

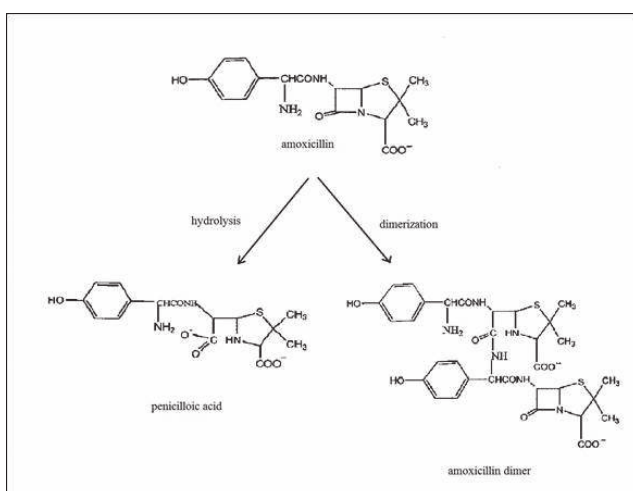
คุณภาพยาเม็ดอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด ในประเทศไทย

สุนา ศิริสุนทร วิมลณี คงสุข กอบบุญ บุญเย็น ศศิตา อยู่สุข และเยาวลักษณ์ วรรณะพิศิษฐ์
สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ ถนนบุรี 11000

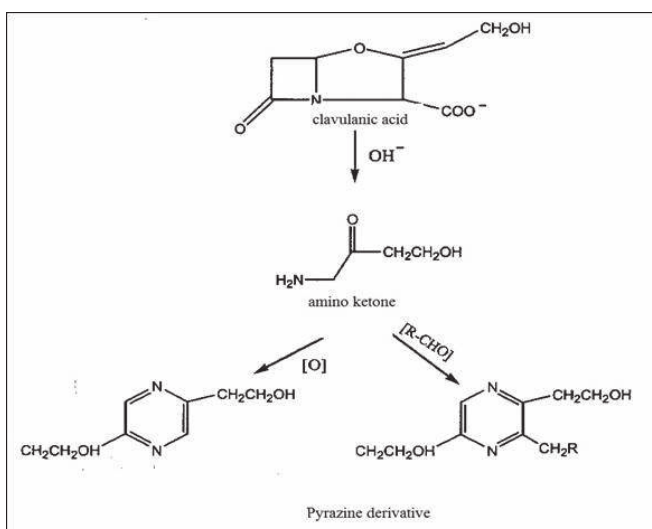
บทคัดย่อ ยาผสมอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิดเป็นยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้กันมาก เป็นสูตรตำรับที่พัฒนาขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ยาสูตรผสมนี้มีปัญหาด้านความคงสภาพโดยเกิดการสลายตัวได้ง่าย ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยและความเชื่อมั่นในคุณภาพยาของผู้ใช้ สำนักยาและวัตถุเสพติด ได้ดำเนินการสำรวจคุณภาพยาเม็ดอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด ในโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานด้านยาและต่อเนื่องด้วยงานเฝ้าระวังคุณภาพมาตรฐานและความปลอดภัยของเภสัชภัณฑ์ โดยใช้วิธีวิเคราะห์ที่ผ่านการทวนสอบและเกณฑ์มาตรฐานตามตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (USP34) ในการประเมินคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากผู้ผลิตทุกรายด้วยมาตรฐานเดียวกัน โดยได้ทดสอบตัวอย่างจำนวน 131 ตัวอย่าง จากทะเบียนตำรับยา 42 ตำรับ เป็นผู้ผลิตในประเทศ 4 ราย และผู้นำเข้าจากต่างประเทศ 15 ราย ตรวจวิเคราะห์หวัข้อปริมาณตัวยาสสำคัญ ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสของตัวยาคลาวูลานิกแอซิด ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน การละลายของตัวยาทั้งสอง และปริมาณน้ำ พบว่าผลการตรวจวิเคราะห์เข้ามาตรฐานทั้งสิ้น 122 ตัวอย่าง (ร้อยละ 93) ผิดมาตรฐาน 9 ตัวอย่าง (ร้อยละ 7) โดยผิดมาตรฐานหวัข้อปริมาณตัวยาสสำคัญคลาวูลานิกแอซิดจำนวน 1 ตัวอย่าง ความสม่ำเสมอของตัวยาคลาวูลานิกแอซิดจำนวน 2 ตัวอย่าง ปริมาณตัวยาสสำคัญและความสม่ำเสมอของตัวยาของคลาวูลานิกแอซิด จำนวน 1 ตัวอย่าง และการละลายของตัวยา จำนวน 5 ตัวอย่าง จากการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีปัญหาด้านคุณภาพอยู่ แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการขึ้นตอนการผลิตยา สูตรตำรับ ภาชนะบรรจุ และการเก็บรักษา ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญต่อคุณภาพยา

บทนำ

อะม็อกซิซิลลินมีกลไกการออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียในขั้นตอนการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย⁽¹⁾ ส่วนคลาวูลานิกแอซิดเป็นยาต้านเอนไซม์แลคทาเมส (beta-lactamase inhibitors) ช่วยป้องกันไม่ให้อะม็อกซิซิลลินถูกทำลายด้วยเอนไซม์แลคทาเมส ซึ่งจะทำลายอะม็อกซิซิลลินก่อนที่จะไปออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย โดยคลาวูลานิกแอซิดไม่ได้ไปเปลี่ยนแปลงกลไกการออกฤทธิ์ของอะม็อกซิซิลลิน แต่ทำให้เพิ่มฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ดีขึ้น⁽²⁾ ปัจจุบันมียาสูตรผสมอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิดซึ่งเป็นสูตรตำรับที่พัฒนาขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาการติดเชื้อของระบบต่างๆ ในร่างกาย ในการเตรียมเป็นรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์มมีตัวยาอะม็อกซิซิลลินไตรไฮเดรต (Amoxicillin trihydrate) ผสมกับ คลาวูลานาตโพแทสเซียม (Clavulanate potassium) เทียบเท่ากับคลาวูลานิกแอซิด ซึ่งเตรียมเป็นขนาดความแรง 375, 625 และ 1000 มิลลิกรัม^(3, 4) อย่างไรก็ตามยาสูตรผสมนี้มีปัญหาด้านความคงสภาพโดยเกิดการสลายตัวของตัวยาได้ง่าย เกิดจากความชื้น อุณหภูมิ และแสงเป็นตัวเร่ง⁽⁵⁾ โดยอะม็อกซิซิลลินมีการสลายตัวได้ 2 ทาง คือ เกิดปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) และ Dimerization⁽⁶⁾ (ภาพที่ 1) ส่วนคลาวูลานิกแอซิดเกิดการสลายตัวด้วยปฏิกิริยา Hydrolysis⁽⁷⁾ เช่นกัน (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 1 ปฏิกิริยาการสลายตัวของอะม็อกซิซิลลิน^(6, 7)



