

สารช่วยทางเภสัชกรรมในตำรับยาฉีด

ดร.ภญ.ชุตินันท์ หมื่นแก้ว

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

รหัสกิจกรรม: 1014-1-000-004-06-2562

วันที่รับรอง: 4 มิถุนายน 2562

วันที่หมดอายุ: 3 มิถุนายน 2563

จำนวนหน่วยกิต: 2 หน่วย

บทคัดย่อ

สารช่วยทางเภสัชกรรม (excipients) เป็นส่วนประกอบสำคัญในการพัฒนาและผลิตยาในรูปแบบต่างๆ ปัจจุบันมีการผลิต excipient ชนิดใหม่ออกมาเป็นจำนวนมากเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาที่มีรูปแบบ ประสิทธิภาพในการรักษา และมีความคงตัวตามต้องการ ผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่มีจำหน่ายในท้องตลาดหรือที่เตรียมขึ้นใช้ในโรงพยาบาล มีทั้งที่อยู่ในรูปแบบสารละลาย สารแขวนตะกอน อิมัลชัน ผงแห้ง และชีววัตถุ นอกจากเรื่องการควบคุมการผลิตและควบคุมคุณภาพให้เป็นไปตามข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อแล้ว excipient ที่อยู่ในตำรับยาฉีดก็เป็นเรื่องที่ต้องทราบและให้ความสำคัญ แม้ว่าจะมีจำนวนไม่มากเมื่อเปรียบเทียบกับยาเตรียมในรูปแบบอื่น ในบทความนี้จึงได้กล่าวถึงชนิดและหน้าที่ของ excipient ที่ปรากฏในผลิตภัณฑ์ยาฉีดตามที่กล่าวมาข้างต้น และยกตัวอย่างอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถเกิดขึ้นได้จาก excipient ในยาฉีดเพื่อให้ผู้ที่เกี่ยวข้องเกิดความระมัดระวังในการเลือกใช้ยาฉีด

คำสำคัญ pharmaceutical excipients, parenteral, biologics, lyophilization

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

1. อธิบายความแตกต่างและหน้าที่ของสารช่วยทางเภสัชกรรมในตำรับยาฉีดประเภทต่างๆ ได้
2. เข้าใจและยกตัวอย่างถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากสารช่วยทางเภสัชกรรมในตำรับ

บทนำ

โดยทั่วไปสูตรตำรับยาที่ผลิตออกมาในรูปแบบต่างๆ ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์ (APIs) และสารช่วยทางเภสัชกรรม (excipients) มากกว่า 1 ชนิด เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณ APIs ในตำรับ excipients ถือเป็นส่วนประกอบหลักในอุตสาหกรรมการผลิตยา ตามคำจำกัดความแล้ว excipients หมายถึงสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ไม่เป็นพิษ มีความคงตัวทางกายภาพและเคมี ไม่ทำปฏิกิริยากับ APIs ไม่เกิดปฏิกิริยาในร่างกายมนุษย์ (1) รวมถึงควรมีต้นทุนในการผลิตต่ำ แต่มีสารบางตัวที่คล้าย excipient แต่ทำหน้าที่ช่วยในการออกฤทธิ์ของ APIs เช่น สารเสริมฤทธิ์ใน vaccines และ adenoviral vectors ที่เพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสที่อ่อนแรงซึ่งไม่สามารถเพิ่มจำนวนเองได้ เป็นต้น (2) การมีแหล่งที่มาและกระบวนการผลิตที่แตกต่างกันเป็นสาเหตุที่ทำให้ excipient ชนิดเดียวกันมีคุณสมบัติเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ส่งผลต่อกระบวนการผลิตยาสำเร็จรูปและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างเช่น ในกรณีของยาสามัญใหม่ (new generic drugs) กำหนดให้มีการศึกษาชีวสมมูลเปรียบเทียบกับยาดั้งเดิม (original drugs) แต่มีได้บ้างบ้างว่าทั้งสองตำรับจะต้องมีสารช่วยทางเภสัชกรรมแบบเดียวกัน จึงมีความเป็นไปได้ที่ excipient อาจ

ส่งผลต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ต่อผู้บริโภคได้ โดยเฉพาะในประชากรกลุ่มเด็ก และผู้สูงอายุซึ่งอาจมีความไวต่อสารต่างๆเป็นพิเศษ (3) excipient ในอุตสาหกรรมยาส่วนมากมักมีต้นกำเนิดมาจากอุตสาหกรรมอาหาร ซึ่งได้รับการยอมรับว่าปลอดภัย (Generally Recognize as Safe, GRAS) ในยุโรป International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) จะจัด excipient ที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ยาเป็นครั้งแรกหรือใช้ในผลิตภัณฑ์ที่มีวิธีการบริหารยาแบบใหม่ เป็น excipient ใหม่ และ excipient ที่ไม่เคยอยู่ในฐานข้อมูลของ FDA เกสซ์ตำรับ (USP-NF, Ph.Eur, JP) หรือ Handbook of Pharmaceutical Excipients ก็จัดเป็น excipient ใหม่เช่นกัน ซึ่งผู้ผลิตต้องทำการทดสอบและตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบตาม ICH Q2 validation guidance (4) การเลือก excipient เพื่อใช้ในตำรับยานอกจากคำนึงถึง คุณสมบัติทางกายภาพและเคมี การซึมผ่าน และลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของตำรับ excipient ที่เลือกต้องปราศจากเชื้อ มีปริมาณเชื้อต่ำและสามารถทนต่อการทำให้ปราศจากเชื้อได้ เมื่อกล่าวถึงสารช่วยทางเภสัชกรรมที่พบในยาฉีดทั่วไป มักจะนึกถึง ตัวทำละลาย สารบัฟเฟอร์ สารต้านออกซิเดชัน และสารกันเสีย แต่ในตำรับยาฉีดที่เป็นชีววัตถุ และยาฉีดผงแห้ง การเติม excipient ก็เพื่อช่วยคงสภาพของ APIs ซึ่งแตกต่างไปจากยาฉีดที่เราคุ้นเคย ดังนั้นนอกจากการผสมหรือเตรียมยาที่เป็นทักษะสำคัญของการปฏิบัติทางเภสัชกรรม ข้อบังคับปฏิบัติในการผลิตยา เช่น มาตรฐานต่างๆในการเตรียมยาฉีด เภสัชกรควรทราบเกี่ยวกับส่วนประกอบในตำรับ ผลของ excipient ต่อสูตรตำรับและข้อควรทราบเกี่ยวกับ excipient บางชนิด เพื่อให้สามารถเลือกเตรียมหรือใช้ยาฉีดได้อย่างเหมาะสม ในบทความนี้จะกล่าวถึง excipient ที่พบในตำรับยาฉีดซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ small molecule parenteral, biologics และ lyophilized products

