ชื่อวิทยานิพนธ์ การทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในกากของเสียจากโรงงานผลิตยา

ชื่อผู้วิจัย นางสาวนิรมล ล้วนรัตนากร **ปริญญา** สาธารณสุขศาสตรมหาบัณฑิต (การจัดการสิ่งแวดล้อมอุตสาหกรรม) **อาจารย์ที่ปรึกษา** (1) รองศาสตราจารย์ ดร. ศริศักดิ์ สุนทรไชย (2) รองศาสตราจารย์ สมทรง อินสว่าง และ(3) อาจารย์เภสัชกรหญิง อาภาพรรณ ทองบุญรอด **ปีการศึกษา** 2545

บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางกายภาพ เคมี และชีวภาพต่อตัวยาอะม็อกซิซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือตัวยาคล็อกซาซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาคล็อกซาซิลลิน

กลุ่มตัวอย่างในการวิจัยเชิงทดลองนี้คือ ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ตัวยาคล็อกซาซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน วิธีทำลายฤทธิ์ยา ได้แก่ การใช้ไออากาศร้อนแห้งที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ การใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส และการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำ หาปริมาณฤทธิ์ยาทั้งก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีอะการ์ดิฟฟิวชั่นโดยใช้เชื้อจุลินทรีย์ทดสอบฤทธิ์ยาเป็น *Micrococcus luteus* ATCC 9341 ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเป็นหน่วยยูนิตของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ต่อน้ำหนักมิลลิกรัมของตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของปริมาณฤทธิ์ยา และค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เทียบกับปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้น

ผลการวิจัยพบว่า การทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพต่อตัวยาอะม็อกซิซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือตัวยาคล็อกซาซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาคล็อกซาซิลลิน มีผลทำให้ปริมาณฤทธิ์ยาลดลงจากเดิม ยกเว้นการทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ต่อตัวยาคล็อกซาซิลลิน ปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่น้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ กากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลินมีค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เป็น 0.1399 ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและกากของเสียชนิดแคปซูลของตัวยาอะม็อกซิซิลลินหลังการทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสเป็น 0.0001 และ 0.0062 ตามลำดับ เนื่องจากส่วนประกอบอื่น ๆ ในกากของเสียมีผลทำให้การทำลายฤทธิ์ยายากขึ้น

คำสำคัญ การทำลายฤทธิ์ยา ยากลุ่มเพนนิซิลลิน กากของเสียจากการผลิต

Thesis title: INACTIVATION OF PENICILLINS IN SOLID WASTE FROM PHARMACEUTICAL FACTORY

Researcher: Miss Niramon Luanrattanakorn; **Degree:** Master of Public Health (Industrial Environment Management); **Thesis advisors:** (1) Dr. Sarisak Soontornchai, Associate Professor; (2) Dr. Somsong Insawang, Associate Professor; (3) Arpapun Tongboonrawd; **Academic year:** 2002

ABSTRACT

The purpose of this research was to compare physical, chemical and biological methods for inactivation of Amoxicillin and Amoxicillin in solid wastes or Cloxacillin and Cloxacillin in solid wastes.

The samples in this experimental research were Amoxicillin, Cloxacillin, capsules of Amoxicillin and Cloxacillin, dry oral syrup powder of Amoxicillin and Cloxacillin. The inactivation methods included hot air oven at 250 $^{\circ}$C, autoclave at 121 $^{\circ}$C, alkali treatment with sodium hydroxide, concentrated penicillinase enzyme and dilution with sterile water. Agar diffusion method was applied to determine the drug potency before and after inactivation by using *Micrococcus luteus* ATCC 9341. The drug potency was calculated as unit of Penicillin G per milligram of Amoxicillin or Cloxacillin content weight. The data of drug potency were analyzed by mean, standard deviation of drug potency and average percentage of residual drug potency compared with inititial drug potency.

The results showed that physical, chemical and biological methods for inactivation of Amoxicillin and Amoxicillin in solid wastes or Cloxacillin and Cloxacillin in solid wastes resulted in reduction of drug potency from initial amount except for the inactivation by autoclave at 121 $^{\circ}$C, the residual drug potency of Cloxacillin was less than the detection limit of the analytical method. The average percentage of the residual drug potency of Cloxacillin in dry oral syrup powder wastes was 0.1399. The average percentage of the residual drug potency of Amoxicillin and Amoxicillin in capsule wastes after inactivation by concentrated penicillinase enzyme were 0.0001 and 0.0062, respectively owing to other inactive ingredients in solid wastes caused inactivation more difficult.

Keywords: Drug inactivation, Penicillin drug group, Solid manufacturing wastes

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้เรียบร้อยโดยได้รับความอนุเคราะห์และคำแนะนำอย่างดียิ่งจากอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์คือ รองศาสตราจารย์ ดร. ศริศักดิ์ สุนทรไชย รองศาสตราจารย์ สมทรง อินสว่าง สาขาวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช และอาจารย์เภสัชกรหญิง อาภาพรรณ ทองบุญรอด ผู้อำนวยการกองยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข อาจารย์ทั้งสามท่านได้สละเวลาแนะนำ แก้ไข และตรวจทานวิทยานิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์ นอกจากนี้ยังได้รับความกรุณาจากศาสตราจารย์ ดร. มาลิน จุลศิริ บริษัท เอสแอนด์เจ อินเตอร์เนชั่นแนล เอนเตอร์ไพรส์ จำกัด (มหาชน) เป็นกรรมการสอบป้องกันวิทยานิพนธ์ ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งและขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ในการวิจัยนี้ผู้วิจัยยังได้รับวิทยาทานจากอาจารย์เภสัชกรหญิงจุไรรัตน์ รุ่งโรจนารักษ์ สำนักวิชาการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ตลอดจนบุคลากรจากฝ่ายงานต่าง ๆ ที่ได้ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล การเก็บตัวอย่าง การเตรียมอุปกรณ์และสารเคมี อีกทั้งการใช้เครื่องมือและสถานที่ปฏิบัติการวิจัย การสนับสนุนด้านกำลังใจจากรองศาสตราจารย์ ดร. กุลยา ตันติผลาชีวะ คณะศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ สิ่งต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้นนี้ ผู้วิจัยถือว่ามีค่าเป็นอย่างยิ่ง

ทุนการวิจัยบางส่วนได้รับการสนับสนุนจากทุนอุดหนุนในการทำวิทยานิพนธ์ของมหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช ผู้วิจัยขอขอบคุณมา ณ ที่นี้ด้วย

ท้ายนี้ คุณค่าและประโยชน์ต่าง ๆ ที่ผู้สนใจค้นคว้าได้รับจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบเป็นกตัญญุตาแด่บิดา มารดา ครู อาจารย์ และผู้มีอุปการะคุณทุกท่าน

นิรมล ล้วนรัตนากร

พฤศจิกายน 2545

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญตาราง..... ฌ

สารบัญภาพ..... ฎ

บทที่ 1 บทนำ..... 1

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา..... 1

วัตถุประสงค์การวิจัย..... 3

กรอบแนวคิดของการวิจัย..... 3

สมมติฐานการวิจัย..... 4

ขอบเขตการวิจัย..... 4

ข้อตกลงเบื้องต้น..... 4

ข้อจำกัดในการวิจัย..... 5

นิยามศัพท์เฉพาะ..... 5

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 6

บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 7

กลุ่มยาเพนนิซิลลิน..... 7

กระบวนการผลิตโดยรวมของผลิตภัณฑ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน..... 17

การจัดการกากของเสียของยากลุ่มเพนนิซิลลินจากการผลิต..... 19

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 21

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย..... 23

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง..... 23

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย..... 25

การรวบรวมกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลิน..... 27

การจัดตัวอย่างยาสำหรับทดสอบการทำลายฤทธิ์..... 28

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

การเตรียมตัวอย่างสำหรับการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้น..... 33

วิธีปฏิบัติการทำลายฤทธิ์ยา..... 33

การทดสอบฤทธิ์ยาและการหาปริมาณฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน..... 39

การวิเคราะห์ข้อมูล..... 47

บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล..... 48

ตอนที่ 1 ตัวอย่างกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลิน..... 49

ตอนที่ 2 ผลการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน..... 50

บทที่ 5 สรุปการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ..... 71

สรุปการวิจัย..... 71

อภิปรายผล..... 75

ข้อเสนอแนะ..... 81

บรรณานุกรม..... 83

ภาคผนวก..... 87

ก ข้อกำหนดในการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลิน

ตามเกณฑ์การตรวจประเมินสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน..... 88

ข การเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อและสารเคมี..... 91

ค แบบบันทึกการวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของการยับยั้งเชื้อ..... 94

ประวัติผู้วิจัย..... 96

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1 การจำแนกกลุ่มยาเพนนิซิลลิน..... 11

ตารางที่ 3.1 ตัวอย่างยากลุ่มเพนนิซิลลินที่จัดเตรียมสำหรับทดสอบการทำลายฤทธิ์ยา 6 รายการและกำหนดปริมาณที่ต้องใช้ในการทดสอบต่อตัวอย่าง 500 หรือ 10 มิลลิกรัม..... 29

ตารางที่ 3.2 ปฏิบัติการวิจัยการทำลายฤทธิ์ยาและปริมาณตัวยาสำคัญที่กำหนดใช้ต่อ 1 ตัวอย่างการทดสอบ..... 32

ตารางที่ 4.1 ตัวอย่างกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลิน..... 49

ตารางที่ 4.2 ลักษณะทางกายภาพก่อนทำลายฤทธิ์จำแนกตามรูปแบบของตัวอย่าง..... 57

ตารางที่ 4.3 ลักษณะทางกายภาพก่อนทำลายฤทธิ์จำแนกตามกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ทดสอบการทำลายฤทธิ์ยา..... 58

ตารางที่ 4.4 เปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีต่างๆ 59

ตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไยอากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส..... 60

ตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที... 61

ตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร..... 62

ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้เพนนิซิลลิเนสความเข้มข้น 10 ล้านยูนิตต่อมิลลิลิตร จำนวน 2 มิลลิลิตร..... 63

สารบัญตาราง (ต่อ)

หน้า

ตารางที่ 4.9 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง อะม็อกซิซิลลิน เมื่อเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.00625 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร..... 61

ตารางที่ 4.10 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง คล็อกซาซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส..... 65

ตารางที่ 4.11 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง คล็อกซาซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที.. 66

ตารางที่ 4.12 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง คล็อกซาซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร..... 67

ตารางที่ 4.13 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง คล็อกซาซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้เพนนิซิลลิเนสความเข้มข้น 10 ล้านยูนิตต่อมิลลิลิตรจำนวน 2 มิลลิลิตร..... 68

ตารางที่ 4.14 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง คล็อกซาซิลลิน เมื่อเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร..... 69

ตารางที่ 4.15 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ยาโดยรวม ของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน..... 70

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1.1 กรอบแนวคิดของการวิจัย..... 3
ภาพที่ 2.1 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน..... 8
ภาพที่ 2.2 แผนภาพกระบวนการผลิตและการเกิดกากของเสีย..... 18
ภาพที่ 3.1 ตัวอย่างการวางแผ่นกระดาษซับวงกลม การเกิดบริเวณใสของ
การยับยั้งเชื้อเป็นวงกลมรอบแผ่นกระดาษซับวงกลมและการวัดขนาด
เส้นผ่านศูนย์กลางบนจานอาหารทดสอบ..... 41
ภาพที่ 3.2 ตัวอย่างชุดจานอาหารทดสอบในการหาปริมาณฤทธิ์ยาของ
อะม็อกซิซิลลิน..... 43
ภาพที่ 3.3 การเขียนกราฟของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี บนกระดาษกราฟเซมิล็อก
ตัวอย่างการหาปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือหลังการทำลายฤทธิ์
ของอะม็อกซิซิลลิน..... 46

บทที่ 1
บทนำ

1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยากลุ่มเพนนิซิลลินเป็นกลุ่มยาอันตรายจำพวกยาปฏิชีวนะสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อ ซึ่งถูกค้นพบครั้งแรกโดยเซอร์ อเล็กซานเดอร์ เฟลมมิ่ง (Sir Alexander Fleming) เมื่อ พ.ศ. 2471 ยากลุ่มนี้ยังเป็นที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน อีกทั้งมีการสังเคราะห์อนุพันธ์ใหม่อื่น ๆ และการค้นพบยากลุ่มเซฟาโลสปอริน

ตัวยาในกลุ่มเพนนิซิลลินมีหลายชนิดและแต่ละชนิดก็มีการผลิตเป็นผลิตภัณฑ์รูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทาน และยาฉีด จากข้อมูลปริมาณการผลิตของโรงงานยาแห่งหนึ่งในจังหวัดพระนครศรีอยุธยา พบว่าตัวยาที่มีการใช้เพื่อผลิตเป็นผลิตภัณฑ์มากในอันดับต้น ๆ ได้แก่ อะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน โดยมีการผลิตในรูปแบบผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลและชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทาน

แม้ว่ายากลุ่มเพนนิซิลลินจะมีประโยชน์อย่างมากและได้ผ่านกระบวนการค้นคว้าวิจัยผลิตภัณฑ์มานานกว่า 70 ปี ได้พบว่ากลุ่มคนทั่วไปประมาณร้อยละ 1 - 10 ที่สัมผัสหรือได้รับยานี้จะเกิดอาการแพ้ยา เช่น มีอาการบวมแดง เป็นผื่นคัน บางรายอาจเกิดอาการรุนแรงถึงขั้นหมดสติเป็นต้น ดังนั้นในการผลิตกลุ่มยาเพนนิซิลลินจึงต้องมีระบบควบคุมป้องกันเป็นพิเศษ โดยแยกเขตอาคารและเครื่องมือการผลิต มีการควบคุมดูแลด้านระบบอากาศ การสวมใส่อุปกรณ์ป้องกันส่วนบุคคลในการสัมผัสยาระหว่างการผลิต การคัดเลือกพนักงานฝ่ายผลิตที่ไม่แพ้ยา รวมถึงระบบควบคุมการกำจัดกากของเสีย

กากของเสียที่เกิดในกระบวนการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลินอาจได้แก่ ผงยาที่ติดอยู่กับเครื่องมือ พื้นผิวห้อง หรือเสื้อผ้าและร่างกายของพนักงานหลังการผลิต เศษผงยาที่ถูกกักเก็บไว้ในอุปกรณ์ดักฝุ่นของอุปกรณ์กรองอากาศ ผลิตภัณฑ์ที่เสียหรือไม่ได้มาตรฐานหรือใช้ประโยชน์ไม่ได้แล้ว กากของเสียเหล่านี้ส่วนหนึ่งปะปนออกมากับระบบระบายน้ำเนื่องจากการชำระล้าง แต่ส่วนใหญ่ถูกรวบรวมไว้ในรูปกากของแข็งซึ่งจะต้องนำไปทำลายฤทธิ์ยา

อนึ่งการที่กลุ่มยาเพนนิซิลลินเป็นยาต้านจุลชีพมีความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย หากมีกากของเสียซึ่งปนเปื้อนด้วยยากลุ่มเพนนิซิลลินแพร่กระจายอยู่ในสิ่งแวดล้อม อาจเป็นปัจจัยของการเกิดเชื้อดื้อยาในสิ่งแวดล้อม โดยที่เชื้อดื้อยาเหล่านั้นอาจจะกระจายไปสู่สิ่งมีชีวิตรวมถึงมนุษย์ด้วย มีผลให้การรักษาโรคที่ต้องใช้ยาต้านจุลชีพทำได้ยากขึ้นหรือไม่ได้ผล

การทำลายกากของเสียที่มีตัวยากลุ่มเพนนิซิลลินควรจะกระทำอย่างรัดกุมเพื่อให้มั่นใจว่าฤทธิ์ของยาที่เหลืออยู่ จะไม่เกิดผลกระทบต่อสุขภาพอนามัยของประชาชนที่แพ้ยาและการเกิดเชื้อดื้อยาในสิ่งแวดล้อม วิธีปฏิบัติในการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในกากของเสียจากการผลิตก่อนปล่อยออกสู่สิ่งแวดล้อม ทำโดยการเติมสารละลายด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ตั้งทิ้งไว้ไม่ต่ำกว่า 5 ชั่วโมง หลังจากนั้นปรับให้เป็นกลางด้วยสารละลายกรดไฮโดรคลอริก กากของเสียที่ได้สุดท้ายจะมีลักษณะกึ่งแข็งกึ่งเหลวซึ่งจะต้องรวบรวมเพื่อกำจัดต่อไป

โดยที่ตัวยากลุ่มเพนนิซิลลินเสื่อมสลายฤทธิ์ได้ง่ายเมื่อละลายในน้ำหรือเก็บในที่ร้อน จึงหันมาใช้น้ำหรือน้ำร้อนแทนสารละลายด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ เพื่อลดปริมาณการใช้สารเคมี ในเวลาต่อมามีการเปลี่ยนแปลงการทำลายฤทธิ์ยาด้วยการบรรจุในถุงพลาสติก 2 ชั้น ป้องกันการฉีกขาด ปิดปากถุงให้แน่นและปิดฉลากระบุกากของเสียอันตรายของยากลุ่มเพนนิซิลลิน เพื่อส่งไปเผา

อย่างไรก็ตามวิธีต่าง ๆ ในการทำลายฤทธิ์ยาที่ยกมาข้างต้นยังต้องการการยืนยันผลของการทำลายฤทธิ์ยา ในการวิจัยนี้จึงได้คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างกากของเสียที่มีรูปแบบผลิตภัณฑ์เป็นยาแคปซูลและยาผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน ซึ่งมีปริมาณการผลิตสูงในอันดับต้น ๆ โดยจำลองวิธีทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ การใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสและการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำ

การวิจัยนี้จะทำให้ทราบผลของการทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ ซึ่งนำไปปรับใช้สำหรับการทำลายฤทธิ์ยาในกากของเสียจากการผลิตยาในทางปฏิบัติได้

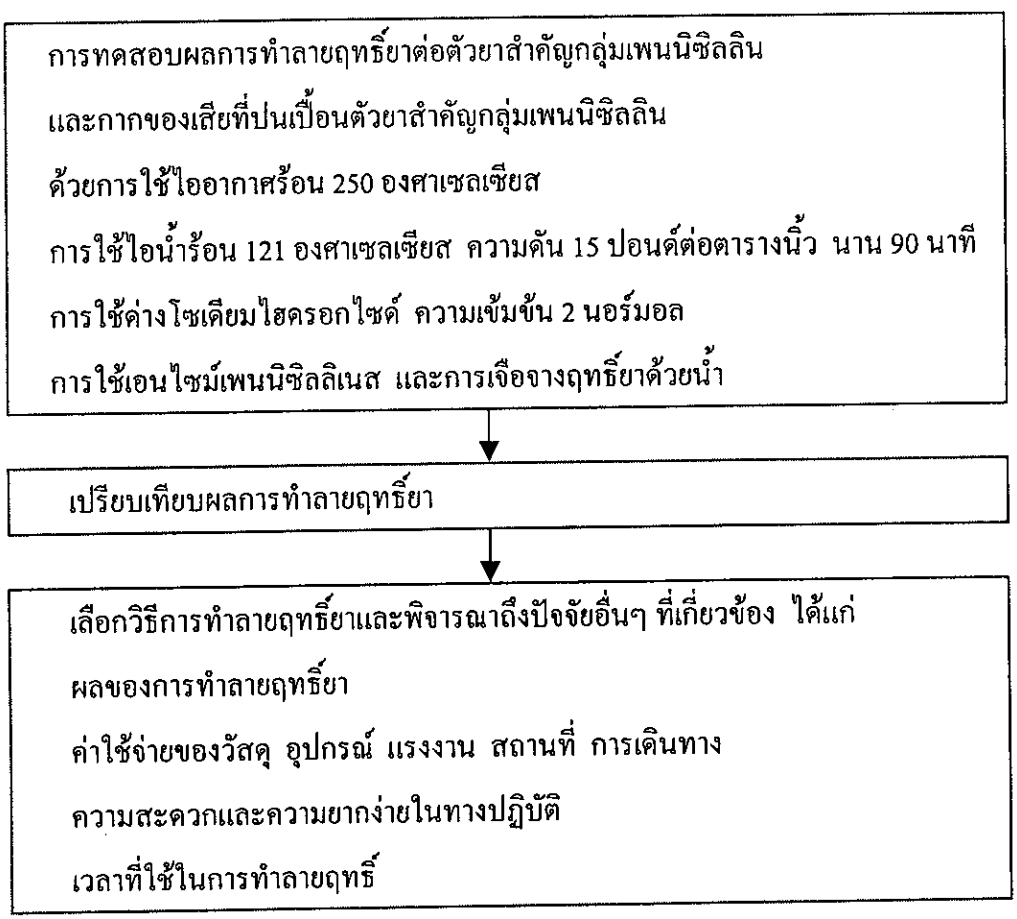
2. วัตถุประสงค์การวิจัย

2.1 เพื่อเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ

2.2 เพื่อเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ

2.3 เพื่อเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของตัวยาอะม็อกซิซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือตัวยาคล็อกซาซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ

3. กรอบแนวคิดของการวิจัย



ภาพที่ 1.1 กรอบแนวคิดของการวิจัย

4. สมมติฐานการวิจัย

การทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพให้ผลการทำลายฤทธิ์ยาที่ต่างกัน

5. ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้ได้ออกแบบโดยการจำลองวิธีการทำลายฤทธิ์ยาซึ่งทำได้ในห้องปฏิบัติการ เพื่อเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในกากของเสียจากการผลิตที่อยู่ในรูปของแข็ง โดยมีวิธีการทำลายฤทธิ์ต่างๆ ดังนี้

5.1 วิธีทางกายภาพ ได้แก่ การใช้ไออากาศร้อนแห้งที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที และการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำ

5.2 วิธีทางเคมี โดยการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์

5.3 วิธีทางชีวภาพ โดยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสที่จุลินทรีย์สร้างขึ้นเพื่อทำลายฤทธิ์ยาหรือย่อยสลายยา

6. ข้อตกลงเบื้องต้น

การวิจัยนี้ได้ออกแบบโดยการจำลองวิธีทำลายฤทธิ์ยาและกากของเสียของยากลุ่มเพนนิซิลลินในขนาดที่ทำได้ในห้องปฏิบัติการ มีการเปรียบเทียบผลทำลายฤทธิ์ยาเมื่อก่อนและหลังการทำลายฤทธิ์ยาจากลักษณะทางกายภาพและการหาปริมาณฤทธิ์ยาโดยคิดเป็นยูนิตที่เทียบเท่าเพนนิซิลลิน จีต่อน้ำหนักเป็นมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญอะม็อกซิซิลลิน หรือคล็อกซาซิลลิน ส่วนผลในการทำลายฤทธิ์ยาคิดจากร้อยละของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เมื่อเทียบกับปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้น นั่นก็คือ ปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่ยิ่งน้อยก็ยิ่งได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยามาก หรือปริมาณฤทธิ์ยาที่ลดลงยิ่งมากก็ยิ่งได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยามากด้วย

7. ข้อจำกัดในการวิจัย

การวิจัยมีข้อจำกัดต่างๆ ได้แก่

7.1 เป็นการจำลองวิธีการทำลายฤทธิ์และกากของเสียของยากลุ่มเพนนิซิลลิน

7.2 ระยะเวลาการวิจัยจำกัด จะต้องแผนการวิจัยอย่างเป็นระบบเพื่อให้การวิจัยแล้วเสร็จได้ทันตามเวลา

8. นิยามศัพท์เฉพาะ

8.1 การทำลายฤทธิ์ หมายถึง การทำให้ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน (Amoxicillin) ตัวยาคล็อกซาซิลลิน (Cloxacillin) และกากของเสียที่มีตัวยาทั้งสองชนิดซึ่งอยู่ในกลุ่มยาเพนนิซิลลิน ลดประสิทธิภาพหรือหมดประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ ในการทดสอบฤทธิ์ยาด้วยวิธีอะการ์ดิฟฟิวชั่น (Agar diffusion) ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อที่เล็กลงจากเดิมแสดงว่าปริมาณฤทธิ์ยาลดลง ในกรณีที่ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อแสดงว่ายาหมดฤทธิ์ ปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ หรือปริมาณตัวยาที่นำมาทดสอบฤทธิ์ยาน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์

8.2 กลุ่มยาเพนนิซิลลิน หมายถึง กลุ่มยาต้านจุลชีพและ หรือกลุ่มยาปฏิชีวนะกลุ่มหนึ่งซึ่งมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ โดยมีโครงสร้างหลักทางเคมีเป็นอนุพันธ์ของซิกซ์อะมิโนเพนนิซิลลานิกแอซิด ประกอบด้วยวงแหวนธัยอะโซลิดีน เอ (Thiazolidine Ring A) เชื่อมต่อกับวงแหวนเบต้าแลกแตม บี (Beta-Lactam Ring B) ตัวยาแต่ละตัวในกลุ่มนี้แตกต่างที่ที่แขนโซ่ข้าง (Side Chain) ซึ่งเป็นกลุ่มเอซิลที่มาสร้างพันธะเอไมด์กับกลุ่มอะมิโนของซิกซ์อะมิโนเพนนิซิลลานิกแอซิด ตัวอย่างยาในกลุ่มซึ่งใช้ในการวิจัยนี้ได้แก่ อะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน

8.3 กากของเสีย หมายถึง สิ่งที่หลงเหลือ สิ่งที่ไม่ใช้แล้วหรือสิ่งที่ใช้การไม่ได้จากกิจกรรมใดๆ ในรูปของแข็งประกอบด้วยผลิตภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่ไม่ได้คุณภาพจากการผลิต ผลพลอยได้จากวัตถุดิบยาที่ไม่ได้เข้าสู่กระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ ซึ่งมีตัวยาสำคัญของยาหรือกลุ่มเพนนิซิลลินปนเปื้อนอยู่และจะต้องถูกรวบรวมไว้เพื่อนำไปสู่กระบวนการทำลายต่อไป

9. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การทำวิจัยของวิทยานิพนธ์นี้คาดว่าจะเป็นประโยชน์ดังนี้

9.1 ได้องค์ความรู้ของการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมี และชีวภาพจากกระบวนการวิจัย และทำให้เกิดความกระจ่างในผลการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน โดยมีข้อมูลยืนยันการทดสอบฤทธิ์ยา

9.2 ใช้เป็นส่วนหนึ่งของข้อมูลในการตัดสินใจเลือกวิธีทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในกากของเสียจากการผลิต ทำให้มีความมั่นใจว่าวิธีทำลายฤทธิ์ยาที่เลือกนั้น ได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยามากน้อยเพียงใด และสามารถตรวจสอบผลการทำลายฤทธิ์ยาในทางปฏิบัติได้

9.3 งานวิจัยนี้เป็นรูปธรรมอย่างหนึ่งที่ช่วยสะท้อนถึงความรับผิดชอบในการทำลายฤทธิ์ยาก่อนปล่อยออกสู่สิ่งแวดล้อมและช่วยกระตุ้นเตือนถึงการจัดการด้านสิ่งแวดล้อมของอุตสาหกรรมยา

9.4 การเกิดกิจกรรมต่อเนื่องในด้านการควบคุมการกำจัดกากของเสียยาจากการผลิต การกำหนดข้อปฏิบัติในการทำลายฤทธิ์ยาในกากของเสียจากการผลิต นับเป็นการสร้างภาพลักษณ์ที่ดีแก่โรงงานในด้านการให้ความเอาใจใส่ต่อสิ่งแวดล้อม

9.5 ใช้เป็นเอกสารอ้างอิงสำหรับการศึกษาค้นคว้าเรื่องการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน ตลอดจนการศึกษาเพื่อการวิจัยต่อยอดในการพัฒนาวิธีการทำลายฤทธิ์ยา หรือประโยชน์ทางอ้อมอื่นๆ ขึ้นกับการนำไปประยุกต์ของผู้สนใจศึกษา

บทที่ 2
วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การวิจัยเรื่องการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในกากของเสียจากการผลิต มีบทวรรณกรรม แนวคิด และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ซึ่งเป็นพื้นฐานและแนวทางในการวิจัย ดังนี้

