

ความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

CEFTRIAZONE

ปรีชา จันทร์พุ่ม

รพ. บ้านโป่ง จ. ราชบุรี

ABSTRACT :

Chanpum P. Stability of Ceftriaxone Intramuscular Injections. (Region 4 Medical Journal 1998 ; 4 : 293-299).

Department of Pharmacy, Banpong Hospital, Ratchaburi, Thailand

Stability of three brands of 1 g ceftriaxone intramuscular injections were studied. The powdered drug of all brands were first dissolved in water for injection and analyzed for ceftriaxone contents. The solutions were separately kept at 4° C and 30° C and they were withdrawn to analyzed every week. Results indicated that the three brands of 1 g ceftriaxone intramuscular injections were pharmaceutical equivalence. Reconstituted products of all brands were stable for one week when refrigerated at 4° C, while at 30° C they were not. Brand II was the least stable product.

บทคัดย่อ :

ปรีชา จันทร์พุ่ม. ความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ Ceftriaxone (วารสารแพทย์เขต 4 2541 ; 4 : 293-299).

กลุ่มงานเภสัชกรรม รพ. บ้านโป่ง, ราชบุรี.

ศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ceftriaxone ขนาด 1 กรัม 3 ตำรับ วิธีการเริ่มต้นด้วยนำผงยาทุกตำรับมาละลายในน้ำสำหรับฉีด วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาริเริ่มต้นแล้วนำไปเก็บไว้ในที่อุณหภูมิ 4° C และ 30° C แล้วนำมาวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาที่เหลือทุกสัปดาห์ ผลการศึกษาปรากฏว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีดทุกตำรับมีความสมมูลทางเภสัชกรรม สารละลายยาฉีดทั้ง 3 ตำรับมีความคงตัวประมาณ 1 สัปดาห์เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4° C แต่ไม่คงตัวเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30° C ผลิตภัณฑ์ยาตำรับที่ 2 มีความคงตัวน้อยที่สุด

บทนำ

Ceftriaxone เป็นยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียได้กว้างทั้งชนิด aerobic และ anaerobic แกรมนบวกและแกรมนลบ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ามีความปลอดภัยในการใช้จึงเป็นยาที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคติดเชื้อที่ดื้อยา cephalosporin ตัวอื่น ๆ¹ เนื่องจากเป็นยาที่ไม่ถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหาร ดังนั้นการให้ยา ceftriaxone จึงทำได้โดยการฉีดเท่านั้นอาจจะฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรงหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ² เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานประมาณ 8 ชั่วโมง จึงใช้รักษาผู้ป่วยเพียงวันละครั้งเท่านั้น ซึ่งเป็นข้อดีเหนือกว่า cephalosporin ตัวอื่น ๆ โดยสามารถใช้ในขนาด dose ต่ำโดยช่วงห่างของการใช้ (dosing interval) ยาวนานกว่า³

ในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์ยาฉีด ceftriaxone ขนาดความแรงต่าง ๆ (250, 500, 1,000 และ 2,000 มิลลิกรัม/ภาชนะบรรจุ) จำหน่ายหลายชื่อการค้า⁴ เนื่องจากเป็นยามีราคาต่อหน่วยค่อนข้างสูงและบางขนาดไม่เป็นที่นิยมใช้ เช่น 250 มิลลิกรัมทำให้ยาขาดสต็อกบ่อยครั้งเมื่อมีผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาขนาดต่ำ เช่น เด็กเล็กเมื่อไม่มียาในขนาดที่เหมาะสมต้องแก้ไขโดยการนำเอายาขนาดที่สูงกว่ามาใช้ กรณีที่ใช้ไม่หมดส่วนที่เหลือต้องทิ้งไปเนื่องจากไม่ทราบความคงตัวของยาและไม่มีข้อมูลสนับสนุน ก่อให้เกิดความสิ้นเปลืองงบประมาณในการจัดหาและค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยไม่จำเป็น

