



ชื่อบทความ/ผลงาน ความเข้ากันไม่ได้ในเภสัชภัณฑ์

(Incompatibility in pharmaceutical products)

ชื่อผู้เขียนบทความ รองศาสตราจารย์ ดร. ภญ. ประภาพร บุญมี

1. บทคัดย่อ

ความเข้ากันไม่ได้ในทางเภสัชกรรม เป็นอันตรายที่ไม่ตั้งใจให้เกิด ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ในด้านที่ไม่พึงปรารถนาหรือไม่พึงประสงค์ แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์ ซึ่งเป็นอันตรายที่เกิดภายนอกกาย และความเข้ากันไม่ได้ทางการรักษา ซึ่งเป็นอันตรายที่เกิดภายในกาย บทความนี้กล่าวถึงความเข้ากันไม่ได้ในเภสัชภัณฑ์ซึ่งเป็นอันตรายภายนอกกายที่มีโอกาสเกิดขึ้นได้ในหลายขั้นตอน ตั้งแต่การผลิต การเก็บรักษา และการบริหารยา ส่งผลให้สมบัติทางเคมีฟิสิกส์ เสถียรภาพ ชีวประสิทธิผล ประสิทธิภาพในการรักษา และความปลอดภัยของเภสัชภัณฑ์นั้นๆ เปลี่ยนแปลงไปในทางที่ไม่พึงปรารถนาหรือไม่พึงประสงค์ ดังนั้นการป้องกันการเกิดความเข้ากันไม่ได้ในเภสัชภัณฑ์จึงเป็นอีกบทบาทหนึ่งที่สำคัญของเภสัชกร

2. คำสำคัญ (Key words) ของบทความ

ความเข้ากันไม่ได้, ความไม่เข้ากัน, ยา, สารช่วยในตำรับ, เสถียรภาพ

3. บทความทางวิชาการฉบับเต็ม

3.1. วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบคำจำกัดความและประเภทของความเข้ากันไม่ได้ทางเภสัชกรรม
2. ยกตัวอย่างและคาดการณ์การเกิดความเข้ากันไม่ได้ในเภสัชภัณฑ์ต่างๆ ได้
3. อธิบายแนวทางในการป้องกันการเกิดความเข้ากันไม่ได้ในเภสัชภัณฑ์ต่างๆ ได้

3.2. เนื้อหา

บทนำ

ในทางเภสัชกรรม “ความเข้ากันไม่ได้” (incompatibility) หรืออาจเรียกเป็น “ความไม่เข้ากัน” หมายถึง อันตรกิริยาที่ไม่ตั้งใจให้เกิด (unintentional interaction) ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ในด้านที่ไม่พึงปรารถนาหรือไม่พึงประสงค์ จัดเป็นปัญหาสำคัญที่ต้องป้องกันไม่ให้เกิดขึ้น ส่วนการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากอันตรกิริยาที่ตั้งใจให้เกิด (intentional or deliberate interaction) เช่น การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (complex) ระหว่างเรซินแลกเปลี่ยนไอออน (ion-exchange resin) กับยาแล้วมีผลให้ตำรับปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ (slow release), การผสม caffeine กับ ergotamine tartrate แล้วมีผลเพิ่มการละลายของ ergotamine tartrate ซึ่งทำให้ยานี้ถูกดูดซึมได้ดีขึ้นและมีประสิทธิภาพในการรักษาไมเกรน เป็นต้น ไม่จัดเป็นความเข้ากันไม่ได้¹

ความเข้ากันไม่ได้ แบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์ (physicochemical incompatibility) และความเข้ากันไม่ได้ทางการรักษา (therapeutic incompatibility)¹ นอกจากนี้ ความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์อาจแบ่งย่อยเป็นความเข้ากันไม่ได้เชิงฟิสิกส์ (physical incompatibility) และความเข้ากันไม่ได้ทางเคมี (chemical incompatibility)^{2,3}

ความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์ เป็นอันตรกิริยาที่เกิดภายนอกกาย (*in vitro*) ระหว่างสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ในการรักษา (active pharmaceutical ingredient; API) หรือยา (drug) กับส่วนประกอบอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชภัณฑ์ ได้แก่ สารช่วยในตำรับ (excipient) และภาชนะบรรจุ (packaging) โดยอาจเกิดขึ้นในขั้นตอนการผสมสารเพื่อการผลิต (compounding or preparation) การเก็บรักษา (storage) ไปจนถึงการบริหารยา (administration) ซึ่งอันตรกิริยาระหว่างยากับยา ยากับสารช่วยในตำรับ สารช่วยในตำรับกับสารช่วยในตำรับ ยากับภาชนะบรรจุ หรือสารช่วยในตำรับกับภาชนะบรรจุ อาจส่งผลให้เภสัชภัณฑ์เกิดการเปลี่ยนแปลงในด้านต่างๆ ได้แก่ สมบัติทางเคมีฟิสิกส์ (physicochemical properties) เสถียรภาพหรือความคงตัว (stability) ชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประสิทธิภาพในการรักษา (efficacy) และความเป็นพิษ (toxicity)¹ โดยเมื่อเกิดความเข้ากันไม่ได้เชิงฟิสิกส์ขึ้นแล้ว จะสามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงของเภสัชภัณฑ์ได้ชัดเจน เช่น การผสมเข้ากันไม่ได้ (immiscibility) การไม่ละลาย (insolubility) การตกตะกอน (precipitation) การเยิ้มเหลว (liquefaction) การเปลี่ยนเป็นของแข็งหรือเจล (solidification or gel formation) เป็นต้น ขณะที่ความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีซึ่งเป็นอันตรกิริยาทางเคมี เช่น ออกซิเดชัน-รีดักชัน (oxidation-reduction) ปฏิกิริยากรด-ด่าง (acid-base reaction) ไฮโดรไลซิส (hydrolysis) เป็นต้น มีผลต่อสมบัติทางเคมีของส่วนประกอบในเภสัชภัณฑ์

ซึ่งส่งผลต่อเนื่องถึงเสถียรภาพ ประสิทธิภาพในการรักษา และความปลอดภัยของเภสัชภัณฑ์ โดยเภสัชภัณฑ์อาจมีหรือไม่มีการแสดงผลเชิงฟิสิกส์ (physical manifestation) ก็ได้^{2,3}

