

# การพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาฉีดแอมโฟเทอริซิน-บี

นางสาว นวลไหม เวศยาสิรินทร์

นางสาว นวลอนงค์ ตาดอุไร

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2541

**PRODUCT DEVELOPMENT OF  
AMPHOTERICIN-B INJECTION**

MISS NUANMAI VESSAYASIRIN  
MISS NUANANONG TAD-URAI

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL  
FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF  
BACHELOR OF SCIENCE IN PHARMACY  
FACULTY OF PHARMACY  
MAHIDOL UNIVERSITY  
1998

**บทคัดย่อ**

โรคติดเชื้อโดยเฉพาะที่มีสาเหตุมาจากเชื้อราแพร่กระจายในร่างกาย และมีอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วยโรคเอดส์ โรคมะเร็ง และเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ ยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศ

ยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพคือ Amphotericin-B (Ampho.B) ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการผลิตเองภายในประเทศ

การพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาฉีด Amphotericin-B เริ่มด้วยการทดลองตั้งตำรับที่มีตัวยา Amphotericin-B 50 mg , Sodium desoxycholate (SDC) 41 mg , Water for injection (WFI) 10 ml โดยใช้ Dimethylacetamide (DMA), Dimethylsulfoxide (DMSO), และส่วนผสมของ DMA:DMSO ที่อัตราส่วน 70:30, 50:50, 30:70 ในปริมาณ 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, และ 3.0 ml พบว่า DMSO ในปริมาณ 2.0 ml/10 ml เป็นตัวทำละลายที่ดีที่สุด การใช้อุณหภูมิ 40° C นาน 10 นาที Order of mixing และ Tween 80 ปริมาณ 0.2 และ 0.5 %w/v ไม่มีผลต่อการละลายของ Ampho.B จากการศึกษา Solubility-phase analysis บ่งบอกถึงการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง Ampho.B และ SDC และช่วยเพิ่มขีดการละลายของตัวยาในน้ำ

จากนั้นเตรียมสารละลายของ Ampho.B และ ใน DMSO 2.0 ml และนำไปทำให้แห้งโดยใช้เครื่องกลั่นลดความดันที่ใช้ oil bath ได้สารที่มีลักษณะเป็นเจลสีน้ำตาลดำ ซึ่งเกิดจากการเสื่อมสลายตัวของ Ampho.B และเมื่อนำไปทำให้แห้งโดยใช้เครื่อง laboratory-scale freeze dryer พบว่าไม่สามารถทำให้แห้งได้ อย่างไรก็ตามเมื่อเติม WFI ปริมาณ 2.0-10.0 ml ในสูตรตำรับดังกล่าว พบว่าสามารถทำให้แห้งได้สารลักษณะ glassy และเมื่อนำมาละลายน้ำพบว่าตำรับที่มี WFI น้อยจะให้สารละลายที่ใสกว่า จากนั้นศึกษาหาชนิดของสารช่วยในตำรับเพื่อใช้เป็น bulking agent โดยใช้ Mannitol , Sorbitol , และ PEG ปริมาณความเข้มข้นต่างๆ และเตรียมผงแห้งของยาฉีด โดยใช้ pilot-scale freeze dryer พบว่าตำรับที่มีคุณสมบัติทั้งทางเคมี และกายภาพ ให้สารละลายที่ใสหลังนำมาละลาย WFI และมีความคงตัวดี (45° C/ 75% RH, 1 wk) มีส่วนประกอบดังนี้คือ Ampho.B 50 mg, SDC 41 mg, Mannitol 30 mg, DMSO 2.0 ml ใน WFI 4.0 ml

## Abstract

Disseminated systemic fungal infections in AIDS, cancer and organ-transplanted patients have recently been the health problem in Thailand. Highly effective drug of choice is Amphotericin-B (Ampho.B), the product of which is to be imported and cannot be manufactured in this country.

The product development of Ampho.B injection has been carried out with formulations containing Ampho.B 50 mg, Sodium desoxycholate (Sod.desoxy.) 41 mg, Water for Injection (WFI) 10 ml, and 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, or 3.0 ml of various solvents, i.e., Dimethylacetamide (DMA), Dimethylsulfoxide (DMSO), and DMA:DMSO mixtures in the ratios of 70:30, 50:50, and 30:70. It was found that the optimum solvent was 2.0 ml DMSO. Heat at 40 °C for 10 minutes, order of mixing, and Tween 80 at concentrations of 0.2 and 0.5% w/v imposed no effect on solubility of Ampho.B. The results from solubility-phase analysis indicated the complexation of Ampho.B and Sod.desoxy. which would increase the solubility of Ampho.B.

The residue of Ampho.B solution in DMSO 2.0 ml dried by the reduced-pressure evaporator with oil bath was black-brownish gel, suggesting the drug decomposition. It was also unable to dry this Ampho.B solution with the Laboratory-scale freeze dryer. However, having been added 2.0-10.0 ml of WFI, this solution could readily be dried resulting a glassy product. Such product with less amount of WFI added became more clear solution after being reconstituted with WFI. The inclusion of bulking agents such as mannitol, sorbitol and polyethylene glycol (PEG) at various concentrations in the formulations were subsequently tried by the use of Pilot-scale freeze dryer. It may be concluded that the formulation with satisfactory physico-chemical properties, possessing clear reconstituted solution, and being stable under 45 °C/75 % RH for 1 week, was composed of Ampho.B 50 mg, Sod.desoxy. 41 mg, mannitol 30 mg, and DMSO 2.0 ml in WFI 4.0 ml.