จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทุนวิจัยงบประมาณแผ่นดิน

รายงานผลการวิจัย

อิทธิพลของแสงและอุณหภูมิต่อความคงตัวของระบบนำส่งยาทางผิวหนังไนเฟดิพีน

โดย

วราภรณ์ สุวกูล

สุชาดา ประเสริฐวิทยาการ

ตุลาคม ๒๕๓๔

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการฝ่ายวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้การสนับสนุนให้ทุน "เงินทุนวิจัยงบประมาณแผ่นดิน" ทำให้การวิจัยสำเร็จลุล่วงเป็นอย่างดียิ่ง

ในการวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบคุณภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความเอื้อเฟื้อสถานที่ อุปกรณ์และเครื่องมือต่างๆในการวิจัย

คณะผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในกำลังใจและน้ำใจไมตรีของคณาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรม ที่มอบให้แก่ผู้วิจัยอย่างเสมอต้นเสมอปลาย และขอบคุณนักวิทยาศาสตร์และเจ้าหน้าที่พิมพ์ดีดของภาควิชาเภสัชกรรมที่ได้ช่วยเหลืออำนวยความสะดวกในการวิจัยและด้านการพิมพ์จนกระทั่งการวิจัยสำเร็จด้วยดี

ชื่อโครงการ อิทธิพลของแสงและอุณหภูมิต่อความคงตัวของระบบนำส่งยาทางผิวหนังไนเฟดิพีน

ชื่อผู้วิจัย รองศาสตราจารย์ วราภรณ์ สุวกูล
รองศาสตราจารย์ สุชาดา ประเสริฐวิทยาการ

วัน เดือน ปี ตุลาคม 2534

บทคัดย่อ

การศึกษาอิทธิพลของแสงและอุณหภูมิต่อความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีของระบบนำส่งยาทางผิวหนังไนเฟดิพีนซึ่งใช้เจลพลูโรนิคเอฟ-127 ความเข้มข้น 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักเป็นพอลิเมอร์เมทริกซ์ พบว่าในสภาวะเร่งโดยใช้แสงฟลูออเรสเซนซ์ และในสภาวะของการใช้แสงปกติมีการเปลี่ยนแปลงสีเกิดขึ้นในไนเฟดิพีนเจลทั้งตำรับที่มีและไม่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ ขณะเดียวกันที่อุณหภูมิสูงกว่า 50 องศาเซลเซียสไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงก็มีการเปลี่ยนแปลงสีเช่นกัน

การศึกษาความคงตัวทางเคมีใช้วิธีสเปกโทรโฟโตเมทรี พบว่าปฏิกิริยาการเสื่อมเนื่องจากแสงของไนเฟดิพีนเจลทุกตำรับเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ในสภาวะเร่งโดยใช้แสงพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าคงตัวอัตราการเสื่อมและอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจลที่มีและไม่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ ($p<0.05$) ประสิทธิภาพในการต้านการเสื่อมเนื่องจากแสงของโซเดียมไบซัลไฟต์เรียงตามความเข้มข้นที่ใช้เป็นดังนี้ 0.30 และ 0.50>0.10>0.05>0.00 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ($p<0.05$) และความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์มีความสัมพันธ์เชิงลบกับค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล ($p<0.10$) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงสีและไม่พบการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียมตลอดระยะเวลา 116 วันของการศึกษาความคงตัวต่อแสงในสภาวะเร่ง

ไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิห้อง , 40, 50, 60 และ 70 องศาเซลเซียส พบว่าปฏิกิริยาการเสื่อมเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ไม่มีการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลที่อุณหภูมิห้อง, 40 และ 50 องศาเซลเซียสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ตลอดระยะเวลา 300 วัน ส่วนที่ 60 และ 70 องศาเซลเซียสเกิดการเสื่อมหลังจากเก็บไว้ 154 และ 56 วัน ตามลำดับ

Project Title : Effects of Light and Temperature on Stability of Nifedipine Transdermal Drug Delivery System

Name of Investigator : Assc. Prof. Waraporn Suwakul
Assc. prof. Suchada Prasertvithyakarn

Year : 1991

Abstract

Effects of light and temperature on physical and chemical stabilities of nifedipine transdermal drug delivery system using 40% w/w Pluronic F-127 gel as polymer matrix in different conditions were studied. Physical stability studies showed that the color of all nifedipine gels with and without sodium bisulfite in various concentrations changed after exposure to accelerated light under fluorescent light and normal light. Meanwhile at temperature more than 50 degree celcius caused color change in nifedipine gel packed in light-resistant container.

Spectrophotometric method was used for the determination of nifedipine in gel preparations. Photodegradation of nifedipine in all formulations followed first-order reaction. On exposure to accelerated light, there were statistically significant differences among degradation rate constants and shelf-lives of all nifedipine gels with and without sodium bisulfite ($p<0.05$). The antioxidative efficacy of sodium bisulfite could be ranked according to its concentration as follows : 0.30 and 0.50>0.10>0.05>0.00% w/w ($p<0.05$). The concentrations of sodium bisulfite negatively correlated with the degradation rate constants of nifedipine gels ($p<0.10$). The color of nifedipine gel wrapped in aluminium foil showed no change and no degradation

occurred after exposure to accelerated light throughout 116 days of this study.

Nifedipine gel, in light-resistant container, at room temperature, 40, 50, 60 and 70 degree celcius showed that the degradation of nifedipine appeared to be first-order kinetic. No degradation of nifedipine gel occurred at room temperature, 40 and 50 degree celcius. Meanwhile it degraded after 154 days and 56 days of storage at 60 and 70 degree celcius,respectively.

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ii
บทคัดย่อ	iii
Abstract	iv
สารบัญ	vi
รายการตารางประกอบ	vii
รายการรูปประกอบ	xi
รายการสัญญลักษณ์	xiii
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 การสำรวจแนวความคิดและการวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
บทที่ 3 วิธีการวิจัย	19
บทที่ 4 ผลและการอภิปรายผลการวิจัย	29
บทที่ 5 สรุปการวิจัย	78
เอกสารอ้างอิง	81
ภาคผนวก	88

รายการตารางประกอบ

ตารางที่		หน้า
1	ลักษณะทางกายภาพของไนเฟดิพีนเจลก่อนถูกแสง	31
2	การเปลี่ยนแปลงสีของไนเฟดิพีนเจลทั้ง 7 สูตรตำรับหลังจากถูกแสงเป็นเวลา 1,34,56,86 และ 116 วัน	32
3	ปริมาณไนเฟดิพีนและ % Labeled Amount (%LA)ของไนเฟดิพีนเจล 7 สูตรตำรับ	34
4	เปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่ในไนเฟดิพีนเจล 7 สูตรตำรับเมื่อถูกแสงที่เวลาต่างๆ	35
5	ค่า Coefficient of Determination (r^2)ของความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา,ค่าลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลาและค่าส่วนกลับของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลาเมื่อไนเฟดิพีนเจลถูกแสง	37
6	ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล 7 สูตรตำรับเมื่อถูกแสง	47
7	การเปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของ 2 สูตรตำรับ (ไนเฟดิพีนเจลเก็บภายใต้แสงปกติและไนเฟดิพีนเจลเก็บในภาชนะหุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียมซึ่งเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง) กับไนเฟดิพีนเจลเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง โดยใช้ Student's t-Test	49
8	One Way ANOVA ของค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นต่างๆ เมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง	50

ตารางที่ (ต่อ) หน้า

9	การเปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นต่างๆเมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง โดยใช้ Duncan's New Multiple Range Test	51
10	อายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจล 7 สูตรตำรับเมื่อถูกแสง	52
11	การเปรียบเทียบอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจลซึ่งเก็บภายใต้แสงปกติกับไนเฟดิพีนเจลซึ่งเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง โดยใช้ Student's t-Test	53
12	One Way ANOVA ของอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นต่างๆเมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง	54
13	การเปรียบเทียบอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจลที่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นต่างๆเมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง โดยใช้ Duncan's New Multiple Range Test	55
14	ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นต่างๆ เมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง	57
15	ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้มของโซเดียมไบซัลไฟต์กับค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลเมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง	59
16	การเปลี่ยนแปลงสีของไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิต่างๆ	61
17	ปริมาณไนเฟดิพีนและ % Labeled Amount(%LA)ของไนเฟดิพีนเจล	62
18	เปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่ในไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิต่างๆในระยะเวลาต่างๆ	63

ตารางที่ (ต่อ) หน้า

19	Coefficients of Determination(r^2) ของความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา,ค่าลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลาและค่าส่วนกลับของเบ่อร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลาที่อุณหภูมิต่างๆ	65
20	ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิต่างๆ	71
21	ค่า t จากการคำนวณของไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่ 3 อุณหภูมิ	73
22	One Way ANOVA ของค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิต่างๆ	74
23	การเปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิต่างๆ โดยใช้ Duncan's New Multiple Range Test	75
24	การเปรียบบเทียบอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิ 60 และ 70 องศาเซลเซียส โดยใช้ Student's t-Test	77
25	ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิพีนในสารละลายของ 0.198 กรัม ของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจลใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอล 50 มิลลิลิตร(ไนเฟดิพีนเจลสูตรตำรับ 1)	92
26	ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิพีนในสารละลายของ 0.1979 กรัมของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจลใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.0001กรัม 50 มิลลิลิตร(สูตรตำรับ 2 ซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.05 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)	94

ตารางที่ (ต่อ) หน้า

27	ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิพีนในสารละลายของ 0.1978 กรัมของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจลใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.0002 กรัม 50 มิลลิลิตร(สูตรตำรับ 3 ซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.10 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)	96
28	ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิพีนในสารละลายของ 0.1974 กรัมของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจลใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.0006 กรัม 50 มิลลิลิตร(สูตรตำรับ 4 ซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)	98
29	ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิพีนในสารละลายของ 0.1970 กรัมของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจลใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.0010 กรัม 50 มิลลิลิตร(สูตรตำรับ 5 ซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)	100
30	ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิพีนในสารละลายของ 0.198 กรัมของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127เจลใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอล 50 มิลลิลิตร(ใช้ในการคำนวณในกรณีการศึกษาอิทธิพลของอุณหภูมิ)	102

รายการรูปประกอบ

รูปที่		หน้า
1	แผนภูมิแสดงการปลดปล่อยและการดูดซึมของยาจากระบบนำส่งยาทางผิวหนัง	5
2	ส่วนประกอบพื้นฐานของระบบนำส่งยาทางผิวหนัง	6
3	ปฏิกิริยาการเสื่อมของสารละลายไนเฟดิพีนเมื่อถูกแสง	17
4	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง(สูตรตำรับ 1ก)	39
5	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งเก็บภายใต้แสงปกติ (สูตรตำรับ 1ข)	40
6	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งหุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียมและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง(สูตรตำรับ 1ค)	41
7	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.05 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง(สูตรตำรับ 2)	42
8	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.10 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง (สูตรตำรับ 3)	43
9	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง (สูตรตำรับ 4)	44

รูปที่ (ต่อ) หน้า

10	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง (สูตรตำรับ 5)	45
11	การเปรียบเทียบการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล 7 สูตรตำรับในช่วงเวลา 0-12 วัน	46
12	ผลของความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์ต่อการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลซึ่งเขียนระหว่างค่าคงตัวอัตราการเสื่อมกับความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์	58
13	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิห้อง	66
14	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส	67
15	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส	68
16	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส	69
17	การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส	70
18	กราฟที่ได้จากการสแกนของสารละลายไนเฟดิพีนความเข้มข้น 3.403×10^{-5} โมลาร์ในตัวทำละลายของเอทานอล 95 เปอร์เซ็นต์และ 0.198 กรัมของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจล โดยเครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ชนิดอุลตราไวโอเลต	91

รายการสัญญลักษณ์และตัวย่อ

°ซ.	=	องศาเซลเซียส
LA	=	labeled amount
%	=	เปอร์เซ็นต์
TTDS	=	Transdermal Drug Delivery System

บทที่ 1

บทนำ

(Introduction)

การประเมินความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยามี 3 วิธี คือ การศึกษาความคงตัวทางเคมี กายภาพ และชีวภาพ (1,2) การศึกษาความคงตัวของสูตรตำรับยานิยมศึกษาถึงอิทธิพลของอุณหภูมิ ความชื้น และแสง (2)

ไนเฟดิพีน (Nifedipine) เป็นยาสำหรับโรคหัวใจชนิดขัดขวางการเข้า-ออกของแคลเซียม (calcium-channel blocking) ใช้รักษาและป้องกันโรคแอนจินาเพ็คตอริส (angina pectoris) และความดันเลือดสูง (hypertensions)(3) ไนเฟดิพีนเป็นอนุพันธ์ของ 4-(2-ไนโตรฟีนิล)-1,4-ไดไฮโดรไพริดีน (4-(2-nitrophenyl)1,4 dihydropyridine) ซึ่งจะไวต่อแสงและเกิดออกซิเดชันเมื่อถูกแสง เมื่อเกิดออกซิเดชัน ไนเฟดิพีนจะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาลดลง (4-6) สารที่ได้จากการสลายตัวเมื่อเกิดออกซิเดชันมี 2 ชนิดขึ้นกับชนิดของแสงที่ใช้ กล่าวคือ ถ้าใช้แสงอุลตราไวโอเลต จะเกิดไนโตรฟีนิลไพริดีน (nitrophenylpyridine) และถ้าใช้แสงแดด จะเกิดไนโตรโซฟีนิลไพริดีน (nitrosophenylpyridine) (6-8)

ไนเฟดิพีนในรูปสารละลายมีความไวต่อแสงมากกว่าในรูปผลึก (4,9) ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อจลนศาสตร์ของปฏิกิริยาออกซิเดชัน ได้แก่ ความเข้มข้นของยา ความเข้มของแสง ค่าพีเอช ตัวทำละลาย และสารต้านออกซิเดชันที่ใช้ (4,6) ในเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาแคปซูลและยาเม็ดของไนเฟดิพีนจะมีข้อความระบุไว้เกี่ยวกับการเก็บว่า จะต้องเก็บในภาชนะป้องกันแสงและอุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส (10)

ปัจจุบันยารูปแบบระบบนำส่งยาทางผิวหนัง (Transdermal Drug Delivery System, TDDS) กำลังเริ่มได้รับความนิยมใช้เนื่องจากมีข้อได้เปรียบกว่าการใช้ยาวิธีอื่นหลายประการ เช่น ยาสามารถมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้นานเป็นวันหรือหลายวันต่อเนื่องกัน ระดับยาในเลือดสม่ำเสมอ ยาไม่ถูกทำลายในระบบทางเดินอาหารและตับ ลดโอกาสเกิดอาการข้างเคียง และสะดวกในการใช้ทำให้ได้รับความร่วมมือในการใช้ยาจากผู้ป่วยดีขึ้น (11)

ในประเทศไทยได้มีการศึกษาเพื่อเตรียมยาไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิวหนังบ้างแล้ว โดยใช้เทคนิค Matrix Diffusion-controlled TDDS โดยได้ทดลองใช้พอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ(hydrophilic polymer)ต่างๆ (12)

การวิจัยนี้จึงมุ่งที่จะศึกษาถึงอิทธิพลของอุณหภูมิและแสงต่อความคงตัวทางเคมีและทางกายภาพของยาไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิวหนัง ที่เตรียมขึ้นโดยใช้พอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ ดังนี้

1. ศึกษาและเปรียบเทียบความคงตัวทางเคมีและกายภาพของยาไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิวหนัง เมื่อเก็บให้ถูกแสงใน 2 สภาวะ คือ สภาวะการใช้แสงปกติ (normal light) และสภาวะเร่งของการใช้แสง (accelerated light) โดย

1.1 ศึกษาและเปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพของไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิวหนัง เช่น สี ค่าพีเอช

1.2 ศึกษาจลนศาสตร์และหาชนิดอันดับปฏิกิริยาการเสื่อมของไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิาหนัง

1.3 เปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิวหน้ัง

1.4 เปรียบเทียบอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิวหนัง

2. ศึกษาวิธีป้องกันหรือลดการเสื่อมของไนเฟดิพีนเมื่อถูกแสง โดยวิธีป้องกันแสงและการใช้โซเดียมไบซัลไฟต์เป็นสารต้านออกซิเดชัน

3. เปรียบเทียบผลของความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์

4. ศึกษาและเปรียบเทียบความคงตัวทางเคมีและกายภาพของไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิวหนัง เมื่อใช้การศึกษาความคงตัวแบบเร่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ โดย

4.1 ศึกษาและเปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพของไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง เช่น สี

4.2 ศึกษาจลนศาสตร์และหาชนิดอันดับปฏิกิริยาการเสื่อมของไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง

4.3 เปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่อุณหภูมิต่างๆ

4.4 เปรียบเทียบอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่อุณหภูมิต่างๆ

5. ศึกษาสภาวะการเก็บยาไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่เหมะสมเพื่อให้มีความคงตัวดี

ผลจากการวิจัยนี้ทำให้ทราบถึงจลนศาสตร์ของไนเฟดิพีนในระบบนำส่งยาทางผิวหนัง ทำให้สามารถคาดคะเนอายุการใช้ยา ซึ่งจะเป็นข้อมูลในด้านความคงตัวเพื่อประโยชน์ในการพัฒนาระบบให้ดียิ่งขึ้นต่อไป เป็นแนวทางในการหาสภาวะการเก็บและการบรรจุเภสัชภัณฑ์ที่เหมาะสมในเชิงการค้า รวมทั้งเป็นแนวทางในการศึกษาในด้านความคงตัวของยาไนเฟดิพีนและยาอื่นๆ ในระบบนำส่งยาทางผิวหนังเมื่อได้รับอิทธิพลจากปัจจัยต่างๆ เช่น แสง ซึ่งยังมีการศึกษาในด้านนี้ค่อนข้างน้อยในประเทศไทย

บทที่ 2

การสำรวจแนวความคิดและการวิจัยที่เกี่ยวข้อง

(Survey of Related Literatures)

ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง

ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง เป็นระบบการบริหารยาโดยการใช้ยาภายนอกบนผิวหนังปกติ เพื่อให้ยาถูกดูดซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือด แล้วจึงกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อเป้าหมาย จนกระทั่งออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ดังแสดงในรูปที่ 1 (13)

ระบบนำส่งยาทางผิวหนังมีข้อดีกว่าการบริหารยาโดยวิธีอื่นหลายประการ ได้แก่ (11)

1. หลีกเลี่ยงอันตรายจากอาการข้างเคียงและความไม่สะดวกของการบริหารยาทางเส้นเลือดดำ รวมทั้งภาวะการดูดซึมและเมแทบอลิซึมของยาเมื่อบริหารยาทางปาก

2. เป็นระบบที่มีการบริหารยาอย่างต่อเนื่อง ยาสามารถออกฤทธิ์ได้นานเป็นวันหรือหลายวัน ซึ่งเหมาะกับยาที่มีระยะครึ่งชีวิตสั้น

3. เป็นระบบที่ทำให้มีระดับยาในเลือดสม่ำเสมอ และสามารถลดจำนวนครั้งของการบริหารยาต่อวันได้

4. เป็นระบบที่ตัวยาหลักไม่เกิดการเสื่อมในระบบทางเดินอาหารและตับก่อนการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

5. เป็นระบบที่ผู้ป่วยบริหารยาได้สะดวก จึงทำให้ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยในการใช้ยาดีขึ้น

6. เป็นระบบที่สามารถหยุดการบริหารยาได้ง่าย โดยการดึงผลิตภัณฑ์ยาออกจากผิวหนัง

ถ้าแบ่งระบบนำส่งยาทางผิวหนังตามเทคโนโลยี แบ่งได้เป็น 4 ประเภท คือ (13)

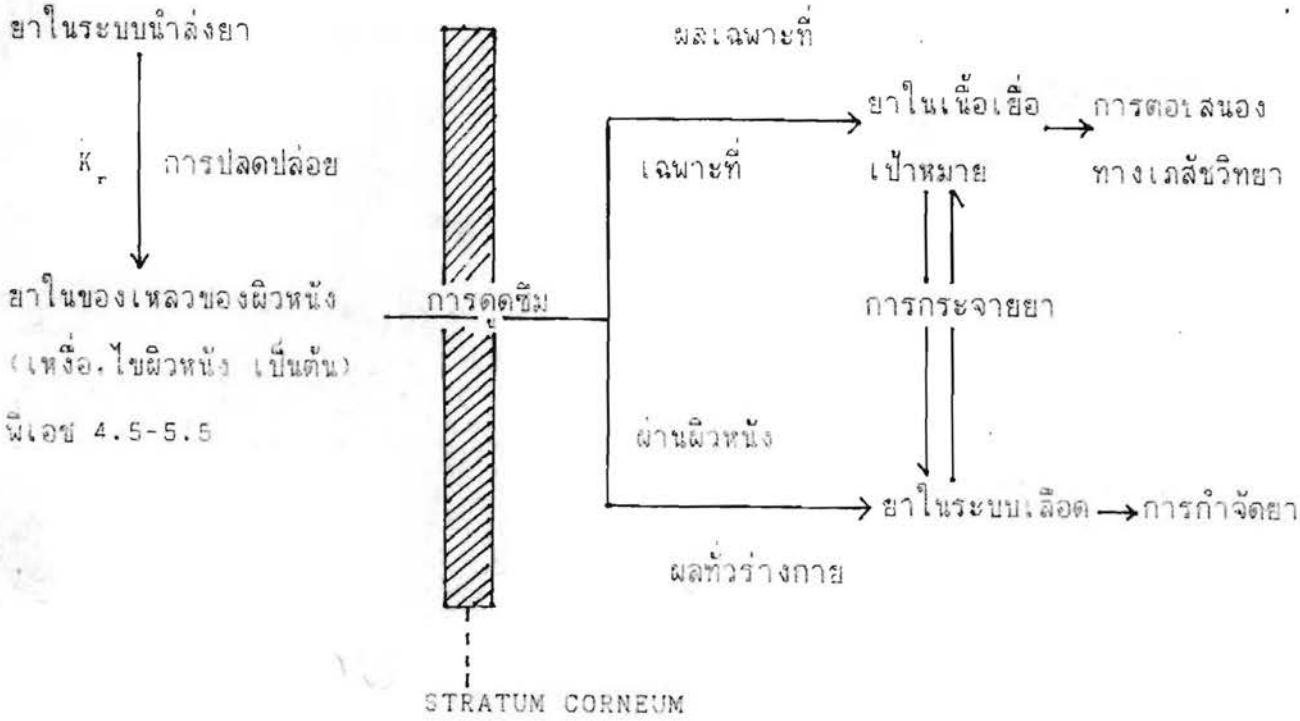
1. Membrane Permeation-controlled TDDS เช่น Transderm-Scop$^{(R)}$ Transderm-Nitro$^{(R)}$ และ Catapress-TTS$^{(R)}$ เป็นต้น

2. Adhesive Dispersion-type TDDS เช่น Deponit$^{(R)}$ และ Nitro-Dur$^{(R)}$ II

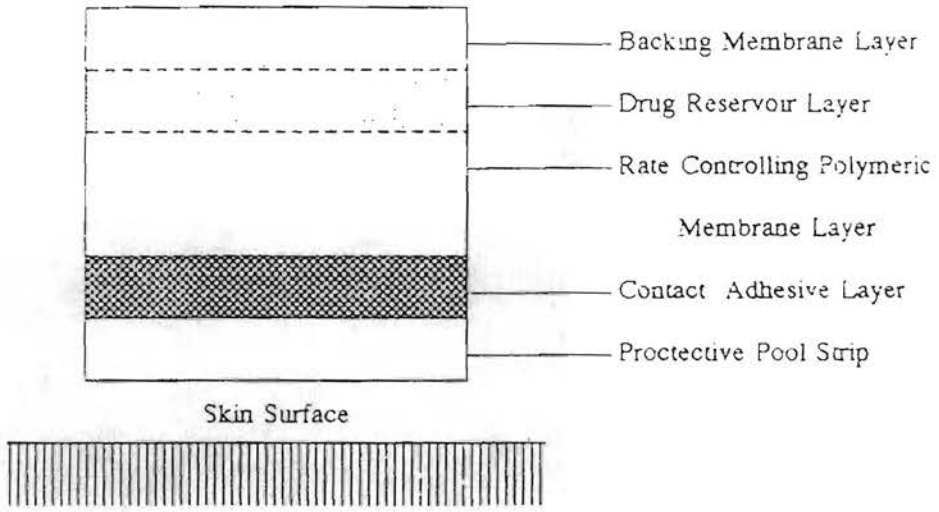
3. Matrix Diffusion-controlled TDDS เช่น Nitro-Dur$^{(R)}$

4. Microreservoir Dissolution-controlled TDDS เช่น Nitrodisc$^{(R)}$

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงการปลดปล่อยและการดูดซึมของยาจากระบบนำส่งยาทางผิวหนัง



รูปที่2 ส่วนประกอบพื้นฐานของระบบนำส่งยาทางผิวหนัง

รูปที่ 2 แสดงถึงส่วนประกอบพื้นฐานของระบบนำส่งยาทางผิวหนัง ซึ่งประกอบด้วย 5 ส่วน คือ (14)

1. Backing membrane ซึ่งเป็นเยื่อที่ยาซึมผ่านไม่ได้ ทำหน้าที่เป็นโครงของระบบ

2. Drug reservoir เป็นส่วนที่ประกอบด้วยชั้นของยาที่มีความคงตัวดี

3. Rate controlling polymer membrane เป็นเยื่อพอลิเมอร์ที่สามารถควบคุมอัตราการบริหารยาได้ตามต้องการ

4. Contact adhesive layer เป็นส่วนที่ใช้ยึดติดกับผิวหนัง ซึ่งต้องไม่ทำให้ผิวหนังระคายเคือง

5. Protective pool strip เป็นส่วนที่ป้องกัน TDDS จากสิ่งแวดล้อมต่างๆ จนกว่าจะใช้ระบบ

<u>เกณฑ์การเลือกพอลิเมอร์สำหรับพัฒนาเมทริกซ์</u> (15)

การพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนังโดยใช้ระบบ Matrix Diffusion-controlled นิยมใช้พอลิเมอร์เป็นเมทริกซ์ เกณฑ์การเลือกพอลิเมอร์เป็นเมทริกซ์ มีดังนี้ :

1. คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของพอลิเมอร์ต้องเหมาะสมที่จะทำให้การแพร่และปลดปล่อยตัวยาเหมาะสม

