
คุณภาพยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูลในประเทศไทย

วิภาพรรณ ไสยสมบัติ สุภาณี ดวงธีรปรีชา และประสิทธิ์ โอภาส

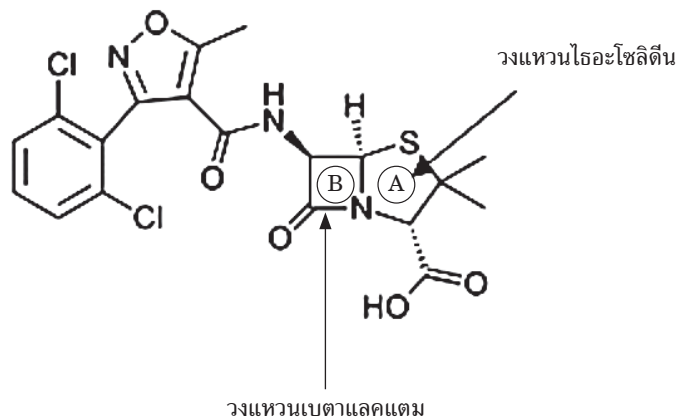
สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

บทคัดย่อ ยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม เป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติในกลุ่มเพนนิซิลลิน ในปีงบประมาณ 2553 ได้มีการศึกษาคุณภาพยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล โดยสุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา จำนวน 51 ตัวอย่าง ผลการศึกษาพบว่า มีตัวอย่างที่เข้ามาตรฐานจำนวน 33 ตัวอย่าง (ร้อยละ 64.7) และผิดมาตรฐานถึง 18 ตัวอย่าง (ร้อยละ 35.3) ดังนั้นในปีงบประมาณ 2555 สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้คัดเลือกยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล เพื่อดำเนินการศึกษาคูณภาพผลิตภัณฑ์ยา ดังกล่าวอีก โดยสุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลทั่วประเทศ จำนวน 44 ตัวอย่าง และร่วมกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สุ่มตัวอย่างจากโรงงานผลิตยาภายในประเทศ จำนวน 50 ตัวอย่าง รวมทั้งหมด 94 ตัวอย่าง จากผู้ผลิตภายในประเทศ 26 ราย รวม 48 ทะเบียนตำรับยา แบ่งเป็นขนาดความแรง 250 มิลลิกรัม จำนวน 57 ตัวอย่าง และขนาดความแรง 500 มิลลิกรัม จำนวน 37 ตัวอย่าง ตรวจวิเคราะห์โดยวิธีและมาตรฐานตามตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USP 34) ที่ได้ดำเนินการทวนสอบวิธีก่อนทำการวิเคราะห์ และตรวจวิเคราะห์ในหัวข้อปริมาณตัวยาสสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย ปริมาณน้ำและการละลายของตัวยา พบว่า ผลการตรวจวิเคราะห์ยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล เข้ามาตรฐานทุกหัวข้อวิเคราะห์ จำนวน 88 ตัวอย่าง (ร้อยละ 93.6) และผิดมาตรฐาน 6 ตัวอย่าง (ร้อยละ 6.4) โดยผิดมาตรฐานหัวข้อปริมาณตัวยาสสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย และปริมาณน้ำ ส่วนหัวข้อการละลายของตัวยาเข้ามาตรฐานทุกตัวอย่าง จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล ที่มีใช้ในประเทศไทยส่วนใหญ่มีคุณภาพเป็นที่น่าพอใจ

Accepted for publication, 25 November 2013

บทนำ

ไดคลอกซาซิลลิน เป็นยาเพนนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ ในกลุ่มของ Penicillinase-resistance Penicillins ซึ่งมีความทนทานต่อกรดในกระเพาะอาหารและเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส และถูกดูดซึมได้ดีจากกระเพาะอาหารและลำไส้ นิยมใช้เป็นอันดับต้นในการรักษาโรคติดเชื้อ เนื่องจากได้ผลทางการรักษา มีอัตราความปลอดภัยสูง และราคาถูก ยาอยู่ในรูปของเกลือโซเดียม จึงละลายน้ำได้ดี ลักษณะเป็นผลึกสีขาว⁽¹⁾ มีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในภาพที่ 1⁽²⁾



