

คุณภาพของยาไดคลอกซาซิลลินโซเดียมชนิดผงแห้งสำหรับเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน
และชนิด แคปซูลเมื่อเก็บรักษาไว้ ณ คลังเวชภัณฑ์ของโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล
ในอำเภอดากใบ จังหวัดนราธิวาส

นฤบดี ผดุงสมบัติ¹, จันทน์ผา ตันธนา¹, โศภิต สิทธิพันธ์², สมชาย ศรีสมบัติ³

¹ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

²กลุ่มงานคุ้มครองผู้บริโภคและเภสัชสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนราธิวาส

³โรงพยาบาลดากใบ จังหวัดนราธิวาส

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินคุณภาพยาไดคลอกซาซิลลินโซเดียมชนิดผงแห้งสำหรับเตรียมเป็นยาน้ำและยาแคปซูลที่เก็บรักษาไว้ในสภาวะจริงของคลังเวชภัณฑ์ โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล (รพ.สต.) ในอำเภอดากใบ จังหวัดนราธิวาส

วิธีการ: การศึกษาเป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการโดยเก็บรักษายาไดคลอกซาซิลลินโซเดียมชนิดผงแห้งสำหรับเตรียมเป็นยาน้ำและยาแคปซูลอย่างละ 1 ชื่อการค้าในคลังเวชภัณฑ์ที่มีเครื่องปรับอากาศ 1 แห่ง และที่ไม่มีเครื่องปรับอากาศ 1 แห่งเป็นเวลา 8 เดือน การศึกษาสุ่มตัวอย่างเภสัชภัณฑ์มาตรวจวิเคราะห์คุณภาพตามหัวข้อที่เลือกไว้จากมาตรฐานใน USP34 ที่เวลา 0, 4 และ 8 เดือน พร้อมกับเก็บข้อมูลอุณหภูมิและความชื้นของคลังเวชภัณฑ์ทั้งสอง เพื่อนำมาประเมินผลกระทบจากสภาวะในการเก็บรักษาที่มีต่อความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ และเสนอแนะวิธีบริหารจัดการคลังเวชภัณฑ์

ผลการวิจัย: เภสัชภัณฑ์ที่เก็บรักษาไว้ในคลังเวชภัณฑ์ทั้งสองแห่งยังคงมีคุณภาพตามหัวข้อที่ประเมินตลอดระยะเวลา 8 เดือน ในขณะที่อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ของคลังเวชภัณฑ์ที่ไม่มีเครื่องปรับอากาศมีค่าสูงกว่าสภาวะที่ระบุกำหนดไว้บนฉลาก สันนิษฐานว่าการมีบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิที่เหมาะสมจะป้องกันการเสื่อมสลายของเภสัชภัณฑ์จากปัจจัยหลัก คือ ความชื้นได้

สรุป: ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงของความไม่คงสภาพของเภสัชภัณฑ์ทั้งจากตัวเภสัชภัณฑ์และสภาวะที่เก็บรักษาเภสัชภัณฑ์เป็นสิ่งจำเป็น นอกจากนี้ ควรใช้สภาวะที่ระบุบนฉลากเป็นเกณฑ์เพื่อประเมินและหาวิธีการลดความเสี่ยงนั้น

คำสำคัญ: ยาผงแห้งสำหรับเตรียมเป็นยาน้ำ ยาแคปซูล ไดคลอกซาซิลลินโซเดียม คลังเวชภัณฑ์ โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล

รับต้นฉบับ: 6 ส.ค. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 7 ก.ย. 2561, รับลงตีพิมพ์: 28 ก.ย. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: นฤบดี ผดุงสมบัติ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา

90112 E-mail: pnarubod@pharmacy.psu.ac.th

Quality of Dicloxacillin Sodium in the Forms of Dry Powder for Oral Suspension and Capsules Stored at the Storage Rooms of Subdistrict Health Promoting Hospitals at Tak Bai District, Narathiwat

Narubodee Phadoongsombut¹, Chanpa Tanthana¹, Sopit Sittiphan², Somchai Srisombundit³

¹Department of Pharmaceutical Chemistry, Prince of Songkla University

²Health Consumer Protection and Pharmacy Department, Narathiwat Provincial Public Health Office

³Takbai Hospital, Narathiwat

Abstract

Objective: To determine the quality of dicloxacillin sodium in the forms of dry powder for liquid preparation and capsules in the actual conditions in the storage room of Subdistrict Health Promotion Hospitals in Tak Bai District, Narathiwat. **Method:** This study was action research by storing one brand of dry powder of dicloxacillin sodium and one brands of capsules in the same medication in one room with air conditioner and the other without air conditioner for a period of 8 months. The study sampled and analyzed medication according to the selected standard in the USP34 standards at 0, 4 and 8 months. The study also monitored temperature and humidity of the rooms in order to evaluate the effect of storage conditions on drug stability. The study then suggested the improvement of inventory management. **Results:** Quality of the drugs in both storage rooms remained throughout 8 months of study according to the selected standard assessment. At the same time, temperature and relative humidity of the storage room without air conditioning were higher than the conditions specified on drug label. It is assumed that having the appropriate primary packaging will prevent the degradation of the drug from the main factors, i.e., moisture. **Conclusion:** Data on the risk factors of drug instability both from the pharmaceuticals and the storage conditions are essential. In addition, the conditions specified on the label should be used as criteria to assess the risk and suggest risk reduction.

