



ยาปฏิชีวนะ และวิตามิน มักเป็นยาที่ละลายตัวได้เร็ว เมื่อถูกความชื้น หรือเมื่อละลายในน้ำ จึงมักเตรียมอยู่ในรูปยาผง หรือ granules เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาเกี่ยวกับความคงตัว ยาเตรียมที่อยู่ในรูปผงสำหรับละลายน้ำ หรือน้ำกระสายยาก่อนใช้ มีส่วนประกอบที่เป็นตัวยาสาคัญ และตัวยาระกอบรวมกัน มีวิธีเตรียมได้สองวิธีดังนี้

#### ก. การผสมยาแบบแห้ง (Dry mixing)

อบตัวยาที่ต้องการใช้ในตัวรับ ซึ่งอยู่ในรูปผงละเอียดแล้ว เพื่อไล่ความชื้นออกก่อน แล้วนำมาผสมรวมกันในเครื่องผสมยา วิธีเตรียมยาแบบนี้ ไม่ทำให้สูญเสียความแรง (potency) ของตัวยาสาคัญมากนัก เนื่องจากไม่สัมผัสกับน้ำเลย สามารถเตรียมได้รวดเร็ว มีข้อเสียอยู่ที่หากเก็บไว้นาน ๆ ผงยาในตัวรับจะจับ เป็นก้อนแข็งได้ง่าย เนื่องจากความชื้นในภาชนะบรรจุ และยาอยู่ในรูปผงละเอียด ทำให้มักเกาะตามข้างภาชนะบรรจุ แลดูไม่สวย เวลาเติมน้ำกระสายยาลงไปตัวยาก็จะจับกัน เป็นก้อนได้ง่าย

#### ข. การทำเป็น granules (Wet granulation)

แบ่งเป็นหลายขั้นตอน ได้แก่ผสมยาที่อยู่ในรูปผงละเอียด แล้วให้เข้ากัน แล้วทำเป็นรูป granules เบียด นำไปอบไล่ความชื้นออก จึงนำมาแรงให้เป็น granules แห่ง จากนั้นก็นำมาผสมรวมกับยาคืออื่นที่ไม่ทำเป็นรูป granules ในเครื่องผสมยา วิธีเตรียมแบบนี้ ทำให้เก็บยาไว้ได้นานไม่ขึ้นง่าย เมื่อเติมน้ำหรือน้ำกระสายยาคือจะกระจายไปได้ทั่วไม่จับ เป็นก้อนแข็ง ข้อเสียของการเตรียมยาวิธีนี้คือ ถ้านำตัวยาสาคัญไปทำเป็นรูป granules ด้วย จะทำให้ถูกความชื้น และยังคงนำไปอบอีก ดังนั้นความแรงของยาจะลดลงได้มากกว่าวิธีแรก

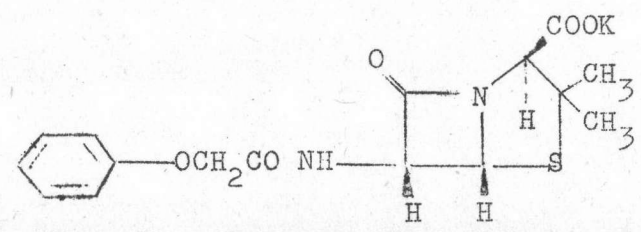
การบรรจุยาเตรียมชนิดนี้ ควรทำในห้องที่ควบคุมความชื้น และบรรจุภาชนะย่อย เช่น ก๊าซไนโตรเจน แทนที่อากาศภายในภาชนะบรรจุ จะช่วยให้ยาคงตัวอยู่ได้นานบน ฉลากยาของระบุว่า "เติมน้ำหรือน้ำกระสายยาก่อนใช้" โดยแจ้งปริมาณที่เติมน้ำ นอกจากนั้น ต้องกำหนดระยะเวลาที่ใช้หลังจากเติมน้ำกระสายยาแล้ว หรือแจ้งให้ผู้ใช้ เก็บยาไว้ในอุณหภูมิที่ยาคงตัวที่สุด

เพนนิซิลลิน วี โปแตสเซียม (Penicillin V Potassium)

เพนนิซิลลิน วี โปแตสเซียม หรือ เพน วี โปแตสเซียม เป็นยาปฏิชีวนะตัวหนึ่ง ที่นิยมทำเป็นยาเตรียมชนิดผง เช่น อยู่ในรูปแคปซูล, ยาเม็ด, หรืออยู่ในรูปผง สำหรับ เติมน้ำหรือน้ำกระสายยาก่อนใช้

