

การพัฒนาคำรับยาเตรียมเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอิน (Phenytoin Suspension)

Development of Phenytoin Suspension Extemporaneous

ชุตินันท์ ไชยทอง ภ.บ.,
กลุ่มงานเภสัชกรรม
โรงพยาบาลนครปฐม

Chutinant Chaitong B. Pharm.,
Division of Pharmacy
Nakhonpathom Hospital

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์ : เพื่อพัฒนาคำรับยาเตรียมเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอิน ความแรง 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เพื่อใช้ในโรงพยาบาลนครปฐม

วัสดุและวิธีการศึกษา : เป็นการศึกษแบบทดลอง ได้พัฒนาคำรับยาเตรียมเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินโดยเตรียมจากยาเม็ดฟีนัยโตอินรูปแบบเคี้ยวติดกับน้ำกระสายยาสูตรตำรับของโรงพยาบาลซึ่งมีส่วนประกอบของ paraben concentrate, sorbital, simple syrup USP และน้ำ จากนั้นพัฒนาน้ำกระสายยาโดยเติม 0.25 M sodium hydroxide (NaOH) และ sodium carboxy methylcellulose (Na CMC) mucilage ความเข้มข้นที่ 0.5% , 0.3% , 0.1% และ 0.05% w/v เก็บตัวอย่างยาเตรียมในแต่ละความเข้มข้นของ Na CMC mucilage ในขวดแก้วสีชาที่อุณหภูมิห้อง (25°C) และเปรียบเทียบแต่ละสูตรตำรับ โดยนำตัวอย่างไปวิเคราะห์ด้วยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) โดยพิจารณาจากปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือ (ตามข้อกำหนด USP 37 ปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือไม่น้อยกว่า 95 % และไม่มากกว่า 105% ของปริมาณยาเริ่มต้นตามที่เภสัชตำรับกำหนด) จากนั้นเลือกสูตรตำรับที่มีปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือผ่านตามข้อกำหนด USP 37 มาวิเคราะห์หาปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือ และทดสอบความคงตัวทางจุลชีววิทยาในวันที่ 0, 7, 14 และ 21

ผลการศึกษา: ค่าเฉลี่ยปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือของสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะรายที่ความเข้มข้นของ Na CMC mucilage 0.5%, 0.3%, 0.1% และ 0.05% w/v เท่ากับ $78.50 \pm 0.015\%$, $82.90 \pm 0.045\%$, $88.35 \pm 0.025\%$, $97.65 \pm 0.025\%$ และค่าเฉลี่ยปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือในสูตรตำรับน้ำกระสายยาที่เติม 0.25 M NaOH และ Na CMC mucilage 0.05% w/v เท่ากับ $97.93 \pm 0.67\%$, $96.40 \pm 0.35\%$, $92.17 \pm 0.21\%$, $90.27 \pm 1.66\%$ ในวันที่ 0, 7, 14 และ 21 ตามลำดับ และไม่พบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ตลอดระยะเวลาศึกษา 21 วัน

สรุป : จากผลการศึกษาพัฒนายาเตรียมเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินพบว่า สูตรตำรับที่ใช้น้ำกระสายยาที่เติม 0.25 M NaOH และ 0.05% w/v Na CMC mucilage มีความคงตัวอย่างน้อย 7 วัน โดยเก็บในขวดแก้วสีชาที่อุณหภูมิห้อง (25°C)

คำสำคัญ: ยาเตรียมเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอิน sodium carboxy methylcellulose sodium hydroxide

ABSTRACT

Objective : To develop extemporaneous phenytoin suspension with a strength of 25 mg/ml for Nakhonpathom Hospital.

Materials & methods : This is an experimental study. The formulations of phenytoin suspension with a strength of 25 mg/ml were prepared by grinding the chewable phenytoin tablets and dispersed in the vehicle of hospital formula which contains paraben concentrate, sodium carboxymethyl cellulose (Na CMC) mucilage, sorbital, simple syrup USP and water. Then the formula was modified by adding 0.25 M NaOH and Na CMC mucilage at 0.5%, 0.3%, 0.1% and 0.05% w/v. The samples were stored in the glass bottle with tight light resistant containers at the room temperature (25°C) and each formula was compared by analyzing it with High Performance Liquid Chromatography (HPLC) to determine the remaining phenytoin content (the USP 37 indicates the remaining phenytoin content which is neither less than 95% and nor more than 105% of the initial content). Samples with the remaining phenytoin content met specification at USP 37 and they were chosen for analysis the remaining phenytoin content and the microbiological stability testing on days 0, 7, 14 and 21.

