

การศึกษาความคงตัวทางกายภาพและเคมีของยาน้ำเชื่อมมอร์ฟีนซัลเฟต

Physical and Chemical Stability Study of Morphine Sulfate Syrup

วริษฐา ศิลาอ่อน¹, ศิริมา สังคพัฒน์¹, ภญ.จิรณา อนันต์สุชาติกุล², ภญ.วรรณพร วัฒนวงษ์²
Warisada Sila-on¹, Sirima Sungkat¹, Jirana Anansuchartkul², Wannaporn Wattanawong²

¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

² กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ อ.เมือง จ.อุบลราชธานี 34000

Received: 27 June 2008

Accepted: 12 November 2008

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the physical and chemical stability of morphine sulfate syrup in a concentration of 2 mg/ml, that was prepared by the division of pharmacy, Sappasithiprasong Hospital, Ubon Ratchathani Province. The 2 batches of morphine syrup preparations were kept at $4\pm1^{\circ}\text{C}$, $28\pm1^{\circ}\text{C}$, $37\pm1^{\circ}\text{C}$ and $45\pm1^{\circ}\text{C}$, and then the physical and chemical stability were tested initially and periodically for 10 months. The changes in physical characters such as color, odor and particle precipitation were assessed by observation. The pH of the samples was measured by pH meter. The chemical stability of the preparation was evaluated by using HPLC analytical technique. It was found that morphine sulfate syrup stored at $4\pm1^{\circ}\text{C}$, $28\pm1^{\circ}\text{C}$, $37\pm1^{\circ}\text{C}$ and $45\pm1^{\circ}\text{C}$ were physically and chemically stable regarding color and odor. The pH of the samples were unchanged compared with those of the initial. In addition, all test samples remained free of visible particles throughout the study. The remained drug amounts of samples at 4 storage temperatures were more than 90%. However, the microbiological stability and preservative effectiveness tests should have been included in this study in order to ensure the efficacy and safety of drug use.

Keywords: Morphine syrup, stability

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีของยาน้ำเชื่อมมอร์ฟีนซัลเฟตขนาด 2 มก./มล. ที่ผลิตโดยกลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จ.อุบลราชธานี จำนวน 2 รุ่นผลิต เก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิ $4\pm1^{\circ}\text{C}$, $28\pm1^{\circ}\text{C}$, $37\pm1^{\circ}\text{C}$ และ $45\pm1^{\circ}\text{C}$ แล้วตรวจสอบคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีที่เวลาเริ่มต้นหลังเตรียมเสร็จใหม่ ๆ และที่เวลาต่าง ๆ นาน 10 เดือน ตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพได้แก่

* ผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้: วริษฐา ศิลาอ่อน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190
โทรศัพท์ 045-353672 โทรสาร 045-353626 E-mail varisada.s@phar.ubu.ac.th, warisada@yahoo.com

สี กลิ่น และการเกิดตะกอนด้วยตาเปล่า วัดความเป็นกรดต่างของตัวอย่างด้วยเครื่องวัดความเป็นกรดต่างและตรวจสอบความคงตัวทางเคมีโดยวิเคราะห์หาปริมาณยาคงเหลือด้วยวิธี HPLC พบว่ายาน้ำเชื่อมมอร์ฟีนซัลเฟตเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ $4\pm1^{\circ}\text{C}$, $28\pm1^{\circ}\text{C}$, $37\pm1^{\circ}\text{C}$ และ $45\pm1^{\circ}\text{C}$ มีความคงตัวทางกายภาพและทางเคมี โดยที่สี กลิ่น และความเป็นกรดต่างของตำรับไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อเทียบกับยาที่เตรียมเสร็จใหม่ ๆ และมีปริมาณตัวยาคงเหลือที่อุณหภูมิต่าง ๆ มากกว่า 90% อย่างไรก็ตามควรศึกษาหาความคงตัวทางจุลชีววิทยาและประสิทธิภาพของสารนอมในตำรับเพิ่มเติม เพื่อมั่นใจว่าจะสามารถใช้อย่างมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย

คำสำคัญ: ยาน้ำเชื่อมมอร์ฟีนซัลเฟต, ความคงตัว

บทนำ

ปัจจุบันโรคมะเร็งจัดว่าเป็นโรคที่เป็นสาเหตุการตายของคนไทยเป็นอันดับต้น ๆ และมีแนวโน้มอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งสูงขึ้นทุกปี นับว่าเป็นโรคที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของไทยโรคหนึ่ง ผู้ป่วยโรคมะเร็งจะมีอาการเจ็บปวดทำให้ทรมานทั้งทางร่างกายและจิตใจ องค์การอนามัยโลก ให้ใช้มอร์ฟีนเพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ใช้อย่างอื่นไม่ได้ผล (WHO, 1996) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงนั้น เยื่อบุหลอดอาหารจะถูกทำลาย ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีอาการกลืนอาหารลำบาก นอกจากนี้ผู้ป่วยเด็กและคนชราก็มีปัญหาเรื่องการกลืนยาเม็ด ทำให้การรับประทานยาเม็ด morphine sulfate เป็นไปด้วยความยากลำบากและมักได้รับการปฏิเสธไม่ใช้ยาจากผู้ป่วย ดังนั้นการให้ยาในรูปแบบยาน้ำจะช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโรคมะเร็งได้อย่างไรก็ตามตำรับยา morphine sulfate ในรูปแบบยาน้ำที่มีจำหน่ายในท้องตลาดนั้นต้องนำเข้าจากต่างประเทศซึ่งมีราคาแพง กลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์จึงได้เตรียมยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ความเข้มข้น 2 mg/ml เพื่อทดแทนการนำเข้าและผู้ป่วยสามารถใช้ยาในราคาที่ถูกลง ซึ่งเดชพล ปรีชากุล และคณะ (Preechagoon et al., 2005) ได้ศึกษาการพัฒนาตำรับยาน้ำสำหรับรับประทานของ morphine sulfate โดยศึกษาผลของสารช่วยในตำรับต่อความคงตัวทางกายภาพและเคมี พบว่าตำรับที่ประกอบด้วย glycerin และ EDTA และปรับความเป็นกรดต่างเท่ากับ 4 มีความคงตัวเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 25°C ความชื้นสัมพัทธ์ 75% และงานวิจัยนี้ได้ทดสอบความคงตัวของตำรับยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ที่ผลิตโดยโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ซึ่งมีปริมาณของ

ส่วนประกอบในตำรับแตกต่างจากงานวิจัยที่ผ่านมา และยังขาดข้อมูลด้านความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีของยาน้ำเชื่อม morphine sulfate เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบในการกำหนดอายุการใช้ยา ซึ่งทางกลุ่มงานเภสัชกรรมได้กำหนดอายุการใช้ยาไว้ 1 ปีหลังจากวันผลิต ดังนั้นถ้ามีการทดสอบความคงตัวของตำรับ จะทำให้ได้ข้อมูลเพื่อกำหนดอายุของยาที่ชัดเจนมากขึ้น และยังเป็น การช่วยวางแผนและบริหารการผลิตยาให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นด้วย

วัตถุประสงค์

เพื่อตรวจสอบความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีของยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ที่ผลิตโดยฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จ. อุบลราชธานี

สารเคมี

ยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ความแรง 2 mg/ml บรรจุในขวดแก้วสีชา ฝาเกลียว ขนาด 60 ml ผลิตโดยฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จำนวน 2 รุ่นการผลิต ผลิตรุ่นละ 200 ขวด สารเคมีที่ใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณยาคงเหลือด้วยวิธี HPLC ได้แก่ morphine sulfate (Sigma, USA), sodium 1-heptanesulfonate monohydrate (Fluka, Switzerland), methanol HPLC grade (Lab Scan Ltd, Thailand), glacial acetic acid (Merck, Thailand) และ double distilled water