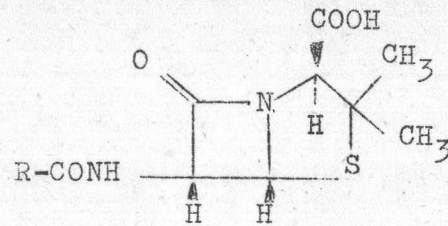
ลักษณะทางเคมี

มีสูตรโครงสร้างดังนี้  $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$



ชื่อทางเคมี Monopotassium (2S, 5R, 6R) 3, 3 - dimethyl -7-oxo-6-(2-phenoxyacetamido) -4-thia-1-azabicyclo (3.2.0) heptane - 2 - carboxylate. (1)

เพนนิซิลลิน เป็นอนุพันธ์ 6 - carboxamido ของกรด penicillanic  
 ดังนี้



ถ้า R เป็นอนุภาคของ phenoxymethyl ก็ จะ เรียกว่า เพนนิซิลลิน วี จากสูตร โครงสร้างจะ เห็นว่า เพนนิซิลลิน เป็นกรก ซึ่ง เกิด เป็นเกลือโปแตสเซียม, โซเดียม, อะลูมิเนียม หรือโลหะอื่นใดตรงตำแหน่ง carboxyl กลุ่มที่หนึ่ง ( - COOH )

### ลักษณะยา

เป็นผงรูปผลึกละเอียดสีขาว อาจไม่มีกลิ่นหรือมีกลิ่นเฉพาะตัวอ่อน ๆ มีรส ขมเล็กน้อย ในหนึ่งกรัมของ เพนนิซิลลิน วี โปแตสเซียมประกอบด้วย 2.6 mEq ของโปแตสเซียม (2), 1.11 กรัมของ เพนนิซิลลิน วี โปแตสเซียม จะเทียบเท่ากับ เพนนิซิลลิน วี 1 กรัม

### มาตรฐานของ เพนนิซิลลิน วี โปแตสเซียม

ในวัตถุที่ใช้จะต้องมีปริมาณเพนนิซิลลิน วี (  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$  ) อยู่ในช่วง 81.2 ถึง 94.7 เปอร์เซ็นต์ และมีความแรง ( potency ) 1,380 ถึง 1,610 เพนนิซิลลิน วี ยูนิตต่อหนึ่งมิลลิกรัม (1)

### ความไม่คงตัวของ เพนนิซิลลิน (3)

ในสารละลาย ที่มี pH น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 เพนนิซิลลินจะตกตะกอนเป็นกรกอิสระ (free acid) ถ้า pH ของสารละลายมากกว่าหรือเท่ากับ 8 จะเกิดการสลายตัวอย่างเร็ว นอกจากนั้น ยังอาจตกตะกอนโดยโลหะหนัก, glycerin, แอลกอฮอล์, oxidizing agent

### ปฏิกิริยาการสลายตัวของ เพนนิซิลลิน

(4) เพนนิซิลลินจะสลายเมื่ออยู่ในสารละลายที่เป็นน้ำ (aqueous) โดยการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis กับอนุมูล amides, esters, imines, lactams และ เกิดกับแรงยึดเหนี่ยวบางชนิดภายในโมเลกุล (labile bonds) ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นมีตัวเร่ง ดังนี้คือ enzymes (5,6), กรด, ค่าง, ions ของโลหะชนิด divalent (7) เช่นทองแดง เหล็ก แมงกานีส นิเกิล สังกะสี โคบอลต์ นอกจากนี้ยังมีตัวเร่ง เป็นแสงสว่าง ความร้อน ออกซิเจน ions หรือสารประกอบบางตัว สารประกอบที่เกิดขึ้นเนื่องจากปฏิกิริยา hydrolysis จะมีคุณสมบัติเป็นกรดหรือเป็นค่างที่แรงขึ้นกว่าสารเริ่มต้น (more polar) อาจมีสี หรืออาจมีพิษต่อร่างกายหรืออาจทำให้ร่างกายมีอาการแพ้ต่อยามากขึ้น (8, 9)

— แผนผังที่ 1,2 แสดงปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเมื่อ เพนนิซิลลินอยู่ในสารละลายที่เป็นค่าง และเป็นกรดตามลำดับ (5, 10)

