



## รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซี  
โดยเคมีวิเคราะห์ร่วมกับการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล

The study of degradation of vitamin C tablets  
by chemical analysis with digital image processing technique

ผศ.ดร.สุมาลี วรรณชัยสิทธิ์

อ.ภักดี สุขพรสวรรค์

อ.มิกาเอล ไลโซลา

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้  
จากเงินอุดหนุนรัฐบาล (งบประมาณแผ่นดิน)

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2560

มหาวิทยาลัยบูรพา

รหัสโครงการ 2560A10801010

สัญญาเลขที่ ๖๔/๒๕๖๐

## รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซี  
โดยเคมีวิเคราะห์ร่วมกับการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล

The study of degradation of vitamin C tablets  
by chemical analysis with digital image processing technique

ผญ.ดร.สุมาลี วรรณชัยสิทธิ์

อ.ภักดี สุขพรสวรรค์

อ.มิกาเอล ไลโซลา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้ จากเงินอุดหนุนรัฐบาล (งบประมาณแผ่นดิน) ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2560 มหาวิทยาลัยบูรพา ผ่านสำนักงาน คณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ เลขที่สัญญา 64/2560

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณมหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้การสนับสนุนการทำโครงการวิจัยนี้ให้สำเร็จ ล่วงไปด้วยดี คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ศ.เกียรติคุณ ภก.ดร.สมพล ประคองพันธ์ (ที่ปรึกษา) และ ภาญ. จิรัฐติกร หลายวัฒนไพศาล สำหรับคำแนะนำในการทำวิจัยนี้ และขอขอบคุณนักวิทยาศาสตร์ คณะ เกษศาสตร์ ที่ได้อำนวยความสะดวกให้กับคณะผู้วิจัยให้งานวิจัยนี้สำเร็จล่วงด้วยดี

ภาญ.ดร.สุมาลี วรรณาชัยสิทธิ์

อ.ภักดี สุขพรสวรรค์

อ.มิกาเอล ไลโซลา

คณะผู้วิจัย

## โครงการ การศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซี โดยเคมีวิเคราะห์

ร่วมกับการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล

สุมาลี วรรณาชัยสิทธิ์, ภัคดี สุขพรสวรรค์, มิกาเอล โลโซลา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

### บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยคือศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณกรดแอสคอร์บิกและระดับสีของยาเม็ด การเปลี่ยนแปลงของสีเป็นสัญญาณอย่างหนึ่งของการเสื่อมสภาพของยาเม็ด การศึกษาทำการเก็บยาเม็ดวิตามินซีที่ผลิตโดย 3 บริษัทที่แตกต่างกัน (A, B และ C) ภายใต้สภาวะเร่ง ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $75\pm 5\%\text{RH}$ ) เป็นเวลา 70 วัน ทำการวิเคราะห์หาปริมาณกรดแอสคอร์บิกโดยเครื่องโครมาโตกราฟีเหลวสมรรถนะสูง ทำการประเมินค่าระดับสีของเม็ดยาโดยเทคนิคการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล ผลการทดลองพบว่าปริมาณกรดแอสคอร์บิกของยาเม็ด A, B และ C น้อยกว่า 90% ของปริมาณที่ระบุบนฉลากหลังจากเก็บยาเม็ดในตู้สำหรับศึกษาความคงตัว เป็นระยะเวลา 70 วัน โดยปริมาณกรดแอสคอร์บิกของยาเม็ด A ลดลงเท่ากับ 76.92 % หลังจากเก็บเป็นระยะเวลา 21 วัน การศึกษา ระดับสีของเม็ดยาพบว่าในสภาวะเร่ง ระดับสีของยาเม็ดลดลงเมื่อเก็บเป็นระยะเวลานานขึ้น ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณกรดแอสคอร์บิกกับระดับสี พบว่าสำหรับยาเม็ด A มีค่า  $R^2$  ของสมการความสัมพันธ์เท่ากับ 0.9297 ซึ่งแสดงถึงความสัมพันธ์ที่สูง ยาเม็ด B และ C มีค่าความสัมพันธ์เท่ากับ 0.7017 และ 0.6945 ตามลำดับ แสดงถึงความสัมพันธ์ระดับปานกลาง ผลการศึกษาแสดงว่าการวิเคราะห์ค่าระดับสีจากการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัลสามารถคาดการณ์เบื้องต้นในการพิจารณาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซีได้

**คำสำคัญ:** กรดแอสคอร์บิก, วิตามินซี, ยาเม็ด, ความคงตัว, การเสื่อมสภาพ, ประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล

The study of degradation of vitamin C tablets by chemical analysis  
with digital image processing technique

Sumalee Wannachaiyasit, Phakdee Sukpornawan, Mikael Laisola  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University

**Abstract**

The purpose of this research is to study the correlation between the amount of ascorbic acid and the color level of tablets. The color change was one sign of the degradation of substances in the tablet. The study was conducted by storing 3 different brands (A, B and C) of vitamin C tablets under the accelerated condition ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $75\pm 5\% \text{RH}$ ) for 70 days. The tablets were analyzed by high performance liquid chromatography for determination of ascorbic content. The color level of the tablets was quantified by digital image processing technique. The result showed that tablet A, B and C contained ascorbic acid less than 90% of the label amount after storing in a stability chamber for 70 days. The percentage of ascorbic acid content in tablet A was decreased to 76.92 % within 21 days. The study of the color level of the tablets showed that under the accelerated conditions color level of the tablets reduced when storage time increased. The correlation ( $R^2$ ) between the amount of ascorbic acid and the color level of tablet A was 0.9297 indicating high correlation. The correlation ( $R^2$ ) between the amount of ascorbic acid and the color level of tablet B and C were 0.7017 and 0.6945, respectively indicating medium correlation. The result showed the color level analyzed by digital image processing technique could be the screening method to determine the degradation of vitamin C tablets.

Keywords: ascorbic acid, vitamin C, tablet, stability, digital image processing

## สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ค
บทที่ 1 บทนำ	1
- ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
- วัตถุประสงค์	22
- ขอบเขตงานวิจัย	22
- กรอบแนวคิดงานวิจัย	23
บทที่ 2 วิธีการดำเนินการวิจัย	24
บทที่ 3 ผลการวิจัยและอภิปราย	52
- การคัดเลือกตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซี	52
- การทดสอบทางกายภาพของยาเม็ดวิตามินซี	52
- การวิเคราะห์หาปริมาณ Ascorbic acid	60
- การประเมินการเปลี่ยนแปลงสีของเม็ดยาด้วยวิธีการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล	68
- ผลการถ่ายภาพยาเม็ด A เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ	68
- การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid ในยาเม็ด และระดับสีของยาเม็ด วิตามินซี	88

บทที่ 4 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	94
บรรณานุกรม	97
ภาคผนวก	100

## สารบัญตาราง

	หน้า	
ตารางที่ 1	แสดงความสามารถในการละลาย ของ Ascorbic acid	5
ตารางที่ 2	เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำ แกรนูลแห้ง	10
ตารางที่ 3	เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำ แกรนูลเปียก	11
ตารางที่ 4	เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาโดยการตอกตรง	11
ตารางที่ 5	แสดงการปรับระดับ gradient ของ mobile phase ที่เวลาต่างๆ	15
ตารางที่ 6	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา A ที่เวลาต่างๆ	53
ตารางที่ 7	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา B ที่เวลาต่างๆ	55
ตารางที่ 8	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา C ที่เวลาต่างๆ	58
ตารางที่ 9	แสดงผล Area Under the curve ของ Standard ascorbic acid แต่ละความเข้มข้น	61
ตารางที่ 10	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา A	62
ตารางที่ 11	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา B	64
ตารางที่ 12	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา C	66
ตารางที่ 13	แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของ บริษัท A	73
ตารางที่ 14	แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของ บริษัท B	79
ตารางที่ 15	แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของ บริษัท C	86
ตารางที่ 16	แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา A	88
ตารางที่ 17	แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา B	90
ตารางที่ 18	แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา C	92



## สารบัญรูปภาพ

	หน้า	
ภาพที่ 1	แสดงตัวอย่างกราฟฮิสโตแกรม	4
ภาพที่ 2	โครงสร้าง L-ascorbic Acid	4
ภาพที่ 3	พิกัดของระบบภาพดิจิทัล 1/4 ของแบบ double array	19
ภาพที่ 4	ระบบสี RGB	19
ภาพที่ 5	ตัวอย่างภาพ และฮิสโตแกรมของภาพที่มี 256 กลุ่มสี	20
ภาพที่ 6	ตัวอย่างภาพ และฮิสโตแกรมของภาพที่มี 32 กลุ่มสี	21
ภาพที่ 7	แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา A หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	54
ภาพที่ 8	แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา A หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	54
ภาพที่ 9	แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา B หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	56
ภาพที่ 10	แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา B หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	56
ภาพที่ 11	แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา B หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	57
ภาพที่ 12	แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา C หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	59
ภาพที่ 13	แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา C หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	59
ภาพที่ 14	แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา C หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ	60
ภาพที่ 15	แสดง Standard curve ของ Ascorbic acid	61
ภาพที่ 16	แสดงค่า % Label amount เม็ดยา A หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	63
ภาพที่ 17	แสดงค่า % Label amount เม็ดยา B หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	65

ภาพที่ 18	แสดงค่า % Label amount เม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลา ต่างๆ	67
ภาพที่ 19	แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 0	69
ภาพที่ 20	แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 7	69
ภาพที่ 21	แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 14	70
ภาพที่ 22	แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 21	70
ภาพที่ 23	แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 28	71
ภาพที่ 24	แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 49	71
ภาพที่ 25	แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 63	72
ภาพที่ 26	แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 70	72
ภาพที่ 27	แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท A	75
ภาพที่ 28	แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 0	75
ภาพที่ 29	แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 7	75
ภาพที่ 30	แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 14	76
ภาพที่ 31	แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 21	76
ภาพที่ 32	แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 28	77
ภาพที่ 33	แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 49	77
ภาพที่ 34	แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 63	78
ภาพที่ 35	แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 70	78
ภาพที่ 36	แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท B	81
ภาพที่ 37	แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 0	81
ภาพที่ 38	แสดงเม็ดยา C ภาพในวันที่ 7	81
ภาพที่ 39	แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 14	82
ภาพที่ 40	แสดงเม็ดยา C ภาพในวันที่ 21	82
ภาพที่ 41	แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 28	83
ภาพที่ 42	แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 49	83
ภาพที่ 43	แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 63	84
ภาพที่ 44	แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 70	84

ภาพที่ 45 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 77	85
ภาพที่ 46 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท C	87
ภาพที่ 47 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด A	89
ภาพที่ 48 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด B	91
ภาพที่ 49 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด C	93

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย

### สัญลักษณ์และคำย่อ

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

$\mu\text{m}$ : micrometer, micron

ml: milliliter

mg: milligram

N: นิวตัน

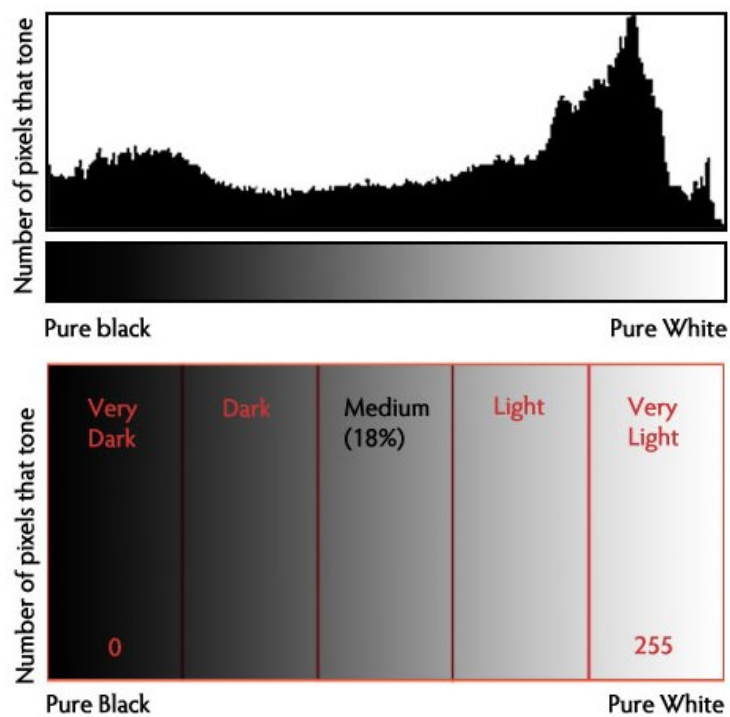
PEG: polyethylene glycol

%: เปอร์เซ็นต์

## 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 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ศูนย์รวบรวมข้อมูลปัญหาคุณภาพยา ภายใต้การดูแลรับผิดชอบโดยหน่วยงานของสำนักงานและวัตถุประสงค์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ได้จัดทำรายงานปัญหาคุณภาพยา จากสถานบริการสาธารณสุขทั่วประเทศเก็บข้อมูลปัญหาคุณภาพยาตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2554 รายละเอียดปัญหาทางกายภาพที่พบในยาเม็ด (tablets) จำนวนที่พบได้รายงานไว้เป็นจำนวน 1,006 รายการ ซึ่งลักษณะที่พบคือ จากการรวบรวมรายงานปัญหาคุณภาพยาทางกายภาพที่พบ การเสื่อมสภาพหรือมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ได้แก่ ยาเม็ดกร่อนแตกหัก มีจุดกระ เม็ดยาขึ้นขึ้นรา สีเม็ดยาไม่สม่ำเสมอ สีเปลี่ยนไป สีซีด กลิ่นผิดปกติ หรือยาเม็ดเคลือบแตกเยิ้มหรือเกาะตัวกันสามารถบ่งถึงคุณภาพยา ซึ่งมักพบปัญหาดังกล่าวในยาที่ไวต่อความชื้นแล้วเกิดสารสลายตัว เช่น ยาแอสไพริน, ยาปฏิชีวนะ และยากลุ่มวิตามิน เป็นต้น (1)

ปัญหาความเสื่อมสภาพของยา เป็นปัญหาที่ส่งผลกระทบต่อหลาย ๆ ด้าน เช่น ส่งผลกระทบต่อระบบสาธารณสุข โรงพยาบาล คลินิก ร้านยา และผู้ป่วย โดยการเก็บรักษายาในคลังยาขึ้นอยู่กับวิธีการเก็บรักษาเป็นสำคัญ ซึ่งปัญหาที่พบ คือ ยาเสื่อมคุณภาพก่อนวันหมดอายุ โดยสาเหตุหลักเกิดจากวิธีการเก็บรักษาที่ไม่ถูกต้อง ขาดการดูแลควบคุมปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อการเก็บรักษา ยาบางชนิดต้องเก็บในสภาวะไม่สัมผัสกับแสงแดด โดยส่วนใหญ่ปัจจัยที่ส่งผลให้ยาเสื่อมคุณภาพ คือ แสงแดด ความร้อนและสภาพความชื้น เมื่อยามีการสูญเสียสภาพไปแล้วย่อมส่งผลเหล่านี้ไปต่อการรักษาที่ไม่ได้ผลและยังอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายได้ ยาเป็นองค์ประกอบที่สำคัญอย่างหนึ่งในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยให้หายจากโรคที่เป็นอยู่ อีกทั้งยังเป็นส่วนที่ทำให้เกิดทั้งต้นทุนและรายได้ของโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ดังนั้นเพื่อเป็นการสนับสนุนการใช้จ่ายให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด การเก็บรักษาให้มีคุณภาพพร้อมสำหรับการทำงาน การมีข้อมูลการเก็บรักษาและความคงตัวของยา ในด้านมิติของผู้บริโภคหรือผู้ป่วย ซึ่งปัญหาหนึ่งที่พบบ่อยคือปัญหายาเสื่อมคุณภาพ โดยปัญหายาเสื่อมสภาพมักเกิดจากการที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาในการรักษาโรคเป็นจำนวนมาก ส่วนใหญ่มักจะเป็นผู้ป่วยโรคเรื้อรัง พบว่าผู้ป่วยใน

กลุ่มดังกล่าวจะมียาที่ได้รับเพื่อการรักษาเป็นจำนวนมากและมีเก็บรักษาไว้ที่บ้านมากเกินไปจนมีความจำเป็น โดยมีประมาณ 3-4 เท่าของยาที่ควรมี ปริมาณที่มากนี้มักเป็นยาที่ได้รับมาจากโรงพยาบาลหรือคลินิกแล้ว รับประทานยาไม่ครบตามแผนการรักษาทำให้มีเหลือเก็บไว้ ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยมักจะเลือกรับประทานยาที่เก็บสะสมไว้มากกว่าไปพบแพทย์เมื่อมีอาการเจ็บป่วย โดยทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะได้รับอันตรายจากการใช้ยาคือยาอาจหมดอายุหรืออาจเสื่อมสภาพไปซึ่งส่งผลถึงการหมดประสิทธิภาพในการรักษาและอาจเสี่ยงอันตรายถึงแก่ชีวิต การเสื่อมสภาพของยาอาจสังเกตจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะภายนอกซึ่งสามารถสังเกตเห็นได้ชัดเจนหรืออาจมีการเปลี่ยนแปลงตัวยานที่อยู่ภายในเม็ดยาซึ่งไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า เม็ดยาเสื่อมสภาพ เช่น มีลักษณะเยิ้ม เม็ดแตก ชื้น บิ่น เปลี่ยนสี มีผลึกใส มีกลิ่นเหม็นเปรี้ยว เกิดขึ้นบนเม็ดยาหรือในขวด ยาแคปซูลอาจมีลักษณะแตกออกจากกัน บวม ชื้น หรือสีของยาที่อยู่ภายในแคปซูลเปลี่ยนไป หรือมีสีเข้มขึ้น ซึ่งเป็นอันตรายต่อการบริโภคเป็นอย่างมาก (2-5)

ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ด โดยใช้เทคนิคในการตรวจสอบความเสื่อมสภาพโดยวิธีเคมีวิเคราะห์ร่วมกับการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล โดยงานวิจัยนี้ใช้ยาเม็ดวิตามินซีเป็นตัวอย่างในการทดลองศึกษา เนื่องจากวิตามินซีสามารถหาได้ทั่วไป เกิดการสลายตัวย่าง และสามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงภายนอกได้ชัดเจน ยาเม็ดวิตามินซีจึงมีความเหมาะสมเพื่อใช้เป็นตัวอย่างในงานวิจัยนี้ โดยงานวิจัยนี้ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยากับระดับสีของเม็ดยาที่เปลี่ยนแปลงไป เมื่อทำการเก็บเม็ดยารั้วในสภาวะเร่งซึ่งเป็นสภาวะที่ทำให้เกิดการสลายของตัวยาสำคัญในระยะเวลาที่เร็วขึ้น นอกจากความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณตัวยาสำคัญและระดับสีของเม็ดยา คุณสมบัติทางกายภาพอื่นๆ ได้แก่ ความแข็ง ความกรอบ และการแตกตัวอาจมีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพของเม็ดยาได้ จึงทำการศึกษาคูสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพ นอกจากนี้คณะผู้วิจัยได้ทำการพัฒนาและตั้งตำรับยาเม็ดวิตามินซี เพื่อใช้ในการทดสอบความคงตัวของสภาวะเร่งร่วมด้วย



## 1.2 ทบทวนวรรณกรรม

### วิตามินซี (Ascorbic Acid)

วิตามินซี (vitamin C) (6) หรือ แอสคอร์บิก เอซิด (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) แอลคาร์เนทีน (L-carnitine) และสารสื่อประสาทในร่างกายหลายชนิด รวมถึงเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการซ่อมแซมบาดแผลของร่างกาย วิตามินซียังมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ทำให้ชะลอการดำเนินไปของโรคมะเร็งหรือโรคหัวใจ และหลอดเลือด นอกจากนี้ยังมีบทบาทในการเสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกันและการดูดซึมธาตุเหล็กที่อยู่ในพืชเป็นหลัก

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

วิตามินซีมีชื่อ IUPAC name คือ 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)

#### คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์

จุดหลอมเหลว 190°F

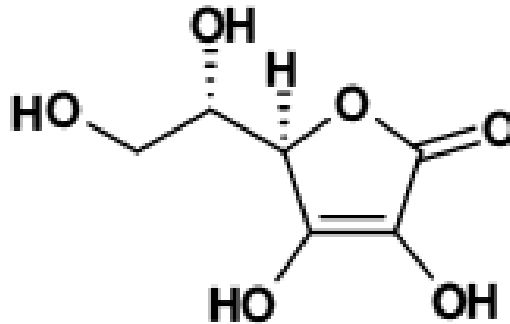
NF Category: antioxidant

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) ของวิตามินซี ดังแสดงในตารางที่ 1

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 และการสร้างฮอริโมนหรือกรดอะมิโนต่างๆ นอกจากนี้ยังใช้ในการสร้าง connective tissue และการดูดซึมเก็บรักษาธาตุเหล็ก

#### เภสัชจลนศาสตร์

Onset of action: อาการของโรคหลักปิดลักเปิดจะหายภายใน 2 วันถึง 3 สัปดาห์

	<p>การดูดซึม (เมื่อบริหารยาโดยการรับประทาน) ascorbic acid สามารถดูดซึมได้ทันทีในลำไส้ การออกฤทธิ์จะขึ้นกับความเข้มข้นของยา ที่ความเข้มข้น 30 ถึง 180 mg/day สามารถดูดซึมได้ที่ 70% - 90% ความเข้มข้น &gt;1,000 mg/dayสามารถดูดซึมได้ <math>\leq</math> 50%</p>
Bioavailability:	<p>(เมื่อบริหารยาโดยการรับประทาน)</p> <p>สำหรับขนาดรับประทาน 200 mg ขึ้นไป มีระดับ bioavailability ใกล้เคียง 100% และ bioavailability ลดลงเมื่อมีการเพิ่มขนาดยา และจะลดลงประมาณ 33% เมื่อให้ขนาด 1,250 mg</p>
Distribution:	<p>ascorbic acid กระจายตัวไปตามต่อมใต้สมอง ต่อมหมวกไต ลิ่วโคไซต์ เนื้อเยื่อตาและสมองและมีความเข้มข้นในเลือดและน้ำลายต่ำ</p>
Metabolism:	<p>ascorbic acid สามารถถูก reversibly oxidized เป็น dehydroascorbic acid(DHA); ทั้ง 2 รูป เป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ และใน ส่วนที่ไม่ถูกดูดซึมจะสลายตัวในลำไส้</p> <p>half-life elimination: 10 ชั่วโมง</p> <p>biological half-life: 8 ถึง 40 วัน</p>
Excretion:	<p>มีการขับออกทางไตเป็นหลัก</p> <p>การขับออกทางปัสสาวะของ ascorbic acid จะเพิ่มขึ้นเมื่อขนาดยาของ ascorbic acid เพิ่มขึ้น ในขณะที่ไม่มีการได้รับ ascorbic acid อัตราการขับออกทางปัสสาวะของ ascorbic acid ภายใน 24 ชั่วโมง คือ 75 mg แต่เมื่อได้รับ ascorbic acid</p>

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: ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยที่เป็น โรคโลหิตจางขาดเหล็ก ในผู้ใหญ่และเด็ก คือ 100 mg วันละ 3 ครั้ง เข้า กลางวัน เย็น เป็นเวลา 1 สัปดาห์ หรือ 100 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 2-3 สัปดาห์จนกว่าเนื้อเยื่อจะกลับมาเป็นปกติ ขนาดยานี้ยังสามารถให้ในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และการรับประทานอีกด้วย

#### บริหารยาโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous route)

สำหรับภาวะขาดวิตามินซี: ขนาดยาที่แนะนำในการรักษาโรคโลหิตจางขาดเหล็ก คือ 1 ถึง 2 g บริหาร โดยการฉีดหรือรับประทานใน 2 วันแรก จากนั้นใช้ขนาด 500 mg บริหารยาโดยการฉีดหรือรับประทาน เป็นเวลา 1 สัปดาห์

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

#### บริหารยาโดยการรับประทาน (oral route)

สำหรับภาวะขาดวิตามินซี: ขนาดยาที่ใช้ขนาดเช่นเดียวกับกับรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

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

### อาการไม่พึงประสงค์

ผู้ใช้ยาวิตามินซีจำนวน 1-10% เกิดภาวะ Endocrine & metabolic: ภาวะออกซาเลตสูงใน ปัสสาวะ (hyperoxaluria) เมื่อใช้เกินขนาด

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

### ผลิตภัณฑ์รูปแบบยาเม็ด (tablets)

ยาเม็ดคือยาเตรียมในรูปแบบของแข็ง ซึ่งมีความนิยมในการใช้ที่สูงเมื่อเทียบกับยาเตรียมใน รูปแบบอื่นๆ ซึ่งประกอบไปด้วยตัวยาสำคัญ อาจมีการใช้สารช่วยหรือไม่มีก็ได้ และมีลักษณะทางกายภาพ ที่หลากหลาย ซึ่งขึ้นอยู่กับลักษณะเบาและสากที่ใช้ผลิตเม็ดยา ทำให้เม็ดยามีขนาด ลักษณะรูปร่าง ความหนา ความแข็ง และน้ำหนักที่ต่างกัน โดยเม็ดยาจะได้ออกมาโดยการตอกอัดผงยาหรือแกรนูลด้วยแรงอัดที่ พอเหมาะด้วยเครื่องตอกยาเม็ด เพื่อให้ได้เม็ดยาที่มีความหนา ความแข็งที่พอเหมาะ ไม่กร่อนจนเกินไป และสามารถแตกตัวได้ภายในระยะเวลาที่กำหนด การผลิตยาเม็ดจะสามารถทำได้โดยการนำเอาตัวยาที่ อยู่ในรูปของผงยามาผสมรวมกับส่วนประกอบต่างๆ และนำไปตอกอัด โดยก่อนตอกอาจทำให้ผงยาอยู่ใน รูปของผงผสม หรือทำการเตรียมเป็นแกรนูลก่อน จากนั้นนำไปตอกด้วยเครื่องตอกเม็ดยา หลังจากการ ตอกเม็ดยาแล้วจะได้เม็ดยาที่มีความแข็ง ความแกร่งที่เหมาะสม และมีการแตกตัวที่รวดเร็ว ซึ่งยาแต่ละ ชนิดอาจมีวิธีในการผลิตที่แตกต่างกันได้ โดยจะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของเม็ดยาและตัวยา การตั้งตำรับยา เม็ดจะต้องทำการศึกษาก่อนการตั้งตำรับ (preformulation study) โดยการรวบรวมข้อมูลคุณสมบัติทาง กายภาพและเคมี ทั้งของตัวยาและสารช่วยอื่นๆในตำรับ โดยพิจารณาความเข้ากันได้ของสาร และความ คงตัว

## สารช่วยที่ใช้ในการทำยาเม็ด

### สารช่วยเพิ่มปริมาณ (diluent)

ในยาเม็ดที่มีปริมาณสารสำคัญจำนวนน้อย จำเป็นจะต้องใช้สารช่วยเพิ่มปริมาณเพื่อเพิ่มปริมาณ ทำให้สามารถตอกยาขึ้นเป็นเม็ดได้ โดยที่สารช่วยเพิ่มปริมาณจะต้องไม่ทำปฏิกิริยากับสารสำคัญและสารช่วยอื่นๆ มีความเข้ากันได้กับสารสำคัญ มีการไหลและสามารถตอกเป็นเม็ดได้ เช่น microcrystalline cellulose (Avicel) (9)

### สารช่วยยึดเกาะ (Binder)

สารช่วยยึดเกาะในตำรับ จะทำหน้าที่ช่วยในการยึดเกาะของผงยาทำให้สามารถตอกเป็นเม็ดยาได้ เช่น PVP K30 และ PEG (10-11)

### สารช่วยแตกตัว (disintegrant)

สารช่วยแตกตัวมีหน้าที่ในการช่วยให้ยาเม็ดเกิดการแตกตัว เมื่อสัมผัสกับน้ำ สารช่วยบางชนิด มีหน้าที่หลักในการใช้เป็นสารช่วยเพิ่มปริมาณ แต่มีความสามารถในการเป็นสารช่วยแตกตัวได้อีกด้วย ได้แก่ Avicel

### สารช่วยลื่น (lubricant)

ระหว่างการตอกเม็ดยาจะเกิดแรงเสียดสีระหว่างผงยากับผงยา หรือผงยากับผนังของเบ้าตอก หรือผงยากับหน้าสากตอก โดยสารช่วยลื่นจะต้องมีขนาดของผงที่ละเอียดที่สุดเนื่องจากจะทำให้มีพื้นผิวในการช่วยลื่นให้ได้มากที่สุด และกระจายไปทั่วผงยาได้ง่าย เช่น Talcum (12)

### สารช่วยไหล (glidant)

สารช่วยไหล มีหน้าที่ในการช่วยการไหลของผงยาลงเบ้าตอกได้ ทำให้ผงยาไหลลงสู่ช่องของเบ้าตอก (die) ได้ดี ซึ่งจะทำให้มีปริมาณผงยาที่เท่ากันในทุกเม็ด และยังสามารถช่วยลดแรงเสียดทาน สารช่วยไหล ได้แก่ Colloidal silicon dioxide (Aerosil) (13)

## 2.3 การผลิตเม็ดยา

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

### การผลิตโดยวิธีการทำแกรนูลก่อนตอก

เป็นวิธีการผลิตยาเม็ดโดยทำให้ผงยาหลังขั้นตอนการผสมผงยามีลักษณะจับกันเป็นก้อนขนาดเล็กที่เรียกว่า แกรนูล (Granule) ก่อนเข้ากระบวนการตอก เพื่อให้ผงยามีการไหลลงเข้าตอกดีขึ้น ซึ่งแบ่งจำแนกวิธีการตอกตามรูปแบบการทำแกรนูลได้เป็น 2 วิธีได้แก่

#### 1) การทำแกรนูลแห้ง (Dry granulation)

สามารถทำได้โดยตอกผงยาหลังผสมให้มีลักษณะเป็นเม็ดขนาดใหญ่เรียกว่า Slug หรือนำผงยาหลังผสมมาผ่านการบดอัดให้เป็นแผ่นด้วยเครื่องอัดแบบลูกกลิ้ง 2 ตัว ที่เรียกว่า Roller compactor จากนั้นนำไปผ่านเครื่องบดให้แตกเป็นแกรนูลขนาดเล็กก่อนทำการผสมขั้นสุดท้าย และนำไปเข้ากระบวนการตอกต่อไป

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำแกรนูลแห้ง

ข้อดี	ข้อเสีย
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ใช้ได้กับยาที่ไม่ทนความร้อนและความชื้น</li> <li>- ผงยาไหลได้ดี จึงทำให้ตอกเป็นเม็ดได้ดี</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ขั้นตอนการผลิตสามารถทำให้เกิดฝุ่นผงฟุ้งกระจายได้มาก จึงอาจส่งผลกระทบต่อผู้ปฏิบัติงานได้</li> <li>- ไม่เหมาะกับตำรับยาที่มีตัวยาสาคัญน้อยๆ</li> </ul>

#### 2) การทำแกรนูลเปียก (Wet granulation)

เป็นการทำแกรนูลโดยการทำให้ผงยาหลังผสมมีลักษณะเปียกชื้น (wet mass หรือ damp mass) ด้วยสารละลายช่วยยึดเกาะที่ได้จากการละลายสารยึดเกาะในตำรับกับตัวทำละลายต่างๆที่มี



คุณสมบัติระเหยได้ง่าย และไม่เป็นพิษ เช่น Ethanol น้ำ และ Isopropanol เป็นต้น จากนั้นนำ wet mass ที่ได้ไปผ่านการร่ง และอบให้แห้งก่อนเข้าสู่กระบวนการถัดไป

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำแกรนูลเปียก

ข้อดี	ข้อเสีย
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ผงยาไหลได้ดีมาก จึงทำให้ตอกเป็นเม็ดได้ดี</li> <li>- ยาเม็ดที่ได้มีความ Homogeneity สูง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ไม่เหมาะกับตำรับที่มีตัวยาสลายตัวง่าย จากความร้อนและความชื้น</li> <li>- ขั้นตอนการผลิตมาก ทำให้ใช้เวลาในการผลิตสูง</li> </ul>

#### การผลิตโดยการตอกตรง (Direct compression)

เป็นวิธีการตอกยาเม็ดโดยกำจัดขั้นตอนกระบวนการทำผงยาให้เป็นแกรนูลออกไป เหลือเพียงขั้นตอนการผสมและการตอกเม็ดยา

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาโดยการตอกตรง

ข้อดี	ข้อเสีย
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ทำให้ลดต้นทุนและเวลาที่ใช้ในการผลิต</li> <li>- เหมาะกับตัวยาสำคัญที่มีการสลายตัวง่ายจากความร้อนหรือความชื้น</li> <li>- เม็ดยาที่ได้มีคุณสมบัติการละลายที่รวดเร็ว</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ต้องใช้สารช่วยในตำรับที่มีราคาสูงเพื่อให้ผงยาหลังผสมมีคุณสมบัติในการตอกที่ดี</li> <li>- ผงยาต้องมีคุณสมบัติการไหลและการตอกที่ดีด้วยตัวเอง</li> <li>- มีโอกาสเกิดการแยกผสมสูง ทำให้ขั้นตอนผสมสารอาจเกิดปัญหาได้</li> </ul>

## การวิเคราะห์หาปริมาณ ascorbic acid ใน vitamin C tablets

### High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

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

### องค์ประกอบของระบบ HPLC

1. อุปกรณ์บรรจุของเหลว (solvent reservoirs) บรรจุปริมาณเคลื่อนที่เพื่อให้ระบบทำงานอย่างต่อเนื่อง ซึ่งจะต่อเข้ากับระบบขับอากาศออก (degas)
2. เครื่องอัดแรงดัน (pump) เพื่อดันให้ปริมาณเคลื่อนที่ไหลเข้าระบบอย่างต่อเนื่องด้วยอัตราเร็วคงที่
3. เครื่องฉีดสารตัวอย่าง (injector) เป็นอุปกรณ์ที่ส่งสารเข้าตัวอย่างเข้าสู่กระแสของปริมาณเคลื่อนที่และไหลเข้าคอลัมน์
4. คอลัมน์ (column) คืออุปกรณ์ท่อเล็กที่บรรจุด้วยอนุภาคตัวกลางที่มีลักษณะเป็นรูพรุนและมีขนาดเล็ก (1-5  $\mu\text{m}$ ) อนุภาคตัวกลางมีความสำคัญในระบบ HPLC เพราะทำให้เกิดการแยกของสารผสมในตัวอย่าง ผิวหน้าอนุภาคตัวกลางรวมทั้งในรูพรุน จะสัมผัสกับของเหลวที่ไหลผ่านด้วยอันตรกิริยาที่แตกต่างกันของสารต่างๆ ในตัวอย่างที่มากับปริมาณเคลื่อนที่ทำให้สารแยกและไหลออกจากคอลัมน์ในเวลาที่แตกต่างกัน
5. เครื่องตรวจหา (detector) เป็นอุปกรณ์ที่ตรวจวัดคุณสมบัติเฉพาะทางเคมีฟิสิกส์ของสารที่แยกออกมา โดยเปลี่ยนคุณสมบัติที่วัดได้เป็นสัญญาณไฟฟ้าและส่งสัญญาณไปยังเครื่องประมวลผลตัวที่ใช้โดยทั่วไปคือ เครื่องตรวจหาอัลตราไวโอเล็ต (UV detector)

## วิธีวิเคราะห์ปริมาณ ascorbic acid (19)

วิธีวิเคราะห์ปริมาณ ascorbic acid มีด้วยกันทั้งหมด 2 วิธีดังนี้

### วิธีที่ 1 (วิธีวิเคราะห์นี้ต้องปกป้องตัวอย่างวิตามินซีจากอากาศ 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 ให้มีความเข้มข้น เท่ากับ 0.5 mg/ml โดยใช้ตัวทำละลาย คือ diluent

#### การเตรียม sample solution สำหรับยาเม็ด

- บดยาเม็ด 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 nm x 25 cm; 5- $\mu$ m packing L1

Flow rate: 1 ml/min

Injection volume: 5  $\mu$ 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**

Mobile phase คือ buffer และ methanol

ตารางที่ 5 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 (ใช้วิธีการ sonication ช่วยละลาย หากจำเป็น และต้องเตรียมใหม่ทุกครั้งเมื่อต้องการใช้)

#### 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 อยู่ในสารละลายเทียบเท่าความเข้มข้น 0.05 mg/ml
- ผสมให้เข้ากัน จากนั้นกรองผ่าน membrane filter ที่มีรูพรุนขนาด 0.45  $\mu\text{m}$

### สภาวะเครื่อง HPLC

Mode: LC

Detector: UV 245 nm

Column: 4.6 nm x 15 cm; 3.5- $\mu\text{m}$  packing L7

Flow rate: 0.8 mL/min

Injection Volume: 10  $\mu\text{L}$

Relative Standard deviation: NMT 2.0 %

### ความไม่คงตัวของยา (20)

#### การตรวจสอบลักษณะของยาที่เสื่อมคุณภาพ ยาหมดอายุ

สามารถตรวจสอบและคัดแยกยาที่เสื่อมคุณภาพหรือหมดอายุได้จากการสังเกตการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางกายภาพ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของสี กลิ่น รส การแตกหัก มีรอยบิ่น เม็ดยาร้าว บวม และลักษณะของยาที่เปลี่ยนสภาพไปจากการเกิดความไม่คงตัวและควรตรวจสอบวันหมดอายุบนบรรจุภัณฑ์

#### การสังเกตความไม่คงตัวของเภสัชภัณฑ์

ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ รวมถึงความคงสภาพทางกายภาพและทางเคมีของเภสัชภัณฑ์ ซึ่งความคงสภาพของยาสามารถวิเคราะห์และประเมินได้หลายคุณสมบัติ เช่น ลักษณะทางกายภาพ สี ความแข็ง รวมถึงการละลายของเม็ดยาและความคงสภาพทางเคมีของตัวยาสำคัญ ยาหลายชนิดกำหนดให้ต้องมีการจัดเก็บในสภาวะแวดล้อมที่มีความชื้นต่ำ จึงถูกบรรจุให้อยู่ในภาชนะชนิด tight container หากพบ

ไอน้ำภายในภาชนะบรรจุ หรือพบยาจับตัวกันเป็นก้อน เยิ้มเหลว รวมถึงกรณีสังเกตเห็นสารกันความชื้น (desiccant) ที่บรรจุอยู่ในภาชนะมีการเปลี่ยนแปลงสภาพสี จะเป็นการแสดงถึงการจัดเก็บรักษาที่ไม่เหมาะสม ดังนั้นจึงควรแจ้งผู้ใช้อถึงวิธีการเก็บรักษาที่ถูกต้อง เนื่องจากยาบางชนิด เมื่อมีการสลายตัว จะเกิดผลิตภัณฑ์จากการสลายตัวขึ้นซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายหากมีการนำยานั้นไปใช้

**การสังเกตความไม่คงตัวของเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่างๆ ได้แก่**

#### **ยาเม็ดแคปซูลแบบ hard gelatin capsules และ soft gelatin capsules**

มักพบการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพของเปลือกแคปซูลหากมีการเสื่อมสภาพ เช่น ความแข็ง ความยืดหยุ่น สี การเยิ้มเหลวของเปลือกแคปซูล แสดงถึงความไม่คงตัวของของยาซึ่งเกิดจากการเก็บในสภาพแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม

#### **ยาเม็ดธรรมดา (uncoated tablets)**

ลักษณะความไม่คงตัว สามารถสังเกตได้จากการแตกหักของเม็ดยา เกิดรอยร้าวหรือรอยบิ่น มีการบวม สีของยาเปลี่ยนไป อาจพบเศษผงยาเป็นจำนวนมาก หรือพบผลึกเกาะที่เม็ดยา

#### **ยาเม็ดชนิดเคลือบ (coated tablets)**

ลักษณะความไม่คงตัว สามารถสังเกตได้จากรอยร้าว เกิดรอยต่างชั้นบนเม็ดยา เกิดการเหนียวเยิ้มของสารเคลือบ สีที่เปลี่ยนไป และเม็ดยาเกิดการเกาะกันเป็นกลุ่มก้อน

#### **ยาผงและแกรนูล**

มีลักษณะความไม่คงตัวที่พบคือ ผงยาเกิดการเกาะกลุ่มกันเป็นก้อนแข็ง ไม่สามารถละลายได้

#### **ยาผงและแกรนูลที่ต้องผสมน้ำ เพื่อให้อยู่ในรูปของสารละลายหรือยาน้ำแขวนตะกอนก่อนใช้**

เภสัชภัณฑ์รูปแบบนี้ส่วนใหญ่เป็นยาปฏิชีวนะหรือวิตามินที่ไวต่อความชื้นเป็นพิเศษ เนื่องจากยาเหล่านี้จะถูกบรรจุในภาชนะปิดสนิทจากบริษัทผู้ผลิต จึงไม่มีปัญหาในเรื่องของการปนเปื้อนความชื้น ซึ่งหากเกิดการจับเป็นก้อนของตัวยาหรือเกิดไอน้ำที่บริเวณผนังของภาชนะบรรจุจะแสดงถึงความเสื่อมสภาพของยาและไม่เหมาะสมที่จะนำไปบริโภค อาจสังเกตจากสีและกลิ่นของเภสัชภัณฑ์ประเภทนี้ ทั้งในรูปของผงแห้งก่อนและหลังจากผสมด้วยน้ำ

### ยาเม็ดฟองฟู (effervescent tablets)

เภสัชภัณฑ์รูปแบบนี้มีความไวต่อความชื้นสูง ซึ่งลักษณะความไม่คงตัวที่พบคือ ผงยามีลักษณะบวม หรือบรรจุภัณฑ์บวมจากการเกิดแรงดันจากก๊าซ ซึ่งหากพบลักษณะดังกล่าวแสดงว่าเกิดปฏิกิริยาการเกิดฟองฟูของยาเม็ดก่อนแล้ว และไม่เหมาะที่จะนำมาใช้

### เทคนิคการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล (20-22)

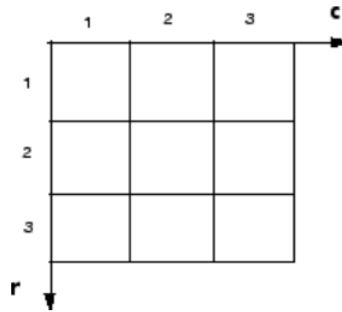
การใช้เทคนิคการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัลมาติดตามการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของยาเม็ด โดยผ่านการคำนวณและส่งออกมาเป็นข้อมูลแทนข้อมูลภาพดิจิทัล ซึ่งให้ความละเอียดสูงกว่าการสังเกตลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า เนื่องจากการเสื่อมสภาพของยาส่วนใหญ่แสดงออกให้เห็นทางกายภาพ เช่น มีจุดด่าง, สีเปลี่ยน, สีจางลง หรือสีของเม็ดยาไม่สม่ำเสมอ ดังนั้นการนำเทคนิคการประมวลผลภาพดิจิทัลมาช่วยในการตรวจสอบการเสื่อมสภาพจะให้ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงของเม็ดยาที่ละเอียดกว่าการสังเกตด้วยตาเปล่า การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลที่ได้จากการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล

กับการเสื่อมสภาพของยาจะทำให้ได้ฐานข้อมูลที่สามารถนำไปใช้ประเมินการเสื่อมสภาพของยาเม็ดได้จริง

#### การประมวลผลภาพดิจิทัล

การประมวลผลภาพดิจิทัลเกี่ยวข้องกับการแปลงข้อมูลภาพให้อยู่ในรูปแบบข้อมูลดิจิทัล เพื่อที่จะสามารถนำเอาข้อมูลนี้ไป ผ่านกระบวนการต่างๆด้วยคอมพิวเตอร์ได้ ซึ่งการทำงานของคอมพิวเตอร์ระบบการรับข้อมูลเข้าหรือส่งข้อมูลออกจะอยู่ในรูปแบบดิจิทัลเท่านั้น ในการประมวลผลภาพดิจิทัล เมื่อระบบได้รับข้อมูลภาพเข้าไปแล้วจะทำการคำนวณและส่งออกเป็นข้อมูลที่ใช้แทนข้อมูลภาพดิจิทัลเหล่านั้น การเก็บข้อมูลภาพลงหน่วยความจำของคอมพิวเตอร์สามารถทำได้โดยการจองหน่วยความจำของเครื่องไว้ในรูปของตัวแปร array ดังรูป โดยค่าในแต่ละช่องจะแสดงถึงคุณสมบัติของจุดภาพ (pixel) และตำแหน่งของช่อง array เป็นตัวกำหนดตำแหน่งของจุดภาพ

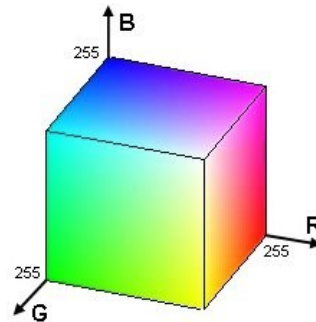




ภาพที่ 3 พิกัดของระบบภาพดิจิทัล 1/4 ของแบบ double array

### ระบบสี RGB

ระบบสี RGB คือ ระบบที่มีค่าของสีแดง สีเขียว และ สีน้ำเงิน ค่าใดค่าหนึ่งหรือหลายๆค่ารวมกัน โดยแต่ละสีจะมีค่าตั้งแต่ 0-255 ดังรูป



ภาพที่ 4 ระบบสี RGB

### การแยกลักษณะเฉพาะของภาพ (Image Feature Extraction)

การแยกลักษณะเฉพาะของภาพเป็นการแยกหรือสกัดเอาข้อมูลที่สำคัญของภาพออกมาซึ่งลักษณะเฉพาะของภาพเป็นคุณสมบัติที่สามารถหาได้โดยใช้ขั้นตอนวิธีการประมวลผลภาพ (Image Processing) โดยที่ลักษณะเฉพาะพื้นฐานของภาพประกอบด้วย 3 ส่วนคือสี รูปร่าง และพื้นผิว

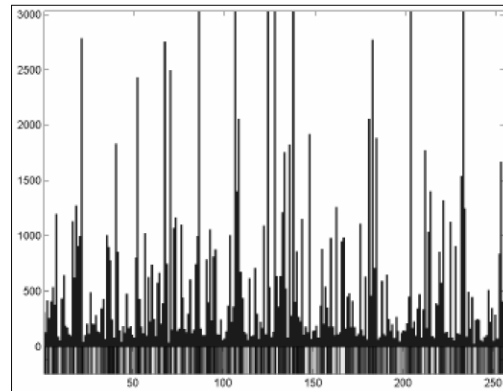
- สี (Color) เป็นลักษณะเฉพาะของภาพที่มีบทบาทสำคัญในระบบค้นภาพ เช่น ฮิสโตแกรมสีซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของสีที่ถูกนำมาใช้บ่อยๆเนื่องจากสีเป็นสิ่งที่สามารถมองเห็นได้ง่ายและเป็นสิ่งแรกที่สามารถสังเกตเห็นได้จากการมองภาพ นอกจากนี้สียังสามารถใช้ในการแยกแยะกลุ่มของภาพออกตามเนื้อหาได้เป็นอย่างดี เช่นสีฟ้าของน้ำทะเล สีแดงของดอกไม้ สีเขียวของต้นไม้ เป็นต้น

- รูปร่าง (Shape) เป็นลักษณะเฉพาะของภาพที่ใช้อธิบายถึงรูปร่างและลักษณะรวมถึงขนาดของวัตถุภายในภาพซึ่งทำให้สามารถแยกวัตถุออกจากพื้นหลังหรือแยกแยะระหว่างวัตถุที่มีรูปร่างแตกต่างกันออกจากกันได้

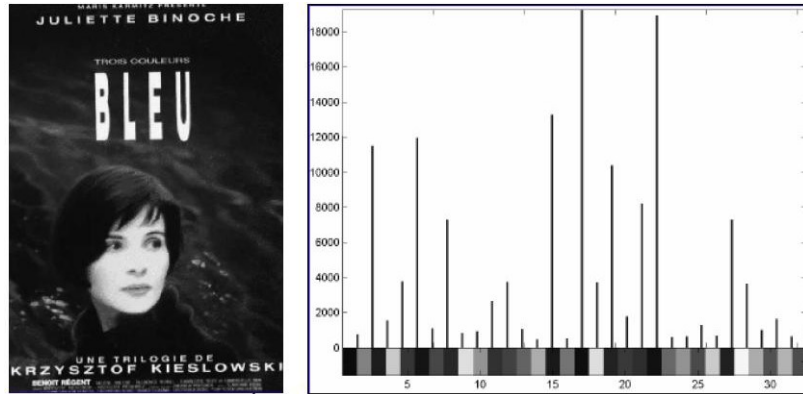
### การสร้างดัชนีภาพ (Image Indexing)

การสร้างดัชนีภาพมีด้วยกันหลากหลายวิธีซึ่งในที่นี้ขอยกตัวอย่างวิธีการนิยมและได้รับการยอมรับมามีหลายวิธี เช่น

- ฮิสโตแกรมสี (color histogram) เป็นกราฟแสดงความถี่หรือจำนวนจุดภาพที่ระดับค่าสีแต่ละค่า โดยแกนนอนแทนระดับค่าสีต่างๆ ส่วนแกนตั้งแทนจำนวนจุดภาพที่ระดับค่าสีนั้นๆ เป็นลักษณะเฉพาะของภาพในลักษณะของการวัดการแจกแจงของสีในภาพซึ่งสามารถพิจารณาได้จากภาพตัวอย่างที่ 5 และ 6 สำหรับภาพสี RGB ขนาด 24 บิตต่อจุดภาพแต่ละ Channel คือ แดง เขียวและน้ำเงิน นั้นจะมีค่าความสว่าง 8 บิตหรือ 256 ระดับโดยมีค่าตั้งแต่ 0-255 ดังนั้นจุดภาพแต่ละจุดจึงสามารถแสดงสีได้มากถึง 16.7 ล้านสี



ภาพที่ 5 ตัวอย่างภาพ และฮิสโตแกรมของภาพที่มี 256 กลุ่มสี



ภาพที่ 6 ตัวอย่างภาพ และฮิสโตแกรมของภาพที่มี 32 กลุ่มสี

ในการคำนวณค่าฮิสโตแกรมสีภาพแต่ละภาพจะถูกควอนไทซ์สีภายในภาพเพื่อลดมิติของเวกเตอร์และลดความซับซ้อนในการคำนวณลงโดยการแบ่งกลุ่มสีออกเป็น  $m$  ถังสี (Bins) ซึ่งส่วนใหญ่นิยมใช้ 32, 64 หรือ 256 ถังสีเนื่องจากการแยกแยะความแตกต่างของระดับค่าสีของสายตามนุษย์มีความละเอียดไม่มากนักกำหนดให้ภาพ  $I$  มีขนาด  $n_1 \times n_2$  จุดภาพ และ  $H_{ci}$  แทนจำนวนจุดภาพที่มีสี  $c_i$  ของภาพ  $I$  ดังนั้นสามารถคำนวณฮิสโตแกรมสีได้ดังสมการที่ 8.1

$$h_{ci}(I) = \frac{H_{ci}}{n_1 \times n_2} \quad 8.1$$

โดยที่  $h_{ci}(I)$  คือฮิสโตแกรมของสี  $C_i$  ของภาพ ( $I$ )

$M$  คือจำนวนสีภายในภาพหลังการควอนไทซ์สี

$n_1$  คือความกว้างของภาพ

$n_2$  คือความยาวของภาพ

การหารด้วย  $n_1 \times n_2$  หรือจำนวนจุดภาพทั้งหมดภายในภาพมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ค่าฮิสโตแกรมสีเป็นบรรทัดฐานและเพื่อให้สามารถหาฮิสโตแกรมสีของภาพซึ่งมีขนาดแตกต่างกันมาเปรียบเทียบกันได้ ดังนั้นจะได้เวกเตอร์แทนฮิสโตแกรมสีของภาพ  $I$  ดังสมการ

$$H(I) = h_{c_1}, h_{c_2}, \dots, h_{c_n}$$

ฮิสโตแกรมสีเป็นลักษณะเฉพาะทางสีของภาพที่นิยมมาใช้ในระบบการค้นคืนภาพส่วนใหญ่ เนื่องจากสามารถคำนวณได้ง่ายและรวดเร็ว แต่มีข้อเสียคือ มีเฉพาะข้อมูลเกี่ยวกับการกระจายของสี ภายในภาพเท่านั้นไม่มีข้อมูลเชิงตำแหน่ง (Spatial Information)

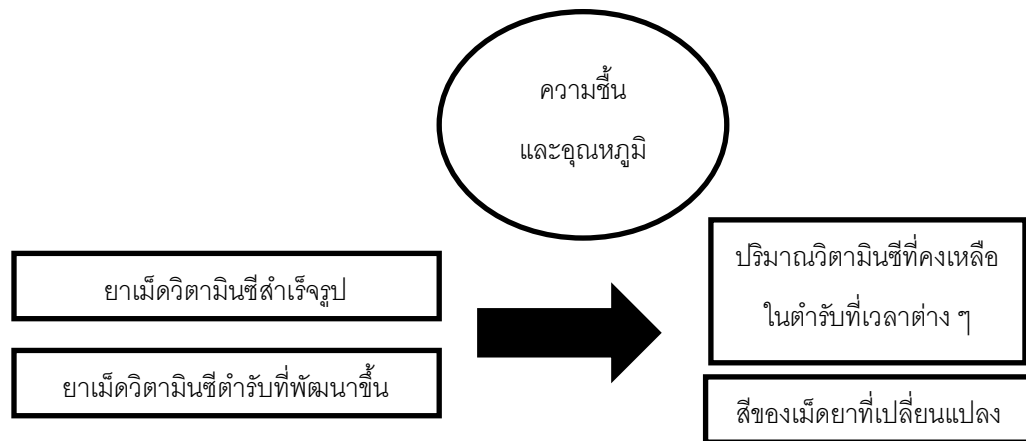
### วัตถุประสงค์

1. พัฒนาสูตรตำรับของยาเม็ดวิตามินซีเพื่อนำมาทดลองเปรียบเทียบผลของความคงตัว
2. เพื่อศึกษาความคงตัวของยาเม็ดวิตามินซีเมื่อเก็บไว้ที่สภาวะที่กำหนด
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่คงเหลือหลังจากเก็บเม็ดยาไว้ที่สภาวะหนึ่งๆ กับสีของเม็ดยาที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อทำการวิเคราะห์จากภาพถ่าย

### ขอบเขตการวิจัย

1. ศึกษาลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาในสภาพปกติและเม็ดยาที่ถูกเก็บไว้ภายใต้สภาวะเร่งทำการบันทึกสัญญาณภาพดิจิทัล และนำไปหาปริมาณตัวยาสำคัญเพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปประมวลผลหาความสัมพันธ์
2. ศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซีที่ผลิตจากหลายบริษัท เพื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของวิธีวิเคราะห์ทางเคมีและการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล

### กรอบแนวคิดการวิจัย



### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปริมาณสารสำคัญที่ได้จากการเคมีวิเคราะห์ร่วมกับการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล
2. พัฒนาข้อมูลสัญญาณภาพดิจิทัลเพื่อใช้ในการคาดการณ์ปริมาณสารสำคัญในเมล็ดยา ซึ่งสามารถสะท้อนถึงคุณภาพยาได้เบื้องต้น

## บทที่ 2

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### การคัดเลือกตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซี

การคัดเลือกตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซีเพื่อใช้ในการศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซี โดยยาเม็ดวิตามินซีเป็นตัวยาสำคัญ และมีปริมาณอย่างน้อย 250 มิลลิกรัมต่อเม็ด และไม่มีตัวยาสำคัญอื่นๆ เนื่องจากตัวยาสำคัญ อื่น ๆ นอกจากวิตามินซีอาจมีผลต่อการสลายตัวของวิตามินซี

#### การทดสอบเชิงคุณภาพและปริมาณของยาเม็ดวิตามินซี

##### การทดสอบเชิงคุณภาพ

##### การทดสอบความแข็งของเม็ดยา (hardness test)

- 1) สุ่มยาเม็ดวิตามินซีสูตรตำรับต่าง ๆ นำมาทดสอบความแข็งของเม็ดยา ตำรับละ 20 เม็ด
- 2) นำมาทดสอบความแข็งของยาเม็ดวิตามินซีด้วยเครื่องวัดความแข็ง (hardness tester)
- 3) บันทึกผลความแข็งของเม็ดยาแต่ละเม็ด และหาค่าเฉลี่ย

##### การทดสอบความกร่อนของเม็ดยา (friability test)

- 1) สุ่มยาเม็ดวิตามินซีสูตรตำรับต่าง ๆ นำมาทดสอบความกร่อนของเม็ดยา ตำรับละ 10 เม็ด
- 2) นำยาเม็ดวิตามินซีมาชั่งน้ำหนักด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง
- 3) นำไปทดสอบการกร่อนโดยใช้เครื่องทดสอบความกร่อนของเม็ดยาหรือ friability tester โดยตั้งค่ารอบการหมุนเท่ากับ 25 รอบต่อนาที เป็นเวลา 4 นาที (100 รอบ)
- 4) นำเม็ดยาที่ผ่านการทดสอบความกร่อนมาชั่งน้ำหนัก
- 5) คำนวณ % ความกร่อน โดยต้องมีความกร่อนไม่เกิน 1%

##### การทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา (disintegration)

- 1) สุ่มยาเม็ดวิตามินซีสูตรตำรับต่าง ๆ นำมาทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา ตำรับละ 6 เม็ด
- 2) ทดสอบการแตกตัวของยาเม็ดวิตามินซีสูตรตำรับต่าง ๆ ที่อุณหภูมิ 37 °C

- 3) บันทึกระยะเวลาที่ยาเม็ดวิตามินซีแตกตัวหมด โดยกรณีที่เม็ดยาใช้เวลาแตกตัวนานกว่า 60 นาที จะทำการบันทึกผลว่า การแตกตัวนานกว่า 60 นาที

### การทดสอบเชิงปริมาณ

#### วิธีวิเคราะห์ Ascorbic acid

การวิเคราะห์ปริมาณ ascorbic acid โดยใช้เครื่องมือ High performance liquid chromatography ตามวิธีวิเคราะห์ ascorbic acid ในเภสัชตำรับ USP

#### HPLC condition

คอลัมน์: C-18, ขนาด 5- $\mu$ m, 4.6 mm x 25 cm

Mobile phase : Sodium dihydrogen orthophosphate monohydrate pH เท่ากับ 2.5

Flow rate: 1 ml/min

Detector: UV 254 nm

Injection Volume: 5  $\mu$ L

#### การเตรียม Mobile phase

- ละลาย Sodium dihydrogen orthophosphate monohydrate 6.899 g ลงในน้ำ ปริมาตร 1000 ml แล้วคนจนละลายหมด
- ปรับ pH ให้เท่ากับ 2.5 ด้วย Phosphoric acid
- กรอง mobile phase ที่ได้ผ่าน membrane filter ที่มีรูพรุนขนาด 0.22 micron ด้วยชุด กรอง vacuum filter set
- นำไป sonicate เป็นเวลา 30 นาที

**การเตรียม diluent** เพื่อให้ในการเตรียมตัวอย่างวิตามินซีสำหรับการทดสอบด้วยเครื่อง HPLC

- ชั่ง Edetate disodium dehydrate ปริมาณ 0.56 g และ ชั่ง Monobasic potassium phosphate ปริมาณ 2.04 g
- ละลายในน้ำปริมาตร 1000 ml คนจนละลายหมด
- ปรับ pH ด้วย phosphoric acid ให้ pH เท่ากับ 3

### การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารมาตรฐาน ascorbic acid

- ละลายสารมาตรฐาน ascorbic acid ในสารละลาย diluent ให้มีความเข้มข้นต่าง ๆ ดังนี้ 0.05, 0.15, 0.25, 0.35 และ 0.50 mg/ml
- กรองสารละลายมาตรฐาน ascorbic acid ด้วยแผ่นกรองขนาด 0.22  $\mu\text{m}$
- วิเคราะห์ด้วยเครื่อง High performance liquid chromatography (HPLC)
- พล็อตกราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ ascorbic acid กับ peak area

### การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยา ascorbic acid ในยาเม็ดด้วยเครื่อง HPLC

การเตรียมตัวอย่างยาเม็ดสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณสาร ascorbic acid

- ชั่งน้ำหนักเม็ดยาคีตาไมนซี 20 เม็ด
- ชั่งน้ำหนักเม็ดยาทั้ง 20 เม็ด จากนั้นคำนวณหาปริมาณเม็ดยาให้มีปริมาณ Ascorbic acid เทียบเท่า 25 mg
- นำเม็ดยา 20 เม็ดไปบดในโถรงกระเบื้องให้ละเอียด
- เก็บตัวอย่างยาเม็ดที่บดละเอียดและชั่งน้ำหนัก
- นำผงยาละลายด้วย diluent ปริมาณ 60 ml ใน volumetric flask ขนาด 100 ml และนำไป sonicated เป็นเวลา 15 นาที
- ปรับปริมาตรด้วย diluent ให้ครบ 100 ml
- กรองตัวอย่างผ่าน Syringe filter ด้วยมี Membrane ขนาด 0.22  $\mu\text{m}$  บรรจุใส่ลง Vial
- วิเคราะห์หาปริมาณ ascorbic acid ด้วยเครื่อง HPLC

### ยาเม็ดที่ใช้ในการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาด้วยเครื่อง HPLC

- ยาเม็ดคีตาไมนซีที่มีขายในท้องตลาดต่างๆ เพื่อวิเคราะห์หาปริมาณยาเริ่มต้น
- ยาเม็ดคีตาไมนซีที่มีขายในท้องตลาดที่เก็บที่สภาวะเร่ง (อุณหภูมิ เท่ากับ  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  ความชื้น เท่ากับ  $75 \pm 5\% \text{RH}$ ) ในตู้ stability chamber (21) เพื่อติดตามปริมาณยาที่เหลืออยู่หลังจากเกิด



การเสื่อมสภาพของเม็ดยาเมื่อผ่านการเก็บเม็ดยาที่สภาวะเร่ง โดยทำการหา %content เพื่อดูปริมาณของตัวยาสำคัญ Ascorbic acid ที่เหลืออยู่ในยาเม็ด

- นำเม็ดยาที่ได้หลังจากนำไปเก็บผ่านเครื่องควบคุมสภาวะตามเวลาต่างๆ ที่มีการทดสอบด้วยเครื่อง HPLC

### การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของสีด้วยวิธีการถ่ายภาพเม็ดยา

นำเม็ดยาเริ่มต้นและเม็ดยาที่เก็บในสภาวะเร่งตามระยะเวลาต่าง ๆ มาทำการประมวลผลด้วยการวิเคราะห์ด้วยภาพดิจิทัลเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการวิเคราะห์ทางเคมี (การหาปริมาณยาด้วย HPLC) และการวิเคราะห์ด้วยการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล

นำเม็ดยาดิวตามินซีมาถ่ายภาพด้วยกล้องดิจิทัล จากนั้นทำการแปลงข้อมูลจากภาพดิจิทัลเป็นค่าระดับสี เพื่อทำการเปรียบเทียบระดับสีระหว่างยาเม็ดวิตามินซีเริ่มต้นและยาเม็ดวิตามินซีที่ผ่านการเก็บในสภาวะเร่งตามระยะเวลาต่างๆ

การตั้งค่าอุปกรณ์ถ่ายภาพ ให้มีค่าคงที่ต่าง ๆ 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

นำข้อมูลการเปลี่ยนแปลงของระดับสีของเม็ดยาดิวตามินซีเริ่มต้นและเมื่อยาเม็ดเกิดการเสื่อมสลายตัว มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างค่าระดับสีที่เปลี่ยนแปลงไปกับปริมาณยาที่เหลืออยู่ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC

### บทที่ 3

## ผลการวิจัยและอภิปราย

### 3.1 การคัดเลือกตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซี

การคัดเลือกตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซีเพื่อใช้ในการศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซี โดยยาเม็ดวิตามินซีเป็นตัวยาสำคัญ และมีปริมาณอย่างน้อย 250 มิลลิกรัมต่อเม็ด โดยยาเม็ดวิตามินซีที่คัดเลือกจากท้องตลาด มีดังนี้

ยาเม็ดวิตามินซี จากบริษัท A มีตัวยาวิตามินซี ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

ยาเม็ดวิตามินซี จากบริษัท B มีตัวยาวิตามินซี ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

ยาเม็ดวิตามินซี จากบริษัท C มีตัวยาวิตามินซี ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

### 3.2 การทดสอบทางกายภาพของยาเม็ดวิตามินซี

นำยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัทต่างๆ 3 บริษัท ได้แก่ บริษัท A, B และ C มาทำการบันทึกลักษณะทางกายภาพต่าง ๆ ของเม็ดยา

ลักษณะของยาเม็ด A, B และ C มีลักษณะทางกายภาพ ดังนี้

ยาเม็ด A มีลักษณะเม็ดรียวรี ผิวฉุนหน้าหลัง สีเนื้อนวล ผิวด้าน มีรอยบากตรงกลาง ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

ยาเม็ด B มีลักษณะเม็ดรียวรี ผิวฉุนหน้าหลัง สีน้ำตาล ผิวด้าน ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

ยาเม็ด C มีลักษณะเม็ดกลม ขาวเรียบทั้ง 2 ด้าน มีตราปั๊ม 1000 ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

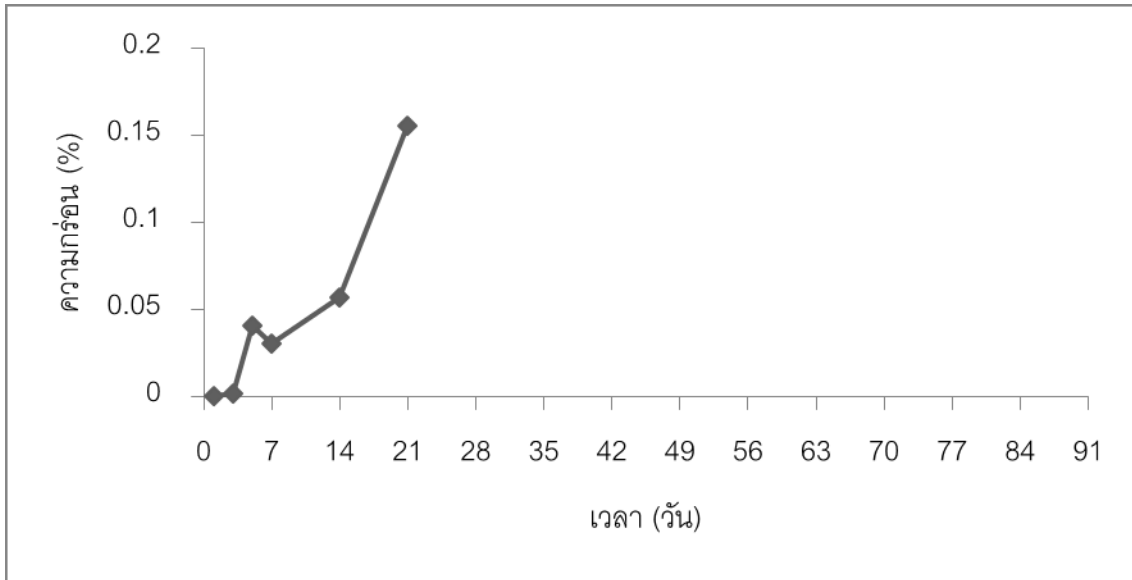
การทดลองโดยนำยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท A, B และ C มาทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพต่าง ๆ ดังนี้ ความแข็งของเม็ดยา (hardness) ความกร่อนของเม็ดยา (friability) การแตกตัวของเม็ดยา (disintegration) โดยเก็บเม็ดยาในสภาวะ  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  และความชื้นสัมพัทธ์  $70\% \pm 5\% \text{RH}$  ได้ผลการทดลองดังนี้

### 1. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท A

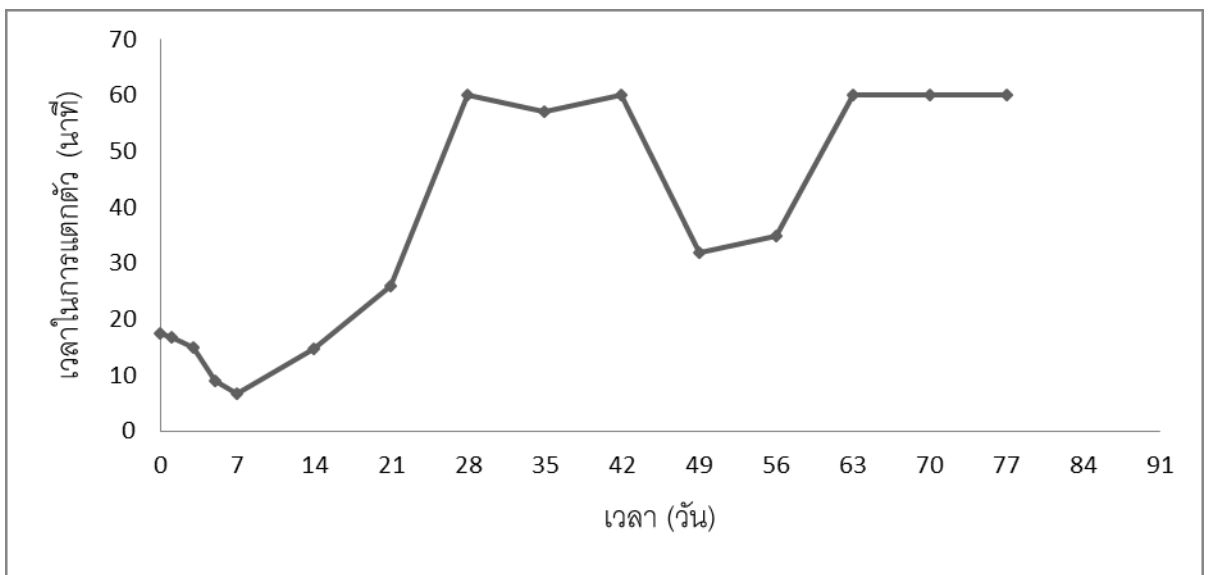
ตารางที่ 6 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา A ณ เวลาต่างๆ

ระยะเวลาการเก็บ (วัน)	ความแข็งเฉลี่ย hardness (N)	ความกร่อน Friability (%)	เวลาในการแตกตัว (นาที)
0	282.000	0.003	17.567
1	275.667	0.000	16.833
3	N/A	0.002	15.000
5	N/A	0.007	9.000
7	N/A	0.030	6.667
14	N/A	0.056	14.733
21	N/A	0.155	26.000
28	N/A	N/A	>60.000
35	N/A	N/A	57.000
42	N/A	N/A	>60.000
49	N/A	N/A	32.000
56	N/A	N/A	34.917
63	N/A	N/A	>60.000
70	N/A	N/A	>60.000
77	N/A	N/A	>60.000

หมายเหตุ : N/A คือ ไม่สามารถวัดค่าได้



ภาพที่ 7 แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา A หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



ภาพที่ 8 แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา A หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

ผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา A พบว่าเม็ดยา A มีความแข็งเฉลี่ยในวันที่ 0 เท่ากับ 282.0 N และเมื่อเก็บในสภาวะเร่งในวันที่ 3 เม็ดยา A ไม่สามารถวัดความแข็งได้เนื่องจากเม็ดยามีลักษณะนิ่มเกินกว่าเครื่องจะทำการทดสอบความแข็งได้

ผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา A พบว่าเม็ดยา A มีความกร่อนที่น้อยกว่า 1% เมื่อเก็บในสภาวะเร่งเป็นเวลา 21 วัน และหลังจากวันที่ 21 พบว่าเม็ดยาเริ่มมีการเยิ้มเหลวจนไม่สามารถทำการทดสอบได้

ผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา A พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยา A ที่สภาวะเร่งเป็นเวลา 14 วัน เม็ดยาสามารถแตกตัวได้ภายในเวลา 15 นาที และเมื่อเวลาผ่านไป 21 วัน พบว่าเม็ดยา A ใช้เวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้นอย่างมาก

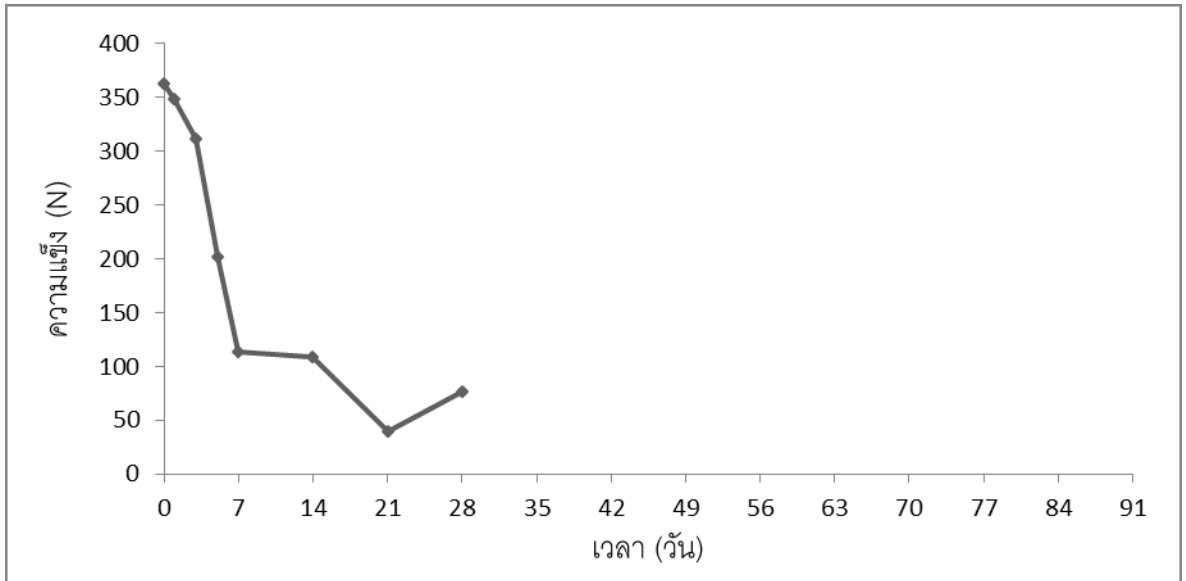
## 2. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท B

ตาราง 13 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา B ณ เวลาต่างๆ เมื่อเริ่มต้นและเมื่อเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง

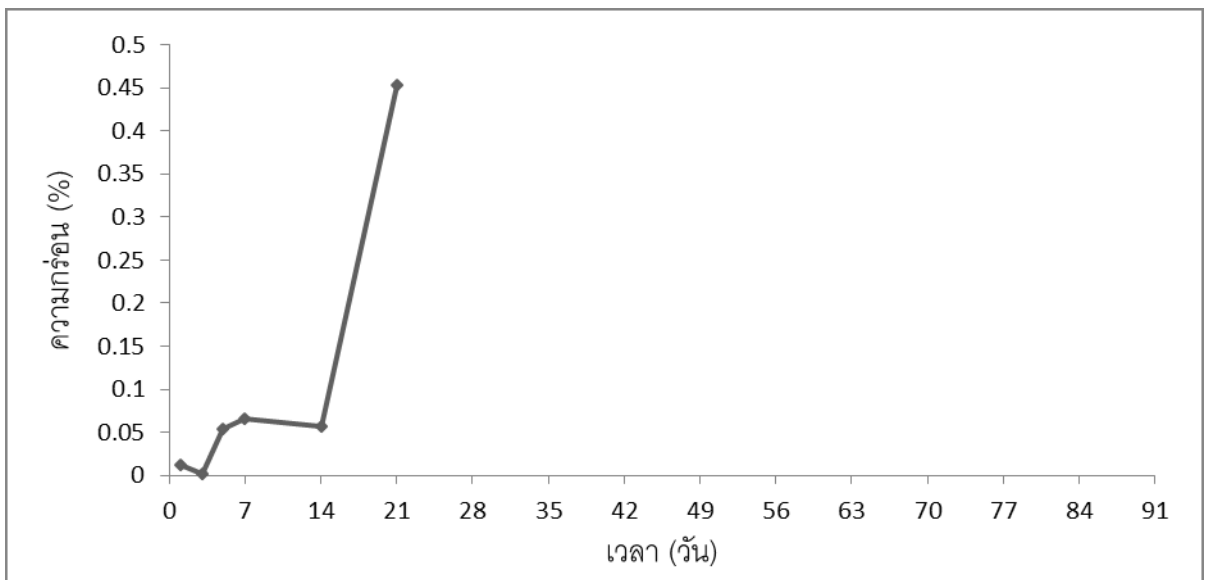
ตารางที่ 7 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา B ณ เวลาต่างๆ

ระยะเวลาการเก็บ (วัน)	ความแข็งเฉลี่ย hardness (N)	ความกร่อน Friability (%)	เวลาในการแตกตัว (นาที)
0	362.667	0.019	19.000
1	348.000	0.012	17.667
3	311.000	0.002	15.000
5	202.000	0.055	15.733
7	113.500	0.065	24.500
14	108.333	0.057	29.000
21	39.333	0.453	26.000
28	76.667	N/A	28.000
35	N/A	N/A	>60.000
42	N/A	N/A	29.967
49	N/A	N/A	37.000
56	N/A	N/A	49.450
63	N/A	N/A	13.067
70	N/A	N/A	60.000
77	N/A	N/A	46.600

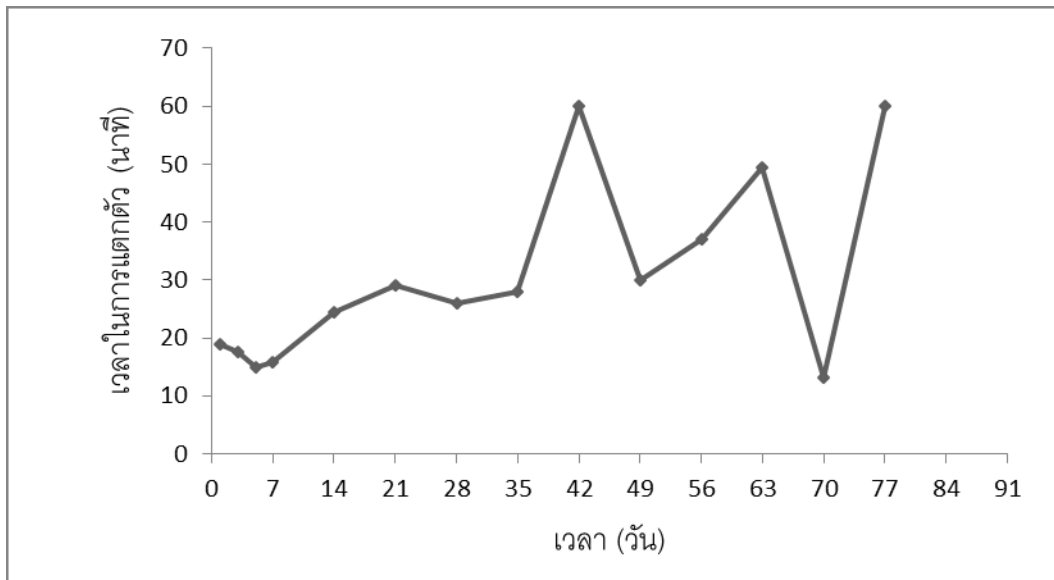
หมายเหตุ : N/A คือ ไม่สามารถวัดค่าได้



ภาพที่ 9 แสดงผลการทดสอบความแข็งแรงของเม็ดยา B หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



ภาพที่ 10 แสดงผลการทดสอบความชื้นของเม็ดยา B หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



ภาพที่ 11 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 ทำให้ไม่สามารถทำการทดสอบความแข็งเมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 35 วัน ได้เนื่องจากเม็ดยามีลักษณะนิ่มเกินไป

ผลการทดสอบความกรอบของเม็ดยา B พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยา B ในสภาวะเร่งเป็นเวลา 21 วัน เม็ดยา B มีความกรอบน้อยกว่า 1% เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลานานกว่า 21 วัน พบว่าไม่สามารถวัดความกรอบได้ เนื่องจากเม็ดยา B เริ่มเกิดการเยิ้มเหลวในวันที่ 28

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

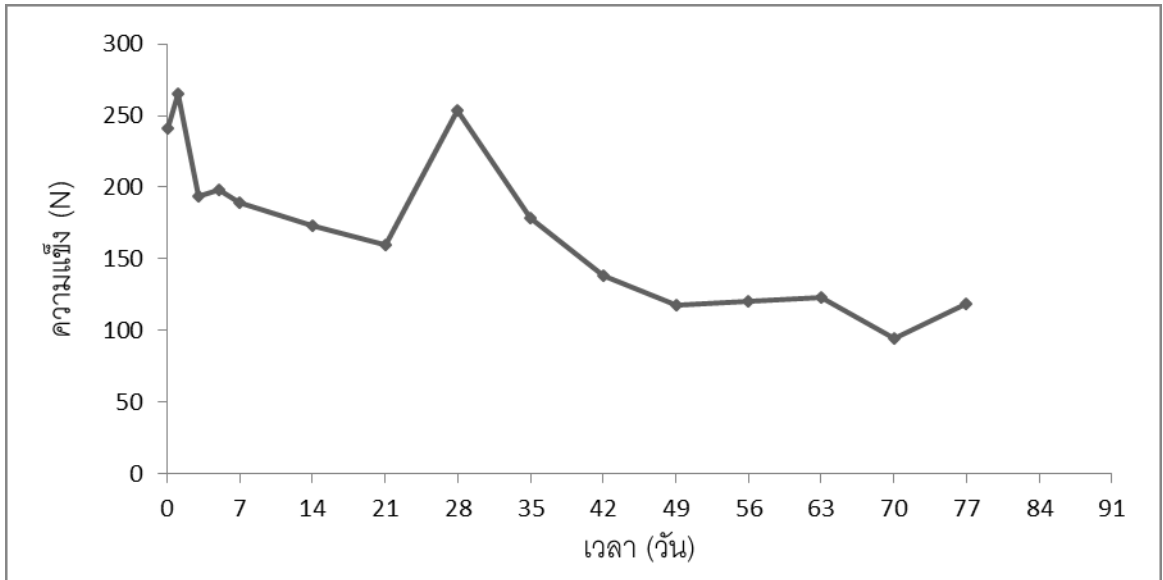
### 3. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท C

ตารางที่ 8 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา C ณ เวลาต่างๆ

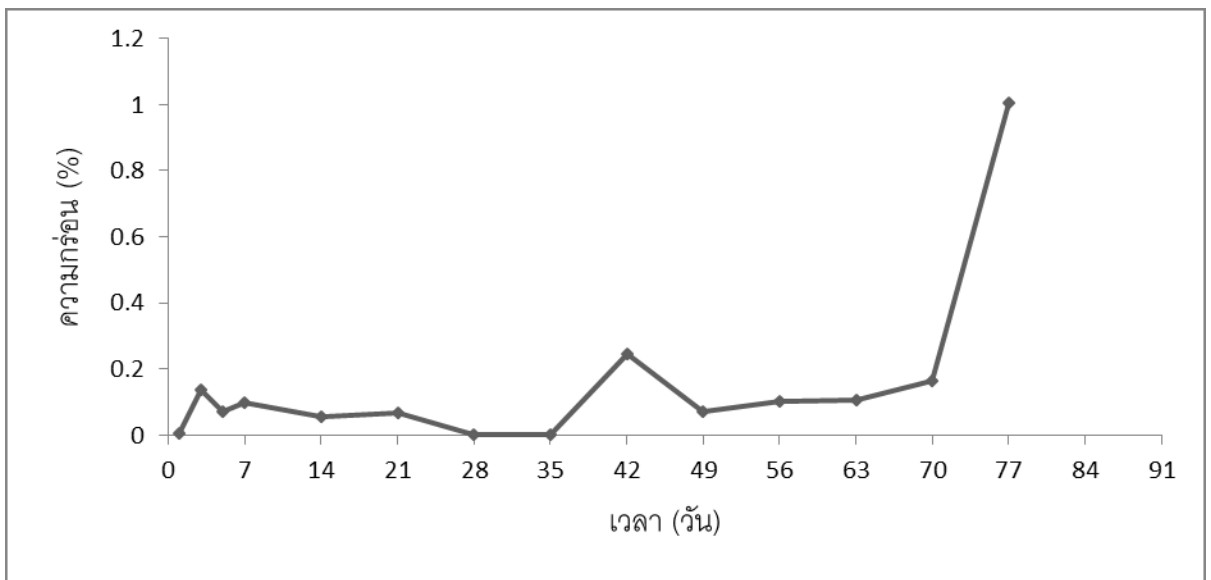
ระยะเวลาการเก็บ (วัน)	ความแข็งเฉลี่ย hardness (N)	ความกร่อน Friability (%)	เวลาในการแตกตัว (นาที)
0	240.667	0.028	20.000
1	265.000	0.004	21.717
3	193.67	0.139	16.500
5	198.000	0.070	18.333
7	189.333	0.097	15.000
14	173.333	0.056	15.050
21	159.333	0.066	18.767
28	253.667	0.002	27.500
35	178.667	0.000	25.000
42	138.000	0.246	27.033
49	117.667	0.073	27.483
56	120.000	0.104	31.417
63	122.667	0.107	31.300
70	94.667	0.163	37.233
77	118.333	1.005	35.700

หมายเหตุ : N/A คือ ไม่สามารถวัดค่าได้

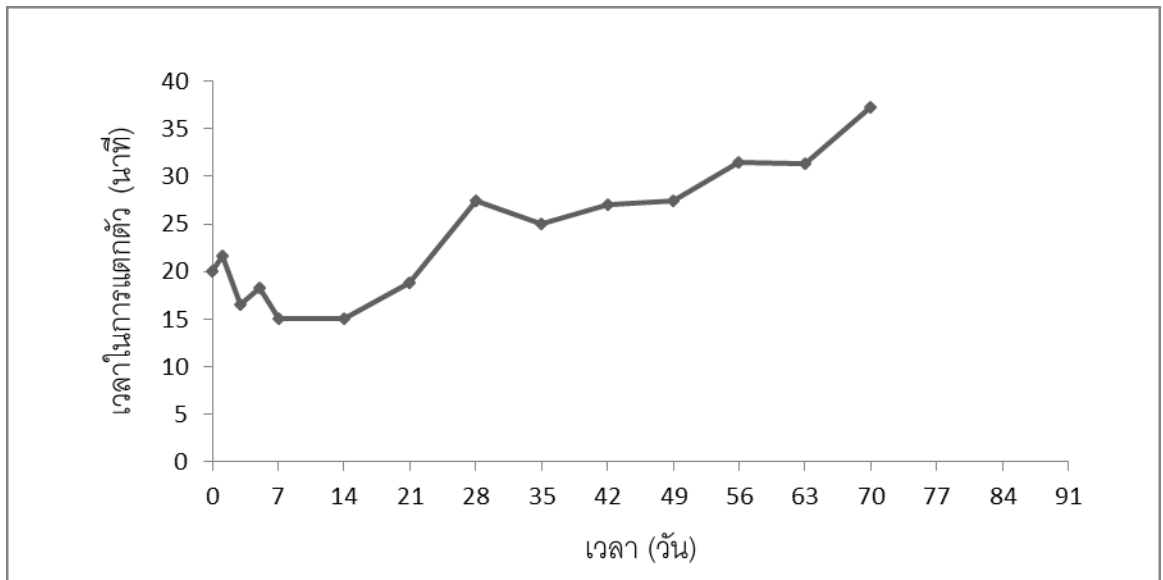




ภาพที่ 12 แสดงผลการทดสอบความแข็งแรงของเม็ดยา C หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ



ภาพที่ 13 แสดงผลการทดสอบความชื้นของเม็ดยา C หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ



ภาพที่ 14 แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา C หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ

ผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา C ณ วันที่ 0 พบว่าเม็ดยา C มีค่าความแข็งเฉลี่ย 240.7 N และเมื่อเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง พบว่าเม็ดยา C มีค่าความแข็งลดลงอย่างช้าๆ โดยเมื่อเก็บเม็ดยา C เป็นเวลา 77 วัน พบว่าเม็ดยา C มีค่าความแข็งเฉลี่ยเท่ากับ 118.3 N

ผลการทดสอบความกรอบของเม็ดยา C พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยา C เป็นเวลา 70 วัน เม็ดยา C มีความกรอบน้อยกว่า 1% และเมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 77 วัน พบว่าเม็ดยา มีความกรอบมากกว่า 1%

ผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา C พบว่าเม็ดยา C ใช้เวลาในการแตกตัวมากขึ้นตามระยะเวลาการเก็บเม็ดยาที่นานขึ้น โดยเมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 77 วัน การแตกตัวของเม็ดยา C ใช้เวลา 35.7 นาที

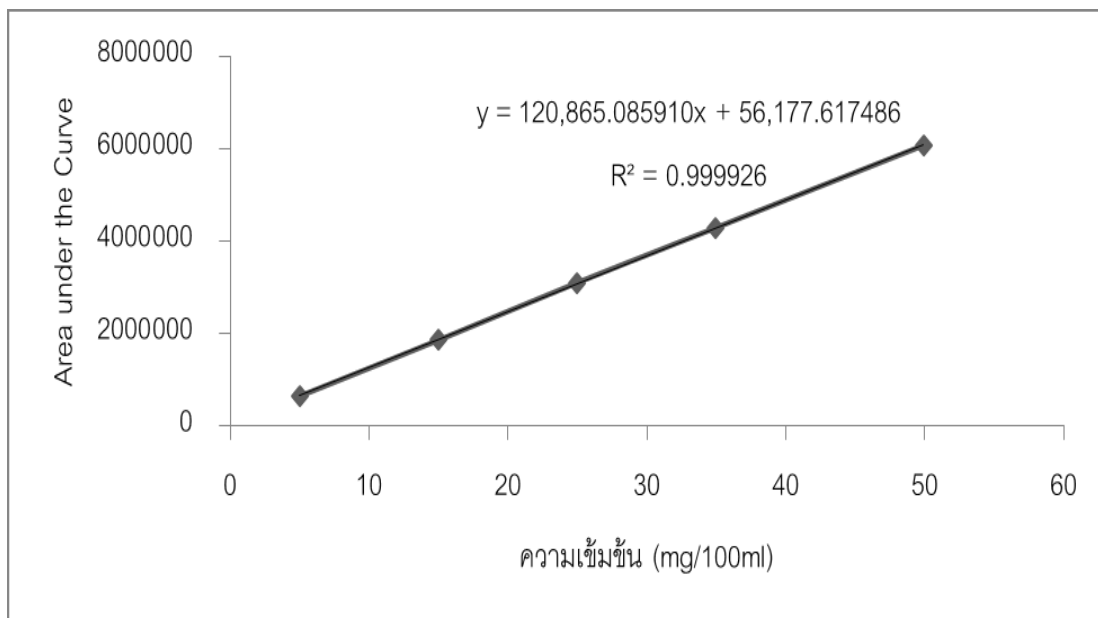
### 3.3 การวิเคราะห์หาปริมาณ Ascorbic acid

#### 3.3.1 การทำ Standard curve ของ Ascorbic acid

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

ตารางที่ 9 แสดงผล Area Under the curve ของ Standard ascorbic acid ความเข้มข้นต่าง ๆ

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



ภาพที่ 15 แสดง Standard curve ของ Ascorbic acid

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

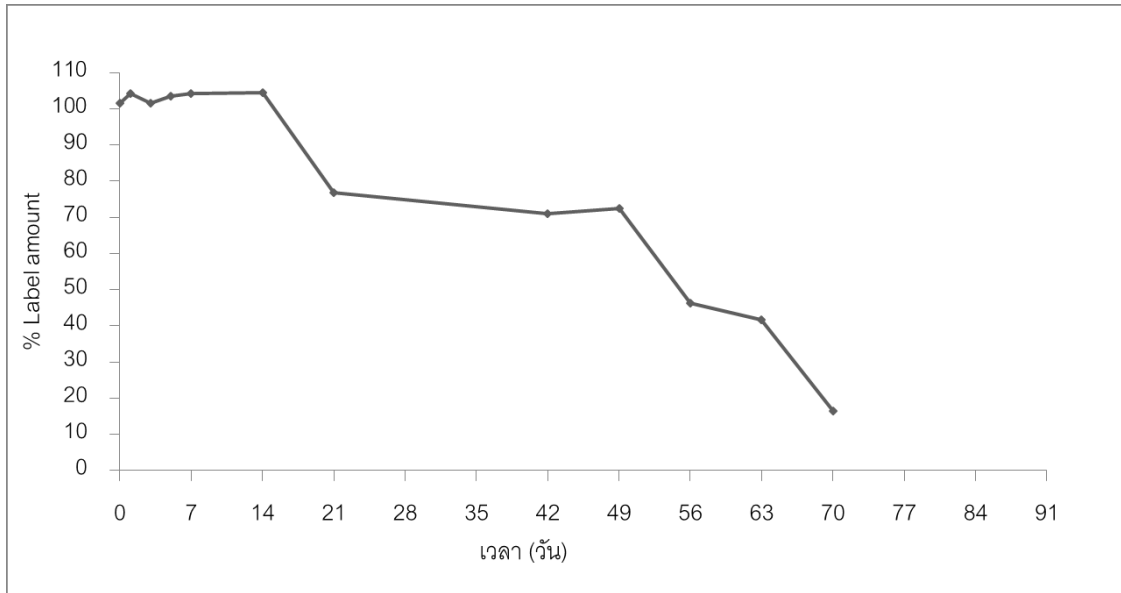
### 3.3.2 การวิเคราะห์ปริมาณ Ascorbic acid ในยาเม็ดวิตามินซี

เมื่อนำเม็ดยาวิตามินซีจากบริษัทต่างๆ 3 บริษัท ได้แก่ ยาเม็ด A, B และ C ที่ผ่านการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ มาทำการวิเคราะห์หาปริมาณ Ascorbic acid ที่คงเหลือ ณ เวลาต่างๆ โดยวิเคราะห์ปริมาณวิตามินซีด้วยเครื่อง HPLC ได้ผลการทดลองดังนี้

#### 1.ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท A

ตารางที่ 10 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

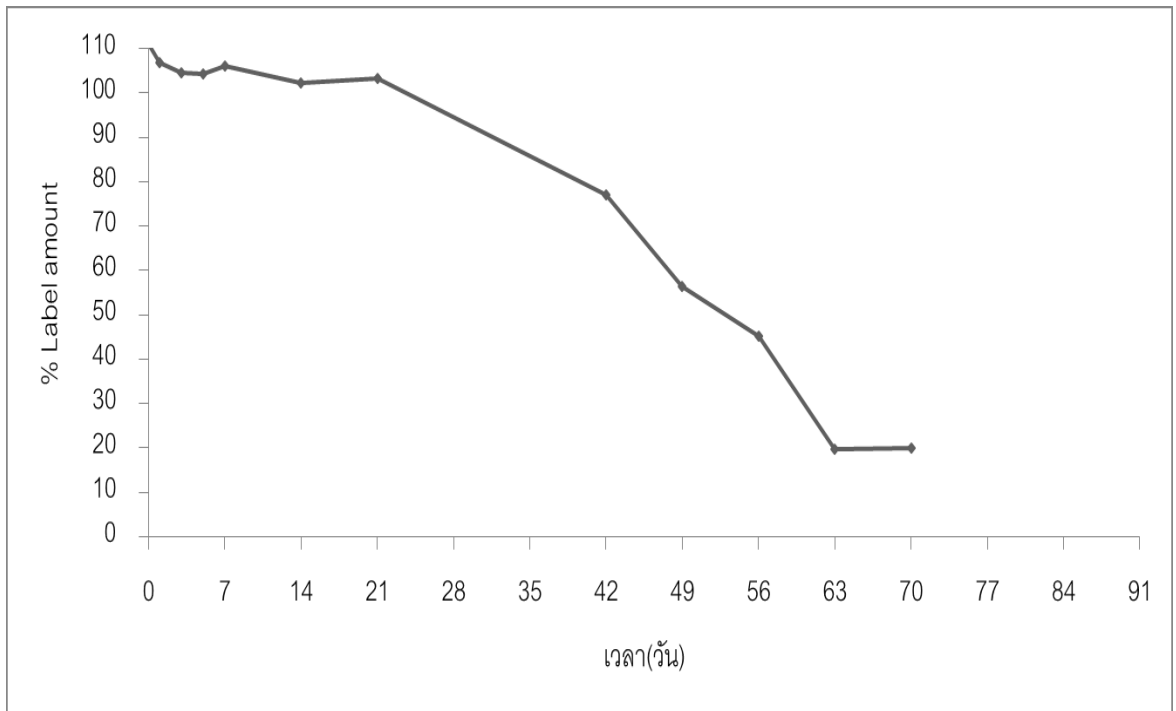


ภาพที่ 16 แสดงค่า % Label amount เม็ดยา A หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

## 2. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท B

ตารางที่ 11 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



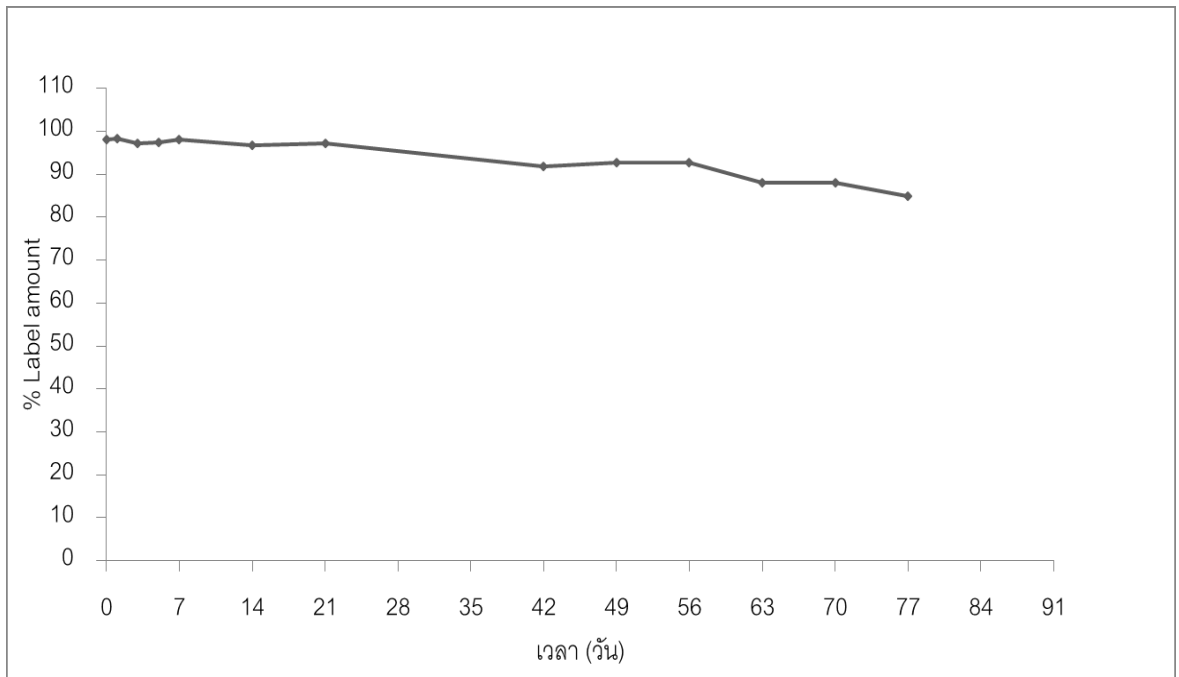
ภาพที่ 17 แสดงค่า % Label amount เม็ดยา B หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

### 3. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท C

ตารางที่ 12 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	24.471	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





ภาพที่ 18 แสดงค่า % Label amount เม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

เมื่อเก็บเม็ดยาบริษัทต่างๆ ในสภาวะเร่ง เป็นเวลา 7 วัน ผลการทดลองพบว่าเม็ดยา B มีปริมาณ Ascorbic acid ลดลง ( $p < 0.05$ ) ส่วนเม็ดยา A, C ไม่ลดลง ( $p > 0.05$ )

เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 14 วันพบว่าเม็ดยา B และ C มีปริมาณ ascorbic acid ลดลง ( $p < 0.05$ ) ส่วนเม็ดยา A ปริมาณ ascorbic acid ไม่ลดลง ( $p > 0.05$ )

เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 21 วันพบว่าเม็ดยา A มีปริมาณ ascorbic acid ลดลงอย่างมากจากปริมาณเฉลี่ย 104.45% ในวันที่ 14 มีการเสื่อมสลายของวิตามินซีและเหลือปริมาณวิตามินซีเฉลี่ยเพียง 76.71% ในวันที่ 21

เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 42 วันพบว่าเม็ดยา A มีปริมาณ Ascorbic acid ลดลงอย่างต่อเนื่อง เมื่อเก็บเป็นเวลา 49 วัน ปริมาณ ascorbic acid ของยาเม็ดบริษัท B ลดลงอย่างมาก ( $p < 0.05$ ) จากปริมาณวิตามินซีเฉลี่ย 103.34% (ในวันที่ 21) เหลือปริมาณวิตามินซี เท่ากับ 77.08% ยาเม็ด D มีปริมาณ Ascorbic acid ลดลงเล็กน้อย ( $p < 0.05$ )

เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 70 วัน เม็ดยา A และ B มีปริมาณ ascorbic acid เหลือน้อยมาก โดยเม็ดยา A มีปริมาณ ascorbic acid เหลือเท่ากับ 16.40% และเม็ดยา B มีปริมาณ ascorbic acid เหลือเท่ากับ 20.05%

เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 77 วัน เม็ดยา C มีปริมาณ ascorbic acid คงเหลือเท่ากับ 84.82%

### 3.4 การประเมินการเปลี่ยนแปลงสีของเม็ดยาด้วยวิธีการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล

เมื่อเก็บเม็ดยา A, B และ C ในสภาวะเร่งเพื่อศึกษาการสลายตัวของวิตามินซี เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และระดับสีที่เปลี่ยนแปลงไปของเม็ดยา โดยการประเมินสีของเม็ดยา นำเม็ดยาวิตามินซีเมื่อเก็บไว้เป็นระยะเวลาต่างๆ มาทำการถ่ายภาพเม็ดยา ครั้งละอย่างน้อย 20 เม็ด เม็ดละ 40 ภาพ เปรียบเทียบสีของเม็ดยาเริ่มต้น และสีของเม็ดยาเมื่อเก็บเม็ดยาเป็นระยะเวลาต่างๆ กัน

ลักษณะของยาเม็ด A, B และ C มีรายละเอียด ดังนี้

ยาเม็ด A มีลักษณะเม็ดรียวรี ผิวฉนวนด้านหลัง สีเนื้อนวล ผิวด้าน มีรอยบากตรงกลาง ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

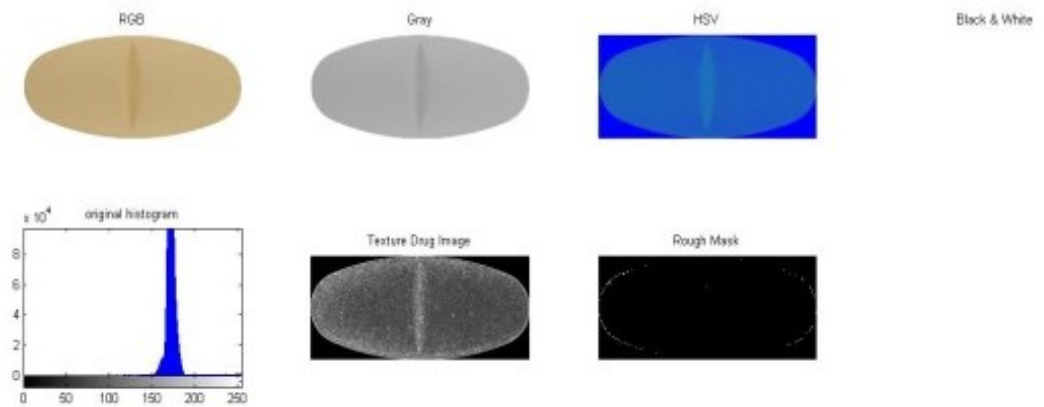
ยาเม็ด B มีลักษณะเม็ดรียวรี ผิวฉนวนด้านหลัง สีน้ำตาล ผิวด้าน ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

ยาเม็ด C มีลักษณะเม็ดกลม ขาวเรียบทั้ง 2 ด้าน มีตราปั๊ม 1000 ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

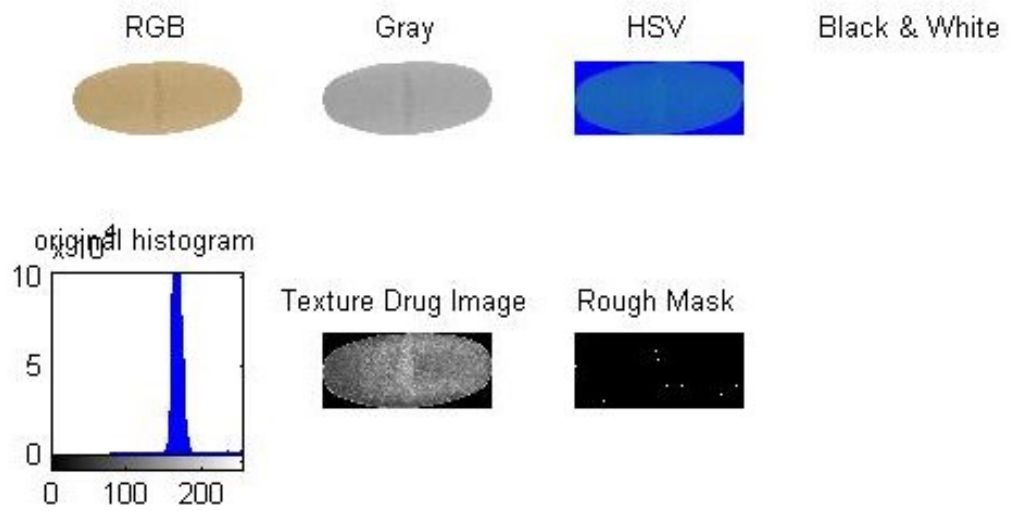
### 3.5 ผลการถ่ายภาพยาเม็ด A เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ

ผลการถ่ายภาพของยาเม็ด A, B, C เมื่อเก็บยาเม็ดเป็นระยะเวลาต่างๆ มีดังนี้

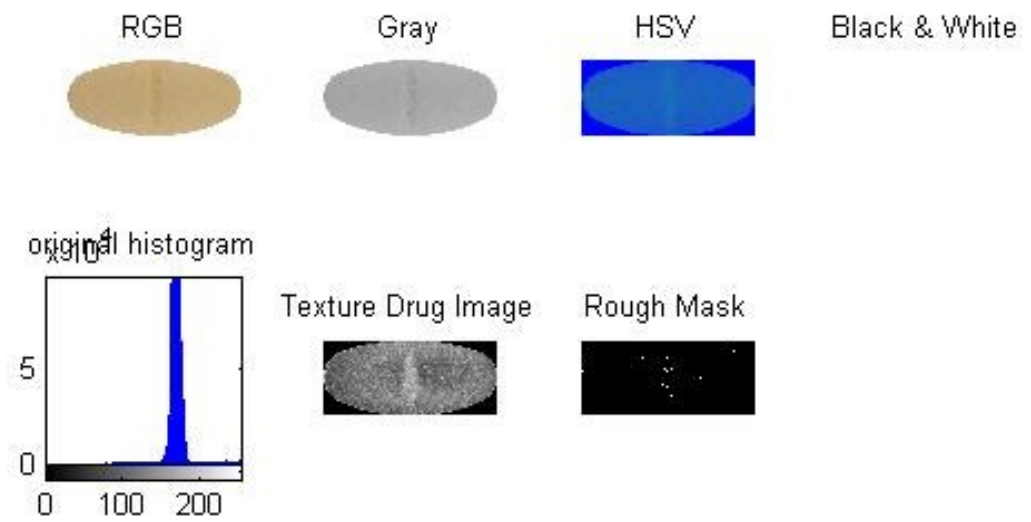
#### 3.5.1 ผลการถ่ายภาพยาเม็ด A เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



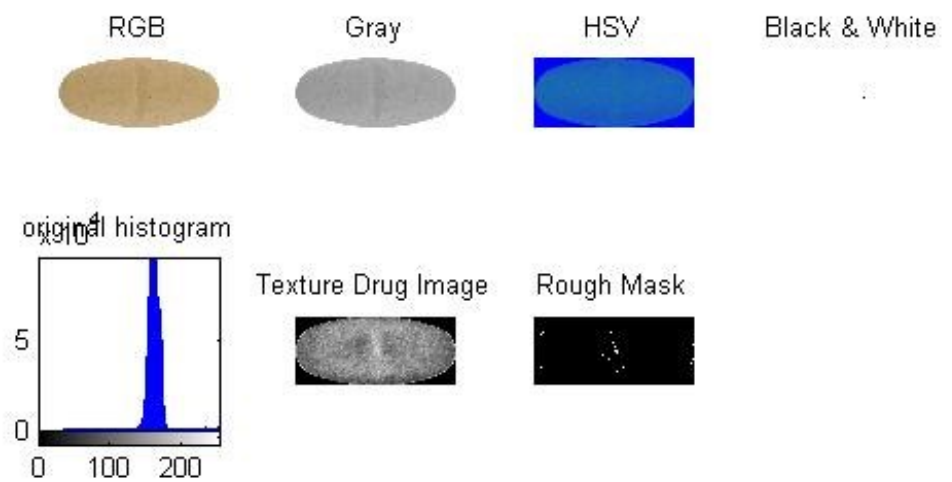
ภาพที่ 19 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 0



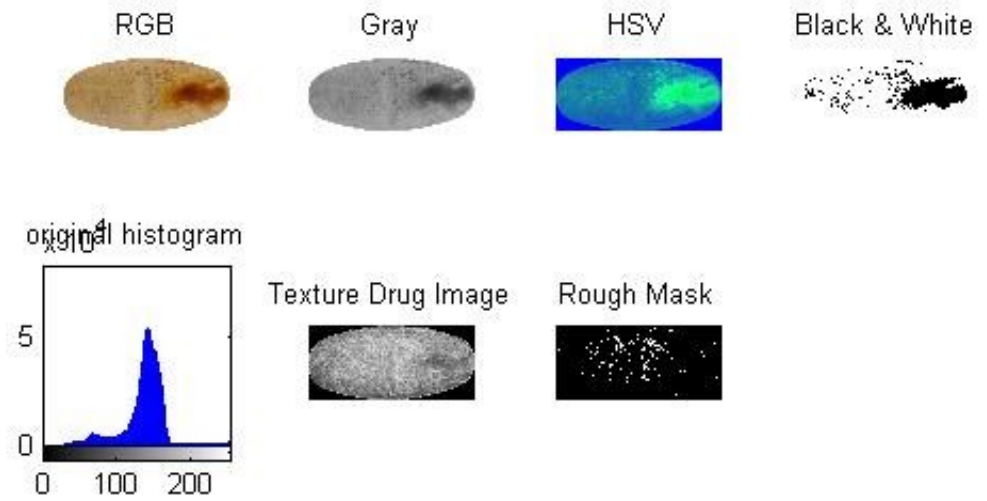
ภาพที่ 20 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 7



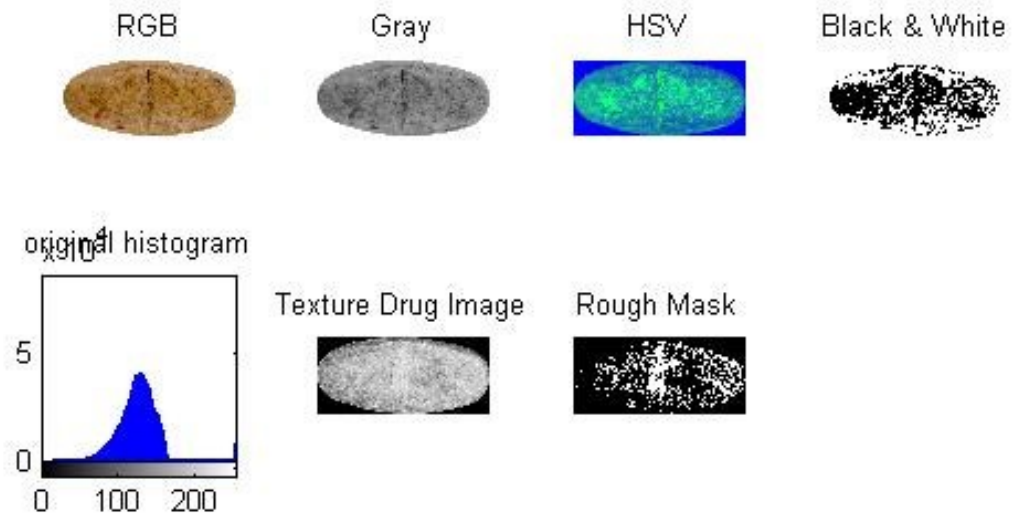
ภาพที่ 21 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 14



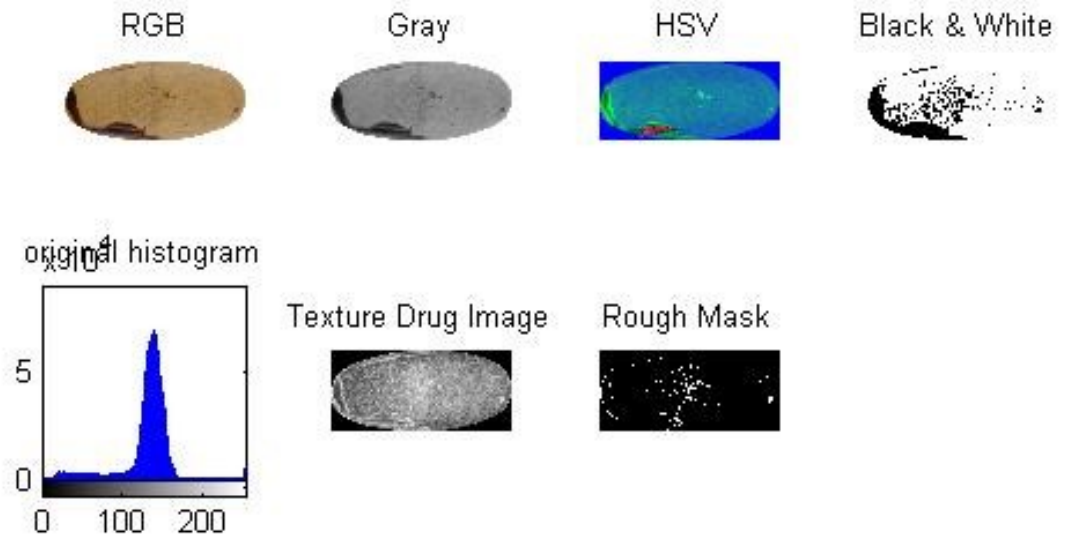
ภาพที่ 22 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 21



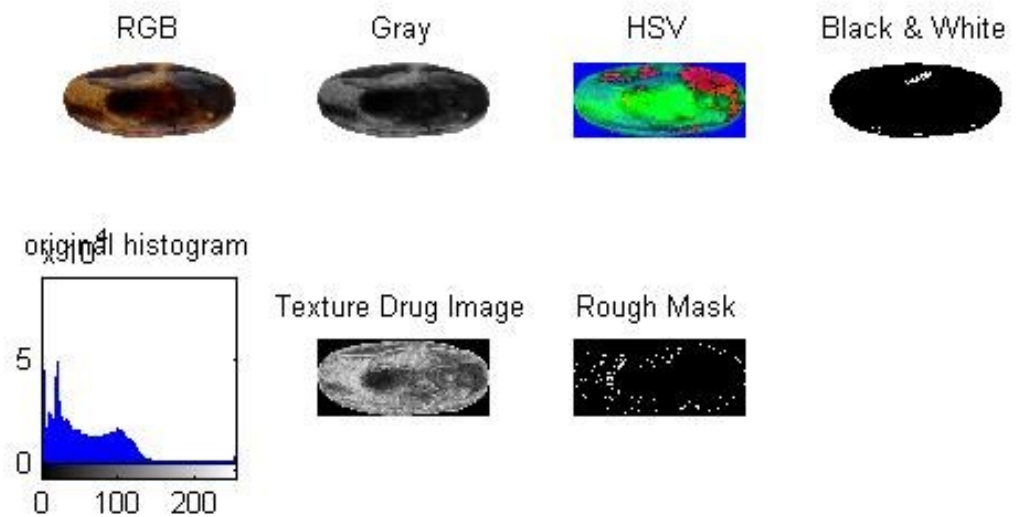
ภาพที่ 23 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 28



ภาพที่ 24 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 49



ภาพที่ 25 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 63



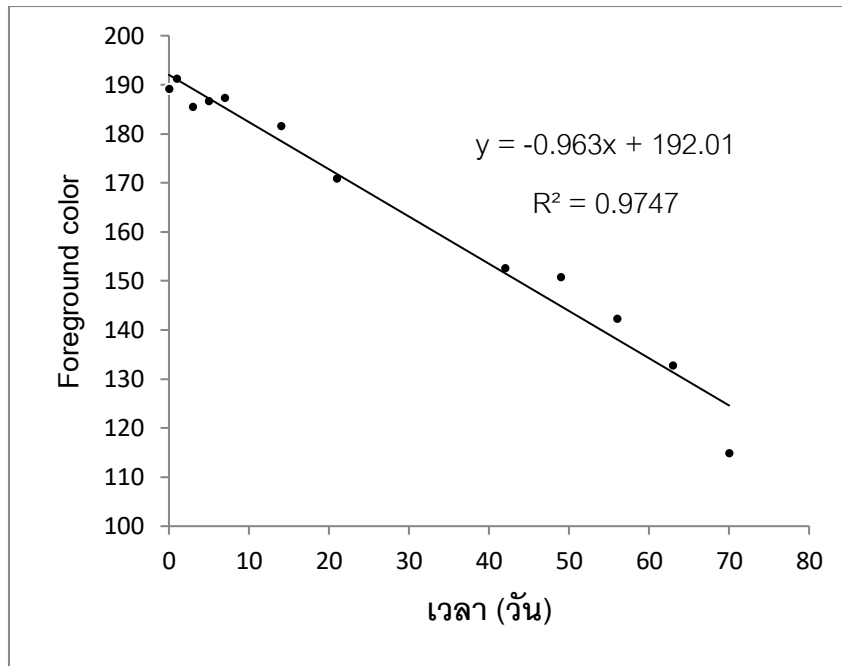
ภาพที่ 26 แสดงเม็ดยา A ในวันที่ 70

ในวันที่ 0 เม็ดยาบริษัท A มีสีเนียนวล และในวันที่ 28 เม็ดยากลายเป็นสีน้ำตาลบางส่วน ในวันที่ 49 เม็ดยาบริษัท A มีจุดสีน้ำตาลกระจายทั่วทั้งเม็ด ในวันที่ 63 เม็ดยามีของเหลวเข้มสีน้ำตาลเล็กน้อย และมีปริมาณมากในวันที่ 70 เมื่อทำการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล มีผลการทดลอง คือ

การเปลี่ยนแปลงสีเม็ดยาใน Gray scale ในวันที่ 0 เม็ดยามีสีเทาอ่อน ในวันที่ 28 ส่วนของเม็ดยาที่มีการเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลจะปรากฏให้เห็นเป็นสีดำใน Gray scale ในวันที่ 49 พบจุดสีดำบนเม็ดยา โดยจุดสีดำกระจายทั่วทั้งเม็ด และในวันที่ 70 เม็ดยามีลักษณะเป็นสีดำเกือบทั้งเม็ด การเปลี่ยนแปลงของ Histogram ในวันที่ 0 กราฟ Histogram มีการกระจายของสีแคบและเมื่อเก็บไว้ในสภาวะเร่งด้วยระยะเวลาที่มากขึ้น พบว่าการกระจายของสีกว้างขึ้น และมีค่าระดับสี (Foreground color, FGC) ลดลง

ตารางที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท A

ระยะเวลาในการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง	ระดับ Foreground color
0	189.132
1	191.218
3	185.487
5	186.625
7	187.259
14	181.523
21	170.921
42	152.545
49	150.747
56	142.289
63	132.809
70	114.849

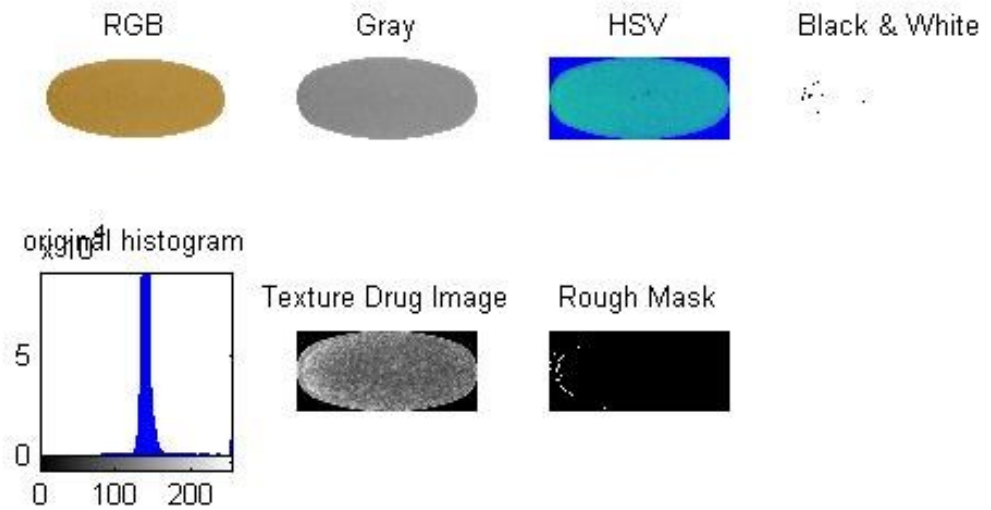


ภาพที่ 27 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท A

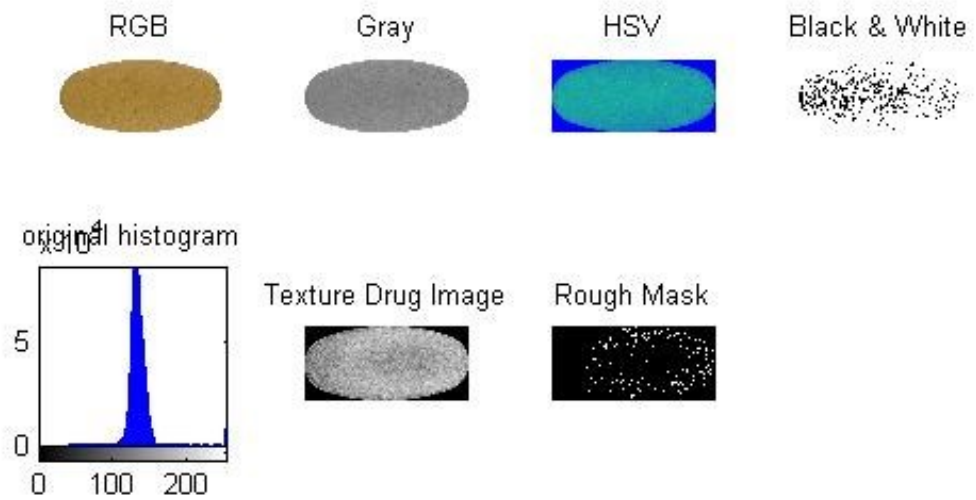
จากกราฟพบว่าเมื่อเก็บเมล็ดยาที่ระยะเวลาสั้นขึ้น ระดับสีมีค่าลดลง โดยมีความสัมพันธ์ตั้งสมการ  $y = -0.963x + 192.01$  และ  $R^2 = 0.9747$



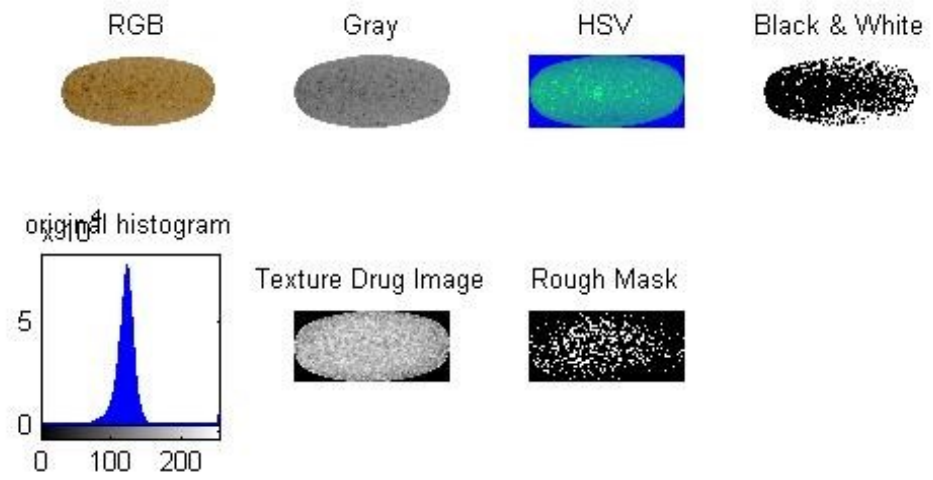
### 3.5.2 ผลการถ่ายภาพยาเม็ด B เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



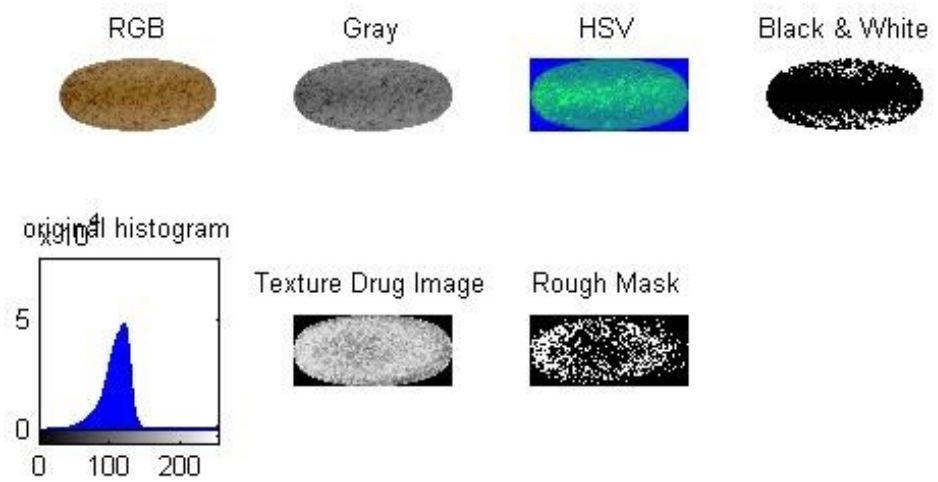
ภาพที่ 28 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 0



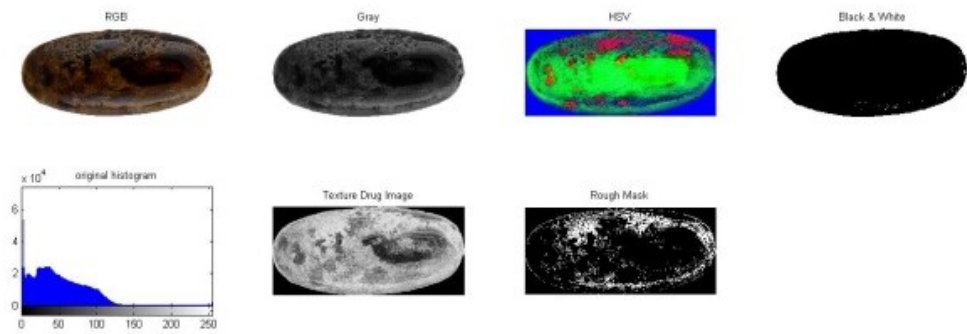
ภาพที่ 29 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 7



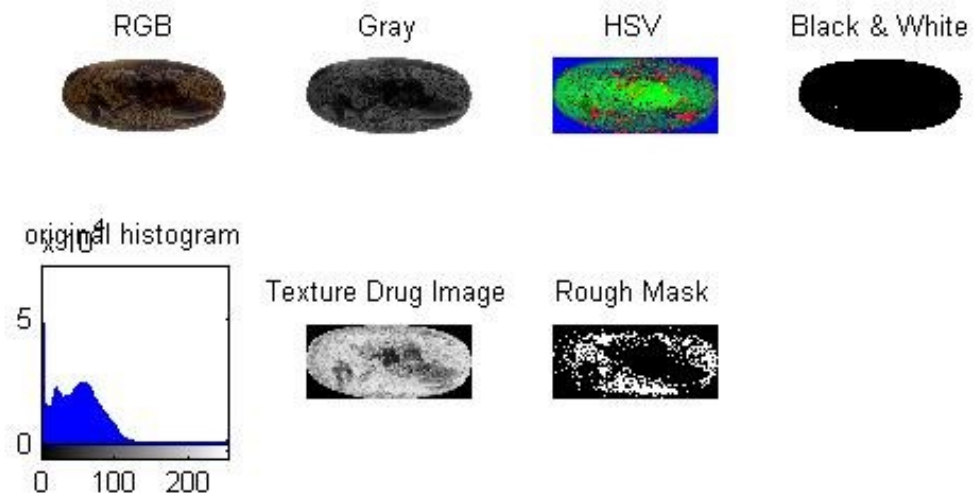
ภาพที่ 30 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 14



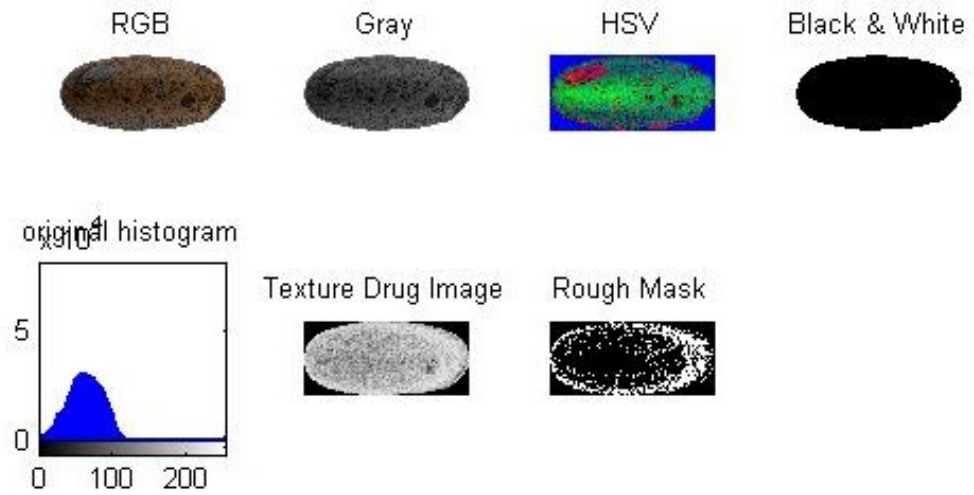
ภาพที่ 31 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 21



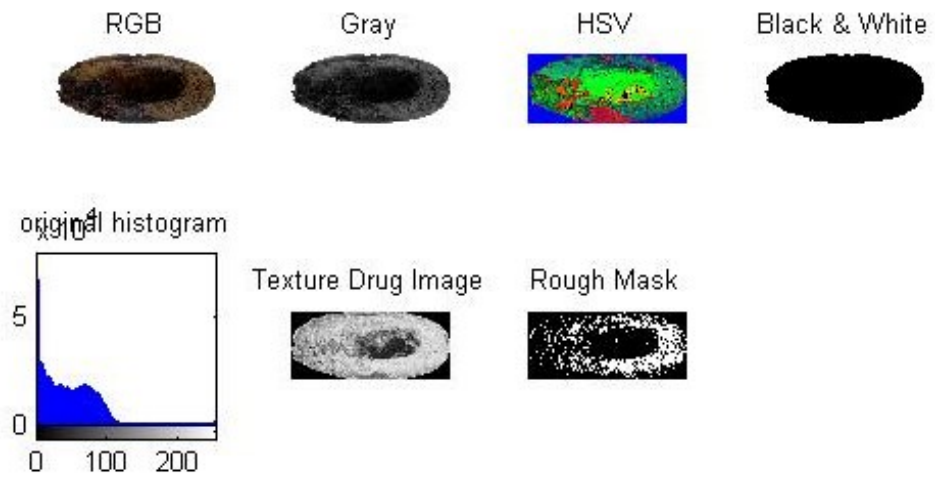
ภาพที่ 32 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 28



ภาพที่ 33 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 49



ภาพที่ 34 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 63



ภาพที่ 35 แสดงเม็ดยา B ในวันที่ 70

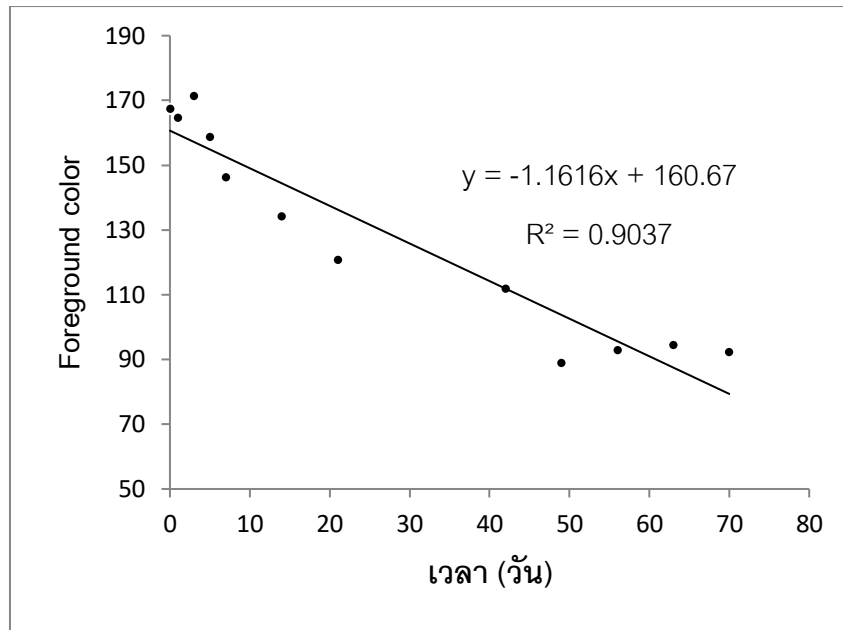
ในวันที่ 0 เม็ดยาบริษัท B มีสีน้ำตาล เมื่อเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง ผลการทดลองพบว่า ในวันที่ 7 เม็ดยาบริษัท B เริ่มมีสีเข้มขึ้นและมีลักษณะบวมขึ้น ในวันที่ 14 เม็ดยาบริษัท B มีจุดสีดำกระจายทั่วทั้งเม็ด ในวันที่ 28 เม็ดยาบริษัท B มีของเหลวสีดำเฝือออกมาและมีปริมาณมากในวันที่

การเปลี่ยนแปลงของสีเม็ดยาใน Gray scale เม็ดยาบริษัท B ในวันที่ 0 เม็ดยามีสีเทาอ่อน วันที่ 14 เม็ดยาบริษัท B เริ่มมีจุดสีดำปรากฏ ในวันที่ 28 เม็ดยาบริษัท B มีสีดำกระจายเกือบทั่วทั้งเม็ดยา และมีสีดำเพิ่มมากขึ้นในวันที่ 70

การเปลี่ยนแปลง Histogram ในวันที่ 0 กราฟ histogram มีการกระจายแคบ และเมื่อเก็บไว้ระยะเวลาที่มากขึ้น Histogram มีการกระจายสีกว้างขึ้น และมีค่าระดับสี (Foreground color, FGC) ลดลง

ตารางที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท B

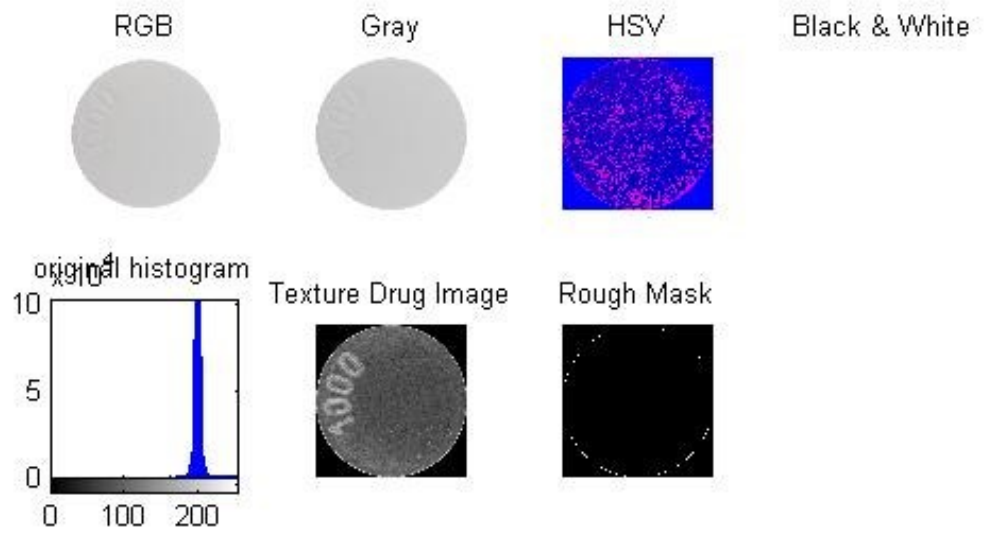
ระยะเวลาในการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง	ระดับ Foreground color
0	167.485
1	164.703
3	171.361
5	158.725
7	146.231
14	134.140
21	120.780
42	111.801
49	88.862
56	92.893
63	94.366
70	92.197



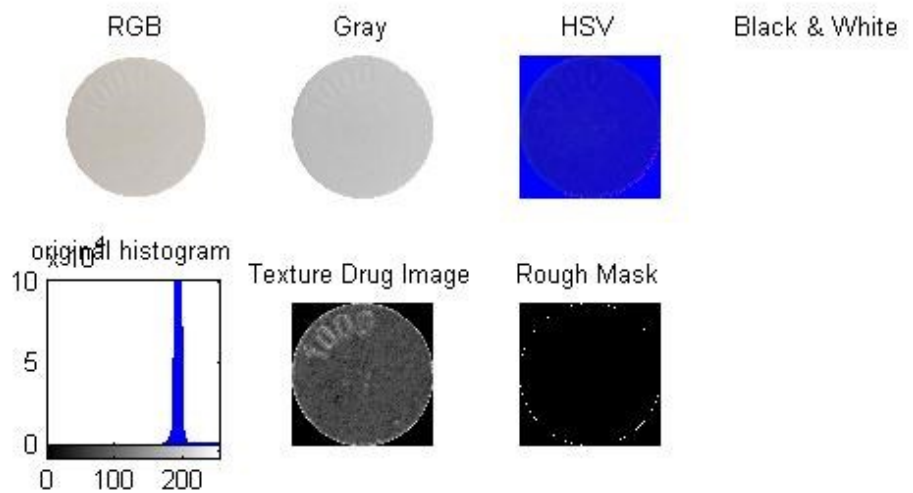
ภาพที่ 36 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท B

จากกราฟพบว่าเมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลาเพิ่มขึ้น ระดับสีมีค่าลดลง โดยมีความสัมพันธ์ตั้งสมการ  $y = -1.1616x + 160.67$  และ  $R^2 = 0.9037$

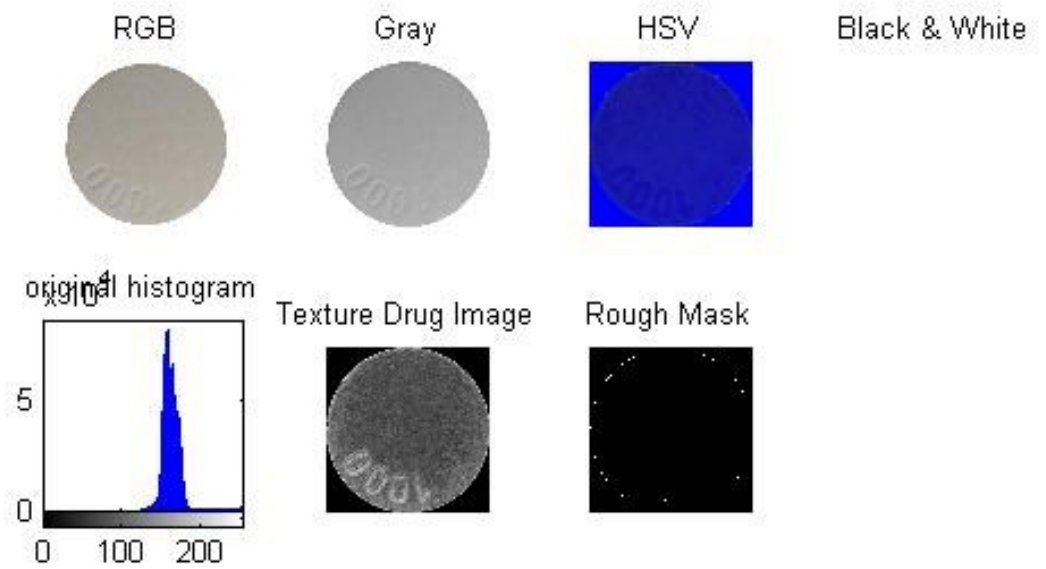
### 3.4.3 ผลการถ่ายภาพยาเม็ด C เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



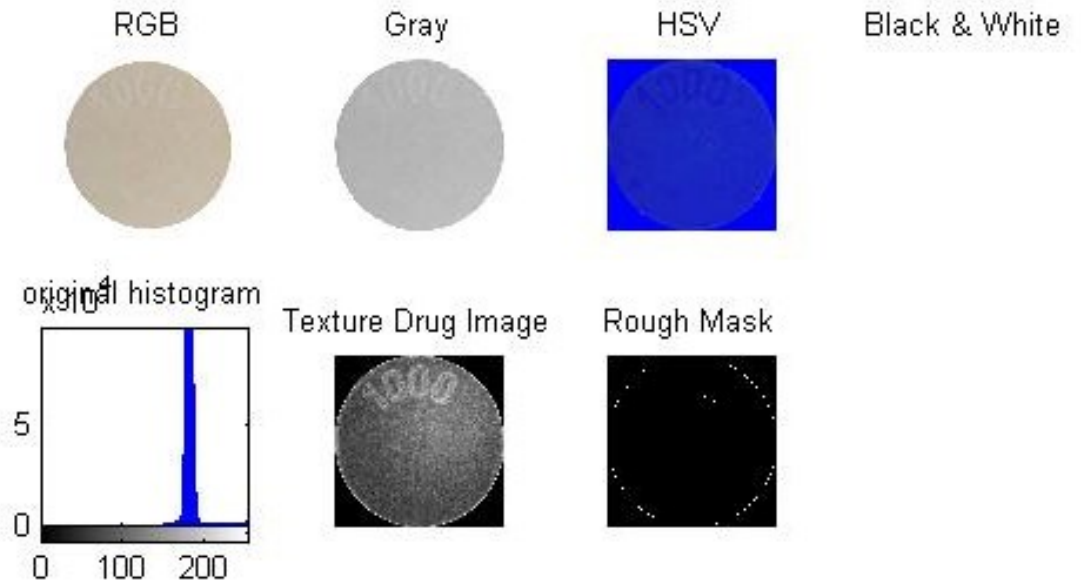
ภาพที่ 37 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 0



ภาพที่ 38 แสดงเม็ดยา C ภาพในวันที่ 7

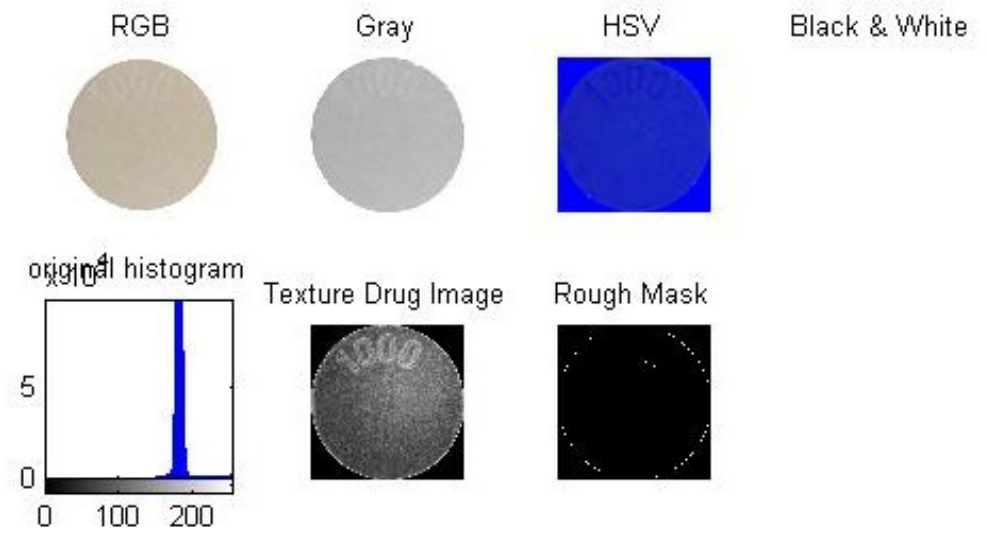


ภาพที่ 39 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 14

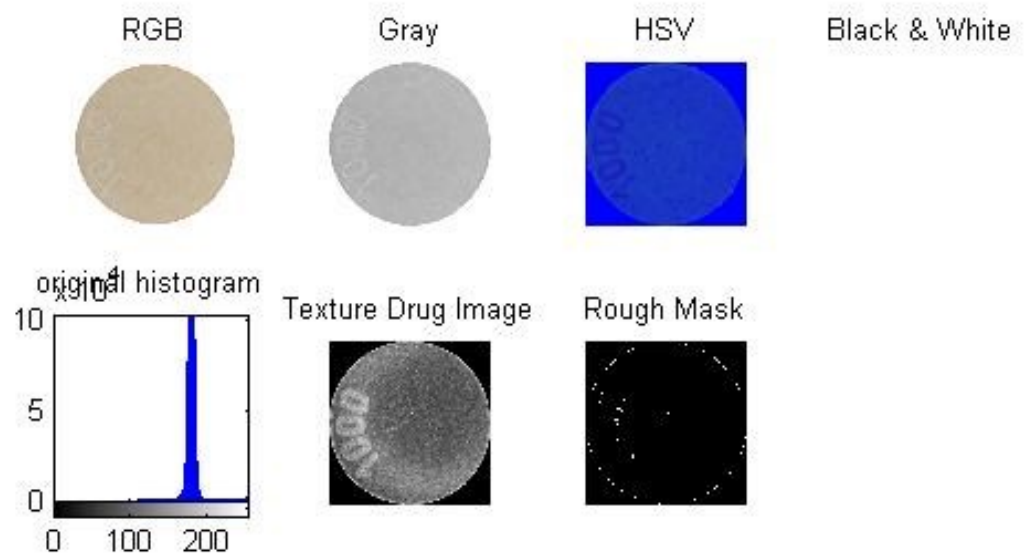


ภาพที่ 40 แสดงเม็ดยา C ภาพในวันที่ 21

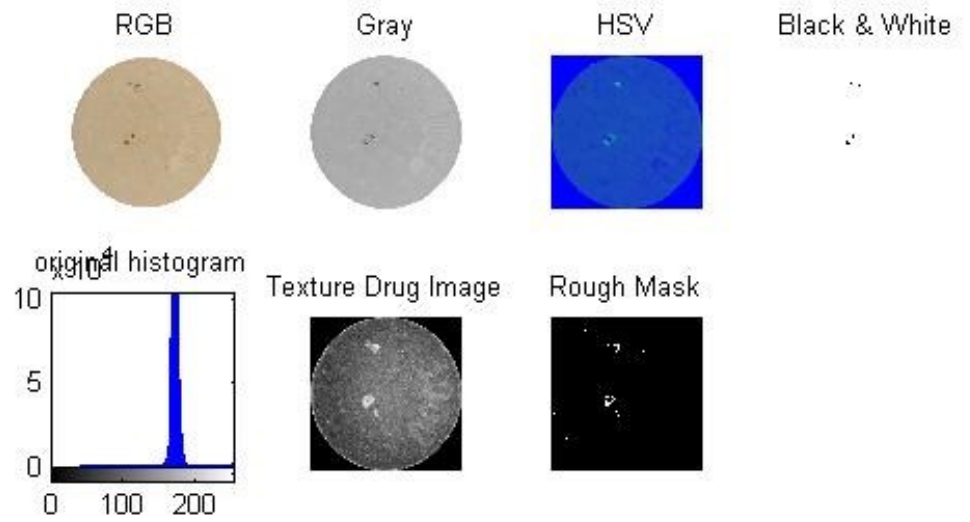




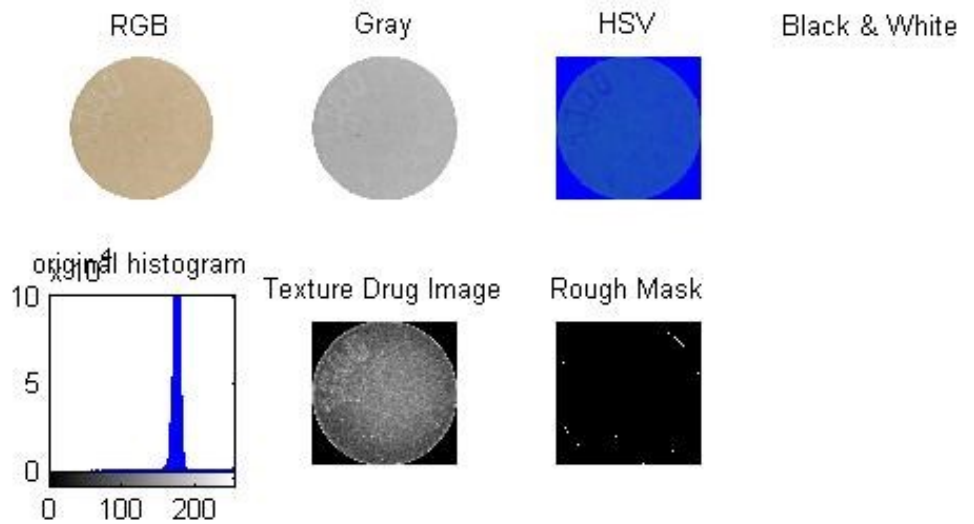
ภาพที่ 41 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 28



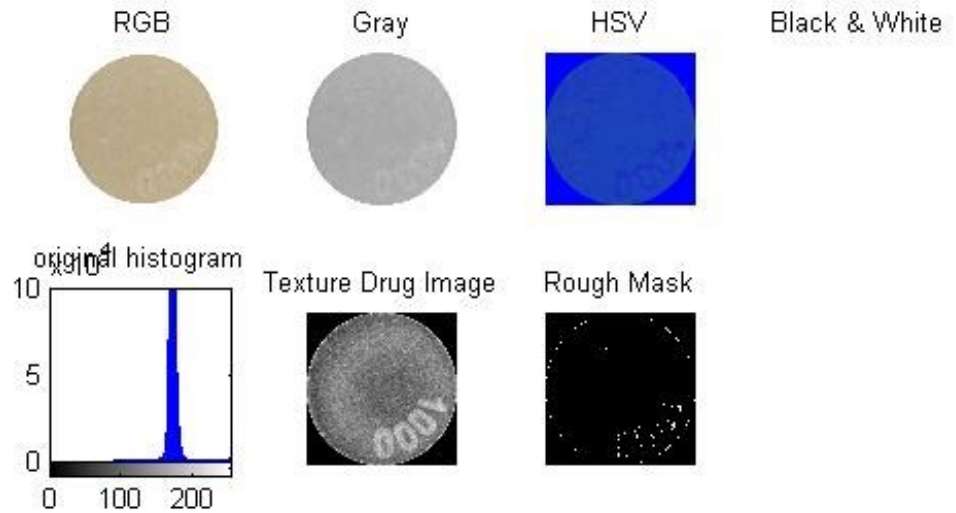
ภาพที่ 42 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 49



ภาพที่ 43 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 63



ภาพที่ 44 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 70



ภาพที่ 45 แสดงเม็ดยา C ในวันที่ 77

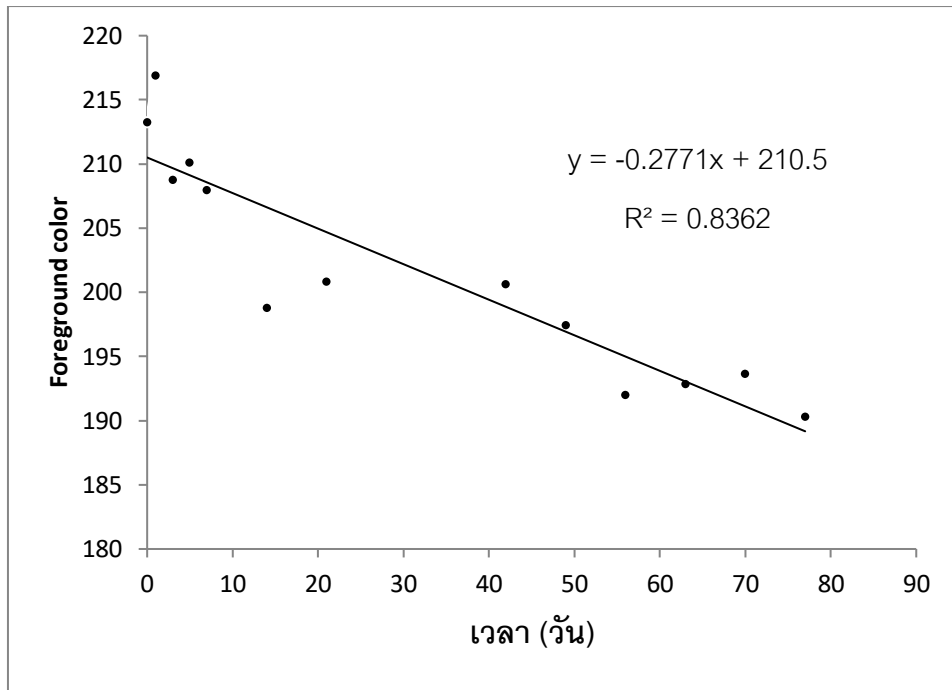
ในวันที่ 0 เม็ดยาบริษัท C มีสีขาว ในวันที่ 28 เม็ดยาบริษัท C เริ่มมีการเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลอ่อนบางส่วน ในวันที่ 35 เม็ดยาเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลอ่อนทั่วทั้งเม็ด และเข้มเพิ่มขึ้นในวันที่ 77

การเปลี่ยนแปลงของสีเม็ดยาใน Gray scale เม็ดยาบริษัท C ในวันที่ 0 เม็ดยามีสีเทาอ่อน ในวันที่ 28 เม็ดยาบริษัท C มีสีเข้มขึ้นเล็กน้อยทั่วทั้งเม็ดในวันที่ 63 เม็ดยาบริษัท C มีจุดสีดำกระจายอยู่บางส่วน และมีสีเทาเข้มขึ้นในวันที่ 77

การเปลี่ยนแปลง Histogram ในวันที่ 0 กราฟ Histogram มีการกระจายแคบ และเมื่อเก็บไว้ระยะเวลาที่นานขึ้น การกระจายสีกว้างขึ้น และมีค่าระดับสี (Foreground color, FGC) ลดลง

ตารางที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของบริษัท C

ระยะเวลาในการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง	ระดับ Foreground color
0	213.259
1	216.893
3	208.752
5	210.129
7	207.951
14	198.788
21	200.830
42	200.656
49	197.441
56	192.027
63	192.832
70	193.668
77	190.294



ภาพที่ 46 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท C

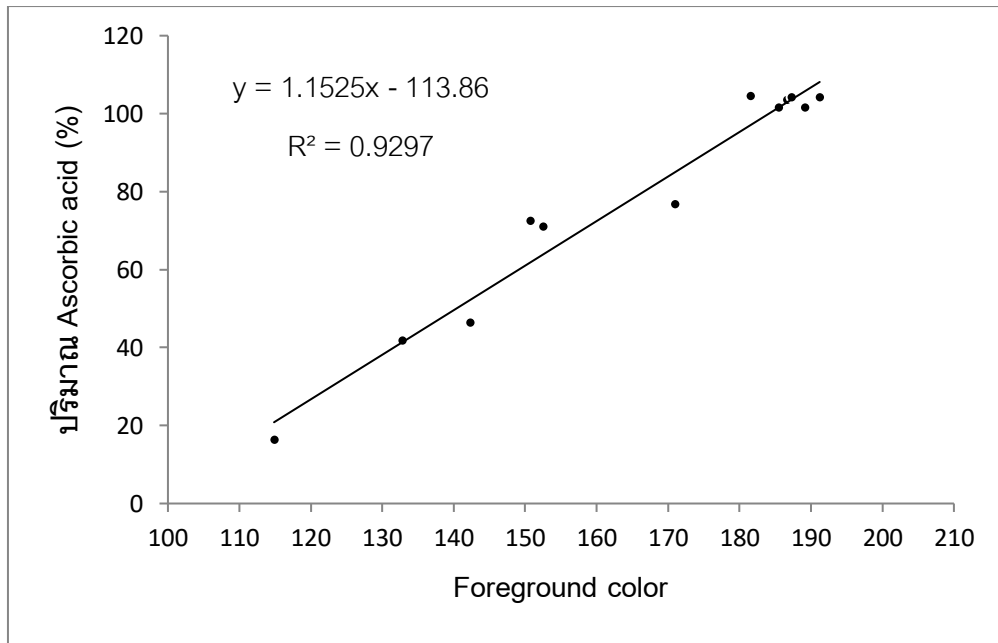
จากกราฟพบว่าเมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลาสั้นขึ้นระดับสีมีค่าลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ  $y = -0.2771x + 210.5$  และ  $R^2 = 0.8362$

### 3.6 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid ในยาเม็ด และระดับสีของยาเม็ดวิตามินซี

#### 3.6.1 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีของยาเม็ด A

ตารางที่ 16 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา A

ระยะเวลาในการเก็บ เม็ดยาในสภาวะเร่ง	ปริมาณ Ascorbic acid เฉลี่ย (%)	ระดับ Foreground color
0	101.561	189.132
1	104.164	191.218
3	101.568	185.487
5	103.515	186.625
7	104.194	187.259
14	104.448	181.523
21	76.714	170.921
42	70.990	152.545
49	72.470	150.747
56	46.322	142.289
63	41.758	132.809
70	16.402	114.849



ภาพที่ 47 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด A

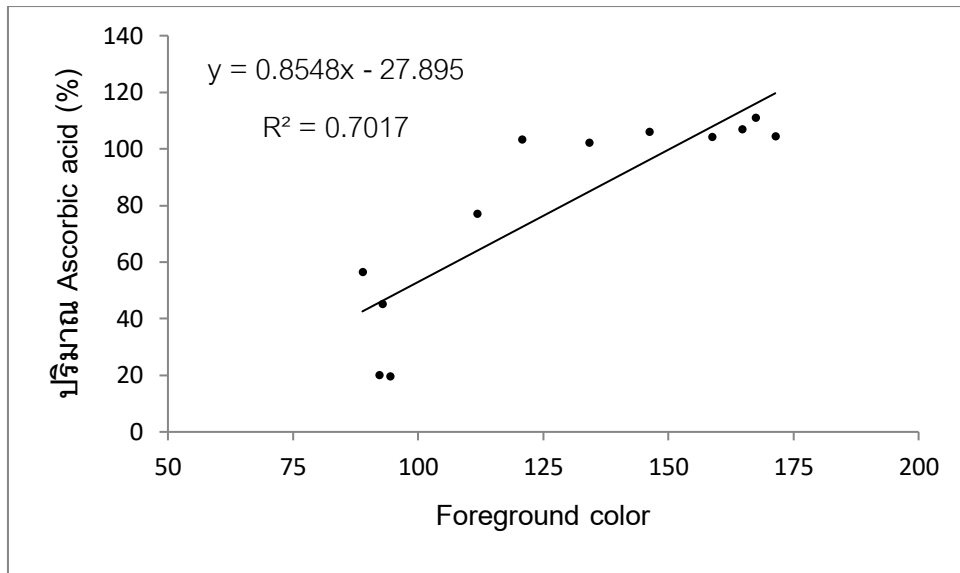
ผลการทดลองพบว่า เมื่อเก็บเม็ดยา A ที่ระยะเวลาเพิ่มขึ้น ปริมาณยาและปริมาณสีลดลง โดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ  $y = 1.1525x - 113.86$  และ  $R^2 = 0.9297$  ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่าง ปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ที่ดีมาก

### 3.6.2 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีของยาเม็ด B

ตารางที่ 17 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา B

ระยะเวลาในการเก็บ เม็ดยาในสภาวะเร่ง	ปริมาณ Ascorbic acid เฉลี่ย (%)	ระดับ Foreground color
0	111.081	167.485
1	106.857	164.703
3	104.488	171.361
5	104.240	158.725
7	106.007	146.231
14	102.203	134.140
21	103.344	120.780
42	77.079	111.801
49	56.466	88.862
56	45.227	92.893
63	19.671	94.366
70	20.051	92.197





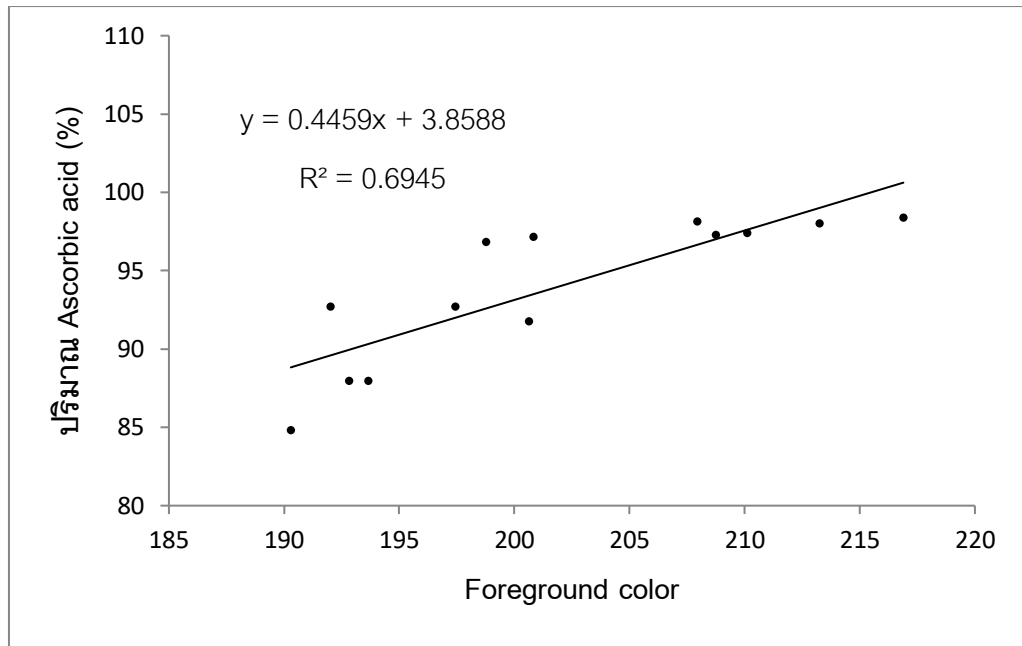
ภาพที่ 48 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด B

ผลการทดลองพบว่า เมื่อเก็บเม็ดยา B ซึ่งเก็บในสภาวะเร่งที่ระยะเวลาเพิ่มขึ้น ปริมาณยา และปริมาณสีลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ  $y = 0.8548x - 27.895$  และ  $R^2 = 0.7017$  ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ที่ดี

### 3.6.3 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีของยาเม็ด C

ตารางที่ 18 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา C

ระยะเวลาในการเก็บ เม็ดยาในสภาวะเร่ง	ปริมาณ Ascorbic acid เฉลี่ย (%)	ระดับ Foreground color
0	98.030	213.259
1	98.385	216.893
3	97.287	208.752
5	97.408	210.129
7	98.153	207.951
14	96.817	198.788
21	97.167	200.830
42	91.754	200.656
49	92.694	197.441
56	92.697	192.027
63	87.955	192.832
70	87.948	193.668
77	84.823	190.294



ภาพที่ 49 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด C

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

## บทที่ 4

### สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

#### 4.1 การทดสอบทางกายภาพของยาเม็ดวิตามินซี เมื่อเก็บภายใต้สภาวะเร่ง

เมื่อทำการเก็บยาเม็ดวิตามินซีภายใต้สภาวะเร่ง พบว่ายาเม็ด A และ B มีการเสื่อมสภาพทางกายภาพอย่างรวดเร็ว โดยเกิดการเหี่ยวแห้งของเม็ดยา ซึ่งอาจเกิดจากสารช่วยภายในเม็ดยามีการดูดความชื้น สอดคล้องกับผลของการทดสอบความแข็งของยาเม็ด A และ B ที่มีค่าความแข็งลดลงในวันที่ 21 และ 28 ตามลำดับ เมื่อทำการเก็บยาเม็ดภายใต้สภาวะเร่งเป็นระยะเวลา 77 วัน พบว่ายาเม็ด C มีความคงตัวทางกายภาพมาก

#### 4.2 การวิเคราะห์ปริมาณ Ascorbic acid ของยาเม็ดวิตามินซี เมื่อเก็บในสภาวะเร่ง

จากการวิเคราะห์ปริมาณ Ascorbic acid ของยาเม็ดวิตามินซี 3 บริษัท เมื่อทำการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่งเป็นเวลา 77 วัน พบว่ายาเม็ด C มีปริมาณ Ascorbic acid คงเหลือมากที่สุดโดยมีปริมาณเฉลี่ยเท่ากับ 84.82% ซึ่งเม็ดยา C มีปริมาณ Ascorbic acid อยู่ในช่วง 90 - 110% label amount ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเม็ดยา C มีความคงตัวทั้งทางกายภาพและทางเคมี 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 มีการเสื่อมสลายมาก

#### 4.3 การประมวลผลด้วยภาพดิจิทัลเพื่อวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงสีของยาเม็ดวิตามินซี เมื่อเก็บภายใต้สภาวะเร่ง

จากการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงสีของเม็ดยาเมื่อเก็บในสภาวะเร่ง พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างสีของเม็ดยา และระยะเวลาในการเก็บภายใต้สภาวะเร่งเป็นดังสมการต่อไปนี้

ยาเม็ด A มีความสัมพันธ์ดังสมการ  $y = -0.963x + 192.01$  และ ยาเม็ด B มีความสัมพันธ์ดังสมการ  $y = -1.1616x + 160.67$  โดยยาเม็ด A และ B แสดงถึงเมื่อระยะเวลาเพิ่มขึ้น สีของเม็ดยาเปลี่ยนแปลงเร็วและเกิดการเหี่ยวแห้ง

ยาเม็ด C มีความสัมพันธ์ ดังสมการ  $y = -0.2771x + 210.5$  แสดงถึงเมื่อระยะเวลาเพิ่มขึ้น สีของเม็ดยาจะมีการเปลี่ยนแปลงซ้ำ

#### 4.4 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 0.6945 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ระดับปานกลาง

ผลการวิจัยพบว่าการเสื่อมสลายของวิตามินซีในยาเม็ดวิตามินซีสามารถวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางเคมี คือ การวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC และเมื่อทำการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเม็ดยาเมื่อมีการเสื่อมสลายของวิตามินซีพบว่าเม็ดยาจะเริ่มด้วยการเกิดจุดกระ จากนั้นเป็นจุดดำ และเกิดการเยิ้มเหลืองขึ้น เมื่อทำการวิเคราะห์ histogram พบว่ามีการกระจายของสีเปลี่ยนแปลงไป และมีระดับ Foreground color เปลี่ยนไปโดยมีค่าลดลงเมื่อเกิดการเสื่อมสลาย

#### 4.5 ข้อเสนอแนะ

การศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ด A, B และ C มีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกันระหว่างการวิเคราะห์ทางเคมีและการประมวลผลด้วยภาพดิจิทัล โดยเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพ ปริมาณของวิตามินซีลดลง และระดับสีลดลง อย่างไรก็ตามจากงานวิจัยพบว่าการเสื่อมสลายของวิตามินซีของแต่ละบริษัทใช้ระยะเวลาแตกต่างกัน โดยมีอัตราการเสื่อมสภาพแตกต่างกันและมีสมการความสัมพันธ์ที่เป็นรูปแบบเฉพาะ ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยในขั้นต่อไป คือการเพิ่มตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัทอื่นมากขึ้น

#### 4.6 ประโยชน์ในทางประยุกต์ของผลการวิจัย

งานวิจัยนี้สามารถนำหลักการของการวิเคราะห์ด้วยภาพดิจิทัลไปประยุกต์ใช้ในการคัดเลือกเบื้องต้นว่ายาเม็ดมีการเสื่อมสภาพในระดับใด ซึ่งเป็นวิธีที่สะดวกและรวดเร็ว

## บรรณานุกรม

1. โสมขจี หงส์ทอง, 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 บุระณะชนอภา. การเพิ่มประสิทธิภาพ และลดการสูญเสียยาที่ใกล้หมดอายุ: ฝ้ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร [อินเทอร์เน็ต]. 2016 [เข้าถึงเมื่อ 20 มี.ค. 2560]. เข้าถึงได้จาก: [http://www.med.nu.ac.th/fom/th/nuhoffice/file\\_document/](http://www.med.nu.ac.th/fom/th/nuhoffice/file_document/).
4. ดุสิต ศุภวัฒนาวงศ์. การเพิ่มประสิทธิภาพระบบการจัดการยา เพื่อลดการสูญเสียจากการหมดอายุของยา: งานคลังเวชภัณฑ์ ฝ้ายเภสัชกรรม [อินเทอร์เน็ต]. 2007 [เข้าถึงเมื่อ 20 มี.ค. 2560]. เข้าถึงได้จาก: [http://medinfo2.psu.ac.th/7s/s6%20works/2550/Prize\\_s6\\_01.1\\_2550.pdf](http://medinfo2.psu.ac.th/7s/s6%20works/2550/Prize_s6_01.1_2550.pdf).
5. ญัฐกร จรรย์มรรกุล. ยาหมดอายุหรือยาเสื่อมคุณภาพ อันตรายที่ไม่ควรมองข้าม: โรงพยาบาลวิภาวดี [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 20 มี.ค. 2560]. เข้าถึงได้จาก:  
[http://www.vibhavadi.com/health\\_detail.php?id=908](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](http://www.micromedexsolutions.com).
7. Kwakye JK. The use of stabilizers in the UV assay of ascorbic acid. Talanta. 2000;51(1):197-200.
8. Henry MA, 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. Int J Health Res. 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. Boll Chim Farm. 1999;138(8):418-21.
16. Klimczak I, Gliszczynska-Świątło 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. ณัฐธิดา ศรีบุญวรกุล. เทคนิคไฮเพอร์ฟอร์แมนส์ลิควิดโครมาโทกราฟีในงานวิจัยเชิงเคมีคลินิก [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 25 มี.ค. 2560]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.tm.mahidol.ac.th/clinic/?q=th/hiper>.
19. Pharmacopeia USP. Pharmacopeia-National Formulary [USP 40 NF 35]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc; 2017.
20. ชนินดา เพชรสังฆาต. การศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา. R&D Newsletter. 2018;22(3).



21. ICH Guideline. Stability testing of new drug substances and products. Q1A (R2), current step. 2003; 4.
22. Liu G-H, Yang J-Y. Content-based image retrieval using color difference histogram. *Pattern Recognition*. 2013; 46(1):188-98.
23. Phromlikhit C, Cheevasuvit F, Yimman S, editors. Tablet counting machine base on image processing. *Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON)*, 2012; 2012 5-7 Dec. 2012.
24. Dongsun K, Junchul C, editors. Drug Image Retrieval by Shape and Color Similarity of the Medication. *Computers, Networks, Systems and Industrial Engineering (CNSI)*, 2011 First ACIS/JNU International Conference on; 2011 23-25 May 2011.