



การวิจัยทางคุณภาพและประสิทธิภาพของยาสำเร็จรูปในประเทศไทย
คุณภาพของยาแอมพิซิลลินจากสถานพยาบาล
ในกรุงเทพมหานคร

615.329
สึ772ค
ค.2

คณะเภสัชศาสตร์

2522

ชื่อโครงการ

การวิจัยทางคุณภาพและประสิทธิภาพของยาสำเร็จรูปในประเทศไทย :
คุณภาพของยาแอมพิซิลลินจากสถานพยาบาล ในกรุงเทพมหานคร



หัวหน้าโครงการ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์บุญญอรุณ สายศรี

ผู้ทำการวิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุทธาทิพย์ จันทรสกุล
ผู้ช่วยศาสตราจารย์เยาวภา ไวกัมภ์สัตว์



บทนำ

ในปัจจุบันได้มีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างกว้างขวางมาก แอมพิซิลลินก็เป็นชนิดหนึ่งที่ได้รับ
ความนิยมสูง เนื่องจากประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อที่เป็น gram-positive และ
gram-negative แอมพิซิลลินสามารถใช้กับทารกและหญิงมีครรภ์ได้ จึงมีการผลิตยานี้ใน
หลายรูปแบบ คือ ยาเม็ด แคปซูล และผงแห้ง เพื่อเตรียมเป็นยาแขวนตะกอน ซึ่งมักใช้กับเด็ก
ยาเม็ดและแคปซูลนั้น แม้จะพบว่ายาเม็ดจะละลายให้ตัวยาออกมาในระดับที่สูงกว่า และ
bioavailability (จากห้องทดลอง) สูงกว่ายาแคปซูล (1) แต่ปัจจุบันก็ยังมีการผลิตใน
รูปแคปซูลเป็นส่วนใหญ่ ทั้งนี้เนื่องจากแอมพิซิลลินจะมีความคงตัวที่ต่ำกว่า แต่จะสลายตัวได้เร็ว
มากตามความชื้นแม้เพียงเล็กน้อย อุณหภูมิก็เป็นสิ่งสำคัญ เพราะถ้าเก็บสารละลายแอมพิซิลลินในตู้
เย็นจะอยู่ได้นานกว่าเก็บในอุณหภูมิห้อง

แอมพิซิลลินทนต่อการกดและกดซึมเข้าในร่างกายได้ดี จะถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะในรูป
เคมีโดยไม่เปลี่ยนแปลง (2) แมววัยานจะใช้ได้กับเด็ก แต่ก็มีผู้ทดลองเกี่ยวกับแอมพิซิลลิน ที่ให้
มารดาขณะให้นมบุตร แอมพิซิลลินผ่านทางน้ำนมสู่ทารกหรือไม่ ปรากฏว่าปริมาณที่พบในน้ำนม
ไม่มากพอจะมีผลต่อทารกแรกเกิด (3) จึงมีผู้ผลิตมากมายและใช้ในสถานพยาบาลต่าง ๆ โดย
เฉพาะสถานพยาบาลสำหรับเด็กและสตรีมีครรภ์ โดยปรกติเมื่อนำยานี้เข้ามาใช้ในโรงพยาบาล
คลินิกหรือศูนย์อนามัย ก็มีได้มีการตรวจสอบคุณภาพของยาก่อนจะจ่ายให้ผู้ป่วย อนึ่ง ยานี้มีผู้ผลิต
หลายบริษัทและราคาแตกต่างกันไป ผู้ป่วยที่ต้องการได้ยาคุณภาพดีก็อาจจะพยายามเลือกยาที่
ราคาค่อนข้างสูง ทำให้เป็นการสิ้นเปลือง ซึ่งอันที่จริงแล้วยาที่ราคาต่ำกว่าก็อาจจะมีคุณภาพ
เท่าเทียมกัน จึงได้ทำการตรวจสอบปริมาณของแอมพิซิลลินแคปซูลที่มีขายอยู่ในสถานพยาบาลต่าง ๆ
ในกรุงเทพมหานคร โดยวิเคราะห์ตามวิธีของ General Chemical Tests for Antibiotics
ใน Code of Federal Regulations

วิธีดำเนินการวิจัย

1. ตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์

	<u>ขนาดความแรง</u>			<u>ขนาดความแรง</u>	
	250 มก/แคปซูล			500 มก/แคปซูล	
โรงพยาบาลเอกชน	6 แห่ง	10 ตัวอย่าง	1 แห่ง	1 ตัวอย่าง	
โรงพยาบาลรัฐบาล คลินิก	8 แห่ง	16 ตัวอย่าง	1 แห่ง	5 ตัวอย่าง	
	8 แห่ง	13 ตัวอย่าง	-	-	
รวมตัวอย่างทั้งหมด		39 ตัวอย่าง		6 ตัวอย่าง	

2. เครื่องมือที่ใช้

2.1 Magnetic Stirrer

2.2 Volumetric Titration Apparatus

3. วิธีการทดลอง

วิเคราะห์ปริมาณแอมพิซิลลินโดยใช้ Iodometric Assay ที่ระบุใน
Code of Federal Regulations

3.1 การเตรียมสารมาตรฐาน

ชั่งสารมาตรฐานและละลายน้ำใหม่แอมพิซิลลิน 1.25 มก/มล.