เครื่องมือและวัสดุอุปกรณ์

ชุดเครื่องวิเคราะห์และแยกสารโดยใช้ความดันสูง (HPLC System: Shimadzu, Japan) ประกอบด้วย degasser: DGU-14 A, Pump: LC-10AD VP, system controller: SCL-10A VP, UV-Vis detector: SPD-10A VP และ auto-injector: SIL-10 AD VP เครื่อง pH meter (MP 220, Mettler Toledo, USA) และ incubator (Heraeus B 6420, Germany)

วิธีการทดลอง

สูตรตำรับยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ประกอบด้วย 0.2% morphine sulfate, 50% glycerin, 22.5% syrup USP, 12.5% sorbital solution, 0.1% EDTA, 1% paraben concentrate, 1.5% sodium chloride, 5% 0.05M sodium citrate buffer, 0.8% strawberry flavor และ 1% Camoise เตรียมโดยการละลาย morphine sulfate ในน้ำและเติม สารละลาย EDTA ในน้ำลงไป ผสมให้เข้ากัน จากนั้นเติม glycerin, syrup USP, sorbitol solution ตามลำดับ ผสมให้เข้ากัน เติมสารกันเสีย และปรับ pH ของสารละลายด้วย สารละลายผสมของ 0.05M sodium citrate และ sodium chloride เติมสารแต่งกลิ่นและสารแต่งสี ผสมให้เข้ากัน และปรับปริมาตรให้ครบด้วยน้ำ

ทดสอบความคงตัวโดยเก็บยาที่อุณหภูมิ $4\pm1^{\circ}\text{C}$, $28\pm1^{\circ}\text{C}$, $37\pm1^{\circ}\text{C}$ และ $45\pm1^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 10 เดือน โดยทดสอบใน 2 รุ่นผลิต สุ่มตัวอย่างที่เวลาต่าง ๆ จำนวน 3 ขวดในแต่ละรุ่นการผลิต มีการทดสอบ ดังนี้

1) การทดสอบทางกายภาพ เป็นการสังเกต การเปลี่ยนแปลงคุณลักษณะทางกายภาพเช่น สี กลิ่น การเกิดตะกอนและวัดความเป็นกรดต่างของยาน้ำเชื่อม morphine sulfate เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ และเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ $4\pm1^{\circ}\text{C}$, $28\pm1^{\circ}\text{C}$, $37\pm1^{\circ}\text{C}$ และ $45\pm1^{\circ}\text{C}$ ที่เวลา 7, 14, 30, 60, 120 และ 300 วัน แล้วเปรียบเทียบ สี กลิ่น การเกิดตะกอน และความเป็นกรดต่างที่เวลาต่าง ๆ

2) การทดสอบความคงตัวทางเคมี โดยวิเคราะห์หาปริมาณยาเมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ และเมื่อเก็บไว้นาน 7, 14, 30, 60, 120 และ 300 วัน ที่อุณหภูมิต่าง ๆ วิเคราะห์หาปริมาณยาที่เหลือโดยวิธี HPLC

(Preechagoon et al., 2005) ซึ่งมีสภาวะของการวิเคราะห์ ดังนี้

- column: C₁₈ reversed phase column (4.6 x 150 mm, SymmetryTM 5- μm , Water, USA)
- mobile phase: sodium 1-heptanesulfonate monohydrate : methanol : water : glacial acetic acid (0.79 g : 300 ml : 700 ml : 10 ml)
- flow rate 1 ml/min
- UV detector ที่ความยาวคลื่น 240 nm
- injection volume 20 μl

