

## ความคงตัวของตำรับยาน้ำชนิดรับประทาน Captopril ที่เตรียมจากยาเม็ด

พรศิริ            สุปัตตนกุล<sup>1</sup>  
เป็ญจมาภรณ์ อภิรมย์รักษ์<sup>1</sup>  
ชิตชไม            โอวาทสารพร<sup>2</sup>

The stability of an Captopril oral solution prepared from tablets

Supattanakul P, Apiromrak P, Ovatlarnporn C.

Department of Pharmacy, Songklanagarind Hospital, Faculty of Medicine,  
Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90112, Thailand

Songkla Med J 2006;24(3):183-190

### Abstract:

**Objective:** To develop extemporaneous captopril oral solution 1 mg/ml for use in child patients at Songklanagarind Hospital. The formulation was prepared from commercially available 25 mg captopril tablet.

**Design:** Experimental research

**Materials and methods:** The formulations were prepared by grinding captopril and vitamin C tablets to a fine powder and adding drinking water (boiled and cooled to room temperature before using) or tap water to the powder resulting in the oral solution containing captopril and vitamin C 1 mg/ml or 5 mg/ml. The oral solutions were stored at room temperature (28 °C -29 °C) and at refrigerated temperature (4 °C). Samples were chosen for analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC)

<sup>1</sup>ภบ. ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

<sup>2</sup>Ph.D. (Chemistry) ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90112

รับต้นฉบับวันที่ 30 กันยายน 2548 รับลงตีพิมพ์วันที่ 6 ธันวาคม 2548

to determine the remaining amount of captopril in each preparations on day 0, 7, 14, 21, and 28 respectively. In addition, the study included the stability determination of the ground powder of captopril and vitamin C tablets when stored at room temperature over the same time periods. Captopril in formulations is considered chemically stable if its concentration after storage remains  $\geq 90.0\%$  of the initial concentration.

**Result:** The results showed that the percent labeled amount  $\pm SD$  of captopril in the formulation prepared by drinking water after 28 days of storage at room temperature and refrigerated temperature were  $92.60 \pm 0.42\%$  and  $97.43 \pm 0.94\%$  respectively. The formulation prepared by tap water at room temperature was stable for less than 2 weeks. The percent labeled amount of captopril in ground powder of captopril and vitamin C tablets found to be  $91.15 \pm 0.32\%$  after storage at room temperature for 28 days. Furthermore, the oral solution prepared from the ground tablet powder of captopril and vitamin C after 4 weeks of the storage was stable for only 1 week after addition of drinking water. The pH of all oral solution formulations was found to be less than 4.0

**Conclusion:** The result from this study indicated that the oral solution prepared from captopril tablet and using vitamin C tablet as antioxidant could be stable for at least 3 weeks if using drinking water in the process of preparation and keeping in the refrigerator.

**Key words:** captopril oral solution, vitamin C, preparations

## บทคัดย่อ:

**วัตถุประสงค์:** การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาตำรับยาน้ำสำหรับรับประทาน captopril ความแรง 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เพื่อใช้ในเด็กเล็กโดยเตรียมจากยาเม็ดขนาด 25 มิลลิกรัมที่มีใช้ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

**แบบวิจัย:** การวิจัยเชิงทดลอง

**วิธีการ:** ได้ทำการทดลองพัฒนาตำรับยาน้ำสำหรับรับประทานโดยบดผสมเม็ดยา captopril และเม็ดยิวิตามินซีให้เป็นผงละเอียดนำมาเติมน้ำดื่มบรรจุขวดที่ผ่านการต้มสุกและตั้งไว้ให้เย็นแล้วหรือน้ำประปา จนได้ยาน้ำที่มีความเข้มข้นของ captopril และวิตามินซีเป็น 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และ 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ เก็บตัวอย่างยาน้ำไว้ที่อุณหภูมิห้อง ( $28^\circ\text{C}$ - $29^\circ\text{C}$ ) และในตู้เย็น ( $4^\circ\text{C}$ ) และทำการสุ่มตัวอย่างเพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณ captopril ด้วยวิธี HPLC ณ วันที่ 0, 7, 14, 21, และ 28 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังทำการศึกษาความคงตัวของผงยาผสมของยาเม็ด captopril และยาเม็ดวิตามินซี ณ อุณหภูมิห้องที่เวลาเดียวกัน วิเคราะห์ความคงตัวทางเคมีโดยพิจารณาจากร้อยละปริมาณยาคงเหลือ  $\geq 90.0$  จากความแรงเริ่มต้น

**ผลการศึกษา:** ผลการวิเคราะห์หลังจากเก็บตัวอย่างยาไว้ 28 วัน พบว่าร้อยละปริมาณยาคงเหลือของตัวอย่างยาน้ำที่เตรียมโดยใช้น้ำดื่มบรรจุขวดที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องและเก็บในตู้เย็นเป็น  $92.60 \pm 0.42$  และ  $97.43 \pm 0.94$  ตามลำดับ ตัวอย่างยาที่เตรียมด้วยน้ำประปาที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องพบว่ามีค่าคงตัวน้อยกว่า 2 สัปดาห์ ส่วนผงยาผสมของยาเม็ด captopril และวิตามินซี ที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง พบว่าร้อยละปริมาณยาคงเหลือเท่ากับ  $91.15 \pm 0.32$  หลังจากเก็บไว้ 28 วัน และความคงตัวของยาน้ำที่เตรียมจากผงยาเม็ดผสมที่เก็บไว้เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ามีความคงตัวเพียง 1 สัปดาห์หลังจากผสมด้วยน้ำดื่มบรรจุขวด ความเป็นกรด-ด่างของยาน้ำทุกตัวอย่างมีค่าน้อยกว่า 4

