



วารสาร ไทยเภัชยนิพนธ์

ปีที่ 6 เดือนมกราคม - ธันวาคม 2554

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



การออกแบบและประเมินผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของ เภสัชภัณฑ์

(Long-term Stability Test of Pharmaceutical Products: Design and Evaluation)

รศ.ดร.เพียรกิจ แดงประเสริฐ

กลุ่มวิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

รหัส 1-000-SPU-000-1109-01

จำนวนหน่วยกิต 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 7 กันยายน พ.ศ. 2554

วันที่หมดอายุ: 7 กันยายน พ.ศ. 2556

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อให้ผู้อ่าน

1. มีความเข้าใจโดยสังเขปเกี่ยวกับหลักการออกแบบและแปลผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของเภสัชภัณฑ์โดยอาศัยหลักสถิติ
2. สามารถออกแบบการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของเภสัชภัณฑ์ได้อย่างถูกต้อง
3. สามารถแปลผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของเภสัชภัณฑ์ได้อย่างเหมาะสม
4. คำนวณหาค่าอายุการใช้ของเภสัชภัณฑ์ได้อย่างถูกต้องตามหลักสถิติ

บทคัดย่อ

การศึกษาความคงสภาพระยะยาว (long-term stability study) ของเภสัชภัณฑ์เป็นการศึกษาเพื่อกำหนดอายุการใช้ (shelf life) ของเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตออกวางจำหน่าย และเพื่อการออกแบบการศึกษาความคงสภาพได้ข้อมูลที่เพียงพอ ที่จะแปลผลได้อย่างน่าเชื่อถือ โดยสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อยที่สุด จำเป็นต้องอาศัยหลักการออกแบบและแปลผลการทดลองที่อิงหลักการทางสถิติ การออกแบบการทดลองเชิงสถิติที่เหมาะสมสามารถลดจำนวนช่วงเวลาที่ต้องสุ่มตัวอย่างและ/หรือลดจำนวนตัวอย่างที่ต้องสุ่มมาทดสอบ โดยมีความแม่นยำในการแปลผลในระดับที่ยอมรับได้ ทำให้ลดต้นทุนที่ใช้ในการทดสอบความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ บทความนี้

กล่าวถึงวิธีการออกแบบการศึกษาความคงสภาพระยะยาวดังกล่าว ที่เรียกว่าการออกแบบที่ลดขนาดลง (reduced design) ทั้งวิธีการออกแบบการศึกษาความคงสภาพแบบแบรคเกตติง (bracketing design) และวิธีการออกแบบการศึกษาความคงสภาพแบบเมทริกซิง (matrixing design) ตลอดจนวิธีการหาวันหมดอายุของยาโดยอาศัยหลักสถิติ พร้อมตัวอย่างประกอบโดยจะกล่าวถึงเฉพาะความคงตัวในแง่ของปริมาณตัวยาเท่านั้น

คำสำคัญ : เกสซ์ภัณฑ์ การศึกษาความคงสภาพระยะยาว อายุการใช้ การออกแบบแบบเมทริกซิง และ การออกแบบแบบแบรคเกตติง

บทนำ

การศึกษาความคงสภาพของเกสซ์ภัณฑ์ เป็นการดำเนินการหาหลักฐานเพื่อยืนยันว่าคุณภาพของเกสซ์ภัณฑ์เปลี่ยนไปอย่างไรเมื่อเวลาผ่านไป ทำให้สามารถกำหนดอายุการใช้ (shelf life) ได้ โดยทดสอบคุณลักษณะต่างๆ ที่เป็นเป้าหมายที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงระหว่างการเก็บรักษาและมีแนวโน้มที่จะมีอิทธิพลต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิผล ด้วยเหตุที่ว่าเกสซ์ภัณฑ์หมายถึงรูปแบบยาเตรียมที่อยู่ในภาชนะบรรจุสุดท้าย ดังนั้นการศึกษาความคงสภาพต้องสามารถใช้ได้กับทุกความแรงและทุกภาชนะบรรจุ สำหรับเกสซ์ภัณฑ์ใหม่แล้วจำเป็นต้องศึกษาแบบเร่งเป็นระยะเวลา 6 เดือน และต้องศึกษาแบบยาวนานตลอดช่วงระยะเวลาของวันหมดอายุ ด้วยเหตุนี้สามารถก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายที่สูงในการศึกษาความคงสภาพได้ ทำให้เกิดเป็นที่มาของการศึกษาความคงสภาพโดยอาศัยหลักทางสถิติในการออกแบบที่เรียกว่าการออกแบบแบบเมทริกซิง (matrixing design) หรือก็คือการศึกษาที่ว่า “เพียงส่วนหนึ่งของตัวอย่างทั้งหมดเท่านั้นที่มีการทดสอบที่จุดใด ๆ จุดหนึ่งของการสุ่มตัวอย่าง”¹

มีการนำเสนอการศึกษาความคงสภาพ โดยอาศัยหลักทางสถิติในการออกแบบเป็นครั้งแรกในช่วงต้นของทศวรรษ 1980 ต่อมาในปี 1989 Nordbrock² และ Wright³ ได้นำเสนอในการประชุมด้านความคงสภาพ 2 ครั้ง และ Nakagaki⁴ ได้นำเสนอในการประชุมโดยใช้ทอมของ matrix และ bracket หลังจากนั้น Nordbrock⁵ ได้นำเสนออีกครั้งในปี 1991 และได้มีการตีพิมพ์ครั้งแรกในวารสารในปี 1992⁶ นับแต่นั้นเป็นต้นมาได้มีการนำเสนอและตีพิมพ์ในหัวข้อนี้อีกเป็นจำนวนมาก บทความนี้จะกล่าวถึงการออกแบบการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่ใช้กันทั่วไป ซึ่งรวมถึง full factorial design, fractional factorial design และ reduced designs บางประเภทที่นำเสนอโดย Nordbrock⁶ และที่กำหนดขึ้นโดย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (USFDA)⁷ เพื่อที่จะแสดงให้เห็นถึงการออกแบบเหล่านี้ให้ลองพิจารณาตัวอย่างต่อไปนี้⁸

ทำการผลิตเกสซ์ภัณฑ์ใหม่ในรูปแบบของยาเม็ดใน 3 ความแรง คือ 15, 30 และ 60 มิลลิกรัม และเลือกใช้ภาชนะบรรจุ 3 ชนิด คือ ขวดแก้ว บลิสเตอร์แพ็คเกจที่ทำจาก polyvinyl และหลอดที่ทำจากพลาสติกชนิด polyethylene ถ้าต้องการศึกษาความคงสภาพของเกสซ์ภัณฑ์

