

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

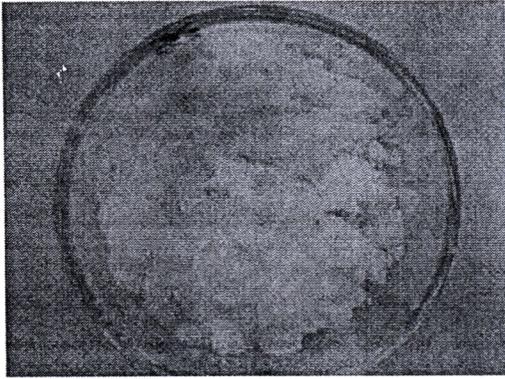
#### 1. การศึกษาก่อนการตั้งตำรับ

##### 1.1 การเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญโดยศึกษาความคงสภาพแบบเครียด (Stress test)

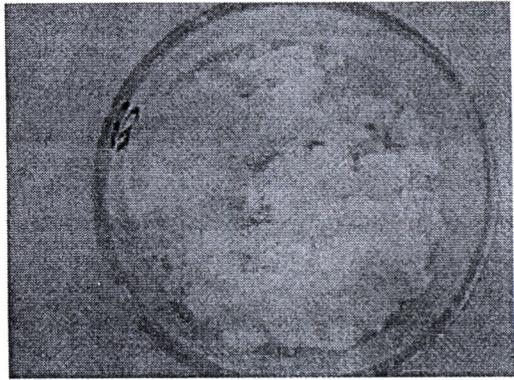
ศึกษาความคงสภาพแบบเครียดของผงยาโซเดียมวาลโปรเอทในสภาวะต่างๆ เพื่อหาสภาวะที่ทำให้เกิดการเสื่อมสลายของยารวมทั้งสิ้น 5 สภาวะ ได้แก่ Moisture hydrolysis, Temperature degradation, Oxidation, Acid hydrolysis และ Basic hydrolysis โดยชั่งผงยาปริมาณ 160 มิลลิกรัม จำนวน 5 ตัวอย่าง เพื่อทดสอบความคงสภาพแบบเครียด เมื่อผ่านการทดสอบทั้ง 5 สภาวะ วิเคราะห์หาปริมาณยาคงเหลือด้วยเทคนิค High performance liquid chromatography (HPLC) ซึ่งเป็นเทคนิคที่มีความไวและความถูกต้องสูง ได้ผลการทดสอบดังต่อไปนี้ การทดสอบ Moisture hydrolysis มีปริมาณยาคงเหลือเท่ากับร้อยละ 97.71 การทดสอบ Temperature degradation มีปริมาณยาคงเหลือเท่ากับร้อยละ 99.33 การทดสอบ Oxidation มีปริมาณยาคงเหลือเท่ากับร้อยละ 96.93 การทดสอบ Acid hydrolysis มีปริมาณยาคงเหลือเท่ากับร้อยละ 84.67 และการทดสอบ Basic hydrolysis มีปริมาณยาคงเหลือเท่ากับร้อยละ 98.56 โดยพบ Peak ของตัวยาที่ Retention time ประมาณ 12 นาทีเพียง Peak เดียวเท่านั้น

##### 1.2 ศึกษาความไวต่อความชื้นของผงยาโซเดียมวาลโปรเอท

โซเดียมวาลโปรเอทเป็นยาที่ไวต่อความชื้น (Chang, 1979) เมื่อสัมผัสกับความชื้นสูง ผงยาจะดูดความชื้นและเปลี่ยนสถานะจากของแข็งเป็นของเหลว แสดงว่าสภาวะความชื้นในบรรยากาศมีผลต่อความคงสภาพของยา โดยทดสอบความไวต่อความชื้นของผงยาใน 2 สภาวะ ได้แก่ สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 ซึ่งเตรียมโดยใช้สารละลายอิ่มตัวโปแตสเซียมคาร์บอเนต ( $K_2CO_3$ ) เป็นเวลา 3 วัน และในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ซึ่งเตรียมโดยใช้สารละลายอิ่มตัวโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) เป็นเวลา 2 วัน หาน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นของผงยา เพื่อแสดงถึงความไวของการดูดความชื้นของผงยา หลังการทดสอบในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 ผงยามีลักษณะเป็นของแข็ง ไม่เกิดการเยิ้มเหลว ไม่แตกต่างจากผงยาก่อนการทดสอบ ดังภาพที่ 13 และน้ำหนักของผงยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 5.0 ส่วนการทดสอบในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ผงยามีลักษณะเปลี่ยนแปลงไปโดยในวันที่ 1 ผงยาบางส่วนเกิดการเยิ้ม และเมื่อครบ 2 วัน ผงยามีลักษณะเป็นของเหลวทั้งหมด ดังภาพที่ 14 และมีน้ำหนักของผงยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 61.7

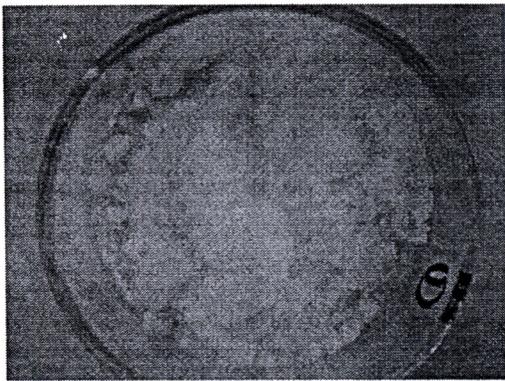


(ก) ก่อนการทดสอบ

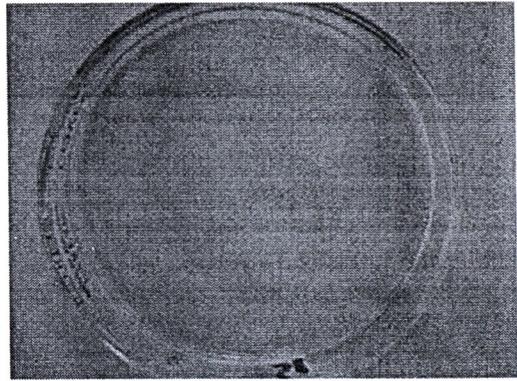


(ข) หลังการทดสอบ

ภาพที่ 13 ผงยาโซเดียมวาลโปเรทเมื่อเก็บไว้ในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 เป็นเวลา 3 วัน



(ก) ก่อนการทดสอบ



(ข) หลังการทดสอบ

ภาพที่ 14 ผงยาโซเดียมวาลโปเรทเมื่อเก็บไว้ในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 2 วัน

### 1.3 ศึกษาความเข้ากันได้ของสารช่วยในตำรับกับโซเดียมวาลโปเรท

เมื่อนำตัวยาโซเดียมวาลโปเรท, สารช่วยในตำรับต่างๆ และสารผสมระหว่างโซเดียมวาลโปเรทกับสารช่วยในตำรับ ทดสอบด้วยเครื่อง FT-IR Spectrometer พบว่า Peak ที่สำคัญของตัวยาสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ Peak ที่สำคัญของสารผสมระหว่างตัวยาสำคัญกับสารช่วยในตำรับ ไม่มีความแตกต่างไปจาก Peak ของตัวยาสำคัญเดี่ยวๆ สรุปได้ว่าตัวยาที่ผ่านการผสมกับสารช่วยในตำรับดังกล่าวเช่น Dibasic calcium phosphate anhydrous, Lactose anhydrous ตัวยาสำคัญและสารช่วยต่าง ๆ นั้นไม่เกิดผลในเรื่องของความไม่เข้ากัน แต่อย่างไรก็ตามพบว่า Peak ของสารช่วยในตำรับที่พบในสารผสมระหว่างตัวยาสำคัญกับสารช่วยในตำรับ มีความแตกต่างไปจากเดิมเมื่อเทียบกับ Peak ของสารช่วยในตำรับนั้นๆ

## 2. การตั้งตำรับยา

### 2.1 ออกแบบการทดลองเพื่อคัดเลือกสารช่วยในตำรับ

ออกแบบการทดลองโดยใช้แฟคทอเรียล ดีไซน์ 3 ระดับ ศึกษาสารช่วยในตำรับ 5 ชนิด ได้แก่ Lactose anhydrous,  $\beta$ -Cyclodextrin, Dibasic calcium phosphate anhydrous, Microcrystalline cellulose PH 102 (MCC PH 102) และ Talcum โดยกำหนดน้ำหนักของเม็ดยาคงที่เท่ากับ 320 มิลลิกรัม มีอัตราส่วนของตัวยา : สารช่วยในตำรับที่คงที่ : สารช่วยในตำรับที่ศึกษา เท่ากับ 62.5 : 6 : 31.5 แต่เนื่องจากการออกแบบการทดลอง การทดลองบางตำรับ มีปริมาณสารช่วยในตำรับที่ศึกษาเกินร้อยละ 31.5 จึงถูกคัดออกไป ดังนั้นได้การทดลองเพื่อคัดเลือกสารช่วยในตำรับทั้งสิ้นจำนวน 52 ตำรับจากตำรับที่เป็นได้ทั้งหมด 81 ตำรับ ดังตารางที่ 11 ในกระบวนการผลิต ผลิตด้วยวิธีตอกโดยตรง โดยนำผงยาไซเคิลมวลวาลโปรเทคผสมกับสารช่วยในตำรับด้วยอัตราส่วนของสารช่วยในตำรับที่แตกต่างกัน ผสมและตอกอัดเป็นเม็ด และในระหว่างการผลิตทั้ง 52 ตำรับ สามารถควบคุมอุณหภูมิได้ระหว่าง 18-24°C ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่เย็นเพื่อลดความชื้นสัมพัทธ์และช่วยระบายความร้อนจากเครื่องตอกยา ลดการติดซากของยาได้ และควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ได้ระหว่างร้อยละ 37-42 ซึ่งความชื้นสัมพัทธ์ไม่เกินร้อยละ 50 จากการควบคุมอุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ทำให้ระหว่างการผสม ผงยาไม่เกิดการเย็บเหลว สามารถกระจายตัวได้อย่างสม่ำเสมอ

ตารางที่ 11 การทดลองจำนวน 52 ตำรับเพื่อคัดเลือกหาปริมาณสารช่วยในตำรับที่เหมาะสม

ตำรับ	Dibasic Calcium phosphate Anhydrous (ร้อยละ)	Lactose anhydrous (ร้อยละ)	$\beta$ -cyclodextrin (ร้อยละ)	Talcum (ร้อยละ)	MCC PH102 (ร้อยละ)
1	-	5	-	-	26.5
2	8	5	-	-	18.5
3	15	5	-	-	11.5
4	-	15	-	-	16.5
5	8	15	-	-	8.5
6	15	15	-	-	1.5
7	-	25	-	-	6.5
8	-	5	5	-	21.5
9	8	5	5	-	13.5
10	15	5	5	-	6.5
11	-	15	5	-	11.5
12	8	15	5	-	3.5
13	-	25	5	-	1.5
14	-	5	10	-	16.5

ตารางที่ 11 การทดลองจำนวน 52 คำรับเพื่อคัดเลือกหาปริมาณสารช่วยในคำรับที่เหมาะสม (ต่อ)

คำรับ	Dibasic Calcium phosphate Anhydrous (ร้อยละ)	Lactose anhydrous (ร้อยละ)	$\beta$ -cyclodextrin (ร้อยละ)	Talcum (ร้อยละ)	MCC PH102 (ร้อยละ)
15	8	5	10	-	8.5
16	15	5	10	-	1.5
17	-	15	10	-	6.5
18	-	5	-	5	21.5
19	8	5	-	5	13.5
20	15	5	-	5	6.5
21	-	15	-	5	11.5
22	8	15	-	5	3.5
23	-	25	-	5	1.5
24	-	5	5	5	16.5
25	8	5	5	5	8.5
26	15	5	5	5	1.5
27	-	15	5	5	6.5
28	-	5	10	5	11.5
29	8	5	10	5	3.5
30	-	15	10	5	1.5
31	-	5	-	10	16.5
32	8	5	-	10	8.5
33	15	5	-	10	1.5
34	-	15	-	10	6.5
35	-	5	5	10	11.5
36	8	5	5	10	3.5
37	-	15	5	10	1.5
38	-	5	10	10	6.5
39	-	5	-	2	24.5
40	8	5	-	2	16.5
41	15	5	-	2	9.5
42	-	15	-	2	14.5
43	8	15	-	2	6.5

ตารางที่ 11 การทดลองจำนวน 52 คำรับเพื่อคัดเลือกหาปริมาณสารช่วยในคำรับที่เหมาะสม (ต่อ)

คำรับ	Dibasic Calcium phosphate Anhydrous (ร้อยละ)	Lactose anhydrous (ร้อยละ)	$\beta$ -cyclodextrin (ร้อยละ)	Talcum (ร้อยละ)	MCC PH102 (ร้อยละ)
44	-	25	-	2	4.5
45	-	5	5	2	19.5
46	8	5	5	2	11.5
47	15	5	5	2	4.5
48	-	15	5	2	9.5
49	8	15	5	2	1.5
50	-	5	10	2	14.5
51	8	5	10	2	6.5
52	-	15	10	2	4.5

## 2.2 ประเมินสูตรคำรับเพื่อคัดเลือกสูตรที่ดี 5 คำรับเพื่อนำไปทำการเคลือบฟิล์ม

### 2.2.1 ความยากง่ายในการตอกอัดเป็นเม็ด

เมื่อนำคำรับยาเตรียมทั้ง 52 คำรับตอกอัดเป็นเม็ด พบว่ามีคำรับยาที่สามารถตอกอัดเป็นเม็ดได้ดี จำนวนทั้งสิ้น 24 คำรับ ได้แก่ คำรับที่ 1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 21, 28, 39, 41, 45, 47, 48, 50, 51 และ 52 โดยคำรับที่เหลืออีกจำนวน 28 คำรับ มีความสามารถในการตอกอัดเป็นเม็ดยาได้ไม่ดี ซึ่งปัญหาที่พบได้แก่ ผงยามีการไหลที่ไม่สม่ำเสมอ การยึดเกาะของผงยาไม่ดี เกิด Capping และเม็ดยาดัดสาก ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ปัญหาที่เกิดขึ้นของการทดลองจำนวน 28 คำรับที่ได้จากการตอกอัดเป็นเม็ด

คำรับ	ปัญหาที่พบจากการตอกอัดเป็นเม็ด			
	ผงยาไหลไม่สม่ำเสมอ	การยึดเกาะกันของผงยาไม่ดี	Capping	เม็ดยาดัดสาก
3			/	
8	/			/
9	/			/
14		/		/
19			/	/
20				/
22				/

ตารางที่ 12 ปัญหาที่เกิดขึ้นของการทดลองจำนวน 28 คำรับที่ได้จากการตอกอัดเป็นเม็ด (ต่อ)

คำรับ	ปัญหาที่พบจากการตอกอัดเป็นเม็ด			
	ผงยาไหลไม่สม่ำเสมอ	การยึดเกาะกันของผงยาไม่ดี	Capping	เม็ดยาคิดสาก
23			/	/
24		/		/
25		/		/
26		/		
27		/	/	
29		/	/	
30		/	/	
31		/	/	
32		/		
33			/	
34		/	/	
35		/	/	
36		/	/	
37		/	/	
38		/	/	
40			/	/
42				/
43			/	/
44				/
46				/
49				/

ดังนั้นจึงมีคำรับยาที่นำไปประเมินสูตรคำรับต่อไปรวมทั้งสิ้น 24 คำรับ

2.2.2 ทดสอบความสามารถของสารช่วยในคำรับต่อการดูดซับความชื้น (Moisture absorption) และลักษณะทางกายภาพของเม็ดยา

ทำการทดสอบความสามารถของสารช่วยในคำรับต่อการดูดซับความชื้นของคำรับยาทั้ง 24 คำรับ โดยนำเม็ดยาที่ขังน้ำหนักที่แน่นอนเก็บไว้ในภาชนะทำแห้งที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 2 วัน แล้วทำการชั่งน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นของเม็ดยาหลังการทดสอบพบว่าคำรับที่ 1, 2, 4, 5, 7, 11, 15, 17, 18, 21, 28, 39, 45, 48 และ 50 เม็ดยามีสีที่เปลี่ยนแปลงไปจากก่อนการทดสอบ โดยเม็ดยาเปลี่ยนจากสีขาวเป็นสีเหลืองอ่อนถึงสีเหลืองชัดเจน จึงทำการคัดออกไปดังตารางที่ 13 และเมื่อนำคำรับที่เหลือมาเรียงลำดับจากน้ำหนัก

ของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นน้อยไปหามาก ได้แก่ คำรับที่ 13, 12, 47, 16, 6, 41, 10, 52 และ 51 ดังนั้นเมื่อพิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงสีของเม็ดยาและน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้น สามารถคัดเลือกคำรับที่ดีที่สุดได้ 5 คำรับ ได้แก่ คำรับที่ 6 มีน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 20.8 เม็ดยามีสีขาวไม่เปลี่ยนแปลง, คำรับที่ 12 มีน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 17.1 เม็ดยาเปลี่ยนจากสีขาวเป็นสีขาวออกเหลืองเล็กน้อย, คำรับที่ 13 มีน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 15.1 เม็ดยาเปลี่ยนจากสีขาวเป็นสีขาวออกเหลืองเล็กน้อย, คำรับที่ 16 มีน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 20.0 เม็ดยามีสีขาวไม่เปลี่ยนแปลง และคำรับที่ 47 มีน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 19.0 เม็ดยาเปลี่ยนจากสีขาวเป็นสีขาวออกเหลืองเล็กน้อย ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผงยาโซเดียมวาลโปรเอทที่เก็บในสภาวะเดียวกันที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 พบว่าผงยามีน้ำหนักเพิ่มขึ้นร้อยละ 61.6 ดังนั้นคำรับที่ 6, 12, 13, 16 และ 47 จึงเป็นคำรับที่ถูกเลือกเพื่อนำไปศึกษาต่อ

ตารางที่ 13 น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นของเม็ดยาและลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาเมื่อเก็บเม็ดยาไว้ที่ความชื้นสัมพัทธ์ ร้อยละ 75 เป็นเวลา 2 วัน

ตำรับ	น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น (ร้อยละ)	ลักษณะทางกายภาพ
1	24.3	++++
2	21.3	+++
4	20.4	++++
5	22.3	++
6	20.8	-
7	20.8	++
10	22.4	+
11	16.0	++++
12	17.1	+
13	15.1	+
15	19.9	+++
16	20.0	-
17	19.7	+++
18	21.00	++++
21	18.0	+++
28	23.4	+++
39	22.9	++++
41	22.1	+
45	20.0	++++
47	19.0	+
48	20.1	+++
50	20.6	+++
51	27.5	+
52	26.6	+

หมายเหตุ เครื่องหมาย (-), (+) แทนลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาดังนี้

- (-) เม็ดยามีสีขาวปกติ
- (+) เม็ดยาสีขาวออกเหลืองเล็กน้อย
- (++) เม็ดยาสีเหลืองอ่อน
- (+++)
- (++++) เม็ดยาสีเหลืองปานกลาง

(++++) เม็ดยาเปลี่ยนเป็นสีเหลืองชัดเจน

### 2.3 การตั้งสูตรน้ำยาเคลือบฟิล์มแอนเทอริค

ในเบื้องต้นก่อนการเคลือบฟิล์มแอนเทอริคด้วยเครื่องเคลือบฟิล์มต้องทำการทดสอบหาค่าที่เหมาะสมของตัวแปรสำคัญในการเคลือบฟิล์มแอนเทอริค โดยตัวแปรสำคัญที่ศึกษาได้แก่ ปริมาณเม็ดยาที่เคลือบ, ระยะห่างระหว่างหัวสเปรย์กับเม็ดยา, ความดันลม, ความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบ และอัตราเร็วในการพ่นน้ำยาเคลือบดังนี้

