

การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดด้วยไฮเปอร์ฟอร์مانซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี

Stability Study of Non Preservative Dexamethazone Eye Drop Extemporaneous Preparations by High Performance Liquid Chromatography

รัชนี วัฒนเรืองรอง, ดรุณี ขจรเดชะ, สุทธิศักดิ์ งามวชิราพร
สถาบันราชประชาสมาสัย

Rachanee Watanaroungrong, Darunee Khajondecha, Sutthisak Ngamwachiraporn
Rajprachasamasai Institute

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทราบถึงความคงสภาพทางกายภาพ, ชีวภาพและเคมีของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด เมื่อจัดเก็บในอุณหภูมิต่างกัน ทำการศึกษาแบบวิจัยกึ่งทดลอง (Quasi-Experimental Research) โดยแบ่งผลิตภัณฑ์ 30 ขวดเป็น 2 กลุ่ม แยกเก็บในตู้เย็น (2-8°C) และอุณหภูมิห้องปกติ ติดตามลักษณะทางกายภาพ, ความเป็นกรด-ด่าง, ความปราศจากเชื้อในวันที่ 0, 7, 14, 21, 30 และวิเคราะห์ปริมาณตัวยา Dexamethazone ด้วยวิธี HPLC ในวันที่ 0, 14, 21, 30 ผลการศึกษาพบว่าผลิตภัณฑ์ที่เก็บในตู้เย็น (2-8°C) และอุณหภูมิห้อง ($\bar{X}$ 31.5±2.1°C) ยังคงเป็นสารละลายใส ไม่มีตะกอน ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น เช่นเดิมจนถึงระยะเวลา 30 วันนับจากวันผลิต ค่า pH ทั้งหมดที่วัดได้ในวันที่ 0, 7, 14, 21 และ 30 อยู่ในช่วงมาตรฐานตำรับยาตากกลุ่มที่เก็บในตู้เย็น (2-8°C) มีค่าเฉลี่ย 7.18±0.05, 7.18±0.80, 7.27±0.08, 7.32±0.08, 7.21±0.05 ตามลำดับและกลุ่มที่เก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{X}$ 31.5±2.1°C) มีค่าเฉลี่ย 7.28±0.02, 7.43±0.49, 7.28±0.11, 7.37±0.09, 7.38±0.10 ตามลำดับ โดยในวันที่ 30 ค่าเฉลี่ย pH มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.007) และจากการสุ่มชักตัวอย่างเพื่อส่งเพาะเชื้อแบคทีเรียในวันที่ 0, 7, 14, 21, 30 ไม่พบการเติบโตของเชื้อในทั้งสองกลุ่มผลิตภัณฑ์ที่จัดเก็บที่อุณหภูมิต่างกัน สำหรับการวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC พบว่าผลิตภัณฑ์ที่เก็บในตู้เย็น (2-8°C) มีปริมาณตัวยาผ่านมาตรฐานที่ 90.0-115.0 % Labeled amount ทุกขวดในวันที่ 0, 14, 21, 30 ค่าเฉลี่ย % Label amount ของตัวยา Dexamethazone คือ 104.00±3.61, 101.67±1.15, 102±1.73, 103±7.00 ตามลำดับ ส่วนที่จัดเก็บอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{X}$ 31.5±2.1°C)

มีปริมาณตัวยาผ่านมาตรฐานทุกขวดเฉพาะในวันที่ 0,14 และ 21 ค่าเฉลี่ย % Label amount ของตัวยา Dexamethazone คือ $104. \pm 4.73$, 105.00 ± 5.57 , 99.33 ± 0.58 ตามลำดับ สำหรับในวันที่ 30 ผลิตรภัณฑ์มีปริมาณตัวยาดำกว่ามาตรฐานจำนวน 1 ขวด จึงไม่ผ่านเกณฑ์ยอมรับการสัมผัสตัวอย่างสรุปได้ว่าผลิตรภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดที่จัดเก็บในตู้เย็น ($2-8^{\circ}\text{C}$) มีความคงสภาพทางกายภาพชีวภาพและทางเคมีในเวลา 30 วัน ส่วนที่จัดเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$) มีความคงสภาพทางกายภาพ ชีวภาพ ในเวลา 30 วัน แต่มีความคงสภาพด้านเคมีเพียง 21 วัน ผลิตรภัณฑ์จึงมีระยะเวลาการใช้งาน (Beyond-Use Date, BUD) 30 วันเมื่อเก็บในตู้เย็น ($2-8^{\circ}\text{C}$) และ 21 วันเมื่อเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$) และควรศึกษาต่อไปถึงความคงสภาพด้านความปราศจากเชื้อของผลิตรภัณฑ์ในสภาวะแวดล้อมจริงเมื่อผู้ป่วยนำยากลับไปใช้เองที่บ้าน

คำสำคัญ : ยาเตรียมเฉพาะราย, ยาหยอดตาเด็กชาเมทาโซน, ความคงสภาพ, ไฮเปอร์ฟอร์มานซิลลิด|โครมาโตกราฟี

Abstract

Extemporaneous dexamethazone eye drop, preservative-free formula is necessary for patients with contraindications to use preservatives. The objective of this study is to determine the physical, biological and chemical stability of products when stored at different temperatures. Conducting a Quasi-experimental Research, by dividing thirty ophthalmic solutions keep in refrigerator ($2-8^{\circ}\text{C}$) and normal room temperature. Then observed for physical characteristics, acidity and sterility on day 0, 7, 14, 21, 30. Study quantity of Dexamethazone by HPLC method on day 0,14,21,30The result found that the products stored in the refrigerator ($2-8^{\circ}\text{C}$) and normal room temperature ($\bar{X}$ $31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$) remained as clear solution, free of sediment, colorless, odorless for 30 days, the average pH on days 0, 7, 14, 21 and 30 of the products stored in the refrigerator ($2-8^{\circ}\text{C}$) and normal room temperature ($\bar{X}$ $31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$) are 7.18 ± 0.05 , 7.18 ± 0.80 , 7.27 ± 0.08 , 7.32 ± 0.08 , 7.21 ± 0.05 and 7.28 ± 0.02 , 7.43 ± 0.49 , 7.28 ± 0.11 , 7.37 ± 0.09 , 7.38 ± 0.10 respectively with a statistically significant differences on day 30 (p-value = 0.007). From sampling inspection method the randomized culture samples was found no growth on 0, 7, 14, 21 and 30 days in both groups. Quantitative analysis of Dexamethazone by HPLC showed that the products kept in refrigerator ($2-8^{\circ}\text{C}$) passed the standard at 90.0 - 115.0% Labeled amount during the study period. An average % Label amount in Days 0, 14, 21 and 30 are 104.00 ± 3.61 , 101.67 ± 1.15 , 102 ± 1.73 , 103 ± 7.00 respectively. When the products kept in normal room temperature ($\bar{X}$ $31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$) meet the standards on 0, 14 and 21. The average % Label amount on days 0,

14, 21 are $104. \pm 4.73, 105.00 \pm 5.57, 99.33 \pm 0.58$ respectively. But on the day 30th they have 1 ophthalmic bottle containing Dexamethazone under the standard of % Labeled amount. It can be concluded that Extemporaneous dexamethazone eye drop, preservative-free formula has physical, biological and chemical stability in 30 days when stored in the refrigerator ($2-8^{\circ}\text{C}$) and has physical, biological stability in 30 days, but chemical stability is only 21 days when stored at normal room temperature ($\bar{X} 31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$). That mean the Product has Beyond-Use Date, BUD for 30 days when stored in the refrigerator ($2-8^{\circ}\text{C}$) and 21 days when stored at normal room temperature ($\bar{X} 31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$). Study for the biological stability of products in the real environment when the patient bring to use at home is be interesting.

