

## คุณภาพและความคงตัวของ Paracetamol Syrup ที่ผลิตในโรงพยาบาลภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

ฉันทนา อารมย์ดี

สุเทพ ไวกฤทธา

มานิต ศรีไชยบุญวัฒน์

ชาญชัย ศรีทราพันธ์

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### Quality and Stability of Paracetamol Syrup Produced in North-eastern Hospitals

Chantana Aromdee, Suthep Waiyakrutta, Manit Sirichaiboonwat,  
Chanchai Sathapan

*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Science  
Khon Kaen University*

The quality and stability of Paracetamol Syrup/Elixir produced in 15 north-eastern hospitals were comparatively studied with those produced by 5 local manufacturers. The quality of samples from the hospitals are as follows : the content of paracetamol in 6 samples did not comply with the British Pharmacopoeia Limit (95-105% LA) ; p-aminophenol, degraded product of paracetamol, was detected in 6 samples at the level of 0.3-2.2 mg%, all complied with the British Pharmacopoeia limit (12 mg%); pH of 5 samples did not comply with the United States Pharmacopoeia Limit (3.8-6.1). the samples from local manufactures gave the following results: content of paracetamol in all samples complied with the limit : p-aminophenol was detected in 2 samples, 0.77 and 0.98 mg% ; pH of 1 sample did not comply with the limit.

Stability test of the samples was conducted by keeping all the samples at 45°C for 45 days. Some samples showed some physical changes. The content of paracetamol in all samples decreased significantly ( $t_{cal} = -5.61$ ,  $t_{crit} = 1.734$ ,  $F = 18$ ,  $p = 0.05$ ) ; the level of p-aminophenol increased significantly ( $t_{cal} = 3.003$ ;  $t_{crit} = 1.729$ ,  $F = 19$ ,  $p \pm 0.05$ ). There was no quantitative relationship between the changes of the 2 compounds. None of the samples were found to contain p-aminophenol more than the limit even those which showed drastic physical change. The pH of the solution did affect the decomposition of the paracetamol.

การศึกษาคุณภาพและความคงตัวของ Pa-  
racetamol Syrup/Elixir ที่ผลิตในโรงพยาบาล  
ตะวันออกเฉียงเหนือ 15 แห่ง เทียบกับที่ผลิต

จากโรงงาน 5 แห่ง คุณภาพของตัวอย่างจาก  
โรงพยาบาลเป็นดังนี้ ปริมาณ paracetamol ใน 6  
ตัวอย่างไม่เข้ามาตรฐานของ British Pharmacopoeia

ซึ่งระบุไว้เป็น 95-105% ของประมาณที่แจ้ง; ตรวจพบ p-aminophenol ใน 6 ตัวอย่างในปริมาณ 0.8-2.2 mg% ทุกตัวอย่างไม่เกินมาตรฐาน British Pharmacopoeia ซึ่งระบุไว้ไม่เกิน 12 mg% ; pH ของ 5 ตัวอย่างไม่เข้ามาตรฐาน United States Pharmacopoeia ซึ่งกำหนดให้อยู่ระหว่าง pH 3.8-6.1 ส่วนคุณภาพของตัวอย่างจากโรงงานเป็นดังนี้ ทุกตัวอย่างมีปริมาณ paracetamol เข้ามาตรฐาน ; ตรวจพบ p-aminophenol ใน 2 ตัวอย่าง ในปริมาณ 0.77 และ 0.98 mg% ; pH ของ 1 ตัวอย่างไม่เข้ามาตรฐาน

ความคงตัวของตัวอย่างทำโดยอบตัวอย่างทั้งหมดที่ 45°C เป็นเวลา 45 วัน คุณสมบัติทางกายภาพของตัวอย่างเปลี่ยนไปอย่างเห็นได้ชัด ปริมาณ paracetamol มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $t_{cal} = -5.61$ ;  $t_{crit} = 1.734$ ,  $F = 18$ ,  $p = 0.05$ ) ปริมาณ p-aminophenol สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $t_{cal} = 3.003$ ;  $t_{crit} = 1.729$ ,  $F = 19$ ,  $p = 0.05$ ) ปริมาณ p-aminophenol ซึ่งเป็น degraded product ของ paracetamol ไม่ได้เพิ่มตามอัตราส่วนของ paracetamol ที่เสื่อมสลาย pH ของสารละลายมีผลต่อการสลายตัวของ paracetamol

