การศึกษาความคงสภาพของสารละลายแมนนิทอล
The Study on the Stability of Mannitol Solution

ชิดชนนี โกศลพัฒนดุรงค์ ภ.บ.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลราชวิถี
e-mail: chidchonneek@yahoo.com

Chidchonnee Kosolpatanadurong, B.Sc. in Pharm
Pharmacy Department, Rajavithi Hospital
e-mail: chidchonneek@yahoo.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: *แมนนิทอล เป็นยาขับปัสสาวะกลุ่มออสโมติก ที่นำมาใช้ลดผลข้างเคียงของยาต้านมะเร็งซิสพลาติน โดยเตรียมจาก mannitol injection ให้เป็นสารละลายความเข้มข้นต่าง ๆ ซึ่งในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลายแมนนิทอลที่เตรียมขึ้น*

วัตถุประสงค์: *เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลายแมนนิทอลที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v ในน้ำเกลือปรกติซึ่งเป็นน้ำเกลือความเข้มข้น 0.9% และศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลายแมนนิทอล 10% w/v ในน้ำเกลือปรกติ*

วิธีวิจัย: *วิธีวิจัยแบ่งเป็น 2 ตอน ตอนที่หนึ่งศึกษาความคงสภาพทางกายภาพของสารละลายแมนนิทอลความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v ในน้ำเกลือปรกติ ที่ 2 สภาวะ คือ อุณหภูมิ 2-8 °ซ และ 30±2 °ซ ความชื้นสัมพัทธ์ 75±5% ณ วันที่ 0, 3, 7, 14 หลังการเตรียม และตอนที่สองศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลายแมนนิทอล 10% w/v ในน้ำเกลือปรกติ โดยเก็บตัวอย่างในสภาวะเดียวกับการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพ*

ผลการวิจัย: *ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสารละลายแมนนิทอลความเข้มข้น 5, 10 และ 15% w/v ในน้ำเกลือปรกติ ที่ 2 สภาวะ คือ อุณหภูมิ 2-8 °ซ และ 30±2 °ซ ความชื้นสัมพัทธ์ 75±5% แต่พบการตกตะกอนของสารละลายแมนนิทอลความเข้มข้น 20% w/v ในน้ำเกลือปรกติ ที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ ตั้งแต่วันที่ 3 ของการศึกษา และไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ที่*

Abstract

Background: *Mannitol, an osmotic diuretic is used to reduce side effects of cisplatin, an anticancer drug. Mannitol injection is diluted to different concentrations before use, but no study conducted in Thailand concerning its physical and chemical stability and sterility after preparation.*

Objectives: *To study the contributing factors upon physical stability of 5, 10, 15 and 20% w/v mannitol solution in normal saline solution (NSS). In addition, physical and chemical stability and sterility of the 10% w/v mannitol solution in NSS were studied.*

Method: *A 2-phase study was conducted. In the first phase, the contributing factors that influence the physical stability of 5, 10, 15 and 20% w/v mannitol solution in NSS kept at 2–8 degrees Celsius (°C), and at 30±2 °C, with relative humidity (RH) 75±5% on day 0, 3, 7, and 14 after preparation were investigated. In the second phase, the physical and chemical stability, and sterility of 10% w/v mannitol solution in NSS were examined in the same conditions as in the first phase of study.*

Results: *The first phase of study revealed no apparent physical changes among 5, 10 and 15% w/v mannitol solution in NSS, kept at 2 –8 °C and 30±2 °C, with RH 75±5%. However, visible*

รับบทความ: *23 กุมภาพันธ์ 2565* ***แก้ไข:*** *20 มิถุนายน 2565* ***ตอบรับ:*** *17 กรกฎาคม 2565*

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 32 No 2 May - Aug 2022:105-114

อุณหภูมิ 30±2 °ซ ส่วนการศึกษาความคงสภาพของสารละลายแมนนิทอล 10% w/v ในน้ำเกลือปรกติ พบว่ามีความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อตลอดการศึกษาทั้ง 14 วัน โดยค่า pH อยู่ในช่วง 4.5–7.0, % label amount อยู่ในช่วง 95–105% และไม่พบการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย และเชื้อรา