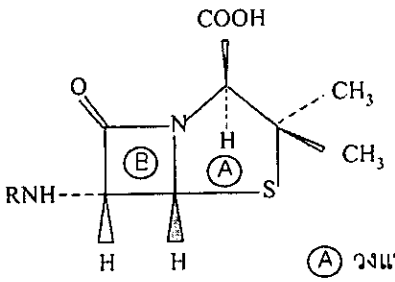
1. กลุ่มยาเพนนิซิลลิน
2. กระบวนการผลิตโดยรวมของผลิตภัณฑ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน
3. การจัดการกากของเสียของยากลุ่มเพนนิซิลลินจากการผลิต
4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. กลุ่มยาเพนนิซิลลิน

1.1 ยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน

สารเพนนิซิลลินเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มแรกซึ่งถูกค้นพบและนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อ ตัวยาที่อยู่ในกลุ่มเพนนิซิลลินทุกตัวโครงสร้างหลักทางเคมีเป็นอนุพันธ์ของซิกซ์อะมิโนเพนนิ-ซิลลานิกแอซิด (6-Aminopenicillanic Acid) ซึ่งประกอบด้วยวงแหวนเบต้าแลกแตมธัยอะโซลิดีน ความแตกต่างของตัวยาแต่ละตัวในกลุ่มเพนนิซิลลิน อยู่ที่แขนโซ่ข้างที่ต่อกับโครงสร้างหลักทางเคมี ซึ่งเป็นกลุ่มเอซิลที่มาสร้างพันธะเอไมด์กับกลุ่มอะมิโนของซิกซ์อะมิโนเพนนิซิลลานิกแอซิด เช่น เพนนิซิลลิน จี ซึ่งเป็นตัวยาในกลุ่มเพนนิซิลลินที่พบได้ในธรรมชาติมีแขนโซ่ข้างที่ต่อกับโครงสร้างหลักทางเคมีเป็นกลุ่มเบนซิล (กำพล รักศรีวงศ์ 2536: 94-97) สำหรับโครงสร้างหลักทางเคมีและแขนโซ่ข้างที่ต่อกับโครงสร้างหลักของกลุ่มยาเพนนิซิลลินแสดงไว้ในภาพที่ 2.1

ต่อมาเมื่อทราบว่าเพนนิซิลลินที่พบได้ในธรรมชาติมีข้อเสียหลายประการ เช่นไม่ทนต่อกรดและเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส จึงมีการพัฒนาเพนนิซิลลินตัวใหม่ๆ โดยการดัดแปลงแขนโซ่ข้างที่ต่อกับโครงสร้างหลักทางเคมี จึงได้อนุพันธ์ใหม่ที่มีความทนต่อกรดได้ดี ทำให้สามารถใช้รักษาโรคติดเชื้อโดยวิธีรับประทานได้ ความทนต่อเอนไซม์เพนนิซิลลิเนสดีขึ้น และใช้ฆ่าเชื้อโรคที่เคยดื้อต่อยากลุ่มนี้ได้

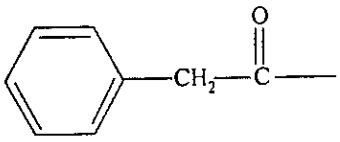


โครงสร้างหลักทางเคมีของ
กลุ่มยาเพนนิซิลลินเรียก
ซิกซ์อะมิโนเพนนิซิลลานิกแอซิด
โดยมี R = H

Ⓐ วงแหวนธัยอะโซลิดีน เอ
Ⓑ วงแหวนเบต้าแลกแตม บี

แขนโซ่ข้าง (R) **ตัวอย่างยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน**

<u>ประเภทตัวยาที่ออกฤทธิ์ต่อจุลชีพในวงแคบ (Narrow-Spectrum Penicillins)</u>

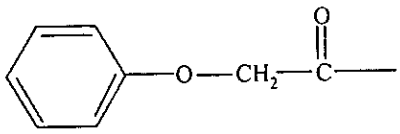


Penicillin G Potassium

Penicillin G Sodium

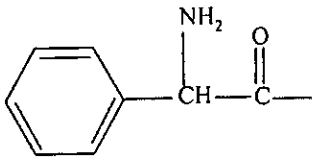
Penicillin G Benzathine

Penicillin G Procaine



Penicillin V Potassium

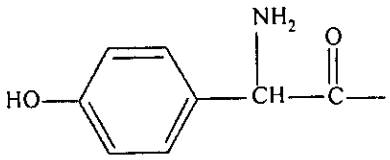
<u>ประเภทตัวยาที่ออกฤทธิ์ต่อจุลชีพในวงแคบ (Broad-Spectrum Penicillins)</u>



Ampicillin, Anhydrous

Ampicillin Trihydrate

Ampicillin Sodium

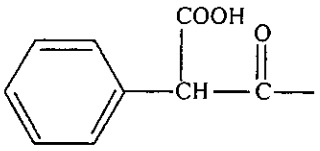


Amoxicillin Trihydrate

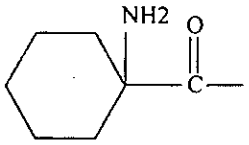
ภาพที่ 2.1 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน

ที่มา : สาธารณสุข, กระทรวง *ตำรายาของประเทศไทย พ.ศ. 2530* กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
อ้างถึงใน กำพล รักศรีวงศ์ "ข้อกำหนดของตัวยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนนิซิลลินใน
ตำรายาของประเทศไทย" *สารตำรายา* 1 (ตุลาคม-ธันวาคม 2536)
หน้า 94-96

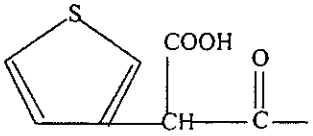
ประเภทตัวยาที่ออกฤทธิ์ต่อจุลชีพในวงแคบ (Broad-Spectrum Penicillins)



Carbenicillin Disodium

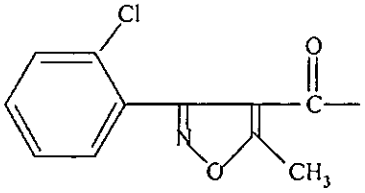


Cyclacillin

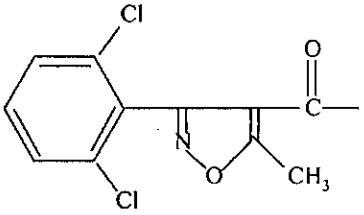


Ticarcillin Disodium

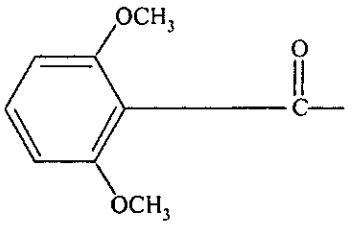
ประเภทตัวยาต้านเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส (Penicillinase-Resistant Penicillins)



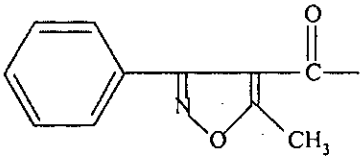
Cloxacillin Sodium



Dicloxacillin Sodium



Methicillin Sodium



Oxacillin Sodium

ภาพที่ 2.1 (ต่อ)

การผลิตสารเพนนิซิลลินที่พบในธรรมชาติ เดิมผลิตด้วยวิธีชีวสังเคราะห์ โดยใช้เชื้อรา*Penicillinium notatum* และ*Penicillinium chrysogenum* สายพันธุ์ที่เหมาะสม แต่สารเพนนิซิลลินที่ผลิตได้ไม่ค่อยบริสุทธิ์และฤทธิ์ยาไม่แน่นอน จึงมีการปรับการผลิตโดยควบคุมชนิดและปริมาณของสารตั้งต้น เช่น การเติมฟีนิลอะซิติกแอซิด (Phenylacetic acid) ในการผลิตเพนนิซิลลิน จี และฟีน็อกซีอะซิติกแอซิด (Phenoxyacetic acid) ในการผลิตเพนนิซิลลิน วี

ต่อมามีการผลิตสารเพนนิซิลลินด้วยวิธีกึ่งสังเคราะห์ โดยผลิตซิกซ์อะมิโนเพนนิซิลลานิกแอซิด ขึ้นมาก่อน โดยกรรมวิธีชีวสังเคราะห์ของแอลซิสเตอีน (L-Cysteine) และแอลวาลีน (L-Valine) จากเชื้อ*Penicillinium chrysogenum* หรือนำสารเพนนิซิลลินจากธรรมชาติมาผ่านกระบวนการย่อยด้วยเอนไซม์อะไซเคลส (Acyclase)ของ เชื้อ*E. coli* หรือผ่านการไฮโดรไลซิสและนำซิกซ์อะมิโนเพนนิซิลลานิกแอซิด มาผ่านกระบวนการอะซิลเลชัน (Acylation) ด้วยสารทำปฏิกิริยาที่เหมาะสม

การจำแนกกลุ่มยาเพนนิซิลลินแสดงในตารางที่ 2.1 โดยกลุ่มที่จำแนกมี 5 กลุ่ม แบ่งตามขอบเขตการต้านจุลชีพดังนี้ (อโนชา อุทัยพัฒน์ 2531: 11-39)

1.1.1 เพนนิซิลลินจากธรรมชาติ (Natural Penicillins)

1.1.2 เพนนิซิลลินชนิดต้านเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส

(Penicillinase-Resistant Penicillins)

1.1.3 อะมิโนเพนนิซิลลิน (Aminopenicillins)

1.1.4 แอนตีสูโดโมนาสเพนนิซิลลิน

(Antipseudomonal Penicillins หรือ Extended-Spectrum Penicillins)

1.1.5 อะมิดิโนเพนนิซิลลิน (Amidinopenicillins)

มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช
สำนักบรรณสารสนเทศ

ตารางที่ 2.1 การจำแนกกลุ่มยาเพนนิซิลลิน

กลุ่มที่จำแนก	ชื่อยาในกลุ่ม	ขอบเขตของฤทธิ์ยาในการต้านจุลชีพ
1. Natural Penicillins	<u>ประเภทการออกฤทธิ์ของยาต่อเชื้อในวงแคบ (Narrow spectrum)</u>	
	Penicillin G	*Streptococcus spp.*,
	Penicillin V	*Neisseria spp.* , Anaerobes, Spirochetes
2. Penicillinase-resistant	<u>ประเภทการออกฤทธิ์ของยาต่อเชื้อในวงแคบ (Narrow spectrum)</u>	
Penicillins	Methicillin	
	Nafcillin	*Staphylococcus aureus*
Isoxazolyl penicillins	Oxacillin	*Staphylococcus epidermidis*
	Cloxacillin	
	Dicloxacillin	
3. Aminopenicillins	<u>ประเภทการออกฤทธิ์ของยาต่อเชื้อในวงกว้าง (Broad spectrum)</u>	
	Ampicillin	
	Amoxicillin	*Haemophilus influenzae*
	Becampicillin	*Escherichia coli, Proteus mirabilis*
	Cyclacillin	Enterococci, *Neisseria gonorrhoeae*
4. Antipseudomonas	<u>ประเภทการออกฤทธิ์ของยาต่อเชื้อในวงกว้าง (Broad spectrum)</u>	
Penicillins		
4.1 Carboxypenicillins	Carbenicillin	เหมือนกลุ่ม 3 และ
	Carbenicillin indanyl	*Pseudomonas aeruginosa,*
	Ticarcillin	*Enterobacter spp.*,
4.2 Acylureidopenicillins	Azlocillin	Indole Positive Proteus,
	Mezlocillin	*Klebsiella spp.*,
4.3 Piperazine Penicillins	Piperacillin	Anaerobes รวมทั้ง *B. fragilis*
5. Amidinopenicillins	Mecillinam	*E. coli* , *Shigella* ,
	Pivmecillinam	*Klebsiella* , *Enterobacter*

ที่มา : อโนชา อุทัยพัฒน์ *เภสัชวิทยา* เล่ม 2 ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล 2531

1.1.1 เพนนิซิลลินจากธรรมชาติ (Natural Penicillins)

ได้แก่ เพนนิซิลลิน จี (Penicillin G) และ เพนนิซิลลิน วี (Penicillin V) ขอบเขตการออกฤทธิ์แคบ มีผลต่อเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกรูปกลมและรูปแท่ง เชื้อกรัมลบรูปกลม และเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobes) รูปแท่ง ยกเว้น *B. fragilis*

เพนนิซิลลิน จี เป็นยาที่ควรเลือกอันดับแรกในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกรูปกลม เพนนิซิลลิน จี มีผลต่อแบคทีเรียที่ก่อโรคต่าง ๆ ได้แก่ *Staphylococcus aureus* ที่ไม่สร้างเอนไซม์เบต้าแลกแตมเมส *Streptococci* กลุ่มเอและบี เชื้อแบคทีเรียกรัมลบรูปกลม ได้แก่ *S. pneumoniae* , *Neisseria meningitidis* , *N. gonorrhoeae* ที่ไม่สร้างเพนนิซิลลิเนส เชื้อแบคทีเรียกรัมบวกรูปแท่ง ได้แก่ *Bacillus anthracis* และ *Corynebacterium diphtheriae* เชื้อแบคทีเรียกรัมลบรูปแท่ง ได้แก่ *Streptobacillus moniliformis* และ *Pasteurella multocida* เชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (Anacrobes) หลายชนิด ได้แก่ *Actinomyces israilli, Bacteroides spp.* เชื้อแบคทีเรียกรัมลบรูปแท่งที่ดื้อยาเพนนิซิลลิน จี ได้แก่ วงศ์Enterobacteriaceae และ*Ps. aeroginosa* ทั้งนี้ยาเพนนิซิลลิน จี ใช้ไม่ได้ผลกับอะมีบา พลาสโมเดียม ริคเก็ตเซีย เชื้อรา และ ไวรัส

ส่วนเพนนิซิลลิน วี มีขอบเขตการต้านจุลชีพคล้ายคลึงกับเพนนิซิลลิน จี กล่าวคือ มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียที่ใช้ออกซิเจน (Aerobes) กรัมบวก เชื้อแบคทีเรียกรัมลบ แต่ฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobes) ด้อยกว่าเพนนิซิลลิน จี

1.1.2 เพนนิซิลลินชนิดต้านเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส (Penicillinase-Resistant Penicillins)

ได้แก่ คล็อกซาซิลลิน (Cloxacillin) และไดคล็อกซาซิลลิน (Dicloxacillin) ใช้ได้ผลดีต่อเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกรูปกลม รวมทั้งชนิดที่สร้างเบต้าแลกแตมเมส ได้แก่ *Staphylococcus aureus* และ*S. epidermidis* ถ้าเชื้อดื้อยาก็จะหันไปเลือกใช้ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน ยามีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกรูปแท่ง ได้แก่ *Clostridium perfringens* , *C. diphtheria* ส่วนเชื้อแบคทีเรียกรัมลบรูปแท่งดื้อต่อยาเหล่านี้

1.1.3 อะมิโนเพนนิซิลลิน (Aminopenicillins)

เป็นยาปฏิชีวนะกึ่งสังเคราะห์ ได้แก่ แอมพิซิลลิน (Ampicillin) อะม็อกซิซิลลิน (Amoxicillin) กลุ่มนี้มีขอบเขตการต้านจุลชีพกว้างกว่าเพนนิซิลลินจากธรรมชาติ ใช้ได้ผลดีต่อเชื้อแบคทีเรียกรัมบวก แต่ไม่ได้ผลกับเชื้อแบคทีเรียชนิดที่สร้างเบต้าแลกแตมเมส และใช้ได้ผลต่อเชื้อแบคทีเรียกรัมลบรูปกลม ได้แก่ *Neisseria meningitidis,* และ *N. gonorrhoeae*

ยกเว้น*N. gonorrhoeae* ที่สร้างเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส นอกจากนี้ยังใช้ได้ผลต่อเชื้อแบคทีเรียกรัมลบรูปแท่ง ได้แก่ *H. influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella* เฉพาะสายพันธุ์ที่ไม่สร้างเบต้าแลกแตมเมส เชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobes) ได้แก่ *Fusobacterium* , *Bacteroides melaninogenicus* ส่วน*B. fragilis* วงศ์Enterobacteriaceae ได้แก่ *Klebsiella* , *Enterobacter* , *Serratia* , Indole-Positive Proteus, *Providencia* , *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter* ดื้อต่อยากลุ่มนี้

1.1.4 แอนตีสูโดโมนาสเพนนิซิลลิน

(Antipseudomonal penicillins หรือ Extended-spectrum penicillins)

เป็นยาปฏิชีวนะกึ่งสังเคราะห์ มีฤทธิ์ต้านจุลชีพกว้างขึ้นกว่าเพนนิซิลลินจากธรรมชาติ เพนนิซิลลินชนิดต้านเอนไซม์เพนนิซิลลิเนสและอะมิโนเพนนิซิลลิน ขอบเขตการออกฤทธิ์คล้ายกับกลุ่มเซฟาโลสปอริน รุ่นที่ 3

มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียกรัมลบรูปแท่ง เช่น Indole-Positive Proteus, *Enterobacter* ได้แก่ *Ps. aeroginosa* และ *Acinetobacter*

เพนนิซิลลินกลุ่มนี้แบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้ 3 กลุ่ม คือ

1. Carboxypenicillins ได้แก่ Carbenicillins, Ticarcillin
2. Acylureidopenicillins ได้แก่ Azlocillin, Mezlocillin
3. Piperazine penicillins ได้แก่ Piperacillin

ยากลุ่มนี้ถูกทำลายโดยเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส จึงใช้ไม่ได้ผลกับเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ที่สร้างเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส ดังนั้นผลของยากลุ่มนี้ต่อเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกและแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobes) กรัมบวกรูปแท่ง จึงด้อยกว่ากลุ่มเพนนิซิลลินจากธรรมชาติและกลุ่มอะมิโนเพนนิซิลลิน

1.1.5 อะมิดิโนเพนนิซิลลิน (Amidinopenicillins)

ได้แก่ มีซิลลิแนม (Mecillinam) และพิฟว์มีซิลลิแนม (Pivmecillinam) ได้ผลดีมากต่อเชื้อ*E. coli, Salmonella* และ *Shigella* ที่ดื้อต่อแอมพิซิลลิน นอกจากนี้ยังใช้ได้ผลกับเชื้อ *Klebsiella spp., Enterobacter* และ *Citrobacter* แต่ใช้ไม่ได้ผลสำหรับเชื้อแบคทีเรียกรัมบวก ส่วนผลต่อเชื้อIndole-Positive Proteus ไม่แน่นอน และ*Pseudomonas* กับ *B. fragilis* ก็ดื้อต่อยานี้

1.2 อาการที่ไม่พึงประสงค์ของยากลุ่มเพนนิซิลลิน

อาการที่ไม่พึงประสงค์ของยากลุ่มเพนนิซิลลิน มีดังนี้

(อโนชา อุทัยพัฒน์ 2531: 21-23)

1.2.1 การแพ้ยา (Allergy) หรือภาวะภูมิคุ้มกันไว (Hypersensitivity)

การแพ้ยาเพนนิซิลลินพบได้ประมาณร้อยละ 1 - 10 อาการที่เกิดได้แก่ ผื่น ลมพิษ มีไข้ หลอดลมหดตัว หลอดเลือดอักเสบ ผิวหนังอักเสบ สตีเฟนจอห์นสันซินโดรม (Stevens-Johnson Syndrome) และอะนาไฟแลกซิส (Anaphylaxis) อาจเกิดได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ประมาณร้อยละ 0.04 - 0.2

อาการของอะนาไฟแลกซิส (Aaphylaxis) ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ หลอดลมหดตัว มีอาการหอบหืดอย่างรุนแรง คลื่นไส้ อาเจียน บางรายอาจมีอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตซึ่งพบประมาณร้อยละ 0.001

ผู้แพ้ยาเพนนิซิลลินชนิดหนึ่งอาจแพ้ยาเพนนิซิลลินชนิดอื่นๆด้วย และผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้เพนนิซิลลินร้อยละ 5 - 10 อาจแพ้ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน การแพ้ยาเพนนิซิลลินอาจเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาจำนวนมากหรือน้อยก็ได้ และอาจแพ้ยาโดยการสัมผัสยา การรับประทานหรือการฉีดก็ได้

การแพ้ยาเพนนิซิลลินเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันถูกกระตุ้นโดยยาเพนนิซิลลินหรือเมตาโบไลท์ (Metabolite)ของยาเพนนิซิลลินเมื่อสลายตัวจะเปลี่ยนเป็นเพนนิซิลโลอิก (Penicilloic Acid) แล้วรวมตัวกับโปรตีนจะได้เพนนิซิลโลอิลโปรตีน (Penicilloyl Protein) หรือแฮพเทน (Haptens) ซึ่งเป็นแอนตีเจนสำคัญที่ทำให้เกิดการแพ้ยา

การแพ้ยาเพนนิซิลลินอาจเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบใดแบบหนึ่งดังนี้

แบบที่ 1 (Type I) เป็นปฏิกิริยาชนิดเฉียบพลัน (Immediate Type) จากแอนตีบอดีชนิดไอจีอี (IgE) จับบนผิวของมาสต์เซลล์ (Mast Cell) ทำให้ฮิสตามีนหลั่ง อาการที่เกิดคือ ลมพิษ หรืออื่น ๆ ได้แก่ การเกิดเยื่อจมูกอักเสบ อาการหอบหืด อาการบวมที่หลอดเสียง ปฏิกิริยาแบบนี้อาจเกิดภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาหรืออาจนานถึง 72 ชั่วโมง เมื่อหยุดยาอาการอาจดีขึ้นเองภายใน 48 ชั่วโมง แต่บางรายอาจยังมีอาการอยู่หลายวัน การแพ้ยาแบบนี้อาจเกิดโดยการรับประทานหรือการฉีด แต่กรณีอะนาไฟแลกซิส (Anaphylaxis) มักเกิดโดยการฉีด

แบบที่ 2 (Type II) เป็นปฏิกิริยาที่มีการทำลายเซลล์หรือเนื้อเยื่อ เกิดจาก ไอจีจี (IgG) หรือไอจีเอ็ม (IgM) ซึ่งถูกกระตุ้นโดยเพนนิซิลโลอิลเพนนิซิลลิน (Penicilloyl-Penicillin) หรือแฮพเทน (Haptens) มีผลทำให้เซลล์แตก เช่น การเกิดเซลล์เม็ดเลือดแดงแตก เป็นต้น

แบบที่ 3 (Type III) เป็นปฏิกิริยาที่ยาเพนนิซิลลิน หรือเพนนิซิลโลเอท (Penicilloate) ทำปฏิกิริยากับแอนตีบอดีชนิด ไอจีจี (IgG) หรือ ไอจีเอ็ม (IgM) รวมเป็น อิมมูนคอมเพล็กซ์ (Immune Complex) อยู่ในกระแสโลหิต แล้วเกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนท์ (Complement) ทำให้มีการอักเสบบริเวณที่อิมมูนคอมเพล็กซ์ (Immune Complex) ไปเกาะ อาการที่ปรากฏได้แก่ ไตอักเสบ หลอดเลือดอักเสบ เป็นต้น

แบบที่ 4 (Type IV) เป็นปฏิกิริยาการตอบสนองแบบซีเอ็มไออาร์ (Cell-Mediated Immune Response หรือ CMIR) เนื่องจากเซนซิไทซ์ ที เซลล์ (Sensitized T cell) ถูกกระตุ้นด้วยเพนนิซิลโลอิลเพนนิซิลลิน (Penicilloyl Penicillin) ทำให้แสดงอาการหลังจาก ได้รับแล้ว 72 ชั่วโมง อาการเหล่านี้ได้แก่ ผื่นแพ้ยา หรือลมพิษ เป็นต้น

1.2.2 ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

อาจทำให้เกิดการอักเสบของลิ้น ปาก กระเพาะอาหาร ลำไส้ ปากเป็นแผล ลิ้นเป็นแผล ปากแห้ง ลิ้นมีขนดำ ความรู้สึกรับรสผิดปกติ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดเกร็ง อุจจาระร่วง ถ่ายเป็นเลือด ท้องอืด สำหรับอาการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะ อุจจาระร่วงมักเกิดจากการใช้ยาแอมพิซิลลิน

1.2.3 ผลต่อตับ

เนื่องจากตับทำหน้าที่แปรสภาพยาหลายชนิด เพนนิซิลลินอาจทำให้ระดับ เอนไซม์ในเลือดสูงขึ้น ได้แก่ เอสจีโอที (SGOT) เอสจีพีที (SGPT) และอัลคาไลน์ฟอสฟาเตส (Alkaline Phosphatase) โดยไม่มีอาการผิดปกติที่ตับ การฉีดเพนนิซิลลินเข้ากล้าม อาจทำให้ระดับ เอสจีโอที (SGOT) สูงขึ้น บางรายมีระดับบิลลิรูบิน(Bilirubin) สูงขึ้น

1.2.4 ผลต่อระบบโลหิต

เนื่องจากยาต้านจุลชีพมีผลกดการทำงานของไขกระดูก เมื่อใช้ยาเพนนิซิลลิน บางชนิดอาจทำให้เลือดหยุดยาก เช่น เพนนิซิลลิน จี เนื่องจากยายับยั้งการเกาะตัวของเกร็ดเลือด บางรายเกิดเม็ดเลือดแดงแตก

1.2.5 ผลต่อไต

เนื่องจากไตทำหน้าที่ขับถ่ายสารเคมีออกจากร่างกาย โดยออกมาในรูปของน้ำปัสสาวะ การได้รับเพนนิซิลลินขนาดสูงโดยการฉีด การรับประทานเพนนิซิลลินบางชนิด เช่น แอมพิซิลลิน ทำให้เกิดไตอักเสบโดยมีอาการอื่นร่วมด้วย ได้แก่ มีไข้ ผื่น เป็นต้น

1.2.6 ผลต่อระบบประสาท

เนื่องจากยาต้านจุลชีพมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยผ่านทางแผ่นเยื่อกั้นสมอง ในบางกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาทางไขสันหลัง การฉีดเพนนิซิลลินเข้ากล้ามทำให้เกิดการอักเสบของเส้นประสาท บางรายมีอาการทางจิตประสาทได้ เช่น มีความวิตกกังวล สับสน ประสาทหลอน อ่อนเพลีย อาจมีอาการชัก เป็นต้น

1.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (มาลิน จุลศิริ 2540: 148-149) ได้แก่ ชนิดของยา ปริมาณยาที่ได้รับ การได้รับปริมาณยาที่มากย่อมมีโอกาสเกิดความรุนแรงจากอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า เป็นต้น บุคคลที่ได้รับยา บางคนได้รับยาแล้วจะเกิดปฏิกิริยาภูมิไว แต่บางคนไม่มีอาการ เป็นต้น วิธีที่ได้รับยา เช่น การแสดงผลของอาการไม่พึงประสงค์จะเกิดเร็วและ หรือรุนแรงมากเมื่อให้ด้วยการฉีด เป็นต้น ช่วงเวลาที่ได้รับยา เช่น การได้รับยาบ่อย ๆ ติดต่อกันนาน ๆ เป็นการเพิ่มโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากขึ้น เป็นต้น การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา การได้รับยาอื่นร่วมด้วยในเวลาเดียวกัน อาจมีผลเพิ่มหรือลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ก็ได้ เป็นต้น อายุ เช่น เด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่าหรือง่ายกว่า เป็นต้น เชื้อชาติ เพศ การเจ็บป่วย มีผลต่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่างกัน ตัวอย่างการเจ็บป่วยทำให้การทำงานของร่างกายหรืออวัยวะบางอย่างของผู้ป่วยไม่เป็นปกติ ดังนั้นการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จึงมีมากกว่า ง่ายกว่าและรุนแรงกว่า เป็นต้น

2. กระบวนการผลิตโดยรวมของผลิตภัณฑ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน

ผลิตภัณฑ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อมีรูปแบบต่างๆ เช่น ยาเม็ด แคปซูล และยาผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทาน กระบวนการผลิตในอุตสาหกรรมโดยทั่วไป ประกอบด้วย การตักแบ่งจ่ายวัตถุดิบตามสูตรสำหรับผลิตภัณฑ์นั้น ๆ การผสม การแร่ง การอบแห้ง การตอกเม็ด การบรรจุแคปซูล การบรรจุยาผงในขวด การบรรจุถุง และการบรรจุหีบห่อ

พนักงานที่จะเข้าทำงานในเขตผลิตจะต้องเปลี่ยนชุดแต่งกายตามที่โรงงานกำหนดคือ สวมหมวก ชุดทำงานในเขตผลิต และรองเท้าที่สะอาด เมื่อต้องสัมผัสกับยาในการผลิต พนักงานจะต้องสวมอุปกรณ์ป้องกันฝุ่นยา ถุงมือที่สะอาด ชุดทำงานที่สวมใส่แล้วจากเขตผลิตยาเพนนิซิลลินจะต้องแยกการซักล้าง เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของยากลุ่มเพนนิซิลลินไปกับชุดทำงานของเขตผลิตยาอื่น

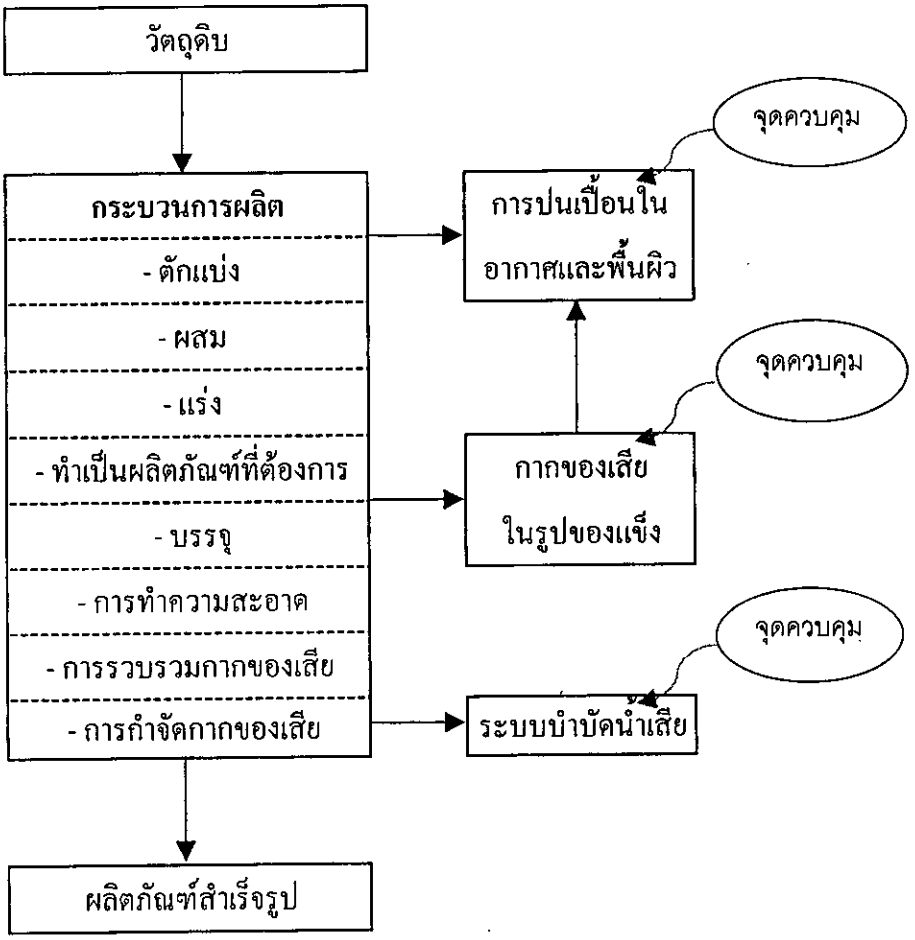
ในกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ต้องการนั้น มีการป้อนวัตถุดิบเข้าสู่กระบวนการผลิต ระหว่างการผลิตอาจมีการฟุ้งกระจายของฝุ่นยาหรือวัตถุดิบ ส่วนวัสดุอุปกรณ์ เครื่องมือ หรืออื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตก็อาจมีการปนเปื้อนฝุ่นยาหรือวัตถุดิบเช่นเดียวกัน ดังนั้นการจัดระบบควบคุมการทำความสะอาดสถานที่ผลิต วัสดุอุปกรณ์หรืออื่น ๆ จึงมีความสำคัญและจำเป็นที่จะลดปัญหาการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์และต่อการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ

กรณีการฟุ้งกระจายของฝุ่นยาหรือวัตถุดิบ จะต้องมีการควบคุมระบบอากาศแยกเฉพาะสำหรับการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลิน เพื่อป้องกันแพร่กระจายของอากาศที่มีตัวยาเพนนิซิลลินออกสู่สิ่งแวดล้อมภายนอกของเขตผลิต

กากของเสียของยาจากการผลิตอาจเกิดขึ้นได้ เนื่องจากมีวัตถุดิบหรือผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้มาตรฐาน ยาเสียซึ่งอาจเกิดจากความผิดพลาดในการตอกเม็ด การบรรจุแคปซูล การบรรจุขวด เป็นต้น สิ่งที่เป็นของเสียของยาเพนนิซิลลินจะถูกเก็บและรวมรวมไว้เฉพาะเพื่อการทำลายต่อไป

หากการควบคุมกากของเสียชนิดของแข็งไม่ดี ก็อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนต่อสิ่งแวดล้อม ซึ่งส่งผลกระทบต่อดิน น้ำ และอากาศ โดยอาจก่อปัญหากับผู้แพ้ยาเพนนิซิลลิน หรือการเกิดเชื้อจุลินทรีย์ที่ดื้อยาในสิ่งแวดล้อม

ส่วนการเช็ด ล้าง หรือทำความสะอาดของวัสดุอุปกรณ์ที่มีตัวยาเพนนิซิลลิน ก็จะมีตัวยาส่วนน้อยที่ปะปนไปกับน้ำทิ้งซึ่งจะไหลรวมไปสู่ระบบบำบัดน้ำเสีย



ภาพที่ 2.2 แผนภาพกระบวนการผลิตและการเกิดกากของเสีย

ปริมาณกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลินที่เป็นรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาเม็ดและแคปซูลประมาณ 0.3 - 1.2 กิโลกรัมต่อรอบการผลิต ส่วนยาผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานเกิดกากของเสียจากการผลิตประมาณ 0.5 กิโลกรัมต่อรอบการผลิต

3. การจัดการกากของเสียของยากลุ่มเพนนิซิลลินจากการผลิต

กากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลินจะถูกเก็บแยกประเภทกับกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มอื่น โดยมีระบบการจัดการกากของเสีย 4 ประการ คือ (สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ 2543: 15-26 อ้างจาก อดิศักดิ์ ทองไข่มุกต์ และคณะ 2541)

3.1 การเกิดกากของเสีย

3.2 การเก็บรวบรวมกากของเสีย

3.3 การขนย้ายกากของเสีย

3.4 การกำจัดกากของเสีย

3.1 การเกิดกากของเสีย

เมื่อมีการผลิตยาในขั้นตอนต่างๆ เช่น การตักแบ่งยา การผสมยา การบรรจุแคปซูล การตอกเม็ด การบรรจุผงยาในขวด รวมถึงกรณีการเก็บวัตถุดิบยาจนหมดอายุ เป็นโอกาสของการเกิดกากของเสีย อย่างไรก็ตามการวางแผนลดกากของเสียในกระบวนการผลิตจะช่วยรักษาปริมาณผลผลิตและยังลดภาระการกำจัดกากของเสียด้วย

3.2 การเก็บรวบรวมกากของเสีย

กากของเสียที่เกิดขึ้นจากกระบวนการผลิตยาจะถูกรวบรวมไว้เป็นสัดส่วนเพื่อรอการนำไปทำลายฤทธิ์ยา โดยบรรจุในภาชนะปิดสนิท ป้องกันการรั่วไหลและการแพร่กระจายสู่สิ่งแวดล้อม ติดฉลากที่ระบุข้อมูลสำคัญของกากของเสีย เนื่องจากตัวยากลุ่มเพนนิซิลลินอาจทำให้เกิดการแพ้ยาต่อผู้สัมผัสสารหรือได้รับยาผ่านทางเดินหายใจ

3.3 การขนย้ายกากของเสีย

เป็นการขนย้ายกากของเสียไปยังจุดรวบรวมกากของเสีย เพื่อการขนส่งไปกำจัดต่อไป

3.4 การกำจัดกากของเสีย

วิธีการกำจัดกากของเสียตามหลักวิชาการมี 3 วิธีดังนี้

3.4.1 วิธีหมักทำปุ๋ย

วิธีนี้ใช้หลักการทางชีววิทยาในการย่อยสลายสารอินทรีย์โดยอาศัยจุลินทรีย์ที่ต้องใช้ออกซิเจนภายใต้อุณหภูมิ ความชื้น ออกซิเจน และอัตราส่วนระหว่างคาร์บอนและไนโตรเจนที่เหมาะสม ผลจากการย่อยสลายจะได้สารอินทรีย์เป็นก้อนเล็กสีน้ำตาล เรียกว่า คอมโพสต์ (Compost) ใช้เป็นสารปรับปรุงคุณภาพดิน การกำจัดกากของเสียด้วยวิธีนี้สามารถลดปริมาณกากของเสียลงได้ประมาณร้อยละ 50 โดยใช้เวลาหมักตั้งแต่ 3 เดือนถึง 1 ปี กากของเสียควรมีความชื้นในช่วงร้อยละ 40 - 60 อัตราส่วนระหว่างคาร์บอนและไนโตรเจนเป็น 20 - 25 : 1 และควบคุมปริมาณออกซิเจนให้เพียงพอ

โดยที่ตัวยาเพนนิซิลลินมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ดังนั้นการย่อยสลายยาจึงทำได้โดยการใช้สารช่วยย่อยสลาย เช่น เพนนิซิลลิเนสซึ่งเป็นสารต้านฤทธิ์ยาที่สร้างโดยเชื้อจุลินทรีย์ หรือการทำให้ตัวยาเพนนิซิลลินสูญเสียความคงตัวจนหมดฤทธิ์ ด้วยสารเคมี เช่น การใช้สารละลายด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ซึ่งหลังจากปรับให้เป็นกลางแล้ว ก็สามารถนำไปผ่านกระบวนการย่อยสลายได้

3.4.2 วิธีเผาในเตาเผา

เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ สามารถลดปริมาณมูลฝอยได้ร้อยละ 80 - 90 อาศัยคุณสมบัติการเป็นเชื้อของกากของเสีย โดยมีอากาศและการเสริมเชื้อเพลิง ภายใต้อุณหภูมิและความดันที่เหมาะสม ผลจากการเผาไหม้จะเกิดก๊าซชนิดต่าง ๆ ไอน้ำ ฝุ่น เถ้า โดยทั่วไปอุณหภูมิที่ใช้ในการเผาไหม้อยู่ระหว่าง 850 - 1200 องศาเซลเซียส

3.4.3 วิธีฝังกลบ

เป็นการนำกากของเสียมากองในพื้นที่ที่เตรียมไว้ แล้วใช้เครื่องจักรเกลี่ยบดและอัดให้ยุบตัวก่อนใช้ดินกลบทับ สำหรับพื้นที่ที่เตรียมไว้จะต้องมีผนังแนวขอบ ป้องกันน้ำเสียหรือน้ำชะล้าง ทำให้เกิดการปนเปื้อนจากกากของเสียสู่น้ำใต้ดิน

4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จุไรรัตน์ รุ่งโรจนารักษ์ (2541 : 209) ได้วิจัยเพื่อพัฒนาชุดทดสอบเชิงปริมาณของยาปฏิชีวนะและสารต้านจุลชีพที่ตกค้างในนมและผลิตภัณฑ์นม โดยใช้หลักการยับยั้งเชื้อการเจริญของเชื้อ *B. stearothermophilus* ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีน้ำตาลกลูโคส และสารโบรโมครีซอล (bromcresol purple) เป็นสารบ่งชี้ การทดสอบนี้สามารถเพิ่มขีดความสามารถในการตรวจสอบปริมาณต่ำสุดของสารของยาปฏิชีวนะตกค้าง ได้แก่ เพนนิซิลลิน และ ออกซีเตตตราไซคลิน เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานแบบการหาปริมาณตัวยาโดยอาศัยการเกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ(Disc Assay) จะมีความถูกต้อง(Accuracy) ความไว(Sensitivity) และความจำเพาะ (Specificity) คิดเป็นร้อยละ 91.7, 100 และ 90.5 ตามลำดับ

สุณีย์ แสงเขียว (2529 : 269) ได้วิจัยปริมาณการปนเปื้อนของยากลุ่มเพนนิซิลลินด้วยวิธีวิเคราะห์ทางจุลชีววิทยา ในยาจำพวกปฏิชีวนะและไม่ใช่จำพวกปฏิชีวนะ พบว่าประมาณร้อยละ 9.60 ของยาลดไข้แก้ปวดและยาแก้หวัดที่นำมาตรวจสอบ มียากลุ่มเพนนิซิลลินปนเปื้อนอยู่เกินมาตรฐานที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (The Food and Drug Administration of the United States of America; US. FDA) กำหนด ส่วนยาจำพวกปฏิชีวนะมียากลุ่มเพนนิซิลลินปนเปื้อนอยู่เกินมาตรฐานเป็นร้อยละ 0.40 ของตัวอย่างที่ตรวจสอบ

มณี ถาวรทวีวงษ์ (2544 : 15) ได้วิจัยรูปแบบการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพในศูนย์บริการสาธารณสุข วัดปากบ่อ สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร เนื่องจากยาต้านจุลชีพเป็นกลุ่มยา 1 ใน 10 อันดับแรกที่มีการบริโภคมาก จากการวิจัยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 50 ได้รับยาต้านจุลชีพชนิดเม็ดและแคปซูล โรคที่รักษาด้วยยาต้านจุลชีพมากที่สุดคือ โรคติดเชื้อทางเดินหายใจ คิดเป็นร้อยละ 60 กลุ่มยาต้านจุลชีพที่สั่งจ่ายมากที่สุดคือ กลุ่มยาเพนนิซิลลิน โดยยาในกลุ่มที่จ่ายบ่อยที่สุดคือ คล็อกซาซิลลิน คิดเป็นร้อยละ 19.87

Patrick R. Murray and Ann C. Niles (1982: 982-984) ได้วิจัยการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในสารอาหารเหลวธัยออล (Thiol Broth) ที่มีส่วนประกอบของสารโซเดียมโพลีอะนีโธลซัลโฟเนต (Sodium Polyanetholesulfonate) จะมีผลในการทำลายฤทธิ์ยาเพนนิซิลลิน จี (Penicillin G) คาร์เบนนิซิลลิน (Carbenicillin) แนฟซิลลิน (Nafcillin)

ออกซาซิลลิน (Oxacillin) และเจนทามัยซิน (Gentamicin) ซึ่งเป็นตัวยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ (Aminoglycoside) แต่สารดังกล่าวจะไม่มีผลในการทำลายฤทธิ์ยาเซฟาโลธิน (Cephalothin) เซโฟซิติน (Cefoxitin) คลินดามัยซิน (Clindamycin) คลอแรมเฟนนิคอล (Chloramphenicol) อิริโธรมัยซิน (Erythromycin) และเตตราซัยคลิน (Tetracycline) ผลการทำลายฤทธิ์ยาในสารอาหารเหลวธัยออล (Thiol Broth) นี้จะไม่ถูกรบกวนโดยน้ำเลือด ผลการทำลายฤทธิ์ยาทราบได้จากปริมาณของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ที่เจริญเติบโตขึ้นเทียบกับปริมาณของเชื้อที่ใส่ลงไปเมื่อเริ่มต้น อย่างไรก็ตามอัตราการเจริญของเชื้อในตัวอย่างที่มีตัวยาเพนนิซิลลินจะช้ากว่าตัวอย่างที่ไม่มีตัวยาเพนนิซิลลิน อีกวิธีหนึ่งเป็นการหาปริมาณฤทธิ์ยาของเพนนิซิลลิน จี ในสารอาหารเหลวธัยออล (Thiol Broth) เทียบกับสารอาหารเหลวทริพติกซอย (Tryptic Soy Broth) ณ เวลาต่าง ๆ ที่ 0, 5, 15, 30 นาที 1, 2, 4, 8, 12, 24 ชั่วโมง พบว่าปริมาณฤทธิ์ยาของเพนนิซิลลิน จี ในสารอาหารเหลวธัยออล (Thiol Broth) เป็น 100, 95, 90, 82, 66, 58, 37, 18, 9, 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ส่วนปริมาณฤทธิ์ยาของเพนนิซิลลิน จี ในสารอาหารเหลวทริพติกซอย (Tryptic Soy Broth) เป็น 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร คงที่ตลอดการทดลอง

Bulychev, Alexey (1999: บทคัดย่อ) ได้วิจัยกลไกการทำลายฤทธิ์ยาของเอนไซม์เบตาแลกแตมเมสต่อกลุ่มยาต้านจุลชีพซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีเป็นวงแหวนเบตาแลกแตม เนื่องจากกลุ่มยาดังกล่าว มีการใช้อย่างกว้างขวางในการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย อย่างไรก็ตามการใช้ยาต้านจุลชีพก็เป็นสาเหตุของการเกิดและการแพร่กระจายของแบคทีเรียที่ดื้อยาโดยเฉพาะแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์เบตาแลกแตมเมส

Qin, Xiang (2000: บทคัดย่อ) ได้วิจัยเกี่ยวกับปัจจัยการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย *Enterococcus faecalis* ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการก่อโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยที่จัดทำขึ้นเพื่อหาคำตอบของการทำลายฤทธิ์ยาในกากของเสียจากโรงงานผลิตยาตามโครงการนี้ มีรูปแบบเป็นการวิจัยเชิงทดลอง โดยมีรายการดำเนินการวิจัยดังนี้

1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง
2. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
3. การรวบรวมกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลิน
4. การจัดตัวอย่างยาสำหรับทดสอบการทำลายฤทธิ์
5. การเตรียมตัวอย่างสำหรับการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้น
6. วิธีปฏิบัติการทำลายฤทธิ์ยา
7. การทดสอบฤทธิ์ยาและการหาปริมาณฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลิน
8. การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

1.1 ประชากร

ประชากรของการวิจัยตามโครงการนี้คือ ตัวยาสำคัญในกลุ่มเพนนิซิลลินทั้งหมดและกากของเสียจากการผลิตยาที่มีตัวยาสำคัญในกลุ่มเพนนิซิลลินทั้งหมด

1.2 กลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างยาสำหรับทดสอบการทำลายฤทธิ์ยามีดังนี้

1.2.1 เป็นตัวยาในกลุ่มเพนนิซิลลินที่มีปริมาณการผลิตเป็นผลิตภัณฑ์สูงสุด 2 รายการ และ

1.2.2 เป็นตัวยาในกลุ่มเพนนิซิลลินที่มีรูปแบบผลิตภัณฑ์ 2 รูปแบบ โดยรูปแบบผลิตภัณฑ์ได้แก่ ยาเม็ด ยาแคปซูล และยาผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทาน

1.3 รายการกลุ่มตัวอย่างที่คัดเลือกได้

จากข้อมูลปริมาณการผลิตของผลิตภัณฑ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินของโรงงานแห่งหนึ่งในจังหวัดพระนครศรีอยุธยา ซึ่งมีการผลิตผลิตภัณฑ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินทุกชนิดตามข้อมูลในช่วงมกราคม 2543 - ตุลาคม พ.ศ. 2544 นำมาแยกประเภทรูปแบบผลิตภัณฑ์และตัวยาสำคัญ หน่วยของรูปแบบผลิตภัณฑ์ชนิดเม็ด แคปซูล และยาผงแห้งสำหรับละลายน้ำ-รับประทานคิดเป็นเม็ด แคปซูลและขวด ตามลำดับ จะพบว่าผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีปริมาณการผลิตสูงสุดเป็นผลิตภัณฑ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ไดคล็อกซาซิลลิน และคล็อกซาซิลลิน ตามลำดับ ส่วนผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีปริมาณการผลิตสูงสุดเป็นผลิตภัณฑ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลินตามลำดับ ดังนั้นรายการตัวอย่างที่คัดเลือกได้ตามเกณฑ์จึงเป็นผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน รายการกลุ่มตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาที่คัดเลือกได้นี้จะเป็นตัวแทนของประชากรยากลุ่มเพนนิซิลลินสำหรับงานวิจัยการทำลายฤทธิ์ยาในกากของเสียจากโรงงานผลิตยา

สำหรับตัวอย่างที่จัดเพื่อทดสอบผลการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในการวิจัยนี้ประกอบด้วย ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ตัวยาคล็อกซาซิลลิน ในรูปแบบของสารบริสุทธิ์ ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลและผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทาน โดยจำลองกรณีกากของเสียมากและน้อยที่ขนาด 500 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม ตามลำดับ จะได้ตัวอย่างในชุดการทดลองเป็นสารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 และ 10 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 และ 10 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลและผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานเป็นตัวแทนจำลองกากของเสียจากการผลิตยาซึ่งต้องนำไปทำลายฤทธิ์ยา โดยมีสารบริสุทธิ์ของตัวยาแต่ละชนิดเป็นตัวเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ ส่วนปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังการทำลายฤทธิ์ คิดเทียบหน่วยเป็นยูนิตของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จีต่อน้ำหนักมิลลิกรัมของตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

2. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

2.1 เครื่องมือและอุปกรณ์สำหรับงานทดสอบทางจุลชีววิทยา

2.1.1 เครื่องชั่งอย่างละเอียด (METTLER รุ่นAT 201)

2.1.2 ตู้อบไออากาศร้อน ที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส (EHRET รุ่นTK/L 4878)

2.1.3 ตู้นึ่งไอน้ำร้อน (DE LAMA รุ่น24613/028361)

2.1.4 ตู้ปลอดเชื้อ (Laminar Flow Hoodแบบทิศทางลมแนวดิ่ง ISSCO รุ่นBVT124)

2.1.5 เครื่องวัดค่าการดูดกลืนแสง (PERKIN ELMER รุ่นLAMDA2)

2.1.6 ตู้เพาะเชื้อ (ยี่ห้อEHRET รุ่นBK 4901 และรุ่นKBK/LS 4600)

2.1.7 อ่างควบคุมอุณหภูมิ สำหรับควบคุมอุณหภูมิที่ 50 องศาเซลเซียส (THELCO 182)

2.1.8 เครื่องมือวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0 - 15 เซนติเมตร (UPMachine รุ่น111-112)

2.1.9 เครื่องมือวัดค่าความเป็นกรดด่าง (METROHM 691)

2.1.10 เครื่องอุลตราโซนิก (ELMA รุ่นTP690)

2.1.10 ตู้ดูดควัน (NEWLAB รุ่น 252)

2.1.12 ตู้เย็น (ZOPPAS 8.5Q)

2.1.13 วอลูมเมตริกฟลาสก์ ที่ผ่านการล้างและอบฆ่าเชื้อแล้ว

2.1.14 ปิเปต ที่ผ่านการล้างและอบฆ่าเชื้อแล้ว

2.1.15 ขวดแก้วปลอดเชื้อ ขนาด 30 มิลลิลิตร

2.1.16 ช้อนตักยา ที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว

2.1.17 ขวดเก็บตัวอย่างยา ที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว

2.1.18 เข็มเขี่ยเชื้อ

2.1.19 จานอาหารแก้วสำหรับเลี้ยงเชื้อ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 9.4 เซนติเมตร

2.1.20 แผ่นกระดาษซับวงกลม ชนิดปลอดเชื้อ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 9 มิลลิเมตร (ANTIBIOTICA-TESTBLATTCHEN ASSAY DISCS 2668)

เครื่องมือในข้อ 2.1.1 - 2.1.9 ต้องผ่านการสอบเทียบแล้ว

2.2 สารเคมีและเชื้อจุลินทรีย์

2.2.1 อาหารเลี้ยงเชื้อ (MERCK Antibiotic medium No.1 และ2)

2.2.2 เชื้อจุลินทรีย์ที่ใช้ทดสอบฤทธิ์ยา (*Micrococcus luteus* ATCC 9341)

2.2.3 0.9% สารละลายโซเดียมคลอไรด์ที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว

2.2.4 น้ำที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว

2.2.5 สารละลายของ 1%ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.0 ที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว

2.2.6 สารละลายของ 0.1 โมลาร์ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 8.0 ที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว

2.2.7 สารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี

2.2.8 สารละลายเข้มข้นของเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส

(DIFCO BACTO PENASE CONCENTRATE 10,000,000 IU/ml)

2.2.9 ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล

2.2.10 กรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 2 นอร์มอล

2.3 แบบบันทึกข้อมูลของการเก็บตัวอย่างและการทดลอง

2.4 กระดาษกราฟเซมิล็อก

2.5 เครื่องคำนวณ

2.6 คอมพิวเตอร์และเครื่องพิมพ์

ห้องปฏิบัติการวิจัยต้องสะอาด เป็นระเบียบ อุณหภูมิประมาณ 23 - 25 องศาเซลเซียส และความชื้นประมาณ 40 - 60 เปอร์เซ็นต์ มีการควบคุมเชื้อจุลินทรีย์ในเขตวิเคราะห์ ปลอดจากการปนเปื้อนเพนนิซิลลิน หรือสารอื่นที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อซึ่งอาจมีผลกระทบต่อการทดลอง มีการควบคุมการแพร่กระจายเพนนิซิลลินจากการปฏิบัติการ เครื่องแก้วที่ใช้ต้องสะอาด ปลอดจากการปนเปื้อนเพนนิซิลลินและผ่านการฆ่าเชื้อด้วยไออากาศร้อนที่ 250 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง การเตรียมเชื้อจุลินทรีย์ที่ใช้ทดสอบฤทธิ์ยาต้องใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ (Aseptic Technique)

3. การรวบรวมกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลิน

ในกระบวนการผลิตจะเกิดกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยากลุ่มเพนนิซิลินซึ่งต้องรวบรวมเพื่อรอการนำไปทำลายต่อไป สำหรับการวิจัยนี้กำหนดการรวบรวมกากของเสียจากการผลิตตามรายการกลุ่มตัวอย่างที่คัดเลือกเพื่อทดสอบการทำลายฤทธิ์ยาซึ่งมี 4 รายการ ได้แก่ กากของเสียจากการผลิตแคปซูลของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน กากของเสียจากการผลิตแคปซูลของตัวยาคล็อกซาซิลลิน กากของเสียจากการผลิตยาผงชนิดละลายน้ำรับประทานของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน และกากของเสียจากการผลิตยาผงชนิดละลายน้ำรับประทานของตัวยาคล็อกซาซิลลิน โดยกากของเสียจากการผลิตแคปซูลรวบรวมจากขั้นตอนการบรรจุผงยาในแคปซูลจาก 1 รอบการผลิต ส่วนกากของเสียจากการผลิตยาผงชนิดละลายน้ำรับประทานรวบรวมจากขั้นตอนการบรรจุผงยาในขวดผลิตภัณฑ์จาก 1 รอบการผลิต

วิธีและขั้นตอนการเก็บรวบรวมกากของเสียมีดังนี้

1. เตรียมฉลากปิดภาชนะบรรจุกากของเสียแต่ละชนิด
2. แยกเก็บเฉพาะกากของเสียจากการผลิตของยากลุ่มเพนนิซิลลินไม่รวมเศษวัสดุอื่น ๆ
3. รวบรวมกากของเสียจากการผลิตของยากลุ่มเพนนิซิลลินบรรจุในถุงพลาสติก 2 ชั้น ตั้งแต่เริ่มต้นจนสิ้นสุดของขั้นตอนการบรรจุผงยาในแคปซูลหรือขั้นตอนการบรรจุผงยาในขวดผลิตภัณฑ์ของรอบการผลิตนั้น ๆ
4. สังเกตลักษณะทางกายภาพ และบันทึก
5. รวบรวมเก็บบรรจุในกล่องที่ปิดมิดชิด ขนย้ายไป ณ จุดรวบรวมกากของเสีย
6. กักเก็บไว้เพื่อรอการทำลายฤทธิ์