2. พอลิเมอร์ต้องไม่เกิดปฏิกิริยาทางเคมีกับตัวยา

3. พอลิเมอร์ต้องไม่เป็นพิษ

4. พอลิเมอร์ต้องไม่เกิดการเสื่อมตลอดระยะเวลาที่เก็บเภสัชภัณฑ์

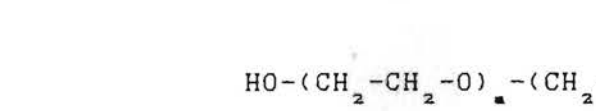
5. พอลิเมอร์ต้องผลิตเป็นเภสัชภัณฑ์ได้ง่าย

6. พอลิเมอร์ควรราคาถูก

7. พอลิเมอร์ควรจัดหาง่าย

พลูโรนิคเอฟ-127 (Pluronic F-127) เป็นพอลิเมอร์ที่นิยมใช้ในผลิตภัณฑ์ยาออกฤทธิ์เนิ่นของยาหลายตัว เช่น บาร์บิทูเรต (barbiturates) และ ลิโดเคน (lidocaine) เป็นต้น (16,17)

พอลอกซาเมอร์ (Polaxamer) เป็นอนุกรมของพอลิออกซิเอทิลีน-พอลิออกซิโพรพิลีน โคพอลิเมอร์ชนิดไม่มีประจุ ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมี ดังนี้



เมื่อ a = C

พอลอกซาเมอร์มีชื่อการค้าหลายชื่อ เช่น พลูโรนิค หรือ ลูทรอล (Lutrol®) (18,19) พอลอกซาเมอร์มีหลายเกรดซึ่งมีลักษณะตั้งแต่ของเหลวจนถึงขี้ผึ้ง พลูโรนิค เอฟ-127 เป็นพอลอกซาเมอร์ 407 ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 12500 ประกอบด้วยเอทิลีนออกไซด์ 70 เปอร์เซ็นต์ และโพรพิลีนออกไซด์ 30 เปอร์เซ็นต์ พลูโรนิค เอฟ-127 มีคุณสมบัติ ดังนี้ :

1. เป็น "reversible gel" คือ เมื่อลดอุณหภูมิจะกลายเป็นของเหลว แต่จะกลับเป็นเจลเหมือนเดิมเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น (19) ดังนั้น จึงสามารถกำจัดฟองอากาศออกจากเจลได้ง่าย

2. เป็น reverse thermal gelation กล่าวคือ ที่อุณหภูมิตู้เย็น (4-5° ซ.) เจลจะกลายเป็นของเหลว และเมื่ออุณหภูมิห้องและอุณหภูมิร่างกายเจลจะแข็งมากขึ้น

3. ไม่มีกลิ่น รส

4. ไม่เป็นพิษ

5. เจลที่เตรียมได้สามารถทำให้ไร้เชื้อโดยใช้หม้อนึ่งอัดไอ

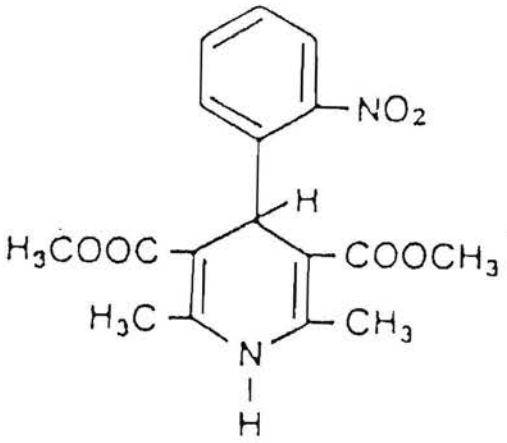
6. เกิดความไม่พึงผสมกับฟินอล (phenol) รีซอร์ซินอล (resorcinol) และบีทาแนฟทอล (betanaphthol)

7. ไม่ระคายเคือง

<u>ไนเฟดิพีน</u>

ก. <u>เคมีฟิสิกส์</u>

ไนเฟดิพีนมีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังนี้



สูตรเคมี : $C_{17}H_{18}N_2O_6$

น้ำหนักโมเลกุล : 346.34

ชื่อเคมี : 3,5-Pyridinedicarboxylic acid, 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-, dimethyl ester

: Dimethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(o-nitrophenyl)-3,5-pyridine dicarboxylate (20)

คุณลักษณะ : ผงผลึกสีเหลือง จุดหลอมเหลว 171-175° ซ. (21)

การละลาย : ละลายในอะซิโทน (acetone) คลอโรฟอร์ม (chloroform) ละลายน้อยในเอทานอล (ethanol) ไม่ละลายในน้ำ เมื่อถูกแสงเกิดการสลายตัวโดยเฉพาะรูปสารละลาย (22)

ข. <u>เภสัชวิทยา</u>

ไนเฟดิพีนมีฤทธิ์ยับยั้งการผ่านเยื่อของแคลเซียมไอออนนอกเซลล์เข้าสู่เซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจ และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด โดยปราศจากการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของแคลเซียมในซีรัม (3)

ค. <u>เภสัชจลนศาสตร์</u>

การดูดซึม : เมื่อรับประทาน ไนเฟดิพีนถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากระบบทางเดินอาหารประมาณ 90 เปอร์เซ็นต์ ประมาณ 65-75 เปอร์เซ็นต์ของขนาดยารับประทานไม่เกิดเมแทบอลิซึมโดยตับ ความเข้มข้นของยาในซีรัมสูงสุดหลังจากรับประทานยา 0.5-2 ชั่วโมง

การกระจายตัว : ไนเฟดิพีนจับกับโปรตีนประมาณ 92-98 เปอร์เซ็นต์

การกำจัด : ค่าครึ่งชีวิตของไนเฟดิพีนในพลาสมาเท่ากับ 2-5 ชั่วโมง ประมาณ 70-80 เปอร์เซ็นต์และ 15 เปอร์เซ็นต์ถูกขับถ่ายในรูปเมแทบอไลต์ทางปัสสาวะและอุจจาระตามลำดับ (3)

ง. ประโยชน์และการบริหารยา

นิยมใช้ไนเฟดิพีนในการรักษาและป้องกันแอนจินาเพ็คตอริสและรักษาโรคความดันเลือดสูงระดับน้อยถึงปานกลาง รับประทาน 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง อาจบริหารยาโดยการอมใต้ลิ้นหรือโดยการกัดยาแคปซูลเพื่อให้ยาออกฤทธิ์เร็ว ขนาดใช้ยาในรูปยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่นในการรักษาโรคความดันเลือดสูง เท่ากับ 10-40 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง (23)

จ. อาการข้างเคียง

ไนเฟดิพีนทำให้หลอดเลือดขยายตัว จึงอาจเกิดอาการเวียนศีรษะ หน้าแดง ปวดศีรษะ ความดันเลือดต่ำ และบวมตามส่วนปลายของร่างกาย(peripheral edema)

ฉ. เภสัชภัณฑ์ (23)

แคปซูล 5,10 มิลลิกรัม เช่น Adalat(R)

ยาฉีด 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เช่น Adalat IC(R)

ยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น 10 มิลลิกรัม เช่น Adalat Retard(R)

โฟโตลิซิส (Photolysis)

โฟโตลิซิส เป็นปฏิกิริยาการเสื่อมของยาเมื่อดูดกลืนพลังงานจากแสง (24)

กลไกของโฟโตลิซิส

กลไกการเกิดปฏิกิริยาโฟโตลิซิสมี 2 กลไก คือ (2,25,26)

1. primary photochemical decomposition

เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเมื่อโมเลกุลของยาถูกแสง จะเกิดการดูดซับพลังงานทำให้โมเลกุลอยู่ในสภาวะที่ไม่คงตัว (A^*) ดังแสดงในสมการที่ 1 โมเลกุลของยาที่อยู่

ในสภาวะไม่คงตัวจะสามารถปลดปล่อยพลังงานได้หลายวิธี ได้แก่

ก. ปลดปล่อยให้พลังงานความร้อน ทำให้อุณหภูมิของสภาพแวดล้อมสูงขึ้น (สมการที่ 2)

ข. ปลดปล่อยเป็นพลังงานแสงที่มีความยาวคลื่นยาวกว่า เช่น แสงฟลูออเรสเซนซ์ (fluorescence) หรือ ฟอสโฟเรสเซนซ์ (phosphorescence) (สมการ 3)หรือ

ค. ปลดปล่อยเป็นพลังงานเคมีทำให้เกิดการเสื่อม (สมการ 4)

กระบวนการทั้งหมดแสดงไว้ในสมการที่ (1)-(4)

$$A \xrightarrow{h\nu} A^* \qquad \text{.....(1)}$$

$$A \xrightarrow{k_1} A + \text{ความร้อน} \qquad \text{.....(2)}$$

$$A^* \xrightarrow{k_2} A + h\nu \qquad \text{.....(3)}$$

$$A^* \longrightarrow B \qquad \text{.....(4)}$$

ซึ่ง B คือ สารที่เกิดจากการเสื่อมของ A

การเสื่อมของยาขึ้นกับความยาวคลื่นของแสง ถ้าความยาวคลื่นสั้น การเสื่อมจะเพิ่มขึ้นเพราะเมื่อความยาวคลื่นของแสงสั้น จะมีพลังงานที่ยาจะดูดไว้มากด้วย ดังแสดงในสมการ (5) และ (6)

$$E = h\nu \qquad \text{.....(5)}$$

$$\nu = C/\lambda \qquad \text{.....(6)}$$

เมื่อ E = พลังงานที่จะถูกดูดซับ

h = ค่าคงที่ Planck มีค่า 6.625×10^{-37} เอิร์ก-วินาที

ν = ความถี่ของรังสี (วินาที$^{-1}$)

C = ความเร็วของแสง

λ = ความยาวคลื่นของแสง

ดังนั้น ถ้ายาถูกแสงที่มีความยาวคลื่นสั้น เช่น แสงอุลตราไวโอเลต ยาจะเกิดการเสื่อมมาก ปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้นค่อนข้างซับซ้อน

2. photosensitiser หรือ secondary photochemical reactions

เมื่อถูกแสงโมเลกุลของสารอื่น (B) จะดูดพลังงานจากแสงแล้วปล่อยออกให้โมเลกุลของยา (A) ทำให้เกิดการเสื่อมทางเคมี โมเลกุลอื่นที่ดูดพลังงานแสงไว้ เรียกว่า photosensitisers ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวเร่งการเสื่อมของยา กลไกแบบนี้แสดงไว้ในสมการที่(7)และ(8)

$$B \xrightarrow{h\nu} B^* \qquad \text{.....(7)}$$

$$B^* + A \longrightarrow A^* + B \qquad \text{.....(8)}$$

จลนพลศาสตร์ของการเสื่อมเมื่อถูกแสงค่อนข้างซับซ้อนกว่าการเสื่อมเนื่องจากความร้อน (24) เพราะ

1. ปฏิกิริยาการเสื่อมโดยแสงส่วนใหญ่มีความซับซ้อนโดยธรรมชาติ (2)
2. มีปัจจัยหลายปัจจัยที่มีอิทธิพล (26) เช่น
   2.1 ปัจจัยเกี่ยวกับสูตรตำรับ ได้แก่ ตัวทำละลาย ตัวละลาย ค่าพีเอช ชนิดของบัฟเฟอร์ ความเข้มข้นและสารปรุงแต่ง
   2.2 ปัจจัยเกี่ยวกับการเก็บ ได้แก่ แหล่งกำเนิดแสง ความเข้มของแสง เวลาที่ถูกแสง อุณหภูมิและการบรรจุ เป็นต้น
3. ปฏิกิริยาการเสื่อมเมื่อถูกแสงอาจถูกเร่ง ยับยั้ง หรือไม่ขึ้นกับความร้อน (2)

เนื่องจากปฏิกิริยาการเสื่อมเมื่อถูกแสงค่อนข้างซับซ้อน จึงอาจเกิดเป็นปฏิกิริยาอันดับศูนย์ อันดับหนึ่ง และอันดับสองได้ (24) ปฏิกิริยาการเสื่อมโดยแสงมักเกิดร่วมกับปฏิกิริยาออกซิเดชัน เพราะออกซิเดชันเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยแสงได้ (1,27)

การป้องกันการเสื่อมของยาเมื่อถูกแสงอาจทำได้โดย

1. บรรจุเภสัชภัณฑ์ในภาชนะที่ป้องกันแสง เช่น ขวดสีอำพันสามารถป้องกันแสงที่มีพลังงานต่ำกว่า 470 นาโนเมตร (28)

2. ปรับปรุงสูตรตำรับยา โดยเติมสารที่เพิ่มความคงตัวของยาซึ่งวิธีการนี้ต้องขึ้นกับชนิดของปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้น เช่น ถ้าเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ก็เติมสารต้านออกซิเดชัน (antioxidants)

<u>ออกซิเดชัน</u> (Oxidation)

ออกซิเดชันเป็นสาเหตุสำคัญสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ยาไม่คงตัว มี 2 กลไก คือ

1. ออโทออกซิเดชัน (autoxidation) ประกอบด้วย 3 กระบวนการ คือ (26)

ก. กระบวนการเริ่มต้น (initiation process) เป็นกระบวนการที่เกิดอนุมูลอิสระ (free radical) ขึ้น กระบวนการนี้ถูกเร่งโดยความร้อนและแสง

$$RH \longrightarrow R^{\bullet} + H^{\bullet}$$

$R^{\bullet}$ และ $H^{\bullet}$ เป็นอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้น

RH เป็นโมเลกุลของยา

ข. กระบวนการแผ่ (propagation process) เป็นกระบวนการที่อนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นทำปฏิกิริยากับออกซิเจน เกิดเป็นอนุมูลเพอร์ออกซี (peroxy radical) และอนุมูลเพอร์ออกซีก็ทำปฏิกิริยากับโมเลกุลของยา ทำให้ยาเกิดการเสื่อมแล้วเกิดเป็นอนุมูลอิสระใหม่และสารไฮโดรเพอร์ออกไซด์ (hydroperoxide)

$$R^{\bullet} + O_2 \longrightarrow ROO^{\bullet}$$

$$ROO^{\bullet} + RH \longrightarrow ROOH + R$$

$ROO^{\bullet}$ เป็นอนุมูลเพอร์ออกซีและ ROOH เป็นสารไฮโดรเพอร์ออกไซด์

ค. กระบวนการจบ (termination process) เป็นกระบวนการที่อนุมูลเพอร์ออกซีทำปฏิกิริยากับสารยับยั้งอนุมูลอิสระ (free radical inhibitor, X) ทำให้ปฏิกิริยาการเกิดอนุมูลอิสระจบลง และอนุมูลอิสระเกิดปฏิกิริยากันเองเกิดเป็นสารที่มีความคงตัวดี (R-R)

$$ROO^{\bullet} + X \longrightarrow \text{non-reactive products}$$

$$R^{\bullet} + R^{\bullet} \longrightarrow R\text{-}R$$

ปฏิกิริยาออโทออกซิเดชันอาจถูกเร่งโดยไฮโดรเจนไอออน โลหะหรือเพอร์ออกไซด์และออกซิเจน (26, 29)

2. ออกซิเดชันอาจเกิดขึ้นโดยการสูญเสียอิเล็กตรอนเมื่อปราศจากออกซิเจน นิยมเรียกว่า ปฏิกิริยาออกซิเดชัน-รีดักชัน

$$\text{reduced form} \underset{\text{ปฏิกิริยา}}{\rightleftharpoons} \text{oxidised form} + n \text{ electrons}$$

<u>สารต้านออกซิเดชัน</u> (antioxidants)

สารต้านออกซิเดชันเป็นสารปรุงแต่งที่ทำให้ยามีความคงตัวดี โดยป้องกันการเกิดออกซิเดชันของยา โดยมีกลไกดังนี้ (29)

1. สารต้านออกซิเดชันทำหน้าที่แทนโมเลกุลยา โดยเกิดออกซิเดชันเอง เนื่องจากมีค่า standard oxidation potential สูงกว่ายา สารต้านออกซิเดชันกลุ่มนี้ คือ สารต้านออกซิเดชันที่ละลายน้ำได้ เช่น กรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) และเกลือของกรดซัลฟูรัส (sulfurous acid salts)

2. สารต้านออกซิเดชันทำหน้าที่เป็นตัวรับของอนุมูลอิสระ และยับยั้งกระบวนการแผ่ ได้แก่ สารต้านออกซิเดชันที่ไม่ละลายน้ำ เช่น โพรพิลแกลเลต (propyl gallate) และบิวทิเลเทดไฮดรอกซิโทลูอีน (butylated hydroxy toluene)

3. สารต้านออกซิเดชันยับยั้งการเกิดอนุมูลอิสระ เช่น สารซีเควสเทรชันหรือสารจับโลหะ(metal sequestering agents)

ดังนั้นสารต้านออกซิเดชันอาจแบ่งเป็น 3 ชนิด คือ

1. primary antioxidants สารต้านออกซิเดชันกลุ่มนี้จะรบกวนกระบวนการแผ่ของปฏิกิริยาออโทออกซิเดชัน ดังนั้นจึงใช้เฉพาะการป้องกันยาที่มีการเสื่อมเนื่องจากออโทออกซิเดชัน เช่น โพรพิลแกลเลต เป็นต้น

2. สารรีดิวซ์ (reducing agents) เป็นสารที่ใช้ป้องกันทั้งออโทออกซิเดชันและออกซิเดชัน-รีดักชัน เช่น กรดแอสคอร์บิก และเกลือของกรดซัลฟูรัส

3. สารซีเควสเทรชัน เป็นสารที่ช่วยเพิ่มความคงตัวของยา โดยเสริมฤทธิ์กับสารต้านออกซิเดชัน เช่น กรดเอทิลีนไดอะมีนเททราอะซิติก (ethylenediaminetetra acetic

acid, EDTA)

การทดสอบความคงตัวของเภสัชภัณฑ์ต่อแสง (Light Stability Testing of Pharmaceuticals)

แหล่งกำเนิดแสง (Sources of light)

แหล่งที่ทำให้เกิดแสงมีหลายประเภท ได้แก่

1. ดวงอาทิตย์ แสงจากดวงอาทิตย์หรือแสงแดด (natural daylight, sunlight) มักจะประกอบด้วยแสงอุลตราไวโอเลตและแสงที่มองเห็นได้ เพราะบรรยากาศของโลกดูดกลืนแสงอื่นไว้ (2) แสงแดดมักจะเกิดการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา ดังนั้นจึงไม่นิยมใช้ในการทดลองเรื่องความคงตัว (30,31)

2. แหล่งกำเนิดแสงเทียมที่มีลักษณะเหมือนแสงแดด เช่น หลอดอาร์ก (arc lamps) (32) หลอดไอปรอท (mercury vapor lamps) (33,34) หลอดทังสเตน (tungsten lamps) (35) หลอดซีนอน (xenon lamps) (36) และหลอดฟลูออเรส-เซนซ์ (fluorescence lamps) (28,37) เป็นต้น

Light Model Systems

ระบบที่ใช้ในการทดลองมีหลายระบบ ได้แก่

1. light stability cabinet ซึ่งประดิษฐ์ขึ้นโดย Lachman และ Cooper (38)

2. Fadeometer ระบบนี้นำมาทดลองใช้โดย Eble และ Garrett (39) และ Narukar และคณะ (32)

3. Rayonet Photochemical Reactor ซึ่งประดิษฐ์โดย Gu Chiang และ Johnson (40)

4. HPUV$^{(R)}$ light stability cabinet ซึ่งประดิษฐ์โดย Habib และ Asker(41)

การศึกษาความคงตัวของไนเฟดิพีน (Stability Studies of Nifedipine)

ไนเฟดิพีนเป็นอนุพันธ์ไดไฮโดรไพริดีน เมื่อถูกแสงจะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน สารที่เกิดจากการเสื่อมมี 2 ชนิดขึ้นกับแสง ถ้าถูกแสงอุลตราไวโอเลตจะเกิด 4-(2′-ไนโตรฟีนิล)-ไพริดีน และถ้าถูกแสงแดดจะเกิด 4-(2′-ไนโตรโซฟีนิล)-ไพรีดีน (6-8) ดังแสดงในรูปที่ 3

กลไกการเสื่อมเมื่อไนเฟดิพีนถูกแสงเป็นปฏิกิริยาของอนุมูลอิสระ ซึ่งเกิดขึ้นโดยกลุ่มไนโตรบนวงแหวนอะโรเมทิก (aromatic ring) ดูดพลังงานจากแสงจึงเกิดเป็น n-π^* ซึ่งมีคุณสมบัติเช่นเดียวกับอนุมูลอิสระดังแสดงในรูปที่ 3 (4,36,43) Al-Turk และคณะ (4) พบว่ากลุ่มไนโตรที่จะทำให้เกิดปฏิกิริยาต้องอยู่ในตำแหน่งออร์โท (ortho) ของวงแหวน

ปัจจัยที่มีผลต่อการเสื่อมเมื่อถูกแสงของไนเฟดิพีนมีหลายประการ ได้แก่

1. ความเข้มข้นของสารละลายและตัวทำละลาย การเสื่อมจะเร็วที่สุดในเอทานอลและช้าที่สุดในโทลูอีน (44) แต่อุณหภูมิ (ประมาณ 50° ซ.) และ ionic strength ไม่มีผลต่อความคงตัว (36)

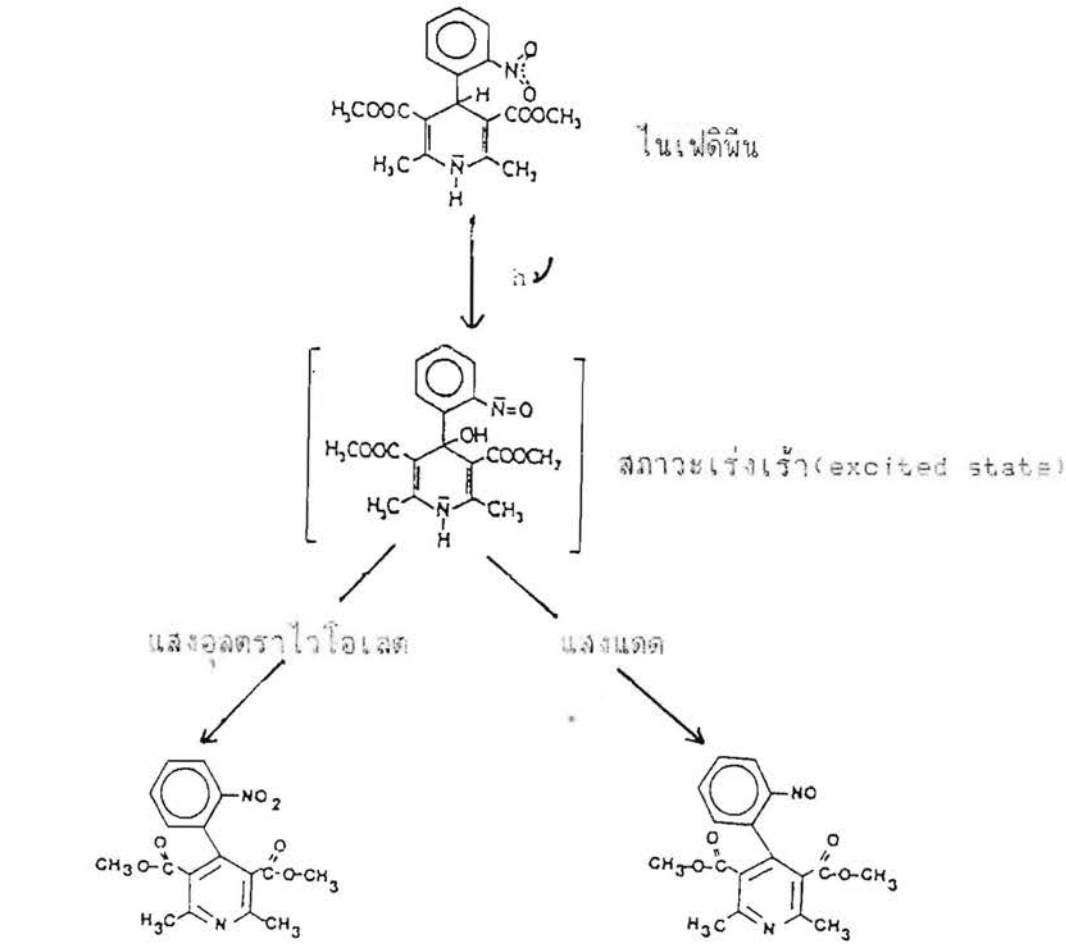
2. สถานะของยา ผลึกไนเฟดิพีนมีความคงตัวมากกว่าสารละลาย (4,36)

3. ค่าพีเอชของสารละลาย สารละลายไนเฟดิพีนจะมีความคงตัวมากที่สุดที่ค่าพีเอช 5-8 (4, 44)

4. ความยาวคลื่นของแสง แสงที่มีผลต่อความคงตัวของสารละลายไนเฟดิพีนมีความยาวคลื่นต่ำกว่า 450 นาโนเมตร (42) ส่วนในรูปยาเม็ดนั้นค่อนข้างไวต่อแสงที่มีความยาวคลื่น 340-420 นาโนเมตร (45)

5. แหล่งกำเนิดแสง อัตราการเสื่อมของยาจะแตกต่างกันถ้าแหล่งกำเนิดแสงต่างกัน เนื่องจากมีการกระจายพลังงานต่างกัน (36,46) Thoma และ Klimek (47) พบว่าอัตราการเสื่อมของสารละลายไนเฟดิพีนเมื่อถูกแสงแดดจะมากกว่าเมื่อถูกแสงจากหลอดไฟฟ้า 40 วัตต์

6. ความเข้มของแสง Majeed และคณะ(6) พบว่าอัตราการเสื่อมเมื่อถูกแสงจะสูงสุดเมื่อความเข้มข้นของแสงสูงสุด



รูปที่ 3 ปฏิกิริยาการเสื่อมของสารละลายไนเฟดิพีนเมื่อถูกแสง

การป้องกันการเสื่อมเมื่อถูกแสงอาจทำได้หลายวิธี ดังนี้

1. การใช้ฟิล์มเคลือบ Sugimoto และคณะ (45) พบว่าการเสื่อมของยาเม็ดไนเฟดิพีนที่เคลือบด้วยโพลิเอทิลีนฟิล์มซึ่งผสมตัวดูดซับแสงอุลตราไวโอเลตจะลดลง ในขณะที่โพลิเอทิลีนฟิล์มที่มีสีหรือเจลาตินขุ่นป้องกันการเสื่อมของไนเฟดิพีนได้เล็กน้อย แต่ฟิล์มที่มีสีแดงจะป้องกันได้ดี เพราะป้องกันแสงที่มีความยาวคลื่นต่ำกว่า 580 นาโนเมตร

ฟิล์มที่ประกอบด้วยไทเทเนียมไดออกไซด์ (titanium dioxide) และทาร์ทราซีน (tartrazine) สามารถป้องกันการเสื่อมของไนเฟดิพีนได้อย่างดีถ้าฟิล์มมีความหนา 50-100 ไมโครมิเตอร์ (48)