## บทนำ

การผลิตยาน้ำเพื่อใช้ในโรงพยาบาลมีการผลิตกันอย่างแพร่หลายนับแต่อดีต เนื่องจากขบวนการผลิตไม่ยุ่งยากซับซ้อน ใช้อุปกรณ์การผลิตไม่มาก การดัดแปลงสูตรขนาดยา (dose) หรือส่วนผสมที่สำคัญตามความต้องการของแพทย์ทำได้เมื่อต้องการ การผลิตในโรงพยาบาลเป็นการผลิตที่มีปริมาณการผลิตไม่สูงมากนัก เพียงเพื่อให้มีพอใช้ในโรงพยาบาล หรือกระจายไปสู่โรงพยาบาลที่เล็กกว่าหรือสหกรณ์ยาในแถบพื้นที่เดียวกัน ในช่วงเวลาสั้น ๆ คือ 1-2 เดือน การผลิตยาในโรงพยาบาลจะช่วยให้คนไข้ได้รับยาที่มีราคาถูก และเป็นยาที่ผ่านการเตรียมมานานนัก ปริมาณสารเคมีที่ใช้ในการชั่งตวงยา

มีจำนวนไม่มากเนื่องจากยาที่โรงพยาบาลผลิตได้นั้นมักเป็นยาที่มีการหมุนเวียนอยู่ตลอดเวลา ซึ่งต่างจากยาที่ผลิตจากโรงงานอุตสาหกรรมซึ่งกว่าจะถึงมือผู้บริโภคใช้เวลานาน จึงจำเป็นต้องใช้สารเคมีปรุงแต่งเพื่อยืดอายุของยา ซึ่งเพิ่มการบริโภคสารเคมีเกินความจำเป็น

คณะผู้วิจัยมีความเห็นว่าการผลิตยาน้ำขึ้นใช้ในโรงพยาบาล เป็นสิ่งที่สมควรสนับสนุนและส่งเสริมเป็นอย่างยิ่ง แต่อย่างไรก็ตาม ตามหลักการของการผลิตยาที่ดี (Good Manufacturing Practice) นั้น ยาที่ผลิตขึ้นมา จะต้องมีการตรวจสอบคุณภาพของยา เพื่อป้องกันการผิดพลาดจากมนุษย์ปุถุชน (human error) รวมทั้งการเสื่อมสลายของตัวยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งตัวยาที่อยู่ในรูปของสารละลาย ซึ่งโดยปกติแล้วจะพบว่ามีอัตราการเสื่อมสลายสูงกว่ายาที่อยู่ในรูปของสารบริสุทธิ์ และในสภาพที่เป็นของแข็ง นอกจากนี้อุณหภูมิก็เป็นปัจจัยที่สำคัญอย่างยิ่งในการเสื่อมสลายของยาน้ำ

ปัจจุบันโรงพยาบาลต่าง ๆ ยังขาดห้องปฏิบัติการการตรวจวิเคราะห์คุณภาพสำหรับยาที่ผลิตขึ้น คณะผู้วิจัยจึงได้ตั้งโครงการสำรวจคุณภาพยาน้ำที่ผลิตขึ้นในโรงพยาบาลภาคตะวันออกเฉียงเหนือขึ้น รวมทั้งได้ตั้งแนวทางที่จะทดสอบหาความคงตัวของยาน้ำที่ผลิตในแถบนี้ ทั้งนี้เพื่อหาปัจจัยที่อาจมีส่วนในการเสื่อมสลายตัวของสารซึ่งมีความเฉพาะตัวของภูมิภาคแถบนี้ ยาตัวแรกที่ได้คัดเลือกเพื่อศึกษาคือยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล เนื่องจากยาน้ำเป็นยาที่มีอัตราการใช้สูงมาก มีการผลิตในแทบทุกโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังได้การทดสอบความคงตัวของยาโดยนำตัวอย่างที่ได้เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 45°C ซึ่งเป็นอุณหภูมิค่อนข้างสูงที่เหมาะสมกับสภาพอากาศของภูมิภาคนี้ในฤดูร้อน ในการทดสอบคุณภาพนี้ได้ทดสอบยาที่ผลิตจาก

โรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือทั้งหมด 15 แห่ง และได้ทดลองเปรียบเทียบกับยาที่ผลิตขึ้นโดยองค์การเภสัชกรรม 1 ตัวอย่าง บริษัทในประเทศ 2 ตัวอย่าง และบริษัทที่ได้ลิขสิทธิ์จากต่างประเทศ 2 ตัวอย่าง

การตรวจวิเคราะห์นี้ได้มีการตรวจสอบคุณสมบัติทางกายภาพด้วยตาเปล่าและการดมกลิ่นก่อนที่จะทำการตรวจวิเคราะห์ สำหรับวิธีการตรวจ pH ความถ่วงจำเพาะ ปริมาณ Paracetamol, p-Aminophenol และ Ethanol อาศัยวิธีที่ระบุไว้ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศรับรอง และมีการคัดแปลงบางส่วนตามความเหมาะสม