เพื่อให้การใช้ ceftriaxone สมเหตุผลและประหยัด ผู้วิจัยจึงดำเนินการศึกษาความคงตัวของ ceftriaxone หลังจากละลายในสารละลายสำหรับฉีดในสภาวะแวดล้อมต่าง ๆ เพื่อนำผลมาพิจารณาว่า ceftriaxone ที่เหลือสามารถนำกลับมาใช้ได้หรือไม่ถ้าใช้ครั้งแรกไม่หมด

วัสดุและวิธีการ

วัสดุ

ตำรับยาที่ใช้วิจัย :

ใช้ตำรับยา ceftriaxone สำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ขนาด 1g 3 ตำรับ ตำรับที่ 1 เป็นผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ (innovator's product) อีก 2 ตำรับเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตในประเทศไทย

สารเคมี

สารเคมีที่ใช้เป็นชนิดกรด AR/HPLC

วิธีการ

วิเคราะห์ปริมาณด้วยสำคัญ

วิเคราะห์หาปริมาณของ ceftriaxone ในยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อขนาด 1 กรัมของแต่ละผลิตภัณฑ์ตามวิธีที่พัฒนาจากวิธีของเภสัชตำรับ USP XXIII⁵ มีรายละเอียดดังนี้

การเตรียมสารละลาย 0.1 M phosphate buffer pH 7.0 : ละลาย dibasic potassium phosphate 13.6 กรัม และ monobasic potassium phosphate 4.0 กรัม ในน้ำ ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนได้สารละลาย 1,000 มิลลิลิตร ปรับ pH ด้วยกรด ortho-phosphoric หรือ 10 N potassium hydroxide จนได้ pH 7.0 ± 0.1

การเตรียมสารละลาย mobile phase : ผสม 0.1 M phosphate buffer pH 7.0 กับ acetonitrile อัตราส่วน 90 : 10 ปริมาตร/ปริมาตร ให้เข้ากันกรองผ่านเมมเบรนและไล่แก๊สออกก่อนนำไปใช้

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน : เตรียมสารละลาย ceftriaxone sodium ใน mobile phase ให้ได้ความเข้มข้น 50 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

การเตรียมสารละลายตัวอย่างที่จะวิเคราะห์ : ชั่งผงยาตัวอย่างให้มี ceftriaxone sodium ประมาณ 20 มิลลิกรัม ต่่ายลงใน volumetric flask ขนาด 50 มิลลิลิตร เติมน mobile phase ลงไปละลายผงยาจนหมดและปรับปริมาตรให้ครบผลสมให้เข้ากัน แบ่งสารละลายออกมา 3 มิลลิลิตร ต่่ายลงใน volumetric flask ขนาด 25 มิลลิลิตร เจือจางและปรับปริมาตรจนครบด้วยสารละลาย mobile phase

เครื่องมือและอุปกรณ์วิเคราะห์ : ใช้ HPLC ของ Shimadzu® ประกอบด้วย pump LC-3A, spectro monitor UV detector 4100 ตั้งความยาวคลื่นที่ λ_{252} nm. และ integrator C-R1A#2, คอลัมน์เป็นชนิด μ -Bondapak, C_{18} , 30 cm x 3.9 mm. id., เครื่องทำงานที่อุณหภูมิห้องใช้ flow rate ของ mobile phase 1 มิลลิลิตร/นาที retention time ของ ceftriaxone ประมาณ 4 นาที

วิธีการวิเคราะห์ : แยกสกัดสารละลายมาตรฐาน และสารละลายตัวอย่างที่จะวิเคราะห์เข้าสู่ระบบ HPLC ด้วยปริมาตร 20 ไมโครลิตรเท่ากัน คำนวณหาปริมาณของ ceftriaxone เป็นไมโครกรัม/มิลลิกรัมของ ceftriaxone sodium โดยใช้สูตร

$$\% \text{ Labeled amount} = \frac{A_u}{A_s} \times \frac{C_s}{C_u} \times \frac{\text{Average wt/vial}}{\text{Labeled wt}} \times 100$$