***สรุปผล**: ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลายแมนนิทอลที่เตรียมในน้ำเกลือปรกติ คือค่าความเข้มข้นของสารละลายแมนนิทอลและอุณหภูมิการเก็บรักษา โดยความเข้มข้นของสารละลายที่สูงขึ้นและการเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำจะเพิ่มโอกาสการตกตะกอน ส่วนสารละลายแมนนิทอล 10% w/v ที่เตรียมในน้ำเกลือปรกติ มีความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อ ที่ 2-8 °ซ และ 30±2 °ซ ความชื้นสัมพัทธ์ 75±5% ตลอดเวลาการศึกษา 14 วัน*

precipitation was observed in 20% w/v mannitol solution in NSS, kept at 2–8 °C from the third day onward, while there was no change in 20% w/v mannitol solution in NSS kept at 30±2 °C. In the second phase of study, 10% w/v mannitol solution in NSS presented physical and chemical stability, and sterility throughout the study period of 14 days. The pH of the solutions were 4.5–7.0, % label amount were 95–105%. No growth of any bacteria or fungi was found within the study period.

***Conclusion**: The contributing factors to the physical stability of mannitol solution in NSS are the concentration of the solution, and storage temperature. Higher concentration along with lower temperature both increase the probability of precipitation. The 10% w/v mannitol solution in NSS possesses physical and chemical stability, and sterility kept at 2–8 °C and 30±2 °C, RH 75±5% for at least 14 days.*

คำสำคัญ: ความคงสภาพทางกายภาพ; ความคงสภาพทางเคมี; ความปราศจากเชื้อ; สารละลายแมนนิทอลในน้ำเกลือปรกติ

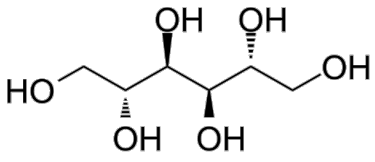
Keyword: physical stability; chemical stability; sterility; mannitol in NSS injection

การอ้างอิงบทความ:
ชิดชนนี โกศลพัฒนดุรงค์. การศึกษาความคงสภาพของสารละลายแมนนิทอล. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(2):105-14.

Citation:
Kosolpatanadurong C. The study on the stability of mannitol solution. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(2):105-14.

บทนำ

แมนนิทอล (mannitol) เป็นสารให้ความหวาน (sweetener) ประเภทน้ำตาลแอลกอฮอล์ (sugar alcohol) มีสูตรโมเลกุลคือ $C_6H_{14}O_6$ น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 182.17 g/mol มีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังรูปที่ 1 ในรูปของแข็งมีลักษณะเป็นผลึกสีขาว ในรูปของสารละลายมีลักษณะเป็นสารละลายใส ไม่มีสี ชนิดความเข้มข้นสูง



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ mannitol[1,2]

(hypertonic solution) มีค่าความเป็นกรด – ด่าง (pH) อยู่ในช่วง 4.5 – 7.0 [1, 2]

นอกจาก mannitol จะเป็นสารให้ความหวานแล้ว ยังเป็นยาขับปัสสาวะในกลุ่มออสโมติก (osmotic diuretics) สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerulus) และถูกดูดกลับน้อยบริเวณท่อไต (ureter) ส่งผลให้เกิดแรงดันออสโมติกในท่อไตเพิ่มสูงขึ้นจึงลดการดูดกลับของน้ำและอิเล็กโทรไลต์อื่น ๆ เช่น Na^{+}, K^{+}, Ca^{2+}, Mg^{2+}, phosphate และ bicarbonate บริเวณ proximal tubule และ descending limb ของ loop of Henle ทำให้ปัสสาวะที่ถูกขับออกมาเพิ่มมากขึ้น[3,4] ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าว จึงนำ mannitol มาใช้ในการขับปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตล้มเหลวเฉียบพลัน ลดความดันภายในสมอง ลดปริมาตรของเหลวในสมอง ไขสันหลัง และภายในลูกตา ใช้ป้องกันและรักษาอาการปัสสาวะออกน้อย (oliguria)[3] รวมทั้งนำ mannitol มาใช้ขับปัสสาวะในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับซิสพลาติน (cisplatin) เพื่อลดอาการข้างเคียงต่อไต (cisplatin-induced nephrotoxicity)[5,6]

ปัจจุบันผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วย cisplatin ในโรงพยาบาลราชวิถีจะได้รับสารละลาย mannitol 10-20 g ผสมในน้ำเกลือปรกติ (normal saline solution (NSS) ขนาด 250 mL หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion; IV) ก่อนให้ cisplatin injection เพื่อป้องกันการเกิด cisplatin-induced nephrotoxicity ในทางปฏิบัติ หน่วยเตรียมยาเคมีบำบัดจะเตรียมสารละลาย mannitol in NSS ในรูปแบบ IV infusion เพื่อบริหารยาให้กับผู้ป่วยมะเร็งที่มารับบริการที่ศูนย์เคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยนอก มีอัตราการเตรียมเฉลี่ยเดือนละ 150 ใบสั่งยาจากการสั่งใช้ทั้งหมด 162 ใบสั่งยา คิดเป็นร้อยละ 92.59 จากการเก็บข้อมูลรายงานปัญหาคุณภาพด้านยา พบว่า เกิดอุบัติการณ์การตกตะกอนของ mannitol ในสารละลายที่เตรียมขึ้น จากการสืบค้นข้อมูลพบว่าปัญหาการตกตะกอนสามารถแก้ไขได้โดยการนำสารละลายที่พบการตกตะกอนไปอุ่นใน water bath ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส (°C) เพื่อให้ตะกอนละลายเป็นสารละลายใส และรอให้สารละลายเย็นลงที่อุณหภูมิห้อง จึงจะนำกลับมาใช้ได้[7] เภสัชกรจึงแก้ไขปัญหาการตกตะกอนตามวิธีดังกล่าว โดยยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนว่าหลังการอุ่นสารละลาย mannitol นั้นแล้วจะมีร้อยละของปริมาณสารสำคัญตามที่ระบุ (percent of label amount; %LA) ของ mannitol อยู่ในช่วงตามมาตรฐานเภสัชตำรับกำหนด (95.0–105.0%) หรือไม่[1,2] นอกจากนี้การบริหารสารละลาย mannitol ที่เตรียมขึ้นนี้เป็นการบริหารยาทางหลอดเลือดดำซึ่งต้องไม่มีอนุภาคเล็ก ๆ ปนเปื้อนในสารละลาย แต่การแก้ปัญหาตามวิธีดังกล่าวข้างต้นอาจเกิดปัญหาผลึกตะกอนของ mannitol ละลายไม่หมดซึ่งจะส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

นอกจากนี้เมื่อทำการทบทวนวรรณกรรมข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับความคงสภาพ (drug stability) และปัจจัยที่มีผลต่อการตกตะกอนของสารละลาย mannitol พบว่ามีการศึกษาน้อย หน่วยเตรียมยาเคมีบำบัดจึงกำหนดวันสิ้นสุดการใช้งาน (beyond-use date; BUD) ของสารละลาย mannitol in NSS ที่เตรียมขึ้น อยู่ที่ 24 ชั่วโมง ตามที่กำหนดไว้ในเอกสารกำกับยาของบริษัทผู้ผลิต ซึ่งไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษาและการปฏิบัติงานจริงที่มีความจำเป็นต้องใช้ระยะเวลาในการบริหารยามากกว่า 24 ชั่วโมง และทำให้หน่วยเตรียมยาเคมีบำบัดไม่สามารถเตรียมสารละลาย mannitol in NSS ไว้ล่วงหน้าได้ อีกทั้งการแก้ปัญหาด้วยการอุ่นสารละลาย หน่วยเตรียมยาเคมีบำบัดต้องรอให้สารละลายเย็นลงก่อนจึงสามารถนำไปใช้ได้ ทำให้ระยะเวลารอคอยการบริหารยาของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ส่งผลต่อคุณภาพการบริการของโรงพยาบาล

ดังนั้น ผู้ศึกษาจึงมีความสนใจที่จะทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ เพื่อเป็นแนวทางกำหนดสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมในการเก็บรักษายาเตรียม และศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS ซึ่งเป็นความเข้มข้นที่ใช้มากที่สุดในโรงพยาบาลราชวิถี เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการกำหนด BUD

เพื่อให้เภสัชกรผู้ปฏิบัติงานสามารถใช้วางแผนการเตรียมสารละลาย mannitol in NSS ไว้ล่วงหน้า เพื่อลดระยะเวลาการเตรียมยาเคมีบำบัดที่ต้องใช้สารละลาย mannitol ร่วมด้วย และเป็นการประกันคุณภาพยาเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย 5, 10, 15 และ 20% w/v mannitol in NSS

2. ศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS

วัสดุและวิธีการศึกษา

ขอบเขตการศึกษา:

การศึกษานี้เป็นการศึกษารูปแบบเชิงทดลอง (experimental research) แบ่งออกเป็น 2 ตอน โดยตอนที่ 1 เป็นการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v และตอนที่ 2 เป็นการศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS โดยปัจจัยที่ศึกษาคือ อุณหภูมิ 2-8 ℃ และ 30±2 ℃ ความชื้นสัมพัทธ์ (relative humidity; RH) 75±5% และติดตามผล ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม

สารเคมี:

20% mannitol injection USP grade ของบริษัท A.N.B. Laboratories Co., Ltd. (Lot No. 060549), normal saline solution 100 mL ของบริษัท General Hospital Products Public Co., Ltd. (Lot No. 2002042), potassium periodate AR grade (KIO_4), sulphuric acid AR grade, starch TS AR grade, 0.1 N sodium thiosulfate VS (0.1 N $Na_2S_2O_3$) AR grade, potassium iodide AR grade และ tryptic soy agar (TSA)

อุปกรณ์:

pH meter (รุ่น Seven Compact S220, Mettler Toledo, Schwerzenbach, Switzerland) ได้ผ่านการสอบเทียบโดยบริษัท เมทเล่อร์-โทเลโด (ประเทศไทย) จำกัด เมื่อเดือนกรกฎาคม 2564

การเตรียมตัวอย่างสารละลาย mannitol in NSS

เตรียมตัวอย่างสารละลาย mannitol in NSS ที่ 4 ความเข้มข้น ได้แก่ 5, 10, 15 และ 20% w/v ปริมาตร 100 mL ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยเตรียมความเข้มข้นละ 10 ตัวอย่างสำหรับการศึกษาตอนที่ 1: ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS และเตรียม 10% w/v mannitol in NSS ปริมาตร 100 mL จำนวน 40 ตัวอย่างสำหรับการศึกษาตอนที่ 2: ศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS

ตารางที่ 1 สัดส่วนปริมาตร 20% w/v mannitol injection USP และ NSS ที่ใช้ในการเตรียมสารละลายตัวอย่าง 100 mL

สารที่ใช้ผสม	ปริมาตรสาร (mL) ที่ใช้เตรียมสารละลาย 100 mL ความเข้มข้น			
	5% w/v	10% w/v	15% w/v	20% w/v
20% w/v mannitol injection USP	25	50	75	100
NSS	75	50	25	0

วิธีการศึกษา

การศึกษาประกอบด้วย 2 ตอน

ตอนที่ 1: การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS ผู้ศึกษาคาดว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS ได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลายและอุณหภูมิในการเก็บรักษา จึงทำการศึกษาโดยใช้ผลิตภัณฑ์ 20% w/v mannitol injection USP ของบริษัท A.N.B. Laboratories Co., Ltd. มาเตรียมสารละลายตัวอย่างที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v mannitol in NSS ปริมาตร 100 mL ในขวดน้ำเกลือพลาสติกชนิด polyethylene ความเข้มข้นละ 10 ตัวอย่าง (ตารางที่ 1) ทำการเตรียมสารละลายตัวอย่าง mannitol in NSS ในห้องแยก (separate room) ใช้เทคนิคการเตรียมแบบปราศจากเชื้อ (aseptic technique) ทำการศึกษาโดยเก็บสารละลายไว้ที่ 2 สภาวะ คืออุณหภูมิ 2–8 °ซ, RH 75±5% ความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่าง และอุณหภูมิ 30±2 °ซ, RH 75±5% ความเข้ม–ข้นละ 5 ตัวอย่าง สังเกตการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ได้แก่ สี ความขุ่น การตกตะกอน ด้วยสายตา (visual observation) บนฉากขาว-ดำ ตัวอย่างละ 10-15 วินาที ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม โดยรายงานผลเป็นร้อยละของสารละลายตัวอย่างที่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ

ตอนที่ 2: การศึกษาความคงสภาพทางกายภาพทางเคมีและความปราศจากเชื้อของสารละลาย10%w/v mannitol in NSS ผู้ศึกษาเลือกทำการศึกษาที่ความ–เข้มข้นดังกล่าว เนื่องจากเป็นความเข้มข้นที่มีการสั่งใช้มากที่สุดในโรงพยาบาลราชวิถี (เฉลี่ยเดือนละ 150 ใบสั่งยาจากการสั่งใช้ทั้งหมด 162 ใบสั่งยา คิดเป็นร้อยละ 92.59) ผู้ศึกษาใช้ผลิตภัณฑ์ 20% w/v mannitol injection USP ของบริษัท A.N.B. Laboratories Co., Ltd. มาเตรียมสารละลายตัวอย่างที่ความเข้มข้น 10% w/v mannitol in NSS ปริมาตร 100 mL ในขวดน้ำเกลือพลาสติกชนิด polyethylene จำนวน 40 ตัวอย่าง (ตารางที่ 1) ในห้องแยก ใช้เทคนิคการเตรียมแบบปราศจากเชื้อ ทำการศึกษาโดยเก็บสารละลายไว้ที่ 2 สภาวะ คืออุณหภูมิ 2–8 °ซ, RH 75±5% จำนวน 20 ตัวอย่าง และอุณหภูมิ 30±2 °ซ, RH 75±5% จำนวน 20 ตัวอย่าง สังเกตและวัดผลการศึกษา ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม ดังนี้

2.1 <u>ทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ</u> โดยสังเกตการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ได้แก่ สี ความขุ่น การตกตะกอน ด้วยสายตา (visual observation) บนฉากขาว-ดำ ตัวอย่างละ 10-15 วินาที ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 โดยรายงานผลเป็นร้อยละของสารละลายตัวอย่างที่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ

2.2 <u>ทดสอบความคงสภาพทางเคมี</u> โดยการวัดค่า pH ด้วย pH meter และวิเคราะห์หา %LA ของ mannitol ด้วยวิธี iodometric titration รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.2.1 วัด pH

1. ดูดตัวอย่าง ปริมาตร 50 mL ใส่ลงในบีกเกอร์ขนาด 100 mL
2. วัด pH ด้วย pH meter

2.2.2 วิเคราะห์หา %LA ของ mannitol ด้วยวิธี iodometric titration[1,8,9] มีขั้นตอน ดังนี้

วิธีการเตรียม 0.1 N potassium periodate TS

1. ชั่ง potassium periodate 2.8 g ใส่ลงในบีกเกอร์ขนาด 1000 mL
2. ตวงน้ำกลั่นปริมาตร 200 mL ใส่ลงไปในสารเคมี ข้อ 1 คนให้ละลายเป็นเนื้อเดียวกัน
3. ค่อย ๆ หยดสารละลาย 10% sulphuric acid 20 mL ใส่ลงในสารละลายข้อ 2 ใช้แท่งแก้วคนให้เข้ากัน
4. ตั้งทิ้งไว้ให้เย็นลง แล้วเติมน้ำกลั่น จนครบ 1000 mL

วิธีการเตรียมสารที่ต้องการวิเคราะห์

1. ใช้ transfer pipette ดูดสารละลายตัวอย่าง ปริมาตร 20 mL (equivalent to about 2 g) ใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 100 mL ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นจนครบ 100 mL เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน
2. ใช้ transfer pipette ดูดสารละลายข้อ 1 ปริมาตร 10 mL ใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 100 mL

ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นจนครบ 100 mL เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน

3. ใช้ transfer pipette ดูดสารละลายข้อ 2 ปริมาตร 10 mL ใส่ลงใน iodine flask ขนาด 250 mL
4. ใช้ transfer pipette ดูดสารละลาย 0.1 N potassium periodate TS ปริมาตร 50 mL ใส่ลงในสารละลายข้อ 3 ปิดจุก เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน แล้วนำไปวางบน water bath 15 นาที และทิ้งไว้ให้เย็น
5. ชั่ง potassium iodide 2.5 g ใส่ลงใน iodine flask ในข้อ 4 ปิดจุก เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน แล้วตั้งทิ้งไว้ในที่มืดเป็นเวลา 5 นาที
6. หยดน้ำแป้ง 4-5 หยด ลงในสารละลายข้อ 5 ปิดจุก เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน แล้วนำไปไตเตรตกับ 0.1 N sodium thiosulfate VS จนสารละลายเปลี่ยนสีจากสีน้ำเงินเป็นไม่มีสี (V sample)