#### 2.3.1 ปริมาณเม็ดยาที่เคลือบ

นำเม็ดยาปริมาณ 1, 1.5 และ 2 กิโลกรัม ทดสอบกลิ้งในหม้อเคลือบฟิล์ม หลังการทดสอบที่ปริมาณเม็ดยา 1 และ 1.5 กิโลกรัม พบว่าเม็ดยากลิ้งไปตามหม้อเคลือบฟิล์มโดยไม่เกิดการพลิกกลับของเม็ดยา ส่วนการทดสอบที่ปริมาณเม็ดยา 2 กิโลกรัม เม็ดยาสามารถกลิ้งและพลิกกลับตัว ทำให้รับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้อย่างสม่ำเสมอ สรุปว่าปริมาณเม็ดยาที่ 2 กิโลกรัมเป็นปริมาณที่ดีที่สุดที่ใช้ในการเคลือบฟิล์ม

2.3.2 ทดสอบหาระยะห่างระหว่างหัวสเปรย์กับเม็ดยา, ความดันลม (Atomizing air pressure), ความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบฟิล์ม

นำเม็ดยาปริมาณ 2 กิโลกรัม ทดสอบระยะห่างระหว่างหัวสเปรย์กับเม็ดยาที่ระยะห่าง 5 และ 10 เซนติเมตร, ทดสอบความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบที่ความเร็ว 4 และ 5 รอบต่อนาที และทดสอบความดันลมที่ 45 และ 50 Psi โดยทำการควบคุมอุณหภูมิของเม็ดยาที่ 40°C อุณหภูมิของลมเข้าที่ 70°C และอุณหภูมิของลมออกที่ 50°C หลังการทดสอบพบว่าระยะห่างระหว่างหัวสเปรย์กับเม็ดยาที่ระยะห่าง 10 เซนติเมตร โดยมีความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบ 5 รอบต่อนาทีและกำหนดค่าความดันลมที่ 45 Psi ทำให้ได้เม็ดยาที่มีลักษณะผิวเรียบ น้ำยาเคลือบฟิล์มพ่นเป็นละอองได้อย่างทั่วถึง ส่วนการทดสอบที่กำหนดระยะห่างระหว่างหัวสเปรย์กับเม็ดยา 5 เซนติเมตร เมื่อพ่นน้ำยาเคลือบฟิล์มบนผิวเม็ดยา พบว่าน้ำยาเคลือบฟิล์มระเหยไม่ทันทำให้เม็ดยาเกาะติดกัน ดังนั้นในการเคลือบฟิล์มจึงกำหนดระยะห่างระหว่างหัวสเปรย์กับเม็ดยาที่ 10 เซนติเมตร โดยใช้ความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบ 5 รอบต่อนาที และความดันลมที่ 45 Psi

#### 2.3.3 อัตราเร็วในการพ่นน้ำยาเคลือบ (Spray rate)

นำเม็ดยาจำนวน 2 กิโลกรัม โดยควบคุมอุณหภูมิของเม็ดยาที่ 40°C, อุณหภูมิของลมเข้าที่ 70°C, อุณหภูมิของลมออกที่ 50°C, ระยะห่างระหว่างหัวสเปรย์กับเม็ดยาที่ 10 เซนติเมตร, ความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบ 5 รอบต่อนาที และกำหนดความดันลมที่ 45 Psi ที่ได้จากข้อ 4.2.3.2 ทดสอบหาอัตราเร็วในการพ่นน้ำยาเคลือบโดยทดสอบที่ 3, 4 และ 5 rpm หลังการทดสอบพบว่าอัตราเร็วในการพ่นน้ำยาเคลือบที่ 3 rpm หรือ 4 กรัมต่อนาที น้ำยาเคลือบฟิล์มสามารถเกาะติดบนผิวเม็ดยา และระเหยแห้งได้ทันกับการรับน้ำยาเคลือบในรอบต่อๆ ไปได้ดี ส่วนอัตราเร็วในการเคลือบที่ 4 และ 5 rpm น้ำยาเคลือบฟิล์มระเหยไม่ทัน ทำให้เม็ดยาเกาะติดกัน สรุปได้อัตราเร็วในการพ่นน้ำยาเคลือบที่ 3 rpm หรือ 4 กรัมต่อนาที เป็นอัตราเร็วที่เหมาะสมในการเคลือบฟิล์ม

ดังนั้นการศึกษาหาตัวแปรที่เหมาะสมในการเคลือบฟิล์มแอนเทอริค เพื่อใช้ในการเคลือบเม็ดยาโซเดียมวาเลโปรเอทสรุปได้ดังตารางที่ 14

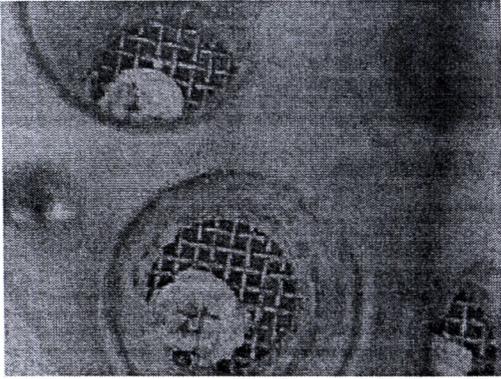
ตารางที่ 14 สภาวะที่เหมาะสมในการเคลือบฟิล์มเอนเทอริกของเม็ดยาโซเดียมวาโลโปรเอท

สภาวะในการเคลือบ	
ปริมาณเม็ดยาเคลือบ	2 กิโลกรัม
ระยะห่างระหว่างหัวสเปรย์กับเม็ดยา	10 เซนติเมตร
ความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบ	5 รอบต่อนาที
ความดันลม	45 Psi
อัตราเร็วในการพ่นน้ำยาเคลือบ	4 กรัมต่อนาที
อุณหภูมิลมเข้า	70°C
อุณหภูมิลมออก	50°C
อุณหภูมิเม็ดยา	40°C

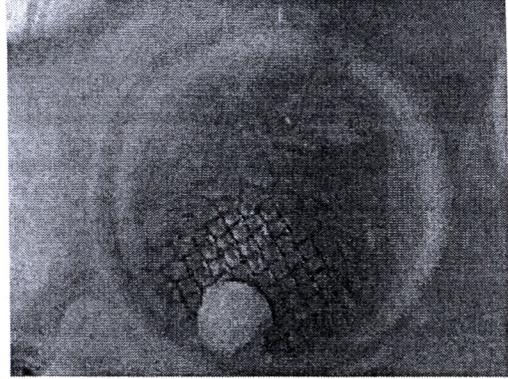
#### 2.4 ศึกษาปริมาณของฟิล์มเอนเทอริกต่อการต้านกรด

เตรียมน้ำยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกตามสัดส่วนในตารางที่ 9 ในบทที่ 3 ซึ่งทดสอบใช้พลาสติกไซเซอร 2 ชนิดได้แก่ PEG 400 และ Triethyl citrate แล้วนำไปเคลือบกับเม็ดยาคำรับที่ 6 โดยควบคุมสภาวะในการเคลือบตามตารางที่ 14 หลังทำการเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 2.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ลักษณะภายนอกของเม็ดยาในคำรับที่ใช้ PEG 400 และ Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซอร มีลักษณะที่ไม่แตกต่างกันคือ ได้เม็ดยาที่มีผิวเรียบ และเมื่อนำไปทดสอบการแตกตัวของยาในสารละลาย 0.1 M HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จำนวนการทดสอบ 6 เม็ด พบว่าเวลาในการแตกตัวต่างกันเพียงเล็กน้อย โดยเม็ดยาเคลือบที่ใช้ PEG และ Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซอร เริ่มแตกตัวที่เวลา 17 และ 14 นาทีตามลำดับ แต่เมื่อเคลือบด้วยปริมาณของฟิล์มเอนเทอริกเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 4 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่าเม็ดยาเคลือบที่ใช้ PEG 400 และ Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซอร เม็ดยาเริ่มแตกตัวที่เวลา 60 และ 90 นาที ตามลำดับ และเมื่อทดสอบครบเวลา 2 ชั่วโมง เม็ดยาที่ใช้ Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซอรเม็ดยาแตกตัวไม่หมดและเหลือมากกว่าที่ใช้ PEG 400 เป็นพลาสติกไซเซอร ดังภาพที่ 15 (ก) และ 15 (ข) แสดงว่าน้ำยาเคลือบฟิล์มที่มี Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซอรสามารถต้านทานกรดได้นานกว่าที่ใช้ PEG 400 เป็นพลาสติกไซเซอร ดังนั้นจึงเลือก Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซอรในสูตรน้ำยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกต่อไป

เมื่อนำเม็ดยาเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 5, 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา แล้วทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาจำนวน 6 เม็ดในสารละลาย 0.1 M HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง เมื่อครบกำหนดเวลา เม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 5, 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ไม่พบฟิล์มฉีกขาดเสียหาย โดยเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 5 ของน้ำหนักเม็ดยา เม็ดยามีลักษณะปูดบวมขึ้น และเมื่อนำเม็ดยาทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 พบว่าเม็ดยาสามารถแตกตัวหมดที่เวลา 10 นาที ส่วนเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา เม็ดยาแตกตัวหมดที่เวลา 12 และ 15 นาที ตามลำดับ แสดงว่าการเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นทำให้ความสามารถในการต้านกรดเพิ่มขึ้น ดังนั้นเลือกปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยาใช้ในการเคลือบคำรับยาทั้ง 5 คำรับต่อไป



(ก)

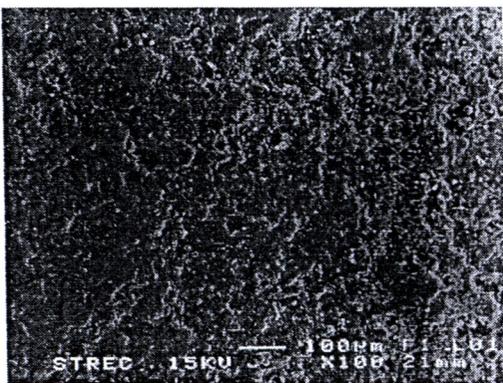


(ข)

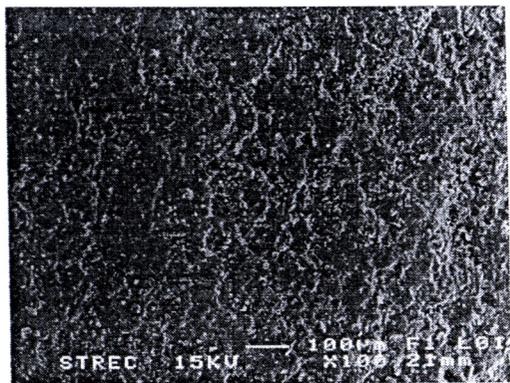
ภาพที่ 15 การแตกตัวของตำรับที่ 6 เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 4 ของน้ำหนักรูปร่างทดสอบในสารละลาย 0.1 M HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จำนวน 6 เม็ด (ก) ใช้ PEG 400 เป็นพลาสติกไซเซออร์ (ข) ใช้ Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซออร์

## 2.5 ถ่ายภาพผิวเม็ดยาเคลือบและถ่ายภาพตัดขวาง

การถ่ายภาพผิวเม็ดยาเคลือบและถ่ายภาพตัดขวาง เพื่อศึกษาถึงลักษณะผิวของเม็ดยาและความสม่ำเสมอของชั้นฟิล์มที่เคลือบได้ โดยนำเม็ดยาทั้ง 5 ตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักรูปร่าง ถ่ายภาพผิวภายนอกของเม็ดยา พบว่าทุกตำรับมีลักษณะผิวภายนอกเหมือนกัน ดังตัวอย่างภาพที่ 16 (ก) ซึ่งถ่ายภาพผิวเม็ดยาเคลือบตำรับที่ 13 และภาพที่ 16 (ข) ถ่ายภาพผิวเม็ดยาเคลือบตำรับที่ 16 ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักรูปร่าง



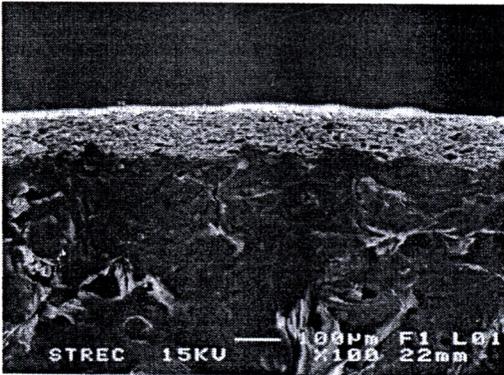
(ก)



(ข)

ภาพที่ 16 ภาพถ่ายผิวของเม็ดยาเคลือบฟิล์ม ถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนที่กำลังขยาย 100 เท่า (ก) ถ่ายภาพผิวเม็ดยาเคลือบตำรับที่ 13 (ข) ถ่ายภาพผิวเม็ดยาเคลือบตำรับที่ 16 ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักรูปร่าง

เมื่อถ่ายภาพตัดขวางของเม็ดยาเคลือบฟิล์มทั้ง 5 คำรับที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่าชั้นฟิล์มของทุกคำรับมีลักษณะเรียบและมีความหนาที่สม่ำเสมอ เช่น คำรับที่ 6 เมื่อเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา ชั้นฟิล์มมีลักษณะเรียบและมีความหนาที่สม่ำเสมอ ดังภาพที่ 17 (ก) และเมื่อเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ดังภาพที่ 17 (ข) พบว่าชั้นฟิล์มยังคงมีความเรียบและมีความหนาที่เพิ่มขึ้นอย่างสม่ำเสมอเช่นเดียวกัน



(ก)



(ข)

ภาพที่ 17 ภาพตัดขวางของคำรับที่ 6 ถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนที่กำลังขยาย 100 เท่า (ก) ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา (ข) ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา

## 2.6 ประสิทธิภาพของการเคลือบฟิล์ม

เมื่อทำการเคลือบฟิล์มทั้ง 5 คำรับด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา เรียบร้อยแล้วคำนวณหาประสิทธิภาพของการเคลือบฟิล์ม โดยหาน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นหลังจากเคลือบฟิล์มในแต่ละคำรับเปรียบเทียบกับน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นตามทฤษฎี พบว่าประสิทธิภาพของการเคลือบฟิล์มของทั้ง 5 คำรับอยู่ระหว่างร้อยละ 65.7 ถึง 101.4 ดังตารางที่ 15 โดยเรียงลำดับจากประสิทธิภาพมากไปหาน้อยได้ดังนี้ คำรับที่ 6 > 12 > 13 > 47 > 16 แสดงว่าคำรับที่ 6 และ 12 มีประสิทธิภาพของการเคลือบฟิล์มดีที่สุดที่ได้ชั้นฟิล์มและความหนาใกล้เคียงกับทฤษฎี โดยคำรับที่ 13, 47 และ 16 ได้ชั้นฟิล์มและความหนาค่าต่ำกว่าทฤษฎี

ตารางที่ 15 ประสิทธิภาพของการเคลือบฟิล์มของยาเตรียม 5 คำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา

คำรับ	ปริมาณพอลิเมอร์ (ร้อยละ)	ประสิทธิภาพของการเคลือบฟิล์ม (ร้อยละ)
6	6	99.2
	7.5	101.4
12	6	88.7
	7.5	94.4
13	6	86.2
	7.5	75.9
16	6	68.8
	7.5	65.7
47	6	77.0
	7.5	76.7

## 2.7 ศึกษาความสามารถในการป้องกันความชื้นของฟิล์มเอนเทอริกและความคงสภาพของเม็ดยา

ทดสอบความสามารถในการป้องกันความชื้นของเม็ดยา โดยนำเม็ดยาทั้ง 5 คำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา คำรับละ 1 เม็ด จำนวน 5 ตัวอย่าง เก็บในภาชนะทำแห้งที่ควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และทดสอบเก็บในภาชนะทำแห้งที่ควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ภายหลังจากการทดสอบทำการชั่งน้ำหนักเม็ดยาเพื่อหาน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้น พบว่าทุกคำรับที่เก็บไว้ในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เม็ดยาเคลือบสามารถดูดความชื้นได้มากกว่าที่เก็บไว้ในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 ดังตารางที่ 16 โดยเมื่อทดสอบเม็ดยาเคลือบในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าทุกคำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยาสามารถป้องกันความชื้นได้ใกล้เคียงกัน โดยน้ำหนักเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นอยู่ระหว่างร้อยละ 35.2-38.2 และมากกว่าคำรับยาในท้องตลาดเล็กน้อย ซึ่งมีน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 34.2 แต่เมื่อทดสอบกับเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่าคำรับที่ 6 และ 12 มีน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 18.0 และ 15.9 ตามลำดับ โดยคำรับอื่นๆ มีน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา

ส่วนเม็ดยาเคลือบที่เก็บไว้ในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ได้ผลดังตารางที่ 16 พบว่าเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา น้ำหนักเพิ่มขึ้นอยู่ระหว่างร้อยละ 2.1-3.7 และน้อยกว่าคำรับยาในท้องตลาด ซึ่งมีน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 5.3

ตารางที่ 16 น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นของเมล็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอร์ิก เมื่อเก็บไว้ในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 2 สัปดาห์และเก็บไว้ในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 เป็นเวลา 3 สัปดาห์

ตำรับ	ปริมาณพอลิเมอร์ (ร้อยละ)	น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น (ร้อยละ)	
		75% RH	50% RH
6	6	36.7	2.1
	7.5	18.0	2.8
12	6	35.2	2.5
	7.5	15.9	2.2
13	6	38.2	3.7
	7.5	37.0	3.5
16	6	37.6	3.2
	7.5	35.9	2.7
47	6	37.8	2.4
	7.5	33.9	2.2
ตำรับยาในท้องตลาด	(NA)	34.2	5.3

## 2.8 การประเมินผลยาเม็ด โดยประเมินทั้งทางกายภาพและทางเคมีก่อนและหลังการเคลือบ

### 2.8.1 ลักษณะภายนอกของเม็ดยา

การประเมินลักษณะภายนอกของเม็ดยา ซึ่งทำการประเมินเม็ดยา 5 ตำรับที่ได้คัดเลือกแล้ว โดยหลังจากการคอกอัดเป็นเม็ด ตำรับที่ 6, 12, 13, 16 และ 47 มีลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาที่ดี เม็ดยามีลักษณะผิวเรียบ ไม่ขรุขระ รูปร่างโค้งมน ขอบเม็ดยาเรียบสวยไม่มีรอย เม็ดยาไม่ติดสาก แต่ตำรับที่ 16 พบเม็ดยาบางเม็ดเกิดการ Capping และเมื่อเคลือบฟิล์มเอนเทอร์ิกทั้ง 5 ตำรับด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่าทุกตำรับเม็ดยามีลักษณะผิวเรียบ ฟิล์มสีขาว ขอบ โค้งมน

### 2.8.2 ทดสอบความแข็งของเม็ดยา

ทดสอบความแข็งของเม็ดยา 5 ตำรับด้วยเครื่องทดสอบความแข็งของเม็ดยา จำนวน 10 เม็ด โดยทดสอบหลังจากคอกอัดเป็นเม็ดและภายหลังจากการเคลือบฟิล์ม ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 17 พบว่าเมื่อทำการเคลือบฟิล์มเอนเทอร์ิกแล้ว ทุกตำรับมีความแข็งของเม็ดยาเพิ่มสูงขึ้น เช่น ตำรับที่ 6 ก่อนทำการเคลือบฟิล์มทดสอบหาความแข็งของเม็ดยาได้เท่ากับ  $6.45 \pm 1.99$  กิโลกรัม แต่เมื่อเคลือบฟิล์มด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา ทดสอบหาความแข็งของเม็ดยาได้เท่ากับ  $13.69 \pm 1.58$  กิโลกรัม สรุปได้ว่าก่อนและหลังทำการเคลือบฟิล์มเอนเทอร์ิก ตำรับที่ 6 มีความแข็งของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นมากที่สุด และตำรับที่ 16 มีความแข็งของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นน้อยที่สุด

