

รายงานวิจัย

เรื่อง

การเปรียบเทียบการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซล  
ที่ผลิตในประเทศกับยาดั้งแบบ

Comparative Study of The Dissolution of Locally Made  
Fluconazole Capsules and Original Product

รศ. ดวงสมร ลิ้มปิติ

รศ. ดวงพร เหลี้ยวไชยพันธุ์

รศ. นภาพร ไออริยกุล

คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

2546

## สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อ	ข
Abstract	ค
บทนำ	1
วัตถุประสงค์และวิธีการ	4
ผลการวิจัย	8
วิจารณ์ผลการวิจัย	20
สรุปผลการวิจัย	24
เอกสารอ้างอิง	25

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่จัดสรรงบประมาณเงินรายได้  
ประจำปี 2545 เพื่อสนับสนุนงานวิจัยนี้

รศ. ดวงสมร ลิ้มปิติ หัวหน้าโครงการ

รศ. ดวงพร เหลียวไชยพันธุ์ ผู้ร่วมวิจัย

รศ. นภาพร ไออริยกุล ผู้ร่วมวิจัย

คณะเภสัชศาสตร์  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## บทคัดย่อ

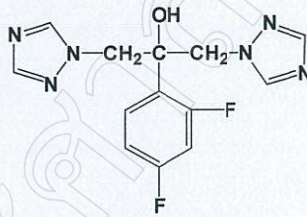
ฟลูโคนาโซลเป็นยาต้านเชื้อราตัวหนึ่งในกลุ่มอนุพันธ์ทริยาโซล มีสรรพคุณรักษาการอักเสบจากเชื้อราหลายชนิดเช่น เชื้อราคริปโตคอคคัส (*Cryptococcus sp.*) เชื้อราแคนดิด้า (*Candida sp.*) แพทย์นิยมให้ยาแคปซูลฟลูโคนาโซลขนาด 200 มก.ในผู้ป่วยที่เป็นโรคติดเชื้อรา โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มักมีการติดเชื้อราที่เยื่อหุ้มสมอง ปอด ผิวหนัง ช่องปาก และลำคอ ซึ่งจำเป็นต้องใช้ยาที่มีประสิทธิภาพสูงและใช้เวลาในการรักษานาน ยาฟลูโคนาโซลที่นำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อราดังกล่าว นอกจากยาดันแบบ (Diflucan<sup>®</sup>) แล้ว ยังมียาชื่อการค้าอื่นๆ ที่ผลิตและจำหน่ายในประเทศไทยซึ่งมีราคาถูกกว่ายาที่นำเข้าจากต่างประเทศมาก การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลขนาด 200 มก. ที่ผลิตในประเทศไทยจำนวน 5 บริษัทกับยาดันแบบ โดยเปรียบเทียบปริมาณตัวยาลำคัญและการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซล ผลการวิจัยพบว่ายาที่ผลิตในประเทศทุกบริษัทมีปริมาณตัวยาลำคัญและการละลายเข้ามามาตรฐานทั่วไปของเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกาและองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาเช่นเดียวกับยาดันแบบ จึงเป็นข้อมูลให้แพทย์และผู้ป่วยได้เลือกใช้ยาที่มีคุณภาพดีและราคาถูก ซึ่งหากมีการศึกษาเปรียบเทียบชีวสมมูลของยาเพิ่มเติมก็จะยิ่งช่วยยืนยันประสิทธิผลของยาในร่างกายต่อไป

## Abstract

Fluconazole, one of the triazole antifungal agents, is indicated for the treatment of *Cryptococcus* and *Candida* infections. Fluconazole capsules (200 mg) are commonly prescribed for patients with fungal infections, especially for AIDS patients who suffered from cryptococcal meningitis, oropharyngeal candidiasis, and infections of other sites e.g., pulmonary, cutaneous, etc., which a potent antifungal agent and long-term treatment are needed. Diflucan®, an original product of fluconazole is the drug of choice for the treatment of those symptoms. Other locally made fluconazole capsules which are much cheaper than Diflucan® have also been prescribed instead. This study is aimed to investigate the quality of 200 mg fluconazole capsules manufactured in Thailand by comparing the amount of active ingredient and their dissolution properties with the original product. The results showed that both generic and original products complied with the general requirements of USP and USFDA. This information can be used as a guideline for physicians and the patients to select the more cost-effective product of fluconazole. The efficacy of fluconazole capsules will be confirmed if in vivo bioequivalence of the drug is further studied.

## บทนำ

ฟลูโคนาโซล (Fluconazole) มีชื่อทางเคมีว่า [2-(2,4-difluorophenyl)-1,3-bis (1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol] สูตรโมเลกุลคือ  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  มวลโมเลกุลเท่ากับ 306.3 ลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ละลายในน้ำ 8 มก./มล. และในแอลกอฮอล์ 25 มก./มล. ที่อุณหภูมิห้อง มีคุณสมบัติเป็นด่างอ่อน  $pK_a$  เท่ากับ 1.76 ที่อุณหภูมิ 24 °ซ ใน 0.1 M NaCl <sup>(1)</sup>



ฟลูโคนาโซล

ฟลูโคนาโซลเป็นยาต้านเชื้อราตัวหนึ่งในกลุ่มอนุพันธ์ไตรยาโซล (triazoles) มีฤทธิ์แรงและจำเพาะในการยับยั้งการสังเคราะห์ sterol ของเชื้อรา โดยจับกับเอนไซม์ cytochrome P-450 14- $\alpha$  demethylase เกิดการสะสมของ C-14 methylated sterols ทำให้ปริมาณ ergosterol ลดลง เชื้อราจึงเจริญเติบโตไม่ได้ สรรพคุณในการรักษาอาการต่างๆ จากการติดเชื้อราชนิดนี้ <sup>(2,3,4)</sup>

1. การอักเสบจากเชื้อราคริปโตคอคคัส (*Cryptococcus sp.*) ซึ่งทำให้เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบ และการติดเชื้อราที่ส่วนอื่นๆ เช่น ปอด ผิวหนัง อาจใช้ยานี้สำหรับผู้ที่เป็นพาหะนำโรคซึ่งมีสุขภาพปกติ ผู้ป่วยโรคเอดส์ ผู้ที่ได้รับการเปลี่ยนอวัยวะหรือมีสาเหตุที่ทำให้ภูมิคุ้มกันถูกกด และสามารถให้ฟลูโคนาโซลเป็น maintenance therapy เพื่อป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยโรคเอดส์กลับทรุดลงจากการติดเชื้อราคริปโตคอคคัส

2. การอักเสบในร่างกายจากเชื้อราแคนดิดา (systemic candidiasis) ได้แก่การติดเชื้อราแคนดิดาในเลือด การติดเชื้อแบบแพร่กระจายไปทั่วร่างกายและในอวัยวะอื่นๆ เช่น เยื่อช่องท้อง เยื่อหุ้มหัวใจ ปอด และ ทางเดินปัสสาวะ

3. การอักเสบที่เยื่อจากเชื้อราแคนดิดา (mucosal candidiasis) เช่น เยื่อช่องปาก ลำคอ หรือการติดเชื้อชนิด non-invasive ที่หลอดลมและปอด

4. การอักเสบจากเชื้อราแคนดิดาที่อวัยวะสืบพันธุ์และที่ช่องคลอด ทั้งชนิดเฉียบพลันและที่หายแล้วกลับเป็นใหม่

5. ใช้ป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยโรคมะเร็งซึ่งมีแนวโน้มที่จะเกิดการติดเชื้อราอันเป็นผลจากการรักษาบำบัดด้วยสารเคมีที่เป็นพิษต่อเซลล์ หรือการรักษาโดยฉายแสง

6. การติดเชื้อราที่ผิวหนังเช่นที่เท้า ศรีษะ ขาหนีบ เล็บ และผิวหนังส่วนอื่นๆ

รูปแบบยาเตรียมของฟลูโคนาโซล มีทั้งชนิดแคปซูลขนาดความแรง 50,100,150 และ 200 มก. ชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาดความแรง 2 มก./มล. และชนิดผงละลายน้ำสำหรับรับประทานขนาดความแรง 50 มก./5 มล. หรือ 200 มก./มล. ขนาดของยาที่ใช้ ในผู้ใหญ่ 50-400 มก. ต่อวัน สำหรับเด็กให้ในขนาด 3-6 มก./กก.ต่อวัน ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรคเชื้อรานั้นๆ

