

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น มีนโยบายให้สำนักงานศรึนครินทร์เวชสาร จัดทำศรึนครินทร์เวชสารขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมและเผยแพร่ผลงานการค้นคว้าและวิจัยทางการแพทย์ (Medical research and public health research) เผยแพร่ความก้าวหน้าด้านวิชาการทางการแพทย์ (Medicine) สุขอนามัย (General Health) วิทยาศาสตร์ชีวภาพการแพทย์ (Biomedical science) และสาธารณสุข (Public health) ส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่องหลังปริญญา (Continuous Medical Education) เป็นเวทีแลกเปลี่ยนความรู้และประสบการณ์เพื่อช่วยแก้ปัญหาในเวชปฏิบัติระหว่างเพื่อนสมาชิก (Sharing experience in general medical practice) ซึ่งปัจจุบันได้มีการตีพิมพ์บทความจากโรงพยาบาลต่างๆ อาทิเช่น

พิสิษฐ เวชกามา¹ ได้ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของไขมันชั้นร่วมกับยา omeprazole เปรียบเทียบกับสูตรยามาตรฐานในการรักษาโรคแผลเป็บติกและการกำจัดเชื้อ helicobacter pylori

พนิดา พันธุ์รัตน์² ได้ศึกษาเกี่ยวกับการเปรียบเทียบยาระบายน้ำมันละหุ่งและเกลือฟอสเฟตใช้ในการเตรียมลำไส้ก่อนการตรวจทางรังสีระบบทางเดินปัสสาวะด้วยการฉีดสารทึบรังสี

ภิเชก ยิ้มแย้ม³ เขียนบทฟื้นฟูวิชาการเกี่ยวกับยา PPI มีบทบาทสำคัญในเด็กเนื่องจากสามารถลดกรดได้อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับ H2RA ได้มีการรับรองการใช้ยารักษาโรคกรดไหลย้อน (GERD) ในเด็ก โดยใช้ขนาดยา 1 มก./กก./วัน โดยแบ่งให้วันละ 1 ถึง 2 ครั้ง และยาที่มีการศึกษาในเด็กเพียงพอและยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคดังกล่าว มีเพียง 2 ตัว คือ omeprazole และ lansoprazole และจัดทำรูปแบบยาให้รับประทานได้ง่ายขึ้นในเด็ก

กมลวรรณ สาพันธ์⁴ เขียนบทฟื้นฟูวิชาการเกี่ยวกับภาวะที่มีการบิดตัวของปีกมดลูกเป็นภาวะที่พบได้น้อย แต่เป็นภาวะที่ต้องการการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้อง รวดเร็ว ซึ่งจะทำให้สามารถรักษาการทำงานของบริเวณที่เกิดพยาธิสภาพโดยเฉพาะการทำงานของรังไข่ได้

ทศพร อุทธิเสน⁵ ได้รายงานเกี่ยวกับการศึกษา Necrotizing fasciitis ย้อนหลัง 418 ราย ในโรงพยาบาลศรีสะเกษ

กล่าวโดยสรุป ศรึนครินทร์เวชสารจะเป็นเวทีแลกเปลี่ยนความรู้และประสบการณ์เพื่อช่วยแก้ปัญหาในเวชปฏิบัติระหว่างเพื่อนแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์อย่างต่อเนื่องต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. พสิษฐ เวชกามา, ปิยะธิดา ทองรอง, ชุติกร ลาวงค์เกิด, อธิรุทธิ์ จันทราช, ศิริลักษณ์ เหมือนชาติ, นวรัตน์ สิงห์คำ, และคณะ. ประสิทธิภาพของไขมันชั้นร่วมกับยา Omeprazole เปรียบเทียบกับสูตรยามาตรฐาน (Triple Therapy) ในการรักษาโรคแผลเป็บติกและการกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori*. ศรึนครินทร์เวชสาร 2551; 23: 100-6.
2. พนิดา พันธุ์รัตน์. โครงการศึกษาเปรียบเทียบยาระบายน้ำมันละหุ่งและเกลือฟอสเฟตที่ใช้ในการเตรียมลำไส้ก่อนการตรวจทางรังสีระบบทางเดินปัสสาวะด้วยการฉีดสารทึบรังสี. ศรึนครินทร์เวชสาร 2551; 23: 107-12.
3. ภิเชก ยิ้มแย้ม. การใช้ยา proton pump inhibitor ทางคลินิกในเด็ก. ศรึนครินทร์เวชสาร 2551; 23: 126-31.
4. กมลวรรณ สาพันธ์. การบิดตัวของปีกมดลูก ศรึนครินทร์เวชสาร 2551; 23: 132-5.
5. ทศพร อุทธิเสน. การศึกษา Necrotizing fasciitis ย้อนหลัง 418 ราย ในโรงพยาบาลศรีสะเกษ. ศรึนครินทร์เวชสาร 2551; 23: 7-16