### วัสดุและอุปกรณ์

Reagent ทุกตัวเป็น AR Grade  
น้ำกลั่นเป็น double distilled water  
Solvent ที่ใช้กับเครื่อง High Pressure Liquid Chromatograph เป็นชนิด HPLC Grade  
เครื่อง Gas Chromatograph เป็นของบริษัท Shimadzu รุ่น 9A  
เครื่อง HPLC เป็นของบริษัท Perkin Elmer Pump Model 410 Detector Model LC-235 Recorder Model LC1-100  
เครื่อง pH meter เป็นของบริษัท Orion รุ่น 520  
Pycnometer เป็นชนิดขนาด 10 ml

### วิธีทดลอง

#### การตรวจหาปริมาณ Paracetamol

ตรวจโดยวิธี High Pressure Liquid Chromatograph ดังนี้

Mobile Phase 0.01 M Potassium dihydrogenphosphate solution และเติม methanol 52.63 ml ต่อสารละลาย 1000 ml

Standard Preparation เตรียมสารละลาย Standard Paracetamol ใน Mobile Phase ให้มีความเข้มข้น 0.012% w/v

Sample Preparation ปิเปตต์ตัวอย่าง 5.0 ml ลงใน volumetric flask ขนาด 100 ml แล้วเติม Mobile Phase จนครบปริมาตรผสมให้เข้ากัน ปิเปตต์สารละลายที่ได้ 5.0 ml ลงใน volumetric flask ขนาด 50 ml แล้วเติม Mobile Phase จนครบปริมาตร

#### เครื่อง HPLC

Column : Pecosphere C-18 ใน stainless steel high speed column ขนาด 30 mm×4.6 mm i.d. ขนาดของ particle size ประมาณ 3  $\mu$  เป็นของบริษัท Perkin Elmer

Detector : UV detector (diode array) ความยาวคลื่น 245 nm

Flow rate : 2 ml/min.

Injection volume : 20  $\mu$ l.

#### การตรวจหาปริมาณ p-Aminophenol

ตรวจโดยวิธี High Pressure Liquid Chromatograph ดังนี้

Mobile Phase สารละลาย 0.01 M sodium heptanesulfonate ในสารละลายผสมของน้ำ methanol และ formic acid ในอัตราส่วน 85:15:0.4 โดยปริมาตร

Standard Solution เตรียมสารละลาย p-aminophenol เข้มข้น 0.0024% w/v ใน Mobile Phase

Standard Preparation ปิเปตต์สารละลาย Standard Solution ของ p-aminophenol 0.5 ml ลงใน volumetric flask ขนาด 25 ml แล้วเติม Mobile Phase จนครบปริมาตร

Sample Preparation ปิเปตต์ตัวอย่าง 5.0 ml ลงใน volumetric flask ขนาด 25 ml แล้วเติม Mobile Phase จนครบปริมาตร

เครื่อง HPLC

Column : เป็นชนิดเดียวกับที่ใช้หาปริมาณ paracetamol

Detector : UV detector (diode array) ความยาวคลื่น 275 nm

Flow rate : 2 ml/min

Attenuation : 64 ที่ 0.0-0.2 นาที

#### การตรวจหาปริมาณ Ethanol

ตรวจโดยวิธี Gas Chromatograph ดังนี้

Internal Standard Solution ปิเปตต์ acetone 5.0 ml ลงใน volumetric flask ขนาด 250 ml เติมน้ำจนครบปริมาตร ผสมให้เข้ากัน

Standard Solution ปิเปตต์ dehydrated ethanol 5.0 ml ลงใน volumetric flask ขนาด 250 ml แล้วเติมน้ำจนครบปริมาตร

Standard Preparation ปิเปตต์ตัวอย่าง 5.0 ml ลงใน volumetric flask ขนาด 25 ml เติมน้ำจนครบปริมาตร ผสมให้เข้ากัน ปิเปตต์สารละลายที่ได้ และ Internal Standard Solution มาอย่างละ 10.0 ml ลงใน volumetric flask ขนาด 100 ml แล้วเติมน้ำจนครบปริมาตร

เครื่อง GC

Column : 25% PEG 1000 บน diatomaceous earth ขนาด 60-80 mesh ใน column แก้ว ขนาด 2600 mm × 2.6 mm i.d. เป็น column สำเร็จรูปของบริษัท Shimadzu Lot no. H3020 G อุณหภูมิ 100°C

Carrier gas : N<sub>2</sub> อัตราไหล 50 ml/min

Injector : อุณหภูมิ 130°C

Detector : เป็นชนิด Flame Ionization De-

tor (FID) อุณหภูมิ 130°C Air Flow 500 ml/min และ H<sub>2</sub> Flow 48 ml/min

Attenuation : 4

การตรวจ pH และความถ่วงจำเพาะ ตรวจที่อุณหภูมิห้อง (27°C)

