

รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

ผลของไฮดรอกซีโพรพิล-เบตา-ไซโคลเดกซทรินต่อความคงตัวของยาซิซาพรีดในตำรับ
ยาน้ำสำหรับรับประทาน

Effect of Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin on the Stability of Cisapride in Oral Liquid

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากเงินรายได้มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ประเภททั่วไป ประจำปี 2550

ภญ.ดร.จตุมา บุญเลี้ยง
นางสาว จันทน์ผา ตันธนา

ชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ. สงขลา

กรกฎาคม 2552

บทคัดย่อ

ซิซาไพร์ดเป็นยาในกลุ่ม gastrointestinal prokinetic agents สำหรับประเทศไทยกำหนดข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยที่เป็น gastroesophageal reflux เท่านั้น ซิซาไพร์ดเกิดการเสื่อมสลายด้วยน้ำในภาวะกรดหรือด่างได้ง่าย สูตรตำรับยาน้ำของ ซิซาไพร์ดจึงไม่ค่อยคงตัวทางเคมี การวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อเพิ่มความคงตัวของซิซาไพร์ดในตำรับยาน้ำสำหรับรับประทาน โดยการใช้ไฮดรอกซีโพรพิล-เบตา-ไซโคลเดกซ์ทริน (HP- β -CD) เป็นสารเพิ่มความคงตัว โดยศึกษาผลของ HP- β -CD ที่ความเข้มข้น 0.3, 1.6 และ 3 %w/v และผลของอุณหภูมิ (5 °C และ 30 °C) ต่อความคงตัวของซิซาไพร์ด รวมทั้งเมธิลพาราเบนและ โพรพิลพาราเบนซึ่งเป็นสารกันเสียที่ใช้ในตำรับ เทียบกับตำรับควบคุม โดยได้พัฒนาวิธีวิเคราะห์ที่สามารถบ่งชี้ความคงตัวของซิซาไพร์ด, เมธิลพาราเบนและ โพรพิลพาราเบน ด้วยเทคนิค HPLC เพื่อใช้ในการวัดปริมาณสารดังกล่าวที่เวลาต่างๆ โดยใช้คอลัมน์ C18 (4.6 x 150 mm, 5 ไมครอน) และการแยกแบบ gradient elution ด้วยโมบายเฟสที่ประกอบด้วย solvent A ซึ่งเป็นสารผสมของ 0.13 %w/v sodium pentanesulfonate pH 8 : acetonitrile (90:10) และ solvent B ซึ่งเป็น acetonitrile โดยมี gradient ดังนี้ 0-5 นาที 20-56% solvent B, 5-7 นาที 56-85% solvent B, 7-10 นาที 85% solvent B อัตราการไหล 1.2 mL/min และตรวจวัดด้วย Diode Array Detector ที่ 275 nm

ผลการศึกษาพบว่า การเก็บยาไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิประมาณ 5 °C ทำให้ซิซาไพร์ด, เมธิลพาราเบนและ โพรพิลพาราเบน มีความคงตัวมากกว่าที่อุณหภูมิ 30 °C ในกรณีที่เก็บยาไว้ในตู้เย็น HP- β -CD ไม่มีผลต่อความคงตัวของซิซาไพร์ด และ โพรพิลพาราเบน แต่มีผลต่อความคงตัวของเมธิลพาราเบน ซึ่งซิซาไพร์ดและ โพรพิลพาราเบนในทุกตำรับรวมทั้ง ตำรับควบคุมสามารถคงตัวอยู่ได้นานมากกว่า 382 วัน โดยปริมาณคงเหลือของซิซาไพร์ด และ โพรพิลพาราเบน ในทุกตำรับ (ค่าเฉลี่ย \pm SD) เท่ากับ $94.86 \pm 3.55\%$ และ $93.05 \pm 0.87\%$ ตามลำดับ HP- β -CD ที่ความเข้มข้น 1.6 และ 3 %w/v มีผลไม่แตกต่างกันในการเพิ่มความคงตัวของเมธิลพาราเบน โดยเมธิลพาราเบนในทั้งสองตำรับนี้สามารถคงตัวอยู่ได้นานประมาณ 382 วัน (ปริมาณคงเหลือในทั้งสองตำรับเฉลี่ย $90.99 \pm 1.69\%$) ส่วน HP- β -CD ที่ความเข้มข้น 0.3 %w/v ไม่มีผลต่อความคงตัวของเมธิลพาราเบน โดยสามารถคงตัวอยู่ได้น้อยกว่า 382 วันไม่แตกต่างจากตำรับควบคุม (ปริมาณคงเหลือ ณ วันที่ 382 ในทั้งสองตำรับเฉลี่ย $88.50 \pm 2.02\%$)

ในกรณีที่เก็บยาไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 30 °C HP- β -CD มีผลต่อความคงตัวของสารทั้งสามชนิด ขึ้นกับปริมาณ HP- β -CD ในตำรับ สำหรับซิซาไพร์ดจะคงตัวดีที่สุดในตำรับที่มีปริมาณ HP- β -CD 0.3 %w/v หรือคิดเป็นอัตราส่วนโมล ซิซาไพร์ด : HP- β -CD เท่ากับ 1:1 ค่า observed t_{90} ของซิซาไพร์ดในตำรับนี้ มีค่าประมาณ 340 วัน เมื่อความเข้มข้นของ HP- β -CD สูงขึ้นทำให้ความคงตัวของซิซาไพร์ดลดลง สำหรับเมธิลพาราเบนจะคงตัวดีในตำรับที่มี HP- β -CD 1.6 หรือ 3 %w/v โดยทั้งสองความเข้มข้นนี้มีผลต่อความคงตัวของเมธิลพาราเบนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ค่า observed t_{90} ของเมธิลพาราเบนในตำรับดังกล่าว มีค่าประมาณ 60 วัน HP- β -CD ที่ความเข้มข้น 0.3 %w/v ไม่มีผลเพิ่มความคงตัวของเมธิลพาราเบน สำหรับโพรพิลพาราเบนจะคงตัวดีที่สุดในตำรับที่มี HP- β -CD 3.0 %w/v โดยมีค่า observed t_{90} ประมาณ 360 วัน เมื่อลดความเข้มข้นของ HP- β -CD จะทำให้ความคงตัวของโพรพิลพาราเบนลดลง ดังนั้นการพัฒนาตำรับยาน้ำสำหรับรับประทานซิซาไพร์ดที่ทำให้ซิซาไพร์ดมีความคงตัวดีเมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง (30 °C) ควรเติม HP- β -CD ในอัตราส่วนโมลซิซาไพร์ด : HP- β -CD ประมาณ 1:1 และควรใช้สารกันเสียตัวอื่นที่มีคุณสมบัติความคงตัวใกล้เคียงกับซิซาไพร์ด เนื่องจากเมธิลพาราเบนและ โพรพิลพาราเบนมีความคงตัวน้อยในตำรับนี้ ซึ่งอาจทำให้เกิดปัญหาเนื่องจากผลของเชื้อจุลินทรีย์ที่ปนเปื้อนในตำรับ

คำสำคัญ :

ภาษาไทย : ซิซาไพร์ด, ความคงตัว, ยาน้ำสำหรับรับประทาน, ไฮดรอกซีโพรพิล-เบตา-ไซโคลเดกซ์ทริน

ภาษาอังกฤษ : Cisapride, Stability, Oral Liquid, Hydroxypropyl- β -cyclodextrin