Keywords : Extemporaneous preparation, Dexamethazone Eye Drop, Stability, High-Performance liquid Chromatography, HPLC

บทนำ

ปัจจุบันสังคมในเขตชุมชนเมือง มักพบปัญหาสภาวะแวดล้อมที่มีผลกระทบต่อสุขภาพจากการสัมผัสเชื้อโรคฝุ่นละอองขนาดเล็ก ($\text{PM}_{2.5}$)⁽²⁾ ทำให้เกิดปัญหาในกลุ่มโรคตาอักเสบอีกทั้งการเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุก็ทำให้มีปัญหาโรคตาเพิ่มขึ้นซึ่งส่งผลต่อการทำงาน สุขภาพร่างกายและจิตใจต่อผู้ป่วยอย่างมากสำนักโรคระบาดวิทยา กรมควบคุมโรคจึงจัดให้กลุ่มโรคตาอักเสบ เป็น 1 ใน 4 กลุ่มอาการที่สำคัญที่มีผลกระทบต่อสุขภาพจากการมีปริมาณมลพิษอากาศ⁽³⁾

ยาหยอดตาประเภทสเตียรอยด์เป็นยาที่ใช้เพื่อลดการอักเสบบวมทำให้หายจากอาการคันและแดงได้เร็วขึ้น การใช้ยานี้จักษุแพทย์จะพิจารณาใช้เป็นครั้งคราวและไม่ใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เลือกใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง นอกจากนี้ยาหยอดตาประเภทสเตียรอยด์ยังใช้รักษาอาการอักเสบหลังการผ่าตัดตาหรือรักษาอาการอักเสบอย่างรุนแรงของลูกตาอีกด้วย^(4,5)

โดยที่ Dexamethazone Eye Drop เป็นยาหยอดตาสเตียรอยด์ที่ใช้บ่อยและมีผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปจำหน่ายในท้องตลาด

ปัจจุบันยาหยอดตาในท้องตลาดแต่ละชนิดได้มีการพัฒนาให้มีประสิทธิภาพ วางจำหน่ายได้ยาวนานขึ้นโดยการเติมสารกันบูด (Preservative) เช่น Benzalkonium chloride, Thimerosal⁽⁶⁾ เป็นต้น สารกันบูดนี้มีคุณสมบัติในการยับยั้งการเจริญของจุลชีพ (Microbial contamination) และลดการย่อยสลายทางชีวภาพ (Biodegradation) ช่วยยืดอายุการใช้งานของยาหยอดตาที่เปิดใช้แล้วให้คงอยู่ในสภาวะปราศจากเชื้อ ทำให้สามารถเก็บรักษาไว้ได้นานขึ้น^(7,8) แต่อย่างไรก็ตามสารกันบูดที่ผสมในยาหยอดตาอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อกระจกตา เยื่อบุตา ทำให้เกิดเป็นแผลถลอกที่กระจกตาและการสมานแผลช้าลง ซึ่งผลข้างเคียงดังกล่าวขึ้นกับปริมาณที่ได้รับ ความถี่ในการใช้ และชนิดของสารกันบูด

สำหรับ Dexamethazone Eye Drop ก็เช่นเดียวกัน ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปในท้องตลาดได้ใช้ Sodium Bisulfite 0.1%, Phenylethyl Alcohol 0.25% และ Benzalkonium Chloride 0.02% ทำหน้าที่เป็นสารกันบูดในตำรับทำให้ไม่สามารถใช้ในผู้ป่วยบางรายที่จำเป็นต้องได้รับการหยอดยาประเภทสเตียรอยด์บ่อยๆได้ เช่น ผู้ป่วยโรคตาอักเสบจากสารเคมี ผู้ป่วยตาอักเสบจาก Steven-Johnson syndrome เป็นต้น และระบบติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาของสถาบันราชประชาสมาสัยยังพบรายงานผู้ป่วยแพ้สารกันบูดที่เป็นส่วนประกอบในตำรับยาหยอดตา Dexamethazone Eye Drop ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดในอีกด้วย สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีในท้องตลาดนี้ หน่วยงานเภสัชกรรมสถาบันราชประชาสมาสัย ได้มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยโดยการจัดเตรียมตำรับยาหยอดตาเฉพาะราย (Extemporaneous Preparation)^(9,10) ในรายการ Dexamethazone Eye Drop (0.1 mg/ml) ในสารละลาย Isotonic Balance Salt Solution, BSS สูตรปราศจากสารกันบูดขนาด 15 ml ซึ่งจะต้องเตรียมด้วยเทคนิคและกระบวนการเตรียมยาภายใต้หลักการปราศจากเชื้อ (Sterile Technique)^(11,12) เพราะหากเกิดการปนเปื้อนเชื้อโรคจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้ เช่น ทำให้เกิดแผลที่กระจกตา เกิดการติดเชื้อ เป็นต้นโดยพบว่าเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* มีโอกาสปนเปื้อนในยาหยอดตาของผู้ป่วยได้สูงถึง 35.8 % โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อการปนเปื้อนเชื้อนี้ได้หลายขั้นตอนตั้งแต่การเตรียมยา การหยอดตา ตลอดไปถึงกระบวนการเก็บรักษา^(13,14)

