

การอภิปรายผลการทดลอง



การสลายตัวของ เพน วี โปแตส เข็มในตำรับยาทั้งหมดที่ทดลอง เมื่อใช้วิธี ยกกำลังสองน้อยที่สุด (least-squares method) (25) ทางสถิติ (ดูในภาคผนวก ง) หาความสัมพันธ์ระหว่าง  $\log$  ของปริมาณเพน วี ที่วิเคราะห์ได้ กับ เวลาที่เก็บตัวอย่าง ในช่วง 14 วัน พบว่าปฏิกิริยาการสลายตัวของ เพน วี โปแตส เข็ม เป็นแบบ pseudo-first order มี coefficient of determination,  $r^2$  ใกล้เคียงหนึ่ง ทุกตำรับ การเปรียบเทียบแบบสองทางระหว่างความชันของเส้น regression ของสองตำรับใช้การทดสอบ Student's  $t$  (26) ในระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ มีรายละเอียดตามตารางที่ 2 ดังนี้

ก. ตำรับยาจากห้องตลาด ชนิดที่มีเพน วี 1 แสตนยูนิตต่อ 5 มล. ของบริษัท ก และ ข มีรายละเอียดการสลายตัวของยาค้างแสดงในรูปที่ 1 (ตารางที่ 1 ในภาคผนวก ฉ) พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตำรับที่มีเพน วี 2 แสตนยูนิตต่อ 5 มล. ของบริษัท ก และ ค มีรายละเอียดตามรูปที่ 2 (ตารางที่ 2 ในภาคผนวก ฉ) ก็มีการสลายตัวของ เพน วี โปแตส เข็มไม่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบปริมาณยาที่วิเคราะห์ได้ในวันที่ 7 กับปริมาณยาในวันแรก พบว่าตำรับยาชนิด 1 แสตนยูนิตต่อ 5 มล. ของบริษัท ก เหลือยา 75.06 เปอร์เซ็นต์ ของบริษัท ข เหลือยา 83.07 เปอร์เซ็นต์ ส่วนตำรับยาชนิด 2 แสตนยูนิตต่อ 5 มล. ของบริษัท ก มียาเหลือ 77.26 เปอร์เซ็นต์ บริษัท ค มียาเหลือ 76.04 เปอร์เซ็นต์ ซึ่ง BPC 1973 (24) ได้ให้มาตรฐานความคงตัวของตำรับยา เพน วีน้าเชื่อม (Phenoxymethylpenicillin syrup) ไว้ดังนี้ "ถ้าเก็บที่อุณหภูมิ  $15 \pm 1^\circ \text{C}$  เป็นเวลา 7 วัน จะต้องเหลือ

จำนวนเพนวีไม่น้อยกว่า 80 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่มีในวันแรกที่เติมน้ำ" ดังนั้น ถ้าเก็บตัวอย่างทั้ง 4 คำรับนี้ไว้ที่อุณหภูมิคงตัวของ BPC ควรจะทำให้คำรับทั้ง 4 มีเพน วี โปแตสเซียมเฉลี่ยในวันที่ 7 มากกว่านี้

ข. ผลการสลายตัวของ เพน วี โปแตสเซียมในคำรับยาที่เตรียมสูตรขึ้นเอง โดยมีความเข้มข้นของ เพน วี 1 แสตนยูนิตต่อ 5 มล. และ 2 แสตนยูนิตต่อ 5 มล. ตามรูปที่ 3 (ตารางที่ 3 ในภาคผนวก ฉ) พบว่าความเข้มข้นเริ่มต้นทั้งสองไม่ทำให้การสลายตัวของยาต่างกัน แสดงว่าอัตราเร็วคงที่ (k) ของปฏิกิริยาการสลายตัวของ เพน วี โปแตสเซียม ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นเริ่มต้น ดังนั้น ในการทดลองต่อไปที่เกี่ยวข้องอิทธิพลของ disodium edetate จึงเลือกใช้สูตรใดสูตรหนึ่งก็ได้ ในที่นี้ใช้สูตรที่มีความเข้มข้นเพน วี 1 แสตนยูนิตต่อ 5 มล.