### 2.8.3 ทดสอบความหนาของเม็ดยา

ทดสอบความหนาของเม็ดยาทั้ง 5 คำรับด้วยเครื่อง Vernier caliper จำนวน 10 เม็ด โดยทดสอบหลังจากตอกอัดเป็นเม็ดและภายหลังจากการเคลือบฟิล์ม ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 17 พบว่าเมื่อทำการเคลือบฟิล์มแอนเทอริกแล้ว ทุกคำรับมีความหนาของเม็ดยาเพิ่มสูงขึ้น เช่น คำรับที่ 12 ก่อนทำการเคลือบฟิล์ม ทดสอบหาความหนาของเม็ดยาได้เท่ากับ  $5.18 \pm 0.05$  มิลลิเมตร แต่เมื่อเคลือบฟิล์มด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยาวัดความหนาของเม็ดยาได้เท่ากับ  $5.37 \pm 0.04$  และ  $5.48 \pm 0.05$  มิลลิเมตร ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าการเคลือบฟิล์มแอนเทอริกในปริมาณที่สูงขึ้น ทำให้ความหนาของเม็ดยาเพิ่มขึ้น สรุปได้ว่าก่อนและหลังทำการเคลือบฟิล์มแอนเทอริก คำรับที่ 13 มีความหนาของเม็ดยามากที่สุด และคำรับที่ 47 มีความหนาของเม็ดยาน้อยที่สุด

### 2.8.4 ทดสอบความกร่อนของเม็ดยา

ทดสอบความกร่อนของเม็ดยาทั้ง 5 คำรับด้วยเครื่องวัดความกร่อน จำนวน 20 เม็ด โดยทดสอบหลังจากตอกอัดเป็นเม็ด ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 17 พบว่าทุกคำรับมีค่าความกร่อนผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานในเก็ชคำรับ USP 30 ซึ่งระบุว่าความกร่อนของเม็ดยาต้องมีค่าไม่เกินร้อยละ 1 โดยคำรับที่ 16 มีความกร่อนของเม็ดยาสูงที่สุดคือ ร้อยละ 0.15 ส่วนคำรับที่ 6 และ 12 มีความกร่อนน้อยที่สุดคือ ร้อยละ 0.02

### 2.8.5 ทดสอบความชื้นของยา

ทดสอบความชื้นของเม็ดยาทั้ง 5 คำรับด้วยเครื่อง Karl Fisher โดยทดสอบหลังจากตอกอัดเป็นเม็ดและภายหลังจากการเคลือบฟิล์ม ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 17 พบว่าก่อนทำเคลือบฟิล์ม ความชื้นของยาอยู่ระหว่างร้อยละ 0.97- 3.17 โดยคำรับที่ 16 มีความชื้นของยามากที่สุด และเมื่อเคลือบด้วยฟิล์มแอนเทอริกแล้วพบว่าความชื้นของคำรับที่ 12 มีความชื้นของยาสูงสุดคือ ร้อยละ 3.94-4.07



ตารางที่ 17 การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของตำรับยาทั้ง 5 ตำรับก่อนและหลังเคลือบฟิล์มเอนเทอริก

ตำรับ	เม็ดยา	ความแข็ง ของเม็ดยา (กิโลกรัม)	ความหนา ของเม็ดยา (มิลลิเมตร)	ความกร่อน ของเม็ดยา (ร้อยละ)	ความชื้น ของยา (ร้อยละ)
		(Mean±S.D., n=10)	(Mean±S.D., n=10)		
6	ก่อนเคลือบ	6.45±1.99	5.06±0.02	0.02	0.97
	หลังเคลือบด้วยปริมาณ พอลิเมอร์ร้อยละ 6	13.69±1.58	5.25±0.02	-	2.35
	หลังเคลือบด้วยปริมาณ พอลิเมอร์ร้อยละ 7.5	14.64±0.87	5.32±0.05	-	1.71
12	ก่อนเคลือบ	4.81±0.68	5.18±0.05	0.02	3.07
	หลังเคลือบด้วยปริมาณ พอลิเมอร์ร้อยละ 6	10.18±1.09	5.37±0.04	-	3.94
	หลังเคลือบด้วยปริมาณ พอลิเมอร์ร้อยละ 7.5	10.26±1.54	5.48±0.05	-	4.07
13	ก่อนเคลือบ	3.88±0.61	5.24±0.01	0.03	2.91
	หลังเคลือบด้วยปริมาณ พอลิเมอร์ร้อยละ 6	9.34±1.18	5.46±0.03	-	2.86
	หลังเคลือบด้วยปริมาณ พอลิเมอร์ร้อยละ 7.5	9.76±1.64	5.51±0.05	-	1.19
16	ก่อนเคลือบ	2.83±0.82	5.19±0.01	0.15	3.17
	หลังเคลือบด้วยปริมาณ พอลิเมอร์ร้อยละ 6	6.70±1.05	5.20±0.05	-	2.57
	หลังเคลือบด้วยปริมาณ พอลิเมอร์ร้อยละ 7.5	6.64±1.30	5.29±0.06	-	2.07
47	ก่อนเคลือบ	3.34±0.73	5.05±0.04	0.03	2.30
	หลังเคลือบด้วยปริมาณ พอลิเมอร์ร้อยละ 6	8.19±1.72	5.19±0.09	-	1.51
	หลังเคลือบด้วยปริมาณ พอลิเมอร์ร้อยละ 7.5	10.12±1.03	5.28±0.02	-	1.48

### 2.8.6 ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (Uniformity of dosage units)

ทดสอบความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญของยาเตรียมทั้ง 5 คำรับ ทำการทดสอบหลังจากตอกอัดเป็นเม็ดและภายหลังจากการเคลือบฟิล์ม โดยชั่งน้ำหนักเม็ดยาจำนวน 10 เม็ดหาน้ำหนักเฉลี่ย ( $\bar{W}$ ) จากนั้นชั่งน้ำหนักเม็ดยาทีละ 1 เม็ด ( $w_i$ ) แล้วนำมาคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละเม็ด ( $X_i$ ) โดยเทียบกับปริมาณตัวยาสำคัญที่วิเคราะห์ได้ ( $A$ )

$$\text{การคำนวณ } X_i = w_i \times A / \bar{W}$$

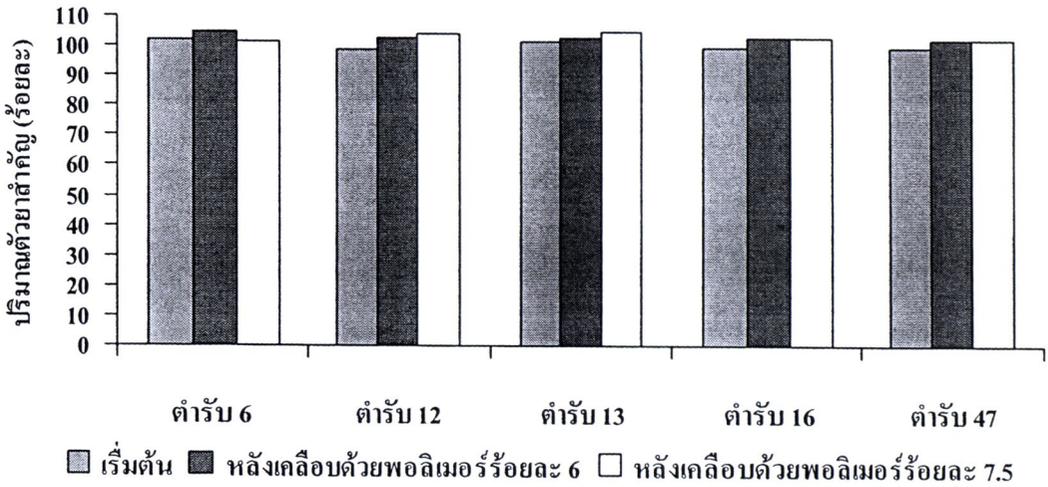
เมื่อได้ค่า  $X_i$  แล้วคำนวณหาค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.) จากนั้นคำนวณหาค่าที่ยอมรับได้ (Acceptance value, AV) ภายใต้เงื่อนไขดังตารางที่ 10 ในบทที่ 3 โดยเกณฑ์ที่กำหนดคือ ค่าที่ยอมรับได้ต้องมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 ซึ่งจากการคำนวณค่าที่ยอมรับได้ของคำรับยาทั้ง 5 คำรับ ก่อนและหลังการเคลือบฟิล์มด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ได้ผลดังตารางที่ 18 พบว่าทุกคำรับมีค่าที่ยอมรับได้ผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับ USP 30 โดยทุกคำรับมีค่าที่ยอมรับได้ไม่เกิน 15 แสดงว่าคำรับยาเตรียมทั้ง 5 คำรับมีความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญดีมากโดยเฉพาะคำรับที่ 13 ที่มีค่ายอมรับได้ก่อนเคลือบต่ำสุดที่ 0.8

ตารางที่ 18 ค่าที่ยอมรับได้ของคำรับยาเตรียม 5 คำรับ ทดสอบหลังจากการตอกอัดเป็นเม็ดและภายหลังเคลือบฟิล์มเอนเทอริกด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา

คำรับ	ค่าที่ยอมรับได้ก่อนเคลือบ (n=10)	ค่าที่ยอมรับได้หลังเคลือบฟิล์มเอนเทอริก	
		ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา (n=10)	ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา (n=10)
6	2.2	5.4	3.9
12	1.2	2.8	4.4
13	0.8	3.3	6.2
16	4.2	4.4	4.5
47	2.3	2.3	5.2

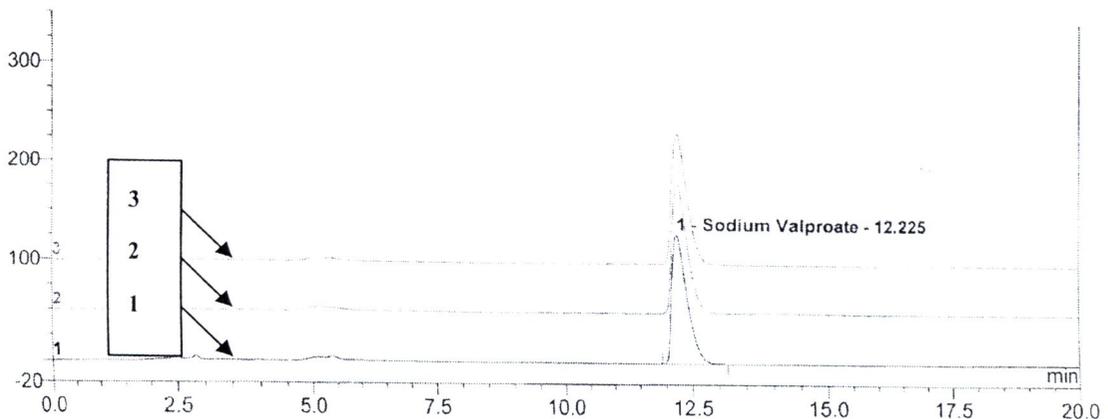
### 2.8.7 หาปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay)

วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญของเม็ดยาทั้ง 5 คำรับ โดยวิเคราะห์หลังจากตอกอัดเป็นเม็ดและหลังการเคลือบฟิล์มเอนเทอริกด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่าคำรับที่ 6, 12, 13, 16 และ 47 หลังการตอกอัดเป็นเม็ดวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญได้ระหว่างร้อยละ 98.42-101.90 และเมื่อเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญได้ระหว่างร้อยละ 101.38-104.60 ดังภาพที่ 18 โดยทั้ง 5 คำรับมีปริมาณตัวยาสำคัญผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับ BP 2004 ของเม็ดยาโซเดียมวาเลโปรเอทในรูปแบบเคลือบฟิล์มเอนเทอริก ซึ่งระบุว่าจะต้องมีปริมาณตัวยาสำคัญอยู่ระหว่างร้อยละ 95-105



ภาพที่ 18 ผลการวิเคราะห์หาปริมาณด้วยสำคัญของตำรับยาเตรียม 5 ตำรับ หลังการคอกอัดเป็นเม็ดและหลังเคลือบฟิล์มด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีที่ใช้วิเคราะห์ (Validation of analytical method) ด้วยเทคนิคโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC) โดยหาความเป็นเส้นตรง (Linearity) ของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่ใส่ลงไป (Quantity added) กับความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่วิเคราะห์ได้ (Quantity found) พิจารณาค่า Correlation coefficient ( $R^2$ ) โดยเตรียมสารละลายมาตรฐานโซเดียมวาลโปรเอทจำนวน 5 ความเข้มข้น ความเข้มข้นละ 3 ตัวอย่าง โดยใช้ Mobile phase คือ Methanol และ สารละลาย 0.05 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ในอัตราส่วน 65:35 (v/v) อัตราการไหลเท่ากับ 1.0 มิลลิลิตรต่อนาที ใช้ HPLC-UV Detector ตั้งวัดที่ความยาวคลื่นเท่ากับ 210 นาโนเมตร พบว่ามี Retention time ประมาณ 12 นาที ดังภาพที่ 19 แสดงโครมาโตแกรมของสารละลายมาตรฐานโซเดียมวาลโปรเอท ที่ความเข้มข้น 1.6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 3 ตัวอย่าง ซึ่งได้ค่า Retention time ประมาณ 12 นาที



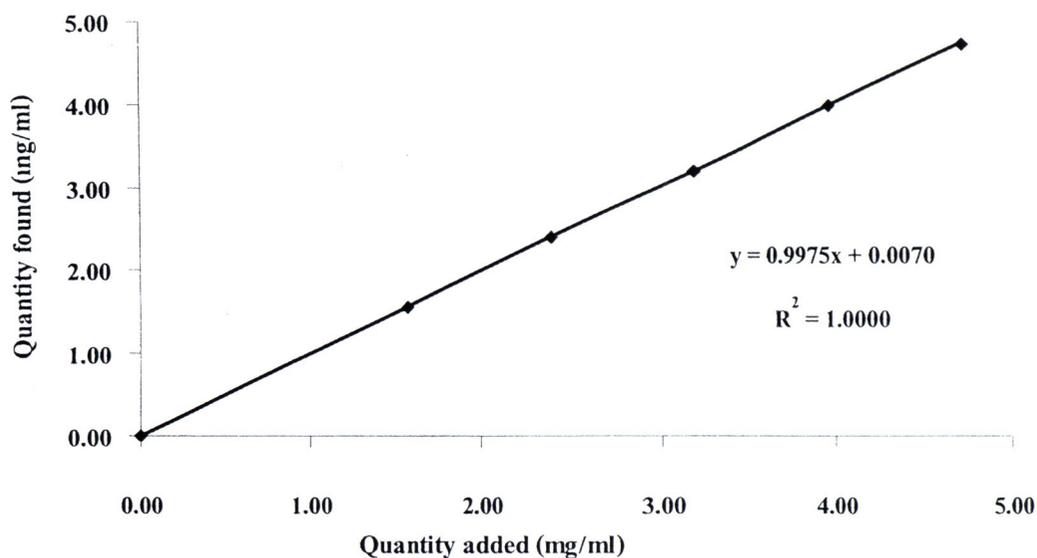
ภาพที่ 19 โครมาโตแกรมของสารละลายมาตรฐานโซเดียมวาลโปรเอท ที่ความเข้มข้น 1.6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 3 ตัวอย่าง

เมื่อนำสารละลายมาตรฐานของโซเดียมวาเลอโรเอทจำนวน 5 ความเข้มข้น ความเข้มข้น 3 ตัวอย่างหาพื้นที่ใต้กราฟ (Peak area) เพื่อนำมาคำนวณหาความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโรเอทที่วิเคราะห์ได้ ได้ผลการคำนวณดังตารางที่ 19 แสดงถึงค่าความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโรเอทที่วิเคราะห์ได้ และความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโรเอทที่ใส่ลงไป

ตารางที่ 19 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโรเอทที่วิเคราะห์ได้และความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโรเอทที่ใส่ลงไป

ความเข้มข้น (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	Quantity found (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) (Mean±S.D., n=3)	Quantity added (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) (Mean±S.D., n=3)	ร้อยละความแตกต่าง
1.6	1.60±0.03	1.56±0.03	0.19
2.4	2.40±0.04	2.40±0.04	0.00
3.2	3.18±0.04	3.18±0.05	0.00
4.0	3.96±0.01	3.97±0.01	0.05
4.8	4.72±0.13	4.73±0.13	0.13

หากความเป็นเส้นตรงของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโรเอทที่ใส่ลงไป (แกน X) กับความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโรเอทที่วิเคราะห์ได้ (แกน Y) พบว่ามีค่า  $R^2$  เท่ากับ 1.0000 สมการความสัมพันธ์คือ  $Y = 0.9975X + 0.0070$  ดังภาพที่ 20 และเมื่อนำความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโรเอทที่วิเคราะห์ได้เทียบกับความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโรเอทที่ใส่ลงไป สามารถคำนวณร้อยละของการคืนกลับของยา (Percent recovery) ที่ระดับความเข้มข้น 1.6, 2.4, 3.2, 4.0, 4.8 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ความเข้มข้น 3 ตัวอย่างได้ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 100.22±0.49, 100.02±0.05, 99.99±0.27, 99.95±0.08 และ 99.88±0.27 ตามลำดับ และมีค่า %Relative Standard Deviation (RSD) ร้อยละ 0.49, 0.05, 0.27, 0.08 และ 0.27 ตามลำดับ ซึ่งร้อยละของการคืนกลับของยาทั้ง 5 ความเข้มข้นอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ตาม AOAC Peer Verified Methods Program (1993) คือระหว่างร้อยละ 98-102 และค่า RSD ไม่เกินร้อยละ 2



ภาพที่ 20 ความเป็นเส้นตรง (Linearity) ของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาล โปรเอทที่ใส่ลงไปกับความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่วิเคราะห์ได้

การทดสอบความแม่นยำของการวิเคราะห์ (Precision) โดยเตรียมสารละลายมาตรฐานของโซเดียมวาลโปรเอทจำนวน 3 ความเข้มข้นได้แก่ ความเข้มข้นที่ 2.4, 3.2 และ 4.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จากนั้นทดสอบด้วยเครื่อง HPLC เพื่อหาพื้นที่ใต้กราฟและนำมาคำนวณหาความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่วิเคราะห์ได้ ผลการคำนวณดังตารางที่ 20 แสดงถึงค่าความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่วิเคราะห์ได้ และความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่ใส่ลงไป เมื่อทำการทดสอบเป็นเวลา 2 วัน

ตารางที่ 20 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาล โปรเอทที่วิเคราะห์ได้จากการคำนวณค่าพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่ใส่ลงไปเมื่อทำการทดสอบเป็นเวลา 2 วัน

ความเข้มข้น (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	วันที่ ทดสอบ	Quantity found (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) (Mean±S.D., N=3)	Quantity added (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) (Mean±S.D., N=3)	ร้อยละ ความแตกต่าง
2.4	1	2.40±0.04	2.40±0.04	0.00
	2	2.41±0.06	2.40±0.06	0.75
3.2	1	3.18±0.04	3.18±0.05	0.00
	2	3.18±0.05	3.17±0.03	0.31
4.0	1	3.96±0.01	3.97±0.01	0.05
	2	3.99±0.05	3.96±0.05	0.68

เมื่อนำค่าความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่วิเคราะห์ได้และค่าความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่ใส่ลงไป คำนวณหาปริมาณด้วยสำคัญในแต่ละความเข้มข้นและหาค่า RSD ของการทดสอบเป็นเวลา 2 วัน ได้ผลการคำนวณดังตารางที่ 21 โดยที่ระดับความเข้มข้น 2.4, 3.2 และ 4.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในวันที่ 1 ได้ค่า RSD ร้อยละ 0.05, 0.27 และ 0.08 ตามลำดับ และในวันที่ 2 ได้ค่า RSD ร้อยละ 0.21, 0.53 และ 0.13 ตามลำดับ ซึ่งทั้ง 3 ความเข้มข้นได้ค่า RSD ไม่เกินร้อยละ 2 ผ่านตามเกณฑ์ที่ยอมรับได้ตาม AOAC Peer Verified Methods Program (1993)

ตารางที่ 21 ปริมาณด้วยสำคัญและค่า RSD ที่ได้จากการทดสอบหาความแม่นยำของการวิเคราะห์ที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ เป็นเวลา 2 วัน

ความเข้มข้น (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	วันที่ ทดสอบ	ปริมาณด้วยสำคัญ (ร้อยละ) (Mean±S.D., n=3)	RSD (ร้อยละ)
2.4	1	100.02±0.05	0.05
	2	100.75±0.21	0.21
3.2	1	99.99±0.27	0.27
	2	100.30±0.53	0.53
4.0	1	99.95±0.08	0.08
	2	100.68±0.13	0.13

จากการทดสอบแสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC มีความถูกต้องและแม่นยำสำหรับการวิเคราะห์โซเดียมวาลโปรเอท โดยมีร้อยละของการคืนกลับของยาอยู่ระหว่างร้อยละ 98-102 และค่า RSD ไม่เกินร้อยละ 2

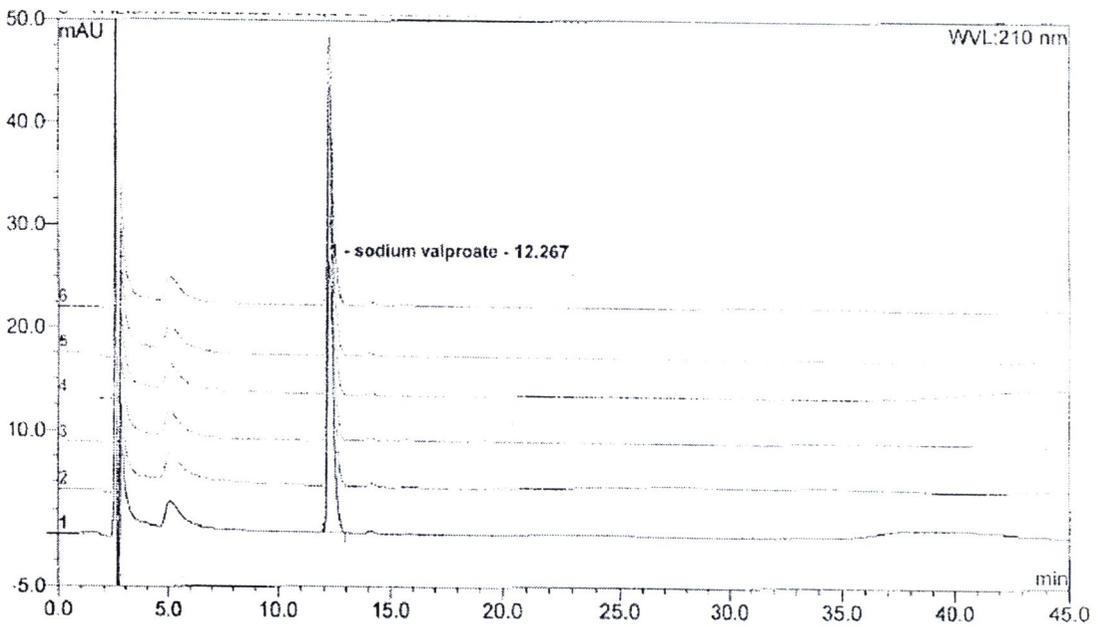
#### 2.8.8 ทดสอบการแตกตัวของยา

เวลาในการแตกตัวของยาเป็นส่วนสำคัญที่สามารถบ่งบอกถึงการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยในการทดสอบนี้ นำเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกจำนวน 6 เม็ด ทดสอบหาการแตกตัวตามมาตรฐานเภสัชตำรับ BP 2004 ซึ่งทดสอบเม็ดยาในสารละลาย 0.1 M HCl เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นนำไปหาการแตกตัวต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ผลการทดสอบพบว่าเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยาเมื่อครบกำหนดเวลา 2 ชั่วโมงในสารละลาย 0.1 M HCl ตำรับที่ 6, 12, 13 และ 47 ไม่แตกตัว แต่พบว่าตำรับที่ 13 และ 47 เม็ดยามีลักษณะบวมขึ้นเป็นจุกๆ แต่เม็ดยาไม่แตก ส่วนตำรับที่ 16 พบว่าฟิล์มหลุดและมีตัวยาละลายออกมา เมื่อนำไปทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ตำรับที่ 6, 12, 13 และ 47 สามารถแตกตัวได้หมดที่เวลา 15, 22, 13 และ 10 นาทีตามลำดับ เมื่อเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์เป็นร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่าทุกตำรับเม็ดยาไม่แตกตัวในสารละลาย 0.1 M HCl แต่ตำรับที่ 13 และ 16 ยังคงพบเม็ดยาบวมขึ้นเป็นจุกๆ แต่ฟิล์มไม่ฉีกขาด แสดงให้เห็นว่าปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นทำให้ความสามารถในการต้านกรด

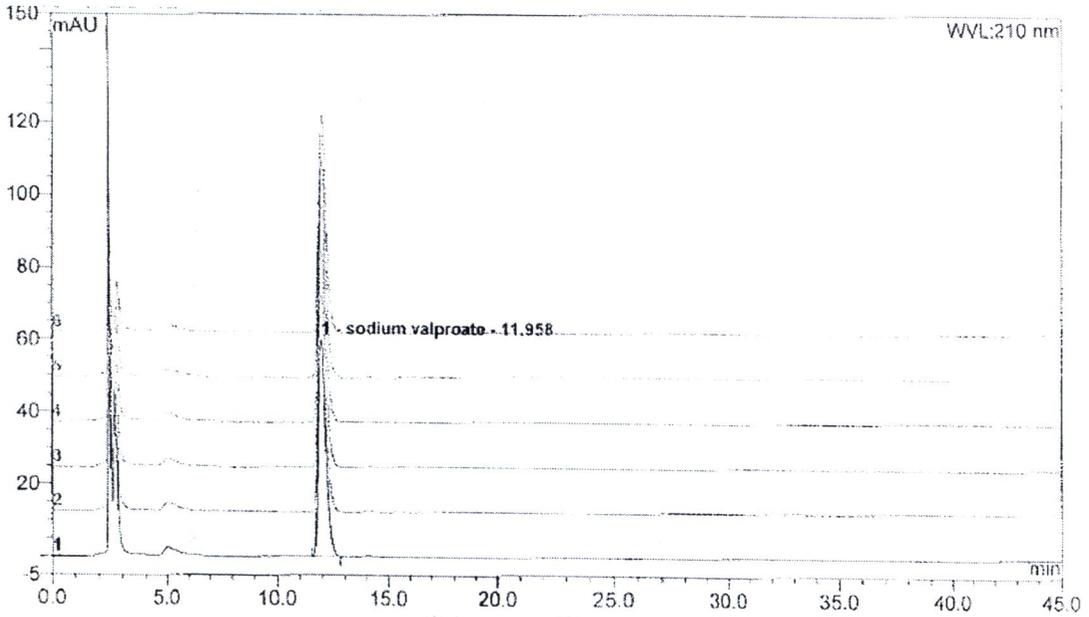
เพิ่มขึ้น และเมื่อนำไปทดสอบในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 คำรับที่ 6, 12, 13, 16 และ 47 สามารถแตกตัวได้หมดที่เวลา 17, 25, 11, 12 และ 28 นาที ตามลำดับ โดยคำรับที่ 13 มีการแตกตัวได้เร็วที่สุด และเมื่อเปรียบเทียบกับคำรับยาในท้องตลาดพบว่าคำรับยาในท้องตลาดสามารถต้านทานกรดได้ไม่พบว่ามีการแตกตัวของเม็ดยาและแตกตัวในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ได้หมดที่เวลาประมาณ 37 นาที

#### 2.8.9 ทดสอบการละลายของยาเปรียบเทียบกับคำรับยาในท้องตลาด

การทดสอบการละลายของยา ในเบื้องต้นทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์การละลาย (Validation of dissolution) ใน 2 สภาวะคือ ในสารละลาย 0.1 N HCl และในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ด้วยเครื่อง HPLC โดยหาความเป็นเส้นตรง (Linearity) ของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่ใส่ลงไป (Quantity added) กับความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่วิเคราะห์ได้ (Quantity found) พิจารณาค่า Correlation coefficient ( $R^2$ ) ใช้ Mobile phase คือ Methanol และสารละลาย 0.05 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ในอัตราส่วน 65:35 (v/v) อัตราการไหลเท่ากับ 1.0 มิลลิลิตรต่อนาที ใช้ HPLC-UV Detector ตั้งวัดที่ความยาวคลื่นเท่ากับ 210 นาโนเมตร พบว่ามี Retention time ประมาณ 12 นาที ตัวอย่างโครมาโตแกรมของสารละลายมาตรฐานดังภาพที่ 21 และ 22



ภาพที่ 21 โครมาโตแกรมของสารละลายมาตรฐาน โซเดียมวาลโปรเอทความเข้มข้น 267.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ในสารละลาย 0.1 N HCl โดยฉีดซ้ำจำนวน 6 ครั้ง



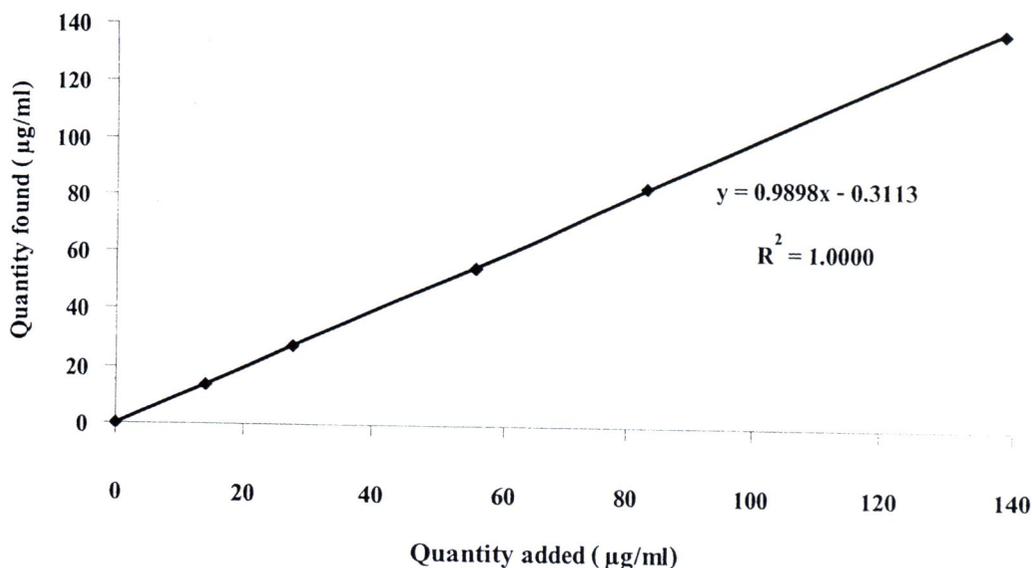
ภาพที่ 22 โครมาโตแกรมของสารละลายมาตรฐาน โซเดียมวาล โปรเอทความเข้มข้น 800.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 โดยฉีดซ้ำจำนวน 6 ครั้ง

ทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์การละลายในสารละลาย 0.1 N HCl โดยเตรียมสารละลายมาตรฐานจำนวน 5 ความเข้มข้น ได้แก่ 13.4, 26.7, 53.4, 80.1 และ 133.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร หาพื้นที่ใต้กราฟเพื่อนำมาคำนวณหาความเข้มข้นของโซเดียมวาล โปรเอทที่วิเคราะห์ได้ ได้ผลดังตารางที่ 22 แสดงถึงค่าความเข้มข้นของโซเดียมวาล โปรเอทที่วิเคราะห์ได้ และความเข้มข้นของโซเดียมวาล โปรเอทที่ใส่ลงไป

ตารางที่ 22 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาล โปรเอทที่วิเคราะห์ได้และความเข้มข้นของโซเดียมวาล โปรเอทที่ใส่ลงไปเมื่อทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl

ความเข้มข้น (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	Quantity found (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	Quantity added (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	ร้อยละความแตกต่าง
13.4	13.4	13.9	3.6
26.7	27.0	27.7	2.5
53.4	54.6	55.5	1.6
80.1	82.4	83.2	1.0
133.5	136.8	138.7	1.4

เมื่อหาความเป็นเส้นตรงของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโปรเอทที่ใส่ลงไป (แกน X) กับความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโปรเอทที่วิเคราะห์ได้ (แกน Y) พบว่ามีค่า  $R^2$  เท่ากับ 1.0000 สมการความสัมพันธ์คือ  $Y = 0.9898X - 0.3113$  ดังภาพที่ 23



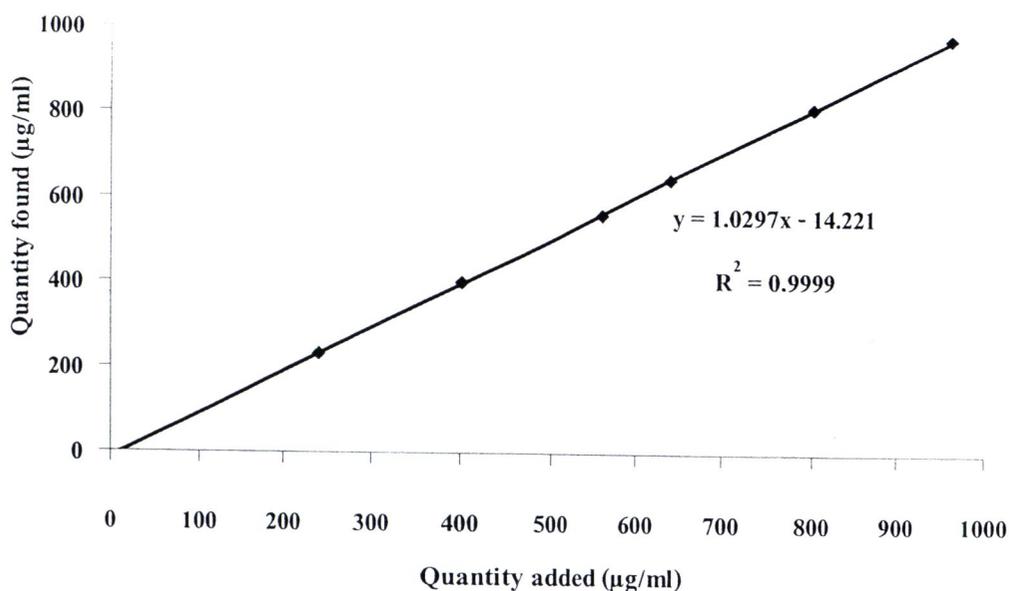
ภาพที่ 23 ความเป็นเส้นตรงของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโปรเอทที่ใส่ลงไปกับความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโปรเอทที่วิเคราะห์ได้เมื่อทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl

ทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์การละลายในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 โดยเตรียมสารละลายมาตรฐานจำนวน 6 ความเข้มข้น ได้แก่ 240, 400, 560, 640, 800 และ 960 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร หาพื้นที่ใต้กราฟเพื่อนำมาคำนวณหาความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโปรเอทที่วิเคราะห์ได้ ได้ผลดังตารางที่ 23 แสดงถึงค่าความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโปรเอทที่วิเคราะห์ได้ และความเข้มข้นของโซเดียมวาเลอโปรเอทที่ใส่ลงไป

ตารางที่ 23 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาตโปรเททที่วิเคราะห์ได้และความเข้มข้นของโซเดียมวาตโปรเททที่ใส่ลงไปเมื่อทดสอบในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8

ความเข้มข้น (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	Quantity found (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	Quantity added (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	ร้อยละความแตกต่าง
240	235.3	241.1	2.4
400	402.4	401.8	0.2
560	559.9	562.5	0.5
640	646.1	642.9	0.5
800	813.4	803.6	1.2
960	981.2	964.4	1.7

เมื่อหาความเป็นเส้นตรงของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาตโปรเททที่ใส่ลงไป (แกน X) กับความเข้มข้นของโซเดียมวาตโปรเททที่วิเคราะห์ได้ (แกน Y) พบว่ามีค่า  $R^2$  เท่ากับ 0.9999 สมการความสัมพันธ์คือ  $Y = 1.0297X - 14.221$  ดังภาพที่ 24



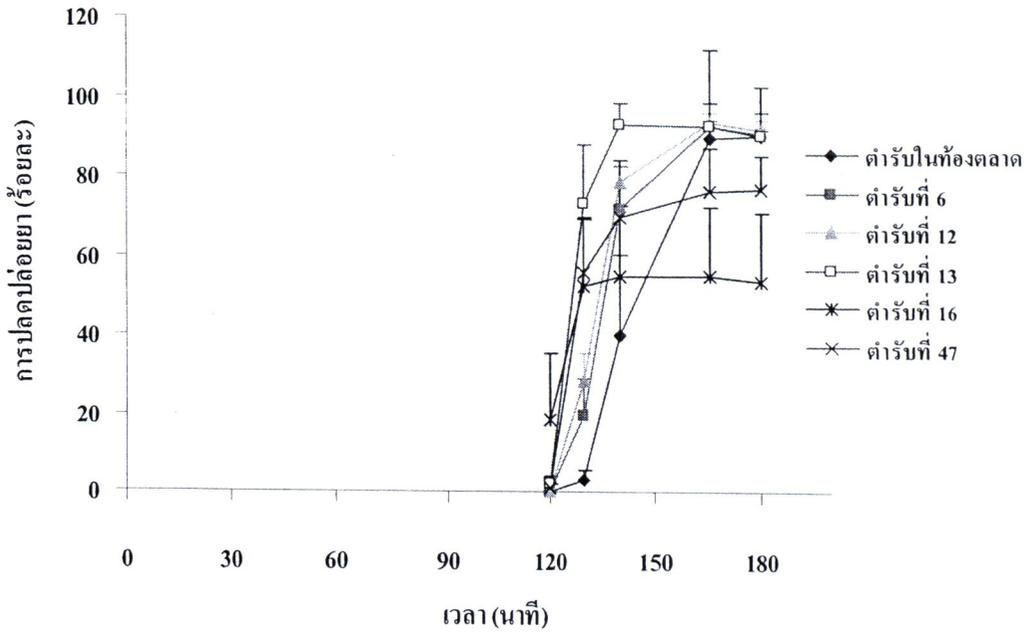
ภาพที่ 24 ความเป็นเส้นตรงของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาตโปรเททที่ใส่ลงไปกับความเข้มข้นของโซเดียมวาตโปรเททที่วิเคราะห์ได้เมื่อทดสอบในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8

ทดสอบหาการละลายของยา เพื่อศึกษาการควบคุมและปลดปล่อยตัวยาให้เป็นไปตามที่  
 ต้องการ โดยทดสอบเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกทั้ง 5 คำรับ ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนัก  
 เม็ดยาจำนวน 6 เม็ด ทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นทดสอบต่อในสารละลาย 0.20 M  
 Tribasic sodium phosphate pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 24 พบว่าเมื่อทดสอบเม็ดยา  
 เคลือบฟิล์มเอนเทอริกที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยาในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง  
 คำรับที่ 6 และ 12 ไม่มีการปลดปล่อยยาออกมา ส่วนคำรับที่ 13, 16 และ 47 ยาถูกปลดปล่อยออกมาร้อยละ  
 $2.0 \pm 2.0$ ,  $18.3 \pm 16.6$  และ  $0.9 \pm 1.0$  ตามลำดับ แต่เมื่อทดสอบเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นเป็นร้อย  
 ละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ทุกคำรับ ไม่มีการปลดปล่อยยาออกมา ซึ่งผ่านเกณฑ์ตามมาตรฐานเก็ชคำรับ USP 30  
 โดยระบุว่าเมื่อทดสอบเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง การปลดปล่อยยา  
 ต้องไม่เกินร้อยละ 10 แสดงให้เห็นว่าปริมาณสารเคลือบฟิล์มที่เพิ่มขึ้นทำให้ความต้านทานกรดเพิ่มมากขึ้น และ  
 เมื่อนำเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากภาพ  
 ที่ 25 (ก) แสดงการปลดปล่อยยาของคำรับยาเตรียม 5 คำรับที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่า  
 ที่เวลา 10 นาที คำรับยาที่มีการปลดปล่อยยาได้เร็วจากมากไปน้อยได้แก่ คำรับที่ 13 > 47 > 16 > 12 > 6 โดยมีการ  
 ปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ  $72.4 \pm 14.8$ ,  $55.3 \pm 13.2$ ,  $51.7 \pm 17.4$ ,  $28.3 \pm 7.0$  และ  $19.4 \pm 9.1$  ตามลำดับ แต่การ  
 ปลดปล่อยออกมาได้อย่างรวดเร็วของคำรับที่ 13, 47 และ 16 เนื่องจากยาได้ถูกปลดปล่อยไปในสารละลาย 0.1 N  
 HCl ทำให้เมื่อทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ด้วยจึงมีการปลดปล่อยได้เร็วกว่าคำรับอื่น โดย  
 เมื่อทดสอบเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา จากภาพที่ 25 (ข) พบว่าที่เวลา 10  
 นาที คำรับที่มีการปลดปล่อยยาได้เร็วจากมากไปน้อยได้แก่ คำรับที่ 16 > 13 > 47 > 6 > 12 โดยมีการปลดปล่อยยา  
 ออกมาร้อยละ  $66.0 \pm 7.8$ ,  $34.5 \pm 13.5$ ,  $23.3 \pm 9.9$ ,  $15.6 \pm 6.5$  และ  $9.8 \pm 2.7$  ตามลำดับ แต่เมื่อเวลา 45 นาที ทุกคำรับ  
 สามารถปล่อยยาได้ใกล้เคียงกัน โดยคำรับที่ 6, 12, 13, 16 และ 47 มีการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ  $92.9 \pm 4.5$ ,  
 $94.1 \pm 2.3$ ,  $91.8 \pm 2.3$ ,  $92.4 \pm 4.0$  และ  $85.9 \pm 14.3$  ตามลำดับ