อย่างไรก็ตามยาเตรียมเฉพาะรายในรูปแบบต่างๆ ที่เภสัชกรโรงพยาบาลเตรียมขึ้น มักขาดข้อมูลของสูตรตำรับและความคงสภาพเพื่อใช้เป็นแนวทางการกำหนดระยะเวลาการใช้งาน (Beyond-Use Date, BUD) ที่ทำให้มั่นใจได้ว่ายาเตรียมนั้นยังคงปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาตลอดช่วงระยะเวลาเปิดใช้งาน ข้อมูลเหล่านี้มักยังคงต้องใช้การอ้างอิงจากเอกสารทางวิชาการและข้อมูลจากการผลิตของหน่วยงานอื่นๆ ซึ่งมีขั้นตอนกระบวนการผลิต เครื่องมือ อุปกรณ์ สถานที่ผลิตแตกต่างกัน ซึ่งความคงสภาพหรือความสามารถของผลิตภัณฑ์ที่จะรักษาสภาพทั้งคุณสมบัติทางกายภาพ ทางเคมี และทางชีวภาพ ให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาและการใช้งาน เมื่อเก็บในสภาพและภาชนะตามที่ระบุไว้นั้น เป็นข้อมูลที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย โดยที่คุณสมบัติทางกายภาพ เช่น สี กลิ่น ตะกอน เป็นต้น นั้นไม่ควรเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม คุณสมบัติทางเคมี เช่น ความเป็นกรด – ด่าง ต้องอยู่ในช่วงที่ไม่ทำลายตัวยาและเหมาะต่อการนำไปใช้ไม่ก่อความระคายเคือง ปริมาณตัวยาสำคัญต้องอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานเภสัชตำรับ การสูญเสียความแรงของตัวยาสำคัญไปประมาณ 10% ของปริมาณยาที่ระบุ ถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงมากที่สุดที่ยอมรับได้ ในช่วงอายุการเก็บรักษาของยานั้น และคุณสมบัติทางชีวภาพของตำรับยาจะต้องอยู่ในสภาวะปราศจากเชื้อตลอดอายุการใช้งาน โดยที่อุณหภูมิเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความคงสภาพ⁽¹⁴⁾

ดังนั้นการศึกษาให้ทราบถึงความคงสภาพทั้งในด้านกายภาพ ด้านชีวภาพ และด้านเคมีในตำรับยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone

Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดที่เตรียมโดยเทคนิค ขั้นตอน กระบวนการ เครื่องมือ บุคลากร สถานที่ ของหน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย จะทำให้ได้มาซึ่งข้อมูลที่ใช้กำหนดแนวทางเก็บรักษาและระยะเวลาการใช้งาน (Beyond-Use Date, BUD) อย่างชัดเจน เฉพาะเจาะจงกับผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะรายของสถาบันราชประชาสมาสัยก่อให้เกิดความเชื่อมั่นในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมที่ได้นี้ทั้งในส่วนของทีมสหสาขาวิชาชีพผู้ให้การดูแลรักษา และผู้ป่วยซึ่งเป็นผู้จะต้องได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางชีวภาพ และทางเคมีของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด ของสถาบันราชประชาสมาสัย

วัสดุและวิธีการ

ทำการวิจัยกึ่งทดลอง (Quasi-experimental Research) ในผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดที่เตรียมโดยใช้ Dexamethazone Sodium Phosphate ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นสารตั้งต้น (Starting Materials) ตัวยาออกฤทธิ์ (Active Pharmaceutical Ingredients) ในกระสายยา isotonic สำเร็จรูป Balance Salt Solution (BSS) ภายใต้ Laminar Airflow Hood ให้ได้เป็นยาหยอดตา Dexamethazone Eye Drop ความเข้มข้น 0.1 mg/ml ขนาด 15 ml ที่มีลักษณะใส ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น มีค่าความ pH อยู่ระหว่าง 5.5 – 7.6 มีความปราศจากเชื้อ และ

ได้มาตรฐานปริมาณยา Dexamethazone Sodium Phosphate ($C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$) ที่วัดด้วยวิธี High-Performance liquid Chromatography (HPLC) ซึ่งเป็นเทคนิคในการแยกสารละลายผสมโดยวัด response ของสารที่ต้องการผ่านเครื่องวัด detector เป็นวิธีที่มีความสะดวก แม่นยำ ถูกต้องและเป็นที่ยอมรับ⁽¹⁵⁾ โดยคำนวณปริมาณยาในรูปของค่า % Labeled Amount หรือร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่มีอยู่จริงในผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปเมื่อเทียบกับปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก ซึ่งเป็นหัวข้อหนึ่งในการควบคุมคุณภาพยาตามเภสัชตำรับที่ได้การรับรองในประกาศกระทรวงสาธารณสุข^(16,17,18) Dexamethazone Eye Drop มีค่า % Labeled Amount อยู่ระหว่าง 90.0 % – 115.0 % โดยคำนวณได้จากสมการ

$$\% \text{ Labeled Amount} = \frac{\text{ปริมาณยาที่วิเคราะห์ได้} \times 100}{\text{ปริมาณยาที่ระบุในฉลาก}}$$

สำหรับการวิเคราะห์ปริมาณตัวยา Dexamethazone ด้วยวิธี HPLC ในการวิจัยครั้งนี้ใช้ Column Phenomenex C18 250x4.6 mm, 5 micron serial no.228396-9, Mobile phase : Acetonitrile /Water (40/60), UV Detector, Wavelength 240 nm ได้ทำการทดสอบความเป็นเส้นตรง (Linearity) โดยใช้สารมาตรฐานจากยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ Dexamethazone ที่ความเข้มข้น 10, 50, 100, 150 และ 200 ppm. เพื่อให้ได้ Calibration Curve และคำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r) ในการวิจัยครั้งนี้มีค่า 0.9994 ดังแสดงในภาพที่ 1.

ระหว่างการวิจัยจะเปิดขวดยาเพื่อหยดยาขวดละ 1 หยดรวมใส่ในภาชนะสะอาดที่เตรียมไว้ที่เวลา 7.00 น., 12.00 น., 16.00 น. และ 20.00 น. ของทุกวัน เทียบเคียงกับการเปิดใช้จริงของผู้ป่วย โดยใช้เทคนิคการหยอดตาปกติคือให้ล้างมือด้วยน้ำสบู่และเช็ดมือให้แห้งก่อนเปิดขวด ศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ที่เก็บในตู้เย็นและที่เก็บในอุณหภูมิห้องปกติกลุ่มละ 15 ขวดเก็บข้อมูลเกี่ยวกับความคงสภาพทางกายภาพโดยการสังเกตกลิ่น สี ตะกอน และความเป็นกรด - ด่าง ด้วยการวัด

pH ของตัวอย่างทุกขวด ในวันที่ 0, 3, 7, 14 และ 30 และใช้วิธีตรวจสอบคุณภาพแบบชักตัวอย่าง (sampling inspection) โดยวิธีสุ่มตามมาตรฐานเลขที่ มอก. 465 เล่ม 1 - 2554⁽¹⁹⁾ ใช้ตาราง Sample Size Code Letters ที่ระดับคุณภาพที่ยอมรับ (acceptable quality limit: AQL) = 2.5 ซึ่งการศึกษารั้งนี้ต้องสุ่มชักตัวอย่าง (Sample size) จำนวน 3 ขวด ในแต่ละรอบการทดลองทั้งกลุ่มตัวอย่างที่เก็บในตู้เย็น (2-8° C) และเก็บในอุณหภูมิห้องปกติตามรายละเอียดแสดงในตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 อักษรรหัสขนาดตัวอย่าง
(ข้อ 9.1 และข้อ 9.2)