รูปที่ 2 ปฏิกิริยาการสลายตัวของคลาวูลานิกแอซิด⁽⁷⁾

นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าคลาวูลานิกแอซิดยังไวต่อปัจจัยที่สำคัญคือ ความเป็นกรด-เบส (pH) และ อุณหภูมิ โดยมีการศึกษาจลนพลศาสตร์การสลายตัวของคลาวูลานิกแอซิดที่อุณหภูมิ 10, 20, 25, 30 และ 40 องศาเซลเซียส ($^{\circ}\text{C}$) ที่ pH 6.2 และ 7.0 พบว่ามีการสลายตัวแบบ first - order kinetic ที่ pH ทั้งสองค่า และที่ pH 6.2 มีความคงสภาพดีกว่า pH 7.0⁽⁸⁾ และยังมีงานวิจัยที่ศึกษาความคงสภาพของยาเม็ดสูตรผสมอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิดตาม ICH guidelines โดยศึกษาพารามิเตอร์คือ ปริมาณยา การละลายของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด ปริมาณน้ำ และอายุคุณภาพยา (shelf life) ในสภาวะที่อุณหภูมิห้อง ($25 \pm 2^{\circ}\text{C} / 60 \pm 5 \% \text{RH}$) เปรียบเทียบกับสภาวะเร่ง ($40 \pm 2^{\circ}\text{C} / 75 \pm 5 \% \text{RH}$) ผลการศึกษาพบว่ายาเม็ดอายุคุณภาพยา 48 เดือน เมื่อวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น (linear regression analysis) และควรเก็บรักษายาที่อุณหภูมิ 25°C ⁽⁵⁾

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าสูตรตำรับ ภาชนะบรรจุ และสภาวะการเก็บรักษายา เป็นปัจจัยสำคัญต่อความคงสภาพของยา^(9, 10) อีกทั้งยาสูตรดังกล่าวเป็นยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้มาก มีผู้ผลิตและนำเข้าเป็นจำนวนมาก ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยและความเชื่อมั่นในคุณภาพยาของผู้ใช้ยา สำนักยาและวัตถุเสพติด ได้ดำเนินการสำรวจคุณภาพยาเม็ดอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด ในโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยาของกระทรวงสาธารณสุขปีงบประมาณ 2555 โดยสำนักยาและวัตถุเสพติด ได้รับความร่วมมือในการส่งตัวอย่างจากโรงพยาบาลของรัฐทั้งในและนอกกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ สำรวจผลิตภัณฑ์ยาตำรับนี้ที่มีการจัดซื้อไว้ใช้ในโรงพยาบาล และต่อเนื่องด้วยงานเฝ้าระวังคุณภาพมาตรฐานและความปลอดภัยของเภสัชภัณฑ์โดยร่วมมือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดำเนินการเก็บตัวอย่างจากโรงงานผู้ผลิตยาในประเทศและจากผู้นำเข้ายาจากต่างประเทศเพื่อเฝ้าระวังคุณภาพมาตรฐานเภสัชภัณฑ์หลังออกสู่ตลาด เพื่อให้ทราบถึงคุณภาพยาตำรับดังกล่าว ได้ดำเนินการสำรวจคุณภาพยาเม็ดผสมอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด โดยใช้วิธีวิเคราะห์และเกณฑ์มาตรฐานตามตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (USP34) ในการประเมินคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากผู้ผลิตทุกรายตามมาตรฐานเดียวกัน^(11, 12)

วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่าง

ยาเม็ดอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด จำนวน 131 ตัวอย่าง แบ่งเป็น

ความแรง 375 มก. (อะม็อกซิซิลลิน 250/ คลาวูลานิกแอซิด 125)	จำนวน	27 ตัวอย่าง
ความแรง 625 มก. (อะม็อกซิซิลลิน 500/ คลาวูลานิกแอซิด 125)	จำนวน	44 ตัวอย่าง
ความแรง 1000 มก. (อะม็อกซิซิลลิน 875/ คลาวูลานิกแอซิด 125)	จำนวน	60 ตัวอย่าง

เครื่องมือและอุปกรณ์

1. High Performance Liquid Chromatograph (HPLC) model 2695 with Photodiode Array Detector model 2996 ผลิตภัณฑ์ของ Waters, USA
2. คอลัมน์ X-Terra RP18 ขนาด $4.6 \times 150 \text{ mm}$, particle size $5 \mu\text{m}$ ผลิตภัณฑ์ของ Waters, USA
3. Dissolution apparatus, model VK7025 ผลิตภัณฑ์ของ Varian, USA และ model 708DS ผลิตภัณฑ์ของ Agilent, USA
4. Karl Fischer Titrator, model 720 KFS Titrino ผลิตภัณฑ์ของ Metrohm, Switzerland
5. Analytical balance, model AT200, XP 205, MX5 ผลิตภัณฑ์ของ Mettler Toledo, Switzerland
6. pH Meter, Model 827 ผลิตภัณฑ์ของ Metrohm, Switzerland

สารมาตรฐานและสารเคมี

1. สารมาตรฐาน Amoxicillin trihydrate, USP Reference Standard, Lot no. KOH332
2. สารมาตรฐาน Clavulanate lithium, USP Reference Standard, Lot no. JOG109
3. Methanol (HPLC grade) ผลิตภัณท์ของ Mallinckrodt, USA
4. Monobasic sodium phosphate (AR grade) ผลิตภัณท์ของ Carlo Erba, Switzerland
5. Phosphoric acid acid (AR grade) ผลิตภัณท์ของ Carlo Erba, Switzerland
6. Sodium hydroxide (AR grade) ผลิตภัณท์ของ Carlo Erba, Switzerland
7. Water (Ultra pure)

สภาวะของเครื่อง HPLC

คอลัมน์ : X-terra C18 ขนาด 4.6×150 mm, particle size 5 μ m

อัตราการไหล : 2.0 มิลลิลิตร (มล.)/นาที

เครื่องตรวจวัด : UV 220 นาโนเมตร

ปริมาตรที่ฉีด : 20 ไมโครลิตร

สารละลายตัวพา : สารละลายประกอบด้วย Buffer : Methanol (19 : 1)

Buffer : ละลาย monobasic sodium phosphate 7.8 กรัม ในน้ำ 900 มล. ปรับ pH 4.4 ± 0.1 ด้วย phosphoric acid หรือ 10 N sodium hydroxide และปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 1,000 มล.

การทวนสอบวิธีวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ

1. การทดสอบความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์ (Linearity and Range)

1.1 เตรียมสารละลายมาตรฐานอะม็อกซิซิลลิน (ความเข้มข้น 1 มก./มล.) และเจือจางให้มีความเข้มข้นต่าง ๆ คือ 0.05, 0.06, 0.12, 0.16, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.60 มก./มล.

1.2 เตรียมสารละลายมาตรฐานคลาวูลานิกแอซิด (ความเข้มข้น 0.2 มก./มล.) และเจือจางให้มีความเข้มข้นต่าง ๆ คือ 0.010, 0.012, 0.024, 0.032, 0.040, 0.050, 0.060, 0.070, 0.080 มก./มล.

