

The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences

Volume 8
Issue 4 1983

Article 1

1-1-1983

สารปนเปื้อนในยาปฏิชีวนะ

สุวรรณา เหลืออรชลาธาร

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



Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

เหลืออรชลาธาร, สุวรรณา (1983) "สารปนเปื้อนในยาปฏิชีวนะ," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 8: Iss. 4, Article 1.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol8/iss4/1>

This Editorial 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.



บทบรรณาธิการ

EDITORIALS

สารปนเปื้อนในยาปฏิชีวนะ

สุวรรณา เหลืองชลธาร* ภม.

โรคติดเชื้อเป็นโรคที่มีอันตรายร้ายแรงต่อชีวิตมนุษย์ แต่ก็สามารถแก้ไขป้องกันบำบัด และรักษาได้โดยใช้ยาปฏิชีวนะที่ถูกต้องเหมาะสม

ยาปฏิชีวนะเป็นยาที่ผลิตจากเชื้อจุลินทรีย์หรือสังเคราะห์ขึ้น โดยกรรมวิธีต่าง ๆ ทางเคมี จึงอาจมีการปนเปื้อนจากสารต่าง ๆ ซึ่งเป็นทั้งสารตั้งต้นการสังเคราะห์หรือเป็นผลผลิตข้างเคียงที่เกิดขึ้น ซึ่งกำจัดออกไม่หมด และเมื่อได้นำสารที่เป็นวัตถุดิบนั้นมาเตรียมเป็นยาสำเร็จรูป ก็อาจ จะได้รับการปนเปื้อนจากสารต่าง ๆ มากมาย นับตั้งแต่เครื่องมือในการเตรียมยา เช่น ชิ้นส่วนของโลหะ เศษแก้ว เศษไม้ เส้นใย เศษผง ผุ่นละอองต่าง ๆ นอกจากนี้ยังอาจปนเปื้อนจาก ภาชนะที่บรรจุยา เช่น พลาสติก โลหะหนักที่ติดมากับภาชนะ เป็นต้น ส่วนการปนเปื้อนทาง เคมี อาจจะเกิดขึ้นจากผลของปฏิกิริยาของสารต่าง ๆ ที่มีอยู่ในตำรับยา อาจจะเป็นตัวยาสำคัญ หรือสารประกอบยาอื่น ๆ เช่น สารกันการออกซิไดส์ สารกันบูด สารจับโลหะหนัก สารแขวน ตะกอน สารปรับ pH เฟอร์ สารแต่งกลิ่น สารแต่งสี สารแต่งรส และกระสายยาต่าง ๆ ซึ่งการ ปนเปื้อนดังที่กล่าวมาแล้วนั้นสามารถแก้ไขได้ โดยมีการปรับเปลี่ยนสูตรตำรับยาให้เหมาะสม และ การใช้บุคลากรที่มีความรู้เรื่องยาเป็นอย่างดี เป็นผู้เตรียมยา เช่น เภสัชกร เพราะเขาจะรู้ว่า

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เครื่องมือชนิดใดจึงจะเหมาะสมกับยานั้น ๆ ทำให้ยาบางชนิดเตรียมในภาชนะที่เป็นโลหะไม่ได้ ต้องใช้ภาชนะที่เป็นพลาสติกทั้งหมด และถ้าจะพัฒนาสูตรตำรับยาควรจะเลือกใช้ชนิดและปริมาณของสารปรุงแต่งยาใด จึงจะสัมฤทธิ์ผลในการรักษา แต่ในปัจจุบันโรงงานผลิตยาท้องถิ่น (local made) ในประเทศไทยหลายแห่งกำลังมีแนวโน้มจะใช้บุคลากรอื่น ๆ ที่ไม่ใช่เภสัชกร มาผลิตยาและควบคุมมาตรฐานของยาเพียงด้วยเหตุผลที่ค่าจ้างแรงงานถูกกว่าเท่านั้น สิ่งนี้ย่อมชี้ให้เห็นว่าอุตสาหกรรมของยาไทยกำลังอ่อนแอ ไม่มีการก้าวหน้าพัฒนาผลิตภัณฑ์ (product development) ให้มีประสิทธิภาพและประสิทธิผลทัดเทียมกับของต่างประเทศได้เลย