1. Excipients สำหรับยาฉีดประเภท small molecules (small molecule parenteral)

กว่า 90% ของยาที่ใช้ทั่วโลกจัดอยู่ในสารประเภท small molecules ยาฉีดประเภท small molecules ในที่นี้ คือยาฉีดที่สารออกฤทธิ์หรือตัวยาสำคัญมีขนาดน้ำหนักโมเลกุลไม่เกิน 900 daltons ตำรับยาฉีดประเภทนี้อาจอยู่ในรูปสารละลาย หรือยาแขวนตะกอน การเลือก excipient ที่จะใช้ในตำรับนอกจากจะพิจารณาตามคุณสมบัติทางกายภาพเคมีของตัวยาสำคัญเป็นหลัก อาจต้องคำนึงถึงผลิตภัณฑ์ยาเป้าหมายที่ต้องการ เช่น มีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญตามต้องการ สามารถผลิตเป็นรูปแบบยาที่ต้องการได้ บริหารยาโดยฉีดเข้าสู่หลอดเลือด กล้ามเนื้อ ผสมกับยาที่ต้องใช้รักษาร่วมกัน สามารถบรรจุลงในบรรจุภัณฑ์ที่ต้องการ มีระยะเวลาการเก็บรักษาตามต้องการได้ เป็นต้น ชนิดของ excipient ที่พบในยาฉีดประเภทนี้ แบ่งออกเป็นกลุ่มได้ดังนี้

1.1 Excipients ที่พบในยาฉีดรูปแบบสารละลาย (5, 6)

บัฟเฟอร์ (buffering agents) บัฟเฟอร์ทำหน้าที่ควบคุมการเปลี่ยนแปลง pH ของสารละลายและความคงตัวของตัวทางเคมีของสารสำคัญในตำรับ การเลือกสารบัฟเฟอร์จะพิจารณาจาก pH, pKa ค่าการละลายของตัวยาสำคัญ และ buffering capacity ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าสารบัฟเฟอร์จะมีช่วง pH ที่มีประสิทธิภาพสูงเท่ากับ $pKa \pm 1.0$ สารบัฟเฟอร์ที่นิยมใช้เตรียมยาฉีดเช่น citric acid monohydrate, glycine, malic acid, methionine, sodium acetate, sodium citrate dihydrate และ sodium phosphate dibasic โดยความเข้มข้นของบัฟเฟอร์ที่ใช้ความอยู่ในช่วง 5 – 15 mM

สารปรับสภาพตึง (tonicity agents) ทำหน้าที่ปรับความดันออสโมติกของสารละลายยาฉีดให้เท่ากับเนื้อเยื่อในร่างกายบริเวณที่บริหารยา เพื่อลดอันตรายและความเจ็บปวด สารปรับสภาพตึงและความเข้มข้นที่นิยมใช้ ได้แก่ 0.9% sodium chloride, 5% dextrose, 5% mannitol และ 1% potassium chloride โดยเติมลงในตำรับตั้งแต่เริ่มเตรียมผลิตยาฉีดหรือนำมาผสมเจือจางกับยาฉีดก่อนบริหารยา สารช่วยละลายในตำรับยาฉีด เช่น propylene glycol ก็สามารถทำหน้าที่เป็นสารปรับสภาพตึงได้เช่นกัน การ

ที่จะเลือกใช้สารปรับสภาพตั้ง ตัวได้นั้นจะพิจารณาจากความเข้ากันได้กับตัวยา สารช่วยทางเภสัชกรรมอื่นๆในตำรับ และ osmolality ของผลิตภัณฑ์ยาฉีดซึ่งอยู่ระหว่าง 275 – 295 mOsm/kg

สารช่วยละลาย (solubilizing agents) นอกจากน้ำที่เป็นตัวทำละลายหลักในยาฉีด อาจมีการเติมตัวทำละลายร่วม (cosolvents) เช่น propylene glycol, glycerin, ethanol, polyethylene glycol (300 and 400), sorbitol, dimethylacetamide and Cremophor EL หรือ กลุ่มสารลดแรงตึงผิว (surfactants) polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80), polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Tween 20) และ lecithin เพื่อช่วยในการละลาย นอกจากนี้บางตำรับมีการใช้สารประกอบเชิงซ้อน (Complexing agents) เพื่อเพิ่มการละลายของตัวยาสำคัญ และช่วยในเรื่อง การเสื่อมสลายของ APIs ตัวอย่างของสารช่วยในกลุ่มนี้ได้แก่ cyclodextrins (hydroxypropyl- β -cyclodextrin and sulfobutylether- β -cyclodextrin) เป็นส่วนประกอบในตำรับยาฉีด dexamethasone, estradiol, interleukin-2 เป็นต้น (7) อย่างไรก็ตามการเลือกตัวทำละลาย ควรพิจารณาถึงสารช่วยชนิดอื่นในตำรับด้วย ซึ่งชนิดและปริมาณของตัวทำละลายที่ใช้สามารถ เปลี่ยนอัตราการปลดปล่อยของตัวยาในตำรับยาฉีดได้