Keywords: dry powder for preparation as liquid, capsule, dicloxacillin, sodium, drug storage, sub-district health promoting hospital

บทนำ

เภสัชภัณฑ์หรือยาสำเร็จรูปเป็นหนึ่งในปัจจัยที่จำเป็นต่อการสนับสนุนงานเภสัชกรรมปฐมภูมิ ซึ่งมีเป้าหมายให้ประชาชนได้เข้าถึงบริการสุขภาพขั้นพื้นฐานที่มีคุณภาพได้อย่างสะดวก รวดเร็ว และปลอดภัย แนวทางการจัดการการเก็บรักษายาสำเร็จรูปในคลังเวชภัณฑ์ของหน่วยบริการปลายทางโดยเฉพาะโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล (รพ.สต.) ให้มีประสิทธิภาพสูงสุดด้วยทรัพยากรที่จำกัดจึงเป็นอีกประเด็นที่น่าสนใจ

สภาวะการเก็บรักษาเภสัชภัณฑ์สำเร็จรูปนั้นถูกกำหนดขึ้นจากข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของผู้ผลิต ซึ่งหลายกรณีอาจไม่สอดคล้องกับสภาพอากาศในภูมิภาคที่นำเภสัชภัณฑ์ไปใช้ เช่น การนำเข้าเภสัชภัณฑ์จากประเทศอื่นเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยซึ่งเป็นเขตอากาศร้อนชื้น ดังนั้นในปัจจุบัน องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) จึงได้ปรับสภาวะการศึกษาความคงสภาพสำหรับเภสัชภัณฑ์ให้ครอบคลุมภูมิอากาศทุกภูมิภาคของโลก ประเทศไทยอยู่ในเขตภูมิอากาศร้อนและชื้น หรือ zone IVb ซึ่งกำหนดให้ศึกษาความคงสภาพแบบระยะยาว หรือ long term stability ที่อุณหภูมิ 30 ± 2 องศาเซลเซียส และความชื้นสัมพัทธ์ $75 \pm 5\%$ เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี และตรวจสอบซ้ำทุกปีตามช่วงเวลาที่ผู้ผลิตกำหนดวันหมดอายุไว้ (1) ค่าอุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ที่กำหนดดังกล่าวนี้เป็นการประมาณการจากการคำนวณค่าเชิงจลนศาสตร์เฉลี่ย (mean kinetics) ของค่าที่บันทึกได้จริงในแต่ละภูมิภาค (2) อย่างไรก็ตามเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตหรือนำเข้าก่อนหน้านี้นั้นบางตัวยังคงกำหนดให้เก็บไว้ที่อุณหภูมิไม่สูงกว่า 25 องศาเซลเซียส อากาศที่ร้อนและชื้นของภูมิภาคภาคใต้เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงต่อความไม่คงสภาพของเภสัชภัณฑ์ โดยเฉพาะกรณีที่ไม่สามารถเก็บรักษาเภสัชภัณฑ์ไว้ตามสภาวะที่ฉลากกำหนดได้ เช่น คลังเวชภัณฑ์ของ รพ.สต. ที่ไม่ได้ติดเครื่องปรับอากาศ ดังนั้นจึงน่าสนใจที่จะติดตามคุณภาพของเภสัชภัณฑ์ที่เก็บรักษาไว้ในสภาวะดังกล่าวเพื่อนำข้อมูลมาใช้ในการบริหารจัดการคลังฯ ให้สอดคล้องกับงบประมาณและทรัพยากรที่มีอยู่ต่อไป

วิธีการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ เพื่อแสวงหาข้อมูลและข้อสรุปสำหรับการจัดการคลังเวชภัณฑ์ของ รพ.สต.ให้เกิดประสิทธิภาพ

เภสัชภัณฑ์ที่ศึกษา

เภสัชภัณฑ์หรือยาสำเร็จรูปที่ศึกษาคัดเลือกจากรายการยาที่มักพบปัญหาการเสื่อมสภาพทางกายภาพ เป็นยาที่มีมูลค่าสูง และมีความจำเป็นต่อการรักษา คือ ยาปฏิชีวนะ dicloxacillin sodium ทั้ง 2 รูปแบบ คือ ยาแคปซูล 250 mg และยาผงแห้งผงแห้งสำหรับเตรียมเป็นยาน้ำ 62.5 mg/5 ml ยาสำเร็จรูปที่ศึกษา จำนวน 1 รุ่นการผลิต (lot number) ถูกสุ่มเลือกเพื่อนำไปเก็บในสภาพการเก็บยาจริง

