

รายงานผลการวิจัย

เรื่อง



ความคงตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา

STABILITY OF CHLORAMPHENICOL IN EYE DROPS

โดย

สุวรรณ เทลียงชลธาร

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มิถุนายน 2528

I1223641X

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. สุนิพนธ์ ภูมิมางกูร หัวหน้าภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้การสนับสนุนการวิจัยครั้งนี้มาโดยตลอด และขอขอบพระคุณ อาจารย์ปฎิภาณ พนมวัน ณ อยุธยา ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความอนุเคราะห์การคิดข้อมูลทั้งหมด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โครงการวิจัย	ความคงตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา
ผู้วิจัย	สุวรรณา เหลืองชลธาร ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีที่วิจัย	2528

บทคัดย่อ

การศึกษาความคงตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา 1 ตำรับ และยาหยอดตา 7 ตำรับ ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด พบว่า ทุกตำรับมีปฏิกริยาการสลายตัวเป็นอันดับหนึ่ง ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 70, 60 และ 50°C มีสหสัมพันธ์กับอุณหภูมิตามความสัมพันธ์ของอาร์เรเนียส ความร้อนแห่งการกระตุ้นของยาหยอดตุมีค่า 14.7 กิโลแคลอรี/โมล และของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับมีค่า ตั้งแต่ 20 ถึง 22 กิโลแคลอรี/โมล ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่คาดการณ์จากเส้นตรงอาร์เรเนียสไปที่ 33°C. มีค่าไม่แตกต่างจากค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิห้อง (30-35°C.) ในช่วงที่มีความเบี่ยงเบนมาตรฐาน แต่ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่คาดการณ์ไปที่ 8°C. นั้นแตกต่างจากค่าที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิในตู้เย็น อายุการช้ยา ($t_{110-90\%}$ LA.) ของยาแต่ละตำรับที่อุณหภูมิห้องซึ่งได้จากการคาดการณ์และที่ได้จากสภาพจริงนั้น ไม่แตกต่างกันในช่วงที่มีความเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับยาหยอดตุมีค่า 3.45 เดือน และ 3.00 (2.34-4.19) เดือน ตามลำดับ ส่วนยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ มีค่าตั้งแต่ 1.72 ถึง 3.06 เดือน เฉลี่ย 2.47 ± 0.47 เดือน และมีค่าตั้งแต่ 1.54 ถึง 3.67 เดือน เฉลี่ย 2.52 ± 0.85 เดือน ตามลำดับ โดยสรุปอายุการช้ยาของยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลที่อุณหภูมิห้อง (33°C) มีค่าประมาณ 2.5 เดือน ซึ่งสั้นกว่าค่าที่ BPC 1973 กำหนดให้เป็น 4 เดือนที่ 25°C

อายุการช้ยาที่อุณหภูมิในตู้เย็นซึ่งได้จากการคาดการณ์ และที่ได้จากสภาพจริงสำหรับยาหยอดตุนั้นไม่แตกต่างกันในช่วงที่มีความเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือมีค่า 25.75 เดือน และ 27.53 (10.81-50.29) เดือน ตามลำดับ แต่สำหรับยาหยอดตานั้นแตกต่างกันมากทั้งอายุการช้ยาแต่ละตำรับและค่าเฉลี่ยโดยมีค่าจากการคาดการณ์เป็น 27.91 ถึง 80.34 เดือน เฉลี่ย 54.38 ± 18.08 เดือน และค่าจากสภาพจริงเป็น 1.75 ถึง 3.27 เดือน เฉลี่ย

2.07 ± 0.61 เดือน ซึ่งค่าทั้งสองนี้แตกต่างจากค่าที่ BPC 1973 กำหนดให้อายุการใช้ยาที่ $2-8^{\circ}\text{ซ.}$ เท่ากับ 18 เดือน

การศึกษาความคงตัวโดยวิธีเร่งให้ยาสลายตัวด้วยความร้อนสามารถนำมาใช้หาอายุการใช้ยาของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหูและยาหยอดตาที่อุณหภูมิห้องได้อย่างถูกต้อง, สะดวก และรวดเร็ว

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Project Title STABILITY OF CHLORAMPHENICOL IN EYE DROPS
Investigator Suwanna Laungchonlatan
 Department of Pharmaceutical Chemistry,
 Faculty of Pharmaceutical Sciences
 Chulalongkorn University
Year 1985

ABSTRACT

The Stability Testing Program was designed to assess the stability of chloramphenicol in 1 ear drop and 7 eye drops of marketed products. The degradation of chloramphenicol in all formulations was found to be first order. The reaction rate at 70, 60, and 50°C of each product was correlated to temperature in Arrhenius relationship. The heat of activation of the ear drop was found to be 14.7 kcal/mole and of the 7 eye drops fall in the range of 20-22 kcal/mole. The predicted degradation rate at 33°C obtained from Arrhenius plot and the actual rate at room temperature storage (30-35°C) were not difference in the range of standard deviation but the predicted rate at 8°C were difference from the actual rate at refrigerator storage (8°C). The shelf-life ($t_{110-90\% LA.}$) of each product at room temperature, which was calculated from predicted rate and actual rate, was not difference in the range of standard deviation. The shelf-life of the ear-drop preparation was 3.45 and 3.00 (2.34-4.19) month respectively. The shelf-life of the 7 eye-drop preparations was predicted to be 1.72 to 3.06 month, average 2.47 ± 0.47 month and the actual shelf-life of the 7 eye-drop preparations was found to be in the range of 1.54 to 3.67 month, average 2.52 ± 0.85 month. Conclusively shelf-life of chloramphenicol eye drops at room temperature (33°C) was found to be about 2.5 month which is shorter

than the shelf-life specified by BPC 1973 as 4 month at 25°C

The predicted shelf-life at 8°C and the actual shelf-life in refrigerator of the ear-drop preparation were not difference in the range of standard deviation which were found to be 25.75 month and 27.53 (10.81-50.29) month respectively, hower the shelf-life of 7 eye-drop preparations was significant difference. The predicted shelf-life of 7 eye-drop preparations was found to be in the range of 27.91 to 80.34 month, average 54.38 ± 18.08 month and the actual shelf-life was 1.75 to 3.27 month, average 2.07 ± 0.61 month. Both the predicted and actual shelf-life differed from the shelf-life specified by BPC 1973 as 18 month at 2-8°C.

This Accelerated Stability Testing Program is found to be very useful and handy method for accurately and rapidly predicting the shelf-life of chloramphenicol ear and eye drops at room temperature.

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ii
บทคัดย่อภาษาไทย	iii
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	v
รายการแผนภูมิ	viii
รายการตาราง	ix
รายการรูป	xi
ปัญหาและจุดประสงค์ในการวิจัย	xiv
บทที่ 1. บทนำ	1-26
2. วัสดุและวิธีการ	27-35
3. ผลการทดลอง	36-40
4. การวิจัยและผลการทดลอง	41-67
5. การสรุปผลการทดลอง	68-70
ตาราง	71-95
รูป	96-117
ภาคผนวก	118-119
เอกสารอ้างอิง	120-124

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการแผนภูมิ

แผนภูมิที่		หน้า
1	แสดงเคมีสังเคราะห์ของคลอแรมเฟนิคอล	3
2	แสดงวิธีทางการเมตาบอลิซึมคลอแรมเฟนิคอล	7
3	แสดงวิธีการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลด้วยแสงใน Clark Lubs borate buffer พีเอช 7.8	17

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการตาราง

ตารางที่		หน้า
1	การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหูตำรับที่ 1	71
2	การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 2	72
3	การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 3	73
4	การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 4	74
5	การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 5	75
6	การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 6	76
7	การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 7	77
8	การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 8	78
9	ความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหูตำรับที่ 1 ...	79
10	ความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 2 ..	80
11	ความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 3 ..	81
12	ความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 4 ..	82
13	ความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 5 ..	83
14	ความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 6 ..	84
15	ความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 7 ..	85
16	ความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 8 ..	86
17	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหูและยา หยอดตา ที่อุณหภูมิห้อง	87
18	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหูและยา หยอดตา ที่อุณหภูมิในตัวเย็น	88
19	อายุการใช้ยาของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหูและยาหยอดตา	89

ตารางที่		หน้า
20	การเปลี่ยนแปลงพีเอชของยาหยอดหูและหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล	90
21	รายละเอียดตำรับยาหยอดหูและยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล	91-94
22	การวิเคราะห์เอกสารกำกับยา, การติดฉลากยา และ ภาชนะบรรจุยา	95

สงวนลิขสิทธิ์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการรูป

รูปที่		หน้า
1.1	แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่พีเอช 2.36, 4.65 และ 8.00 โดยใช้บัฟเฟอร์ ซีเตรต 0.5 โมลาร์, อะซิเตต 1.50 โมลาร์ และฟอสเฟต 0.062 โมลาร์ ตามลำดับ	19
1.2	แสดงอิทธิพลของพีเอชในซีเตรตบัฟเฟอร์ต่อการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล	19
1	แสดงปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับศูนย์ของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา ตำรับที่ 2 ที่อุณหภูมิ 70 ^o ซ	96
2	แสดงปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่งของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา ตำรับที่ 2 ที่อุณหภูมิ 70 ^o ซ	97
3	แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 1 เป็น ปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ	98
4	แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 2 เป็น ปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ	99
5	แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 3 เป็น ปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ	100
6	แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 4 เป็น ปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ	101
7	แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 5 เป็น ปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ	102
8	แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 6 เป็น ปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ	103
9	แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 7 เป็น ปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ	104

รูปที่		หน้า
10	แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 8 เป็น ปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ	105
11	แสดงความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู ตำรับที่ 1	106
12	แสดงความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา ตำรับที่ 2	107
13	แสดงความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา ตำรับที่ 3	108
14	แสดงความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา ตำรับที่ 4	109
15	แสดงความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา ตำรับที่ 5	110
16	แสดงความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา ตำรับที่ 6	111
17	แสดงความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา ตำรับที่ 7	112
18	แสดงความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา ตำรับที่ 8	113
19	เปรียบเทียบค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา ที่อุณหภูมิห้อง จากการคาดการณ์และจากสภาพจริง	114
20	เปรียบเทียบค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา ที่อุณหภูมิในตู้เย็น จากการคาดการณ์และจากสภาพจริง	115
21	เปรียบเทียบอายุการใช้ยาของยาหยอดหูและยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลที่ อุณหภูมิห้องจากการคาดการณ์ และจากสภาพจริง	116
22	เปรียบเทียบอายุการใช้ยาของยาหยอดหูและยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลที่ อุณหภูมิในตู้เย็นจากการคาดการณ์ และจากสภาพจริง	117
23	แสดงโครมาโตแกรมของคลอแรมเฟนิคอลและสารสลายตัวหลังจากต้มใน หม้อน้ำเดือด (1) คลอแรมเฟนิคอล, เวลารีเทนชัน 2.42 นาที, (2) สารสลายตัว และคลอแรมเฟนิคอล (3) สารสลายตัว	43
24	แสดงโครมาโตแกรมของสารสลายตัวคลอแรมเฟนิคอล ซึ่งต้มในโซเดียม ไฮดรอกไซด์	44

รูปที่		หน้า
25	แสดงโครมาโตแกรมของสารละลายตัวคลอแรมเฟนิคอล ซึ่งต้มในโซเดียมไฮดรอกไซด์ และเมื่อเติมคลอแรมเฟนิคอล (เวลารีเทนชัน 2.42 นาที)	45
26	แสดงโครมาโตแกรมของคลอแรมเฟนิคอลมาตรฐาน สิต 10, 15 และ 20 ไมโครลิตร	46
27	แสดงกราฟมาตรฐานของคลอแรมเฟนิคอล	47
28	แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดหูคลอแรมเฟนิคอล ตำรับที่ 1	48
29	แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล ตำรับที่ 2	49
30	แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล ตำรับที่ 3	50
31	แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล ตำรับที่ 4	51
32	แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล ตำรับที่ 5	52
33	แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล ตำรับที่ 6	53
34	แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล ตำรับที่ 7	54
35	แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล ตำรับที่ 8	55

สถาบันวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัญหาและจุดประสงค์ในการวิจัย เรื่อง
ความคงตัวของคลอแรมเฟนิคอลลินยาหยอดตา

ยาปฏิชีวนะ เป็นยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อ จึงต้องใช้ให้ถูกต้องทั้งชนิด ขนาด ปริมาณ และวิธีใช้ มิฉะนั้นจะก่อให้เกิดอันตรายจากการลุกลาม หรือการดื้อยาของเชื้อ หรือเกิดอาการพิษจากตัวยาเอง ยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่เป็นยาที่ละลายตัวง่าย โดยเฉพาะถ้าเตรียมเป็นยาน้ำ ดังนั้นยาปฏิชีวนะในยาหยอดตา จึงเป็นยาที่ควรสนใจอย่างยิ่ง เพราะตาเป็นอวัยวะที่สำคัญ มีความบอบบางและละเอียดอ่อนมาก เมื่อเกิดอาการติดเชื้อขึ้นจะต้องรักษาให้ทันทั่วทั้ง การปล่อยทิ้งไว้ หรือการใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือการใช้ยาที่ไม่มีคุณภาพย่อมก่อให้เกิดอันตรายจนสายเกินแก้ไข

ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในยาตามีไม่กี่ชนิด ได้แก่ โคลลิสติน ซัลเฟต, เตตราไซคลิน ไฮโดรคลอไรด์, โทบรามัยซิน, เจนตาไมซิน ซัลเฟต, โพลีมิกซิน บี ซัลเฟต, นิโอมัยซิน, กรามิซิดิน และ คลอแรมเฟนิคอล⁽¹⁾ ยาเหล่านี้ส่วนมากเตรียมเป็นซีฟิ่งป้ายตา มีเพียงไม่กี่ชนิดที่สามารถเตรียมเป็นยาหยอดตาได้ ทั้งนี้เนื่องจากปัญหาความคงตัว และการละลายของยานั้นเอง

คลอแรมเฟนิคอลแม้ว่าเป็นยาที่มีความคงตัวดี แต่เมื่อเตรียมเป็นยาหยอดตาซึ่งเป็นสารละลายในน้ำก็มักมีปัญหาเนื่องจากคลอแรมเฟนิคอลละลายตัวโดยปฏิกิริยาไฮโดรลิซิส ดังนั้น B.P.C. 1973⁽²⁾ จึงได้กำหนดมาตรฐานยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลทั้งปริมาณคลอแรมเฟนิคอล, ปริมาณสารละลายตัว 2-amino-1-p-nitrophenylpropane-1, 3-diol ไม่เกิน 5.0% ของปริมาณคลอแรมเฟนิคอลในตำรับยานั้น อายุการใช้ยาซึ่งสัมพันธ์กับวิธีการเก็บยา และวิธีเตรียมยาโดยกำหนดว่า ยาเตรียมเมื่อเก็บไว้ในขวดที่ปิดที่อุณหภูมิห้อง มีอายุการใช้ยาเพียง 4 เดือน หลังจากวันที่ผลิต และถ้าเก็บไว้ในขวดที่ปิดที่ 2-8°C มีอายุการใช้ยาเพียง 18 เดือน (1 ปี 6 เดือน) หลังจากวันที่ผลิต แต่ยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลที่มีจำหน่ายในท้องตลาดส่วนมากกำหนดวันหมดอายุหลังจากวันที่ผลิตประมาณ 2 ปี จึงน่าจะศึกษาว่าในช่วงระยะเวลาดังกล่าวนี้ยายังคงมีคุณภาพมาตรฐานหรือไม่

จากการศึกษาของ ดวงสมร ลิ้มปิติ⁽³⁾ ซึ่งได้ตรวจวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาคลอแรมเฟนิคอลและสารละลายตัว 2-amino-1-p-nitrophenyl-1, 3-propanediol ในยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลที่มีจำหน่ายในท้องตลาดซึ่งผลิตจากบริษัทต่าง ๆ จำนวน 8 บริษัท โดยใช้วิธี HPLC พบว่า มีอยู่เพียงตำรับเดียวที่มีปริมาณคลอแรมเฟนิคอลสูงกว่า 90% ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก (93.13) ส่วนอีก 7 ตำรับมีปริมาณคลอแรมเฟนิคอลตั้งแต่ 41.42 ถึง 85.50% ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก และทั้ง 8 ตำรับมีปริมาณสารละลายตัวสูงเกินกว่า 5.0% ของปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่มีอยู่ในตำรับ โดยมีปริมาณตั้งแต่ 12.92 ถึง 53.20% ซึ่งทุกตำรับได้วิเคราะห์หาปริมาณก่อนวันหมดอายุทั้งสิ้น จึงเห็นได้ว่า

วันหมดอายุที่ปรากฏบนฉลากยาของยาเตรียมตำรับต่าง ๆ นั้นเชื่อถือไม่ได้

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ต้องการศึกษาความคงตัวของคลอแรม เฟนิคอลในตำรับยา เพื่อให้รู้วันหมดอายุที่แท้จริง ซึ่งความคงตัวของยานั้นย่อมขึ้นกับสูตรตำรับยา จึงได้เลือกศึกษายาหยอดหู (ซึ่งมีกระสวยยาต่างจากยาหยอดตา) และยาหยอดตา จำนวน 7 ตำรับ

วิธีการศึกษา ได้ใช้วิธีเคมีจลนศาสตร์ โดยใช้กระบวนการเร่งให้ยาสลายตัวด้วยความร้อน (accelerated thermodegradation process) ที่อุณหภูมิต่าง ๆ เพื่อคาดการณ์อายุการใช้ยาไปยังที่อุณหภูมิห้อง และที่อุณหภูมิในตู้เย็น ทั้งนี้เพื่อช่วยให้การศึกษาวิจัยได้เร็วขึ้น ส่วนวิธีวิเคราะห์หาปริมาณคลอแรม เฟนิคอลในตำรับยาต่าง ๆ ใช้วิธี รีเวิร์สเฟส ไฮ-เพอร์ฟอร์แมนซ์ลิกวิดโครมาโตกราฟี

สิ่งที่คาดว่าจะได้รับ

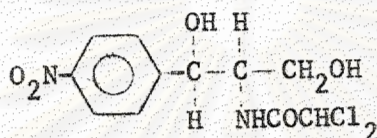
1. สามารถนำวิธีเคมีจลนศาสตร์มาใช้ศึกษาความคงตัวของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตา เพื่อกำหนดวันหมดอายุได้อย่างถูกต้อง สอดคล้องกับสภาพจริง จะได้ใช้เป็นแนวทางในการศึกษาวันหมดอายุของตำรับยาอื่น ๆ ที่แท้จริงได้
2. สามารถนำวิธีเคมีจลนศาสตร์มาศึกษาการปรับปรุง และพัฒนาสูตรตำรับยา เพื่อเลือกใช้สารอื่น ๆ ที่ช่วยให้ยามีความคงตัวดีขึ้น
3. สามารถรู้อิทธิพลบางอย่างในสูตรตำรับยาที่มีผลต่อความคงตัวของยา เช่น พีเอช, ตัวทำละลาย เป็นต้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

คลอแรมเฟนิคอล
(Chloramphenicol)



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 323.13

D-threo-(-)-2, 2-Dichloro-N-[β-hydroxy-α-(hydroxymethyl)-p-nitrophenethyl] acetamide [56-75-7]

Acetamide, 2, 2-dichloro-N-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl) ethyl]-, [R-(R*, R*)]-

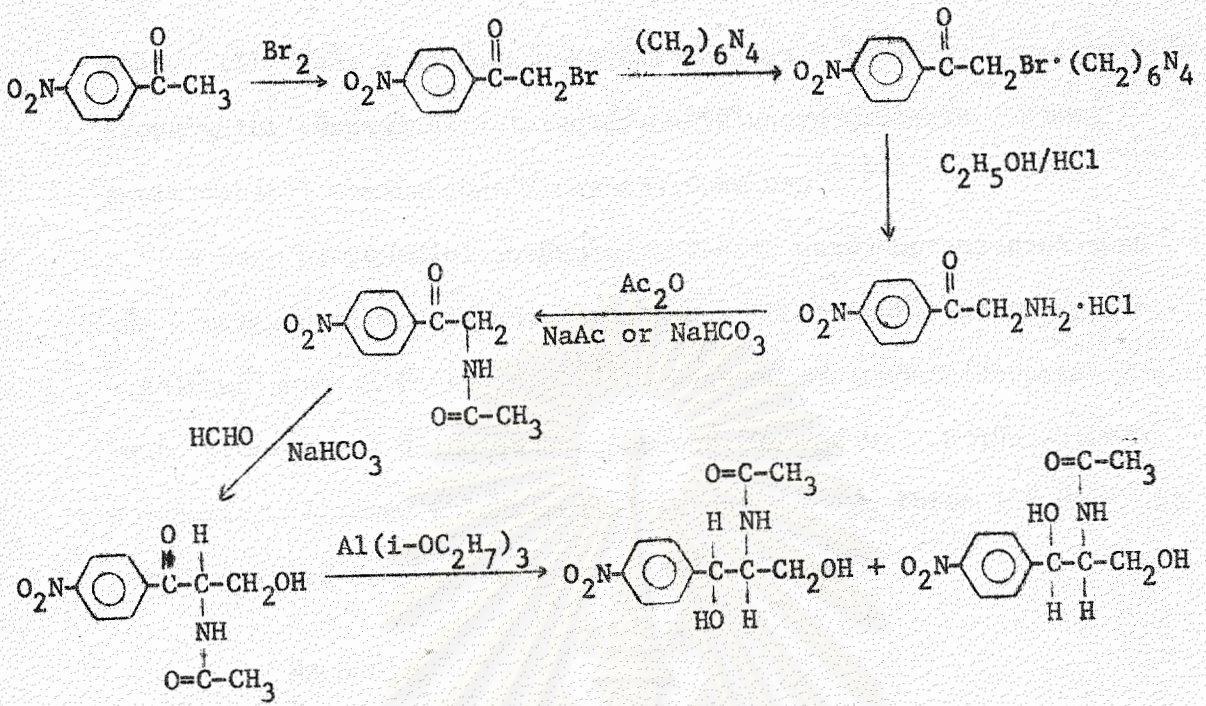
ชื่ออื่น ๆ: Chloramphenicolum, Chloramphen, Animycetin[®], Amphicol[®], Chloromycetin[®], Ertilen[®], Intramycetin[®], Leukamycin[®], Kemicetin[®], Oroject[®], Salophen[®], Mychel[®] เป็นต้น

ประวัติความเป็นมา: คลอแรมเฟนิคอลเป็นยาปฏิชีวนะครอบครัวคลอสทริแอสโตรไมซิน ซึ่ง Burkholder แห่งมหาวิทยาลัยเยลสามารถแยกได้จากเชื้อ *Streptomyces venezuelae* ในปี ค.ศ. 1947 โดยเขาได้ศึกษาแยกยาปฏิชีวนะจากตระกูล streptomycete ซึ่งเก็บจากตัวอย่างดินทั่วโลกประมาณ 6,000 ตัวอย่าง และปรากฏว่าตัวอย่างที่เก็บจากดินบริเวณใกล้ ๆ Caracas, Venezuela นั้น มีเชื้อจุลินทรีย์ที่สามารถสร้างสารต้านเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งเรียกชื่อจุลินทรีย์นั้นว่า *streptomyces venezuelae* และได้พิมพ์เผยแพร่การค้นพบนี้ในวารสาร Science⁽⁴⁾ ส่วนยาปฏิชีวนะที่ค้นพบนี้ในระยะแรกเรียกชื่อว่า Chloromycetin เพราะเป็นสารที่ได้จากจุลินทรีย์ตระกูล streptomycete ต่อมาจึงได้ใช้ชื่อสามัญว่า Chloramphenicol ภายในระยะเวลาเพียง 2 ปีหลังจากการค้นพบนี้ก็สามารถแยกคลอแรมเฟนิคอลที่บริสุทธิ์ออกจากกระบวนการหมักเชื้อแล้วพัฒนาเป็นการผลิตสารบริสุทธิ์ขึ้นได้ นอกจากนี้ยังสามารถศึกษาจนรู้โครงสร้างทางเคมี

ของสาร แล้วหาวิธีสังเคราะห์ได้สำเร็จ ดังนั้นคลอแรมเฟนิคอลที่ใช้กันในปัจจุบันจึงได้จากการสังเคราะห์ขึ้นทั้งหมด

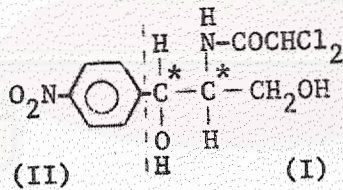
ชีวสังเคราะห์ (Biosynthesis): ในระยะแรก ๆ ได้ผลิตคลอแรมเฟนิคอลขึ้นโดยใช้วิธีชีวสังเคราะห์ ซึ่ง Olive⁽⁵⁾ ได้วิจารณ์ถึงเทคนิคบางอย่าง และวิธีการแยก สำหรับวิธีการโดยย่อมีอยู่ใน U.S.D.⁽⁶⁾ ดังนี้ เลี้ยงเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อซึ่งประกอบด้วย กลูเตนของข้าวสาลี, กลีเซอริน, โซเดียม คาร์บอเนต และ โซเดียม คลอไรด์ หลังจากการหมักเชื้อจนเหมาะสมแล้ว กรองสารที่ได้ และสกัดด้วย เอมีล อะซิเตต ทำสารละลายให้เข้มข้นภายใต้สุญญากาศ จนถึงจุดเกิดผลึก จะได้คลอแรมเฟนิคอลตกผลึกออกมาพร้อม ๆ กับสารปนเปื้อนจำนวนมาก ให้นำมาละลายน้ำร้อนและเติมผงถ่าน เพื่อแยกสารปนเปื้อน, กรอง และตกผลึกจนได้คลอแรมเฟนิคอลบริสุทธิ์

เคมีสังเคราะห์: การผลิตคลอแรมเฟนิคอลในอุตสาหกรรมได้ใช้วิธีสังเคราะห์ทางเคมี โดยมีปฏิกิริยาหลัก ๆ ที่เกี่ยวข้องประมาณ 10 ปฏิกิริยา ใช้ขั้นตอนการสังเคราะห์ทั้งหมดประมาณ 30 ขั้นตอน ซึ่งมีรายละเอียดในวารสาร⁽⁷⁻¹⁰⁾ ในทางการค้าได้เริ่มสังเคราะห์จาก *p*-nitrobroacetophenone คอนเดนซ์กับ methenamine จากนั้นใช้กระบวนการไฮโดรลิซิสในกรด, อะเซติเลชัน, ไฮดรอกซีเมธิเลชัน และรีดักชันด้วย aluminum isopropylate แล้วแยกออกทีฟไฮโซเมอร์จากสารผสมของไฮโซเมอร์ 4 ชนิด โดยใช้ *d*-camphorsulfonic acid สะเทินให้เป็นกลาง แล้วทำปฏิกิริยาสุดท้ายด้วย methyl dichloroacetate ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 สารที่สังเคราะห์ขึ้นมีคุณสมบัติทางชีวภาพเหมือนกับยาปฏิชีวนะที่ใช้ชีวสังเคราะห์⁽¹¹⁾



แผนภูมิที่ 1 แสดงเคมีสังเคราะห์ของคลอแรมเฟนิคอล

ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและแอกติวิตี (Structure and Activity Relationship):



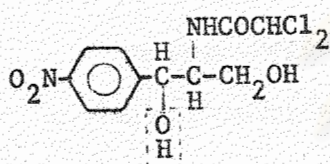
คลอแรมเฟนิคอลมีชื่อทางเคมีว่า D(-)-threo-1-p-nitrophenyl-2-dichloroacetamido-1, 3-propanediol ซึ่งเป็นชื่อที่นิยมใช้ในวงการแพทย์ ส่วนชื่อที่กำหนดใน Chemical Abstracts นั้นใช้ว่า D-threo-(-)-2, 2-dichloro-N-[β-hydroxy-α-(hydroxymethyl)-p-nitrophenyl] acetamide และเขียนเป็นโครงสร้างทางเคมีในลักษณะโครงสร้างสเตอริโอ ดังรูปข้างบน

คลอแรมเฟนิคอลเป็นสารที่แปลกพิสดารอยู่ 2 ลักษณะ คือ หนึ่งเป็นสารธรรมชาติจากสิ่งมีชีวิตชนิดแรกที่มีหมู่ไฮดรอกซิลในโมเลกุล และเป็นสารชนิดแรกที่เป็นอนุพันธ์ของกรดไคคลอโรอะซิติก

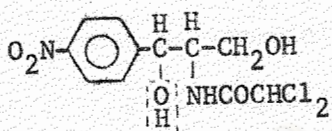
โมเลกุลของคลอแรมเฟนิคอลมีส่วนสำคัญ 2 ส่วน คือ สายข้างเคียง 2-acylamido-propanediol (I) ซึ่งมีอะซิมเมตริกคาร์บอนอะตอม 2 อะตอม (*) และมีหมู่ p-nitro-

phenyl (II) ซึ่งทั้ง 2 ส่วนนี้แสดงแอกติวิตีที่สำคัญของยา โครงสร้างในส่วนสายข้างเคียง propanediol เป็นส่วนวิกฤตของโมเลกุลที่มีแอกติวิตีในการต้านเชื้อจุลชีพ ส่วนหมู่ *p*-nitrophenyl อาจเป็นส่วนทำให้เกิดอาการเป็นพิษในคน (6,12)

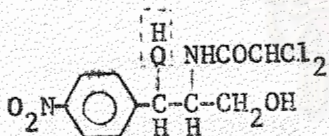
ส่วนของ propanediol ต้องมีหมู่ไฮดรอกซิลอิสระ และความยาวของสายคาร์บอน เป็น 3 อะตอม การเปลี่ยนความยาวของสายคาร์บอน หรือการแทนที่ไฮโดรเจนด้วยหมู่ใด ๆ จะทำให้ฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลชีพลดลง (13) นอกจากนี้อะซิมเมตริกคาร์บอนอะตอม 2 อะตอม ในสาย propanediol นี้ เป็นจุดสำคัญต่อการมีฤทธิ์เป็นยาปฏิชีวนะ การมีอะซิมเมตริกคาร์บอนอะตอม 2 อะตอม ทำให้มีสเตอริโอไอโซเมอร์ 1 คู่ เป็น threo 1 คู่ คือ D และ L และเป็น erythro อีก 1 คู่ คือ D และ L ดังนี้



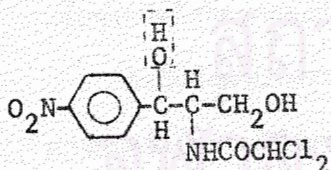
D(-) threo isomer
(chloramphenicol)



L(+) erythro isomer



D(-) erythro isomer



L(+) threo isomer

D(-) threo isomer คือคลอแรมเฟนิคอล มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลชีพมากที่สุด ส่วน L(+) erythro isomer มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียได้เล็กน้อย แต่ L(+) threo isomer และ D(-) erythro ไม่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเลย ดังนั้นฤทธิ์ในการต้านเชื้อของคลอแรมเฟนิคอลจึงเกิดจากโครงสร้างที่มี stereospecific สูงมาก นอกจากนี้ความเป็นพิษของคลอแรมเฟนิคอลก็ขึ้นกับ stereospecific นี้ด้วย พบว่า L(+) threo isomer ทำให้หนูเกิดอาการพิษเพียง 30-50 เปอร์เซ็นต์ของ D(-) threo isomer (13)

สายข้างเคียงอีกอันหนึ่งที่มีความสำคัญต่อฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลชีพ คือ dichloro-acetamide ซึ่งพบว่าต้องเป็น halogenacyl จึงมีฤทธิ์เป็นยาปฏิชีวนะได้ และเมื่อเกิดไฮโดรไลสที่พันธะ เอไมด์ของคลอแรมเฟนิคอล จะได้กรดไคคลอโรอะซิติกกับคลอแรมเฟนิคอลเบส ซึ่งพบว่ามีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย *S. sonnei* มีเพียง 1.8 เปอร์เซ็นต์ ของคลอแรมเฟนิคอล (7) ดังนั้นหมู่ฟังก์ชันของ เอไมด์นี้ก็ เป็นโครงสร้างที่มีนัยสำคัญต่อการออกฤทธิ์เป็นยาปฏิชีวนะ (13) ด้วย ซึ่งพบว่า การแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมในเอไมด์ด้วยหมู่เมธิล ได้อนุพันธ์ dichloroacetyl-methylamide ทำให้หมดฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรีย (14) นอกจากนี้การแทนที่หมู่ dichloromethyl ($-CHCl_2$) ในคลอแรมเฟนิคอลด้วยหมู่ต่าง ๆ ซึ่งมีอิเล็กโตรเนกาติวิตีสูง เช่น $-CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2Br$ พบว่าทุกตัวมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อต่ำกว่าคลอแรมเฟนิคอล (13)

หมู่ *p*-nitrophenyl เป็นส่วนสำคัญของคลอแรมเฟนิคอลในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อ การที่หมู่ไนโตรต้องอยู่ที่ตำแหน่งพารา เพื่อให้โครงสร้างเป็นแบบ *p*-quinoid อันเกิดจากสภาวะเรโซแนนซ์ของอะโรมาติกโมเลกุล ซึ่งในลักษณะเช่นนี้ทำให้ออกซิเจนอะตอมบน C_1 ของสาย propanediol อยู่ในระนาบของวงแหวนอะโรมาติก

การแทนที่หมู่ไนโตรที่ตำแหน่งพาราของวงแหวนอะโรมาติกด้วยหมู่ใด ๆ เช่น $NC-$, $Br-$, $Cl-$, $F-$, $H-$, $I-$, CH_3- , $HO-$, H_3CO- , H_2N- พบว่ามีฤทธิ์ในการต้านเชื้อลดลง ส่วนการแทนที่หมู่ *p*-nitrophenyl ด้วยหมู่ biphenyl, 4'-bromobiphenyl และ 4'-methylbiphenyl ทำให้มีฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพบางชนิดสูงกว่าคลอแรมเฟนิคอล แต่บางชนิดก็ต่ำกว่าคลอแรมเฟนิคอล (13)

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า โครงสร้างของคลอแรมเฟนิคอลมีความจำเพาะเจาะจงสูงมากต่อการมีฤทธิ์เป็นยาปฏิชีวนะ

คลอแรมเฟนิคอล เอสเตอร์: คลอแรมเฟนิคอลมีรสขมมาก เมื่อเตรียม เป็นยารับประทานชนิดน้ำหรือเป็นยาน้ำแขวนตะกอน ทำให้คนไข้มีความทุกข์ทรมานในการรับประทานยามาก ดังนั้นจึงได้เตรียมเป็นคลอแรมเฟนิคอล เอสเตอร์ เช่น คลอแรมเฟนิคอลพาล์มิเตต ใช้เตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนชนิดรับประทาน สำหรับเด็กและผู้ใหญ่บางคนก็กินยาเม็ดยาก ส่วนคลอแรมเฟนิคอล ซัคซิเนต โซเดียม ละลายน้ำได้ดี ใช้เตรียมเป็นยาฉีด การเตรียมเป็นเอสเตอร์ของซัคซิเนต ยังช่วยลดการระคายเคืองซึ่งเกิดจากคลอแรมเฟนิคอลได้ และสามารถฉีดเข้าเส้นเลือด และเข้ากล้ามเนื้อ แต่ในปัจจุบันการใช้ยาฉีดคลอแรมเฟนิคอลนั้นน้อยลงมาก จะใช้กับคนไข้

ในกรณีดังนี้ 1) คนที่ไม่สามารถกลืนยาได้ 2) คนที่ไม่สามารถย่อยยาได้
3) ในกรณีอื่น ๆ ที่จำเป็นต้องฉีดยา โดยทั่วไปนิยมใช้รับประทานยาแทนการฉีดยา

คลอแรมเฟนิคอล พาล์มิเตต เป็นเอสเทอร์ที่มีพาล์มิติก 1 หมู่ เข้าแทนที่หมู่ไฮดรอกซิลของสายข้างเคียง propanediol เอสเทอร์นี้ไม่ละลายน้ำ จึงใช้เตรียมเป็นยาแขวนตะกอน และพบว่าเอสเทอร์นี้มี 3 โพลีมอร์ฟ คือ เอ, บี และ ซี ตามลำดับ โพลีมอร์ฟทั้ง 3 นี้ถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตได้ต่างกัน โดยการดูดซึมไม่ขึ้นกับขนาดของอนุภาค โพลีมอร์ฟ เอ จะถูกดูดซึมได้ช้า และช้ากว่าคลอแรมเฟนิคอล พาล์มิเตตในลักษณะผงอะมอร์ฟัส (15)

เอสเทอร์ของคลอแรมเฟนิคอลไม่มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อ แต่เมื่อเข้าไปสู่ร่างกายแล้วถูกไฮโดรไลสโดยเอนไซม์ จะได้คลอแรมเฟนิคอลอิสระ จึงมีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้ ดังนั้นในยาหยอดตาและยาหยอดหู จึงไม่สามารถใช้คลอแรมเฟนิคอล เอสเทอร์ จำเป็นต้องใช้คลอแรมเฟนิคอลอิสระเท่านั้น

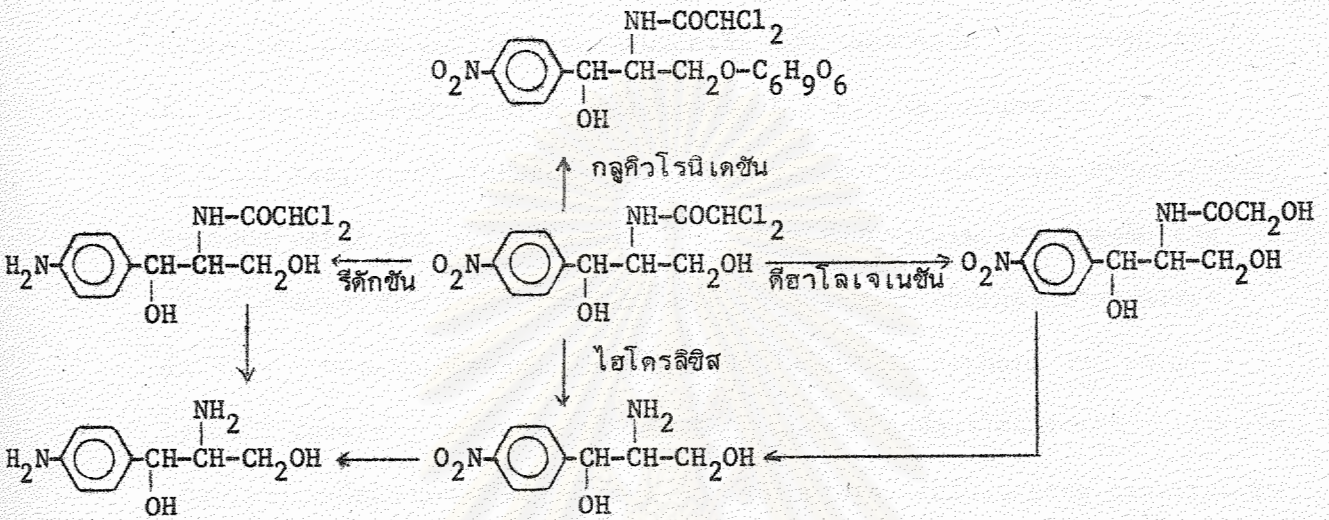
เมตาบอลิซึม :

การดูดซึม: คลอแรมเฟนิคอลถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วในทางเดินอาหาร ดังนั้นการรักษาโรคติดเชื้อภายในจึงนิยมให้รับประทานยา การใช้ยาฉีดจะใช้ในบางกรณีที่จำเป็นเท่านั้น หลังจากรับประทานยาแล้วจะมีปริมาณยาในเซรัมสูงสุดใน 1-3 ชั่วโมง และอายุครึ่งชีพของคลอแรมเฟนิคอลในเซรัม ประมาณ 1.5-3.5 ชั่วโมง

การกระจายยา: คลอแรมเฟนิคอลเมื่อถูกดูดซึมแล้วจะกระจายอย่างรวดเร็วไปยังเนื้อเยื่อและของเหลวต่าง ๆ ในร่างกาย ทั้งในสมอง, น้ำไขสันหลัง ตัวยามีความเข้มข้นมากที่สุดที่ตับและไต และมีความเข้มข้นต่ำสุดที่สมองและน้ำไขสันหลัง นอกจากนี้ยายังสามารถผ่านรกจากมารดาสู่ทารกในครรภ์ได้ประมาณ 30-80 เปอร์เซ็นต์ของยาในเลือดของมารดา ตัวยาสสามารถกระจายได้ทั่วร่างกาย พบในปอด, น้ำลาย, น้ำนม และตา เป็นต้น

การขับถ่ายยา: คลอแรมเฟนิคอลถูกขับถ่ายออกทางไต เมื่อรับประทานยา 1 ขนาน ใน 1 ครั้ง ยาจะถูกขับถ่ายออกมาประมาณ 70-90 เปอร์เซ็นต์ ใน 24 ชั่วโมง ส่วน 5-10 เปอร์เซ็นต์นั้นอยู่ในรูปยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนที่เหลืออยู่ในรูปสารเชิงซ้อนของกลูคิวโรไนด์ ยาส่วนน้อยขับออกทางน้ำดี และอุจจาระ

ปฏิกิริยาเมตาบอลิก: การเมตาบอลิซึมของโคลอแรมเฟนิคอลส่วนใหญ่เกิดโดยคอนจูเกชันกับกรดกลูทามิก-โรนิค และเกิดโดยอะเซทิลเลชัน และ ไฮโดรลิซิส ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2⁽¹²⁾



แผนภูมิที่ 2 แสดงวิถีทางการเมตาบอลิซึมของโคลอแรมเฟนิคอล

ในเด็กแรกเกิด ปฏิกิริยาคอนจูเกชันของโคลอแรมเฟนิคอลลดลง และการเมตาบอลิซึมถูกกระตุ้นให้มากขึ้นโดยยาทีโนบาร์บิโทน ส่วนโคลอแรมเฟนิคอลเองไปยับยั้ง เมตาบอลิซึมของ ไคคูมารอล, เฟนิลโทอิน และ โทลปิราทาไมด์⁽¹⁷⁾

กลไกการออกฤทธิ์: โคลอแรมเฟนิคอลยับยั้งการสร้างโปรตีนของเชื้อแบคทีเรีย โดยการเข้าไปจับกับ 50S ไรโบโซม ทำให้ไปปิดกั้นการต่อส่วนปลายของ aminoacyl t RNA หรือสามารถจับกับ peptidyl (donor) ซึ่งเป็นบริเวณที่จับของสายเปปไทด์ ดังนั้นเมื่อยาจับกับไรโบโซมแล้ว จึงไม่เกิดพันธะเปปไทด์⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ โคลอแรมเฟนิคอลยังสามารถยับยั้งการสร้างโปรตีนในเซลล์ไมโทคอนเดรียของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ ไรโบโซมในเซลล์ไมโทคอนเดรียมีลักษณะคล้ายคลึงกับไรโบโซมของเชื้อแบคทีเรีย ด้วยเหตุนี้เซลล์ที่สร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoietic cell) ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจึงไวต่อการจับตัวกับ โคลอแรมเฟนิคอลมาก

ประโยชน์ทางยา: โคลอแรมเฟนิคอลเป็นยาปฏิชีวนะครอบจักรวาลที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อต่าง ๆ ได้อย่างกว้างขวาง ทั้ง rickettsias, brucellae และโรคที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียต่าง ๆ ทั้งชนิดแกรมบวกและแกรมลบ แต่ไม่สามารถใช้กับ tuberculosis และ

โรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียชนิด acid-fast ได้⁽¹²⁾ คลอแรมเฟนิคอลเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อต่าง ๆ ดังนี้ โรคติดเชื้อ rickettsias เช่น epidemic, murine และ scrub typhus, Rocky Mountain spotted fever, rickettsial pox และ Q fever, โรคติดเชื้อจากไวรัส เช่น psittacosis-lymphogranuloma group และโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย เช่น โรคจากเชื้อ *A. aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. pertussis*, *E. typhosa*, *Brucella*, *V. cholerae*, staphylococci, streptococci, corynebacteria, mycoplasmas, actinomycetes และ *T. pallidum*⁽¹⁹⁾ การใช้ยาภายในโดยให้ยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตนั้นควรมีข้อจำกัดในกรณีที่เป็นโรคติดเชื้อที่รุนแรงมาก และเมื่อไม่สามารถใช้ยาอื่น ๆ ได้ คลอแรมเฟนิคอลยังเป็นยาที่ได้รับเลือกให้ใช้สำหรับ typhoid and paratyphoid fevers ยกเว้นการใช้ในเด็กเล็ก นอกจากนี้ยานี้ควรได้รับการพิจารณาเลือกใช้เป็นตัวแรก เหนือกว่าแอมพิซิลลินในโรคติดเชื้อ meningitis, fulminating respiratory หรือ septicemias ที่เกิดโดย *H. influenzae* หรือใช้ร่วมกับ สเตอริโอมัยซินใน *Klebsiella pneumoniae*⁽¹⁹⁾ คลอแรมเฟนิคอลสามารถใช้ในโรคติดเชื้อชนิดเรื้อรังในระบบถ่ายปัสสาวะ โดยเชื้อ *Proteus vulgaris* ซึ่งคือต่อยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ๆ แต่จะไวต่อคลอแรมเฟนิคอล⁽¹⁷⁾ การใช้คลอแรมเฟนิคอลร่วมกับแอมพิซิลลินอาจจะช่วยให้มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้คลอแรมเฟนิคอลเพียงตัวเดียว

เนื่องจากคลอแรมเฟนิคอลทำให้เกิดอาการพิษที่รุนแรง ดังนั้นจึงควรพิจารณาให้รอบคอบก่อนการตัดสินใจใช้คลอแรมเฟนิคอล

คลอแรมเฟนิคอลเหมือนกับยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ไม่ควรใช้ในกรณีดังต่อไปนี้

1. ไม่ให้ยากับคนไข้ที่แพ้ยา
2. ไม่ใช้ยาอย่างพร่ำเพรื่อ หรือใช้ยาเพื่อป้องกัน
3. ไม่ใช้ยาในโรคติดเชื้ออย่างอ่อน
4. ไม่ใช้ยานานเกินกว่าจำเป็นต่อการรักษา
5. ไม่ใช้ในโรคติดเชื้อซึ่งสามารถใช้ยาอื่นที่มีประสิทธิภาพเท่ากัน แต่ทำให้อาการพิษน้อยกว่า
6. ไม่ใช้ในโรคติดเชื้อซึ่งไม่จำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะ เช่น ไข้หวัด เป็นต้น

ข้อควรระวังการใช้คลอแรมเฟนิคอลในช่วงเวลาสั้น ๆ หรือใช้เป็นระยะเวลานาน ๆ อาจเกิดอาการข้างเคียงต่าง ๆ ได้ ซึ่งในระหว่างการใช้ควรดำเนินการดังนี้

1. ควรตรวจชนิดของเชื้อซึ่งเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อนั้น ๆ ว่าไวต่อยาหรือไม่
2. คนไข้ที่ได้รับยาควรพักในโรงพยาบาล เพื่อความสะดวกในการตรวจทางห้องปฏิบัติการในระหว่างช่วงการรักษา
3. ควรตรวจหา ฮีโมโกลบิน, เม็ดเลือดขาว และนับจำนวนเม็ดเลือดในช่วงเวลาต่าง ๆ ในระหว่างการให้ยา อย่างน้อยทุก ๆ 2 วัน หรือทุกวันได้เป็นดี ควรสังเกตดูอาการผิดปกติทางระบบเลือดก่อนที่จะเกิดอาการรุนแรง และไม่สามารถรักษา ควรระวังอาการพิษจากการกดไขกระดูก
4. ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาฆ่าเชื้อคอร์สหนึ่ง ถ้าเป็นไปได้
5. ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อระบบการสร้างเม็ดเลือดเช่นกัน
6. ควรควบคุมความเข้มข้นของยาในเลือดอย่างถูกต้อง (โดยการปรับขนาดยาให้เหมาะสม) ในคนไข้ที่มีตับหรือไต หรืออวัยวะทั้งสองทำหน้าที่ไม่ปกติ และควรระวังการใช้ยากับเด็กแรกเกิด ให้ระวังอาการพิษจาก grey syndrome หรือระวังเด็กที่กินนมมารดาที่ได้รับประทานยาคลอแรมเฟนิคอล
7. ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในระหว่างคนไข้ที่ได้รับแอกทีฟอิมมูโนเซชัน ทั้งนี้เพราะยาอาจจะไปรบกวนการสร้างอิมมูนได้