ดังกล่าวภายใต้สภาวะปกติ (อุณหภูมิห้องที่ 25 องศาเซลเซียส และความชื้นสัมพัทธ์ที่ร้อยละ 60) เป็นเวลา 4 ปี ต้องทำการศึกษาโดยสุ่มตัวอย่างมาที่ช่วงเวลาต่างๆ ตาม T_1 โดยที่

$$T_1 = (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 \text{ และ } 48 \text{ เดือน})$$

การศึกษาความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ที่ทำการผลิต ต้องได้ข้อมูลจากอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (batches) ดังนั้นถ้าออกแบบการศึกษาความคงสภาพเป็น full factorial แล้ว การออกแบบจะเป็น full factorial design ของตัวแปรอิสระ (คือ ตัวแปรที่มีผลต่อความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์) จำนวน 2 ตัวแปร คือ ความแรงของยาและชนิดของภาชนะบรรจุต่อ 1 รุ่นการผลิต โดยที่ศึกษาผลของระดับของตัวแปรแต่ละตัวที่ต่างกัน 3 ระดับ ทำให้ได้จำนวนของการทดลอง (combination) ที่ออกแบบตาม full factorial design เท่ากับ 27 combination (9 combination ต่อรุ่นการผลิต 1 รุ่น) ต่อหนึ่งช่วงเวลาตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนครั้งของการทดลองที่ออกแบบโดย full factorial design ของ 3 ตัวแปรที่ศึกษา 3 ระดับ (3^3 Full factorial design)⁸

Combination	Batch	Strength	Package	Combination	Batch	Strength	Package
1	1	15	Bottle	15	2	30	Tube
2	1	15	Blister	16	2	60	Bottle
3	1	15	Tube	17	2	60	Blister
4	1	30	Bottle	18	2	60	Tube
5	1	30	Blister	19	3	15	Bottle
6	1	30	Tube	20	3	15	Blister
7	1	60	Bottle	21	3	15	Tube
8	1	60	Blister	22	3	30	Bottle
9	1	60	Tube	23	3	30	Blister
10	2	15	Bottle	24	3	30	Tube
11	2	15	Blister	25	3	60	Bottle
12	2	15	Tube	26	3	60	Blister
13	2	30	Bottle	27	3	60	Tube
14	2	30	Blister				

ถ้าทดสอบความคงสภาพของแต่ละ combination เป็นเวลา 4 ปีตามช่วงเวลา T_1 ต้องมีจำนวนการทดสอบเท่ากับ 27 combination คูณด้วย 9 ช่วงเวลา (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 และ 48 เดือน) คือ 243 ครั้ง ซึ่งสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก จึงมีการเสนอให้ใช้ fractional factorial design ออกแบบการศึกษาแทน คือไม่เลือกทุก combination มาทดสอบแต่วางแผนเลือกเฉพาะบาง combination เท่านั้น เป็นการลดจำนวนการทดสอบเพื่อลดค่าใช้จ่าย โดยที่ยังได้ความแม่นยำของการทดสอบเพื่อหา shelf life ที่น่าเชื่อถือได้ในระดับหนึ่งแม้จะน้อยกว่าการใช้ full factorial design อย่างไรก็ตามเนื่องจากการใช้ fractional factorial design จะทำให้การหาผลของปัจจัยต่างๆ ที่มีต่อความคงสภาพของตัวยา มีความแม่นยำที่ลดลง ดังนั้นจึงมีการนำเสนอการออกแบบการศึกษาความคงสภาพอีกลักษณะหนึ่งที่เรียกว่า reduced design ที่นิยมใช้กัน ได้แก่การออกแบบแบบเมทริกซิง (matrixing design) และ การออกแบบแบบเบรกกัดติง (bracketing design)

โดยพื้นฐานแล้วการออกแบบการศึกษาความคงสภาพประกอบด้วย 2 ส่วนด้วยกัน ได้แก่การเลือก design factor เช่น ความแรงของยา และชนิดของภาชนะบรรจุ และการเลือก ช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่าง เช่น ทุก 3 เดือนในปีแรก ทุก 6 เดือนในปีที่สอง และทุกปีหลังจากนั้น ตามที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (USFDA) กำหนด⁹ ในการเลือก design factor นั้นอาจใช้ full factorial design หรือ fractional factorial design ตามที่ได้กล่าว มาแล้ว หรืออาจใช้หลักการของการออกแบบแบบเบรกเกิดตั้งก็ได้ ในขณะที่การเลือกช่วงเวลาที่ สุ่มตัวอย่างอาจสุ่มที่ทุกช่วงเวลาที่กำหนด หรือเลือกสุ่มเป็นบางช่วงเวลาโดยอาศัยหลักการ ของการออกแบบแบบเมทริกซิง

หลักการของการทดสอบแบบเมทริกซิง (matrixing design)

ในแง่ของการลดค่าใช้จ่าย Nordbrock⁶ ได้เสนอให้ลดจำนวนของช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่าง (sampling interval) ลง โดยนำเสนอ subset ย่อยต่างๆของช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่าง (หน่วยเป็น เดือน) สำหรับการศึกษาคงสภาพเป็นเวลานานจนถึง 4 ปี ดังนี้ :

$T_2 = \{0, 3, 9, 18, 36, 48\}$, $T_3 = \{0, 6, 12, 24, 48\}$, $T_5 = \{0, 3, 12, 36, 48\}$, $T_6 = \{0, 6, 18, 48\}$, $T_7 = \{0, 9, 24, 48\}$, $T_8 = \{0, 3, 9, 12, 24, 36, 48\}$, $T_9 = \{0, 3, 6, 12, 18, 36, 48\}$, $T_A = \{0, 6, 9, 18, 24, 48\}$

ในทางปฏิบัติจะแบ่ง subset ข้างบนเป็น 3 กลุ่ม คือ (a) T_2 และ T_3 (b) T_5 , T_6 และ T_7 (c) T_8 , T_9 และ T_A ในการออกแบบการศึกษาคงสภาพหนึ่งนั้น ถ้าเลือกกลุ่มแรกของ subset แล้ว ครั้งหนึ่งของการศึกษาจะดำเนินการที่ 0, 3, 9, 18, 36 และ 48 เดือน ในขณะที่อีก ครั้งหนึ่งที่เหลือจะดำเนินการที่ 0, 6, 12, 24 และ 48 เดือน ทำให้มีครั้งหนึ่งของการศึกษาคง สภาพดำเนินการที่แต่ละช่วงเวลา ยกเว้นที่จุดแรกและจุดสุดท้ายของช่วงเวลาคือ 0 และ 48 เดือน ทำให้สามารถลดการทดสอบลงไปได้ประมาณครึ่งหนึ่งจึงเรียกการออกแบบนี้ว่า one-half design หรือ one-half reduction โดยที่ถ้ากลุ่มแรกของ subset นำไปใช้ร่วมกับ complete (full) factorial design จะเรียกว่าเป็น complete-one-half design