ฉีดสารละลายมาตรฐานอะม็อกซิซิลลิน และคลาวูลานิกแอซิด ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ซ้ำ 3 ครั้ง ศึกษาความสัมพันธ์ความเป็นเส้นตรงระหว่างความเข้มข้นและพื้นที่ใต้พีคของอะม็อกซิซิลลิน และคลาวูลานิกแอซิด สร้างกราฟมาตรฐาน คำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient, r) ซึ่งต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 0.995

2. การทดสอบความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์ (Accuracy)

ทดสอบความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์อะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด โดยเติมสารละลายมาตรฐานอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด ลงในตัวอย่าง เตรียมตัวอย่างละ 3 ซ้ำ นำไปฉีด HPLC คำนวณปริมาณสารมาตรฐานที่เติมลงไปและที่ตรวจพบ เพื่อคำนวณค่าร้อยละของการกลับคืน (%recovery) อยู่ในช่วง 98.0–102.0 และค่าร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (%RSD) ไม่มากกว่า 2.0

3. การทดสอบความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์ (Precision)

วิเคราะห์ปริมาณอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิดในตัวอย่างจำนวน 6 ตัวอย่าง คำนวณปริมาณอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด และ %RSD โดยค่า %RSD ไม่มากกว่า 2.0

การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง

ตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างที่ได้รับทั้งหมดโดยใช้วิธีวิเคราะห์และเกณฑ์มาตรฐานตามตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (USP34) โมโนกราฟ Amoxicillin and Clavulanic acid Tablets (ตารางที่ 1) โดยตัวอย่างในโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานด้านยาและงานเภสัชภัณฑ์คุณภาพมาตรฐานและความปลอดภัยด้านของเภสัชภัณฑ์ที่เก็บตัวอย่างจากโรงงานผู้ผลิตยาในประเทศ ตรวจวิเคราะห์หว่าปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay) ของอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย (Weight variation) ของอะม็อกซิซิลลิน ความสม่ำเสมอของตัวยา (Content Uniformity) ของคลาวูลานิกแอซิด การละลายของตัวยา (Dissolution) ของอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิดและปริมาณน้ำ (Water) ส่วนตัวอย่างที่เก็บจากผู้นำเข้ายาจากต่างประเทศจากด่านอาหารและยา ตรวจวิเคราะห์เฉพาะหว่าปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay) และ การละลายของตัวยา (Dissolution) ของอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด

1. การตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ

นำตัวอย่างที่มีความแรง 375, 625 และ 1000 มิลลิกรัม จำนวน 3, 2, 1 เม็ด ตามลำดับ ละลายน้ำ แล้วปรับปริมาตรจนได้ปริมาณตัวยาอะม็อกซิซิลลินเป็น 0.1, 0.2, 0.35 มก./มล. ตามลำดับ แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วย HPLC

2. ความสม่ำเสมอของตัวยาแต่ละหน่วย (Uniformity of Dosage Unit)

2.1 ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยของอะม็อกซิซิลลิน (Weigh Variation)

สุ่มตัวอย่าง 10 เม็ด ซึ่งน้ำหนักยาแต่ละเม็ด นำมาคำนวณหาน้ำหนักเฉลี่ยต่อหน่วยและปริมาณอะม็อกซิซิลลินในแต่ละเม็ดในรูป % label amount คำนวณ acceptance value (AV)

2.2 ความสม่ำเสมอของปริมาณคลาวูลานิกแอซิด (Content Uniformity)

สุ่มตัวอย่าง 10 เม็ด หาปริมาณคลาวูลานิกแอซิดในแต่ละเม็ด ในรูป % label amount คำนวณ acceptance value (AV)

3. การละลายของตัวยา

ทดสอบการละลายของตัวยา โดยใช้เครื่อง dissolution apparatus 2 (Paddle) หมุนความเร็ว 50 รอบต่อนาที มีน้ำยาตัวกลางเป็นน้ำ ปริมาตร 900 มล. ควบคุมอุณหภูมิที่ $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ในเวลา 30 นาทีเมื่อครบเวลา กำหนด ตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาที่ละลายด้วย HPLC

4. ปริมาณน้ำ

บดตัวอย่างเป็นผงละเอียดให้มีปริมาณเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ปริมาณน้ำโดยใช้ตัวอย่างไม่น้อยกว่า 4 เม็ด นำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Karl Fischer Titrator

ตารางที่ 1 เกณฑ์การตัดสินตามมาตรฐานตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (USP34)

หัวข้อการทดสอบ	เกณฑ์มาตรฐาน
ปริมาณตัวยาสําคัญ	Amoxicillin 90.0 – 120.0% la. Clavulanic acid 90.0 – 120.0% la.
ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยของอะม็อกซิซิลลิน	acceptance value(AV) ของ 10 เม็ด $\leq 15\%$
ความสม่ำเสมอของปริมาณคลาวูลานิกแอซิด	acceptance value(AV) ของ 10 เม็ด $\leq 15\%$
การละลายของตัวยา	Amoxicillin ไม่น้อยกว่า 85%(Q) la. Clavulanic acid ไม่น้อยกว่า 80%(Q) la.
ปริมาณน้ำ (กำหนดตามปริมาณอะม็อกซิซิลลินต่อเม็ด)	
≤ 250 mg	ไม่มากกว่า 7.5% w/w
> 250 และ ≤ 500 mg	ไม่มากกว่า 10.0% w/w
> 500 mg	ไม่มากกว่า 11.0% w/w

หมายเหตุ วิธีการและเกณฑ์ในการทดสอบความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยของอะม็อกซิซิลลิน ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาคลาวูลานิกแอซิด และการละลายของตัวยา เป็นไปตามวิธีการและเกณฑ์ของ USP34⁽¹¹⁾

ผล

ผลการทวนสอบวิธีวิเคราะห์

1. ความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์ (Linearity and Range)

ตารางที่ 2 ผลการทวนสอบความเป็นเส้นตรงและช่วงการวิเคราะห์

ความเข้มข้น (มก./มล.)	ผลการวิเคราะห์	เกณฑ์	สรุปผล
อะม็อกซิซิลลิน 0.05, 0.06, 0.12, 0.16, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.60 มก./มล.	Correlation coefficient (r) $r = 1.000$	Correlation coefficient (r) $r \geq 0.995$	ผ่าน
คลาวูลานิกแอซิด 0.010, 0.012, 0.024, 0.032, 0.040, 0.050, 0.060, 0.070, 0.080 มก./มล.	Correlation coefficient (r) $r = 1.000$	Correlation coefficient (r) $r \geq 0.995$	ผ่าน

2. การทดสอบความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์ (Accuracy)

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์

ความแรง (มก.)	ตัวยา	ผลการวิเคราะห์ ร้อยละการกลับคืน			ค่าเฉลี่ยร้อยละ การกลับคืน	เกณฑ์	สรุปผล
		1	2	3			
375	อะม็อกซิซิลลิน	98.1	99.1	98.5	98.5	98 – 102	ผ่าน
	คลาวูลานิกแอซิด	98.6	98.6	98.0	98.4	98 – 102	ผ่าน
625	อะม็อกซิซิลลิน	98.6	98.7	99.2	98.8	98 – 102	ผ่าน
	คลาวูลานิกแอซิด	98.3	98.5	98.3	98.4	98 – 102	ผ่าน
1,000	อะม็อกซิซิลลิน	98.4	98.0	98.9	98.4	98 – 102	ผ่าน
	คลาวูลานิกแอซิด	98.6	98.2	98.8	98.5	98 – 102	ผ่าน

3. การทดสอบความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์ (Precision)

ตารางที่ 4 ผลการทดสอบความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์

ความแรง (มก.)	ตัวยา	ผลการวิเคราะห์ (% Ia.)						เกณฑ์	สรุปผล
		1	2	3	4	5	6		
375	อะม็อกซิซิลลิน	97.8	98.4	98.8	98.2	97.7	98.9	≤ 2	ผ่าน
	คลาวูลานิกแอซิด	107.4	108.1	108.4	108.0	107.4	108.4	≤ 2	ผ่าน
625	อะม็อกซิซิลลิน	99.5	99.5	96.9	98.1	99.4	97.8	≤ 2	ผ่าน
	คลาวูลานิกแอซิด	104.0	104.0	101.4	103.8	103.8	103.7	≤ 2	ผ่าน
1,000	อะม็อกซิซิลลิน	99.0	99.3	97.7	96.8	98.7	99.2	≤ 2	ผ่าน
	คลาวูลานิกแอซิด	100.9	101.2	101.5	100.7	102.1	101.8	≤ 2	ผ่าน