อาการพิษ: เนื่องจากคลอแรมเฟนิคอลถูกขับถ่ายออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว จึงไม่ทำให้เกิดพิษชนิดเฉียบพลัน และการรักษาโรคติดเชื้อโดยใช้ยาคอร์สสั้น ๆ มักไม่เกิดอาการพิษ แต่การใช้ยามีโอกาสเกิดอาการพิษชนิดเรื้อรังได้ อาการพิษที่สำคัญคือ ความผิดปกติในการสร้างเม็ดเลือด ซึ่งเข้าใจว่าเกิดจากส่วนของหมู่ *p*-nitrophenyl และ -CO-NH- ของโมเลกุล⁽¹²⁾

อาการพิษที่รุนแรงที่สุดของคลอแรมเฟนิคอลคือ การกดไขกระดูก ซึ่งเกิดขึ้นได้ 2 ลักษณะ คือ การกดไขกระดูกที่สัมพันธ์กับขนาดของยา จะเกิดขึ้นเมื่อความเข้มข้นของคลอแรมเฟนิคอลในพลาสมาสูง 25-35 ไมโครกรัมต่อมล. ทำให้โครงสร้างของไขกระดูกเปลี่ยนแปลงไป จนเกิดอาการพิษต่าง ๆ ดังนี้ การใช้เหล็กในร่างกายลดลง, เกิดโลหิตจางอย่างอ่อน, leucopenia, thrombocytopenia, อาการเหล่านี้เกิดขึ้นเนื่องจากการสร้างโปรตีนในไมโทคอนเดรียของเซลล์ไขกระดูกถูกยับยั้ง แต่การกดไขกระดูกแบบนี้จะฟื้นกลับคืนได้ ส่วนการกดไขกระดูกอีกลักษณะหนึ่งนั้นไม่สัมพันธ์กับขนาดยา ซึ่งเป็นอาการพิษที่

รุนแรง, ไม่ฟื้นกลับคืน จนอาจทำให้เกิด aplastic anemia ทำให้ตายได้ อาการพิษเหล่านี้จะเกิดหลังการใช้ยาแล้วหลายสัปดาห์ หรือหลายเดือน โดยมีโอกาสเกิด 1 ใน 20,000 ถึง 1 ใน 100,000 และเมื่อเกิดขึ้นแล้ว 80 เปอร์เซ็นต์อาจตายได้ ส่วนที่เหลือรอดนั้น มักจะพบ aplasia ในระยะเริ่มต้น แต่อาจก่อให้เกิดเป็น myeloblastic leukemia ในระยะต่อไป (20)

อาการพิษที่รุนแรงอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้ เช่น อาการพิษต่อไต, ประสาทตาอักเสบ, grey syndrome และ Stevens-Johnson syndrome เป็นต้น

อาการพิษ grey syndrome มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน, จุกเสียดแน่นอึดขัดในท้อง การหายใจไม่สม่ำเสมอ, ตัวเย็น มีสีซีดๆ และต่อไปตัวจะเขียวและช็อคตายในชั่วโมงต่อไป หรือในวันต่อไป อาการพิษเหล่านี้มักเกิดในเด็กแรกเกิด ซึ่งได้รับคลอแรมเฟนิคอลในขนาดสูง

อาการพิษ Stevens-Johnson syndrome เป็นปฏิกิริยาการแพ้ยา มีอาการทางระบบอาหารผิดปกติ คลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระร่วง เป็นต้น

การใช้คลอแรมเฟนิคอลเป็นระยะเวลาานาน ๆ อาจเกิดการตกเลือดเนื่องจากการกดไขกระดูก หรือเกิดการลดเชื้อจุลชีพปกติในลำไส้ที่ทำหน้าที่สร้างวิตามิน เค

การใช้คลอแรมเฟนิคอลทั้งชนิดเฉพาะที่ และทั้งชนิดถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิต ควรระมัดระวังอาการแพ้ยาต่าง ๆ โดยเฉพาะกับคนไข้ที่ไวต่อยา

การรักษาอาการพิษ: เมื่อพบว่ามีอาการพิษเกิดขึ้น ควรหยุดการใช้ยาต่อทันที เมื่อพบอาการ aplastic anemia อาจใช้การถ่ายเลือดช่วย และรักษาด้วย แอนโดรเจน เช่น oxymetholone และ คอร์ติโคสเตียรอยด์

ถ้าอาการพิษที่ทำให้ผิวหนังเป็นผื่นแดง ควรรับประทานยาต้านฮีสตามีน

ถ้าประสาทตาอักเสบ ให้ใช้ยา วิตามิน บี 12 และวิตามิน บี ต่าง ๆ

ป้องกันอาการตกเลือดในกระเพาะอาหารและลำไส้ อาจใช้ phytomenadione ถ้าต้องใช้คลอแรมเฟนิคอลเป็นระยะเวลาานาน ๆ

ส่วนการกำจัดคลอแรมเฟนิคอลออกจากคนที่ไตพิการ ให้ทำไตอะลิสซิส

ยาที่มีปฏิกิริยาต่อกัน: คลอแรมเฟนิคอลไปเพิ่มฤทธิ์ของยาเบาหวาน จำพวก Sulphonylureas เช่น คลอโปรพามาไมด์ และ โทลบูตามาไมด์ นอกจากนี้ไปเพิ่มฤทธิ์ของคูมาริน และเฟนิลโทอิน แต่คลอแรมเฟนิคอลไปลดฤทธิ์ของไซโคลฟอสฟาไมด์ (Cytosan) ซึ่งเป็นยาต้านการสร้างเซลล์

แบคทีเรียที่ดื้อยา: คลอแรมเฟนิคอลเป็นยาปฏิชีวนะซึ่งไม่มีปัญหาการดื้อยาของเชื้อจุลชีพ เหมือนยาปฏิชีวนะบางชนิด ทั้งนี้เพราะการใช้คลอแรมเฟนิคอลมีความระมัดระวังมากพอควร

เชื้อจุลชีพที่พบว่าดื้อต่อคลอแรมเฟนิคอลที่มีรายงาน คือ แบคทีเรียชนิดแกรมลบ เช่น *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella* และ *Shigella* และมีรายงานว่ามีการดื้อข้ามพวกเล็กน้อยระหว่างคลอแรมเฟนิคอล กับ อีริโทรมัยซิน และ คลอแรมเฟนิคอล กับ เทตราไซคลิน (20)

การรักษาโรคติดเชื้อ เฉพาะที่: คลอแรมเฟนิคอลก็เหมือนกับยาปฏิชีวนะครอบครัวาลอื่น ๆ ที่นิยมใช้รักษาโรคติดเชื้อเฉพาะที่ เช่น ทาที่ผิวหนัง, หยอดตา, หยอดหู เป็นต้น การใช้ยาบริเวณเฉพาะที่อย่างเดียวสามารถควบคุมและรักษาโรคติดเชื้อเฉพาะที่บริเวณพื้นผิวได้ดี แต่ถ้ามีการติดเชื้อในเนื้อเยื่อบริเวณที่ลึกลงไป ก็ควรให้ยาที่มีการดูดซึมเข้ากระแสโลหิตร่วมด้วย

ข้อสังเกต บ่อยครั้งเมื่อใช้คลอแรมเฟนิคอลสำหรับโรคติดเชื้อเฉพาะที่ จะได้ผลไม่น่าพอใจ ยกเว้นแต่เชื้อจุลชีพที่ทดสอบแล้วว่าไวต่อคลอแรมเฟนิคอล และคือต่อยาอื่น ๆ แต่ส่วนมากนิยมใช้ยาปฏิชีวนะชนิดดูดซึม เช่น เพนิซิลลิน, เทตราไซคลิน และ อีริโทรมัยซิน เป็นต้น ในการรักษาโรคติดเชื้อเฉพาะที่ แต่ข้อที่ควรคำนึงคือ ยิ่งใช้ยาปฏิชีวนะมากเท่าไร ยิ่งมีโอกาสทำให้เชื้อดื้อต่อยาได้มากเท่านั้น ดังนั้นจึงควรใช้ยาปฏิชีวนะที่ดูดซึมเข้ากระแสโลหิตสำหรับโรคติดเชื้อภายในที่รุนแรง

รูปแบบยา และขนาดยา:

ยารับประทาน: แคปซูล, ยาน้ำแขวนตะกอน สำหรับผู้ใหญ่หรือเด็กเล็ก (ยกเว้นเด็กแรกเกิดอายุไม่ถึง 2 สัปดาห์ หรือเด็กที่ตับและไตยังทำหน้าที่ไม่สมบูรณ์) ให้ยาขนาด 50 มก. ต่อ กก. ต่อวัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง แต่ในรายที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรง เช่น meningitis หรือ bacteremia อาจเพิ่มขนาดถึง 100 มก. ต่อ กก. ต่อวัน

ยาฉีด: ใช้ฉีดเข้าเส้นเลือด ใช้เวลาอย่างน้อย 1 นาที หรือให้ร่วมกับน้ำเกลือ ไม่นิยมฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เพราะเกิดการระคายเคืองบริเวณที่ฉีดมาก

ยาเฉพาะที่: ยาหยอดตา, ยาหยอดหู ใช้ 0.5% ส่วนยาขี้ผึ้งป้ายตา ใช้ 1%

คุณสมบัติทางกายภาพ และทางเคมี:

ลักษณะ: คลอแรมเฟนิคอลเป็นผงละเอียดสีขาว จนถึงขาวอมเทา หรือขาวเหลือง ผงยา

มีลักษณะ เป็นผลึกรูปเข็ม หรือเป็นแผ่นยาว ไม่มีกลิ่น, มีรสขมมาก

จุดหลอมเหลว: อยู่ระหว่าง 149° - 153° ซ

การละลาย: ผงยา 1 ส่วน ละลายในน้ำ 400 ส่วน ที่ 20° ซ, ละลายในแอลกอฮอล์ 2.5 ส่วน, ละลายใน โพรพิลีน ไกลคอล 7 ส่วน, ละลายในอะซีโตน และในเอซิล อะซิเตต เกือบไม่ละลายในอีเธอร์, คลอโรฟอร์ม, เบนซีน และปีโตรเลียมอีเธอร์

ความเป็นกรด เบส: ผงยากระจายตัวในน้ำ 0.1% มีพีเอช 5 ถึง 7.5

specific rotation: สารละลาย 5% ในแอลกอฮอล์ 95% มีค่า $+18.5^{\circ}$ ถึง $+21.5^{\circ}$.

แต่สารละลายในเอซิล อะซิเตต จะหมุนระนาบของแสงโพลาไรส์ไปทางซ้าย

การดูดแสงอัลตราไวโอเล็ต: สารละลายในน้ำดูดแสงสูงสุดที่ 278 นาโนเมตร (E 1%,

1 ซม. = 297)

การดูดแสงอินฟรา-เรด: มีพีคหลักที่ 820, 847, 1075, 1515, 1562 และ 1695 ซม.⁻¹

การพิสูจน์เอกลักษณ์:

1. วิธี USP XXI: ซึ่งผงยาอย่างถูกต้องประมาณ 50 มก. ใส่ในขวดแก้ว วัดปริมาตรขนาด 100 มล. เติมน้ำ 75 มล., ลှ่นเพื่อช่วยให้ผงยาละลายหมด และเติมน้ำจนครบปริมาตร ผสมให้เข้ากัน เปิดสารละลายนี้ 10.0 มล. ใส่ในขวดแก้ววัดปริมาตรขนาด 250 มล. เติมน้ำจนครบปริมาตร, ผสมให้เข้ากัน นำไปวัดการดูดแสงอัลตราไวโอเล็ต สเปกตรัมที่ได้จากสารตัวอย่าง แสดงการดูดแสงสูงสุด และต่ำสุดที่ความยาวคลื่นเดียวกันกับสารละลายมาตรฐาน USP Chloramphenicol RS ซึ่งเตรียมและวัดโดยวิธีเดียวกัน โดยจะได้รับการดูดแสงสูงสุดที่ 278 นาโนเมตร และแตกต่างกันได้ไม่เกิน 3.0%

2. วิธี Pharmaceutical Codex:

2.1 ละลายผงยา 10 มก. ในแอลกอฮอล์ (50%) 1 มล. เติมหาละลายแคลเซียม คลอไรด์ 1% 3 มล. และผงสังกะสี 50 มก., ตั้งบนหม้ออังไอน้ำเดือด 10 นาที ทำให้เย็น, กรอง, เติมน้ำโซเดียมไฮดรอกไซด์ 100 มก. ลงในสารละลายที่กรองได้ เติมน้ำโซเดียม คลอไรด์ 2 หยด เขย่า 1 นาที เติมหาละลายเพอร์ริก คลอไรด์ 0.5 มล. และกรดไฮโดรคลอริกเจือจาง 3 มล. ผสมให้เข้ากัน จะได้สีม่วงแดง หรือสีม่วงเกิดขึ้น

และถ้าทดสอบโดยไม่มีผงสังกะสีโดยวิธีเดียวกันนี้ จะไม่มีสีเกิดขึ้น

2.2 เติมสารละลายซิลเวอร์ไนเตรต 2-3 หยด ลงในสารละลายตัวอย่าง 0.1%, 5 มล. จะไม่มีตะกอนเกิดขึ้น เมื่อเติมสารละลายแอลกอฮอล์ โพแทสเซียม ไฮดรอกไซด์ 2 มล. ลงในผงยาตัวอย่าง 50 มก. ต้มบนหม้ออังไอน้ำเดือด 15 นาที และเติมถ่านที่ใช้ฟอกสีเล็กน้อย, เขย่า, กรอง จากนั้นจึงเติมสารละลายซิลเวอร์ไนเตรตลงในสารละลายที่กรองได้ จะเกิดตะกอนขาว ซึ่งไม่ละลายในกรดไนตริก แต่ละลายในสารละลายแอมโมเนียเจือจาง ภายหลังจากการล้างตะกอนด้วยน้ำ

2.3 ละลายผงยา 10 มก. ในแอลกอฮอล์ (50%) 2 มล. เติมกรดซัลฟูริกเจือจาง 4.5 มล. และเติมผงสังกะสี 50 มก. ตั้งทิ้งไว้ 10 นาที รินสารละลายส่วนใสออก, ทำให้เย็นโดยแช่ในน้ำแข็ง เติมสารละลายโซเดียม ไนไตรต 0.5 มล. และยูเรีย 1 กรัม, เติมสารละลาย 2-naphthol 1 มล. และสารละลายโซเดียม ไฮดรอกไซด์ 2 มล. จะได้สีแดงเกิดขึ้น

ความคงตัวของคลอแรม เฟนิคอลล
(Stability of Chloramphenicol)

คลอแรม เฟนิคอลล เชื่อว่าเป็นยาปฏิชีวนะชนิดหนึ่งที่มีความคงตัวทางเคมีมาก เคยมีรายงานว่า เมื่อนำคลอแรม เฟนิคอลล ละลายในน้ำกลั่น และต้มเดือดนาน 5 ชั่วโมง จะไม่สลายตัวอย่างมีนัยสำคัญ หรือถ้าปรับสารละลายให้มี พีเอช 2 ถึง 9 แล้วตั้งทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง ก็ไม่สลายตัวมากนัก แต่ถ้าตั้งทิ้งไว้นานกว่านี้ จะสลายตัวมากขึ้น พร้อมกับแอมพิริซิลลดลง (4)

คลอแรม เฟนิคอลล มีหมู่ฟังก์ชันหลายหมู่ เมื่อพิจารณาจากสูตรโครงสร้างของคลอแรม เฟนิคอลล จะเห็นว่าการสลายตัวมีโอกาสจะเกิดได้หลายปฏิกิริยา เช่น ไฮโดรไลซิสที่หมู่เอไมด์, ไฮโดรไลซิสที่หมู่คลอไรด์, ออกซิไดส์เป็นคีโตน หรือ อัลดีไฮด์, รีคัลที่หมู่ไนโตรเป็นต้น ซึ่งปฏิกิริยาการสลายตัวเหล่านี้ อาจจะเกิดพร้อมกัน หรืออาจจะเกิดต่อเนื่องกันไป ดังนั้นการสลายตัวจึงมักเกิดขึ้นอย่างซับซ้อน

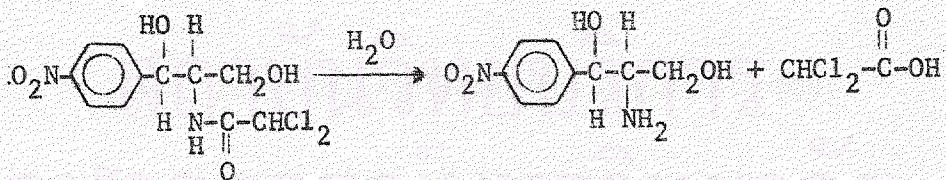
การสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลล เมื่ออยู่ในสารละลายในน้ำ มีดังนี้

1. ไฮโดรไลซิส

Higuchi และ Bias (21) ได้เสนอว่า คลอแรม เฟนิคอลล ในน้ำสลายตัวโดยเกิด

ไฮโดรไลซิสได้ 2 ทาง คือ

1.1 เอไมด์ไฮโดรไลซิส มีการไฮโดรไลซิสที่พันธะของเอไมด์ เกิดเป็นสารไพรรามารีเอมีน คือ 1-p-nitrophenyl-2-amino-1, 3-propanediol ดังนี้



ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาการสลายตัวที่สำคัญของคลอแรม เฟนิคอลล ซึ่งเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งเมื่อคิดจากตัวยา (22) อัตราเร็วการสลายตัวนี้ไม่ขึ้นกับความแรงไอออน (ionic strength) ของตัวกลาง และไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของไฮโดรเจนไอออน ในช่วงพีเอช 2-7 แต่การสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลล เป็น general acid-base catalyzed hydrolysis ซึ่งปฏิกิริยาถูกเร่งให้สลายตัวมากขึ้น โดยไอออนกรด หรือไอออนเบสอื่น ๆ มากกว่า ถูกเร่งโดยไฮโดรเจนไอออน และไฮดรอกซิลไอออน เช่น ถูกเร่งโดยโมโนไฮโดรเจนฟอสเฟตไอออน, โมเลกุลกรดอะซิติกที่ยังไม่แตกตัว, สารละลายผสมซีเตรต-กรดซิตริก เป็นต้น

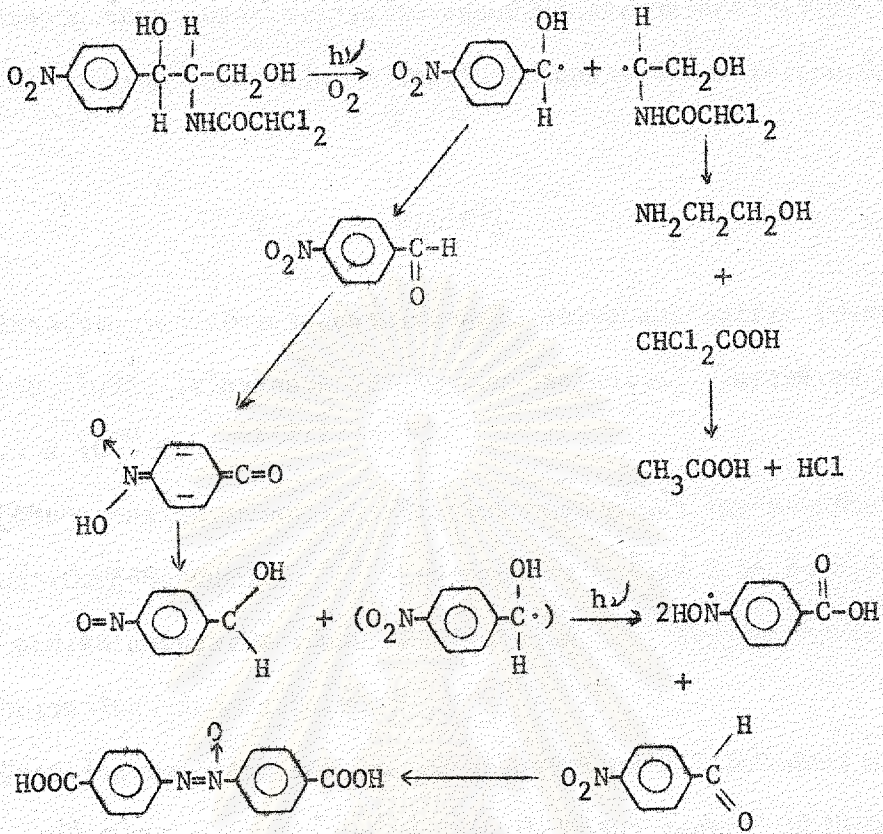
นอกจากนี้ยังพบ *p*-nitrophenyl-2-amino-1, 3-propandiol ด้วย⁽²⁴⁾ สารละลายตัวเหล่านี้พบทั้งในยาเตรียมครีมและแคปซูล แต่ไม่พบในยาซีฟิงป้ายตา ทั้งนี้อาจเนื่องจากปริมาณน้ำหรือความชื้นในยาเตรียมครีมและแคปซูล เป็นตัวเร่งให้เกิดการสลายตัว

2. การสลายตัวด้วยแสง (photodegradation)

Shih⁽²⁵⁾ ได้รายงานว่า สารละลายในน้ำของคลอแรมเฟนิคอล เมื่อสัมผัสกับแสง

อาทิตย์, แสงอัลตราไวโอเล็ต หรือแสงทั้งสเทน จะเกิดการสลายตัวด้วยแสง ทำให้เกิดปฏิกิริยาเคมีต่าง ๆ ได้แก่ ออกซิเดชัน, รีดักชัน และคอนเดนเซชัน เกิดเป็นสารสลายตัวหลายชนิด เช่น กรดไฮโดรคลอริก, *p*-nitrobenzaldehyde, *p*-nitrobenzoic acid, 4, 4'-azoxybenzoic acid และ *p*-aminophenyl-2-acetamido-1, 3-propandiol นอกจากนี้ Mubarak และคณะ⁽²⁶⁾ ได้ศึกษาการสลายตัวด้วยแสงของคลอแรมเฟนิคอลใน Clark Lubs borate buffer พีเอช 7.8 พบว่าปฏิกิริยาและสารสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล เกิดขึ้นในลักษณะเดียวกันกับสารละลายในน้ำ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3 ดังนี้

การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลด้วยแสงในสารอื่น ๆ เช่น เอทานอล, เบนซีน, เอทานอลามีน และกรดไดคลอโรอะซิติก ก็พบว่าได้สารสลายตัวในลักษณะเดียวกันกับการสลายตัวในน้ำ และคลอแรมเฟนิคอลยังมีการสลายตัวมากเท่าใด ยิ่งเกิดสารมีสีเหลืองมากขึ้นเท่านั้น⁽²⁶⁾ ดังนั้นความเข้มของสีเหลืองจึง เป็นเครื่องชี้วัดหนึ่งว่ายานั้นมีการสลายตัวไปอย่างน้อยเพียงใด



แผนภูมิที่ 3 แสดงวิธีทางการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลด้วยแสงใน Clark Lubs borate buffer ที่เอช 7.8

เคมีจลนศาสตร์ของคลอแรมเฟนิคอล
(Chemical Kinetic of Chloramphenicol)

การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในสารละลายในน้ำนั้น เกิดจากปฏิกิริยาเคมีหลายชนิด ดังได้กล่าวมาแล้ว ดังนั้นค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการทดลอง (k_{obs}) จึงเป็นผลรวมของค่าคงที่หลาย ๆ ค่า ซึ่งในสารละลายในน้ำที่พีเอชต่ำกว่า 7 เขียนสมการค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (23) ได้ดังนี้

$$k_{obs} = k_{H_2O}[H_2O] + k_H[H^+] + k_{OH^-}[OH^-] + k_{HB}[HB] + k_B[B]$$

k_{H_2O} , k_H , k_{OH^-} , k_{HB} , k_B เป็นค่าคงที่สำหรับปฏิกิริยา uncatalyzed, hydrogen-ion, hydroxyl-ion, general-acid และ general-base catalyzed ตามลำดับ

ซึ่งเห็นได้ว่าชนิดและความเข้มข้นของสารเร่งการสลายตัวย่อมมีอิทธิพลต่อค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว ดังนั้นในการศึกษาหาความสัมพันธ์ให้ความเข้มข้นของกรดที่แตกตัวให้มีปริมาณปานกลาง จึงสามารถเขียนเป็นสมการสั้น ๆ ได้ดังนี้

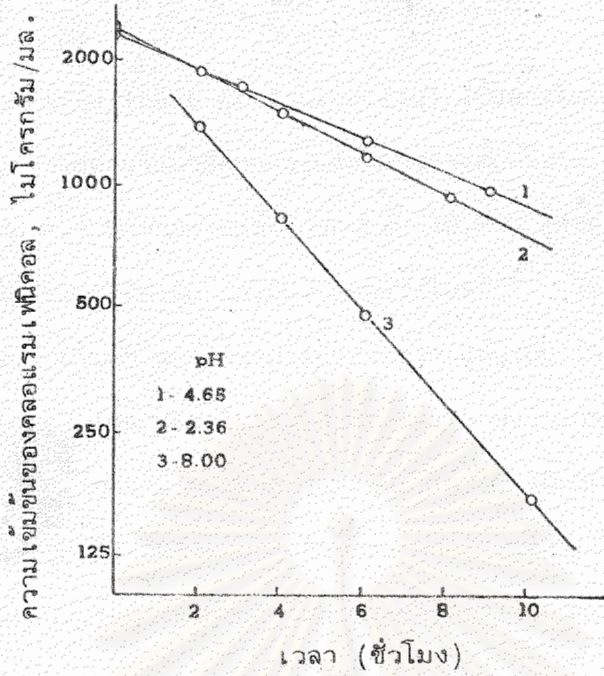
$$k_{\text{obs}} = k_{\text{H}^+}[\text{H}^+]$$

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลใน universal buffer (ประกอบด้วย กรดซิตริก, ฟอสฟอริก, โบริก, ไฮโดรคลอริก และ โซเดียม ไฮดรอกไซด์) ในช่วงพีเอช 2 ถึง 7 ที่ 80°C เป็น 6.3×10^{-6} วินาที⁻¹ (27)

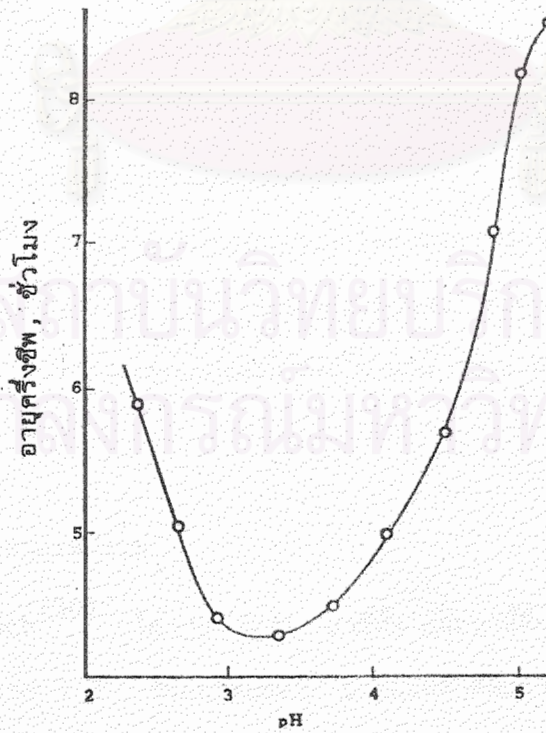
อันดับปฏิกิริยาการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในสารละลายในน้ำ โดยคิดจากตัวยาคลอแรมเฟนิคอลเองนั้น พบว่าเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (22) ในช่วงพีเอชต่าง ๆ ตั้งแต่ 2.36 ถึง 8.00 ในระบบพีเอชของซีเตรต, อะซิเตต และฟอสเฟต เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 1.1 ซึ่งปรากฏกราฟลอการิทึมของความเข้มข้น กับเวลาในการสลายตัวเป็นเส้นตรง

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในช่วงพีเอช 2-7 ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของไฮโดรเจนไอออน แต่ขึ้นกับชนิดของบัฟเฟอร์ ทั้งนี้เนื่องจากเป็นปฏิกิริยา general acid-base catalysis ดังได้กล่าวมาแล้ว ตัวอย่างอิทธิพลของระบบซีเตรต บัฟเฟอร์ 0.5 โมลาร์ ที่พีเอชต่าง ๆ ต่ออายุครึ่งชีพของคลอแรมเฟนิคอล (22) ได้แสดงในรูปที่ 1.2

จากรูป เห็นได้ว่าที่พีเอชสูง ๆ อายุครึ่งชีพของคลอแรมเฟนิคอลไม่ได้รับอิทธิพลจากบัฟเฟอร์ แต่ในช่วงพีเอชที่ต่ำลงมา ปรากฏว่าอัตราเร็วการสลายตัวได้เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว อันเนื่องมาจากอิทธิพลสารเร่งการสลายตัวจากไดไฮโดรเจนซีเตรต ที่มีประจุเดี่ยว และหรือโมโนไฮโดรเจนซีเตรต ที่มีประจุคู่ และที่พีเอช 3 กราฟได้ลงมาจนต่ำสุด ซึ่งแสดงว่าเป็นอิทธิพลสารเร่งการสลายตัว ซึ่งอาจจะเกิดจากสารประจุเดี่ยว หรือประจุคู่ หรือทั้งสองชนิด แต่สารที่มีประจุสาม หรือกรดที่ไม่แตกตัวจะไม่มีแอกติวิตีเป็นสารเร่งการสลายตัว (22) ทั้งนี้เนื่องจากปฏิกิริยาเป็น general acid-base catalysis นั้นเอง



รูปที่ 1.1 แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่พีเอช 2.36, 4.65 และ 8.00 โดยใช้บัฟเฟอร์ซีเตรต 0.5 โมลาร์ อะซิเตด 1.50 โมลาร์ และฟอสเฟต 0.062 โมลาร์ ตามลำดับ



รูปที่ 1.2 แสดงอิทธิพลของพีเอชในซีเตรตบัฟเฟอร์ต่อการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล

ความร้อนแห่งการกระตุ้น (heat of activation) เป็นค่าสโลปที่ได้จากเส้นกราฟอาร์เรเนียส ซึ่งพบว่าคลอแรม เฟนิคอลลินสารละลายในน้ำมีความร้อนแห่งการกระตุ้นต่าง ๆ กันขึ้นกับปฏิกิริยาการสลายตัว เช่น ปฏิกิริยาดีไฮโดรเจนเนชัน พบว่ามีความร้อนแห่งการกระตุ้น 30,000 แคลอรี/โมล⁽²¹⁾ ส่วนความร้อนแห่งการกระตุ้นสำหรับเอไมต์ไฮโดรลิซิสเป็น 23,000 แคลอรี/โมล⁽²²⁾ ในปฏิกิริยา uncatylyzed hydrolysis คือ ในสารละลายในน้ำ พบว่าความร้อนแห่งการกระตุ้นเป็น 24.0 และ 24.4 กิโลแคลอรี/โมล ส่วนปฏิกิริยา hydrogen-ion catalyzed hydrolysis พบว่าความร้อนแห่งการกระตุ้นเป็น 19.5 กิโลแคลอรี/โมล⁽²³⁾ ค่าความร้อนแห่งการกระตุ้นอยู่ในช่วง 10-30 กิโลแคลอรี/โมล นั้นแสดงว่าปฏิกิริยาการสลายตัวขึ้นกับอุณหภูมิ ดังนั้นจึงสามารถศึกษาความคงตัวของคลอแรม เฟนิคอลลินโดยใช้กระบวนการเร่งรัดให้ยาสลายตัวด้วยความร้อน แล้วคาดการณ์หาค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวไปยังอุณหภูมิต่าง ๆ ได้⁽²⁸⁻²⁹⁾

การศึกษาความคงตัวของคลอแรม เฟนิคอลลินโดยวิธีจลนศาสตร์นั้น สามารถวิเคราะห์หาปริมาณสารสลายตัวที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาต่าง ๆ เช่น หาปริมาณคลอไรด์ไอออน⁽²¹⁾ หรือวิเคราะห์หาปริมาณคลอแรม-เฟนิคอลลินที่สลายตัวไป⁽²²⁾ ซึ่งวิธีหลังนี้ย่อมดีกว่าวิธีแรก เพราะสารสลายตัวที่วิเคราะห์นั้นอาจเป็นเพียงบางส่วนของการสลายตัว ไม่ใช่การสลายตัวอย่างสมบูรณ์ทั้งหมด หรือปฏิกิริยาการสลายตัวที่ใช้อาจไม่ใช่ปฏิกิริยาการสลายตัวหลักที่สำคัญ ดังนั้นการวิเคราะห์สารสลายตัวจึงอาจเกิดความผิดพลาดได้มาก

อายุครึ่งชีพ (half-life) เป็นระยะเวลาที่ใช้ในการสลายตัวของยาจนเหลือปริมาณครึ่งหนึ่ง คลอแรม เฟนิคอลลินสารละลายในน้ำที่พีเอช 6 ที่ 25°C มีค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวเป็น 7.5×10^{-9} วินาที⁻¹ ดังนั้นจึงมีอายุครึ่งชีพประมาณ 3 ปี⁽²³⁾ ส่วน Brunzell⁽²⁰⁾ พบว่าในสารละลายในน้ำที่ 20-22°C คลอแรม เฟนิคอลลินสลายตัวโดยไฮโดรลิซิสไปครึ่งหนึ่งภายใน 290 วัน แต่ในสารละลายที่มีบัฟเฟอร์โบแรกซ์พีเอช 7.4 ในสภาวะเดียวกัน คลอแรม เฟนิคอลลินสลายตัวไปเพียง 14% ภายใน 290 วัน แต่ถ้านำสารละลายไปต้มที่ 100°C นาน 15 นาที ตัวยาจะสลายตัวไปประมาณ 3%

ความคงตัวของยาเตรียมคลอแรม เฟนิคอลลิน

James และ Leach⁽³⁰⁾ ได้รายงานว่ายาชี้ผึ้ง และยาชี้ผึ้งป้ายตาคลอแรม เฟนิคอลลินที่ 20-25°C มีความคงตัวประมาณ 2 ปี ส่วนยาหยอดหู, ยาหยอดตาคลอแรม เฟนิคอลลิน BPC และคลอแรม เฟนิคอลลินครีม สลายตัวจนเหลือตัวยา 90% ของความแรง ภายหลังจากเวลา 2 ปี, 3-4 เดือน และ 5 เดือน ตามลำดับ เมื่อให้ความร้อนแก่ยาหยอดตาคลอแรม เฟนิคอลลินที่ 115-116°C นาน 30 นาที พบว่าจะเกิดไฮโดรไลซิสประมาณ 15% และถ้าให้ความร้อนพร้อมกับให้สารฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

ที่ 100°ซ นาน 30 นาที จะเกิดไฮโดรไลส์ประมาณ 3-4%

นอกจากนี้มีรายงานวันหมดอายุยา (expired date) ของยาเตรียมคอลลอยด์ฟีนีคอลที่
แตกต่างกัน (31) เช่น ยาซีฟิงป้ายตา มีอายุการใช้ยา 5 ปี, ยาหยอดหู มีอายุการใช้ยา 30 เดือน
(2 ปี 6 เดือน) ส่วนยาหยอดตาซึ่งมีพีเอช 7.0-7.5 เมื่อเก็บไว้ในตู้เย็นจะมีอายุการใช้ยาเพียง
18 เดือน แต่ถ้าเก็บไว้ที่ 25°ซ จะเก็บได้นานประมาณ 10 วัน ส่วนครีม คงตัวนาน 5 ปี

วิธีทำให้ยากคงตัว (stabilization method)

ที่อุณหภูมิปกติ คอลลอยด์ฟีนีคอลมีความคงตัวในช่วงพีเอชที่กว้างมาก แต่ตัวยาสลายตัวได้
โดย general acid-base catalysis นั่นคือ สารที่เป็นบัฟเฟอร์เป็นตัวเร่งการสลายตัวของคอลลอยด์-
ฟีนีคอล ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการเลือกใช้บัฟเฟอร์สำหรับยาเตรียมคอลลอยด์ฟีนีคอลชนิดต่าง ๆ
ซึ่งพบว่าฟอสเฟตบัฟเฟอร์ และซีเตรตบัฟเฟอร์นั้น เร่งการสลายตัวของยา แต่โบแรกซ์-กรดโบริก บัฟเฟอร์
ที่พีเอช 6 ได้แนะนำให้ใช้กับสารละลายคอลลอยด์ฟีนีคอล (32) นอกจากนี้คอลลอยด์ฟีนีคอลยังสลายตัว
ด้วยแสง ดังนั้นสารละลายคอลลอยด์ฟีนีคอลจึงควรบรรจุในขวดที่ป้องกันแสงได้ เช่นขวดสีชา

การทำให้ยาปราศจากเชื้อ (sterilization)

ยาเตรียมคอลลอยด์ฟีนีคอลบางชนิด เช่น ยาฉีด และยาหยอดตา จำเป็นต้องทำให้ยาปราศจาก
เชื้อ แต่ถ้าใช้ความร้อนมากเกินไป ก็จะเร่งการสลายตัวของตัวยามากขึ้น ดังนั้นวิธีที่นิยมทำให้สาร-
ละลายคอลลอยด์ฟีนีคอลปราศจากเชื้อ โดยเติมยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย แล้วนำไปให้ความร้อนที่ 100°ซ
นาน 30 นาที จากนั้นรีบทำให้เย็นโดยเร็ว พบว่าวิธีนี้ทำให้ยาสลายตัวไปเพียง 3-4% แต่ถ้าใช้วิธี
นึ่งอบที่ 115°ซ นาน 30 นาที พบว่าจะสลายตัวถึง 15% (30) ดังนั้นวิธีที่ยอมรับในการทำให้ยา
หยอดตาคอลลอยด์ฟีนีคอลปราศจากเชื้อคือ ให้ความร้อนที่ 98°-100°ซ นาน 30 นาที ซึ่งพบว่าใน
4 เดือน ยาสลายตัวไม่เกิน 10% ของความแรง ถ้าเก็บไว้ที่ 20°ซ หรือถ้าเก็บไว้ที่ 4°ซ ยาสลายตัว
ไม่เกิน 10% ในเวลา 2 ปี (33)

ยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล
(Chloramphenicol Eye Drops)

ยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล ใช้รักษาโรคติดเชื้อที่ตาได้อย่างกว้างขวาง และใช้รักษาโรคติดเชื้อที่เปลือกตาและผิวหนังตา เช่น impetigo, sycosis barbae และ furunculosis เป็นต้น (17)

มีรายงานว่า คลอแรมเฟนิคอลสามารถรักษา conjunctivitis ชนิดรุนแรงในเด็กอายุ 5 วัน ที่ติดเชื้อ Neisseria meningitidis ได้อย่างได้ผลเป็นที่น่าพอใจ (20)

จากการศึกษาคนไข้ที่ผ่าตัดต้อกระจก 20,000 ราย ปรากฏว่ามีผู้ติดเชื้อที่ตาภายหลังการผ่าตัด 0.11% แต่เมื่อหยอดตาด้วยคลอแรมเฟนิคอล 0.4% เพื่อป้องกันการติดเชื้อที่ตา ปรากฏว่าการติดเชื้อลดลงเหลือ 0.02% ในคนไข้ที่ผ่าตัด 15,000 ราย นอกจากนี้ยังพบว่า การใช้คลอแรมเฟนิคอลร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ก็สามารถลดการติดเชื้อได้เช่นกัน (20)

ข้อควรระวัง: ในการใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับภายนอกนั้น ตายาไม่ควรถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิต และควรหลีกเลี่ยงการเข้าติดต่อกันเป็นเวลานาน ๆ หรือใช้บ่อยครั้งจนเกินไป เพราะอาจจะทำให้เชื้อแบคทีเรีย หรือ เชื้อราชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ถูกทำลายด้วยยาปฏิชีวนะนั้น ๆ เจริญเพิ่มมากขึ้นกว่าเดิม จนทำให้เกิดการติดเชื้อทุติยภูมิ (secondary infection) ดังนั้น ในระหว่างการใช้อาจควรสังเกตผลการรักษาไปด้วย และถ้าเกิดอาการแพ้ยา ควรจะหยุดการใช้อีก เคยมีรายงานว่า การใช้ยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลทำให้เกิดแพ้ยา และเกิด bone marrow hypoplasia (1) สำหรับคนไข้เมื่อใช้ยาภายนอกแล้วเกิดแพ้ยา ต่อไปเมื่อจะใช้อายที่ถูกดูดซึม เข้ากระแสโลหิตควรต้องระมัดระวังการใช้ให้มากเป็นพิเศษ

การใช้ยาปฏิชีวนะ เฉพาะที่ภายนอกนั้นได้ผลดีสำหรับโรคติดเชื้อที่ผิวหนังที่ตื้น ๆ เท่านั้น แต่ถ้ามีการติดเชื้อลงไปในส่วนที่ลึก ๆ อาจจำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะชนิดที่ถูกดูดซึม เข้าสู่กระแสโลหิตร่วมด้วย

อาการที่ไม่พึงปรารถนา: การใช้ยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลอาจเกิดอาการไม่พึงปรารถนาต่าง ๆ เช่น คนไข้บางคนอาจจะรู้สึกปวดแสบปวดร้อนเหมือนถูกของร้อนลวก, รู้สึกเจ็บแสบเหมือนถูกของแหลมทิ่มแทง, คัน, บวม, แดงพุพอง และผิวหนังตาอักเสบ เป็นต้น นอกจากนี้ มีรายงานว่า การใช้นาน ๆ 23 เดือน มีโอกาสเกิด bone marrow hypoplasia ได้ (1)

หรือบางคนพบว่าหลังจากการหยอดยาแล้วทำให้การมองเห็นภาพไม่ชัดในบางขณะ สิ่งเหล่านี้
คนไข้ควรแจ้งให้แพทย์ผู้จ่ายยาทราบ

ขนาดยา: ควรหยอดตา 1-2 หยดที่ตอมหัตตา 2-4 ครั้งต่อวัน หรือมากกว่า เมื่อจำเป็น ทั้งนี้ขึ้นกับ
อาการรุนแรงของโรค สำหรับขยายตา และระยะเวลาการใช้ควรปรับให้เหมาะสมกับ
คนไข้แต่ละคน

สำหรับการใช้ยาขี้ผึ้งป้ายตา ควรใช้ก่อนนอน เพราะยาเหนียวเหนอะหนะ อาจไม่เหมาะ
ที่จะใช้ตอนกลางวัน และแม้ว่ายาขี้ผึ้งป้ายตาจะออกฤทธิ์ได้นานกว่า แต่ควรระวังว่ายานี้จะ
ทำให้การสมานของคอร์เนียช้าลง (1)

ตำรับยาหยอดตาคลอแรม เฟนิคอล (B.P.C. 1973) (2)

คลอแรม เฟนิคอล	0.5	กรัม
เฟนิล เมอร์คิวริก อะซิเตต หรือ ไนเตรต	0.002	กรัม
โบแรกซ์	0.3	กรัม
กรดโบริก	1.5	กรัม
น้ำ เติมให้ครบ	100	มล.

