

การพัฒนาวิธีวิเคราะห์และการทดสอบความคงสภาพของยาน้ำแขวนตะกอนโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมได้จากยาเม็ดโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์

สมฤดี น้ำใจเพชร¹ ศศิธร ตริตระกูลกิจ¹ ศุภมาส นิลแดง¹ อิงเอก เจริญผล¹
มานิตย์ เลิศชัยพร² ลาวัลย์ ศรีพงษ์¹ จันทนา บุรณะโอสถ^{1*}

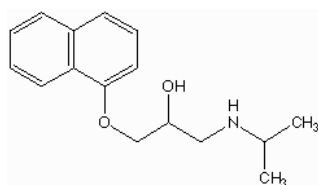
¹ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร นครปฐม

²กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ

บทคัดย่อ: พัฒนาวิธีวิเคราะห์ทางโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง เพื่อใช้วิเคราะห์หาปริมาณและศึกษาความคงสภาพของยาน้ำแขวนตะกอนโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมจากยาเม็ดโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ โดยใช้คอลัมน์ชนิดรีเวอร์สเฟส Phenomenex C18 (250 x 4.6 mm) เป็นวัฏภาคคงที่ เมทานอล : อะซิโตรไนไตรล์ : 0.2% โซเดียมลอริลซัลเฟต ใน กรดฟอสฟอริก 0.054 โมลาร์เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ ในอัตราส่วน 40 : 40 : 20 อัตราการไหล 1.1 มิลลิลิตรต่อนาที และตรวจวัดที่ความยาวคลื่น 290 นาโนเมตร การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์กับพื้นที่ใต้พีคเป็นเส้นตรงในช่วงความเข้มข้น 120 - 280 ส่วนในล้านส่วน (ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ = 0.9999) มี % recovery อยู่ในช่วงร้อยละ 105.16 – 106.14 การทดสอบความแม่นยำของวิธีในวันเดียวกัน (intra-day) และต่างวันกัน (inter-day) มีค่าร้อยละสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนเท่ากับ 0.14 และ 0.65 ตามลำดับ และนำวิธีมาศึกษาความคงสภาพของยาน้ำแขวนตะกอนโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์

คำสำคัญ: ยาน้ำแขวนตะกอนโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ โครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง การทดสอบความคงสภาพยา

บทนำ: โพรพรานอลอล (Propranolol) (สูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1) เป็นยาในกลุ่ม Beta-adrenergic blocker ซึ่งเป็นยาในบัญชี ก. ของบัญชียาหลักแห่งชาติชนิดหนึ่ง¹ โพรพรานอลอลมีฤทธิ์ทำให้หัวใจเต้นช้าลงและบีบตัวน้อยลง และสามารถลดระดับความดันโลหิตได้ในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่²



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของโพรพรานอลอล

การรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดในเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไป จะให้ยาในขนาด 1 – 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน³ ยาที่มีจำหน่ายเป็นรูปไฮโดรคลอไรด์ของโพรพรานอลอลและมีเพียงรูปแบบยาเม็ด ยาเม็ดเคลือบ และ ยาฉีดเท่านั้น ในผู้ป่วยเด็กไม่แนะนำให้ใช้รูปแบบยาฉีด จึงเป็นปัญหาในการบริหารยาสำหรับเด็กที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้ ดังนั้นโรงพยาบาลบางแห่งจึง

พัฒนาเป็นตำรับยาน้ำแขวนตะกอน (extemporaneous oral suspension) ที่เตรียมจากตำรับยาเม็ด⁴ ซึ่งเพิ่มความร่วมมือในการรับประทายาของผู้ป่วยเด็กได้ นอกจากนี้ขนาดยาโพรพรานอลอลสำหรับเด็กขึ้นกับน้ำหนักตัว⁵ รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนจึงทำให้มีความสะดวกในการแบ่งขนาดยาตามน้ำหนักตัวเด็ก

ตำรายาของสหรัฐอเมริกา⁶ และสหราชอาณาจักร⁷ ระบุวิธีการวิเคราะห์หาปริมาณยาโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ในวัตถุดิบทางยาและยาเตรียมในรูปแบบอื่นๆ เช่น ยาเม็ด และยาฉีด ด้วยเทคนิคทางโครมาโทกราฟีและอัลตราไวโอเลตสเปกโทรสโกปี แต่ไม่ระบุวิธีการวิเคราะห์หาปริมาณโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ทั้งนี้มีรายงานการศึกษาความคงสภาพของโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนโดยใช้เครื่องโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง⁸ แต่ไม่ได้อธิบายวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้