ความเข้ากันไม่ได้ทางการรักษา เป็นอันตรกิริยาที่เกิดภายในกาย (*in vivo*) หลังยาถูกบริหารเข้าสู่ร่างกาย โดยเป็นอันตรกิริยาทางด้านเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic interaction) ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในแง่ของการเสริมฤทธิ์ (synergism) หรือต้านฤทธิ์ (antagonism) หรือเป็นอันตรกิริยาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic interaction) ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในแง่ของการดูดซึม (absorption) การกระจายของยา (distribution) เมตาบอลิซึม (metabolism) หรือการกำจัดยา (excretion)¹ สาเหตุของความเข้ากันไม่ได้ทางการรักษาอาจมาจากความผิดพลาดในการสั่งจ่ายยา เช่น การสั่งจ่ายตัวยาผิดขนาดยาผิด หรือรูปแบบยาเตรียมผิด ซึ่งถึงแม้ว่ามีโอกาสพบน้อย แต่ก็มีความเป็นไปได้เนื่องจากชื่อยาที่คล้ายคลึงกันมากหรือยาบางชนิดมีหลายขนาดยาหรือหลายรูปแบบ, การให้ยาในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ (contraindicated drugs) ซึ่งผู้ป่วยบางรายอาจมีสถานะที่เป็นข้อจำกัดในการรับยาบางชนิด เป็นต้น รวมถึงจากอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน จึงมีความเสี่ยงที่จะได้รับยาที่ออกฤทธิ์เหมือนกัน ออกฤทธิ์ตรงข้ามกัน รบกวนการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกัน แย่งกันจับกับโปรตีนในพลาสมา เป็นต้น^{2,3} การทบทวนการสั่งจ่ายยา, การซักประวัติเกี่ยวกับโรคประจำตัว การใช้ยา และการแพ้ยาของผู้ป่วย รวมถึงการแนะนำวิธีใช้ยาที่ถูกต้องและข้อควรระวังในการใช้ยาแก่ผู้ป่วยหรือผู้ที่ดูแลผู้ป่วย สามารถป้องกันการเกิดปัญหาความเข้ากันไม่ได้ทางการรักษาได้

ในบทความนี้ จะกล่าวถึงความเข้ากันไม่ได้ในเภสัชภัณฑ์ ซึ่งเป็นความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์ที่เกิดภายนอกกาย ซึ่งต้องได้รับการป้องกันไม่ให้เกิดขึ้นตั้งแต่ในขั้นตอนของการตั้งสูตรตำรับ กระบวนการผลิต การเลือกภาชนะบรรจุ และในระหว่างการบริหารยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของการบริหารยาด้วยวิธีการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (intravenous infusion) เพื่อส่งมอบเภสัชภัณฑ์ซึ่งต้องมีสมบัติที่น่าใช้ มีเสถียรภาพดีในช่วงอายุการเก็บรักษา (shelf life) มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค รวมถึงมีความปลอดภัยให้แก่ผู้ป่วย

ความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์

ความเข้ากันไม่ได้เชิงฟิสิกส์และความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีหลายๆ ปราภการณ์มีความสัมพันธ์กัน หรือมีผลกระทบซึ่งกันและกัน ความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์มีโอกาสเกิดขึ้นได้ในทุกรูปแบบยาเตรียม ในหนังสือหรือตำราเล่มใหม่ๆ จึงไม่ได้แยกหัวข้อนี้ออกมาอย่างเฉพาะเจาะจง แต่อาจแทรกเนื้อหาในหัวข้อของแต่ละรูปแบบ-

ยาเตรียม บทความนี้แบ่งความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์เป็นประเภทย่อยๆ โดยอิงตาม The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics, 12th ed. ดังนี้¹

การตกตะกอนของกรดและด่างในรูปไม่แตกตัว (precipitation of unionized acids and bases)

ยาและสารช่วยในตำรับที่มีสมบัติเป็นกรดอ่อน เช่น furosemide, phenobarbitone, benzoic acid เป็นต้น หรือเป็นด่างอ่อน เช่น neomycin, diphenhydramine, lidocaine เป็นต้น รวมถึงเกลือ (salts) ของสารเหล่านี้ จะละลายในน้ำได้ดีเมื่ออยู่ในรูปแตกตัว (ionized form) ขณะที่เมื่ออยู่ในรูปไม่แตกตัว (unionized form) การละลายในน้ำจะลดลงและตกตะกอนเมื่อความเข้มข้นของสารในรูปไม่แตกตัวสูงเกินกว่าค่าการละลาย (solubility) โดยการแตกตัวขึ้นกับความความเป็นกรด-ด่าง (pH) ในสภาพที่เป็นกรดหรือ pH ต่ำ สารที่เป็นกรดอ่อนหรือเกลือของกรดอ่อนจะอยู่ในรูปไม่แตกตัว ส่งผลให้ละลายในน้ำได้น้อยและอาจตกตะกอน ในทางตรงข้าม สารที่เป็นด่างอ่อนหรือเกลือของด่างอ่อนจะอยู่ในรูปไม่แตกตัว เมื่ออยู่ในสภาพที่เป็นด่างหรือ pH สูง ส่งผลให้ละลายในน้ำได้น้อยและอาจตกตะกอน ดังนั้น ในกรณีที่ต้องการเตรียมตำรับในรูปแบบสารละลายใส จึงต้องปรับ pH ให้เหมาะสมหรือเลือกกระสายยา (vehicle) ที่มี pH ที่เหมาะสม เพื่อให้ยาอยู่ในรูปแตกตัวที่สามารถละลายได้

การตกตะกอนจากการเจือจางสารละลายที่มีตัวทำละลายร่วม (precipitation on dilution of solutions which contain cosolvents) ยาบางชนิดละลายในน้ำได้น้อย เช่น diazepam, digoxin เป็นต้น จึงจำเป็นต้องใช้ตัวทำละลายร่วม เช่น ethanol, glycerin, propylene glycol เป็นต้น ในการเตรียมตำรับรูปแบบสารละลายเพื่อรับประทานหรือฉีด การเจือจางตำรับที่มีตัวทำละลายร่วมด้วยน้ำหรือสารน้ำทางหลอดเลือดดำ (infusion fluids) ทำให้การละลายของยาลดลงและอาจตกตะกอน

การตกตะกอนจากการเติมเกลือ (precipitation by salting-out) การละลายของยาและสารช่วยในตำรับบางชนิดจะลดลงเมื่อเติมเกลือลงไปในการละลาย เนื่องจากเกลือละลายในน้ำได้ดีกว่า จึงแย่งตัวทำละลาย ส่งผลให้เกิดการตกตะกอนของสารที่ละลายได้น้อยกว่า โดยเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า salting-out เช่น การเติม sodium chloride หรือ potassium chloride ในสารละลาย benzoic acid ในน้ำ อาจทำให้ benzoic acid ตกตะกอน, การเติมเกลือปริมาณน้อยใน methylcellulose mucilage ช่วยเพิ่มความหนืดของตำรับ แต่การเติมเกลือปริมาณมาก อาจทำให้เกิดการตกตะกอนของ methylcellulose, การเตรียมยาในรูปแบบของเหลวโดยการเติมกระสายยาลงในยาผง (reconstitution) สำหรับยาฉีดในรูปแบบแห้งของ erythromycin lactobionate ด้วยการผสมกับ water for injection จะได้สารละลายใส แต่ถ้าผสมกับ sodium chloride injection จะเกิดการตกตะกอนหรือเป็นเจล เป็นต้น

