



ความคงสภาพ
ของยาและเภสัชภัณฑ์
Stability of Drugs and
Pharmaceutical Products

พิมพ์ครั้งที่ 3

บุดา จิตตสุโท

สารบัญ

หน้า

คำนำ

สารบัญ

บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 นิยามของความคงสภาพของยาและเภสัชภัณฑ์.....	3
1.1.1 ความคงสภาพทางเคมี.....	3
1.1.2 ความคงสภาพทางกายภาพ.....	3
1.1.3 ความคงสภาพทางจุลชีววิทยา.....	3
1.1.4 ความคงสภาพทางการรักษา.....	3
1.1.5 ความคงสภาพทางพิษวิทยา.....	3
1.2 ประเภทของความไม่คงสภาพและผลที่เกิดจากความไม่คงสภาพของยา และเภสัชภัณฑ์.....	4
1.2.1 ความไม่คงสภาพทางเคมี.....	4
1.2.2 ความไม่คงสภาพทางกายภาพ.....	5
1.2.3 ความไม่คงสภาพทางจุลชีววิทยา.....	8
1.3 เอกสารอ้างอิง.....	11
บทที่ 2 จลนศาสตร์การเสื่อมสลายของยาทางเคมี.....	13
2.1 อันดับของปฏิกิริยา.....	16
2.1.1 ปฏิกิริยาอันดับศูนย์.....	17
2.1.2 ปฏิกิริยาอันดับศูนย์เทียม.....	19

2.1.3 ปฏิกริยาอันดับหนึ่ง.....	21
2.1.4 ปฏิกริยาอันดับหนึ่งเทียม.....	27
2.1.5 ปฏิกริยาอันดับสอง.....	29
2.1.6 ปฏิกริยาอันดับสาม.....	31
2.2 การหาอันดับของปฏิกริยา.....	32
2.2.1 พหุคูณสมการเกิดปฏิกริยา.....	34
2.2.2 การแทนที่ในสมการที่ให้ค่า Δ คงที่.....	35
2.2.3 การพหุคูณพหุคูณสมการเส้นตรง.....	37
2.2.4 หาจากค่าครึ่งชีวิต.....	40
2.3 ปฏิกริยาที่ซับซ้อน.....	41
2.3.1 ปฏิกริยาที่ผันกลับได้.....	42
2.3.2 ปฏิกริยาคู่ขนาน.....	50
2.3.3 ปฏิกริยาต่อเนื่อง.....	52
2.3.4 สถานการณ์ที่มีสารมีอันตรังอยู่ในสถานะคงตัว.....	56
2.4 เอกสารอ้างอิง.....	62
บทที่ 3 ความคงสภาพทางเคมีของยา.....	63
3.1 ปฏิกริยาการแยกสลายด้วยน้ำ.....	64
3.2 ปฏิกริยาการขจัดน้ำ.....	76
3.3 ปฏิกริยาไฮโดรเมโรไลเซชันและการจัดตัวใหม่.....	80
3.3.1 ปฏิกริยาทาโทเมอร์ไรเซชัน.....	82
3.3.2 ปฏิกริยาเรซิไมเซชัน.....	84

3.3.3	ปฏิกิริยาเอพิเมอไรเซชัน.....	87
3.3.4	ปฏิกิริยาการเกิดไอโซเมอร์แบบซีส ทรานส์.....	89
3.4	ปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์และปฏิกิริยาการกำจัด.....	91
3.5	ปฏิกิริยาออกซิเดชัน.....	93
3.5.1	แอลคีน.....	96
3.5.2	หมู่แอลกอฮอล์.....	98
3.5.3	อีเทอร์.....	100
3.5.4	ไทโรอีเทอร์หรืออัลไนด์.....	102
3.5.5	ไทออล.....	103
3.5.6	เอมีน.....	104
3.6	ปฏิกิริยาการแตกสลายด้วยแสง.....	105
3.7	เอกสารอ้างอิง.....	112
บทที่ 4	ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพของยา.....	123
4.1	ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพของยา.....	124
4.1.1	โครงสร้างโมเลกุลของยา.....	124
4.1.2	อุณหภูมิ.....	128
4.1.3	ผลของตัวทำละลาย.....	139
4.1.4	pH.....	146
4.1.5	ความแรงไอออน.....	154
4.1.6	แสง.....	158
4.2	การเพิ่มความคงสภาพของยาต่อการเสื่อมสลายทางเคมี.....	158

4.2.1 การป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ	159
4.2.2 การป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน	165
4.3 เอกสารอ้างอิง	171
บทที่ 5 ความคงสภาพทางกายภาพของเภสัชภัณฑ์	175
5.1 ยาเม็ด	176
5.2 ยาเม็ดเคลือบ	180
5.3 ยาเม็ดฟู่	180
5.4 ยาแคปซูล	181
5.5 ยาผงและแกรนูล	182
5.6 ยาน้ำใส	182
5.7 ยาปราศจากเชื้อ	184
5.8 ยาผสมน้ำก่อนใช้	185
5.9 อิมัลชัน	186
5.10 ยาแขวนตะกอน	191
5.11 ยาฉีด ^{พ่น}	195
5.12 ยาเหน็บ	195
5.13 ตำรับยาเตรียมเฉพาะคราว	196
5.14 เอกสารอ้างอิง	198
บทที่ 6 ความคงสภาพของยาชีววัตถุ	201
6.1 โครงสร้างของโปรตีน	202
6.2 ความไม่คงสภาพของโปรตีน	205