ขนาดรุ่น			ระดับการตรวจสอบพิเศษ				ระดับการตรวจสอบทั่วไป		
			S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2	ถึง	8	A	A	A	A	A	A	B
9	ถึง	15	A	A	A	A	A	B	C
16	ถึง	25	A	A	B	B	B	C	D
26	ถึง	50	A	B	B	C	C	D	E
51	ถึง	90	B	B	C	C	C	E	F
91	ถึง	150	B	B	C	D	D	F	G
151	ถึง	280	B	C	D	E	E	G	H
281	ถึง	500	B	C	D	E	F	H	J
501	ถึง	1,200	C	C	E	F	G	J	K
1,201	ถึง	3,200	C	D	E	G	H	K	L
3,201	ถึง	10,000	C	D	F	G	J	L	M
10,001	ถึง	35,000	C	D	F	H	K	M	N
35,001	ถึง	150,000	D	E	G	J	L	N	P
150,001	ถึง	500,000	D	E	G	J	M	P	Q
ตั้งแต่ 500,001 ขึ้นไป			D	E	H	K	N	Q	R

มอก. 465 เล่ม 1-2554

ตารางที่ 2 ก แผนการชักตัวอย่างเชิงเดี่ยวสำหรับการตรวจสอบแบบปกติ (ตารางหลัก)

(ข้อ 9.3 และข้อ 9.4)

อักษร ขนาด ตัวอย่าง	ขนาด ตัวอย่าง	ขีดจำกัดคุณภาพที่ยอมรับ (AQL) หรือระดับของงานที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดและความเป็นไปตามข้อกำหนดต่อ 100 ชิ้น (การตรวจสอบแบบปกติ)																											
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2															0 1													
B	3															0 1													
C	5															0 1													
D	8															0 1													
E	13															0 1													
F	20															0 1													
G	32															0 1													
H	50															0 1													
J	80															0 1													
K	125															0 1													
L	200															0 1													
M	315															0 1													
N	500															0 1													
P	800															0 1													
Q	1 250															0 1													
R	2 000															0 1													



= ใช้การชักตัวอย่างแบบแรกได้ถูกตรึง ถ้าขนาดตัวอย่างเท่ากับหรือใหญ่กว่าขนาดขั้นต่ำสำหรับการตรวจสอบทุกหน่วย



= ใช้แผนการชักตัวอย่างแบบแรกเหนือลูกศร

Ac

= เลขจำนวนที่ยอมรับ

Re

= เลขจำนวนที่ไม่ยอมรับ

100% 465 (ณ 1-2554)

ความคงสภาพทางชีวภาพทำโดยสุ่มชักตัวอย่างผลิตภัณฑ์มากลุ่มละ 3 ขวดตามแผนการชักตัวอย่าง แล้วทำการเก็บตัวอย่างยาหยอดตาในอาหารเลี้ยงเชื้อ Tryptic soy broth และ Thioglycolate broth ในวันที่ 0, 7, 14, 21 และ 30 ส่งเพาะเชื้อและติดตามดูผลที่ 3 วัน หากมีการปนเปื้อนของเชื้อจะทำการเพาะเชื้อเพิ่มเติมเพื่อระบุชนิดของเชื้อ ความคงสภาพทางเคมีทำโดยชักตัวอย่างผลิตภัณฑ์อีกกลุ่มละ 3 ขวด ส่งตรวจวัดปริมาณด้วยยา Dexamethazone Sodium Phosphate ด้วยวิธี HPLC ในวันที่ 0, 14, 21 และ 30 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่แตก เสียหาย ไม่ได้เก็บอยู่ในสภาวะที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเก็บข้อมูล หรือเกิดการปนเปื้อนในระหว่างเก็บข้อมูลจะไม่ถูกนำมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปและใช้สถิติร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุด - ต่ำสุด

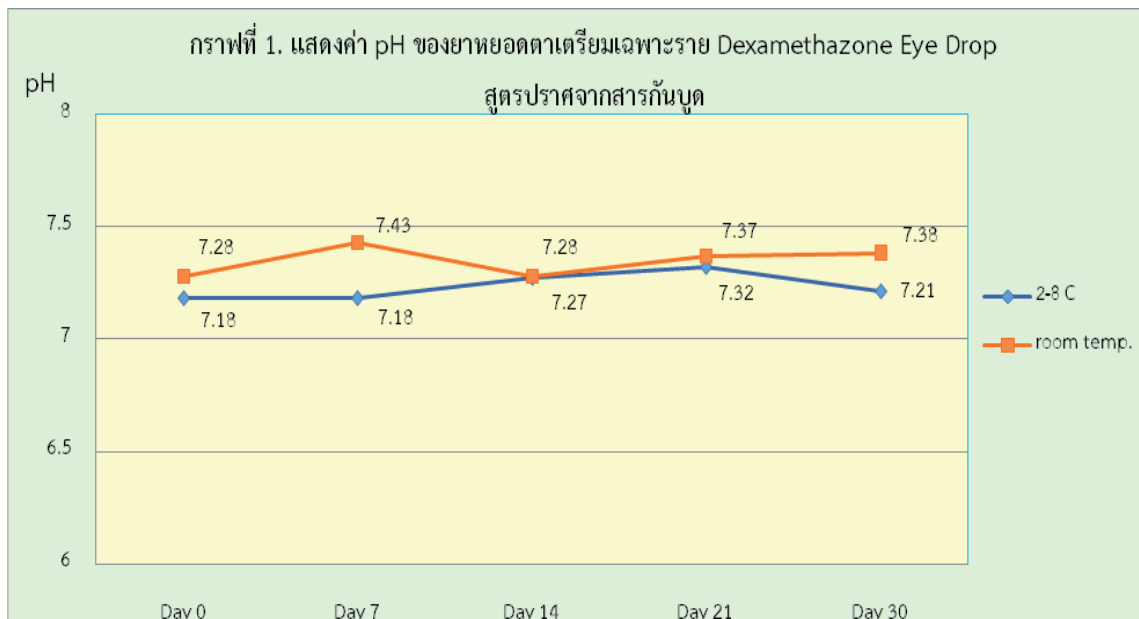
และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย สถาบันราชประชาสมาสัย ได้มีมติว่าการวิจัยนี้เป็นการวิจัยที่ไม่เกี่ยวกับมนุษย์ ตามหนังสือที่สร. 0416.2/284 ลงวันที่ 14 สิงหาคม 2562

ผลการศึกษา

หลังจากเตรียมยาหยอดตาเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดตามกระบวนการ ขั้นตอน และเทคนิคปราศจากเชื้อ ของหน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัยจำนวน 30 ขวดแล้ว การวิจัยนี้ได้ทำการแบ่งหยอดตาเป็น 2 กลุ่มจัดเก็บในอุณหภูมิที่ต่างกันกลุ่มที่ 1 จัดเก็บในตู้เย็น อุณหภูมิมาตรฐานที่ 2 - 8 °C กลุ่มที่ 2 เก็บที่อุณหภูมิห้องปกติ ซึ่งอุณหภูมิเฉลี่ยตลอดช่วงเวลาที่ทำการศึกษา 30 วัน คือ 31.5±2.1°C อุณหภูมิสูงสุด 33.7°C และต่ำสุด 28.2°C