ความคงตัวของเคมีและความปราศจากเชื้อของยาฉีดแฉะแช่แข็ง

จรรยา ศรีแสงจันทร์, เจษฎา นพวิญญูวงศ์

หน่วยผลิตยา โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Chemical Stability and Sterility of Frozen Ganciclovir Injections

Janya Srisangchun, Chedsada Noppawinyoowong

Manufacturing Pharmacy Unit, Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Thailand.

หลักการและเหตุผล: การฉีดยาแฉะแช่แข็งเข้าน้ำวุ้นตา เป็นวิธีที่นิยมในการรักษาโรคจอตาอักเสบจากการติดเชื้อ ไซโตเมกกะโลไวรัสในประเทศไทย เพราะมีอาการไม่พึงประสงค์ และราคาต่ำกว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำ แต่ผู้ป่วย ส่วนใหญ่ยังไม่อาจเข้าถึงการรักษา เนื่องจากยามีราคาแพง ทั้งที่ใช้ปริมาณยาฉีดเพียงครั้งละ 1-2 มก. คิดเป็นมูลค่า 6-12 บาท และมียาเหลือทิ้งถึง 498 มก. แต่ผู้ป่วยต้องจ่าย ค่ายาฉีดแฉะแช่แข็งทั้งหมด 500 มก. ในราคา 2,981 บาท เพื่อความประหยัด จึงเตรียมยาในรูปแบบสารละลาย และยัดอายุยา โดยเก็บในสภาวะแช่แข็ง เพื่อรักษาความคงตัวของเคมีและความคงสภาพความปราศจากเชื้อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความคงตัวของเคมีและความปราศจากเชื้อของยาฉีดแฉะแช่แข็ง 20 มก./มล. เก็บที่สภาวะแช่แข็ง -20 องศาเซลเซียส ระยะเวลา 180 วัน

วัสดุและวิธีการ: เตรียมยาฉีดแฉะแช่แข็ง 20 มก./มล. ด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ โดยละลายยาฉีดแฉะแช่แข็งไซโตเมกกะโลไวรัสด้วยสารน้ำ 0.9% โซเดียมคลอไรด์ แล้วบรรจุในขวดยาฉีด ขวดละ 1 มล. เก็บยาในที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส วิเคราะห์หาปริมาณด้วยวิธีสำคัญแกมมา-ไซโตเมกกะโลไวรัสเริ่มต้น และปริมาณตัวยาคงเหลือวันที่ 0, 30, 60, 90 และ 180 โดยใช้ high performance liquid chromatography และทดสอบความปราศจากเชื้อของตัวอย่างโดยวิธี direct inoculation ตามมาตรฐาน BP และ USP

รูปแบบการศึกษา: การทดลอง

สถานที่ศึกษา: คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผลการศึกษา: ตลอดระยะเวลาศึกษา 180 วัน ผลการวิเคราะห์ทางเคมีพบว่าปริมาณยาที่ระบุในฉลากเฉลี่ยอยู่ในช่วงร้อยละ 100.69 - 101.11 และมีปริมาณคงเหลือไม่น้อยกว่าร้อยละ 99.66

Background: Intravitreal ganciclovir is a common treatment of cytomegalovirus retinitis in Thailand. Besides the adverse drug reactions, the major reason is that the cost of intravitreal ganciclovir therapy is far less than intravenous therapy. However, it is still considered expensive for many Thai patients to afford. It is pity that only 1-2 mg of ganciclovir is used and the rest of the solution (498 mg) is discarded for each vial. For economic reasons, the intravitreal injection is prepared as solution and stored in a frozen condition to extend the shelf life of the product.