แผนผังที่ 3 แสดงปฏิกิริยาระหว่างเพนนิซิลลินกับ amines และเพนนิซิลลินกับแอลกอฮอล์ (5, 10)

แผนผังที่ 4 แสดงปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นกับเพนนิซิลลิน โดย enzyme penicillinase (6, 11)

ปฏิกิริยาการสลายตัวของ เพนนิซิลลิน โดยทั่วไปมักเป็น apparent first order มีอัตราการสลายตัว  $(-\frac{dc}{dt})$  สัมพันธ์กับความเข้มข้นของ reactant ดังนี้

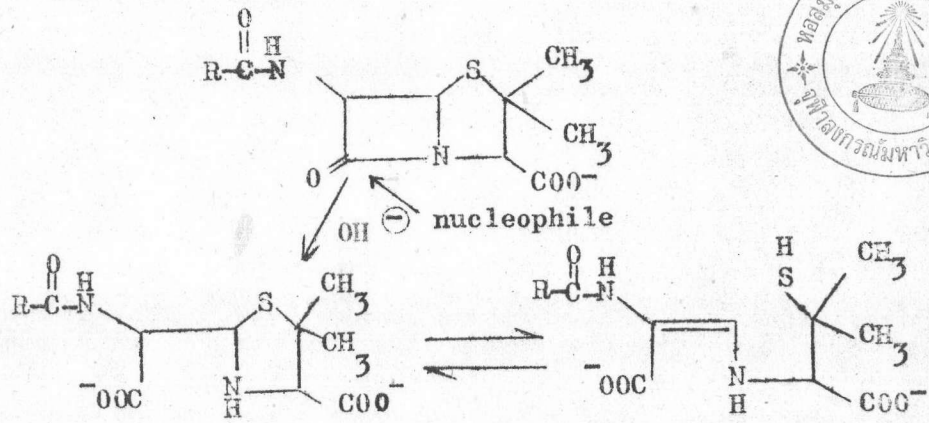
$$-\frac{dc}{dt} = k$$

$k$  = ค่าคงที่ เรียกว่าอัตราเร็วคงที่ของปฏิกิริยา (rate constant)

$c$  = ความเข้มข้นของ reactant

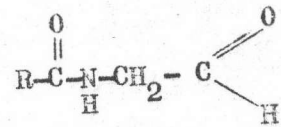
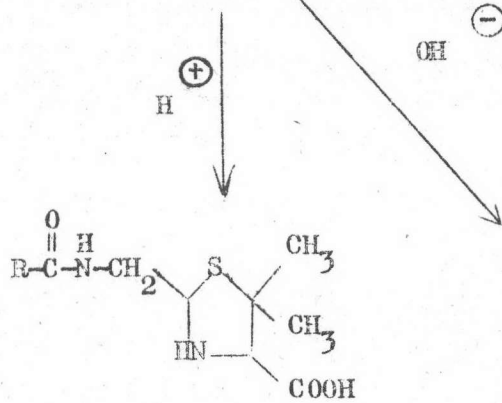
$t$  = เวลา