3.2 การเตรียมสารตัวอย่าง

ชั่งสารตัวอย่างที่บดละเอียด ละลายน้ำใหม่ความเข้มข้นเท่า (3.1)

3.3 การทำปฏิกิริยาของสารมาตรฐาน

3.3.1 สารละลายจาก (3.1) 2 มล. เติม $\frac{N}{1}$ NaOH 2 มล.

ทิ้งไว้ 15 นาที นำมาเติม 1.2 N HCl 2 มล.

$\frac{N}{100}$ $Na_2S_2O_3$ 10 มล. ทิ้งไว้ 15 นาที titrate I_2

ที่เหลือน้อย $\frac{N}{100}$ $Na_2S_2O_3$

3.3.2 ทำ blank โดยใส่สารละลายจาก (3.1) 2 มล. เติม

$\frac{N}{100} I_2$ 10 มล. แล้ว titrate ด้วย $\frac{N}{100} Na_2S_2O_3$
ปริมาณของ $Na_2S_2O_3$ ที่ต่างกันระหว่าง (3.3.1) และ (3.3.2) คือ V_s

3.4 การทำปฏิกิริยาของสารตัวอย่าง

นำสารละลายตัวอย่างจากข้อ (3.2) ครึ่งละ 2 มล. มาแทนสาร
ละลายมาตรฐานและทำตามวิธีในข้อ (3.3.1) และ (3.3.2) ปริมาณของ
 $Na_2S_2O_3$ ที่ต่างกันคือ V_u

3.5 การคำนวณ

$$\% \text{ Labeled Amount of Ampicillin} = \frac{V_u}{V_s} \times S \times \frac{A}{W} \times 100 \times \frac{100}{L}$$

S = นำหนักแอมพิซิลลินมาตรฐาน

A = นำหนักเฉลี่ยของผงยาในหนึ่งแคปซูล

W = นำหนักผงยาตัวอย่างที่วิเคราะห์

100 = dilution factor

L = จำนวนกรัมที่ฉลากระบุว่าแอมพิซิลลินในหนึ่งแคปซูล

4. ผลการวิจัย
ตารางที่ 1

เปอร์เซ็นต์แอมพิซิลลินต่อที่ระบุ บนฉลากว่า 250 มก/แคปซูล

เลขที่	โรงพยาบาลเอกชน	โรงพยาบาลรัฐบาล	คลินิก
1	103.13	95.85	95.89
2	96.38	99.66	104.63
3	95.65	99.76	102.20
4	102.14	100.36	93.98
5	97.74	104.21	97.83
6	102.07	97.85	99.79
7	103.22	102.84	95.89
8	102.58	101.74	99.04
9	97.35	101.80	101.52
10	95.88	93.60	104.31
11		101.00	98.90
12		103.42	98.59
13		102.08	102.50
14		99.26	
15		97.43	
16		101.79	

ตารางที่ 2 เปรอ เซนต์แอมพิซิลลินต่อที่ระบุนนลากว่า 500 มก./แคปซูล

เลขที่	โรงพยาบาลรัฐบาล	โรงพยาบาลเอกชน
1	92.27	98.21
2	96.26	
3	100.86	
4	98.21	
5	98.26	

ปริมาณแอมพิซิลลินในตัวอย่างขนาดความแรง 250 มก. ต่อแคปซูลที่ได้รับจาก
 โรงพยาบาลเอกชน เปรอ เซนต์ต่อที่ระบุนนลากเฉลี่ย 99.61 (95.65 - 103.22)
 จากโรงพยาบาลรัฐบาล ค่าเฉลี่ย 100.16 % (93.60 - 104.21) และจากคลินิกค่าเฉลี่ย
 99.62 % (93.98 - 104.31)

จากการวิเคราะห์พบว่าปริมาณแอมพิซิลลินคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ ในระหว่าง 101 -
 105 % 18 ตัวอย่างใน 39 ตัวอย่าง ระหว่าง 96 - 100 % 14 ตัวอย่าง และ
 90 - 95 % 7 ตัวอย่าง