Objective: To study chemical stability and sterility of the frozen ganciclovir solution (20 mg/ml) during 180 days.

Materials and Methods: Ganciclovir intravitreal injection was aseptically reconstituted with 0.9% sodium chloride injection (NSS) to make a final concentration of 20 mg/ml. The solution was filtered, into aliquot for 1 ml each sterile 5-ml vial and stored at -20 °C. The samples were determined for the initial ganciclovir concentration on day 0 and the concentrations remaining on day 30, 60, 90 and 180 with high performance liquid chromatography (HPLC). The sterility of the samples was tested by direct inoculation method.

Design: Experimental study.

Setting: Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

Results: Throughout the 180-day study period, means of the labeled amount were 100.69 - 101.1% and the mean ganciclovir concentrations at any sampling times were at least 99.66% of the initial concentration and no microbial growth was observed.

ของปริมาณยาเริ่มต้น และผลการทดสอบความปราศจากเชื้อ ไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อในตัวอย่าง

สรุป: ยาฉีดแกนไซโคลเวียร์ 20 มก./มล. บรรจุในขวดยาฉีด สีชา เก็บในสภาพแช่แข็งอุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส มีความคงตัวทางเคมีและมีความคงสภาพปราศจากเชื้อ เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 180 วัน

คำสำคัญ: ความคงตัวทางเคมี ความปราศจากเชื้อ แกนไซโคลเวียร์ สภาพแช่แข็ง

Conclusions: The results of this study indicated that ganciclovir 20 mg/ml in 0.9% sodium chloride injection when stored in amber glass vials and frozen at -20 °C was both chemically and biologically stable at least 180 days.

Keywords: Chemical stability, Sterility, Frozen, Ganciclovir.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2551; 23(1): 2-6 • Srinagarind Med J 2008; 23(1): 2-6

บทนำ

แกนไซโคลเวียร์เป็นยาต้านไวรัสเพียงชนิดเดียวที่ใช้ในการรักษาโรคจอตาอักเสบจากการติดเชื้อซัยโตเมกะโลไวรัสในประเทศไทย การให้ยามี 2 วิธีคือ การให้ยาทางหลอดเลือดดำ ขนาดยา 5 มก./กก.ทุก 12 ชั่วโมง ใน 2 สัปดาห์แรก เป็นการรักษาแบบนำเพื่อให้รอยโรคในจอตาแห้ง ตามด้วยการให้ยาวันละ 1 ครั้ง เป็นการรักษาแบบควบคุมเพื่อควบคุมไม่ให้โรคกำเริบ อีกวิธีเป็นการฉีดยาเข้าน้ำวุ้นตาครั้งละ 0.1 มล. ขนาดยา 0.2-4.0 มก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ในการรักษาแบบนำ และตามด้วยการรักษาแบบควบคุมโดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง^{1,2} ปัจจุบันโรงพยาบาลศรีนครินทร์มีการรักษาโรคนี้ทั้งสองวิธี วิธีที่นิยมเป็นการฉีดยาเข้าน้ำวุ้นตา เดิมให้ยาในขนาด 1 มก. ซึ่งมีข้อดีว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำ คือ เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการกดไขกระดูกน้อยกว่า และมีค่าใช้จ่ายด้านยาน้อยกว่า คิดเป็นมูลค่า 5,962 บาท/สัปดาห์ ขณะที่ค่ายาที่ให้ทางหลอดเลือดดำสูงถึง 41,734 บาท/สัปดาห์ ในการรักษาแบบนำ แต่การรักษาโดยการฉีดยาเข้าน้ำวุ้นตานี้ยังคงเป็นภาระแก่ผู้ป่วยเอดส์ไทย เพราะแกนไซโคลเวียร์ 500 มก. มีราคาสูงถึง 2,981 บาท ทำให้ผู้ป่วยขาดโอกาสในการเข้าถึงการรักษา ทั้งที่ปริมาณยาที่ใช้ฉีดครั้งละ 1 มก. มีมูลค่าเพียง 6 บาท โดยมียาฉีดเหลือทิ้งถึง 499 มก. จาก 500 มก. หากปฏิบัติตามคำแนะนำผู้ผลิตที่ให้ใช้ยาฉีดภายใน 24 ชั่วโมง หลังผสม

