

ความคงสภาพของยา (Drug stability)

ดร.ภญ. ศศิประภา ชิตรัตตา
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม
รหัสกิจกรรม: 1014-1-000-004-07-2561
วันที่รับรอง: 2 กรกฎาคม 2561
วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม 2562
จำนวนหน่วยกิต: 2 หน่วย

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

1. เพื่อให้มีความรู้เกี่ยวกับนิยามศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับความคงสภาพของยา
2. เพื่อให้มีความรู้เกี่ยวกับหลักเกณฑ์ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ที่สามารถยอมรับได้
3. เพื่อให้มีความรู้เกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์

คำสำคัญ: ความคงสภาพ ยา เภสัชภัณฑ์ ภาชนะบรรจุ

บทนำ

ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ มีความสำคัญในทุกกระบวนการที่เกี่ยวข้อง เริ่มตั้งแต่กระบวนการผลิต จนถึงสถานะการเก็บรักษา ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์สื่อความหมายได้หลายอย่าง ความหมายที่ใช้กันมากที่สุดคือ ความคงสภาพทางเคมีของตัวยาสสำคัญ อย่างไรก็ตามความคงสภาพของยาไม่ได้ขึ้นกับตัวยาสสำคัญเพียงอย่างเดียว แต่ยังขึ้นอยู่กับ คุณสมบัติทางเภสัชกรรมอื่น ๆ ด้วย เช่น สีของเม็ดยา ความแข็งของเม็ดยา การละลายของยา เป็นต้น (1)

ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ถือเป็นประเด็นหลักที่ต้องระมัดระวังสำหรับเภสัชกรที่ต้องทำหน้าที่เตรียมยาและจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยเฉพาะราย เภสัชกรต้องหลีกเลี่ยงสภาวะการเตรียมยารวมถึงการใสสารช่วยในตำรับที่อาจทำให้ตัวยาสสำคัญเสื่อมสภาพทางกายภาพหรืออาจเกิดการสลายตัวทางเคมีได้ การเปลี่ยนแปลงของเภสัชภัณฑ์หรือการเตรียมยาที่ไม่เหมาะสมเพียงเล็กน้อยอาจส่งผลเป็นอย่างมากต่อความคงสภาพและผลการรักษาของยานั้นๆ ดังนั้นเภสัชกรจึงควรกำหนดสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมยาเพื่อผู้ป่วยและทำตามข้อกำหนดนั้น เพื่อให้มั่นใจถึงความคงสภาพของยา ซึ่งสามารถส่งผลถึงผลการรักษาและผลข้างเคียงของยาได้ (2)

นิยามศัพท์

ความคงสภาพของยา (stability)

หมายถึงขอบเขตหรือความสามารถของยาหรือผลิตภัณฑ์ที่จะรักษาสภาพทั้งคุณสมบัติทางเคมี ทางกายภาพ ทางชีวภาพ ผลการรักษา และความเป็นพิษ ให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาและการใช้งาน เมื่อเก็บในสภาพและภาชนะตามที่ระบุไว้ (2,3)

อายุการเก็บรักษา (shelf life)

หมายถึงช่วงเวลาที่ยาหรือผลิตภัณฑ์ยังคงอยู่บนชั้น ในภาชนะบรรจุเดิม ภายใต้สภาวะแวดล้อมปกติ และยังคงความแรงตั้งแต่แรกเริ่มไว้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ รวมถึงคงคุณลักษณะต่างๆ ไว้อย่างครบถ้วน

การสูญเสียความแรงของตัวยาสำคัญไปปริมาณ 10% ของปริมาณยาที่ระบุบนฉลาก (ความเข้มข้นของยาตกลงเหลือ 90%) ถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงมากที่สุดที่ยอมรับได้ ในช่วงอายุการเก็บรักษาของยานั้น (3,4)

วันหมดอายุหรือวันสิ้นอายุ (expiration date) (3,4)

หมายถึงวันสุดท้ายที่เภสัชภัณฑ์ยังมีคุณสมบัติหรือคุณลักษณะที่ยอมรับได้ เมื่อมีการเก็บรักษาในสภาวะที่กำหนด วันหมดอายุควรปรากฏอยู่บนภาชนะที่สัมผัสยาโดยตรง และบริเวณด้านนอกของกล่องบรรจุ

เภสัชภัณฑ์ที่คงสภาพจนถึงวันหมดอายุจะมีลักษณะดังนี้

- ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายไปไม่เกิน 5 % ภายใน 2 ปี
- ตัวยาสำคัญเสื่อมสลายไปไม่เกิน 10 % ตลอดอายุการเก็บรักษา
- หากระบุวันหมดอายุเป็น เดือน ปี ให้ถือว่าวันหมดอายุคือวันสุดท้ายของเดือนนั้น

ระยะเวลาการใช้งาน (beyond-use date)

