



การตั้งตำรับและ การเตรียมยาไร้เชื้อ

เพ็ญศักดิ์ จันทราวุธ
รัตติรส คนการณ

ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
2559



คำนำ ครั้งที่ 1

หนังสือ “การตั้งตำรับและการเตรียมยาไร้เชื้อ” เล่มนี้ได้เขียนขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์สำคัญเพื่อใช้ในการประกอบการเรียนการสอนในหัวข้อการตั้งตำรับและการเตรียมยาไร้เชื้อ เน้นเนื้อหาเกี่ยวกับ ลักษณะของรูปแบบยาเตรียมไร้เชื้อ ส่วนประกอบของตำรับ วิธีการตั้งตำรับ วิธีเตรียม เครื่องมือที่ใช้ บรรจุภัณฑ์ การควบคุมคุณภาพของยาเตรียมที่ได้ และตัวอย่างสูตรตำรับของยาเตรียมไร้เชื้อแต่ละรูปแบบ โดยเนื้อหานี้เป็นส่วนหนึ่งของกระบวนวิชาเภสัชกรรม 4 (461358) และกระบวนวิชาเภสัชภัณฑ์ 4 (463354) ของคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ตามหลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต นอกจากนักศึกษาระดับปริญญาตรีแล้ว บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ และผู้ที่สนใจ ยังสามารถใช้หนังสือเล่มนี้เป็นแหล่งค้นคว้า เพื่อเพิ่มความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการเตรียมยาไร้เชื้อและนำไปประยุกต์ใช้ในงานที่เกี่ยวข้องได้อีกด้วย

เพื่อให้หนังสือเล่มนี้มีประโยชน์สูงสุดและเป็นไปตามมาตรฐานทางวิชาการที่พึงมี การเขียนศัพท์บัญญัติภาษาไทย ผู้เขียนได้พยายามตรวจสอบให้ถูกต้องให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ สำหรับชื่อยาและชื่อสารเคมี ผู้เขียนใช้ภาษาอังกฤษแทนภาษาไทย เพราะคิดว่าจะทำให้ผู้อ่านเข้าใจง่ายและชัดเจนมากกว่า ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อนักศึกษาเภสัชศาสตร์และผู้ที่เกี่ยวข้องทั่วไป อนึ่ง หากมีข้อบกพร่อง ข้อผิดพลาด หรือมีข้อเสนอแนะประการใด ผู้เขียนยินดีรับฟังความคิดเห็น เพื่อนำมาปรับปรุงหนังสือนี้ให้สมบูรณ์ในการพิมพ์ครั้งต่อไป ขอขอบพระคุณมา ณ โอกาสนี้

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ญ. เพ็ญศักดิ์ จันทราวุธ

อาจารย์ ดร. ญ. รัตติรส คนการณ

ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

กรกฎาคม 2558



คำนำ ครั้งที่ 2

หนังสือ “การตั้งตำรับและการเตรียมยาไร้เชื้อ” นำเสนอแนวทางการตั้งตำรับและการเตรียมยาไร้เชื้อทางเภสัชกรรม เน้นเนื้อหาเกี่ยวกับลักษณะของรูปแบบยาเตรียมไร้เชื้อ ส่วนประกอบของตำรับ วิธีการตั้งตำรับ วิธีเตรียม เครื่องมือที่ใช้ บรรจุภัณฑ์ การควบคุมคุณภาพ และตัวอย่างสูตรตำรับของยาเตรียมไร้เชื้อแต่ละรูปแบบ เหมาะสำหรับนักวิชาการ นักวิจัย นักศึกษา และผู้สนใจทั่วไป รวมทั้งสามารถนำไปใช้ประกอบการเรียนของนักศึกษาเภสัชศาสตร์ในทุกสถาบัน ในการเรียบเรียงผู้เขียนได้อ้างอิงเนื้อหาจากหนังสือและตำราหลักทางด้านเภสัชศาสตร์ มีภาพประกอบในการนำเสนอเพื่อเสริมให้เกิดความชัดเจน

ในการพิมพ์ครั้งที่ผ่านมา หนังสือ “การตั้งตำรับและการเตรียมยาไร้เชื้อ” ได้รับการตอบรับด้วยดีจากนักศึกษาเภสัชศาสตร์และผู้อ่านในวงการการศึกษา ในการพิมพ์ครั้งที่ 2 หนังสือเล่มนี้ยังคงเนื้อหาสาระหลัก 9 บทเช่นเดิม หากผู้อ่านพบข้อบกพร่อง ข้อผิดพลาด หรือมีข้อเสนอแนะประการใด ผู้เขียนขอน้อมรับและยินดีรับฟังความคิดเห็น เพื่อนำมาปรับปรุงหนังสือนี้ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้นในการพิมพ์ครั้งต่อไป

ทั้งนี้ผู้เขียนใคร่ขอกราบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. ภก. จักรพันธ์ ศิริธัญญาลักษณ์ ที่ได้ให้ความรู้ คำแนะนำ ตรวจทาน และแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ด้วยความเอาใจใส่ทุกบท เพื่อให้การเขียนหนังสือเล่มนี้สมบูรณ์ที่สุด และขอขอบคุณสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ในการจัดพิมพ์ และให้คำแนะนำในการจัดทำหนังสือที่ดีตลอดมา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ญ. เพ็ญศักดิ์ จันทราวุธ

อาจารย์ ดร. ญ. รัตติรส คนการณ

ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

กุมภาพันธ์ 2559



สารบัญ

	หน้า
คำนิยาม	i
คำนำ	ii
สารบัญ	iv
สารบัญภาพ	vii
สารบัญตาราง	ix
บทที่ 1 วิธีการตั้งตำรับยาเตรียมไว้เชื้อ	1
1. สมบัติของยาเตรียมไว้เชื้อ	2
2. การแบ่งประเภทยาเตรียมไว้เชื้อ	2
3. ส่วนประกอบของตำรับยาเตรียมไว้เชื้อ	3
4. วิธีการเตรียมยาไว้เชื้อ	11
5. การปิดผนึก	12
เอกสารอ้างอิง	16
บทที่ 2 การควบคุมคุณภาพยาเตรียมไว้เชื้อ	19
1. วัตถุประสงค์ในการควบคุมคุณภาพยาเตรียมไว้เชื้อ	20
2. ขั้นตอนในการควบคุมคุณภาพยาเตรียมไว้เชื้อ	20
3. จุดสำคัญที่ต้องมีการควบคุมคุณภาพในการผลิต	22
4. การทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของยาเตรียมไว้เชื้อ	23
เอกสารอ้างอิง	39
บทที่ 3 การประกันคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาไว้เชื้อ	41
1. หลักเกณฑ์ของ PIC/S	43
2. ผลกระทบจากข้อตกลงเขตการค้าเสรีอาเซียนที่มีต่ออุตสาหกรรมยาของประเทศไทย	46
เอกสารอ้างอิง	48

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 4 ภาชนะบรรจุของยาเตรียมไว้เชื้อ	49
1. รูปแบบของภาชนะบรรจุยาเตรียมไว้เชื้อ	50
2. แก้วที่ใช้เป็นภาชนะบรรจุยาเตรียมไว้เชื้อ	56
3. พลาสติกที่ใช้เป็นภาชนะบรรจุยาเตรียมไว้เชื้อ	60
4. ฝาปิดภาชนะบรรจุยาเตรียมไว้เชื้อ	63
เอกสารอ้างอิง	66
บทที่ 5 ตำรับยาฉีดปริมาตรน้อย	69
1. ส่วนประกอบในตำรับยาฉีดปริมาตรน้อย	71
2. ยาฉีดปริมาตรน้อยในรูปแบบสารละลาย	71
3. ยาฉีดปริมาตรน้อยในรูปแบบยาผงสำหรับเตรียมยาฉีด	72
4. ยาฉีดปริมาตรน้อยในรูปแบบอิมัลชัน	73
5. ยาฉีดปริมาตรน้อยในรูปแบบแขวนตะกอน	75
6. ตัวอย่างตำรับยาฉีดปริมาตรน้อย	76
เอกสารอ้างอิง	83
บทที่ 6 ตำรับยาฉีดปริมาตรมาก	85
1. การตั้งสูตรตำรับยาฉีดปริมาตรมาก	87
2. ชนิดของผลิตภัณฑ์ยาฉีดปริมาตรมาก	89
3. ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาฉีดปริมาตรมาก	91
4. ทางกรให้ยาฉีดปริมาตรมาก	94
5. ภาชนะบรรจุสำหรับยาฉีดปริมาตรมาก	94
6. การควบคุมคุณภาพหลังการผลิตยาฉีดปริมาตรมาก	94
7. ตัวอย่างตำรับยาฉีดปริมาตรมาก	95
เอกสารอ้างอิง	99



