

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาตำรับและศึกษาความคงตัวของยาเม็ดวิตามินซี

Development and stability study of ascorbic acid tablets

โดย

นสภ. รัฐพงศ์	ลีสมบูรณ์	56210052
นสภ. ธน	วงศ์สมุทร	56210081
นสภ. กฤติเดช	ชนะชัยวงศ์	56210104
นสภ. ภากร	มาตรพลากร	56210134

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต

ปีการศึกษา 2560

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

ปัญหาความเสื่อมสภาพของยาหรือยาหมดอายุ สามารถเกิดได้จากการจัดเก็บยาในคลัง ก่อนส่งมอบหรือเกิดจากการเก็บรักษายาที่ไม่เหมาะสมโดยตัวผู้บริโภค โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่ต้องใช้ยาประจำหลายรายการเป็นจำนวนมาก ซึ่งปัญหาที่พบยาเสื่อมคุณภาพก่อนวันหมดอายุมีสาเหตุหลักมาจากวิธีการเก็บรักษาที่ไม่ถูกต้อง ขาดการควบคุมปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อการเก็บรักษา ทำให้เกิดการเสื่อมสภาพของยาก่อนกำหนด นำไปสู่ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยาที่ลดลงและหากมีการนำยาที่เสื่อมสภาพแล้วไปใช้อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายได้ ทั้งนี้การเสื่อมสภาพของยาอาจสังเกตได้จากการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพซึ่งการเสื่อมสภาพของยาอาจมีการลดลงของปริมาณตัวยาสำคัญที่ไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า

ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณตัวยาสำคัญกับสีของเม็ดยาที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อทำการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่งและศึกษาถึงคุณสมบัติทางกายภาพอื่นๆ โดยใช้ตำรับยาเม็ดวิตามินซีเป็นตัวอย่างยาในการศึกษาเนื่องจากยาเม็ดวิตามินซีมีการบริโภคที่สูงและสามารถหาได้ทั่วไป อีกทั้งวิตามินซีเกิดการสลายตัวง่าย และสามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงภายนอกได้ชัดเจนเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพ

คณะผู้วิจัย

25 พฤศจิกายน 2560

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2560

เรื่อง การพัฒนาตำรับและศึกษาความคงตัวของยาเม็ดวิตามินซี

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ. รัฐพงศ์	ลีสมบุญรณ์	รหัสนิสิต 56210052
2. นสภ. ธน	วงศ์สมุทร	รหัสนิสิต 56210081
3. นสภ. กฤติเดช	ชนะชัยวงศ์	รหัสนิสิต 56210104
4. นสภ. ภากร	มาตรพลากร	รหัสนิสิต 56210134

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภาณุ.ดร.สุมาลี	วรรณาชัยสิทธิ์
2. อ.ภักดี	สุขพรสวรรค์
3. Mr.Mikael	Laisola

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยคือเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณแอสคอร์บิคเอซิดและปริมาณสีของยาเม็ด การศึกษาทำการเก็บวิตามินซีที่ผลิตโดย 5 บริษัทที่แตกต่างกัน (A, B, C, D และ E) และยาเม็ดวิตามินซีที่ถูกตั้งตำรับภายใต้สภาวะเร่ง ($40 \pm 2^{\circ}\text{C}$, $75 \pm 5\%\text{RH}$) เป็นเวลา 70 วัน ผลการทดลองพบว่าปริมาณแอสคอร์บิคเอซิดของยาเม็ด C และ E อยู่ในช่วง 90-110% label amount และยาเม็ด A, B และ D มีปริมาณแอสคอร์บิคเอซิดน้อยกว่า 90% label amount การศึกษาสีของเม็ดยาพบว่าในสภาวะเร่ง ปริมาณสีลดลงเมื่อเก็บเป็นระยะเวลานานขึ้น ค่า R^2 ของความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณแอสคอร์บิคเอซิดกับปริมาณสีของยาเม็ด A เท่ากับ 0.9297 ซึ่งแสดงถึงความสัมพันธ์ที่สูง ผลการทดลองของยาเม็ดวิตามินซีที่ตั้งตำรับขึ้น พบว่าภายใต้สภาวะเร่งเป็นระยะเวลา 7 วัน ปริมาณแอสคอร์บิคเอซิดไม่ลดลงแต่ปริมาณสีมีค่าลดลง ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณแอสคอร์บิคเอซิดและปริมาณสีของยาเม็ดวิตามินซีที่ตั้งตำรับขึ้นอยู่ในระหว่างการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2017

: Development and stability study of ascorbic acid tablets

By

1. Mr.Rattapong	Leesomboon	56210052
2. Mr.Tana	Wongsamut	56210081
3. Mr.Krittidet	Chanachaiwong	56210104
4. Mr.Bhakorn	Martpalakorn	56210134

Adviser:

1. Dr.Sumalee	Wannachaiyasit
2. Mr.Phakdee	Sukpornsawan
3. Mr.Mikael	Laisola

ABSTRACT

The purpose of this research is to study the correlation between the amount of ascorbic acid and color levels of tablets. The study was conducted by storing the vitamin C tablets were produced by 5 different brands (A, B, C, D, and E) and the formulated vitamin c tablets under the accelerated condition ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\pm 5\%\text{RH}$) for 70 days. The result showed that the amount of ascorbic acid of tablets C and E were in the range of 90-110% of the label amount. Tablets A, B and D contained ascorbic acid less than 90% of the label amount. The study of the color of tablets showed that under the accelerated conditions color levels reduced when storage time increased. R^2 of the correlation between amount of ascorbic acid and color levels of tablets A was 0.9297 indicating high correlation. The result of the formulated vitamin c tablets showed that under the accelerated condition for 7 days the amount of ascorbic acid was not reduced but color levels reduced. The correlation between the amount of ascorbic acid and color levels are under further investigation.

Advisor.....

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาวิจัยเรื่อง การพัฒนาตำรับและศึกษาความคงตัวของยาเม็ดวิตามินซี สำเร็จลงได้นี้ ด้วยคำแนะนำ คำปรึกษาและความช่วยเหลือจาก ภาณุ.ดร.สุมาลี วรรณชัยสิทธิ์ อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย อ.ภักดี สุขพรสวรรค์ และ Mr.Mikael Laisola อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม และขอขอบคุณ รศ.ภก.ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย ที่ช่วยให้คำแนะนำในการทำงานวิจัย

นอกจากนี้ ทางคณะผู้จัดทำต้องขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ทุกท่านที่คอยให้ความช่วยเหลือทั้งในเรื่องสถานที่ อุปกรณ์ ตลอดจนการจัดเตรียมสารเคมี และขอขอบคุณคณะวิศวกรรมภาควิศวกรรมไฟฟ้า มหาวิทยาลัยบูรพาเป็นอย่างสูงในการอนุเคราะห์อุปกรณ์วัดปริมาณแสง(Lux meter)เป็นผลให้การศึกษาวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

คณะผู้วิจัย

25 พฤศจิกายน 2560

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
บทคัดย่อ	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	จ
บทที่ 1 บทนำ	1
- ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
- วัตถุประสงค์	2
- ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
- กรอบแนวคิดและกรอบการทำงาน	3
- นิยามศัพท์	4
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	6
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	27
- วัสดุอุปกรณ์	27
- สารเคมี	28

- ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย	29
- การตั้งตำรับยาเม็ด วิตามินซี	29
- การทดสอบเชิงคุณภาพและปริมาณของยาเม็ด Ascorbic acid	32
- `การทดสอบเชิงคุณภาพ	32
- `การทดสอบเชิงปริมาณ	34
บทที่ 4 ผลการวิจัย	37
บทที่ 5 สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย	111
เอกสารอ้างอิง	114
ภาคผนวก	117

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1	แสดงความสามารถในการละลาย ของ Ascorbic acid 8
ตารางที่ 2	แสดงคุณสมบัติของ Microcrystalline Cellulose 13
ตารางที่ 3	แสดงคุณสมบัติของ Polyethylene glycol และ Polyvinylpyrrolidone K30 14
ตารางที่ 4	แสดงคุณสมบัติของ Talcum 16
ตารางที่ 5	แสดงคุณสมบัติของ Colloidal silicon dioxide 17
ตารางที่ 6	เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำแกรนูลแห้ง 19
ตารางที่ 7	เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำแกรนูลเปียก 19
ตารางที่ 8	เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาโดยการตอกตรง 20
ตารางที่ 9	แสดงการปรับระดับ gradient ของ mobile phase ที่เวลาต่างๆ 23
ตารางที่ 10	แสดงองค์ประกอบของตำรับยาเม็ดที่พัฒนาขึ้น ตำรับที่ 1-6 29
ตารางที่ 11	แสดงผลของการตั้งตำรับ 1-6 38
ตารางที่ 12	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา A ที่เวลาต่างๆ 40
ตารางที่ 13	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา B ที่เวลาต่างๆ 43
ตารางที่ 14	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา C ที่เวลาต่างๆ 46
ตารางที่ 15	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา D ที่เวลาต่างๆ 49
ตารางที่ 16	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา E ที่เวลาต่างๆ 52
ตารางที่ 17	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยาที่พัฒนาขึ้น ณ เวลาต่างๆ 56
ตารางที่ 18	แสดงผล Area Under the curve ของ Standard ascorbic acid แต่ละความเข้มข้น 58

ตารางที่ 19	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา A	60
ตารางที่ 20	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา B	62
ตารางที่ 21	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา C	64
ตารางที่ 22	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา D	66
ตารางที่ 23	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา E	68
ตารางที่ 24	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้น	70
ตารางที่ 25	แสดงปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา A	72
ตารางที่ 26	แสดงปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา B	73
ตารางที่ 27	แสดงปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา C	73
ตารางที่ 28	แสดงปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา D	74
ตารางที่ 29	แสดงปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา E	74
ตารางที่ 30	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของ บริษัท A	77
ตารางที่ 31	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของ บริษัท B	82
ตารางที่ 32	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของ บริษัท C	86
ตารางที่ 33	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของ บริษัท D	91
ตารางที่ 34	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของ บริษัท E	96
ตารางที่ 35	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของ บริษัท ดำรับที่พัฒนาขึ้น	99
ตารางที่ 36	แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีของเม็ดยา A	101
ตารางที่ 37	แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีของเม็ดยา B	103
ตารางที่ 38	แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีของเม็ดยา C	104

ตารางที่ 39	แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีของเม็ดยา D	106
ตารางที่ 40	แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีของเม็ดยา E	108
ตารางที่ 41	แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีของเม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้น	110

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1	แสดงตัวอย่างกราฟฮิสโตแกรม
ภาพที่ 2	โครงสร้าง L-ascorbic Acid
ภาพที่ 3	แสดง ภาพถ่ายเม็ดยาของบริษัท A ภาพในวันที่ 0
ภาพที่ 4	แสดง ภาพถ่ายเม็ดยาของบริษัท A ภาพในวันที่ 7

[illegible]

ภาพที่ 32	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท D ภาพในวันที่ 28	89
ภาพที่ 33	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท D ภาพในวันที่ 49	89
ภาพที่ 34	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท D ภาพในวันที่ 63	90
ภาพที่ 35	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท D ภาพในวันที่ 70	90
ภาพที่ 36	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท D ภาพในวันที่ 77	90
ภาพที่ 37	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท E ภาพในวันที่ 0	93
ภาพที่ 38	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท E ภาพในวันที่ 7	93
ภาพที่ 39	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท E ภาพในวันที่ 14	93
ภาพที่ 40	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท E ภาพในวันที่ 21	94
ภาพที่ 41	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท E ภาพในวันที่ 28	94
ภาพที่ 42	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท E ภาพในวันที่ 49	94
ภาพที่ 43	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท E ภาพในวันที่ 63	95
ภาพที่ 44	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท E ภาพในวันที่ 70	95
ภาพที่ 45	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาของบริษัท E ภาพในวันที่ 77	95
ภาพที่ 46	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาดำรับวิตามินซีที่ดั่งขึ้นภาพในวันที่ 0	98
ภาพที่ 47	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาดำรับวิตามินซีที่ดั่งขึ้นภาพในวันที่ 3	98
ภาพที่ 48	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาดำรับวิตามินซีที่ดั่งขึ้นภาพในวันที่ 5	98
ภาพที่ 49	แสดง ภาพถ่ายเมล็ดยาดำรับวิตามินซีที่ดั่งขึ้นภาพในวันที่ 7	99

สารบัญกราฟ

	หน้า
กราฟที่ 1	แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยาบริษัท A หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่ เวลาต่างๆ
กราฟที่ 2	แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาบริษัท A หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่ เวลาต่าง
กราฟที่ 3	แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยาบริษัท B หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่ เวลาต่างๆ
กราฟที่ 4	แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยาบริษัท B หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่ เวลาต่างๆ
กราฟที่ 5	แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาบริษัท B หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่ เวลาต่างๆ
กราฟที่ 6	แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยาบริษัท C หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่ เวลาต่างๆ
กราฟที่ 7	แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยาบริษัท C หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่ เวลาต่างๆ
กราฟที่ 8	แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาบริษัท C หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่ เวลาต่างๆ
กราฟที่ 9	แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยาบริษัท D หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่ เวลาต่างๆ

กราฟที่ 10	แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยาบริษัท D หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	50
กราฟที่ 11	แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาบริษัท D หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	51
กราฟที่ 12	แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยาบริษัท E หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	53
กราฟที่ 13	แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยาบริษัท E หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	53
กราฟที่ 14	แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาบริษัท E หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	54
กราฟที่ 15	แสดงผลเปรียบเทียบการทดสอบความแข็งของเม็ดยาแต่ละบริษัทหลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	55
กราฟที่ 16	แสดงผลเปรียบเทียบการทดสอบความกร่อนของเม็ดยาแต่ละบริษัทหลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	55
กราฟที่ 17	แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้นหลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	56
กราฟที่ 18	แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้นหลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	57
กราฟที่ 19	แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้นหลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	57
กราฟที่ 20	แสดง Standard curve ของ Ascorbic acid	59
กราฟที่ 21	แสดงค่า % Label amount เม็ดยาบริษัท A หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	61

กราฟที่ 22	แสดงค่า % Label amount เม็ดยาบริษัท B หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	63
กราฟที่ 23	แสดงค่า % Label amount เม็ดยาบริษัท C หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	65
กราฟที่ 24	แสดงค่า % Label amount เม็ดยาบริษัท D หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	67
กราฟที่ 25	แสดงค่า % Label amount เม็ดยาบริษัท E หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	69
กราฟที่ 26	แสดงค่า % Label amount เม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้นหลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	70
กราฟที่ 27	แสดงปริมาณ % Label amount ของเม็ดยา A, B, C, D และ E หลังจากเก็บยาเม็ดในสภาวะเร่ง	71
กราฟที่ 28	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท A	78
กราฟที่ 29	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท B	82
กราฟที่ 30	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท C	87
กราฟที่ 31	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท D	92
กราฟที่ 32	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท E	97
กราฟที่ 33	แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของดำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้น	100
กราฟที่ 34	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด A	102
กราฟที่ 35	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด B	103
กราฟที่ 36	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด C	105
กราฟที่ 37	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด D	107

กราฟที่ 38	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด E	109
กราฟที่ 39	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ดของตำรับ วิตามินซีที่พัฒนาขึ้น	110

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

จากรายงานของศูนย์รวบรวมข้อมูลปัญหาคุณภาพยา ภายใต้การดูแลรับผิดชอบโดยหน่วยงานของสำนักงานและวัตถุประสงค์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเก็บข้อมูลจากสถานบริการสาธารณสุขทั่วประเทศในปี พ.ศ. 2557 ได้มีการแสดงถึงรายละเอียดของปัญหาทางกายภาพที่พบในยาเม็ด (tablets) โดยมีจำนวนที่พบรายงานเป็นจำนวนทั้งสิ้น 364 รายการ โดยลักษณะของปัญหาที่พบคือ ปัญหาคุณภาพยาทางด้านกายภาพ เนื่องจากการเสื่อมสภาพของยา เช่น ยาเม็ดกร่อนแตกหัก มีจุดกระ เม็ดยาขึ้น ข้นว้า สีเม็ดยาเปลี่ยนแปลง กลิ่นผิดปกติ เป็นต้น ซึ่งเป็นปัจจัยที่บ่งชี้คุณภาพของยาเม็ด โดยความแข็งแรงของเม็ดยาอาจมีผลต่อการละลายของตัวยาและส่งผลต่อการดูดซึมยาในร่างกาย นอกจากนี้การเกิดจุดกระ การแตกหักของยา หรือยาเม็ดเคลือบแตกเยิ้มหรือเกาะตัวกัน สามารถส่งผลให้ยาที่ไวต่อความชื้นเกิดการสลายตัว เช่น กลุ่มยาด้านเชื้อจุลชีพ หรือวิตามิน (1)

ปัญหาความเสื่อมสภาพของยา สามารถเกิดได้จากการเก็บรักษาที่ไม่เหมาะสมทั้งคลังผู้จัดเก็บและผู้บริโภคเองโดยขึ้นอยู่กับวิธีการเก็บรักษาเป็นสำคัญ (2) ซึ่งปัญหาที่พบบ่อยคือคุณภาพก่อนวันหมดอายุมีสาเหตุหลักมาจากวิธีการเก็บรักษาที่ไม่ถูกวิธี ขาดการควบคุมดูแลปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อการเก็บรักษา เช่น ยາบางชนิดไม่คงตัวเมื่อสัมผัสกับแสงแดดหรือแสงไฟ หรือความชื้นของสภาวะแวดล้อม ซึ่งล้วนส่งผลต่อการเสื่อมสภาพของยาได้ เมื่อยาเกิดการเสียสภาพ จะส่งผลต่อประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์การรักษาของยาและยังอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายได้ นอกจากนี้การเสื่อมสภาพของยาเป็นส่วนที่ทำให้เกิดทั้งต้นทุนที่เพิ่มขึ้นและส่งผลต่อรายได้ของโรงพยาบาล (3-4) รวมถึงค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่มักจะเป็นผู้ป่วยโรคเรื้อรัง ซึ่งพบว่ามียาสะสมไว้ที่บ้านปริมาณมาก โดยเป็นยาที่ผู้ป่วยได้รับมาจากโรงพยาบาลหรือคลินิกแล้วรับประทานยาไม่ครบตามแผนการรักษา พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีพฤติกรรมเลือกรับประทานยาที่เหลืออยู่ในบ้านมากกว่าออกไปพบแพทย์เมื่อมีอาการเจ็บป่วย อาจทำให้เกิดการ

ใช้ยาเสื่อมคุณภาพโดยที่ไม่ทราบ ทำให้มีความเสี่ยงอันตรายถึงแก่ชีวิต (5) ทั้งนี้การเสื่อมสภาพของยาอาจสังเกตเบื้องต้นจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะภายนอก เนื่องจากสามารถสังเกตเห็นได้ง่าย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาอาจมีความสัมพันธ์กับลักษณะกับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณยาภายในเม็ดที่ไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า

ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการวิจัยเพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณตัวยาลำคัญกับสีของเม็ดยาที่เปลี่ยนแปลง เมื่อทำการเก็บไว้ในสภาวะเร่งซึ่งเป็นสภาวะที่ทำให้เกิดการสลายของตัวยาลำคัญในระยะเวลาที่เร็วขึ้นโดยใช้ตัวยาลำคัญเม็ดวิตามินซีเป็นตัวอย่างในการทดลองศึกษาในงานวิจัยนี้ เนื่องจากวิตามินซีสามารถหาได้ทั่วไป เกิดการสลายตัวง่าย และสามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงภายนอกได้ชัดเจน นอกจากความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณตัวยาลำคัญและสีของเม็ดยา คุณสมบัติทางกายภาพอื่นๆ ได้แก่ ความแข็ง ความกรอบ และการแตกตัวยาก็มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพของเม็ดยาได้ จึงทำการศึกษาความสัมพันธ์ของคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยากับเวลาที่เปลี่ยนแปลงไป และทางคณะผู้วิจัยได้ทำการพัฒนาและตั้งตัวยาลำคัญเม็ดวิตามินซี เพื่อใช้ในการทดสอบความคงตัวของสภาวะเร่งร่วมด้วย

1.2 วัตถุประสงค์

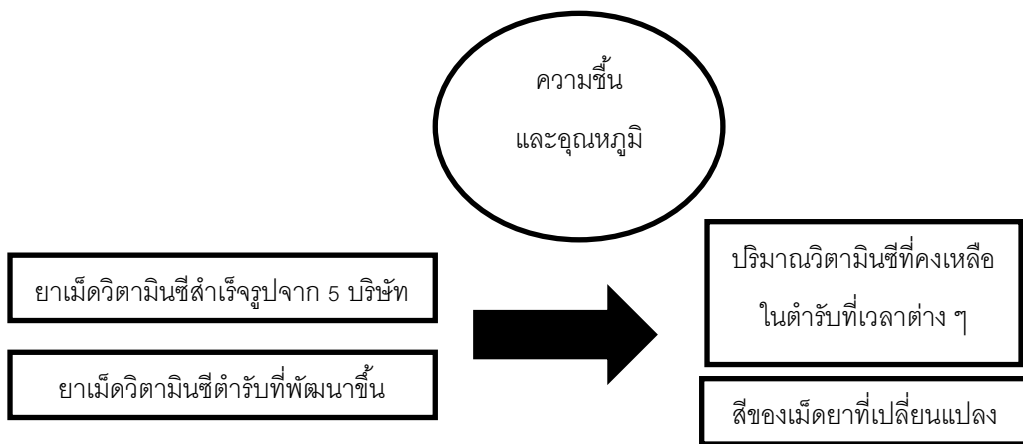
- 1.2.1. พัฒนาสูตรตำรับของยาเม็ดวิตามินซีเพื่อนำมาทดลองเปรียบเทียบผลของความคงตัว
- 1.2.2. เพื่อศึกษาความคงตัวของยาเม็ดวิตามินซีเมื่อเก็บไว้ในสภาวะที่กำหนด
- 1.2.3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่คงเหลือหลังจากเก็บเม็ดยาไว้ในสภาวะหนึ่งๆ กับสีของเม็ดยาที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อทำการวิเคราะห์จากภาพถ่าย

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

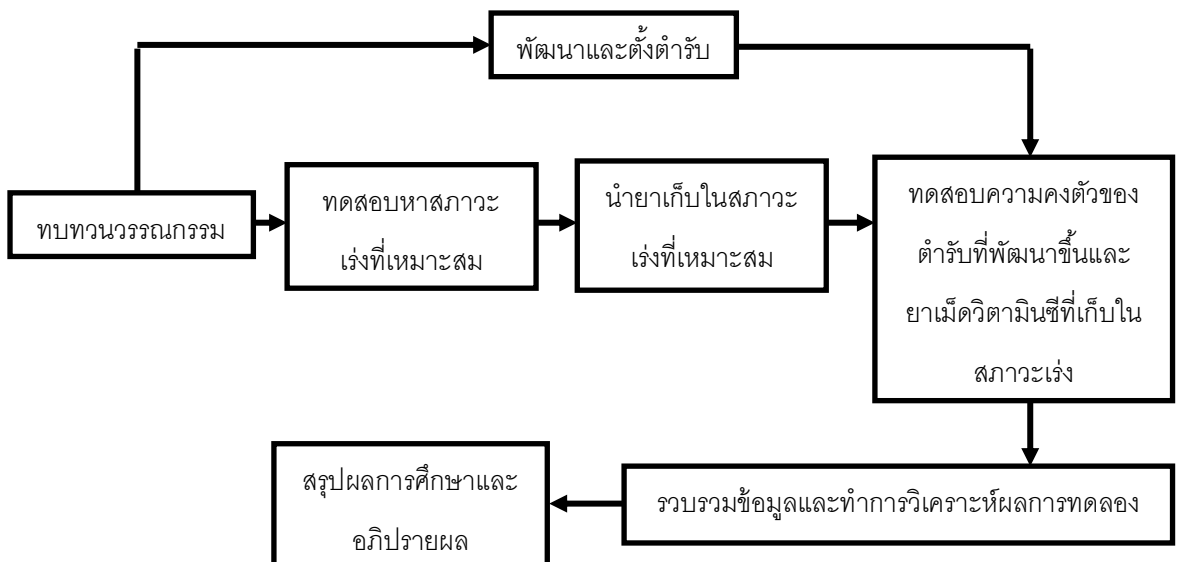
- 1.3.1. ได้สูตรตำรับใหม่ของยาเม็ดวิตามินซีเพื่อนำมาใช้ในการทดลอง
- 1.3.2. ทราบถึงปริมาณวิตามินซีที่เหลืออยู่หลังจากเก็บในสภาวะที่กำหนดที่เวลาต่างๆ
- 1.3.3. ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเก็บที่สภาวะหนึ่งๆกับ

สีของเม็ดยาที่ได้จากการวิเคราะห์จากภาพถ่าย

1.4 กรอบแนวคิด



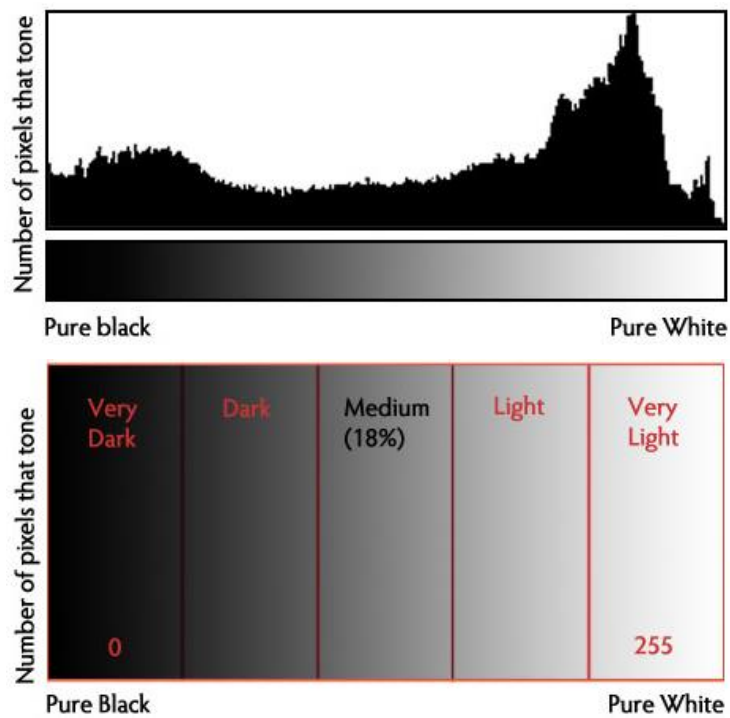
1.5 กรอบการทำงาน



1.6 นิยามศัพท์

ฮิสโตแกรม (Histogram)

คือกราฟแท่งที่แสดงจำนวนของจุดสีที่กระจายอยู่ ณ ช่วงค่าความสว่างต่างๆภายในรูปภาพ ซึ่งทางด้านซ้ายของกราฟจะแสดงถึงเงาหรือด้านมืด ส่วนด้านขวาของกราฟแสดงถึงสีขาวหรือส่วนที่สว่างของภาพ และบริเวณส่วนกลางของกราฟแสดงถึงส่วนของสีเทา โดยความสูงของกราฟจะแสดงถึงจำนวนของค่าความสว่างในช่วงโทนนั้นๆ โดยมีค่าตั้งแต่ 0-255 (0 หมายถึง มืดสุดและ 255 หมายถึง สว่างสุด) ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แสดงตัวอย่างกราฟฮิสโตแกรม

RGB

คือระบบสี ที่เกิดจากการรวมกันของแม่สี แดง เขียว และ น้ำเงิน รวมกันเป็น 1 สีใน 1 จุดภาพ สามารถพบได้ในระบบการทำงานของกล้องถ่ายภาพแบบ digital ทั่วไป

Grey scale

เฉดของสีระหว่างสีขาวและสีดำ

Fore Ground color

สีที่อยู่ฉากหน้าของภาพ

F (Aperture)

ความกว้างของวงแหวนรูรับแสงของเลนส์กล้องถ่ายภาพ

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

2.1 วิตามินซี (Ascorbic Acid)

วิตามินซี (vitamin C) (6) หรือ แอสคอร์บิกแอซิด (Ascorbic Acid) จัดเป็นวิตามินที่สามารถละลายน้ำได้ สามารถพบได้ในธรรมชาติ เช่น พืชผัก ผลไม้ สามารถจำแนกตามการบิดระนาบแสงโพลาไรซ์ (polarize) ของโครงสร้างได้เป็นไอโซเมอร์ (Isomer) 2 รูป คือ รูป Levo (L) และรูป Dextro (D) โดยรูปที่มีฤทธิ์มากกว่าคือรูป Levo เนื่องจากรูป Dextro มีการขนส่งเข้าสู่เนื้อเยื่อ และการเข้าจับกับตำแหน่งที่ออกฤทธิ์น้อยกว่า ดังนั้นจึงมีการใช้ L-Ascorbic acid มากกว่าทั้งในผลิตภัณฑ์อาหารเสริม การแพทย์ และในด้านอื่นๆ

วิตามินซีเป็นสารสำคัญที่จำเป็นในกระบวนการสร้างคอลลาเจน (collagen) แอลคาเนทีน (L-carnitine) และสารสื่อประสาทในร่างกายหลายชนิด รวมถึงเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการซ่อมแซมบาดแผลของร่างกาย วิตามินซียังมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ทำให้ชะลอการดำเนินไปของโรคมะเร็งหรือโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ยังมีบทบาทในการเสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกันและการดูดซึมธาตุเหล็กที่อยู่ในพืชเป็นหลัก

การขาดวิตามินซีทำให้เกิดโรคลักปิดลักเปิด (Scurvy) ซึ่งมีสาเหตุมาจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) และหลอดเลือดอ่อนแอ โดยจะมีอาการที่สำคัญคือ มีเลือดออกตามไรฟัน

IUPAC name: 2-oxo-L-threo-hexono-1,4-lactone-2,3-enediol หรือ (R)-3,4-dihydroxy-5-((S)-1,2-dihydroxyethyl)furan-2(5H)-one

คุณสมบัติทางกายภาพ: มีลักษณะเป็นผง หรือผลึก สีขาวเหลืองเล็กน้อย เมื่อโดนแสงจะมีสีเข้มขึ้น

ความคงตัว: สามารถคงสภาพได้ในสภาวะที่แห้ง แต่เมื่ออยู่ในรูปสารละลายจะเกิดการออกซิไดซ์ (oxidized) อย่างรวดเร็ว (7-8)

จุดหลอมเหลว 190°F

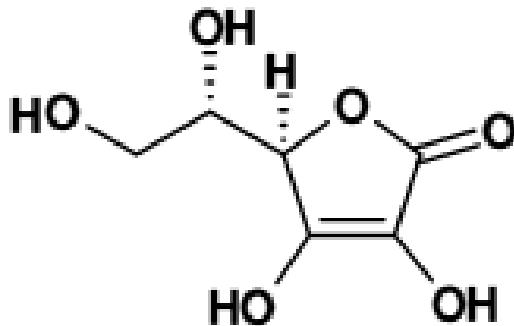
NF Category: antioxidant

สูตรโมเลกุล: $C_6H_8O_6$

น้ำหนักโมเลกุล: 176.124 g/mol

ค่า pH: 2.1–2.6 (5% w/v aqueous solution)

โครงสร้างทางเคมี:



ภาพที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของวิตามินซี (L-ascorbic Acid)

ค่าการละลาย (solubility)

ตารางที่ 1 แสดงความสามารถในการละลาย ของ Ascorbic acid

ตัวทำละลาย	ความสามารถในการละลายที่อุณหภูมิ 20 °C
Chloroform	practically insoluble
Ethanol	1 g ใน 50 ml
Ethanol (95%)	1 g ใน 25 ml
Ether	practically insoluble
Fixed oils	practically insoluble
Glycerin	1 g ใน 1000 ml
Propylene glycol	1 g ใน 20 ml
Water	1 g ใน 3.5 ml

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

Ascorbic acid เป็นวิตามินละลายน้ำที่จำเป็นต่อร่างกาย โดยจะทำหน้าที่เป็น cofactor และ antioxidant Ascorbic acid จะให้ electron เพื่อใช้ในขั้นตอน collagen hydroxylation, การสังเคราะห์สร้าง L-carnitine และการสร้างฮอร์โมนหรือกรดอะมิโนต่างๆ นอกจากนี้ยังใช้ในการสร้าง connective tissue และการดูดซึมเก็บรักษาธาตุเหล็ก

เภสัชจลนศาสตร์

Onset of action:	อาการของโรคลักปิดลักเปิดจะหายภายใน 2 วันถึง 3 สัปดาห์ การดูดซึม (เมื่อบริหารยาโดยการรับประทาน) ascorbic acid สามารถดูดซึมได้ทันทีในลำไส้ การออกฤทธิ์จะขึ้นกับความเข้มข้นของยา ที่ความเข้มข้น 30 ถึง 180 mg/day สามารถดูดซึมได้ที่ 70% - 90% ความเข้มข้น >1,000 mg/day สามารถดูดซึมได้ $\leq 50\%$
Bioavailability:	(เมื่อบริหารยาโดยการรับประทาน) สำหรับขนาดรับประทาน 200 mg ขึ้นไป มีระดับ bioavailability ใกล้เคียง 100% และ bioavailability ลดลงเมื่อมีการเพิ่มขนาดยา และจะลดลงประมาณ 33% เมื่อให้ขนาด 1,250 mg
Distribution:	ascorbic acid กระจายตัวไปตามต่อมใต้สมอง ต่อมหมวกไต ลิ่วโคไฮต์ เนื้อเยื่อตาและสมองและมีความเข้มข้นในเลือดและน้ำลายต่ำ
Metabolism:	ascorbic acid สามารถถูก reversibly oxidized เป็น dehydroascorbic acid (DHA) ทั้ง 2 รูป เป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ และในส่วนที่ไม่ถูกดูดซึมจะสลายตัวในลำไส้ half-life elimination: 10 ชั่วโมง biological half-life: 8 ถึง 40 วัน