ละลายกรดโบริก, โบแรกซ์ และ เฟนิล เมอร์คิวริก อะซิเตต ในน้ำ 90 มล. ใช้ความร้อนช่วย
ในการละลาย และปรับสารละลายจนได้อุณหภูมิ 60°ซ จึงเติมคลอแรมเฟนิคอล คนจนได้สารละลายใส
โดยรักษาระดับอุณหภูมิ 60°ซ นี้ไว้ ทำให้สารละลายเย็นลง และเติมน้ำจนครบ 100 มล. ผสมให้
เข้ากัน จากนั้นจึงทำให้สารละลายปราศจากเชื้อด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง ดังนี้

(i) ทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรองสารละลาย และถ่ายใส่ขวดที่ปราศจากเชื้อ โดยวิธี

อะเซปติก เทคนิค ปิดขวดป้องกันเชื้อจุลชีพ (วิธี บี)

(ii) กรองสารละลายให้ใส ถ่ายใส่ขวด ปิดฝากันเชื้อจุลชีพ แล้วทำให้ปราศจากเชื้อ

โดยให้ความร้อนที่ 98°-100°ซ นาน 30 นาที (วิธี ซี)

หลังจากการเตรียมยาหยอดตาแล้ว ถ้าเก็บยาไว้ในขวดที่ปิดที่อุณหภูมิห้อง จะใช้ยานี้ได้ภายใน
3 เดือน แต่ถ้าเก็บยานี้ไว้ในขวดที่ปิดที่อุณหภูมิ 2-8°ซ จะใช้ยานี้ได้ภายใน 17 เดือน และควรใช้
ยานี้ไม่เกิน 4 สัปดาห์หลังจากวันที่จ่ายยา

อีกวิธีหนึ่งที่ใช้เตรียมยาหยอดตาได้ โดยใช้อะเซปติก เทคนิค ละลายผงยาปราศจากเชื้อ ซึ่ง
ประกอบด้วย คลอแรมเฟนิคอล, กรดโบริก, โบแรกซ์, และ เกลือเฟนิล เมอร์คิวริก ในน้ำบริสุทธิ์ที่
ปราศจากเชื้อ บรรจุลงในภาชนะที่ปราศจากเชื้อ ยาหยอดตาชนิดนี้จะเตรียมใหม่ ๆ เมื่อจะใช้เท่านั้น

มาตรฐานยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล BPC 1973

ความปราศจากเชื้อ: ถ้ายาหยอดตาที่เตรียมโดยวิธีละลายผงยาที่ปราศจากเชื้อโดยวิธีอะเซปติกเทคนิค

ไม่จำเป็นต้องตรวจสอบความปราศจากเชื้อ

2-amino-1-p-nitrophenylpropane-1, 3-diol: ต้องมีปริมาณไม่เกิน 5.0% ของปริมาณ

คลอแรมเฟนิคอลในตำรับยานั้น ๆ โดยวิเคราะห์หาปริมาณดังนี้

เติมกรดไฮโดรคลอริก 1 นอร์มอล 2.5 มล. ลงในยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล 5.0 มล. สกัคด้วย solvent ether ครั้งละ 10 มล. 4 ครั้ง ทิ้งชั้นอีเทอร์ไป นำชั้นน้ำมาเจือจางด้วยน้ำจนครบ 25.0 มล. แล้วนำไปวัดการดูดแสงที่ 272 นาโนเมตร ใช้เซลล์ 1 ซม. คำนวณหาปริมาณ 2-amino-1-p-nitrophenylpropane-1, 3-diol โดยใช้ค่า $E(1\%, 1 \text{ ซม.}) = 474$ และคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ที่มีอยู่ในคลอแรมเฟนิคอล

ปริมาณคลอแรมเฟนิคอล: มี 0.45-0.55% น้ำหนัก/ปริมาตร โดยวิเคราะห์หาปริมาณดังนี้

ปีเปตยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล 5.0 มล. เติมน้ำจนครบ 250.0 มล. ผสมให้เข้ากัน ปีเปตสารละลายนี้ 10.0 มล. เติมน้ำจนครบ 100.0 มล. ผสมให้เข้ากัน นำไปวัดการดูดแสงที่ 278 นาโนเมตร ในเซลล์ 1 ซม. คำนวณหาปริมาณคลอแรมเฟนิคอลโดยใช้ $E(1\%, 1 \text{ ซม.}) = 298$

การติดฉลาก: ติดฉลากบนขวดยาหยอดตา ยกเว้นภาชนะที่จะจ่ายให้กับคนไข้แต่ละคนที่ domiciliary use ดังนี้

1. ชื่อยาหยอดตา
2. วิธีเก็บยา
3. วันที่ผลิตยา

การติดฉลากบนขวดยาที่ใส่ผงยาแห้งที่ใช้เตรียม เป็นยาหยอดตา ให้มีรายละเอียดดังนี้

1. ชื่อผงยา และแจ้งด้วยว่าใช้เตรียมยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล
2. น้ำหนักของผงยาในขวด หรือปริมาตรของยาหยอดตาที่จะเตรียมขึ้น

การติดฉลากบนหีบห่อ หรือในใบกำกับยา ให้มีรายละเอียดเพิ่มเติมดังนี้

1. วิธีเตรียมเป็นยาหยอดตา

การติดฉลากบนขวดยาที่มีขนาดใหญ่ สำหรับจ่ายให้กับคนไข้แต่ละคนเพื่อ domiciliary use มีรายละเอียดดังนี้

1. ยาหยอดตานี้เก็บในที่เย็น
2. ถ้าเป็นยาหยอดตาที่เตรียมขึ้นโดยละลายผงยาที่ปราศจากเชื้อ ให้ติดฉลากว่าให้ใช้ยานี้ภายใน 2 สัปดาห์ หลังจากวันที่เตรียม และหลังจากนั้นให้เหยาทิ้งไป
3. ถ้าเป็นยาหยอดตาที่เตรียมโดยวิธีอื่น ๆ ควรแจ้งวันที่ยาหมดอายุ

การเก็บยา: ควรเก็บยาไว้ในที่ป้องกันแสง เมื่อเก็บไว้ที่ 2-8^oซ คาดว่าความแรงของยาจะอยู่ได้นาน 18 เดือน หลังจากวันที่ผลิต และเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิไม่เกิน 25^oซ คาดว่าความแรงของยาอยู่ได้นาน 4 เดือน หลังจากวันที่ผลิต

ยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลใน USP XXI⁽³⁴⁾ มี 2 ตำรับ คือ Chloramphenicol Ophthalmic Solution และ Chloramphenicol for Ophthalmic Solution มีปริมาณคลอแรมเฟนิคอล 90.0-130.0 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก

ตำรับยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลอื่น ๆ

เนื่องจากคลอแรมเฟนิคอลละลายน้ำไม่ดี ต้องใช้ความร้อนช่วย อันเป็นสาเหตุทำให้ยาละลายตัวไปบางส่วน นอกจากนี้การใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย ทำให้ตัวยากเกิดไฮโดรไลส์ได้ง่าย ดังนั้นในตำรับยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลที่มีจำหน่ายกัน จึงมีการปรับปรุงสูตรตำรับยาให้ดีขึ้น โดยการเลือกใช้ตัวทำละลายอื่น ๆ แทนน้ำ หรือเติมสารอื่น ๆ เพื่อช่วยการละลายยาให้ดีขึ้น เช่น polyethylene glycol, methylcellulose, polysorbate, polyoxyl stearate เป็นต้น แต่ propylene glycol ไม่ควรใช้เป็นตัวทำละลายในยาหยอดตา หรือยาหยอดจมูก เพราะจะทำให้เกิดการปวดแสบปวดร้อน⁽²⁰⁾ แต่ได้ใช้เป็นตัวทำละลายในยาหยอดหู⁽²⁾

ตัวอย่างตำรับยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล⁽¹⁾ เช่น

Chlorotic Ophthalmic[®] (Alcon) ประกอบด้วย 0.5% Chloramphenicol with 0.5% Chlorobutanol, polyethylene glycol 300 and polyoxyl 40 stearate In 7.5 ml.

Econochlor Ophthalmic[®] (Alcon) ประกอบด้วย 0.5% Chloramphenicol with 0.01% Thimerosal and hydroxypropyl methylcellulose In 2.5 ml. and 15 ml.

Antibiopto Ophthalmic[®] (Professional Pharmacal) ประกอบด้วย 0.5% Chloramphenicol with boric acid and sodium borate In 7.5 ml.

สถาบันวิจัยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

วัสดุและวิธีการ

ในการศึกษาความคงตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา โดยวิธีเคมีจลนศาสตร์ ได้ใช้กระบวนการเร่งให้ยาสลายตัวด้วยความร้อน (accelerated thermodegradation process) ที่อุณหภูมิต่าง ๆ ได้แก่ 70, 60 และ 50 องศาเซลเซียส เมื่อนำค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ที่อุณหภูมิต่าง ๆ มาเขียนกราฟความสัมพันธ์อาร์เรเนียส (Arrhenius relationship) กับส่วนกลับของอุณหภูมิจากเคลวิน แล้วคาดการณ์ไปหาค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล ที่อุณหภูมิต้อง หรือที่อุณหภูมิในตู้เย็น เพื่อให้สามารถคำนวณอายุการใช้ยา (shelf-life) ที่ถูกต้อง วิธีนี้สามารถจะศึกษาอายุการใช้ยาได้อย่างรวดเร็ว เหมาะที่จะนำไปกำหนดวันหมดอายุ

2.1 เครื่องมือและอุปกรณ์

2.1.1 ไฮ-เพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟ ของ Waters Associates รุ่น 6000 A

2.1.1.1 ดีเทคเตอร์ ใช้อัลตราไวโอเล็ต ที่ 254 นาโนเมตร

2.1.1.2 เครื่องปั่นที่กผล: ของ BBC Goerz Metrawatt รุ่น SE 120

2.1.1.3 คอลัมน์: ใช้ชนิดเหล็กไร้สนิม ขนาด 15 ซม. x 4.6 มม. เป็นชนิดรีเวิร์สเฟส Zorbax ODS ขนาด 5 ไมโครเมตร ของบริษัท Du Pont PN 883952-702

2.1.1.4 ฟริคอลัมน์: ใช้รีเวิร์สเฟส Corasil C₁₈ ของ Waters

2.1.2 ตู้อบชนิดอินคิวเบเตอร์ ของบริษัท Heraeus

2.1.3 ตู้อบชนิดอินคิวเบเตอร์ ของบริษัทสทเกลชเคมี รุ่น SCI XI

2.1.4 พีเอชมิเตอร์ ของบริษัท Radiometer รุ่น PH M 62

2.1.5 เครื่องชั่งสำหรับการวิเคราะห์ของบริษัท Sartorius รุ่น 1615 MP

2.2 สารเคมีที่ใช้

2.2.1 เมทานอลเกรด HPLC ของ Fisher และ J-T Baker มี UV Cutoff ที่ 205 และ 204 นาโนเมตร

2.2.2 น้ำ ที่กำจัดไอออนออกแล้ว และกลั่นซ้ำ 2 ครั้ง

2.2.3 โมบายล์เฟส ใช้เมธานอล:น้ำ (60:40)

2.2.4 สารมาตรฐาน คลอแรมเฟนิคอล คือ Chloram-Phenicol I.P. จาก Cepham Laboratories (P) Ltd. Manufacturer of Life Saving Drugs Lot No. 032, D/M 4/04, D/E 4/09

2.3 วิธีวิจัย

2.3.1 หาความถ่วงจำเพาะ, พีเอช และสังเกตสีของยาหยอดหู และยาหยอดตาทุกตำรับ

2.3.2 อบยาหยอดตาทุกตำรับไว้ในตู้อบชนิดอินคิวเบเตอร์ ที่ 50 ± 0.5 , 60 ± 0.5 และ $70 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, นำไปไว้ในตู้เย็น (4°C) และในอุณหภูมิห้อง ($30-35^{\circ}\text{C}$)

2.3.3 เมื่อยาหยอดตาในแต่ละอุณหภูมิได้รับความร้อนจนได้สมดุลแล้ว (ทิ้งไว้ประมาณ 1 วัน) จึงเริ่มวิเคราะห์หาปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่มีอยู่ โดยคิดเป็น เปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก (% Labelled Amount, % L.A.) ณ เวลาวันที่ 0 หลังจากนั้นจึงวิเคราะห์หาปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่เหลืออยู่ในช่วงเวลาต่าง ๆ ที่เหมาะสม ดังแสดงในตารางที่ 1-8 และรูปที่ 3-10

2.3.4 เขียนกราฟปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่เหลืออยู่ในแต่ละตำรับยา แต่ละอุณหภูมิ เทียบกับเวลาที่ใช้ในการสลายตัว เพื่อหาอันดับปฏิกิริยาการสลายตัว (order of reaction rate) ดังแสดงในรูปที่ 1 และ 2

2.3.5 หาค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (rate constant, k) จากสโลปของเส้นตรง โดยวิธี Least Squares และหาความเบี่ยงเบนมาตรฐานของสโลป (Sk) ดังแสดงในตารางที่ 1-8

2.3.6 เขียนกราฟลอการิทึม ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาแต่ละตำรับที่อุณหภูมิ 50° , 60° และ 70°C เทียบกับส่วนกลับของอุณหภูมิองศาเคลวิน เพื่อหาความสัมพันธ์อาร์เรเนียส (Arrhenius relationship) ซึ่งเป็นเส้นตรง ดังแสดงในตารางที่ 9-16 และรูปที่ 11-18

2.3.7 ลากเส้นตรงอาร์เรเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาทุกตำรับ ต่อออกไปจนถึงอุณหภูมิ 33°C และอุณหภูมิ 8°C จะได้ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาทุกตำรับที่อุณหภูมิ 33°C และที่อุณหภูมิ 8°C ตามลำดับ ซึ่งเป็นค่าคงที่การสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ (k). พร้อมกับหาความเบี่ยงเบนมาตรฐานจากการคาดการณ (Sk) หรือคำนวณโดยใช้วิธีเส้นตรงถดถอย (linear regression)

2.3.8 เปรียบเทียบค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาแต่ละตำรับที่ได้จากการคาดการณ์ และที่ได้จากสภาพจริงที่อุณหภูมิห้อง ($30-35^{\circ}\text{C}$) และอุณหภูมิในตู้เย็น (4°C) ดังแสดงในตารางที่ 17-18 และรูปที่ 19-20

2.3.9 คำนวณอายุการช้ยา (shelf-life) ของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาจาก 110.0% LA. สลายตัวจนถึง 90.0% LA. ($t_{110-90\% \text{ LA.}}$) และเปรียบเทียบค่าที่ได้จากการคาดการณ์กับค่าที่ได้จากสภาพจริง ดังแสดงในตารางที่ 19 และ รูปที่ 21-22

2.3.10 จากสไลปของเส้นตรงอาร์รีเนียส นำมาคำนวณหาความร้อนแห่งการกระตุ้น โดยดูกับค่าคงที่ก๊าซ ดังแสดงในตารางที่ 9-16

2.4 วิธีวิเคราะห์หาปริมาณคลอแรม เฟนิคอล

ใช้วิธี ไฮ-เพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี ชนิดรีเวิร์สเฟส

คอลัมน์: Zorbax ODS ขนาด 5 ไมโครเมตร ของ Du Pont ขนาด 15 ซม. x 4.6 มม.
(เส้นผ่านศูนย์กลางภายใน) P.N. 883952-702

พรีคอลัมน์: Corasil C_{18} ของ Waters

โมบายล์เฟส: เมธานอล:น้ำ (60:40) กรองผ่านมิลลิพอร์ฟิลเตอร์ FH ขนาด 0.45 ไมโครเมตร และไล่อากาศภายใต้การกรองแบบสูญญากาศ

ดีเทคเตอร์: อัลตราไวโอเล็ต ที่ 254 นาโนเมตร

อัตราเร็วการเคลื่อนที่ของโมบายล์เฟส: 1.0 มล./นาที

ความดัน: 2,000 ปอนด์/ตารางนิ้ว

ความไว: 0.2 ค่าการดูดแสงเต็มสเกล (aufs)

ความเร็วกระดาษบันทึกผล: 0.5 ซม./นาที

2.4.1 การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

ชั่งสารมาตรฐานคลอแรมเฟนิคอลอย่างถูกต้อง ประมาณ 125 มก. ใส่ขวดแก้ววัดปริมาตรขนาด 50 มล. ละลายและเจือจางด้วยโมบายล์เฟสจนครบปริมาตร เขย่าให้เข้ากัน เปิดสารละลายนี้ 1.0 มล. ใส่ในขวดแก้ววัดปริมาตรขนาด 50 มล. เติมโมบายล์เฟสจนครบปริมาตร ผสมให้เข้ากัน

ฉีดสารละลายนี้เข้าคอลัมน์ครั้งละ 10, 15 และ 20 ไมโครลิตร อย่างละ 3 ครั้ง บันทึกโครมาโตแกรม ซึ่งได้พิกคลอแรมเฟนิคอลที่เวลาริเทนชัน 2.47 นาที วัดความสูงของพิกในแต่ละครั้งที่ฉีด หาค่าเฉลี่ย และเขียนกราฟมาตรฐาน (standard curve) ระหว่างความสูงเฉลี่ยของพิก

กับความเข้มข้น ซึ่งจะได้เป็นเส้นตรงผ่านจุดเริ่มต้น สำหรับกราฟมาตรฐานนี้ ให้เตรียมทุกวันที่วิเคราะห์หาปริมาณ

2.4.2 การวิเคราะห์หาปริมาณคลอแรมเฟนิคอลในยาตา

ซึ่งขวดแก้ววัดปริมาตรขนาด 10 มล. อย่างถูกต้อง หยดตัวอย่างยาตาลงในขวดแก้ววัดปริมาตรนี้ โดยให้มีเนื้อยากลอแรมเฟนิคอลประมาณ 0.5 มก. ทิ้งให้เย็น เท่าอุณหภูมิห้อง และชั่งน้ำหนักอย่างถูกต้องอีกครั้งหนึ่ง ก็จะได้รู้น้ำหนักของสารตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ เติมโมบายล์เฟสจนครบปริมาตร เขย่าให้เข้ากัน และฉีดเข้าคอลัมน์ 15 ไมโครลิตร 3 ครั้ง แต่แต่ละครั้งบันทึกโครมาโตแกรมหาความสูงของพีคทั้ง 3 ครั้ง และหาค่าเฉลี่ย

หาปริมาณคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาแต่ละตำรับจากการเปรียบเทียบความสูงของพีคของสารมาตรฐาน โดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก (% LA.) ดังนี้

ยาหยอดตาตำรับที่ 1 มีปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่แจ้งไว้บนฉลาก = 1 กรัม ใน 100 มล. มีความถ่วงจำเพาะ = 1.0960

$$\therefore \% \text{ LA.} = \frac{P_1}{P_s} \times C_s \times \frac{100}{\frac{1.0}{100} \times \frac{W}{1.0960 \times 10}}$$

ยาหยอดตาตำรับที่ 2 มีปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่แจ้งไว้บนฉลาก = 0.5 กรัม ใน 100 มล. มีความถ่วงจำเพาะ = 1.0189

$$\therefore \% \text{ LA.} = \frac{P_2}{P_s} \times C_s \times \frac{100}{\frac{0.5}{100} \times \frac{W}{1.0189 \times 10}}$$

ยาหยอดตาตำรับที่ 3 มีปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่แจ้งไว้บนฉลาก = 0.4 กรัม ใน 100 มล. มีความถ่วงจำเพาะ = 1.0220

$$\therefore \% \text{ LA.} = \frac{P_3}{P_s} \times C_s \times \frac{100}{\frac{0.4}{100} \times \frac{W}{1.0220 \times 10}}$$

ยาหยอดตาตำรับที่ 4 มีปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่แจ้งไว้บนฉลาก = 5 มก.
ใน 1 มล. มีความถ่วงจำเพาะ = 1.0110

$$\therefore \% \text{ LA.} = \frac{P_4}{P_s} \times C_s \times \frac{100}{\frac{0.5}{100} \times \frac{W}{1.0110 \times 10}}$$

ยาหยอดตาตำรับที่ 5 มีปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่แจ้งไว้บนฉลาก = 40 มก.
ใน 10 มล. มีความถ่วงจำเพาะ = 1.0082

$$\therefore \% \text{ LA.} = \frac{P_5}{P_s} \times C_s \times \frac{100}{\frac{0.4}{100} \times \frac{W}{1.0082 \times 10}}$$

ยาหยอดตาตำรับที่ 6 มีปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่แจ้งไว้บนฉลาก = 0.5%
มีความถ่วงจำเพาะ 1.0149

$$\therefore \% \text{ LA.} = \frac{P_6}{P_s} \times C_s \times \frac{100}{\frac{0.5}{100} \times \frac{W}{1.0149 \times 10}}$$

ยาหยอดตาตำรับที่ 7 มีปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่แจ้งไว้บนฉลาก = 0.40 กรัม
ใน 100 มล. มีความถ่วงจำเพาะ = 1.0226

$$\therefore \% \text{ LA.} = \frac{P_7}{P_s} \times C_s \times \frac{100}{\frac{0.40}{100} \times \frac{W}{1.0226 \times 10}}$$

ยาหยอดตาตำรับที่ 8 มีปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่แจ้งไว้บนฉลาก = 5 มก.
ใน 1 มล. มีความถ่วงจำเพาะ = 1.0067

$$\therefore \% \text{ LA.} = \frac{P_8}{P_s} \times C_s \times \frac{100}{\frac{0.50}{100} \times \frac{W}{1.0067 \times 10}}$$

เมื่อ $P_1, P_2, P_3, P_4, P_5, P_6, P_7$ และ P_8 เป็นความสูงของพีกของสารตัวอย่าง
ในแต่ละคำรับ

P_s เป็นความสูงของพีกของสารมาตรฐาน

C_s เป็นความเข้มข้นของสารมาตรฐาน = $\frac{\text{น้ำหนักสารมาตรฐาน (กรัม)}}{50} \times \frac{1.0}{50}$

W เป็นน้ำหนักของสารตัวอย่าง (กรัม)

2.5 การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ:

สังเกตการเปลี่ยนแปลงของสี เมื่อยามีการสลายตัว และวัดพีเอชเมื่อสิ้นสุดการทดลองในแต่ละ
อุณหภูมิ ดังแสดงในตารางที่ 20

2.6 การหาอันดับปฏิกิริยาการสลายตัว:

หาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาคลอแรมเฟนิคอลที่เหลืออยู่ (% LA.) กับ เวลาที่ใช้ในการ
สลายตัว (วัน) ของยาทุกคำรับ และทุกอุณหภูมิ โดยเขียนเป็นกราฟ และพิจารณาจากลักษณะของกราฟ
ว่า การสลายตัวของยามีความสัมพันธ์กับเวลาอย่างไร ถ้าพบว่าได้กราฟเป็นเส้นตรง นั้นแสดงว่าการ
สลายตัวของยาเป็นปฏิกิริยาโดยตรงกับเวลา ดังนั้นปฏิกิริยาการสลายตัวจึงเป็นอันดับศูนย์ (zero-
order reaction) และค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวไม่ขึ้นกับความเข้มข้น แต่ถ้ากราฟที่ได้เป็น
เส้นโค้ง และถ้านำค่าลอการิทึมของความเข้มข้นมาเขียนกราฟเทียบกับ เวลาที่ใช้ในการสลายตัวแล้ว
ได้เป็นเส้นตรง นั้นแสดงว่าการสลายตัวจะขึ้นกับความเข้มข้นของยา ดังนั้นปฏิกิริยาการสลายตัวจึงเป็น
อันดับหนึ่ง (first order reaction) (22)

ปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับศูนย์

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ไม่ขึ้นกับความเข้มข้น

$$-\frac{dC}{dt} = k$$

$$\int_{C_0}^{C_t} dC = -k \int_0^t dt$$

$$C_t - C_0 = -kt$$

$$C_t = C_0 - kt$$

ปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่ง

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว ขึ้นกับความเข้มข้นของยา

$$-\frac{dC}{dt} \propto C$$

$$-\frac{dC}{dt} = kC$$

$$\int_{C_0}^{C_t} \frac{dC}{C} = -k \int_0^t dt$$

$$\ln C_t - \ln C_0 = -kt$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - kt$$

เมื่อ C_t = ความเข้มข้นของยาที่เวลา t ใด ๆ

C_0 = ความเข้มข้นของยาเมื่อเริ่มต้น

k = ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว คือ ค่าสโลปของเส้นตรง

t = เวลาที่ใช้ในการสลายตัว

การหาอันดับปฏิกิริยาการสลายตัว อาจจะใช้วิธี Least Squares โดยเปรียบเทียบค่าสหสัมพันธ์ (coefficient of determination) (r^2) ว่า ปฏิกิริยาใดจะเหมาะสมกว่ากัน ซึ่งได้แสดงในตารางที่ 1-8

2.7 การหาค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล (specific rate constant)

หากจากค่าสโลปของเส้นตรง ถ้าเป็นปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับศูนย์ ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวจะมีหน่วยเป็น % LA. ต่อวัน แต่ถ้าเป็นปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่ง ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวจะมีหน่วยเป็น วัน⁻¹ เนื่องจากค่าลอการิทึมไม่มีหน่วย

ยาทุกตำรับ มีค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิต่ำ 70, 60, 50, อุณหภูมิห้อง และ อุณหภูมิในตู้เย็น แสดงในตารางที่ 1-8

2.8 ความสัมพันธ์อาร์เรเนียส (Arrhenius Relationship)

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลแปรผันเป็น เอ็กซ์โพเนนเชียล กับอุณหภูมิ องศาเซลวิน ตามสมการอาร์เรเนียส ดังนี้

$$k = Ae^{\frac{-\Delta H_a}{RT}}$$

$$\ln k = \ln A - \left(\frac{\Delta H_a}{R}\right) \cdot \frac{1}{T}$$

เมื่อ k เป็นค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิต่าง ๆ

A เป็นค่าคงที่

ΔH_a เป็นความร้อนแห่งการกระตุ้น

R เป็นค่าคงที่ก๊าซ มีค่าเท่ากับ 1.987 กิโลแคลอรีต่อองศาต่อโมล

T เป็นองศาเซลวิน ($^{\circ}\text{C} + 273$)

ดังนั้น เมื่อนำค่าลอการิทึมของค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว ($\ln k$) ที่อุณหภูมิต่าง ๆ มาเขียนกราฟกับส่วนกลับของอุณหภูมิ ซึ่งคิดเป็นองศาเซลวิน ($\frac{1}{T}$) จะได้เป็น เส้นตรงซึ่งมีสโลปเป็น $\frac{\Delta H_a}{R}$ ดังนั้นจึงสามารถคำนวณหาค่าความร้อนแห่งการกระตุ้น (ΔH_a) ของคลอแรม เฟนิคอลในยาแต่ละตำรับได้ นอกจากนี้ถ้าลากเส้นตรงอาร์เรเนียสต่อออกไปจนถึงอุณหภูมิห้อง (33°C) หรืออุณหภูมิในตู้เย็น (8°C) จะทำให้สามารถคาดการณ์ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลที่อุณหภูมิห้อง และที่อุณหภูมิในตู้เย็นได้

2.9 อายุการชั้ยยา (shelf-life)

มาตรฐานของยาหยอดตาคลอแรม เฟนิคอล BPC 1973 ได้กำหนดให้มีปริมาณคลอแรม เฟนิคอล 90.0-110.0% ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก ส่วน USP XXI ได้กำหนดให้มีปริมาณคลอแรม เฟนิคอล 90.0-130.0% ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก

ดังนั้น เมื่อรู้อันดับปฏิกิริยาการสลายตัว และค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ของคลอแรม-เฟนิคอลในตำรับยาแล้ว สามารถจะคำนวณอายุการชั้ยยาของตำรับนั้น ๆ ได้

ปฏิกิริยาอันดับศูนย์

มาตรฐาน BPC 1973

$$\text{อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิห้อง (t)} = \frac{110-90}{k_1}$$

$$\text{อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิในตู้เย็น (t)} = \frac{110-90}{k_2}$$

มาตรฐาน USP XXI

$$\text{อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิห้อง (t)} = \frac{130-90}{k_1}$$

$$\text{อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิในตู้เย็น (t)} = \frac{130-90}{k_2}$$

ปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง

มาตรฐาน BPC 1973

$$\text{อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิห้อง (t)} = \frac{\ln 110 - \ln 90}{k_1}$$

$$\text{อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิในตู้เย็น (t)} = \frac{\ln 110 - \ln 90}{k_2}$$

มาตรฐาน USP XXI

$$\text{อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิห้อง (t)} = \frac{\ln 130 - \ln 90}{k_1}$$

$$\text{อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิในตู้เย็น (t)} = \frac{\ln 130 - \ln 90}{k_2}$$

เมื่อ k_1 เป็นค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิห้อง k_2 เป็นค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิในตู้เย็น

บทที่ 3

ผลการทดลอง

3.1 อันดับปฏิกิริยาการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา

ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู (ตำรับที่ 1) และยาหยอดตา (ตำรับที่ 2-8) ซึ่งคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก (percent labelled amount) (% LA.) หรือเป็นลอการิทึม % LA. ($\ln \% LA.$) กับเวลา t (วัน) ได้แสดงในตารางที่ 1-8 เมื่อคำนวณโดยใช้วิธี Least Squares พบว่ามีสัมพันธกัน ดูจากค่า r^2 (coefficient of determination) โดยแสดงทั้งในปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับศูนย์ (% LA. ต่อ t) และอันดับหนึ่ง ($\ln \% LA.$ ต่อ t) ซึ่งเห็นได้ว่าปฏิกิริยาอันดับหนึ่งมีค่า r^2 เข้าใกล้ 1.0000 มากกว่าค่า r^2 ในปฏิกิริยาอันดับศูนย์ โดยเฉพาะการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลที่อุณหภูมิที่เร่งรัดให้ยาสลายตัวเร็วขึ้นที่ $70 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $60 \pm 0.5^\circ\text{C}$ และ $50 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ซึ่งพบว่า อุณหภูมิยิ่งสูง การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในตำรับยาจึงมีสัมพันธกับเวลาที่ใช้ในการสลายตัวเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง แต่ที่อุณหภูมิห้อง และในตู้เย็น ซึ่งยามีการสลายตัวน้อย ทำให้พิจารณาอันดับปฏิกิริยาการสลายตัวว่าเป็นอันดับศูนย์ หรืออันดับหนึ่งได้ยาก เพราะทั้งปฏิกิริยาอันดับศูนย์ และปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ในช่วงระยะเวลาต้น ๆ มีลักษณะการสลายตัวเหมือนกันต่อ เมื่อการสลายตัวในระยะเวลายาวนานต่อไป จึงจะเห็นได้ชัดเจนจากตารางที่ 1, 3 และ 5 ค่า r^2 ของยาตำรับที่ 1 (8°C), 3 (8°C), 5 (8°C) เกือบไม่ต่างกัน และเสมือนเข้าใกล้ปฏิกิริยาศูนย์มากกว่าปฏิกิริยาหนึ่ง แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในตำรับยาล้วนใหญ่เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ดังนั้นจึงพิจารณาให้การสลายตัวของยาตำรับที่ 1, 3 และ 5 ที่อุณหภูมิในตู้เย็น 8°C เป็นปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่งด้วย

การหาอันดับปฏิกิริยาการสลายตัวยังสามารถดูได้จากลักษณะกราฟ ดังแสดงในรูปที่ 1 และ 2 ซึ่งเห็นได้ว่า กราฟของปฏิกิริยาอันดับหนึ่งระหว่าง $\ln \% LA.$ กับเวลา t ในรูปที่ 2 เป็นเส้นตรง ในขณะที่กราฟของปฏิกิริยาอันดับศูนย์ระหว่าง % LA. กับเวลา t ในรูปที่ 1 เป็นเส้นโค้ง ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ปฏิกิริยาการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (first order reaction rate)

การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาทุกอุณหภูมิในแต่ละตำรับ เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ได้เขียนเป็นกราฟแสดงในรูปที่ 3-10

3.2 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล (k) ในตำรับยาต่าง ๆ และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Sk) หาได้จากสโลป และส่วนเบี่ยงเบนของสโลปของเส้นตรงของกราฟจากปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่ง ($\ln \% LA. \text{ ต่อ } t$) ดังนั้น จึงมีค่าเป็น (วัน) $^{-1}$ เนื่องจากค่าลอการิทึมไม่มีหน่วย และค่า k ของคลอแรมเฟนิคอลในยาทุกตำรับ ทุกอุณหภูมิได้แสดงไว้ในตารางที่ 1-8

3.3 ความสัมพันธ์อาร์เรเนียส (Arrhenius Relationship)

เมื่อนำค่าลอการิทึมของค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว ($\ln k$) ที่อุณหภูมิซึ่งเร่งให้มีการสลายตัวมากที่สุดที่ $70 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, $60 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ และ $50 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ มาเขียนกราฟเทียบกับส่วนกลับของอุณหภูมิองศาเคลวิน ($^{\circ}\text{K}^{-1}$) คือ $1/(70+273)$, $1/(60+273)$ และ $1/(50+273)$ พบว่าได้เส้นตรงซึ่งเป็นไปตามสมการอาร์เรเนียส ดังนี้

$$\ln k = \ln A - \frac{\Delta H_a}{R} \cdot \left(\frac{1}{T}\right)$$

ความสัมพันธ์อาร์เรเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาทุกตำรับ ได้แสดงในตารางที่ 9-16 และรูปที่ 11-18 ซึ่งพบว่า ทุกสูตรตำรับให้ความสัมพันธ์อาร์เรเนียสเป็นเส้นตรง ดูจากกราฟและค่าสหสัมพันธ์, r^2 ซึ่งมีค่าตั้งแต่ 0.9883-0.9999

3.4 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา ซึ่งได้จากการคาดการณืจากสมการอาร์เรเนียส

จากกราฟอาร์เรเนียส หรือสมการอาร์เรเนียส ซึ่งเป็นเส้นตรง สามารถใช้วิธีเส้นตรงถดถอย (linear regression) คาดการณื หรือทำนายค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลที่อุณหภูมิต่าง ๆ ที่ไกลออกไปจากการทดลอง เช่นที่อุณหภูมิห้อง ใช้ 33°C และอุณหภูมิในตู้เย็น ใช้ 8°C ค่าที่ได้และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานการคาดการณื (Sk) ได้แสดงในตารางที่ 9-18 ซึ่งเห็นได้ว่าในยาหยอดหู (ตำรับที่ 1) มีค่า k ที่อุณหภูมิ 33°C น้อยที่สุด ในขณะที่ 8°C มากที่สุด และแตกต่างจากตำรับยาหยอดตา (2-8) เล็กน้อย

3.5 เปรียบเทียบค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา ซึ่งได้จากการคาดการณ์จากสมการอาร์รีเนียสกับค่าที่ได้จากสภาพที่เป็นจริง

นำค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลในยาทุกตำรับ พร้อมทั้งส่วน เบี่ยงเบนมาตรฐานมาเปรียบเทียบกัน ระหว่างค่าที่ได้จากการคาดการณ์จากสมการอาร์รีเนียส กับค่าที่ได้จากสภาพจริง ทั้งที่อุณหภูมิห้อง, 33^oซ และอุณหภูมิในตู้เย็น, 8^oซ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 17-18 และรูปที่ 19-20 ซึ่งเห็นได้ว่า ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิห้อง (33^oซ) ที่ได้จากการคาดการณ์จากสมการอาร์รีเนียส กับค่าที่ได้จากสภาพจริง ในช่วงที่มีความ เบี่ยงเบนมาตรฐานนั้น มีค่าไม่แตกต่างกัน แต่ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิในตู้เย็น (8^oซ) ที่ได้จากการคาดการณ์ และที่ได้จากสภาพจริงนั้น แตกต่างกันมาก

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิ 33^oซ และที่อุณหภูมิ 8^oซ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากสภาพจริงที่อุณหภูมิห้อง และในตู้เย็นนั้นไม่แตกต่างกันในช่วงความ เบี่ยงเบนมาตรฐาน นอกจากนั้นยาในบางตำรับ เช่น ตำรับที่ 4, 5, 6, 7 และ 8 นั้น พบว่าค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวในตู้เย็นยิ่งมากกว่าที่อุณหภูมิห้อง

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากสภาพจริงนั้นส่วนมากมีค่าสูงกว่าที่ได้จากการคาดการณ์ และมีความ เบี่ยงเบนมาตรฐานสูงกว่าอีกด้วย

3.6 ความร้อนแห่งการกระตุ้น (Heat of Activation)

ความร้อนแห่งการกระตุ้น, ΔH_a ของคลอแรม เฟนิคอลในตำรับยาหาได้จากค่าสโลปของเส้นอาร์รีเนียส ซึ่งได้ค่า $\frac{\Delta H_a}{R}$ เมื่อคูณสโลปด้วยค่า R (ค่าคงที่ก๊าซ = 1.987 กิโลแคลอรี/องศา/โมล) ค่าความร้อนแห่งการกระตุ้นของคลอแรม เฟนิคอลในยาทุกตำรับได้แสดงในตารางที่ 9-16 ซึ่งพบว่าในตำรับยาหยอดหู (ตำรับที่ 1) มีค่า ΔH_a น้อยที่สุดเพียง 14.7 กิโลแคลอรี/โมล ในขณะที่ยาหยอดตา (ตำรับที่ 2-8) มีค่า ΔH_a อยู่ระหว่าง 20-22 กิโลแคลอรี/โมล

3.7 อายุการใช้ยา (Shelf-Life)

อายุการใช้ยาของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา เป็นเวลาที่ใช้ในการสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลในตำรับยาจาก 110.0 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก (% LA.) สลายตัวเหลือ 90.0 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก เป็น $t(110-90\% \text{ LA.})$ โดยคำนวณจากปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่ง ดังนี้

$$t(110-90\% \text{ LA.}) = \frac{\ln 110.0 - \ln 90.0}{k}$$

เมื่อ k เป็นค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล ซึ่งได้จากสภาพเป็นจริงที่อุณหภูมิห้อง ($30-35^{\circ}\text{C}$) และที่อุณหภูมิในตู้เย็น (ประมาณ 8°C) และเป็นค่าที่ได้จากการคาดการณ์โดยสมการอาร์เรเนียสไปที่ 33°C และ 8°C อายุการใช้อย่างได้แสดงผลเปรียบเทียบไว้ในตารางที่ 19 และรูปที่ 21-22 ซึ่งได้ผลดังนี้

อายุการใช้อย่างยาทุกตำรับที่อุณหภูมิห้องที่ได้จากการคาดการณ์ที่ 33°C นั้น มีค่าตั้งแต่ 2.35-4.07 เดือน โดยมีความเบี่ยงเบนมาตรฐานในช่วง 1.72-4.80 เดือน สำหรับยาตำรับที่ 1 มีอายุการใช้อย่างมากที่สุด คือ 4.07 เดือน ในขณะที่ยาตำรับที่ 2-8 มีอายุการใช้อย่างใกล้เคียงกัน ตั้งแต่ 2.35-3.30 เดือน แต่อย่างไรก็ตาม ในการคำนวณอายุการใช้อย่างที่ได้จากการคาดการณ์นั้น นิยมใช้ค่าเวลาที่สั้นที่สุด นั่นคือ ค่าต่ำสุดจากส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัย และลดความเสี่ยงในการใช้อย่างที่น้อยที่สุด⁽³⁵⁾ ดังนั้น จึงสรุปได้ว่า อายุการใช้อย่างของยาหยอดตาทุกตำรับ (ตำรับที่ 2-8) ที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิห้อง เป็น 1.72-3.06 เดือน ทั้งนี้ขึ้นกับสูตรตำรับของยาแต่ละตำรับ และค่าเฉลี่ยอายุการใช้อย่างของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ ที่อุณหภูมิห้องคาดการณ์ได้เป็น 2.47 ± 0.47 เดือน ส่วนอายุการใช้อย่างของยาหยอดตา (ตำรับที่ 1) ที่อุณหภูมิห้องคาดการณ์ได้เป็น 3.45 เดือน

อายุการใช้อย่างของยาทุกตำรับที่อุณหภูมิห้องที่ได้จากสภาพจริง ($30-35^{\circ}\text{C}$) มีค่าตั้งแต่ 1.54-3.67 เดือน โดยมีความเบี่ยงเบนมาตรฐานในช่วง 1.33-5.46 เดือน สำหรับยาตำรับที่ 2 และ 3 มีอายุการใช้อย่างที่ค่อนเพียง 1.77 และ 1.54 เดือน ซึ่งค่านี้สอดคล้องกับค่าที่ได้จากการคาดการณ์ คือ 2.35 และ 2.44 เดือน ตามลำดับ

อายุการใช้อย่างของยาหยอดตาตำรับที่ 1 ที่อุณหภูมิห้องที่ได้จากสภาพจริง มีค่า 3.00 เดือน ส่วนค่าเฉลี่ยอายุการใช้อย่างของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ ที่อุณหภูมิห้องที่ได้จากสภาพจริง มีค่า 2.52 ± 0.85 เดือน

อายุการใช้อย่างที่ได้จากสภาพจริงมีความเบี่ยงเบนมาตรฐานสูงกว่าค่าที่ได้จากการคาดการณ์ และสรุปได้ว่า อายุการใช้อย่างของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา และยาหยอดตาซึ่งได้จากการคาดการณ์และที่ได้จากสภาพจริงนั้น ไม่แตกต่างกันในช่วงที่มีความเบี่ยงเบนมาตรฐาน

อายุการใช้อย่างของยาทุกตำรับที่อุณหภูมิในตู้เย็น ซึ่งได้จากการคาดการณ์ไปที่ 8°C นั้น มีค่าตั้งแต่ 35.24-93.06 เดือน โดยมีความเบี่ยงเบนมาตรฐานในช่วง 25.75-107.8 เดือน เมื่อกำหนดอายุการใช้อย่างจากการคาดการณ์เป็นค่าต่ำสุดของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ดังนั้นจึงได้ค่าอายุ

การใช้ยาของยาหยอดหูตำรับที่ 1 ที่อุณหภูมิ 8^oซ ที่ได้จากการคาดการณ์เป็น 25.75 เดือน ส่วนอายุการใช้ยาของยาหยอดตา 7 ตำรับ (ตำรับที่ 2-8) ที่อุณหภูมิ 8^oซ ที่ได้จากการคาดการณ์ มีค่า 27.91-80.34 เดือน จึงมีค่าเฉลี่ยเป็น 54.38±18.08 เดือน

อายุการใช้ยาของยาหยอดตาทุกตำรับ ตั้งแต่ตำรับที่ 2-8 ที่อุณหภูมิในตู้เย็นที่ได้จากสภาพจริง (ประมาณ 8^oซ) มีค่าตั้งแต่ 1.75-3.27 เดือน และมีค่าเฉลี่ยเป็น 2.07±0.61 เดือน ส่วนอายุการใช้ยาของยาหยอดหูตำรับที่ 1 มีค่า 27.53 เดือน ดังนั้นเฉพาะยาตำรับที่ 1 มีอายุการใช้ยาที่ได้จากการคาดการณ์ และที่ได้จากสภาพจริง ไม่แตกต่างกันในช่วงที่มีความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนตำรับที่ 2-8 นั้น มีค่าแตกต่างกันมาก นอกจากนั้นอายุการใช้ยาที่ได้จากสภาพจริงที่อุณหภูมิห้อง และที่อุณหภูมิในตู้เย็น ไม่แตกต่างกันเลยในช่วงที่มีความเบี่ยงเบนมาตรฐาน และยาตำรับที่ 4-8 อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิในตู้เย็นกลับน้อยกว่าที่อุณหภูมิห้อง เสียอีก

3.8 การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ

เมื่อทำให้โคลอแรมเฟนิคอลลินตำรับยาต่าง ๆ สลายตัว พบว่าสีของสารละลายได้เปลี่ยนแปลงไปจากไม่มีสีเป็นสีเหลือง และสีเหลืองนี้จะเข้มขึ้นเมื่อมีการสลายตัวมากขึ้น นอกจากสีแล้วยังพบว่าเมื่อโคลอแรมเฟนิคอลลินสลายตัว จะทำให้พีเอชเปลี่ยนแปลงไป พีเอชของยาทุกตำรับ และทุกอุณหภูมิที่ยาสลายตัวได้แสดงเปรียบเทียบในตารางที่ 20 ซึ่งเห็นได้ว่า ที่อุณหภูมิ 70^oซ มีพีเอชต่ำกว่าที่ 60^oซ, 50^oซ และที่อุณหภูมิห้องตามลำดับ และยาทุกตำรับมีพีเอชอยู่ในช่วง 6-7

สำหรับยาหยอดหูตำรับที่ 1 ในขณะที่เก็บยาในตู้เย็นที่ 8^oซ นั้น ปรากฏว่าน้ำยาได้เย็นจนแข็ง

3.9 การวิเคราะห์ข้อมูลจากภาชนะบรรจุยา และ เอกสารกำกับยา

รายละเอียดสรรพคุณยา, วิธีใช้ยา, ข้อควรระวังอื่น ๆ, อายุการใช้ยา และวิธีเก็บรักษา ยา ตลอดจนคำแนะนำอื่น ๆ ของยาหยอดหู และยาหยอดตาโคลอแรมเฟนิคอลลินสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาด จำนวน 8 ตำรับ ได้แสดงในตารางที่ 21 และการวิเคราะห์เอกสารกำกับยา การติดฉลากยา และภาชนะบรรจุยา ได้แสดงในตารางที่ 22

การวิจารณ์ผลการทดลอง

4.1 การวิเคราะห์หาปริมาณคลอแรม เฟนิคอลในตำรับยา

คลอแรม เฟนิคอลในตำรับยาสำเร็จรูป ทั้งยาหยอดหูและยาหยอดตา ซึ่งมีสารประกอบยาต่าง ๆ ได้แก่ บัฟเฟอร์, สารกันเชื้อจุลชีพ (preservatives) เช่น chlorobutanol และ parabens และกระสายยาต่าง ๆ เป็นต้น เมื่อนำมาศึกษาเคมีจนศาสตร์เพื่อดูอัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรม-เฟนิคอลในตำรับยาเหล่านั้น จำเป็นต้องใช้วิธีวิเคราะห์หาปริมาณคลอแรม เฟนิคอลโดยที่สารสลายตัวและสารประกอบยาต่าง ๆ ไม่รบกวนการวิเคราะห์

การสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลในสารละลาย เกิดขึ้นได้โดยปฏิกิริยาต่าง ๆ หลายปฏิกิริยา ดังได้กล่าวในบทที่ 1 และสารสลายตัวมีหลายชนิด แต่ที่สำคัญคือ 2-amino-1-p-nitrophenyl-1, 3-propanediol (AMPD) ซึ่งสารสลายตัวนี้ไปรบกวนการวิเคราะห์หาปริมาณคลอแรม เฟนิคอลในวิธีวิเคราะห์ต่าง ๆ เช่นวิธีสเปกโตรโฟโตเมตรี ใน Code of Federal Regulation (CFR) (36) และวิธีคัลเลอริเมตรี (37) เป็นต้น ดังนั้น British Pharmaceutical Codex (BPC) (2) ซึ่งได้กำหนดปริมาณสารสลายตัว AMPD ในยาหยอดตาไม่ให้เกิน 5.0% ของปริมาณคลอแรม เฟนิคอลที่มีอยู่ในตำรับ จึงได้กำหนดวิธีวิเคราะห์โดยสกัดแยกสารสลายตัวออก แต่อย่างไรก็ตาม วิธีนี้ก็ยังถูกรบกวนด้วย parabens ซึ่งเป็นสารประกอบยาที่นิยมใช้ในตำรับยาหยอดตา (38)

การใช้วิธีโครมาโตกราฟีได้พัฒนาขึ้น เพื่อแยกวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาโดยที่สารสลายตัว และสารประกอบยาต่าง ๆ ไม่รบกวนการวิเคราะห์ เช่นวิธีก๊าซโครมาโตกราฟี (39) แต่วิธีนี้จะต้องเตรียมเป็นอนุพันธ์โดยวิธีซิลิเลตก่อน จึงจะแยกได้ สำหรับวิธี ไฮ-เพอร์ฟอร์แมนซ์ ลิกวิดโครมาโตกราฟี (HPLC) เป็นวิธีที่ทันสมัยที่สุดในปัจจุบันที่ได้พัฒนาปรับปรุงขึ้น เพื่อช่วยให้การวิเคราะห์หาปริมาณสารต่าง ๆ ทำได้อย่างสะดวก รวดเร็ว ให้ผลถูกต้องและเที่ยงตรง

วิธีรีเวิร์ส-เฟส ไฮ-เพอร์ฟอร์แมนซ์ ลิกวิดโครมาโตกราฟี (38, 3) ที่ใช้วิเคราะห์หาปริมาณคลอแรม เฟนิคอล และสารสลายตัว AMPD ในตำรับยาหยอดตา ซึ่งปรากฏว่าได้ผลดี โดย LeBelle และคณะ (38) ใช้คอลัมน์รีเวิร์ส-เฟส RP-2 ขนาดอนุภาค 10 ไมโครเมตร และโมบายล์เฟสเป็นโมโนเบสิก โพแทสเซียม ฟอสเฟต บัฟเฟอร์ 0.01 โมลาร์-เมทานอล (58:42) ส่วนดวงสมร (3) ใช้คอลัมน์ รีเวิร์ส-เฟส C¹⁸ μ -Bondapak และ โมบายล์เฟสเป็น น้ำ-เมทานอล-

กรดอะซิติก (55:45:1) สำหรับการศึกษาครั้งนี้ ได้ใช้คอลัมน์รีเวิร์ส-เฟส Zorbax ODS ซึ่งเป็นชนิด C18 ของ DuPont และ โมบายล์เฟส ใช้ น้ำ-เมธานอล (40:60) และดีเทคเตอร์เป็นอัลตราไวโอเล็ตที่ 254 นาโนเมตร ซึ่งพบว่าวิธีนี้สามารถวิเคราะห์หาปริมาณคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาได้โดยสารละลายตัวไม่รบกวนการวิเคราะห์

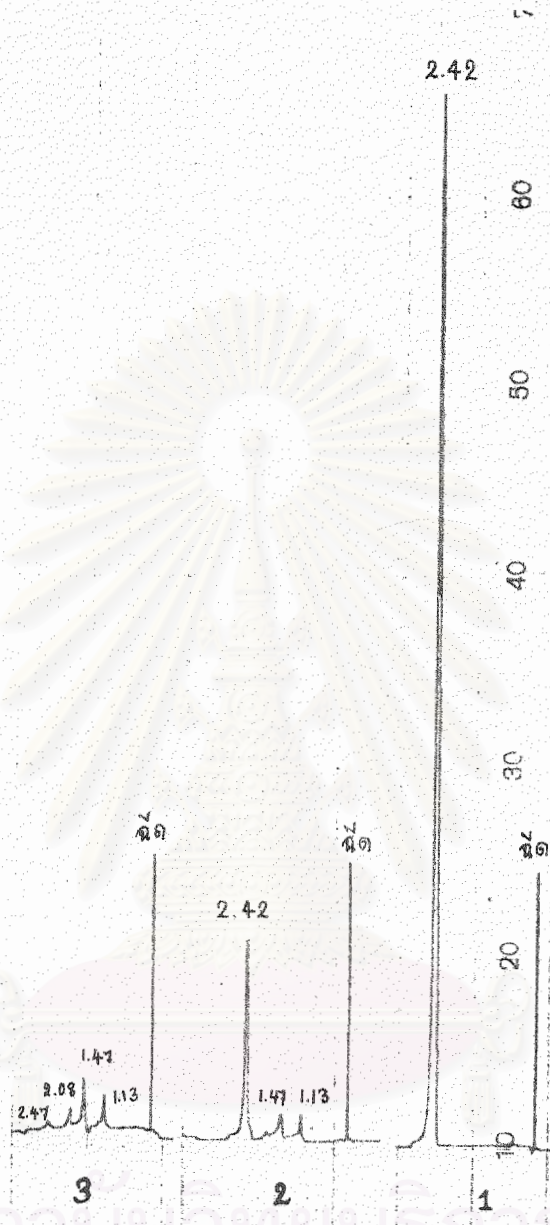
จากการทดลองศึกษาวิธีวิเคราะห์โดยใช้สภาวะโครมาโตกราฟีดังกล่าวในบทที่ 2 และฉีดสารละลายมาตรฐานคลอแรมเฟนิคอล จะได้โครมาโตแกรมดังรูปที่ 23 และเมื่อนำสารละลายนี้ไปต้มในหม้อน้ำเดือด เพื่อให้สารละลายตัวเป็นเวลา 10 ชั่วโมง แล้วนำมาทดลองโดยวิธีเดียวกัน ปรากฏว่าพีคของคลอแรมเฟนิคอลมีความสูงลดลง และมีพีคของสารละลายตัวเกิดขึ้น แต่พีคของสารละลายตัวไม่รบกวนพีคของคลอแรมเฟนิคอล โดยมีเวลาริเทนชันต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 23