เมื่อสังเกตลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยาหยอดตาเตรียมเฉพาะรายทั้งสองกลุ่มในวันที่ 0, 7, 14, 21 และ 30 ของการผลิต พบว่ายังคงสภาพเป็นสารละลายใส ไม่มีตะกอน ไม่มีสี และไม่มีกลิ่น เหมือนกับผลิตภัณฑ์ที่เตรียมเสร็จใหม่เมื่อทำการติดตามสภาวะความเป็นกรด-ด่างของ

ผลิตภัณฑ์ในวันที่ 0, 7, 14, 21 และ 30 นับจากวันผลิตด้วยการวัดค่า pH ทุกขวดด้วยเครื่อง pH meter พบค่าเฉลี่ย pH ของยาหยอดตาที่เก็บในตู้เย็นและที่เก็บในอุณหภูมิห้องทั่วไปยังคงอยู่ในช่วงที่เหมาะสมต่อสูตรตำรับยาตา คือ 5.5-7.6 ดังแสดงในกราฟที่ 1.



เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย pH ของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย ที่เก็บในตู้เย็นและที่เก็บในอุณหภูมิห้องทั่วไปพบว่าในวันที่ 0, 7, 14, 21 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} > 0.05$)

แต่ผลิตภัณฑ์ในวันที่ 30 มีค่าเฉลี่ย pH ของผลิตภัณฑ์ทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.007$) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย pH ของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะรายที่จัดเก็บในอุณหภูมิแตกต่างกัน

วันที่นับจากวันผลิต	ค่าเฉลี่ย pH($\pm$ SD)ของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย		p- Value
	ตู้เย็น (2-8 °C)	อุณหภูมิห้องปกติ (31.5 $\pm$ 2.1 °C)	
Day 0	7.18 ($\pm$ 0.05)	7.28 ($\pm$ 0.02)	1.934
Day 7	7.18 ($\pm$ 0.08)	7.43 ($\pm$ 0.49)	0.067
Day 14	7.27 ($\pm$ 0.08)	7.28 ($\pm$ 0.11)	0.357
Day 21	7.32($\pm$ 0.08)	7.37($\pm$ 0.09)	0.106
Day 30	7.21 $\pm$ (0.05)	7.38 $\pm$ (0.10)	0.007

การศึกษาความคงสภาพด้านชีวภาพ โดยติดตามความปราศจากเชื้อ จากผลการเพาะเชื้อแบคทีเรียที่ 3 วัน ในวันที่ 0, 3, 7, 14, 21 และ 30 พบว่าผลิตภัณฑ์ทั้งสองกลุ่ม ไม่มีรายงานตัวอย่างที่เพาะเชื้อขึ้น (acceptance number = 0)

นั่นคือผลิตภัณฑ์ทั้งสองกลุ่มอยู่ในเกณฑ์ยอมรับว่ามีความปราศจากเชื้อตลอดระยะเวลา 30 วัน นับจากวันผลิตที่ระดับคุณภาพที่ยอมรับ (AQL) = 2.5 ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการเพาะเชื้อของตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด (N = no Growth), G = Growth)*

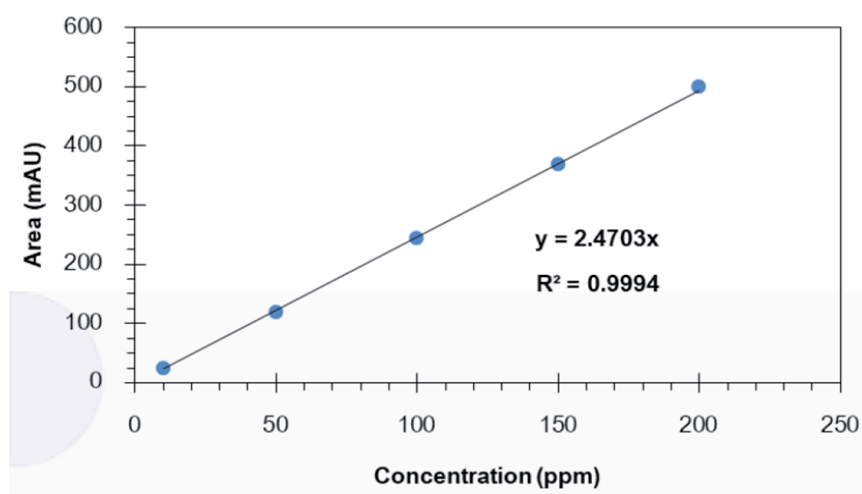
อุณหภูมิ(°C) ที่จัดเก็บ	วันที่นับจากวันผลิต				
	Day 0	Day 7	Day 14	Day 21	Day 30
2 – 8°C	N	N	N	N	N
อุณหภูมิห้องปกติ (31.5±2.1°C)	N	N	N	N	N

*ผลการเพาะเชื้อที่ 3 วันจากอุปกรณ์ที่ใช้เตรียมยา คือ ถังมือ, Syringe, พื้นที่ใน Laminar Airflow Hood โดยทำ individual sterile swab จำนวนละ 5 ตัวอย่าง ไม่พบการปนเปื้อนเชื้อระหว่างกระบวนการเตรียมยา

การติดตามปริมาณตัวยานอกฤทธิ์ Dexamethazone ของตัวอย่างจากการสุ่มชักด้วยวิธี HPLC ในการวิจัยครั้งนี้ได้ทำการทดสอบความเป็นเส้นตรง (Linearity) โดยใช้สารมาตรฐานจากยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ Dexamethazone ที่ความเข้มข้น 10, 50,

100, 150 และ 200 ppm. เพื่อให้ได้ Calibration Curve และคำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, r) ในการวิจัยครั้งนี้มีค่า 0.9994 ดังแสดงในกราฟที่ 2