Excretion: มีการขับออกทางไตเป็นหลัก

การขับออกทางปัสสาวะของ ascorbic acid จะเพิ่มขึ้นเมื่อขนาดยาของ ascorbic acid เพิ่มขึ้น ในขณะที่ไม่มีการได้รับ ascorbic acid อัตราการขับออกทางปัสสาวะของ ascorbic acid ภายใน 24 ชั่วโมง คือ 75 mg แต่เมื่อได้รับ ascorbic acid 1 g/day อัตราการขับออกทางปัสสาวะของ ascorbic acid ภายใน 24 ชั่วโมง คือ 400 mg เมื่อได้รับขนาด 2 g/day อัตราการขับออกทางปัสสาวะประมาณ 900 mg และเมื่อได้รับขนาด 3 ถึง 5 g/day อัตราการขับออกทางปัสสาวะของ ascorbic acid ภายใน 24 ชั่วโมง ประมาณ 1.5 g

ข้อบ่งใช้

- ภาวะขาดวิตามินซี (Ascorbic acid deficiency)
- ภาวะถูกไฟไหม้รุนแรง (Severe burn)

ขนาดและวิธีบริหารยา

บริหารยาโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular route)

สำหรับภาวะขาดวิตามินซี : ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับปิดตับเปิดในผู้ใหญ่และเด็ก คือ 100 mg วันละ 3 ครั้ง เข้า กลางวัน เย็น เป็นเวลา 1 สัปดาห์ หรือ 100 mg วันละ ครั้ง เป็นเวลา 2-3 สัปดาห์จนกว่าเนื้อเยื่อจะกลับมาเป็นปกติ ขนาดยานี้ยังสามารถให้ในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และการรับประทานอีกด้วย

บริหารยาโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous route)

สำหรับภาวะขาดวิตามินซี : ขนาดยาที่แนะนำในการรักษาโรคโลหิตจาง คือ 1 ถึง 2 g บริหารโดยการฉีดหรือรับประทานใน 2 วันแรก จากนั้นใช้ขนาด 500 mg บริหารยาโดยการฉีดหรือรับประทานเป็นเวลา 1 สัปดาห์

สำหรับผู้ที่ถูกไฟไหม้รุนแรง (severe burn): ขนาดยาที่แนะนำในรูปแบบ การรับประทาน การบริหารยาโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อและการบริหารยาโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ สำหรับรักษาผู้ป่วยที่ถูกไฟไหม้รุนแรง คือ 200-500 mg ต่อวัน จนกว่าอาการจะดีขึ้น

บริหารยาโดยการรับประทาน (oral route)

สำหรับภาวะขาดวิตามินซี : ขนาดยาที่ใช้ขนาดเช่นเดียวกับกับรูปฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

สำหรับผู้ที่ถูกไฟไหม้รุนแรง (severe burn): ขนาดยาที่แนะนำในรูปแบบการรับประทาน บริหารยาโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อและบริหารยาโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ สำหรับรักษาผู้ป่วยที่ถูกไฟไหม้รุนแรง คือ 200-500 mg/day จนกว่าอาการจะดีขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์

ผู้ใช้จำนวน 1-10% เกิดภาวะ Endocrine & metabolic: ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ (hyperoxaluria) เมื่อใช้เกินขนาด

ผู้ใช้จำนวนน้อยกว่า 1% เกิดอาการ diarrhea, dizziness, fatigue, flank pain, flushing, headache, heartburn, nausea, vomiting

2.2 ผลิตภัณฑ์รูปแบบยาเม็ด (tablets)

ยาเม็ดคือยาเตรียมในรูปแบบของแข็ง ซึ่งมีความนิยมในการใช้ที่สูงเมื่อเทียบกับยาเตรียมในรูปแบบอื่นๆ ซึ่งประกอบไปด้วยตัวยาสำคัญ อาจมีการใช้สารช่วยหรือไม่มีก็ได้ และมีลักษณะทางกายภาพที่หลากหลาย ซึ่งขึ้นอยู่กับลักษณะเบาและสากที่ใช้ผลิตเม็ดยา ทำให้เม็ดยามีขนาด ลักษณะรูปร่าง ความหนา ความแข็ง และน้ำหนักที่ต่างกัน โดยเม็ดยาจะได้ออกมาโดยการตอกอัดผงยาหรือแกรนูลด้วยแรงอัดที่พอเหมาะด้วยเครื่องตอกยาเม็ด เพื่อให้ได้เม็ดยาที่มีความหนา ความแข็งที่พอเหมาะ ไม่กร่อนจนเกินไป และสามารถแตกตัวได้ภายในระยะเวลาที่กำหนด การผลิตยาเม็ดจะสามารถทำได้โดยการนำเอาตัวยาที่อยู่ในรูปของผงยามาผสมรวมกับส่วนประกอบต่างๆ และนำไปตอกอัด โดยก่อนตอกอาจทำให้ผงยาอยู่ในรูปของผงผสม หรือทำการเตรียมเป็นแกรนูลก่อน จากนั้นนำไปตอกด้วยเครื่องตอกเม็ดยา หลังจากการตอกเม็ดยาแล้วจะได้เม็ดยาที่มีความแข็ง ความกรอบที่เหมาะสม และมีการแตกตัวที่รวดเร็ว ซึ่งยาแต่ละชนิดอาจมีวิธีในการผลิตที่แตกต่างกันได้ โดยจะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของเม็ดยาและตัวยา การตั้งตำรับยาเม็ดจะต้องทำการศึกษาก่อนการตั้งตำรับ (preformulation study) โดยการรวบรวมข้อมูลคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี ทั้งของตัวยาและสารช่วยอื่นๆ ในตำรับ โดยพิจารณาความเข้ากันได้ของสาร และความคงตัว

2.3 สารช่วยที่ใช้ในการทำยาเม็ด

สารช่วยเพิ่มปริมาณ (diluent)

ในยาเม็ดที่มีปริมาณสารสำคัญจำนวนน้อย จำเป็นจะต้องใช้สารช่วยเพิ่มปริมาณเพื่อเพิ่มปริมาณทำให้สามารถตอกยาขึ้นเป็นเม็ดได้ โดยที่สารช่วยเพิ่มปริมาณจะต้องไม่ทำปฏิกิริยากับสารสำคัญและสารช่วยอื่นๆ มีความเข้ากันได้กับสารสำคัญ มีการไหลและสามารถตอกเป็นเม็ดได้

- Microcrystalline cellulose

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติของ Microcrystalline Cellulose (Avicel)

หัวข้อ	Microcrystalline Cellulose (9)
Synonyms	Avicel PH, Cellulose gel, Crystalline cellulose
Functional Category	diluent และ disintegrant สำหรับตำรับยาเม็ด และเป็น suspending agent
Applications in formulation	diluent ในตำรับยาเม็ดที่ผลิตด้วยวิธี wet granulation และ direct compression นอกจากนี้ยัง เป็น disintegrant ในตำรับและในบางตำรับยังสามารถใช้เป็น Lubricant และ Binder ได้
Uses	ใช้ปริมาณ 20-90% ของปริมาณในตำรับ สำหรับ diluent ใช้ปริมาณ 5-15% ของปริมาณในตำรับ สำหรับ disintegrant
Incompatibilities	เป็นสารที่ไม่เข้ากันกับสารที่เป็น strong oxidizing agents
Stability	เป็นสารที่มีความคงตัว
Safety	เป็นสารทั่วไปที่ใช้้อย่างแพร่หลายในอุตสาหกรรมอาหาร เนื่องจากเป็นสารที่ไม่มีพิษ ไม่ระคายเคือง และยังเป็นสารที่ไม่ดูดซึมเมื่อได้รับโดยการรับประทาน
เหตุผลในการเลือกใช้สาร	เนื่องจาก Avicel เป็นสารที่มีความปลอดภัยสูง มีความคงตัวที่ดี และยังเป็นสารช่วยที่เหมาะสมในการทำด้วยวิธี direct compression ได้ ทางคณะผู้วิจัยจึงได้เลือก Avicel มาเป็นหนึ่งในสารช่วยที่จะนำมาพัฒนาตำรับ

สารช่วยยึดเกาะ (Binder)

สารช่วยยึดเกาะในตำรับ จะทำหน้าที่ช่วยในการยึดเกาะของผงยาทำให้สามารถตกเป็นเม็ดยาได้

- Polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30)
- Polyethylene glycol (PEG)

ตารางที่ 3 แสดงคุณสมบัติของ Polyethylene glycol และ Polyvinylpyrrolidone K30

หัวข้อ	PVP K30 (10)	PEG (11)
Synonyms	Acetic acid vinyl ester, Copovidone, Kollidon VA	Carbowax, Carbowax Sentry, Lipoxol, Pluriol E, polyoxyethylene glycol
Functional category	film-forming agent tablet binder	controlled-release systems suppository bases tablet binders plasticity to granules prolong disintegration
Applications in formulation	- เป็น tablet binder สำหรับวิธีตอกแบบ direct compression และ wet granulation - ใช้ทำ coating solutions โดยเป็นสารก่อฟิล์ม	- มวลโมเลกุลที่สูงสามารถเป็น Binder สำหรับยาเม็ดได้ - มวลโมเลกุลที่ 6000 หรือสูงกว่าสามารถใช้เป็น lubricant และจะเหนียวขึ้นหากได้รับความร้อน
Uses	tablet binder สำหรับวิธี direct compression ใช้ปริมาณ 2.0–5.0%	0.2% ของปริมาณในตำรับ สำหรับเป็น plasticizer

Incompatibilities	เข้ากันได้ดีกับทั้ง organic และ inorganic pharmaceutical ingredients ส่วนใหญ่	- PEG สามารถลดฤทธิ์ ของ antibiotic - สามารถเกิด auto oxidizing ได้ เป็นสารประกอบ peroxide - สามารถจับกับ paraben และลดฤทธิ์การเป็น preservative ของ paraben
Stability	มีความคงตัวที่ดี	เป็นสารที่มีความคงตัวดีในอากาศ และไม่สนับสนุนการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ เป็นสารที่ทนความร้อนสามารถ นำไปฆ่าเชื้อด้วยเครื่อง Autoclave ได้ และยังทนต่อรังสีแกมมา
Safety	ไม่เป็นพิษ แต่อย่างไรก็ตามสามารถทำให้เกิดการรบกวนระบบทางเดินอาหารได้ ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิว LD ₅₀ (ในหนูโดยให้ทาง oral): >0.63 g/kg	Polyethylene glycols เป็นสารที่มีความนิยมนและเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปในการนำมาใช้ในการตั้งเภสัชตำรับ เนื่องจากเป็นสารไม่มีพิษ ไม่ระคายเคือง ข้อควรระวังสำหรับ Polyethylene glycols สามารถเกิดพิษจาก glycol ที่ low molecular weight แต่อย่างไรก็ตามพิษที่เกิดขึ้นนั้นเป็นพิษที่ต่ำมาก
เหตุผลในการเลือกใช้สาร	มีความคงตัวที่ดี ไม่เป็นพิษต่อร่างกาย เข้ากันได้กับสารสำคัญและสารช่วยอื่นๆ ในตำรับ เหมาะสำหรับวิธีการตอกแบบ direct compression	เป็นสารที่ทนความร้อนได้ดี มีความเป็นพิษต่ำ ไม่ระคายเคือง เป็นสารทั่วไปที่สามารถหาได้ง่ายและมีใช้กันอยู่ทั่วไป มีความสามารถในการเป็นได้ทั้ง binder และ lubricant นอกจากนี้ยังเหมาะกับการทำยาเม็ด ทางคณะผู้วิจัย จึงเลือกมาเพื่อใช้ เป็น Binder ในการตั้งตำรับ

สารช่วยแตกตัว (disintegrant)

สารช่วยแตกตัวมีหน้าที่ในการช่วยให้ยาเม็ดเกิดการแตกตัว เมื่อสัมผัสกับน้ำ สารช่วยบางชนิด มีหน้าที่หลักในการใช้เป็นสารช่วยเพิ่มปริมาณ แต่มีความสามารถในการเป็นสารช่วยแตกตัวได้อีกด้วย ได้แก่ Avicel (คุณสมบัติของ Avicel ดังที่ได้แสดงในตารางที่ 2)

สารช่วยลื่น (lubricant)

ระหว่างการตอกเม็ดยาจะเกิดแรงเสียดสีระหว่างผงยากับผงยา หรือผงยากับผนังของเบ้าตอก หรือผงยากับหน้าสากตอก โดยสารช่วยลื่นจะต้องมีขนาดของผงที่ละเอียดที่สุด เนื่องจากจะทำให้มีพื้นผิวในการช่วยลื่นให้ได้มากที่สุด และกระจายไปทั่วผงยาได้ง่าย

- Talcum

ตารางที่ 4 แสดงคุณสมบัติของ Talcum

หัวข้อ	Talcum (12)
Synonyms	hydrous magnesium calcium silicate, hydrous magnesium silicate, purified French chalk
Functional category	glidant, diluent และ lubricant ในตำรับยาเม็ดและ capsule นอกจากนี้ยังสามารถเป็น anticaking agent ได้
Applications in formulation	ใช้เพื่อเป็น lubricant และ diluent ในตำรับยาเม็ด
Uses	ใช้ 1-10% ของปริมาณในตำรับสำหรับเป็น glidant และ lubricant
Incompatibilities	ไม่คงตัวเมื่อใช้ร่วมกับสารประกอบ quaternary ammonium

Stability	มีความคงตัว สามารถทนความร้อนได้
Safety	เป็นสารที่ไม่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเมื่อรับประทาน ไม่มีพิษ แต่หากได้รับโดยการสูดดมหรือฉีดเข้าสู่ร่างกายโดยการปนเปื้อน อาจทำให้เกิด Granulomas ได้
เหตุผลในการเลือกใช้สาร	เป็นสารที่มีความคงตัว ไม่ดูดซึมเมื่อรับประทาน ไม่มีพิษ และยังเป็นสารที่มีความนิยมนำมาเป็น lubricant ในการทำยาเม็ด

สารช่วยไหล (glidant)

สารช่วยไหล มีหน้าที่ในการช่วยการไหลของผงยาหลงเข้าตอกได้ ทำให้ผงยาไหลลงสู่ช่องของเข้าตอก (die) ได้ดี ซึ่งจะทำให้มีปริมาณผงยาที่เท่ากันในทุกเม็ด และยังสามารถช่วยลดแรงเสียดทาน

- Colloidal silicon dioxide (Aerosil)

ตารางที่ 5 แสดงคุณสมบัติของ Colloidal silicon dioxide

หัวข้อ	Colloidal silicon dioxide (13)
Synonyms	fumed silicon dioxide, SAS, Aerosil
Functional Category	Anticaking agent Emulsion stabilizer Glidant Suspending agent Thermal stabilizer Viscosity-increasing agent

Applications in formulation	Hydrophobic colloidal silica มีขนาดในระดับนาโนในแต่ละอนุภาค ซึ่งทำให้มีพื้นผิวที่ใหญ่มาก ทำให้เกิดการไหลในลักษณะที่ต้องการ ซึ่งสามารถเพิ่มความสามารถในการไหลของผงแห้งได้ ใช้ในการตอกเม็ด และเติมแคปซูล
Uses	Glidant 0.1–1.0%
Incompatibilities	ไม่เข้ากันกับตำรับ diethylstilbestrol
Stability	ดูดความชื้น สามารถดูดซับน้ำปริมาณมากโดยไม่เยิ้มเหลว
Safety	เป็นสารที่ไม่มีพิษและไม่ทำให้เกิดการระคายเคือง ซึ่งถูกใช้ในตำรับยารับประทานและยาทา
เหตุผลในการเลือกใช้สาร	เป็นสารที่สามารถเพิ่มการไหลให้กับตำรับ และยังเป็นที่ยอมรับในการใช้กับตำรับยาเม็ดเพื่อเพิ่มคุณสมบัติการไหล และยังไม่ระคายเคือง ไม่มีพิษ ทางคณะผู้วิจัยจึงเลือกมาเป็น glidant เพื่อเพิ่มการไหลให้กับการตั้งตำรับ

2.3 การผลิตเม็ดยา

วิธีการผลิตเม็ดยาที่นิยมใช้ในการผลิต ทั้งในระดับการผลิตจำนวนน้อย และในระดับอุตสาหกรรม มี 2 วิธีการที่นิยมใช้อย่างแพร่หลาย ได้แก่ การผลิตด้วยการเตรียมผงยาให้เป็นแกรนูลก่อนตอก และการผลิตด้วยวิธีการตอกตรง (14-15)

การผลิตโดยวิธีการทำแกรนูลก่อนตอก

เป็นวิธีการผลิตยาเม็ดโดยทำให้ผงยาลังขั้นตอนการผสมผงยามีลักษณะจับกันเป็นก้อนขนาดเล็กที่เรียกว่า แกรนูล (Granule) ก่อนเข้ากระบวนการตอก เพื่อให้ผงยาที่มีการไหลลงเข้าตอกดีขึ้น ซึ่งแบ่งจำแนกวิธีการตอกตามรูปแบบการทำแกรนูลได้เป็น 2 วิธีได้แก่

1) การทำแกรนูลแห้ง (Dry granulation)

สามารถทำได้โดยตอกผงยาหลังผสมให้มีลักษณะเป็นเม็ดขนาดใหญ่เรียกว่า Slug หรือนำผงยาหลังผสมมาผ่านการบดอัดให้เป็นแผ่นด้วยเครื่องอัดแบบลูกกลิ้ง 2 ตัว ที่เรียกว่า Roller compactor จากนั้นนำไปผ่านเครื่องบดให้แตกเป็นแกรนูลขนาดเล็กก่อนทำการผสมขั้นสุดท้าย และนำไปเข้ากระบวนการตอกต่อไป

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำแกรนูลแห้ง

ข้อดี	ข้อเสีย
- ใช้ได้กับยาที่ไม่ทนความร้อนและความชื้น - ผงยาไหลได้ดี จึงทำให้ตอกเป็นเม็ดได้ดี	- ขั้นตอนการผลิตสามารถทำให้เกิดฝุ่นผงฟุ้งกระจายได้มาก จึงอาจส่งผลกระทบต่อผู้ปฏิบัติงานได้ - ไม่เหมาะกับตำรับยาที่มีตัวยาลำคัญน้อยๆ

2) การทำแกรนูลเปียก (Wet granulation)

เป็นการทำแกรนูลโดยการทำให้ผงยาหลังผสมมีลักษณะเปียกชื้น (wet mass หรือ damp mass) ด้วยสารละลายช่วยยึดเกาะที่ได้จากการละลายสารยึดเกาะในตำรับกับตัวทำละลายต่างๆ ที่มีคุณสมบัติระเหยได้ง่าย และไม่เป็นพิษ เช่น Ethanol น้ำ และ Isopropanol เป็นต้น จากนั้นนำ wet mass ที่ได้ไปผ่านการแรง และอบให้แห้งก่อนเข้าสู่กระบวนการถัดไป

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำแกรนูลเปียก

ข้อดี	ข้อเสีย
- ผงยาไหลได้ดีมาก จึงทำให้ตอกเป็นเม็ดได้ดี - ยาเม็ดที่ได้มีความ Homogeneity สูง	- ไม่เหมาะกับตำรับที่มีตัวยาสลายตัวง่ายจากความร้อนและความชื้น - ขั้นตอนการผลิตมาก ทำให้ใช้เวลาในการผลิตสูง

การผลิตโดยการตอกตรง (Direct compression)

เป็นวิธีการตอกยาเม็ดโดยกำจัดขั้นตอนกระบวนการทำผงยาให้เป็นแกรนูลออกไป เหลือเพียงขั้นตอนการผสมและการตอกเม็ดยา

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาโดยการตอกตรง

ข้อดี	ข้อเสีย
- ทำให้ลดต้นทุนและเวลาที่ใช้ในการผลิต - เหมาะกับตัวยาสำคัญที่มีการสลายตัวง่ายจากความชื้นหรือความชื้น - เม็ดยาที่ได้มีคุณสมบัติการละลายที่รวดเร็ว	- ต้องใช้สารช่วยในตำรับที่มีราคาสูงเพื่อให้ผงยาหลังผสมมีคุณสมบัติในการตอกที่ดี - ผงยาต้องมีคุณสมบัติการไหลและการตอกที่ดีด้วยตัวเอง - มีโอกาสเกิดการแยกผสมสูง ทำให้ขั้นตอนผสมสารอาจเกิดปัญหาได้

2.4 การวิเคราะห์หาปริมาณ ascorbic acid ใน vitamin C tablets

High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

HPLC เป็นเครื่องมือสำหรับการแยกสารประกอบต่างๆโดยวิธีการแยกสารประกอบจะเกิดขึ้นระหว่างเฟส 2 เฟส คือ เฟสคงที่ (stationary phase) และ เฟสเคลื่อนที่ (mobile phase) โดยจะถูกแยกออกมาในช่วงเวลาที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับความสามารถในการเข้ากันของสารกับเฟสเคลื่อนที่หรือเฟสคงที่ หากสารใดสามารถเข้ากันได้ดีกับเฟสคงที่ สารนั้นจะเคลื่อนที่ออกมาช้าที่สุด เนื่องจากเฟสเคลื่อนที่ไม่สามารถพาสารออกมาจากเฟสคงที่ได้ต่างจากสารที่เข้ากับเฟสเคลื่อนที่ได้ดีจะถูกเฟสเคลื่อนที่พาออกมาก่อนจึงทำให้สารนั้นออกมาก่อน และสารที่ถูกแยกออกมาจะถูกตรวจวัดด้วยตัวตรวจวัดสัญญาณ (detector) ซึ่งสัญญาณที่ตรวจวัดได้จะมีลักษณะปรากฏออกมาเป็นกราฟที่มีความพิคแตกต่างกัน เรียกว่าโครมาโตแกรม (chromatogram) (16-18)

องค์ประกอบของระบบ HPLC

1. อุปกรณ์บรรจุของเหลว (solvent reservoirs) บรรจุวัฏภาคเคลื่อนที่เพื่อให้ระบบทำงานอย่างต่อเนื่อง ซึ่งจะต่อเข้ากับระบบขับอากาศออก (degas)
2. เครื่องอัดแรงดัน (pump) เพื่อดันให้วัฏภาคเคลื่อนที่ไหลเข้าระบบอย่างต่อเนื่องด้วยอัตราเร็วคงที่
3. เครื่องฉีดสารตัวอย่าง (injector) เป็นอุปกรณ์ที่ส่งสารเข้าตัวอย่างเข้าสู่กระแสของวัฏภาคเคลื่อนที่และไหลเข้าคอลัมน์
4. คอลัมน์ (column) คืออุปกรณ์ท่อเล็กที่บรรจุด้วยอนุภาคตัวกลางที่มีลักษณะเป็นรูพรุนและมีขนาดเล็ก (1-5 μm) อนุภาคตัวกลางมีความสำคัญในระบบ HPLC เพราะทำให้เกิดการแยกของสารผสมในตัวอย่าง ผิวหน้าอนุภาคตัวกลางรวมทั้งในรูพรุน จะสัมผัสกับของเหลวที่ไหลผ่านด้วยอันตรกิริยาที่แตกต่างกันของสารต่างๆ ในตัวอย่างที่มากับวัฏภาคเคลื่อนที่ทำให้สารแยกและไหลออกจากคอลัมน์ในเวลาที่แตกต่างกัน
5. เครื่องตรวจหา (detector) เป็นอุปกรณ์ที่ตรวจวัดคุณสมบัติเฉพาะทางเคมีฟิสิกส์ของสารที่แยกออกมา โดยเปลี่ยนคุณสมบัติที่วัดได้เป็นสัญญาณไฟฟ้าและส่งสัญญาณไปยังเครื่องประมวลผล ตัวที่ใช้โดยทั่วไปคือ เครื่องตรวจหาอัลตราไวโอเลต (UV detector)

วิธีวิเคราะห์ปริมาณ ascorbic acid มี 2 วิธีดังนี้ (19)

วิธีที่ 1 (วิธีนี้ต้องปกป้องตัวอย่างจากอากาศ แสง และความร้อน)

Mobile phase: Buffer

การเตรียมสารละลาย Buffer: ละลาย monobasic potassium phosphate 2.04 g ในน้ำ 1 ลิตร ปรับ pH ให้เท่ากับ 3 ด้วย phosphoric acid

การเตรียม Diluent: ละลาย edetate disodium dehydrate 0.56 g และ monobasic potassium phosphate 2.04 g ในน้ำ 1 ลิตร แล้วปรับ pH ให้เท่ากับ 3 ด้วย phosphoric acid

การเตรียม Standard solution: เตรียม USP Ascorbic acid reference standard ความเข้มข้น 0.5 mg/ml ใน diluent

การเตรียม sample solution สำหรับยาเม็ด

- บด ยาเม็ด ให้เป็นผงอย่างน้อย 20 เม็ด
- ชั่งให้ได้ปริมาณ ascorbic acid เทียบเท่า 25 mg
- ใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 100 ml
- เติม diluent 60 ml เขย่าให้เข้ากันเป็นเวลา 15 นาที
- ปรับปริมาตรให้ครบ 100 ml แล้วผสมให้เข้ากัน
- กรองผ่าน membrane filter ที่มีรูพรุนขนาด 0.45 micron โดยกรองทิ้ง 4 ml แรก

สภาวะเครื่อง HPLC

Mode: LC

Detector: UV 254 nm

Column: 4.6 mm x 25 cm; 5- μ m packing L1

Flow rate: 1 ml/min

Injection volume: 5 μ L

Relative standard deviation: NMT 2.0 %

วิธีที่ 2 (วิธีนี้ต้องปกป้องตัวอย่างจากอากาศ แสง และความร้อน โดยทุกตัวอย่างต้องทำการทดสอบภายใน 4 ชั่วโมง)

การเตรียมสารละลาย Buffer: ละลาย Sodium dihydrogen phosphate dihydrate 7.8 g ในน้ำ 1 ลิตร จากนั้น ปรับ pH ให้เท่ากับ 2.5 ด้วย Phosphoric acid

Mobile phase: buffer และ methanol

ตารางที่ 9 แสดงการปรับระดับ gradient ของ mobile phase ที่เวลาต่างๆ

time (min)	buffer (%)	methanol (%)
0	100	0
3	100	0
5	0	100
6	50	50
7	100	0
10	100	0

การเตรียม diluent: ละลาย Metaphosphoric acid 73 g ในน้ำ 800 ml เติม glacial acetic acid 84 ml จากนั้นปรับปริมาตรให้ครบ 1000 ml

การเตรียม Standard Stock Solution: เตรียม USP Ascorbic acid reference standard ความเข้มข้น 0.5 mg/ml ใน diluent

การเตรียม Sample solution สำหรับยาเม็ด

- บด ยาเม็ด ให้เป็นผงอย่างน้อย 20 เม็ด
- ชั่งให้ได้ ascorbic acid เทียบเท่า 25 mg
- ใส่ลงใน centrifuge tube ขนาด 25 ml
- เติม diluent 25 ml จากนั้น sonicate 15 นาที

- centrifuge 2000 rpm 5 นาที
- ดูดชั้น clear Supernatant ไปทำให้เจือจาง ด้วย diluent ให้มี ascorbic acid อยู่ในสารละลาย
0.05 mg/ml
- ผสมให้เข้ากัน จากนั้นกรองผ่าน membrane filter ที่มีรูพรุนขนาด 0.45 μm

สภาวะเครื่อง HPLC

Mode: LC
 Detector: UV 245 nm
 Column: 4.6 mm x 15 cm; 3.5- μm packing L7
 Flow rate: 0.8 ml/min
 Injection Volume: 10 μL
 Relative Standard deviation: NMT 2.0 %

2.5 ความไม่คงตัวของยา

2.5.1 การตรวจสอบลักษณะของยาที่เสื่อมคุณภาพ ยาหมดอายุ

สามารถตรวจสอบและคัดแยกยาที่เสื่อมคุณภาพหรือหมดอายุได้จากการสังเกตการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางกายภาพ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของสี กลิ่น รส การแตกหัก มีรอยบิน เม็ดยาข้าว บวม และลักษณะของยาที่เปลี่ยนสภาพไปจากการเกิดความไม่คงตัวและควรตรวจสอบวันหมดอายุบนบรรจุภัณฑ์

2.5.2 การสังเกตความไม่คงตัวของเภสัชภัณฑ์

ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ รวมถึงความคงสภาพทางกายภาพและทางเคมีของเภสัชภัณฑ์ ซึ่งความคงสภาพของยาสามารถวิเคราะห์และประเมินได้หลายคุณสมบัติ เช่น ลักษณะทางกายภาพ สี ความแข็ง รวมถึงการละลายของเม็ดยาและความคงสภาพทางเคมีของตัวยาสำคัญ ยาหลายชนิด กำหนดให้ต้องมีการจัดเก็บในสภาวะแวดล้อมที่มีความชื้นต่ำ จึงถูกบรรจุให้อยู่ในภาชนะชนิด tight container หากพบไอน้ำภายในภาชนะบรรจุ หรือพบยาจับตัวกันเป็นก้อน เยิ้มเหลว รวมถึงกรณี สังเกตเห็นสารกันความชื้น (desiccant) ที่บรรจุอยู่ในภาชนะมีการเปลี่ยนแปลงสภาพสี จะเป็นการ แสดงถึงการจัดเก็บรักษาที่ไม่เหมาะสม ดังนั้นจึงควรแจ้งผู้ใช้อย่างถึงวิธีการเก็บรักษาที่ถูกต้อง เนื่องจากยาบางชนิด เมื่อมีการสลายตัวจะเกิดผลิตภัณฑ์จากการสลายตัวขึ้นซึ่งอาจก่อให้เกิด อันตรายต่อร่างกายหากมีการนำยานั้นไปใช้

การสังเกตความไม่คงตัวของเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่างๆ ได้แก่

ยาเม็ดแคปซูลแบบ hard gelatin capsules และ soft gelatin capsules

มักพบการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพของเปลือกแคปซูลหากมีการเสื่อมสภาพ เช่น ความแข็ง ความยืดหยุ่น สี การเยิ้มเหลวของเปลือกแคปซูล แสดงถึงความไม่คงตัวของของยาซึ่งเกิด จากการเก็บในสภาพแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม

ยาเม็ดธรรมดา (uncoated tablets)

ลักษณะความไม่คงตัว สามารถสังเกตได้จากการแตกหักของเม็ดยา เกิดรอยร้าวหรือรอยบิ่น มีการบวม สีของยาเปลี่ยนไป อาจพบเศษผงยาเป็นจำนวนมาก หรือพบผลึกเกาะที่เม็ดยา

ยาเม็ดชนิดเคลือบ (coated tablets)

ลักษณะความไม่คงตัว สามารถสังเกตได้จากรอยร้าว เกิดรอยต่างขึ้นบนเม็ดยา เกิดการ เหนียวเยิ้มของสารเคลือบ สีที่เปลี่ยนไป และเม็ดยาเกิดการเกาะกันเป็นกลุ่มก้อน

ยาผงและแกรนูล

มีลักษณะความไม่คงตัวที่พบคือ ผงยาเกิดการเกาะกลุ่มกันเป็นก้อนแข็ง ไม่สามารถละลายได้

ยาผงและแกรนูลที่ต้องผสมน้ำ เพื่อให้อยู่ในรูปของสารละลายหรือยาน้ำแขวนตะกอนก่อนใช้

เภสัชภัณฑ์รูปแบบนี้ส่วนใหญ่เป็นยาปฏิชีวนะหรือวิตามินที่ไวต่อความชื้นเป็นพิเศษ เนื่องจากยาเหล่านี้จะถูกบรรจุในภาชนะปิดสนิทจากบริษัทผู้ผลิต จึงไม่มีปัญหาในเรื่องของการปนเปื้อนความชื้น ซึ่งหากเกิดการจับเป็นก้อนของตัวยาหรือเกิดไอน้ำที่บริเวณผนังของภาชนะบรรจุจะแสดงถึงความเสื่อมสภาพของยาและไม่เหมาะที่จะนำไปบริโภค อาจสังเกตจากสีและกลิ่นของเภสัชภัณฑ์ประเภทนี้ ทั้งในรูปของผงแห้งก่อนและหลังจากผสมด้วยน้ำ

ยาเม็ดฟองฟู (effervescent tablets)

เภสัชภัณฑ์รูปแบบนี้มีความไวต่อความชื้นสูง ซึ่งลักษณะความไม่คงตัวที่พบคือ ผงยามีลักษณะบวม หรือบรรจุภัณฑ์บวมจากการเกิดแรงดันจากก๊าซ ซึ่งหากพบลักษณะดังกล่าวแสดงว่าเกิดปฏิกิริยาการเกิดฟองฟูของยาเม็ดก่อนแล้ว และไม่เหมาะที่จะนำมาใช้

บทที่ 3

วัสดุอุปกรณ์ สารเคมี และ วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 วัสดุอุปกรณ์