จากการทดลองเร่งให้คลอแรมเฟนิคอลละลายตัวโดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ 0.1 นอร์มอล และต้มในหม้ออังไอน้ำเดือด 1 ชั่วโมง ปรากฏว่าได้สารละลายเป็นสีเหลือง ซึ่งเป็นสารละลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล มีโครมาโตแกรมดังรูปที่ 24 และเมื่อนำสารละลายตัวนั้นมาเติมสารละลายมาตรฐานคลอแรมเฟนิคอล ปรากฏว่าได้โครมาโตแกรมซึ่งมีพีคของคลอแรมเฟนิคอล โดยพีคของสารละลายตัวไม่รบกวนการวิเคราะห์ ดังแสดงในรูปที่ 25

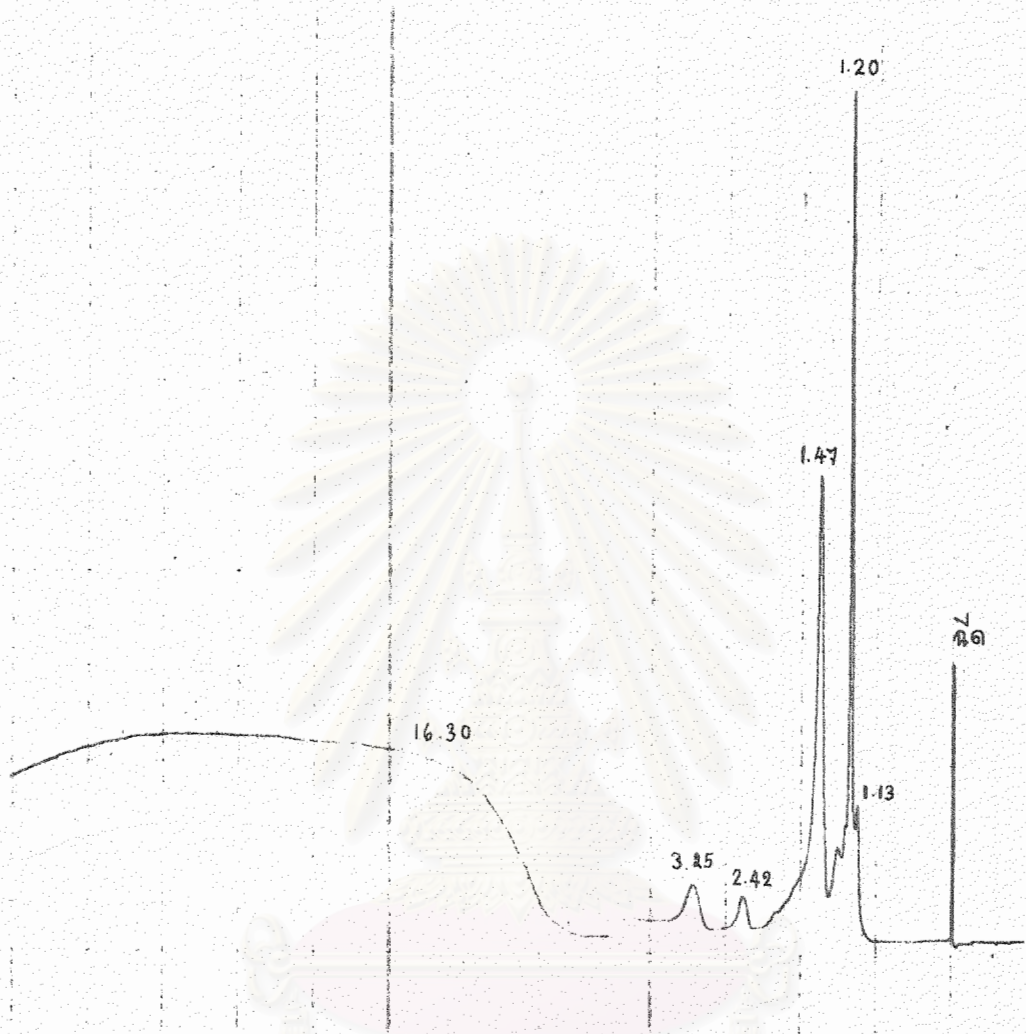
โครมาโตแกรมของคลอแรมเฟนิคอลมาตรฐาน ซึ่งได้เตรียมเป็นกราฟมาตรฐาน ได้แสดงในรูปที่ 26 และกราฟมาตรฐานได้แสดงในรูปที่ 27

วิธีไฮ-เพอร์ฟอร์มแมนซ์ลิกวิดโครมาโตกราฟีสามารถใช้ศึกษาเคมีจลนศาสตร์ของคลอแรมเฟนิคอลในยาทั้ง 8 คำรับได้โดยสารละลายตัว และสารประกอบยาต่าง ๆ ในคำรับไม่รบกวนการวิเคราะห์ ซึ่งได้แสดงให้เห็นในโครมาโตแกรมของยาทุกคำรับ ตั้งแต่เริ่มต้นจนเมื่อยาละลายตัวไปมากที่สุด ดังในรูปที่ 28-35

การศึกษาเคมีจลนศาสตร์ของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา โดยการวิเคราะห์หาปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่ละลายตัวไปนั้น เป็นวิธีที่ดีกว่าการวิเคราะห์หาปริมาณสารละลายตัวที่เกิดขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากคลอแรมเฟนิคอลละลายตัวได้หลายปฏิกิริยา และย่อมได้สารละลายตัวหลายชนิด การวิเคราะห์สารละลายตัวเพียงสารใดสารหนึ่งย่อมไม่สามารถแสดงถึงสภาพความคงตัวที่แท้จริงของคลอแรมเฟนิคอลได้ (22)

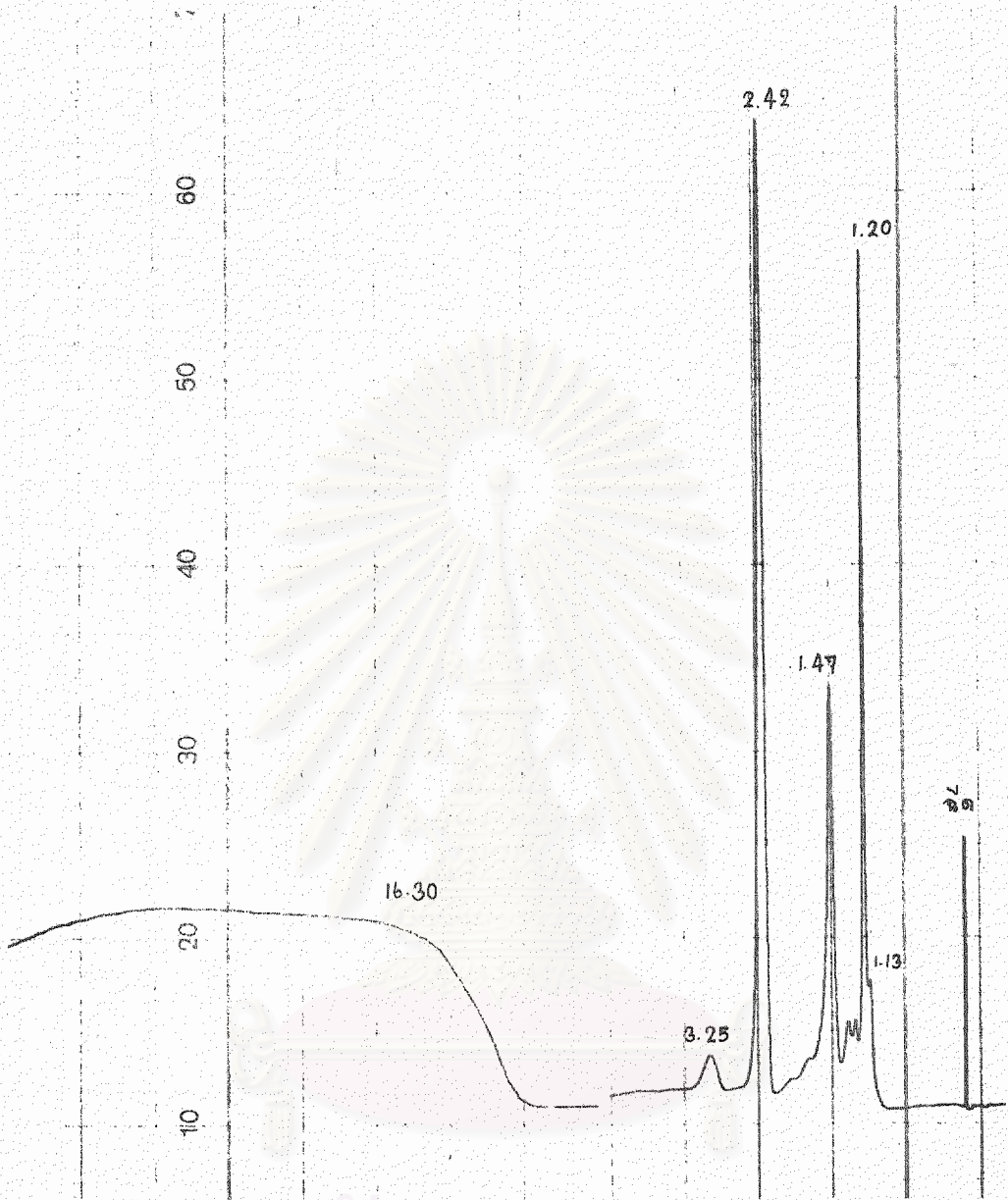


รูปที่ 23 โครมาโตแกรมของคลอแรมเฟนิคอลและสาร
สลายตัวหลังจากการต้มในหม้อน้ำเค็ม (1)
คลอแรมเฟนิคอล เวลาที่เพนซ์ 2.42 นาที,
(2) คลอแรมเฟนิคอล และสารสลายตัว
(3) สารสลายตัว



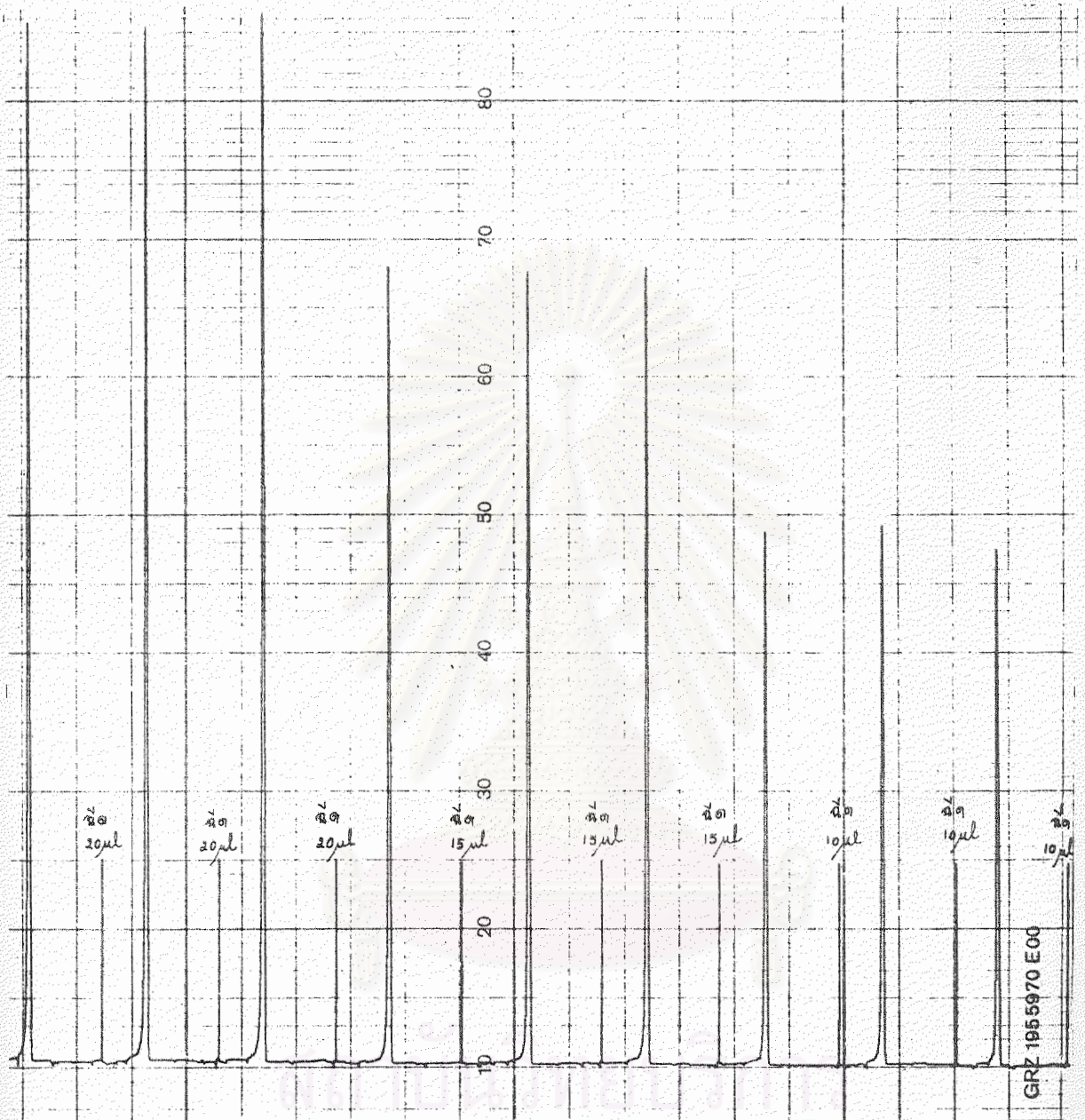
รูปที่ 24 แสดงโครมาโตแกรมของสารละลายตัวคลอแรมเฟนิคอลต์มในโซเดียม ไฮดรอกไซด์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

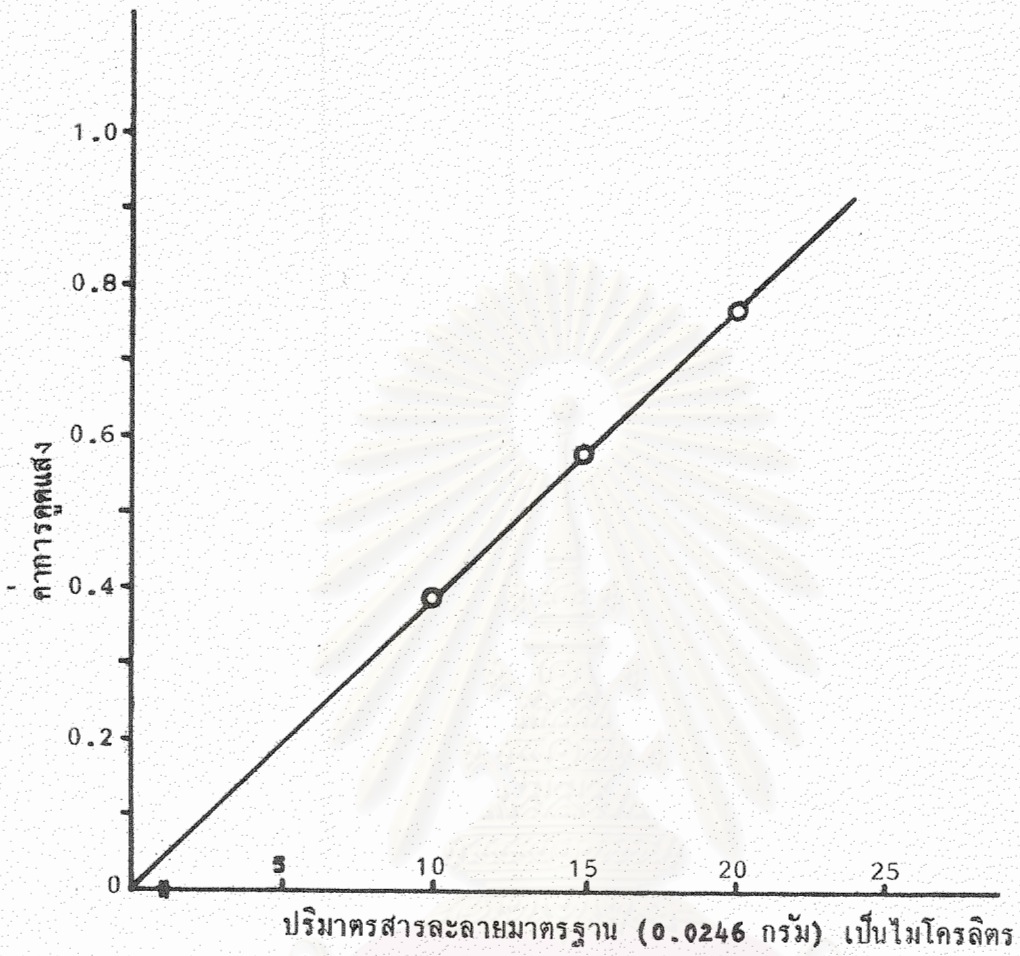


รูปที่ 25 แสดงโครมาโตแกรมของสารละลายตัวคลอแรมเฟนิคอล ซึ่งต้มในโซเดียม ไฮดรอกไซด์ และเมื่อเติมคลอแรมเฟนิคอล (เวลารีเทนชัน 2.42 นาที)

รูปถ่ายจากกรมวิทยาศาสตร์

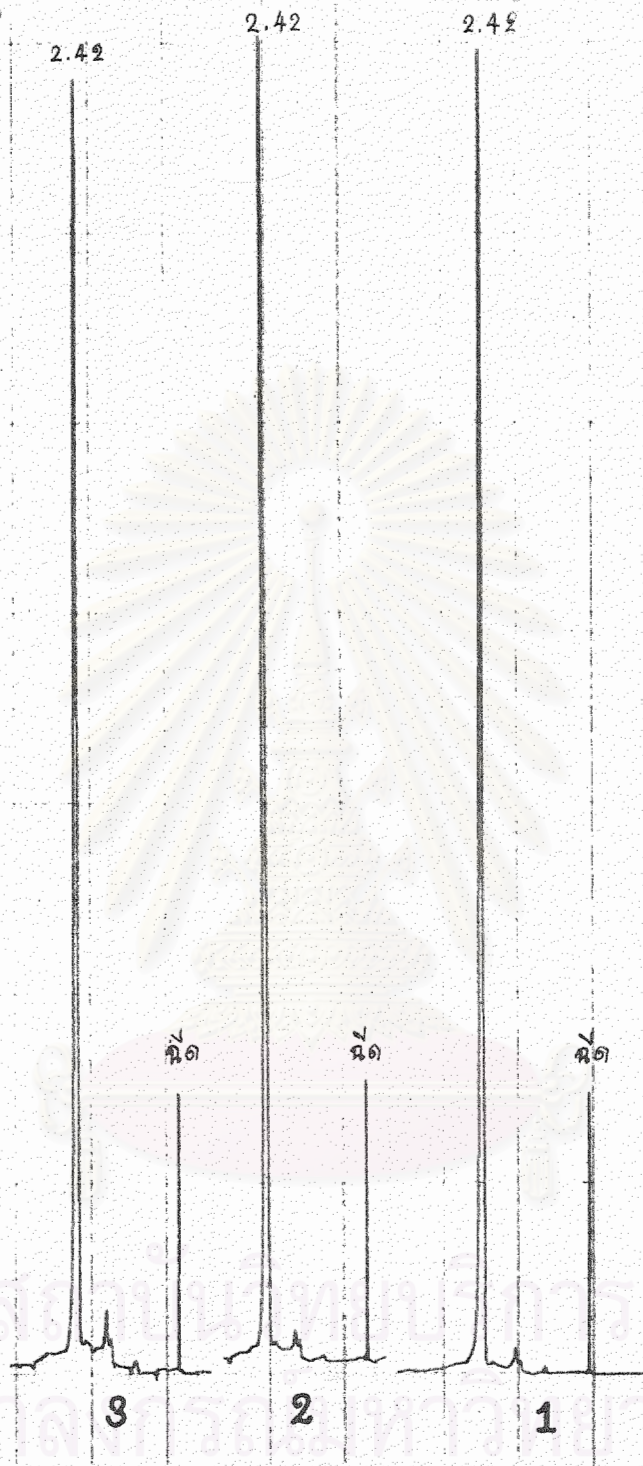


รูปที่ 26 แสดงโครมาโตแกรมของคลอแรมเฟนิคอลลมาตรฐาน จีดี 10, 15 และ 20 ไมโครลิตร ใช้ Zorbax ODS ขนาด 15 ซม. × 4.4 มม. โมบายล์เฟส เมทานอล-น้ำ (60:40) อัตราเร็วการไหล 1.0 มล./นาที, คีเทคเตอร์ 254 นาโนเมตร, ความไว 0.2 คากการคูดแสงเต็มสเกล, อัตราเร็วกระดาษ 0.5 ซม./นาที

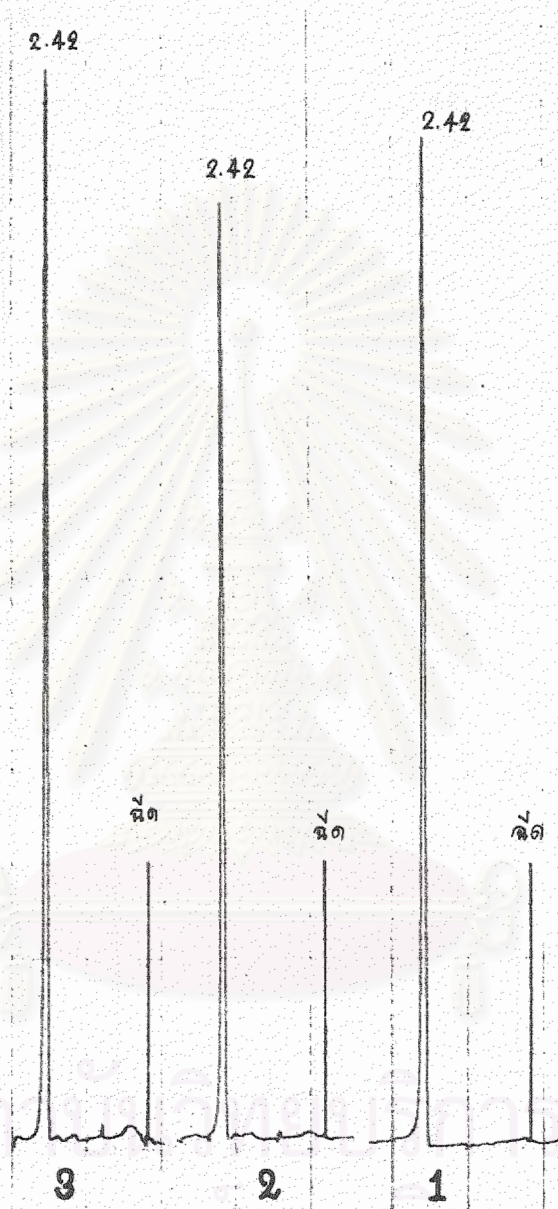


รูปที่ 27 แสดงกราฟมาตรฐานคลอแรมเฟนิคอล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



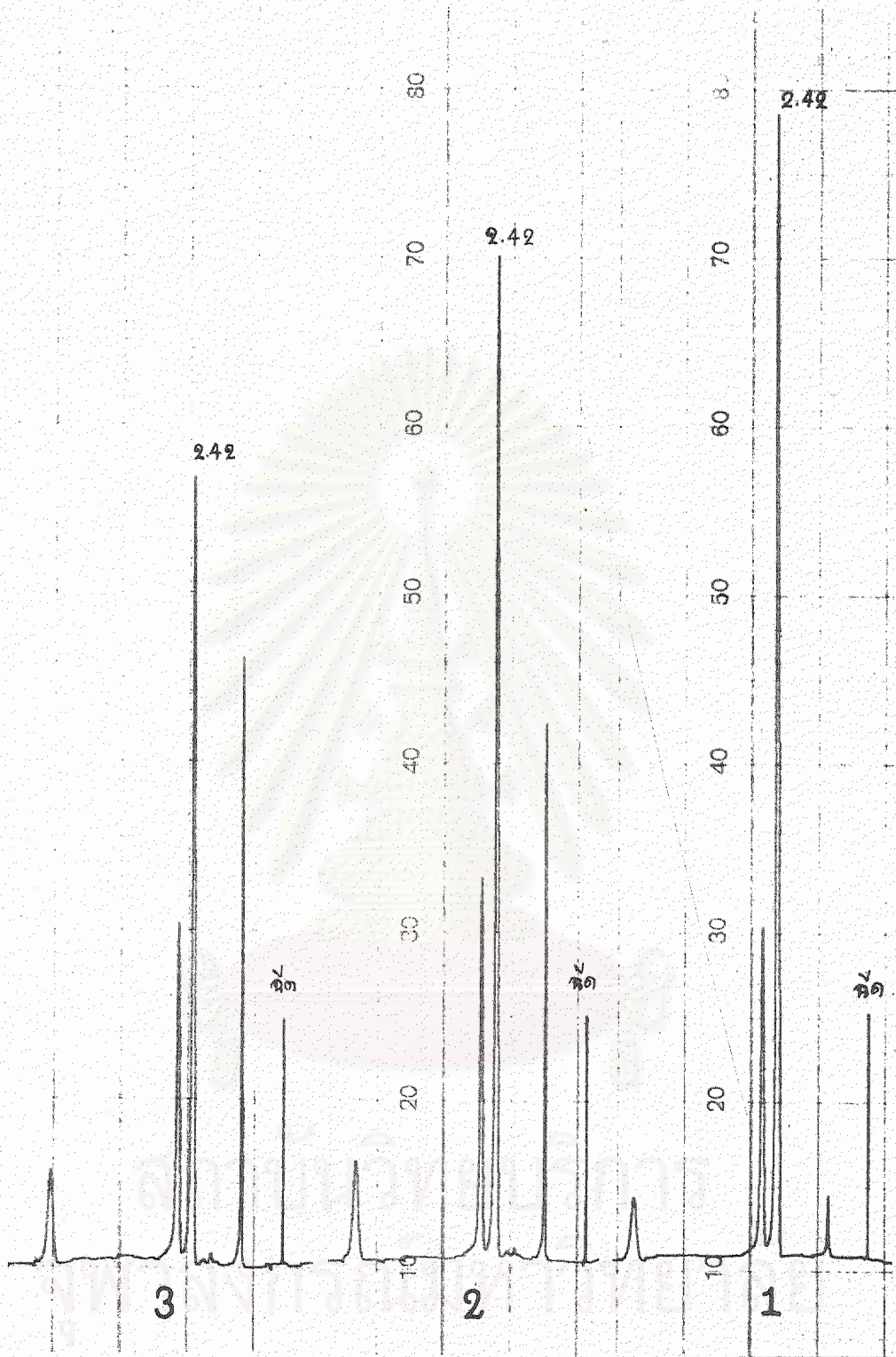
รูปที่ 28 แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดหู คลอแรมเฟนิคอล
 คำรับที่ 1 (1) ที่ 70°ซ วันที่ 0, (2) ที่ 70°ซ
 วันที่ 5, (3) ที่ 70°ซ วันที่ 9 ฟังก์คลอแรมเฟนิคอล
 ที่ 2.42 นาที



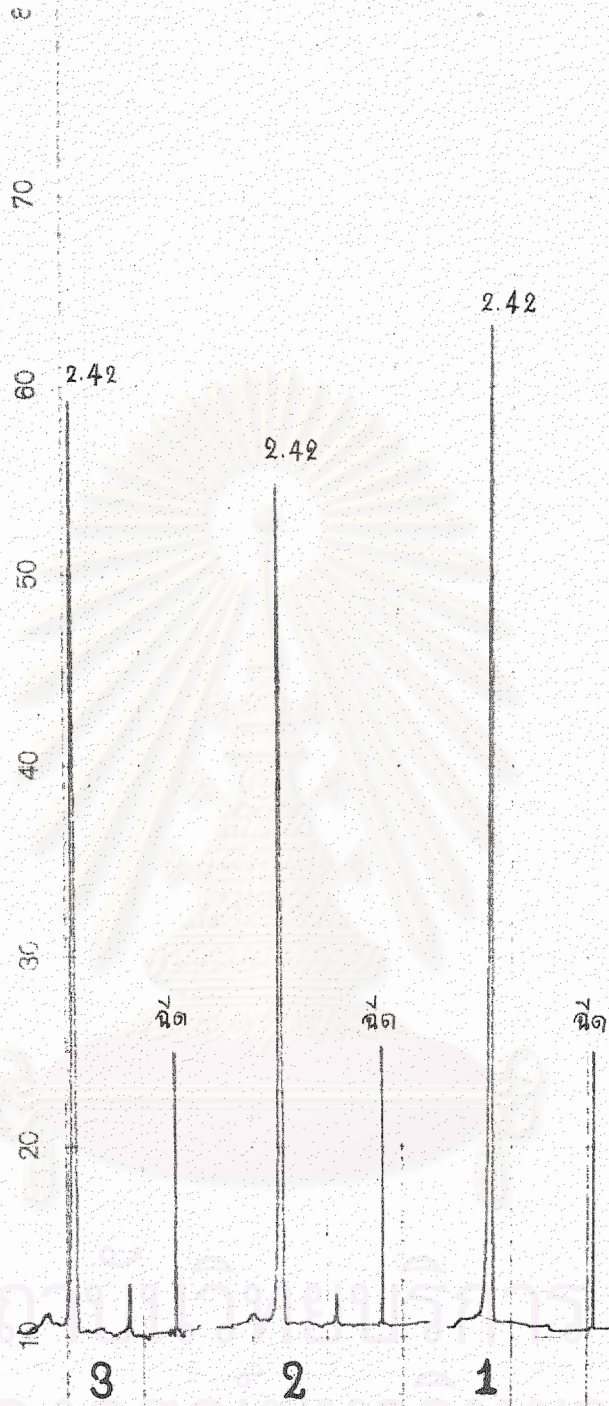
รูปที่ 29 แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตา คลอแรม
 เฟนิคอลตำรับที่ 2 (1) ที่ 70°ซ วันที่ 0, (2)
 ที่ 70°ซ วันที่ 5, (3) ที่ 70°ซ วันที่ 9 พิก
 คลอแรมเฟนิคอลที่ 2.42 นาที



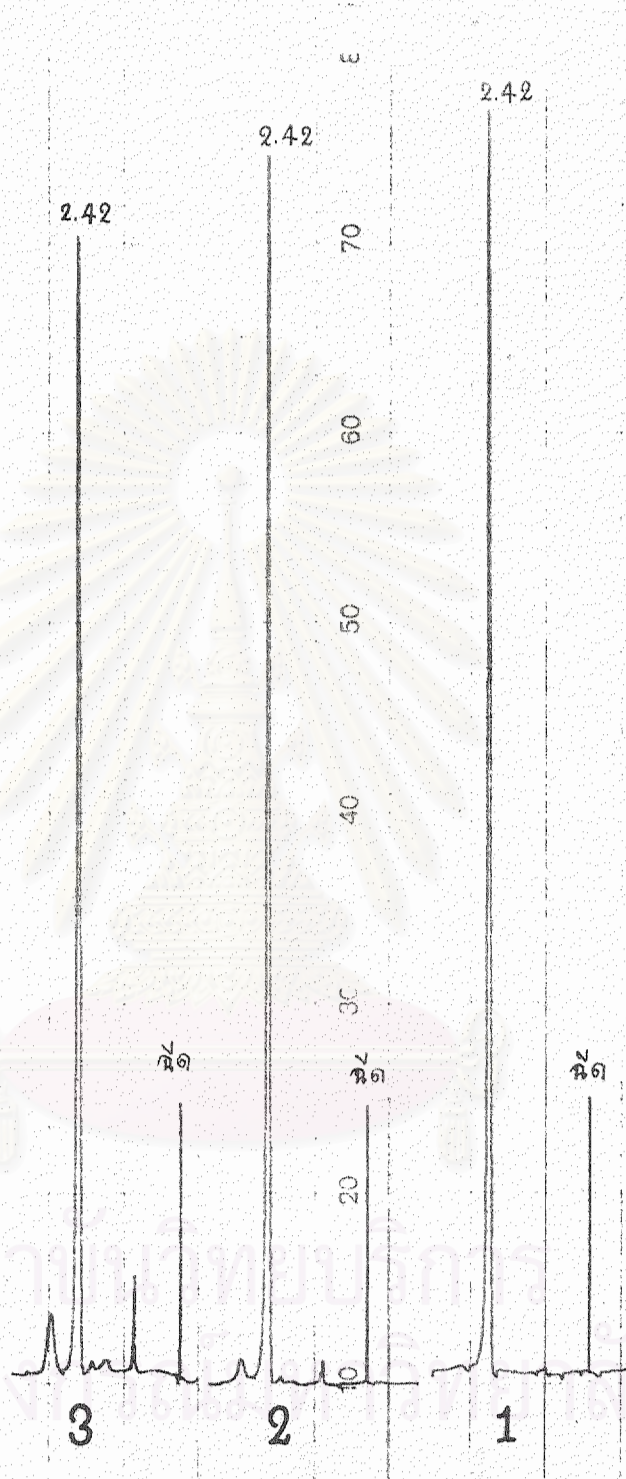
รูปที่ 30 แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตา กลอแรม
 เฟนิคอลตำรับที่ 3 (1) ที่ 70°ซ วันที่ 0, (2)
 ที่ 70°ซ วันที่ 5, (3) ที่ 70°ซ วันที่ 9 พัก
 กลอแรมเฟนิคอลที่ 2.42 นาที



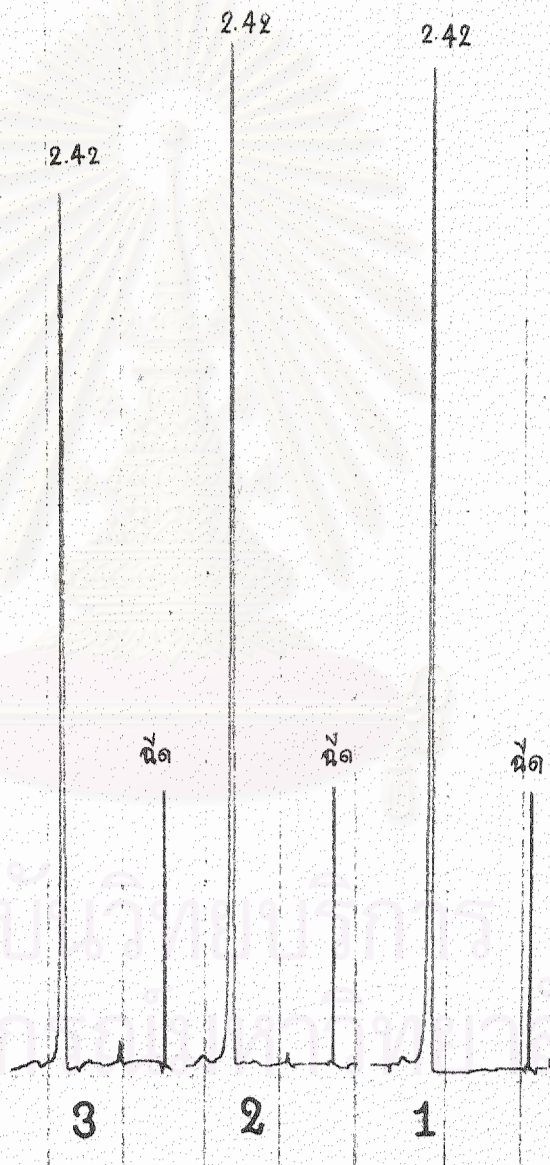
รูปที่ 31 แสดงโครมาโตแกรมของยาพหอยอดตา คลอแรมเฟนิคอลตัวรับที่ 4 (1) ที่ 70°ซ วันที่ 0, (2) ที่ 70°ซ วันที่ 5, (3) ที่ 70°ซ วันที่ 9 ที่คลอแรมเฟนิคอลที่ 2.42 นาที



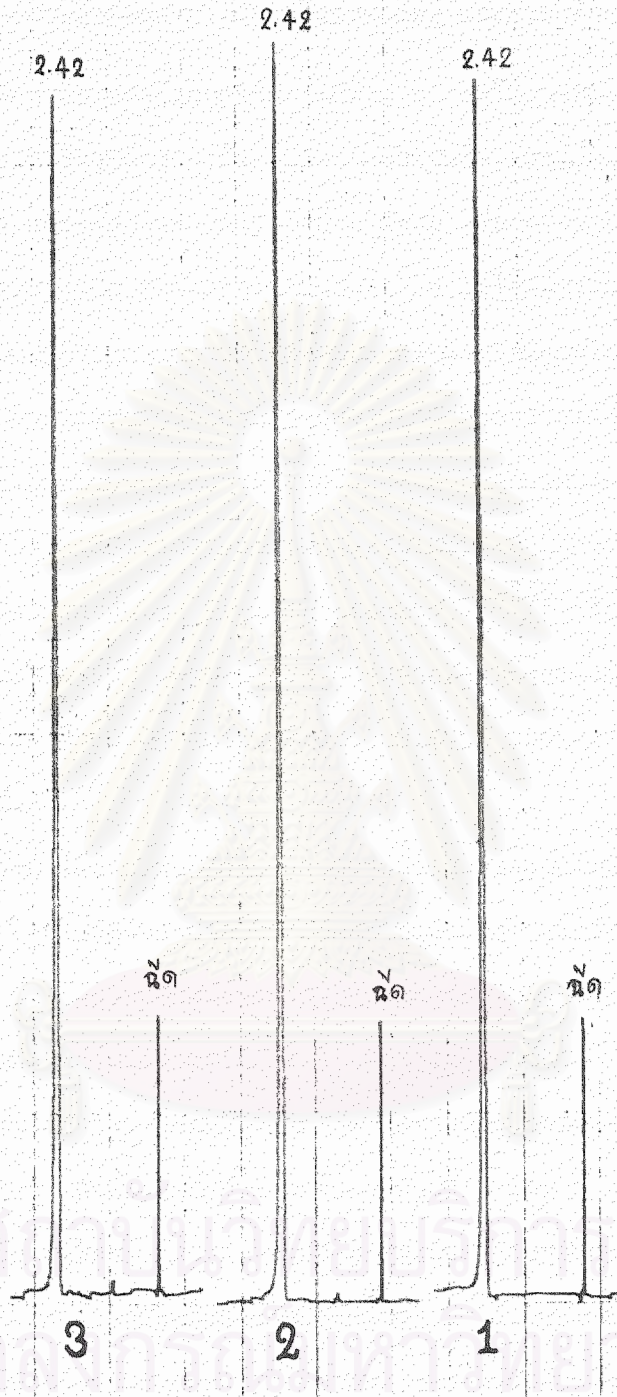
รูปที่ 32 แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตา กลอแรม
 เบนีคอลตำรับที่ 5 (1) ที่ 70°ซ วันที่ 0, (2)
 ที่ 70°ซ วันที่ 5, (3) ที่ 70°ซ วันที่ 9 พัก
 กลอแรมเบนีคอลที่ 2.42 นาที



รูปที่ 33 แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตา กลอแรม
 เฟนิคอลตำรับที่ 6 (1) ที่ 70°ซ วันที่ 0, (2)
 ที่ 70°ซ วันที่ 5, (3) ที่ 70°ซ วันที่ 9 พัก
 กลอแรมเฟนิคอลที่ 2.42 นาที



รูปที่ 34 แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตา กลอแรม
 เฟนิคอลตำรับที่ 7 (1) ที่ 70°ซ วันที่ 0, (2)
 ที่ 70°ซ วันที่ 5, (3) ที่ 70°ซ วันที่ 9 พัก
 กลอแรมเฟนิคอลที่ 2.42 นาที



รูปที่ 35 แสดงโครมาโตแกรมของยาหยอดตา กลอแรม
 เบนีคอลตำรับที่ 8 (1) ที่ 70°ซ วันที่ 0, (2)
 ที่ 70°ซ วันที่ 5, (3) ที่ 70°ซ วันที่ 9 พิก
 กลอแรมเบนีคอลที่ 2.42 นาที

4.2 อันดับปฏิกิริยาการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา

คลอแรมเฟนิคอลมีการสลายตัวด้วยปฏิกิริยาเคมีต่าง ๆ แต่ในการศึกษาเคมีจลนศาสตร์ของคลอแรมเฟนิคอลในยาเตรียมสำเร็จรูปต่าง ๆ นั้น ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องรู้ว่ายานั้นมีปฏิกิริยาการสลายตัวที่แน่นอนเป็นอย่างไร และได้สารสลายตัวอะไรบ้าง ก็ชนิด เพียงแต่ต้องการรู้อัตราเร็วการสลายตัวไปของคลอแรมเฟนิคอลเท่านั้น ซึ่งจากการรายงานต่าง ๆ ดังได้กล่าวในบทที่ 1 พอจะอนุมานได้ว่า ปฏิกิริยาไฮโดรลิซิสเป็นปฏิกิริยาการสลายตัวที่สำคัญของคลอแรมเฟนิคอลในยาน้ำ เมื่อเป็นดังนี้ โมเลกุลของตัวยาคลอแรมเฟนิคอลและของน้ำเท่านั้นจึงมีความสำคัญต่อการไฮโดรไลส์ของคลอแรมเฟนิคอล แต่เนื่องจากความเข้มข้นของน้ำในสารละลายในน้ำนั้นมีเป็นจำนวนมาก จนเกือบไม่มีการเปลี่ยนแปลง ดังนั้นปฏิกิริยาไฮโดรลิซิสของคลอแรมเฟนิคอลจึงเสมือน เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง โดยขึ้นกับความเข้มข้นของคลอแรมเฟนิคอลเท่านั้น ซึ่ง Higuchi และคณะ⁽²¹⁻²³⁾ ได้ศึกษาเคมีจลนศาสตร์ของคลอแรมเฟนิคอลในสารละลายในน้ำ และสรุปได้ว่า การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในสารละลายในน้ำ ตั้งแต่พีเอชในช่วง 2.36 ถึง 8.00 ในระบบพีเอชของซีเตรต, อะซิเตต และฟอสเฟต เป็นปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่ง

สำหรับการวิจัยครั้งนี้ ได้หาอันดับปฏิกิริยาการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาทั้ง 7 คำรับ โดยใช้วิธีคำนวณจากวิธี Least Squares และวิธีพิจารณาจากลักษณะกราฟของปฏิกิริยาอันดับศูนย์ ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล ซึ่งคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก (% LA.) กับเวลา t เป็นวัน และของปฏิกิริยาอันดับหนึ่งซึ่งเป็นความสัมพันธ์ระหว่างลอการิทึมของปริมาณการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล เป็น $\ln \% LA.$ ต่อเวลา t เป็นวัน ดังแสดงเป็นตัวอย่างในกราฟรูปที่ 1 และ 2 ซึ่งพบว่ากราฟรูปที่ 1 ซึ่งเป็นปฏิกิริยาอันดับศูนย์ เป็นเส้นโค้ง ส่วนกราฟรูปที่ 2 ซึ่งเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งเป็นเส้นตรง จึงกล่าวได้ว่า ค่า $\ln \% LA.$ กับเวลามีสหสัมพันธ์กันมากกว่าค่า % LA. กับเวลา ดังนั้นปฏิกิริยาการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลจึงเป็นอันดับหนึ่ง กราฟการสลายตัวอันดับหนึ่งของยาทั้ง 8 คำรับ และทุกอุณหภูมิ ได้แสดงในรูปที่ 3-10 ซึ่งล้วนแต่เป็นเส้นตรง ที่อุณหภูมิสูง การสลายตัวของยายิ่งมาก กราฟจึงมีความชันมากกว่าที่อุณหภูมิต่ำ

สำหรับการคำนวณโดยใช้วิธี Least Squares ของยาทั้ง 8 คำรับ ได้แสดงในตารางที่ 1-8 ซึ่งได้เปรียบเทียบค่า r^2 (coefficient of determination) ว่า ปฏิกิริยาอันดับใดจึงมีสหสัมพันธ์ระหว่างการสลายตัวกับเวลามากกว่ากัน นั่นคือ พิจารณาว่า r^2 ของปฏิกิริยาใดเข้าใกล้ 1.0000 มากกว่ากัน แต่ทั้งนี้จะต้องทดลองเป็นระยะเวลายาวนานพอสมควร เนื่องจากการสลายตัว

ในปฏิกิริยาอันดับศูนย์ และในปฏิกิริยาอันดับหนึ่งในช่วงต้น ๆ นั้น เกือบไม่แตกต่างกันเลย สำหรับการวิจัยครั้งนี้ พบว่าการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาทุกตำรับที่อุณหภูมิ $70 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, $60 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, $50 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, ที่อุณหภูมิห้อง ($30-35^{\circ}\text{C}$) นั้น ปฏิกิริยาการสลายตัวเป็นอันดับหนึ่งทั้งสิ้น ส่วนที่อุณหภูมิในตู้เย็น (ประมาณ 8°C) ส่วนใหญ่ยังพบว่าเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง แต่มีเฉพาะยาตำรับที่ 1, 3 และ 5 เท่านั้น ที่พบว่า r^2 ของปฏิกิริยาอันดับศูนย์มีค่ามากกว่าอันดับหนึ่งเล็กน้อย ทั้งนี้เนื่องจากการทดลองใช้ระยะเวลาสั้นเกินไป แต่อย่างไรก็ตาม ต้องถือว่ายาตำรับ 1, 3 และ 5 ที่อุณหภูมิในตู้เย็นนั้น เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งด้วย เพราะไม่สามารถจะแยกความแตกต่างได้ชัดเจน ส่วนที่อุณหภูมิอื่น ๆ ทั้งหมดนั้น เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งทั้งสิ้น

อันดับของปฏิกิริยานี้มีความสำคัญต่อการคำนวณค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ซึ่งเป็นค่าสโลปของเส้นตรง ในปฏิกิริยาอันดับศูนย์ ค่าสโลปมีหน่วยเป็น % LA. ต่อวัน แต่ถ้าเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ค่าสโลปมีหน่วยเป็น $(\text{วัน})^{-1}$ ซึ่งค่าสโลปนี้มีปริมาณแตกต่างกันมาก ดังนั้นจึงต้องพิจารณาให้ถูกต้อง