ถ้าเลือกกลุ่มที่สองของ subset หนึ่งในสามของการศึกษาคงสภาพจะดำเนินการที่ 0, 3, 12, 36 และ 48 เดือน อีกหนึ่งในสามจะดำเนินการที่ 0, 6, 18 และ 48 เดือน และอีกหนึ่งในสามจะดำเนินการที่ 0, 9, 24 และ 48 เดือน ทำให้ลดการทดสอบได้ประมาณสองในสาม เรียก การออกแบบนี้ว่า one-third design หรือ two-third reduction โดยการออกแบบชนิดนี้ หนึ่งใน สามของการศึกษาคงสภาพจะดำเนินการที่แต่ละช่วงเวลา ยกเว้นที่ 0 และ 48 เดือน และ ถ้านำไปใช้ร่วมกับ complete factorial design จะเรียกว่าเป็น complete-one-third design

สำหรับการเลือกใช้กลุ่มที่สามของ subset หนึ่งในสามของการศึกษาจะดำเนินการที่ 0, 3, 9, 12, 24, 36 และ 48 เดือน อีกหนึ่งในสามจะดำเนินการที่ 0, 3, 6, 12, 18, 36 และ 48 เดือน และอีกหนึ่งในสามจะดำเนินการที่ 0, 6, 9, 18, 24 และ 48 เดือน จะเห็นว่าสองในสาม ของการศึกษาคงสภาพดำเนินการที่แต่ละช่วงเวลา ยกเว้นที่ 0 และ 48 เดือน ทำให้ สามารถลดการทดสอบลงไปได้ประมาณหนึ่งในสาม จึงเรียกการออกแบบนี้ว่า two-third design

หรือ one-third reduction และถ้าร่วมกับ complete factorial design จะเรียกว่าเป็น complete-two-third design

หลักการของการทดสอบแบบแบรคเกตติง (Bracketing design)

การออกแบบการศึกษาความคงสภาพแบบ reduced design อีกชนิดหนึ่งที่ใช้กันคือ การออกแบบแบบแบรคเกตติง ซึ่งเป็นการออกแบบการศึกษาที่กำหนดให้เฉพาะตัวอย่างที่อยู่ตำแหน่งปลายสุด (extreme) ของแต่ละปัจจัยที่ทำการศึกษา เช่น ความแรงของยา หรือขนาดบรรจุของเภสัชภัณฑ์ ต้องทำการทดสอบที่ทุกจุดของช่วงเวลาที่ทำการสุ่มตัวอย่าง โดยคาดหวังว่าความคงสภาพของ intermediate level แทนได้โดยความคงสภาพที่ได้จากการทดสอบที่ตำแหน่งปลายสุด (extreme test)

การวางแผนการทดสอบแบบแบรคเกตติงและเมทริกซิง

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้กำหนด Guidance for Industry Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products ขึ้นมาในปี 2003⁷ สำหรับ long-term stability test โดยนำหลักการของ stability design ที่ได้มีผู้นำเสนอมาประยุกต์ใช้ดังต่อไปนี้

การออกแบบแบบแบรคเกตติง (Bracketing design)^{7,10}

หมายความว่าแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ที่เมื่อทำการทดสอบ ณ เวลาหนึ่งเฉพาะตัวอย่างที่มีความแรงหรือขนาดบรรจุสูงสุดและต่ำสุด ใช้เป็นตัวแทนของผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงหรือขนาดบรรจุที่อยู่ระหว่างสูงสุดและต่ำสุดนั้น เพื่อลดภาระการศึกษาโดยใช้สถิติในการวางแผน¹⁰ การวางแผนการทดสอบชนิดนี้ได้แก่การออกแบบการศึกษา ซึ่งยอมให้เฉพาะตัวอย่างที่ได้จากตำแหน่งปลายสุดของช่วงของปัจจัยที่ศึกษา (เช่น ความแรงของยา ขนาดของภาชนะบรรจุและหรือปริมาณที่บรรจุ) เท่านั้น ที่ได้รับการทดสอบในทุกจุดของเวลาที่สุ่มทดสอบ ตารางที่ 2 แสดงการออกแบบการทดสอบชนิดนี้สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีการผลิตใน 3 ระดับสามความแรง คือ 50, 75 และ 100 มิลลิกรัม และในขนาดความจุ 3 ขนาด คือ 15, 100 และ 500 มิลลิลิตร ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าเฉพาะขนาดความแรงที่ 50 และ 100 มิลลิกรัม และที่มีขนาดความจุ 15 และ 500 มิลลิลิตร เท่านั้นที่นำไปทดสอบ โดยเก็บที่สภาวะการทดลองตามข้อกำหนดสำหรับการหาความคงสภาพแบบระยะยาว (long-term stability test) และสุ่มตัวอย่างที่ช่วงเวลาต่างๆ เช่น ที่ 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 และ 60 เดือนมาทดสอบทุกช่วงเวลา

การวางแผนการทดสอบแบบเมทริกซิง (Matrixing design)

หมายความว่า แผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ที่แบ่งการทดสอบเป็นกลุ่มย่อยทำการทดสอบตามหัวข้อต่างๆ สลับกัน ณ เวลาที่กำหนด ตัวอย่างแต่ละกลุ่มจะสามารถ

เป็นตัวแทนของผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างที่ทดสอบแต่ละกลุ่มจะแตกต่างกันในรุ่นผลิต ความแรงของยา ภาชนะบรรจุเหมือนกันแต่ขนาดบรรจุต่างกัน หรือบางกรณีอาจต่างชนิดกันได้¹⁰

การวางแผนการทดสอบแบบเมทริกซิงที่ใช้กันอยู่เรียกกันว่าเป็น reduced design คือการออกแบบที่ลดลงจาก full design โดยมีข้อแม้ว่าทุก combination ต้องมีการทดสอบที่จุดแรก และจุดสุดท้าย และถ้าข้อมูลของ long-term stability ทั้งหมดของ shelf life ที่นำเสนอยังไม่สมบูรณ์ ณ เวลาที่ยื่นขึ้นทะเบียน ทุก combination ต้องทำการทดสอบที่เวลา 12 เดือน หรือจุดสุดท้ายของเวลาก่อนการยื่นขอทะเบียน นอกจากนี้ทุก combination มีการทดสอบอย่างน้อย 3 ช่วงเวลาซึ่งรวมเอาช่วงเวลาตั้งต้นไว้ด้วย ตัวอย่างของการออกแบบแบบเมทริกซิงแสดงไว้ในตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 2 การออกแบบแบบแบรกเกตดิงสำหรับเภสัชภัณฑ์ โดยศึกษาผลของปัจจัย 2 ประการ คือ ความแรง และขนาดบรรจุ⁷

