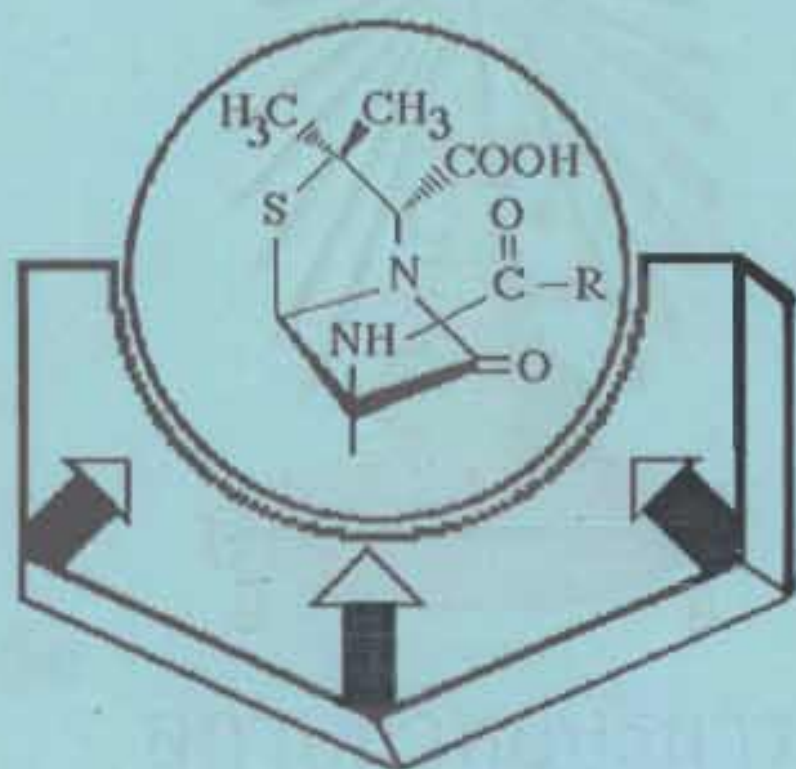


รายงานผลการวิจัย

# การควบคุมคุณภาพของเพนิซิลลินชนิดต่างๆเร็ว



สุวรรณา เตลีพงษ์สาร

เภสัชกรชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

พ.ศ. 2533

๑๕  
A 15  
๐๐๗๔๗๐

รายงานผลการวิจัย

เรื่อง



การควบคุมคุณภาพ

ของเพนิซิลลิน อย่างรวดเร็ว

RAPID CONTROL OF  
PENICILLINS

โดย

สุวรรณา เหลืองชลธาร

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
พุทธศักราช 2533

I 15781197



รายงานการวิจัย: การควบคุมคุณภาพของเพนิซิลลินอย่างรวดเร็ว  
ผู้วิจัย: สุวรรณ หลีอึ้งชลธาร  
ที่อยู่: ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีที่วิจัย: พุทธศักราช 2533

### บทคัดย่อ

ได้ศึกษาชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน ซึ่งประกอบด้วยเครื่องแก้วสำหรับการไทเทรต และสารเคมี ที่เตรียมเป็นสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซิลเฟต 0.0100 นอร์มอล, สารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0, และสารละลายเข้มข้นของ ไอโอดีน, กรดไฮโดรคลอริก และ โซเดียมไฮดรอกไซด์. วิธีวิเคราะห์ได้ดัดแปลงจากวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII

การคำนวณหาปริมาณเพนิซิลลิน ใช้ค่าไตเตอร์ที่ได้จากการทดลองเพนิซิลลินมาตรฐานที่ทำปฏิกิริยาพอดีกับโซเดียมไฮโอซิลเฟต 0.0100 นอร์มอล 1.00 มล. ดังนี้:-  
แอมพิซิลลิน ไตรไฮเดรต 0.37285 มก., อะม็อกซิซิลลิน ไตรไฮเดรต 0.38398 มก., เพนิซิลลินวี โปแทสเซียม 0.37881 มก., คล็อกซาซิลลิน โซเดียม 0.47565 มก., ไดคล็อกซาซิลลิน โซเดียม 0.52240 มก., เพนิซิลลินจี โซเดียม 0.40018 มก., แอมพิซิลลิน โซเดียม 0.47395 มก. และ เพนิซิลลินจี โปแทสเซียม 0.38289 มก.

ได้ทดลองวิเคราะห์หาปริมาณยาต่างๆในกลุ่มเพนิซิลลิน ในยาสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาด และในยาสำเร็จรูปที่ได้ทำให้สลายตัวไปแล้วบางส่วน โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน เปรียบเทียบกับวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII ในห้องปฏิบัติการ ปรากฏว่าได้ผลการวิเคราะห์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยระดับความเชื่อมั่น 95% ( $P < 0.05$ ) อย่างไรก็ตาม, ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลินมีข้อดีที่ใช้งานได้สะดวกกว่า

ดังนั้นชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลินนี้ จึงควรนำไปใช้วิเคราะห์และควบคุมคุณภาพยาในกลุ่มเพนิซิลลิน ที่มีอยู่ในสถานพยาบาลต่างๆ.

PROJECT: RAPID CONTROL OF PENICILLINS  
RESEARCHER: SUWANNA LAUNGCHONLATAN  
ADDRESS: Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of  
Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.  
YEAR: 1990

---

### ABSTRACT

The Penicillin Analytical Kit, consisting of titration glasswares, reconstituted 0.0100 N sodium thiosulfate standard powder, reconstituted powder for 1% pH 6.0 phosphate buffer, concentrated iodine solution, hydrochloric acid and sodium hydroxide. Basically the analytical procedure is modified from Iodometry USP XXII method.

Calculation of quantity of penicillin derivatives present was modified by using the titer of the standard penicillins which was equivalent to 1 ml. sodium thiosulfate 0.0100 N. The titers for penicillins are Ampicillin Trihydrate 0.37285 mg., Amoxicillin Trihydrate 0.38398 mg., Penicillin V Potassium 0.37881 mg., Cloxacillin Sodium 0.47565 mg., Dicloxacillin Sodium 0.52240 mg., Penicillin G Sodium 0.40018 mg. Ampicillin Sodium 0.47395 mg. and Penicillin G Potassium 0.38289 mg.

Comparison of quantitative determination of penicillin remaining in the finished products and in the finished products which were partially degraded, were studied by using the Penicillin Analytical Kit and Iodometry USP XXII. The results were no significant difference ( $P < 0.05$ ). However, the Penicillin Analytical Kit was more advantage of conveniences.

Conclusively, the Penicillin Analytical Kit can be recommended to employ for analysis and quality control of penicillins in various health cares.



## กิติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ สุทธาทิพย์ จันทรสกุล หัวหน้าภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำชี้แนะ และให้ความสะดวกในการใช้เครื่องมือ และสถานที่ของภาควิชาฯ ในการทำวิจัยทั้งหมด.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1.3.1	โครงสร้างของเพนิซิลลินชนิดต่างๆ .....	12
1.3.8	เกณฑ์มาตรฐานของยาในกลุ่มเพนิซิลลินแต่ละชนิด ตามที่กำหนดใน USP XXII.....	22
2.2	ตัวทำละลาย และความเข้มข้นสุดท้าย ในการวิเคราะห์ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน.....	29
3.1.1	สีที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาของ เพนิซิลลินกับ Potassium Cupri-Tartrate Sodium Modified .....	40
3.1.2	สีที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาของ เพนิซิลลินกับ Ammonium Vanadate..	41
3.1.3	สีที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาของเพนิซิลลินกับ Hydroxylamine Hydrochloride และ Ferric Ammonium Sulfate.....	42
3.3.1	ค่าไตเตอร์ของเพนิซิลลินมาตรฐานต่างๆ ที่ทำปฏิกิริยากับสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล 1.00 มล....	49
3.3.2.1	ความเข้มข้นของ โซเดียมไฮโอซัลเฟตที่เตรียมจาก $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 2.482 กรัม .....	52
3.3.2.2	ความเข้มข้นที่ได้จาก สารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต.....	53
3.3.3	ความคงตัวของ สารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต เมื่อเก็บไว้นาน 3 เดือน.....	54
3.3.4.1	พีเอชของฟอสเฟตบัฟเฟอร์.....	55
3.3.4.2	พีเอชของฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% ที่ต้องการให้ได้พีเอช 6.0 .....	56
3.3.5	ความคงตัวของ สารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0 เมื่อเก็บไว้นาน 3 เดือน .....	57
3.4.1	Content Uniformity ของแอมพิซิลลินแคปซูล 250 มก.....	58
3.4.2	Content Uniformity ของแอมพิซิลลินแคปซูล 500 มก.....	59
3.4.3	Content Uniformity ของอะม็อกซิซิลลินแคปซูล 250 มก....	60
3.4.4	Content Uniformity ของอะม็อกซิซิลลินแคปซูล 500 มก...	61
3.4.5	Content Uniformity ของยาเม็ดเพนิซิลลินวี 125 มก.....	62
3.4.6	Content Uniformity ของยาเม็ดเพนิซิลลินวี 250 มก.....	63
3.4.7	Content Uniformity ของคล็อกซาซิลลินแคปซูล 250 มก....	64

## สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
3.4.8	Content Uniformity ของคล็อกซาซิลลินแคปซูล 500 มก....	65
3.4.9	Content Uniformity ของโดคล็อกซาซิลลินแคปซูล 250 มก..	66
3.6	เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ เบนซิลลิน โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เบนซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ.....	69
3.7	เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ เบนซิลลินในยาที่สลายตัว โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เบนซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ..	78



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
3.4	เปรียบเทียบ Content Uniformity ของยาเม็ดเพนิซิลลิน ที่วิเคราะห์โดยวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII กับวิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรี	67
3.6	เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์เพนิซิลลิน โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ.....	76
3.7	เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์เพนิซิลลินในยาที่สลายตัวโดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ.....	84



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



# บทที่ 1

## บทนำ



ยาเป็นปัจจัยหนึ่งในสี่ที่จำเป็นต่อการมีชีวิต รองลงมาจากอาหาร, เครื่องนุ่งห่ม และที่อยู่อาศัย. ในขณะที่เมื่อร่างกายเกิดป่วยไข้ ไม่ว่าจะเกิดจากสภาวะความผิดปกติของสมดุลทางสรีรวิทยาในร่างกายเอง หรือเกิดจากอิทธิพลจากปัจจัยภายนอก เช่นจากการติดเชื้อก็ตาม. มนุษย์ได้รู้จักนำยาต่างๆมาใช้เพื่อการบำบัดรักษา นับตั้งแต่การนำสารจากธรรมชาติ; สมุนไพรจากพืช, สัตว์และแร่ธาตุ และยังได้ดัดแปลงปรุงเป็นยาตำรับต่างๆขึ้น จนกระทั่งได้รู้ถึงการสกัดให้เป็นสารบริสุทธิ์ที่มีฤทธิ์แรง ที่ให้ผลการรักษาได้เฉียบพลันและแน่นอน. แต่อย่างไรก็ตามมักเป็นที่ปรากฏอยู่เนืองๆว่า ในขณะการใช้ยาที่มีคุณอันสูงนั้นก็มักพบว่ามีโทษและอันตรายมากมายที่เกิดจากการใช้ยานั้นๆ. ดังนั้นการใช้ยาเหล่านี้จึงต้องอยู่ภายใต้การดูแลและควบคุมของบุคคลากรทางการแพทย์ ที่มีความรู้เรื่องยาเป็นอย่างดี และก็ต้องใช้ด้วยความถูกต้องอย่างระมัดระวัง.

### 1.1 การควบคุมคุณภาพและความปลอดภัยของเภสัชภัณฑ์ ระหว่างกระบวนการกระจายยา

การรักษาโรคภัยไข้เจ็บจะสำเร็จประ โยชน์ได้ ก็ต่อเมื่อยาที่ใช้จำเป็นต้องมีคุณภาพดี แต่ถ้ายานั้นๆเสื่อมคุณภาพไปแล้ว นอกจากจะทำให้ไม่ได้รับผลในการรักษาแล้ว สารที่สลายตัวของยายังอาจก่อให้เกิดอันตรายหรือเป็นพิษต่อร่างกายอีกด้วย. ดังนั้นยาสำเร็จรูปที่ถูกผลิตขึ้นจาก โรงงานผลิตยาต่างๆ และถูกลำเลียงขนส่ง ไปยังสถานพยาบาลต่างๆ จนกว่าจะถึงมือคนใช้นั้น ควรจะมีการประกันว่ายังมีคุณภาพและประสิทธิภาพดีอยู่.

เมื่อมาพิจารณาถึงระบบการกระจายยาที่เป็นจริงในประเทศไทย จะเห็นว่า โรงงานผลิตยาส่วนใหญ่เกือบทั้งหมดอยู่ในกรุงเทพฯ ส่วนสถานพยาบาลต่างๆซึ่งมีอยู่ทั่วประเทศนั้น บางแห่งอยู่ในที่ห่างไกล และทางคมนาคมทุรกันดารมาก จนทำให้เกิดปัญหาขาดมืออยู่บ่อยๆ. ดังนั้นในบางแห่งจึงได้มีการสำรองยาในคลังให้มากขึ้น ซึ่งก็ทำให้เกิดปัญหาอย่างอื่นตามมา เช่นบางครั้งอาจทำให้มียาบางชนิดตกค้างในคลังยามากไป หรืออาจมียาถูกหลงค้างอยู่ เพราะระบบการจัดยาเข้าออก ยังควบคุมไม่รัดกุมพอ. นอกจากนี้ยังมักพบว่า วิธีการเก็บยาในสถานพยาบาลต่างๆ บางแห่งยังจัดเก็บในสถานที่ไม่เหมาะสม

สม เช่น อุณหภูมิสูงเกินไป, ความชื้นสูงเกินไป หรือถูกแดดส่อง เป็นต้น สิ่งต่างๆ เหล่านี้ ล้วนเป็นสาเหตุที่ทำให้ยาเสื่อมคุณภาพได้ง่าย.

เมื่อมีความสงสัยว่ายาชนิดใดได้เสื่อมคุณภาพไปแล้วหรือไม่นั้น สถานพยาบาล ต่างๆ มักจะส่งยานั้นๆ ไปตรวจวิเคราะห์ยังหน่วยควบคุมคุณภาพของรัฐ เช่น กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เป็นต้น. แต่เนื่องจากประเทศไทยมีงบประมาณอันจำกัดจนไม่สามารถกระจายหน่วยควบคุมคุณภาพ และเครื่องมืออุปกรณ์อันทันสมัย ตลอดจนบุคคลากรผู้มีความรู้ความ ชำนาญ ออกสู่ส่วนภูมิภาคได้อย่างเพียงพอและทั่วถึงทันกับความต้องการ จึงทำให้ผลิตภัณฑ์ ยาที่กระจายอยู่ในท้องถิ่นทั่วไป ไม่มีหลักประกันคุณภาพและความปลอดภัยของยา ซึ่งอาจ จะเกิดจากการเปลี่ยนแปลง ปะปน ปนเปื้อน หรือเสื่อมเสียคุณภาพได้ (1). ดังนั้นองค์ การอนามัยโลก จึงได้ดำเนินการโครงการด้านยา เพื่อการควบคุมคุณภาพและความปลอดภัยของเภสัชภัณฑ์ระหว่างกระบวนการกระจายยา โดยให้มีการตรวจสอบยาอย่างง่ายๆ ขึ้น ในท้องถิ่น. ซึ่งงานค้นคว้าและวิจัย กองวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ได้จัดเป็นคู่มือการตรวจวิเคราะห์ยาเบื้องต้น (Basic Tests for Pharmaceutical Dosage Forms) เล่ม 1 (1). ซึ่งเป็นวิธีการพิสูจน์เอกลักษณ์ของ ตัวยาในยาสำเร็จรูป และยังไม่สามารถหาปริมาณของตัวยาที่มีอยู่ได้ จึงยังไม่สามารถที่จะ รู้ได้ว่ายาที่ใช้ในนั้นๆ ยังมีมาตรฐานดีอยู่หรือไม่เพียงใด. ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้จึงได้ศึกษา วิธีควบคุมคุณภาพของยาอย่างง่ายๆ อย่างน้อยต้องสามารถบอกปริมาณอย่างคร่าวๆ ของตัว ยาสำคัญในการออกฤทธิ์ได้.

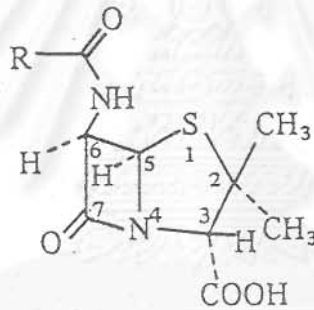
## 1.2 การเลือกวิจัยยาในกลุ่มเพนิซิลลิน

การที่เลือกวิจัยยาในกลุ่มเพนิซิลลิน เนื่องจากยาในกลุ่มนี้เป็นยาจำเป็นที่ สำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อ ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายกว้างขวางทั่วทุกสถานพยาบาล. แต่ ยานี้เป็นยาที่เสื่อมสลายตัวได้ง่าย จนบ่อยครั้งที่บุคคลากรทางการแพทย์เองมีความสงสัย ว่ายาที่กำลังใช้อยู่นั้นยังมีคุณภาพดีอยู่หรือไม่เพียงใด. ดังนั้นจึงน่าที่จะศึกษาการควบคุมคุณภาพของยาน้อย่างง่ายๆ ที่สามารถนำมาใช้ตรวจสอบได้เองในสถานพยาบาล. ซึ่งหากว่า การวิจัยนี้ประสบผลสำเร็จ ก็สามารถจะนำไปใช้ตรวจวิเคราะห์ยาที่น่าสงสัย เพื่อช่วยใน การตัดสินใจว่ายังควรจะใช้ยานั้นๆ ต่อไปหรือไม่ ซึ่งก็จะเป็นวิธีการประกันคุณภาพมาตรฐาน ของยาในกลุ่มเพนิซิลลิน. และอาจเป็นแนวทางการประกันคุณภาพยาในกลุ่มอื่นๆ อีกต่อไป.

### 1.3 ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน (Penicillins)

เพนิซิลลินเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อที่นิยมกันมาก เพราะเป็นยาที่มีขอบเขตการต้านเชื้อจุลชีพอย่างกว้างขวาง และมีความปลอดภัยในการใช้สูงกว่ายาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นๆ โดยเฉพาะสำหรับคนไข้ที่ไม่แพ้ยาเพนิซิลลิน. ยาในกลุ่มเพนิซิลลินไม่เป็นพิษต่อตับ ไต ประสาทหู หรือระบบเลือด ดังเช่นยาปฏิชีวนะในกลุ่มอื่นๆ เช่น อีริโทรมัยซิน เตตราไซคลิน สเตรปโตมัยซิน หรือ คลอแรมเฟนิคอล เป็นต้น. ดังนั้นยาในกลุ่มเพนิซิลลินจึงนิยมใช้กันมากในเด็ก หญิงมีครรภ์ คนชรา และคนที่เป็นโรคตับ ไต ตลอดจนคนทั่วไป.

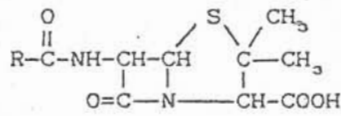
#### 1.3.1 โครงสร้างของเพนิซิลลิน



เพนิซิลลิน เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มของ เบต้า-แลคแทม โดยมีโครงสร้างหลักเป็น เบต้า-แลคแทม-ไธอะโซลิดีน (B-lactam-thiazolidine) ที่มีอะซิมเมตริก เช่น เตอร์ 3 แห่ง. จึงมีไอโซเมอร์ได้หลายชนิด แต่เฉพาะสารที่มีสเตอริโอไอโซเมอร์ ดังที่แสดงในรูปนี้เท่านั้น จึงจะมีคุณสมบัติต้านเชื้อจุลชีพได้.

สำหรับยาปฏิชีวนะในกลุ่มของ เบต้า-แลคแทม เฉพาะโครงสร้างส่วนที่ต่อเนื่องของ  $-C-CO-NH-C-CO-N-C-COO-$  เท่านั้นจึงจะมีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้มาก (2) และความแรงในการต้านเชื้อ พบว่ายังขึ้นกับค่าของหมู่ R ในโครงสร้าง ซึ่งทำให้มีเพนิซิลลินได้หลายชนิด ดังแสดงในตารางที่ 1.3.1

ตารางที่ 1.3.1 โครงสร้างและคุณสมบัติของเพนิซิลลินชนิดต่างๆ



สายข้างเคียง (R)	ชนิดเพนิซิลลิน	คุณสมบัติที่สำคัญ		
		ทนต่อเพนิซิลลิเนส	เมื่อกินจะถูกดูดซึม	เชื้อจุลินทรีย์ที่ถูกต้องทำลาย
$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{NH}_2)-$	แอมพิซิลลิน (R <sub>1</sub> =H)	ไม่ทน	ดี (64%)	<i>H. influenzae</i> <i>Pr. mirabilis</i>
	อะม็อกซิซิลลิน (R <sub>1</sub> =OH)	ไม่ทน	ดี (75%)	<i>E. coli</i> <i>Neisseria</i>
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	เพนิซิลลินจี	ไม่ทน	ไม่ดี (20%)	<i>Streptococcus</i>
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{OCH}_2-$	เพนิซิลลินวี	ไม่ทน	ดี (60%)	<i>Neisseria</i>
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{OCH}(\text{CH}_3)-$	เฟเนธิซิลลิน	ไม่ทน	ดี	<i>Anaerobes</i> <i>Spirochetes</i>
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{COO}^-)-$	คาร์เบนซิลลิน	ไม่ทน	ไม่ดี	<i>H. influenzae</i> <i>Pr. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>Neisseria</i> <i>Pseudomonas</i>
$\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2-$	เมธิซิลลิน	ทน	ไม่ดี	<i>S. aureus</i>
$\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)-$	แนฟซิลลิน	ทน	ไม่ทน	<i>S. aureus</i>
	อ็อกซาซิลลินทน	30%		<i>S. aureus</i> (R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =H)
	คล็อกซาซิลลิน	ทน	50%	<i>S. aureus</i> (R <sub>1</sub> =Cl, R <sub>2</sub> =H)
	ไดคล็อกซาซิลลิน	ทน	50%	<i>S. aureus</i> (R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =Cl)
	ฟลูคล็อกซาซิลลิน	ทน	50%	<i>S. aureus</i> (R <sub>1</sub> =Cl, R <sub>2</sub> =F)
$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}-\text{CH}(\text{COO}^-)-$	ทิคาร์ซิลลิน	ไม่ทน	ไม่ดี	<i>Proteus</i> <i>Enterobacter</i>

### 1.3.2 ชนิดของเพนิซิลลิน

เพนิซิลลิน แบ่งตามขอบเขตการต้านเชื้อจุลชีพ แบ่งได้เป็น 3 ประเภท คือ:-

1. เพนิซิลลินที่มีฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพกว้างขวาง แต่ไม่ทนต่อเอ็นไซม์ เบต้า-แลคแทมเมส ได้แก่ แอมพิซิลลิน คาร์เบนซิลลิน เฮทาซิลลิน อะม็อกซิซิลลิน ไพแวมพิซิลลิน เป็นต้น.

2. เพนิซิลลินที่มีฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพแคบ แต่ก็ทนต่อเอ็นไซม์ เบต้า-แลคแทมเมส เช่น คล็อกซาซิลลิน อ็อกซาซิลลิน ไดคล็อกซาซิลลิน แนฟซิลลิน ฟลูคล็อกซาซิลลิน เป็นต้น.

3. เพนิซิลลินที่มีฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพปานกลาง และทนต่อการไฮโดรไลส์ ด้วยกรด เช่น เพนิซิลลินวี เพนิทิลลิน เป็นต้น.

### 1.3.3 คุณสมบัติของเพนิซิลลิน

เพนิซิลลินเป็นผงผลึกสีขาว ถึงขาวนวล มีกลิ่นเฉพาะตัว สารละลายหมุนระนาบแสงโพลาไรส์ไปทางขวา. เนื่องจากเพนิซิลลินมีหมู่คาร์บอกซิลอยู่ในโครงสร้างด้วย จึงทำให้มีตัวยามักมีฤทธิ์เป็นกรด โดยมีค่า pKa ประมาณ 2.65 อย่างไรก็ดี สำหรับยาเพนิซิลลินบางชนิดที่มีสายข้างเคียงเป็นเบส เช่น แอมพิซิลลิน มักมีค่า pKa เป็น 7.4 เพนิซิลลินหลายชนิดอยู่ในรูปของเกลือ โซเดียม, โพแทสเซียม ซึ่งช่วยให้ละลายน้ำได้ดี. ส่วนเพนิซิลลินเบสมักละลายน้ำได้น้อย ทั้งเพนิซิลลินและเกลือของเพนิซิลลินมีแนวโน้มในการเกิดน้ำผลึกได้มาก เช่น แอมพิซิลลิน ไตรไฮเดรต เป็นต้น.

### 1.3.4 ประโยชน์ทางยาของเพนิซิลลิน

เพนิซิลลินเป็นยาปฏิชีวนะ ที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียชนิดแกรมบวก โดยออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อที่ผนังเซลล์วอลล์ มากกว่าที่จะยับยั้งการเจริญเติบโต. เพนิซิลลินได้รับการคัดเลือกให้ใช้เป็นยารักษาและป้องกันการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อต่างๆ เช่น Gonococci, B-Hemolytic streptococci, Treponema pallidum, Bacillus anthracis, Clostridium, Corynebacterium diphtheriae เป็นต้น.

เพนิซิลลินบางชนิดมีฤทธิ์ต้านเชื้อชนิดแกรมลบได้ เช่น Hemophilus



influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis และเชื้อบางชนิดของ Salmonella, Shigella และ Pseudomonas เป็นต้น.

เพนิซิลลินไม่ควรนำมาใช้เป็นยาทาเฉพาะที่ สำหรับแผลภายนอก เพราะยานี้ มักจะทำให้คนไข้เกิดการแพ้ยาเพนิซิลลินได้ (hypersensitization).

### 1.3.5 ข้อเสียของการใช้เพนิซิลลิน

เพนิซิลลินมีแนวโน้มที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาได้ ซึ่งเกิดได้ 2 แบบ คือ:-

1. เกิด Anaphylactic shock ทันที.
2. เกิด Serum sickness ต่อไป.

เชื่อกันว่าการแพ้ยาเพนิซิลลินนั้น เกิดขึ้นจากการที่คนไข้ได้รับสารสลายตัวของเพนิซิลลิน จึงทำให้เกิด antigenic complex ในร่างกาย. แต่ถ้าเป็นยาเพนิซิลลินที่ดีแล้ว มักไม่ทำให้เกิดการแพ้ยา (2). อาการแพ้ยาที่ไม่รุนแรง มักจะแสดงออกให้เห็น ทางผิวหนังเป็นผื่นแดง แต่ถ้าอาการรุนแรง อาจทำให้แน่นหน้าอก หายใจไม่ออก จนถึงกับช็อคหมดสติและตายได้.