การเตรียม mobile phase ซัง sodium 1-heptanesulfonate monohydrate จำนวน 0.79 g ละลายด้วย methanol 300 ml ในตู้ดูดควัน ค่อย ๆ เติม double distilled water 700 ml ช้า ๆ เติม glacial acetic acid 10 ml จากนั้นปรับ pH ของ mobile phase ให้ได้ 4 ด้วย 0.1 N NaOH แล้วกรองสารละลายของ mobile phase ด้วยกระดาษกรองชนิด nylon ขนาดรูเปิด 0.45 μm (National Scientific, USA) นำไป degassed นาน 30 นาที ก่อนใช้

การเตรียมสารละลายมาตรฐานของ morphine sulfate เตรียมทุกครั้งที่ทำการวิเคราะห์สารตัวอย่าง เตรียม morphine sulfate stock solution โดยซัง morphine sulfate อย่างแม่นยำ 1 g ลงใน volumetric flask ขนาด 10 ml ละลายและปรับปริมาตรจนครบ 10 ml ด้วย mobile phase ปิเปิด stock solution ปริมาตร 10, 20, 30, 40 และ 50 μl ใน volumetric flask ขนาด 10 ml ปรับปริมาตรด้วย mobile phase เพื่อเตรียมสารละลายมาตรฐานให้ได้ความเข้มข้น 100, 200, 300, 400 และ 500 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ กราฟมาตรฐานเป็นการพลอตระหว่างความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$) ของสารละลายมาตรฐาน morphine sulfate (แกน x) และ peak area (แกน y) สร้างสมการเส้นตรงของกราฟมาตรฐาน $y = ax + b$ โดยที่ x = ความเข้มข้นของยา morphine sulfate ในสารละลายตัวอย่าง ($\mu\text{g/ml}$), y = peak area ของสารละลายตัวอย่าง, a = slope ของเส้นกราฟสารละลายมาตรฐาน และ b = y-intercept ของเส้นกราฟสารละลายมาตรฐาน และหาค่า r^2 ซึ่งอยู่ในช่วง 0.9990-0.9995

การเตรียมตัวอย่าง morphine sulfate และการคำนวณหาปริมาณยาในตัวอย่าง สุ่มตัวอย่างยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ที่เก็บที่เวลาและอุณหภูมิต่างๆ มา Batch ละ 3 ขวด ปีเปิดมาในปริมาตร 150 μ l แล้วปรับปริมาตรด้วย mobile phase ให้ครบ 1000 μ l วิเคราะห์หาปริมาณยา morphine sulfate โดยวิธี HPLC ตามสภาวะข้างต้นแล้วคำนวณหาปริมาณยา morphine sulfate จากสมการเส้นตรงของกราฟมาตรฐาน

ผลการทดลองและวิจารณ์ผล

ผลการทดสอบคุณลักษณะทางกายภาพของยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ทั้ง 2 รุ่นการผลิต พบว่าสีและกลิ่นของยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ $4\pm 1^{\circ}\text{C}$, $28\pm 1^{\circ}\text{C}$, $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ และ $45\pm 1^{\circ}\text{C}$ นาน 10 เดือนเมื่อเทียบกับตำรับที่เตรียมเสร็จใหม่ ๆ โดยยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ยังคงมีสีชมพูอ่อน กลิ่นสตรอบอรี่ และไม่มีตะกอนเกิดขึ้น และจากกราฟรูปที่ 1 พบว่า pH ของยาน้ำเชื่อม morphine sulfate เมื่อผลิตใหม่ ๆ ทั้ง 2 รุ่นการผลิตมีค่าใกล้เคียงกัน คือมีค่าประมาณ 4.2 ในสูตรตำรับมี sodium citrate ช่วยควบคุม pH ให้อยู่ในช่วง 3-5 ซึ่งเป็นช่วง pH ที่ morphine มีความคงตัวมากที่สุด (Connors et al., 1986) และตั้งแต่เดือนที่ 1 ถึง 10 pH ของตำรับมีแนวโน้มสูงขึ้นทั้ง 3 อุณหภูมิ โดยมีค่าประมาณ 4.7-5.1 เนื่องจาก morphine sulfate เกิดการสลายตัวโดยปฏิกิริยาออกซิเดชัน ซึ่งสารสลายตัวที่ได้ทำให้ pH ของตำรับมีค่าสูงขึ้น (Vermeire and Remon, 1999) อย่างไรก็ตามในตำรับ morphine sulfate injection USP (USP, 2006) กำหนดให้มี pH ของสารละลายอยู่ในช่วง 2.5-6.5 ดังนั้น pH ของตำรับยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ที่สูงขึ้นในระยะเวลา 10 เดือนที่ทำการทดลองนี้ อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้โดยไม่ผลต่อความคงตัวของตัวยา

