

ยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำรับประทาน Extemporaneous Oral Liquid Preparations

อมรรัตน์ วิริยะโรจน์

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

การเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราวให้กับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เป็นหน้าที่อย่างหนึ่งของเภสัชกรโรงพยาบาล ซึ่งต้องเตรียมยาให้อยู่ในรูปแบบและความแรงที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ทั้งนี้เนื่องจากรูปแบบยาที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับไม่มีในโรงพยาบาล หรือไม่จำหน่ายในท้องตลาด ยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำรับประทานโดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับผู้ป่วยเด็กเป็นรูปแบบที่เภสัชกรจำเป็นต้องเตรียมบ่อยที่สุดรูปแบบหนึ่ง ส่วนใหญ่แล้วมักเตรียมโดยนำยามัดมาบดให้เป็นผงละเอียด หรือเทลงมาจากเปลือกแคปซูล แล้วนำไปกระจายในกระสายยาที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ความแรงของยาตามใบสั่งแพทย์แล้วจ่ายให้กับผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ยาที่เตรียมขึ้นอาจเกิดการเสื่อมสภาพของตัวยาสำคัญ หรือมีการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ระหว่างการใช้งานได้ อีกทั้งยาที่เตรียมขึ้นส่วนใหญ่ยังไม่ได้มีการศึกษาความคงสภาพ ดังนั้นรายงานการศึกษาวิจัยของข้อมูลความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวสามารถใช้เป็นแนวทางให้เภสัชกรเตรียมยาที่มีความคงสภาพตลอดระยะเวลาการใช้งาน และกำหนดอายุยาเตรียม รวมทั้งแนะนำวิธีการเก็บรักษายาเตรียมเฉพาะคราวแก่ผู้ป่วยได้

คำสำคัญ: ยาเตรียมเฉพาะคราว, ความคงสภาพ

Thai Pharm Health Sci J 2007;2(3):320-326[§]

เหตุผลในการเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราว

ยาเตรียมเฉพาะคราว (extemporaneous preparations) หมายถึง ยาที่เตรียมขึ้นโดยไม่ใช้สูตรมาตรฐาน (standard formulation) จาก official compendium หรือยาที่เตรียมขึ้นโดยมีจุดประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยเฉพาะคราว¹ บ่อยครั้งที่เภสัชกรโรงพยาบาลจำเป็นต้องผลิตยาเตรียมดังกล่าวเพื่อให้เหมาะสมหรือความสะดวกแก่ผู้ป่วยแต่ละคน โดยอาจเตรียมในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ยาน้ำเชื่อม หรือยาผง ทั้งนี้เนื่องจากรูปแบบยาที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับไม่มีในโรงพยาบาลหรือไม่จำหน่ายในท้องตลาด นอกจากนี้ ยาเตรียมเฉพาะคราวยังรวมไปถึงยาที่ต้องผลิตโดยวิธีปราศจากเชื้อ เช่น ยาหยอดตาที่เตรียมจากยาฉีด ยาหยอดตาที่เตรียมจากการเจือจางเพื่อใช้ในเด็ก ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) สารอาหารครบถ้วนให้ทางหลอดเลือดดำ (total parenteral nutrition) และ สิ่งเพิ่มผสมให้ทางหลอดเลือดดำ (IV admixture) โดยผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาเตรียมเฉพาะคราว

มักเป็นผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนเม็ดยาได้ ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับสารอาหารผ่านทางสายยาง และผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาในขนาดที่แตกต่างจากขนาดยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด²⁻⁴

ความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวในรูปแบบยาน้ำรับประทาน

ยาเตรียมเฉพาะคราวในรูปแบบยาน้ำรับประทานเป็นยาเตรียมที่เภสัชกรจำเป็นต้องเตรียมบ่อยที่สุดรูปแบบหนึ่ง โดยการเตรียมยาอาจใช้ตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปสารเคมีบริสุทธิ์ หรือเตรียมจากรูปแบบยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด เช่น ยาเม็ด ยาแคปซูล หรือยาฉีด ทั้งนี้เนื่องจากโรงพยาบาลส่วนใหญ่มักจะไม่มีตัวยาสำคัญที่เป็นสารเคมีบริสุทธิ์ ดังนั้นการเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราวในโรงพยาบาลมักเป็นการนำเอายามัดมาบดหรือการเทผงยาออกจากเปลือกแคปซูล แล้วนำมาผสมกับกระสายยา (vehicle) ทำให้ได้ยาน้ำที่มีความแ