4.3 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล (k) ในตำรับยาต่าง ๆ และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S_k) ซึ่งคำนวณได้จากสโลป และส่วนเบี่ยงเบนของสโลปของเส้นตรงจากปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่ง ($\ln \% \text{ LA. ต่อเวลาเป็นวัน}$) มีหน่วยเป็น $(\text{วัน})^{-1}$ ได้แสดงในตารางที่ 1-8 ซึ่งพบว่าที่อุณหภูมิสูง ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวมีค่ามากกว่าที่อุณหภูมิต่ำ เพราะยามีการสลายตัวมากกว่า และสโลปมีความชันมากกว่าการสลายตัวของยาที่อุณหภูมิ 70 , 60 และ 50°C นั้น มีความสอดคล้องกับอุณหภูมิ แต่ที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งในช่วงฤดูร้อนมีอุณหภูมิที่แตกต่างกันมาก ตั้งแต่ $30-35^{\circ}\text{C}$ กับอุณหภูมิในตู้เย็น ประมาณ 8°C พบว่าค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว เกือบไม่แตกต่างกันเลย นอกจากนี้ยาตำรับที่ 4-8 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวในตู้เย็นยังมีค่ามากกว่าที่อุณหภูมิห้องเสียอีก ทั้งนี้จากกล่าวได้ว่าเป็นความผิดพลาดที่ใช้เวลาในการทดลองสั้นเกินไป ประมาณ 20 วันเท่านั้น นอกจากนี้จำนวนครั้งในการทดลองยังน้อยเกินไป เพียง 4 ครั้งเท่านั้น จึงทำให้ค่าที่ได้ไม่น่าเชื่อถือ ดังนั้น สำหรับผู้ที่ต้องการศึกษาต่อไป จึงต้องแก้ไขและวางแผนการทดลองให้ดีกว่านี้

4.4 ความสัมพันธ์อาร์เรเนียส (Arrhenius Relationship)

การศึกษาความคงตัวโดยใช้วิธีเร่งให้ยาสลายตัวด้วยความร้อน (accelerated stability test) นั้นเป็นวิธีที่มีประโยชน์มาก ทั้งการพัฒนาปรับปรุงตัวยา (product development), สูตรตำรับยา (formulation) และ การหาอายุการใช้ (shelf-life) เพื่อการกำหนดวันหมดอายุยา (expiry date) ที่แท้จริง ซึ่งการใช้วิธีเร่งนี้เพื่อการทำนาย หรือคาดการณ์เหตุการณ์ต่าง ๆ ซึ่งวัดได้ยาก หรือมองเห็นได้ยาก โดยอาศัยลักษณะที่วัดได้แน่นอน และมีความผันแปรเกี่ยวข้องกับลักษณะนั้น ๆ ที่ต้องการวัด เช่น การหาอัตราเร็วการสลายตัวของยาที่อุณหภูมิห้อง หรือที่อุณหภูมิในตัวเย็นที่ใช้เก็บยานั้น ทำให้ยาก ต้องใช้เวลานาน ทำให้มีความคลาดเคลื่อนง่าย เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของปริมาณยา ไม่เด่นชัด แต่ถ้าใช้วิธีเร่งให้ยาสลายตัวเร็วขึ้นโดยใช้ความร้อนที่อุณหภูมิแน่นอน ทำให้รู้อัตราเร็วการสลายตัวของยาในแต่ละอุณหภูมิได้แน่ชัด และ เมื่อทดลองหลาย ๆ อุณหภูมิ ก็สามารถจะหาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราเร็วการสลายตัวกับอุณหภูมิได้ จนทำให้สามารถคาดการณ์ หรือทำนายอัตราเร็วการสลายตัวไปยังอุณหภูมิต่าง ๆ ที่ยาจะมีการสลายตัวช้า เช่นที่อุณหภูมิห้อง หรืออุณหภูมิต่ำ ซึ่งช่วยให้รู้อายุการใช้ยาที่ถูกต้อง และการกำหนดวันหมดอายุยาที่ถูกต้องด้วย

อาร์เรเนียสได้หาความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวกับอุณหภูมิ เป็นความสัมพันธ์อาร์เรเนียส ซึ่งเขียนเป็นสมการเส้นตรงได้ดังนี้

$$\ln k = \ln A - \frac{\Delta H_a}{R} \cdot \left(\frac{1}{T}\right)$$

เมื่อ k เป็นค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิที่เร่งให้ยาสลายตัว ถ้ายังมีการทดลองที่อุณหภูมิต่าง ๆ อุณหภูมิ ซึ่งได้ค่า k หลายค่า ก็ยังได้ความสัมพันธ์ระหว่างค่า k กับอุณหภูมิตีขึ้น แต่ในทางปฏิบัติจริงนั้น นิยมศึกษาการทดลองหาค่า k เพียง 3-4 ค่าที่อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิห้อง ทั้งนี้เนื่องจากความเหมาะสมในทางเศรษฐกิจ และเวลาในการวิจัย สำหรับการวิจัยครั้งนี้ได้เลือกใช้อุณหภูมิเร่งให้คลอแรมเฟนิคอลมีการสลายตัวที่ $70 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $60 \pm 0.5^\circ\text{C}$ และ $50 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ซึ่งเมื่อนำค่าลอการิทึม ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิต่าง ๆ ไปเขียนกราฟเทียบกับส่วนกลับอุณหภูมิองศาเคลวิน ($^\circ\text{K}^{-1}$) คือ $1/(70+273)$, $1/(60+273)$ และ $1/(50+273)$ พบว่าได้เส้นตรงอาร์เรเนียส ดังแสดงในรูปที่ 11-18 และ ตารางที่ 9-16 จากค่าสหสัมพันธ์, r^2 ที่เข้าใกล้ 1.0000 นี้ แสดงว่าค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวมีสหสัมพันธ์ดีกับอุณหภูมิ ซึ่งเป็นการสนับสนุนการวิจัยของ Higuchi และคณะ⁽²¹⁻²³⁾

4.5 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา ซึ่งได้จากการ คาคคการณ้จากสมการอาร์รีเนียส

จากราพอาร์รีเนียส หรือสมการอาร์รีเนียส ซึ่งเป็นเส้นตรง โดยมีค่าลอการิทึมของค่าคงที่ อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาตำรับต่าง ๆ สัมพันธ์กันกับอุณหภูมิ ดังนั้น เมื่อต่อ เส้นตรงอาร์รีเนียสออกไปจนถึงที่อุณหภูมิห้อง (ซึ่งในที่นี้ได้ใช้ค่าเฉลี่ยอุณหภูมิห้อง คือ 33°C) และที่ อุณหภูมิในตู้เย็น (ใช้ 8°C) จะได้ค่าลอการิทึม ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล ในตำรับยาที่อุณหภูมิห้อง และที่อุณหภูมิในตู้เย็นตามลำดับ ค่าที่ได้นี้เป็นค่าคาคคการณ้ และมีส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐานจากการคาคคการณ้ (SK) ซึ่งค่านี้ยังมีปริมาณมากขึ้น เมื่อมีการคาคคการณ้ไปไกลกว่าจุดทดลอง

นอกจากจะใช้วิธีต่อ เส้นกราฟอาร์รีเนียสแล้ว ยังสามารถใช้วิธีคำนวณจากเส้นตรงถดถอย (linear regression) จากค่าที่ได้เป็นค่าลอการิทึม ต้องแปลงกลับมาเป็นค่าปกติ จึงเป็นค่าคงที่ อัตราเร็วการสลายตัว (k) ที่ได้จากการคาคคการณ้ ซึ่งได้แสดงในตารางที่ 9-18 จากค่า k ของ คลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหูตำรับที่ 1 ที่อุณหภูมิ 33°C มีค่าน้อยที่สุด ($1.643 \times 10^{-3} \text{ รัณ}^{-1}$) แต่ที่อุณหภูมิ 8°C กลับมีค่ามากที่สุด ($1.898 \times 10^{-4} \text{ รัณ}^{-1}$) และแตกต่างจากยาหยอดตาในตำรับ ที่ 2-8 ทั้งนี้เนื่องจากโลบของเส้นตรงอาร์รีเนียสของยาตำรับที่ 1 มีความชันน้อยกว่าของยาตำรับ อื่น ๆ อันเป็นสาเหตุมาจากสูตรตำรับยาไม่เหมือนกันนั่นเอง

เมื่อพิจารณาจากสูตรตำรับจะเห็นว่ายาตำรับที่ 1 มีความเข้มข้นของคลอแรมเฟนิคอล (1%) มากกว่ายาตำรับที่ 2-8 (0.4-0.5%) ประมาณเท่าตัว ดังได้กล่าวมาแล้วว่า เมื่อปฏิกิริยาการสลายตัว ของคลอแรมเฟนิคอลเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ดังนั้นอัตราเร็วการสลายตัวจึงขึ้นกับความเข้มข้น นอกจากนี้กระสายยาในตำรับที่ 1 ใช้ polyethylene glycol 400 ซึ่งเป็น polyhydric solvent ในขณะที่ตำรับยาที่ 2-8 ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย และเป็นที่ยูู้กันว่า การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล เกิดจากปฏิกิริยาไฮโดรลิซิส ดังนั้นการลดปริมาณของน้ำน่าจะช่วยให้คลอแรมเฟนิคอลมีความคงตัวดีขึ้น ซึ่งเรื่องอิทธิพลของสารประกอบยาที่มีต่อความคงตัวของคลอแรมเฟนิคอล เป็น เรื่องที่ควรรศึกษาวิจัยต่อไป อันจะช่วยปรับปรุงและพัฒนายาให้ดีขึ้น

4.6 ความร้อนแห่งการกระตุ้น (Heat of Activation)

ค่าความร้อนแห่งการกระตุ้น, ΔH_a ของคลอแรมเฟนิคอลในตำรับยาต่าง ๆ นั้น ได้จากการ นำค่าสโลปของเส้นตรงอาร์รีเนียส ($\frac{\Delta H_a}{R}$) มาคูณกับค่า R (ค่าคงที่แก๊ส มีค่า 1.987 กิโลแคลอรี/ องศา/โมล) และได้แสดงค่าไว้ในตารางที่ 9-16 ซึ่งพบว่า ΔH_a ในตำรับยาหยอดหู ตำรับที่ 1



มีค่าน้อยที่สุด เพียง 14.7 กิโลแคลอรี/โมล ในขณะที่ ΔH_a ในตำรับยาหยอดตา ตำรับที่ 2-8 มีค่าไม่แตกต่างกัน โดยมีค่าประมาณ 20-22 กิโลแคลอรี/โมล

ค่าความร้อนแห่งการกระตุ้น เป็นค่าที่แสดงให้เห็นว่าการสลายตัวของยามีความสัมพันธ์กับความร้อนหรือไม่ กล่าวคือ ถ้าความร้อนแห่งการกระตุ้นของสารใดมีค่าอยู่ในช่วง 10-30 กิโลแคลอรี/โมล นั้นย่อมแสดงว่าปฏิกิริยาการสลายตัวขึ้นกับอุณหภูมิ ดังนั้นจึงสามารถศึกษาความคงตัวของคลอแรมเฟนิคอลในตำรับยาต่าง ๆ โดยใช้กระบวนการเร่งให้ยาสลายตัวด้วยความร้อนได้ (28-29) แต่ถ้าความร้อนแห่งการกระตุ้นมีค่าน้อยเกินไป นั้นย่อมแสดงว่า ความร้อนไม่ได้ทำให้ยานั้นสลายตัว หรือถ้ามีค่ามากเกินไป ก็ย่อมแสดงว่าความร้อนนั้นทำให้ยามีการสลายตัวอย่างรวดเร็วมากเกินไป จนไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราเร็วการสลายตัวกับอุณหภูมิได้ จึงไม่สามารถใช้วิธีเร่งในการศึกษาความคงตัวได้

ค่าความร้อนแห่งการกระตุ้นของปฏิกิริยาการสลายตัวต่าง ๆ ย่อมแตกต่างกัน มีรายงานว่า การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลโดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส มีความร้อนแห่งการกระตุ้น 30 กิโลแคลอรี/โมล (21) แต่ในปฏิกิริยาเอไมต์ไฮโดรลิซิส มีค่าเพียง 23 กิโลแคลอรี/โมล (22) ดังนั้น การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับนั้นน่าจะเกิดจากปฏิกิริยาเอไมต์ไฮโดรลิซิส ส่วนในตำรับที่ 1 ซึ่งมีค่าความร้อนแห่งการกระตุ้นเพียง 14.7 กิโลแคลอรี/โมล เนื่องจากสูตรตำรับมี polyethylene glycol 400 แทนที่น้ำ การเกิดไฮโดรลิซิสจึงน้อยกว่า จากการศึกษาที่พบว่า ถ้าใช้ polyhydric solvent เป็นกระสายยาแทนน้ำ หรือผสมกับน้ำ น้ำที่จะลดการสลายตัวที่เกิดจากไฮโดรลิซิสได้ และทำให้ค่าความร้อนแห่งการกระตุ้นน้อยลง และจากการศึกษาความคงตัวของยาที่อุณหภูมิในตู้เย็น ประมาณ 8°C นั้น พบว่า ตำรับที่ 1 ซึ่งมี polyethylene glycol 400 เมื่อเก็บในตู้เย็น จะจับตัวจนเย็นแข็ง ส่วนยาตำรับอื่น ๆ นั้นไม่เป็นน้ำแข็ง

4.7 เปรียบเทียบค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตา และยาหยอดตา ซึ่งได้จากการคาดการณ์จากสมการอาร์เรเนียสกับค่าที่ได้จากสภาพจริง

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาทุกตำรับที่อุณหภูมิห้อง กับค่าที่ได้จากการคาดการณ์จากสมการอาร์เรเนียสไปที่ 33°C นั้น พบว่ามีค่าไม่แตกต่างกัน เมื่อคิดในช่วงความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ดังแสดงในตารางที่ 17 และ รูปที่ 19 แต่ค่าที่ได้จากการคาดการณ์นั้น ส่วนใหญ่มีค่าน้อยกว่า และมีส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานน้อยกว่าด้วย ส่วนค่าที่ได้จากสภาพที่เป็นจริงนั้น มีค่ามากกว่า และมีส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานมากกว่าด้วย ทั้งนี้อาจเป็นเพราะอุณหภูมิห้องนั้นมีความไม่แน่นอน บางวันในฤดูร้อนอุณหภูมิเกือบถึง 40°C ในขณะที่บางวันมีอุณหภูมิเพียง 28°C

แต่โดยเฉลี่ยแล้วมีค่าในช่วง 30-35^oซ ซึ่งมีความเฉลี่ยเป็น 33^oซ ดังนั้นจึงคาดการณ์จากสมการอาร์เรเนียสไปที่ 33^oซ ซึ่งถือว่าเป็นอุณหภูมิห้อง อย่างไรก็ตาม ต้องถือว่าค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาแต่ละตำรับที่อุณหภูมิห้อง ทั้งค่าที่ได้จากการคาดการณ์ และค่าที่ได้จากสภาพจริง มีความสอดคล้องกัน จึงสรุปได้ว่า วิธีเร่งศึกษาความคงตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา โดยใช้เคมีจลนศาสตร์ มีความเหมาะสมที่จะนำมาหาอัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิห้องได้โดยสอดคล้องกับสภาพจริง

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลที่อุณหภูมิในตู้เย็น (8^oซ) และที่ได้จากการคาดการณ์จากสมการอาร์เรเนียสไปที่ 8^oซ นั้น ได้แสดงในตารางที่ 18 และรูปที่ 20 ซึ่งพบว่าเป็นค่าที่มีความแตกต่างกันมาก เฉพาะยาในตำรับที่ 1 เท่านั้นที่มีค่าไม่แตกต่างกันในช่วงความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนตำรับที่ 2-8 นั้น แตกต่างกันอย่างมาก และเป็นที่น่าสังเกตว่า ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวจากสภาพจริง ที่อุณหภูมิห้อง และที่อุณหภูมิในตู้เย็นนั้น เกือบไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ ยาในตำรับที่ 4-8 กลับมีค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวในตู้เย็นมากกว่าค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิห้อง ส่วนค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ที่ 8^oซ กับที่ 33^oซ นั้น แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่คาดการณ์ไปที่ 8^oซ จึงมีความน่าเชื่อถือมากกว่าค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวในสภาพจริงในตู้เย็น

4.8 อายุการใช้ของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา

อายุการใช้ยา (shelf-life) ของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาเป็นเวลาที่ใช้ในการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในตำรับยาจาก เกณฑ์สูงสุดของปริมาณที่กำหนดให้ลงมาถึงเกณฑ์ต่ำสุดที่กำหนดให้ ซึ่งปรากฏว่ามาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับของ BPC 1973⁽²⁾ นั้นแตกต่างจาก USP XXI⁽³⁴⁾ สำหรับ USP XXI ได้กำหนดมาตรฐานปริมาณยาคลอแรมเฟนิคอลเป็น 130.0 ถึง 90.0 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณยาที่แจ้งไว้บนฉลาก (% LA.) และให้วิเคราะห์หาปริมาณคลอแรมเฟนิคอลโดยวิธีจุลชีววิทยา ส่วน BPC 1973 ได้กำหนดมาตรฐานปริมาณยาคลอแรมเฟนิคอลเป็น 110.0 ถึง 90.0 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณยาที่แจ้งไว้บนฉลาก และให้วิเคราะห์หาปริมาณคลอแรมเฟนิคอลโดยวิธีเคมี ใช้สเปกโตรโฟโตเมตริ นอกจากนี้วิธี BPC 1973 ยังได้กำหนดมาตรฐานอื่น ๆ อีก เช่น ปริมาณสารสลายตัว 2-amino-1-p-nitrophenylpropane-1, 3-diol ให้มีได้ไม่เกิน 5.0% ของปริมาณคลอแรมเฟนิคอลในตำรับยานั้น ๆ พร้อมทั้งกำหนดวิธีวิเคราะห์หาปริมาณสารสลายตัว และยังได้กำหนดอายุการใช้ยาที่อุณหภูมิไม่เกิน 25^oซ เป็น 4 เดือน และที่อุณหภูมิ 2-8^oซ เป็น 18 เดือน ดังนั้นเพื่อจะได้เปรียบเทียบกับอายุการใช้ยาที่ BPC 1973 กำหนดไว้ จึงได้คำนวณ

อายุการใช้ยาของคลอแรมเฟนิคอลในตำรับยาจาก 110.0% LA. แล้วสลายตัวเหลือ 90.0% LA.

เป็น $t_{(110-90\% \text{ LA.})}$ โดยคำนวณจากปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่ง ดังนี้

$$t_{(110-90\% \text{ LA.})} = \frac{\ln 110.0 - \ln 90.0}{k}$$

เมื่อ k เป็นค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในตำรับยา ซึ่งได้จากสภาพจริงที่อุณหภูมิห้อง ($30-35^{\circ}\text{C}$) และที่อุณหภูมิในตู้เย็น ประมาณ 8°C และเป็นค่าที่ได้จากการคาดการณ์โดยสมการอาร์เรเนียส ไปที่ 33°C และ 8°C อายุการใช้ยาได้แสดงผลเปรียบเทียบไว้ในตารางที่ 19 และรูปที่ 21-22 ซึ่งได้ผลดังนี้

อายุการใช้ยาของยาทุกตำรับที่อุณหภูมิห้อง ที่ได้จากการคาดการณ์ไปที่ 33°C นั้น มีค่าตั้งแต่ 2.35-4.07 เดือน โดยมีความเบี่ยงเบนมาตรฐานในช่วง 1.72-4.80 เดือน สำหรับยาตำรับที่ 1 มีอายุการใช้ยามากที่สุด คือ 4.07 เดือน ในขณะที่ยาตำรับที่ 2-8 มีอายุการใช้ยาใกล้เคียงกัน คือ ตั้งแต่ 2.35-3.30 เดือน ทั้งนี้เนื่องจากยาตำรับที่ 1 เป็นยาหยอดหู และได้ใช้ polyethylene glycol 400 เป็นกระสายยา ซึ่งมีสูตรตำรับยาที่แตกต่างจากยาหยอดตาตำรับที่ 2-8 ที่ใช้น้ำเป็นกระสายยา ดังนั้นยาตำรับที่ 1 จึงมีอายุการใช้ยาที่อุณหภูมิห้องได้นานกว่ายาตำรับอื่น ๆ ดังได้กล่าวมาแล้ว ในการคำนวณอายุการใช้ยาที่ได้จากการคาดการณ์นั้น นิยมใช้ค่าเวลาที่สั้นที่สุด⁽³⁵⁾ นั่นคือ ค่าต่ำสุดจากส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัย และลดความเสี่ยงในการใช้ยาให้น้อยที่สุด ดังนั้นอายุการใช้ยาของยาหยอดตาทุกตำรับ (ตำรับที่ 2-8) ที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิห้องเป็น 1.72-3.06 เดือน และค่าเฉลี่ยอายุการใช้ยาของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับที่อุณหภูมิห้อง คาดการณ์ได้เป็น 2.47 ± 0.47 เดือน ส่วนอายุการใช้ยาของยาหยอดหู (ตำรับที่ 1) ที่อุณหภูมิห้อง คาดการณ์ได้เป็น 3.45 เดือน

อายุการใช้ยาของยาทุกตำรับที่อุณหภูมิห้องที่ได้จากสภาพจริง ($30-35^{\circ}\text{C}$) มีค่าตั้งแต่ 1.54-3.67 เดือน โดยมีความเบี่ยงเบนมาตรฐานในช่วง 1.33-5.46 เดือน สำหรับช่วงเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าที่ได้จากสภาพจริงนั้น มีช่วงที่กว้างกว่าค่าที่ได้จากการคาดการณ์ เนื่องจากมีการทดลองในระยะเวลาสั้นเกินไป และจำนวนครั้งในการทดลองน้อยเกินไป แต่อย่างไรก็ตาม ผลการทดลองนั้นได้ใช้ค่าเฉลี่ย ซึ่งได้ผลว่า อายุการใช้ยาของยาหยอดหู (ยาตำรับที่ 1) ที่อุณหภูมิห้องในสภาพจริงเป็น 3.00 เดือน ส่วนอายุการใช้ของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ ตั้งแต่ตำรับที่ 2-8 มีค่าตั้งแต่ 1.54-3.67 เดือน มีค่าเฉลี่ยของยาทั้ง 7 ตำรับ เป็น 2.52 ± 0.85 เดือน

อายุการใช้อย่างยาแต่ละตำรับที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งได้จากการคาดการณ์กับค่าที่ได้จากสภาพจริง นั้นมีค่าไม่แตกต่างกันในช่วงความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า การหาอายุการใช้อย่างยาโดยวิธี เร่งนี้สามารถใช้หาอายุการใช้อย่างยาของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาที่อุณหภูมิห้องได้

เมื่อพิจารณาอายุการใช้อย่างยาคลอแรมเฟนิคอลในสารละลายในน้ำที่พีเอช 6 ซึ่งได้เคยศึกษา มาแล้ว⁽²³⁾ พบว่า มีค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 25°C เป็น 7.5×10^{-9} วินาที⁻¹ ดังนั้น $t_{110-90\% \text{ LA}}$ มีค่า 10.32 เดือน แต่ Brunzell⁽²⁰⁾ พบว่า คลอแรมเฟนิคอลในสารละลาย ในน้ำที่ $20-22^{\circ}\text{C}$ สลายตัวไปครึ่งหนึ่งใน 290 วัน เมื่อคำนวณหาค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว จึงได้ค่า 2.390×10^{-3} วัน⁻¹ และ $t_{110-90\% \text{ LA}}$ มีค่า 2.80 เดือน ส่วน James และ Leach⁽³⁰⁾ ได้รายงานความคงตัวของคลอแรมเฟนิคอลที่สลายตัวจนเหลือ 90% ของความแรงว่า ที่ $20-25^{\circ}\text{C}$ ในตำรับยาหยอดหู มีอายุการใช้อย่างยา 2 ปี ส่วนในตำรับยาหยอดตา BPC มีอายุการใช้อย่างยา 3-4 เดือน นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า ยาหยอดหูคลอแรมเฟนิคอลมีอายุการใช้อย่างยา 30 เดือน (2 ปี 6 เดือน) ส่วนยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลซึ่งมีพีเอช 7.0-7.5 เมื่อเก็บไว้ที่ 25°C จะเก็บได้นานประมาณ 10 วัน⁽³¹⁾ จากรายงานต่าง ๆ ที่ได้เสนอมานี้ จะเห็นว่าอายุการใช้อย่างยา มีความแตกต่างกันมาก แต่อย่างไรก็ดี อายุการใช้อย่างยาเฉลี่ยของยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลได้จากการทดลองในครั้งนี้มีค่าประมาณ 2.5 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Brunzell⁽²⁰⁾ และการที่ค่านี้แตกต่างจากอายุการใช้อย่างยาที่ BPC 1973 กำหนดเป็น 4 เดือนที่ 25°C ก็เนื่องจากอุณหภูมิห้องที่ทดลองในประเทศไทยในฤดูร้อนมีอุณหภูมิสูงกว่าในอังกฤษ และค่าคาดการณ์เป็นค่าที่อุณหภูมิ 33°C ดังนั้นอายุการใช้อย่างยาจึงสั้นกว่าที่ BPC 1973 ซึ่งกำหนดไม่เกิน 25°C

อายุการใช้อย่างยาของยาหยอดหูคลอแรมเฟนิคอลที่อุณหภูมิห้องที่ได้จากการทดลองในครั้งนี้ ซึ่งมีค่าประมาณ 3 เดือนนั้น ปรากฏว่าแตกต่างจากอายุการใช้อย่างยาที่เคยมีรายงานว่า มีค่าประมาณ 2 ปี

อายุการใช้อย่างยาของยาทุกตำรับที่อุณหภูมิในตัวเย็น ซึ่งได้จากการคาดการณ์ไปที่ 8°C นั้น มีค่า ตั้งแต่ 35.24-93.06 เดือน โดยมีความเบี่ยงเบนมาตรฐานในช่วง 25.75-107.80 เดือน และเมื่อกำหนดอายุการใช้อย่างยาจากการคาดการณ์เป็นค่าต่ำสุดของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ดังนั้นจึงได้ค่าอายุการใช้อย่างยาของยาหยอดหูตำรับที่ 1 ที่อุณหภูมิ 8°C คาดการณ์ว่าเป็น 25.75 เดือน ส่วนอายุการใช้อย่างยาของยาหยอดตา 7 ตำรับ จากตำรับที่ 2-8 ที่อุณหภูมิ 8°C คาดการณ์ว่าเป็น 27.91-80.34 เดือน และมีค่าเฉลี่ยเป็น 54.38 ± 18.08 เดือน

อายุการใช้อย่างยาของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ ตั้งแต่ตำรับที่ 2-8 ที่อุณหภูมิในตัวเย็นที่ได้จากสภาพจริง มีค่าตั้งแต่ 1.75-3.27 เดือน และมีค่าเฉลี่ยเป็น 2.07 ± 0.61 เดือน ส่วนอายุการใช้อย่างยาของยาหยอดหูตำรับที่ 1 มีค่า 27.53 เดือน ดังนั้นอายุการใช้อย่างยาของยาหยอดหูตำรับที่ 1 ที่อุณหภูมิ

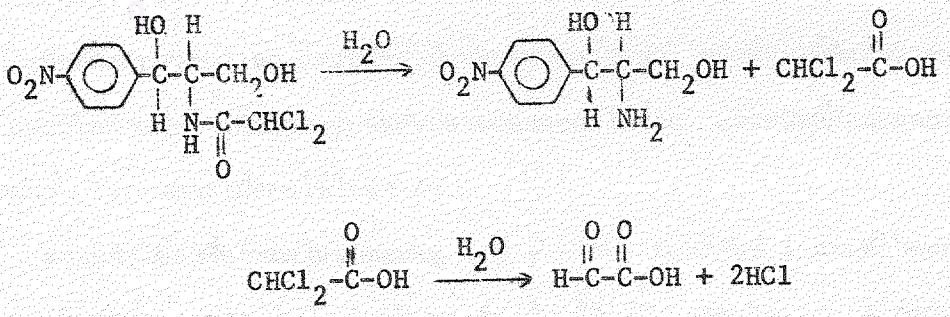
ในตู้เย็นที่ได้จากการคาดการณ์ และที่ได้จากสภาพจริงนั้นมีค่าไม่แตกต่างกันในช่วงที่มีความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ ตั้งแต่ตำรับที่ 2-8 นั้นมีอายุการใช้ยาที่ได้จากการคาดการณ์ และที่ได้จากสภาพจริงนั้นแตกต่างกันมาก อายุการใช้ยาที่ได้จากสภาพจริงในตู้เย็นที่ได้นี้ไม่น่าเชื่อถือ เนื่องจากมีค่าไม่แตกต่างจากอายุการใช้ยาที่ได้จากสภาพจริงที่อุณหภูมิห้อง ในช่วงที่มีความเบี่ยงเบนมาตรฐาน นอกจากนี้อายุการใช้ยาของยาตำรับที่ 4-8 ในสภาพจริงในตู้เย็นกลับมีอายุการใช้ยาล้นกว่าที่อุณหภูมิห้อง ความผิดพลาดในครั้งนี้เนื่องมาจากระยะเวลาในการทดลองสั้นเกินไป จนกระทั่งยา ยังไม่ได้สัมผัสของความร้อนที่อุณหภูมิห้อง ๆ อย่างแท้จริง และจำนวนครั้งการทดลองน้อยเกินไป จึงมีความผิดพลาดได้มาก

เมื่อพิจารณาอายุการใช้ยาในตู้เย็นซึ่งกำหนดใน BPC 1973 ให้ใช้ได้ภายใน 18 เดือน และมีรายงาน⁽³¹⁾ ว่า ยาหยอดตาคลอแรม เฟนิคอลซึ่งมีพีเอช 7.0-7.5 เมื่อเก็บไว้ในตู้เย็นจะมีอายุการใช้ยาเพียง 18 เดือน จะเห็นได้ว่าอายุการใช้ยาหยอดตาเฉลี่ย หรือของยาแต่ละตำรับที่อุณหภูมิ 8^oซ ซึ่งได้จากการคาดการณ์นั้น มีค่ามากกว่าที่กำหนดใน BPC 1973 ถึง 3 เท่า อย่างไรก็ตาม ก็น่าคิดว่าค่าที่ได้นี้ยังเป็นค่าที่น่าสงสัย และควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

4.9 การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ

เมื่อคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาละลายตัวไป พบว่าสีของสารละลายจะเปลี่ยนไปจากไม่มีสี เป็นสีเหลือง และยิ่งมีการละลายตัวมาก สียิ่งจะเข้มขึ้น แต่การที่จะพิจารณาจากสีเพื่อตัดสินใจว่ายานั้นละลายตัวหรือยัง หรือการตัดสินใจว่าควรจะใช้หรือไม่นั้น จะพิจารณาจากสีนั้นยังไม่เหมาะสม เนื่องจากความเข้มขึ้นของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตามีเพียง 0.5% เมื่อมีการละลายตัวจาก 110.0% LA. เหลือ 90.0% LA. นั้น ตามปกติจะไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงของสี

เมื่อคลอแรม เฟนิคอลในสารละลายละลายตัว จะทำให้พีเอชลดต่ำลง ทั้งนี้เนื่องจากสารที่เกิดจากการละลายตัวนั้นเป็นกรด เช่น กรดไดคลอโรอะซิติก หรือจนสุดท้ายเป็นกรดไฮโดรคลอริก (21-22)



ซึ่งจากการทดลองพบว่า พีเอชของยาทุกตำรับ ที่ 70°C ต่ำกว่าที่ $60, 50$ และที่อุณหภูมิห้องตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 20 แต่พีเอชที่ต่ำลงนี้ไม่มากนัก เนื่องจากในตำรับยาทุกตำรับมีบัฟเฟอร์อยู่ด้วย ถ้าไม่มีบัฟเฟอร์ และยามีการสลายตัวจนเกิดเป็นกรดต่าง ๆ นั้น ย่อมเป็นอันตรายต่อการระคายเคือง ตามาก สำหรับยาหยอดหู และยาหยอดตาทุกตำรับนั้น พบว่ามีพีเอชอยู่ในช่วง 6-7 ซึ่งถือว่าเป็น พีเอชช่วงที่ปลอดภัย เบนีคอลลมีความคงตัวดีที่สุดใน (27) นอกจากนี้ยังเป็นช่วงที่ใกล้เคียงกับพีเอชของ น้ำตา ทำให้ไม่เจ็บปวดในขณะที่หยอดตา

สำหรับยาหยอดหูตำรับที่ 1 ในขณะที่เก็บยาไว้ในตู้เย็น ที่ 8°C นั้น ปรากฏว่าน้ำยาได้เย็น จนแข็ง ทั้งนี้เนื่องจาก polyethylene glycol 400 มีจุดเยือกแข็งต่ำกว่าน้ำ ดังนั้นสารประกอบ ยาต่าง ๆ ที่จะนำมาใช้ในตำรับยานั้นควรพิจารณาให้รอบคอบ การที่ยาเตรียมเย็นจนแข็งนั้น อาจ ทำให้เกิดข้อเสียได้หลายประการ เช่น หัวยาตกผลึกใหม่ และถ้าน้ำกลับมามีอุณหภูมิสูงจะทำให้ผลึกนั้นละลาย กลับเป็นสารละลายได้ยาก ทำให้ได้รับยามีความเข้มข้นไม่พอต่อการรักษา หรือผลึกของยาอาจจะ ขูดข่วนแก้วตาได้ ดังนั้นสำหรับผู้ที่จะศึกษาสูตรตำรับยาต่อไปควรพิจารณาอิทธิพลของสารประกอบยา ให้ดี

4.10 การวิเคราะห์ข้อมูลจากภาชนะบรรจุยา และ เอกสารกำกับยา

ขวดบรรจุยาหยอดหู และยาหยอดตาจำนวน 8 ตำรับ พบว่าเป็นขวดแก้วสีชา 6 ตำรับ คิดเป็น 75.0% เป็นขวดพลาสติกขุ่น 1 ตำรับ คิดเป็น 12.5% และเป็นขวดพลาสติกใส 1 ตำรับ คิดเป็น 12.5% สำหรับขวดแก้วสีชานี้จัดว่าเป็นภาชนะที่เหมาะสมที่สุด เนื่องจากคลอแรม เบนีคอลล ในสารละลายนั้นเกิดการสลายตัวด้วยแสงได้ และการใช้ขวดสีชานั้นสามารถตัดแสงได้ดีที่สุด การใช้ ขวดพลาสติกใสไม่สามารถป้องกันแสงได้ ส่วนการใช้ขวดพลาสติก แม้ว่าป้องกันแสงได้บ้าง แต่ไม่ดี เท่าขวดแก้วสีชา การใช้ขวดพลาสติกแม้ว่าจะเบาและไม่แตก แต่การใช้สำหรับยาปราศจากเข็มนั้น ไม่ดีเท่าขวดแก้ว นอกจากนี้สารที่ผลิตเป็นพลาสติกอาจก่อให้เกิดอันตราย สำหรับหลอดหยดยานั้น พบว่ามีทั้งชนิดที่ติดกับขวดยาเลย และชนิดที่เป็นหลอดหยดพร้อมฝา ชนิดที่หยดที่ติดกับขวดนั้นบีบใช้ ลำบาก และมีโอกาสที่ปลายนิ้วมือจะสัมผัสกับปลายหลอดหยดได้ง่าย และชนิดที่มีหลอดหยดพร้อมฝานั้น ใช้ได้ง่ายกว่า โดยเฉพาะเมื่อคนไข้ใช้ยาเอง

อายุการใช้ยาที่กำหนดในยาหยอดหู 3 ปี 1 ตำรับ คือตำรับที่ 1 และที่กำหนดในยาตา 7 ตำรับ กำหนดระยะเวลา 2 ปี 6 ตำรับ คิดเป็น 85.7% และกำหนดระยะเวลา 1 ปี 6 เดือน 1 ตำรับ คิดเป็น 14.3%

อายุการใช้อย่างที่กำหนดนั้นควรจะทำกับอุณหภูมิกับด้วย แต่ปรากฏว่ายาทด่ารับไม่ได้ กำหนดอายุการใช้อย่างในแต่ละอุณหภูมิ นอกจากนี้การเก็บยาบางตำรับไม่ได้แจ้งวิธีการเก็บ มี 3 ตำรับ คิดเป็น 37.5% เช่นยาตำรับที่ 1 ซึ่งกำหนดอายุการใช้อย่างได้ 3 ปี ซึ่งถ้าดูอายุการใช้อย่างที่อุณหภูมิห้อง จะมีค่าเพียง 3-4 เดือน แต่ถ้าอยู่ในตู้เย็น จะมีอายุการใช้อย่าง 2-3 ปีได้ นอกจากนี้มี 4 ตำรับ ที่กำหนดให้เก็บในตู้เย็น ซึ่งไม่ได้บ่งอุณหภูมิต่างแน่นอน ทำให้อาจเกิดความสับสน คือ แข็งแข็ง หรืออาจจะแข็งเกิน 10°C ได้ และมีเพียงตำรับเดียวที่ระบุชัดเจนว่า แข็งเย็นที่ $2-8^{\circ}\text{C}$

การเก็บยาโดยป้องกันแสงนั้น มีกำหนดเพียงตำรับเดียว ส่วนอีก 7 ตำรับ คิดเป็น 87.5% ไม่ได้ระบุให้เก็บโดยป้องกันแสง

จากการศึกษาพบว่าความร้อน เป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตา และยาหยอดหูมาก ดังนั้นวิธีเก็บยาไว้ในตู้เย็นที่ $2-8^{\circ}\text{C}$ และการเก็บยาโดยป้องกันแสงนั้น มีความสำคัญต่อคุณภาพยามาก แต่ปรากฏว่าผู้ขายยาส่วนใหญ่ละเลยและไม่สนใจในเรื่องนี้ และยังคงตั้งยาไว้ในตู้ที่อุณหภูมิห้อง หรือบางครั้งก็ถูกกับแสงแดด อันนี้เป็นปัญหาสำคัญ ทำอย่างไรจึงจะจงใจให้ผู้ขายยา และผู้ใช้ยาเก็บยาไว้ในตู้เย็น ที่อุณหภูมิ $2-8^{\circ}\text{C}$ เพราะจากรายงานของ ดวงสมร⁽³⁾ ก็พบแล้วว่ายาหยอดตาสำเร็จรูปทุกตำรับที่มีจำหน่ายในท้องตลาดประเทศไทย แม้ว่าจะไม่ถึงวันหมดอายุของยา ก็ปรากฏว่ามีสารสลายสูงเกินกว่าที่มาตรฐาน BPC 1973 กำหนดไว้

การติดฉลากแจ้งวันหมดอายุยานั้น ทุกตำรับแจ้งเป็นภาษาอังกฤษ แม้แต่ยาที่ผลิตในประเทศ ซึ่งมีชื่อ, ขนาด และสรรพคุณภาษาไทย ก็ติดฉลากวันหมดอายุเป็นภาษาอังกฤษ แสดงให้เห็นว่าผู้ผลิตมีเจตนาไม่เปิดเผยสำหรับผู้ใช้อย่างโดยทั่วไป โดยเฉพาะผู้ที่ไม่มีความรู้ภาษาอังกฤษ ข้อนี้ถ้าพิจารณาให้ลึกซึ้ง น่าจะเป็นผลเสียของผู้ผลิตเอง ถ้าประชาชนใช้ยาซึ่งไม่มีคุณภาพ ภาพจน์ของผู้ผลิตย่อมไม่เป็นที่เชื่อถือสำหรับผู้ใช้ ไม่เฉพาะยาที่มีวันหมดอายุเท่านั้น แม้ยาอื่น ๆ ที่บริษัทเป็นผู้ผลิตก็ตาม

ข้อเสนอแนะสำหรับผู้ใช้อย่างอื่น ๆ มีคำแนะนำอื่น ๆ เช่น วิธีใช้ และข้อควรระวัง 2 ตำรับ คิดเป็น 25.0% ส่วนอีก 6 ตำรับ คิดเป็น 75.0% ไม่มีข้อเสนอแนะใด ๆ

การแจ้งราคาขายบนกล่องบรรจุยา ได้แจ้งราคาประมาณ 20-21 บาท จำนวน 5 ตำรับ คิดเป็น 62.5%

จากการสำรวจการขายยาหยอดตาคลอแรม เฟนิคอลในท้องตลาดประเทศไทยนั้น พบว่าผู้ผลิตยาส່วนมากพบปัญหาเรื่องยาไม่คงตัว จึงคิดจะเลิกผลิตยาตำรับนี้ นั่นมีช่องทางออกของการแก้ไข ปัญหาเลย ดังได้กล่าวมาแล้วว่า ยาหยอดตาที่เป็นยาปฏิชีวนะนั้นมีเพียงไม่กี่ชนิดที่ใช้ได้ผลดี และยาหยอดตาคลอแรม เฟนิคอล เป็นอีกชนิดหนึ่งซึ่งใช้ได้ผลดี การแก้ไขปัญหาคงตัวของคลอแรม เฟนิคอล

ในยาหยอดตา ซึ่งนอกจากจะอยู่ที่วิธีการเก็บยาให้ถูกต้องแล้ว การพัฒนาปรับปรุงสูตรตำรับยาให้เหมาะสม เป็นเรื่องที่ควรศึกษาต่อไป

สำหรับเรื่องปัญหาความคงตัวของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตา แม้จะได้แก้ไขโดยเตรียมเป็น ยาซีฟิ่งบ้ายตา ซึ่งพบว่ามีความคงตัวดีขึ้น แต่ผู้ใช้ไม่นิยม เพราะการใช้ในช่วงกลางวันยาจะเหนียว เหนอะหนะ ติดลูกตา ทำให้ผู้ใช้รำคาญ และทำให้ฝุ่นผงติดเข้าลูกตาได้ง่ายขึ้น ส่วนการเตรียมเป็นยา ผงคลอแรม เฟนิคอลสำหรับหยอดตานี้ น่าจะดี แต่ก็มีปัญหาว่ายาคลอแรม เฟนิคอลละลายน้ำไม่ดี จึงเตรียม เป็นสารละลายใสจนเป็นเนื้อเดียวกันได้ยาก และถ้าไม่ได้สารละลายใส ก็ย่อม เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ที่ ไม่ได้รับยาถูกต้อง หรือ เกิดการระคายเคืองจากผงยา นอกจากนี้ผู้ใช้ไม่นิยม เพราะการเตรียมยา เองเป็นเรื่องยุ่งยาก

ดังนั้น ทางออกในการแก้ไขปัญหายาหยอดตาคลอแรม เฟนิคอลน่าจะอยู่ที่การพัฒนาปรับปรุงสูตร ตำรับให้ได้ยาดี มีคุณภาพ และความคงตัวดี

สรุปผลการทดลอง

การศึกษาความคงตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู 1 คำรับ และในยาหยอดตา 7 คำรับ ที่เป็นยาสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาดประเทศไทย โดยใช้วิธีเคมีจลนศาสตร์ ในกระบวนการเร่งให้ยาสลายตัวด้วยความร้อน (accelerated thermodegradation process) ที่อุณหภูมิ $70 \pm 0.5^\circ$, $60 \pm 0.5^\circ$ และ $50 \pm 0.5^\circ$ C และใช้ทฤษฎีความสัมพันธ์อาร์เรเนียส เพื่อคาดการณ์ไปยังการสลายตัวที่อุณหภูมิ 33° C และ 8° C พร้อมกับเปรียบเทียบการสลายตัวกับสภาพจริงที่อุณหภูมิห้อง ($30-35^\circ$ C) และอุณหภูมิในตู้เย็น (ประมาณ 8° C) เพื่อหาอายุการใช้ยาของยาตำรับต่าง ๆ ซึ่งพบว่าการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของยาทุกตำรับที่อุณหภูมิ 70 , 60 และ 50° C มีสหสัมพันธ์กันดีกับอุณหภูมิตามสมการอาร์เรเนียส โดยมี r^2 ตั้งแต่ $0.9883-0.9999$ ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว พร้อมกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่คาดการณ์จากสมการอาร์เรเนียส ไปยังที่อุณหภูมิ 33° C พบว่า ยาหยอดหูตำรับที่ 1 มีค่า 1.643×10^{-3} ($1.393 \times 10^{-3}-1.937 \times 10^{-3}$) วัน⁻¹ ส่วนยาหยอดตาทั้ง 7 คำรับ ตั้งแต่ตำรับที่ 2-8 มีค่าตั้งแต่ 2.026×10^{-3} ถึง 2.852×10^{-3} วัน⁻¹ และค่าคาดการณ์ไปที่อุณหภูมิ 8° C พบว่า ยาหยอดหูมีค่า 1.898×10^{-4} ($1.388 \times 10^{-4}-2.590 \times 10^{-4}$) วัน⁻¹ ส่วนยาหยอดตาทั้ง 7 คำรับ มีค่าตั้งแต่ 7.188×10^{-5} ถึง 1.402×10^{-4} วัน⁻¹

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิห้องจริงของยาหยอดหู มีค่า 2.231×10^{-3} ($1.598 \times 10^{-3}-2.864 \times 10^{-3}$) วัน⁻¹ ส่วนของยาหยอดตาทั้ง 7 คำรับ มีค่าตั้งแต่ 1.825×10^{-3} ถึง 4.337×10^{-3} วัน⁻¹ และค่าคงที่ที่อุณหภูมิในตู้เย็นของยาหยอดหู มีค่า 2.430×10^{-4} ($-1.33 \times 10^{-4} - 6.19 \times 10^{-4}$) วัน⁻¹ และของยาหยอดตาทั้ง 7 คำรับ มีค่าตั้งแต่ 2.044×10^{-3} ถึง 4.052×10^{-3} วัน⁻¹

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาแต่ละตำรับที่อุณหภูมิห้อง ทั้งค่าที่ได้จากการคาดการณ์ และค่าที่ได้จากสภาพจริงไม่แตกต่างกันในช่วงความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า วิธีเร่งศึกษาความคงตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาโดยใช้เคมีจลนศาสตร์มีความเหมาะสมที่จะนำมาหาอัตราเร็วการสลายตัวของยาที่อุณหภูมิห้องได้โดยสอดคล้องกับสภาพจริง

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลลินยาหยอดตาที่อุณหภูมิในตู้เย็นจากสภาพที่เป็นจริง มีค่าไม่น่าเชื่อถือ เพราะเกือบไม่แตกต่างจากค่าที่ได้จากสภาพจริงที่อุณหภูมิห้อง และค่าที่ได้จากยาตำรับที่ 4-8 นั้น พบว่ามีค่ามากกว่าที่อุณหภูมิห้อง ความผิดพลาดนี้เกิดจากเวลาที่ใช้ในการทดลองสั้นเกินไป และจำนวนการทดลองน้อยเกินไป แต่ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของยาหยอดตาที่ได้จากการคาดการณ์ที่ 3^oซ และที่ได้จากสภาพจริงในตู้เย็นไม่แตกต่างกันในช่วงความเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ความร้อนแห่งการกระตุ้นซึ่งได้จากสโลปของเส้นตรงอาร์เรเนียสของยาหยอดตา มีค่า 14.7 กิโลแคลอรี/โมล และของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ มีค่าตั้งแต่ 20 ถึง 22 กิโลแคลอรี/โมล จากค่าความร้อนแห่งการกระตุ้นนี้ แสดงให้เห็นว่ายาหยอดตาและยาหยอดตาคลอแรม เฟนิคอลลินสามารถศึกษาความคงตัวได้โดยใช้กระบวนการเร่งให้ยาสลายตัวด้วยความร้อนได้ นอกจากนี้ค่าความร้อนแห่งการกระตุ้นในปริมาณนี้แสดงว่าการสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลลินเกิดจากปฏิกิริยาเอไมต์ไฮโดรลิซิส