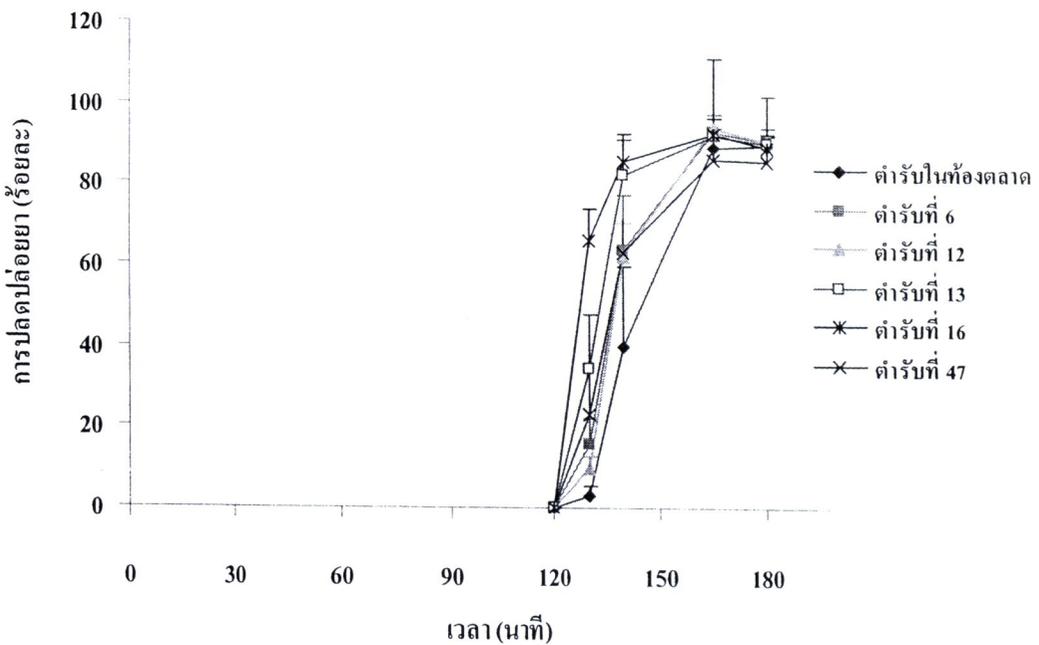
ตารางที่ 24 การปลดปล่อยตัวยาโซเดียมวาล โพรเอทในสารละลาย 0.1 N HCl และในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ของตำรับยาเตรียม 5 ตำรับเปรียบเทียบกับตัวอย่างยาในท้องตลาด

ตำรับ	ปริมาณ พอลิเมอร์ (ร้อยละ)	ร้อยละการ ปลดปล่อยยา ใน 0.1 N HCl (Mean±SD, n=6)	ร้อยละการปลดปล่อยใน Phosphate buffer pH 6.8 (Mean±SD, n=6)			
			10 นาที	20 นาที	45 นาที	60 นาที
6	6	0	19.4±9.1	71.3±10.7	91.6±1.6	89.7±1.1
	7.5	0	15.6±6.5	63.5±13.6	92.9±4.5	90.7±3.0
12	6	0	28.3±7.0	77.9±5.6	93.1±2.2	91.0±2.2
	7.5	0	9.8±2.7	61.9±8.5	94.1±2.3	90.6±1.6
13	6	2.0±2.0	72.4±14.8	92.2±5.5	91.8±6.2	89.3±6.3
	7.5	0	34.5±13.5	82.1±8.6	91.8±2.3	90.0±2.3
16	6	18.3±16.6	51.7±17.4	54.1±17.8	54.2±17.4	52.8±17.1
	7.5	0	66.0±7.8	85.7±6.9	92.4±4.0	89.2±2.9
47	6	0.9±1.0	55.3±13.2	69.2±14.1	75.6±11.0	76.0±8.3
	7.5	0	23.3±9.9	63.1±8.1	85.9±14.3	85.4±11.0
ตำรับยาในท้องตลาด	-	0	2.9±2.4	39.7±20.2	88.9±22.0	89.5±12.4

ส่วนตำรับยาในท้องตลาด ทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าไม่มียาถูกปลดปล่อยยาออกมา และเมื่อทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 พบว่าที่เวลา 10 นาที มีการปลดปล่อยยาออกมาเพียงร้อยละ 2.9±2.4 แต่เมื่อเวลา 45 นาที มีการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ 88.9±22.0 เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับยาเตรียมทั้ง 5 ตำรับ ในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ที่เวลา 10 และ 20 นาที พบว่าตำรับยาเตรียมที่ไม่มีการปลดปล่อยยาออกมาในกรด สามารถละลายและปลดปล่อยยาออกมาได้มากกว่าตำรับยาในท้องตลาด โดยการปลดปล่อยยามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05) และที่ 45 นาที ตำรับยาเตรียมสามารถปลดปล่อยยาได้ใกล้เคียงกับตำรับยาในท้องตลาด โดยการปลดปล่อยยาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value>0.05) เช่น ตำรับที่ 6, 12, 13 (ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5), 16 (ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5), 47 (ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5)



(ก)



(ข)

ภาพที่ 25 การปลดปล่อยยาของตำรับยาเตรียม 5 ตำรับ (ก) ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักรวม (ข) ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักรวมเปรียบเทียบกับตำรับยาในห้องทดลองโดยทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมงและในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จำนวน 6 ตัวอย่าง

### 3. การศึกษาบรรจุภัณฑ์และการศึกษาความคงสภาพของตำรับ

บรรจุภัณฑ์มีความสำคัญต่อความคงสภาพของยา โดยการเลือกบรรจุภัณฑ์ต้องคำนึงถึงคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของตำรับ เช่น ความไวต่อความชื้น แสง อากาศ โดยบรรจุภัณฑ์ต้องไม่ทำปฏิกิริยากับสารประกอบในตำรับ ยาเม็ด โขเดียมวาล โปรเททในรูปแบบเคลือบเอนเทอริก ด้วยามีคุณสมบัติที่ไวต่อความชื้น ดังนั้นควรเลือกบรรจุภัณฑ์ที่สามารถป้องกันการซึมผ่านของน้ำจากภายนอกเข้าไปสัมผัสกับเม็ดยาได้ดี บรรจุภัณฑ์ที่ศึกษาได้แก่ ขวดแก้วสีชาและแผงสตริป โดยนำเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุลงบรรจุภัณฑ์ ดังต่อไปนี้

1. ขวดแก้วสีชาขนาด 100 มิลลิลิตร ฟลอปูนิเยม บรรจุเม็ดยาจำนวน 100 เม็ด และใส่ซิลิกาเจลน้ำหนัก 15 กรัม

2. แผงสตริป (Strip foil) บรรจุเม็ดยาลงแผงด้วยเครื่องบรรจุแผงสตริป แผงละ 10 เม็ด และทดสอบการรั่วของแผงยาเมื่อเริ่มบรรจุ หลังการทดสอบพบว่าทุกตำรับแผงยาปิดสนิท และเมื่อตัดแผงยาไม่พบน้ำที่ติดบนเม็ดยา แสดงว่าการบรรจุยาด้วยเครื่องบรรจุแผงสตริป อลูมิเนียมฟอยล์ปิดสนิท ไม่มีการรั่วของแผงยา

ตำรับยาเตรียม 5 ตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตริป ทำการเก็บเพื่อศึกษาความคงสภาพของยาใน 2 สภาวะ ได้แก่

1. การศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง โดยเก็บที่อุณหภูมิ  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$  ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75 \pm 5$  เป็นเวลา 6 เดือน โดยศึกษาที่เวลา 0, 2 และ 6 เดือน

2. การศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว โดยเก็บที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 เดือน โดยศึกษาที่เวลา 0, 4, 9 และ 12 เดือน

โดยเมื่อครบตามระยะเวลาที่กำหนด ทำการทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของยา ได้แก่ ลักษณะภายนอกของเม็ดยา, ความแข็งของเม็ดยา, ความหนาของเม็ดยา, ความชื้นของยา, ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ, การหาปริมาณตัวยาสำคัญ, การแตกตัวของยา และการละลายของยา ซึ่งได้ผลดังต่อไปนี้

#### 1. การศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง

##### 1.1 ลักษณะภายนอกของเม็ดยา

ประเมินลักษณะภายนอกของเม็ดยา หลังจากทำการเก็บเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกในสภาวะเร่งที่อุณหภูมิ  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$  ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75 \pm 5$  เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าตำรับที่ 6, 12, 13 และ 47 ที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตริป ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา เม็ดยามีลักษณะสีขาวปกติ ผิวเรียบ แต่ตำรับที่ 16 ที่บรรจุในขวดแก้วสีชา พบว่าเม็ดยาบวม มีขนาดใหญ่กว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดยาเริ่มต้น เกิดรอยแตกของฟิล์มเอนเทอริก และเมื่อนำเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาผ่าตัดขวาง พบว่าตำรับที่ 6 และ 16 ยามีสีขาว และตำรับที่ 12, 13 และ 47 ยามีสีขาวออกเหลือง ซึ่งไม่แตกต่างจากก่อนเริ่มทำการเก็บที่สภาวะเร่ง ส่วนเม็ดยาที่บรรจุในแผงสตริป พบว่าตำรับที่ 6, 12, 16 และ 47 ยามีลักษณะเหลืองเล็กน้อย บางเม็ดมีสีน้ำตาลเข้ม โดยยาส่วนที่ติดกับชั้นฟิล์ม มีสีน้ำตาลเข้มมากกว่าส่วนที่ไม่ติดกับชั้นฟิล์ม ส่วนตำรับที่ 13 ยามีสีเหลืองและชื้น บางเม็ดมีสีน้ำตาลเข้ม และเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับยาในห้องคลาดพบว่าลักษณะภายนอกของเม็ดยา ผิวไม่เรียบ มีรอยขรุขระเล็กน้อยเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มทำการเก็บที่สภาวะเร่ง แต่เมื่อนำเม็ดยาผ่าตัดขวาง ยามีสีขาวไม่เปลี่ยนแปลง แสดงว่าเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชามีความคงตัวดีกว่าในแผงสตริป

### 1.2 ทดสอบความแข็งของเม็ดยา

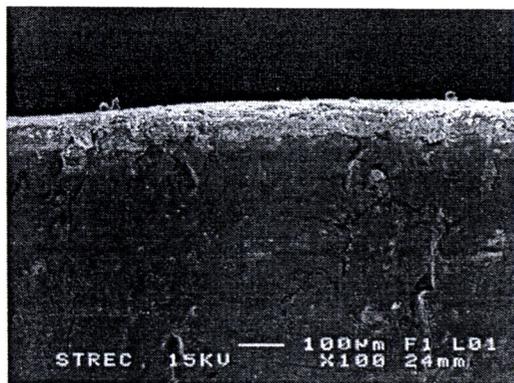
ทดสอบความแข็งของตำรับยาเตรียมที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา เมื่อเก็บเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ตามระยะเวลาที่กำหนด ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 25 พบว่าตำรับที่มีความแข็งลดลงเล็กน้อยเมื่อเก็บไว้นานขึ้น ได้แก่ ตำรับที่ 6 และ 12 ทั้งที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีป, ตำรับที่ 13 บรรจุในขวดแก้วสีชา ส่วนตำรับที่มีความแข็งเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเมื่อเก็บไว้นานขึ้น ได้แก่ ตำรับที่ 13 บรรจุในแผงสตรีป, 16 และ 47 ที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีป ดังนั้นในภาพรวมสรุปได้ว่าความแข็งของเม็ดยาเคลือบฟิล์มที่บรรจุในขวดแก้วสีชามีแนวโน้มลดลงเมื่อเก็บไว้นานขึ้นและมีการลดลงมากกว่าที่บรรจุในแผงสตรีป

### 1.3 ทดสอบความหนาของเม็ดยา

เมื่อเก็บเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ตามระยะเวลาที่กำหนด ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 25 พบว่าทุกตำรับที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีปมีความหนาของเม็ดยาไม่แตกต่างจากก่อนเริ่มการเก็บในสภาวะเร่ง ยกเว้นตำรับที่ 16 ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา ที่บรรจุในขวดแก้วสีชาโดยก่อนเริ่มการเก็บในสภาวะเร่ง หาความหนาของเม็ดยาได้เท่ากับ  $5.20 \pm 0.05$  มิลลิเมตร แต่เมื่อเก็บในสภาวะเร่งเป็นเวลา 6 เดือนพบว่าเม็ดยามีความหนาเพิ่มขึ้นเป็น  $5.31 \pm 0.05$  มิลลิเมตร ซึ่งเกิดจากลักษณะของเม็ดยาที่บวม ดังภาพที่ 26 แสดงภาพตัดขวางของตำรับที่ 16 ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา ถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนที่ก้ำกึ่งขยาย 100 เท่า ซึ่งพบว่าหลังทำการเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่ง ชั้นของยาและชั้นของฟิล์มเอนเทอร์ิก มีลักษณะขยายทำให้เห็นขอบเขตระหว่างชั้นไม่ชัดเจน ดังภาพที่ 26 (ข) ในขณะที่ก่อนทำการเก็บในสภาวะเร่ง ชั้นของยาและชั้นของฟิล์มเอนเทอร์ิกแยกเป็นชั้นได้ชัดเจน ดังภาพที่ 26 (ก)



(ก)



(ข)

ภาพที่ 26 ภาพตัดขวางของตำรับที่ 16 เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา ถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนที่ก้ำกึ่งขยาย 100 เท่า (ก) ก่อนทำการศึกษาที่สภาวะเร่ง (ข) หลังทำการศึกษาที่สภาวะเร่ง

### 1.4 ทดสอบความชื้นของเม็ดยา

ทดสอบความชื้นของเม็ดยา เมื่อเก็บเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ตามระยะเวลาที่กำหนด ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 25 พบว่าเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ความชื้นของยามี

แนวโน้มลดลง โดยเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาามีความชื้นของเม็ดยาลดลงมากกว่าเม็ดยาที่บรรจุในแผงสตรีป เช่นตำรับที่ 6 ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา เมื่อทำการเก็บในสภาวะเร่งครบเวลา 6 เดือน เม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาวดัความชื้นได้เท่ากับร้อยละ 0.63 ส่วนเม็ดยาที่บรรจุในแผงสตรีปวัดความชื้นได้เท่ากับร้อยละ 1.66 ซึ่งลดลงจากก่อนการเก็บในสภาวะเร่งซึ่งเท่ากับร้อยละ 2.35 แสดงว่าในสภาวะที่มีอุณหภูมิและความชื้นสูง ขวดแก้วสีชาสามารถป้องกันความชื้นได้ดีกว่าในแผงสตรีป

ตารางที่ 25 การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของตำรับยา เมื่อทำการศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง โดยเก็บที่อุณหภูมิ  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75\pm 5$  เป็นเวลา 6 เดือน

ตำรับ	ปริมาณของพอลิเมอร์ (ร้อยละ)	บรรจุภัณฑ์	ระยะเวลา (เดือน)	ความแข็งของเม็ดยา (กิโลกรัม) (Mean $\pm$ S.D., n=10)	ความหนาของเม็ดยา (มิลลิเมตร) (Mean $\pm$ S.D., n=10)	ความชื้นของยา (ร้อยละ)
6	6	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	13.69 $\pm$ 1.58	5.25 $\pm$ 0.02	2.35
			2	11.05 $\pm$ 1.72	5.29 $\pm$ 0.03	0.71
			6	12.93 $\pm$ 1.17	5.25 $\pm$ 0.04	0.63
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	13.69 $\pm$ 1.58	5.25 $\pm$ 0.02	2.35
			2	12.49 $\pm$ 1.81	5.28 $\pm$ 0.04	0.74
			6	13.21 $\pm$ 1.41	5.22 $\pm$ 0.03	1.66
7.5	6	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	14.64 $\pm$ 0.87	5.32 $\pm$ 0.05	1.71
			2	13.15 $\pm$ 1.83	5.32 $\pm$ 0.02	0.53
			6	11.57 $\pm$ 1.82	5.26 $\pm$ 0.03	1.13
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	14.64 $\pm$ 0.87	5.32 $\pm$ 0.05	1.71
			2	13.22 $\pm$ 1.52	5.35 $\pm$ 0.03	1.06
			6	13.54 $\pm$ 0.63	5.32 $\pm$ 0.08	2.39
12	6	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	10.18 $\pm$ 1.09	5.37 $\pm$ 0.04	3.94
			2	8.13 $\pm$ 1.83	5.34 $\pm$ 0.04	1.29
			6	9.55 $\pm$ 1.46	5.42 $\pm$ 0.04	1.11
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	10.18 $\pm$ 1.09	5.37 $\pm$ 0.04	3.94
			2	9.98 $\pm$ 1.43	5.34 $\pm$ 0.04	1.66
			6	10.07 $\pm$ 1.81	5.41 $\pm$ 0.04	2.33

ตารางที่ 25 การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของตำรับยา เมื่อทำการศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง โดยเก็บที่อุณหภูมิ  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75\pm 5$  เป็นเวลา 6 เดือน (ต่อ)

ตำรับ	ปริมาณของ พอลิเมอร์ (ร้อยละ)	บรรจุภัณฑ์	ระยะเวลา (เดือน)	ความแข็ง ของเม็ดยา (กิโลกรัม) (Mean $\pm$ S.D., n=10)	ความหนา ของเม็ดยา (มิลลิเมตร) (Mean $\pm$ S.D., n=10)	ความชื้น ของยา (ร้อยละ)
	7.5	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	10.26 $\pm$ 1.54	5.48 $\pm$ 0.05	4.07
			2	10.41 $\pm$ 1.64	5.42 $\pm$ 0.05	1.56
			6	8.45 $\pm$ 1.33	5.44 $\pm$ 0.06	0.92
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	10.26 $\pm$ 1.54	5.48 $\pm$ 0.05	4.07
			2	9.93 $\pm$ 2.18	5.41 $\pm$ 0.04	1.51
			6	10.11 $\pm$ 1.81	5.46 $\pm$ 0.06	1.53
13	6	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	9.34 $\pm$ 1.18	5.46 $\pm$ 0.03	2.86
			2	8.41 $\pm$ 2.10	5.49 $\pm$ 0.05	1.47
			6	7.64 $\pm$ 1.76	5.44 $\pm$ 0.03	0.93
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	9.34 $\pm$ 1.18	5.46 $\pm$ 0.03	2.86
			2	9.44 $\pm$ 1.46	5.50 $\pm$ 0.04	1.57
			6	9.85 $\pm$ 2.89	5.46 $\pm$ 0.02	1.40
	7.5	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	9.76 $\pm$ 1.64	5.51 $\pm$ 0.05	1.19
			2	8.81 $\pm$ 1.48	5.50 $\pm$ 0.03	1.04
			6	8.94 $\pm$ 1.47	5.50 $\pm$ 0.04	0.69
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	9.76 $\pm$ 1.64	5.51 $\pm$ 0.05	1.19
			2	9.96 $\pm$ 2.07	5.49 $\pm$ 0.06	1.44
			6	15.41 $\pm$ 0.98	5.51 $\pm$ 0.03	1.21
16	6	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	6.70 $\pm$ 1.05	5.20 $\pm$ 0.05	2.57
			2	6.80 $\pm$ 0.78	5.20 $\pm$ 0.03	2.07
			6	7.04 $\pm$ 0.91	5.31 $\pm$ 0.05	1.39
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	6.70 $\pm$ 1.05	5.20 $\pm$ 0.05	2.57
			2	7.61 $\pm$ 1.09	5.20 $\pm$ 0.02	2.40
			6	7.21 $\pm$ 1.08	5.26 $\pm$ 0.04	1.48