สารต้านออกซิเดชัน สารคีเลต และสารกันเสีย/สารต้านจุลชีพ (antioxidants, chelating agents and preservatives/antimicrobials,) สาร small molecule ที่สังเคราะห์ได้ส่วนใหญ่มีแนวโน้มต่อการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ซึ่งส่งผล ต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาเมื่อเตรียมในรูปแบบยาฉีด เป็นที่ทราบกันดีว่าในกระบวนการผลิตและบรรจุยาฉีดมีการป้องกันปัญหาดังกล่าว โดยการเติมก๊าซเฉื่อยและสารต้านออกซิเดชันซึ่งจะไปทำหน้าที่จับกับออกซิเจนที่เป็นสารอนุมูลอิสระ ที่นิยมใช้มากในตำรับยาฉีดคือ ascorbic acid, acetylcysteine, sulfurous acid salts (bisulfite, metabisulfite) ในขณะที่การเติมสารคีเลต จะจับกับไอออนของโลหะที่อยู่ในสารละลาย จึงช่วยเสริมประสิทธิภาพสารต้านออกซิเดชัน สารกันเสียเป็นอีกสิ่งที่จะต้องคำนึงถึง ในยาฉีดรูปแบบสารละลายแบบ multiple dose เนื่องจากอาจเกิดการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ได้ระหว่างแบ่งผสมยาหรือแบ่งบริหารยา สารกันเสียที่นิยมใช้คือ phenol, meta-cresol, benzyl alcohol, parabens (methyl, propyl, butyl), benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, Phenylmercuric salts (acetate, borate, nitrate) เป็นต้น

1.2 Excipients ที่พบในตำรับยาฉีดแขวนตะกอน (8, 9) นอกจากสารช่วยกลุ่มต่างๆที่พบในยาฉีดสารละลายข้างต้นแล้ว ตัวยาในตำรับยาฉีดแขวนตะกอนมีแนวโน้มที่จะเกาะรวมกลุ่มกันและสูญเสียลักษณะความเป็นเนื้อเดียวกัน เมื่อเก็บไว้นานๆ จึงต้องมีการเติมสารช่วยกลุ่มอื่น ดังนี้

สารกระตุ้นการเกาะกลุ่มของอนุภาค (Flocculating/suspending agents) ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มกันหลวมๆของอนุภาค สามารถกลับมากระจายตัวได้อย่างรวดเร็วเมื่อเขย่า ป้องกันการเกิด cake เมื่อตกตะกอน ซึ่งอาจเป็นสารอิเล็กโทรไลต์ เช่น KCl, $C_6H_5K_3O_7$, NaCl, CH_3COONa สารลดแรงตึงผิว เช่น polysorbate 20, polysorbate 80, Pluronic F-68 หรือ hydrophilic colloids เช่น acacia carboxymethyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone เป็นต้น

สารลดแรงตึงผิวและสารช่วยเปียก (surfactants and wetting agents) สารลดแรงตึงผิวจะถูกดูดซับบนพื้นผิวอนุภาคช่วยป้องกันการเกาะกลุ่มและผลึกอนุภาคออกจากกัน ในกรณีทำหน้าที่เป็นสารช่วยเปียกจะช่วยลด contact angle ระหว่างพื้นผิวอนุภาคและของเหลวในตำรับ นิยมเลือกใช้สารลดแรงตึงผิวที่มีค่า HLB ระหว่าง 7-9 ที่ความเข้มข้น 0.05% - 0.5% ไม่ควรเติมในปริมาณที่มากเกินไปเนื่องจากอาจทำให้เกิดฟองหรือกลิ่นที่ไม่ดีในตำรับ และเลือกสารที่มีประจุเข้ากันได้กับตัวยาสำคัญ ตัวอย่างสารช่วยกลุ่มนี้ที่นิยมใช้ เช่น polysorbate 20 และ 80 (Tween 20 และ 80) benzalkonium chloride (cationic) และ lecithin (zwitterion)

ตารางที่ 1 ตัวอย่างสารช่วยทางเภสัชกรรมที่นิยมใช้ในตำรับยาฉีดและปริมาณที่นิยมใช้ในตำรับ (9, 10)