Results : The average remaining phenytoin content \pm S.D. of phenytoin suspension which contain of 0.5%, 0.3%, 0.1%, 0.05% w/v of Na CMC mucilage were $78.50 \pm 0.015\%$, $82.90 \pm 0.045\%$, $88.35 \pm 0.025\%$, $97.65 \pm 0.025\%$.The average remaining phenytoin content \pm S.D. of phenytoin suspension at 0.25M NaOH with 0.05% w/v Na CMC mucilage were $97.93 \pm 0.67\%$, $96.40 \pm 0.35\%$, $92.17 \pm 0.21\%$ and $90.27 \pm 1.66\%$ on days 0, 7, 14 and 21 respectively. The total microbial count were not found all 21 days.

Conclusions : The results from this study showed that the extemporaneous phenytoin suspension prepared by the formula of 0.25M NaOH with 0.05% w/v Na CMC mucilage was stable for at least 7 days when it stored in glass bottles with tight light resistant containers at the room temperature (25°C).

Keywords: extemporaneous, phenytoin suspension, sodium carboxymethylcellulose, sodium hydroxide

บทนำ

ฟีนัยโตอินเป็นยาที่ใช้ระงับและป้องกันอาการชัก พบอัตราการใช้บ่อยในเด็กที่เป็นโรคลมชักชนิด grand mal และ partial โดยแพทย์สั่งจ่ายในรูปแบบยาน้ำ เพื่อง่ายต่อการคำนวณขนาดยา และสะดวกต่อการรับประทาน รูปแบบยาน้ำแขวน

ตะกอนฟีนัยโตอินไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย เกสัชกรจำเป็นต้องเตรียมจากยาเม็ดที่มีจำหน่ายในท้องตลาด โดยเลือกรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน เพื่อป้องกันการสูญเสียไปของตัวยาสาคัญ

ฟีนัยโตอิน มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน ค่า pKa 8.33 ละลายน้ำได้น้อยมาก ละลายได้ดีใน

แอลกอฮอล์ มีความคงสภาพทางเคมีในสารละลายที่เป็นต่าง ไวต่อแสงต้องเก็บในภาชนะกันแสง^{1,2} เนื่องจากตัวยาละลายน้ำได้น้อย ในการเตรียมเป็นรูปแบบยาฉีด และยาเม็ดจึงต้องอาศัยการเปลี่ยนให้เป็นเกลือโซเดียม เช่นในรูปแบบยาฉีดมีการเติม NaOH ให้ได้ สารละลายฟีนัยโตอินโซเดียมมีค่า pH ประมาณ 12.0³ งานเภสัชกรรมการผลิต โรงพยาบาลนครปฐม ได้เตรียมยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินในรูปแบบยาเตรียมเฉพาะราย ซึ่งหมายถึงเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมขึ้นในทันที หรือไม่ได้เตรียมล่วงหน้า โดยอาศัยศาสตร์ และศิลป์ในการเตรียมยาเนื่องมาจากไม่มีรูปแบบ หรือขนาดยาดังกล่าวจำหน่ายโดยตอบสนองความต้องการของแพทย์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย เช่น เด็กเล็ก ทารก⁴ เป็นต้น การเตรียมยาประเภทนี้ไม่มีสูตรมาตรฐานที่กำหนดในเอกสารอ้างอิงทางเภสัชกรรม แต่เป็นยาเตรียมที่เภสัชกรพัฒนาขึ้นตามเอกสารวิชาการ สำหรับวิธีการเตรียมทำโดยใช้ยาเม็ดบดละเอียดนำไปกระจายในน้ำกระสายยาที่เหมาะสม เพื่อให้ได้ความแรงตามใบสั่งแพทย์ และนำมาทดสอบความคงตัวเพื่อกำหนดอายุของยาเตรียม (beyond use date)⁵ งานเภสัชกรรมการผลิต โรงพยาบาลนครปฐมได้ผลิตสูตรตำรับยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินความแรง 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร โดยใช้ยาเม็ดฟีนัยโตอิน (Dilantin Infatab[®]) เป็นยาเม็ดรูปแบบเคี้ยว ซึ่งตัวยาสาคัญมีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนบดกับน้ำกระสายยาที่มีสูตรตำรับประกอบด้วย paraben concentrate, 1.4% w/v Na CMC mucilage, sorbitol, simple syrup USP และน้ำ บรรจุในขวดสีชาเก็บที่อุณหภูมิห้อง พิจารณาจากสูตรตำรับพบว่ามีการใช้ Na CMC เป็นสารช่วยแขวนตะกอน โดยหลักการเลือกใช้สารช่วยแขวนตะกอนต้องคำนึงถึงความคงตัวทางกายภาพ ทางเคมี และความหนืดเนื่องจากความหนืดของสารช่วยแขวนตะกอนมีผล