ผลการตรวจวิเคราะห์

ตัวอย่างเป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม มีจำนวนทั้งหมด 131 ตัวอย่าง จากทะเบียนตำรับยา 42 ตำรับ เป็นผู้ผลิตในประเทศ 4 ราย และผู้นำเข้าจากต่างประเทศ 15 ราย โดยตัวอย่างที่เก็บจากโรงพยาบาลและโรงงานผู้ผลิตยาในประเทศ รวมจำนวน 90 ตัวอย่าง ได้ตรวจวิเคราะห์ทุกหัวข้อที่กำหนดในตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (USP34) คือ หัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญ ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ย ความสม่ำเสมอของตัวยา การละลายของตัวยา (Dissolution) ปริมาณน้ำ (Water) ส่วนตัวอย่างที่เก็บจากด้านอาหารและยา จำนวน 41 ตัวอย่าง ตรวจวิเคราะห์หัวข้อปริมาณตัวยาสำคัญและการละลายของตัวยา ได้ผลการตรวจวิเคราะห์ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ผลการตรวจวิเคราะห์

ผู้ผลิต*	ความแรง (มก.)	ตัวอย่างที่	อายุยานับจากวันผลิต (ค)	อายุของยา (ปี)	ปริมาณด้วยลำคัลย (% la.)		Weight variation	Content uniformity	การละลาย (dissolution)		ปริมาณน้ำ (%w/w)	สรุป***	ภาษาบนบรรจุ**	แหล่งเก็บตัวอย่าง	
					A ^a	C ^a	A ^a	C ^a	A ^a	C ^a					
A	375	1	19	2	98.2	96.6	P	P	S1	S1	7.0	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต	
		2	24	2	96.3	95.7	P	P	S1	S1	6.5	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		3	22	2	96.2	95.7	P	P	S1	S1	7.2	P	บลิสเตอร์	รพ.	
	625	1	14	2	95.7	96.1	P	P	S2	S1	9.0	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต	
		2	17	2	98.6	97.0	P	P	S1	S1	8.7	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		3	13	2	94.9	94.7	P	P	S2	S1	9.4	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		4	19	2	97.9	94.9	P	P	S2	S1	8.9	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		5	19	2	95.9	93.3	P	P	S1	S1	8.8	P	บลิสเตอร์	รพ.	
	1,000	1	16	2	96.3	95.3	P	P	S2	S1	10.0	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต	
		2	14	2	96.3	100.7	P	P	S2	S1	9.7	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		3	21	2	96.1	97.4	P	P	S2	S1	9.7	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		4	14	2	95.5	96.4	P	P	S2	S1	9.6	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		5	14	2	95.6	97.1	P	P	S2	S1	9.7	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		6	14	2	96.9	99.0	P	P	S2	S1	9.7	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		7	15	2	96.5	98.0	P	P	S2	S1	9.8	P	บลิสเตอร์	รพ.	
	B	625	1	14	2	102.1	105.3	P	P	S1	S1	8.9	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
			2	21	2	101.0	106.7	P	P	S1	S1	8.3	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
			3	18	2	100.3	107.3	P	P	S1	S1	8.3	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
			4	14	2	101.6	106.4	P	P	S1	S1	8.5	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
		1,000	1	13	2	101.1	11.1	P	P	S1	S1	9.3	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
			2	21	2	102.4	110.8	P	P	S1	S1	9.7	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
3			16	2	103.3	112.9	P	P	S1	S1	9.9	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.	
C	1,000	1	12	2	95.8	98.5	P	P	S1	S1	10.1	P	บลิสเตอร์	รพ.	
D	375	1	17	2	104.2	104.3	P	P	S2	S1	6.8	P	อะลูมิเนียม	รพ.	
		2	18	2	103.6	105.1	P	P	S2	S1	6.9	P	อะลูมิเนียม	รพ.	
	625	1	17	2	107.7	107.8	P	P	S1	S1	8.4	P	อะลูมิเนียม	รพ.	
		2	17	2	106.8	104.4	P	P	S1	S1	8.9	P	อะลูมิเนียม	รพ.	
		3	16	2	104.4	100.6	P	P	S1	S1	8.8	P	อะลูมิเนียม	รพ.	
E	1,000	1	11	2	106.3	107.0	P	P	S1	S1	10.2	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.	
		2	17	2	104.5	107.4	P	P	S1	S1	10.2	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.	
		3	12	2	105.0	102.1	P	P	S1	S1	10.4	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.	
		4	12	2	108.4	106.4	P	P	S1	S1	10.3	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.	
	375	1	13	2	95.8	101.0	P	P	S1	S1	6.7	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต	
		2	16	2	96.8	103.3	P	P	S1	S1	6.6	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		3	12	2	94.8	105.6	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน	
	625	1	15	2	97.3	97.5	P	P	S2	S1	8.0	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต	
		2	14	2	97.8	98.3	P	P	S1	S1	7.8	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		3	18	2	97.8	97.1	P	P	S1	S1	8.4	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		4	14	2	97.5	96.6	P	P	S1	S1	8.2	P	บลิสเตอร์	รพ.	
		5	2	2	99.0	102.9	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน	
		6	10	2	97.1	100.8	-	-	S2	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน	

ตารางที่ 5 ผลการตรวจวิเคราะห์ (ต่อ)