**สรุป:** จากผลการศึกษาก็สามารถสรุปได้ว่ายาน้ำชนิดรับประทานที่เตรียมจากยาเม็ด captopril โดยใช้ยาเม็ดวิตามินซีเป็น antioxidant และเตรียมโดยใช้น้ำดื่มบรรจุขวดที่ผ่านการต้มสุกและตั้งไว้ให้เย็นแล้ว มีความคงตัวอย่างน้อย 3 สัปดาห์ ถ้าหากเก็บยาไว้ในตู้เย็น ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยา

**คำสำคัญ:** ยาน้ำชนิดรับประทาน captopril, วิตามินซี, ยาเตรียม

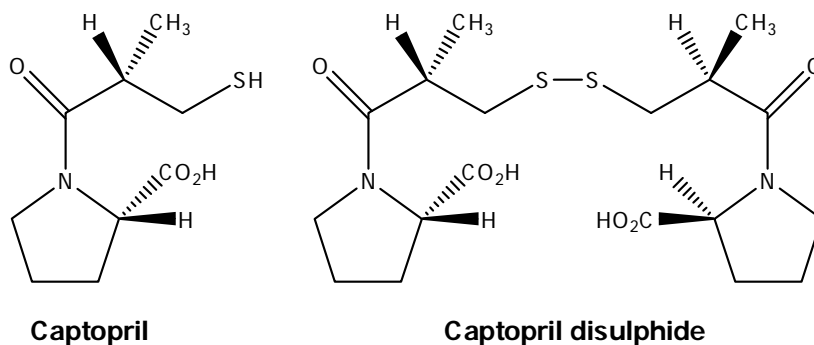
## บทนำ

captopril เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง และภาวะหัวใจล้มเหลวในทารกและเด็กเล็ก<sup>1-2</sup> รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ทำได้และมีจำหน่ายในประเทศไทย คือ รูปแบบยาเม็ดขนาด 12.5, 25, และ 50 มิลลิกรัม แต่ไม่มีในรูปแบบยาน้ำ<sup>3</sup> เนื่องจากมีรายงานว่ายาไม่คงตัวในรูปยาน้ำ<sup>2</sup> การบริหารยาในเด็กเล็ก รูปแบบเดิมใช้การบดยาเม็ดให้ละเอียดแล้วแบ่งซึ่งเป็นเรื่องง่ายให้ผู้ป่วยเฉพาะราย จากรายงานที่ผ่านมาพบว่า การแบ่งซึ่งผงยาเป็นซอง ยาจจะมีความคงตัวระยะเวลาหนึ่งอย่างน้อย 3 เดือนที่อุณหภูมิห้อง<sup>4</sup> แต่การแบ่งซึ่งผงยาเป็นซองมีข้อเสียหลายประการ เช่น เสียเวลาในขั้นตอนของการคำนวณ บด และแบ่งซึ่งเป็นเรื่องเล็กๆ นอกจากนี้แพทย์มักนัดให้คนไข้มากพบเพื่อติดตามความก้าวหน้าในการรักษาทุก 3-4 เดือน เกสซกรต้องเตรียมยาในรูปผงยาเป็นซองจำนวนมากสำหรับผู้ป่วยแต่ละคนในแต่ละครั้ง ทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถรับยาในวันเดียวกับวันที่มาพบแพทย์ บางรายจึงต้องส่งยาให้ผู้ป่วยทางไปรษณีย์ซึ่งอาจมีปัญหาตามมา เช่น ยาไม่ถึงมือผู้รับ และสภาวะในการส่งยาอาจมีผลต่อความคงตัวของตัวยาสำคัญของผงยาในซอง นอกจากนี้ยังอาจมีผลทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายจากการแบ่งยาเนื่องจากต้องทิ้งยาส่วนที่เหลือไป การเตรียมบดผงยาแล้วแบ่งเป็นซองไว้ล่วงหน้าไม่สามารถทำได้ด้วยเหตุผลสองประการ คือ 1) ผู้ป่วยเด็กเล็กแต่ละคนต้องการยาในขนาดที่ไม่เท่ากันทำให้ต้องแบ่งซึ่งผงยาให้เหมาะสมกับคนไข้แต่ละราย 2) การสำรองยาในรูปแบบผงยาไว้ล่วงหน้าอาจมีผลต่อความคงตัวของตัวยาสำคัญที่จะมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาต่อไป

มีหลายงานวิจัยที่ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับความคงตัวของยา captopril ในรูปแบบยาน้ำ เช่น Pereira และ Tam<sup>5</sup> ทำการศึกษาความคงตัวของ captopril ที่เตรียมโดยใช้น้ำประปาในเขต Edmonton ประเทศแคนาดาและเก็บที่อุณหภูมิต่างๆ

โดยเตรียมจากยาเม็ดที่มีความเข้มข้น 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และทำการศึกษาความคงตัวของอุณหภูมิ 25 °C, 50 °C, 75 °C, และ 5 °C ผลวิเคราะห์ความคงตัวของยา captopril ในน้ำประปาดังกล่าว มีความคงตัว 28 วัน ที่ 5 °C และ 12 วัน ที่ 25 °C Prammar และคณะ<sup>6</sup> ศึกษาความคงตัวของยาเม็ด captopril ละลายน้ำ (ไม่ได้ระบุว่าเป็นน้ำประปา) ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เปรียบเทียบกับตัวอย่างที่เตรียมใน syrup พบว่า ที่ 5 °C ยา captopril ในน้ำมีความคงตัว 20 วัน ส่วนใน syrup มีความคงตัวเพียง 8 วัน และที่ 25 °C ยา captopril ไม่คงตัวทั้งในน้ำและใน syrup Nahata และคณะ<sup>7</sup> ศึกษาความคงตัวของยา captopril ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ใน syrup, ในน้ำกลั่น, และในน้ำกลั่นผสมยาฉีด sodium ascorbate พบว่าใน syrup มีความคงตัว 7 วันทั้งที่ 4 °C และที่ 22 °C ส่วนในน้ำกลั่นมีความคงตัว 14 วันทั้งที่ 4 °C และคงตัว 7 วัน ที่ 22 °C ในส่วนของน้ำกลั่นผสมยาฉีด sodium ascorbate มีความคงตัว 56 วัน ที่ 4 °C และคงตัว 14 วัน ที่ 22 °C