จากการศึกษาของเจษฎาและคณะ³ พบว่ายาฉีดแกนไซโคลเวียร์ความแรง 10 มก./มล. เก็บที่สภาพแช่แข็งมีความคงตัวทางเคมีไม่น้อยกว่า 48 สัปดาห์ และการศึกษาของจรรยาและคณะ⁴ พบว่ายาฉีดแกนไซโคลเวียร์ความแรง 10 มก./มล. เก็บที่สภาพแช่แข็งให้ประสิทธิผลในการรักษาโรคจอตาอักเสบจากการติดเชื้อซัยโตเมกะโลไวรัส ซึ่งได้นำผลการวิจัยไปใช้ในการรักษา แต่การให้ยาสัปดาห์ละครั้งยังคงเป็นภาระของ

ผู้ป่วย มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งขาดการฉีดยาอย่างต่อเนื่อง จักสุขภาพจึงเปลี่ยนแผนการรักษาแบบควบคุมจากการให้ยาในขนาด 1 มก./0.1 มล. เป็น 2 มก./0.1 มล. สัปดาห์เว้นสัปดาห์ เพื่อเป็นการลดจำนวนครั้งการพบแพทย์และช่วยลดค่าใช้จ่าย การมาโรงพยาบาลของผู้ป่วย จึงมีการเตรียมยาในรูปสารละลายความแรง 20 มก./มล. และยึดอายุยาโดยเก็บในสภาพแช่แข็ง เพื่อรักษาความคงตัวทางเคมีและความคงสภาพความปราศจากเชื้อ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาความคงตัวทางเคมีและความปราศจากเชื้อของยาฉีดแกนไซโคลเวียร์ 20 มก./มล. หลังผสมเก็บที่สภาพแช่แข็งในตู้เย็น (-20 องศาเซลเซียส) ระยะเวลา 180 วัน

วัสดุและวิธีการ

สารเคมี ได้แก่ lyophilized ganciclovir sodium 500 mg (F.Hoffmann-LaRoche, Basel, Switzerland), 0.9% sodium chloride injection (Thai Nakorn Pattana, Nonthaburi, Thailand), methanol (BDH Laboratories Supplies, Poole, UK), orthophosphoric acid 85% (BDH Laboratories Supplies, Poole, UK), ammonium phosphate monobasic (J.T. Baker Chemical, Philipsburg, NJ, USA), standard ganciclovir powder (Sigma Chemicals, St. Louis, MO USA), standard acyclovir powder (Sigma Chemicals, St. Louis, MO, USA), thioglycollate (Oxoid, Basingstoke, UK) และ tryptone soya (DIFCO Laboratories, Detroit, MI, USA)

อุปกรณ์และเครื่องมือ ได้แก่ Micro-filter 0.2 และ 0.45 micrometer (Sartorius), HPLC (Perkin Elmer Series 200), Column C18 250 mm x 4 mm particle size 5 micrometer (Water Spherisorb), 785 A UV/VIS Detector and Integrator

model 1022 (Perkin Elmer), Incubator (Haraeus) และ Autoclave (Getinge)