ตารางที่ 25 การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของตำรับยา เมื่อทำการศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง โดยเก็บที่อุณหภูมิ  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75\pm 5$  เป็นเวลา 6 เดือน (ต่อ)

ตำรับ	ปริมาณของ พอลิเมอร์ (ร้อยละ)	บรรจุภัณฑ์	ระยะเวลา (เดือน)	ความแข็ง ของเม็ดยา (กิโลกรัม) (Mean $\pm$ S.D., n=10)	ความหนา ของเม็ดยา (มิลลิเมตร) (Mean $\pm$ S.D., n=10)	ความชื้น ของยา (ร้อยละ)
	7.5	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	6.64 $\pm$ 1.30	5.29 $\pm$ 0.06	2.07
			2	6.62 $\pm$ 1.57	5.34 $\pm$ 0.05	1.36
			6	7.71 $\pm$ 0.94	5.34 $\pm$ 0.07	1.11
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	6.64 $\pm$ 1.30	5.29 $\pm$ 0.06	2.07
			2	8.30 $\pm$ 1.08	5.34 $\pm$ 0.06	1.67
			6	8.69 $\pm$ 1.12	5.28 $\pm$ 0.05	1.74
47	6	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	8.19 $\pm$ 1.72	5.19 $\pm$ 0.09	1.51
			2	8.89 $\pm$ 0.74	5.19 $\pm$ 0.08	1.06
			6	9.41 $\pm$ 1.02	5.22 $\pm$ 0.06	1.51
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	8.19 $\pm$ 1.72	5.19 $\pm$ 0.09	1.51
			2	9.50 $\pm$ 0.97	5.21 $\pm$ 0.05	1.56
			6	9.73 $\pm$ 0.82	5.19 $\pm$ 0.06	1.63
	7.5	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	10.12 $\pm$ 1.03	5.28 $\pm$ 0.02	1.48
			2	10.54 $\pm$ 0.91	5.20 $\pm$ 0.05	1.87
			6	10.10 $\pm$ 1.13	5.24 $\pm$ 0.06	1.50
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	10.12 $\pm$ 1.03	5.28 $\pm$ 0.02	1.48
			2	10.84 $\pm$ 0.50	5.26 $\pm$ 0.05	1.27
			6	10.81 $\pm$ 0.39	5.27 $\pm$ 0.06	1.73

#### 1.5 หาคความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (Uniformity of dosage units)

ทดสอบหาความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ เมื่อเก็บเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ตามระยะเวลาที่กำหนด พบว่าทุกตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุในขวดแก้วสีชาและในแผงสตรีป มีความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ ผ่านเกณฑ์ตามมาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับ USP 30 โดยมีค่าที่ยอมรับได้ไม่เกิน 15 ดังตารางที่ 26 ซึ่งตำรับที่ 6 ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุในแผงสตรีปไม่สามารถหาค่าที่ยอมรับได้เนื่องจากการคำนวณต้องใช้ค่าของปริมาณตัวยาสำคัญ แต่การวิเคราะห์หา

ปริมาณด้วยยาสำคัญ เกิดปัญหาระหว่างการวิเคราะห์พบว่าเข็มฉีดยาอย่างอัตโนมัติ ดูดตัวอย่างได้ปริมาตรที่ไม่แน่นอน ผลการวิเคราะห์ที่ได้จึงไม่สามารถนำมาคำนวณได้ และตำรับที่ 16 ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยาในขวดแก้วสีชาไม่สามารถหาค่าที่ยอมรับได้เนื่องจากเม็ดยามีลักษณะบวม มีรอยแตกของฟิล์มเอนเทอริก

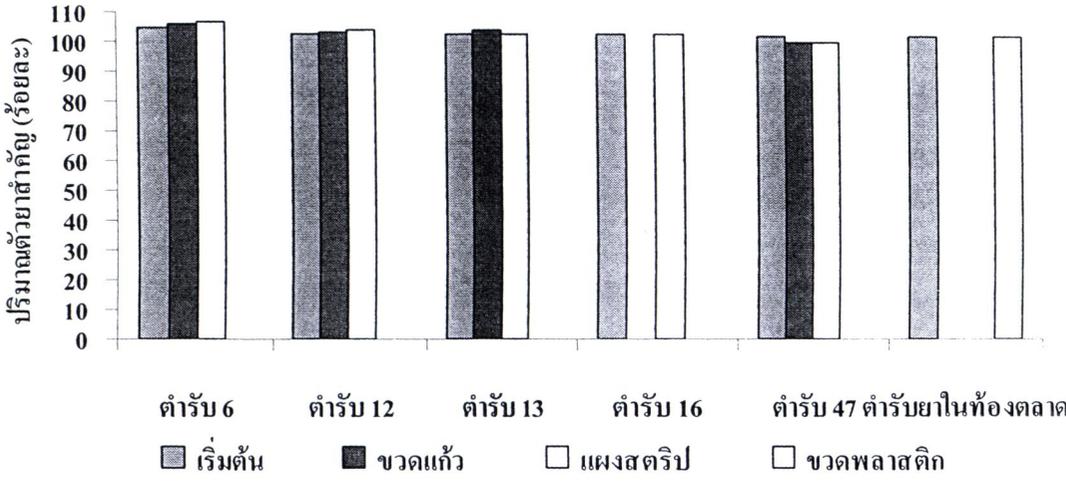
ตารางที่ 26 ค่าที่ยอมรับได้ของตำรับยาเตรียม 5 ตำรับ ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีป หลังศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง โดยเก็บที่อุณหภูมิ  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$  ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75 \pm 5$  เป็นเวลา 6 เดือน

ตำรับ	ปริมาณของพอลิเมอร์ (ร้อยละ)	ค่าที่ยอมรับได้			
		ขวดแก้วสีชา (n=10)		แผงสตรีป (n=10)	
		เริ่มต้น	6 เดือน	เริ่มต้น	6 เดือน
6	6	5.4	8.2	5.4	7.7
	7.5	3.9	7.7	3.9	-
12	6	2.8	5.3	2.8	5.2
	7.5	4.4	4.7	4.4	7.5
13	6	3.3	3.8	3.3	3.3
	7.5	6.2	3.3	6.2	5.6
16	6	4.4	-	4.4	3.6
	7.5	4.5	2.8	4.5	3.8
47	6	2.3	1.9	2.3	3.9
	7.5	5.2	2.9	5.2	4.6

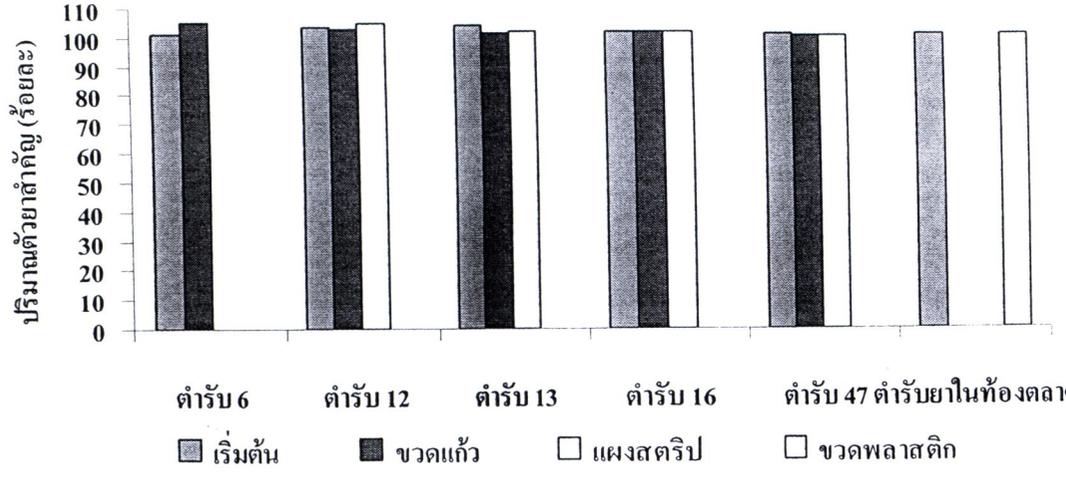
#### 1.6 หาปริมาณด้วยยาสำคัญ (Assay)

เมื่อเก็บเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ตามระยะเวลาที่กำหนด ทำการวิเคราะห์หาปริมาณด้วยยาสำคัญ พบว่าตำรับที่ 12, 13, 16 และ 47 เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุในขวดแก้วและแผงสตรีป มีปริมาณด้วยยาสำคัญอยู่ระหว่างร้อยละ 100.06-103.96 ซึ่งผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานในเกดซ์ตำรับ BP 2004 ที่ระบุว่าปริมาณด้วยยาสำคัญของโซเดียมวาโลโปรเอทต้องอยู่ระหว่างร้อยละ 95-105 โดยตำรับที่ 6 ที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีป วิเคราะห์ปริมาณด้วยยาสำคัญได้ร้อยละ 106.28 และ 106.46 ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนด และตำรับที่ 16 ที่บรรจุในขวดแก้วสีชาไม่ได้ทำการวิเคราะห์เนื่องจากลักษณะของเม็ดยาบวม มีรอยแตกของฟิล์มเอนเทอริก ดังภาพที่ 27 (ก) ส่วนเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ตำรับที่ 12 (ขวดแก้วสีชา), 13, 16 และ 47 ที่บรรจุในขวดแก้วและแผงสตรีป มีปริมาณด้วยยาสำคัญอยู่ระหว่างร้อยละ 101.25-103.46 ซึ่งผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานในเกดซ์ตำรับ BP 2004 โดยตำรับที่ 6 ที่บรรจุในขวดแก้วสีชา วิเคราะห์ปริมาณด้วยยาสำคัญได้ร้อยละ 105.36 และตำรับที่ 12 ที่บรรจุในแผงสตรีป วิเคราะห์ปริมาณด้วยยาสำคัญ

ได้ร้อยละ 105.32 ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน ดังภาพที่ 27 (ข) นอกจากนี้วิเคราะห์หาปริมาณด้วยยาสำคัญของตำรับยาในท้องตลาดที่บรรจุในขวดพลาสติก เมื่อเก็บในสภาวะเร่งเป็นเวลา 6 เดือนได้เท่ากับร้อยละ 102.08 ซึ่งผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานในเภสัชตำรับ BP 2004 สรุปได้ว่าการศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่ง ปริมาณด้วยยาสำคัญคงเหลือของตำรับยาเตรียมที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตริปและตัวอย่างตำรับยาในท้องตลาดไม่แตกต่างจากก่อนเริ่มทำการศึกษา



(ก)



(ข)

ภาพที่ 27 การวิเคราะห์หาปริมาณด้วยยาสำคัญในตำรับยาเตรียม (ก) เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 (ข) เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา หลังทำการศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$  ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75 \pm 5$  เป็นเวลา 6 เดือน

### 1.7 ทดสอบการแตกตัวของยา

ทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกตามมาตรฐานเภสัชตำรับ BP 2004 หลังทำการศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง เป็นเวลา 6 เดือน นำเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีป จำนวน 6 เม็ด ทดสอบการแตกตัวในสารละลาย 0.1 M HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นนำไปทำการแตกตัวต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ได้ผลดังตารางที่ 27 พบว่าทุกตำรับ (ยกเว้นตำรับที่ 16 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา) ไม่แตกตัวในสารละลาย 0.1 M HCl และเมื่อทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 พบว่าตำรับที่ 12, 16 และ 47 ใช้เวลาในการแตกตัวของยาไม่แตกต่างจากก่อนการเก็บในสภาวะเร่ง แต่พบว่าตำรับที่ 6 และ 13 มีเวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้น เช่น ตำรับที่ 13 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยาบรรจุในขวดแก้วสีชา เวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้นจาก 11 เป็น 21 นาที นอกจากนี้ยังพบว่าเม็ดยาที่บรรจุในแผงสตรีปมีแนวโน้มที่เม็ดยาแตกตัวได้ช้ากว่าเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชา แต่อย่างไรก็ตามทุกตำรับสามารถแตกตัวได้หมดภายในเวลา 1 ชั่วโมง ผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนดในเภสัชตำรับ BP 2004 และเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับยาเตรียมกับตำรับยาในท้องตลาด พบว่าตำรับยาทั้ง 5 ตำรับและตำรับยาในท้องตลาดสามารถต้านกรดได้จนครบ 2 ชั่วโมงเช่นกันและตำรับยาเตรียมสามารถแตกตัวในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ได้เร็วกว่าตำรับยาในท้องตลาดที่แตกตัวได้หมดที่เวลา 37 นาที

ตารางที่ 27 เวลาในการแตกตัวของยา โดยทดสอบในสารละลาย 0.1 M HCl และในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ของตำรับยาเตรียม 5 ตำรับเปรียบเทียบกับตัวอย่างยาในท้องตลาด หลังศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง โดยเก็บที่อุณหภูมิ  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$  ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75 \pm 5$  เป็นเวลา 6 เดือน

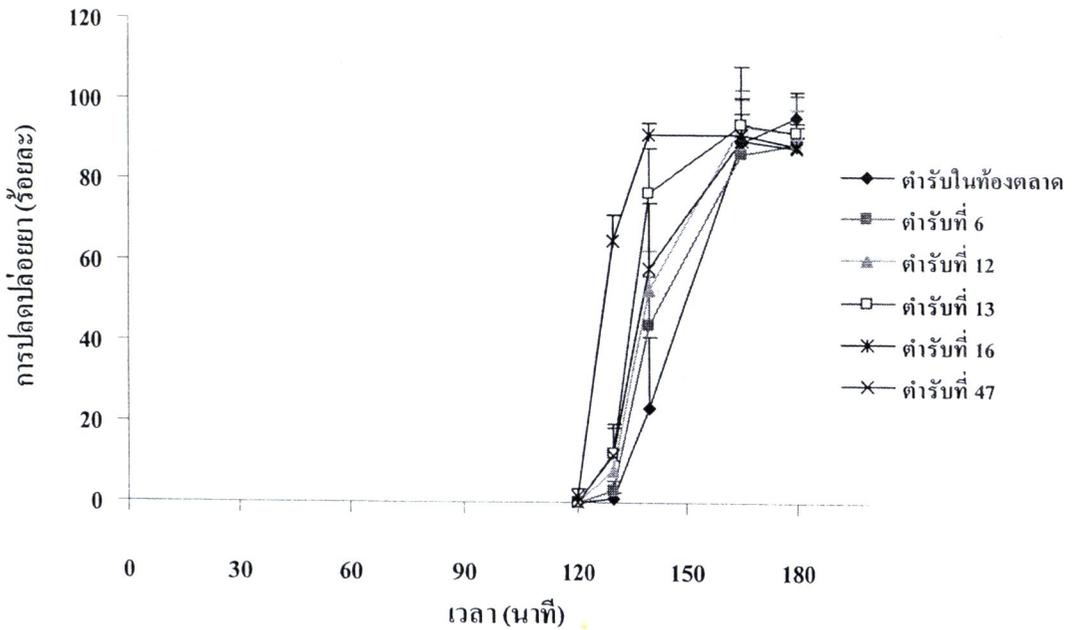
ตำรับ	ปริมาณพอลิเมอร์ (ร้อยละ)	ในสารละลาย 0.1 M HCl (นาท)			ในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 (นาท)		
		เริ่มต้น	6 เดือน		เริ่มต้น	6 เดือน	
			ขวดแก้ว	แผงสตรีป		ขวดแก้ว	แผงสตรีป
6	6	N	N	N	15	21	24
	7.5	N	N	N	17	22	31
12	6	N	N	N	22	21	20
	7.5	N	N	N	25	17	23
13	6	N	N	N	13	12	18
	7.5	N	N	N	11	21	24
16	6	แตกตัว	แตกตัว	แตกตัว	0	0	0
	7.5	N	N	N	12	17	12
47	6	N	N	N	10	11	12
	7.5	N	N	N	28	18	25
ตำรับยาในท้องตลาด	-	N	N (ขวดพลาสติก)		37	37 (ขวดพลาสติก)	

N = เม็ดยาไม่แตกตัว

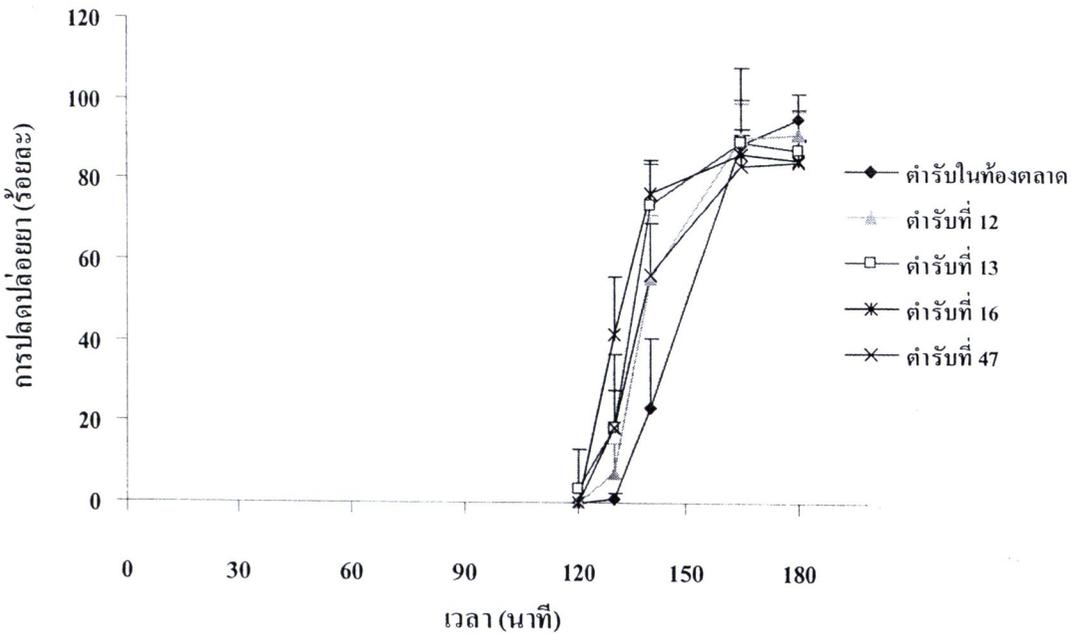
#### 1.8 ทดสอบการละลายของยาเปรียบเทียบกับตำรับยาในท้องตลาด

การทดสอบการละลายของยา ทดสอบตามมาตรฐานเก็ซตำรับ USP 30 สำหรับยาเม็ดเคลือบเอนเทอริค เมื่อเก็บเม็ดยาในสภาวะเร่งเป็นเวลา 6 เดือน นำยาเตรียมทั้ง 5 ตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา และตำรับยาในท้องตลาด จำนวน 6 เม็ด ทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นทดสอบต่อในสารละลาย 0.20 M Tribasic sodium phosphate pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง พบว่าเมื่อทดสอบเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา ในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตำรับที่ 6, 12 และตำรับยาในท้องตลาด ไม่มีการปลดปล่อยออกมา ส่วนตำรับที่ 13, 16 และ 47 พบว่ามีตัวยาถูกปลดปล่อยออกมา และเมื่อทดสอบเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ผลที่ได้แสดงดังภาพที่ 28 ซึ่งการเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นทำให้ตำรับที่ 47 สามารถต้านกรดและไม่พบการปลดปล่อยยา แต่ตำรับที่ 13 และ 16 ยังพบว่ามีตัวยาถูกปลดปล่อยออกมเล็กน้อย โดยตำรับที่ 13