ปัจจุบันแพทย์นิยมให้ยาแคปซูลฟลูโคนาโซลขนาด 200 มก. ในผู้ป่วยที่เป็นโรคติดเชื้อราชนิด systemic mycosis โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ที่เป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบเนื่องจากเชื้อราคริปโตคอคคัส หรือ โรคเชื้อราในช่องปาก ลำคอ ที่เป็นๆ หายๆ ซึ่งมักจะต้องรักษาอยู่นาน เพื่อป้องกันการกลับของโรคจากการติดเชื้อราแคนดิดา หรือมักเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาส เช่น coccidioidomycosis, blastomycosis, penicilliosis marneffeii และ histoplasmosis<sup>(5)</sup> ยาฟลูโคนาโซลที่นำมาใช้รักษาโรคเชื้อราดังกล่าว นอกจากยาต้นแบบ (Diflucan<sup>®</sup>) แล้ว ยังมียาชื่อการค้าอื่นๆ ที่ผลิตและจำหน่ายในประเทศไทย โดยทั่วไปยาที่ผลิตในประเทศมักจะมีราคาถูกกว่ายาที่นำเข้าจากต่างประเทศ ซึ่งยาฟลูโคนาโซลก็อยู่ในกรณีนี้ โดยราคาของยาที่ผลิตในประเทศเม็ดละ 30 บาท ขณะที่ยาต้นแบบผลิตจากต่างประเทศมีราคาเม็ดละ 250 บาท ซึ่งสูงกว่ายาที่ผลิตในประเทศประมาณ 8 เท่า จึงทำให้เกิดข้อสงสัยว่ายาที่ผลิตในประเทศซึ่งมีราคาถูกกว่าจะมีคุณภาพแตกต่างจากยาต้นแบบจากต่างประเทศหรือไม่ เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับคุณภาพของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลขนาด 200 มก. ที่จำหน่ายในประเทศมีการศึกษาบ้างแล้วแต่ยังไม่ครอบคลุมทุกบริษัท<sup>(6)</sup>

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลขนาด 200 มก. ที่มีจำหน่ายในประเทศจำนวน 5 บริษัทกับยาต้นแบบ โดยการศึกษาเปรียบเทียบการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลที่ผลิตในประเทศกับยาต้นแบบตามวิธีที่กำหนดไว้ในเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา<sup>(7)</sup> ทั้งนี้ คณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข<sup>(3)</sup> ได้กำหนดว่ายาที่มีตัวยาสำคัญ ขนาด และรูปแบบเหมือนกัน แต่กรรมวิธีและผู้ผลิตต่างกัน จะต้องพิสูจน์ว่าให้ผลการรักษาเท่าเทียมกัน (therapeutic equivalence) จึงจะสามารถใช้แทนกันได้ วิธีการที่ได้รับการยอมรับว่าสามารถแสดงถึงความเท่าเทียมกันของผลิตภัณฑ์มี 4 วิธี ซึ่งวิธีหนึ่งคือ การเปรียบเทียบ

ผลการศึกษการละลาย/การปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง (in vitro dissolution / release profiles) เนื่องจากการทดสอบการละลายของยาเป็นการทดสอบในหลอดทดลอง มีจุดประสงค์ เพื่อนำข้อมูลที่ได้รับเป็นเกณฑ์สำหรับการตรวจสอบ ควบคุม พัฒนา และปรับปรุงสูตรตำรับ ตลอดจน ทั้งขบวนการผลิตให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพมาตรฐานดี และอาจนำมาใช้เป็นวิธีทดสอบแทน วิธีศึกษาชีวสมมูลของยา (in vivo bioequivalence) ที่ผลิตในรุ่นต่อไป ถ้าผลิตภัณฑ์ยานั้นได้รับการพิสูจน์และรายงานผลเป็นทางการแล้วว่า ข้อมูลการละลายของยา (in vitro dissolution characteristics) มีความสัมพันธ์ (correlation) กับพารามิเตอร์ที่เป็นตัวแสดงชีวประสิทธิผล (bioavailability parameters) ของผลิตภัณฑ์ยานั้น

จากผลการวิจัยนี้จะทำให้ทราบถึงคุณภาพของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลที่ผลิตในประเทศ เปรียบเทียบกับยาดั้งเดิม ซึ่งจะเป็นข้อมูลให้ผู้ผลิตภายในประเทศได้นำไปปรับปรุงพัฒนาผลิตภัณฑ์ให้มีคุณภาพทัดเทียมกับยาจากต่างประเทศ และเป็นข้อมูลที่ใช้ประกอบการตัดสินใจของ แพทย์และผู้ป่วยเอดส์ในการเลือกใช้ยาแคปซูลฟลูโคนาโซลจากบริษัทต่างๆ ที่มีคุณภาพดี ราคา ถูก ทดแทนยาดั้งเดิม เพื่อประหยัดค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ยังเป็นข้อมูลที่ใช้ศึกษาชีวประสิทธิผล ของยาต่อไป



## วัสดุอุปกรณ์และวิธีการ

### วัสดุอุปกรณ์

#### สารเคมี

Fluconazole reference standard

0.1 N. Hydrochloric acid

0.2 M. Monobasic potassium phosphate

0.1 M. Sodium hydroxide

pH 4.5 Phosphate buffer

pH 6.8 Phosphate buffer

10 mM. pH 7.0 Phosphate buffer

Methanol, Analytical grade

Methanol, HPLC grade

#### เครื่องมือและอุปกรณ์

Dissolution Tester : USP Apparatus 1 (SR2 Dissolution Station and Validata ,  
Hanson Research Corp.)

High Pressure Liquid Chromatograph (HP1100, Agilent Technologies)

UV Spectrophotometer (Model7800, Jasco , Japan Spectroscopic Co. Ltd.)

pH meter (Metrohm Ltd.)

Sonicator (Langford Electronics, Ltd.)

## ตัวอย่างยา

ยาแคปซูลฟลูโคนาโซลขนาด 200 มก. จากผู้ผลิตในประเทศ 5 บริษัท จำนวน 5 ตัวอย่าง และยาต้นแบบ 1 ตัวอย่าง มีชื่อการค้า ชื่อบริษัทผู้ผลิตและเลขที่ผลิตดังนี้

ชื่อการค้า	ชื่อบริษัทผู้ผลิต	เลขที่ผลิต
Diflucan	Pfizer Pty, Limited, NSW, Australia	(B) 114921241
Biozole	BIOLAB CO., LTD.	C27086
Flucozole	Siam Bhaesach Co., Ltd.	911142
Funa	L.B.S. Laboratory Ltd.,Part.	177016
Flunco200	T.O. Chemicals (1979) Ltd.	6446001
Stalene200	Unison Laboratories Co., Ltd.	9/2/02

## วิธีการ

### 1. การหาปริมาณตัวยาสำคัญ

#### 1.1 การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

เตรียมสารละลายมาตรฐานฟลูโคนาโซลให้มีความเข้มข้น 100 , 200 , 300 , 400 และ 500 ไมโครกรัม/มล. โดยใช้ mobile phase เป็นตัวทำละลาย

#### 1.2 การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

ชั่งน้ำหนักยาแคปซูลจำนวน 10 แคปซูล เคาะผงยาออกมารวมกันแล้วบดผสมให้เป็นเนื้อเดียวกัน ล้างแคปซูลเปล่าให้สะอาดด้วยแอลกอฮอล์ ทำให้แห้ง แล้วชั่งน้ำหนักของแคปซูลเปล่า เพื่อคำนวณหาน้ำหนักของผงยาต่อ 1 แคปซูล ซึ่งผงยาที่บดผสมเป็นเนื้อเดียวกันแล้วให้มีปริมาณตัวยาฟลูโคนาโซลประมาณ 50 มก. ใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 50 มล. เติม mobile phase 40 มล. นำไป sonicate นานประมาณ 30 นาที แล้วปรับปริมาตร กรองสารละลายตัวอย่าง แล้วเปิดสารละลายที่ได้จำนวน 5.0 มล. ใส่ใน volumetric flask ขนาด 25 มล. ปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลายชนิดเดียวกัน

#### 1.3 การวิเคราะห์หาปริมาณ

กรองสารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่างด้วย 0.45 $\mu$ m membrane filter แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC โดยมีรายละเอียดดังนี้

Column : Hypersil ODS , 5.0  $\mu$ m , 4.6 x 100 mm

Mobile phase : 10 mM. pH 7.0 Phosphate buffer : Methanol  
(50 : 50)

Flow rate : 1 ml/min.

Injection : Autosampler , 20  $\mu$ l.