แผนผังที่ 1 ปฏิกิริยา เมื่อ เพนนิซิลลินอยู่ในสารละลายที่เป็นด่าง



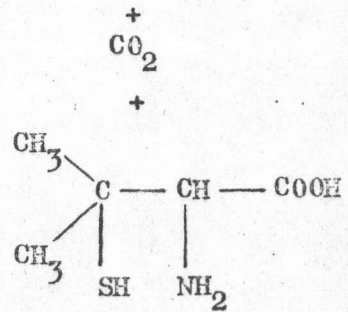
penicilloic acid

penamaldic acid



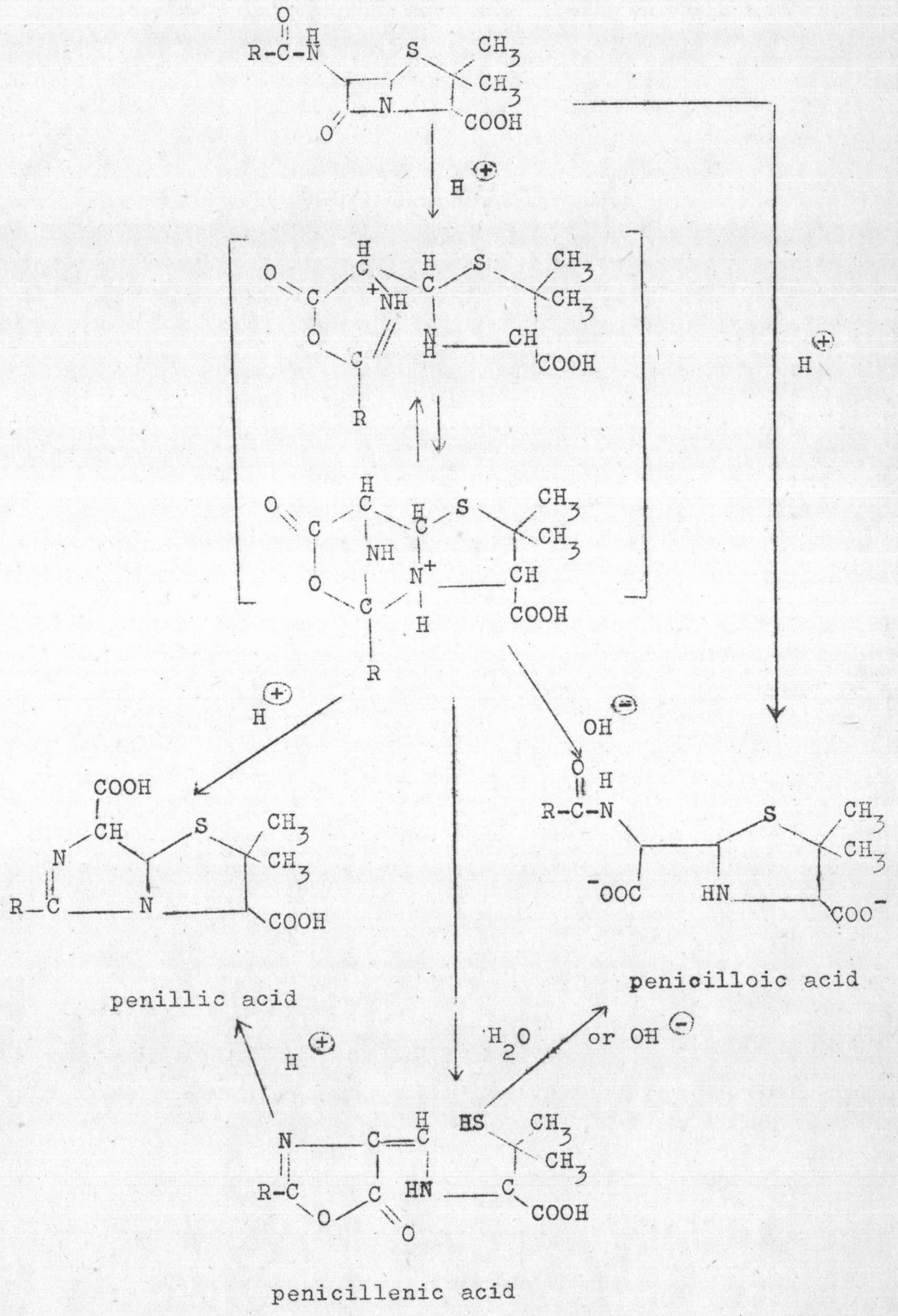
penilloic acid

penicilloaldehyde

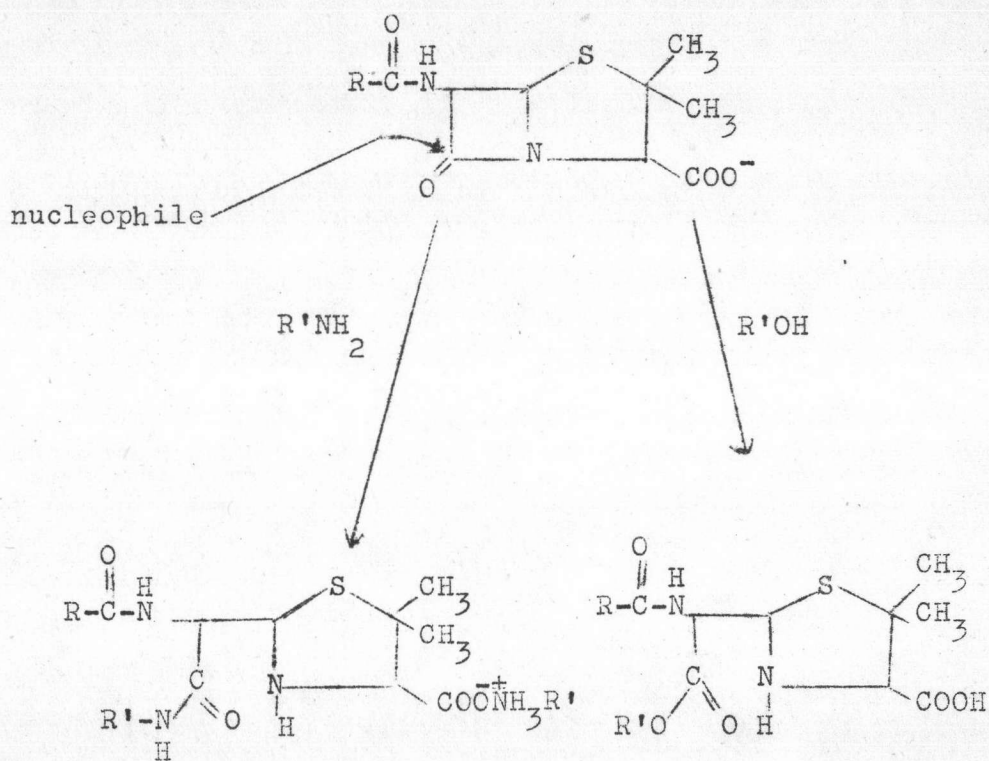


penicillamine

แผนผังที่ 2 ปฏิกิริยาเมื่อเพนิซิลลินอยู่ในสารละลายที่เป็นกรด

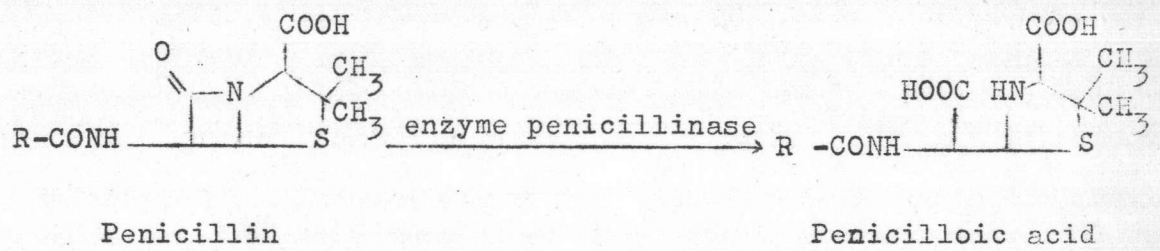


แผนผังที่ 3 ปฏิกิริยาระหว่างเพนนิซิลินกับ amines และเพนนิซิลินกับแอลกอฮอล์



แผนผังที่ 4

ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นกับเพนนิซิลลินโดย enzyme penicillinase