ภาพที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของไดคลอกซาซิลลิน

ส่วนนิวเคลียสของยาเพนนิซิลลิน เป็นส่วนที่สำคัญในการออกฤทธิ์ของยา ประกอบไปด้วยโครงสร้างสำคัญ 2 ส่วน คือ วงแหวนไธอะโซลิดีน และวงแหวนเบตาแลคแตม หากส่วนนิวเคลียสในโมเลกุลของยาถูกทำลายไปฤทธิ์ของยาที่มีต่อจุลชีพจะสูญเสียไป ส่วนของวงแหวนเบตาแลคแตม เป็นส่วนที่ถูกทำลายได้ง่ายโดยกรดและโดยเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส ซึ่งสร้างโดยแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบ โดยเฉพาะแบคทีเรียที่เรียกลุ่ม Staphylococcus⁽³⁾

กลไกการออกฤทธิ์⁽⁴⁾ คือ ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย โดยจะไปขัดขวางการสร้างชั้นเปปทิโดไกลัยแคนของผนังเซลล์ โดยไปยับยั้งการทำหน้าที่ของเอนไซม์กลุ่ม Transpeptidase ที่ช่วยในปฏิกิริยาเชื่อมข้ามสายเปปทิโดไกลัยแคน ในขั้นตอนการสร้างผนังหุ้มเซลล์ ทำให้ผนังเซลล์ไม่แข็งแรง จนถึงจุดที่ไม่สามารถป้องกันเยื่อหุ้มไซโทพลาสซึมได้ และแรงดันออสโมติกภายในทำให้เซลล์แตก

โดยทั่วไปแล้วเกลือของเพนนิซิลลินที่เป็นผงจะคงสภาพเป็นเวลาหลายเดือน แต่สลายตัวได้เร็วเมื่ออยู่ในรูปสารละลาย การเสื่อมสลายของเพนนิซิลลิน เกิดจากการไฮโดรไลซิส⁽⁵⁾

ยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งในโรงพยาบาลของรัฐและเอกชน มีทั้งที่ผลิตในประเทศ และสั่งจากต่างประเทศ รูปแบบของยามีทั้งขนาด 250 และ 500 มิลลิกรัม ในปีงบประมาณ 2553 ได้มีการศึกษาคุณภาพยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล โดยสุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา จำนวน 51 ตัวอย่าง ผลการศึกษาพบว่า มีตัวอย่างที่เข้ามาตรฐานจำนวน 33 ตัวอย่าง (ร้อยละ 64.7) และผิดมาตรฐานถึง 18 ตัวอย่าง (ร้อยละ 35.3) เพื่อเป็นการคุ้มครองผู้บริโภคให้ได้รับยาที่มีคุณภาพ และเป็นการสร้างความเชื่อมั่นในคุณภาพยาแก่ผู้บริโภค ตลอดจนโรงพยาบาลของรัฐสามารถนำข้อมูลไปพิจารณาจัดซื้อผลิตภัณฑ์ยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล ที่มีคุณภาพ สำนักงานและวัตถุประสงค์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้คัดเลือกยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล เพื่อดำเนินการศึกษาคูณภาพในปีงบประมาณ 2555 โดยสุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลทั่วประเทศ และร่วมกับสำนักงาน

คณะกรรมการอาหารและยา สุ่มตัวอย่างจากโรงงานผลิตยาภายในประเทศ มาตรวจวิเคราะห์คุณภาพยาในหัวข้อ ปริมาณตัวยาคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย ปริมาณน้ำและการละลายของตัวยา โดยใช้วิธีและมาตรฐานตามตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USP 34)⁽⁶⁾ ที่ได้ดำเนินการทวนสอบวิธีก่อนทำการวิเคราะห์ นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังได้ทำการเปรียบเทียบผลการละลายของตัวยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล ระหว่างวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) และวิธี Spectrophotometry เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการปรับปรุงวิธีการวิเคราะห์ให้เหมาะสม ซึ่งจะเป็นประโยชน์สำหรับผู้พิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยา ผู้ผลิตยา ตลอดจนผู้มีส่วนที่รับผิดชอบในการเลือกวิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสม ซึ่งจะเป็นการยกระดับมาตรฐานคุณภาพยาในประเทศต่อไป

