

1-1-1988

Stability of Amoxicillin for Oral Suspension Marketed in Thailand. I : Physical Stability(ความคงตัวของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินที่จำหน่ายในประเทศไทย...)

สุชาดา ประเสริญวิทยาการ

วารสารณ์ สุวณ

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>

 Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

ประเสริญวิทยาการ, สุชาดา and สุวณ, วารสารณ์ (1988) "Stability of Amoxicillin for Oral Suspension Marketed in Thailand. I : Physical Stability(ความคงตัวของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินที่จำหน่ายในประเทศไทย...," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 13: Iss. 2, Article 3.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol13/iss2/3>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

62990003

650772 อ.สมอกชิลลิน
6901/12 ก.ม.ค.๖๖๖๖
6901/12 พ.ค.๖๖๖๖

8



ปฐมนิพนธ์

ORIGINAL ARTICLE

ความคงตัวของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน ที่จำหน่ายในประเทศไทย I : ความคงตัวทางกายภาพ

สุชาดา ประเสริฐวิทยาการ, วท.ม. (เภสัชศาสตร์)*
วารภรณ์ สุวกุล, ภ.ม.*

บทคัดย่อ

การศึกษาความคงตัวทางกายภาพของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน ที่จำหน่ายในประเทศไทย ในรูปแบบทรายไซรับ จำนวน 12 บริษัท หลังการผสมน้ำแล้ว พบว่าโดยการศึกษาเปรียบเทียบค่า sedimentation volume (F), dense of sediment และ redispersibility ของยาแขวนตะกอนที่เก็บไว้ในตู้เย็น (0 - 5°ซ) นั้น มีมาจาก 2 บริษัทซึ่งเกิดจากตกตะกอนนอนกันแข็ง ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับค่า F ที่วัดได้ต่ำมากเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ต้นตำรับ ซึ่งแสดงค่า F สูงสุดเท่ากับ 1 เป็นเวลานานถึง 21 วัน และสามารถเขย่าให้กระจายตัวสม่ำเสมอได้ง่าย

การวิเคราะห์ปริมาณอะมอกซิซิลลินในยาแขวนตะกอน หลังการผสมน้ำทันที แสดงให้เห็นว่ามีมาจาก 1 บริษัท ที่มีปริมาณยาต่ำกว่ามาตรฐานที่เภสัชตำรับ USP XXI กำหนดไว้ระหว่าง 90-120% ส่วนค่าพีเอชของทุกตำรับอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานระหว่าง 5.0-7.5

จากการศึกษาโดยการเร่งให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความคงตัวทางกายภาพ โดยการอบยาแขวนตะกอน ที่อุณหภูมิ 40°ซ พบว่ายาทุกบริษัทมีการเปลี่ยนแปลงของพีเอชที่เวลาต่าง ๆ ลดลง ซึ่งเกิดเนื่องจากความเป็นกรดของสารที่เกิดจากปฏิกิริยาการสลายตัวของอะมอกซิซิลลิน พบว่า ยาจาก 2 บริษัท ซึ่งมีค่าพีเอชของตำรับที่เวลาเริ่มต้นค่อนข้างสูงถึง 7.2 มีค่าพีเอชลดลงอย่างมากถึง 1.3 หน่วย ภายในระยะเวลา 7 วัน

(ไทยเภสัชสาร ปีที่ 13(2) : หน้า 129-140 (2531))

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

อะมอกซิซิลลินเป็นยาในกลุ่มเพนิซิลลิน ซึ่งนิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ สามารถทำลายแบคทีเรีย โดยมีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum) คล้ายกับแอมพิซิลลิน แต่มีความคงตัวต่อกรดได้สูงกว่า จึงนิยมให้ยาโดยการรับประทาน (1-3) เนื่องจากยาในกลุ่มเพนิซิลลินไม่คงตัวในรูปแบบสารละลายและยาแขวนตะกอน ผู้ผลิตจึงนิยมผลิตเป็นผงแห้ง ซึ่งอาจเรียกว่าดรายไซรัป (dry syrup) เพื่อให้ผู้ใช้ผสมน้ำก่อนใช้ หลังจากผสมน้ำแล้วเก็บไว้ได้คงตัวนาน 1 อาทิตย์ ที่อุณหภูมิห้อง และได้นานถึง 2 อาทิตย์เมื่อเก็บไว้ในตู้เย็น (1, 2)

มีปัจจัยหลายประการซึ่งมีอิทธิพลต่อการสลายตัวของไฮโดรลิซิส (hydrolysis) ของยากกลุ่มเพนิซิลลิน (2) พบว่าสารละลายที่มีค่าพีเอช (pH) ระหว่าง 6.0 - 6.8 และเก็บในตู้เย็นจะคงตัวอยู่ได้นานหลายอาทิตย์ ระบบบัฟเฟอร์ โดยเฉพาะฟอสเฟตและซิเตรตบัฟเฟอร์ ช่วยเพิ่มความคงตัวโดยไม่ขึ้นกับค่าพีเอช อาจจะเป็นเนื่องจากสามารถจับไอออนของสังกะสีและทองแดง ซึ่งเป็นสารเร่งปฏิกิริยาการสลายตัวของเพนิซิลลิน (2) แต่ก็มีรายงานว่าบัฟเฟอร์นี้ก็อาจเร่งการสลายตัวได้หากมีค่าพีเอชพอเหมาะ นอกจากนี้อุณหภูมิมีผลอย่างมากต่ออัตราการสลายตัวของยา (1, 2)

