

ความคงตัวของสไปโรโนแลคโตนในผลิตภัณฑ์ยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย

Stability of spironolactone in an extemporaneous preparation



ปวีณา ว่องตระกูล
จิตต์ธิดา ชูแสงเลิศวิจิตร
ชวาลินี อัครวเหม
มัณฑนา ภาณุมาภรณ์

การวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากมหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
ปีการศึกษา 2557

ชื่อเรื่อง	ความคงตัวของสไปโรโนแลคโตนในผลิตภัณฑ์ยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย
ผู้วิจัย	ปวีณา ว่องตระกูล จิตต์ธิดา ชูแสงเลิศวิจิตร ชวาลินี อัครวเหม มณฑนา ภาณุมาภรณ์
สถาบัน	มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
ปีที่พิมพ์	2559
สถานที่พิมพ์	มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
แหล่งที่เก็บรายงานวิจัย	มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
ฉบับสมบูรณ์	
ลิขสิทธิ์	มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
จำนวนหน้างานวิจัย	24 หน้า
คำสำคัญ	spironolactone, extemporaneous, stability, chemical, microbiological

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้ทำเพื่อศึกษาความคงตัวทางกายภาพ ทางเคมีและการเกิดเชื้อจุลชีพของยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนความเข้มข้น 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรที่เตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายในโรงพยาบาล โดยบรรจุยาเตรียมในขวดต่างชนิดกัน 3 ประเภท

ยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายเตรียมได้จากยาเม็ดสไปโรโนแลคโตนขนาด 25 มิลลิกรัมผสมกับน้ำกระสายยาให้ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร นำยาที่เตรียมได้บรรจุใส่ขวด HDPE, PET และขวดแก้วสีชา เก็บไว้ในที่อุณหภูมิ (5±3 องศาเซลเซียส) และอุณหภูมิห้อง (25±3 องศาเซลเซียส) นำตัวอย่างยาจากขวดต่างๆ มาวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสไปโรโนแลคโตนเมื่อเตรียมเสร็จใหม่และที่เวลา 7, 14, 30, 60 และ 90 วัน โดยใช้เทคนิคโครมาโตกราฟีที่สมรรถนะสูง ความคงตัวทางเคมีของยาสไปโรโนแลคโตนในตำรับได้จากการคำนวณร้อยละของยาที่เหลืออยู่ที่เวลาต่างๆ ร้อยละของยาสไปโรโนแลคโตนต้องมีค่ามากกว่า 90 ของปริมาณยาตั้งต้นจึงจะจัดว่ายาเตรียมนั้นมีความคงตัว ทำการประเมินความคงตัวทางกายภาพและเชื้อจุลชีพเป็นระยะ

ผลจากการศึกษา พบว่าปริมาณตัวยาสไปโรโนแลคโตนยังคงเหลืออยู่ในตำรับอย่างน้อยร้อยละ 90 ของปริมาณยาตั้งต้น เมื่อเวลาผ่านไป 30 วัน โดยไม่ขึ้นกับชนิดของภาชนะบรรจุ ลักษณะของยาเตรียม เช่นสีและการกระจายตัวของผงยาของตัวอย่างที่เก็บไว้ในตู้เย็นและที่อุณหภูมิห้องไม่มีการ

เปลี่ยนแปลง ในขณะที่ค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องมีค่าลดลงเรื่อยๆ จากค่าตั้งต้น ไม่พบเชื้อจุลินชีพในตำรับตลอดระยะเวลา 30 วัน

จากผลการวิจัยพบว่า น้ำกระสายยาที่ใช้ในการเตรียมน้ำสไปโรโนแลคโตนสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายความเข้มข้น 2.0 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ทำให้ยาเตรียมมีอายุหนึ่งเดือนเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง โดยไม่ขึ้นกับชนิดของขวดที่บรรจุยาเตรียม



Research Title Stability of spironolactone in an extemporaneous preparation
Researcher(s) Paveena Wongtrakul Jittida Shoosanglertwijit
Chawalinee Asawahame Monthana Phanumaporn
Institution Huachiew Charlermprakiet University
Year of Publication 2016
Publisher Huachiew Charlermprakiet University
Sources Huachiew Charlermprakiet University
No. of Pages 24 pages
Keywords Spironolactone, extemporaneous, stability, chemical,
microbiological
Copyright Huachiew Charlermprakiet University

Abstract

The objectives of this study are to investigate physical, chemical, and microbiological stability of 2.0 mg/mL spironolactone extemporaneous suspension prepared in a hospital. The suspension was filled in three different types of bottles.

An extemporaneous spironolactone suspensions were prepared from commercially available spironolactone 25-mg tablets using compounded suspending vehicles. The final concentration of spironolactone formulation was 2 mg/mL. Samples were separately filled in HDPE, PET and amber glass bottles then stored at $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ and room temperature ($25\pm 3^{\circ}\text{C}$). A sample was collected from each bottle immediately after preparation and at 7, 14, 30, 60, and 90 days. The high performance liquid chromatography was utilized for quantitative analysis of spironolactone in each sample. The chemical stability of spironolactone in suspensions was determined by calculating the percentage of the remaining spironolactone on each sampling interval. The acceptable stability was defined as retention of at least 90% of the initial spironolactone concentration. The physical and microbiological stabilities were intermittently evaluated.

The results revealed that at least 90% of the initial spironolactone concentration remained in the compounding suspensions for up to 30 days regardless of packaging material. There were no substantial changes in the appearance (color and consistency) of the samples stored at $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ and room temperature. The pH values of the samples kept at room temperature decreased

significantly compared with the initial pH value. The suspension maintained microbiologic stability for 30 days.

In the conclusion, utilizing the studied suspending vehicle for the compounding of 2.0 mg/mL spironolactone extemporaneous suspension afforded a preparation stability for a month storage at room temperature regardless of material types of filling bottle.



กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ด้วยความสนับสนุนและความร่วมมือจากเภสัชกร
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเคมีและปฏิบัติการเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัช
ศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ และนางสาววิไลพรรณ ลีปรีชานนท์ รวมทั้งเงินทุน
สนับสนุนจากมหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ คณะผู้วิจัยขอขอบคุณมา ณ ที่นี้

คณะผู้วิจัย
มิถุนายน 2559



สารบัญ

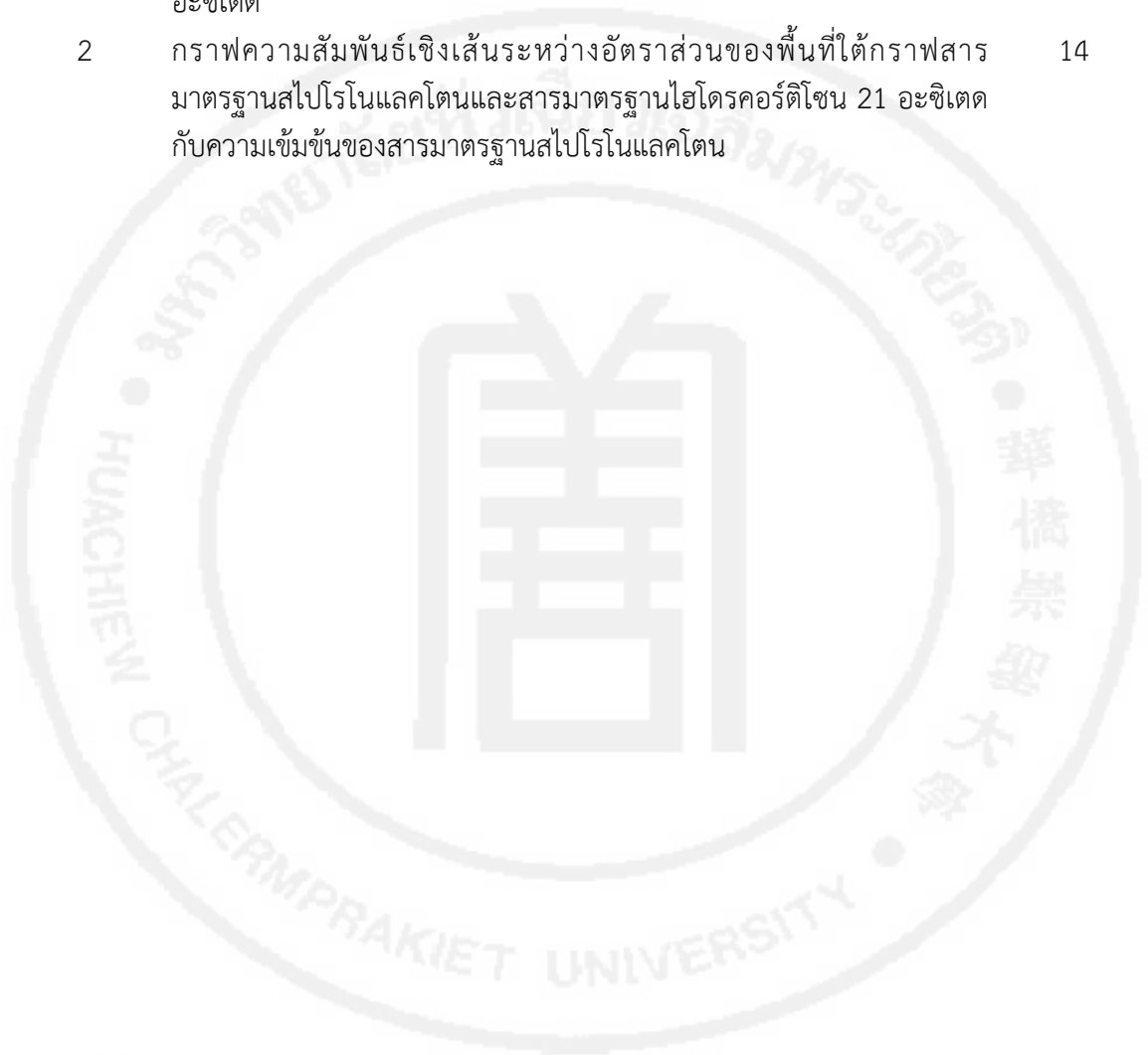
	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ค
กิตติกรรมประกาศ	ง
สารบัญ	จ
สารบัญตาราง	ฉ
สารบัญรูปภาพ	ช
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	1
ขอบเขตของการวิจัย	1
กรอบความคิดการวิจัย	2
สมมติฐานของการวิจัย	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
นियามศัพท์	2
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	3
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	8
บทที่ 4 ผลการวิจัย	13
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	18
บรรณานุกรม	20
ภาคผนวก	23
ประวัติย่อผู้วิจัย	24