สภาพการเก็บยาจริง

สภาพการเก็บยาจริงในคลังเวชภัณฑ์ของการศึกษาแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ ก) ห้องคลังเวชภัณฑ์ที่เป็นห้องปรับอากาศใน รพ.สต. บ้านกุ่ม อำเภอดงตาล จังหวัดนครราชสีมา และ ข) ห้องคลังเวชภัณฑ์ที่ไม่มีเครื่องปรับอากาศ ณ คลังเวชภัณฑ์ใน รพ.สต. โคกมีอบา อำเภอดงตาล จังหวัดนครราชสีมา

ระยะเวลาในการศึกษา

หลังจากนำยาสำเร็จรูปเก็บไว้ในคลังเวชภัณฑ์ทั้ง 2 ประเภท ผู้วิจัยสุ่มเก็บตัวอย่างยาที่เวลา 0, 4, และ 8 เดือน โดยเก็บตัวอย่างยาแคปซูลครั้งละ 40 แคปซูล และยาผงแห้งครั้งละ 15 ขวด เพื่อนำไปวิเคราะห์ทันทีหรือภายในเวลาไม่เกิน 1 สัปดาห์ โดยควบคุมสภาพแวดล้อมก่อนการวิเคราะห์ให้เหมือนกันในทุกตัวอย่างยาที่เก็บมา

การวิเคราะห์คุณภาพ

การวิเคราะห์และประเมินคุณภาพเภสัชภัณฑ์ใช้วิธีการตามที่ USP 34 กำหนดดังแสดงในตารางที่ 1 ณ ห้องปฏิบัติการของภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

การศึกษาประเมินปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อความไม่คงสภาพของเภสัชภัณฑ์ที่ศึกษา โดยใช้ข้อมูลความชื้นและอุณหภูมิของสภาวะที่เก็บรักษายา ประกอบกับผลการตรวจวิเคราะห์เพื่อประเมินแนวโน้มความไม่คงสภาพ โดยใช้แนวทางการศึกษาความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์สากลเพื่อกำหนดวันหมดอายุเป็นแนวทาง

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

สภาวะในคลังเวชภัณฑ์

จากตารางที่ 2 จะเห็นว่าค่ามัธยฐาน ฐานนิยม และค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ต่าง ๆ สอดคล้องกัน ดังนั้นการบรรยายผลการศึกษาใช้ค่าเฉลี่ยเลขคณิตเป็นตัวแทนใน

ตารางที่ 1. การประเมินคุณภาพเภสัชภัณฑ์ที่นำมาศึกษา

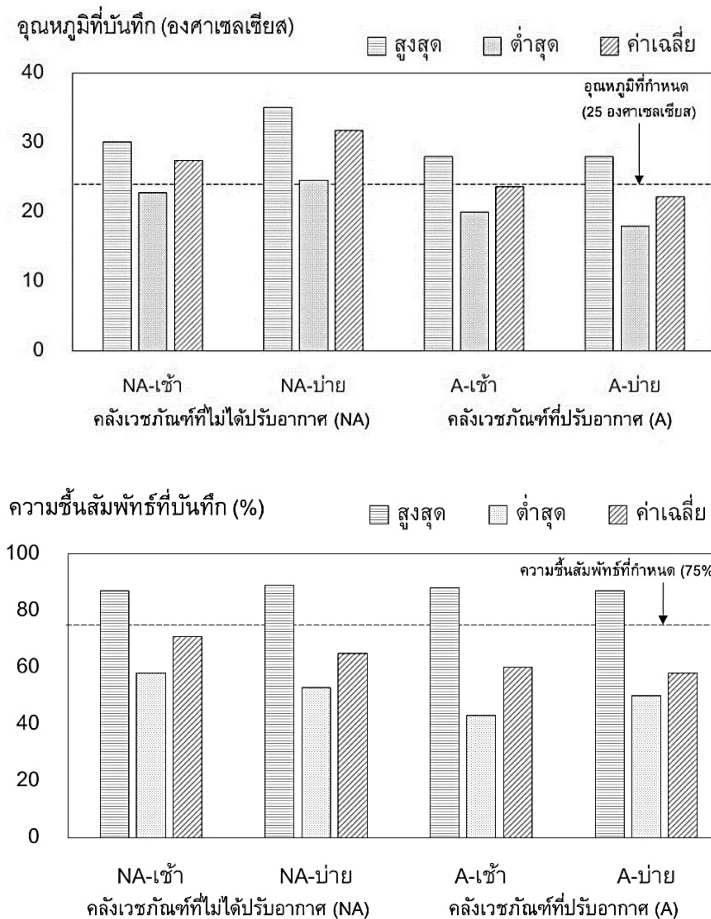
หัวข้อที่ตรวจวิเคราะห์	เกณฑ์มาตรฐาน, USP 34	คำอธิบาย
dicloxacillin capsules		
ปริมาณสารสำคัญ	ต้องมีปริมาณยาไม่ต่ำกว่าร้อยละ 90.0 และไม่มากกว่า 120.0 ของปริมาณที่ระบุบนฉลาก	ติดตามตัวยาสำคัญที่เหลือน้อย
ปริมาณน้ำ	ต้องมีปริมาณน้ำไม่เกินร้อยละ 5.0	เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญ และใช้บ่งชี้การเพิ่มของน้ำในตำรับขณะที่เก็บรักษาไว้ได้
การละลาย	ค่า Q = 75% (S1 ทดสอบ 6 แคปซูล ค่าเฉลี่ยของยาที่ละลายต้องไม่ต่ำกว่า Q + 10% หรือ 85% ที่เวลา 30 นาที)	บ่งชี้คุณสมบัติเชิงชีวเภสัชกรรมที่อาจเปลี่ยนไปจากการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของแคปซูลหรือตัวยาสำคัญ
dicloxacillin for oral suspension		
ปริมาณสารสำคัญ	ต้องมีปริมาณยาไม่ต่ำกว่าร้อยละ 90.0 และไม่มากกว่า 120.0 ของปริมาณที่ระบุบนฉลาก	ติดตามตัวยาสำคัญที่เหลือน้อย
ความเป็นกรดต่างเมื่อเติมน้ำ	ต้องมี pH ระหว่าง 4.5-7.5	เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อความเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญเมื่อเติมน้ำลงไปในผงยา
ปริมาณน้ำ	ต้องมีปริมาณน้ำไม่เกินร้อยละ 2.0	เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญในขณะที่เป็นผงแห้ง และใช้บ่งชี้การเพิ่มของน้ำในตำรับขณะที่เก็บรักษาไว้