ในประเทศไทย มีการแข่งขันในการผลิตยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินออกมาจำหน่ายมากมายหลายบริษัท ราคาของผลิตภัณฑ์แตกต่างกันตั้งแต่ถูกที่สุด ขวดละ 12 บาท จนถึงที่ราคาแพงที่สุด คือ ยาดันตำรับ (original) ราคาขวดละ 55 บาท (4) ในปัจจุบัน ยังไม่มีการควบคุมมาตรฐานการผลิตยาให้มีคุณภาพที่ดีอย่างจริงจัง จึงทำให้ยาหลาย ๆ ชนิดที่ผลิตขึ้นมาในท้องตลาดขาดคุณภาพที่ดีไป

การวิจัยนี้จึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาเปรียบเทียบคุณภาพด้านความคงตัวทางกายภาพของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินที่ผลิตขึ้นจำหน่ายในประเทศไทย โดยที่มีส่วนผสมในสูตรตำรับ, ขั้นตอนกรรมวิธีการผลิต, สภาพการเก็บรักษา และสภาพการขนส่งจนถึงผู้บริโภคแตกต่างกัน และที่สำคัญคือราคาผลิตภัณฑ์แตกต่างกันหลายเท่าตัว จึงเป็นการนำศึกษาว่าความคงตัวทางกายภาพ ตลอดจนความเข้ามาตรฐานของปริมาณตัวยาในตำรับ (5) ซึ่งเป็นเครื่องบ่งชี้อย่างหนึ่งไปถึงประสิทธิภาพด้านการรักษานั้นว่าจะมีความแตกต่างกันหรือไม่อย่างไร

วัตถุประสงค์และวิธีการทดลอง

วัตถุประสงค์เครื่องมือ

ยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน ที่จำหน่ายในท้องตลาด ขนาด 125 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร จำนวน 12 บริษัท

สเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (Spectronic 2000 ของ Bauch & Lomb)

เครื่องวัดพีเอช (pH meter)

วิธีการทดลอง

1. เตรียมยาน้ำแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน โดยการผสมน้ำกลั่นจนถึงขีดที่ผู้ผลิตบ่งไว้ เขย่าให้เข้ากันดี บันทึกปริมาตรน้ำที่ใช้ผสม
2. ศึกษาลักษณะทางกายภาพ รวมทั้ง สี กลิ่น และค่าพีเอชของยาแขวนตะกอนที่เตรียมขึ้น

3. วิเคราะห์ปริมาณอะม็อกซิซิลลินในตำรับยาแขวนตะกอน โดยใช้วิธีของ Smith, De Grey และ Patel (6)

3.1 การสร้างกราฟมาตรฐาน โดยละลาย amoxicillin trihydrate reference standard ในน้ำกลั่น แล้วเจือจางให้สารละลายมีความเข้มข้น ระหว่าง 5-40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งเป็นช่วงที่มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับค่าการดูดกลืนแสง ตาม Beer's Law. นำสารละลายที่ได้ ไปไฮโดรไลสในบัฟเฟอร์พีเอช 5.2 ซึ่งมีเกลือทองแดงผสมอยู่ 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 75°ซ. นาน 30 นาที วัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 320 นาโนเมตร

3.2 การวิเคราะห์ปริมาณอะม็อกซิซิลลินในตัวอย่าง นำตัวอย่างยาแขวนตะกอนที่ต้องการศึกษามาละลายและเจือจางให้มีความเข้มข้นเหมาะสมด้วยน้ำและบัฟเฟอร์ แล้ว ไฮโดรไลสตามวิธีเดียวกับข้อ 3.1 วัดค่าการดูดกลืนแสงแล้วเทียบหาปริมาณอะม็อกซิซิลลินจากกราฟมาตรฐานที่สร้างขึ้น

การวิเคราะห์โดยวิธีดังกล่าวนี้ (6) เป็นวิธีที่ง่าย สะดวกและสามารถวิเคราะห์ตัวอย่างจำนวนมากได้ในขณะเดียวกัน ที่สำคัญคือเป็นวิธีที่มีความเฉพาะเจาะจงสูงโดยไม่ถูกรบกวนโดยสารอื่น ๆ ที่ปะปนอยู่ เช่น 6-aminopenicillanic acid และ α -aminobenzylpenicilloic acid เป็นวิธีที่ได้ผลถูกต้องไม่แตกต่างจาก microbiological assay (6) ใช้ได้ผลดีกับการศึกษาทั้งแบบ in vitro และ in vivo (7)

4. เก็บตัวอย่างยาแขวนตะกอนไว้ในตู้เย็นที่ 0-5°ซ. ศึกษาความคงตัวของยาภาพดังนี้

4.1 sedimentation volume วัดความสูงของยาแขวนตะกอนที่เวลาเริ่มต้น จากนั้นวัดความสูงของตะกอนผงยาเมื่อตั้งทิ้งไว้ที่เวลาต่าง ๆ จนได้ค่าคงที่ แล้วนำมาคำนวณหาค่า sedimentation volume (F) ได้จากสูตร (8)

$$F = \frac{H_u}{H_o}$$

เมื่อ

H_u = ความสูงของตะกอนผงยาที่เวลาต่าง ๆ

H_o = ความสูงของตะกอนผงยาที่เวลาเริ่มต้น (ความสูงของยาแขวนตะกอนทั้งหมด)

4.2 dense of sediment เป็นค่าที่ใช้ประเมินความแน่นของตะกอนผงยา ซึ่งประเมินได้จากลักษณะผงยา เมื่อทำการกลับขวดยาขึ้นลง 1 ครั้ง (8)

