

ความคงตัวของยาหยอดหูคีโตโคนาโซล 2% ในโพลีเอทิลีนไกลคอล

อรรพภา ชัยเลิศวานิช, เฉษฎา นพวิญญูวงศ์
หน่วยผลิตยา โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Chemical Stability of 2% Ketoconazole in Polyethylene Glycol Ear Drops

Ompapa Chailertwanich, Chedsada Noppawinyoowong
Manufacturing Pharmacy Unit, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

หลักการและวัตถุประสงค์: ยาหยอดหูโคลไตรมาโซล เป็นยาต้านเชื้อราที่ใช้รักษาการติดเชื้อราในช่องหูเพียงชนิดเดียวที่ระบุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติและมีจำหน่ายในท้องตลาด ทำให้มีข้อจำกัดในการรักษา เมื่อเชื้อไม่ตอบสนองต่อยา การเตรียมยาหยอดหูคีโตโคนาโซลขึ้นใช้ในโรงพยาบาลเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาการติดเชื้อนี้ เพื่อประกันคุณภาพยา จึงทำการศึกษาความคงตัวของยาหยอดหูคีโตโคนาโซล 2% ระยะเวลาศึกษา 180 วัน

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบการทดลอง ดำเนินการที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยเตรียมยาหยอดหูคีโตโคนาโซล 2% จากผงยาคีโตโคนาโซลละลายในโพลีเอทิลีนไกลคอล 400 เก็บที่อุณหภูมิห้องวิเคราะห์หาปริมาณยาคีโตโคนาโซล ณ วันที่ 0, 30, 60, 90, 120, 150 และ 180 ด้วย HPLC

ผลการศึกษา: ค่าเฉลี่ยปริมาณตัวยาสำคัญที่ระบุในฉลากเท่ากับร้อยละ 102.43, 102.70, 100.70, 97.50, 90.10, 85.80 และ 84.30 คิดเป็นค่าเฉลี่ยปริมาณยาคงเหลือของปริมาณ เริ่มต้นเท่ากับร้อยละ 100.00, 100.26, 98.31, 95.18, 88.02, 83.79 และ 82.26 ในวันที่ 0, 30, 60, 90, 120, 150 และ 180 ตามลำดับ ปริมาณยาคงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 90 ของปริมาณเริ่มต้นในวันที่ 120, 150 และ 180

สรุป: ยาหยอดหูคีโตโคนาโซล 2% ในโพลีเอทิลีนไกลคอล 400 มีความคงตัวของยาใน 90 วัน เก็บที่อุณหภูมิห้อง

คำสำคัญ: ความคงตัวของยา, ยาหยอดหูคีโตโคนาโซล, การติดเชื้อราในช่องหู

Background and Objectives: According to the Thai National Formulary 2013, clotrimazole ear drops was a single topical antifungal agent indicated for the treatment of otomycosis and available commercially. Ketoconazole ear drops was developed as alternative medication for patients who did not response to clotrimazole. To assure the quality of the developed product, the chemical stability of 2% ketoconazole ear drops was studied for 180-days period.

Methods: The experiment on chemical stability of 2% ketoconazole ear drops was conducted at Srinagarind hospital. Ketoconazole solution was prepared by dissolving ketoconazole powder in polyethylene glycol 400 and stored at room temperature. The samples were analyzed for the concentrations of ketoconazole on days 0, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 by using HPLC.

Results: The mean percentages of labeled amount were 102.43, 102.70, 100.70, 97.50, 90.10, 85.80 and 84.30 on days 0, 30, 60, 90, 120, 150 and 180, respectively. The mean percentages of the initial concentration remaining of ketoconazole were 100.00, 100.26, 98.31, 95.18, 88.02, 83.79 and 82.26 on days 0, 30, 60, 90, 120, 150 and 180, respectively. The concentrations of ketoconazole remained less than 90 percent on days 120, 150 and 180.

Conclusions: The result of the study indicated that 2% ketoconazole ear drops, consisting of ketoconazole and polyethylene glycol 400 were stable within 90 days when stored at room temperature.