2. การใช้สารต้านออกซิเดชัน เช่น โซเดียมไบซัลไฟต์ พบว่าสามารถป้องกันการเสื่อมของสารละลายไนเฟดิพีนได้บ้าง (4)

3. สารบางชนิด เช่น เคอร์คูมิน (curcumin) ซึ่ง Tonnesen และ Karlsen (49) พบว่าเคอร์คูมินสามารถทำให้ไนเฟดิพีนมีความคงตัวเพิ่มขึ้นถึง 6 เท่า

การวิเคราะห์ไนเฟดิพีน

วิธีการวิเคราะห์หาปริมาณไนเฟดิพีนและสารที่เกิดจากการเสื่อมมีหลายวิธี เช่น วิธีไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโทกราฟี (high performance liquid chromatography (8) วิธีก๊าซโครมาโทกราฟี (gas chromatography) (7) วิธีก๊าซลิควิดโครมาโทกราฟี (gas liquid chromatography) (50,51) และวิธีสเปกโทรโฟโตเมทรี (spectrophotometry) ซึ่งเป็นวิธีที่ง่าย สะดวกและเป็นการวัดปริมาณยาและสารที่เกิดจากการเสื่อมโดยตรง (4)

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

(Procedures)

วัสดุและเครื่องมือ

วัสดุ

1. ไนเฟดิพีน , USP.XXI (Suppl. 7), potency 99.40 % (Wilhelm Weizien & Co.) Batch No. 314
2. พลูโรนิคเอฟ-127 (BASF), Lot No. 9864759
3. โซเดียมไบซัลไฟต์ เกรดวิเคราะห์ (Mallinckrodt Inc.) Lot No. 7448 KCLZ
4. Absolute ethanol,AR (E. Merck),Lot No. 913 k11532083

เครื่องมือ

1. เครื่องวัดค่าพีเอช(pH meter), Model SA520, Orion Research Inc., USA.
2. เครื่องชั่งวิเคราะห์ (Analytical balance) , Sartorius 1615 MP, Germany
3. สเปกโทรโฟโตมิเตอร์(Spectrophotometer), Spectronic 2000, Bausch & Lomb,USA.
4. ตู้เย็น ควบคุมอุณหภูมิที่ 5° องศาเซลเซียส
5. ตู้อบ (hot air oven), Mammert ควบคุมอุณหภูมิที่ 40,50,60 และ 70 องศาเซลเซียส
6. หลอดฟลูออเรสเซนซ์ 15 วัตต์ ยาว 43 เซนติเมตร (Toshiba, Japan)
7. Light cabinet

วิธีการทดลอง

การศึกษาอิทธิพลของแสงต่อความคงตัวของไนเฟดิพีนในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล

1. การเตรียมไนเฟดิพีน 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล

1.1 การตั้งสูตรตำรับ (Formulation)

สูตรตำรับที่ใช้ในการทดลองอิทธิพลของแสงต่อความคงตัวมี 7 สูตรตำรับ ซึ่งทุกสูตรตำรับประกอบด้วยไนเฟดิพีน 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักกระจายตัวใน 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127เจล และเลือกใช้โซเดียมไบซัลไฟต์เป็นสารต้านออกซิเดชัน ความเข้มข้น 0.05,0.10,0.30 และ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก

สูตรตำรับ 1ก : ไนเฟดิพีน 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล เก็บในสภาวะเร่งของการใช้แสง

สูตรตำรับ 1ข : ไนเฟดิพีน 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล เก็บในสภาวะแสงปกติ

สูตรตำรับ 1ค : ไนเฟดิพีน 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล เก็บในภาชนะซึ่งหุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียมและเก็บในสภาวะเร่งของการใช้แสง

สูตรตำรับ 2 : ไนเฟดิพีน 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล ซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.05 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เก็บในสภาวะเร่งของการใช้แสง

สูตรตำรับ 3 : ไนเฟดิพีน 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล ซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.10 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เก็บในสภาวะเร่งของการใช้แสง

สูตรตำรับ 4 : ไนเฟดิพีน 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล ซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เก็บในสภาวะเร่งของการใช้แสง

สูตรตำรับ 5 : ไนเฟดิพีน 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล ซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เก็บในสภาวะเร่งของการใช้แสง

1.2 การเตรียมพลูโรนิคเอฟ-127 เจล

การเตรียมพลูโรนิคเอฟ-127 เจล เตรียมโดย cold method (52,53) จากการศึกษานำร่อง พบว่าพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำที่เหมาะสมสำหรับเป็นเมทริกซ์

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ของไนเฟดิพีน คือ พลูโรนิคเอฟ-127 และความเข้มข้นที่เหมาะสมที่ทำให้เกิดเจลที่มีความคงตัวดี คือ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก วิธีการเตรียมเจล มีขั้นตอนดังนี้

ก. ชั่งน้ำหนักพลูโรนิคเอฟ-127 โดยเครื่องชั่งวิเคราะห์

ข. เติมผงพลูโรนิคเอฟ-127 ลงในน้ำเย็น(ประมาณ 5°ซ.) แล้วผสมเบาๆ

ค. เก็บส่วนผสมนี้ในตู้เย็น(1 คืน) เพื่อให้พลูโรนิคเอฟ-127 ละลายอย่างสมบูรณ์

ง. เมื่อนำสารละลายเก็บในอุณหภูมิห้อง จะเกิดเจลที่ใสและคงตัวดี

สำหรับสูตรตำรับซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ จะเตรียมเจลโดยละลายโซเดียมไบซัลไฟต์ในน้ำเย็นก่อนเติมผงพลูโรนิคเอฟ-127

1.3 <u>การเตรียมไนเฟดิพีนในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล</u>

วิธีการเตรียมมีดังนี้

ก. ชั่งน้ำหนักผงไนเฟดิพีน โดยเครื่องชั่งวิเคราะห์

ข. บดผสมผงไนเฟดิพีนกับพลูโรนิคเอฟ-127 เจล โดยใช้เทคนิค geometric dilution จนกระทั่งผงยากระจายตัวทั่ว

ค. แบ่งเจลปริมาณเท่าๆกัน บรรจุในขวดใสเล็กขนาด 5 มิลลิลิตร โดยให้เจลหนาไม่เกิน 0.3 เซนติเมตร ปิดขวดให้สนิทและเก็บไว้ในที่ป้องกันแสงก่อนนำไปทดลองต่อไป

ทุกขั้นตอนในการทดลองได้ป้องกันแสง โดยเตรียมในห้องมืดและภาชนะที่ใช้หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียม

2. <u>การวิเคราะห์ปริมาณไนเฟดิพีนในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล</u>

การวิเคราะห์ปริมาณไนเฟดิพีน ใช้วิธีสเปกโทรโฟโตเมทรีชนิด multi-component analysis ซึ่งดัดแปลงจากวิธีของ Al-Turk และคณะ(5)

2.1 <u>การหาความยาวคลื่นที่มีการดูดกลืนแสงสูงสุด (λ_{max})ของรูปรีดิวซ์และออกซิไดส์</u>

โดยเตรียมสารละลายไนเฟดิพีน 3.403×10^{-5} โมลาร์ 50

มิลลิลิตรในตัวทำละลาย 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งประกอบด้วย 0.198 กรัมของพลูโรนิคเอฟ-127 เจล(40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก) ศึกษาการดูดกลืนแสงของสารละลายนี้โดยใช้เครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ เพื่อหาความยาวคลื่นที่มีการดูดกลืนแสงสูงสุดของรูปรีดิวซ์ของไนเฟดิพีน(ภาคผนวก ข) และเพื่อให้แน่ใจว่าพลูโรนิคเอฟ-127 เจลไม่รบกวนการวิเคราะห์ จึงศึกษาสเปกตรัมของเจลด้วย

การหาความยาวคลื่นที่มีการดูดกลืนแสงสูงสุดของรูปออกซิไดส์ทำโดยนำสารละลายไนเฟดิพีนที่เตรียมไปถูกแสงจากหลอดฟลูออเรสเซนซ์(15 วัตต์) โดยวางเหนือสารละลายห่าง 30 เซนติเมตรใน light cabinet เป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้วนำไปศึกษาการดูดกลืนแสงหาความยาวคลื่นที่มีการดูดกลืนแสงสูงสุด(ภาคผนวก ข)

การหาความยาวคลื่นที่มีการดูดกลืนแสงสูงสุดสำหรับสูตรตำรับซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ โดยการเตรียมสารละลายไนเฟดิพีน 3.403×10^{-5} โมลาร์ 50 มิลลิลิตรในตัวทำละลาย 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งประกอบด้วย 0.198 กรัมของพลูโรนิคเอฟ-127 เจล(40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)ซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบ-ซัลไฟต์ปริมาณต่างๆ(ตามสูตรตำรับ 2-5) แล้วนำไปศึกษาการดูดกลืนแสงหาความยาวคลื่นโดยใช้เครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ทันที เพื่อป้องกันการรบกวนการวิเคราะห์ของโซเดียมไบซัลไฟต์จึงได้ศึกษาสเปกตรัมของสารละลายโซเดียมไบซัลไฟต์ด้วย

การหาความยาวคลื่นที่มีการดูดกลืนแสงสูงสุดของรูปออกซิไดส์ของไนเฟดิพีนซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ ทำโดยนำสารละลายไปถูกแสงเช่นเดียวกับวิธีข้างต้นแล้วจึงนำไปศึกษาการดูดกลืนแสงหาความยาวคลื่นที่มีการดูดกลืนสูงสุด

2.2 <u>การหา Molar absorptivities</u>

โดยเตรียมสารละลายไนเฟดิพีนความเข้มข้น 1.701×10^{-5} - 14.178×10^{-5} โมลาร์ 50 มิลลิลิตรในตัวทำละลาย 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งประกอบด้วย 0.198 กรัมของพลูโรนิคเอฟ-127 เจล(40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก) วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายเหล่านี้ที่ความยาวคลื่น 281 และ 334 นาโนเมตรซึ่งเป็นความยาวคลื่นที่มีการดูดกลืนแสงสูงสุดของรูปออกซิไดส์และรีดิวซ์ เทียบกับแบลงค์(blank) ซึ่งเป็นตัวทำละลายผสมของ 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลและ 0.198 กรัมของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจล เขียนกราฟระหว่างค่าการดูดกลืนแสงและความ

เข้มข้นเป็นโมลาร์(ภาคผนวก ข)

นำสารละลายของไนเฟดิพีนที่เตรียมเหล่านี้ไปถูกแสงจากหลอดฟลูออเรสเซนซ์(15 วัตต์)วางเหนือสารละลายห่าง 30 เซนติเมตรเป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 281 และ 334 นาโนเมตร เขียนกราฟระหว่างค่าการดูดกลืนแสงและความเข้มข้นเป็นโมลาร์(ภาคผนวก ข) เพื่อให้แน่ใจว่า การเสื่อมของไนเฟดิพีนสมบูรณ์ จึงให้สารละลายถูกแสงนาน 7,24 และ 48 ชั่วโมง แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสงเมื่อหมดเวลาในแต่ละช่วงของการถูกแสง แล้วเปรียบเทียบค่าความชัน(Molar absorptivities)ของเส้นโค้งที่เวลา 7,24 และ 48 ชั่วโมงกับ 4 ชั่วโมงโดยใช้ Student's t-test

สำหรับสารละลายไนเฟดิพีนซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ (สูตรตำรับ 2-5) การหา Molar absorptivities ของรูปออกซิไดส์และรีดิวซ์ก็ใช้วิธีเดียวกับสารละลายที่ไม่มีโซเดียมไบซัลไฟต์(ภาคผนวก ข)

จากกราฟระหว่างค่าการดูดกลืนแสงและความเข้มข้นเป็นโมลาร์ หาค่าความชันและอินเทอร์เซปต์ของเส้นตรงโดยใช้การถดถอยเชิงเส้นตรง(linear regression)ซึ่งจะนำไปสร้างสูตรเพื่อคำนวณความเข้มข้นของไนเฟดิพีนในรูปรีดิวซ์ซึ่งดัดแปลงจาก Al-Turk และคณะ(5)ดังแสดงไว้ในภาคผนวก ข

2.3 <u>การวิเคราะห์ปริมาณไนเฟดิพีนในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล</u>

โดยชั่งไนเฟดิพีนเจล 0.2000 กรัมโดยเครื่องชั่งวิเคราะห์ ละลายเจลใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอล ปรับปริมาตรจนครบ 50 มิลลิลิตร วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายที่ความยาวคลื่น 281 และ 334 นาโนเมตร แล้วคำนวณความเข้มข้นโดยใช้สูตรคำนวณซึ่งแสดงไว้ในภาคผนวก ข

3. <u>การศึกษาความคงตัวเมื่อถูกแสงของไนเฟดิพีนเจล</u>

3.1 <u>การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ</u>

การศึกษาความคงตัวทางกายภาพของไนเฟดิพีนเจล โดยการบันทึกลักษณะทางกายภาพ สี และค่าพีเอชของทุกสูตรตำรับก่อนและหลังการถูกแสง

3.2 <u>การศึกษาความคงตัวทางเคมี</u>

วิเคราะห์ปริมาณไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลทุกสูตรตำรับ โดยใช้

วิธีวิเคราะห์ในข้อ 2.3 เพื่อใช้คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ยาในตำรับ(% labeled amount) การศึกษาความคงตัวทางเคมีใช้ 2 วิธี คือ

ก. วิธีการศึกษาความคงตัวแบบเร่ง โดยเก็บขวดเล็กที่บรรจุเจลทุกสูตรตำรับ(ยกเว้นสูตรตำรับ 1ข)ในสภาวะเร่งของการใช้แสงโดยเก็บใน light cabinet ซึ่งดัดแปลงจาก light cabinet ของ Lachman และ Cooper(38) ซึ่งภายในตู้ประกอบด้วยหลอดฟลูออเรสเซนซ์(15 วัตต์ ความยาว 43 เซนติเมตร) ติดไว้เหนือขวดเล็กซึ่งบรรจุเจล 30 เซนติเมตร และมีอุณหภูมิประมาณ 26 $\pm$ 3 องศาเซลเซียส

ข. วิธีการศึกษาแบบใช้แสงปกติ โดยเก็บขวดเล็กที่บรรจุเจลเฉพาะสูตรตำรับ 1ข ในห้องทดลองซึ่งมีแสงปกติ(แสงผสมระหว่างแสงแดดและแสงจากหลอดฟลูออเรสเซนซ์) การถูกแสงจะถูกเพียงวันละ 10-12 ชั่วโมงและมีอุณหภูมิ 26 $\pm$ 2 องศาเซลเซียส

การศึกษาความคงตัวทางเคมีทั้ง 2 วิธีใช้เวลานาน 116 วัน โดยสุ่มตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์ปริมาณไนเฟดิพีนในเจลทุกสูตรตำรับ(ยกเว้นสูตรตำรับ 1ข) ในช่วงเวลา 0.5,1,2,4,8 ชั่วโมง,1,1.25,2,3,4,.....,86 และ 116 วัน ส่วนสูตรตำรับ 1ข สุ่มตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์ในช่วงเวลา 1,2,3,.....86 และ 116 วัน

4. <u>การประเมินผลการศึกษาความคงตัวเมื่อถูกแสง</u>

4.1 <u>การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ</u>

โดยสังเกตและบันทึกการเปลี่ยนแปลงสีของเจลทุกสูตรตำรับหลังจากการถูกแสง

4.2 <u>การศึกษาความคงตัวทางเคมี</u>

4.2.1 หาอันดับของปฏิกิริยา(order of reaction)และจลนศาสตร์ของปฏิกิริยา(reaction kinetics)

โดยเขียนกราฟระหว่าง

ก. เปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา

ข. ค่าลอการิทึม(logarithm,ln)ของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา

ค. ค่าส่วนกลับของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา

คำนวณค่าความชันและ coefficient of determination(r^2) โดยใช้การถดถอยเชิงเส้นตรง

ปฏิกิริยาอันดับศูนย์ (zero order reaction)

$$C = C_o - kt \qquad \text{.....(9)}$$

ปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (first order reaction)

$$\ln C = \ln C_o - kt \qquad \text{.....(10)}$$

ปฏิกิริยาอันดับสอง (second order reaction)

$$\frac{1}{C} = \frac{1}{C_o} + kt \qquad \text{.....(11)}$$

เมื่อ C = ความเข้มข้นเริ่มต้นของยา

C_o = ความเข้มข้นของยาเมื่อเวลา t

k = ค่าคงตัวอัตราการเสื่อม

กราฟซึ่งขึ้นตามสมการซึ่งให้ค่า r^2 ใกล้เคียง 1 มากที่สุด ถือว่าอันดับของปฏิกิริยาการเสื่อมเป็นไปตามสมการนั้น

4.2.2 คำนวณและเปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของเจลทุกสูตรตำรับ โดยใช้ Student's t-test, One Way Analysis of Variance (ANOVA) และ Duncan's New Multiple Range Test

ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของอันดับปฏิกิริยาต่างๆ คำนวณจาก

ปฏิกิริยาอันดับศูนย์

k = - ความชันของเส้นกราฟตามสมการ(9)

ปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง

k = - ความชันของเส้นกราฟตามสมการ(10)

ปฏิกิริยาอันดับสอง

k = ความชันของเส้นกราฟตามสมการ(11)

4.2.3 คำนวณและเปรียบเทียบอายุการใช้ยาของเจลทุกสูตรตำรับ โดยใช้ Student's t-test, One Way Analysis of Variance(ANOVA)

และ Duncan's New Multiple Range Test

การคำนวณอายุการใช้ยา คือ การคำนวณระยะเวลาที่ยาเสื่อมจนเหลือเพียง 90 % Labeled Amount โดยใช้สมการดังนี้

ปฏิกิริยาอันดับศูนย์

$$t_{0.9} = \frac{C_0}{10k} \qquad \text{.....(12)}$$

ปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง

$$t_{0.9} = \frac{0.105}{k} \qquad \text{.....(13)}$$

ปฏิกิริยาอันดับสอง

$$t_{0.9} = \frac{0.11}{C_0 k} \qquad \text{.....(14)}$$

เมื่อ $t_{0.9}$ = อายุการใช้ยา

4.2.4 ศึกษาผลของความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์ต่อความคงตัวต่อแสงของไนเฟดิพีนเจล

โดยเขียนกราฟระหว่างค่าคงตัวอัตราการเสื่อมกับความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์ หาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coeffcient, r) โดยใช้วิธีการถดถอยเชิงเส้นตรงและวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์กับค่าคงตัวอัตราการเสื่อมโดยใช้การทดสอบสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของ Pearson โดยใช้ระดับความเชื่อมั่น 90 เปอร์เซ็นต์เนื่องจากมีขนาดตัวอย่างน้อย

<u>การศึกษาอิทธิพลของอุณหภูมิต่อความคงตัวของไนเฟดิพีนในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล</u>

1. <u>การเตรียมไนเฟดิพีน 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล</u>

1.1 <u>การเตรียมพลูโรนิคเอฟ-127 เจล</u>

เตรียมพลูโรนิคเอฟ-127 เจล(40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก) โดยใช้วิธีเตรียมเช่นเดียวกับข้อ 1.2 ในหัวข้อการศึกษาอิทธิพลของแสง สูตรตำรับที่ใช้เป็นสูตรตำรับ 1 ซึ่งปราศจากโซเดียมไบซัลไฟต์

1.2 การเตรียมไนเฟดิพีนในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล

ใช้วิธีเตรียมเช่นเดียวกับข้อ 1.3 ในหัวข้อการศึกษาอิทธิพลของแสง แต่แบ่งบรรจุประมาณ 0.5 กรัมในขวดเล็กสีชาซึ่งป้องกันแสงได้ดี

2. การศึกษาความคงตัวต่ออุณหภูมิของไนเฟดิพีนในพลูโรนิคเอฟ-127 เจล

2.1 การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ

โดยการสังเกตและบันทึกการเปลี่ยนแปลงสีของเจลก่อนและหลังเก็บขวดเล็กที่บรรจุเจลไว้ในตู้อบซึ่งควบคุมอุณหภูมิที่ 40,50,60 และ 70 องศาเซลเซียส และที่อุณหภูมิห้องที่ทำการทดลอง(ประมาณ 28 $\pm$ 2°ซ.)

2.2 การศึกษาความคงตัวทางเคมี

2.2.1 การศึกษาความคงตัวทางเคมีของไนเฟดิพีนเจล โดยวิธีการศึกษาความคงตัวแบบเร่ง(54-56) โดยเก็บขวดเล็กซึ่งบรรจุเจลไว้ในตู้อบซึ่งควบคุมอุณหภูมิที่ 40,50,60 และ 70 องศาเซลเซียส รวมทั้งเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องปกติ(ประมาณ 28 $\pm$ 2°ซ.) สุ่มตัวอย่างเจลไปวิเคราะห์ปริมาณไนเฟดิพีนที่ระยะเวลาต่างๆตามวิธีในข้อ 2.3 ในหัวข้อการศึกษาอิทธิพลของแสง

2.2.2 การหาอันดับของปฏิกิริยาและจลนศาตร์ของปฏิกิริยา โดยเขียนกราฟระหว่าง

ก. เปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา

ข. ค่าลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา

ค. ค่าส่วนกลับของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา

แล้วใช้การถดถอยเชิงเส้นตรง หาค่า r^2 และค่าความชัน

2.2.3 คำนวณและเปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมที่อุณหภูมิต่างๆของไนเฟดิพีนเจลโดยใช้สมการ (9) หรือ (10) หรือ (11)

2.2.4 สร้างอาร์เรเนียสพล้อต (Arrhenius plot) โดยการสร้างกราฟระหว่าง Ink และ $\frac{1}{T}$ เพื่อศึกษาผลของอุณหภูมิต่อค่าคงตัวอัตราการเสื่อม และคำนวณค่าคงตัวอัตราการเสื่อมที่อุณหภูมิห้อง (k_{30°) และตู้เย็น (k_{5°) จากอาร์เรเนียสพล้อต แล้วเปรียบเทียบกับค่าคงตัวอัตราการเสื่อมที่อุณหภูมิห้องจากการทดลอง

สมการอาร์เรเนียส เป็นสมการที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงตัวอัตราการเสื่อมกับอุณหภูมิสัมบูรณ์(57)

จากสมการอาร์เรเนียส $k = Ae^{-E_a/RT}$ .....(15)

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad .....(16)$$

เมื่อ k = ค่าคงตัวอัตราการเสื่อม

T = อุณหภูมิสัมบูรณ์(องศาเคลวิน)

E_a = ค่าพลังงานก่อกัมมันต์ (activation energy)

R = ค่าคงตัวของก๊าซ (gas constant), 1.987 แคลอรี/องศา.โมล

A = ค่าปัจจัยความถี่ (frequency factor)

เมื่อสร้างอาร์เรเนียสพล้อตโดยการสร้างกราฟระหว่าง lnk และ 1/T ถ้าได้กราฟเป็นเส้นตรง ก็สามารถหาค่าคงตัวอัตราการเสื่อมที่อุณหภูมิห้อง(30°ซ.) และตู้เย็น(5°ซ.)ได้โดยตรงจากกราฟหรือคำนวณจากสมการ(16) เมื่อทราบค่าพลังงานก่อกัมมันต์และค่าปัจจัยความถี่จากกราฟ

2.2.5 คำนวณและเปรียบเทียบอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจลที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่างๆที่ทำการทดลอง รวมทั้งอุณหภูมิห้องและอุณหภูมิตู้เย็น(ที่คำนวณได้จากข้อ 2.2.4)โดยใช้สมการ (12) หรือ (13) หรือ (14) เมื่อแทนค่า k เป็นค่าคงตัวอัตราการเสื่อมที่อุณหภูมิต่างๆ

บทที่ 4

ผลและการอภิปรายผลการวิจัย

(Results and Dicussions)

การวิเคราะห์ไนเฟดิพีน

การวิเคราะห์ไนเฟดิพีนโดยทำให้สารละลายไนเฟดิพีน 3.403×10^{-5} โมลาร์ใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งประกอบด้วย 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจล(ภาคผนวก ข)เกิดการเสื่อมเมื่อถูกแสงจากหลอดฟลูออเรสเซนซ์ใน light cabinet จากสเปกตรัมที่เกิดขึ้นพบว่า ก่อนการถูกแสงสารละลายมีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดที่ความยาวคลื่น 334 นาโนเมตร ซึ่งเป็นค่าการดูดกลืนแสงของไนเฟดิพีนในรูปรีดิวซ์หรือสารไดไฮโดรไพริดีน(5) และหลังจากถูกแสง 4 ชั่วโมงพบว่าการดูดกลืนแสงที่ 334 นาโนเมตรลดลงและเกิดมีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดใหม่ขึ้นที่ 281 และ 310 นาโนเมตร(ภาคผนวก ข) ซึ่งเป็นค่าการดูดกลืนแสงของไนเฟดิพีนในรูปออกซิไดส์หรือสารไนโตรโซไพริดีน(5)

Majeed และคณะ(6) และ Al-Turk และคณะ(5) ได้รายงานเกี่ยวกับสเปกตรัมของไนเฟดิพีนในเอทานอล 95 เปอร์เซ็นต์ว่า ก่อนการถูกแสงจากหลอดฟลูออเรสเซนซ์ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดอยู่ที่ความยาวคลื่น 237 และ 360 นาโนเมตร และหลังจากถูกแสงแล้ว ที่ 237 และ 360 นาโนเมตรมีค่าการดูดกลืนแสงลดลงและเกิดค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดใหม่ขึ้นที่ 280 นาโนเมตร นอกจากนี้ผลการวิจัยของ Al-Turk และคณะ(4) ยังพบว่าหลังจากถูกแสงแล้วมีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดใหม่ที่ 280 และ 310 นาโนเมตร ดังนั้นจากการวิจัยดังกล่าวพบว่าได้สเปกตรัมใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้

สเปกตรัมของสารละลายไนเฟดิพีนที่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ทุกความเข้มข้น ก่อนและหลังถูกแสงมีลักษณะเช่นเดียวกับสเปกตรัมของสารละลายไนเฟดิพีนที่ไม่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ อย่างไรก็ตาม Al-Turk และคณะ(4) พบว่าสเปกตรัมของสารละลายไนเฟดิพีนมีลักษณะแตกต่างจากเดิม กล่าวคือ หลังจากถูกแสง ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดที่ 237 และ 360 นาโนเมตรลดลงและเกิดค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดใหม่ที่ 274 นาโนเมตร และไม่มีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดที่ 310 นาโนเมตรซึ่งเป็นค่าที่พบในสเปกตรัมของสารละลายไนเฟดิพีนที่ไม่มีโซเดียมไบซัลไฟต์

ดังนั้นการวิเคราะห์ปริมาณไนเฟดิพีนในการวิจัยนี้ จึงใช้วิธีวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความ

ยาวคลื่น 334 และ 281 นาโนเมตร และคำนวณความเข้มข้นของไนเฟดิพีนจากสมการที่เฉพาะของแต่ละสูตรตำรับดังแสดงไว้ในภาคผนวก ข.