4.3 redispersibility เป็นค่าที่ใช้ประเมินความสามารถในการเขย่าให้ผงยาในยาแขวนตะกอนกลับกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ ประเมินได้โดยการนับจำนวนครั้งของการเขย่าขวดเพื่อให้ผงยากระจายตัวทั่วกัน ยาแขวนตะกอนที่ใช้ในการเขย่าจำนวนน้อยครั้ง แสดงว่ามี redispersibility ดี ค่านี้มีความสำคัญต่อลักษณะการเกิดตะกอนนอนกันแข็ง (caking) ของยาแขวนตะกอน (8)

5. อบตัวอย่างยาแขวนตะกอนในตู้อบ ที่อุณหภูมิ 40°ซ. เพื่อเร่งการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ นำตัวอย่างมาตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ เช่น สีและกลิ่น รวมทั้งวัดค่าพีเอช ที่ระยะเวลาต่าง ๆ ตามความเหมาะสม

ผลการทดลอง

ข้อมูลรายละเอียดของยาแขวนตะกอนอะม็อกซิซิลลินที่จำหน่ายในประเทศไทยที่นำมาใช้ในการศึกษานี้ จำนวน 12 บริษัท แสดงในตารางที่ 1 พบว่า ปริมาณน้ำที่ใช้ในการผสมยาแขวนตะกอนให้ได้ 60 มิลลิลิตร ในผลิตภัณฑ์ของแต่ละบริษัทมีความแตกต่างระหว่างขวดไม่มากนัก ยกเว้นผลิตภัณฑ์หมายเลข 9 ซึ่งมีความแตกต่างของปริมาณน้ำที่ใช้ค่อนข้างมาก

เมื่อนำยาแขวนตะกอนมาศึกษาลักษณะ สี กลิ่น และค่าพีเอช (ตารางที่ 2) พบว่ายาจากทุกบริษัทมีค่าพีเอชเข้ามาตรฐานตามที่กำหนดในเภสัชตำรับ USP. XXI ไว้ระหว่าง 5.0 - 7.5 (5)

ปริมาณอะม็อกซิซิลลินในยาแขวนตะกอนที่นำมาศึกษาจำนวน 12 บริษัท พบว่ามีอยู่ 1 บริษัท (หมายเลข 3) มีปริมาณอะม็อกซิซิลลินต่ำกว่า 90% ซึ่งต่ำกว่ามาตรฐานที่ USP. กำหนดไว้ระหว่าง 90 - 120% labelled amount (% LA) และอีก 1 บริษัท (หมายเลข 4) ปริมาณอยู่พอดีค่าต่ำสุดของมาตรฐาน จากค่าปริมาณอะม็อกซิซิลลินที่แสดงค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean \pm SD) จะเห็นว่ามีความแตกต่างของปริมาณอะม็อกซิซิลลินระหว่างตัวอย่างที่ผลิตในล็อต (lot) เดียวกันค่อนข้างมาก โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์หมายเลข 4 ดังที่แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 1 รายละเอียดของผลิตภัณฑ์ยาแขวนตะกอนอะม็อกซิซิลลินจาก 12 บริษัทที่ใช้ศึกษา

ผลิตภัณฑ์	เลขที่ผลิต	ราคาต่อหน่วย (บาท)	วันหมดอายุ*	น้ำที่ใช้ผสม (มล)**
1	086156	55.00	19/8/91	38.67 \pm 0.94
2	31QB07	26.00	13/7/91	34 \pm 0.00
3	314539	12.00	9/89	52.33 \pm 0.94
4	270539	20.00	8/89	47.67 \pm 0.47
5	D6001	18.00	1/88	48.00 \pm 0.82
6	612355	20.00	6/89	51.67 \pm 0.47
7	38QC04	20.00	30/4/90	45.00 \pm 0.00
8	SMAD/18	20.00	30/10/89	41.33 \pm 0.47
9	870209	26.00	1/2/90	41.67 \pm 5.25
10	300-119	15.00	3/90	53.67 \pm 0.94
11	503001	20.00	18/3/89	51.00 \pm 1.63
12	387012	14.00	2/90	47.33 \pm 0.47

* วันหมดอายุของยาผงก่อนการผสมน้ำ ซึ่งระบุไว้บนฉลาก

** ใช้ตัวอย่างยาบริษัท 3 ขวด

ตารางที่ 2 สี กลิ่นและค่าพีเอชของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินที่ใช้ศึกษา

ผลิตภัณฑ์	สี	กลิ่น	พีเอช*
1	เหลืองอ่อน	วานิลลา	5.65 ± 0.07
2	เนื้อ	วานิลลา	5.45 ± 0.03
3	เหลืองเข้ม	มะนาว	7.27 ± 0.08
4	ชมพู	สตรอเบอรี่	7.20 ± 0.06
5	เขียวเข้ม	วานิลลา	5.82 ± 0.01
6	เหลืองอ่อน	ส้ม	5.90 ± 0.02
7	เหลืองอ่อน	วานิลลา	5.56 ± 0.01
8	ชมพูเข้ม	สตรอเบอรี่	5.43 ± 0.08
9	เหลืองอ่อน	สับปะรด	5.24 ± 0.06
10	ส้ม	ส้ม	5.75 ± 0.01
11	เนื้อ	มะนาว	5.30 ± 0.03
12	เหลืองอ่อน	วานิลลา	5.47 ± 0.10

* mean ± SD, ศึกษาตัวอย่างยาบริษัทละ 3 ขวด

ตารางที่ 3 ปริมาณอะมอกซิซิลลิน และ % labeled amount (% LA) ของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน 12 บริษัท