วัสดุและวิธีการ

เครื่องมือและอุปกรณ์

1. High Performance Liquid Chromatograph (HPLC) ผลิตภัณท์ของ Waters, USA
2. คอลัมน์ XTerra RP18 ขนาด 4.6×150 มิลลิเมตร, particle size $5 \mu\text{m}$ ผลิตภัณท์ของ Waters, USA
3. Analytical balance, Model AT261DR ผลิตภัณท์ของ Mettler Toledo, Switzerland
4. Spectrophotometer, Model Lambda 12 ผลิตภัณท์ของ Perkin Elmer, USA
5. Spectrophotometer, Model UV-1800 ผลิตภัณท์ของ Shimadzu, Japan
6. Dissolution Apparatus, Model VK 7000 ผลิตภัณท์ของ Vankel, USA
7. Karl Fischer Titrator, Model 720 ผลิตภัณท์ของ Metrohm, Switzerland
8. pH Meter, Model SevenEasy ผลิตภัณท์ของ Mettler Toledo, Switzerland
9. เครื่องแก้ว class A
10. Nylon Syringe Filter, pore size 0.45 ไมครอน

สารมาตรฐานและสารเคมี

1. Acetonitrile (HPLC grade) ผลิตภัณท์ของ Mallinckrodt, USA
2. Monobasic potassium phosphate (AR grade) ผลิตภัณท์ของ Carlo Erba, Switzerland
3. Potassium hydroxide (AR grade) ผลิตภัณท์ของ Carlo Erba, Switzerland
4. Water (Ultra pure)
5. Dicloxacillin sodium DMSc Reference Standard, Control No. 08A53039

ตัวอย่าง

ตัวอย่างผลิตภัณท์ยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ที่อยู่ในรูปแบบยาแคปซูล ขนาด 250 และ 500 มิลลิกรัม สุ่มจากโรงพยาบาลทั่วประเทศจำนวน 44 ตัวอย่าง และโรงงานผลิตยาภายในประเทศจำนวน 50 ตัวอย่าง รวมทั้งหมด 94 ตัวอย่าง จากผู้ผลิตภายในประเทศ 26 ราย

วิธีการทดสอบ

1. การตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาคัญ (Content of active ingredient)

หาปริมาณตัวยาคัญในยาแคปซูลตามวิธีที่ระบุใน ตำรายาประเทศสหรัฐอเมริกา (USP 34) ที่ได้ดำเนินการทวนสอบวิธีก่อนทำการวิเคราะห์ โดยใช้ HPLC ที่สภาวะการทดสอบดังนี้

คอลัมน์	: XTerra RP18 5 μ m ขนาด 4.6 $\times$ 150 มิลลิเมตร
สารละลายตัวพา	: Diluent : Acetonitrile = 74 : 26
ตัวทำละลาย (Diluent)	: ละลาย monobasic potassium phosphate 5.44 กรัม ในน้ำกลั่น 2,000 มิลลิลิตร แล้วปรับ pH ของสารละลายเป็น 5.0 $\pm$ 0.1 ด้วย 8 N Potassium hydroxide
อัตราการไหล	: 2 มิลลิลิตรต่อนาที
เครื่องตรวจวัด	: 225 นาโนเมตร
อุณหภูมิของคอลัมน์	: อุณหภูมิห้อง (25 องศาเซลเซียส)
ปริมาตรที่ฉีด	: 10 ไมโครลิตร

ก่อนทำการวิเคราะห์ต้องมีการทดสอบความเหมาะสมของระบบ (System suitability) โดยฉีดสารละลายมาตรฐานไดคลอกซาซิลลิน 0.2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในตัวทำละลาย ซ้ำกัน 5 ครั้ง นำพื้นที่ใต้พีคมาคำนวณค่าร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (% Relative Standard Deviation) โดยต้องไม่เกิน 2.0, The capacity factor for Dicloxacillin (k') มีค่าระหว่าง 4-11, The column efficiency ไม่น้อยกว่า 700 และ Tailing factor ไม่เกิน 2.0

2. ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย (Weight Variation)

สุ่มตัวอย่างมาตำรับละ 30 แคปซูล ซึ่งหาน้ำหนักผงยาเฉลี่ยในแต่ละแคปซูล จำนวน 10 แคปซูล นำค่าที่ได้มาคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละแคปซูลในรูปเปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้ง โดยใช้ผลจากการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ (ข้อ 1) และคำนวณค่า Acceptance value และต้องทำการทดสอบซ้ำอีก 20 แคปซูล ในกรณีที่มีการทดสอบครั้งแรกผิดมาตรฐาน

3. การตรวจวิเคราะห์การละลายของตัวยา (Dissolution)

