

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำวิจัย

คณะผู้วิจัยได้ดำเนินงานโครงการวิจัยเรื่อง การศึกษาเภสัชสมมูลของยารักษาโรคหัวใจและความดันโลหิตสูงในกลุ่ม β blocker ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด โดยเป็นทุนอุดหนุนประจำปีงบประมาณ 2552 เสร็จสิ้นแล้ว ผลการทดสอบปรากฏว่าทั้ง 35 ตัวอย่างมีคุณภาพครบตามเกณฑ์มาตรฐานของเภสัชตำรับ USP29 คือ % labeled amount, content uniformity และ dissolution test แต่เมื่อเทียบค่า difference factor และ similarity factor จากการทำ dissolution profile ระหว่างยาสามัญและยาต้นแบบ พบว่ามีเพียง 12 จาก 30 ตำรับหรือเท่ากับ 40% ที่เป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบ ดังแสดงในตารางที่ 1.1

ตารางที่ 1.1 แสดงผลการปลดปล่อยตัวของตำรับยาเลียนแบบเทียบกับยาต้นแบบในกลุ่ม β blockers

ชื่อยา	ความแรงของยา ต่อเม็ด(mg)	จำนวนตัวอย่างยา เลียนแบบ	จำนวนตัวอย่างที่มี การปลดปล่อย ตัวยาไม่แตกต่างจากยาต้นแบบ
Propranolol	10	8	2
	40	5	2
Atenolol	50	7	4
	100	4	1
Metoprolol	100	6	3
รวม		30	12 (40%)

ขั้นตอนการค้นพบตัวยาใหม่ ๆ ทั้งจากการสังเคราะห์เคมีหรือสารสกัดจากสมุนไพรนั้นมีโอกาสที่จะประสบความสำเร็จไม่มากนัก ต้องใช้เวลายาวนานและลงทุนสูงมาก ดังนั้นราคาจำหน่ายของยาต้นแบบจึงมีราคาสูงมาก การผลิตเป็นยาเลียนแบบ (ยา generic) มีความจำเป็นเพื่อให้ประชาชนได้เข้าถึงยาได้ง่ายขึ้นและเพียงพอ ทว่ายาเลียนแบบที่มีการจำหน่ายอยู่แล้วในท้องตลาดก็ยังคงมีปัญหาด้านคุณภาพ และการนำไปใช้ทดแทนยาต้นแบบ แม้ว่าทางราชการได้กำหนดว่าการขึ้นทะเบียนยาเลียนแบบว่าต้องมีการศึกษาชีวสมมูลเทียบกับยาต้นแบบก่อนออกใบอนุญาตให้จำหน่ายในท้องตลาดแล้วก็ตาม นอกจากนี้แพทย์และคนไข้ไม่น้อยที่ยังคงไม่เชื่อมั่นในยา generic ที่มีจำหน่ายภายในประเทศ ปัญหาคุณภาพของยาเลียนแบบอาจมีสาเหตุจากหลายกรณี อาทิเช่น ในขั้นตอนการพัฒนาสูตรตำรับยาเพื่อการศึกษาชีวสมมูลนั้นบางโรงงานอาจพัฒนาโดยมีปริมาณยาอยู่ในขนาดเล็ก เมื่อทดสอบผ่านชีวสมมูลแล้ว การผลิตออกจำหน่ายจริงจะมีการเพิ่มปริมาณในการผลิตแต่ละครั้งให้มากขึ้นหลายเท่า หรืออาจมีการปรับวิธีการผลิตแต่เพียงเล็กน้อย หรือมีการเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของวัตถุดิบ ทั้งหมดนี้ก็อาจเป็นสาเหตุทำให้ยาเลียนแบบที่ได้มีความแตกต่างไปจากรุ่นที่ใช้ทดสอบชีวสมมูลได้ เนื่องจากว่างบประมาณการศึกษาชีวสมมูลสูงมาก การหาชีวสมมูลของยาแต่ละตำรับต้องใช้เงินไม่ต่ำกว่า 1 ล้านบาท จึงแทบเป็นไปไม่ได้ที่จะมีการศึกษาชีวสมมูลในการตรวจสอบ

ยาที่มีการผลิตและจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว ดังนั้นการตรวจสอบเภสัชสมมูลของยา generic เทียบกับยาต้นแบบ จึงเป็นทางเลือกที่สมเหตุผลสำหรับประเมินคุณภาพและประสิทธิภาพของยาเลียนแบบว่ายังคงเหมือนยาต้นแบบอยู่ วิธีการนี้เป็นที่ยอมรับและอาจเรียกว่า Biowaiver ได้

แม้ว่าหน่วยงานภาครัฐ เช่น คณะกรรมการอาหารและยา (อย) และกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์จะมีหน้าที่โดยตรงในการควบคุมและกำกับคุณภาพของยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดก็ตาม แต่ภาระการกำกับติดตามนี้มีสำหรับยาชนิดต่างๆมากมาย ส่วนใหญ่รายงานผลการติดตามที่ปรากฏต่อสาธารณะจึงเป็นเพียงการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญตามเกณฑ์ของเภสัชตำรับเท่านั้น ซึ่งไม่เพียงพอสำหรับการพิจารณาเพื่อประเมินการนำมาใช้เป็นยาทดแทน ส่งผลถึงความมั่นใจในประสิทธิผลของการรักษาของยาเลียนแบบนั้น

คุณภาพของยากลุ่ม ACE inhibitors เป็นที่น่าสงสัย แม้แต่หน้าข่าว website ของอย (www.ryt9.com) มีการชี้แจงข้อเท็จจริงถึงคุณภาพโดยเฉพาะของยา enalapril หน่วยงาน อย. มีหน้าที่ในการสุ่มตรวจคุณภาพของยาในกลุ่ม ACE inhibitors อยู่เสมอ แต่เป็นการหาคุณภาพของยาตามเกณฑ์มาตรฐานเภสัชตำรับด้านปริมาณยาที่มีอยู่ (% assay) เท่านั้นซึ่งไม่เพียงพอที่จะบอกได้ว่ายาเลียนแบบและยาต้นแบบจะใช้ทดแทนกันได้ การทราบรูปแบบของ dissolution profiles จึงเป็นทางเลือกที่สมเหตุผลที่จะบอกรูปแบบการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย คณะผู้วิจัยถือว่าเป็นคนกลางที่จะร่วมตรวจสอบคุณภาพยาในกลุ่มนี้ เพื่อความน่าเชื่อถือในการเลือกใช้ยาที่ดี และมีราคาสมเหตุผล

ผลสำเร็จของงานวิจัยนี้จะช่วยเพิ่มคุณค่าของสินค้า และการสร้างภูมิคุ้มกันของระบบเศรษฐกิจ อันเป็นยุทธศาสตร์การปรับโครงสร้างเศรษฐกิจให้สมดุลและยั่งยืน สอดคล้องกับนโยบายและยุทธศาสตร์การวิจัยของชาติ (พ.ศ.2555-2559) ยุทธศาสตร์การวิจัยที่ 1 การสร้างศักยภาพและความสามารถในการพัฒนาทางสังคม กลยุทธ์การวิจัยที่ 3 การส่งเสริมสุขภาพ การป้องกันโรคอุบัติใหม่ การรักษาพยาบาล การฟื้นฟูสมรรถภาพทางกายและจิตใจ การพึ่งพาตนเองด้านสุขภาพ รวมถึงการคุ้มครองผู้บริโภค แผนงานวิจัยที่ 3.7 การวิจัยเกี่ยวกับการคุ้มครองผู้บริโภค

ยารักษาโรคหัวใจและความดันโลหิตสูงกลุ่ม ACE inhibitors ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีทั้งหมด 9 ตัวคือ captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril, fosinopril cilazepil Imidapril และ perindopril โดยมี 5 ตัว คือ captopril, enalapril, lisinopril, quinapril และ ramipril ที่มียาเลียนแบบในรูปแบบเดียวกันโดยเทียบกับยาต้นแบบ จากข้อมูลใน MIMS THAILAND 2008 พบว่า captopril มีอยู่ 3 ตำรับ enalapril มีอยู่ 12 ตำรับ lisinopril มีอยู่ 3 ตำรับ quinapril มีอยู่ 3 ตำรับ และ ramipril มีอยู่ 6 ตำรับ ยาเลียนแบบเหล่านี้อาจมีปัญหากในการใช้ทดแทนยาต้นแบบได้หากยาเลียนแบบไม่เป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบ

ทฤษฎี สมมูลฐาน และกรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย

ขั้นตอนการหาค่าชีวสมมูลของยานั้นยุ่งยาก มีค่าใช้จ่ายสูงและต้องทดสอบในมนุษย์ การหาค่าเภสัชสมมูลเป็นทางเลือกที่สามารถใช้ทดแทนกันได้ในระดับหนึ่ง เพราะมีค่าใช้จ่ายต่ำกว่ามากและทดลองได้ในห้องปฏิบัติการโดยไม่ต้องใช้อาสาสมัครที่เป็นมนุษย์ โดยเฉพาะค่า similarity factor (f2) และ difference factor (f1) ที่ทำได้จาก dissolution profile สามารถเป็นตัวชี้วัดประสิทธิผลในการรักษาเมื่อนำไปเทียบกับยาต้นแบบได้ ดังนั้นการทดสอบหาเภสัชสมมูล (pharmaceutical equivalence) ทำโดยการหาปริมาณยาสำคัญที่มีอยู่ การหาความสม่ำเสมอของยาแต่ละเม็ด หาค่าการละลายและรูปแบบการปลดปล่อยของยาจะสามารถบอกคุณภาพของยาได้

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อทราบถึงคุณภาพและเภสัชสมมูลในยาเลียนแบบของยารักษาโรคหัวใจและความดันโลหิตสูงกลุ่ม ACE inhibitor ที่มีจำหน่ายในเขตเมืองขอนแก่นและกรุงเทพมหานคร ว่าสามารถใช้เป็นยาทดแทนยาต้นแบบที่นำเข้าจากต่างประเทศ ซึ่งมีราคาแพงได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการใช้
2. ผลที่ได้คาดว่าจะสามารถให้คำแนะนำแก่ภาครัฐในด้านนโยบายการควบคุมคุณภาพของยา
3. สามารถคาดคะเนประสิทธิผลของยา generic เดียวกัน แต่ผลิตจากต่างโรงงานได้

ขอบเขตของโครงการวิจัย

โครงการวิจัยมีขอบเขตการศึกษาคุณภาพและเภสัชสมมูลในยาเลียนแบบของยากกลุ่ม ACE inhibitor ที่มีจำหน่ายในเขตเมืองขอนแก่นและกรุงเทพมหานคร คุณภาพของยาจะยึดถือตามมาตรฐานของ USP และ BP ส่วนการละลายของยาจะทำให้อยู่ในรูปของ profile การปลดปล่อยตัวยาตามเวลา นำค่าที่ได้มาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ คำนวณหาความเหมือนและความแตกต่าง (similarity factor และ difference factor)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

จากการศึกษาในครั้งนี้ คาดว่าผลการศึกษาที่ได้ทำให้ทราบถึงคุณภาพของยากกลุ่ม ACE inhibitor ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ซึ่งสามารถนำมาเป็นข้อแนะนำให้แก่หน่วยงานภาครัฐ เพื่อที่จะนำไปใช้กระตุ้นภาคอุตสาหกรรมการผลิตยาในการควบคุมคุณภาพยา การผลิตยาสามัญให้มีความเท่าเทียมกับยาต้นแบบ และโรงงานยายังสามารถนำผลการศึกษานี้ไปใช้ประโยชน์ในการปรับปรุงผลิตภัณฑ์ให้มีคุณภาพ

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

มีงานวิจัยและบทความจำนวนมากที่กล่าวถึงปัญหาของยาปลอม และยาด้อยคุณภาพ โดยเฉพาะยารักษาโรคมาลาเรีย วัณโรคและยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Shakoor et al., 1997, Taylor et al., 2001, Kelesidis et al., 2007) ส่งผลเสียต่อการรักษาโรคคือขาดประสิทธิภาพ หรืออาจเป็นพิษได้ เช่น ยาปฏิชีวนะและยาฆ่าเชื้ออื่นๆ หากมีตัวยาไม่ครบตามกำหนด หรือหมดอายุ เมื่อนำไปใช้อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เชื้อดื้อยาได้ ยากลุ่มอื่นก็เช่นกัน โดยเฉพาะยาที่ต้องใช้สำหรับโรคที่มีจุดวิกฤต เช่นยารักษาโรคหัวใจ เป็นต้น สาเหตุหนึ่งที่ทำให้ยาไม่ได้คุณภาพคือ กระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพ เป็นที่เห็นพ้องกันส่วนใหญ่ว่า ยาที่ผลิตจากโรงงานที่ได้ GMP ควรผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพดีกว่ายาที่ผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ GMP (Wangboonskul, J., et.al. 1996) แม้ว่าปัจจุบันโรงงานแผนปัจจุบันทั้งหมดได้มาตรฐาน GMP แต่การพัฒนาที่ไม่ได้หยุดนิ่ง กำลังก้าวสู่มาตรฐาน PICS

คุณภาพยาในประเทศไทย ได้มีการศึกษาเรื่อยมา และมีรายงานในหลายบทความ(Shakoor et al., 1997, Kelesidis et al., 2007, Bate et al., 2012) ที่น่าตีใจคือร้อยละของยาที่ไม่ได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับมีจำนวนน้อยลงอย่างต่อเนื่อง ซึ่งแสดงถึงความเข้มแข็งของระบบภาคราชการและภาคเอกชนที่มีการตระหนักและพัฒนาระบบควบคุมคุณภาพขึ้นอย่างมาในช่วงเวลาที่ผ่านมา

การเจรจาการค้าโลก WTO (World Trade Organization) ปี 2001 ที่เมือง Doha ได้ข้อตกลงความหนึ่งของ Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) ว่า “Can and Should be interpreted and implemented in a manner supportive of WTO Members’ right to protect public health and, in particular, to promote access to medicines for all” นี่เป็นอีกสาเหตุหนึ่ง ที่มีการถกเถียงกันมากเกี่ยวกับการให้คนทุกคนสามารถเข้าถึงยาที่มีคุณภาพได้ ประเทศกำลังพัฒนาจำนวนมากที่ไม่สามารถผลิตยาใช้เองได้ จำเป็นต้องพึ่งพาอาศัยยานำเข้า การที่จะช่วยประเทศเหล่านั้นให้มีอุตสาหกรรมผลิตยาภายในประเทศของตนเองเป็นสิ่งที่ยาก เพราะการตั้งโรงงานอุตสาหกรรมที่จะผลิตยาที่มีคุณภาพนั้นจำเป็นต้องมีปัจจัยต่าง ๆ มากมาย ทั้งบุคลากร รวมทั้งโครงสร้างสาธารณูปโภคที่ดีภายในประเทศนั้น ๆ จึงมีแนวความคิดว่าประเทศกำลังพัฒนาเหล่านั้นอาจต้องร่วมมือกันผลิตยาเพื่อลดค่าใช้จ่าย และเพื่อให้มีตลาดยาที่มีขนาดใหญ่พอสำหรับการค้าได้ (Kaplan, W.A. et al, 2003) ระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้าถือเป็นสิทธิขั้นพื้นฐานของประชาชนในฐานะที่เกิดมาเป็นพลเมืองของประเทศไทย ก่อกำเนิดมาตั้งแต่ปี พศ 2545 งบประมาณด้านยาสูงขึ้นอย่างมหาศาลในช่วงหลายปีที่ผ่านมา การใช้ยาเลียนแบบ (generic drug) ที่ได้คุณภาพจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งเพื่อให้ทุกคนในประเทศเข้าถึงยาอย่างทั่วถึง ประเทศไทยเป็นประเทศหนึ่งซึ่งมีศักยภาพในการผลิตยาโดยซื้อวัตถุดิบจากต่างประเทศ ทว่ากระบวนการวิจัยและพัฒนาเทคโนโลยีทางเภสัชกรรม และมาตรฐานของการตรวจวิเคราะห์ยังได้รับการวิจารณ์ว่ามีจำกัด หากรัฐบาลไทยต้องการให้ประชาชนได้ใช้ยาที่มีคุณภาพและมีนโยบายการส่งออกยา generic ที่ผลิตภายในประเทศเพื่อการแข่งขันในการเข้าสู่ประชาคมอาเซียนในปี พศ 2558 จึงจำเป็นที่จะต้องพัฒนายาที่ผลิตในประเทศให้มีคุณภาพเทียบได้กับยาดั้งเดิม การทำให้คุณภาพยา generic ที่จำหน่ายในท้องตลาดมีคุณภาพที่สม่ำเสมอจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง

ยาสามารถแบ่งกลุ่มตามคุณสมบัติจากค่าการละลายและค่าการซึมผ่าน (Biopharmaceutical Classification System, BCS) ได้เป็นสี่กลุ่ม คือ กลุ่มที่หนึ่ง มีทั้งค่าการละลายและค่าการซึมผ่านสูง กลุ่มนี้จะไม่มีปัญหาในการผลิตเป็นยาเลียนแบบ กลุ่มที่สอง มีค่าการละลายต่ำแต่ค่าการซึมผ่านสูง กลุ่มที่สาม มีค่าการละลายสูงแต่ค่าการซึมผ่านต่ำ กลุ่มที่สี่ มีทั้งค่าการละลายต่ำและค่าการซึมผ่านต่ำ ยาในกลุ่มที่สามและกลุ่มที่สี่นั้น มักมีปัญหาเรื่องความแปรปรวนของอัตราการดูดซึมและปริมาณยาที่ดูดซึม (Amidon, L. G. et al, 1995 และ Yasir, M et al, 2010) ยารักษาโรคหัวใจและความดันโลหิตสูงกลุ่ม ACE inhibitor ที่ศึกษาในครั้งนี้ได้แก่ enalapril, lisinopril และ ramipril บางตัวอาจมีปัญหาด้านชีวสมมูลได้ ยา ramipril (Ramirez et al., 2010) ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม BCS ที่หนึ่งไม่ควรมีปัญหาในการผลิตเป็นยาเลียนแบบ แต่ยา enalapril และ lisinopril ที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม BCS ที่สาม (Yasir, M et al, 2010, Benet, 2007) จึงคาดว่าอาจมี ปัญหาในการผลิตยาเลียนแบบจากผู้ผลิตที่แตกต่างกัน การที่จะนำมาใช้ทดแทนกันนั้นจึงยังเป็นที่ สงสัยอยู่ว่าจะทำให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกันได้หรือไม่

บทที่ 3

การทดสอบหาปริมาณและคุณภาพของยาเม็ด enalapril ขนาด 5 และ 20 mg

I. การสุ่มตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 และ 20 mg

ตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 และ 20 mg ทั้งหมดซื้อมาชนิดละ 100 เม็ด โดยซื้อจากร้านขายยาในเขตเมืองขอนแก่น และกรุงเทพมหานครที่มีทำเลที่ตั้งในเขตชุมชนหนาแน่น เช่น อนุสาวรีย์ชัยสมรภูมิ จากการสุ่มซื้อยาพบว่าไม่ได้รับความร่วมมือเท่าที่ควรในร้านขายยาในเขตกรุงเทพมหานคร เมื่อทราบว่าต้องการนำยาไปตรวจสอบคุณภาพ ยาเลียนแบบที่มีจำหน่ายในร้านขายยามีจำนวนน้อยชนิดเมื่อเทียบกับปริมาณการใช้ยาในกลุ่มนี้ และยังพบอีกว่ายาต้นแบบหายากมากเนื่องจากมีราคาแพง ร้านขายยาส่วนใหญ่ไม่มีจำหน่าย เกือบทั้งหมดจำหน่ายแต่ยาเลียนแบบซึ่งมีราคาถูก ร้านละ 1-2 ยี่ห้อเท่านั้น ยาเม็ด enalapril ที่สุ่มมาตรวจสอบคุณภาพได้แสดงดังในตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 แสดงรหัสตัวอย่าง การเป็นยาต้นแบบหรือยาเลียนแบบ ยาผลิตภายในประเทศหรือเป็นยานำเข้า Batch/Lot no. ความแรง (mg) และวันเดือนปีที่ผลิตและหมดอายุ ของยาเม็ด Enalapril ขนาด 5 และ 20 mg

รหัสตัวอย่าง	ยาต้นแบบ/ เลียนแบบ	นำเข้า/ ผลิตในประเทศ	Batch/Lot no.	ความแรง (mg)	วันผลิต/วัน หมดอายุ
E5-O	ยาต้นแบบ	นำเข้า	S1221	5	8/12/10- 8/12/12
E5-1	ยาเลียนแบบ	ผลิตในประเทศ	1101243	5	25/4/11- 25/10/13
E5-2	ยาเลียนแบบ	ผลิตในประเทศ	T112077	5	11/2/11- 11/2/14
E5-3	ยาเลียนแบบ	นำเข้า	2213083	5	26/10/10- 25/10/12
E5-4	ยาเลียนแบบ	นำเข้า	AMN0009	5	9/10-8/13
E20-0	ยาต้นแบบ	นำเข้า	R3161	20	17/06/10 - 17/06/12
E20-2	ยาเลียนแบบ	ผลิตในประเทศ	0901916	20	9/9/09 - 09/09/11
E20-2	ยาเลียนแบบ	ผลิตในประเทศ	TA7315	20	26/7/10 - 26/07/13
E20-3	ยาเลียนแบบ	นำเข้า	2075346	20	08/09/09 - 07/09/11

II. Assay of enalapril 5, 20 mg tablets

ข้อกำหนดตาม BP 2010: Content of enalapril Maleate, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, 95.0-105.0% of the stated amount.