อันตรกิริยาระหว่างไอออน (ionic interactions) ยาที่แตกตัวได้เมื่ออยู่ในสารละลาย อาจเกิดความเข้ากันไม่ได้จากอันตรกิริยาระหว่างไอออนบวก (cations) กับไอออนลบ (anions) ซึ่งส่งผลให้ประสิทธิภาพในการรักษาเปลี่ยนแปลง โดยอาจสังเกตเห็นการตกตะกอนร่วมด้วย หรือไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงเชิงฟิสิกส์เลยก็ได้ ตัวอย่างยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างไอออนบวกกับไอออนลบ เช่น promethazine hydrochloride กับ thiopentone sodium, kanamycin sulfate กับ sulfadiazine sodium, erythromycin lactobionate กับ heparin sodium เป็นต้น นอกจากนี้ อันตรกิริยาระหว่างไอออนอาจเกิดจากอันตรกิริยาระหว่างสารช่วยในตำรับกับยา เช่น carmellose sodium ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ประจุลบกับยา neomycin และ chlorpromazine ซึ่งมีประจุบวก เป็นต้น หรืออาจเกิดจากอันตรกิริยาระหว่างสารช่วยในตำรับกับสารช่วยในตำรับ เช่น benzalkonium chloride และสารกันเสียอื่นซึ่งมีประจุบวก มีฤทธิ์กันเสียหรือฤทธิ์ต้านจุลชีพลดลง หากใช้ร่วมกับ carbomer หรือพอลิเมอร์อื่นซึ่งมีประจุลบ, gelatin ซึ่งแสดงได้ทั้งสองประจุ (amphoteric) อาจเกิดอันตรกิริยาได้ทั้งกับสารที่มีประจุบวกหรือกับสารที่มีประจุลบโดยขึ้นกับ pH และความเข้มข้น เป็นต้น

การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (formation of complexes) ซึ่งมีผลให้สมบัติของสารเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม จัดเป็นความเข้ากันไม่ได้เมื่อเกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจและมีผลในทางที่ไม่พึงประสงค์ เช่น สารกันเสียในกลุ่ม phenolic เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับอนุพันธ์ของ macrogols, starches เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับยาและสารช่วยในตำรับที่เป็นกรด, เจลที่เตรียมจาก PovidoneTM มีความหนืดเพิ่มขึ้นเมื่อเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ 8-hydroxyquinolone sulfate หรือ thiomersal sodium, การรับประทาน tetracycline พร้อมกับนม ยาลดกรด หรือยาเสริมธาตุเหล็ก ทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างยานี้กับไอออนโลหะ (metal ions) ส่งผลให้การดูดซึมยาลดลง จัดเป็นความเข้ากันไม่ได้ทางการรักษา เป็นต้น

ของผสมยูเทกติกของผงของแข็ง (eutectic mixtures of powders) พบในกรณีที่เมื่อผสมของแข็งเข้าด้วยกันแล้วจุดหลอมเหลวลดต่ำลง ซึ่งหากต่ำกว่าอุณหภูมิห้อง จะมีลักษณะเยิ้มเหลว เช่น ของผสมระหว่าง ibuprofen กับ stearic acid, stearyl alcohol, calcium stearate หรือ magnesium stearate, ของผสมระหว่าง phenol กับ chloral hydrate, menthol หรือ thymol เป็นต้น

การแพร่ของสารในระหว่างวัฏภาคน้ำและวัฏภาคน้ำมัน (partitioning of substances between aqueous and oil phases) พบในตำรับอิมัลชัน (emulsion) โดยปัญหาส่วนใหญ่พบในกรณีของสารกันเสีย ซึ่งทำหน้าที่กันเสียหรือต้านจุลชีพเมื่ออยู่ในวัฏภาคน้ำ ถ้าหากสารกันเสียแพร่ไปอยู่ในวัฏภาคน้ำมัน จะทำให้ฤทธิ์ลดลง นอกจากนี้ฤทธิ์ของสารกันเสียในตำรับอิมัลชันอาจลดลงเพราะการละลายหรือการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนโดยสารลดแรงตึงผิว

การดูดซับโดยอนุภาคของแข็ง (adsorption on solid particles) อาจเป็นการดูดซับเชิงฟิสิกส์ (physical adsorption) ซึ่งสารดูดซับและสารที่ถูกดูดซับดึงดูดกันด้วยแรงที่อ่อน มักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และผันกลับได้ง่าย หรือการดูดซับทางเคมี (chemisorption) ซึ่งสารดูดซับและสารที่ถูกดูดซับดึงดูดกันด้วยแรงที่แข็งแรง มักเกิดขึ้นอย่างช้าๆ และผันกลับได้ยาก ตัวอย่างการเกิดความเข้ากันไม่ได้จากการดูดซับ เช่น clays ดูดซับยาในกลุ่ม antidepressants, antihistamines, beta-blockers และ benzodiazepines, talc ดูดซับวิตามิน cyanocobalamin, ยาหรือสารช่วยในตำรับบางชนิดดูดซับสารกันเสีย ทำให้ฤทธิ์ต้านจุลชีพของสารกันเสียลดลง เป็นต้น

ปฏิกิริยาเคมีอื่นๆ (other chemical interactions) ตัวอย่างเช่น ก๊าซ carbon dioxide ที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง bicarbonates หรือ carbonates กับกรดที่แรงกว่า carbonic acid อาจทำให้ขวดบรรจุระเบิด, ในตำรับที่มี aspirin และ phenylephrine ผสมอยู่ด้วยกัน acetic acid ที่เกิดจากไฮโดรไลซิสของ aspirin ทำอันตรกิริยากับ phenylephrine แล้วเกิดเป็น acetylated compound, ปฏิกิริยาเมลลาร์ด (Maillard reaction) ระหว่าง aldehyde groups ของ glucose หรือ reducing sugars ชนิดอื่น กับ primary amines ในสภาวะที่มีความร้อนหรืออุณหภูมิสูง ทำให้เกิดสารสีน้ำตาล เป็นต้น

การดูดซับบนตัวกรอง (sorption on filters) การกรองสารในกระบวนการผลิต อาจทำให้เกิดการดูดซับยาหรือสารช่วยในตำรับโดยตัวกรอง เช่น สารที่มีประจุลบถูกดูดซับโดย porcelain หรือ diatomaceous earth ซึ่งเป็นตัวกรองที่มีประจุบวก, สารที่มีประจุบวกถูกดูดซับโดย cellulose ซึ่งเป็นตัวกรองที่มีประจุลบ เป็นต้น การทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรอง (sterilization by filtration) อาจมีผลให้ยาบางชนิดถูกดูดซับโดยตัวกรองซึ่งผลิตจาก cellulose esters, nylon, polycarbonate, acrylic polypropylene, polysulphone, hydrophilic polyvinylidene fluoride และ polytetrafluoroethylene นอกจากนี้ การใช้ตัวกรองในสาย (in-line filters) ในการบริหารยาด้วยวิธีการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ซึ่งตัวกรองที่ใช้โดยส่วนใหญ่เป็นวัสดุผสมระหว่าง cellulose acetate กับ cellulose nitrate หรือเป็น nylon อาจเกิดปัญหาจากการดูดซับยาบนตัวกรองได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ยามีความเข้มข้นต่ำหรือมีขนาดยาต่ำ

อันตรกิริยาระหว่างยาและสารช่วยในตำรับ

ในการตั้งสูตรตำรับและการผลิตเภสัชภัณฑ์ทุกรูปแบบจำเป็นต้องใช้สารช่วยในตำรับประเภทต่างๆ เช่น ตัวทำละลาย สารทำอิมัลชัน สารแขวนตะกอน สารปรับความเป็นกรด-ด่าง สารกันเสีย สารต้านออกซิเดชัน สารแต่งกลิ่นรส สารแต่งสี สารเพิ่มความหนืด สารเพิ่มความแข็ง สารเจือจาง สารยึดเกาะ สารช่วยแตกกระจายตัว สารช่วยไหล สารหล่อลื่น เป็นต้น ขึ้นกับรูปแบบของเภสัชภัณฑ์ที่จะผลิต เพื่อให้ได้เภสัชภัณฑ์ที่มีสมบัติต่างๆ เช่น