Detector : UV Detector 260 nm

โดยฉีดสารละลายซ้ำ 3 ครั้ง (RDS  $\leq$  2.0 %) แล้วคำนวณหาปริมาณตัวยาฟลูโคนาโซลในตัวอย่างยาโดยเปรียบเทียบค่า mean peak area ของสารละลายตัวอย่างกับ calibration curve ของสารละลายมาตรฐานฟลูโคนาโซล

## 2. การทดสอบการละลาย

2.1 เตรียมตัวกลางสำหรับการทดสอบการละลาย (Dissolution medium) 3 ชนิดคือ

- 0.1 N. Hydrochloric acid
- pH 4.5 Phosphate buffer
- pH 6.8 Phosphate buffer

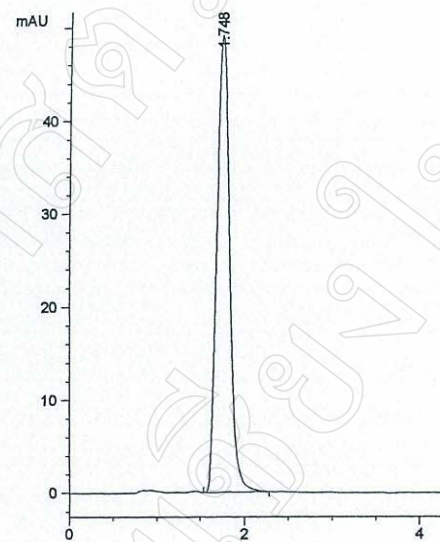
2.2 เตรียมเครื่องทดสอบการละลายให้ได้มาตรฐานตาม USP Apparatus 1

โดยใช้ตัวกลางปริมาตร 900 มล. อุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ความเร็วของการหมุน 100 รอบต่อนาที ทดสอบการละลายของยาพร้อมกันจำนวน 6 แคปซูล วัดการละลายของยาที่เวลา 15 , 30 , 45 และ 60 นาที โดยดูดสารละลาย 10 มล. แล้วทดแทนด้วยตัวกลางปริมาณเท่ากัน กรองสารละลายตัวอย่างด้วย 0.45  $\mu$  membrane filter แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC โดยใช้สถานะของเครื่องมือเช่นเดียวกับการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ คำนวณปริมาณตัวยาฟลูโคนาโซลที่ละลายออกมาที่เวลาต่างๆ โดยเปรียบเทียบ mean peak area ของสารละลายตัวอย่างกับ mean peak area ของสารละลายมาตรฐาน พร้อมทั้งทดสอบการละลายของเปลือกแคปซูลเพื่อตรวจสอบการบวมในขั้นตอนการวัดปริมาณด้วย

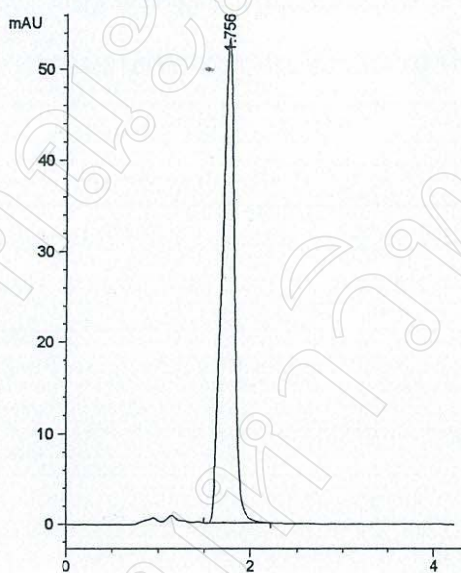
## ผลการวิจัย

### 1. การหาปริมาณด้วยวิธีสำคัญในยาแคปซูลฟลูโคนาโซล

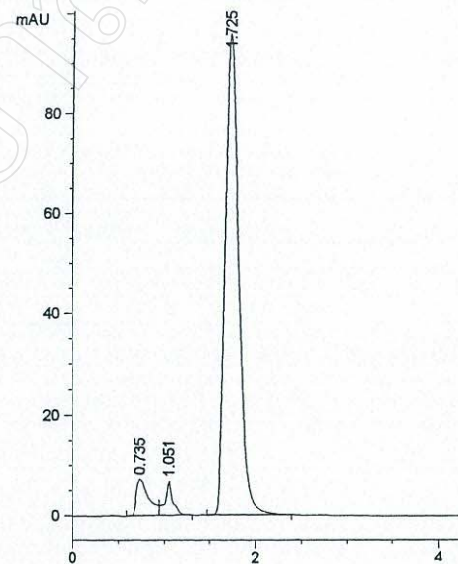
Chromatogram ของยาทุกตัวอย่างมีลักษณะเช่นเดียวกับ chromatogram ของสารมาตรฐาน (รูปที่ 1 -7) ผลการวิเคราะห์หาปริมาณด้วยฟลูโคนาโซลในตัวอย่างยาแคปซูลแสดงไว้ตามรูปที่ 8 และตารางที่ 1 ซึ่งปริมาณด้วยวิธีสำคัญในยาแคปซูลฟลูโคนาโซลของทุกบริษัทเข้ามาตรฐาน



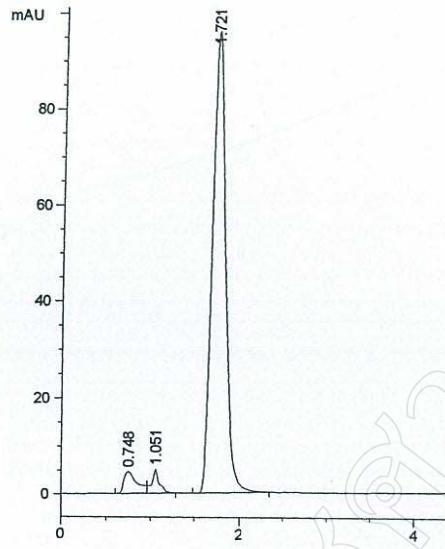
รูปที่ 1 Standard fluconazole chromatogram



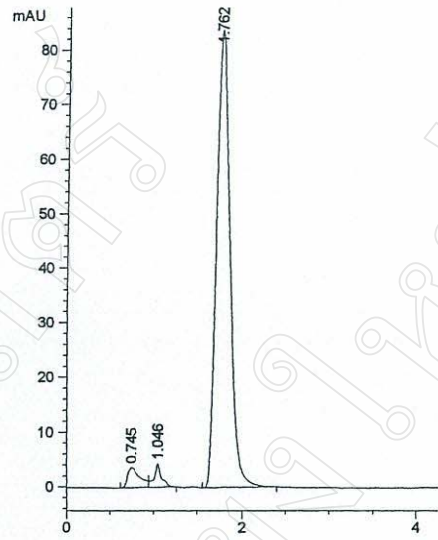
รูปที่ 2 Diflucan chromatogram



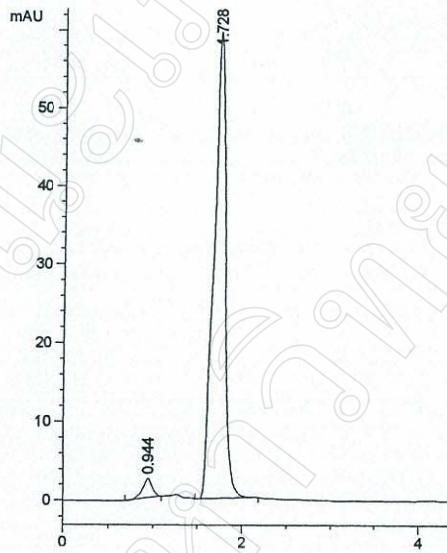
รูปที่ 3 Biozole chromatogram



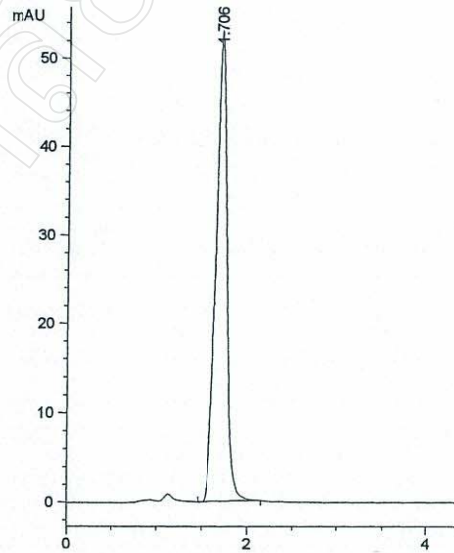
รูปที่ 4 Flucozole chromatogram



รูปที่ 5 Funa chromatogram



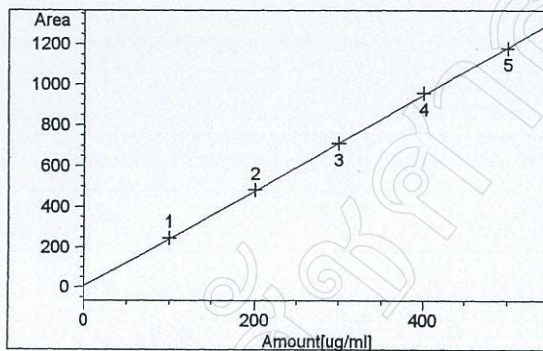
รูปที่ 6 Flunco200 chromatogram



รูปที่ 7 Stalene200 chromatogram

RetTime [min]	Lvl	Amount [ug/ml]	Area	Amt/Area	Name
1.756	1	100.00000	244.06812	4.09722e-1	fluconazole
	2	200.00000	481.45970	4.15403e-1	
	3	300.00000	709.92525	4.22580e-1	
	4	400.00000	955.52043	4.18620e-1	
	5	500.00000	1178.52039	4.24261e-1	