ระยะเวลาการใช้งาน จะกำหนดขึ้นเพื่อใช้กับการเตรียมยาให้แก่ผู้ป่วยเฉพาะราย โดยเริ่มนับตั้งแต่วันที่เตรียมเภสัชภัณฑ์ไปจนถึงวันที่กำหนดตามเภสัชตำรับ (2) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระยะเวลาการใช้งานของเภสัชภัณฑ์ที่ไม่ปราศจากเชื้อ บรรจุในภาชนะปิดแน่น และเก็บในอุณหภูมิห้องที่ควบคุม (2)

รูปแบบเภสัชภัณฑ์	ระยะเวลาการใช้งาน (BUD)
ยาเตรียมที่ไม่มีน้ำในสูตรตำรับ	ตามวันหมดอายุของส่วนประกอบในตำรับที่มีอายุสั้นที่สุด หรือ 6 เดือน (ขึ้นอยู่กับว่าเวลาใดสั้นกว่า)
ยารับประทานที่มีน้ำในสูตรตำรับ	ไม่เกิน 14 วัน เมื่อเก็บในตู้เย็น
ยาใช้ภายนอก และยารูปแบบกึ่งแข็ง	ไม่เกิน 30 วัน

สภาวะอุณหภูมิที่ระบุในเภสัชตำรับ

- ช่องแช่แข็ง (freezer) คือ สถานที่ที่มีการควบคุมอุณหภูมิไว้ระหว่าง -20 องศาเซลเซียส ถึง -10 องศาเซลเซียส
- ที่เย็นจัด (cold) คือ อุณหภูมิไม่เกิน 8 องศาเซลเซียส
- ตู้เย็น (refrigerator) คือ สถานที่เย็น (cold) ที่มีการควบคุมอุณหภูมิไว้ระหว่าง 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส
- ที่เย็น (cool) คือ อุณหภูมิระหว่าง 8 ถึง 15 องศาเซลเซียส ยาเตรียมที่ระบุให้เก็บในสถานที่เย็น (cool place) อาจเก็บไว้ในตู้เย็น ยกเว้นกรณีที่มีการระบุเป็นอย่างอื่น
- อุณหภูมิห้อง (room temperature) คือ อุณหภูมิในสภาวะการทำงานปกติ
- อุณหภูมิห้องที่ควบคุม (controlled room temperature) คือ อุณหภูมิระหว่าง 20 ถึง 25 องศาเซลเซียส เมื่อนำมาคำนวณค่าเฉลี่ยอุณหภูมิจลนศาสตร์ (mean kinetic temperature) จะได้ไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส โดยอยู่ระหว่าง 15 ถึง 30 องศาเซลเซียส ยาเตรียมที่มีการระบุให้เก็บที่อุณหภูมิห้องที่ควบคุมหรือเก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส อาจเก็บในสถานที่เย็น (cool place) ก็ได้ นอกจากนี้จะระบุเป็นอย่างอื่น
- ที่อุ่น (warm) คือ อุณหภูมิระหว่าง 30 ถึง 40 องศาเซลเซียส
- ที่ร้อนหรืออุณหภูมิสูงเกิน (excessive heat) คือ อุณหภูมิสูงกว่า 40 องศาเซลเซียส

- ป้องกันจากการเยือกแข็ง (protection from freezing) ควรระบุในกรณีที่ภาชนะบรรจุมีความเสี่ยงต่อการแตก หรือยาเตรียมที่อาจสูญเสียความแรง หรือมีการทำลายลักษณะของยาเตรียม เมื่อเก็บในสภาวะแช่แข็ง
- ป้องกันจากความชื้น (protection from moisture) คือ สภาวะความชื้นไม่เกินร้อยละ 60 ของความชื้นสัมพัทธ์
- ในกรณีที่ไมระบุสภาวะในการเก็บ การเก็บรักษาและการแจกจ่ายเภสัชภัณฑ์ควรป้องกันความชื้น การแช่แข็ง และที่อุณหภูมิไม่เกิน 40 องศาเซลเซียส (2,5)

หลักเกณฑ์ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ที่สามารถยอมรับได้

เกณฑ์ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ตามเภสัชตำรับจะพิจารณาจากลักษณะที่เกิดขึ้นตลอดอายุการเก็บรักษา โดยแบ่งได้ตามหัวข้อดังนี้ ความคงสภาพทางเคมี ความคงสภาพทางกายภาพ ความคงสภาพทางชีวภาพ ผลการรักษา และความเป็นพิษ (2) ดังในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 หลักเกณฑ์ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ที่สามารถยอมรับได้ (2)