บรรจุในแผงสตริป ยาถูกปลดปล่อยออกมาร้อยละ  $3.9 \pm 9.6$  ดังภาพที่ 28 (ข) และคำรับที่ 16 บรรจุในขวดแก้วสีชา ยาถูกปลดปล่อยออกมาร้อยละ  $1.2 \pm 1.9$  ดังภาพที่ 28 (ก) ซึ่งปริมาณการปลดปล่อยยาไม่เกินร้อยละ 10 ตามเกณฑ์ที่กำหนดในมาตรฐานเภสัชตำรับ และเมื่อนำคำรับยาเตรียมที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและคำรับยาในห้องทดลองทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง พบว่าที่เวลา 10 นาที คำรับที่มีการปลดปล่อยยาได้เร็วจากมากไปน้อยได้แก่ คำรับที่ 16 > 13 > 47 > 12 > 6 > คำรับยาในห้องทดลอง ดังภาพที่ 28 (ก) โดยมีการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ  $64.8 \pm 6.2$ ,  $12.2 \pm 6.4$ ,  $11.6 \pm 7.8$ ,  $7.7 \pm 5.7$ ,  $2.8 \pm 2.5$  และ 0 ตามลำดับ แต่เมื่อเวลา 45 นาที ทุกคำรับสามารถปล่อยยาได้ใกล้เคียงกัน โดยคำรับที่ 6, 12, 13, 16 และ 47 และคำรับยาในห้องทดลอง มีการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ  $86.5 \pm 15.8$ ,  $93.3 \pm 6.8$ ,  $93.5 \pm 3.0$ ,  $91.4 \pm 2.2$ ,  $89.9 \pm 10.5$  และ  $89.2 \pm 19.2$  ตามลำดับ ส่วนเมื่อทดสอบเม็ดยาที่บรรจุในแผงสตริปและคำรับยาในห้องทดลอง ในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 พบว่าที่เวลา 10 นาที คำรับที่มีการปลดปล่อยยาได้เร็วจากมากไปน้อยได้แก่ คำรับที่ 16 > 47 > 13 > 12 > คำรับยาในห้องทดลอง ดังภาพที่ 28 (ข) โดยมีการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ  $41.8 \pm 14.1$ ,  $18.6 \pm 9.5$ ,  $18.6 \pm 18.3$ ,  $7.5 \pm 7.2$  และ 0 ตามลำดับ ซึ่งคำรับที่ 6 มีข้อผิดพลาดในการวิเคราะห์จึงไม่สามารถวิเคราะห์หาปริมาณด้วยที่ถูกปลดปล่อยได้ และเมื่อเวลา 45 นาที ทุกคำรับสามารถปล่อยยาได้ใกล้เคียงกัน โดยคำรับที่ 12, 13, 16, 47 และ คำรับยาในห้องทดลอง มีการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ  $90.5 \pm 8.6$ ,  $89.5 \pm 10.6$ ,  $86.6 \pm 6.2$ ,  $83.8 \pm 7.5$  และ  $89.2 \pm 19.2$  ตามลำดับ จากภาพที่ 28 (ก) และ (ข) แสดงให้เห็นว่าเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตริป มีลักษณะการปลดปล่อยยาที่ไม่แตกต่างกัน



(ก)

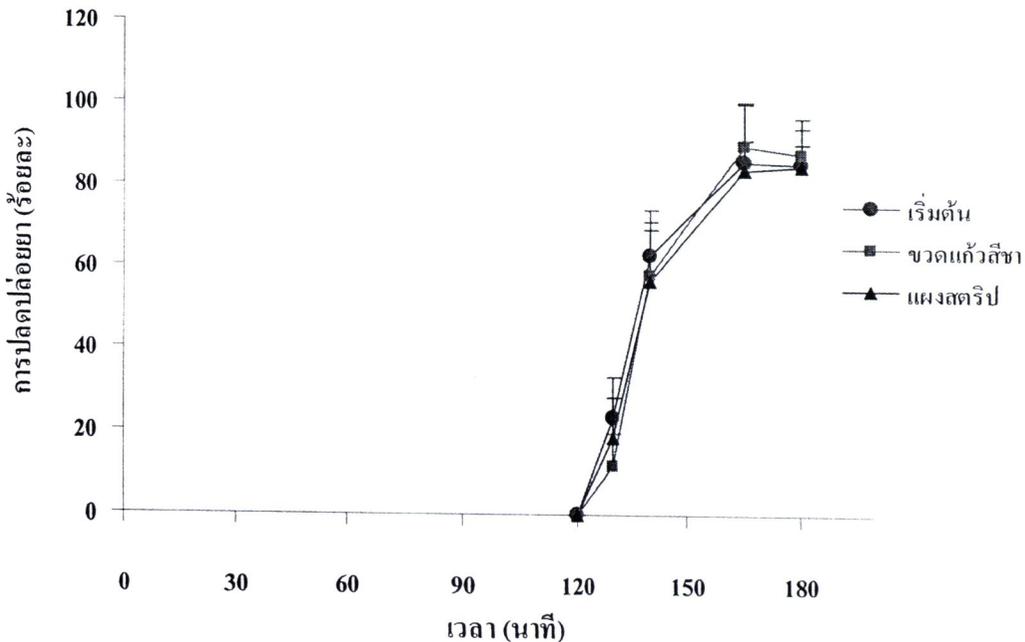


(ข)

ภาพที่ 28 การปลดปล่อยยาของตำรับยาเตรียม 5 ตำรับ ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักรวมเม็ดยา หลังศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง ที่อุณหภูมิ  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75 \pm 5$  เป็นเวลา 6 เดือน (ก) เม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชา(ข) เม็ดยาที่บรรจุในแผงสตรีป เปรียบเทียบกับตำรับยาในห้องทดลอง โดยทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมงและในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จำนวน 6 ตัวอย่าง

เมื่อเปรียบเทียบค่ารับยา ก่อนและหลังการเก็บในสภาวะเร่ง พบว่าที่เวลา 10 นาทีแรกในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีปมีแนวโน้มของการปลดปล่อยที่ลดลงจากการศึกษาความคงสภาพแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}>0.05$ ) เช่น ค่ารับที่ 47 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่ายาคถูกปลดปล่อยออกมาช้ากว่าก่อนทำการเก็บในสภาวะเร่ง แต่การปลดปล่อยยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}>0.05$ ) และเมื่อเวลา 45 นาที ด้วยยาถูกปลดปล่อยออกมาได้ใกล้เคียงกัน ซึ่งก่อนการเก็บในสภาวะเร่ง ด้วยยาถูกปลดปล่อยออกมาร้อยละ 85.9 หลังการเก็บในสภาวะเร่งในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีปยาถูกปลดปล่อยออกมาร้อยละ 89.9 และ 83.8 ตามลำดับ โดยการปลดปล่อยยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}>0.05$ ) และผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนด ดังภาพที่ 29

ดังนั้นสรุปได้ว่าการศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง เม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีปที่มีปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา และค่ารับยาในท้องตลาดสามารถปลดปล่อยด้วยยาผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดในเก็ชต์ค่ารับ USP 30 และการปลดปล่อยยา ก่อนและหลังการศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพที่ 29 เปรียบเทียบการปลดปล่อยยาของค่ารับที่ 47 ที่มีปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยาก่อนและหลังการศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง ที่อุณหภูมิ  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75\pm 5$  เป็นเวลา 6 เดือนโดยทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จำนวน 6 ตัวอย่าง

## 2. การศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว

### 2.1 ลักษณะภายนอกของเม็ดยา

ประเมินลักษณะภายนอกของเม็ดยา หลังจากเก็บเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกเพื่อศึกษาความคงสภาพในระยะยาว เป็นเวลา 12 เดือน พบว่าตำรับที่ 6, 12 และ 47 ที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีป ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ลักษณะภายนอกเม็ดยามีสีขาวปกติ ผิวเรียบ ส่วนตำรับที่ 13 และ 16 ที่บรรจุในขวดแก้วสีชาเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่ามีคยาบวม มีขนาดใหญ่กว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดยาเริ่มต้น เกิดรอยแตกของฟิล์มเอนเทอริก ยาเฝ้ามออกมา แต่เม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา เม็ดยามีลักษณะปกติ และเมื่อนำเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาผ่าตัดขวาง พบว่าตำรับที่ 6 และ 16 ยามีสีขาว และตำรับที่ 12, 13 และ 47 ยามีสีขาวออกเหลือง ซึ่งไม่แตกต่างจากก่อนเริ่มทำการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว ส่วนเม็ดยาที่บรรจุในแผงสตรีป พบว่าทุกตำรับ ยามีลักษณะเหลืองเล็กน้อย บางเม็ดมีสีน้ำตาลเข้ม โดยยาส่วนที่ติดกับชั้นฟิล์มมีสีน้ำตาลเข้มมากกว่าส่วนที่ไม่ติดกับชั้นฟิล์ม เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับยาในท้องตลาดที่บรรจุในขวดพลาสติก พบว่าลักษณะภายนอกของเม็ดยา ผิวเรียบ เมื่อนำเม็ดยาผ่าตัดขวาง พบว่ายามีสีขาว ไม่แตกต่างจากก่อนเริ่มทำการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว สรุปได้ว่าตำรับยาเตรียมทั้ง 5 ตำรับที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและตำรับยาในท้องตลาด มีความคงสภาพดีกว่าตำรับยาเตรียมที่บรรจุในแผงสตรีปและตำรับยาเตรียมที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา สามารถเพิ่มความคงสภาพให้กับยาได้ดีกว่าเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา

### 2.2 ทดสอบความแข็งของเม็ดยา

ทดสอบความแข็งของเม็ดยา เมื่อเก็บเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ตามระยะเวลาที่กำหนด ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 28 พบว่าทุกตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีปมีความแข็งของเม็ดยาไม่แตกต่างจากก่อนเริ่มทำการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว โดยพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงในหน่วยแคบๆ ประมาณ 1-2 กิโลกรัมและมีความเบี่ยงเบนที่ต่ำ

### 2.3 ทดสอบความหนาของเม็ดยา

ทดสอบความหนาของเม็ดยา เมื่อเก็บเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ตามระยะเวลาที่กำหนด ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 28 พบว่าทุกตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีปมีความหนาของเม็ดยาไม่แตกต่างจากก่อนเริ่มทำการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว

### 2.4 ทดสอบความชื้นของเม็ดยา

ทดสอบความชื้นของเม็ดยาเมื่อเก็บเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ตามระยะเวลาที่กำหนด ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 28 พบว่าทุกตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ความชื้นของยามีแนวโน้มลดลงจากก่อนเริ่มทำการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว ตัวอย่างเช่น ตำรับที่ 6 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา เม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาวัดความชื้นได้เท่ากับร้อยละ 0.54 ส่วนเม็ดยาที่บรรจุในแผงสตรีปวัดความชื้นได้เท่ากับร้อยละ 0.97 ซึ่งลดลงจากก่อนเริ่มศึกษาความคงสภาพในระยะยาวซึ่งเท่ากับร้อยละ 1.71 แสดงว่าเมื่อเก็บเม็ดยาไว้เป็นเวลานาน ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้องขวดแก้วสีชาและแผงสตรีปมีความสามารถในการป้องกันความชื้นได้ดี โดยขวดแก้วสีชาป้องกันความชื้นได้ดีกว่าแผงสตรีป

ตารางที่ 28 การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของตำรับยาเตรียม เมื่อทำการศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 เดือน

ตำรับ	ปริมาณของพอลิเมอร์ (ร้อยละ)	บรรจุภัณฑ์	ระยะเวลา (เดือน)	ความแข็งของเม็ดยา (กิโลกรัม) (Mean±S.D., n=10)	ความหนาของเม็ดยา (มิลลิเมตร) (Mean±S.D., n=10)	ความชื้นของยา (ร้อยละ)	
6	6	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	13.69±1.58	5.25±0.02	2.35	
			4	11.52±1.33	5.29±0.04	0.61	
			9	11.26±1.13	5.28±0.02	0.80	
			12	11.76±1.39	5.31±0.04	0.54	
			แผงสตรีป	เริ่มต้น	13.69±1.58	5.25±0.02	2.35
				4	12.62±0.97	5.28±0.05	0.62
	9	12.61±1.08		5.28±0.03	1.00		
	12	12.85±1.39		5.30±0.05	0.71		
	7.5	ขวดแก้วสีชา		เริ่มต้น	14.64±0.87	5.32±0.05	1.71
				4	12.74±1.62	5.33±0.01	0.80
			9	11.86±1.40	5.33±0.03	0.59	
			12	12.16±1.74	5.36±0.05	0.54	
แผงสตรีป			เริ่มต้น	14.64±0.87	5.32±0.05	1.71	
			4	13.41±1.96	5.34±0.04	0.82	
	9	14.28±1.02	5.33±0.02	1.39			
	12	13.79±1.47	5.34±0.02	0.97			
	12	6	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	10.18±1.09	5.37±0.04	3.94
				4	9.98±1.13	5.35±0.07	2.01
9				11.00±0.63	5.39±0.04	1.49	
12				9.36±2.07	5.34±0.03	1.46	
แผงสตรีป				เริ่มต้น	10.18±1.09	5.37±0.04	3.94
				4	9.67±1.57	5.37±0.04	1.88
		9	9.90±1.10	5.39±0.04	1.24		
				12	9.66±1.95	5.36±0.03	1.73

ตารางที่ 28 การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของตำรับยาเตรียม เมื่อทำการศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 เดือน (ต่อ)

ตำรับ	ปริมาณของ พอลิเมอร์ (ร้อยละ)	บรรจุภัณฑ์	ระยะเวลา (เดือน)	ความแข็ง ของเม็ดยา (กิโลกรัม) (Mean±S.D., n=10)	ความหนา ของเม็ดยา (มิลลิเมตร) (Mean±S.D., n=10)	ความชื้น ของยา (ร้อยละ)
	7.5	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	10.26±1.54	5.48±0.05	4.07
			4	9.16±1.62	5.41±0.03	1.14
			9	9.05±1.43	5.42±0.05	0.79
			12	9.12±1.06	5.42±0.05	1.15
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	10.26±1.54	5.48±0.05	4.07
			4	9.65±2.20	5.44±0.04	1.73
			9	10.79±1.11	5.40±0.05	1.32
			12	11.00±1.52	5.42±0.05	1.81
13	6	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	9.34±1.18	5.46±0.03	2.86
			4	9.15±1.41	5.47±0.04	1.12
			9	8.03±0.97	5.45±0.04	0.85
			12	9.01±1.46	5.50±0.04	1.05
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	9.34±1.18	5.46±0.03	2.86
			4	9.21±1.43	5.45±0.03	1.43
			9	9.46±0.88	5.44±0.04	1.13
			12	9.80±1.20	5.45±0.04	1.26
	7.5	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	9.76±1.64	5.51±0.05	1.19
			4	9.46±1.50	5.49±0.02	0.97
			9	8.52±0.76	5.49±0.06	0.81
			12	9.00±1.13	5.52±0.04	1.04
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	9.76±1.64	5.51±0.05	1.19
			4	10.80±0.92	5.49±0.03	1.51
			9	10.54±2.73	5.47±0.04	1.05
			12	10.68±1.65	5.52±0.04	1.13

ตารางที่ 28 การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของตำรับยาเตรียม เมื่อทำการศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 เดือน (ต่อ)

ตำรับ	ปริมาณของพอลิเมอร์ (ร้อยละ)	บรรจุภัณฑ์	ระยะเวลา (เดือน)	ความแข็งของเม็ดยา (กิโลกรัม) (Mean±S.D., n=10)	ความหนาของเม็ดยา (มิลลิเมตร) (Mean±S.D., n=10)	ความชื้นของยา (ร้อยละ)	
16	6	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	6.70±1.05	5.20±0.05	2.57	
			4	7.01±1.43	5.24±0.05	1.74	
			9	6.28±1.52	5.23±0.04	1.84	
		12	6.37±0.88	5.26±0.05	1.04		
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	6.70±1.05	5.20±0.05	2.57	
			4	7.36±0.94	5.24±0.05	1.87	
	9		7.40±1.51	5.21±0.05	1.64		
	7.5	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	6.64±1.30	5.29±0.06	2.07	
			4	8.35±0.87	5.29±0.03	3.19	
			9	11.71±1.13	5.32±0.02	0.42	
		12	7.28±0.50	5.30±0.06	1.16		
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	6.64±1.30	5.29±0.06	2.07	
4			7.95±0.84	5.25±0.07	1.88		
9	7.76±0.76		5.32±0.06	1.44			
47	6	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	8.19±1.72	5.19±0.09	1.51	
			4	7.82±1.15	5.20±0.06	0.71	
			9	8.64±1.09	5.19±0.05	1.02	
		12	8.37±0.88	5.16±0.04	0.87		
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	8.19±1.72	5.19±0.09	1.51	
			4	9.03±0.81	5.18±0.05	0.79	
	9		9.16±0.57	5.22±0.04	1.17		
				12	8.36±1.46	5.20±0.06	1.12

ตารางที่ 28 การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของตำรับยาเตรียม เมื่อทำการศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 เดือน (ต่อ)

ตำรับ	ปริมาณของ พอลิเมอร์ (ร้อยละ)	บรรจุภัณฑ์	ระยะเวลา (เดือน)	ความแข็ง ของเม็ดยา (กิโลกรัม) (Mean±S.D., n=10)	ความหนา ของเม็ดยา (มิลลิเมตร) (Mean±S.D., n=10)	ความชื้น ของยา (ร้อยละ)
	7.5	ขวดแก้วสีชา	เริ่มต้น	10.12±1.03	5.28±0.02	1.48
			4	8.56±0.99	5.26±0.06	0.96
			9	9.72±0.81	5.26±0.06	1.20
			12	9.89±0.94	5.23±0.08	1.21
		แผงสตรีป	เริ่มต้น	10.12±1.03	5.28±0.02	1.48
			4	9.05±1.13	5.24±0.07	1.90
			9	10.36±0.76	5.25±0.06	1.52
			12	10.38±1.01	5.24±0.04	1.17

#### 2.5 หาความสม่ำเสมอของตัวยาสําคัญ (Uniformity of dosage units)

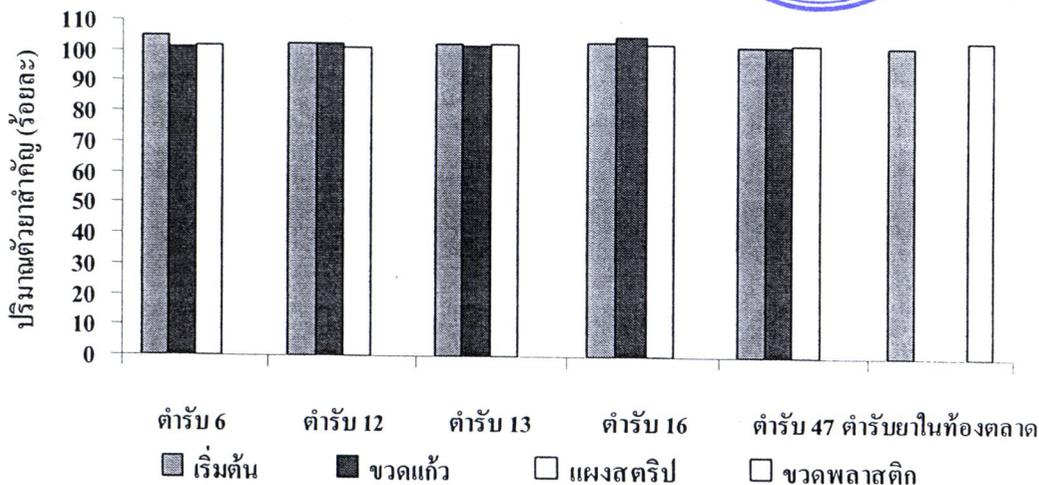
ทดสอบหาความสม่ำเสมอของตัวยาสําคัญ เมื่อเก็บเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ตามระยะเวลาที่กำหนด พบว่าทุกตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุในขวดแก้วสีชาและในแผงสตรีป เปรียบเทียบกับค่าที่ยอมรับได้ของเม็ดยาก่อนทำการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว พบว่าค่าที่ยอมรับที่ได้มีความแตกต่างเล็กน้อยในช่วงแคบๆ และมีค่าไม่เกิน 15 ดังตารางที่ 29 ซึ่งผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับ USP 30