Calibration Curve



fluconazole at exp. RT: 1.756  
 VWD1 A, Wavelength=260 nm  
 Correlation: 0.99992  
 Residual Std. Dev.: 6.08103  
 Formula:  $y = mx + b$   
 m: 2.35869  
 b: 5.24248  
 x: Amount [ug/ml]  
 y: Area

รูปที่ 8 Calibration curve

ตารางที่ 1 ผลการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในยาแคปซูลฟลูโคนาโซล

ชื่อการค้า	ปริมาณตัวยา ต่อเม็ด (มก.)	%Labeled amount
	Mean $\pm$ SD*	Mean $\pm$ SD*
Diflucan	198.7 $\pm$ 1.79	99.33 $\pm$ 0.90
Biozole	208.7 $\pm$ 1.87	104.35 $\pm$ 0.93
Flucozole	199.9 $\pm$ 2.05	99.95 $\pm$ 1.03
Funa	201.8 $\pm$ 0.67	100.90 $\pm$ 0.33
Flunco200	197.3 $\pm$ 1.80	98.65 $\pm$ 0.90
Stalene200	206.2 $\pm$ 3.78	103.08 $\pm$ 1.89

\* n = 3

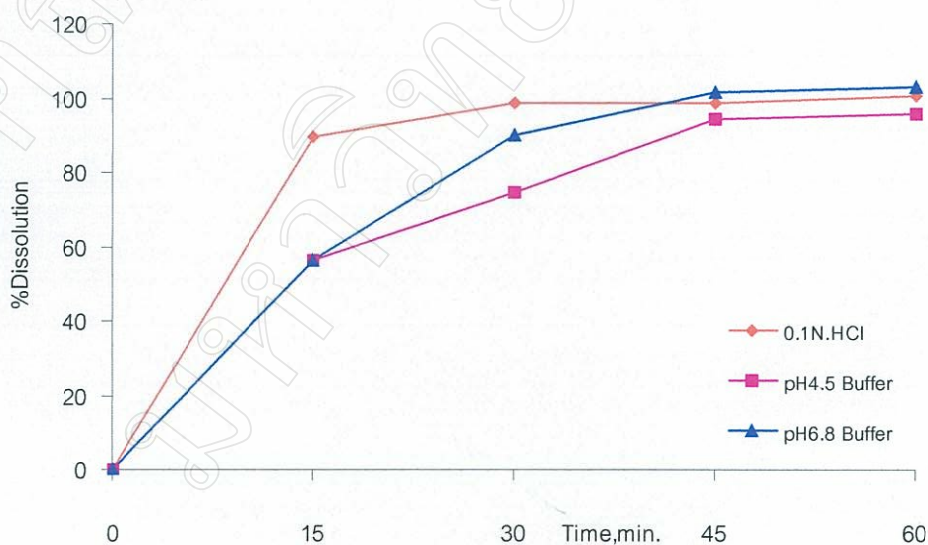
## 2. การละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซล

ผลการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลและกราฟการละลาย(dissolution profiles) ของยาแต่ละบริษัทในตัวอย่างทั้งสามชนิด คือ 0.1 N.Hydrochloric acid , pH 4.5 Phosphate buffer และ pH 6.8 Phosphate buffer แสดงไว้ในตารางที่ 2-7 และรูปที่ 9-14 ซึ่งยาทุกบริษัททั้งที่ผลิตในประเทศและยาต้นแบบมีเปอร์เซ็นต์การละลายเป็นไปตามเกณฑ์ของ USFDA กล่าวคือ มีตัวยาฟลูโคนาโซลละลายออกมามากกว่า 85 % ภายในเวลา 60 นาที ส่วนกราฟเปรียบเทียบการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลของทุกบริษัทในตัวอย่างแต่ละชนิดและเปอร์เซ็นต์การละลายแสดงไว้ในรูปที่ 15-17 และตารางที่ 8-10

ตารางที่ 2 ผลการละลายของยาแคปซูล Diflucan

Time,min	%Dissolution*		
	0.1N.HCl	pH4.5 Buffer	pH6.8 Buffer
0	0.00	0.00	0.00
15	89.42 ± 1.11	56.45 ± 22.44	56.37 ± 13.27
30	98.87 ± 0.74	74.76 ± 17.50	90.00 ± 12.09
45	98.95 ± 0.83	94.24 ± 2.06	101.76 ± 1.62
60	100.83 ± 1.69	95.80 ± 0.54	102.93 ± 0.81

\* mean และ SD ของยา 6 แคปซูล



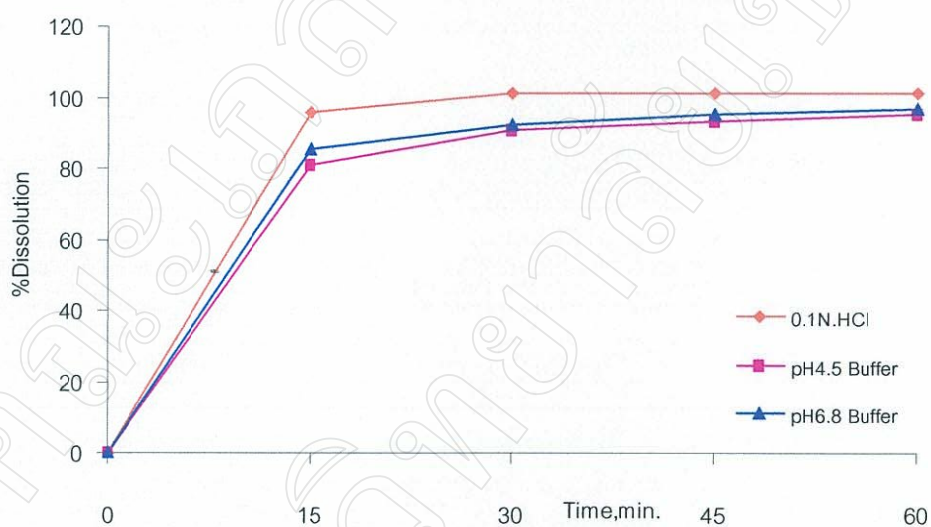
รูปที่ 9 กราฟการละลายของยาแคปซูล Diflucan



ตารางที่ 3 ผลการละลายของยาแคปซูล Biozole

Time,min	%Dissolution*		
	0.1N.HCl	pH4.5 Buffer	pH6.8 Buffer
0	0.00	0.00	0.00
15	95.81 ± 5.42	81.10 ± 1.26	85.47 ± 2.34
30	101.04 ± 1.07	90.66 ± 2.33	92.46 ± 1.36
45	101.48 ± 1.18	93.49 ± 2.65	95.44 ± 2.35
60	101.29 ± 1.10	95.33 ± 2.92	96.75 ± 3.16

\* mean และ SD ของยา 6 แคปซูล

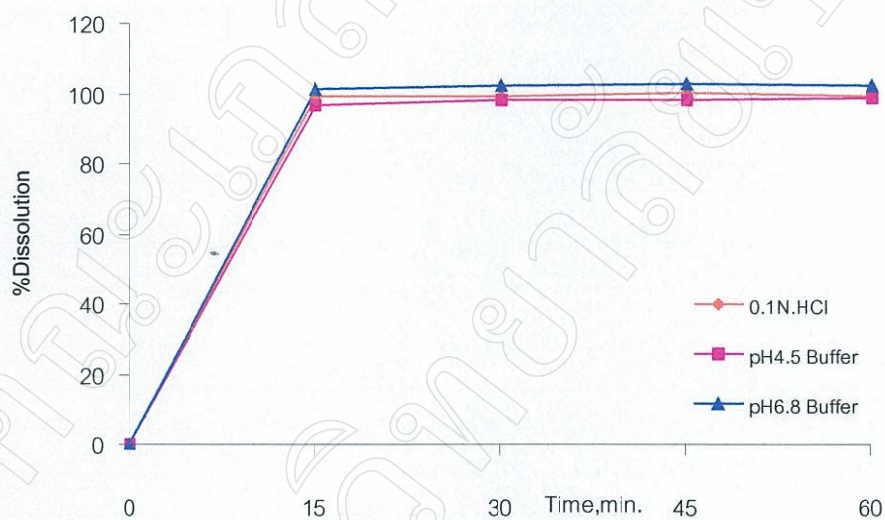


รูปที่ 10 กราฟการละลายของยาแคปซูล Biozole

ตารางที่ 4 ผลการละลายของยาแคปซูล Flucozole

Time,min	%Dissolution*		
	0.1N.HCl	pH4.5 Buffer	pH6.8 Buffer
0	0.00	0.00	0.00
15	99.25 ± 0.82	96.78 ± 1.62	101.09 ± 1.54
30	99.37 ± 0.75	98.16 ± 1.47	102.16 ± 1.37
45	100.09 ± 2.21	98.47 ± 1.38	102.70 ± 0.95
60	99.48 ± 0.79	98.63 ± 1.49	102.52 ± 1.38