Strength		50 mg			75 mg			100 mg		
Batch		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Container size	15 ml	T	T	T				T	T	T
	100 ml									
	500 ml	T	T	T				T	T	T

T = Sample tested

ตารางที่ 3 การวางแผนการทดลองแบบเมทริกซิงชนิด one-third reduction สำหรับศึกษาผลของความแรงของเภสัชภัณฑ์ 2 ระดับ⁷

Time point (months)			0	3	6	9	12	18	24	36	
Strength	S1	Batch 1	T	T		T	T		T	T	
		Batch 2	T	T	T		T	T		T	
		Batch 3	T		T	T	T	T	T	T	T
	S2	Batch 1	T		T	T	T	T	T	T	T
		Batch 2	T	T		T	T		T	T	
		Batch 3	T	T	T		T	T			T

T = Sample tested

ตารางที่ 3 แสดงการออกแบบการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพคือ ความแรงของยา (2 ระดับ) เป็น full factorial design คือเลือกทุก combination ของปัจจัยที่ทุกระดับ แต่จะลดช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่าง ทำให้ไม่ได้สุ่มตัวอย่างมาทำการทดสอบที่ทุกช่วงเวลาจึงเป็น reduced design ไม่ใช่ full design ในขณะที่ในตารางที่ 4 ในส่วนของ matrixing on time points หมายถึงเลือกออกแบบศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพได้แก่ ความแรงของยา (3 ระดับ) และขนาดของภาชนะบรรจุ (3 ระดับ) เป็น full factorial design คือทุก combination

ของความแรงและขนาดของภาชนะบรรจุที่ทุกระดับของทุกรุ่นการผลิตรวมกัน แต่เลือกที่จะลดช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่างลงไปหนึ่งในสาม โดยที่ค่า T₁, T₂ และ T₃ ในตาราง ตรงกับ T_A (0, 6, 9, 18, 24, 48 เดือน) , T_B (0, 3, 9, 12, 24, 36, 48 เดือน) และ T_C (0, 3, 6, 12, 18, 36, 48 เดือน) ที่เสนอโดย Nordbrock⁶ ตามลำดับ นั่นคือสุ่มแต่ละ combination มาทดสอบที่เวลาต่างกันไปตาม T_A, T_B และ T_C แต่ให้ทดสอบทุก combination ที่ 12 เดือน และจุดสุดท้ายที่ทำการทดสอบคือที่ 36 เดือน ตามที่กำหนดโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเนื่องจากข้อมูลการศึกษานี้ยังไม่สมบูรณ์ครบ 60 เดือน

สำหรับในส่วนของ matrixing on time points and factors จะเลือกการออกแบบการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพ ได้แก่ ความแรงของยาและขนาดของภาชนะบรรจุเป็น fractional factorial design ของแต่ละรุ่นการผลิตรวมกัน กล่าวคือไม่ได้ทำการสุ่มตัวอย่างทั้ง 27 combination แต่จะสุ่มมาเพียง 18 combination เท่ากับเป็น one-third reduction ในแง่ของปัจจัย และเลือกลดช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่างด้วยเป็น one-third reduction เหมือนเดิม จึงเป็นการออกแบบแบบเมทริกซิง ทั้งในแง่ของปัจจัยและช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่าง

ตารางที่ 4 การวางแผนการทดลองแบบเมทริกซิงสำหรับศึกษาผลของปัจจัย 2 ประการ คือ ความแรงและขนาดบรรจุของเภสัชภัณฑ์อย่างละ 3 ระดับ⁷

Matrixing on time points

Strength	S1			S2			S3		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Container size									
Batch 1	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
Batch 2	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
Batch 3	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

Matrixing on Time Points and Factors

Strength	S1			S2			S3		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Container size									
Batch 1	T1	T2		T2		T1		T1	T2
Batch 2		T3	T1	T3	T1		T1		T3
Batch 3	T3		T2		T2	T3	T2	T3	

Key :

Time-point (months)	0	3	6	9	12	18	24	36
T ₁	T		T	T	T	T	T	T
T ₂	T	T		T	T		T	T
T ₃	T	T	T		T	T		T

S1, S2 and S3 are different strengths. A, B and C are different container sizes. T = sample tested

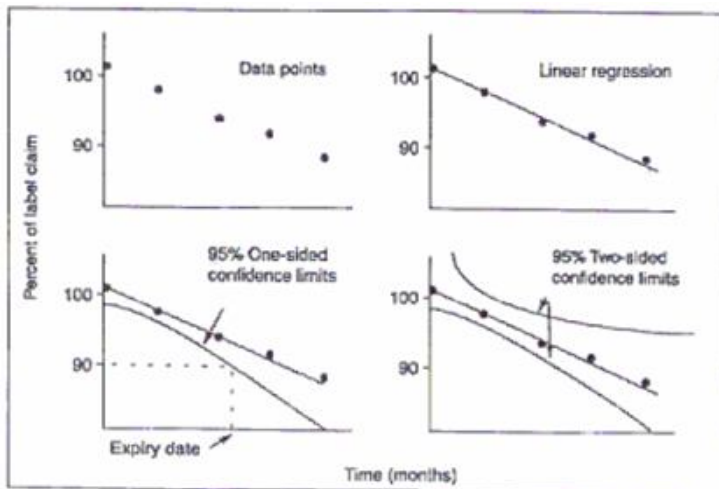
การแปลผลข้อมูล^{11, 12}

เมื่อนำข้อมูลจากทดสอบความคงสภาพ เขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่เหลืออยู่ในเภสัชภัณฑ์กับระยะเวลาที่ทำการเก็บรักษาภายใต้สภาวะที่ระบุไว้ จะได้กราฟแต่ละเส้นสำหรับเภสัชภัณฑ์หนึ่งรุ่นการผลิต เมื่อนำทุกจุดที่ plot ไปวิเคราะห์โดย linear regression ก็จะได้เส้นทำนายผล (predicted line) ที่เป็นเส้นตรงดังแสดงในสมการที่ 1 และรูปที่ 1

$$Y = mX + b \quad [1]$$

สมการที่ [1] เป็นสมการทำนายผล (predicted equation) ใช้ทำนายปริมาณด้วยยา (คือ Y ในสมการ) ว่าจะเปลี่ยนแปลงไปอย่างไรเมื่อเวลา (คือ X ในสมการ) เปลี่ยนไป ค่า m ในสมการคือ slope ซึ่งก็คือค่าคงที่ของอัตราการสลายตัวของยาแบบปฏิกิริยาอันดับศูนย์ (ซึ่งจะเป็นจริงสำหรับการสลายตัวของยาจาก 100% ไปเป็น 90% ในทุกกรณี) และค่า b ในสมการคือค่า intercept หรือปริมาณยาแรกเริ่มนั่นเอง