เมื่อวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาน้ำ morphine sulfate พบว่ามีปริมาณยาเริ่มต้น 96-104 % เมื่อเก็บที่อุณหภูมิทั้ง 4 อุณหภูมิ แล้ววิเคราะห์หาปริมาณตัวยาคงเหลือที่เวลาต่าง ๆ พบว่าทั้ง 2 รุ่นการผลิตมีปริมาณตัวยายู่ในช่วง 93-110 % ซึ่งมีปริมาณตัวยาน้ำ morphine sulfate คงเหลือมากกว่า 90% ดังแสดงในรูปที่ 2 อย่างไรก็ตามเมื่อเก็บยาไว้นานขึ้น วิเคราะห์หาปริมาณตัวยา

คงเหลือได้เกิน 100 % มีความเป็นไปได้ว่าเพราะอาจมีสาเหตุจากการระเหยของน้ำเมื่อเก็บยาไว้ที่อุณหภูมิสูง เช่นที่อุณหภูมิ 37°C และ 45°C ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองของ Tho Nguyen-Xuan และคณะ (2006) ซึ่งวิเคราะห์หาปริมาณยาในตำรับ morphine sulfate solution ที่บรรจุในถุง polypropylene และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 และ 40°C นาน 3 เดือนขึ้นไป พบว่ามีปริมาณยาคงเหลือเกิน 100 %

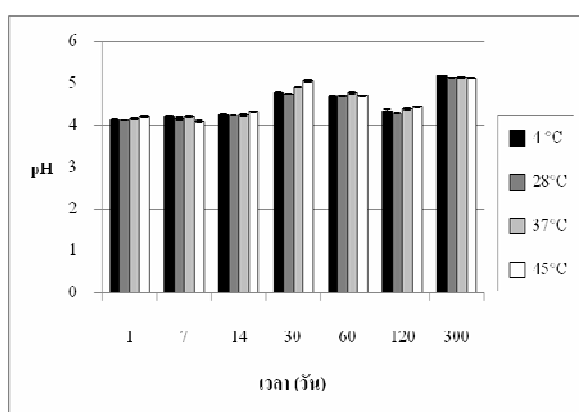
จากแนวทางการทดสอบความคงสภาพของยาและผลิตภัณฑ์ ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (โรจนา โกวิทวัฒนพงศ์และคณะ, 2547) ได้กำหนดสภาวะทดสอบยาแบบทั่วไปสำหรับการทดสอบในระยะเร่งคือที่อุณหภูมิ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ $75\pm 5\%$ โดยมีช่วงเวลาในการทดสอบ 6 เดือน หรือที่อุณหภูมิ $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ $75\pm 5\%$ มีช่วงเวลาในการทดสอบ 4 เดือน ส่วนการทดสอบในระยะยาวทดสอบที่อุณหภูมิ $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ $75\pm 5\%$ โดยมีช่วงเวลาในการทดสอบ 6 เดือน ถ้าตัวยามีความคงสภาพดีและไม่พบการเปลี่ยนแปลงลักษณะสำคัญต่าง ๆ ตำรับยาจะมีอายุการใช้ยาชั่วคราว 24 เดือน ในการทดลองนี้ได้ทดสอบที่อุณหภูมิ $4\pm 1^{\circ}\text{C}$, $28\pm 1^{\circ}\text{C}$, $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ และ $45\pm 1^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ 70% RH เป็นเวลา 10 เดือน ซึ่งครอบคลุมอุณหภูมิเฉลี่ยของประเทศไทยที่มีค่าประมาณ $30\pm 1^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ 70% (จุไรรัตน์ รักษาทินและคณะ, 2534) พบว่ายาทั้ง 2 รุ่นการผลิตยังคงมีลักษณะทางกายภาพเช่นสี กลิ่นไม่เปลี่ยนแปลง ไม่เกิดตะกอนและความเป็นกรดต่างอยู่ในช่วงที่กำหนดและมีปริมาณยาคงเหลือมากกว่า 90% ทำให้พอสรุปได้ว่าตำรับยาน้ำเชื่อม morphine sulfate มีความคงตัวทางกายภาพและเคมี แม้ว่าจะเก็บยาที่อุณหภูมิห้อง (ในการทดลองนี้คือที่อุณหภูมิ $28\pm 1^{\circ}\text{C}$) หรือที่อุณหภูมิสูงกว่าอุณหภูมิห้อง ($37\pm 1^{\circ}\text{C}$ และ $45\pm 1^{\circ}\text{C}$) เนื่องจากมีคุณลักษณะทางกายภาพและทางเคมีที่ไม่แตกต่างจากการเก็บยาที่อุณหภูมิ 4°C ดังนั้นในกรณีที่โรงพยาบาลเก็บยาที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งมีอุณหภูมิประมาณ 30°C โดยไม่ได้เก็บในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิ ตำรับยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ยังคงมีความคงตัวทางเคมีและกายภาพ นอกจากนี้ผลการทดลองทำให้ได้ข้อมูลใน