สาเหตุของความไม่คงตัวของยา captopril ในตำรับยาน้ำเนื่องจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน เปลี่ยนตัวยาสำคัญเป็น captopril disulfide<sup>8</sup> (รูปที่ 1) โดยการสลายตัวของยา captopril เกิดขึ้นที่กลุ่ม thiol ในโครงสร้าง<sup>9-10</sup> และสารที่เกิดจากการสลายตัวคือ captopril disulfide ซึ่งทำให้น้ำมีกลิ่นกำมะถันโดยที่ captopril disulfide นี้ยังไม่มีรายงานว่ามึฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา อัตราการสลายตัวของ captopril ขึ้นกับความเป็นกรดต่าง (pH) และความเข้มข้นของออกซิเจน โดยยาจะคงตัวดีที่ pH น้อยกว่า 4 และความเข้มข้นของออกซิเจนก็มีผลเพิ่มอัตราการสลายตัว ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองของ Prammar และคณะ<sup>6</sup> ที่พบว่ายาเตรียมจะคงตัวในน้ำมากกว่าใน syrup เพราะใน syrup จะเก็บกักอากาศไว้มากกว่าในน้ำ ทำให้มีโอกาสเพิ่มการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ captopril และ สารที่ได้จากการสลายตัวโดยปฏิกิริยาออกซิเดชัน (Captopril disulphide)

มีการศึกษาการใช้สารซึ่งมีคุณสมบัติเป็น antioxidant เติมลงไปในยาเตรียมเพื่อหวังผลว่าสาร antioxidant จะช่วยเพิ่มความคงตัวของยา captopril ในรูปแบบยาน้ำได้โดยยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ตัวอย่างเช่น Nahata และคณะ<sup>7</sup> ศึกษาการใช้ยาฉีด sodium ascorbate ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น antioxidant ผสมในตำรับยาน้ำ captopril โดยมีความเข้มข้นของ sodium ascorbate และ captopril 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และ 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ เปรียบเทียบกับยาน้ำ captopril ที่ไม่ได้ผสมยาฉีด sodium ascorbate พบว่ายาน้ำ captopril ที่มี antioxidant ผสมอยู่มีความคงตัวดีกว่า

นอกจากนี้งานวิจัยของ Nahata และคณะ<sup>11</sup> อีกรายงานหนึ่ง ที่ศึกษาการใช้ ascorbic acid tablet (ยาเม็ดวิตามินซี) ขนาด 500 มิลลิกรัม ซึ่งหาซื้อได้ง่ายและมีรสชาติดีเป็น antioxidant เปรียบเทียบกับยาฉีดวิตามินซี ขนาด 500 มิลลิกรัม พบว่า ที่ 4 °C ยามีความคงตัวประมาณ 2 เดือนเท่ากัน แต่ตัวอย่างยาที่เก็บไว้ที่ 22 °C ตำรับที่ใช้ยาเม็ดวิตามินซีจะมีความคงตัวนานกว่าตำรับที่ใช้ยาฉีด

นอกจากนี้งานวิจัยของ Anaizi และ Swenson<sup>12</sup> ที่ทำการศึกษาความคงตัวของยา captopril ใน pH ที่น้อยกว่า 4 โดยใช้ยาเม็ด captopril ละลายใน sterile water for irrigation โดยมีความเข้มข้นของยา captopril และ citric acid 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และ 40 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ pH ของตำรับประมาณ 2 สังเกตได้ว่า แม้วยา captopril จะคงตัวที่ pH น้อยกว่า 4 แต่เมื่อใช้ citric acid ผสมลงไป ในยาเตรียมซึ่งมีผลให้ pH ของยาเตรียมลดลงน้อยกว่า 4 กลับไม่ได้มีผลเพิ่มความคงตัวของยา captopril

จากผลสรุปของหลายๆ รายงานที่ผ่านมา ทำให้งานผลิตยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์มีความประสงค์ที่จะพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำ captopril ขึ้นเพื่อใช้กับคนไข้เด็กเล็กตามความต้องการใช้ยาของแพทย์เฉพาะทางในโรงพยาบาลที่เตรียมขึ้นจากยาเม็ด captopril ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อ 1 เม็ดที่มีใช้ในโรงพยาบาล โดยผสมน้ำดื่มบรรจุขวดที่มีเครื่องหมายแสดงถึงการผ่านมาตรฐานขององค์การอาหารและยา (อย) และผ่านการต้มสุกและตั้งไว้ให้เย็นแล้ว เพื่อให้มีความเข้มข้น 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร โดยใช้ยาเม็ดวิตามินซีขนาด 100 มิลลิกรัมต่อ 1 เม็ด เป็น antioxidant ในความเข้มข้น 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และทำการศึกษาคงตัวของตัวอย่างสำคัญที่มีในตำรับ เพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการกำหนดอายุของยา นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษาระียบเทียบความคงตัวของยาที่เตรียมขึ้นในรูปแบบยาผงแห้ง เพื่อให้ผู้ใช้สามารถผสมน้ำให้ได้ปริมาตรตามที่ระบุสำหรับใช้