1. Beaker ขนาด 50, 100, 250, 400, 500, 1000 ml
2. Volumetric flask ขนาด 10, 100 ml
3. Cylinder ขนาด 10, 25, 50, 1000 ml
4. Vacuum filter set
5. Filter membrane
6. Funnel
7. Dropper
8. Stirring rod
9. Micropipette ขนาด 20-100 microliters
10. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Shimadzu
11. HPLC vial
12. Sonicator ยี่ห้อ WiseClean รุ่น WUC-D22H
13. Friability tester ยี่ห้อ ERWEKA รุ่น TAR 220
14. Hardness tester ยี่ห้อ ERWEKA รุ่น TBH 325 TD
15. Disintegration tester ยี่ห้อ ERWEKA รุ่น ZT 322
16. Mortar and Pestle
17. pH meter
18. Syringe ขนาด 3, 5 ml

19. Syringe filter ขนาด 0.2 μm
20. Sieve number 16, 18 และ 60
21. Environmental chamber
22. Forceps
23. Thermometer
24. Hotplate
25. Electronic balance
26. Fluxmeter (Footcandle)
27. Nikon D5100, macrolens 85 mm
28. Rotary tableting machine
29. Single Punching machine
30. Black box & illuminate light
31. Desicator
32. Hot air oven

3.2 สารเคมี

1. Standard ascorbic acid
2. Commercial ascorbic acid
3. Methanol HPLC grade
4. Water for irrigation
5. Polyethylene glycol
6. Talcum
7. Avicel PH 102
8. Aerosil

9. PVP K 30
10. Edetate disodium dehydrate
11. Monobasic potassium phosphate
12. Phosphoric acid
13. Sodium orthophosphate monohydrate
14. ยาเม็ดวิตามินซีสำเร็จรูปจาก 5 บริษัท

3.3 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

3.3.1 การตั้งตำรับยาเม็ด วิตามินซี

ตารางที่ 10 แสดงองค์ประกอบของตำรับยาเม็ดที่พัฒนาขึ้น ตำรับที่ 1-6

สารที่ใช้/ ปริมาณที่ใช้	ตำรับที่1	ตำรับที่2	ตำรับที่3	ตำรับที่4	ตำรับที่5	ตำรับที่6
Ascorbic acid	500 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
Avicel PH 102	46 mg	23 mg	23 mg	23 mg	91.25 mg	87.5 mg
Aerosil	6 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3.75 mg	3.75 mg
Polyethylene glycol 6000	36 mg	18+10 mg	18+10 mg	0+28 mg	-	-
PVP K 30	12 mg	6 mg	6 mg	6 mg	11.25 mg	15 mg
Talcum	-	-	-	-	18.75 mg	18.75 mg
วิธีการเตรียม	Direct compression	Direct compression	Wet granulation	Wet granulation	Direct compression	Direct compression

ขั้นตอนการเตรียมตำรับที่ 1

1. แร้งบดลดขนาดสารทุกชนิดผ่าน Sieve number 60
2. ชั่งสารต่างๆ ตามอัตราส่วนที่กำหนดไว้
3. นำ Ascorbic 500 mg, Avicel PH 102 46 mg และ PVP K30 6 mg ผสมให้เข้ากันด้วยวิธีการ geometric dilution โดยใช้ระยะเวลาในการผสม 5 นาที
4. ทำการเติม PEG 6000 ปริมาณ 36 mg และผสมให้เข้ากัน 3 นาที
5. ทำการเติม Aerosil ปริมาณ 6 mg ทำการผสม 3 นาที

ขั้นตอนการเตรียมตำรับที่ 2

1. แร้งบดลดขนาดสารทุกชนิดผ่าน Sieve number 60
2. ชั่งสารต่างๆ ตามอัตราส่วนที่กำหนดไว้
3. นำ Ascorbic 250 mg, Avicel PH102 23 mg และ PVP K30 6 mg ผสมให้เข้ากันด้วยวิธีการ geometric dilution โดยใช้ระยะเวลาในการผสม 5 นาที
4. ทำการเติม PEG 6000 ปริมาณ 18 mg และผสมให้เข้ากัน 3 นาที
5. ทำการเติม Aerosil ปริมาณ 3 mg + PEG 6000 10 mg ทำการผสม 3 นาที

ขั้นตอนการเตรียมตำรับที่ 3

1. แร้งบดลดขนาดสารทุกชนิดผ่าน Sieve number 60
2. ชั่งสารต่างๆ ตามอัตราส่วนที่กำหนดไว้
3. ผสม Ascorbic acid 250 mg, Avicel PH 102 23 mg ให้เข้ากันในโถร่ง โดยใช้วิธีการ geometric dilution เป็นเวลา 5 นาที
4. ละลาย PVP K30 6 mg ด้วย Ethanol และนำไปผสมกับสารในโถร่งเพื่อให้เกิดเป็น damp mass
5. นำ damp mass ที่ได้ไปผ่าน sieve number 14 เพื่อให้เป็น granule

6. นำ granule ที่ได้ไปอบที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 60 นาที โดยเกลี่ยผงยาทุก 15 นาทีและห้ามปิดฝาตู้อบ
7. นำ granule ที่ผ่านการอบแล้วมาทำการร่อนผ่าน Sieve number 16
8. ชั่งน้ำหนัก granule ที่ได้เพื่อนำไปคำนวณปริมาณสารจริงที่ต้องใส่ของ PEG 6000 และ Aerosil
9. เติม PEG 6000 ตามที่คำนวณ แล้วทำการผสมเป็นเวลา 3 นาที
10. เติม Aerosil และ PEG 6000 อีกส่วนหนึ่ง แล้วผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที

ขั้นตอนการเตรียมตำรับที่ 4

1. แร้งบดลดขนาดสารทุกชนิดผ่าน sieve number 60
2. ชั่งสารต่างๆ ตามอัตราส่วนที่กำหนดไว้
3. นำ Ascorbic 250 mg, Avicel PH 102 23 mg และ PEG 6000 จำนวน 18 mg ผสมให้เข้ากันด้วยวิธีการ geometric dilution โดยใช้ระยะเวลาในการผสม 5 นาที
4. ละลาย PVP K30 6 mg ด้วย Ethanol และนำไปผสมกับสารในโถรงเพื่อให้เกิดเป็น Damp mass
5. นำ damp mass ที่ได้ไปผ่าน sieve number 14 เพื่อให้เป็น Granule
6. นำ granule ที่ได้ไปอบที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 60 นาที โดยเกลี่ยผงยาทุก 15 นาที และห้ามปิดฝาตู้อบ
7. นำ granule ที่ผ่านการอบแล้วมาทำการ ร่อนด้วย Sieve number 16
8. ชั่งน้ำหนัก Granule ที่ได้เพื่อนำไปคำนวณปริมาณสารจริงที่ต้องใส่ของ PEG 6000 และ Aerosil
9. เติม Aerosil และ PEG 6000 แล้วผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที

ขั้นตอนการเตรียมตำรับที่ 5

1. แร้งบดลดขนาดสารทุกชนิดผ่าน Sieve number 60
2. ชั่งสารต่างๆ ตามอัตราส่วนที่กำหนดไว้
3. นำ Ascorbic 250 mg, Avicel PH 102 91.25 mg และ PVP K30 11.25 mg ผสมให้เข้ากัน ด้วยวิธี geometric dilution โดยใช้ระยะเวลาในการผสม 6 นาที
4. เติม Talcum 18.75 mg ผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที
5. เติม Aerosil 3.75 mg ผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที

ขั้นตอนการเตรียมตำรับที่ 6

1. แร้งบดลดขนาดสารทุกชนิดผ่าน sieve number 60
2. ชั่งสารต่างๆ ตามอัตราส่วนที่กำหนดไว้
3. นำ Ascorbic 250 mg, Avicel PH 102 87.5 mg และ PVP K30 15 mg ผสมให้เข้ากันด้วยวิธี geometric dilution โดยใช้ระยะเวลาในการผสม 6 นาที
4. เติม Talcum 18.75 mg ผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที
5. เติม Aerosil 3.75 mg ผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที

3.3.2 การทดสอบเชิงคุณภาพและปริมาณของยาเม็ด Ascorbic acid

การทดสอบเชิงคุณภาพ

การทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา (disintegration)

- 1) เก็บเม็ดยาที่ผ่านการเก็บในตู้สภาวะ (environmental chamber) ในวันที่ 0, 1, 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70 และ 77 ของการศึกษา จำนวน 6 เม็ด
- 2) ทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาในแต่ละยี่ห้อหรือแต่ละตำรับ ในน้ำอุณหภูมิ 37 °C

- 3) บันทึกเวลาที่เม็ดยาแต่ละเม็ดแตกตัวจนหมด โดยกรณีที่เม็ดยาใช้เวลาแตกตัวนานกว่า 60 นาที จะทำการบันทึกโดยถือว่าใช้เวลาในการแตกตัวนานกว่า 60 นาที

การทดสอบความกร่อนของเม็ดยา (friability test)

- 1) เก็บเม็ดยาที่ผ่านการเก็บในตู้สภาวะ (environmental chamber) ในวันที่ 0, 1, 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70 และ 77 ของการศึกษาจำนวน 10 เม็ด
- 2) นำมาชั่งน้ำหนักด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง
- 3) นำไปทดสอบการกร่อนโดยกำหนดการตั้งค่าเครื่อง (friability tester) โดยตั้งค่ารอบการหมุนเท่ากับ 25 รอบต่อนาที เป็นเวลา 4 นาที
- 4) นำเม็ดยาที่ผ่านการทดสอบความกร่อนมาชั่งน้ำหนักด้วยเครื่องชั่งเดิม
- 5) คำนวณความแตกต่างของน้ำหนักก่อนทดสอบและหลังการทดสอบ โดยต้องมีความแตกต่างไม่เกิน 1%

การทดสอบความแข็งของเม็ดยา (hardness test)

- 1) เก็บเม็ดยาที่ผ่านการเก็บในตู้สภาวะ (environmental chamber) ในวันที่ 0, 1, 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70 และ 77 ของการศึกษา จำนวน 3 เม็ด
- 2) นำมาทดสอบด้วยเครื่องวัดความแข็ง โดย calibrate เครื่องด้วย jaw ขนาด 50 mm
- 3) วัดเส้นผ่าศูนย์กลางของเม็ดยา กรณียาเม็ดมีลักษณะวงรี ให้ทำการวางเม็ดยาให้ขนานไปกับ jaw
- 4) ทำการวัดความแข็งของเม็ดยา
- 5) บันทึกผลความแข็งที่วัดได้แต่ละเม็ด หาค่าเฉลี่ย

การทดสอบเชิงปริมาณ

1) วิเคราะห์ Ascorbic acid

การวิเคราะห์โดยใช้เครื่องมือ High performance liquid chromatography อ้างอิงจาก USP

System requirement

Detector: UV 254 nm

Column: 4.6 mm x 25 cm; 5- μ m packing L1

Flow rate: 1 ml/min

Injection Volume: 5 μ L

Relative Standard deviation: NMT 2.0 %

ขั้นตอนการเตรียม Mobile phase

- ละลาย Sodium dihydrogen orthophosphate monohydrate 6.899 g ลงใน Water ปริมาตร 1000 ml แล้วคนจนละลายหมด
- ปรับ pH ให้เป็น 2.5 ด้วย Phosphoric acid
- กรอง mobile phase ที่ได้ผ่าน membrane filter ที่มีรูพรุนขนาด 0.22 micron ด้วยชุดกรอง vacuum filter set
- นำไป sonicate ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที

ขั้นตอนการเตรียม diluent เพื่อใช้ในการเตรียมตัวอย่างสำหรับการทดสอบด้วยเครื่อง HPLC

- ชั่ง Edetate disodium dehydrate ให้ได้ 0.56 g และ ชั่ง Monobasic potassium phosphate ให้ได้ 2.04 g
- ละลายใน Water ปริมาตร 1000 ml คนจนละลายหมดเข้ากันดี
- ปรับ pH ด้วย phosphoric acid ให้ pH เท่ากับ 3

2) การวิเคราะห์หาปริมาณด้วย Ascorbic acid ที่คงเหลือในยาเม็ดด้วยเครื่อง HPLC

การเตรียมตัวอย่างยาเม็ดสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณสาร ascorbic acid

- เก็บเม็ดยาที่ผ่านการเก็บในตู้สภาวะ (environmental chamber) ที่เวลาต่างๆ จำนวน 20 เม็ด
- ชั่งน้ำหนักเม็ดยาทั้ง 20 เม็ด จากนั้นคำนวณหาปริมาณเม็ดยาให้มีปริมาณ Ascorbic acid เทียบเท่า 25 mg
- นำเม็ดยาไปบดในโถงกระเบื้องทั้ง 20 เม็ดให้ละเอียด
- ชั่งผงยาตามน้ำหนักที่คำนวณได้ แล้วทำการจดบันทึกน้ำหนักที่ชั่งได้จริง
- นำผงยาละลายด้วย diluent ปริมาณ 60 ml ใน volumetric flask ขนาด 100 ml จากนั้นนำไปเขย่าให้เข้ากัน เป็นเวลา 15 นาที
- ปรับปริมาตรด้วย diluent ให้ครบ 100 ml
- กรองผ่าน Syringe filter ด้วย Membrane 0.2 micron ใส่ Vial เพื่อนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC

3) ยาเม็ดที่ใช้ในการวิเคราะห์ปริมาณด้วย

- เก็บผลิตภัณฑ์ที่เตรียมได้ที่สภาวะเร่ง (อุณหภูมิ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้น $75 \pm 5\% \text{RH}$) (20)
 - ตำรับยาเม็ดวิตามินซีที่เตรียมได้
 - ยาเม็ดวิตามินซีที่มีขายในท้องตลาดต่างๆ 5 บริษัทผู้ผลิต
- ทำการเตรียมตัวอย่างโดยกรองให้เป็นสารละลายใสเพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณสารด้วยเครื่อง HPLC
- สร้าง standard curve ที่ความเข้มข้น 0.5, 0.35, 0.25, 0.15 และ 0.05 mg/ml
- ทำการวิเคราะห์หาปริมาณด้วย Ascorbic acid ในยาเม็ดที่เก็บในสภาวะตามกำหนด ในวันที่ 0, 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 โดยวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC

- ทำการหา %content เพื่อดูปริมาณของตัวยาสำคัญ Ascorbic acid ที่เหลืออยู่ในยาเม็ดเมื่อเก็บยาเม็ดที่เวลาต่างๆ
- นำเม็ดยาที่ได้หลังจากนำไปเก็บผ่านเครื่องควบคุมสภาวะตามเวลาต่างๆ ที่มีการทดสอบด้วยเครื่อง HPLC

การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของสีด้วยวิธีการถ่ายภาพเม็ดยา

นำเม็ดยามาถ่ายภาพด้วยกล้องดิจิทัล เพื่อเปรียบเทียบ ระดับสีระหว่างยาเม็ดวิตามินซี เริ่มต้นและเมื่อเก็บยาเม็ดวิตามินซีในสภาวะเร่งตามระยะเวลาต่างๆ โดยกำหนดการตั้งค่าอุปกรณ์ถ่ายภาพ ดังนี้

Shutter speed: 200

ISO (International Organisation for Standardisation, ค่าความไวแสง): 100

F (Aperture, รูรับแสง): 5.6

White balance: Normal sunlight

HDR (High-dynamic-range): Off

บทที่ 4

ผลการทดลอง

4.1 การตั้งตำรับยาเม็ดวิตามินซี

การตั้งตำรับวิตามินซีมีตัวยาสำคัญคือ Ascorbic acid และสารช่วยในตำรับต่างๆ ดังนี้

สารช่วยเพิ่มปริมาณ (Diluent) และ สารช่วยแตกตัว (Disintegrant)

Avicel PH เนื่องจาก Avicel (Microcrystalline cellulose) เป็นสารที่มีความปลอดภัยสูง มีความคงตัวที่ดี และยังเป็นสารช่วยที่เหมาะสมในการทำด้วยวิธี Direct compression ได้

สารช่วยยึดเกาะ (Binder)

PVP K30 เนื่องจาก มีความคงตัวที่ดี ไม่เป็นพิษต่อร่างกาย เข้ากันได้กับสารสำคัญและสารช่วยอื่นๆ ในตำรับ เหมาะสำหรับวิธีการตอกแบบ direct compression

PEG 6000 เป็นสารที่ทนความร้อนได้ดี มีความเป็นพิษต่ำ ไม่ระคายเคือง เป็นสารทั่วไปที่สามารถหาได้ง่ายและมีใช้กันอยู่ทั่วไป มีความสามารถในการเป็นได้ทั้ง Binder และ Lubricant นอกจากนี้ยังเหมาะกับการทำยาเม็ด ดังนั้นจึงเลือกมาเพื่อใช้ เป็น Binder ในสูตรตำรับ

สารช่วยลื่น (Lubricant)

Talcum เป็นสารที่มีความคงตัว ไม่ดูดซึมเมื่อรับประทาน ไม่มีพิษ และยังเป็นสารที่มีความนิยมนำมาเป็น Lubricant ในการทำยาเม็ด ดังนั้นจึงเลือกมาเป็น Lubricant ในสูตรตำรับ

สารช่วยไหล (Glidant)

Aerosil เป็นสารที่สามารถเพิ่มการไหลให้กับตำรับ และยังเป็นที่ยอมรับในการใช้กับตำรับยาเม็ด เพื่อเพิ่มคุณสมบัติการไหล และยังไม่ระคายเคือง ไม่มีพิษ ดังนั้นจึงเลือกมาเป็น Glidant เพื่อเพิ่มการไหลในสูตรตำรับ

การเตรียมตำรับที่ 1-6 ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 แสดงลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาที่เตรียมขึ้นตามสูตรตำรับ 1-6

ตำรับที่	รายละเอียด
1	เม็ดยาที่มีความแข็ง หน้าเม็ดเรียบ ตัวเม็ดยาที่มีความชื้น
2	เม็ดยาที่มีความแข็ง หน้าเม็ดเรียบ เมื่อทำการผลิตจำนวนมากเม็ดยาจะติดหน้าสาก ผงยาไหลไม่ดี เม็ดยาไม่ชื้น
3	เกิดการ capping, laminating และน้ำหนักไม่สม่ำเสมอ เมื่อผลิตจำนวนมากเกิด capping, laminating และหน้าเม็ดยาไม่เรียบ
4	เกิดการ capping, laminating และน้ำหนักไม่สม่ำเสมอ เมื่อผลิตจำนวนมากเกิด capping, laminating และหน้าเม็ดยาไม่เรียบ
5	น้ำหนักของเม็ดยาสม่ำเสมอ หน้าเม็ดเรียบไม่ติดหน้าสากแต่ เม็ดยาที่มีความแข็งที่น้อย
6	เม็ดยาที่มีความแข็ง หน้าเม็ดเรียบ น้ำหนักใกล้เคียงกันในแต่ละเม็ด ไม่มีการติดหน้าสาก ไม่พบปัญหาเมื่อเพิ่มการผลิต

จากตารางที่ 11 ตำรับที่ 1 ทำการตอกโดยเครื่อง single punch tablet ได้เม็ดยาที่มีความแข็งหนา เม็ดยาเรียบ แต่เม็ดยาและผงยา มีการดูดความชื้น จึงนำ Polyethylene glycol 6000 มาผสมก่อนตอก เนื่องจากทำการเพิ่มขนาดการผลิต จึงเปลี่ยนเครื่องตอกเม็ดยาจากการตอกเม็ดยาด้วย single punch tablet machine เป็นการตอกเม็ดยาด้วย rotary tableting machine ซึ่งสากและเป้าตอกมีขนาด 400 และ 1200 mg ดังนั้นในตำรับที่ 2 จึงทำการลดปริมาณยาต่อเม็ดจาก 500 mg เป็นขนาด 250 mg โดยสำหรับตำรับที่ 2 พบว่าผงยา มีการดูดความชื้น และผงยาไหลไม่ดีปรับเปลี่ยนวิธีการผลิตยาเม็ดจาก direct compression เป็น wet granulation (ตำรับที่ 3) โดยสำหรับตำรับที่ 3 นำผงยาไปเตรียมเป็นแกรนูลด้วยวิธี wet granulation ก่อนตอกเม็ดยา พบว่าเม็ดยามีน้ำหนักไม่

สม่ำเสมอ และผิวหน้าเม็ดยาไม่เรียบ และทำการพัฒนาตำรับ 4 โดยแบ่งใส่ Polyethylene glycol 6000 ในแกรนูลและก่อนตอกเม็ดยา ผลการทดลองพบว่าเม็ดยาเกิดการ capping และพบปัญหาน้ำหนักเม็ดยาไม่สม่ำเสมอ สำหรับตำรับที่ 5 มีการปรับเปลี่ยนวิธีการผลิตเม็ดยาเป็นวิธีตอกโดยตรง (direct compression) และไม่ใช้ Polyethylene glycol 6000 ในสูตรตำรับ ผลการทดลองพบว่าเม็ดยามีน้ำหนักสม่ำเสมอ หน้าเม็ดยาเรียบ แต่เม็ดยามีความแข็งที่น้อย ดังนั้นในตำรับที่ 6 มีการเพิ่มปริมาณสารช่วยยึดเกาะ (PVP K30) Avicel PH 102 และ Talcum ผลการทดลองพบว่าเม็ดยามีความแข็งที่พอเหมาะ หน้าเม็ดยาเรียบ น้ำหนักสม่ำเสมอ ไม่มีการติดหน้าสาก และไม่พบปัญหาเมื่อเพิ่มขนาดการผลิต ดังนั้นตำรับที่ 6 เป็นตำรับที่เหมาะสมและนำมาทำการผลิตเพื่อใช้ศึกษาความคงตัวของยาเม็ดวิตามินซีต่อไป

4.2 การทดสอบทางกายภาพของยาเม็ดวิตามินซี

การทดลองนำยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัทต่างๆ 5 บริษัท ได้แก่ บริษัท A, B, C, D และ E มาทดสอบทางกายภาพ ดังนี้ ความแข็ง (hardness) ความกรอบของเม็ดยา (friability) การแตกตัวของเม็ดยา (disintegration) โดยเก็บเม็ดยาในสภาวะ $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $70\% \pm 5\% \text{RH}$ ได้ผลการทดลองดังนี้

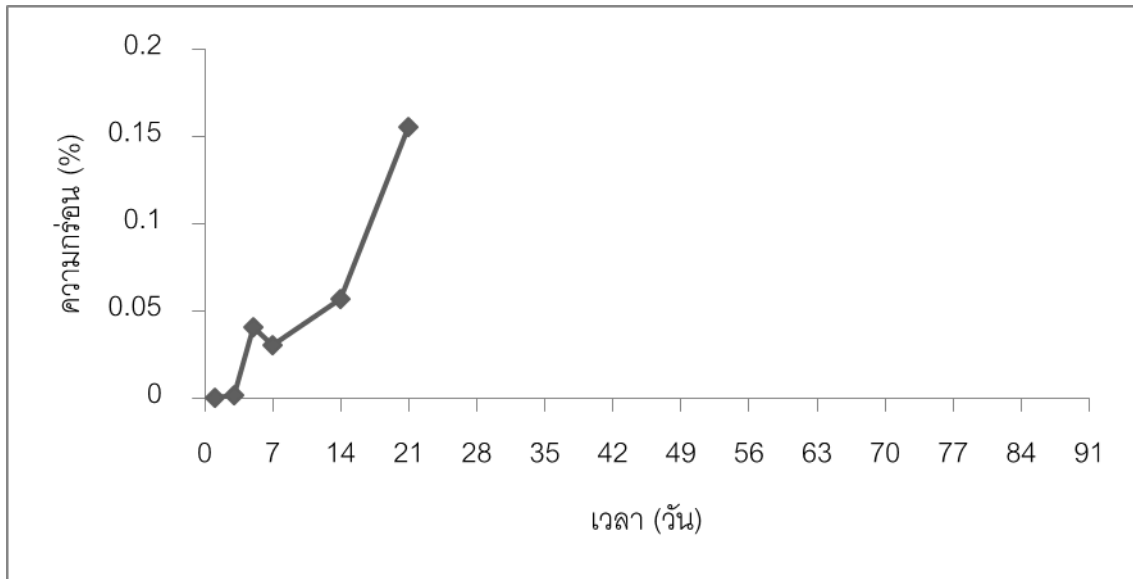
1. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท A

ตาราง 12 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา A ณ เวลาต่างๆ

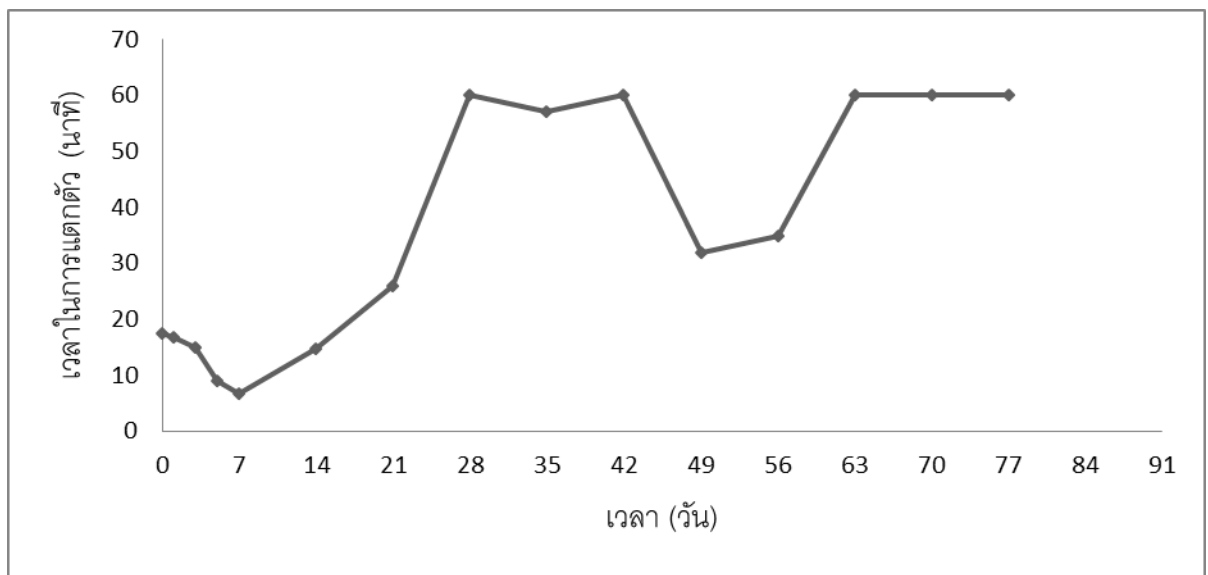
เวลา (วัน)	hardness (N)				friability			disintegration
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	ค่าเฉลี่ย	น้ำหนักก่อน กร่อน (g)	น้ำหนักหลัง กร่อน (g)	ความกร่อน (%)	เวลาในการ แตกตัว (นาที)
0	267	290	289	282.000	15.602	15.601	0.003	17.567
1	284	260	283	275.667	15.515	15.515	0.000	16.833
3	FL	FL	FL	-	16.056	16.055	0.002	15.000
5	FL	FL	FL	-	15.957	15.950	0.007	9.000
7	FL	FL	FL	-	15.964	15.959	0.030	6.667
14	FL	FL	FL	-	16.467	16.457	0.056	14.733
21	FL	FL	FL	-	17.091	17.065	0.155	26.000
28	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	>60.000
35	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	57.000
42	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	>60.000
49	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	32.000
56	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	34.917
63	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	>60.000
70	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	>60.000
77	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	>60.000

หมายเหตุ : *FL คือ เครื่องไม่สามารถวัดค่าได้

**N/A คือ ไม่สามารถแสดงค่า



กราฟที่ 1 แสดงผลการทดสอบความงอกของเมล็ดยา A หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



กราฟที่ 2 แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเมล็ดยา A หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

ผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา A พบว่าเม็ดยา A มีความแข็งเฉลี่ยในวันที่ 0 เท่ากับ 282.0 N และเมื่อเก็บในสภาวะแรงในวันที่ 3 เม็ดยา A ไม่สามารถวัดความแข็งได้เนื่องจากเม็ดยานี้มีเกินกว่าเครื่องจะทำการทดสอบได้

ผลการทดสอบความกรอบของเม็ดยา A พบว่าเม็ดยา A มีความกรอบที่น้อยกว่า 1% เมื่อเก็บในสภาวะแรงเป็นเวลา 21 วัน และหลังจากวันที่ 21 พบว่าเม็ดยาเริ่มมีการเยิ้มเหลวจนไม่สามารถทำการทดสอบได้

ผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา A พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยา A ที่สภาวะแรงเป็นเวลา 14 วัน เม็ดยาสามารถแตกตัวได้ภายในเวลา 15 นาที และเมื่อเวลาผ่านไป 21 วัน พบว่าเม็ดยา A ใช้เวลาในการแตกตัวมากขึ้น

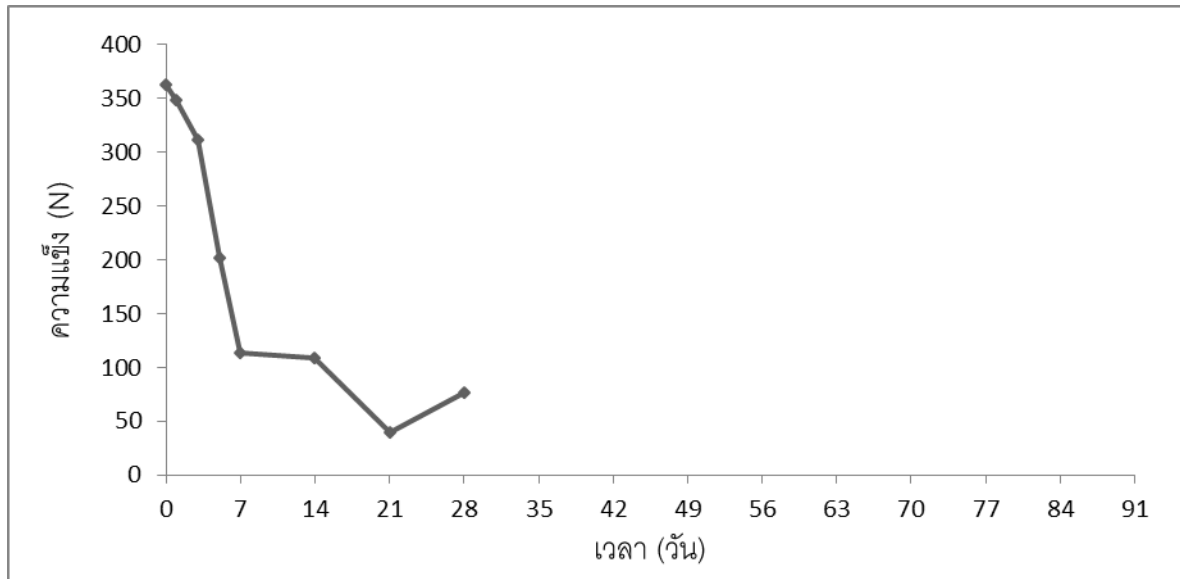
2. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท B

ตาราง 13 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา B ณ เวลาต่างๆ

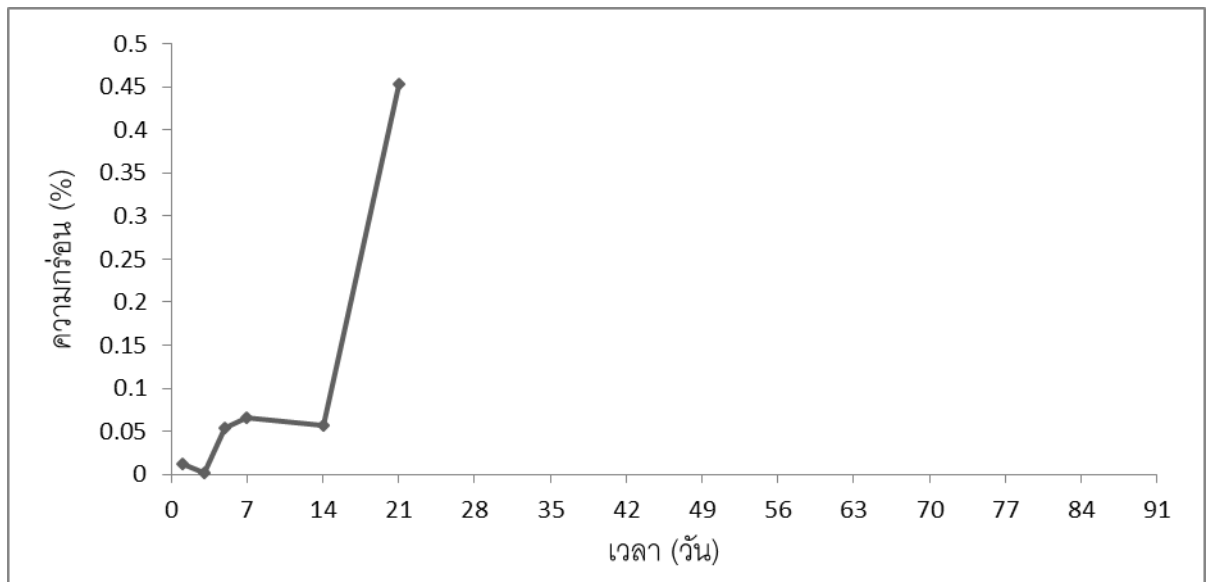
เวลา (วัน)	Hardness (N)				Friability			Disintegration
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	ค่าเฉลี่ย	น้ำหนักก่อน กร่อน (g)	น้ำหนักหลัง กร่อน (g)	ความกร่อน (%)	เวลาในการ แตกตัว (นาที)
0	386	337	365	362.667	16.161	16.158	0.019	19.000
1	351	346	347	348.000	16.140	16.138	0.012	17.667
3	286	306	341	311.000	16.122	16.121	0.002	15.000
5	171	225	210	202.000	16.469	16.460	0.055	15.733
7	91	FL	136	113.500	16.852	16.841	0.065	24.500
14	59	118	148	108.333	16.938	16.928	0.057	29.000
21	72	24	22	39.333	17.384	17.305	0.453	26.000
28	95	64	71	76.667	FL	FL	-	28.000
35	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	>60.000
42	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	29.967
49	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	37.000
56	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	49.450
63	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	13.067
70	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	60.000
77	FL	FL	FL	-	FL	FL	-	46.600