การกำหนดสภาวะการขนส่งยา โดยสามารถขนส่งยาได้ตามสภาวะปกติไม่จำเป็นต้องเก็บยาในที่เย็นขณะขนส่ง

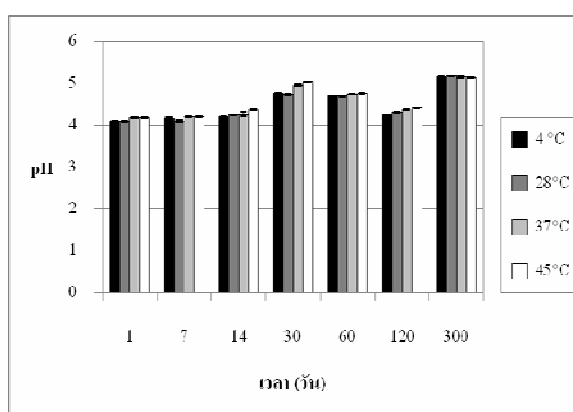
สรุปผลการทดลอง

ตำรับยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ที่ผลิตโดยฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ มีความคงตัวทั้งทางเคมีและกายภาพ เมื่อเก็บยาในตู้เย็น (อุณหภูมิ 45°C) ที่อุณหภูมิห้อง หรืออุณหภูมิไม่เกิน 45°C ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาสามารถนำไปใช้ในการ

กำหนดอายุการใช้ยาของตำรับต่อไป จากข้อมูลที่ได้ตำรับยาที่ผลิตน่าจะมีอายุการใช้ยานานกว่า 12 เดือน ซึ่งทางโรงพยาบาลได้กำหนดอายุการใช้ยาอย่างคร่าว ๆ ประมาณ 12 เดือนหลังการผลิต อย่างไรก็ตามตำรับยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ควรทดสอบความคงตัวทางจุลชีววิทยาและทดสอบประสิทธิภาพของสารกันเสียด้วย เพื่อดูประสิทธิภาพในการป้องกันเชื้อปนเปื้อนตลอดอายุการใช้