A_u = พื้นที่ใต้เส้นโค้งของยาจากสารละลายตัวอย่าง

A_s = พื้นที่ใต้เส้นโค้งของยาจากสารละลายมาตรฐาน

C_u = ความเข้มข้นสุดท้ายของสารละลายตัวอย่าง

C_s = ความเข้มข้นสุดท้ายของสารละลายมาตรฐาน

การศึกษาหาความคงตัว

วิธีการศึกษาความคงตัวของ ceftriaxone สำหรับฉีดไม่มีระบุไว้ในเอกสารตำรับ ผู้วิจัยจึงทำการดัดแปลงวิธีการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญมาใช้ในการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ceftriaxone ทั้ง 3 ตำรับ ดำเนินการโดยละลายยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cef-

triaxone ด้วยน้ำสำหรับฉีดแบ่งตัวอย่างเป็น 2 ชุด ชุดที่ 1 นำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4°C และชุดที่ 2 นำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30°C เก็บตัวอย่างไปวิเคราะห์ด้วย HPLC ตามวิธีดังกล่าวข้างต้น ในวันที่ 1 และทุก ๆ 7 วัน จนครบ 1 เดือน คำนวณหาปริมาณยาที่เหลือโดยใช้กราฟมาตรฐาน พร้อมสังเกตการณ์เปลี่ยนแปลงทางฟิสิกส์ที่เกิดขึ้นระหว่างการเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิที่ทำการศึกษา เช่น สี การตกผลึก เป็นต้น

การสร้างกราฟมาตรฐาน : เตรียมสารละลาย ceftriaxone ใน mobile phase ให้มีความเข้มข้น 5, 10, 20, 40, 80, 120, 160, 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร นำไปวิเคราะห์ด้วย HPLC ใช้ค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้งของยาและความเข้มข้นของ ceftriaxone สร้างสมการเส้นตรงโดยใช้วิธีถดถอยเชิงเส้น (liner regression)⁶

การประเมินผล

นำข้อมูลทั้งหมดมาพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ceftriaxone ขนาด 1 กรัมทั้ง 3 ตำรับมีเปอร์เซ็นต์ตัวยาคือเป็นไปตามมาตรฐานของเภสัชตำรับหรือไม่ และมีความคงตัวเป็นอย่างไรบ้างหลังการละลายในน้ำสำหรับฉีดและเก็บไว้ในสภาวะแวดล้อมต่าง ๆ

ผลการศึกษา

ตัวอย่างโคโรมาโตแกรมของการวิเคราะห์ยา ceftriaxone ด้วย HPLC แสดงไว้ในรูปที่ 1 เส้นโค้ง (peak) ของยาแยกชัดเจนปราศจากการรบกวนจากสารใด ๆ มี retention time ประมาณ 4 นาที