ภายหลัง ซึ่งเตรียมจากการบดยาเม็ด captopril และยาเม็ดวิตามินซีผสมกันแล้วเก็บไว้ในขวดแก้วสีชาที่ปิดสนิท ทำการศึกษาหาความคงตัวของตัวอย่างสำคัญในรูปแบบยาผงแห้งและในรูปแบบยาน้ำหลังจากเก็บยาผงแห้งนี้ไว้ประมาณ 28 วัน และยังสามารถทำการศึกษาความคงตัวของยาน้ำ captopril ที่เตรียมจากยาเม็ดผสมในน้ำประปาเพื่อเป็นการเปรียบเทียบ เนื่องจากได้มีรายงานก่อนหน้านี้ที่พบว่าการเตรียมโดยใช้น้ำประปา<sup>5,13</sup> มีผลต่อความคงตัวของยา captopril เนื่องจากน้ำประปาที่มาจากแหล่งต่างกัน อาจมีผลต่อความคงตัวที่ต่างกัน

## วัสดุและวิธีการ

สารเคมี ยาเม็ด capoten<sup>®</sup> ขนาด 25 มิลลิกรัม บริษัทบริสตอลไมเยอร์ จำกัด, lot number 4259518, ยาเม็ดวิตามินซีขนาด 100 มิลลิกรัม องค์การเภสัชกรรม, lot number 508169, methanol (Labscan<sup>®</sup> USA), phosphoric acid (Fluka<sup>®</sup> USA), น้ำดื่มบรรจุขวด (ตราสิงห์) บริษัท บุญรอดบริวเวอรี่ จำกัด, น้ำประปาในมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

เครื่องมือและอุปกรณ์ HPLC ประกอบด้วย pump (Jasco<sup>®</sup>, PU-1580), detector (Jasco<sup>®</sup>, UV-1575), integrator (Waters<sup>®</sup>, 746 Data module) pH meter (Mettler Toledo<sup>®</sup>, Delta 320), column (Supercosil<sup>®</sup>, C-18) กระดาษกรอง (Whatman<sup>®</sup>) No.1, โกร่งบดยา, volumetric flask, ปิเปต

## การเตรียมตัวอย่างยาเตรียม

ยาเตรียมในรูปแบบยาผงแห้ง captopril ผสมวิตามินซีเตรียมโดยนำยาเม็ด captopril ขนาด 25 มิลลิกรัม จำนวน 20 เม็ด และยาเม็ดวิตามินซีขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 25 เม็ด หาน้ำหนักเฉลี่ยต่อ 1 เม็ดของยาแต่ละชนิด แยกบดผงยาเม็ดแต่ละชนิดให้ละเอียด แล้วชั่งผงยาแต่ละชนิดให้มีปริมาณ captopril โดยประมาณ 480 มิลลิกรัมและวิตามินซี โดยประมาณ 2,400 มิลลิกรัม ตามลำดับ (อัตราส่วน 1:5) ใส่ในโกร่งเดียวกันบดผงยาทั้ง 2 ชนิดให้เข้ากัน จากนั้นชั่งน้ำหนักผงยาให้มีปริมาณสมมูลของ captopril โดยประมาณ 30 มิลลิกรัม ใส่ในขวดสีชาแต่ละใบ (ขวดขนาด 60 มิลลิลิตร) จำนวน 10 ขวด ปิดฝาขวดให้สนิท เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง (28 °C-29 °C) วิเคราะห์หาความคงตัวทางเคมีของยาเตรียม captopril ในรูปแบบยาผงแห้งครั้งละ 2 ตัวอย่าง ณ วันที่ 0 (วันที่เริ่มเก็บผงยา), 7, 14, 21 และ 28 ตามลำดับ ผงยาส่วนที่เหลือเก็บใส่ขวดสีชาขนาด 60 มิลลิลิตร ปิดฝาขวดให้สนิทเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง (28 °C-29 °C)

เป็นเวลา 28 วัน เมื่อครบกำหนดนำมาเตรียมเป็นยาเตรียมในรูปแบบยาน้ำ โดยชั่งน้ำหนักผงยาให้มีปริมาณสมมูลของ captopril โดยประมาณ 100 มิลลิกรัม ใส่ใน volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร เติมน้ำและปรับปริมาตรด้วยน้ำดื่มบรรจุขวดที่ผ่านการต้มสุกและทิ้งไว้ให้เย็นแล้ว จะได้ยาเตรียมที่มีความเข้มข้นของ captopril 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และวิตามินซี 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เก็บใส่ขวดสีชาปริมาตรเท่าๆ กันจำนวน 5 ขวด ปิดฝาขวดให้สนิทเก็บในตู้เย็น (4 °C) ตัวอย่างแต่ละขวดจะถูกเขย่าจนผงยากระจายตัวกันดีทุกครั้งก่อนการแบ่งส่วนหนึ่งออกมาเพื่อการวิเคราะห์ โดยทำการวิเคราะห์หาความคงตัวของยาเตรียม captopril ในรูปแบบยาน้ำ ณ วันที่ 0 (วันที่เริ่มเตรียมเป็นยาน้ำ), 7, 14, 21 และ 28 ตามลำดับ