ลักษณะ รสชาติ ความสะดวกในการบริหารยา เสถียรภาพ การออกฤทธิ์ เป็นต้น ตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ⁴ อย่างไรก็ตาม เสถียรภาพทางเคมีของยาอาจลดลงเนื่องจากสารช่วยในตำรับ เช่น propylene glycol และ macrogols เร่งการสลายตัว (degradation) ของ benzoyl peroxide เป็น benzoic acid และ carbon dioxide, carbohydrates เร่งการสลายตัวของยาในกลุ่ม penicillins เมื่อให้ร่วมกันในการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง เป็นต้น¹ ในบางกรณี สารช่วยในตำรับเองไม่ได้เกิดความเข้ากันไม่ได้กับยา แต่สารปนเปื้อนในปริมาณเล็กน้อย อาจก่อให้เกิดปัญหาความเข้ากันไม่ได้ เช่น ไอออนของธาตุเหล็กที่ปนเปื้อนใน clays สามารถเร่งการเกิดออกซิเดชันของ hydrocortisone, peroxide residues ที่ปนเปื้อนใน PovidoneTM และ CrospovidoneTM ซึ่งใช้เป็นสารยึดเกาะและสารช่วยแตกกระจายตัวในยาเม็ด ตามลำดับ สามารถเกิดอันตรกิริยาทางเคมีกับ raloxifene เป็นต้น^{1,5} ความเข้ากันไม่ได้ระหว่างยาและสารช่วยในตำรับเกิดจากอันตรกิริยาเชิงฟิสิกส์และทางเคมี ตามที่ได้กล่าวข้างต้น โดยอันตรกิริยาทางเคมีอาจคาดการณ์ได้จากโครงสร้างทางเคมีหรือหมู่ฟังก์ชัน (functional group) ของยาดังตัวอย่างในตารางที่ 1 ซึ่งสามารถใช้เป็นแนวทางในการคาดการณ์เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดความเข้ากันไม่ได้^{6,7}

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการเกิดความเข้ากันไม่ได้ตามโครงสร้างทางเคมี^{6,7}

หมู่ฟังก์ชัน	เกิดความเข้ากันไม่ได้กับ	อันตรกิริยาทางเคมี
Primary amine เช่น acyclovir	Monosaccharides และ disaccharides เช่น lactose	ปฏิกิริยาเมลลาร์ด (Maillard reaction)
Esters เช่น moexipril	ต่าง เช่น magnesium hydroxide	ไฮโดรไลซิส (hydrolysis)
Lactone เช่น irinotecan hydrochloride	ต่าง เช่น magnesium hydroxide	ไฮโดรไลซิส (hydrolysis)
Carboxyl	ต่าง	การเกิดเกลือ (salt formation)
Alcohol เช่น morphine	Oxygen	ออกซิเดชัน (oxidation) เป็น aldehydes และ ketones
Sulfhydryl เช่น captopril	Oxygen	ไดเมอร์ไรเซชัน (dimerization)
Phenol	Metals, Polyplasdone TM	การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (complexation)
Gelatin	สารลดแรงตึงผิวที่มีประจุ	การสูญเสียสภาพธรรมชาติ (denaturation)

จากตารางที่ 1 จะเห็นว่า oxygen ที่ปะปนอยู่ในอากาศภายในภาชนะบรรจุ อาจเกิดอันตรกิริยาทางเคมีหรือความเข้ากันไม่ได้กับยาบางชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาที่มีหมู่ฟังก์ชัน alcohol และ sulfhydryl ได้ด้วย^{6,7} นอกจากนี้ แสงก็เป็นอีกสิ่งแวดล้อมหนึ่งที่มีผลต่อเสถียรภาพของยาเช่นกัน ยาที่มีหมู่ฟังก์ชัน carbonyl, nitro aromatic, N-oxide, alkenes, aryl chloride, sulfide และ polyenes อาจเกิดปฏิกิริยาการสลายตัวโดยแสง (photolysis)⁸ ตัวอย่างยาที่เกิดปฏิกิริยาการสลายตัวโดยแสง เช่น riboflavin, folic acid, nifedipine เป็นต้น^{5,8} แสงยังเป็นตัวเร่งในการเกิดปฏิกิริยาเคมีอื่น เช่น ออกซิเดชัน รีดักชัน พอลิเมอไรเซชัน (polymerization) เป็นต้น⁹

การศึกษาความเข้ากันไม่ได้หรืออันตรกิริยาระหว่างยาและสารช่วยในตำรับ ศึกษาได้โดยการผสมสารในชนิดและอัตราส่วนที่สนใจจะศึกษา ให้อยู่ในรูปของสารผสมเชิงฟิสิกส์ (physical admixture) หรือในรูปแบบยาเตรียมขั้นต้น (preliminary dosage form) จากนั้นนำไปเก็บในสภาวะเครียด (stress conditions) และประเมินความเข้ากันไม่ได้หรืออันตรกิริยาที่เกิดขึ้นโดยใช้เทคนิคในการวิเคราะห์ (analytical technique) เปรียบเทียบสมบัติหรือปริมาณของสารที่เปลี่ยนแปลงไปจากเมื่อเริ่มต้น ซึ่งอาจใช้เพียงเทคนิคเดียวหรือใช้หลายเทคนิคพร้อมกัน ตัวอย่างเทคนิคในการวิเคราะห์ที่นิยมใช้ เช่น differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), differential thermal analysis (DTA), isothermal microcalorimetry (ITC), hot stage microscopy, x-ray diffraction (XRD), fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), scanning electron microscopy (SEM), high performance liquid chromatography (HPLC), near infrared spectroscopy (NIR), solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy (ssNMR) เป็นต้น¹⁰

ผลการวิเคราะห์อันตรกิริยาระหว่างยากับสารช่วยในตำรับ มีประโยชน์ในการคัดเลือกสารช่วยในตำรับ เช่น ในการตั้งสูตรตำรับที่มี estriol เป็นตัวยาสำคัญ สามารถใช้ข้อมูล endothermic peak และ spectrum จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC และ FTIR ตามลำดับ ในการคัดเลือกสารช่วยในตำรับ โดยพบว่า estriol เข้ากันได้กับ calcium phosphate dibasic, butylated hydroxyanisole, cellulose, sodium carboxymethyl cellulose และ talc แต่เกิดความเข้ากันไม่ได้กับ mannitol, sucrose, lactose และ magnesium stearate¹¹ ผลการศึกษาด้วยเทคนิค TGA, DSC และ FTIR แสดงให้เห็นว่ายาน levofloxacin เข้ากันได้กับ sodium starch glycolate, magnesium stearate และ microcrystalline cellulose แต่เกิดความเข้ากันไม่ได้กับ lactose¹² ความเข้ากันไม่ได้ระหว่าง enalapril maleate กับ sodium starch glycolate ยืนยันได้จากผลการศึกษาด้วยเทคนิค DSC, microscopy และ FTIR โดยพบว่าการผสมสาร 2 ชนิดนี้และเก็บภายใต้สภาวะที่มีความชื้นสูงส่งผลให้ enalapril maleate เปลี่ยนจากรูปผลึก (crystalline) เป็นรูปอสัณฐาน (amorphous) จากนั้นสลายตัวเป็น diketopiperazine¹³ เป็นต้น