หมายเหตุ : *FL คือ เครื่องไม่สามารถวัดค่าได้

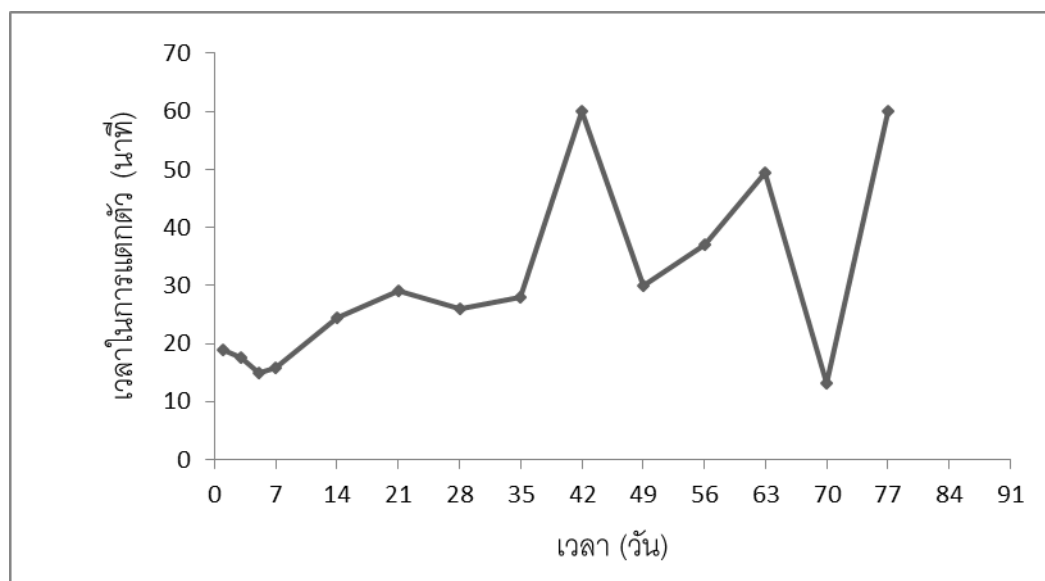
**N/A คือ ไม่สามารถแสดงค่า



กราฟที่ 3 แสดงผลการทดสอบความแข็งแรงของเม็ดยา B หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



กราฟที่ 4 แสดงผลการทดสอบความชื้นของเม็ดยา B หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



กราฟที่ 5 แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา B หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

ผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา B พบว่าเม็ดยา B มีความแข็งเฉลี่ยในวันที่ 0 เท่ากับ 362.7 N และเมื่อเก็บเม็ดยา B ในสภาวะเร่ง พบว่าความแข็งของเม็ดยา B มีค่าลดลงอย่างรวดเร็ว โดยมีความแข็งเฉลี่ยในวันที่ 28 เท่ากับ 76.7 N และเม็ดยา B เริ่มเกิดการเยิ้มเหลวขึ้น ทำให้ไม่สามารถทำการทดสอบความแข็งตั้งแต่วันที่ 35 ได้เนื่องจากเม็ดยามีลักษณะนิ่มเกินไป

ผลการทดสอบความกรอบของเม็ดยา B พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยา B เป็นเวลา 21 วัน เม็ดยา B มีความกรอบน้อยกว่า 1% เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลานานกว่า 21 วัน พบว่าไม่สามารถวัดความกรอบได้เนื่องจากเม็ดยา B เริ่มเกิดการเยิ้มเหลวในวันที่ 28

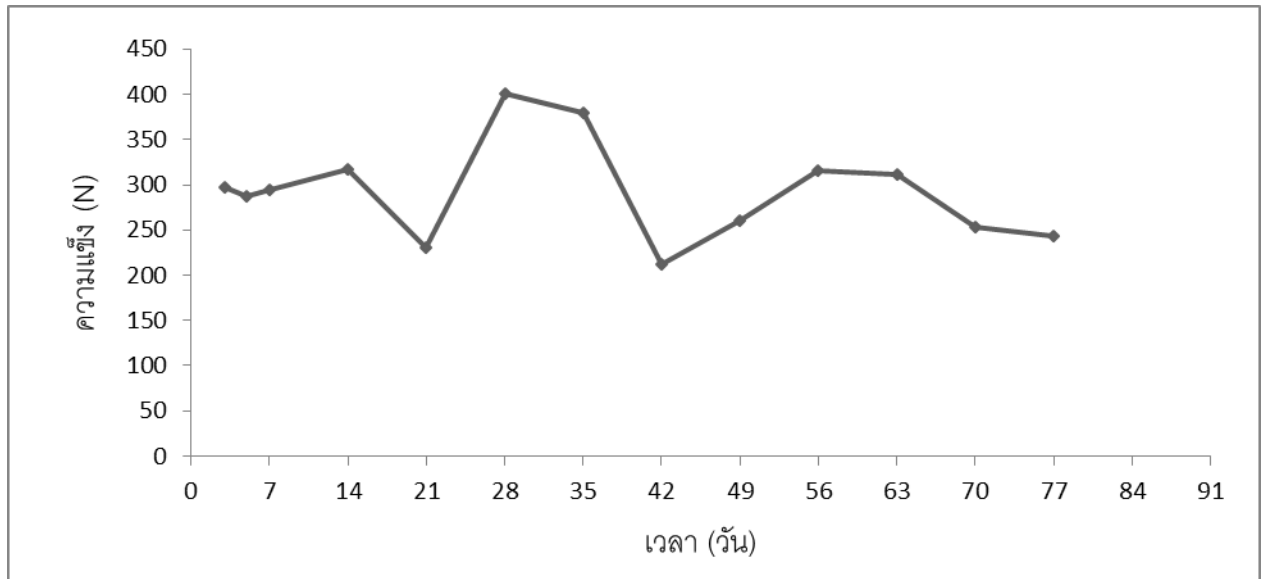
ผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา B พบว่า เมื่อเก็บเม็ดยา B เป็นเวลา 3 วัน เม็ดยา B สามารถแตกตัวได้ภายใน 15 นาที และเมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลานานขึ้น พบว่าเม็ดยา B ใช้เวลาในการแตกตัวนานกว่า 15 นาที

3.ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท C

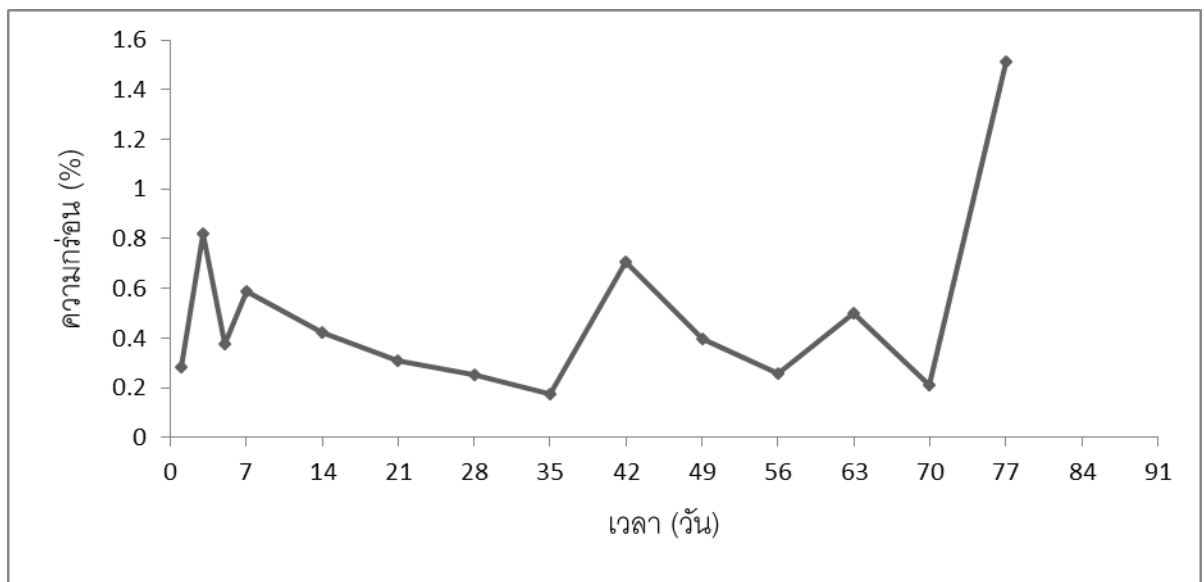
ตาราง 14 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา C ณ เวลาต่างๆ

เวลา (วัน)	Hardness (N)				Friability			Disintegration
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	ค่าเฉลี่ย	น้ำหนักก่อน กร่อน (g)	น้ำหนักหลัง กร่อน (g)	ความกร่อน (%)	เวลาในการ แตกตัว (นาที)
0	N/A	N/A	N/A	-	7.708	7.702	0.079	14.500
1	N/A	N/A	N/A	-	7.699	7.678	0.281	13.950
3	326	262	304	297.333	7.863	7.799	0.818	15.000
5	252	307	301	286.667	7.910	7.880	0.375	15.917
7	287	318	276	293.667	7.874	7.828	0.585	15.000
14	313	290	350	317.667	7.813	7.781	0.421	23.000
21	198	257	237	230.667	7.867	7.842	0.309	16.000
28	405	399	399	401.000	7.732	7.712	0.252	27.500
35	366	398	373	379.000	7.780	7.767	0.172	20.000
42	222	213	201	212.000	7.758	7.703	0.705	15.000
49	269	253	257	259.667	7.798	7.767	0.398	15.000
56	302	309	335	315.333	7.754	7.734	0.258	16.200
63	308	326	302	312.000	7.787	7.748	0.498	12.067
70	249	245	267	253.667	7.712	7.696	0.211	11.283
77	248	251	229	242.667	7.849	7.730	1.514	13.000

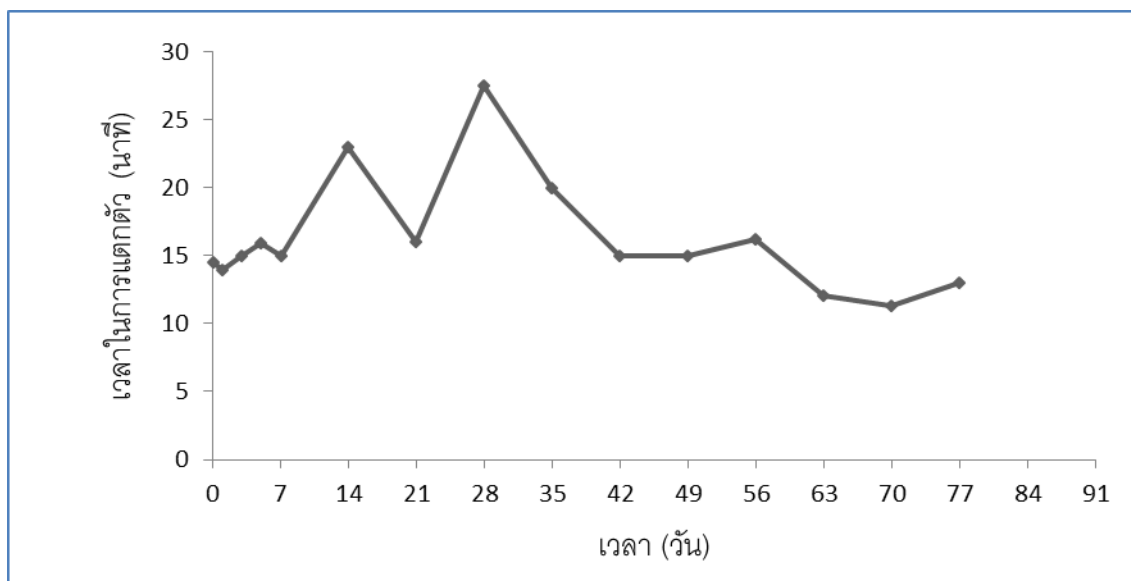
หมายเหตุ : *N/A คือ ไม่สามารถแสดงค่า



กราฟที่ 6 แสดงผลการทดสอบความแข็งแรงของเม็ดยา C หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



กราฟที่ 7 แสดงผลการทดสอบความชื้นของเม็ดยา C หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



กราฟที่ 8 แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา C หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

ผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา C ณ วันที่ 0 พบว่าเม็ดยา C มีลักษณะแข็งมากจนเครื่องทดสอบไม่สามารถทำการอ่านค่าได้ และเมื่อเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง ในวันที่ 3 ความแข็งของเม็ดยามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 297.3 N เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลานานขึ้นพบว่าความแข็งมีค่าลดลงเล็กน้อย โดยในวันที่ 77 พบว่าเม็ดยามีความแข็งเฉลี่ยเท่ากับ 242.7 N

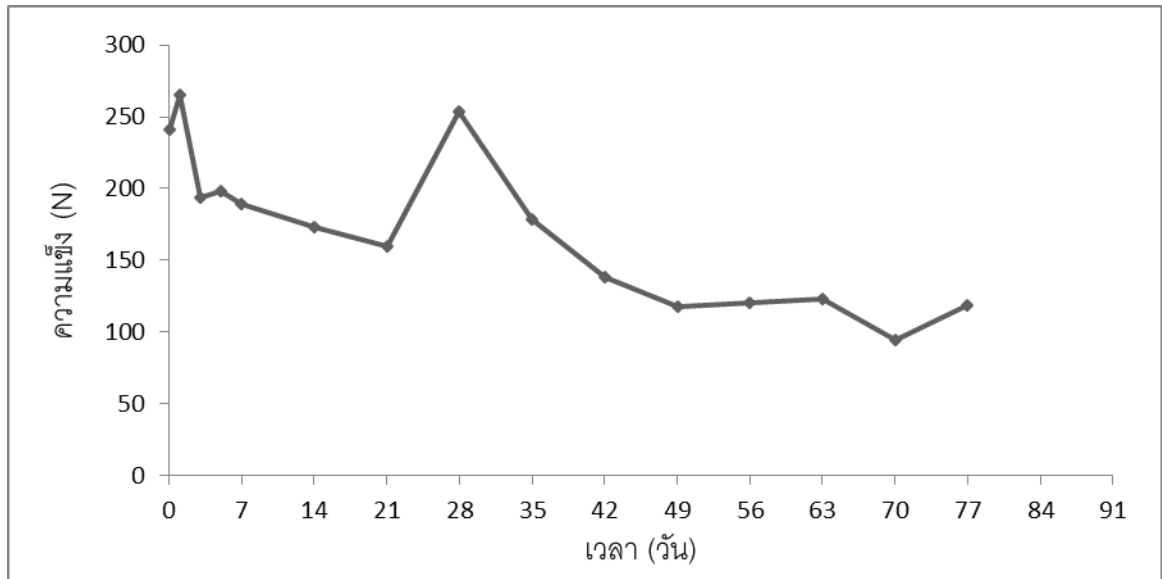
ผลการทดสอบความกรอบของเม็ดยา C พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยา C เป็นเวลา 70 วัน เม็ดยา B มีความกรอบน้อยกว่า 1% และเมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 77 วัน พบว่าเม็ดยามีความกรอบมากกว่า 1%

ผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา C พบว่า เมื่อเก็บเม็ดยา C เป็นเวลา 77 วัน เม็ดยา C สามารถแตกตัวได้อย่างรวดเร็ว (เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยา C ในวันที่ 77 เท่ากับ 13.0 นาที)

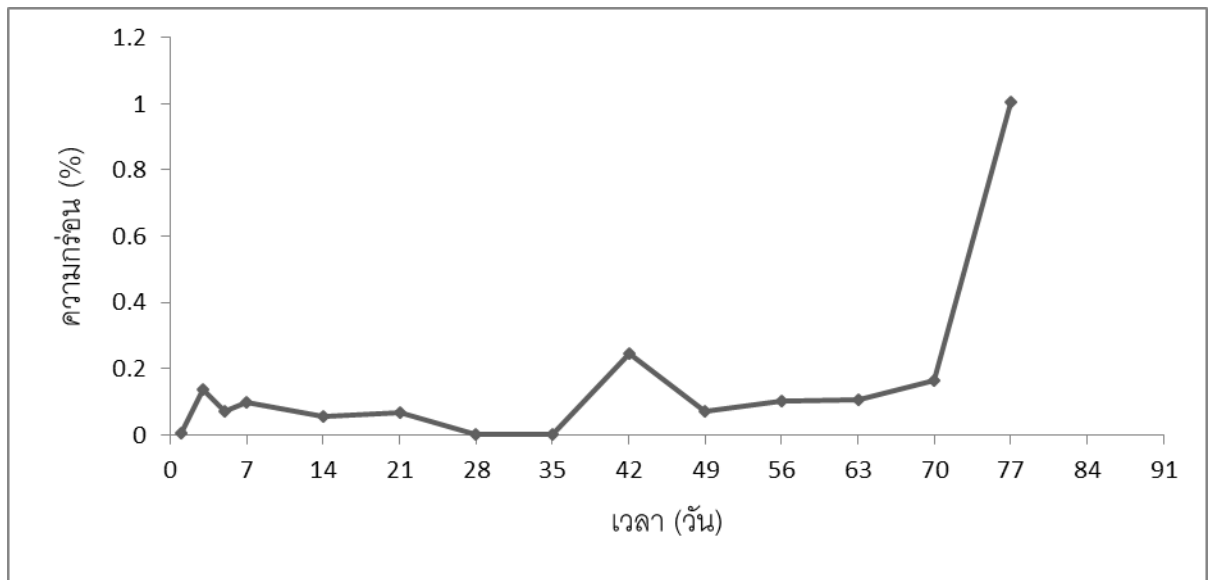
4. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท D

ตาราง 15 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา D ณ เวลาต่างๆ

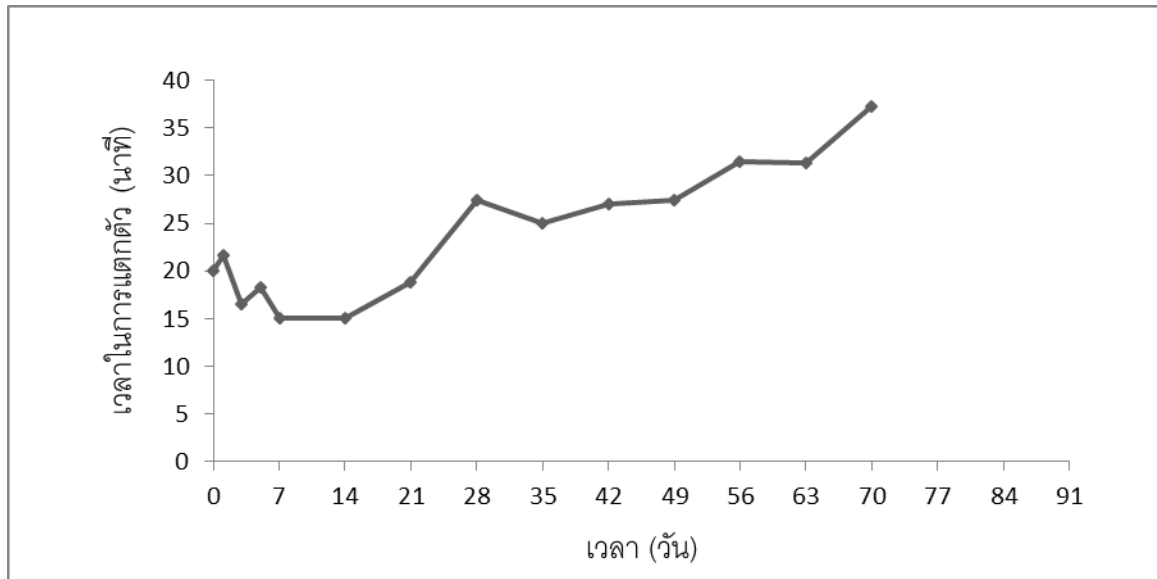
เวลา (วัน)	Hardness (N)				Friability			Disintegration
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	ค่าเฉลี่ย	น้ำหนักก่อน กร่อน (g)	น้ำหนักหลัง กร่อน (g)	ความกร่อน (%)	เวลาในการ แตกตัว (นาที)
0	233	271	218	240.667	12.370	12.367	0.028	20.000
1	242	206	347	265.000	12.439	12.439	0.004	21.717
3	190	194	197	193.67	12.558	12.541	0.139	16.500
5	177	180	237	198.000	12.659	12.650	0.070	18.333
7	172	200	196	189.333	12.643	12.630	0.097	15.000
14	177	182	161	173.333	12.528	12.521	0.056	15.050
21	164	155	159	159.333	12.557	12.549	0.066	18.767
28	236	286	239	253.667	12.266	12.266	0.002	27.500
35	160	189	187	178.667	12.291	12.291	0.000	25.000
42	136	131	147	138.000	12.503	12.473	0.246	27.033
49	118	122	113	117.667	12.545	12.536	0.073	27.483
56	136	106	118	120.000	12.554	12.541	0.104	31.417
63	120	116	132	122.667	12.537	12.524	0.107	31.300
70	100	97	87	94.667	12.563	12.542	0.163	37.233
77	113	121	121	118.333	12.644	12.517	1.005	35.700



กราฟที่ 9 แสดงผลการทดสอบความแข็งแรงของเม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะแรงที่เวลาต่างๆ



กราฟที่ 10 แสดงผลการทดสอบความชื้นของเม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะแรงที่เวลาต่างๆ



กราฟที่ 11 แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ

ผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา D ณ วันที่ 0 พบว่าเม็ดยา D มีค่าความแข็งเฉลี่ย 280.7 N และเมื่อเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง พบว่าเม็ดยา D มีค่าความแข็งลดลงอย่างช้าๆ โดยเมื่อเก็บเม็ดยา D เป็นเวลา 77 วัน พบว่าเม็ดยา D มีค่าความแข็งเฉลี่ยเท่ากับ 118.3 N

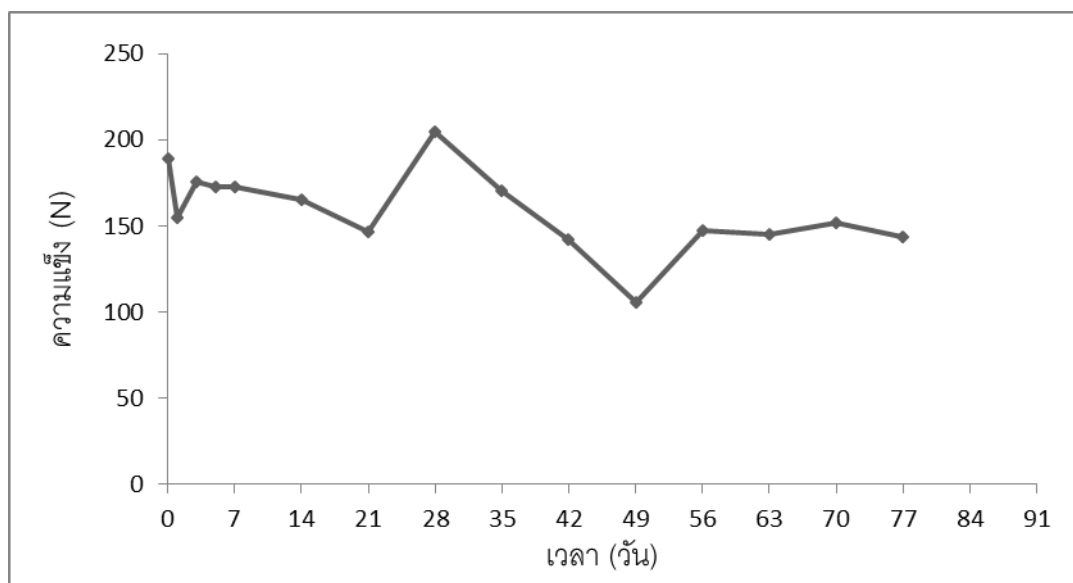
ผลการทดสอบความกรอบของเม็ดยา D พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยา D เป็นเวลา 70 วัน เม็ดยา D มีความกรอบน้อยกว่า 1% และเมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 77 วัน พบว่าเม็ดยามีความกรอบมากกว่า 1%

ผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา D พบว่าเม็ดยา D ใช้เวลาในการแตกตัวมากขึ้นตามระยะเวลาการเก็บเม็ดยาที่นานขึ้น โดยการแตกตัวของเม็ดยา D ใช้เวลา 35.7 นาที เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 77 วัน

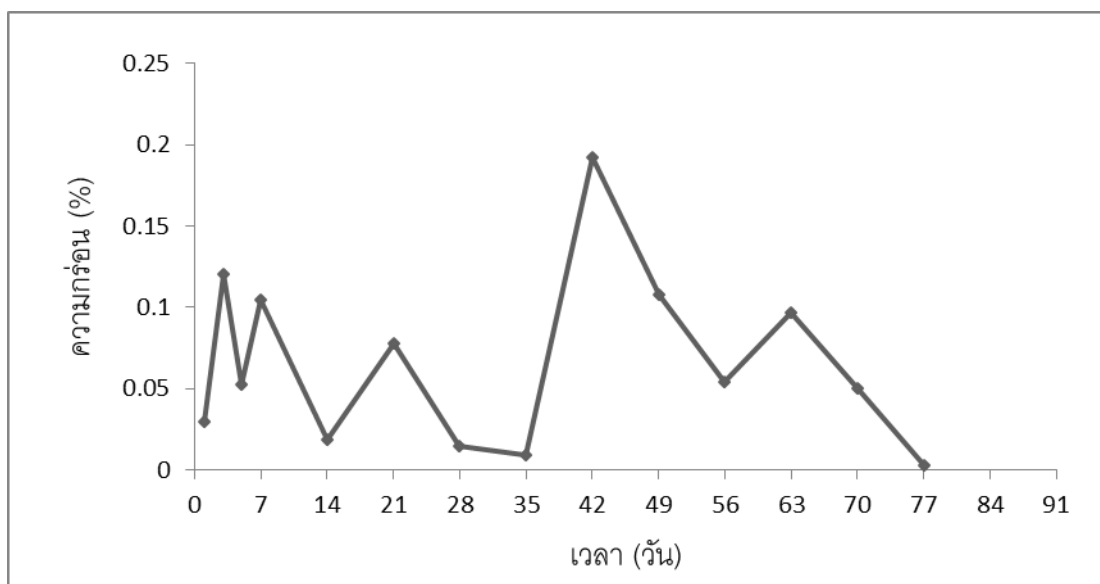
5. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท E

ตาราง 16 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา E ณ เวลาต่างๆ

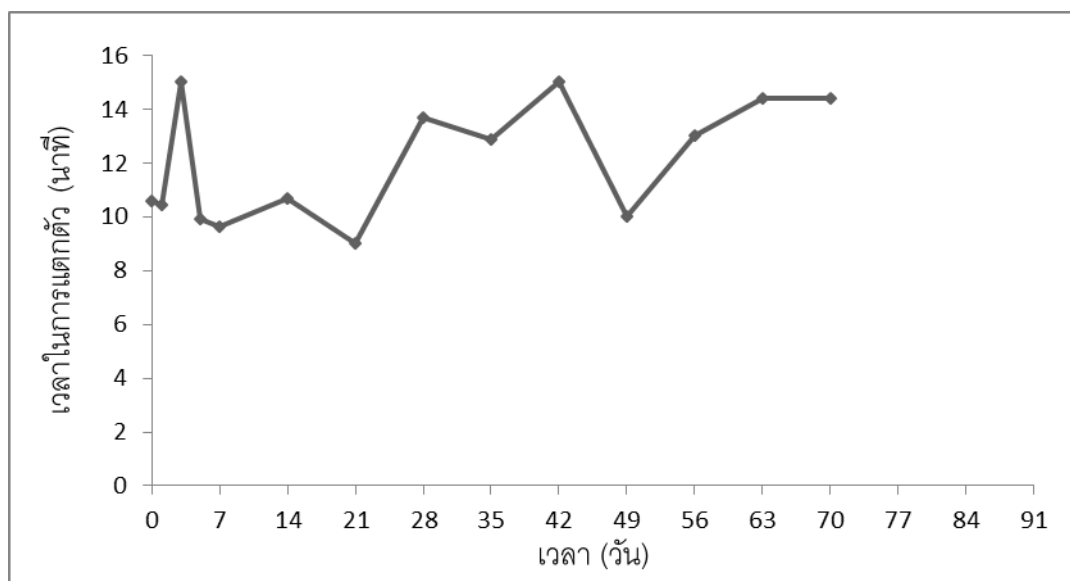
เวลา (วัน)	Hardness (N)				Friability			Disintegration เวลาในการ แตกตัว (นาที)
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	ค่าเฉลี่ย	น้ำหนักก่อน กร่อน (g)	น้ำหนักหลัง กร่อน (g)	ความกร่อน (%)	
0	189	200	178	189.000	13.044	13.040	0.029	10.583
1	138	181	145	154.667	12.858	12.854	0.030	10.433
3	188	165	173	175.333	13.007	12.992	0.121	15.000
5	172	168	177	172.333	13.184	13.177	0.052	9.900
7	187	185	146	172.667	13.104	13.091	0.105	9.617
14	151	180	165	165.333	13.076	13.073	0.018	10.667
21	130	148	162	146.667	13.121	13.110	0.078	9.000
28	196	196	222	204.667	12.859	12.857	0.015	13.683
35	152	171	189	170.667	12.908	12.907	0.009	12.867
42	148	135	144	142.333	12.966	12.942	0.192	15.000
49	103	99	114	105.333	12.920	12.906	0.108	10.000
56	158	160	123	147.000	12.975	12.968	0.054	13.000
63	146	138	151	145.000	12.998	12.985	0.097	14.383
70	163	156	136	151.667	13.111	13.104	0.050	14.383
77	174	148	109	143.667	12.967	12.967	0.002	13.233



กราฟที่ 12 แสดงผลการทดสอบความแข็งแรงของเม็ดยา E หลังจากเก็บในสภาวะแรง ณ เวลาต่างๆ



กราฟที่ 13 แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา E หลังจากเก็บในสภาวะแรง ณ เวลาต่างๆ



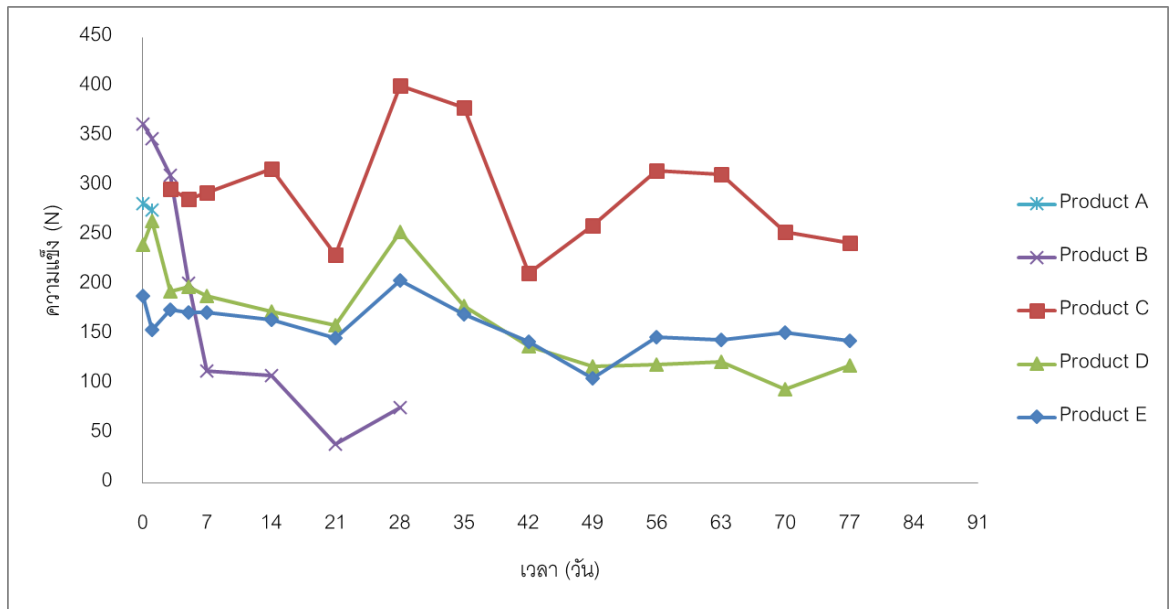
กราฟที่ 14 แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา E หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

ผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา E ณ วันที่ 0 พบว่าเม็ดยา E มีค่าความแข็งเฉลี่ย 189.0 N และเมื่อเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่งที่เวลานานขึ้น พบว่าเม็ดยา D มีค่าความแข็งลดลงเล็กน้อย โดยเมื่อเก็บเม็ดยา E เป็นเวลา 77 วัน พบว่าเม็ดยา E มีค่าความแข็งเฉลี่ยเท่ากับ 143.7 N