วิธีทดลอง

Chromatographic condition: ดัดแปลงจากวิธีของ BP 2010, Vol.2 page 2647-2648

- Mobile phase - ผสม Acetonitrile กับ Solution A ในอัตราส่วน 60 : 40 กรองผ่าน Nylon membrane 0.45 μ m และ กำจัดแก๊ส
- Column : Agilent Hypersil ODS (C18), 5 μ m, 4 X 250 mm
- Detector : UV-VIS detector ความยาวคลื่น 215 นาโนเมตร
- Flow rate : 1.5 mL/min, Column temp. : 30°C, Injection volume: 20 μ L

Solution A: ละลาย Potassium dihydrogen orthophosphate 0.136g ในน้ำ DI 800 mL ปรับ pH ให้เท่ากับ 2.0 ด้วย Orthophosphoric acid ปรับปริมาตรด้วย น้ำ DI จนครบ 1000 mL

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่ง สารมาตรฐาน Enalapril จำนวน 10 mg ลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 10 mL ละลายด้วย methanol และปรับปริมาตรจนครบ ด้วย methanol เตรียมสารละลาย โดยเจือจางด้วย Solution A จำนวน 3 ความเข้มข้น
2. นำสารละลายจากข้อ 1 ไปฉีด HPLC 20 μ L

Calibration curve: นำความเข้มข้นไปพล็อตกับพื้นที่ใต้พีค ได้สมการ Least square และค่า Correlation coefficient (r^2) ได้ผลดังตารางที่ 3.3

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

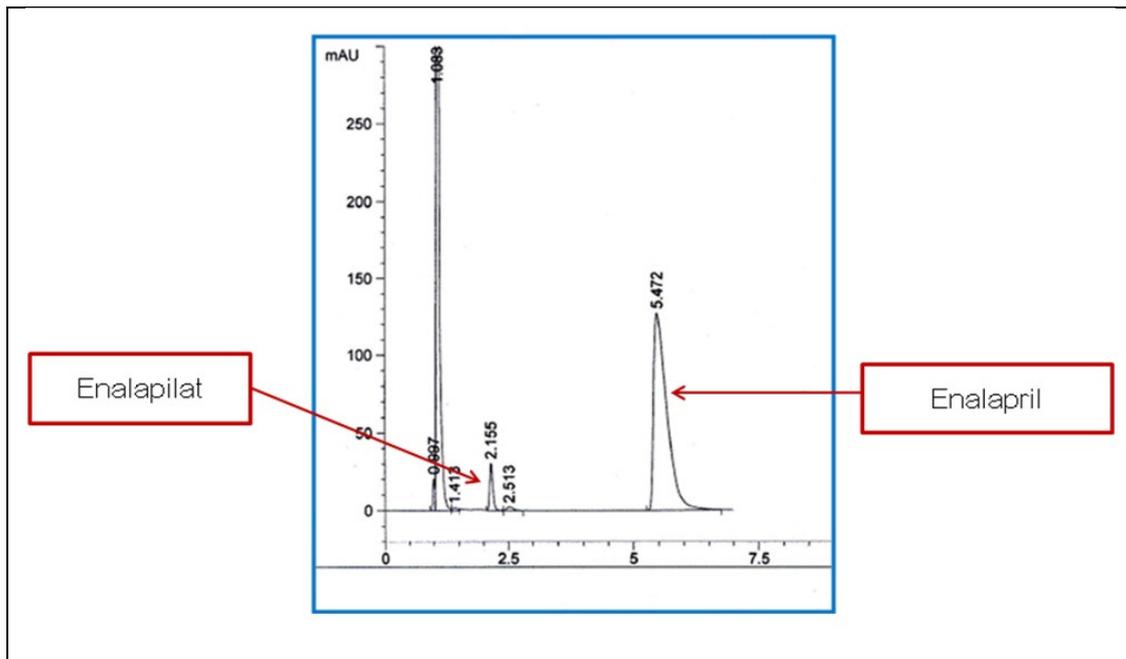
1. ชั่งเม็ดยา 20 เม็ด หาน้ำหนักต่อเม็ด นำมาบดให้ละเอียด
2. ชั่งผงยาที่บดละเอียด ให้ได้ปริมาณด้วยยา enalapril 10 mg ลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 50 mL จากนั้น เติม Solution A 25 mL เขย่าเป็นเวลา 15 นาที ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง และปรับปริมาตรด้วย Solution A จนครบ ปิดฝาและผสมให้เข้ากัน กรองด้วยกระดาษกรอง No.42
3. นำสารละลายจากข้อ 2 ไปฉีด HPLC 20 μ L

ผลการทดลอง

1. % assay ของยาเม็ด enalapril 5 mg

Chromatogram ของ enalapril และสารที่เกิดจากการสลายตัว enalapilat ได้แสดงไว้ดังรูปที่ 3.1 retention time ของ enalapril เท่ากับ 5.39 ± 0.003 นาที

% assay (% labeled amount) ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg ทั้งหมดได้แสดงดังตารางที่ 3.2 พบว่ายาต้นแบบและยาเลียนแบบทุกตัวอย่างมีปริมาณตัวยาตามค่ามาตรฐานกำหนดของ BP 2009 คืออยู่ในช่วง 95-105% labeled amount



รูปที่ 3.1 แสดงตัวอย่างโครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน enalapril และสาร enalapilat

ตารางที่ 3.2 แสดงพื้นที่ใต้พีค, น้ำหนักเม็ดยา น้ำหนักผงยาที่ชั่ง และ % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg คำนวณโดยวิธีเทียบความสูงเฉลี่ยของพีคของตัวอย่างกับความสูงเฉลี่ยของพีคของสารละลายมาตรฐานที่ทราบความเข้มข้นจริงความเข้มข้นเดียว

	E5-0	E5-1	E5-2	E5-3	E5-4
ความเข้มข้นสารมาตรฐาน (mg/mL)	0.1981	0.1981	0.1981	0.1981	0.1981
พื้นที่ใต้พีคของสารละลายมาตรฐาน (n=3)	2515.81 ±102.84	2515.81 ±102.84	2515.81 ±102.84	2515.81 ±102.84	2515.81 ±102.84
พื้นที่ใต้พีคของตัวอย่าง(n=3)	2538.64 ±77.54	2517.58 ±75.71	2443.58 ±97.92	2491.10 ±57.94	2489.71 ±56.98
น้ำหนักเม็ดยา (g)	0.2341	0.2276	0.2234	0.1001	0.1129
น้ำหนักผงยาที่ชั่ง (g)	0.4682	0.4552	0.4469	0.2002	0.2261
% labeled amount	99.93	99.12	96.17	98.08	97.90

2. % assay ของยาเม็ด enalapril 20 mg

ตารางที่ 3.3 แสดงข้อมูลดิบที่ใช้สำหรับการสร้าง calibration curve ในการหาปริมาณตัวยา enalapril ในตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg ผลการวิเคราะห์พบว่า ตัวอย่างทั้งยาต้นแบบและยาเลียนแบบทุกตัวมีปริมาณตัวยาตามค่ามาตรฐานกำหนดของ BP 2009 คืออยู่ในช่วง 95-105% labeled amount ดังแสดงในตารางที่ 3.4

ตารางที่ 3.3 แสดงความเข้มข้น และพื้นที่ใต้พีคของสารละลายมาตรฐาน Enalapril ใช้สำหรับการสร้าง Calibration curve พร้อมค่าของ Least square equation และ Correlation coefficient (r^2) สำหรับหา % assay ของยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg tablet

	ความเข้มข้น (mg/ml)	พื้นที่ใต้พีค	Least square equation	Correlation coefficient (r^2)
std1	0.496	7101.48	$y = 14154x + 82.831$	1
std2	0.248	3597.85		
std3	0.124	1834.65		

ตารางที่ 3.4 แสดงพื้นที่ใต้พีค น้ำหนักผงยาที่ชั่ง น้ำหนักเม็ดยา และ % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด Enalapril ขนาด 20 mg ใช้ $y = 14154x + 82.831$ ในการคำนวณ

	E20-0	E20-1	E20-2	E20-3
พื้นที่ใต้พีคของตัวอย่าง	3176.79	2666.06	3011.95	2493.74
น้ำหนักเม็ดยา (g)	0.20236	0.19972	0.21769	0.09909
น้ำหนักผงยาที่ชั่ง (g)	0.1106	0.0948	0.1143	0.0444
% labeled amount	99.99	96.13	98.53	95.04

III. Content uniformity of enalapril 5, 20 mg tablets

ข้อกำหนด 85.00-115.00 % of the stated amount, RSD \leq 6.0%

วิธีทดลอง

Chromatographic condition:

- Mobile phase - - ผสม Acetonitrile กับ Solution A ในอัตราส่วน 60 : 40 กรองผ่าน Nylon membrane 0.45 μ m และ กำจัดแก๊ส
- Column : Agilent Hypersil ODS (C18), 5 μ m, 4 X 250 mm
- Detector : UV-VIS detector ความยาวคลื่น 215 นาโนเมตร
- Flow rate : 1.5 mL/min, Column temp. : 30°C, Injection volume : 20 μ L

Solution A: ละลาย Potassium dihydrogen orthophosphate 0.136 g ในน้ำ DI 800 mL ปรับ pH ให้เท่ากับ 2.0 ด้วย Orthophosphoric acid ปรับปริมาตรด้วย น้ำ DI จนครบ 1000 mL

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่ง สารมาตรฐาน Enalapril จำนวน 10 mg ลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 10 mL ละลายด้วย methanol และปรับปริมาตรจนครบ ด้วย methanol เตรียมสารละลาย โดยเจือจางด้วย Solution A จำนวน 3 ความเข้มข้น
2. นำสารละลายจากข้อ 1 ไปฉีด HPLC 20 μ L
3. นำความเข้มข้นไปพล็อตกับพื้นที่ใต้พีค ได้สมการ Least square และค่า Correlation coefficient (r^2) ได้ Calibration curve ได้ผลดังตารางที่ 3.6

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

1. หย่อนเม็ดยา 1 เม็ด ลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 100 mL เติม Solution A 50 mL เขย่าเป็นเวลา 15 นาที ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง และปรับปริมาตรด้วย Solution A จนครบ ปิดฝาและผสมให้เข้ากัน กรองด้วยกระดาษกรอง No.42
2. นำสารละลายจากข้อ 2 ไปฉีด HPLC 20 μ L
3. คำนวณหา %label amount ของตัวอย่างในแต่ละเม็ด หาค่าเฉลี่ย %RSD ต้องไม่มากกว่า 6 ผลได้ดังตารางที่ 3.5 และ 3.7

ผลการทดลอง

1. Content uniformity ของยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg

ผลการวิเคราะห์หาความสม่ำเสมอของตัวยานยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg พบว่า ยาต้นแบบและยาเลียนแบบทุกตัวอย่างอยู่ในข้อกำหนด คือมีปริมาณตัวยายอยู่ในช่วง 85-115% labeled amount และมี %RSD \leq 6 ดังแสดงในตารางที่ 3.5

ตารางที่ 3.5 แสดงพื้นที่ใต้พีค, น้ำหนักตัวยาต่อเม็ด และ% labeled amount จากการหา content uniformity ของตัวอย่างยาเม็ดEnalapril ขนาด 5 mg ใช้เทียบพื้นที่ใต้พีคของตัวอย่างกับพื้นที่ใต้พีคของสารละลายมาตรฐานที่ความเข้มข้นเดียวในการคำนวณ (สารมาตรฐานความเข้มข้น 0.1981mg/mL มีพื้นที่ใต้พีคเฉลี่ยเท่ากับ 2515.81±102.84)

รหัสตัวอย่าง	พื้นที่ใต้พีค	น้ำหนักตัวยาต่อเม็ด	% labeled amount
E5-0 (ยาดัชนีแบบ)	1239.67	4.88	97.62
	1273.42	5.01	100.27
	1238.03	4.87	97.49
	1252.27	4.93	98.61
	1239.24	4.88	97.58
	1263.06	4.97	99.46
	1271.56	5.01	100.13
	1237.54	4.87	97.45
	1240.05	4.88	97.65
	1254.23	4.94	98.76
		Mean	98.50
		%RSD	1.14
E5-1 (ยาเลียนแบบ)	1265.93	4.98	99.68
	1250.25	4.92	98.45
	1307.16	5.15	102.93
	1218.68	4.80	95.96
	1292.77	5.09	101.80
	1267.21	4.99	99.79
	1257.80	4.95	99.04
	1268.63	4.99	99.90
	1305.71	5.14	102.82
	1306.53	5.14	102.88
		Mean	100.33
		%RSD	2.27
E5-2 (ยาเลียนแบบ)	1222.85	4.81	96.29
	1203.45	4.74	94.76
	1252.31	4.93	98.61
	1190.12	4.69	93.72
	1225.71	4.83	96.52
	1180.51	4.65	92.96
	1221.88	4.81	96.22
	1226.90	4.83	96.61

	1221.99	4.81	96.22
	1219.87	4.80	96.06
		Mean	95.80
		%RSD	1.68
E5-3 (ยาเลียนแบบ, นำเข้า)	1307.04	5.15	102.92
	1223.68	4.82	96.36
	1243.88	4.90	97.95
	1265.25	4.98	99.63
	1274.73	5.02	100.38
	1283.60	5.05	101.08
	1261.49	4.97	99.33
	1288.97	5.07	101.50
	1301.11	5.12	102.45
	1260.02	4.96	99.22
		Mean	100.08
		%RSD	2.02
E5-4 (ยาเลียนแบบ, นำเข้า)	1336.99	5.26	105.28
	1280.85	5.04	100.86
	1236.63	4.87	97.38
	1289.78	5.08	101.56
	1212.64	4.77	95.49
	1309.30	5.16	103.10
	1336.08	5.26	105.21
	1332.00	5.24	104.89
	1246.03	4.91	98.12
	1307.06	5.15	102.92
		Mean	101.48
		%RSD	3.43

2. Content uniformity ของยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg

ผลการวิเคราะห์หาความสม่ำเสมอของตัวยาในยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg พบว่า ยาต้นแบบและยาเลียนแบบทุกตัวอย่างอยู่ในข้อกำหนด คือมีปริมาณตัวยาอยู่ในช่วง 85-115% labeled amount และมี %RSD \leq 6 ดังแสดงในตารางที่ 3.7

ตารางที่ 3.6 แสดงความเข้มข้น และพื้นที่ใต้พีคของสารละลายมาตรฐาน Enalapril ใช้สำหรับการสร้าง Calibration curves พร้อมค่าของ Least square equation และ Correlation coefficient (r^2) สำหรับวิเคราะห์หา Content uniformity ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg

Calibration for		ความเข้มข้น (mg/ml)	พื้นที่ใต้พีค	Least square equation	Correlation coefficient (r^2)
E20-0, E20-1	Std1	0.496	8042.11	$y = 16264x - 22.479$	1
	Std2	0.248	4018.00		
	Std3	0.124	1989.58		
E20-2, E20-3	Std1	0.496	8064.92	$y = 16304x - 17.968$	1
	Std2	0.248	4036.60		
	Std3	0.124	1996.19		

ตารางที่ 3.7 แสดงรหัสตัวอย่าง พื้นที่ใต้พีค, น้ำหนักตัวอย่างต่อเม็ด และ% labeled amount จากการหา content uniformity ของตัวอย่างยาเม็ด Enalapril ขนาด 20 mg (ใช้สมการ $y = 16264x - 22.479$ ในการคำนวณตัวอย่าง E20-0 และ E20-1 และใช้สมการ $y = 16304x - 17.968$ ในการคำนวณตัวอย่าง E20-2 และ E20-3)

รหัสตัวอย่าง	พื้นที่ใต้พีค	น้ำหนักตัวอย่างต่อเม็ด	% labeled amount
E20-0 (ยาต้นแบบ)	3184.09	19.72	98.58
	3060.33	18.95	94.77
	3056.98	18.93	94.67
	3154.15	19.53	97.66
	3172.16	19.64	98.21
	3108.84	19.25	96.27
	3071.46	19.02	95.12
	3189.41	19.75	98.74
	3136.93	19.43	97.13
	3211.36	19.88	99.42
		Mean	97.06
		%RSD	1.81
E20-1 (ยาเลียนแบบ)	3105.23	19.23	96.15
	3148.69	19.50	97.49
	3069.67	19.01	95.06
	3105.31	19.23	96.16
	3103.24	19.22	96.09
	3084.50	19.10	95.52
	3042.82	18.85	94.24
	2994.92	18.55	92.76

	3173.18	19.65	98.24
	3092.77	19.15	95.77
		Mean	95.75
		%RSD	1.61
E20-2 (ยาเลียนแบบ)	3145.81	19.40	97.02
	3146.55	19.41	97.05
	3151.04	19.44	97.18
	3183.91	19.64	98.19
	3163.93	19.52	97.58
	3208.67	19.79	98.95
	3175.46	19.59	97.93
	3142.71	19.39	96.93
	3181.93	19.63	98.13
	3159.31	19.49	97.44
		Mean	97.64
		%RSD	0.67
E20-3 (ยาเลียนแบบ, นำเข้า)	3215.22	19.83	99.15
	3109.78	19.18	95.92
	3123.65	19.27	96.35
	3149.08	19.42	97.12
	3225.30	19.89	99.46
	3182.43	19.63	98.15
	3071.09	18.95	94.73
	3158.86	19.48	97.42
	3215.15	19.83	99.15
	3225.24	19.89	99.46
		Mean	97.69
		%RSD	1.70

IV. Dissolution profiles of enalapril 5, 20 mg tablets

ข้อกำหนด: การปลดปล่อยตัวยาจากการทำ Dissolution test กรณีทดสอบ 6 เม็ด ต้องมีค่าไม่น้อยกว่า $Q(80) + 5\%$ ภายในเวลา 30 นาที

วิธีทดลอง

Chromatographic condition:

- Mobile phase - - ผสม Acetonitrile กับ Solution A ในอัตราส่วน 60 : 40 กรองผ่าน Nylon membrane 0.45 μm และ กำจัดแก๊ส
- Column : Agilent Hypersil ODS (C18), 5 μm , 4 X 250 mm
- Detector : UV-VIS detector ความยาวคลื่น 215 นาโนเมตร
- Flow rate : 1.5 mL/min, Column temp. : 30°C, Injection volume: 20 μL

Solution A: ละลาย Potassium dihydrogen orthophosphate 0.136 g ในน้ำ DI 800 mL ปรับ pH ให้เท่ากับ 2.0 ด้วย Orthophosphoric acid ปรับปริมาตรด้วย น้ำ DI จนครบ 1000 mL

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่ง สารมาตรฐาน Enalapril จำนวน 10 mg ลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 10 mL ละลายด้วย methanol และปรับปริมาตรจนครบ ด้วย methanol เตรียมสารละลาย โดยเจือจางด้วย Solution A จำนวน 3 ความเข้มข้น
2. นำสารละลายจากข้อ 1 ไปฉีด HPLC 20 μL
3. นำความเข้มข้นไปพล็อตกับพื้นที่ใต้พีค ได้สมการ Least square และค่า Correlation coefficient (r^2) ได้ Calibration curve ได้ผลดังตารางที่ 3.8

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

Dissolution

1. Medium: น้ำกลั่น 900 มิลลิลิตร Apparatus 2: 50 rpm, อุณหภูมิ 37°C จำนวนเม็ดยา: 6 เม็ด
2. เวลาสุ่มตัวอย่าง: 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 นาที โดยดูดมาครั้งละ 10 มิลลิลิตร (มีการเติม medium กลับคืน 10 มิลลิลิตร ทุกครั้งที่มีการดูดตัวอย่างออก) แล้วนำไปฉีด HPLC 20 μL
3. หาปริมาณตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกโดยคำนวณจากสมการเส้นตรงของสารละลายมาตรฐาน enalapril คำนวณหาค่าความเหมือนและความแตกต่างของ Dissolution profiles ระหว่างยา สัมพันธ์กับยาดั้งเดิม ดังต่อไปนี้

$$1. \text{ Difference factor (f1)} = \left[\frac{\sum_{t=1}^n R_t - T_t}{\sum_{t=1}^n R_t} \right] \times 100$$

$$2. \text{ Similarity factor (f2)} = 50 \times \log \left[\left\{ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right\}^{-0.5} \times 100 \right]$$

ผลการทดลอง

1. Dissolution profiles ของยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg

ตารางที่ 3.9, 3.11, 3.13, 3.15 และ 3.17 แสดงข้อมูลดิบของพื้นที่ใต้พีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg จากการวิเคราะห์พบว่า ทุกตัวอย่างปลดปล่อยตัวยาได้ตามมาตรฐานกำหนด คือ มากกว่า 85% labeled amount ในเวลา 30 นาที ยาต้นแบบปลดปล่อยตัวยาได้ 97.92% labeled amount ส่วนยาเลียนแบบปลดปล่อยตัวยาได้จาก 94.88 – 100.88% labeled amount ดังแสดงในตารางที่ 3.10, 3.12, 3.14, 3.16 และ 3.18

ตารางที่ 3.8 แสดงความเข้มข้น และพื้นที่ใต้เฉลี่ยของพีคของสารละลายมาตรฐาน enalapril ใช้สำหรับการสร้าง Calibration curves พร้อมค่าของ Least square equation และ Correlation coefficient (r^2) สำหรับวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากตัวอย่างยาเม็ด enalapril ทุกตัวอย่าง

	ความเข้มข้น (µg/ml)	พื้นที่เฉลี่ยของพีค (n=2)	Least square equation	Correlation coefficient (r^2)
Std1	3.928	55.992	$y = 17.646x - 17.718$	0.9992
Std2	11.785	186.016		
Std3	19.642	324.137		
Std4	27.498	472.074		

ตารางที่ 3.9 แสดงพื้นที่ใต้พีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg ต้นแบบ E5-0

Tablet no.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.
1	51.48	63.06	67.33	63.01	61.90	63.49	61.99
2	37.05	66.11	66.28	66.54	64.76	66.83	62.51
3	38.88	67.61	68.48	66.58	65.68	66.66	62.11
4	40.46	67.69	65.12	66.29	65.59	64.35	63.82
5	28.22	68.57	67.53	68.98	67.19	64.95	65.74
6	42.03	64.78	66.84	65.89	66.29	62.85	64.08

ตารางที่ 3.10 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg ต้นแบบ E5-0 ที่ปลดปล่อยในเวลา 50 นาที
ใช้สมการ $y = 17.646x - 17.718$ ในการคำนวณ

	% labeled amount of enalapril (E5-0) dissolved						
Tablet no.	T=5	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40	T=50
1	78.43	92.43	98.28	94.46	94.22	97.02	96.34
2	62.07	95.71	96.95	98.30	97.34	100.73	96.90
3	64.15	97.42	99.48	98.41	98.45	100.62	96.52
4	65.94	97.54	95.69	98.06	98.33	97.97	98.41
5	52.07	98.37	98.28	101.01	100.06	98.60	100.53
6	67.72	94.25	97.63	97.62	99.12	96.28	98.69
Mean	65.06	95.95	97.72	97.98	97.92	98.54	97.90
%RSD	13.13	2.37	1.33	2.14	2.07	1.86	1.65

ตารางที่ 3.11 แสดงพื้นที่ใต้พีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg เลียนแบบ E5-1

Tablet no.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.
1	49.85	67.42	63.86	67.07	63.77	66.36	61.47
2	43.99	66.83	69.54	68.43	67.80	64.02	67.27
3	56.91	69.85	68.10	67.98	64.06	65.92	62.47
4	51.20	67.97	68.24	67.53	67.41	64.33	61.45
5	65.93	66.44	68.71	64.06	66.25	65.67	64.10
6	56.90	69.51	66.05	69.17	67.32	67.56	67.25

ตารางที่ 3.12 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg เลียนแบบ E5-1 ที่ปลดปล่อยในเวลา 50 นาที
ใช้สมการ $y = 17.646x - 17.718$ ในการคำนวณ

	% labeled amount of enalapril (E5-1) dissolved						
Tablet no.	T=5	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40	T=50
1	76.58	97.34	94.38	99.05	96.38	100.34	95.85
2	69.94	96.61	100.74	100.58	100.95	97.74	102.45
3	84.59	100.19	99.31	100.25	96.89	100.03	97.17
4	78.12	97.99	99.37	99.65	100.59	98.17	95.93
5	94.81	96.43	100.08	95.89	99.40	99.81	99.07
6	84.57	99.81	96.98	101.57	100.57	101.91	102.64
Mean	81.43	98.06	98.48	99.50	99.13	99.67	98.85
%RSD	10.50	1.63	2.41	1.97	2.03	1.53	3.12

ตารางที่ 3.13 แสดงพื้นที่ใต้พีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg เลียนแบบ E5-2

Tablet no.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.
1	25.65	47.50	57.73	59.13	60.54	61.96	59.98
2	27.31	51.26	56.51	61.35	63.94	62.91	61.27
3	27.33	52.09	60.93	64.67	64.03	62.68	63.17
4	34.28	53.44	57.02	60.71	59.83	60.37	60.06
5	19.93	42.27	56.86	59.94	58.84	60.31	59.17
6	23.95	42.88	54.11	60.30	59.39	59.11	58.67

ตารางที่ 3.14 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg เลียนแบบ E5-2 ที่ปลดปล่อยในเวลา 50 นาที ใช้สมการ $y = 17.646x - 17.718$ ในการคำนวณ

Tablet no.	% labeled amount of enalapril (E5-2) dissolved						
	T=5	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40	T=50
1	51.52	76.71	89.08	91.63	94.22	96.83	95.63
2	53.40	80.97	87.78	94.19	98.13	98.02	97.21
3	53.41	81.90	92.76	97.99	98.33	97.87	99.46
4	61.25	83.52	88.47	93.59	93.61	95.22	95.87
5	45.08	70.75	87.97	92.40	92.16	94.80	94.53
6	49.61	71.49	84.93	92.83	92.82	93.49	93.99
Mean	52.38	77.56	88.50	93.77	94.88	96.04	96.12
%RSD	10.19	7.06	2.86	2.40	2.83	1.90	2.07

ตารางที่ 3.15 แสดงพื้นที่ใต้พีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg เลียนแบบ, นำเข้า, E5-3.