กราฟที่ 2 Calibration Curve ของ Dexamethazone Standard Solution

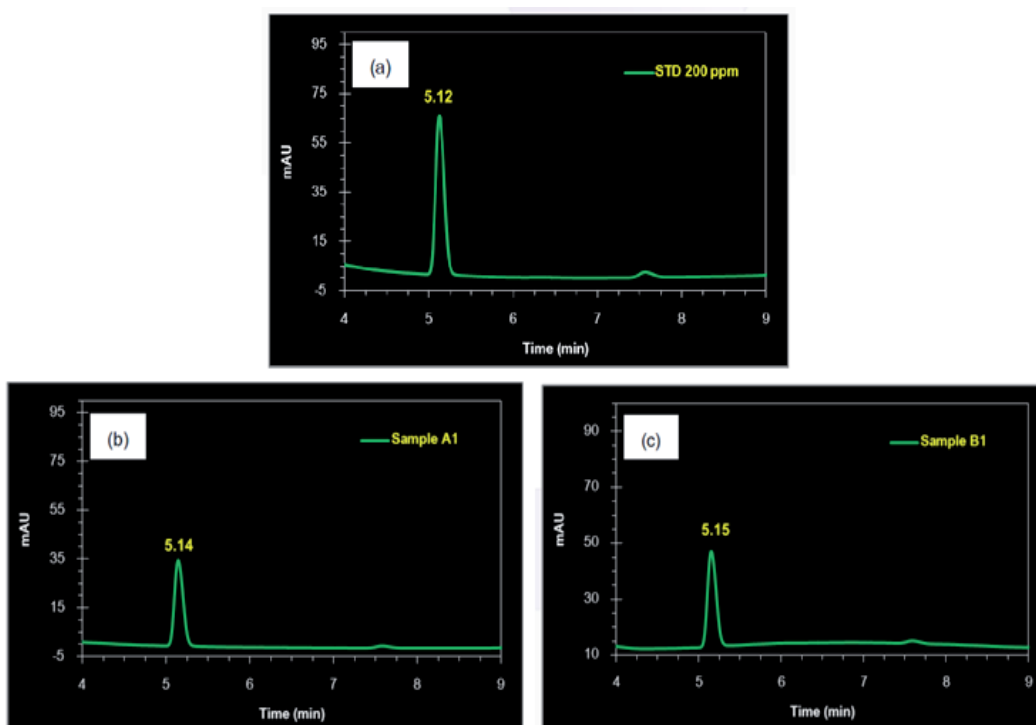


ที่มา : ผลการวิเคราะห์ที่ได้จาก INS Laboratory Integrated Solutions Thai-French Innovation Institute (8fl.), King Mongkut's University of Technology North Bangkok, Bangkok. 2019

ก่อนการทำการวิเคราะห์ด้วย HPLC ได้ทดสอบหา retention time ทุกครั้ง ดังแสดงตัวอย่างในภาพที่ 1 retention time ของสารมาตรฐาน, ตัวอย่าง

ผลิตภัณฑ์ที่อุณหภูมิ 2 – 8°C (A1) และอุณหภูมิห้องปกติ ($31.5 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$) มีค่า 5.12 นาที, 5.14 นาที และ 5.15 นาที ตามลำดับ

ภาพที่ 1 Elution chromatograms of standard solution 200 ppm (a) sample A1 (b) and sample B1 (c)



ที่มา : ผลการวิเคราะห์ที่ได้จาก INS Laboratory Integrated Solutions Thai-French Innovation Institute (8fl.), King Mongkut's University of Technology North Bangkok, Bangkok. 2019

ผลการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาออกฤทธิ์ Dexamethazone ด้วยวิธี High-Performance liquid Chromatography (HPLC) ในวันที่ 0, 14,

21 และ 30 ถูกนำมาคำนวณเป็นค่า % Label amount ดังแสดงรายละเอียดใน ตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลการตรวจวัดปริมาณตัวยาออกฤทธิ์ Dexamethazone* ด้วยวิธี HPLC ของผลิตภัณฑ์ยาหยอดตาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูด

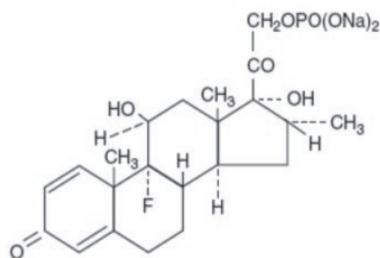
ผลิตภัณฑ์ที่จัดเก็บในตู้เย็น (2 - 8 °C)									
วันที่นับ	ขวดที่ 1		ขวดที่ 2		ขวดที่ 3		ผลตรวจ	mean ± SD	
จากวันผลิต	mg/ml	% label amount	mg/ml	% label amount	mg/ml	% label amount		mg/ml	% label amount
0	0.108	108.00	0.101	101.00	0.103	103.00	ผ่าน	0.104 ± 0.004	104.00 ± 3.61
14	0.101	101.00	0.101	101.00	0.103	103.00	ผ่าน	0.102 ± 0.001	101.67 ± 1.15
21	0.103	103.00	0.100	100.00	0.103	103.00	ผ่าน	0.102 ± 0.002	102.00 ± 1.73
30	0.103	103.00	0.096	96.00	0.110	110.00	ผ่าน	0.103 ± 0.007	103.00 ± 7.00
ผลิตภัณฑ์ที่จัดเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($\bar{x}$ 31.5 ± 2.1 °C)									
วันที่นับ	ขวดที่ 1		ขวดที่ 2		ขวดที่ 3		ผลตรวจ	mean ± SD	
จากวันผลิต	mg/ml	% label amount	mg/ml	% label amount	mg/ml	% label amount		mg/ml	% label amount
0	0.103	103.00	0.110	110.00	0.101	101.00	ผ่าน	0.105 ± 0.005	104.67 ± 4.73
14	0.104	104.00	0.111	111.00	0.100	100.00	ผ่าน	0.105 ± 0.006	105.00 ± 5.57
21	0.100	100.00	0.099	99.00	0.099	99.00	ผ่าน	0.099 ± 0.001	99.33 ± 0.58
30	0.103	103.00	0.094	94.00	0.049	49.00	ไม่ผ่าน	0.082 ± 0.029	82.00 ± 28.93
*ค่ามาตรฐาน % Label amount ของตัวยา Dexamethazone อยู่ระหว่าง 90.0 % – 115.0 %									

จากข้อมูลในตารางที่ 5 จะเห็นว่าผลิตภัณฑ์ที่เก็บในตู้เย็น (2 – 8°C) ผ่านเกณฑ์ตรวจวัดด้วยวิธีสุ่มชักตัวอย่าง โดยมีปริมาณยา Dexamethazone อยู่ในช่วงมาตรฐานคือ % Label amount อยู่ระหว่าง 90.0 % – 115.0 % ทุกขวด (acceptance number = 0) ที่ระดับคุณภาพที่ยอมรับ (AQL) = 2.5 ขณะที่ผลิตภัณฑ์ที่เก็บในอุณหภูมิห้องปกติ (31.5±2.1°C) มีปริมาณยา Dexamethazone อยู่ในช่วงมาตรฐานคือ % Label amount

อยู่ระหว่าง 90.0 – 115.0 ทุกขวด (acceptance number = 0) ที่ระดับคุณภาพที่ยอมรับ (AQL) = 2.5 เฉพาะในวันที่ 0, 14, 21 แต่ในวันที่ 30 พบผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านเกณฑ์ตรวจวัดปริมาณยาด้วยวิธีสุ่มชักตัวอย่าง เนื่องจากมีตัวอย่างผลิตภัณฑ์จำนวน 1 ขวด ที่มี % Label amount ของตัวยา Dexamethazone ต่ำกว่ามาตรฐานคือมีค่า 49.00 (rejection number = 1)