สำหรับสารปนเปื้อนในยาปฏิชีวนะที่เภสัชกรควรตระหนักถึง คือ สารที่เกิดจากการสลายตัวของยาปฏิชีวนะเอง ซึ่งอาจเกิดได้ทั้งที่อยู่ในรูปของยาที่เป็นวัตถุดิบและในรูปของยาเตรียมสำเร็จรูป เช่น ยาเม็ด แคปซูล ยาฉีด ยาน้ำเชื่อม ยาน้ำแขวนตะกอน ยาผง ยาขี้ผึ้ง เป็นต้น ดังนั้นมาตรฐานของยาปฏิชีวนะจึงต้องมีการควบคุมอย่างถูกต้อง ซึ่งถ้ายาเสื่อมสลายไปแล้ว จะทำให้ยานั้นมีประสิทธิภาพต่ำในการรักษาโรคติดเชื้อ โรคไม่หายคนไข้ตาย คนไข้ไม่ตาย แต่เกิดอาการแทรกซ้อนอย่างอื่น ๆ จนเป็นอันตรายต่ออวัยวะหรือเชื้อดื้อยา ทำให้รักษายากยิ่งขึ้นหรือเกิดการระบาดของเชื้อดื้อยา อันเป็นอันตรายต่อสังคม นอกจากนี้สารที่เกิดจากการสลายตัวของยาปฏิชีวนะมักจะมีอันตรายมาก เช่น สารที่เกิดจากการสลายตัวของยาเพนิซิลลิน จะเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้คนไข้แพ้ยาเพนิซิลลินมากขึ้น (1) ซึ่งถ้าคนไข้แพ้ยาปฏิชีวนะแล้ว เมื่อเขาเกิดโรคติดเชื้อเขาจะอย่างไร จะเอาอะไรไปรักษาเขา ส่วนสารสลายตัวของยาเตตราไซคลิน เช่น 4-อีพิเตตราไซคลิน, แอนไฮโดรเตตราไซคลิน, 4-อีพีแอนไฮโดรเตตราไซคลิน จะทำลายไต (2) เป็นต้น

เมื่อการสลายตัวของยาปฏิชีวนะมีผลเสียถึงปานฉะนี้ ย่อมต้องมีการป้องกันควบคุมและคุ้มครองประชาชนผู้บริโภค โดยฟาร์มาโคเปียจะกำหนดชนิดและปริมาณสารปนเปื้อนต่าง ๆ ที่ยอมให้มีได้ในยาปฏิชีวนะ ดังแสดงในตารางที่ 1 แต่ก็ไม่ได้กำหนดสำหรับยาปฏิชีวนะทุกชนิด ซึ่งก็มีการสลายตัวเช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 แสดงข้อกำหนดสารปนเปื้อนของยาปฏิชีวนะที่นอกเหนือจากสารปนเปื้อนทางอนินทรีย์
(3,4)

ยา	ยูเอสพี XX	ปี 1980
อะมอกซิซิลลิน	—	สารที่ตกค้างไอโอดีน มีไม่เกิน 5 %
แอมพิซิลลิน	—	
แอมพิซิลลิน โซเดียม	—	
แอมโฟเทอริซิน บี	แอมโฟเทอริซิน เอ ไม่เกิน 15 %	—
ยาน้ำแอมโฟเทอริซิน	แอมโฟเทอริซิน เอ ไม่เกิน 5 %	—
เซฟราดีน	เซฟาเลซิน ไม่เกิน 5 %	—
คลอแรมเฟนิคอล	—	มีสารที่สัมพันธ์ซึ่งวิเคราะห์โดย TLC
ยาหยอดตา และยาหยอดหู คลอแรมเฟนิคอล	—	มี 2-อะมิโน-1-(4-ไนโตรเฟนิล) โพรเพน-1,3-ไดออล ไม่เกิน 1 %
คลอแรมเฟนิคอล แคปซูล	—	มี 2-อะมิโน-1-(4-ไนโตรเฟนิล) โพรเพน-1,3-ไดออล ไม่เกิน 5 %
คลอแรมเฟนิคอล พาล์มิเทต	—	คลอแรมเฟนิคอล อิสระไม่เกิน 470 ส่วนในล้าน
ยาน้ำแขวนตะกอนชนิด รับประทาน คลอแรม เฟนิคอล พาล์มิเทต	โพลีเมอร์ฟ เอ ไม่เกิน 10 %	โพลีเมอร์ฟ เอ ไม่เกินมาตรฐาน
กานามัยซิน ซัลเฟต	กานามัยซิน บี ไม่เกิน 5 %	—
ลินโคมัยซิน ไฮโดร คลอไรด์	ลินโคมัยซิน บี ไม่เกิน 5 %	—
นีโอมัยซิน ซัลเฟต	—	นีอะมีน
ไรแฟมซิน โซเดียม	—	ไรแฟมซิน บี

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ยา	ยูเอสพี XX	ปีพื 1980
เตตราไซคลิน และ เตตราไซคลิน ไฮโดร คลอไรด์ เตตราไซคลิน ฟอสเฟต คอมเพล็กซ์	4-อีพีแอนไฮโดรเตตราไซคลิน ไม่เกิน 2 %	-
เตตราไซคลิน ไฮโดร คลอไรด์ ยาฉีดยาเม็ด แคปซูล เตตราไซคลิน ฟอสเฟต คอมเพล็กซ์ ยาฉีดยา แคปซูล	4-อีพีแอนไฮโดรเตตราไซคลิน ไม่เกิน 3 %	-