เนื่องด้วยแต่ละจุดที่อยู่บนเส้นได้มาจาก linear regression จึงมีการเบี่ยงเบนจากเส้นเฉลี่ยไปทั้งในด้านของค่าที่ต่ำกว่าและค่าที่สูงกว่า จึงต้องกำหนดขอบเขตของการเบี่ยงเบนของจุดต่างๆที่ plot จริงจากเส้นเฉลี่ยที่อาจจะเกิดขึ้นได้ในระดับความเชื่อมั่นทางสถิติต่างๆ ซึ่งในที่นี้จะกำหนดให้ยอมรับได้ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% การเบี่ยงเบนจากเส้นเฉลี่ยดังกล่าวที่อาจเกิดขึ้นทั้งด้านบนและล่างของเส้น จึงต้องมีการคำนวณหาขอบเขตการเบี่ยงเบนที่ยอมรับได้ของข้อมูลจากเส้นเฉลี่ยที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยใช้สูตรการคำนวณเชิงสถิติดังต่อไปนี้



รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่เหลืออยู่กับเวลาที่แทนด้วยเส้นเฉลี่ย และเส้นแสดงขอบเขตของข้อมูลที่เบี่ยงเบนไปจากค่าเฉลี่ยที่ยอมรับได้ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%, y_1 ¹¹

$$S_y^2 = \frac{\sum (y_i - \hat{y}_i)^2}{n - 2} \quad [2]$$

ค่าต่ำสุดที่ระดับความเชื่อมั่น 95%, y_i'

$$y_i' = \hat{y}_i - g(X) = (mx + b) - g(X) \quad [3]$$

ค่าสูงสุดที่ระดับความเชื่อมั่น 95%, y_i''

$$y_i'' = \hat{y}_i + g(X) = (mx + b) + g(X) \quad [4]$$

$$g(X) = t_{0.05, n-2} \cdot S_y \cdot \left[\frac{1 + \frac{(X - \bar{X})^2}{\sum (X - \bar{X})^2}}{n} \right]^{1/2} \quad [5]$$

เนื่องจากการทำนายปริมาณด้วยเวลาที่เวลาหนึ่งอาจผิดไปจากค่าเฉลี่ยได้ ทำให้เกิดความผิดพลาดในการทำนาย shelf life ของเภสัชภัณฑ์ได้ ดังนั้นถ้าใช้เส้นขอบเขตที่ต่ำกว่าที่ระดับความเชื่อมั่น 95% (95% lower limit confident level) แทนเส้นเฉลี่ยในการทำ shelf life แล้วถ้าเกิดการผิดพลาดออกจากเส้นเฉลี่ยของค่าปริมาณยาที่เหลือที่เวลาต่างๆ ก็ไม่ก่อให้เกิดปัญหาของการทำนาย shelf life ที่นานกว่าความเป็นจริงขึ้นเลย เพราะได้ทำการเผื่อไว้แล้วโดยคำนวณหา shelf life จากเส้นขอบเขตที่ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยที่ระดับความเชื่อมั่น 95%¹²

การทดสอบความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ในประเทศไทย

ในการวางแผนการศึกษาความคงสภาพ ต้องวางแผนว่าจะนำเภสัชภัณฑ์ไปจำหน่ายที่ใดบ้าง เช่น ในประเทศที่อยู่ใน climatic zone ใด ตามที่ WHO กำหนด ประเทศไทยอยู่ใน Zone IVb คือเขตอากาศร้อน/ความชื้นสูงมากกว่า (Hot /higher humidity) (กำหนดโดยประเทศในกลุ่ม ASEAN) ตารางที่ 5 กล่าวถึงการข้อกำหนดสำหรับการทดสอบความคงสภาพระยะยาว (long-term testing conditions) สำหรับกำหนด shelf life ของตำรับยาที่ใช้กับ Zone ต่างๆ

ตารางที่ 5 สภาวะการณ์ของการทดสอบความคงสภาพระยะยาว¹³

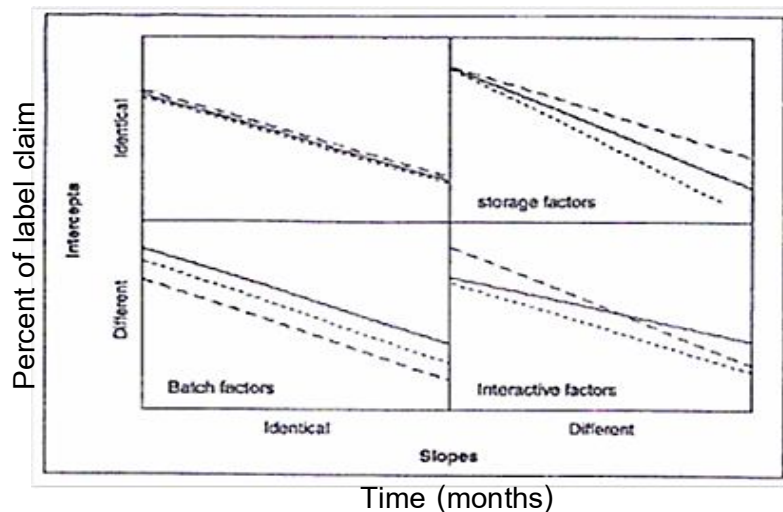
Climatic zone	Temperature	Humidity	Minimum duration
Zone I	21±2°C	45%±5%RH	12 months
Zone II	25±2°C	60%±5%RH	12 months
Zone III	30±2°C	35%±5%RH	12 months
Zone IV	30±2°C	65%±5%RH	12 months
Zone IVb	30±2°C	75%±5%RH	12 months

Note : Zone I - temperate, Zone II - sub-tropical, Zone III - hot and dry, Zone IV – hot and humid or tropical, Zone IVb - hot /higher humidity (ASEAN)

การกำหนดอายุการใช้ยา (shelf life) จากข้อมูลการศึกษาความคงสภาพระยะยาว^{11, 12}

นอกจากการทดสอบความคงสภาพแบบเร่งซึ่งเป็นการหา shelf life ของยาชั่วคราว คือ 2 ปี เพื่อนำข้อมูลไปขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว ต้องมีการทำการทดสอบความคงสภาพระยะยาว ซึ่งในการดำเนินการทดสอบให้ใช้เภสัชภัณฑ์อย่างน้อยจำนวน 3 รุ่นการผลิต นำไปเก็บรักษาตามสภาวะที่ระบุตามตารางที่ 5 และทำการสุ่มตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยามาวิเคราะห์และทดสอบตามช่วงเวลาต่างๆ คือ ที่เวลา 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 และ 60 เดือน