ต่อการไหล สำหรับ Na CMC เป็นสารแขวนตะกอนประเภทโพลีแซคคาไรด์กึ่งสังเคราะห์ที่อยู่ในรูปเกลือ มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดีทำให้สามารถเตรียมได้สะดวก นอกจากนั้น Na CMC มีความคงตัวดีที่ pH 3-11 ซึ่งค่อนข้างกว้าง สูตรตำรับยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินที่งานเภสัชกรรมการผลิต โรงพยาบาลนครปฐมผลิตขึ้นมีค่า pH อยู่ในช่วงดังกล่าว และ Na CMC สามารถเข้ากับตัวยาฟีนัยโตอิน และส่วนประกอบอื่นในตำรับได้ดี เนื่องจากยาเตรียมเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินไม่มีข้อมูลทางวิชาการที่ชัดเจนจึงกำหนดให้มีอายุ 14 วันตาม The United States Pharmacopeia ที่กำหนดให้ยาเตรียมรับประทานที่เป็น non sterile products และไม่มีข้อมูลทางวิชาการเรื่องความคงตัว และประกอบด้วยน้ำในสูตรตำรับมีวันหมดอายุไม่มากกว่า 14 วันนับจากวันผสม

จากสูตรตำรับดังกล่าวเมื่อทำการส่งตรวจวิเคราะห์หาปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือในวันที่ 0 พบค่าเฉลี่ยปริมาณตัวยาคงเหลือเท่ากับ $75.7 \pm 0.42\%$ (n=2) และค่า pH เท่ากับ 5.0 ซึ่งไม่เป็นไปตามข้อกำหนดเภสัชตำรับ USP 37 ที่กำหนดให้ปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือไม่น้อยกว่า 95% ของปริมาณยาเริ่มต้น จึงทำการพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอิน

จากงานวิจัยของ Noppawinyuwong C et al⁷ พบว่า ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินขนาด 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ที่ประกอบด้วย 25% simple syrup USP มีปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือที่ 96.41-99.48% ในระยะเวลา 56 วัน โดยเก็บที่อุณหภูมิห้อง และจากการศึกษาของ Viriyaroj A et al⁸ พบว่า ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินที่เตรียมจาก prompt phenytoin sodium capsule มีความคงตัวดีใน pH ที่แตกต่าง และพบว่า ฟีนัยโตอินในรูปแบบยาฉีดที่อยู่ในรูปเกลือโซเดียมมีความคงตัวที่ลดลงในสารละลาย

Dextrose เนื่องจากสารละลาย Dextrose มีค่า pH ที่เป็นกรด เมื่อผสมกับฟีนัยโตอิน โซเดียมส่งผลให้เกิดการตกตะกอน และค่าการละลายของยาลดลง

นอกจากนั้นงานวิจัยของ ฤกษ์ชัย ปรีชาสุปัญญา และคณะ⁹ พบว่า pH ที่สูงขึ้นสามารถเพิ่มค่าการละลายของฟีนัยโตอินได้โดยอาจเลือกใช้โซลิวชั่นหรือสารละลายที่มีค่า pH เป็นด่างสูง เช่น NaOH ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อความคงตัวของยาน้ำแขวนตะกอนที่มีการศึกษาวิจัยคือความเข้มข้นของสารแขวนตะกอนคือ Na CMC ซึ่งส่งผลต่อการกระจายของตัวยาหลังจากการเขย่า และการจับตัวเป็นก้อน¹⁰

จากปัญหาที่พบ และผลสรุปของการศึกษาที่ผ่านมางานเภสัชกรรมการผลิต โรงพยาบาลนครปฐม จึงทำการพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินขนาด 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร โดยเติม 0.25 M NaOH และ Na CMC mucilage ที่ความเข้มข้นต่างๆ และศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเพื่อให้ได้สูตรตำรับที่มีปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือผ่านตามเกณฑ์ที่เภสัชตำรับ USP 37 กำหนด ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี และมีความคงตัวตลอดการใช้งานตามที่กำหนด

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินที่ผลิตโดยกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครปฐม ให้มีร้อยละปริมาณตัวยาคงเหลือเป็นไปตามมาตรฐานเภสัชตำรับ USP 37

วัสดุและวิธีการศึกษา

สารเคมีที่ใช้เตรียมยาเตรียมเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอิน ยาเม็ดฟีนัยโตอินรูปแบบเคี้ยว Dilantin Infatab[®] ขนาด 50 มิลลิกรัม