ทำการตรวจหาการละลายของตัวยาจากแคปซูล โดยใช้วิธีและมาตรฐานตาม USP 34 ดังนี้ apparatus 1 ความเร็ว 100 รอบต่อนาที มีตัวกลางในการละลายเป็นน้ำ ปริมาตร 900 มิลลิลิตร ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส ในเวลา 30 นาที กรองสารละลายที่ได้ผ่านหัวกรอง (Nylon Syringe Filter) 0.45 ไมครอน แล้วเจือจางด้วยตัวกลางในการละลาย ให้ได้ความเข้มข้นของ ไดคลอกซาซิลลิน 0.28 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และนำไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญโดยวิธี Spectrophotometry โดยทำการทดสอบครั้งแรก 6 แคปซูล ถ้าการทดสอบครั้งแรกผิดมาตรฐาน ให้ทำการทดสอบครั้งที่สองอีก 6 แคปซูล หากยังคงผิดมาตรฐานอีกให้ทำการทดสอบครั้งที่สามอีก 12 แคปซูล สำหรับเกณฑ์ในการตัดสินผลตามมาตรฐาน USP 34 กำหนดให้การละลายของตัวยาแต่ละแคปซูลจะต้องมีการละลายไม่น้อยกว่า 75% (Q) ของปริมาณที่แจ้ง ภายในเวลา 30 นาที

4. ปริมาณน้ำ (Water)

หาปริมาณน้ำโดยใช้วิธีและมาตรฐานตาม USP 34 โดยชั่งผงยาให้ได้น้ำหนักที่แน่นอนระหว่าง 200-250 มิลลิกรัม มาทำการวิเคราะห์หาปริมาณน้ำในรูปของ %w/w โดยไทเทรตกับ Karl Fischer Reagent ด้วยเครื่อง Karl Fischer Titrator โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย

5. การเปรียบเทียบการละลายของตัวยา โดยวิธี Spectrophotometry และวิธี HPLC

โดยคัดเลือกตัวอย่างจำนวน 14 ตัวอย่าง ที่มีปริมาณตัวยาสำคัญต่าง ๆ กันตั้งแต่ 80% ของปริมาณที่แจ้ง ขึ้นไป มาเปรียบเทียบผลการละลายของตัวยา

5.1 การเตรียมสารละลายตัวอย่างที่ได้จากการละลายตัว

ใช้เครื่องมือและวิธีทดสอบการละลายของตัวยา ตามที่กำหนดใน USP 34 นำสารละลายที่ได้ไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญต่อไป

5.2 การตรวจวิเคราะห์การละลายของตัวยา โดยวิธี Spectrophotometry

นำสารละลายที่ได้จากข้อ 5.1 มากรองผ่านหัวกรอง (Nylon Syringe Filter) 0.45 ไมครอน แล้วเจือจางด้วยตัวกลางในการละลาย ให้ได้ความเข้มข้นของไดคลอกซาซิลลิน 0.28 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร วัดความดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน ไดคลอกซาซิลลิน 0.28 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรในน้ำ โดยใช้น้ำเป็น Blank คำนวณการละลายของตัวยาโดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้ง

5.3 การตรวจวิเคราะห์การละลายของตัวยา โดยวิธี HPLC

นำสารละลายที่ได้จากข้อ 5.1 มากรองผ่านหัวกรอง (Nylon Syringe Filter) 0.45 ไมครอน และนำไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ โดยวิธี HPLC (ข้อ 1) แล้วคำนวณการละลายของตัวยาโดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้ง

ผล

ผลการตรวจวิเคราะห์ยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล ในหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย การละลายของตัวยา และปริมาณน้ำ พบว่าตัวอย่างเข้ามาตรฐานทุกหัวข้อ 88 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 93.6 และผิดมาตรฐาน 6 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 6.4 โดยทุกตัวอย่างที่ผิดมาตรฐานมีขนาดความแรง 250 มิลลิกรัม และผิดมาตรฐานหัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยและปริมาณน้ำ ส่วนหัวข้อการละลายของตัวยาเข้ามาตรฐานทุกตัวอย่าง (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงผลการศึกษาคูณภาพยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล จำแนกตามหัวข้อที่ผิดมาตรฐาน