งานวิจัยนี้ได้พัฒนาวิธีวิเคราะห์ทางโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง เพื่อใช้วิเคราะห์หาปริมาณและศึกษาความคงสภาพของโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ในตำรับยาน้ำแขวนตะกอน และตรวจสอบความถูกต้องของ

*ติดต่อได้ที่ jankana@email.pharm.su.ac.th

วิธีวิเคราะห์ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา⁵ แล้วนำวิธีการวิเคราะห์ที่ได้ไปวิเคราะห์ความคงสภาพของยาน้ำแขวนตะกอนโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ เพื่อให้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับความคงสภาพของยาที่เตรียมขึ้น และนำข้อมูลไปกำหนดอายุที่เหมาะสมของยาเตรียม เพื่อเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยเด็กต่อไป

วัสดุ อุปกรณ์และวิธีการ:

ยาเม็ดโพรพราโนลอล

ยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ขนาด 10 มิลลิกรัม ขององค์การเภสัชกรรม

สารมาตรฐานและสารเคมี

สารมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (ASIAN RS) ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เมทานอล อะซีโตรไนไตรล์ (HPLC grade, Chemical Express) และสารเคมีอื่นๆ ได้แก่ กรดฟอสฟอริก โซเดียมลอริลซัลเฟตใช้ reagent grade และ น้ำกระสายยา (vehicle) สำหรับเตรียมตำรับยาแขวนตะกอนประกอบด้วยน้ำเชื่อม (Syrup BP) สารกันเสียโซเดียมเบนโซเอต (Sodium benzoate) และ กรดซิตริก (Citric acid) ปรับความเป็นกรดต่าง 3.5

เครื่องมือ

เครื่องโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง (High performance liquid chromatography, HPLC) ชนิดระบบฉีดอัตโนมัติ รุ่น Agilent 1100 series พร้อมเครื่องตรวจวัดอัลตราไวโอเลตชนิดไดโอดอาร์เรย์ และเครื่องประมวลผลโปรแกรม Chemstation software Version A.08.01 (Agilent, USA)

คอลัมน์รีเวอร์สเฟส Phenomenex C 18 ขนาด 4.6 x 250 มิลลิเมตร (ขนาดอนุภาค 5 ไมครอน) ของ Altech การัดคอลัมน์ (guard column) ขนาด 4.6 x 100 มิลลิเมตร บรรจุด้วย Spherisorb 10 ODS2

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

เตรียมสารละลายมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ละลายด้วยตัวทำละลายเคลื่อนที่ แล้วเจือจางให้ได้ความเข้มข้น 120, 160, 200, 240 และ 280 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ โดยใช้ตัวทำละลายเคลื่อนที่ปรับปริมาตร

การเตรียมยาแขวนตะกอนจากยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (วิธีตามโรงพยาบาล)

นำยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ขนาด 10 มิลลิกรัม บดให้ละเอียดในโถรง ค่อยๆ เทน้ำกระสายยาลง

ในโถรงบดผสมให้เข้ากัน เทยาที่เตรียมได้ลงในกระบอกตวงขนาด 25 มิลลิลิตร กลั้วโถรงด้วยน้ำกระสายยา เทลงบนกระบอกตวง และปรับปริมาตรด้วยน้ำกระสายยา ให้ได้ยาแขวนตะกอนความเข้มข้น 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

ปิเปตยาแขวนตะกอนที่เตรียมขึ้นอย่างถูกต้องแน่นอน 1 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลายเคลื่อนที่ จนครบ 10 มิลลิลิตร นำไปกรองผ่านกระดาษกรอง (Whatman®) และกรองผ่านแผ่นเมมเบรนขนาด 0.45 ไมครอน ก่อนนำไปฉีดวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง

การเตรียมสารละลายตัวของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์

นำสารละลายมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ stock solution ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มาละลายด้วยสภาวะเร่ง (stress conditions) โดยวิธีไฮโดรไลซิสด้วยกรด (acid hydrolysis) โดยใช้กรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 3 นอร์มอล วิธีไฮโดรไลซิสด้วยเบส (base hydrolysis) โดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ความเข้มข้น 1 นอร์มอล วิธีออกซิเดชัน (oxidation) โดยใช้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยปริมาตร และวิธีการให้ความร้อน (heat) หลังเร่งการละลายตัวเป็นเวลา 30 นาที นำสารละลายตัวอย่างไปวิเคราะห์เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน

สภาวะของเครื่องโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง

การวิเคราะห์ใช้คอลัมน์ Phenomenex C 18 ที่ต่อกับการ์ดคอลัมน์ ตัวทำละลายเคลื่อนที่ที่ใช้สารผสมระหว่างเมทานอล อะซีโตรไนไตรล์ และกรดฟอสฟอริกความเข้มข้น 0.054 โมลาร์ที่มีโซเดียมลอริลซัลเฟตผสมอยู่ร้อยละ 0.2 (น้ำหนักต่อปริมาตร) ในอัตราส่วนโดยปริมาตรเท่ากับ 40 : 40 : 20 ที่กรองผ่านแผ่นกรองไนลอน 0.45 ไมครอน และกำจัดฟองอากาศแล้ว อัตราการไหลของตัวทำละลายเคลื่อนที่เท่ากับ 1.1 มิลลิลิตรต่อนาที การฉีดสารทำโดยใช้เครื่องฉีดอัตโนมัติ ฉีดสารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่างจำนวน 20 ไมโครลิตรเข้าเครื่อง และทำการตรวจวัดด้วยไดโอดอาร์เรย์ที่เทกเตอร์ความยาวคลื่น 290 นาโนเมตร

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ความเฉพาะเจาะจง (specificity) ทำโดยวิเคราะห์สารละลายมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์เทียบกับสารละลายตัวอย่างของยาเม็ด สารละลายตัวอย่างของยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมขึ้น สารละลายตัวอย่างของน้ำ

กระสายยา และสารละลายของสารละลายตัว เพื่อดูค่ารีเทนชันใหม่ (retention time) ของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ สารละลายตัวของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ และสารที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญในสูตรตำรับยาเม็ดและยาแขวนตะกอน

ความเป็นเส้นตรงและช่วงความเข้มข้นที่ใช้ในการวิเคราะห์ (linearity and range) ทำโดยฉีดสารละลายมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ความเข้มข้น 120, 160, 200, 240 และ 280 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ โดยแต่ละความเข้มข้นฉีดซ้ำ 3 ครั้ง สร้างกราฟมาตรฐานหาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์กับพื้นที่ใต้กราฟ และคำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (R^2)

การทดสอบความถูกต้อง (accuracy) ทำโดยวิเคราะห์ยาแขวนตะกอนโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ที่เติมสารละลายมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรลงไปในปริมาตรที่แตกต่างกัน ให้มีความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐานในยาแขวนตะกอนเท่ากับ 100, 200 และ 300 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ แต่ละความเข้มข้นฉีดซ้ำ 3 ครั้ง ฉีดสารละลายตัวอย่างเข้าเครื่อง HPLC แล้วนำค่าพื้นที่ใต้พีกมาคำนวณหาปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ค่า % recovery และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (relative standard deviation หรือ % RSD)

การทดสอบความแม่นยำ (precision) ทำโดยวิเคราะห์ยาแขวนตะกอนที่เตรียมขึ้นซ้ำ 6 ครั้งภายในวันเดียวกัน

และฉีดตัวอย่างละ 3 ครั้ง เพื่อทดสอบ repeatability และทำการทดสอบ intermediate precision ด้วยการวิเคราะห์ยาแขวนตะกอนที่เตรียมขึ้น 3 วัน วันละ 6 ซ้ำ และนำค่าความเข้มข้นของสารตัวอย่างที่หาได้มาคำนวณหาค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์