[§] 12th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

งตามที่ต้องการเพื่อจ่ายให้กับผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม การเตรียมยาหน้าเฉพาะคราวโดยวิธีดังกล่าวนั้น สารช่วยทางเภสัชกรรม (excipient) ที่อยู่ในยาเม็ด หรือในกระสายยาอาจทำให้เกิดความไม่คงสภาพ เช่น เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันหรือไฮโดรไลซิสของตัวยาสำคัญ มีการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ และความเข้ากันไม่ได้ (incompatibility) ระหว่างตัวยาสำคัญและสารช่วยทางเภสัชกรรม ดังนั้น รายงานการศึกษาวิจัยของข้อมูลความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวสามารถนำมาใช้เป็นแนวทางในเตรียมยาที่มีความคงสภาพตลอดระยะเวลาการใช้ยา และกำหนดอายุยาเตรียม รวมทั้งแนะนำวิธีการเก็บรักษายาเตรียมเฉพาะคราวได้

การศึกษาความคงสภาพทางเคมีของตัวยาสำคัญจะช่วยกำหนดอายุของยาเตรียมเฉพาะคราว และวิธีการเก็บรักษา ระหว่างการใช้ยา โดยทั่วไปหากตัวยาสำคัญคงเหลือมากกว่าหรือเท่ากับ 90% ของปริมาณยาตั้งต้นถือว่ามีความคงสภาพทางเคมี ในต่างประเทศมีข้อมูลงานวิจัยความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำอย่างกว้างขวางทั้งในอเมริกาและออสเตรเลีย แต่ยาเตรียมเฉพาะคราวที่เตรียมขึ้นมักเตรียมโดยใช้กระสายยาสำเร็จรูป เช่น Ora-Sweet™, หรือ Ora-Plus™ ส่วนข้อมูลความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำในประเทศไทยยังมีน้อยมากเมื่อเทียบกับจำนวนรายการยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำที่เตรียมขึ้นในโรงพยาบาลเพื่อจ่ายให้กับผู้ป่วย ดังนั้นบทความนี้จึงรวบรวมตัวอย่างยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำสำหรับรับประทานบางชนิดที่มีคณะวิจัยได้ศึกษาความคงสภาพของตัวยาสำคัญแล้ว ทั้งนี้เพื่อเป็นแนวคิดสำหรับการเตรียมยาน้ำเฉพาะคราวให้มีความคงสภาพในระยะเวลาที่เหมาะสม

วิธีเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราวในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน⁵

การเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราวในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสามารถทำได้ตามขั้นตอนต่อไปนี้

1. กำหนดปริมาณยาเม็ดหรือยาแคปซูลที่ต้องใช้ เพื่อให้ได้ตัวยาสำคัญที่มีความแรงและปริมาตรตามต้องการ
2. ในกรณียาเม็ด นำยาเม็ดไปบดให้ละเอียดในโถง หากเป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์มให้แกะฟิล์มออกก่อนบด หากเป็นยาแคปซูลให้ถอดเปลือกแคปซูลออก แล้วเทผงยาหรือแกรนูลลงในโถงแล้วบด
3. เติมกระสายยาบางส่วน บดผสมให้เข้ากับผงยาจนได้พาสต์เนื้อเนียน (smooth paste)

4. เติมกระสายยาที่เหลือ ผสมให้เข้ากันทุกครั้งที่ได้
5. เทส่วนผสมที่ได้ลงในขวด
6. ล้างผงยาในโถงโดยใช้กระสายยาที่เหลือ แล้วเทลงในขวด และปรับปริมาตรให้ได้ตามต้องการ และคนหรือเขย่าเพื่อให้เข้ากัน
7. ปิดฉลาก “เขย่าขวดก่อนใช้” และ “เก็บให้พ้นแสง” รวมทั้งระบุอายุของยาเตรียม และวิธีการเก็บรักษาพยาบาล

หากยาเตรียมหมดอายุหรือมีปริมาณไม่เพียงพอก่อนที่ผู้ป่วยต้องพบแพทย์ในครั้งต่อไป อาจเตรียมเม็ดยาและกระสายยาให้ผู้ป่วยพร้อมทั้งอธิบายวิธีเตรียมยา เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเตรียมเองได้ที่บ้าน หรือนำไปให้เภสัชกรที่โรงพยาบาลใกล้บ้านเตรียมให้