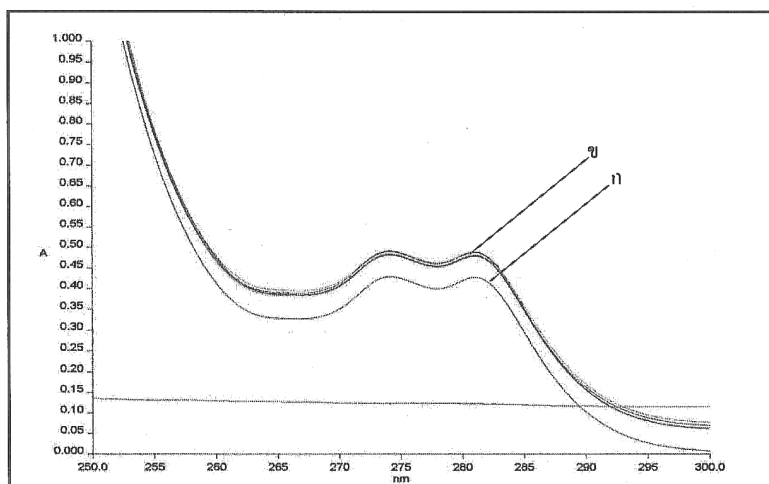
หัวข้อที่ผิดมาตรฐาน	จำนวนตัวอย่างที่ผิดมาตรฐาน
ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย	1
ปริมาณตัวยาสำคัญและปริมาณน้ำ	1
ปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยและปริมาณน้ำ	4

รายละเอียดแยกตามหัวข้อการตรวจวิเคราะห์ได้ดังนี้

การตรวจวิเคราะห์หัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ ตามมาตรฐาน USP 34 กำหนดให้ ไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล มีปริมาณตัวยาสำคัญ 90.0–120.0% ของปริมาณที่แจ้ง จากการตรวจวิเคราะห์พบว่าตัวอย่างที่ผิดมาตรฐาน เป็นตัวอย่างที่มีปริมาณตัวยาสำคัญต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน

ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย ซึ่งเป็นการตรวจสอบความสม่ำเสมอของน้ำหนักยาหรือปริมาณตัวยาสำคัญ ในแต่ละหน่วย ตามมาตรฐาน USP 34 กำหนดให้มีค่า Acceptance value น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15.0% พบว่ามีตัวอย่างที่ผิดมาตรฐาน

การละลายของตัวยา เป็นอีกหัวข้อหนึ่งที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพรับประทานในรูปแบบของแข็งที่เป็น Immediate – release dosage forms และ Modified – release dosage forms เนื่องจากการดูดซึมของยา เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ยาออกฤทธิ์และให้ผลในการรักษา สำหรับ USP 34 กำหนดให้มีการทดสอบการละลายของตัวยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล โดยวิธี Spectrophotometry จากการตรวจวิเคราะห์พบว่า ไม่มีตัวอย่างที่ผิดมาตรฐาน โดยสเปกตรัมของสารละลายมาตรฐานและสารละลายตัวอย่างให้ค่าการดูดกลืนแสงที่เดียวกัน (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 (ก) สเปกตรัมของการวัดการดูดกลืนแสงของสารละลายมาตรฐานไดคลอกซาซิลลิน 0.28 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

(ข) สเปกตรัมของการวัดการดูดกลืนแสงของสารละลายตัวอย่างที่ได้จากการละลายตัว

การตรวจวิเคราะห์ปริมาณน้ำซึ่งเป็นอีกหัวข้อหนึ่งที่สำคัญในการควบคุมคุณภาพยา พบว่ามีตัวอย่างที่ผิดมาตรฐาน โดยตามมาตรฐาน USP 34 กำหนดให้มีปริมาณน้ำได้ไม่เกิน 5.0% w/w แสดงให้เห็นว่าปริมาณน้ำมีความสำคัญต่อความคงสภาพของยา

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาถึงบรรจุภัณฑ์ของตัวอย่างยาทั้ง 94 ตัวอย่าง พบว่าเป็นยาที่บรรจุในแผงบลิสเตอร์ ห่อหุ้มด้วยซองอะลูมิเนียมจำนวน 44 ตัวอย่าง แผงบลิสเตอร์ 22 ตัวอย่าง แผงอะลูมิเนียม 4 ตัวอย่าง ขวดแก้ว 10 ตัวอย่าง และขวดพลาสติก 14 ตัวอย่าง พบว่ายานี้บรรจุในแผงบลิสเตอร์ ผิดมาตรฐาน 5 ตัวอย่าง ยาที่บรรจุในขวดแก้ว ผิดมาตรฐาน 1 ตัวอย่าง สำหรับยาที่บรรจุในแผงบลิสเตอร์ห่อหุ้มด้วยซองอะลูมิเนียม ยาที่บรรจุในแผงอะลูมิเนียม และยาที่บรรจุในขวดพลาสติกนั้นเข้ามาตรฐาน