ค. ผลการทดลองเกี่ยวกับ disodium edetate ตามรูปที่ 4 (ตารางที่ 4 ในภาคผนวก ฉ) พบว่า คำรับที่มี disodium edetate 0.1 เปอร์เซ็นต์ จะมีการสลายตัวของยาช้ากว่าคำรับที่ไม่มี ทั้งนี้ เนื่องจาก disodium edetate ช่วยจับ ions ของโลหะหนักที่อาจเจือปนอยู่ในคำรับยาได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน ทำให้ ions เหล่านี้ไม่สามารถไปเร่งปฏิกิริยาการสลายตัวของ เพน วี โปแตสเซียมได้

ง. การทดลองเรื่องอิทธิพลของ buffer ได้เลือกสูตรของคำรับที่มี 0.1 เปอร์เซ็นต์ disodium edetate และใช้ citrate buffer เพราะสามารถเป็น buffer ได้ดีในช่วง pH ที่เป็นกรด การทดลองครั้งนี้ใช้ citrate buffer ที่มี pH พอดี ทำให้คำรับที่เตรียมขึ้นละลายได้เป็นเนื้อเดียวกัน พบว่า pH ตั้งแต่ 4.2 ถึงจะใช้ได้ ถ้า pH ต่ำกว่านี้ ยาในคำรับจะละลายยาก และเกิดเป็นตะกอนสีขาวเมื่อเก็บไว้ ซึ่งอาจเนื่องจากเพนนิซิลลินตกเป็นตะกอนของกรดอิสระที่ไม่ละลายในน้ำ ในตัวกลางที่เป็นกรด ผลการทดลองใช้ citrate buffer ที่มี pH 4.2 พบว่าตัวยาสลายตัวรวดเร็วกว่าคำรับที่ไม่มี buffer มากดังรูปที่ 5 (ตารางที่ 5 ในภาคผนวก ฉ) และเนื่องจากมีรายงานว่า เพนนิซิลลิน วี โปแตสเซียมคงตัวดีที่สุดที่ pH 5.3 ถึง 5.4 (2) จึงได้ใช้ citrate buffer ที่มี pH ใกล้เคียงนี้คือ pH 5.0, 5.3

5.5, 5.8 การทดลองครั้งนี้ ไม่ได้ใช้ buffer ที่มี pH เกิน 5.8 เนื่องจากต้องเปลี่ยน buffer เป็นชนิดอื่น ส่วนประกอบของ citrate buffer ที่ใช้จริง ตามตารางที่ 1 ไม่เท่ากับที่คำนวณได้จากสูตร Henderson - Hasselbalch (27) เนื่องจากเมื่อสารละลายประกอบด้วย electrolyte ที่มีความเข้มข้นสูง pH จากสูตรอาจจะไม่เท่ากับ pH ที่วัดได้จากเครื่องมือวัด pH (28) ดังนั้น ในการทดลองจึงได้เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของส่วนประกอบของ buffer เพื่อให้ได้ pH ตามต้องการ และโดยที่ไม่ทำให้เสีย buffer capacity ไปด้วย

ผลตามรูปที่ 5 ถึง 9 (ตารางที่ 5 ถึง 9 ในภาคผนวก ฉ) พบว่าตัวรับที่ไม่มี citrate buffer ซึ่งเป็นตัวรับควบคุมจะมีการสลายตัวของยาช้ากว่าตัวรับที่มี buffer ทุกตัวรับ จากการเขียน pH-rate profile ของการสลายตัวของเพน วี โปแตส เข็ม ในตัวรับที่มี citrate buffer ตามตารางที่ 10 ในภาคผนวก ฉ พบว่าตัวรับที่มี citrate buffer pH 5.5 หรือมี pH ของตัวรับเท่ากับ 5.27 จะมีการสลายตัวของยาน้อยที่สุด (ดูรูปที่ 10) ขณะที่ตัวรับที่ไม่มี buffer และมี pH ประมาณ 5.5 - 5.6 จะมีการสลายตัวของเพน วี โปแตส เข็ม น้อยกว่าตัวรับที่มี citrate buffer pH 5.5 เสียอีก ดังนั้น การไม่ใส่ citrate buffer ยังจะดีกว่าการใส่ citrate buffer จากรูปที่ 10 ความชันของเส้นกราฟ เท่ากับ  $-0.4546$  เป็นค่าที่ห่างจาก  $-1$  มาก แสดงว่าปฏิกิริยาการสลายตัวของเพน วี โปแตส เข็ม ในตัวรับที่มี citrate buffer เป็น general acid catalysis (20) โดยส่วนประกอบของ citrate buffer มีส่วนเร่งการสลายตัวของยาด้วย จากผลดังกล่าวสรุปได้ว่า citrate buffer ที่มี pH ต่าง ๆ ที่ทดลองไม่ได้ทำให้ความคงตัวของเพน วี โปแตส เข็ม ในตัวรับดีขึ้น ขณะเดียวกันกลับมีแนวโน้มทำให้การสลายตัวเร็วขึ้นอีก ทานองเดียวกับที่ Gordon L. Amidon (10) ได้รายงานว่า ion ของ dihydrogen citrate จะเร่งปฏิกิริยาการสลายตัวของ benzylpenicillinate ion