Excipients	Range	Example
Preservatives/antimicrobial		
Benzalkonium Chloride	0.02 % w/v	Benadryl®
Benzyl alcohol	0.75-5 %	Dimenhydrinate Injection, USP
Chlorobutanol	0.25-0.5 %	Codine phosphate
m-Cresol	0.1-0.315%	Humalog®
Paraben methyl	0.05-0.18%	Inapsine®
Paraben propyl	0.005-0.1%	Xylocaine w/Epinephrine
2-Penoxyethanol	0.50%	Havrix
Chelating agent		
Calcium disodium EDTA	0.01-0.1%	Calcijex®
Sodium EDTA	0.20%	Folvite®
Calteridol	0.023%	Prohance®
DTPA	0.04-1.2%	Omniscan™
Antioxidant/reducing agent		
Ascorbate (sodium/acid)	0.1-4.8 % w/v	Vibramycin®
Bisulfite sodium	0.02-0.66% w/v	Amikin®
Butylated hydroxy anisole (BHA)	0.00028-0.03 % w/v	Aquasol A®
Butylated hydroxy toluene (BHT)	0.00116–0.03% w/v	Aquasol A®
Glutathione	0.01% w/v	Advate®
Nitrogen	100%	Used to fill headspace of lyophilized or liquid products
Tocopherol alpha	0.005 –0.075%	Torisel
Buffer, pH adjusting agent		
Acetate Sodium Acetic acid Glacial acetic acid Ammonium Ammonium	pH 2.5-7.0 pH 2.5-7.2 pH 3.5-7.0 pH 6.8-7.8 pH 6.8-7.8	Syntocinon®, Brevibloc®, Bumex Injection®
Bicarbonate, sodium	pH 5.5–11.0	Cenolate®
Carbonate, sodium	pH 4.0–11.0	Hyperab®
Diethanolamine	pH 9.5–10.5	Bactim IV®
Glycine/glycine HCl	pH 2.5–10.8	Hep-B Gammagee®

Histidine/histidine HCl	pH 5.0–6.5	Doxil®
Phosphate		Zantac®, Pregnyl®
Acid	pH 6.5-8.5	
Monobasic potassium	pH 6.7-7.3	
Dibasic potassium	pH 6.7-7.3	
Monobasic sodium	pH 2.5-8.0	
Dibasic sodium	pH 2.5-8.3	
Succinate sodium/disodium	pH 5.0-6.0	AmBisome®
Solvent/co-solvent		
Benzyl benzoate	20% – 45%	Delestrogen®
Castor oil	11.5%	Delestrogen®
Ethanol/ethanol dehydrated	0.6% - 100%	Alprostadil
Glycerin	1.6% – 70%	Multitest CMI
Polyethylene glycol (PEG)	Varies according to MW.	VePesid®, Persantine®, Invega Sustenna®
Propylene glycol	0.0025% – 80%	Ativan®
Soybean oil	10%	Diprivan Injection
Solubilizing, wetting, suspending, emulsifying agents		
Carboxy methyl cellulose	0.50% – 0.55%	Bicillin
Cremophor EL	50% – 65%	Sandimmune®
Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin	16% – 40%	Sporanox
Egg yolk phospholipid	1.2%	Cleviprex®
PEG 40 castor oil	11.5%	Monistat®
PEG 60 castor oil	20%	Prograf®
Sorbitol	25% – 50%	Aristrospan®

DTPA = Diethylenetriaminepentaacetic acid; Pentetic acid

EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid

2. Excipients ยาชีววัตถุในรูปแบบยาฉีด (biological products) (11)

ยาชีววัตถุ ได้แก่ peptide, proteins, mAbs และ vaccines มีบทบาทอย่างมากในปัจจุบันและจัดเป็น disruptive technology ในอุตสาหกรรมยาที่มีมูลค่าทางการตลาดเพิ่มสูงเรื่อยๆ การพัฒนาสูตรตำรับ vaccine และ protein ให้มีความคงสภาพสูง ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและเก็บรักษาได้นาน รวมทั้งการพัฒนาวีธีการวิเคราะห์เป็นเรื่องท้าทาย สารบัฟเฟอร์ สารต้านออกซิเดชัน สารลดแรงตึงผิว สารกันเสีย ที่เลือกเติมลงในตำรับจะทำหน้าที่เหมือนกับ excipient ในยาฉีดรูปแบบสารละลายและสารแขวนตะกอนแล้ว ต้องพิจารณาว่าสามารถรักษาความคงสภาพของโปรตีนด้วยหรือไม่ ตัวอย่างตำรับยาชีววัตถุ และ excipient ที่นิยมใช้แสดงในตารางที่ 2

สารเพิ่มความคงสภาพ (stabilizing agents) ทำหน้าที่คงลักษณะโครงสร้างโปรตีนในตำรับ เช่น กลุ่มของน้ำตาล (lactose, trehalose) polyhydric alcohols (sorbitol, mannitol) ระหว่างกระบวนการ isolation, purification, freeze thaw และ drying สารเหล่านี้จะป้องกันการเกาะกลุ่มและการคลายตัวของโครงสร้างโปรตีน ด้วยกลไก preferential hydration, water replacement และ reduced mobility ปริมาณของน้ำตาลที่มากหรือน้อยเกินไปมีผลต่อความคงสภาพของโปรตีน มีการศึกษาพบว่าหากเติม sucrose ลงในตำรับจะเพิ่ม surface tension ของน้ำ และการเติม glycerol จะทำให้เกิด solvophobic effect และการเติม polyethylene glycol ที่มากเกินไปจะทำให้เกิด steric interference ซึ่งส่งผลต่อโครงสร้างของโปรตีน เป็นต้น (12)

สารบัฟเฟอร์ (buffering agents) การเติมกรดอะมิโน เช่น L-arginine hydrochloride and L-glutamic acid นอกจากช่วยเสริมฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน เพิ่มการละลายของโปรตีนในตำรับ และลดการเกิดอันตรกิริยาระหว่างโปรตีนได้ยังสามารถช่วยควบคุม pH ของตำรับ กรดอะมิโนตัวอื่นๆที่มักพบในตำรับเช่น Arginine, Aspartic acid, Lysine, Proline, Glycine, Histidine และ Methionine มีการศึกษาพบว่าการใช้ citrate buffer มีแนวโน้มที่จะเกิดการตกผลึกน้อยและมี collapse temperature สูง (13) การเติม Glycin ลงในตำรับสามารถลดการเกิดผลึกในตำรับที่มี phosphate buffer ข้อควรระวังของการเติมสารบัฟเฟอร์ คือ ถึงแม้ว่าสารบัฟเฟอร์นั้นจะสามารถควบคุม pH ให้อยู่ในช่วงเดียวกัน แต่ถ้าหากมีส่วนประกอบต่างกัน อาจส่งผลต่อโครงสร้างของโปรตีนได้ จึงอาจต้องมีการเติม metal ion ลงในตำรับ เช่น Ca^{2+} และ Zn^{2+} เป็นต้น (14)