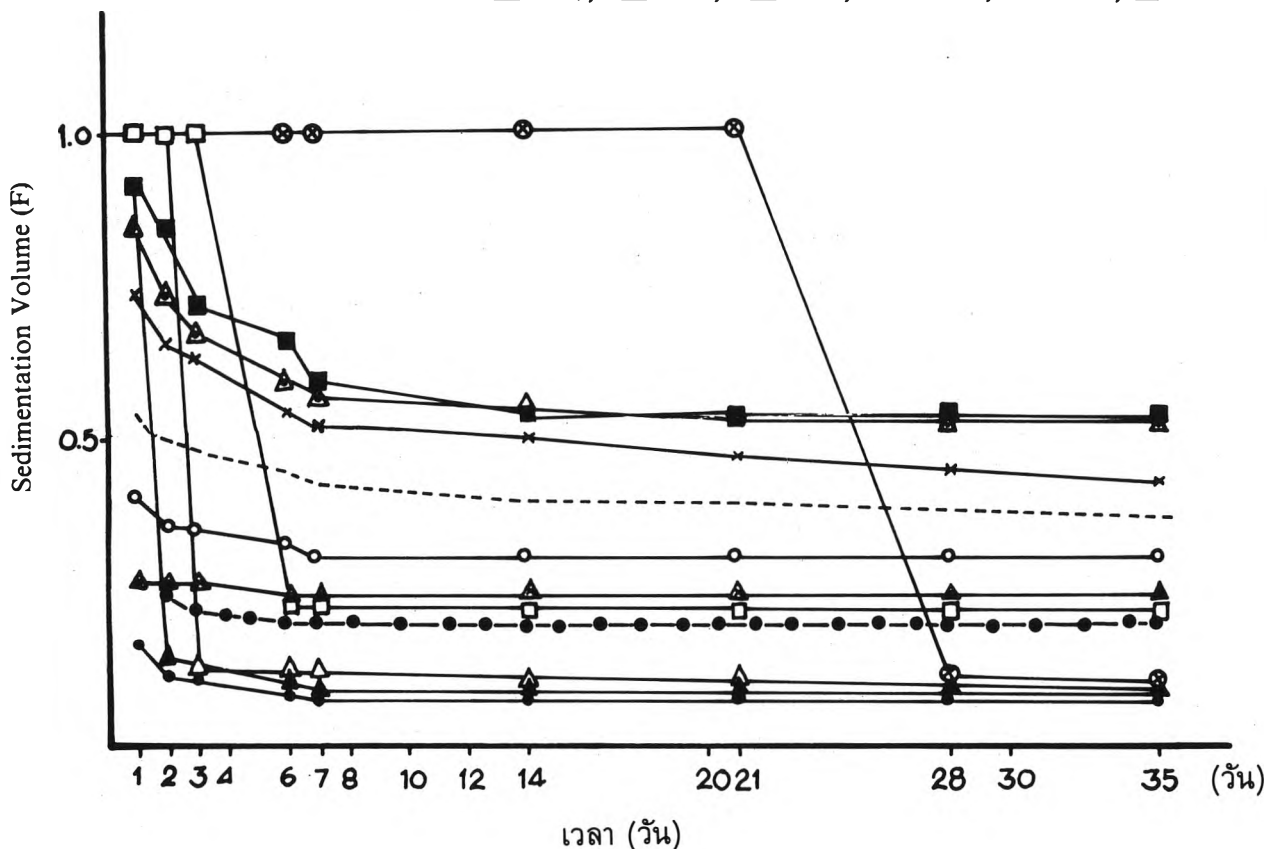
ผลิตภัณฑ์	ปริมาณอะมอกซิซิลลิน mg/5 ml*	% LA*
1	118.00 ± 4.91	94.40 ± 3.93
2	120.22 ± 8.82	96.18 ± 7.05
3	103.55 ± 10.32	82.84 ± 8.25
4	112.91 ± 15.49	90.32 ± 12.39
5	127.02 ± 5.71	101.62 ± 4.57
6	138.05 ± 10.48	110.44 ± 8.38
7	136.49 ± 10.52	109.19 ± 8.41
8	133.73 ± 8.49	106.99 ± 6.79
9	130.81 ± 8.28	104.65 ± 6.62
10	136.55 ± 8.03	109.24 ± 6.42
11	146.04 ± 5.83	116.84 ± 4.67
12	133.23 ± 9.42	106.59 ± 7.54

* mean ± S.D., จากการศึกษตัวอย่างยาบริษัทละ 12 ขวด

จากการศึกษาความคงตัวของทางกายภาพของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลิน โดยการวัดค่า sedimentation volume (F) ซึ่งเป็นค่าที่ใช้ประเมินสูตรตำรับยาแขวนตะกอนทั่ว ๆ ไป ถึงความสามารถของสารช่วยแขวนตะกอน (suspending agent) หากมีค่า F สูง (ใกล้เคียง 1) แสดงว่าตำรับน่าจะมี ความคงตัวของทางกายภาพดี โอกาสเกิด caking เป็นไปได้ น้อย (8) พบว่าผลิตภัณฑ์หมายเลข 1 มีค่า F สูง และลักษณะการเปลี่ยนแปลงของค่า F ที่ระยะเวลาต่าง ๆ แตกต่างจากบริษัทอื่น ๆ ทั้งหมด และมีค่าสูงสุดเท่ากับ 1 คงที่อยู่ในระยะเวลา นานถึง 21 วัน ซึ่งเป็นเวลาที่ถือว่าค่อนข้างนานมาก (รูปที่ 1)

