนไม่แนะนำให้ใช้ในขนาดสูง ในปี ค.ศ. 2014 ทาง US FDA ก็ได้ออกคำเตือนเพิ่มเติมจากของปี ค.ศ. 2012 ว่ายาซิลเดนาฟิลาไม่ได้เป็นข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยเด็ก หากมีความจำเป็นต้องใช้ก็ให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจและอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์¹⁰⁻¹¹ สำหรับขนาดยาซิลเดนาฟิลาในเด็กนั้นยังคงไม่ชัดเจน¹² ทางฝั่งยุโรปนั้น EMA แนะนำขนาดยาที่ใช้ในเด็กขึ้นกับน้ำหนัก หากน้ำหนักน้อยกว่า 20 กิโลกรัม แนะนำ 10 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา หากน้ำหนักมากกว่า 20 กิโลกรัม แนะนำ 20 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา ขนาดยาในเด็กที่น้ำหนักน้อยกว่า 8 กิโลกรัมยังไม่มีกำหนดไว้แต่ทั้งนี้จากแนวทางปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2556 ระบุขนาดยาที่แนะนำคือ 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3 เวลา¹³ ส่วนข้อมูลจากหนังสือ The British National Formulary (BNF) ระบุขนาดยาซิลเดนาฟิลาสำหรับเด็กอายุ 1 เดือน – 18 ปี คือเริ่มที่ขนาด 0.25-0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 4-8 ชั่วโมง เพิ่มขนาดได้สูงสุดถึง 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 6 ชั่วโมง¹⁴ เนื่องจากประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์ยาซิลเดนาฟิลาในรูปแบบยาเม็ดเท่านั้น ทำให้ผู้ป่วยเด็กเล็กและทารกไม่

สามารถรับประทานยาได้ จึงจำเป็นต้องเตรียมในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้และให้ความร่วมมือในการรับประทานยา

จากรายงานการศึกษาการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนเฉพาะคราวของซิลденаฟิ เตรียมจากผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ Viagra® 25 มิลลิกรัม (บริษัท ไฟเซอร์ อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด)³ และผลิตภัณฑ์ยาสามัญในประเทศคือยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Sidegra® 100 มิลลิกรัม (องค์การเภสัชกรรม)⁹ และใช้น้ำกระสายยาได้แก่ Ora-Sweet® และ Ora-Plus® (อัตราส่วน 1:1) หรือ ส่วนผสมของ methylcellulose (ความเข้มข้นร้อยละ 1) และ simple syrup NF (อัตราส่วน 1:1) หรือ ส่วนผสมของ methylcellulose (ความเข้มข้นร้อยละ 1 ที่มีส่วนผสมของ paraben concentrate ร้อยละ 2) และ simple syrup (อัตราส่วน 1:1)³⁻⁴ จะพบว่าน้ำกระสายยาที่ใช้เตรียมตำรับจะมีส่วนประกอบของสารช่วยแขวนตะกอน (suspending agent) นอกจากการใช้ methylcellulose เป็นสารช่วยแขวนตะกอนสำหรับตำรับยาน้ำรับประทานแล้ว ยังสามารถใช้ xanthan gum, hydrolyzed starch, CMC sodium 1500 เป็นสารช่วยแขวนตะกอนสำหรับยาน้ำรับประทานได้ นอกจากนี้ข้อมูลจากโครงการแบ่งยารับประทานขนาดน้อยสำหรับเด็กเฉพาะราย ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช มีการเตรียมยาน้ำเฉพาะคราวของซิลденаฟิในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ความเข้มข้น 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยใช้ CMC sodium 1500 mucilage และ simple syrup (อัตราส่วน 1:1) เป็นน้ำกระสายยา

ในการเตรียมตำรับซิลденаฟิได้น้ำกระสายยาแบ่งเป็น 2 ชนิดหลัก ได้แก่ ตำรับน้ำกระสายยาที่ไม่มีส่วนผสมของสารช่วยแขวนตะกอน และตำรับที่มีส่วนผสมของ CMC sodium 1500 เป็นสารช่วยแขวนตะกอน จากการทดสอบผสมระหว่างยาซิลденаฟิกับน้ำกระสายยาทั้ง 2 ชนิด ไม่พบการเกิดความไม่เข้ากัน (incompatibility) ระหว่างน้ำกระสายยากับตัวยา ดังนั้น น้ำกระสายยาที่ใช้ในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนซิลденаฟิจึงแบ่งเป็น 2 ชนิดหลัก คือน้ำกระสายยาที่ไม่มี