เมื่อคนไข้คนใดเกิดแพ้ยาเพนิซิลลินเสียแล้ว ชีวิตของเขาย่อมมีความเสี่ยงอันตรายมากกว่าคนที่ไม่แพ้ยาเพนิซิลลิน เพราะเหตุที่เขาหมดโอกาสในการใช้ยาในกลุ่มเพนิซิลลินเพื่อการรักษาโรคติดเชื้อได้อีก. และยาในกลุ่มดังกล่าวเป็นกลุ่มที่มียาหลายชนิดและกำลังมีวิวัฒนาการที่จะทำให้มียาที่ดีขึ้นๆ ต่อไปอีกมาก ดังนั้นทุกคนควรได้รับการประกันและได้รับการคุ้มครองว่ายาที่ใช้แล้วยังดีอยู่ ยังไม่เสื่อมสลายตัวไปก่อน ทั้งนี้เพื่อความอยู่รอดปลอดภัยของตัวเองและสังคม.

### 1.3.6 ความคงตัวของยาในกลุ่มเพนิซิลลิน

ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน ซึ่งมีโครงสร้างเป็นทั้งวงแหวน เบต้า-แลคแทม และ หมู่เอไมด์ ในโมเลกุล จึงถูกไฮโดรไลซิสได้ง่าย. และพบว่าวงแหวนเบต้า-แลคแทมนั้นถูกไฮโดรไลซิสได้ง่ายกว่าหมู่เอไมด์ (3). สารที่มักเร่งการสลายตัวของยา ได้แก่ กรด ต่าง อนุมูลฟิเพอร์ต่างๆ และอนุมูลโลหะต่างๆ เป็นต้น. เพนิซิลลินเมื่ออยู่ในสารละลายในน้ำ

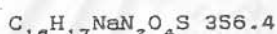
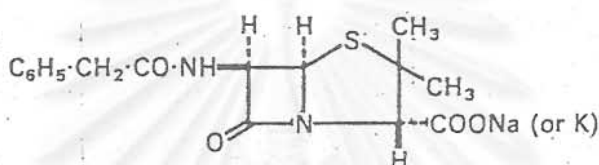
จะสลายตัวง่ายมาก ที่พีเอช 5 หรือ น้อยกว่า และที่พีเอช 8 หรือมากกว่า แม้ว่าจะวางไว้ในที่เย็นจัดก็ตาม (4).

ดังนั้นวิธีการป้องกันไม่ให้ยาสลายตัวไปอย่างรวดเร็ว คือการจำกัดความชื้นในสูตรตำรับ และป้องกันด้วยยาอย่าให้ถูกความร้อนสูงเกินไป.

### 1.3.7 รายละเอียดของเพนิซิลลินแต่ละชนิดเพนิซิลลิน



#### เพนิซิลลินจี (PENICILLIN G)



อนุพันธ์ที่ใช้เป็นยา: เพนิซิลลินจีโพแทสเซียม, เพนิซิลลินจีโซเดียม, เบนซาธินเพนิซิลลินจี, โพรเคนเพนิซิลลินจี.

คุณสมบัติ: ในลักษณะของกรดอิสระ มีค่า  $pK_a=2.76$  ละลายน้ำได้น้อย ละลายได้ในแอลกอฮอล์. ในลักษณะของเกลือโพแทสเซียม ละลายน้ำได้ดีมาก ละลายได้ปานกลางในแอลกอฮอล์. มีจุดหลอมเหลว  $214-217^\circ C$ . ส่วนเกลือโพรเคน 1 กรัม ละลายในน้ำ 250 มล., ละลายในแอลกอฮอล์ 120 มล. และเกลือเบนซาธิน 1 กรัม ละลายในน้ำ 5000 มล. และละลายในแอลกอฮอล์ 1000 มล.

ความคงตัว: เพนิซิลลินจีสลายตัวโดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ที่วงแหวนเบต้าแลคแทม ซึ่งปฏิกิริยาการสลายตัวเป็นทั้ง specific acid และ specific base catalysis. พีเอชที่ยามีความคงตัวดีที่สุด คือ 6.75 ปฏิกิริยาการสลายตัวที่อุณหภูมิและพีเอชคงที่ เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง นอกจากนี้ยังพบว่าไอออนต่างๆ เช่น ไดไฮโดรเจนซัลเฟต โมโนไฮโดรเจนฟอสเฟต โบเรต และอนุมูลโลหะต่างๆ เช่น  $Cu^{2+}$  เร่งการสลายตัวของเพนิซิลลิน.

เกลือ โพรเคน และเบนซาธิน เพนิซิลลินจี ซึ่งไม่ละลายน้ำ จึงได้เตรียมเป็นยาแขวนตะกอน ซึ่งจะช่วยให้เพนิซิลลินจีมีความคงตัวดีขึ้น (3)

สูตรตำรับและการทำให้ยามีความคงตัวดีขึ้น:

เกลือเพนิซิลลินจีทั้ง โซเดียมและโพแทสเซียม ได้เตรียมเป็นยาสำเร็จรูป ชนิดยาเม็ดแบนและแคปซูล หรือผงยาสำหรับละลายน้ำสำหรับฉีด ซึ่งยาทุกตำรับต้องทำให้แห้งที่สุด และควรเติมบัฟเฟอร์ ให้ได้พีเอชที่จะช่วยให้ยามีความคงตัวดีที่สุดด้วย.

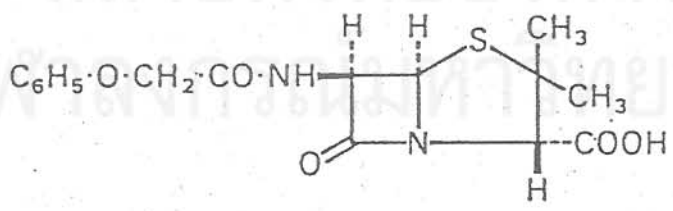
ประโยชน์: เพนิซิลลินจี ได้รับการคัดเลือกให้ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจาก B-Hemolytic streptococci, Gonococci, Meningococci, Pneumococci, Clostridium, Treponema pallidum, Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis เป็นต้น.

โดยทั่วไป เพนิซิลลินจีใช้เป็นยาฉีด เพราะการใช้รับประทานจะทำให้ยาถูกทำลายด้วยกรดในน้ำย่อยได้. ยานี้มักเตรียมในรูปของเกลือต่างๆ เช่น โซเดียม, โพแทสเซียม, โพรเคน, เบนซาธิน, อะลูมิเนียม โนโนสเตียเรต และใช้ฉีดเข้าเส้นเลือดในขนาดยาที่สูง.

พิษของยา: เกิดจากการแพ้ยาเพนิซิลลิน ทำให้คนไข้เกิดการช็อคถึงตายได้ ซึ่งสาเหตุของการแพ้ยา มักมาจากการใช้เพนิซิลลินจี ทาภายนอกอย่างพรวดูหรือ.

รูปแบบและขนาดยา: ยาฉีดเพนิซิลลินจี 300 มก. (500,000 ยูนิต) และ 600 มก. (1 เมกะยูนิต) ใช้ฉีดเข้าได้ผิวหนัง 150-600 มก. และฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 300 มก.

เพนิซิลลินวี (phenoxymethylpenicillin)



$C_{16}H_{18}N_2O_5S$  350.39 [87-08-1]

อนุพันธ์ที่ใช้เป็นยา: เกลือ โฟแทสเซียม, แคลเซียม, เบนซาซีน, ไฮดรารามีน.

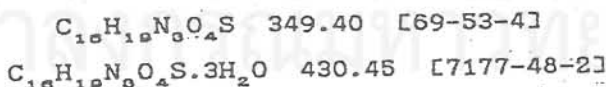
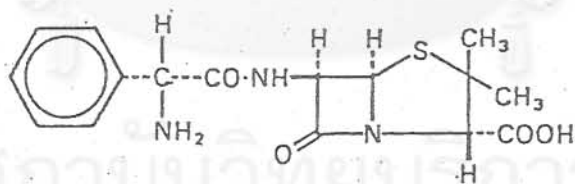
คุณสมบัติ: ผงยาละลายน้ำน้อย ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์ แต่ถ้าเป็นเกลือโพแทสเซียม จะละลายน้ำได้ดี. สารละลายของเพนิซิลลินวี เป็นกรด มีค่า pKa 2.7

ความคงตัว: ถ้าเก็บสารละลายยาไว้ในอุณหภูมิห้อง จะคงตัวได้เพียง 1 สัปดาห์ แต่ถ้าเก็บไว้ในตู้เย็น จะอยู่ได้นาน 2 สัปดาห์.

ประโยชน์: ใช้รักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจาก Streptococci เช่น ทอนซิลอักเสบ, หลอดลมอักเสบ, ปอดบวม, เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และใช้ป้องกันไข้รูมาติก.

รูปแบบและขนาดยา: เพนิซิลลินวีทนต่อกรดในกระเพาะอาหารได้ดี จึงใช้เตรียมเป็นยารับประทาน นิยมใช้เป็นเกลือโพแทสเซียม ขนาด 62.5 มก. (100,000 ยูนิต), 125 มก. (200,000 ยูนิต) และ 250 มก. (400,000 ยูนิต) โดยให้รับประทาน 250-500 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง.

#### แอมพิซิลลิน (Ampicillin)



อนุพันธ์ที่ใช้ทางยา: ในลักษณะของกรดอิสระ เช่น แอมพิซิลลินแอนไฮไดรส์ และแอมพิซิลลินไตรไฮเดรต และในลักษณะของเกลือโซเดียม.

**คุณสมบัติ:** ผงยา 1 กรัม ละลายในน้ำ 170 ส่วน ละลายได้น้อยในแอลกอฮอล์. จุดหลอมเหลว 202-203 °C. สารละลายมีค่า pKa 2.6 และ 7.3 ในสารละลาย 0.25% มีพีเอช 3.5-5.5

**ความคงตัว:** แอมพิซิลลินสลายตัวโดยถูกไฮโดรไลส์ที่วงแหวนเบต้า-แลคแทม. สารที่เร่งการสลายตัวมีหลายชนิดทั้งกรด เบส และสารต่างๆ ในบัฟเฟอร์ เช่น อนุมูลซิเตรต ฟอสเฟต เป็นต้น.

แอมพิซิลลิน มีความคงตัวดีที่สุดที่พีเอช 5.8 ทั้งนี้เนื่องจากโครงสร้างของแอมพิซิลลิน เป็น Zwitter ionic form  $H_3N^+ \cdot R-COO^-$  จึงถูกไฮโดรไลส์ได้น้อย. การเพิ่มความเข้มข้นของยาเมื่อเริ่มต้น และการเติมแอลกอฮอล์ลงในสารละลาย จะช่วยให้แอมพิซิลลินมีความตัวดีขึ้น. แต่การเพิ่มความเข้มข้นของเด็กซ์โตรส และคาร์โบไฮเดรต จะเร่งการสลายตัวของแอมพิซิลลินให้มากขึ้น.

**การทำให้ยาคงตัว:** การป้องกันไฮโดรไลซิส ทำได้โดยการจำกัดปริมาณน้ำในสูตรตำรับ และการเตรียมยาให้มีพีเอชที่เหมาะสม จะช่วยให้ยาคงตัวดีขึ้น. นอกจากนี้การเก็บยาไว้ในอุณหภูมิที่ไม่สูงเกินไป จะช่วยให้ยามีความคงตัวดีขึ้นได้.

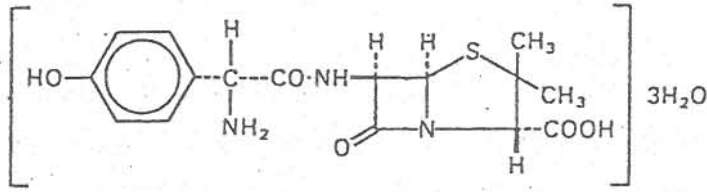
**ประโยชน์:** แอมพิซิลลิน เป็นยาที่มีฤทธิ์ด้านเชื้อจุลินทรีย์ได้กว้างขวาง สามารถต้านเชื้อแบคทีเรียทั้งชนิดแกรมบวกและแกรมลบได้. เนื่องจากหมู่อะมิโนในโครงสร้างสามารถทำให้แอมพิซิลลินถูกดูดซึมได้ดีขึ้น. ในทางยานิยมใช้แอมพิซิลลินในรูปแบบที่มีน้ำผลึก 3 โมเลกุล การเปลี่ยนแปลงจำนวนน้ำผลึกในโมเลกุลของแอมพิซิลลิน จะทำให้ bioavailability characteristics เปลี่ยนแปลงไป (3).

แอมพิซิลลินไม่ถูกทำลายด้วยกรดในกระเพาะอาหาร จึงนิยมเตรียมเป็นยาชนิดรับประทานได้. โดยใช้รักษาโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจ, ทางเดินปัสสาวะ, เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และหลอดลมอักเสบอย่างเรื้อรัง เป็นต้น.

**รูปแบบและขนาดยา:** แอมพิซิลลิน ขนาด 125, 250 และ 500 มก. ให้รับประทาน 250 มก. - 1 กรัม ทุกๆ 6 ชั่วโมง.



อะม็อกซิซิลลิน (Amoxicillin)



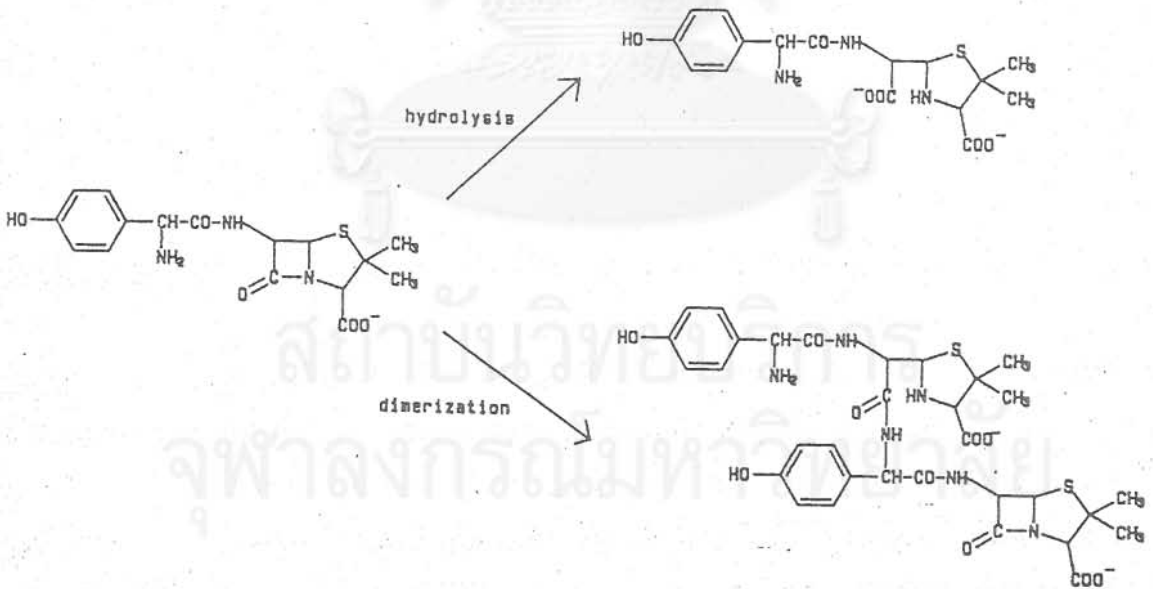
$C_{16}H_{19}N_3O_5S$  365.40 [26787-78-0]

$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$  419.45 [61336-70-7]

อนุพันธ์ที่ใช้ทางยา: อะม็อกซิซิลลิน ไตรไฮเดรต.

คุณสมบัติ: ผงผลึกละเอียดสีขาวนวล มีรสขม ละลายน้ำได้น้อย ผงยา 1 ส่วน ละลายน้ำ 400 ส่วน. มีค่า pKa ที่ 23 °ซ. เป็น 3.63, 7.55 และ 9.64 สารละลาย 0.2% น้ำหนัก/ปริมาตร มีพีเอช 3.5-5.5

ความคงตัว: อะม็อกซิซิลลินสลายตัวโดยมี 2 ปฏิกริยา คือ ไฮโดรไลซิส ที่วงแหวน เบต้า-แลคแทม และไดเมอไรเซชัน (dimerization) (or self-aminolysis)



มีหลักฐานที่ยืนยันว่า อะม็อกซิซิลลิน จะเป็น self-catalyze ในการเกิดไฮโดรไลซิส

สารละลายเกลือ โซเดียมอะม็อกซิซิลลินที่ไม่ได้ใส่บัฟเฟอร์ จะมีความคงตัวดีที่สุดที่พีเอช 5.8 และในสารละลายที่มีซีเทรตบัฟเฟอร์ จะคงตัวดีที่สุดที่พีเอช 6.5

การทำให้ยามีความคงตัว:

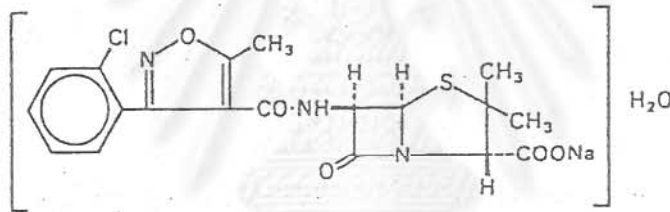
อยู่ที่การควบคุมความชื้น และอุณหภูมิในตำรับยาให้ต่ำๆ.

ประโยชน์:

อะม็อกซิซิลลินไม่ถูกทำลายด้วยกรดในกระเพาะอาหาร จึงเตรียมเป็นยาชนิดรับประทานได้. โดยใช้รักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ, ทางเดินปัสสาวะ และยานี้ถูกดูดซึมเข้าสู่ลำไส้ได้ดี จึงสามารถใช้ได้ทั้งก่อนและหลังอาหาร.

รูปแบบและขนาดยา: ยาเตรียมขนาด 125, 250 มก. ให้รับประทานครั้งละ 250-500 มก. วันละ 3-4 ครั้ง

### คล็อกซาซิลลิน (Cloxacillin)



$C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S$  457.86 [642-78-4]  
 $C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S \cdot H_2O$  475.88 [7081-44-9]

อนุพันธ์ที่ใช้ทางยา: คล็อกซาซิลลินโซเดียม และ คล็อกซาซิลลินเบนซาธีน.

คุณสมบัติ:

ผงผลึกสีขาวถึงขาวนวล มีรสขมดูดความชื้นได้ มีจุดหลอมเหลว 170 °ซ. ผงยาละลายน้ำได้ดีมาก ในสารละลาย 10% มีพีเอช 5-7 มีค่า pKa 2.7 ที่ 25 °ซ.

ความคงตัว:

คล็อกซาซิลลินสลายตัวโดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส โดยมีกรดและด่างเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา. สารละลายที่มีพีเอช 6.3 พบว่าคล็อกซาซิลลินจะมีความคงตัวดีที่สุด และภายหลัง 12 วัน ความแรงของยาจะลดลง 10%.

ประโยชน์ทางยา:

นิยมใช้คล็อกซาซิลลิน รักษาโรคติดเชื้อที่มักเกิดจากเชื้อในกลุ่ม *Staphylococcus*. เพราะยานี้ไม่ถูกทำลายโดยเอ็นไซม์ เพนิซิลลิเนส.

รูปแบบและขนาดยา: ยาเตรียม 125, 250 และ 500 มก. ให้รับประทานครั้งละ 500 มก. ทุก 6 ชั่วโมง.

### 1.3.8 การหาปริมาณวิเคราะห์ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน

วิธีวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลิน มีหลายวิธี (6) เช่น

1. วิธีไทเทรชัน โดย ไอโอโดเมตรี.
2. วิธีคัลเลอริเมตรี โดยทำปฏิกิริยาเคมีกับสารต่างๆ เพื่อทำให้เกิดสีและวิเคราะห์หาปริมาณโดยวัดความเข้มของสีเทียบกับความเข้มข้นของปริมาณสาร เช่น
  - 2.1 ทำปฏิกิริยากับ เอ็น-โบรโมซัคซินิไมด์.
  - 2.2 ทำปฏิกิริยากับไฮดรอกซิลามีน และเพอร์ริกไอออน.
  - 2.3 ทำปฏิกิริยากับอิมิดาโซล เมอร์คิวริกคลอไรด์.
  - 2.4 ทำปฏิกิริยากับ แอมโมเนียมวานาเดต.
3. วิธีฟลูออโรเมตรี.
4. วิธีก๊าซโครมาโตกราฟี.
5. วิธีไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิดวิดโครมาโตกราฟี.

วิธีวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลิน ที่กำหนดในเภสัชตำรับแห่งสหรัฐอเมริกา นับตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน USP XXII นั้นพบว่ายังคงใช้วิธีไอโอโดเมตรี ทั้งนี้เพราะเป็นวิธีที่ง่ายสะดวก รวดเร็ว และให้ผลดี.

ในการวิเคราะห์หาปริมาณด้วยวิธีสำคัญในการออกฤทธิ์ ที่มีอยู่ในยาสำเร็จรูป นั้น ก็เพื่อต้องการจะรู้ว่ายานั้นๆยังมีคุณภาพดีอยู่หรือไม่ ดังนั้นในเภสัชตำรับจึงได้กำหนดเกณฑ์มาตรฐานของยาต่างๆไว้ ซึ่งยาในกลุ่มเพนิซิลลินแต่ละชนิด มีเกณฑ์มาตรฐานตามที่กำหนดใน USP XXII ดังได้แสดงในตารางที่ 1.3.8

จะเห็นได้ว่าเพนิซิลลินส่วนมากมีเกณฑ์มาตรฐาน อยู่ในช่วง 90-120 เปอร์เซ็นต์ของจำนวนที่แจ้งไว้บนฉลาก ถ้ายาใดมีตัวยาที่ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน ก็ไม่ควรจะนำมาใช้อีก เพราะนอกจากจะไม่ได้ผลในการรักษาแล้ว สารที่สลายตัวอาจทำให้คนไข้เกิดอาการแพ้ยาได้ ซึ่งถือว่าเป็นอันตรายมาก เพราะถ้าได้รับยาเพนิซิลลินนั้นอีกจะทำให้เกิดอาการรุนแรงจนอาจถึงกับช็อคตายได้ ในขณะที่เดียวกันถ้ายาใดมีตัวยาเกินกว่ามาตรฐาน เพราะแหล่งผลิตบางแห่งอาจต้องการใส่ยาไว้มากๆ เพื่อว่าเมื่อยานั้นอยู่ในท้องตลาดนานๆ

จนยาที่สลายตัวไปแล้วบางส่วน ก็ยังไม่ต่ำกว่ามาตรฐานตามเกณฑ์ที่กำหนด แต่นั่นเป็นสิ่งที่  
เป็นอันตราย เพราะสารที่สลายตัวก็มีมากด้วย และทำให้คนไข้แพ้ยาได้เช่นกัน หรือถ้ายา  
นั้นยังไม่สลายตัวก็อาจทำให้คนไข้ได้รับยามากเกินไป ไม่เหมาะแก่การรักษา ดังนั้นเกณฑ์  
มาตรฐานจึงต้องกำหนดทั้งในเกณฑ์ต่ำและเกณฑ์สูงไว้ด้วยเสมอ

ตารางที่ 1.3.8 เกณฑ์มาตรฐาน ของยาในกลุ่มเพนิซิลลินแต่ละชนิด ตามที่กำหนดใน  
USP XXII

ยาเพนิซิลลินสำเร็จรูป	เกณฑ์มาตรฐาน เป็นเปอร์เซ็นต์ ตามที่แจ้งไว้บนฉลาก, %LA
Amoxicillin Capsules	90.0-120.0 %LA ของ $C_{16}H_{19}N_3O_5S$
Amoxicillin for Oral Suspension	90.0-120.0 %LA ของ $C_{16}H_{19}N_3O_5S$
Ampicillin Capsules	90.0-120.0 %LA ของ $C_{16}H_{19}N_3O_4S$
Ampicillin for Oral Suspension	90.0-120.0 %LA ของ $C_{16}H_{19}N_3O_4S$
Sterile Ampicillin Injection	90.0-115.0 %LA ของ $C_{16}H_{19}N_3O_4S$
Penicillin G Potassium Tablet	90.0-120.0 %LA ของ Penicillin G
Penicillin G Sodium for Injection	90.0-120.0 %LA ของ Penicillin G
Penicillin V Potassium for Oral Suspension	90.0-120.0 %LA ของ Penicillin V
Penicillin V Potassium Tablets	90.0-120.0 %LA ของ Penicillin V
Cloxacillin Capsules	90.0-120.0 %LA ของ $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$
Cloxacillin for Oral Suspension	90.0-120.0 %LA ของ $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$
Dicloxacillin Capsules	90.0-120.0 %LA ของ $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$

## 1.4 สาเหตุและปัญหาที่ทำให้มีการวิจัย

1. แม้ว่ายาปฏิชีวนะที่เป็นยาสำเร็จรูปต่างๆ จะมีการกำหนดวันหมดอายุยาไว้บนฉลากแล้วก็ตาม แต่ก็ไม่สามารถจะเชื่อถือตามที่ฉลากนั้นๆระบุไว้ทุกประการ. จากการศึกษาของ ภักดี โภษิตศิริ และคณะฯ (7) พบว่าวันหมดอายุยาที่ระบุไว้บนฉลากของยาปฏิชีวนะที่มีจำหน่ายในท้องตลาดนั้น ไม่ตรงกันกับค่าที่ประเมินได้จริงจากการวิจัย. วันหมดอายุยาที่ระบุไว้บนฉลาก มักจะยาวนานกว่าค่าที่ได้จากการทดลองจริง. ซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ผลิตยา ได้กำหนดวันหมดอายุยาของยาสำเร็จรูป ซึ่งมีสูตรตำรับต่างๆ จากการถือเอาวันหมดอายุยาของยาที่เป็นวัตถุดิบ ที่ใช้ในการผลิตเป็นเกณฑ์ ซึ่งไม่ถูกต้อง. เพราะยาที่เป็นวัตถุดิบย่อมมีอายุการใช้ยาวนานกว่ายาสำเร็จรูป ซึ่งมีสารปรุงแต่งยาอื่นๆที่มักมีอิทธิต่อการสลายตัวของยาเสมอ.

นอกจากนี้วิธีการเก็บยาที่ไม่เหมาะสม ทั้งสถานที่ ความร้อน และความชื้น แสงแดด ย่อมมีอิทธิพลทำให้ยาเพนซิลลิน สลายตัวเร็วขึ้น.

ดังนั้นยาที่ค้างในคงคลังยาวนานๆ หรือที่มีรูปลักษณะสีกลิ่นบางประการที่เปลี่ยนแปลงไป หรือที่น่าสงสัยด้วยเหตุใดๆก็ตาม ควรมีการตรวจสอบซ้ำ ซึ่งถ้าสถานพยาบาลนั้นๆ สามารถตรวจสอบยาได้เอง ก็จะเป็นการดีที่สุด.

2. ในสถานพยาบาล มักไม่มีห้องวิเคราะห์เพื่อควบคุมคุณภาพยา ไม่มีเครื่องมือวิเคราะห์ที่มีราคาแพง และไม่มีสารเคมี ตลอดจนบุคคลากรผู้เชี่ยวชาญในงานวิเคราะห์.