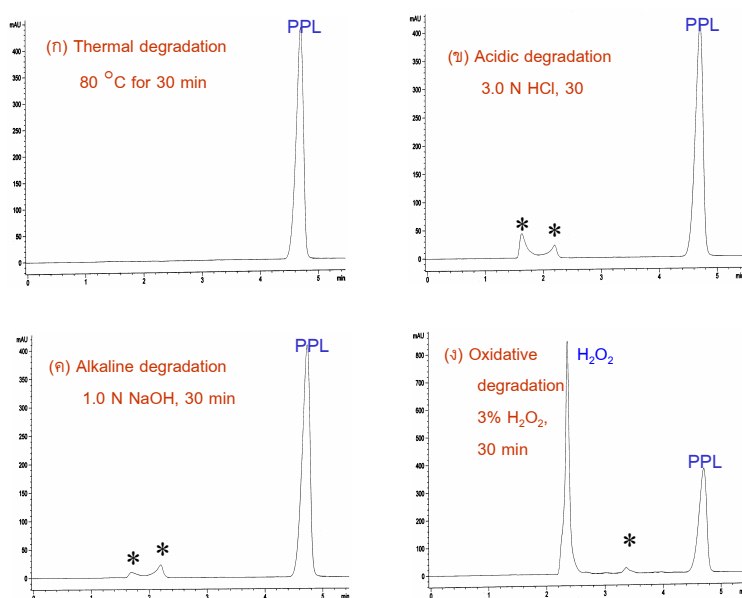
การทดสอบความคงสภาพของยาแขวนตะกอนโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์

นำยาแขวนตะกอนโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมขึ้นมาวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญหลังจากการเตรียมเสร็จ และหลังจากเก็บในตู้เย็นนาน 1 และ 3 สัปดาห์ ตามลำดับโดยวิเคราะห์ซ้ำ 2 ตัวอย่าง และฉีดตัวอย่างละ 3 ครั้ง

ผล:

การสลายตัวของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในสภาวะเร่ง

การศึกษาการสลายตัวของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในสภาวะเร่งต่างๆ และเปรียบเทียบพื้นที่ใต้พีกก่อนและหลังสภาวะเร่ง พบว่า โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์มีความคงตัวดีเมื่อให้ความร้อนและในสารละลายกรด (รูปที่ 2 (ก) และ (ข)) สลายตัวเล็กน้อย (ร้อยละ 1) ในสารละลายด่าง (รูปที่ 2 (ค)) แต่พบการสลายตัวมากถึงร้อยละ 7.5 ในปฏิกิริยาออกซิเดชัน (รูปที่ 2 (ง)) สารสลายตัวที่เกิดขึ้นสามารถแยกออกจากพีกของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ได้ดี และจากผลการทำ purity test ด้วยเครื่องตรวจวัดชนิดไดโอดอาร์เรย์ พบว่าพีกของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ปราศจากการรบกวนของสารอื่นๆ

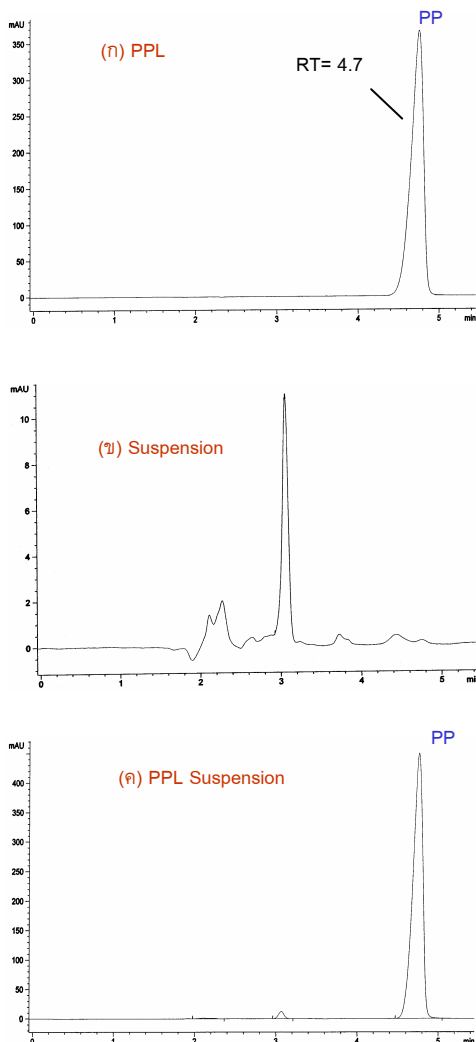


รูปที่ 2 โครมาโทแกรมของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่สลายตัวจากสภาวะเร่ง (ก) ความร้อนอุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส นาน 30 นาที (ข) ไฮโดรไลซิสด้วยกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 3 นอร์มอล นาน 30 นาที (ค) ไฮโดรไลซิสด้วยด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ความเข้มข้น 1 นอร์มอล นาน 30 นาที และ (ง) ออกซิเดชันโดยใช้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยปริมาตร (PPL คือ โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ และ * คือ สารสลายตัว)