(บริษัท Pfizer. รุ่นผลิตที่ 1501043) glycerin USP (บริษัทพีซี ตรีกรเซนเตอร์ จำกัด) paraben concentrate (งานเภสัชกรรมการผลิต โรงพยาบาลนครปฐม รุ่นผลิตที่ 250859) Na CMC (บริษัทฟาร์มาไทย จำกัด รุ่นผลิตที่ 1402FR4100) NaOH (บริษัท Carlo Erba. รุ่นผลิตที่ 1310-73-2) sorbitol (บริษัทไทรอัมพ์ซัพพลาย จำกัด รุ่นผลิตที่ B3G05, simple syrup USP (งานเภสัชกรรมการผลิต โรงพยาบาลนครปฐม รุ่นผลิตที่ 180859)

เครื่องมือและอุปกรณ์ HPLC ประกอบด้วย column (ZOBAX, Agilent Technologies, USA) HPLC-DAD (g1311a/1200 series DAD, Agilent Technologies, USA) analytical balance (Sartorius, Germany) micro balance (MettlerToledo, Switzerland) pH meter (MettlerToledo S220, Switzerland) กระดาษกรอง (Whatman[®]) NO.1, โกร่งบดยา (ส่งตรวจวิเคราะห์หาปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือ และค่า pH ที่หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เปล่งวิทยา” และส่งตรวจวิเคราะห์ความคงตัวทางจุลชีววิทยาที่กลุ่มงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลนครปฐม)

การเตรียมตัวอย่างยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอิน ขนาด 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (เตรียมปริมาณ 30 มิลลิลิตร) โดยนำยาเม็ดฟีนัยโตอินรูปแบบเคี้ยวโดยชั่งยาจำนวน 25 เม็ด หาค่าเฉลี่ยน้ำหนักต่อ 1 เม็ด แล้วบดชั่งผงยาให้ได้ปริมาณฟีนัยโตอิน 750 มิลลิกรัม นำมาบดกับน้ำกระสายยา ที่มีสูตรตำรับประกอบด้วย paraben concentrate, sorbitol , simple syrup USP และน้ำเติม 0.25 M NaOH 2 มิลลิลิตร และ Na CMC mucilage ในแต่ละสูตรตำรับที่ความเข้มข้น 0.5%, 0.3%, 0.1% และ 0.05% w/v โดยแต่ละสูตรตำรับเก็บตัวอย่างในขวดสีชาที่อุณหภูมิห้อง (25° C) แล้วนำมาวิเคราะห์หาความคงตัวทางเคมีในวันที่ 0 จากนั้นนำสูตรตำรับที่ผลวิเคราะห์ปริมาณฟีนัยโตอิน

คงเหลืออยู่ในช่วง 95-105% ตามเภสัชตำรับ USP 37¹¹ นำมาบดผสมกับผงยาที่ซึ่งให้ได้ปริมาณฟีนัยโตอิน 750 มิลลิกรัม ปรับปริมาตรให้ได้ขวดละ 30 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้ยาเตรียมขนาด 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เก็บในขวดสีชาที่อุณหภูมิห้อง (25°C) เก็บตัวอย่างยาเตรียมในวันที่ 0, 7, 14 และ 21 จำนวน 3 ตัวอย่าง นำมาทดสอบความคงตัวทางเคมีทางกายภาพ และทางจุลชีววิทยา

การเตรียมสารละลาย Na CMC mucilage ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ โปรย Na CMC 3 กรัมลงในน้ำ พร้อมทั้งคนตลอดเวลา ตั้งทิ้งไว้ 3 ชั่วโมง เพื่อให้ Na CMC พองตัวเต็มที่ จากนั้นปิเปตสารละลายมา 16.5, 10, 3.3 และ 1.65 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้ความเข้มข้นของ Na CMC mucilage ในสูตรตำรับเท่ากับ 0.5% , 0.3% , 0.1% , 0.05% w/v ตามลำดับ (ปริมาณสูตรตำรับยาเตรียมเท่ากับ 30 มิลลิลิตร) **การเตรียมสารละลาย 0.25 M NaOH** (ความเข้มข้นเท่ากับ 1% w/v NaOH) เตรียมโดยชั่งสาร NaOH 1 กรัม ละลายในน้ำปรับปริมาตรให้ได้ 100 มิลลิลิตร คนจน NaOH ละลายหมด

การวิเคราะห์หาความคงตัวทางเคมีของยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอิน ใช้เทคนิคการแยกสารด้วย High Performance Liquid Chromatography (HPLC) โดยทดสอบตามมาตรฐานเภสัชตำรับ 1.5 มิลลิลิตร ต่อหน้าที่ และใช้ความยาวคลื่นแสงอัลตราไวโอเล็ตที่ 229 นาโนเมตร