สารบัญ

	หน้า
บทที่ 7 ยาผงสำหรับเตรียมยาฉีด	101
1. วิธีการเตรียมยาผงสำหรับเตรียมฉีด	102
2. การบรรจุยาผงสำหรับเตรียมยาฉีด	108
3. ภาชนะบรรจุยาผงสำหรับเตรียมยาฉีด	108
4. การควบคุมคุณภาพยาผงสำหรับฉีด	110
5. ตัวอย่างตำรับยาผงสำหรับเตรียมยาฉีด	110
เอกสารอ้างอิง	113
บทที่ 8 การตั้งตำรับและการเตรียมสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำในเด็ก	115
1. ส่วนประกอบของสารอาหารทางหลอดเลือดดำ	118
2. การตั้งตำรับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ	122
3. ข้อควรระวังในการตั้งตำรับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ	123
4. การเตรียมสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำ	124
5. การคำนวณตำรับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ	128
เอกสารอ้างอิง	155
บทที่ 9 การประยุกต์ใช้ไลโปโซมกับยาเตรียมรูปแบบไร้เชื้อ	157
1. โครงสร้างและส่วนประกอบของไลโปโซม	159
2. การเตรียมไลโปโซม	160
3. ข้อดีและข้อเสียของไลโปโซม	161
4. การควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ไลโปโซมที่ใช้ในตำรับยาฉีด	162
5. ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ไลโปโซมที่ใช้ในตำรับยาฉีดที่มีจำหน่าย	162
6. ยาแขวนตะกอนที่มีขนาดอนุภาคในระดับนาโนเมตร	166
เอกสารอ้างอิง	168
อภิธานคำศัพท์เฉพาะ	171
ดัชนีภาษาไทย	175
ดัชนีภาษาอังกฤษ	179



สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1.1	การปิดผนึกหลอดบรรจุยาฉีดแบบ tip seal 13
ภาพที่ 1.2	การปิดผนึกหลอดบรรจุยาฉีดแบบ pull seal 14
ภาพที่ 1.3	ลักษณะการปิดผนึกโดยการดึงที่ติ (a) ลักษณะการดึงที่มีการใช้ ระยะเวลาอยู่ใต้เปลวไฟนานเกินไป (b) และลักษณะการปิดผนึก โดยการดึงขณะที่ปลายหลอดยังไม่หลอม (c) 14
ภาพที่ 1.4	วิธีการปิดผนึกแบบ pull seal โดยใช้ sealing-off torch 15
ภาพที่ 1.5	เครื่องบรรจุและปิดผนึกที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรมการผลิตยาฉีด 15
ภาพที่ 2.1	Circular diameter graticule หรืออุปกรณ์ที่ใช้ช่วยในการหา จำนวนอนุภาคใต้กล้องจุลทรรศน์ 27
ภาพที่ 2.2	การตรวจสอบแบบธรรมดาโดยใช้ black and white cup board 28
ภาพที่ 2.3	การตรวจสอบแบบธรรมดาโดยเครื่องอิเล็กทรอนิกส์ 29
ภาพที่ 4.1	หลอดบรรจุยาฉีด 51
ภาพที่ 4.2	ขวดบรรจุยาฉีด 52
ภาพที่ 4.3	Cartridges และกระบอกฉีดยาชนิดพิเศษที่ทันตแพทย์ใช้ 53
ภาพที่ 4.4	Prefilled syringe ที่บรรจุด้วยยา Enbrel® (etanercept) 25 มิลลิกรัม 53
ภาพที่ 4.5	ขวดแก้วสำหรับบรรจุยาฉีดปริมาณมาก 54
ภาพที่ 4.6	ถุงพลาสติกสำหรับบรรจุยาฉีดปริมาณมาก 55
ภาพที่ 4.7	ขวดพลาสติกกึ่งแข็งสำหรับบรรจุยาฉีดปริมาณมาก 56
ภาพที่ 5.1	ยาฉีดปริมาณน้อย 70
ภาพที่ 5.2	ตัวอย่างสารละลายยาฉีด dexamethasone ที่บรรจุอยู่ในขวด บรรจุยาฉีดแบบใช้ครั้งเดียว 72
ภาพที่ 5.3	ตัวอย่างยาผงสำหรับเตรียมยาฉีด 73
ภาพที่ 5.4	ตัวอย่างยาฉีดอิมัลชัน 74



สารบัญภาพ

		หน้า
ภาพที่ 6.1	ยาฉีดปริมาตรมาก	86
ภาพที่ 7.1	ขั้นตอนในการทำ freeze drying	105
ภาพที่ 7.2	ขั้นตอนในการทำ spray drying	107
ภาพที่ 7.3	จุกยางแบบ disk closures และฝาอะลูมิเนียม	109
ภาพที่ 7.4	ยาผงสำหรับฉีดและจุกยางแบบ slotted closures	109
ภาพที่ 8.1	แนวทางการให้สารอาหารสำหรับเด็กทารกที่มีน้ำหนักตัวน้อย	117
ภาพที่ 8.2	ตัวอย่างฉลากของสารอาหารทางหลอดเลือดดำ	126
ภาพที่ 9.1	ลักษณะโครงสร้างของไลโปโซมที่ประกอบด้วยโมเลกุลของไขมันเรียงตัวซ้อนกันสองชั้น	158
ภาพที่ 9.2	โครงสร้างโมเลกุลฟอสโฟลิปิดแสดงส่วนไม่มีขั้ว (hydrocarbon chain) และมีขั้ว (polar head) ที่อยู่ในโมเลกุลเดียวกันซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดเป็นไลโปโซมในน้ำ	159
ภาพที่ 9.3	ไลโปโซมชนิดที่มีผนังสองชั้นชุดเดียว (ซ้าย) และชนิดที่มีผนังสองชั้นหลายชุด (ขวา)	159
ภาพที่ 9.4	ขั้นตอนการเตรียมไลโปโซมโดยวิธีการเขย่าด้วยมือ หรือ chloroform film method	161
ภาพที่ 9.5	ผลิตภัณฑ์ยาฉีด AmBiosome® ที่มี amphotericin B เก็บกักอยู่ในไลโปโซม	163
ภาพที่ 9.6	ผลิตภัณฑ์ยาฉีด Amphotec® ที่มี amphotericin B เป็นตัวยาสำคัญ เก็บกักอยู่ในไลโปโซม	164



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1.1 ตัวอย่างสารกันเสียที่ใช้ในตำรับยาเตรียมไร้เชื้อ	8
ตารางที่ 1.2 ตัวอย่างจำนวนไอออนและค่าการแตกตัว (dissociation factor “i”)	9
ตารางที่ 2.1 ปริมาตรของสารละลายยาที่แนะนำให้บรรจุเกินไปจากฉลากที่ระบุไว้	25
ตารางที่ 2.2 จำนวนของภาชนะที่จะต้องนำมาทดสอบปริมาตรบรรจุ	25
ตารางที่ 2.3 จำนวนตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการทดสอบความไร้เชื้อที่ระบุในเอกสารกำกับ	30
ตารางที่ 2.4 ส่วนประกอบของ Fluid thioglycollate medium	30
ตารางที่ 2.5 ส่วนประกอบของ Soybean-casein digest	31
ตารางที่ 4.1 ค่าร้อยละของแสงมากที่สุดที่ยอมให้ผ่านบรรจุภัณฑ์สีขาแต่ละขนาด	58
ตารางที่ 6.1 ความสัมพันธ์ระหว่าง osmolality กับ tonicity	88
ตารางที่ 6.2 ตัวอย่างของสารละลายอิเล็กโทรไลต์	90
ตารางที่ 6.3 ตัวอย่างของสารละลายคาร์โบไฮเดรต	90
ตารางที่ 8.1 ความต้องการสารอาหารต่อวัน	122
ตารางที่ 8.2 การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำในทารกแรกเกิด วันที่ 1 - 3 และตั้งแต่วันที่ 4 เป็นต้นไป	123
ตารางที่ 8.3 ตัวอย่าง newborn nutrition order form 1	129
ตารางที่ 8.4 ตัวอย่างและความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐานสำหรับเตรียม TPN ที่มีใช้ในโรงพยาบาล	130
ตารางที่ 8.5 ความต้องการเกลือแร่ วิตามิน และแร่ธาตุ ตามคำสั่งแพทย์ของตัวอย่าง newborn nutrition order form 1	131
ตารางที่ 8.6 สรุปปริมาตรของสารละลายเกลือแร่ที่ใช้ของตัวอย่าง newborn nutrition order form 1	132



