

นิพนธ์ต้นฉบับ

ความคงตัวของยาเม็ด haloperidol, perphenazine และ trihexyphenidyl หลังจากบดและผสมน้ำ

วันรับ : 28 เมษายน 2562
วันแก้ไข : 19 สิงหาคม 2562
วันตอบรับ : 17 กันยายน 2562

สุพาณี ดันตะโนกิจ, ภ.ม.¹, ภูริ พุ่มไพศาลชัย, ภ.บ.²
สถาบันกัลยาณ์ราชนครินทร์¹, โรงพยาบาลสวนปรุง²

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: ศึกษาความคงตัวของตัวยาในยาเม็ด haloperidol, perphenazine และ trihexyphenidyl หลังบดผสมน้ำและเก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 24 ชั่วโมง

วิธีการ: สุ่มยาเม็ด haloperidol 2, 5 และ 10 มก. ยาเม็ด perphenazine 8 มก. และยาเม็ด trihexyphenidyl 2 และ 5 มก. ที่ใช้ในสถาบันกัลยาณ์ราชนครินทร์ ชั่งน้ำหนักเม็ดยา 20 เม็ด หาน้ำหนักเฉลี่ยต่อเม็ด บดให้เป็นผงแล้วชั่งผงยามาเท่ากับน้ำหนักยา 1 เม็ด ผสมน้ำ 25 มล. ตั้งไว้ที่อุณหภูมิ 30°C นาน 0, 1, 3, 6 และ 24 ชั่วโมง วิเคราะห์ตัวยาที่เวลาต่าง ๆ ด้วยวิธี HPLC ที่ผ่านการตรวจสอบหาความถูกต้องตามเกณฑ์ ICH Q1A(R2) หาความเป็นเส้นตรง ความแม่นยำ ความถูกต้องและความจำเพาะในการวิเคราะห์ ปริมาณตัวยาที่วิเคราะห์ได้จากสารละลายตัวอย่างยาเม็ดหลังเก็บไว้นาน 1, 3, 6 และ 24 ชั่วโมง วิเคราะห์ตัวยาเทียบกับตอนเริ่มต้น แต่ละจุดวิเคราะห์ซ้ำ 3 ครั้ง

ผล: ปริมาณดูดซึมแสงของยาเม็ด haloperidol 2, 5, 10 มก. ยาเม็ด perphenazine 8 มก. และยาเม็ด trihexyphenidyl 2 และ 5 มก. หลังบดผสมน้ำ 1, 3, 6 และ 24 ชั่วโมงไม่แตกต่างจากก่อนบดผสมน้ำ เมื่อเทียบปริมาณตัวยาที่วัดได้ตอนเริ่มต้น ร้อยละของตัวยาที่ตรวจพบในเวลาต่าง ๆ มีปริมาณอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้เมื่ออิงตามแนวทางของ ICH Q1A(R2) คือ ร้อยละ 95.0-105.0

สรุป: วิธีวิเคราะห์นำไปประยุกต์ใช้วิเคราะห์หาตัวยา haloperidol, perphenazine และ trihexyphenidyl ในยาเม็ดได้ การบดผสมน้ำไม่กระทบต่อความคงตัวของยาเม็ด แต่ยังมีปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงด้วย ได้แก่ การเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ รสชาติของยาหลังบดผสมน้ำ

คำสำคัญ: ความคงตัว, haloperidol perphenazine trihexyphenidyl

ติดต่อผู้นิพนธ์: สุพาณี ดันตะโนกิจ; e-mail: supanee26@hotmail.com

Original article

Stability of haloperidol, perphenazine and trihexyphenidyl tablets after crushing and mixing with water

Received : 28 April 2019

Revised : 19 August 2019

Accepted: 17 September 2019

Supranee Tantanokit, M.Pharm.¹, Phuri Pumpaisalchai, Pharm. D.²

Galya Rajanagarindra Institute¹, Suanpung Hospital²

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine stability of haloperidol, perphenazine and trihexyphenidyl in tablet after crushing and mixing with water after stored at room temperature (30°C) for 24 hours.

Methods: Tablets of 2, 5, 10 mg. haloperidol, 8 mg. perphenazine and 2, 5 mg. trihexyphenidyl were randomly selected from GalyaRajanagarindra Institute. Average weight of a tablet was calculated by weighing 20 tablets. Tablets were powdered finely and powder equivalent to average weight of a tablet was dissolved in 25 ml. of water and stored the mixture at 30°C for 0, 1, 3, 6, and 24 hours. HPLC spectrophotometer method was used for analysis. This method was validated included the linearity, precision, accuracy and specificity. All samples were analyzed in triplicate and results were evaluated by measurement the percentage difference between peak area of absorbance at 1, 3, 6 and 24 hours compare to the initial area.