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ค่าพารามิเตอร์ของสมการเส้นตรงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนและสารมาตรฐานไฮโดรคอร์ติโซน 21 อะซีเตดกับความเข้มข้นของสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตน	14
2	ผลการทดสอบความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์	14
3	ผลการทดสอบความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์	15
4	ค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย	16
5	ร้อยละของปริมาณยาสไปโรโนแลคโตนในตัวอย่างที่ทำการศึกษาความคงตัว	17

สารบัญรูปภาพ

ภาพที่		หน้า
1	เอชพีแอลซีโครมาโตแกรมของสไปโรโนแลคโตนและไฮโดรคอร์ติโซน 21 อะซิเตด	13
2	กราฟความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนและสารมาตรฐานไฮโดรคอร์ติโซน 21 อะซิเตด กับความเข้มข้นของสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตน	14



บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญของปัญหา

สไปโรโนแลคโตน (spironolactone) เป็นสารสังเคราะห์ที่อยู่ในกลุ่มสเตียรอยด์ คือแอนโทมินเนอราโลคอร์ติคอยด์ (steroidal antimineralocorticoid) ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมน้ำและเกลือแร่ของร่างกาย จึงใช้เป็นยาขับปัสสาวะและลดความดันโลหิตสูง สไปโรโนแลคโตนมีใช้ในรูปยาเม็ด ขนาด 25, 50 และ 100 มิลลิกรัมต่อเม็ด สำหรับผู้ป่วยเด็กเล็กที่เป็นโรคหัวใจ ซึ่งมีความจำเป็นต้องใช้ยา แต่ไม่สามารถรับประทานยาเม็ดได้ และยังต้องใช้ขนาดยา (dose) น้อยกว่าขนาดที่มียาความแรงต่ำสุด โดยปกติขนาดยาสไปโรโนแลคโตนที่แนะนำให้ใช้ในเด็กอยู่ในช่วงระหว่าง 1-4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งเมื่อคำนวณขนาดยาที่ใช้แล้วยังไม่มีรูปแบบยาคูที่มีความเข้มข้นเหมาะสมจำหน่ายในท้องตลาด จึงมีความจำเป็นต้องเตรียมยาสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาน้ำรับประทาน เพื่อให้เด็กเล็กสามารถรับประทานยาได้ และสามารถปรับขนาดยาได้เหมาะสมและถูกต้องยิ่งขึ้น โรงพยาบาลหลายแห่งทั้งในและต่างประเทศจึงเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ซึ่งเตรียมขึ้นจากการผสมยาสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเม็ดกับน้ำกระสายยาที่พัฒนาขึ้นเอง แล้วจ่ายให้กับผู้ป่วยตามใบสั่งยาของแพทย์ เพื่อใช้ในระยะเวลาสั้นๆ ที่เรียกว่า ยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย (extemporaneous preparation)

การเตรียมยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในโรงพยาบาลเพื่อจ่ายให้กับผู้ป่วยตามใบสั่งแพทย์ มีการทำเป็นประจำ โดยส่วนใหญ่ไม่ทราบข้อมูลความคงตัวของยาที่เตรียมขึ้น คณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาปัจจัยต่างๆ เช่น ภาชนะบรรจุและอุณหภูมิ ที่มีผลต่อความคงตัวของยาน้ำแขวนตะกอนสไปโรโนแลคโตนที่เตรียมในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายโดยเตรียมจากยาเม็ดเพื่อให้ทราบถึงความคงสภาพของยาเตรียม ซึ่งจะใช้เป็นข้อมูลในการกำหนดวันสั้นอายุของยาเตรียมดังกล่าว และสามารถใช้เป็นข้อมูลประกอบการจ่ายยาให้ผู้ป่วย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาความคงตัวทั้งทางเคมีและกายภาพของยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนที่เตรียมเพื่อจ่ายให้ผู้ป่วยเฉพาะรายในโรงพยาบาล
2. เพื่อศึกษาสภาวะการเก็บรักษาที่เหมาะสมของยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนที่เตรียมเพื่อจ่ายให้ผู้ป่วยเฉพาะราย

ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษาความคงตัวของยาสไปโรโนแลคโตนที่เตรียมเพื่อจ่ายให้ผู้ป่วยเฉพาะราย ซึ่งเตรียมขึ้นเพื่อจ่ายให้กับผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กรอบแนวคิดการวิจัย

ยาเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายที่เตรียมเพื่อจ่ายให้กับผู้ป่วยในโรงพยาบาลตามใบสั่งแพทย์ โดยทั่วไปจะเตรียมและจ่ายให้ผู้ป่วยทันที และให้ใช้หมดในระยะเวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ เนื่องจากไม่มีการศึกษาความคงตัวของยาเตรียมดังกล่าว แม้ว่ายาเตรียมจะถูกใช้ในระยะเวลาสั้น อย่างไรก็ตาม ข้อมูลความคงตัวของยาเตรียมและสถานะการเก็บรักษายาที่เตรียมได้ เป็นข้อมูลที่สำคัญ เพื่อเป็นหลักประกันว่าผู้ป่วยได้รับยาที่มีคุณภาพมาตรฐาน

สมมติฐานของการวิจัย

ยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนที่เตรียมเพื่อจ่ายให้ผู้ป่วยเฉพาะรายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีอายุการใช้อย่างน้อย 1 เดือน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบอายุของยาสไปโรโนแลคโตนที่เตรียมเพื่อจ่ายให้ผู้ป่วยเฉพาะราย
2. ทำให้ทราบสถานะที่เหมาะสมในการเก็บยาสไปโรโนแลคโตนสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย

นิยามศัพท์

อายุของยา หมายถึงระยะเวลาที่ปริมาณตัวยามีความสำคัญในผลิตภัณฑ์มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90 ของปริมาณยาสำคัญตั้งต้น

ยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย หมายถึง ยาเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายที่แพทย์สั่งให้เตรียม เป็นรูปแบบยาที่ไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด เกสซ์กรเตรียมยาพิเศษสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีความแรงตามต้องการ

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ปัญหาประการหนึ่งในการบริหารยาในผู้ป่วยเด็ก คือในบางครั้งไม่สามารถหายาที่มีขนาดความแรงที่เหมาะสมกับผู้ป่วยได้ เนื่องจากรูปแบบยาที่เหมาะสมสำหรับเด็กเล็กหรือเด็กโตที่ไม่สามารถกลืนยาได้ คือ ยาในรูปแบบยาน้ำ ซึ่งอาจไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด ยาน้ำบางชนิดมีความแรงสำหรับเด็กจำหน่ายแต่ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย การที่ไม่มียาสำเร็จรูปในรูปแบบยาน้ำสำหรับเด็กแต่มีความจำเป็นต้องใช้ จึงเป็นบทบาทของเภสัชกรในการนำเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบอื่น เช่น ยาเม็ดหรือยาแคปซูลมาเตรียมให้อยู่ในรูปแบบยาน้ำที่มีความแรงของตัวยาตามที่แพทย์ต้องการ โดยทำการกระจาย/ละลายตัวยาในน้ำกระสายยาที่เหมาะสม (Glass and Haywood. 2006: 398-426) เพื่อเตรียมเป็นยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายที่เรียกว่า extemporaneous compounding นอกจากนี้ ยาเตรียมในรูปแบบดังกล่าวยังสามารถนำไปใช้ได้กับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดหรือแคปซูลได้ หรือใช้กับผู้ป่วยที่ใส่สายเข้าทางจมูก (Thaweethamcharoen et al. 2014: 15-20) ทั้งนี้ก่อนการเลือกเตรียมยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ต้องทำการพิจารณาทางเลือกอื่นๆ ในเบื้องต้น เช่น มียาในกลุ่มเดียวกันที่เตรียมอยู่ในรูปแบบยาน้ำให้เลือกใช้หรือไม่ เนื่องจากยาน้ำที่ผลิตจากโรงงานจะมีข้อมูลความคงตัวของยาอย่างชัดเจน

ยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย จึงหมายถึงยาเตรียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายที่แพทย์สั่งให้เตรียมซึ่งในรูปแบบที่ไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด เภสัชกรโรงพยาบาลมีหน้าที่ในการเตรียมยาพิเศษสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายนี้เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีความแรงตามต้องการ ปัญหาที่พบในการเตรียมยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ได้แก่ รสชาติของยาเตรียมไม่ดี ลักษณะยาเตรียมไม่เป็นเนื้อเดียวกัน และที่สำคัญคือ ขาดข้อมูลความคงตัวทั้งทางเคมีและทางกายภาพ

การเตรียมยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายรูปแบบยาน้ำ โดยทั่วไปจะนำยาเม็ดหรือยาแคปซูลมาทำการบดยาให้ละเอียดแล้วจึงผสมกับน้ำกระสายยาที่เหมาะสมกับคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของตัวยาและทำให้ตัวยามีความคงตัว น้ำกระสายยาที่ใช้มักมีส่วนประกอบของสารแขวนตะกอนและน้ำเชื่อม สารแขวนตะกอนที่นิยมใช้ ได้แก่ พอลิเมอร์กัมจากธรรมชาติ (natural gum) เช่น อะเคเซีย (acacia) ทรากาคานท์ (tragacanth) แต่สารแขวนตะกอนจากธรรมชาติ เมื่อเก็บระยะหนึ่งจะทำให้ยาเตรียมมีฤทธิ์เป็นกรด ซึ่งอาจมีผลต่อความคงตัวของตัวยาสำคัญ หรือเกิดการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ จึงนิยมใช้สารพอลิเมอร์สังเคราะห์แทน เช่น เมททิลเซลลูโลส (methyl cellulose)

คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (carboxymethyl cellulose) ซึ่งสามารถเตรียมได้ง่ายและมีความคงตัวในช่วงความเป็นกรด-ด่าง กว้างกว่า (นวกรณ์ วิมลสารวงศ์. 2005: 195)

ก่อนการนำยาเม็ดหรือยาแคปซูลมาใช้เตรียมยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำ จำเป็นต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ (Haywood and Glass. 2013: 441-442) ดังนี้

- “ความคงตัวทางเคมีของตัวยาลำคัญ ก่อนการเตรียมยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายต้องมีข้อมูล ความไม่คงตัวของตัวยาลำคัญ และความเป็นไปได้ในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างตัวยาลำคัญกับ สารที่เป็นส่วนประกอบในน้ำกระสายยา หรือสารที่เป็นส่วนประกอบในเม็ดยาหรือแคปซูล หรือในภาชนะบรรจุ
- ความคงตัวทางกายภาพ ยาเตรียมเฉพาะรายที่เตรียมได้ต้องมีความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาที่แบ่งออกมาในแต่ละครั้ง และต้องไม่เกิดฟองปริมาณมากเมื่อเขย่าก่อนการชั่งยา และไม่เกิดตะกอนอัดแน่น (caking) หรือการเพิ่มขนาดของผลึก (crystal growth) ของตัวยา
- ความคงตัวทางจุลินทรีย์ เนื่องจากยาเตรียมมีส่วนประกอบของน้ำและเมื่อมีการใช้สารช่วยแขวนตะกอนที่ได้จากธรรมชาติ จึงมีความจำเป็นต้องใส่สารป้องกันการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ที่เหมาะสมกับตำรับ ทั้งปริมาณที่ใช้ต้องเพียงพอต่อการต้านการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ได้
- ความเหมาะสมของสารอื่นๆ ในตำรับ เช่น การใส่แอลกอฮอล์เพื่อเป็นสารช่วยละลายร่วม (cosolvent) ซึ่งไม่เหมาะสมในการเตรียมยาสำหรับเด็ก หรือการใช้น้ำตาลเพื่อเพิ่มความหวานให้ตำรับไม่เหมาะสมในการเตรียมยาให้ผู้ป่วยโรคเบาหวาน
- ภาชนะบรรจุ ในกรณีที่ตัวยาอาจสลายตัวได้ด้วยแสง ควรเลือกใช้ภาชนะบรรจุสีชาที่สามารถป้องกันแสงได้ การใช้ขวดพลาสติกในการบรรจุยาเตรียม ควรแน่ใจว่าสารที่เป็นส่วนประกอบในภาชนะบรรจุไม่มีผลต่อความคงตัวของยาเตรียม
- ขนาดยา ควรคำนวณขนาดชั่งยาให้สะดวกต่อการบริหารยาในแต่ละครั้งด้วยตัวผู้ป่วยเอง จะทำให้การรักษามีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น
- ชีวิตประสิทธิผลของยา การดูดซึมและประสิทธิภาพของตัวยาจากยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ไม่แตกต่างจากตัวยาดั้งเดิมที่นำมาใช้เตรียมยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายนั้น เนื่องจากเป็นรูปแบบยารับประทานเช่นเดียวกัน ในกรณีที่ยาเตรียมเฉพาะรายเตรียมจากยาเตรียมที่มีการบริหารยาแตกต่างกัน อาจทำให้ชีวิตประสิทธิผลของยาเตรียมทั้งสองแตกต่างกันได้”

ยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายที่เตรียมเพื่อจ่ายภายในโรงพยาบาล ในกรณีที่ทำการศึกษาความคงตัวของยาเตรียมนั้นไว้ สามารถกำหนดอายุของยาเตรียมตามข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจริง แต่ยาเตรียมส่วนใหญ่จะไม่มีข้อมูลการศึกษาความคงตัว ทำให้ไม่สามารถกำหนดอายุของยาเตรียมที่แท้จริง

ได้ อย่างไรก็ตามฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (USP 2011) ภายใต้ข้อ <795> ได้กำหนดอายุ โดยประมาณของยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย โดยใช้คำว่า “beyond use date (BUD)” เพื่อกำหนด อายุของยาที่เตรียม ในกรณีที่ยาเตรียมเฉพาะรายมีน้ำเป็นส่วนประกอบ ให้ยาเตรียมมีอายุไม่ยาวนานกว่า 14 วัน

ในการเตรียมยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายพบว่า ข้อมูลความไม่คงตัวของตัวยาสำคัญเป็น ข้อมูลที่สำคัญในการเลือกประเภทของน้ำกระสายยา เช่น การศึกษาความคงตัวของตัวยา omeprazole และ lansoprazole ในยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายพบว่า หากตำรับที่เตรียมได้มีสภาพ เป็นกรดจะทำให้เกิดความไม่คงตัวของตัวยาสำคัญ การเติมโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนตจะทำให้ยา เตรียมมีความคงตัวเพิ่มขึ้น (Melkoumov et al. 2011: 2069-2074) สำหรับยาที่สลายตัวได้ง่าย ด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) เช่น ยา mercaptopurine พบว่า การเติมสารต้าน ออกซิเดชัน (antioxidant) เช่น กรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) สามารถช่วยเพิ่มอายุของตัวยา จาก 5 สัปดาห์เป็น 11 สัปดาห์ (Aliabadi et al. 2008: 441-447) การศึกษาความคงตัวของยา เตรียมเฉพาะรายของตัวยา temozolomide ซึ่งสลายตัวด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส พบการตกผลึก ของตัวยาเมื่อตั้งไว้ อันจะมีผลทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณตัวยาไม่เท่ากันในแต่ละขนาดยา การเติม povidone K-30 และปรับความเป็นกรดต่าง (pH) ให้เท่ากับ 4.0 สามารถช่วยลดการตกผลึกและการ สลายตัวของตัวยาด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสได้ (Babu, Sanphui and Nangia. 2012: 2274-2285)

Ensom et al. (2007: 184-191) พบว่า การบรรจุยา lansoprazole ที่เตรียมเป็นยาเตรียม พิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนในภาชนะพลาสติกที่ไม่สามารถป้องกันแสงยูวีได้ ทำให้ ตัวยามีความคงตัวในระยะเวลานั้นกว่าการบรรจุยาเตรียมในขวดแก้วสีชา ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าสาร บางอย่างที่เป็นส่วนประกอบของพลาสติกทำให้ความคงตัวของตัวยา lansoprazole ลดลง

โดยทั่วไป การเก็บยาเตรียมเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำในที่เย็น เช่น ในตู้เย็นอุณหภูมิ 4 องศา เซลเซียส จะช่วยเพิ่มความคงตัวของตัวยาสำคัญได้ ในขณะที่เดียวกันการเก็บยาน้ำแขวนตะกอนไว้ใน ตู้เย็นอาจก่อให้เกิดความไม่คงตัวทางกายภาพ เช่น เกิดตะกอนแข็งที่ไม่สามารถแยกให้กระจายตัวได้ ที่เรียกว่า caking การศึกษาของ Aliabadi et al. (2008) พบว่า ยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบ ยาน้ำแขวนตะกอนของยา mercaptopurine เกิดความไม่คงตัวทางกายภาพดังกล่าว เมื่อเก็บยา เตรียมไว้ในตู้เย็น

ยาสไปโรโนแลคโตนเป็นยาในกลุ่มยาขับปัสสาวะ มีกลไกการออกฤทธิ์ที่โตโดยแข่งขันกับ ฮอว์โมนแอลโดสเตอโรน (aldosterone) ทำให้เพิ่มการขับโซเดียมและน้ำออกจากไต แต่มีการเก็บ กลับของเกลือโพแทสเซียมคืนสู่ร่างกาย ยาสไปโรโนแลคโตนใช้เพื่อการรักษาอาการบวม น้ำซึ่งสัมพันธ์ กับภาวะล้มเหลวของหัวใจ ไตหรือตับ และใช้เพื่อการลดความดันโลหิต