สารลดแรงตึงผิว (surfactants) หน้าที่ของ surfactant ในตำรับคือลดการ ดูดซับ เกาะกลุ่มหรือการเกิดการสูญเสียสภาพของโปรตีน เมื่อโปรตีนสัมผัสกับอากาศหรือบรรจุภัณฑ์ Polysorbate 20, Polysorbate 80 และ Pluronic F68 เป็นสารที่นิยมเลือกใช้ แต่ข้อควรระวังในการใช้ surfactant กลุ่ม polysorbates ที่มีส่วนประกอบของ peroxides ลงในตำรับคือ อาจเกิดปฏิกิริยา oxidation กับกรดอะมิโนบางตัว เช่น methionine

สารเสริมฤทธิ์ (adjuvants) เป็นส่วนประกอบหลักใน vaccine การเติมสารเสริมฤทธิ์ลงใน vaccine เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ เช่น aluminium hydroxide และ aluminium phosphate ช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันในวัคซีน (15) formaldehyde เพื่อให้ได้เชื้อที่หมดฤทธิ์ เช่น วัคซีนคอตีบและบาดทะยัก เป็นต้น อาจมีการเติม สารแอนติเจนชนิดต่างๆลงไปด้วย

3. Excipients ที่พบในยาฉีดผงแห้ง (lyophilization products) (10, 16)

การเตรียมยาฉีดให้อยู่ในรูปผงแห้ง มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเพิ่มความคงตัวระหว่างการเก็บรักษา และการขนส่งให้กับผลิตภัณฑ์ การทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งประกอบด้วยกรรมวิธี 3 ขั้นตอนคือ freezing, primary drying และ secondary drying โดย freezing เป็นการลดอุณหภูมิของสารตัวอย่างให้เกิดผลึกน้ำแข็ง primary drying เป็นขั้นตอนการนำน้ำออกจากสารตัวอย่างด้วยการลดความดันเพื่อให้เกิดการระเหิดของน้ำ และ secondary drying เป็นการทำแห้งในขั้นที่สอง เนื่องจากเมื่อน้ำแข็งระเหิดหายไปจะมีความชื้นหลงเหลืออยู่ การกำจัดความชื้นที่หลงเหลืออยู่จากขั้นตอน primary drying เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาทางเคมีและการเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย excipients ที่เติมลงในตำรับสามารถแบ่งออกตามวัตถุประสงค์ เช่น เป็นสารเพิ่มปริมาณ (bulking agents), Collapse temperature modifiers และ lyo/cryoprotectants เป็นต้น โดย excipient บางตัวสามารถทำหน้าที่เป็นทั้งสารเพิ่มปริมาณ และ lyo/cryoprotectants ตัวอย่างตำรับยาฉีดผงแห้ง และ excipient แสดงในตารางที่ 2 นอกจากนี้ ในตำรับยังประกอบด้วย สารบัฟเฟอร์ ช่วยควบคุม pH ระหว่างกระบวนการผลิต การเก็บรักษาและหลังการละลายยา (reconstitution) (17) สารต้านออกซิเดชัน ใช้ในกรณีที่ตำรับประกอบด้วยเปปไทด์ หรือ โปรตีนที่มี methionine เหลือค้างอยู่จะ

เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ง่าย สารคีเลต (chelating agents) ทำหน้าที่จับประจุโลหะและเสริมฤทธิ์สารต้านออกซิเดชัน ที่นิยมใช้ เช่น ethylene diaminetetraacetic acid (EDTA) สารลดแรงตึงผิวที่ผสมอยู่ในสารเจือจางสำหรับละลายยา

สารเพิ่มปริมาณ (bulking agents) ที่นิยมใช้ได้แก่ sucrose, lactose, mannitol พอลิเมอร์ เช่น dextran และ polyethylene glycol (PEG) ซึ่งจะเติมลงในตำรับมีตัวยาสำคัญปริมาณน้อย หรือคิดเป็นปริมาณของแข็งทั้งหมด (total solid content) น้อยกว่า 2% สารเพิ่มปริมาณที่ใช้ต้องทำให้เกิด lyophilized cake ที่มีโครงสร้างสมบูรณ์ เกิดรูพรุนที่เหมาะสมต่อการระเหิดของผลึก น้ำอย่างมีประสิทธิภาพและช่วยป้องกันผงยาฟุ้งกระจายหรือถูกดูดออกไประหว่าง lyophilization หากสารเพิ่มปริมาณเกิดการตกผลึกอาจส่งผลต่อความคงตัวของตัวยาสำคัญ เช่น มีการศึกษาพบว่า mannitol เพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของ methylprednisolone sodium succinate เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับที่ใช้ lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ (16) เนื่องจากผลึกที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการ lyophilization การเพิ่มสารช่วยทางเภสัชกรรมที่อยู่ในรูปแบบ amorphous สามารถช่วยลดปัญหาที่ยกตัวอย่างมาข้างต้นได้ เนื่องจากทำให้เกิดเฟสผสมระหว่างตัวยาสำคัญและสารช่วยทางเภสัชกรรมที่อยู่ในรูปแบบ amorphous และสารช่วยทางเภสัชกรรมที่อยู่ในรูปแบบผลึก ตัวอย่างเช่น Enbrel® (Etanercept) (6) ที่ประกอบด้วย sucrose และ mannitol เป็นสารเพิ่มปริมาณ เป็นต้น