Results: It illustrated that peak areas of dissolved 2, 5, 10 mg. haloperidol, 8 mg. perphenazine and 2, 5 mg. trihexyphenidyl tablet after 1, 3, 6, and 24 hours storage were not different from the initial peak areas. To compare with initial values, the percent recoveries of active ingredients at each time point were within acceptable range, 95-105% as per ICH Q1A(R2) guideline.

Conclusion: This validated method can be applied routinely for the analysis of haloperidol, perphenazine and trihexyphenidyl in bulk as well as tablet dosage form. In perspective of active ingredients, these drugs could be crushed and mixed with water before taken within 24 hours. However, other factors should be considered such as microbial growth or distasteful.

Key words: haloperidol, perphenazine, stability, trihexyphenidyl

Corresponding author: Supranee Tantanokit; e-mail: supranee26_@hotmail.com

บทนำ

ผู้ป่วยจิตเวชอาจก่อปัญหาทางสังคมได้ โดยเฉพาะการกระทำความผิดกฎหมาย อาทิ การทำร้ายผู้อื่น การทำลายทรัพย์สิน การฆ่า การล่วงละเมิดทางเพศ¹ จากการรวบรวมข้อมูลของกรมสุขภาพจิตพบว่าจำนวนผู้ป่วยจิตเวช ในปี พ.ศ. 2558-2560 มีจำนวน 1,760,581 ราย 1,708,577 ราย และ 1,195,685 ราย ตามลำดับ ไม่นับรวมผู้ป่วยในเรือนจำ โดยในปี พ.ศ. 2556 พบว่ามีรายงานการรักษาผู้ป่วยนิติจิตเวช จำนวน 3,549 ราย โดยเป็นผู้ป่วยจากคดีอาชญากรรมมากที่สุด รองลงมาคือคดีทำร้ายร่างกายและลักทรัพย์ และป่วยด้วยโรคจิตเภทมากที่สุด² และในปี พ.ศ. 2559 พบว่าประเทศไทยมีผู้ต้องขัง 320,308 ราย มากเป็นอันดับ 6 ของโลกและเป็นอันดับ 2 ของเอเชีย ในจำนวนนี้ผู้ต้องขังร้อยละ 36.2 มีปัญหาสุขภาพจิตรวมถึงโรคทางจิตเวช³ และปี พ.ศ. 2561 ผลการประเมินผู้ต้องขังจำนวน 600 คน จากเรือนจำและทัณฑสถาน 10 แห่งพบว่าผู้ต้องขังมีปัญหาสุขภาพจิตและโรคทางจิตเวชร้อยละ 46.0 โดยมีโรคทางจิตเวชรุนแรง (severe mental illness) มากกว่าประชากรทั่วไป 3 เท่า⁴ แต่การเข้าถึงบริการสุขภาพจิตของผู้ต้องขังยังเป็นปัญหามาก การดูแลผู้ป่วยจิตเวชของสถานพยาบาลในเรือนจำพบปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาหลายอย่าง เช่น การถูกแย่งยาจากผู้ต้องขังอื่นที่ต้องการใช้ยาที่มีผลต่อจิตประสาทเพื่อทดแทนสารเสพติด การแกล้งป่วยเพื่อนำยาจิตเวชไปเสพแทนสารเสพติดหรือนำไปขายให้ผู้ต้องขังอื่น และการแอบซ่อน ฝังยา ไม่ยอมทานยาจิตเวช หรือเลือกทานเฉพาะยาที่ผู้ป่วยชอบ⁵ กรมสุขภาพจิตโดยโรงพยาบาลจิตเวชและศูนย์สุขภาพจิต 13 แห่งทั่วประเทศเป็นแม่ข่าย และโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป

สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด 77 จังหวัด ได้ร่วมมือกับกรมราชทัณฑ์ เรือนจำและทัณฑสถาน 144 แห่งทั่วประเทศ จัดระบบการคัดกรองด้านจิตเวชและดูแลตลอด 24 ชั่วโมง⁶ สถาบันกัลยาณ์ราชนครินทร์ได้ติดตามนิเทศสถานพยาบาลเรือนจำในเขตบริการสุขภาพที่ 5 จำนวน 12 แห่ง ในปี พ.ศ. 2560 พบว่ายาจิตเวชและวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ที่ใช้บ่อยได้แก่ haloperidol, perphenazine, trihexyphenidyl และ diazepam โดยมี 9 แห่ง ที่มีการบดยาเม็ดเหล่านี้ให้ผู้ต้องขังรับประทานและให้ผู้คุมเป็นคนป้อนยาเพื่อความปลอดภัยต่อผู้ต้องขังจิตเวชจากการถูกทำร้ายหรือชู้กรรโชกให้เก็บยาให้ผู้ต้องขังอื่นและป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยแอบบ้วนยาทิ้ง บางแห่งจะนำยาใส่ขวดพลาสติกและผสมน้ำในขวด ก่อนแจกยาไปตามแดนต่าง ๆ ของผู้ต้องขังจิตเวช⁷ จากการถอดบทเรียนของโรงพยาบาลราชทัณฑ์ร่วมกับสถาบันกัลยาณ์ราชนครินทร์ มีข้อสรุปแนวทางการบริหารยาให้ผู้ต้องขังที่เรื้อรังจิตเวช ว่าควรมีการบดยาจิตเวชและวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทให้ผู้ต้องขัง โดยจัดส่งยาแบบรายวัน วันละไม่เกิน 2 มื้อ ไปตามแดนคุมขัง และให้มีการป้อนยาโดยผู้คุมสำหรับผู้ต้องขังที่เข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลของเรือนจำ ซึ่งวิธีการดังกล่าวแตกต่างโดยสิ้นเชิงกับโรงพยาบาลทั่วไป การเตรียมยาน้ำโดยการบดยาเม็ดได้มีผู้ศึกษาไว้บ้าง เช่น การศึกษาของเดชพล ปรีชากุล และรติยา คุชเชตพิทักษ์วงศ์⁸ ทำการพัฒนาตำรับยาน้ำเชื่อม ranitidine ที่เตรียมจากการบดยาเม็ด เพื่อใช้ในกรณีที่ต้องจ่ายยาให้ผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยกลืนยาเม็ดไม่ได้ เนื่องจากไม่มีการผลิตจำหน่าย พบว่าปริมาณตัวยาสำคัญคงเหลือที่ 28 วัน มีความคงตัวดี และไม่พบการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ การศึกษาของชฎานิศ

ศรชัยธวัชวงศ์ และคณะ⁹ ทำการศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราว captopril ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน โดยเตรียมจากยาเม็ดที่มีจำหน่ายในท้องตลาด เพื่อใช้สำหรับผู้ป่วยเด็ก การศึกษาของทรงพร จังมันคง และคณะ¹⁰ ศึกษาความคงตัวในสภาวะเร่งของยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนและผงแห้งผสมกระสายยาก่อนใช้สำหรับยาน้ำแขวนตะกอนของยา acetazolamide และ furosemide โดยเตรียมจากการบดยาเม็ด และการศึกษาของเจษฎานพวิญญูวงศ์ และอรปภา ชัยเลิศวานิช¹¹ ศึกษาเรื่องความคงตัวทางเคมีของยาน้ำแขวนตะกอน phenytoin เตรียมเฉพาะหน้า โดยใช้ยาเม็ดบดผสมกับน้ำกระสายยาใช้สำหรับผู้ป่วยที่กลืนยาไม่ได้

อย่างไรก็ตาม ยาจิตเวชที่มีการใช้บ่อยในเรือนจำโดยเฉพาะ haloperidol ซึ่งมีความไวต่อแสง การนำยาออกมาจากขวดกันแสงและบดทิ้งไว้ ผสมน้ำก่อนนำส่ง เกิดข้อสงสัยถึงความคงตัวของยาจากสถานการณ์ที่เกิดขึ้นจริงในสถานพยาบาลของเรือนจำ การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความคงตัวของตัวยานยาเม็ด haloperidol, perphenazine และ trihexyphenidyl จากวิธีการให้ยาผู้ต้องขังจิตเวชในเรือนจำด้วยการบดยาและผสมน้ำว่าจะมีสภาพความคงตัวของยาเป็นอย่างไร

ความคงตัว (stability) หมายถึง ปริมาณตัวยาสำคัญ ณ จุดที่ศึกษาเมื่อเทียบกับปริมาณที่จุดเริ่มต้น หากไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญ คือไม่เกินร้อยละ 5.0 เมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้น ถือว่ายังคงมีความคงตัว (ICH Q1A(R2) 2003)¹²