ผู้ผลิต*	ความแรง (มก.)	ตัวอย่างที่	อายุยานับจากวันผลิต (ค)	อายุของยา (ปี)	ปริมาณตัวยาล้ำสำคัญ		Weight variation	Content uniformity	การละลาย (dissolution)		ปริมาณน้ำ (%w/w)	สรุป***	ลักษณะบรรจุ**	แหล่งเก็บตัวอย่าง
					A ^a	C ^a			A ^a	C ^a				
	1,000	1	14	2	96.2	93.5	P	P	S1	S1	10.6	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต
		2	16	2	98.3	96.6	P	P	S1	S1	9.6	P	บลิสเตอร์	รพ.
		3	15	2	97.4	97.7	P	P	S1	S1	9.4	P	บลิสเตอร์	รพ.
		4	15	2	97.9	98.1	P	P	S1	S1	9.9	P	บลิสเตอร์	รพ.
		5	16	2	99.7	96.5	P	P	S1	S1	9.8	P	บลิสเตอร์	รพ.
		6	6	2	98.0	101.2	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
		7	6	2	97.2	97.8	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
F	375	1	13	2	94.0	98.3	P	P	S1	S1	7.1	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต
	625	1	14	2	94.9	93.3	P	P	S1	S1	8.7	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต
		2	5	2	96.8	96.7	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
		3	7	2	98.9	101.4	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
	1,000	1	12	2	98.3	96.5	P	P	S1	S1	9.9	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต
		2	11	2	97.6	99.0	P	P	S1	S1	9.7	P	บลิสเตอร์	รพ.
		3	6	2	97.2	97.8	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
G	625	1	13	2	97.9	96.0	P	P	S1	S1	7.5	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต
	625	2	12	2	98.7	98.6	P	P	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
	1,000	1	19	2	97.1	95.6	P	P	S1	S1	8.2	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต
H	375	1	22	2	99.1	110.4	P	P	S1	S1	8.3	P	อะลูมิเนียม	ผู้ผลิต
		2	14	2	95.4	102.6	P	P	S2	S1	5.8	P	อะลูมิเนียม	รพ.
		3	14	2	94.7	102.5	P	P	F	S1	5.8	F	อะลูมิเนียม	รพ.
		4	14	2	94.1	101.9	P	P	F	S1	6.4	F	อะลูมิเนียม	รพ.
		5	10	2	96.3	104.1	-	-	S2	S1	-	P	อะลูมิเนียม	ด่าน
	625	1	14	2	101.1	105.3	P	P	S1	S1	8.5	P	อะลูมิเนียม	ผู้ผลิต
		2	17	2	101.7	108.1	P	P	S2	S1	7.8	P	อะลูมิเนียม	รพ.
		3	19	2	101.0	108.3	P	P	S2	S1	8.2	P	อะลูมิเนียม	รพ.
	1,000	1	9	2	98.6	92.1	P	P	S1	S1	10.8	P	อะลูมิเนียม	ผู้ผลิต
		2	15	2	96.9	90.6	P	P	S1	S1	9.8	P	อะลูมิเนียม	รพ.
		3	14	2	96.4	97.2	P	P	F	F	10.0	F	อะลูมิเนียม	รพ.
		4	14	2	98.0	95.8	P	P	S1	S1	9.8	P	อะลูมิเนียม	รพ.
		5	17	2	98.4	95.9	P	P	S1	S1	9.9	P	อะลูมิเนียม	รพ.
		6	10	2	98.5	100.0	-	-	S1	S1	-	P	อะลูมิเนียม	ด่าน
		7	10	2	101.0	97.4	-	-	S1	S1	-	P	อะลูมิเนียม	ด่าน
		8	10	2	95.4	99.3	-	-	S1	S1	-	P	อะลูมิเนียม	ด่าน
I	375	1	13	2	95.8	88.3	P	P	S2	S1	6.7	F	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต
		2	16	2	94.0	90.2	P	P	S1	S1	6.7	P	บลิสเตอร์	รพ.
		3	14	2	96.5	90.6	P	P	S2	S1	6.9	P	บลิสเตอร์	รพ.
		4	12	2	95.1	104.4	-	-	S2	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
	625	1	13	2	97.2	91.8	P	P	F	S1	8.7	F	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต
		2	16	2	95.2	91.6	P	P	F	S2	8.2	F	บลิสเตอร์	รพ.
	1,000	1	13	2	96.8	91.6	P	P	S2	S1	10.0	P	บลิสเตอร์	ผู้ผลิต
		2	5	2	98.9	93.4	-	-	S2	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
		3	7	2	97.7	100.1	-	-	S2	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน

ตารางที่ 5 ผลการตรวจวิเคราะห์ (ต่อ)

ผู้ผลิต*	ความแรง (มก.)	ตัวอย่างที่	อายุยานับจากวันผลิต (ค)	อายุของยา (ปี)	ปริมาณด้วยยาสำคัญ		Weight variation	Content uniformity	การละลาย (dissolution)		ปริมาณน้ำ (%w/w)	สรุป***	ลักษณะบรรจุ**	แหล่งเก็บตัวอย่าง
					A ^a	C ^a			A ^a	C ^a				
J	375	1	13	2	96.1	93.8	P	P	S2	S1	5.9	P	บลิสเตอร์	รพ.
		2	7	2	99.3	100.6	-	-	S2	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
		3	3	2	97.2	92.4	-	-	S2	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
		4	10	2	96.4	95.7	-	-	S2	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
	625	1	13	2	95.8	91.1	P	P	S2	S1	8.6	P	บลิสเตอร์	รพ.
		2	19	2	93.0	90.3	P	F	S1	S1	7.8	F	บลิสเตอร์	รพ.
		3	10	2	95.4	88.6	P	F	S2	S1	8.7	F	บลิสเตอร์	รพ.
		4	4	2	98.1	98.1	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
		5	10	2	96.3	91.9	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
		6	3	2	98.6	97.6	-	-	S2	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
	1,000	1	15	2	95.9	96.0	P	P	S2	S1	9.8	P	บลิสเตอร์	รพ.
		2	14	2	96.7	92.8	P	P	S2	S1	9.9	P	บลิสเตอร์	รพ.
		3	12	2	96.5	98.1	P	P	S2	S1	9.6	P	บลิสเตอร์	รพ.
		4	12	2	99.6	96.7	P	P	S2	S1	9.8	P	บลิสเตอร์	รพ.
		5	10	2	97.0	93.7	P	P	S2	S1	9.7	P	บลิสเตอร์	รพ.
		6	13	2	97.6	92.9	P	P	S2	S1	9.9	P	บลิสเตอร์	รพ.
		7	4	2	100.4	97.7	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
		8	9	2	98.3	98.8	-	-	S2	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
		9	3	2	96.3	92.3	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
		10	8	2	98.3	97.8	-	-	S2	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
		11	3	2	95.9	94.9	-	-	S2	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน
K	375	1	15	3	93.8	94.6	P	P	S1	S1	7.1	P	อะลูมิเนียม	ผู้ผลิต
		2	18	3	93.1	93.4	P	P	S1	S1	7.2	P	อะลูมิเนียม	รพ.
	625	1	16	3	95.4	93.7	P	P	S1	S1	9.6	P	อะลูมิเนียม	ผู้ผลิต
		2	4	3	98.0	100.3	-	-	S1	S1	-	P	อะลูมิเนียม	ด่าน
	1,000	1	12	3	98.0	91.7	P	P	S1	S1	10.0	P	อะลูมิเนียม	ผู้ผลิต
		2	14	3	97.8	92.5	P	P	S1	S1	9.9	P	อะลูมิเนียม	รพ.
		3	9	3	99.5	96.9	-	-	S1	S1	-	P	อะลูมิเนียม	ด่าน
L	375	1	24	3	99.1	98.1	P	P	S1	S1	6.6	P	บลิสเตอร์ในซอง	ผู้ผลิต
		2	15	3	93.4	94.4	P	P	S1	S1	8.2	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
	625	1	18	3	97.2	96.1	P	P	S1	S1	8.4	P	บลิสเตอร์ในซอง	ผู้ผลิต
		2	15	3	93.4	94.4	P	P	S1	S1	8.2	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
	1,000	1	14	3	96	95.9	P	P	S1	S1	9.2	P	บลิสเตอร์ในซอง	ผู้ผลิต
		2	22	3	96.6	94.7	P	P	S1	S1	9.4	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
		3	18	3	95.0	93.7	P	P	S1	S1	9.8	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
		4	14	3	95.0	95.2	P	P	S1	S1	9.7	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
		5	10	3	96.9	98.1	-	-	S1	S1	9.7	P	บลิสเตอร์ในซอง	ด่าน
M	375	1	25	3	99.9	98.8	P	P	S1	S1	6.3	P	บลิสเตอร์ในซอง	รพ.
N	375	1	4	1.5	101.0	95.0	-	-	S2	S1	-	P	อะลูมิเนียม	ด่าน
	625	1	4	1.5	99.7	98.9	-	-	S2	S1	-	P	อะลูมิเนียม	ด่าน
O	1,000	1	8	2	101.2	109.2	-	-	S1	S1	-	P	บลิสเตอร์	ด่าน