สำหรับค่า dense of sediment และ redispersibility ซึ่งประเมินที่เวลาเมื่อสิ้นสุดการหาค่า sedimentation volume นั้น พบว่าส่วนใหญ่ความแน่นของตะกอนไม่มากนัก และมี redispersibility ดี เพียง เขย่าขวด 3-10 ครั้ง ผงยาสามารถกระจายตัวสม่ำเสมอ มีเพียง 2 บริษัท คือ หมายเลข 9 และ 12 แสดงลักษณะ caking เกิดการตกตะกอนนอนกันแข็ง ต้องใช้การเขย่าถึง 40 และ 30 ครั้งตามลำดับ (ตาราง ที่ 4) ซึ่งผลการทดลองของหมายเลข 9 และ 12 นี้สอดคล้องกับค่า F ซึ่งมีค่าต่ำมาก แต่สำหรับหมายเลข 3 และ 4 แม้จะมีค่า F ต่ำมาก และผงยาตกตะกอนอย่างรวดเร็วแต่ก็ไม่พบที่เกิด caking แต่อย่างไร สามารถ เขย่าให้ผงยากระจายตัวได้โดยไม่ยากนัก (เขย่า 10 และ 6 ครั้ง ตามลำดับ)

- ⊗ = 1, × = 2, ● = 3, ▲ = 4, ■ = 5, ○ = 6
 △ = 7, ⊠ = 8, △ = 9, - - = 10, -●- = 11, □ = 12



รูปที่ 1 ค่า sedimentation volume ที่เวลาต่าง ๆ ของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลิน ที่นำมาศึกษา 12 บริษัท

ตารางที่ 4 dense of sediment และ redispersibility โดยบอกเป็นจำนวนครั้งในการเขย่าให้ผงยากระจายตัว
สม่ำเสมอของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน

ผลิตภัณฑ์	dense of sediment	จำนวนครั้งของการเขย่า
1	+	10
2	-	6
3	+	10
4	-	6
5	-	3
6	-	3
7	-	5
8	-	5
9	++++	40
10	+	8
11	-	3
12	++++	30

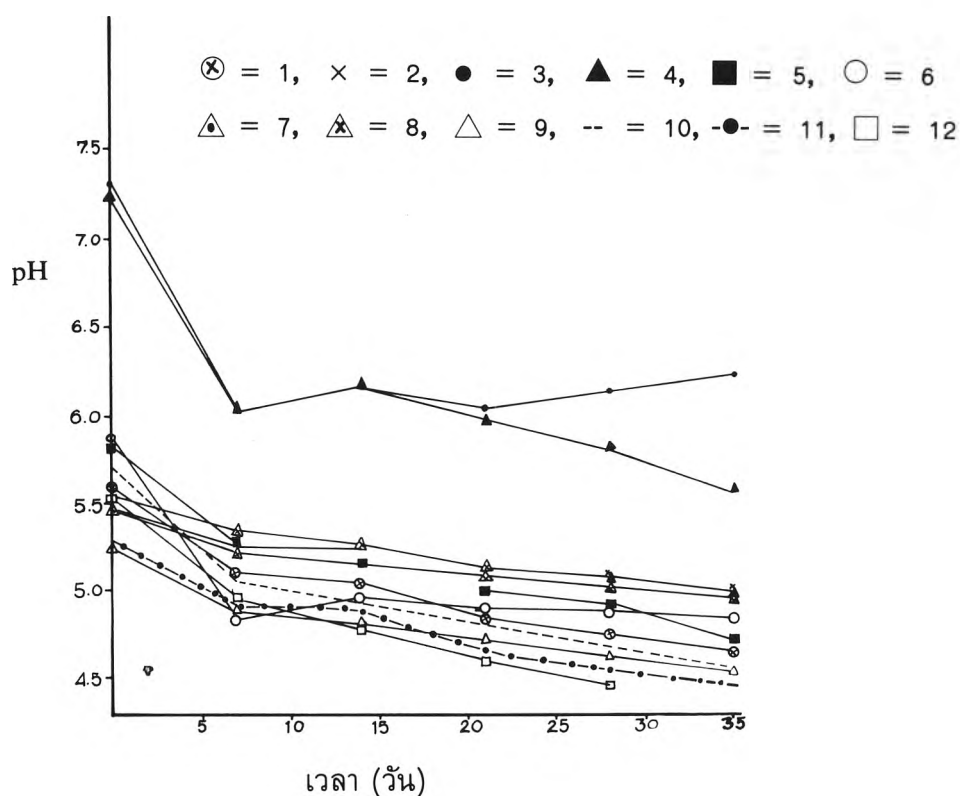
- ไม่นั่นเลย
+ แน่นเล็กน้อย
++++ แน่นมาก

เมื่อศึกษาโดยการเร่งการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ โดยอบตัวอย่างยาที่อุณหภูมิ 40°ซ. สีของตำรับยาส่วนใหญ่ซึ่งเดิมใช้สีเหลืองและสีชมพู เกิดการคล้ำลงและเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล มีเพียงหมายเลข 5 ซึ่งใช้สีเขียวเข้มเกิดการตกตะกอนของสี สาเหตุอาจจะเนื่องจากการละลายลดลงในสภาพกรดและอุณหภูมิสูงเป็นเวลานาน