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ความเฉพาะเจาะจงของวิธีวิเคราะห์

ได้พัฒนาวิธีโดยการปรับชนิด อัตราส่วน และอัตราการไหลของวัฏภาคเคลื่อนที่ จนได้สภาวะที่เหมาะสมตามหัวข้อ 4.5 แล้วฉีดสารละลายมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ วิเคราะห์เทียบกับสารละลายตัวอย่างจากยาเม็ด สารละลายตัวอย่างของยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมขึ้น สารละลายตัวอย่างของน้ำกระสายยา และสารละลายของสารละลายตัว พบว่า พีคของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ มี retention time เท่ากับ 4.7 นาที และสามารถแยกออกจากพีคอื่นๆได้ แสดงว่าสภาวะการวิเคราะห์ที่ใช้มีความเฉพาะเจาะจง ดังแสดงในรูปที่ 2 และ 3



รูปที่ 3 (ก) โครมาโทแกรมของสารมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ความเข้มข้น 200 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ข) โครมาโทแกรมของน้ำกระสายยาในยาแขวนตะกอน (ค) โครมาโทแกรมของยาแขวนตะกอนโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ความเข้มข้น 200 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (PPL คือ โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์)

ความเป็นเส้นตรง

ความสัมพันธ์ระหว่าง ความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์กับพื้นที่ใต้กราฟ ดังตารางที่ 1 มีลักษณะเป็นเส้นตรงตลอดช่วงความเข้มข้น 120 ถึง 280 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = 19.355x + 48.998$ เมื่อ x คือ ความเข้มข้น และ y คือ พื้นที่ใต้กราฟ และ สัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์เท่ากับ 0.9999

ความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

ความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์คำนวณจากค่า % recovery ได้ค่าร้อยละ 105.16 ถึง 106.14 และ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ร้อยละ 0.06 ถึง 0.86 ดังแสดงในตารางที่ 2 ($n = 9$) แสดงว่าวิธีวิเคราะห์นี้ให้ผลการวิเคราะห์ถูกต้องดี

ความแม่นยำของผลการวิเคราะห์

การทดสอบ repeatability ด้วยการวิเคราะห์ยาแขวนตะกอนซ้ำ 6 ครั้ง ภายในวันเดียวกันและฉีดตัวอย่างละ 3 ครั้ง พบว่าการวิเคราะห์ให้ผลความแม่นยำดี มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ร้อยละ 0.14 ($n = 6$) และการทดสอบ Intermediate precision ด้วยการวิเคราะห์ยาแขวนตะกอนที่เตรียมขึ้น 3 วัน วันละ 6 ซ้ำ คำนวณหาค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ร้อยละ 0.14 ถึง 0.92 (เฉลี่ยร้อยละ 0.65 ($n=18$))

ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์และเกณฑ์การประเมินสรุปในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 พื้นที่ใต้พีคของสารละลายมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่ความเข้มข้นต่างๆ

ความเข้มข้น (ส่วนในล้านส่วน)	ครั้งที่	พื้นที่ใต้พีค	ค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้พีค
120	1	2375.88	2373.47
	2	2369.92	
	3	2374.62	
160	1	3149.99	3136.78
	2	3132.72	
	3	3127.62	
200	1	3919.74	3920.92
	2	3921.13	
	3	3921.89	
240	1	4716.27	4712.20
	2	4715.52	
	3	4704.81	
280	1	5455.12	5456.80
	2	5464.03	
	3	5451.24	

ตารางที่ 2 ผลการทดลองการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์และเกณฑ์การประเมิน

หัวข้อที่ประเมิน	ผลการประเมิน	เกณฑ์การประเมิน
ความเฉพาะเจาะจง	ไม่มีพีกรบกวน	ไม่มีพีกรบกวน
ความถูกต้อง (%recovery) (n=9)	105.16% – 106.14%	90.00% – 107.00%
ความแม่นยำ (%RSD)		
Repeatability (n=6)	0.14 %	≤ 2%
Intermediate precision (n=18)	0.65 %	≤ 2%
Linearity (R^2)	0.9999	≥ 0.9995