ตารางที่ 5 ผลการตรวจวิเคราะห์ (ต่อ)

ผู้ผลิต*	ความแรง (มก.)	ตัวอย่างที่	อายุยานับจากวันผลิต (ค)	อายุของยา (ปี)	ปริมาณตัวยาสำคัญ (% la.)		Weight variation		Content uniformity		การละลาย (dissolution)		ปริมาณน้ำ (%w/w)	สรุป***	ลักษณะบรรจุ**	แหล่งเก็บตัวอย่าง
					A ^a	C ^a	A ^a	C ^a	A ^a	C ^a	A ^a	C ^a				
P	1,000	1	8	2	100.2	93.2	-	-	S2	S1	-	-	P		อะลูมิเนียม	ด้าน
Q	625	1	9	2	97.7	100.1	-	-	S2	S1	-	-	P		บลิสเตอร์	ด้าน
		2	3	2	99.9	95.5	-	-	S2	S1	-	-	P		บลิสเตอร์	ด้าน
R	625	1	4	2	94.7	99.8	-	-	S2	S1	-	-	P		บลิสเตอร์	ด้าน
S	625	1	11	3	97.7	93.8	-	-	S1	S1	-	-	P		บลิสเตอร์	ด้าน
	1,000	1	4	2	98.8	95.3	-	-	S1	S1	-	-	P		บลิสเตอร์	ด้าน
		2	12	2	94.7	95.1	-	-	S2	S1	-	-	P		บลิสเตอร์	ด้าน

* ผู้ผลิตในประเทศ 4 ราย (ผู้ผลิต A - D); ผู้ผลิตต่างประเทศ 15 ราย (ผู้ผลิต E - S)

** ภาชนะบรรจุบลิสเตอร์ หมายถึงแผงบลิสเตอร์ชนิดอะลูมิเนียมทั้ง 2 ด้าน; ภาชนะบรรจุอะลูมิเนียม หมายถึงแผงอะลูมิเนียม; ภาชนะบรรจุบลิสเตอร์ในซอง หมายถึง บลิสเตอร์ในซองอะลูมิเนียมปิดผนึก

*** P = เข้ามาตรฐาน; F = ผิดมาตรฐาน

^aA = ตัวยา Amoxicillin ; C = ตัวยา Clavulanic acid

โดยมีรายละเอียดสรุปผลการตรวจวิเคราะห์ในแต่ละหัวข้อทดสอบดังนี้

1. ปริมาณตัวยาสำคัญ

การตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิดทั้งหมด 131 ตัวอย่าง โดยวิธี HPLC พบว่าตัวอย่างเข้ามาตรฐานตามเกณฑ์ 90.0 – 120.0% ของปริมาณที่แจ้งจำนวน 129 ตัวอย่าง ผิดมาตรฐานจำนวน 2 ตัวอย่าง โดยตัวอย่างผิดมาตรฐาน 1 ตัวอย่าง ผิดมาตรฐานปริมาณตัวยาคลาวูลานิกแอซิด ส่วนอีก 1 ตัวอย่าง ผิดมาตรฐานปริมาณตัวยาและความสม่ำเสมอของคลาวูลานิกแอซิดด้วย

2. ความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยของอะม็อกซิซิลลิน

จากการทดสอบความแตกต่างจากน้ำหนักเฉลี่ยของอะม็อกซิซิลลิน จำนวน 90 ตัวอย่าง พบว่าตัวอย่างเข้ามาตรฐานทุกตัวอย่างที่ทดสอบ

3. ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาคลาวูลานิกแอซิด

จากการตรวจวิเคราะห์ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาคลาวูลานิกแอซิดจำนวน 90 ตัวอย่าง พบว่าตัวอย่างเข้ามาตรฐานจำนวน 87 ตัวอย่าง ผิดมาตรฐานจำนวน 3 ตัวอย่าง โดยผิดมาตรฐานความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาคลาวูลานิกแอซิด 2 ตัวอย่าง ส่วนอีก 1 ตัวอย่างผิดมาตรฐานความสม่ำเสมอและปริมาณตัวยาคลาวูลานิกแอซิดตามที่รายงานไว้ในข้อ 1

4. การละลายของตัวยา

จากการทดสอบการละลายของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด ทั้งหมด 131 ตัวอย่าง พบว่าเข้ามาตรฐาน 126 ตัวอย่างและผิดมาตรฐานจำนวน 5 ตัวอย่าง โดยผิดมาตรฐานในการทดสอบการละลายของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 4 ตัวอย่าง และการละลายของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด 1 ตัวอย่าง และตัวอย่าง

ที่เข้ามาตรฐานพบว่าผ่านทดสอบการละลายตัวยาอะม็อกซิซิลลิน stage 2 จำนวน 47 ตัวอย่าง และการละลายตัวยา คลาวูลานิกแอซิด stage 2 จำนวน 1 ตัวอย่าง

5. ปริมาณน้ำ

จากการตรวจวิเคราะห์ปริมาณน้ำของยาจำนวน 90 ตัวอย่าง พบว่าตัวอย่างเข้ามาตรฐานทุกตัวอย่างที่วิเคราะห์

เมื่อพิจารณาภาชนะบรรจุพบว่าตัวอย่างยาถูกบรรจุเป็น 3 รูปแบบ คือบรรจุในแผงบลิสเตอร์ที่ผลิตจากอะลูมิเนียมทั้งสองด้าน บรรจุในแผงอะลูมิเนียมชั้นเดียว และ บรรจุในแผงบลิสเตอร์ที่บรรจุในซองอะลูมิเนียมปิดผนึกอีกชั้นหนึ่ง (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ผลการตรวจวิเคราะห์จำแนกตามภาชนะบรรจุ

ภาชนะบรรจุ	จำนวนบริษัท	จำนวนตัวอย่าง	เข้ามาตรฐาน (ตัวอย่าง)	ผิดมาตรฐาน (ตัวอย่าง)
แผงบลิสเตอร์	11	79	74	5
แผงอะลูมิเนียม	5	31	28	3
แผงบลิสเตอร์บรรจุ ในซองอะลูมิเนียมปิดผนึก	3	21	20	1
ร้อยละ	19	131	122	9

ในการศึกษาครั้งนี้ได้รับตัวอย่างครอบคลุมทั้งจากผู้ผลิตคือบริษัทผู้ผลิตและผู้นำเข้า และจากผู้บริโภคคือโรงพยาบาลที่จัดซื้อยามาใช้ ได้จัดแบ่งข้อมูลตามแหล่งที่มาของการสุ่มตัวอย่างและเปรียบเทียบอายุของยานับจากวันผลิตจนถึงวันที่ทำการวิเคราะห์พบตัวอย่างที่มีอายุของยา 0-12 เดือน ผิดมาตรฐานจำนวน 1 ตัวอย่าง เป็นตัวอย่างที่สุ่มจากโรงพยาบาล ส่วนตัวอย่างที่มีอายุของยา 13 - 24 เดือน ผิดมาตรฐานจำนวน 8 ตัวอย่าง เป็นตัวอย่างที่สุ่มจากโรงพยาบาลและผู้ผลิต (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 ผลการตรวจวิเคราะห์จำแนกตามแหล่งที่มาของการสุ่มตัวอย่าง