ค่าพีเอชของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน เมื่อศึกษาโดยใช้วิธีเร่งการเปลี่ยนแปลงที่ 40°ซ. นั้นผลิตภัณฑ์จากทุกบริษัทมีค่าพีเอชลดลง เนื่องจากการสลายตัวของอะมอกซิซิลลิน ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ค่าพีเอชจะเปลี่ยนแปลงไม่มากนัก อาจจะเป็นจากระบบบัฟเฟอร์ซึ่งผสมอยู่ในตำรับ มีเพียง 3 บริษัท (หมายเลข 3, 4, และ 6) ซึ่งค่าพีเอชลดลงประมาณ 1 - 1.3 หน่วยใน 7 วันแรกที่ศึกษา

ตารางที่ 5 การเปลี่ยนแปลงของสีและกลิ่นของยาแขวนตะกอนอะม็อกซิซิลลิน เมื่ออบที่ 40°ซ. (เทียบกับลักษณะเดิมในตารางที่ 2)

ผลิตภัณฑ์	ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของสี	เวลาที่สีเริ่มเปลี่ยนแปลง (วัน)	ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของกลิ่น	เวลาที่กลิ่นเริ่มเปลี่ยนแปลง (วัน)
1	สีคล้ำลงจนสีน้ำตาล	21	เหม็นบูด	49
2	สีคล้ำลงจนสีน้ำตาล	21	เหม็นบูด	35
3	สีคล้ำลงจนสีน้ำตาล	13	เหม็นบูด	13
4	สีน้ำตาลปนส้ม	13	เหม็นบูด	35
5	ตกตะกอนสีเขียวดำ	14	เหม็นบูด	35
6	สีน้ำตาล	13	เหม็นบูด	9
7	สีน้ำตาล	28	เหม็นบูด	35
8	สีน้ำตาลและตะกอนส้ม	28	ไม่เปลี่ยนแปลง	> 49
9	สีคล้ำลงเล็กน้อย	14	เหม็นบูด	14
10	สีน้ำตาล	28	เหม็นบูด	35
11	สีน้ำตาล	21	เหม็นบูด	35
12	สีคล้ำเล็กน้อย	21	เหม็นบูด	35



รูปที่ 2 ค่าพีเอชของยาน้ำแขวนตะกอนอะม็อกซิซิลลิน 12 บริษัท ที่เวลาต่างๆ กันที่ 40°ซ.

วิจารณ์และสรุป

ใน USP XXI กำหนดให้ยาแขวนตะกอนอะม็อกซิซิลลิน ซึ่งอยู่ในรูปทรายไชรูป อาจมีส่วนผสมของสารปรุงแต่งต่าง ๆ ได้แก่ บัฟเฟอร์ สารแต่งสี สารแต่งกลิ่นรส สารกันบูด สารเพิ่มความคงตัว สารเพิ่มความหวาน และสารแขวนตะกอน ซึ่งสารต่าง ๆ เหล่านี้ย่อมมีผลอย่างมากต่อความคงตัวทั้งกายภาพและทางเคมีของยา (5)

ในการทดลองผสมน้ำลงในผงยาอะม็อกซิซิลลินทรายไชรูป จนถึงขีดที่ผู้ผลิตบ่งไว้ นั้น จากตารางที่ 1 แสดงให้เห็นว่าบริษัทส่วนใหญ่การบ่งบอกขีดระดับของการเติมน้ำมีความถูกต้องแม่นยำดี มีเพียงผลิตภัณฑ์หมายเลข 9 ซึ่งมีความผันแปร (variation) อย่างมาก ซึ่งสาเหตุประการหนึ่งอาจจะเนื่องจากปริมาณทรายไชรูป ซึ่งบรรจุในแต่ละขวดมีน้ำหนักผันแปรมาก จากการสังเกตลักษณะอนุภาคของผงทรายไชรูปของผลิตภัณฑ์ทั้งหมด พบว่า ผลิตภัณฑ์หมายเลข 9 และ 12 มีขนาดอนุภาคเล็กละเอียด ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้คุณสมบัติการไหล (flow property) จากเครื่องบรรจุมีปัญหาหนักผันแปรมาก (9) และความสามารถในการกระจายตัวสม่ำเสมอเมื่อผสมกับน้ำของผลิตภัณฑ์ 2 บริษัทนี้ ค่อนข้างทำได้ยากและใช้เวลานานมาก เนื่องจากผงยาไม่ยอมเปียกน้ำ ส่วนผลิตภัณฑ์หมายเลข 5 ซึ่งมีลักษณะเป็นแกรนูลหยาบนั้นผสมน้ำได้ง่ายที่สุดและง่ายกว่าผลิตภัณฑ์หมายเลข 1 ซึ่งเป็นยาต้นตำรับ ซึ่งมีขนาดอนุภาคค่อนข้างเล็กละเอียด

ค่าพีเอชของผลิตภัณฑ์ทุกบริษัทเข้าตามมาตรฐานของ USP XXI (5) (ตารางที่ 2) สำหรับผลิตภัณฑ์หมายเลข 3 และ 4 มีค่าพีเอชสูงประมาณ 7.2 ซึ่งเมื่อนำไปศึกษาโดยการเร่งการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพที่ 40°C. พบว่าค่าพีเอชของทุกตำรับมีแนวโน้มลดลง (รูปที่ 2) แม้ว่าสูตรตำรับยาทุกบริษัทน่าจะมีส่วนผสมของบัฟเฟอร์อยู่ก็ตาม ซึ่งได้ผลสอดคล้องกับการวิจัยของ Jaffe, J.M. และคณะ (10) อย่างไรก็ตามพบว่ายาหมายเลข 3 และ 4 ซึ่งมีค่าพีเอชสูงกว่าตำรับอื่น ๆ โดยมีค่าประมาณ 7.27 และ 7.20 ตามลำดับ มีการลดลงของพีเอชมากที่สุดถึง 1.3 หน่วยในช่วง 7 วันแรก ซึ่งแสดงถึงการสลายตัวของอะม็อกซิซิลลินด้วยค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวสูง อะม็อกซิซิลลินเมื่อสลายตัวโดยไฮโดรลิซิสด้วยตัวเร่งหรือ penicillinase จะได้ penicilloic acid และด้วยกรดได้ penillic acid (2) Jsui, A และคณะ (11) ได้รายงานว่ายอัตราเร็วคงที่ของการสลายตัวของอะม็อกซิซิลลิน มีความสัมพันธ์กับค่าพีเอช เป็นกราฟรูปประฆังหงาย โดยจะมีค่าต่ำที่สุดที่พีเอชเท่ากับ 6