ต่อไปจะกล่าวถึง การเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราวของยาแต่ละชนิดที่ใช้มาก ปัญหาในการเตรียมวิธีการแก้ไข รวมถึงวิธีการเก็บรักษา

Captopril

Captopril เป็นยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) ที่ใช้รักษาความดันเลือดสูงและหัวใจวาย ซึ่งสามารถใช้ได้ในทารกและเด็ก โดยรูปแบบยาที่มีจำหน่าย คือ ยาเม็ดขนาด 12.5 และ 25 มก. การเตรียมยาน้ำเฉพาะคราวโดยการนำเม็ดยาไปบดผสมกับกระสายยานั้น ตัวยา captopril อาจเปลี่ยนแปลงเป็น captopril disulphide เนื่องจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน ทั้งนี้ Nahata และคณะได้ศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวของ captopril ที่เตรียมโดยใช้ยาน้ำเป็นกระสายยา พบว่าการเติม sodium ascorbate จะช่วยลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ทำให้สามารถกำหนดวันหมดอายุของยาได้นานขึ้น⁶

ส่วนประกอบ captopril extemporaneous suspension ความแรง 1 mg/mL มีดังนี้

Captopril tablet (12.5 mg)	8 tablets
Sodium ascorbate injection	500 mg
Sterile water for irrigation qs ad	100 mL

ตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวนี้ ให้เก็บในขวดสีชา สามารถเก็บได้ 56 วัน ที่อุณหภูมิ 4 °C หรือ 14 วัน ที่อุณหภูมิ 22 °C

Quinapril

Quinapril เป็นยาในกลุ่ม ACEIs ที่ใช้ในการรักษาความดันเลือดสูง โดยมีจำหน่ายในรูปแบบเม็ดขนาด 5, 10, 20 และ 40 มก. การเตรียมยาน้ำเฉพาะคราวโดยการนำเม็ดยาไปบดผสมกับกระสายยาโดยไม่ได้อุ่นควบคุม pH อาจทำให้เกิดการเสื่อมสลายของตัวยา เนื่องจากในสภาวะ pH สูงกว่า 6.5 ตัวยา quinapril จะเปลี่ยนเป็น quinalaprilat และในสภาวะ pH ต่ำกว่า 5.5 เกิดเปลี่ยนแปลงโครงสร้างอยู่ในรูป cyclic product โดยในรูปสารละลาย ตัวยา quinapril จะสลายตัวประมาณ 9% ภายใน 24 ชั่วโมงเมื่อตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าตัวยา quinapril มีความคงสภาพในสารละลายที่มี pH ในช่วงแคบ คือ 5.5 - 6.5 โดย Freed และคณะทำการเตรียมและศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราว quinapril ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนพบว่าในยาเม็ด quinapril มักใช้ magnesium stearate เป็นสารช่วยหล่อลื่น ซึ่งเป็นสาเหตุหลักในการทำให้ยาน้ำที่เตรียมขึ้นมี pH สูงกว่า 6.5 ดังนั้นจึงแนะนำให้ควบคุม pH โดยใช้บัฟเฟอร์เพื่อให้ยาเตรียมมี pH อยู่ในช่วงที่ตัวยามีความคงสภาพ และใช้สารแต่งรสหวานเพื่อช่วยใหยาน้ำรับประทาน⁷

ตำรับ quinapril extemporaneous suspension ความแรง 1 mg/mL เป็นดังนี้

Quinapril tablet (20 mg)	10 tablets
Kphos [®] neutral buffer	30 mL
Bicitra [®]	30 mL
Ora-Sweet SF [™] qs ad	200 mL

ตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวนี้ สามารถเก็บไว้ได้นาน 6 สัปดาห์ ในขวด polyethylene terephthalate (PET) ที่อุณหภูมิ 5 °C ทั้งนี้ อาจใช้ Ora-Sweet[™] หรือ simple syrup แทน Ora-Sweet SF[™] ได้

สำหรับการเตรียม Kphos[®] buffer สามารถทำได้โดยบด Kphos[®] neutral tablet 1 เม็ด และนำไปละลายใน sterile water for irrigation ปริมาตร 100 mL ทั้งนี้ Kphos[®] neutral tablet ประกอบด้วย dibasic sodium phosphate anhydrous 852 mg, monobasic potassium phosphate 155 mg, monobasic sodium phosphate monohydrate 130 mg