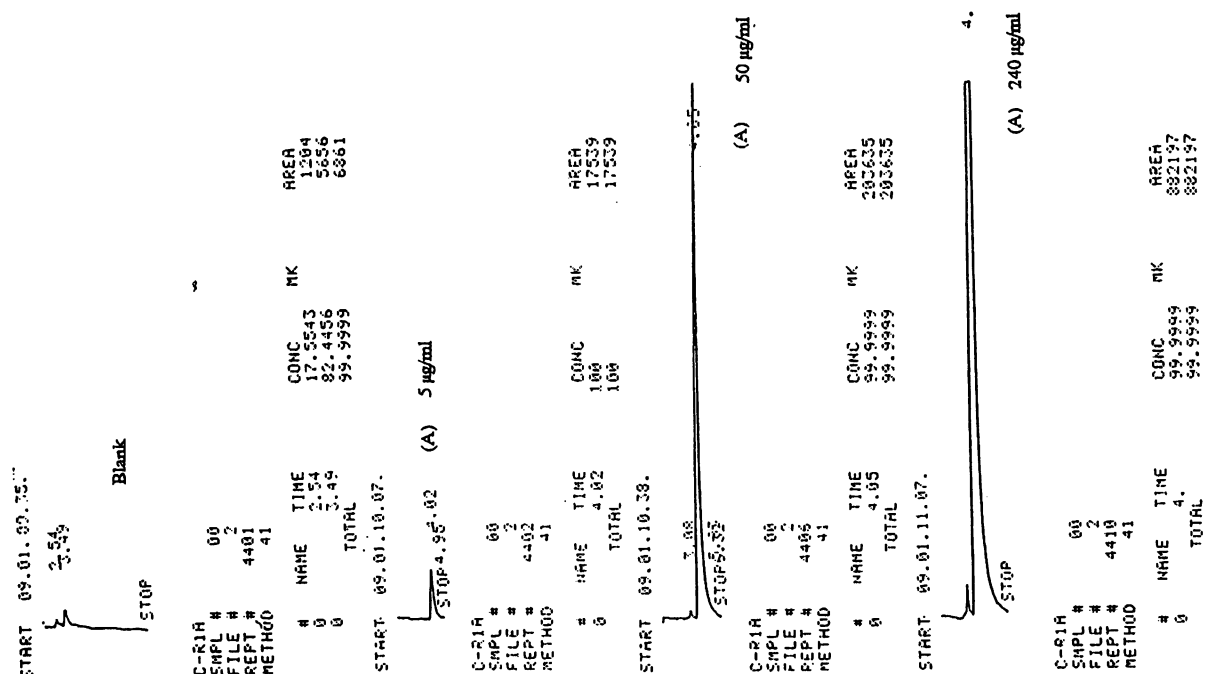
ข้อมูลเปอร์เซ็นต์ตัวยาสำคัญ (% Labeled amount) และความคงตัวของ ceftriaxone หลังการละลายในน้ำสำหรับฉีดและเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4°C และ 30°C ในวันที่ 1, 7, 14, 21 และ 28 รายงานไว้ในตารางที่ 1 แสดงในเทอมของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คำนวณจาก 3 ตัวอย่าง ปริมาณตัวยาสำคัญที่วิเคราะห์ได้จากผลิตภัณฑ์ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อทั้ง 3 ตำรับมีค่าใกล้เคียงกัน แตกต่างกันเพียง 1-2 เปอร์เซ็นต์

ตำรับที่ 2 และ 3 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตในประเทศไทย แสดงค่าเปอร์เซ็นต์ปริมาณด้วยสูงกว่าตำรับที่ 1 ที่เป็นผลิตภัณฑ์ของต่างประเทศ การศึกษาความคงตัว ผลจากตารางที่ 1 พบว่าในวันที่ 1 ที่เริ่มดำเนินการเมื่อนำผลิตภัณฑ์ยาละลายในน้ำสำหรับฉีดจะได้สารละลายสีเหลือง ทั้ง 3 ตำรับ ผลการวิเคราะห์ในวันนี้จะถือว่าปริมาณตัวยาเริ่มต้นมีครบ 100 เปอร์เซ็นต์ เมื่อนำตัวอย่างออกมาวิเคราะห์และสังเกตในวันที่ 7 ปรากฏว่าตัวอย่างที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4° C ตำรับที่ 1 และ 3 มีเปอร์เซ็นต์ ceftriaxone ลดลงเล็กน้อยและสีของสารละลายไม่เปลี่ยนแปลง ตำรับที่ 2 เปอร์เซ็นต์ ตัวยาลดลงค่อนข้างมาก เมื่อเทียบกับตำรับที่ 1 และ 3 และสีของสารละลายเปลี่ยนเป็นเหลืองเข้ม อย่างไรก็ตามเปอร์เซ็นต์ของตัวยายังสูงกว่าอายุการใช้ยา (shelf-life) ซึ่งกำหนดไว้ที่ 90 เปอร์เซ็นต์ จากการเปรียบเทียบทางสถิติโดยใช้ Analysis of Variance และ Multiple comparison พบว่าเปอร์เซ็นต์ตัวยาของตำรับที่ 2 มีค่าน้อยกว่าตำรับที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญที่