สำหรับขนาดความแรง 500 มก. ต่อแคปซูล ค่าเฉลี่ย 96.85 % (92.27 - 100.86)
 และ 5 ใน 6 ตัวอย่างมีปริมาณระหว่าง 96 - 100 % ส่วนอีกหนึ่งตัวอย่างมีปริมาณ
 92.27 %

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาของบริษัทเดียวกันในขนาดความแรง 250 กัษ 500 มก.
 จะพบว่าปริมาณแอมพิซิลลินเมื่อคิดเป็นเปอร์ เซนต์ต่อที่ระบุนนลากของ 250 มก. จะสูงกว่าขนาด
 500 มก. เป็นส่วนใหญ่ ทั้งนี้ก็เทียบเฉพาะยาที่ผลิตจากโรงงานในเวลาใกล้เคียงกัน

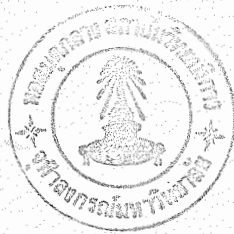
บทวิจารณ์และสรุป

จากผลการวิเคราะห์พบว่าปริมาณแอมพิซิลลินที่ใช้ในสถานพยาบาลจะอยู่ในช่วง 90 - 105% ทั้งนี้ ตาม U.S.P. กำหนดให้มีเปอร์เซ็นต์ ของแอมพิซิลลินระหว่าง 90 - 120 ซึ่งก็ไม่มีตัวอย่างใดเลยใน 45 ตัวอย่างที่มีปริมาณนอกเหนือจากกำหนดของเภสัชตำรับ

การพิจารณาถึงคุณภาพหรือประสิทธิภาพของแอมพิซิลลิน จำเป็นต้องคำนึงถึงคุณสมบัติอื่น ๆ ประกอบด้วย อาทิเช่น คุณสมบัติทาง physicochemical และความสามารถในการผ่านผนังทางเดินอาหาร ซึ่งจะมีผลต่อความเข้มข้นในซีรัม J.W.Poole และคณะ (4) ได้กล่าวถึง bioavailability ของ anhydrous ampicillin ว่ามากกว่า ampicillin trihydrate เนื่องจาก anhydrous ละลายในน้ำกลั่นดีกว่า และมีอัตราการละลายเร็วกว่า Hole และ Poole (5) เสนอว่าการที่ระดับแอมพิซิลลินในซีรัมต่ำกว่า cyclacillin ก็เพราะแอมพิซิลลินละลายได้น้อยกว่า และถ้าเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำแม่เพียงเล็กน้อย ก็จะมีผลต่อระดับแอมพิซิลลินได้ (6) แต่ Hill และคณะ (7) มีความเห็นว่า อัตราการละลายไม่ใช่สิ่งที่กำหนดการดูดซึมของแอมพิซิลลิน G. Southall-Edwards และคณะ (8) ได้ศึกษาอัตราการละลายของแอมพิซิลลินซึ่งผลิตโดยโรงงานต่าง ๆ เขาพบว่าแอมพิซิลลินทั้งขนาดความแรง 250 มก. และ 500 มก. ต่อแคปซูล มีการละลายในอัตราที่ไม่แตกต่างกันเท่าไรนัก โดยทดลองใน simulated gastric fluid แอมพิซิลลินจะละลายออกมาประมาณ 80 - 100 % ในเวลา 20 นาที แต่ถ้าวอยู่ในน้ำก็จะใช้เวลาถึง 30 นาที

สำหรับการทดลองที่ทำในสิ่งมีชีวิต Tomigasuo Koyama และคณะ (9) ได้ทดลองให้อาสาสมัครรับประทานแอมพิซิลลินความแรง 500 มก. แล้ววัดระดับยาในซีรัม หลังจากให้ยาแล้ว 1, 3 และ 6 ชม. ปรากฏว่าระดับยาในซีรัมของผู้ได้รับยาแต่ละบริษัทไม่ค่อยแตกต่างกัน นอกจากนั้นยังเกี่ยวข้องกับ bioavailability ทำนองเดียวกันนี้ในไต้หวัน โดยให้อาสาสมัครรับประทานยาของบริษัทของการศึกษา และวัดความเข้มข้นของยาในซีรัม เขาพบว่าระดับยาจะสูงสุด ในระหว่าง 1 - 2 ชม. หลังจากให้ยา แล้วจะค่อย ๆ ลดลง และสำหรับการขับถ่ายยานี้ออกทางปัสสาวะจะมีประมาณ 30 % ของยาที่ให้เข้าไป (10)

นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของแอมพิซิลลินทั้งในหลอด
และในสิ่งมีชีวิต ของ M.J. Basker และ คณะ (11) ที่ได้ทดลองกับแอมพิซิลลิน อีพิซิลลิน
และอิม็อกซิซิลลิน ส่วนแอมพิซิลลินที่จำหน่ายในท้องตลาด R. Cadorniga และคณะ (12)
ได้ศึกษา bioavailability ระดับยาในซีรัม ระดับที่ขับถ่ายออกมาในปัสสาวะ และนำมา
เปรียบเทียบกับผลที่ได้จากหลอด จะเห็นได้ว่า แอมพิซิลลินที่ผลิตจากแต่ละบริษัทเท่าที่พบ
ในรายงานจะมีอัตราการละลายรวมทั้งระดับยาในซีรัมไม่แตกต่างกันนัก จึงน่าจะกล่าวได้ว่า
คุณภาพของยาแอมพิซิลลินแคปซูลที่ตรวจพบปริมาณใกล้เคียงกันควรจะมีคุณสมบัติดังกล่าวใกล้เคียง
กันด้วย ถ้าจะเลือกจ่ายยาในราคาที่เหมาะสมควร ก็น่าที่จะได้รับยาที่มีคุณภาพพอ ๆ กับยาที่มีราคา
ค่อนข้างสูง



เอกสารอ้างอิง

1. Cadorniga, R. ; Saiz-Vadillo, M.C. ; Molina, I.T. (Fac. Farm . , Univ. Complutense Madrid, Madrid, Spain). Cienc. Ind. Farm. 1978, 10(4), 104-8 (Span).
2. Cole, Martin ; Ridley, Brenda (Beechan Pharm. Res. Div. , Biochem. Serv. Dep. , Brockham Park/Betchworth/Surrey, Engl.). J. Antimicrob. Chemother 1978, 4(6), 580-2 (Eng).
3. Ceccarelli, Giovanni ; Catizone, Filippo ; Pirillo, Pasquale ; Casalino, Maria A. (Clin. Pediatr. , Univ. Pavia, Pavia, Italy). Curr. Chemother. , Proc. Int. Congr. Chemother., 10 th 1977. (Pub. 1978). 1, 403-4 (Eng).
4. Poole, J.W.; Owen, G., Silverio, J.; Freyhof, J.N. ; Rosenman, S.B. Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 1968, 10, 292.
5. Hou, J.P.; Poole, J.W. J. Pharm. Sci. , 1969, 58, 1510 .
6. Welling, P.G., Huang, H., Koch, P.A.; Craig, W.A.; Madsen, P.O., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 549.
7. Hill, S.A.; Jones, K.H.; Seager, H.; Taskis, C.B. J. Pharm. Pharmacol., 1975, 27, 594.
8. Southall-Edwards, G.; Mehta, A.C. ; Midcalf, B.; Hetherington, C. (Leeds Area. Health Auth., Gen. Infirm., Leeds/Yorkshire, Engl.). J. Clin. Pharm. 1976, 1(3) 137-41 (Eng).

9. Koyama, Tomiyasu; Suzuki, Takao ; Aizawa, Masataka; Yonezawa, Shigetsugu ; Isomura, Isao; Mizuguchi, Takao; Mikame, Sakae; Sasaki, Hiroshi; Sato, Hiroshi; Nakajima, Shuhei (Sapporo Tetsudo Hosp., Japan). Tetsudo Yakugaku kenkyu Nempo 1976, 24, 179-84 (Japan).
10. Chow, Sien-Ya. Tao, Pao-Lu (Dep. Pharmacol; Natl. Yang Ming Med. Coll. Taipei, Taiwan). Chung-Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei) 1978, 25 (1), 6-12 (Ch).
11. Basker, M.J.; Gwynn, M.N. ; White, A.R. (Res.Div., Beecham Pharm., Betchworth /Surrey, Engl). Chemotherapy (Basel) 1979, 25(3), 170-80 (Eng).
12. Cadorniga, R.; Molina. I.T.; Saiz-Vadillo, M.C. (Fac. Farm., Univ. Complutense, Madrid, Spain). Cienc. Ind. Farm. 1978. 10(5), 141-6 (Span).

กิติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่สนับสนุนการวิจัย

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์บุญอรุณ สายศรี คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ หนองคาย ให้ใช้สถานที่และอุปกรณ์การวิจัย และได้กรุณาให้คำแนะนำเกี่ยวกับงานวิจัยนี้เป็นอย่างดี

ขอขอบคุณเภสัชกรกำพล รัศมีวงศ์ และอาจารย์ศรารัตน์ พลลาธิขิต ที่ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์