อันตรกิริยาระหว่างเภสัชภัณฑ์กับภาชนะบรรจุ

นอกจากความเข้ากันไม่ได้ที่เกิดขึ้นระหว่างส่วนประกอบต่างๆ ในเภสัชภัณฑ์แล้ว เภสัชภัณฑ์อาจเกิดปัญหาความเข้ากันไม่ได้กับภาชนะบรรจุที่ผลิตจากวัสดุต่างๆ เช่น แก้ว (glass) ยาง (rubber) หรือพลาสติก (plastic)¹

การดูดซับในภาชนะบรรจุ (sorption on packaging) สารหลายชนิด เช่น proteins, globulins, insulin, chloroquine, benzalkonium chloride ถูกดูดซับโดยแก้วชนิด soda glass, ภาชนะบรรจุที่เป็นวัสดุประเภทยางและพลาสติกทำให้เกิดการดูดซับสารที่ผิว จากนั้นอาจเกิดการดูดซึม (absorption) เข้าไปในเนื้อวัสดุ ในกรณีที่สารกันเสียในยาฉีดหรือยาตาแบบใช้หลายครั้ง (multi-dose injections or eye drops) ถูกดูดซับและดูดซึมโดยจุกยาง เชื้อจุลินทรีย์อาจสามารถเจริญเติบโตในเภสัชภัณฑ์ ในกรณีของการบริหารยาด้วยวิธีการหยดยา-เข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ยาอาจถูกดูดซับและดูดซึมโดยถุงและท่อพลาสติก ซึ่งขึ้นกับชนิดของยา รวมถึงชนิดและความแข็งของพลาสติก เป็นต้น

การชะละลายจากภาชนะบรรจุ (leaching from packaging) ส่วนประกอบจากภาชนะบรรจุ เช่น ต่างจากแก้วชนิด soda glass, barium ions จากแก้วชนิด borosilicate glass, zinc salts จากจุกยาง, di-2-ethylhexylphthalate จากถุงพลาสติกชนิด polyvinyl chloride เป็นต้น อาจชะละลายออกมาทำอันตรกิริยากับเภสัชภัณฑ์

การซึมผ่านภาชนะบรรจุ (permeation through packaging) เป็นปัญหาที่อาจพบได้ในภาชนะบรรจุที่ผลิตจากพลาสติกและยาง เช่น ไขมันซึมผ่านจุกยางชนิด silicone รวมถึงพลาสติกชนิด polyvinyl chloride และ polystyrene, benzyl alcohol และ chloroxylenol ซึมผ่านพลาสติกชนิด polyethylene, methyl salicylate และ dibutyl phthalate ซึมผ่านพลาสติกชนิด polystyrene, chloroform ซึมผ่านพลาสติกชนิด polyvinyl chloride เป็นต้น ซึ่งส่งผลเสียต่อคุณภาพของทั้งเภสัชภัณฑ์และภาชนะบรรจุ

อันตรกิริยากับโลหะในภาชนะบรรจุ (interaction with metals in packaging) ยาหลายชนิดเกิดอันตรกิริยากับโลหะหรือเกลือของโลหะ เช่น bacitracin ในสารละลายจะตกตะกอนเมื่อเกิดอันตรกิริยากับเกลือของโลหะหนัก, cisplatin ในสารละลายเกิดเป็นตะกอนสีดำและก๊าซ ถ้า platinum ในโมเลกุลยาถูกแทนที่ด้วย aluminium, โลหะหนักที่ปนเปื้อนในปริมาณน้อยสามารถเร่งการสลายตัวของยาหลายชนิด เป็นต้น

แนวทางในการป้องกันการเกิดความเข้ากันไม่ได้

เภสัชกรต้องใช้ความรู้หลายด้าน เช่น ความรู้ทางเคมีเกี่ยวกับโครงสร้าง สมบัติ และอันตรกิริยาของสารเคมีชนิดต่างๆ, ความรู้ทางเทคโนโลยีเภสัชกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเลือกส่วนผสมในการตั้งสูตรตำรับ เทคนิคในกระบวนการผลิตและการบริหารยา การเลือกใช้ภาชนะบรรจุและการกำหนดสภาวะในการเก็บรักษา เป็นต้น มาประมวลร่วมกันเพื่อคาดการณ์และป้องกันการเกิดความเข้ากันไม่ได้ในเภสัชภัณฑ์

การป้องกันการเกิดความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์ สามารถทำได้โดยการเลือกตัวยาสำคัญในรูป (form) ที่เหมาะสม รวมไปถึงส่วนผสมอื่นๆ ที่เหมาะสมในการตั้งสูตรตำรับ, การผลิตด้วยลำดับในการผสม (order of mixing) ที่ถูกต้อง, การพิจารณาความเข้ากันได้ระหว่างเภสัชภัณฑ์กับวัสดุที่เป็นส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ รวมถึงความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูลเกี่ยวกับสภาวะการเก็บรักษาและวิธีการใช้เภสัชภัณฑ์ที่ระบุบนฉลาก¹⁻³ บทความนี้ยกตัวอย่างการป้องกันการเกิดความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์ในบางกรณีเพื่อเป็นแนวทางในการประยุกต์ใช้ต่อไป

ตัวอย่างการเปลี่ยนสารในสูตรตำรับเพื่อป้องกันการเกิดความเข้ากันไม่ได้ เช่น กรณีที่ต้องการเตรียมตำรับที่ประกอบด้วย ephedrine sulfate, menthol และ light mineral oil ให้อยู่ในรูปแบบสารละลายใส จะไม่สามารถเตรียมได้ เพราะ ephedrine sulfate ซึ่งเป็น alkaloid salt ไม่ละลายในน้ำมัน การใช้น้ำมันในรูปแบบ anhydrous ephedrine base แทน จะทำให้สามารถเตรียมเป็นสารละลายใสได้, ตำรับที่ประกอบด้วย sodium bicarbonate, bismuth subnitrate และ purified water จะเกิดความเข้ากันไม่ได้ เนื่องจากไฮโดรไลซิสของ bismuth subnitrate ทำให้เกิด nitric acid ซึ่งทำปฏิกิริยากับ sodium bicarbonate แล้วเกิดก๊าซ carbon dioxide ซึ่งอาจดันภาชนะบรรจุจนเสียรูปทรงหรือแตก ดังนั้น ควรป้องกันโดยแทนที่เกลือ subnitrate ด้วยเกลือ subcarbonate เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่สารเกิดปฏิกิริยาต่อกันอย่างรุนแรงและไม่สามารถเปลี่ยนไปใช้สารอื่นแทนได้ ก็จำเป็นต้องแยกจ่ายยา เช่น ferric chloride ออกซิไดซ์ thorazine ทำให้เกิดเป็น sulfoxide ที่ไม่มีฤทธิ์อย่างรวดเร็ว ดังนั้น ไม่ควรผสมสาร 2 ชนิดนี้ในตำรับเดียวกัน ควรเตรียมและจ่ายแยกแต่ละตำรับ เป็นต้น³