ส่วนผสมของสารช่วยแขวนตะกอน คือตำรับที่ใช้ syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (Rx 1 ในตารางที่ 1) และน้ำกระสายยาที่มีส่วนผสมของสารช่วยแขวนตะกอน คือ CMC sodium 1500 mucilage ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตรโดยในกลุ่มนี้ได้ทำการปรับสัดส่วนของ CMC sodium 1500 mucilage กับ syrup ได้เป็น 3 ตำรับ (Rx 2-4) ดังสรุปในตารางที่ 1

เมื่อเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนซิลденаฟิทั้ง 4 ตำรับ พบว่ายาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมได้มีลักษณะสีฟ้าอ่อนขุ่นมีตะกอนที่กระจายตัวสม่ำเสมอ (รูปที่ 1) เมื่อตั้งทิ้งไว้ผงยาที่แขวนลอยจะค่อย ๆ ตกกลงไปนอนก้น และเมื่อออกแรงเขย่าจะสามารถกลับมากกระจายตัวได้เหมือนเดิม มี pH อยู่ในช่วง 4.8-5.6 (ตารางที่ 2) ตำรับที่มีส่วนผสมของ CMC sodium 1500 มีค่า pH หลังเตรียมเสร็จอยู่ในช่วง 5.4-5.6 ส่วนตำรับที่ใช้ syrup เป็นหลักมีค่า pH เท่ากับ 4.8 และมีปริมาณยาในตำรับหลังเตรียมเสร็จ (%labeled amount) อยู่ในช่วง 98-105% ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดตามมาตรฐาน USP 39¹⁵ คือ 90-110%

การทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ

เมื่อเก็บยาเตรียมที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 พบว่าเมื่อนำออกจากตู้ควบคุมอุณหภูมิยาเตรียมทุกตำรับมีตะกอนสีขาวตกอยู่ที่ด้านล่างของขวด โดยมีความสูงของชั้นตะกอนเทียบเท่ากันทุกตำรับ สีของของเหลวเหนือตะกอน (supernatant) มีสีฟ้าอ่อน เมื่อกลับขวดพบว่าทุกตำรับสามารถกระจายตัวกลับเป็นยาน้ำแขวนตะกอนที่มีลักษณะเหมือนตอนหลังเตรียมเสร็จ จากการประเมินความสามารถในการแขวนตะกอนโดยการนับจำนวนครั้งของการกลับขวดจนไม่มีตะกอนอยู่ที่ด้านล่างของขวด ดังแสดงในรูปที่ 2 พบว่าตำรับที่ 2 ต้องใช้จำนวนครั้งในการกลับขวดมากที่สุด รองลงมาคือตำรับที่ 3 และ 4 ส่วนตำรับที่ 1 ใช้จำนวนครั้งในการกลับขวดน้อยที่สุด เนื่องจากตำรับที่ 2-4 มีส่วนผสมของ CMC sodium 1500 ที่ใช้เป็นสารช่วยแขวนตะกอน และตำรับที่ 2 มีส่วนผสมของ CMC sodium 1500 มากที่สุด คือ



รูปที่ 1 ลักษณะของยาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิลดำรับที่ 1-4 ที่เตรียมได้

ตารางที่ 2 ค่า pH และ %labeled amount ของยาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิลดำรับที่ 4 ที่เตรียมเสร็จ

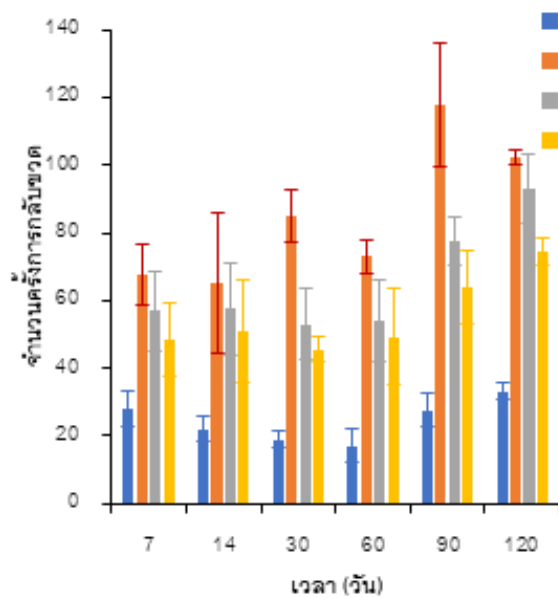
Rx	ส่วนประกอบน้ำกระสายยา (100 มิลลิลิตร)			pH**	%Labeled amount**
	1.5% w/v CMC sodium 1500 mucilage*	80% w/v Syrup*	Purified water*		
1	-	100	-	4.8 ± 0.0	100.6 ± 2.4
2	70	30	-	5.6 ± 0.0	103.4 ± 1.3
3	50	50	-	5.4 ± 0.0	98.1 ± 3.4
4	50	25	25	5.5 ± 0.0	104.7 ± 1.1