ดังนั้นการควบคุมคุณภาพยาในสถานพยาบาลอย่างสมบูรณ์แบบ จึงเป็นไปได้ยาก. แต่ถ้ามีการดัดแปลงวิธีการวิเคราะห์ให้เหมาะสม โดยใช้เครื่องมือที่ง่ายๆไม่ยุ่งยาก และเลือกควบคุมเฉพาะยาบางกลุ่มที่มีความจำเป็น และเป็นยาที่สลายตัวง่าย ก็น่าที่จะสามารถวิเคราะห์ยาในสถานพยาบาลได้. ดังนั้นจึงได้ทำการวิจัยเพื่อดัดแปลงวิธีให้เหมาะสม ที่มีการใช้เครื่องมือง่ายๆ และสารเคมีที่ง่ายๆ เพื่อให้สามารถใช้ในสถานพยาบาลได้.

## 1.5 วัตถุประสงค์ในการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้มุ่งที่จะหาวิธีวิเคราะห์อย่างง่ายๆ และใช้เครื่องมืออย่างง่ายๆ เพื่อใช้ควบคุมคุณภาพมาตรฐานของยาในกลุ่มเพนซิลลิน ที่ใช้กันมากในสถานพยาบาล



โดยจะใช้วิธีตรวจวิเคราะห์ ที่สามารถบอกให้ทราบถึงปริมาณของสารสำคัญ ที่มีอยู่ในยา  
สำเร็จรูปอย่างคร่าวๆ (semiquantitative analysis) ได้.

ในการวิจัยครั้งนี้ได้ดัดแปลงวิธีไอโอโดเมตรี ในเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา  
USP XXII ให้เป็นวิธีที่ง่ายๆ เป็นวิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรี (Modified Iodometry, M.I)

## 1.6 แผนดำเนินงานวิจัย

1. ศึกษาปฏิกิริยาเคมีต่างๆ ที่ทำให้เกิดสีกับยาในกลุ่มเพนิซิลลิน.
2. ศึกษาวิธีวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลิน โดยวิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรี (Modified Iodometry, M.I) ดังนี้
  - 2.1 การหาไตเตอร์ของสารมาตรฐานเพนิซิลลินต่างๆ.
  - 2.2 การเตรียมสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมโซโอซิลเฟต 0.0100 นอร์มอล และการทดสอบความคงตัวของสารเคมีนั้นๆ.
  - 2.3 การเตรียมสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0 และการทดสอบความคงตัวของสารเคมีนั้นๆ.
  - 2.4 การเปรียบเทียบ content uniformity ของยาเม็ดเพนิซิลลินต่างๆ ที่วิเคราะห์โดยวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII กับวิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรี (M.I)
3. การเตรียมชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน.
4. ทดสอบการนำชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน ไปวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลินในยาสำเร็จรูปต่างๆ เปรียบเทียบกับวิธีวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ.
5. ทดสอบการนำชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน ไปวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลินในยาสำเร็จรูปต่างๆ ที่ทำให้สลายตัวบางส่วน เปรียบเทียบกับวิธีวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ.

## บทที่ 2



### วัสดุและวิธีวิจัย

#### ก. วัสดุอุปกรณ์:

- 1 เครื่องมือ: เครื่องแก้วสำหรับการไทเทรต และขวดแก้ววัดปริมาตร.
- 2 สารเคมี: สารทุกชนิดใช้เกรดสำหรับการวิเคราะห์.
  - 2.1 สารมาตรฐานปฐมภูมิ: โพแทสเซียมไดโครเมต ( $K_2Cr_2O_7$ ) extra pure ของ Merck
  - 2.2 สารมาตรฐานยาในกลุ่มเพนิซิลลินต่างๆ: แอมพิซิลลิน ไตรไฮเดรต, อะม็อกซิซิลลิน ไตรไฮเดรต, เพนิซิลลินวี โพแทสเซียม, เพนิซิลลินจี โซเดียม, คล็อกซาซิลลิน โซเดียม, ไดคล็อกซาซิลลิน โซเดียม.
  - 2.3 โซเดียมไธโอซัลเฟต ( $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ ) for Analyse ของ Merck
  - 2.4 โซเดียมคาร์บอเนต แอนไฮดรัส ( $Na_2CO_3$ ) for Analyse ของ Merck
  - 2.5 โซเดียมไบคาร์บอเนต ( $NaHCO_3$ ) for Analyse ของ Merck
  - 2.6 โพแทสเซียมไอโอไดด์ (KI) Laboratory Chemical ของ May & Baker
  - 2.7 ไอโอดีน ( $I_2$ ) Analytical Reagent ของ Ajax Chemical
  - 2.8 โพแทสเซียมไดไฮโดรเจนฟอสเฟต ( $KH_2PO_4$ ) buffer Substance ของ RIEDEL-DE HAEN AG SEELZE-HANNOVER
  - 2.9 ไดโพแทสเซียมไฮโดรเจนฟอสเฟต ( $K_2HPO_4$ ) extra pure ของ Merck
  - 2.10 โซเดียมไฮดรอกไซด์ (NaOH) for Analyse ของ Merck
  - 2.11 กรดไฮโดรคลอริก (HCl) pro Analyse ของ Merck
  - 2.12 โซลูเบิลสตาร์ช laboratory Chemicals ของ May & Baker
  - 2.13 คอปเปอร์(II) ซัลเฟต ของ BDH Chemicals
  - 2.14 โพแทสเซียมโซเดียมทาร์เทรต ของ BDH Chemicals
  - 2.15 แอมโมเนียมวานาเดต laboratory Chemicals ของ May & Baker
  - 2.16 กรดซัลฟิวริก laboratory Chemicals ของ May & Baker
  - 2.17 ไฮดร็อกซิลามีน ไฮโดรคลอไรด์ BDH Chemicals
  - 2.18 เพอร์ริกแอมโมเนียมซัลเฟต BDH Chemicals
  - 2.19 โซเดียมอะซิเตต BDH Chemicals

## ข. วิธีวิจัย:

### 2.1 การศึกษาปฏิกิริยาเคมีต่างๆ ที่ทำให้เกิดสีกับยาในกลุ่มเพนิซิลลิน

#### 2.1.1 การทำปฏิกิริยากับ Potassium Cupri-Tartrate Solution Modified

การเตรียมสารละลาย ก. ละลายคอปเปอร์(II)ซัลเฟต 34.6 กรัม หรือ  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  54.11 กรัม ในน้ำ 500 มล.

การเตรียมสารละลาย ข. ละลายโพแทสเซียมโซเดียมทาร์เทรต 173 กรัม และ โซเดียมไฮดรอกไซด์ 50 กรัม ในน้ำ 400 มล. ต้มให้ละลาย แล้วเติมน้ำจนครบ 500 มล.

สารทดสอบ: ผสม สารละลาย ก. กับสารละลาย ข. อย่างละเท่ากันแล้วใช้ทันที

วิธีวิเคราะห์: นำผงยาเพนิซิลลิน ประมาณ 10 มก. เติมน้ำ 1 มล. เติมสารทดสอบ 2 มล. ดูสีที่เกิดขึ้น ดังแสดงใน ตารางที่ 3.1.1

#### 2.1.2 การทำปฏิกิริยากับ Ammonium Vanadate

สารทดสอบ: ละลายแอมโมเนียมวานาเดต ในกรดซัลฟิวริก 50% ให้มีความเข้มข้น 1 โมลาร์.

วิธีวิเคราะห์: นำผงยาเพนิซิลลิน 1-10 มก. เติมกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 1-2 หยด เติมสารทดสอบ 1-3 หยด และเติมน้ำ 1-3 หยด ดูสีที่เกิดขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 3.1.2

### 2.1.3 การทำปฏิกิริยากับ Hydroxylamine Hydrochloride และ Ferric Ammonium Sulfate

การเตรียมสารละลายไฮดร็อกซิลามีน ไฮโดรคลอไรด์:

ละลายไฮดร็อกซิลามีน ไฮโดรคลอไรด์ 350 กรัม ในน้ำ 1000 มล.

การเตรียมไฮดร็อกซิลามีนที่เป็นกลาง:

ผสมสารละลายไฮดร็อกซิลามีน ไฮโดรคลอไรด์ กับบัฟเฟอร์ อย่างละเท่าๆกัน แล้วปรับพีเอช เป็น  $7.0 \pm 0.1$

สารทดสอบ:

นำสารละลายที่ได้ 1 ส่วน ผสมน้ำ 8 ส่วน เติมเอทานอล 95% 2 ส่วน สารละลายนี้ใช้ได้ภายใน 1 วัน.

การเตรียมสารละลายเฟอร์ริกแอมโมเนียมซัลเฟต:

ละลายเฟอร์ริกแอมโมเนียมซัลเฟต 272 กรัม ในสารละลายที่มีกรดซัลฟิวริก 26 มล. เติมน้ำจนครบ 1 ลิตร (สารละลายนี้ใช้ได้ภายใน 1 สัปดาห์)

วิธีวิเคราะห์:

ละลายผงยาเพนิซิลลินในน้ำ 1 มล. เติมสารละลายทดสอบ 1.25 ปริมาตร เขย่าทิ้งไว้ 5 นาที ซึ่งเติมสารละลายเฟอร์ริกแอมโมเนียมซัลเฟต 1.25 ปริมาตร ทิ้งไว้ 3 นาที ดูสีที่เกิดขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 3.1.3

### 2.2 วิธีวิเคราะห์ยาปฏิชีวนะโดยไอโอโดเมตรี USP XXII (5)

วิธีนี้สามารถใช้วิเคราะห์หาปริมาณ ยาปฏิชีวนะในกลุ่มเพนิซิลลินหลายชนิด ทั้งที่เป็นตัวยาวัตถุดิบ และที่เป็นยาลำเร็จรูปในรูปแบบต่างๆ

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน: ละลายสารมาตรฐานแต่ละชนิด ด้วยตัวทำละลายต่างๆ โดยให้ความเข้มข้นสุดท้าย ตามที่กำหนดไว้ในตารางที่ 2.2 จากนั้นปิเปตสารละลายนี้ ครั้งละ 2.0 มล. 2 ครั้ง แยกใส่พลาสติกที่จุกปิดขนาด 125 มล. 2 ใบ.

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง: ละลายตัวอย่างแต่ละชนิด ด้วยตัวทำละลายต่างๆ และ ให้ความเข้มข้นสุดท้าย ตามที่กำหนดไว้ในตารางที่ 2.2 จากนั้นปิเปตสารละลายนี้ ครั้งละ 2.0 มล. 2 ครั้ง แยกใส่พลาสติกที่มีจุกปิดขนาด 125 มล. 2 ใบ.

### วิธีวิเคราะห์:

การวิเคราะห์สารที่ทำให้สลายตัว: นำสารละลายมาตรฐาน และสารละลายตัวอย่างพลาสติกละ 2.0 มล. แต่ละพลาสติกให้วิเคราะห์เหมือนกันดังนี้ เติมโซเดียมไฮดรอกไซด์ 1.0 นอร์มอล 2.0 มล. ผสมให้เข้ากัน ตั้งทิ้งไว้ประมาณ 15 นาที จึงเติมกรดไฮโดรคลอริก 1.2 นอร์มอล 2.0 มล. แล้วปิเปตสารละลายมาตรฐานไอโอดีน 0.01 นอร์มอล 10.0 มล. ใส่รีบปิดจุก และตั้งทิ้งไว้ในที่มืด 15 นาที จึงไทเทรตไอโอดีนที่เหลือด้วยสารละลายมาตรฐานโซเดียมไธโอซัลเฟต 0.01 นอร์มอล จนใกล้จะถึงจุดยุติ จึงเติมสารละลายน้ำแป้ง เป็นอินดิเคเตอร์แล้วไทเทรตต่อจนถึงจุดยุติพอดี นั่นคือสีน้ำเงินเปลี่ยนเป็นไม่มีสีพอดี.

การวิเคราะห์แบลนด์: นำสารละลายมาตรฐาน และสารละลายตัวอย่าง พลาสติกละ 2.0 มล. แต่ละพลาสติก ให้วิเคราะห์เหมือนกันดังนี้ ปิเปตสารละลายมาตรฐานไอโอดีน 0.01 นอร์มอล 10.0 มล. (แต่ถ้าเป็นสารละลายของอะมีนอซีซิลลิน หรือ แอมพิซิลลิน ให้เติมกรดไฮโดรคลอริก 1.2 นอร์มอล 0.1 มล. แทนที่) จึงรีบไทเทรตด้วยสารละลายมาตรฐานโซเดียมไธโอซัลเฟต 0.01 นอร์มอล จนใกล้จะถึงจุดยุติ จึงเติมน้ำแป้งเป็นอินดิเคเตอร์ แล้วไทเทรตจนถึงจุดยุติพอดี.

ตารางที่ 2.2 ตัวทำละลายและความเข้มข้นสุดท้ายในการวิเคราะห์ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน

ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน	ตัวทำละลาย	ความเข้มข้นสุดท้าย
อะม็อกซิซิลลิน	น้ำ	1.0 มก./มล.
แอมพิซิลลิน	น้ำ	1.25 มก./มล.
คล็อกซาซิลลิน โซเดียม	น้ำ	1.25 มก./มล.
ไดคล็อกซาซิลลิน โซเดียม	บัฟเฟอร์*	1.25 มก./มล.
เพนิซิลลินวี โพแทสเซียม	บัฟเฟอร์*	2000 ยูนิต/มล.
เพนิซิลลินจี โซเดียม	บัฟเฟอร์*	2000 ยูนิต/มล.

\* ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0 เตรียมโดยละลาย ไดเบสิกโพแทสเซียมฟอสเฟต ( $K_2HPO_4$ ) 2.0 กรัม และ โมโนโพแทสเซียมฟอสเฟต ( $KH_2PO_4$ ) 8.0 กรัม ในน้ำ 1000 มล. ปรับพีเอชเป็น  $6.0 \pm 0.05$  ด้วยกรดฟอสฟอริก 18 นอร์มอล หรือด้วย โซเดียมไฮดรอกไซด์ 10 นอร์มอล.

วิธีการคำนวณ:

จำนวนไมโครกรัมสมมูล (F) ของโซเดียมไธโอซัลเฟต 0.01 นอร์มอล 1 มล. ที่ทำ

$$\text{ปฏิบัติกับสารมาตรฐานเป็น, } F = (2CP)/(B-I)$$

เมื่อ C = เป็นความเข้มข้นของสารมาตรฐาน เป็น มก./มล.

P = เป็นความแรงของสารมาตรฐาน เป็น ไมโครกรัม หรือ ยูนิต ต่อ มก.

B = ปริมาตรของ โซเดียมไธโอซัลเฟต ที่วิเคราะห์แบลนด์

I = ปริมาตรของ โซเดียมไธโอซัลเฟต ที่การวิเคราะห์สารที่ทำให้สลายตัว

คำนวณความแรงของสารตัวอย่าง จากสูตรการคำนวณที่ให้ไว้ในแต่ละโมโนกราฟ

2.3 วิธีดัดแปลงไอโอดิเมตรี (Modified Iodometry) (M.I)

2.3.1 การหาไตเตอร์ของยาในกลุ่มเพนิซิลลินมาตรฐานต่างๆ

ซึ่งสารมาตรฐานยาในกลุ่มเพนิซิลลิน ชนิดต่างๆ อย่างถูกต้องแม่นยำ และ วิเคราะห์ตามวิธีไอโอดิเมตรี USP XXII แล้วคำนวณหาไตเตอร์ ว่าสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล 1.00 มล. ทำปฏิกิริยากับเพนิซิลลินกี่มิลลิกรัม



$$\text{ไตเตอร์} = (P/100) \times (W/100) \times 2 \times (1.00/[B-I]) \times (0.0100/N)$$

เมื่อ P = ความแรง หรือ Potency ของสารมาตรฐาน เป็นเปอร์เซ็นต์

W = น้ำหนักของสารมาตรฐาน เป็นมิลลิกรัม ใน 100.0 มล.

2 = จำนวน มล. ของสารที่ปิเปตมาวิเคราะห์

B = ปริมาตรของสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต ที่ทำปฏิกิริยาใน  
แบบลงค์

I = ปริมาตรของสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต ที่ทำปฏิกิริยากับ  
สารที่ทำให้สลายตัวแล้ว

N = นอร์มอลิตีของสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต

ค่าไตเตอร์ของเพนิซิลลินชนิดต่างๆ ที่ได้ทดลองจากเพนิซิลลินชนิดหลายๆ  
ครั้ง ได้แสดงในตารางที่ 3.3.1

### 2.3.2 การเตรียมสารสำหรับละลายน้ำ ให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล

ซึ่ง โซเดียมไฮโอซัลเฟต ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  MW=248.2) อย่างถูกต้อง  
แม่นยำ 2.482 กรัม และ โซเดียมคาร์บอเนต 20 มก. บรรจุในขวดแก้วลิซ่าขนาดบรรจุ  
10 มล. จากนั้นเทสารและล้างสารทั้งหมด ลงในขวดแก้ววัดปริมาตรขนาด 1000 มล.  
เติมน้ำกลั่นที่ได้ต้มจนเดือดและทิ้งไว้ให้เย็นใหม่ ๆ จนครบ 1000.0 มล. ผสมจนได้สาร  
ละลายเป็นเนื้อเดียวกัน ให้เตรียมสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน 6  
ตัวอย่าง และวิเคราะห์มาตรฐานที่ละตัวอย่าง ดังนี้

#### การวิเคราะห์หามาตรฐานสารละลายโซเดียมไฮโอซัลเฟต 0.01 นอร์มอล

ซึ่งสารมาตรฐานปฐมภูมิโพแทสเซียมไดโครเมต (ที่อบจนแห้งแล้ว) อย่างถูก  
ต้องแม่นยำ ประมาณ 210 มก. ละลายในน้ำจนครบ 100.0 มล. ผสมให้เข้ากัน และ  
ปิเปตสารละลายนี้ ครั้งละ 10.0 มล. 3 ครั้ง แยกใส่ฟลาสค์ที่มีจุกปิด 3 ใบ แต่ละใบ  
ให้วิเคราะห์เหมือนกันดังนี้ เติมโพแทสเซียมไอโอไดด์ 300 มก. เติมโซเดียมไบคาร์บอ  
เนต 200 มก. เขย่าให้ละลาย เติมกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 0.5 มล. รีบปิดจุก เก็บ  
ไว้ในที่มืด 10 นาที จึงนำไทเทรตไอโอดีนที่เกิดขึ้น ด้วยสารละลายมาตรฐานโซเดียม

โซโคริลเพด 0.01 นอร์มอล จนใกล้จะถึงจุดยุติ จึงเติมน้ำแบ่งเป็นอินดิเคเตอร์และไทเทรตต่อจนสีน้ำเงินเปลี่ยนเป็นไม่มีสีพอดี.

คำนวณหาปริมาณลิเทียมโซโคริลเพด

จากปฏิกิริยาเคมี:



การคำนวณ:

$$\text{น้ำหนักสมมูลของ } \text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 = \text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 / 6 = 294.18 / 6 = 49.03 \text{ มก.}$$

$$\text{จำนวนมิลลิกรัมสมมูลของ } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = \text{จำนวนมิลลิกรัมสมมูลของ } \text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$$

$$(\text{N.V}) \text{ ของ } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = (\text{น้ำหนัก} \times 10) / (100 \times 49.03) \text{ ของ } \text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$$

ผลการคำนวณดังแสดงในตารางที่ 3.3.2.1 ได้ค่าความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐานโซโคริลเพด เฉลี่ยเป็น 0.009945 นอร์มอล ซึ่งน้อยกว่าค่าที่ต้องการคือ 0.0100 นอร์มอล ดังนั้นจึงได้ทดลองโดยคำนวณน้ำหนักของ โซโคริลเพดใหม่ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{เมื่อความเข้มข้นเฉลี่ยเป็น } 0.009945 \text{ นอร์มอล ได้ซึ่ง } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O} &= 2.482 \text{ กรัม} \\ \text{ถ้าต้องการความเข้มข้นเป็น } 0.0100 \text{ นอร์มอล ควรซึ่ง } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O} & \\ &= 2.482 \times 0.0100 / 0.009945 = 2.496 \text{ กรัม} \end{aligned}$$

แต่เนื่องจาก  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  ไม่ใช่สารมาตรฐานปฐมภูมิ และเป็นสารที่มีน้ำผลึกมาก ดังนั้นจึงได้ทดลองซึ่งเป็น 2.496 กรัม ละลายน้ำจนครบ 1000.0 มล. และวิเคราะห์หามาตรฐาน ได้ผลประมาณ 0.0100 นอร์มอล ดังแสดงในตารางที่ 3.3.2.2

### 2.3.3 การทดสอบความคงตัว ของสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซโคริลเพด

ซึ่ง  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  อย่างถูกต้องแม่นยำ ประมาณ 2.496 กรัม และโซโคริลเพดคาร์บอนเนต ประมาณ 20 มก. บรรจุในขวดลิซ่าขนาด 10 มล. เตรียมสารดังกล่าว 6 ตัวอย่าง และตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนานประมาณ 3 เดือน. หลังจากนั้นนำสาร

ทุกตัวอย่างมาละลายน้ำจนครบ 1000.0 มล. และ วิเคราะห์หามาตรฐาน ตามวิธีดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น. และให้เปรียบเทียบความเข้มข้นของสารที่ทิ้งไว้นาน 3 เดือน กับความเข้มข้นของ  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  2.496 กรัม ซึ่งวิเคราะห์หามาตรฐานทันที ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3.3.3

#### 2.3.4 การเตรียมสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0

ซึ่งไดเบสิกโพแทสเซียมฟอสเฟต ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ) อย่างถูกต้องแม่นยำ ประมาณ 2.00 กรัม และซิงโมโนเบสิกโพแทสเซียมฟอสเฟต ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) อย่างถูกต้องแม่นยำ ประมาณ 8.00 กรัม ละลายในน้ำกลั่นที่ต้มเดือด และปล่อยให้เย็นลงใหม่ ๆ จนครบ 1000.0 มล. คนจนเข้ากันแล้วนำไปวัดพีเอช ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3.3.4.1 ซึ่งปรากฏว่าได้พีเอช 6.05 ซึ่งมีค่าสูงมากเกินไปกว่าที่ต้องการ (คือพีเอช  $6.00 \pm 0.05$ ) ซึ่งแสดงว่าสารละลายเป็นเบสมากเกินไป ดังนั้นจึงได้ลดปริมาณของไดเบสิกโพแทสเซียมฟอสเฟตลงจาก 2.0 กรัม ให้เหลือเพียง 1.8 กรัม และทดลองซ้ำใหม่อีก 6 ตัวอย่าง และวัดพีเอช ได้ค่าเฉลี่ยประมาณ 6.0 ดังแสดงผลในตารางที่ 3.3.4.2

#### 2.3.5 การทดสอบความคงตัว ของสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0

เตรียมสารผสมสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ โดยชั่งสารอย่างถูกต้องแม่นยำของ  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  ประมาณ 1.80 กรัม และ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ประมาณ 8.00 กรัม บรรจุในขวดแก้วขนาด 10 มล. เตรียมสารดังกล่าว 6 ตัวอย่าง และตั้งไว้ในอุณหภูมิห้องนานประมาณ 3 เดือน จึงนำทุกตัวอย่างไปละลายน้ำจนครบ 1000.0 มล. แล้วนำไปวัดพีเอช ซึ่งได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3.3.5

#### 2.4 การเปรียบเทียบความสอดคล้องกัน ของวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII กับวิธีดัดแปลง ไอโอโดเมตรี (M.I) ในการวิเคราะห์ยาเม็ดเพนิซิลลินต่างๆ

ซึ่งยาเม็ด 20 เม็ด เพื่อนำหนักโดยเฉลี่ยของยาแต่ละเม็ด แล้วชั่งยาแต่ละเม็ด สำหรับยาเม็ดแบนให้ใส่เม็ดยาลงในขวดแก้ววัดปริมาตรเลย แต่ถ้าเป็นแคปซูลให้

ถอนเปลือกแคปซูลและแท่งยาใส่ลงในขวดแก้ววัดปริมาตร ให้ใช้ขวดตามขนาดของเม็ดยา เช่นยาขนาด 250 มก. ใส่ขวด 250 มล., ยา 500 มก. ใส่ขวด 500 มล., ยา 125 มก. ใส่ขวด 100 มล. เป็นต้น จากนั้นจึงชั่งเปลือกแคปซูลเปล่า เพื่อให้ทราบน้ำหนักของผงยาแต่ละเม็ดที่บรรจุในขวดแก้ววัดปริมาตร ให้ทดลองยาที่ละเม็ด จำนวน 10 เม็ด

เติมฟอสเฟตบัพเฟอร์ 1% พีเอช 6.0 จนครบปริมาตร (เพื่อให้ได้ความเข้มข้นประมาณ 1-1.25 มก./มล.) เติมลูกแก้วเล็กลงไปด้วยพอประมาณ เพื่อช่วยการเขย่าให้ยาแตกตัวและละลายได้ดีขึ้น เขย่าให้ยาละลายนานประมาณ 15 นาที กรองสารละลายให้ใสโดยเทสารละลายที่กรองได้ 10 มล. แรกทิ้งไป บีบเปิดสารละลายครั้งละ 2.0 มล. ใส่พลาสติกที่มีจุกปิดขนาด 125 มล. จำนวน 4 ฟลาคส์ แล้วนำไปวิเคราะห์หาปริมาณโดยวิธีไอโอโดเมตรี ให้ทำแบลนด์ 2 ฟลาคส์ โดยบีบเปิดสารละลายไอโอดีน 0.01 นอร์มอล 10.0 มล. ใส่และรีบไทเทรตทันทีด้วยสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล (ถ้าเป็นแอมพิซิลลินและอะม็อกซิซิลลิน ให้เติมกรดไฮโดรคลอริก 1.2 นอร์มอล 0.1 มล. ทันทีก่อนไทเทรต) อ่านปริมาตรเป็น B มล. ให้หาค่าเฉลี่ยของ B

ส่วนอีก 2 ฟลาคส์ ทำให้เพนิซิลลินละลายตัว โดยเติมโซเดียมไฮดรอกไซด์ 1.0 นอร์มอล 2.0 มล. 15 นาที เติมกรดไฮโดรคลอริก 1.2 นอร์มอล 2.0 มล. และเติมโดยบีบเปิดสารละลายไอโอดีน 0.01 นอร์มอล 10.0 มล. ตั้งทิ้งไว้ในที่มืด เป็นเวลาที่แน่นอน 15 นาที จึงไทเทรตไอโอดีนที่เหลือด้วยสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล อ่านปริมาตรเป็น I มล. ให้หาค่าเฉลี่ยของ I

ให้วิเคราะห์สารมาตรฐานของยาแต่ละชนิด โดยวิธีเดียวกันควบคู่ไปด้วยกันทุกครั้ง

การคำนวณ:

ก. วิธีไอโอโดเมตรี: หาปริมาณตัวยานยาเม็ดหนึ่งๆ โดยคำนวณจากน้ำหนักของสารตัวอย่างที่แท้จริง เทียบจากสารมาตรฐานที่วิเคราะห์ควบคู่กันทุกครั้ง ดังนี้

$$\% LA = [(Ws/100)(P/100).2][ (B-I)u / (B-I)s ] \times 100 / [ (L/AW)(Wu/Vu) .2 ]$$