การเปรียบเทียบทางสถิติ ใช้ paired t-test

#### ผลการตรวจวิเคราะห์

##### การตรวจหาปริมาณ Paracetamol

จากการทดสอบโดย HPLC ตามสภาพที่ระบุไว้ในวิธีทดลอง retention time ของ paracetamol อยู่ที่ 1.33 นาที สำหรับปริมาณ paracetamol ในทุกตัวอย่างได้สรุปไว้ในตารางที่ 1

##### การตรวจหาปริมาณ p-Aminophenol

retention time ของ p-Aminophenol อยู่ที่ 1.52 นาที สำหรับปริมาณ p-Aminophenol ในทุกตัวอย่างได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

##### การตรวจหาปริมาณ Ethanol

ตามสภาวะที่กำหนด ethanol และ acetone มี retention time ที่ 1.465 และ 2.543 นาทีตามลำดับ ปริมาณ ethanol ที่ตรวจพบได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

##### การตรวจ pH และความถ่วงจำเพาะ

ค่า pH และความถ่วงจำเพาะก่อนและหลังการอบได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

#### วิจารณ์

การตรวจสอบคุณภาพยา Paracetamol Syrup/Elixir นี้ได้รับความอนุเคราะห์ตัวอย่างจากโรงพยาบาลทั้งหมด 15 แห่ง และมีตัวอย่างที่ซื้อจากร้านขายยาในจังหวัดขอนแก่น 5 ตัวอย่าง ตัวอย่างหนึ่งเป็นตัวอย่างที่ผลิตจากองค์การ

เภสัชกรรม 2 ตัวอย่างผลิตโดยบริษัทในประเทศ อีก 2 ตัวอย่างเป็นตำรับจากบริษัทที่ได้รับลิขสิทธิ์จากต่างประเทศ ในตัวอย่างทั้ง 5 นี้มี 1 ตัวอย่างที่แข็งตัวและตกตะกอนหลังอบที่ 45°C เป็นเวลา 45 วัน จึงไม่ได้วิเคราะห์หาปริมาณ paracetamol

ก่อนตรวจวิเคราะห์ทุกครั้งได้บันทึกลักษณะของสารละลาย กลิ่น และลักษณะที่อาจเปลี่ยนแปลง ดังรายละเอียดที่แสดงไว้ในตารางที่ 3 ตัวอย่างจากโรงพยาบาลทั้งหมดบรรจุในขวดพลาสติกขาวขุ่น ตัวอย่างที่ผลิตโดยบริษัท บรรจุในขวดแก้วสีชา อย่างไรก็ตามระหว่างการอบตัวอย่างไม่ถูกแสงเลย ดังนั้นเชื่อว่าการเสื่อมสลายของ paracetamol นี้มีผลเนื่องมาจากอุณหภูมิและส่วนประกอบของตำรับที่อาจมีผลเท่านั้น

### คุณภาพของตัวอย่างก่อนอบ

ตัวอย่างทุกตัวเป็นน้ำยาใสและน้ำยาแขวนตะกอนมีกลิ่นของผลไม้ ดังรายละเอียดที่แจ้งไว้ในตารางที่ 3

### การตรวจหาปริมาณ Paracetamol

ยาน้ำเชื่อม paracetamol ที่ผลิตในโรงพยาบาล มีปริมาณ paracetamol โดยเฉลี่ย 103.80% ของปริมาณที่แจ้ง (ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน  $\pm 7.22\%$ ) และมี 6 โรงพยาบาลที่มีปริมาณ paracetamol ไม่เข้ามาตรฐานคือ 92.05, 107.18, 107.71, 114.05, 114.15 และ 118.43% ของปริมาณที่แจ้ง [(British Pharmacopoeia 1988 (1) กำหนดให้ paediatric Paracetamol Oral Solution มีปริมาณ paracetamol 95-105% ของปริมาณที่แจ้ง)] สำหรับตัวอย่างที่ผลิตจากโรงงานมีปริมาณ paracetamol โดยเฉลี่ย 97.27% ของปริมาณที่

แจ้ง (ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน  $\pm 0.39\%$ ) ทุกตัวอย่างเข้ามาตรฐาน

### การตรวจหาปริมาณ p-Aminophenol

ในตัวอย่างจากโรงพยาบาลทั้งหมด 15 โรงพยาบาล ตรวจพบปริมาณ p-aminophenol ใน 6 ตัวอย่าง อยู่ในช่วง 0.3-2.2 mg% ส่วนอีก 9 โรงพยาบาลตรวจไม่พบ (B.P.1988 กำหนดให้ Paediatric Paracetamol Oral Solution มีปริมาณ p-aminophenol ไม่เกิน 12mg%) ส่วนตัวอย่างที่ผลิตจากโรงงานมี 2 ตัวอย่างที่ตรวจพบ p-aminophenol ปริมาณ 0.77 และ 0.98 mg% อีก 3 ตัวอย่างตรวจไม่พบ