Collapse temperature modifiers ทำหน้าที่ป้องกันการยุบตัวของผลิตภัณฑ์ ลดเวลาในขั้นตอน primary drying โดยทั่วไปอุณหภูมิที่ใช้ในขั้นตอน primary drying จะถูกกำหนดจาก collapse temperature ซึ่งมีค่าต่ำและเป็นอุณหภูมิวิกฤต ปกติแล้วอุณหภูมิในขั้นตอน primary drying จะต้องต่ำกว่า collapse temperature เล็กน้อยเพื่อเลี่ยงการยุบตัวของผลิตภัณฑ์ สารกลุ่มนี้จึงทำหน้าที่เพิ่มอุณหภูมิการยุบตัว เช่น gelatin, human serum albumin, hydroxyethyl starch, dextran (18)

Lyoprotectant/Cryoprotectants ทำหน้าที่ช่วยคงสภาพและป้องกันการเสื่อมสลายของโปรตีนหรือตัวยาสำคัญระหว่างกระบวนการ lyophilization ส่วนประกอบในตำรับที่เป็น โปรตีน หรือเปปไทด์ อาจสูญเสียสภาพเนื่องจาก freezing stress เช่น กรดอะมิโน Glycine, Arginine, sucrose, sorbitol และ mannitol สารเหล่านี้มีคุณสมบัติเพิ่มแรงตึงผิวและแรงยึดเกาะของโครงสร้างน้ำในโปรตีน ป้องกันส่วนประกอบจาก drying stress โดยเกิดพันธะ hydrogen กับโครงสร้างโปรตีน แทนน้ำหรือเกิดเป็น glassy matrix ทั้งนี้ sucrose และ trehalose ถูกนำมาใช้บ่อยที่สุด เนื่องจากดูดความชื้นน้อย มี glass transition temperature และอุณหภูมิวิกฤตสูง

ตารางที่ 2 ตัวอย่างยาฉีดที่ทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งในท้องตลาดและสารช่วยทางเภสัชกรรม (10, 16, 26)

Drugs	Category	Excipients	Functions	Routes
Non-biological product formulation				
Acyclovir sodium	antiviral	-	-	IV
Azithromycin	Antibiotic	-Citric acid	-Buffering agent	IV
Cyclophosphamide	Antineoplastic	-Mannitol	-Bulking agent/lyoprotectant	IM, IV bolus, IV infusion, IP, Intrapleural
Doxorubicin HCl	Antineoplastic	-Lactose -Methyl paraben	-Bulking agent -Preservative	IV

Etoposide phosphate	Antineoplastic	-Sodium citrate, -Dextran 40	-Buffering agent -Collapse temperature modifiers	IV
Indomethacin sodium	NSAID	-	-	IV bolus
Levothyroxine sodium	Hormone replacement	-Mannitol, -Sodium phosphate tribasic	-Bulking agent/lyoprotectant -Buffering agent	IM, IV
Lansoprazole	Proton pump inhibitor	-Mannitol -Meglumine -Sodium hydroxide	-Bulking agent/lyoprotectant -Buffering agent -Buffering agent	IV
Methyl Prednisolone Succinate	Hormone replacement	-Lactose	-Bulking agent/lyoprotectant	IM, IV
Mitomycin	Antineoplastic	-Lactose	-Bulking agent/lyoprotectant	IV infusion
Ticarcillin disodium	Antibacterial	-	-	IM, IV bolus, IV infusion
Topotecan	Antineoplastic	-Manitol -Tartaric acid	-Bulking agent/lyoprotectant -Buffering agent	IV
Vancomycin HCl	antibiotic	-	-	IV
Warfarin sodium	Anticoagulant	-Mannitol, -Sodium chloride, -Sodium phosphate, monobasic, monohydrate Sodium phosphate, dibasic, Heptahydrate	-Bulking agent/lyoprotectant -Tonicity adjuster -Buffering agents	Slow IV
Biological product formulation				
Activase	Thrombolytic	Arginine	-Lyoprotectant	IM, IV
Nutropin	Growth failure	Glycine	-Lyoprotectant	IM, IV, SC
Herceptin	Antineoplastic	Trehalose	-Bulking agent/lyoprotectant	IV infusion
BCG vaccine	Prevention of tuberculosis	Potassium phosphate bibasic	-Buffering agent	IM, IV, SC, IRT