ชนิดความคงสภาพ	เกณฑ์ความคงสภาพที่สามารถยอมรับได้
ทางเคมี	ลักษณะทางเคมีและความแรงของตัวยาสำคัญต้องอยู่ในค่าที่กำหนดเฉพาะ
ทางกายภาพ	ลักษณะทางกายภาพของเภสัชภัณฑ์ต้องคงเดิม ได้แก่ ลักษณะภายนอก รสชาติ ความเป็นเนื้อเดียวกัน การละลายของยา และความสามารถในการแขวนตะกอน
ทางชีวภาพ	ต้องมีความปราศจากเชื้อ หรือคงความต้านทานการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ได้ตามค่าที่กำหนดเฉพาะ และหากมีการเติมสารต้านจุลินทรีย์ลงในตำรับต้องยังคงประสิทธิภาพตามค่าที่กำหนดเฉพาะ
ผลการรักษา	ผลการรักษาต้องไม่เปลี่ยนแปลง
ความเป็นพิษ	ไม่มีความเป็นพิษเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ (2)

1. ปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม ได้แก่ อุณหภูมิ แสง ก๊าซออกซิเจน ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ความชื้น เป็นต้น
2. ปัจจัยจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ ได้แก่
 - ขนาดอนุภาคของยา โดยเฉพาะในระบบยาอิมัลชัน (emulsions) และยาแขวนตะกอน (suspensions)
 - ความเป็นกรด-ด่าง (pH)
 - ส่วนประกอบของระบบตัวทำละลาย (เช่น ความมีขี้ของตัวทำละลาย)
 - ความเข้ากันได้ของประจุบวกและประจุลบ
 - ค่าความแรงไอออน (ionic strength) ของสารละลาย
 - บรรจุภัณฑ์ที่ต้องสัมผัสกับยาโดยตรง
 - สารเคมีที่มีการเติมลงไปในตำรับ
 - การจับกันระหว่างโมเลกุลและการแพร่ของตัวยาสำคัญและสารช่วยในตำรับ
3. การปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์
4. การปนเปื้อนโลหะหนัก
5. การรั่วซึมของภาชนะบรรจุ

ความคงสภาพประเภทต่างๆ ของเภสัชภัณฑ์

การศึกษาความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ในนี้จะกล่าวถึง 3 ประเภทได้แก่

- ความคงสภาพทางกายภาพ
- ความคงสภาพทางเคมี
- ความคงสภาพทางชีวภาพ

ความคงสภาพทางกายภาพ

เภสัชภัณฑ์ที่มีความคงสภาพทางกายภาพ หมายถึง สูตรตำรับที่ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงในด้านลักษณะภายนอก สี กลิ่น รสชาติ ความแข็ง ความกรอบ และขนาดอนุภาค เป็นต้น ในตลอดช่วงอายุการเก็บรักษา (6)

หากเภสัชภัณฑ์เกิดความไม่คงสภาพทางกายภาพขึ้น จะส่งผลต่อความสวยงามของเภสัชภัณฑ์ ความสม่ำเสมอของตัวยาสสำคัญ และอัตราการปลดปล่อยตัวยาสสำคัญ เป็นต้น โดยในตารางที่ 3 จะแสดงปัญหาความไม่คงตัวทางกายภาพของเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบต่างๆ ผลกระทบที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงนั้น และการป้องกันการเกิดปัญหาเหล่านั้น (7,8,9)

ตารางที่ 3 ความไม่คงสภาพทางกายภาพของเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่างๆ และการป้องกันผลกระทบที่เกิดขึ้น (7,8,9)

เภสัชภัณฑ์	ความไม่คงสภาพทางกายภาพ	ผลกระทบที่เกิดขึ้น	การป้องกัน
ยาน้ำรับประทาน	1. กลิ่นจาง 2. รสชาติเปลี่ยน 3. เกิดกลิ่นไม่พึงประสงค์จากการเกิดปฏิกิริยากับขวดพลาสติก 4. สีจางหรือสีเปลี่ยน 5. ตกตะกอน	กลิ่น รส สัมผัสเปลี่ยนแปลงไป	ใช้สารช่วยและวัสดุของบรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสม
ยาฉีด	1. สีเปลี่ยนแปลงจากปฏิกิริยาเคมีโดยแสงและออกซิเดชัน 2. เกิดการตกตะกอนจากการเกิดปฏิกิริยากับภาชนะบรรจุหรือฝาปิดขวด 3. เกิดการตกผลึก 5. เกิดก๊าซจากปฏิกิริยาเคมี 4. เกิดการขุ่น เนื่องจาก <ul style="list-style-type: none">■ การเปลี่ยนแปลงทางเคมี■ เป็นสารละลายอิมัลชันตัวยิ่งยวด	ลักษณะภายนอกและค่าชีวสมมูลเปลี่ยนแปลงไป	1. ใช้สารต้านออกซิเดชันเพื่อป้องกันสีเปลี่ยน 2. เปลี่ยนชนิดฝาปิดหรือวัสดุของภาชนะบรรจุ 3. เพิ่มค่าการละลายเพื่อป้องกันการขุ่น
ยาน้ำแขวนตะกอน	1. การตกตะกอนอย่างหลวมๆ 2. การตกตะกอนอย่างแน่นหนา (caking) 3. การตกผลึก	1. สูญเสียความสม่ำเสมอของตัวยาสสำคัญ 2. สูญเสียความสวยงาม	ออกแบบผลิตภัณฑ์โดยศึกษาการตั้งตำรับให้เหมาะสม