อายุการช้ำยาเป็น เวลาที่ใช้ในการสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลลินยาหยอดตา และยาหยอดตาจากปริมาณ 110.0 ถึง 90.0 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก (% LA.) เป็น $t_{110-90\% LA.}$ โดยคำนวณจากปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่ง ใช้ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์จากสมการอาร์เรเนียส และที่ได้จากสภาพจริง สำหรับอายุการช้ำยาที่ได้จากการคาดการณ์นั้น ได้ยอมรับเวลาที่สั้นที่สุด นั่นคือค่าต่ำสุดจากส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัย และลดความเสี่ยงในการช้ำยาให้น้อยที่สุด ซึ่งพบว่าอายุการช้ำยาที่อุณหภูมิห้องที่ได้จากการคาดการณ์ไปที่อุณหภูมิ 33^oซ ของยาหยอดตา มีค่า 3.45 เดือน ของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ มีค่าตั้งแต่ 1.72 ถึง 3.06 เดือน คิดเป็นค่าเฉลี่ย 2.47 ± 0.47 เดือน ส่วนอายุการช้ำยาที่อุณหภูมิห้องที่ได้จากสภาพจริงของยาหยอดตา มีค่า 3.00 (2.34-4.19) เดือน และของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ มีค่าตั้งแต่ 1.54 ถึง 3.67 เดือน คิดเป็นค่าเฉลี่ย 2.52 ± 0.85 เดือน อายุการช้ำยาของยาแต่ละตำรับ และค่าเฉลี่ยของยาทั้ง 7 ตำรับที่ได้จากการคาดการณ์ และที่ได้จากสภาพจริงนั้นมีค่าไม่แตกต่างกันในช่วงความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า การศึกษาความคงตัวของคลอแรม เฟนิคอลลินยาหยอดตาและยาหยอดตาสามารถใช้วิธีเร่งให้ยาสลายตัวด้วยความร้อนที่อุณหภูมิสูง แล้วคาดการณ์ไปยังที่อุณหภูมิห้องได้ ทำให้มีประโยชน์ในการศึกษาเพื่อพัฒนาสูตรตำรับยา และการกำหนดวันหมดอายุยาเตรียมได้อย่างถูกต้อง และสะดวก รวดเร็ว

อายุการช้ำยาที่อุณหภูมิห้อง (33^oซ) นี้มีค่าประมาณ 2.5 เดือน ซึ่งสั้นกว่าค่าที่ BPC 1973 กำหนดให้เป็น 4 เดือน ที่ 25^oซ

อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิในตู้เย็นที่ได้จากการคาดการณ์ไปที่อุณหภูมิ 8^oซ ของยาหยอดหู มีค่า 25.75 เดือน และของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ มีค่าตั้งแต่ 27.91 ถึง 80.34 เดือน คิดเป็นค่าเฉลี่ย 54.38 ± 18.08 เดือน ส่วนอายุการใช้ยาที่อุณหภูมิในตู้เย็นที่ได้จากสภาพจริงของยาหยอดหู มีค่า 27.53 (10.81-50.29) เดือน และของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ มีค่าตั้งแต่ 1.75 ถึง 3.27 เดือน คิดเป็นค่าเฉลี่ย 2.07 ± 0.61 เดือน ดังนั้นอายุการใช้ยาของยาหยอดหูที่อุณหภูมิในตู้เย็นที่ได้จากการคาดการณ์ และที่ได้จากสภาพจริงนั้นมีค่าไม่แตกต่างกันในช่วงที่มีความเปียกเบนมาตรฐาน คือประมาณ 26 เดือน หรือ 2 ปี 2 เดือน ส่วนอายุการใช้ยาของยาหยอดตาทั้ง 7 ตำรับ ที่อุณหภูมิในตู้เย็นที่ได้จากการคาดการณ์ และที่ได้จากสภาพจริงนั้นแตกต่างกันมาก โดยค่าอายุการใช้ยาจากสภาพจริงนั้นไม่น่าเชื่อถือ เนื่องจากมีค่าเฉลี่ยของตำรับยาที่ 4-8 นั้น มีค่าสั้นกว่าอายุการใช้ยาที่อุณหภูมิห้อง ทั้งนี้เนื่องจากระยะเวลาในการทดลองสั้นเกินไป จนกระทั่งยา ยังไม่ได้สมดุลของความร้อนที่อุณหภูมินั้น ๆ อย่างแท้จริง และจำนวนครั้งในการทดลองน้อยเกินไป จึงมีความผิดพลาดได้มาก ส่วนอายุการใช้ยาที่อุณหภูมิในตู้เย็น ซึ่งได้จากการคาดการณ์นั้นยาวนานกว่าค่าที่ BPC 1973 ได้กำหนด คือ 18 เดือน นั้นถึง 3 เท่า อย่างไรก็ตาม ค่านี้ควรมีการศึกษาเพื่อหาข้อสรุปที่ถูกต้องต่อไป

การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพนั้น พบว่า เมื่อคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา สลายตัว ทำให้สีของสารละลายมีสีเหลืองขึ้น และพีเอชลดลง พบว่า พีเอชของยาเตรียมทุกตำรับ อยู่ในช่วง 6-7

สถาบันวิจัยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 การสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดหูดำรับที่ 1

ดำรับยา	ปริมาณคลอแรม เฟนิคอลที่เหลืออยู่ภายหลังการสลายตัว														
	70°ซ			60°ซ			50°ซ			อุณหภูมิห้อง (30-35°)ซ			ในตู้เย็น (8°)ซ		
	วัน	% LA.	ln % LA	วัน	% LA.	ln % LA	วัน	% LA.	ln % LA	วัน	% LA.	ln % LA	วัน	% LA.	ln % LA
1	0	82.12	4.4082	0	83.04	4.4193	0	84.14	4.4325	0	86.90	4.4590	0	86.40	4.4590
	1	80.00	4.3820	1	81.93	4.4059	2	83.78	4.4282	8	83.32	4.4227	8	85.37	4.4470
	2	78.58	4.3641	2	80.78	4.3917	5	81.85	4.4049	16	82.49	4.4127	15	85.66	4.4504
	3	76.53	4.3377	4	78.30	4.3605	9	80.21	4.3846	22	82.13	4.4083	20	85.92	4.4534
	5	73.51	4.2974	6	76.73	4.3403	13	78.01	4.3568						
	7	69.98	4.2482	8	75.00	4.3175	17	76.70	4.3399						
	9	67.56	4.2130	10	73.35	4.2952									
ปฏิบัติการอันดับศูนย์ สหสัมพันธ์, r^2	0.9964			0.9930			0.9922			0.8577			0.1737		
F	1349.84			702.25			515.87			12.05			0.42		
ปฏิบัติการอันดับหนึ่ง สหสัมพันธ์, r^2	0.9982			0.9952			0.9930			0.8612			0.1725		
F	2704.99			1041.89			561.35			12.42			0.42		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว, k (วัน ⁻¹)	-0.021834			-0.012433			-5.728×10^{-3}			-2.231×10^{-3}			-2.43×10^{-4}		
ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน, Sk	4.20×10^{-4}			3.85×10^{-4}			2.42×10^{-4}			6.33×10^{-4}			3.76×10^{-4}		

ตารางที่ 2 การสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 2

ตำรับยา	ปริมาณคลอแรม เฟนิคอลที่เหลืออยู่ภายหลังการสลายตัว														
	70°ซ			60°ซ			50°ซ			อุณหภูมิห้อง (30-35°)ซ			ในตู้เย็น (8°)ซ		
	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA
2	0	76.12	4.3323	0	86.43	4.4593	0	93.01	4.5327	0	97.12	4.5759	0	97.12	4.5759
	1	68.07	4.2205	1	82.00	4.4067	2	89.12	4.4900	8	91.26	4.5137	8	91.72	4.5187
	2	59.18	4.0806	2	78.59	4.3642	5	83.69	4.4271	16	89.60	4.4954	15	90.03	4.5001
	3	54.51	3.9984	4	72.67	4.2859	9	78.46	4.3626	22	89.18	4.4907	20	90.34	4.5036
	5	42.85	3.7577	6	66.22	4.1930	13	72.83	4.2881						
	7	34.07	3.5284	8	60.56	4.1036	17	69.44	4.2405						
	9	27.67	3.3203	10	56.74	4.0385									
ปฏิบัติการอันดับศูนย์ สหสัมพันธ์, r^2	0.9763			0.9922			0.9860			0.8438			0.8239		
F	205.91			629.05			282.98			10.80			9.36		
ปฏิบัติการอันดับหนึ่ง สหสัมพันธ์, r^2	0.9990			0.9980			0.9932			0.8495			0.8272		
F	5318.63			2523.85			589.90			11.29			9.57		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว, k (วัน ⁻¹)	-0.112779			-0.042383			-0.017346			-3.783×10^{-3}			-3.679×10^{-3}		
ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน, S_k	1.546×10^{-3}			8.44×10^{-4}			7.14×10^{-4}			1.126×10^{-3}			1.189×10^{-3}		

ตารางที่ 3 การสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 3

ตำรับยา	ปริมาณคลอแรม เฟนิคอลที่เหลืออยู่ภายหลังการสลายตัว														
	70°ซ			60°ซ			50°ซ			อุณหภูมิห้อง (30-35°)ซ			ในตู้เย็น (8°)ซ		
	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA
3	0	45.16	3.8102	0	55.26	4.0120	0	51.77	3.9468	0	55.26	4.0120	0	55.26	4.0120
	1	39.94	3.6874	1	51.13	3.9344	2	49.74	3.9068	8	52.21	3.9553	8	52.17	3.9545
	2	36.11	3.5866	2	47.68	3.8645	5	47.45	3.8597	16	51.25	3.9367	15	51.77	3.9468
	3	33.41	3.5089	4	43.65	3.7762	9	44.03	3.7849	22	49.99	3.9118	20	51.24	3.9365
	5	26.16	3.2642	6	38.78	3.6579	13	41.35	3.7221						
	7	21.24	3.0559	8	35.15	3.5596	17	39.50	3.6763						
	9	16.46	2.8009	10	32.72	3.4880									
ปฏิบัติการอันดับศูนย์ สหสัมพันธ์, r^2	0.9866			0.9761			0.9886			0.9438			0.3772		
F	366.79			205.17			348.51			33.63			1.21		
ปฏิบัติการอันดับหนึ่ง สหสัมพันธ์, r^2	0.9980			0.9920			0.9942			0.9493			0.3712		
F	2472.85			620.63			693.75			37.42			1.18		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว, k (วัน ⁻¹)	-0.110407			-0.052158			-0.016162			-4.337×10^{-3}			-2.044×10^{-3}		
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, Sk	2.22×10^{-3}			2.094×10^{-3}			6.14×10^{-4}			7.09×10^{-4}			1.881×10^{-3}		

ตารางที่ 4 การสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 4

ตำรับยา	ปริมาณคลอแรม เฟนิคอลที่เหลืออยู่ภายหลังการสลายตัว														
	70°ซ			60°ซ			50°ซ			อุณหภูมิห้อง (30-35°ซ)		ในตู้เย็น (8-9ซ)			
	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA
4	0	84.32	4.4346	0	94.23	4.5457	0	95.50	4.5591	0	102.5	4.6299	0	102.5	4.6299
	1	72.10	4.2871	1	90.35	4.5037	2	93.85	4.5417	8	96.68	4.5714	8	97.96	4.5847
	2	65.62	4.1839	2	83.72	4.4275	5	87.97	4.4770	16	95.50	4.5592	15	96.32	4.5677
	3	59.12	4.0796	4	76.92	4.3428	9	82.61	4.4141	22	95.30	4.5570	20	94.13	4.5447
	5	47.04	3.8510	6	70.28	4.2525	13	78.23	4.3597						
	7	36.73	3.6036	8	64.47	4.1662	17	74.00	4.3041						
	9	28.98	3.3666	10	59.81	4.0912									
ปฏิบัติการอันดับศูนย์ สหสัมพันธ์, r^2	0.9775			0.9833			0.9900			0.7926		0.9716			
F	216.63			293.17			395.69			7.64		68.52			
ปฏิบัติการอันดับหนึ่ง สหสัมพันธ์, r^2	0.9986			0.9948			0.9946			0.7967		0.9744			
F	3795.93			948.85			737.89			7.84		76.01			
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว, k (วัน ⁻¹)	-0.116473			-0.045757			-0.015418			-3.194×10^{-3}		-4.041×10^{-3}			
ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน, Sk	1.89×10^{-3}			1.485×10^{-3}			5.68×10^{-4}			1.141×10^{-3}		4.69×10^{-4}			

ตารางที่ 5 การสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 5

ตำรับยา	ปริมาณคลอแรม เฟนิคอลที่เหลืออยู่ภายหลังการสลายตัว														
	70°ซ			60°ซ			50°ซ			อุณหภูมิห้อง (30-35°)ซ			ในตู้เย็น (8°)ซ		
	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA
5	0	59.07	4.0787	0	65.20	4.1775	0	66.10	4.1912	0	67.10	4.2062	0	69.61	4.2429
	1	51.93	3.9499	1	62.50	4.1352	2	63.96	4.1583	8	64.91	4.1730	8	67.36	4.2101
	2	46.90	3.8480	2	60.02	4.0947	5	60.43	4.1015	16	64.96	4.1738	15	66.85	4.2025
	3	43.03	3.7619	4	53.74	3.9842	9	57.94	4.0594	22	64.14	4.1611	20	64.15	4.1612
	5	35.00	3.5553	6	50.94	3.9304	13	53.73	3.9840						
	7	27.44	3.3120	8	45.64	3.8208	17	51.13	3.9344						
	9	21.90	3.0865	10	42.45	3.7483									
ปฏิกิริยาอันดับศูนย์ สหสัมพันธ์, r^2	0.9849			0.9906			0.9920			0.8185			0.9183		
F	324.62			527.35			495.06			9.02			22.48		
ปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง สหสัมพันธ์, r^2	0.9984			0.9956			0.9950			0.8208			0.9137		
F	3135.38			1123.43			784.66			9.16			21.19		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว, k (วัน ⁻¹)	-0.108588			-0.043286			-0.015102			-1.831×10^{-3}			-3.692×10^{-3}		
ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน, S_k	1.939×10^{-3}			1.291×10^{-3}			5.39×10^{-4}			6.05×10^{-4}			8.02×10^{-4}		

ตารางที่ 6 การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 6

ตำรับยา	ปริมาณคลอแรมเฟนิคอลที่เหลืออยู่ภายหลังการสลายตัว														
	70°ซ			60°ซ			50°ซ			อุณหภูมิห้อง (30-35°)ซ			ในตู้เย็น (8°)ซ		
	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % IA
6	0	89.15	4.4903	0	98.53	4.5904	0	102.2	4.6269	0	105.7	4.6606	0	111.4	4.7131
	1	79.19	4.3719	1	93.16	4.5343	2	98.56	4.5907	8	102.8	4.6328	8	102.9	4.6335
	2	70.05	4.2492	2	88.73	4.4856	5	94.44	4.5480	16	101.7	4.6220	15	101.6	4.6218
	3	64.00	4.1589	4	81.87	4.4051	9	89.91	4.4988	22	101.5	4.6201	20	101.4	4.6196
	5	50.57	3.9234	6	75.61	4.3256	13	84.07	4.4316						
	7	40.28	3.6959	8	68.72	4.2300	17	79.80	4.3795						
	9	31.47	3.4490	10	63.15	4.1455									
ปฏิกิริยาอันดับศูนย์ สหสัมพันธ์, r^2	0.9823			0.9934			0.9962			0.8725			0.7555		
F	277.67			747.34			1076.83			13.69			6.18		
ปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง สหสัมพันธ์, r^2	0.9994			0.9986			0.9982			0.8752			0.7600		
F	8451.66			3815.79			2103.18			14.02			6.33		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว k (วัน ⁻¹)	-0.114554			-0.043665			-0.014421			-1.825×10^{-3}			-4.052×10^{-3}		
ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน, S_k	1.246×10^{-3}			7.07×10^{-4}			3.14×10^{-4}			4.87×10^{-4}			1.61×10^{-3}		

ตารางที่ 7 การสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 7

ตำรับยา	ปริมาณคลอแรม เฟนิคอลที่เหลืออยู่ภายหลังการสลายตัว														
	70°C			60°C			50°C			อุณหภูมิห้อง (30-35°C)			ในตู้เย็น (8°C)		
	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA
7	0	97.06	4.5753	0	105.7	4.6606	0	114.0	4.7432	0	117.0	4.7622	0	121.1	4.7967
	1	87.65	4.4734	1	102.0	4.6250	2	107.3	4.6756	8	112.7	4.7247	8	116.1	4.7545
	2	78.90	4.3682	2	96.24	4.5668	5	102.9	4.6338	16	110.8	4.7077	15	115.9	4.7527
	3	70.79	4.2597	4	89.08	4.4895	9	96.70	4.5716	22	110.6	4.7059	20	114.3	4.7388
	5	57.00	4.0431	6	81.56	4.4013	13	92.45	4.5267						
	7	46.01	3.8289	8	76.07	4.3317	17	87.58	4.4726						
	9	37.36	3.6206	10	69.34	4.2390									
ปฏิบัติการอันดับศูนย์ สหสัมพันธ์, r^2	0.9835			0.9934			0.9653			0.8797			0.8586		
F	298.35			744.28			111.29			14.63			12.14		
ปฏิบัติการอันดับหนึ่ง สหสัมพันธ์, r^2	1.0000			0.9984			0.9777			0.8832			0.8616		
F	90815.72			3066.73			176.32			15.12			12.45		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว k (วัน ⁻¹)	-0.106662			-0.041903			-0.015023			-2.562×10^{-3}			-2.66×10^{-3}		
ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน, S_k	3.54×10^{-4}			7.57×10^{-4}			1.131×10^{-3}			6.59×10^{-4}			7.54×10^{-4}		

ตารางที่ 8 การสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 8

ตำรับยา	ปริมาณคลอแรม เฟนิคอลที่เหลืออยู่ภายหลังการสลายตัว														
	70๐ช			60๐ช			50๐ช			อุณหภูมิห้อง (30-35๐)ช			ในตู้เย็น (8๐)ช		
	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA	วัน	% LA	ln % LA
8	0	73.48	4.2970	0	80.42	4.3873	0	82.50	4.4128	0	87.96	4.4769	0	87.96	4.4769
	1	65.97	4.1892	1	76.81	4.3413	2	79.59	4.3769	8	84.79	4.4402	8	85.03	4.4430
	2	59.68	4.0890	2	73.41	4.2961	5	75.53	4.3245	16	83.30	4.4224	15	81.89	4.4054
	3	53.00	3.9703	4	66.16	4.1921	9	71.55	4.2704	22	83.10	4.4200	20	81.13	4.3961
	5	43.03	3.7619	6	60.95	4.1101	13	66.16	4.1922						
	7	34.55	3.5424	8	55.48	4.0160	17	63.84	4.1564						
	9	27.61	3.3182	10	51.13	3.9344									
	ปฏิกิริยาอันดับศูนย์ สหสัมพันธ์, r^2	0.9841			0.9926			0.9880			0.9158			0.9738	
F	307.76			673.21			328.57			21.75			74.12		
ปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง สหสัมพันธ์, r^2	0.9998			0.9990			0.9922			0.9187			0.9754		
F	32498.28			5134.86			505.48			22.63			79.17		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว k (วัน ⁻¹)	-0.108589			-0.045657			-0.015421			-2.894×10^{-3}			-3.825×10^{-3}		
ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน, Sk	6.02×10^{-4}			6.37×10^{-4}			6.86×10^{-4}			6.08×10^{-4}			4.3×10^{-4}		

ตารางที่ 9 ความสัมพันธ์อาร์เรเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหูตำรับที่ 1

อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล, (วัน ⁻¹)		
°ซ	$\frac{1}{T} \times 10^3$ (°K ⁻¹)	$(k \pm S_k) \times 10^4$	lnk	ln (k + S _k) ถึง ln (k - S _k)
70	2.9155	218.34±4.20	-3.8243	-3.8052 ถึง -3.8437
60	3.0030	124.33±3.85	-4.3874	-4.3569 ถึง -4.4189
50	3.0960	57.28±2.42	-5.1624	-5.1210 ถึง -5.2056
สมการอาร์เรเนียส		$\ln k = 17.847 - 7422.933 \left(\frac{1}{T}\right)$		
สหสัมพันธ์, r ²		0.9946		
F		184.09		
ความร้อนแห่งการกระตุ้น, ΔH _a (แคลอรี/โมล)		14749.36		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิต่าง ๆ \hat{k} (วัน ⁻¹)		33°ซ (อุณหภูมิห้อง) = $3.2680 \times 10^{-3} \text{ °K}^{-1}$	8°ซ (ในตู้เย็น) = $3.5587 \times 10^{-3} \text{ °K}^{-1}$	
		1.643×10^{-3}	1.898×10^{-4}	
		1.393×10^{-3} ถึง 1.937×10^{-3}	1.388×10^{-4} ถึง 2.598×10^{-4}	
$\hat{k} \pm S_{\hat{k}}$				

ตารางที่ 10 ความสัมพันธ์อาร์เรย์เนี่ยสของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 2

อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล, (วัน ⁻¹)		
°ซ	$\frac{1}{T} \times 10^3$ (°K ⁻¹)	$(k \pm S_k) \times 10^4$	lnk	ln (k + Sk) ถึง ln (k - Sk)
70	2.9155	1127.79±15.46	-2.1823	-2.1687 ถึง -2.1961
60	3.0030	423.83±8.44	-3.1610	-3.1413 ถึง -3.1811
50	3.0960	173.46±7.14	-4.0544	-4.0141 ถึง -4.0964
สมการอาร์เรย์เนี่ยส		$\ln k = 28.003 - 10363.563 \left(\frac{1}{T}\right)$		
สหสัมพันธ์, r ²		0.9981		
F		518.47		
ความร้อนแห่งการกระตุ้น, ΔHa (แคลอรี/โมล)		20592.40		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิต่าง ๆ		33°ซ (อุณหภูมิห้อง) = $3.2680 \times 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{K}^{-1}$	8°ซ (ในตู้เย็น) = $3.5587 \times 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{K}^{-1}$	
\hat{k} (วัน ⁻¹)		2.852×10^{-3}	1.402×10^{-4}	
$\hat{k} \pm S_{\hat{k}}$		2.486×10^{-3} ถึง 3.271×10^{-3}	1.080×10^{-4} ถึง 1.820×10^{-4}	



ตารางที่ 11 ความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 3

อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล, (วัน ⁻¹)		
°ซ	$\frac{1}{T} \times 10^3$ (°K ⁻¹)	$(k \pm S_k) \times 10^4$	lnk	ln (k + S _k) ถึง ln (k - S _k)
70	2.9155	1104.07±22.20	-2.2036	-2.1837 ถึง -2.2239
60	3.0030	521.58±20.94	-2.9535	-2.9141 ถึง -2.9945
50	3.0960	161.62±6.14	-4.1251	-4.0878 ถึง -4.1638
สมการอาร์รีเนียส		$\ln k = 28.955 - 10655.919 \left(\frac{1}{T}\right)$		
สหสัมพันธ์, r ²		0.9883		
F		84.36		
ความร้อนแห่งการกระตุ้น, ΔHa (แคลอรี/โมล)		21193.18		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิต่าง ๆ		33°ซ (อุณหภูมิห้อง) = $3.2680 \times 10^{-3} \text{ °K}^{-1}$	8°ซ (ในตู้เย็น) = $3.5587 \times 10^{-3} \text{ °K}^{-1}$	
\hat{k} (วัน ⁻¹)		2.737×10^{-3}	1.232×10^{-4}	
$\hat{k} \pm S_k$		1.928×10^{-3} ถึง 3.885×10^{-3}	6.334×10^{-5} ถึง 2.397×10^{-4}	

ตารางที่ 12 ความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 4

อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล, (วัน ⁻¹)			
°ซ	$\frac{1}{T} \times 10^3$ (°K ⁻¹)	$(k \pm S_k) \times 10^4$	lnk	ln (k + Sk) ถึง ln (k - Sk)	
70	2.9155	1164.73±18.90	-2.1501	-2.1343 ถึง -2.1665	
60	3.0030	457.57±14.85	-3.0844	-3.0525 ถึง -3.1174	
50	3.0960	154.18±5.68	-4.1722	-4.1360 ถึง -4.2098	
สมการอาร์รีเนียส		$\ln k = 30.543 - 11208.071 \left(\frac{1}{T}\right)$			
สหสัมพันธ์, r ²		0.9993			
F		1455.51			
ความร้อนแห่งการกระตุ้น, ΔHa (แคลอรี/โมล)		22270.44			
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิต่าง ๆ, \hat{k} (วัน ⁻¹)		33°ซ (อุณหภูมิห้อง) = $3.2680 \times 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{K}^{-1}$	$8^\circ\text{ซ (ในตู้เย็น)} = 3.5587 \times 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{K}^{-1}$		
		2.276×10^{-3}	8.755×10^{-5}		
$\hat{k} \pm S_{\hat{k}}$		2.083×10^{-3} ถึง 2.487×10^{-3}		7.398×10^{-5} ถึง 1.036×10^{-4}	

ตารางที่ 13 ความสัมพันธ์อาร์เรย์เนียบของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 5

อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล, (วัน ⁻¹)			
°ซ	$\frac{1}{T} \times 10^3$ (°K ⁻¹)	$(k \pm S_k) \times 10^4$	lnk	ln (k + S _k) ถึง	ln (k - S _k)
70	2.9155	1085.88±19.39	-2.2202	-2.2025 ถึง	-2.2382
60	3.0030	432.86±12.91	-3.1399	-3.1105 ถึง	-3.1702
50	3.0960	151.02±5.39	-4.1929	-4.1579 ถึง	-4.2293
สมการอาร์เรย์เนียบ		$\ln k = 29.669 - 10933.389 \left(\frac{1}{T}\right)$			
สหสัมพันธ์, r ²		0.9995			
F		2184.60			
ความร้อนแห่งการกระตุ้น, ΔHa (แคลอรี/โมล)		21724.64			
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวจาก การคาดการณ์ที่อุณหภูมิต่าง ๆ, \hat{k} (วัน ⁻¹)		33°ซ (อุณหภูมิห้อง) = 3.2680×10^{-3} °K ⁻¹	8°ซ (ในตู้เย็น) = 3.5587×10^{-3} °K ⁻¹		
		2.331×10^{-3}	9.708×10^{-5}		
$\hat{k} \pm S_{\hat{k}}$		2.172×10^{-3} ถึง 2.501×10^{-3}		8.490×10^{-5} ถึง 1.110×10^{-4}	

ตารางที่ 14 ความสัมพันธ์อาร์เรย์เนี่ยสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 6

อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล, (วัน ⁻¹)		
°ซ	$\frac{1}{T} \times 10^3$ (°K ⁻¹)	$(k \pm S_k) \times 10^4$	lnk	ln (k + S _k) ถึง ln (k - S _k)
70	2.9155	1145.54±12.46	-2.1667	-2.1559 ถึง -2.1775
60	3.0030	436.65±7.07	-3.1312	-3.1151 ถึง -3.1475
50	3.0960	144.21±3.14	-4.2391	-4.2175 ถึง -4.2611
สมการอาร์เรย์เนี่ยส		$\ln k = 31.334 - 11485.737 \left(\frac{1}{T}\right)$		
สหสัมพันธ์, r ²		0.9995		
F		2005.65		
ความร้อนแห่งการกระตุ้น, ΔH _a (แคลอรี/โมล)		22822.16		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิต่าง ๆ, \hat{k} (วัน ⁻¹)		33°ซ (อุณหภูมิห้อง) = $3.2680 \times 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{K}^{-1}$	8°ซ (ในตู้เย็น) = $3.5587 \times 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{K}^{-1}$	
		2.026×10^{-3}	7.188×10^{-5}	
$\hat{k} \pm S_{\hat{k}}$		1.875×10^{-3} ถึง 2.189×10^{-3}	6.205×10^{-5} ถึง 8.326×10^{-5}	

ตารางที่ 15 ความสัมพันธ์อาร์เรเนียสของคลอแรม เฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 7

อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรม เฟนิคอล, (วัน ⁻¹)		
°ซ	$\frac{1}{T} \times 10^3$ (°K ⁻¹)	$(k \pm S_k) \times 10^4$	lnk	ln (k + Sk) ถึง ln (k - Sk)
70	2.9155	1066.62±3.54	-2.2381	-2.2348 ถึง -2.2414
60	3.0030	419.03±7.57	-3.1724	-3.1545 ถึง -3.1906
50	3.0960	150.23±11.31	-4.1982	-4.1256 ถึง -4.2764
สมการอาร์เรเนียส		$\ln k = 29.433 - 10860.970 \left(\frac{1}{T}\right)$		
สหสัมพันธ์, r ²		0.9999		
F		11456.40		
ความร้อนแห่งการกระตุ้น, ΔHa (แคลอรี/โมล)		21580.75		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิต่าง ๆ		33°ซ (อุณหภูมิห้อง) = $3.2680 \times 10^{-3} \text{ }^\circ\text{K}^{-1}$	8°ซ (ในตู้เย็น) = $3.5587 \times 10^{-3} \text{ }^\circ\text{K}^{-1}$	
\hat{k} (วัน ⁻¹)		2.332×10^{-3}	9.920×10^{-5}	
$\hat{k} \pm S_{\hat{k}}$		2.262×10^{-3} ถึง 2.404×10^{-3}	9.359×10^{-5} ถึง 1.051×10^{-4}	

ตารางที่ 16 ความสัมพันธ์อาร์รีเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 8

อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอล, (วัน ⁻¹)		
°ซ	$\frac{1}{T} \times 10^3$ (°K ⁻¹)	$(k \pm S_k) \times 10^4$	lnk	ln (k + S _k) ถึง ln (k - S _k)
70	2.9155	1085.89±6.02	-2.2202	-2.2147 ถึง -2.2257
60	3.0030	456.57±6.37	-3.0866	-3.0727 ถึง -3.1006
50	3.0960	154.21±6.86	-4.1720	-4.1285 ถึง -4.2175
สมการอาร์รีเนียส		$\ln k = 29.360 - 10822.493 \left(\frac{1}{T}\right)$		
สหสัมพันธ์, r ²		0.9978		
F		450.07		
ความร้อนแห่งการกระตุ้น, ΔH _a (แคลอรี/โมล)		21504.29		
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิต่าง ๆ \hat{k} (วัน ⁻¹)		33°ซ (อุณหภูมิห้อง) = $3.2680 \times 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{K}^{-1}$	8°ซ (ในตู้เย็น) = $3.5587 \times 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{K}^{-1}$	
		2.460×10^{-3}	1.058×10^{-4}	
$\hat{k} \pm S_{\hat{k}}$		2.109×10^{-3} ถึง 2.869×10^{-3}		7.899×10^{-5} ถึง 1.418×10^{-4}

ตารางที่ 17 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาที่อุณหภูมิห้อง

ตำรับยา	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลที่อุณหภูมิห้อง (วัน ⁻¹)	
	ค่าจากการคำนวณจากความสัมพันธ์อาร์เรย์เนยส ที่ 33 ^o ซ	ค่าจากสภาพจริง (30-35 ^o ซ)
1	1.643×10^{-3} ($1.393 \times 10^{-3} - 1.937 \times 10^{-3}$)	2.231×10^{-3} ($1.598 \times 10^{-3} - 2.864 \times 10^{-3}$)
2	2.852×10^{-3} ($2.486 \times 10^{-3} - 3.271 \times 10^{-3}$)	3.783×10^{-3} ($2.657 \times 10^{-3} - 4.909 \times 10^{-3}$)
3	2.737×10^{-3} ($1.928 \times 10^{-3} - 3.885 \times 10^{-3}$)	4.337×10^{-3} ($3.628 \times 10^{-3} - 5.046 \times 10^{-3}$)
4	2.276×10^{-3} ($2.083 \times 10^{-3} - 2.487 \times 10^{-3}$)	3.194×10^{-3} ($2.053 \times 10^{-3} - 4.335 \times 10^{-3}$)
5	2.331×10^{-3} ($2.172 \times 10^{-3} - 2.501 \times 10^{-3}$)	1.831×10^{-3} ($1.226 \times 10^{-3} - 2.436 \times 10^{-3}$)
6	2.026×10^{-3} ($1.875 \times 10^{-3} - 2.189 \times 10^{-3}$)	1.825×10^{-3} ($1.338 \times 10^{-3} - 2.312 \times 10^{-3}$)
7	2.332×10^{-3} ($2.262 \times 10^{-3} - 2.404 \times 10^{-3}$)	2.562×10^{-3} ($1.903 \times 10^{-3} - 3.221 \times 10^{-3}$)
8	2.460×10^{-3} ($2.109 \times 10^{-3} - 2.869 \times 10^{-3}$)	2.894×10^{-3} ($2.286 \times 10^{-3} - 3.502 \times 10^{-3}$)

ตารางที่ 18 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตาที่อุณหภูมิในตู้เย็น

ตำรับยา	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลที่อุณหภูมิในตู้เย็น (วัน ⁻¹)	
	ค่าคาดการณ์จากความสัมพันธ์อาร์เรเนียนส ที่ 80ซ	ค่าจากสภาพจริงในตู้เย็น (๗80ซ)
1	1.898×10^{-4} ($1.388 \times 10^{-4} - 2.598 \times 10^{-4}$)	2.430×10^{-4} ($-1.330 \times 10^{-4} - 6.190 \times 10^{-4}$)
2	1.402×10^{-4} ($1.080 \times 10^{-4} - 1.820 \times 10^{-4}$)	3.679×10^{-3} ($2.490 \times 10^{-3} - 4.868 \times 10^{-3}$)
3	1.232×10^{-4} ($6.334 \times 10^{-5} - 2.397 \times 10^{-4}$)	2.004×10^{-3} ($0.163 \times 10^{-3} - 3.925 \times 10^{-3}$)
4	8.755×10^{-5} ($7.398 \times 10^{-5} - 1.036 \times 10^{-4}$)	4.040×10^{-3} ($3.571 \times 10^{-3} - 4.509 \times 10^{-3}$)
5	9.708×10^{-5} ($8.490 \times 10^{-5} - 1.110 \times 10^{-4}$)	3.692×10^{-3} ($2.890 \times 10^{-3} - 4.494 \times 10^{-3}$)
6	7.188×10^{-5} ($6.205 \times 10^{-5} - 8.326 \times 10^{-5}$)	4.052×10^{-3} ($2.442 \times 10^{-3} - 5.662 \times 10^{-3}$)
7	9.920×10^{-5} ($9.359 \times 10^{-5} - 1.051 \times 10^{-4}$)	2.660×10^{-3} ($1.906 \times 10^{-3} - 3.414 \times 10^{-3}$)
8	1.058×10^{-4} ($7.899 \times 10^{-5} - 1.418 \times 10^{-4}$)	3.825×10^{-3} ($3.395 \times 10^{-3} - 4.255 \times 10^{-3}$)

ตารางที่ 19 อายุการใช้ยาของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหู และยาหยอดตา

ตำรับยา	อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิห้อง (เดือน)		อายุการใช้ยาที่อุณหภูมิในตู้เย็น (8°C) (เดือน)	
	ค่าคาดการณ์จากความสัมพันธ์ อาร์เรเนียส ที่ 33°C	ค่าจากสภาพจริง (30-35°C)	ค่าคาดการณ์จากความสัมพันธ์ อาร์เรเนียส ที่ 8°C	ค่าจากสภาพจริงในตู้เย็น (8°C)
1	4.07 (3.45 - 4.80)	3.00 (2.34 - 4.19)	35.24 (25.75 - 48.19)	27.53 (10.81 - 50.29)
2	2.35 (2.04 - 2.69)	1.77 (1.36 - 2.52)	47.71 (36.75 - 61.94)	1.82 (1.37 - 2.69)
3	2.44 (1.72 - 3.47)	1.54 (1.33 - 1.84)	54.29 (27.91 - 105.61)	3.27 (1.70 - 41.03)
4	2.94 (2.69 - 3.21)	2.09 (1.54 - 3.26)	76.40 (64.57 - 90.42)	1.66 (1.48 - 1.87)
5	2.87 (2.67 - 3.08)	3.65 (2.75 - 5.46)	68.90 (60.26 - 78.79)	1.81 (1.49 - 2.31)
6	3.30 (3.06 - 3.57)	3.67 (2.89 - 5.00)	93.06 (80.34 - 107.80)	1.65 (1.18 - 2.74)
7	2.87 (2.78 - 2.96)	2.61 (2.08 - 3.51)	67.43 (63.64 - 71.47)	2.51 (1.96 - 3.51)
8	2.72 (2.33 - 3.17)	2.31 (1.91 - 2.93)	63.22 (47.17 - 84.68)	1.75 (1.57 - 1.97)
ค่าเฉลี่ยตำรับ 2-8 ^t (110-90% LA) ^{±SD}	2.47±0.47	2.52±0.85	54.38±18.08	2.07±0.61

ตารางที่ 20 การเปลี่ยนแปลงพีเอชของยาหยอดหู และยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล

ตำรับยาที่	ปริมาณคลอแรมเฟนิคอล, กรัมใน 100 มล.	ความต่าง จำเพาะ	พีเอชของยา			
			เริ่มต้น	50°	60°	70°
1	1	1.0960	6.85	6.85	6.65	6.37
2	0.5	1.0189	7.03	7.00	6.96	6.85
3	0.4	1.0220	6.12	6.07	6.06	5.80
4	0.5	1.0110	7.19	7.14	7.11	6.96
5	0.4	1.0082	7.00	6.97	6.96	6.82
6	0.5	1.0149	6.98	6.93	6.90	6.70
7	0.4	1.0226	7.04	7.00	6.97	6.76
8	0.5	1.0067	6.40	6.38	6.35	6.22

ตารางที่ 21 รายละเอียดตำรับยาหยอดหู และยาหยอดตาคลอแรม เฟนิคอล

ตำรับยา	ชื่อยา	บริษัทผู้ผลิต/การผลิต	ส่วนประกอบสูตรตำรับยา	วิธีเก็บและลักษณะขวดบรรจุยา	สรรพคุณ	วิธีใช้	หมายเหตุ
1	KEMICETINE [®] ยาหยอดหู 5 ml.	CARLO ERBA Reg. No. 990/2524 Batch No. 840101 Mfg. Date 5-1-1984 Exp. Date 5-1-1987 อายุการใช้ยา 3 ปี	synthetic levo-rotatory Chloramphenicol 1 g. poly-ethylene glycol 400 q.s. to 100 ml.	ไม่โต้แสง ขวดแก้วสีชา แยกหลอดหยดยา	หูอักเสบชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง	เช็ดหูให้สะอาดก่อน และหยอดน้ำยาอุ่น ๆ เข้าไปในช่องหู วันละ 3-4 ครั้ง	Chloramphenicol very seldom gives rise to resistance, is an antibiotic with a very broad antimicrobial spectrum, has no local toxic effect, nor does it provoke allergic phenomena in special solvent, action and efficiency are long period
2	tifo eye drops [®] 8 ml.	Hoechst Pharmaceutical Reg. No. 3282/2525 Batch No. 15L4 Mfg. Date 26.11.84 Exp. Date 25.11.86 อายุการใช้ยา 2 ปี	Chloramphenicol 0.50 G. Isotonic aqueous solution to 100 ml.	protect from light Keep in Refrigerator ขวดแก้วสีชา มีที่หยดยาในตัว	ใช้เฉพาะโรคติดเชื้อที่เป็นเชื้อที่ไวต่อคลอแรมเฟนิคอลในรายต่อไปนี้ - เยื่อตาอักเสบหรือตาแดง - กระจกตาอักเสบและมีผลร่วมด้วย - เปลือกตาอักเสบ - ต่อมน้ำตาอักเสบ - การติดเชื้อหลังผ่าตัด	หยอดครั้งละ 2 หยด 3-4 ครั้ง ในชั่วโมงแรก ๆ ต่อไปค่อย ๆ ลดจำนวนครั้งลง ควรหยอดตาต่อไปอีก 1-2 วัน หลังจากการอักเสบหายแล้ว	ข้อควรระวัง: ยานี้ไม่ควรใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่มียาปฏิชีวนะชนิดอื่น หรือมียาซัลฟาร่วมด้วย, ยานี้ควรใช้ภายใต้ความควบคุมของแพทย์, ขวดยาที่เปิดใช้แล้วควรใช้ภายใน 2 สัปดาห์ ควรเก็บยาไว้ในตู้เย็นไม่ให้ถูกแสง ห้ามรับประทาน

ตารางที่ 21 (ต่อ) รายละเอียดตำรับยาหยอดตา และยาหยอดตาตลอดแรมเฟนิคอล

ตำรับยา	ชื่อยา	บริษัทผู้ผลิต/การผลิต	ส่วนประกอบ สูตรตำรับยา	วิธีเก็บและ ลักษณะขวด บรรจุยา	สรรพคุณ	วิธีใช้	หมายเหตุ
3	SYNTHOMYCETINE [®] ซินโทมัยซิน [®] 10 ml. ชนิดหยอดตา	Lepetit Reg. No. 1762/2525 B. LDY 31 C. 533/83 Mfd. 6/12/1983 Exp. 6/6/1985 อายุการใช้ยา 1 ปี 6 เดือน	100 ml. contains Micronized Levo Chloram- phenicol 0.4 g. Excipients qs.	เก็บในตู้เย็น ขวดแก้วสีชา พร้อมหลอด หยดยา	ใช้รักษาตาอักเสบ, เยื่อตาอักเสบเนื่องจาก การติดเชื้อ ควรล้างตา ด้วยยาล้างตาก่อน จึงหยอดด้วยซินโทมัยซิน ชนิดหยอดตา	หยอดตาครั้งละ 1-2 หยด วันละ 4-6 ครั้ง หรือใช้ ตามแพทย์สั่ง	ใช้ตามคำแนะนำของแพทย์
4	PHENICOL [®] เฟนิคอล [®] หยอดตา 0.5% 10 ml.	นิด้า ฟาร์มา อินค์ Reg. No. 3742/24 Lot & Control No. 841023 Mfd. Date 10/84 Exp. Date 11/86 อายุการใช้ยา 2 ปี	Each ml. contains: Chloram- phenicol 5 mg.	ไม่ได้อัด ขวดแก้วสีชา พร้อมหลอด หยดยา	ใช้หยอดตารักษาโรค ติดเชื้อที่เยื่อลูกตา, กระจกตาอักเสบ, หนังตาอักเสบอันเกิดจาก เชื้อที่ไวต่อคลอแรม- เฟนิคอล เช่น เชื้อ <i>E. coli,</i> <i>H. influenza,</i> <i>Moraxella leucunata,</i> <i>S. aureus,</i> <i>S. hemolyticus</i>	ใช้หยอดตาวันละ 6-12 ครั้ง	

21 (ต่อ) รายละเอียดตำรับยาหยอดตา และยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอล

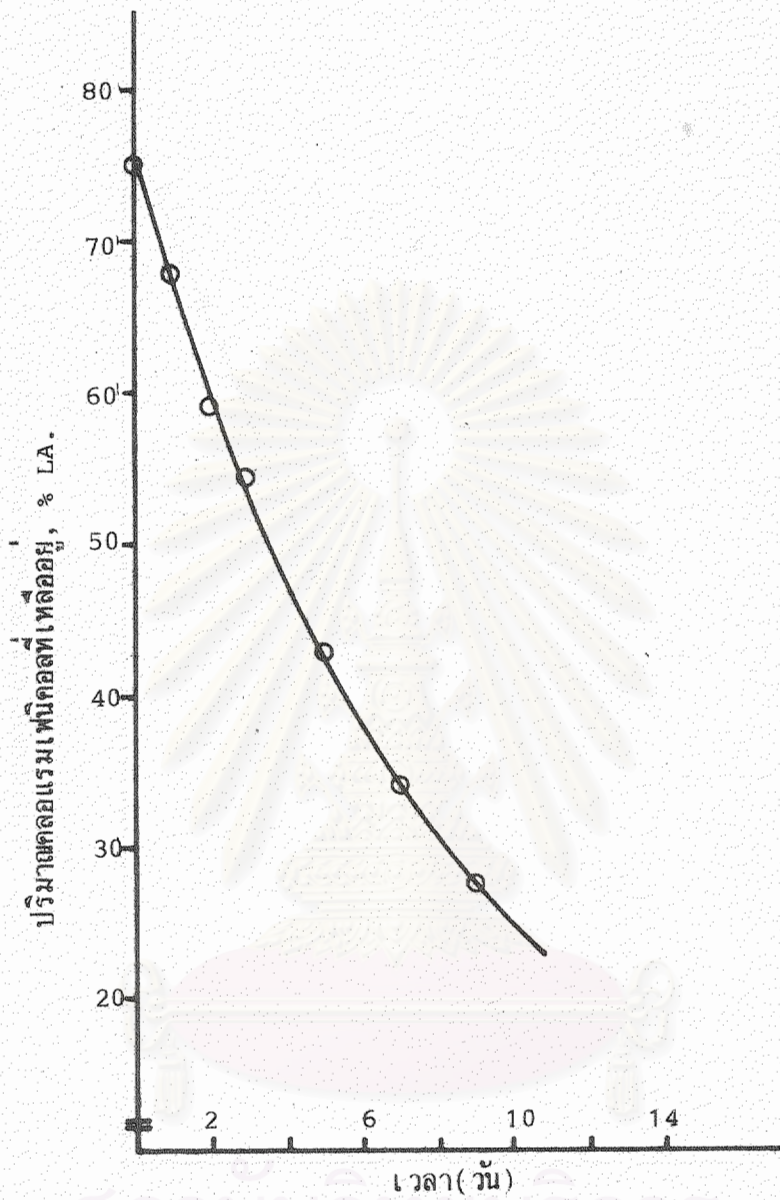
ชื่อยา	บริษัทผู้ผลิต/การผลิต	ส่วนประกอบ สูตรตำรับยา	วิธีเก็บและ ลักษณะขวด บรรจุยา	สรรพคุณ	วิธีใช้	หมายเหตุ
VANAFEN [®] EYE DROPS 10 ml.	Vana Corp. Ltd. (Atlantic labs Corp.) Reg. No. 1413/2523 Lot. No. V845002 Mfd. 2/3/84 Exp. 2/3/86 อายุการใช้ยา 2 ปี	Each 10 ml. contains: Chloram- phenicol 5 mg. 40 mg.	ไม่ได้แจ้ง ขวดพลาสติกใส มีที่หยดในตัว	คลอแรมเฟนิคอลเป็น ยาปฏิชีวนะที่ทำลายทั้ง เชื้อแกรมบวกและแกรมลบ ได้อย่างกว้างขวาง ฉะนั้นจึงใช้ได้ผลดีในการ รักษาตาอักเสบติดเชื้อ	หยอดตาครั้งละ 1-2 หยด วันละ 4-8 ครั้ง หรือใช้ ตามแพทย์สั่ง	
ซิลไมเซทิน [®] SILMYCETIN [®] EYE DROPS 10 ml.	สีลมการแพทย์ Reg. No. 1089/2525 Lot No. Mfg. Date 14.11.84 Exp. Date 1.11.86 อายุการใช้ยา 2 ปี	Contains: Chloram- phenicol USP 0,5% in sterile ophthalmic solution	ควรเก็บในตู้เย็น ขวดแก้วสีชา พร้อมหลอดหยด	ใช้หยอดตาในโรคตาแดง เยื่อตาอักเสบ, กระจก, ถุงน้ำตาอักเสบ, เค้ เคืองตา, คันตา	ไม่ได้กำหนด	