Tablet no.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.
1	66.92	69.45	68.04	68.25	67.31	65.77	61.90
2	61.77	64.64	65.59	66.98	64.39	65.13	63.89
3	66.41	65.93	63.77	63.52	64.02	64.45	62.32
4	65.97	69.38	65.62	68.74	64.62	66.19	64.56
5	59.63	65.59	66.72	63.62	65.44	64.80	61.64
6	65.13	68.56	68.44	67.36	67.23	68.26	64.24

ตารางที่ 3.16 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg เลียนแบบ, นำเข้า, E5-3 ที่ปลดปล่อยในเวลา 50 นาที
ใช้สมการ $y = 17.646x - 17.718$ ในการคำนวณ

	% labeled amount of enalapril (E5-3) dissolved						
Tablet no.	T=5	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40	T=50
1	95.93	99.87	99.37	100.68	100.69	100.02	96.68
2	90.09	94.34	96.46	99.08	97.21	99.09	98.73
3	95.35	95.87	94.47	95.22	96.80	98.32	96.94
4	94.86	99.77	96.60	101.20	97.61	100.43	99.64
5	87.67	95.40	97.72	95.28	98.36	98.69	96.14
6	93.89	98.83	99.78	99.64	100.57	102.80	99.32
Mean	92.97	97.35	97.40	98.51	98.54	99.89	97.91
%RSD	3.57	2.49	2.04	2.68	1.72	1.64	1.53

ตารางที่ 3.17 แสดงพื้นที่ใต้พีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg เลียนแบบ, นำเข้า, E5-4.

Tablet no.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.
1	16.10	28.57	45.65	65.98	65.95	65.09	64.75
2	18.60	31.79	43.34	56.62	67.47	69.55	66.02
3	16.17	26.21	43.59	64.35	71.33	68.24	67.67
4	15.88	27.54	41.10	64.89	70.78	71.66	70.21
5	16.07	29.74	52.16	68.92	68.79	68.85	64.50
6	15.59	26.60	38.76	59.54	68.54	68.01	66.53

ตารางที่ 3.18 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg เลียนแบบ, นำเข้า, E5-4. ที่ปลดปล่อยในเวลา 50 นาที
ใช้สมการ $y = 17.646x - 17.718$ ในการคำนวณ

	% labeled amount of enalapril (E5-4) dissolved						
Tablet no.	T=5	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40	T=50
1	38.33	52.89	72.83	96.67	97.69	97.77	98.42
2	41.17	56.57	70.29	86.10	99.34	102.77	99.86
3	38.41	50.21	70.46	94.76	103.71	101.33	101.77
4	38.08	51.72	67.66	95.36	103.08	105.19	104.67
5	38.30	54.21	80.22	100.10	101.04	102.20	98.36
6	37.75	50.65	64.99	89.25	100.43	100.91	100.31
Mean	38.67	52.71	71.07	93.71	100.88	101.70	100.57
%RSD	3.22	4.54	7.35	5.46	2.24	2.40	2.37

2. Dissolution profiles ของยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg

ตารางที่ 3.19, 3.21, 3.23 และ 3.25 แสดงข้อมูลดิบของพื้นที่ใต้พีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg จากการวิเคราะห์พบว่า ยาต้นแบบปลดปล่อยตัวยาได้ 99.75% labeled amount ยาเลียนแบบมี 1 ตัวอย่างที่มีการปลดปล่อยตัวยา 78.70% labeled amount ไม่ผ่านเกณฑ์ตามมาตรฐานกำหนด คือต้องปลดปล่อยตัวยา มากกว่า 85% labeled amount ในเวลา 30 นาที ตัวอย่างที่เหลือปลดปล่อยตัวยาได้จาก 94.88 และ 99.13% labeled amount ดังแสดงในตารางที่ 3.20, 3.22, 3.24 และ 3.26

ตารางที่ 3.19 แสดงพื้นที่ใต้พีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 20mg ต้นแบบ E20-0

Tablet no.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.
1	97.290	193.779	268.947	317.295	328.725	324.910	323.428
2	102.428	203.781	285.486	322.473	324.296	323.069	318.519
3	110.478	205.419	293.474	324.034	325.702	323.289	321.391
4	97.903	222.665	301.415	327.844	328.010	322.300	319.237
5	75.417	168.921	242.702	302.031	316.958	313.730	307.070
6	108.933	210.357	285.600	313.123	317.689	314.614	311.956

ตารางที่ 3.20 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 20mg ต้นแบบ E20-0 ที่ปลดปล่อยในเวลา 50 นาที ใช้สมการ $y = 17.646x - 17.718$ ในการคำนวณ

Tablet no.	% labeled amount of enalapril (E20-0) dissolved						
	T=5	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40	T=50
1	32.59	60.29	82.25	96.86	101.15	101.16	101.82
2	34.04	63.14	86.99	98.42	100.01	100.74	100.52
3	36.32	63.63	89.28	98.92	100.47	100.87	101.40
4	32.76	68.48	91.55	100.04	101.18	100.65	100.85
5	26.39	53.18	74.67	92.30	97.54	97.68	96.83
6	35.89	65.02	87.06	95.82	98.15	98.34	98.63
Mean	33.00	62.29	85.30	97.06	99.75	99.90	100.01
%RSD	10.88	8.35	7.09	2.86	1.55	1.50	1.91

ตารางที่ 3.21 แสดงพื้นที่ใต้พีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg เลียนแบบ E20-1

Tablet no.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.
1	49.85	67.42	63.86	67.07	63.77	66.36	61.47
2	43.99	66.83	69.54	68.43	67.80	64.02	67.27
3	56.91	69.85	68.10	67.98	64.06	65.92	62.47
4	51.20	67.97	68.24	67.53	67.41	64.33	61.45
5	65.93	66.44	68.71	64.06	66.25	65.67	64.10
6	56.90	69.51	66.05	69.17	67.32	67.56	67.25

ตารางที่ 3.22 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg เลียนแบบ E20-1 ที่ปลดปล่อยในเวลา 50 นาที ใช้สมการ $y = 17.646x - 17.718$ ในการคำนวณ

Tablet no.	% labeled amount of enalapril (E20-1) dissolved						
	T=5	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40	T=50
1	76.58	97.34	94.38	99.05	96.38	100.34	95.85
2	69.94	96.61	100.74	100.58	100.95	97.74	102.45
3	84.59	100.19	99.31	100.25	96.89	100.03	97.17
4	78.12	97.99	99.37	99.65	100.59	98.17	95.93
5	94.81	96.43	100.08	95.89	99.40	99.81	99.07
6	84.57	99.81	96.98	101.57	100.57	101.91	102.64
Mean	81.43	98.06	98.48	99.50	99.13	99.67	98.85
%RSD	10.50	1.63	2.41	1.97	2.03	1.53	3.12

ตารางที่ 3.23 แสดงพื้นที่ใต้พีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg เลียนแบบ, นำเข้า, E20-2

Tablet no.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.
1	25.65	47.50	57.73	59.13	60.54	61.96	59.98
2	27.31	51.26	56.51	61.35	63.94	62.91	61.27
3	27.33	52.09	60.93	64.67	64.03	62.68	63.17
4	34.28	53.44	57.02	60.71	59.83	60.37	60.06
5	19.93	42.27	56.86	59.94	58.84	60.31	59.17
6	23.95	42.88	54.11	60.30	59.39	59.11	58.67

ตารางที่ 3.24 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg เลียนแบบ, นำเข้า, E20-2 ที่ปลดปล่อยในเวลา 50 นาที ใช้สมการ $y = 17.646x - 17.718$ ในการคำนวณ

	% labeled amount of enalapril (E20-2) dissolved						
Tablet no.	T=5	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40	T=50
1	51.52	76.71	89.08	91.63	94.22	96.83	95.63
2	53.40	80.97	87.78	94.19	98.13	98.02	97.21
3	53.41	81.90	92.76	97.99	98.33	97.87	99.46
4	61.25	83.52	88.47	93.59	93.61	95.22	95.87
5	45.08	70.75	87.97	92.40	92.16	94.80	94.53
6	49.61	71.49	84.93	92.83	92.82	93.49	93.99
Mean	52.38	77.56	88.50	93.77	94.88	96.04	96.12
%RSD	10.19	7.06	2.86	2.40	2.83	1.90	2.07

ตารางที่ 3.25 แสดงพื้นที่ใต้พีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg เลียนแบบ, นำเข้า, E20-3

Tablet no.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.
1	41.75	77.54	119.72	160.35	253.70	294.10	319.05
2	37.15	74.63	116.79	160.76	265.41	302.54	311.89
3	40.85	80.02	123.01	167.75	269.00	302.92	322.03
4	40.74	78.57	118.56	155.37	241.96	282.80	299.16
5	34.88	68.06	118.47	172.84	250.78	296.29	300.08
6	42.73	83.20	119.76	159.93	248.05	327.91	336.60

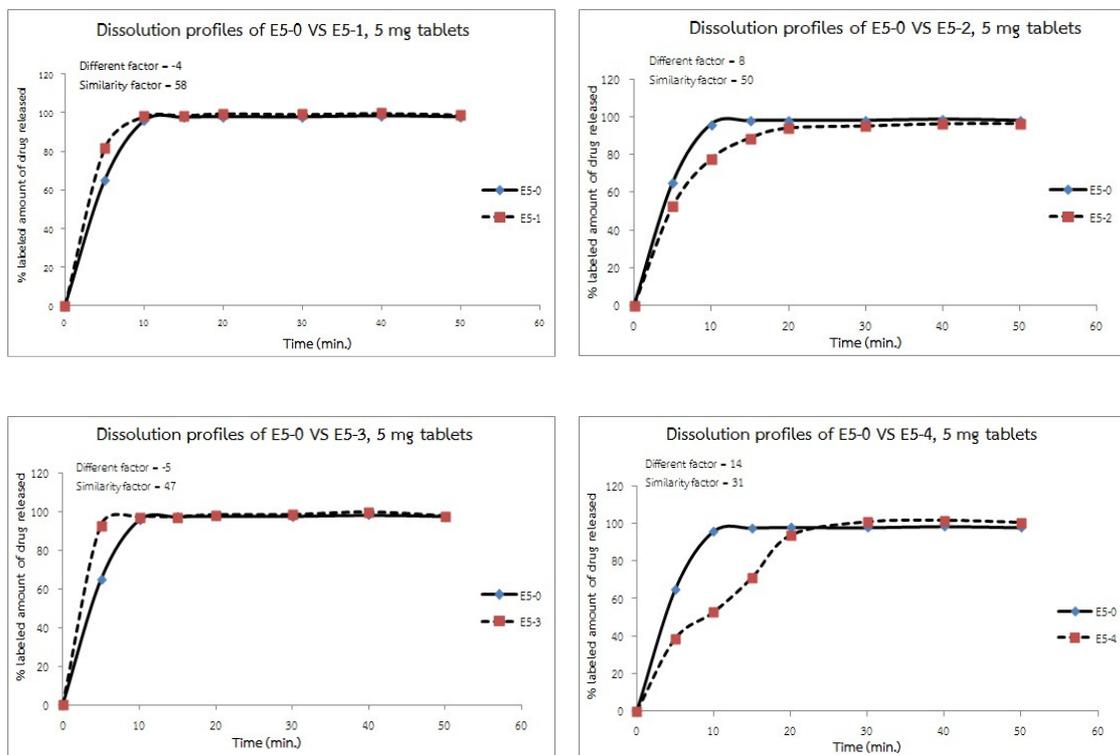
ตารางที่ 3.26 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg เลียนแบบ, นำเข้า, E20-3 ที่ปลดปล่อยในเวลา 50 นาที ใช้สมการ $y = 17.646x - 17.718$ ในการคำนวณ

	% labeled amount of enalapril (E20-3) dissolved						
Tablet no.	T=5	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40	T=50
1	16.85	27.18	39.43	51.38	78.39	90.69	98.74
2	15.55	26.34	38.58	51.46	81.67	93.09	96.74
3	16.59	27.88	40.37	53.49	82.76	93.27	99.70
4	16.56	27.47	39.10	49.96	75.04	87.43	93.01
5	14.90	24.47	39.02	54.86	77.54	91.28	93.35
6	17.13	28.79	39.46	51.28	76.80	100.27	103.82
Mean	16.26	27.02	39.33	52.07	78.70	92.67	97.56
%RSD	5.26	5.50	1.53	3.41	3.76	4.62	4.21

Different and similarity factor of enalapril 5, 20 mg tablets

1. Enalapril 5 mg tablets

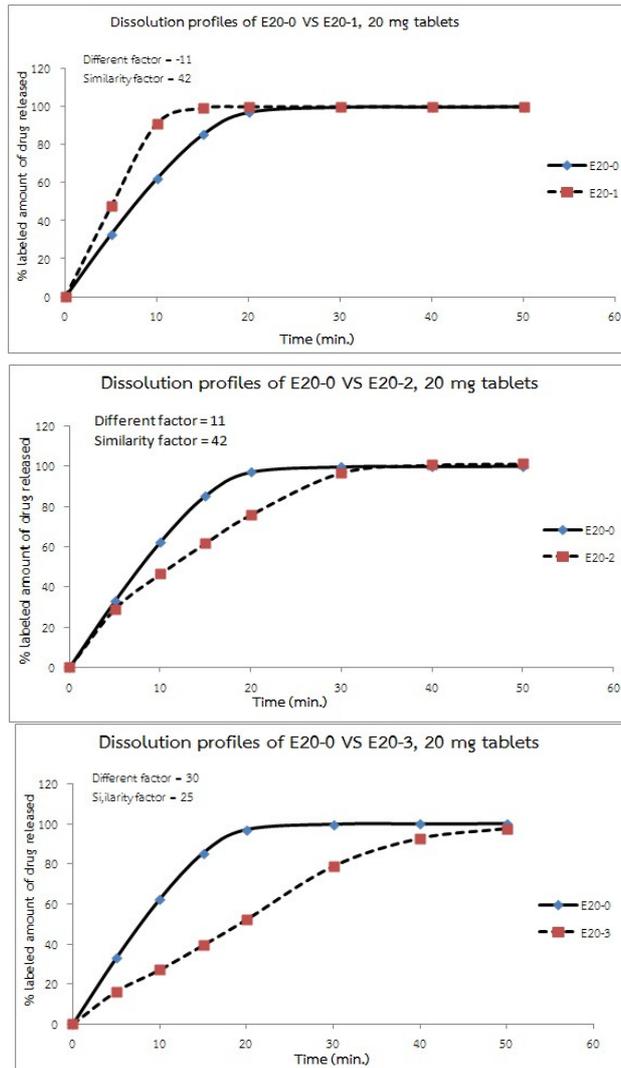
จากการทดลองพบว่า ยาเลียนแบบยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg ที่สุ่มมาทั้ง 4 ตัวอย่าง พบว่ามีเพียงตัวอย่างเดียวคือยาเม็ด E5-2 ที่มีการปลดปล่อยตัวยาที่เทียบเคียงได้กับยาต้นแบบทั้งหมด คือมีค่า different factor เท่ากับ 8 (อยู่ระหว่าง 0-15) และ similarity factor เท่ากับ 50 (อยู่ระหว่าง 50-100) ยาเม็ด E5-3 ไม่มีทั้งค่า different factor และ similarity factor อยู่ในช่วงที่กำหนด ส่วนตัวอย่าง E5-1 มีความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบในการปลดปล่อยตัวยา คือมีค่า similarity factor เท่ากับ 58 ส่วนยาเม็ด E5-4 มีค่า different factor เท่ากับ 14 ในขณะที่มีค่า similarity factor อยู่ นอกช่วงที่กำหนด ดังแสดงในรูปที่ 3.2



รูปที่ 3.2 แสดงความเหมือนและความแตกต่างในการปลดปล่อยตัวยาที่เวลาเดียวกันของยาเม็ดต้นแบบ E5-0 เทียบกับยาเลียนแบบ E5-1, E5-2, E5-3 และ E5-4 ขนาด 5 mg tablets

2. Enalapril 20 mg tablets

จากการทดลองพบว่า ยาเลียนแบบยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg ที่สุ่มมาทั้ง 3 ตัวอย่าง พบว่าไม่มีตัวใดเลยที่มีการปลดปล่อยตัวยาที่เทียบเคียงได้กับยาต้นแบบ นั่นคือไม่มีตัวอย่างใดเลยมีค่า similarity factor ระหว่าง 50-100 และมีค่า different factor อยู่ระหว่าง 0-15 มีเพียงตัวอย่างยาเม็ด E20-2 ที่มีการปลดปล่อยตัวยาไม่แตกต่างจากยาต้นแบบ คือมีค่า different factor เท่ากับ 11 ในขณะที่ยาเม็ด E20-1 และยาเม็ด E20-3 ไม่มีทั้งค่า different factor และ similarity factor อยู่ในช่วงที่กำหนด ดังแสดงในรูปที่ 3.3



รูปที่ 3.3 แสดงความเหมือนและความแตกต่างในการปลดปล่อยตัวยาที่เวลาเดียวกันของยาเม็ดต้นแบบ E20-0 ขนาด 20 mg เทียบกับยาเม็ดเลียนแบบ E20-1, E20-2 และ E20-3 ขนาดเดียวกัน

V. คุณภาพตัวอย่างยาตามข้อกำหนดเภสัชตำรับและการเป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบของยาเม็ด enalapril ขนาด 5, 20 mg

1. เกณฑ์การยอมรับของการประเมินคุณภาพตามข้อกำหนดเภสัชตำรับ

1. การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญของยาเม็ดอีนาลาพริล ต้องอยู่ในช่วง 95.0-105.0% labeled amount
2. การหาความสม่ำเสมอของตัวยา ต้องอยู่ในช่วง 85-115%labeled amount และมีค่า RSD \leq 6%
3. การปลดปล่อยตัวยาจากการทำ Dissolution test กรณีทดสอบ 6 เม็ด ต้องมีค่าไม่น้อยกว่า $Q(80) + 5\%$ ภายในเวลา 30 นาที

2. เกณฑ์การยอมรับของการศึกษาเภสัชสมมูล

1. มีปริมาณตัวยาสำคัญของยาเม็ดสามัญอีนาลาพริล อยู่ในช่วง $\pm 5\%$ ของยาต้นแบบ
2. การหาความสม่ำเสมอของตัวยา ต้องอยู่ในช่วง 85-115%labeled amount และมีค่า RSD \leq 6%
3. Dissolution profile ต้องมีค่า difference factor (f1) อยู่ระหว่าง 0-15 และค่า similarity factor (f2) อยู่ระหว่าง 50-100

1. คุณภาพยาตามข้อกำหนดเภสัชตำรับและความเป็นเภสัชสมมูลของยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg จากการทดลองพบว่ายาทุกตัวอย่างได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ แต่มียาเลียนแบบเพียง 1 ตำรับจากทั้งหมด 4 ตำรับที่ได้เภสัชสมมูลกับยาต้นแบบ ดังแสดงในตารางที่ 3.27