วิธีการวิจัย

1. การเตรียมยาฉีดเข้าตาแอมโซโคโลเวียร์ 20 มก./มล. เตรียมยาในตู้ปลอดเชื้อ (biological safety cabinet class 100) ในห้องสะอาด (clean room class 10,000) โดยละลายผงยาฉีดแอมโซโคโลเวียร์ โซเดียม 500 มก. ด้วยยาฉีด 0.9% โซเดียมคลอไรด์ให้ได้ความแรง 20 มก./มล. และกรองผ่านตัวกรอง 0.2 ไมครอน ก่อนบรรจุลงขวดแก้วสีชาปราศจากเชื้อขนาด 5 มล. ปริมาตรบรรจุขวดละ 1 มล. เก็บตัวอย่างไว้ในตู้เย็นช่องแช่แข็ง (-20 องศาเซลเซียส) จำนวน 50 ขวด

2. การวิเคราะห์หาปริมาณแอมโซโคโลเวียร์ จำนวนตัวอย่าง 4 ตัวอย่าง วิเคราะห์หาปริมาณแอมโซโคโลเวียร์ ณ เวลาเริ่มต้น (วันที่ 0) และหาปริมาณแอมโซโคโลเวียร์ครั้งละ 4 ตัวอย่าง ณ วันที่ 30, 60, 90 และ 180 ด้วย HPLC โดยการฉีดตัวอย่างละ 2 ครั้ง ระบบของ HPLC คอลัมน์เป็นชนิด reverse phase 250 มม. x 4.6 มม. บรรจุด้วย C-18 ขนาดอนุภาค 5 ไมครอน สำหรับ mobile phase ประกอบด้วย ไมโนเบสิกแอมโมเนียมฟอสเฟต 6 มิลลิโมลาร์ (ค่าความเป็นกรดต่าง 3) กับเมทานอล อัตราส่วน 94:6 มีอัตราการไหล 1 มล./นาที ใช้อะโซโคโลเวียร์ (250 มก./มล.) เป็น internal standard และใช้ UV detector ที่ 254 นม. กราฟมาตรฐานสร้างขึ้นโดยใช้แอมโซโคโลเวียร์ 5 ความเข้มข้นคือ 10, 20, 40, 60 และ 80 มก./มล.

3. การตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ของระบบการแยก (separation) และความจำเพาะ (specificity) พิจารณาจากการแยกจากกันของส่วนประกอบในยาเตรียมกับ peak response ของแอมโซโคโลเวียร์กับอะโซโคโลเวียร์ มีความสม่ำเสมอของ retention time โดยมี retention time ที่ 7.9 และ 10.2 นาทีตามลำดับ

ความเหมาะสมของระบบวิเคราะห์ HPLC (system suitability) พิจารณาจากค่า resolution และ tailing factor ซึ่งเป็นไปตามที่ USPXXIX กำหนด

ความแม่นยำ (precision) วิเคราะห์จากค่าเปอร์เซ็นต์ coefficient of variation (%CV) ของผลการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน (intraday) กับผลการวิเคราะห์ระหว่างวัน (interday) โดยการวิเคราะห์ที่ 3 ความเข้มข้น (16, 48 และ 64 มก./มล.) ความเข้มข้นละ 6 ตัวอย่าง พบว่ามีค่า %CV ภายในวันเดียวกันและระหว่างวันอยู่ในช่วง 0.14%-1.35% และ 0.06%-0.46% ตามลำดับ

ความละเอียด (accuracy) วิเคราะห์จากค่าเปอร์เซ็นต์ของความไม่ละเอียด (percent inaccuracy) ของผลการวิเคราะห์

ภายในวันเดียวกันและระหว่างวัน โดยวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าความเข้มข้นของแอมโซโคโลเวียร์ที่กำหนดกับค่าที่วัดได้จริง 3 ความเข้มข้นเช่นเดียวกับในการวิเคราะห์ ความแม่นยำ ความเข้มข้นละ 6 ตัวอย่าง พบว่ามีค่าเปอร์เซ็นต์ของความไม่ละเอียดภายในวันเดียวกันและระหว่างวันอยู่ในช่วง 0.13%-1.12% และ 0.18%-1.69% ตามลำดับ