## อิทธิพลที่มีผลต่ออัตราการสลายตัวของ เพนนิซิลลิน

### ก. อุณหภูมิ ( Temperature )

ความเร็วของปฏิกิริยาเป็นจำนวนมากที่เพิ่มขึ้น 2 ถึง 3 เท่า เมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น  $10^{\circ}$  ซ (12) ขณะที่การลดอุณหภูมิ จะช่วยเพิ่มความคงตัวของยาได้ก็ แต่ยาเตรียมบางชนิดถ้าแช่แข็งจะทำให้เสียรูปได้ James M. Jaffe และผู้ร่วมงาน (13) ได้ศึกษาผลของอุณหภูมิโดยการนำเอายาเตรียม แอมพิซิลลิน และ เพนนิซิลลิน วี โปแคส เข้มที่อยู่ในรูปผงสำหรับเติมน้ำก่อนใช้ ของหลาย ๆ บริษัทมาทดลองหาความคงตัว เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน ได้แก่อุณหภูมิต่ำ ( $5 \pm 1^{\circ}$  ซ), อุณหภูมิห้อง ( $25 \pm 2^{\circ}$  ซ) อุณหภูมิสูง ( $35 \pm 2^{\circ}$  ซ) เขาพบว่าอุณหภูมามีส่วนสำคัญอย่างมากต่อความคงตัวของยา