\* mean และ SD ของยา 6 แคปซูล

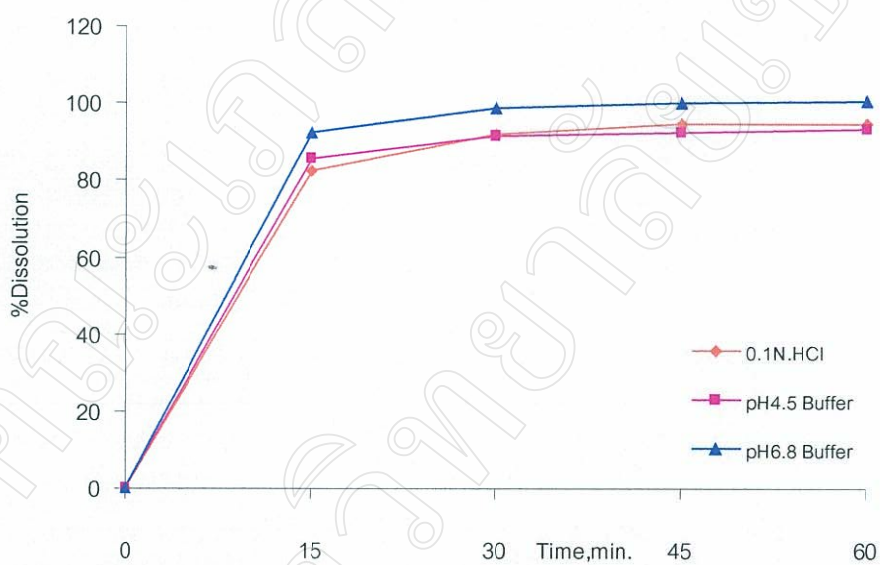


รูปที่ 11 กราฟการละลายของยาแคปซูล Flucozole

ตารางที่ 5 ผลการละลายของยาแคปซูล Funa

Time,min	%Dissolution*		
	0.1N.HCl	pH4.5 Buffer	pH6.8 Buffer
0	0.00	0.00	0.00
15	82.31 ± 12.70	85.42 ± 11.61	92.24 ± 8.40
30	92.10 ± 6.00	91.30 ± 4.59	98.80 ± 2.82
45	94.50 ± 3.56	92.46 ± 3.53	100.06 ± 4.10
60	94.59 ± 3.49	93.16 ± 3.31	100.51 ± 4.35

\* mean และ SD ของยา 6 แคปซูล

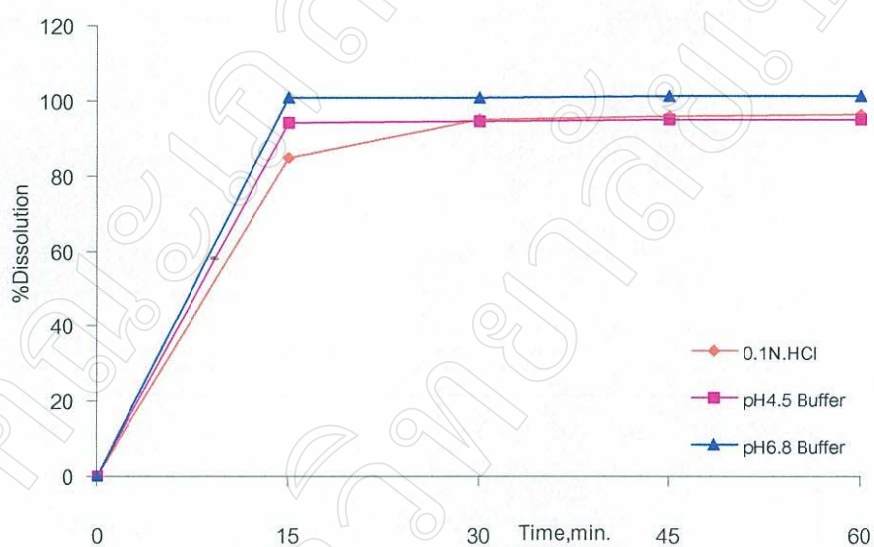


รูปที่ 12 กราฟการละลายของยาแคปซูล Funa

ตารางที่ 6 ผลการละลายของยาแคปซูล Flunco200

Time,min	%Dissolution*		
	0.1N.HCl	pH4.5 Buffer	pH6.8 Buffer
0	0.00	0.00	0.00
15	84.61 ± 3.63	94.17 ± 1.05	100.82 ± 1.40
30	95.13 ± 1.13	94.68 ± 1.32	101.04 ± 1.23
45	95.96 ± 1.08	94.81 ± 1.37	101.23 ± 1.38
60	96.15 ± 1.14	94.90 ± 1.30	101.20 ± 1.32

\* mean และ SD ของยา 6 แคปซูล

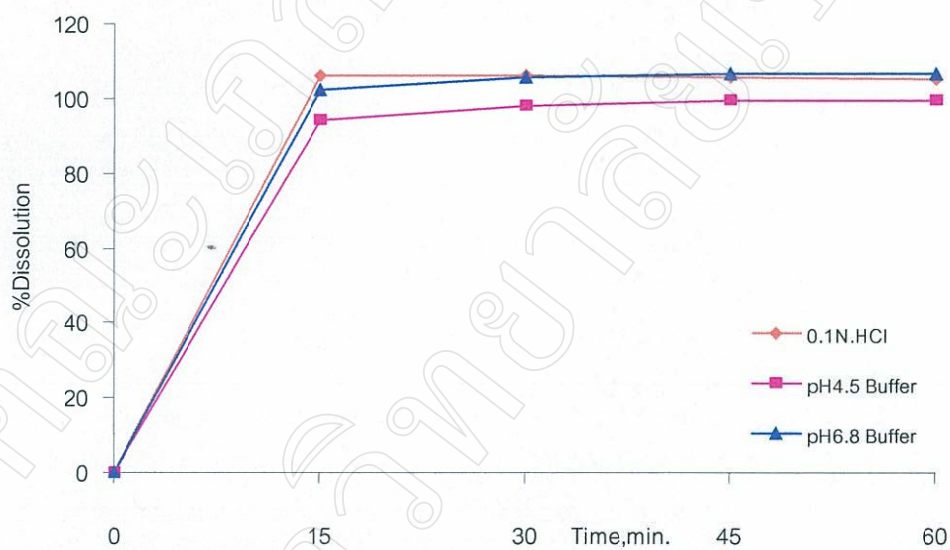


รูปที่ 13 กราฟการละลายของยาแคปซูล Flunco200

ตารางที่ 7 ผลการละลายของยาแคปซูล Stalene200

Time,min	%Dissolution*		
	0.1N.HCl	pH4.5 Buffer	pH6.8 Buffer
0	0.00	0.00	0.00
15	106.12 ± 1.94	94.21 ± 4.23	102.15 ± 5.82
30	106.14 ± 1.65	97.85 ± 3.46	105.51 ± 3.37
45	105.57 ± 2.18	99.24 ± 3.33	106.64 ± 2.95
60	105.22 ± 1.65	99.55 ± 3.20	106.77 ± 2.96