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 8.7	สรุปสูตรตำรับ TPN ของตัวอย่าง newborn nutrition order form 1
	134
	135
ตารางที่ 8.8	ตัวอย่าง newborn nutrition order form 2
	137
ตารางที่ 8.9	ความต้องการเกลือแร่ วิตามิน และแร่ธาตุ ตามคำสั่งแพทย์ของ newborn nutrition order form 2
	138
ตารางที่ 8.10	สรุปปริมาณของสารละลายเกลือแร่ที่ต้องใช้ของ newborn nutrition order form 2
	139
ตารางที่ 8.11	สรุปสูตรตำรับ TPN ของ newborn nutrition order form 2
	140
ตารางที่ 8.12	newborn nutrition order form 3
	146
ตารางที่ 8.13	สรุปปริมาณ electrolytes, trace elements และ vitamins ที่จะผสมในตำรับ TPN ปริมาตร 100 ml ของ newborn nutrition order form 3
	147
ตารางที่ 8.14	สรุปปริมาณสารทั้งหมดสำหรับเตรียม TPN ปริมาตร 100 ml ของ newborn nutrition order form 3
	148
ตารางที่ 8.15	newborn nutrition order form 4
	153
ตารางที่ 8.16	สรุปปริมาณ electrolytes, trace elements และ vitamins ที่จะผสมในตำรับ TPN ปริมาตร 100 ml ของ newborn nutrition order form 4
	154
ตารางที่ 8.17	สรุปปริมาณสารทั้งหมดสำหรับเตรียม TPN ปริมาตร 100 ml ของ newborn nutrition order form 4



หนังสือ “การตั้งตำรับและการเตรียมยาไร้เชื้อ” เล่มนี้จัดทำเป็นรูปเล่มขึ้นเพื่อให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการตั้งตำรับและการเตรียมยาไร้เชื้อทางเภสัชกรรม เน้นเนื้อหาเกี่ยวกับลักษณะของรูปแบบยาเตรียมไร้เชื้อ ส่วนประกอบของตำรับ วิธีการตั้งตำรับ วิธีเตรียมบรรจุภัณฑ์ การควบคุมคุณภาพของยาเตรียมไร้เชื้อที่ได้ และตัวอย่างสูตรตำรับของยาเตรียมไร้เชื้อแต่ละรูปแบบ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อนักศึกษาเภสัชศาสตร์ในทุกสถาบัน รวมทั้ง นักวิชาการ นักวิจัยและพัฒนา ด้านผลิตภัณฑ์ไร้เชื้อ และผู้สนใจทั่วไป



CHIANG MAI
UNIVERSITY PRESS

ISBN: 978-616-398-038-0



ราคา 450 บาท

บทที่

วิธีการตั้งตำรับยา
เตรียมไว้เชื่อ

วิธีการตั้งตำรับยาเตรียมไร้เชื้อ

ยาเตรียมรูปแบบไร้เชื้อ (sterile dosage forms) หมายถึง รูปแบบยาเตรียมต่างๆ ที่เตรียมขึ้นโดยไม่มีการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ เช่น ผลิตภัณฑ์ยาฉีด (parenteral products) ยาตา (ophthalmic preparations) ผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับเลือด (blood products) ผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับภูมิคุ้มกัน (immunological products) ผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสี (radiopharmaceutical products) ผลิตภัณฑ์ชีวภาพ เช่น ฮอร์โมน วัคซีน เซรุ่ม สารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือด (total parenteral nutrition) และยาเคมีบำบัด เป็นต้น โดยหนังสือเล่มนี้ จะเน้นวิธีการเตรียมตำรับยาฉีดประเภทต่างๆ และการเตรียมสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดเป็นหลัก

1. สมบัติของยาเตรียมไร้เชื้อ

ลักษณะของยาเตรียมไร้เชื้อมีความแตกต่างจากยารูปแบบอื่น โดยยาเตรียมไร้เชื้อจะต้องปราศจากเชื้อจุลินทรีย์ ต้องผลิตโดยผ่านขั้นตอนการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ขั้นตอนสุดท้าย และ/หรือเตรียมด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ (aseptic technique) เพื่อลดปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ให้เหลือน้อยที่สุด โดยมีวิธีการทดสอบความไร้เชื้อที่เหมาะสม ต้องมีการเก็บรักษาที่เหมาะสมในภาชนะบรรจุที่สามารถป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ที่อาจเกิดขึ้นภายหลังได้ นอกจากนั้นยาเตรียมไร้เชื้อยังต้องมีปริมาณอนุภาคแปลกปลอมและสารก่อไข้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด เพื่อความปลอดภัยต่อผู้ป่วย โดยอนุภาคแปลกปลอมที่ไม่ละลายปนเปื้อนในยาเตรียมไร้เชื้อ เช่น เศษแก้ว เศษโลหะ เศษใยผ้า ใยกระดาษ อาจปนเปื้อนมาจากวัตถุดิบที่เป็นส่วนประกอบของยาเตรียมไร้เชื้อ หรืออาจมาจากเครื่องมือ อุปกรณ์กระบวนการผลิต รวมไปถึงบุคลากรด้วย ส่วนสารก่อไข ซึ่งมาจากจุลินทรีย์ที่ปนเปื้อนมากับวัตถุดิบ ภาชนะบรรจุ เช่น ขวดยา หลอดบรรจุยาฉีด จุกยาง สารก่อไขนั้นสามารถทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไข้เมื่อได้รับผลิตภัณฑ์ยาเตรียมไร้เชื้อ^[1-3]

2. การแบ่งประเภทยาเตรียมไร้เชื้อ

ยาไร้เชื้อสามารถแบ่งได้หลายลักษณะ ดังนี้^[2-3]

2.1 แบ่งตามลักษณะของบรรจุภัณฑ์ ได้แก่

2.1.1 Single dose units

2.1.2 Multiple dose units

2.2 แบ่งตามปริมาตร ได้แก่

2.2.1 ยาเตรียมไว้เชื้อปริมาตรน้อย (small volume injections; SVPs) หรือยาฉีดที่มีปริมาตรน้อยกว่า 100 มิลลิลิตร เช่น ascorbic acid injection, vancomycin hydrochloride for injection และ paracetamol injection เป็นต้น

2.2.2 ยาเตรียมไว้เชื้อปริมาตรมาก (large volume injections; LVPs) หรือยาฉีดที่มีปริมาตรอย่างน้อย 100 มิลลิลิตร หรือมากกว่า เช่น 5% dextrose injection, 0.9% sodium chloride injection และ lactated ringer's injection เป็นต้น

2.3 แบ่งตามการใช้ทางคลินิก ได้แก่ สารสำหรับชะล้าง สารสำหรับ dialysis สารตรวจสอบภูมิแพ้ ผลิตภัณฑ์สำหรับตา เป็นต้น

2.4 แบ่งตามลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ ได้แก่ ยาฉีดชนิดสารละลาย ยาฉีดชนิดผง ยาฉีดชนิดแขวนตะกอน (suspension) ยาฉีดชนิดอิมัลชัน (emulsion)

2.5 แบ่งตาม United States Pharmacopeia (USP) ได้แก่ สารละลายสำหรับชะล้าง สารให้ทางหลอดเลือด ผลิตภัณฑ์กัมมันตรังสี ยาฉีดชนิดผง ยาฉีดชนิดแขวนตะกอน ยาฉีดชนิดอิมัลชัน สารสำหรับวินิจฉัยโรค สารตรวจสอบภูมิแพ้ และสารละลายสำหรับ dialysis

3. ส่วนประกอบของตำรับยาเตรียมไว้เชื้อ

โดยในที่นี้จะกล่าวถึงส่วนประกอบของตำรับยาฉีดเป็นหลัก ซึ่งโดยทั่วไปมักประกอบด้วยส่วนต่างๆ ดังนี้

3.1 **ตัวยาสำคัญ** ตัวยาสำคัญที่ใช้ในตำรับยาฉีดจะต้องมีรายละเอียดต่างๆ หรือการประเมินทดสอบหาสมบัติทางกายภาพและสมบัติทางเคมี เพื่อใช้ในการพัฒนาตำรับให้มีความคงตัวดี มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ สมบัติของตัวยาสำคัญที่ควรทราบ^[2-4] ได้แก่