ส่วน Bicitra[®] นั้นประกอบด้วย sodium citrate dihydrate 500 mg/5 cc และ citric acid monohydrate 334 mg/5 cc

สำหรับกระสายยาสำเร็จรูป Ora-Sweet SF[™] นั้น ประกอบด้วย purified water, glycerin, sorbitol, sodium saccharin, xanthan gum, flavoring agent, citric acid, sodium citrate, methylparaben, propylparaben และ potassium sorbate ส่วน Ora-Sweet[™] ประกอบด้วย purified water, sucrose, glycerin, sorbitol, flavoring agent, citric acid, sodium phosphate, methyl paraben, propyl paraben และ potassium sorbate

Spiroinolactone

Spiroinolactone เป็นยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium sparing diuretics ใช้รักษาภาวะหัวใจวาย อย่างไรก็ตาม ยา spiroinolactone ไม่มีจำหน่ายในรูปแบบยาน้ำ จึงจำเป็นต้องเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราว spiroinolactone จากยาเม็ด เพื่อให้เหมาะสมสำหรับเด็ก Salgado และคณะได้ศึกษาความคงสภาพของ spiroinolactone extemporaneous suspension โดยใช้ syrup BP เป็นกระสายยา พบว่าการเติมสารกันเสีย (preservative) เช่น potassium sorbate ช่วยป้องกันการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ทั้งที่อุณหภูมิ 5°C และ 22°C⁸

ส่วนประกอบในตำรับ spiroinolactone extemporaneous suspension ความแรง 2.5 mg/mL มีดังนี้

Spiroinolactone tablet (25 mg)	4 tablets
Sterile water for injection	5 mL
Potassium sorbate	0.2% w/v
Syrup BP qs ad	40 mL

ตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวนี้ สามารถเก็บไว้ได้ 60 วัน ในขวดแก้วสีชา ที่อุณหภูมิ 5 °C หรือที่ 22 °C

Furosemide

Furosemide เป็นยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ที่ใช้ลดอาการบวมในผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคความดันเลือดสูง และโรคไต โดยรูปแบบที่มีจำหน่าย คือ ยาเม็ดและยาน้ำ แต่ไม่มีในรูปแบบยาน้ำ ซึ่งไม่เหมาะกับการบริหารยาในเด็กเล็ก ตัวยา furosemide มีคุณสมบัติละลายน้ำได้น้อย แต่ละลายได้ดีในสารละลายต่าง และจากการศึกษาความคงสภาพทางเคมีของตัวยา furosemide พบว่า pH เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดต่อความคงสภาพทางเคมีของตัวยา โดยในสภาวะกรด furosemide จะเกิดปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) ในขณะที่ pH สูงกว่า 8 ตัวยา furosemide จะมีความคงสภาพดี ดังนั้นการเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราว furosemide

เพื่อให้คงสภาพในระยะเวลาที่ต้องการควบคุม pH ของยาเตรียม ในประเทศไทยมีรายงานการศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราว furosemide ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมจากยาเม็ด⁹ และในรูปแบบยาน้ำใสที่เตรียมจากยาฉีด¹⁰

การศึกษาความคงสภาพทางเคมีของยาน้ำเฉพาะคราว furosemide ในรูปแบบยาน้ำใส ความแรง 1 mg/mL จากการนำยาฉีดความแรง 20 mg/2 mL มาผสมกับกระสายยาที่เหมาะสม พบว่ายาน้ำใสที่ได้มีความหนืดต่ำ ทำให้สามารถบริหารยาได้ง่าย สะดวก และรวดเร็ว

ส่วนประกอบในตำรับ furosemide extemporaneous oral solution ความแรง 1 mg/mL มีดังนี้

Furosemide injection (20 mg/ 2mL)	5 ampules
0.05% NaOH solution (adjust pH to 7.5 - 9.5)	
Vehicle qs. to	100 mL

โดยการเตรียมนั้น ทำได้โดยดูดยาฉีด furosemide จำนวน 5 ampules ผสมกับกระสายยาที่เตรียมไว้ประมาณ 90 mL คนให้เข้ากัน ปรับค่า pH ด้วย 0.05% NaOH solution ให้มีค่า pH อยู่ในช่วง 7.5 - 9.5 และปรับปริมาตรด้วยกระสายยาจนครบ 100 mL โดยยาเตรียมนี้สามารถเก็บไว้ได้นาน 42 วัน ในขวดแก้วสีชาที่อุณหภูมิ 4 °C หรือที่ 30°C