การเตรียม mobile phase เตรียมโดยผสม methanol, acetonitrile, 0.5% triethylamine ในน้ำ และ 1.74N Acetic acid (ในอัตราส่วน 191: 100 : 40 : 1.3 : 1) แล้วทำการกรอง

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน เตรียมโดยชั่งฟีนัยโตอิน RS 25 มิลลิกรัม ใส่ใน volumetric flask 5 มิลลิลิตร จากนั้นเจือจางด้วย methanol ปรับปริมาตรให้ได้ 5 มิลลิลิตร ผสมสารละลายให้เข้ากัน

จากนั้น ปิเปตสารละลายมา 0.625 มิลลิลิตร ใส่ใน volumetric flask ปรับปริมาตรด้วย mobile phase แล้วปรับปริมาตรให้ได้ 5 มิลลิลิตร กรองด้วยแผ่นกรองขนาด 0.45 ไมครอน ให้ได้ความเข้มข้นสารละลาย 0.625 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

การเตรียมสารละลายตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์ เตรียมโดยปิเปตยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอิน ขนาด 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ใส่ใน volumetric flask ปิเปตน้ำ 50 มิลลิลิตร ลงใน volumetric flask เจือจางสารละลายด้วย methanol จนได้ปริมาตรครบ 100 มิลลิลิตร แล้วนำสารละลายกรองผ่านแผ่นกรองขนาด 0.45 ไมครอน

การตรวจสอบความใช้ได้ของวิธีทดสอบ (method verification)

1. Linearity and Range วิธีการทดสอบคือ เตรียม standard curve อย่างน้อย 5 ความเข้มข้นที่ 140%, 120%, 100%, 80% และ 60% ประเมินค่าจาก correlation coefficient ของ regression line ค่าที่ได้ควรมากกว่า 0.9990

2. Precision ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างจำนวน 6 ตัวอย่างตามวิธีทดสอบถ้าพบว่ามีค่าร้อยละของ reference standard ในตัวอย่างมีค่าไม่มากกว่าร้อยละ 2 ถือว่าผ่านการทดสอบ

3. Specificity วิธีการทดสอบคือการหา peak purity พิจารณาค่ามุมความบริสุทธิ์ของพีค (peak purity angle) คือค่าความบริสุทธิ์ของพีค ณ จุดเวลาต่างๆ เทียบกับตำแหน่ง apex และค่าขีดแบ่งความบริสุทธิ์ของพีค (peak purity threshold) คือค่ามุมความบริสุทธิ์ที่มากที่สุดของพีค ซึ่งเกิดจากกระบวนการรบกวนต่างๆ เช่น สารถูกชะออกมาในเวลาเดียวกัน สัญญาณของตัวทำละลายหรือสิ่งรบกวนอื่นๆ โดยจะถือว่าพีคมีความบริสุทธิ์ เมื่อค่า peak purity angle น้อยกว่าค่า peak purity threshold เกณฑ์ที่ยอมรับว่าผ่านการทดสอบคือ

Peak purity ของยามีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 990 ขึ้นไป

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ

สังเกตการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของแต่ละตัวอย่าง โดยเก็บตัวอย่างยาเตรียมในขวดแก้วสีชาที่อุณหภูมิห้อง (25° C) สังเกตการเปลี่ยนแปลงของสี ความหนืดของตำรับ และทำการวัดค่า pH ตามช่วงเวลาที่กำหนดในวันที่ 0, 7, 14 และ 21

การศึกษาความคงตัวของจุลชีววิทยา

ทดสอบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอิน ในวันที่ 0, 7, 14 และ 21 ทำการทดสอบใน laminar air flow ในสภาวะปราศจากเชื้อ สำหรับการทดสอบเชื้อแบคทีเรีย นำตัวอย่างยาเตรียมบรรจุในขวดปราศจากเชื้อปิเปตยาเตรียม 5 มิลลิลิตร นำไปเพาะเชื้อบนอาหารเลี้ยงเชื้อ blood agar (BA) และ Fluid Thioglycolate medium (FTM) นำ blood agar (BA) ไปบ่มเชื้อที่อุณหภูมิ 35° C เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง สังเกต และอ่านผลถ้าไม่พบเชื้อ จุลินทรีย์ให้เก็บ blood agar ดังกล่าวต่อ 24 ชั่วโมง หากไม่พบเชื้อจุลินทรีย์ให้รายงานผล no growth ถ้าพบเชื้อจุลินทรีย์ให้นับจำนวนโคโลนีทั้งหมดที่ขึ้นบนจานเพาะเลี้ยงเชื้อ เพื่อหาค่าเฉลี่ยโดยรายงานผลเป็น colony forming unit (cfu/ml) และนำมาวินิจฉัยหาชนิดของเชื้อจุลินทรีย์ สำหรับการทดสอบยีสต์ และเชื้อรา นำตัวอย่างยาเตรียมมาเจือจางด้วย Casein-Peptone Lecithin Polysorbate Broth (PLPB) ในอัตราส่วน 1:10 จากนั้นใช้วิธี streak plate technique บนอาหาร Sabouraud dextrose agar (SDA) นำไปบ่มเชื้อที่อุณหภูมิ 25° C เป็นเวลา 5-7 วัน วัดขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของโคโลนีตามเวลาที่กำหนด และเปรียบเทียบกับรูปร่างโครงสร้างราแต่ละสายพันธุ์ด้วยกล้องจุลทรรศน์