ตารางที่ 3.27 สรุปผลการวิเคราะห์คุณภาพของยาเม็ด enalapril ขนาด 5 mg

รหัส/ ชื่อยา	% assay	Content uniformity	Dissolution	BP2010 standard	Dissolution profile		Pharmaceutical equivalence
	95- 105% LA	85-115% LA (RSD < 6%)	> Q (80) + 5% in 30 minutes	Pass or Fail	f1 (0- 15)	f2 (50- 100)	Pass or Fail
E5-1	99.12	100.33 (2.27)	99.13	Pass	-4	58	Fail
E5-2	96.17	95.80 (1.68)	94.88	Pass	8	50	Pass
E5-3	98.08	100.08 (2.02)	98.54	Pass	-5	47	Fail
E5-4	97.90	101.48 (3.43)	100.88	Pass	14	31	Fail
E5-0	99.93	98.50 (1.14)	97.92	Pass	NA	NA	NA

2. คุณภาพยาตามข้อกำหนดเภสัชตำรับและความเป็นเภสัชสมมูลของยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg

จากการทดลองพบว่ามียา 3 ตัวอย่างที่ได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ มียาเลียนแบบ 1 ตัวอย่างที่ไม่ได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ และยาเลียนแบบทุกตำรับไม่เป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบ ดังแสดงในตารางที่ 3.28

ตารางที่ 3.28 สรุปผลการวิเคราะห์คุณภาพของยาเม็ด enalapril ขนาด 20 mg

รหัส/ ชื่อยา	% assay	Content uniformity	Dissolution	BP2010 standard	Dissolution profile		Pharmaceutical equivalence
					f1	f2	
	95- 105% LA	85-115% LA (RSD < 6%)	> Q (80) + 5% in 30 minutes	Pass or Fail	f1 (0- 15)	f2 (50- 100)	Pass or Fail
E20-1	96.13	95.75 (1.61)	99.13	Pass	-11	42	Fail
E20-2	98.53	97.64 (0.67)	94.88	Pass	11	42	Fail
E20-3	95.04	97.69 (1.70)	78.70	Fail	30	25	Fail
E20-0	99.99	97.06 (1.81)	99.75	Pass	NA	NA	NA

บทที่ 4

การทดสอบหาปริมาณและคุณภาพของยาเม็ด lisinopril ขนาด 5 และ 10 mg

I. การสุ่มตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ขนาด 5 และ 10 mg

ตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ขนาด 5 และ 10 mg ทั้งหมดซื้อมาจากบริษัท 100 เม็ด โดยซื้อจากร้านขายยาในเขตเมืองขอนแก่น และกรุงเทพมหานครที่มีทำเลที่ตั้งในเขตชุมชนหนาแน่น เช่น อนุสาวรีย์ชัยสมรภูมิ ยาต้นแบบเท่านั้นที่หาซื้อได้ง่ายแต่มีราคาแพง ร้านขายยาทั้งหมดที่คณะวิจัยไปสุ่มซื้อนั้นมีจำหน่ายยาเลียนแบบเพียง 1 ยี่ห้อเหมือนกันหมด ทั้งที่มีการจดทะเบียนยาไว้หลายตำรับก็ตาม คณะนักวิจัยจึงสุ่มซื้อตัวอย่างยาเม็ดต้นแบบและเลียนแบบ lisinopril ที่มียี่ห้อเดียวกันแต่ต่าง lot การผลิตมาเพื่อตรวจสอบความสม่ำเสมอของแต่ละครั้งของการผลิต ตัวอย่างที่สุ่มมานั้นได้แสดงดังในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 แสดงรหัสตัวอย่าง การเป็นยาต้นแบบหรือยาเลียนแบบ ยาผลิตภายในประเทศหรือเป็นยานำเข้า Batch/Lot no. ความแรง (mg) และวันเดือนปีที่ผลิตและหมดอายุ ของยาเม็ด lisinopril 5 และ 10 mg

รหัสตัวอย่าง	ยาต้นแบบ/ เลียนแบบ	นำเข้า/ ผลิตในประเทศ	Batch/Lot no.	ความแรง (mg)	วันผลิต/วัน หมดอายุ
Z	ยาต้นแบบ	นำเข้า	HW904	5	04/11-04/15
L	ยาเลียนแบบ	ผลิตในประเทศ	1003817-1	5	10/7/10- 10/7/12
O1	ยาต้นแบบ	นำเข้า	GS916	10	03/10- 03/14
O2	ยาต้นแบบ	นำเข้า	GK976	10	11/09- 11/13
L1	ยาเลียนแบบ	ผลิตในประเทศ	1001105-1	10	07/05/10- 06/05/13
L2	ยาเลียนแบบ	ผลิตในประเทศ	1003820-1	10	07/10/10- 06/10/13

II. Assay of lisinopril 5, 10 mg tablets

ข้อกำหนดตาม USP 34, 2011: Lisinopril Tablets contain not less than 99.0 percent and not more than 110.0 percent of the labeled amount of $C_{21}H_{31}N_3O_5$.

วิธีทดลอง

Chromatographic condition: ดัดแปลงจากวิธีของ USP 34, NF29:2011 Vol.3 page 3320-3322

- Mobile phase - ผสม Acetonitrile กับ สารละลายฟอสเฟต (pH 2.0) ในอัตราส่วน 18 : 82 กรองผ่าน Nylon membrane 0.45 μ m และ กำจัดแก๊ส
- Column : Capital HPLC LTD C8-SB5-21139 20 cmx4.6 mm i.d.
- Detector : UV-VIS detector, ความยาวคลื่น 215 นาโนเมตร
- Flow rate : 1 mL/min, Column temp. : 40°C, Injection volume : 20 μ L

การเตรียมสารละลายฟอสเฟต (pH 2.0): ละลาย Monobasic potassium phosphate 4.1 g ในน้ำ DI 900 mL ปรับ pH ให้เท่ากับ 2.0 ด้วย phosphoric acid ปรับปริมาตรด้วย น้ำ DI จนครบ 1000 mL

Diluent: ผสม น้ำ DI และ Methanol ในอัตราส่วน 4:1

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่ง สารมาตรฐาน Lisinopril จำนวน 10 mg ลงในขวดวัดปริมาตร 10 mL ละลายด้วย methanol และปรับปริมาตรจนครบ ด้วย methanol เตรียมสารละลาย โดยเจือจางด้วย Diluent จำนวน 3 ความเข้มข้น
2. นำสารละลายจากข้อ 1 ไปฉีด HPLC 20 μ L ได้ผลดังตารางที่ 4.3
3. Calibration curve; นำความเข้มข้นไปพล็อตกับพื้นที่ใต้พีค ได้สมการ Least square และค่า Correlation coefficient (r^2)

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

1. หย่อนเม็ดยา 10 เม็ด ลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 500 mL จากนั้น เติม Diluent 250 mL นำไป Sonicate เป็นเวลา 5 นาที เขย่าเป็นเวลา 20 นาที ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง และปรับปริมาตรด้วย Diluent จนครบ ปิดฝาและผสมให้เข้ากัน กรองด้วยกระดาษกรอง No.42
2. นำสารละลายจากข้อ 2 ไปฉีด HPLC 20 μ L

ผลการทดลอง

1. % assay ของยาเม็ด lisinopril 5 mg
จาก Chromatogram ของ lisinopril ให้ retention time เท่ากับ 5.09 ± 0.004 นาที
% assay (% labeled amount) ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ขนาด 5 mg ทั้งหมดได้แสดงดังตารางที่ 4.2 พบว่ายาต้นแบบและยาเลียนแบบทุกตัวอย่างมีปริมาณตัวยาค่ามาตรฐานกำหนดของ USP 34 คืออยู่ในช่วง 90.0-110.0% labeled amount

ตารางที่ 4.2 แสดงความสูงเฉลี่ยของพีค และ% labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ต้นแบบ (Z) และเลียนแบบ (L) ขนาด 5 mg คำนวณโดยวิธีเทียบความสูงเฉลี่ยของพีคของตัวอย่างกับความสูงเฉลี่ยของพีคของสารละลายมาตรฐานที่ทราบความเข้มข้นจริงความเข้มข้นเดียว

	Z	L
น้ำหนักสารมาตรฐาน (97.0%) (mg)	5.3	5.3
ความสูงเฉลี่ยของพีคของสารละลายมาตรฐาน(n=3)	25.17±0.14	25.17±0.14
ความสูงเฉลี่ยของพีคของตัวอย่าง(n=3)	25.78±0.23	25.92±0.33
% labeled amount	105.58	105.40

2. % assay ของยาเม็ด lisinopril 10 mg

ตารางที่ 4.3 แสดงข้อมูลดิบที่ใช้สำหรับการสร้าง calibration curve ในการหาปริมาณด้วย lisinopril ในตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ขนาด 10 mg ผลการวิเคราะห์พบว่า ตัวอย่างทั้งยาต้นแบบและยาเลียนแบบทุกตัวมีปริมาณตัวอย่างตามค่ามาตรฐานกำหนดของ USP 34 คืออยู่ในช่วง 90.0-110.0% labeled amount ดังแสดงในตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.3 แสดงความเข้มข้น และพื้นที่ใต้พีคของสารละลายมาตรฐาน Lisinopril ใช้สำหรับการสร้าง Calibration curve พร้อมค่าของ Least square equation และ Correlation coefficient (r^2) สำหรับหา % assay ของยาเม็ด lisinopril ขนาด 10 mg

	ความเข้มข้น (mg/ml)	พื้นที่ใต้พีค	Least square equation	Correlation coefficient (r^2)
std1	0.400	10665.20	$y = 26634x + 10.678$	1
std2	0.200	5300.61		
std3	0.100	2692.97		

ตารางที่ 4.4 แสดงพื้นที่ใต้พีค และ% labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ต้นแบบ (O1 และ O2) และเลียนแบบ (L1 และ L2) ขนาด 10 mg

ใช้สมการ $y = 26634x + 10.678$ ในการคำนวณ

	O1	O2	L1	L2
พื้นที่พีคของตัวอย่าง	5329.61	5279.55	5610.18	5648.17
% labeled amount	99.85	98.91	105.12	105.83

III. Content uniformity of lisinopril 5, 10 mg tablets

ข้อกำหนด 85.00-115.00 % of the stated amount, RSD \leq 6.0% หรือ AV \leq 15

วิธีทดลอง

Chromatographic condition:

- Mobile phase - ผสม Acetonitrile กับ สารละลายฟอสเฟต (pH 2.0) ในอัตราส่วน 18 : 82 กรองผ่าน Nylon membrane 0.45 μ m และ กำจัดแก๊ส
- Column : Capital HPLC LTD C8-SB5-21139 20 cmx4.6 mm i.d.
- Detector : UV-VIS detector, ความยาวคลื่น 215 นาโนเมตร
- Flow rate : 1 mL/min, Column temp. : 40°C, Injection volume : 20 μ L

การเตรียมสารละลายฟอสเฟต (pH 2.0): ละลาย Monobasic potassium phosphate 4.1 g ในน้ำ DI 900 mL ปรับ pH ให้เท่ากับ 2.0 ด้วย phosphoric acid ปรับปริมาตรด้วย น้ำ DI จนครบ 1000 mL

การเตรียม Diluent: ผสม น้ำ DI และ Methanol ในอัตราส่วน 4:1

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่ง สารมาตรฐาน Lisinopril จำนวน 10 mg ลงในขวดวัดปริมาตร 10 mL ละลายด้วย methanol และปรับปริมาตรจนครบ ด้วย methanol เตรียมสารละลาย โดยเจือจางด้วย Diluent จำนวน 3 ความเข้มข้น
2. นำสารละลายจากข้อ 1 ไปฉีด HPLC 20 μ L ได้ผลดังตารางที่ 4.6
3. นำความเข้มข้นไปพล็อตกับพื้นที่ใต้พีค ได้สมการ Least square และค่า Correlation coefficient (r^2) ได้ Calibration curve

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

1. หย่อนเม็ดยา 1 เม็ด ลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 50 mL จากนั้น เติม Diluent 25 mL นำไป Sonicate เป็นเวลา 5 นาที เขย่าเป็นเวลา 20 นาที ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง และปรับปริมาตรด้วย Diluent จนครบ ปิดฝาและผสมให้เข้ากัน กรองด้วยกระดาษกรอง No.42
2. นำสารละลายจากข้อ 2 ไปฉีด HPLC 20 μ L
3. คำนวณหา %label amount ของตัวอย่างในแต่ละเม็ด หาค่าเฉลี่ย %RSD ต้องไม่มากกว่า 6

ผลการทดลอง

1. Content uniformity ของยาเม็ด lisinopril ขนาด 5 mg

ผลการวิเคราะห์หาความสม่ำเสมอของตัวยานยาเม็ด lisinopril ขนาด 5 mg พบว่า ยาต้นแบบ และยาเลียนแบบทุกตัวอย่างอยู่ในข้อกำหนด คือมีปริมาณตัวยายอยู่ในช่วง 85-115% labeled amount และมี %RSD \leq 6 ดังแสดงในตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 แสดงความสูงของพีค, น้ำหนักตัวอย่างต่อเม็ด และ% labeled amount จากการหา content uniformity ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ต้นแบบ (Z) และเลียนแบบ (L) ขนาด 5 mg ใช้เทียบความสูงของพีคกับสารละลายมาตรฐานที่ความเข้มข้นเดียวในการคำนวณ (สารมาตรฐาน (97.0%) ความเข้มข้น 5.3 mg/50 mL มีพื้นที่ใต้พีคเฉลี่ยเท่ากับ 25.17 ± 0.14)

รหัสตัวอย่าง	ความสูงของพีค \pm SD (n=3)	น้ำหนักตัวอย่างต่อเม็ด	% labeled amount
Z (ยาต้นแบบ)	25.28 \pm 0.47	5.18	103.52
	25.67 \pm 0.18	5.26	105.13
	25.78 \pm 0.23	5.28	105.58
	25.90 \pm 0.68	5.30	106.06
	25.82 \pm 0.46	5.29	105.74
	26.73 \pm 0.30	5.47	109.48
	26.29 \pm 0.36	5.38	107.67
	25.51 \pm 0.19	5.22	104.48
	25.34 \pm 0.71	5.19	103.77
	26.94 \pm 0.26	5.52	110.34
		Mean	106.18
		%RSD	2.17
L (ยาเลียนแบบ)	25.28 \pm 1.11	5.14	102.80
	26.22 \pm 0.59	5.33	106.61
	25.84 \pm 0.45	5.25	105.07
	24.84 \pm 0.42	5.05	101.00
	26.22 \pm 0.38	5.33	106.62
	26.68 \pm 0.03	5.42	108.49
	25.92 \pm 0.33	5.27	105.40
	26.58 \pm 1.38	5.40	108.07
	26.97 \pm 0.12	5.48	109.65
	26.72 \pm 0.44	5.43	108.62
		Mean	106.23
		%RSD	2.58

2. Content uniformity ของยาเม็ด lisinopril ขนาด 10 mg

ผลการวิเคราะห์หาความสม่ำเสมอของตัวยาในยาเม็ด lisinopril ขนาด 10 mg พบว่า ยาต้นแบบทั้ง 2 ตัวและยาเลียนแบบทุกตัวอย่างอยู่ในข้อกำหนด คือมีปริมาณตัวยาอยู่ในช่วง 85-115% labeled amount และมี %RSD ≤ 6 ดังแสดงในตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.6 แสดงความเข้มข้น และพื้นที่ใต้พีคของสารละลายมาตรฐาน Lisinopril ใช้สำหรับการสร้าง Calibration curves พร้อมค่าของ Correlation coefficient (r^2) และ Least square equation สำหรับวิเคราะห์หา Content uniformity ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ขนาด 10 mg

Calibration curve for		ความเข้มข้น (mg/ml)	พื้นที่ใต้พีค	Least square equation	Correlation coefficient (r^2)
O1 และ L1	Std1	0.3996	10450.5	$y = 25856x + 128.06$	0.9999
	Std2	0.1998	5326.9		
	Std3	0.0999	2689.9		
	Std4	0.3996	10450.5		
O2 และ L2	Std1	0.3996	10472.6	$y = 25901x + 128.84$	1
	Std2	0.1998	5326.7		
	Std3	0.0999	2701.8		
	Std4	0.3996	10472.6		

ตารางที่ 4.7 แสดงพื้นที่ใต้พีค, น้ำหนักตัวอย่างต่อเม็ด และ % labeled amount จากการหา content uniformity ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ต้นแบบ (O1 และ O2) และยาเลียนแบบ (L1 และ L2) ขนาด 10 mg (ใช้สมการ $y = 25856x + 128.06$ ในการคำนวณตัวอย่าง O1 และ L1 และใช้สมการ $y = 25901x + 128.84$ ในการคำนวณตัวอย่าง O2 และ L2)

รหัสตัวอย่าง	ความสูงของพีค \pm SD (n=3)	น้ำหนักตัวอย่างต่อเม็ด	% labeled amount
O1 (ยาต้นแบบ)	5314.13	10.03	100.29
	5278.83	9.96	99.61
	5341.00	10.08	100.81
	5293.17	9.99	99.88
	5285.66	9.97	99.74
	5254.41	9.91	99.13
	5249.21	9.90	99.03
	5452.75	10.30	102.97
	5456.94	10.30	103.05
	5324.22	10.05	100.48
		Mean	100.50
		%RSD	1.43
L1 (ยาเลียนแบบ)	5618.35	10.62	106.17
	5641.83	10.66	106.62
	5672.44	10.72	107.22
	5628.62	10.64	106.37
	5645.88	10.67	106.70
	5739.08	10.85	108.51

	5688.22	10.75	107.52
	5485.23	10.36	103.60
	5484.75	10.36	103.59
	5254.67	9.91	99.14
		Mean	105.54
		%RSD	2.60
O2 (ยาต้นแบบ)	5354.32	10.09	100.87
	5406.34	10.19	101.88
	5346.33	10.07	100.72
	5437.39	10.25	102.48
	5349.77	10.08	100.79
	5237.56	9.86	98.62
	5390.05	10.16	101.56
	5434.10	10.24	102.41
	5329.91	10.04	100.40
	5394.57	10.17	101.65
		Mean	101.14
		%RSD	1.13
L2 (ยาเลียนแบบ)	5593.78	10.55	105.50
	5677.63	10.71	107.12
	5860.64	11.06	110.65
	5514.16	10.40	103.96
	5580.89	10.52	105.25
	5562.12	10.49	104.89
	5771.02	10.89	108.92
	5609.19	10.58	105.79
	5518.57	10.40	104.04
	5505.58	10.38	103.79
		Mean	105.99
		%RSD	2.14

IV. Dissolution profile of lisinopril 5, 10 mg tablets

ข้อกำหนด: การปลดปล่อยตัวยาจากการทำ Dissolution test กรณีทดสอบ 6 เม็ด ต้องมีค่าไม่น้อยกว่า $Q(80) + 5\%$ ภายในเวลา 30 นาที

วิธีทดลอง

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่ง สารมาตรฐาน Lisinopril จำนวน 10 mg ลงในขวดวัดปริมาตร 10 mL ละลายด้วย methanol และปรับปริมาตรจนครบ ด้วย methanol เตรียมสารละลาย โดยเจือจางด้วย 0.1N HCl จำนวน 5 ความเข้มข้น
2. นำสารละลายจากข้อ 1 ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-Vis Spectrophotometer ที่ 212 nm ได้ผลดังตารางที่ 4.8 และ 4.13
3. นำความเข้มข้นไปพล็อตกับพื้นที่ใต้พีค ได้สมการ Least square และค่า Correlation coefficient (r^2) ได้ Calibration curve

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

Dissolution

1. Medium: 0.1 N HCl 900 มิลลิลิตร Apparatus 2: 50 rpm, อุณหภูมิ 37°C จำนวนเม็ดยา: 6 เม็ด
2. เวลาสุ่มตัวอย่าง: 3, 6, 10, 15, 20, 30 และ 40 นาที โดยดูดมาครั้งละ 10 มิลลิลิตร (มีการเติม medium กลับคืน 10 มิลลิลิตร ทุกครั้งที่มีการดูดตัวอย่างออก) แล้วนำไปตรวจวัดการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-Vis Spectrophotometer ที่ 212 nm
3. หาปริมาณตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกโดยคำนวณจากสมการเส้นตรงของสารละลายมาตรฐาน enalapril คำนวณหาค่าความเหมือนและความแตกต่างของ Dissolution profiles ระหว่างยาสามัญกับยาต้นแบบ ดังต่อไปนี้

$$1. \text{ Difference factor (f1)} = \left[\frac{\sum_{t=1}^n R_t - T_t}{\sum_{t=1}^n R_t} \right] \times 100$$

$$2. \text{ Similarity factor (f2)} = 50 \times \log \left[\left\{ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right\}^{-0.5} \times 100 \right]$$

ผลการทดลอง

1. Dissolution profiles ของยาเม็ด lisinopril ขนาด 5 mg

ตารางที่ 4.9 และ 4.11 แสดงข้อมูลดิบของค่าดูดกลืนแสงจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ขนาด 5 mg จากการวิเคราะห์พบว่า ทุกตัวอย่างปลดปล่อยตัวยาได้ตามมาตรฐานกำหนด คือ มากกว่า 85% labeled amount ยาต้นแบบปลดปล่อยตัวยาได้ 100.89% labeled amount ส่วนยาเลียนแบบปลดปล่อยตัวยาได้ 100.22% labeled amount ในเวลา 30 นาที ดังแสดงในตารางที่ 4.10 และ 4.12

ตารางที่ 4.8 แสดงความเข้มข้น และค่าดูดกลืนแสงเฉลี่ยของสารละลายมาตรฐาน Lisinopril ใช้สำหรับการสร้าง Calibration curves พร้อมค่าของ Correlation coefficient (r^2) และ Least square equation สำหรับวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกจากตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ขนาด 5 mg

Calibration curve for		ความเข้มข้น (µg/ml)	ค่าดูดกลืนแสง (n=2)	Least square equation	Correlation coefficient (r^2)
Z	Std1	1.516	0.092	$y = 0.034x + 0.0404$	1
	Std2	4.548	0.195		
	Std3	6.328	0.256		
	Std4	9.492	0.363		
L	Std1	1.516	0.061	$y = 0.0333x + 0.0151$	0.998
	Std2	4.548	0.173		
	Std3	6.328	0.228		
	Std4	9.492	0.328		

ตารางที่ 4.9 แสดงค่าดูดกลืนแสงจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ต้นแบบ (Z) ขนาด 5 mg