วิธีการเตรียม blank solution

1. ใช้ transfer pipette ดูดน้ำกลั่น ปริมาตร 10 mL ใส่ลงใน iodine flask ขนาด 250 mL
2. ใช้ transfer pipette ดูดสารละลาย 0.1 N potassium periodate TS ปริมาตร 50 mL ใส่ลงในสารละลายข้อ 1 เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน แล้วนำไปวางบน water bath 15 นาที และทิ้งไว้ให้เย็น
3. ชั่ง potassium iodide 2.5 g ใส่ลงใน iodine flask ในข้อ 2 ปิดจุกเขย่าเบา ๆ ให้เข้ากันแล้วตั้งทิ้งไว้ในที่มืดเป็นเวลา 5 นาที
4. หยดน้ำแป้ง 4-5 หยด ลงในสารละลายข้อ 3 ปิดจุก เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน แล้วนำไปไตเตรตกับ 0.1 N sodium thiosulfate VS จนสารละลายเปลี่ยนสีจากสีน้ำเงินเป็นไม่มีสี (V blank)

คำนวณหา %LA ของ mannitol โดยใช้สูตรต่อไปนี้

$$\%LA\ of\ mannitol = \frac{(V\ blank - V\ sample) \times 0.1\ N\ Na_2S_2O_3 \times 1.8217 \times 100 \times 100 \times 100 \times 100}{0.1 \times 8.89 \times 100 \times 10 \times 10 \times 20}$$

2.3 ทดสอบความปราศจากเชื้อ (sterility test) ทำการทดสอบด้วยวิธี direct inoculation ลงในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด tryptic soy broth (TSB) วิเคราะห์ผลแบบ total plate count และรายงานผลเป็นร้อยละของจำนวน plate ที่พบเชื้อเจริญเติบโต

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาตอนที่ 1

เป็นการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v พบว่า วันที่ 0 สารละลายตัวอย่างทุกความเข้มข้นมีลักษณะทางกายภาพเป็นสารละลายใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน เมื่อนำสารละลายตัวอย่าง ความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่างมาเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ, RH 75±5% พบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสารละลายตัวอย่างที่ความเข้มข้น 5, 10 และ 15% w/v ตลอดระยะเวลา 14 วันที่ทำการศึกษา แต่พบการตกตะกอนของสารละลายตัวอย่าง 20% w/v ตั้งแต่วันที่ 3 ของการศึกษา และเมื่อนำสารละลายตัวอย่างความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่างมาเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 30±2 °ซ, RH 75±5% พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสารละลายตัวอย่างทุกความเข้มข้น ตลอดระยะเวลา 14 วันที่ทำการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการศึกษาตอนที่ 2

เป็นการศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS พบว่า วันที่ 0 สารละลายตัวอย่างมีลักษณะทางกายภาพเป็นสารละลายใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน เมื่อนำสารละลายตัวอย่างมาเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ,

ตารางที่ 2 จำนวน (ร้อยละ) ของตัวอย่างที่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ของสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v ที่อุณหภูมิ 2–8°ซ และ 30±2°ซ, ความชื้นสัมพัทธ์ (RH) 75±5% ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม ศึกษาความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่าง

วันที่	อุณหภูมิ, ความชื้นสัมพัทธ์	จำนวน (ร้อยละ) ของตัวอย่างที่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้น			
		5% w/v	10% w/v	15% w/v	20% w/v
วันที่ 0	2 – 8 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
	30±2 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
วันที่ 3	2 – 8 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)
	30±2 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
วันที่ 7	2 – 8 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)
	30±2 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
วันที่ 14	2 – 8 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)
	30±2 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)

หมายเหตุ

0/5 หมายถึง ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสารละลายตัวอย่างทั้ง 5 ตัวอย่าง ยังคงสภาพสารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน

5/5 หมายถึง พบตะกอนสีขาวขุ่น ของสารละลายตัวอย่างทั้ง 5 ตัวอย่าง

RH 75±5% จำนวน 20 ตัวอย่าง และอุณหภูมิ 30±2 °ซ, RH 75±5% จำนวน 20 ตัวอย่าง พบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม เมื่อศึกษาความคงสภาพทางเคมีพบว่าสารละลายตัวอย่างมี pH อยู่ในช่วง 4.5–7.0 และมี %LA ของ mannitol อยู่ในช่วง 95.0–105.0% ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 ตามลำดับ[6,10,11] และไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม ดังแสดงในตารางที่ 3