ระดับความเชื่อมั่น 95% ส่วนที่อุณหภูมิ 30° C ผลิตภัณฑ์ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ceftriaxone ทั้ง 3 ตำรับ ให้ค่าเปอร์เซ็นต์ตัวยาต่ำกว่าอายุการใช้ยาและสีของสารละลายเปลี่ยนเป็นเหลืองเข้มทั้งหมด ในวันที่ 14, 21 และ 28 ของการศึกษา ไม่สามารถคำนวณเปอร์เซ็นต์ตัวยาทั้ง 3 ตำรับทั้งที่อุณหภูมิ 4° C และ 30° C เนื่องจากมีการแยกของเส้นโค้งของยาขณะทำการวิเคราะห์ แสดงให้เห็นว่า ceftriaxone เสื่อมสภาพความคงตัว

วิจารณ์และสรุป

การวิจัยนี้เป็นลักษณะเชิงเปรียบเทียบ ผู้วิจัยได้ศึกษาคุณสมบัติในหลอดทดลองของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ceftriaxone ขนาด 1 กรัม 3 ตำรับ โดยตำรับที่ 1 เป็นผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ ส่วนอีก 2 ตำรับเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตภายในประเทศ การวิเคราะห์ยาทุกขั้นตอนกระทำด้วย HPLC ซึ่งนับว่าเป็นเครื่องมือที่มีความเฉพาะเจาะจง และให้ความถูกต้องแม่นยำมาก



รูปที่ 1 โครมาโตแกรมของ ceftriaxone (A) จากการวิเคราะห์ด้วย HPLC

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบตัวยาและข้อมูลความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยาชนิดเข้ากล้ามเนื้อ Ceftriaxone ขนาด 1 กรัม 3 ตัวรับ

ตัวรับ ที่	ปริมาณตัวยาที่สำคัญ % L.A. (n = 3)	การศึกษาความคงตัว													
		ความเข้มข้นตัวยาสำคัญ (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)													
		วัน (30° C)													
		วัน (4° C)													
		1	7	14	21	28	1	7	14	21	28				
1	111.51 ± 1.12	269.73 ± 12.78	268.98 ±	**	**	**	269.45 ± 2.44	217.45 ± 20.57	***	***	***	***	***	***	***
	(100%)*		13.06				(100%)*	(77.95%)*							
			(99.72%)*												
2	113.20 ± 1.88	260.38 ± 11.10	245.11 ± 5.02	***	***	***	255.41 ± 11.86	218.52 ± 11.40	***	***	***	***	***	***	***
	(100%)*		(94.14%)				(100%)*	(85.56%)*							
3	114.54 ± 0.83	262.36 ± 13.22	254.99 ± 6.89	**	**	**	272.78 ± 12.83	209.86 ± 25.78	***	***	***	***	***	***	***
	(100%)*		(97.19%)*				(100%)*	(76.93%)*							

ค่าที่แสดงทุกรายการอยู่ในรูป Mean ± S.D.