วิจารณ์

จากการตรวจวิเคราะห์การละลายของตัวยา จำนวน 14 ตัวอย่าง ซึ่งมีสีของเปลือกแคปซูลแตกต่างกัน ได้แก่ สีขาว-ฟ้า สีเหลือง-ส้ม สีแดง-ส้ม และสีชมพู-ม่วง โดยวิธี Spectrophotometry เปรียบเทียบกับวิธี HPLC ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้หาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรายา USP 34 พบว่า วิธี HPLC ให้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ใกล้เคียงกับผลการตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ ในขณะที่วิธี Spectrophotometry ให้ผลการตรวจวิเคราะห์การละลายของตัวยาสูงกว่าผลการตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ โดยผลการตรวจวิเคราะห์ดังกล่าวไม่ขึ้นกับสีของเปลือกแคปซูล ไม่ว่าเปลือกแคปซูลจะมีสีอะไร ผลการตรวจวิเคราะห์การละลายของตัวยาโดยวิธี Spectrophotometry ก็ยังคงสูงกว่าวิธี HPLC แต่พบว่าในตัวอย่างยาแคปซูลที่มีปริมาณตัวยาสำคัญประมาณ 99% ขึ้นไป มีแนวโน้มที่ผลการตรวจวิเคราะห์การละลายของตัวยาโดยวิธี Spectrophotometry จะใกล้เคียงกับวิธี HPLC อาจเนื่องมาจากยาที่นำมาวิเคราะห์ไม่มีการสลายตัวแต่ในตัวอย่างที่มีการสลายตัวจะให้ผลแตกต่างกันมาก

โดยทั่วไปวิธี Spectrophotometry จะไม่สามารถแยกสารละลายตัวออกจากตัวยาได้ เนื่องจากสารละลายตัวที่เกิดขึ้นมีสูตรโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับตัวยา ทำให้มีคุณสมบัติในการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่นใกล้เคียงกัน ทำให้วิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญได้สูงทั้งที่ความเป็นจริงแล้วในตัวอย่างนั้นมีการละลายตัวของตัวยาสำคัญ ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับโครมาโตแกรมที่ได้จากตัวอย่างยาที่มีสารละลายตัว จะปรากฏพีคของสารละลายตัว ที่เวลา 1.912, 4.398 และ 4.736 นาที แต่ถ้าเป็นตัวอย่างยาที่ไม่มีสารละลายตัว จะไม่ปรากฏพีคของสารละลายตัวที่เวลาดังกล่าว

จากการศึกษาคุณภาพยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล พบว่าปัญหาที่ยาผิดมาตรฐานมาจากปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย และปริมาณน้ำ ซึ่งสาเหตุของการผิดมาตรฐานหัวข้อปริมาณน้ำมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายประการ ตั้งแต่คุณภาพวัตถุดิบตัวยาสำคัญ กระบวนการผลิต สภาพการเก็บรักษา และการเลือกใช้บรรจุภัณฑ์ที่ไม่เหมาะสม จึงไม่สามารถป้องกันความชื้นได้ ทำให้ยาเสื่อมสลายเร็วขึ้น จากปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสโดยตัวอย่างที่ผิดมาตรฐานในหัวข้อปริมาณน้ำจะมีปริมาณตัวยาสำคัญต่ำกว่ามาตรฐาน

ยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล ตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้ใช้บรรจุภัณฑ์และการเก็บรักษาแบบ Tight Container ซึ่งคุณสมบัติของ Tight Container⁽⁷⁾ นั้นต้องเป็นบรรจุภัณฑ์ที่สามารถปกป้องยาเตรียมจากการปนเปื้อนโดยของเหลว ของแข็งและก๊าซจากภายนอก สามารถป้องกันการสูญเสียปริมาณสารที่บรรจุอยู่ ป้องกันการเปลี่ยนจากผลึกยาเป็นผงยา (efflorescence) ป้องกันการเสื่อมของยาจากการดูดน้ำ (deliquescence) หรือการระเหยของยา ภายใต้สภาวะปกติของการใช้ การขนส่ง การเก็บรักษาและการจำหน่าย และเมื่อเปิดภาชนะมากกว่าหนึ่งครั้ง ภายหลังการปิดทุกครั้งจะอยู่ในสภาวะที่ไม่ยอมให้อากาศผ่านเข้าไปได้ จะเห็นได้ว่าสภาวะการเก็บรักษายาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล ต้องให้ความสำคัญมากในเรื่องของความชื้น ดังนั้นตำรายาของสหรัฐอเมริกาจึงได้กำหนดเกณฑ์มาตรฐานของปริมาณน้ำ โดยให้มีได้ไม่เกิน 5.0% w/w จากการศึกษพบว่า ยาที่บรรจุในแผงบลิสเตอร์มีปริมาณน้ำในตัวอย่างเกินเกณฑ์มาตรฐาน ถึงร้อยละ 22.7 แต่ถ้าบรรจุในแผงบลิสเตอร์ที่ห่อหุ้มด้วยซองอะลูมิเนียมอีกชั้นหนึ่ง หรือบรรจุในแผงอะลูมิเนียมหรือบรรจุในขวดพลาสติก ปริมาณน้ำจะอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน แต่ถ้าบรรจุในขวดแก้ว จำนวนตัวอย่างที่มีปริมาณน้ำเกินเกณฑ์มาตรฐานจะน้อยกว่าที่บรรจุในแผงบลิสเตอร์ ซึ่งในปัจจุบันแผงบลิสเตอร์เป็นที่นิยมใช้กันมากในการบรรจุยา เนื่องจากสะดวกในการใช้ตลอดจนสามารถป้องกันยาจากการปนเปื้อนโดยสิ่งแวดล้อมภายนอกได้ดี เมื่อเทียบกับการบรรจุแบบขวด เนื่องจากการเปิดขวดทุกครั้งที่ใช้ จะทำให้ยาที่เหลือภายในขวดต้องสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอก ซึ่งอาจส่งผลต่อคุณภาพของยา สำหรับความสามารถในการป้องกันความชื้นของแผงบลิสเตอร์นั้น ขึ้นกับชนิดของพลาสติกที่นำมาใช้ทำแผงและวัสดุที่นำมาใช้ปิดแผง^(8, 9, 10) โดยพลาสติกที่นิยมใช้กันมากในการทำแผง คือ Polyvinyl Chloride (PVC) นำมาขึ้นรูปให้มีขนาดและรูปร่างคล้ายเม็ดยาหรือแคปซูลที่จะบรรจุ PVC มีความเหนียวและทนทานต่อสารเคมี แต่ยอมให้ความชื้นซึมผ่านได้ ดังนั้นหากต้องการให้ PVC สามารถป้องกันความชื้นได้ดีขึ้น ต้องทำการเคลือบแผ่น PVC ด้วย Polyvinylidene Chloride (PVdC) หรือ Polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) หลังจากบรรจุเม็ดยาหรือแคปซูลเสร็จแล้ว จะปิดทับด้วย Aluminium foil ที่เคลือบด้วยกาว สำหรับ Aluminium foil ที่มีความหนาน้อยกว่า 25 μm ไม่ควรนำมาใช้ในการบรรจุยาที่ไวต่อความชื้น เพราะความชื้นสามารถซึมผ่านรูเล็ก ๆ (pinholes) ซึ่งมีอยู่เป็นจำนวนมากได้ ดังนั้นผู้ผลิตควรศึกษารายละเอียดและคัดเลือกบรรจุภัณฑ์ให้เหมาะสมกับเภสัชภัณฑ์ที่จะบรรจุ และทำการทดสอบบรรจุภัณฑ์กับเภสัชภัณฑ์ก่อนนำมาใช้ อย่างไรก็ตามปัจจัยต่างๆ เช่น สูตรตำรับ กระบวนการผลิต การจัดเก็บและการขนส่ง มีผลต่อความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ทั้งสิ้น ดังนั้นผู้ผลิตจำเป็นต้องศึกษาทุกปัจจัยควบคู่กันไป เพื่อกำหนดอายุของยาให้ใกล้เคียงกับความเป็นจริง

สรุป

การศึกษาคุณภาพยาในครั้งนี้ ทำให้ทราบว่ายาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล ที่จำหน่ายในปัจจุบันยังคงมีปัญหาด้านคุณภาพ โดยสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ยาเสื่อมสภาพคือ ปริมาณน้ำเนื่องจากน้ำเป็นตัวการสำคัญในการเร่งปฏิกิริยาการสลายตัวที่เรียกว่า ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ดังนั้นผู้ผลิตควรเลือกใช้บรรจุภัณฑ์ที่สามารถป้องกันความชื้นได้ หากเลือกใช้บรรจุภัณฑ์ที่ไม่เหมาะสม ไม่สามารถป้องกันความชื้นได้ จะทำให้ผู้บริโภคได้รับยาไม่มีคุณภาพ ซึ่งจะส่งผลต่อการรักษาทำให้การรักษาไม่ได้ผล และทำให้เกิดการติดยาของเชื้อจุลชีพ ซึ่งกำลังเป็นปัญหาสำคัญในปัจจุบัน เนื่องจากปัญหาดังกล่าวมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น