3.1.1 **ค่าการละลาย** โดยทั่วไปตัวทำละลายที่ใช้ในตำรับยาฉีด จะขึ้นกับทางของการใช้ยา ตัวทำละลายที่นิยมใช้ก็คือ น้ำ แต่ในบางตำรับอาจใช้น้ำมันได้ เช่น ตำรับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ต้องมีการทดสอบสมบัติในการละลายที่อุณหภูมิต่างๆ เพื่อหาสัมประสิทธิ์ของอุณหภูมิต่อการละลายของตัวยาในตำรับที่ใช้ ขนาดของการให้ยาและขนาดของปริมาตรของตำรับจะเป็นตัวกำหนดความเข้มข้น แต่โดยทั่วไปแล้วสารละลายที่เตรียม จะต้องไม่มีความเข้มข้นใกล้เคียงกับจุดอิ่มตัวของสาร เพราะถ้าเข้มข้นเท่ากับจุดอิ่มตัวของสารแล้ว เมื่อนำไปแช่แข็ง หรือเมื่อมีการระเหยของตัวทำละลายเกิดขึ้นจะทำให้เกิดการตกผลึกได้ สำหรับยาฉีดแขวนตะกอน แม้ว่าตัวยาสำคัญจะเป็นสารที่ละลายได้ในน้ำกระสายยา แต่หากมีการเปลี่ยนแปลงหรือมีความแตกต่างระหว่างอุณหภูมิ เช่น กลางวันกับกลางคืน อาจทำให้เกิดการเพิ่มขนาดของผลึก ซึ่งอาจเปลี่ยนสมบัติในการละลายของตัวยาสำคัญได้ การเตรียมให้อยู่ในรูปของเกลือหรืออนุพันธ์ต่างๆ จะทำให้ตัวยาสามารถละลายได้มากขึ้นหรือลดลงขึ้นอยู่กับเกลืออื่นๆ สารละลายที่ให้การฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำบางตำรับ

จะต้องมีการละลายที่สูง เพราะต้องให้ในปริมาณที่น้อย นิยมให้ตัวยายอยู่ในรูปของเกลือโซเดียมหรือโพแทสเซียมของกรดอ่อน หรืออยู่ในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์และซัลเฟตของด่างอ่อน หรืออาจใช้ตัวทำละลายที่เหมาะสมเติมลงไปในตัวรับ ในการเตรียมยาแขวนตะกอนที่ต้องทำให้ด้วยสำคัญอยู่ในรูปเกลือที่ไม่ละลาย เช่น procain penicillin G จะละลายในน้ำได้น้อยกว่า penicillin G sodium หรือ potassium หากตัวยาสสำคัญเป็นกรดหรือด่างอ่อน อาจใช้สารละลายบัฟเฟอร์ในช่วงความเป็นกรดต่างที่ตัวยาสสำคัญมีการละลายน้อยที่สุดก็ได้^[4]

3.1.2 จุดหลอมเหลว ตัวยาสสำคัญที่เป็นของแข็งที่มีจุดหลอมเหลวต่ำ จะทำให้เป็นผงแห้งยาก เพราะถ้ามีกระบวนการผลิตที่มีความร้อนเกี่ยวข้องเพียงเล็กน้อย อาจทำให้เกิดก้อนของผงยาได้ หรือถ้าจุดหลอมเหลวของตัวยาส มีค่าใกล้เคียงกับอุณหภูมิที่ใช้ในการทำไว้เชื้อแล้ว อาจทำให้เกิดการหลอมละลายของตัวยาสได้ ดังนั้นการเลือกวิธีในการทำไว้เชื้อ จึงขึ้นกับจุดหลอมเหลวของตัวยาสสำคัญด้วย โดยตัวยาสที่สลายตัวเมื่อถูกความร้อน ไม่เหมาะสมที่จะทำไว้เชื้อโดยการนึ่งด้วยไอน้ำหรือการใช้ความร้อนแห้ง แต่อาจใช้วิธีการอื่นได้ เช่น การกรองด้วยเมมเบรนขนาด 0.2 ไมครอน เพื่อกำจัดเชื้อ เป็นต้น

3.1.3 ความเป็นกรดต่างของสารละลาย เนื่องจากความเป็นกรดต่างของสารละลาย ตัวยาสสำคัญจะเป็นตัวบ่งบอกถึงความไม่เข้ากันกับส่วนผสมอื่นๆ ดังนั้นจึงต้องมีการศึกษาถึงความคงตัว และการละลายของตัวยาสสำคัญที่เป็นกรดต่าง เพื่อนำผลที่ได้ไปใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาตำรับยาฉีดชนิดแขวนตะกอนต่อไป

3.1.4 สมบัติทางพื้นผิว เป็นสมบัติที่สำคัญต่อการพัฒนาตำรับยาฉีดอิมัลชัน โดยใช้พิจารณาเพื่อเลือกสารก่ออิมัลชัน (emulsifying agent) ที่เหมาะสม และเลือกสารที่มีประจุหรือไอออนเหมือนกันในการตั้งตำรับ

3.1.5 ความคงตัวทางเคมี นอกจากสมบัติทางกายภาพของตัวยาสสำคัญแล้ว ต้องมีการนำตัวยาสสำคัญมาหาสภาวะที่ตัวยาสมีความคงตัวสูงสุด โดยการศึกษาผลของความเป็นกรดต่าง อิทธิพลของความเข้มข้นของไอออน ผลจากสารละลายบัฟเฟอร์ และผลของการทำไว้เชื้อ เพื่อนำผลที่ได้มาประเมินหาส่วนประกอบของตำรับและคำนวณหาวันหมดอายุของตัวยาส

3.2 ตัวทำละลายและน้ำกระสายยา ยาฉีดทุกชนิดจะต้องใช้ตัวทำละลาย เพื่อละลายตัวยาสหรือให้ตัวยาสแขวนลอยอยู่ในขณะเตรียมหรือก่อนฉีดเข้าสู่ร่างกาย ตัวทำละลายเป็นส่วนประกอบในตำรับยาฉีดที่มีปริมาณมากที่สุด ดังนั้นตัวทำละลายจึงนับว่ามีความสำคัญ ตัวทำละลายที่ดี ควรเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางยา ไม่เป็นพิษต่อร่างกาย เข้ากับเลือดได้ ไม่เกิดปฏิกิริยาต่อยา ไม่เกิดการระคายเคือง รักษาสมบัติการละลายได้ดี มีความคงตัวทั้งทางกายภาพและทางเคมี เป็นของเหลวที่อุณหภูมิห้องหรือเป็นของเหลวที่อุณหภูมิร่างกาย สมบัติของตัวทำละลายไม่เปลี่ยนแปลงตามความเป็นกรดต่าง

เป็นต้น จากสมบัติของตัวทำละลายที่ดี จะเห็นว่า น้ำมีสมบัติเป็นตัวทำละลายที่ดีที่สุด (ในกรณีที่ตัวยานั้นสามารถละลายได้ในน้ำ) แต่ตัวยาบางชนิดไม่ละลายในน้ำ หรือบางกรณีที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์ช้า เช่น ยาคุมกำเนิด อาจต้องใช้ตัวทำละลายอื่นๆ ที่เหมาะสมกว่า ตัวอย่างตัวทำละลายและน้ำกระสายที่เป็นน้ำที่ใช้ในตำรับยาเตรียมไร้เชื้อ^[5] ได้แก่

3.2.1 Water for Injection USP (WFI) เป็นตัวทำละลายที่นิยมมากที่สุด เนื่องจากมีความเข้ากันทางสรีรวิทยากับน้ำในเซลล์เนื้อเยื่อของร่างกายและมีค่าคงที่ไดอิเล็กทริกสูง ซึ่งทำให้น้ำสามารถละลายพอลิอิเล็กโทรไลต์ได้ โดย Water for Injection ที่จะนำมาใช้ในการเตรียมยาฉีดจะต้องผ่านข้อกำหนดต่างๆ โดยต้องเตรียมก่อนนำไปใช้ภายใน 24 ชั่วโมง ต้องปราศจากสารก่อไข่ มีปริมาณของแข็งไม่เกิน 10 part per million (ppm) มีความเป็นกรดต่างอยู่ระหว่าง 5.0 - 7.0 ไม่มีก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ละลายอยู่ มีปริมาณของโลหะหนักและสารอินทรีย์เป็นไปตามที่กำหนด ต้องมีการทำไรเชื้อหลังการเตรียม

3.2.2 Sterile Water for Injection USP (SWFI) คือ Water for Injection ที่ผ่านการทำไรเชื้อและบรรจุในภาชนะบรรจุสำหรับใช้ครั้งเดียวขนาดไม่เกิน 1 ลิตร และต้องไม่มีการเติมสารกันเสียหรือสารเติมอื่นๆ นอกจากนี้ยังกำหนดให้มีปริมาณของแข็งทั้งหมด (total solid content) มากกว่าใน Water for Injection

3.2.3 Bacteriostatic Water for Injection USP (BWFI) คือ Sterile Water for Injection ที่มีสารกันเสียที่เหมาะสมหนึ่งชนิดหรือมากกว่าละลายอยู่ด้วย บรรจุในหลอดบรรจุยาแบบพร้อมใช้ฉีด (prefilled syringes) หรือขวดบรรจุยาฉีดที่มีปริมาตรไม่เกิน 30 มิลลิลิตร