การศึกษาอิทธิพลของแสงต่อความคงตัวของไนเฟดิพีนเจล

การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ

การศึกษาความคงตัวทางกายภาพใช้วิธีสังเกตและบันทึกลักษณะทางกายภาพ สี และค่าพีเอชของไนเฟดิพีนเจลทั้ง 7 สูตรตำรับก่อนถูกแสง(ตารางที่ 1) ซึ่งพบว่าพลูโรนิคเอฟ-127 เจล(40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)มีลักษณะโปร่งใสและไม่มีสี เมื่อผสมกับผงยาไนเฟดิพีน เกิดเป็นเจลโปร่งใสสีเหลืองทั้ง 7 สูตรตำรับ และค่าพีเอชของไนเฟดิพีนเจลเท่ากับ 6.96 แต่เมื่อผสมโซเดียมไบซัลไฟต์ ค่าพีเอชลดลงตามความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น คือ เมื่อความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์สูงขึ้น ค่าพีเอชลดลง ซึ่งอาจเนื่องมาจากคุณสมบัติที่เป็นกรดของโซเดียมไบซัลไฟต์(29)

ตารางที่ 2 แสดงถึงผลการเปลี่ยนแปลงสีของไนเฟดิพีนเจลทุกสูตรตำรับหลังจากถูกแสงแล้ว กำหนดให้ไนเฟดิพีนเจลสูตรตำรับ 1ก ซึ่งเป็นสูตรตำรับที่ถูกแสงในสภาวะเร่งเป็นตำรับควบคุมเพื่อใช้เปรียบเทียบกับสูตรตำรับอื่น เมื่อไนเฟดิพีนเจลถูกแสงในสภาวะเร่ง(สูตรตำรับ 1ก)สีจะเปลี่ยนจากสีเหลืองเป็นสีเหลืองเข้มและสีเหลืองน้ำตาลตามระยะเวลานานที่ถูกแสง ขณะที่เจลที่ถูกแสงปกติ(สูตรตำรับ 1ข)จะเปลี่ยนจากสีเหลืองเป็นสีเหลืองเข้มเท่านั้น และสีเหลืองเข้มของเจลที่ถูกแสงในสภาวะเร่งมีสีเข้มกว่าเจลที่ถูกแสงปกติ สีที่เปลี่ยนแปลงเป็นสีที่เข้มขึ้นนั้นเนื่องจากไนเฟดิพีนเกิดออกซิเดชันขึ้นเมื่อถูกแสง(4)

ส่วนสูตรตำรับ 2-5 ซึ่งเป็นสูตรตำรับที่ประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.05, 0.10, 0.30 และ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักตามลำดับ เมื่อถูกแสงมีการเปลี่ยนแปลงสีดังนี้คือ สูตรตำรับที่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.05,0.10,และ 0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักเปลี่ยนจากสีเหลืองเป็นสีเหลืองอ่อนในช่วงเวลาแรกๆที่ถูกแสง(56 วัน)แล้วจึงเปลี่ยนเป็นสีเหลืองเข้มซึ่งอ่อนกว่าสีของสูตรตำรับควบคุม แต่สูตรตำรับที่ 5 ซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักเปลี่ยนจากสีเหลืองเป็นสีเหลืองเข้มมากตั้งแต่วันแรกที่ถูกแสงและต่อมาเปลี่ยนเป็นสีเหลืองน้ำตาลซึ่งเข้มกว่าสีของสูตรตำรับควบคุม

ปัจจัยที่มีผลต่อความคงตัวหรือการเปลี่ยนแปลงสี ได้แก่ แสง กรด ด่าง(57) สาร

ตารางที่ 1 ลักษณะทางกายภาพของไนเฟดิพีนเจลก่อนถูกแสง

สูตรตำรับ*	สี	ค่าพีเอช
1ก	เหลือง	6.96
1ข	เหลือง	6.96
1ค	เหลือง	6.96
2	เหลือง	6.52
3	เหลือง	6.35
4	เหลือง	5.90
5	เหลือง	5.55

* 1ก = ไนเฟดิพีนเจล เก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

1ข = ไนเฟดิพีนเจล เก็บภายใต้แสงปกติ

1ค = ไนเฟดิพีนเจล บรรจุในภาชนะที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียมและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

2 = ไนเฟดิพีนเจลซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.05 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

3 = ไนเฟดิพีนเจลซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.10 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

4 = ไนเฟดิพีนเจลซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

5 = ไนเฟดิพีนเจลซึ่งประกอบด้วยโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงสีของไนเฟดิพีนเจลทั้ง 7 สูตรตำรับ หลังจากถูกแสงเป็นเวลา 1, 34, 56, 86 และ 116 วัน

เวลา (วัน) / สูตรตำรับ	สี*				
	1	34	56	86	116
1ก	+4	+6	+6	+6	+6
1ข	+3	+3	+3	+3	+3
1ค	0	0	0	0	0
2	-1	-1	-1	+2	+2
3	-1	-1	-1	+1	+1
4	-1	-1	-1	+1	+1
5	+5	+7	+7	+7	+7

* (-) : ปริมาณค่า (-) แสดงถึงลำดับขั้นของการจางลงของสีเหลือง

0 : สีเหลือง หรือไม่เปลี่ยนแปลง

(+) : ปริมาณค่า (+) แสดงถึงลำดับขั้นของการเข้มขึ้นของสีเหลือง เช่น +1 = สีเหลืองเข้ม, +6 = สีเหลืองน้ำตาล

ออกซิไดส์ สารรีดิวซ์(58) และส่วนประกอบทางเคมี(38) ดังนั้นสาเหตุที่สีของไนเฟดิพีนเจลที่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นต่างๆเกิดการเปลี่ยนสีต่างกัน อาจเป็นเพราะสูตรตำรับมีค่าพีเอชต่างกัน

ในทางตรงข้าม ไนเฟดิพีนเจลที่บรรจุในภาชนะที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียม(สูตรตำรับ 1 ค) เมื่อถูกแสง 116 วันก็ยังไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงสี ดังนั้นจากผลการวิจัยนี้ อาจสรุปได้ว่า จากการศึกษาความคงตัวทางกายภาพพบว่า มีเพียงสูตรตำรับ 1คเพียงสูตรตำรับเดียวที่ไนเฟดิพีนไม่เกิดออกซิเดชันเมื่อถูกแสง

<u>การศึกษาความคงตัวทางเคมี</u>

ตารางที่ 3 แสดงถึงปริมาณไนเฟดิพีนและ % labeled amount ของทุกสูตรตำรับก่อนถูกแสง และตารางที่ 4 แสดงถึงเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่ที่เวลาต่างๆหลังจากถูกแสงของทุกสูตรตำรับ จากผลการวิจัยพบว่า ปริมาณไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลทุกสูตรตำรับลดลงตามระยะเวลาที่ถูกแสง ยกเว้นไนเฟดิพีนเจลที่บรรจุในภาชนะที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียม (สูตรตำรับ 1ค)

เมื่อสร้างกราฟระหว่างเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา ค่าลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา และส่วนกลับของเปอร์เซ็นต์ของไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา และโดยการใช้การถดถอยเชิงเส้นตรง หาค่า r^2 แล้วเปรียบเทียบกัน (ตารางที่ 5)พบว่า ค่า r^2 ของเส้นกราฟที่เขียนระหว่างค่าลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลามีค่าใกล้เคียง 1 มากที่สุด ดังนั้นปฏิกิริยาการเสื่อมของไนเฟดิพีนเมื่อถูกแสงเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ซึ่งเป็นไปตามสมการดังนี้ :

$$\ln C = \ln C_o - kt$$

ผลการวิจัยนี้ตรงกับผลการวิจัยของ Jakobsen Pedersen และ Mikkelsen(8) และการวิจัยของ Thoma และ Klimek(36) ซึ่งพบว่าการเสื่อมของสารละลายไนเฟดิพีนเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง นอกจากนี้ก็ยังมีผู้พบว่าการเสื่อมของไนเฟดิพีนในเลือด พลาสมา และน้ำกลั่นก็เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง(51) ซึ่งได้ผลเช่นเดียวกับการเสื่อมของไนเฟดิพีนที่เคลือบด้วยฟิล์ม(48) แต่การศึกษาของ Akimoto และคณะ(46) พบว่าการเสื่อมเป็นปฏิกิริยา

ตารางที่ 3 ปริมาณไนเฟดิพีนและ % Labeled Amount (% LA) ของไนเฟดิพีนเจล 7 สูตรตำรับ

สูตรตำรับ	ปริมาณไนเฟดิพีน* (มิลลิกรัม/กรัม)	% LA*
1ก	10.19 ± 0.09	101.93 ± 0.97
1ข	10.99 ± 0.09	109.87 ± 0.86
1ค	11.71 ± 0.08	117.13 ± 0.80
2	10.35 ± 0.15	103.50 ± 1.47
3	10.33 ± 0.07	103.30 ± 0.70
4	10.65 ± 0.07	106.53 ± 0.76
5	10.66 ± 0.07	106.57 ± 0.66

* = Mean ± S.D. จากการศึกษาตัวอย่างละ 3 ขวดเล็ก

ตารางที่ 4 เปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่ในไนเฟดิฟีนเจล 7 สูตรตำรับเมื่อถูกแสงที่เวลาต่าง ๆ

สูตรตำรับ / เวลา (วัน)	เปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่*			
	1ก	1ข	1ค	2
0	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00
0.02	97.16±1.00	-	102.22±1.49	95.76±1.34
0.04	92.71±0.10	-	99.98±1.93	91.02±0.99
0.08	86.26±4.83	-	101.57±0.92	82.07±1.01
0.17	69.79±1.67	-	100.83±0.86	67.47±0.26
0.33	41.42±2.74	-	101.48±6.04	48.06±0.97
1	10.55±1.40	81.80±2.19	101.14±1.50	11.53±0.16
1.25	5.76±0.86	-	100.20±1.09	9.32±0.74
2	4.22±0.41	62.38±1.33	99.46±1.04	9.80±0.86
3	4.35±0.34	48.37±2.33	100.29±1.08	9.88±0.64
4	3.99±0.18	39.69±1.30	99.75±1.56	10.40±0.38
8	5.63±0.42	14.39±0.98	99.80±0.79	10.25±0.68
12	5.56±0.36	6.80±0.34	100.68±2.68	9.53±1.10
16	4.45±0.11	6.40±0.31	100.32±2.26	9.55±0.76
20	5.32±0.52	7.04±0.50	99.04±2.32	10.05±0.98
27	5.26±0.62	6.40±0.87	100.21±2.27	9.98±0.85
34	5.00±0.16	5.89±1.02	99.30±2.56	9.99±0.43
41	5.23±0.28	5.52±0.51	100.57±1.34	9.43±0.50
56	4.87±0.65	6.58±0.14	100.37±1.21	10.02±1.02
71	4.61±0.59	6.53±0.38	100.31±0.42	9.83±1.17
86	5.17±0.26	6.59±0.52	100.11±0.73	10.53±0.46
116	5.39±0.23	6.19±0.86	100.52±1.15	10.44±0.48

ตารางที่ 4 (ต่อ)

สูตรตำรับ / เวลา (วัน)	เปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่*		
	3	4	5
0	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00
0.02	97.51±1.34	97.15±0.34	97.69±0.38
0.04	94.64±0.14	96.34±0.31	96.09±0.62
0.08	87.74±0.89	93.02±0.78	92.74±0.11
0.17	77.99±0.14	85.17±1.05	85.05±0.29
0.33	62.60±0.73	73.10±0.94	73.67±0.52
1	26.04±0.86	41.14±0.74	40.32±0.45
1.25	20.72±0.42	32.79±0.63	32.10±0.41
2	20.98±0.92	31.50±2.07	32.47±0.53
3	20.75±0.48	31.23±1.50	32.28±0.93
4	22.75±1.47	31.57±0.36	30.62±0.20
8	22.10±0.82	30.32±0.77	31.75±0.80
12	21.71±1.53	29.23±0.45	32.03±0.73
16	20.26±0.50	31.13±1.21	30.78±2.38
20	22.14±1.20	30.56±1.64	28.40±0.51
27	23.33±0.88	30.82±1.91	28.75±0.49
34	22.63±2.05	30.81±1.98	28.78±1.06
41	22.39±1.64	29.10±0.69	29.09±0.34
56	21.20±0.91	28.51±0.74	28.47±0.78
71	23.17±0.34	29.29±0.31	28.74±0.46
86	20.39±0.70	31.51±1.37	29.31±0.70
116	21.39±0.74	31.39±0.83	29.96±1.86

* = Mean ± S.D. จากการศึกษาตัวอย่างละ 3 ขวดเล็ก

ตารางที่ 5 ค่า Coefficients of Determination (r^2) ของความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา ค่าลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา และค่าส่วนกลับของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา เมื่อไนเฟดิพีนเจลถูกแสง

สูตรตำรับ	Coefficients of Determination (r^2)*		
	ปริมาณไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา	ค่าลอการิทึมของเปอร์เซ็นไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา	ค่าส่วนกลับของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา
1ก	0.9099	0.9978	0.9448
1ข	0.8629	0.9971	0.9301
2	0.9219	0.9933	0.9838
3	0.9627	0.9978	0.9926
4	0.9855	0.9997	0.9875
5	0.9871	0.9999	0.9934

* = ผลจากการศึกษา 3 ตัวอย่าง

อันดับศูนย์

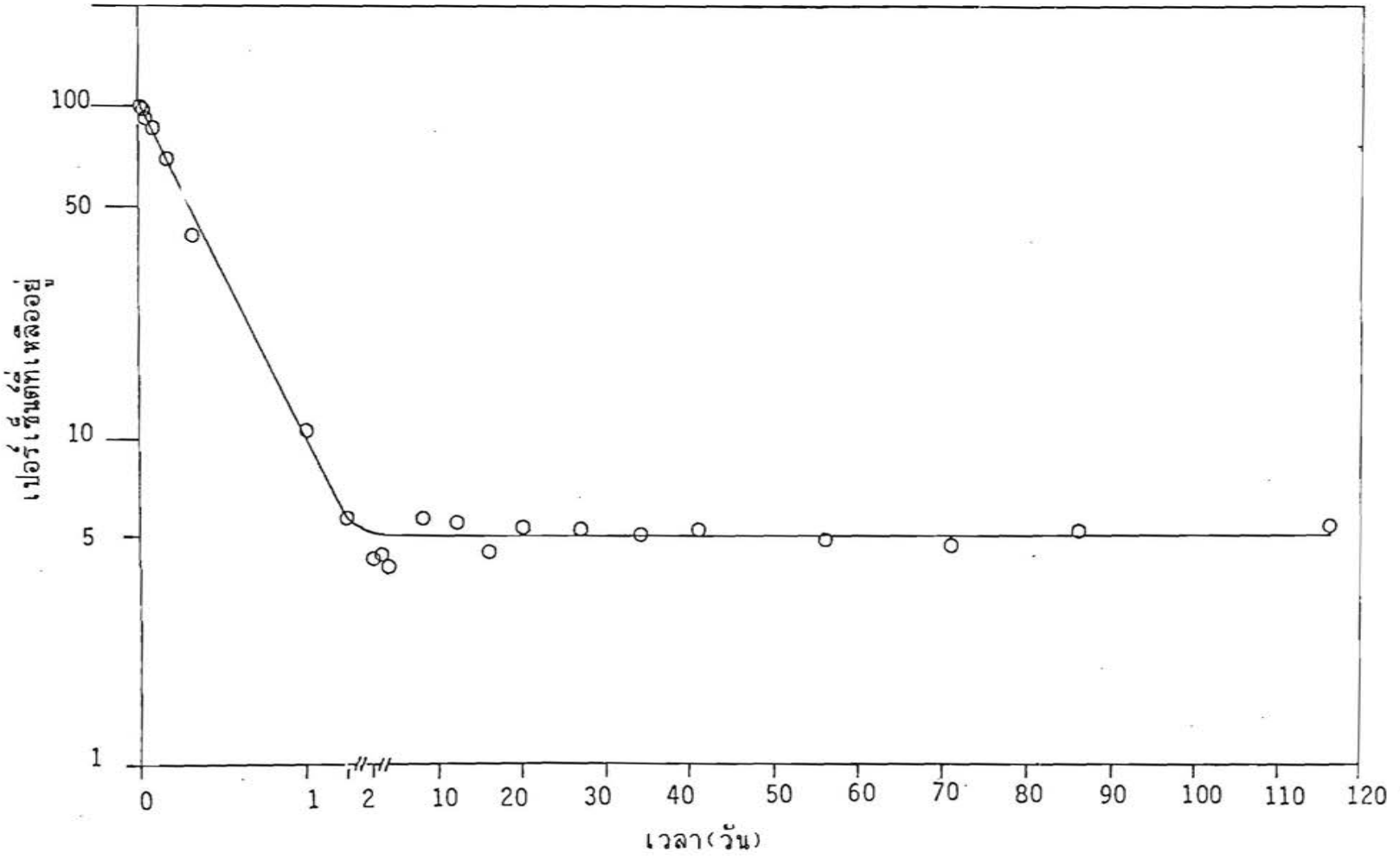
ส่วน Majeed และคณะ(6)พบว่า การเสื่อมของสารละลายไนเฟดิพีนในเอทานอลเมื่อถูกแสงจากหลอดฟลูออเรสเซนซ์เป็นปฏิกิริยาอันดับศูนย์เมื่อความเข้มข้นมากกว่า 4×10^{-4} โมลาร์และเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งเมื่อความเข้มข้นต่ำกว่า ซึ่งได้ผลตรงกับการวิจัยของ Wang และ Cheng(44) ซึ่งพบว่าการเสื่อมของสารละลายไนเฟดิพีนในเอทานอลที่ความเข้มข้นต่ำเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง แต่เมื่อความเข้มข้นสูงขึ้นจะกลายเป็นปฏิกิริยาอันดับศูนย์

รูปที่ 4-10 แสดงถึงกราฟที่เขียนระหว่างค่าลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา พบว่าความชันของกราฟของสูตรตำรับที่ถูกแสงในสภาวะเร่งและแสงปกติ (สูตรตำรับ 1ก , 2-5 และ 1ข ตามลำดับ) มี 2 ค่า กล่าวคือ เส้นกราฟของสูตรตำรับที่ถูกแสงในสภาวะเร่ง(รูปที่ 4 และ 7-10) ลดลงในช่วงวันที่ 1 และ 2 แล้วไม่เกิดการเสื่อมอีกต่อไป ในขณะที่กราฟของสูตรตำรับที่ถูกแสงปกติ(รูปที่ 5) จะลดลงในวันที่ 12 และไม่เกิดการเสื่อมอีกต่อไป

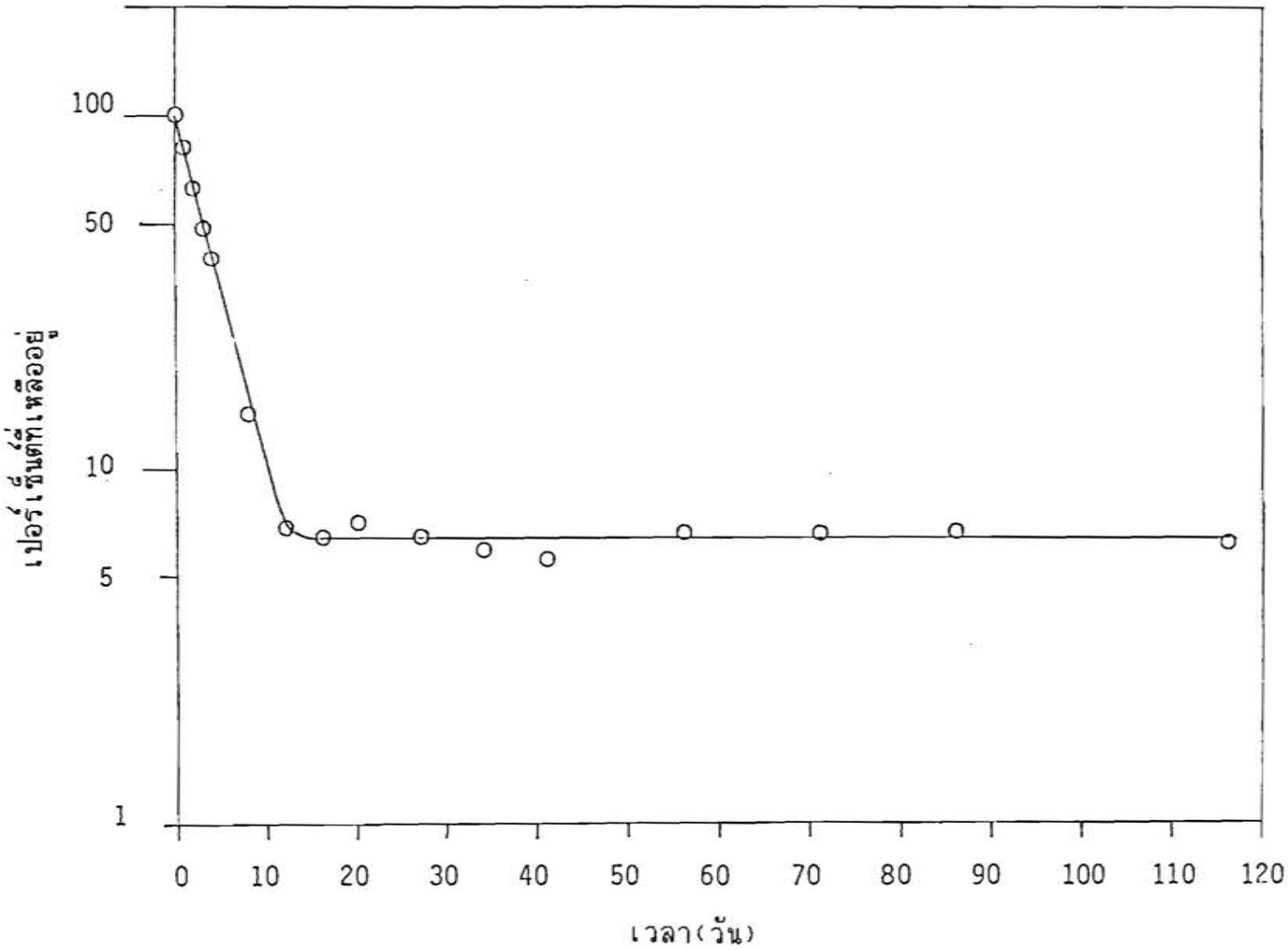
ลักษณะของกราฟของการเสื่อมของไนเฟดิพีนจากการวิจัยนี้มีลักษณะเช่นเดียวกับผลการวิจัยของ Thoma และ Klimek(36) ซึ่งศึกษาความคงตัวของผลึกไนเฟดิพีนเมื่อถูกแสง พบว่าเมื่อถูกแสง 40 นาที ไนเฟดิพีนเกิดการเสื่อมจนเหลือ 80 เปอร์เซ็นต์และไม่เกิดการเสื่อมต่อไปอีก

ในการวิจัยนี้พบว่า เกิดการเปลี่ยนแปลงอัตราเร็วของการเสื่อมของไนเฟดิพีนเมื่อเวลาที่ถูกแสงนานขึ้น ซึ่งอาจเนื่องจากเกิดสมดุลของไนเฟดิพีนในเจลขึ้น ดังนั้นจึงใช้ช่วงแรกของการเสื่อมเป็นตัวแทนของการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล รูปที่ 11 เป็นรูปที่แสดงการเปรียบเทียบการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลทุกสูตรตำรับเมื่อถูกแสง 0-12 วัน พบว่า เส้นกราฟของเจลที่ถูกแสงปกติมีแบบอย่างแตกต่างจากเส้นกราฟอื่นซึ่งถูกแสงในสภาวะเร่ง ซึ่งอาจเป็นเพราะว่า แสงปกตินั้นเจลจะถูกแสงเพียงวันละ 10-12 ชั่วโมงเท่านั้น นอกจากนี้ Lachman และคณะ(38) พบว่าการจางของสีเมื่อถูกแสงในสภาวะเร่งไม่จำเป็นต้องมีแบบอย่างเหมือนกับเมื่อถูกแสงปกติ

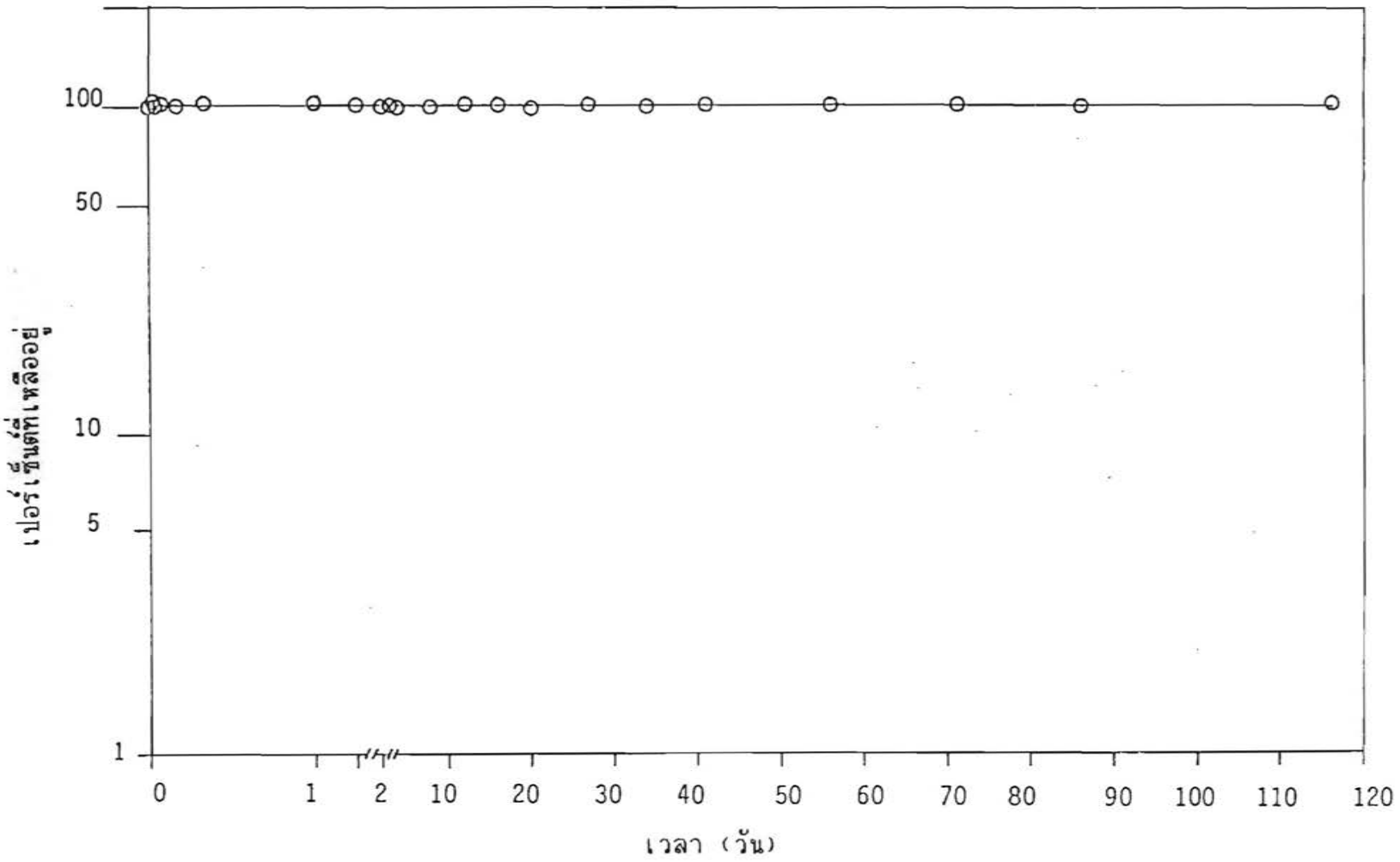
จากตารางที่ 6 ซึ่งแสดงค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลทุกสูตรตำรับ พบว่า ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลที่ถูกแสงปกติ(สูตรตำรับ 1ข)และที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียม(สูตรตำรับ 1ค)มีค่าน้อยกว่าค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของเจลที่ถูกแสงใน