Tablet no.	3 min.	6 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.
1	0.161	0.223	0.237	0.233	0.228	0.222	0.212
2	0.179	0.225	0.232	0.233	0.222	0.224	0.219
3	0.163	0.208	0.233	0.230	0.224	0.224	0.224
4	0.190	0.227	0.225	0.221	0.221	0.221	0.223
5	0.158	0.197	0.222	0.222	0.240	0.217	0.219
6	0.182	0.214	0.220	0.221	0.224	0.220	0.219

ตารางที่ 4.10 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ต้นแบบ (Z) ขนาด 5 mg ที่ปลดปล่อยในเวลา 40 นาที ใช้สมการ $y = 0.034x + 0.0404$ ในการคำนวณ

Tablet no.	% labeled amount of lisinopril (Z) dissolved						
	T=3	T=6	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40
1	63.85	97.38	105.87	104.90	103.39	101.32	97.09
2	73.38	98.54	103.34	104.99	100.30	102.43	100.86
3	64.91	89.45	103.67	103.22	101.16	102.24	103.32
4	79.20	99.67	99.71	98.68	99.74	100.80	102.92
5	62.26	83.60	97.75	98.82	109.42	98.42	100.52
6	74.96	92.74	96.94	98.52	101.17	100.14	100.66
Mean	69.76	93.56	101.21	101.52	102.53	100.89	100.89
%RSD	10.02	6.65	3.55	3.14	3.51	1.47	2.20

ตารางที่ 4.11 แสดงค่าดูดกลืนแสงจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril เลียนแบบ (L) ขนาด 5 mg

Tablet no.	3 min.	6 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.
1	0.091	0.146	0.169	0.174	0.173	0.174	0.171
2	0.064	0.149	0.177	0.179	0.178	0.179	0.173
3	0.128	0.192	0.203	0.202	0.201	0.203	0.205
4	0.114	0.190	0.200	0.201	0.198	0.201	0.194
5	0.087	0.168	0.190	0.196	0.197	0.198	0.197
6	0.128	0.161	0.195	0.198	0.198	0.197	0.196

ตารางที่ 4.12 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril เลียนแบบ (L) ขนาด 5 mg ที่ปลดปล่อยในเวลา 40 นาที ใช้สมการ $y = 0.0333x + 0.0151$ ในการคำนวณ

Tablet no.	% labeled amount of Lisinopril (L) dissolved						
	T=3	T=6	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40
1	41.03	71.21	84.43	88.06	88.47	89.96	89.29
2	26.43	72.67	88.61	90.66	91.11	92.63	90.37
3	61.03	96.30	103.31	103.90	104.48	106.68	108.89
4	53.46	95.13	101.59	103.24	102.74	105.46	102.79
5	38.86	83.08	95.89	100.18	101.81	103.44	104.00
6	61.03	79.54	98.80	101.50	102.60	103.16	103.71
Mean	46.97	82.99	95.44	97.92	98.53	100.22	99.84
%RSD	29.50	13.00	7.83	6.95	6.98	7.07	8.06

2. Dissolution profiles ของยาเม็ด lisinopril ขนาด 10 mg

ตารางที่ 4.14, 4.16, 4.18 และ 4.20 แสดงข้อมูลดิบของค่าดูดกลืนแสงจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ขนาด 10 mg จากการวิเคราะห์พบว่า ทุกตัวอย่างปลดปล่อยตัวยาคือได้ตามมาตรฐานกำหนด คือ มากกว่า 85% labeled amount ยาต้นแบบ 2 ตัวอย่างปลดปล่อยตัวยาคือได้ 97.68 และ 98.52% labeled amount ส่วนยาเลียนแบบ 2 ตัวอย่างปลดปล่อยตัวยาคือได้ 105.77 และ 106.49% labeled amount ในเวลา 30 นาที ดังแสดงในตารางที่ 4.15, 4.17, 4.19 และ 4.21

ตารางที่ 4.13 แสดงความเข้มข้น และค่าดูดกลืนแสงเฉลี่ยของสารละลายมาตรฐาน Lisinopril ใช้สำหรับการสร้าง Calibration curves พร้อมค่าของ Correlation coefficient (r^2) และ Least square equation สำหรับวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกจากตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ขนาด 10 mg

Calibration curve for		ความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$)	ค่าดูดกลืนแสง (n=2)	Least square equation	Correlation coefficient (r^2)
O1	Std1	3.164	0.104	$y = 0.0327x + 0.0014$	0.9983
	Std2	6.328	0.213		
	Std3	9.492	0.313		
	Std4	12.656	0.405		
	Std5	15.820	0.526		
L1	Std1	3.164	0.096	$y = 0.034x - 0.0057$	0.99844
	Std2	6.328	0.200		
	Std3	9.492	0.326		
	Std4	12.656	0.432		
O2	Std1	3.164	0.104	$y = 0.0351x - 0.01$	0.9974
	Std2	6.328	0.213		
	Std3	9.492	0.313		
	Std4	12.656	0.441		
L2	Std1	3.164	0.060	$y = 0.0363x - 0.0585$	0.9991
	Std2	6.328	0.168		
	Std3	9.492	0.282		
	Std4	12.656	0.405		

ตารางที่ 4.14 แสดงค่าดูดกลืนแสงจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ต้นแบบ (O1) ขนาด 10 mg

Tablet no.	3 min.	6 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.
1	0.283	0.344	0.343	0.344	0.340	0.336	0.338
2	0.130	0.345	0.351	0.348	0.339	0.334	0.339
3	0.196	0.355	0.352	0.349	0.347	0.34	0.339
4	0.233	0.35	0.349	0.342	0.337	0.335	0.331
5	0.195	0.354	0.347	0.348	0.341	0.344	0.340
6	0.175	0.338	0.338	0.344	0.332	0.327	0.327

ตารางที่ 4.15 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ต้นแบบ (O1) ขนาด 10 mg ที่ปลดปล่อยในเวลา 40 นาที
ใช้สมการ $y = 0.0327x + 0.0014$ ในการคำนวณ

	% labeled amount of lisinopril (O1) dissolved						
Tablet no.	T=3	T=6	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40
1	78.28	95.93	96.71	98.02	97.97	97.90	99.47
2	36.17	95.74	98.45	98.69	97.27	96.92	99.31
3	54.33	98.70	98.95	99.20	99.71	98.83	99.59
4	64.51	97.43	98.22	97.36	97.02	97.49	97.41
5	54.06	98.42	97.57	98.90	98.03	99.89	99.83
6	48.55	93.95	94.99	97.66	95.41	95.04	96.03
Mean	55.98	96.70	97.48	98.31	97.57	97.68	98.61
%RSD	25.57	1.88	1.49	0.75	1.45	1.70	1.56

ตารางที่ 4.16 แสดงค่าดูดกลืนแสงจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril เลียนแบบ (L1) ขนาด 10 mg

Tablet no.	3 min.	6 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.
1	0.103	0.357	0.379	0.381	0.38	0.374	0.374
2	0.121	0.339	0.372	0.367	0.367	0.37	0.365
3	0.043	0.248	0.392	0.397	0.393	0.384	0.381
4	0.029	0.26	0.383	0.389	0.382	0.379	0.386
5	0.094	0.353	0.371	0.371	0.364	0.397	0.363
6	0.057	0.348	0.384	0.371	0.37	0.356	0.384

ตารางที่ 4.17 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril เลียนแบบ (L1) ขนาด 10 mg ที่ปลดปล่อยในเวลา 40 นาที
ใช้สมการ $y = 0.034x - 0.0057$ ในการคำนวณ

	% labeled amount of Lisinopril (L1) dissolved						
Tablet no.	T=3	T=6	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40
1	33.54	96.38	103.27	104.93	105.81	105.35	106.47
2	12.89	91.39	101.14	100.92	102.02	103.91	103.69
3	9.19	67.26	106.12	108.62	108.74	107.53	107.88
4	26.39	70.63	103.97	106.70	106.01	106.35	109.34
5	16.60	95.13	100.95	102.06	101.32	111.14	103.32
6	18.45	93.83	104.40	102.11	102.95	100.35	108.82
Mean	19.51	85.77	103.31	104.22	104.47	105.77	106.59
%RSD	46.09	15.37	1.93	2.91	2.73	3.42	2.42

ตารางที่ 4.18 แสดงค่าดูดกลืนแสงจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ต้นแบบ (O2) ขนาด 10 mg

Tablet no.	3 min.	6 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.
1	0.187	0.365	0.366	0.362	0.362	0.361	0.360
2	0.305	0.385	0.369	0.375	0.366	0.361	0.351
3	0.302	0.367	0.368	0.370	0.360	0.360	0.355
4	0.284	0.366	0.360	0.358	0.354	0.345	0.340
5	0.296	0.357	0.358	0.350	0.351	0.348	0.342
6	0.264	0.358	0.361	0.360	0.359	0.351	0.358

ตารางที่ 4.19 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril ต้นแบบ (O2) ขนาด 10 mg ที่ปลดปล่อยในเวลา 40 นาที ใช้สมการ $y = 0.0351x - 0.01$ ในการคำนวณ

Tablet no.	% labeled amount of lisinopril (O2) dissolved						
	T=3	T=6	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40
1	50.51	96.72	98.03	98.09	99.17	99.99	100.80
2	80.77	102.18	99.21	101.85	100.65	100.45	98.96
3	80.00	97.56	98.89	100.50	99.03	100.10	99.89
4	75.38	97.25	96.79	97.34	97.38	96.12	95.86
5	78.46	94.97	96.28	95.29	96.59	96.86	96.36
6	70.26	95.14	96.96	97.77	98.59	97.60	100.44
Mean	72.56	97.30	97.69	98.47	98.57	98.52	98.72
%RSD	15.80	2.69	1.23	2.38	1.45	1.91	2.15

ตารางที่ 4.20 แสดงค่าดูดกลืนแสงจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril เลียนแบบ (L2) ขนาด 10 mg

Tablet no.	3 min.	6 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.
1	0.218	0.368	0.376	0.364	0.360	0.353	0.347
2	0.221	0.351	0.354	0.359	0.353	0.350	0.344
3	0.159	0.37	0.365	0.363	0.358	0.357	0.352
4	0.167	0.36	0.366	0.353	0.353	0.355	0.344
5	0.25	0.351	0.357	0.343	0.345	0.339	0.338
6	0.165	0.354	0.374	0.371	0.328	0.344	0.341

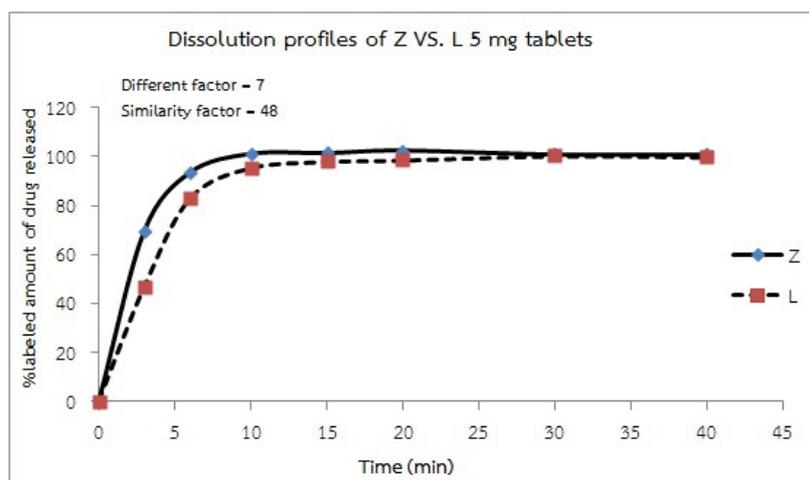
ตารางที่ 4.21 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด lisinopril เลียนแบบ (L2) ขนาด 10 mg ที่ปลดปล่อยในเวลา 40 นาที ใช้สมการ $y = 0.0363x - 0.0585$ ในการคำนวณ

	% labeled amount of Lisinopril (L2) dissolved						
Tablet no.	T=3	T=6	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40
1	68.55	106.51	109.64	107.87	108.05	107.48	107.14
2	69.30	102.30	104.14	106.53	106.20	106.60	106.24
3	53.93	106.84	106.74	107.42	107.35	108.26	108.17
4	55.91	104.38	106.98	104.94	106.08	107.72	106.14
5	76.49	102.38	104.98	102.66	104.27	103.89	104.75
6	55.41	102.89	108.94	109.40	99.93	104.98	105.34
Mean	63.26	104.22	106.90	106.47	105.31	106.49	106.30
%RSD	14.86	1.96	2.01	2.24	2.79	1.61	1.16

Different and similarity factor of lisinopril 5, 10 mg tablets

1. Lisinopril 5 mg tablets

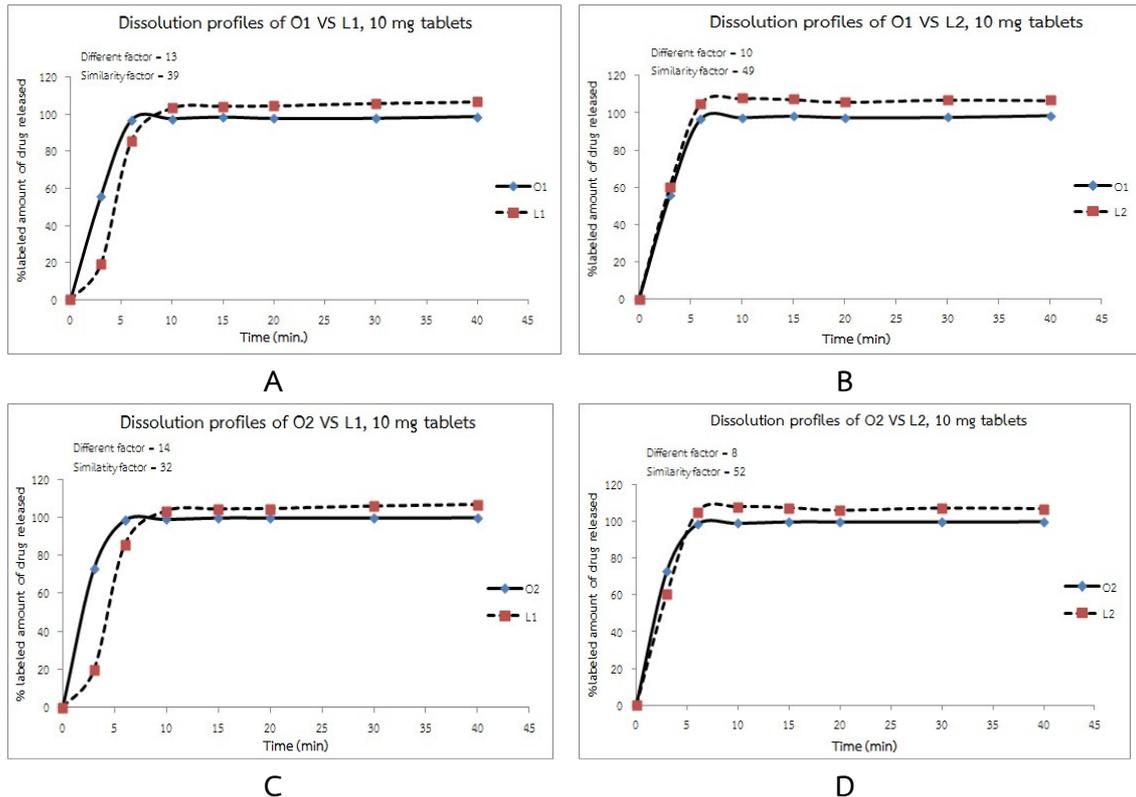
จากข้อมูลจะพบว่า %RSD ของยาแต่ละเม็ดของยาเลียนแบบ ที่ปลดปล่อยในแต่ละช่วงเวลามีค่าสูงกว่ายาต้นแบบ แสดงว่ายาแต่ละเม็ดของยาเลียนแบบในครั้งการผลิตเดียวกันก็มีความแปรปรวนมากกว่ายาต้นแบบ อย่างไรก็ตาม พบว่า เมื่อเทียบค่าเฉลี่ยของการปลดปล่อยด้วยระยะเวลาเลียนแบบและยาต้นแบบ คือมีค่า Different factor เท่ากับ 7 (อยู่ในช่วง 0-15) และมีค่า Similarity factor เท่ากับ 48 (อยู่ในช่วง 50-100) จึงอาจถือได้ว่ารูปแบบของการปลดปล่อยด้วยยาของยาเม็ดเลียนแบบ ขนาด 5 mg ไม่แตกต่างจากยาเม็ดต้นแบบ ขนาด 5 mg ดังแสดงในรูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 แสดงค่าเฉลี่ยของการปลดปล่อยด้วยยา lisinopril ระหว่างยาเม็ดต้นแบบ (Z) และยาเลียนแบบ (L) ขนาด 5 mg ที่เวลา 0 ถึง 40 นาที

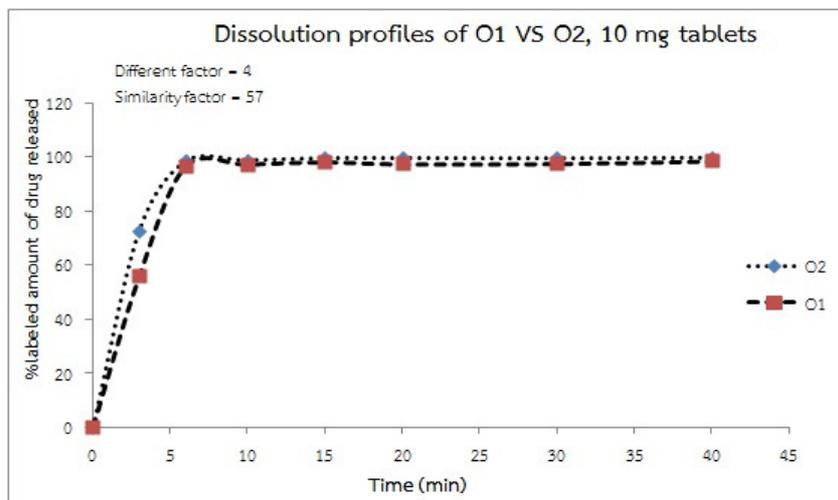
2. Lisinopril 10 mg tablets

รูปที่ 4.2 A และ B เปรียบเทียบ dissolution profiles ระหว่าง ยาต้นแบบ (O1) และยาเลียนแบบ (L1) และ (L2) รูปที่ 4.2 C และ D เปรียบเทียบ dissolution profiles ระหว่าง ยาต้นแบบ (O2) และยาเลียนแบบ (L1) และ (L2) จากข้อมูลจะพบว่า ยาเลียนแบบ (L2) มีรูปแบบการปลดปล่อยตัวยาที่ไม่แตกต่างและมีความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบที่สุ่มมาวิเคราะห์ทั้งสอง Lot การผลิต ในขณะที่ ยาเลียนแบบ (L1) ความคล้ายคลึงของการปลดปล่อยตัวยาไม่ได้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดในช่วง 50-100

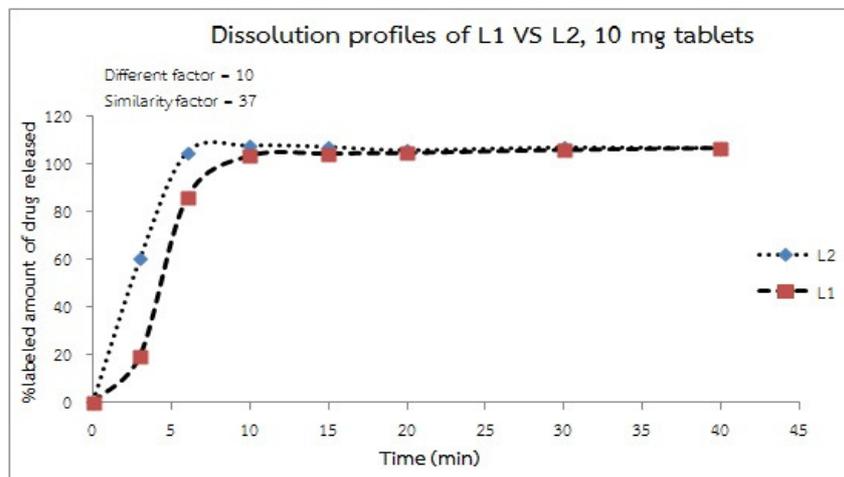


รูปที่ 4.2 แสดงค่าเฉลี่ยของการปลดปล่อยตัวยา lisinopril เปรียบเทียบระหว่างยาเม็ดต้นแบบ (O1 และ O2) และยาเม็ดเลียนแบบ (L1 และ L2) ขนาด 10 mg ที่เวลา 0 ถึง 40 นาที

เมื่อนำยาที่ผลิตจากบริษัทเดียวกันมาเปรียบเทียบ พบว่า แต่ละครั้งของการผลิตของยาต้นแบบมีความสม่ำเสมอกว่ายาเลียนแบบ ดังแสดงในรูปที่ 4.3 A ยาต้นแบบทั้ง 2 ครั้งของการผลิต (Lot.) มีทั้งค่า Different และมีค่า Similarity factor อยู่ในช่วงที่กำหนด คือ 4 และ 57 ตามลำดับ สำหรับยาเลียนแบบ (รูปที่ 4.3 B) พบว่า มีเพียงค่า Different factor อยู่ในช่วง 0-15 (10) เท่านั้น ในขณะที่มีค่า Similarity factor อยู่นอกช่วงที่กำหนด คือ 37 (อยู่ในช่วง 50-100) จึงอาจสรุปได้ว่ากระบวนการผลิตของยาต้นแบบมีความสม่ำเสมอในแต่ละรุ่นการผลิตให้มีรูปแบบของการปลดปล่อยตัวยาได้ดีกว่ายาเลียนแบบ



A



B

รูปที่ 4.3 แสดงการปลดปล่อยตัวยา lisinopril ระหว่างรุ่นของการผลิตของยาเม็ดต้นแบบ 2 ตัวอย่าง (O1 และ O2) และยาเม็ดเลียนแบบ 2 ตัวอย่าง (L1 และ L2) ขนาด 10 mg ที่เวลา 0 ถึง 40 นาที

V. คุณภาพตัวอย่างยาตามข้อกำหนดเภสัชตำรับและการเป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบของยาเม็ด lisinopril ขนาด 5, 10 mg

1. เกณฑ์การยอมรับของการประเมินคุณภาพตามข้อกำหนดเภสัชตำรับ

1. การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญของยาเม็ด lisinopril ต้องอยู่ในช่วง 90.0-110.0% labeled amount