4. การจัดตัวอย่างยาสำหรับทดสอบการทำลายฤทธิ์

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการจำลองกากของเสียและวิธีทำลายฤทธิ์ เพื่อดูผลการทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ โดยเปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาเมื่อก่อนและหลังทำลายฤทธิ์แล้ว ดังนั้นตัวอย่างที่นำมาทดสอบการทำลายฤทธิ์ยาจึงต้องมีคุณภาพ และควบคุมมาตรฐานได้ กล่าวคือ มีฤทธิ์ยาอยู่ใกล้เคียงยาปกติ ตัวยาสำคัญกระจายอย่างสม่ำเสมอในชุดเดียวกันและมีจำนวนที่เพียงพอตลอดการทดลอง ในการวิจัยนี้เลือกใช้ตัวอย่างที่เป็นผลิตภัณฑ์ซึ่งมีคุณภาพยาได้มาตรฐานแทนการใช้กากของเสียที่เกิดจากการผลิตยาซึ่งมีคุณภาพยาต่ำ

รายการตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินที่ต้องเก็บมาทดสอบการทำลายฤทธิ์ยาตามเงื่อนไขการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในข้อ 1.3 จึงมี 4 รายการคือ ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน และเนื่องจากมีการใช้สารบริสุทธิ์ของตัวยาแต่ละชนิดเป็นตัวเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ จึงมีรายการตัวอย่างเพิ่มอีก 2 รายการคือ สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและสารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลินที่ทราบปริมาณตัวยา รวมเป็นตัวอย่างทั้งหมด 6 รายการ

สำหรับตัวอย่างทั้ง 6 รายการที่เตรียมไว้สำหรับการวิจัยครั้งนี้แสดงไว้ในตารางที่ 3.1 ประกอบด้วยสารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อแคปซูล ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลของตัวยาคล็อกซาซิลลิน ขนาด 250 มิลลิกรัมต่อแคปซูล ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานของตัวยาคล็อกซาซิลลิน ตัวอย่างแต่ละรายการจะต้องเก็บบรรจุในขวดสีชาที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว มีฝาปิดสนิทและเก็บรักษาตัวอย่างในที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส ติดฉลากข้อมูลชื่อตัวยาสำคัญ ประเภทรูปแบบผลิตภัณฑ์ ปริมาณตัวยา รหัสตัวอย่าง และวันเดือนปีที่หมดอายุของตัวอย่าง

ในภาคปฏิบัติการวิจัยซึ่งกล่าวรายละเอียดต่อไปในหัวข้อที่ 5 และ 6 มีชุดการวิจัยของการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นและการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำ จะใช้ตัวอย่าง 6 รายการดังกล่าวแล้ว แต่ละตัวอย่างใช้ผงยาที่มีปริมาณตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลินรายการละ 10 มิลลิกรัม ทำซ้ำกันรายการละ 3 ตัวอย่าง ในการทดสอบการทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ

ตารางที่ 3.1 ตัวอย่างยากลุ่มเพนนิซิลลินที่จัดเตรียมสำหรับทดสอบการทำลายฤทธิ์ยา 6 รายการ และกำหนดปริมาณที่ต้องใช้ในการทดสอบต่อตัวอย่าง 500 หรือ 10 มิลลิกรัม

รายการตัวยา หรือผลิตภัณฑ์	ปริมาณตัวยาระบุ	น้ำหนักตัวอย่าง หรือจำนวนตัวอย่างที่ใช้
1. สารบริสุทธิ์ของ ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	85.27 % โดยน้ำหนัก	กรณี 500 มิลลิกรัม ต้องชั่งมา 586.37 มิลลิกรัม
		กรณี 10 มิลลิกรัม ต้องชั่งมา 11.73 มิลลิกรัม
2. สารบริสุทธิ์ของ ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	91.26 % โดยน้ำหนัก	กรณี 500 มิลลิกรัม ต้องชั่งมา 547.89 มิลลิกรัม
		กรณี 10 มิลลิกรัม ต้องชั่งมา 10. 96 มิลลิกรัม
3. ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูล ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	500 มิลลิกรัมตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ต่อ 610 มิลลิกรัมของ น้ำหนักผงยารวม	กรณี 500 มิลลิกรัม ใช้ 1 แคปซูล
		กรณี 10 มิลลิกรัม ต้องชั่งมา 12.20 มิลลิกรัม ของน้ำหนักผงยารวม
4. ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูล ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	250 มิลลิกรัมตัวยาคล็อกซาซิลลิน ต่อ 282.4 มิลลิกรัมของ น้ำหนักผงยารวม	กรณี 500 มิลลิกรัม ใช้ 2 แคปซูล
		กรณี 10 มิลลิกรัม ต้องชั่งมา 11.30 มิลลิกรัม ของน้ำหนักผงยารวม
5. ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้ง สำหรับละลายน้ำรับประทาน ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1500 มิลลิกรัมตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ต่อ 38.5 กรัมของ น้ำหนักผงยารวม	กรณี 10 มิลลิกรัม ต้องชั่งมา 256.67 มิลลิกรัม ของน้ำหนักผงยารวม
6. ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้ง สำหรับละลายน้ำรับประทาน ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	1500 มิลลิกรัมตัวยาคล็อกซาซิลลิน ต่อ 45 กรัมของ น้ำหนักผงยารวม	กรณี 10 มิลลิกรัม ต้องชั่งมา 300.00 มิลลิกรัม ของน้ำหนักผงยารวม

ตารางนี้ใช้ประกอบภาคปฏิบัติการวิจัยหัวข้อที่ 5 และ 6.1 - 6.5

250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ และการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลจะใช้ทั้งแคปซูลเพื่อจำลองให้เป็นกากของเสียจริงแบบสมบูรณ์คือ เป็นแคปซูลซึ่งบรรจุผงยาที่มีตัวยาสำคัญตามปริมาณที่ระบุของผลิตภัณฑ์นั้น ๆ ส่วนตัวอย่างผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานก็เป็นผงยาที่มีตัวยาสำคัญตามปริมาณที่ระบุของผลิตภัณฑ์นั้น ๆ เช่นเดียวกัน ดังนั้นการจำลองกากของเสียของผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัมต่อแคปซูล จะใช้ 1 แคปซูลต่อ 1 ตัวอย่าง ปริมาณ 1 แคปซูลเป็นจำนวนต่ำสุดที่สามารถนำมาทดสอบได้ของผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม ส่วนผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 250 มิลลิกรัมต่อแคปซูล กำหนดใช้ 2 แคปซูล ต่อ 1 ตัวอย่าง แม้ว่าปริมาณต่ำสุดที่สามารถนำมาทดสอบได้จะเป็น 1 แคปซูล เพื่อให้รูปแบบของการวิจัยเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับกลุ่มตัวอย่างที่เป็นตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ส่วนผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานมีลักษณะเป็นผงอยู่แล้ว จึงใช้ผงยาเป็นตัวอย่างในการทดสอบการการทำลายฤทธิ์ยาได้เลย โดยกำหนดการทดสอบผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานให้มีปริมาณตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลินตัวอย่างละ 10 มิลลิกรัม สำหรับการวิจัยนี้ตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลินเพียง 10 มิลลิกรัม จะต้องชั่งจากน้ำหนักผงยารวมเป็น 256.67 และ 300.0 มิลลิกรัม ตามลำดับ โดยอีกนัยหนึ่ง การกำหนดปริมาณตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลินตัวอย่างละ 10 มิลลิกรัม ยังช่วยให้ทราบถึงความแตกต่างในการทำลายฤทธิ์ยาต่อปริมาณตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลินเมื่อทดสอบตัวอย่างละ 500 มิลลิกรัม เมื่อให้สิ่งที่ใช้ในการทำลายฤทธิ์ยาที่เหมือนกันหรือเท่ากัน

เนื่องจากตัวอย่างที่นำมาทดสอบเป็นผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลและผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานซึ่งมีความแตกต่างกันในด้านรูปแบบตัวอย่างและชนิดตัวยาสำคัญ ดังนั้นในการวิจัยการทำลายฤทธิ์ยาของของกากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัมต่อตัวอย่าง จึงต้องเทียบกับสารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม กากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัมต่อตัวอย่าง เทียบกับสารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม กากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัมต่อตัวอย่าง เทียบกับสารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม กากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัมต่อตัวอย่าง เทียบกับสารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม

ข้อสังเกตอีกประการก็คือ ตัวยาอะม็อกซิซิลลินเป็นตัวแทนของประชากรของตัวยากลุ่มเพนนิซิลลินชนิดที่ไวต่อเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส และคล็อกซาซิลลินเป็นตัวแทนของประชากรของตัวยากลุ่มเพนนิซิลลินชนิดที่ต้านเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงทดลองการทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสต่อกลุ่มตัวอย่างของตัวยาอะม็อกซิซิลลินทั้ง 4 รายการคือ สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม กากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัมและกากของเสียชนิดผงสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม ส่วนกลุ่มตัวอย่างของตัวยาคล็อกซาซิลลิน จะทดลองการทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสต่อสารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัมเท่านั้น ปฏิบัติการวิจัยและปริมาณตัวยาสำคัญต่อ 1 ตัวอย่างการทดสอบแสดงไว้ในตารางที่ 3.2 และค่าน้ำหนักตัวอย่างที่ใช้แสดงไว้ในตารางที่ 3.1

จากที่กล่าวไว้ข้างต้น ตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยรวมเป็น 6 รายการคือ สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลของตัวยาอะม็อกซิซิลลินขนาด 500 มิลลิกรัมต่อแคปซูล ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลของตัวยาคล็อกซาซิลลินขนาด 250 มิลลิกรัมต่อแคปซูล ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานของตัวยาคล็อกซาซิลลิน ในการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นและการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำ จะใช้ตัวอย่าง 6 รายการดังกล่าวแล้ว แต่ในการทดสอบการทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ และการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส ตัวอย่าง 6 รายการจะถูกแบ่งเป็น 8 รายการคือ สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 และ 10 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 และ 10 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม ยกเว้นการทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสของกลุ่มตัวอย่างที่เป็นตัวยาคล็อกซาซิลลิน จะทดลองการทำลายฤทธิ์ยาต่อสารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัมเท่านั้น

เนื่องจากผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลและผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานเป็นตัวแทนจำลองกากของเสียจากการผลิตที่ต้องการทำลายฤทธิ์ยา ดังนั้นในรายงานผลการวิเคราะห์ข้อมูลของบทที่ 4 จะเรียกตัวอย่างผลิตภัณฑ์เหล่านี้ว่ากากของเสีย

ตารางที่ 3.2 ปฏิบัติการวิจัยการทำลายฤทธิ์ยาและปริมาณตัวยาสำคัญ
ที่กำหนดใช้ต่อ 1 ตัวอย่างการทดสอบ โดยแต่ละรายการทำซ้ำกัน 3 ตัวอย่าง

รายการตัวอย่าง สำหรับการทดสอบ	งานปฏิบัติการวิจัย					
	การหาปริมาณ ฤทธิ์ยาเริ่มต้น	ไออากาศร้อน	ไอน้ำร้อน	ด่าง	เอนไซม์	เจือจาง
1. สารบริสุทธิ์						
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม		✓	✓	✓	✓	
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูล						
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม		✓	✓	✓	✓	
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	✓					✓
3. ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้ง สำหรับละลายน้ำรับประทาน						
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4. สารบริสุทธิ์						
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม		✓	✓	✓		
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5. ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูล						
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม		✓	✓	✓		
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	✓					✓
6. ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้ง สำหรับละลายน้ำรับประทาน						
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	✓	✓	✓	✓		✓

<u>อธิบายเพิ่มเติม</u> ✓ หมายถึงตัวอย่างที่ใช้ในปฏิบัติการนั้น ๆ กรณีการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นดูรายละเอียดจากหัวข้อที่ 5 ไออากาศร้อน ไอน้ำร้อน ด่าง เอนไซม์ เจือจาง หมายถึงการทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ การใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส และการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำ ตามรายละเอียดในหัวข้อที่ 6.1 - 6.5 ตามลำดับ

5. การเตรียมตัวอย่างสำหรับการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้น

ตัวอย่างที่ต้องหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นมี 6 รายการตามตารางที่ 3.1 ขั้นตอนและวิธีทำของกรณีตัวอย่างที่เป็นสารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินและผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ชั่งผงยาแต่ละตัวอย่าง ให้ได้ตัวยาสำคัญ 10.0 มิลลิกรัม ในขวดแก้ววอลูมเมตริกฟลาสก์ที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว แต่ละรายการทำซ้ำกัน 3 ตัวอย่าง บันทึกน้ำหนักของตัวอย่างที่ชั่งได้จริง คำนวณการเจือจางปริมาณฤทธิ์ยาเพื่อให้แต่ละตัวอย่างมีความเข้มข้น 0.05 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ใช้ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 0.1 โมลาร์ ที่พีเอช 8.0 เป็นตัวทำละลาย การละลายตัวยาอะม็อกซิซิลลินช่วงต้นทำในเครื่องอุลตราโซนิก 5 นาที

กรณีตัวอย่างที่เป็นสารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลินและผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน ชั่งผงยาแต่ละตัวอย่างให้ได้ตัวยาสำคัญ 10.0 มิลลิกรัม ในขวดแก้ววอลูมเมตริกฟลาสก์ที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว แต่ละรายการทำซ้ำกัน 3 ตัวอย่าง บันทึกน้ำหนักของตัวอย่างที่ชั่งได้จริง คำนวณการเจือจางปริมาณฤทธิ์ยาเพื่อให้แต่ละตัวอย่างมีความเข้มข้น 1.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ใช้ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% ที่พีเอช 6.0 เป็นตัวทำละลาย

นำสารละลายที่ได้ขั้นสุดท้ายของแต่ละตัวอย่างไปหาปริมาณฤทธิ์ยาโดยวิธีอะการ์ดิฟฟิวชั่น (Agar Diffusion)

6. วิธีปฏิบัติการทำลายฤทธิ์ยา

ในการวิจัยนี้มีชุดการทดลองเกี่ยวกับการทำลายฤทธิ์ยา 5 ชุดคือ การใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที และการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำ ซึ่งเป็นวิธีทางกายภาพ การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ซึ่งเป็นวิธีทางเคมี การใช้เพนนิซิลลิเนสซึ่งเป็นวิธีทางชีวภาพโดยอ้อม เนื่องจากเป็นการใช้เอนไซม์ซึ่งผลิตโดยเชื้อจุลินทรีย์ เอนไซม์นี้จะทำให้เกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส มีผลให้วงแหวนเบต้าแลกแตมแตกออก ได้กรดเบนซิลเพนนิซิลโลอิกแอซิด ทำให้ยาหมดฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ ปฏิบัติการวิจัยและตัวอย่างยากลุ่มเพนนิซิลลินที่ต้องจัดเตรียม แสดงในตารางที่ 3.2

6.1 การใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส

ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียสเป็นอุณหภูมิที่ใช้อบฆ่าเชื้อจุลินทรีย์สำหรับเครื่องแก้วและอุปกรณ์โลหะที่ทนความร้อนสูง ๆ ในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา สิ่งที่ไม่ทนความร้อนจะเปลี่ยนเป็นสีดำไหม้

ตัวอย่างที่จะทดสอบผลการทำลายฤทธิ์มี 8 รายการ โดยกลุ่มตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินมี 4 รายการ ประกอบด้วยสารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลินขวดละ 500.0 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัมขวดละ 1 แคปซูล สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลินขวดละ 10.0 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินขวดละ 10.0 มิลลิกรัม แต่ละรายการทำซ้ำกัน 3 ตัวอย่าง ค่าน้ำหนักที่จะต้องชั่งดูได้จากตารางที่ 3.1 ขวดแก้วที่บรรจุตัวอย่างต้องผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว บันทึกน้ำหนักของตัวอย่างที่ชั่งได้จริง บันทึกลักษณะทางกายภาพก่อนการทำลายฤทธิ์ยา ปิดปากขวดด้วยกระดาษอลูมิเนียม 2 ชั้น นำไปทำลายฤทธิ์ในตู้อบไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส เปิดตู้ดูดควันเพื่อดูดอากาศออก ป้อนตัวอย่างเข้าตู้อบทีละขวด สังเกตการเปลี่ยนแปลง ใช้เวลาอบแต่ละตัวอย่างเป็นเวลา 4 นาที เก็บตัวอย่างออกจากตู้อบ รอให้เย็นแล้วปิดฝาขวด เติมฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 0.1 โมลาร์ ที่พีเอช 8.0 เป็นตัวทำละลาย จำนวน 10.0 มิลลิลิตร ตั้งในเครื่องอุลตราโซนิก 5 นาที

ส่วนกลุ่มตัวอย่างอีก 4 รายการที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน ประกอบด้วยสารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลินขวดละ 500.0 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 250 มิลลิกรัม ขวดละ 2 แคปซูล สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลินขวดละ 10.0 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลินขวดละ 10.0 มิลลิกรัม ทำเช่นเดียวกับกลุ่มตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินข้างต้น แต่ใช้ตัวทำละลาย 1% ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ที่พีเอช 6.0

นำสารละลายที่ได้ขั้นสุดท้ายของแต่ละตัวอย่างไปหาปริมาณฤทธิ์ยาโดยวิธีอะการ์ดิฟฟิวชั่น (Agar Diffusion)

6.2 การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส

การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียสเป็นการเปรียบเทียบกับการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส เมื่อลดอุณหภูมิลงมาเป็น 121 องศาเซลเซียส วิธีนี้ใช้ตู้นึ่งซึ่งเป็นอุปกรณ์ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ควบคุมความดันที่ 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที

ตัวอย่างที่จะทดสอบผลการทำลายฤทธิ์มี 8 รายการ โดยกลุ่มตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินมี 4 รายการ ประกอบด้วยสารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลินขวดละ 500.0 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม ขวดละ 1 แคปซูล สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลินขวดละ 10.0 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินขวดละ 10.0 มิลลิกรัม แต่ละรายการทำซ้ำกัน 3 ตัวอย่าง ค่าน้ำหนักที่จะต้องชั่ง ดูได้จากตารางที่ 3.1 ขวดแก้วที่บรรจุตัวอย่างต้องผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว บันทึกน้ำหนักของตัวอย่างที่ชั่งได้จริง บันทึกลักษณะทางกายภาพก่อนการทำลายฤทธิ์ยา เฉพาะกรณีตัวอย่างที่เป็นแคปซูล เติมฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 0.1 โมลาร์ ที่พีเอช 8.0 ที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้วลงในตัวอย่างขวดละ 5.0 มิลลิลิตร รอจนเปลือกแคปซูลเปื่อยละลายหมดรูปเดิม

ส่วนกลุ่มตัวอย่างอีก 4 รายการที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน ประกอบด้วยสารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลินขวดละ 500.0 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 250 มิลลิกรัม ขวดละ 2 แคปซูล สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลินขวดละ 10.0 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลินขวดละ 10.0 มิลลิกรัม ทำเช่นเดียวกับกลุ่มตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินข้างต้น แต่ใช้ 1%ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.0

ตั้งโปรแกรมตู้นึ่งโดยให้เวลาที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส เป็น 90 นาที ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว ป้อนตัวอย่างเข้าตู้นึ่งพร้อมกันทั้งหมด เมื่อครบเวลาของรอบนึ่งเก็บตัวอย่างออกจากตู้ สังเกตการเปลี่ยนแปลงและบันทึก เติมตัวทำละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 0.1 โมลาร์ ที่พีเอช 8.0 จำนวน 15.0 มิลลิลิตรสำหรับตัวอย่างที่เป็นตัวยาอะม็อกซิซิลลิน เติมตัวทำละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% ที่พีเอช 6.0 จำนวน 15.0 มิลลิลิตรสำหรับตัวอย่างที่เป็นตัวยาคล็อกซาซิลลิน เฉพาะกรณีตัวอย่างที่เป็นแคปซูล เติมตัวทำละลายอีก 10.0 มิลลิลิตร ตั้งในเครื่องอุลตราโซนิก 5 นาที

นำสารละลายที่ได้ขั้นสุดท้ายของแต่ละตัวอย่างไปหาปริมาณฤทธิ์ยาโดยวิธีอะการ์ดิฟฟิวชั่น (Agar Diffusion)

6.3 การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์

เนื่องจากตัวยากลุ่มเพนนิซิลลินหลาย ๆ ตัวถูกพัฒนาให้มีความทนต่อกรด ดังนั้นการทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางเคมีจึงเลือกใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ โดยมีผลทำให้เกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ได้เพนนิซิลโลอิกแอซิดซึ่งไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ

ตัวอย่างที่จะทดสอบผลการทำลายฤทธิ์มี 8 รายการ โดยกลุ่มตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินมี 4 รายการ ประกอบด้วยสารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลินขวดละ 500.0 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม ขวดละ 1 แคปซูล สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ขวดละ 10.0 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ขวดละ 10.0 มิลลิกรัม แต่ละรายการทำซ้ำกัน 3 ตัวอย่าง ค่าน้ำหนักที่จะต้องชั่งดูได้จากตารางที่ 3.1 ขวดแก้วที่บรรจุตัวอย่างต้องผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว บันทึกน้ำหนักของตัวอย่างที่ชั่งได้จริง บันทึกลักษณะทางกายภาพก่อนการทำลายฤทธิ์ยา เติมด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวนตัวอย่างละ 5.0 มิลลิลิตร เขย่ากวนให้เข้ากันในแนวระนาบ สังเกตการเปลี่ยนแปลงระยะแรกที่เติมด่างและบันทึก เก็บตัวอย่างในที่มืดอุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 6 ชั่วโมง สังเกตการเปลี่ยนแปลงและบันทึก ปรับตัวอย่างให้เป็นกลางด้วยกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 2 นอร์มอล และด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น2 นอร์มอล รวมปริมาตรกรดและด่างที่ใช้ เติมตัวทำละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 0.1 โมลาร์ ที่พีเอช 8.0 เพื่อให้ปริมาตรในแต่ละขวดตัวอย่างครบจำนวน 15.0 มิลลิลิตร

ส่วนกลุ่มตัวอย่างอีก 4 รายการที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน ประกอบด้วยสารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลินขวดละ 500.0 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 250 มิลลิกรัม ขวดละ 2 แคปซูล สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลินขวดละ 10.0 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลินขวดละ 10.0 มิลลิกรัม ทำเช่นเดียวกับกลุ่มตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินข้างต้น แต่ใช้ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% ที่พีเอช 6.0

นำสารละลายที่ได้ขั้นสุดท้ายของแต่ละตัวอย่างไปหาปริมาณฤทธิ์ยาโดยวิธีอะการ์ดิฟฟิวชั่น (Agar Diffusion)

6.4 การใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส

เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสเป็นเอนไซม์ซึ่งผลิตโดยเชื้อจุลินทรีย์ เอนไซม์นี้จะทำให้เกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส มีผลให้วงแหวนเบต้าแลกแตมแตกออก ได้กรดเบนซิลเพนนิซิลโลอิก-แอซิดทำให้ยาหมดฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ ดังนั้นตัวยาอะม็อกซิซิลลินซึ่งเป็นตัวยาที่ไวต่อเอนไซม์เพนนิซิลลิเนสจะถูกทำลายฤทธิ์ยา ส่วนตัวยาคล็อกซาซิลลินซึ่งเป็นตัวยาที่ต้านเอนไซม์เพนนิซิลลิเนสจะถูกทำลายฤทธิ์ยาได้ยากกว่าและช้ากว่า

ตัวอย่างที่จะทดสอบเป็นกลุ่มตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 4 รายการคือ สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลินขวดละ 500.0 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม ขวดละ 1 แคปซูล สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ขวดละ 10.0 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มียาอะม็อกซิซิลลิน ขวดละ 10.0 มิลลิกรัม แต่ละรายการทำซ้ำกัน 3 ตัวอย่าง ค่าน้ำหนักที่จะต้องชั่งดูได้จากตารางที่ 3.1 ขวดแก้วที่บรรจุตัวอย่างต้องผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว บันทึกน้ำหนักของตัวอย่างที่ชั่งได้จริง บันทึกลักษณะทางกายภาพก่อนการทำลายฤทธิ์ยา เติมสารละลายเข้มข้นที่ 10 อินเตอร์เนชันแนลยูนิตต่อมิลลิลิตรของเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส จำนวนตัวอย่างละ 2.0 มิลลิลิตร เติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 0.1 โมลาร์ ที่พีเอช 8.0 อีก 13.0 มิลลิลิตร เขย่ากวนให้เข้ากัน ทำภายใต้ตู้ปลอดเชื้อ สังเกตการเปลี่ยนแปลงเมื่อเติมเพนนิซิลลิเนสและบันทึก เก็บตัวอย่างในที่มืดอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง สังเกตการเปลี่ยนแปลงและบันทึก

เนื่องจากตัวยาคล็อกซาซิลลินเป็นตัวยาที่ต้านเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส ดังนั้นในการทดลองนี้จึงจัดทดสอบผลการทำลายฤทธิ์ยาของกลุ่มตัวอย่างที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลินเพียง 1 รายการคือ สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลินขวดละ 10.0 มิลลิกรัม ทำเช่นเดียวกับกลุ่มตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินข้างต้น แต่ใช้ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 1% ที่พีเอช 6.0

นำสารละลายที่ได้ขั้นสุดท้ายของแต่ละตัวอย่างไปหาปริมาณฤทธิ์ยาโดยวิธีอะการ์ดิฟฟิวชั่น (Agar Diffusion)

6.5 การเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำ

จากหลักการที่ว่า ปริมาณฤทธิ์ยาถูกเจือจางลงมากขึ้น ๆ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อก็เล็กลง ๆ จนไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ ในการเลือกระดับความเข้มข้นที่ใช้เจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำควรเป็นระดับความเข้มข้นที่สูงสุดที่เจือจางแล้วซึ่งเมื่อนำทดสอบฤทธิ์ยาแล้วไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ เพราะระดับความเข้มข้นนั้นเป็นระดับที่ใช้น้ำน้อยที่สุด อย่างไรก็ตามก็ต้องเป็นระดับความเข้มข้นที่เจือจางฤทธิ์ยาแล้วทำให้มั่นใจได้ว่าทดสอบฤทธิ์ยาแล้วไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงต้องเลือกเจือจางฤทธิ์ยาที่ระดับความเข้มข้นที่ต่ำกว่าระดับความเข้มข้นที่สูงสุดที่เจือจางแล้วไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อเมื่อนำทดสอบฤทธิ์ยา

ตัวอย่างที่จะนำมาเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้วมี 6 รายการเช่นเดียวกับตัวอย่างที่นำมาหาปริมาณสารเริ่มต้นตามตารางที่ 3.1 ใช้ข้อมูลที่ได้จากการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นและดูจากเส้นกราฟของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี จะทราบว่าในการทดสอบฤทธิ์ยาแต่ละคราว หากเจือจางฤทธิ์ยาจนน้อยกว่าระดับความเข้มข้นหนึ่ง ๆ แล้ว จะมีผลให้ตัวอย่างของสารละลายที่นำมาทดสอบฤทธิ์ยาไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ ในการวิจัยนี้เลือกความเข้มข้นที่เจือจางฤทธิ์ยาของตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินให้ได้ความเข้มข้นที่ 0.00625 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนตัวอย่างที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน เลือกเจือจางให้ได้ความเข้มข้นที่ 0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ดำเนินการเตรียมตัวอย่างและเจือจางทำนองการหาปริมาณสารเริ่มต้น แต่เตรียมความเข้มข้นตามที่กล่าวมาข้างต้น นำสารละลายที่ได้ขั้นสุดท้ายของแต่ละตัวอย่างไปหาปริมาณฤทธิ์ยาโดยวิธีอะการ์ดิฟฟิวชั่น (Agar Diffusion)