ในบางตำรับอาจต้องใช้ตัวทำละลาย หรือน้ำกระสายยาร่วมกันหลายๆ ชนิด เช่น กรณีที่ต้องการทำตำรับให้เป็นสารละลายในน้ำทั้งหมดไม่เหมาะสม เนื่องจากเหตุผลทางเคมีหรือกายภาพ อาจใช้ glycerin ซึ่งเป็นตัวทำละลายที่ดี (ความเข้มข้นสูงสุดที่เหมาะสมกับใช้กับกล้ามเนื้อคือ 30%) หรือ ethyl alcohol เพื่อเพิ่มการละลายของตัวยา หรือกรณีที่ตัวยาไม่ละลายในน้ำ เช่น ยาสเตียรอยด์ฮอร์โมน และวิตามินที่ละลายในไขมัน จึงต้องใช้น้ำกระสายยาที่เป็นน้ำมันที่ร่างกายเผาผลาญได้ เช่น น้ำมันถั่วลิสง น้ำมันงา น้ำมันข้าวโพด น้ำมันมะกอก น้ำมันจากเมล็ดฝ้าย (cotton seed oil) ซึ่งใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น โดยน้ำมันงาเป็นน้ำมันที่เหมาะสม และแนะนำให้เลือกใช้ในการเตรียมตำรับยาฉีดที่เป็นน้ำมัน เนื่องจากเป็นน้ำมันจากธรรมชาติที่มีความคงตัว และมีสารต้านออกซิเดชันในตัวสามารถใช้ได้กับตำรับที่ต้องการผลแบบให้มีการปลดปล่อยช้า (sustained release) นอกจากนี้ในน้ำมันที่มีกรดไขมันไม่อิ่มตัว (unsaturated fatty acid) มาก อาจทำให้เกิดการระคายเคืองของเนื้อเยื่อบริเวณที่ฉีดได้

ทั้งนี้การใช้น้ำมันเป็นน้ำกระสายยามีข้อเสีย เช่น มีความหนืดมาก เวลาฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะปวดบริเวณที่ฉีด การทำความสะอาดเข็มและกระบอกฉีดยายาก และถ้าปล่อยให้น้ำมันสัมผัสกับจุกยางหรือลูกสูบของกระบอกฉีดยาที่เป็นยางนานๆ อาจทำให้จุกยางหรือลูกสูบนั่นอ่อนตัว และต้องระวังอุบัติเหตุจากการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ เพราะอาจทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือด ดังนั้นบนฉลากยาฉีดที่เป็นน้ำมันควรระบุว่า “ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น” ด้วย^[3,6]

3.3 สารเติมอื่นๆ นอกเหนือจากตัวยาสำคัญและน้ำกระสายยาแล้ว การเติมสารอื่นๆ มีวัตถุประสงค์ เพื่อความปลอดภัยในการใช้ และเพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษา โดยชนิดและปริมาณของสารเติมที่ใช้ในตำรับยาฉีดจะกำหนดในเภสัชตำรับ สารเติมอื่นๆ ที่นิยมใช้ในยาฉีด ได้แก่

3.3.1 บัฟเฟอร์^[3,7] ในบางตำรับของยาฉีดจะมีการปรับค่าความเป็นกรดต่างของสารละลายให้มีค่าหนึ่ง หรือกำหนดเป็นช่วง โดยใช้บัฟเฟอร์ เพื่อวัตถุประสงค์ต่างๆ เช่น เพื่อเพิ่มการละลายของตัวยา เนื่องจากตัวยาสำคัญหลายชนิดมีสมบัติเป็นกรดหรือด่างอ่อน และการละลายของตัวยาขึ้นกับความเป็นกรดต่าง เช่น ยา aspirin มีสมบัติเป็นกรดอ่อน จึงสามารถละลายได้ในสารละลายที่มีความเป็นด่างได้ดีกว่า เนื่องจากตัวยา aspirin จะเปลี่ยนไปอยู่ในรูปเกลือซึ่งมีการละลายมากขึ้น ในทางตรงกันข้าม aspirin อาจตกตะกอนจากสารละลายได้เมื่อมีการเติมกรดแก่ลงไป แล้วทำให้ความเป็นกรดต่างของตำรับลดลง ในทำนองเดียวกันตัวยาที่มีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน จะละลายได้มากขึ้นเมื่อสารละลายมีความเป็นกรด และจะตกตะกอนได้เมื่อมีการเติมด่างลงไป

การเติมบัฟเฟอร์ลงในตำรับเพื่อความคงตัว เพราะการมีความเป็นกรดต่างที่ไม่เหมาะสมอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ตัวยาสลายตัว จึงต้องปรับให้สารละลายมีค่าความเป็นกรดต่างที่เหมาะสมเพื่อให้ตัวยาในตำรับมีความคงตัวสูงสุด หรือใช้บัฟเฟอร์เพื่อลดความเจ็บปวด ลดการระคายเคือง และการตายของเนื้อเยื่อบริเวณที่ฉีด เนื่องจากสารละลายในสภาวะที่เป็นกรดต่างมากๆ จะก่อให้เกิดความเจ็บปวดและการระคายเคือง หรืออาจมีการตายของเนื้อเยื่อได้ โดยเฉพาะเมื่อให้ยาทางใต้ผิวหนัง หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือใช้บัฟเฟอร์เพื่อช่วยในการสังเกตว่าตำรับว่าเกิดการสลายตัวไปหรือไม่ ตามปกติเมื่อมีการสลายตัวของตัวยาในสารละลาย จะมีการเปลี่ยนแปลงของความเป็นกรดต่างด้วยเสมอ จึงทำให้สังเกตการสลายตัวของตัวยาได้ ซึ่งการสลายตัวยานี้อาจมีสาเหตุมาจากสภาพการเก็บที่ไม่เหมาะสม เช่น ไม่มีการป้องกันแสง หรือไม่เก็บไว้ที่อุณหภูมิที่กำหนด นอกจากนี้บัฟเฟอร์ยังนำมาใช้เพื่อทำให้เกิดสภาวะที่ไม่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ ซึ่งปกติเชื้อจุลินทรีย์จะเจริญเติบโตได้ดีในสภาพความเป็นกรดต่างที่เป็นกลาง ดังนั้นความเป็นกรดต่างค่อนข้างเป็นกรดหรือด่าง จะทำให้เกิดสภาวะที่ไม่เหมาะสมในการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ บัฟเฟอร์ยังช่วยเพิ่มการออกฤทธิ์ในร่างกาย เนื่องจากตัวยาส่วนมากจะมีการออกฤทธิ์สูงสุดในสภาพความเป็นกรดต่างที่เป็นกลางหรือค่อนข้างเป็นด่าง ขณะที่ความคงตัวสูงสุดของตัวยาจะมีความเป็นกรด ดังนั้นจึงต้องมีการปรับความเป็นกรดต่างให้สูงมากเพื่อให้ตัวยามีความคงตัวที่ดี ทั้งนี้เพื่อให้มีการออกฤทธิ์สูงสุด สารละลายบัฟเฟอร์ที่นิยมใช้ เช่น

- Acetic acid และเกลือ acetate, pH 3.5-5.7
- Citric acid และเกลือ citrate, pH 2.5-6
- Glutamic acid และเกลือ glutamate, pH 8.2-10.2
- Phosphoric acid และเกลือ phosphate, pH 6-8.2

3.3.2 สารต้านออกซิเดชัน หรือสารต้านอนุมูลอิสระ^[8-10] หมายถึง สารที่มีโอกาสในการเกิดออกซิเดชันมากกว่าตัวยาสำคัญ ดังนั้นจึงถูกออกซิไดซ์ก่อนตัวยา ซึ่งการเติมลงไปในการตำรับอาจใช้เพียงชนิดเดียวหรือเติมร่วมกับสารอื่น เช่น การเติมสารจับโลหะร่วมกับสารต้านออกซิเดชัน โดยสารต้านออกซิเดชันจะมีกลไกต้านได้ 2 วิธี คือถูกออกซิไดซ์ก่อนตัวยา หรือไปเป็นตัวขัดขวางกระบวนการเกิดออกซิเดชัน สารต้านออกซิเดชันที่นิยมใช้ ได้แก่ ascorbic acid, ascorbic acid ester, cysteine, sodium bisulfite, metabisulfite, acetone sodium bisulfite, butylated hydroxy anisole (BHA), butylated hydroxy toluene (BHT) และ tocopherol เป็นต้น หลักการในการเลือกสารต้านออกซิเดชันขึ้นกับสมบัติของตำรับ เช่น ถ้าตำรับยาไร้เชื้อมีความเป็นกรดต่ำควรเลือกใช้ sodium metabisulfite ส่วน sodium bisulfite จะเหมาะกับตำรับที่มีความเป็นกรดสูงหรือเป็นกลาง นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงปริมาณสารต้านออกซิเดชันที่ใช้ด้วย เพราะหากใช้มากเกินไปอาจทำให้เกิดพิษต่อผู้ป่วยได้