การเจือจางยาน้ำเชื่อม เพื่อให้กับผู้ป่วยเด็ก อาจทำให้ของผสมที่ได้ขุ่น (turbidity) หรือตกตะกอน อย่างไรก็ตาม ปัญหานี้พบไม่บ่อยนัก เนื่องจากสามารถตวงยาน้ำเชื่อมปริมาณน้อยโดยตรงด้วยการใช้กระบอกฉีด (syringe) เพื่อหลีกเลี่ยงการเจือจาง¹

ตำรับที่ประกอบด้วย sulfathiazole และ orange syrup เกิดความเข้ากันไม่ได้ เพราะยาไม่ละลาย ซึ่งการเติมสารแขวนตะกอนในสูตรตำรับเพื่อเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน เป็นแนวทางหนึ่งในการป้องกันปัญหา

นอกจากนี้ อาจเปลี่ยนรูปของยาเป็น sodium salt ซึ่งละลายได้ และใช้กระสายยาที่เป็นต่างแทน orange syrup ซึ่งเป็นกรด²

ตำรับยาน้ำแขวนตะกอนซึ่งประกอบด้วย phenol 1%, polyethylene glycol 400 10%, zinc oxide 15%, purified water to 100% มีลักษณะที่ไม่น่าพึงพอใจและสูญเสียฤทธิ์ของ phenol เนื่องจากการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง phenol กับ polyethylene glycol 400 ซึ่งปัญหานี้ป้องกันได้โดยเปลี่ยนชนิดของสารเพิ่มความหนืดหรือสารแขวนตะกอนเป็น Bentonite Magma แทน polyethylene glycol 400³

ตำรับที่ประกอบด้วย castor oil และ purified water เกิดความเข้ากันไม่ได้ เนื่องจากน้ำมันกับน้ำไม่สามารถผสมเข้ากัน (immiscibility) จึงต้องเติมสารทำอิมัลชัน เช่น acacia เป็นต้น เพื่อเตรียมให้อยู่ในรูปแบบอิมัลชัน¹⁴ และมีรายงานว่าในการเตรียมในระดับห้องปฏิบัติการ การใช้ Acacia BP และการเตรียมด้วยวิธี wet gum method ซึ่งมีลำดับในการผสมสารเพื่อเตรียมอิมัลชันขั้นต้น (primary emulsion) โดยผสมกัม (gum) กับน้ำก่อน แล้วตามด้วยน้ำมัน ทำให้การเกิดอิมัลชัน (emulsification) ของ castor oil เกิดขึ้นได้ง่ายกว่าการใช้ spray-dried acacia และการเตรียมด้วยวิธี dry gum method ซึ่งมีลำดับในการผสมสารเพื่อเตรียมอิมัลชันขั้นต้น โดยผสมกัมกับน้ำมันก่อน แล้วตามด้วยน้ำ¹⁵

ตำรับยาแคปซูลที่ประกอบด้วยผง camphor monobromate, menthol และ chloral hydrate ตำรับยาแคปซูลที่ประกอบด้วยผง phenyl salicylate, aspirin และ antipyrine อาจเอี่ยมเหลวเนื่องจากยูเทกติก ซึ่งปัญหานี้ป้องกันได้โดยการแยกผสมแต่ละสารกับสารที่มีสมบัติดูดซับได้ เช่น lactose, starch, magnesium oxide หรือ magnesium carbonate ก่อนนำมาผสมกันและบรรจุในแคปซูล^{2,3}

ตำรับยาเหน็บที่ประกอบด้วย camphor และ theobroma oil อาจมีลักษณะที่นิ่มเกินไป เพราะ camphor ลดจุดหลอมเหลวของ theobroma oil ซึ่งป้องกันปัญหานี้ได้โดยการเติม white wax เพื่อช่วยเพิ่มความแข็งของยาเหน็บ²

ในกรณีที่ต้องการผสมยา 2 ชนิดที่อาจเกิดความเข้ากันไม่ได้ เช่น amlodipine กับ benazepril, amlodipine กับ losartan, telmisartan กับ hydrochlorothiazide, telmisartan กับ simvastatin, telmisartan กับ amlodipine เป็นต้น ในยาเม็ดเดียวกันเพื่อความสะดวกในการใช้ยาของผู้ป่วย สามารถทำได้โดยการผลิตในรูปแบบยาเม็ดสองชั้น (bilayer tablet)¹⁶ นอกจากนี้ หากมีตัวยาสำคัญมากกว่า 2 ชนิด อาจผลิตในรูปแบบยาเม็ดหลายชั้น (multilayer tablet)

การเตรียมตำรับ Salicylic Acid Cream โดยใช้ vanishing cream ซึ่งเป็นครีมที่เตรียมจาก soap emulsifier เป็นยาพื้น (base) จะทำให้ได้ครีมที่ไม่คงตัว เนื่องจากความเข้ากันไม่ได้ระหว่าง salicylic acid ที่เป็น

กรดกับ soap emulsifier ที่มีสมบัติเป็นต่างซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างกรดไขมันคือ stearic acid กับต่าง เช่น potassium hydroxide, sodium borate หรือ borax, triethanolamine เป็นต้น ในตำรับ vanishing cream ดังนั้นจึงป้องกันได้โดยการใช้ครีมที่เตรียมจาก nonionic emulsifier เป็นยาพื้น² นอกจากอันตรกิริยาระหว่างกรด-ต่างแล้ว อันตรกิริยาระหว่างประจุก็เป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงในการเตรียมยาให้อยู่ในรูปแบบครีม โลชัน หรือเจล เช่น neomycin เป็นยาที่มีประจุบวก ในการตั้งสูตรตำรับของยานี้จึงต้องหลีกเลี่ยงการใช้สารช่วยในตำรับที่มีประจุลบ เช่น sodium lauryl sulfate, carmellose sodium, bentonite, carbomer เป็นต้น¹