ตำรับยา	ชื่อยา	บริษัทผู้ผลิต/การผลิต	ส่วนประกอบ สูตรตำรับยา	วิธีเก็บและ ลักษณะขวด บรรจุยา	สรรพคุณ	วิธีใช้	หมายเหตุ
7	คลอราซิล [®] CHLORACIL [®] EYE DROPS 10 ml.	บ.สยามเภสัช จำกัด Reg. No. 1040/2525 Lot No. 600A03 Control No. 073/85 Mfg. Date 15.1.85 Exp. Date 15.1.87 อายุการใช้ยา 2 ปี	Each 100 ml. contains: Chloram- phenicol 0.4 g.	เก็บไว้ในตู้เย็น 2-8°C ขวดพลาสติก ขาวขุ่นมีที่หยด ในตัว	คลอราซิล เป็นคลอแรม- เฟนิคอลสำหรับการรักษา เฉพาะที่ของโรคที่มีการ ติดเชื้อของผิวหนัง เป็น หนอง การติดเชื้อของตา หู คอ จมูก ชนิดหยอดตา ใช้สำหรับในรายที่มี เปลือกตาอักเสบ ตาแดง ถุงน้ำตาอักเสบ กระจก- ตาอักเสบ ทำลายเชื้อก่อ ก่อนผ่าตัด	ใช้หยอดตาครั้งละ 2 หยด 3-4 ครั้ง ในชั่วโมงแรก ครั้งต่อไปให้หยอดระยะ ห่างพอสมควร	ขวดแก้วสีชา และหรือขวดพลาสติก
8	คลอโรฟ [®] Chlor Oph [®] ยาหยอดตา Eye Drops STERILIZED 10 ml.	แสวงไทยก่าปะณี Reg. No. 424/2525 Lot & Control No. 85574 Mfg. date 11/84 Exp. date 11/86 อายุการใช้ยา 2 ปี	Each ml. contains: Chloram- phenicol 5 mg.	โปรดเก็บใน ที่เย็น ขวดแก้วสีชา พร้อมหลอดหยด	ใช้หยอดตารักษาโรค ตาแดง ตาอักเสบ เปลือกตาอักเสบ กระจกตาอักเสบ ต้อมน้ำตาอักเสบ และใช้ในรายที่เป็น แผลในตา	ใช้หยอดตาครั้งละ 2-3 หยด วันละ 4-5 ครั้ง	คลอแรม เฟนิคอลเป็นยาปฏิชีวนะ มี มีผลในการทำละลายและต่อต้านการ เจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย ที่ทำให้เกิดโรคตาอักเสบ ระวังอย่าให้ปลายหลอดหยด แตะหรือสัมผัสสิ่งอื่นใด เพราะ เชื้อโรคและสิ่งสกปรกอาจติด เข้าไปในขวดยาได้ และเมื่อหยอด ตาเสร็จให้รีบปิดขวดทันที

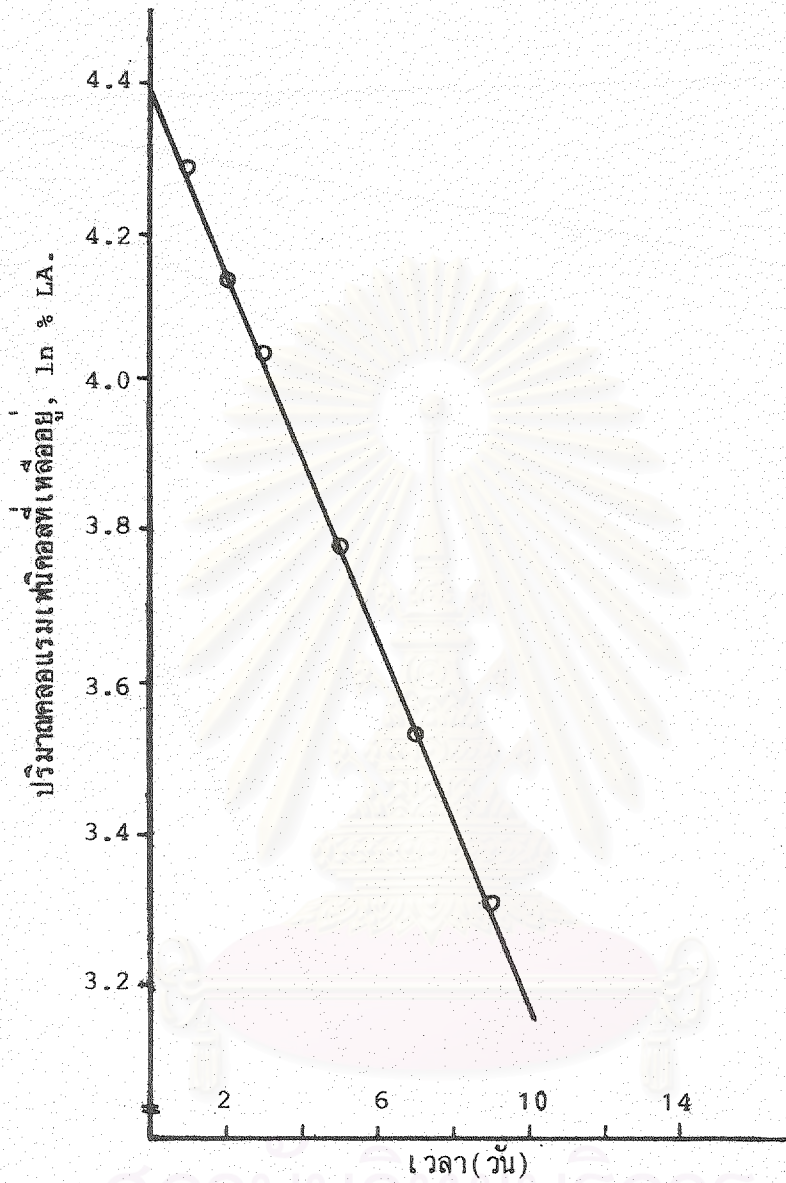
ตารางที่ 22 การวิเคราะห์เอกสารกำกับยา การติดฉลากยา และภาชนะบรรจุยา

	รายการ	จำนวน ยาทั้งหมด	จำนวน ยาที่พบ	คิดเป็น เปอร์เซ็นต์
ชนิดขวดบรรจุยา	เป็นขวดแก้วสีชา	8	6	75.0
	เป็นขวดพลาสติกขาวขุ่น	8	1	12.5
	เป็นขวดพลาสติกใส	8	1	12.5
อายุการใช้ยา	ยาหยอดหู 3 ปี	1	1	
	ยาหยดตา 2 ปี	7	6	85.7
	1 ปี 6 เดือน	7	1	14.3
การเก็บยา	กำหนดให้เก็บใน ตู้เย็น	8	4	50.0
	2-8°C	8	1	12.5
	ไม่ได้แจ้ง	8	3	37.5
	กำหนดให้เก็บ บ่อกันแสง	8	1	12.5
	ไม่ได้แจ้ง	8	7	87.5
การติดฉลากแจ้งวันหมดอายุยาเป็นภาษาอังกฤษ		8	8	100
	แจ้งราคาขายบนกล่องบรรจุยา ราคาประมาณ 20-21 บาท	8	5	62.5
ข้อแนะนำ	คำแนะนำการใช้อื่น ๆ	8	2	25.0
	ไม่มีคำแนะนำ	8	6	75.0

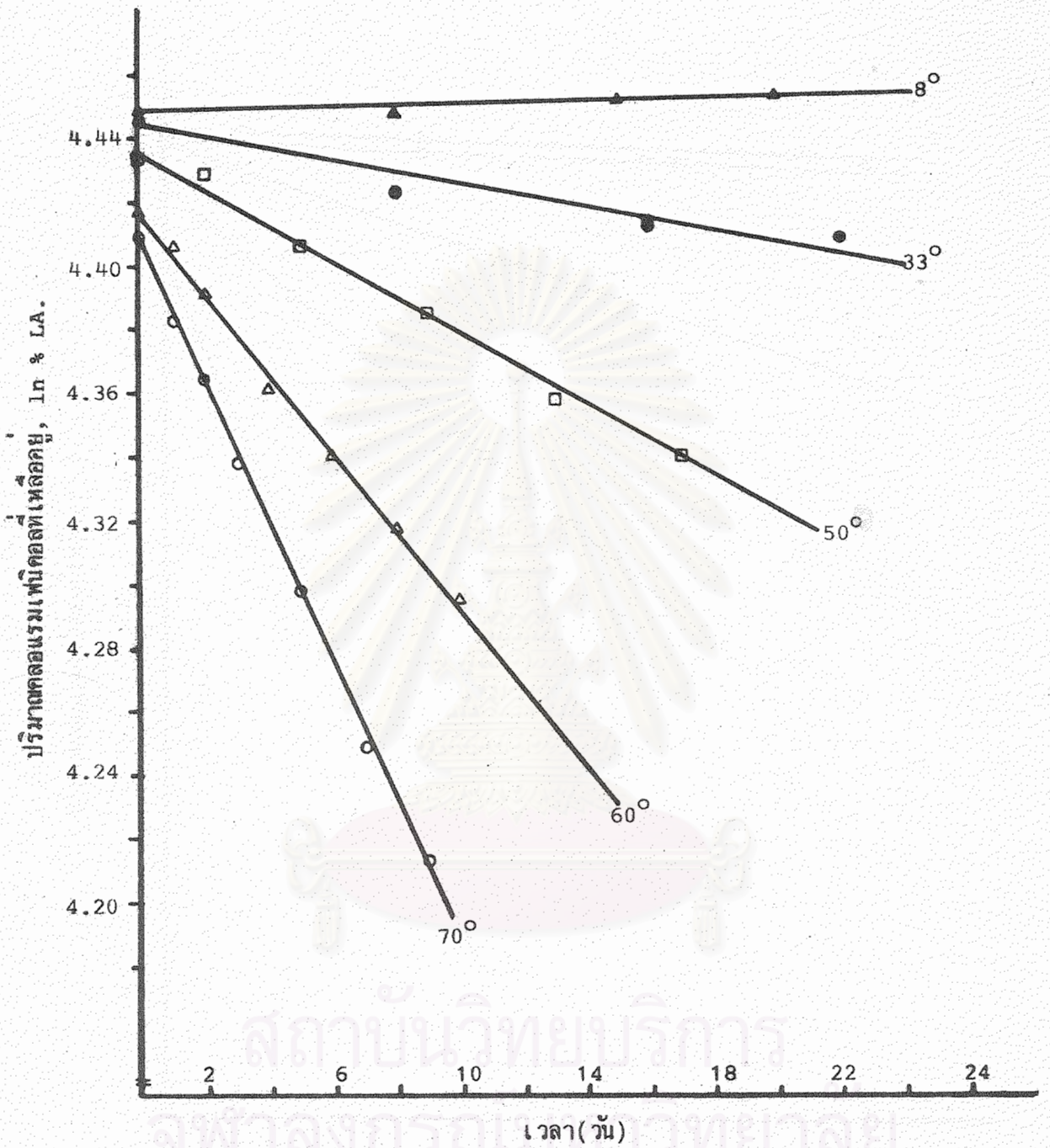
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



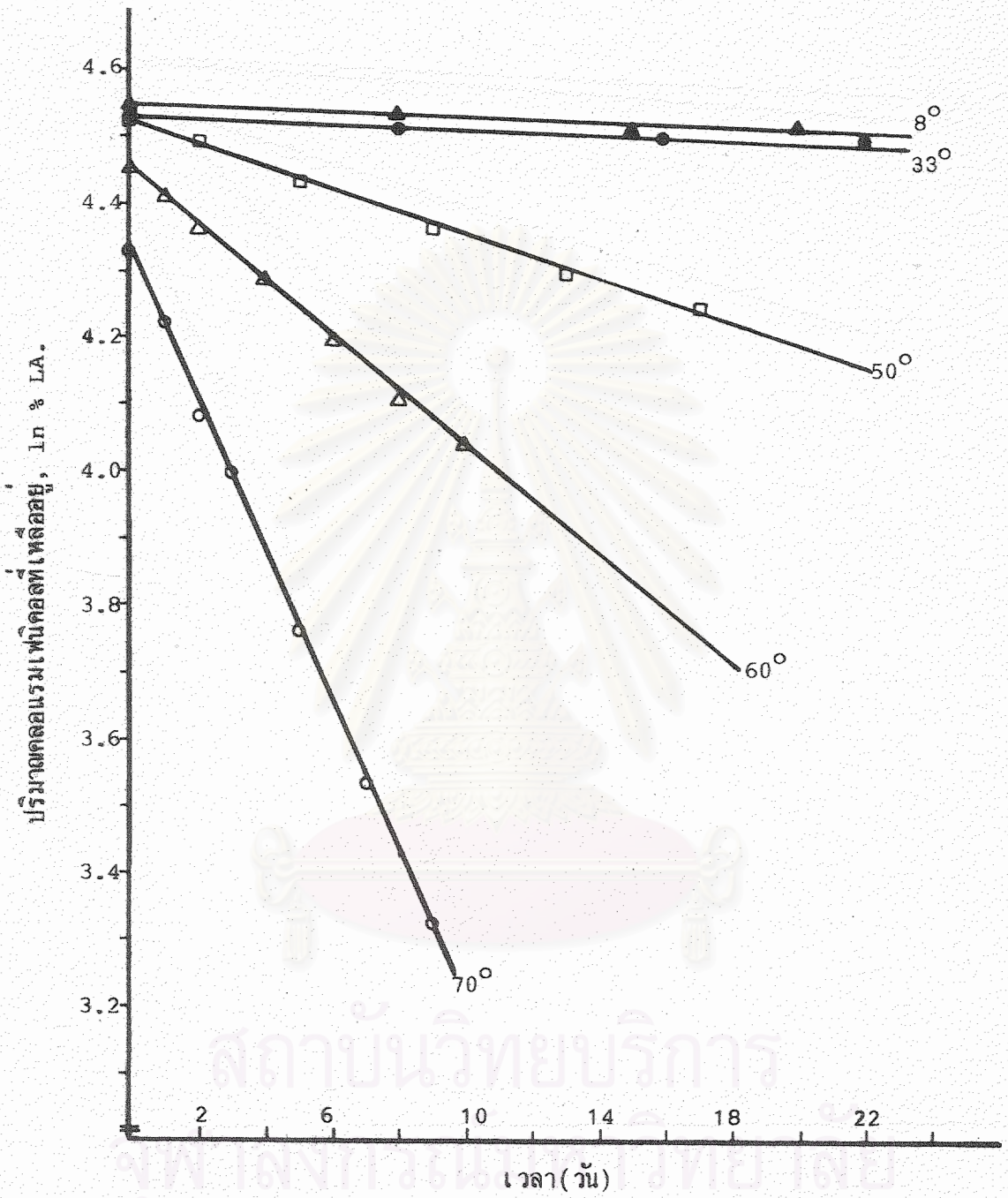
รูปที่ 1 แสดงปฏิกิริยาการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 2 ที่อุณหภูมิ 70°C.



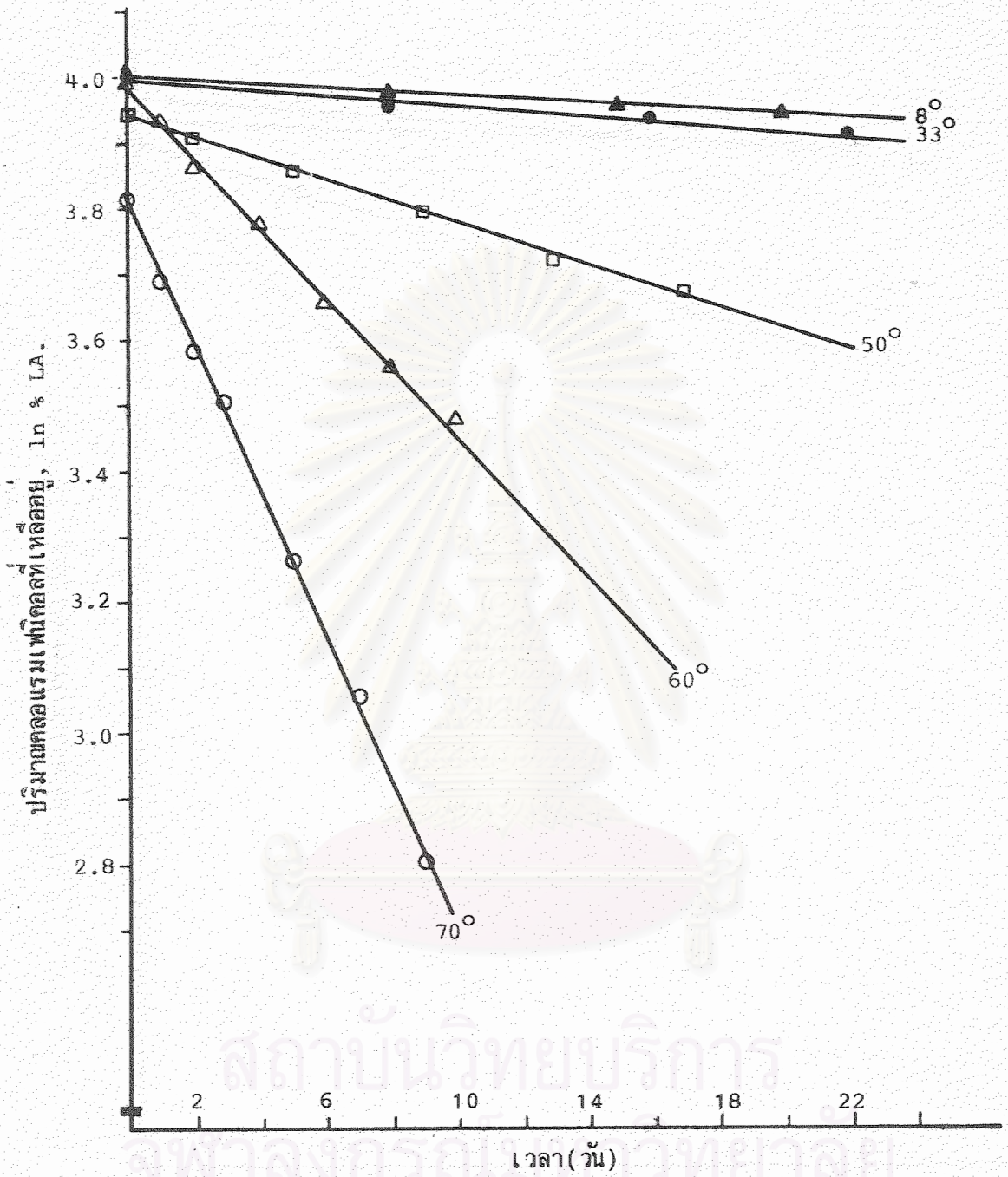
รูปที่ 2 แสดงปฏิกิริยาการสลายตัวของคลอแรมที่เหลือใน
 ยาหยอดตาตัวรับที่ 2 ที่อุณหภูมิ 70°C.



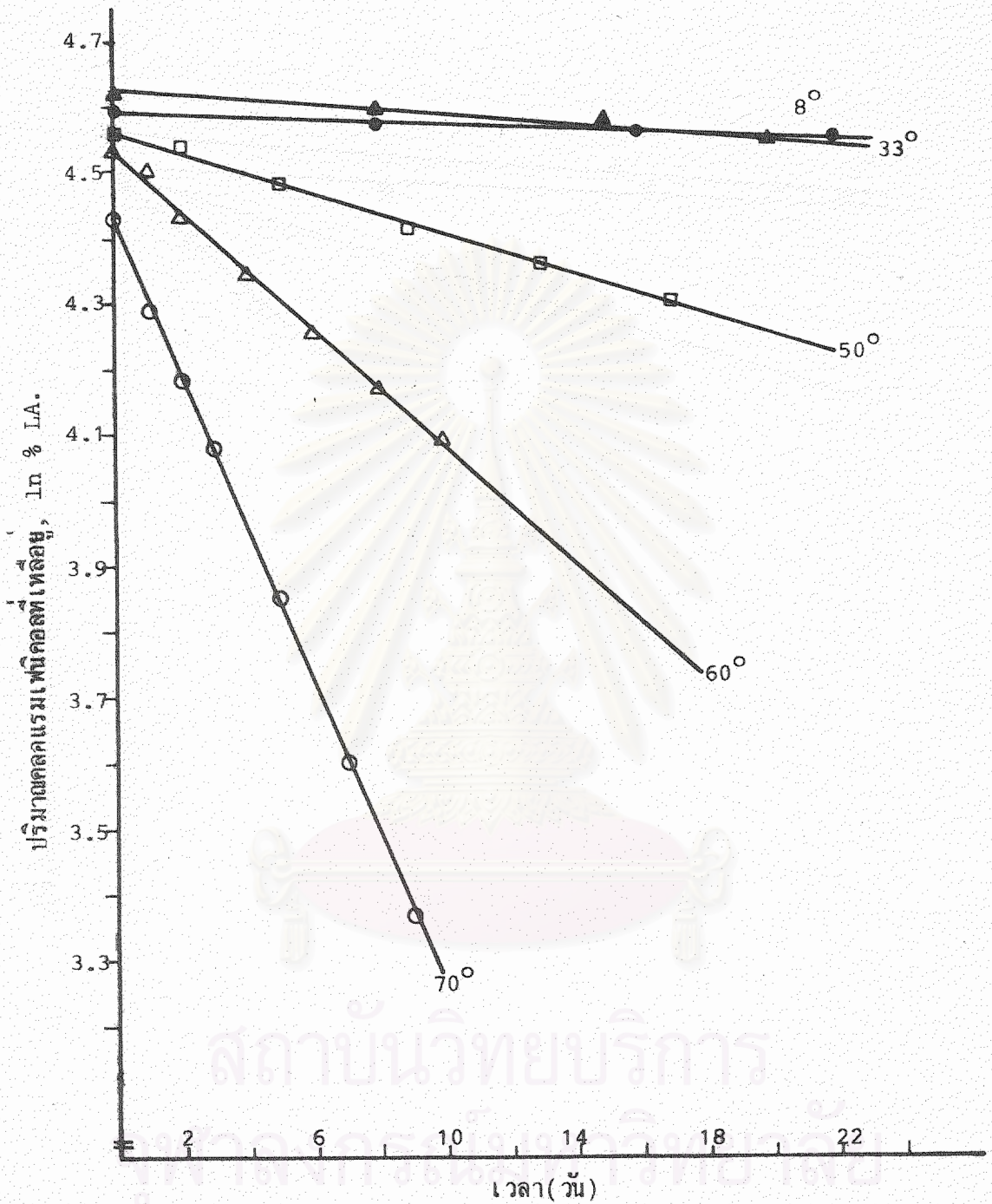
รูปที่ 3 แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหูตำรับที่ 1 เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ ○ , 70°; △ , 60°; □ , 50°; ● , 33°; และ ▲ , 8°ซ.



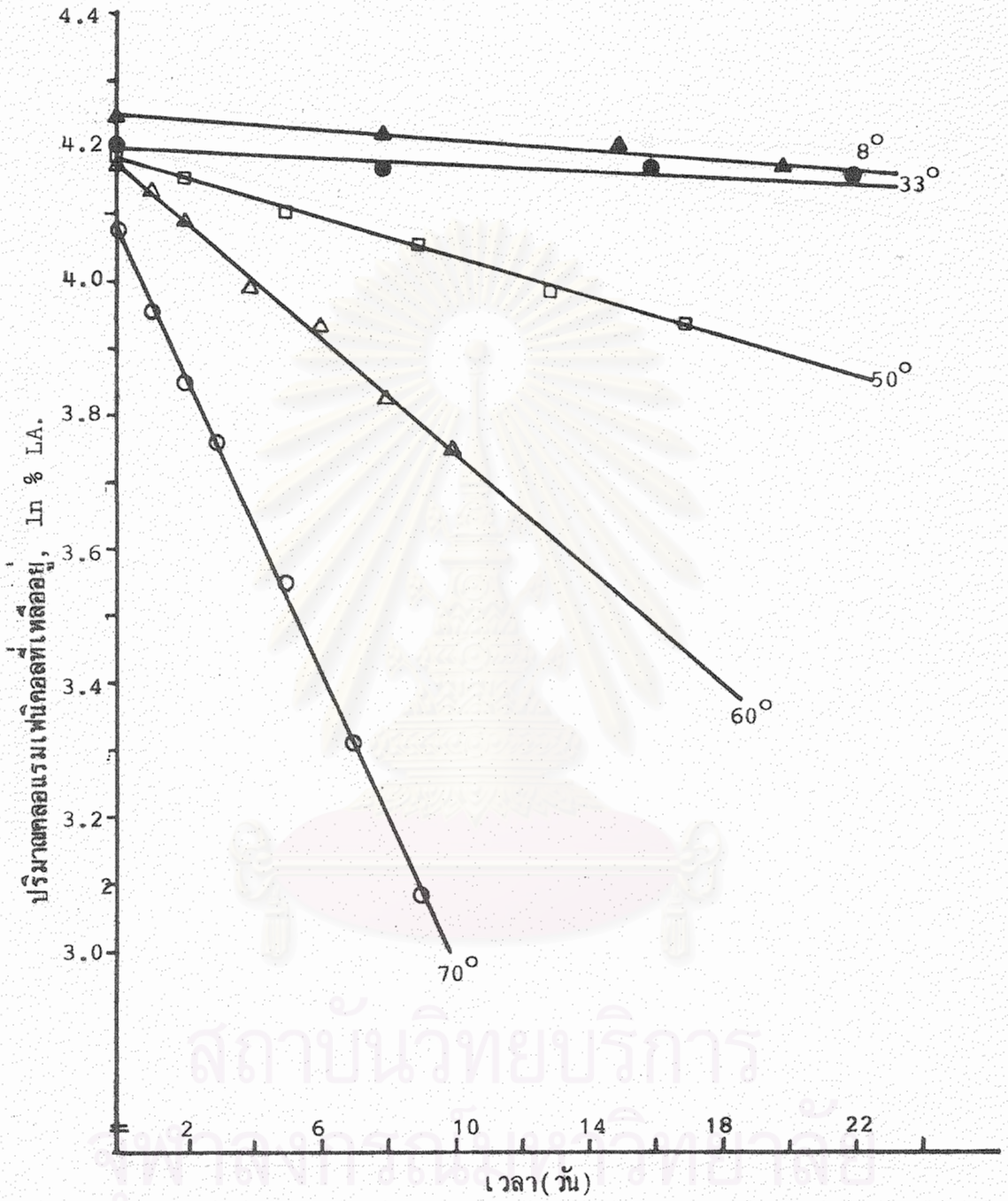
รูปที่ 4 แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 2 เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่มีอุณหภูมิต่าง ๆ ○ , 70°; △ , 60°; □ , 50°; ● , 33°; และ ▲ , 8°.



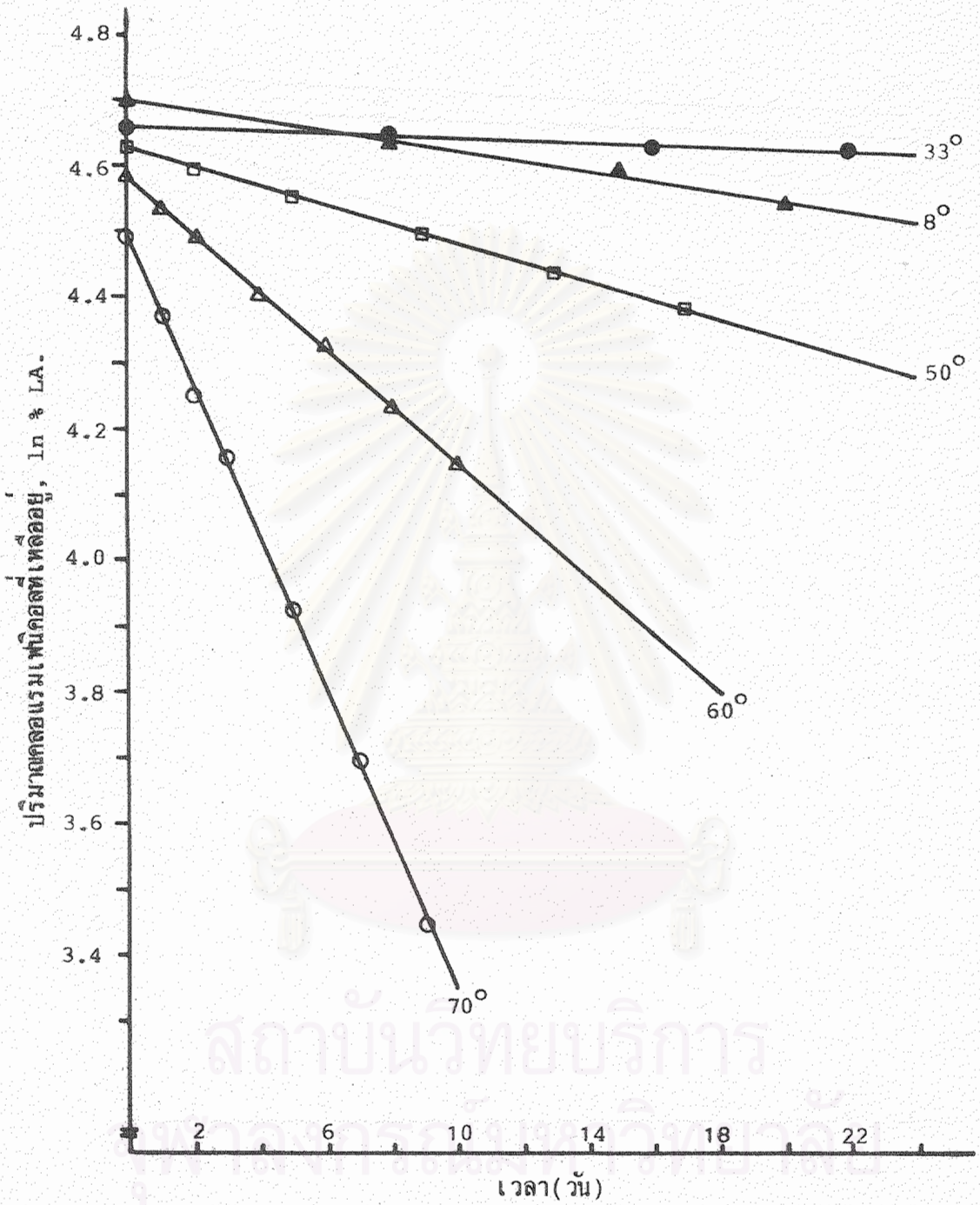
รูปที่ 5 แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 3 เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ ○ , 70°; △ , 60°; □ , 50°; ● , 33°; และ ▲ , 8°ซ.



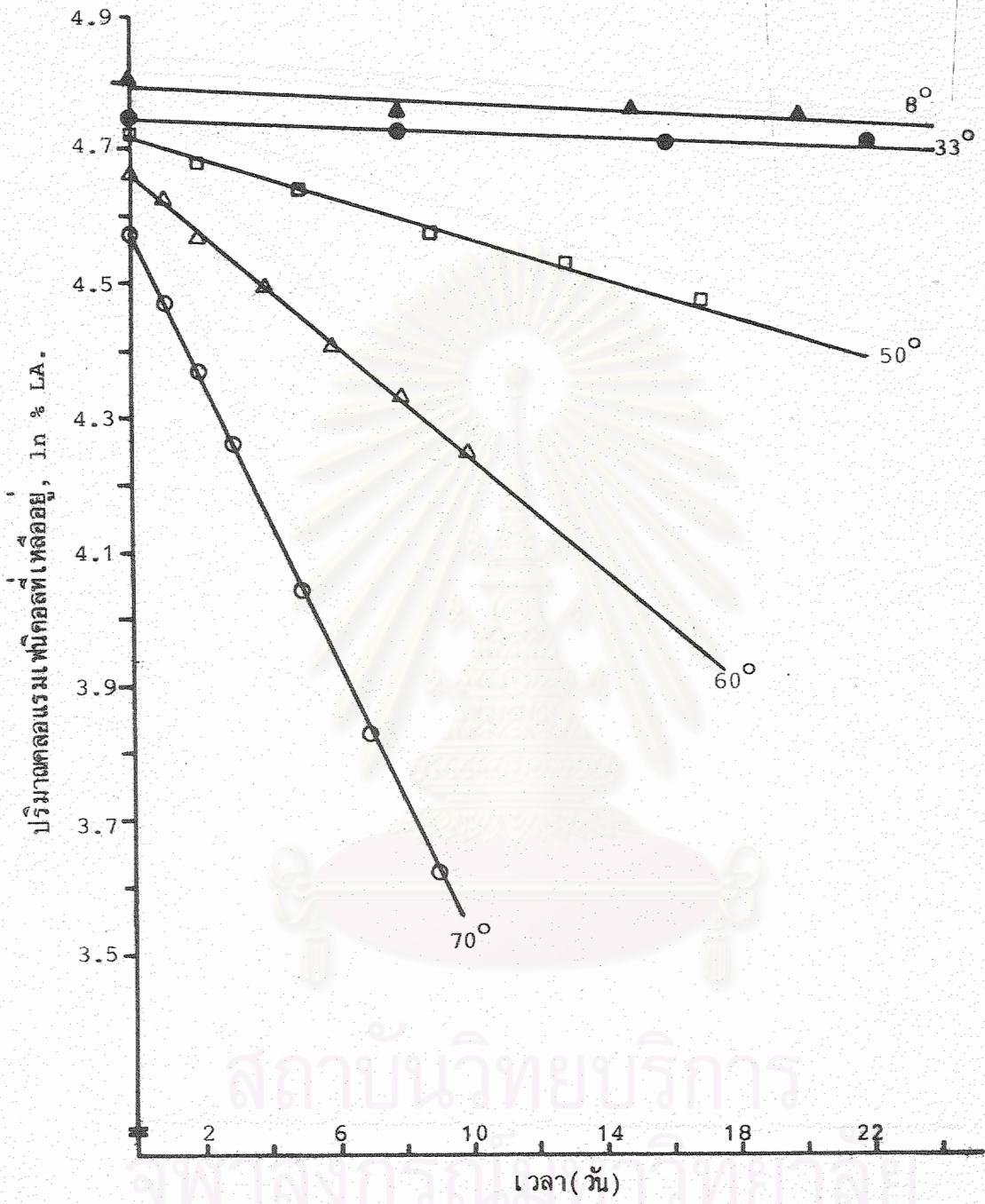
รูปที่ 6 แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตัวรับที่ 4 เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ ○ , 70°; △ , 60°; □ , 50°; ● , 33°; และ ▲ , 8°ซ.



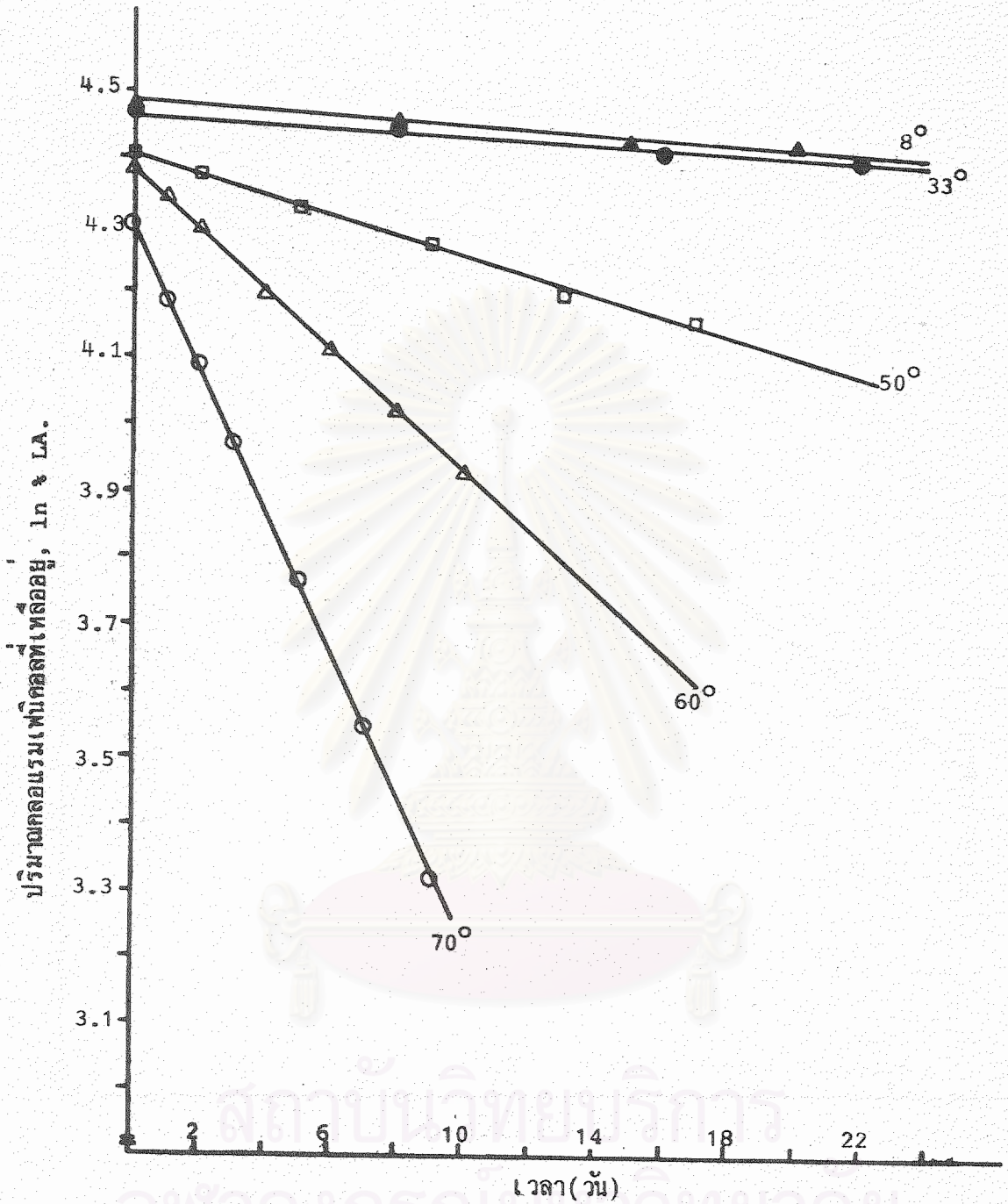
รูปที่ 7 แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 5 เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ ○ , 70°; △ , 60°; □ , 50°; ● , 33°; และ ▲ , 8°ซ.



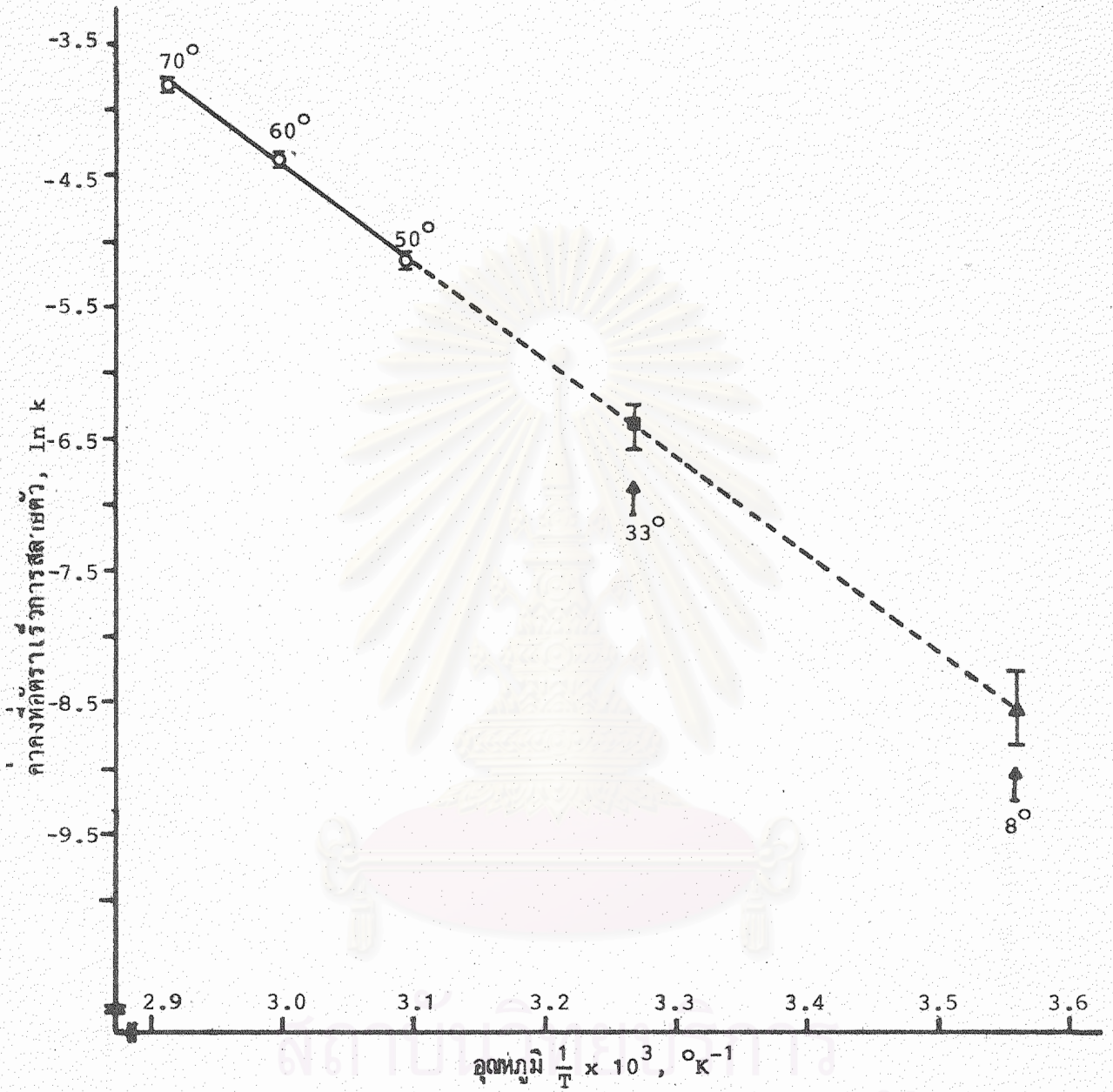
รูปที่ 8 แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 6 เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ \circ , 70°; Δ , 60°; \square , 50°; \bullet , 33°; และ \blacktriangle , 8°ซ.



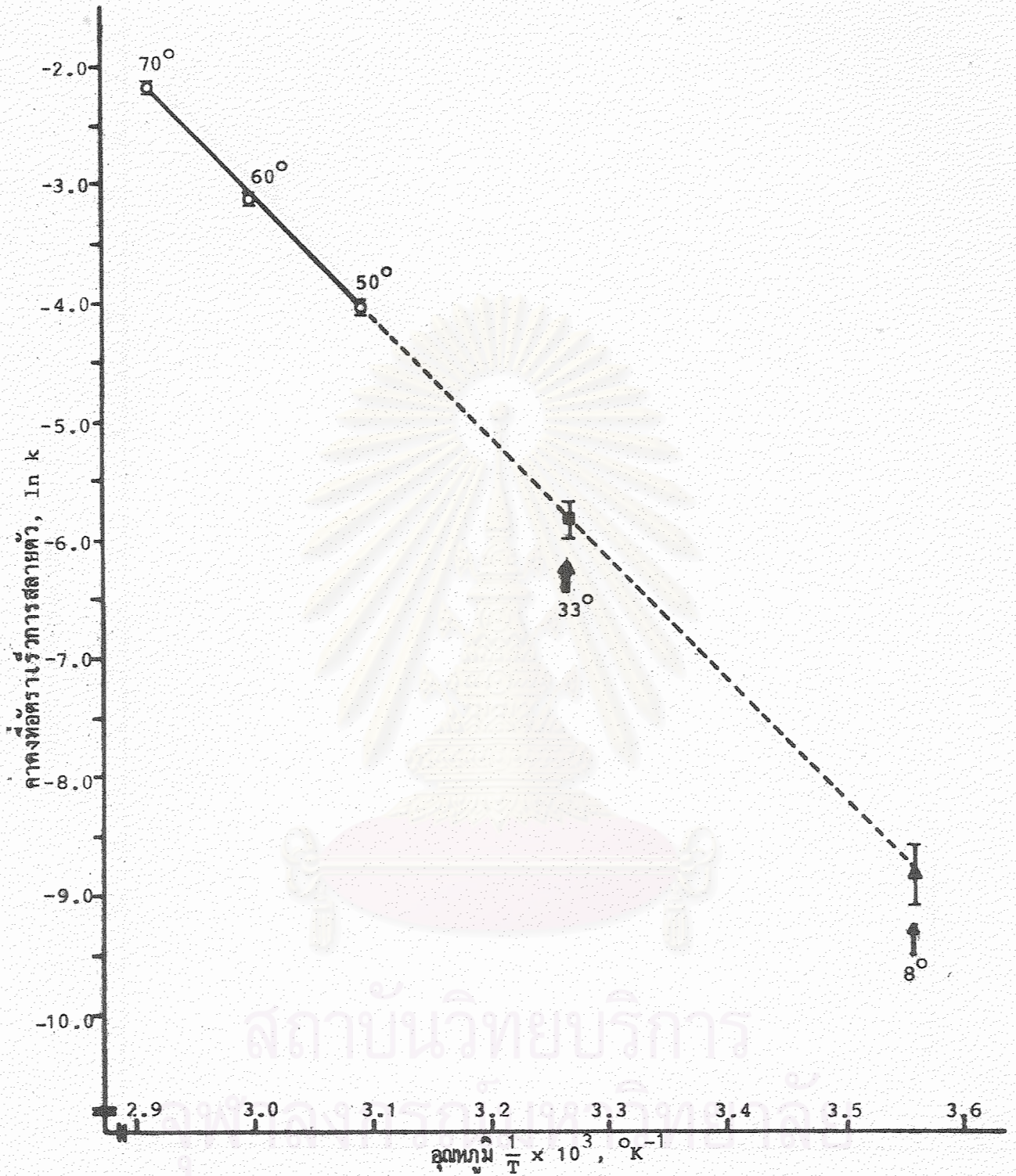
รูปที่ 9 แสดงการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 7 เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง
 อุณหภูมิต่าง ๆ ○, 70°; △, 60°; □, 50°; ●, 33°; และ ▲, 8°ซ.



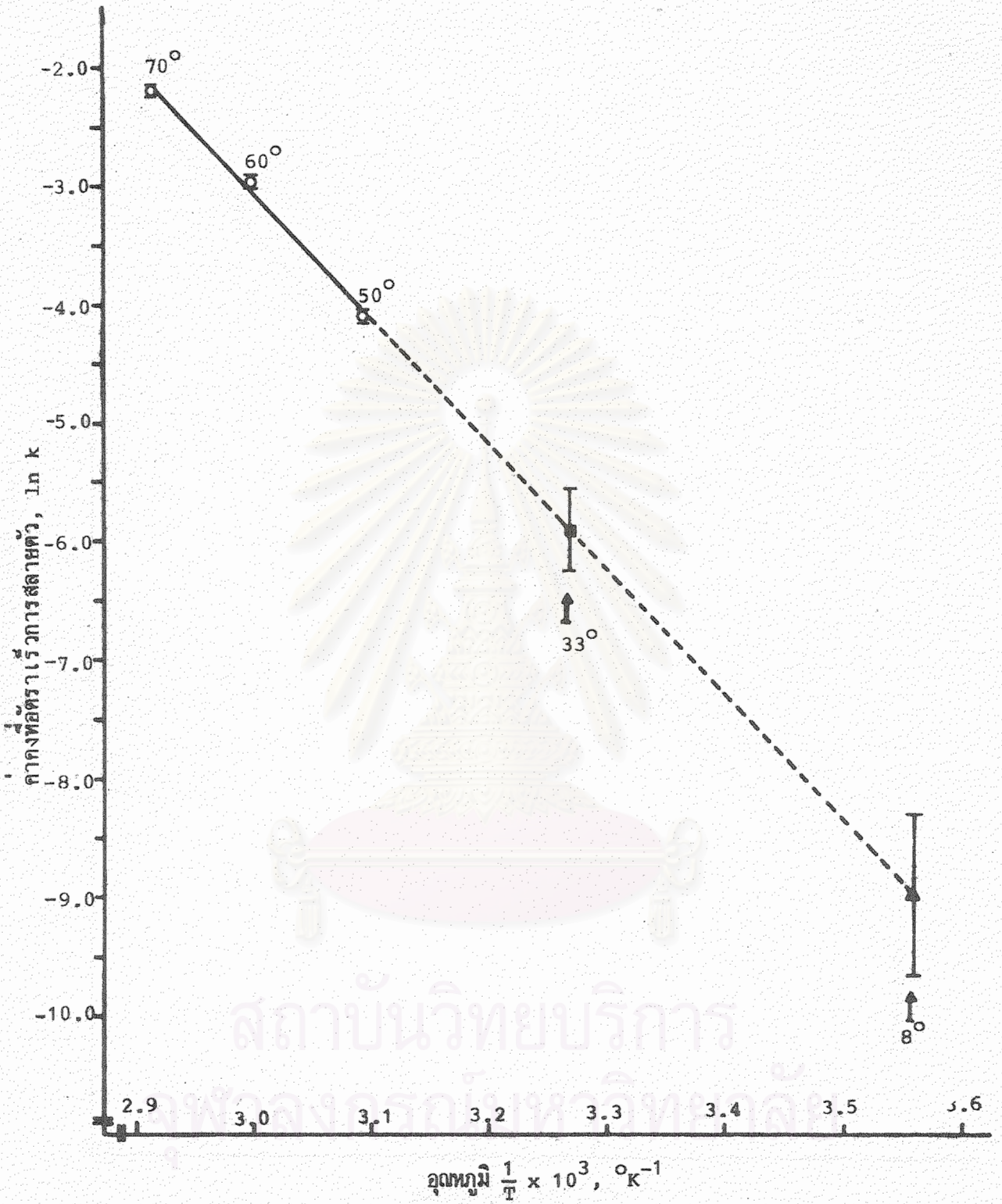
รูปที่ 10 แสดงการสลายตัวของกลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 8 เป็นปฏิกิริยอันดับหนึ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ ○ , 70°; △ , 60°; □ , 50°; ● , 33°; และ ▲ , 8°ซ.