Keywords: Chemical stability, Ketoconazole ear drops, Otomycosis

บทนำ

โรคติดเชื้อราในช่องหู (otomycosis) เป็นการติดเชื้อราในหูชั้นนอก¹⁻³ เชื้อรากลุ่มที่พบบ่อย ได้แก่ *Aspergillus spp.* และ *Candida spp.*¹⁻³ ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556 ระบุให้ยาหยอดหูโคลไตรมาโซลเป็นยาต้านเชื้อราหยอดหูชนิดเดียวที่ใช้รักษาโรคนี้และมีจำหน่ายในท้องตลาดทำให้มีข้อจำกัดในการรักษาสำหรับผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ไม่ตอบสนองต่อยาหยอดหูโคลไตรมาโซล⁴ คีโตโคนาโซล (ketoconazole) เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม imidazole ที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *Aspergillus spp.* และ *Candida spp.* สูง 95-100%^{2,3,5} และไม่มีพิษต่อหูชั้นใน^{1,3} จากการศึกษาการใช้ยาครีมคีโตโคนาโซลในการรักษาการติดเชื้อราในช่องหู โดยร่วมกับการทำความสะอาดหูให้แห้ง (debridement) พบว่ามี resolution rate 95%² คีโตโคนาโซล มีคุณสมบัติการละลายน้ำได้น้อย ละลายในแอลกอฮอล์ บั๊จยความเป็นกรด-ด่าง อุณหภูมิ แสง และภาวะความเครียด ออกซิเดชัน (oxidative stress condition)⁵ ทำให้ยาสลายตัว เป็น imidazole และ acetamide ส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาลดลงและเกิดเป็นผลิตภัณฑ์ที่เป็นพิษ⁶ ปัจจุบันคีโตโคนาโซลที่จำหน่ายในท้องตลาดหลายรูปแบบ ได้แก่ ยาเม็ด ยาครีม และแชมพู แต่ไม่มีรูปแบบยาหยอดตาและยาหยอดหูจำหน่าย จำเป็นต้องเตรียมขึ้นใช้เองในโรงพยาบาล เช่น การเตรียมยาหยอดตาคีโตโคนาโซล 2% สำหรับใช้รักษาโรคติดเชื้อราที่กระจกตา (keratomycosis) ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์^{7,8} การเตรียมยาหยอดหูคีโตโคนาโซล 2% จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาการติดเชื้อราในช่องหู หากการรักษาด้วยยาอื่นไม่ได้ผลการตั้งและพัฒนาดำรับยาที่ไม่มีตำรับยามาตรฐานกำหนดไว้ จำเป็นต้องอาศัยหลักการทางเภสัชกรรมประกอบกับคุณสมบัติของตัวยาสำคัญและสารปรุงแต่ง เพื่อให้ได้ยาเตรียมที่มีความคงตัวดีและปลอดภัย การกำหนดวันหมดอายุยาเป็นมาตรการสำคัญในการประกันว่าผู้ป่วยจะได้รับยาเตรียมที่ไม่เสื่อมสภาพ โดยทั่วไปพิจารณาจากผลการศึกษาคงตัวของยาทางกายภาพทางเคมี และทางจุลชีววิทยาของยาเตรียม⁹ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบความคงตัวของคีโตโคนาโซล 2% ระยะเวลาศึกษา 180 วัน สำหรับใช้เป็นแนวทางกำหนดอายุยาตำรับที่คิดค้นนี้ต่อไป

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาเชิงทดลอง (Experimental research)

สารเคมีและเครื่องมือ

1. สารเคมี สารเคมีที่ใช้เตรียมยา ได้แก่ ketoconazole powder (S. Tong Chemicals) และ polyethylene glycol 400 (PEG 400) (Triumph Supply) สารเคมีที่ใช้วิเคราะห์ ได้แก่ acetonitrile (Burdick&Jackson), disodium hydrogen orthophosphate (Carlo Erba Reagents), diethylamine (Merck), orthophosphoric acid (Carlo Erba Reagents) และ methanol (Burdick&Jackson)

2. เครื่องมือ ได้แก่ HPLC (Agilent Technologies 1260 Infinity), column ชนิด reversed-phase 250 มม. x 4.6 มม. บรรจุด้วย C₁₈ ขนาดอนุภาค 5.0 ไมครอน, UV detector (Agilent Technologies 1260 Infinity), Integrator (Agilent Technologies 1260 Infinity), เครื่องชั่ง (Mettler toledo), ultrasonicator (Crest), pH meter (Mettler toledo),

วิธีการศึกษา

1. การเตรียมยาหยอดหูคีโตโคนาโซล 2% ละลายผงยาคีโตโคนาโซล 20 ก. ในโพลีเอทิลีนไกลคอล 400 (polyethylene glycol 400, PEG 400) ปริมาตรจนครบ 1,000 มล. บรรจุยาเตรียมในขวดยาหยอดโพลีเอทิลีนทึบแสง ขนาดละ 10 มล. เก็บตัวอย่างยาเตรียมที่อุณหภูมิห้อง จำนวน 3 รุ่นการผลิต

2. การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ คีโตโคนาโซล เพื่อหาปริมาณคีโตโคนาโซล ณ วันที่ 0, 30, 60, 90, 120, 150 และ 180 ด้วย HPLC การวิเคราะห์แต่ละตัวอย่าง ทำซ้ำ 2 ครั้ง

2.1.ระบบของ HPLC column เป็นชนิด reverse phase 250 มม. x 4.6 มม. บรรจุด้วย C₁₈ ขนาดอนุภาค 5.0 ไมครอน mobile phase ประกอบด้วย 60% acetonitrile ใน 20 mM disodium hydrogen orthophosphate ผสมกับ 0.2% diethylamine ปรับค่า pH เท่ากับ 4.0 มีอัตราการไหล 1.5 มล./นาที และใช้ uv-visible detector ที่ความยาวคลื่น 232 นม.¹⁰

2.2.การเตรียม mobile phase เตรียม 60% Acetonitrile : 40% of 20 mM disodium hydrogen orthophosphate ผสมกับ 0.2% diethylamine ปรับค่า pH ให้เท่ากับ 4.0 ด้วย orthophosphoric acid

2.3.การเตรียมสารละลายมาตรฐาน เตรียม standard stock solution โดยชั่งผงยาคีโตโคนาโซล 10 ก. ละลายและปรับปริมาตร 50 มล. ด้วย methanol กำจัดฟองอากาศด้วย ultrasonicator นาน 30 นาที กรองผ่านกระดาษกรองเบอร์ 1 ดูด standard stock solution 1, 2, 3 และ 4 มล. เติมน้ำ methanol และปรับปริมาตรจนครบ 10 มล. ด้วยน้ำ

ให้แต่ละสารละลายประกอบด้วย 40% v/v methanol จะได้สารละลายมาตรฐานความเข้มข้น 20, 40, 60 และ 80 มกค./มล. ตามลำดับ

2.4.การเตรียมสารละลายตัวอย่าง ดูดตัวอย่างยา 1 มล. ปรับปริมาตร 100 มล. ด้วย methanol กำจัดฟองอากาศด้วย ultrasonicator นาน 30 นาที กรองผ่านกระดาษกรองเบอร์ 1 ดูดสารละลาย 2.5 มล. เติมน methanol 1.5 มล. ปรับปริมาตร 10 มล. ด้วยน้ำ จะได้สารละลายตัวอย่างความเข้มข้น 50 มกค./มล.

ผลการศึกษา

ตลอดระยะเวลาการศึกษา 180 วัน ระหว่างวันที่ 3 มกราคม ถึงวันที่ 2 กรกฎาคม 2557 อุณหภูมิห้องมีค่าเฉลี่ย 24.2 ± 0.5 °ซ ยาหยอดหูคีโตโคนาโซลที่เตรียมขึ้นมีลักษณะเป็นสารละลายใส ไม่มีสี และมีค่า pH 7.0 ± 0.05 ผลการวิเคราะห์พบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณตัวยาสำคัญที่ระบุในฉลากเท่ากับ ร้อยละ 102.43, 102.70, 100.70, 97.50, 90.10, 85.80 และ 84.30 ณ วันที่ 0, 30, 60, 90, 120, 150 และ 180 ตามลำดับ คิดเป็นค่าเฉลี่ยของปริมาณยาคงเหลือของปริมาณเริ่มต้นเท่ากับ ร้อยละ 100.00, 100.26, 98.31, 95.18, 88.02, 83.79 และ 82.26 ณ วันที่ 0, 30, 60, 90, 120, 150 และ 180 ตามลำดับ และมีปริมาณยาคงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 90 ของปริมาณเริ่มต้น ในวันที่ 120, 150 และ 180 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ยปริมาณตัวยาสำคัญคงเหลือของปริมาณเริ่มต้น (ร้อยละ) ของยาหยอดหูคีโตโคนาโซล 2% ในโพลีเอทิลีนกลัยคอล 400

วันที่	ร้อยละปริมาณตัวยาสำคัญคงเหลือของปริมาณเริ่มต้น (n = 3)
0	100.00 ± 0.69
30	100.26 ± 0.31
60	98.31 ± 0.65
90	95.18 ± 0.77
120	88.02 ± 0.82
150	83.79 ± 1.51
180	82.26 ± 1.43

วิจารณ์

การตั้งและพัฒนายาหยอดหูที่รับนี้คำนึงถึงความคงตัวและความเป็นพิษต่อหู (ototoxicity) ของผลิตภัณฑ์เป็นหลัก จึงเลือก PEG 400 เป็นน้ำกระสายยา เพราะไม่เป็นพิษต่อหู ไม่ทำให้เชื้อแบคทีเรียเติบโต สามารถผสมเข้ากับซีรัมได้ดีกว่าน้ำ และความหนืดของ PEG 400 ช่วยให้ยา