ตารางที่ 2 แสดงสารที่เกิดจากการสลายตัวของยาปฏิชีวนะในภาวะต่าง ๆ (5)

ยา	สารที่เกิดจากการสลายตัว
กลุ่มเพนิซิลลิน เช่น เพนนิ แอมพิซิลลิน เพน วี	เบนซิลเพนิลโลอิก แอซิด, เบนซิลเพนิซิลลิก แอซิด, เบนซิลเพนิ ซิลโลอิก แอซิด, เบนซิลลามีน, เบนซิลเพนิซิลโลอิดีไฮด์ (6)
คลอแรมเฟนิคอล	ไดคลอโรอะซิติก แอซิด, พารา-ไนโตรเฟนิล 1,-3โพรเพน ไดออล (7)
คลินคามัยซิน	1-ดีไฮโอเมธิล-1-ไฮดรอกซีลินโคมายซิน, เมธิลเมอร์แคปแทน อีพิลินคามัยซิน, คลินคามัยซิน บี, อีพิลินโคมายซิน (8)
เซฟาโลซิน	โมนอ-เอน-อะเซพิลนินอิมัยซิน บี และ ซี, นีอะมีน, พาโรรามีน, นีอิมัยซิน ซี (9)
เตตราไซคลิน	อีพีเตตราไซคลิน, อีพี-แอนไฮโดรเตตราไซคลิน, แอนไฮโดร เตตราไซคลิน (2,10)
อีริโทรมัยซิน	อีริโทรมัยซิน ซี, อีริโทรมัยซิน บี (11)
คริสทีโอฟลูวิน	ดีคลอโรคริสทีโอฟลูวิน (12)

ส่วนยาสำเร็จรูปนั้นก็จะมีการกำหนดวันหมดอายุยา (expiry date) ซึ่งเรื่องวันหมดอายุยานี้เป็นปัญหาที่ถกเถียงกันมากพอสมควร จะกำหนดอย่างไร จะถืออะไรเป็นเกณฑ์ เริ่มตั้งแต่ตัวยาปฏิชีวนะที่เป็นวัตถุคิบ ซึ่งได้กำหนดอายุการใช้ยา เช่น กำหนด 3 ปี โดยบอกวันที่สังเคราะห์ยามาให้ซึ่งจะปีถัดจากที่ถึงบรรจุนั้น เวลามากกว่าที่ยาจะออกจากโรงงานผู้สังเคราะห์มาถึงประเทศไทย บางครั้งใช้เวลาเกือบปี พอมาถึงโรงงานผลิตยาในประเทศไทยบางแห่งเริ่มต้นปีคฉลากใหม่โดยนับวันที่ยามาถึงโรงงานเป็นวันที่หนึ่งใหม่ รอไปอีก 3 ปียาจึงหมดอายุ บางแห่งยิ่งกว่านั้นเสียอีก วันไหนที่เริ่มต้นเตรียมเป็นยาสำเร็จรูป เช่น ยาฉีด แคปซูล ยาเม็ด ยาน้ำจึงเริ่มต้นนับวันนั้นเป็นวันที่หนึ่งใหม่ แล้วปีถัดจากยาบนขวดยาสำเร็จรูป หลังจากวันเริ่มต้นผลิตเป็นอีก 3 ปี ยาจึงหมดอายุ (ซึ่งบางครั้งยาววัตถุคิบที่เก็บไว้ในคลังอาจจะนานเกือบปี ก่อนที่จะนำมาผลิตยาสำเร็จรูป) อย่างนี้จะถูกต้องหรือไม่

มีข้อที่น่าสังเกตอีกอย่างหนึ่งว่า การที่โรงงานผู้สังเคราะห์ยาปฏิชีวนะกำหนดอายุการใช้ยาเป็น 3 ปีนั้น เขาจะกำหนดตามสภาพภูมิอากาศที่เป็นอนุภูมิภาคของเขามีสแสงแดดและความชื้นของประเทศเขา แต่ประเทศไทยนั้นแตกต่างกัน บางครั้งอนุภูมิภาคของเขามีสแสงแดดและอากาศของไทยประมาณ 30 องศา แล้วเรายังจะยึดวันหมดอายุตามเขาได้หรือไม่ นอกเหนือจากนั้นวันหมดอายุยาของยาที่เป็นวัตถุคิบย่อมไม่เหมือนกับยาเตรียมสำเร็จรูปอย่างแน่นอน เพราะยาเตรียมสำเร็จรูปต้องผ่านกระบวนการต่าง ๆ มากมาย และยังมีสารอื่น ๆ ร่วมในตำรับยามาก โดยเฉพาะยาเตรียมชนิดน้ำยิ่งสลายง่ายมาก ดังนั้นการกำหนดวันหมดอายุยาของยาสำเร็จรูปตามวันหมดอายุยาของตัวยาที่เป็นวัตถุคิบนั้นไม่ถูกต้องอย่างแน่นอน แล้วเราจะทำอย่างไรกันดี