ตัวยาสไปโรโนแลคโตนสามารถเกิดการสลายตัวได้ด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส เนื่องจากมีโครงสร้างเป็น cyclic ester ผ่าน 2 กลไก คือ thioacetylation ได้สาร canrenone และ deacetylation ได้สาร 7-thiospironolactone (BasuSarkar, Kandimalla and Dudley. 2013: 69) สภาวะความเป็นกรดหรือด่างสูงจะเร่งการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) จัดให้สไปโรโนแลคโตนเป็นยาจำเป็นสำหรับสาธารณสุขขั้นมูลฐานของชุมชน คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยได้บรรจุยาสไปโรโนแลคโตนอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติหมวดยาอันตราย (บัญชี ก)

สำหรับยาสไปโรโนแลคโตนมีขนาดรับประทานตามคำแนะนำ (guideline) ขององค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2553 (WHO model formulary for children 2010) เพื่อใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) ท้องมาน (ascites), ภาวะบวมน้ำ (oedema) และภาวะไตรั่ว (nephrotic syndrome) ในเด็กแรกเกิดมีขนาดใช้ยา 1-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หนึ่งถึงสองครั้งต่อวัน ในเด็กทารกหรือเด็กอายุ 1 เดือนถึง 12 ปี มีขนาดใช้ยา 1-3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หนึ่งถึงสองครั้งต่อวัน ขนาดใช้ยาสูงสุด 100 มิลลิกรัมต่อวัน ใช้เพื่อรักษา primary hyperaldosteronism resistant ascites ในเด็กแรกเกิดให้ยาได้สูงสุดถึง 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในเด็กทารกหรือเด็กอายุ 1 เดือนถึง 12 ปี ให้ยาได้สูงสุด 9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

การเตรียมน้ำแขวนตะกอนสไปโรโนแลคโตนเพื่อให้ผู้ป่วยเด็กเฉพาะรายตามใบสั่งแพทย์ในโรงพยาบาล นอกจากทำให้ผู้ป่วยเด็กรับประทานยาได้ง่ายแล้ว ยังทำให้สามารถปรับขนาดใช้ยาได้ถูกต้องแม่นยำยิ่งขึ้น ข้อจำกัดอย่างหนึ่งของการเตรียมนยาในรูปแบบดังกล่าว คือ การขาดข้อมูลความคงตัวของยาเตรียม ซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญในการกำหนดอายุการใช้ยา รวมถึงการวางแผนการเตรียมนยา ดังนั้น จึงมีงานวิจัยเพื่อศึกษาความคงตัวของยาเตรียมเฉพาะรายนี้ เพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับโรงพยาบาลนั้นๆ

Salgado et al. (2005) พบว่า ยาน้ำแขวนตะกอนสไปโรโนแลคโตนที่เตรียมจากยาเม็ดสไปโรโนแลคโตนขนาด 25 มิลลิกรัมต่อเม็ด ให้มีความแรงของตัวยา 2.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร โดยใช้ Simple Syrup BP เป็นน้ำกระสายยาพบว่า ตำรับที่เตรียมได้มีความคงตัวของยาในสถานะที่ศึกษา คือ 22 ± 3 องศาเซลเซียส และ 5 ± 3 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 60 วัน และตำรับที่ไม่ใส่สารกันเสีย (preservative) พบเชื้อจุลินทรีย์ขึ้นภายใน 3 วัน และ potassium sorbate 0.2% w/v สามารถป้องกันการขึ้นของเชื้อจุลินทรีย์ได้ภายในระยะเวลาที่ศึกษา 60 วัน แม้ว่า การเติม potassium sorbate จะทำให้ค่าความเป็นกรดต่างของตำรับสูงกว่าค่าความเป็นกรดต่างที่เหมาะสมต่อความคงตัวของสไปโรโนแลคโตน คือ ที่ความเป็นกรดต่าง 4.5 ก็ตาม แต่พบว่าความแรงของสไปโรโนแลคโตนยังคงมากกว่าร้อยละ 95 ตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

BasuSarkar et al. (2013) ทำการทดลองโดยเตรียมยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสไปโรโนแลคโตน ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร โดยการผสมผงยาผงสไปโรโนแลคโตนกับน้ำกระสายยา (Oral BaseTM) จากการศึกษาพบว่า สไปโรโนแลคโตนมีความคงตัวในน้ำกระสายยาที่ทำการศึกษา ทั้งในภาชนะบรรจุขวด PET (polyethylene terephthalate) และขวดแก้วสีชา ณ อุณหภูมิ 25°C เป็นเวลา 90 วัน

Nahata et al. (1993) ทำการทดลองโดยเตรียมยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสไปโรโนแลคโตน ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร โดยการผสมผงยาผงสไปโรโนแลคโตนกับน้ำกระสายยาที่เตรียมจาก Syrup NF และ carboxymethylcellulose บรรจุในขวดแก้วสีชา และเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิ 22 องศาเซลเซียส พบว่า สไปโรโนแลคโตนมีความคงตัวในน้ำกระสายตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษาเป็นเวลา 3 เดือน

Thaweethamcharoen et al. (2014) ทำการศึกษาความคงตัวของยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสไปโรโนแลคโตน ความเข้มข้น 2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ที่บรรจุในขวดพลาสติก PET ป้องกันแสง เก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ (5±3 องศาเซลเซียส) พบว่ายาเตรียมมีอายุ 60 วัน

Rosa et al. (2014) ทำการศึกษายาสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายพบว่า น้ำกระสายยาที่ไม่มีสารช่วยแขวนตะกอนช่วยเพิ่มความหนืดให้กับยาเตรียม จะเกิดการตกตะกอนของตัวยาสไปโรโนแลคโตน ทำให้ปริมาณตัวยาสสำคัญที่วิเคราะห์ได้มีค่าไม่คงที่ ซึ่งอาจทำให้ปริมาณยาในแต่ละขนาดยาที่แบ่งไปใช้ไม่เท่ากัน การเติมสารแขวนตะกอนจะช่วยแก้ปัญหาดังกล่าวได้ การเก็บยาเตรียมไว้ที่อุณหภูมิสูง (40 องศาเซลเซียส) ทำให้ตัวยาที่วิเคราะห์ได้มีปริมาณสูงเกินกว่าปริมาณตัวยาสที่ใส่เข้าไปในตำรับ ซึ่งอาจเกิดจากการระเหยของตัวทำละลายเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิสูง หรือค่าการละลายของสไปโรโนแลคโตนเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากอุณหภูมิที่สูงขึ้น

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อความคงตัวของยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายสไปโรโนแลคโตนมีได้หลากหลาย ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยจากองค์ประกอบในสูตรตำรับที่แตกต่างกันทั้งชนิดและปริมาณของสารช่วยที่ใช้ในตำรับ รวมถึงปัจจัยจากรูปแบบภาชนะบรรจุหรืออุณหภูมิที่ใช้ในการเก็บรักษา ดังนั้น ในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ จึงมุ่งเน้นศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลกระทบต่อเตรียมยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายสไปโรโนแลคโตนที่เตรียมจากกระสายยาพร้อมใช้ที่มีองค์ประกอบของสารก่อความหนืด สารเพิ่มความหวาน และสารกันเสีย ที่เตรียมโดยกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งมีใช้ในโรงพยาบาลอยู่ในปัจจุบัน รวมถึงศึกษารูปแบบของภาชนะบรรจุจากวัสดุบรรจุที่แตกต่างกัน และสภาวะการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบกับระหว่างที่อุณหภูมิห้องและตู้เย็น โดยผลการศึกษาที่ได้ จะสามารถใช้เป็นข้อมูลเพื่อยืนยันความเหมาะสมของสูตรตำรับยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายสไปโรโนแลคโตน และเป็นหลักฐานอ้างอิงแสดงถึงความคงตัวของยาและข้อเสนอแนะที่เหมาะสมประกอบในการส่งมอบยาให้ผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเก็บรักษาและบริหารยาได้อย่างถูกต้อง ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพ

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาความคงตัวของยาสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนซึ่งเตรียมจากยาเม็ดสไปโรโนแลคโตนขนาดเม็ดละ 25.0 มิลลิกรัม ทำให้ภายหลังเตรียมเสร็จมีความแรงของตัวยา 2.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ใช้จ่ายให้ผู้ป่วยเด็กเล็กเฉพาะรายตามใบสั่งแพทย์ นำตัวอย่างที่เตรียมได้มาทำการศึกษาความคงตัวทางกายภาพและทางเคมี เมื่อเก็บตัวอย่างยาไว้ในขวด HDPE (high density polyethylene), PE (polyethylene) และขวดแก้วสีชา ณ อุณหภูมิห้องและในตู้เย็น (5 ± 3 องศาเซลเซียส)

3.1 เครื่องมือและสารเคมี (Equipment and materials)

3.1.1 เครื่องมือ

- เครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (Thermo Fisher Scientific liquid chromatograph system (Merck, Darmstadt, Germany))
- เครื่องเขย่าสารด้วยความถี่สูง (ultrasonic bath (Branson, Danbury, USA))