เภสัชภัณฑ์	ความไม่คงสภาพทางกายภาพ	ผลกระทบที่เกิดขึ้น	การป้องกัน
ยาอมัลชัน	1. เกิดการแยกชั้นที่เขย่ากลับคืนได้ (creaming) 2. เกิดการแยกชั้นที่ไม่สามารถเขย่ากลับคืนได้ (cracking)	1. สูญเสียความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ 2. สูญเสียความสวยงาม	ออกแบบผลิตภัณฑ์โดยศึกษาการตั้งตำรับให้เหมาะสม
ยาขี้ผึ้งและยาเหน็บ	1. เกิดการเปลี่ยนแปลง ของ <ul style="list-style-type: none"> ▪ ขนาดอนุภาค ▪ ความชื้นเหน็บ ▪ พหุสัณฐาน ▪ น้ำหรือสารละลายในองค์ประกอบทางเคมี 2. มีหยดน้ำมันแยกตัวออกมา (bleeding)	1. สูญเสียความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ 2. สูญเสียความสวยงาม 3. อัตราการปลดปล่อยยาเปลี่ยนแปลงไป	ออกแบบผลิตภัณฑ์โดยศึกษาการตั้งตำรับให้เหมาะสม
ยาเม็ด	เกิดการเปลี่ยนแปลง ของ <ul style="list-style-type: none"> ▪ เวลาที่ใช้ในการแตกตัว ▪ ความแข็ง ▪ ลักษณะภายนอก (ผิวมีฝุ่นผง นิ่ม บวม แตก หัก บิ่น เม็ดติดกัน เป็นต้น) 	อัตราการปลดปล่อยยาเปลี่ยนแปลงไป	ออกแบบผลิตภัณฑ์โดยศึกษาการตั้งตำรับให้เหมาะสม
ยาแคปซูล	เกิดการเปลี่ยนแปลง ของ <ul style="list-style-type: none"> ▪ ลักษณะภายนอก (ความยืดหยุ่น ความแข็ง ความนิ่ม ของเปลือกแคปซูล) 	อัตราการปลดปล่อยยาเปลี่ยนแปลงไป	ออกแบบผลิตภัณฑ์โดยศึกษาการตั้งตำรับให้เหมาะสม

ความคงสภาพทางเคมี

เภสัชภัณฑ์ที่มีความคงสภาพทางเคมี หมายถึง สูตรตำรับที่ไม่เกิดการสลายตัวทางเคมีขององค์ประกอบทุกชนิดในตำรับ อันได้แก่ ตัวยาสำคัญ สารกันเสีย รวมถึงสารช่วยอื่นๆ หากเกิดการสลายตัวทางเคมีจะส่งผลต่อทั้งลักษณะทางกายภาพ และลักษณะความคงตัวของผลิตภัณฑ์ (9)

กลไกการสลายตัวทางเคมี

1. ไฮโดรไลซิส (hydrolysis)

ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสคือการเกิดการสลายตัวได้ด้วยน้ำ เกิดจากโมเลกุลของน้ำทำปฏิกิริยากับอนุภาคของตัวยาที่ละลายอยู่ในน้ำ โดยหมู่ฟังก์ชันของโครงสร้างทางเคมีที่พบการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสได้บ่อย ได้แก่ (2,10)

- esters ตัวอย่างยาเช่น aspirin, alkaloids, dexamethasone sodium phosphate, nitroglycerin, procaine
- lactones ตัวอย่างยาเช่น pilocarpine, spironolactone
- amides ตัวอย่างยาเช่น chloramphenicol, procainamide

- lactams ตัวอย่างยาเช่น penicillins, cephalosporins
- imides ตัวอย่างยาเช่น glutethimide
- malonic ureas ตัวอย่างยาเช่น barbitulates

2. ออกซิเดชัน (oxidation)

ปฏิกิริยาออกซิเดชันเกิดจากการที่ระบบสูญเสียอิเล็กตรอน (electrons) หรือสูญเสียอะตอมของไฮโดรเจน โดยหมู่ฟังก์ชันของโครงสร้างทางเคมีที่พบการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้บ่อย ได้แก่ (2)

- hydroxyl bonded aromatic ring ตัวอย่างยาเช่น catecholamines (dopamine), morphine
- conjugated dienes ตัวอย่างยาเช่น vitamin A, unsaturated free fatty acid
- heterocyclic aromatic rings ตัวอย่างยาเช่น pyrantel, pyrimidine
- nitroso and nitrite derivatives
- aldehydes ตัวอย่างเช่น flavoring agents