ถ้าเภสัชกรประจำโรงงานผลิตยาหันมาสนใจการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยากันบ้าง ก็จะมีวิธีที่ปัจจุบันได้มีวารสารต่าง ๆ กำลังระดมเรื่อง Stability Test Programe กันมาก มีวิธีวิจัยเพื่อคำนวณอายุการใช้ยาของตำรับยาของตน (สูตรตำรับยาที่ต่างกันก็ย่อมมีอายุการใช้ยาต่างกัน) ซึ่งเภสัชกรสามารถจะหาอ่านและนำไปประยุกต์ใช้กับผลิตภัณฑ์ของตนได้

นอกจากนี้ผู้เขียนขอความกรุณาจากเภสัชกรฝ่ายวิเคราะห์ในโรงงานอุตสาหกรรมยาท้องถิ่นว่า อย่าได้วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ (active ingredient) แต่เพียงอย่างเดียว ควรพิจารณาด้วยว่า สารปนเปื้อนโดยเฉพาะสารที่เกิดจากการสลายตัวนั้นจะมีผลรบกวนการวิเคราะห์หรือไม่ ถ้าท่านไม่พิจารณาอย่างรอบคอบ ผลวิเคราะห์ของท่านอาจก่อให้เกิดผลร้ายต่าง ๆ ตั้ง

เช่น เรื่องคลอแรมเฟนิคอล แคปซูล ซึ่งพบว่าแม่เป็นยาหมดอายุแล้วแต่ถ้านำมาวิเคราะห์หาปริมาณตามวิธีบีพี 1980 โดยวิธีการดูดแสงของอนุตรราไวโอเลต ที่ 278 นาโนเมตร มีค่า $E_1^{1\%}$ ซม 298 แล้ว ก็ปรากฏว่าจะได้ปริมาณตัวยาไม่เปลี่ยนแปลง ทั้งนี้เพราะการวัดการดูดแสงอนุตรราไวโอเลตนั้นจะวัดที่โครโมฟอร์ของหมู่ไนโตรเฟนิล ซึ่งทั้งคลอแรมเฟนิคอลและสารที่สลายตัวก็ยังมีหมู่ไนโตรเฟนิลเหมือนกัน (7) ดังนั้นเภสัชกรจึงต้องระวังในเรื่องวิธีวิเคราะห์ด้วย และยังมีเรื่องน่าเศร้าต่อไปว่า เมื่อผลการวิเคราะห์ดังกล่าวแล้วคลอแรมเฟนิคอลยังมีปริมาณเท่าเดิม ผู้ผลิตบางแห่งได้เปลี่ยนฉลากยาโดยเริ่มลงวันที่ผลิตและวันหมดอายุใหม่ แล้วอย่างนี้ประชาชนจะมีสุขภาพดีถ้วนทั่วกันในปี 2543 กันได้อย่างไร ในเมื่อไม่ได้รับการคุ้มครองการบริโภคยาอย่างแท้จริง

เอกสารอ้างอิง

1. Schwartz, M.A. (1969), *J. Pharm. Sci.*, 58, 643.
2. Fernandez, A.A., Noceda, V.T., and Carrera, E.S. (1969), *J. Pharm. Sci.*, 58, 443-446.
3. The United States Pharmacopeia XX, The National Formulary XV, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Md.
4. British Pharmacopoeia 1980, London Her Majesty's Stationery office.
5. Florey, K. *Analytical Profiles of Drug Substance*, Academic Press, New York.
6. Ghebre-Sellassie, I., (1982), *J. Pharm. Sci.*, 71, 351-353.
7. Pietta, P.G., Agnellini, D., and Puce, M.. (1979) *J. Pharm. Sci.*, 68, 1565-1566.
8. Brown, L.N. (1974), *J. Pharm. Sci.*, 63, 1597-1600.
9. Decoster, W., Clares, P., and Vanderhaeghe, H., (1982), *J. Pharm. Sci.*, 71, 987-991.
10. Hermansson, J., and Anderson, M. (1982), *J. Pharm. Sci.*, 71, 222-229.
11. Tsuji, K., and Kane, M.P., (1982), *J. Pharm. Sic.*, 71., 1160-1169.
12. Margosis M. (1982), *J. Chromatogr.*, 70, 73-80.