- * สารละลายสีเหลือง
- ** สารละลายสีเหลืองเข้ม
- *** สารละลายสีน้ำตาล

ปริมาณตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ยา : พบว่าทั้ง 3 ตำรับมีปริมาณตัวยาสำคัญได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ USP XXIII ที่ระบุว่าจะต้องมี **ceftriaxone anhydrous** ไม่น้อยกว่า 77% ไมโครกรัม/มิลลิกรัมของ **ceftriaxone sodium hydrous** และมี % L.A. อยู่ในช่วง 90.0-115.0⁵ ตามลำดับ แสดงว่าตำรับยาทั้ง 3 ตำรับนี้มีความสมมูลกันทางเภสัชกรรม⁶ เป็นที่น่าสังเกตว่ายาฉีด ceftriaxone ทั้ง 3 ตำรับมี % L.A. ค่อนข้างสูง อาจเป็นเพราะยาในกลุ่ม cephalosporin สลายตัวได้ง่ายกว่ายากลุ่มอื่น ๆ ผู้ผลิตจึงทำการผลิตให้มีเปอร์เซ็นต์ตัวยาสุกกว่าปกติให้สามารถครอบคลุมอายุการใช้ยาตามที่ระบุไว้ในภาชนะบรรจุ

ความคงตัวของตำรับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ceftriaxone ขนาด 1 กรัม : การศึกษากระทำที่อุณหภูมิ 4°C และ 30°C ผลที่ได้รับพบว่าตัวยานี้ ceftriaxone หลังจากละลายในน้ำสำหรับฉีดแล้วมีความคงตัวได้ภายใต้ภาวะจำกัดขึ้นอยู่กับสถานที่ และระยะเวลาในการเก็บ

การที่ตำรับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ceftriaxone ขนาด 1 กรัม แสดงผลความคงตัวแตกต่างกันอาจเป็นเพราะคุณสมบัติทางเคมี-ฟิสิกส์ของยา ceftriaxone โดยเฉพาะซึ่งผู้ผลิตเลือกใช้ที่มาจากต่างแหล่งผลิต/กระบวนการผลิตที่ไม่เหมือนกัน อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยาที่อุณหภูมิ 4°C หลังจากละลายน้ำสำหรับฉีดแล้ว 1 สัปดาห์ ตำรับยาทั้ง 3 ตำรับยังสามารถนำยาที่อุณหภูมิ 4°C หลังจากละลายน้ำสำหรับฉีดแล้ว 1 สัปดาห์ ตำรับยาทั้ง 3 ตำรับยังสามารถนำมาใช้ได้ แม้ว่าตำรับที่ 2 จะมีความคงตัวน้อยกว่าตำรับที่ 1 และ 3 ก็ตาม ซึ่งสอดคล้องกับรายงานในอดีต² ดังนั้นจึงสรุปเป็นข้อเสนอแนะได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีด ceftriaxone หลังจากละลายในน้ำแล้ว ถ้าใช้ไม่หมดควรเก็บรักษาไว้ที่

อุณหภูมิ 4°C และใช้ให้หมดภายใน 1 สัปดาห์

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาวิจัยขอขอบคุณนายแพทย์วิทยา จารุพนผล ผู้อำนวยการโรงพยาบาลบ้านโป่ง รศ. ดร. อุตัย สุวรรณภูมิ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย บริษัท บริส-ตอล-ไมแยอร์ สควิบบ์ (ประเทศไทย) จำกัด ที่ได้ให้ความร่วมมือในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Nahata MC, Barson WJ. Ceftriaxone : A third-generation cephalosporin. Drug Intell Clin Pharm 1985 ; 19 : 900-6.
2. McEvoy GK. Ceftriaxone. AHFS Drug Information. Bethesda : American Society of Health System Pharmacists, 1994 : 143-52.
3. Marslow MJ, Levine JF, pollock AA, et al. Efficacy of a twelve-hourly ceftriaxone regimen in the treatment of serious bacterial infection. Antimicrob Agents Chemother 1982 ; 22 : 103-7.
4. Loke E, Fun LW. Cephalosporin. MIMS. Singapore : A MIM Publication 1997 ; 26 : 219-33.
5. The United States Pharmacopeia 23. Rockville : United States Pharmacopeial Convention 1995 ; 314-5.
6. Steel RGD, Torrie JH. Principles and procedures of statistics : A biometrical approach. 2nd ed. New York : McGraw Hill 1980 ; 137-67.