3. การเสื่อมสลายด้วยแสง (photochemical decomposition, photolysis)

ยาอาจเกิดการเสื่อมสลายตัวจากแสงได้ โดยเรียงลำดับแสงที่ทำให้เกิดการสลายตัวจากมากไปน้อย ได้แก่ ultraviolet, visible และ infrared ตามลำดับ ซึ่งพิจารณาได้จากพลังงานที่แสงแต่ละชนิดปลดปล่อยออกมาดังในตารางที่ 4 (11) โดยแสงที่ปลดปล่อยพลังงานออกมามากจะสามารถทำให้ยาเสื่อมสลายได้มากเช่นกัน ตัวอย่างยาที่เกิดการเสื่อมสลายตัวได้ด้วยแสง ได้แก่ nifedipine, nitroprusside, riboflavin และ phenothiazines เป็นต้น (2)

ตารางที่ 4 แสง ความยาวคลื่น และพลังงานที่ปลดปล่อยออกมา (11)

ชนิดของแสง	ความยาวคลื่น (nm)	พลังงาน (eV)
ultraviolet	10 – 400	3 - 124
visible	390 - 750	1.7 – 3.3
infrared	750 – 10,000	1.24 – 1.7

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสื่อมสลายทางเคมี และการป้องกันผลกระทบที่เกิดขึ้น

1. ความเป็นกรด-ด่าง (pH)

ความเป็นกรด-ด่างของสารละลาย สามารถเร่งอัตราการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญได้ โดยทั่วไปยาจะคงตัวที่ค่าความเป็นกรด-ด่าง 4 - 8 ดังนั้นจึงต้องมีการปรับความเป็นกรด-ด่างของสารละลายให้เหมาะสมกับยาแต่ละตัว เพื่อป้องกันการสลายตัวของยา (6) ตัวอย่างเช่น ยา aspirin สามารถคงตัวได้ดีที่สุดที่ค่าความเป็นกรด-ด่าง 2.4 แต่พบว่าหาก ค่าความเป็นกรด-ด่างมากกว่า 10 ขึ้นไป ยา aspirin จะมีอัตราการสลายตัวเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงควรเตรียมตำรับให้เป็นสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีค่าความเป็นกรด-ด่างที่เหมาะสม

2. การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (complexation)

หากตัวยาสำคัญเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับตัวยาอื่นหรือสารช่วยในตำรับ จะสามารถลดอัตราการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสและออกซิเดชันได้ (7) ตัวอย่างเช่น สารประกอบเชิงซ้อนของ caffeine กับ ยาชาเฉพาะที่ (local anesthetics) เช่น benzocaine, procaine และ tetracaine สามารถลดอัตราการสลายตัวที่เกิดจากการสัมผัสกับน้ำได้

3. สารลดแรงตึงผิว (surfactants)

หากใช้สารลดแรงตึงผิวไม่ว่าจะเป็นชนิด ไม่มีประจุ ประจุบวก หรือประจุลบ เติมลงในสารละลายของยาจนเกิดเป็นไมเซลล์ (micelle) ยาจะถูกกักเก็บเข้าไปอยู่ภายในไมเซลล์ ทำให้ตัวยาสำคัญไม่สัมผัสกับสารที่จะเร่งอัตราการเกิดไฮโดรไลซิส จึงลดการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสได้ (12)

4. โลหะหนัก

โลหะหนัก เช่น ทองแดง (copper) เหล็ก (iron) โคบอลต์ (cobalt) และ นิกเกิล (nickel) สามารถเร่งอัตราการเกิดอนุมูลอิสระ (free radical) ทำให้เพิ่มอัตราการสลายตัวจากปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ (13) อย่างไรก็ตามเราสามารถป้องกันได้โดยใช้สารคีเลต (chelating agent) ซึ่งสามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนัก ทำให้ป้องกันไม่ให้โลหะหนักไปเร่งการเสื่อมสลายของปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ ตัวอย่างของสารคีเลต ได้แก่ ethylenediamine tetracetic acid (EDTA), citric acid และ tartaric acid เป็นต้น

5. ตัวทำละลาย

ตัวทำละลายในทางเภสัชกรรมไม่ได้จำกัดแค่น้ำเพียงอย่างเดียว แต่อาจประกอบด้วยตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ ที่เข้ากับน้ำได้ เช่น เอทานอล กลีเซอรอล เป็นต้น ซึ่งการใช้ตัวทำละลายผสมจะทำให้ค่าคงที่ไดอิเล็กตริก (dielectric constant) ซึ่งเกี่ยวข้องกับความสามารถในการละลายของตัวทำละลายเปลี่ยนแปลงไป อาจส่งผลต่อความคงตัวของสารละลาย (14) หรือตัวยาสำคัญอาจเกิดปฏิกิริยาบางชนิดกับตัวทำละลายได้ การเลือกตัวทำละลายที่เหมาะสมจะสามารถลดอัตราการเกิดปฏิกิริยา เช่น ไฮโดรไลซิส ได้ โดยหากตัวยาสำคัญเสื่อมสลายได้ด้วยตัวทำละลายชนิดใด ให้หลีกเลี่ยงตัวทำละลายชนิดนั้น