3.3.3 สารจับโลหะ^[8-10] เป็นสารที่เติมลงไปเพื่อให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนโดยการไปจับกับโลหะต่างๆ เช่น เหล็ก ทองแดง สังกะสี ที่อาจมีอยู่ในตำรับ ซึ่งถ้าปล่อยให้อยู่อย่างอิสระ โลหะเหล่านี้จะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมี ทำให้เกิดการเสื่อมสลายของตัวยาเร็วขึ้น แหล่งที่มาของการปนเปื้อนโดยโลหะ ได้แก่ วัตถุดิบที่ไม่บริสุทธิ์ ตัวทำละลาย ฝาปิด ภาชนะบรรจุโดยเฉพาะที่เป็นหลอดอะลูมิเนียม และเครื่องมือที่ใช้ในการผลิต เป็นต้น สารจับโลหะที่นิยมใช้ได้แก่ เกลือ sodium ของ ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) และสารกลุ่ม dicarboxylic acids เช่น tartaric acid และ citric acid

3.3.4 สารกันเสียหรือสารต้านเชื้อจุลินทรีย์^[10-12] มักใช้เติมในตำรับที่บรรจุในภาชนะที่ใช้หลายครั้ง หรือใช้เติมในผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยเทคนิคปลอดเชื้อ โดยมีข้อควรระวังในการใช้สารกันเสีย เช่น ต้องระวังการเกิดความไม่เข้ากันของสารกันเสียกับตัวยา ซึ่งอาจมีผลต่อความคงตัวและประสิทธิภาพในการรักษาของตัวยา นอกจากนี้จุลยบางชนิดสามารถดูดซับสารกันเสียไว้ ซึ่งจะทำให้ฤทธิ์ของสารกันเสียนั้นลดลง เช่น จุลยที่ผลิตจากยางจากธรรมชาติ และยางสังเคราะห์ พวก neoprene จะดูดซับสารกันเสียได้มากกว่าพวก butyl และหากในตำรับมีสารโมเลกุลใหญ่ สารกันเสียจะไปจับกับโมเลกุลขนาดใหญ่ดังกล่าว ทำให้ฤทธิ์ของสารกันเสียลดลง ควรเลือกสารกันเสียชนิดที่มีความสามารถในการป้องกันการเจริญของเชื้อหรือฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ที่ปนเปื้อนในตำรับที่จะผลิตได้ สามารถเข้าได้กับตัวยาถึงแม้จะเก็บไว้เป็นเวลานาน และไม่เปื้อนพิษต่อผู้ป่วยในปริมาณที่ใช้ ตัวอย่างสารกันเสียที่ใช้ในตำรับยาฉีดได้แสดงไว้ในตารางที่ 1.1

ตารางที่ 1.1 ตัวอย่างสารกันเสียที่ใช้ในตำรับยาเตรียมไว้เชื้อ^[3,13]

ชนิดของสารกันเสีย	MIC Range (%)	ปริมาณที่นิยมใช้ (%)
Benzalkonium chloride	0.005 - 0.03	0.01
Benzethonium chloride	0.005 - 0.03	0.01
Benzyl alcohol	1.0 - 10.0	1.0
Cresol	0.1 - 0.6	0.3
Methyl paraben	0.05 - 0.25	0.18
Phenol	0.1 - 0.8	0.5
Thimerosal	0.005 - 0.03	0.01

3.3.5 สารปรับไอโซโทนิค^[3,9] วัตถุประสงค์ของการทำให้เป็นสารละลายไอโซโทนิค ได้แก่ เพื่อลดการทำลายเนื้อเยื่อ ลดการระคายเคือง ลดการสลายของเม็ดเลือดแดง ป้องกันการเกิด ความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์ขณะให้ยา โดยทั่วไปสารละลายที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำต้องทำให้เป็น สารละลายไอโซโทนิคเสมอ แต่สารละลายที่เป็นไฮเปอร์โทนิค (hypertonic) และไฮโปโทนิค (hypotonic) สามารถให้ทางหลอดเลือดดำได้เช่นกัน แต่ต้องฉีดให้ช้าๆ ส่วนสารละลายที่ฉีดเข้า ได้ผิวหนัง ไม่จำเป็นต้องทำให้เป็นไอโซโทนิค เนื่องจากเป็นการฉีดเข้าเนื้อเยื่อที่เป็นไขมัน ไม่ใช่ เข้าเส้นเลือด สารละลายที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ถ้าเป็นสารละลายในน้ำควรเป็นไฮเปอร์โทนิคเล็กน้อย เพื่อช่วยให้การดูดซึมเร็วขึ้น แต่ถ้าเป็นตำรับที่ต้องการผลการออกฤทธิ์เนิ่น ควรปรับเป็นสารละลาย ไอโซโทนิค สารปรับไอโซโทนิคที่นิยมใช้ในตำรับยาฉีด ได้แก่ 0.9% w/v sodium chloride เป็นต้น

เนื่องจากความดันออสโมติกจะขึ้นอยู่กับ จำนวนของอนุภาคของตัวถูกละลายในสารละลายนั้น แรงดันออสโมติกของสารละลายอิเล็กโทรไลต์จึงเป็นส่วนโดยตรงกับจำนวนดิวรีของการแตกตัว ค่า การแตกตัว (dissociation factor) “*i*” สามารถคำนวณได้จากจำนวนของอนุภาคทั้งหมด ทั้งที่แตกตัวและไม่แตกตัวในสารละลายนั้น หาด้วยจำนวนอนุภาคก่อนการแตกตัว ดังสมการ

$$\text{Dissociation factor } "i" = \frac{(\text{Total number of particles of solute in a solution after dissociation})}{(\text{Number of particles before dissociation})}$$

ตัวอย่างเช่น ค่าการแตกตัวของ NaCl ซึ่งสามารถแตกตัวได้ 80% ในน้ำ หมายถึงก่อนการแตกตัวมีอนุภาครวมทั้งหมด 100 หลังการแตกตัว จะได้เป็น Na^+ 80, Cl^- 80 และ NaCl ที่ไม่แตกตัวอีก 20 ดังนั้นค่าการแตกตัวจะเท่ากับ $(80+80+20)/100 = 1.8$

โดยค่าการแตกตัวของสารแต่ละชนิด สามารถค้นหารายละเอียดได้ในหนังสืออ้างอิงทางเภสัชศาสตร์ ดังตัวอย่างในตารางที่ 1.2

การคำนวณค่าไอโซโทนิกโดยการเทียบค่าสมมูลเกลือ (sodium chloride equivalent) เป็นวิธีที่นิยมใช้ในการคำนวณหาปริมาณของสารที่จะต้องเติมลงไปในตัวรับ เพื่อให้ตัวรับนั้นมีความเป็นไอโซโทนิก โดยค่าสมมูลเกลือของสาร คือ จำนวน (กรัม) ของ sodium chloride ที่มีค่าความดันออสโมติกเท่ากับสารนั้น 1 กรัม sodium chloride equivalent ใช้สัญลักษณ์ “E” ในการเขียนแทน ดังนั้นเมื่อทราบค่ามวลโมเลกุล และค่าการแตกตัว (*i*) ของสาร ก็จะสามารถคำนวณหาค่าสมมูลเกลือ (E) ได้จากสมการด้านล่าง

$$E = \frac{\text{มวลโมเลกุลของ NaCl}}{\text{ค่า } i \text{ ของ NaCl}} \times \frac{\text{ค่า } i \text{ ของสาร}}{\text{มวลโมเลกุลของสาร}}$$

ตารางที่ 1.2 ตัวอย่างจำนวนไอออนและค่าการแตกตัว (dissociation factor “*i*”) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 3)

สาร	จำนวนไอออน	ค่าการแตกตัว	มวลโมเลกุล
Boric acid	1	1.0	62
Chlorobutanol	1	1.0	177
Dextrose, anhydrous	1	1.0	180
Mannitol	1	1.0	182
Benzalkonium chloride	2	1.8	360
Cocaine HCl	2	1.8	340
Sodium chloride	2	1.8	58.5
Silver nitrate	2	1.8	170
Scopolamine HBr	2	1.8	438
Atropine sulfate	3	2.6	695
Ephedrine sulfate	3	2.6	429
Sodium phosphate, anhydrous	3	2.6	142

- ขั้นตอนในการคำนวณค่าไอโซโทนิคโดยการเทียบค่าสมมูลเกลือแบ่งเป็น 3 ขั้นตอน คือ
- ขั้นที่ 1 คำนวณปริมาณ sodium chloride ที่ต้องใช้ในสูตรตำรับในปริมาตรที่โจทย์กำหนดเพื่อให้ได้เป็นสารละลายไอโซโทนิค โดย 0.9% หรือ 0.9 กรัม ใน 100 มิลลิลิตร ถือเป็นสารละลายไอโซโทนิค
- ขั้นที่ 2 คำนวณค่า sodium chloride equivalent “E” ของตัวยาสำคัญของตำรับที่ต้องการเตรียม เพื่อหาปริมาณ sodium chloride ที่สมมูลตัวยา
- ขั้นที่ 3 คำนวณปริมาณของ sodium chloride ที่ต้องเติมโดยนำค่าที่ได้ในขั้นที่ 2 ลบออกจากขั้นที่ 1

ตัวอย่างการคำนวณหาปริมาณ sodium chloride ที่ต้องเติมลงไปตำรับเพื่อให้เป็นสารละลายไอโซโทนิค

Rx	
Atropine sulfate	1%
Sodium chloride	q.s.
Purified water to make	100
Make isoton. sol.	