นอกจากนี้จากการศึกษาความแตกต่างระหว่างวิธีวิเคราะห์การละลายของตัวยาทั้ง 2 วิธี คือ วิธี HPLC และวิธี Spectrophotometry พบว่าทั้ง 2 วิธี ให้ผลการวิเคราะห์ที่แตกต่างกัน โดยวิธี Spectrophotometry ให้ผลการวิเคราะห์การละลายของตัวยาส่งกว่าวิธี HPLC และสูงกว่าความเป็นจริง ซึ่งข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับของยาไดคลอกซาซิลลิน โซเดียม ชนิดแคปซูล และเป็นประโยชน์ต่อผู้ผลิตโดยต้องคำนึงถึงวิธีการควบคุมคุณภาพที่ถูกต้อง เพื่อให้ยาที่ผลิตและจำหน่ายมีคุณภาพตลอดอายุการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Budavari S, O'Neil MJ, Smith A. The Merck index: an encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals. 11th ed. New Jersey: Merck & Co.; 1989. p.486.
2. Skeletal structure of dicloxacillin. 2008; [cited 2013 Jun 16]; Available from: URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Dicloxacillin.svg>
3. มาลินี ลิ้มโกคา. กลุ่มยาเพนิซิลลิน. ใน: ยาต้านจุลชีพ. พิมพ์ครั้งที่ 5. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์จรัสสินทวงศ์; 2541. หน้า 104-107.
4. อนิชา อุทัยพัฒน์. Penicillins. ใน: อนิชา อุทัยพัฒน์, นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์, บรรณาธิการ. เภสัชวิทยา เล่ม 2. กรุงเทพฯ: นิวไทยมิตรการพิมพ์; 2541. หน้า 26-47.
5. ระวีวรรณ ลิทธิไธสง. สารปฏิชีวนะและสารเคมีบำบัด. ใน: เคมีเภสัช. กรุงเทพฯ: คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรามคำแหง; 2531. หน้า 186-194.
6. U.S. Pharmacopeia National Formulary 2011: USP 34 NF 29. 34th ed. Rockville, MD.: United States Pharmacopeial Convention; 2011. p. 2549-2550.
7. U.S. Pharmacopeia-National Formulary. General notices preservation, packaging, storage, and labeling. 28th ed. Rockville, MD.: United States Pharmacopeial Convention; 2005. p. 9-11.
8. U.S. Pharmacopeia-National Formulary. <661> Containers plastics. 34th ed. Rockville, MD.: The United States Pharmacopeial Convention; 2011. p. 258-262.
9. จุไรรัตน์ รักวาทิน. การประกันคุณภาพของภาชนะบรรจุยาและการบรรจุยา. นนทบุรี: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2540. หน้า 11-13.
10. สมพล ประคองพันธ์. ภาชนะบรรจุและความคงสภาพของยา. ใน: ความคงสภาพของยา. กรุงเทพฯ: ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2537. หน้า 109-115.

The Quality of Dicloxacillin Sodium Capsules in Thailand

Wipapan Saiyasombat Supanee Duangteraprecha and Prasit Opas

Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences, Tiwanond Road, Nonthaburi, 11000, Thailand.

ABSTRACT Dicloxacillin sodium belongs to the penicillin-group antibacterial drugs in the National List of Essential Medicines. In the fiscal year 2010, a study on pharmaceutical quality of dicloxacillin sodium capsules was conducted as a part of the project “Quality Assurance of Medicines under the Universal Health Care Coverage Scheme”. A total of 51 samples were collected from public hospitals nationwide and it was found that only 33 samples (64.7%) complied with the pharmacopeial specification whereas 18 samples (35.3%) did not. In the fiscal year 2012, pharmaceutical quality of dicloxacillin sodium capsules was re-evaluated. Bureau of Drug and Narcotic randomly collected 44 samples from public hospitals, while 50 samples were directly collected from local manufacturers by Thai Food and Drug Administration. A total of 94 samples consisted of 57 samples of 250-mg capsules and 37 samples of 500-mg capsules manufactured by 26 manufacturers with 48 registration numbers. The samples were evaluated according to the United States Pharmacopeia specification (USP 34) for assay, weight variation, water and dissolution. The method was verified prior to sample testing. The results showed that 88 samples (93.6%) complied with pharmacopeial specification. Six samples failed to comply with the quality standard with respect to content of active ingredient, weight variation and water. All samples tested met the requirements of the USP for dissolution. It can be concluded that most of dicloxacillin sodium capsules available in Thailand have satisfactory pharmaceutical characteristics.

Key words : dicloxacillin sodium, quality