6. แสง

แสงอาจเร่งให้ยาสลายตัวได้เร็วขึ้น โดยเฉพาะแสง ultraviolet ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาโฟโตไลซิสได้มากกว่าแสงชนิดอื่น ซึ่งปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่ออัตราการสลายตัวของยาเนื่องจากแสง ได้แก่ ขนาดและพื้นผิวของอนุภาคยา สีและโครงสร้างของผลึกยา ความหนาของตัวอย่าง และส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับ (5) ตัวยาสำคัญหรือสารช่วยในตำรับที่มีความไวต่อแสงควรเก็บรักษาในภาชนะบรรจุสีชาที่มีความหนาเพียงพอต่อการป้องกันแสง หรืออาจใช้การห่อหุ้มด้วยแผ่นเปลวอะลูมิเนียม (aluminium foil) เพื่อลดการสัมผัสแสง

7. อุณหภูมิ

เภสัชภัณฑ์ทุกประเภทควรเก็บรักษาในสภาวะอุณหภูมิที่เหมาะสม เพื่อหลีกเลี่ยงการเร่งอัตราการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญจากอุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลงไป โดยอุณหภูมิที่แนะนำสำหรับการเก็บรักษาเภสัชภัณฑ์มี 3 สภาวะได้แก่ อุณหภูมิห้อง (20-25 องศาเซลเซียส) ที่เย็น (8-15 องศาเซลเซียส) และ ที่เย็นจัด (ไม่เกิน 8 องศาเซลเซียส) ขึ้นกับเภสัชภัณฑ์แต่ละชนิด ตัวอย่างเช่น ยาฉีดอินซูลิน ถ้าเก็บที่ในตู้เย็น (2-8 องศาเซลเซียส) จะมีอายุได้ถึง 2 ปี แต่ถ้าเก็บที่อุณหภูมิห้องจะมีอายุได้แค่ 1 เดือน แต่ในบางกรณีการเก็บยาที่อุณหภูมิต่ำ เช่น การนำยาน้ำไปเก็บในตู้เย็นจะเกิดการตกผลึกของยาทำให้ปริมาณยาลดน้อยลงเมื่อนำไปใช้ (5,15)

8. ความชื้น

ความชื้นหรือน้ำทำให้เกิดการเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันและไฮโดรไลซิสได้ รวมถึงยังทำให้เชื้อจุลินทรีย์เจริญเติบโตได้ดี (9) ดังนั้นจึงควรเลือกวัสดุของบรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสมเพื่อป้องกันไม่ให้ความชื้นซึมผ่านเข้าไปสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ได้ง่าย โดยวัสดุประเภทแก้วจะกันความชื้นได้ดีกว่าพลาสติก

9. ก๊าซออกซิเจนในอากาศ

ก๊าซออกซิเจนในอากาศทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับตัวยาสำคัญบางชนิดได้ เราอาจป้องกันโดยใช้วิธีการบรรจุสารละลายยาให้เหลือพื้นที่ระหว่างสารละลายกับฝาปิดให้น้อยที่สุด เพื่อลดปริมาณอากาศให้มัน้อยที่สุด หรือใช้การเติมก๊าซเฉื่อยหรือเติมสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) ลงไปในตำรับ เป็นต้น โดยตารางที่ 5 จะแสดงสารต้านออกซิเดชันที่ใช้อยู่ในตำรับยาเตรียมทั่วไป

ตารางที่ 5 สารต้านออกซิเดชันที่ใช้อยู่ในตำรับยาเตรียมทั่วไป

สารต้านออกซิเดชัน	
ละลายในน้ำ	ละลายในน้ำมัน
sodium metabisulfite	ascorbyl palmitate
sodium thiosulfate	butylated hydroxyl toluene
ascorbic acid	butylated hydroxyl anisole

ความคงสภาพทางชีวภาพ

ความคงสภาพทางชีวภาพ หมายถึง ตำรับยาต้องไม่มีเชื้อจุลชีพเกิดขึ้น และต้องเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดให้ไม่มีการปนเปื้อนหรือต้องปราศจากเชื้อ โดยตัวอย่างแหล่งที่มาและชนิดของเชื้อจุลชีพที่พบการปนเปื้อนในตำรับยาแสดงในตารางที่ 6 (9)