การแปลผลทางเคมี ใช้เกณฑ์การยอมรับในการทดสอบหาปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือ ตามมาตรฐานเภสัชตำรับ USP 37 ซึ่งกำหนดว่า

ปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือไม่น้อยกว่า 95% และไม่มากกว่า 105% ของปริมาณยาเริ่มต้น

การแปลผลทางจุลชีววิทยา ใช้เกณฑ์การยอมรับจาก British Pharmacopoeia 2015 Volume V Appendix XVID ได้ระบุเกณฑ์การผ่านมาตรฐานของยาเตรียมรูปแบบยาน้ำว่าต้องมีปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ไม่เกิน 200 cfu ต่อ 1 มิลลิลิตร ปริมาณเชื้อยีสต์ และราไม่เกิน 20 cfu ต่อ 1 มิลลิลิตร และไม่พบเชื้อ Escherichia coli ต่อ 1 มิลลิลิตร

ผลการศึกษา

เมื่อทำการพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินความแรง 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ปริมาณ 30 มิลลิลิตรในน้ำกระสายยาที่ประกอบด้วย paraben concentrate, sorbitol, simple syrup USP และ น้ำ โดยเติม 0.25 M NaOH ที่ความเข้มข้น 0.5%, 0.3%, 0.1% และ 0.05% w/v Na CMC mucilage บรรจุในขวดแก้วสีชา เก็บที่อุณหภูมิห้อง (25° C) โดยเก็บตัวอย่างในวันที่ 0 ผลการสังเกตลักษณะทางกายภาพพบว่า ยาเตรียมทุกสูตรตำรับมีลักษณะเป็นยาน้ำแขวนตะกอนสีเหลืองอ่อนกระจายตัวได้ดีเมื่อเขย่า ผลการวิเคราะห์ค่า pH ของสูตรตำรับที่ความเข้มข้น 0.5%, 0.3%, 0.1% และ 0.05% w/v Na CMC mucilage มีค่า 8.98, 9.06, 9.12 และ 9.20 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยปริมาณร้อยละฟีนัยโตอินคงเหลือของสูตรตำรับที่ความเข้มข้น 0.05% w/v Na CMC mucilage เท่ากับ $97.65 \pm 0.025\%$ ซึ่งเป็นสูตรตำรับเดียวที่ปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลืออยู่ในเกณฑ์ตามมาตรฐาน USP 37 (ตารางที่ 1) จากนั้นนำสูตรตำรับนี้ไปเก็บที่อุณหภูมิห้อง (25° C) ทำการศึกษาพบว่าค่า pH อยู่ในช่วง 9.20-9.26 ลักษณะทางกายภาพของยาเตรียมไม่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดการศึกษา 21 วัน ผลการวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลือพบว่า ตั้งแต่วันที่ 14 มีปริมาณฟีนัยโตอินอยู่ในช่วง 92.17

$\pm 0.21\%$ ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน USP 37 คือต่ำกว่า 95% แต่ในวันที่ 0 และ วันที่ 7 ปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลืออยู่ในเกณฑ์ตามมาตรฐาน USP 37 คือในวันที่ 0