การพิจารณา จากตารางที่ 2 และรูปที่ 1 พบว่า อุณหภูมิสูงสุดในคลังเวชภัณฑ์ของ ร.พ.ส.ต. ที่ไม่ได้ปรับอากาศ (NA) มีค่าสูงในช่วงบ่าย ส่งผลให้อุณหภูมิโดยเฉลี่ยสูงไปด้วย ค่าเฉลี่ยอุณหภูมิรวมทั้งวันของคลังฯ ที่ไม่ได้ปรับอากาศจะสูงกว่าค่าเฉลี่ยของอุณหภูมิจากบันทึกของกรม

อุตุนิยมวิทยาประมาณ 2 องศาเซลเซียส สำหรับความชื้นสัมพัทธ์เฉลี่ยสูงเช่นกันแต่ไม่เกินค่าที่กำหนดไว้ เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานความชื้นสัมพัทธ์เฉลี่ยของประเทศไทยในฤดูกาลต่าง ๆ ของกรมอุตุนิยมวิทยาพบว่าสอดคล้องกัน กล่าวคือ บรรยากาศภายนอกมีความชื้นสูง ซึ่งมีผลต่อความ

ตารางที่ 2. อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ของสภาวะในคลังเวชภัณฑ์

ค่าที่บันทึกหรือคำนวณได้	ไม่ใช้เครื่องปรับอากาศ				ใช้เครื่องปรับอากาศ			
	อุณหภูมิ (°C)		ความชื้นสัมพัทธ์ (%)		อุณหภูมิ (°C)		ความชื้นสัมพัทธ์ (%)	
	เช้า	บ่าย	เช้า	บ่าย	เช้า	บ่าย	เช้า	บ่าย
สูงสุด	30.1	35.1	87	89	28.0	28.0	88	87
ต่ำสุด	22.8	24.6	58	53	20.0	18.0	43	50
มัธยฐาน	27.6	32.4	71	63	24.0	22.0	58	54
ฐานนิยม	27.8	32.4	68	58	24.0	22.0	58	56
ค่าเฉลี่ย	27.4	31.7	71	65	23.6	22.2	60	58
SD	1.2	2.1	4.8	6.9	1.4	1.6	5.4	5.8
%RSD	4.5	6.5	6.7	10.7	6.1	7.2	9.0	10.0
ค่าเฉลี่ยรวม	29.5		68.1		22.9		58.6	
SD	2.7		6.8		1.7		5.7	
%RSD	9.2		10.0		7.3		9.7	



รูปที่ 1. อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ของสภาวะในคลังเวชภัณฑ์ที่ใช้ศึกษา

ขึ้นในอาคารด้วย (ภาคใต้ฝั่งตะวันออกมีค่าความชื้นเฉลี่ยทั้งปีที่ร้อยละ 79 และ 81, 77, 78 ในฤดูหนาว ร้อน และฝนตามลำดับ)