เมื่อ % LA = ปริมาณยาเป็นเปอร์เซ็นต์ของยาตามที่แจ้งไว้บนฉลาก

- Ws = น้ำหนักของสารมาตรฐานเพนิซิลลิน ที่ซึ่งมาอย่างถูกต้องแม่นยำ ประมาณ 100 มก. ใส่ในขวดแก้ววัดปริมาตรขนาด 100.0 มล.
- P = ความแรงของสารมาตรฐาน เป็นเปอร์เซ็นต์
- 2 = ปริมาตรของสารละลายที่ปิเปตมาวิเคราะห์
- B-I = ปริมาตรของสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮดรอกไซด์ ที่ไทเทรตกับแบลงค์(B) ลบด้วยที่ไทเทรตกับสารที่ทำให้สลายตัว(I) ค่าของ u เป็นของสารตัวอย่าง และ ค่าของ s เป็นของสารมาตรฐาน
- L = ปริมาณยาตามที่แจ้งไว้บนฉลาก
- AW = น้ำหนักเฉลี่ยของยาแต่ละเม็ด
- Wu = น้ำหนักของผงยาสารตัวอย่าง ที่นำมาวิเคราะห์
- Vu = ปริมาตรของสารละลายตัวอย่างที่ปรับให้ครบ ก่อนการปิเปตมาวิเคราะห์

ข. วิธีตัดแปลง ไอโอ โดมิตรี: หาปริมาณตัวยาในยาเม็ดหนึ่งๆ โดยไม่มีการชั่งน้ำหนักที่แท้จริงของสารตัวอย่าง แต่ถือตามจำนวนของยาแต่ละเม็ดตามที่แจ้งไว้บนฉลาก และได้เทียบจากค่าไตเตอร์ของยาแต่ละชนิดนั้นๆ

$$\% \text{ LA} = \text{Titer (B-I)}u \times 100 / [(L/Vu) \cdot 2]$$

เมื่อ Titer = มิลลิกรัมของเพนิซิลลินมาตรฐานแต่ละชนิด ที่ทำปฏิกิริยาพอดีกับสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮดรอกไซด์ 0.0100 นอร์มอล 1.00 มล. ตามตารางที่ 3.3.1

(B-I)u = ปริมาตรของสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮดรอกไซด์ ที่ไทเทรตกับแบลงค์(B) ลบด้วยที่ไทเทรตกับสารที่ทำให้สลายตัว(I)

L = ปริมาตรยาที่แจ้งไว้บนฉลาก

Vu = ปริมาตรของสารละลายตัวอย่างที่ปรับให้ครบ ก่อนการปิเปตมาวิเคราะห์

2 = ปริมาตรของสารละลายที่ปิเปตมาวิเคราะห์

ผลการทดลองยาชนิดต่างๆ ขนาดต่างๆ ได้แสดงในตารางที่ 3.4.1-3.4.9

## 2.5 การเตรียมชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน

ได้สร้างชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน ซึ่งประกอบด้วย

### 2.5.1 เครื่องแก้ว: สำหรับการไทเทรต มี

1. บิวเรต ขนาด 10 มล. มีขีดย่อยอ่านได้ถึง 0.05 มล.
2. ขวดแก้ววัดปริมาตรขนาด 50, 100, 250, 500, และ 1000 มล.
3. กรวยกรองสารละลาย
4. ปิเปตขนาด 1, 2, 5, และ 10 มล.
5. ฟลาสค์ที่มีจุกปิด ขนาด 125 มล. สำหรับไทเทรต
6. ปีกเกอร์

### 2.5.2 สารเคมี:

1. สารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล บรรจุในขวดสีชาขนาด 10 มล.
2. สารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0 บรรจุในขวดขนาด 10 มล.
3. สารละลายไอโอดีนเข้มข้น 0.1 นอร์มอล บรรจุในขวดแก้วสีชา
4. กรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 12 นอร์มอล บรรจุในขวดแก้ว
5. โซเดียมไฮดรอกไซด์เข้มข้น 10 นอร์มอล บรรจุในขวดพลาสติก
6. โซลูเบิลสตาร์ช

### 2.5.3 การวิเคราะห์:

#### ก. การเตรียมสารละลาย:

ก.1 การเตรียมสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล

เทสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล ลงในขวดแก้ววัดปริมาตร ขนาด 1000 มล. ใช้น้ำกลั่นที่ต้มเดือดและทิ้งในเย็นใหม่ๆ ละลายและล้างผนังยาให้หมดขวดแล้วเทใส่รวมลงในขวดวัดปริมาตร และปรับจนได้ปริมาตร 1000.0 มล. พอดี จะได้สารละลายเข้มข้น 0.0100 นอร์มอล (สารละลายนี้ใช้ได้ไม่เกิน 2 วัน หรือถ้าสังเกตเห็นว่ามีตะกอนสีเหลืองเกิดขึ้นก็ไม่ควรใช้)





ก.2 การเตรียมฟอสเฟตบัพเฟอร์ 1% พีเอช 6.0

เทสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัพเฟอร์ 1% พีเอช 6.0 ลงในขวดบัพเฟอร์ ขนาด 1000 มล. ละลายและล้างผงยาให้หมดขวดด้วยน้ำกลั่นที่ต้มเดือดและทิ้งให้เย็นใหม่ๆ 1000 มล.

ก.3. การเตรียมสารละลายไอโอดีน 0.01 นอร์มอล, กรดไฮโดรคลอริก 1.2 นอร์มอล, และโซเดียมไฮดรอกไซด์ 1.0 นอร์มอล

เจือจางสารแต่ละชนิดที่เป็นสต็อกเข้มข้น ด้วยน้ำกลั่นที่ต้มเดือด และทิ้งให้เย็นใหม่ๆ 10 เท่าตัว ก่อนการใช้

ก.4 การเตรียมสารละลายทดสอบน้ำแบ่ง

ต้มน้ำให้เดือด แล้วเทแบ่งที่คนในน้ำเย็นเล็กน้อยใส่ลงไป ต้มให้เดือดอีก 1 นาที ยกขึ้นทำให้เย็น (สารละลายนี้เตรียม ประมาณ 1%) และเตรียมใหม่ๆในวันที่จะใช้

ก.5 การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

ก.5.1 ถ้าตัวอย่างเป็นยาผงผสมน้ำชนิดรับประทาน (dried syrup):

ให้เขย่าผงยาให้กระจายตัวอย่างดี จึงรินน้ำใส่ลงไปจนถึงขีดที่กำหนด เขย่าให้เข้ากัน บีบตามปริมาณที่แจ้งในฉลาก ใส่ในขวดแก้ววัดปริมาตร ดังนี้

ถ้ายาที่แจ้งบนฉลากเป็น 62.5 มก./5 มล.	<u>ให้บีบเปิด 5.0 มล.</u>	→	ใส่ในขวด 50 มล.
ถ้ายาที่แจ้งบนฉลากเป็น 125 มก./5 มล.	<u>ให้บีบเปิด 5.0 มล.</u>	→	ใส่ในขวด 100 มล.
ถ้ายาที่แจ้งบนฉลากเป็น 250 มก./5 มล.	<u>ให้บีบเปิด 5.0 มล.</u>	→	ใส่ในขวด 250 มล.
ถ้ายาที่แจ้งบนฉลากเป็น 100 มก./1 มล.	<u>ให้บีบเปิด 1.0 มล.</u>	→	ใส่ในขวด 100 มล.

ก.5.2 ถ้าตัวอย่างเป็นยาเม็ดแบน

ให้เอายา 1 เม็ด ใส่ขวดแก้ววัดปริมาตร ดังนี้  
เพนิซิลลินวี 2 แสน (125 มก.) 1 เม็ด → ใส่ลงในขวด 100 มล.

เพนิซิลลินวี 4 แส่น (250 มก.) 1 เม็ด → ใส่ลงในขวด 250 มล.  
เพนิซิลลินจี 5 แส่น (300 มก.) 1 เม็ด → ใส่ลงในขวด 250 มล.  
ให้วิเคราะห์ตัวอย่างละ 3 เม็ด

### ก.5.3 ถ้าตัวอย่างเป็นแคปซูล

ถอนแคปซูล เทผงยา 1 แคปซูล ใส่ลงในขวดแก้ววัดปริมาตร ดังนี้  
ยาที่แจ้งบนฉลาก 250 มก. 1 เม็ด → ใส่ลงในขวด 250 มล.  
ยาที่แจ้งบนฉลาก 500 มก. 1 เม็ด → ใส่ลงในขวด 500 มล.  
ให้วิเคราะห์ตัวอย่างละ 3 เม็ด

จากนั้นจึงเติมฟอสเฟตบัฟเฟอร์ จนครบปริมาตร ใส่ลูกแก้วเล็กๆพอประมาณ  
เขย่าให้ตัวอย่างละลาย นาน 15 นาที กรองให้ใส โดยสารละลายที่กรองได้ 10 มล. แรก  
ทิ้งไป สารละลายที่ได้นำไปวิเคราะห์หาปริมาณ

### ข. วิธีวิเคราะห์หาปริมาณ

ปิเปตสารละลายตัวอย่างชนิดละ 2.0 มล. 4 ครั้ง แยกใส่ฟลาสค์ที่มีจุกปิด  
ขนาด 125 มล. 4 ใบ  
ทำแบลลงค์ 2 ใบ: ให้ปิเปตสารละลายไอโอดีน 0.01 นอร์มอล ใส่ฟลาสค์ละ 10.0 มล.  
และไทเทรตทันทีด้วย สารละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟต  
0.0100 นอร์มอล จนใกล้ถึงจุดยุติ จึงเติมสารละลายทดสอบน้ำแบ่ง  
และไทเทรตต่อ จนสีน้ำเงินเปลี่ยนเป็นไม่มีสีพอดี อ่านปริมาตรได้เป็น  
ค่า B หาค่าเฉลี่ยของ B (ถ้าเป็นสารตัวอย่างแอมพิซิลลิน และ  
อะม็อกซิซิลลิน ต้องเติมกรดไฮโดรคลอริก 1.2 นอร์มอล 0.1 มล.  
ก่อนไทเทรต)  
ทำสารให้ละลายตัว 2 ใบ: ให้เติมต่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ 1 นอร์มอล 2 มล. เขย่า  
ทิ้งไว้ 30 นาที เติมกรดไฮโดรคลอริก 1.2 นอร์มอล 2 มล. และ  
ปิเปตสารละลายไอโอดีน 0.01 นอร์มอล ใส่รีบปิดจุกทิ้งไว้ในที่มืด  
เป็นเวลาแน่นอน 15 นาที จึงไทเทรตไอโอดีนที่เหลือ ด้วยสาร  
ละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล โดยวิธี  
เดียวกันกับแบลลงค์ อ่านปริมาตรได้เป็นค่า I หาค่าเฉลี่ยของ I

ค. การคำนวณหาปริมาณ

$$\% \text{ LA} = \text{Titer} (B-I) \times 100 / [L / V_{ux} 2]$$

เมื่อ % LA = ปริมาณตัวยาในสารตัวอย่าง คิดเป็นเปอร์เซ็นต์จากปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก

Titer = มิลลิกรัมของเพนิซิลลินมาตรฐาน ที่ทำปฏิกิริยาพอดีกับสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล 1.00 มล.  
ค่านี้ได้จากการทดลองในข้อ 2.3.1 และได้แสดงค่าไว้ในตารางที่ 3.3.1 หรือในข้อ ง. ข้างล่างนี้

L = จำนวนยาที่แจ้งไว้บนฉลาก

V<sub>u</sub> = ปริมาตรที่ใช้ละลายยาตัวอย่างจนครบปริมาตร

2 = ปริมาตรที่ปิเปตมาวิเคราะห์ คือ 2 มล.

ให้หาค่าเฉลี่ย % LA ของตัวอย่างยาที่นำมาวิเคราะห์ 3 ค่า

ง. ค่าไตเตอร์ของเพนิซิลลินมาตรฐาน

แอมพิซิลลิน ไตรไฮเดรต	=	0.37285	มิลลิกรัม
อะม็อกซิซิลลิน ไตรไฮเดรต	=	0.38398	มิลลิกรัม
เพนิซิลลินวี โพลแทสเซียม	=	0.37881	มิลลิกรัม
คล็อกซาซิลลิน โซเดียม	=	0.47565	มิลลิกรัม
ไดคล็อกซาซิลลิน โซเดียม	=	0.52240	มิลลิกรัม
เพนิซิลลินจี โซเดียม	=	0.40018	มิลลิกรัม
แอมพิซิลลิน โซเดียม	=	0.47395	มิลลิกรัม
เพนิซิลลินจี โพลแทสเซียม	=	0.38289	มิลลิกรัม

2.6 การใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน วิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลิน ในยาสำเร็จรูปต่างๆ เปรียบเทียบกับวิธีวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ได้ทดลองวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลินในยาสำเร็จรูปต่างๆ โดยใช้วิธีดัดแปลงไอโอดิเมตรี (Modified Iodometry, M.I.) จากชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน เปรียบเทียบกับวิธีไอโอดิเมตรี USP XXII ในห้องปฏิบัติการ ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3.6

2.7 การนำชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน ไปวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลินในยาสำเร็จรูปที่ถูกทำให้สลายตัวบางส่วน เปรียบเทียบกับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ทดลองทำให้ยาสำเร็จรูปเพนิซิลลินชนิดต่างๆ ขนาดต่างๆ เสื่อมสลายตัวไปบางส่วน ดังนี้คือ:- ถ้าเป็นยาเม็ด ให้อบไว้ในที่มีความชื้นสูง และทิ้งไว้ในที่ร้อน ประมาณ 2 สัปดาห์ ถ้าเป็นยาผงผสมน้ำ ให้ผสมน้ำและตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องให้นานๆ เกินกว่าวันหมดอายุยา ประมาณ 2 สัปดาห์

นำยาที่สลายตัวไปแล้วบางส่วน ไปวิเคราะห์หาปริมาณยาที่เหลือ โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลินที่สร้างขึ้น และเปรียบเทียบผลกับวิธีวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ ซึ่งใช้วิธีไอโอโดเมตรี USP XXII ดังกล่าวข้างต้น ซึ่งได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3.7



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทที่ 3

## ผลการวิจัยและการวิจารณ์ผลการวิจัย

### 3.1 การศึกษาปฏิกิริยาเคมีต่างๆ ที่ทำให้เกิดสี กับยาต่างๆในกลุ่มเพนิซิลลิน

#### 3.1.1 การทำปฏิกิริยากับ Potassium Cupri-Tartrate Sodium Modified

เมื่อยาในกลุ่มเพนิซิลลินทำปฏิกิริยากับ Potassium Cupri-Tartrate Sodium Modified จะเกิดสีต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 3.1.1

ตารางที่ 3.1.1 สีที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาของเพนิซิลลินกับ Potassium Cupri-Tartrate Sodium Modified

ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน	สีที่ปรากฏ
แอมพิซิลลิน	ม่วงแดง
อะม็อกซิซิลลิน (ยาดี)	ม่วงแดง
อะม็อกซิซิลลิน (ยาเสีย)	ม่วงคล้ำลง-สีน้ำตาล
เพนิซิลลินวี	ไม่เปลี่ยนสี (สีฟ้าของสารทดสอบ)
ไดคล็อกซาซิลลิน	ไม่เปลี่ยนสี (สีฟ้าของสารทดสอบ)
น้ำตาลต่างๆ แลคโตส	ไม่รบกวน (สีฟ้าของสารทดสอบ)
ซูโครส	ไม่รบกวน (สีฟ้าของสารทดสอบ)
เดกซ์โตรส	ไม่รบกวน (สีฟ้าของสารทดสอบ)

วิธีนี้พบว่าแอมพิซิลลิน และอะม็อกซิซิลลิน ต่างก็ให้สีม่วงแดงเหมือนกัน จึงไม่สามารถจะแยกสารทั้งสองชนิดนี้ออกจากกันได้ นอกจากนี้ยังพบว่า ถ้าเป็นยาที่เสียไปแล้วบางส่วน สีจะคล้ำลงจนดูสียาก และการที่จะเทียบความเข้มของสีกับปริมาณของสาร จึงทำได้ยาก ดังนั้นการจะหาปริมาณกึ่งวิเคราะห์ (semiquantitative analysis) โดยวิธีนี้จึงยังไม่เหมาะสม

### 3.1.2 การทำปฏิกิริยากับ Ammonium Vanadate

เมื่อยาในกลุ่มเพนิซิลลิน ทำปฏิกิริยากับ Ammonium Vanadate จะเกิดสีต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 3.1.2

ตารางที่ 3.1.2 สีที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาของเพนิซิลลินกับ Ammonium Vanadate

ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน	สีที่ปรากฏ
เพนิซิลลินวี	เขียว *
อะม็อกซิซิลลิน	เขียว *
ไดคล็อกซาซิลลิน	เขียว *

\*สีเขียวมืดแตกต่างกันมาก ตั้งแต่ เขียว-ฟ้า จนถึง เขียว-เหลือง

วิธีนี้พบว่าสี เขียวมืดแตกต่างกันมาก ขึ้นกับชนิดและปริมาณสาร ดังนั้นจึงไม่เหมาะในการใช้เทียบความเข้มข้นของสีกับปริมาณของสาร

### 3.1.3 การทำปฏิกิริยากับ Hydroxylamine Hydrochloride และ Ferric Ammonium Sulfate

เมื่อยาในกลุ่มเพนิซิลลินทำปฏิกิริยากับ Hydroxylamine Hydrochloride และ Ferric Ammonium Sulfate จะเกิดสีต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 3.1.3 ซึ่งพบว่าส่วนมากมีสีแดง และบางตัวจะมีตะกอนเกิดขึ้นด้วย ดังนั้นวิธีจึงไม่เหมาะที่จะหาปริมาณกึ่งวิเคราะห์ เพราะการเทียบความเข้มข้นของสีกับปริมาณของสารนั้นทำได้ยาก

สรุปวิธีทำให้เกิดสี (colorimetry) ของยาในกลุ่มเพนิซิลลิน โดยปฏิกิริยาเคมีต่าง ๆ นั้น สีที่เกิดขึ้นมีความหลากหลายและแตกต่างกันมาก จึงทำให้นำมาใช้วิเคราะห์กึ่งหาปริมาณ (semiquantitative analysis) ได้ยาก



ตารางที่ 3.1.3 สีที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาของเพนิซิลลินกับ Hydroxylamine Hydrochloride และ Ferric Ammonium Sulfate

ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน	สีที่ปรากฏ
แอมพิซิลลิน	แดง
อะม็อกซิซิลลิน	แดง
เพนิซิลลินวี	แดง เข้มมาก
คล็อกซาซิลลิน	แดงมีตะกอน
ไดคล็อกซาซิลลิน	แดงมีตะกอน
น้ำตาล แลคโตส	ไม่เกิดสี (ไม่รบกวนการวิเคราะห์)
ซูโครส	ไม่เกิดสี (ไม่รบกวนการวิเคราะห์)
เด็กซ์โตรส	ไม่เกิดสี (ไม่รบกวนการวิเคราะห์)

เมื่อได้พิจารณาวิธีวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลิน ที่กำหนดในเภสัชตำรับ USP XXII ได้ใช้วิธีไอโอดิเมตรี ซึ่งเป็นวิธีวิเคราะห์หาปริมาณโดยการไทเทรต ก็จะได้ว่าเป็นวิธีที่ง่ายอยู่แล้ว ดังนั้นจึงได้วิจัยเพื่อหา วิธีดัดแปลงไอโอดิเมตรีให้สามารถวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลินได้ โดยใช้เครื่องมือ และสารเคมีที่ทำได้ง่ายๆ จนสามารถนำไปใช้วิเคราะห์เพนิซิลลินในสถานพยาบาลได้

### 3.2 วิธีวิเคราะห์หาปริมาณโดยไอโอดิเมตรี (Iodometry)

**หลักการ:** เพนิซิลลินที่ยังไม่สลายตัว จะไม่ทำปฏิกิริยากับไอโอดีน แต่ถ้าทำให้เกิดการสลายตัวไปแล้ว จะทำปฏิกิริยากับไอโอดีนได้

**วิธีการ:** ในการวิเคราะห์แบ่งออกเป็น 2 ขั้นตอน กล่าวคือเมื่อละลายสารตัวอย่างจนได้ความเข้มข้นที่พอเหมาะแล้ว แบ่งสารละลายเป็น 2 ส่วน

ขั้นตอนที่หนึ่ง: นำสารละลายส่วนที่หนึ่งมาเติมไอโอดีน และวิเคราะห์หาปริมาณไอโอดีน  
ทันทีโดยไทเทรตด้วยสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟต  
ในขั้นตอนนี้ถ้าสารตัวอย่างเพนิซิลลิน มีสารละลายตัวปนเปื้อนอยู่แล้ว  
สารละลายตัวนั้น ก็จะทำปฏิกิริยากับไอโอดีน

ขั้นตอนที่สอง: นำสารละลายส่วนที่สองมาทำให้ละลายตัวให้หมด โดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์  
หรือจะใช้ใช้น้ำยอลยเพนิซิลลินเนสก็ได้ จากนั้นจึงเติมสารละลายไอโอดีนให้  
มากเกินไปเพื่อให้ทำปฏิกิริยากับสารละลายตัว แล้วจึงไทเทรตไอโอดีนที่เหลือ  
ด้วยสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟต

ความแตกต่างของปริมาณไอโอดีน ที่ทำปฏิกิริยาในขั้นตอนที่หนึ่งและ  
สองนั้น คือปริมาณไอโอดีนที่ทำปฏิกิริยากับเพนิซิลลินส่วนที่ยังติดอยู่ (ยังไม่ละลายตัว) ดัง  
แสดงในแผนภูมิข้างล่างนี้

(\*\* ยาละลายตัว \*\* .....ขาดี้.....)

ขั้นตอนที่หนึ่ง (\*\*I<sub>2</sub> ทำปฏิกิริยา\*\* ----- I<sub>2</sub> มากเกินไป ----->  
<-----Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ทำปฏิกิริยา (V1)----->

ขั้นตอนที่สอง (\*\* ยาละลายตัว \*\* .....ขาดี้.....)

↓ เติม NaOH

(\*\*\*\*\* สลายตัวหมด \*\*\*\*\*)

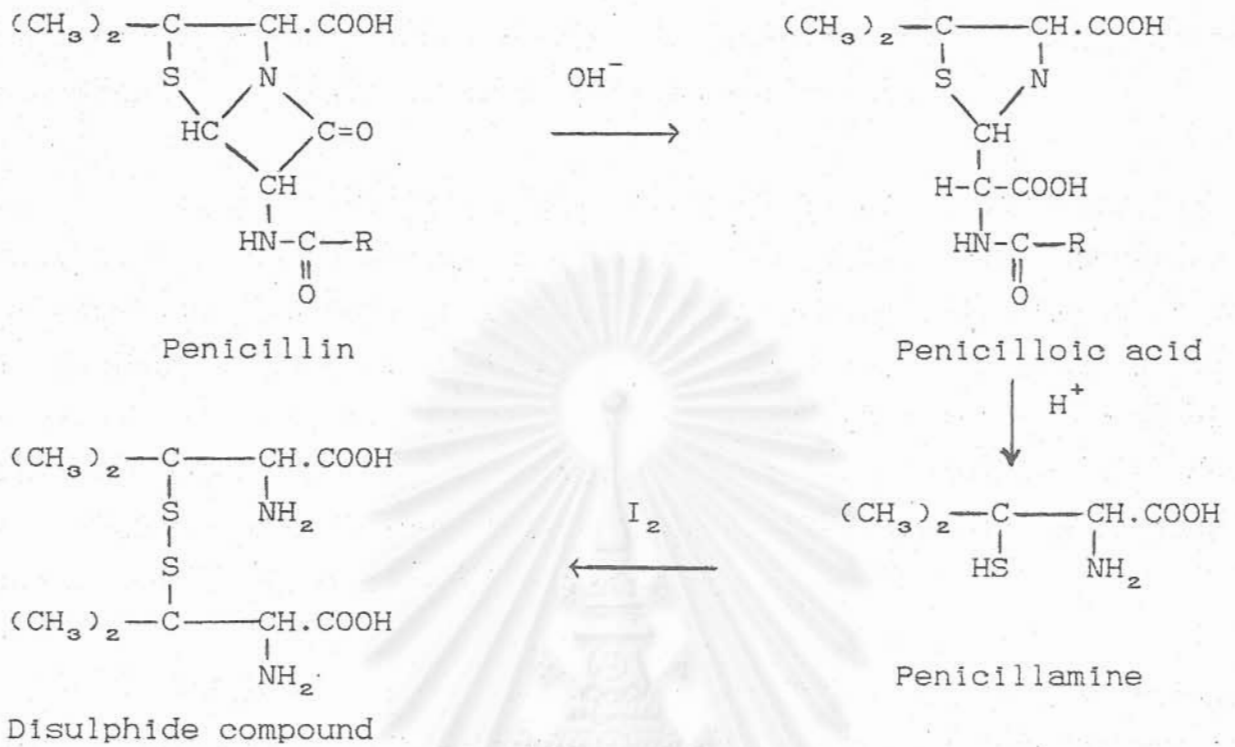
(\*\*\*\*\* I<sub>2</sub> ทำปฏิกิริยา \*\*\*\*\*)-- I<sub>2</sub> มากเกินไป -->

<--Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (V2)-->

$$\text{ปริมาณ } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \quad \equiv \quad \text{เพนิซิลลินที่ดี} \quad = \quad (V1-V2)$$

แผนภูมิ แสดงขั้นตอนการวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลิน โดยวิธีไอโอดิเมตรี

ปฏิกิริยาเคมีในการวิเคราะห์



เมื่อไฮโดรไลสเพนิซิลลิน ด้วยด่าง โซเดียมไฮดรอกไซด์หรือเพนิซิลลินเนสแล้ว จะเกิดเป็น penicilloic acid แล้วเปลี่ยนไปเป็น D-penicillamine และ penillic acid สำหรับ D-penicillamine จะถูกออกซิไดส์ด้วยไอโอดีนเกิดเป็น สารประกอบประเภทไดซัลไฟด์ (8)

ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการวิเคราะห์ด้วยวิธีไอโอดีน

1. ในการคำนวณหาปริมาณของเพนิซิลลินจี ที่ทำปฏิกิริยากับไอโอดีนนั้น ใน เกล็ดตำรับแห่งบริติช BP 1958 (9) ได้กำหนดว่า ไอโอดีน 0.02 นอร์มอล 1 มล. จะ สมมูลกับเพนิซิลลินทั้งหมด 0.764 มก. เมื่อคำนวณเป็น  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{SNa}$  หรือเป็น 0.798 มก. เมื่อคำนวณเป็น  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{SK}$  แต่บางรายงานใช้ไอโอดีน 0.01 นอร์มอล 1 มล. จะทำปฏิกิริยากับเพนิซิลลินจี 742.6 ยูนิต (10)

เนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างไอโอดีน กับสารละลายตัวของเพนิซิลลินนั้น ไม่แน่นอน และไม่เป็น stoichiometric โดยพบว่า penicilloic acid ทำปฏิกิริยากับ

ไอโอดีนได้แตกต่างกัน ตั้งแต่ 6-9 จำนวนสมมูลต่อโมล ทั้งนี้มักจะขึ้นกับสถานะของการทดลอง(11) ดังนั้นในเอกสารตำราสหรัฐอเมริกาเล่มต่อๆมาจนถึงปัจจุบัน USP XXII จึงได้กำหนดให้การวิเคราะห์สารตัวอย่างเพนิซิลลิน โดยให้เทียบกับการวิเคราะห์กับสารมาตรฐานเพนิซิลลินชนิดนั้นๆ ในสถานะและวิธีเดียวกัน ควบคู่กันไปทุกครั้ง