อภิปรายผล

ในการศึกษาตอนที่ 1 พบว่าสารละลาย 20% w/v mannitol เริ่มมีการตกตะกอนสีขาวเมื่อเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2–8 °ซ, RH 75±5% เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง และปริมาณตะกอนเพิ่มมากขึ้นในวันที่ 3, 7, และ 14 ของการศึกษา แต่ไม่พบการตกตะกอนที่อุณหภูมิ 30±2 °ซ, RH 75±5% ส่วนสารละลาย mannitol in NSS ที่มีความเข้มข้น 5, 10 และ 15% w/v ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพทั้ง 2 ช่วงอุณหภูมิ ตลอดระยะเวลาการศึกษา 14 วัน ซึ่งอาจอธิบายได้ว่า mannitol มีค่าการละลายลดลงที่อุณหภูมิต่ำ ทำให้สารละลายอิ่มตัว และเกิดการตกผลึก[10,11,12] ดังนั้นปัจจัยที่ส่งผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของการศึกษานี้ คือ ความเข้มข้นของสารละลายและอุณหภูมิในการเก็บรักษา โดยอุณหภูมิและความชื้นที่เหมาะสมในการเก็บรักษาสารละลาย 20% w/v mannitol in NSS คือ อุณหภูมิ 30±2 °ซ, RH 75±5% ส่วนสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15% w/v สามารถเก็บได้ทั้งที่อุณหภูมิ 2–8 °ซ และ 30±2 °ซ, RH 75±5% จากการศึกษายังพบว่าสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS เป็นความเข้มข้นที่มีความคงสภาพทางกายภาพตลอดช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา 14 วัน และยังเป็นความเข้มข้นที่มีการสั่ง

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 32 No 2 May - Aug 2022:105-114

ตารางที่ 3 ความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS ศึกษา 20 ตัวอย่าง

วันที่	อุณหภูมิ, ความชื้นสัมพัทธ์	ลักษณะทางกายภาพ	pH	%LA of mannitol	Sterility test
วันที่ 0	2–8 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	6.16 ± 0.2	100.0 ± 1.2	NG
	30±2 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	6.16 ± 0.3	100.0 ± 1.0	NG
วันที่ 3	2–8 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	6.05 ± 0.1	100.5 ± 1.0	NG
	30±2 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	6.15 ± 0.2	99.3 ± 2.1	NG
วันที่ 7	2–8 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	5.93 ± 0.1	100.5 ± 1.4	NG
	30±2 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	5.96 ± 0.3	102.0 ± 2.2	NG
วันที่ 14	2–8 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	6.00 ± 0.2	100.5 ± 0.9	NG
	30±2 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	5.98 ± 0.1	101.3 ± 1.8	NG

หมายเหตุ: NG = ไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา
รายงานผล pH และ %LA of mannitol เป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ใช้เพื่อป้องกันสภาวะ cisplatin-induced nephrotoxicity มากที่สุดของโรงพยาบาลราชวิถี ดังนั้นทางผู้ศึกษาจึงเลือกความเข้มข้นดังกล่าวมาทำการศึกษาในตอนที่ 2 เพื่อศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อ เพื่อให้เภสัชกรสามารถนำผลการศึกษามาใช้ในการพัฒนากระบวนการ การเตรียมยาเคมีบำบัดที่มีการสั่งใช้ mannitol injection ร่วมด้วย

จากผลการศึกษาตอนที่ 2 การศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อของ 10% w/v mannitol in NSS พบว่า ตลอดช่วงระยะเวลาการศึกษา 14 วัน ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ สารละลายตัวอย่างมี pH อยู่ในช่วง 4.5–7.0 และ %LA ของ mannitol อยู่ในช่วง 95.0–105.0% เป็นไปตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ USP[1,2] และการทดสอบความปราศจากเชื้อด้วยวิธีการ direct inoculation โดยใช้อาหารเลี้ยงเชื้อชนิด TSB ไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา

จากผลการศึกษาทั้ง 2 ตอนข้างต้น เภสัชกรหน่วยเตรียมยาเคมีบำบัดสามารถนำผลการศึกษามากำหนดค่าความเข้มข้น สภาพแวดล้อมในการเก็บรักษาที่เหมาะสม กำหนดวันสิ้นสุดการใช้ยา (BUD) ของสารละลาย mannitol in NSS และสามารถวางแผนการเตรียมสารละลาย mannitol in NSS ไว้ล่วงหน้า เพื่อลดระยะเวลารอคอยการบริหารยาของผู้ป่วย รวมทั้งสามารถประกันคุณภาพ