อย่างไรก็ตามข้อมูลที่บันทึกโดยเจ้าหน้าที่คลังเวชภัณฑ์นี้เป็นการบันทึกเฉพาะเวลาที่กำหนดไว้ในแต่ละวันทำการ สำหรับคลังฯ ที่ปรับอากาศจะปิดเครื่องปรับอากาศเมื่อสิ้นสุดเวลาราชการในแต่ละวันและเปิดอีกครั้งในช่วงเช้าของวันถัดไป จึงทำให้ค่าอุณหภูมิไม่คงที่สม่ำเสมอ ดังนั้นจึงใช้ข้อมูลเหล่านี้เป็นแนวทางในการพิจารณาการควบคุมสภาวะในการเก็บรักษาเภสัชภัณฑ์เท่านั้น จากข้อมูลข้างต้นสรุปได้ว่า การมีเครื่องปรับอากาศจะควบคุมอุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ได้ดีกว่า แต่ต้องมีการจัดระบบและการบริหารจัดการให้เกิดประสิทธิภาพของการดำเนินการ ส่วนการไม่มีเครื่องปรับอากาศนั้นจะทำให้สภาวะต่าง ๆ โดยเฉพาะอุณหภูมิเบี่ยงเบนไปจากที่กำหนดและเกิดความเสี่ยงต่อความไม่คงสภาพของเภสัชภัณฑ์ซึ่งต้องประเมินและหาวิธีจัดการ (3)

สำหรับเภสัชภัณฑ์ที่นำมาศึกษาครั้งนี้มีข้อมูลบนฉลากซึ่งกำหนดให้เก็บไว้ที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส ดังนั้นจึงมีเฉพาะคลังเวชภัณฑ์ที่ติดเครื่องปรับอากาศเท่านั้นที่ควบคุมอุณหภูมิตามข้อกำหนดได้ ส่วนเรื่องความชื้นนั้นไม่มีการระบุอย่างชัดเจน แต่ถ้ามีการกำหนดให้เก็บให้พ้นความชื้น (protect from moisture) แล้ว WHO ระบุว่าต้องมีความชื้นสัมพัทธ์ไม่เกินร้อยละ 60 และควรใช้บรรจุภัณฑ์ที่ป้องกันความชื้น (4) หากพิจารณาจากข้อมูลของสภาวะข้างต้นจะพบว่า คลังฯ ที่ติดเครื่องปรับอากาศจะสอดคล้องกับข้อกำหนดเก็บให้พ้นความชื้นมากกว่า

ลักษณะกายภาพของเภสัชภัณฑ์

จากการประเมินสภาพปรากฏทางกายภาพของยาแคปซูล พบการบวมออกมาเล็กน้อยของอลูมิเนียมฟอยล์ที่ปิดบริเวณโพรงของแผงยา (blister cavity) ปรากฏการณ์ดังกล่าวพบทั้งในคลังฯ ที่ติดและไม่ได้ติดเครื่องปรับอากาศ

ตารางที่ 3. ผลการตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญในยา dicloxacillin ชนิดแคปซูลและผงแห้ง

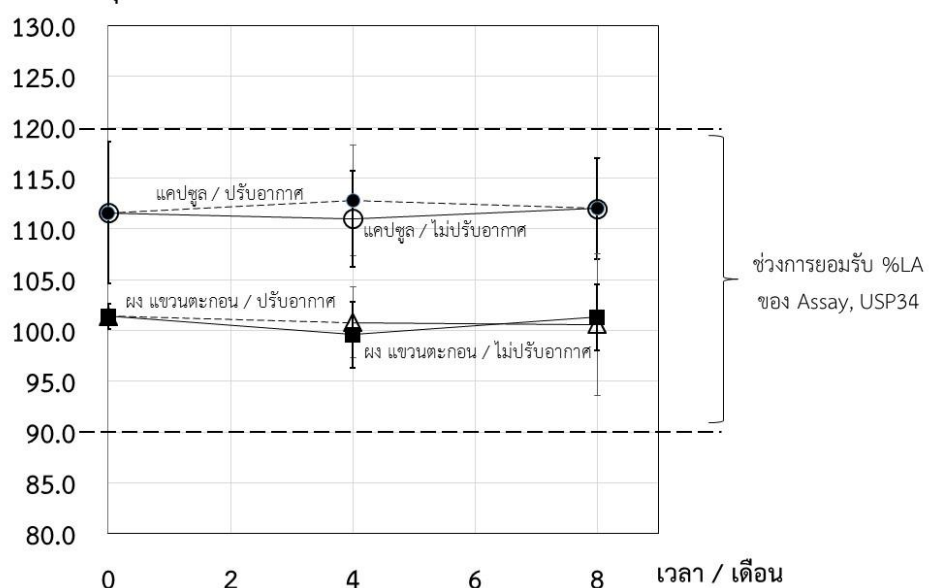
ตัวอย่าง	เริ่มต้น	ห้องไม่ได้ติดตั้งเครื่องปรับอากาศ		ห้องติดตั้งเครื่องปรับอากาศ	
		ตัวอย่าง	ตัวอย่าง	ตัวอย่าง	ตัวอย่าง
		ที่เวลา 4 เดือน	ที่เวลา 8 เดือน	ที่เวลา 4 เดือน	ที่เวลา 8 เดือน
dicloxacillin capsules (n=3)					
% labelled amount	111.6±2.8	111.0±1.9	112.8±2.2	111.2±1.4	112.0±2.0
การพิจารณาตามเกณฑ์, USP34	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
dicloxacillin for oral suspension (n=3)					
% labelled amount	101.4±0.5	99.6±1.3	101.3±1.3	100.8±1.4	100.6±2.8
การพิจารณาตามเกณฑ์, USP34	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน

โดยเฉพาะในช่วงหลังของการศึกษา แต่เมื่อสำรวจด้วยตาเปล่าและการสัมผัสพบว่า เปลือกแคปซูลทั้งหมดคงรูปปกติ เปิดแยกเปลือกเป็นสองส่วนได้ง่ายไม่เยิ้มเหนียวหรือเชื่อมติดกัน และไม่กรอบร่วน เมื่อแกะแคปซูลเพื่อตรวจวิเคราะห์พบว่า ลักษณะผงยาขังร่วนเป็นปกติ ไม่เกาะกันเป็นก้อน น้ำหนักเปลือกแคปซูลเปลือกก็ใกล้เคียงกับตัวอย่างในครั้งแรก สันนิษฐานว่า การบวมของแผ่นอลูมิเนียมน่าจะเป็นการขยายตัวของอากาศหรือก๊าซที่ถูกกักไว้ในโพรงผงยาขณะบรรจุและไม่รั่วซึมหายไป (5,6) ส่วนยาผงแห้งจากขวดแก้วทั้งหมดไม่จับตัวกันเป็นก้อนเช่นกัน สรุปได้ว่าเภสัชภัณฑ์ที่เก็บรักษาไว้ในสถานที่ที่ไม่มีและมีเครื่องปรับอากาศยังคงมีคุณภาพในเชิงกายภาพ

ปริมาณของตัวยาสำคัญ

ตารางที่ 3 แสดงค่าเฉลี่ยร้อยละของตัวยาสำคัญในตำรับยาแคปซูลและยาผงแห้ง dicloxacillin ณ เวลา 0, 4 และ 8 เดือน ตลอดช่วงเวลาที่ศึกษา ปริมาณตัวยาสำคัญยังคงผ่านมาตรฐานตามเกณฑ์ที่กำหนดในตำรายา ดังแสดงในรูปที่ 2 จึงสรุปเบื้องต้นได้ว่า ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษามีปริมาณต่อหน่วยเท่า ๆ กัน แต่ในทางปฏิบัติแล้วแต่ละแคปซูลหรือแต่ละขวดมีความแปรผันของปริมาณตัวยาสำคัญต่อหน่วยอยู่ระดับหนึ่ง ซึ่งเมื่อสุ่มตัวอย่างไปทดลองความคงสภาพและนำมาตรวจวิเคราะห์แล้ว อาจส่งผลต่อผลการวิเคราะห์ปริมาณยาที่ดูเหมือนจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ดังนั้นจึงสรุปว่า ตำรับยาทั้งสองยังมีปริมาณตัวยาสำคัญอยู่

ร้อยละของปริมาณที่ระบุบนฉลาก ; %LA



รูปที่ 2. ผลการตรวจวิเคราะห์หาร้อยละของปริมาณ dicloxacillin sodium เทียบกับปริมาณที่ระบุบนฉลาก

ตารางที่ 4. ผลการตรวจวิเคราะห์ปริมาณน้ำ การละลาย ใน dicloxacillin ชนิดแคปซูลและผงแห้ง

ค่าที่ตรวจวัด	เริ่มต้น	ห้องไม่ได้ติดเครื่องปรับอากาศ		ห้องติดเครื่องปรับอากาศ	
		ตัวอย่าง ที่เวลา 4 เดือน	ตัวอย่าง ที่เวลา 8 เดือน	ตัวอย่าง ที่เวลา 4 เดือน	ตัวอย่าง ที่เวลา 8 เดือน
ปริมาณน้ำ					
dicloxacillin capsules					
% water	4.81	4.81	4.43	4.77	4.31
เกณฑ์ USP34	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
dicloxacillin for oral suspension					
% water	0.6	0.6	0.5	0.7	0.5
เกณฑ์ USP34	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
การละลายของยาแคปซูล					
% labelled amount	102±2 (n=6)	101±3 (n=6)	103±1 (n=6)	103±2 (n=6)	101±2 (n=6)
เกณฑ์ USP34	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
pH เมื่อเติมน้ำลงในยาผงแห้ง					
pH	5.42	5.39	5.36	5.39	5.32
เกณฑ์ USP34	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน

ในมาตรฐานตามตำรายา USP34 ไม่ว่าจะเก็บไว้ในห้องปรับอากาศหรือไม่ได้ปรับอากาศเป็นเวลา 8 เดือน