ตารางที่ 6 แหล่งที่มาและชนิดของเชื้อจุลชีพที่ปนเปื้อนในตำรับยา (9)

แหล่งที่มา	เชื้อจุลชีพ
น้ำ	gram-negative groups: <i>Pseudomonas</i> , <i>Xanthomonas</i> , <i>Flavobacterium</i>
อากาศ	Mould spores: <i>Penicillium</i> , <i>Aspergillus</i> Bacterial spores: <i>Bacillus</i> spp. Yeasts
วัตถุติด	<i>Micrococci</i>
แป้ง	<i>Coliforms</i>
เมล็ดสี	<i>Salmonella</i>
กัม	<i>Actinomyces</i>
ผลิตภัณฑ์จากสัตว์	<i>Salmonella</i> , <i>Coliforms</i>
มนุษย์	<i>Coliforms</i> , <i>Staphylococci</i> , <i>Sterptococci</i>

การป้องกันการปนเปื้อนเชื้อจุลชีพในระหว่างการเก็บรักษา

1. การออกแบบภาชนะบรรจุให้เหมาะสม
2. เลือกใช้ภาชนะบรรจุแบบใช้ครั้งเดียว
3. เก็บรักษาเภสัชภัณฑ์ในสภาวะที่เหมาะสม
4. เติมสารกันเสีย (preservative) ลงในตำรับ

โดยตัวอย่างชนิดและปริมาณของสารกันเสียที่ใช้ในยารูปแบบต่างๆ แสดงในตารางที่ 7 (9)

ตารางที่ 7 ตัวอย่างสารกันเสียที่ใช้ในตำรับยาเตรียมรูปแบบต่างๆ (9)

รูปแบบยา	สารกันเสีย	ความเข้มข้น (%w/v)
ยาฉีด	phenol	0.5
	cresol	0.3
	chlorocresol	0.1
ยาตา	chlorhexidine acetate	0.01
	benzalkonium chloride	0.01
ยามิกซ์เจอร์	benzoic acid	0.1
	methyl paraben	0.1
	alcohol	12-20
ยาครีม	parabens	0.1-0.2
	chlorocresol	0.1
ยาเม็ด	methyl paraben	0.1
ยาน้ำ	parabens	0.1-0.2

ภาชนะบรรจุและความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์

1. แก้ว

แก้วมีความทนทานต่อทั้งสารเคมีและการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ จึงเป็นวัสดุที่มีการใช้อย่างแพร่หลายมากที่สุดในการผลิตเป็นบรรจุภัณฑ์ อย่างไรก็ตามแก้วยังมีข้อเสียบางประการ ดังต่อไปนี้

- ผิวที่เป็นต่างของแก้วอาจเพิ่มค่าความเป็นกรด-ด่างของเภสัชภัณฑ์ แต่สามารถแก้ปัญหาได้โดยการใช้แก้วชนิดบอโรซิลิเกต (borosilicate glass) แทนแก้วธรรมดา
- ประจุชนิดต่างๆ อาจตกตะกอนผลิตภัณฑ์ที่ไม่ละลายน้ำออกมาจากเนื้อแก้วได้ สามารถป้องกันปัญหาได้โดยเตรียมยาให้เป็นสารละลายบัฟเฟอร์แทน
- แสงสามารถผ่านเนื้อแก้วได้ ดังนั้นอาจทำให้แสงเข้าไปเร่งอัตราการสลายตัวของยาได้ อย่างไรก็ตามสามารถลดปัญหาได้โดยเลือกใช้แก้วสีชาที่ยอมให้แสงที่ความยาวคลื่นสูงกว่า 470 นาโนเมตรผ่านได้เท่านั้น แทนแก้วใส (9)

2. พลาสติก

พลาสติกเป็นวัสดุที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในการผลิตเป็นเภสัชบรรจุภัณฑ์ แต่พลาสติกยังมีข้อเสียดังนี้

- ตัวยาสำคัญสามารถเคลื่อนย้ายผ่านพลาสติกออกมาภายนอกได้
 - ความชื้น ออกซิเจน และธาตุต่างๆ ในอากาศ สามารถผ่านเข้าไปภายในขวดพลาสติกได้
 - สารที่เป็นองค์ประกอบของพลาสติกอาจถูกชะล้างเข้าปนกับยาได้
 - พลาสติกอาจดูดซับตัวยาสำคัญหรือสารช่วยในตำรับได้
- สามารถแก้ปัญหาเหล่านี้ได้ด้วยการปรับสภาพพลาสติกด้วยสารเคมีที่เหมาะสม (9)