3.1.2 สารเคมี

- Spironolactone (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) Lot No. 071MS69V
- Hydrocortisone 21-acetate (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) Lot No. MKBT0288V
- Spironolactone tablets (Hyles[®] 25-mg tablet, Siam Pharmaceutical Co. Ltd.) Lot No. 1602281
- Methanol HPLC grade (Fluka, New York, USA)
- Sabouraud dextrose agar (Oxoid Ltd., Hampshire, England) Lot No. 1729729
- Tryptone soya agar (Oxoid Ltd., Hampshire, England) Lot No. 1721993

3.2 วิธีวิจัย (Research method)

การศึกษาความคงตัวของยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย แบ่งการศึกษาเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

- การเตรียมยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย
- การพัฒนาและตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ โดยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง)
- การศึกษาความคงตัวทางเคมีและกายภาพ ณ. เวลาต่างๆ
- การตรวจสอบเชื้อจุลินทรีย์

3.2.1 การเตรียมยาสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย (Preparation of spironolactone extemporaneous preparations)

ยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายที่จ่ายให้กับผู้ป่วยเด็กของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ประกอบด้วยขวดยาน้ำ ขนาด 60 มิลลิลิตร จำนวน 2 ขวด ขวดที่ 1 บรรจุด้วยผงยาสไปโรโนแลคโตนที่ได้จากการบดเม็ดยาสไปโรโนแลคโตน ขนาด 25 มิลลิกรัม จำนวน 4 เม็ด ขวดยาดังกล่าวมีขีดบอกปริมาตรจำนวน 50 มิลลิลิตร ขวดที่ 2 บรรจุน้ำกระสายยา จำนวน 50 มิลลิลิตร เมื่อผู้ป่วยได้รับยาทั้งสองขวด ก่อนการใช้ยาให้นำน้ำกระสายยาเทลงผสมกับผงยา เขย่าให้ผงยากระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ ปรับปริมาตรด้วยน้ำกระสายยาให้ได้ตามขีดที่ระบุไว้ ยาเตรียมที่ใช้เพื่อการศึกษาในงานวิจัยนี้ เตรียมด้วยวิธีการเดียวกันกับการเตรียมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

น้ำกระสายยา ประกอบด้วย sodium carboxymethylcellulose 0.05 กรัม, กลีเซอริน 7.5 มิลลิลิตร, Simple Syrup USP 30 มิลลิลิตร, paraben concentrate 0.5 มิลลิลิตร, และใช้ purified water ปรับปริมาตรให้ครบ 50 มิลลิลิตร

3.2.2 การพัฒนาและตรวจสอบวิธีวิเคราะห์สำหรับยาสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายโดยเทคนิค HPLC (Development and validation of analytical method for spironolactone in extemporaneous preparations by HPLC technique)

การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสไปโรโนแลคโตนในยาเตรียม ใช้วิธีการวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง โดยพัฒนาวิธีวิเคราะห์จากงานวิจัยของ Alexander และ Vangala (1998) และ Patel และ Solanki (2012) มีรายละเอียดของระบบที่ใช้ ดังต่อไปนี้

HPLC	Thermo Fisher Scientific liquid chromatograph system (Merck, Darmstadt, Germany)
Column	Luna C-18 column
Analysis Program	Chomquest program
Internal standard	Hydrocortisone 21-acetate
Mobile phase	Methanol : Water (60:40)
Flow-rate	1.0 ml/min
Detector	UV-Vis detector (model D-7000 Merck-Hitachi system)
Wavelength	254 nm.
Injection volume	10 µl

3.2.2.1 การเตรียมวัฏภาคเคลื่อนที่ (Preparation of mobile phase)

วัฏภาคเคลื่อนที่ที่ใช้ในการวิเคราะห์ด้วยวิธีโครมาโทกราฟีในยาเตรียมประกอบด้วยเมทานอล 60% โดยปริมาตร ทำการเตรียมวัฏภาคเคลื่อนที่ใหม่ทุกครั้งที่ทำกรวิเคราะห์ กรองวัฏภาคเคลื่อนที่ผ่านแผ่นกรองรูเปิดขนาด 0.45 ไมโครเมตร และไล่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องเขย่าสารด้วยความถี่สูง เป็นเวลา 30 นาที ก่อนการนำไปใช้ทุกครั้ง

3.2.2.2 การเตรียมตัวอย่างยาเพื่อการวิเคราะห์ (Preparation of analytical samples)

ตัวอย่างยาที่นำมาวิเคราะห์เตรียมโดยการดูดตัวอย่างยาน้ำแขวนตะกอนในขวดที่เขย่าให้เข้ากันดีแล้ว จำนวน 0.1 มิลลิลิตรใส่ลงในขวดปริมาตร 10.0 มิลลิลิตร เติมสารมาตรฐาน (hydrocortisone 21-acetate) จำนวน 0.1 มิลลิลิตร โดยให้ความเข้มข้นของสารมาตรฐานหลังปรับปริมาตรเท่ากับ 40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ปรับปริมาตรให้ครบ 10 มิลลิลิตรด้วยสารละลายเมทานอล 80% โดยปริมาตร นำตัวอย่างใส่ลงในเครื่องเขย่าสารด้วยความถี่สูงเป็นเวลา 1 นาที นำสารที่ได้กรองผ่านชุดกรอง รูเปิดขนาด 0.45 ไมโครเมตร แล้วจึงนำสารละลายที่กรองได้ฉีดเข้าเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง เตรียมตัวอย่าง 3 ตัวอย่างเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ด้วยวิธีเดียวกันจากตัวอย่างยาเตรียมเดียวกัน

3.2.2.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Analytical method validation)

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ ประกอบด้วย การตรวจสอบความเป็นเส้นตรงหรือความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (Linearity) ความแม่นยำ (Accuracy) และความเที่ยง (Precision) (Maha and Others. 2011: February)

1) ความเป็นเส้นตรงหรือความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง

ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงเป็นพารามิเตอร์ที่ถูกนำมาใช้ประเมินวิธีวิเคราะห์ ซึ่งแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยาสำคัญกับค่าที่วัดได้จากเครื่อง ทำโดยการเตรียมสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนที่มีความเข้มข้นต่างๆ จำนวน 5 ความเข้มข้นระหว่าง 0.5–8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร นำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง นำค่าอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟจากการวิเคราะห์ระหว่างสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนและสารมาตรฐานไฮโดรคอร์ติโซน 21 อะซิเตต มาเขียนกราฟความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนและสารมาตรฐานไฮโดรคอร์ติโซน 21 อะซิเตตกับความเข้มข้นของสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนนั้น ความสัมพันธ์เชิงเส้นประเมินจากค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient; r^2) ของสมการถดถอยเชิงเส้น (regression line) ซึ่งควรมีค่าใกล้ 1

2) ความแม่นยำ

ความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์รายงานค่าเป็นร้อยละของการกลับคืน (% recovery) ทำโดยการเติมสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนที่ทราบความเข้มข้นแน่นอนลงในตัวอย่างวิเคราะห์ที่เตรียมจากยาเตรียมแขวนตะกอนสไปโรโนแลคโตน สารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนที่ใช้เติมลงในตัวอย่างวิเคราะห์เตรียมให้มีความเข้มข้น 3 ระดับ คือ 75%, 100% และ 125% ของความเข้มข้นสไปโรโนแลคโตนที่มีอยู่ในตัวอย่างที่เตรียมจากยาน้ำแขวนตะกอน นำค่าความเข้มข้นของสไปโรโนแลคโตนที่ได้จากการวิเคราะห์ (observed concentration) เปรียบเทียบกับความเข้มข้นของสไปโรโนแลคโตนที่เติมลงในตัวอย่างที่ทำกรวิเคราะห์ (theoretical concentration) ตามสมการต่อไปนี้

$$\text{ร้อยละของการกลับคืน} = (A - B) \times 100 / C$$

- A = ความเข้มข้นของสไปโรโนแลคโตนที่ได้จากการวิเคราะห์
 B = ความเข้มข้นของสไปโรโนแลคโตนในยาน้ำแขวนตะกอน
 C = ความเข้มข้นของสไปโรโนแลคโตนที่เติมลงในตัวอย่างยาน้ำแขวนตะกอน

ค่าร้อยละของการกลับคืนควรอยู่ในช่วงระหว่าง 98.0 – 102.0 จึงยอมรับได้

3) ความเที่ยง

ความเที่ยงของการวิเคราะห์ได้จากการวิเคราะห์ตัวอย่างซ้ำกันหลายครั้ง โดยใช้ตัวอย่างวิเคราะห์ที่เตรียมจากยาน้ำแขวนตะกอนสไปโรโนแลคโตน ร้อยละความเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (relative standard deviation; % RSD) ต้องมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 การทดสอบความเที่ยงภายในวันเดียวกัน (intraday precision) ทำโดยการฉีดตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์หาปริมาณสไปโรโนแลคโตนในยาน้ำแขวนตะกอน จำนวน 6 ตัวอย่าง ส่วนการทดสอบความเที่ยงต่างวัน (interday precision) ทำโดยการวิเคราะห์หาปริมาณของสไปโรโนแลคโตนด้วยวิธีการเช่นเดียวกับการหาความเที่ยงในวันเดียวกัน แต่ทำการวิเคราะห์ในวันถัดมา ค่าร้อยละความเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ต้องมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3.0

3.2.3 การศึกษาความคงตัวของยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย (Stability study of spironolactone extemporaneous preparations)