สำหรับกระสายยาในตำรับนี้ ประกอบด้วย sodium benzoate 0.12 %w/v, glycerol 21 %v/v และ 70% sorbitol solution 60 %v/v ในน้ำ

Omeprazole

Omeprazole เป็นยาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) ที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษา gastric ulcer และ duodenal ulcer ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* และโรค gastroesophageal reflux disease (GERD) ในผู้ใหญ่ และมีข้อมูลทางการแพทย์สนับสนุนการใช้ยาในเด็กและทารก แต่ไม่มียา omeprazole ในรูปแบบยาน้ำ¹¹ การเตรียมยาน้ำเฉพาะคราว omeprazole จากยาแคปซูลสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหากลืนยาไม่ได้ และผู้ป่วยเด็กเป็นเรื่องจำเป็น ด้วยยา omeprazole ไม่คงสภาพในกรด (acid labile) ดังนั้นมักใช้สารละลายที่มี pH เป็นด่างเพื่อเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราว โดย Quercia และคณะได้ศึกษาความคงสภาพของยาน้ำ omeprazole extemporaneous oral solution ซึ่งเตรียมโดยนำแกรนูลที่อยู่ในยาแคปซูลผสมกับสารละลาย sodium

bicarbonate พบว่ายาเตรียมมีความคงสภาพทางเคมีประมาณ 14 วัน ที่อุณหภูมิ 24 °C¹²

ส่วนประกอบของตำรับ omeprazole extemporaneous oral solution ความแรง 2 mg/mL มีดังนี้

Omeprazole capsule (20 mg)	5 capsules
8.4% sodium bicarbonate solution qs to	50 mL

ตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวนี้สามารถเก็บไว้ได้นาน 14 วัน ที่อุณหภูมิ 24 °C หรือ 30 วัน ที่อุณหภูมิ 5 °C และ -20 °C

มีข้อควรระวังเกี่ยวกับตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวนี้ เนื่องจากใช้ sodium bicarbonate solution เป็นกระสายยาซึ่งทำให้รสชาติของยาไม่น่ารับประทาน ส่วนใหญ่แล้วมักให้ยาผ่านทาง nasogastric tube อย่างไรก็ตาม มีรายงานวิจัยพบว่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของยา omeprazole จาก omeprazole extemporaneous oral solution ที่เตรียมโดยการใช้ 8.4% sodium bicarbonate solution เป็นกระสายยามีค่าแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคน ทั้งนี้เนื่องจากความเป็นต่างของ 8.4% sodium bicarbonate solution ไม่เพียงพอที่จะสะเทินกรดในกระเพาะอาหารทำให้ตัวยากถูกทำลายก่อนที่จะถูกดูดซึม¹³

Isoniazid

Isoniazid (INH) เป็นยาต้านแบคทีเรียที่ใช้ในการรักษาวัณโรค โดยปกติผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคจำเป็นต้องได้รับยาเพื่อใช้ในการรักษาเป็นระยะเวลานาน ยา isoniazid ไม่มีในรูปแบบยาน้ำสำหรับเด็ก จึงจำเป็นต้องเตรียมยาเฉพาะคราว isoniazid สำหรับผู้ป่วยเด็ก ซึ่ง British Pharmaceutical Codex (BPC) ได้แนะนำการเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราว isoniazid จากสารเคมีบริสุทธิ์เป็นวัตถุดิบในการเตรียมแทนที่จะเตรียมจากยาเม็ด¹⁴ เนื่องจากมีรายงานความเข้ากันไม่ได้ระหว่าง isoniazid และ lactose ที่ pH 1.0 – 6.0 ทำให้เกิด 1-isonicotinoyl-2-lactostilhydrazine เนื่องจากในเม็ดยามักมี lactose เป็นสารเจือจาง (diluent) อยู่ด้วย นอกจากนี้ Haywood และคณะได้ศึกษาความคงสภาพทางเคมีของ isoniazid extemporaneous suspension ความแรง 10 mg/mL โดยบดยาเม็ด isoniazid ผสมกับกระสายยาที่ประกอบด้วย citrate buffer, glycerol, compound hydroxybenzoate solution และน้ำ พบว่า isoniazid เสื่อมสลายมากกว่า 10% ภายในเวลา 3 วันหลังจากเก็บที่อุณหภูมิ