แหล่งที่มาของตัวอย่าง	อายุของยาจากวันผลิต					
	0 - 12 เดือน		13 - 24 เดือน		มากกว่า 24 เดือน	
	ทั้งหมด (ตย.)	ผิดมาตรฐาน (ตย.)	ทั้งหมด (ตย.)	ผิดมาตรฐาน (ตย.)	ทั้งหมด (ตย.)	ผิดมาตรฐาน (ตย.)
โรงพยาบาล	7	1	59	6	1	-
ผู้ผลิตในประเทศ	3	-	20	2	-	-
ด้านอาหารและยา (นำเข้ายาจากต่างประเทศ)	41	-	-	-	-	-
	51	1	79	8	1	-

วิจารณ์

ในการสำรวจคุณภาพยาเม็ดอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิดจำนวน 131 ตัวอย่าง พบว่าผลการตรวจวิเคราะห์ เข้ามาตรฐานทั้งสิ้น 122 ตัวอย่าง (ร้อยละ 93) ผิดมาตรฐาน 9 ตัวอย่าง (ร้อยละ 7) โดยผิดมาตรฐานหัวข้อ ปริมาณตัวยาคลาวูลานิกแอซิด จำนวน 1 ตัวอย่าง ความสม่ำเสมอของตัวยาคลาวูลานิกแอซิด 2 ตัวอย่าง ปริมาณตัวยา และความสม่ำเสมอของตัวยาคลาวูลานิกแอซิด จำนวน 1 ตัวอย่าง และการละลายของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน จำนวน 4 ตัวอย่าง และการละลายของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิดจำนวน 1 ตัวอย่าง

จากข้อมูลพบว่าตัวอย่างยาที่ผิดมาตรฐานมีทั้งขนาดความแรง 375, 625 และ 1000 มิลลิกรัม และพบว่าผิดมาตรฐานในหัวข้อปริมาณตัวยาคลาวูลานิกแอซิด ความสม่ำเสมอของตัวยาคลาวูลานิกแอซิด และการละลายของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิด อาจเนื่องจากการตำรับยาสูตรผสมนี้มีปัญหาในด้านความคงสภาพเกิดการสลายตัวด้วยปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำได้ง่ายเมื่อถูกความชื้น ทำให้ปริมาณตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิดลดลง โดยเฉพาะคลาวูลานิกแอซิด มีคุณสมบัติดูดความชื้นได้ง่าย (extremely hygroscopic) โดยเฉพาะเมื่ออยู่ในรูปของเกลือ potassium ซึ่งเมื่อยาขึ้นจะทำให้ผงยาในเม็ดเหนียวเกาะกันเป็นก้อนและเปลี่ยนเป็นสีเหลืองเข้ม

ปัญหาการละลายของตัวยาอะม็อกซิซิลลินในผู้ผลิตบางราย อาจเนื่องมาจากในสูตรตำรับยาเม็ดเคลือบฟิล์มประกอบด้วยตัวยาอะม็อกซิซิลลินในรูปของ Amoxicillin trihydrate ซึ่งละลายน้ำได้น้อย (sparingly soluble)^(4,13) อีกทั้งปริมาณอะม็อกซิซิลลินต่อเม็ดยามีขนาดสูง จึงเป็นสาเหตุให้ยาเม็ดเคลือบฟิล์มมีปัญหาด้านการละลายของตัวยาอะม็อกซิซิลลินได้ ส่วนคลาวูลานิกแอซิด ที่ใช้อยู่ในรูปของ Clavulanate potassium ซึ่งมีค่าการละลายน้ำที่ดี (very soluble)⁽⁴⁾ และปริมาณคลาวูลานิกแอซิดต่อเม็ดยามีขนาดน้อย จึงไม่ค่อยพบปัญหาการละลายของตัวยาคลาวูลานิกแอซิด ซึ่งตัวอย่างที่ผิดมาตรฐานการทดสอบการละลายพบในผู้ผลิตเพียง 2 ราย เท่านั้น คือ ผู้ผลิต H และ I แสดงถึงปัญหาของสูตรตำรับและขั้นตอนการผลิต

ในกระบวนการผลิตอาจมีผลต่อความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาโดยเฉพาะพบปัญหาความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาคลาวูลานิกของ ผู้ผลิต B และ J ที่มียาผิดมาตรฐาน อย่างไรก็ตามตัวอย่างที่ผิดมาตรฐานนั้นมีทั้งตัวอย่างที่ผลิตในประเทศและนำเข้าจากต่างประเทศ และพบว่าตัวอย่างที่ผิดมาตรฐาน 8 ตัวอย่างมีอายุของยานับจากวันผลิตมากกว่า 1 ปี ซึ่งผู้ผลิตได้กำหนดวันสิ้นอายุการใช้ยาไว้ 2 ปี นับจากวันผลิต ส่วนผู้ผลิตที่กำหนดวันสิ้นอายุของยาไว้ 3 ปี ไม่พบยาผิดมาตรฐานและมีข้อสังเกตว่าผู้ผลิตได้แจ้งอุณหภูมิในการเก็บรักษายาไว้ที่ 25 °C เพื่อช่วยป้องกันการเสื่อมสภาพ แต่เนื่องจากประเทศไทยมีภูมิอากาศเขตร้อนชื้น การเก็บยาที่อุณหภูมิห้องโดยไม่ได้อุณหภูมิที่ 25 °C จึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญต่อการเสื่อมสภาพของยา

เมื่อพิจารณาแหล่งเก็บตัวอย่างซึ่งได้ตัวอย่างครอบคลุมทั้งจากผู้ผลิตคือโรงงานผู้ผลิตและผู้นำเข้าจากต่างประเทศและยา และจากผู้บริโภค คือ โรงพยาบาลที่จัดซื้อยาไว้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมีทั้งยาผลิตในประเทศและนำเข้าจากต่างประเทศ พบว่ายาที่เก็บจากโรงพยาบาลผิดมาตรฐานมากกว่ายาที่เก็บจากโรงงานผู้ผลิตและด่านอาหารและยา ตามลำดับ เนื่องจากยาที่สุ่มเก็บจากโรงพยาบาลผ่านกระบวนการขนส่งและมีการเก็บรักษาในสภาพที่แตกต่างกันกับโรงงานผู้ผลิต ส่วนตัวอย่างที่ได้รับจากผู้นำเข้าจากด่านอาหารและยานั้นเข้ามาตรฐานทั้งหมด ทั้งนี้เนื่องจากการเฝ้าระวังตัวอย่างยาที่นำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยจึงเป็นยาที่ผลิตใหม่ไม่เกิน 1 ปี ภาชนะบรรจุเป็นไปตามตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกาได้กำหนดไว้คือภาชนะปิดแน่น (tight container) โดยตัวอย่างทั้งหมดบรรจุไว้ในแผงบลิสเตอร์ หรือแผงอะลูมิเนียมซึ่งสามารถป้องกันความชื้นได้ดี อย่างไรก็ตามคุณภาพในการป้องกันสภาวะภายนอกของภาชนะบรรจุขึ้นอยู่กับวัสดุที่ใช้ในการผลิตภาชนะบรรจุด้วยเช่นกัน และพบว่ายาผิดมาตรฐานบรรจุไว้ในภาชนะบรรจุต่างชนิดกันไม่ได้ผิดมาตรฐานเฉพาะภาชนะบรรจุชนิดใดชนิดหนึ่ง