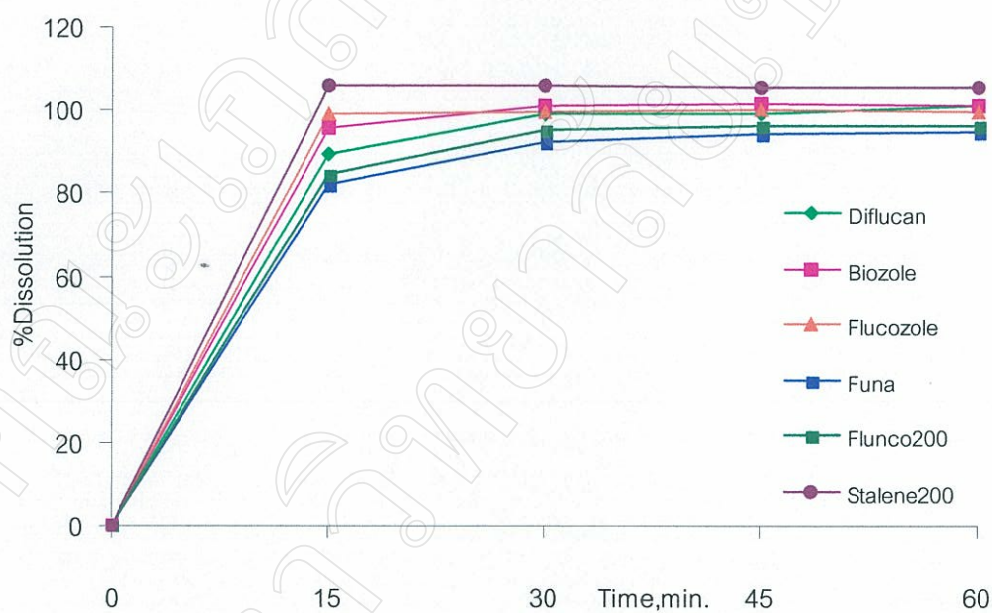
\* mean และ SD ของยา 6 แคปซูล



รูปที่ 14 กราฟการละลายของยาแคปซูล Stalene200

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลของบริษัทต่างๆ  
ในสารละลาย 0.1 N.HCl

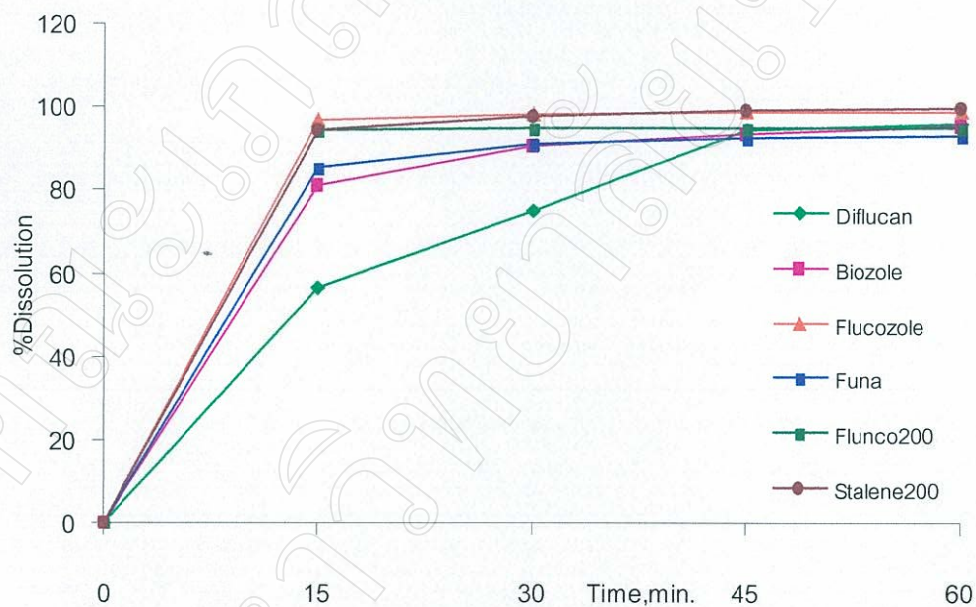
%Dissolution in 0.1N.HCl						
Time,min.	Diflucan	Biozole	Flucozole	Funa	Flunco200	Stalene200
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	89.42	95.81	99.25	82.30	84.61	106.12
30	98.87	101.04	99.37	92.10	95.13	106.14
45	98.95	101.48	100.09	94.49	95.96	105.56
60	100.83	101.29	99.48	94.59	96.14	105.22



รูปที่ 15 กราฟการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลในสารละลาย 0.1 N.HCl

ตารางที่ 9 เปรียบเทียบการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลของบริษัทต่างๆ  
ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 4.5

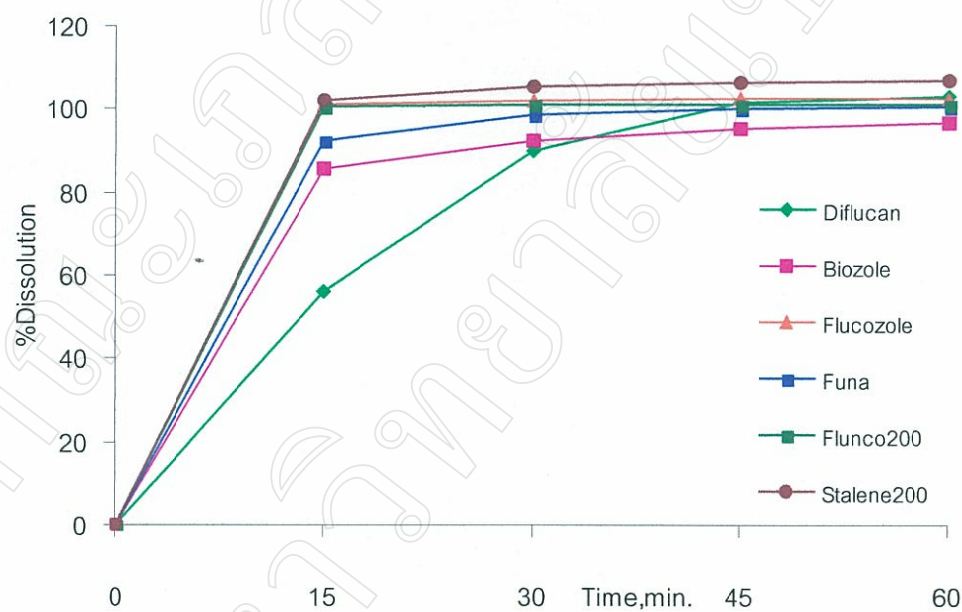
%Dissolution in pH4.5 Buffer						
Time,min.	Diflucan	Biozole	Flucozole	Funa	Flunco200	Stalene200
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	56.45	81.10	96.78	85.42	94.17	94.21
30	74.76	90.66	98.16	91.30	94.68	97.85
45	94.24	93.49	98.47	92.46	94.81	99.24
60	95.80	95.33	98.63	93.16	94.9	99.55



รูปที่ 16 กราฟการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 4.5

ตารางที่ 10 เปรียบเทียบการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลของบริษัทต่างๆ  
ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8

%Dissolution in pH6.8 Buffer						
Time,min	Diflucan	Biozole	Flucozole	Funa	Flunco200	Stalene200
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	56.37	85.47	101.08	92.24	100.82	102.15
30	90.00	92.46	102.16	98.80	101.04	105.51
45	101.76	95.44	102.70	100.06	101.23	106.64
60	102.93	96.75	102.52	100.58	101.20	106.77



รูปที่ 17 กราฟการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8

MM  
615.1901  
0132 ก  
เลขหมู่.....  
สำนักหอสมุด มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