### การตรวจหาปริมาณ Ethanol

Ethanol นั้น ปกติใช้เป็นตัวช่วยละลายในตำรับและยังมีผลในการเป็น preservative ด้วย ซึ่ง USPXXI (2) จะระบุให้อยู่ระหว่าง 6.5% ถึง 10.5% แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากยาดังกล่าวเป็นยาสำหรับเด็ก ดังนั้นจึงมีการพยายามหลีกเลี่ยงที่จะใช้ ethanol ให้มากที่สุด สำหรับการตรวจ ethanol ในตัวอย่างจากโรงพยาบาล พบตั้งแต่ 3.14%-7.91% และมี 2 โรงพยาบาลที่ตรวจไม่พบ ethanol เลย ส่วนตัวอย่างจากโรงงานนั้นมี 2 โรงงาน ที่ตรวจไม่พบ ethanol 1 โรงงานตรวจพบต่ำมากคือ 0.91% และอีก 2 โรงงานตรวจพบ 8.10 และ 10.79%

การตรวจ pH ของสารละลาย พบว่าสารละลายของตัวอย่างจากโรงพยาบาล 15 ตัวอย่าง มี 2 ตัวอย่างที่มี pH ต่ำมากคือ 2.65 และ 2.80 และ 3 ตัวอย่างมี pH สูงกว่ามาตรฐาน 6.30-7.32 นอกนั้นเข้ามาตรฐาน (USPXXI Acetaminophen Elixir กำหนดให้มี pH ระหว่าง 3.8-6.1) ซึ่งหากใช้มาตรฐานของ USPXXI เป็นเครื่องตัดสินจะเห็นว่าไม่มีตัวอย่างถึง 5 ตัวอย่างไม่อยู่

ในมาตรฐาน ส่วนยาที่ผลิตจากโรงงานมี 1 ตัวอย่าง ที่ต่ำกว่ามาตรฐาน นอกนั้นเข้ามามาตรฐาน ค่า pH มีความสำคัญต่อความคงตัวของยามาก หากสูงหรือต่ำเกินไปจะมีผลต่อการสลายตัวของ paracetamol<sup>(3)</sup>

สำหรับความถ่วงจำเพาะนั้น เป็นการตรวจดูเพื่อทราบคุณสมบัติทางกายภาพของตัวอย่างต่าง ๆ ทั้งนี้เนื่องจากไม่ทราบส่วนประกอบที่แท้จริงของตำรับ

#### คุณภาพของตัวอย่างหลักรอบ (ความคงตัว)

ตัวอย่างที่ผลิตจากโรงพยาบาลมี 2 ตัวอย่าง ที่เปลี่ยนสีอย่างเด่นชัด และมี 1 ตัวอย่างจากโรงงานที่มีการตกตะกอน และไม่สามารถเขย่าให้กลับเข้ารูปเดิมได้

จากการทดลองพบว่า paracetamol หลักรอบมีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $t_{cal} = -5.61$ ;  $t_{crit} = 1.734$  ( $F = 18$ ,  $p = 0.05$ ) ปริมาณการลดลงนั้นมี 1 ตัวอย่างที่ลดลงถึง 23.23% ซึ่งเป็นตัวอย่างที่มี pH ต่ำที่สุดคือ 2.65 นอกนั้นอัตราการเสื่อมสลายในช่วง 3.09–9.72% และในตัวอย่างจากโรงงานพบว่าปริมาณ paracetamol ลดลง 2.25–3.96%

ส่วนปริมาณ p-Aminophenol ซึ่งเป็น degraded product ที่เพิ่มขึ้นนั้นพบว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ  $t_{cal} = -3.003$ ;  $t_{crit} = 1.7329$  ( $F = 19$ ,  $p = 0.05$ ) ปริมาณที่พบอยู่ในพิสัย 0.36%–2.72 mg% เท่านั้น ส่วนของโรงงานอยู่ในระดับ 0.24–0.70 mg% และทุกตัวอย่างยังอยู่ในพิสัยของ B.P.1988

เป็นที่สังเกตอย่างเห็นได้ชัดว่าปริมาณ p-aminophenol ที่ตรวจพบเพิ่มขึ้นนั้นเพิ่มน้อยกว่าปริมาณ paracetamol ที่เสื่อมสลายลง ถึงแม้ว่าตัวอย่างบางตัวจะมีการเปลี่ยนแปลงทาง