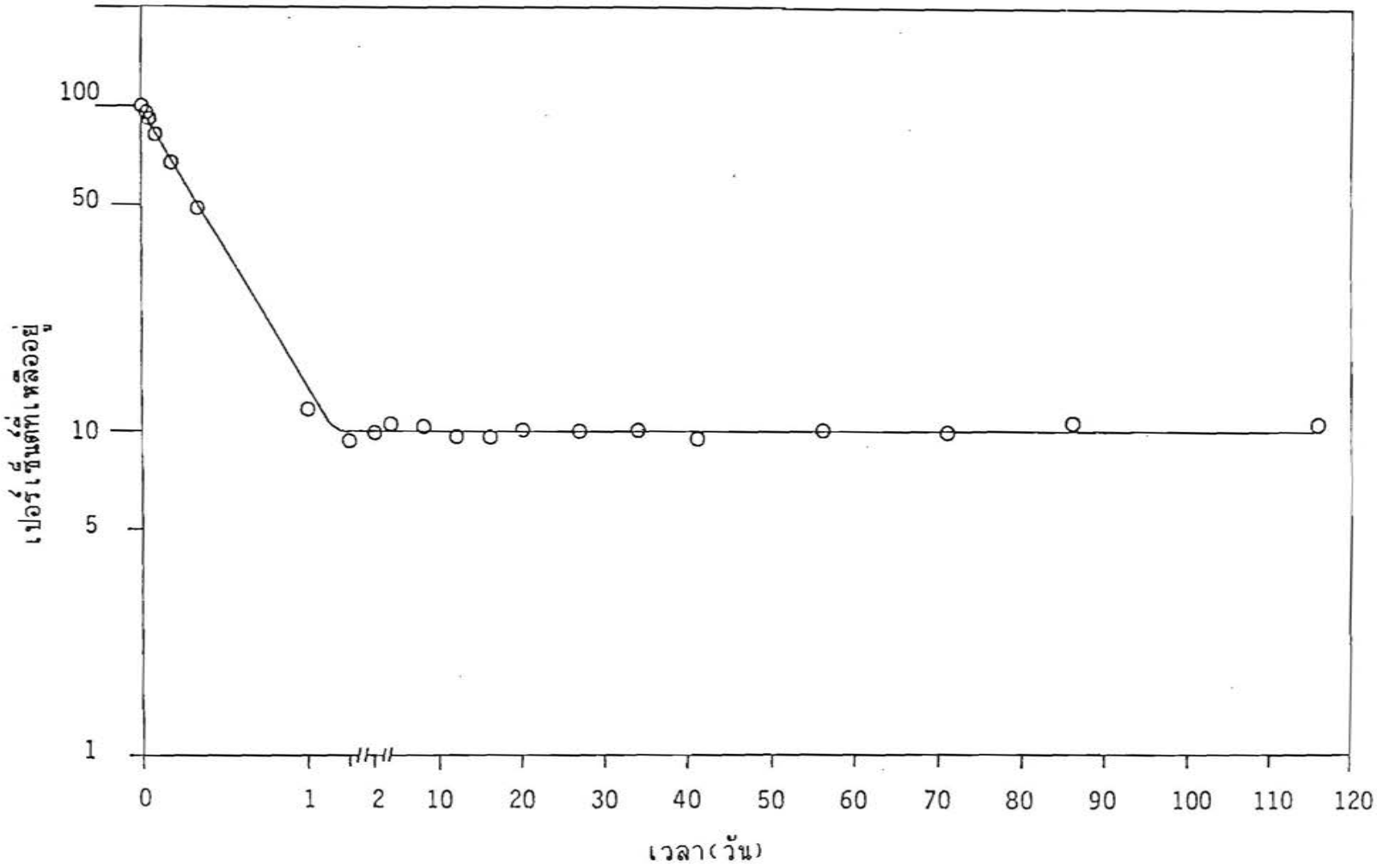
รูปที่ 4 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง(สูตรตำรับ 1 ก)



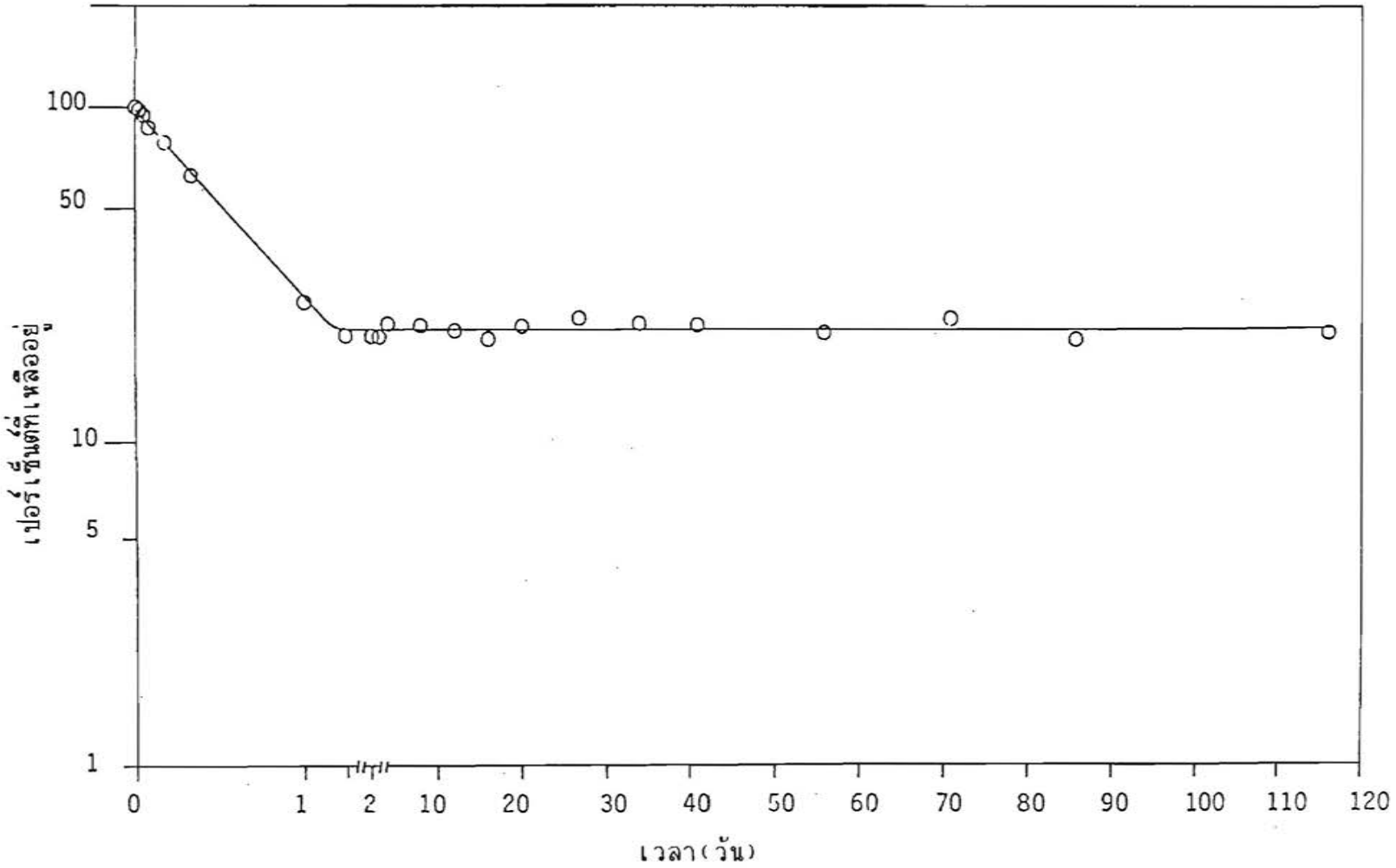
รูปที่ 5 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งเก็บภายใต้แสงปกติ (สูตรตำรับ I ข)



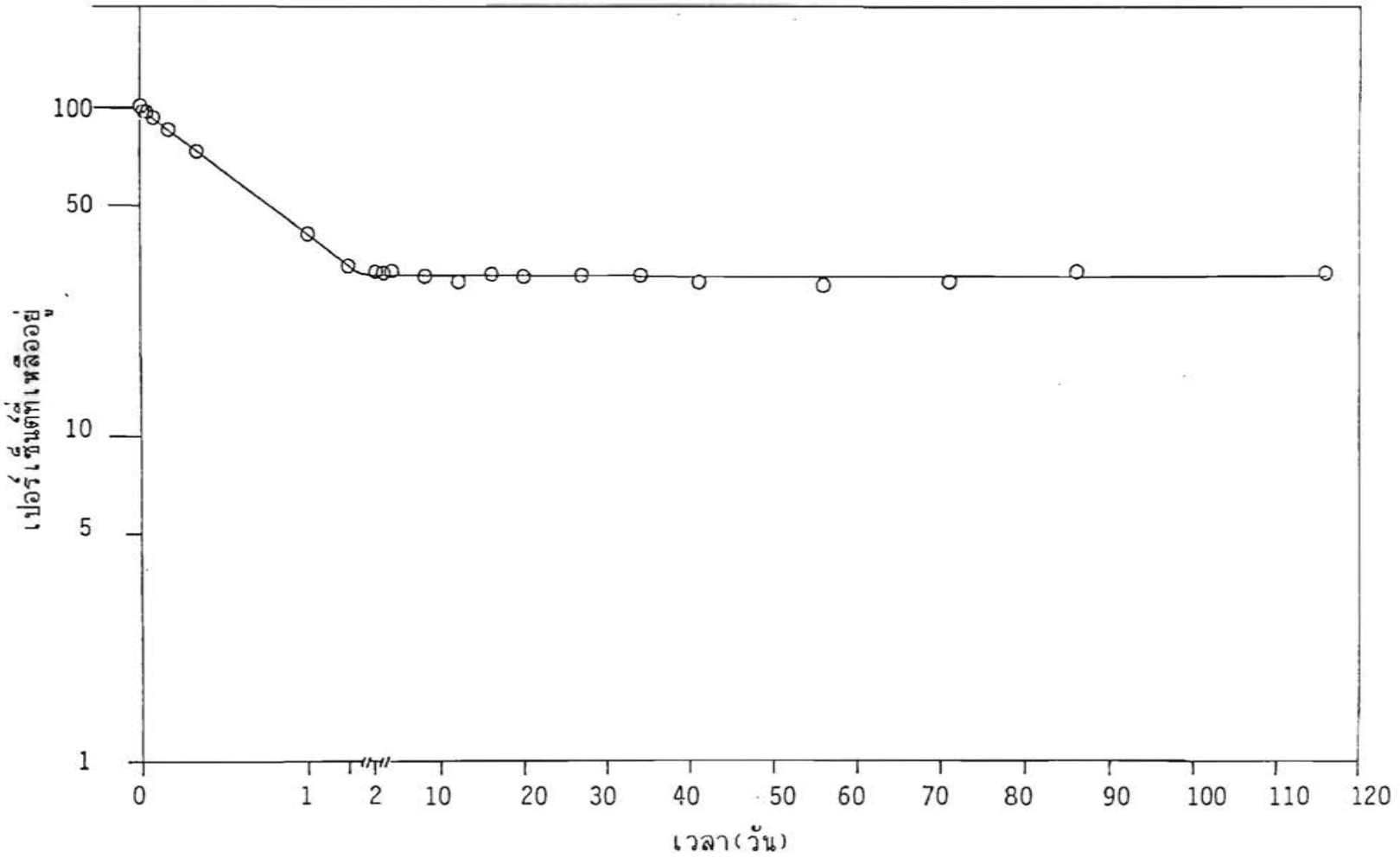
รูปที่ 6 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งหุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียม และเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง (สูตรตำรับ 1 ค)



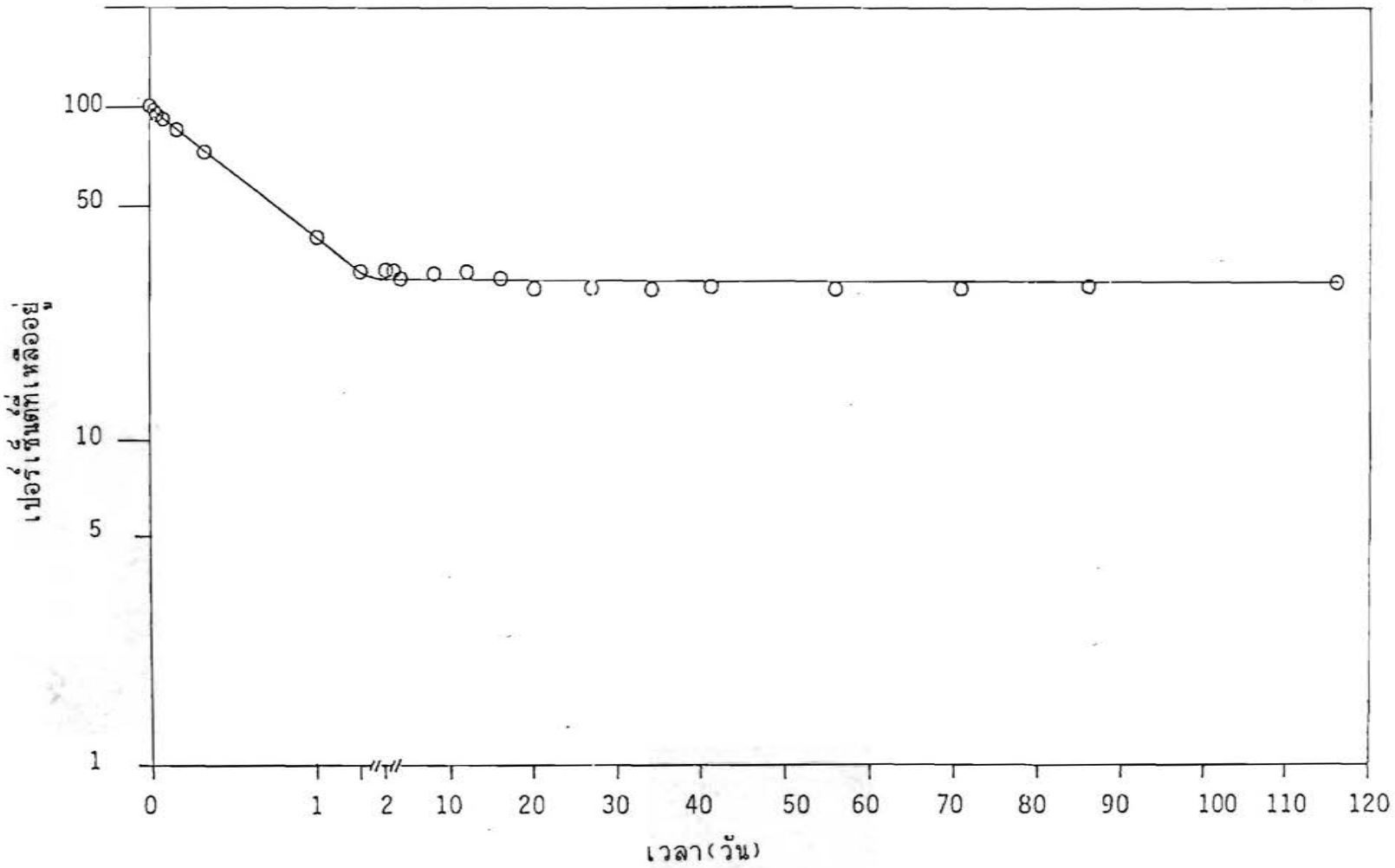
รูปที่ 7 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.05 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง(สูตรตำรับ 2)



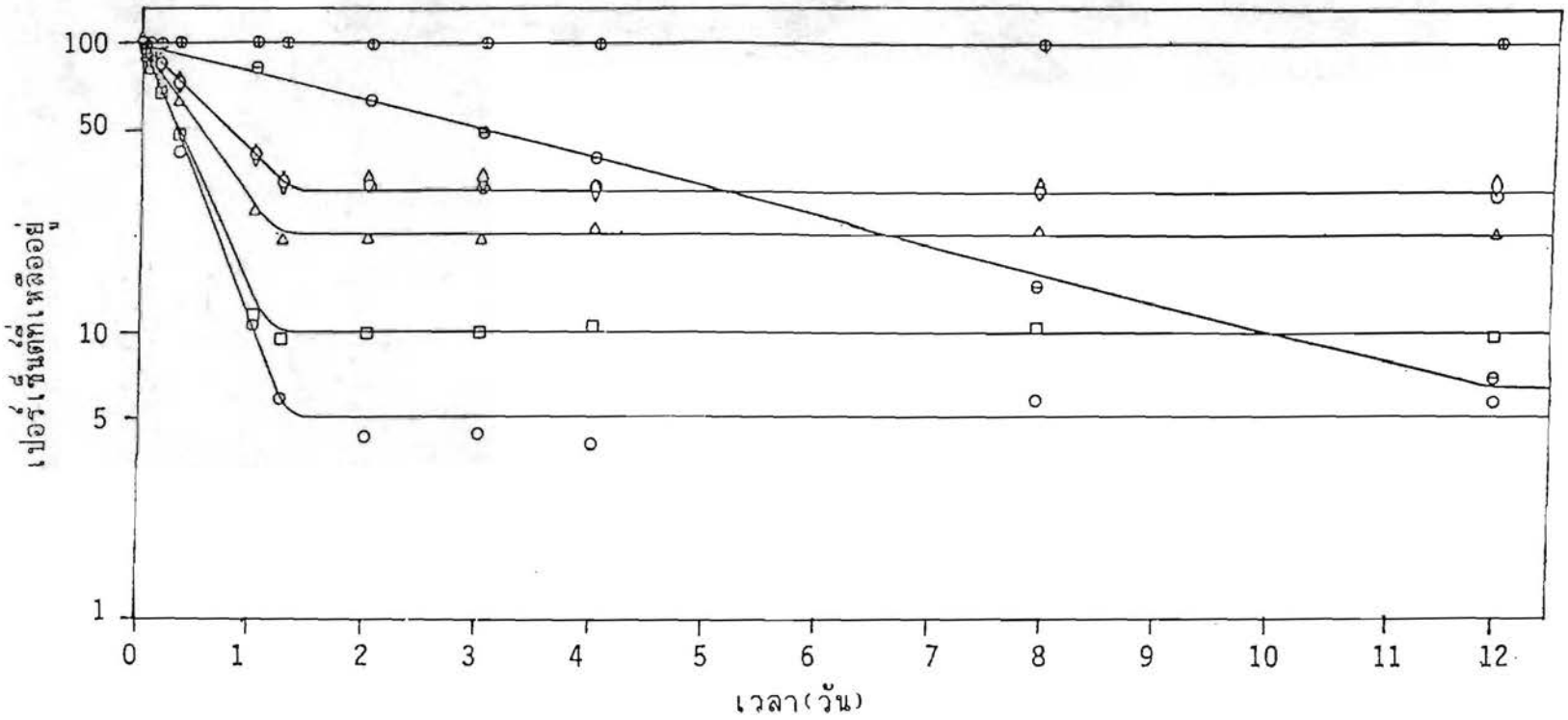
รูปที่ 8 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.10 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง(สูตรตำรับ 3)



รูปที่ 9 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง(สูตรตำรับ 4)



รูปที่ 10 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง(สูตรตำรับ 5)



รูปที่ 11 การเปรียบเทียบการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล 7 สูตรตำรับในช่วงเวลา 0-12 วัน

○ ไนเฟดิพีนเจลซึ่งเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

⊖ ไนเฟดิพีนเจลซึ่งเก็บภายใต้แสงปกติ

⊕ ไนเฟดิพีนเจลซึ่งหุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียมและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

□ ไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.05 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

△ ไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.10 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

⬡ ไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

◇ ไนเฟดิพีนเจลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง

ตารางที่ 6 ค่าคงที่อัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล 7 สูตรตำรับเมื่อถูกแสง

สูตรตำรับ	ค่าคงที่อัตราการเสื่อม ($วัน^{-1}$)*
1ก	2.2895± 0.1425
1ข	0.2285± 0.0049
1ค	0.0000± 0.0000
2	1.9777± 0.0458
3	1.2824± 0.0223
4	0.8867± 0.0189
5	0.9059± 0.0101

* = Mean ± S.D. จากการศึกษาตัวอย่างละ 3 ขวดเล็ก

สภาวะเร่ง(สูตรตำรับ 1ก)อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p<0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 7

เมื่อใช้วิธี One Way ANOVA และ Duncan's New Multiple Range Test เปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลที่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นต่างๆกับสูตรตำรับควบคุม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p<0.05$) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 8 และ 9 ซึ่งได้ผลแตกต่างจากผลการวิจัยของ Al-Turk และคณะ(4) ซึ่งพบว่าค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของสารละลายไนเฟดิพีนไม่มีความแตกต่างกันเมื่อใช้โซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นระหว่าง 6×10^{-5} ถึง 500×10^{-5} โมลาร์ (ประมาณ 6.24×10^{-4} ถึง 5.20×10^{-2} เปอร์เซ็นต์) อาจจะเนื่องจากในการศึกษาของ Al-Turk และคณะนั้นศึกษาโซเดียมไบซัลไฟต์ในความเข้มข้นที่ต่ำมากจนไม่เกิดผลการต้านออกซิเดชัน

คำนวณค่าอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจลทุกสูตรตำรับโดยใช้สมการของปฏิกิริยาอันดับหนึ่งและแสดงผลในตารางที่ 10 ยกเว้นตำรับไนเฟดิพีนเจลที่บรรจุในภาชนะที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียม(สูตรตำรับ 1ค)ซึ่งไม่สามารถคำนวณอายุการใช้ยาได้เพราะมีค่าคงตัวอัตราการเสื่อมเท่ากับศูนย์ เมื่อเปรียบเทียบค่าอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจลเมื่อถูกแสงปกติกับเมื่อถูกแสงในสภาวะเร่งพบว่า อายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจลเมื่อถูกแสงปกติ (11.03 ชั่วโมง) มีค่ามากกว่าอายุการใช้ยาเมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง(1.10 ชั่วโมง) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p<0.05$)ดังแสดงในตารางที่ 11 ส่วนตารางที่ 12 และ 13 แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอายุการใช้ยาของสูตรตำรับ 1ก , 2, 3, 4 และ 5($p<0.05$) แต่อายุการใช้ยาของสูตรตำรับ 4 และ 5 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p>0.05$)

ดังนั้นจากค่าคงตัวอัตราการเสื่อมและอายุการใช้ยาแสดงว่า

1. การใช้โซเดียมไบซัลไฟต์เป็นสารต้านออกซิเดชันในไนเฟดิพีนเจลสามารถลดการเสื่อมของไนเฟดิพีนเมื่อถูกแสงได้และความสามารถในการลดการเสื่อมของโซเดียมไบซัลไฟต์ขึ้นกับความเข้มข้นดังนี้ 0.30 และ 0.50 > 0.10 >0.05 >0.00 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก($p<0.05$) ซึ่งเนื่องจากโซเดียมไบซัลไฟต์มีคุณสมบัติเป็นสารรีดิวซ์

2. อายุการใช้ยาที่คาดคะเนได้ของไนเฟดิพีนเจลเมื่อถูกแสงปกติมีค่ามากกว่าเมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง

ตารางที่ 7 การเปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของ 2 สูตรตำรับ (ไนเฟดิพีนเจลเก็บภายใต้แสงปกติและไนเฟดิฟีนเจลบรรจุในภาชนะหุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียม ซึ่งเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง) กับไนเฟดิพีนเจลเก็บภายในแสงในสภาวะเร่ง โดยใช้ Student's t-test

สูตรตำรับ	ค่า t ที่คำนวณเมื่อเปรียบเทียบกับไนเฟดิพีนเจลเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง	นัยสำคัญทางสถิติ
ไนเฟดิพีนเจลเก็บภายใต้แสงปกติ	25.1341	S
ไนเฟดิพีนเจลบรรจุในภาชนะหุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียมและเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง	27.9207	S

$t_{(0.05,4)}$ จากตาราง = 2.776

S = มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P<0.05$

ตารางที่ 8 One Way ANOVA ของค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล ซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นต่าง ๆ เมื่อถูกแสงในสภาะเร่ง

Source of Variation	df[a]	SS[b]	MS[c]	F[d]
Among Groups	4	4.8687	1.2172	258.9787
Within Group	10	0.0468	0.0047	
Total	14	4.9155		

$F^{e}_{.05(4,10)} = 3.48$

a = degree of freedom

b = Sum of Square

c = Mean Square

d = Variance Ratio

e = ค่า F จากตาราง

ตารางที่ 9 การเปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล เมื่อมีโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นต่าง ๆ เมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง โดยใช้ Duncan's New Multiple Range Test

สูตรตำรับ	ค่าแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ย	LSR*	นัยสำคัญทางสถิติ
1ก กับ 2	0.3118	0.1247	S
1ก กับ 3	1.0071	0.1307	S
1ก กับ 4	1.4028	0.1358	S
1ก กับ 5	1.3836	0.1334	S
2 กับ 3	0.6953	0.1247	S
2 กับ 4	1.0910	0.1334	S
2 กับ 5	1.0718	0.1307	S
3 กับ 4	0.3957	0.1307	S
3 กับ 5	0.3765	0.1247	S
4 กับ 5	0.0192	0.1247	NS