* มีส่วนผสมของสารละลาย sodium benzoate ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร

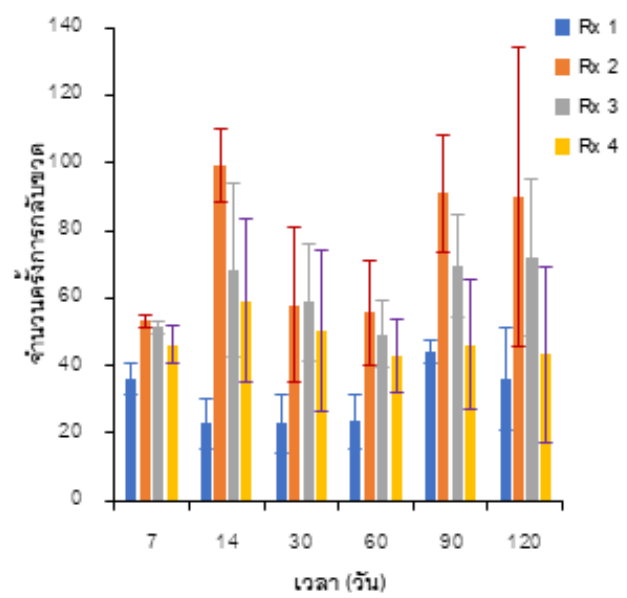
** ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (n = 3)

ร้อยละ 70 โดยปริมาตร น้ำกระสายยาเหนือตะกอนจึงมีความหนืดสูงกว่าตำรับอื่น ๆ ส่วนตำรับที่ 3 และ 4 ถึงแม้จะมีปริมาณ CMC sodium 1500 ในตำรับเท่ากัน แต่ตำรับที่ 4 มีส่วนผสมของ syrup น้อยกว่าตำรับที่ 3 ครึ่งหนึ่ง จึงมีความหนืดของน้ำกระสายยาเหนือตะกอนน้อยกว่า การกลับขวดเพื่อให้ตะกอนแขวนลอยดังเดิมจึงเกิดขึ้นได้ง่ายกว่า ส่วนตำรับที่ 1 ในน้ำกระสายยาประกอบด้วย syrup เพียงอย่างเดียว จึงมีความหนืดน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับที่มีส่วนผสมของ CMC sodium 1500 ทำให้จำนวนครั้งในการกลับขวดน้อย เมื่อเก็บตำรับยาน้ำแขวนตะกอนไว้ที่อุณหภูมิ 2-8

องศาเซลเซียส ค่า pH ของทุกตำรับมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ในขณะที่ค่า pH ของทุกตำรับมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อยเมื่อเก็บตำรับยาน้ำแขวนตะกอนไว้ที่อุณหภูมิ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 (รูปที่ 3) เมื่อเปรียบเทียบค่า pH ของตำรับในวันที่ 120 กับที่เวลาเริ่มต้น พบว่าที่อุณหภูมิ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 ยาน้ำแขวนตะกอนมีค่า pH ลดลงน้อยกว่า 0.1 หน่วย (p -value > 0.05) ยกเว้นตำรับที่ 1 ลดลง 0.3 หน่วย (p -value < 0.05) ขณะที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ยาน้ำแขวนตะกอนมีค่า pH เพิ่มขึ้น 0.1-0.2 หน่วย (p -value > 0.05) ยกเว้น