อภิปรายผล

ผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ตัวยาดังต้นจากยาฉีดทางหลอดเลือดดำตัวยาดexamethazonesodium phosphate ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีมีหมู่ฟังก์ชันเป็น esters ดังแสดงในภาพที่ 7. จึงเป็นยาที่มีกลไกการสลายตัวทางเคมีผ่านกระบวนการ hydrolysis คือโมเลกุลของน้ำทำปฏิกิริยากับอนุภาคของตัวยาด^(20,21) การตรวจสอบวันหมดอายุของยาฉีด Dexamethazone ที่นำมาใช้เตรียมผลิตภัณฑ์ที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบจึงเป็นการประกันคุณภาพอันดับแรกของกระบวนการผลิตนี้



$C_{22}H_{28}FN_2O_8P$
Mol. wt. 516.41

ภาพที่ 7 โครงสร้างทางเคมี Dexamethazone Sodium Phosphate

Dexamethasone เมื่อนำมาเตรียมเป็นตำรับยาหยอดตาควรมีค่าความเป็นกรด-ด่างหรือค่า pH เท่ากับ 7.4 และมีค่า Tonicity ใกล้เคียงกับน้ำตาเพื่อให้เวลาหยอดตาแล้วไม่รู้สึกระคายเคืองต่อดวงตา แต่การกำหนด pH ดังกล่าวในสูตรตำรับเป็นไปได้ยาก ในตำรับยาตาจึงเตรียมให้มีค่า pH อยู่ระหว่าง 5.5-7.6 ซึ่งเป็นระดับที่สามารถถูก

บัฟเฟอร์ด้วยน้ำตาให้ค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ใน pH 7.4 ได้⁽²²⁾

เนื่องจากค่า pH ของสารละลาย Dexamethasone Sodium Phosphate ค่อนข้างเป็นด่างคืออยู่ระหว่าง 7.5 - 9.5 ซึ่งทำให้ผู้ป่วยรู้สึกระคายเคืองตาได้หากใช้ Sterile Water For Injection เป็นกระสายยา ตำรับยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดในการวิจัยครั้งนี้จึงใช้สารละลาย Isotonic คือ Balance Salt Solution (BSS) ซึ่งประกอบด้วย sodium chloride 0.64%, potassium chloride 0.075%, calcium chloride 0.048%, magnesium chloride 0.03%, sodium acetate 0.39%, sodium citrate 0.17%, sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (to adjust pH), and water for injection เป็นกระสายยา ช่วยให้ได้สูตรตำรับให้มีค่า pH อยู่ระหว่าง 5.5 - 7.6 ได้ และเป็นที่น่าสนใจว่าในสูตรตำรับที่ใช้ NSS หรือ Lactate Ringer's Solution ซึ่งไม่มีปัญหาเรื่อง Incompatibility⁽²³⁾ กับตัวยามาเป็นกระสายยาแทน BSS จะสามารถตั้งตำรับให้คงสภาพได้ในต้นทุนที่ต่ำลงหรือไม่

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ทั้งสองกลุ่มยังคงสภาพทางกายภาพได้ตลอดระยะเวลา 30 วัน เป็นไปในทางเดียวกับความคงสภาพทางชีวภาพที่ผลิตภัณฑ์ทั้งสองกลุ่มคงความปราศจากเชื้อได้ตลอดระยะเวลา 30 วัน เช่นกัน ซึ่งค่าเฉลี่ย pH ในกลุ่มที่เก็บในตู้เย็น (2 - 8°C) มีต่ำกว่ากลุ่มที่เก็บในอุณหภูมิห้อง ($31.5 \pm 2.1^\circ\text{C}$) เล็กน้อย น่าจะเป็นผลจากอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ที่ต่ำกว่าในขณะทำการวัดและค่าเฉลี่ย pH

ในวันที่ 30 ของทั้งสองกลุ่มผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.007$) นั้น น่าจะเป็นผลจากการเสื่อมสภาพทางเคมีของตัวยา Dexamethasone เนื่องจากพบว่าผลิตภัณฑ์ที่เก็บในอุณหภูมิห้อง ($31.5 \pm 2.1^\circ\text{C}$) ไม่ผ่านเกณฑ์ตรวจสอบปริมาณยาออกฤทธิ์ด้วยวิธีการสุ่มชักตัวอย่าง ในวันที่ 30

การศึกษาในครั้งนี้สามารถทำให้ทราบถึงความคงสภาพครบทั้ง 3 ประเด็น คือ ความคงสภาพทางกายภาพด้วยการสังเกตสี กลิ่น ตะกอน ความเป็นกรด - ด่าง, ความคงสภาพทางชีวภาพด้วยการเพาะเชื้อ และความคงสภาพทางเคมีด้วยการวิเคราะห์ปริมาณยาด้วยวิธีที่แม่นยำ และน่าเชื่อถือที่สุดคือ High-Performance liquid Chromatography (HPLC) ซึ่งมักเป็นข้อจำกัดของการวิจัยเนื่องจากปัจจัยด้านงบประมาณ เครื่องมือ และระยะเวลา อย่างไรก็ตามหากตัวยาสำคัญที่ต้องการวิเคราะห์มีเพียงชนิดเดียว ไม่มีสารอื่นๆปะปน อาจเลือกใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี UV-Visible Spectrophotometer ซึ่งใช้งบประมาณและเวลาน้อยกว่า ดังเช่นการศึกษาของ อีรชาติ ชีวาศิตยกุล และคณะ⁽²⁴⁾ ทั้งนี้เพื่อให้สามารถศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนมากขึ้นได้

สรุป

การศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดที่จัดเก็บในตู้เย็น ($2-8^\circ\text{C}$) มีความคงสภาพทางกายภาพ ชีวภาพ และทางเคมี ในระยะเวลา 30 วัน คือยังคงความเป็นสารละลาย

ใส ไม่มีตะกอน ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น, ภาวะความเป็นกรด - ด่างที่ค่าเฉลี่ย pH อยู่ในช่วงมาตรฐานตำรับยา ต่ำระหว่าง 5.5-7.6, คงความปราศจากเชื้อ และมีปริมาณตัวยา Dexamethazone ที่วัดด้วยวิธี HPLC มีค่า % Labeled Amount อยู่ระหว่าง 90.0 %-115.0 % ส่วนผลิตภัณฑ์ที่จัดเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($31.5 \pm 2.1^\circ\text{C}$) แม้จะมีความคงสภาพทางกายภาพ ชีวภาพ ในระยะเวลา 30 วัน แต่มีความคงสภาพด้านเคมีเพียง 21 วัน เนื่องจากผลิตภัณฑ์ไม่ผ่านเกณฑ์ตรวจสอบในวันที่ 30 ผลิตภัณฑ์จึงมีระยะเวลาการใช้งาน (Beyond-Use Date, BUD) 30 วันเมื่อเก็บในตู้เย็น ($2-8^\circ\text{C}$) และ 21 วันเมื่อเก็บในอุณหภูมิห้องปกติ ($31.5 \pm 2.1^\circ\text{C}$) ภายใต้กระบวนการจำลองการเปิดขวดยาทุกวัน และยังคงเป็นที่น่าสนใจในการศึกษาต่อไปถึงความคงสภาพด้านชีวภาพในสภาวะแวดล้อมจริงที่ผู้ป่วยนำยากลับไปใช้เองที่บ้านของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมเฉพาะราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดนี้