จากตำรับสามารถคำนวณปริมาณของ sodium chloride ที่ต้องเติมในตำรับได้ดังนี้

- ขั้นที่ 1 คำนวณปริมาณ sodium chloride ได้เท่ากับ $(0.9/100) \times 100 = 0.9$ กรัม
- ขั้นที่ 2 คำนวณค่า $E = (58.5/1.8) \times (2.6/695) = 0.13$ ดังนั้น atropine sulfate 1 กรัม จะสมมูลกับ sodium chloride 0.13 กรัม
- ขั้นที่ 3 คำนวณปริมาณ sodium chloride ที่ต้องเติมเพื่อให้ได้เป็นสารละลายไอโซโทนิค 100 มิลลิลิตร ได้เท่ากับ $0.9 - 0.13 = 0.77$ กรัม

ทั้งนี้หากในตำรับใช้สารตัวอื่น เช่น boric acid หรือ dextrose ในการปรับให้เป็นสารละลายไอโซโทนิคแทน sodium chloride สามารถคำนวณได้ตามขั้นตอนเดิม แต่คำนวณเทียบหาปริมาณสารอื่นที่ต้องใช้แทน sodium chloride โดยใช้ค่า E ของสารที่ใช้แทนนั้นอีกครั้งหนึ่ง

3.3.6 ก๊าซเฉื่อย^[3,9] การเติมก๊าซเฉื่อยเป็นการเติมเพื่อเพิ่มความคงตัวของตัวยาที่สลายได้ง่ายโดยออกซิเจน เป็นการแทนที่อากาศเหนือสารละลายด้วยก๊าซเฉื่อย โดยก๊าซเฉื่อยที่มีการนำมาใช้ เช่น ก๊าซไนโตรเจน คาร์บอนไดออกไซด์ และอาร์กอน นอกจากนี้ควรเติมน้ำเพื่อไล่ก๊าซออกซิเจนที่ละลายอยู่ ก่อนนำมาใช้เป็นน้ำกระสายยา แล้วใช้ก๊าซเฉื่อยแทนที่อากาศในภาชนะบรรจุทั้งก่อนและหลังการบรรจุยา แล้วปิดผนึกทันที

3.3.7 สารช่วยละลาย หรือตัวทำละลายร่วม^[3,14] คือตัวทำละลายอีกตัวหนึ่งที่เติมลงไปปริมาณเพียงเล็กน้อย เพื่อให้ความสามารถในการทำละลายของตัวทำละลายหลักดีขึ้น ช่วยให้ตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยสามารถละลายน้ำได้ดียิ่งขึ้น ตัวอย่างตัวทำละลายร่วมที่นิยมใช้ได้แก่ glycerin, propylene glycol, polyethylene glycol และ ethanol เป็นต้น ตัวอย่างเช่น การใช้ propylene glycol เป็นตัวทำละลายร่วมกับน้ำเพื่อละลายตัวยา co-trimoxazole ทั้งนี้ในการเลือกใช้ต้องคำนึงถึงความเป็นพิษและการระคายเคืองของตัวทำละลายร่วมในตำรับ เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยด้วย

3.3.8 สารลดแรงตึงผิว^[3] มักใช้ในตำรับยาแขวนตะกอนเพื่อให้ผงยาเปียก และฉีดง่ายขึ้น นอกจากนี้ยังใช้ในยาฉีดอิมัลชัน ที่ตัวยาเป็นพวกสเตรอยด์ และวิตามินที่ละลายในไขมัน สารลดแรงตึงผิวที่มีการนำมาใช้ เช่น lecithin, silicone, sorbitan trioleate, Emulphor EL 719 (ethylene oxide condensate with castor oil) และ cremophores เป็นต้น หากใช้เติมลงในตำรับยาเตรียมไว้เชื้อที่ฉีดในปริมาณมากอาจทำให้เกิดพิษต่อผู้ป่วย นอกจากนี้หากเลือกใช้ lecithin ซึ่งเป็นสารก่ออิมัลชันและสารช่วยเปียกที่ได้จากธรรมชาติ จะต้องผ่านการทำให้ไร้เชื้อก่อนการนำมาใช้

4. วิธีการเตรียมยาไร้เชื้อ

วิธีการเตรียมยาไร้เชื้อแบ่งเป็น 2 วิธี ตามสมบัติของตัวยาและรูปแบบของผลิตภัณฑ์ ได้แก่ การเตรียมโดยทำให้ไร้เชื้อในขั้นตอนสุดท้าย (terminal sterilization) และการเตรียมโดยเทคนิคปลอดเชื้อ (aseptic technique) ซึ่งเป็นเทคนิคที่ป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ของตำรับในขณะเตรียม

การเตรียมโดยทำให้ไร้เชื้อในขั้นตอนสุดท้าย เป็นการเตรียมโดยการนำผลิตภัณฑ์ยาที่ประกอบด้วยตำรับยา ภาชนะบรรจุและส่วนปิดผนึก ไปทำให้ไร้เชื้อโดยใช้ความร้อนขึ้นหรือความร้อนแห้ง เมื่อตัวยาและภาชนะบรรจุสามารถทนต่อความร้อนได้ หากตัวยาและภาชนะบรรจุสลายตัวได้ด้วยความร้อนและ/หรือความร้อน สามารถนำไปทำให้ไร้เชื้อในขั้นตอนสุดท้ายด้วยการฉายรังสี หรือรมก๊าซแทนได้ สำหรับการเตรียมโดยเทคนิคปลอดเชื้อ จะต้องทำไร้เชื้อตัวยา สารองค์ประกอบในตำรับ ภาชนะบรรจุและส่วนปิดผนึก แยกต่างหากออกจากกันแต่ละส่วน แล้วจึงนำมาประกอบรวมกันในห้องสะอาด (clean room) เพื่อผลิตเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้าย เนื่องจากสภาพแวดล้อมในการผลิตไม่ได้ไร้เชื้ออย่างแท้จริงจึงอาจเกิดการปนเปื้อนในกระบวนการผลิต ดังนั้นจึงต้องทำให้มีความเสี่ยงของการปนเปื้อนน้อยที่สุดโดยใช้ห้องสะอาด และมีการทดสอบความถูกต้องของการทำไร้เชื้อ (sterilization validation) มีการตรวจสอบติดตามเชื้อในสภาพแวดล้อม รวมถึงการจำลองกระบวนการทำไร้เชื้อและการฝึกบุคลากรให้มีความรู้ความชำนาญในการใช้เทคนิคปลอดเชื้อ (aseptic technique) เพื่อจัดการกับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ภาชนะที่ใช้บรรจุ และเครื่องมือที่ใช้ในการเตรียมยา โดยไม่ให้เกิดการปนเปื้อนของเชื้อ เช่น ในขณะทำงานในห้องปลอดเชื้อ

ผู้ปฏิบัติงานต้องสัมผัสกับสิ่งของหรืออุปกรณ์ที่ปราศจากเชื้อแล้ว ตรงบริเวณที่ห่างจากบริเวณที่จะสัมผัสกับผงยาหรือของเหลวไร้เชื้อ และลดการรบกวนจากอากาศให้น้อยที่สุด โดยหลีกเลี่ยงการเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็วของมือและแขน รวมถึงพยายามทำงานอย่างต่อเนื่องเป็นระบบ^[15]

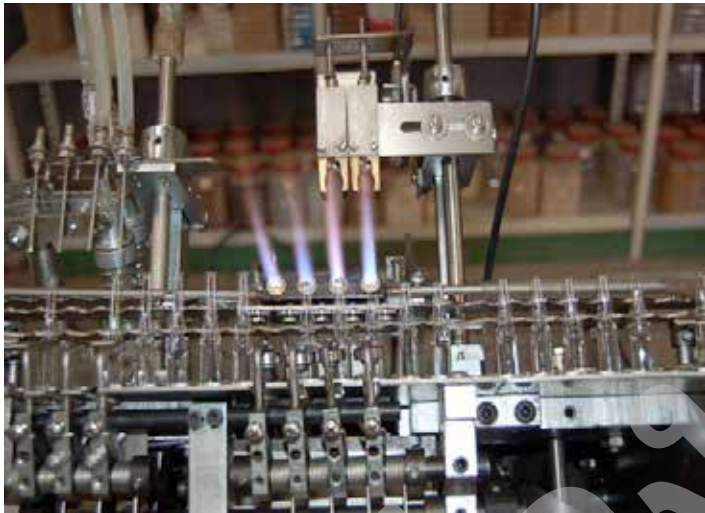
ทั้งนี้ผู้ที่สนใจสามารถศึกษาเพิ่มเติมในรายละเอียดได้จากหนังสือที่เกี่ยวกับวิธีการทำไร้เชื้อและเทคนิคปลอดเชื้อเล่มอื่นๆ ได้ทั้งที่เป็นภาษาไทยและอังกฤษ^[1-3, 16]