7. การทดสอบฤทธิ์ยาและการหาปริมาณฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน

วิธีที่เลือกใช้ในการวิจัยนี้เรียกว่า อะการ์ดิฟฟิวชั่น (Agar Diffusion) ซึ่งเป็นการใช้หลักการแพร่กระจายของสารละลายของสารที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดแข็ง ในที่นี้เลือกใช้แผ่นกระดาษซับวงกลม (Filter Paper Disc) เป็นตัวกลางบรรจุสารละลายที่จะทดสอบฤทธิ์ยา ส่วนเชื้อจุลินทรีย์ที่ใช้เป็น*Micrococcus luteus* ATCC 9341 โดยมีสารเพนนิซิลลิน จี (Penicillin G) เป็นสารมาตรฐานในการเทียบปริมาณฤทธิ์ยากับตัวอย่างที่ทดสอบทุกรายการหลังจากเพาะเลี้ยงแล้ว จะเกิดความแตกต่างของอาหารเลี้ยงเชื้อระหว่างบริเวณใสซึ่งมีเชื้อน้อยกว่าหรือไม่มีเชื้อรอบแผ่นกระดาษซับวงกลม (Filter Paper Disc)กับบริเวณที่ไม่ใสซึ่งมีเชื้อเจริญเติบโตหนาแน่นกว่า

การใช้แผ่นกระดาษซับวงกลม (Filter Paper Disc)จะเกิดบริเวณใสที่เป็นวงกลม สามารถวัดขนาดของบริเวณใสเป็นขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลาง โดยขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางนี้จะแปรผันตามปริมาณฤทธิ์ยาที่ใช้ทดสอบ

7.1 การเตรียมเชื้อ

เพาะเลี้ยงเชื้อ *Micrococcus luteus* ATCC 9341 ในแอนตีไบโอติกมีเดียม 1 (MERCK) เป็นเวลา 18 - 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 32 -35 องศาเซลเซียส เมื่อเชื้อเจริญขึ้นแล้ว เติม 0.9% โซเดียม-คลอไรด์ เพื่อเตรียมสารละลายแขวนตะกอนของเชื้อนี้ ปรับจนได้ความขุ่นของเชื้อประมาณ 65 เปอร์เซนต์ทรานสมิสชัน (Transmission) ที่ความยาวคลื่น 580 นาโนเมตร เติมสารละลายแขวนตะกอนของเชื้อที่ได้ จำนวน 0.5 มิลลิลิตร ต่อแอนตีไบโอติกมีเดียม 1 จำนวน 100 มิลลิลิตร ควบคุมอุณหภูมิของอาหารเชื้อนี้ที่ 50 องศาเซลเซียส

7.2 วิธีเตรียมจานอาหารเชื้อสำหรับการทดสอบฤทธิ์ยา

จัดหาพื้นที่ระนาบ 180 องศา เช็ดให้สะอาดด้วย 70% แอลกอฮอล์ ปิเปตแอนตีไบโอติกมีเดียม 2 (MERCK) ลงในจานอาหารเลี้ยงเชื้อที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว จานละ 10.0 มิลลิลิตรเป็นชั้นฐาน รอให้วุ้นแข็ง เติมชั้นอาหารที่มีเชื้อ *Micrococcus luteus* ATCC 9341 ที่ได้จากการเตรียมเชื้อข้อที่ 7.1 จานละ 4.0 มิลลิลิตร หมุนจานอาหารเป็นวงกลมแนวระนาบให้อาหารเชื้อกระจายทั่วผิวหน้าของจานอาหาร วางบนพื้นผิวระนาบ รอให้ชั้นอาหารวุ้นแข็งจึงนำไปใช้ในการทดสอบฤทธิ์ยา

7.3 การทดสอบฤทธิ์ยาบนจานอาหารเชื้อ (Screening Test)

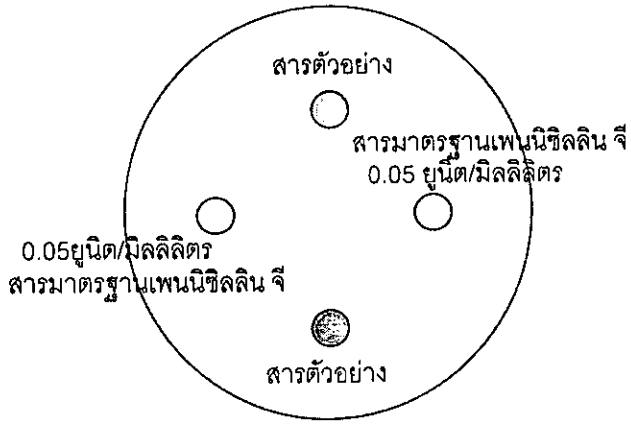
การทดสอบฤทธิ์ยาบนจานอาหารเชื้อเป็นการทดสอบในเบื้องต้นว่าตัวอย่างนั้นมีฤทธิ์ยาหรือไม่ ขนาดความเข้มข้นของตัวอย่างที่เจือจางแล้วเหมาะที่จะนำไปหาปริมาณหรือไม่ หรือควรเจือจางตัวอย่างให้ได้ความเข้มข้นเท่าใดจึงเหมาะที่จะนำไปหาปริมาณ โดยนำตัวอย่างมาทดสอบบนจานอาหารเชื้อที่เตรียมได้ในข้อ 7.2 จำนวน 3 จาน ใช้แผ่นกระดาษซับวงกลมขนาดมาตรฐานเส้นผ่านศูนย์กลาง 9.0 มิลลิเมตร ซึ่งมีความจุปริมาตรน้ำยาทดสอบเฉลี่ย 48 ไมโครลิตรต่อแผ่น ดูดซับน้ำยาของตัวอย่างจานละ 2 แผ่น โดยวางสลับกับสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ความเข้มข้น 0.05 ยูนิตต่อมิลลิลิตรอีก 2 แผ่น สำหรับตัวอย่างที่ไม่ทราบความเข้มข้นและอาจมีปริมาณฤทธิ์ยาเหลืออยู่มาก อาจพิจารณาวางบนจานอาหารทดสอบจานละ 1 แผ่น นำจานอาหารไปเพาะเลี้ยงเชื้อที่ 32 - 35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 16 - 18 ชั่วโมง วัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของบริเวณใสที่เกิดจากการยับยั้งการเจริญของเชื้อ ตัวอย่างที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของบริเวณใสใหญ่กว่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของความเข้มข้นสูงสุดของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี จะต้องเจือจางตัวอย่างและทดสอบซ้ำทำนองนี้จนได้ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของบริเวณใสที่อยู่ในช่วงของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ในการวิจัยนี้วางแผ่นกระดาษซับวงกลมทดสอบฤทธิ์ยาจานอาหารทดสอบจานละ 4 แผ่น ลักษณะการวางแผ่นกระดาษซับวงกลมแสดงไว้ในภาพที่ 3.1

7.4 การเตรียมกราฟของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี

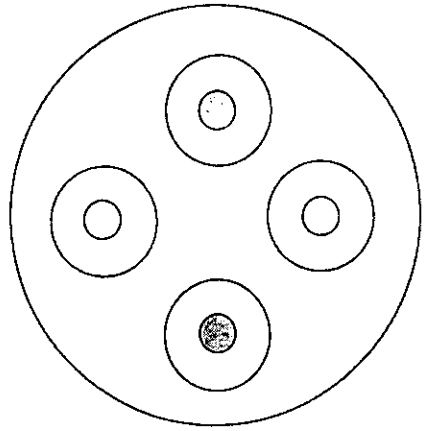
กราฟของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จีนี้ เตรียมขึ้นเพื่อใช้ร่วมกับการหาปริมาณฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลินในข้อ 7.5 โดยเตรียมสารละลายของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี (Penicillin G) ใน 1%ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.0 ซึ่งมีชุดความเข้มข้นแยกตามกรณีต่าง ๆ ดังนี้

กรณีการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นของตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน เตรียมชุดสารละลายของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ที่ความเข้มข้น 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ในที่นี้ความเข้มข้นอ้างอิงเป็น 0.05 ยูนิตต่อมิลลิลิตร

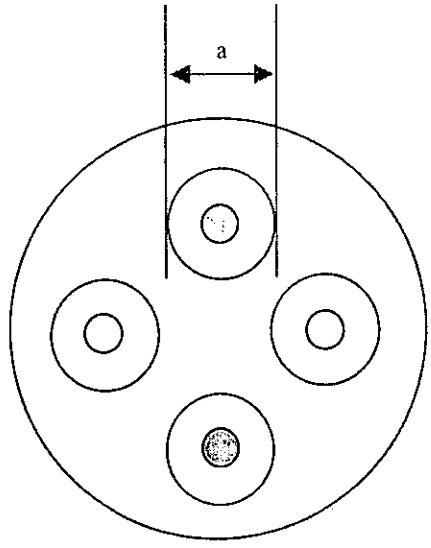
กรณีการหาปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือจากการทำลายฤทธิ์ยาของตัวอย่าง เตรียมชุดสารละลายของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ที่ความเข้มข้น 0.00625, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ในที่นี้ความเข้มข้นอ้างอิงเป็น 0.05 ยูนิตต่อมิลลิลิตร



ตัวอย่างแผ่นกระดาษซับวงกลม
ที่มีตัวอย่างน้ำยาที่วางบน
จานอาหารทดสอบ



ตัวอย่างการเกิดบริเวณใสของ
การยับยั้งเชื้อเป็นวงกลม
รอบแผ่นกระดาษซับวงกลม



การวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง
ของบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ
a แทนขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง
ที่วัดได้

ภาพที่ 3.1 ตัวอย่างการวางแผ่นกระดาษซับวงกลม การเกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อเป็นวงกลม
รอบแผ่นกระดาษซับวงกลมและการวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางบนจานอาหารทดสอบ

สารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี (Penicillin G) ที่ใช้โดยทั่วไปเป็นเกลือโปแตสเซียมของเพนนิซิลลิน จี ค่าปริมาณฤทธิ์ยามาตรฐานของเกลือโปแตสเซียมของสารเพนนิซิลลิน จี บริสุทธิ์จะเป็น 1595 ยูนิตต่อมิลลิกรัม(อโนชา อุทัยพัฒน์ 2531: 7) ในทางปฏิบัติสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ก็จะมีค่าปริมาณฤทธิ์ยาที่แน่นอนราว ๆ 1595 ยูนิตต่อมิลลิกรัม ตามที่ระบุไว้สำหรับแต่ละรายการ

ใช้แผ่นกระดาษซับวงกลมขนาดมาตรฐานเส้นผ่านศูนย์กลาง 9.0 มิลลิเมตรดูดซับน้ำยาของสารละลายของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี นำมาทดสอบบนจานอาหารเชื้อที่เตรียมได้ในข้อ 7.2 ความเข้มข้นละ 3 จาน วางสลับกับสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ความเข้มข้นอ้างอิงดังนี้

กรณีการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นของตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน เตรียมชุดสารละลายของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ที่ความเข้มข้น 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ให้วางสลับกับสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ความเข้มข้น 0.05 ยูนิตต่อมิลลิลิตร

กรณีการหาปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือจากการทำลายฤทธิ์ของตัวอย่าง สารละลายของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ที่ความเข้มข้น 0.00625, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ให้วางสลับกับสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ความเข้มข้น 0.05 ยูนิตต่อมิลลิลิตร

7.5 การหาปริมาณฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลิน

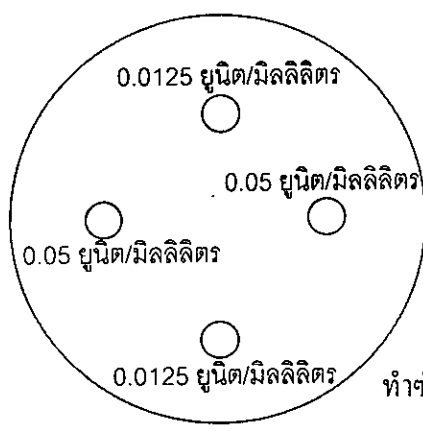
ใช้แผ่นกระดาษซับวงกลมขนาดมาตรฐานเส้นผ่านศูนย์กลาง 9.0 มิลลิเมตรดูดซับน้ำยาของตัวอย่างเช่นเดียวกับที่กล่าวไว้ในข้อ 7.3 นำมาทดสอบบนจานอาหารเชื้อที่เตรียมได้ในข้อ 7.2 จำนวน 3 จาน วางสลับกับสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ความเข้มข้นอ้างอิงดังนี้

กรณีการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นของตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน ซึ่งใช้ชุดสารละลายของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ที่ความเข้มข้น 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ให้วางสลับกับสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ความเข้มข้น 0.05 ยูนิตต่อมิลลิลิตร

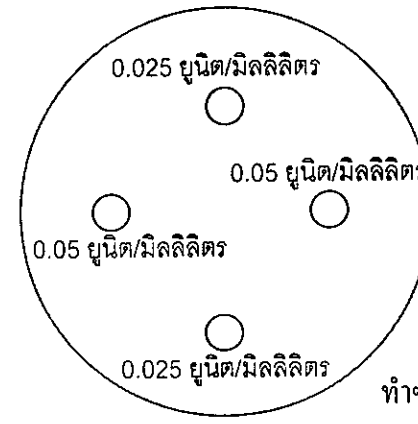
กรณีการหาปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือจากการทำลายฤทธิ์ของตัวอย่าง ซึ่งใช้ชุดสารละลายของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ที่ความเข้มข้น 0.00625, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ให้วางสลับกับสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ความเข้มข้น 0.05 ยูนิตต่อมิลลิลิตร

ตัวอย่างชุดจานอาหารทดสอบของการหาปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือจากการทำลายฤทธิ์ของตัวอย่างที่มีอะม็อกซิซิลลินแสดงไว้ในภาพที่ 3.2

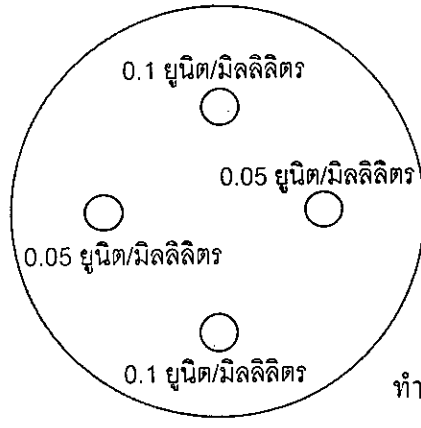
กลุ่มการทดสอบของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี



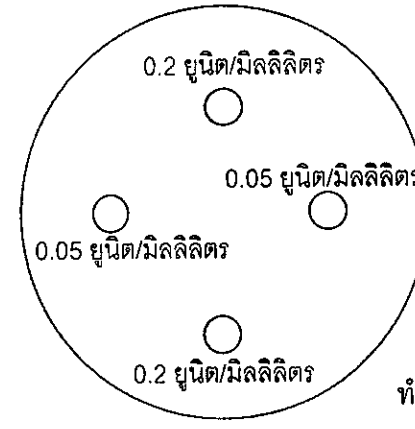
ทำซ้ำ 3 จาน



ทำซ้ำ 3 จาน

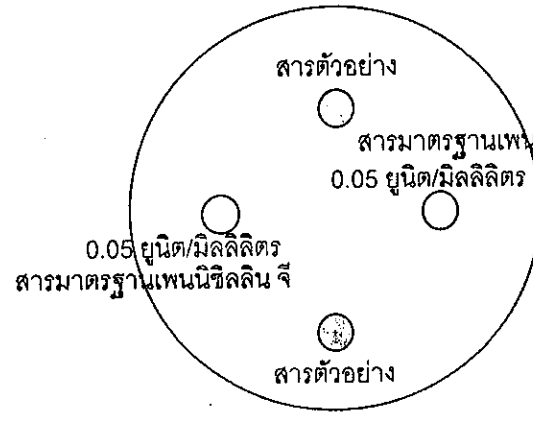


ทำซ้ำ 3 จาน



ทำซ้ำ 3 จาน

กลุ่มการทดสอบของสารตัวอย่างที่ต้องการหาปริมาณ



แต่ละตัวอย่าง

ทำซ้ำ 3 จาน

ภาพที่ 3.2 ตัวอย่างชุดจานอาหารทดสอบในการหาปริมาณฤทธิ์ยาของอะม็อกซิซิลลิน

นำจานอาหารในข้อ 7.3 และ7.4 ไปเพาะเลี้ยงเชื้อ ที่ 32 - 35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 16 - 18 ชั่วโมง วัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของบริเวณใสที่เกิดจากการยับยั้งการเจริญของเชื้อ บันทึกข้อมูลในแบบบันทึก แยกข้อมูลของกลุ่มสารมาตรฐานแต่ละความเข้มข้น กลุ่มตัวอย่างและสารมาตรฐานอ้างอิงที่วางสลับกับตัวอย่าง คำนวณค่าเฉลี่ยของแต่ละกลุ่มข้อมูล แบบบันทึกแสดงไว้ในภาคผนวก ค

7.6 การคำนวณปริมาณฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน

การคำนวณปริมาณฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินทำได้โดย

1. หาค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเฉพาะกลุ่มสารมาตรฐานข้อ 7.4 ที่ใช้เตรียมกราฟของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ซึ่งทำความเข้มข้นละ 3 จาน ดังนั้น

กรณีการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นของตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน จะได้ค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของสารละลายของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ที่ความเข้มข้น 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ของจานทดสอบที่เป็นชุดเดียวกัน

กรณีการหาปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือจากการทำลายฤทธิ์ของตัวอย่าง จะได้ค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของสารละลายของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ที่ความเข้มข้น 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ของจานทดสอบที่เป็นชุดเดียวกัน

2. หาค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ได้จากความเข้มข้นอ้างอิงของชุดสารมาตรฐานเดียวกัน ซึ่งได้จากจานทดสอบ 12 จาน รวมเป็น 24 ค่า ในที่นี้เรียกค่าเฉลี่ยนี้ว่า "c"

3. นำค่าเฉลี่ย " c " ลบค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของกลุ่มสารมาตรฐานอ้างอิงแต่ละชุด แล้วนำค่าความแตกต่างที่ได้บวกกับค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางแต่ละความเข้มข้น ในที่นี้เรียกค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้วว่า a, b, d และ e ตามลำดับ

4. คำนวณค่า L และ H เพื่อใช้เป็นค่าสูงสุดและต่ำสุดในการเขียนเส้นกราฟจากสูตรดังนี้ $L = (3a + 2b + c - e) / 5$ โดย L เป็นค่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของความเข้มข้นต่ำสุด

$H = (3e + 2d + c - a) / 5$ โดย H เป็นค่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของความเข้มข้นสูงสุด เขียนกราฟมาตรฐานด้วยค่า L และ H บนกระดาษกราฟเซมิล็อก ให้ค่าความเข้มข้นอยู่บนแกนตั้งซึ่งเป็นแกนสเกลล็อก และให้ค่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่บนแกนนอนซึ่งเป็นแกนสเกลเลขคณิต

5. อ่านค่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของความเข้มข้นอ้างอิง 0.05 ยูนิตต่อมิลลิลิตร บนกราฟ และบันทึกไว้ ในที่นี้เรียกว่า "M" ตัวอย่างกราฟดูจากจากภาพที่ 3.3

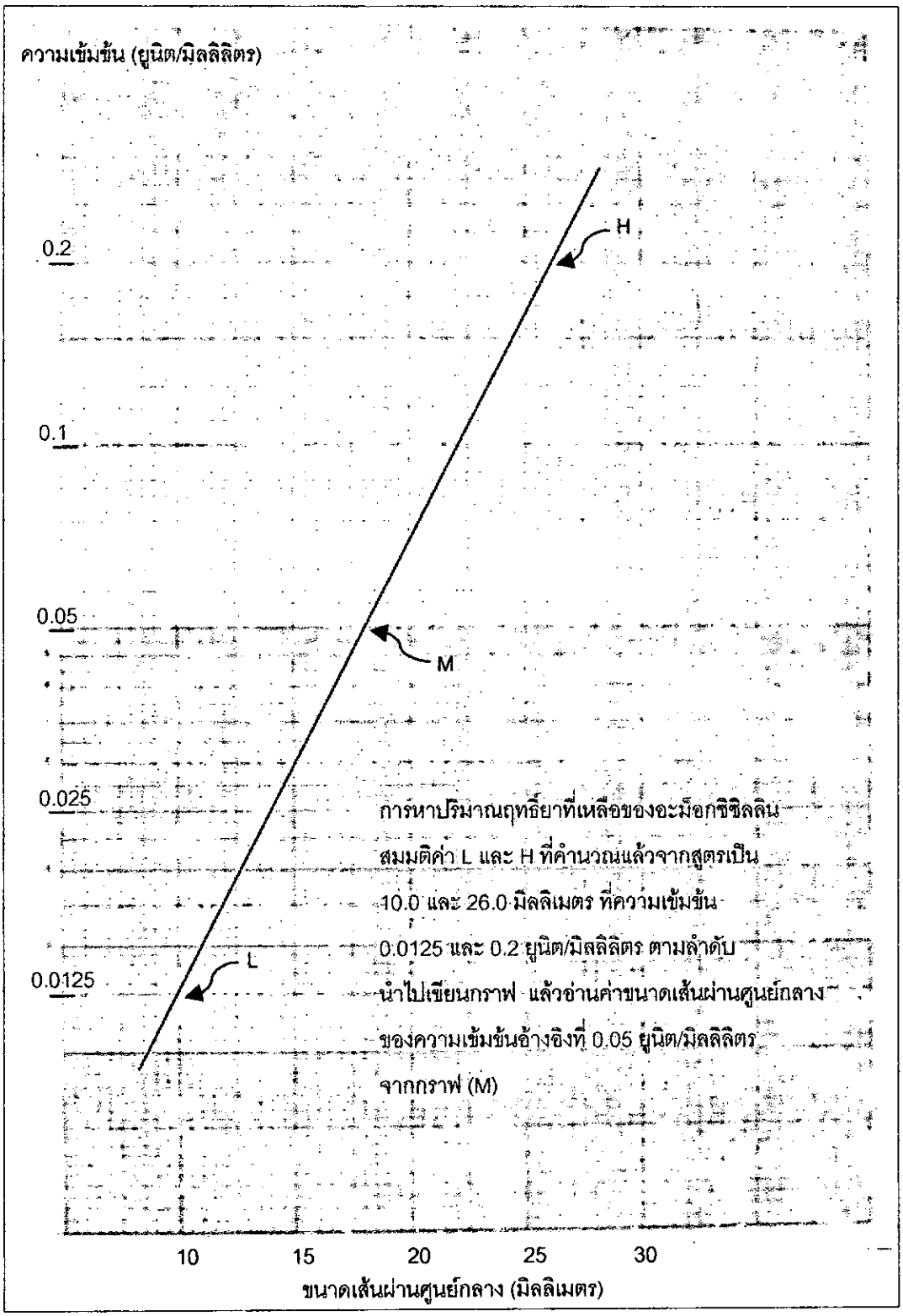
6. นำค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของกลุ่มตัวอย่างลบค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของสารมาตรฐานที่ความเข้มข้นอ้างอิง 0.05 ยูนิตต่อมิลลิลิตรในชุดข้อมูลเดียวกันนั้น แล้วนำค่าความแตกต่างที่ได้บวกกับค่าที่อ่านได้ในข้อ 5 (ค่า M) จะได้ค่าที่ใช้อ่านความเข้มข้นบนเส้นกราฟของสารมาตรฐาน จากนั้นคำนวณปริมาณฤทธิ์ยาที่เทียบเป็นหน่วยยูนิตของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ต่อน้ำหนักมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญที่นำมาทดสอบ จากนั้นหาค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของปริมาณฤทธิ์ยาของแต่ละรายการซึ่งทำซ้ำกัน 3 ตัวอย่าง

7. กรณีของตัวอย่างที่มีการทำลายฤทธิ์ยา คำนวณเป็นค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เทียบกับปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้น

7.7 ตัวอย่างการคำนวณเทียบปริมาณฤทธิ์ยาเป็นหน่วยยูนิตของสารเพนนิซิลลิน จี

สมมติตัวอย่างการทำลายฤทธิ์ยาของสารบริสุทธิ์อะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม ด้วยการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ตัวอย่างที่เจือจางแล้วเพื่อนำไปหาปริมาณฤทธิ์ยาจะมีปริมาตรเป็น 15.0 มิลลิลิตร สมมติค่าปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าสารเพนนิซิลลิน จี ที่คำนวณแล้ว อ่านค่าจากกราฟได้ 0.05 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ดังนั้นตัวอย่างนี้จะมีปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าสารเพนนิซิลลิน จี เป็น (0.05 X 15.0) / 500 ซึ่งเท่ากับ 0.0015 ยูนิตของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ต่อมิลลิกรัมของสารบริสุทธิ์อะม็อกซิซิลลิน

สมมติปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นของสารบริสุทธิ์อะม็อกซิซิลลินเป็น 1555 ยูนิตของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ต่อมิลลิกรัม คำนวณเป็นร้อยละของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่ จะได้ (0.0015 / 1555) X 100 ซึ่งเท่ากับร้อยละ 0.00009 หรือ 0.0001 เมื่อคิดทศนิยม 4 ตำแหน่ง



ภาพที่ 3.3 การเขียนกราฟของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี บนกระดาษกราฟเซมิล็อก
ตัวอย่างการหาปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือหลังการทำลายฤทธิ์ของอะม็อกซิซิลลิน

8. การวิเคราะห์ข้อมูล

จากข้อมูลการวิจัยมีรายการที่วิเคราะห์มีดังนี้

ตอนที่ 1 ตัวอย่างกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลิน วิเคราะห์เกี่ยวกับลักษณะ ปริมาณด้านน้ำหนักกับปริมาตร และคุณภาพของกากของเสีย

ตอนที่ 2 ผลการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน

การวิเคราะห์ผลการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินจำแนกได้เป็น 2 ด้าน คือ ด้านลักษณะทางกายภาพ และปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา ด้านลักษณะทางกายภาพ ได้แก่ ลักษณะที่สังเกตเห็นได้ด้วยตาเปล่าและการรับสัมผัส เช่น ลักษณะที่เป็นของแข็ง ของเหลว สีต่าง ๆ กลิ่นตวัน การละลายหรือการเกิดตะกอน ปริมาณฤทธิ์ยาที่คำนวณได้แสดงทศนิยม 2 ตำแหน่ง แต่ถ้าข้อมูลน้อยกว่า 1 จะแสดงทศนิยม 4 ตำแหน่ง สถิติที่ใช้เป็นสถิติเชิงพรรณา โดยหาค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของปริมาณฤทธิ์ยา ก่อนและหลังการทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ

2.1 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน และคล็อกซาซิลลิน เมื่อก่อนกับหลังการทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ โดยเปรียบเทียบจากค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา

2.2 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือคล็อกซาซิลลิน เมื่อก่อนกับหลังการทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ โดยเปรียบเทียบจากค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา

2.3 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของตัวยาอะม็อกซิซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาของอะม็อกซิซิลลิน และตัวยาคล็อกซาซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาคล็อกซาซิลลิน เมื่อหลังการทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ โดยเปรียบเทียบจากค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลของการวิจัยเรื่องการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในกากของเสียจากโรงงานผลิตยา ได้จำแนกเป็น 2 ตอนดังนี้

ตอนที่ 1 ตัวอย่างกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลิน

ตอนที่ 2 ผลการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน

ผลการวิเคราะห์การทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินจำแนกได้เป็น 2 ด้าน คือ ด้านลักษณะทางกายภาพ และปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา โดยเปรียบเทียบผลเมื่อก่อนและหลังการทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีต่างๆ มีหัวข้อย่อยดังนี้

2.1 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ

2.2 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ

2.3 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของตัวยาอะม็อกซิซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือตัวยาคล็อกซาซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ

ตอนที่ 1 ตัวอย่างกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลิน

กากของเสียที่เก็บรวบรวมได้มี 2 กลุ่ม และมี 2 ตัวยาสำคัญคือ กลุ่มแคปซูลของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน และคล็อกซาซิลลิน กลุ่มยาผงสำหรับละลายน้ำรับประทานของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน และคล็อกซาซิลลิน กากของเสียที่เกิดขึ้นจากการผลิตยาของแต่ละผลิตภัณฑ์ในแต่ละรอบการผลิตมีปริมาณไม่แน่นอนและไม่เท่ากัน ดังที่แสดงในตารางที่ 4.1

กากของเสียที่รวบรวมได้จากการผลิตยามีคุณภาพที่ด้อยกว่าและต่างจากผลิตภัณฑ์ปกติ กากของเสียของกลุ่มแคปซูลประกอบด้วยผงยา แคปซูลเปล่า แคปซูลที่มีผงยาบรรจุอยู่ภายใน กากของเสียของกลุ่มยาผงสำหรับละลายน้ำรับประทานประกอบด้วยผงยาซึ่งมีส่วนประกอบของตัวยาสำคัญ น้ำตาล สารแต่งสี กลิ่น รส และอื่น ๆ กากของเสียเหล่านี้ไม่มีการควบคุมคุณภาพ การเก็บรักษา การกระจายของตัวยาไม่สม่ำเสมอ และอาจสิ่งเจือปนอื่น ๆ ติดมาด้วย

จากปัญหาด้านคุณภาพตัวยา และความผันแปรต่าง ๆ ของกากของเสียดังที่กล่าวมาแล้ว จึงต้องมีการจัดเตรียมตัวอย่างโดยใช้ผลิตภัณฑ์จริงสำหรับจำลองการทดสอบการทำลายฤทธิ์ยาของแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน และคล็อกซาซิลลิน ยาผงสำหรับละลายน้ำรับประทานของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน และคล็อกซาซิลลิน

ตารางที่ 4.1 ตัวอย่างกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลิน

รายการตัวอย่างกากของเสีย	ลักษณะและน้ำหนัก	ปริมาตร (โดยประมาณ)
1. แคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	ผงยา 0.373 กิโลกรัม แคปซูลเปล่าปนเปื้อนผงยา 1.185 กิโลกรัม แคปซูลที่มีผงยาบรรจุ 3.87 กิโลกรัม	2 ลูกบาศก์ฟุต
2. แคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน	ผงยา 0.634 กิโลกรัม แคปซูลเปล่าปนเปื้อนผงยา 1 กิโลกรัม	1.5 ลูกบาศก์ฟุต
3. ยาผงสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	ผงยา 0.729 กิโลกรัม	0.25 ลูกบาศก์ฟุต
4. ยาผงสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน	ผงยา 80 กรัม	

ตอนที่ 2 ผลการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน

2.1 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ

2.1.1 กรณีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา ก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ ต่างกันดังตารางที่ 4.5 - 4.9 โดยการทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส พบว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ การทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร และการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส ได้ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เป็น 0.0002, 0.0001 และ 0.0001 ตามลำดับ ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.00625 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ

2.1.2 กรณีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา ก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ ต่างกันดังตารางที่ 4.5 - 4.9 โดยเมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร และการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส จำนวน 2 มิลลิลิตร ที่ความเข้มข้น 10 ล้านยูนิตต่อมิลลิลิตร พบว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.00625 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ

2.1.3 กรณีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา ก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ ต่างกันดังตารางที่ 4.10 - 4.14 โดยเมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส พบว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ การทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที และการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร ได้ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาเหลืออยู่เป็น 0.0043 และ 0.0017 ตามลำดับ ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ กรณีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม ไม่มีการทดสอบผลการทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส

2.1.4 กรณีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา ก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ ต่างกันดังตารางที่ 4.10 - 4.14 โดยเมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร และการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส จำนวน 2 มิลลิลิตร ที่ความเข้มข้น 10 ล้านยูนิตต่อมิลลิลิตร พบว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ

2.2 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ

2.2.1 กรณีกากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา ก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ ต่างกันดังตารางที่ 4.5 - 4.9 โดยเมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส พบว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ การทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร และการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส ได้ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาเหลืออยู่เป็น 0.0002, 0.0001 และ 0.0062 ตามลำดับ ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.00625 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ

2.2.2 กรณีกากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา ก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ ต่างกันดังตารางที่ 4.5 - 4.9 โดยเมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร และการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส พบว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.00625 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ

2.2.3 กรณีกากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา ก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ ต่างกันดังตารางที่ 4.10 - 4.14 โดยเมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส พบว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ การทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที และการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร ได้ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เป็น 0.0043 และ 0.0016 ตามลำดับ ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ กรณีกากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม ไม่มีการทดสอบผลการทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส

2.2.4 กรณีกากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา ก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ ต่างกันดังตารางที่ 4.10 - 4.14 โดยเมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส และการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร พบว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ การทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที ได้ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เป็น 0.1399 ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ สำหรับกรณีนี้ไม่มีการทดสอบผลการทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส

2.3 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ตัวยาอะม็อกซิซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือตัวยาคล็อกซาซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนคล็อกซาซิลลิน

2.3.1 กรณีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม กับ กากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพหลังทำลายฤทธิ์ต่างกัน ดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยาหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ แสดงในตารางที่ 4.5 - 4.9 โดยเมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส พบว่าทั้งสองตัวอย่างไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ ปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ การทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที ได้ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เป็น 0.0002 ทั้งสองตัวอย่าง การทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร ได้ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เป็น 0.0001 ทั้งสองตัวอย่าง การทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสได้ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เป็น 0.0001 และ 0.0062 ตามลำดับ ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.00625 ไมโครกรัมต่อมลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ

2.3.2 กรณีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม กับ กากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยาหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ ไม่ต่างกันดังตารางที่ 4.5 - 4.9 โดยเมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร และการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส พบว่าทั้งสองตัวอย่างไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ ส่วน

การเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.00625 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียง ร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ

2.3.3 กรณีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม กับ

กากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยาหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ ไม่ต่างกันดังตารางที่ 4.10 - 4.14 โดยเมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส พบว่าทั้งสองตัวอย่างไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ การทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที ได้ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เป็น 0.0043 ทั้งสองตัวอย่าง การทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร ได้ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เป็น 0.0017 และ 0.0016 ตามลำดับ ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ ในกรณีนี้ไม่มีผลการทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส

2.3.4 กรณีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม กับ

กากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม

1) ลักษณะทางกายภาพก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันดังตารางที่ 4.2 - 4.4

2) ปริมาณฤทธิ์ยาจากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยาหลังทำลายฤทธิ์ด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ แสดงในตารางที่ 4.10 - 4.14 โดยเมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส และการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร พบว่าทั้งสองตัวอย่างไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ แต่การทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที ได้ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เป็น 0.0000 และ 0.1399 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยา

ด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาณฤทธิ์ยายังเหลืออยู่ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ สำหรับกรณีนี้ไม่มีข้อเปรียบเทียบของผลการทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส

ผลการเปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ยาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ แสดงไว้ในตารางที่ 4.15 ส่วนการระบุเกี่ยวกับปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่ในกรณีที่น้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของการวิเคราะห์ในที่นี้คือ สารละลายของตัวอย่างยาที่ทำลายฤทธิ์แล้วมีความเข้มข้นน้อยกว่า 0.0125 ยูนิตต่อมิลลิลิตรของสารละลายมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี รายละเอียดต่าง ๆ จะขยายความในหัวข้ออภิปรายผลของบทที่ 5

ตารางที่ 4.2 ลักษณะทางกายภาพก่อนทำลายฤทธิ์จำแนกตามรูปแบบของตัวอย่าง

รายการ	ลักษณะทางกายภาพก่อนทำลายฤทธิ์
สารบริสุทธิ์	
1. ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน (Amoxicillin trihydrate)	เป็นผงหยาบเล็กๆ สีขาว มีกลิ่นเฉพาะตัวของยากลุ่มเพนนิซิลลิน
2. ตัวยาคล็อกซาซิลลิน (Cloxacillin Na)	เป็นผงละเอียดสีขาว มีกลิ่นเฉพาะตัวของยากลุ่มเพนนิซิลลิน
ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูล	
1. ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ขนาด 500 มิลลิกรัม	เจลาตินแคปซูลสมบูรณ์ มีผงยาบรรจุเต็มภายใน
2. ตัวยาคล็อกซาซิลลิน ขนาด 250 มิลลิกรัม	เจลาติ:แคปซูลสมบูรณ์ มีผงยาบรรจุเต็มภายใน
ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทาน	
1. ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	ผงยาสีเหลืองอ่อน มีกลิ่นหอม
2. ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	ผงยาสีชมพูอ่อน มีกลิ่นหอม

ตัวอย่างตามตารางที่ 4.2 มี 3 กลุ่ม รวมเป็น 6 ตัวอย่าง ตัวอย่างดังกล่าวนี้จะจัดทำเป็น 8 รายการ สำหรับการทดสอบการทำลายฤทธิ์ยาตามรายการในตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 ลักษณะทางกายภาพก่อนทำลายฤทธิ์

จำแนกตามกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ทดสอบการทำลายฤทธิ์ยา

รายการ	ลักษณะทางกายภาพก่อนทำลายฤทธิ์
1. สารบริสุทธิ์ ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม	เป็นผงหยาบเล็กๆ สีขาว มีกลิ่นเฉพาะตัวของยากลุ่มเพนนิซิลลิน
2. ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูล ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม	เจลาตินแคปซูลสมบูรณ์ มีผงยาบรรจุเต็มภายใน
3. สารบริสุทธิ์ ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	เป็นผงหยาบเล็กๆ สีขาว มีกลิ่นเฉพาะตัวของยากลุ่มเพนนิซิลลิน
4. ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้ง สำหรับละลายน้ำรับประทาน ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	ผงยาสีเหลืองอ่อน มีกลิ่นหอม
5. สารบริสุทธิ์ ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม	เป็นผงละเอียด สีขาว มีกลิ่นเฉพาะตัวของยากลุ่มเพนนิซิลลิน
6. ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูล ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 250 มิลลิกรัม จำนวน 2 แคปซูล	เจลาตินแคปซูลสมบูรณ์ มีผงยาบรรจุเต็มภายใน
7. สารบริสุทธิ์ ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	เป็นผงละเอียด สีขาว มีกลิ่นเฉพาะตัวของยากลุ่มเพนนิซิลลิน
8. ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้ง สำหรับละลายน้ำรับประทาน ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	ผงยาสีชมพูอ่อน มีกลิ่นหอม

ตัวอย่างทั้ง 8 รายการจะถูกนำไปทดสอบการทำลายฤทธิ์ยา

ตารางที่ 4.4 เปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีต่าง ๆ

รายการ	ลักษณะทางกายภาพ					
	ก่อนทำลายฤทธิ์	หลังทำลายฤทธิ์				
		ไออากาศร้อน	ไอน้ำร้อน	ด่าง	เอนไซม์	เจือจาง
1. สารบริสุทธิ์ ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม	ผงยา สีขาว	ผงสีดำ กลิ่นไหม้ เฉพาะตัว	สารละลาย สีเหลืองเข้ม	สารละลาย สีเหลืองเข้ม	สารละลาย แขวนตะกอน สีเหลือง	สารละลาย ใส
2. ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูล ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม	ผงสีขาว	ผงสีดำ กลิ่นไหม้ เฉพาะตัว	สารละลาย สีเหลืองเข้ม	สารละลาย แขวนตะกอน สีส้ม	สารละลาย แขวนตะกอน สีส้ม	สารละลาย ใส
3. สารบริสุทธิ์ ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	ผงยา สีขาว	ผงสีดำ กลิ่นไหม้ เฉพาะตัว	สารละลาย สีเหลืองเข้ม	สารละลาย สีเหลืองอ่อน	สารละลาย ใส	สารละลาย ใส
4. ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทาน ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	ผง สีเหลือง	ผงสีดำ กลิ่นไหม้ เฉพาะตัว	สารละลาย สีเหลืองเข้ม	สารละลาย สีเหลืองส้ม	สารละลาย สีเหลืองอ่อน	สารละลาย ใส
5. สารบริสุทธิ์ ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม	ผงยา สีขาว	ผงสีดำ กลิ่นไหม้ เฉพาะตัว	สารละลาย สีเหลือง	สารละลาย ใส	-	สารละลาย ใส
6. ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูล ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 250 มิลลิกรัม จำนวน 2 แคปซูล	ผงสีขาว	ผงสีดำ กลิ่นไหม้ เฉพาะตัว	สารละลาย สีเขียว	สารละลาย แขวนตะกอน สีม่วง	-	สารละลาย ใส
7. สารบริสุทธิ์ ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	ผงยา สีขาว	ผงสีดำ กลิ่นไหม้ เฉพาะตัว	สารละลาย สีเหลืองอ่อน	สารละลาย ใส	สารละลาย ใส	สารละลาย ใส
8. ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทาน ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	ผง สีชมพู	ผงสีดำ กลิ่นไหม้ เฉพาะตัว	สารละลาย สีส้ม	สารละลาย สีส้ม	-	สารละลาย ใส

ตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส

ชื่อตัวอย่าง	ก่อนทำลายฤทธิ์				หลังทำลายฤทธิ์			
	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตเริ่มต้น	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย
1. สารบริสุทธิ์	1,558.20				X			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,574.10	1,555.55	20.01	100.00	X	-	-	0.0000
500 มิลลิกรัม	1,534.35				X			
2. ยาจากของเสียชนิดแคปซูล	1,534.35				X			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,550.25	1,537.00	12.14	100.00	X	-	-	0.0000
500 มิลลิกรัม	1,526.40				X			
3. สารบริสุทธิ์	1,558.20				X			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,574.10	1,555.55	20.01	100.00	X	-	-	0.0000
10 มิลลิกรัม	1,534.35				X			
4. ยาจากของเสียชนิดผงแห้ง	1,550.25				X			
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	1,574.10	1,555.55	16.55	100.00	X	-	-	0.0000
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	1,542.30				X			

X : ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ โดยในที่นี้จะรายงานร้อยละของฤทธิ์ยาคงเหลือเป็น 0 กรณีที่มีการทำลายฤทธิ์หรือ 100 กรณีที่ไม่มีการทำลายฤทธิ์

U/mg : ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าเพนนิซิลลิน จี หน่วยเป็นยูนิตต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

- : ไม่มีข้อมูลหรือไม่คำนวณผลลัพธ์

ตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที

ชื่อตัวอย่าง	ก่อนทำลายฤทธิ์				หลังทำลายฤทธิ์			
	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตเริ่มต้น	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย
1. สารบริสุทธิ์	1,558.20				0.0033			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,574.10	1,555.55	20.01	100.00	0.0031	0.0032	0.0001	0.0002
500 มิลลิกรัม	1,534.35				0.0031			
2. กากของเสียชนิดแคปซูล	1,534.35				0.0032			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,550.25	1,537.00	12.14	100.00	0.0031	0.0032	0.0001	0.0002
500 มิลลิกรัม	1,526.40				0.0032			
3. สารบริสุทธิ์	1,558.20				X			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,574.10	1,555.55	20.01	100.00	X	-	-	0.0000
10 มิลลิกรัม	1,534.35				X			
4. กากของเสียชนิดผงแห้ง	1,550.25				X			
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	1,574.10	1,555.55	16.55	100.00	X	-	-	0.0000
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	1,542.30				X			

X : ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ โดยในที่นี้จะรายงานร้อยละของฤทธิ์ยาคงเหลือเป็น 0 กรณีที่มีการทำลายฤทธิ์หรือ 100 กรณีที่ไม่มีการทำลายฤทธิ์

U/mg : ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าเพนนิซิลลิน จี หน่วยเป็นยูนิตต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

- : ไม่มีข้อมูลหรือไม่คำนวณผลลัพธ์

ตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร

ชื่อตัวอย่าง	ก่อนทำลายฤทธิ์				หลังทำลายฤทธิ์			
	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตเริ่มต้น	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย
1. สารบริสุทธิ์	1,558.20				0.0011			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,574.10	1,555.55	20.01	100.00	0.0010	0.0010	0.0001	0.0001
500 มิลลิกรัม	1,534.35				0.0010			
2. ยากของเสียชนิดแคปซูล	1,534.35				0.0010			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,550.25	1,537.00	12.14	100.00	0.0010	0.0010	0.0000	0.0001
500 มิลลิกรัม	1,526.40				0.0010			
3. สารบริสุทธิ์	1,558.20				X			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,574.10	1,555.55	20.01	100.00	X	-	-	0.0000
10 มิลลิกรัม	1,534.35				X			
4. ยากของเสียชนิดผงแห้ง	1,550.25				X			
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	1,574.10	1,555.55	16.55	100.00	X	-	-	0.0000
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	1,542.30				X			

X : ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ โดยในที่นี้จะรายงานร้อยละของฤทธิ์ยาคงเหลือเป็น 0 กรณีที่มีการทำลายฤทธิ์หรือ 100 กรณีที่ไม่มีการทำลายฤทธิ์

U/mg : ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าเพนนิซิลลิน จี หน่วยเป็นยูนิตต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

- : ไม่มีข้อมูลหรือไม่คำนวณผลลัพธ์

ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้เพนนิซิลลิเนสความเข้มข้น 10 ล้านยูนิตต่อมิลลิลิตร จำนวน 2 มิลลิลิตร

ชื่อตัวอย่าง	ก่อนทำลายฤทธิ์				หลังทำลายฤทธิ์			
	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตเริ่มต้น	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย
1. สารบริสุทธิ์	1,558.20				0.0013			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,574.10	1,555.55	20.01	100.00	0.0011	0.0013	0.0002	0.0001
500 มิลลิกรัม	1,534.35				0.0015			
2. กากของเสียชนิดแคปซูล	1,534.35				0.0954			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,550.25	1,537.00	12.14	100.00	0.0954	0.0954	0.0000	0.0062
500 มิลลิกรัม	1,526.40				0.0954			
3. สารบริสุทธิ์	1,558.20				X			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,574.10	1,555.55	20.01	100.00	X	-	-	0.0000
10 มิลลิกรัม	1,534.35				X			
4. กากของเสียชนิดผงแห้ง	1,550.25				X			
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	1,574.10	1,555.55	16.55	100.00	X	-	-	0.0000
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	1,542.30				X			

X : ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ โดยในที่นี้จะรายงานร้อยละของฤทธิ์ยาคงเหลือเป็น 0 กรณีที่มีการทำลายฤทธิ์หรือ 100 กรณีที่ไม่มีการทำลายฤทธิ์

U/mg : ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าเพนนิซิลลิน จี หน่วยเป็นยูนิตต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

- : ไม่มีข้อมูลหรือไม่คำนวณผลลัพธ์

ตารางที่ 4.9 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลิน เมื่อเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.00625 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ชื่อตัวอย่าง	ก่อนทำลายฤทธิ์				หลังทำลายฤทธิ์			
	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตเริ่มต้น	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย
1. สารบริสุทธิ์	1,558.20				X			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,574.10	1,555.55	20.01	100.00	X	-	-	100.00
	1,534.35				X			
2. กากของเสียชนิดแคปซูล	1,534.35				X			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,550.25	1,537.00	12.14	100.00	X	-	-	100.00
	1,526.40				X			
3. กากของเสียชนิดผงแห้ง	1,550.25				X			
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	1,574.10	1,555.55	16.55	100.00	X	-	-	100.00
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,542.30				X			

X : ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ โดยในที่นี้จะรายงานร้อยละของฤทธิ์ยาคงเหลือเป็น 0 กรณีที่มีการทำลายฤทธิ์หรือ 100 กรณีที่ไม่มีการทำลายฤทธิ์

U/mg : ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าเพนนิซิลลิน จี หน่วยเป็นยูนิตต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

- : ไม่มีข้อมูลหรือไม่คำนวณผลลัพธ์

ตารางที่ 4.10 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างคลอกซาซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส

ชื่อตัวอย่าง	ก่อนทำลายฤทธิ์				หลังทำลายฤทธิ์			
	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตเริ่มต้น	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย
1. สารบริสุทธิ์	60.82				X			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	60.82	60.05	1.33	100.00	X	-	-	0.0000
500 มิลลิกรัม	58.51				X			
2. กากของเสียชนิดแคปซูล	54.86				X			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 250 มิลลิกรัม	60.42	58.04	2.86	100.00	X	-	-	0.0000
จำนวน 2 แคปซูล	58.83				X			
3. สารบริสุทธิ์	60.82				X			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	60.82	60.05	1.33	100.00	X	-	-	0.0000
10 มิลลิกรัม	58.51				X			
4. กากของเสียชนิดผงแห้ง	58.83				X			
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	58.83	59.63	1.38	100.00	X	-	-	0.0000
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	61.22				X			

X : ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ โดยในที่นี้จะรายงานร้อยละของฤทธิ์ยาคงเหลือเป็น 0 กรณีที่มีการทำลายฤทธิ์หรือ 100 กรณีที่ไม่มีการทำลายฤทธิ์

U/mg : ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าเพนนิซิลลิน จี หน่วยเป็นยูนิตต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

- : ไม่มีข้อมูลหรือไม่คำนวณผลลัพธ์

ตารางที่ 4.11 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างคลอกซาซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที

ชื่อตัวอย่าง	ก่อนทำลายฤทธิ์				หลังทำลายฤทธิ์			
	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตเริ่มต้น	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย
1. สารบริสุทธิ์	60.82				0.0026			
ตัวยาคลอกซาซิลลิน	60.82	60.05	1.33	100.00	0.0026	0.0026	0.0000	0.0043
500 มิลลิกรัม	58.51				0.0026			
2. กากของเสียชนิดแคปซูล	54.86				0.0025			
ตัวยาคลอกซาซิลลิน 250 มิลลิกรัม	60.42	58.04	2.86	100.00	0.0025	0.0025	0.0001	0.0043
จำนวน 2 แคปซูล	58.83				0.0026			
3. สารบริสุทธิ์	60.82				X			
ตัวยาคลอกซาซิลลิน	60.82	60.05	1.33	100.00	X	-	-	0.0000
10 มิลลิกรัม	58.51				X			
4. กากของเสียชนิดผงแห้ง	58.83				0.0929			
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	58.83	59.63	1.38	100.00	X	0.0834	0.0134	0.1399
ตัวยาคลอกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	61.22				0.0739			

X : ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ โดยในที่นี้จะรายงานร้อยละของฤทธิ์ยาคงเหลือเป็น 0 กรณีที่มีการทำลายฤทธิ์หรือ 100 กรณีที่ไม่มีการทำลายฤทธิ์

U/mg : ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าเพนนิซิลลิน จี หน่วยเป็นยูนิตต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคลอกซาซิลลิน

- : ไม่มีข้อมูลหรือไม่คำนวณผลลัพธ์

ตารางที่ 4.12 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างคล็อกซาซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล จำนวน 5 มิลลิลิตร

ชื่อตัวอย่าง	ก่อนทำลายฤทธิ์				หลังทำลายฤทธิ์			
	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตเริ่มต้น	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย
1. สารบริสุทธิ์	60.82				0.0010			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	60.82	60.05	1.33	100.00	0.0011	0.0010	0.0001	0.0017
500 มิลลิกรัม	58.51				0.0010			
2. กากของเสียชนิดแคปซูล	54.86				0.0009			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 250 มิลลิกรัม	60.42	58.04	2.86	100.00	0.0009	0.0009	0.0000	0.0016
จำนวน 2 แคปซูล	58.83				0.0009			
3. สารบริสุทธิ์	60.82				X			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	60.82	60.05	1.33	100.00	X	-	-	0.0000
10 มิลลิกรัม	58.51				X			
4. กากของเสียชนิดผงแห้ง	58.83				X			
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	58.83	59.63	1.38	100.00	X	-	-	0.0000
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	61.22				X			

X : ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ โดยในที่นี้จะรายงานร้อยละของฤทธิ์ยาคงเหลือเป็น 0 กรณีที่มีการทำลายฤทธิ์หรือ 100 กรณีที่ไม่มีการทำลายฤทธิ์

U/mg : ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าเพนนิซิลลิน จี หน่วยเป็นยูนิตต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

- : ไม่มีข้อมูลหรือไม่คำนวณผลลัพธ์

ตารางที่ 4.13 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างคล็อกซาซิลลิน เมื่อทำลายฤทธิ์ด้วยการใช้เพนนิซิลลิเนสความเข้มข้น 10 ล้านยูนิตต่อมิลลิลิตร จำนวน 2 มิลลิลิตร

ชื่อตัวอย่าง	ก่อนทำลายฤทธิ์				หลังทำลายฤทธิ์			
	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิต เริ่มต้น	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิต คงเหลือ เฉลี่ย
1. สารบริสุทธิ์	60.82				-			-
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	60.82	60.05	1.33	100.00	-	-	-	-
500 มิลลิกรัม	58.51				-			-
2. กากของเสียชนิดแคปซูล	54.86				-			-
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 250 มิลลิกรัม	60.42	58.04	2.86	100.00	-	-	-	-
จำนวน 2 แคปซูล	58.83				-			-
3. สารบริสุทธิ์	60.82				X			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	60.82	60.05	1.33	100.00	X	-	-	0.0000
10 มิลลิกรัม	58.51				X			
4. กากของเสียชนิดผงแห้ง	58.83				-			-
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	58.83	59.63	1.38	100.00	-	-	-	-
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	61.22				-			-

X : ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ โดยในที่นี้จะรายงานร้อยละของฤทธิ์ยาคงเหลือเป็น 0 กรณีที่มีการทำลายฤทธิ์หรือ 100 กรณีที่ไม่มีการทำลายฤทธิ์

U/mg : ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าเพนนิซิลลิน จี หน่วยเป็นยูนิตต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

- : ไม่มีข้อมูลหรือไม่คำนวณผลลัพธ์

ตารางที่ 4.14 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างคล็อกซาซิลลิน เมื่อเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำให้ได้ความเข้มข้น 0.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ชื่อตัวอย่าง	ก่อนทำลายฤทธิ์				หลังทำลายฤทธิ์			
	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตเริ่มต้น	U/mg	เฉลี่ย U/mg	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย
1. สารบริสุทธิ์	60.82				X			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	60.82	60.05	1.33	100.00	X	-	-	100.00
	58.51				X			
2. กากของเสียชนิดแคปซูล	54.86				X			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	60.42	58.04	2.86	100.00	X	-	-	100.00
	58.83				X			
3. กากของเสียชนิดผงแห้ง	58.83				X			
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	58.83	59.63	1.38	100.00	X	-	-	100.00
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	61.22				X			

X : ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ โดยในที่นี้จะรายงานร้อยละของฤทธิ์ยาคงเหลือเป็น 0 กรณีที่มีการทำลายฤทธิ์หรือ 100 กรณีที่ไม่มีการทำลายฤทธิ์

U/mg : ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่าเพนนิซิลลิน จี หน่วยเป็นยูนิตต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

- : ไม่มีข้อมูลหรือไม่คำนวณผลลัพธ์

ตารางที่ 4.15 เปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ยาโดยรวมของกลุ่มตัวอย่างอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน

ชื่อตัวอย่าง	ก่อนทำลายฤทธิ์				หลังทำลายฤทธิ์																			
					ไออากาศร้อน 250 °C				ไอน้ำร้อน 121 °C				NaOH				Penicillinase				เชื้อจาง			
	U/mg	เฉลี่ย (U/mg)	S.D.	%ยูนิตเริ่มต้น	U/mg	เฉลี่ย (U/mg)	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย	U/mg	เฉลี่ย (U/mg)	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย	U/mg	เฉลี่ย (U/mg)	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย	U/mg	เฉลี่ย (U/mg)	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย	U/mg	เฉลี่ย (U/mg)	S.D.	%ยูนิตคงเหลือเฉลี่ย
1. สารบริสุทธิ์	1,558.20				X				0.0033				0.0011				0.0013				X			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,574.10	1,555.55	20.01	100.00	X	-	-	0.0000	0.0031	0.0032	0.0001	0.0002	0.0010	0.0010	0.0001	0.0001	0.0011	0.0013	0.0002	0.0001	X	-	-	100.00
500 มิลลิกรัม	1,534.35				X				0.0031				0.0010				0.0015				X			
2. กากของเสียชนิดแคปซูล	1,534.35				X				0.0032				0.0010				0.0954				X			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,550.25	1,537.00	12.14	100.00	X	-	-	0.0000	0.0031	0.0032	0.0001	0.0002	0.0010	0.0010	0.0000	0.0001	0.0954	0.0954	0.0000	0.0062	X	-	-	100.00
500 มิลลิกรัม	1,526.40				X				0.0032				0.0010				0.0954				X			
3. สารบริสุทธิ์	1,558.20				X				X				X				X				X			
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน	1,574.10	1,555.55	20.01	100.00	X	-	-	0.0000	X	-	-	0.0000	X	-	-	0.0000	X	-	-	0.0000	X	-	-	100.00
10 มิลลิกรัม	1,534.35				X				X				X				X				X			
4. กากของเสียชนิดผงแห้ง	1,550.25				X				X				X				X				X			
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	1,574.10	1,555.55	16.55	100.00	X	-	-	0.0000	X	-	-	0.0000	X	-	-	0.0000	X	-	-	0.0000	X	-	-	100.00
ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม	1,542.30				X				X				X				X				X			
5. สารบริสุทธิ์	60.82				X				0.0026				0.0010				-			-	X			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	60.82	60.05	1.33	100.00	X	-	-	0.0000	0.0026	0.0026	0.0000	0.0043	0.0011	0.0010	0.0001	0.0017	-	-	-	-	X	-	-	100.00
500 มิลลิกรัม	58.51				X				0.0026				0.0010				-			-	X			
6. กากของเสียชนิดแคปซูล	54.86				X				0.0025				0.0009				-			-	X			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 250 มิลลิกรัม	60.42	58.04	2.86	100.00	X	-	-	0.0000	0.0025	0.0025	0.0001	0.0043	0.0009	0.0009	0.0000	0.0016	-	-	-	-	X	-	-	100.00
จำนวน 2 แคปซูล	58.83				X				0.0026				0.0009				-			-	X			
7. สารบริสุทธิ์	60.82				X				X				X				X				X			
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน	60.82	60.05	1.33	100.00	X	-	-	0.0000	X	-	-	0.0000	X	-	-	0.0000	X	-	-	0.0000	X	-	-	100.00
10 มิลลิกรัม	58.51				X				X				X				X				X			
8. กากของเสียชนิดผงแห้ง	58.83				X				0.0929				X				-			-	X			
สำหรับละลายน้ำรับประทาน	58.83	59.63	1.38	100.00	X	-	-	0.0000	X	0.0834	0.0134	0.1399	X	-	-	0.0000	-	-	-	-	X	-	-	100.00
ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม	61.22				X				0.0739				X				-			-	X			

X : ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อหรือไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อ และปริมาณตัวยาที่นำมาทดสอบฤทธิ์ยาน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ โดยในที่นี้จะรายงานเป็นฤทธิ์ยาคงเหลือเป็น 0 กรณีที่มีการทำลายฤทธิ์หรือ 100 กรณีที่ไม่มีการทำลายฤทธิ์

U/mg : ปริมาณฤทธิ์ยาเทียบเท่ามาตรฐานนิซิลลิน ซึ่ง หน่วยเป็นยูนิตต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

- : ไม่มีข้อมูลหรือไม่สามารถคำนวณผลลัพธ์

บทที่ 5
สรุปการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การวิจัยเรื่องการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในกากของเสียจากโรงงานผลิตยา เป็นการวิจัยเชิงทดลอง ตัวแทนของประชากรกากของเสียของกลุ่มยาเพนนิซิลลิน ได้แก่ กากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน กากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน กากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน กากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน ตัวยาอะม็อกซิซิลลินเป็นตัวยาที่ไวแต่ตัวยาคล็อกซาซิลลินซึ่งเป็นตัวยาต้านต่อเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส การวิจัยนี้จำลองกากของเสียโดยใช้ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลและผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทาน วิธีทำลายฤทธิ์ยาที่ใช้มี 5 วิธีคือ การใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ การใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส และการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำ

1. สรุปการวิจัย

การวิจัยนี้สรุปสาระสำคัญได้ดังนี้

1.1 วัตถุประสงค์การวิจัย

1.1.1 เพื่อเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ

1.1.2 เพื่อเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ

1.1.3 เพื่อเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของตัวยาอะม็อกซิซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือตัวยาคล็อกซาซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ

1.2 วิธีดำเนินการวิจัย

1.2.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรของการวิจัยตามโครงการนี้คือ ตัวยาสำคัญในกลุ่มเพนนิซิลลิน และกากของเสียจากโรงงานผลิตยาที่มีตัวยาสำคัญในกลุ่มเพนนิซิลลินทั้งหมด จากเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีปริมาณการผลิตเป็นผลิตภัณฑ์สูงสุด 2 รายการ และมีรูปแบบผลิตภัณฑ์ 2 รูปแบบ จะได้ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน สำหรับตัวอย่างที่จัดเพื่อจำลองการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินมี 8 รายการคือ สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 และ 10 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 และ 10 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม

กากของเสียที่เก็บรวบรวมจากการผลิตผลิตภัณฑ์ยากลุ่มเพนนิซิลิน มี 4 รายการคือ ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลิน

1.2.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1) อุปกรณ์และสารเคมีที่ใช้ในงานทดสอบทางจุลชีววิทยา
2) แบบบันทึกการเก็บตัวอย่างกากของเสียจากการผลิตและข้อมูลการทดลอง
3) กระดาษกราฟเซมิล็อก
4) เครื่องคำนวณ
5) คอมพิวเตอร์และเครื่องพิมพ์

1.2.3 การจัดตัวอย่างยาสำหรับทดสอบการทำลายฤทธิ์

ตัวอย่างยาสำหรับทดสอบการทำลายฤทธิ์มี 6 รายการคือ สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน โดยใช้ตัวอย่างที่มีฤทธิ์ยาอยู่ใกล้เคียงยาปกติและมีตัวยาสำคัญกระจายอย่างสม่ำเสมอในชุดเดียวกัน

1.2.4 การเตรียมตัวอย่างสำหรับการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้น

ตัวอย่างที่จัดหามาสำหรับทดสอบการทำลายฤทธิ์ยาตามรายการในข้อ 1.2.3 จะต้องนำมาหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้น โดยคิดเทียบเป็นหน่วยยูนิตของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ต่อน้ำหนักมิลลิกรัมของตัวยานั้นๆ

1.2.5 วิธีปฏิบัติการทำลายฤทธิ์ยา

ชุดตัวอย่างที่จัดเพื่อจำลองการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินประกอบด้วย สารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 และ 10 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม และผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 และ 10 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัมและผลิตภัณฑ์ชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน10 มิลลิกรัม นำมาทดสอบการทำลายฤทธิ์ยาด้วย (1) วิธีทางกายภาพคือ (1) การใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส และการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำ (2) วิธีทางเคมีคือ การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ (3) วิธีทางชีวภาพคือ การใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนส ตัวอย่างที่ผ่านการทำลายฤทธิ์ยาแล้ว จะนำไปหาปริมาณฤทธิ์ยาโดยคิดเทียบเป็นหน่วยยูนิตของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ต่อน้ำหนักมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

1.2.6 การหาปริมาณฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลิน

วิธีที่เลือกใช้ในการวิจัยนี้คือ อะการ์ดิสก์ดิฟฟิวชั่น (Agar Disc Diffusion) โดยใช้กระดาษซับวงกลม (Filter Paper Disc) เป็นตัวกลางบรรจุสารละลายที่ต้องการทดสอบฤทธิ์ยา เชื้อจุลินทรีย์ทดสอบเป็น*Micrococcus luteus* ATCC 9341 และใช้เพนนิซิลลิน จี (Penicillin G) เป็นสารมาตรฐานในการเทียบปริมาณฤทธิ์ยา ใช้ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อระหว่างสารมาตรฐานกับสารตัวอย่างในการอ่านค่าความเข้มข้นของฤทธิ์ยาจากเส้นกราฟของสารมาตรฐาน แล้วคำนวณเป็นหน่วยยูนิตของเพนนิซิลลิน จี ต่อน้ำหนักมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

1.2.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของปริมาณฤทธิ์ยา ค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เทียบกับปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้น โดยปริมาณ

ฤทธิ์ยาคิดเทียบเป็นหน่วยยูนิตของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ต่อน้ำหนักมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลินหรือคล็อกซาซิลลิน

1.3 ผลการวิจัย

1.3.1 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ เมื่อเปรียบเทียบสารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 และ 10 มิลลิกรัม สารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 และ 10 มิลลิกรัม พบว่าลักษณะทางกายภาพ และปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ต่างกัน นั่นคือการทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพมีผลในการลดปริมาณฤทธิ์ยาหรือทำให้ปริมาณฤทธิ์ยาลดลงจนน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์

1.3.2 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ เมื่อเปรียบเทียบกากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม กากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม กากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม และกากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม พบว่าลักษณะทางกายภาพ และปริมาณฤทธิ์ยาก่อนและหลังทำลายฤทธิ์ต่างกัน นั่นคือการทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพมีผลในการลดปริมาณฤทธิ์ยาหรือทำให้ปริมาณฤทธิ์ยาลดลงจนน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ เช่นเดียวกับผลการวิจัยในข้อ 1.3.1

1.3.3 การเปรียบเทียบผลการทำลายฤทธิ์ยาของตัวยาอะม็อกซิซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาอะม็อกซิซิลลิน หรือตัวยาคล็อกซาซิลลินกับกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยาคล็อกซาซิลลินด้วยวิธีทางกายภาพ เคมีและชีวภาพ เมื่อเปรียบเทียบ (1) ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัมกับกากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม (2) ตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัมกับกากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 10 มิลลิกรัม (3) ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม กับกากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 500 มิลลิกรัม และ (4) ตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัมกับกากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม พบว่าหลังการทำลายฤทธิ์ลักษณะทางกายภาพต่างกัน ส่วนปริมาณฤทธิ์ยาหลังการทำลายฤทธิ์ไม่ต่างกัน นั่นคือปริมาณฤทธิ์ยา

ลดลงได้ในทำนองเดียวกัน ยกเว้น (1) การทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศา-เซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที ของตัวยาคลอกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม กับกากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคลอกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม โดยพบว่าปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่ของตัวยาคลอกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม น้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ ส่วนกากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคลอกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม มีค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เทียบกับปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้น เป็น 0.1399 (2) การทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัมกับกากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม โดยพบว่าตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัมและกากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน 500 มิลลิกรัม มีค่าร้อยละเฉลี่ยของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลืออยู่เทียบกับปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นเป็น 0.0001 และ 0.0062 ตามลำดับ จากผลดังกล่าวแสดงว่า กากของเสียชนิดแคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินและกากของเสียชนิดผงแห้งสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาคลอกซาซิลลิน ซึ่งมีส่วนประกอบอื่น ๆ ที่ใช้เพิ่มปริมาณผงยาในผลิตภัณฑ์มีผลทำให้ปริมาณฤทธิ์ยาหลังทำลายฤทธิ์ต่างกันหรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือ ส่วนประกอบอื่น ๆ ในกากของเสียที่ปนเปื้อนตัวยากลุ่มเพนนิซิลลินทำให้การทำลายฤทธิ์ยายากขึ้น

2. อภิปรายผล

จากการวิจัยเรื่องการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มยาเพนนิซิลลินในกากของเสียจากการผลิต มีประเด็นที่นำมาอภิปรายผลดังนี้

2.1 การจัดชุดการทดลอง

ชุดการทดลองของการวิจัยนี้ได้จัดทำขึ้นโดยปรับรูปแบบให้ได้ตามหลักการของวิธีมาตรฐานการวิเคราะห์ทางจุลชีววิทยา แต่ละตัวอย่างที่ทดสอบการทำลายฤทธิ์มีการทำซ้ำ 3 ครั้ง เพื่อให้ผลการทดลองมีความน่าเชื่อถือ ใช้วิธีอะการ์ดิสก์ดิฟฟิวชั่น (Agar Disc Diffusion)ในการทดสอบฤทธิ์ยา ซึ่งเป็นวิธีที่มีความไวต่อการทดสอบฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน สำหรับการทดลองนี้ระดับความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดและทำให้เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อได้ของเพนนิซิลลิน จี คือ 0.0125 ยูนิตต่อมิลลิลิตร โดยเทียบเป็นปริมาณฤทธิ์ยาที่นำไปทดสอบต่อครั้งเฉลี่ยเพียง 0.0006 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นขีดจำกัดต่ำสุดของตรวจวัดโดยวิธีอะการ์ดิสก์ดิฟฟิวชั่นในการวิจัยนี้

2.2 ขีดจำกัดการตรวจวัด

ขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ของการทดลองในวิจัยนี้คือ ระดับความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของสารมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ที่ยังทำให้เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อ ซึ่งในการทดลองนี้เป็นความเข้มข้นที่ 0.0125 ยูนิตต่อมิลลิลิตร โดยขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ของการทดลองในวิจัยนี้สูงกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ของจุไรรัตน์ รุ่งโรจนารักษ์ (2541: 214) ซึ่งได้วิจัยการพัฒนาวิธีตรวจสอบยาปฏิชีวนะและสารจุลชีพตกค้างในนมและผลิตภัณฑ์นม ซึ่งมีขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์นั้นของตัวยาเพนนิซิลลิน จีในนมเป็น 0.004 ยูนิตต่อมิลลิลิตร อย่างไรก็ตามความแตกต่างนี้อาจเนื่องจากการใช้จุลินทรีย์ทดสอบต่างชนิดและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบต่อครั้งมากกว่าของการวิจัยนี้

ดังนั้นในการทดสอบฤทธิ์ยาเพนนิซิลลินแล้วไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อจึงต้องกล่าวว่าปริมาณฤทธิ์ยานั้นน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ จากเหตุผลนี้ทำให้ทราบว่า ระดับขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ และปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบต่อครั้งยิ่งต่ำยิ่งดี เพราะหมายถึงความไวต่อการทดสอบฤทธิ์ยาจะสูงตามด้วย

2.3 ความได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยา

ความได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินก็คือ ปริมาณฤทธิ์ยาที่เทียบเท่าเพนนิซิลลิน จีต่อน้ำหนักของตัวยานั้นที่ลดลง ดังนั้นถ้าปริมาณฤทธิ์ยาลดลงยิ่งมากหมายถึงความได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยาก็ยิ่งดีด้วย จากการวิจัยพบว่า วิธีทำลายฤทธิ์ทั้ง 4 วิธี ได้แก่ การใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ การใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสทำลายฤทธิ์ยาได้ แต่การเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำยังไม่นับว่าเป็นวิธีเป็นการทำลายฤทธิ์ที่ดี เนื่องจากการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำเป็นเพียงการทำให้ปริมาณฤทธิ์ยาที่นำไปทดสอบต่อครั้งลดลงเท่านั้น ซึ่งผลการไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อเหมือนกับการทดสอบของสารละลายมาตรฐานเพนนิซิลลิน จี ที่ระดับความเข้มข้น 0.00625 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับความเข้มข้นที่เจือจางไว้ดังกล่าว หากเพิ่มปริมาณที่นำไปทดสอบฤทธิ์ยาต่อครั้งก็จะเกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อได้

การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ที่ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 90 นาที เทียบได้กับการลดอุณหภูมิของการทำลายฤทธิ์ยาจาก 250 องศาเซลเซียส เป็น 121 องศาเซลเซียส จากการทดลองพบว่าการลดอุณหภูมิของการทำลายฤทธิ์ยาก็ยังได้ผลในการทำลายฤทธิ์ แต่ต้องใช้เวลานานขึ้น

ความได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ชนิด ปริมาณและรูปแบบของสิ่งที่จะทำลาย วิธีที่ใช้ทำลายฤทธิ์และตัวแปรวิธีที่ใช้ทำลายฤทธิ์เกี่ยวกับระดับอุณหภูมิ เวลาของการทำลายฤทธิ์ยา ความเข้มข้นและปริมาณของสารทำลายฤทธิ์ยา ปัจจัยเสริมการทำลายฤทธิ์ยา เช่น ภาวะอุณหภูมิ การเขย่ากวน เป็นต้น ดังตัวอย่างจากการวิจัยพบว่าตัวยาอะม็อกซิซิลลินมีแนวโน้มถูกทำลายได้ง่ายกว่าตัวยาคล็อกซาซิลลินเมื่อคิดจากปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นที่เท่ากัน ปริมาณกากของเสียและฤทธิ์ยาที่มากย่อมใช้เวลาในการทำลายนานกว่าและยากกว่า

2.4 การกำหนดขีดจำกัดของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือหลังการทำลายฤทธิ์

การกำหนดขีดจำกัดของปริมาณฤทธิ์ยาที่เหลือหลังการทำลายฤทธิ์ที่ดีที่สุดคือการตรวจไม่พบฤทธิ์ยา ในการทดสอบด้วยวิธีอะการ์ดิสก์ดิฟฟิวชั่น (Agar Disc Diffusion) จะพบว่าไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อซึ่งแสดงว่า ไม่มีฤทธิ์ยาเหลืออยู่ หรือปริมาณฤทธิ์ยาไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งเชื้อและปริมาณฤทธิ์ยาที่นำมาทดสอบน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ ตามที่ได้กล่าวมาแล้วในอภิปรายผลข้อ 2.2 ขีดจำกัดการตรวจวัดปริมาณฤทธิ์ยาที่ยิ่งน้อยก็ยิ่งดี โดยการวิจัยนี้มีขีดจำกัดการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ที่ความเข้มข้น 0.0125 ยูนิตต่อมิลลิลิตร

2.5 การเลือกวิธีทำลายฤทธิ์

การเลือกวิธีทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินขึ้นกับการตั้งเกณฑ์ความต้องการของการทำลายฤทธิ์ยา ได้แก่ ผลการทำลายฤทธิ์ยา เวลาที่ใช้ทำลายฤทธิ์ยา ค่าใช้จ่าย แรงงานและสิ่งอำนวยความสะดวก จากเกณฑ์เหล่านี้ทำให้พบว่า การใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส และการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์สามารถปรับใช้กับการทำลายฤทธิ์ยาในกากของเสียได้ โดยการใช้ไออากาศร้อนที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส ซึ่งเทียบได้กับการเผาในเตาเผาจะได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยาอย่างแน่นอน ส่วนการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ก็ได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยาเช่นกัน แต่จากการวิจัยพบว่ากรณีกากของเสียที่มีปริมาณมากจะตรวจพบฤทธิ์ยานั่นเป็นสิ่งที่สะท้อนว่า กากของเสียที่มีปริมาณมากจะทำลายฤทธิ์ยายากขึ้น ปริมาณด่างและเวลาอาจน้อยเกินไป หลังการทำลายฤทธิ์ยาด้วยด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์จะคงเหลือกากของเสียที่หมดฤทธิ์แล้ว ซึ่งต้องนำไปกำจัด ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลของการนำไปทำปุ๋ย และหากต้องนำกากของเสียดังกล่าวไปเผาอีก ก็ไม่จำเป็นที่จะต้องเสียเวลาและค่าใช้จ่ายในการทำลายฤทธิ์ด้วยด่าง

สำหรับการใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ภายใต้ความดันไม่เหมาะกับการทำลายฤทธิ์ยาในกากของเสียที่มีปริมาณมากและอัดแน่น เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดระเบิด การใช้ไอน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส เป็นการจำลองวิธีทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้อุณหภูมิที่ต่ำกว่า 250 องศาเซลเซียส ทำให้ทราบว่าอุณหภูมิที่ต่ำกว่า 250 องศาเซลเซียส ก็ทำลายฤทธิ์ยาได้ แต่การลดอุณหภูมิทำให้ต้องเพิ่มเวลาในการทำลายฤทธิ์ยา

การใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสจะได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยาด้วยกลุ่มเพนนิซิลลิน แต่ยังไม่ใช่วิธีที่จะปรับใช้กับการทำลายฤทธิ์ยาในกากของเสีย เนื่องจากมีราคาแพงกว่าวิธีอื่น ๆ อย่างไรก็ตาม วิธีอาจเป็นแนวทางของทางเลือกในอนาคตที่จะทำลายฤทธิ์ยาอย่างได้ผล และปลอดภัย ผลพลอยได้จากการวิจัยอีกประการก็คือ การทำลายฤทธิ์ยาคล็อกซาซิลลินซึ่งเป็นตัวยาในกลุ่มเพนนิซิลลินชนิดต้านเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส ได้พบว่าตัวยาคล็อกซาซิลลินถูกทำลายฤทธิ์ได้ด้วยเอนไซม์เพนนิซิลลิเนสในปริมาณที่สูง ในเวลาและอุณหภูมิที่เพียงพอ

ส่วนการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำยังมีการปฏิบัติอยู่บ้างอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ในกิจวัตรของการล้างทำความสะอาด อย่างไรตามในระบบบำบัดน้ำเสียก็มีการใช้กรดด่าง ซึ่งเป็นการทำลายฤทธิ์ยาทางอ้อม

ในด้านเกณฑ์ความปลอดภัย และพิษวิทยาของการปล่อยกากของเสียที่ทำลายฤทธิ์แล้วสู่การหมุนเวียนในระบบนิเวศธรรมชาติยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ

2.6 มุมมองอื่น ๆ ที่ได้จากการวิจัย

2.6.1 การเปรียบเทียบปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นระหว่างอะม็อกซิซิลลินกับคล็อกซาซิลลิน

จากการวิเคราะห์ปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นของกลุ่มตัวอย่างที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน พบว่าสารบริสุทธิ์ของตัวยาอะม็อกซิซิลลิน แคปซูลที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน และยาผงสำหรับละลายน้ำรับประทานที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลิน มีปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นเฉลี่ยใกล้เคียงกันเป็น 1555.55, 1537.00 และ 1555.55 ยูนิตของเพนนิซิลลิน จี ต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของอะม็อกซิซิลลิน ตามลำดับ ส่วนสารบริสุทธิ์ของตัวยาคล็อกซาซิลลิน แคปซูลที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน และยาผงสำหรับละลายน้ำที่มีตัวยาคล็อกซาซิลลิน มีปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นเฉลี่ยใกล้เคียงกันเป็น 60.05, 58.04 และ 59.63 ยูนิตของเพนนิซิลลิน จี ต่อมิลลิกรัมของตัวยาสำคัญของคล็อกซาซิลลิน ตามลำดับ

การที่กลุ่มตัวอย่างที่เป็นตัวยาอะม็อกซิซิลลินมีปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นมากกว่ากลุ่มตัวอย่างที่เป็นตัวยาคล็อกซาซิลลิน การเจือจางฤทธิ์ยาสำหรับการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นของกลุ่มตัวอย่างที่เป็นตัวยาอะม็อกซิซิลลินจึงมีความเข้มข้นน้อยกว่ากลุ่มตัวอย่างที่เป็นตัวยาคล็อกซาซิลลิน โดยความเข้มข้นที่เลือกใช้ในการหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้นของกลุ่มตัวอย่างที่เป็นตัวยาอะม็อกซิซิลลินและตัวยาคล็อกซาซิลลินเป็น 0.05 และ 1.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ อีกนัยหนึ่งการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำจนได้สารละลายที่นำมาทดสอบฤทธิ์ยาแล้ว ไม่เกิดบริเวณใสของการยับยั้งเชื้อของกลุ่มตัวอย่างที่เป็นตัวยาอะม็อกซิซิลลินจึงมีความเข้มข้นน้อยกว่ากลุ่มตัวอย่างที่เป็นตัวยาคล็อกซาซิลลิน

2.6.2 ข้อสังเกตจากการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน

จากการวิจัยพบว่า การทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพของกากของเสีย 2 ด้านคือ ด้านลักษณะทางกายภาพ และด้านปริมาณฤทธิ์ยาซึ่งได้จากการทดสอบด้วยวิธีทางจุลชีววิทยา ด้านลักษณะทางกายภาพ ได้แก่ ลักษณะที่สังเกตเห็นได้ด้วยตาเปล่าและการรับสัมผัส เช่น ลักษณะที่เป็นของแข็ง ของเหลว สีต่าง ๆ กลิ่นควัน การละลายหรือการเกิดตะกอน เป็นต้น ตัวอย่างการทำลายฤทธิ์ยาด้วยไออากาศร้อนอุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส ทำให้กากของเสียที่มีตัวยากลุ่มเพนนิซิลลินเกิดกลิ่นเหม็นเฉพาะตัว และเป็นของแข็งสีดำ การทำลายฤทธิ์ยาด้วยไอน้ำร้อนอุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว ทำให้กากของเสียที่เป็นของแข็งมีความชื้นเพิ่มขึ้น และของแข็งที่เป็นผงอัดกันแน่นเกิดระเบิดได้ การทำลายฤทธิ์ยาด้วยด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์มีผลให้กากของเสียที่เป็นสารละลายหรือสารละลายแขวนตะกอนซึ่งแปรตามส่วนประกอบอื่น ๆ ของกากของเสีย และกากของเสียมีสภาพเป็นด่าง ดังนั้นหลังการทำลายฤทธิ์ยาด้วยด่างจึงต้องปรับให้เป็นกลางด้วยกรด เช่น กรดไฮโดรคลอริก เป็นต้น การทำลายฤทธิ์ยาด้วยเอนไซม์เพนนิซิลลิเนสจะได้กากของเสียที่เป็นสารละลายหรือสารละลายแขวนตะกอนซึ่งแปรตามส่วนประกอบอื่น ๆ ของกากของเสีย การเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำจะได้สารละลายและต้องใช้น้ำจำนวนมาก ตัวอย่างเช่น กากของเสียที่มีตัวยาอะม็อกซิซิลลินเพียง 1 กรัม ถ้าเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำจนได้ความเข้มข้น 0.00625 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะต้องใช้น้ำมากถึง 160,000 ลิตร นอกจากนั้นการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำไม่ได้ทำให้ตัวยาหมดฤทธิ์อย่างแท้จริง เนื่องจากการเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำเป็นเพียงการทำให้ปริมาณฤทธิ์ยาที่นำไปทดสอบต่อครั้งลดลงเท่านั้น

2.6.3 การเปรียบเทียบวิธีทำลายฤทธิ์ยา

ประเด็นที่ยกมาเปรียบเทียบวิธีทำลายฤทธิ์ยา ได้แก่ ความได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยา เวลาในการทำลายฤทธิ์ยา ต้นทุนของค่าแรง วัสดุอุปกรณ์ ผลดีผลเสียที่เกิดจากวิธีที่ใช้ จากการวิจัยพบว่า การทำลายฤทธิ์ยาด้วยไออากาศร้อนอุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นการจำลองสำหรับการเผาในทางปฏิบัติจริง วิธีนี้ได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยาแน่นอนและเร็วกว่าวิธีอื่น ๆ ค่าใช้จ่ายก็น้อยกว่าวิธีอื่น ๆ ซึ่งนับว่าเป็นข้อดี แต่ข้อมูลในด้านผลเสียยังไม่เพียงพอ การทำลายฤทธิ์ยาด้วยไอน้ำร้อนอุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นวิธีที่แสดงให้เห็นว่า อุณหภูมิที่ 121 องศาเซลเซียส ก็ทำลายฤทธิ์ยาได้ แต่ต้องใช้เวลามากขึ้น จากการวิจัยนี้ใช้เวลา 90 นาที วิธีนี้ใช้สำหรับกากของเสียกลุ่มเพนนิซิลลินที่มีจำนวนน้อย เช่น กากของเสียของตัวอย่างยาที่เตรียมสำหรับทดสอบฤทธิ์ยาในห้องปฏิบัติการ การทำลายฤทธิ์ยาด้วยด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ก็ได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยาจากการวิจัยนี้ใช้เวลา 6 ชั่วโมง ค่าใช้จ่ายสูงกว่าการเผา และยังมีกากของเสียที่เหลือจากการทำลายฤทธิ์ยาซึ่งต้องนำไปกำจัด การทำลายฤทธิ์ยาด้วยเอนไซม์เพนนิซิลลิเนสก็เป็นวิธีที่ได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยา แต่ยังไม่มีการใช้วิธีนี้ในการทำลายฤทธิ์ยาของกากของเสียในทางปฏิบัติ จากการวิจัยใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสชนิดเข้มข้นและมีความบริสุทธิ์สูงซึ่งมีราคาแพง หากเปรียบเทียบด้านราคากับวิธีอื่น ๆ ก็จะแพงกว่าประมาณ 50 - 300 เท่า สิ่งที่น่าสังเกตจากการวิจัยคือ เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสทำลายฤทธิ์ยาคล็อกซาซิลลินซึ่งเป็นตัวยาชนิดต้านเอนไซม์เพนนิซิลลิเนส เนื่องจากการวิจัยนี้ใช้เอนไซม์เพนนิซิลลิเนสที่มีความเข้มข้น 10 ล้านยูนิตต่อมิลลิลิตร และให้เวลา 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ซึ่งเพียงพอในการทำลายฤทธิ์ยาของสารบริสุทธิ์คล็อกซาซิลลิน 10 มิลลิกรัม การเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำไม่ใช่วิธีการทำลายฤทธิ์ยา แต่ในทางปฏิบัติยังมีอยู่อย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ เช่น การล้างเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตยา การซักล้าง และการทำความสะอาดต่าง ๆ