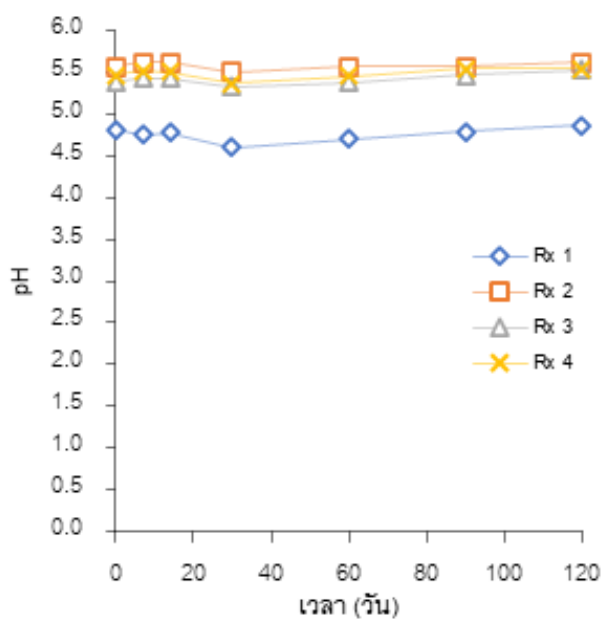


A

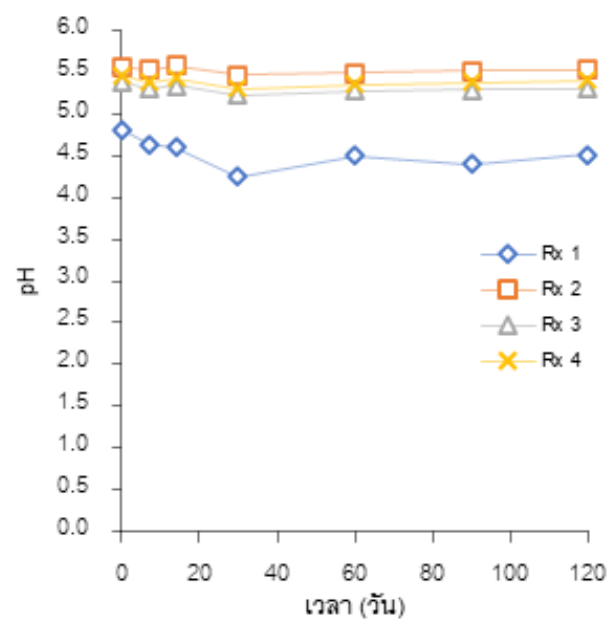


B

รูปที่ 2 จำนวนครั้งที่ใช้ในการกลับขวดที่เวลาต่าง ๆ เมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส (A) และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 (B) นาน 120 วัน (n=3)