## วิจารณ์ผลการวิจัย

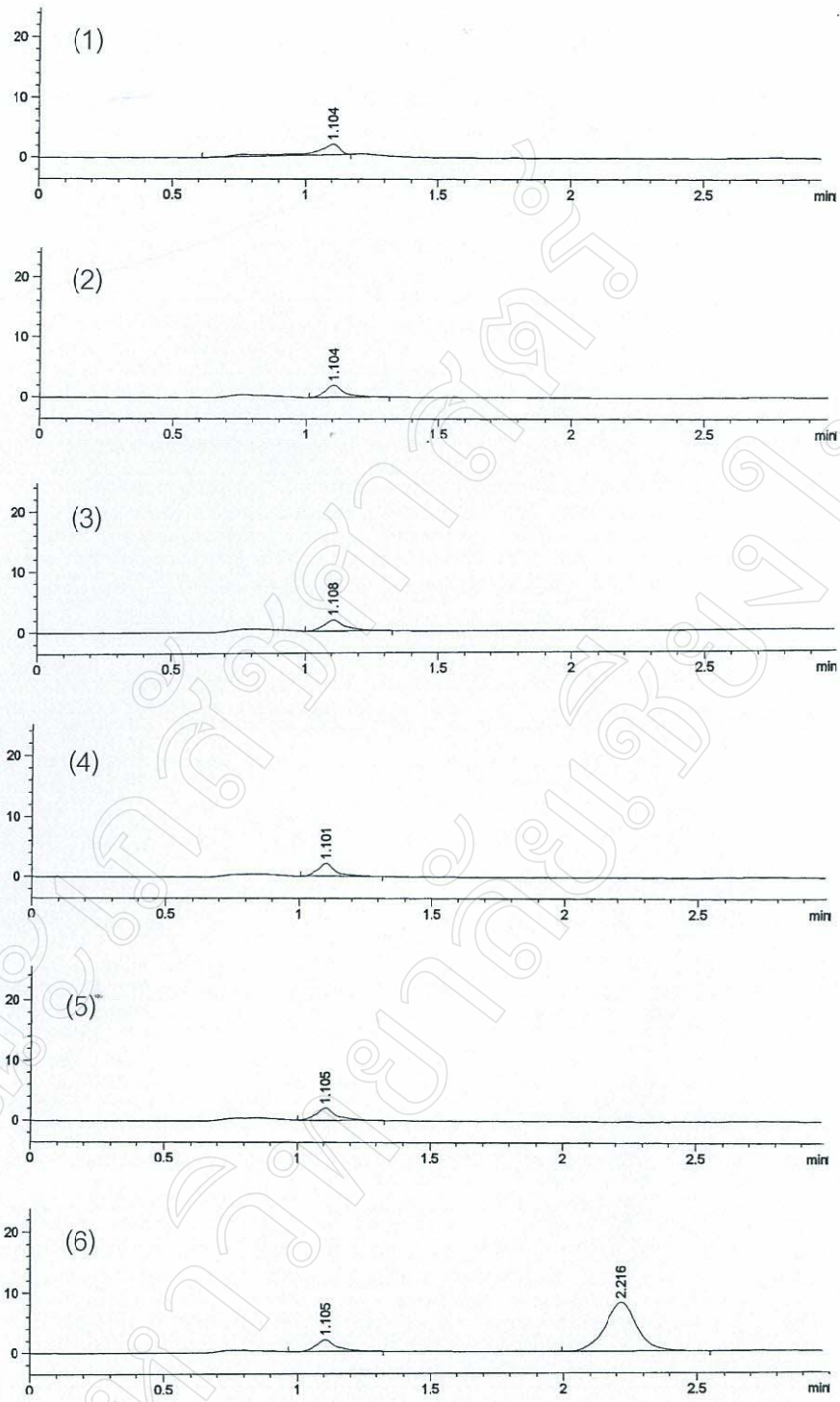
ยาแคปซูลฟลูโคนาโซลเป็นยาที่ยังไม่ถูกบรรจุไว้ในเภสัชตำรับทั้งของประเทศสหรัฐอเมริกาและสหราชอาณาจักร มาตรฐานที่ใช้เปรียบเทียบทั้งในแง่ปริมาณตัวยาลำคัญและการละลายของยา จึงอิงตามมาตรฐานทั่วไป (general requirements) ของเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>(7)</sup> และตามแนวทางของ USFDA<sup>(8)</sup> ส่วนวิธีที่ใช้วิเคราะห์เป็นวิธี HPLC<sup>(10)</sup> ซึ่งได้ทำการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) ของวิธีวิเคราะห์ตามวิธีการของ ICH<sup>(11)</sup> ก่อนนำมาใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณยาเพื่อให้ผลการวิเคราะห์ถูกต้องและเชื่อถือได้ ทั้งนี้ผู้วิจัยได้สุ่มยาแคปซูลฟลูโคนาโซลขนาด 200 มิลลิกรัมที่ผลิตในประเทศจำนวน 5 บริษัทมาตรวจสอบคุณภาพเปรียบเทียบกับยาดั้งแบบซึ่งนำเข้าจากต่างประเทศ โดยวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาลำคัญในยาแคปซูลและตรวจสอบการละลายของยา เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นที่บ่งชี้ถึงประสิทธิภาพของยาในร่างกาย

ผลการตรวจสอบพบว่ายาทุกบริษัทมีปริมาณตัวยาลำคัญเข้ามาตรฐาน คืออยู่ในช่วง 90 – 110 % ของปริมาณที่ระบุบนฉลาก และมีเปอร์เซ็นต์การละลายมากกว่า 85 % ภายในเวลา 60 นาที ถึงแม้ว่าในช่วงเวลาเริ่มต้นจะมีความแตกต่างกันก็ตาม ดังจะเห็นได้จากกราฟเปรียบเทียบการละลายของยาในตัวอย่างทำละลายทั้ง 3 ชนิด เมื่อใช้ 0.1 N. HCl เป็นตัวกลาง กราฟการละลายของยาทั้ง 5 บริษัทไม่แตกต่างจากการละลายของยาดั้งแบบ แต่เมื่อใช้ pH 4.5 Phosphate buffer และ pH 6.8 Phosphate buffer เป็นตัวกลางพบว่าเปอร์เซ็นต์การละลายมีความแตกต่างกันที่เวลา 15 นาที โดยยาดั้งแบบมีค่าการละลายน้อยกว่ายาที่ผลิตในประเทศ ทั้งนี้เป็นผลมาจากลักษณะการละลายของเปลือกแคปซูลของยาดั้งแบบแตกต่างจากยาที่ผลิตในประเทศ ผู้วิจัยสังเกตพบว่าเปลือกแคปซูลของยาที่ผลิตในประเทศมีการละลายและกระจายตัวดีมากเมื่อสัมผัสกับตัวกลางทำให้ผงยากระจายตัวออกและเริ่มละลายได้เร็วกว่า ส่วนเปลือกแคปซูลของยาดั้งแบบเมื่อสัมผัสกับตัวกลางจะอ่อนยุบตัวลงและจับกันเป็นแผ่นใหญ่ไม่กระจายเป็นชิ้นเล็กๆเหมือนเปลือกแคปซูลของยาที่ผลิตในประเทศ ทำให้ผงยาบางส่วนถูกกักไว้ในเจลาติน ส่งผลให้การละลายของตัวยาในช่วงแรกน้อยกว่ายาจากบริษัทอื่น แต่เมื่อเปลือกแคปซูลเริ่มกระจายตัวออกเป็นชิ้นเล็กๆ การละลายของยาก็เพิ่มขึ้นทำให้กราฟการละลายที่เวลา 30 – 60 นาทีไม่แตกต่างกัน<sup>(12)</sup>

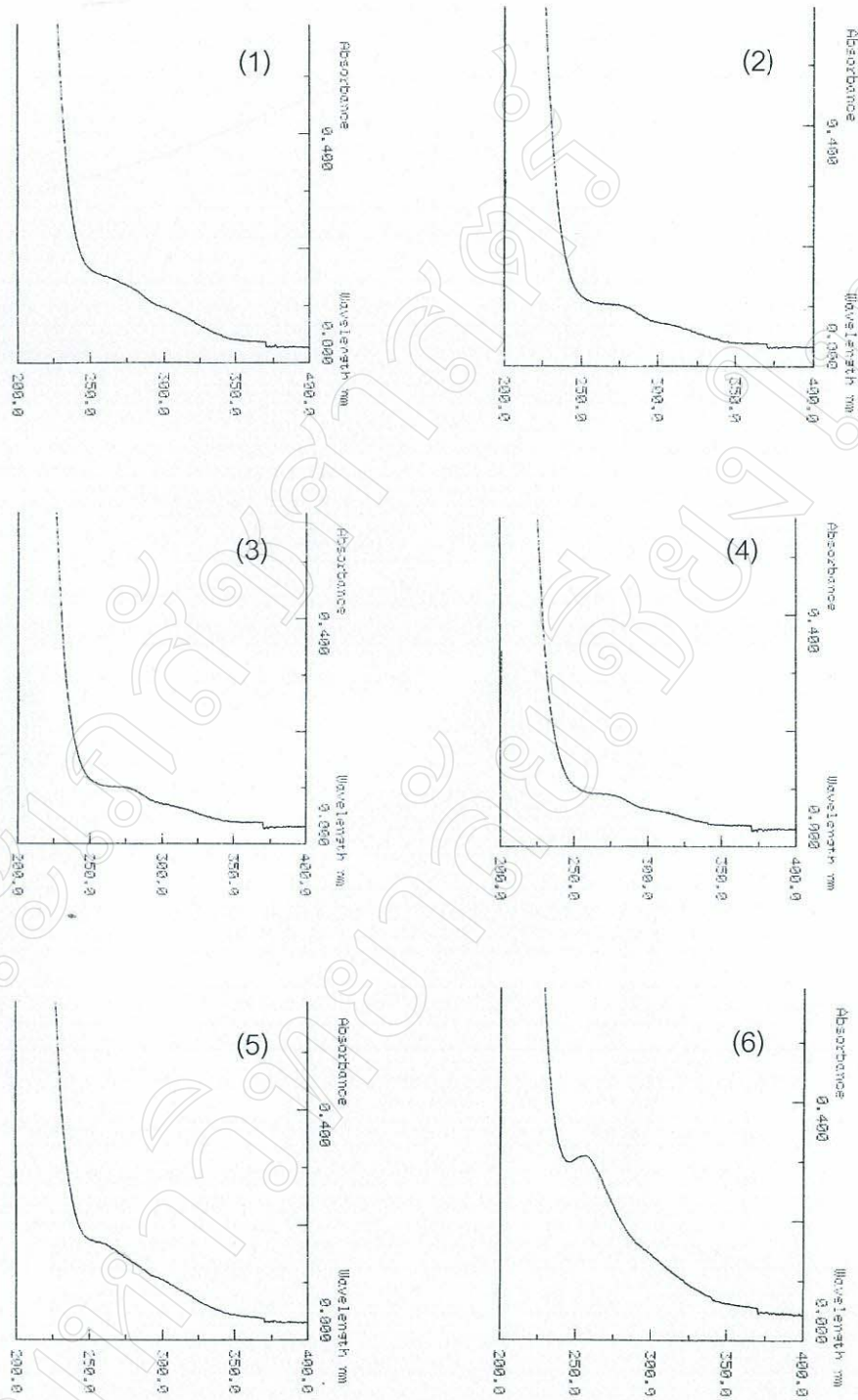
เมื่อนำเฉพาะเปลือกแคปซูลมาละลายในตัวกลางทั้ง 3 ชนิดแล้วนำไปวิเคราะห์โดยวิธี HPLC ในสภาวะการณเดียวกัน ผลไม่ปรากฏพีก (peak) ใดๆ รบกวนพีกของตัวยาฟลูโคนาโซล (รูปที่ 18) และเมื่อตรวจสอบการรบกวนของสารอื่นๆ ทั้งที่เป็นสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ที่มักใช้เติมลงในยา แคปซูลเช่น lactose , magnesium stearate , microcrystalline cellulose , sodium lauryl sulfate , starch , talcum , etc. พบว่าสารประกอบเหล่านี้ไม่มีพีกรบกวนการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาฟลูโคนาโซลเช่นกัน

นอกจากนั้นผู้วิจัยยังได้ศึกษาความเป็นไปได้ของการวัดปริมาณยาฟลูโคนาโซลด้วยวิธี Direct UV Spectrophotometry ซึ่งเป็นวิธีที่มักนิยมใช้วัดปริมาณตัวยาในการทดสอบการละลาย โดยนำสารละลายที่ได้จากการละลายยาแคปซูลไปวิเคราะห์ด้วยวิธีดังกล่าว เมื่อเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การละลายของวิธีนี้กับวิธี HPLC ที่ใช้ พบว่าวิธี Direct UV Spectrophotometry ให้เปอร์เซ็นต์การละลายสูงกว่าวิธี HPLC มาก ทั้งนี้เพราะเปลือกแคปซูลรบกวนการดูดกลืนแสง UV ที่ความยาวคลื่นที่ใช้วัดปริมาณตัวยาฟลูโคนาโซล (260 nm) ด้วย (รูปที่ 19) ดังนั้นวิธี Direct UV Spectrophotometry จึงเป็นวิธีที่ไม่เหมาะสมสำหรับวัดปริมาณยาในการทดสอบการละลายของยาแคปซูลฟลูโคนาโซล แต่ถ้าจำเป็นต้องใช้วิธีดังกล่าวก็ต้องทดสอบเฉพาะการละลายของเปลือกแคปซูลในลักษณะเดียวกันแล้วหักลบการรบกวนของเปลือกแคปซูลออกก่อนที่จะคำนวณหาปริมาณตัวยาที่ละลายออกมาที่เวลาต่างๆ ซึ่งจะเสียเวลาในการทดสอบมาก

การทดสอบการละลายของยาในตัวกลางทำละลาย 3 ชนิด ได้แก่ 0.1 N. HCl , pH 4.5 Phosphate buffer และ pH6.8 Phosphate buffer ซึ่งมี pH เช่นเดียวกับน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหารเป็นวิธีที่สามารถใช้ทำนายชีวประสิทธิผลของยาในร่างกายได้ เนื่องจากการละลายของยาสัมพันธ์กับการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือด ทั้งนี้คณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ได้กำหนดหลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญว่ายาที่มีตัวยาสำคัญ ขนาด และรูปแบบเหมือนกัน แต่ผลิตด้วยกรรมวิธีและผู้ผลิตต่างกัน จะต้องพิสูจน์ว่าให้ผลในการรักษาเท่าเทียมกัน โดยการเปรียบเทียบข้อมูลทางชีวสมมูลในมนุษย์ซึ่งเป็นวิธีหนึ่งที่นิยมใช้กันมาก เนื่องจากสามารถวัดปริมาณตัวยาในร่างกายโดยตรง แต่การเปรียบเทียบการละลายของยาในหลอดทดลองในตัวกลางทำละลาย 3 ชนิดข้างต้นสามารถใช้เป็นวิธีทดสอบแทนวิธีการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้หากการละลายของตัวยาในตัวกลางทำละลายทั้ง 3 ชนิดไม่น้อยกว่า 85 % ที่เวลา 15 นาที หรือมีรายงานว่าข้อมูลการละลายของยามีความสัมพันธ์กับพารามิเตอร์ต่างๆที่แสดงถึงการศึกษชีวสมมูลของยานั้น



รูปที่ 18 Chromatograms of capsule shells (1) Diflucan (2) Biozole  
(3) Flucozole (4) Funa (5) Flunco200 (6) Stalene200



รูปที่ 19 UV Spectra of capsule shells (1) Diflucan (2) Biozole  
 (3) Flucozole (4) Funa (5) Flunco200 (6) Stalene200

## สรุปผลการวิจัย

ผลการวิจัยนี้สามารถใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจเลือกใช้ยาของบุคคลากรทางการแพทย์ เนื่องจากมีข้อมูลการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญและการตรวจสอบการละลายของยาที่ผลิตในประเทศว่ามีคุณภาพไม่แตกต่างจากยาดั้งแบบ ซึ่งในปัจจุบันมีกฎหมายควบคุมโรงงานผลิตยาในประเทศให้มีคุณภาพตามหลักเกณฑ์และวิธีการผลิตที่ดี ( Good Manufacturing Practice , GMP ) ทำให้ยาที่ผลิตได้มีมาตรฐานทัดเทียมกับต่างประเทศ และอีกประการหนึ่งยังเป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับนำไปศึกษาชีวสมมูลของยาในมนุษย์ต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Martindale, The Complete Drug Reference, 33rd edition, The Pharmaceutical Press, Great Britain, 2002, pp. 383-4.
2. AHFS Drug Information, American Society of Health-System Pharmacist Inc., United States, Wisconsin Avenue, Bethesda, MD20814, 2002, pp. 95-107.
3. Physicians' Desk Reference. 55th edition, Medical Economics Data, Montvill, NJ., 2001, pp. 2487-91.
4. Bennett, JE, Antifungal Agents. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics by JG Hardman and LE Limbird, 10th edition, McGraw-Hill, NY, 2002, pp. 1301-5.
5. วีระ ศิริสัมพันธ์, วรวิทย์ เลหาเรณู และ อรรถกฤษณ์ ดีสมโชค, ฟื้นฟูวิชาการอายุรศาสตร์ เชียงใหม่ 2543, พิมพ์ครั้งที่ 1, ตุลาคม 2543, หน้า 1-9.
6. อุดมชัย อัจจุตโกศล. ไบโอะอะไคโบลีตีและความสามารถในการละลายของยาฟลูโคนาโซลที่ผลิตจากบริษัทต้นตำรับกับบริษัทอื่นในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวไทย, วิทยานิพนธ์ปริญญา มหาบัณฑิตสาขาวิชาเภสัชวิทยา: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่: 2541.
7. The United States Pharmacopeia, 26th revision and The National Formulary, 21th edition, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md., 2003, pp. 2155-56.
8. หลักเกณฑ์และแนวปฏิบัติในการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2543.
9. USFDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry : Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, 1997
10. Lunn, G. and Schmuff, NR., HPLC Methods for Pharmaceutical Analysis, Volume I, John Wiley & Sons, Inc., NY, 1997, pp. 615-20
11. International Conference on Harmonization, Guideline on Validation of Analytical Procedures, 1996.
12. Moore, JW. and Flanner, HH. Mathematical Comparison of Dissolution Profiles, Pharm. Tech. 1996 ; 20(6) : 64-74