4 °C และ 25 °C และตัวยา isoniazid เหลือเพียง 71% หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 25 °C เป็นเวลา 7 วัน ในขณะที่ยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำที่เตรียมจากสารเคมีบริสุทธิ์ โดยใช้กระสายยาชนิดเดียวกันมีตัวยา isoniazid คงเหลือมากกว่า 90% เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 25 °C¹⁵

ส่วนประกอบของตำรับ isoniazid extemporaneous oral suspension ความแรง 10 mg/mL มีดังนี้

Isoniazid powder	2 g
Citric acid	0.5 g
Sodium citrate	2.4 g
Glycerol	80 mL
Compound hydroxybenzoate solution	2 mL
Purified water qs to	200 mL

ตำรับนี้สามารถเก็บไว้ได้นาน 30 วัน ที่อุณหภูมิ 25 °C

นอกจากนี้ยังพบว่า นอกจาก lactose แล้วยังมีน้ำตาลชนิดอื่น เช่น sucrose และ glucose ที่มีรายงานความไม่เข้ากันกับ isoniazid ดังนั้นหากเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราว isoniazid รูปแบบยาน้ำโดยใช้กระสายยาที่มีน้ำตาลดังกล่าว เป็นสารเพิ่มความหวาน อาจทำให้เกิดการเสื่อมสลายทางเคมีของตัวยา isoniazid และยังมีรายงานพบว่าน้ำตาลดังกล่าวทำให้เกิดการสลายตัวของ isoniazid ไปเป็น hydrazine ซึ่งเป็น carcinogen ได้ด้วย

Rifampin

Rifampin เป็นยาที่ใช้รักษาวัณโรคที่มีจำหน่ายในท้องตลาดมีทั้งในรูปแบบยาเม็ด ยาแคปซูล ยาเม็ดเคลือบน้ำตาล และรูปแบบยาน้ำเชื่อมสำหรับเด็ก อย่างไรก็ตาม ในบางครั้งโรงพยาบาลไม่มียาน้ำเชื่อมในคลังยา อาจจำเป็นต้องเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราว การศึกษาของ Allen เกี่ยวกับความคงสภาพของยาน้ำ rifampin extemporaneous preparation ความแรง 10 mg/mL จากยาแคปซูล โดยใช้กระสายยาต่างชนิดกัน คือ simple syrup และ wild cherry syrup¹⁶ โดยตำรับrifampin extemporaneous suspension ความแรง 10 mg/mL มีส่วนประกอบดังนี้

Rifampin capsule (300 mg)	4 capsules
Vehicle qs ad	120 mL

ซึ่งตำรับนี้สามารถเก็บรักษาได้นาน 28 วัน ในกระสายยาแต่ละชนิดเมื่อเก็บในตู้เย็น ทั้งนี้ อาจใช้ syrup NF หรือ raspberry syrup เป็นกระสายยาได้¹⁷

Diazepam

Diazepam เป็นยาในกลุ่ม benzodiazepines มีข้อบ่งใช้ในการทำให้หลับ (hypnotics) สงบระงับ (sedatives) ลดความวิตก (anxiolytics) คลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxant) และต้านการชัก (anticonvulsant) โดยรูปแบบที่มีจำหน่ายมีทั้งยาเม็ดและยาฉีด แต่ไม่มีในรูปแบบยาน้ำสำหรับรับประทาน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราว diazepam รูปแบบยาน้ำให้ผู้ป่วยที่มีปัญหาในการกลืนยา ตัวยา diazepam เป็นยาที่ละลายในน้ำได้น้อย มีค่า pKa = 3.3 (ที่อุณหภูมิ 20 °C) ถูกกระตุ้นการสลายตัวโดยแสง ปฏิกิริยาการสลายตัวของไดอะเซปแอมเป็นแบบ acid-base hydrolysis โดย diazepam จะคงสภาพสูงสุดที่ pH ประมาณ 5 ในต่างประเทศมีรายงานการศึกษาการเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราว diazepam ความแรง 1 mg/mL ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนจากยาเม็ด บรรจุในขวดแก้วสีชา พบว่ายาเตรียมมีความคงสภาพดีทั้งทางกายภาพและทางเคมี ในระยะเวลา 60 วัน ที่อุณหภูมิ 5 °C, 22 °C และ 40 °C¹⁸ นอกจากนี้ ژهษฎานพวิญญูวงศ์ และคณะ ได้ศึกษาความคงสภาพทางกายภาพและทางเคมีของยาเตรียมเฉพาะคราว diazepam ในรูปแบบยาน้ำใสความแรง 0.4 mg/mL ซึ่งเตรียมจากยาฉีดความแรง 10 mg/2 mL โดยนำมาผสมกับน้ำกระสายยาที่เหมาะสม พบว่ายาเตรียมที่เตรียมได้มีลักษณะใส สีเหลืองอ่อน รสหวาน เจือขมเล็กน้อย¹⁹ โดยส่วนประกอบ diazepam extemporaneous oral solution ความแรง 0.4 mg/mL ดังกล่าว มีส่วนประกอบดังนี้