6.2.1 ความไม่คงสภาพทางกายภาพของโปรตีน.....	207
6.2.1.1 การรวมกลุ่มของโปรตีนที่ผันกลับได้.....	210
6.2.1.2 การรวมกลุ่มของโปรตีนที่ผันกลับไม่ได้.....	210
6.2.2 ความไม่คงสภาพทางเคมีของโปรตีน.....	216
6.2.2.1 ปฏิกริยาการแยกสลายด้วยน้ำของพันธะเอไมด์ในสายโปรตีน.....	216
6.2.2.2 ปฏิกริยาการขจัดหมู่เอไมด์.....	222
6.2.2.3 ปฏิกริยาไอโซเมอไรเซชันและแรซิไมเซชันของ Asp, Asn, Glu และ Gln.....	225
6.2.2.4 ปฏิกริยาออกซิเดชัน.....	229
6.2.2.5 ปฏิกริยาการกำจัดไฮโดรโฟล์ที่ตำแหน่งเบต้า.....	238
6.2.2.6 การสับเปลี่ยนพันธะไดซัลไฟด์.....	239
6.3 เอกสารอ้างอิง.....	241
บทที่ 7 การประเมินความคงสภาพของยาและเภสัชภัณฑ์.....	247
7.1 วัตถุประสงค์ของการทดสอบความคงสภาพ.....	248
7.2 การทดสอบความคงสภาพของยาและเภสัชภัณฑ์ในระยะต่าง ๆ ของการพัฒนา.....	249
7.2.1 การทดสอบความคงสภาพในขั้นการค้นหาและพัฒนาฯใหม่.....	249
7.2.2 การทดสอบความคงสภาพของตำรับที่ใช้ทดสอบความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก.....	249
7.2.3 การทดสอบความคงสภาพของยาใหม่ก่อนการตั้งตำรับ.....	250
7.2.4 การทดสอบความคงสภาพในสภาวะเร่งและสภาวะปกติของยาไทย.....	251

7.2.5 การทดสอบความคงสภาพในระยะการพัฒนาเภสัชภัณฑ์	251
7.2.6 การทดสอบความคงสภาพระยะยาวของตัวอย่างสำคัญและเภสัช- ภัณฑ์ในบรรจุภัณฑ์ที่จะนำไปวางจำหน่ายจริงในท้องตลาดเพื่อนำไปขึ้น ทะเบียนยา.....	252
7.2.7 การทดสอบความคงสภาพของรุ่นผลิตจริงเพื่อการจำหน่ายเมื่อ การขึ้นทะเบียนตำรับยาได้รับการอนุมัติแล้ว.....	253
7.2.8 การทดสอบความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ที่มีการขทวนตำรับ	254
7.3 วิธีการทดสอบความคงสภาพ	255
7.3.1 การทดสอบความคงสภาพตามเวลาจริง	255
7.3.2 การทดสอบความคงสภาพแบบเร่ง	256
7.3.3 การทดสอบความคงสภาพแบบเร่งด้วยการเปลี่ยนแปลง อุณหภูมิเป็นรอบ	260
7.3.4 การทดสอบความคงสภาพของยาและเภสัชภัณฑ์ต่อแสง	261
7.3.5 การทดสอบความคงสภาพของผงยาผสมน้ำก่อนใช้	262
7.4 แนวทางการพัฒนาการศึกษาความคงสภาพของยาและเภสัชภัณฑ์	263
7.5 แผนการทดสอบความคงสภาพ	265
7.5.1 การเลือกรุ่นผลิต	266
7.5.2 บรรจุภัณฑ์/ฝาปิด.....	267
7.5.3 ความถี่ในการทดสอบ.....	268
7.5.4 แผนการสุ่มตัวอย่าง	269
7.5.5 สภาวะการเก็บรักษาในช่วงการทดสอบความคงสภาพ.....	269
7.5.6 พารามิเตอร์ที่ต้องทดสอบ	274

7.5.7 วิธีวิเคราะห์ที่บ่งชี้ความคงสภาพและการตรวจสอบความถูกต้อง	274
7.5.8 การฝึกอบรมบุคลากร	276
7.5.9 แผนซ์การยอมรับ	276
7.5.10 การวิเคราะห์ทางสถิติและการประเมินผล	277
7.6 ข้อควรพิจารณาเกี่ยวกับรูปแบบเภสัชภัณฑ์	281
7.7 การทดสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยา	286
7.8 การออกแบบการศึกษาความคงสภาพโดยลดจำนวนตัวอย่างที่ทดสอบ	287
7.8.1 การออกแบบการศึกษาความคงสภาพแบบแบร็กเกตติง	287
7.8.2 การออกแบบการศึกษาความคงสภาพแบบเมทริกซิง	289
7.9 การนำเสนอและการบันทึกข้อมูลความคงสภาพ	293
7.10 Mean kinetic temperature	295
7.11 อุปกรณ์ที่ใช้ในการศึกษาความคงสภาพ	297
7.12 การกำหนดวันหมดอายุของเภสัชภัณฑ์จากการศึกษาความคงสภาพของยาและเภสัชภัณฑ์	298
7.13 การกำหนดวันหมดอายุของเภสัชภัณฑ์หลังเปิดใช้แล้ว	299
7.14 เลกซาร์อ้างอิง	300
ดรรรชนี	301