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากสารช่วย

แม้ว่า excipient ที่แสดงในตารางข้างต้นสามารถใช้ในยาฉีด แต่ชนิดและแหล่งที่มาของ excipient ก็มีความสำคัญ โดยควรพิจารณาจากผู้ผลิตที่มีคุณภาพได้มาตรฐานตาม GMP, ISO ผ่านการตรวจรับรองจาก FDA มีใบรายงานผลตรวจวิเคราะห์คุณภาพได้ตามที่เภสัชตำรับกำหนด สำหรับ excipient ที่ได้จากสัตว์ เช่น gelatin ต้องมีการทดสอบ TSEs เป็นต้น ปริมาณของ excipient ที่เติมในตำรับที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ สามารถตรวจสอบข้อมูลได้จากแหล่งอ้างอิง เช่น *Handbook of Excipients* และฐานข้อมูลของ FDA (27) สิ่งที่ต้องนำมาพิจารณาด้วยในการบริหารยาฉีดคือการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง excipient กับตัวยาในตำรับอื่นๆ และระหว่าง excipient กับบรรจุภัณฑ์ที่เลือกใช้ในการผสม เช่น ตำรับยาฉีดที่มี carboxymethyl cellulose เป็นส่วนประกอบไม่ควรผสมร่วมกับตำรับที่มี cationic species เนื่องจากอาจเกิดการตกตะกอนและทำให้ความหนืดของผลิตภัณฑ์เพิ่มขึ้น tocopherol สามารถถูกดูดซับบนบรรจุภัณฑ์พลาสติกได้ เป็นต้น (19) อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากสารช่วยในตำรับมักพบได้ไม่บ่อยนักและ มักมีการรายงานหลังจากที่ผู้ป่วยเกิดอาการซ้ำๆหลังจากได้รับยาในการรักษาหลายชนิดที่มี excipient ตัวเดียวกันเป็นส่วนประกอบ ซึ่งระดับอาการมีตั้งแต่ก่อให้เกิดผื่นแพ้เมื่อทดสอบบนผิวหนังจนถึง anaphylaxis ในบางครั้งอาการแพ้อาจจะแสดงออกในระดับต่ำ จนไม่สามารถสังเกตเห็นได้ชัดเจน หากสงสัยอาจต้องทดสอบด้วย patch test หรือ intradermal test สารแต่งสีเหลือง ชื่อ tartrazine, starch และ lactose เป็นกลุ่มตัวอย่างของ excipient ที่มีรายงานการก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์บ่อยๆในยารับประทาน (20) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบและข้อควรระวังของ excipient ที่นิยมใช้ในยาฉีดแสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตัวอย่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก excipient ในยาฉีด (20-24)

Excipients	Threshold level	Case report	Caution
Arachis oil	0	-	ระวังในผู้แพ้ถั่วลิสงและโปรตีนจากถั่วเหลือง
Aluminium	1 – 4.4 mg	-พบการกระตุ้นให้เกิด granuloma	-
Benzyl alcohol	90 mg/kg/day	-อาการแพ้ที่เกิดจากสารชนิดนี้ในสารละลาย sodium tetradecyl sulfate ที่ใช้รักษาเส้นเลือดอุดตัน -ผู้ป่วยมีผื่นขึ้นบริเวณแขนและขา เมื่อได้รับยาฉีด vitamin B12 ที่มี benzyl alcohol เข้มข้น 0.9%	ห้ามใช้ในผู้ป่วยเด็กแรกเกิด – 3 ปี
Carboxymethylcellulose (CMC)	5mg/mL (skin prick test)	- การเกิดปฏิกิริยา anaphylaxis ในผู้ป่วยที่ได้รับการสวนแป้งแบเรียมที่มี CMC เป็นส่วนประกอบ -delayed hypersensitivity ชนิด maculopapular rash	-
Castor oil polyoxyl and hydrogenated	0	-พบการแพ้ยาที่มี polyethoxylated castor oil เป็นส่วนประกอบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1974	อาจก่อให้เกิดอาการแพ้ขั้นรุนแรง
Ethanol	100 mg – 3 g /dose		ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคพิษสุรา โรคตับ และโรคลมชัก

Gelatin	0	-พบ anaphylaxis ในผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีน MMR	ระวังในผู้ที่แพ้ขนม ลูกอมที่มีส่วนผสมของเจลาติน
Heparin	0	-พบการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบ delayed type และ immediate type ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ SC	อาจก่อให้เกิดอาการแพ้ ลดจำนวนเซลล์เม็ดเลือด
Thiomersal phenylmercuric nitrate	12 mg	-ผู้ป่วย 5 ใน 6 รายเสียชีวิตหลังจากเกิดอาการแพ้ยาชนิดที่มีสารนี้เป็นส่วนประกอบ	อาจก่อให้เกิดอาการแพ้
Parahydroxybenzoates และอนุพันธ์	0	-ยังไม่พบรายงานการแพ้ที่เกิดจากสารกลุ่มนี้โดยตรง แต่มักพบว่าเป็นส่วนประกอบในยาชนิดที่มีรายงานว่าผู้ป่วยแพ้	อาจก่อให้เกิดอาการแพ้ ชนิด delayed-type hypersensitivity หลอดลมหดรัดเกร็ง เป็นต้น
Polysorbate 80	500 mg	-พบ acute hypersensitivity	
Potassium	1 mmol/dose	-	ระวังในผู้ป่วยโรคไต หรือผู้ที่ต้องควบคุม potassium
	30 mmol/L	-	ทำให้รู้สึกปวดบริเวณที่ฉีดยา
Sodium benzoate	5mg/kg/day	-ยังไม่พบรายงานในยาฉีดแต่ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาน้ำ มีอาการหอบหืด ลมพิษเรื้อรัง และปฏิกิริยาแพ้แบบ anaphylaxis	มีโครงสร้างทางเคมีคล้าย aspirin
Sulfites	0	-กระตุ้นให้เกิดอาการหอบหืด	-