รูปที่ 2 แสดงรูปของกราฟที่วาดจากข้อมูลของเภสัชภัณฑ์ 3 รุ่นการผลิตที่นำมาทำการทดสอบหาความคงสภาพระยะยาว รูปที่อยู่ด้านบนซ้ายมีทั้ง slope และ intercept ของกราฟเส้นตรงทั้ง 3 เส้นมีค่าเท่ากันโดยประมาณ สามารถนำข้อมูลทั้งหมดของ 3 รุ่นการผลิตมารวมกันได้ เพื่อเขียนกราฟรูปใหม่หาค่าคงที่ของอัตราเร็วในสลายตัว (slope) ส่วนรูปที่ระบุว่า batch factors นั้น slope ของทั้ง 3 เส้นเท่ากัน แต่ค่า intercept ต่างกัน รูปที่ระบุว่า storage factors กราฟทั้งสามมี slope ไม่เท่ากันแต่มีค่า intercept เท่ากัน ในรูปที่ระบุว่า interactive factors กราฟทั้งหมดมีค่า slope และ intercept ไม่เท่ากันซึ่งเป็นผลมาจากทั้ง batch และ storage factor ต่างๆ¹¹ ซึ่งในกรณีหลังทั้ง 3 กรณี จะเลือกการคำนวณหาอายุการใช้ยาจากรุ่นการผลิตที่ให้ค่า slope มากที่สุด เพื่อประกันถึงการทำนายอายุการใช้ยาที่ปลอดภัย



รูปที่ 2 กราฟแบบต่างๆที่วาดจากข้อมูลของเภสัชภัณฑ์ 3 รุ่นการผลิตที่นำมาทำการทดสอบหาความคงสภาพในระยะยาว¹²

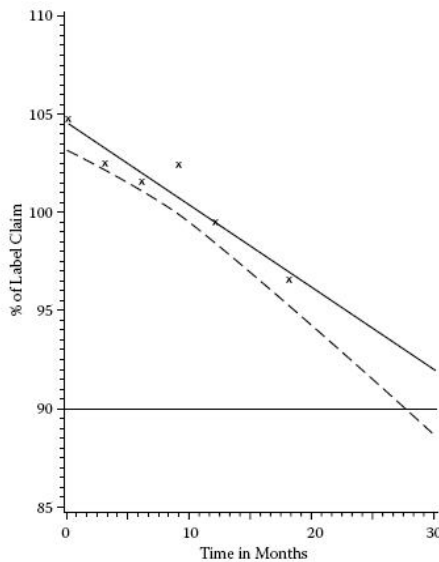
ตัวอย่างที่ 1⁸

ศึกษาความคงสภาพของของยาเม็ดของตัวยามีขนาดการใช้ 300 มิลลิกรัม เพื่อกำหนด shelf life ของยา โดยนำยาเม็ดที่ผลิตจาก 5 รุ่นการผลิตมาเก็บที่อุณหภูมิห้องในภาชนะบรรจุ 2 ชนิด ได้แก่ขวดที่ทำจากพลาสติกประเภท polyethylene ชนิดความหนาแน่นสูงและบลิสเตอร์แพ็คเกจ (blister packages) นำยาเม็ดมาทดสอบปริมาณยาที่เวลา 0, 3, 6, 9, 12 และ 18 เดือน ได้ผลตามตารางที่ 6 ตัวอย่างนี้มีการสุ่มตัวอย่างจนถึง 18 เดือนเท่านั้นไม่ถึง 60

เดือน และทำการทดสอบทุก combination ที่ทุกช่วงเวลา คือเป็น complete (full) factorial design ดังนั้นจึงเป็นการการออกแบบการศึกษาความคงสภาพอย่างธรรมดาที่สุด ไม่ใช่ reduced design

ตารางที่ 6 ผลการวิเคราะห์หาปริมาณยาคิดเป็นร้อยละของปริมาณที่ระบุบนฉลาก⁸

Package	Batch	Sampling Time (months)					
		0	3	6	9	12	18
Bottle	1	104.8	102.5	101.5	102.4	99.4	96.5
	2	103.9	101.9	103.2	99.6	100.2	98.8
	3	103.5	102.1	101.9	100.3	99.2	101.0
	4	101.5	100.3	101.1	100.6	100.7	98.4
	5	106.1	104.3	101.5	101.1	99.4	98.2
Blister	1	102.0	101.6	100.9	101.1	101.7	97.1
	2	104.7	101.3	103.8	99.8	98.9	97.1
	3	102.5	102.3	100.0	101.7	99.0	100.9
	4	100.1	101.8	101.4	99.9	99.2	97.4
	5	105.2	104.1	102.4	100.2	99.6	97.5



รูปที่ 3 ความคงสภาพของยาเม็ดที่บรรจุในขวดเมื่อเวลาผ่านไป 18 เดือน⁸

ในที่นี้จะเลือกข้อมูลของยาเม็ดที่รุ่นการผลิตที่ 1 และบรรจุในขวด เพื่อแสดงการคำนวณหา shelf life ของรุ่นการผลิตนี้ รูปที่ 3 แสดงข้อมูลความคงสภาพของยาเม็ดที่บรรจุในขวดเมื่อเวลาผ่านไป 18 เดือนของรุ่นการผลิตที่ 1 จาก linear regression จะได้สมการทำนายร้อยละของยาที่เหลือ (y) เป็นฟังก์ชันของเวลา (x) ซึ่งแสดงโดยเส้นตรงดังแสดงในรูปที่ 3 หากค่า slope (m) ได้เป็น -0.423 และ intercept (b) ได้เป็น 104.57 จากนั้นทำการคำนวณหาค่าปริมาณของยาที่เหลือที่เวลาต่างๆ ตามสมการทำนายผล ($\hat{y} = -0.423x + 104.57$) ได้เป็นค่าปริมาณยาที่ทำนาย (predicted drug content, \hat{y}) นำไปคำนวณหาค่าความคลาดเคลื่อนของค่าจริง (y_i) และค่าทำนายจากสมการ (\hat{y}_i) คือ S_y^2 โดยที่ค่า n (จำนวนจุด) เท่ากับ 6 และจากตารางที่ 7 ค่า $\sum (\hat{y}_i - y_i)^2$ เท่ากับ 3.874

$$S_y^2 = \frac{\sum (y_i - \hat{y}_i)^2}{n - 2} = \frac{3.874}{(6-2)} = 0.969$$

$$S_y = 0.984$$

นำค่าต่างๆ ที่กล่าวถึงไปคำนวณหาค่าต่ำสุดที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ของปริมาณยาที่เหลืออยู่ (y') ที่เวลาหนึ่งๆ จากสูตรต่างๆ ดังนี้

$$y'_i = \hat{y}_i - g(X)$$

$$g(X) = t_{0.05, n-2} \cdot S_y \cdot \left[\frac{1}{n} + \frac{(X - \bar{X})^2}{\sum (X - \bar{X})^2} \right]^{1/2}$$

ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าว \bar{X} มีค่าเท่ากับ 8 และ ที่ 95% confidence level ค่า $t_{0.05, n-2}$ จากตาราง t-test เท่ากับ 2.132 สำหรับข้อมูลการคำนวณต่างๆ แสดงไว้ในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ข้อมูลการคำนวณหา shelf life ของตัวอย่างที่ 1

X	Y	XY	\hat{y}	$(\hat{y} - y)$	$(X - \bar{X})^2$	g(X)	y'
0	104.8	0	104.57	0.05	64.00	1.44	103.13
3	102.5	307.5	103.30	0.64	25.00	1.12	102.18
6	101.5	609	102.03	0.28	4.00	0.90	101.13
9	102.4	921.6	100.76	2.68	1.00	0.87	99.89
12	99.4	1192.8	99.49	0.01	16.00	1.03	98.46
18	96.5	1737	96.96	0.21	100.00	1.68	95.27

ตัวอย่างเช่นที่เวลา 3 เดือน ได้ค่า x เท่ากับ 3 ได้ค่า y เท่ากับ 102.5 และค่า \hat{y} เท่ากับ 103.30 ดังนั้นค่า $(X - \bar{X})^2$ เท่ากับ $(3-8)^2$ คือ 25 และค่า $\sum (X - \bar{X})^2$ เท่ากับ 210

$$g(X) = 2.132 \times 0.984 \left(\frac{1}{6} + \frac{25}{210} \right)^{1/2} = 1.12$$

$$y'_{(3 \text{ months})} = \hat{y}_{(3 \text{ months})} - g(X)_{(3 \text{ months})}$$

$$= 103.30 - 1.12$$

$$= 102.18$$

จากการคำนวณที่เวลา 3 เดือน จะได้ค่าของปริมาณยาที่เหลืออยู่เท่ากับ 102.18% ที่ระดับต่ำสุดของความเชื่อมั่น 95%

การคำนวณหา shelf life ของยาเม็ดรุ่นการผลิตที่ 1 ที่บรรจุในขวด ทำได้ดังต่อไปนี้ จากสมการ

$$y' = \hat{y}_i - g(X)$$

$$= (mx + b) - [2.132 \times 0.984 \left(\frac{1}{6} + \frac{(x-8)^2}{210} \right)^{1/2}]$$

ถ้าต้องการค่า y_i' เท่ากับ 90% แล้ว ค่า x ที่หาได้จากสมการจะเป็นเวลาที่จะมีปริมาณยาเหลืออยู่เท่ากับ 90% ที่ระดับต่ำสุดที่ความเชื่อมั่น 95% นั่นคือ shelf life ของยาเม็ดรุ่นการผลิตที่ 1 ที่บรรจุในขวดนั่นเอง ดังนั้น

$$90 = (-0.423x + 104.57) - [2.132 \times 0.984 (1/6 + (x-8)^2/210)^{1/2}]$$

$$x = 27.5$$

ตารางที่ 8 สรุปผล linear regression ของข้อมูลความคงสภาพของยาเม็ดที่บรรจุในขวด⁸

Batch	Intercept	SE (α)	Slope	SE (β)	s^2
1	104.57	0.676	-0.423	0.068	0.969
2	103.50	0.742	-0.280	0.075	1.166
3	102.67	0.800	-0.168	0.080	1.358
4	101.51	0.488	-0.135	0.049	0.505
5	105.29	0.614	-0.441	0.062	0.800
Pooled	103.51	0.374	-0.289	0.038	

จากการคำนวณกำหนด shelf life ของยาเม็ดรุ่นการผลิตที่ 1 ที่บรรจุในขวดได้เท่ากับ 27.5 เดือน ในทำนองเดียวกันสามารถคำนวณหา shelf life ของยาในรุ่นการผลิตที่ 2, 3, 4 และ 5 ในขวดได้เท่ากับ 33.5, 41.1, 51.4 และ 28.6 เดือนตามลำดับ เนื่องจากค่า slope (ค่าคงที่ของอัตราการสลายตัว) ของแต่ละรุ่นการผลิตของยาเม็ดที่บรรจุในขวดมีความแปรผันกันมากดังแสดงในตารางที่ 8 ทำให้ไม่สามารถนำข้อมูลมารวมกันแล้วหา shelf life ร่วมกันได้ ซึ่งถ้าทำเช่นนั้นจะได้ shelf life เท่ากับ 39.5 เดือน ในกรณีนี้จึงกำหนดให้ใช้ shelf life ของรุ่นการผลิตที่สั้นที่สุดคือรุ่นที่ 1 คือ 27.5 เดือน สำหรับยาเม็ดชนิดนี้ที่บรรจุในขวด ทำให้ได้ข้อสรุปของ shelf life ที่ปลอดภัยที่สุด

สรุป

การศึกษาความคงสภาพระยะยาวของเภสัชภัณฑ์ จำเป็นต้องอาศัยหลักการทางสถิติช่วยออกแบบการทดลอง เพื่อให้สามารถอายุการใช้ของเภสัชภัณฑ์ได้อย่างน่าเชื่อถือโดยประหยัดต้นทุนในการดำเนินการ ชนิดของการออกแบบการศึกษาความคงสภาพเชิงสถิติที่นิยมใช้ได้แก่การออกแบบแบบแบรกเกตติงและการออกแบบแบบเมทริกซิง นอกจากนั้นเพื่อให้การแปลผลการศึกษา มีความน่าเชื่อถือและยอมรับได้มากที่สุด ในการคำนวณหาอายุการใช้ยาจึงต้องอาศัยหลักสถิติโดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นไว้ที่ 95% คำนวณหาอายุการใช้ยาในแง่ของปริมาณตัวยาที่เหลือในเภสัชภัณฑ์ ได้จากระยะเวลาที่จะมีปริมาณยาเหลืออยู่ 90% ของปริมาณที่ระบุไว้บนฉลากที่ระดับต่ำสุดของระดับความเชื่อมั่น 95% ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัยในการกำหนดอายุการใช้ของยาไม่ให้นานเกินจริง ด้วยเหตุนี้การออกแบบการศึกษาความคงสภาพระยะยาวโดยอาศัยหลักการทางสถิติจึงเป็นประโยชน์อย่างมากต่ออุตสาหกรรมยา