กายภาพอย่างเห็นได้ชัดคือเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลแดง ซึ่งสาเหตุเนื่องมาจากวิธีการตรวจ p-aminophenol ใน B.P. 1988 นั้นเป็นวิธีการที่ตรวจได้เฉพาะ p-aminophenol เท่านั้น ซึ่งเป็นวิธีที่มีความเฉพาะสูง ส่วน p-aminophenol นั้นเป็นสารซึ่งมีความคงตัวต่ำ แม้กระทั่งในสภาพที่เป็นของแข็ง (solid state) p-aminophenol เองจะถูก oxidize ในอากาศซึ่งทำให้ p-aminophenol ที่เดิมเป็นผลึกใสไม่มีสีเปลี่ยนเป็นสีแดง และถ้าเก็บไว้นาน ๆ จะมีสีดำ ซึ่งเชื่อว่าเป็น polymerized product ที่เรียกว่า quinoimine และสารอื่น ๆ<sup>(8)</sup> ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ถึงแม้ว่าปริมาณ p-aminophenol ของตัวอย่างที่ตรวจจะต่ำกว่าพิสัยที่กำหนดไว้แต่หากลักษณะทางกายภาพเปลี่ยนแปลงไปแล้ว ยานี้ไม่เหมาะสมกับการรับประทานเป็นอย่างยิ่ง

Ethanol, pH และความถ่วงจำเพาะ ไม่มี การเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $t_{cal} = -0.261$ , 1.111 และ 0.849) ตามลำดับ ( $t_{crit} = 1.729$ ;  $F = 19$ ,  $p = 0.05$ )

โครงการนี้มีวัตถุประสงค์ในการเพิ่มคุณภาพชีวิตของประชาชนภาคอีสานในเรื่องการใช้ยา และมีเจตนาที่จะให้เภสัชกรที่ผลิตยาในโรงพยาบาลได้ตระหนักถึงคุณภาพของยาที่ตนผลิตขึ้น เป็นการกระตุ้นเตือนให้โรงพยาบาลต่าง ๆ หาวิธีที่จะควบคุมคุณภาพของยาที่ตนผลิตขึ้น แม้ไม่สามารถทำได้เองก็อาจขอความร่วมมือมาที่คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นหรือสถาบันอื่นที่มีนักวิเคราะห์ และเครื่องมือการตรวจวิเคราะห์พร้อมที่จะให้บริการทางด้านนี้ นอกจากนี้การทดสอบความคงตัวของตำรับซึ่งทำที่อุณหภูมิค่อนข้างสูงนั้น เนื่องจากสถิติที่ได้จากสถานีตรวจอากาศขอนแก่น<sup>(4)</sup> พบว่าในฤดูร้อนอุณหภูมิสูงสุดที่วัดได้สูงถึง 42.8°C ซึ่งคาดคะเนว่าในอากาศที่มีการระบายอากาศไม่พอเพียงนี้ อุณหภูมิ

อาจสูงมากกว่านี้ และจากการรายงานการวิจัยของ  
สมน สกลไชย และคณะ<sup>(6)</sup> พบว่าอุณหภูมิใน  
ตู้เก็บยาของสหกรณ์ยาในแหล่งต่างๆ ในภาค  
ตะวันออกเฉียงเหนือบางแห่งสูงถึง 48°C จึงได้  
เลือกเอาอุณหภูมิที่ 45°C เป็นอุณหภูมิในการ  
ทดสอบความคงตัวของยา ซึ่งผลการทดสอบ  
อันนี้จะเป็นการกระตุ้นให้ผู้มีหน้าที่รับผิดชอบ  
ในการเก็บรักษา ตระหนักถึงผลของความร้อนที่  
จะมีต่อการเสื่อมสลายของยาที่เก็บในคลังยาด้วย

## สรุป

การตรวจคุณภาพ Paracetamol Syrup/Elixir  
ก่อนอบได้ผลดังนี้

ตัวอย่างจากโรงพยาบาล 15 แห่ง

ตรวจพบปริมาณ Paracetamol ไม่เข้ามาตรฐาน  
5 ตัวอย่าง ดังนี้ คือ 92.05, 107.18, 107.71,  
114.05, 114.15 และ 118.43% ของปริมาณที่  
แจ้ง

ตรวจพบ p-aminophenol ใน 6 ตัวอย่าง  
จำนวน 0.3-2.20 mg% และไม่มีตัวอย่างใดเกิน  
พิกัด

(B.P. 1988 กำหนดให้ Paediatric Parace-  
tamol Oral Solution มีปริมาณ Paracetamol  
95-105% ของปริมาณที่แจ้ง และมีปริมาณ p-  
aminophenol ไม่เกิน 12 mg%)

ค่า pH มี 5 ตัวอย่างที่มี pH อยู่นอกพิกัด  
คือ 2.65, 2.80, 6.30, 6.76 และ 7.32

(USPXXI กำหนดให้ Acetaminophenol  
Elixir มี pH ระหว่าง 3.8-6.1)