Arrhenius ได้ให้สมการความสัมพันธ์ระหว่างค่า k กับอุณหภูมิดังนี้ (12)

$$k = Ae^{-Ea/RT}$$

$$\log k = \log A - \frac{Ea}{2.303} \cdot \frac{1}{RT}$$

k = อัตราเร็วคงที่ของปฏิกิริยา

A = ค่าคงที่ frequency factor

Ea = energy of activation ของปฏิกิริยา

R = gas constant, 1.987 calories ต่อ deg. mole

T = absolute temperature

### ข. ตัวทำละลาย ( Solvent )

เนื่องจากเพนนิซิลลิน สลายตัวได้ง่ายโดยการเกิด hydrolysis ในน้ำ จึงอาจแก้ปัญหาด้วยการใช้ตัวทำละลายอื่นมาแทนที่น้ำในตำรับยา เพื่อทำให้ยา คงตัวขึ้น หรือโดย การเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของตัวทำละลายในตำรับ เช่น ใช้ propylene glycol แทนที่น้ำบางส่วน เป็นต้น มีผู้ศึกษาผลการละลายตัวยา ในตัวทำละลายผสม เช่น Marcus และ Taraszka (14) ได้ศึกษาทางด้าน

kinetic ของ hydrogen ion ที่เร่งปฏิกิริยาการสลายตัวของ chloramphenicol ในสารละลายผสมของน้ำกับ propylene glycol เขาพบว่าการลด dielectric constant จะทำให้อัตราเร็วคงที่ของปฏิกิริยาเพิ่มขึ้น Jere E. Goyan (15) ได้สรุปว่า โดยทั่วไปการใช้ตัวทำละลายที่มีค่า dielectric constant ต่ำลง มักจะทำให้ อัตราการสลายตัวของยาเพิ่มขึ้น มากกว่าจะลดลง

ปัญหาอันเนื่องมาจากน้ำที่มีต่อความคงตัวของ เพนนิซิลลินยังอาจแก้ปัญหามาโดยการ เปลี่ยนแปลง pH ของสารละลาย หรือโดยการทำให้ยาจับกับสารอื่นเป็นอนุพันธ์ที่ไม่ละลายน้ำ หรือมีคุณสมบัติในการละลายต่ำลง เช่น penicillin G ปกติมี half - life 70 วัน แต่ถ้าเตรียมเป็นรูปเกลือ procaine penicillin G ที่ไม่ละลายในน้ำ จะมี half - life ในสารละลายที่เป็นน้ำ ประมาณ 220 วัน ที่ pH 6.5, 25° ซ. (7) ในปัจจุบันมีผู้พบว่าการละลายในสารละลายที่เป็น micelles ทำให้ esters คงตัวต่อปฏิกิริยา hydrolysis คีขึ้น (16, 17)

นอกจากนั้น ยังอาจเตรียมยาให้อยู่ในรูปที่ขึ้นน้อยที่สุด โดยทำเป็นยาเตรียมชนิดแห้ง บรรจุในแคปซูล หรือทำเป็นยาเม็ด หรือยาเตรียมชนิดผงสำหรับเติมน้ำกระสายยาก่อนใช้

### ค. ปฏิกิริยา catalysis

เป็นปฏิกิริยาที่มีตัวเร่ง (catalyst) ซึ่งเป็นสารที่มีผลต่อความเร็วของปฏิกิริยา โดยที่ตัวมันเองไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางเคมี ปฏิกิริยา hydrolysis ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่สุดที่ทำให้เพนนิซิลลินเสีย จะถูกเร่งโดย hydrogen ion และ hydroxyl ion เรียกปฏิกิริยานี้ว่า specific acid catalysis และ specific base catalysis ตามลำดับ ดังนั้น จึงควรควบคุม pH ของสารละลายของ เพนนิซิลลินให้อยู่ในช่วงที่เกิดการสลายตัวน้อยที่สุด โดยใช้ buffer ที่เหมาะสม อัตราเร็วคงที่ของ base catalysis มักจะมากกว่าอัตราเร็วคงที่ของ acid catalysis ถึง 200 - 1000 เท่า ทำให้ยาส่วนใหญ่ที่ถูก hydrolyze