เตรียมติดผนังช่องหูได้นานขึ้น¹¹ โดยไม่มีแอลกอฮอล์เป็นส่วนประกอบ ทั้งที่มีคุณสมบัติละลายคีโตโคนาโซลได้ดี แต่เป็นพิษต่อหูชั้นใน และไม่มีส่วนประกอบของน้ำ เนื่องจาก การสลายตัวของคีโตโคนาโซลเกิดจากปฏิกิริยา oxidation และ hydrolysis^{5,6}

จากผลการทดลองพบว่าโดยใช้เกณฑ์พิจารณาวันหมดอายุยาเตรียมของเภสัชตำรับโรงพยาบาลที่กำหนดให้วันหมดอายุยา เมื่อปริมาณของตัวยาสำคัญคงเหลือน้อยกว่า ร้อยละ 90 ของปริมาณเริ่มต้น¹² ตลอดระยะเวลาศึกษา 180 วัน ปริมาณตัวยาสำคัญคงเหลือ มีค่ามากกว่า ร้อยละ 90 ณ วันที่ 30, 60 และ 90 และมีค่าน้อยกว่า ร้อยละ 90 ณ วันที่ 120, 150 และ 180 แสดงว่ายาเตรียมมีความคงตัวทางเคมีภายใน 90 วัน ดังนั้นอาจกำหนดอายุของยาเตรียมที่ 90 วัน หลังวันที่ผลิต ซึ่งเพียงพอกับการบริหารและสำรองยาเตรียมที่ขนาดการผลิตน้อยๆ ในโรงพยาบาล และนับว่าเพียงพอกับการนัดที่ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ 1-3 เดือน

สรุป

ตลอดระยะเวลาศึกษา 180 วัน พบว่า ยาหยอดหูคีโตโคนาโซล 2% ที่มีส่วนประกอบของคีโตโคนาโซลเป็นตัวยาสำคัญและมี PEG 400 เป็นน้ำกระสายยา มีความคงตัวทางเคมีภายใน 90 วัน เก็บที่อุณหภูมิห้อง

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้กรุณาให้การสนับสนุนอุดหนุนทุนวิจัย ปี พ.ศ. 2557 เภสัชกร เจ้าหน้าที่หน่วยผลิตยา งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ และนางสาวอรพรรณ อภิรักษ์กานต์ ที่มีส่วนช่วยให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

- Vennewald I, Klemm E. Otomycosis: diagnosis and treatment. Clin Dermatology 2010;28:202-11.
- Ho T, Vrabec JT, Yoo D Coker NJ. Otomycosis: Clinical features and treatment implications. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2006;135:787-91.
- Munguia R, Daniel SJ. Otopical antifungals and otomycosis: a review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:453-9.
- Satish HS., Viswanatha B, Manjuladevi M. A clinical study of otomycosis. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences 2013;5:57-62.

5. Popovska Olga, Rafajlovska Vesna, Kavrovski Zoran. A Review: Current Analytical Methods for Determination of Ketoconazole in Pharmaceutical and Biological Samples. IJPI's Journal of Analytical Chemistry 2013;3:1-14.
6. Skiba M, Skiba-Lahiani M, Marchais H, Duclos R, and Arnaud P. Stability assessment of ketoconazole in aqueous formulations. Int J Pharm 2000;198:1-6.
7. Noppawinyoowong C, Yosapaiboon Y. Preparation of 2% ketoconazole in batch size. Thai J Ophthalmol 1990;4:125-8.
8. Yosapaiboon Y, Noppawinyoowong C. Topical ketoconazole for treatment of keratomycosis. Thai J Ophthalmol 1990;4:129-33.
9. จูไรรัตน์ รัทวาทีน. แนวทางการเสนอรายงานความคงสภาพ ของ ตำรับยา. กรุงเทพมหานคร: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์; 2536. หน้า 18.
10. Low AS, Wangboonskul J. An HPLC assay for the determination of ketoconazole in common pharmaceutical preparations. Analyst 1999;124:1589-93.
11. สุมาลี แสงธีระปิติกุล. E.E.N.T.MEDICATION. ยา: ตา หู จมูก คอ. กรุงเทพฯ:จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย;[ไม่ปรากฏปีที่พิมพ์].
12. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. เภสัชตำรับโรงพยาบาล พ.ศ. 2549 (List of hospital formulary A.D. 2006). กรุงเทพมหานคร: คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา; 2549. หน้า 65.