2. สำหรับวิธีไอโอดิเมตรีนี้ พบว่ามีความถูกต้องแม่นยำ (accuracy) ประมาณ 1-3% และมีความสอดคล้องกัน (precision) 2-3.4% (12) ส่วนปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อปฏิกิริยาระหว่างไอโอดีนกับ penicilloic acid คือพีเอช ซึ่งเมื่อพีเอชของสารละลายเปลี่ยนแปลงไปเล็กน้อย จะทำให้ iodine consumption เปลี่ยนไปด้วย ซึ่ง Umeda isao และคณะฯ (15) พบว่าพีเอชที่เหมาะสมที่สุดในการวิเคราะห์ แอมพิซิลลิน และ อะม็อกซิซิลลิน คือ  $1.5 \pm 0.2$  โดยพบว่าตัวอย่าง 1 โมล ทำปฏิกิริยากับไอโอดีน 9.7 กรัมอะตอม ซึ่งผลที่ได้จากการวิเคราะห์นี้สอดคล้องกันดีกับผลที่ได้จาก bioassay และยังสามารถใช้ได้กับตัวอย่างยาที่มีการสลายตัวไปบางส่วนแล้ว

ในปี ค.ศ.1981 United States Food and Drug Administration (16) ได้แนะนำให้เติมกรดไฮโดรคลอริก 1.2 นอร์มอล 3 หยด ลงในสารละลายภายหลังจากที่เติมไอโอดีน 0.01 นอร์มอล แล้ว ทั้งนี้เพื่อกำจัดความผิดพลาดที่เกิดขึ้นเนื่องจากไอโอดีนจับกับเพนิซิลลินในแบบลงค์

3. ปฏิกิริยาเคมีของสารที่ได้จากการไฮโดรไลส์เพนิซิลลิน กับไอโอดีนนั้นพบว่าไม่แน่นอน เพราะอาจจะเกิดเป็นปฏิกิริยาได้หลายอย่าง (13) ดังตัวอย่างของ Benzylpenicillin (I) เมื่อไฮโดรไลส์จะเกิดเป็น Peinicilloic acid (II) และในขณะเมื่ออยู่ในน้ำจะเกิดปฏิกิริยาย้อนกลับไปกลับมาได้เป็น Enamine (IIB) ดังปฏิกิริยาที่แสดงไว้ข้างล่างนี้

ในการทำปฏิกิริยาของไอโอดีนกับ Sulphydryl group (SH) ที่อยู่ใน Enamine (IIB) พบว่ามีทางที่จะทำปฏิกิริยาได้หลายทาง โดยอาจจะเกิดเป็น Sulfonic acid และ addition products อื่นๆที่นอกเหนือจาก Disulphide compound ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ดังนี้





จึงเห็นได้ว่าวิธีไอโอโดเมตรีที่กำหนดในเภสัชตำรับนั้น ไม่สามารถจะใช้ใน  
สถานพยาบาลได้ เนื่องจากข้อจำกัดหลายประการ เช่น

1. สถานพยาบาล ไม่มีสารมาตรฐานของยาเพนิซิลลินแต่ละชนิดที่จะนำมา  
วิเคราะห์เทียบกับสารตัวอย่าง

สารมาตรฐานเพนิซิลลินต้องมีการ Standardize ให้รู้ปริมาณหรือความแรง  
ที่ถูกต้องแน่นอน และต้องมีการเก็บรักษาอย่างถูกต้อง เพราะสารเหล่านี้ไม่ใช่สารมาตรฐาน  
ปฐมภูมิ (primary standard) จึงมีอายุการใช้ยาได้ในช่วงเวลาหนึ่งๆ เช่นกัน ดังนั้นจึงต้องมีการทำ  
Restandardization กันบ่อยๆ และต้องรู้ปริมาณตัวอย่างอย่างแน่นอน  
ซึ่งถ้าสารมาตรฐานเสื่อมสลายไปแล้ว ย่อมส่งผลให้การวิเคราะห์หาปริมาณนั้นๆ ผิดพลาด  
ไปด้วย

2. สถานพยาบาลไม่มีเครื่องชั่งสำหรับการวิเคราะห์ (Analytical  
Balance) สำหรับชั่งสารให้มีความละเอียดในการชั่งได้ถึง 0.1 มก. เพื่อใช้ชั่งสาร  
มาตรฐานและชั่งยาตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์ ทั้งนี้เพราะ Analytical Balance  
มีราคาแพงมากและใช้กันเฉพาะในห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพวิเคราะห์เท่านั้น

ดังนั้นจึงควรมีการดัดแปลงวิธีไอโอโดเมตรีบางประการ ให้สามารถใช้ใน  
สถานพยาบาลได้

### 3.3 วิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรี (Modified Iodometry, M.I.)

สำหรับวิธีวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลิน โดยไม่ต้องใช้วิธีวิเคราะห์เทียบกับ  
สารมาตรฐานเพนิซิลลินแต่ละชนิด และไม่ต้องใช้ Analytical Balance ด้วย ดังนั้นจึง  
ต้องดัดแปลงวิธีไอโอโดเมตรีใหม่ ดังนี้

#### 3.3.1. ในการคำนวณหาปริมาณให้ใช้ค่าไตเตเตอร์

ไตเตเตอร์ คือ จำนวนมิลลิกรัมของสารมาตรฐานเพนิซิลลินแต่ละชนิด ที่ทำ  
ปฏิกิริยาพอดีกับ สารละลายมาตรฐานโซเดียมโซโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล 1.00 มล.



ค่าไตเตอร์นี้ได้เคยกำหนดให้ใช้ในการคำนวณหาปริมาณมาแล้ว ในเกสซ์ตำรับ BP 1958 (9) เช่นได้กำหนดว่า ไอโอดีน 0.02 นอร์มอล 1 มล. จะสมมูลกับเพนิซิลลินทั้งหมด 0.764 มก. เมื่อคำนวณเป็น  $C_{18}H_{17}O_4H_2SNa$  หรือเป็น 0.798 มก. เมื่อคำนวณเป็น  $C_{18}H_{17}O_4N_2SK$  และได้เลิกการนำค่าไตเตอร์ไปใช้ในการคำนวณ เนื่องจากปฏิกิริยาเคมีของไอโอดีนกับสารละลายตัวของเพนิซิลลินไม่แน่นอน ขึ้นกับความสมบูรณ์ของปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ที่ทำให้เพนิซิลลินสลายตัวด้วยต่าง โซเดียมไฮดรอกไซด์ และขึ้นกับช่วงเวลาของปฏิกิริยา ทั้งนี้เนื่องจากปฏิกิริยานี้ไม่สมบูรณ์ ดังนั้นถ้ามีการกำหนดเวลาของปฏิกิริยาให้แน่นอน ก็น่าจะใช้ค่าไตเตอร์ในการคำนวณหาปริมาณเพนิซิลลินได้

ได้ทดลองหาค่าไตเตอร์ โดยวิเคราะห์จากสารมาตรฐานเพนิซิลลินชนิดต่างๆ โดยวิธีไอโอดิเมตรี แล้วคำนวณเทียบเป็นค่าไตเตอร์ ว่าสารละลายมาตรฐานโซเดียมไฮโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล 1.00 มล. จะทำปฏิกิริยาพอดีกับเพนิซิลลินมาตรฐานที่มีลิกรัม ซึ่งผลได้แสดงในตารางที่ 3.3.1

ค่าของไตเตอร์ที่ได้นี้ ได้จากการวิเคราะห์สารมาตรฐานหลายๆครั้ง แล้วคิดเป็นปริมาณน้ำหนักหรือความแรงของเพนิซิลลินจริงๆ ที่ทำปฏิกิริยากับสารมาตรฐานโซเดียมไฮโอซัลเฟต ทั้งนี้เพราะไม่สามารถจะใช้เป็นจำนวนสมมูลของเพนิซิลลิน (คิดตามน้ำหนักโมเลกุล) ที่ทำปฏิกิริยากับสารเคมีมาตรฐาน ตามสมการเคมีดังปฏิกิริยาอีกซิเดชันโดยทั่วไปได้ เพราะจำนวนสมมูลต่อโมลของปฏิกิริยาไม่แน่นอน มีความแตกต่างกันตั้งแต่ 6-9 จำนวนสมมูลต่อโมล (11) ดังนั้นในทุกขั้นตอนของการวิเคราะห์จึงต้องจับเวลาให้แน่นอน และใช้สารเคมีที่มีความเข้มข้นแน่นอน หรือไม่แตกต่างกันมากนัก

ค่าไตเตอร์ที่ได้นี้จะนำไปใช้ในการคำนวณหาปริมาณเพนิซิลลินแต่ละชนิด ที่วิเคราะห์โดยวิธีดัดแปลงไอโอดิเมตรี

ในการที่จะใช้ค่าไตเตอร์เหล่านี้ได้นั้น จำเป็นต้องใช้สารละลายมาตรฐานโซเดียมไฮโอซัลเฟต ที่มีความเข้มข้น 0.0100 นอร์มอล

ตารางที่ 3.3.1 ค่าไตเตอร์ของเพนิซิลลินมาตรฐานต่างๆ ที่ทำปฏิกิริยากับสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล 1.00 มล.

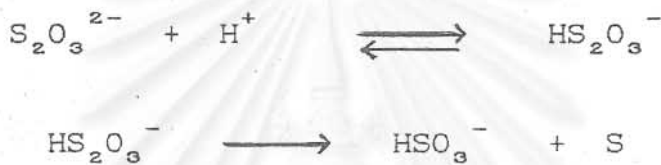
เพนิซิลลินมาตรฐาน	ไตเตอร์ (มก.สาร = $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0.0100 N. 1 มล.)		
	ค่าแต่ละครั้ง	ค่าเฉลี่ย	RSD, %
แอมพิซิลลิน ไตรไฮเดรต	0.37344	0.37285	0.16
	0.37323		
	0.37288		
อะม็อกซิซิลลิน ไตรไฮเดรต	0.38756	0.38398	0.94
	0.38400		
	0.38037		
เพนิซิลลินวี โปแทสเซียม	0.37441	0.37881	1.13
	0.38466		
	0.38061		
	0.37487		
	0.37951		
คล็อกซาซิลลิน โซเดียม	0.47855	0.47565	0.49
	0.47322		
	0.47440		
	0.47642		
ไดคล็อกซาซิลลิน โซเดียม	0.52544	0.52240	0.53
	0.51913		
	0.52135		
	0.52368		
เพนิซิลลินจี โซเดียม	0.40818	0.40018	1.42
	0.40010		
	0.39695		
	0.39550		
* แอมพิซิลลิน โซเดียม	0.47395		
** เพนิซิลลินจี โปแทสเซียม	0.38289		
* คำนี้นี้ได้จากการคำนวณเทียบกับ แอมพิซิลลิน ไตรไฮเดรต			
** คำนี้นี้ได้จากการคำนวณเทียบกับ เพนิซิลลินจี โซเดียม			

3.3.2 การเตรียมสารสำหรับละลายน้ำ ให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล

เนื่องจากสารละลายโซเดียมไธโอซัลเฟต ไม่คงตัว มักสลายตัวได้ง่าย จากสาเหตุต่างๆ เช่น

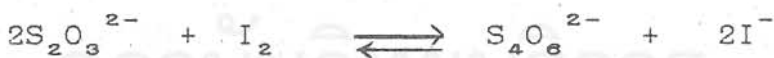
1. สภาวะความเป็นกรด

ในสารละลายที่มีพีเอช 5 หรือน้อยกว่า 5 ทำให้โซเดียมไธโอซัลเฟต สลายตัวเกิด ไฮโดรเจนซัลไฟด์ และ กำมะถัน ดังนี้



อัตราเร็วของปฏิกิริยาการสลายตัวจะเพิ่มขึ้น เมื่อความเข้มข้นของ  $\text{H}^+$  มีมากขึ้น ในสารละลายที่เป็นกรดมากๆจะเกิดตะกอนของกำมะถันภายใน 1-2 วินาที

สารสลายตัว ไฮโดรเจนซัลไฟด์ พบว่าจะทำปฏิกิริยากับไอโอดีน เป็น 2 เท่าของไธโอซัลเฟต ดังสมการ



สารละลายไธโอซัลเฟตคงตัวได้ดีในช่วงพีเอช 9-10 ดังนั้นในสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟต จึงต้องเติมสารจำพวกต่าง เช่น โซเดียมคาร์บอเนต โซเดียมบอเรต หรือ ไดโซเดียมไฮโดรเจนพอสเฟต เพื่อช่วยให้สารละลายมีความคงตัวดีขึ้น

ปริมาณของโซเดียมคาร์บอเนตที่ใช้ไม่ควรเกิน 0.01% ถ้าใช้ในปริมาณที่มากกว่านี้ หรือมีอัลคาไลน์ไฮดรอกไซด์ จะทำให้เกิดแอร์อ็อกซิเดชันของไธโอซัลเฟต ดังนี้



ข้อพึงสังเกต สารละลาย โซโอซิลเฟตมีความคงตัวดีในพีเอช 9-10 (ในการเตรียมเป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมโซโอซิลเฟต จึงกำหนดให้เติมโซเดียมคาร์บอเนตลงไปด้วย) ส่วนสารละลายไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ในช่วงพีเอช 6-9 ดังนั้นในการไทเทรตไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ด้วยสารละลายมาตรฐาน โซโอซิลเฟตนั้น สารละลายไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่ควรจะมีสภาพเป็นกรดมากพอที่จะ neutralize ดังที่อยู่ในโซโอซิลเฟตที่ไทเทรตลงมา เพื่อให้ปฏิกิริยาของสารทั้งสองเกิดได้ดี และได้สารจากการไทเทรตเป็น เตตราโซโอเนต  $\text{Na}_2\text{S}_4\text{O}_6$  เพียงตัวเดียวเท่านั้น ซึ่งในขณะไทเทรตด้วยโซโอซิลเฟตควรทำอย่างช้าๆ พร้อมกับคนให้เข้ากันตลอดเวลา จึงจะเกิดปฏิกิริยาได้ดี ถ้าไทเทรตเร็วเกินไปจนเกิด local excess ของโซโอซิลเฟต จะทำให้โซโอซิลเฟตสลายตัวในสภาวะที่เป็นกรดได้ และการวิเคราะห์ก็จะผิดพลาดไป

## 2. เชื้อจุลินทรีย์

เชื้อแบคทีเรียบางชนิดสามารถเมตาบอลิซึม โซโอซิลเฟตได้ออน โดยเปลี่ยนไปเป็น ซัลไฟด์ และ ซัลเฟต ได้ ดังนั้นจึงกำหนดให้เตรียมสารละลายมาตรฐาน โซเดียมโซโอซิลเฟต ด้วยน้ำที่ต้มเดือดและปล่อยให้เย็นลงใหม่ๆ เพื่อฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ และต้องใช้เทคนิคการทำให้ปราศจากเชื้อด้วย นอกจากนี้ยังอาจจะเติมสารบางอย่างที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียเหล่านี้ได้ เช่น คลอโรฟอร์ม โซเดียมเบนโซเอต เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าที่พีเอช 9-10 นี้แบคทีเรียจะไม่เจริญเติบโต ดังนั้นจึงได้เติมโซเดียมคาร์บอเนตลงไปด้วย

## 3. สารอื่นๆ

สารอื่นๆที่พบว่ามีผลทำให้ โซเดียมโซโอซิลเฟตสลายตัวได้ เช่น ออกซิเจนในอากาศ แสงแดด โลหะหนัก เงิน ทองแดง โดยทำให้เกิดตะกอนกำมะถันมีสีเหลืองตกตะกอนนอนกัน

ในการสลายตัวของ โซเดียมโซโอซิลเฟตนั้น พบว่าสารละลายเจือจางมีอัตราเร็วในการสลายตัวมากกว่าสารละลายที่เข้มข้น ซึ่งสารละลายมาตรฐาน 0.01 นอร์มอลนั้นเป็นสารละลายที่เจือจางมาก ดังนั้นจึงควรต้องเตรียมสารละลาย โซเดียมโซโอซิลเฟตใหม่ๆ และถ้าอยู่ในห้องปฏิบัติการก็ควรมีการวิเคราะห์หามาตรฐานกันบ่อยๆด้วย

จากการทดลอง เตรียมสารสำหรับละลายน้ำ ให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟต โดยชั่งโซเดียมไธโอซัลเฟต ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) อย่างถูกต้องแม่นยำประมาณ 2.482 กรัม (คิดตามน้ำหนักโมเลกุล 248.2) และชั่งโซเดียมคาร์บอเนต ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) ประมาณ 20 มก. บรรจุเป็นผงแห้งในแต่ละขวด และเมื่อนำผงยาแต่ละขวดไปละลายในน้ำกลั่นที่ต้มเดือดและปล่อยให้เย็นใหม่ ๆ จนครบ 1000.0 มล. เพื่อต้องการให้ได้สารละลายมาตรฐานที่มีความเข้มข้น 0.0100 นอร์มอลพอดีนั้น จากนั้นจึงนำไปวิเคราะห์หามาตรฐานตามวิธีที่กำหนดในเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา USP XXII ซึ่งจากการทดลอง 3 ตัวอย่าง พบว่าได้ผลความเข้มข้นดังแสดงในตารางที่ 3.3.2.1

ตารางที่ 3.3.2.1 ความเข้มข้นของโซเดียมไธโอซัลเฟต ที่เตรียมจาก  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  2.482 กรัม

น้ำหนักของ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , กรัม	นอร์มอลลิตี	%RSD
2.4824	0.009910	0.106
2.4824	0.009940	0.000
2.4822	0.009995	0.186
ค่าเฉลี่ย	0.009945	
RSD, %	0.475	

เมื่อละลาย  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  2.482 กรัม ตามจำนวนน้ำหนักโมเลกุลนั้น ปรากฏว่าได้ความเข้มข้นเฉลี่ยเป็น 0.009945 นอร์มอล มีค่า relative standard deviation, RSD เป็น 0.475% เท่านั้น แสดงค่าที่ได้มีความสอดคล้องกันดี และเป็นที่ยอมรับได้ (ค่า RSD น้อยกว่า 2%)

เนื่องจากค่าความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไธโอซัลเฟตที่ได้ มีค่าน้อยกว่า 0.0100 นอร์มอล เล็กน้อย ดังนั้นจึงได้ทดลองซ้ำใหม่โดยเพิ่มปริมาณของ  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  ให้มากขึ้น โดยคำนวณจาก

$$\begin{aligned} \text{เมื่อความเข้มข้น } 0.009945 \text{ นอร์มอล ได้มาจาก } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O} &= 2.482 \text{ กรัม} \\ \text{ถ้าต้องการ } 0.0100 \text{ นอร์มอล ต้องใช้ } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O} & \\ &= 2.482 \times 0.0100 / 0.009945 \\ &= 2.496 \text{ กรัม} \end{aligned}$$

ทดลองเตรียมสารสำหรับละลายน้ำให้เป็น สารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต 0.0100 นอร์มอล โดยซึ่ง  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  อย่างถูกต้องแม่นยำประมาณ 2.496 กรัม และซึ่งโซเดียมคาร์บอเนต 20 มก. ละลายในน้ำกลั่นที่ต้มเดือดและปล่อยให้เย็นใหม่ ๆ จนครบ 1000.0 มล. ผสมให้เข้ากันแล้วนำไปวิเคราะห์หามาตรฐาน ซึ่งได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3.3.2.2

ตารางที่ 3.3.2.2 ความเข้มข้นที่ได้จากสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต

น้ำหนักของ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , กรัม	นอร์มอลลิตี	%RSD
2.4968	0.01001	0.080
2.4966	0.009992	0.062
2.4966	0.01004	0.165
2.4960	0.01006	0.000
2.4968	0.01005	0.041
2.4963	0.009990	0.070
ค่าเฉลี่ย	0.01002	
SD=3.0034x10 <sup>-5</sup> , RSD=0.303%, SE=1.239x10 <sup>-5</sup> , t <sub>.05</sub> SE=3.185x10 <sup>-5</sup>		

3.3.3 ความคงตัว ของสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟต

เนื่องจาก สารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟตนั้น จะต้องเตรียมเป็นสารสำเร็จรูปใส่ในขวดสีชาไปให้ เพื่อที่ผู้ใช้สามารถนำไปผสมน้ำใช้ได้ทันที ซึ่งบางครั้งสารนี้อาจถูกนำไปใช้ได้เร็วแต่บางครั้งก็อาจถูกนำไปใช้ได้ช้า ดังนั้นถ้าเก็บสารไว้นาน ๆ อาจมีผลทำให้ความเข้มข้นของสารละลาย โซเดียมไฮโอซัลเฟตที่ได้เปลี่ยนแปลงไป ทั้งนี้เพราะ  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  เป็นสารที่มีน้ำผลึกและไม่ใช่อะลูมิเนียมมาตรฐานปฐมภูมิ ดังนั้นจึงเห็นว่าควรที่จะได้ทดสอบความคงตัว ของสารสำหรับละลายน้ำเป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮโอซัลเฟตด้วย จึงได้เก็บผงยาไว้ในขวดสีชา ที่อุณหภูมิ



ห้องนานประมาณ 3 เดือน จึงนำไปวิเคราะห์หามาตรฐาน ซึ่งได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3.3.3

ตารางที่ 3.3.3 ความคงตัวของ สารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารมาตรฐาน โซเดียม ไธโอซัลเฟต เมื่อเก็บไว้นาน 3 เดือน

น้ำหนักของ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , กรัม	นอร์มอลลิตี	%RSD
2.4968	0.01007	0.099
2.4966	0.009991	0.064
2.4966	0.009982	0.017
2.4968	0.01002	0.100
2.4964	0.01004	0.058
2.4972	0.009956	0.029
เฉลี่ย	0.01001	

$SD = 4.162 \times 10^{-5}$ ,  $RSD = 0.416\%$ ,  $SE = 1.699 \times 10^{-5}$ ,  $t_{.05} SE = 4.368 \times 10^{-5}$

ความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐาน โซเดียม ไธโอซัลเฟต ที่ได้จากการทดสอบความคงตัวของสาร 6 ตัวอย่าง ที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องนาน 3 เดือน ปรากฏว่าได้ค่าเฉลี่ยเป็น 0.01001 นอร์มอล โดยมีค่า RSD เป็น 0.416 % ซึ่งแสดงว่าได้ผลสอดคล้องกันดี เป็นที่ยอมรับได้ และมีค่า SE เป็น  $1.699 \times 10^{-5}$  เมื่อนำความเข้มข้นที่ได้ไปเปรียบเทียบกับ ความเข้มข้นที่ได้จากการละลาย  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  2.496 กรัม ที่เตรียมและวิเคราะห์มาตรฐานทันที ซึ่งได้ความเข้มข้นเป็น 0.01002 นอร์มอล มีค่า RSD เป็น 0.303 % และค่า SE เป็น  $1.239 \times 10^{-5}$

สรุปได้ว่าความเข้มข้นที่ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ด้วยระดับความเชื่อมั่น 95 %

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียม ไธโอซัลเฟต มีความคงตัวดีพอที่จะนำไปใช้ในชุดอุปกรณ์สำหรับการวิเคราะห์และควบคุมคุณภาพเพนิซิลลินได้

### 3.3.4 การเตรียมสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัพเฟอร์ 1% พีเอช 6.0

ฟอสเฟตบัพเฟอร์ ถ้าเตรียมทิ้งไว้นานๆมักจะเสื่อมคุณภาพ เช่นมีเชื้อราเกิดขึ้น เป็นต้น ดังนั้นฟอสเฟตบัพเฟอร์จึงควรเตรียมขึ้นใช้ใหม่ๆ แต่มีปัญหาว่าในสถานพยาบาลบางแห่งอาจไม่มีพีเอชมิเตอร์ ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงได้ทดลองเตรียมฟอสเฟตบัพเฟอร์ที่ต้องการพีเอชที่แน่นอน  $6.00 \pm 0.05$  โดยไม่ต้องมีการปรับพีเอชภายหลัง แต่ใช้วิธีชั่งสารแต่ละชนิดอย่างถูกต้องแม่นยำ

เมื่อชั่งสารอย่างถูกต้องแม่นยำของ ไดเบสิก โพแทสเซียมฟอสเฟต ( $K_2HPO_4$ ) ประมาณ 2.00 กรัม และ โมโนเบสิก โพแทสเซียมฟอสเฟต ( $KH_2PO_4$ ) ประมาณ 8.0 กรัม ละลายน้ำกลั่นที่ต้มเดือดและปล่อยให้เย็นลงใหม่ๆ จนครบ 1000.0 มล. ปรากฏว่าวัดพีเอชได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3.3.4.1

ตารางที่ 3.3.4.1 พีเอชของฟอสเฟตบัพเฟอร์

น้ำหนัก $K_2HPO_4$ , กรัม	น้ำหนัก $KH_2PO_4$ , กรัม	พีเอช
2.0010	8.0018	6.05
2.0000	8.0004	6.05
2.0004	8.0009	6.05

ผลที่ได้จากการทดลองปรากฏว่าได้พีเอชสูงเกินกว่า 6.00 คือได้พีเอช 6.05 แสดงว่ามีปริมาณของ  $K_2HPO_4$  สูงเกินไป จึงได้ทดลองซ้ำใหม่โดยลดปริมาณ  $K_2HPO_4$  ลงเหลือประมาณ 1.80 กรัม จึงได้เตรียมและทดลองซ้ำอีก 6 ตัวอย่างและวัดพีเอช ดังแสดงในตารางที่ 3.3.4.2

ดังนั้นพีเอชของฟอสเฟตบัพเฟอร์ 1% ที่ต้องการเป็น 6.0 นั้น สามารถจะเตรียมได้จากการชั่งสารอย่างถูกต้องแม่นยำของ  $K_2HPO_4$  ประมาณ 1.80 กรัม และ  $KH_2PO_4$  ประมาณ 8.00 กรัม ละลายน้ำจนครบ 1000.0 มล.