Diazepam injection (10 mg/2 mL)	4 ampules
0.1% HCl solution (adjust pH to 5.2)	
Vehicle qs. to	100 mL

โดยสามารถเตรียมได้โดยดูดยาฉีด diazepam จำนวน 4 หลอดผสมกับกระสายยาที่เตรียมไว้ประมาณ 90 mL คนให้เข้ากัน แล้วปรับค่า pH ด้วย 0.1% HCl solution ให้มีค่าประมาณ 5.2 และปรับปริมาตรด้วยกระสายยาจนครบ 100 mL ตำรับนี้สามารถเก็บรักษาได้ 42 วัน ในขวดแก้วสีชาที่อุณหภูมิ 30 °C

สูตรตำรับนี้ มี vehicle ที่ประกอบด้วย sodium benzoate 0.12 %w/v, glycerol 13 %v/v, propylene glycol 22 %v/v และ 70% sorbitol solution 32 %v/v ในน้ำ

เนื่องจากตัวยา diazepam จะตกตะกอนที่อุณหภูมิ 4 °C ดังนั้นเภสัชกรควรแนะนำให้ผู้ป่วยในการจ่ายยา diazepam extemporaneous oral solution ที่เตรียมโดยวิธีนี้ คือ ห้ามเก็บยาในตู้เย็น

บทสรุป

กล่าวโดยสรุปแล้วการเลือกรูปแบบยาเพื่อเตรียมเป็นยาเตรียมเฉพาะคราวในรูปแบบยาน้ำรับประทาน ควรเลือกยาที่ตัวยาสสำคัญอยู่ในรูป (form) เดียวกันกับยาที่ต้องการเตรียม เช่น อยู่ในรูปเบส หรืออยู่ในรูปเกลือเหมือนกัน หากตัวยาสสำคัญอยู่ในรูปที่ต่างกันอาจทำให้ชีวปริมาณออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลงไป หรืออาจต้องปรับขนาดของยา โดยวิธีการเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราวนั้นควรมีวิธีการที่เตรียมได้ง่าย สะดวก ไม่ยุ่งยาก อย่างไรก็ตามการเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราวในรูปแบบยาน้ำให้มีความคงสภาพทั้งทางกายภาพและทางเคมี มีความเข้ากันระหว่างตัวยากับสารช่วยทางเภสัชกรรม ตลอดจนมีการปรุงแต่งรสเพื่อให้ผู้ป่วยยอมรับในการรับประทาน และสามารถบริหารยาได้ง่าย ซึ่งทั้งหมดนี้จำเป็นต้องอาศัยความรู้ทางเภสัชกรรมและเตรียมโดยเภสัชกร ซึ่งการเตรียมยาและกำหนดอายุของยาน้ำที่เป็นยาเตรียมเฉพาะคราวโดยไม่มีข้อมูลความคงสภาพสนับสนุน อาจทำให้เกิดการเสื่อมสลายของตัวยาสสำคัญระหว่างใช้ยา ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาโรคลดลง ใช้ยาไม่ได้ผล ทำให้ผู้ป่วยต้องมาพบแพทย์บ่อยครั้ง และมีค่าใช้จ่ายต่าง ๆ เพิ่มขึ้น ข้อมูลที่รวบรวมมาเป็นเพียงแนวคิดในการเตรียมยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำของยาบางชนิดเท่านั้น อีกทั้งการใช้ยาหรือสารช่วยทางเภสัชกรรมที่มาจากบริษัทที่ต่างกัน อาจมีผลต่อความคงสภาพของตัวยาส และการกำหนดวันหมดอายุของยาด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ Prof. Beverley Glass แห่ง James Cook University ประเทศออสเตรเลีย ที่กรุณาให้ข้อมูลการวิจัยเรื่อง Isoniazid mixture: Stability implication of extemporaneous preparation in practice มา ณ ที่นี้

เอกสารอ้างอิง

1. Jew RK, Mullen RJ, Soo-Hoo W. Children Hospital of Philadelphia Extemporaneous Formulations. Maryland. ASHP, 2003: pp.10-11, 49.
2. Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J pharm Pharmaceut Sci* 2006;9(3):398-426.