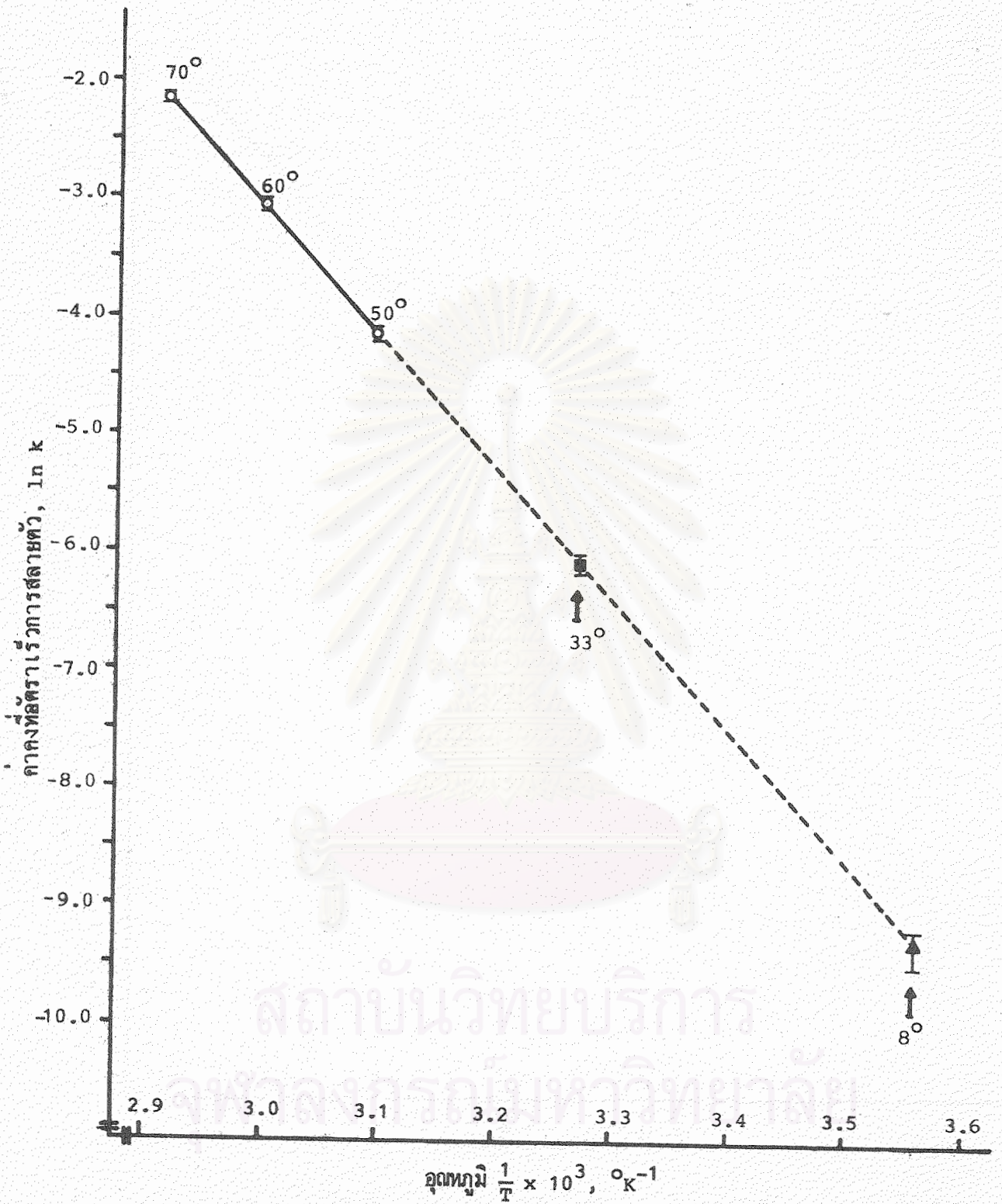
รูปที่ 11 แสดงความสัมพันธ์อาร์เรเนียสของคลอแรมเฟนิคอลลในยาหยอดหูคาร์บที่ 1, คาการณไปที่ \blacksquare , 33°C .; \blacktriangle , 8°C ., เส้นในแนวตั้งคือ ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน



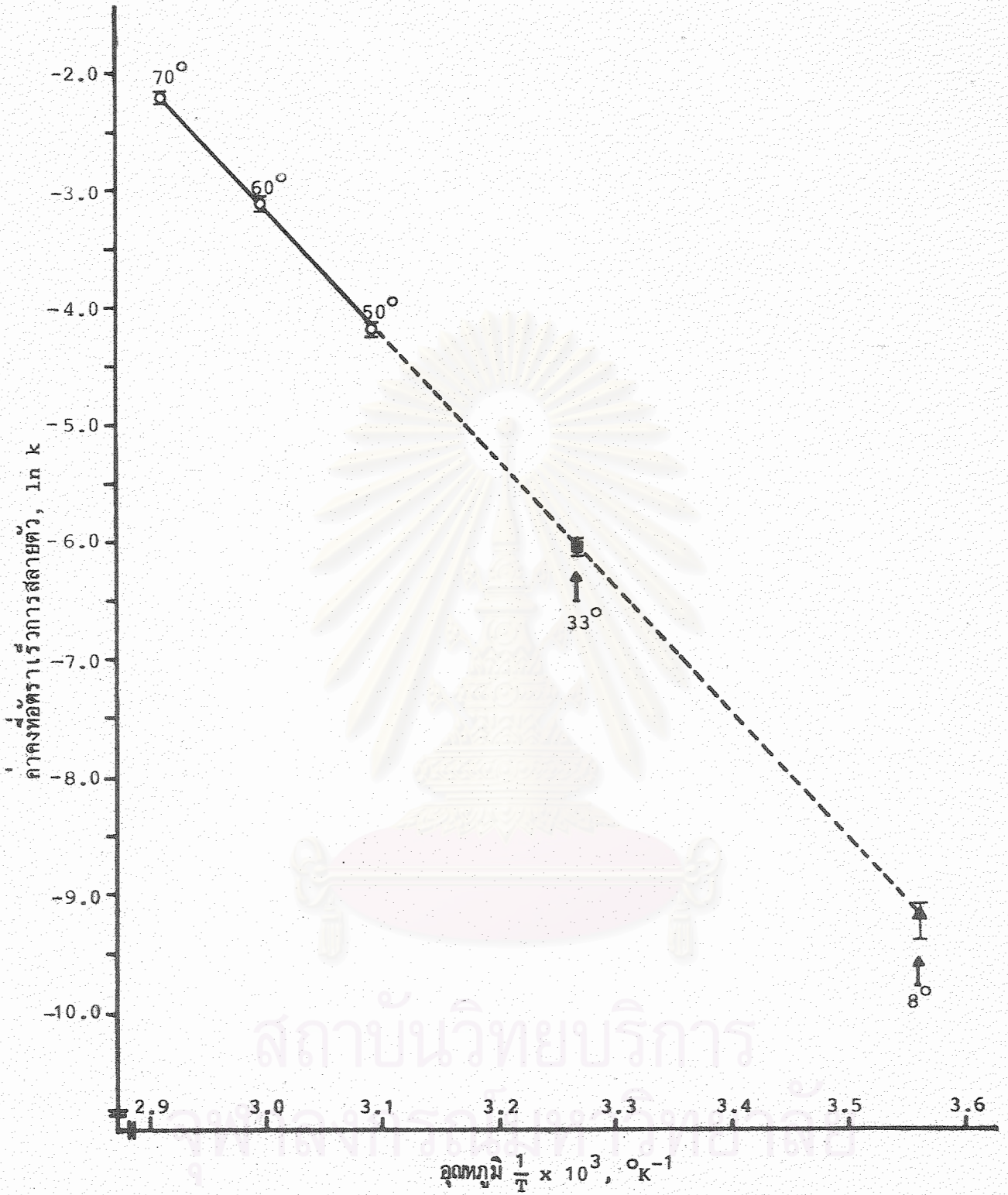
รูปที่ 12 แสดงความสัมพันธ์อาร์เรเนียสของคลอแรมเฟนิคอลลินยาหยอคค่าครั้งที่ 2, คาตการณ์ไปที่ ■ , 33°C.; ▲ , 8°C., เส้นในแนวตั้งคือ ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน



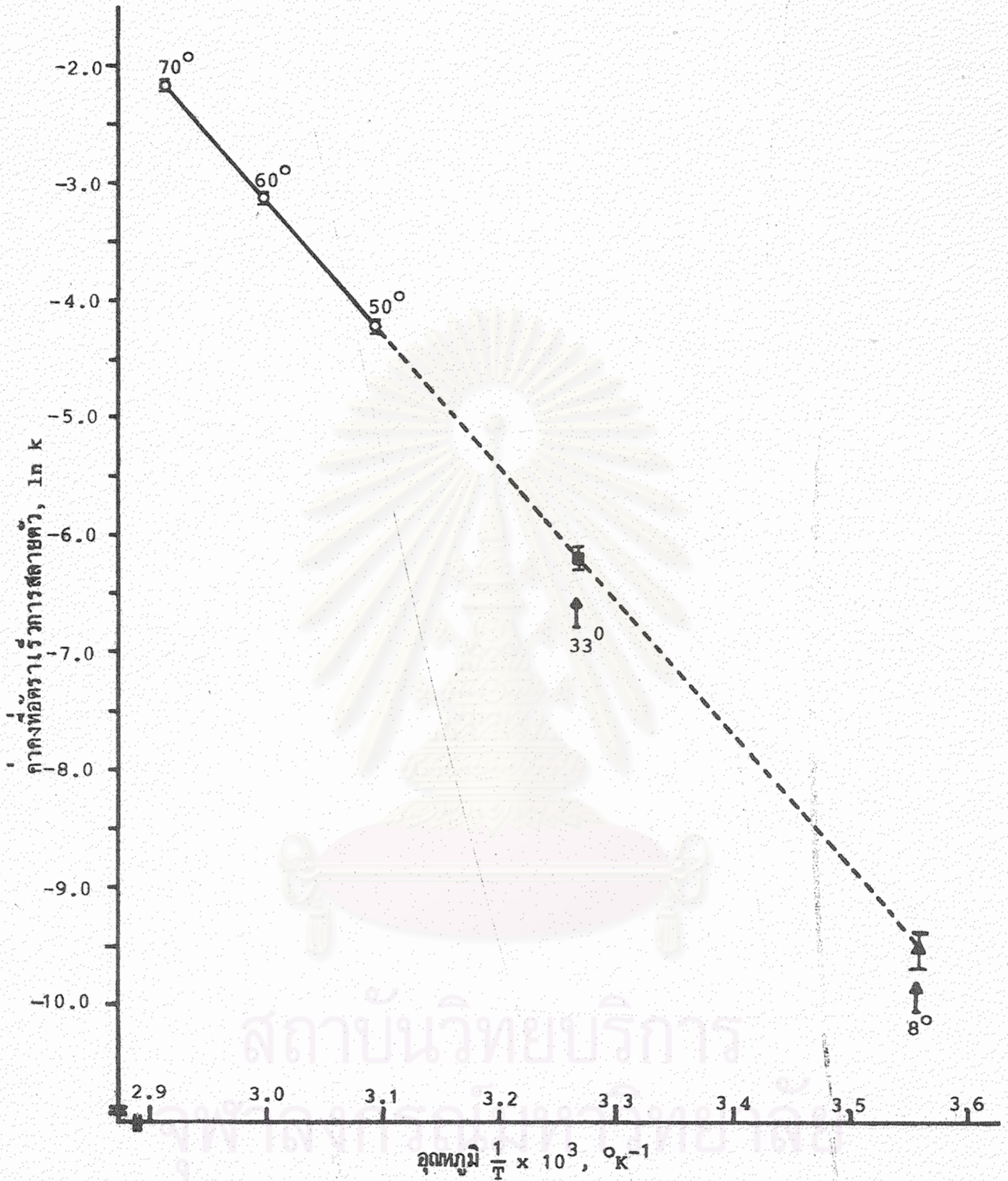
รูปที่ 13 แสดงความสัมพันธ์อาร์เรนีเยสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตัวรับที่ 3, ค่าการฉีกไปที่ \blacksquare , 33°C .; \blacktriangle , 8°C ., เส้นในแนวตั้งคือ ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน



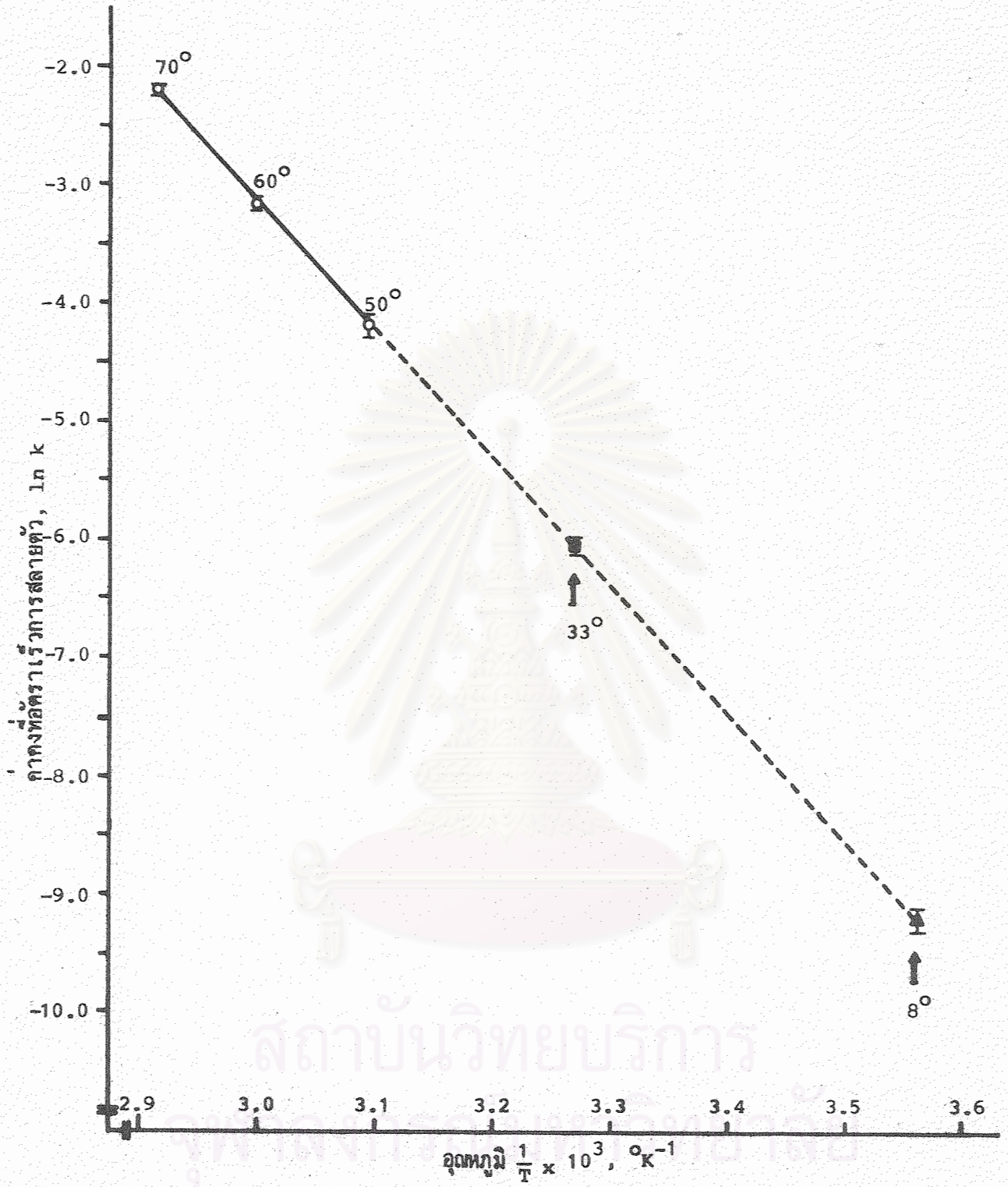
รูปที่ 14 แสดงความสัมพันธ์อาร์เรนีเยสของกลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาตำรับที่ 4, การถ่วงน้ำหนักที่ \blacksquare , 33°C.; \blacktriangle , 8°C., เส้นในแนวดิ่งคือ ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน



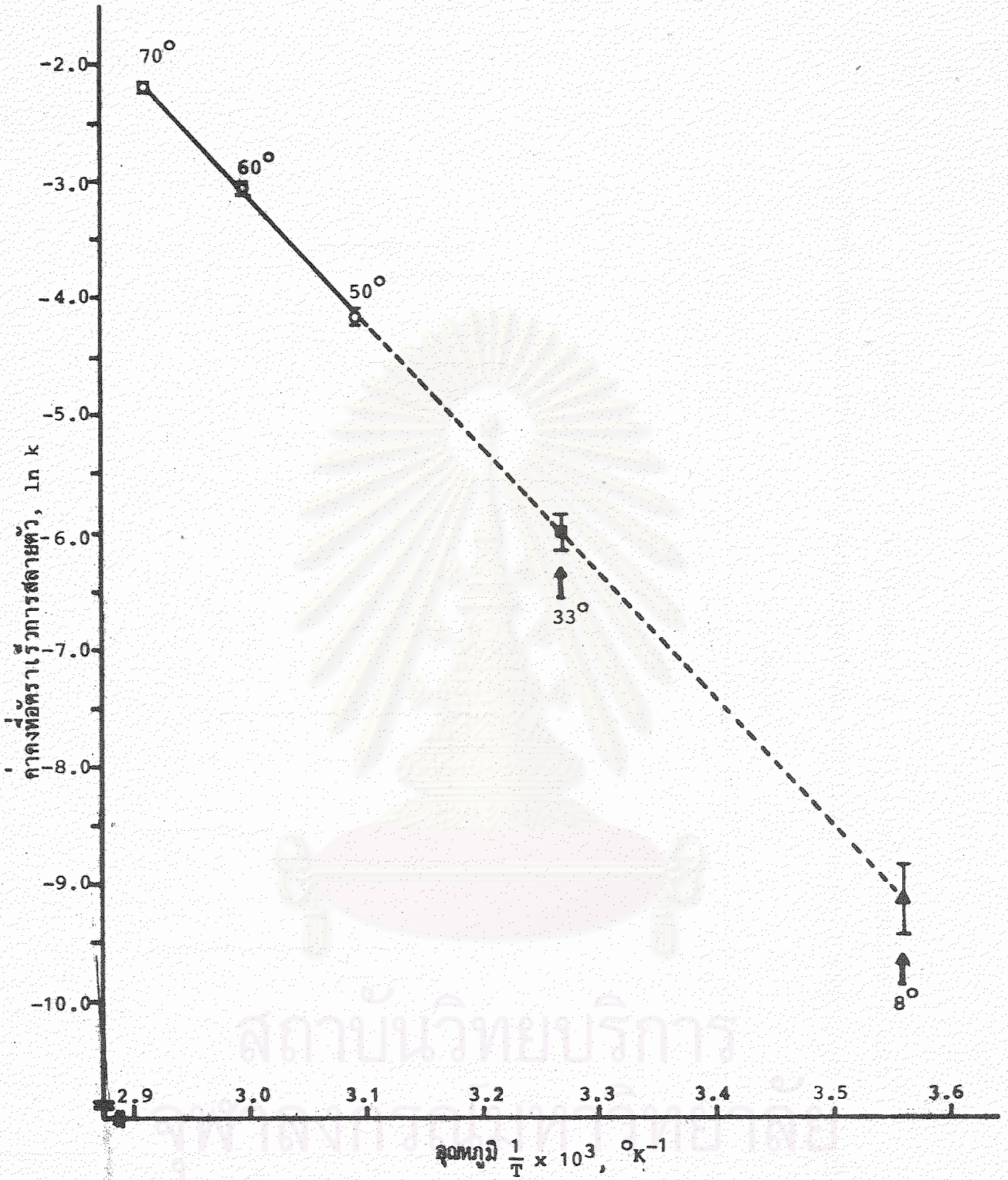
รูปที่ 15 แสดงความสัมพันธ์อาร์เรนีเยสของกลอแรมเฟนิคอลลในยาหยอดตาตัววันที่ 5, คาตการณ์ไปที่ ■ , 33°C.; ▲ , 8°C., เส้นในแนวตั้งคือ ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน



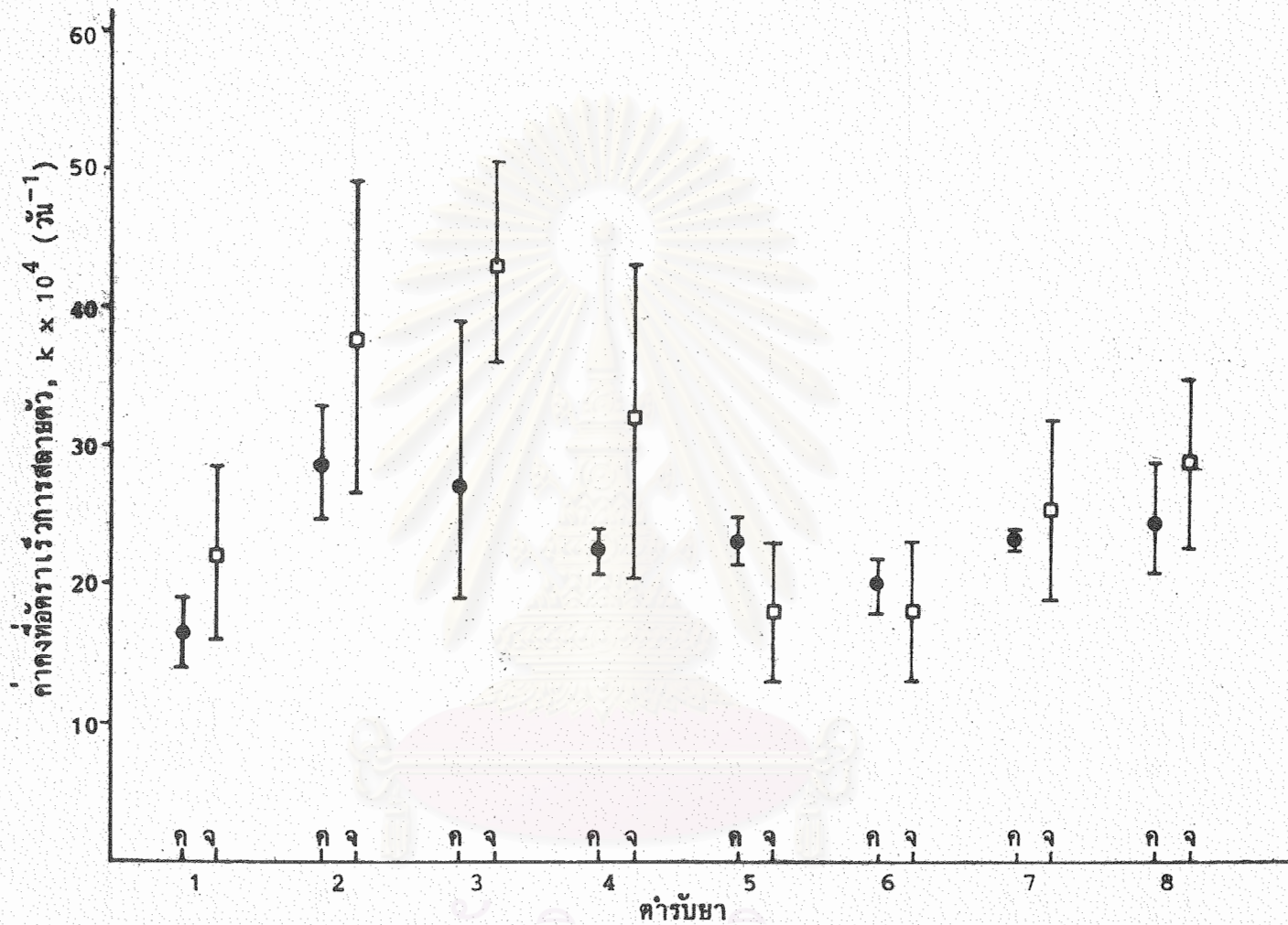
รูปที่ 16 แสดงความสัมพันธ์อาร์เรเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอคตาตำรับที่ 6, การถ่วงน้ำหนักที่ 6, การถ่วงน้ำหนักที่ 33 ช.; ▲, 8 ช., เส้นในแนวตั้งคือ ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน



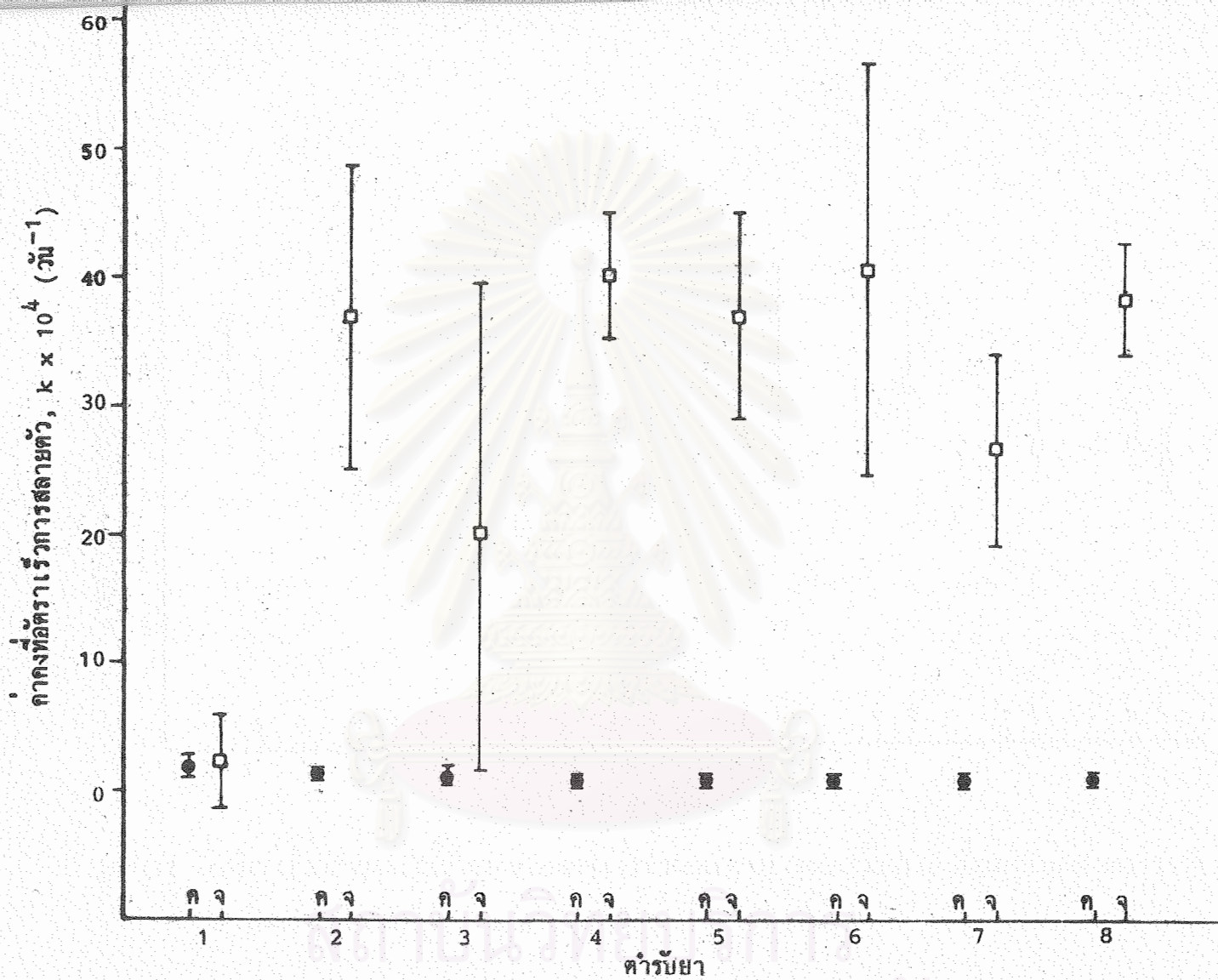
รูปที่ 17 แสดงความสัมพันธ์อาร์เรเนียสของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาทำวันที่ 7, คาการณ์ไปที่ \blacksquare , 33°C .; \blacktriangle , 8°C ., เส้นในแนวตั้งคือ ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน



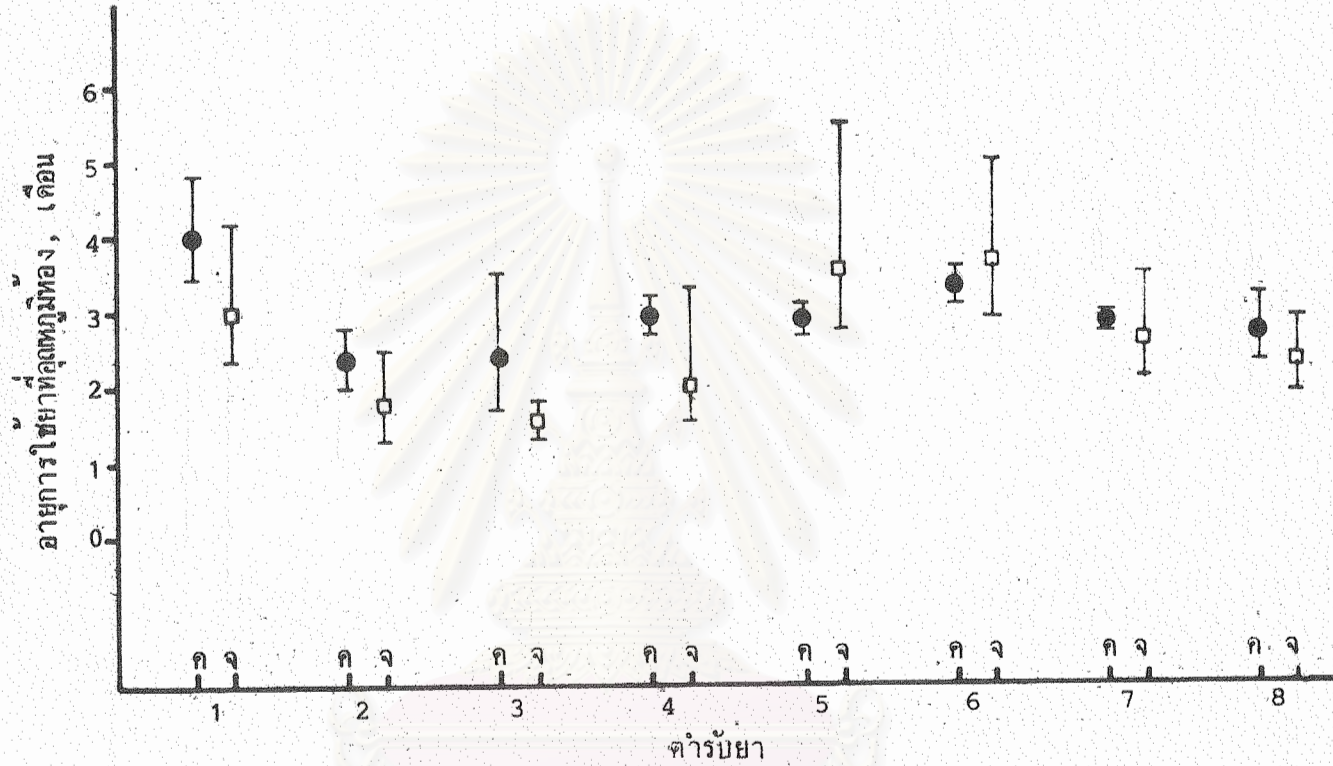
รูปที่ 18 แสดงความสัมพันธ์อาร์เรเนียสของกลอแรมเฟนิคอลลินยาหยอดตาตำรับที่ 8, กาดคาร์ดิไปที่ 33°C.; ▲, 8°C., เส้นในแนวตั้งคือ ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน



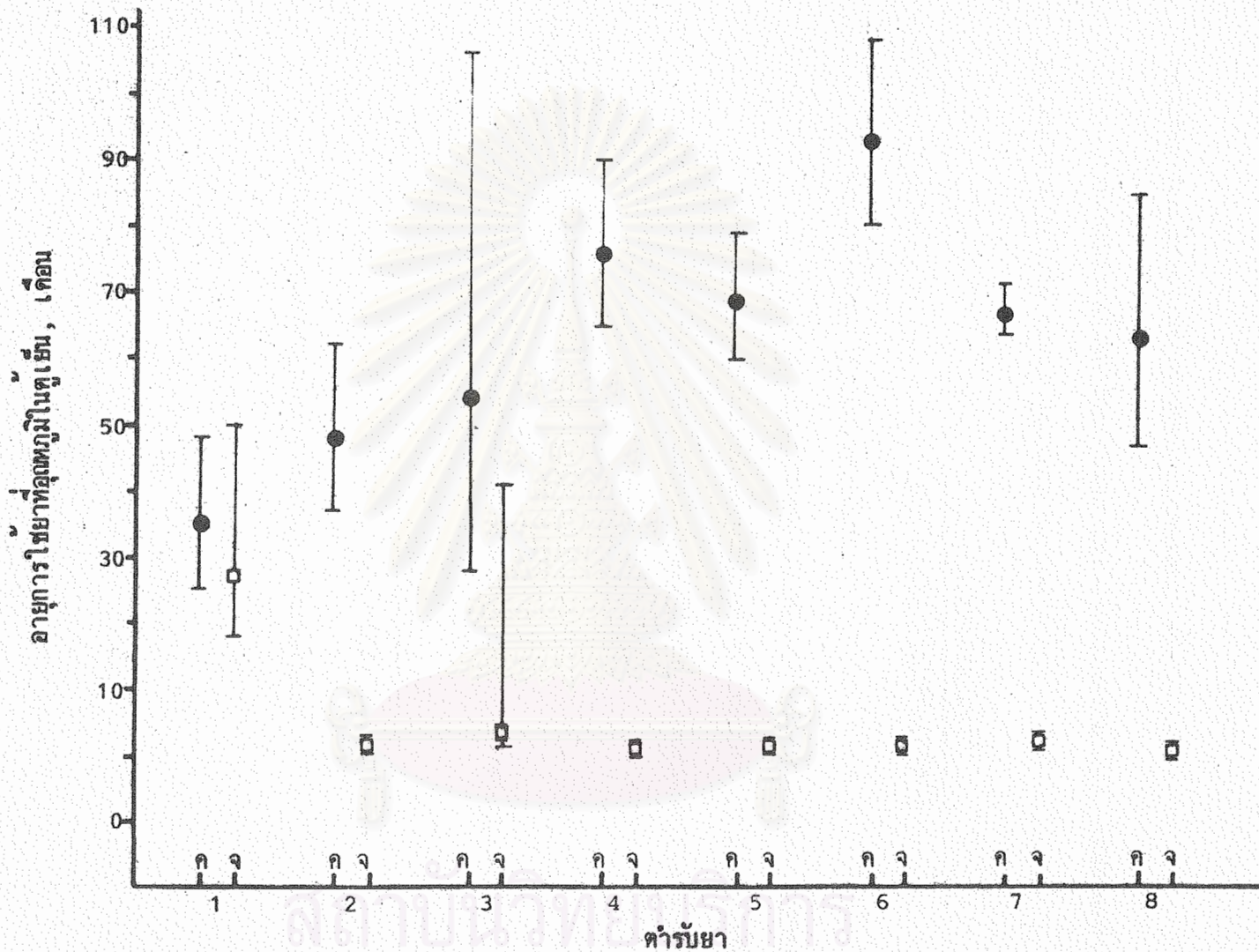
รูปที่ 19 เปรียบเทียบค่าคงที่อัตราการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดตาและยาหยอดตาที่อุดท่อน้ำหนองจากการคำนวณและจากสภาพจริง, ●, การคำนวณ (ก); □, สภาพจริง (จ)



รูปที่ 20 เปรียบเทียบค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของคลอแรมเฟนิคอลในยาหยอดหูและยาหยอดตาที่อุณหภูมิในตู้เย็นจากการคาดการณ์และจากสภาพจริง, ● , การวัด (ค); □ , สภาพจริง (จ)



รูปที่ 21 เปรียบเทียบอายุการไข่ของยาสงยาหอยคตู่และยาสงยาหอยคตู่ของคลอแรมเฟนิคอลที่อุณหภูมิห้องจากการคัด
 การณ์และจากสภาพจริง, ● , คาคการณ์ (ค); □ , สภาพจริง (จ)



รูปที่ 22 เปรียบเทียบอายุการใช้ยาของยาหยอดหูและยาหยอดตาของคอลแรมเฟนิคอลที่อุดหูในตู้เย็นจากการคัดการณและจากสภาพจริง, ● , การคัดการณ (ก); □ , สภาพจริง (จ)

ภาคผนวก 1

สหสัมพันธ์ (coefficient of determination)

สหสัมพันธ์ระหว่างค่าตัวแปรอิสระ (x) และตัวแปรตาม (y) ในลักษณะที่เป็นเส้นตรง สามารถหาได้โดยใช้วิธี Least Squares Method (40-41) ดังนี้

$$r^2 = \frac{[n\sum(XY) - \sum X \sum Y]^2}{[n\sum X^2 - (\sum X)^2][n\sum Y^2 - (\sum Y)^2]}$$

จากการทดลอง X เป็นเวลาเป็นวัน

Y เป็นปริมาณคลอแรม เฟนิคอลที่เหลืออยู่หลังจากการสลายตัว โดยคิดเป็น เปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก (% LA.) หรือเป็นลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก (ln % LA.)

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (specific rate constant)

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว คือ ค่าสโลปของเส้นตรงซึ่งคำนวณได้ดังนี้

$$k = \frac{n\sum(XY) - \sum X \cdot \sum Y}{n\sum X^2 - (\sum X)^2}$$

ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของสโลปสามารถคำนวณได้ดังนี้

$$k_{Sk} = k_{Sy \cdot x} \sqrt{\frac{1}{\sum(X - \bar{X})^2}}$$

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ (predicted rate)

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิห้อง และที่อุณหภูมิในตู้เย็น ได้จากการต่อเส้นอาร์เรเนียนออกไปจนถึงค่าอุณหภูมิ 33°C และ 8°C ตามลำดับ หรือได้จากการคำนวณโดยวิธีเส้นตรงถดถอย (linear regression) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ได้จากการคาดการณ์คำนวณได้ดังนี้

$$\ln k = \ln A - \frac{\Delta H_a}{R} \cdot \left(\frac{1}{T}\right)$$

$$\hat{k} \pm S_{\hat{k}} = \hat{k} \pm S_y \cdot x \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(X_0 - \bar{X})^2}{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}}}$$

เมื่อ X_0 เป็นค่าคาดการณ์ที่อุณหภูมิ 33°C และ 8°C

\bar{X} เป็นค่าเฉลี่ยในช่วงอุณหภูมิ 50, 60 และ 70°C

n เป็นจำนวนอุณหภูมิที่ศึกษา คือ 3 จุด

อายุการใช้ยา (shelf-life)

อายุการใช้ยาเป็นเวลาที่ใช้ในการสลายตัวของยาจากปริมาณสูงสุดที่ยอมให้มีได้ สลายตัวลงไปจนถึงปริมาณต่ำสุดที่ยอมให้มีได้ คือ จาก 110.0 ถึง 90.0 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก ($t_{110-90\% \text{ LA.}}$) สำหรับการคำนวณใช้ปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่ง

$$t_{110-90\% \text{ LA.}} = \frac{\ln 110 - \ln 90}{k}$$

เอกสารอ้างอิง

- (1) drug facts and comparisons 1982 ed., Facts and Comparisons, A Division of J.B. Lippincott Company. Philadelphia, 1532 (1982).
- (2) British Pharmaceutical Codex 1973, The Pharmaceutical Press, London, 687, 689-690 (1973).
- (3) ดวงสมร ลิ้มปิติ. "การตรวจสอบคุณภาพของยาหยอดตาคลอแรมเฟนิคอลโดยวิธี HPLC." เชียงใหม่เภสัชสาร, 2 (1), 13-17 (2526)
- (4) Ehrlich, J., Bartz, Q.R., et al., Science, 106, 417 (1947).
- (5) Olive, Chemical Engineering, 56, 107 (1949).
- (6) Osol., A. and Pratt, R., The United States Dispensatory, 25th ed. J.B. Lippincott Company. Philadelphia, 280 (1955)
- (7) Rebstock, M.C., Crooks, H.M., Jr., Controulis, J., and Bartz, Q.R. "Chloramphenicol (Chloromycetin) IV. Chemical Studies." J. Am. Chem. Soc., 71, 2458-2462 (1949).
- (8) Controulis, J., Rebstock, M.C., and Crooks, H.M., Jr. "Chloramphenicol (Chloromycetin) V. Synthesis." J. Am. Chem. Soc., 71, 2463-2468 (1949).
- (9) Long, L.M., and Troutman, H.D., "Chloramphenicol (Chlormycetin) VI. A Synthetic Approach." J. Am. Chem. Soc., 71, 2469-2472 (1949).
- (10) Long, L.M., and Troutman, H.D., "Chloramphenicol (Chloromycetin) VII. Synthesis Through p.-Nitroacetophenone." J. Am. Chem. Soc. 71, 2473-2475 (1949).
- (11) Smadel et al., Proc. S. Exp. Biol. Med. 70, 191 (1949).
- (12) Osol, A., and Pratt, R., The United States Dispensatory, 27th ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, (1973).

- (13) Hahn, F.E., Hayes, J.E., Wisseman, C.L., Jr., Hopps, H.E., and Smadel, J.E., "Mode of Action of Chloramphenicol. VI. Relation between Structure and Activity in the Chloramphenicol Series." Antibiotic and Chemotherapy, VI (9), 531-543 (1956).
- (14) Collins, R. J., Ellis, B., Hansen, S.B., Mackenzie, H.S., Moualin, R.J., Petrow, V., Stephenson, O., and Sturgeon, B., "Some Observations on the Structural Requirements for Antibiotic Activity in the Chloramphenicol Series." Part III, J. Pharm. Pharmacol., 4, 693-710 (1952).
- (15) Sachchidananda Banerjee, Asok Bandyopadhyay, Ramesh Chandra Bhattacharjee, Arun Kumar Mukherjee and Arup Kumar Halder, "Serum Levels of Chloramphenicol in Children, Rhesus Monkeys, and Cats after Administration of Chloramphenicol Palmitate Suspension." J. Pharm. Sci., 60 (1), 153-155 (1971).
- (16) Glazko, A.J., "Identification of Chloramphenicol Metabolites and Some Factors Affecting Metabolic Disposition." Antimicrob. Agents Chemother., 6, 655 (1966).
- (17) The Pharmaceutical Codex, 11th. ed., The Pharmaceutical Press, London, 162-166 (1977).
- (18) Sande, M.A., and Mandell, G.L., "Chemotherapy of Microbial Disease." edited by Gilman, A.G., Goodman, L.S., and Gilman, A., In Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th. ed., Macmillan Publishing, Co., Inc, New York, 1191-1199 (1980).
- (19) Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th. ed., Mack Publishing Company, Easton, 1144-1145 (1975).

- (20) Martindale The Extra Pharmacopoeia, 27th. ed., The Council of The Pharmaceutical Society of Great Britian, p. 1107-1113 (1976-1977).
- (21) Higuchi, T. and Bias, C.D. "The Kinetics of Degradation of Chloramphenicol in Solution I.A. Study of The Rate of Formation of Chloride Ion in Aqueous Media." J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 42, 707-714 (1953).
- (22) Higuchi, T., Marcus, A.D., and Bias, C.D. "The Kinetics of Degradation of Chloramphenicol in Solution. II Over all Disappearance Rate from Buffered Solutions." J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 40, 129-134 (1954).
- (23) Higuchi, T. and Marcus, A.D. "The Kinetics of Degradation of Chloramphenicol in Solution. III. The Nature, Specific Hydrogen Ion Catalysis, and Temperature Dependencies of the Degradative Reactions." J. Am. Pharm. Ass., Sci Ed., 43, 530-535 (1954).
- (24) Shih, I.K. "Degradation Products of Chloramphenicol." J. Pharm. Sci., 60 (5), 786-787 (1971).
- (25) Shih, I.K. "Photodegradation Products of Chloramphenicol in Aqueous Solution." J. Pharm. Sci., 60 (12), 1889-1890 (1971).
- (26) Mubarak, S.I.M., Standford, J.B., and Sudgen, J.K., "Some Aspects of the Photochemical Degradation of Chloramphenicol." Pharm. Acta. Helv., 57 (8), 226-230 (1982).
- (27). Connors, K.A., Amidon, G.L., and Kennon, L., Chemical Stability of Pharmaceuticals. A Handbook for Pharmacists., John. Wiley and Sons, New York, 201-207 (1979).
- (28). Laidler, K.J., Chemical Kinetics, 2nd. ed., Mc-Graw Hill, New York, 1961.

- (29) Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanic, J.L., The Theory and Practical of Industrial Pharmacy, 2nd. ed., Lea and Febiger Philadelphia, (1976).
- (30) James, K.C., and Leach, R.H. J. Pharm. Pharmac. 22, 607 (1970).
- (31) Lintner, C.J. "Pharmaceutical Product Stability." Edited by Cooper, M.S. In Quality Control in the Pharmaceutical Industry Volume 2, Academic Press, New York and London, 187-188 (1973).
- (32) Broadhurst, N., and Wright, S.E. Aust. J. Pharm., 40, 106 (1959).
- (33) Heward, M. et al. Pharm. J., 386 (1970).
- (34) U.S. Pharmacopeia National Formulary, United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. 189 (1985).
- (35) Wu-huang Yang. "Statistical Treatment of Stability Data." Drug Development and Industrial Pharmacy, 7 (1), 63-77 (1981).
- (36) Code of Federal Regulations, Title 21, 455.310a (1977).
- (37) Karawya, M.S., and Ghourab, M.G. "Assay of Chloramphenicol and Its Esters in Formulations." J. Pharm. Sci., 59 (9), 1331-1333 (1970).
- (38) LeBelle, M.J., Young, D.C., Graham, K.C., and Wilson, W.L. "High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Chloramphenicol and 2-amino-1-(p-nitrophenyl)-1, 3-propanediol in Pharmaceutical Formulations." J. Chromatography, 170, 282-287 (1979).
- (39) Margosis, M. "GLC Analysis of Chloramphenicol: A Collaborative Study." J. Pharm. Sci., 63 (3), 435-437 (1974).
- (40) Neter, J., and Wasserman, W. Applied Linear statistical Models Irwin Inc., Illinois, (1974).

- (41) Draper, N.R., and Smith, H. Applied Regression Analysis, John Wiley and Son Inc., New York, (1966).