กติกกรมประกาศ

ขอขอบพระคุณท่านผู้อำนวยการสถาบันราชประชาสมาสัย และหัวหน้ากลุ่มสนับสนุนระบบบริการสุขภาพ ที่สนับสนุนให้ศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่อง ขอขอบคุณทีมงานเภสัชกรรมและผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัยครั้งนี้ทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือ สนับสนุน และเป็นกำลังใจมาโดยตลอด คุณค่าที่พึงมีจากการวิจัยในครั้งนี้ ผู้วิจัยขอมอบให้เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยของสถาบันราชประชาสมาสัยทุกท่าน

แนะนำการอ้างอิงสำหรับบทความนี้

รัชนี วัฒนเรืองรอง และคณะการศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเนพาเซราย Dexamethazone Eye Drop สูตรปราศจากสารกันบูดด้วยไฮเปอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี, วารสารสถาบันป้องกันควบคุมโรคเขตเมือง 2563;5 (1): หน้า 28-43.

Suggested Citation for this Article

Watanaroung R. and et al. Stability Study of Non Preservative Dexamethazone Eye Drop Extemporaneous Preparation by High Performance Liquid Chromatography. Institute for Urban Disease Control and Prevention Journal 2020;5 (1): page 28-43.

เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค. **สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค ประจำปี 2557**; 2014:99-101
2. วนิตา จินตาสตร. **มลพิษอากาศและการจัดการคุณภาพอากาศ**. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2551: 28-146.
3. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. **ระบบเฝ้าระวัง 5 โรค 5 มิติ**. นนทบุรี: บริษัทอีซี จำกัด; 2557.
4. American Academy of Ophthalmology. **บทสรุปเกณฑ์มาตรฐานของแนวทางปฏิบัติทั่วไป**. Thai-Summary benchmarks-2013 [internet]. 2013 [วันที่สืบค้น 24 สิงหาคม 2562]. Available from: <https://www.aao.org/Assets/480a5654-b6a2-449e-8e54-aac93498df19/635116445677530000/thai-summary-benchmarks-2013-pdf>
5. KulakarniPS. Steroids in ocular therapy. In: Kooner KS, Sharir M, editors. **Textbook of ocularpharmacology**. Philadelphia Lippincott-Raven ; 1997: 64.
6. Baum JL. **Antibiotic use in ophthalmology**. In: Duane TD, ed. Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Harper&Row; 1986 : 1-20.
7. Rajpal RK, Glaser SR. **Antiseptics and Disinfectants**. In: Kooner KS, Sharir M, editors. **Textbook of Pharmacology**. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997 : 662-3.
8. Prabhasawat P, Chotikavanich S, Leelaporn A. **Sterility of Non-Preservative Eye drops**. J Med AssocThai; 2005, 88(9): 6-10.
9. ราชบัณฑิตยสถาน. **ศัพท์เภสัชศาสตร์ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน พิมพ์ครั้งที่ 2 (แก้ไขเพิ่มเติม) พ.ศ. 2549**. กรุงเทพฯ: บริษัทด้านสุขภาพการพิมพ์ จำกัด; 2549.
10. Jackson M, Lowey A. **Handbook of Extemporaneous Preparation**. A guide to pharmaceutical compounding. London: Pharmaceutical Press; 2010: 447.
11. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. **เภสัชตำรับโรงพยาบาล พ.ศ. 2549**. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2549.
12. Perry HD, Donnenfeld ED. **Issues in the use of preservative-free topicals**. Manage Care; 2003:39-41.
13. T.Tantayakom, T.Thammikasakul, S.Thunyahan. **The sterility of hospital preparation eye drops in stored room temperature**. London: European society of cataract and refractive surgeons. 2014.[วันที่สืบค้น 2 พฤษภาคม 2562]. Available from: <http://www.escrs.org/London2014/programme/posters-details.asp?id=20539>

14. อรรวรรณ จิตรวานิช. **ความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวในรูปแบบต่างๆ (Stability of extemporaneous preparations in various dosage forms)** [internet]. [วันที่สืบค้น 24 กุมภาพันธ์ 2562]; Available from : <https://www.scribd.com/document/407067752/ความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวในรูปแบบต่างๆ>
15. United States Pharmacopeia Convention. **The United States Pharmacopeia 37 – The National formulary 32**. Washington D.C:Rockville; 2013:301-308.
16. United States Pharmacopoeia Convention. **Thirty - Ninth Revision, and The National Formulary, Thirty-Fourth Edition and Supplements**. Washington D.C:Rockville;2016.
17. British Pharmacopoeia commission. **British Pharmacopoeia** 2016; 1–5:452-656.
18. Ministry of Public Health. **Thai Pharmacopoeia and Reference substance II, Volume I, Part 1 and Supplement; 2005**.
19. กระทรวงอุตสาหกรรม. **วิธีการชักตัวอย่างเพื่อการตรวจสอบลักษณะเชิงคุณภาพ เล่ม 1 แบบแผนการชักตัวอย่างระบุ โดยขีดจำกัดคุณภาพที่ยอมรับ (AQL) เพื่อการตรวจสอบรุ่นต่อรุ่น..** มอก 465 เล่ม 1-2554; 2555:9-18,24-5.
20. United State Pharmacopoeia Convention. **The National Formulary (USP 37, NF 32)**. Washington D.C: Rockville; 2014.
21. Snape TJ, Astles AM, Davies J. **Understanding the chemical basis of drug stability and degradation**. Pharm J [internet]. [วันที่สืบค้น 19 กุมภาพันธ์ 2562]. Available from :<https://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/understanding-the-chemical-basis-of-drug-stability-and-degradation/11029512.article>
22. United State Pharmacopoeia Convention. **The National Formulary (USP32/NF27)**. United States Pharmacopeial Convention Inc; 2009.
23. Eman Ali SaeedAlghamdi, AbdulmalikYahya Al Qahtani,Mazen M. Sinjab. **ASHP Guidelines on Pharmacy-Prepared Ophthalmic Products**. Best Practices for Hospital & Health-System Pharmacy 2013-2014:114-5
24. ธีรชาติ ชีวาศัยกุล และธนุช ปัญจพรผล. **การพัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ความคงตัวด้วย UV-Visible Spectrophotometer ของยาหยอดตาเฉพาะคราว Methylprednisolone**. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2562;28(4):744-754