

**ประกาศการขอรับทุนโครงการวิจัยและพัฒนาขององค์การเภสัชกรรม**  
**“การพัฒนาสูตรตำรับยาอะซิโธรมัยซิน ขนาด 2 กรัม ชนิดผงแกรนูลออกฤทธิ์นานสำหรับผสมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน”**  
(Azithromycin 2.0 g prolonged - released granules for oral suspension)

### หลักการและเหตุผล

ยาอะซิโธรมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม Macrolide ออกฤทธิ์ได้ดีกับเชื้อ gram-positive, gram-negative bacteria และ anaerobes แต่เนื่องจากยาอะซิโธรมัยซิน เป็นยาที่ทำให้เกิดการข้างเคียงต่อกระเพาะอาหาร และลำไส้ เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้ ปวดท้อง เป็นต้น ซึ่งอาการข้างเคียงนี้จะเกิดขึ้นเมื่อให้ยาในขนาดสูง การเตรียมยาอะซิโธรมัยซินชนิดผงแกรนูลออกฤทธิ์นาน สำหรับผสมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน ช่วยให้สามารถรับประทานยาอะซิโธรมัยซินได้ในขนาดสูง และลดอาการข้างเคียงต่อกระเพาะอาหารและลำไส้ อีกทั้งยังเพิ่มการยอมรับและความสะดวกแก่ผู้ป่วยในการใช้ยา เนื่องจากรับประทานเพียง 1 ครั้ง (Single dose) ในการนี้ องค์การเภสัชกรรม จึงมีความประสงค์ที่จะให้ทุนสนับสนุนโครงการวิจัยและพัฒนาสูตรตำรับยาอะซิโธรมัยซินขนาด 2 กรัม ชนิดผงแกรนูลออกฤทธิ์นานสำหรับผสมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน (Azithromycin 2.0 g prolonged - released granules for oral suspension) โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้ได้สูตรตำรับยาที่มีศักยภาพที่จะพัฒนาไปสู่การผลิตเชิงพาณิชย์ต่อไป

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ได้เภสัชภัณฑ์ที่มีคุณภาพ และสามารถพัฒนาต่อยอดสู่การผลิตเชิงพาณิชย์
2. เพื่อให้กระบวนการวิจัยพัฒนา การควบคุมคุณภาพ รวมถึงการศึกษาความคงตัวของเภสัชภัณฑ์เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อตอบสนองให้ทันต่อความต้องการของประชาชน
3. เพื่อให้คณาจารย์และทีมนักวิจัยได้พัฒนาองค์ความรู้ เพิ่มประสบการณ์และความเชี่ยวชาญด้านการวิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์ การวิเคราะห์ด้วยยาสำคัญ และเทคโนโลยีใหม่ๆ ที่เกี่ยวข้อง
4. เพื่อส่งเสริมการวิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์ และยกระดับมาตรฐานของอุตสาหกรรมยาในประเทศสู่ระดับสากล

### ขอบเขตของโครงการวิจัย

พัฒนาสูตรตำรับยาอะซิโธรมัยซิน ขนาด 2 กรัม ชนิดผงแกรนูลออกฤทธิ์นานสำหรับผสมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน เพื่อให้ได้สูตรตำรับยาที่มีคุณภาพและความคงตัวเทียบเท่ายาต้นแบบและสามารถพัฒนาสู่การผลิตระดับอุตสาหกรรมได้ โดยมีรายละเอียดตามภาคผนวก 1, 2 และ 3

### คุณสมบัติของผู้รับทุนโครงการ

คณาจารย์หรือนักวิจัย ที่มีความรู้และความเชี่ยวชาญด้านการพัฒนาเภสัชภัณฑ์

### หลักเกณฑ์การสนับสนุน

ให้ผู้สนใจยื่นเอกสารเชิงหลักการ (Concept Paper) ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

1. ชื่อโครงการ
2. หลักการและที่มาของโครงการวิจัย
3. วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย
4. วิธีดำเนินการวิจัย
5. ระยะเวลาดำเนินงาน
6. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ
7. การดำเนินการพัฒนาผลงานวิจัยสู่การผลิตระดับอุตสาหกรรม
8. งบประมาณ โดยแสดงรายละเอียดแยกเป็นหมวดๆ ได้แก่ ค่าตอบแทนนักวิจัยและผู้ช่วยนักวิจัย ค่าวัสดุอุปกรณ์และสารเคมี เป็นต้น
9. ประวัติผู้วิจัยและผู้ร่วมวิจัย

## สถานที่ติดต่อ

ภญ.ดร.ประภัสสร สุรวัฒนาวรรณ

สถาบันวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรม

75/1 ถนนพระราม 6 แขวงพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทร. 02-2038112-3, โทรสาร. 02-3548812