4. การทดสอบความปราศจากเชื้อ^{5,6} ใช้วิธี Direct inoculation ทำการทดสอบความปราศจากเชื้อ ณ วันที่ 0, 30, 60, 90 และ 180 ครั้งละ 5 ตัวอย่าง จำนวนตัวอย่างทั้งหมด 25 ตัวอย่าง

อาหารเลี้ยงเชื้อใช้ 2 ชนิด ตาม USP, BP คือ fluid thioglycollate medium (FTB) สำหรับทดสอบหา anaerobic bacteria และ soya-bean casein digest medium (TSB) สำหรับทดสอบหา aerobic bacteria และ fungi บรรจุอาหารเลี้ยงเชื้อแต่ละชนิดลงในหลอดปราศจากเชื้อหลอดละ 10 มล. แบ่งแต่ละตัวอย่างปริมาณ 0.3 มล. ต่อหลอดอาหารเลี้ยงเชื้อเติมลงใน FTB หรือ TSB และอบที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส หรืออุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และ 25 องศาเซลเซียส นาน 7 วัน ตรวจสอบความขุ่นใส (turbidity) ของอาหารเลี้ยงเชื้อ ทดสอบด้วยแวคคัมทุกครั้ง โดยนำอาหารเลี้ยงเชื้อทั้ง 2 ชนิด ผ่านการฆ่าเชื้อด้วยเครื่องอบไอน้ำ (autoclave) ที่ 121 องศาเซลเซียส นาน 15 นาที แล้วอบที่อุณหภูมิ 37 และ 25 องศาเซลเซียสตามตัวอย่าง

ผลการทดลอง

ผลการตรวจสอบความถูกต้องของระบบผ่านตามเกณฑ์ที่ USP XXIX กำหนด โดยความถูกต้องและความละเอียดของวิธีการมีค่าร้อยละของ coefficient of variation น้อยกว่า 2

ผลการวิเคราะห์พบว่าค่าเฉลี่ยปริมาณแอมโซโคโลเวียร์ที่ระบุในฉลาก (Percentage of labeled amount) ตลอดการศึกษา อยู่ระหว่างร้อยละ 100.69 - 101.11 อยู่ในช่วงร้อยละ 100 ± 10 ของปริมาณยาที่ระบุในฉลาก ถือว่าผ่านเกณฑ์ที่ USP XXIX กำหนด และมีค่าเฉลี่ยปริมาณแอมโซโคโลเวียร์คงเหลือตลอดการศึกษา 180 วัน อยู่ระหว่าง ร้อยละ 99.66 - 100.09 ของปริมาณยาเริ่มต้น (ตารางที่ 1)

ผลการทดสอบความปราศจากเชื้อพบว่าไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อในตัวควบคุม (control) และ มีการเจริญเติบโตของเชื้อในการทำ Growth promotion test แสดงว่าอาหารเลี้ยงเชื้อมีความเหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของเชื้อที่ทดสอบ และไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อของตัวอย่างตลอดการศึกษา 180 วัน (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ความคงตัวของยาเตรียมแกลนไซโคลเวียร์ 20 มก./มล. เก็บที่สภาพแช่แข็ง

ระยะเวลา (วันที่)	ค่าเฉลี่ย + ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน		
	ปริมาณยาแกลนไซโคลเวียร์ (มก./มล.)	ปริมาณยาที่ระบุในฉลาก (ร้อยละ)	ปริมาณยาคงเหลือของปริมาณเริ่มต้น* (ร้อยละ)
0	20.20 ± 0.35	101.03 ± 0.46	-
30	20.21 ± 0.22	101.06 ± 0.21	100.04 ± 0.27
60	20.22 ± 0.25	101.11 ± 0.34	100.09 ± 0.18
90	20.14 ± 0.06	100.70 ± 0.59	99.68 ± 0.22
180	20.13 ± 0.08	100.69 ± 0.72	99.66 ± 0.47

* ปริมาณแกลนไซโคลเวียร์เริ่มต้น เท่ากับ ร้อยละ 100

ตารางที่ 2 ความปราศจากเชื้อของยาเตรียมแกลนไซโคลเวียร์ 20 มก./มล. เก็บที่สภาพแช่แข็ง