ในกรณีที่ทราบหรือสามารถคาดการณ์เกี่ยวกับเสถียรภาพของยา ควรเลือกใช้สารช่วยในตำรับที่สามารถชะลอการสลายตัวของยา เช่น การเตรียม bacitracin ให้อยู่ในรูปยาทาเฉพาะที่ ควรเลือกใช้ยาพื้นที่เป็นมัน (greasy base) เพราะหากใช้ยาพื้นที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบ หรือยาพื้นที่มีสมบัติดูดความชื้นได้ (hygroscopic) จะทำให้ยาสูญเสียฤทธิ์ในการรักษา เนื่องจากการสลายตัวของยาโดยไฮโดรไลซิส¹, ตำรับ White Lotion หลังเตรียมเสร็จ มีลักษณะเป็นยาน้ำแขวนตะกอนที่มีตะกอนสีขาวของ zinc sulfide ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาเคมีระหว่างสารละลายในน้ำของ zinc sulfate กับสารละลายในน้ำของ sulfurated potash แต่เมื่อเก็บตำรับนี้ไว้ระยะเวลาหนึ่ง ตำรับจะมีปริมาณ sulfur เพิ่มมากขึ้นและตะกอนจะเปลี่ยนเป็นสีเหลือง ถึงแม้ว่า sulfur มีผลให้ตำรับยังคงมีฤทธิ์รักษาผิว แต่การเปลี่ยนสีของเภสัชภัณฑ์ย่อมส่งผลกระทบต่อความเชื่อมั่นของผู้ป่วย ผลการศึกษาภายใต้สภาวะการเก็บในภาชนะแก้ว ไม่กันแสง ที่อุณหภูมิห้อง ระยะเวลา 20 วัน พบว่า การเติม sodium sulfite ซึ่งเป็นสารต้านออกซิเดชันในตำรับนี้ สามารถชะลอการเปลี่ยนสีของตะกอนจากสีขาวเป็นสีเหลืองให้เกิดขึ้นช้าลงเมื่อเทียบกับตำรับควบคุมที่ไม่มีสารต้านออกซิเดชัน อย่างไรก็ตาม ผลดังกล่าวขึ้นกับชนิดของสารต้านออกซิเดชัน โดยพบว่าการเติม ascorbic acid ทำให้ตะกอนของตำรับเปลี่ยนสีเร็วกว่าและตะกอนมีสีเข้มกว่าในตำรับควบคุมที่ไม่มีสารต้านออกซิเดชัน ขณะที่การเติม sodium metabisulfite ให้ผลไม่ต่างจากตำรับควบคุมที่ไม่มีสารต้านออกซิเดชัน¹⁷

ลักษณะของตำรับซึ่งประกอบด้วย magnesium carbonate 7.5 กรัม, sodium bicarbonate 15 กรัม, citric acid 15 กรัม และปรับปริมาตรด้วย purified water ให้ครบ 500 มิลลิลิตร ขึ้นกับลำดับในการผสม โดยถ้าละลาย citric acid ในน้ำก่อน จากนั้นเติม sodium bicarbonate และตามด้วย magnesium carbonate การละลายจะไม่สมบูรณ์ แต่ถ้าละลาย citric acid ในน้ำก่อน จากนั้นเติม magnesium carbonate จะทำให้เกิด magnesium citrate ที่ละลายได้ และเมื่อเติม sodium bicarbonate ลงไปผสม จะได้สารละลายใส³

การป้องกันความเข้ากันไม่ได้ระหว่างเภสัชภัณฑ์กับภาชนะบรรจุ ทำได้โดยการเลือกภาชนะบรรจุที่ผลิตจากวัสดุที่ไม่ทำอันตรกิริยาใดๆ กับส่วนประกอบในเภสัชภัณฑ์ ในบางกรณี อาจเคลือบผิวภายในของภาชนะบรรจุเพื่อให้เกิดการแข่งขันในการดูดซับ (competitive adsorption) ซึ่งช่วยลดโอกาสที่สารในเภสัชภัณฑ์จะถูก

ดูดซับบนผิวของภาชนะบรรจุ เช่น การเคลือบผิวภาชนะแก้วที่บรรจุ insulin ด้วย human serum albumin เป็นต้น ส่วนในกรณีของจุกยางสำหรับปิดภาชนะบรรจุเภสัชภัณฑ์ปราศเชื้อ สามารถป้องกันการสูญเสียสารกันเสียของเภสัชภัณฑ์ได้โดยการแช่จุกยางในสารละลายของสารกันเสียที่มีความแรงหรือความเข้มข้นมากกว่าในตำรับ 2 เท่า ก่อนนำไปทำให้ปราศเชื้อด้วยเครื่องนึ่งความดันไอน้ำ (autoclave) เพื่อป้องกันไม่ให้จุกยางดูดซับสารกันเสียอีก¹ นอกจากนี้ ในกรณีที่ส่วนประกอบในเภสัชภัณฑ์สลายตัวเนื่องจากอันตรกิริยากับ oxygen ควรป้องกันปัญหาโดยการแทนที่อากาศในภาชนะบรรจุด้วยก๊าซ nitrogen ในกรณีที่การสลายตัวของส่วนประกอบในเภสัชภัณฑ์เกิดจากแสงหรือถูกแรงโดยแสง ควรป้องกันปัญหาโดยใช้ภาชนะบรรจุที่ป้องกันแสงได้⁶

การป้องกันการเกิดความเข้ากันไม่ได้ในการบริหารยาด้วยวิธีการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง การผสมยาหรือสารหลายชนิดเพื่อให้กับผู้ป่วยด้วยวิธีการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในคราวเดียวกัน มีโอกาสที่ยาหรือสารเหล่านั้นจะเกิดอันตรกิริยาซึ่งกันและกัน ทำให้เกิดการสูญเสียประสิทธิภาพในการรักษา การเกิดความเป็นพิษ หรือการเกิดผลไม่พึงประสงค์อื่นๆ ความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์ในระหว่างการบริหารยาด้วยวิธีการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องอาจเกิดจากสาเหตุตามที่ได้กล่าวถึงก่อนหน้านี้ เช่น การตกตะกอนของกรดและด่างในรูปไม่แตกตัว การตกตะกอนจากการเจือจางสารละลายที่มีตัวทำละลายร่วม ปฏิกริยาเมลลาร์ด การเกิดอันตรกิริยากับภาชนะบรรจุ เป็นต้น โดยปัญหาที่มักพบบ่อย คือ การตกตะกอน ซึ่งจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วย เช่น ตะกอนของยาที่เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง (cytotoxic drugs) ทำให้เกิดการตายของเนื้อเยื่อ (necrosis), ตะกอนของ diazepam ทำให้หลอดเลือดดำอักเสบอุดตัน (thrombophlebitis), ตะกอนอาจทำให้เกิดการอุดตันภายในท่อของชุดให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ เป็นต้น¹ การป้องกันปัญหาดังกล่าว สามารถประยุกต์จากวิธีต่างๆ ช่างต้น ได้แก่ การผสมสารเข้าด้วยกันโดยคำนึงถึง pH ที่เหมาะสมกับสมบัติการละลาย โดยยาที่มีสมบัติเป็นกรดอ่อนจะละลายได้ดีในกระสายยาที่เป็นด่างแต่ละลายไม่ดีในกระสายยาที่เป็นกรด ในทางกลับกัน ยาที่มีสมบัติเป็นด่างอ่อนจะละลายได้ดีในกระสายยาที่เป็นกรดแต่ละลายไม่ดีในกระสายยาที่เป็นด่าง, การเจือจางด้วยสารน้ำทางหลอดเลือดดำในชนิดและปริมาตรที่เหมาะสมที่ยังคงละลายได้ ซึ่งการเจือจางที่ไม่เหมาะสมอาจก่อให้เกิดผลเสีย เช่น ตำรับยาฉีด diazepam หรือตำรับยาฉีด lorazepam ต้องใช้ตัวทำละลายร่วมในการละลายยา การเจือจางยาฉีดเหล่านี้ด้วย 5% dextrose solution หรือ 0.9% sodium chloride ในปริมาตรสูง ทำให้มีความเสี่ยงที่ยาจะตกตะกอน เนื่องจากพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล (intermolecular hydrogen bonding) ของน้ำกับตัวทำละลายร่วม รบกวนการเกิดแรงดึงดูด van der Waals ในการละลายของยาในตัวทำละลายร่วม เป็นต้น^{1,18} รวมถึงการป้องกันโดยการปรับเปลี่ยนวิธีการบริหารยาให้เหมาะสมกับสมบัติของยาแต่ละชนิด เช่น ยาที่สลายตัวอย่างรวดเร็วหรือมีเสถียรภาพต่ำมาก อาจบริหารยาโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง (direct bolus injection) หรือผ่านทาง drip tubing เป็นต้น¹