* = Least Significant Range (ภาคผนวก ค)

S = มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P<0.05$

NS = ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P>0.05$

ตารางที่ 10 อายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจล 7 สูตรตำรับ เมื่อถูกแสง

สูตรตำรับ	อายุการใช้ยา (ชั่วโมง)*
1ก	1.104 ± 0.072
1ข	11.032 ± 0.233
1ค	
2	1.272 ± 0.024
3	1.960 ± 0.037
4	2.840 ± 0.055
5	2.784 ± 0.024

* = Mean ± S.D. จากการศึกษาตัวอย่างละ 3 ขวดเล็ก

ตารางที่ 11 การเปรียบเทียบอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจล ซึ่งเก็บภายใต้แสงปกติกับไนเฟดิพีนเจล ซึ่งเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง โดยใช้ Student's t-test

สูตรตำรับ	ค่า t จากการคำนวณเปรียบเทียบกับไนเฟดิพีนเจลเก็บภายใต้แสงในสภาวะเร่ง	นัยสำคัญทางสถิติ
ไนเฟดิพีนเจลเก็บภายใต้แสงปกติ	-70.914	S

$t_{(0.05,4)}$ จากตาราง = 2.776

S = มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P<0.05$

ตารางที่ 12 One Way ANOVA ของอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจล ซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นต่าง ๆ เมื่อถูกแสงในสภาะเร่ง

Source of Variation	df[a]	SS[b]	MS[c]	F[d]
Among Groups	4	7.963	1.8908	948.00
Within Group	10	0.021	0.0021	
Total	14	7.984		

$F^{e}_{.05(4,10)} = 3.48$

a = degree of freedom

b = Sum of Square

c = Mean Square

d = Variance Ratio

e = ค่า F จากตาราง

ตารางที่ 13 การเปรียบเทียบอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจลที่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ ความเข้มข้นต่าง ๆ เมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง โดยใช้ Duncan's New Multiple Range Test

สูตรตำรับ	ค่าแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ย	LSR*	นัยสำคัญทางสถิติ
1ก กับ 2	0.168	0.083	S
1ก กับ 3	0.856	0.087	S
1ก กับ 4	1.736	0.091	S
1ก กับ 5	1.680	0.089	S
2 กับ 3	0.688	0.083	S
2 กับ 4	1.568	0.089	S
2 กับ 5	1.512	0.087	S
3 กับ 4	0.880	0.087	S
3 กับ 5	0.824	0.083	S
4 กับ 5	0.056	0.083	NS

* = Least Significant Range (ภาคผนวก ค)

S = มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P<0.05$

NS = ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P>0.05$

3. การหุ้มภาชนะบรรจุไนเฟดิพีนเจลด้วยแผ่นอะลูมิเนียมสามารถป้องกันการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลได้ดี เนื่องจากแผ่นอะลูมิเนียมสามารถป้องกันแสงได้

Tucker Minty และ MacGregor(51) พบว่าไนเฟดิพีนในเลือดหรือพลาสมาที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียมมีความคงตัวดีเช่นเดียวกับการวิจัยนี้ นอกจากนี้ Al-Turk และคณะ(4) ยังพบว่าการบรรจุไนเฟดิพีนในขวดแก้วสีอำพัน สามารถป้องกันการเสื่อมของไนเฟดิพีนเมื่อถูกแสงได้

ผลของความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์ต่อค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลแสดงไว้ในตารางที่ 14 และรูปที่ 12 พบว่าเมื่อความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์เพิ่มขึ้น ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลลดลง จนกระทั่งที่ความเข้มข้น 0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก จากตารางที่ 9 พบว่าค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของสูตรตำรับที่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักไม่แตกต่างจากค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของสูตรตำรับที่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจึงหาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์(0.00-0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)กับค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์และค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p<0.10$)ดังแสดงในตารางที่ 15 พบว่าความคงตัวต่อแสงของไนเฟดิพีนเจลจึงเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้น 0.00-0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก

จากผลการวิจัยนี้พบว่า วิธีที่ดีที่สุดในการป้องกันการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลเมื่อถูกแสง คือ การหุ้มภาชนะบรรจุด้วยแผ่นอะลูมิเนียมและวิธีการนี้อาจประยุกต์ไปใช้ในการบรรจุไนเฟดิพีนเจลที่เหมาะสมได้ต่อไป

การศึกษาอิทธิพลของอุณหภูมิต่อความคงตัวของไนเฟดิพีนเจล

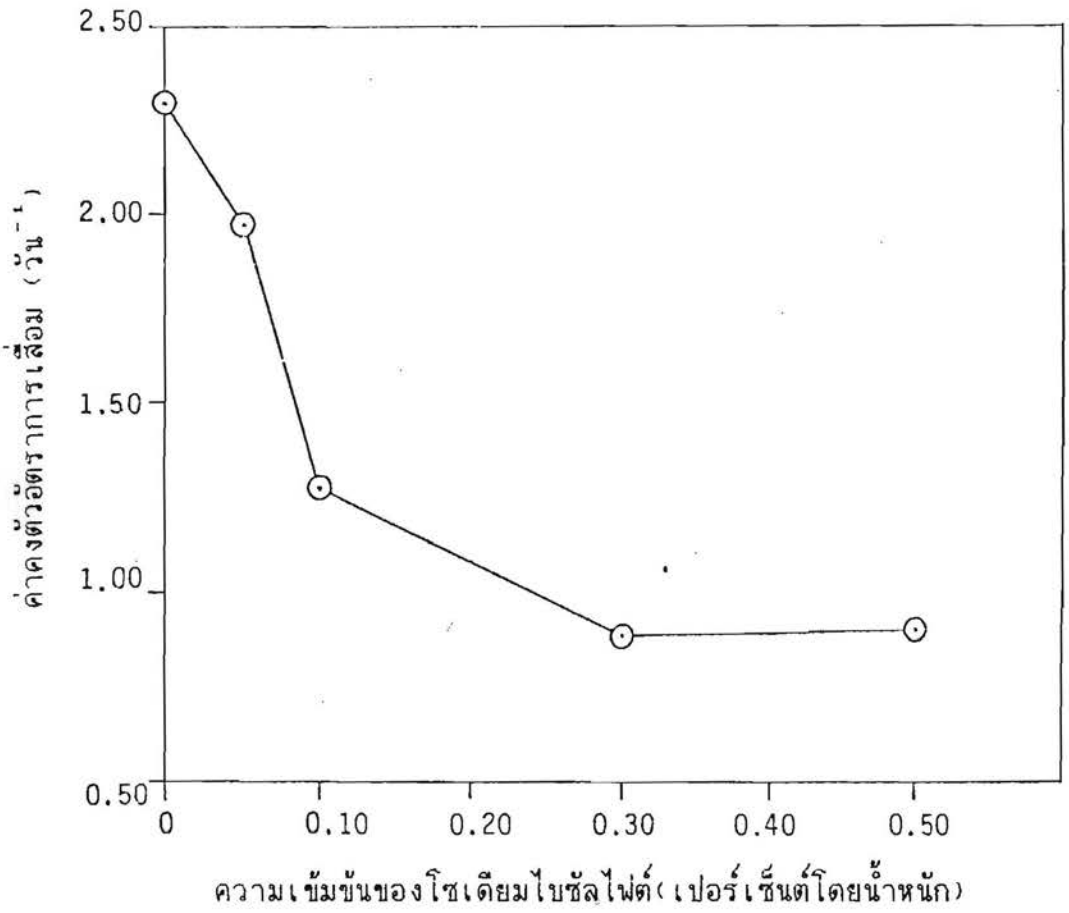
การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ

ไนเฟดิพีนเจลที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นเจลโปร่งใสและสีเหลือง เมื่อเก็บในภาชนะสีชาที่อุณหภูมิห้อง(ประมาณ $28\pm2^{\circ}$ซ.) และตู้อบซึ่งควบคุมอุณหภูมิที่ 40,50,60 และ 70 องศาเซลเซียส พบว่าลักษณะทางกายภาพและสีของไนเฟดิพีนเจลที่อุณหภูมิห้องและที่อุณหภูมิ

ตารางที่ 14 ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล ซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ความเข้มข้นต่าง ๆ เมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง

ความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์ (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)	ค่าคงตัวอัตราการเสื่อม ($วัน^{-1}$)*
0.00	2.2895 ± 0.1425
0.05	1.9777 ± 0.0458
0.10	1.2824 ± 0.0223
0.30	0.8867 ± 0.0189
0.50	0.9059 ± 0.0101

* = Mean ± S.D. จากการศึกษาตัวอย่างละ 3 ขวดเล็ก



รูปที่ 12 ผลของความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์ต่อการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล เขียนระหว่างค่าคงตัวอัตราการเสื่อมกับความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์

ตารางที่ 15 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์กับค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล เมื่อถูกแสงในสภาวะเร่ง

ความสัมพันธ์	df[a]	สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์	ค่า t จากการคำนวณ	นัยสำคัญทางสถิติ
ความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์กับค่าคงตัวอัตราการเสื่อม	2	-0.915	3.212	S

$t_{(.10,2)}$ จากตาราง = 2.920

a = degree of freedom = number of pairs-2

S = มีนัยสำคัญทางสถิติที่ P<0.10

40 และ 50 องศาเซลเซียสยังคงเช่นเดิมตลอดระยะเวลา 300 วันที่ทำการวิจัย แต่ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสเจลเปลี่ยนจากสีเหลืองเป็นสีเหลืองเข้มเมื่อเวลา 196 วันและที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียสเจลเปลี่ยนเป็นสีเหลืองเข้มมากเมื่อเวลา 84 วันดังแสดงในตารางที่ 16 จากการศึกษานี้ แสดงว่าอุณหภูมิไม่เกิน 50 องศาเซลเซียสไม่มีผลต่อสีของไนเฟดิพีนเจลเมื่อบรรจุในภาชนะป้องกันแสง

การศึกษาความคงตัวทางเคมี

การศึกษาความคงตัวทางเคมีใช้การเก็บไนเฟดิพีนเจล 2 วิธี คือ โดยเก็บไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิห้องที่ทำการวิจัย และวิธีการศึกษาความคงตัวแบบเร่งโดยเก็บไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงไว้ในตู้อบซึ่งควบคุมอุณหภูมิที่ 40,50,60 และ 70 องศาเซลเซียส เมื่อนำไนเฟดิพีนเจลมาวิเคราะห์ปริมาณไนเฟดิพีนตามเวลาที่กำหนดโดยวิธีสเปกโทรโฟโตเมทรี ได้ข้อมูลซึ่งแสดงไว้ในตารางที่ 17 ในรูปของปริมาณไนเฟดิพีนซึ่งคำนวณจากสูตรคำนวณในตารางที่ 30 (ภาคผนวก ข)และ % labeled amount พบว่า ค่าที่ได้มีค่าค่อนข้างคงที่ที่ระยะเวลานาน (300 วัน)ที่อุณหภูมิห้อง,40 และ 50 องศาเซลเซียส ยกเว้นที่อุณหภูมิ 60 และ 70 องศาเซลเซียส พบการลดลงของปริมาณไนเฟดิพีนที่เวลา 196 และ84 วันตามลำดับ(ตารางที่ 18)

ชนิดอันดับปฏิกิริยาการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล สามารถพิจารณาจากค่า r^2 ของเส้นกราฟที่สร้างขึ้นระหว่างเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลาซึ่งเป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ตามสมการปฏิกิริยาอันดับศูนย์ เปรียบเทียบกับเส้นกราฟที่สร้างขึ้นระหว่างค่าลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลาซึ่งเป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ตามสมการปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง และเปรียบเทียบกับเส้นกราฟระหว่างค่าส่วนกลับของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลาซึ่งเป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ตามสมการปฏิกิริยาอันดับสอง ดังแสดงในตารางที่ 19 พบว่าค่า r^2(พิจารณาค่าที่อุณหภูมิ 60 และ 70 องศาเซลเซียสเท่านั้นเนื่องจากเป็นอุณหภูมิที่ไนเฟดิพีนเกิดการเสื่อม)ของปฏิกิริยาอันดับหนึ่งมีค่าใกล้เคียงหนึ่งมากที่สุด ดังนั้นไนเฟดิพีนเจลมีการเสื่อมเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง

เมื่อเปรียบเทียบการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลที่อุณหภูมิต่างๆ(รูปที่ 13-17) โดยคำนวณค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของปฏิกิริยาอันดับหนึ่งซึ่งแสดงในตารางที่ 20 พบว่าค่าเฉลี่ยของค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงและเก็บที่อุณหภูมิ

ตารางที่ 16 การเปลี่ยนแปลงสีของไนเฟดิพีนเจล ซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิต่าง ๆ

เวลา(วัน) / อุณหภูมิ (°ซ)	สี*												
	1	7	14	21	28	42	56	84	112	140	154	196	300
อุณหภูมิห้อง	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+3	+6
70	0	0	0	0	0	0	0	+1	+3	+5	+6	+6	+6

* (-) : ปริมาณค่า (-) แสดงถึงลำดับขั้นของการจางของสีเหลือง

0 : สีเหลืองหรือไม่เปลี่ยนแปลง

(+) : ปริมาณค่า (+) แสดงถึงลำดับขั้นของการเข้มของสีเหลือง

เช่น +1 = สีเหลืองเข้ม, +6 = สีเหลืองน้ำตาล

อุณหภูมิห้อง = 28 ± 2°ซ.

ตารางที่ 17 ปริมาณไนเฟดิพีนและ % Labeled Amount (%LA) ของไนเฟดิพีนเจล

ตัวอย่างที่	ปริมาณไนเฟดิพีน (มิลลิกรัม/กรัม)	%LA
1	10.19	102.50
2	10.13	101.91
3	10.41	104.68
4	9.83	98.85
5	9.69	97.50
6	9.73	97.88
7	9.64	97.03
8	9.94	99.98
9	10.31	103.68
10	10.13	101.92
11	9.64	96.95
12	9.63	96.90
13	9.77	98.28
Mean	9.93	99.85
S.D.	0.26	2.65

ตารางที่ 18 เปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่ในไนเฟดิพีนเจล ซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิต่าง ๆ ในระยะเวลาต่าง ๆ

อุณหภูมิ (°ซ) / เวลา (วัน)	เปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่*		
	อุณหภูมิห้อง (28±2°ซ)	40	50
0	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00
1	-	99.33±1.49	100.63±0.76
4	-	100.35±3.29	100.76±2.15
7	99.53±1.90	98.22±1.23	102.11±0.26
14	102.56±3.24	99.45±1.35	99.13±0.44
21	101.42±1.74	102.95±1.53	101.23±0.80
28	99.78±3.06	102.59±1.08	103.07±0.52
42	97.51±1.23	98.96±1.55	99.86±1.35
56	102.97±2.65	99.60±0.72	99.99±1.73
84	100.53±2.89	104.72±1.00	102.38±0.77
112	98.47±0.54	99.94±0.93	101.17±1.17
133	-	-	-
140	98.74±1.57	98.26±2.66	100.88±1.74
154	-	-	-
196	100.84±2.75	99.34±0.76	99.23±0.38
300	100.82±2.03	102.81±0.63	100.49±2.42

* = Mean ± S.D. จากการศึกษาตัวอย่างละ 3 ขวดเล็ก

ตารางที่ 18 (ต่อ)

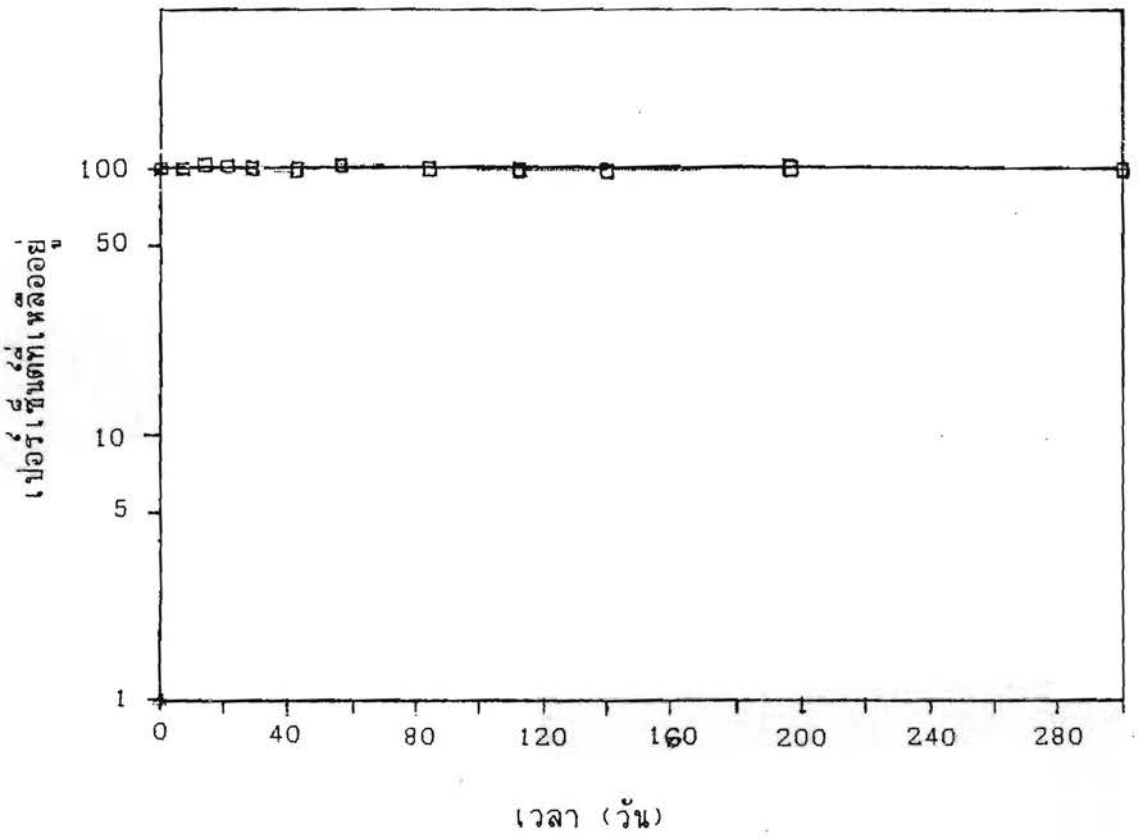
อุณหภูมิ (°ซ) / เวลา (วัน)	ปริมาณไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่*	
	60	70
0	100.00±0.00	100.00±0.00
1	100.07±2.68	99.78±0.78
4	100.84±1.45	99.64±1.48
7	100.79±1.29	102.78±1.93
14	101.25±2.12	101.56±1.50
21	97.68±0.25	99.68±1.48
28	102.05±2.31	99.51±0.78
42	100.53±2.24	101.18±2.04
56	101.40±1.98	99.86±0.17
84	100.17±1.33	96.59±0.69
112	97.87±0.93	75.12±3.70
133	100.52±0.73	55.69±5.32
140	-	-
154	100.03±2.14	48.25±2.89
196	84.18±9.82	-
300	62.84±3.28	-

* = Mean ± S.D. จากการศึกษาตัวอย่างละ 3 ขวดเล็ก

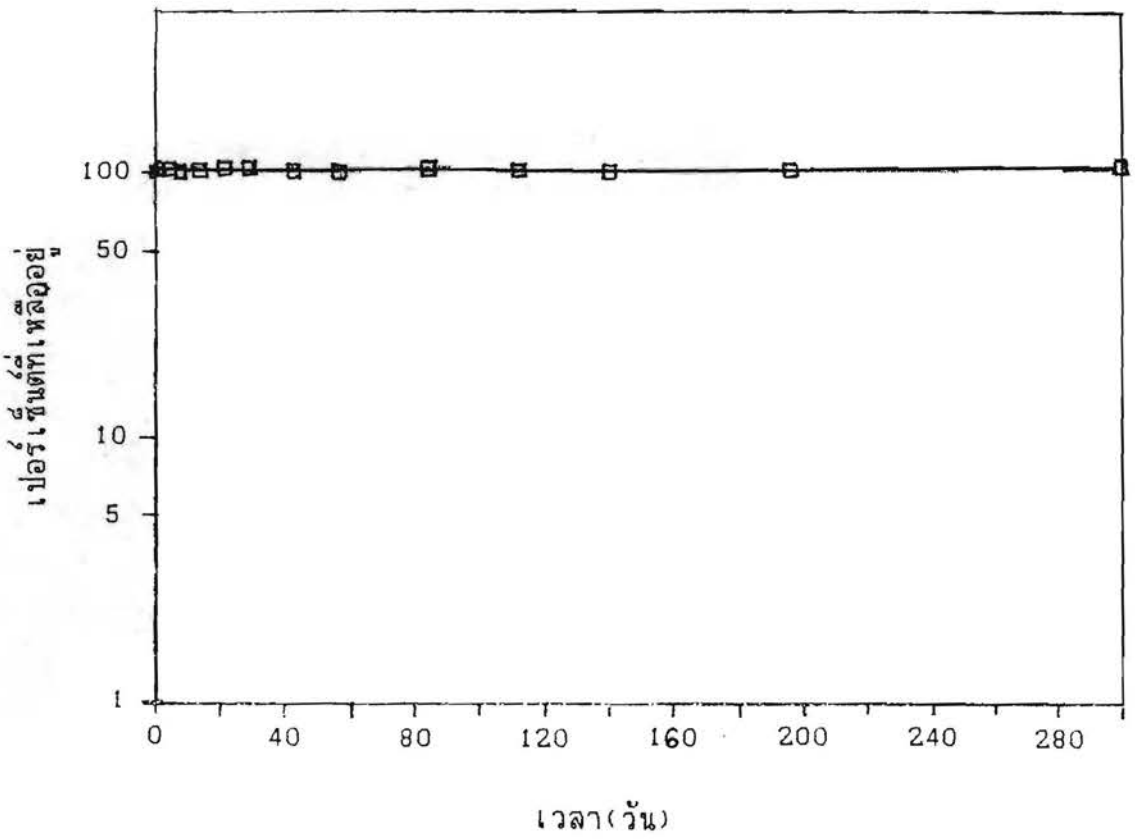
ตารางที่ 19 Coefficients of Determination (r^2) ของความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา, ค่าลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา และค่าส่วนกลับของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา ที่อุณหภูมิต่าง ๆ

อุณหภูมิ (°ซ)	Coefficients of Determination (r^2)*		
	เปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่เวลา	ค่าลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา	ค่าส่วนกลับของเปอร์เซ็นต์ไนเฟดิพีนที่เหลืออยู่กับเวลา
อุณหภูมิห้อง	0.0007	0.0006	0.0005
40	0.0373	0.0372	0.0370
50	0.0282	0.0280	0.0279
60	0.9749	0.9908	0.9987
70	0.9502	0.9565	0.5576

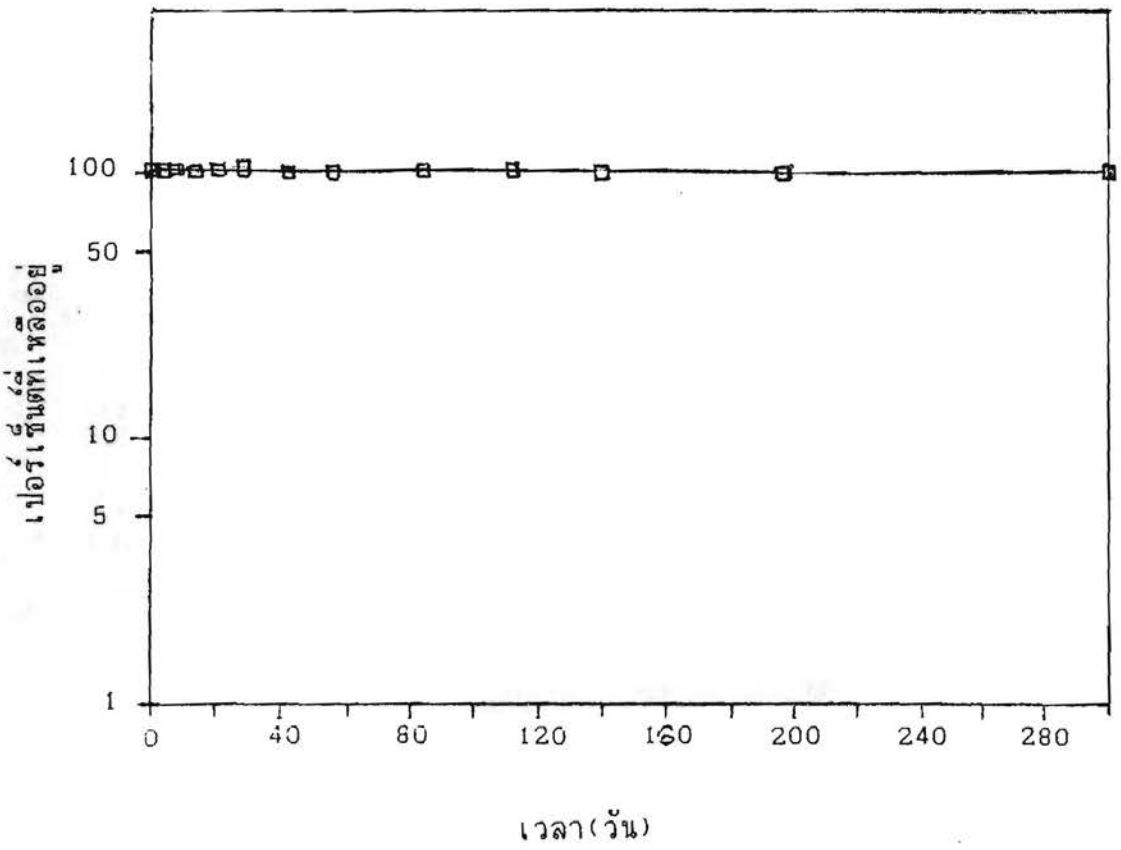
* = ผลจากการศึกษา 3 ตัวอย่าง



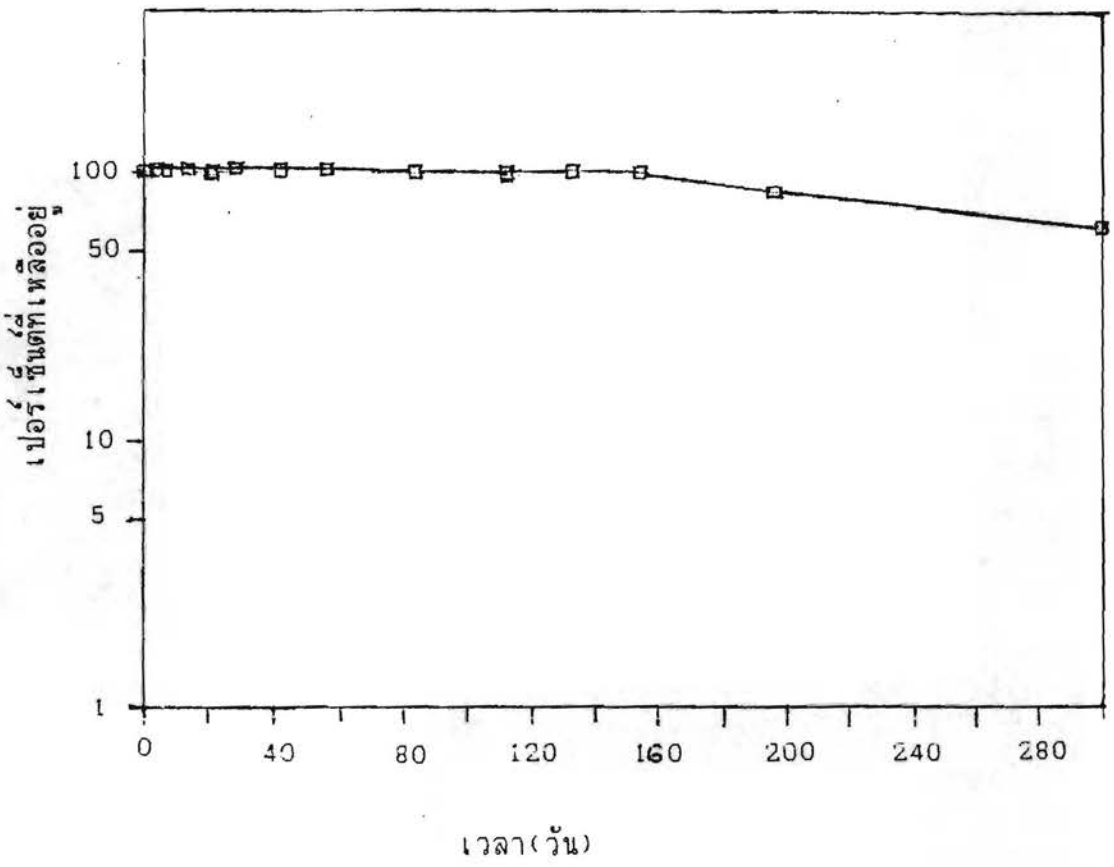
รูปที่ 13 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิห้อง