ระยะเวลา วันที่	Fluid thioglycollate medium	Soya - bean casein digest medium	
	(อบที่ 37 องศาเซลเซียส)	(อบที่ 37 องศาเซลเซียส)	(อบที่ 25 องศาเซลเซียส)
0	ไม่มีเชื้อขึ้น	ไม่มีเชื้อขึ้น	ไม่มีเชื้อขึ้น
30	ไม่มีเชื้อขึ้น	ไม่มีเชื้อขึ้น	ไม่มีเชื้อขึ้น
60	ไม่มีเชื้อขึ้น	ไม่มีเชื้อขึ้น	ไม่มีเชื้อขึ้น
90	ไม่มีเชื้อขึ้น	ไม่มีเชื้อขึ้น	ไม่มีเชื้อขึ้น
180	ไม่มีเชื้อขึ้น	ไม่มีเชื้อขึ้น	ไม่มีเชื้อขึ้น

วิจารณ์

ตลอดระยะเวลาศึกษา 180 วัน ปริมาณแกลนไซโคลเวียร์ในระหว่างเวลาศึกษาอยู่ในช่วง 100 ± 10 ของปริมาณยาที่ระบุในฉลาก ซึ่งผ่านตามเกณฑ์ที่ USP XXIX กำหนด และมีปริมาณแกลนไซโคลเวียร์คงเหลือไม่น้อยกว่าร้อยละ 99.66 ของปริมาณยาเริ่มต้นตรงตามคำนิยามความคงตัวผลิตภัณฑ์ยาของ National Coordinating Committee on Large Volume Parenteral คือ มีปริมาณยาคงเหลือของตัวยาสำคัญมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90 ของปริมาณยาเริ่มต้น แสดงว่ายาคิดแกลนไซโคลเวียร์เก็บที่สภาพแช่แข็งนี้มีความคงตัวของยาอย่างน้อย 180 วัน การศึกษาความคงตัวของตัวยานี้สอดคล้องกับทฤษฎี Arrhenius คืออัตราการสลายตัวลดลง เมื่ออุณหภูมิลดลง⁷ และอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อลดลง เมื่อสภาพแวดล้อมมีอุณหภูมิลดลง⁸

จากผลการทดสอบความปราศจากเชื้อของยาฉีดแกลนไซโคลเวียร์แสดงว่าวิธีการเตรียมยาฉีดแกลนไซโคลเวียร์โดยทำเป็นสารละลาย เป็นวิธีเตรียมแบบปิด ซึ่งไม่ทำลายความปราศจากเชื้อ เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีเตรียมโดยการแบ่งซัง

ผงยา เพราะทำให้ผงยาต้องสัมผัสกับบรรยากาศภายนอก ทั้งแกลนไซโคลเวียร์มีคุณสมบัติทางกายภาพเป็นผงเบาขึ้นง่าย และปริมาณที่ซึ่งน้อยมากทำให้ยากต่อการซังให้ถูกต้องแม่นยำ วิธีการเก็บยาเตรียมในสภาพแช่แข็งเป็นการรักษาความคงสภาพทางจุลชีววิทยา ป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการติดเชื้อในลูกตา (endophthalmitis) หรือ การติดเชื้อในกระแสเลือด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

การรักษาแบบควบคุม โรงพยาบาลศรีนครินทร์มีการให้ยาในขนาด 2 มก./ 0.1 มล. สัปดาห์เว้นสัปดาห์ แทนขนาดยา 1 มก./ 0.1 มล. ทุกสัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยลดการมาโรงพยาบาล ซึ่งช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายการรักษาและทำให้มีคุณภาพชีวิตดีขึ้น ประกอบกับช่วยประหยัดค่ายาแกลนไซโคลเวียร์ที่ให้ทางหลอดเลือดดำสำหรับผู้ป่วยเด็กเล็กที่ใช้ขนาดยาน้อย