2. การหาความสม่ำเสมอของตัวยา ต้องอยู่ในช่วง 85-115%labeled amount และมีค่า RSD ≤ 6%

3. การปลดปล่อยตัวยาจากการทำ Dissolution test กรณีทดสอบ 6 เม็ด ต้องมีค่าไม่น้อยกว่า Q (80) + 5% ภายในเวลา 30 นาที

2. เกณฑ์การยอมรับของการศึกษาเภสัชสมมูล

1. มีปริมาณตัวยาสำคัญของยาเม็ดสามัญ lisinopril อยู่ในช่วง ±5% ของยาต้นแบบ

2. การหาความสม่ำเสมอของตัวยา ต้องอยู่ในช่วง 85-115%labeled amount และมีค่า RSD ≤ 6%

3. Dissolution profile ต้องมีค่า difference factor (f1) อยู่ระหว่าง 0-15 และค่า similarity factor (f2) อยู่ระหว่าง 50-100

1. คุณภาพยาตามข้อกำหนดเภสัชตำรับและความเป็นเภสัชสมมูลของยาเม็ดเลียนแบบ lisinopril ขนาด 5 mg

จากการทดลองพบว่ายาทุกตัวอย่างได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ แต่ยาเลียนแบบไม่ได้เป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบ ดังแสดงในตารางที่ 4.22

ตารางที่ 4.22 สรุปผลการวิเคราะห์คุณภาพของยาเม็ด lisinopril ขนาด 5 mg

รหัส/ชื่อยา	% assay	Content uniformity	Dissolution	USP2011 standard	Dissolution profile		Pharmaceutical equivalence
	90-110% LA	85-115% LA (RSD < 6%)	> Q (80) + 5% in 30 minutes	Pass or Fail	f1 (0-15)	f2 (50-100)	Pass or Fail
L	105.40	106.23	100.22	Pass	7	48	Fail
Z	105.58	106.18	100.89	Pass			

2. คุณภาพยาตามข้อกำหนดเภสัชตำรับและความเป็นเภสัชสมมูลของยาเม็ดเลียนแบบ lisinopril ขนาด 10 mg

จากการทดลองพบว่ายาทุกตัวอย่างได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ และมียาเลียนแบบ 1 ตัวจากทั้งหมด 2 ตัวเป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบ นอกจากนั้นยังพบว่า ยาเลียนแบบที่เป็นคนละ Lot ของการผลิตจากแหล่งเดียวกันก็ไม่ได้เป็นเภสัชสมมูลกัน ในขณะที่ยาต้นแบบที่เป็นคนละ Lot ของการผลิตเป็นเภสัชสมมูลกัน ดังแสดงในตารางที่ 4.23

ตารางที่ 4.23 สรุปผลการวิเคราะห์คุณภาพและการเป็นเภสัชสมมูลของยาเม็ด lisinopril ขนาด 10 mg

รหัส/ ชื่อยา	% assay	Content uniformity	Dissolution	USP2011 standard	Dissolution profile		Pharmaceutical equivalence
	90- 110% LA	85-115% LA (RSD < 6%)	> Q (80) + 5% in 30 minutes	Pass or Fail	f1 (0- 15)	f2 (50- 100)	Pass or Fail
L1	105.12	105.54	105.77	Pass	13	39	Fail
O1	99.85	100.50	97.68	Pass			
L2	105.83	105.99	106.49	Pass	14	32	Fail
O2	98.91	101.14	98.52	Pass			
L1	105.12	105.54	105.77	Pass	10	37	Fail
L2	105.83	105.99	106.49	Pass			
O1	99.85	100.50	97.68	Pass	4	57	Pass
O2	98.91	101.14	98.52	Pass			

บทที่ 5

การทดสอบหาปริมาณและคุณภาพของยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg

I. การสุ่มตัวอย่างยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg

ตัวอย่างยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg ทั้งหมดซื้อเข้ามาชนิดละ 100 เม็ด โดยซื้อจากร้านขายยาในเขตเมืองขอนแก่น และกรุงเทพมหานครที่มีทำเลที่ตั้งในเขตชุมชนหนาแน่น เช่น อนุสาวรีย์ชัยสมรภูมิ ยาดันแบบเท่านั้นที่หาซื้อได้ง่ายแต่มีราคาแพง ร้านขายยาทั้งหมดที่คณะวิจัยไปสุ่มซื้อนั้นไม่มีจำหน่ายยาเลียนแบบที่มี dosage form เดียวกับยาดันแบบ พบขายเพียง 1 ยี่ห้อที่มีตัวยาเดียวกันแต่มี dosage form ต่างกันคือเป็นแคปซูลทั้งที่ปรากฏว่ามีการจดทะเบียนยาไว้หลายตำรับ คณะนักวิจัยจึงสุ่มซื้อยาเม็ด ramipril ต้นแบบแต่ต่าง lot การผลิตมาเพื่อดูความสม่ำเสมอของแต่ละครั้งของการผลิต และยังสุ่มตัวอย่างยาเลียนแบบที่อยู่ในรูปแคปซูลมาทำการตรวจวิเคราะห์ด้วย ตัวอย่างที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ได้แสดงดังในตารางที่ 5.1

ตารางที่ 5.1 แสดงรหัสตัวอย่าง การเป็นยาดันแบบหรือยาเลียนแบบ ยาผลิตภายในประเทศหรือเป็นยานำเข้า Batch/Lot no. ความแรง (mg) และวันเดือนปีที่ผลิตและหมดอายุ ของยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg

รหัสตัวอย่าง	ยาดันแบบ/เลียนแบบ	นำเข้า/ผลิตในประเทศ	Batch/Lot no.	ความแรง (mg)	ยาเม็ด/แคปซูล	วันผลิต/วันหมดอายุ
A	ยาดันแบบ	นำเข้า	308H152	5	ยาเม็ด	11/10-10/13
B	ยาดันแบบ	นำเข้า	242H148	5	ยาเม็ด	08/10-07/13
C	ยาเลียนแบบ	นำเข้า	2135394	5	แคปซูล	15/03/10-14/03/13

II. Assay of ramipril 5 mg tablets

ข้อกำหนดตาม BP 2010: 90.0-105.0 % of the stated amount.

วิธีทดลอง

Chromatographic condition:

- Mobile phase - ผสม Acetonitrile ที่ปรับ pH ให้เท่ากับ 2.1 ด้วย orthophosphoric acid กับ สารละลายที่ประกอบด้วย Sodium perchlorate เข้มข้น 1.4% w/v และ orthophosphoric acid 0.58% w/v ในอัตราส่วน 42 : 58 และปรับ pH ให้เท่ากับ 2.5 ด้วย Triethylamine กรองผ่าน Nylon membrane 0.45 μm และ กำจัดแก๊ส
- Column : Agilent Hypersil ODS(C18), 4 X 100 mm, PN 799260D-354, SN US42B02874, Batch/Lot 31204655
- Detector : UV-VIS detector ความยาวคลื่น 210 นาโนเมตร
- Flow rate: 1 mL/min, Column temp. : 25°C, Injection volume : 5 μL

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่ง สารมาตรฐาน Ramipril จำนวน 10 mg ลงในขวดวัดปริมาตร 10 mL ละลายด้วย methanol และปรับปริมาตรจนครบ ด้วย methanol เตรียมสารละลาย โดยเจือจางด้วย 0.1 N HCl จำนวน 3 ความเข้มข้น
2. นำสารละลายจากข้อ 1 ไปฉีด HPLC 5 μL ได้ผลดังตารางที่ 5.2
3. Calibration curve; นำความเข้มข้นไปพล็อตกับพื้นที่ใต้พีค ได้สมการ Least square และค่า Correlation coefficient (r^2)

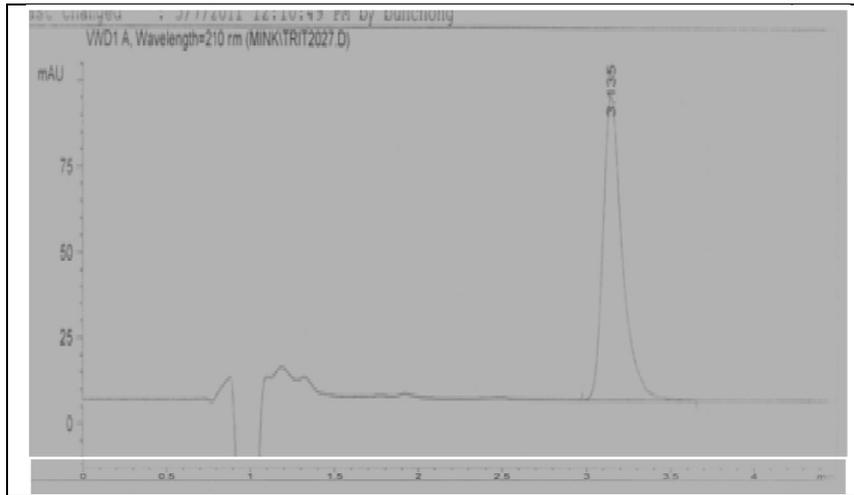
การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

1. ชั่งเม็ดยา 20 เม็ด หาน้ำหนักต่อเม็ด
2. ชั่งผงยาที่บดละเอียด ให้ได้ปริมาณ Ramipril 25 mg ลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 100 mL จากนั้น เติม 0.1 N HCl 50 mL นำไป Sonicate เป็นเวลา 10 นาที ที่อุณหภูมิห้อง และปรับปริมาตรด้วย 0.1 N HCl จนครบ ปิดฝาและผสมให้เข้ากัน กรองด้วยกระดาษกรอง No.42
3. นำสารละลายจากข้อ 2 ไปฉีด HPLC 5 μL

ผลการทดลอง

% assay ของยาเม็ด ramipril 5 mg

Chromatogram ของ ramipril ได้แสดงไว้ดังรูปที่ 5.1 retention time ของ ramipril เท่ากับ 3.26 \pm 0.02 นาที



รูปที่ 5.1 แสดงตัวอย่างโครมาโตแกรมของตัวอย่างยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg

ตารางที่ 5.2 แสดงข้อมูลดิบที่ใช้สำหรับการสร้าง calibration curve ในการหาปริมาณตัวยา lisinopril ในตัวอย่างยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg ผลการวิเคราะห์พบว่า ตัวอย่างทั้งยาต้นแบบและยาเลียนแบบทุกตัวมีปริมาณตัวยาตามค่ามาตรฐานกำหนดของ BP 2010 คืออยู่ในช่วง 90.0-105.0% labeled amount ดังแสดงในตารางที่ 5.3

ตารางที่ 5.2 แสดงความเข้มข้น และพื้นที่ใต้พีคของสารละลายมาตรฐาน Ramipril ใช้สำหรับการสร้าง Calibration curve พร้อมค่าของ Correlation coefficient (r^2) และ Least square equation

	ความเข้มข้น (mg/ml)	พื้นที่ใต้พีค	Least square equation	Correlation coefficient (r^2)
std1	0.590	6029.75	$y = 10239x - 18.952$	0.9999
std2	0.295	2979.39		
std3	0.148	1506.23		

ตารางที่ 5.3 แสดงพื้นที่ใต้พีค น้ำหนักผงยาที่ชั่ง น้ำหนักเม็ดยา และ% labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ดต้นแบบ ramipril (A และ B) และยาเลียนแบบ (C) ขนาด 5 mg ใช้สมการ $y = 10239x - 18.952$ ในการคำนวณ

	A	B	C
พื้นที่ใต้พีคของตัวอย่าง	2601.02	2603.05	2438.28
น้ำหนักเม็ดยา (g)	0.10165	0.10115	0.16173
น้ำหนักผงยาที่ชั่ง (g)	0.5188	0.5224	0.7959
% labeled amount	100.27	99.17	97.53

III. Content uniformity of ramipril 5 mg tablets

ข้อกำหนด 85.00-115.00 % of the stated amount, RSD \leq 6.0% หรือ AV \leq 15

วิธีทดลอง

Chromatographic condition:

- Mobile phase - ผสม Acetonitrile ที่ปรับ pH ให้เท่ากับ 2.1 ด้วย orthophosphoric acid กับ สารละลายที่ประกอบด้วย Sodium perchlorate เข้มข้น 1.4% w/v และ orthophosphoric acid 0.58% w/v ในอัตราส่วน 42 : 58 และปรับ pH ให้เท่ากับ 2.5 ด้วย Triethylamine กรองผ่าน Nylon membrane 0.45 μ m และ กำจัดแก๊ส
- Column : Agilent Hypersil ODS(C18), 4 X 100 mm, PN 799260D-354, SN US42B02874, Batch/Lot 31204655
- Detector : UV-VIS detector ความยาวคลื่น 210 นาโนเมตร
- Flow rate : 1 mL/min, Column temp. : 25^oC, Injection volume : 5 μ L

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่ง สารมาตรฐาน Ramipril จำนวน 10 mg ลงในขวดวัดปริมาตร 10 mL ละลายด้วย methanol และปรับปริมาตรจนครบ ด้วย methanol เตรียมสารละลาย โดยเจือจางด้วย 0.1 N HCl จำนวน 3 ความเข้มข้น
2. นำสารละลายจากข้อ 1 ไปฉีด HPLC 5 μ L ได้ผลดังตารางที่ 5.4
3. นำความเข้มข้นไปพล็อตกับพื้นที่ใต้พีค ได้สมการ Least square และค่า Correlation coefficient (r^2) ได้ Calibration curve

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

1. หย่อนเม็ดยา 1 เม็ด ลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 100 mL เติม 0.1 N HCl 50 mL นำไป Sonicate เป็นเวลา 10 นาที ที่งไว้ที่อุณหภูมิห้อง และปรับปริมาตรด้วย 0.1 N HCl จนครบ ปิดฝาและผสมให้เข้ากัน กรองด้วยกระดาษกรอง No.42
2. นำสารละลายจากข้อ 2 ไปฉีด HPLC 5 μ L
3. คำนวณหา %label amount ของตัวอย่างในแต่ละเม็ด หาค่าเฉลี่ย %RSD ต้องไม่มากกว่า 6 ผลได้

ผลการทดลอง

Content uniformity ของยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg

ผลการวิเคราะห์หาความสม่ำเสมอของตัวยานยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg พบว่า ยาต้นแบบ และยาเลียนแบบทุกตัวอย่างอยู่ในข้อกำหนด คือมีปริมาณตัวยายอยู่ในช่วง 85-115% labeled amount และมี %RSD \leq 6 ดังแสดงในตารางที่ 5.5

ตารางที่ 5.4 แสดงความเข้มข้น และพื้นที่ใต้พีคของสารละลายมาตรฐาน Ramipril ใช้สำหรับการสร้าง Calibration curves พร้อมค่าของ Correlation coefficient (r^2) และ Least square equation สำหรับวิเคราะห์ตัวอย่าง

Calibration for		ความเข้มข้น (mg/ml)	พื้นที่ใต้พีค	Least square equation	Correlation coefficient (r^2)
A	Std1	0.1475	7474.35	$y = 50513x + 28.482$	$r^2 = 1$
	Std2	0.0738	3768.08		
	Std3	0.0369	1881.62		
B และ C	Std1	0.1180	4813.62	$y = 40216x + 69.716$	$r^2 = 1$
	Std2	0.0590	2447.12		
	Std3	0.0295	1252.96		

ตารางที่ 5.5 แสดงพื้นที่ใต้พีค, น้ำหนักตัวอย่างต่อเม็ด และ% labeled amount จากการหา content uniformity ของตัวอย่างยาเม็ดต้นแบบ ramipril ขนาด 5 mg (ตัวอย่าง A ใช้สมการ $y = 50513x + 28.482$ ในการคำนวณ ส่วนตัวอย่าง B และ C ใช้สมการ $y = 40216x + 69.716$ ในการคำนวณ)

รหัสตัวอย่าง	พื้นที่ใต้พีค	น้ำหนักตัวอย่างต่อเม็ด	% labeled amount
A (ยาต้นแบบ)	2631.66	5.1532	103.06
	2607.78	5.1059	102.12
	2666.98	5.2231	104.46
	2569.40	5.0299	100.60
	2659.20	5.2077	104.15
	2661.48	5.2122	104.24
	2662.49	5.2142	104.28
	2657.29	5.2039	104.08
	2607.37	5.1051	102.10
	2659.32	5.2079	104.16
		Mean	103.33
		%RSD	1.27
B (ยาต้นแบบ)	2072.90	4.9811	99.62
	2151.18	5.1757	103.51
	2147.40	5.1663	103.33
	2146.55	5.1642	103.28
	2115.73	5.0876	101.75
	2148.74	5.1697	103.39
	2103.68	5.0576	101.15
	2117.85	5.0928	101.86
	2145.24	5.1609	103.22

	2137.05	5.1406	102.81
		Mean	102.39
		%RSD	1.25
C (ยาเลียนแบบ)	2176.69	5.2391	104.78
	2134.38	5.1339	102.68
	2248.35	5.4173	108.35
	2323.80	5.6049	112.10
	2196.18	5.2876	105.75
	2163.70	5.2069	104.14
	2184.44	5.2584	105.17
	2217.89	5.3416	106.83
	2231.85	5.3763	107.53
	2209.85	5.3216	106.43
		Mean	106.38
		%RSD	2.45

IV. Dissolution profile of ramipril 5 mg tablets

ข้อกำหนด: การปลดปล่อยตัวยาจากการทำ Dissolution test กรณีทดสอบ 6 เม็ด ต้องมีค่าไม่น้อยกว่า Q (80) + 5% ภายในเวลา 30 นาที

วิธีทดลอง

Chromatographic condition:

- Mobile phase - ผสม Acetonitrile ที่ปรับ pH ให้เท่ากับ 2.1 ด้วย orthophosphoric acid กับ สารละลายที่ประกอบด้วย Sodium perchlorate เข้มข้น 1.4% w/v และ orthophosphoric acid 0.58% w/v ในอัตราส่วน 42 : 58 และปรับ pH ให้เท่ากับ 2.5 ด้วย Triethylamine กรองผ่าน Nylon membrane 0.45 μm และ กำจัดแก๊ส
- Column : Agilent Hypersil ODS(C18), 4 X 100 mm, PN 799260D-354, SN US42B02874, Batch/Lot 31204655
- Detector : UV-VIS detector ความยาวคลื่น 210 นาโนเมตร
- Flow rate : 1 mL/min, Column temp. : 25°C, Injection volume : 5 μL

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1. ชั่ง สารมาตรฐาน ramipril จำนวน 10 mg ลงในขวดวัดปริมาตร 10 mL ละลายด้วย methanol และปรับปริมาตรจนครบ ด้วย methanol เตรียมสารละลาย โดยเจือจางด้วย 0.1 N HCl จำนวน 3 ความเข้มข้น
2. นำสารละลายจากข้อ 1 ไปฉีด HPLC 5 μL ได้ผลดังตารางที่ 5.6
3. นำความเข้มข้นไปพล็อตกับพื้นที่ใต้พีค ได้สมการ Least square และค่า Correlation coefficient (r^2) ได้ Calibration curve

การเตรียมสารละลายตัวอย่าง

Dissolution

1. Medium: 0.1M HCl 500 มิลลิลิตร Apparatus 2: 75 rpm, อุณหภูมิ 37°C จำนวนเม็ดยา: 6 เม็ด
2. เวลาสุ่มตัวอย่าง: 3, 6, 10, 15, 20, 30, 40 นาที โดยดูดมาครั้งละ 10 มิลลิลิตร (มีการเติม medium กลับคืน 10 มิลลิลิตร ทุกครั้งที่มีการดูดตัวอย่างออก) แล้วนำไปฉีด HPLC 20 μL
3. หาปริมาณตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกโดยคำนวณจากสมการเส้นตรงของสารละลายมาตรฐาน ramipril คำนวณหาค่าความเหมือนและความแตกต่างของ Dissolution profiles ระหว่างยา สัมฤทธิ์กับยาต้นแบบ ดังต่อไปนี้

$$1. \text{ Difference factor (f1)} = \left[\frac{\sum_{t=1}^n R_t - T_t}{\sum_{t=1}^n R_t} \right] \times 100$$

$$2. \text{ Similarity factor (f2)} = 50 \times \log \left[\left\{ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right\}^{-0.5} \times 100 \right]$$

ผลการทดลอง

Dissolution profiles ของยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg

ตารางที่ 5.7, 5.9 และ 5.11 แสดงข้อมูลดิบของค่าดูดกลืนแสงจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg จากการวิเคราะห์พบว่า ทุกตัวอย่างปลดปล่อยตัวยาได้ตามมาตรฐานกำหนด คือ มากกว่า 85% labeled amount ในเวลา 30 นาที ยาดัชนีแบบ 2 ตัวอย่างปลดปล่อยตัวยาได้ 103.54 และ 101.29% labeled amount ส่วนยาเลียนแบบปลดปล่อยตัวยาได้ 105.89% labeled amount ดังแสดงในตารางที่ 5.8, 5.10 และ 5.12

ตารางที่ 5.6 แสดงความเข้มข้น และความสูงเฉลี่ยของพีคของสารละลายมาตรฐาน ramipril ใช้สำหรับการสร้าง Calibration curves พร้อมค่าของ Correlation coefficient (r^2) และ Least square equation สำหรับวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกจากยาเม็ดตัวอย่าง

Calibration curve for		ความเข้มข้น (mg/ml)	ความสูงเฉลี่ยของพีค (n=2)	Least square equation	Correlation coefficient (r^2)
A	Std1	17.152	90.5	$y = 5.4419x - 2.125$	0.9987
	Std2	12.864	68.3		
	Std3	8.576	45.85		
	Std4	4.288	20.2		
B	Std1	17.152	104.1	$y = 6.271x - 2.45$	0.9978
	Std2	12.864	78.7		
	Std3	8.576	53.4		
	Std4	4.288	22.9		
C	Std1	17.152	91.05	$y = 5.3873x - 0.9113$	0.9987
	Std2	12.864	68.5		
	Std3	8.576	46.9		
	Std4	4.288	20.35		
	Std5	0.4288	1.96		

ตารางที่ 5.7 แสดงความสูงของพีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด ramipril (A) ต้นแบบ ขนาด 5 mg