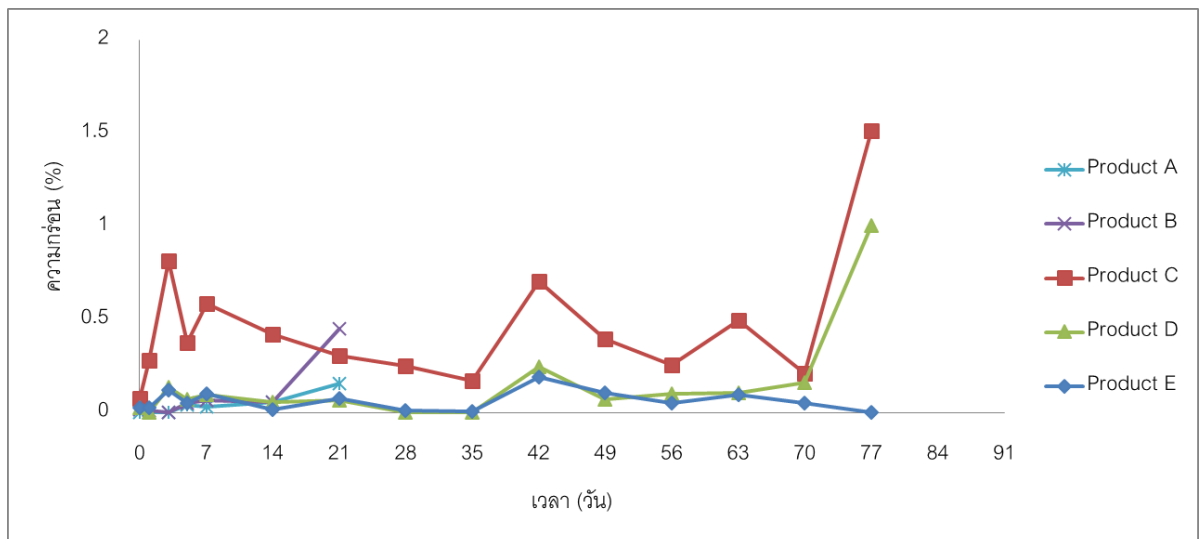
ผลการทดสอบความกรอบของเม็ดยา E พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยา E ในสภาวะเร่งเป็นเวลา 77 วัน เม็ดยา E มีความกรอบน้อยกว่า 1%

ผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา E พบว่าเม็ดยา E ใช้เวลาในการแตกตัวน้อยกว่า 15 นาที ตลอดระยะเวลาที่เริ่มทำการเก็บเม็ดยาจนกระทั่งเวลาผ่านไป 77 วัน

การเปรียบเทียบการทดสอบความแข็งแรงและความกรอบของยาเม็ดวิตามินซีแต่ละบริษัท
แสดงผลดังในกราฟที่ 15 และ 16 ตามลำดับ



กราฟที่ 15 แสดงผลเปรียบเทียบการทดสอบความแข็งแรงของเม็ดยาแต่ละบริษัทหลังจากเก็บในสภาวะเร่ง
ณ เวลาต่างๆ



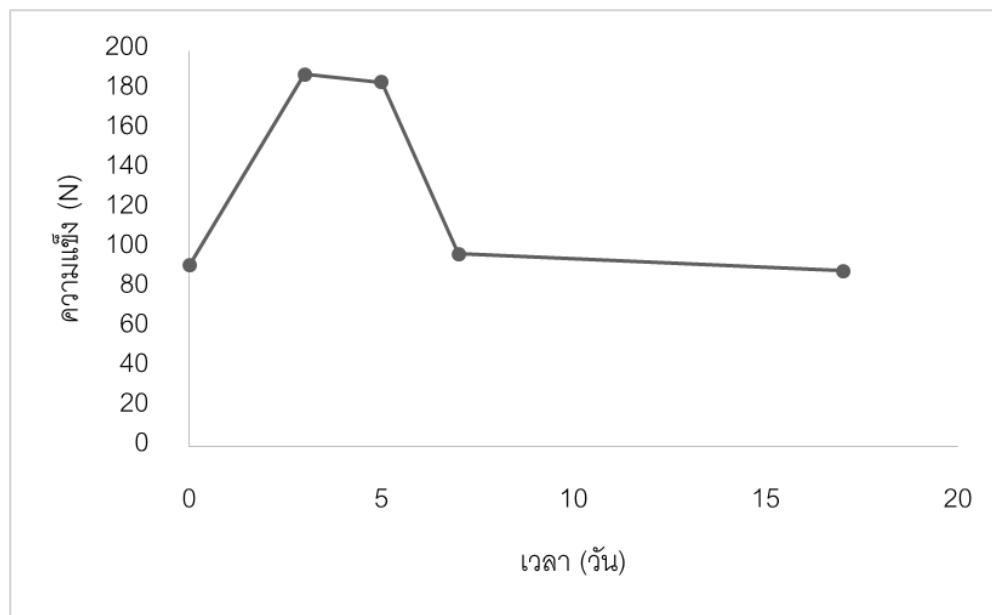
กราฟที่ 16 แสดงผลเปรียบเทียบการทดสอบความกรอบของเม็ดยาแต่ละบริษัทหลังจากเก็บในสภาวะเร่ง
ณ เวลาต่างๆ

6. ยาเม็ดวิตามินซีตำรับที่พัฒนาขึ้น

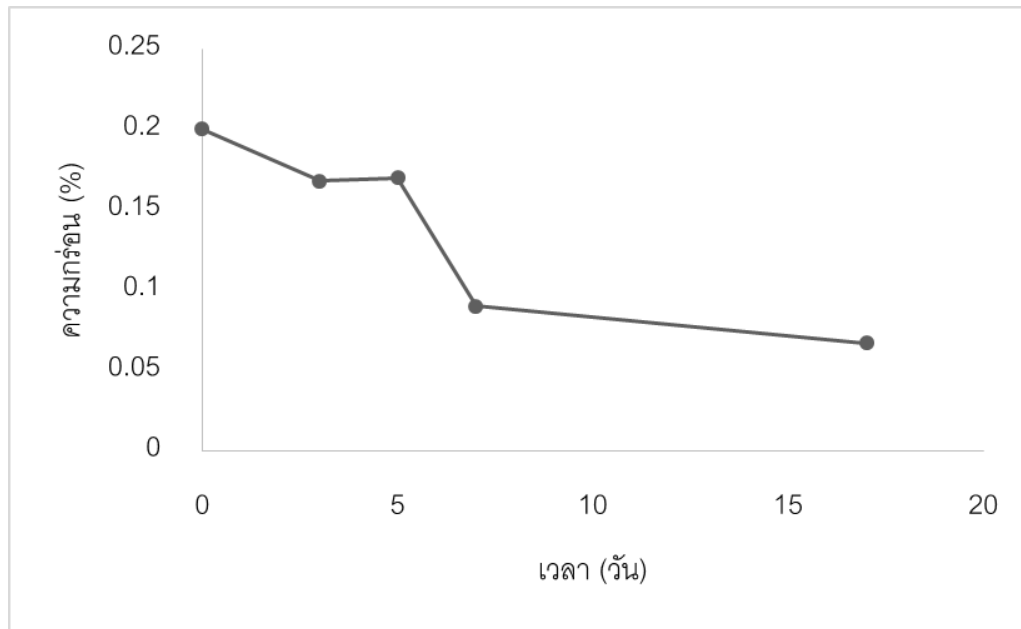
เมื่อนำยาเม็ดวิตามินซีตำรับที่พัฒนาขึ้นมาทดสอบทางกายภาพ ได้ผลการทดลองดังแสดงในตารางที่ 17

ตาราง 17 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยาที่พัฒนาขึ้น ณ เวลาต่างๆ

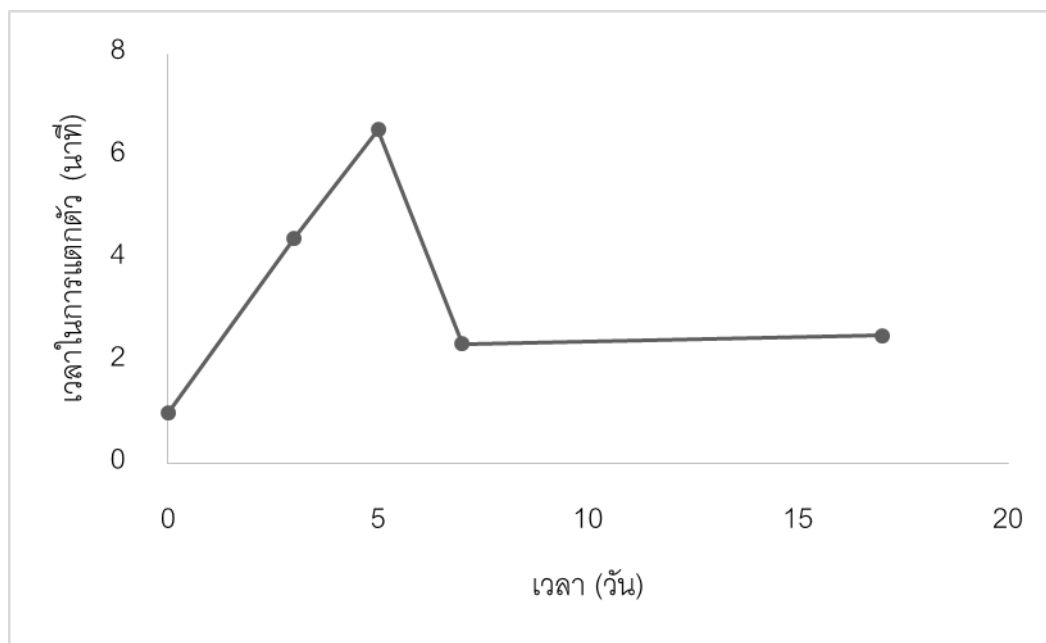
เวลา (วัน)	Hardness (N)				Friability			Disintegration
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	ค่าเฉลี่ย	น้ำหนักก่อน กร่อน (g)	น้ำหนักหลัง กร่อน (g)	ความกร่อน (%)	เวลาในการ แตกตัว (นาที)
0	85	95	94	91.333	6.231	6.218	0.201	0.983
3	177	200	187	188.000	6.245	6.235	0.168	4.400
5	165	199	188	184.000	6.234	6.223	0.170	6.517
7	91	105	96	97.333	6.640	6.634	0.090	2.333
17	80	94	92	88.667	6.251	6.247	0.067	2.500



กราฟที่ 17 แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา control หลังจากเก็บในสภาวะแรง ณ เวลาต่างๆ



กราฟที่ 18 แสดงผลการทดสอบความชื้นของเม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้นหลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



กราฟที่ 19 แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้นหลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

ผลการทดสอบความแข็งเมื่อยาตำรับที่พัฒนาขึ้น ณ วันที่ 0 พบว่าเมื่อยามีความแข็งเฉลี่ย 91.3 N และผลการทดสอบความแข็งของเมื่อยา ณ วันที่ 17 พบว่าเมื่อยามีความแข็งเฉลี่ย 88.7 N

ผลการทดสอบความกรอบของเมื่อยาตำรับที่พัฒนาขึ้น พบว่าความกรอบของเมื่อยามีค่าน้อยกว่า 1% เมื่อทำการเก็บเมื่อยาที่สภาวะเร่งเป็นเวลา 17 วัน

ผลการทดสอบการแตกตัวของเมื่อยาตำรับที่พัฒนาขึ้น พบว่าเมื่อยาใช้เวลาในการแตกตัวน้อยกว่า 15 นาที เมื่อทำการเก็บเมื่อยาที่สภาวะเร่งเป็นเวลา 17 วัน

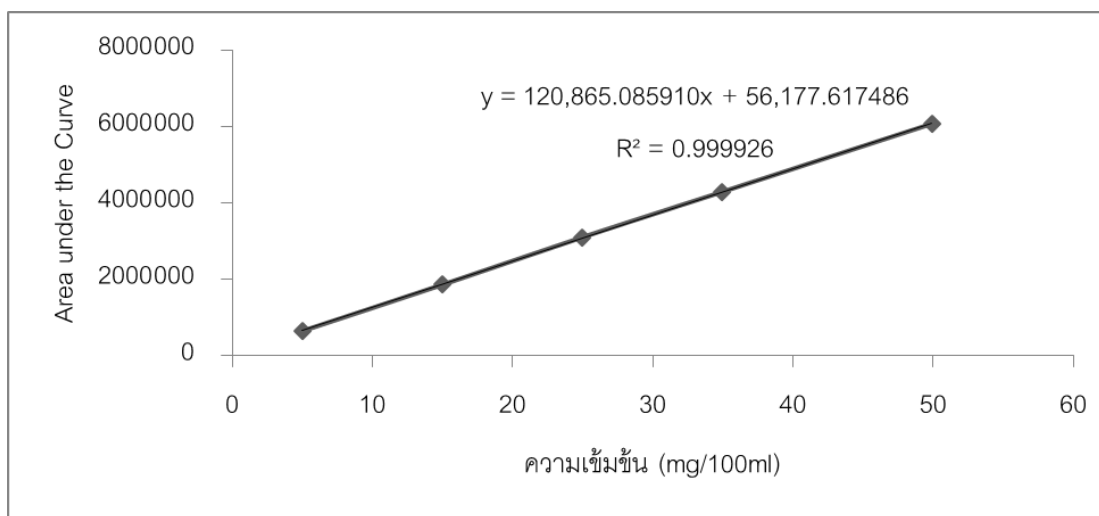
4.3 การวิเคราะห์หาปริมาณ Ascorbic acid

4.3.1 การทำ Standard curve ของ Ascorbic acid

การทำ Standard curve ของ Ascorbic acid โดยเตรียม Ascorbic acid standard ความเข้มข้นต่างๆ ได้ผลดังตารางที่ 18 และกราฟที่ 20

ตารางที่ 18 แสดงผล Area Under the curve ของ Standard ascorbic acid แต่ละความเข้มข้น

ความเข้มข้น Ascorbic acid	Area Under the curve			
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย
5 mg/100ml	647552	648584	648635	648257.000
15 mg/100ml	1862431	1852573	1853382	1856128.667
25 mg/100ml	3098783	3099583	3097868	3098744.667
35 mg/100ml	4290315	4290924	4282962	4288067.000
50 mg/100ml	6066075	6073008	6073098	6070727.000



กราฟที่ 20 แสดง Standard curve ของ Ascorbic acid

จากกราฟที่ 20 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ Ascorbic acid และ Area under the curve ของ peak ascorbic acid คือ $y = 120,865.086x + 56,177.617$ และ $R^2 = 0.999926$

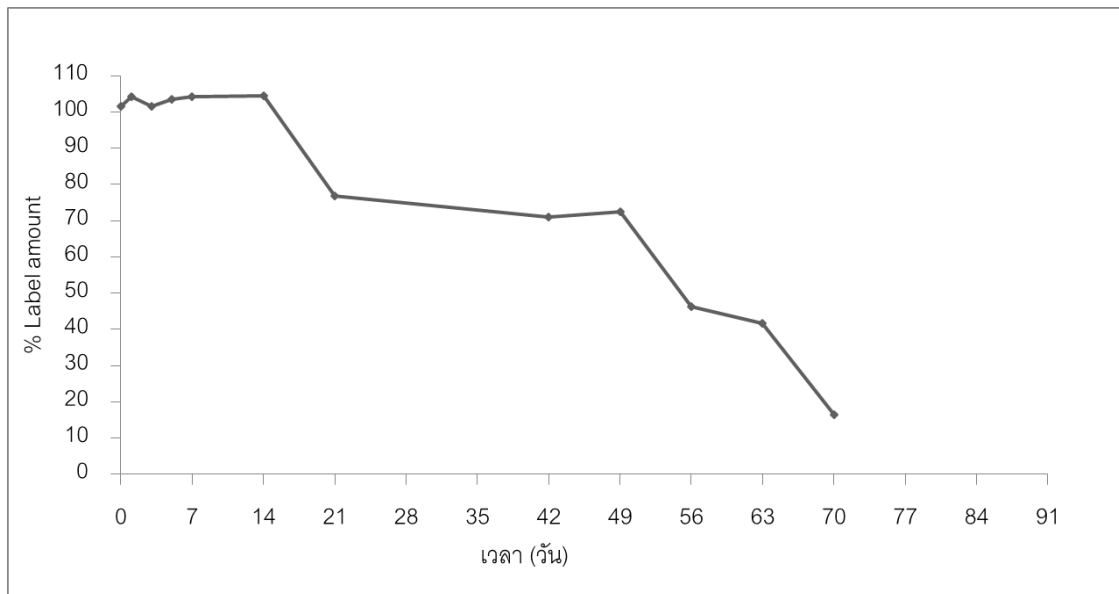
4.3.2 การวิเคราะห์ปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา

เมื่อนำเม็ดยาริตามินซีจากบริษัทต่างๆ 5 บริษัท ได้แก่ ยาเม็ด A, B, C, D และ E เมื่อเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ มาทำการวิเคราะห์หาปริมาณ Ascorbic acid ที่คงเหลือ ณ เวลาต่างๆ ได้ผลการทดลองดังนี้

1.ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท A

ตาราง 19 แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา A

เวลา (วัน)	Concentration (mg/100ml)				% Label amount				
	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	SD
0	25.479	25.503	25.467	25.483	101.544	101.640	101.500	101.561	0.071
1	26.062	26.066	26.092	26.073	104.117	104.136	104.237	104.164	0.065
3	25.277	25.282	25.291	25.283	101.542	101.562	101.599	101.568	0.029
5	25.898	25.892	25.911	25.900	103.507	103.481	103.558	103.515	0.039
7	26.058	26.048	26.064	26.057	104.202	104.158	104.223	104.194	0.033
14	26.072	26.110	26.087	26.090	104.377	104.530	104.438	104.448	0.077
21	19.239	19.083	19.239	19.187	76.921	76.297	76.922	76.714	0.360
28	14.506	14.502	14.498	14.502	58.033	58.016	58.000	58.016	0.016
35	12.628	12.630	12.635	12.631	50.544	50.554	50.572	50.557	0.014
42	17.737	17.740	17.751	17.743	70.968	70.980	71.022	70.990	0.028
49	18.125	18.122	18.233	18.160	72.330	72.319	72.762	72.470	0.253
56	11.633	11.620	11.723	11.659	46.221	46.167	46.577	46.322	0.222
63	10.541	10.482	10.469	10.497	41.934	41.696	41.645	41.758	0.154
70	4.091	4.097	4.107	4.098	16.373	16.399	16.435	16.402	0.031

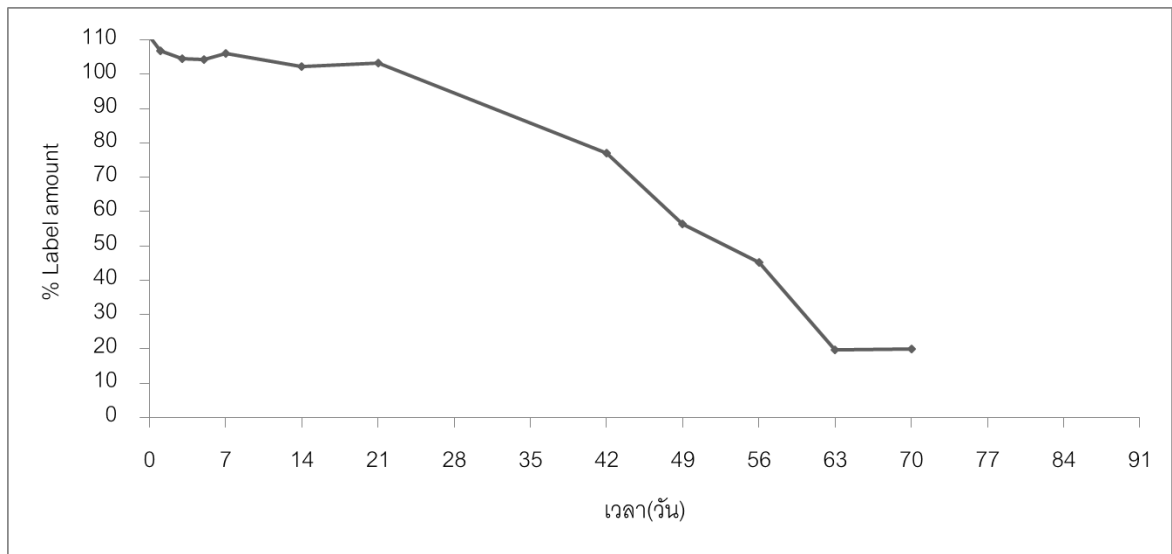


กราฟที่ 21 แสดงค่า % Label amount เม็ดยา A หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

2. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท B

ตาราง 20 แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา B

เวลา (วัน)	Concentration (mg/100ml)				% Label amount				
	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	SD
0	27.768	27.781	27.750	27.766	111.087	111.139	111.016	111.081	0.051
1	26.460	26.748	26.752	26.653	106.083	107.236	107.251	106.857	0.547
3	26.097	26.096	26.118	26.104	104.461	104.457	104.545	104.488	0.041
5	25.951	26.063	26.066	26.027	103.936	104.385	104.400	104.240	0.215
7	25.639	25.605	25.602	25.616	106.104	105.966	105.952	106.007	0.069
14	25.174	25.171	25.184	25.176	102.194	102.180	102.235	102.203	0.024
21	25.569	25.621	25.539	25.576	103.316	103.524	103.191	103.344	0.137
28	19.754	19.981	19.983	19.906	78.926	79.832	79.842	79.533	0.429
35	13.083	13.082	13.089	13.085	52.413	52.412	52.437	52.421	0.012
42	19.245	19.257	19.254	19.252	77.051	77.098	77.087	77.079	0.020
49	14.140	14.153	14.158	14.151	56.424	56.477	56.495	56.466	0.030
56	11.307	11.312	11.315	11.311	45.210	45.231	45.242	45.227	0.013
63	4.941	4.940	4.934	4.938	19.682	19.678	19.654	19.671	0.013
70	5.089	5.040	5.039	5.056	20.182	19.989	19.982	20.051	0.093

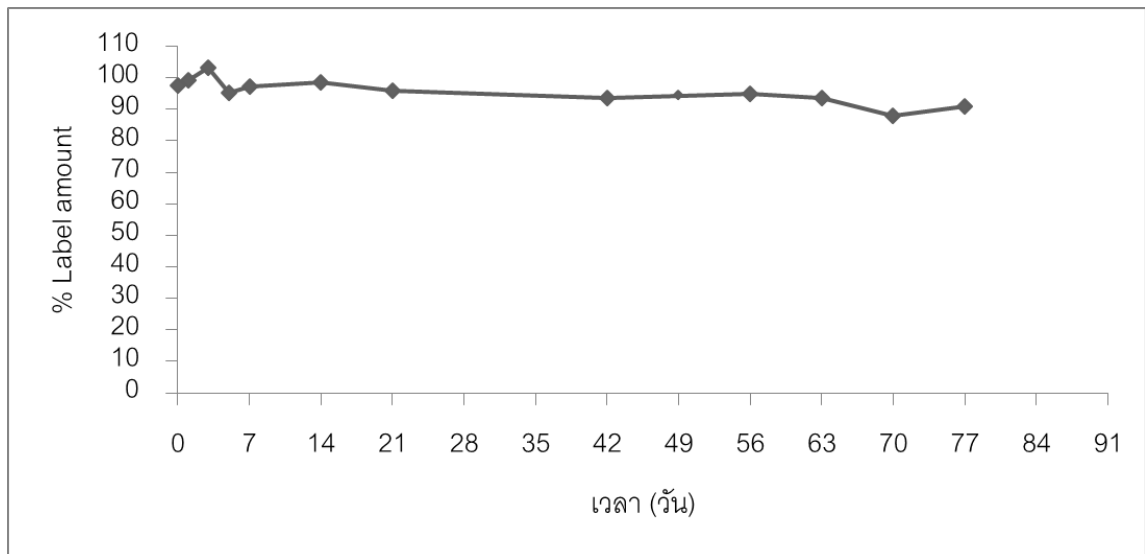


กราฟที่ 22 แสดงค่า % Label amount เม็ดยา B หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

3. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท C

ตาราง 21 แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา C

เวลา (วัน)	Concentration (mg/100ml)				% Label amount				
	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	SD
0	24.567	24.597	24.568	24.578	97.538	97.655	97.541	97.578	0.067
1	24.845	24.850	24.877	24.858	99.332	99.353	99.458	99.381	0.068
3	25.707	25.741	25.782	25.743	103.005	103.143	103.308	103.152	0.152
5	23.856	23.921	23.916	23.897	95.053	95.314	95.292	95.220	0.145
7	24.269	24.234	24.333	24.279	97.174	97.037	97.433	97.215	0.201
14	24.644	24.696	24.712	24.684	98.453	98.660	98.724	98.612	0.142
21	23.968	24.021	24.060	24.016	95.742	95.955	96.109	95.935	0.184
28	21.939	22.037	22.025	22.000	87.671	88.061	88.014	87.915	0.213
35	24.688	24.705	24.679	24.691	98.867	98.935	98.829	98.877	0.054
42	23.392	23.463	23.463	23.439	93.493	93.778	93.778	93.683	0.164
49	23.597	23.615	23.765	23.659	94.166	94.237	94.837	94.413	0.369
56	23.900	23.864	23.854	23.873	95.132	94.987	94.950	95.023	0.096
63	23.449	23.507	23.522	23.492	93.480	93.711	93.772	93.654	0.154
70	22.073	22.138	22.170	22.127	87.904	88.162	88.290	88.119	0.197
77	22.850	22.886	22.855	22.864	90.986	91.128	91.002	91.039	0.078

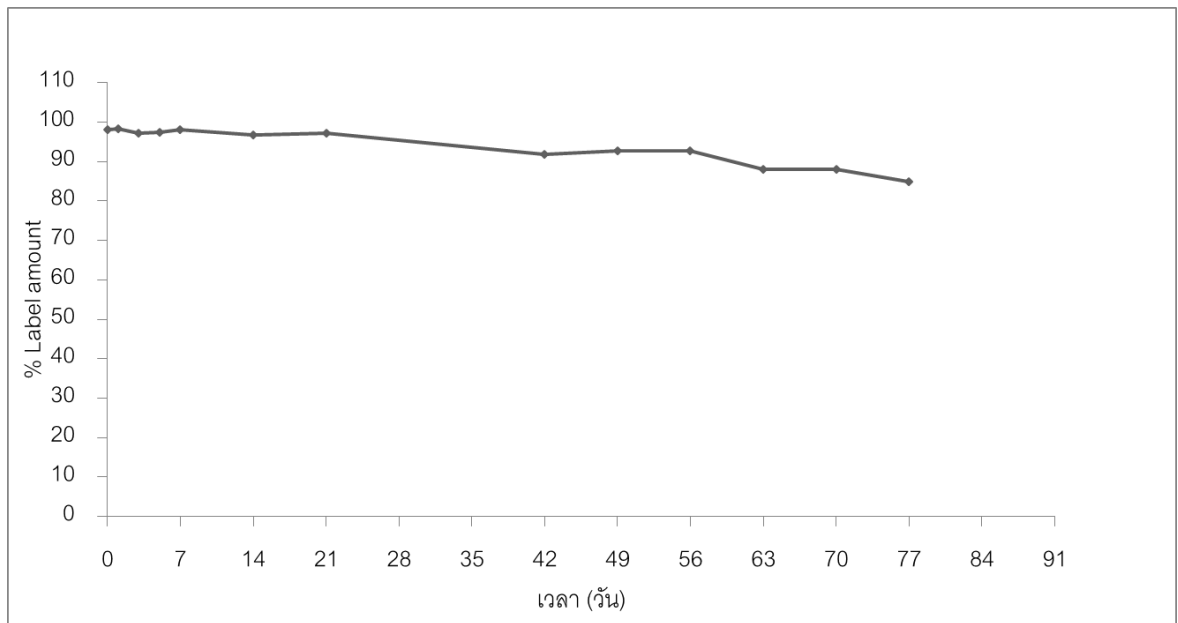


กราฟที่ 23 แสดงค่า % Label amount เม็ดยา C หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

4. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท D

ตาราง 22 แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา D

เวลา (วัน)	Concentration (mg/100ml)				% Label amount				
	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	SD
0	24.471	24.468	24.486	24.475	98.013	98.001	98.076	98.030	0.040
1	24.602	24.664	24.616	24.627	98.286	98.530	98.340	98.385	0.128
3	24.264	24.283	24.279	24.275	97.240	97.316	97.303	97.287	0.041
5	24.376	24.371	24.371	24.373	97.420	97.402	97.403	97.408	0.010
7	24.526	24.524	24.492	24.514	98.201	98.194	98.064	98.153	0.077
14	24.085	24.219	24.224	24.176	96.453	96.989	97.009	96.817	0.315
21	24.435	24.294	24.151	24.294	97.733	97.170	96.599	97.167	0.567
28	23.487	23.495	23.509	23.497	94.022	94.054	94.110	94.062	0.045
35	22.872	22.892	22.867	22.877	91.605	91.682	91.584	91.624	0.051
42	23.044	23.026	23.036	23.035	91.789	91.716	91.756	91.754	0.036
49	23.421	23.322	23.154	23.299	93.181	92.784	92.116	92.694	0.538
56	23.167	23.204	23.189	23.187	92.617	92.768	92.707	92.697	0.076
63	22.592	22.568	22.575	22.578	88.007	87.917	87.942	87.955	0.046
70	22.309	22.372	22.382	22.354	87.768	88.017	88.058	87.948	0.157
77	21.252	21.242	21.257	21.250	84.830	84.791	84.849	84.823	0.030

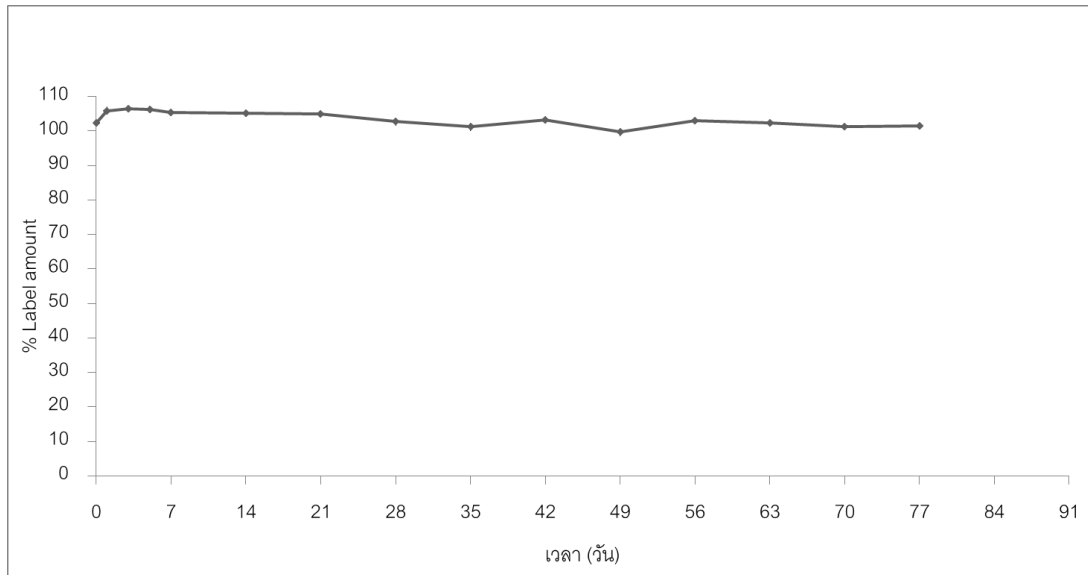


กราฟที่ 24 แสดงค่า % Label amount เม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

5. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท E

ตาราง 23 แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา E

เวลา (วัน)	Concentration (mg/100ml)				% Label amount				
	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	SD
0	25.852	25.870	25.924	25.882	102.297	102.369	102.584	102.417	0.149
1	26.456	26.448	26.441	26.448	105.927	105.895	105.867	105.896	0.030
3	26.678	26.663	26.676	26.672	106.531	106.473	106.524	106.509	0.032
5	26.500	26.495	26.493	26.496	106.218	106.200	106.190	106.203	0.014
7	26.381	26.412	26.424	26.405	105.258	105.383	105.430	105.357	0.089
14	26.263	26.281	26.279	26.275	105.183	105.254	105.246	105.227	0.039
21	26.276	26.298	26.332	26.302	104.876	104.964	105.098	104.979	0.112
28	25.645	25.663	25.663	25.657	102.653	102.726	102.723	102.701	0.041
35	25.272	25.266	25.277	25.272	101.203	101.179	101.227	101.203	0.024
42	25.841	25.845	25.839	25.842	103.224	103.240	103.217	103.227	0.012
49	25.054	25.040	25.058	25.051	99.697	99.640	99.712	99.683	0.038
56	25.792	25.775	25.787	25.784	103.011	102.942	102.992	102.982	0.035
63	25.671	25.690	25.689	25.683	102.308	102.385	102.382	102.358	0.043
70	25.349	25.512	25.493	25.451	100.887	101.536	101.461	101.295	0.355
77	25.531	25.584	25.561	25.559	101.392	101.603	101.512	101.502	0.106

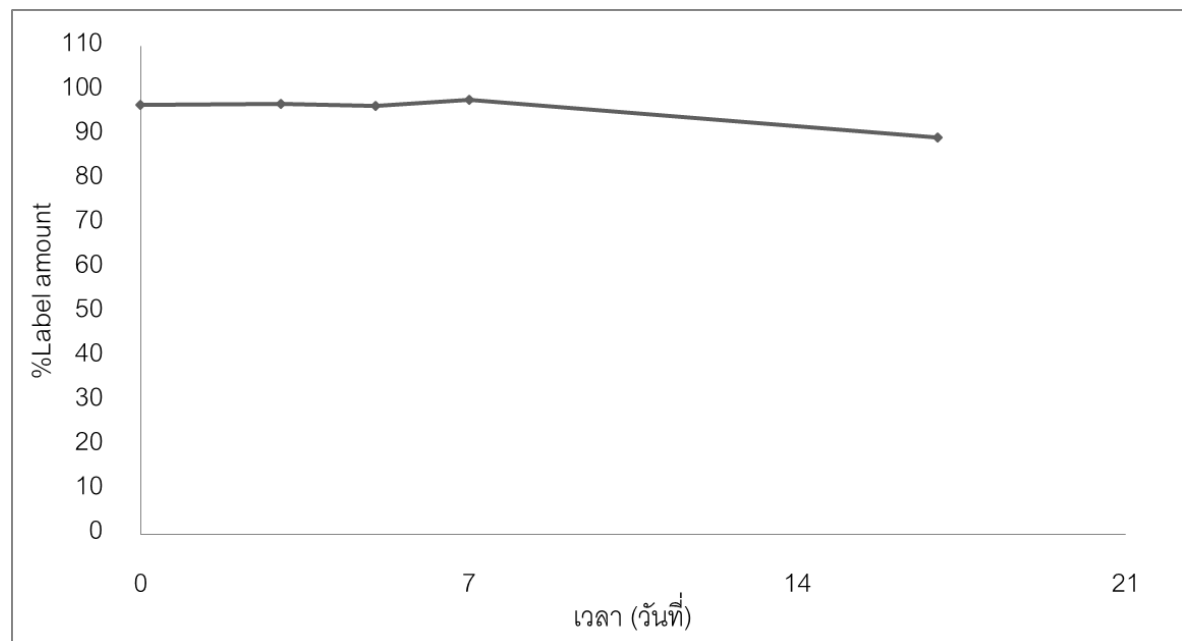


กราฟที่ 25 แสดงค่า % Label amount เม็ดยา E หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

6. ยาเม็ดวิตามินซีตำรับที่พัฒนาขึ้น

ตาราง 24 แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยาที่ตำรับพัฒนาขึ้น

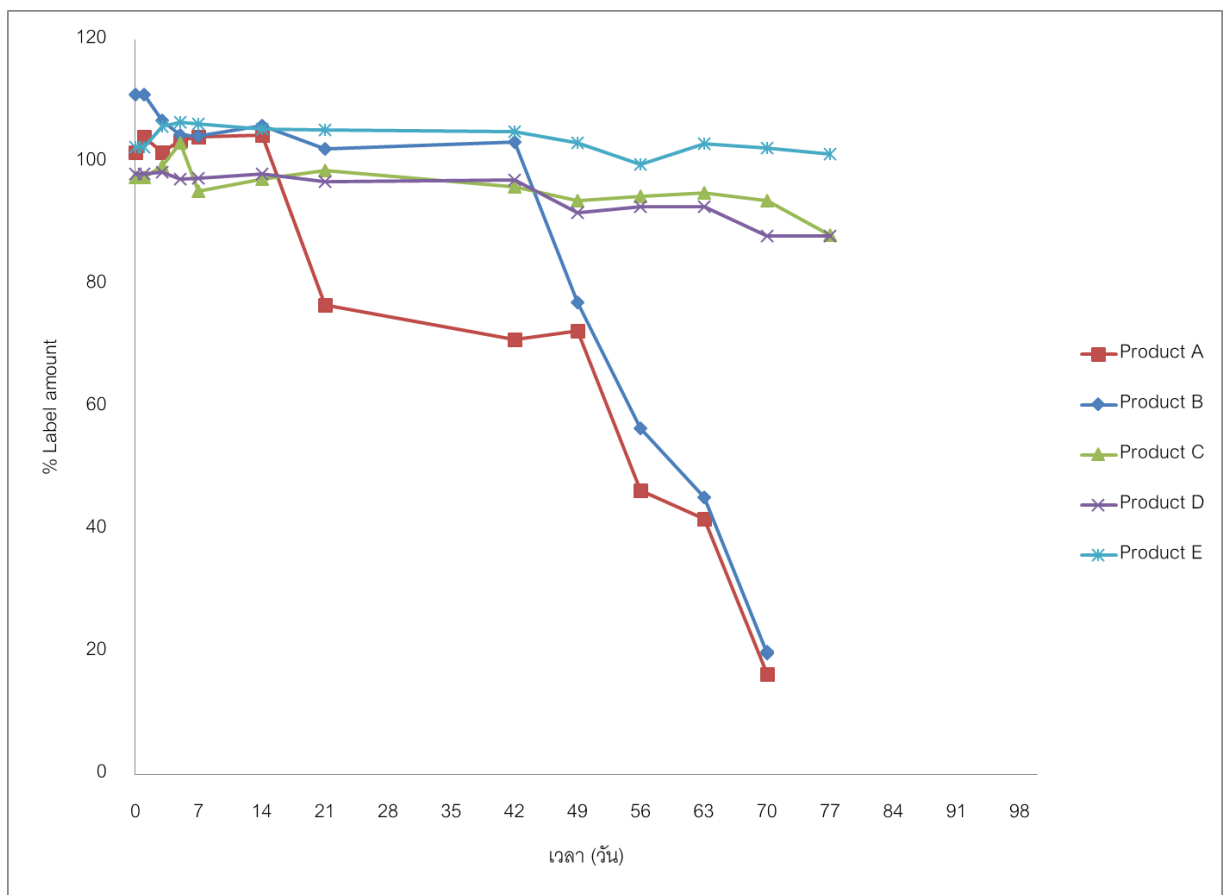
เวลา (วัน)	Concentration (mg/100ml)				% label amount				
	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	ตัวอย่าง ที่1	ตัวอย่าง ที่2	ตัวอย่าง ที่3	เฉลี่ย	SD
0	16.203	16.199	16.194	16.199	96.929	96.904	96.875	96.903	0.027
3	16.217	16.208	16.228	16.218	97.125	97.070	97.193	97.129	0.061
5	16.139	16.140	16.136	16.139	96.714	96.720	96.696	96.710	0.013
7	16.288	16.298	16.291	16.293	97.873	97.933	97.891	97.899	0.031
17	14.947	14.951	14.952	14.950	89.338	89.365	89.373	89.359	0.018



กราฟที่ 26 แสดงค่า % Label amount เม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้นหลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลา
ต่างๆ

จากกราฟที่ 26 เมื่อเก็บเม็ดยาบริษัทต่างๆเป็นเวลา 7 วัน ผลการทดลองพบว่าเม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้น มีปริมาณ Ascorbic acid คงที่ เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 17 วันพบว่าเม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้นมีปริมาณ Ascorbic acid ลดลงเหลือ 89.36% ($p < 0.05$)

ผลการทดสอบความความคงตัวของยาเม็ดวิตามินซีของบริษัท A, B, C, D และ E โดยเปรียบเทียบปริมาณ Ascorbic acid ที่เปลี่ยนแปลงไป แสดงผลการเปรียบเทียบของบริษัทต่างๆ ดังแสดงในกราฟที่ 27



กราฟที่ 27 แสดงปริมาณ % Label amount ของเม็ดยา A, B, C, D และ E หลังจากเก็บยาเม็ดในสภาวะเร่ง

จากกราฟที่ 27 เมื่อเก็บเม็ดยาบริษัทต่างๆเป็นเวลา 7 วัน ผลการทดลองพบว่าเม็ดยา B มีปริมาณ Ascorbic acid ลดลง ($p<0.05$) ส่วนเม็ดยา A, C, D และ E ไม่ลดลง เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 14 วันพบว่าเม็ดยา B และ D มีปริมาณ Ascorbic acid ลดลง ($p<0.05$) ส่วนเม็ดยา A, C และ E ไม่ลดลง เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 21 วันพบว่าเม็ดยา A มีปริมาณ Ascorbic acid ลดลงมากจาก 104.45% (วันที่ 14) เหลือเพียง 76.71% และเม็ดยา C มีปริมาณ Ascorbic acid ลดลงเล็กน้อย ($p<0.05$) ส่วนเม็ดยา E ไม่ลดลง เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 42 วันพบว่าเม็ดยา A มีปริมาณ Ascorbic acid ลดลงอย่างต่อเนื่อง เมื่อเก็บเป็นเวลา 49 วัน ปริมาณ Ascorbic acid ของเม็ดยาบริษัท B ลดลงอย่างมาก ($p<0.05$) จาก 103.34% (วันที่ 21) เหลือ 77.08% ยาเม็ด C และ D มีปริมาณ Ascorbic acid ลดลงเล็กน้อย ($p<0.05$) ส่วนเม็ดยา E มีปริมาณ Ascorbic acid ลดลง ($p<0.05$) เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 70 วัน เม็ดยา A และ B มีปริมาณ Ascorbic acid เหลือน้อยมาก โดยเม็ดยา A มีปริมาณ Ascorbic acid เท่ากับ 16.40% และเม็ดยา B มีปริมาณ Ascorbic acid เท่ากับ 20.05% เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 77 วัน เม็ดยา E มีปริมาณ Ascorbic acid คงเหลือมากที่สุดเท่ากับ 101.50% เม็ดยา C มีปริมาณ Ascorbic acid คงเหลือเท่ากับ 91.04% และเม็ดยา D มีปริมาณ Ascorbic acid คงเหลือเท่ากับ 84.82% ดังนั้นเม็ดยา E และ C ยังคงมีปริมาณ Ascorbic acid อยู่ในช่วง 90-110% เมื่อเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่งเป็นเวลา 77 วัน

4.4 การประเมินการเปลี่ยนแปลงสีของเม็ดยาด้วยวิธีการถ่ายภาพเม็ดยา

เมื่อเก็บเม็ดยา A, B, C, D, E และเม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้นในสภาวะเร่ง เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ Ascorbic acid และสีที่เปลี่ยนแปลงไปของเม็ดยา โดยการประเมินสีของเม็ดยา โดยทำการถ่ายภาพเม็ดยา เมื่อเก็บไว้เป็นระยะเวลาต่างๆ เปรียบเทียบสีของเม็ดยาเริ่มต้น และสีของเม็ดยาเมื่อเก็บเม็ดยาเป็นระยะเวลาต่างๆกัน

ลักษณะของยาเม็ด A, B, C, D, E และดำรับที่พัฒนาขึ้นก่อนเริ่มการทดลอง (วันที่ 0) มีรายละเอียด ดังนี้

ยาเม็ด A มีลักษณะเม็ดรียาวรี ผิวมันหน้าหลัง สีเนื้อนวล ผิวด้าน มีรอยบากตรงกลาง ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

ยาเม็ด B มีลักษณะเม็ดรียาวรี ผิวมันหน้าหลัง สีน้ำตาล ผิวด้าน ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

ยาเม็ด C มีลักษณะเม็ดรูปทรงแคปซูล สีเหลือง บั๊มตรา 500 ผิวผงยามีผงเกาะเล็กน้อย ขนาดยา 500 mg/เม็ด

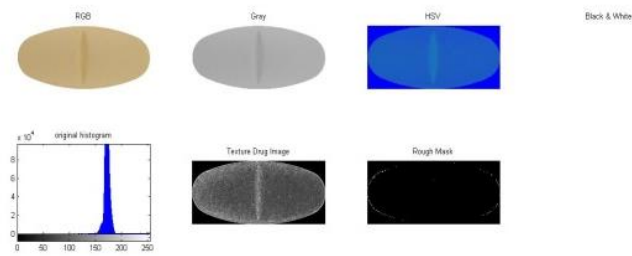
ยาเม็ด D มีลักษณะเม็ดกลม ขาวเรียบทั้ง 2 ด้าน มีตร้าบั๊ม 1000 ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

ยาเม็ด E มีลักษณะเม็ดรีผิวเรียบ ผิวมันหน้าหลัง สีเหลืองอ่อน ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

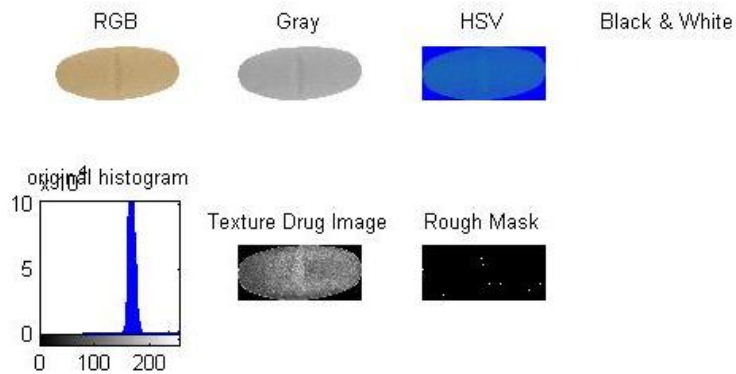
ยาเม็ดดำรับที่พัฒนาขึ้น มีลักษณะเม็ดกลมผิวมันเล็กน้อย เม็ดยามีขนาดเล็ก ขนาดยา 250 mg/เม็ด

ผลการถ่ายภาพของยาเม็ด A, B, C, D, E และ เม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้นเมื่อเก็บยาเม็ดเป็นระยะเวลาต่างๆ มีดังนี้

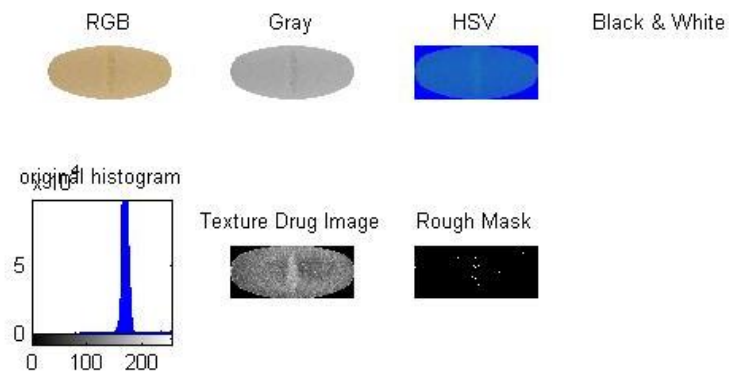
4.4.1 ผลการถ่ายภาพยาเม็ด A เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



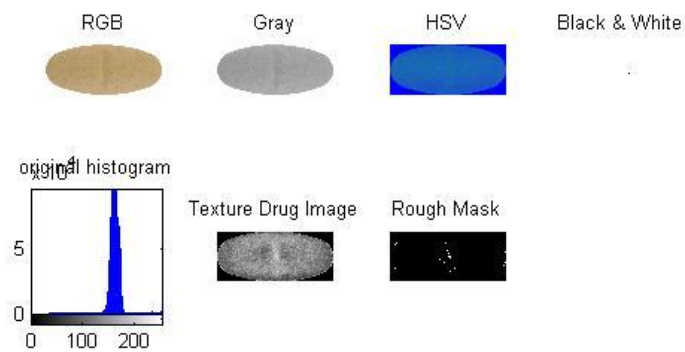
ภาพที่ 3 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 0



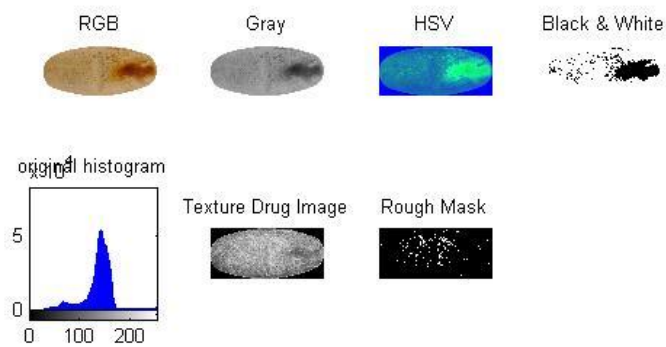
ภาพที่ 4 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 7



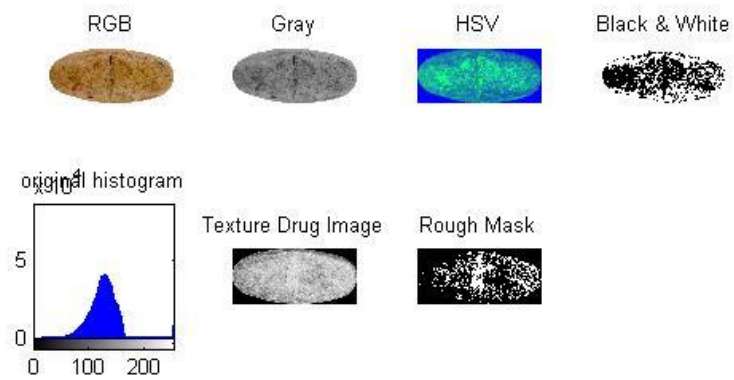
ภาพที่ 5 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 14



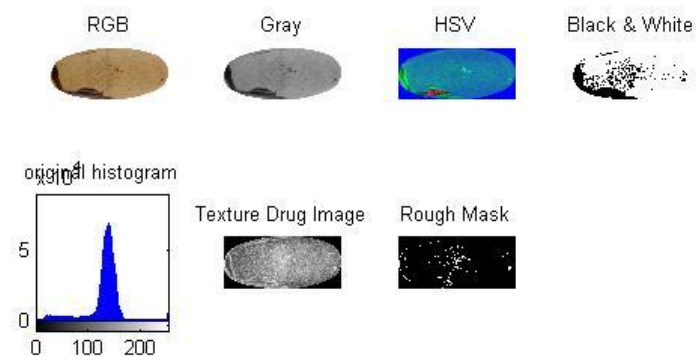
ภาพที่ 6 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 21



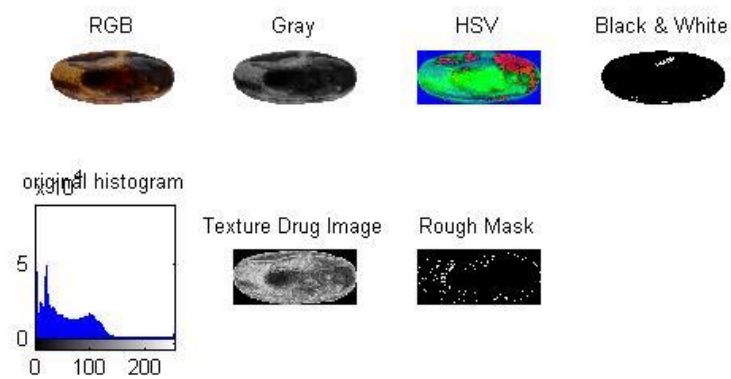
ภาพที่ 7 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 28



ภาพที่ 8 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 49



ภาพที่ 9 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 63



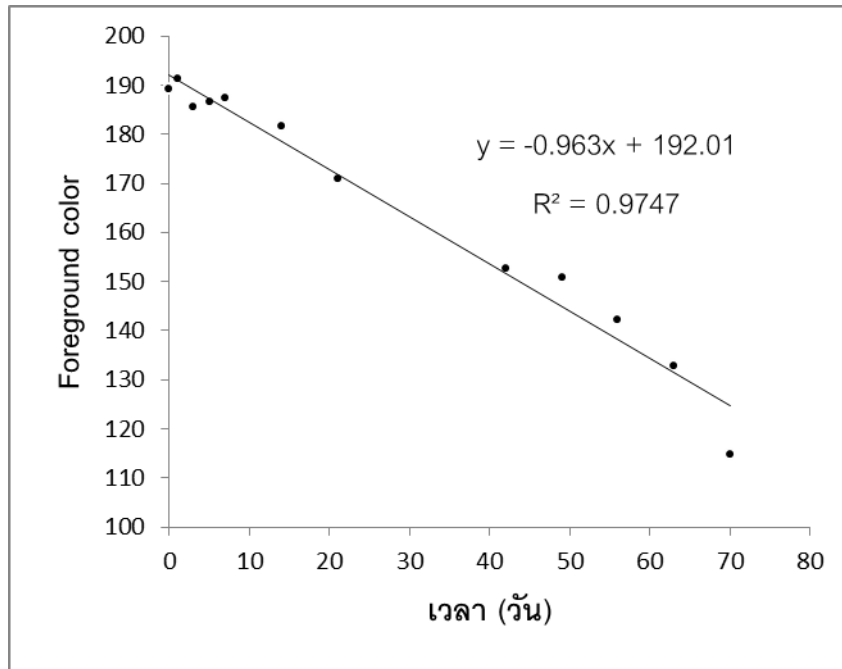
ภาพที่ 10 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 70

ในวันที่ 0 เม็ดยาบริษัท A มีสีเนื้อนวล และในวันที่ 28 เม็ดยากลายเป็นสีน้ำตาลบางส่วน ในวันที่ 49 เม็ดยาบริษัท A มีจุดสีน้ำตาลกระจายทั่วทั้งเม็ด ในวันที่ 63 เม็ดยามีของเหลวเยิ้มสีน้ำตาลเล็กน้อย และมีปริมาณมากในวันที่ 70 การเปลี่ยนแปลงสีเม็ดยาใน Gray scale ในวันที่ 0 เม็ดยามีสีเทาอ่อน ในวันที่ 28 ส่วนของเม็ดยาที่เปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลจะปรากฏให้เห็นเป็นสีดำใน Gray scale ในวันที่ 49 พบจุดสีดำ กระจายทั่วทั้งเม็ด และในวันที่ 70 เม็ดยากลายเป็นสีดำเกือบทั้งเม็ด การเปลี่ยนแปลงของ Histogram ในวันที่ 0 กราฟ Histogram มีการกระจายของสีแคบและเมื่อเก็บไว้ระยะเวลาที่มากขึ้น การกระจายสีก็กว้างขึ้น และมีค่าระดับสี (Foreground color, FGC) ลดลง

ตารางที่ 30 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท A

เวลา (วัน)	0	1	3	5	7	14	21
Foreground color	189.132	191.218	185.487	186.625	187.259	181.523	170.921

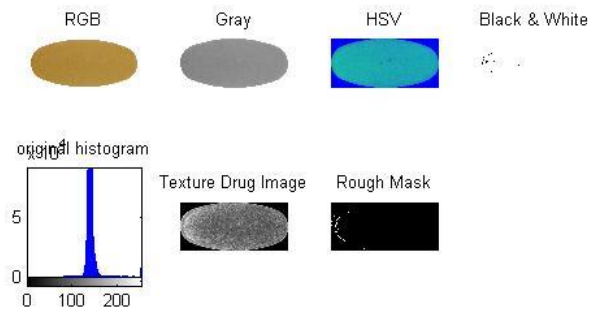
เวลา (วัน)	42	49	56	63	70
Foreground color	152.545	150.747	142.289	132.809	114.849



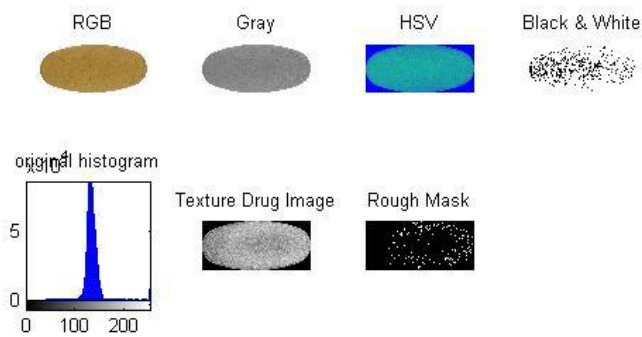
กราฟที่ 28 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท A

จากกราฟพบว่าเมื่อเก็บเมล็ดยาที่ระยะเวลาสั้นขึ้น ระดับสีมีค่าลดลง โดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = -0.963x + 192.01$ และ $R^2 = 0.9747$

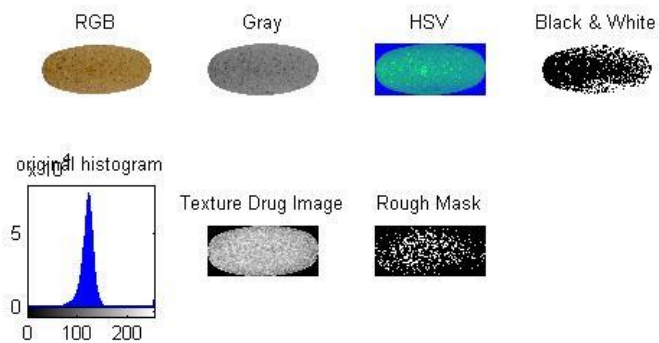
4.4.2 ผลการถ่ายภาพยาเม็ด B เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



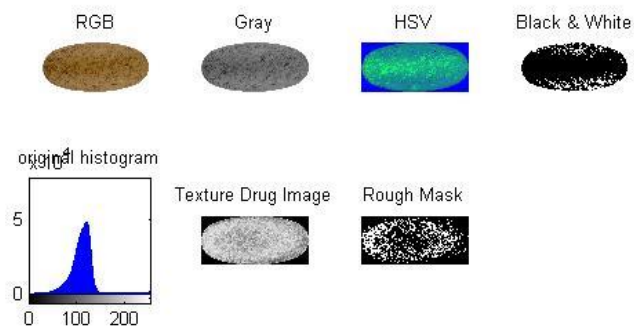
ภาพที่ 11 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 0



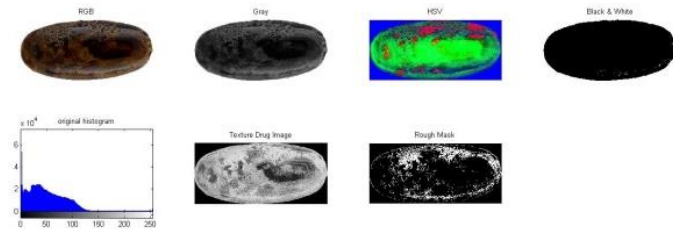
ภาพที่ 12 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 7



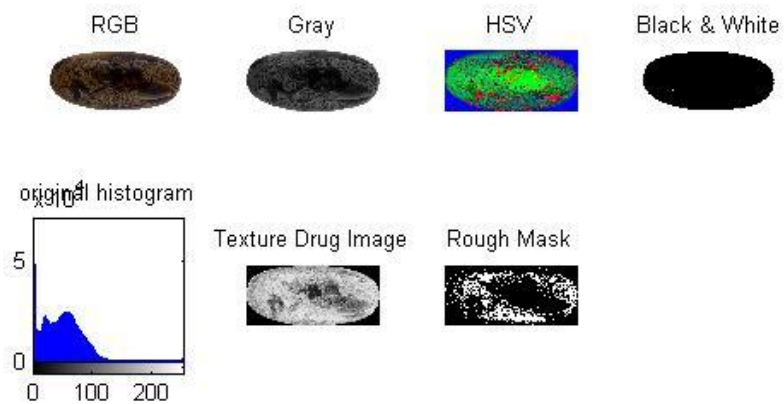
ภาพที่ 13 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 14



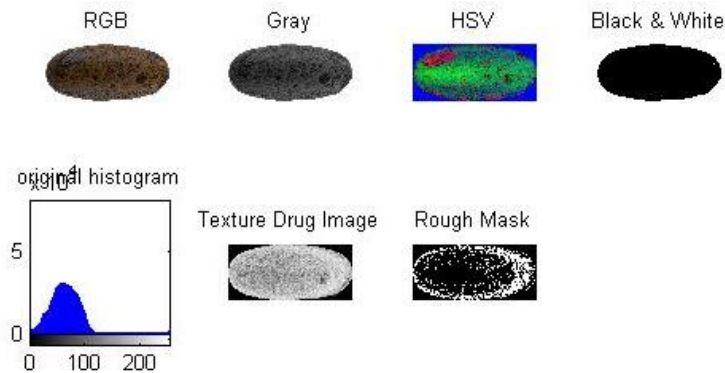
ภาพที่ 14 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 21



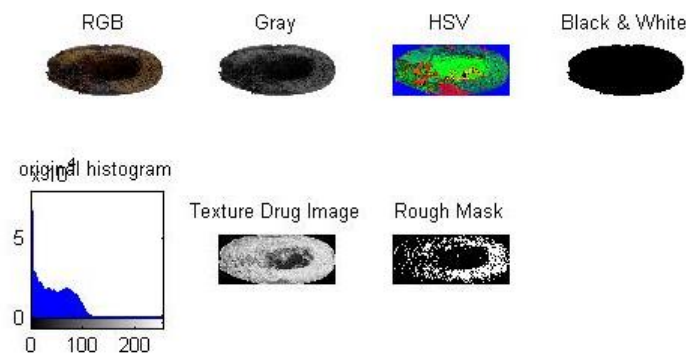
ภาพที่ 15 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 28



ภาพที่ 16 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 49



ภาพที่ 17 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 63



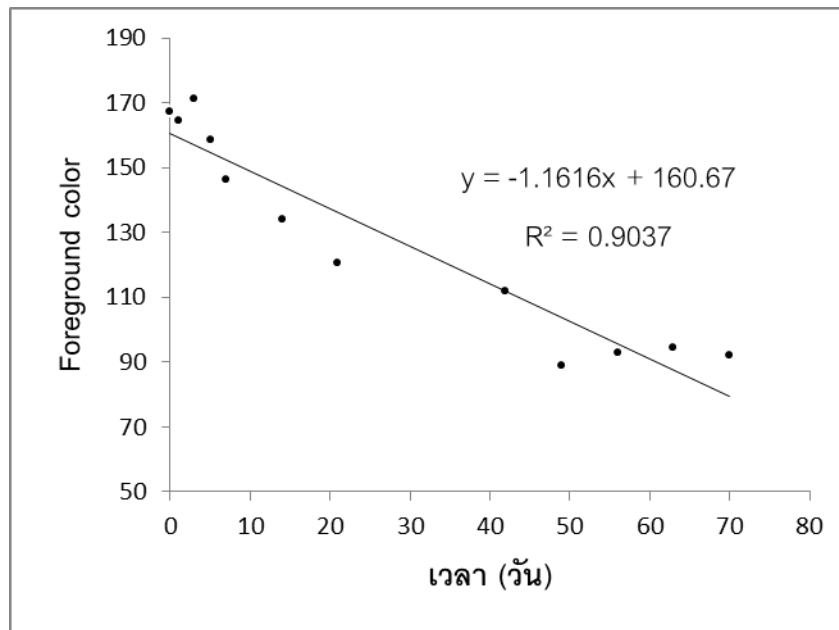
ภาพที่ 18 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 70

ในวันที่ 0 เม็ดยาบริษัท B มีสีน้ำตาล ในวันที่ 7 เม็ดยาเริ่มมีสีเข้มขึ้นและมีลักษณะบวมขึ้น ในวันที่ 14 เม็ดยาบริษัท B มีจุดสีดำกระจายทั่วทั้งเม็ด ในวันที่ 28 เม็ดยาบริษัท B มีของเหลวสีดำเริ่มออกมาและมีปริมาณมากในวันที่ 70 การเปลี่ยนแปลงของสีเม็ดยาใน Gray scale เม็ดยาบริษัท B ในวันที่ 0 เม็ดยามีสีเทาอ่อน วันที่ 14 เม็ดยาบริษัท B เริ่มมีจุดสีดำปรากฏในวันที่ 28 เม็ดยาบริษัท B มีสีดำกระจายเกือบทั่วทั้งเม็ด และมีสีดำเพิ่มมากขึ้นในวันที่ 70 การเปลี่ยนแปลง Histogram ในวันที่ 0 กราฟ histogram มีการกระจายแคบ และเมื่อเก็บไว้ระยะเวลาที่มากขึ้น การกระจายสีกว้างขึ้น และมีค่าระดับสี (Foreground color, FGC) ลดลง

ตารางที่ 31 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท B

เวลา (วัน)	0	1	3	5	7	14	21
Foreground color	167.485	164.703	171.361	158.725	146.231	134.140	120.780

เวลา (วัน)	42	49	56	63	70
Foreground color	111.801	88.862	92.893	94.366	92.197

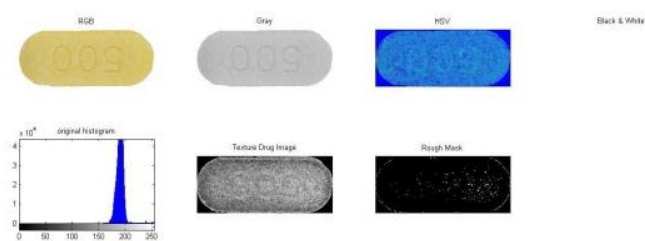


กราฟที่ 29 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท B

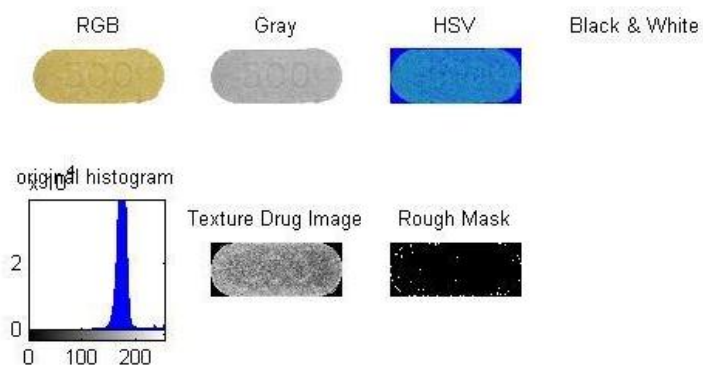
จากกราฟพบว่าเมื่อเก็บเมล็ดยาที่ระยะเวลาสั้นขึ้น ระดับสีมีค่าลดลง โดยมีความสัมพันธ์ดัง

สมการ $y = -1.1616x + 160.67$ และ $R^2 = 0.9037$

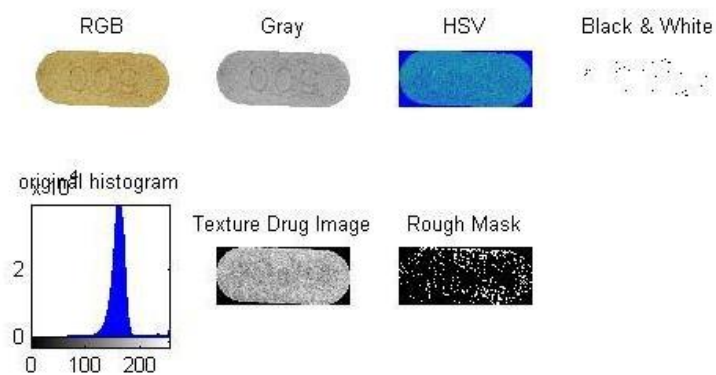
4.4.3 ผลการถ่ายภาพยาเม็ด C เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