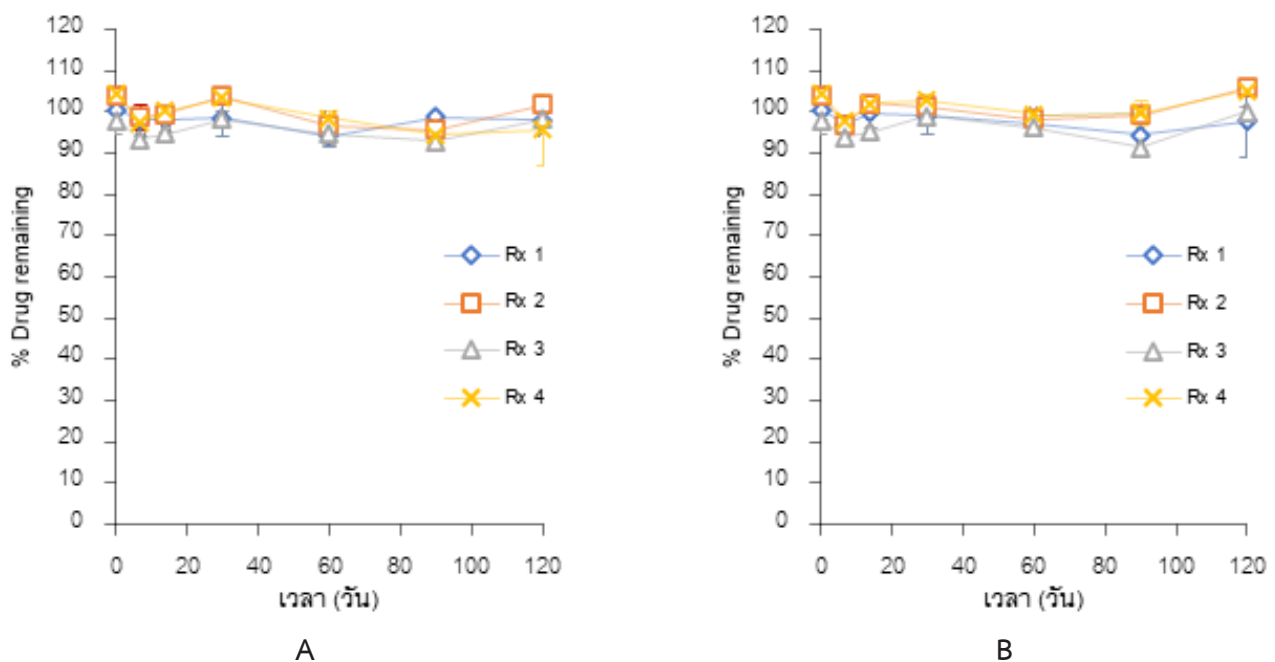


A



B

รูปที่ 3 ค่า pH ที่เวลาต่าง ๆ เมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส (A) และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 (B) นาน 120 วัน (n=3)



รูปที่ 4 %Drug remaining ที่เวลาต่าง ๆ เมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส (A) และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 (B) นาน 120 วัน (n=3)

ตำรับที่ 1 และ 2 เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 0.1 หน่วย (p -value > 0.05) โดยเมื่อครบกำหนด 120 วัน ตำรับที่ 2-4 มีค่า pH อยู่ในช่วง 5.5-5.7 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส แต่หากเก็บที่อุณหภูมิ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 ค่า pH ของตำรับดังกล่าวอยู่ในช่วง 5.3-5.5 ส่วนตำรับที่ 1 พบว่าค่า pH ในทั้ง 2 สภาวะ มีค่าอยู่ในช่วง 4.5-4.9

การทดสอบความคงสภาพทางเคมี

เมื่อวิเคราะห์ปริมาณยาคงเหลือเมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น (%drug remaining) ที่เวลาต่าง ๆ ทั้ง 2 สภาวะการทดสอบ ได้ผลดังสรุปในรูปที่ 4 พบว่าตำรับที่ 2 และ 3 มีปริมาณยาคงเหลือมากกว่าร้อยละ 90 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 นาน 120 วัน ตำรับที่ 1 รุ่นการผลิตที่ 1 มี %drug remaining น้อยกว่าร้อยละ 90 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 นาน 90 วัน ส่วนตำรับที่

4 รุ่นการผลิตที่ 3 มี %drug remaining น้อยกว่าร้อยละ 90 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส นาน 120 วัน

จากข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพทางกายภาพและเคมีที่ได้สรุปได้ว่า ยาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิลาตำรับที่ 2 และ 3 ที่มี CMC sodium 1500 mucilage เป็นสารช่วยแขวนตะกอน มีความคงสภาพทางกายภาพและมีปริมาณยาคงเหลือมากกว่าร้อยละ 90 เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 นาน 120 วัน ในขวด PET สีชา เมื่อเปรียบเทียบกับลักษณะทางกายภาพของตำรับที่ 2 และ 3 พบว่าตำรับที่ 3 มีลักษณะทางกายภาพที่ดีกว่า มีความหนืดที่ปานกลาง ใช้จำนวนครั้งนี้น้อยกว่าในการกลับขวดเพื่อให้ผงยาที่ตกนอนกันสามารถกลับมากกระจายตัวได้เหมือนเดิม ดังนั้นจึงเลือกสูตรตำรับที่ 3 มาทำการทดสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยาต่อไป

การทดสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยา

เมื่อนำตำรับที่ 3 หลังเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศา

เซลเซียส และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ ร้อยละ 75 ± 5 นาน 120 วัน มาทดสอบความคงสภาพทาง จุลชีววิทยาในหัวข้อ total aerobic bacterial count, total yeast and mold count และ *E. coli* พบว่าสูตร ตำรับที่ 3 ตรวจไม่พบโคโลนีของ aerobic bacteria, yeast and mold และ *E. coli* สรุปได้ว่ายาน้ำแขวน ตะกอนซิลденаฟิตำรับที่ 3 มีความคงสภาพทางจุลชีว- วิทยาเมื่อเก็บตำรับไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 นาน 120 วัน

สรุปผลการวิจัย

ในการศึกษานี้ทำการศึกษาความคงสภาพของยา น้ำแขวนตะกอนซิลденаฟิ 4 ตำรับ พบว่าตำรับที่ 2 ที่ใช้น้ำกระสายยา คือ ส่วนผสมของ CMC sodium 1500 mucilage ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนัก ต่อปริมาตร และ syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำ หนักต่อปริมาตร (อัตราส่วน 7:3) และ ตำรับที่ 3 ที่ใช้น้ำ กระสายยา คือ ส่วนผสมของ CMC sodium 1500 muci- lage ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร

และ syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อ ปริมาตร (อัตราส่วน 1:1) มีความคงสภาพทางกายภาพ และเคมีเมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนในขวด PET สีชา ที่ อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 นาน 120 วัน และเมื่อนำ สูตรตำรับที่ 3 ไปทดสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยา พบว่าตำรับมีความคงสภาพทางจุลชีววิทยาที่ดี ทั้งนี้ใ นการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของ ตำรับที่อุณหภูมิ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ ร้อยละ 75 ± 5 นาน 120 วัน แต่สภาพอากาศของประเทศ ไทยในฤดูร้อนในบางพื้นที่อาจสูงถึง 40-45 องศาเซลเซียส จึงควรมีการศึกษาความคงสภาพของตำรับที่ 3 ในสภาวะ เร่งเพิ่มเติม เพื่อให้ทราบถึงข้อมูลความคงตัวของตำรับยา ที่อุณหภูมิสูง

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสมาคม เภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) (สัญญาทุนเลขที่ Thai HP-2559-01) และได้รับทุนสนับสนุนบางส่วนจาก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

1. Gallié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005;353(20):2148-57.
2. Durongpisitkul K, Pornrattanarungsri S, Panjasaman- vong P, Chungsomprasong P. Efficacy and safety of high dose generic sildenafil in Thai patients with pulmonary arterial hypertension. J Med Assoc Thai. 2011;94(4):421-6.
3. Nahata MC, Morosco RS, Brady MT. Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. Am J Health Syst Pharm. 2006;63(3):254-7.
4. Sae Yoon A, Sawatdee S, Woradechakul C, Chee KS, Atipairin A. Physicochemical and microbiologi- cal stability of the extemporaneous sildenafil citrate oral suspension. Sci Pharm. 2015;83(4):659-70.
5. The International Conference on Harmonisation (ICH) Committee. ICH Harmonised Tripartite Guide- line, Guidance for Industry Q1A(R2) Stability testing of new drug substances and products [Internet]. Ge- neva: ICH; updated 2003 February 6; [cited 2018 Dec 1]. Available from: [https://database.ich.org/sites/de- fault/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf).
6. The United States Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia and the Nation- al Formulary (USP 41-NF 36). Maryland: The United States Pharmacopoeial Convention; 2017. 8228 p.
7. The Medicines and Healthcare Products Regulator- y Agency. The British Pharmacopoeia Commission. The British Pharmacopoeia 2018. London: The Sta- tionery Office; 2017. 6576 p.

8. The International Conference on Harmonisation (ICH) Committee. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guidance for Industry Q2(R1) Validation of analytical procedures: Text and methodology [Internet]. Geneva: ICH; updated 2005 November; [cited 2018 Dec 1]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/Q2_R1_Guideline.pdf.
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). REVATIO (sildenafil) label [Internet]. Maryland: U.S. FDA; updated 2018 October 10; [cited 2018 Dec 1]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021845s011,022473s004,0203109s002lbl.pdf.
10. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA drug safety communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension [Internet]. Maryland: U.S. FDA; updated 2017 December 15; [cited 2018 Dec 1]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm>.
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA drug safety communication: FDA clarifies warning about pediatric use of Revatio (sildenafil) for pulmonary arterial hypertension [Internet]. Maryland: U.S. FDA; updated 2016 January 1; [cited 2018 Dec 1]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm390876.htm>.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Revatio. International non-proprietary name: sildenafil. Procedure No. EMEA/H/C/000638/II/0028 [Internet]. London: EMA; updated 2011; [cited 2018 Dec 1]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000638/WC500107804.pdf.
13. The Heart Association of Thailand under the Royal Patronage of His Majesty the King. Thai guideline for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2013. 2nd ed. Bangkok: Colour Harmony Co. Ltd.; 2013. 75 p.
14. The Paediatric Formulary Committee. British National Formulary for Children (BNFC) 2011–2012. London: The British Medical Association, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, the Royal College of Paediatrics and Child Health, and the Neonatal and Paediatric Pharmacists Group; 2011. 844 p.
15. The United States Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 39-NF 34). Sildenafil compounded oral suspension. Maryland: The United States Pharmacopeial Convention; 2016. 8228 p.