Tablet no.	3 min.	6 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.
1	52.70	49.85	50.25	51.00	49.05	46.65	47.45
2	55.10	53.20	50.65	49.55	49.50	48.05	47.30
3	55.20	54.15	52.60	51.55	50.95	50.25	48.85
4	54.05	54.05	53.20	52.15	50.80	50.15	49.00
5	55.40	54.20	52.30	52.10	50.70	49.30	48.80
6	53.50	52.55	52.00	50.60	49.95	48.40	47.65

ตารางที่ 5.8 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด ramipril (A) ต้นแบบ ที่ปลดปล่อยในเวลา 40 นาที

ใช้สมการ $y = 5.4419x - 2.125$ ในการคำนวณ

Tablet no.	% labeled amount of ramipril (A) dissolved						
	T=3	T=6	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40
1	100.75	97.52	100.17	103.47	101.84	99.31	102.57
2	105.16	103.77	101.12	101.03	102.84	102.07	102.54
3	105.34	105.52	104.74	104.82	105.69	106.35	105.71
4	103.23	105.29	105.79	105.90	105.41	106.16	105.97
5	105.71	105.62	104.20	105.83	105.25	104.62	105.59
6	102.22	102.51	103.51	102.93	103.67	102.74	103.22
Mean	103.73	103.37	103.25	104.00	104.12	103.54	104.27
%RSD	1.93	3.01	2.11	1.82	1.51	2.61	1.59

ตารางที่ 5.9 แสดงความสูงของพีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเม็ด ramipril (B) ต้นแบบ ขนาด 5 mg

Tablet no.	3 min.	6 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.
1	52.70	49.85	50.25	51.00	49.05	46.65	47.45
2	55.10	53.20	50.65	49.55	49.50	48.05	47.30
3	55.20	54.15	52.60	51.55	50.95	50.25	48.85
4	55.40	54.05	53.20	52.15	50.80	50.15	49.00
5	55.40	54.20	52.60	52.10	50.70	49.30	48.80
6	53.50	52.55	52.00	50.60	49.95	53.40	49.15

ตารางที่ 5.10 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเม็ด ramipril ต้นแบบ (B) ขนาด 5 mg ที่ปลดปล่อยในเวลา 40 นาที
ใช้สมการ $y = 6.271x - 2.45$ ในการคำนวณ

	% labeled amount of ramipril (B) dissolved						
Tablet no.	T=3	T=6	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40
1	98.87	99.89	99.85	100.26	100.23	100.17	100.22
2	99.90	100.71	101.25	101.04	101.11	101.22	101.29
3	99.27	100.61	99.56	99.56	99.44	98.96	99.39
4	101.42	102.41	102.51	102.88	102.98	102.89	102.84
5	98.63	100.60	101.06	100.77	100.75	101.34	101.10
6	101.82	102.98	103.08	102.91	103.73	103.17	103.45
Mean	99.98	101.20	101.22	101.23	101.37	101.29	101.38
%RSD	1.34	1.19	1.38	1.36	1.63	1.58	1.51

ตารางที่ 5.11 แสดงความสูงของพีคจากสารละลายตัวอย่างที่เก็บ ณ. เวลาต่างๆ ของตัวอย่างยาเลียนแบบ ramipril, C

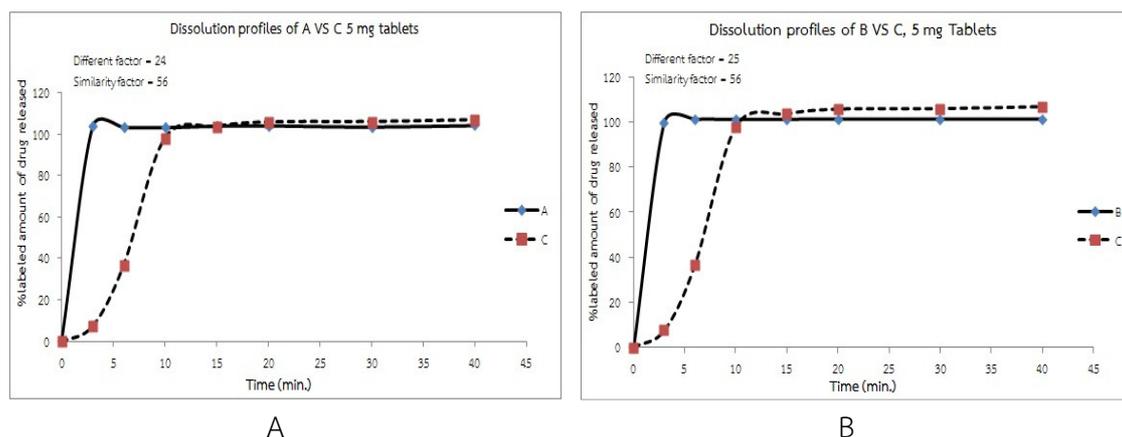
Tablet no.	3 min.	6 min.	10 min.	15 min.	20 min.	30 min.	40 min.
1	3.25	15.15	49.85	50.70	51.75	50.70	49.80
2	2.75	17.85	52.55	54.30	53.40	53.85	53.40
3	2.80	23.30	56.50	57.65	57.05	54.80	53.15
4	3.10	13.55	47.10	51.20	52.40	50.85	50.80
5	3.90	25.05	51.00	52.75	53.15	51.55	51.50
6	3.10	17.90	51.20	53.60	52.65	52.90	52.40

ตารางที่ 5.12 แสดง Dissolution profile ในรูป % labeled amount ของตัวอย่างยาเลียนแบบ ramipril, C ที่ปลดปล่อยในเวลา 40 นาที
ใช้สมการ $y = 5.3873x - 0.9113$ ในการคำนวณ

	% labeled amount of ramipril (C) dissolved						
Tablet no.	T=3	T=6	T=10	T=15	T=20	T=30	T=40
1	7.72	29.97	94.97	98.44	102.30	102.31	102.55
2	6.80	34.96	100.07	105.30	105.68	108.53	109.73
3	6.89	45.08	107.60	111.87	112.93	110.91	109.91
4	7.45	26.99	89.81	99.20	103.36	102.46	104.29
5	8.93	48.37	97.50	102.68	105.41	104.45	106.30
6	7.45	35.07	97.58	103.97	104.23	106.68	107.75
Mean	7.54	36.74	97.92	103.58	105.65	105.89	106.76
%RSD	10.21	22.83	6.01	4.70	3.58	3.26	2.77

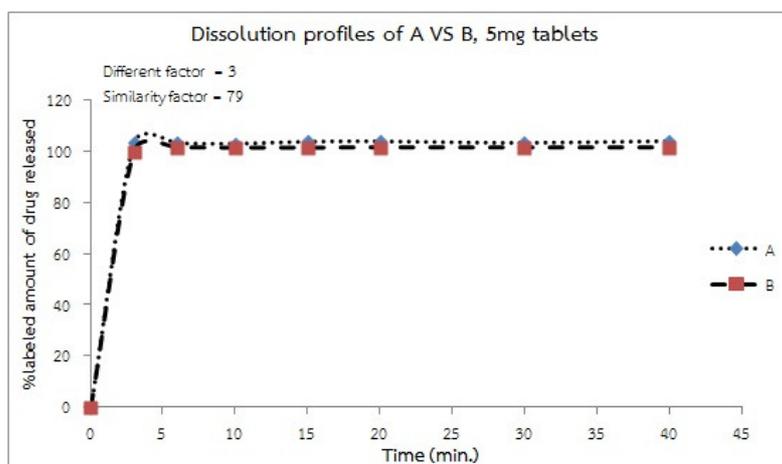
Different and similarity factor of ramipril 5 mg tablets

รูปที่ 5.2 A และ B เปรียบเทียบ dissolution profiles ระหว่าง ยาต้นแบบ (A) และยาเลียนแบบ (C) และ ยาต้นแบบ (B) และยาเลียนแบบ (C) ตามลำดับ จากข้อมูลจะพบว่า ยาเลียนแบบ (C) มีรูปแบบการปลดปล่อยตัวยาที่แตกต่างกับยาต้นแบบทั้งสองตัวอย่าง คือมีค่า different factor ไม่ได้ อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดคือ 0-15 ในขณะที่มีค่า similarity factor อยู่ในช่วงกำหนด (50-100) สาเหตุความแตกต่างอาจเนื่องมาจาก dosage form ที่แตกต่างกันระหว่างยาเม็ดและแคปซูล



รูปที่ 5.2 แสดงค่าเฉลี่ยของการปลดปล่อยตัวยา ramipril ระหว่างยาเม็ดต้นแบบ A, B และ C ขนาด 5 mg ที่เวลา 0 ถึง 40 นาที

เมื่อนำยาต้นแบบที่ผลิตจากบริษัทเดียวกันมาเปรียบเทียบ พบว่า แต่ละครั้งของการผลิตมีความสม่ำเสมอ ดังแสดงในรูปที่ 5.3 ยาต้นแบบทั้ง 2 Lot. มีทั้งค่า Different และมีค่า Similarity factor อยู่ในช่วงที่กำหนด คือ 3 และ 79 ตามลำดับ จึงอาจสรุปได้ว่ากระบวนการผลิตของยาต้นแบบมีความสม่ำเสมอในแต่ละรุ่นการผลิตมีรูปแบบของการปลดปล่อยตัวยาที่เหมือนกัน



รูปที่ 5.3 แสดงค่าเฉลี่ยของการปลดปล่อยตัวยา ramipril ระหว่างรุ่นของการผลิตของยาเม็ดต้นแบบ (A) และยาเม็ดต้นแบบ (B) ขนาด 5 mg ที่เวลา 0 ถึง 40 นาที

V. คุณภาพตัวอย่างยาตามข้อกำหนดเภสัชตำรับและการเป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบของยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg

1. เกณฑ์การยอมรับของการประเมินคุณภาพตามข้อกำหนดเภสัชตำรับ

1. การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญของยาเม็ด ramipril ต้องอยู่ในช่วง 90.0-105.0% labeled amount
2. การหาความสม่ำเสมอของตัวยา ต้องอยู่ในช่วง 85-115%labeled amount และมีค่า RSD \leq 6%
3. การปลดปล่อยตัวยาจากการทำ Dissolution test กรณีทดสอบ 6 เม็ด ต้องมีค่าไม่น้อยกว่า $Q(80) + 5\%$ ภายในเวลา 30 นาที

2. เกณฑ์การยอมรับของการศึกษาเภสัชสมมูล

1. มีปริมาณตัวยาสำคัญของยาเม็ดสามัญ ramipril อยู่ในช่วง $\pm 5\%$ ของยาต้นแบบ
2. การหาความสม่ำเสมอของตัวยา ต้องอยู่ในช่วง 85-115%labeled amount และมีค่า RSD \leq 6%
3. Dissolution profile ต้องมีค่า difference factor (f1) อยู่ระหว่าง 0-15 และค่า similarity factor (f2) อยู่ระหว่าง 50-100

คุณภาพยาตามข้อกำหนดเภสัชตำรับและความเป็นเภสัชสมมูลของยาเม็ด ramipril ขนาด 5 mg จากการทดลองพบว่ายาทุกตัวอย่างได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ แต่ยาเลียนแบบไม่ได้เป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบ ดังแสดงในตารางที่ 5.13 นอกจากนี้ ยังพบว่ายาต้นแบบที่ผลิตต่าง Lot. กันมีความเป็นเภสัชสมมูลกัน แสดงว่ากระบวนการผลิตมีความสม่ำเสมอในทุกขั้นตอนของการผลิต

ตารางที่ 5.13 สรุปผลการวิเคราะห์คุณภาพและการเป็นเภสัชสมมูลของยาเม็ด ramipril ขนาด 5mg

รหัส/ชื่อยา	% assay	Content uniformity	Dissolution	BP2010 standard	Dissolution profile		Pharmaceutical equivalence
					f1	f2	
	90-105% LA	85-115% LA (RSD < 6%)	> Q (80) + 5% in 30 minutes	Pass or Fail	f1 (0-15)	f2 (50-100)	Pass or Fail
A	100.27	103.33	103.54	Pass	24	56	Fail
C	97.53	106.38	105.89	Pass			
B	99.17	102.39	101.29	Pass	25	56	Fail
C	97.53	106.38	105.89	Pass			
A	100.27	103.33	103.54	Pass	3	79	Pass
B	99.17	102.39	101.29	Pass			

บทที่ 6
สรุป วิจารณ์ และข้อเสนอแนะ

จากตัวอย่างที่สุ่มมาทั้งหมด 18 ตัวอย่างพบว่า มีเพียงตัวอย่างเดียวที่ไม่ได้มาตรฐานกำหนดของเภสัชตำรับ คิดเป็น 5.6% ดังแสดงในตารางที่ 6.1 ตัวอย่างที่ไม่ได้มาตรฐานนี้เป็นผลิตภัณฑ์ยาเลียนแบบนำเข้าจากประเทศอินเดีย ตัวอย่างยาเลียนแบบที่ผลิตภายในประเทศไทยได้คุณภาพตามเภสัชตำรับทั้งหมดทุกตัวอย่าง

ตารางที่ 6.1 สรุปผลการวิเคราะห์คุณภาพของยาเม็ด ACE inhibitors, enalapril, lisipril และ ramipril

ชื่อยา-ความแรง (mg)	รหัส	ต้นแบบ/ เลียนแบบ	ประเทศผู้ผลิต	มาตรฐาน เภสัชตำรับ (Pass/Fail)
Enalapril (5mg)	E5-1	เลียนแบบ	Thailand	Pass
	E5-2	เลียนแบบ	Thailand	Pass
	E5-3	เลียนแบบ	India	Pass
	E5-4	เลียนแบบ	India	Pass
	E5-0	ต้นแบบ	UK	Pass
Enalapril (20mg)	E20-1	เลียนแบบ	Thailand	Pass
	E20-2	เลียนแบบ	Thailand	Pass
	E20-3	เลียนแบบ	India	Fail
	E20-0	ต้นแบบ	UK	Pass
Lisinopril (5mg)	L	เลียนแบบ	Thailand	Pass
	Z	ต้นแบบ	UK	Pass
Lisinopril (10 mg)	L1	เลียนแบบ	Thailand	Pass
	L2	เลียนแบบ	Thailand	Pass
	O1	ต้นแบบ	UK	Pass
	O2	ต้นแบบ	UK	Pass
Ramipril (5 mg)	A	ต้นแบบ	Indonesia	Pass
	B	ต้นแบบ	Indonesia	Pass
	C	เลียนแบบ	India	Pass

สำหรับความเป็นเภสัชสมมูลนั้น พบว่ามียาเลียนแบบ (generic drug) เพียง 1 ตำรับจากทั้งหมด 11 ตำรับ หรือคิดได้เป็นเพียง 9% ที่เป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบ ตัวอย่างดังกล่าวเป็นผลิตภัณฑ์ยาผลิตภายในประเทศ ดังแสดงในตารางที่ 6.2 ยาเลียนแบบผลิตจากประเทศอินเดียทั้ง 4 ตำรับไม่เป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบ ดังแสดงในตารางที่ 6.2

ตารางที่ 6.2 สรุปความเป็นเอกลักษณ์สมมูลของตัวอย่างยาเลียนแบบเมื่อเทียบกับยาดั้งเดิม

รหัส	ประเทศผู้ผลิต	Dissolution profile		Pharmaceutical equivalence
		Different factor f1(0-15)	Similarity factor f2 (50-100)	Pass/Fail
E5-1	Thailand	X	✓	Fail
E5-2	Thailand	✓	✓	Pass
E5-3	India	X	X	Fail
E5-4	India	✓	X	Fail
E20-1	Thailand	X	X	Fail
E20-2	Thailand	✓	X	Fail
E20-3	India	X	X	Fail
L	Thailand	✓	X	Fail
L1	Thailand	✓	X	Fail
L2	Thailand	✓	X	Fail
C	India	X	✓	Fail

เมื่อนำตัวอย่างยาดั้งเดิมเดียวกันที่ผลิตต่าง Lot กันมาวิเคราะห์ จะพบว่า ยาดั้งเดิมที่ผลิตคนละครั้งกันเป็นเอกลักษณ์สมมูลกัน แต่ยาเลียนแบบไม่เป็นเอกลักษณ์สมมูลกัน แสดงถึงมีความสม่ำเสมอต่ำกว่าในกระบวนการผลิต ดังแสดงในตารางที่ 6.3

ตารางที่ 6.3 สรุปความเป็นเอกลักษณ์สมมูลของยาเดียวกันแต่ผลิตคนละครั้ง (ต่าง Lot.)

รหัส	ยาเลียนแบบ/ ยาดั้งเดิม	ประเทศผู้ผลิต	Dissolution profile		Pharmaceutical equivalence
			Different factor f1(0-15)	Similarity factor f2 (50-100)	Pass/Fail
L1	ยาเลียนแบบ	Thailand	10	37	Fail
L2	ยาเลียนแบบ	Thailand			
O1	ยาดั้งเดิม	UK	4	57	Pass
O2	ยาดั้งเดิม	UK			
A	ยาดั้งเดิม	Indonesia	3	79	Pass
B	ยาดั้งเดิม	Indonesia			

จากผลการทดลองทั้งหมดดังกล่าวข้างต้น สรุปได้ว่า

1. ยาต้นแบบทุกตัวได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ
2. มียาเลียนแบบ 1 ตำรับจากทั้งหมด 11 ตำรับที่เป็นยาเลียนแบบ หรือเท่ากับ 9.1 % ที่ไม่ได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ และยาตำรับนี้นำเข้าจากประเทศอินเดีย
3. มียาเลียนแบบ 1 ตำรับจากทั้งหมด 11 ตำรับที่เป็นยาเลียนแบบ หรือเท่ากับ 9.1 % ที่เป็นเภสัชสมมูลกับยาต้นแบบ และยาตำรับนี้เป็นผลผลิตจากโรงงานยาภายในประเทศไทย
4. เมื่อเทียบความเป็นเภสัชสมมูลของยาชนิดเดียวกันและผลผลิตจากบริษัทเดียวกันแต่ต่าง Lot. กัน พบว่า ยาต้นแบบมีความเป็นเภสัชสมมูลกันระหว่าง Lot. ของการผลิต แสดงว่ามีความสม่ำเสมอในการผลิตดีกว่ายาเลียนแบบ

ปัญหาและอุปสรรคในการทำวิจัย

1. ยาเลียนแบบของยากลุ่ม ACE inhibitor มีจำหน่ายน้อยยี่ห้อ มาก แม้ว่าจะปรากฏว่ามีชื่อยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในหนังสือ MIMS THAILAND 2008 หลายตำรับ มีเพียงยา enalapril เท่านั้นที่สามารถหาซื้อยาเลียนแบบได้บ้าง ส่วนยาต้นแบบ enalapril หาซื้อได้ยากมาก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ 2 เหตุผลคือ ราคายาต้นแบบสูงมากเป็นหลายเท่าของยาเลียนแบบ และคุณภาพของยาเลียนแบบเป็นที่ยอมรับจากผู้ใช้
2. ยาเลียนแบบของยากลุ่ม ACE inhibitor มีหลายขนานที่นำเข้าจากต่างประเทศ และมีเพียง 3 บริษัทภายในประเทศที่ผลิตยาเลียนแบบในกลุ่มนี้ที่มีผลิตภัณฑ์วางจำหน่ายทั่วไปในร้านขายยา ซึ่งครอบคลุมตลาดเกือบทั้งหมด
3. ในการศึกษาครั้งนี้ คณะนักวิจัยศึกษายากลุ่ม ACE inhibitor เพียง 3 ตัวคือ enalapril, lisipril และ ramipril ทั้งที่ตั้งจุดประสงค์ว่าจะศึกษา ยา captopril และ quinapril ด้วย แต่เนื่องจาก ยา captopril เป็นยาที่ไม่นิยมใช้แล้ว จึงหาซื้อไม่ได้ทั้งยาต้นแบบและยาเลียนแบบ ส่วนยา quinapril คณะนักวิจัยได้หาซื้อสารมาตรฐานสำหรับเตรียมการทดลองแล้ว แต่หาซื้อยาเลียนแบบไม่ได้เลยสักยี่ห้อเดียว นอกจากนั้น ราคาสารมาตรฐานของยาในกลุ่มนี้สูงมาก คณะนักวิจัยใช้งบประมาณเฉพาะสำหรับซื้อสารมาตรฐานไปถึงมากกว่ากึ่งหนึ่งของงบประมาณทั้งหมดที่ได้รับจัดสรร

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากประเทศไทยกำลังจะเข้าสู่ประชาคมอาเซียนในปี พศ 2558 ปัญหาของยาต่อคุณภาพจะมีมากขึ้นเนื่องจากการหลั่งไหลของสินค้าและประชากร การเฝ้าติดตามคุณภาพยาจึงเป็นส่วนสำคัญที่จะคุ้มครองผู้บริโภค คณะนักวิจัยได้สุ่มซื้อยาเม็ดเลียนแบบ enalapril ขนาด 5 mg จากประเทศเพื่อนบ้านมา 2 ตัวอย่าง ตัวอย่างที่หนึ่งผลิตจากประเทศไทย ตัวอย่างที่สองผลิตจากโรงงานของประเทศเพื่อนบ้านนี้ ผลการวิเคราะห์พบว่า ตัวอย่างที่ผลิตจากประเทศไทยมีคุณภาพเหมือนที่จำหน่ายในประเทศไทยและเข้ามาตรฐานเภสัชตำรับ ส่วนตัวอย่างที่ผลิตจากโรงงานของประเทศเพื่อนบ้านมีตัวยาน้อยกว่ามาตรฐานเภสัชตำรับ คือได้ % Assay และ content uniformity เพียง 64.97 และ 63.99 ± 1.83 (%RSD = 2.87) % labeled amount ตามลำดับ และไม่ผ่านมาตรฐานการทดสอบ dissolution test (คือตัวยาลดปล่อยได้น้อยกว่า Q (80) + 5% ในเวลา 30 นาที)

การนำเข้ายาเลียนแบบ (generic drug) จากต่างประเทศควรเพิ่มข้อพิจารณาในแง่ให้เพิ่ม การตรวจสอบคุณภาพยาอย่างเข้มข้นเหมือนยาที่ผลิตภายในประเทศ คณะนักวิจัยมีความเห็นว่ายา ทุก Lot ที่นำเข้าควรได้รับการตรวจสอบคุณภาพจากห้องปฏิบัติการกลางที่ตั้งอยู่ในประเทศไทย