ตัวอย่างจากโรงงาน 5 แห่ง

ตรวจพบปริมาณ Paracetamol อยู่ใน  
มาตรฐานทั้ง 5 ตัวอย่าง

ตรวจพบ p-aminophenol ใน 2 ตัวอย่าง  
จำนวน 0.77 และ 0.98 mg%

ค่า pH มี 1 ตัวอย่างที่มี pH 3.48 ซึ่งต่ำ  
กว่าพิกัด สำหรับปริมาณ Ethanol ในตัวอย่าง  
และความถ่วงจำเพาะไม่สามารถระบุได้ว่ามีมาตร-  
ฐานเป็นอย่างไร เนื่องจากการตรวจหาความคงตัว  
ขึ้นอยู่กับความแตกต่างของส่วนประกอบของ  
ตัวอย่าง ทั้งตัวอย่างจากโรงพยาบาลและโรงงาน  
ได้ผลดังนี้

หลังอบที่ 45°C เป็นเวลา 45 วัน ตัวอย่าง  
จากโรงพยาบาล 2 ตัวอย่างและจากโรงงาน 2  
ตัวอย่างมีลักษณะทางกายภาพที่เปลี่ยนไป

ปริมาณ Paracetamol ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ  
และปริมาณ p-Aminophenol เพิ่มขึ้นอย่างมี  
นัยสำคัญ แต่ปริมาณที่ลดและเพิ่มขึ้นของสาร  
ทั้งสองไม่เป็นสัดส่วนกันตามที่ควรจะเป็น ทั้งนี้  
เนื่องจาก p-aminophenol ไม่คงตัว มีการเสื่อม  
สลายตัวต่อไปได้อีก ซึ่งปริมาณ p-aminophenol  
ที่ตรวจพบนี้ต่ำกว่าพิกัดที่กำหนด แม้ว่าสีของ  
ตัวอย่างจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างเห็นได้ชัด

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการและ  
เภสัชกรโรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ  
ที่ได้อนุเคราะห์ตัวอย่างยา Paracetamol Syrup/  
Elixir เพื่อใช้วิเคราะห์ และขอขอบคุณผู้อำนวยการ  
ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์เขต 4 นางปทุม  
ชूरตัน ที่ได้อนุเคราะห์สารมาตรฐาน Paracetamol

## เอกสารอ้างอิง

1. Office of the British Pharmacopoeia Commission. Paediatric Paracetamol Oral Solution. London: Her Majesty's Stationery Office. 1988.
2. United States Pharmacopeia. Acetaminophen Elixir : Rockville. United States Pharmacopeial Conention, Inc. 1985.

3. Fairbrother J.E. Acetaminophen In: Florey K. Analytical Profiles of Drug Substances Volume III. New York and London : Academic Press, 1974: 38.
4. สถานีตรวจอากาศจังหวัดขอนแก่น
5. สุนัน สกลไชย และคณะ A study of Drug Quality in Primary Health Care Drug Provision System 1989 (to be published).

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณ Paracetamol และ p-aminophenol ก่อนและหลังอบ และ pH ก่อนอบ

ตัวอย่างจากรพ <sup>1</sup>	Paracetamol				% การเปลี่ยนแปลง Paracetamol	pH <sup>3</sup>	p-aminophenol mg%	
	ก่อนอบ		หลังอบ				ก่อนอบ	หลังอบ
	mg/5ml	%LA <sup>2</sup>	mg/5ml	%LA				
1.	121.82	101.52	114.89	95.74	5.78	6.10	0.00	1.56
2.	142.11	118.43	114.24	95.20	23.23	2.65	2.17	1.72
3.	129.25	107.71	120.86	100.72	6.99	5.51	0.00	0.96
4.	117.75	98.13	109.24	91.03	7.10	2.80	0.93	2.72
5.	118.04	98.37	111.51	92.93	5.44	7.32	1.61	0.48
6.	123.28	102.73	115.61	96.34	6.39	5.50	0.61	2.18
7.	123.42	102.85	116.82	97.35	5.50	6.30	0.00	1.37
8.	119.78	99.82	112.66	94.72	5.10	5.64	0.00	0.64
9.	117.45	97.87	113.74	94.78	3.09	5.80	0.00	1.02
10.	142.69	114.15	134.04	107.23	6.92	4.36	0.00	0.78
11.	110.46	92.05	111.24	92.70	0.65	6.67	1.58	0.00
12.	136.68	114.05	130.83	108.33	5.72	5.82	1.24	1.24
13.	128.62	107.18	116.91	97.43	9.72	4.58	0.00	1.36
14.	123.08	102.57	117.65	98.04	4.53	5.10	0.00	0.36
15.	119.48	99.57	115.48	96.23	3.34	5.58	0.31	0.69
	$\bar{X}$	103.80	SD =	7.22				
ตัวอย่างจาก								
โรงงานอุตสาหกรรม								
1.	116.13	96.78	111.38	92.82	3.96	3.48	0.77	0.70
2.	117.26	97.72	113.90	94.92	2.80	5.50	0.00	0.28
3.	116.81	97.34	114.11	95.09	2.25	4.82	0.00	0.24
4.	116.67	97.23	112.06	93.38	3.85	3.88	0.98	2.38
5.	-	-	-	-	-	5.63	0.00	0.42
	$\bar{X}$	97.27	SD =	0.39				