ในการตรวจปริมาณอะม็อกซิซิลลินในยาแขวนตะกอน ใช้วิธีวิเคราะห์ของ Smith, J.W.G. และคณะ (6) ซึ่งเป็นวิธีที่ไม่ถูกรบกวนโดย 6-aminopenicillanic acid และ α -aminobenzylpenicilloic acid ซึ่งเป็นสารจากการสลายตัวโดยเอนไซม์ acylases และ β -lactamases ตามลำดับ จึงเป็นวิธีที่ใช้วัดปริมาณอะม็อกซิซิลลินที่ยังไม่สลายตัวได้อย่างถูกต้อง

ตารางที่ 3 แสดงให้เห็นว่ายาหมายเลข 3 มีปริมาณยาต่ำกว่ามาตรฐาน 90-120% LA ซึ่ง USP XXI กำหนดไว้ (5) หมายเลข 4 มีค่าพหุคูณค่าต่ำสุดของมาตรฐาน อาจจะเนื่องจากยาทั้ง 2 บริษัทนี้มีการสลายตัวด้วยอัตราเร็วคงที่การสลายตัวสูงมาก แม้ในรูปผงยาก่อนการผสมน้ำ จึงทำให้ปริมาณยาลดลงจนต่ำกว่ามาตรฐาน ซึ่งผลที่ได้นี้สอดคล้องกับการลดลงของพีเอชอย่างมาก (รูปที่ 2) นอกจากนี้ พบว่ายาทั้ง 2 บริษัทมีความผันแปรของปริมาณยาในแต่ละขวด ซึ่งผลิตในล็อตเดียวกันค่อนข้างสูง แสดงถึงการขาดการควบคุมคุณภาพที่ดีและสูตรตำรับไม่เหมาะสม

จากความสัมพันธ์อย่างคร่าว ๆ ของปริมาณยาที่สลายตัวไปกับค่าพีเอชที่ลดลงนี้ อาจจะเป็นแนวทาง

ที่จะใช้ค่าพีเอชในการคาดการณ์อย่างหยาบ ๆ ว่ายาจะมีการสลายตัวไปหรือไม่เพียงใดได้

ความคงตัวของยาที่ร่างกายที่สำคัญมากอย่างหนึ่งของยาแขวนตะกอน ก็คือความสามารถในการกระจายตัว ได้สม่ำเสมอ ซึ่งสามารถประเมินได้จากทั้งค่า sedimentation volume (F), dense of sediment และ redispersibility (8) ซึ่งให้ผลสอดคล้องกัน จากรูปที่ 1 แสดงว่า ยาหมายเลข 1 ซึ่งเป็นยาต้นตำรับ มีลักษณะ สูตรตำรับที่ดีมาก มีสารแขวนตะกอนที่มีประสิทธิภาพสูง ซึ่งแสดงจากค่า F เท่ากับ 1 อยู่ยาวนานถึง 21 วัน และมีสารฟลอคคูเลชัน (flocculating agent) ที่เหมาะสม เพราะยาเขย่ากระจายตัวได้ง่าย อย่างไรก็ตาม พบว่าตำรับ 9 และ 12 นั้น สูตรตำรับอาจมีส่วนประกอบของสารฟลอคคูเลชันไม่เหมาะสม อนุภาคผงยา เล็กละเอียดในสภาพ deflocculated จึงพบการเกิดตะกอนนอนกันแข็งมาก

การที่ยาแขวนตะกอนขาดคุณสมบัติในการเขย่าให้กระจายตัวสม่ำเสมอได้นั้น ย่อมมีผลอย่างมาก ต่อประสิทธิภาพการรักษาต่อผู้ช้ยา

สีและกลิ่นของยาเป็นปัจจัยอย่างหนึ่ง ซึ่งมีผลช่วยการตัดสินใจของผู้เลือกใช้ผลิตภัณฑ์ อีกทั้งยัง สร้างความร่วมมือร่วมใจในการช้ยาให้เกิดในคนช้ได้เป็นอย่างดี พบว่ายาทุกบริษัทเมื่อนำมาศึกษาโดย เร่งการเปลี่ยนแปลงที่ 40°ซ. ทั้งสีและกลิ่นเกิดเปลี่ยนแปลง สีคล้ำลงจนกระทั่งเป็นสีน้ำตาล สีน้ำตาล ที่เกิดขึ้นอาจจะเนื่องจากน้ำตาลซึ่งผสมอยู่ในตำรับ เกิดการไฮโดรลิซิส ในสภาพกรดของตำรับและอุณหภูมิสูง เกิดสภาพพวกคาราเมลมีสีน้ำตาลไหม้ (12)