การป้องกันการเกิดความเข้ากันไม่ได้โดยการประยุกต์ใช้นาโนเทคโนโลยี การผลิตยาให้อยู่ในรูปแบบตำรับที่มีอนุภาคขนาดเล็กในระดับนาโน (nanof ormulation) เช่น ลิโปโซม (liposome), นีโอโซม (niosome), อนุภาคนาโน (nanoparticle), ผลึกนาโน (nanocrystal) เป็นต้น เป็นอีกแนวทางหนึ่งที่สามารถป้องกันการเกิดความเข้ากันไม่ได้ เนื่องจากตัวพาในระดับนาโน (nanocarriers) เหล่านี้สามารถป้องกันการเกิดอันตรกิริยาทางเคมีฟิสิกส์ของยาที่ถูกบรรจุหรือถูกกับเก็บไว้ภายใน นอกจากนี้ ยังสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้อีกด้วย ซึ่งส่งผลดีต่อเนื่องถึงประสิทธิภาพในการรักษา¹⁹

แหล่งข้อมูลความเข้ากันไม่ได้ในเภสัชภัณฑ์

ความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์ระหว่างสารเคมีชนิดต่างๆ รวมถึงภาชนะบรรจุและสภาวะการเก็บรักษา เป็นข้อมูลที่จำเป็นที่เภสัชกรต้องทราบตั้งแต่ในขั้นตอนก่อนการตั้งตำรับ (preformulation stage) ซึ่งข้อมูลเหล่านี้สามารถสืบค้นได้จากหนังสืออ้างอิง เช่น Martindale: The Complete Drug Reference, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Handbook on Injectable Drugs เป็นต้น รวมถึงสืบค้นได้จากวารสารทางวิชาการต่างๆ

นอกจากนี้ ในปัจจุบันมีผู้พัฒนาฐานข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดความเข้ากันไม่ได้ระหว่างยากับสารช่วยในตำรับ ซึ่งช่วยให้สามารถสืบค้นข้อมูลได้สะดวกและรวดเร็ว ได้แก่ PharmDE ซึ่งพัฒนาโดย Computational Pharmaceutical Group, Institute of Chinese Medical Sciences (ICMS), University of Macau เป็นฐานข้อมูลที่สามารถให้ข้อมูลและประเมินความเสี่ยงเกี่ยวกับการเกิดความเข้ากันไม่ได้ระหว่างยากับสารช่วยในตำรับที่มีการเก็บรวบรวมข้อมูลไว้ โดยเข้าถึงได้ที่ <https://pharmde.computpharm.org>²⁰

3.3. บทสรุป

ความเข้ากันไม่ได้ในเภสัชภัณฑ์เป็นอันตรกิริยาภายนอกที่เกิ ดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจให้เกิด และส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไปในด้านที่ไม่พึงประสงค์ ดังนั้น การป้องกันไม่ให้เกิดปัญหาดังกล่าวจึงเป็นบทบาทหน้าที่ที่สำคัญอีกบทบาทหนึ่งของเภสัชกร อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยาและสารช่วยในตำรับมีความหลากหลายมาก ดังนั้น เภสัชกรจึงจำเป็นต้องใช้ความรู้ทางด้านเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม รวมทั้งข้อมูลจากแหล่งต่างๆ ได้แก่ หนังสืออ้างอิง วารสารทางวิชาการ และฐานข้อมูล มาประมวลร่วมกัน เพื่อคาดการณ์ความเข้ากันไม่ได้ทางเคมีฟิสิกส์ที่อาจเกิดขึ้นและหาแนวทางป้องกันไม่ให้เกิดความเข้ากันไม่ได้นั้น นอกจากนี้ ในการดูแลผู้ป่วยในด้านการใช้ยา เภสัชกรยังต้องคำนึงถึงความเข้ากันไม่ได้ทางการรักษาซึ่งเป็นอันตรกิริยาภายในกายด้วย

3.4. เอกสารอ้างอิง

1. Lund W. The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics, 12th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1994, pp. 311-321.
2. Jenkins GL, Francke DE, Brecht EA, Sperandio GJ. The Art of Compounding, 9th ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1957, pp. 433-487.
3. Osol A. Remington's Pharmaceutical Sciences, 14th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1970, pp. 1820-1846.
4. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, pp. 90-142.
5. Fathima N, Mamatha T, Qureshi HK, Anitha N, Rao JV. Drug-exciptent interaction and its importance in dosage form development. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2011; 1(6):66-71.
6. Bharate SS, Bharate SB, Bajaj AN. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. Journal of Excipients and Food Chemicals 2010;1(3):3-26.
7. Hotha KK, Roychowdhury S, Subramanian V. Drug-exciptent interactions: case studies and overview of drug degradation pathways. American Journal of Analytical Chemistry 2016;7: 107-140.
8. พจมาลย์ บุญญถาวร. Drugs-exciptents interaction. วารสารเพื่อการวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรม 2559;23(3):5-8.
9. Vranić E. Basic principles of drug-exciptents interactions. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences 2004;4(2):56-58.
10. Dave VS, Haware RV, Sangave NA, Sayles M, Popielarczyk M. Drug-exciptent compatibility studies in formulation development: current trends and techniques. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Formulation Design and Development (FDD) Section Newsletter 2015:9-15.
11. Canbay HS, Polat M, Doğantürk M. Study of stability and drug-exciptent compatibility of estriol. Bilge International Journal of Science and Technology Research 2019;3(2):102-107.

12. Nisar J, Iqbal M, Iqbal M, Shah A, Akhter MS, Uddin S, Khan RA, Uddin I, Shah LA, Khan MS. Decomposition kinetics of levofloxacin: drug-excipient interaction. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 2020;234(1):117-128.
13. Bout MR, Vromans H. Study on the mechanism responsible for the incompatibility of enalapril maleate with sodium starch glycolate. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2021; 110:2074-2082.
14. Begum SG, Reddy YD, Divya BS, Kiranmai SJ, Komali P, Sushmitha K, Ruksar S. Pharmaceutical incompatibilities: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development* 2018;6(6):56-61.
15. Boonme P, Jangwang A, Maneenuan D, Yotsawimonwat S. Effects of acacia grades, oil types and preparation methods on the formation and stability of oral emulsions. *Latin American Journal of Pharmacy* 2014;33(10):1624-1630.
16. Savkare AD, Wakhare RK. Review on the fixed dose combination drugs and their incompatibilities. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2017;8(7):2798-2807.
17. Boonme P. Effect of some antioxidants on the color change of white lotion. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 2000;4(2):154-155.
18. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2009;66:348-357.
19. Abdelkader A, Fathi HA, Hamad MA, Elsabahy M. Nanomedicine: a new paradigm to overcome drug incompatibilities. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2020;72:1289-1305.
20. Wang N, Sun H, Dong J, Ouyang D. PharmDE: a new expert system for drug-excipient compatibility evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* 2021;607:Article 120962.