3. โลหะ

โลหะประเภทอัลลอยด์และอโลหะชนิดต่างๆ สามารถนำมาใช้เป็นภาชนะบรรจุสำหรับ ยาอมัลชัน ยาครีม ยาขี้ผึ้ง และยาเพสท์ แต่โลหะมีข้อเสียคือ ยาบางชนิดสามารถกัดกร่อนเนื้อโลหะ และทำให้เกิดการตกตะกอนปนเปื้อนในตำรับยาได้ ซึ่งเราสามารถลดปัญหานี้ได้โดยใช้โลหะเคลือบด้วยพอลิเมอร์ (polymer) มาใช้ทำหลอดสำหรับบรรจุยาเหล่านี้แทนโลหะธรรมดา (9)

4. ยาง

ยางมักนำไปใช้เป็น จุกยางปิดขวดยาฉีด และฝายางปิดขวดยา แต่ข้อเสียของยางคือ

- ยางสามารถดูดซับตัวยาสำคัญหรือสารช่วยอื่นๆ ในตัวรับได้ สามารถแก้ไขได้โดยเลือกใช้อย่างผสมของยางสังเคราะห์ชนิดนีโอพรีน (neoprene) หรือบิวไทล์ (butyl) กับยางธรรมชาติ ร่วมกับการเคลือบผิวด้วยอีพ็อกซี (epoxy) เทฟลอน (teflon) วานิช (varnish) เพื่อลดการทำปฏิกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับภาชนะบรรจุ (9) หรือนำจุกยางหรือฝายางไปแช่ในสารละลายของสารที่ยางสามารถดูดซับได้ให้อิ่มตัว เพื่อลดการดูดซับสารละลายนั้น
- สารที่เป็นองค์ประกอบของยางอาจถูกชะล้างเข้าปนเปื้อนกับตัวยาสำคัญได้ การป้องกันสามารถทำได้โดยการปรับสภาพยางด้วยน้ำและไอน้ำ เพื่อขจัดผิวที่เป็นขุยและลดการถูกชะล้างของเนื้อยางได้ (9)

สรุป

เนื่องจากความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์มีความสำคัญอย่างมากต่อผลการรักษาโรค ดังนั้นเภสัชกรจึงควรศึกษาเกี่ยวกับนิยามศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับความคงตัว หลักเกณฑ์ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ที่สามารถยอมรับได้ ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพ การป้องกัน และแก้ไขความไม่คงสภาพประเภทต่างๆ ของเภสัชภัณฑ์ รวมไปถึงภาชนะบรรจุที่เหมาะสม เพื่อให้เภสัชภัณฑ์มีความคงสภาพมากที่สุด เพื่อนำไปใช้รักษาโรคให้กับผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. ชินินดา เพชรสังฆาต. การศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา. วารสารเพื่อการวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรม 2558;22(3):22-5.
2. The United State Pharmacopoeia, The National Formulary. Pennsylvania: National Publishing; 2014. (USP 37, NF 32)
3. Felton L, editor. Remington: Essentials of pharmaceuticals. London: Pharmaceutical Press; 2012.
4. Allen Jr LV, editor. Remington: An introduction to pharmacy. London: Pharmaceutical Press; 2013.
5. นัยนา สันติยานนท์. ความคงตัวของเภสัชภัณฑ์และการเก็บรักษา. วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2551;3(1):180-7.
6. Punam T, Shubhangi W, Rahul S, Sargar A, Bhujbal A, Shinde A. Stability study of dosage form: an innovative step. World J Pharm Pharm Sci 2014;3(2):1031-50.
7. Yoshioka S, Stella VJ. Stability of drugs and dosage forms. New York: Kluwer Academic Publishers; 2002.
8. Aulton ME. Product stability and stability testing. Clin Gate [Internet]. 2015 [cited 2018 May 07]. Available from: <https://clinicalgate.com/product-stability-and-stability-testing/>.
9. Drug stability. 2010 [cited 2018 May 07]. Available from: <http://cstkh.edu.ps/staff/mabujamee/wpcontent/uploads/2010/10/Unit-4-Drug-Stability.pdf>
10. Snape TJ, Astles AM, Davies J. Understanding the chemical basis of drug stability and degradation. Pharm J [Internet]. 2010 [cited 2018 May 07]. Available from: <https://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/understanding-the-chemical-basis-of-drug-stability-and-degradation/11029512.article>.

11. Electromagnetic spectrum frequency range. [cited 2018 May 07]. Available from:
<https://www.tutorvista.com/physics/electromagnetic-spectrum-frequency-range>.
12. Torres MF, de Rossi RH, Fernández MA. Hydrolysis of phenyl trifluoroacetate in mixed surfactant systems. *J Phys Org Chem* 2016;29(11):665-71.
13. Carter DE. Oxidation-reduction reactions of metal ions. *Environ Health Perspect* 1995;103(1):17-9.
14. Loftsson T. *Drug stability for pharmaceutical scientists*. Oxford: Academic Press; 2014.
15. กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือ ความรู้เบื้องต้นเรื่องความคงสภาพ (stability) ของยา และแนวทางการเก็บรักษายาให้คงสภาพที่ดี. 2542.