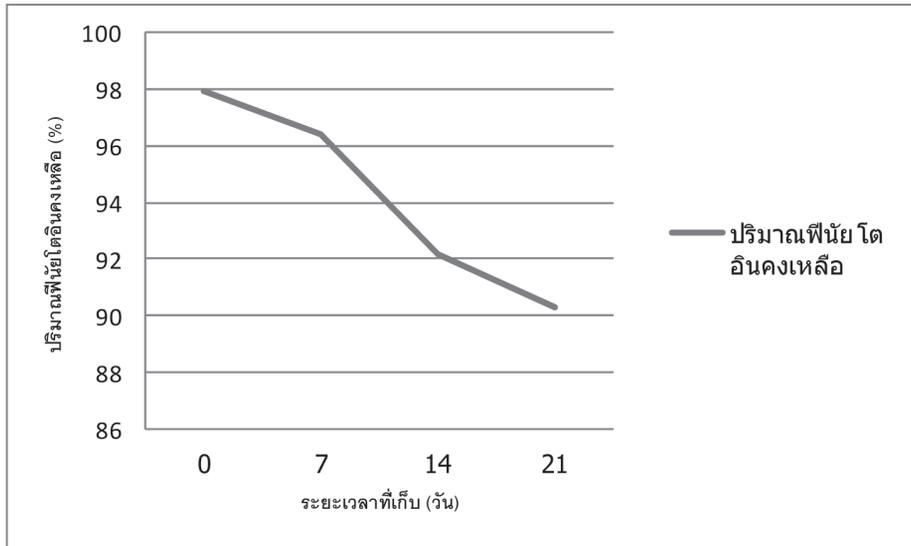
ค่าเฉลี่ยเท่ากับ $97.93 \pm 0.67 \%$ และวันที่ 7 ค่าเฉลี่ยเท่ากับ $96.40 \pm 0.35\%$ (ตารางที่ 2) และไม่พบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ตลอดระยะเวลาการศึกษา 21 วัน

ตารางที่ 1 แสดงผลวิเคราะห์ปริมาณร้อยละตัวยาคงเหลือ และผลการวัดค่า pH ของยาเตรียมเฉพาะรายยาน้ำแขวน ตะกอนฟีนัยโตอินความแรง 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

สูตรตำรับยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอิน	pH	ปริมาณร้อยละตัวยาคงเหลือเมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง (25°C) (n=3)
0.5% w/v Na CMC mucilage และ 0.25 M NaOH	8.98	78.50 ± 0.015
0.3 % w/v Na CMC mucilage และ 0.25 M NaOH	9.06	82.90 ± 0.045
0.1% w/v Na CMC mucilage และ 0.25 M NaOH	9.12	88.35 ± 0.025
0.05% w/v Na CMC mucilage และ 0.25 M NaOH	9.20	97.65 ± 0.025

ตารางที่ 2 แสดงผลวิเคราะห์ปริมาณร้อยละตัวยาคงเหลือ และผลการวัดค่า pH ของยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอิน สูตรตำรับที่เติม 0.05% w/v Na CMC mucilage และ 0.25 M NaOH

วันที่เก็บ	pH	ปริมาณร้อยละตัวยาคงเหลือเก็บเมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง (25°C) (n=3)
0	9.20	97.93 ± 0.67
7	9.26	96.40 ± 0.35
14	9.22	92.17 ± 0.21
21	9.20	90.27 ± 1.66



แผนภูมิที่ 1 แสดงร้อยละปริมาณฟีไนโตอินคงเหลือของยาเตรียมสูตรตำรับที่เติม 0.25 M NaOH และ 0.05% Na CMC mucilage ที่อุณหภูมิ 25°C ระยะเวลาศึกษา 21 วัน

วิจารณ์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีไนโตอิน ขนาด 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จากสูตรตำรับเดิมที่ปริมาณร้อยละฟีไนโตอินคงเหลือไม่ผ่านมาตรฐานเภสัชตำรับ USP 37 ทำให้เภสัชกรต้องใช้วิธีการบดขังยาให้ผู้ป่วย ซึ่งต้องใช้ระยะเวลาในการทำงานมาก และต้องนัดผู้ป่วยมารับยาหลายครั้ง ทำให้ผู้ป่วยเสียเวลา และเสียค่าใช้จ่ายในการเดินทางมารับยา นอกจากนั้นการบริหารในรูปแบบผงมีความไม่สะดวกในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยเด็ก เมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารยาในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน

เนื่องจากฟีไนโตอินเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ ดังนั้นจึงต้องระมัดระวังในการเตรียมยาปริมาณฟีไนโตอินคงเหลือจึงเป็นตัวชี้วัดที่สำคัญของสูตรตำรับ ผลการศึกษาเปรียบเทียบพบว่าทุกสูตร