คุณภาพเชิงเภสัชกรรมอื่น

ตารางที่ 4 แสดงผลการตรวจวิเคราะห์อื่นเพื่อประเมินคุณภาพเภสัชภัณฑ์ที่นำมาศึกษา พบว่า ตลอดช่วงเวลาที่ทำการศึกษา 8 เดือน คุณภาพของยายังคงผ่านมาตรฐานของหัวข้อที่เลือกศึกษาตามเกณฑ์ที่กำหนดในตำรา

ปฏิกิริยาเสื่อมสลายทางเคมีของ dicloxacillin sodium ในสถานะที่เป็นของแข็งในตำรับยา (solid state) ส่วนใหญ่เป็นปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ซึ่งเกิดขึ้นแบบจุลภาคในบริเวณของตำรับยาที่มีสถานะแวดล้อมของปัจจัยเสื่อมสลายที่สอดคล้องโดยเฉพาะการมีน้ำหรือความชื้น (7) ความชื้นในตำรับยานั้นอาจติดมาจากระบวนการผลิตหรือเข้ามาจากสิ่งแวดล้อมระหว่างการเก็บรักษาเภสัชภัณฑ์ เมื่อพิจารณากรณีนี้พบว่าสถานะที่เก็บรักษาเภสัชภัณฑ์มีระดับความเสี่ยงต่อการสลายตัว เพราะความชื้นสัมพัทธ์ในคลัง ฯ ที่ติดและไม่ติดเครื่องปรับอากาศอยู่ในช่วงสอดคล้องกับค่าที่กำหนดสำหรับการศึกษาความคงสภาพระยะยาว ส่วนความชื้นที่

อยู่ภายในตำรับยานั้นยัง คงผ่านเกณฑ์มาตรฐานตามตำรายาตลอดการศึกษา และมีปริมาณคงที่สม่ำเสมอตลอดระยะเวลาที่ศึกษา บ่งชี้ได้ว่าไม่น่าจะมีความชื้นผ่านเข้าไปมากจนมีผลกระทบต่อคุณภาพของเภสัชภัณฑ์

สำหรับความร้อนหรืออุณหภูมิของสภาวะที่เก็บรักษายานี้เป็นปัจจัยเสริมสำหรับการเสื่อมสลายทางเคมีของ dicloxacillin sodium โดยเฉพาะกรณีที่มีความชื้นอยู่ด้วยในปริมาณมาก ความร้อนจะเป็นปัจจัยที่ทำให้ปฏิกิริยาเคมีเกิดได้เร็วขึ้นเนื่องจากเป็นพลังงานกระตุ้น การเสื่อมสลายเชิงเคมีในสภาวะของแข็งของ dicloxacillin sodium ด้วยความร้อนโดยตรง (thermal instability) ในระดับปกติ นั้นยังไม่พบรายงาน ดังนั้นอุณหภูมิที่สูงขึ้นในสถานะที่เก็บรักษาในคลัง ฯ ที่ไม่ได้ติดเครื่องปรับอากาศจึงไม่ส่งผลผลกระทบต่อคุณภาพของเภสัชภัณฑ์ตามที่ตรวจวิเคราะห์ หากยังสามารถป้องกันการสัมผัสกับความชื้นของเภสัชภัณฑ์ได้

องค์ประกอบสำคัญที่ช่วยป้องกันหรือลดการสัมผัสความชื้นของเภสัชภัณฑ์ คือ บรรจุภัณฑ์ (packaging) ที่มีคุณสมบัติเหมาะสม (6) สำหรับกรณีศึกษานี้บรรจุภัณฑ์ระดับปฐมภูมิหรือที่อยู่ติดกับเภสัชภัณฑ์มากที่สุด คือ แผงยาแบบบลิสเตอร์ (blister) สำหรับยาแคปซูล และขวดแก้ว

ที่มีฝาปิดสนิทสำหรับยาผงแห้ง สำหรับบรรจุภัณฑ์สำหรับแคปซูลดังกล่าวเป็นแผงที่มีอลูมิเนียมฟอยล์กับพลาสติกแบบเปลี่ยนรูปตามความร้อน (thermoforming plastic) ประกบกันอยู่ ด้วยหลักการแล้วอลูมิเนียมฟอยล์ป้องกันความชื้นได้ดี ส่วนพลาสติกจะป้องกันความชื้นได้น้อยกว่า (6) ทั้งนี้ขึ้นกับวัสดุและเทคโนโลยีการผลิต อย่างไรก็ตามในกรณีนี้ ผู้ศึกษาไม่ทราบแน่ชัดถึงชนิดของพลาสติก แต่จากผลการตรวจวิเคราะห์ปริมาณน้ำแล้วคาดว่าบรรจุภัณฑ์นี้จะน่าจะป้องกันความชื้นได้ระดับหนึ่ง ส่วนขวดแก้วที่มีฝาปิดสนิทนั้นก็มีหลักฐานชัดเจนอยู่แล้วว่าป้องกันความชื้นได้ดี ดังนั้นการมีองค์ประกอบที่ลดความเสี่ยงต่อการสัมผัสความชื้นของตำรับยาน่าจะเป็นส่วนสำคัญในการทำให้เภสัชภัณฑ์ที่ศึกษาครั้งนี้คงสภาพอยู่ได้ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา แม้ว่าจะเก็บไว้ในคลัง ๆ ที่ไม่ได้ติดเครื่องปรับอากาศก็ตาม