เตรียมตัวอย่างยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ตามรายละเอียดในข้อ 3.2.1 ต่ำรับละ 50 มิลลิลิตร เทบรจลลงในขวดขนาด 60 มิลลิลิตร ประเภทต่างๆ 3 ประเภท คือ

- ขวด HDPE
- ขวด PET สีชา
- ขวดแก้วใสสีชา

ทำการทดลอง 3 ซ้ำ โดยเตรียมตัวอย่างให้เพียงพอต่อการศึกษาความคงตัว เก็บตัวอย่างยาเตรียมไว้ ณ อุณหภูมิห้องและในตู้เย็นตลอดระยะเวลาการศึกษาความคงตัว

- ศึกษาความคงตัวทางกายภาพ โดยการสังเกตความเปลี่ยนแปลงของ สี กลิ่น การนอนก้น (sedimentation) ความยาก-ง่ายของกระกระจายตัวยาและค่าความเป็นกรด-ด่าง
- ศึกษาความคงตัวทางเคมี เก็บตัวอย่างที่เวลาต่างๆ มาทำการวิเคราะห์หาปริมาณยาสไปโรโนแลคโตนตามวิธีในข้อ 3.2.2.2
- ศึกษาการต้านทานการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ในยาเตรียม โดยการนำยาน้ำแขวนตะกอนสไปโรโนแลคโตน ที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 วัน มาทำการเจือจางในน้ำปราศจากเชื้อในอัตราส่วน 1 : 10 แล้วนำไปเจือจางต่อครั้งละ 10 เท่า นำตัวอย่างที่ได้ทำการตรวจการเจริญของเชื้อโดยวิธี pour-plate method ในอาหารเลี้ยงเชื้อ sabouraud dextrose agar สำหรับเชื้อแบคทีเรีย และตรวจการเจริญของเชื้อราในอาหาร tryptone soya agar ตามวิธีที่ระบุใน European Pharmacopoeia 56 (2.6.12) ซึ่งเป็นการตรวจหาจำนวนจุลินทรีย์มีชีวิตทั้งหมด (total viable aerobic count) ที่เจริญโดยอาศัยออกซิเจน

แผนการดำเนินงานตลอดโครงการ

กิจกรรม	ภ.ค.-ส.ค.	ภ.ย.-ต.ค.	พ.ย.-ธ.ค.	ม.ค.-ก.พ.	มี.ค.-เม.ษ.	พ.ค.-มิ.ย.
ค้นข้อมูลเบื้องต้นของตัวยาสไปโรโนแลคโตน	←	→				
จัดทำโครงร่างวิจัย เพื่อขอรับทุนสนับสนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัย	↔					
ทบทวนวรรณกรรม	↔					
พัฒนาวิธีวิเคราะห์ตัวยาสไปโรโนแลคโตนในยาเตรียม		↔				
ศึกษาคงตัวทางเคมีและกายภาพของตัวยาสไปโรโนแลคโตน			↔			
ตรวจเชื้อในตัวอย่างยาเตรียม				↔		
รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ผล					↔	
สรุปผลการวิจัย					↔	
จัดทำรายงานที่สมบูรณ์					↔	↔

บทที่ 4

ผลการวิจัย

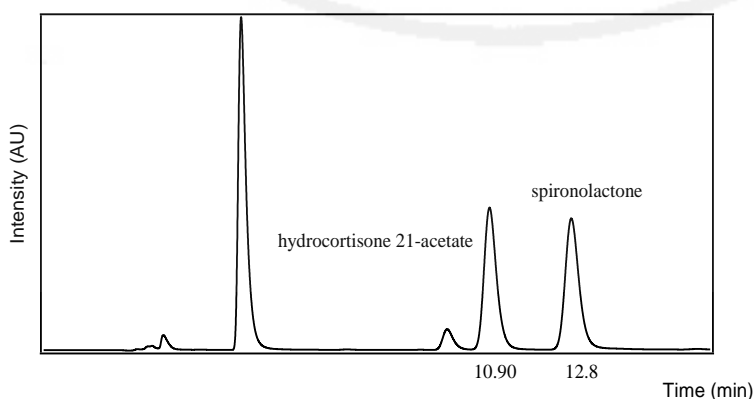
งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาความคงตัวของยาสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย ที่เก็บไว้ในภาชนะบรรจุต่างๆ กัน เพื่อศึกษาอายุของยาและผลของภาชนะบรรจุต่อความคงตัวของยา เพื่อให้มั่นใจว่าผู้ป่วยได้รับยาที่มีประสิทธิภาพ

4.1 การเตรียมยาสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย

ยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายที่เตรียมได้จากการบดเม็ดยาสไปโรโนแลคโตนขนาด 25 มิลลิกรัม จำนวน 4 เม็ดให้ละเอียด แล้วเทน้ำกระสายยาลงผสมจนได้ปริมาตรสุดท้าย เท่ากับ 50.0 มิลลิลิตร จะมีความเข้มข้นของยาสไปโรโนแลคโตน เท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ยาเตรียมที่ได้มีลักษณะเป็นยาน้ำแขวนตะกอนสีเหลืองขุ่น มีตะกอนเมื่อตั้งทิ้งไว้ เมื่อเขย่าสามารถกระจายตัวได้ดี น้ำกระสายยามีค่าความเป็นกรด-ด่างเท่ากับ 6.1 ยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายที่เตรียมได้มีความเป็นกรด-ด่างประมาณ 6.5

4.2 การพัฒนาและตรวจสอบวิธีวิเคราะห์สำหรับยาสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมเฉพาะรายโดยเทคนิค HPLC

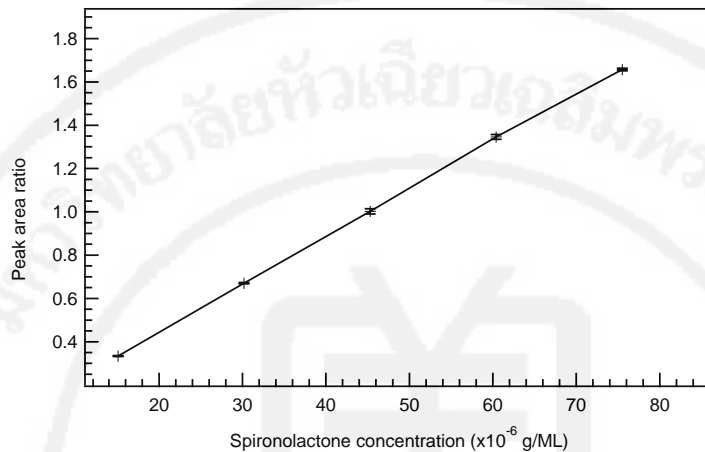
วิธีการวิเคราะห์ยาสไปโรโนแลคโตนในตำรับยาน้ำแขวนตะกอนโดยใช้เครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง ได้พัฒนาจากงานวิจัยของ Alexander KS. (1998) โดยใช้สารละลายเมทานอล 60% โดยปริมาตรเป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ พีค (peak) ของตัวยาสไปโรโนแลคโตนและสารมาตรฐานไฮโดรคอร์ติโซน 21 อะซิเตด สามารถแยกออกจากกันได้อย่างชัดเจน โดยมีเวลาที่สารออกจากวัฏภาคคงที่ เท่ากับ 12.8 และ 10.9 นาที ตามลำดับ (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 เอชพีแอลซี โครมาโตแกรมของสไปโรโนแลคโตนและไฮโดรคอร์ติโซน 21 อะซิเตด

4.2.1 ความเป็นเส้นตรงหรือความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง

จากการหาความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนและสารมาตรฐานไฮโดรคอร์ติโซน 21 อะซีเตดกับความเข้มข้นของสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนนั้น พบว่าได้กราฟความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง (ภาพที่ 2) ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r^2) ของสมการถดถอยเชิงเส้นและสมการเชิงเส้น แสดงไว้ในตารางที่ 1



ภาพที่ 2 กราฟความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนและสารมาตรฐานไฮโดรคอร์ติโซน 21 อะซีเตดกับความเข้มข้นของสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตน

ตารางที่ 1 ค่าพารามิเตอร์ของสมการเส้นตรงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตนและสารมาตรฐานไฮโดรคอร์ติโซน 21 อะซีเตดกับความเข้มข้นของสารมาตรฐานสไปโรโนแลคโตน

พารามิเตอร์	
Beer's law range	0.5 – 8 µg/mL
Slope	220022
Intercept	0.0054
r^2	0.9998

4.2.2 ความแม่นยำ

ความแม่นยำของการวิเคราะห์ทำได้จากร้อยละของการกลับคืน จากการเติมด้วยาสไปโรโนแลคโตนที่ทราบปริมาณแน่นอนลงในตัวอย่างวิเคราะห์ที่เตรียมจากยาน้ำแขวนตะกอน ผลการวิเคราะห์พบว่าร้อยละของการกลับคืนอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ระหว่าง 98.0 – 102.0 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลการทดสอบความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์

	% Level	Theoretical concentration (mg/mL)	Observed concentration (mg/mL)	% Recovery	% RSD
Spironolactone	75	0.0153	0.0150	100.1835	2.1836
	100	0.0204	0.0200	99.8874	1.7244
	125	0.0255	0.0250	98.1763	0.4737