1. ทุกตัวอย่างแจ้งว่ามีปริมาณ paracetamol 120 mg/ 5 ml ยกเว้นโรงพยาบาลที่ 10 ที่แจ้งว่ามี paracetamol 125 mg/5 ml
2. B.P.1988 Paediatric Paracetamol Syrup กำหนดให้มีปริมาณ paracetamol 95%-105% ของปริมาณที่แจ้ง และมีปริมาณ p-aminophenol ไม่เกิน 12 mg%
3. USPXXI Acetaminophen Elixir กำหนดให้ pH ของสารละลาย อยู่ระหว่าง 3.8-6.1

ตารางที่ 2 แสดงปริมาณ Ethanol ค่า pH และความถ่วงจำเพาะ

	Ethanol (%v/v)		pH		Specific Gravity	
	ก่อนอบ	หลังอบ	ก่อนอบ	หลังอบ	ก่อนอบ	หลังอบ
<b>ตัวอย่างจาก รพ.</b>						
1.	5.81	7.63	6.10	5.73	1.1611	1.1602
2.	5.97	6.02	2.65	2.77	1.2505	1.2683
3.	3.95	4.99	5.15	5.08	1.1884	1.1889
4.	4.75	5.13	2.80	2.94	1.2277	1.2312
5.	4.49	4.55	7.32	6.95	1.2076	1.2078
6.	5.91	5.66	5.50	5.30	1.1441	1.2163
7.	5.26	7.18	6.30	6.07	1.2032	1.2036
8.	3.63	4.44	5.64	5.45	1.2279	1.2295
9.	0.00	0.00	5.80	5.34	1.2242	1.1792
10.	5.75	5.42	4.36	4.15	1.2231	1.2259
11.	0.00	0.00	6.78	6.65	1.2244	1.2285
12.	3.14	3.44	5.82	5.58	1.1736	1.1747
13.	7.91	5.78	4.85	4.88	1.1174	1.1182
14.	7.49	6.79	5.10	5.10	1.0729	1.0738
15.	7.48	6.34	5.58	5.40	1.2143	1.2152
<b>ตัวอย่างจากโรงงาน</b>						
1.	8.10	6.35	3.48	3.53	1.2184	1.2226
2.	0.00	0.00	5.50	5.39	1.2061	1.2074
3.	0.91	0.74	4.82	4.80	1.2111	1.2116
4.	10.79	9.89	3.88	3.80	1.1954	1.2029
5.	0.00	0.00	5.63	5.35	1.2297	1.2303

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะตัวอย่าง ตัวอย่างที่ 1-15 เป็นตัวอย่างจากโรงพยาบาลรพจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตัวอย่างที่ 16-20 เป็นตัวอย่างจากโรงงานบรรจุขวดแก้วสีน้ำตาล

ตัวอย่างที่	ลักษณะทางกายภาพ	
	ก่อนอบ	หลังอบที่ 45°C 45 วัน
1.	สีแดงใส กลิ่นเชอร์รี่	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
2.	สีแดงใส กลิ่นไซเคอร์	มีตะกอนเกิดขึ้น สีเข้มขึ้น กลิ่นเปลี่ยนไป
3.	สีเหลืองอ่อน กลิ่นมะนาว	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
4.	สีแดงใส กลิ่นสตรอเบอร์รี่	มีตะกอนเกิดขึ้น สีเข้มขึ้นออกดำ
5.	สีเหลืองส้ม กลิ่นกล้วยหอม	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
7.	สีแดงเข้ม กลิ่นเชอร์รี่	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
8.	สีแดงชมพู กลิ่นไซเคอร์	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
9.	สีแดงเข้ม กลิ่นไซเคอร์	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
10.	สีเหลืองใส กลิ่นกล้วยหอม	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
11.	สีแดง กลิ่นสละ	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
12.	สีเหลืองใส กลิ่นกล้วยหอม	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
13.	สีแดงใส กลิ่นเชอร์รี่	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
14.	สีชมพูใส กลิ่นสตรอเบอร์รี่	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
15.	สีเหลืองใส กลิ่นกล้วยหอม	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
16.	สีเหลืองใส กลิ่นอื่น ๆ	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
17.	สีม่วงใส กลิ่นจุ่น	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
18.	สีแดงใส กลิ่นเชอร์รี่	ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม
19.	สีเขียวใส กลิ่นหอมฉุน	สีเข้มขึ้น กลิ่นหอมฉุนเหมือนเดิม
20.	ยาน้ำชนิดตะกอนแขวนลอย สีชมพูเข้ม สตรอเบอร์รี่	สีไม่เปลี่ยนแปลง แต่มีตะกอนหนักขึ้น

หมายเหตุ ตะกอนถ้าไม่กล่าวถึงแสดงว่าไม่เกิดขึ้น