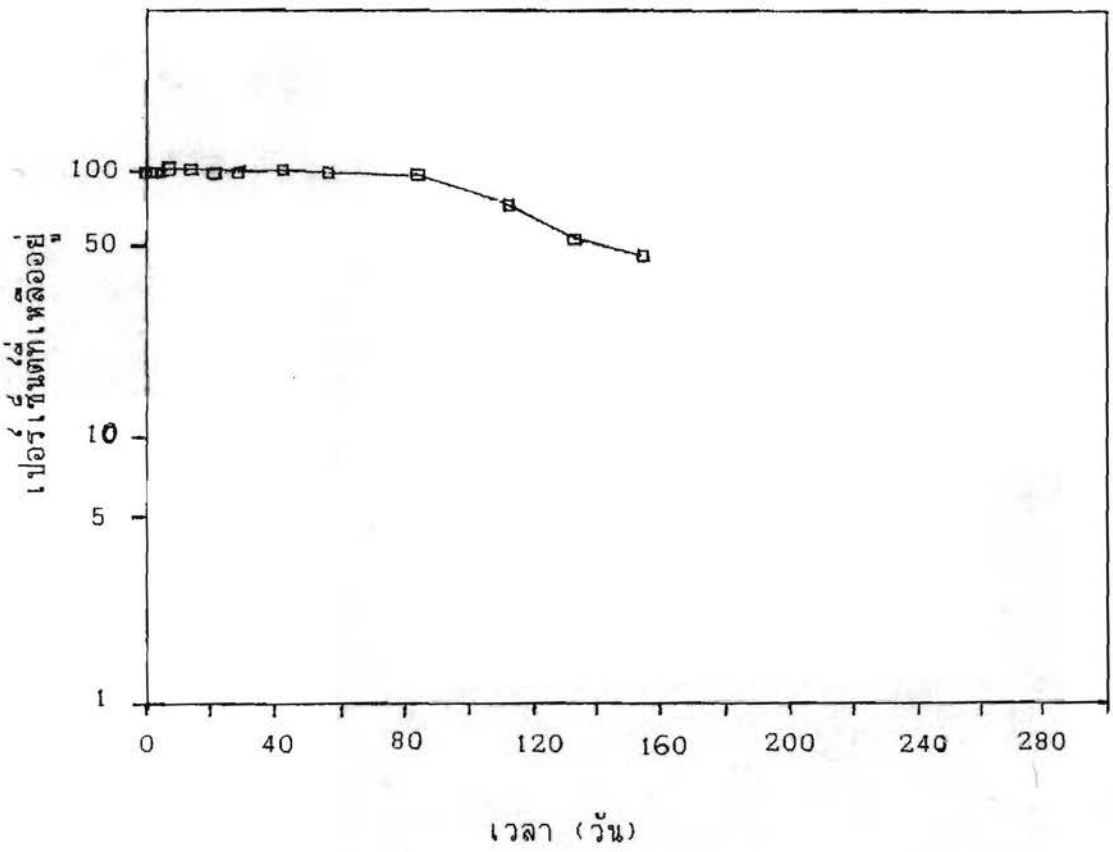
รูปที่ 14 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่ 40 องศาเซลเซียส



รูปที่ 15 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่ 50 องศาเซลเซียส



รูปที่ 16 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่ 60 องศาเซลเซียส



รูปที่ 17 การเสื่อมของไนเฟดิพีนในไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่ 70 องศาเซลเซียส

ตารางที่ 20 ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล ซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิต่าง ๆ

อุณหภูมิ (°ซ)	ค่าคงที่อัตราการเสื่อมx10^{5}* (วัน$^{-1}$)*
อุณหภูมิห้อง	4.4333± 3.7667
40	1.2667± 3.4000
50	2.8000± 2.0667
60	135.0000±27.3620
70	353.6700±31.8469

* = Mean ± S_b จากการศึกษาตัวอย่างละ 3 ขวดเล็ก

เมื่อ S_b คือ ค่าความแปรปรวนของค่าคงตัวอัตราการเสื่อม

ห้อง,40 และ 50 องศาเซลเซียสมีค่าเท่ากับ 4.4333×10^{-5} , 1.2667×10^{-5} และ 2.8000×10^{-5} วัน$^{-1}$ ตามลำดับ ในขณะที่ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมที่อุณหภูมิ 60 และ 70 องศาเซลเซียสมีค่าเท่ากับ 1.3500×10^{-3} และ 3.5367×10^{-3} วัน$^{-1}$ ตามลำดับ

ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมที่อุณหภูมิห้อง, 40 และ 50 องศาเซลเซียสมีค่าใกล้เคียงศูนย์มาก จึงทำการทดสอบนัยสำคัญทางสถิติ โดยใช้ t-test โดยตั้งสมมุติฐานว่า H_0 : $B = 0$ และ H_a : $B \neq 0$ เมื่อ B คือ ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมหรือค่าความชันของกราฟ คำนวณค่า t จาก

$$t_{(d.f.,0.975)} = \frac{b}{S_b}$$

เมื่อ b คือ ค่าความชันของตัวอย่าง(B) และ S_b คือ ค่าความแปรปรวน ถ้าค่า t จากการคำนวณมีค่าน้อยกว่าค่า $t_{(40,0.975)}$ ซึ่งมีค่าเท่ากับ 2.021 แสดงว่าสมมุติฐาน $B = 0$ เป็นจริง ความชันหรือค่าคงตัวอัตราการเสื่อมจะมีค่าเท่ากับศูนย์ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ ดังนั้นเนื่องจากค่า t ที่คำนวณไว้ในตารางที่ 21 มีค่าน้อยกว่า 2.021 แสดงว่าไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงและเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง, 40 และ 50 องศาเซลเซียสไม่เกิดการเสื่อมทางเคมี

ผลการวิจัยนี้ได้ผลสอดคล้องกับการวิจัยของ Thoma และ Klimek(36) ซึ่งพบว่าอุณหภูมิที่สูงประมาณ 50 องศาเซลเซียสไม่มีผลต่อความคงตัวของสารละลายไนเฟดิพีน ส่วน Benita และคณะ(59) พบว่าไมโครสเฟียร์ของไนเฟดิพีน(nifedipine microsphere) มีความคงตัวดีเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4, 20 และ 37 องศาเซลเซียส

ตารางที่ 22 และตารางที่ 23 แสดงการเปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลที่อุณหภูมิต่างๆ พบว่า ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลที่อุณหภูมิห้อง 40 และ 50 องศาเซลเซียสไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p<0.05$) แต่ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสมีค่าน้อยกว่าที่ 70 องศาเซลเซียสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p<0.05$)

เมื่อคำนวณอายุการใช้ยาเฉลี่ยจากสมการปฏิกิริยาอันดับหนึ่งสำหรับอุณหภูมิ 60 และ

ตารางที่ 21 ค่า t จากการคำนวณของไนเฟดิพีนเจล ซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่ 3 อุณหภูมิ

อุณหภูมิ (°ซ)	t จากการคำนวณ
อุณหภูมิห้อง	1.1770
40	0.3726
50	1.3549

$t_{(38,0.975)}$ จากตาราง = 2.021

ตารางที่ 22 One Way ANOVA ของค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล ซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิต่าง ๆ

Source of Variation	df[a]	SS[b]	MS[c]	F[d]
Among Groups	4	$281697.47 \times 10^{-10}$	$70424.368 \times 10^{-10}$	132.6724
Within Group	10	5308.14×10^{-10}	530.814×10^{-10}	
Total	14	$287005.61 \times 10^{-10}$		

$F^{e}_{0.05(4,10)} = 3.48$

a = degree of freedom

b = Sum of Square

c = Mean Square

d = Variance Ratio

e = ค่า F ที่ได้จากตาราง

ตารางที่ 23 การเปรียบเทียบค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจล ซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิต่าง ๆ โดยใช้ Duncan's New Multiple Range Test

สูตรตำรับ	ความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ย	LSR[a]	นัยสำคัญทางสถิติ
1 กับ 2	1.5333×10^{-5}	4.0304×10^{-4}	NS
1 กับ 3	3.1666×10^{-5}	4.2300×10^{-4}	NS
1 กับ 4	1.3373×10^{-3}	4.350×10^{-4}	S
1 กับ 5	3.5240×10^{-5}	4.4295×10^{-4}	S
2 กับ 3	1.6333×10^{-3}	4.0304×10^{-4}	NS
2 กับ 4	1.3220×10^{-3}	4.2300×10^{-4}	S
2 กับ 5	3.5087×10^{-3}	4.350×10^{-4}	S
3 กับ 4	1.3057×10^{-3}	4.0304×10^{-4}	S
3 กับ 5	3.4924×10^{-3}	4.2300×10^{-4}	S
4 กับ 5	2.1867×10^{-3}	4.0304×10^{-4}	S

a = Least Significant Range (ภาคผนวก ค)

S = นัยสำคัญทางสถิติที่ $P<0.05$

NS = ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P>0.05$

70 องศาเซลเซียส ได้เท่ากับ 235.14 $\pm$ 16.78 และ 85 $\pm$ 2.87 วันตามลำดับและแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p<0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 24 ดังนั้นจากผลการวิจัยนี้ ถ้าบรรจุไนเฟดิพีนเจลในภาชนะป้องกันแสงแล้วสามารถเก็บไว้ในที่ที่มีอุณหภูมิไม่เกิน 50 องศาเซลเซียสโดยไม่เกิดการเสื่อม ดังนั้นการบรรจุและสภาวะการเก็บรักษาไนเฟดิพีนเจลที่เหมาะสมน่าจะเป็นการบรรจุในภาชนะป้องกันแสงและเก็บที่อุณหภูมิห้องหรืออุณหภูมิไม่เกิน 50 องศาเซลเซียส

ตารางที่ 24 การเปรียบเทียบอายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจล ซึ่งบรรจุในภาชนะป้องกันแสงที่อุณหภูมิ 60 และ 70 องศาเซลเซียส โดยใช้ Student's t-test

อุณหภูมิ (°ซ)	ค่า t จากการคำนวณเมื่อเปรียบเทียบกับ 70 องศาเซลเซียส	นัยสำคัญทางสถิติ
60	-9.9813	S

$t_{(0.05,4)}$ จากตาราง = 2.776

S = มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P<0.05$

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย

(Conclusions)

<u>การศึกษาอิทธิพลของแสงต่อความคงตัวของไนเฟดิพีนใน 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจล</u>

การศึกษาความคงตัวของไนเฟดิพีน 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักในพลูโรนิคเอฟ-127 (40เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก) เจลเมื่อถูกแสงปกติและแสงในสภาวะเร่ง และใช้วิธีลดหรือป้องกันการเกิดออกซิเดชันของไนเฟดิพีนเจล 2 วิธี คือ การใช้โซเดียมไบซัลไฟต์เป็นสารต้านออกซิเดชันและการบรรจุในภาชนะที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียมป้องกันแสง สามารถสรุปได้ดังนี้ คือ :

1. การสังเกตการเปลี่ยนแปลงสีของไนเฟดิพีนเจลหลังจากถูกแสงเป็นวิธีการประเมินความคงตัวทางกายภาพได้ เนื่องจากไนเฟดิพีนเจลทุกสูตรตำรับเมื่อถูกแสง เกิดการเปลี่ยนสีเป็นสีเข้มขึ้นกว่าเดิม ยกเว้นสูตรตำรับที่ภาชนะหุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียมซึ่งป้องกันแสงไว้ได้ สูตรตำรับที่ใช้โซเดียมไบซัลไฟต์เป็นสารต้านออกซิเดชันนั้นสามารถลดการเปลี่ยนสีได้บ้างเท่านั้น แต่ไม่ได้ป้องกันการเปลี่ยนสีของไนเฟดิพีน ดังนั้นจากการศึกษานี้แสดงว่าการเข้มของสีสามารถแสดงถึงการเกิดออกซิเดชันหรือความคงตัวทางเคมีของไนเฟดิพีนเมื่อถูกแสง ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของสีกับการเปลี่ยนแปลงทางเคมีในสูตรตำรับที่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ แต่ในสูตรตำรับไนเฟดิพีนเจลที่บรรจุในภาชนะที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียม การเปลี่ยนสีมีความสัมพันธ์กับความคงตัวทางเคมี

2. การเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลเมื่อถูกแสงเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ส่วนไนเฟดิพีนเจลซึ่งบรรจุในภาชนะที่หุ้มด้วยแผ่นอะลูมิเนียมไม่เกิดการเสื่อมเมื่อถูกแสงตลอดการศึกษานี้

3. กราฟแสดงการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลเมื่อถูกแสงมี 2 ความชัน คือ ในช่วงระยะเวลาแรกๆของการถูกแสง อัตราการเสื่อมค่อนข้างเร็ว แล้วจึงมีอัตราการเสื่อมใกล้เคียงศูนย์ซึ่งแสดงถึงว่า ไม่มีการเสื่อมอีกต่อไป

4. ค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลเมื่อถูกแสงในสภาวะเร่งมีค่า

สูงกว่าเมื่อถูกแสงปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

5. อายุการใช้ยาที่คำนวณได้ของไนเฟดิพีนเจลเมื่อถูกแสงในสภาวะเร่งมีค่าน้อยกว่าเมื่อถูกแสงปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

6. การใช้โซเดียมไบซัลไฟต์เป็นสารต้านออกซิเดชัน สามารถลดการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและประสิทธิภาพของโซเดียมไบซัลไฟต์ซึ่งเรียงลำดับตามความเข้มข้นดังนี้ : 0.30 และ 0.50 >0.10>0.05>0.00 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก($p<0.05$) และความเข้มข้น 0.30 และ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p>0.05$)และพบว่าความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์มีความสัมพันธ์กับค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.10$)

7. การใช้โซเดียมไบซัลไฟต์สามารถลดการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลเมื่อถูกแสงได้บ้าง ความเข้มข้นที่เหมาะสมที่สุดคือ 0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ส่วนวิธีป้องกันการเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลที่ดีที่สุด คือ การป้องกันแสงโดยใช้แผ่นอะลูมิเนียมหุ้มภาชนะบรรจุและวิธีนี้น่าจะเป็นวิธีการบรรจุไนเฟดิพีนเจลที่เหมาะสม

การศึกษาอิทธิพลของอุณหภูมิต่อความคงตัวของไนเฟดิพีนใน 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ -127 เจล

การศึกษาอิทธิพลของอุณหภูมิต่อความคงตัวของไนเฟดิพีนเจล ใช้ 2 วิธี คือ อุณหภูมิห้องที่ทำการศึกษาและใช้สภาวะเร่งโดยเก็บในตู้อบควบคุมอุณหภูมิที่ 40 50 60 และ 70 องศาเซลเซียส จากการศึกษานี้พบว่า

1. การเปลี่ยนแปลงสีของไนเฟดิพีนเจลใช้เป็นวิธีการศึกษาความคงตัวทางกายภาพได้ และอาจใช้เป็นวิธีที่บ่งชี้ถึงความคงตัวทางเคมีของไนเฟดิพีนเจลได้

2. การเสื่อมของไนเฟดิพีนเจลที่อุณหภูมิสูงเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งและค่าคงตัวอัตราการเสื่อมที่อุณหภูมิห้อง 40 และ 50 องศาเซลเซียส มีค่าเท่ากับศูนย์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ขณะที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสมีค่าคงตัวอัตราการเสื่อมน้อยกว่าที่ 70 องศาเซลเซียสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

3. อุณหภูมิไม่เกิน 50 องศาเซลเซียสไม่มีผลต่อความคงตัวทางเคมีของไน

เฟดิพีนเจล อายุการใช้ยาของไนเฟดิพีนเจลที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสมีค่ายาวกว่าอายุการใช้ยาที่ 70 องศาเซลเซียสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

4. การเก็บรักษาไนเฟดิพีนเจลที่เหมาะสม ควรเก็บที่อุณหภูมิห้องหรืออุณหภูมิไม่เกิน 50 องศาเซลเซียสและไม่ถูกแสง

เอกสารอ้างอิง

1. Banker,G.S.,and Rhodes,C.T.,eds 1990. Modern pharmaceutics New York : Marcel Dekker Inc. pp. 209-237.

2. Lin,S.L.,and Lachman,L.,1969. Photochemical considerations of parenteral products Bull. Parenter. Drug. Assoc. 23 : 149-165.

3. McEvoy,G.K.,ed 1989. AHFS Drug Information Bethesda,MD : American Society of Hospital Pharmacists,Inc. pp. 826-828.

4. Al-Turk,W.A.,Majeed,I.A.,Murray,W.J.,Newton,D.W.,and Othman ,S.1988. Some factors affecting the photodecomposition of nifedipine. Int. J. Pharm. 41 : 227.230.

5. _____.,Othman,S.,Majeed,I.,Murray,W.,and Newton,D. 1989. Analytical study of nifedipine and its photo-oxidized form. Drug Dev. Ind. Pharm. 15 : 223-233.

6. Majeed,I.A.,Murray,W.J.,Newton,D.W.,Othman,S.,and Al-Turk, W.A.1987. Spectrophotometric study of the photodecomposition kinetics of nifedipine. J. Pharm, Pharmacol. 39 : 1044-1046.

7. Jakobsen,P.,Pedersen,O.L.,and Mikkelsen,E.1979. Gas chromatographic determination of nifedipine and one of its metabolites using electron capture detection. J. Chromatogr. 162 : 81-87.

8. Pietta,P.,Rava,A.,and Biondi,P.1981. High-performance liquid chromatography of nifedipine, its metabolites and photochemical degradation products. J.Chromatogr. 210 : 516-521.

9. Phillip,A.P.1951. Substituted dihydropyridines to Hantzsch's pyridine synthesis. J.Am.Chem.Soc. 73 : 2248.

10. The United States Pharmacopoeia. Drug Information.1987. vol.1,The Pharmacopoeial Convention,Inc. pp. 495-499.

11. Barry,B.W.1985. Dermatology Formulation,Percutaneous Absorption. New York : Marcel Dekker.

12. Gunyarat Viratyosin.1990. Development of nifedipine transdermal delivery system via matrix diffusion technique using hydrophilic polymers. Master's Thesis,Chulalongkorn University.

13. Chein,Y.W.1987.(ed.) Transdermal Controlled Systemic Medication. New York : Marcel Dekker.

14. Parich,N.H.,Babar,A.,and Palkogiannis,F.M.1985. Transdermal Therapeutic System (Part 2). Pharm. Acta. Helv.(2) 60 :34-38.

15. Pallai,J.C.,Babar,A.,and Palkogiannis,F.M.1988. Polymers in cosmetics and pharmaceutical industries. Pharm. Acta. Helv. 63(2) : 46-53.

16. Kohri,N.,Mori,K.,Miyazaki,K.,et.al.1987. Release characteristic of nifedipine sustained-released granules in vitro and in health subject. Chem.Pharm.Bull. 35(6) : 2504-2509.

17. Chen-Chow,P.C.,and Frank,S.G.1981. Vitro release of lidocaine from Pluronic F-127 gels. Int.J.Pharm. 8 : 89-99.

18. BASF Wayndotte Corporation 1987. Pluronic and Tetronic Surfactants. Bangkok : BASF(Thailand).

19. _____.,Technical data on Pluronic polyol gels. Publication No.0-513. Bangkok : BASF(Thailand).

20. The United States Pharmacopoeia XXII,National Formulation XVII.1990. Rockville,M.D. : The United States Pharmacopeial Convention,Inc. pp. 945-946.

21. Moffat,A.C.,Jackson,J.V.,Moss,M.S.Widdpo,B.,and Greenfield, E.S.,eds.1986. Clarke's Isolation and Indentification of Drugs. 2nd.ed. London : The Pharmaceutical Press. pp. 811.

22. Windholz,M.,Budavari,S.,Blumetti,R.F.,and Otterbein,E.S., eds.1983. The Merck Index. 10th.ed. Rahway,NJ : Merck&Co.,Inc.pp. 936-937.

23. Reynolds,J.E.F.,ed.1989. Martindale The Extra Pharmacopoeia 29th.ed. London : The Pharmaceutical Press. pp. 1509-1513.

24. Lachman,L.,Lieberman,H.A.,and Kanig,J.L.,eds.1986. The theory and practice of industrial pharmacy. 3rd.ed. Philadelphia Lea & Febiger. pp. 760-803.

25. Conners,K.A.,Amidon,G.L.,and Stella,V.J.,eds.1986. Chemical stability of pharmaceuticals : A handbook for pharmacists. 2nd.ed. New York : A Wiley-Interscience. pp. 82-114.

26. Stewart,P.J.,and Tucker,I.G.,1985. Prediction of drug stability-Part B : Oxidation and photolytic degradation. Aust. J. Hosp.Pharm. 15 : 111-117.

27. Mollica,J.A.,Ahuja,S.,and Cohen,J.1978. Stability of pharmaceuticals. J.Pharm.Sci. 67 : 443-465.

28. Lachman,L.,Swartz,C.J.,and Cooper,J.1960. A comprehensive pharmaceutical stability testing labolatory III : A light stability cabinet for evaluating the photosensitivity of pharmaceuticals. J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Ed. 49 : 213-218.

29. Aker,M.J.1982. Antioxidants in pharmaceutical products. J.Parent.Sci.Tech. 36 : 222-228.

30. Bundgaard,H.,Norgaard,T.,and Nielsen,N.M.1988. Photodegradation and hydrolysis of furosemide esters in aqueous solutions. Int.J.Pharm. 42 : 217-224.

31. DeMerre,L.J.,and Seibold,M.A.1951. Study of thiocrome solutions under various lighting conditions. J.Am.Pharm.Assoc.

Sci.Ed. 40 :566-568.

32. Narurkar,A.N.,Sheen,P.C.,Bernstein,D.F.,and Augustine,M. A.1986. Studies on the light stability of flordipine tablets in amber blister packaging material. Drug.Dev.Ind.Pharm. 12 : 1241-1247.

33. Akimoto,K.,Nakgawa,H.,and Sugimoto,I.1985. Photostability of cianidanol in aqueous solution and in the solid state. Drug. Dev.Ind.Pharm. 11 : 865-889.

34. Matsuda,Y.,Itooka,T.,and Mitsuhashi,Y.1980. Photostability of indomethacin in model gelatin capsules : Effects of film thickness and concentration of titanium dioxide on the coloration and photolytic degradation. Chem. Pharm. Bull. 29 : 2665-2671.

35. Kostenbauder,H.B.,Deluca,P.P.,and Kowarski,C.R.1965. Photobinding and photoreactivity of riboflavin in the presence of macromolecules. J.Pharm.Sci. 54 : 1243-1251.

36. Thoma,V.K.,and Klimek,R.1985b. Investigation on photoinstability of nifedipine/Part2 : Influence of medium conditions. Pharm.Ind. 47 : 319-327.

37. Hung,C.T.,Lam,F.C.,Perrier,D.C.,and Souter,A.1988. A stability study of amphotericin B in aqueous media using factorial design. Int.J.Pharm. 44 : 117-123.

38. Lachman,L.,and Cooper,J.1959. A comprehensive pharmaceutical stability testing labolatory I: Physical layout of labolatory and facilities available for stability testing. J.Am.Pharm.Assoc.Sci. Ed. 48 : 226-235.

39. Eble,T.E.,and Garrett,E.R.1954. Studies on the stability of fumagillin II: Photolytic degradation of crystalline fumagillin

J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Ed. 43 :536-538.

40. Gu,L.Chiang,H.S.,and Johnson,D.1988. Light degradation of ketorolac tromethamine. Int.J.Pharm. 41 ; 105-113.

41. Habib,M.J.,and Asker,A.F.1989. Photostabilization of doxorubicin hydrochloride with radioprotective and photoprotective agents : Potential mechanism for enhancing chemotherapy during radiotherapy. J.Parent.Sci.Tech. 43 :259-261.

42. Thoma,V.K.,and Klimek,R.1985a. Investigation on photoinstability of nifedipine/Part1 : Kinetics of degradation and reaction mechanism. Pharm. Ind. 47 : 207-215.

43. Vargas,F.,Rivas,C.,and Machado,R.1992. Photodegradation of nifedipine under aerobic conditions : Evidence of formation of singlet oxygen and radical intermediate. J.Pharm.Sci. 81 : 399-400.

44. Wang,S.,and Cheng,X.1991. Studies on photodegradation kinetics of nifedipine. J.China.Pharm.Univ. 22:1-4 International Pharmaceutical Abstracts 29 : Abstracts No 2902182.