ตารางที่ 29 ค่าที่ยอมรับได้ของค่ารับยาเตรียม 5 ค่ารับ ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของ น้ำหนักเม็ดยา บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตริป หลังทำการศึกษาความคงสภาพของยาในระยะ ยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 เดือน

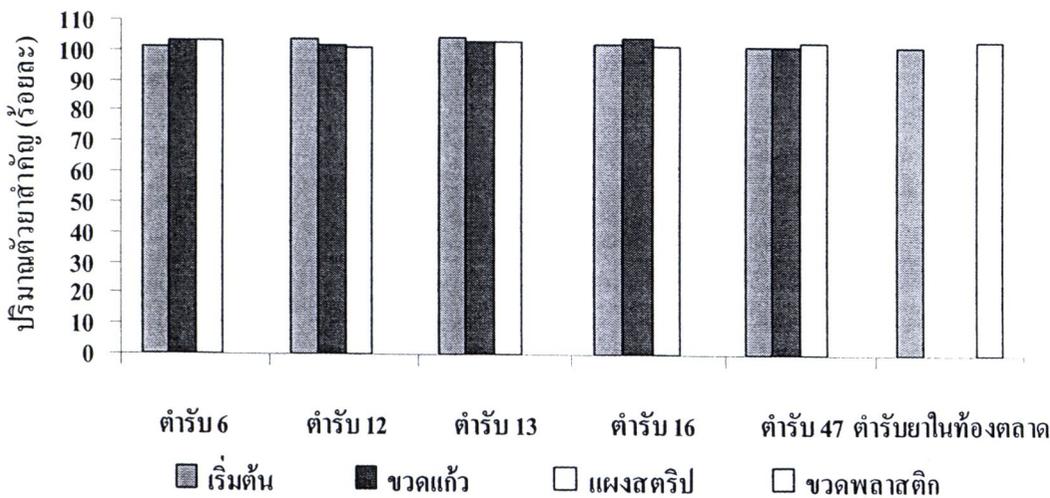
ตำรับ	ปริมาณของพอลิเมอร์ (ร้อยละ)	ค่าที่ยอมรับได้			
		ขวดแก้วสีชา (n=10)		แผงสตริป (n=10)	
		เริ่มต้น	12 เดือน	เริ่มต้น	12 เดือน
6	6	5.4	2.4	5.4	3.4
	7.5	3.9	4.9	3.9	3.6
12	6	2.8	4.4	2.8	1.7
	7.5	4.4	3.3	4.4	2.4
13	6	3.3	1.6	3.3	4.3
	7.5	6.2	3.8	6.2	3.4
16	6	4.4	5.9	4.4	2.3
	7.5	4.5	5.3	4.5	2.6
47	6	2.3	2.5	2.3	4.1
	7.5	5.2	3.0	5.2	5.1

## 2.6 หาปริมาณด้วยสำคัญ (Assay)

เมื่อเก็บเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ตามระยะเวลาที่กำหนด ทำการวิเคราะห์หาปริมาณด้วยสำคัญทุก ตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุในขวดแก้วสีชาและในแผงสตริป พบว่าค่ารับยาเตรียมที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา มีปริมาณด้วยสำคัญอยู่ระหว่าง ร้อยละ 101.12-104.68 ดังภาพที่ 30 (ก) และค่ารับยาเตรียมที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา มี ปริมาณด้วยสำคัญอยู่ระหว่างร้อยละ 100.92-104.45 ภาพที่ 30 (ข) โดยทุกตำรับที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผง สตริปมีปริมาณด้วยสำคัญผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดในเกณฑ์ตำรับ BP 2004 ซึ่งระบุว่าปริมาณด้วย สำคัญของโซเดียมวาเลอโรเอทต้องอยู่ระหว่างร้อยละ 95-105 และพบว่าปริมาณด้วยสำคัญที่วิเคราะห์ได้ไม่ แตกต่างจากก่อนเริ่มทำการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว เช่น ตำรับที่ 12 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา วิเคราะห์หาปริมาณด้วยสำคัญในขวดแก้วสีชา ในแผงสตริป และก่อนเริ่มทำการศึกษาความ คงสภาพในระยะยาวได้เท่ากับร้อยละ 102.42, 101.34 และ 102.54 ตามลำดับ



(ก)



(ข)

ภาพที่ 30 การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับยาเตรียม (ก) ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 (ข) ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักรูเมตยา หลังทำการศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 เดือน

2.7 ทดสอบการแตกตัวของยา

ทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริคตามมาตรฐานเก็ชตำรับ BP 2004 หลังทำการศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 เดือน นำเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักรูเมตยาที่บรรจุในขวดแก้วสีขาวและแผงสตริป จำนวน 6 เม็ด ทดสอบการแตกตัวในสารละลาย 0.1 M HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นนำไปหาการแตกตัวต่อในสารละลาย

Phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ได้ผลดังตารางที่ 30 พบว่าทุกตำรับ (ยกเว้นตำรับที่ 16 และ 47 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา) ไม่แตกตัวในสารละลาย 0.1 M HCl และเมื่อทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 พบว่าตำรับที่ 12, 16 และ 47 ใช้เวลาในการแตกตัวของยาไม่แตกต่างจากก่อนการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว แต่พบว่าตำรับที่ 6 และ 13 มีเวลาในการแตกตัวของยาเพิ่มขึ้น เช่น ตำรับที่ 6 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยابرจุในแผงสตรีป เวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้นจาก 17 เป็น 29 นาที และพบว่าเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีป มีเวลาในการแตกตัวของยาไม่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามทุกตำรับสามารถแตกตัวได้หมดภายในเวลา 1 ชั่วโมง ผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนดใน เกตซ์ตำรับ BP 2004 และเมื่อเปรียบเทียบตำรับยาเตรียมกับตำรับยาในท้องตลาด พบว่าตำรับยาทั้ง 5 ตำรับและตำรับยาในท้องตลาดสามารถต้านกรดได้จนครบ 2 ชั่วโมงเช่นกันและตำรับยาเตรียมสามารถแตกตัวในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ได้เร็วกว่าตำรับยาในท้องตลาดที่แตกตัวได้หมดที่เวลา 36 นาที

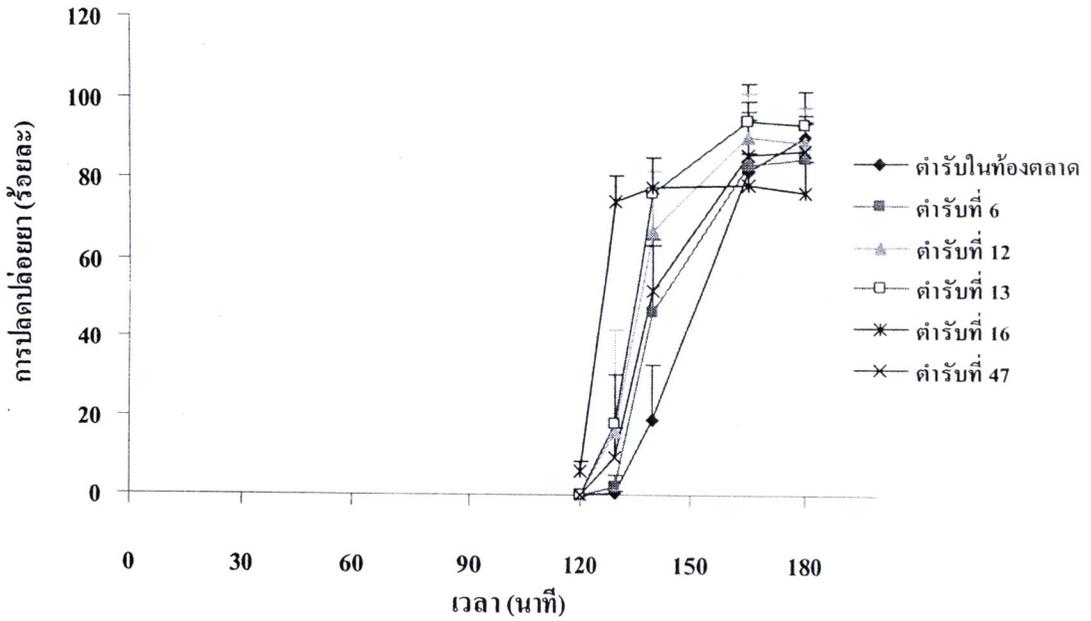
**ตารางที่ 30** เวลาในการแตกตัวของยา โดยทดสอบในสารละลาย 0.1 M HCl และในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ของตำรับยาเตรียม 5 ตำรับเปรียบเทียบกับตัวอย่างยาในท้องตลาด หลังศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 เดือน

ตำรับ	ปริมาณพอลิเมอร์ (ร้อยละ)	ในสารละลาย 0.1 M HCl (นาที)			ในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 (นาที)		
		เริ่มต้น	12 เดือน		เริ่มต้น	12 เดือน	
			ขวดแก้ว	แผงสตรีป		ขวดแก้ว	แผงสตรีป
6	6	N	N	N	15	24	22
	7.5	N	N	N	17	29	29
12	6	N	N	N	22	25	27
	7.5	N	N	N	25	18	21
13	6	N	N	N	13	19	18
	7.5	N	N	N	11	20	21
16	6	แตกตัว	แตกตัว	แตกตัว	0	0	0
	7.5	N	แตกตัว	N	12	0	12
47	6	N	N	แตกตัว	10	9	0
	7.5	N	N	N	28	17	12
ตำรับยาในท้องตลาด	-	N	N (ขวดพลาสติก)		37	36 (ขวดพลาสติก)	

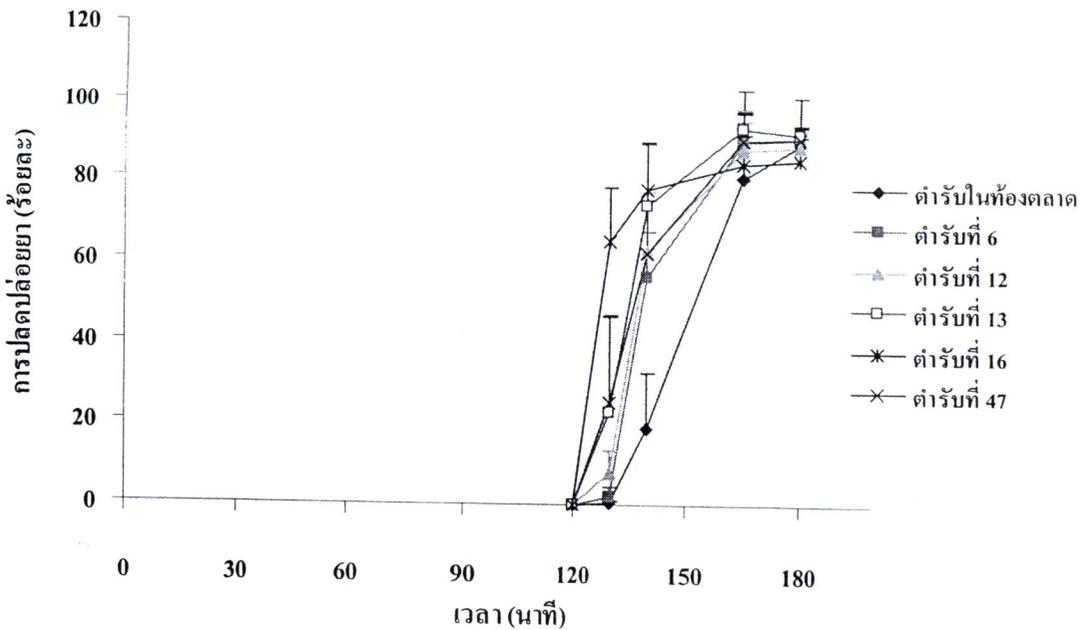
N = เม็ดยาไม่แตกตัว

## 2.8 ทดสอบการละลายของยาเปรียบเทียบกับตำรับยาในท้องตลาด

การทดสอบการละลายของยา ทดสอบตามมาตรฐานเภสัชตำรับ USP 30 สำหรับยาเม็ดเคลือบเอนเทอริก โดยหลังศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง นำยาเตรียมทั้ง 5 ตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยาและตำรับยาในท้องตลาด จำนวน 6 เม็ด ทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นทดสอบต่อในสารละลาย 0.20 M Tribasic sodium phosphate pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง พบว่าเมื่อทดสอบเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยาในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตำรับที่ 6, 12, 13 และตำรับยาในท้องตลาด ไม่มีการปลดปล่อยยาออกมา ส่วนตำรับที่ 16 และ 47 พบว่ามีตัวถูกปลดปล่อยออกมา และเมื่อทดสอบเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ผลที่ได้แสดงดังภาพที่ 31 ซึ่งการเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นทำให้ตำรับที่ 47 สามารถต้านกรดและไม่พบการปลดปล่อยยา แต่ตำรับที่ 16 ที่บรรจุในขวดแก้วสีชา พบว่ามีตัวถูกปลดปล่อยออกมาร้อยละ  $5.8 \pm 2.5$  ดังภาพที่ 31 (ก) แต่ปริมาณการปลดปล่อยยาไม่เกินร้อยละ 10 ตามมาตรฐานเภสัชตำรับที่กำหนดไว้ และเมื่อนำตำรับยาเตรียมและตำรับยาในท้องตลาด ทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง พบว่าที่เวลา 10 นาที ตำรับที่มีการปลดปล่อยยาได้เร็วจากมากไปน้อยได้แก่ ตำรับที่ 16 > 13 > 12 > 47 > 6 > ตำรับยาในท้องตลาด ดังภาพที่ 31 (ก) โดยมีการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ  $73.8 \pm 6.1$ ,  $17.7 \pm 12.6$ ,  $15.8 \pm 25.8$ ,  $9.4 \pm 7.2$ ,  $2.0 \pm 2.9$  และ 0 ตามลำดับ แต่เมื่อเวลา 45 นาที ตำรับที่ 16 มีการปลดปล่อยยาออกมาได้น้อยที่สุดคือร้อยละ  $77.6 \pm 7.8$  โดยตำรับที่ 13 มีการปลดปล่อยยาออกมาได้มากที่สุดคือร้อยละ  $93.2 \pm 4.9$  เมื่อทดสอบเม็ดยาที่บรรจุในแผงสตรีปและตำรับยาในท้องตลาด ในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 พบว่าที่เวลา 10 นาที ตำรับที่มีการปลดปล่อยยาได้เร็วจากมากไปน้อยได้แก่ ตำรับที่ 16 > 47 > 13 > 12 > 6 > ตำรับยาในท้องตลาด ดังภาพที่ 31 (ข) โดยมีการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ  $64.7 \pm 13.3$ ,  $25.2 \pm 20.9$ ,  $22.8 \pm 23.8$ ,  $7.8 \pm 5.4$ ,  $2.0 \pm 2.3$  และ 0 ตามลำดับ และเมื่อเวลา 45 นาที ตำรับยาเตรียมที่มีการปลดปล่อยยาออกมาได้น้อยที่สุดคือตำรับที่ 16 มีการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ  $84.0 \pm 7.6$  ซึ่งมากกว่าตำรับยาในท้องตลาดที่ปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ  $80.8 \pm 22.0$  โดยตำรับที่ 13 มีการปลดปล่อยยาออกมาได้มากที่สุดคือร้อยละ  $92.9 \pm 4.3$  จากภาพที่ 31 (ก) และ (ข) แสดงให้เห็นว่าเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีป มีลักษณะการปลดปล่อยยาที่ไม่แตกต่างกัน



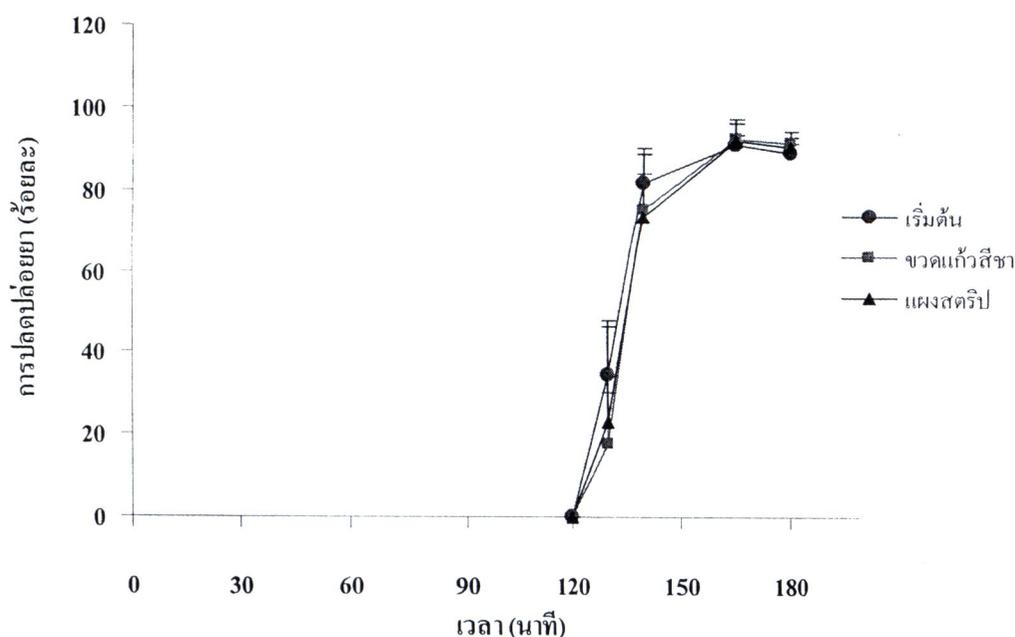
(ก)



(ข)

ภาพที่ 31 การปลดปล่อยยาของตัวรับยาเตรียม 5 ตัวรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักรวมของเม็ดยา หลังศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 เดือน (ก) เม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชา(ข) เม็ดยาที่บรรจุในแผงสตรีป เปรียบเทียบกับตัวรับยาในท้องตลาด โดยทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จำนวน 6 ตัวอย่าง

เมื่อเปรียบเทียบค่ารับยา ก่อนและหลังการศึกษาความคงสภาพในระยะยาวในสถานะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง พบว่าที่เวลา 10 นาทีแรกในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีปมีแนวโน้มของการปลดปล่อยที่ลดลงจากก่อนการศึกษาความคงสภาพแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}>0.05$ ) เช่นค่ารับที่ 13 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักรวมเม็ดยา พบว่ายาคถูกปลดปล่อยออกมาได้ช้ากว่าก่อนทำการศึกษาความคงสภาพแต่การปลดปล่อยยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}>0.05$ ) และเมื่อเวลา 45 นาที ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาได้ใกล้เคียงกัน ซึ่งก่อนการศึกษาความคงสภาพตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาร้อยละ 91.8 และหลังการศึกษาความคงสภาพในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีป ยาถูกปลดปล่อยออกมาร้อยละ 93.2 และ 92.9 ตามลำดับโดยการปลดปล่อยยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}>0.05$ ) และผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนด ดังภาพที่ 32 ยกเว้นค่ารับที่ 6 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักรวมเม็ดยา เมื่อเปรียบเทียบการปลดปล่อยยา ก่อนและหลังการศึกษาความคงสภาพ พบว่าการปลดปล่อยยาที่เวลา 10 นาทีแรกในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value}<0.05$ )



ภาพที่ 32 เปรียบเทียบการปลดปล่อยยาของค่ารับที่ 13 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักรวมเม็ดยา ก่อนและหลังการศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว ในสถานะการเก็บอุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 12 เดือน โดยทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จำนวน 6 ตัวอย่าง

ดังนั้นสรุปได้ว่าการศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว เม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีปที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักรวมเม็ดยา และค่ารับยาในท้องตลาดสามารถปลดปล่อยตัวยาผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดในเกณฑ์ค่ารับ USP 30 และการปลดปล่อยยา ก่อนและหลังการศึกษาความคงสภาพในระยะยาวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