จ. การทดลอง เรื่องอิทธิพลของตัวทำละลายได้เลือกใช้สูตรของคาร์บที่มี buffer และเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของตัวทำละลายในคาร์บ เพื่อลดปฏิกิริยา hydrolysis ของเพน วี โปแตส เข็ม โดยน้ำโคยใช้ propylene glycol คือน้ำกลั่นในอัตราส่วน 1 ต่อ 9 และสารละลายแอลกอฮอล์ 5 เปอร์เซ็นต์ในน้ำกลั่น ผลการทดลองตามรูปที่ 11 (ตารางที่ 11 ในภาคผนวก ฉ) พบว่าตัวทำละลายทั้งสามไม่ทำให้ความคงตัวของยาต่างกัน นั่นคือ propylene glycol และแอลกอฮอล์ ในความเข้มข้นที่ทดลองไม่ช่วยลดการสลายตัวของ เพน วี โปแตส เข็มในคาร์บ ทั้งนี้อาจเนื่องจากมีอัตราส่วนไม่เหมาะสมกับคาร์บ เมื่อเปรียบเทียบปริมาณยาที่มีในวันที่ 7\* กับปริมาณยาในวันแรก\* พบว่าคาร์บทั้งสามจะเหลือยาอยู่ถึง 80 เปอร์เซ็นต์ โดยคาร์บที่มีตัวทำละลายเป็น propylene glycol กับน้ำกลั่นจะเหลืออยู่ 82.78 เปอร์เซ็นต์ คาร์บที่มีแอลกอฮอล์กับน้ำกลั่นจะเหลืออยู่ 80.83 เปอร์เซ็นต์ และคาร์บที่มีน้ำกลั่นอย่างเดียวเป็นตัวทำละลายจะเหลือยาอยู่ 81.07 เปอร์เซ็นต์ ดังนั้น คาร์บยาที่มีตัวทำละลายทั้งสามชนิด สามารถใช้ได้จนถึงวันที่ 7 ตาม BPC แม้ว่าจะเก็บที่อุณหภูมิห้อง ขณะเดียวกันไม่จำเป็นต้องใช้ตัวทำละลายที่ประกอบด้วย propylene glycol หรือแอลกอฮอล์ เพียงแต่ใช้น้ำกลั่นอย่างเดียวก็ใช้ได้แล้ว

ฉ. การทดลอง เรื่องอุณหภูมิ ได้ผลตามรูปที่ 12 (ตารางที่ 12 ในภาคผนวก ฉ) พบว่าอุณหภูมิมีส่วนทำให้การสลายตัวของยาเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการเพิ่มอุณหภูมิจากอุณหภูมิห้องจะทำให้ยาสลายตัวเร็วขึ้น และการลดอุณหภูมิจากอุณหภูมิห้องจะลดการสลายตัวของยาได้ก็ เมื่อเปรียบเทียบปริมาณยาที่วิเคราะห์ได้ในวันที่ 7 กับปริมาณยาในวันแรก พบว่าคาร์บที่เหลือเพนวี ถึง 80 เปอร์เซ็นต์ได้แก่คาร์บที่เก็บที่อุณหภูมิห้อง ( $31.3 \pm 0.6$  ข) เหลือยา 81.69 เปอร์เซ็นต์ และที่เก็บในตู้เย็น ( $10.4 \pm 0.5$  ข) เหลือ 96.02 เปอร์เซ็นต์ ส่วนที่เก็บในตู้ควบคุมอุณหภูมิ ( $36.4 \pm 0.9$  ข) เหลือ 66.67 เปอร์เซ็นต์ ดังนั้นถ้าเราเก็บคาร์บยาในตู้เย็น จะทำให้ยาคงประสิทธิภาพในการรักษาสูงมาก นั่นคือการเก็บรักษายาที่ใช้ตามสภาวะที่ฉลากระบุ เป็นสิ่งสำคัญ

\* = เป็นปริมาณยาที่ได้อาจจากกราฟในรูปที่ 11 เนื่องจากไม่ได้เก็บข้อมูลในวันที่ 7

ข. การทดลองวัด pH ของตำรับทุกครั้งที่วิเคราะห์ในช่วง 14 วัน

พบว่า pH ของสารละลายในตำรับทุกตำรับ ลดลงจากวันแรกที่ทำกรทดลอง (ยกเว้นตำรับที่มี citrate buffer ) การที่ pH ลดลง เนื่องจากเมื่อเพนนิซิลลินสลายตัวในตัวกลางที่เป็นกรดจะได้กรด penillic, penicillenic, penicilloic ส่วนตำรับที่ได้ citrate buffer จะมี pH เปลี่ยนแปลงจากวันแรกน้อยมาก ขณะที่ปริมาณของยาลดลงตลอดเวลาจนถึงวันสุดท้ายที่วิเคราะห์ ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของ pH ของตำรับจึงไม่มีความสัมพันธ์ใด ๆ กับอัตราการสลายตัวของ เพน วิ โปแตส เข้มข้นในตำรับ