ได้จะคงตัวที่ pH ประมาณ 5 - 6 มากกว่าที่ pH เป็นค่าเกินจากนี้ (18) ถ้าปฏิกิริยา catalysis เกิดขึ้น เนื่องจากส่วนประกอบของ buffer ซึ่งอาจเป็นกรดหรือด่าง เรียกปฏิกิริยานี้ว่า general acid catalysis หรือ general base catalysis ตามลำดับ การหา pH ที่มีความคงตัวที่สุด อาศัย pH - rate profile ซึ่งเป็นการเขียนกราฟระหว่าง  $\log k$  กับ pH ของสารละลาย เช่น ทำให้ทราบว่า benzylpenicillin มีความคงตัวที่สุดที่ pH 6.75 (19) ถ้าเขียนกราฟระหว่าง  $\log k$  กับ pH ได้เป็นเส้นตรง มีความชัน (slope) - 1 หรือ + 1 จะเป็นปฏิกิริยา specific acid catalysis หรือ specific base catalysis ที่มีตัวเร่งเป็นกรด หรือด่าง ตามลำดับ (20) แต่ถ้าถูกเร่งโดยส่วนประกอบของ buffer จะได้เส้นกราฟเบี่ยงเบนไปจากนี้

E.R. Garrett (21) ได้ศึกษาการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis ของ streptozotocin พบว่าความเร็วของปฏิกิริยาใน phosphate buffer จะมีความมากกว่าความเร็วปกติของปฏิกิริยา specific acid - base catalysis ที่คาดไว้ ทั้งนี้เนื่องจากฤทธิ์ของ phosphate anions

สำหรับปฏิกิริยา hydrolysis ของเพนนิซิลลิน ยังมี ions ชนิด divalent ของโลหะหนักเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาอีก ซึ่งอาจใช้สารพวก chelating agent จับ ions ของโลหะเหล่านี้ ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน (complexes) ทำให้ ions ไม่สามารถไปเร่งปฏิกิริยาได้อีก เช่น ใช้ disodium edetate หรือ ethylenediaminetetraacetate, disodium salt ในความเข้มข้น 0.01 ถึง 0.1 เปอร์เซ็นต์ (22)

ง. อื่น ๆ

เช่นอิทธิพลของแสงสว่างและออกซิเจน เป็นต้น ซึ่งเราป้องกันได้โดยบรรจุในภาชนะสีชา หรือเก็บในที่พ้นแสง หรือบรรจุภาชนะเฉื่อยแทนอากาศปกติในภาชนะ

ขนาดรักษาของ เพนนิซิลลิน วี โปแตสเซียม

125 ถึง 500 มก. ทุก 6 ถึง 8 ชั่วโมง นอกจากใช้ป้องกันโรคไข  
rheumatic ก็เว้นทุก 12 ชั่วโมง

เด็กอายุต่ำกว่า 12 ขวบ ใช้วันละ 15 ถึง 60 มก. ค่อน้ำหนักตัว 1 กก.  
โดยแบ่งให้ 3 ถึง 6 ครั้ง

### วัตถุประสงค์ในการวิจัย

เพื่อศึกษาองค์ประกอบต่าง ๆ เช่นความเข้มข้น, chelating agent, pH อุณหภูมิและตัวทำละลายที่มีผลต่อการสลายตัวของเพนนิซิลลิน วี โปแตสเซียมในตำรับ ยาผงชนิดน้ำเชื่อม หลังจากเติมน้ำเป็นระยะเวลา 14 วัน เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับปรุงตำรับยาให้มีความคงตัวดี

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ได้ตำรับยาผงชนิดน้ำเชื่อม ซึ่งมีเพนนิซิลลิน วี โปแตสเซียมเป็นตัวยาสำคัญที่มีความคงตัวดีหลังจากการเติมน้ำ เพื่อเป็นแนวทางปฏิบัติแก่ผู้สนใจดังนี้คือ

ก. ปรับปรุงตำรับยาเพนนิซิลลิน วี โปแตสเซียมให้ดีขึ้น โดยพิจารณาองค์ประกอบอื่น ซึ่งอาจช่วยลดการสลายตัวของยานี้

ข. ปรับปรุงตำรับยาปฏิชีวนะอื่น ซึ่งสลายตัวได้ง่าย เมื่ออยู่ในตัวทำละลายเช่นเดียวกับเพนนิซิลลิน วี โปแตสเซียม

ค. ตระหนักถึงความสำคัญของความคงตัวของยา ซึ่งมีผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพในทางการรักษา โดยเขียนฉลากแนะนำวิธีการเก็บยาในรูปสารละลายบนภาชนะบรรจุ หรือแนบเอกสารประกอบการเก็บและการใช้ยาที่ถูกต้องแก่ผู้ใช้