พบว่ากลิ่นวานิลลาเป็นกลิ่นที่ค่อนข้างทนต่อสภาพการเร่งการเปลี่ยนแปลง สามารถทนได้นานถึง อย่างน้อย 35 วัน เนื่องจากวานิลลาหรือวานิลลิน ทนต่อสภาพกรดของตำรับ จึงเป็นกลิ่นที่เหมาะสมในการใช้ แต่งกลิ่น ส่วนตำรับที่แต่งด้วยกลิ่นมะนาว, ส้ม, สับปะรด จะเกิดกลิ่นเหม็นบูดได้ง่าย เนื่องจาก lemon oil, orange oil มีสาร terpenes ซึ่งจะสลายตัวโดยการออกซิไดส์ ทำให้เกิดกลิ่นเทเรบินทีน (terebinthine odour) ซึ่งมีกลิ่นเหม็นบูด (12)

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินที่จำหน่ายในประเทศไทยที่นำมาศึกษา จำนวน 12 บริษัทนั้น ส่วนใหญ่แล้วมีปริมาณอะมอกซิซิลลินและค่าพีเอชเข้าตามมาตรฐานที่กำหนดไว้ ความคงตัวของยาได้แก่ ความสามารถในการกระจายตัวได้สม่ำเสมอ กลิ่นและสีนั้น เมื่อเปรียบเทียบกับบริษัทต้นตำรับแล้ว ส่วนใหญ่ไม่แสดงความแตกต่างให้เห็นชัดเจนนัก ทั้งนี้มีเพียงส่วนน้อยที่มีคุณสมบัติ ไม่เข้าตามมาตรฐานและเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้นตำรับแล้ว ยังมีคุณภาพที่ด้อยกว่า ซึ่งควรมีการปรับปรุง และควบคุมคุณภาพให้ดีขึ้นต่อไป อย่างไรก็ตามการวิจัยนี้ทำการทดลองกับตัวอย่างยาแต่ละบริษัทเพียงล๊อตเดียว ข้อมูลที่ได้นี้อาจมีความคลาดเคลื่อนไปจากนี้ได้หากมีความผันแปรของยาที่ผลิตต่างล๊อตกัน

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ทำการวิจัยขอขอบคุณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้การสนับสนุนให้ทุน อุทหนุนการวิจัย “เงินทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช” ทำให้การวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. The Extra Pharmacopoeia (1980), 28th ed., 1089 - 1091, The Pharmaceutical Press, London.
2. Martin, A.R. (1977) Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 7th ed. (C.O. Wilson, O. Gisvold and R.F. Doerge, ed.) pp. 273-284. J.B. Lippincott CO., Philadelphia.
3. Mandell, G.L. and Sande, M.A. (1980), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. (A. Goodman Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, ed.) pp 1143-1145 Macmillan Publishing Co., Inc., New York.
4. Thai Pharmaceutical Directory (1987), 228-240, Asian Communications Co., Ltd., Bangkok.
5. The United States Pharmacopoeia, Twenty-first Revision, The National Formulary, Sixteenth Ed. (1985), 56-57, United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
6. Smith, J.W.G., De Grey, G.E. and Patel. V.J. (1967). The Spectrophotometric Determination of Ampicillin. *Analysts*, 92, 247-252.
7. Llabres, M., Vila, J.E. and Martinez-Pacheco, R. (1982). Quantification of the Effect of Excipients on Bioavailability by means of Response Surfaces I : Amoxicillin in Fat Matrix. *J. Pharm. Sci.*, 71, 924-927.
8. Martin, A.N, Swarbrick, J. and Cammarata, A. (1983). Physical Pharmacy, 3rd ed., 544-553, Lea & Febiger, Philadelphia.
9. Carter, S.J. (1972) Cooper and Gunn's Tutorial Pharmacy, 6th ed., 223, The Universities Press, Belfast.
10. Jaffe, J.M., Certo, N.M., Pirakitikulr, P. and Colaizzi, J.L. (1976). Stability of Several Brands of Ampicillin and Penicillin V Potassium Oral Liquids Following Reconstitution, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 33, 1005-1010.
11. Jsuji, A., Nakashima, E., Hamano, S. and Yamana, T. (1978). Physicochemical Properties of Amphoteric β -Lactam Antibiotics I : Stability, Solubility, and Dissolution Behavior of Amino Penicillins as a Function of pH. *J. Pharm. Sci.*, 67, 1059-1066.
12. Swinyard, E.A. and Lowenthal, W. (1985). Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (A.R. Gennaro, ed.) pp. 1280-1292. Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Stability of Amoxicillin for Oral Suspension Marketed in Thailand. I : Physical Stability

*Suchada Prasertvithyakarn, M.Sc. (Pharm.)**

*Waraporn Suwakul, M.Sc. (Pharm.)**

Abstract

Physical stability of 12 amoxicillin for oral suspensions commercially available in Thailand after reconstitution was studied. It was designed to assess the sedimentation volume, dense of sediment and redispersibility of suspensions under the refrigerated temperature. Hard caking was found in two commercial products, while the original product showed a maximal sedimentation volume ($F = 1$).

Analysis immediately following reconstitution revealed that one of oral suspensions studied did not meet the United States Pharmacopoeia (USP XXI) potency requirement. The pH value after product reconstitution of all suspensions were in the range within the USP requirements.

Based on the accelerated condition at 40°C, pH change of all products as a function of time showed a trend of decreasing pH, due to increasing of amoxicillin degradation products. However, two commercial suspensions showed extremely decrease of pH of about 1.3 pH units within 7 days. (Th. J. Pharm. Sci., Vol. 13 No. 2, 129-140 (1988)).

* Assistant Professor, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.