การเผาจึงเป็นทางเลือกที่ได้เปรียบที่สุดของการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในกากของเสียซึ่งมีจำนวนมาก การทำลายฤทธิ์ยาด้วยไอน้ำร้อนอุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เหมาะสำหรับกากของเสียกลุ่มเพนนิซิลลินที่มีจำนวนน้อยในห้องปฏิบัติการ การทำลายฤทธิ์ยาด้วยด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์สำหรับกากของเสียจำนวนมาก จะต้องกำจัดกากของเสียที่เหลือหลังการทำลายฤทธิ์ยาอีกด้วย

3. ข้อเสนอแนะ

3.1 ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

3.1.1 การวางแผนการจัดการกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลิน

ในกระบวนการผลิตต้องมีการวางแผนการจัดการกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลินอยู่ด้วย โดยเริ่มจากการลดกากของเสียซึ่งเป็นการลดค่าใช้จ่ายและลดภาระการทำลายกากของเสีย นอกจากนี้ยังเป็นการเพิ่มผลผลิตที่ควรจะได้จากการผลิต อย่างไรก็ตามกากของเสียจากการผลิตย่อมต้องมีโอกาสเกิดขึ้นอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ เมื่อเกิดกากของเสียก็ต้องแยกประเภทกากของเสียไว้เพื่อความสะดวกในการทำลายและป้องกันโอกาสที่จะเกิดการปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม การนำกากของเสียจากการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลินไปใช้ประโยชน์อาจมีทางทำได้ แต่การปฏิบัติทุกวันนี้เป็นการนำไปทิ้งและทำลาย ตามที่กล่าวมาข้างต้นเป็นไปตามหลักการของเทคโนโลยีสะอาด

3.1.2 ทางเลือกในการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในกากของเสียจากการผลิต

จากการวิจัยพบว่าเรามีทางเลือกในการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในกากของเสียจากการผลิต การจำลองการทำลายฤทธิ์ยาด้วยการใช้ไออากาศร้อนแห้งที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียสเทียบได้กับการเผา ซึ่งได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยาแน่นอนหากให้เวลาที่เพียงพอ อย่างไรก็ตามหากว่าในอนาคตมีกระแสการรักษาสิ่งแวดล้อม โดยลดการกำจัดกากของเสียด้วยการเผา เราก็ยังมีทางเลือกอื่นในการทำลายฤทธิ์ยา เช่น การทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินด้วยความร้อนช่วงอุณหภูมิ 121 - 250 องศาเซลเซียส ก็ได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยา เพียงแต่ระยะเริ่มต้นการปฏิบัติควรมีการตรวจสอบผลการทำลายฤทธิ์ เพื่อให้ทราบว่าอุปกรณ์ที่เลือกใช้กับอุณหภูมิ เวลา ปริมาณกากของเสียพอดีสำหรับการทำลายฤทธิ์ ทางเลือกถัดมาคือ การใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ซึ่งเป็นด่างที่รู้จักกันอย่างแพร่หลาย หาง่าย ราคาถูก และปลอดภัยหากใช้อย่างถูกวิธี อย่างไรก็ตามในทำนองเดียวกับการใช้ความร้อนในการทำลายฤทธิ์ ควรมีการตรวจสอบผลการทำลายฤทธิ์ในระยะเริ่มต้นปฏิบัติเพื่อให้ทราบว่าปริมาณด่างและเวลาที่ใช้เพียงพอในการทำลายฤทธิ์

สำหรับการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินด้วยการใช้เพนนิซิลลิเนสจากการทดสอบในห้องปฏิบัติการพบว่าเป็นการทำลายฤทธิ์ที่ง่าย สะดวกสบาย และปลอดภัยกว่าการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ กลไกการทำลายฤทธิ์คล้ายการย่อยสลายสารอินทรีย์ตามธรรมชาติ ดังนั้นจึงเป็นวิธีที่ไม่ควรมองข้าม หากจะมีการวิจัยเพื่อผลิตสารช่วยย่อยสลายยาที่ต้นทุนไม่สูงและได้ผลเทียบเท่าการใช้เพนนิซิลลิเนส

3.1.3 การปรับรูปแบบการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลินในกากของเสียจากการผลิต

เนื่องจากกากของเสียจากการผลิตจริงมีจำนวนมากกว่ากากของเสียที่จำลองเพื่อทดสอบการทำลายฤทธิ์ในห้องปฏิบัติการ ดังนั้นอุปกรณ์ที่ใช้จะต้องปรับขนาดเพื่อรองรับกับปริมาณกากของเสียที่เกิดขึ้น หลังการทำลายฤทธิ์ยาแล้ว ไม่ว่าจะเป็นการเผาหรือการใช้ด่างโซเดียม-ไฮดรอกไซด์ ก็ต้องระบายขี้เถ้าหรือกากที่เหลือสู่สิ่งแวดล้อม

ในการวิจัยนี้เป็นการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างของตัวยาอะม็อกซิซิลลินและคล็อกซาซิลลินเพื่อทดสอบผลการทำลายฤทธิ์ ในทางปฏิบัติจริงอาจมีกากของเสียที่มีตัวยาอื่นในกลุ่มเพนนิซิลลิน ผลการทำลายฤทธิ์ควรจะได้ในทำนองที่คล้ายคลึงกัน อย่างไรก็ตามมีวิธีทดสอบเพื่อยืนยันผลการทำลายฤทธิ์ยาดังที่กล่าวไว้ในบทวิธีดำเนินการวิจัย

3.2 ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

3.2.1 การพัฒนาวิธีการทำลายฤทธิ์ยากลุ่มเพนนิซิลลิน

หากในอนาคตควรมีการวิจัยเพื่อพัฒนาสารย่อยสลายฤทธิ์ยาที่มีคุณสมบัติใกล้เคียงหรือเทียบเท่าเพนนิซิลลิเนสโดยมีต้นทุนต่ำ แต่ใช้ได้ผลในการทำลายฤทธิ์ยา และมีความปลอดภัยต่อชีวิตและสิ่งแวดล้อมสูง

3.2.2 การวิจัยการใช้ประโยชน์จากกากของเสียของยา

ตามหลักของการใช้ทรัพยากรให้เกิดประโยชน์อย่างคุ้มค่า กากของเสียของยาบางกลุ่มหากมีการแยกประเภทไว้ น่าจะนำใช้ประโยชน์ได้ เช่น วิตะมิน เกลือแร่ ควรทำการวิจัยโดยทดลองนำไปเป็นส่วนผสมของปุ๋ย

3.2.3 การวิจัยการทำลายฤทธิ์ยาในกากของเสียของยาประเภทอื่น

หากกากของเสียของยาประเภทอื่นซึ่งใช้ประโยชน์ใด ๆ ไม่ได้แล้ว และต้องนำไปทำลายฤทธิ์ วิธีทำลายฤทธิ์ยาที่ควรศึกษาและน่าจะใช้ได้ผลคือ การใช้ความร้อน และการใช้ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ นอกจากนี้การทำลายฤทธิ์ยาด้วยวิธีทางชีวภาพก็เป็นการวิจัยที่น่าสนใจติดตามเพราะอาจเป็นทางเลือกของวิธีที่ปลอดภัยในการทำลายฤทธิ์ยา

3.2.4 การวิจัยการใช้ประโยชน์จากกากของเสียที่ผ่านการทำลายฤทธิ์แล้ว

เนื่องจากหลังการทำลายฤทธิ์ยาแล้ว ยังคงมีกากบางส่วนหลงเหลืออยู่ ซึ่งน่าจะศึกษาเกี่ยวกับกับการนำไปใช้ประโยชน์ต่าง ๆ เช่น การทำแท่งเชื้อเพลิง การทำเป็นปุ๋ย การถมที่ เป็นต้น

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ข้อกำหนดในการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลิน
ตามเกณฑ์การตรวจประเมินสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน

ภาคผนวก ก

ข้อกำหนดในการผลิตยากลุ่มเพนนิซิลลิน

ตามเกณฑ์การตรวจประเมินสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน

ออกโดย **กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา** พ.ศ. 2543

1. การผลิตยาที่ไม่ใช่ยาปราศจากเชื้อ (Non-Sterile Preparation)

1.1 อยู่ในอาคารเดียวกับอาคารที่ผลิตยาหมวดอื่นๆ

(1) แยกสถานที่ผลิต อุปกรณ์การผลิต และการจัดเก็บวัตถุดิบให้เป็นสัดส่วนจากสถานที่ผลิตยาอื่น รวมทั้งระบบการควบคุมอากาศ (Air Handling System)

(2) การส่งผ่านวัตถุดิบ อุปกรณ์การผลิต ต้องผ่านเข้าทางแอร์ล็อก (air-lock)

(3) ในแต่ละวันที่ทำการผลิต ให้แยกบุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการผลิตจากการผลิตอื่น ๆ

(4) สถานที่ผลิต จัดให้เป็นระบบปิดที่มีแอร์ล็อก (Air-Lock) และห้องเปลี่ยนเสื้อผ้าและอาบน้ำโดยเฉพาะ

(5) ห้องที่ผลิตต้องมีความดันห้องเป็นลบ (Negative Pressure) อย่างน้อย 0.05 นิ้วน้ำ (Inch of Water) เมื่อเทียบกับบริเวณใกล้เคียง

(6) อากาศที่ผ่านออกสู่ภายนอกต้องกรองผ่านแผ่นกรองหยาบ (Prefilter) ที่มีประสิทธิภาพในการดักฝุ่นได้ร้อยละ 95 และแผ่นกรองละเอียด (HEPA Filter) ที่มีประสิทธิภาพในการดักฝุ่นได้ร้อยละ 99.97

(7) จัดให้มีการควบคุมอุณหภูมิและความชื้นในห้องผลิตและบรรจุ และห้องเก็บวัตถุดิบให้เหมาะสมกับกลุ่มของยาที่ผลิต

(8) บุคลากรที่ทำการผลิตจะต้องสวมใส่ชุดปิดมิดชิด และสวมหน้ากากกรองฝุ่นยาสำหรับป้องกันการสูดฝุ่นยาเข้าสู่ร่างกาย

(9) จัดให้มีมาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติงาน(Standard Operating Procedure: SOP) สำหรับการผลิตยาจำพวกเพนนิซิลลิน

(10) มีการเฝ้าระวังการปนเปื้อนฝุ่นยาจำพวกเพนนิซิลลิน ต่อสภาพแวดล้อมนอกบริเวณผลิต

(11) ควรจัดแผนการผลิตให้เป็นระบบต่อเนื่อง โดยผลิตจำนวนมากๆ เพียงครั้งเดียว และหยุดผลิตเป็นช่วงระยะนานๆ (Campaign Basis)

1.2 แยกอาคารผลิตเฉพาะ

(1) เช่นเดียวกับข้อ (1), (2), (3), (4), (7), (8), (9) และ (11)

(2) ควบคุมความดันอากาศภายในแอร์ล็อก (Air-Lock) ก่อนเข้าบริเวณผลิตให้เป็นบวก (Positive Pressure)

(3) แยกระบบควมคุมอากาศภายในแอร์ล็อก (Air-Lock) และสถานที่บรรจุหีบห่อออกจากบริเวณผลิต

(4) อากาศที่ผ่านออกสู่ภายนอกต้องกรองผ่านแผ่นกรองหยาบ (Prefilter) ที่มีประสิทธิภาพในการดักฝุ่นได้ร้อยละ 95 และแผ่นกรองละเอียด (HEPA Filter) ที่มีประสิทธิภาพในการดักฝุ่นได้ร้อยละ 99.97 ยกเว้นในบางกรณีสามารถกรองผ่านเฉพาะแผ่นกรองหยาบ (Prefilter) ที่มีประสิทธิภาพในการดักฝุ่นได้ร้อยละ 95 โดยอยู่ในดุลพินิจของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะพิจารณาตามความเหมาะสม

2. การผลิตยาปราศจากเชื้อ (Sterile Preparation)

เหมือนข้อกำหนดในการผลิตยา Non-Sterile Preparation และออกแบบให้สามารถป้องกันเชื้อโรคที่จะเข้าสู่บริเวณผลิต และป้องกันไม่ให้ฝุ่นยาเพนนิซิลลินฟุ้งกระจายสู่บรรยากาศภายนอก

ระบบการกำจัดของเสีย

1. ของเสียให้เก็บรวบรวมไว้ในภาชนะที่ปิดสนิท แล้วนำไปทำลายโดยวิธีที่เหมาะสม

2. มีเอกสารของมาตรฐานการปฏิบัติงานและบันทึกการปฏิบัติเป็นลายลักษณ์อักษรในเรื่องเกี่ยวกับการทำลายฤทธิ์ยาก่อนปล่อยสู่สิ่งแวดล้อม

ภาคผนวก ข

การเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อและสารเคมี

ภาคผนวก ข

การเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อและสารเคมี

1. อาหารเลี้ยงเชื้อ (MERCK Antibiotic Medium No.1)

การเตรียม ชั่งผงอาหารสำเร็จรูป 30.5 กรัม ซึ่งมีส่วนประกอบดังนี้

เป็ปโตน (Peptone)	6.0 กรัม
แพนครีเอติกไดเจสออฟเคซีน (Pancreatic Digest of Casein)	4.0 กรัม
ยีสต์เอกซ์แทรกซ์ (Yeast Extract)	3.0 กรัม
บีฟเอกซ์แทรกซ์ (Beef Extract)	1.5 กรัม
เดกซ์โตรส (Dextrose)	1.0 กรัม
วุ้น (Agar)	15.0 กรัม
น้ำกลั่น เติมให้ครบ	1,000 มิลลิลิตร

ละลายให้เข้ากันในขวดแก้วรูปชมพู่ ปิดฝาแล้วนำไปนึ่งฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำร้อน อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 20 นาที โดยหลังผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว อาหารเลี้ยงเชื้อที่เตรียมได้จะต้องมีค่าความเป็นกรดด่างเป็น 6.5 - 6.6

2. อาหารเลี้ยงเชื้อ (MERCK Antibiotic Medium No.2)

การเตรียม ชั่งผงอาหารสำเร็จรูป 25.5 กรัม ซึ่งมีส่วนประกอบดังนี้

เป็ปโตน (Peptone)	6.0 กรัม
ยีสต์เอกซ์แทรกซ์ (Yeast Extract)	3.0 กรัม
บีฟเอกซ์แทรกซ์ (Beef Extract)	1.5 กรัม
วุ้น (Agar)	15.0 กรัม
น้ำกลั่น เติมให้ครบ	1,000 มิลลิลิตร

ละลายให้เข้ากันในขวดแก้วรูปชมพู่ ปิดฝาแล้วนำไปนึ่งฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำร้อน อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 20 นาที โดยหลังผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว อาหารเลี้ยงเชื้อที่เตรียมได้จะต้องมีค่าความเป็นกรดด่างเป็น 6.5 - 6.6

3. 0.9% สารละลายโซเดียมคลอไรด์

ส่วนประกอบและการเตรียม

โซเดียมคลอไรด์	0.9 กรัม
น้ำกลั่น เติมให้ครบ	100 มิลลิลิตร

ละลายให้เข้ากันในขวดแก้วรูปชมพู่ ปิดฝาแล้วนำไปนึ่งฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำร้อน อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ความดัน 15 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว เป็นเวลา 20 นาที

4. สารละลายของ 1% ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.0

ส่วนประกอบและการเตรียม

ไดเบสิกโปแตสเซียมฟอสเฟต (Dibasic Potassium Phosphate)	2.0 กรัม
โมโนเบสิกโปแตสเซียมฟอสเฟต (Monobasic Potassium Phosphate)	8.0 กรัม
น้ำกลั่น เติมให้ครบ	1,000 มิลลิลิตร

ปรับค่าความเป็นกรดด่างด้วย 18 นอร์มอลของฟอสฟอริกแอซิดหรือ 10 นอร์มอลของโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ เพื่อให้ได้ค่าความเป็นกรดด่างหลังนึ่งฆ่าเชื้อแล้วเป็น 5.95 - 6.05

5. สารละลายของ 0.1 โมลาร์ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 8.0 ที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว

ไดเบสิกโปแตสเซียมฟอสเฟต (Dibasic potassium phosphate)	16.73 กรัม
โมโนเบสิกโปแตสเซียมฟอสเฟต (Monobasic potassium phosphate)	0.523 กรัม
น้ำกลั่น เติมให้ครบ	1,000 มิลลิลิตร

ปรับค่าความเป็นกรดด่างด้วย 18 นอร์มอลของฟอสฟอริกแอซิดหรือ 10 นอร์มอลของโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ เพื่อให้ได้ค่าความเป็นกรดด่างหลังนึ่งฆ่าเชื้อแล้วเป็น 7.95 - 8.05

6. ด่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 นอร์มอล

ละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ 8 กรัม ในน้ำกลั่น 80 มิลลิลิตรที่แช่ในอ่างน้ำแข็ง หลังละลายแล้ว รอให้เย็น ปรับปริมาตรเป็น 100 มิลลิลิตร

7. กรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 2 นอร์มอล

ในตู้ดูดควัน เติมกรดไฮโดรคลอริกชนิดเข้มข้นจำนวน 17 มิลลิลิตร ลงในน้ำกลั่น 80 มิลลิลิตร คนให้เข้ากัน รอให้เย็น ปรับปริมาตรเป็น 100 มิลลิลิตร

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกการวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของการยับยั้งเชื้อ

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกการวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของการยับยั้งเชื้อ

วิธีทำลายฤทธิ์ : ○ การหาปริมาณฤทธิ์ยาเริ่มต้น ○ การใช้ไออากาศร้อน 250 องศาเซลเซียส ○ การใช้ด่างNaOH
○ การเจือจางฤทธิ์ยาด้วยน้ำ ○ การใช้ไอน้ำร้อน 121 องศาเซลเซียส ○ การใช้Penase

กลุ่ม : ○ Amoxicillin ○ Amoxicillin 500mg ○ Cloxacillin 500mg
○ Cloxacillin ○ Amoxicillin 10mg ○ Cloxacillin 10mg

วันทดสอบ : _____ วิธีวิเคราะห์ : Agar-Disc Diffussion

จุลินทรีย์ทดสอบ : *M. luteus* ATCC9341

Standard Pen G

(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)

a =
b = L=(3a+2b+c-e)/5=
c =
d = H=(3c+2d+c-e)/5=
e =
M=

Average
c
difference
Adjust
Adj-code

a b d e

Sample																	

Average
difference
Adjust
unit/mg

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

กัลยา วานิชย์บัญชา ***การใช้ SPSS for Windows ในการวิเคราะห์ข้อมูล*** ภาควิชาสถิติ คณะพาณิชยศาสตร์และการบัญชี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซี เค แอนด์ เอส โฟโต้สตูดิโอ 2543

กำพล รักษ์ศรีวงศ์ "ข้อกำหนดของตัวยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนนิซิลลินในThai Pharmacopoeia" ***สารตำรายา*** 1 (ตุลาคม-ธันวาคม 2536) หน้า 94-101

จักรกฤษณ์ ศิวะเดชาเทพ และพรทิพย์ เกยุรานนท์ "หน่วยที่ 15 ข้อเสนอโครงการวิจัยและรายงานการวิจัย" ใน ***เอกสารการสอนชุดวิชาสถิติและระเบียบวิธีวิจัยในงานสาธารณสุข*** หน้า 283-346 นนทบุรี สาขาวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช 2543

จุไรรัตน์ รุ่งโรจนารักษ์ "ชุดทดสอบยาตกค้างในนมและผลิตภัณฑ์นม" ***วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์*** 40 (2541) หน้า 209-221

ชนะ พรพิมลวงศา "บทบาทของผู้บริหารในการบริหารงานห้องสมุดโรงเรียนสังกัดสำนักงานการประถมศึกษาจังหวัดขอนแก่น" วิทยานิพนธ์ปริญญาศึกษาศาสตรมหาบัณฑิต แขนงวิชาบริหารการศึกษา สาขาวิชาศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช 2543

นฤมล ตปนียกุล "การหาความเป็นพิษของน้ำทิ้งจากโรงงานอุตสาหกรรมและน้ำไหลซึมจากกากของเสียด้วยวิธีการที่ประหยัดและมีประสิทธิภาพ" ***วารสารการอนามัยและสิ่งแวดล้อม*** 14 (กันยายน-ธันวาคม 2534) หน้า 61-66

เนาวรัตน์ เจริญค้า และคณะ "การใช้วิธีตรึงทางชีวภาพในการบำบัดน้ำเสียจากอุตสาหกรรมอาหาร" ***วารสารเวชศาสตร์สิ่งแวดล้อม*** 2 (กรกฎาคม-ธันวาคม 2543) หน้า 242-247

เนาวรัตน์ เสถียรปกิรณกร "ความรู้และพฤติกรรมการจัดการมูลฝอยติดเชื้อของพยาบาลในเขตกรุงเทพมหานคร" ปริญญานิพนธ์การศึกษามหาบัณฑิต สาขาสิ่งแวดล้อมศึกษา บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล 2541

ประไพศรี สมใจ และคณะ ***การคัดเลือกสารเคมีและจุลินทรีย์ที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันเชื้อรา*** กรุงเทพมหานคร สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย 2539

มณี ถาวรทวีวงษ์ "รูปแบบการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพในศูนย์บริการสาธารณสุข 22 วัดปากบ่อ สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร" *วารสารองค์การเภสัชกรรม* 27 (ตุลาคม 2543-มีนาคม 2544) หน้า 14-21

มาลิน จุลศิริ *ยาต้านจุลชีพ ความรู้พื้นฐานและการประยุกต์* พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพมหานคร โรงพิมพ์สถาบันพัฒนาการสาธารณสุขอาเซียน 2540

มิ่งขวัญ วิชยารังสฤษดิ์ "การจัดการของเสียอันตรายในประเทศไทย" ใน *Chemical Waste Management in Laboratory* หน้า 1-8 กรุงเทพมหานคร บริษัท เมิร์ค (ประเทศไทย) จำกัด 2543 (เอกสารการสัมมนาเมื่อ 28-29 มีนาคม 2543 ที่โรงแรมอิมพีเรียล ควีนส์พาร์ค)

วิรารัตน์ คำเมือง "Penicillin Contamination" กองวิเคราะห์ยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ม.ป.ป. (อัดสำเนา)

สมศักดิ์ ดำรงเลิศ และวีระยุทธ์ ตั้งหารัตน์ "การเผาไหม้กากตะกอนโคลนอุตสาหกรรมในแปลงที่ทำให้เกิดสภาพของไหล" *วารสารเวชศาสตร์สิ่งแวดล้อม* 3 (มกราคม-มิถุนายน 2544) หน้า 46-51

สมาน ตั้งทองทวี "กฎหมายเกี่ยวกับการจัดการกากของเสียอันตรายและการควบคุม: สถานการณ์ล่าสุดของการจัดการกากของเสียในประเทศไทย" ใน *Chemical Waste Management in Laboratory* หน้า 1-9 กรุงเทพมหานคร เมิร์ค (ประเทศไทย) 2543 (เอกสารการสัมมนาเมื่อ 28-29 มีนาคม 2543 ที่โรงแรมอิมพีเรียลควีนส์พาร์ค)

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ, กลุ่มงานฝึกอบรมการวิจัย *วิจัยและพัฒนาวิธีการจัดการมูลฝอยที่มีประสิทธิภาพสำหรับเทศบาลตำบลอโยธยา* กรุงเทพมหานคร โรงพิมพ์เจริญดีการพิมพ์ 2543

สุโขทัยธรรมาธิราช, มหาวิทยาลัย ฝ่ายบัณฑิตศึกษา สำนักวิชาการ *คู่มือการพิมพ์วิทยานิพนธ์* ฉบับปรับปรุง นนทบุรี มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช 2542

สุณีย์ แสงเขียว "การตรวจหาการปนเปื้อนของเพนนิซิลลินในยาจำพวกไม่ใช่ยาปฏิชีวนะและจำพวกยายาปฏิชีวนะ" *วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์* 28 (กรกฎาคม-กันยายน 2529) หน้า 269-277

สุปราณี จงดีไพศาล "หน่วยที่ 11 การจัดการกากของเสียอันตรายในโรงงานอุตสาหกรรม" ใน *เอกสารการสอนชุดวิชาอาชีวอนามัยและความปลอดภัยและการจัดการกากของเสียในโรงงานอุตสาหกรรม* หน้า 107-158 นนทบุรี สาขาวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช 2544

อโนชา อุทัยพัฒน์ "เพนนิซิลลิน" ใน *เภสัชวิทยา* หน้า 6-39 มหาวิทยาลัยมหิดล ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ บรรณาธิการ กรุงเทพมหานคร โรงพิมพ์อักษรบัณฑิต 2531

Bishop, J.R., Senyk, G.F. And Duncan, S.E. "Detection of antibiotic / drug residue in milk and dairy products" in ***Standard Methods for the Examination of Dairy Products*** , 347-395 16th ed. Washington DC, American Public Health Association, 1992.

Bulychev, Alexey. "Beta-lactamase: Mechanism of Action and Inhibition (Antibiotic Resistance)" [Online] ***Penicillin and Inactivation*** (1999) Abstract available: //thailis.uni.net.th/dao/printarticles.nsp [Accessed December 1, 2001].

Division of Antibiotics and Insulin Certification, Washington, D.C. "Procedures for Detecting and Measuring Penicillin Contamination in Drugs" Department of Health Education and Welfare Food and Drug Administration, Bureau of Scientific Standards and Evaluation, Division of Antibiotics and Insulin Certification, Washington, D.C., October 1965 (mimeographed).

Patrick R. Murray and Ann C. Niles "Inactivation of Penicillins by Thiol Broth" ***Journal of Clinical Microbiology*** 16 (November 1982): 982-984.

Qin, Xiang. "Identification and characterization of virulence factors in Enterococcus faecalis" [Online] ***Penicillin and Inactivation*** (2000) Abstract available: //thailis.uni.net.th/dao/printarticles.nsp [Accessed December 1, 2001].

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงราย
สำนักบรรณสารสนเทศ

ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ	นางสาวนิรมล ล้วนรัตนากร
วัน เดือน ปีเกิด	6 พฤษภาคม 2507
สถานที่เกิด	อำเภอบางรัก จังหวัดกรุงเทพมหานคร
ประวัติการศึกษา	ภบ. (เภสัชศาสตร์บัณฑิต) มหาวิทยาลัยมหิดล พ.ศ. 2531
สถานที่ทำงาน	บริษัท โอลิค (ประเทศไทย) จำกัด
	นิคมอุตสาหกรรมบางปะอิน จังหวัดพระนครศรีอยุธยา
ตำแหน่ง	หัวหน้างานด้านสิ่งแวดล้อมในสถานที่ผลิตยา
	(พ.ศ. 2540 - มิถุนายน 2545)