4.2.3 ความเที่ยง

ความเที่ยงของการวิเคราะห์หาได้จากการวิเคราะห์ตัวอย่างซ้ำกันหลายครั้งแล้วให้ผลการวิเคราะห์ไม่แตกต่างกัน มีค่าร้อยละความเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (% RSD) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 จากผลการวิเคราะห์พบว่าความเที่ยงภายในวันเดียวกันและความเที่ยงต่างวัน มีค่าร้อยละความเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์น้อยกว่า 3 (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์

Set	Spironolactone (% assay)	
	Intraday	Interday
1	106.5618	101.7705
2	106.2377	97.9867
3	104.3142	100.1282
4	108.3014	100.0158
5	107.5835	100.9844
6	108.7259	99.7612
Mean	106.9541	100.1078
SD.	1.6116	1.2776
% RSD	1.5068	1.2762

4.3 การศึกษาความคงตัวของยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย

ผลการศึกษาความคงตัวของยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย แบ่งเป็น 3 ส่วน ดังนี้

4.3.1 ผลการศึกษาความคงตัวทางกายภาพ

ยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นยาน้ำแขวนตะกอนสีเหลืองขุ่น ตะกอนสามารถกระจายตัวได้ดีเมื่อเขย่า ลักษณะทางกายภาพไม่เปลี่ยนแปลงตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา น้ำกระสายยาที่ใช้มีค่าความเป็นกรด-ด่างเริ่มต้นเท่ากับ 6.1 เมื่อผสมกับผงยาที่ได้จากการบดยาเม็ดสไปโรโนแลคโตนพบว่าค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับเพิ่มสูงขึ้น และค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับค่อยๆ ลดลงจากเริ่มต้นตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษาดังข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนในรูปแบบยาเตรียมพิเศษเฉพาะราย

เวลา (วัน)	ค่าความเป็นกรด-ด่างของยาเตรียมสไปโรโนแลคโตน		
	ขวดพลาสติก HDPE	ขวดพลาสติก PET	ขวดแก้วใสสีชา
0	6.63 ± 0.02	6.54 ± 0.03	6.54 ± 0.03
7	6.66 ± 0.02	6.62 ± 0.03	6.66 ± 0.02
14	6.62 ± 0.01	6.60 ± 0.01	6.64 ± 0.04
21	6.59 ± 0.01	6.57 ± 0.01	6.59 ± 0.02
35	6.52 ± 0.01	6.48 ± 0.01	6.50 ± 0.02
42	6.48 ± 0.01	6.45 ± 0.01	6.47 ± 0.03
49	6.45 ± 0.01	6.43 ± 0.01	6.43 ± 0.01
56	6.43 ± 0.02	6.43 ± 0.01	6.42 ± 0.02
63	6.42 ± 0.02	6.42 ± 0.01	6.41 ± 0.02
70	6.31 ± 0.01	6.32 ± 0.01	6.31 ± 0.01
77	6.29 ± 0.02	6.27 ± 0.01	6.28 ± 0.02
90	6.28 ± 0.02	6.24 ± 0.02	6.26 ± 0.02

4.3.2 ผลการศึกษาความคงตัวทางเคมี

การศึกษาความคงตัวทางเคมีของตัวยาสไปโรโนแลคโตนในยาเตรียมรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมให้ผู้ป่วยเฉพาะราย แสดงผลในตารางที่ 5 จากการศึกษาพบว่าปริมาณตัวยาสสำคัญลดลงต่ำกว่าร้อยละ 90 เมื่อเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 60 วัน โดยไม่ขึ้นอยู่กับชนิดของขวดที่ใช้บรรจุตำรับยา ในขณะที่ตัวอย่างที่เก็บไว้ในตู้เย็นยังคงมีปริมาณตัวยาสสำคัญมากกว่าร้อยละ 90 เมื่อเวลาผ่านไป 90 วัน

ตารางที่ 5 ร้อยละของปริมาณยาสไปโรโนแลคโตนในตัวอย่างที่ทำการศึกษาความคงตัว

Time (days)	ปริมาณยาสไปโรโนแลคโตน (%)					
	ขวดพลาสติก HDPE		ขวดพลาสติก PET		ขวดแก้วใสสีชา	
	5±3 °C	25±3 °C	5±3 °C	25±3 °C	5±3 °C	25±3 °C
0	115.6±0.119		97.5±0.136		101.2±0.137	
7	100.2±0.127	105.3±0.037	107.7±0.084	101.0±0.105	101.3±0.044	99.4±0.010
14	101.2±0.097	91.9±0.015	93.5±0.052	97.5±0.029	102.9±0.111	92.6±0.053
30	104.3±0.037	101.1±0.040	105.9±0.048	95.0±0.020	105.8±0.076	94.9±0.070
60	99.1±0.022	89.9±0.207	97.5±0.087	80.6±0.199	111.6±0.124	79.8±0.125
90	103.0±0.039	65.8±0.020	104.8±0.048	66.9±0.088	111.8±0.094	72.2±0.124

4.3.3 ผลการศึกษาการต้านทานการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ในยาเตรียม

เมื่อนำตัวอย่างยาน้ำแขวนตะกอนสไปโรโนแลคโตนที่เก็บไว้เป็นเวลา 30 วัน ที่อุณหภูมิห้อง มาทำการเพาะเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อ 2 ชนิด พบว่า ไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ทั้งแบคทีเรียและราที่ใช้อากาศเกินมาตรฐานตามข้อกำหนดใน European Pharmacopoeia คือเชื้อไม่เกิน 20 โคโลนี ที่ระดับการเจือจางของตัวอย่างทดสอบที่ 10^1 CFU

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัยและอภิปรายผล

ยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายเตรียมได้จากการบดผสมเม็ดยาเม็ดสไปโรโนแลคโตนขนาด 25 มิลลิกรัมกับน้ำกระสายยา ทำให้น้ำแขวนตะกอนที่เตรียมได้มีความเข้มข้นของตัวยาสไปโรโนแลคโตน 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ยาเตรียมมีลักษณะสีเหลืองขุ่น มีความหนืดเนื่องจากน้ำกระสายยามีส่วนประกอบของ sodium carboxymethyl cellulose ความเข้มข้น 0.05% มวลต่อปริมาตร ทำให้ตัวยาสมาสามารถกระจายตัวในยาน้ำแขวนตะกอนได้ดีเมื่อเขย่า และทำให้ผลการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสไปโรโนแลคโตนในตัวอย่างซ้ำหลายครั้งมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานต่ำ จากงานวิจัยของ Mahmoud et al. (2014) รายงานว่า น้ำกระสายยาที่มีส่วนประกอบของสารเพิ่มความหนืดในกลุ่มเซลลูโลสสามารถช่วยทำให้ตัวยาระบายตัวได้อย่างสม่ำเสมอและทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณยาเท่าๆ กันในแต่ละขนาดใช้

ผลการศึกษาความคงตัวของ สไปโรโนแลคโตนมีความคงตัวในน้ำกระสายยาที่ใช้ โดยมีความเข้มข้นของตัวยาสสำคัญอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ ระหว่าง 90 – 110% (Bernal et al. 2014 : 21) เป็นระยะเวลา 30 วัน ณ อุณหภูมิห้อง ทั้งนี้ความคงตัวของเคมีและกายภาพของยาไม่ขึ้นกับชนิดของขวดที่บรรจุตัวยาน ในขณะที่ยาที่เก็บไว้ในตู้เย็น (5 ± 3 องศาเซลเซียส) มีอายุมากกว่า 90 วัน ตัวอย่างทั้งหมด ณ อุณหภูมิห้องไม่เกิดการเจริญของเชื้อตลอดระยะเวลาการศึกษา 30 วัน แสดงว่าสารป้องกันการเจริญของเชื้อที่เลือกใช้ในตำรับมีประสิทธิภาพดี

จากการศึกษาของ Pramara and Gupta (1991) รายงานว่า สไปโรโนแลคโตนสลายตัวด้วยจลนศาสตร์ลำดับที่หนึ่ง (apparent first-order rate) มี activation energy เท่ากับ 18.9 กิโลแคลอรีต่อโมล ตัวยาสไปโรโนแลคโตนมีโครงสร้างหลักเป็นแลคโตน ซึ่งเป็น cyclic ester และมีพันธะไฮโดรเจน ดังนั้นจึงสามารถเกิดการสลายตัวเมื่อสัมผัสกับน้ำด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสได้ สไปโรโนแลคโตนสลายตัวผ่าน 2 กลไก คือ thioacetylation ได้สาร canrenone และ deacetylation ได้สาร 7-thiospironolactone (BasuSarkar, Kanimalla and Dudley. 2013: 69) สภาวะความเป็นกรดหรือด่างจะกระตุ้นการสลายตัวของยาด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส กราฟความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการสลายตัวและค่าความเป็นกรด-ด่างของยาสไปโรโนแลคโตนมีลักษณะเป็นกราฟรูปตัววี ในกรณีนี้ตัวยาสสำคัญจะมีความคงตัวในน้ำสูงที่สุด ณ จุดต่ำสุดของเส้นกราฟสำหรับตัวยาสไปโรโนแลคโตนมีความคงตัวสูงสุดที่ความเป็นกรด-ด่างเท่ากับ 5 ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับในระหว่างการผลิต โดยความเป็นกรด-ด่างมีค่ามากกว่าหรือน้อยกว่า 5.0 มาก จะมีผลโดยตรงต่อความคงตัวของยาสไปโรโนแลคโตน น้ำกระสายยาที่เลือกใช้ในงานวิจัยนี้มีค่าความเป็นกรด-ด่างเริ่มต้นประมาณ 6.1 เมื่อผสมกับผงยาจากการบดเม็ดยาสไปโรโนแลคโตนพบว่า ตำรับมีค่าความเป็นกรด-ด่างเพิ่มสูงขึ้นกว่า 6.1 สภาวะดังกล่าวอาจ