บทสรุป

Excipient เป็นส่วนประกอบสำคัญในการเตรียมยาฉีดเช่นเดียวกับยาในรูปแบบอื่นๆ ปัจจุบันมีการใช้พอลิเมอร์ในตำรับยาฉีดเพื่อพัฒนาตำรับให้นำส่งยาไปสู่เป้าหมายในปริมาณและระยะเวลาที่กำหนด มากขึ้น เช่น chitosan, b-1,4-linked glucosamine ซึ่งเตรียมในรูปแบบ microsphere การเลือกใช้ polylactic acid หรือ polyglycolic acid เพื่อนำส่งยาด้านมะเร็ง การใช้ phosphatidylcholine, soybean phosphatidylcholine, hydrogenated soybean phosphatidylcholine (HSPC) และ dimyristoyl phosphatidylcholine (DMPC) เพื่อเตรียมยาฉีดในรูปแบบนาโนอิมัลชันหรือไลโปโซม ยาฉีดในรูปแบบ hydrogels ที่เตรียมจาก cyclodextrin การล็อก (interlocking) ระหว่างสายโซ่ของพอลิเมอร์กับ cyclodextrin (25) เป็นต้น ในการเลือกใช้จึงควรพิจารณาถึงความปลอดภัยว่าได้รับอนุญาตให้ใช้ในตำรับยาฉีดหรือไม่และความเหมาะสม แม้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากสารช่วยทางเภสัชกรรมจะพบได้ยาก กลไกการเกิดยังไม่ชัดเจน แต่สามารถทำให้เกิดอาการรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิต การเลือกผู้ผลิต excipient ที่มีคุณภาพจะช่วยลดความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Abrantes CG, Duarte D, Reis CP. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe? J Pharm Sci. 2016;105(7):2019-26.
2. Kwissa M, Pai Kasturi S, Pulendran B. The science of adjuvants. Expert Review of Vaccines. 2007;6(5):673-84.

3. Chow S-C. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development. Wiley interdisciplinary reviews Computational statistics. 2014;6(4):304-12.
4. Elder DP, Kuentz M, Holm R. Pharmaceutical excipients — quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. Eur J Pharm Sci. 2016;87:88-99.
5. Nema S, Washkuhn RJ, Brendel RJ. Excipients and Their Use in Injectable Products. PDA J Pharm Sci Technol. 1997;51(4):166-71.
6. Rayaprolu BM, Strawser JJ, Anyarambhatla G. Excipients in parenteral formulations: selection considerations and effective utilization with small molecules and biologics. Drug Dev Ind Pharm. 2018;44(10):1565-71.
7. Dietzel K, Estes KS, Brewster ME, Bodor NS, Derendorf H. The use of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin as a vehicle for intravenous administration of dexamethasone in dogs. Int J Pharm. 1990;59(3):225-30.
8. Moreton R. Commonly Used Excipients in Pharmaceutical Suspensions. 2009. 67-102.
9. Nema S, Brendel RJ. Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions. PDA J Pharm Sci Technol. 2011;65(3):287-332.
10. Pramanick S, Chandel V, Singodia D. Excipient Selection In Parenteral Formulation Development 2013. 65-77.
11. Ohtake S, Kita Y, Arakawa T. Interactions of formulation excipients with proteins in solution and in the dried state. Adv Drug Del Rev. 2011;63(13):1053-73.
12. Mensink MA, Frijlink HW, van der Voort Maarschalk K, Hinrichs WLJ. How sugars protect proteins in the solid state and during drying (review): Mechanisms of stabilization in relation to stress conditions. Eur J Pharm Biopharm. 2017;114:288-95.
13. Shalaev E. The impact of buffer on processing and stability of freeze-dried dosage forms. I. Solution freezing behavior 2005. 80-7 p.
14. Wang L, Colón W. Effect of Zinc, Copper, and Calcium on the Structure and Stability of Serum Amyloid A. Biochemistry. 2007;46(18):5562-9.
15. He P, Zou Y, Hu Z. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(2):477-88.
16. Baheti A, Kumar L, Bansal AK. Excipients used in lyophilization of small molecules. Journal of Excipients and Food Chemicals. 2010(1):41-54%V 1.
17. van den Berg L, Rose D. Effect of freezing on the pH and composition of sodium and potassium phosphate solutions: the reciprocal system KH_2PO_4 – Na_2HPO_4 – H_2O . Arch Biochem Biophys. 1959;81(2):319-29.
18. Barresi AA, Ghio S, Fissore D, Pisano R. Freeze Drying of Pharmaceutical Excipients Close to Collapse Temperature: Influence of the Process Conditions on Process Time and Product Quality. Drying Technol. 2009;27(6):805-16.
19. Akers MJ. Excipient–drug interactions in parenteral formulations. J Pharm Sci. 2002;91(11):2283-300.

20. Page A, Etherton-Beer C. Choosing a medication brand: Excipients, food intolerance and prescribing in older people. *Maturitas*. 2018;107:103-9.
21. Cesana P, Scherer K, Bircher AJ. Immediate Type Hypersensitivity to Heparins: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3-4):285-9.
22. Pföhler C, Müller CSL, Pindur G, Eichler H, Schäfers H-J, Grundmann U, et al. Delayed-type heparin allergy: diagnostic procedures and treatment alternatives-a case series including 15 patients. *The World Allergy Organization journal*. 2008;1(12):194-9.
23. Johnson WT, DeStigter T. Hypersensitivity to Procaine, Tetracaine, Mepivacaine, and Methylparaben: Report of a Case. *The Journal of the American Dental Association*. 1983;106(1):53-6.
24. Axton JH. Six cases of poisoning after a parenteral organic mercurial compound (Merthiolate). *Postgrad Med J*. 1972;48(561):417-21.
25. Apte S, O Ugwu S. A Review and Classification of Emerging Excipients in Parenteral Medications 2003.
26. Henry RC. Excipients for use in lyophilized pharmaceutical peptide, protein, and other bioproducts. In: Henry RC, Michael JP, *Lyophilization of Biopharmaceuticals*. AAPS, USA; 2004. P. 139 – 228.
27. FDA guidance: Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients, Available from:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm009250.pdf> [Accessed 22nd February 2019]