Email address : surawatt@gmail.com หรือ rdi\_gpo@gpo.or.th

## กำหนดการดำเนินงาน

แผนการดำเนินงาน	ระยะเวลา
1. ประกาศรับข้อเสนอโครงการ	15 มีนาคม 2553
2. รับข้อเสนอโครงการ	15 มีนาคม 2553 ถึง 30 เมษายน 2553
3. พิจารณาและประเมินข้อเสนอโครงการ	1 พฤษภาคม 2553 ถึง 15 มิถุนายน 2553
4. แจ้ง/ประกาศผลการพิจารณาขั้นต้น	16 มิถุนายน 2553

## ภาคผนวก 1

ผู้วิจัยจะต้องจัดทำและส่งมอบข้อมูล ดังนี้

1. Formulation and Manufacturing Process
2. In-process specification
3. Specification and certificate of analysis of API (following USP 32)
4. Specification and certificate of analysis of excipient
5. Method of analysis of APIs (following USP 32)
6. Verification/ Validation of analytical method for APIs (following ASEAN Guideline)
7. Method of analysis of finished product (following USP 32)
8. Verification/ Validation of analytical method for finished product (following ASEAN Guideline)
9. Validation of Preservative content \*
10. Microbial effectiveness \* (following USP 32)
11. Test result report and analytical raw data
12. *In vitro* dissolution profiles of azithromycin comparative with Zmax<sup>®</sup> (Pfizer Co.Ltd) in 4 mediums (0.1N HCl, Acetate buffer pH 4.5, Phosphate buffer pH 6.8 and Phosphate buffer pH 6.0 (following USFDA))
13. Stability protocol (following ASEAN Guideline)
14. Stability data of 2 Lab scale batches : in HDPE bottle in Aluminium foil (following ASEAN Guideline)
  - a. Accelerated condition ( 40°C, 75% RH)
  - b. Long term condition ( 30°C, 75% RH)
  - c. After mixing water within 12 hours at room temperature
15. Pharmaceutical development (following ICH Q8)
16. Shelf life at least 2 years

ทั้งนี้ ให้จัดทำเอกสารตามรูปแบบและมาตรฐาน ASEAN Guideline

หมายเหตุ : 1. \* = กรณีที่ใช้ Preservative ในสูตรตำรับ

2. หากวัตถุดิบมี Polymorphic form จะต้องแสดงการ Identification ว่าเป็น Form ที่ต้องการใช้ในสูตรตำรับ

## ภาคผนวก 2

### Specification of Azithromycin 2.0 g prolonged - released granules for oral suspension

Test parameter	Specification
Description	White granules with banana and cherry flavours and white suspension with banana and cherry flavours obtained after reconstitution with water
Identification	Conforms to USP32
Color test	Meets the requirements
Uniformity of dosage units (content uniformity)	The requirements for dosage uniformity are met if the acceptance value of 10 dosage units is less than or equal to 15
Water	Not more than 1.5%
pH	9.0 - 11.0
Dissolution	Two time point specification - 40-70% of the labeled amount of $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ is dissolved in 30 minutes. - Not less than 80% (Q) of the labeled amount of $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ is dissolved in 180 minutes.
Deliverable volume	Conforms to USP32
Content of azithromycin	90.0-110.0 % of the labeled amount
Preservative content	Meets the requirements
Individual impurity	Not more than 0.2%
Total impurities	Not more than 1.0%
<b>Microbial limit test</b>	
Total aerobic microbial	Not more than 1000 CFU/ml
<i>Enterobacteria</i>	Not more than 100 CFU/ml
<i>E. coli</i>	Negative
<i>P. aeruginosa</i>	Negative
<i>S. aureus</i>	Negative
<i>Salmonella sp.</i>	Negative
Total combined molds and yeasts count	Not more than 100 CFU/ml

ภาคผนวก 3

Specification of Azithromycin

Test parameter	Specification
Description	White crystalline powder
Identification - HPLC - FT-IR	Conforms to USP32
Color test	Meets the requirements
Water	4.0 - 5.0 %
pH (2 mg/ml)	9.0 - 11.0
Specific optical rotation	-45° - -49°
Residue on ignition	Not more than 0.3%
Heavy metals	0.0025%
Crystallinity	Meets the requirements
Assay	945 - 1030 µg of the labeled amount
Desosaminylazithromycin	Not more than 0.3%
N-demethylazithromycin	Not more than 0.7%
Unidentified Individual impurity	Not more than 1.0%
Total impurities	Not more than 3.0%
Particle size	Meets the requirements
<b>Microbial limit test</b>	
Total aerobic microbial	Not more than 1000 CFU/ml
<i>Enterobacteria</i>	Not more than 100 CFU/ml
<i>E. coli</i>	Negative
<i>P. aeruginosa</i>	Negative
<i>S. aureus</i>	Negative
<i>Salmonella sp.</i>	Negative
Total combined molds and yeasts count	Not more than 100 CFU/ml