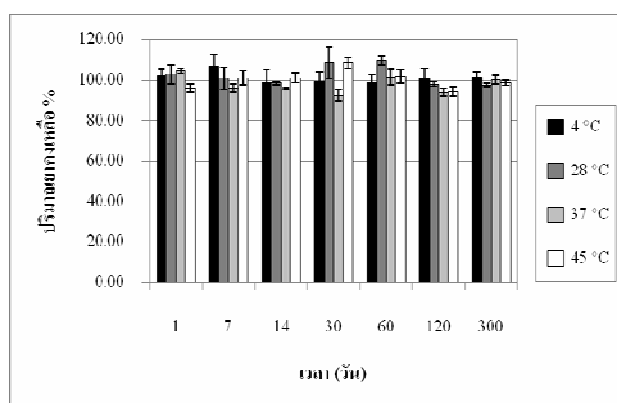


Batch I

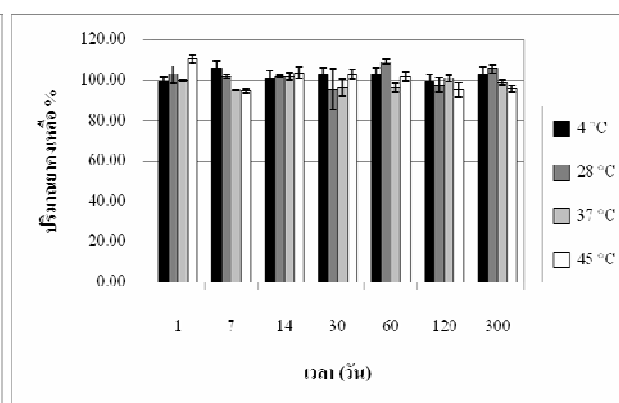


Batch II

รูปที่ 1 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลง pH ของตำรับยา morphine syrup เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 4, 28, 37 และ 45°C เป็นเวลา 10 เดือน



Batch I



Batch II

รูปที่ 2 กราฟแสดงปริมาณ morphine คงเหลือ เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 4, 28, 37 และ 45°C เป็นเวลา 10 เดือน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จ. อุบลราชธานี ที่อนุเคราะห์การผลิตยาน้ำเชื่อม morphine sulfate ที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ ขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ เครื่องมือและอุปกรณ์ในการดำเนินการทดลอง และขอขอบคุณนักศึกษาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ได้แก่ นศก. สุรวิทย์ ดวงจิตต์ นศก. สิทธิพร พรพุทธิชัย และ นศก. รัฐสภา ครองชัยกมล ที่ช่วยเหลืองานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. 1986. Chemical stability of pharmaceuticals: A Handbook for pharmacists, Wiley-Interscience, New York, pp. 604-611.
- Nguyen-Xuan T, Griffiths W., et al. 2006. Stability of morphine sulfate in polypropylene infusion bags for use in patient-controlled analgesia pumps for postoperative pain management. *In J Pharm Compounding* 10(1): 69-73.
- Preechagoon D, Sumyai V. et al. 2005. Formulation development and stability testing of oral morphine solution utilizing preformulation approach. *J Pharm Pharmaceut Sci* 8(2): 362-369.
- The United States Pharmacopeia 29 and National Formulary NF 24. 2006. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, pp. 1460-1461.
- Vermeire A, Remon JP. 1999. Stability and compatibility of morphine. *Int J Pharm* 187: 17-51.
- WHO. 1996. Cancer pain relief: a guide to opioid availability from <http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/cprguid.htm>.

- จุไรรัตน์ รักวาทินและเมตตา ตริบำรุง. 2534. แนวทางปฏิบัติการศึกษาความคงตัว. ใน: ศูนย์บริการเทคโนโลยีเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, การศึกษาความคงตัวของเภสัชภัณฑ์ หน้า 135-143.
- โรจนา โกวิทพัฒน์พงศ์ และเยาวลักษณ์ วรรณะพิศิษฐ์. 2547. แนวทางการทดสอบความคงสภาพของยาและผลิตภัณฑ์ยา, กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข.