รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซี โดยเคมีวิเคราะห์ร่วมกับการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล

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

ภญ.ดร.สุมาลี วรรณาชัยสิทธิ์
อ.ภักดี สุขพรสวรรค์
อ.มิกาเอล ไลโซลา

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้
จากเงินอุดหนุนรัฐบาล (งบประมาณแผ่นดิน)
ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561
มหาวิทยาลัยบูรพา

รหัสโครงการ 2561A10803045

สัญญาเลขที่ ๖๖/๒๕๖๑

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซี โดยเคมีวิเคราะห์ร่วมกับการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล

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

ภญ.ดร.สุมาลี วรรณาชัยสิทธิ์

อ.ภักดี สุขพรสวรรค์

อ.มิกาเอล ไลโซลา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้ จากเงินอุดหนุนรัฐบาล (งบประมาณแผ่นดิน) ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561 มหาวิทยาลัยบูรพา ผ่านสำนักงานคณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ เลขที่สัญญา 66/2561

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณมหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้การสนับสนุนการทำโครงการวิจัยนี้ให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ศ.เกียรติคุณ ภก.ดร.สมพล ประคองพันธ์ (ที่ปรึกษา) และ ภญ.จิรัฐติกร หลายวัฒนไพศาล สำหรับคำแนะนำในการทำวิจัยนี้ และขอขอบคุณนักวิทยาศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ ที่ได้อำนวยความสะดวกให้กับคณะผู้วิจัยให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

ภญ.ดร.สุมาลี วรรณาชัยสิทธิ์
อ.ภักดี สุขพรสวรรค์
อ.มิกาเอล ไลโซลา
คณะผู้วิจัย

โครงการ การศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซี โดยเคมีวิเคราะห์ร่วมกับการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล

สุมาลี วรรณาชัยสิทธิ์, ภักดี สุขพรสวรรค์, มิกาเอล ไลโซลา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

บทคัดย่อ

การศึกษานี้ทำการหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณกรดแอสคอร์บิคและระดับสีของยาเม็ด การเปลี่ยนแปลงของสีเป็นสัญญาณอย่างหนึ่งของการเสื่อมสภาพของสารในยาเม็ด การศึกษาทำโดยเก็บยาเม็ดวิตามินซีจากท้องตลาด (D และ E) และยาเม็ดวิตามินซีที่พัฒนาขึ้น ภายใต้สภาวะเร่ง (40±2℃, 75±5%RH) ยาเม็ดที่พัฒนาขึ้นประกอบด้วยกรดแอสคอร์บิค ทาวคัม อะวิเซลพีเอส-102 โพลิเอทิลีนไกลคอล 6000 โพลิไวนิลไพรอลิโดนและเอโรซิล ทำการวิเคราะห์หาปริมาณกรดแอสคอร์บิคโดยเครื่องโครมาโตกราฟฟีเหลวสมรรถนะสูง ทำการประเมินค่าระดับสีของเม็ดยาโดยเทคนิคการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล ผลการทดลองพบว่ายาเม็ด D และ E มีปริมาณกรดแอสคอร์บิคน้อยกว่า 90% ของปริมาณที่ระบุบนฉลากหลังจากเก็บยาเม็ดในตู้สำหรับศึกษาความคงตัวเป็นระยะเวลา 108 วัน และ 148 วัน ตามลำดับ ปริมาณกรดแอสคอร์บิคของยาเม็ดที่พัฒนาขึ้นมีปริมาณน้อยกว่า 90% ของปริมาณที่ระบุบนฉลากเมื่อเก็บไว้ในระยะเวลา 35 วัน การศึกษาระดับสีของเม็ดยาพบว่าในสภาวะเร่ง ระดับสีของยาเม็ดลดลงเมื่อเก็บเป็นระยะเวลานานขึ้น ความสัมพันธ์ (R^2) ระหว่างปริมาณกรดแอสคอร์บิคกับระดับสีของยาเม็ด D เท่ากับ 0.8545 ซึ่งแสดงถึงความสัมพันธ์สูง ยาเม็ด E มีค่าความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณกรดแอสคอร์บิคกับระดับสีเท่ากับ 0.6323 แสดงถึงความสัมพันธ์ระดับปานกลาง ยาเม็ดที่พัฒนาขึ้นมีค่าความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณกรดแอสคอร์บิคกับระดับสีเท่ากับ 0.7922 แสดงถึงความสัมพันธ์ระดับสูง ผลการศึกษาแสดงว่าการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอลสามารถใช้เป็นวิธีคัดกรองสำหรับพิจารณาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซีได้

คำสำคัญ: กรดแอสคอร์บิค, วิตามินซี, ยาเม็ด, ความคงตัว, การเสื่อมสภาพ, ประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล

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

Sumalee Wannachaiyasit, Phakdee Sukpornsawan, Mikael Laisola

Faculty of Pharmaceutical Sciendes, Burapha University

Abstract

The study investigated the correlation between ascorbic acid content and the color level of tablets. The color change was one sign of the degradation of substances in the tablet. The study was performed by storing commercial vitamin C tablets (D and E) and formulated vitamin C tablets under the accelerated condition (40±2°C, 75±5%RH). The formulated tablets contained ascorbic acid, talcum, avicel PH-102, polyethylene glycol 6000, polyvinylpyrrolidone and aerosil. The tablets were analyzed by high performance liquid chromatography for determination of ascorbic acid content. The color level of the tablets was quantified by digital image processing technique. The result showed that tablet D and E contained ascorbic acid less than 90% of the label amount after storing in a stability chamber for 108 days and for 148 days, respectively. The percentage of ascorbic acid content in the formulated tablet was less than 90 % of the label amount within 35 days of storage. 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 D was 0.8545 indicating high correlation. The correlation (R^2) between the amount of ascorbic acid and the color level of tablet E was 0.6323 indicating medium correlation. The correlation (R^2) between the amount of ascorbic acid and the color level of the formulated ascorbic acid tablets was 0.7922 indicating high correlation. The result showed that 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	22
บทที่ 2 วิธีการดำเนินการวิจัย	24
บทที่ 3 ผลการวิจัยและอภิปราย	31
- การคัดเลือกตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซี การตั้งตำรับยาเม็ดวิตามินซี	31
- การทดสอบทางกายภาพของยาเม็ดวิตามินซี	34
- การวิเคราะห์หาปริมาณ Ascorbic acid	41
- การประเมินการเปลี่ยนแปลงสีของเม็ดยาด้วยวิธีการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล	49
- ผลการถ่ายภาพยาเม็ด เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ	50
- การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid ในยาเม็ด และระดับสีของยาเม็ดวิตามินซี	65
บทที่ 4 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	71

บรรณานุกรม 73

ภาคผนวก 76

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	แสดงความสามารถในการละลาย ของ Ascorbic acid	5
ตารางที่ 2	เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำแกรนูลแห้ง	10
ตารางที่ 3	เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำแกรนูลเปียก	11
ตารางที่ 4	เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาโดยการตอกตรง	11
ตารางที่ 5	แสดงการปรับระดับ gradient ของ mobile phase ที่เวลาต่างๆ	15
ตารางที่ 6	ตารางที่ 6 แสดงองค์ประกอบของตำรับยาเม็ดที่พัฒนาขึ้น ตำรับที่ 1-6	24
ตารางที่ 7	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยาที่เตรียมขึ้นตามสูตรตำรับ 1-6	33
ตารางที่ 8	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา D ณ เวลาต่างๆ	35
ตารางที่ 9	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา E ณ เวลาต่างๆ	38
ตารางที่ 10	แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยาที่พัฒนาขึ้น ณ เวลาต่างๆ	40
ตารางที่ 11	แสดงผล Area Under the curve ของ Standard ascorbic acid ความเข้มข้นต่าง ๆ	42
ตารางที่ 12	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา D	44
ตารางที่ 13	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา E	46
ตารางที่ 14	แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยาที่พัฒนาขึ้น	48
ตารางที่ 15	แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของยาเม็ด D	54
ตารางที่ 16	แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของยาเม็ด E	59
ตารางที่ 17	แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของตำรับที่พัฒนาขึ้น	63

ตารางที่ 18 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา D 65

ตารางที่ 19 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา E 67

ตารางที่ 20 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้น 69

สารบัญรูปภาพ

		หน้า
ภาพที่ 1	แสดงตัวอย่างกราฟฮิสโตแกรม	4
ภาพที่ 2	โครงสร้าง L-ascorbic Acid	4
ภาพที่ 3	พิกัดของระบบภาพดิจิตอล 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	แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	36
ภาพที่ 8	แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	36
ภาพที่ 9	แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	37
ภาพที่ 10	แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา E หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	39
ภาพที่ 11	แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา E หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	39
ภาพที่ 12	แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา E หลังจากเก็บในสภาวะเร่งที่ เวลาต่างๆ	40
ภาพที่ 13	แสดง Standard curve ของ Ascorbic acid	42
ภาพที่ 14	แสดงค่า % Label amount เม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	45
ภาพที่ 15	แสดงค่า % Label amount เม็ดยา E หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	47
ภาพที่ 16	แสดงค่า % Label amount เม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้น หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ	49
ภาพที่ 17	แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 0	50
ภาพที่ 18	แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 7	50
ภาพที่ 19	แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 14	51

ภาพที่ 20 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 21 51
ภาพที่ 21 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 28 51
ภาพที่ 22 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 49 52
ภาพที่ 23 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 63 52
ภาพที่ 24 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 70 52
ภาพที่ 25 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 77 55
ภาพที่ 26 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท D 55
ภาพที่ 27 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 0 56
ภาพที่ 28 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 7 56
ภาพที่ 29 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 14 56
ภาพที่ 30 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 21 56
ภาพที่ 31 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 28 57
ภาพที่ 32 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 49 57
ภาพที่ 33 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 63 58
ภาพที่ 34 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 70 58
ภาพที่ 35 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 77 58
ภาพที่ 36 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท E 60
ภาพที่ 37 แสดงเม็ดยาตำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้น ในวันที่ 0 61
ภาพที่ 38 แสดงเม็ดยาตำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้น ในวันที่ 3 61
ภาพที่ 39 แสดงเม็ดยาตำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้น ในวันที่ 5 61
ภาพที่ 40 แสดงเม็ดยาตำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้น ในวันที่ 7 62
ภาพที่ 41 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของตำรับที่พัฒนาขึ้น 64
ภาพที่ 42 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด D 66
ภาพที่ 43 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด E 68
ภาพที่ 44 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ดตำรับที่พัฒนาขึ้น 70

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย

สัญลักษณ์และคำย่อ

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

µm: micrometer, micron

ml: milliliter

mg: milligram

N: นิวตัน

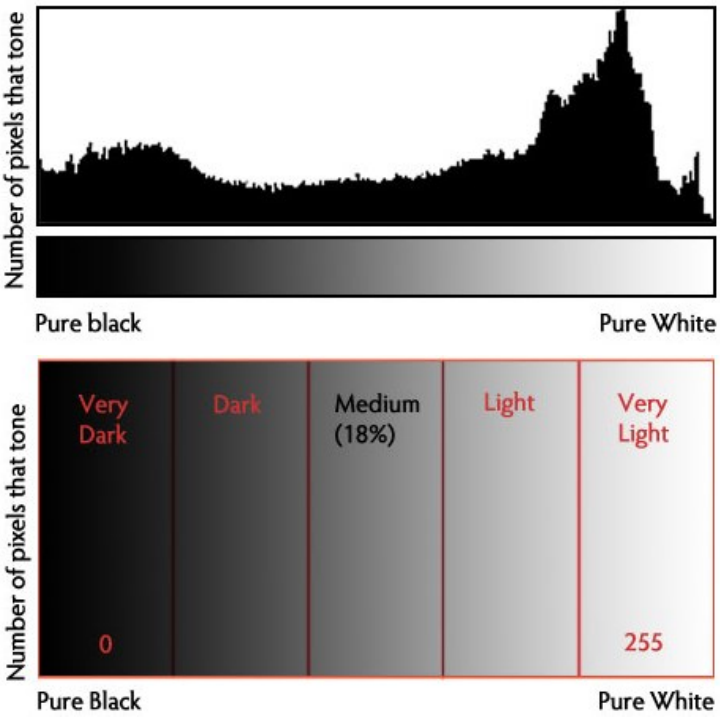
PEG: polyethylene glycol

%: 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 ภายใต้การดูแลรับผิดชอบโดยหน่วยงานของสำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ได้จัดทำรายงานปัญหาคุณภาพยาจากสถานบริการสาธารณสุขทั่วประเทศเก็บข้อมูลปัญหาคุณภาพยาตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2554 รายละเอียดปัญหาทางกายภาพที่พบในยาเม็ด (tablets) จำนวนที่พบได้รายงานไว้เป็นจำนวน 1,006 รายการ ซึ่งลักษณะที่พบคือ จากการรวบรวมรายงานปัญหาคุณภาพยาทางกายภาพที่พบ การเสื่อมสภาพหรือมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ได้แก่ ยาเม็ดกร่อนแตกหัก มีจุดกระ เม็ดยาชื้น ขึ้นรา สีเม็ดยาไม่สม่ำเสมอ สีเปลี่ยนไป สีซีด กลิ่นผิดปกติ หรือยาเม็ดเคลือบแตกเยิ้มหรือเกาะตัวกัน สามารถบ่งถึงคุณภาพยา ซึ่งมักพบปัญหาดังกล่าวในยาที่ไวต่อความชื้นแล้วเกิดสารสลายตัว เช่น ยาแอสไพริน, ยาปฏิชีวนะ และยากลุ่มวิตามิน เป็นต้น (1)

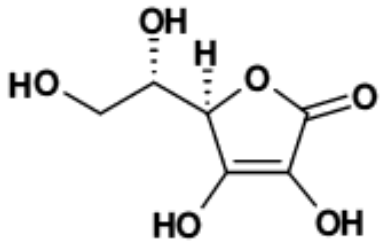
ปัญหาความเสื่อมสภาพของยา เป็นปัญหาที่ส่งผลกระทบหลาย ๆ ด้าน เช่น ส่งผลกระทบต่อระบบสาธารณสุข โรงพยาบาล คลินิค ร้านยา และผู้ป่วย โดยการเก็บรักษายาในคลังยาขึ้นอยู่กับวิธีการเก็บรักษาเป็นสำคัญ ซึ่งปัญหาที่พบ คือ ยาเสื่อมคุณภาพก่อนวันหมดอายุ โดยสาเหตุหลักเกิดจากวิธีการเก็บรักษาที่ไม่ถูกวิธี ขาดการดูแลควบคุมปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อการเก็บรักษา ยาบางชนิดต้องเก็บในสภาวะไม่สัมผัสกับแสงแดด โดยส่วนใหญ่ปัจจัยที่ส่งผลให้ยาเสื่อมคุณภาพ คือ แสงแดด ความร้อนและสภาพความชื้น เมื่อยามีการสูญเสียสภาพไปแล้วย่อมส่งผลเหล่านี้ไปต่อการรักษาที่ไม่ได้ผลและยังอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายได้ ยาเป็นองค์ประกอบที่สำคัญอย่างหนึ่งในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยให้หายจากโรคที่เป็นอยู่ อีกทั้งยังเป็นส่วนที่ทำให้เกิดทั้งต้นทุนและรายได้ของโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ดังนั้นเพื่อเป็นการสนับสนุนการใช้ยาให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด การเก็บรักษายาให้มีคุณภาพพร้อมสำหรับการใช้งาน การมีข้อมูลการเก็บรักษายาและความคงตัวของยา ในด้านมิติของผู้บริโภคหรือผู้ป่วย ซึ่งปัญหาหนึ่งที่พบบ่อยคือปัญหายาเสื่อมคุณภาพ โดยปัญหายาเสื่อมสภาพมักเกิดจากการที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาในการรักษาโรคเป็นจำนวนมาก ส่วนใหญ่มักจะเป็นผู้ป่วยโรคเรื้อรัง พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มดังกล่าวจะมียาที่ได้รับเพื่อการรักษาเป็นจำนวนมากและมีเก็บรักษาไว้ที่บ้านมากเกินความจำเป็น โดยมีประมาณ 3-4 เท่าของยาที่ควรมี

ปริมาณที่มากนี้มักเป็นยาที่ได้รับมาจากโรงพยาบาลหรือคลินิกแล้วรับประทานยาไม่ครบตามแผนการรักษาทำให้มีเหลือเก็บไว้ ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยมักจะเลือกรับประทานยาที่เก็บสะสมไว้มากกว่าไปพบแพทย์เมื่อมีอาการเจ็บป่วย โดยทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะได้รับอันตรายจากการใช้ยาคือยาอาจหมดอายุหรืออาจเสื่อมสภาพไปซึ่งส่งผลถึงการหมดประสิทธิภาพในการรักษาและอาจเสี่ยงอันตรายถึงแก่ชีวิต การเสื่อมสภาพของยาอาจสังเกตจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะภายนอกซึ่งสามารถสังเกตเห็นได้ชัดเจนหรืออาจมีการเปลี่ยนแปลงตัวยาที่อยู่ภายในเม็ดยาซึ่งไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า เม็ดยาเสื่อมสภาพ เช่น มีลักษณะเยิ้ม เม็ดแตก ชื้น บิ่น เปลี่ยนสี มีผลึกใส มีกลิ่นเหม็นเปรี้ยวเกิดขึ้นบนเม็ดยาหรือในขวด ยาแคปซูลอาจมีลักษณะแตกออกจากกัน บวม ชื้น หรือสีของยาที่อยู่ภายในแคปซูลเปลี่ยนไป หรือมีสีเข้มขึ้น ซึ่งเป็นอันตรายต่อการบริโภคเป็นอย่างมาก (2-5)

ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ด โดยใช้เทคนิคในการตรวจสอบความเสื่อมสภาพโดยวิธีเคมีวิเคราะห์ร่วมกับการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล โดยคณะผู้วิจัยได้ทำการเก็บตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซีจากท้องตลาดเพื่อนำมาศึกษาการเสื่อมสภาพโดยวิธีเคมีวิเคราะห์ร่วมกับการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล และคณะผู้วิจัยได้ทำการพัฒนาและตั้งตำรับยาเม็ดวิตามินซี และใช้ยาเม็ดวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นในการทดลองศึกษาเนื่องจากยาเม็ดวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นมีส่วนประกอบที่คงที่ ทำให้สามารถควบคุมปัจจัยที่อาจมีผลต่อการศึกษาความคงตัวได้ โดยงานวิจัยนี้ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยากับระดับสีของเม็ดยาที่เปลี่ยนแปลงไป เมื่อทำการเก็บเม็ดยาวิตามินซีไว้ในสภาวะเร่งซึ่งเป็นสภาวะที่ทำให้เกิดการสลายของตัวยาสำคัญในระยะเวลาที่เร็วขึ้น และ นอกจากนี้ยังศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพอื่นๆ ได้แก่ ความแข็ง ความกร่อน และการแตกตัวที่อาจมีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพของเม็ดยา

1.2 ทบทวนวรรณกรรม

วิตามินซี (Ascorbic Acid)



ภาพที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของวิตามินซี (L-ascorbic Acid)

วิตามินซี (vitamin C) (6) หรือ แอสคอร์บิค 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 และการเข้าจับกับตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ด้อยกว่า 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

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)

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 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/dayสามารถดูดซึมได้ ≤ 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 ลิวโคไซต์ 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 : ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยที่เป็น โรคลักปิดลักเปิด ในผู้ใหญ่และเด็ก คือ 100 mg วันละ 3 ครั้ง เช้า กลางวัน เย็น เป็นเวลา 1 สัปดาห์ หรือ 100 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 2-3 สัปดาห์จนกว่าเนื้อเยื่อจะกลับมาเป็นปกติ ขนาดยานี้ยังสามารถให้ในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำและการรับประทานอีกด้วย

บริหารยาโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous route)

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

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

บริหารยาโดยการรับประทาน (oral route)

สำหรับภาวะขาดวิตามินซี : ขนาดยาที่ใช้ขนาดเช่นเดียวกับกับรูปฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

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

อาการไม่พึงประสงค์

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

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

ผลิตภัณฑ์รูปแบบยาเม็ด (tablets)

ยาเม็ดคือยาเตรียมในรูปแบบของแข็ง ซึ่งมีความนิยมในการใช้ที่สูงเมื่อเทียบกับยาเตรียมในรูปแบบอื่นๆ ซึ่งประกอบไปด้วยตัวยาสำคัญ อาจมีการใช้สารช่วยหรือไม่มีก็ได้ และมีลักษณะทางกายภาพที่หลากหลาย ซึ่งขึ้นอยู่กับลักษณะเบ้าและสากที่ใช้ผลิตเม็ดยา ทำให้เม็ดยามีขนาด ลักษณะรูปร่าง ความหนา ความแข็ง และน้ำหนักที่ต่างกัน โดยเม็ดยาจะได้มาโดยการตอกอัดผงยาหรือแกรนูลด้วยแรงอัดที่พอเหมาะด้วยเครื่องตอกยาเม็ด เพื่อให้ได้เม็ดยาที่มีความหนา ความแข็งที่พอเหมาะ ไม่กร่อนจนเกินไป และสามารถแตกตัวได้ภายในระยะเวลาที่กำหนด การผลิตยาเม็ดจะสามารถทำได้โดยการนำเอาตัวยาที่อยู่ในรูปของผงยามาผสมรวมกับส่วนประกอบต่างๆ และนำไปตอกอัด โดยก่อนตอกอาจทำให้ผงยาอยู่ในรูปของผงผสม หรือทำการเตรียมเป็นแกรนูลก่อน จากนั้นนำไปตอกด้วยเครื่องตอกเม็ดยา หลังจากการตอกเม็ดยาแล้วจะได้เม็ดยาที่มีความแข็ง ความกร่อนที่เหมาะสม และมีการแตกตัวที่รวดเร็ว ซึ่งยาแต่ละชนิดอาจมีวิธีในการผลิตที่แตกต่างกันได้ โดยจะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของเม็ดยาและตัวยา การตั้งตำรับยาเม็ดจะต้องทำการศึกษาก่อนการตั้งตำรับ (preformulation study) โดยการรวบรวมข้อมูลคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี ทั้งของตัวยาและสารช่วยอื่นๆในตำรับ โดยพิจารณาความเข้ากันได้ของสาร และความคงตัว

สารช่วยที่ใช้ในการทำยาเม็ด

สารช่วยเพิ่มปริมาณ (diluent)

ในยาเม็ดที่มีปริมาณสารสำคัญจำนวนน้อย จำเป็นจะต้องใช้สารช่วยเพิ่มปริมาณเพื่อเพิ่มปริมาณทำให้สามารถตอกยาขึ้นเป็นเม็ดได้ โดยที่สารช่วยเพิ่มปริมาณจะต้องไม่ทำปฏิกิริยากับสารสำคัญและสารช่วยอื่นๆ มีความเข้ากันได้กับสารสำคัญ มีการไหลและสามารถตอกเป็นเม็ดได้ เช่น microcrystalline cellolose (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 เพื่อให้ผงยามีการไหลลงเบ้าตอกดีขึ้น ซึ่งแบ่งจำแนกวิธีการตอกตามรูปแบบการทำแกรนูลได้เป็น 2 วิธีได้แก่

1) การทำแกรนูลแห้ง (Dry granulation)

สามารถทำได้โดยตอกผงยาหลังผสมให้มีลักษณะเป็นเม็ดขนาดใหญ่เรียกว่า Slug หรือนำผงยาหลังผสมมาผ่านการบดอัดให้เป็นแผ่นด้วยเครื่องอัดแบบลูกกลิ้ง 2 ตัว ที่เรียกว่า Roller compactor จากนั้นนำไปผ่านเครื่องบดให้แตกเป็นแกรนูลขนาดเล็กก่อนทำการผสมขั้นสุดท้าย และนำไปเข้ากระบวนการตอกต่อไป

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำแกรนูลแห้ง

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

2) การทำแกรนูลเปียก (Wet granulation)

เป็นการทำแกรนูลโดยการทำให้ผงยาหลังผสมมีลักษณะเปียกชื้น (wet mass หรือ damp mass) ด้วยสารละลายช่วยยึดเกาะที่ได้จากการละลายสารยึดเกาะในตำรับกับตัวทำละลายต่างๆที่มี

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

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาแบบการทำแกรนูลเปียก

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

การผลิตโดยการตอกตรง (Direct compression)

เป็นวิธีการตอกยาเม็ดโดยกำจัดขั้นตอนกระบวนการทำผงยาให้เป็นแกรนูลออกไป เหลือเพียงขั้นตอนการผสมและการตอกเม็ดยา

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวิธีการตอกเม็ดยาโดยการตอกตรง

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

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) ซึ่งสัญญาณที่ตรวจวัดได้จะมีลักษณะปรากฏออกมาเป็นกราฟที่มีความพีคแตกต่างกัน เรียกว่าโครมาโตแกรม (chromatogram) (16-18)

องค์ประกอบของระบบ HPLC

1. อุปกรณ์บรรจุของเหลว (solvent reserviors) 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 (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

ตรียม 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-µm packing L1

Flow rate: 1 ml/min

Injection volume: 5 µL

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 standardความเข้มข้น 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 อยู่ใน สารละลายเทียบเท่าความเข้มข้น 0.05 mg/ml
- ผสมให้เข้ากัน จากนั้นกรองผ่าน membrane filter ที่มีรูพรุนขนาด 0.45 µm

สภาวะเครื่อง HPLC

Mode: LC

Detector: UV 245 nm

Column: 4.6 nm x 15 cm; 3.5-µm packing L7

Flow rate: 0.8 ml/min

Injection Volume: 10 µL

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 ดังนั้นจึงควรแจ้งผู้ใช้ยาถึงวิธีการเก็บรักษายาที่ถูกต้อง เนื่องจากยาบางชนิด เมื่อมีการสลายตัวจะเกิดผลิตภัณฑ์จากการสลายตัวขึ้นซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายหากมีการนำยานั้นไปใช้

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 เกิดรอยด่างขึ้นบนเม็ดยา เกิดการเหนียวเยิ้มของสารเคลือบ สีที่เปลี่ยนไป และเม็ดยาเกิดการเกาะกันเป็นกลุ่มก้อน

ยาผงและแกรนูล

มีลักษณะความไม่คงตัวที่พบคือ ผงยาเกิดการเกาะกลุ่มกันเป็นก้อนแข็ง ไม่สามารถละลายได้

ยาผงและแกรนูลที่ต้องผสมน้ำ เพื่อให้อยู่ในรูปของสารละลายหรือยาน้ำแขวนตะกอนก่อนใช้

เภสัชภัณฑ์รูปแบบนี้ส่วนใหญ่เป็นยาปฏิชีวนะหรือวิตามินที่ไวต่อความชื้นเป็นพิเศษ เนื่องจากยาเหล่านี้จะถูกบรรจุในภาชนะปิดสนิทจากบริษัทผู้ผลิต จึงไม่มีปัญหาในเรื่องของการปนเปื้อนความชื้น ซึ่งหากเกิดการจับเป็นก้อนของตัวยาหรือเกิดไอน้ำที่บริเวณผนังของภาชนะบรรจุจะแสดงถึงความเสื่อมสภาพของยาและไม่เหมาะที่จะนำไปบริโภค อาจสังเกตจากสีและกลิ่นของเภสัชภัณฑ์ประเภทนี้ ทั้งในรูปของผงแห้งก่อนและหลังจากผสมด้วยน้ำ

ยาเม็ดฟองฟู่ (effervescent tablets)

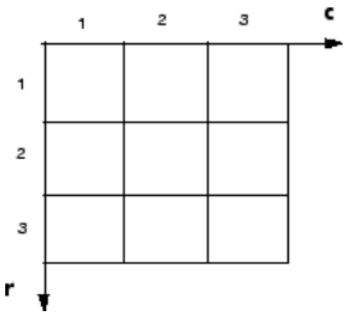
เภสัชภัณฑ์รูปแบบนี้มีความไวต่อความชื้นสูง ซึ่งลักษณะความไม่คงตัวที่พบคือ ผงยามีลักษณะบวม หรือบรรจุภัณฑ์บวมจากการเกิดแรงดันจากก๊าซ ซึ่งหากพบลักษณะดังกล่าวแสดงว่าเกิดปฏิกิริยาการเกิดฟองฟู่ของยาเม็ดก่อนแล้ว และไม่เหมาะที่จะนำมาใช้

เทคนิคการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล (20-22)

การใช้เทคนิคการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอลมาติดตามการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของยาเม็ด โดยผ่านการคำนวณและส่งออกมาเป็นข้อมูลแทนข้อมูลภาพดิจิตอล ซึ่งให้ความละเอียดสูงกว่าการสังเกตุลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า เนื่องจากการเสื่อมสภาพของยาส่วนใหญ่แสดงออกให้เห็นทางกายภาพ เช่น มีจุดกระ, สีเปลี่ยน, สีจางลง หรือสีของเม็ดยาไม่สม่ำเสมอ ดังนั้นการนำเทคนิคการประมวลภาพดิจิตอลมาช่วยในการตรวจสอบการเสื่อมสภาพจะให้ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงของเม็ดยาที่ละเอียดกว่าการสังเกตุด้วยตาเปล่า การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลที่ได้จากการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล
กับการเสื่อมสภาพของยาจะทำให้ได้ฐานข้อมูลที่สามารถนำไปใช้ประเมินการเสื่อมสภาพของยาเม็ดได้จริง

การประมวลผลภาพดิจิตอล

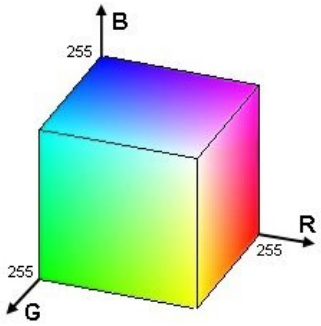
การประมวลผลภาพดิจิตอลเกี่ยวข้องกับการแปลงข้อมูลภาพให้อยู่ในรูปแบบข้อมูลดิจิตอล เพื่อที่จะสามารถนำเอาข้อมูลนี้ไป ผ่านกระบวนการต่างๆด้วยคอมพิวเตอร์ได้ ซึ่งการทำงานของคอมพิวเตอร์ระบบการรับข้อมูลเข้าหรือส่งข้อมูลออกจะอยู่ในรูปแบบดิจิตอลเท่านั้น ในการประมวลผลภาพดิจิตอล เมื่อระบบได้รับข้อมูลภาพเข้าไปแล้วจะทำการคำนวณและส่งออกมาเป็นข้อมูลที่ใช้แทนข้อมูลภาพดิจิตอลเหล่านั้น การเก็บข้อมูลภาพลงหน่วยความจำของคอมพิวเตอร์สามารถทำได้โดยการจองหน่วยความจำของเครื่องไว้ในรูปของตัวแปร array ดังรูป โดยค่าในแต่ละช่องจะแสดงถึงคุณสมบัติของจุดภาพ (pixel) และตำแหน่งของช่อง array เป็นตัวกำหนดตำแหน่งของจุดภาพ



ภาพที่ 3 พิกัดของระบบภาพดิจิตอล 1/4 ของแบบ double array

ระบบสี RGB

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



ภาพที่ 4 ระบบสี RGB

การแยกลักษณะเฉพาะของภาพ (Image Feature Extraction)

การแยกลักษณะเฉพาะของภาพเป็นการแยกหรือสกัดเอาข้อมูลที่สำคัญของภาพออกมาซึ่งลักษณะเฉพาะของภาพเป็นคุณสมบัติที่สามารถหาได้โดยใช้ขั้นตอนวิธีการประมวลผลภาพ (Image Processing) โดยที่ลักษณะเฉพาะพื้นฐานของภาพประกอบด้วย 3 ส่วนคือสี รูปร่าง และพื้นผิว

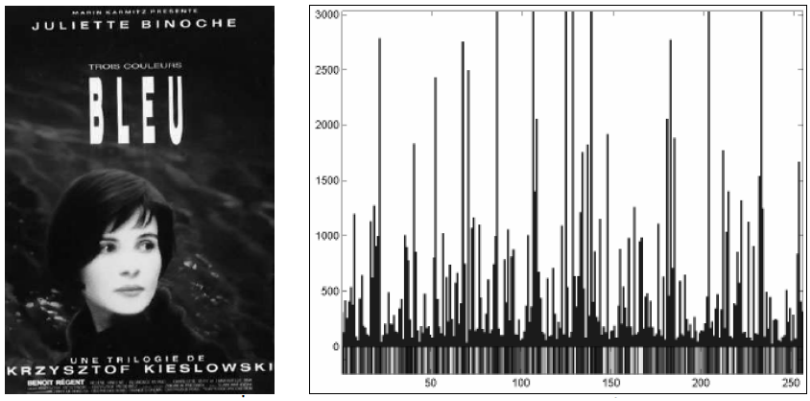
- สี (Color) เป็นลักษณะเฉพาะของภาพที่มีบทบาทสำคัญในระบบค้นภาพ เช่น ฮิสโตแกรมสีซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของสีที่ถูกนำมาใช้บ่อยๆเนื่องจากสีเป็นสิ่งที่สามารถมองเห็นได้ง่ายและเป็นสิ่งแรกที่สามารถสังเกตเห็นได้จากการมองภาพ นอกจากนี้สียังสามารถใช้ในการแยกแยะกลุ่มของภาพออกตามเนื้อหาได้เป็นอย่างดี เช่นสีฟ้าของน้ำทะเล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

- รูปร่าง (Shape) เป็นลักษณะเฉพาะของภาพที่ใช้อธิบายถึงรูปร่างและลักษณะรวมถึงขนาดของวัตถุภายในภาพซึ่งทำให้สามารถแยกวัตถุออกจากพื้นหลังหรือแยกแยะระหว่างวัตถุที่มีรูปร่างแตกต่างกันออกจากกันได้

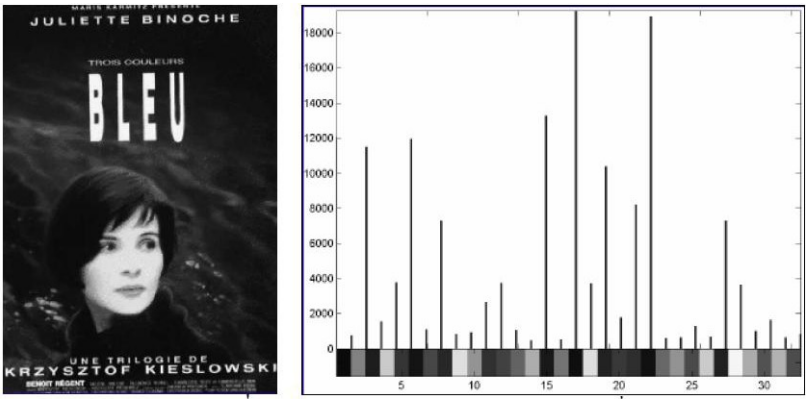
การสร้างดัชนีภาพ (Image Indexing)

การสร้างดัชนีภาพมีด้วยกันหลากหลายวิธีซึ่งในที่นี้ขอยกตัวอย่างวิธีการนิยมและได้การยอมรับมามีหลายวิธี เช่น

- ฮิสโตแกรมสี (color histogram) เป็นกราฟแสดงความถี่หรือจำนวนจุดภาพที่ระดับค่าสีแต่ละค่าโดยแกนนอนแทนระดับค่าสีต่างๆ ส่วนแกนตั้งแทนจำนวนจุดภาพที่ระดับค่าสีนั้นๆเป็นลักษณะเฉพาะของภาพในลักษณะของการวัดการแจกแจงของสีในภาพซึ่งสามารถพิจารณาได้จากภาพตัวอย่างที่ 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 n1× n2 จุดภาพ และ H_{ci} แทนจำนวนจุดภาพที่มีสี c_i ของภาพ I ดังนั้นสามารถคำนวณฮิสโตแกรมสีได้ดังสมการที่ 8.1

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

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

M คือจำนวนสีภายในภาพหลังการควอนไทซ์สี

n_1 คือความกว้างของภาพ

n_2 คือความยาวของภาพ

การหารด้วย n1× n2 หรือจำนวนจุดภาพทั้งหมดภายในภาพมีวัตถุประสงค์เพื่อทำให้ค่าฮิสโตแกรมสีเป็นบรรทัดฐานและเพื่อให้สามารถมาฮิสโตแกรมสีของภาพซึ่งมีขนาดแตกต่างกันมาเปรียบเทียบกันได้ ดังนั้นจะได้เวกเตอร์แทนฮิสโตแกรมสีของภาพ I ดังสมการ

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

ฮิสโตแกรมสีเป็นลักษณะเฉพาะทางสีของภาพที่นิยมนามาใช้ในระบบการค้นคืนภาพส่วนใหญ่ เนื่องจากสามารถคำนวณได้ง่ายและรวดเร็ว แต่มีข้อเสียคือ มีเฉพาะข้อมูลเกี่ยวกับการกระจายของสีภายในภาพเท่านั้นไม่มีข้อมูลเชิงตำแหน่ง (Spatial Information)

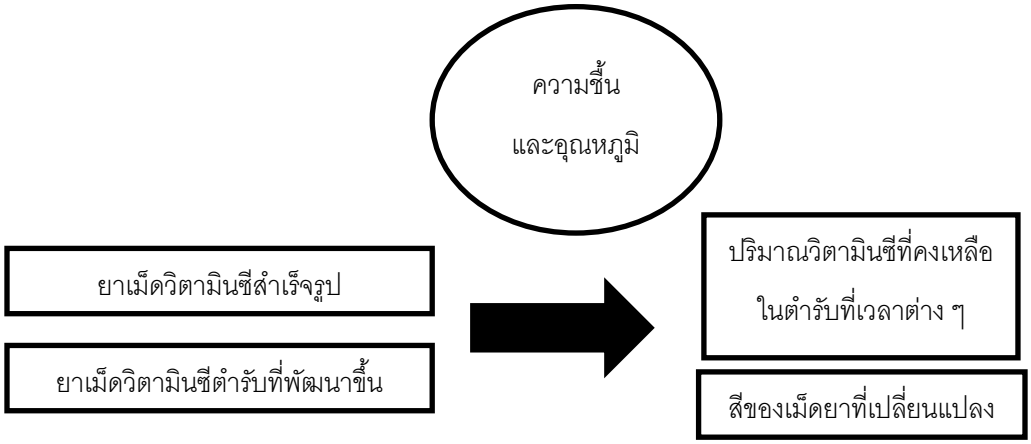
วัตถุประสงค์

1. พัฒนาสูตรตำรับของยาเม็ดวิตามินซีเพื่อนำมาทดลองเปรียบเทียบผลของความคงตัว
2. เพื่อศึกษาความคงตัวของยาเม็ดวิตามินซีเมื่อเก็บไว้ที่สภาวะที่กำหนด
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่คงเหลือหลังจากเก็บเม็ดยาไว้ที่สภาวะหนึ่งๆ กับสีของเม็ดยาที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อทำการวิเคราะห์จากภาพถ่าย

ขอบเขตการวิจัย

1. ศึกษาลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาในสภาพปกติและเม็ดยาที่ถูกเก็บไว้ภายใต้สภาวะเร่ง ทำการบันทึกสัญญาณภาพดิจิตอล และนำไปหาปริมาณตัวยาสำคัญเพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปประมวลผลหาความสัมพันธ์
2. ศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซีที่ผลิตจากหลายบริษัท เพื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของวิธีวิเคราะห์ทางเคมีและการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล

กรอบแนวคิดการวิจัย



ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปริมาณสารสำคัญที่ได้จากการเคมีวิเคราะห์ร่วมกับการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล
2. พัฒนาข้อมูลสัญญาณภาพดิจิตอลเพื่อใช้ในการคาดการณ์ปริมาณสารสำคัญในเม็ดยา ซึ่งสามารถสะท้อนถึงคุณภาพยาได้เบื้องต้น

บทที่ 2
วิธีดำเนินการวิจัย

การคัดเลือกตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซี

การคัดเลือกตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซีเพื่อใช้ในการศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซี โดยยาเม็ดวิตามินซีเป็นตัวยาสำคัญ และมีปริมาณอย่างน้อย 250 มิลลิกรัมต่อเม็ด และไม่มีตัวยาสำคัญอื่นๆ เนื่องจากตัวยาอื่น ๆ นอกจากวิตามินซีอาจมีผลต่อการสลายตัวของวิตามินซี

การตั้งตำรับยาเม็ดวิตามินซี

การตั้งตำรับยาเม็ดวิตามินซี โดยเตรียมยาเม็ดวิตามินซีให้มีตัวยาวิตามินซีหรือแอสคอร์บิคแอซิดในยาเม็ด 250 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม โดยวิธีการตอกโดยตรง (direct compression) และวิธีการทำแกรนูลเปียก (wet granulation) การตั้งสูตรตำรับยาเม็ดวิตามินซี โดยปรับเปลี่ยนสารช่วยในตำรับต่าง ๆ ในสูตรตำรับที่ 1-6 ดังตาราง

ตารางที่ 6 แสดงองค์ประกอบของตำรับยาเม็ดที่พัฒนาขึ้น ตำรับที่ 1-6

ส่วนประกอบ	ตำรับที่ 1	ตำรับที่ 2	ตำรับที่ 3	ตำรับที่ 4	ตำรับที่ 5	ตำรับที่ 6
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. แร่งผงยาและสารช่วยทุกชนิดโดยใช้แร่งที่มีขนาด Sieve number 60
2. นำ Ascorbic ปริมาณ 500 mg, Avicel PH 102 ปริมาณ 46 mg และ PVP K30 ปริมาณ 6 mg ผสมให้เข้ากัน โดยใช้ระยะเวลาในการผสม 5 นาที
3. ทำการเติม PEG 6000 ปริมาณ 36 mg และผสมให้เข้ากัน 3 นาที
4. ทำการเติม Aerosil ปริมาณ 6 mg ทำการผสม 3 นาที

ขั้นตอนการเตรียมตำรับที่ 2

1. แร่งผงยาและสารช่วยทุกชนิดโดยใช้แร่งที่มีขนาด sieve number 60
2. นำ Ascorbic ปริมาณ 250 mg, Avicel PH102 ปริมาณ 23 mg และ PVP K30 ปริมาณ 6 mg ผสมให้เข้ากัน โดยใช้ระยะเวลาในการผสม 5 นาที
3. ทำการเติม PEG 6000 ปริมาณ 18 mg และผสมให้เข้ากัน 3 นาที
4. ทำการเติม Aerosil ปริมาณ 3 mg และ PEG 6000 10 mg ทำการผสม 3 นาที

ขั้นตอนการเตรียมตำรับที่ 3

1. แร่งผงยาและสารช่วยทุกชนิดโดยใช้แร่งที่มีขนาด sieve number 60
2. ผสม Ascorbic acid ปริมาณ 250 mg, Avicel PH 102 ปริมาณ 23 mg ให้เข้ากัน เป็นเวลา 5 นาที
3. ละลาย PVP K30 ปริมาณ 6 mg ด้วย Ethanol ให้ได้สารละลายใส และนำไปผสมกับผงยาเพื่อให้เกิดเป็น damp mass
4. นำ damp mass ที่ได้ไปผ่าน sieve number 14 เพื่อให้เป็น granule
5. นำ granule ที่ได้ไปอบที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 60 นาที โดยเกลี่ย granule ทุกๆ 15 นาที และห้ามปิดฝาตู้อบ
6. นำ granule ที่ผ่านการอบแล้วมาทำการแร่งผ่าน sieve number 16

7. ชั่งน้ำหนัก granule ที่ได้เพื่อนำไปคำนวณปริมาณของ PEG 6000 และ Aerosil ที่ต้องใส่ลงสูตรตำรับ
8. เติม PEG 6000 และทำการผสมเป็นเวลา 3 นาที
9. เติม Aerosil และ PEG 6000 อีกส่วนหนึ่ง แล้วผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที

ขั้นตอนการเตรียมตำรับที่ 4

1. แร่งผงยาและสารช่วยทุกชนิดโดยใช้แร่งที่มีขนาด sieve number 60
2. นำ Ascorbic ปริมาณ 250 mg, Avicel PH 102 ปริมาณ 23 mg และ PEG 6000 ปริมาณ 18 mg ผสมให้เข้ากัน โดยใช้ระยะเวลาในการผสม 5 นาที
3. ละลาย PVP K30 ปริมาณ 6 mg ด้วย Ethanol และนำไปผสมกับสารในโกร่งเพื่อให้เกิดเป็น Damp mass
4. นำ damp mass ที่ได้ไปผ่าน sieve number 14 เพื่อให้เป็น granule
5. นำ granule ที่ได้ไปอบที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 60 นาที โดยเกลี่ย granule ทุก ๆ 15 นาที และห้ามปิดฝาตู้อบ
6. นำ granule ที่ผ่านการอบแล้วมาทำการ แร่งด้วย sieve number 16
7. ชั่งน้ำหนัก granule ที่ได้เพื่อนำไปคำนวณปริมาณของ PEG 6000 และ Aerosil ที่ต้องใส่
8. เติม Aerosil และ PEG 6000 และผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที

ขั้นตอนการเตรียมตำรับที่ 5

1. แร่งผงยาและสารช่วยทุกชนิดโดยใช้แร่งที่มีขนาด sieve number 60
2. นำ Ascorbic ปริมาณ 250 mg, Avicel PH 102 ปริมาณ 91.25 mg และ PVP K30 ปริมาณ 11.25 mg ผสมให้เข้ากัน โดยใช้ระยะเวลาในการผสม 6 นาที
3. เติม Talcum 18.75 mg ผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที
4. เติม Aerosil 3.75 mg ผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที

ขั้นตอนการเตรียมตำรับที่ 6

1. แร่งผงยาและสารช่วยทุกชนิดโดยใช้แร่งที่มีขนาด sieve number 60
2. นำ Ascorbic ปริมาณ 250 mg, Avicel PH 102 ปริมาณ 87.5 mg และ PVP K30 ปริมาณ 15 mg ผสมให้เข้ากัน โดยใช้ระยะเวลาในการผสม 6 นาที
3. เติม Talcum 18.75 mg ผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที
4. เติม Aerosil 3.75 mg ผสมให้เข้ากันเป็นเวลา 3 นาที

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-µm, 4.6 nm 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 µL

การเตรียม Mobile phase

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

การเตรียม diluent เพื่อใช้ในการเตรียมตัวอย่างวิตามินซีสำหรับการทดสอบด้วยเครื่อง HPLC

- ชั่ง Edetate disodium dehydrate ปริมาณ 0.56 g และ และชั่ง 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 µm
- วิเคราะห์ด้วยเครื่อง High performance liquid chromatography (HPLC)
- พล็อตกราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ ascorbic acid กับ peak area

การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยา ascorbic acid ในยาเม็ดด้วยเครื่อง HPLC

การเตรียมตัวอย่างยาเม็ดสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณสาร ascorbic acid

- ชั่งน้ำหนักเม็ดยาวิตามินซี 20 เม็ด
- ชั่งน้ำหนักเม็ดยาทั้ง 20 เม็ด จากนั้นคำนวณหาปริมาณเม็ดยาให้มีปริมาณ Ascorbic acid เทียบเท่า 25 mg
- นำเม็ดยา 20 เม็ดไปบดในโกร่งกระเบื้องให้ละเอียด
- 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 µm บรรจุใส่ลง Vial
- วิเคราะห์หาปริมาณ ascorbic acid ด้วยเครื่อง HPLC

ยาเม็ดที่ใช้ในการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาด้วยเครื่อง HPLC

- ยาเม็ดวิตามินซีที่มีขายในท้องตลาดต่างๆ เพื่อวิเคราะห์หาปริมาณยาเริ่มต้น

- ยาเม็ดวิตามินซีที่มีขายในท้องตลาดที่เก็บที่สภาวะเร่ง (อุณหภูมิ เท่ากับ 40±2ºC ความชื้นเท่ากับ 75±5%RH) ในตู้ stability chamber (21) เพื่อติดตามปริมาณยาที่เหลืออยู่หลังจากเกิด

การเสื่อมสภาพของเม็ดยาเมื่อผ่านการเก็บเม็ดยาที่สภาวะเร่ง โดยทำการหา %content เพื่อดูปริมาณของตัวยาสำคัญ Ascorbic acid ที่เหลืออยู่ในยาเม็ด

- นำเม็ดยาที่ได้หลังจากนำไปเก็บผ่านเครื่องควบคุมสภาวะตามเวลาต่างๆ ที่มีการทดสอบด้วยเครื่อง HPLC

การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของสีด้วยวิธีการถ่ายภาพเม็ดยา

นำเม็ดยาเริ่มต้นและเม็ดยาที่เก็บในสภาวะเร่งตามระยะเวลาต่าง ๆ มาทำการประมวลผลด้วยการวิเคราะห์ด้วยภาพดิจิตอลเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการวิเคราะห์ทางเคมี (การหาปริมาณยาด้วย HPLC) และการวิเคราะห์ด้วยการประมวลด้วยภาพดิจิตอล

นำเม็ดยาวิตามินซีมาถ่ายภาพด้วยกล้องดิจิตอล จากนั้นทำการแปลงข้อมูลจากภาพดิจิตอลเป็นค่าระดับสี 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

นำข้อมูลการเปลี่ยนแปลงของระดับสีของเม็ดยาวิตามินซีเริ่มต้นและเมื่อยาเม็ดเกิดการเสื่อมสลายตัว มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างค่าระดับสีที่เปลี่ยนแปลงไปกับปริมาณยาที่เหลืออยู่ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC

บทที่ 3
ผลการวิจัยและอภิปราย

3.1 การคัดเลือกตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซี

การคัดเลือกตัวอย่างยาเม็ดวิตามินซีเพื่อใช้ในการศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซี โดยยาเม็ดวิตามินซีเป็นตัวยาสำคัญ และมีปริมาณอย่างน้อย 250 มิลลิกรัมต่อเม็ด โดยยาเม็ดวิตามินซีที่คัดเลือกจากท้องตลาด 2 บริษัท มีดังนี้

ยาเม็ดวิตามินซี จากบริษัท D มีตัวยาวิตามินซี ขนาดยา 500 mg/เม็ด

ยาเม็ดวิตามินซี จากบริษัท E มีตัวยาวิตามินซี ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

3.2 การตั้งตำรับยาเม็ดวิตามินซี

การตั้งตำรับวิตามินซีมีตัวยาสำคัญคือ Ascorbic acid และสารช่วยในตำรับต่างๆ ดังนี้

สารช่วยเพิ่มปริมาณ (Diluent)และ สารช่วยแตกตัว (Disintegrant)

Avicel PH เนื่องจาก Avicel (Microcrystalline cellulose) เป็นสารที่มีความปลอดภัยสูง มีความคงตัวที่ดี และยังเป็นสารช่วยที่เหมาะสมในการทำด้วยวิธี direct compression

สารช่วยยึดเกาะ (Binder)

PVP K30 เนื่องจาก มีความคงตัวที่ดี ไม่เป็นพิษต่อร่างกาย เข้ากันได้กับสารสำคัญและสารช่วยอื่นๆในตำรับ สำหรับวิธีการตอกแบบ direct compression ใช้เป็น dry binder

PEG 6000 เป็นสารที่ทนความร้อนได้ดี มีความเป็นพิษต่ำ ไม่ระคายเคือง เป็นสารทั่วไปที่สามารถหาได้ง่ายและมีใช้กันอยู่ทั่วไป มีความสามารถในการเป็นได้ทั้ง binder และ lubricant นอกจากนี้ยังเหมาะกับการทำยาเม็ด ดังนั้นจึงเลือกมาเพื่อใช้ เป็น dry binder ในสูตรตำรับยาเม็ดที่ตอกแบบ direct compression

สารช่วยไหล (Glidant)

Aerosil เป็นสารที่สามารถเพิ่มการไหลให้กับตำรับ และยังเป็นที่นิยมในการใช้กับตำรับยาเม็ด เพื่อเพิ่มคุณสมบัติการไหล และยังไม่ระคายเคือง ไม่มีพิษ

Talcum เป็นสารที่มีความคงตัว ไม่ดูดซึมเมื่อรับประทาน ไม่มีพิษ

การเตรียมยาเม็ดวิตามินซีตำรับที่ 1-6 ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาที่เตรียมขึ้นตามสูตรตำรับ 1-6

ตำรับที่	รายละเอียด
1	เม็ดยามีความแข็ง หน้าเม็ดเรียบ ตัวเม็ดยามีความชื้น
2	เม็ดยามีความแข็ง 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 เม็ดยามีความแข็งที่น้อย
6	เม็ดยามีความแข็ง หน้าเม็ดเรียบ น้ำหนักใกล้เคียงกันในแต่ละเม็ด ไม่มีการติดหน้าสาก ไม่พบปัญหา เมื่อเพิ่มการผลิต

จากตารางที่ 7 ตำรับที่ 1 ทำการตอกโดยเครื่อง single punch tablet ได้เม็ดยาที่มีความแข็ง หนา เม็ดยาเรียบ แต่เม็ดยาและผงยามีการดูดความชื้น จึงทำการแก้ไขโดยนำ Polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) มาผสมก่อนตอก เนื่องจากการทำการเพิ่มขนาดการผลิตให้มีปริมาณมากขึ้น จึงเปลี่ยนเครื่องสำหรับตอกเม็ดยาจากการตอกเม็ดยาด้วย single punch tablet machine เป็นการตอกเม็ดยาด้วยเครื่อง rotary tabletting machine ซึ่งสากและเบ้าตอกมีขนาด 400 และ 1200 mg ดังนั้นในตำรับที่ 2 จึงทำการลดปริมาณยาต่อเม็ดจาก 500 mg เป็นขนาด 250 mg เพื่อให้เหมาะสมกับขนาดของสากและเบ้าตอก โดยผลการทดลองของตำรับที่ 2 พบว่าผงยามีการดูดความชื้น และผงยาไหลไม่ดี จึงทำการทดลองปรับเปลี่ยนวิธีการผลิตยาเม็ดจากวิธี direct compression เป็นวิธี wet granulation (ตำรับที่ 3) โดยสำหรับตำรับที่ 3 ทำการนำผงยาไปเตรียมเป็นแกรนูลด้วยวิธี wet granulation ก่อนตอกเม็ดยา โดยผลการทดลองพบว่าเม็ดยามีน้ำหนักไม่สม่ำเสมอ และผิวหน้าเม็ดยาไม่เรียบ ต่อจากนั้นได้ทำการพัฒนาตำรับ 4 โดยแบ่งใส่ Polyethylene glycol 6000 ใส่ในแกรนูลและใส่ก่อนตอกเม็ดยา ผลการทดลองพบว่าเม็ดยาเกิดการ capping และ

พบว่าน้ำหนักเม็ดยาไม่สม่ำเสมอ 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

3.3 การทดสอบทางกายภาพของยาเม็ดวิตามินซี

ทำการทดลองโดยนำยาเม็ดวิตามินซีที่ได้จากท้องตลาด 2 บริษัท และยาเม็ดวิตามินซีที่พัฒนาขึ้น (ตำรับที่ 6) มาทำการศึกษา โดยทำการบันทึกลักษณะทางกายภาพต่าง ๆ ของยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท D และบริษัท E และยาเม็ดวิตามินซีที่พัฒนาขึ้น (ตำรับที่ 6) ได้ผลการทดลองดังนี้

ลักษณะของยาเม็ด มีลักษณะทางกายภาพ ดังนี้

ยาเม็ด D มีลักษณะเม็ดรูปทรงรี สีเหลือง ปั๊มตรา 500 ผิวผงยามีผงเกาะเล็กน้อย ขนาดยา 500 mg/เม็ด

ยาเม็ด E มีลักษณะเม็ดรีผิวเรียบ ผิวนูนหน้าหลัง สีเหลืองอ่อน ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

ยาเม็ดวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นตำรับที่ 6 ยาเม็ดมีลักษณะเม็ดกลม ผิวนูนหน้าหลัง สีขาว ผิวด้าน ขนาดยา 250 mg/เม็ด

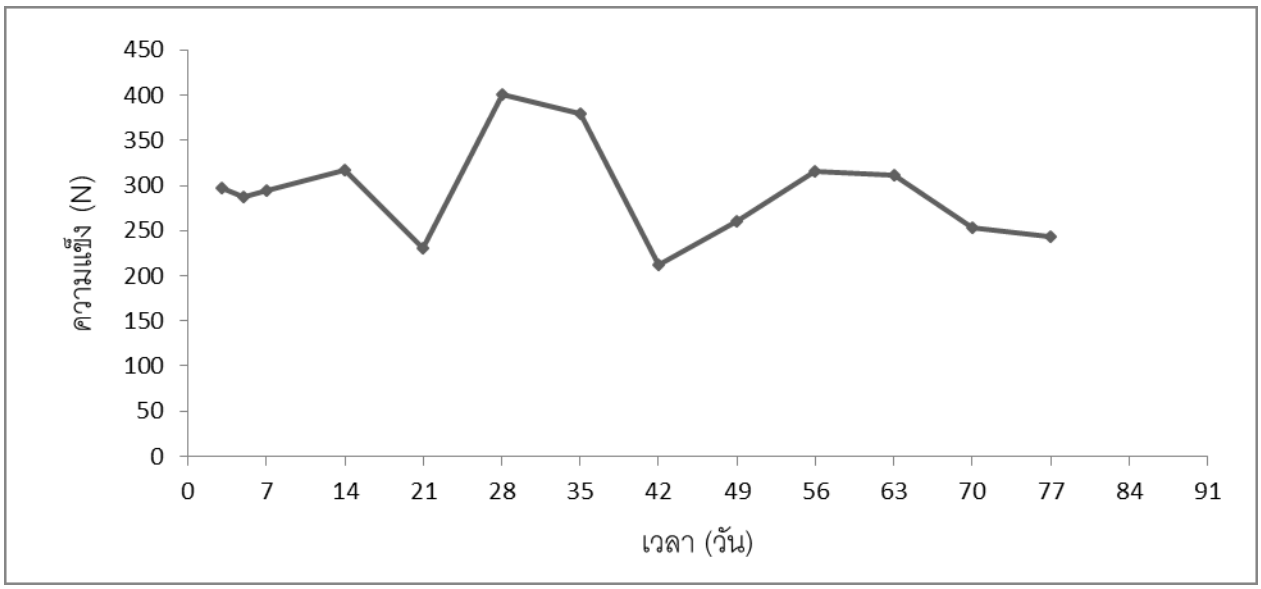
การทดลองโดยนำยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท D และบริษัท E และยาเม็ดวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นมาทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพต่าง ๆ ดังนี้ ความแข็งของเม็ดยา (hardness) ความกร่อนของเม็ดยา (friability) การแตกตัวของเม็ดยา (disintegration) โดยเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง คือ อุณหภูมิ 40ºC ± 2ºC และความชื้นสัมพัทธ์ 70% ± 5%RH ได้ผลการทดลองดังนี้

1. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท D

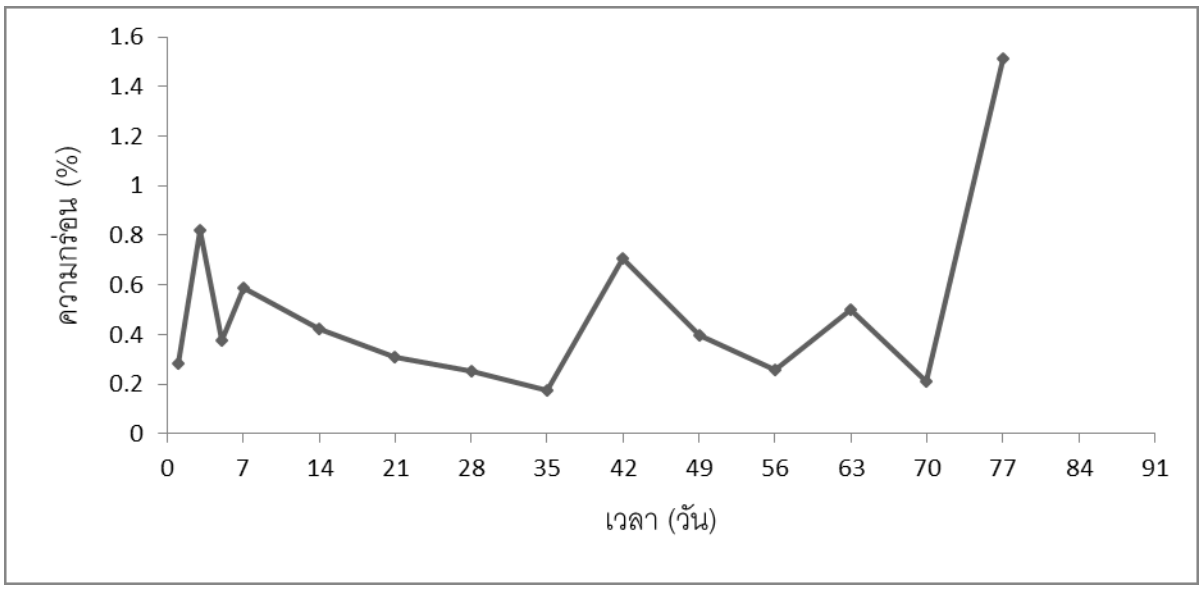
ตารางที่ 8 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา D ณ เวลาต่างๆ

ระยะเวลาการเก็บ (วัน)	ความแข็งเฉลี่ย hardness (N)	ความกร่อน Friability (%)	เวลาในการแตกตัว (นาที)
0	N/A	0.079	14.500
1	N/A	0.281	13.950
3	297.333	0.818	15.000
5	286.667	0.375	15.917
7	293.667	0.585	15.000
14	317.667	0.421	23.000
21	230.667	0.309	16.000
28	401.000	0.252	27.500
35	379.000	0.172	20.000
42	212.000	0.705	15.000
49	259.667	0.398	15.000
56	315.333	0.258	16.200
63	312.000	0.498	12.067
70	253.667	0.211	11.283
77	242.667	1.514	13.000

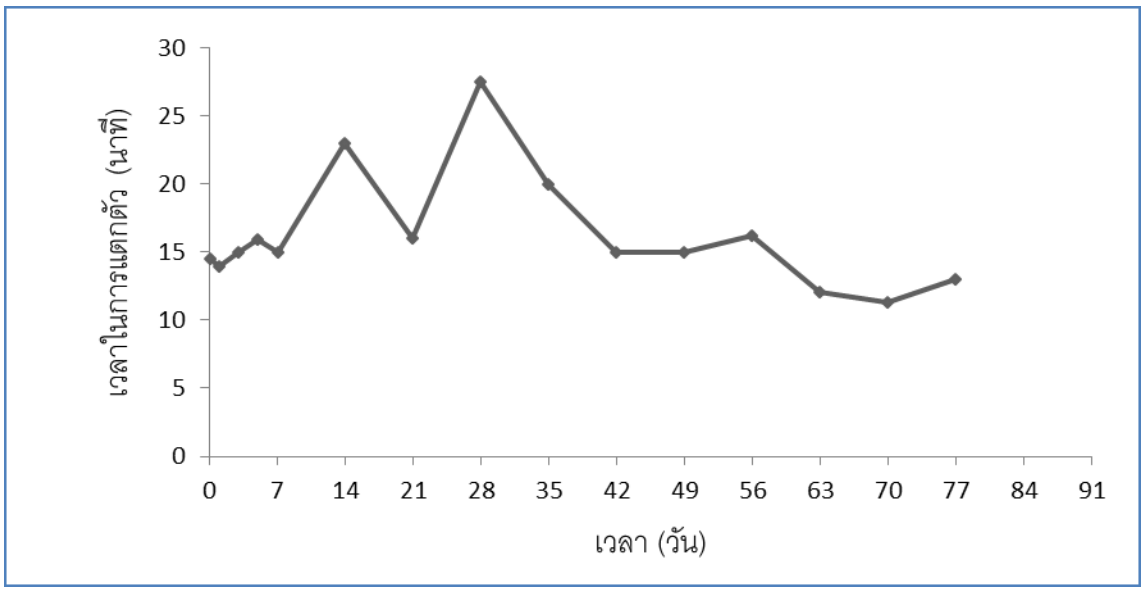
หมายเหตุ : N/A คือ ไม่สามารถวัดค่าได้



ภาพที่ 7 แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



ภาพที่ 8 แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



ภาพที่ 9 แสดงผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

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

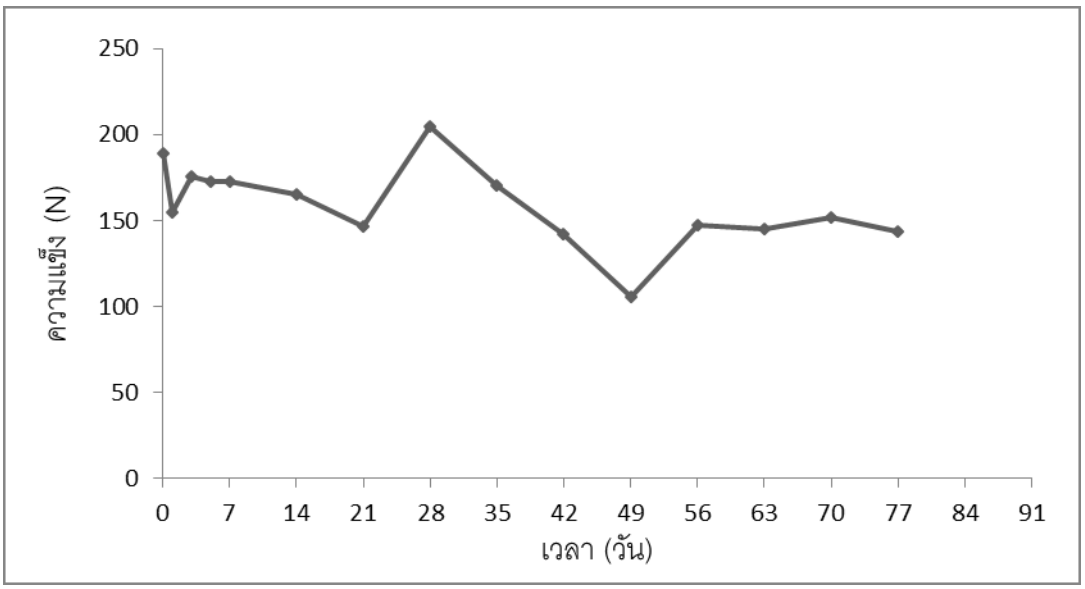
ผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา D พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยา D เป็นเวลา 70 วัน เม็ดยา D มีความกร่อนน้อยกว่า 1% และเมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 77 วัน พบว่าเม็ดยามีความกร่อนมากกว่า 1%

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

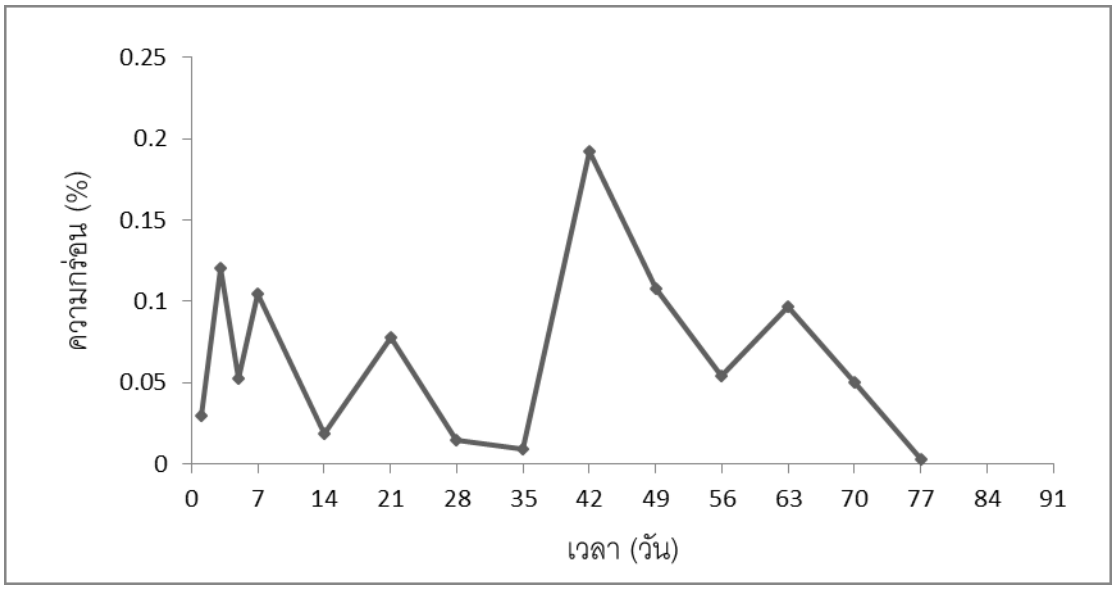
2. ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท E

ตารางที่ 9 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยา E ณ เวลาต่างๆ

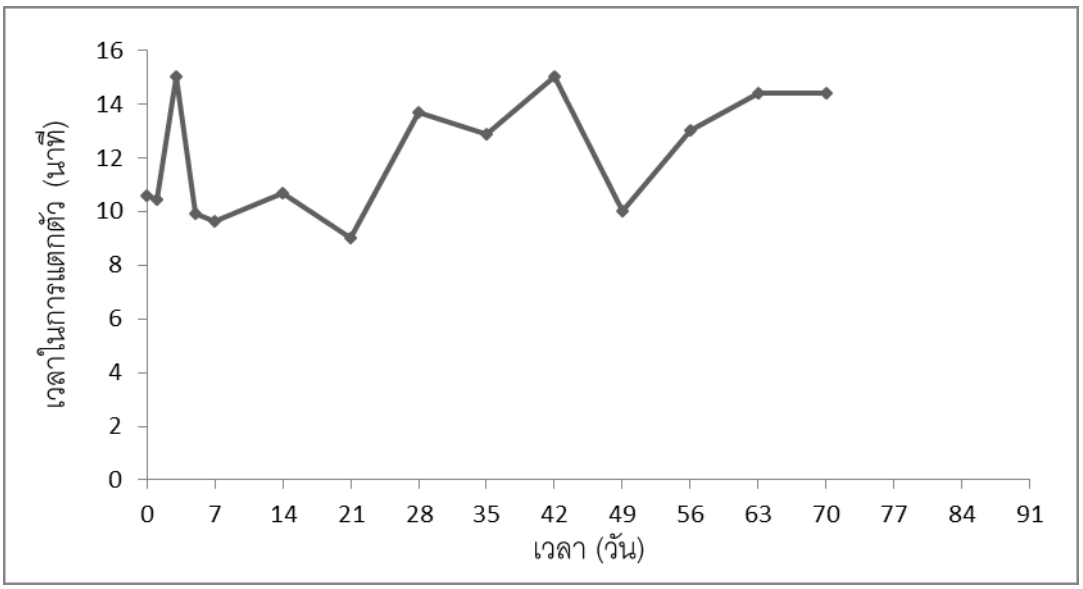
ระยะเวลาการเก็บ (วัน)	ความแข็งเฉลี่ย hardness (N)	ความกร่อน Friability (%)	เวลาในการแตกตัว (นาที)
0	189.000	0.029	10.583
1	154.667	0.030	10.433
3	175.333	0.121	15.000
5	172.333	0.052	9.900
7	172.667	0.105	9.617
14	165.333	0.018	10.667
21	146.667	0.078	9.000
28	204.667	0.015	13.683
35	170.667	0.009	12.867
42	142.333	0.192	15.000
49	105.333	0.108	10.000
56	147.000	0.054	13.000
63	145.000	0.097	14.383
70	151.667	0.050	14.383
77	143.667	0.002	13.233



ภาพที่ 10 แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา E หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



ภาพที่ 11 แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา E หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ



ภาพที่ 12 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

ผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา E พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยา E ในสภาวะเร่งเป็นเวลา 77 วัน เม็ดยา E มีความกร่อนน้อยกว่า 1%

ผลการทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา E พบว่าเม็ดยา E ใช้เวลาในการแตกตัวน้อยกว่า 15 นาที ตลอดระยะเวลาที่เริ่มทำการเก็บเม็ดยาจนกระทั่งเวลาผ่านไป 77 วัน

3. ยาเม็ดวิตามินซีที่พัฒนาขึ้น (ตำรับที่ 6)

ตารางที่ 10 แสดงผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยาที่พัฒนาขึ้น ณ เวลาต่างๆ

ระยะเวลาการเก็บ (วัน)	ความแข็งเฉลี่ย hardness (N)	ความกร่อน Friability (%)	เวลาในการแตกตัว (นาที)
0	91.333	0.201	0.983
3	188.000	0.168	4.400
5	184.000	0.170	6.517
7	97.333	0.090	2.333
17	88.667	0.067	2.500
28	N/A	N/A	2.330
35	N/A	N/A	1.200
42	N/A	N/A	1.220
49	N/A	N/A	1.380

หมายเหตุ : N/A คือ ไม่สามารถวัดค่าได้

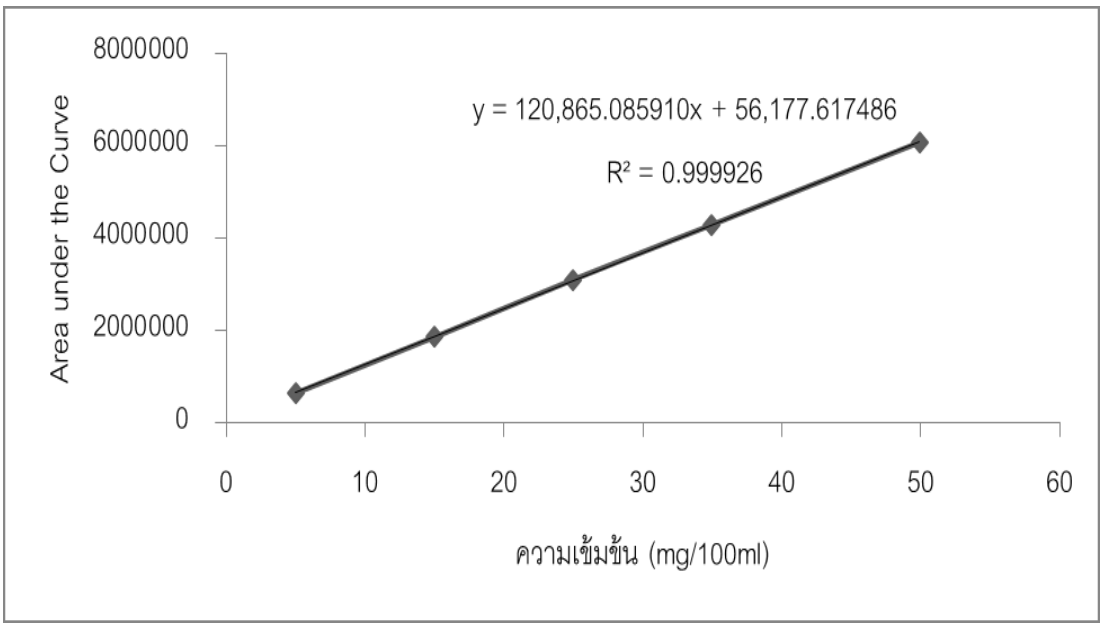
3.4 การวิเคราะห์หาปริมาณ Ascorbic acid

3.4.1 การทำ Standard curve ของ Ascorbic acid

การทำ Standard curve ของ Ascorbic acid โดยเตรียม Ascorbic acid standard ความเข้มข้นต่างๆ ได้ผลดังตารางที่ 11 และภาพที่ 13

ตารางที่ 11 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 13 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

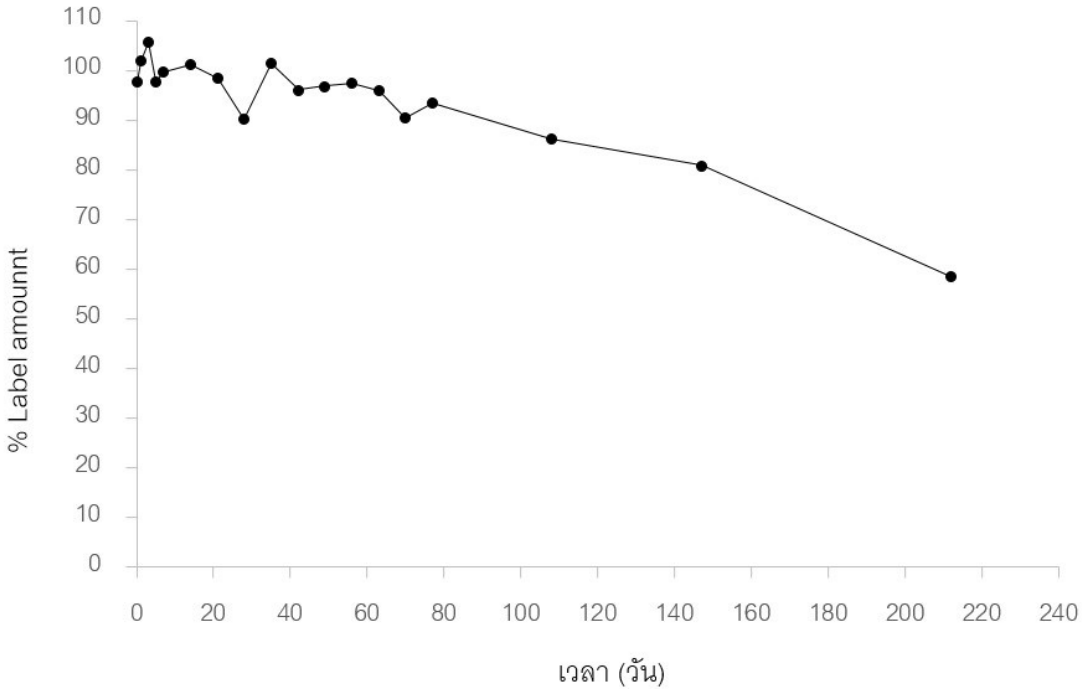
3.4.2 การวิเคราะห์ปริมาณ Ascorbic acid ในยาเม็ดวิตามินซี

เมื่อนำเม็ดยาวิตามินซีจากบริษัทต่างๆ 2 บริษัท ได้แก่ ยาเม็ด D, E และยาเม็ดที่พัฒนาขึ้น ที่ผ่านการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่งที่เวลาต่างๆ มาทำการวิเคราะห์หาปริมาณ Ascorbic acid ที่คงเหลือ ณ เวลาต่างๆ โดยวิเคราะห์ปริมาณวิตามินซีด้วยเครื่อง HPLC ได้ผลการทดลองดังนี้

3.4.2.1 ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท D

ตารางที่ 12 แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา D

เวลา (วัน)	% label amount เฉลี่ย	SD
0	97.578	0.067
1	99.381	0.068
3	103.152	0.152
5	95.220	0.145
7	97.215	0.201
14	98.612	0.142
21	95.935	0.184
28	98.475	0.385
35	95.210	0.155
42	93.683	0.164
49	94.413	0.369
56	95.023	0.096
63	93.654	0.154
70	88.119	0.197
77	91.039	0.078
108	84.108	0.285
147	78.833	0.100
212	57.128	0.015

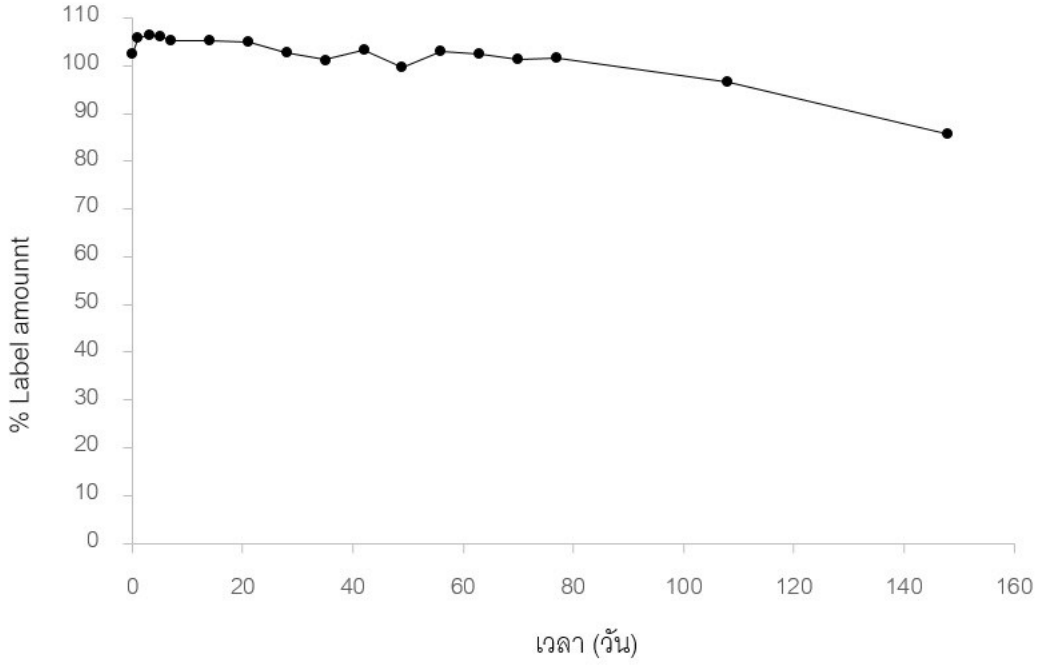


ภาพที่ 14 แสดงค่า % Label amount เม็ดยา D หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

3.4.2.2 ยาเม็ดวิตามินซีจากบริษัท E

ตารางที่ 13 แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยา E

เวลา (วัน)	% label amount เฉลี่ย	SD
0	102.42	0.149
1	105.90	0.030
3	106.51	0.032
5	106.20	0.014
7	105.36	0.089
14	105.23	0.039
21	104.98	0.112
28	102.70	0.041
35	101.20	0.024
42	103.23	0.012
49	99.68	0.038
56	102.98	0.035
63	102.36	0.043
70	101.29	0.355
77	101.50	0.106
108	96.72	0.136
148	85.81	0.024

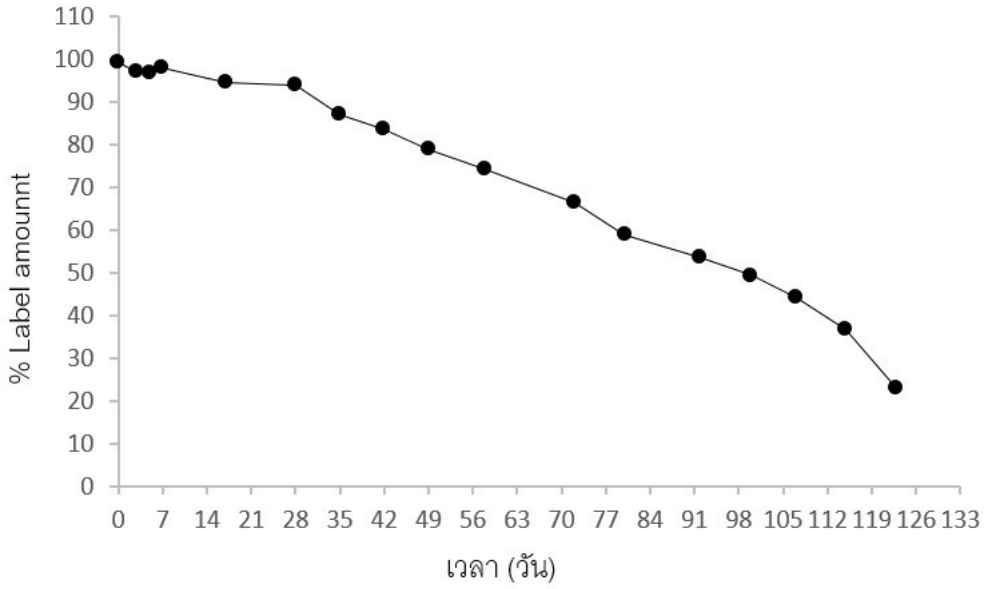


ภาพที่ 15 แสดงค่า % Label amount เม็ดยา E หลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

3.4.2.3 ยาเม็ดวิตามินซีที่พัฒนาขึ้น

ตารางที่ 14 แสดงผลการทดสอบหาปริมาณ Ascorbic acid ในเม็ดยาที่พัฒนาขึ้น

เวลา (วัน)	% label amount เฉลี่ย	SD
0	99.182	0.027
3	97.129	0.061
5	96.710	0.013
7	97.899	0.031
17	94.721	0.141
28	93.913	0.475
35	87.061	0.121
42	83.573	0.024
49	78.850	0.231
58	74.223	0.022
72	66.444	0.162
80	58.906	0.410
92	53.523	0.127
100	49.369	0.090
107	44.095	0.093
115	36.755	0.071
123	23.036	0.074



ภาพที่ 16 แสดงค่า % Label amount เม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้นหลังจากเก็บในสภาวะเร่ง ณ เวลาต่างๆ

จากภาพที่ 16 เมื่อเก็บเม็ดยาบริษัทต่างๆ เป็นเวลา 123 วัน ผลการทดลองพบว่าเม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้น มีปริมาณ Ascorbic acid คงที่ เมื่อเก็บเม็ดยาเป็นเวลา 123 วันพบว่าเม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้นมีปริมาณ Ascorbic acid ลดลงเหลือ 23.04% ($p<0.05$)

3.5 การประเมินการเปลี่ยนแปลงสีของเม็ดยาด้วยวิธีการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล

เมื่อเก็บเม็ดยา D, E และเม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้นในสภาวะเร่งเพื่อศึกษาการสลายตัวของวิตามินซี เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และระดับสีที่เปลี่ยนแปลงไปของเม็ดยา โดยการประเมินสีของเม็ดยา นำเม็ดยาวิตามินซีเมื่อเก็บไว้เป็นระยะเวลาต่างๆ มาทำการถ่ายภาพเม็ดยา ครั้งละอย่างน้อย 20 เม็ด เม็ดละ 40 ภาพ เปรียบเทียบสีของเม็ดยาเริ่มต้น และสีของเม็ดยาเมื่อเก็บเม็ดยาเป็นระยะเวลาต่างๆ กัน

ลักษณะของยาเม็ด D, E และตำรับที่พัฒนาขึ้นก่อนเริ่มการทดลอง (วันที่ 0) มีรายละเอียดดังนี้

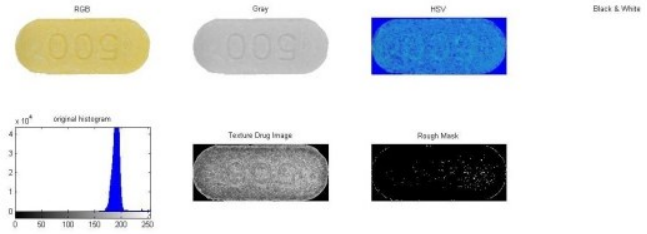
ยาเม็ด D มีลักษณะเม็ดรูปทรงแคปซูล สีเหลือง ปั๊มตรา 500 ผิวผงยามีผงเกาะเล็กน้อย ขนาดยา 500 mg/เม็ด

ยาเม็ด E มีลักษณะเม็ดรีผิวเรียบ ผิวนูนหน้าหลัง สีเหลืองอ่อน ขนาดยา 1000 mg/เม็ด

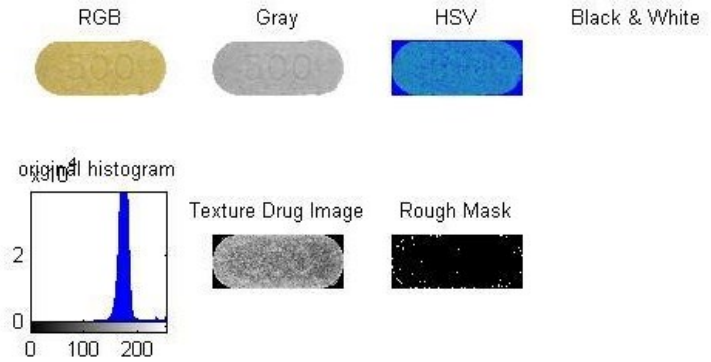
ยาเม็ดวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นตำรับที่ 6 ยาเม็ดมีลักษณะเม็ดกลม ผิวนูนหน้าหลัง สีขาว ผิวด้าน ขนาดยา 250 mg/เม็ด

ผลการถ่ายภาพของยาเม็ด D, E และเม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้นเมื่อเก็บยาเม็ดเป็นระยะเวลาต่างๆ มีดังนี้

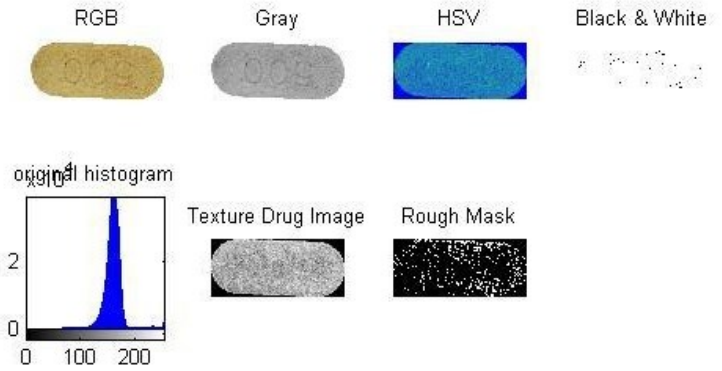
3.5.1 ผลการถ่ายภาพยาเม็ด D เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



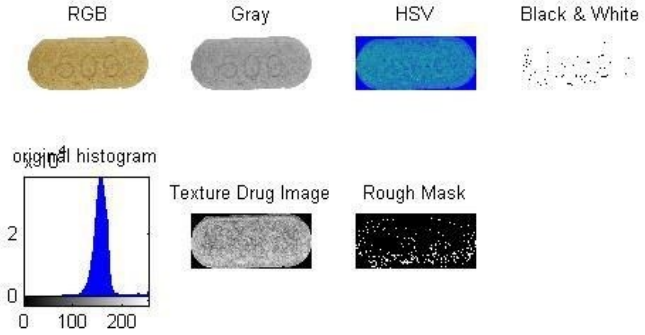
ภาพที่ 17 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 0



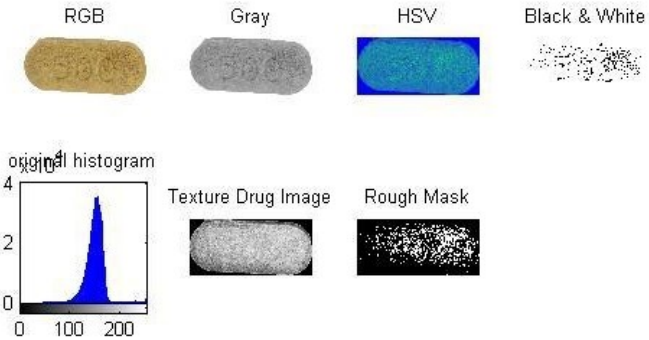
ภาพที่ 18 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 7



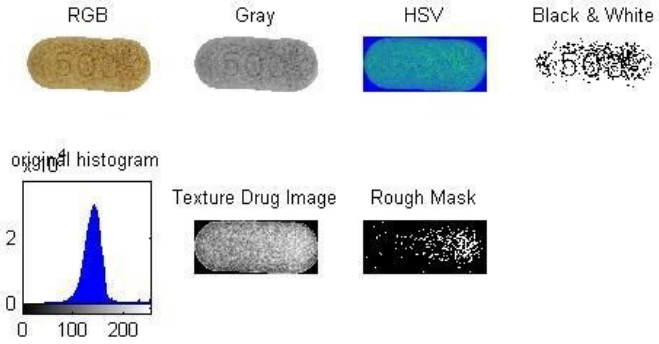
ภาพที่ 19 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 14



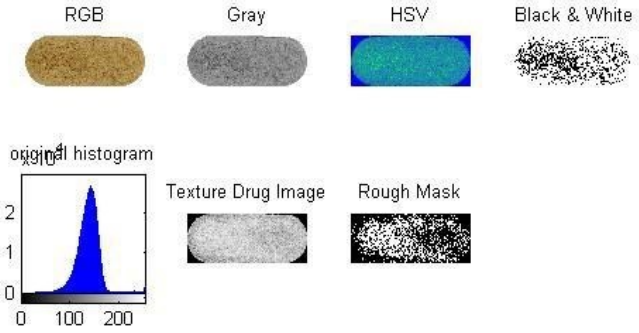
ภาพที่ 20 แสดงเม็ดยา D ภาพในวันที่ 21



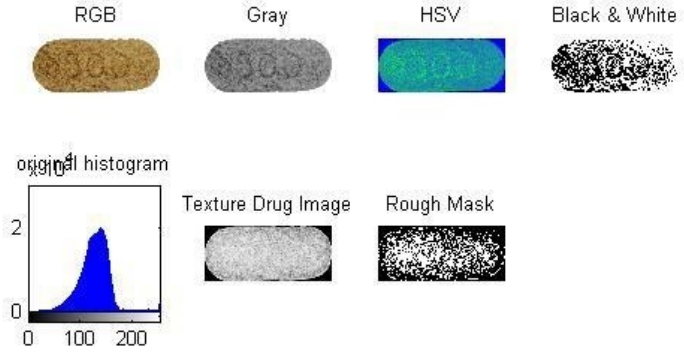
ภาพที่ 21 แสดงเม็ดยา D ภาพในวันที่ 28



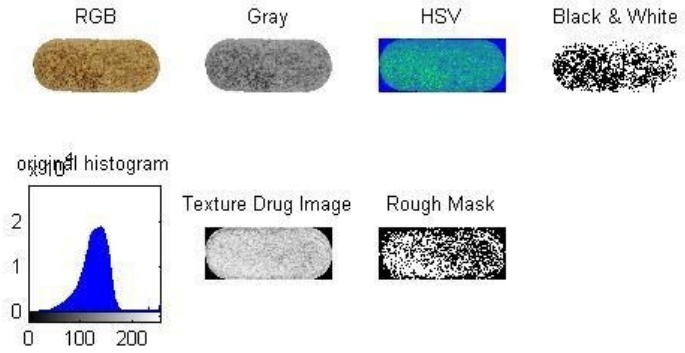
ภาพที่ 22 แสดงเม็ดยา D ภาพในวันที่ 49



ภาพที่ 23 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 63



ภาพที่ 24 แสดงเม็ดยา D ในวันที่ 70

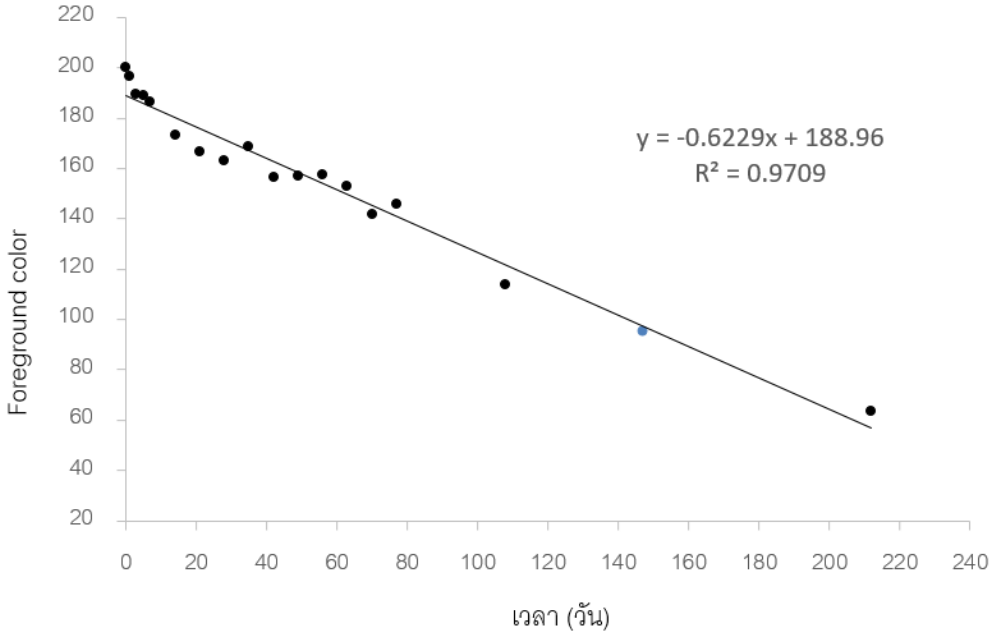


ภาพที่ 25 แสดงเม็ดยา D ภาพในวันที่ 77

ในวันที่ 0 เม็ดยาบริษัท D มีสีเหลือง ในวันที่ 7 เม็ดยาเริ่มมีจุดสีดำกระจายอยู่ทั่วเม็ดยา และมีจุดสีน้ำตาลเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ในวันที่ 49 เม็ดยาบริษัท D มีจุดสีน้ำตาลเข้มกระจายอยู่ทั่วทั้งเม็ดยา และมีปริมาณจุดสีน้ำตาลเพิ่มขึ้น และเข้มขึ้นในวันที่ 77 การเปลี่ยนแปลงของสีเม็ดยาใน Gray scale เม็ดยาบริษัท D 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 15 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของยาเม็ด D

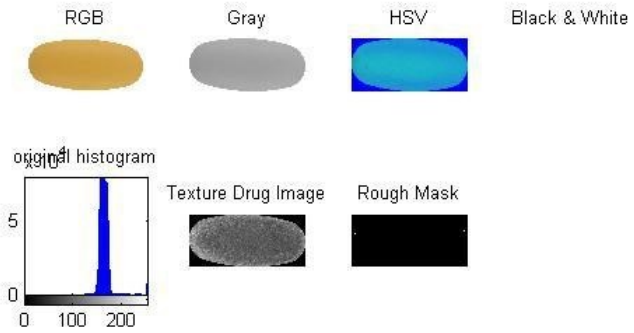
ระยะเวลาในการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง	ระดับ Foreground color
0	200.102
1	196.493
3	189.378
5	188.871
7	186.423
14	173.271
21	166.592
28	162.979
35	168.688
42	156.724
49	156.768
56	157.437
63	152.983
70	141.923
77	145.891
108	113.646
147	95.346
212	63.600



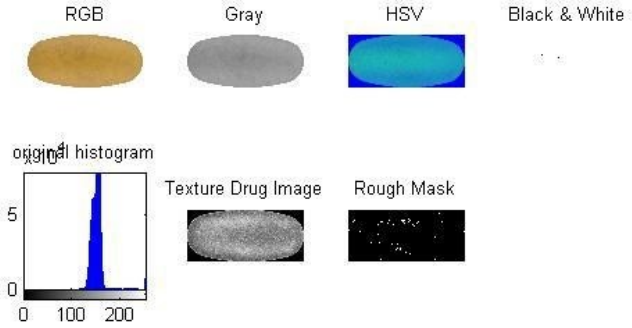
ภาพที่ 26 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท D

จากกราฟพบว่าเมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลานานขึ้นระดับสีมีค่าลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = -0.6229x + 188.96$ และ $R^2 = 0.9709$

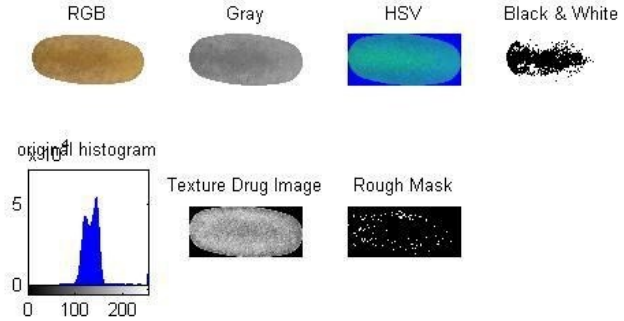
3.5.2 ผลการถ่ายภาพยาเม็ด E เมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



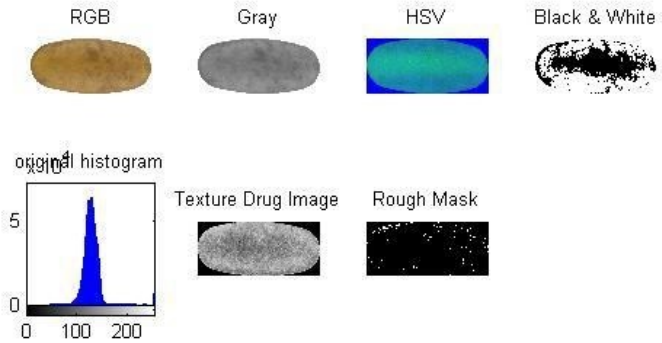
ภาพที่ 27 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 0



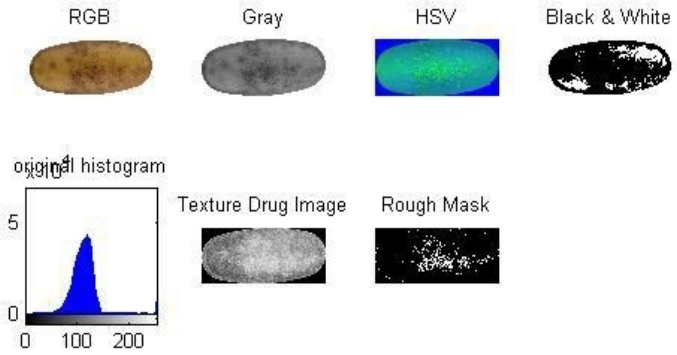
ภาพที่ 28 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 7



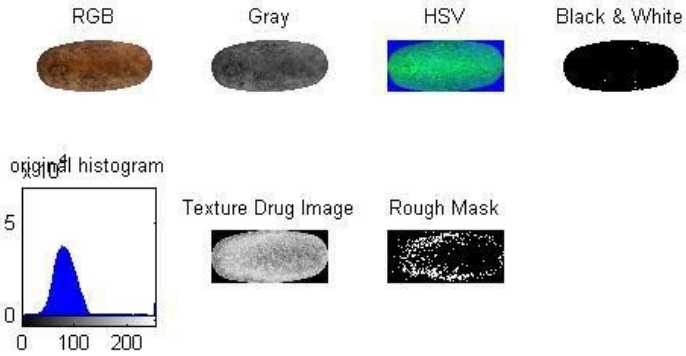
ภาพที่ 29 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 14



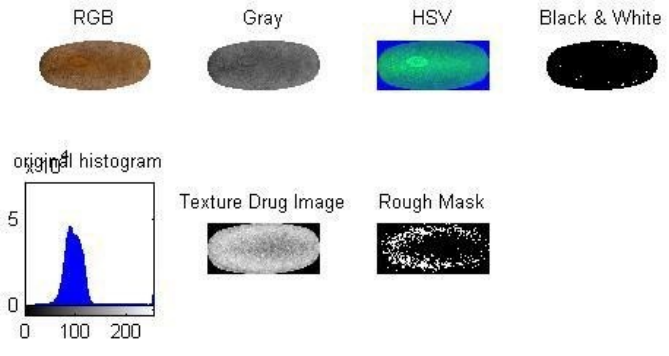
ภาพที่ 30 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 21



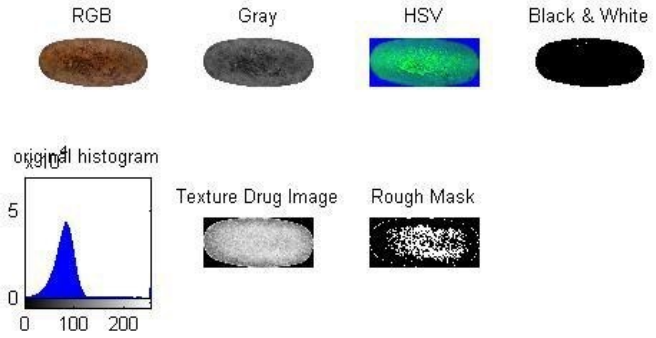
ภาพที่ 31 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 28



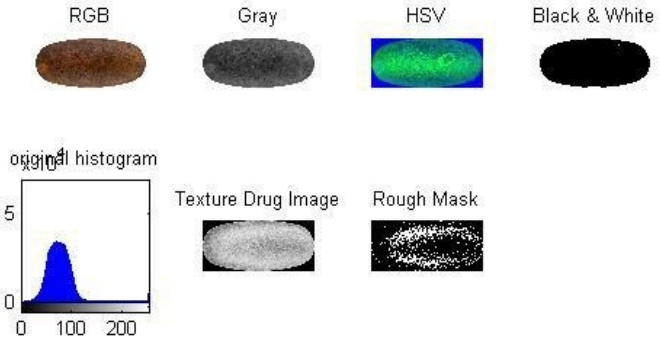
ภาพที่ 32 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 49



ภาพที่ 33 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 63



ภาพที่ 34 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 70

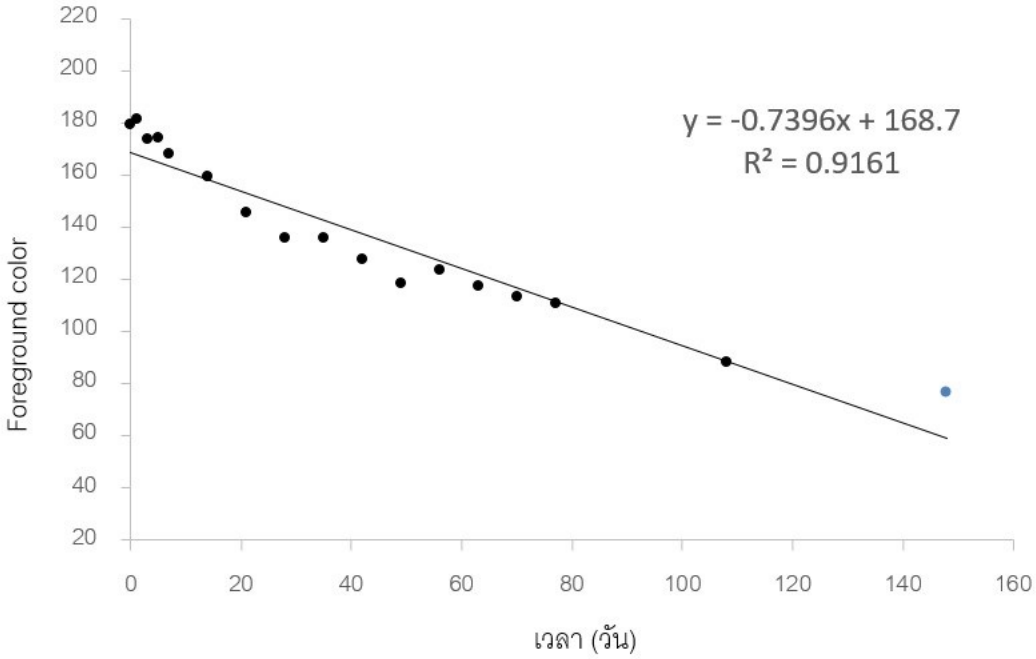


ภาพที่ 35 แสดงเม็ดยา E ในวันที่ 77

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 16 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของยาเม็ด E

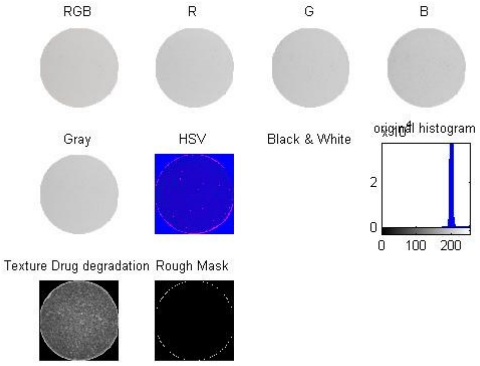
ระยะเวลาในการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง	ระดับ Foreground color
0	179.249
1	181.454
3	173.933
5	174.417
7	167.929
14	159.606
21	145.584
28	136.125
35	135.759
42	127.724
49	118.255
56	123.596
63	117.468
70	113.132
77	110.721
108	88.352
148	76.890



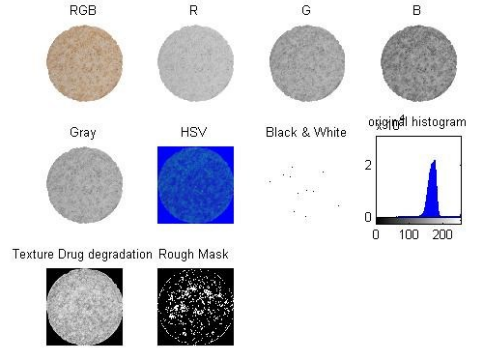
ภาพที่ 36 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ของบริษัท E

จากกราฟพบว่าเมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลานานขึ้นระดับสีมีค่าลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = -0.7396x + 168.7$ และ $R^2 = 0.9161$

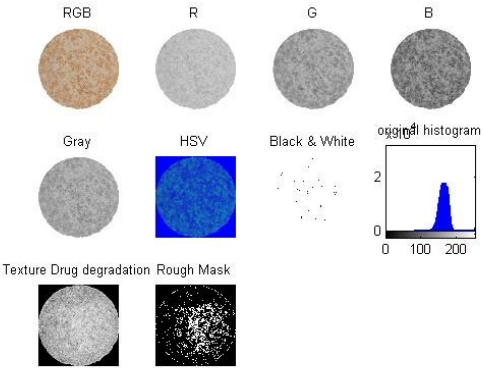
3.5.3 ผลการถ่ายภาพยาเม็ดตำรับที่พัฒนาขึ้นเมื่อเก็บยาเม็ดในระยะเวลาต่างๆ



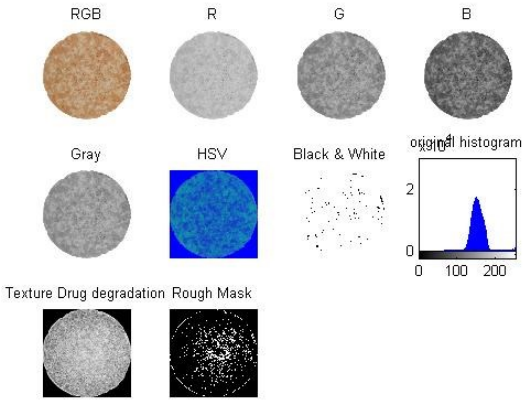
ภาพที่ 37 แสดงเม็ดยาตำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นในวันที่ 0



ภาพที่ 38 แสดงเม็ดยาตำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นในวันที่ 3



ภาพที่ 39 แสดงเม็ดยาตำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นในวันที่ 5

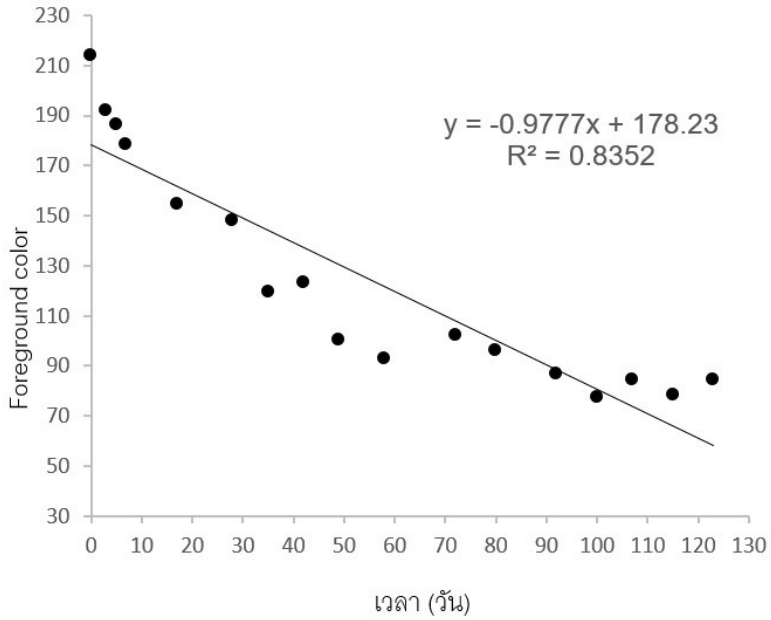


ภาพที่ 40 แสดงเม็ดยาตำรับวิตามินซีที่พัฒนาขึ้นในวันที่ 7

ในวันที่ 0เม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้นมีสีขาว ในวันที่ 3 เม็ดยามีจุดสีน้ำตาลกระจายอยู่ทั่วเม็ดยา และในวันที่ 7 เม็ดยามีจุดสีน้ำตาลเพิ่มมากขึ้นและมีสีเข้มขึ้นการเปลี่ยนแปลงสีในเม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้นใน 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 17 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลาของตำรับที่พัฒนาขึ้น

ระยะเวลาในการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง	ระดับ Foreground color
0	213.971
3	191.928
5	186.420
7	178.142
17	154.688
28	147.903
35	119.453
42	123.069
49	100.416
58	102.365
72	95.886
80	86.728
92	77.131
100	84.327
107	78.462
115	84.236
123	51.062



ภาพที่ 41 แสดงความสัมพันธ์ของของปริมาณสีที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเวลา ตำรับที่พัฒนาขึ้น

จากกราฟ พบว่าเมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลานานขึ้น ระดับสีมีค่าลดลง โดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = -0.9777x + 178.23$ และ $R^2 = 0.8352$

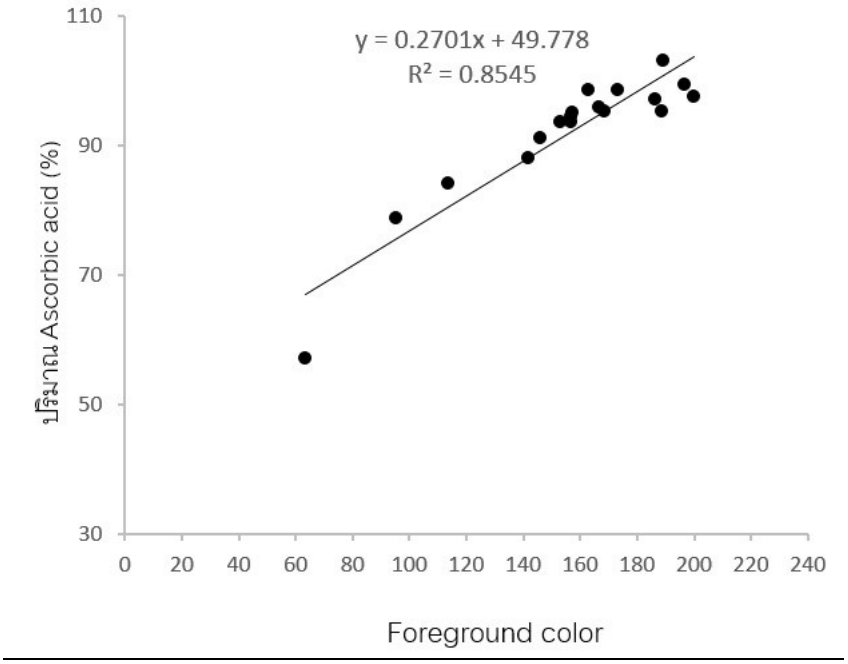
เมื่อเก็บยาเม็ด D, E และตำรับที่พัฒนาขึ้นในสภาวะเร่ง ในระยะเวลาต่างๆ และทำการหาความสัมพันธ์ปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสีของยาเม็ดได้ผลการทดลองดังนี้

3.6 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid ในยาเม็ด และระดับสีของยาเม็ดวิตามินซี

3.6.1 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และระดับสีของยาเม็ด D

ตารางที่ 18 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา D

ระยะเวลาในการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง	ระดับ Foreground color	ปริมาณ Ascorbic acid (%)
0	200.102	97.578
1	196.493	99.381
3	189.378	103.152
5	188.871	95.220
7	186.423	97.215
14	173.271	98.612
21	166.592	95.935
28	162.979	98.475
35	168.688	95.210
42	156.724	93.683
49	156.768	94.413
56	157.437	95.023
63	152.983	93.654
70	141.923	88.119
77	145.891	91.039
108	113.646	84.108
147	95.346	78.833
212	63.600	57.128



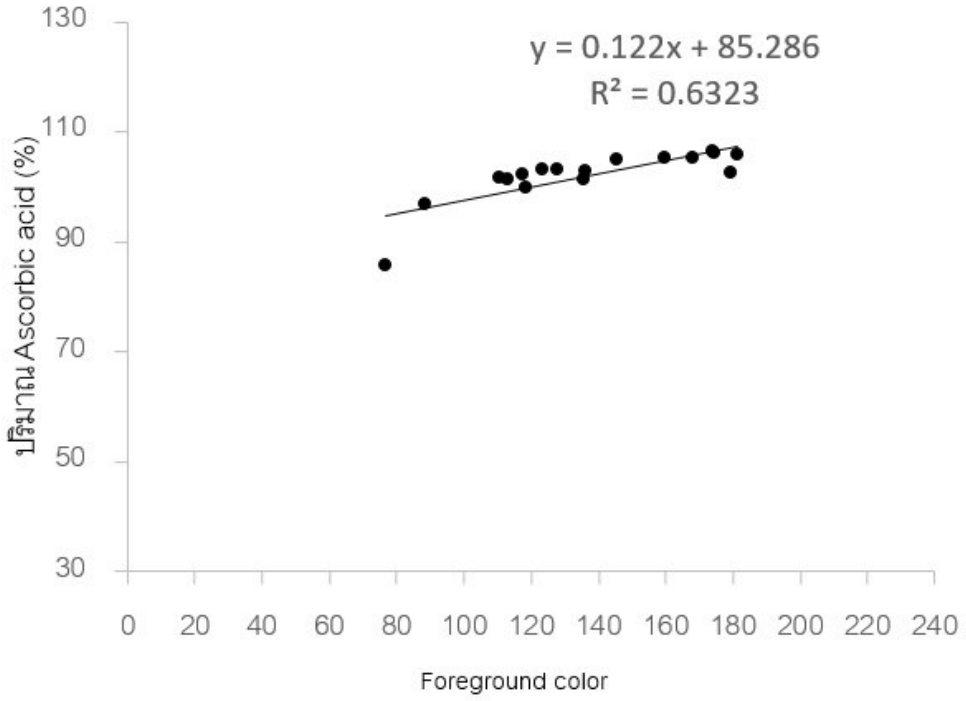
ภาพที่ 42 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด D

จากกราฟพบว่า เมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลานานขึ้น ปริมาณยาและปริมาณสีลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = 0.2701x + 49.778$ และ $R^2 = 0.8545$ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ดีมาก

3.6.2 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และระดับสีของยาเม็ด E

ตารางที่ 19 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยา E

ระยะเวลาในการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง	ระดับ Foreground color	ปริมาณ Ascorbic acid (%)
0	179.249	102.42
1	181.454	105.90
3	173.933	106.51
5	174.417	106.20
7	167.929	105.36
14	159.606	105.23
21	145.584	104.98
28	136.125	102.70
35	135.759	101.20
42	127.724	103.23
49	118.255	99.68
56	123.596	102.98
63	117.468	102.36
70	113.132	101.29
77	110.721	101.50
108	88.352	96.72
148	76.890	85.81



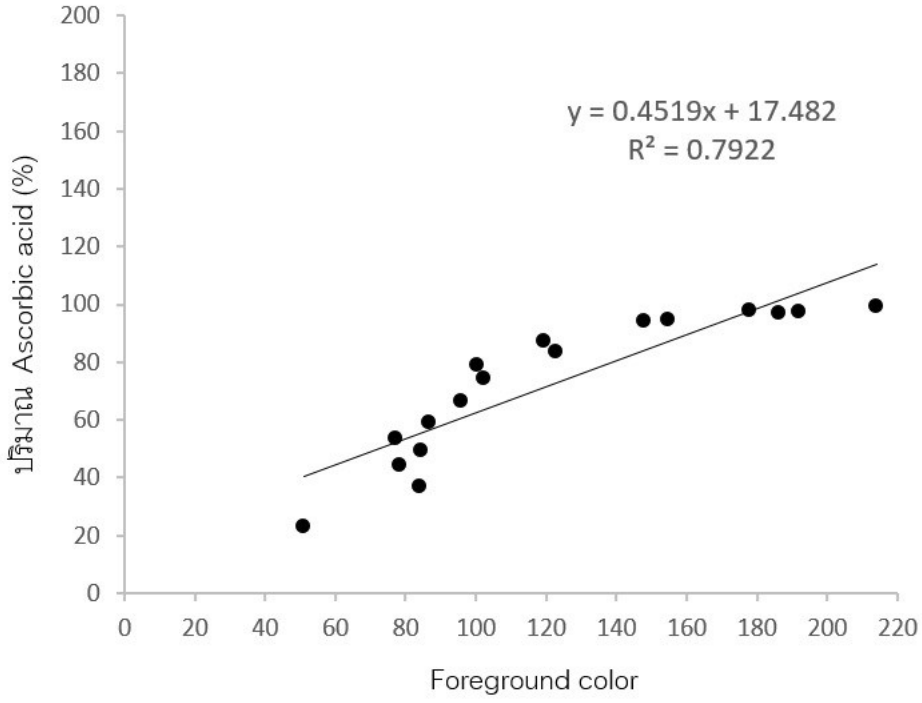
ภาพที่ 43 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ด E

จากกราฟพบว่า เมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลานานขึ้น ปริมาณยาและปริมาณสีลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = 0.122x + 85.286$ และ $R^2 = 0.6323$ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ปานกลาง

3.6.3 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ascorbic acid และระดับสีของยาเม็ดตำรับที่พัฒนาขึ้น

ตารางที่ 20 แสดงค่าปริมาณยาและปริมาณสีในเม็ดยาตำรับที่พัฒนาขึ้น

ระยะเวลาในการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง	ระดับ Foreground color	ปริมาณ Ascorbic acid (%)
0	213.971	99.182
3	191.928	97.129
5	186.420	96.710
7	178.142	97.899
17	154.688	94.721
28	147.903	93.913
35	119.453	87.061
42	123.069	83.573
49	100.416	78.850
58	102.365	74.223
72	95.886	66.444
80	86.728	58.906
92	77.131	53.523
100	84.327	49.369
107	78.462	44.095
115	84.236	36.755
123	51.062	23.036



ภาพที่ 44 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีของยาเม็ดตำรับที่พัฒนาขึ้น

จากกราฟพบว่า เมื่อเก็บเม็ดยาที่ระยะเวลานานขึ้น ปริมาณยาและปริมาณสีลดลงโดยมีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = 0.4519x + 17.482$ และ $R^2 = 0.7922$ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ดี

บทที่ 4
สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

4.1 การวิเคราะห์ปริมาณ Ascorbic acid ของยาเม็ดวิตามินซี เมื่อเก็บในสภาวะเร่ง

จากการวิเคราะห์ปริมาณ Ascorbic acid ในยาเม็ดวิตามินซี D และ E เมื่อทำการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่งเป็นเวลา 148 วัน พบว่า ยาเม็ด D มีปริมาณ Ascorbic acid คงเหลือเฉลี่ยเท่ากับ 78.83% และยาเม็ด E มีปริมาณ Ascorbic acid คงเหลือเฉลี่ยเท่ากับ 85.81% ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเม็ดยา E มีความคงตัวมากกว่ายาเม็ด D

4.2 การประมวลผลด้วยภาพดิจิตอลเพื่อวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงสีของยาเม็ดวิตามินซี เมื่อเก็บภายใต้สภาวะเร่ง

จากการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงสีของเม็ดยาเมื่อเก็บในสภาวะเร่ง พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างสีของเม็ดยา และระยะเวลาในการเก็บภายใต้สภาวะเร่งเป็นดังสมการต่อไปนี้

ยาเม็ด D มีความสัมพันธ์ดังสมการ $y = -0.6229x+188.96$ และ ยาเม็ด E มีความสัมพันธ์ดังสมการ $y= -0.7396x+168.6$ โดยยาเม็ด D และ E แสดงถึงเมื่อระยะเวลาเพิ่มขึ้น ระดับสีของเม็ดยาลดลง

ยาเม็ดที่พัฒนาขึ้น มีความสัมพันธ์ ดังสมการ $y = -0.9777x+178.23$ แสดงถึงเมื่อระยะเวลาเพิ่มขึ้น ระดับสีของเม็ดยาลดลง

4.3 การหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสี

จากหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ ascorbic acid และปริมาณสี พบว่ายาเม็ด D มีสมการความสัมพันธ์มีค่า R^2 เท่ากับ 0.8545 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ในระดับดีมาก ยาเม็ด E มีสมการความสัมพันธ์มีค่า R^2 เท่ากับ 0.6323 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ระดับปานกลาง ยาเม็ดที่พัฒนาขึ้น มีสมการความสัมพันธ์มีค่า R^2 เท่ากับ 0.7922 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาและปริมาณสีมีความสัมพันธ์ระดับดี

ผลการวิจัยพบว่าการเสื่อมสลายของวิตามินซีในยาเม็ดวิตามินซีสามารถวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางเคมี คือ การวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC และเมื่อทำการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเม็ดยาเมื่อมีการเสื่อมสลายของวิตามินซีพบว่าเม็ดยาจะเริ่มด้วยการเกิดจุดกระ จากนั้นเป็นจุดดำและเกิดการเยิ้มเหลวขึ้น เมื่อทำการวิเคราะห์ histogram พบว่ามีการกระจายของสีเปลี่ยนแปลงไปและมีระดับ Foreground color เปลี่ยนไปโดยมีค่าลดลงเมื่อเกิดการเสื่อมสลาย

การศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ด D, E และยาเม็ดตำรับที่พัฒนาขึ้น มีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกันระหว่างการวิเคราะห์ทางเคมีและการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอล โดยเมื่อเกิดการเสื่อมสภาพ ปริมาณของวิตามินซีลดลง และระดับสีลดลง อย่างไรก็ตามจากงานวิจัยพบว่าการเสื่อมสลายของวิตามินซีของแต่ละบริษัทใช้ระยะเวลาแตกต่างกัน โดยมีอัตราการเสื่อมสภาพแตกต่างกันและมีสมการความสัมพันธ์ที่เป็นรูปแบบเฉพาะ

4.4 ข้อเสนอแนะ

การศึกษาการเสื่อมสภาพของยาเม็ดวิตามินซี ซึ่งใช้เป็นยาตัวอย่าง (model drug) แสดงให้เห็นถึงการพัฒนาวิธีตรวจสอบการเสื่อมสภาพของยาเม็ดโดยการประมวลผลด้วยภาพดิจิตอลที่สะดวกรวดเร็ว อย่างไรก็ตามวิธีการตรวจสอบการเสื่อมสภาพของยาเม็ดขึ้นอยู่กับลักษณะการเสื่อมสภาพของยาแต่ละชนิด ดังนั้นการประยุกต์ใช้ในการตรวจสอบยาชนิดอื่น ๆ จะต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมสำหรับยาชนิดนั้น ๆ

4.5 ประโยชน์ในทางประยุกต์ของผลการวิจัย

งานวิจัยนี้สามารถนำหลักการของการวิเคราะห์ด้วยภาพดิจิตอลไปประยุกต์ใช้ในการคัดเลือกเบื้องต้นว่ายาเม็ดวิตามินซีมีการเสื่อมสภาพในระดับใด ซึ่งเป็นวิธีที่สะดวกและรวดเร็ว

บรรณานุกรม

1. โสมขจี หงส์ทอง, มาศวลัย ลิขิตธนเศรษฐ์. รายงานปัญหาคุณภาพยาปี พ.ศ.2557. ศูนย์รวบรวมข้อมูลปัญหาคุณภาพยา สำนักยาและวัตถุเสพติด 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 บูรณะชนอาภา. 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. ณัฐกร 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. 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, Gliszczyńska-Świgło 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.