ยาเตรียมในรูปแบบยาน้ำ captopril ผสมวิตามินซีเตรียมโดยนำยาเม็ด captopril ขนาด 25 มิลลิกรัม จำนวน 25 เม็ด ยาเม็ดวิตามินซีขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 32 เม็ด หาน้ำหนักเฉลี่ยต่อ 1 เม็ดของยาแต่ละชนิด แยกบดผงยาเม็ดแต่ละชนิดให้ละเอียด แล้วชั่งผงยาแต่ละชนิดให้มีปริมาณ captopril โดยประมาณ 550 มิลลิกรัมและวิตามินซีโดยประมาณ 2,750 มิลลิกรัมตามลำดับ ใส่ในโถงเดียวกัน บดผงยาทั้ง 2 ชนิดให้เข้ากัน จากนั้นชั่งน้ำหนักผงยาให้มีปริมาณสมมูลของ captopril โดยประมาณ 250 มิลลิกรัม ใส่ใน volumetric flask ขนาด 250 มิลลิลิตร เติมน้ำและปรับปริมาตรด้วยน้ำดื่มบรรจุขวดที่ผ่านการต้มสุกและทิ้งไว้ให้เย็นแล้ว ยาเตรียมที่ได้จะมีความเข้มข้นของ captopril 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และวิตามินซี 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จากนั้นแบ่งใส่ขวดสีชาขนาด 60 มิลลิลิตร จำนวน 5 ขวด ปริมาตรเท่าๆ กัน ปิดฝาขวดให้สนิทเก็บที่อุณหภูมิห้อง (28 °C-29 °C) 2 ขวด และในตู้เย็น (4 °C) 2 ขวด และใช้สำหรับวิเคราะห์ทันที 1 ขวด ผงยาส่วนที่เหลือนำมาเตรียมเป็นยาน้ำ โดยใช้น้ำประปาในการปรับปริมาตรแทนการใช้น้ำดื่มบรรจุขวดที่ผ่านการต้มสุกและทิ้งไว้ให้เย็นแล้ว โดยให้มีความเข้มข้นของ captopril และวิตามินซี 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และ 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับเช่นกัน ตัวอย่างแต่ละขวดจะถูกเขย่าจนผงยากระจายตัวกันดีทุกครั้งก่อนการแบ่งส่วนหนึ่งออกมาเพื่อการวิเคราะห์ วิเคราะห์หาความคงตัวของยาเตรียม captopril ในรูปแบบยาน้ำ ณ วันที่ 0 (วันที่เริ่มเตรียมเป็นยาน้ำ), 7, 14, 21 และ 28 ตามลำดับ

หมายเหตุ ยาน้ำที่ผสมด้วยน้ำประปา วิเคราะห์ความคงตัวของยา ณ วันที่ 0 (วันที่เริ่มเตรียมเป็นยาน้ำ) 14, 21 และ 28 ตามลำดับ

การวิเคราะห์หาความคงตัวของยาเตรียม captopril ใช้เทคนิคการแยกสารทางโครมาโตกราฟีด้วยเทคนิค high performance liquid chromatography (HPLC) สำหรับบ่งชี้ความคงตัว (stability indicating method) โดยทดสอบตามมาตรฐานเภสัชตำรับ USP 26<sup>14</sup>

Chromatographic system ประกอบด้วย column: C-18 (4.6 มิลลิเมตร x 25 เซนติเมตร), mobile phase ได้แก่ น้ำกลั่น: Methanol:Phosphoric acid (450:550:0.5) โดย ปริมาตร, flow rate 1 มิลลิลิตร/นาที, วัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 210 นาโนเมตร, injection volume 10 ไมโครลิตร

#### การเตรียมสารมาตรฐาน

เตรียมโดยการชั่ง standard captopril ให้มีน้ำหนักที่ถูกต้องแน่นอน 50 มิลลิกรัม ใส่ใน volumetric flask ขนาด 50 มิลลิลิตร, เติมน้ำกลั่น mobile phase ประมาณ 30 มิลลิลิตร นำไป sonicate เป็นเวลา 15 นาที ปรับปริมาตรด้วย mobile phase สารละลายที่ได้มีความเข้มข้นโดยประมาณ 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เป็น stock solution สารละลายมาตรฐานตั้งตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การเตรียมสารละลายมาตรฐานความเข้มข้นต่างๆ

ปริมาตรของ stock solution (มิลลิลิตร)	ขนาดของ volumetric flask (มิลลิลิตร)	ความเข้มข้นสุดท้าย (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)
1	50	0.02
2	50	0.04
3	50	0.06
4	50	0.08
5	50	0.10

#### การเตรียมตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์

การเตรียมตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์จากยาผงแห้ง โดยนำยาผงแห้งที่เก็บไว้ที่เวลาต่างๆ ที่ต้องการจะวิเคราะห์มาเคาะเขย่าจนผงยากระจายตัวดี จากนั้นชั่งผงยาให้มีน้ำหนักถูกต้องแม่นยำให้มีปริมาณสมมูลของ captopril 25 มิลลิกรัม ใส่ใน volumetric flask ขนาด 25 มิลลิลิตร เติมน้ำและปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นเขย่า 5 นาทีเพื่อให้ผงยากระจายตัวและตัวยาคือละลายหมด เปิดสารละลายที่ได้ 4 มิลลิลิตร ใส่ใน volumetric flask ขนาด 50 มิลลิลิตร, เติมน้ำกลั่น mobile phase ประมาณ 30

มิลลิลิตร เขย่าให้เข้ากันและนำไป sonicate เป็นเวลา 15 นาที จากนั้นปรับปริมาตรด้วย mobile phase นำสารละลายที่ได้กรองผ่านกระดาษกรองเบอร์ 1 ที่ filtrate ส่วนแรกไปประมาณ 20 มิลลิลิตร เก็บ filtrate ที่เหลือเพื่อนำไปวิเคราะห์

การเตรียมตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์จากยาน้ำ โดยนำยาน้ำมาเขย่าจนผงยากระจายตัวดี (ตัวอย่างที่เก็บในตู้เย็นให้นำออกมาตั้งไว้ข้างนอกและรอจนกว่าอุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิห้องก่อน) แบ่งยาเตรียมออกมาส่วนหนึ่งประมาณ 10 มิลลิลิตรเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ เก็บส่วนที่เหลือไว้เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ในสัปดาห์ต่อไป ปิดตัวอย่างยาน้ำ 4 มิลลิลิตร ใส่ใน volumetric flask ขนาด 50 มิลลิลิตร, เติม mobile phase ประมาณ 30 มิลลิลิตร เขย่าให้เข้ากันและนำไป sonicate เป็นเวลา 15 นาที ปรับปริมาตรด้วย mobile phase นำสารละลายที่ได้กรองผ่านกระดาษกรองเบอร์ 1 ที่ filtrate ส่วนแรกไปประมาณ 20 มิลลิลิตร เก็บ filtrate ที่เหลือเพื่อนำไปวิเคราะห์

#### การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ

ทำการสังเกตการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของแต่ละตัวอย่างในแต่ละสัปดาห์โดยดูการเปลี่ยนแปลงของสี, กลิ่น, ความหนืดของตัวรับ เป็นต้น นอกจากนี้ยังได้ทำการวัด pH ของตัวอย่างยาน้ำหลังจากเก็บไว้ในแต่ละสัปดาห์

#### การแปลผล

ใช้เกณฑ์การยอมรับในการทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญของ captopril tablet ตามมาตรฐานเภสัชตำรับ USP 26<sup>14</sup> ซึ่งกำหนดว่ายามีค่าต้องมิตัวยาสสำคัญ captopril [C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S] ไม่น้อยกว่าร้อยละ 90.0 และไม่มากกว่าร้อยละ 110.0 ของปริมาณยาที่กำหนด

#### ผลการศึกษา

ผลการวิเคราะห์หาปริมาณของ captopril ในยาเตรียมในรูปแบบยาผงแห้งและยาน้ำ (เตรียมโดยใช้น้ำดื่มบรรจุขวดและน้ำประปา) ณ วันที่ 0, 7, 14, 21, และ 28 ตามลำดับ คำนวณในรูปแบบ percent labeled amount ได้ผลการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญและความเป็นกรด-ด่างของยาเตรียม ดังแสดงในตารางที่ 2

ยาผงแห้งที่ประกอบด้วย captopril และวิตามินซีที่เตรียมจากการบดผสมยาเม็ดเข้าด้วยกันและเก็บไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิห้องเป็นระยะเวลา 28 วัน นำมาเตรียมเป็นยาน้ำโดยใช้น้ำดื่มบรรจุขวดที่ต้มสุกและตั้งเย็นแล้ว และทำการศึกษาหาปริมาณของ captopril หลังจากเก็บไว้ที่ 4 °C ณ วันที่ 0, 7, 14, 21 และ 28 ตามลำดับ ได้ผลการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญและความเป็นกรด-ด่างของยาเตรียม ดังแสดงในตารางที่ 3

ยาผงแห้งที่เก็บที่อุณหภูมิห้อง (28 °C-29 °C) เป็นเวลา 28 วัน ลักษณะทางกายภาพของผงยาจับเป็นก้อนอย่างหลวมๆ เมื่อวิเคราะห์หาความคงตัวทางเคมีพบว่าร้อยละปริมาณยาคงเหลือเท่า 91.15±0.32 ปริมาณยาที่เหลือในหน่วยร้อยละอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ตามมาตรฐานเภสัชตำรับ และเมื่อผสมผงยาดังกล่าวด้วยน้ำดื่มบรรจุขวดที่ผ่านการต้มสุกและทิ้งไว้ให้เย็นแล้ว จนถึงขีดบอกปริมาตรและเก็บยาเตรียมในรูปแบบยาน้ำไว้ในตู้เย็นอีก 28 วัน ผลวิเคราะห์ทางเคมีพบว่าปริมาณยาที่เหลือในหน่วยร้อยละอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ตามมาตรฐานเภสัชตำรับตลอดเวลา 28 วันที่ศึกษา แต่มีค่าใกล้เคียงกับค่าต่ำสุดที่ยอมรับได้มาก คือ อยู่ในช่วงร้อยละ 90.04-90.45 ลักษณะทางกายภาพที่ได้เป็นยาน้ำสีส้ม ไม่หนืด มีตะกอนของผงแป้งตกที่ก้นขวดเป็นชั้นบางๆ มีกลิ่นกำมะถัน แต่เมื่อเปิดฝาขวดไว้ประมาณ 5 นาที กลิ่นจะจางลง

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์หาความคงตัวของยาเตรียมในรูปแบบยาผงแห้ง และยาน้ำ

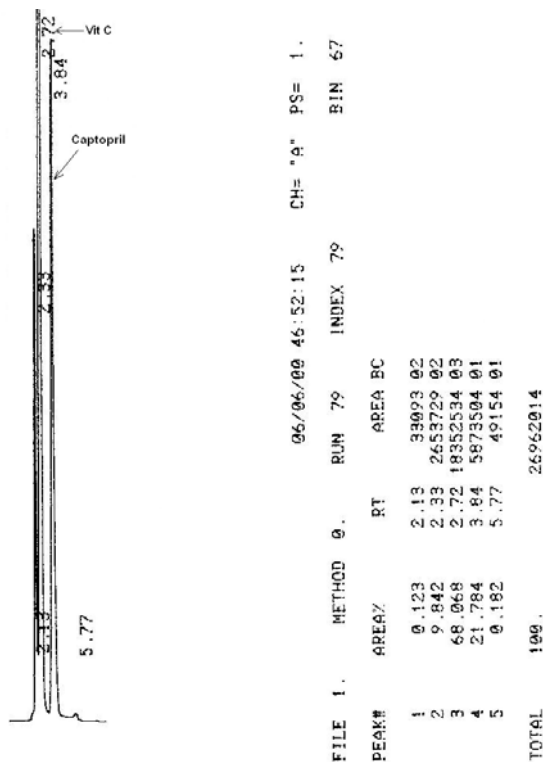
วันที่	ผงยา (Room temp)	% Labeled amount (SD)							
		ยาเตรียม (ใช้น้ำดื่มบรรจุขวด)				ยาเตรียม (ใช้น้ำประปา)			
		Room temp	pH	4 °C	pH	Room temp	pH	4 °C	pH
0	109.69±0.51	109.69±0.51	3.43	109.69±0.51	3.44	109.69±0.51	3.41	109.69±0.51	3.40
7	98.26±0.32	96.33±0.26	3.32	102.71±0.54	3.32	ND	ND	ND	ND
14	94.60±0.94	96.18±0.41	3.30	100.28±0.95	3.29	89.18±0.53	3.31	93.17±0.83	3.33
21	92.54±0.40	95.46±0.91	3.27	97.62±0.28	3.25	83.92±0.45	3.32	91.67±0.11	3.29
28	91.15±0.32	92.60±0.42	3.18	97.43±0.94	3.23	80.82±0.15	3.29	89.38±0.51	3.27