การเตรียมและเก็บรักษายาแกลนไซโคลเวียร์ในสภาพแช่แข็งเป็นการแก้ปัญหายาเหลือทิ้ง ทำให้ค่ายาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ 41,734 บาท/สัปดาห์ กับ ค่ายาฉีดเข้าหน้าวุ้นตาแบบเตรียมทันที (freshly prepared) 5,962 บาท/สัปดาห์

ลดลงเหลือ 290 บาท/สัปดาห์ ในการรักษาแบบนำ เป็นส่วนสำคัญในการเข้าถึงการรักษาของผู้ป่วย โดยพิจารณาจากปริมาณยาเตรียมเริ่มจากจำนวน 20 ขวด (10 มก./มล.) ในปีงบประมาณ 2545 เพิ่มขึ้นเป็น 150 ขวด (10 มก./มล.) และ 610 ขวด (20 มก./มล.) ในปีงบประมาณ 2550 ทำให้สามารถประหยัดค่ายารวมทั้งสิ้น 6,956,931 บาท นับแต่ปีงบประมาณ 2546 ถึง 2550

สรุป

ยาฉีดแอมโกลีโกลเวียร์ความแรง 20 มก./มล. เก็บในตู้เย็นช่องแช่แข็ง (-20 องศาเซลเซียส) มีความคงตัวของเคมีและคงสภาพความปราศจากเชื้ออย่างน้อย 180 วัน ปริมาณยาแอมโกลีโกลเวียร์คงเหลือมากกว่าร้อยละ 99.66 ของปริมาณยาเริ่มต้น และมีปริมาณตัวยาสัญสำคัญตามที่ระบุในฉลาก (percentage of the labeled amount) มีค่าอยู่ในช่วง 100.69 - 101.11 อยู่ในช่วง 100 ± 10 ตามเกณฑ์ที่ USP XXIX กำหนด

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ และ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้กรุณาให้การสนับสนุนการศึกษาครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Tufail A, Holland GN. Immunodeficiency (AIDS). In: Easty DL, Sparrow JM eds. Oxford textbook of ophthalmology. 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc, 1999: 785-8.

2. Masur H, Whitcup SM, Cartwright C, Polis M, Nussenblatt. Advances in the management of AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 126-35.
3. เจษฎา นพวิญญูวงศ์, จรรยา ศรีแสงจันทร์, ธเนศ พงศ์จรรยากุล, อภรณ์ ไชยาคำ, สุนันท์ ชัยท้วงกูล. ความคงตัวของเคมีของยาฉีดเข้าตาแอมโกลีโกลเวียร์เก็บที่สภาพแช่แข็ง. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)* 2546; 13: 213-8.
4. จรรยา ศรีแสงจันทร์, อภรณ์ ไชยาคำ, ธเนศ พงศ์จรรยากุล, สุนันท์ ชัยท้วงกูล, เจษฎา นพวิญญูวงศ์, ไพฑูรย์ ปฏิภาณวัตร และคณะ. ความคงตัวของเคมีและประสิทธิผลทางคลินิกของยาฉีดเข้าตาแอมโกลีโกลเวียร์เก็บที่สภาพแช่แข็งในการรักษาแบบนำของโรคจอตาอักเสบจากเชื้อชัลโมเนลลาไลโวรัสในผู้ป่วยเอดส์. *วารสารวิจัย มข (ฉบับบัณฑิตศึกษา)* 2546; 3: 62-75.
5. Authority of the United States Pharmacopeial Convention, Inc. The United States Pharmacopeia the National Formulary USP29/NF24 Asian Edition. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention Inc 2006: 2508-13, 3050-3.
6. Office of the British Pharmacopoeia. British Pharmacopoeia 2002. London: The stationery Office, 2002: A307-11.
7. Martin A. Kinetics. In: Physical Pharmacy. 14thed. Philadelphia: Lea&Febiger, 1993: 284-333.
8. Alcamo E. Microbiology of Foods. In: Fundamentals of Microbiology. 5thed. New York: Addison Wesley Longman Inc, 1997: 738-40.