ตัวอย่างผิดมาตรฐาน 1 ตัวอย่าง มีความผิดปกติที่ภาชนะบรรจุที่เด่นชัดคือ แผงบลิสเตอร์มีลักษณะบวมและเม็ดยาบิ่น มีฟิล์มลอกที่ขอบเม็ดยา ซึ่งอาจเกิดจากการเสื่อมสภาพของยาเม็ดเกิดก๊าซจากการสลายตัวของตัวยา ทำให้แผงบลิสเตอร์พอง

ผลิตภัณฑ์ยาผสมนี้ควรคงสภาพดีได้จากการเตรียมในรูปของยาเม็ดเคลือบฟิล์มโดยเคลือบฟิล์มให้มีความหนาเพียงพอและสม่ำเสมอเพื่อป้องกันความชื้นและบรรจุไว้ในภาชนะบรรจุที่ป้องกันความชื้นได้ดี แบบขนาดหนึ่งมื้อยา (unit dose) เท่านั้น ไม่ควรบรรจุไว้ในภาชนะบรรจุชนิดหลายขนาดยา (multiple dose) การบรรจุในแผงอะลูมิเนียมหรือบลิสเตอร์ที่เหมาะสมจะช่วยป้องกันการเสื่อมสลายของตัวยาได้ เช่น แผงอะลูมิเนียมหรือบลิสเตอร์ ผู้ผลิตบางรายได้บรรจุไว้ในแผงบลิสเตอร์แล้วบรรจุในซองอะลูมิเนียมปิดผนึกอีกชั้นหนึ่งเพื่อช่วยป้องกันความชื้นได้มากขึ้น ดังนั้นในการใช้ยาผู้บริโภคควรตระหนักถึงปัญหานี้ โดยเก็บยาอยู่ในบรรจุภัณฑ์เดิมและแกะยาออกจากแผงเมื่อจะรับประทานยาเท่านั้นจึงจะรักษาคุณภาพยาให้คงเดิม

สรุป

จากการทดสอบคุณภาพยาเม็ดอะม็อกซิซิลลินและคลาวูลานิกแอซิดพบว่ายังมีปัญหาด้านคุณภาพอยู่ เนื่องจากตำรับยาสูตรผสมนี้มีปัญหาในด้านความคงสภาพเกิดการสลายตัวด้วยปฏิกิริยาการแยกสลายตัวยาน้ำได้ง่าย ดังนั้นสูตรตำรับและภาชนะบรรจุจึงเป็นปัจจัยสำคัญ ซึ่งตัวอย่างยาที่มีผลการวิเคราะห์ผิดมาตรฐานอาจเกิดจากหลายปัจจัย เช่น มีปัญหาในกระบวนการผลิตทำให้ตัวยาไม่สม่ำเสมอ สูตรตำรับและการเคลือบฟิล์มอาจมีผลต่อการละลายของเม็ดยาและการป้องกันเม็ดยา ภาชนะบรรจุที่ไม่สามารถป้องกันความชื้นจากภายนอกไปทำปฏิกิริยากับตัวยาทำให้เกิดการสลายตัว ตลอดจนการเก็บรักษาในสภาวะที่แตกต่างกัน จากปัญหาที่พบแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของขั้นตอนการผลิตยา สูตรตำรับ ภาชนะบรรจุ และการเก็บรักษา ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญต่อคุณภาพยา ยาที่ผิดมาตรฐานอาจเกิดจากมีปัจจัยดังที่กล่าวมาที่ไม่เหมาะสม ดังนั้นผู้ผลิตควรมีการศึกษาวิจัย พัฒนาสูตรตำรับรวม ถึงเทคนิคในกระบวนการผลิตยา รวมถึงการเลือกใช้บรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสมที่สามารถรักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้ตลอดช่วงอายุการใช้ และผู้เกี่ยวข้องควรมีความรู้ในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม จากปัญหาที่พบได้มีการนำเสนอต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อนำข้อมูลไปดำเนินการในส่วนที่เกี่ยวข้องให้ผู้ผลิตได้แก้ไขและปรับปรุงในกระบวนการผลิต ภาชนะบรรจุ ตลอดจนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพและประสิทธิภาพในการรักษาโรคสำหรับผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kaur SP, Rao R, Nanda S. Amoxicillin: a broad spectrum antibiotic. *Int J Pharm Pharm Sci* 2011; 3(3): 30-7.
2. Neu HC, Fu KP. Clavulanic acid, a novel inhibitor of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14(5): 650-5.
3. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook*. Ohio: Lexi-Comp Inc. 1990. p. 63-65.
4. American Society of Health-System Pharmacists. *AHFS drug information* 2008. Bethesda, MD.: American Society of Health-System Pharmacist; 2008. p. 2800-2804.
5. Nagaraju R, Kaza R. Stability evaluation of amoxicillin and potassium clavulanate tablets USP by accelerated studies. *Turk J Pharm Sci* 2008; 5(3): 201-14.
6. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1986. p. 182-192.
7. Vahdat L. Factors influencing the rate of degradation of Amoxicillin sodium and potassium clavulanate in the liquid and frozen states [dissertation]. Curtin University of Technology, School of Pharmacy; 2000. p. 34.

8. Bersanetti PA, Almeida RMRG, Barboza M, Araujo MLGC, Hokka CO. Kinetic studies on clavulanic acid degradation. *Biochemical Engineering Journal* 2005; 23: 31-6.
9. Peace N, Olubukola O, Moshood A. Stability of reconstituted amoxicillin clavulanate potassium under simulated in-home storage conditions. *J App Pharma Sci* 2012; 02(01): 28-31.
10. Khan MH, Hatanaka K, Sovannarith T, Nivanna N, Casas LC, Yoshida N, et al. Effects of packaging and storage conditions on the quality of amoxicillin-clavulanic acid – an analysis of Cambodian samples. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14: 33. [p 1-7].
11. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. 34th ed. Rockville: United States Pharmacopeia Convention; 2011. p.1889.
12. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals of Human Use. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). USA: ICH; 2005.
13. Florey K, editor. Analytical profiles of drug substances Vol. 7. New York: Academic Press; 1978. p. 20-41.

Quality of Amoxicillin and Clavulanic Acid Tablets in Thailand

**Sumana Sirisoonthorn Witinee Kongsuk Gobboon Boonyen Sasida Yoosook
and Yaowalak Wattanapisit**

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

ABSTRACT Amoxicillin and Clavulanic acid combination is the well-known dosage form of antibiotics. It was developed to improve the efficiency and optimize the effects. The crucial problem of this dosage form is its stability due to the tendency to degrade. To assure the quality of the products, the amoxicillin and clavulanic acid tablets have been chosen to study under the project “Quality Assurance of Medicines under the Universal Health Care Coverage” by Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences. The pharmaceutical testing was performed and evaluated using the verified method and in compliance with the USP 34 monograph. The total number of samples was 131. The samples came from 42 drug dossiers which were from four Thai local manufacturers and fifteen international ones. The samples were tested on the following topics: assay, weight variation, content uniformity, dissolution, and water determination. The results showed that 122 samples (93%) passed and 9 samples (7%) failed to meet the quality standards. The failed samples were one for the assay of clavulanic acid, two for the content uniformity of clavulanic acid, one for both the assay and content uniformity of clavulanic acid, and five for dissolution testing. The study revealed that the quality problems of Amoxicillin and Clavulanic acid Tablets still exist. Hence, the manufacturing process, the quality of ingredients, as well as the packaging and storage procedures play the important role in the quality of products.

Key words: Amoxicillin, Clavulanic acid, Quality