3. งานผลิตยาเตรียมเฉพาะคราว. (สืบค้นข้อมูลวันที่ 20 ธันวาคม 2550, ที่ http://www.pha.nu.ac.th/apirukw/HA1/uploads/D941A_10_extemporaneous.do)
4. Tuleu C, Marques J, Yeung V, Wong I. Extemporaneous manipulation of drugs in a paediatric hospital pharmacy. *Int J Pharm Pract* 2003;11:R78.
5. เดชพล ปรีชากุล, สุรสิทธิ์ วัชรสุขโพธิ์. ความคงตัวของเภสัชผลิตภัณฑ์ที่เตรียมเพื่อใช้ทันที. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล* 2543;10(1):58-66.
6. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of captopril in three dosage forms. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:95-96.
7. Freed AL, Silbering SB, Kolodsick KJ, Rossi DT, Mahjour M, Kingsmill CA. The development and stability assessment of extemporaneous pediatric formulations of Accupril. *Int J Pharm* 2005;304:135-144.
8. Salgado AC, Rosa ML, Duarte MA, Almeida A. Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared aqueous suspension: the importance of microbiological quality of compounded paediatric formulation. *EJHP-S* 2005;11(3):68-73.
9. เดชพล ปรีชากุล, วิดา มหาโอพารกุล, ณีฎฐิกา พงศ์ผาสุก. ความคงตัวของฟลูโรเซไมด์ในรูปแบบยาแขวนตะกอนรับประทานเพื่อเตรียมขึ้นใช้ทันที: ปัจจัยตัวทำลาย, pH และสภาวะเก็บ. *ไทยเภสัชสาร* 2542;23(3):119-127.
10. เจษฎา นพวิญญวงค์, ชุติกร ศิริแสงตระกูล, จรรยา ศรีแสงจันทร์, จอมใจ สัจจะอารีวัฒน์, จุฬารักษ์ ลิ้มวัฒนานนท์, อรุณศรี ปรีเปรม. ความคงตัวของยาน้ำไซฟูโรซีไมด์สำหรับรับประทานแบบเตรียมสด. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล* 2544;11(3):240-248.
11. Zimmermann AE, Ken WJ, Katona BG, Souney PF, Levine D. A review of omeprazole use in the treatment of acid-related disorders in children. *Clinical Therapeutics* 2001;23(5):660-679.
12. Quercia RA, Fan C, Liu X, et al. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:1833-1836.
13. Erickson MA. Compounding hotline. (Access on December 12, 2007, at http://www.pharmacytimes.com/issues/articles/2005-02_2015.asp)
14. Lund W (ed.). *The Pharmaceutical Codex* (12). London. The Pharmaceutical Press, 1994: pp. 928-930.
15. Haywood A, Glass BD, Grant G, Mangan MF. Extemporaneous isoniazid mixture: stability implications. *J Pharm Prac Res* 2005;35(3):181-182.

16. Allen Jr LV. Rifampicin suspension. *US Pharmacist* 1989;14:102-103.
17. Rifampin: Drug information provided by Lexi-comp. (Access on December 10, 2007, at <http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/rifampin.html>)
18. Strom JG, Kalu AU. Formulation and stability of diazepam suspension compounded from tablet. *Am J Hosp Pharm* 1986;43:1489-1491.
19. เจษฎา นพวิญญวงค์, จรรยา ศรีแสงจันทร์, จอมใจ สัจจะอารีวัฒน์, ชูลีกร ศิริแสงตระกูล, จุฬารัตน์ ลิ้มวัฒนานนท์, อรุณศรี ปรีเปรม. ความคงตัวของยาน้ำใส่ไดอะซีแพมสำหรับรับประทานแบบเตรียมสด. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล* 2544;11(2):138-146.