เอกสารอ้างอิง

1. Nordbrock E. Stability matrix design, In: Chow SC (ed) Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics. 2nd edition. London: Informa Healthcare, 2003: 934-939.
2. Nordbrock E. Statistical study design. In Presentation at National Stability Discussion Group; October 1989.
3. Wright J. Use of factorial designs in stability testing. In Proceedings of Stability Guidelines for Testing Pharmaceutical Products: Issues and Alternatives. AAPS Meeting; December 1989.
4. Nakagaki P. AAPS Annual Meeting; 1990.
5. Nordbrock E. Statistical comparison of NDA stability study designs. In Midwest Biopharmaceutical Statistics Workshop; May 1991.
6. Nordbrock E. Statistical comparison of stability study designs. J. Biopharm. Stat. 1992; 2: 91–113.
7. ICH Steering Committee. ICH Q1D. Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products. January 2003.
8. Chow SC. Statistical design and analysis of stability studies. Boca Raton : Chapman & Hall/CRC, 2007: 80-93, 115-121.
9. ICH. Guidance for industry Q1A (R2) stability testing of new drug substances and products. Revision 2. November 2003.
10. คำแนะนำการปฏิบัติงาน ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่องกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 2544: 26-27.
11. Singh S. Drug stability testing and shelf-life determination according to international guidelines. Pharm. Tech. 1999; 23 (6): 68-88.
12. ICH Steering Committee. ICH Q1E. Evaluation for stability data. June 2004.
13. Anonymous. Stability tests in hot, wet climates-the global harmonization (onlines). Available at <http://www.pharmaceutical-int.com/categories/pharmaceutical-stability-tests/pharmaceutical-stability-tests-in-hot-wet-climates.asp>

คำถาม

- ประเทศไทยจัดว่าอยู่ใน zone ใดของ climatic zone
 - 1) Zone I
 - 2) Zone II
 - 3) Zone III
 - 4) Zone IV
 - 5) Zone IVb
- การศึกษาความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ระยะยาวในประเทศไทย ควรทำในสภาวะการณ์ใดต่อไปนี้
 - 1) $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ และ $45\%\pm 5\%\text{RH}$
 - 2) $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ และ $60\%\pm 5\%\text{RH}$
 - 3) $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ และ $35\%\pm 5\%\text{RH}$
 - 4) $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ และ $65\%\pm 5\%\text{RH}$
 - 5) $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ และ $75\%\pm 5\%\text{RH}$
- ในการศึกษาความคงสภาพระยะยาว นอกเหนือจากการทดสอบที่เวลาเริ่มต้นแล้ว ช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่างมาทดสอบเมื่อเก็บไว้ คือ
 - 1) ทุก 1 เดือนในปีแรก ทุก 3 เดือนในปีที่สอง และทุก 6 เดือนหลังจากนั้น
 - 2) ทุก 1 เดือนในปีแรก ทุก 3 เดือนในปีที่สอง และทุกปีหลังจากนั้น
 - 3) ทุก 3 เดือนในปีแรก ทุก 4 เดือนในปีที่สอง และทุก 6 เดือนหลังจากนั้น
 - 4) ทุก 3 เดือนในปีแรก ทุก 4 เดือนในปีที่สอง และทุกปีหลังจากนั้น
 - 5) ทุก 3 เดือนในปีแรก ทุก 6 เดือนในปีที่สอง และทุกปีหลังจากนั้น

จากข้อมูลของรุ่นการผลิตที่ 5 ของยาเม็ดที่บรรจุในบลิสเตอร์แพ็คเกจ ในตารางที่ 6 ของตัวอย่างที่ 1 ในบทความ จงตอบคำถามในข้อที่ 4-7 ต่อไปนี้

- ที่เวลา 9 เดือน รุ่นการผลิตนี้จะมีปริมาณของยาที่เหลืออยู่ตามที่คำนวณจากสมการทำนายผล เท่ากับเท่าไร
 - 1) 99.4%
 - 2) 100.1%
 - 3) 101.1%
 - 4) 102.4%
 - 5) 104.1%
- ค่า S_y ของรุ่นการผลิตนี้เท่ากับเท่าไร
 - 1) 0.968
 - 2) 0.984
 - 3) 1.069
 - 4) 1.143
 - 5) 1.165

6. ค่า y_i' (95% lower limit confident level) ของปริมาณยาที่เหลืออยู่ที่เวลา 9 เดือนของ
 ฐานการผลิตนี้เท่ากับเท่าไร

- 1) 99.4%
- 2) 100.1%
- 3) 101.1%
- 4) 102.4%
- 5) 104.1%

7. ฐานการผลิตนี้คำนวณหา shelf-life ได้เท่ากับกี่เดือน

- 1) 26.9
- 2) 27.5
- 3) 33.9
- 4) 34.4
- 5) 41.1

ในการศึกษาความคงสภาพของยาเม็ด 3 ฐานการผลิต ที่มี dose เท่ากับ 50 mg, 75 mg และ 100 mg บรรจุในภาชนะบรรจุ 2 ชนิด คือ บลิสเตอร์แพ็ก และขวด ออกแบบการศึกษาตามตาราง ให้ตอบคำถามข้อ 8-9

หมายเหตุ : ให้ทุก combination ต้องทำการทดสอบที่เวลา 12 เดือน และจุดสุดท้ายของเวลา

Strength	50 mg		75 mg		100 mg	
	Blister pack	Bottle	Blister pack	Bottle	Blister pack	Bottle
Batch 1	T1	T2	T2	T3	T3	T1
Batch 2	T2	T3	T3	T1	T1	T2
Batch 3	T3	T1	T1	T2	T2	T3

Time-point (months)	0	3	6	9	12	18	24	36	48
T ₁	T	T		T	T		T	T	T
T ₂	T	T	T		T	T		T	T
T ₃	T		T	T	T	T	T		T

8. การศึกษาความคงสภาพตามตารางข้างบนมีทั้งหมดกี่ combination

- 1) 5
- 2) 18
- 3) 21
- 4) 27
- 5) 39

9. การออกแบบการศึกษาความคงสภาพเป็นแบบใด

- 1) Full factorial matrix design แบบ one-third reduction
- 2) Full factorial bracket design แบบ one-third reduction
- 3) Fractional matrix factorial design แบบ one-third reduction
- 4) Fractional bracket factorial design แบบ one-third reduction
- 5) Full factorial matrix design แบบ two-third reduction

10. ถ้าออกแบบการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของยาเม็ด 3 รุ่นการผลิต ที่มี dose เท่ากับ 50 mg, 75 mg และ 100 mg บรรจุในภาชนะบรรจุ 2 ชนิด คือ บลิสเตอร์แพ็ก และขวด ตั้งกล่าวแบบ bracket สุ่มมาทดสอบที่เวลา 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 และ 60 เดือน จะต้องใช้จำนวนครั้งของการทดสอบเท่ากับกี่ครั้ง

- | | |
|-------|--------|
| 1) 12 | 4) 120 |
| 2) 18 | 5) 180 |
| 3) 39 | |