ตำรับที่มีการเติม 0.25 M NaOH และลดความเข้มข้นของ Na CMC mucilage ส่งผลให้ปริมาณฟีไนโตอินคงเหลือมากกว่าสูตรตำรับเดิม แสดงว่าการเพิ่มค่า pH และการลดความเข้มข้นของสารแขวนตะกอนมีผลทำให้ปริมาณฟีไนโตอินคงเหลือเพิ่มขึ้น และพบว่าสูตรตำรับที่มีการเติม 0.25 M NaOH ที่ความเข้มข้น 0.05% w/v Na CMC mucilage เป็นสูตรตำรับเดียวที่ปริมาณฟีไนโตอินคงเหลือผ่านมาตรฐานเภสัชตำรับ USP 37 โดยเก็บในขวดสีชาที่อุณหภูมิห้อง (25°C) เมื่อเก็บไว้นาน 7 วัน และปริมาณตัวยาสำคัญมีค่าลดลงตามลำดับ โดยสังเกตได้จากปริมาณตัวยาสำคัญเมื่อเก็บไว้นาน 14 วันไม่อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน USP 37 ลักษณะของตำรับยาเตรียมที่ได้เป็นยาน้ำแขวนตะกอนสีเหลือง และไม่พบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ตลอดระยะเวลาศึกษา 21 วัน

สรุป

การพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินความแรง 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร แสดงให้เห็นว่า การเพิ่มค่า pH ให้มีความเป็นด่าง และการลดความเข้มข้นของ Na CMC mucilage ที่เป็นสารแขวนตะกอนของสูตรตำรับ สามารถเพิ่มปริมาณร้อยละฟีนัยโตอินคงเหลือให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน USP 37 โดยยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ยาน้ำแขวนตะกอนฟีนัยโตอินมีปริมาณร้อยละตัวยาสำคัญตามเกณฑ์มาตรฐานเภสัชตำรับ USP 37 อย่างน้อย 7 วัน หลังผสม อย่างไรก็ตามควรทำการศึกษาเพิ่มเติม และเพิ่มอายุของยาเตรียม เพื่อความสะดวกของผู้ป่วย โดยศึกษาเปรียบเทียบกับปริมาณตัวฟีนัยโตอินคงเหลือกับสูตรตำรับที่ใช้สารแขวนตะกอนตัวอื่น หรือเปรียบเทียบกับสูตรตำรับที่ไม่เติมน้ำตาลว่ามีสูตรตำรับใดที่สามารถเพิ่มระยะเวลาที่ปริมาณฟีนัยโตอินคงเหลืออยู่ในช่วงมาตรฐาน USP 37 ได้นานกว่า 7 วัน

เอกสารอ้างอิง

1. Remington: the science and practice of pharmacy. 22nd ed. London: The pharmaceutical press. 2012:1667-8.
2. Walter L, ed. The pharmaceutical codex: principles and practice of pharmaceutics. 12th ed. London: The pharmaceutical press; 1994.
3. อัมพิกา เชาว์วิวัฒน์กุล, สุพร จารุมณี, บรรณาธิการ. การเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อโดยใช้ปัญหาเป็นการเรียนรู้: เอกสารประกอบการประชุมวิชาการการประชุมเชิงปฏิบัติการเภสัชกรรมคลินิก ครั้งที่ 14/2559; 27 มิถุนายน -1 กรกฎาคม 2559; ณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2559

4. นวภรณ์ วิมลสารวงค์. ยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายรูปแบบยาน้ำสำหรับเด็ก. กุमारเวชสาร 2555;19 (3):193-9.
5. Mark J, Andrew L, eds. Handbook of extemporaneous preparation London: Pharmaceutical press. 2010.
6. The United States Pharmacopia 37 and National Formulary NF 32. The United States Pharmaceutical Convention Inc. 2014:4287-9.
7. Noppawinyoowong C, Chailertwanich O. Chemical stability of phenytoin extemporaneous suspension. Srinagarind Med J 2013;9(3):12-7.
8. Viriyaroj A, Klapachan S, Phanpleewan C, et al. Physicochemical and Microbiological Stability of Phenytoin Sodium Extemporaneous Suspension. Thai Pharm Health Sci J 2009;4(4):463-70.
9. ฤกษ์ชัย ปรีชาสุปัญญา, เยาวเรศ จีระเรืองรัตนา, ศิริศักดิ์ ดำรงพิศุทธิกุล. การใช้บัฟเฟอร์เพื่อเพิ่มการละลายของฟีนัยโตอิน โซเดียมแคปซูล. [วิทยานิพนธ์ปริญญา เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม, คณะเภสัชศาสตร์. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2548.
10. เดชพล ปรีชากุล, รติยา คุณเขตพิทักษ์. การทดสอบความคงตัวของยาน้ำเชื่อม ranitidine HCl ที่เตรียมจากยาเม็ด. [วิทยานิพนธ์ปริญญา เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม, คณะเภสัชศาสตร์. ขอนแก่น: มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2549.