หมายเหตุ: ND = ไม่ได้ทำการวิเคราะห์

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาความคงตัวของยาน้ำ captopril ที่เตรียมจากยาผงแห้งที่ถูกเก็บไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิห้องเป็นระยะเวลา 28 วัน

วันที่	% Labeled amount (SD) เมื่อเก็บไว้ที่ 4 °C หลังจากการเตรียม	pH
0	93.34±0.10	3.73
7	91.28±0.87	3.64
14	90.45±0.98	3.66
21	90.22±0.21	3.62
28	90.04±0.30	3.58

โครมาโตแกรม แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงโครมาโตแกรมของตัวอย่างยาน้ำ Captopril

ยาเตรียมในรูปแบบยาน้ำ พบว่ายาเตรียมที่ผสมด้วยน้ำประปาและน้ำดื่มบรรจุขวดที่ผ่านการต้มสุกและทิ้งไว้ให้เย็นแล้ว ที่เก็บที่อุณหภูมิห้อง เมื่อเวลาผ่านไป 28 วัน มีลักษณะทางกายภาพไม่แตกต่างกัน คือ เป็นยาน้ำสีส้ม ไม่หนืด มีกลิ่นกำมะถัน และพบว่ามีเชื้อราขึ้นในตัวอย่างที่เก็บไว้ สำหรับยา

เตรียมในรูปแบบยาน้ำที่เก็บในตู้เย็น เมื่อเวลาผ่านไป 28 วัน มีลักษณะทางกายภาพเหมือนยาเตรียมที่เก็บที่อุณหภูมิห้อง แต่มีกลิ่นกำมะถันน้อยกว่า และสังเกตเห็นไม่มีเชื้อราขึ้น

ผลวิเคราะห์ทางเคมีของยาเตรียมที่ผสมด้วยน้ำประปาและเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง พบว่ามีปริมาณตัวยาสำคัญต่ำกว่ามาตรฐานของเภสัชตำรับตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 หลังการเตรียมคือมีค่าต่ำกว่าร้อยละ 90 สำหรับยาเตรียมที่ผสมด้วยน้ำดื่มบรรจุขวดที่ผ่านการต้มสุกและทิ้งไว้ให้เย็นแล้ว ทั้งที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องและในตู้เย็น อยู่ในมาตรฐานที่เภสัชตำรับอนุญาตตลอด 28 วัน ที่ศึกษา แต่ตัวอย่างที่เก็บในตู้เย็นมีแนวโน้มจะมีความคงตัวสูงกว่า

ค่าความเป็นกรด-ด่างของทุกตัวอย่างไม่ว่าจะเตรียมโดยใช้น้ำดื่มบรรจุขวดหรือน้ำประปา มีค่าอยู่ในช่วง 3.18-3.73 ซึ่งต่ำกว่า 4.0 (captopril จะคงตัวได้ดีที่ pH น้อยกว่า 4.0)

### วิจารณ์

จากผลการศึกษาความคงตัวของยาน้ำชนิดรับประทานที่เตรียมจากยาเม็ดโดยทำการศึกษเปรียบเทียบความคงตัวของยาเตรียม พบว่าตำรับที่เตรียมโดยการบดผสมยาเม็ด captopril และยาเม็ดวิตามินซีที่เตรียมโดยใช้น้ำดื่มบรรจุขวดที่ผ่านการต้มสุกและทิ้งไว้ให้เย็นและถูกเก็บในตู้เย็นมีความคงตัวดีที่สุด โดยสังเกตได้จากปริมาณร้อยละของตัวยาสำคัญ ตลอดระยะเวลาการเก็บยาไว้นาน 28 วันยังคงอยู่ในช่วงมาตรฐานของ captopril tablet ตาม USP26 ตำรับที่เตรียมโดยน้ำดื่มบรรจุขวดและเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องมีความคงตัวน้อยกว่าแต่ก็ยังคงอยู่ในมาตรฐานของ USP26 ส่วนตำรับที่เตรียมโดยน้ำประปามีความคงตัวน้อยกว่าตำรับที่เตรียมโดยใช้น้ำดื่มบรรจุขวดทั้งตำรับที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องและตำรับที่เก็บไว้ในตู้เย็น ดังนั้นการใช้น้ำประปาจึงไม่เหมาะที่จะใช้ในการเตรียมตำรับดังกล่าวซึ่งเป็นข้อจำกัดที่พบจากการวิจัยนี้ การใช้วิตามินซีเป็น antioxidant ไม่สามารถลดอัตราการสลายตัวของตัวยาสำคัญในตำรับที่เตรียมโดยใช้น้ำประปาได้ อาจเป็นผลเนื่องจากปริมาณธาตุโลหะที่มีในน้ำประปามีปริมาณมากเกินความสามารถของ antioxidant

ลักษณะของตำรับยาที่ได้ทุกตำรับมีลักษณะเป็นยาน้ำใส สีส้ม มีรสหวานอมเปรี้ยวเล็กน้อย และมีตะกอนของผงแป้งจากเม็ดยา ตะกอนดังกล่าวไม่มีผลต่อการละลายของตัวยาสำคัญเนื่องจากตัวยาสำคัญคือ captopril ละลายน้ำได้ดีการพัฒนา ยาเตรียม captopril ในรูปแบบยาน้ำมีข้อดีคือ สามารถใช้กับคนไข้เด็กได้ เนื่องจากในปัจจุบันยา captopril มีจำหน่ายเฉพาะในรูปแบบ

ยาเม็ดเท่านั้น นอกจากนี้การบริหารยา ก็ยังมีความสะดวกกว่า การรับประทานยาในรูปแบบยาผงเพราะผู้ป่วยสามารถใช้หลอด หยดยาหรือใช้ช้อนตวงยาได้

การเตรียมผงยาที่บดผสมระหว่างยาเม็ด captopril และ ยาเม็ดวิตามินซีและทำการศึกษาความคงตัวของรูปแบบยาเตรียม นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการให้ยาแก่คนไข้ ไปเตรียมเป็นยาน้ำใช้เองภายหลัง หลังจากยาเตรียมในรูปแบบ ยาน้ำที่ให้ไปในช่วงแรกหมดก่อนถึงเวลานัดพบแพทย์ซึ่งพบว่า ยาเตรียมในรูปแบบผงยามีปริมาณร้อยละของตัวยาสำคัญอยู่ใน ช่วงมาตรฐานของ USP26 ตลอดระยะเวลา 28 วันในการเก็บ รักษาไว้ที่อุณหภูมิห้อง แต่พบว่าหลังจากที่นำผงยาที่เก็บไว้นาน 28 วันดังกล่าวมาเตรียมเป็นยาน้ำโดยใช้น้ำดื่มบรรจุขวดที่ผ่านการ ต้มสุกและทิ้งไว้ให้เย็นแล้วและเก็บไว้ในตู้เย็นที่ 4 °C พบว่า ยาน้ำที่ได้จากการเตรียมมีความคงตัวเพียงประมาณ 1 สัปดาห์ ดังนั้นการให้ยาแก่คนไข้ในลักษณะผงยาเพื่อให้คนไข้ไปเตรียม เป็นยาน้ำได้เองในภายหลังจึงไม่เหมาะสมสำหรับยา captopril จึงเป็นอีกข้อจำกัดหนึ่งที่เกิดจากการศึกษาในครั้งนี้

จากการศึกษาผลของความเป็นกรด-ด่างของตำรับ พบว่า ถึงแม้ pH ของยาเตรียมทุกตำรับมีค่าน้อยกว่า 4.0 ก็ไม่ได้เพิ่มความคงตัวของยาเตรียม captopril ที่อยู่ในรูปแบบยาน้ำ ดังจะเห็น ได้จากผลการศึกษาของการใช้น้ำประปาเป็นตัวละลายยา ซึ่งชี้ให้เห็นว่าปัจจัยอื่นมีผลต่อการสลายตัวของตัวยาสำคัญมากกว่า

## สรุป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นความเป็นไปได้ในการเตรียม ยาน้ำชนิดรับประทาน captopril จากยาเม็ด โดยมีวิตามินซีเป็น antioxidant โดยการเตรียมยาควรใช้น้ำดื่มบรรจุขวดที่ผ่านการ ต้มสุกและทิ้งไว้ให้เย็นและให้ทำการเก็บยาในตู้เย็นระหว่างการ ใช้ยา อย่างไรก็ตามเพื่อความปลอดภัยของผู้ใช้ยาที่เตรียม โดยวิธีนี้ ควรกำหนดให้ใช้ยาที่เตรียมขึ้นภายในระยะเวลา 3 สัปดาห์หลังจากการเตรียม การบดผงยาแล้วให้คนไข้ ไปเตรียมเองภายหลังไม่เหมาะสมนัก เนื่องจากปริมาณตัวยา สำคัญในผงยาลดลงในระหว่างการเก็บและอาจส่งผลต่อปริมาณ ตัวยาสำคัญเริ่มต้นเมื่อเตรียมเป็นรูปแบบยาน้ำชนิดรับประทาน ซึ่งจะมีผลต่อความคงตัวของตัวยาสำคัญหลังจากเก็บไว้ต่อไป จึงไม่แนะนำให้เตรียมยาในรูปแบบยาผงเพื่อให้แก่คนไข้ไป เตรียมเป็นยาน้ำภายหลัง

## เอกสารอ้างอิง

1. O'Dea RF, Mirkin BL, Alward CT. Treatment of neonatal hypertension with captopril. *J Pediatr* 1988;113:403-6.
2. Hymes LC, Warshaw BL. Captopril: long term treatment of hypertension in a pre-term infant and in older children. *Am J Dis Child* 1983;137:263-6.
3. Timmins P, Jackson IM, Wang YJ. Factors affecting captopril stability in aqueous solution. *Int J Pharm* 1982; 11:329-36.
4. Taketomo CK, Chu SA, Cheng MH, Corpuz RP. Stability of captopril in powder papers under three storage condition. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:1799-801.
5. Pereira CM, Tam YK. Stability of captopril in tap water. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:612-5.
6. Pramart Y, Das Gupta V, Bethea C. Stability of captopril in some aqueous system. *J Clin Pharm Ther* 1992;17: 185-9.
7. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of captopril in three liquid dosage forms. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:95-6.
8. Kardin H. Captopril. In: Florey K, editor. *Analytical profiles of drug substances*. New York: Academic Press; 1982;11:79-137.
9. Caplar V, Rendic S, Kajfez F, Hofman H, Kufinec J, Blazevic N. *Acta Pharm Jugosl* 1982;32:125-36.
10. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals*. 2nd ed. New York: Wiley; 1986.
11. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of captopril in liquid containing ascorbic acid or sod. ascorbate. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:1707-8 .
12. Anaizi NH, Swenson C. Instability of aqueous captopril solutions. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:486-8.
13. Lee T, Notari RE. Kinetics and mechanism of captopril oxidation in aqueous solution under controlled oxygen partial pressure. *Pharm Res* 1987;4:98-103.
14. The United State Pharmacopeia, 26th and The National Formulary 21st ed. Captopril tablet, Rockville, MD: The United State Pharmacopeial Convention; 2003;320.