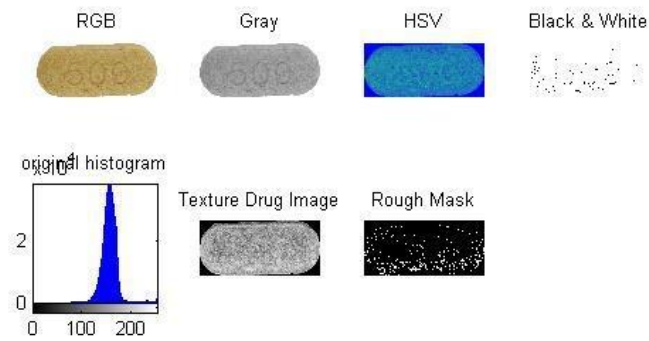
ภาพที่ 19 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 0



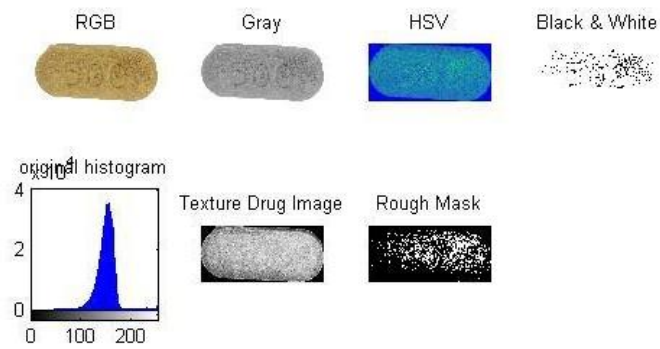
ภาพที่ 20 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 7



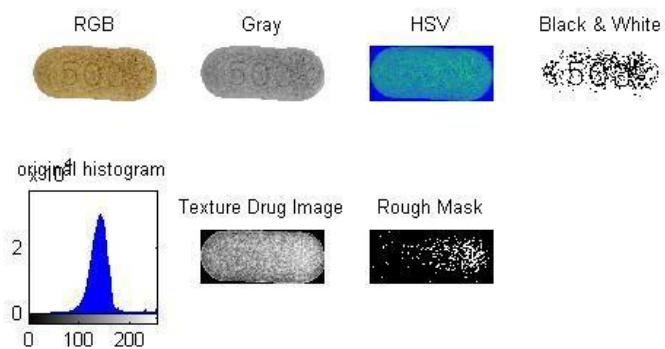
ภาพที่ 21 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 14



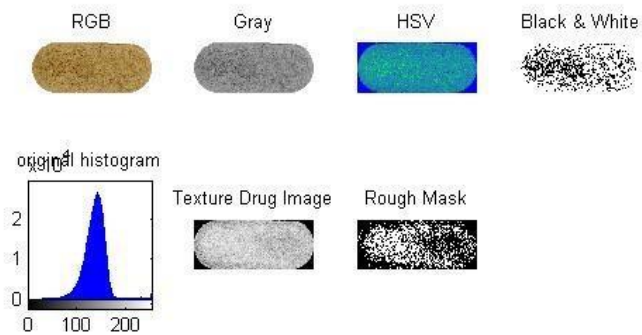
ภาพที่ 22 แสดงเม็ดยา C ภาพในวันที่ 21



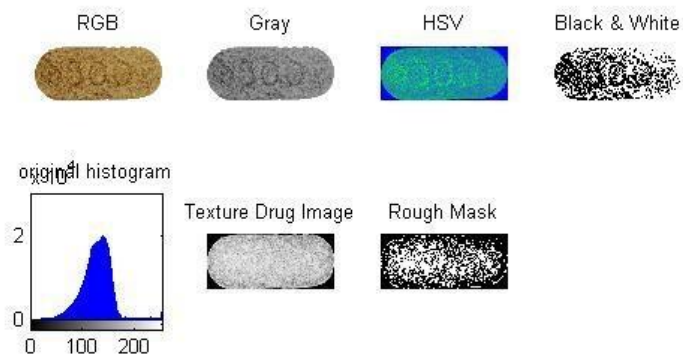
ภาพที่ 23 แสดงเม็ดยา C ภาพในวันที่ 28



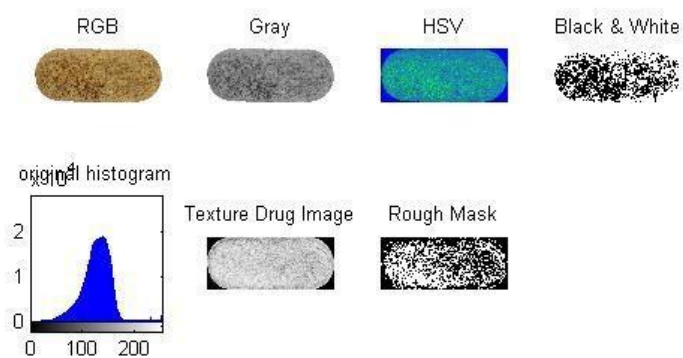
ภาพที่ 24 แสดงเม็ดยา C ภาพในวันที่ 49



ภาพที่ 25 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 63



ภาพที่ 26 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 70



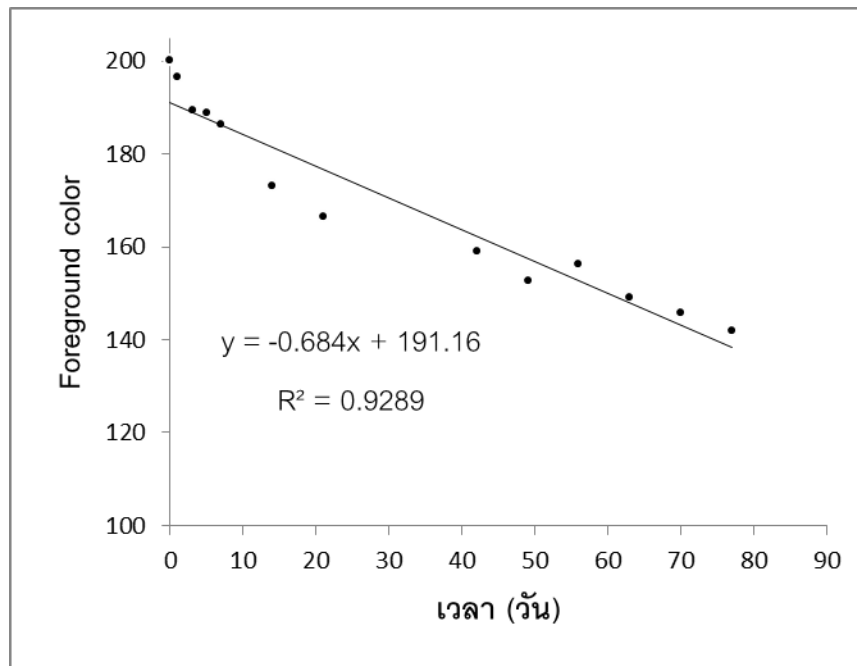
ภาพที่ 27 แสดงเม็ดยา C ภาพในวันที่ 77

ในวันที่ 0 เม็ดยาบริษัท C มีสีเหลือง ในวันที่ 7 เม็ดยาเริ่มมีจุดสีดำกระจายอยู่ทั่วเม็ดยา และมีจุดสีน้ำตาลเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ในวันที่ 49 เม็ดยาบริษัท C มีจุดสีน้ำตาลเข้มกระจายอยู่ทั่วทั้งเม็ดยา และมีปริมาณจุดสีน้ำตาลเพิ่มขึ้น และเข้มขึ้นในวันที่ 77 การเปลี่ยนแปลงของสีเม็ดยาใน Gray scale เม็ดยาบริษัท C ในวันที่ 0 เม็ดยามีสีเทาอ่อน ในวันที่ 7 เม็ดยามีจุดสีเทาเข้มกระจายอยู่ทั่วทั้งเม็ดยา และเริ่มมีจุดสีดำในวันที่ 28 และมีจุดสีดำกระจายอยู่ทั่วเม็ดในวันที่ 77 การเปลี่ยนแปลง Histogram ในวันที่ 0 กราฟ Histogram มีการกระจายแคบ และเมื่อเก็บไว้ระยะเวลาที่นานขึ้น การกระจายสีกว้างขึ้น และมีค่าระดับสี (Foreground color, FGC) ลดลง

ตารางที่ 32 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท C

เวลา (วัน)	0	1	3	5	7	14	21
Foreground color	200.102	196.493	189.378	188.871	186.423	173.271	166.592

เวลา (วัน)	42	49	56	63	70	77
Foreground color	159.056	152.660	156.298	148.999	145.796	142.080

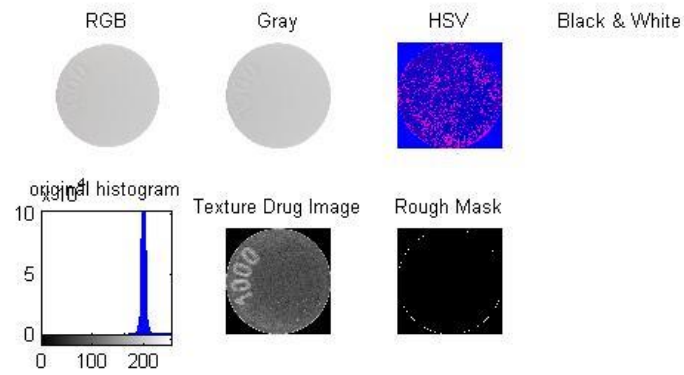


กราฟที่ 30 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท C

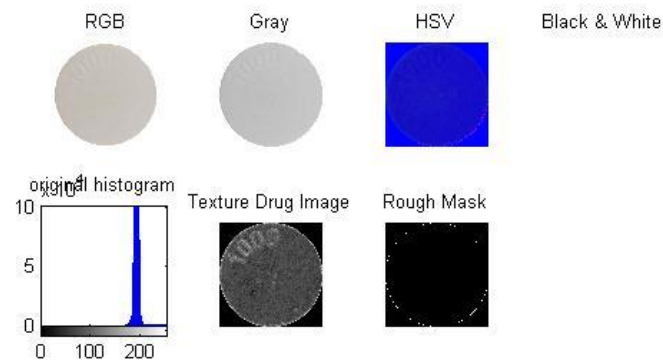
จากกราฟพบว่าเมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลานานขึ้นระดับสีมีค่าลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดัง

สมการ $y = -0.684x + 191.16$ และ $R^2 = 0.9289$

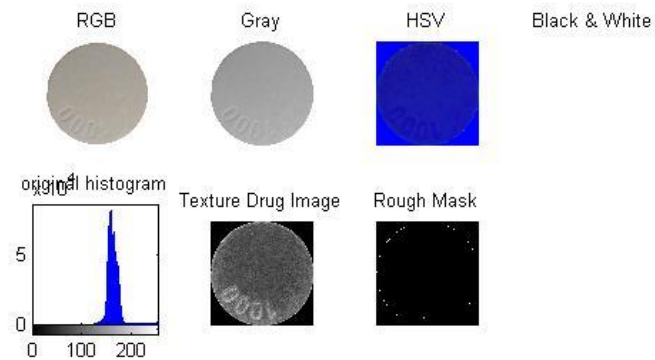
4.4.4 ผลการถ่ายภาพยาเม็ด D เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



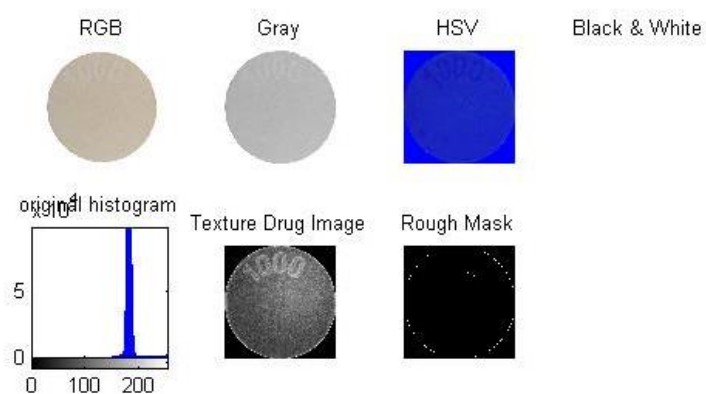
ภาพที่ 28 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 0



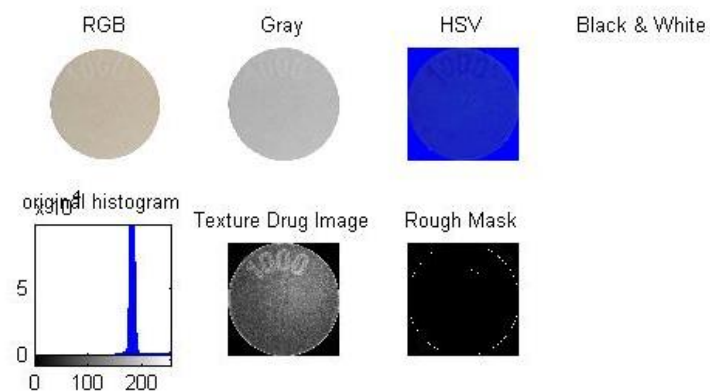
ภาพที่ 29 แสดงเม็ดยา D ภาพในวันที่ 7



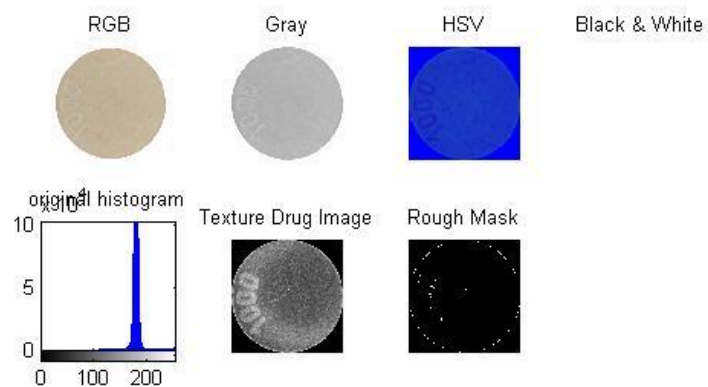
ภาพที่ 30 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 14



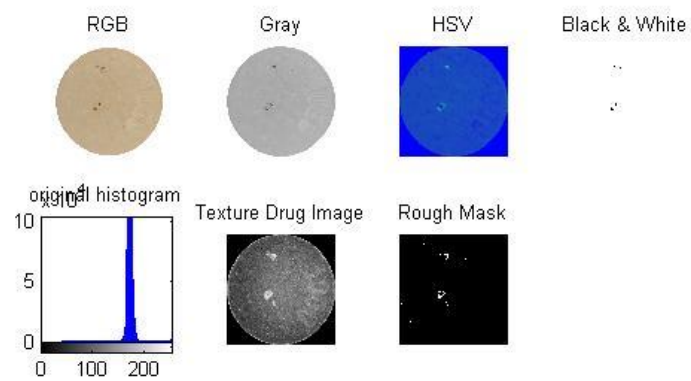
ภาพที่ 31 แสดงเม็ดยา D ภาพในวันที่ 21



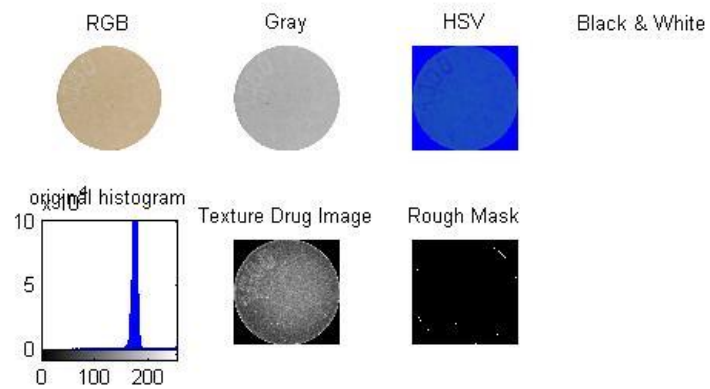
ภาพที่ 32 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 28



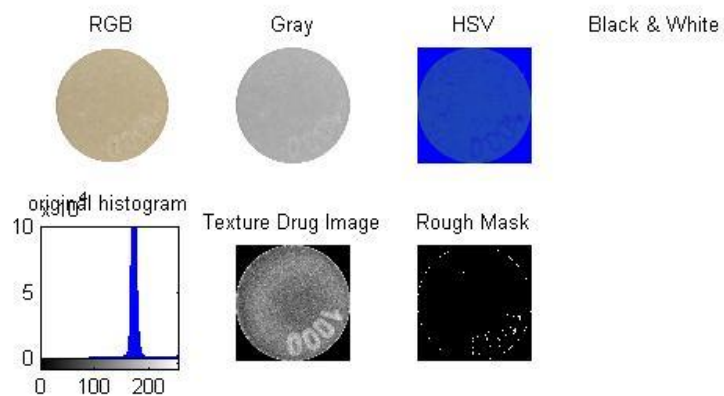
ภาพที่ 33 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 49



ภาพที่ 34 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 63



ภาพที่ 35 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 70



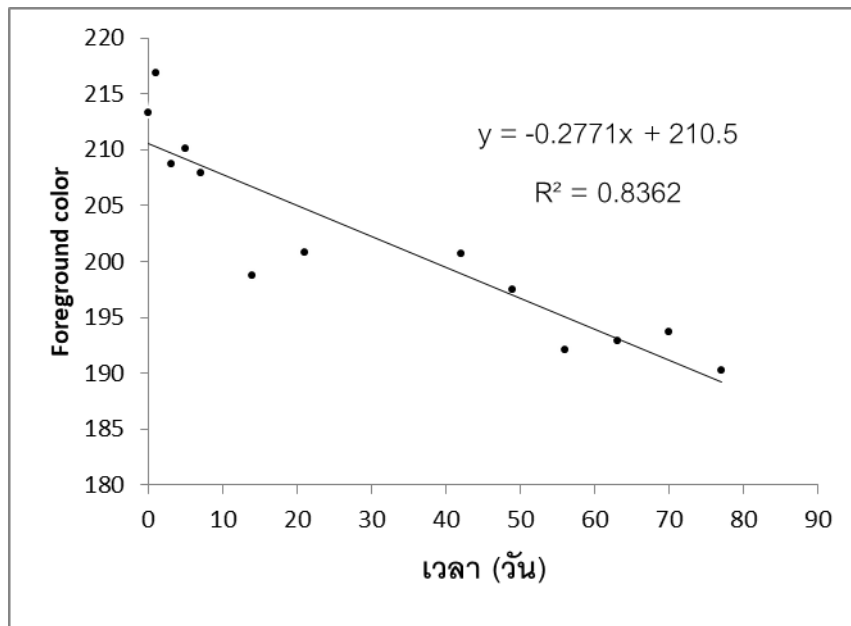
ภาพที่ 36 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 77

ในวันที่ 0 เม็ดยาบริษัท D มีสีขาว ในวันที่ 28 เม็ดยาบริษัท D เริ่มมีการเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลอ่อนบางส่วน ในวันที่ 35 เม็ดยาเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลอ่อนทั่วทั้งเม็ด และเข้มเพิ่มขึ้นในวันที่ 77 การเปลี่ยนแปลงของสีเม็ดยาใน Gray scale เม็ดยาบริษัท D ในวันที่ 0 เม็ดยามีสีเทาอ่อน ในวันที่ 28 เม็ดยาบริษัท D มีสีเข้มขึ้นเล็กน้อยทั่วทั้งเม็ดในวันที่ 63 เม็ดยาบริษัท D มีจุดสีดำกระจายอยู่บางส่วน และมีสีเทาเข้มขึ้นในวันที่ 77 การเปลี่ยนแปลง Histogram ในวันที่ 0 กราฟ Histogram มีการกระจายแคบ และเมื่อเก็บไว้ระยะเวลาที่นานขึ้น การกระจายสีกว้างขึ้น และมีค่าระดับสี (Foreground color, FGC) ลดลง

ตารางที่ 33 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท D

เวลา (วัน)	0	1	3	5	7	14	21
Foreground color	213.259	216.893	208.752	210.129	207.951	198.788	200.830

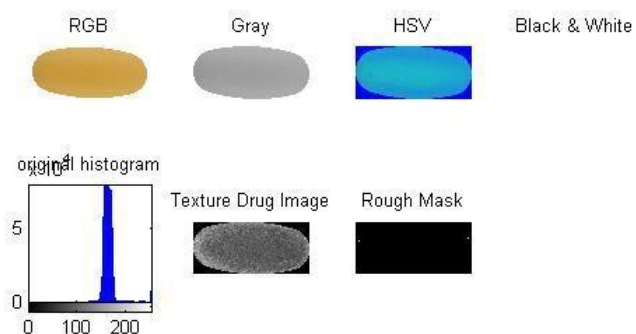
เวลา (วัน)	42	49	56	63	70	77
Foreground color	200.656	197.441	192.027	192.832	193.668	190.294



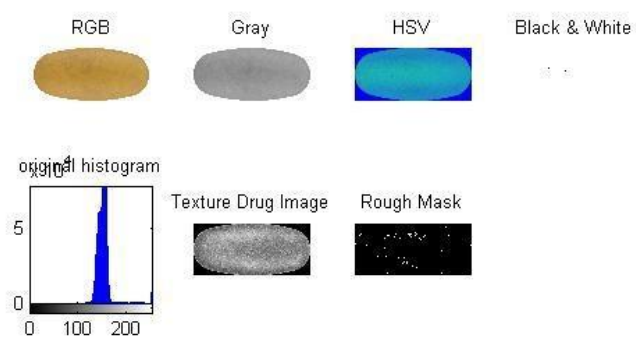
กราฟที่ 31 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท D

จากกราฟพบว่าเมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลาเพิ่มขึ้นระดับสีมีค่าลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = -0.2771x + 210.5$ และ $R^2 = 0.8362$

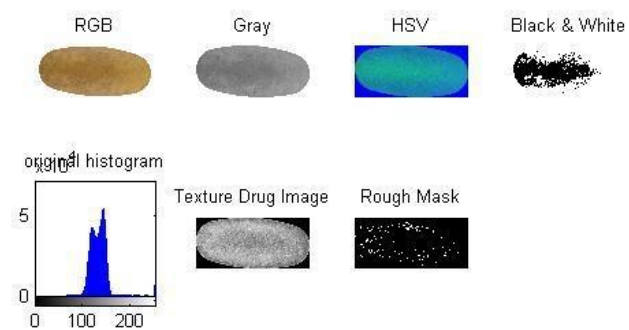
4.4.5 ผลการถ่ายภาพยาเม็ด E เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



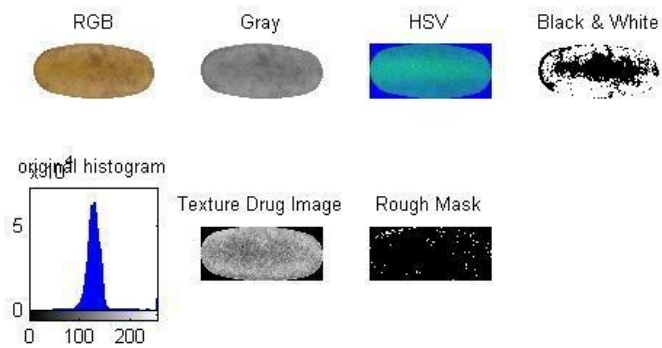
ภาพที่ 37 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 0



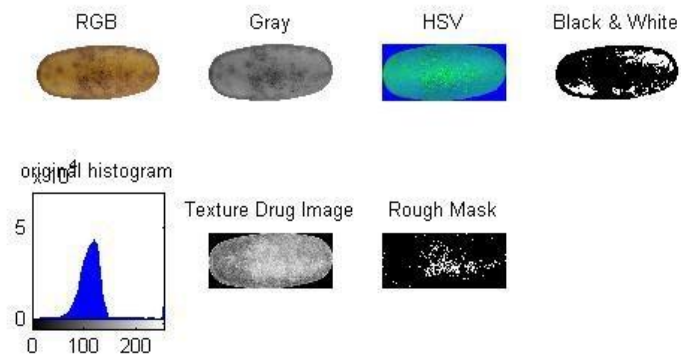
ภาพที่ 38 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 7



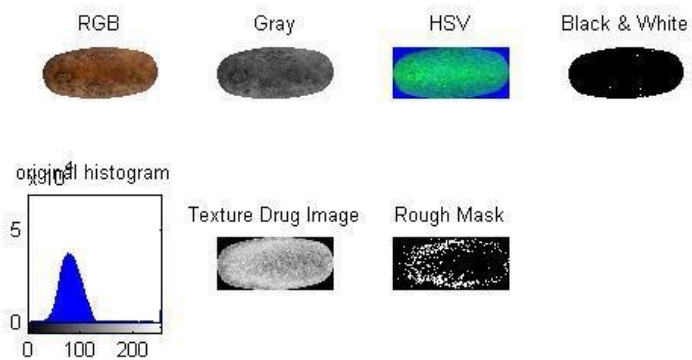
ภาพที่ 39 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 14



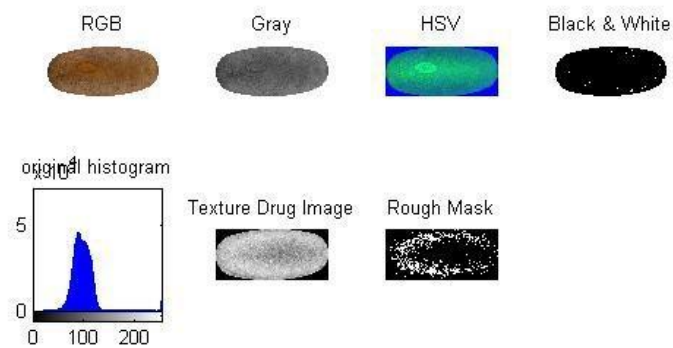
ภาพที่ 40 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 21



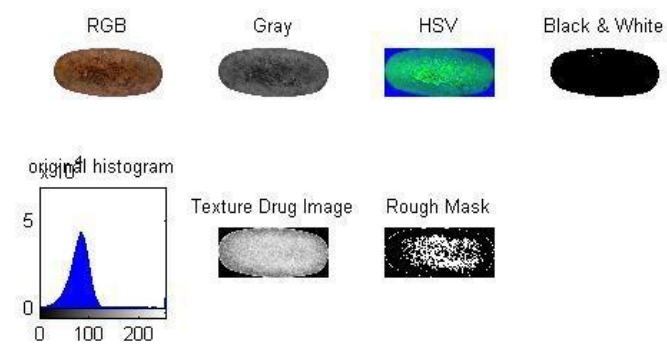
ภาพที่ 41 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 28



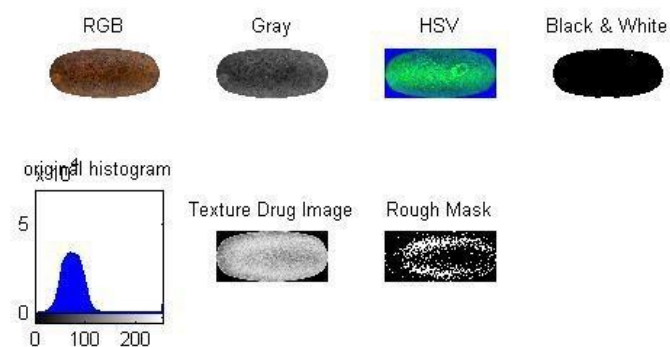
ภาพที่ 42 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 49



ภาพที่ 43 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 63



ภาพที่ 44 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 70



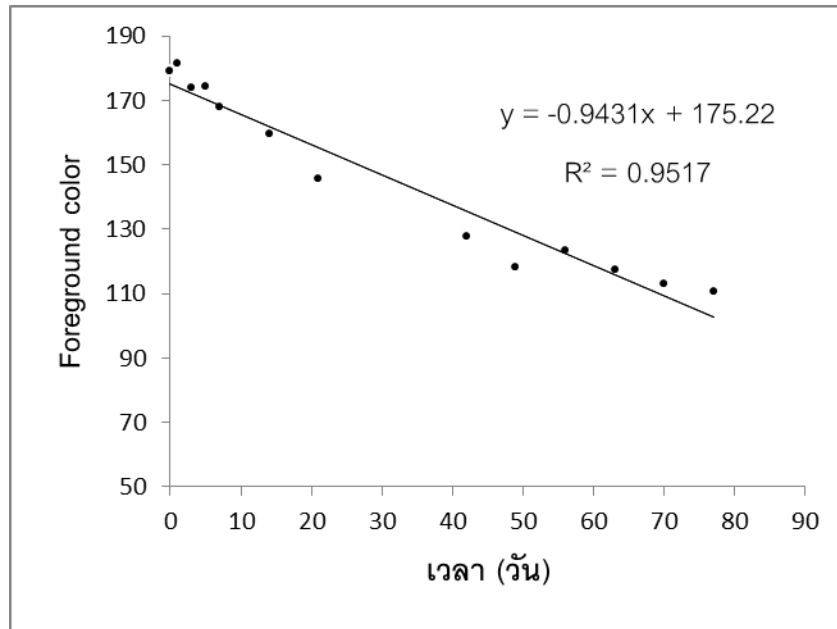
ภาพที่ 45 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 77

ในวันที่ 0 เม็ดยาบริษัท E มีสีเนื้อ ในวันที่ 14 เม็ดยาบริษัท E มีบางส่วนของเม็ดยามีสีเข้มขึ้น ในวันที่ 21 เม็ดยาบางส่วนมีสีน้ำตาลเข้มขึ้น ในวันที่ 35 เม็ดยาบริษัท E มีสีน้ำตาลเข้มขึ้นทั่วทั้งเม็ด ในวันที่ 77 เม็ดยามีจุดสีดำบางส่วน และมีสีน้ำตาลเข้มขึ้นทั่วทั้งเม็ด การเปลี่ยนแปลงของสีเม็ดยาใน Gray scale เม็ดยาบริษัท D ในวันที่ 0 เม็ดยามีสีเทาอ่อน ในวันที่ 14 เม็ดยามีบางส่วนมีสีเทาเข้มขึ้น ในวันที่ 28 เม็ดยาบริษัท E มีจุดสีดำกระจายอยู่บางส่วนของเม็ดยา และในวันที่ 77 เม็ดยาบริษัท E มีจุดสีดำกระจายอยู่ทั่วเม็ดยา และเม็ดยามีสีเทาเข้มขึ้น การเปลี่ยนแปลง Histogram ในวันที่ 0 กราฟ Histogram มีการกระจายแคบ และเมื่อเก็บไว้ระยะเวลาที่นานขึ้น การกระจายสีกว้างขึ้น และมีค่าระดับสี (Foreground color, FGC) ลดลง

ตารางที่ 34 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท E

เวลา (วัน)	0	1	3	5	7	14	21
Foreground color	179.249	181.454	173.933	174.417	167.929	159.606	145.584

เวลา (วัน)	42	49	56	63	70	77
Foreground color	127.724	118.255	123.596	117.468	113.132	110.721

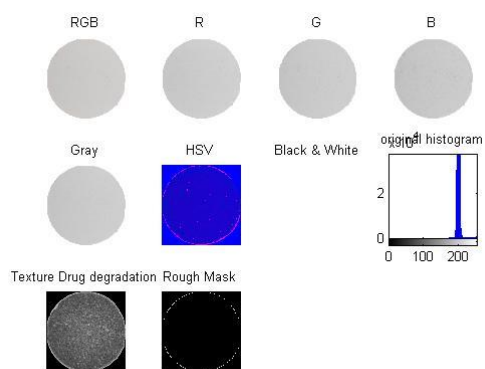


กราฟที่ 32 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท E

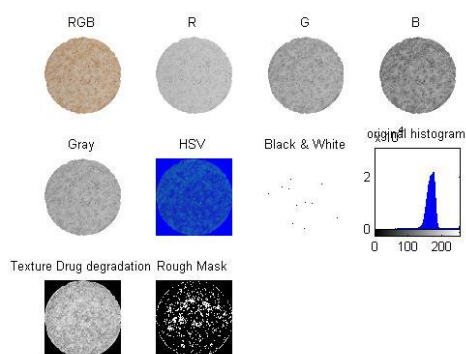
จากกราฟพบว่าเมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลาสั้นขึ้นระดับสีมีค่าลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดัง

สมการ $y = -0.9431x + 175.22$ และ $R^2 = 0.9517$

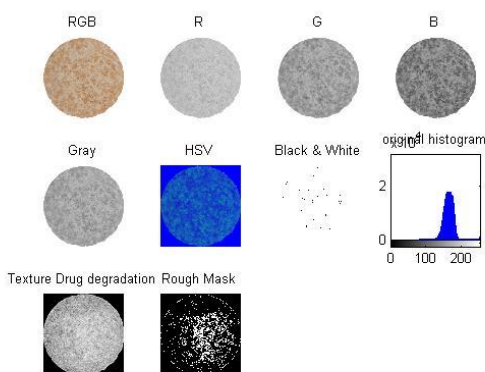
4.4.6 ผลการถ่ายภาพยาเม็ดตำรับที่พัฒนาขึ้นเมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



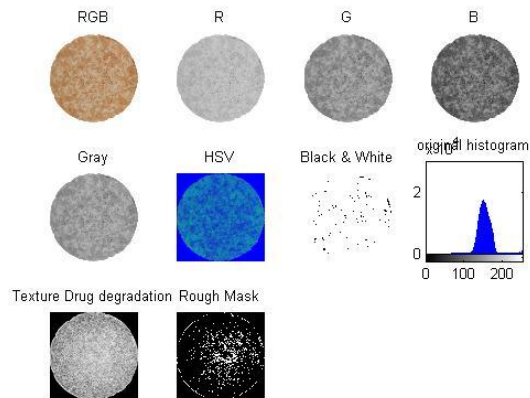
ภาพที่ 46 แสดงเม็ดยาตำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นในวันที่ 0



ภาพที่ 47 แสดงเม็ดยาตำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นในวันที่ 3



ภาพที่ 48 แสดงเม็ดยาตำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นในวันที่ 5

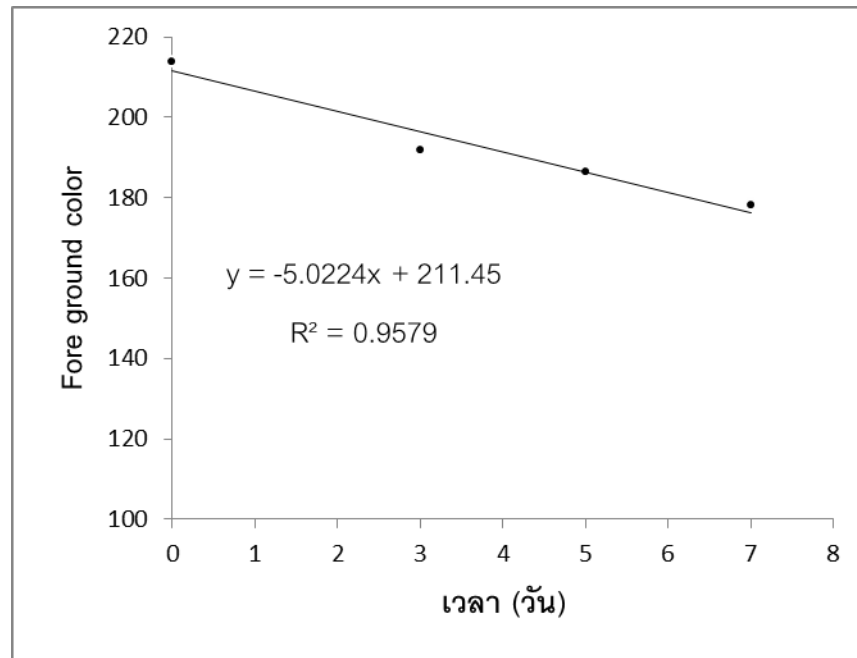


ภาพที่ 49 แสดงเม็ดยาดำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นในวันที่ 7

ในวันที่ 0 เม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้นมีสีขาว ในวันที่ 3 เม็ดยามีจุดสีน้ำตาลกระจายอยู่ทั่วเม็ดยา และในวันที่ 7 เม็ดยามีจุดสีน้ำตาลเพิ่มมากขึ้นและมีสีเข้มขึ้นการเปลี่ยนแปลงสีในเม็ดยาดำรับที่พัฒนาขึ้นใน Gray scale ในวันที่ 0 เม็ดยามีสีเทาอ่อน วันที่ 3 เม็ดยามีจุดสีเทาเข้มกระจายอยู่ทั่วเม็ดยา และในวันที่ 7 เม็ดยามีจุดสีเทากระจายเพิ่มมากขึ้น และมีจุดสีเทาที่เข้มขึ้น การเปลี่ยนแปลงของ Histogram ในวันที่ 0 กราฟ Histogram มีการกระจายของสีแคบ และเมื่อเก็บไว้ระยะเวลาที่มากขึ้น การกระจายสีกว้างขึ้น และมีค่าระดับสี (Foreground color, FGC) ลดลง

ตารางที่ 35 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของตำรับที่พัฒนาขึ้น

เวลา (วัน)	0	3	5	7
Foreground color	213.971	191.9281	186.4203	178.142



กราฟที่ 33 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของตำรับที่พัฒนาขึ้น

จากกราฟ พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลาสั้นขึ้น ระดับสีมีค่าลดลง โดยมีความสัมพันธ์ดัง

สมการ $y = -5.0224x + 211.45$ และ $R^2 = 0.9579$

4.5 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid ในยาเม็ด และปริมาณสีของยาเม็ด

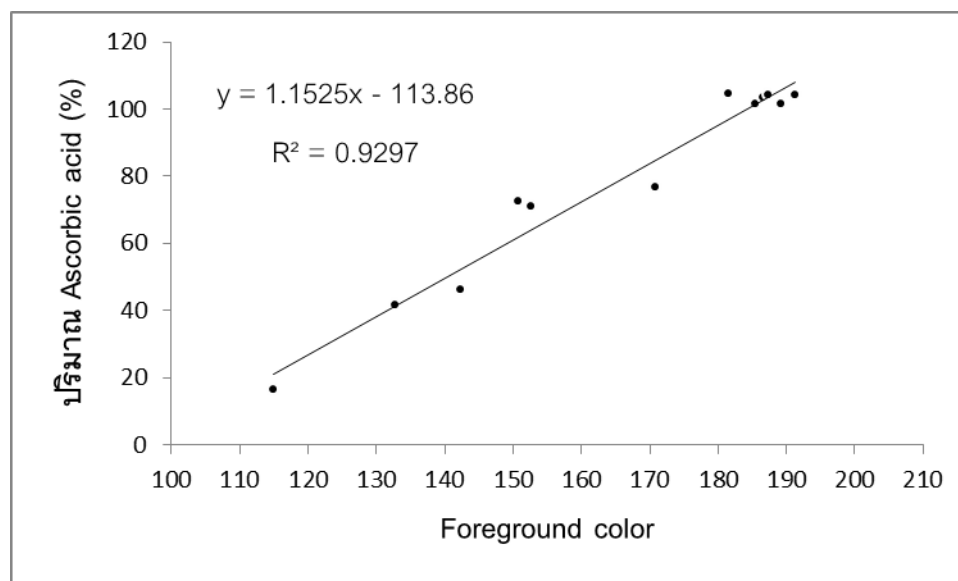
เมื่อเก็บยาเม็ด A, B, C, D, E และตำรับที่พัฒนาขึ้นในสภาวะเร่ง ในระยะเวลาต่างๆ และทำการหาความสัมพันธ์ปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีของยาเม็ดได้ผลการทดลองดังนี้

4.5.1 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีของยาเม็ด A

ตารางที่ 36 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีของเม็ดยา A

เวลา (วัน)	0	1	3	5	7	14
Foreground color	189.132	191.218	185.487	186.625	187.259	181.523
ปริมาณ Ascorbic acid (%)	101.561	104.164	101.568	103.515	104.194	104.448

เวลา (วัน)	21	42	49	56	63	70
Foreground color	170.921	152.545	150.747	142.289	132.809	114.849
ปริมาณ Ascorbic acid (%)	76.714	70.990	72.470	46.322	41.758	16.402



กราฟที่ 34 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด A

จากกราฟพบว่า เมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลาสั้นขึ้น ปริมาณยาและปริมาณสีลดลงโดยมี

ความสัมพันธ์ดังสมการ $y = 1.1525x - 113.86$ และ $R^2 = 0.9297$ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ

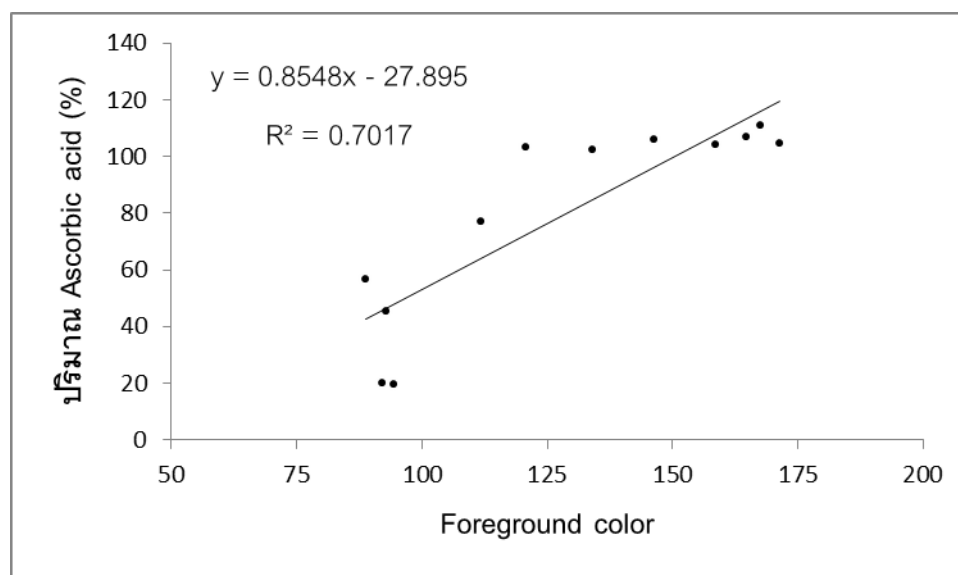
ยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ที่ดีมาก

4.5.2 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีของยาเม็ด B

ตารางที่ 37 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา B

เวลา (วัน)	0	1	3	5	7	14
Foreground color	167.485	164.703	171.361	158.725	146.231	134.140
ปริมาณ Ascorbic acid (%)	111.081	106.857	104.488	104.240	106.007	102.203

เวลา (วัน)	21	42	49	56	63	70
Foreground color	120.780	111.801	88.862	92.893	94.366	92.197
ปริมาณ Ascorbic acid (%)	103.344	77.079	56.466	45.227	19.671	20.051



กราฟที่ 35 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด B

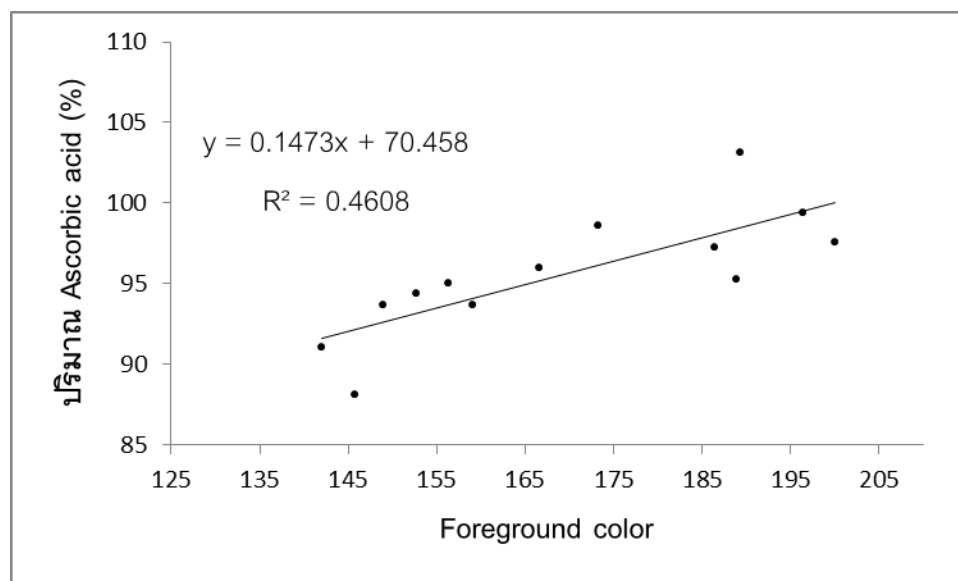
จากกราฟพบว่า เมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลาเพิ่มขึ้น ปริมาณยาและปริมาณสีลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = 0.8548x - 27.895$ และ $R^2 = 0.7017$ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ที่ดี

4.5.3 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีของยาเม็ด C

ตารางที่ 38 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีของเม็ดยา C

เวลา (วัน)	0	1	3	5	7	14	21
Foreground color	200.102	196.493	189.378	188.871	186.42	173.27	166.59
					3	1	2
ปริมาณ Ascorbic acid (%)	97.578	99.381	103.152	95.220	97.215	98.612	95.935

เวลา (วัน)	42	49	56	63	70	77
Foreground color	159.056	152.660	156.298	148.999	145.796	142.080
ปริมาณ Ascorbic acid (%)	93.683	94.413	95.023	93.654	88.119	91.039



กราฟที่ 36 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด C

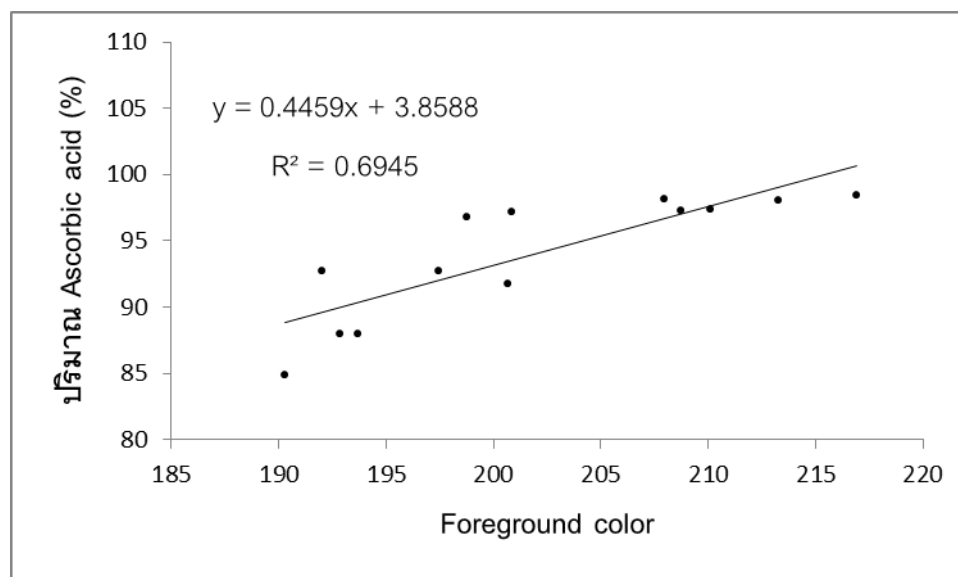
จากกราฟพบว่า เมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลาขึ้น ปริมาณยาและปริมาณสีลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = 0.1473x + 70.458$ และ $R^2 = 0.4608$ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ปานกลาง

4.5.4 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีของยาเม็ด D

ตารางที่ 39 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา D

เวลา (วัน)	0	1	3	5	7	14	21
Foreground color	213.259	216.893	208.752	210.129	207.951	198.788	200.830
ปริมาณ Ascorbic acid (%)	98.030	98.385	97.287	97.408	98.153	96.817	97.167

เวลา (วัน)	42	49	56	63	70	77
Foreground color	200.656	197.441	192.027	192.832	193.668	190.294
ปริมาณ Ascorbic acid (%)	91.754	92.694	92.697	87.955	87.948	84.823



กราฟที่ 37 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด D

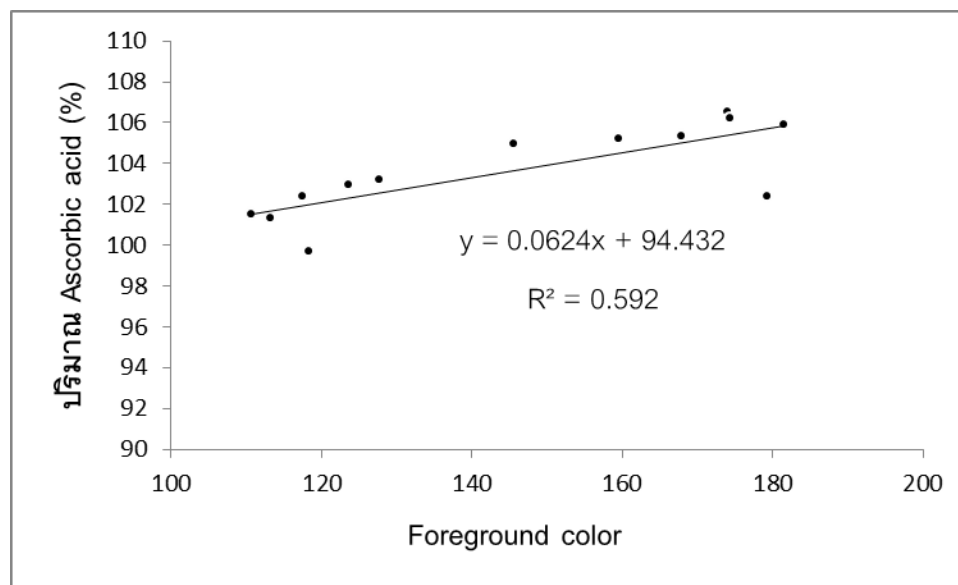
จากกราฟพบว่า เมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลาเพิ่มขึ้น ปริมาณยาและปริมาณสีลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = 0.4459x + 3.8588$ และ $R^2 = 0.6945$ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ปานกลาง

4.5.5 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีของยาเม็ด E

ตารางที่ 40 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีของเม็ดยา E

เวลา (วัน)	0	1	3	5	7	14	21
Foreground color	179.249	181.454	173.933	174.417	167.929	159.606	145.584
ปริมาณ Ascorbic acid (%)	102.417	105.896	106.509	106.203	105.357	105.227	104.979

เวลา (วัน)	42	49	56	63	70	77
Foreground color	127.724	118.255	123.596	117.468	113.132	110.721
ปริมาณ Ascorbic acid (%)	103,227	99.683	102.982	102.358	101.295	101.502



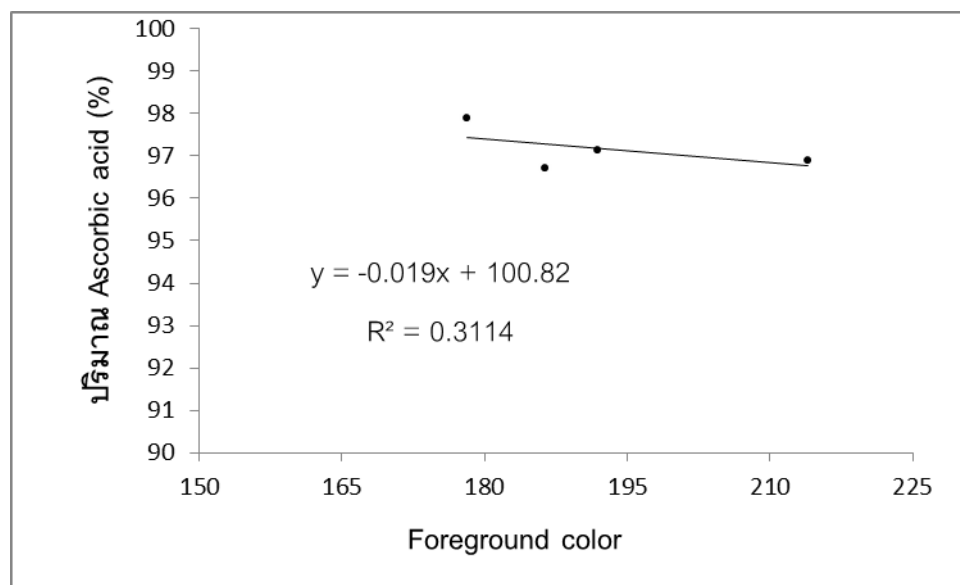
กราฟที่ 38 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด E

จากกราฟพบว่า เมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลาขึ้น ปริมาณยาและปริมาณสีลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = 0.0624x + 94.432$ และ $R^2 = 0.592$ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ปานกลาง

4.5.6 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีของยาเม็ดตำรับที่พัฒนาขึ้น

ตารางที่ 41 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีของเม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้น

เวลา (วัน)	0	3	5	7
Foreground color	213.971	191.928	186.420	178.142
ปริมาณ Ascorbic acid (%)	96.903	97.129	96.710	97.899



กราฟที่ 39 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ดตำรับที่พัฒนาขึ้น

จากกราฟพบว่า เมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลา 7 วัน ปริมาณยาไม่ลดลงแต่ปริมาณสีลดลง ดังนั้นจากข้อมูลดังกล่าวยังไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีได้

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 การตั้งตำรับยาเม็ดวิตามินซี

จากการทดลองพัฒนาตำรับยาเม็ดวิตามินซี โดยใช้วิธี direct compression และ wet granulation พบว่าวิธีที่เหมาะสมในการผลิตยาเม็ดวิตามินซีคือวิธี direct compression และสูตรตำรับที่เหมาะสมคือสูตรตำรับที่ 6 ซึ่งมีขนาดยาเท่ากับ 250 mg และมีสารช่วยในตำรับได้แก่ Avicel PH 102 ทำหน้าที่เป็นสารช่วยเพิ่มปริมาณในตำรับ Aerosil ทำหน้าที่เป็นสารช่วยไหล PVP K30 ทำหน้าที่เป็นสารช่วยยึดเกาะ และ Talcum ทำหน้าที่เป็นสารช่วยลื่น โดยเม็ดยาที่ได้มีลักษณะกลมแบน โค้งนูน และมีผิวหน้าเรียบ เม็ดยามีความแข็งแรงพอเหมาะ

5.2 การทดสอบทางกายภาพของยาเม็ดวิตามินซี 5 บริษัท และตำรับที่พัฒนาขึ้น เมื่อเก็บภายใต้สภาวะเร่ง

เมื่อทำการเก็บยาเม็ดวิตามินซีภายใต้สภาวะเร่ง พบว่ายาเม็ด A และ B มีการเสื่อมสภาพทางกายภาพอย่างรวดเร็ว โดยเกิดการเยิ้มเหลวของเม็ดยา ซึ่งอาจจะเกิดจากสารช่วยภายในเม็ดยามีการดูดความชื้น สอดคล้องกับผลของการทดสอบความแข็งของยาเม็ด A และ B ที่มีค่าความแข็งลดลงในวันที่ 21 และ 28 ตามลำดับ เมื่อทำการเก็บยาเม็ดภายใต้สภาวะเร่งเป็นระยะเวลา 77 วัน พบว่ายาเม็ด E มีความคงตัวทางกายภาพมากที่สุด ยาเม็ด D มีความคงตัวทางกายภาพที่ดี และยาเม็ด C มีความคงตัวทางกายภาพปานกลาง เนื่องจากยาเม็ด C มีการเปลี่ยนแปลงสีอย่างชัดเจนในวันที่ 7 สำหรับตำรับยาเม็ดที่พัฒนาขึ้น พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของสีในวันที่ 3 แต่ไม่พบการเยิ้มเหลวของเม็ดยาเมื่อเก็บภายใต้สภาวะเร่งเป็นระยะเวลา 7 วัน

5.3 การวิเคราะห์ปริมาณ Ascorbic acid ของยาเม็ดวิตามินซี 5 บริษัท และตำรับที่พัฒนาขึ้นเมื่อเก็บในสภาวะเร่ง

จากการวิเคราะห์ปริมาณ Ascorbic acid ของยาเม็ดวิตามินซี 5 บริษัท เมื่อทำการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่งเป็นเวลา 77 วัน พบว่ายาเม็ด E มีปริมาณ Ascorbic acid คงเหลือมากที่สุดเท่ากับ 101.50% และเม็ดยา C มีปริมาณ Ascorbic acid คงเหลือเท่ากับ 91.04% ดังนั้น เม็ดยา C และ E มีปริมาณ Ascorbic acid อยู่ในช่วง 90 - 110% label amount ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเม็ดยา C และ E มีความคงตัวทั้งทางกายภาพและทางเคมี เม็ดยา D มีความคงตัวทางกายภาพ แต่พบว่าปริมาณ Ascorbic acid ลดลงต่ำกว่า 90% label amount เมื่อเก็บไว้ในสภาวะเร่งเป็นเวลา 77 วัน ยาเม็ด A และ B มีปริมาณ Ascorbic acid ลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อเก็บไว้ในสภาวะเร่งเป็นเวลา 70 วัน โดยพบว่ายาเม็ด A และ B มีปริมาณ Ascorbic acid คงเหลือเท่ากับ 16.40% และ 20.05% ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่ายาเม็ด A และ B มีความคงตัวทางเคมีต่ำ ส่วนตำรับที่พัฒนาขึ้นมีความคงตัวเชิงปริมาณเมื่อเก็บภายใต้สภาวะเร่งเป็นระยะเวลา 17 วัน แต่มีความคงตัวทางกายภาพต่ำเนื่องจากเกิดการเปลี่ยนสีเมื่อเก็บเป็นระยะเวลา 3 วัน

5.4 การเปลี่ยนแปลงสีของยาเม็ดวิตามินซี 5 บริษัท และตำรับที่พัฒนาขึ้นเมื่อเก็บภายใต้สภาวะเร่ง

จากการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงสีของเม็ดยาเมื่อเก็บในสภาวะเร่งพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างสีของเม็ดยา และระยะเวลาในการเก็บภายใต้สภาวะเร่งเป็นดังสมการต่อไปนี้ โดยยาเม็ด D มีความสัมพันธ์ ดังสมการ $y = -0.2771x + 210.5$ แสดงถึงเมื่อระยะเวลาเพิ่มขึ้น สีของเม็ดยาจะมีการเปลี่ยนแปลงช้า ยาเม็ด C มีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = -0.684x + 191.16$ แสดงถึงเมื่อระยะเวลาเพิ่มขึ้น สีของเม็ดยาจะมีการเปลี่ยนแปลงปานกลาง ยาเม็ด E มีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = -0.9431x + 175.22$ แสดงถึงเมื่อระยะเวลาเพิ่มขึ้นสีของเม็ดยาจะมีการเปลี่ยนแปลงเร็ว ยาเม็ด A มีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = -0.963x + 192.01$ ยาเม็ด B มีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = -1.1616x + 160.67$ แสดงถึงเมื่อระยะเวลาเพิ่มขึ้นสีของเม็ดยาเปลี่ยนแปลงเร็วและยาเม็ด A และ

B เกิดการเยิ้มเหลว ยาเม็ดตำรับพัฒนาขึ้นมีความสัมพันธ์กับสมการ $y = -5.0224x + 21145$ แสดงถึงเมื่อระยะเวลาเพิ่มขึ้นสีของเม็ดยาจะมีการเปลี่ยนแปลงเร็ว

5.5 การหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสี

จากหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีพบว่ายาเม็ด A มีสมการความสัมพันธ์มีค่า R^2 เท่ากับ 0.9297 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ในระดับดีมาก ยาเม็ด B มีสมการความสัมพันธ์มีค่า R^2 เท่ากับ 0.7017 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ระดับดี ยาเม็ด C มีสมการความสัมพันธ์มีค่า R^2 เท่ากับ 0.4608 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ระดับปานกลาง ยาเม็ด D มีสมการความสัมพันธ์มีค่า R^2 เท่ากับ 0.6945 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ระดับปานกลาง ยาเม็ด E มีสมการความสัมพันธ์มีค่า R^2 เท่ากับ 0.9517 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ระดับดีมาก ยาเม็ดตำรับพัฒนาขึ้น ซึ่งยาเม็ดถูกเก็บในสภาวะเร่งในระยะเวลาที่สั้น ปริมาณยาไม่มีการเปลี่ยนแปลงทำให้ไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีได้

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาความคงสภาพของยาเม็ดบริษัท C, D และ E ควรทำการศึกษาเป็นระยะเวลาที่นานขึ้น เพื่อสังเกตเห็นความเสื่อมสภาพที่มากขึ้นหรือเปลี่ยนแปลงสภาวะในการเก็บเม็ดยาเป็นสภาวะที่เร่งการเสื่อมสภาพมากขึ้น เช่น การเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้น และยาเม็ดวิตามินซีตำรับที่พัฒนาขึ้นควรใช้ระยะเวลาในการศึกษาความคงสภาพมากขึ้นเนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาความคงสภาพของตำรับที่พัฒนาขึ้นมีระยเวลาน้อย ทำให้ไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีที่แท้จริงได้

เอกสารอ้างอิง

1. โสเมขจี หงษ์ทอง, มาศวลัย ลิขิตธนเศรษฐ์. รายงานปัญหาคุณภาพยาปี พ.ศ.2557. ศูนย์รวบรวมข้อมูลปัญหาคุณภาพยา สำนักงานและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข [อินเทอร์เน็ต]. 2557 [เข้าถึงเมื่อ 19 ธ.ค. 2560]. เข้าถึงได้จาก: <http://dmsc2.dmsc.moph.go.th/webroot/drug/surveillance/newsletter/newsletter17-1-2557.pdf>
2. ชนินดา เพชรสังฆาต. การศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา. R&D Newsletter. 2558;22(3).
3. ชัยวัฒน์ บุระชนอาภา. การเพิ่มประสิทธิภาพ และลดการสูญเสียยาที่ใกล้หมดอายุ: ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร [อินเทอร์เน็ต]. 2016 [เข้าถึงเมื่อ 20 มี.ค. 2560]. เข้าถึงได้จาก: http://www.med.nu.ac.th/fom/th/nuhoffice/file_document/.
4. ดุสิต ศุภวัฒนาวงศ์. การเพิ่มประสิทธิภาพระบบการจัดการยา เพื่อลดการสูญเสียจากการหมดอายุของยา: งานคลังเวชภัณฑ์ ฝ่ายเภสัชกรรม [อินเทอร์เน็ต]. 2007 [เข้าถึงเมื่อ 20 มี.ค. 2560]. เข้าถึงได้จาก: http://medinfo2.psu.ac.th/7s/s6%20works/2550/Prize_s6_01.1_2550.pdf.
5. ญัฐกร จริยภมรกุล. ยาหมดอายุหรือยาเสื่อมคุณภาพ อันตรายที่ไม่ควรมองข้าม: โรงพยาบาลวิภาวดี [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 20 มี.ค. 2560]. เข้าถึงได้จาก: http://www.vibhavadi.com/health_detail.php?id=908.
6. Ascorbic acid. In: In Depth Answers [Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2017 [cited 2017 Mar 25]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
7. Kwakye JK. The use of stabilizers in the UV assay of ascorbic acid. Talanta. 2000;51(1):197-200.

8. M AH, Jack B. Color-stable ascorbic acid tablet. Google Patents; 1969.
9. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. Cellulose, Microcrystalline. Handbook of pharmaceutical excipient. 6th edition; 2009. p.581-585
10. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. Povidone. Handbook of pharmaceutical excipient. 6th edition; 2009. p.581-585
11. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. Polyethylene Glycol. Handbook of pharmaceutical excipient. 6th edition; 2009. p.517-521
12. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. Talc. Handbook of pharmaceutical excipient. 6th edition; 2009. p.728-730
13. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. Colloidal Silicon Dioxide. Handbook of pharmaceutical excipient. 6th edition; 2009. p.185-188
14. Apeji YE, Oyi AR, Musa H. Formulation and Evaluation of Ascorbic acid Tablets by Direct Compression using Microcrystalline Starch as a Direct Compression Excipient. International Journal of Health Research. 2011;4(3):111-8.
15. Ofoefule SI, Chukwube VO, Attama AA. Effect of direct compression excipients on the stability of ascorbic acid (vitamin c) tablets. Bollettino Chimico Farmaceutico. 1999;138(8):418-21.
16. Klimczak I, Gliszczyńska-Świąto A. Comparison of UPLC and HPLC methods for determination of vitamin C. Food Chemistry. 2015;175:100-5.
17. Nováková L, Solich P, Solichová D. HPLC methods for simultaneous determination of ascorbic and dehydroascorbic acids. TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2008;27(10):942-58.

18. ญัฐธิดา ศรีบุญวรกุล. เทคนิคไฮเพอร์ฟอร์แมนส์ลิดวิดโครมาโทกราฟีในงานวิจัยเชิงเคมีคลินิก [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 25 มี.ค. 2560]. เข้าถึงได้จาก:
<http://www.tm.mahidol.ac.th/clinic/?q=th/hiper>.
19. Pharmacopeia U. Pharmacopoeia-National Formulary [USP 40 NF 35]. Rockville, Md: United States Pharmacopeial Convention, Inc; 2017.
20. Guideline IHT. Stability testing of new drug substances and products. Q1A (R2), current step. 2003;4.

ภาคผนวก

การคำนวณหาปริมาณ Ascorbic acid ในตำรับ

ตัวอย่างการคำนวณ ผลลัพธ์ C

จากสมการเส้นตรงของ Standard curve $y = 120,865.086x + 56,177.617$

Y = Area under the curve (AUC) ของ Ascorbic acid

X = ความเข้มข้นของ Ascorbic acid (mg/100 ml)

จากตัวอย่างวันที่ 0 ของ ผลิตภัณฑ์ C มี AUC = 3,019,576 นำมาคำนวณความเข้มข้น

$$3,019,576 = 120,865.086x + 56,177.617$$

$$120,865.086x = 3,019,576 - 56,177.617$$

$$x = 24.5674 \text{ mg/100 ml}$$

ดังนั้น ความเข้มข้นของ ascorbic acid เท่ากับ 24.5674 mg/100 ml

การหาปริมาณในเม็ดยา

นำตัวอย่างที่มี Ascorbic acid เทียบเท่า 25 mg ละลายใน Diluent และปรับปริมาตรจนครบ

100 ml การคำนวณปริมาณ ascorbic acid ในเม็ดยา สามารถหาได้จากสูตร

$$\text{ปริมาณในเม็ดยา} = \frac{\text{ความเข้มข้น (mg/100 ml)} \times \text{น้ำหนักรายต่อเม็ด (g)}}{\text{น้ำหนักรายที่ชั่งจริงในการทดลอง (g)}}$$

จากตัวอย่างวันที่ 0 ของยาเม็ด C

มีความเข้มข้น = 24.5674 mg/100 ml น้ำหนักยาต่อเม็ด = 0.7682 g, น้ำหนักยาที่ซึ่งจริง = 0.0387 g

$$\text{ปริมาณในเม็ดยา} = \frac{24.5674 \text{ (mg/100 ml)} \times 0.7682 \text{ (g)}}{0.0387 \text{ (g)}}$$

$$\text{ปริมาณในเม็ดยา} = 487.6876 \text{ mg}$$

การหา% label amount

จากตัวอย่างวันที่ 0 ของยาเม็ด C ปริมาณ Ascorbic acid ที่ระบุบนฉลาก = 500 mg

$$\% \text{label amount} = \frac{487.6876 \text{ (mg)}}{500 \text{ (mg)}} \times 100 = 97.54 \%$$