ตารางที่ 3.3.4.2 พีเอชของฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% ที่ต้องการให้ได้พีเอช 6.0

น้ำหนัก $K_2HPO_4$ , กรัม	น้ำหนัก $KH_2PO_4$ , กรัม	พีเอช
1.8020	8.0016	6.01
1.7990	8.0016	6.00
1.7996	8.0006	6.00
1.7994	8.0030	5.99
1.8018	8.0008	6.00
1.8006	8.0020	6.01
	พีเอชเฉลี่ย	6.00

$SD=7.529 \times 10^{-3}$ ,  $RSD=0.125\%$ ,  $SE=3.074 \times 10^{-3}$ ,  $t_{0.05}SE = 7.816 \times 10^{-3}$

3.3.5 ความคงตัวของสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0

สารผสมของ  $K_2HPO_4$  และ  $KH_2PO_4$  ที่เก็บไว้นานๆ เมื่อนำมาละลายน้ำ อาจทำให้พีเอชเปลี่ยนแปลงไปได้ จึงได้ทดสอบความคงตัวของสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0 โดยตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลานานประมาณ 3 เดือน แล้วนำมาละลายน้ำวัดพีเอช ปรากฏว่าได้พีเอช ดังแสดงในตารางที่ 3.3.5

จากการทดสอบความคงตัวของสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0 ในช่วงเวลานาน 3 เดือน นั้น ปรากฏว่าได้พีเอชเฉลี่ยเป็น 6.02 ค่า RSD 0.17% ซึ่งเป็นค่าที่ยอมรับให้ใช้ได้ ตามข้อกำหนดของ USP XXII (ซึ่งให้ถือว่าใช้ได้เมื่อมีพีเอชไม่เกิน  $\pm 0.05$ ) และค่าที่ได้จากการทดสอบความคงตัวนี้ พบว่าไม่แตกต่างจากพีเอช 6.00 ที่ได้จากการทดลองทันที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ด้วยระดับความเชื่อมั่น 95%

ดังนั้นจึงแสดงว่าสารผสมของ  $K_2HPO_4$  และ  $KH_2PO_4$  มีความคงตัวได้ดี และสามารถนำไปใช้เพื่อเตรียมเป็น สารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0 ในชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลินได้

ตารางที่ 3.3.5 ความคงตัวของสารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัพเฟอร์ 1% พีเอช 6.0 เมื่อเก็บไว้นาน 3 เดือน

น้ำหนัก $K_2HPO_4$ , กรัม	น้ำหนัก $KH_2PO_4$ , กรัม	พีเอช
1.8010	8.0018	6.01
1.8014	8.0006	6.03
1.8020	8.0008	6.02
1.8018	8.0004	6.00
1.7996	7.9992	6.01
1.7980	8.0008	6.02
พีเอชเฉลี่ย		6.02
SD=0.0105, RSD = 0.17%, SE = $4.282 \times 10^{-3}$ , $t_{0.05} SE = 0.011$		

3.4 การเปรียบเทียบความสอดคล้อง ของวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII กับวิธีดัดแปลง ไอโอโดเมตรี (M.I) ในการวิเคราะห์ยาเม็ดเพนิซิลลินต่างๆ

เนื่องจากในการเตรียมยาเม็ดแบนหรือแคปซูลนั้น น้ำหนักของยาแต่ละเม็ด ย่อมไม่เท่ากัน (ซึ่งความแปรปรวนที่ยอมรับได้มีได้ในระดับหนึ่ง มีตามข้อกำหนดในเกสซ์ตำรับ ของยาแต่ละชนิด) ซึ่งถ้านำยาเม็ดเหล่านั้นมาวิเคราะห์โดยวิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรี โดย ไม่มีการชั่งน้ำหนักผงยาตัวอย่างที่ใช้ทดสอบที่แท้จริง แต่จะวิเคราะห์ยากันทีละเม็ด และถือ เอาน้ำหนักของยาตามที่แจ้งไว้บนฉลากนั้นๆ ดังนั้นจึงได้ทดลองวิเคราะห์หา Content Uniformity ของยาแต่ละเม็ดๆ จำนวน 10 เม็ด ตามวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII เปรียบเทียบกับวิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรี (M.I) ซึ่งได้คำนวณหาปริมาณโดยใช้ค่าไตเตอร์ เฉลี่ยในตารางที่ 3.3.1 ผลการทดลองแสดงในตารางที่ 3.4.1-3.4.9 และรูปที่ 3.4

การศึกษาทดลอง Content Uniformity ของแอมพิซิลลินแคปซูลทั้ง 250 และ 500 มก. โดยวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII และวิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรี ได้แสดงใน ตารางที่ 3.4.1-2 ดังนี้

ตารางที่ 3.4.1 Content Uniformity ของแอมพิซิลลินแคปซูล 250 มก.

อันดับที่	ปริมาณแอมพิซิลลิน %LA		น้ำหนักผงยา
	วิธีไอ ไอ โดมิตรี USP XXII	วิธีดัดแปลงไอ ไอ โดมิตรี M.I.	ในแคปซูล, มก.
1	100.88	99.49	297.9
2	101.08	101.86	304.4
3	100.81	99.49	298.1
4	98.71	98.30	300.8
5	94.92	93.74	298.3
6	96.64	94.93	296.6
7	97.91	97.11	299.6
8	98.42	93.94	288.3
9	96.63	98.69	308.5
10	95.90	93.34	294.0
.....			
ค่าเฉลี่ย	98.19	97.09	298.7
SD	2.20	2.95	5.47
RSD, %	2.24	3.04	1.83
$t_{.05}$ SE	1.57	2.11	
95%CI	98.19 $\pm$ 1.57	97.09 $\pm$ 2.11	

$$SD = \text{Standard Deviation} = \left[ \frac{\sum x^2 - (\sum x)^2/n}{n-1} \right]^{1/2}$$

$$RSD = \text{Relative Standard Deviation} = SD/x \cdot 100$$

$$SE = \text{Standard Error} = SD/n^{1/2}$$

$$95\%CI = 95\% \text{ Confidence Interval} = \bar{x} \pm t_{.05} SE$$

ผลการทดลองของแอมพิซิลลินแคปซูลทั้ง 250 มก. และ 500 มก. ได้แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ย Content Uniformity ที่ได้จากวิธีวิเคราะห์ทั้งสอง คือวิธีไอ ไอ โดมิตรี USP XXII กับวิธีดัดแปลงไอ ไอ โดมิตรี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 3.4.1-3.4.2 และรูปที่ 3.4 โดยพบว่าวิธีไอ ไอ โดมิตรี มีความความแปรปรวนน้อยกว่า ทั้งนี้ก็เพราะเป็นการคำนวณตามน้ำหนักที่แท้จริง ส่วนวิธีดัด

แปลง ไอ ไอ โดมิตรีนั้นไม่ได้คิดจากน้ำหนักที่แท้จริง แต่ถือเอาตามค่าที่แจ้งไว้บนฉลาก เช่น ถ้าว่ายา 1 เม็ด มีปริมาณตัวยาแอมพิซิลลิน 250 มก. หรือ 500 มก. แต่โดยความเป็นจริงแล้วน้ำหนักเฉลี่ยของยาแต่ละเม็ด ก็มีความแปรปรวนอยู่ในตัวเองอยู่ส่วนหนึ่งแล้ว ดังค่าที่แสดงในตารางดังกล่าว

อย่างไรก็ดีจากผลการทดลองสรุปได้ว่า วิธีตัดแปลง ไอ ไอ โดมิตรีสามารถใช้วิเคราะห์หาปริมาณแอมพิซิลลินแคปซูลได้

ปัญหาที่พบในการวิเคราะห์แอมพิซิลลิน ไตรไฮเดรต ในแคปซูลนั้นคือปัญหาที่ตัวยาละลายน้ำได้ยาก โดยเฉพาะผงยาแอมพิซิลลินในแคปซูล ซึ่งได้เตรียมเป็นลักษณะแกรนูลเพื่อให้สามารถอัดบรรจุลงแคปซูลได้หมด จึงทำให้การละลายน้ำยิ่งยากขึ้นอีก

ตารางที่ 3.4.2 Content Uniformity ของแอมพิซิลลินแคปซูล 500 มก.

อันดับที่	ปริมาณแอมพิซิลลิน %LA		น้ำหนักผงยา
	วิธีไอ ไอ โดมิตรี USP XXII	วิธีตัดแปลงไอ ไอ โดมิตรี M. I.	ในแคปซูล, มก.
1	96.13	95.13	609.0
2	97.08	97.31	616.9
3	97.93	98.10	616.5
4	102.13	100.08	603.1
5	100.09	100.28	616.6
6	98.35	97.11	607.7
7	97.06	95.92	608.2
8	98.97	98.69	613.7
9	97.82	98.10	617.2
10	99.25	98.69	612.0
.....			
ค่าเฉลี่ย	98.48	97.94	612.09
SD	1.73	1.64	4.90
RSD, %	1.76	1.67	0.80
t <sub>0.05</sub> SE	1.24	1.17	
95%CI	98.48 ± 1.24	97.94 ± 1.17	



การศึกษา Content Uniformity ของอะม็อกซิซิลลินแคปซูลทั้ง 250 และ 500 มก. ได้แสดงผลในตารางที่ 3.4.3-3.4.4 และในรูปที่ 3.4

ตารางที่ 3.4.3 Content Uniformity ของอะม็อกซิซิลลินแคปซูล 250 มก.

อันดับที่	ปริมาณอะม็อกซิซิลลิน %LA		น้ำหนักพวงยา
	วิธีไอโอโดเมตรี USP XXII	วิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรี M.I.	ในแคปซูล, มก.
1	105.65	101.86	310.8
2	107.45	105.69	317.1
3	107.20	104.12	313.1
4	106.51	100.74	304.9
5	107.08	104.57	314.8
6	107.86	105.69	315.9
7	106.64	107.05	323.6
8	108.02	109.07	325.5
9	107.59	107.27	321.4
10	109.71	104.34	306.6
เฉลี่ย	107.37	105.04	315.37
SD	1.08	2.50	6.84
RSD, %	1.01	2.38	2.17
$t_{0.05SE}$	0.77	1.79	
95%CI	107.37 $\pm$ 0.77	105.04 $\pm$ 1.79	

ผลการทดลองอะม็อกซิซิลลินแคปซูลทั้ง 250 มก. และ 500 มก. ได้แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ย Content Uniformity ที่ได้จากวิธีวิเคราะห์ทั้งสอง คือวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII และวิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 3.4.3-3.4.4 และรูปที่ 3.4 โดยพบว่าวิธีไอโอโดเมตรีมีความความแปรปรวนน้อยกว่า

แต่อย่างไรก็ดีสรุปได้ว่าวิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรีสามารถใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณอะม็อกซิซิลลินแคปซูลได้

ปัญหาที่พบในการวิเคราะห์อะม็อกซิซิลลิน ไตรไฮเดรต ในแคปซูลนั้นคือปัญหาที่ตัวยาละลายน้ำได้ยาก โดยเฉพาะผงยาอะม็อกซิซิลลินในแคปซูล ซึ่งได้เตรียมเป็นลักษณะแกรนูลเพื่อให้สามารถอัดบรรจุลงแคปซูลได้หมด จึงทำให้การละลายน้ำยิ่งยากขึ้นอีก

ตารางที่ 3.4.4 Content Uniformity ของอะม็อกซิซิลลินแคปซูล 500 มก.

อันดับที่	ปริมาณอะม็อกซิซิลลิน %LA		น้ำหนักผงยา
	วิธีไอโอโดเมตรี USP XXII	วิธีตัดแปลงไอโอโดเมตรี M.I. ในแคปซูล, มก.	
1	106.36	101.67	602.3
2	102.00	104.79	634.9
3	103.04	104.57	627.1
4	105.65	108.53	640.6
5	103.37	106.82	638.6
6	103.34	112.58	679.2
7	104.53	111.45	664.8
8	105.69	108.17	632.5
9	103.75	107.50	640.3
10	105.60	107.95	613.7
.....			
เฉลี่ย	104.33	107.40	639.2
SD	1.44	3.22	20.77
RSD, %	1.38	3.00	3.25
$t_{0.05}$ SE	1.03	2.30	
95%CI	104.33 ± 1.03	107.40 ± 2.30	

การศึกษา Content Uniformity ของยาเม็ดแบนเพนิซิลลินวีโพแทสเซียม ทั้ง 125 มก. (200,000 ยูนิต) และ 250 มก. (400,000 ยูนิต) ได้แสดงในตารางที่ 3.4.5 และ 3.4.6 และ รูปที่ 3.4

ตารางที่ 3.4.5 Content Uniformity ของยาเม็ดเพนิซิลลินวี 125 มก.

อันดับที่ ปริมาณเพนิซิลลินวี %LA น้ำหนักผงยา  
วิธีไอโอโดมิติรี USP XXII วิธีตัดแปลงไอโอโดมิติรี M.I. ในแคปซูล, มก.

1	100.33	98.49	249.6
2	99.48	98.49	246.7
3	99.68	99.10	247.7
4	100.23	100.76	250.5
5	100.95	101.37	250.2
6	100.69	101.07	250.1
7	100.25	99.10	246.3
8	99.93	100.46	250.5
9	100.26	99.55	247.4
10	98.80	99.25	250.3
.....			
เฉลี่ย	100.06	99.76	248.93
SD	0.62	1.06	2.66
RSD, %	0.62	1.06	1.07
t <sub>0.05</sub> SE	0.51	0.76	
95%CI	100.06 ± 0.51	99.76 ± 0.76	

ผลการทดลองยาเม็ดแบนเพนิซิลลินวีทั้ง 125 มก. และ 250 มก. ได้แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ย Content Uniformity ที่ได้จากวิธีวิเคราะห์ทั้งสอง คือวิธีไอโอโดมิติรี USP XXII และวิธีตัดแปลงไอโอโดมิติรี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) ดังแสดงในตารางที่ 3.4.5-3.4.6 และรูปที่ 3.4 โดยพบว่าวิธีไอโอโดมิติรีมีความความแปรปรวนน้อยกว่า

แต่อย่างไรก็ดีสรุปได้ว่าวิธีตัดแปลงไอโอโดมิติรีสามารถใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณยาเม็ดเพนิซิลลินวีได้

ปัญหาที่พบในการวิเคราะห์ยาเม็ดแบนเพนิซิลลินวี คือความแข็งของเม็ดยาซึ่งไม่เท่ากัน บางเม็ดแตกตัวได้ง่ายมาก แต่บางเม็ดแตกตัวได้ยากทำให้ต้องเขย่าอย่างแรง

ทั้งนี้ เนื่องจากการใช้วิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรีนั้น จะวิเคราะห์ยาทั้งเม็ด โดยไม่ผ่านการบด  
 เลย แต่อย่างไรก็ดี เมื่อยาเม็ดแตกตัวได้ ก็ย่อมแน่ใจได้ว่ายานั้นจะละลายได้หมด เพราะ  
 ตัวยาเพนิซิลลินวีโพแทสเซียมนี้ ละลายในน้ำได้ดีมาก และพบว่าสีในเม็ดยาไม่รบกวนการ  
 วิเคราะห์

ตารางที่ 3.4.6 Content Uniformity ของยาเม็ดเพนิซิลลินวี 250 มก.

อันดับที่	ปริมาณเพนิซิลลินวี %LA		น้ำหนักผงยา
วิธีไอโอโดเมตรี USP XXII	วิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรี M.I.	ในแคปซูล, มก.	
1	100.71	99.25	331.0
2	102.29	102.66	337.1
3	102.25	104.17	342.2
4	103.24	102.66	334.0
5	101.31	98.87	327.8
6	102.34	102.47	336.3
7	102.91	104.17	340.0
8	103.05	101.52	330.9
9	102.16	104.17	342.5
10	102.79	102.28	334.2
.....			
ค่าเฉลี่ย	102.31	102.22	335.6
SD	0.79	1.90	6.24
RSD, %	0.77	1.86	1.86
$t_{0.05SE}$	0.57	1.36	
95%CI	102.31 ± 0.57	102.22 ± 1.36	

การศึกษา Content Uniformity ของคล็อกซาซิลลินแคปซูลทั้ง 250 และ 500 มก. ได้แสดงในตารางที่ 3.4.7 และ 3.4.8 และรูปที่ 3.4

ตารางที่ 3.4.7 Content Uniformity ของคล็อกซาซิลลินแคปซูล 250 มก.

อันดับที่	ปริมาณคล็อกซาซิลลิน %LA		น้ำหนักผงยา ในแคปซูล, มก.
	วิธีไอ ไอ โดมิตรี USP XXII	วิธีดัดแปลงไอ ไอ โดมิตรี M.I.	
1	96.73	93.70	271.6
2	97.93	96.79	277.1
3	94.44	94.89	281.7
4	97.45	99.41	286.0
5	97.64	99.89	286.8
6	95.39	97.51	286.6
7	96.75	94.65	274.3
8	98.07	94.65	270.6
9	90.22	91.32	283.8
10	96.96	92.51	267.5
.....			
เฉลี่ย	96.16	95.53	278.6
SD	2.38	2.96	7.29
RSD, %	2.48	3.10	2.62
$t_{.05}$ SE	1.70	2.12	
95%CI	96.16 $\pm$ 1.70	95.53 $\pm$ 2.12	

ผลการทดลองคล็อกซาซิลลินแคปซูลทั้ง 250 มก. และ 500 มก. ได้แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ย Content Uniformity ที่ได้จากวิธีวิเคราะห์ทั้งสอง คือวิธีไอ ไอ โดมิตรี USP XXII และวิธีดัดแปลงไอ ไอ โดมิตรี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 3.4.7-3.4.8 และรูปที่ 3.4 โดยพบว่าวิธีไอ ไอ โดมิตรี มีความความแปรปรวนน้อยกว่า

แต่อย่างไรก็ดีสรุปได้ว่าวิธีดัดแปลงไอ ไอ โดมิตรีสามารถใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณคล็อกซาซิลลินแคปซูลได้

ยานี้ละลายน้ำได้ดีเพราะตัวยาเป็น คล็อกซาซิลลิน โซเดียม แต่ในทำนองเดียวกันยานี้ดูดความชื้นได้ดีจนตัวยาเหลวเยิ้มได้

ตารางที่ 3.4.8 Content Uniformity ของโคคล็อกซาซิลลินแคปซูล 500 มก.

อันดับที่ ปริมาณโคคล็อกซาซิลลิน %LA น้ำหนักผงยา  
วิธีไอโอโดเมตริ USP XXII วิธีตัดแปลงไอโอโดเมตริ M.I. ในแคปซูล, มก.

1	93.38	97.03	662.9
2	95.01	90.85	610.0
3	98.80	99.17	640.4
4	97.60	93.70	612.5
5	97.91	92.99	605.9
6	99.44	97.51	625.6
7	98.51	96.56	625.3
8	98.32	102.03	662.0
9	98.89	94.18	607.6
10	98.50	99.17	642.3
.....			
เฉลี่ย	97.64	96.32	629.45
SD	1.92	3.39	22.16
RSD, %	1.97	3.52	3.52
$t_{0.05SE}$	1.37	2.42	
95%CI	97.64 ± 1.37	96.32 ± 2.42	

การศึกษา Content Uniformity ของโคคล็อกซาซิลลินแคปซูล 250 มก.

ได้แสดงในตารางที่ 3.4.9

ผลการทดลองโคคล็อกซาซิลลิน 250 มก. ได้แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ย Content Uniformity ที่ได้จากวิธีวิเคราะห์ทั้งสอง คือวิธีไอโอโดเมตริ USP XXII และวิธีตัดแปลงไอโอโดเมตริไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 3.4.9 และรูปที่ 3.4 โดยพบว่าวิธีไอโอโดเมตริ มีความความแปรปรวนน้อยกว่า แต่อย่างไรก็ดีสรุปได้ว่าวิธีตัดแปลงไอโอโดเมตริสามารถใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณโคคล็อกซาซิลลินแคปซูลได้

ยานี้เป็นโคคล็อกซาซิลลินโซเดียม จึงละลายน้ำได้ดีมาก

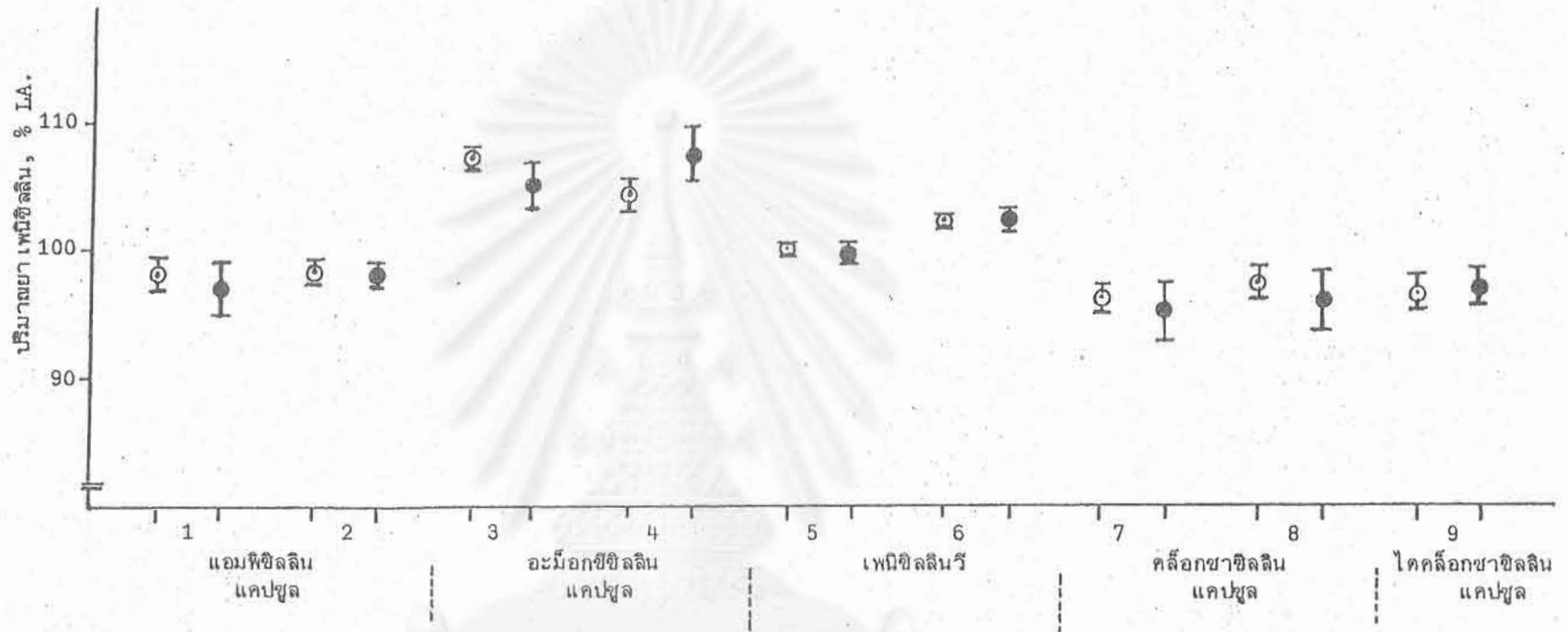


ตารางที่ 3.4.9 Content Uniformity ของโดคล็อกซาซิลลินแคปซูล 250 มก.

อันดับที่	ปริมาณโดคล็อกซาซิลลิน %LA		น้ำหนักผงยา ในแคปซูล, มก.
	วิธีไอโอโดเมตรี USP XXII	วิธีตัดแปลงไอโอโดเมตรี M.I.	
1	97.08	98.47	296.5
2	97.57	95.60	286.4
3	98.67	100.82	298.7
4	97.57	94.03	281.7
5	94.90	97.69	300.9
6	96.13	95.86	291.5
7	94.63	95.08	293.7
8	97.17	95.60	287.6
9	97.14	97.17	292.4
10	95.41	98.47	301.7
.....			
เฉลี่ย	96.63	96.88	293.1
SD	1.31	2.03	6.13
RSD, %	1.36	2.10	2.09
t <sub>0.05</sub> SE	0.94	1.45	
95%CI	96.63 ± 0.94	96.88 ± 1.45	

จากการศึกษาทดลองเปรียบเทียบวิธีวิเคราะห์ ไอโอโดเมตรี USP XXII กับวิธีตัดแปลงไอโอโดเมตรี ในการหา Content Uniformity ของยาต่างๆในกลุ่มเพนิซิลลินที่นิยมใช้กันทั่วไป ได้แก่ แอมพิซิลลินแคปซูล อะม็อกซิซิลลินแคปซูล คล็อกซาซิลลินแคปซูล โดคล็อกซาซิลลินแคปซูล และยาเม็ดแบนเพนิซิลลินวี ได้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยระดับความเชื่อมั่น 95% (P<0.05) ดังแสดงในรูปที่ 3.4

ดังนั้นจึงสามารถนำวิธีตัดแปลงไอโอโดเมตรีนี้ ไปใช้ในชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน ที่สร้างขึ้นได้



รูปที่ 3.4 เปรียบเทียบ Content Uniformity ของยาเม็ดเพนิซิลลินที่วิเคราะห์โดยวิธีไอโอโดเมตริก USP XXII, O; กับวิธีตัดแปลงไอโอโดเมตริก, ●; ค่าที่แสดงเป็น  $\bar{x} \pm t_{.05}SE$

แอมพิซิลลินแคปซูล :	1 = 250 มก.,	O = 98.19±1.57;	● = 97.09±2.11
	2 = 500 มก.,	O = 98.48±1.24;	● = 97.94±1.17
อะม็อกซิซิลลินแคปซูล :	3 = 250 มก.,	O = 107.37±0.77;	● = 105.04±1.79
	4 = 500 มก.,	O = 104.33±1.03;	● = 107.40±2.30
เพนิซิลลินวี :	5 = 125 มก.,	O = 100.06±0.51;	● = 99.76±0.76
	6 = 250 มก.,	O = 102.31±0.57;	● = 102.22±1.36
คล็อกซาซิลลินแคปซูล :	7 = 250 มก.,	O = 96.16±1.70;	● = 95.53±2.12
	8 = 500 มก.,	O = 97.64±1.37;	● = 96.32±2.42
ไดคล็อกซาซิลลินแคปซูล :	9 = 250 มก.,	O = 96.63±0.94;	● = 96.88±1.45

### 3.5 ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน

วิธีวิเคราะห์ที่ใช้ในชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน ได้ใช้วิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรี อย่างง่ายๆ ทำได้สะดวกและรวดเร็ว โดยไม่ต้องใช้ Analytical Balance ในการชั่งสาร ไม่ต้องใช้สารมาตรฐานของเพนิซิลลินแต่ละชนิดที่ต้องวิเคราะห์ควบคู่กันไปทุกครั้ง ดังนั้นสารตัวอย่าง จึงต้องวิเคราะห์ทีละ 1 หน่วย เช่น 1 แคปซูล, หรือ 1 เม็ด เป็นต้น แล้วคิดเทียบเป็นยาตามจำนวนที่แจ้งไว้บนฉลาก ซึ่งถ้าหากบริษัทยาผลิตยาที่มีความแปรปรวนของน้ำหนักยาแต่ละเม็ดมาก ก็จะมีผลทำให้การวิเคราะห์มีค่าปรวนแปรมากเช่นกัน

นอกจากนี้การใช้ไตเตอร์ทำให้ประหยัดเวลาในการวิเคราะห์สารมาตรฐาน เป็นคู่เทียบ แต่ก็ต้องระวังว่า สารละลายมาตรฐานของโซเดียมไฮดรอกไซด์ ต้องมีความเข้มข้น 0.0100 นอร์มอล จริงจึงได้กำหนดให้ใช้สารละลายนี้ได้เพียง 2 วัน ถ้าใช้นานเกินไปอาจเกิดผิดพลาด เพราะสารละลายเสื่อมสลายตัวได้ง่าย

ในชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลินนี้ ได้ดัดแปลงจากวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII แต่ได้เพิ่มเวลาในการทำให้สารละลายตัวด้วยต่าง โซเดียมไฮดรอกไซด์ ให้มากขึ้น ซึ่งจากวิธีใน USP XXII ใช้เวลาเพียง 15 นาที ได้เพิ่มเป็นเวลา 30 นาที เพื่อให้แน่ใจว่าการไฮโดรไลสนั้นถึงจุด equilibrium จริง ทั้งนี้เนื่องจากปฏิกิริยาการไฮโดรไลส มักไม่สมบูรณ์ 100% ถ้าใช้เวลาน้อยเกินไปย่อมทำให้สารละลายตัวในแต่ละตัวอย่างไม่เท่ากัน จึงทำให้เกิดการผิดพลาดในการวิเคราะห์ได้ ซึ่งวิธีใน USP XXII ได้วิเคราะห์สารมาตรฐานเพนิซิลลินนั้นๆ เป็นคู่เทียบในการวิเคราะห์ทุกครั้ง จึงได้สภาวะการทดลองเดียวกันทุกประการ ความผิดพลาดในการไฮโดรไลสที่ไม่สมบูรณ์จึงเกิดได้น้อย ส่วนการใช้วิธีดัดแปลงไอโอโดเมตรีนี้ ไม่มีการวิเคราะห์สารมาตรฐานเป็นคู่เทียบ ดังนั้นเวลาทั้งในช่วงการไฮโดรไลส และเวลาในช่วงที่ทำปฏิกิริยากับไอโอดีน ต้องจับเวลาให้แน่นอนทุกครั้ง สำหรับเวลาในการไฮโดรไลสที่ได้เพิ่มขึ้นเป็น 30 นาที นั้นเพราะจากข้อกำหนดในเภสัชตำรับอื่นๆ เช่น BP 1958 (9) และ Pharmacopoea Internationalis vol II 1955 (14) ได้กำหนดหลังจากการเติม โซเดียมไฮดรอกไซด์แล้ว ให้นำสารไปวางไว้ในอ่างน้ำที่มีอุณหภูมิ 30 °C. เป็นเวลานาน 30 นาที ซึ่งที่อุณหภูมิ 30 °C. นั้นในเมืองไทยเป็นอุณหภูมิห้องอยู่แล้ว ดังนั้นในการทดลองนี้จึงได้เพิ่มเวลาในการทำให้สารละลายตัว เป็น 30 นาที

ได้ทดลองนำชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลินนี้ ไปวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลินในตัวอย่างยาสำเร็จรูปหลายๆรูปแบบ และหลายๆชนิด

3.6 การนำชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เฟนิซิลลิน ไปวิเคราะห์หาปริมาณเฟนิซิลลิน ในยาสำเร็จรูปต่างๆ เปรียบเทียบกับวิธีวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

เมื่อทดลองนำชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เฟนิซิลลิน ไปวิเคราะห์หาปริมาณเฟนิซิลลินในยาสำเร็จรูปต่างๆ และวิเคราะห์โดยวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII ตามที่ใช้กันในห้องปฏิบัติการ ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3.6 และรูปที่ 3.6

ตารางที่ 3.6 เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์เฟนิซิลลิน โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เฟนิซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเฟนิซิลลิน, %LA	
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์
แอมพิซิลลินทรายไซรัป 250 มก./5 มล.	$\bar{x}$	102.36	102.53
	SD	0.37	0.37
	RSD, %	0.36	0.36
	$t_{.05}SE$	0.92	0.92
	95%CI	102.36 ± 0.92	102.53 ± 0.92
แอมพิซิลลินทรายไซรัป 125 มก./5 มล.	$\bar{x}$	116.88	117.07
	SD	0.53	0.53
	RSD, %	0.45	0.45
	$t_{.05}SE$	1.32	1.32
	95%CI	116.88 ± 1.32	117.53 ± 1.32
แอมพิซิลลินทรายไซรัป 100 มก./1 มล.	$\bar{x}$	96.73	96.87
	SD	0.79	0.79
	RSD, %	0.82	0.82
	$t_{.05}SE$	1.96	1.96
	95%CI	96.73 ± 1.96	96.87 ± 1.96

ตารางที่ 3.6 (ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์เฟนิซิลลิน โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เฟนิซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเฟนิซิลลิน, %LA	
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์
แอมพิซิลลินแคปซูล 250 มก.	x1		98.69
	x2		93.74
	x3		99.49
	$\bar{x}$	100.23	97.31
	SD	0.28	3.11
	RSD, %	0.28	3.20
	$t_{.05}SE$	0.70	7.73
	95%CI	100.23 $\pm$ 0.70	98.23 $\pm$ 7.73
	แอมพิซิลลินแคปซูล 500 มก.	x1	
x2			100.28
x3			95.15
$\bar{x}$		99.09	97.84
SD		0.85	2.59
RSD, %		0.86	2.65
$t_{.05}SE$		2.11	6.43
95%CI		99.09 $\pm$ 2.11	97.84 $\pm$ 6.43
ยามงแอมพิซิลลินโซเดียม ชนิดฉีด 1 กรัม/ขวด		$\bar{x}$	113.64
	SD	1.20	1.20
	RSD, %	1.06	1.06
	$t_{.05}SE$	2.98	2.98
	95%CI	113.64 $\pm$ 2.98	113.45 $\pm$ 2.98

ตารางที่ 3.6 (ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์เพนิซิลลิน โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเพนิซิลลิน, %LA	วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์
อะม็อกซิซิลลินดรายไซรัป 250 มก./5 มล.	$\bar{x}$	126.85		126.65
	SD	1.27		1.28
	RSD, %	1.00		1.00
	$t_{.05}SE$	3.16		3.16
	95%CI	126.85 $\pm$ 3.16		126.65 $\pm$ 3.16
	<hr/>			
อะม็อกซิซิลลินแคปซูล 250 มก.	x1			107.27
	x2			105.69
	x3			104.57
	$\bar{x}$	107.75		105.84
	SD	0.82		1.36
	RSD, %	0.26		1.28
	$t_{.05}SE$	2.04		3.38
	95%CI	107.75 $\pm$ 2.04		105.84 $\pm$ 3.38
<hr/>				
อะม็อกซิซิลลินแคปซูล 500 มก.	x1			107.95
	x2			104.79
	x3			109.53
	$\bar{x}$	105.55		107.42
	SD	0.63		2.41
	RSD, %	0.60		2.25
	$t_{.05}SE$	1.57		5.99
	95%CI	105.55 $\pm$ 1.57		107.42 $\pm$ 5.99



ตารางที่ 3.6 (ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์เฟนิซิลลิน โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เฟนิซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเฟนิซิลลิน, %LA	
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์
อะม็อกซิซิลลินทรายไซรัป 125 มก./5 มล.	$\bar{x}$	112.50	112.32
	SD	1.58	1.58
	RSD, %	1.40	1.40
	$t_{.05}SE$	3.93	3.93
	95%CI	112.50 $\pm$ 3.93	112.32 $\pm$ 3.93
เฟนิซิลลินวีดทรายไซรัป 125 มก./5 มล.	$\bar{x}$	103.91	105.01
	SD	0.64	0.65
	RSD, %	0.62	0.62
	$t_{.05}SE$	1.59	1.62
	95%CI	103.91 $\pm$ 1.59	105.01 $\pm$ 1.62
เฟนิซิลลินวีดทรายไซรัป 62.5 มก./5 มล.	$\bar{x}$	99.87	100.91
	SD	0.38	0.38
	RSD, %	0.38	0.38
	$t_{.05}SE$	0.94	0.94
	95%CI	99.87 $\pm$ 0.94	100.91 $\pm$ 0.94
ยาเม็ดเฟนิซิลลินวี 125 มก. (200,000 ยูนิต)	x1		101.07
	x2		99.10
	x3		98.49
	$\bar{x}$	99.57	99.55
	SD	0.46	1.35
	RSD, %	0.46	1.36
	$t_{.05}SE$	1.14	3.35
	95%CI	99.57 $\pm$ 1.14	99.55 $\pm$ 3.35

ตารางที่ 3.6 (ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์เพนิซิลลิน โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเพนิซิลลิน, %LA	
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์
ยาเม็ดเพนิซิลลินวี 250 มก. (400,000 ยูนิต)	x1		102.66
	x2		104.17
	x3		102.47
	$\bar{x}$	103.55	103.10
	SD	0.49	0.93
	RSD, %	0.47	0.90
	$t_{.05}SE$	1.22	2.31
	95%CI	103.55 $\pm$ 1.22	103.10 $\pm$ 2.31
	คล็อกซาซิลลินดรายไซรป 125 มก./5 มล.	$\bar{x}$	87.45
SD		0.54	0.54
RSD, %		0.62	0.61
$t_{.05}SE$		1.34	1.34
95%CI		87.45 $\pm$ 1.34	87.90 $\pm$ 1.34
คล็อกซาซิลลินแคปซูล 250 มก.		x1	
	x2		94.60
	x3		99.89
	$\bar{x}$	96.71	97.11
	SD	0.49	2.63
	RSD, %	0.51	2.71
	$t_{.05}SE$	1.22	6.53
	95%CI	96.71 $\pm$ 1.22	97.11 $\pm$ 6.53

ตารางที่ 3.6 (ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์เฟนิซิลลิน โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เฟนิซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเฟนิซิลลิน, %LA	
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์
คล็อกซาซิลลินแคปซูล 500 มก.	x1		99.17
	x2		99.17
	x3		94.18
	$\bar{x}$	97.26	97.51
	SD	1.92	2.88
	RSD, %	1.97	2.95
	$t_{.05}SE$	4.77	7.15
	95%CI	97.26 $\pm$ 4.77	97.51 $\pm$ 7.15
	ไดคล็อกซาซิลลินแคปซูล 250 มก.	x1	
x2			95.60
x3			97.17
$\bar{x}$		97.57	97.08
SD		0.57	1.43
RSD, %		0.58	1.47
$t_{.05}SE$		1.42	3.55
95%CI		97.57 $\pm$ 1.42	97.08 $\pm$ 3.55
ไดคล็อกซาซิลลินแคปซูล 500 มก.		x1	
	x2		101.87
	x3		99.78
	$\bar{x}$	99.75	100.30
	SD	0.92	1.38
	RSD, %	0.92	1.38
	$t_{.05}SE$	2.29	3.43
	95%CI	99.75 $\pm$ 2.29	100.30 $\pm$ 3.43



ตารางที่ 3.6 (ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์เพนิซิลลิน โดยใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเพนิซิลลิน, %LA	
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์
ยาเม็ดเพนิซิลลินจี	x1		94.81
โพแทสเซียม 500,000	x2		93.90
	x3		96.19
	$\bar{x}$	93.46	94.97
	SD	0.42	1.15
	RSD, %	0.45	1.21
	$t_{0.05}$ SE	1.04	2.86
	95%CI	93.46 $\pm$ 1.04	94.97 $\pm$ 2.86

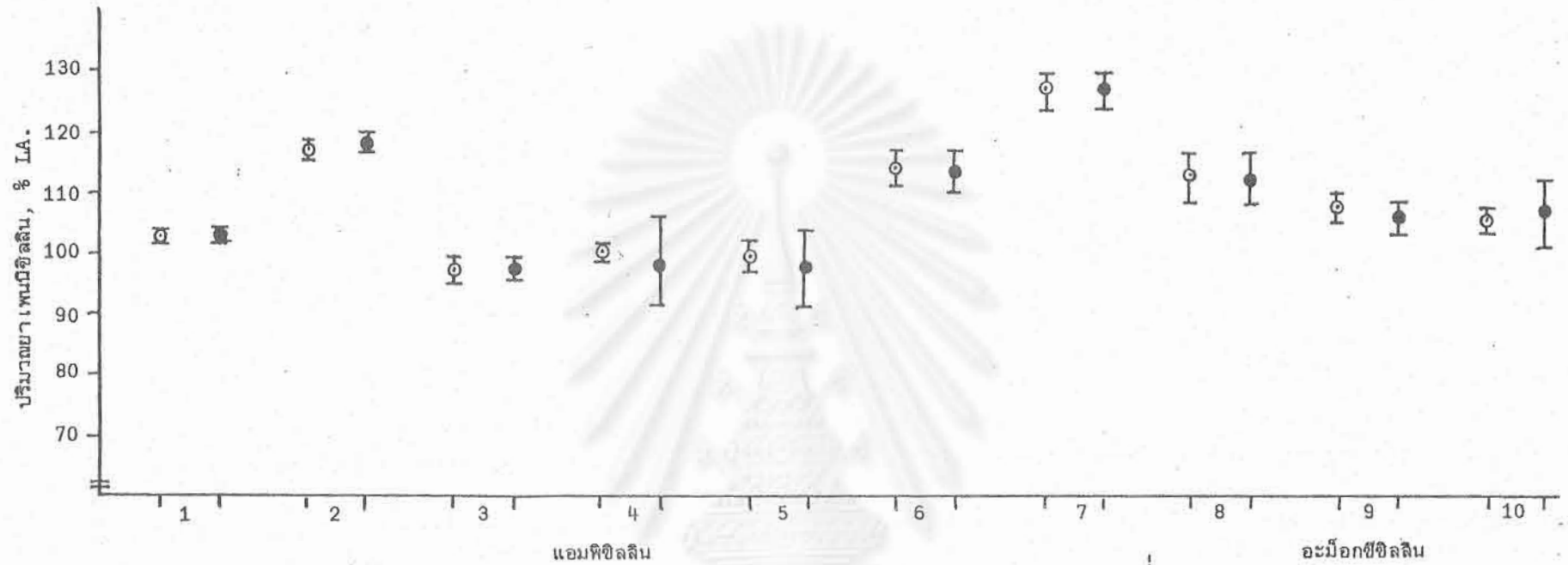
ค่าที่แสดงนี้เป็นค่าเฉลี่ยจากการวิเคราะห์ตัวอย่างละ 3 ครั้ง

ผลการวิเคราะห์ยาเม็ดในห้องปฏิบัติการ เป็นค่าเฉลี่ยของการวิเคราะห์ยา 20 เม็ด

ผลการวิเคราะห์ยาเม็ด โดยใช้ชุดอุปกรณ์ เป็นการวิเคราะห์ยาทีละเม็ด 3 เม็ด

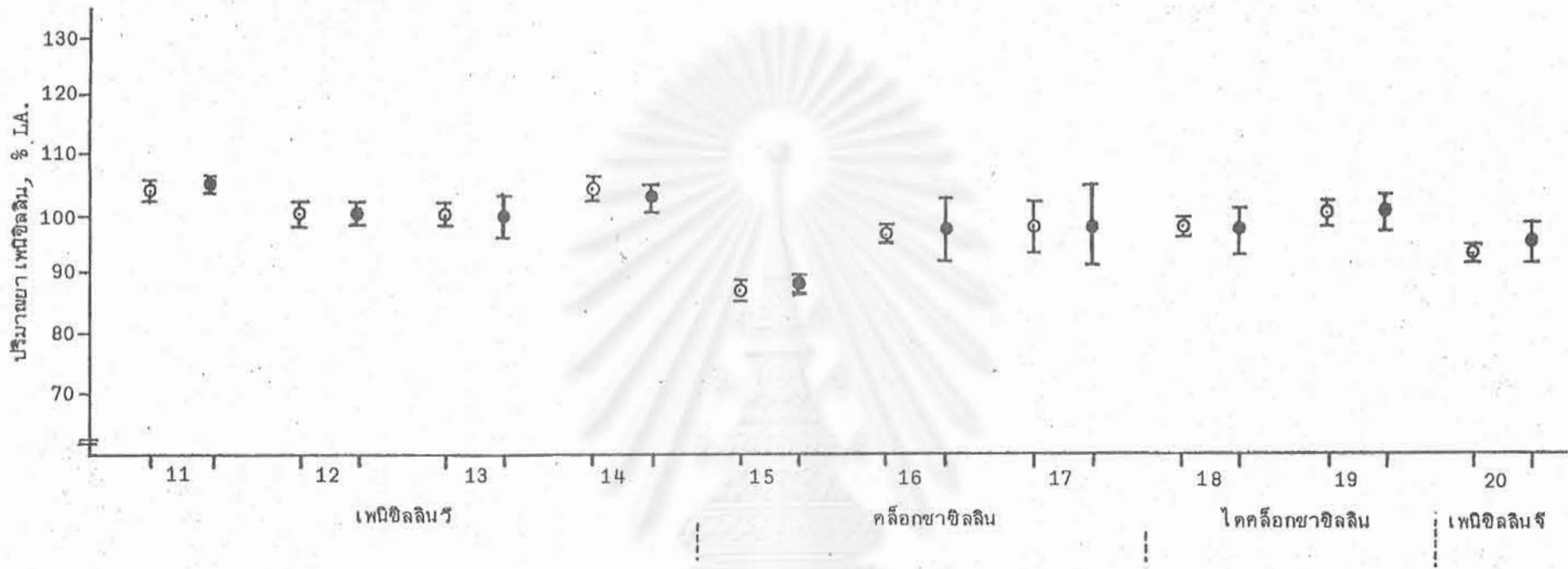
ผลการวิเคราะห์เพนิซิลลินในตำรับยาต่างๆ โดยใช้วิธีไอโอโดเมตริ USP XXII ในห้องปฏิบัติการ และใช้วิธีดัดแปลงไอโอโดเมตริในชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลินนั้น ปรากฏว่าได้ผลไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยระดับความเชื่อมั่น 95% ( $P < 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 3.6 และรูปที่ 3.6

เป็นที่น่าสังเกตว่าการวิเคราะห์ยาผงผสมน้ำชนิดรับประทาน (ทรายไชร็ป) หรือชนิดฉีดนั้น ปรากฏว่าผลการวิเคราะห์โดยวิธีทั้งสอง ทั้งค่าเฉลี่ย ( $\bar{x}$ ), standard deviation (SD), relative standard deviation (RSD) หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า coefficient of variation (%CV), ตลอดจนค่า standard error (SE) เกือบจะไม่แตกต่างกันเลย ทั้งนี้เพราะได้ใช้ปิเปตในการดูดยาตัวอย่างมาวิเคราะห์เหมือนกัน และได้ปริมาณตัวอย่างยาที่นำไปวิเคราะห์เท่ากัน



รูปที่ 3.6 เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ยาสำเร็จรูปเฟนิทอลีน โดยวิธีวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ USP XXII, ○ ;  
กับการใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เฟนิทอลีน, ● ; ค่าที่แสดงเป็น  $\bar{x} \pm t_{.05} SE$

แอมพิซิลลิน ทรายโซรับ :	1 = 250 มก./5 มล.,	○ = 102.36±0.92;	● = 102.53±0.92
	2 = 125 มก./5 มล.,	○ = 116.88±1.32;	● = 117.53±1.32
	3 = 100 มก./1 มล.,	○ = 96.73±1.96;	● = 96.83±1.96
แคปซูล : แคปซูล :	4 = 250 มก.,	○ = 100.23±0.70;	● = 98.23±7.73
	5 = 500 มก.,	○ = 99.09±2.11;	● = 97.84±6.43
ยามผงชนิดเม็ด :	6 = 1 ก./ขวด	○ = 113.64±2.98;	● = 113.45±2.98
อะม็อกซิซิลลิน ทรายโซรับ :	7 = 250 มก./5 มล.,	○ = 126.85±3.16;	● = 126.65±3.16
	8 = 125 มก./5 มล.,	○ = 112.50±3.93;	● = 112.32±3.93
	แคปซูล :		
	9 = 250 มก.,	○ = 107.75±2.04;	● = 105.84±3.38
	10 = 500 มก.,	○ = 105.55±1.57;	● = 107.42±5.99



รูปที่ 3.6 (ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์หาสำเร็จรูปเฟนิลอลิน โดยวิธีวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ USP XXII, ○ ;  
กับการใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เฟนิลอลิน, ● ; ค่าที่แสดงเป็น  $\bar{x} \pm t_{.05}SE$

เฟนิลอลินวี	ทรายไซรับ :	11 = 125 มก./5 มล.,	○ = 103.91±1.59;	● = 105.01±1.62
		12 = 62.5 มก./5 มล.,	○ = 99.87±0.94;	● = 100.91±0.94
ยาเม็ดแบน		13 = 125 มก.,	○ = 99.57±1.14;	● = 99.55±3.35
		14 = 250 มก.,	○ = 103.55±1.22;	● = 103.10±2.31
คลีลอกซาซิลลิน	ทรายไซรับ :	15 = 125 มก./5 มล.,	○ = 87.45±1.34;	● = 87.90±1.34
	แคปซูล :	16 = 250 มก.,	○ = 96.71±1.22;	● = 97.11±6.53
		17 = 500 มก.,	○ = 97.26±4.77;	● = 97.51±7.15
ไดคลีลอกซาซิลลิน	แคปซูล :	18 = 250 มก.,	○ = 97.57±1.42;	● = 97.08±3.55
		19 = 500 มก.,	○ = 99.75±2.29;	● = 100.30±3.43
เฟนิลอลินจี	ยาเม็ด :	20 = 5 แชนยูนิต	○ = 93.46±1.04;	● = 94.97±2.86



ส่วนการวิเคราะห์ยาเม็ดแบนและแคปซูลนั้น เป็นการวิเคราะห์ในลักษณะของ unit dose จึงมีค่าความแปรปรวนมากกว่า ดังนั้นหากผู้วิเคราะห์ไม่แน่ใจในผลของการวิเคราะห์ ก็อาจต้องทำซ้ำอีกมากกว่า 3 ครั้ง หรือถ้าได้ค่าที่คลุมเครือมากจนทำให้การตัดสินใจยาก ก็ควรส่งตัวอย่างนั้นๆไปวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการเพื่อให้แน่ใจยิ่งขึ้น เพราะการวิเคราะห์ในสถานพยาบาลนั้น เป็นเพียงการควบคุมคุณภาพยาอย่างคร่าวๆ ซึ่งจะเห็นได้จากผลการทดลองในตารางที่ 3.6 ว่ามีความแปรปรวนมากกว่าในห้องปฏิบัติการมากพอสมควร แต่อย่างไรก็ดีวิธีนี้ก็ยังคงเป็นวิธีที่ใช้ได้ผลดีในระดับหนึ่ง เมื่อยังไม่มีเครื่องมือวัสดุอุปกรณ์ตลอดจนบุคคลากรที่เพียงพอในสถานพยาบาลนั้นๆ

ปัญหาในการวิเคราะห์ยาผงผสมน้ำชนิดรับประทาน (ดรายไซรป) คือการดูสีจุดยุตินั้นทำได้ยาก เนื่องจากสีของยาน้ำ มักมีสีเข้มมาก ทั้งแดงเข้ม เขียวเข้ม เหลืองเข้ม ดังนั้นจึงมีข้อแนะนำสำหรับผู้ที่ยังไม่ชำนาญในการวิเคราะห์ว่าควรทำ preliminary study เสียก่อน โดยทดลองไทเทรตคร่าวๆ เพื่อให้เป็นแนวทางการสังเกตสีที่จุดยุติ ต่อจากนั้นจึงค่อยวิเคราะห์หาปริมาณจริงภายหลัง

### 3.7 การนำชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน ไปวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลินในยาสำเร็จรูปต่างๆที่ได้ทำให้สลายตัวไปบางส่วน เปรียบเทียบกับวิธีการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

เพื่อให้แน่ใจว่าชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน สามารถใช้วิเคราะห์หาปริมาณยาเพนิซิลลินในตำรับยาที่สลายตัวไปแล้วบางส่วนได้ จึงได้ทดลองทำให้ยาเพนิซิลลินในยาสำเร็จรูปต่างๆสลายตัวไปบางส่วน เช่นถ้าเป็นยาเม็ดแบนหรือแคปซูลก็ให้บดในหม้ออบที่มีความชื้นสูงและอุณหภูมิสูงกว่าปกติเล็กน้อย (ถ้าอุณหภูมิสูงมากเกินไปจะทำให้เปลือกแคปซูลเหลวเสียหายได้) ในช่วงเวลาพอสมควร ประมาณ 2 สัปดาห์ จากนั้นอบให้แห้งในเตลิดเคเตอร์ แล้วนำไปวิเคราะห์หาปริมาณ และถ้าเป็นยาผงผสมน้ำชนิดรับประทาน ก็ให้ผสมน้ำทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนานประมาณ 2 สัปดาห์ จึงนำไปวิเคราะห์หาปริมาณ ตามวิธีดังกล่าวข้างต้น ซึ่งได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3.7 รูปที่ 3.7

สำหรับยาคัลลิกซาซิลลินโซเดียม และโคคัลลิกซาซิลลินโซเดียม มีคุณสมบัติดูดน้ำเข้าหาตัวได้มาก จึงมักทำให้ยาขึ้นจนถึงกับเหลวเยิ้มได้ง่าย

ตารางที่ 3.7 เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์เฟนิซิลลินในยาที่สลายตัว โดยใช้ชุดอุปกรณ์  
การวิเคราะห์เฟนิซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเฟนิซิลลิน, %LA	
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์
แอมพิซิลลินทรายไชรูป 250 มก./5 มล.	$\bar{x}$	85.52	85.38
	SD	0.66	0.66
	RSD, %	0.77	0.77
	$t_{.05}SE$	1.64	1.64
	95%CI	85.52 $\pm$ 1.64	85.38 $\pm$ 1.64
แอมพิซิลลินทรายไชรูป 125 มก./5 มล.	$\bar{x}$	106.66	106.49
	SD	0.32	0.32
	RSD, %	0.30	0.30
	$t_{.05}SE$	0.79	0.79
	95%CI	106.66 $\pm$ 0.79	106.49 $\pm$ 0.79
แอมพิซิลลินทรายไชรูป 100 มก./1 มล.	$\bar{x}$	70.96	70.84
	SD	0.53	0.53
	RSD, %	0.75	0.75
	$t_{.05}SE$	1.32	1.32
	95%CI	70.96 $\pm$ 1.32	70.84 $\pm$ 1.32
แอมพิซิลลินแคปซูล 250 มก.	x1		94.52
	x2		93.96
	x3		96.38
	$\bar{x}$	95.90	94.95
	SD	0.26	1.27
	RSD, %	0.27	1.34
	$t_{.05}SE$	0.65	3.16
	95%CI	95.90 $\pm$ 0.65	94.95 $\pm$ 3.16

ตารางที่ 3.7(ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ เบนซิลลินในยาที่สลายตัว โดยใช้  
ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เบนซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเบนซิลลิน, %LA		
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์	
แอมพิซิลลินแคปซูล 500 มก.	x1		98.62	
	x2		99.74	
	x3		100.11	
	$\bar{x}$	100.82	99.49	
	SD	0.54	0.78	
	RSD, %	0.54	0.78	
	$t_{.05}SE$	1.34	1.94	
	95%CI	100.82 $\pm$ 1.34	99.49 $\pm$ 1.94	
	<hr/>			
	อะม็อกซิซิลลินทรายไซรป 250 มก./5 มล.	$\bar{x}$	115.06	116.54
SD		0.54	0.54	
RSD, %		0.47	0.46	
$t_{.05}SE$		1.34	1.34	
95%CI		115.06 $\pm$ 1.34	116.54 $\pm$ 1.34	
<hr/>				
อะม็อกซิซิลลินแคปซูล 250 มก.	x1		104.25	
	x2		106.55	
	x3		100.41	
	$\bar{x}$	105.25	103.74	
	SD	0.66	3.10	
	RSD, %	0.63	2.99	
	$t_{.05}SE$	1.64	7.70	
	95%CI	105.25 $\pm$ 1.64	103.74 $\pm$ 7.70	