อุตสาหกรรมยาในประเทศไทยมีการลงทุนสูงเพื่อผลิตยาตัวอย่างให้ได้ชีวสมมูลกับยาต้นแบบ ในขั้นตอนการขอขึ้นทะเบียนยา หากในการกระบวนการผลิตยาเพื่อจำหน่าย โรงงานยาไม่ได้ผลิตยาที่ เหมือนกับตำรับยาที่ผ่านชีวสมมูลแล้วก็แสดงว่าค่าใช้จ่ายที่ใช้ไปในการพัฒนาสูตรตำรับและการ ทดลองวิจัยชีวสมมูลไร้ค่า ไม่ก่อประโยชน์ใดๆ และความพยายามในการพัฒนาอุตสาหกรรมยาของทั้ง ภาครัฐและเอกชนคือสูญเปล่านั่นเอง การผลิตยาให้ได้คุณภาพเหมือนกันทุกครั้งจะทำให้เกิดความ แน่ใจของผลการรักษาคนไข้ หากโรงงานยาจะเพิ่มเติมการตรวจสอบเภสัชสมมูลเป็นครั้งคราวของยา ที่ผลิต อาจช่วยให้การควบคุมคุณภาพเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น หากยาที่ผลิตในประเทศ สามารถแสดงถึงการมีคุณภาพอย่างสม่ำเสมอ ก็จะมีโอกาสด้านการค้าในการส่งออกยาไปยังประเทศ ต่างๆในภูมิภาคนี้ ซึ่งเป็นตลาดขนาดใหญ่มาก สามารถทำผลประโยชน์และนำเงินตราเข้าประเทศได้

เอกสารอ้างอิง

1. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2547 คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา
2. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. รายงานผลการดำเนินงานประจำเดือน ตุลาคม 2553. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_3_8_0_100211.pdf. (วันที่ค้นข้อมูล : 6 มิถุนายน 2554).
3. Amidon, L. G., Lennernas, H., Shah, P. V. and Crison, R. J. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm. Res.* 12:413-420 (1995).
4. Apiradee Treerutkuarkul, Bangkok Post, 12 July 2007.
5. Bate, R., Mooney, L. and Milligan, J. The danger of substandard drugs in emerging markets: An assessment of basic product quality. *Pharmacologia* (2012) 3: 46-51.
6. British Pharmacopoeia 2010, Volume III. London.
7. Benet, L.Z.. Predicting Drug Absorption and Disposition Using a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System and Its Use in Deriving QSAR Approaches. Division of Biocomputing, School of Medicine University of New Mexico, Albuquerque. Biocomputing Day. March 30, 2007.
8. FDA/Center for Drug Evaluation and Research, [CDER Guidance Index](http://www.fda.gov/cder/OPS/BCS_guidance.htm). http://www.fda.gov/cder/OPS/BCS_guidance.htm.
9. Kaplan, W.A. et al, The impact of regulatory interventions on pharmaceutical access and quality: What is the evidence and where are the gaps in our knowledge? February, 2003.
10. Kaplan, W.A. et al, Is local production of pharmaceuticals a way to improve pharmaceutical access in developing and traditional countries? Setting a research agenda. April, 2003.
11. Kelesidis, T, Kelesidis, I, Rafailidis, P.I. and Falagas, M.E.. Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007) 60, 214–236.
12. MIMS THAILAND 2003.
13. MIMS THAILAND 2008.
14. Punhom, P., Wangboonskul, J. Quality and pharmaceutical equivalence of 10mg propranolol tablet marketed in Khonkaen city. *Thai J.Pharm.Sci.*, 2005;29:34.
15. Ramirez E, Laosa O, Guerra P, Duque B, Mosquera B, Borobia AM, Lei SH, Carcas AJ, Frias J. Acceptability and characteristics of 124 human bioequivalence studies with active substances classified according to the Biopharmaceutic Classification System. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 694–702.

16. Shakoor, O., Taylor, R.B. and Behrens, R.H. Assessment of the incidence of substandard drugs in developing countries. *Tropical Medicine and International Health* (1997) 2, 839-845.
17. Taylor, R.B., Sharkoor, O., Behrens, R.H., Everard, M., Low, A.S., Wangboonskul, J. , Reid, R.G. and Kolawole, J.A. Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian Pharmacies, *The Lancet*, 2001, 357, 1933-1936.
18. Thailand guidelines for the conduct of bioavailability and bioequivalence studies. Drug control division, food and drug administration, Ministry of public health, Thailand. 2001.
19. The United State Pharmacopoeia-The National Formulary (USP34-NF29), Volume 3. United State Pharmacopoeia Convention. 2011.
20. Wangboonskul, J., Kitiwongsoonthorn, V., Sakolchai, S., Charupash, C., Jarukamjorn, K., Chieawchanwatana, S., Weerapreeyakul, N., Ruengsitagoon, W., Tattawasart, U. Comparative quality investigation of three locally-manufactured medicines in Thailand, *Thai J. Pharm. Sci.*, 1996, Vol. 20, No. 2, pp 99-105.
21. Website “www.ryt9.com”
22. Yasir, M., Asif, M., Kumar, A. and Aggarval, A. Biopharmaceutical Classification System: An Account. *Int. J. PharmTech Res.* 2: 1681-1690 (2010).

ประวัตินักวิจัย

หัวหน้าโครงการวิจัย

- ชื่อ (ภาษาไทย) นางสาวจินดา หวังบุญสกุล
(ภาษาอังกฤษ) Ms. Jinda Wangboonskul
- เลขหมายประจำตัวประชาชน
3 1018 00062 56 1
- ตำแหน่งปัจจุบัน
รองศาสตราจารย์ ระดับ 9
- หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์และโทรสาร
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002
โทรศัพท์ 0-4336-2095 โทรศัพท์มือถือ 0895730570 โทรสาร 0-4320-2379
e-mail : jinda_wa@kku.ac.th
- ประวัติการศึกษา

ปีที่จบการศึกษา	ชื่อสถานศึกษา	ได้รับปริญญา/สาขา
2520	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเทศไทย	ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
2527	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเทศไทย	ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
2533	Robert Gordon's Institute of Technology ประเทศสหราชอาณาจักร	Doctor of Philosophy
- สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ
การวิเคราะห์และการควบคุมคุณภาพยา เภสัชจลนศาสตร์และการศึกษาชีวสมมูล
- ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ
 - ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย : - การศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพและพิษเฉียบพลันของสารสกัดและสารกึ่งสังเคราะห์จากรากและใบของส่องฟ้าแดง
 - หัวหน้าโครงการวิจัย :
 - เปรียบเทียบคุณภาพยาสามชนิดที่ผลิตขึ้นในประเทศไทย
 - การศึกษา Bioequivalence ของยา Diltiazem ที่ผลิตในประเทศไทยเทียบกับ Diltiazem ที่ผลิตโดยบริษัทต่างประเทศ
 - ศึกษาการ Inactivate ยาในกลุ่ม Aminoglycosides โดยยาในกลุ่ม Penicillins และ Cephalosporins
 - การหาปริมาณและชนิดแอลกอฮอล์ในยาธาตุน้ำแดงและยาขับลมโดยวิธีแกสโครมาโทกราฟีร่วมกับแมสสเปคโตรเมตรี
 - การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ และชีวสมมูลของยา ibuprofen ขนาด 200 มิลลิกรัมในอาสาสมัครไทยที่มีสุขภาพดี
 - การเปรียบเทียบวิธีวิเคราะห์โดยใช้ HPLC และ CE เพื่อตรวจสอบคุณภาพยาในกลุ่ม cephalosporins ที่มีขายในท้องตลาด

7. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ และชีวสมมูลของยา nelfinavir ขนาด 250 มิลลิกรัมในอาสาสมัครชายไทยที่มีสุขภาพดี
8. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟ้าทะลายโจรในอาสาสมัครชายไทยที่มีสุขภาพดี (อาจารย์ที่ปรึกษาระดับปริญญาเอก)
9. การพัฒนาชุดทดสอบหาสารซัลบูตามอลตกค้างในเนื้อและเครื่องในสุกร
10. การศึกษาเภสัชสมมูลของยารักษาโรคหัวใจและความดันโลหิตสูงในกลุ่ม β blocker ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด
- 11.ฤทธิ์ระงับปวด ฤทธิ์ลดไข้ ฤทธิ์ต้านอักเสบ และพิษเฉียบพลันของสองฟ้าดวง
- 12.การศึกษาเภสัชสมมูลของยารักษาโรคหัวใจและความดันโลหิตสูงในกลุ่ม ACE Inhibitor ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด
- 13.การพิสูจน์สมุนไพรสกุล *Clausena* จากความแตกต่างของสารประกอบทางเคมีโดยใช้วิธี HPLC finger print

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว :

Publications

1. Daodee, S., Wangboonskul, J. and Yenjai, C. Determination of phyllanthusols A and B phyllanthus acidus skueels collected from different parts of Thailand by high performance liquid chromatography with diode array detector. Thai J. Pharm. Sci. 2001; 25:59.
2. Wangboonskul, J., Khaokaw, T. and Daodee, S. Determination of ethanol, methanol and chloroform levels in herbal medicine spirits. KKU Sci. J. 2002; 20: 64-73.
3. Durham, D.G., Reid, R.G., Wangboonskul, J. and Daodee, S. Extraction of Phyllanthusols A and B from Phyllanthus acidus and analysis by capillary electrophoresis. Phytochem. Anal. 2002; 13: 358-362.
4. Daodee, S., Yenjai, C., Wangboonskul, J., and Kittakoop, P. Determination of active constituents in dried root of *Phyllanthus acidus* Skeels by gradient liquid chromatography. KKU. Res. J. 2003; 8(1): 84-89.
5. Wangboonskul, J., Sumanont, S., Konsil, J., Sirisangtragul, W. and Sungthong, B. Study of pharmacokinetic and bioequivalence of ibuprofen 200mg in healthy Thai volunteers. GPO Journal 2004; 31: 17-27.
6. Pummardin, P. and Wangboonskul, J. Quality and pharmaceutical equivalence of 10 mg propranolol tablet marketed in Khonkaen city. Thai.J.Pharm.Sci.2005; 29(suppl):34.
7. Daodee, S., Wangboonskul, J., Jarukamjorn, K. and Sripanidkulchai Validation of a high performance liquid chromatography method for the determination of andrographolide in human plasma. IJPS. 2005;1: 23.

8. Chierakul, W., Wangboonskul, J., Singtoroj, T., Pongtavornpinyo, W., Short, J.M., Maharjan, B., Wuthiekanum, V., Dance, D.A.B., Teparrukkul., P., Lindegardh, N., Peacock, S.J., Day, N.P., Chaowagul, W. and White, N.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of co-amoxiclav in the treatment of melioidosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58, 1215-1220.

9. Supawadee Daodee, Jinda Wangboonskul, Kanokwan Jarukumjorn, Bung-orn Sripanidkulchai. The consideration of quality control criteria for *Andrographis paniculata* products. *KKU. Res. J.* 2006; 11(4): 319-327.

10. Daodee, S., Wangboonskul, J., Promdee, T., Telvong, W. and Kantapanichakan, M. Study of the extraction method for chloramphenicol residues in chicken samples by solid phase extraction and solvent extraction. *IJPS* 2006; 2(2): 76-86.

11. Wangboonskul, J., Daodee, S., Jarukumjorn, K. and Sripanidkulchai, B. Pharmacokinetic study of *Andrographis paniculata* tablets in healthy Thai volunteers. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal.* 2006; 1: 209-218.

12. Daodee, S., Wangboonskul, J., Jarukumjorn, K., Sripanidkulchai, B. and Murakami, T. Membrane transport of andrographolide in artificial membrane and rat small intestine. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2007; 10(12): 2078-2085.

13. Reid, R.G., Durham, D.G., Boyle, S.P., Low, A.S. and Wangboonskul, J. Differentiation of opium and poppy straw using capillary electrophoresis and pattern recognition techniques. *Analytica Chimica Acta.* 2007; 605: 20-27.

14. Wangboonskul, J., Teeratakulpisarn, S. and Sungthong, B. Analytical method development using HPLC for investigation of the quality of the marketed cephalosporins. *KKU. Res. J.* 2007; 12(4): 481-491.

15. Tessiri, T., Wangboonskul, J., Ruangviriyachai, C. and Chanthai, S. High-performance liquid chromatography with amperometric detection of medroxyprogesterone acetate in human plasma with 2,4-dinitrophenylhydrazine as derivatizing agent and solid phase extraction for sample clean up. *ScienceAsia* 2007; 33: 405-410.

16. Chatchawanchonteera, A., Wangboonskul, J., Trongwanishnam, K., Buttasri, A., Borisutpeth, P., Sriyamat, M., Nampakdee, N. and Laohawat, W. Antimicrobial activity of guava Leaf and garlic extracts against *Aeromonas hydrophila* and *Streptococcus* spp. isolated from infected fish. *KKU.Vet.J.* 2008; 18(1): 46-53.

17. Wangboonskul, J., Konsil, J. and Reid, R.G. A bio-analytical method for the determination of nelfinavir in plasma. *Thai J Pharmacol.* 2008; 30(2): 13-25.

18. Rodchares Hanrinth, Jinda Wangboonskul, Aporanee Chaiyakum, Areewan Cheawchanwattana, Verawan Uchaipichat. Factors Affecting the Blood Concentration of Cyclosporine in Renal Transplant Patients. *J.Sci.Technol. MSU.* 2008; 27(4): 332-346.

19. Chatchawanchonteera, A., Keeratikulapas, P., Mungmai, N., Chitsanoor, S., Boottasri, A., Kaenchumpa, P., and Wangboonskul, J. Antimicrobial activity of *Clausena harmandiana* extract against bacteria isolated from dogs with otitis externa. *KKU.Vet.J.* 2009; 19(1): 48-55.

20. Takthaisong, P., Wangboonskul, J., Boonyarat, C. and Prawan, A. Study on an anti-nociceptive of the ethanolic extract from the leaves of *Clausena harmandiana* Pierre in Mice. *Thai J.Pharmacol.* 2009; 31: 75-78.

21. Chatchawanchonteera, A., Wangboonskul, J., Supakit, T., Benjamaparinayakul, M. and Numkang, L. Antimicrobial activity of *Clausena harmandiana* leaf extract against pathogenic bacteria isolated from animals. *KKU.Vet.J.* 2011; 21(1): 61-68.

22. Songsiang, U., Thongthoom, T., Zeekpudsa, P., Kukongviriyapan, V., Boonyarat, C., Wangboonskul, J. and Yenjai, C. Antioxidant activity and cytotoxicity against cholangiocarcinoma of carbazoles and coumarins from *Clausena harmandiana*. *ScienceAsia* 2012; 38: 75-81.

23. Wangboonskul, J., Prawan, A., Takthaisong, P., Sasithornwetchakun, W., Boonyarat, C. and Yenjai, C. Study on analgesic, anti-inflammatory, antipyretic activities and acute toxicity of the ethanolic extract from the root bark of *Clausena harmandiana* Pierre in animal models. Submitted for publication.

Poster presentations

1. Prawan, A., Takthaisong, P. and Wangboonskul, J. Study of antipyretic activities and acute toxicity of the ethanolic extract from the leaves of *Clausena harmandiana* Pierre in animal models. The 3rd Congress of The Portuguese Society of Pharmaceutical Sciences and 6th Spanish-Portuguese Conference on Controlled Drug Delivery. October 12-15, 2011. Porto, Portugal.
2. Wangboonskul, J., Sasithornwetchakun, W., Jenjirattithigarn, N., Noonna, W. and Boonsith, S. The Study of Pharmaceutical Equivalence and Dissolution Profiles of Marketed β Blockers. The 1st Current Drug Development International Conference. May 6-8, 2010. Phuket, Thailand.
3. Khongmaneephithak, S. and Wangboonskul, J. Pilot study of the efficacy of aqueous extract from tea leaves residual to reduce grease on the facial and the scalp. The 1st Current Drug Development International Conference. May 6-8, 2010. Phuket, Thailand.
4. Booyarat, C., Monthakantirat, O., Srisoi, S., Thongthoom, T., Songsiang, U., Pertcharoensuk, W., Wangboonskul, J. and Yenjai, C. Neuroprotective Effects of Extracted Compounds from *Clausena harmandiana* Linn. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009. Centennial Hall Kyushu University School of Medicine, Japan. October 15-18, 2009.

5. Takthaisong, P., Wangboonskul, J., Boonyarat, C. and Prawan, A. Study on an Anti-nociceptive of the Ethanolic Extract from the Leaves of *Clausena harmandiana* Pierre in Mice. การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 31 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น วันที่ 18-20 มีนาคม 2552.
6. Wangboonskul, J. and Reid, R.G. A Bio-Analytical Method for the Determination of Nelfinavir in Plasma Euro analysis XIV Antwerp, Belgium, 9-14 September 2007.
7. Daodee, S., Wangboonskul, J. Jarukamjorn, K., and Sripanidkulchai, B. Permeability study of andrographolide through artificial membrane and rat small intestine. 5th International symposium on receptor mechanisms, signal transduction and drug effects. 10-11 May 2007. Granship, Shizuoka, Japan.
8. Amsri, T., Boonyarat, C. and Wangboonskul, J. Development of the HPLC fingerprint for identification of cough preparations containing camphorated opium tincture. Proceeding of the 23rd Annual Research Conference in Pharmaceutical Sciences and JSPS 1st Medicinal Chemistry Seminar of Asia/Africa Science Platform Program. 14-15 December 2006. Bangkok, Thailand.
9. Daodee, S., Wangboonskul, J. and Sripanidkulchai, B. Permeability study of andrographolide through artificial membrane and rat gastrointestinal tract membrane. The 8th Symposium on Graduate Research, kku, Khonkaen, Thailand. 20 January 2006. p 167.
10. Pummarin, P. and Wangboonskul, J. Quality and pharmaceutical equivalence of 10 mg propranolol tablet marketed in Khonkaen city. Thai.J.Pharm.Sci.2005; 29(suppl):34.
11. Daodee, S., Wangboonskul, J., Jarukamjorn, K. and Sripanidkulchai Validation of a high performance liquid chromatography method for the determination of andrographolide in human plasma. IJPS. 2005;1: 23.

7.4 งานวิจัยที่กำลังทำ :

1. การพิสูจน์สมุนไพรสกุล *Clausena* จากความแตกต่างของสารประกอบทางเคมีโดยใช้วิธี HPLC finger print

ผู้ร่วมวิจัย

2.1.

- ชื่อ (ภาษาไทย) นาย บรรจง เชื้อเมืองพาน
(ภาษาอังกฤษ) Mr. Bunchong Chuamuangphan
- เลขหมายประจำตัวประชาชน
3 5705 00602 24 7
- ตำแหน่งปัจจุบัน
นักวิทยาศาสตร์
- หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์และโทรสาร
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, โทรศัพท์: 088 339 0007
E-mail address: Bunchong@kku.ac.th
- ประวัติการศึกษา (Educational)

ปี (Year)	สถานศึกษา (Institution)	วุฒิการศึกษา
2542 - 2546	คณะศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	ศึกษาศาสตรบัณฑิต (ศษ.บ)
2547 - 2551	ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วท.ม.)

- สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ
เคมีวิเคราะห์ (เคมีอาหาร การวิเคราะห์ยาสำเร็จรูป)

2.2.

- ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นางสาวรัชยาพร อโนราช
ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Miss Rutchayaporn Anorach
- เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน
3449900017871
- ตำแหน่งปัจจุบัน
นักวิทยาศาสตร์ 6
- หน่วยงานและสถานที่ติดต่อได้สะดวก
หน่วยปฏิบัติการและบริการวิชาการ คณะเภสัชศาสตร์ โทรศัพท์ 043 348354
โทรสาร 043 348354, e-mail : rutano@kku.ac.th
- ประวัติการศึกษา
ปี 2549 ปริญญาโท วท.ม. เภสัชเคมีและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ปี 2538 ปริญญาตรี วท.บ. ชีววิทยา มหาวิทยาลัยมหาสารคาม
- สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ
วิเคราะห์หาปริมาณสารด้วยเครื่องมือต่าง ๆ เช่น HPLC, UV
วิเคราะห์หาปริมาณไซยาไนด์ในน้ำทิ้งเหมืองแร่
แยกสกัดสารโดยเทคนิคโครมาโทกราฟี
วิเคราะห์หาปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระจากสารสกัดสมุนไพร

2.3.

- ชื่อ (ภาษาไทย) นางสาวอภิวรรณ จำรักษา
(ภาษาอังกฤษ) Miss Apiwan Jumruksa
- เลขหมายประจำตัวประชาชน
1-4809-00050-45-9
- ตำแหน่งปัจจุบัน
นักศึกษาชั้นปีที่ 1 สาขา Chemical biology สถาบันบัณฑิตศึกษาจุฬาภรณ์
- หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์และโทรสาร
สถาบันบัณฑิตศึกษาจุฬาภรณ์, โทรศัพท์ : 080-3630051
E-mail address: p_camellia@hotmail.com
- ประวัติการศึกษา (Educational)

ปี (Year)	สถานศึกษา (Institution)	วุฒิการศึกษา
2550-2554	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	เภสัชศาสตร์บัณฑิต

2.4.

- ชื่อ (ภาษาไทย) นายพุทธวิทย์ ประเสริฐสกุล
(ภาษาอังกฤษ) Mr.Buddhawatta Prasertsakul
- เลขหมายประจำตัวประชาชน
1409900585741
- ตำแหน่งปัจจุบัน
นักศึกษาชั้นปีที่ 5 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
- หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์และโทรสาร
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, โทรศัพท์ : 0885606093,0866407468
E-mail address: Buddhawatta@gmail.com
- งานวิจัยที่กำลังทำ : ปัญหาพิเศษทางเภสัชศาสตร์ เรื่องฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของเครื่องดื่ม

2.5.

- ชื่อ (ภาษาไทย) นาย จิรพันธ์ ฤทธิสำแดง
(ภาษาอังกฤษ) Mr.Jiraphan Ritsamdang
- เลขหมายประจำตัวประชาชน
1-1007-01200-83-6
- ตำแหน่งปัจจุบัน
นักศึกษาชั้นปีที่ 5 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
- หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์และโทรสาร
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, โทรศัพท์ : 0855052676
E-mail address: nebuilra@gmail.com
- งานวิจัยที่กำลังทำ : ปัญหาพิเศษทางเภสัชศาสตร์ เรื่อง ACE inhibitor