ความปลอดภัยของยาเตรียมโดยมีข้อมูลการศึกษาที่ชัดเจนสนับสนุน กล่าวโดยสรุปคือ ความเข้มข้นของสารละลาย mannitol in NSS ที่หน่วยเตรียมยาเคมีบำบัด โรงพยาบาลราชวิถี เลือกเตรียมไว้ล่วงหน้า เพื่อใช้ป้องกันภาวะ cisplatin-induced nephrotoxicity คือ ความเข้มข้น 10% w/v mannitol in NSS มีอายุการใช้งาน 14 วัน เมื่อเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ, RH 75±5%

ข้อจำกัดของการศึกษา

วิธีวิเคราะห์ปริมาณ mannitol ที่กำหนดในเภสัชตำรับ คือการใช้ gas chromatography (GC)[2,9] มีความถูกต้อง แม่นยำ และสามารถแยกสารปนเปื้อนได้ดีกว่าวิธี iodometric titration แต่เนื่องจากโรงพยาบาลมีข้อจำกัดด้านงบประมาณ ทำให้ไม่สามารถจัดหาครุภัณฑ์ที่ไม่ตอบสนองต่อภารกิจหลักด้านการรักษาพยาบาล และการส่งวิเคราะห์ที่หน่วยงานภายนอกมีค่าใช้จ่ายสูง และต้องวางแผนงบประมาณล่วงหน้า ทำให้ไม่ทันต่อความต้องการใช้ข้อมูล ดังนั้นเภสัชกรงานผลิตจึงเลือกใช้วิธี iodometric titration ในการศึกษาดังกล่าว

สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่า ความเข้มข้นของสารละลาย mannitol และอุณหภูมิในการเก็บรักษา เป็นปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS เมื่อความเข้มข้นของ mannitol สูงขึ้น และเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำจะเพิ่มโอกาสในการตกตะกอนของ mannitol และสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS มีความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อ ที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ และ 30±2 °ซ, RH 75±5% เป็นระยะเวลา 14 วัน

เอกสารอ้างอิง

1. The United States Pharmacopeial Convention. The United States pharmacopeia, 18th revision. Bethesda: The United States Pharmacopoeial Convention Inc; 1970.
2. The United States Pharmacopeial Convention. The United States pharmacopeia and the national formulary (USP 40-NF 35). Maryland: The United States Pharmacopoeial Convention Inc; 2017.
3. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940 – 1997). Kidney Int. 1997;97(52):886-94.
4. Shawkat H, Westwood M-M, Mortimer A. Mannitol: a review of its clinical uses. Continuing education in anaesthesia. Br J Anaesth. 2012;12(2):82-5.
5. Begin A-M, Monfette M-L, Boudrias-Dalle E, Lavallee E, Samouelian V, Soulieres D, et al. Effect of mannitol on acute kidney injury induced by cisplatin. Support Cancer Ther. 2021;29(4):2083-91.
6. Horinouchi H, Kubota K, Itani H, Taniyama TK, Nakamichi S, Wakui H, et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥75 mg/m^2) for patients with lung cancer: a prospective study. Jpn J Clin Oncol. 2013;43(11):1105-9.
7. MANNITOL- mannitol injection, solution. [internet]. New York: American Regent, Inc; 2019 [cited 2020 Feb 14]. Available from: https://shorturl.asia/ywsq3
8. Babor K, Kaláč V, Tihlárik K. Periodate oxidation of saccharides. III. Comparison of the methods for determining the consumption of sodium periodate and the amount of formic acid formed. Chem Pap. 1973;27(5):676-80.
9. Sondack DL. Determination of sorbitol and mannitol in pharmaceuticals by GLC of tris-n-butyldiboronate esters. J Pharm Sci. 1975;64(1):128-9.
10. Kelly F, Robinson R, Stokes R. The thermodynamics of the ternary system mannitol – sodium chloride – water at 25° from solubility and vapor pressure

measurements. J Phys Chem. 1961;65(11):1958-60.
11. Hu Y-F. Solubility of mannitol in aqueous sodium chloride by the isopiestic method. J Solution Chem. 1998;27(3):255-60.
12. Kavanagh O, Hogan F, Murphy C, Croker D, Walker G. Formulating a stable mannitol infusion while maintaining hyperosmolarity. Pharmaceutics. 2020;12(2):187.