ตารางที่ 3.7(ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ เบนซิลลินในยาที่สลายตัว โดยใช้  
ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เบนซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเบนซิลลิน, %LA	
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์
อะม็อกซิซิลลินแคปซูล 500 มก.	x1		95.80
	x2		97.72
	x3		96.00
	$\bar{x}$	97.63	96.51
	SD	0.67	1.06
	RSD, %	0.69	1.10
	$t_{.05}SE$	1.66	2.63
	95%CI	97.63 $\pm$ 1.66	96.51 $\pm$ 2.63
	อะม็อกซิซิลลินทรายไซรัป 125 มก./5 มล.	$\bar{x}$	86.42
SD		0.65	0.65
RSD, %		0.75	0.75
$t_{.05}SE$		1.61	1.61
95%CI		86.42 $\pm$ 1.61	87.24 $\pm$ 1.61
เบนซิลลินวีดรายไซรัป 125 มก./5 มล.	$\bar{x}$	67.25	67.13
	SD	0.21	0.21
	RSD, %	0.31	0.31
	$t_{.05}SE$	0.52	0.52
	95%CI	67.25 $\pm$ 0.52	67.13 $\pm$ 0.52
เบนซิลลินวีดรายไซรัป 62.5 มก./5 มล.	$\bar{x}$	65.12	65.00
	SD	0.32	0.32
	RSD, %	0.49	0.49
	$t_{.05}SE$	0.79	0.79
	95%CI	65.12 $\pm$ 0.79	65.00 $\pm$ 0.79

ตารางที่ 3.7(ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ เบนซิลลินในยาที่สลายตัว โดยใช้  
ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เบนซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเบนซิลลิน, %LA		
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์	
ยาเม็ดเบนซิลลินวี 125 มก. (200,000 ยูนิต)	x1		82.88	
	x2		84.40	
	x3		82.58	
	$\bar{x}$	82.59	83.29	
	SD	0.11	0.98	
	RSD, %	0.13	1.18	
	$t_{.05}SE$	0.27	2.43	
	95%CI	82.59 $\pm$ 0.27	83.29 $\pm$ 2.43	
	ยาเม็ดเบนซิลลินวี 250 มก. (400,000 ยูนิต)	x1		89.59
		x2		94.51
x3			92.02	
$\bar{x}$		91.89	92.04	
SD		0.70	2.46	
RSD, %		0.76	2.67	
$t_{.05}SE$		1.74	6.11	
95%CI		91.89 $\pm$ 1.74	92.04 $\pm$ 6.11	
คล็อกซาซิลลินแคปซูล 250 มก.		x1		82.53
	x2		80.62	
	x3		83.48	
	$\bar{x}$	83.23	82.21	
	SD	0.57	1.46	
	RSD, %	0.68	1.78	
	$t_{.05}SE$	1.42	3.63	
	95%CI	83.23 $\pm$ 1.42	82.21 $\pm$ 3.63	

ตารางที่ 3.7(ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ เบนซิลลินในยาที่สลายตัว โดยใช้  
ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เบนซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเบนซิลลิน, %LA		
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์	
คล็อกซาซิลลินแคปซูล 500 มก.	x1		97.63	
	x2		93.70	
	x3		99.45	
	$\bar{x}$	96.07	97.40	
	SD	1.18	2.17	
	RSD, %	1.23	2.23	
	$t_{.05}SE$	2.93	5.39	
	95%CI	96.07 $\pm$ 2.93	97.40 $\pm$ 5.39	
	คล็อกซาซิลลินดรายไซร้ป 125 มก./5 มล.	x	34.68	34.63
		SD	0.53	0.54
RSD, %		1.53	1.56	
$t_{.05}SE$		1.32	1.34	
95%CI		34.68 $\pm$ 1.32	34.63 $\pm$ 1.34	
ไดคล็อกซาซิลลินแคปซูล 250 มก.	x1		87.50	
	x2		88.02	
	x3		92.46	
	x	89.03	89.33	
	SD	0.35	2.73	
	RSD, %	0.39	3.06	
	$t_{.05}SE$	0.87	6.78	
95%CI	89.03 $\pm$ 0.87	89.33 $\pm$ 6.78		



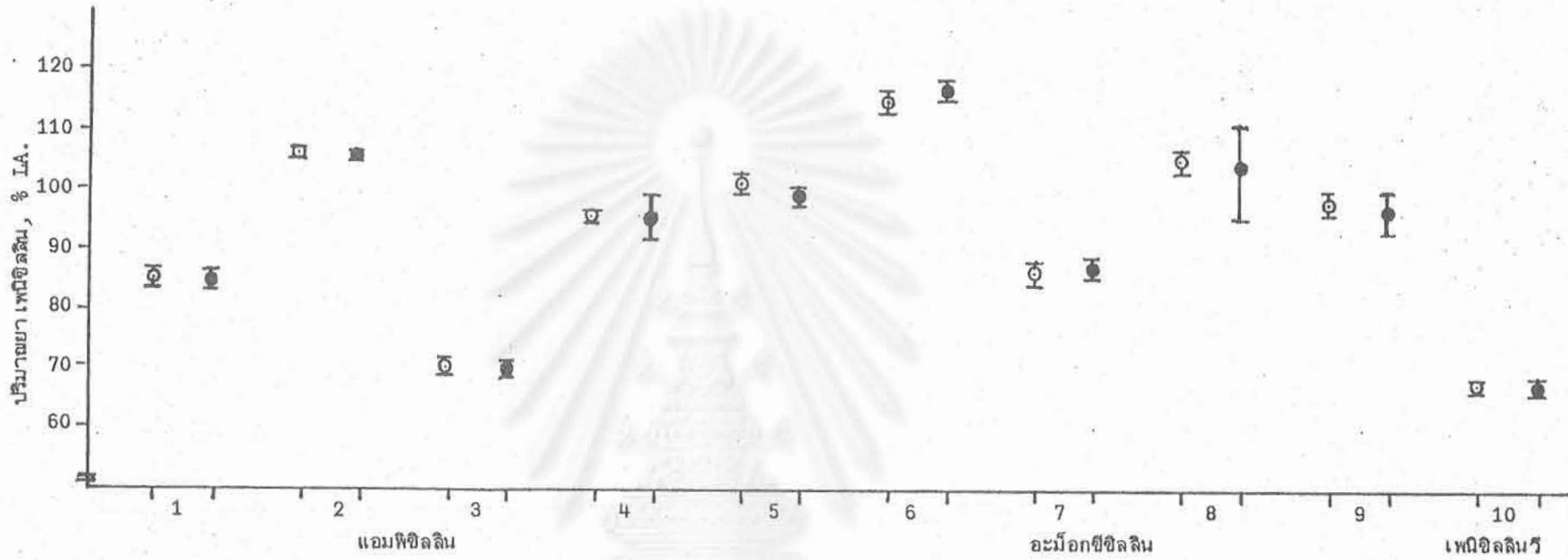
ตารางที่ 3.7(ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ เบนซิลลินในยาที่สลายตัว โดยใช้  
ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เบนซิลลิน กับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ

ชนิดของยา	รายการ	ปริมาณเบนซิลลิน, %LA	
		วิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ	วิเคราะห์โดยใช้ชุดอุปกรณ์
ไดคล็อกซาซิลลินแคปซูล 500 มก.	x1		89.85
	x2		92.46
	x3		91.94
	$\bar{x}$	92.84	91.42
	SD	0.55	1.38
	RSD, %	0.59	1.51
	$t_{.05}SE$	1.37	3.43
	95%CI	92.84 $\pm$ 1.37	91.42 $\pm$ 3.43
	ยาเม็ดเบนซิลลินจี โพแทสเซียม 500,000 ยูนิต	x1	
x2			25.96
x3			25.34
$\bar{x}$		27.04	25.55
SD		1.12	0.36
RSD, %		4.14	1.41
$t_{.05}SE$		2.78	0.89
95%CI		27.04 $\pm$ 2.78	25.55 $\pm$ 0.89
ยามงเบนซิลลินจีโซเดียม ชนิดฉีด 5,000,000 ยูนิต		$\bar{x}$	84.87
	SD	0.59	0.59
	RSD, %	0.70	0.70
	$t_{.05}SE$	1.47	1.47
	95%CI	84.87 $\pm$ 1.47	84.89 $\pm$ 1.47

ค่าที่แสดงนี้เป็นค่าเฉลี่ยของการวิเคราะห์ตัวอย่างละ 3 ครั้ง

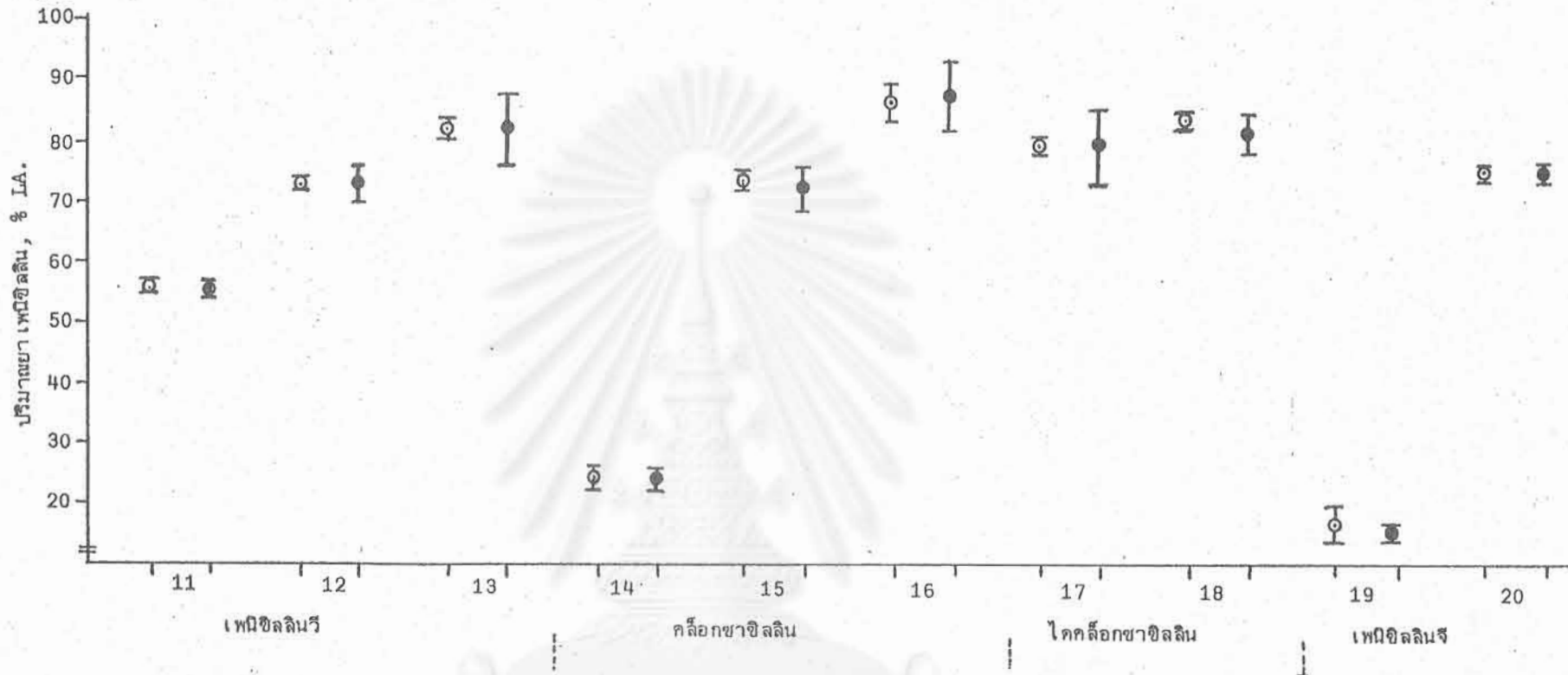
ผลการวิเคราะห์ยาเม็ดในห้องปฏิบัติการ เป็นค่าเฉลี่ยการวิเคราะห์ยา 20 เม็ด

ผลการวิเคราะห์ยาเม็ดโดยใช้ชุดอุปกรณ์ เป็นการวิเคราะห์ยาทีละเม็ด 3 เม็ด



รูปที่ 3.7 เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์สำเร็จรูปเพนิซิลลินที่สลายตัว โดยวิธีวิเคราะห์ในท้องปฏิบัติการ USP XXII, ○; กับการใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน, ● ; ค่าที่แสดงเป็น  $\bar{x} \pm t_{.05} SE$

แอมพิซิลลิน ทรายไซรป์ :	1 = 250 มก./5 มล.,	○ = 85.52±1.64;	● = 85.38±1.64
	2 = 125 มก./5 มล.,	○ = 106.66±0.79;	● = 106.49±0.79
	3 = 100 มก./มล.,	○ = 70.96±1.32;	● = 70.84±1.32
แคปซูล :	4 = 250 มก.,	○ = 95.90±0.65;	● = 94.95±3.16
	5 = 500 มก.,	○ = 100.82±1.34;	● = 99.49±1.94
อะม็อกซิซิลลิน ทรายไซรป์ :	6 = 250 มก./5 มล.,	○ = 115.06±1.34;	● = 116.54±1.34
	7 = 125 มก./5 มล.,	○ = 86.41±1.61;	● = 87.24±1.61
แคปซูล :	8 = 250 มก.,	○ = 105.25±1.64;	● = 103.74±7.70
	9 = 500 มก.,	○ = 97.63±1.66;	● = 96.51±2.63
เพนิซิลลินวี ทรายไซรป์ :	10 = 125 มก./5 มล.,	○ = 67.25±0.52;	● = 67.13±0.52



รูปที่ 3.7 (ต่อ) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ยาสำเร็จรูปเพนิซิลลินที่สลายตัว โดยวิธีวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ USP XXII, O; กับการใช้ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน, ● ; ค่าที่แสดงเป็น  $\bar{x} \pm t_{.05} SE$

เพนิซิลลินวี	ครายไซรัป :	11 = 62.5 มก./5 มล.,	○ = 65.12±0.79;	● = 65.00±0.79
	ยาเม็ดแบน :	12 = 125 มก.,	○ = 82.59±0.27;	● = 83.29±2.43
		13 = 250 มก.,	○ = 91.89±1.74;	● = 92.04±6.11
คล็อกซาซิลลิน	ครายไซรัป :	14 = 125 มก./5 มล.,	○ = 34.68±1.32;	● = 34.63±1.34
	แคปซูล :	15 = 250 มก.,	○ = 83.23±1.42;	● = 82.21±3.63
		16 = 500 มก.,	○ = 96.07±2.93;	● = 97.40±5.39
ไคคล็อกซาซิลลิน	แคปซูล :	17 = 250 มก.,	○ = 89.03±0.87	● = 89.33±6.78
		18 = 500 มก.,	○ = 92.84±1.37	● = 91.42±3.43
เพนิซิลลินจี	ยาเม็ดแบน :	19 = 5 แล่น	○ = 27.04±2.78	● = 25.55±0.89
	ยาฉีด :	20 = 5 ล้าน	○ = 84.87±1.47	● = 84.89±1.47

ผลการทดลองหาปริมาณเพนิซิลลิน ในตำรับยาสำเร็จรูปที่ถูกทำให้สลายตัว  
บางส่วนแล้ว พบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณยาเพนิซิลลินที่วิเคราะห์ได้ จากชุดอุปกรณ์การ  
วิเคราะห์เพนิซิลลิน กับวิธีวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ โดยวิธีไอโอโดเมตรี USP XXII  
ให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยระดับความเชื่อมั่น 95% ( $P < 0.05$ ) ดัง  
แสดงในตารางที่ 3.7 และรูปที่ 3.7

นั้นยอมแสดงว่าสารที่สลายตัวไม่รบกวนการวิเคราะห์ ดังนั้นวิธีดังกล่าวจึง  
สามารถใช้ควบคุมคุณภาพยาได้

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน สามารถนำไปใช้ในการ  
วิเคราะห์หาปริมาณ และควบคุมคุณภาพยาในกลุ่มเพนิซิลลินต่างๆได้ โดยวิเคราะห์ได้  
สะดวกรวดเร็วและมีราคาถูก จึงเหมาะสมที่จะนำไปใช้ในสถานพยาบาลต่างๆได้



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สรุปผลการวิจัย

ได้ทดลองสร้างชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน สำหรับนำไปใช้วิเคราะห์ และควบคุมคุณภาพของยาสำเร็จรูปเพนิซิลลินอย่างง่าย ในสถานพยาบาล

ในชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลิน ประกอบด้วย

1) เครื่องแก้วที่ใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณ: บิวเรต, ขวดแก้ววัดปริมาตร, ปิเปต, ฟลาสค์ที่มีจุกปิดสำหรับใช้ไทเทรต, กรวย, บีกเกอร์, เป็นต้น

2) สารเคมี: สารสำหรับละลายน้ำให้เป็นสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไฮดรอกไซด์, สารสำหรับละลายน้ำให้เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% พีเอช 6.0, สารละลายเข้มข้นเป็น 10 เท่า ชนิดต่างๆ เช่น ไอโอดีน, กรดไฮโดรคลอริก, โซเดียมไฮดรอกไซด์ และ โซลูเบิลสตาร์ช

3) คู่มือการวิเคราะห์: การเตรียมสารละลายทดสอบ, การเตรียมสารละลายตัวอย่างยาสำเร็จรูปต่างๆ, วิธีวิเคราะห์, การคำนวณ และค่าไคเตเตอร์ของเพนิซิลลินมาตรฐานต่างๆที่ใช้ในการคำนวณ

ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลินนี้ ได้ใช้วิธีดัดแปลงไอโอดิเมตรีให้สามารถวิเคราะห์ยาในกลุ่มเพนิซิลลินได้อย่างง่ายดาย สะดวกรวดเร็ว โดยไม่ต้องวิเคราะห์สารมาตรฐานของยาเพนิซิลลินนั้นๆเป็นคู่เทียบ ดังนั้นในการคำนวณจึงใช้ค่าไคเตเตอร์ซึ่งได้จากการทดลองสารมาตรฐานหลายๆครั้ง เป็นค่าที่กำหนดให้

ได้ทดลองนำชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลินนี้ ไปวิเคราะห์หาปริมาณเพนิซิลลินในยาสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาด และในยาสำเร็จรูปที่ทำให้สลายตัวแล้วบางส่วน โดยเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์กับวิธีวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ ที่ใช้วิธีไอโอดิเมตรี USP XXII ปรากฏว่าทุกตัวอย่างได้ผลการวิเคราะห์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยระดับความเชื่อมั่น 95% ( $P < 0.05$ )

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ชุดอุปกรณ์การวิเคราะห์เพนิซิลลินนี้ สามารถนำไปใช้วิเคราะห์และควบคุมคุณภาพยาในกลุ่มเพนิซิลลิน ที่มีอยู่ในยาสำเร็จรูปต่างๆได้ อย่างมีประสิทธิภาพ และทำได้โดยสะดวก



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## เอกสารอ้างอิง

- 1) ดิรินารถ วาสนะวัฒนา และ ทรงพล รัตนพันธ์, คู่มือการตรวจวิเคราะห์ยาเบื้องต้น (Basic Tests for Pharmaceutical Dosage Forms) เล่ม 1, จัดทำโดยงานค้นคว้าและวิจัย กองวิชาการ, สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข.
- 2) Korolkovas, A., and Burckhalter, J.H., Essentials of Medicinal Chemistry., Wiley Interscience Publication, New York, 498-506 (1976).
- 3) Connors, K.A., Amidon, G.L., and Stella, V.J., Chemical Stability of Pharmaceuticals, A Handbook for Pharmacists., 2 nd.ed., John Wiley and Son, New York. 80, 182, 198, 274 (1986).
- 4) Remington's Pharmaceutical Sciences., 15 th. ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1125 (1975).
- 5) The United States Pharmacopeia XXII, The National Formulary XVII., The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Twinbrook Parkway, Rockville M.D., 1538 (1990).
- 6) สุวรรณมา เหลืองชลธาร, การวิเคราะห์ยาปฏิชีวนะโดยวิธีเคมี, เล่ม 1, เพนิซิลลิน., ภาควิชาเภสัชเคมี, คณะเภสัชศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, สิงหาคม, 2531.
- 7) ภักดี โพธิศิริ, มานิตย์ อรุณากร, กาญจนิจ กสิกันันต์, "การประเมินความน่าเชื่อถือของการกำหนดวันหมดอายุของยาปฏิชีวนะที่จำหน่ายในท้องตลาด", รายงานผลการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับยาปฏิชีวนะ II., กองวิชาการ, สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, กระทรวงสาธารณสุข.

- 8) Beckett, A.H., and Stenlake, J.B., Practical Pharmaceutical Chemistry., 3rd ed., part one, The Athlone Press, London, 195-6 (1975).
- 9) British Pharmacopoeia 1958. The Pharmaceutical Press., London WCI., 88-90 (1958).
- 10) ร.ด. สอาด รักตวัต, เภสัชวิเคราะห์และการควบคุมคุณภาพ., 670-685, (2524).
- 11) Dunham, J.M., "Potassium Phenoxymethyl Penicillin." In Analytical Profiles of Drug Substances., vol 1, Edited by Florey, K., Academic Press, Newyork and London., 276-8 (1972).
- 12) Eugene Ivashkiv., "Ampicillin." In Analytical Profiles of Drug Substances., vol 2, Edited by Florey, K., Academic Press, Newyork and London., 41 (1973).
- 13) Merz, K.W., Knipes, H., and Lehnann, H., "Reaction Mechanism in the Iodometric Determination of Benzylpenicillin.", Pharmazie., 20(22), 764-70 (1965), through Chemical Abstracts, 64:7967e (1966).
- 14) Pharmacopoea Internationalis, vol II, World Health Organization, 1955., Geneva., 23-5 (1955).
- 15) Umeda, Isao; Anzai, Hiroshi; Murano, Atsushi; and Noguchi, Hiroshi., "Analytical Studies on B-Lactam Antibiotics I. Determination of Semisynthetic Penicillins by Iodometric Method." Yakugaku Zasshi., 99(7) 717-22 (1979) through Chemical Abstracts., 92:11287z (1980)

16) United States Food and Drug Administration., "Iodometric Assay Method for Ampicillin and Amoxicillin." Federal Registration., 17 Apr. 1981, 46(74) 22389-92 through Chemical Abstract., 94:197589u (1981)



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก

### รายละเอียดของยาส้าสำเร็จรูป

- แอมพิซิลลินแคปซูล 250 มก. Pentrexyl 250 mg.  
ของ Bristol Mayer  
Lot No. HC 804  
Mfg.Date 8 Mar 88 Exp. Date 8 Mar 91
- แอมพิซิลลินแคปซูล 500 มก. Pentrexyl 500 mg.  
ของ Bristol Mayer  
Lot No. HA 611  
Mfg.Date 8 Jan 86 Exp. Date 8 Jan 89
- แอมพิซิลลินดรายไซรัป  
250 มก./5 มล. Penbritin Forte 250 mg./5 ml.  
ของ Beecham Research Laboratories  
Lot No. 490209  
Mfg.Date 22/2/1989 Exp. Date 22/2/1992
- แอมพิซิลลินดรายไซรัป  
125 มก./5 มล. Ampicillin Dry Syrup 125 mg./5 ml.  
ของ องค์การเภสัชกรรม  
Lot No. F.302853  
Mfg.Date 14 กพ. 33 Exp. Date 14 กพ. 35
- แอมพิซิลลินดรายไซรัป  
100 มก./1 มล. Ampisil 100 mg./ml.  
ของ สීමการแพทย์  
Lot No. 8920802  
Mfg.Date 2.3.89 Exp. Date 1.3.92
- ยาฉีดแอมพิซิลลินโซเดียม  
1 กรัม/ขวด Viccillin for Injection 1 g./vial  
ของ Thai Meiji Pharmaceutical  
Lot No. 0061  
Mfg.Date Feb 21.90 Exp. Date Feb. 1994
- อะม็อกซิซิลลินแคปซูล  
250 มก. Ibiamox 250 mg.  
ของ Siam Bheasach  
Lot No. 11TA001  
Mfg.Date 4.1.90 Exp. Date 10.11.93

อะม็อกซิซิลลินแคปซูล 500 มก.	Meixil 500 mg. ของ Thai Meiji Pharmaceutical Lot No. 0022 Mfg.Date 15 Dec 89 Exp. Date Dec 1992
อะม็อกซิซิลลินทรายไซรัป 125 มก./5มล.	Ibiamox Dry Syryp 125 mg./5 ml. ของ Siam Bheasach Lot No. 31TC013 Mfg.Date 6.3.90 Exp. Date 13.1.94
อะม็อกซิซิลลินทรายไซรัป 250 มก./มล.	Ibiàmx 250 mg./5 ml. ของ Siam Bheasach Lot No. 34TA001 Mfg.Date 17.1.90 Exp. Date 9.11.93
ยาเม็ดเพนิซิลลินวี 125 มก. (200,000 ยูนิต)	Penicillin V 125 mg. ของ องค์การเภสัชกรรม Lot No. 109397 Exp. Date 4 ตค. 33
ยาเม็ดเพนิซิลลินวี 250 มก. (400,000 ยูนิต)	Mesidin V 250 mg. ของ M&H Manufacturing Lot No. 415005 Mfg.Date 9 Jan 1990 Exp.Date 9 Jan 1993
เพนิซิลลินวีทรายไซรัป 125 มก./ 5 มล. (200,000 ยูนิต)	Penvisil Dry Syrup 125 mg./5 ml. ของ สීමการแพทย์ Lot No. 8923021 Mfg.Date 19.12.89 Exp. Date 1.12.91
เพนิซิลลินวีทรายไซรัป 62.5 มก./ 5 มล. (100,000 ยูนิต)	Penicillin V Dry Syrup 62.5 mg./5 ml. ของ องค์การเภสัชกรรม Lot No. F 201670 Mfg.Date 20 มค.32 Exp. Date 20 มค. 34
คล็อกซาซิลลินแคปซูล 250 มก.	Serviclox 250 mg. ของ Servipharm Lot No. 390924 Mfg.Date 13.9.89 Exp. Date 13.9.92

คล็อกซาซิลลินแคปซูล

500 มก.

Meiclox 500 mg.

ของ Thai Meiji Pharmaceutical

Lot No. 0031

Mfg.Date 12.1.1990 Exp.Date 12.1992

คล็อกซาซิลลินทรายไซรัป

125 มก./5 มล.

Cloxalin Syrup 125 mg./5 ml.

ของ Siam Bheasach

Lot No. 39SJ021

Mfg.Date 13.10.89 Exp. Date 28.2.94

ไดคล็อกซาซิลลินแคปซูล

250 มก.

Diclocil 250 mg.

ของ Bristol Mayer

Lot No. HJ 722

Mfg.Date 21 Sep 89 Exp.Date 21 Sep 92

ไดคล็อกซาซิลลินแคปซูล

500 มก.

Diclocil 500 mg.

ของ Bristol Mayer

Lot No. HD 807

Mfg.Date 15 Apr 88 Exp. Date 15 Apr 91

ยาเม็ดเพนิซิลลินจี

500,000 ยูนิต

Penicillin G Potassium 500,000 IU

ของ Unison Laboratories

Lot No. 90004

Mfg.Date 12/2/90 Exp. Date 31/7/94

ยาฉีดเพนิซิลลินจี โซเดียม

5,000,000 ยูนิต/ขวด

Penicillin G Sodium 5,000,000 Unit/vial

ของ M&H Manufacturing

Lot No. 01A2551

Mfg.Date 7 Oct 1989 Exp. Date May 1994