5. การปิดผนึก^[2]

การปิดผนึกสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ การปิดผนึกชนิดปฐมภูมิ เป็นการปิดผนึกทันที หลังจากการบรรจุในหีบห่อปราศจากเชื้อ และการปิดผนึกชนิดทุติยภูมิ เป็นการปิดผนึกครั้งที่ 2 เพื่อให้ผู้เชื่อมั่นว่าการปิดผนึกครั้งแรกยังไม่ได้มีการเปิดใช้มาก่อน

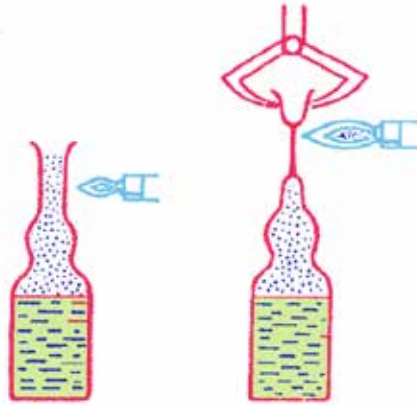
การปิดผนึกหลอดบรรจุยาฉีด (ampoule) หลอดบรรจุยาฉีดจะถูกปิดผนึกโดยการหลอมส่วนปลายของหลอดด้วยเปลวไฟ ซึ่งแบ่งการปิดผนึกออกเป็น 2 แบบ คือ

5.1.1 Tip seal หรือ bead-seal ทำโดยเผาปลายส่วนบนสุดของหลอดบรรจุยาฉีดจนหลอมเหลวอ่อนตัวลงมาเกิดเป็นตุ่ม ลักษณะกลมมน (bead) และปิดช่องเปิดของหลอดบรรจุยาฉีด (รูปที่ 1.1) การปิดวิธีนี้ ทำได้ด้วยการใช้เปลวไฟ (gas-oxygen flame) ที่อุณหภูมิสูง โดยทั่วไปก๊าซติดไฟที่ใช้จะเป็นส่วนผสมของ butane กับ oxygen ระหว่างการปิดผนึกควรให้ความร้อนต่อปลายหลอดแก้วอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้ได้ลักษณะของรอยปิดที่สม่ำเสมอ ความร้อนที่ใช้ต้องไม่มากเกินไป เพราะอาจทำให้เกิดการขยายตัวของอากาศภายในหลอดบรรจุยาฉีดและทำให้เกิดแรงดันต่อปลายหลอดแก้วที่อ่อนตัวปิดผนึกแล้วโป่งออก หากปลายหลอดโป่งออกเป็นกระเปาะหรือแตกออกจะถือว่าหลอดยาคัดค้านั้นใช้ไม่ได้ เพราะถึงแม้ว่าจะยังไม่แตกขณะนั้น แต่มีโอกาสแตกออกได้เนื่องจากผนังของกระเปาะบาง สำหรับกรณีที่ใช้ความร้อนไม่เพียงพออาจทำให้ปลายหลอดแก้วหลอมตัวกันไม่สมบูรณ์จนทำให้เกิดรูรั่วเล็กๆ วิธีนี้ได้หลอดบรรจุยาฉีดที่มีการปิดที่สวยงามแต่จะใช้เวลานาน และมีโอกาสรั่วเนื่องจากการปิดไม่สนิทหรือเกิด pin hole ได้



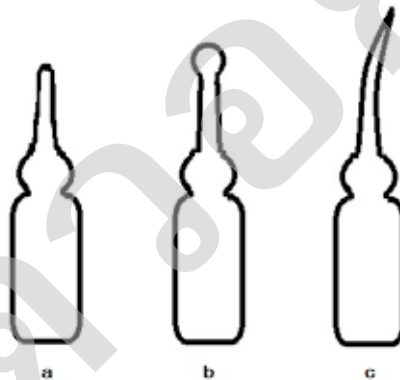
รูปที่ 1.1 การปิดผนึกหลอดบรรจุยาชนิดแบบ tip seal (จากเอกสารอ้างอิง 17)

5.1.2 Pull seal ทำโดยการเผาคอของหลอดบรรจุยาชนิดให้ต่ำกว่าปลายของหลอด ความร้อนที่ใช้อาจได้จากเปลวไฟเปลวเดียวหรือสองเปลวก็ได้ และควรหมุนหลอดบรรจุยาชนิดไปรอบๆ เพื่อให้ได้รับความร้อนโดยสม่ำเสมอ เมื่อคอหลอดอ่อนตัวลงจึงดึงส่วนปลายหลอดออกจากตัวหลอดอย่างรวดเร็ว ช่องเล็กๆ ภายในบริเวณคอหลอดจะถูกปิดเข้าหากัน (รูปที่ 1.2) วิธีนี้จะเร็วกว่าวิธีแรกและโอกาสที่หลอดจะรั่วมีน้อยกว่า วิธี pull seal นี้เหมาะสำหรับหลอดบรรจุยาชนิดที่มีช่องเปิดกว้าง เพราะหากใช้วิธี tip seal ส่วนกระเปาะที่ปลายจะมีขนาดใหญ่เกินไป และยังเหมาะกับสารที่อาจเกิดปฏิกิริยาหรือไวต่อเปลวไฟ นอกจากนี้ยังลดโอกาสที่สารเกิดจากการสันดาปเข้าไปในหลอดแก้วซึ่งอาจเกิดขึ้นหากใช้วิธี tip seal



รูปที่ 1.2 การปิดผนึกหลอดบรรจุยาชนิดแบบ pull seal (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 18)

สิ่งที่ควรระวังในการปิดผนึกหลอดบรรจุยาชนิด คือบริเวณปลายหลอดและคอหลอดควรแห้งขณะทำการปิดผนึก เพราะหากเปียกอาจทำให้เกิดการแตกร้าวได้ง่าย และทำให้เกิดการโป่งพองของปลายหลอด (รูปที่ 1.3) นอกจากนี้การเผาไหม้ของสารละลายที่ติดอยู่บริเวณภายในของคอหลอด อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนลงสู่ผลิตภัณฑ์



รูปที่ 1.3 ลักษณะการปิดผนึกโดยการดึงที่ดี (a) ลักษณะการดึงที่มีการใช้ระยะเวลาอยู่ได้ เปลวไฟนานเกินไป (b) และลักษณะการปิดผนึกโดยการดึงขณะที่ปลายหลอดยังไม่หลอม (c) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 18)

Sealing-off torch เป็นเครื่องมือที่ใช้ความร้อนจากเปลวไฟในการปิดผนึกหลอดบรรจุยาชนิด มีเทคนิคในการปิดผนึกแบบ pull seal คือใช้มือซ้ายจับหลอดบรรจุยาชนิดโดยให้ก้นหลอดวางอยู่บนนิ้วก้อย นำหลอดบรรจุยาชนิดไปเผาระหว่างเปลวไฟทั้งสองข้างของเครื่องปิดผนึก โดยให้จุดที่เผาห่างจากปลายหลอดพอประมาณ พร้อมกับหมุนหลอดไปมาเพื่อให้ได้รับความร้อนโดยทั่ว

เมื่อหลอดเริ่มหลอมให้ใช้คีมคีบที่จับด้วยมือขวาจับตรงส่วนปลายสุดของหลอด แล้วดึงขึ้นอย่างช้าๆ พร้อมกับค่อยๆ ลดระดับของปลายหลอดออกจากเปลวไฟด้วยมือซ้าย นำเศษแก้วร้อนที่ตั้งออกมาทิ้งลงในถังที่มีน้ำอยู่ (รูปที่ 1.4) ส่วนการปิดผนึกหลอดบรรจุยาฉีดในโรงงานอุตสาหกรรมที่มีกำลังการผลิตสูง มักใช้เครื่องจักรอัตโนมัติหรือกึ่งอัตโนมัติในการบรรจุและปิดผนึก (filling and sealing machine) เพื่อความสะดวกรวดเร็ว และเป็นมาตรฐานในการผลิต ดังตัวอย่างในรูปที่ 1.5



รูปที่ 1.4 วิธีการปิดผนึกแบบ pull seal โดยใช้ sealing-off torch (ภาพถ่ายโดยผู้เขียน)



รูปที่ 1.5 เครื่องบรรจุและปิดผนึกที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรมการผลิตยาฉีด (จากเอกสารอ้างอิง 19)