45. Sugimoto,I.,et.al.1983. Wavelength dependency of the photodegradation of nifedipine tablets. Yakugaku Zasshi 101(1981) : 1149-1153. International Pharmaceutical Abstracts 20 : Abstracts No 202240.

46. Akimoto,K.,Kurosaka,K.,Nakagawa,H.,and Sugimoto,I.1988. A new approach to evaluating photostability of nifedipine and its derivatives in solution by actinometry. Chem.Pharm.Bull. 36 : 1483-1490.

47. Thoma,K.,and Klimek,R.1991. Photostabilization of drug in dosage forms without protection from packaging materials. Int.J. Pharm. 67 : 169-175.

48. Teraoka,R.,Matsuda,Y.,and Sugimoto,I.1989. Quantitative design for photostabilization of nifedipine by using titanium dioxide and/or tartrazine as colorants in model film coating system. J.Pharm.Pharmacol. 41 : 293-297.

49. Tonnesen,H.H.,and Karlsen,J.1988. Studies on curcumin and curcuminoids. Part II. Stabilization of photolabile drugs in serum samples by addition of curcumin. Int.J.Pharm. 41 : 75-81.

50. Dokladalova,J.,et.al.1982. Occurance and measurement of nifedipine and its nitropyridine derivative in human blood plasma J.Chromatogr. 231 : 451-458.

51. Tucker,F.A.,Minty,P.S.B.and MacGregor,G.A.1985. Study of nifedipine photodecomposition in plasma and whole blood using capillary gas-liquid chromatography. J.Chromatogr. 342 : 193-198.

52. Gilbert ,J.C.,Richardson,J.I.,Davies,M.C.,Palin,K.J.,and Hadgrafft,J.1987. The effects of solutes and polymers on the gelatin properties of Pluronic F-127 solutions for controlled drug delivery. J.Controlled Release. 5 ; 113-118.

53. Miyazaki,S.,et.al.1986. Pluronic F-127 gels as a novel vehicle for rectal administration of indomethacin. Chem.Pharm.Bull. 34 : 1801-1808.

54. Martin,A.N.,Swarbrick,J.and Commarata,A.1983. Kinetics. Physical Pharmacy, Lea&Febiger,Philadelphia. pp. 352-394,544-553.

55. Kostenbauder,H.B.,and Bogardus,J.B.1985. Remington's Pharmaceutical Sciences. 17th ed.,Mack Publishing Co., Easton,Pensylvania. pp. 249-257.

56. Lachman,L.,and De Luca,P.1976. The theory and practice of industrial pharmacy. 2nd ed., Lea&Febiger,Philadelphia. pp. 32-77.

57. Sprowl,J.B.,ed.1970. Prescription pharmacy. 2nd ed., Lea& Febiger,Philadelphia. pp. 148-181.

58. Schroeter,L.C.1961. Sulfurus acid salts as pharmaceutical antioxidants. J.Pharm.Sci. 50 : 891-901.

59. Benita,S.,Barkai,A.,and Pathak,Y.V.1990. Effect of drug loading extent on the in vitro release kinetic behavior of nifedipine from polyacrylate microspheres. J.Controlled.Release. 12 : 213-222.

60. Lenaerts,V.,Triqueneaux,C.,Quarton,M.,Rieg-Falson,F.,and Couvreur,P.1987. Temperature-dependent rheological behavior of Pluronic F-127 aqueous solutions. Int.J.Pharm. 39 : 121-127.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

พลูโรนิคเอฟ -127 และโซเดียมไบซัลไฟต์

พลูโรนิคเอฟ-127 (18,55)

พลูโรนิคเอฟ -127 หรือพอลอกซาเมอร์ 407 เป็นสารในอนุกรมของพอลิออกซีเอทิลีน-พอลิออกซิโพรพิลีน ซึ่งมีอัตราส่วนของพอลิออกซิเอทิลีนต่อพอลิออกซิโพรพิลีนเท่ากับ 7:3 (56,63)

น้ำหนักโมเลกุล : 12600

ลักษณะ : แกรนูลสีขาวคล้ายขี้ผึ้ง มีการไหลดี ไม่มีรสและไม่มีกลิ่น

การละลาย : ละลายในน้ำและเอทานอล

จุดหลอมเหลว : 56 องศาเซลเซียส

ค่า HLB : 18-23

ประโยชน์ : พลูโรนิคเอฟ -127 เป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ นิยมใช้เป็นสารก่อเจล (gelling agent) และใช้ในการพัฒนาระบบนำส่งยา(55,56,60)

โซเดียมไบซัลไฟต์

โซเดียมไบซัลไฟต์เป็นเกลือของกรดซัลฟูรัส ซึ่งมีสูตรเคมีดังนี้ $NaHSO_3$

น้ำหนักโมเลกุล : 104.07

ลักษณะ : ผงผลึกสีขาว มีกลิ่นซัลฟูรัสและรส acid saline

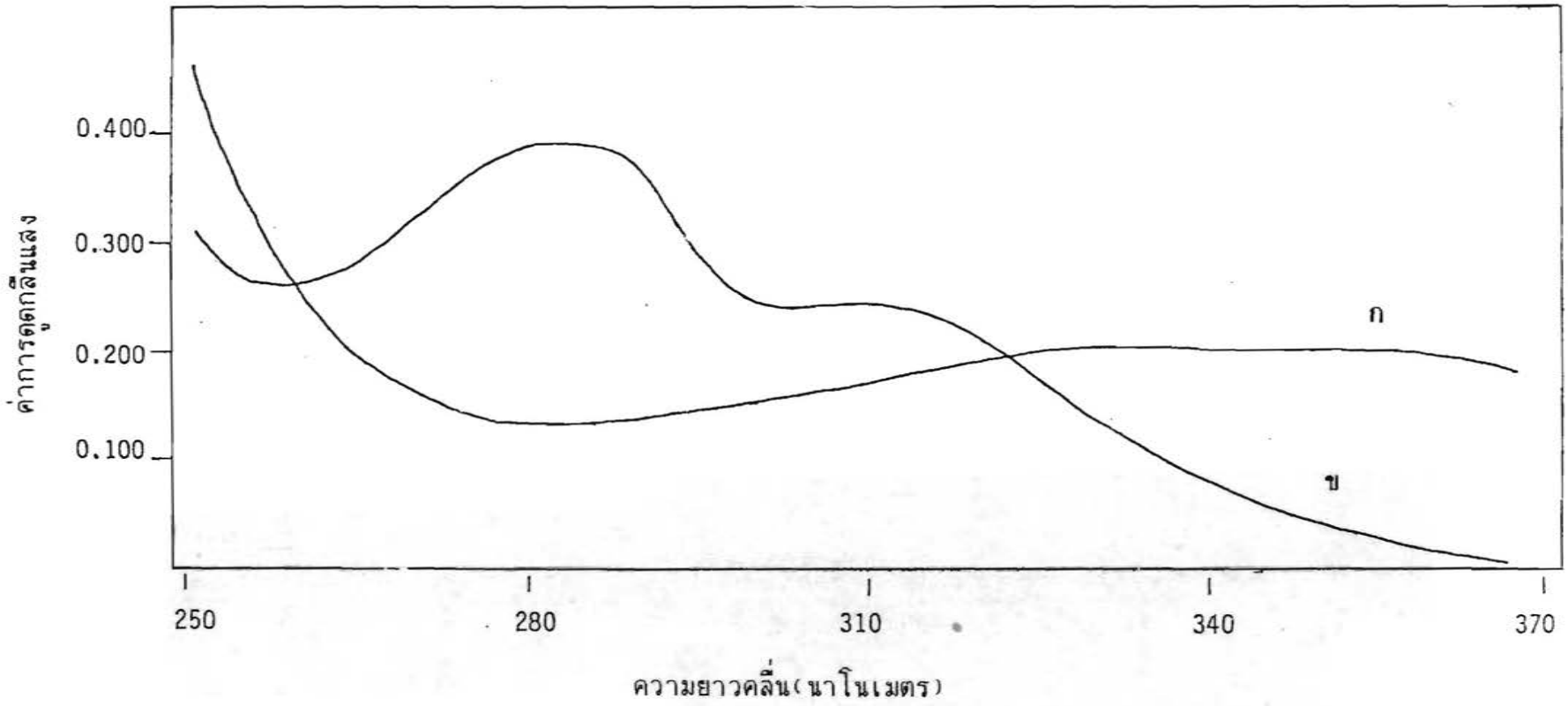
การละลาย : ละลายในน้ำ ละลายได้บ้างในแอลกอฮอล์ เกิดสารละลายที่มีค่าพีเอชเป็นกรด(22,30)

ประโยชน์ : นิยมใช้เป็นสารรีดิวซ์ในเภสัชภัณฑ์ต่างๆ(30)

ภาคผนวก ข

การวิเคราะห์ความเข้มข้นของไนเฟดิพีน

กราฟที่ได้จากการสแกนสารละลายไนเฟดิพีนก่อนและหลังการถูกแสงจากหลอดฟลูออเรสเซนซ์แสดงในรูปที่ 18 และตารางที่ 25-30 แสดงข้อมูลการดูดกลืนแสงสำหรับคำนวณความเข้มข้นของไนเฟดิพินในตัวกลางต่างๆ



รูปที่ 18 กราฟที่ได้จากการสแกนของสารละลายไนเฟดิพีนความเข้มข้น 3.403×10^{-5} โมลาร์ในตัวทำละลายของเอทานอล 95 เปอร์เซ็นต์และ 0.198 กรัมของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจล โดยเครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ชนิดอุลตราไวโอเลต

ก.ก่อนถูกแสงจากหลอดฟลูออเรสเซนซ์ ข.หลังถูกแสงจากหลอดฟลูออเรสเซนซ์ 4 ชั่วโมง

ตารางที่ 25 ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิพีนในสารละลายของ 0.198 กรัม ของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจล ใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอล 50 มิลลิลิตร (ไนเฟดิพีนเจล สูตรตำรับ 1)

Conc.x10^5 (M)	Absorbance at 334 nm	Absorbance at 281 nm	Inversely Estimated Conc.x10^5 (M)[a]	% Theory[b]
1.701	0.127	0.083	1.751	102.93
3.403	0.212	0.137	3.473	102.05
5.671	0.303	0.195	5.315	93.72
8.506	0.483	0.311	8.950	105.21
11.341	0.571	0.368	10.725	94.56
14.178	0.756	0.488	14.455	101.95
			Mean	100.07
			S.D.	4.74
			C.V.[c]	4.73%

a: Inversely estimated conc. = ความเข้มข้นของไนเฟดิพีนในรูปรีดิวซ์

$$= \frac{(9293.3141 \times A_{334}) - (2788.1096 \times A_{281}) - 298.6771}{37124381.79}$$

สมการข้างต้นได้จาก :

ที่เวลาศูนย์ (รูปรีดิวซ์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0389+4951.3791x$ $r^2 = .9932^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0255+3188.6621x$ $r^2 = .9928^d$

ที่เวลาอนันต์ (รูปออกซิไดส์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0194+2788.1096x$ $r^2 = .9944^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0617+9293.3141x$ $r^2 = .9936^d$

b % Theory = $\frac{\text{Inversely Estimated Conc.}}{\text{Known Conc.}} \times 100$

c % C.V. = $\frac{\text{S.D.}}{\text{Mean}} \times 100$

d: คาดคะเนเส้นกราฟซึ่งเขียนระหว่างค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่นจำเพาะกับความเข้มข้นเป็นโมลาร์ของสารละลายไนเฟดิพีนโดยใช้การถดถอยเชิงเส้นตรง

ตารางที่ 26 ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิพีนในสารละลายของ 0.1979 กรัม ของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจล ใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.0001 กรัม 50 มิลลิลิตร (สูตรตำรับ 2 ซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.05 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)

Conc.x10^5 (M)	Absorbance at 334 nm	Absorbance at 281 nm	Inversely Estimated Conc.x10^5 (M)[a]	% Theory[b]
1.701	0.119	0.075	1.675	98.47
3.403	0.208	0.131	3.474	102.08
5.671	0.322	0.200	5.798	102.23
8.506	0.502	0.316	9.414	110.67
11.341	0.573	0.361	10.846	95.63
14.178	0.749	0.475	14.378	101.41
			Mean	101.74
			S.D.	5.06
			C.V.[c]	4.97%

a: Inversely estimated conc. = ความเข้มข้นของไนเฟดิพีนในรูปรีดิวซ์

$$= \frac{(9327.7538 \times A_{334}) - (2817.6750 \times A_{281}) - 272.1068}{37390029.09}$$

สมการข้างต้นได้จาก :

ที่เวลาศูนย์ (รูปรีดิวซ์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0418+4959.0723x$ $r^2 = .9910^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0246+3146.9124x$ $r^2 = .9910^d$

ที่เวลาอนันต์ (รูปออกซิไดส์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0177+2817.6750x$ $r^2 = .9904^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0758+9327.7538x$ $r^2 = .9906^d$

b % Theory = $\frac{\text{Inversely Estimated Conc.}}{\text{Known Conc.}} \times 100$

c % C.V. = $\frac{\text{S.D.}}{\text{Mean}} \times 100$

d: คาดคะเนเส้นกราฟซึ่งเขียนระหว่างค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่นจำเพาะกับความเข้มข้นเป็นโมลาร์ของสารละลายไนเฟดิพีนโดยใช้การถดถอยเชิงเส้นตรง

ตารางที่ 27 ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิฟีนในสารละลายของ 0.1978 กรัม ของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของฟลูโรนิคเอฟ-127 เจล ใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.0002 กรัม 50 มิลลิลิตร (สูตรตำรับ 3 ซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.10 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)

Conc.x10^{5} (M)	Absorbance at 334 nm	Absorbance at 281 nm	Inversely Estimated Conc.x10^{5} (M)[a]	% Theory[b]
1.701	0.122	0.078	1.722	101.23
3.403	0.208	0.133	3.405	101.38
5.671	0.323	0.207	5.757	101.51
8.506	0.500	0.320	9.316	109.52
11.341	0.575	0.369	10.815	95.36
14.178	0.755	0.485	14.425	101.74
			Mean	101.79
			S.D.	4.50
			C.V.[c]	4.42%

a: Inversely estimated conc. = ความเข้มข้นของไนเฟดิพีนในรูปรีดิวซ์

$$= \frac{(9249.6510 \times A_{334}) - (2868.0366 \times A_{281}) - 269.2941}{37900292.67}$$

สมการข้างต้นได้จาก :

ที่เวลาศูนย์ (รูปรีดิวซ์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0417+4982.5974x$ $r^2 = .9920^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0261+3203.2347x$ $r^2 = .9922^d$

ที่เวลาอนันต์ (รูปออกซิไดส์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0186+2868.0366x$ $r^2 = .9942^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0748+9249.6510x$ $r^2 = .9919^d$

b % Theory = $\frac{\text{Inversely Estimated Conc.}}{\text{Known Conc.}} \times 100$

c % C.V. = $\frac{\text{S.D.}}{\text{Mean}} \times 100$

d: คาดคะเนจากเส้นกราฟซึ่งเขียนระหว่างค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่นจำเพาะกับความเข้มข้นเป็นโมลาร์ของสารละลายไนเฟดิพีนโดยใช้การถดถอยเชิงเส้นตรง

ตารางที่ 28 ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิฟีนในสารละลายของ 0.1974 กรัม ของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจลใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.0006 กรัม 50 มิลลิลิตร (สูตรตำรับ 4 ซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)

Conc.x10^5 (M)	Absorbance at 334 nm	Absorbance at 281 nm	Inversely Estimated Conc.x10^5 (M)[a]	% Theory[b]
1.701	0.134	0.087	1.604	94.29
3.403	0.220	0.144	3.321	97.59
5.671	0.332	0.215	5.582	98.43
8.506	0.519	0.337	9.331	109.69
11.341	0.588	0.382	10.714	94.47
14.178	0.764	0.495	14.256	100.55
			Mean	99.17
			S.D.	5.68
			C.V.[c]	5.72%

a: Inversely estimated conc. = ความเข้มข้นของไนเฟดิพีนในรูปรีดิวซ์

$$= \frac{(9291.2331 \times A_{334}) - (2872.8368 \times A_{281}) - 401.28}{37001910.4}$$

สมการข้างต้นได้จาก :

ที่เวลาศูนย์ (รูปรีดิวซ์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0543+4979.4450x$ $r^2 = .9904^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0359+3224.4344x$ $r^2 = .9904^d$

ที่เวลาอนันต์ (รูปออกซิไดส์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0306+2872.3368x$ $r^2 = .9900^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0990+9291.2331x$ $r^2 = .9904^d$

b % Theory = $\frac{\text{Inversely Estimated Conc.}}{\text{Known Conc.}} \times 100$

c % C.V. = $\frac{\text{S.D.}}{\text{Mean}} \times 100$

d: คาดคะเนจากเส้นกราฟซึ่งเขียนระหว่างค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่นจำเพาะกับความเข้มข้นเป็นโมลาร์ของสารละลายไนเฟดิพีนโดยใช้การถดถอยเชิงเส้นตรง

ตารางที่ 29 ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิพีนในสารละลายของ 0.197 กรัม ของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจลใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.001 กรัม 50 มิลลิลิตร (สูตรตำรับ 5 ซึ่งมีโซเดียมไบซัลไฟต์ 0.50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)

Conc.x10^{5} (M)	Absorbance at 334 nm	Absorbance at 281 nm	Inversely Estimated Conc.x10^{5} (M)[a]	% Theory[b]
1.701	0.131	0.083	1.744	102.52
3.403	0.211	0.132	3.396	99.79
5.671	0.323	0.206	5.665	99.89
8.506	0.507	0.325	9.414	110.67
11.341	0.574	0.368	10.782	95.07
14.178	0.751	0.482	14.392	101.50
			Mean	101.57
			S.D.	5.13
			C.V.[c]	5.05%

a: Inversely estimated conc. = ความเข้มข้นของไนเฟดิพีนในรูปรีดิวซ์

$$= \frac{(9252.3860 \times A_{334}) - (2825.1298 \times A_{281}) - 341.6350}{36445128.55}$$

สมการข้างต้นได้จาก :

ที่เวลาศูนย์ (รูปรีดิวซ์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0498+4905.8962x$ $r^2 = .9902^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0295+3166.6215x$ $r^2 = .9900^d$

ที่เวลาอนันต์ (รูปออกซิไดส์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0212+2825.1298x$ $r^2 = .9900^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0821+9252.3860x$ $r^2 = .9900^d$

b % Theory = $\frac{\text{Inversely Estimated Conc.}}{\text{Known Conc.}} \times 100$

c % C.V. = $\frac{\text{S.D.}}{\text{Mean}} \times 100$

d: คาดคะเนจากเส้นกราฟซึ่งเขียนระหว่างค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่นจำเพาะกับความเข้มข้นเป็นโมลาร์ของสารละลายไนเฟดิพีนโดยใช้การถดถอยเชิงเส้นตรง

ตารางที่ 30 ข้อมูลการดูดกลืนแสงของไนเฟดิฟีนในสารละลายของ 0.198 กรัม ของ 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของพลูโรนิคเอฟ-127 เจลใน 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอล 50 มิลลิลิตร (ใช้ในการคำนวณในกรณีการศึกษาอิทธิพลของอุณหภูมิ)

Conc.x10^{5} (M)	Absorbance at 334 nm	Absorbance at 281 nm	Inversely Estimated Conc.x10^{5} (M)[a]	% Theory[b]
1.435	0.085	0.056	1.468	100.27
2.870	0.169	0.111	2.896	100.89
5.740	0.339	0.217	5.818	101.36
8.610	0.506	0.325	8.666	100.65
11.480	0.671	0.431	11.483	100.03
14.450	0.842	0.541	14.402	99.67
			Mean	100.81
			S.D.	0.86
			C.V.[c]	0.85%

a: Inversely estimated conc. = ความเข้มข้นของไนเฟดิพีนในรูปรีดิวซ์

$$= \frac{(11818.7600 \times A_{334}) - (3429.8930 \times A_{281}) + 13.8152}{56307755}$$

สมการข้างต้นได้จาก :

ที่เวลาศูนย์ (รูปรีดิวซ์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0015+5850.9600x$ $r^2 = 0.9999^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0025+3744.5300x$ $r^2 = 0.9999^d$

ที่เวลาอนันต์ (รูปออกซิไดส์)

ที่ 334 นาโมเมตร : $y = 0.0135+3429.8930x$ $r^2 = 0.9986^d$

ที่ 281 นาโมเมตร : $y = 0.0534+11818.7600x$ $r^2 = 0.9985^d$

b % Theory = $\frac{\text{Inversely Estimated Conc.}}{\text{Known Conc.}} \times 100$

c % C.V. = $\frac{\text{S.D.}}{\text{Mean}} \times 100$

d: คาดคะเนจากเส้นกราฟซึ่งเขียนระหว่างค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่นจำเพาะกับความเข้มข้นเป็นโมลาร์ของสารละลายไนเฟดิพีนโดยใช้การถดถอยเชิงเส้นตรง

ภาคผนวก ค

สถิติ

1. ค่าเฉลี่ย (x)

$$x = \frac{\Sigma x}{N}$$

2. ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.)

$$S.D. = \sqrt{\frac{\Sigma(x-x)^2}{N-1}}$$

3. การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย 2 ค่า โดยใช้ Student's t-test

ให้ μ_1, μ_2 = ค่าเฉลี่ยของประชากร(population means)

x_1, x_2 = ค่าเฉลี่ยของตัวอย่าง(sample means)

σ_1, σ_2 = ความแปรปรวนของประชากร(population variance)

N_1, N_2 = ขนาดตัวอย่าง

Null hypothesis $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

Alternative hypothesis $H_a : \mu_1 \neq \mu_2$

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{S_p}$$

3.1 ถ้า $\sigma_1^2 = \sigma_2^2$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{S_p}$$

เมื่อ S_p = polled variance

$$S_p^2 = \frac{(S_1)^2}{N_1} + \frac{(S_2)^2}{N_2}$$

ซึ่งมีค่า degree of freedom , d.f. หาได้จาก

$$d.f. = \frac{\left[\frac{(S_1)^2}{N_1} + \frac{(S_2)^2}{N_2}\right]^2}{\frac{\left[\frac{(S_1^2)}{N_1}\right]}{N_1-1} + \frac{\left[\frac{(S_2^2)}{N_2}\right]}{N_2-1}}$$

3.2 ถ้า $\sigma_1^2 = \sigma_2^2$, สามารถหาค่า t โดย

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{S_p}$$

$$S_p^2 = \frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\left[\frac{(N_1-1)S_1^2 + (N_2-1)S_2^2}{N_1 + N_2 - 2}\right]$$

ซึ่งมีค่า degree of freedom, d.f. หาได้จาก

$$d.f. = N_1 + N_2 - 2$$

จากค่า t ที่คำนวณได้นำไปเปรียบเทียบกับค่า t จากตาราง ถ้า t จากการคำนวณมากกว่า t จากตารางแล้ว null hypothesis ที่ตั้งไว้ว่า $\mu_1 = \mu_2$ ก็จะถูกปฏิเสธและ alternative hypothesis ก็จะถูกยอมรับ ถ้า t ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็จะถือว่า null hypothesis ถูกต้อง

4. การวิเคราะห์ความแปรปรวน(Analysis of variance , ANOVA)

ตาราง ANOVA

Source of Variation	df	Sum of Square	Mean Square	Variance Ratio
Among Groups	k-1	$\sum_{j=1}^{k} n_j (x_{.j}-x_{..})^2$	$\frac{SS_{among}}{k-1}$	V.R. = $\frac{MS_{among}}{MS_{within}}$
Within Group	N-k	$\sum_{j=1}^{k} \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij}-x_{.j})^2$	$\frac{SS_{within}}{N-k}$	
Total	N-1	$\sum_{j=1}^{k} \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij}-x_{..})^2$		

เมื่อ x_{ij} = ค่าสังเกต i ของ treatment j

$i = 1,2,\ldots\ldots\ldots\ldots,n$

$j = 1,2,\ldots\ldots\ldots\ldots,k$

$$T_{.j} = \sum_{i=1}^{n_j} x_{ij}$$

$$x_{.j} = \frac{T_{.j}}{n_j}$$

$$T_{..} = \sum_{j=1}^{k} T_{.j}$$

$$x_{..} = \frac{T_{..}}{N}$$

$$N = \sum_{j=1}^{k} n_j$$

ในการศึกษานี้ "k" หมายถึงจำนวนสูตรตำรับที่ศึกษา

"k" หมายถึงจำนวนทั้งหมดของตัวอย่าง

เปรียบเทียบค่า V.R. กับค่าวิกฤต(F) ซึ่งได้จากตารางที่ degree of freedom (k-1)และ(N-k)

ถ้า Fจากการคำนวณมากกว่า F จากตารางแสดงว่า null hypothesisที่ตั้งไว้ว่า $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \ldots\ldots = \mu_k$ ถูกปฏิเสธและ alternative hypothesis ก็จะถูกยอมรับ ถ้า F ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็จะถือว่า null hypothesis ถูกต้อง

5. Duncan's New Multiple Range Test

ถ้า alternative hypothesis จาก ANOVA ถูกยอมรับ จึงควรใช้ Duncan's New Multiple Range Test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของ 2 สูตรตำรับ

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{MS_{within}/n}$$

เมื่อ degree of freedom , d.f. = N-k

$$LSR = SSR \times S_{\bar{x}}$$

เมื่อ LSR = Least significant range

SSR = Significant studentized range , ซึ่งได้จากตารางที่ d.f. = N-k

จัดอันดับของค่าเฉลี่ยของทุกสูตรตำรับจากน้อยไปหามากแล้วจึงเปรียบเทียบกัน

ถ้าความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ย 2 ค่าของแต่ละคู่ของสูตรตำรับมีค่ามากกว่า LSR แสดงว่าคู่นี้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

6. การทดสอบสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์(Correlation Coeffient Test)

สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เป็นการวัดความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร 2 ตัวแปร,xและ y

$$r = \frac{N\Sigma xy - \Sigma x\Sigma y}{\sqrt{\left[N\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2\right]\left[N\Sigma y^2 - (\Sigma y)^2\right]}}$$

เมื่อ r = สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์

N = จำนวนคู่ของ x และ y

การทดสอบสหสัมพันธ์เท่ากับศูนย์

ให้ ρ = สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์แท้จริงซึ่งคาดคะเนโดย r

null hypothesis $H_0 : \rho = 0$

alternative hypothesis $H_a : \rho \neq 0$

$$t_{N-2} = \frac{\left|r\sqrt{N-2}\right|}{\sqrt{1-r^2}}$$

เปรียบเทียบค่า t ที่คำนวณได้กับค่า t จากตารางที่ d.f. = N-2 ถ้า t จากการคำนวณมากกว่า t จากตาราง null hypothesis จะถูกปฏิเสธและยอมรับ alternative hypothesis ถ้า t ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแสดงว่า null hypothesis จะถูกต้อง