ในเบื้องต้นสรุปได้ว่ายา dicloxacillin ชนิดผงแห้งสำหรับเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนและยาแคปซูลตามรุ่นผลิตที่นำมาศึกษานี้ มีปริมาณตัวยาสำคัญและคุณสมบัติเชิงเภสัชกรรมอื่นอยู่ในเกณฑ์ที่ตำรายากำหนดตลอดเวลา 8 เดือนที่ศึกษา แม้ว่าจะเก็บไว้ในสภาวะที่ไม่ตรงกับที่ระบุไว้บนฉลาก ทั้งนี้อาจมีสาเหตุมาจากองค์ประกอบกระบวนการผลิตของตำรับยา และคุณลักษณะของบรรจุภัณฑ์ที่ป้องกันปัจจัยการเสื่อมสลายที่สำคัญ คือ ความชื้น

สรุป

สำหรับเภสัชภัณฑ์ทั้งสองตำรับที่ศึกษานั้น หากไม่มีการเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับ วิธีการผลิต และชนิดของบรรจุภัณฑ์ คาดว่าจะนำมาเก็บไว้ในคลังเวชภัณฑ์ที่ไม่ได้ติดเครื่องปรับอากาศได้ในเวลาไม่เกิน 8 เดือน ซึ่งอาจช่วยประหยัดงบประมาณของภาครัฐได้ระดับหนึ่ง อย่างไรก็ตามวิธีการบริหารเวชภัณฑ์คงคลังอาจต้องคำนึงปัจจัยอื่น เช่น ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยนำไปใช้ต่อที่ครัวเรือนด้วย ซึ่งตำรับทั้งสองก็มีข้อบ่งชี้ให้หมดในเวลานั้นเพราะเป็นยาปฏิชีวนะ ส่วนแนวทางสำหรับการจัดการคลังเวชภัณฑ์สำหรับ รพ.สต. นั้นมีข้อเสนอดังนี้ 1) ควรจำแนกชนิดของเภสัชภัณฑ์โดยอิงกับปัจจัยการเสื่อมสภาพทั้งทางเคมีและกายภาพ 2) ควรพิจารณาองค์ประกอบอื่นที่สามารถปกป้องความเสื่อมสภาพจากปัจจัยข้างต้น เช่น ภาชนะบรรจุ 3) ควรประเมินความสอดคล้องของสภาวะการเก็บรักษาเภสัชภัณฑ์ในคลังเวชภัณฑ์กับเกณฑ์ที่ระบุ เพื่อบริหารจัดการให้เกิดสภาวะที่มีความเสี่ยงน้อยที่สุดเท่าที่งบประมาณหรือ

ทรัพยากรจะอำนวย เช่น เก็บเภสัชภัณฑ์ที่เสี่ยงต่อความร้อนในตู้เย็นถ้าไม่มีเครื่องปรับอากาศ หรือใช้บรรจุภัณฑ์เสริมสำหรับเภสัชภัณฑ์ที่ไวต่อความชื้น และ 4) ควรติดตามเฝ้าระวังพารามิเตอร์ของสภาวะการเก็บรักษาแทนการตรวจวิเคราะห์เภสัชภัณฑ์

กิตติกรรมประกาศ

โครงการศึกษาวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากโรงพยาบาลตากใบ จังหวัดนราธิวาส

เอกสารอ้างอิง

1. Anonymous. Annex 10: Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products [online].2018 [cited Jun 3, 2019]. Available from: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Stability_Guideline_WHO_2018.pdf
2. Bott RF, Oliveira WP.Storage conditions for stability testing of pharmaceuticals in hot and humid regions . Drug Dev Ind Pharm 2007; 33: 393-401.
3. Kumar N, Jha A. Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry. Saudi Pharm J 2017; 25 : 176-83.
4. Anonymous. Annex 9 Guide to good storage practices for pharmaceuticals1 [online]. 2003 [cited Jun 3, 2019]. Available from: www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Guide_GoodStoragePracticesTRS908Annex9.pdf?ua=1
5. Templeton AC, Han YHR, Mahajan R, Chern RT, Reed RA. Rapid headspace oxygen analysis for pharmaceutical packaging applications. Pharm Technol 2002; 26: 44-61.
6. Waterman KC, Macdonald BC. Packaging selection for moisture protection for solid, oral drug products. J Pharm Sci 2010; 99: 4437-52.
7. Zhou D, Porter WR, Zhang GGZ. Drug stability and degradation studies. In Qui Y, editors. Developing solid oral dosage forms. Cambridge, MA: Academic Press; 2008. p.87-124.