กระตุ้นการสลายตัวของยาสไปโรโนแลคโตนให้เพิ่มขึ้น ณ อุณหภูมิห้อง ค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับที่สูงขึ้นจากค่าความเป็นกรด-ด่างเริ่มต้นของน้ำกระสายยาอาจเกิดจากสารแคลเซียมซัลเฟตซึ่งเป็นสารเติมเต็มในยาเม็ด สารละลายแคลเซียมซัลเฟตความเข้มข้น 10% w/v มีค่าความเป็นกรด-ด่างเท่ากับ 6.8 (Jolfsson. 2004: 725) canrenone ซึ่งเป็นสารที่ได้จากการสลายตัวของยาสไปโรโนแลคโตนพบได้จากการวิเคราะห์ตัวอย่างที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 60 วัน โดยมีความเข้มข้นอยู่ในช่วง 0.00074 – 0.00083 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในขณะที่พบ canrenone ในตัวอย่างที่เก็บไว้ในตู้เย็นอยู่ในช่วงระหว่าง 5.64×10^{-5} ถึง 7.31×10^{-5} มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

เภสัชตำรับที่ใช้เป็นหลักในการอ้างอิง เช่นเภสัชตำรับของอเมริกา (United States Pharmacopeia) (2011) ได้ใช้คำว่า “beyond-use date” เพื่อระบุอายุของยาที่เตรียมเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย สำหรับยาเตรียมเฉพาะรายที่ประกอบด้วยน้ำในตำรับจะกำหนดอายุการใช้ไม่เกิน 14 วัน แต่จากการศึกษาความคงตัวของยาเตรียมสไปโรโนแลคโตนที่เตรียมขึ้นใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่า ตำรับมีอายุ 30 วัน ในสภาวะการเก็บรักษาที่อุณหภูมิห้องได้ ในขณะที่ตำรับจะมีอายุยาวนานขึ้นเมื่อเก็บในที่เย็น โดยไม่ขึ้นอยู่กับชนิดของขวดที่ใช้บรรจุตำรับยา

บรรณานุกรม

- นวกรณ์ วิมลสารวงศ์. (กันยายน 2005) “ยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายรูปแบบยาน้ำสำหรับเด็ก : Extemporaneous compounding of oral liquids for peditrices” **กุมารเวชสาร.** 19 (3) หน้า 193-199.
- Alexander, KS. Vangala, S.S. KS. and Dollimore, D. (1998) “An Improved High-Performance Liquid Chromatography Assay for Spironolactone Analysis” **Drug Development and Industrial Pharmacy.** 24 (2) page 101-107.
- Aliabadi, HM., et al. (2008) “Effect of buffer and antioxidant on stability of a mercaptopurine suspension” **Am. J. Health Syst. Pharm.** 65 (5) page 441-447.
- Babu, NJ. Sanphui, P. and Nangia, A. (2012) “Crystal engineering of stable temozolomide cocrystals” **Chem. Asian J.** 7 (10) page 2274-2285.
- BasuSarkar, A. Kandimalla, A. and Dudley, R. (Nov – Dec. 2013) “Chemical Stability of Compounded Spironolactone Suspension in Proprietary Oral Mix™ Over a 90-day Period at Two Controlled Temperatures in Different Storage Containers” **Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.** 23 (1) page 67-70.
- Bernal, NP., et al. (2014) “Development, Physical-Chemical Stability, and Release Studies of Four Alcohol-Free Spironolactone Suspensions for Use in Pediatrics. Dissolution Technologies” [HTML Document Online] Available: http://www.dissolutiontech.com /DTresour/201402Articles/DT201402_A03.pdf FEBRUARY page 19-30.
- Ensom, MH. Decarie, D. and Sheppard, I. (2007) “Stability of lansoprazole in extemporaneously compounded suspensions for nasogastric or oral administration” **Can. J. Hosp. Pharm.** 60 (3) page 184-191.
- Glass, BD. and Haywood, A. (2006) “Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products” **J. Pharm. Pharmaceut. Sci.** 9 (3) page 398-426.
- Haywood, A. and Glass, BD. (2013) “Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products – considering new evidence on stability” **J. Pharm. Pharm. Sci.** 16 (3) page 441-455.
- Jolfsson, RE. (2004) “Calcium sulphate dihydrate: an useful excipient for tablets containing labile actives” **Pharmazie.** 59 page 725-726.
- Maha, A., et al. (2011) “Validated Chromatographic Methods for Determination of Hydrochlorothiazide and Spironolactone in Pharmaceutical Formulation in

- Presence of Impurities and Degradants” **J. of Chromatographic Sci.** 49 page 129-135.
- Mahmoud, I.S., et al. (2014) “Extemporaneous preparations of pediatric oral formulations: stability studies conducted in spironolactone suspensions, powders and capsules in Saudi Hospital Pharmacies” **J. of Global Trends in Pharm. Sci.** 5 (2) page 1595 – 1602.
- Melkoumov, A., et al. (2011) “Quality evaluation of extemporaneous delayed-release liquid formulations of lansoprazole” **Am. J. Health Syst. Pharm.** 68 (21) page 2069-2074.
- Nahata, M.C. Morosco, R.S. and Hippie, T.F. (1993) “Stability of Spironolactone in an Extemporaneously Prepared Suspension at Two Temperatures” **Ann Pharmacother** Oct.; 27 page 1198-1199.
- Patel, H. and Solanki, S. (2012) “Simultaneous estimation of furosemide and spironolactone in combined pharmaceutical dosage form by RP-HPLC” **Asian J. Pharm. Clin. Res.**; 5 (3) page 195-198.
- Pharmaceutical compounding—nonsterile preparations (general information chapter 795). In: The United States pharmacopeia, 34th rev., and The National Formulary, 29th ed. Rockville, MD: The United States Pharmacopeia Convention; 2011:330–6.
- Pramar, Y. and Gupta, VD. (1991) “Preformulation studies of spironolactone: effect of pH, two buffer species, ionic strength, and temperature on stability” **J Pharm Sci.** 80 page 551-553.
- Rosa, AM., et.al. (2014) “Quality and stability of oral extemporaneous formulations developed from commercial tablets containing spironolactone” **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, 35 (3) page 385-392.
- Salgado, A.C., et al. (2005) “Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared aqueous suspension: the importance of microbiological quality of compounded pediatric formulations” **Eur. J. of Hospital Pharmacy Science.** 11 (3) page 68 – 73.
- Thaweethamcharoen T., et al. (2014) “Stability Test in Extemporaneous Preparations: Furosemide Syrup, Spironolactone Suspension and Hydrochlorothiazide Suspension” **Siriraj Med J.** 66 (1) page 15-20.
- WHO model formulary for children 2010 [HTML Document Online] Available: http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFc_2010.pdf

Microbiological examination of non-sterile products: Total viable aerobic count.

[HTML Document Online] Available: <http://178.250.165.133/ex/downloads/datasheets/pheur/dok2.pdf> **European Pharmacopoeia**. 56 page 4390-4404.





ภาคผนวก

ประวัติย่อผู้วิจัย

คณะผู้วิจัย

หัวหน้าโครงการวิจัย

ชื่อ-นามสกุล อ.ดร.ปวีณา ว่องตระกูล
 ประวัติการศึกษา เกษศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชศาสตร์) มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 ปริญญาโทบริหารธุรกิจ (เภสัชการ) มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 สถานที่ติดต่อ คณะเภสัชศาสตร์ กลุ่มวิชา เภสัชกรรมเทคโนโลยีและเภสัช
 อุตสาหกรรม โทรศัพท์ 02-312-6300 ต่อ 1161

ผู้วิจัย

ชื่อ-นามสกุล ภญ. จิตต์ธิดา ชูแสงเลิศวิจิตร
 ประวัติการศึกษา ภบ. (เภสัชศาสตร์),
 ภม. (Pharmaceutics),
 บธม.
 สถานที่ทำงาน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 1573 ถ. พระรามสี่ อ.ปทุมวัน กทม 10260

ผู้วิจัย

ผู้ร่วมโครงการวิจัย ผศ.ดร. ภญ. ชวาลินี อัครวเหม
 ประวัติการศึกษา ภบ. (เภสัชศาสตร์),
 ภม. (เภสัชอุตสาหกรรม),
 วท.ด. (เภสัชศาสตร์)
 สถานที่ทำงาน คณะเภสัชศาสตร์ กลุ่มวิชา เภสัชกรรมเทคโนโลยีและเภสัช
 อุตสาหกรรม โทรศัพท์ 02-312-6300 ต่อ 1161

ผู้วิจัย

ผู้ร่วมโครงการวิจัย ผศ. ภญ. มณฑนา ภาณุมาภรณ์
 ประวัติการศึกษา ภ.บ. มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์
 M.Sc.(Hospital Pharmacy Administration),
 Long Island University, U.S.A.
 สถานที่ทำงาน คณะเภสัชศาสตร์ กลุ่มวิชา เภสัชกรรมเทคโนโลยีและเภสัช
 อุตสาหกรรม โทรศัพท์ 02-312-6300 ต่อ 1161