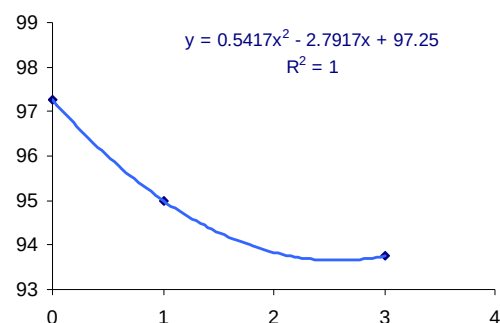
การทดสอบความคงสภาพของยาแขวนตะกอนโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์

ก่อนการเตรียมยาแขวนตะกอนโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ นำยาเม็ดมาวิเคราะห์หาปริมาณด้วยสำคัญโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ตามวิธีที่ระบุในตำรายาของสหราชอาณาจักร ปี ค.ศ. 2000 (BP 2000) พบว่ามีค่าเฉลี่ย % Label amount เท่ากับ 102.51 และผลการวิเคราะห์หาปริมาณยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในยาน้ำแขวนตะกอนหลังเตรียมเสร็จทันทีตามวิธีที่พัฒนาขึ้นมีค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 97.25 และหลังจากเก็บในตู้เย็นนาน 1 และ 3 สัปดาห์ มีค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 95.00 และ 93.75 ตามลำดับ (รูปที่ 4)

ปริมาณของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในยาน้ำแขวนตะกอนหลังเตรียมเสร็จทันที น้อยกว่า % Label amount ของยาเม็ดที่นำมาเตรียมเป็นยาแขวนตะกอนนั้น ยาที่หายไปเกิดจากขั้นตอนการเตรียมยาที่ต้องมีการใช้โกร่งและภาชนะในการเตรียมอื่นๆ ทำให้มีบางส่วนหนึ่งยังคงติดอยู่ในภาชนะที่ใช้ในการเตรียม และจากการวิเคราะห์หาปริมาณยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์หลังเตรียมนาน 1 และ 3 สัปดาห์ แสดงว่ามีการลดลงของปริมาณยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในยาน้ำแขวนตะกอน แต่อยู่ในช่วงที่เข้ามาตรฐานตามเภสัชตำรับกำหนด (ร้อยละ 92.5 ถึง 107.5)⁶ และข้อกำหนดของ Beyond-Use Date ของยาเตรียม extemporaneous preparation ชนิดที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบในสูตรตำรับที่เตรียมจากยารูปแบบของแข็ง ของตำรายาของสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 2007 (USP 2007) ที่กำหนดไว้ว่าสามารถใช้ได้นานถึง 14 วัน เมื่อเก็บในตู้เย็น¹⁰ จากการคำนวณปริมาณของยาในยาน้ำแขวนตะกอนที่ 2 สัปดาห์จากสมการ $y = 0.5417x^2 - 2.7917x + 97.25$ เมื่อ y คือ ปริมาณยาที่ระบุไว้บนฉลาก และ x คือ จำนวนสัปดาห์

พบว่าได้ค่าปริมาณยาเท่ากับร้อยละ 93.83 ซึ่งอยู่ในช่วงที่เข้ามาตรฐานตามเภสัชตำรับกำหนด

วิจารณ์: วิธีไฮเพอร์ฟอร์แมนลิดโครมาโทกราฟีสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในยาน้ำแขวนตะกอนได้ถูกพัฒนาขึ้น โดยใช้คอลัมน์ชนิดรีเวอร์สเฟส Phenomenex C18 (250 x 4.6 mm) เป็นวัฏภาคคงที่ และ เมทานอล : อะซิโตรไนไตรล์ : 0.2% โซเดียมลอริลซัลเฟตใน กรดฟอสฟอริก 0.054 โมลาร์เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ในอัตราส่วน 40 : 40 : 20 อัตราการไหล 1.1 มิลลิลิตรต่อนาที และตรวจวัดที่ความยาวคลื่น 290 นาโนเมตร ค่า retention time ของยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์เท่ากับ 4.7 นาที การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์กับพื้นที่ใต้พีคเป็นเส้นตรงในช่วงความเข้มข้น 120 - 280 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ = 0.9999) มีค่า % recovery อยู่ในช่วงร้อยละ 105.16 – 106.14 การทดสอบความแม่นยำของวิธีในวันเดียวกัน (intra-day) และระหว่างวัน (inter-day) มีค่าร้อยละสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน 0.14 และ 0.65 ตามลำดับ วิธีดังกล่าวสามารถนำมาประยุกต์ใช้เพื่อหาปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในยาน้ำแขวนตะกอนและการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาได้ โดยพบว่าสามารถใช้ยาเตรียมโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในยาน้ำแขวนตะกอนได้นานถึง 14 วัน โดยที่ยังมีปริมาณตัวยายอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานตามเภสัชตำรับ



รูปที่ 4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเวลาหลังเตรียมกับ % Label amount ของยาน้ำแขวนตะกอนโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (เมื่อ y คือ ปริมาณยาที่ระบุไว้บนฉลาก % Label amount และ x คือ เวลาเป็นจำนวนสัปดาห์)

กิตติกรรมประกาศ: ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากรที่ให้ทุนสนับสนุนสำหรับการวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง:

1. บัญชียาหลักแห่งชาติ. 2542. <http://www.fda.moph.go.th/edl/joke/ed039.htm> accessed on Jun 6, 2005.
2. Feely J. 1994. New Drugs, 3ed., BMJ Publishing Group, London, p. 94.
3. Morantz C, Torrey B. 2005. Practice Guideline Briefs [online]. <http://www.aafp.org/afp/20050301/practice.html> accessed on may 12, 2005.
4. สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี. 2548. รายการตำรับยาเตรียมสำหรับผู้ป่วยเด็กเฉพาะราย ปี พ.ศ. 2548.
5. Mc Evoy GK. 2002. AHFS Drug Information. Vol. 3. Authority of the American Society of Health System Pharmacists, Inc., USA, pp. 1709 -1715.
6. USP 28, United States Pharmacopoeia, 28th review. 2005. U. S. Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD, pp. 1845-1846.
7. BP 2004, British Pharmacopoeia. 2004. Her Majesty's Stationery Office, London, pp 2697-2698.
8. Henry DW, Repta AJ, Smith FM, White SJ. 1986. Stability of propranolol hydrochloride suspension compounded from tablets. Am J Hosp Pharm 43:1492-1495.
9. Huber L. 2002. Validation of Analytical Method in Validation and Qualification in Analytical Laboratories, Interpharm Press, Denver, pp. 107-140.
10. USP 2007 Chapter <795> Pharmaceutical Compounding-Nonsterile Preparation (U.S. Pharmacopoeial Convention, Inc. USP-Pharmacist's Pharmacopoeia. Rockville MD, U.S. Pharmacopoeial Convention, Inc., pp. 330-331.

METHOD DEVELOPMENT AND THE STABILITY TEST OF PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE SUSPENSION PREPARED FROM PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE TABLETS

Somrudee Namjaipetch¹ Sasithorn Threethrakunkit¹ Supamas Nindang¹ Eng-Eak Charoenphol¹ Manit Lertpornchai² Lawan Sriphong¹ Jankana Burana-osot^{1,*}

¹Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000

²Pharmacy Department, Queen Sirikit National Institute of Child Health, Rajvidhi Road, Bangkok, 10400

ABSTRACT: A suitable stability indicating liquid chromatographic method for determining propranolol hydrochloride in oral suspension prepared from tablet formulation was established using reversed-phase high performance liquid chromatography (HPLC); ODS Phenomenex column (250 x 4.6 mm), methanol : acetonitrile : 0.054 M phosphoric acid with 0.2%w/v sodium lauryl sulphate (40 :40 :20) as mobile phase at a flow rate of 1.1 ml/min and ultraviolet detection at 290 nm. The method was validated and found to be linear from 120 – 280 ppm ($r^2 = 0.9999$), the recovery was 105.16% – 106.14% and the relative standard deviation for intra-day and inter-day study were 0.14% and 0.65%, respectively. The method was applied to estimate the amount of propranolol hydrochloride in oral suspension for the stability study.

Keywords: propranolol hydrochloride suspension, HPLC, stability-indicating method

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: jankana@email.pharm.su.ac.th