วิธีการ

การศึกษาความคงตัวของยาเม็ด haloperidol, perphenazine and trihexyphenidyl หลังการบดผสมน้ำ โดยการวิเคราะห์หาปริมาณของ haloperidol, perphenazine และ trihexyphenidyl หลังการนำเม็ดยามาบดผสมน้ำ ด้วยวิธี HPLC ขั้นตอนแรกทำการทดสอบหาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (method validation) ตามแนวทางปฏิบัติของ ICH Q2 (R1) guidelines¹³ จากนั้นนำไปตรวจวัดความคงตัวของยาเม็ดหลังบดผสมน้ำ การยอมรับว่ายามีความคงตัวจะอิงตามเกณฑ์ ICH Q1A(R2) คือมีปริมาณอยู่ในช่วงร้อยละ 95.0-105.0 เมื่อเทียบกับปริมาณเริ่มต้น¹⁴⁻¹⁶

เพื่อให้สอดคล้องกับการปฏิบัติงานจริง การศึกษาความคงตัวของตัวยาลงจากบดผสมแล้ว จะจำกัดระยะเวลาศึกษาเพียง 24 ชั่วโมง (ชม.) ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียสเท่านั้น ยาเม็ดที่นำมาศึกษาจะสุ่มเลือกมาจากยาที่กำลังใช้อยู่ในสถาบัน กัลยาณิราชนครินทร์ขณะทำการวิจัย ได้แก่ haloperidol ขนาด 2, 5 และ 10 มก., perphenazine ขนาด 8 มก. และ trihexyphenidyl ขนาด 2 และ 5 มก.

เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์ (chromatographic system and conditions) ได้แก่ HPLC: Agilent technologies 1100 series Germany, Column: Zorbax SB C18 150 × 4.6 mm 5 micron Agilent technologies USA, Column oven: ambient, flow: 1.0 mL/min, mobile phase A: methanol, B: buffer (formate buffer 10 mM pH 4.0 with formic acid) A 60% B 40%, Detector: diode array monitor at 254 nm detector

(haloperidol) : diode array monitor at 257 nm
(perphenazine): diode array monitor at 210 nm
(trihexyphenidyl), injection vol: 15 μ l

วัสดุที่ใช้ในการวิจัย (materials) ได้แก่
สารมาตรฐาน (reference standard) haloperidol
จาก Sigma-Aldrich Lot No. LRAA7399;
perphenazine จาก EDQM Council of Europe Ph.
Eur; trihexyphenidyl methanol ซื้อจากบริษัท
RCI Labscan จำกัด, กรุงเทพฯ; formic acid ซื้อจาก
ThermoFisher Scientific, สหพันธ์สาธารณรัฐ
เยอรมนี; ammonium formate ซื้อจาก ThermoFisher
Scientific, สหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี; สารเคมีและ
สารละลายทุกตัวจะใช้ชนิด analytical grade น้ำที่นำ
มาใช้ในการเตรียมสารละลายจะใช้น้ำที่ผ่านการกลั่น
2 รอบนำมากรองผ่านเยื่อกรองขนาด 0.2 μ m ก่อนใช้

ตัวยาทดสอบ (test products) ยาเม็ดสุ่ม
จากยาที่มีใช้ในสถาบันกัลยาณ์ราชนครินทร์

1) ยาเม็ด haloperidol ได้แก่ Halox 2 มก.
(Lot. No.: 023442; Mfg. Date: 03/06/60;
Exp. Date: 03/06/64), Halox 5 มก. (Lot. No.:
026203; Mfg. Date: 07/08/60; Exp. Date:
07/08/64), Halox 10 มก. (Lot. No.: 013115;
Mfg. Date: 03/09/59; Exp. Date: 03/09/63)
ผลิตโดยสหแพทย์เภสัช กรุงเทพฯ

2) ยาเม็ด perphenazine 8 มก. ได้แก่
Porazine 8 (Lot No.: C 32240; Mfg. Date:
14/05/61; Exp. Date: 14/03/63) ผลิตโดย บริษัท
ฟาร์มาสันต์ แล็บบอราตอรี จำกัด จ.นนทบุรี

3) ยาเม็ด trihexyphenidyl HCl ได้แก่
Pozhexol 2 มก. (Lot No.: D 32165; Mfg. Date:
20/4/2018; Exp. Date: 20/4/2022) ผลิตโดยบริษัท
ฟาร์มาสันต์ แล็บบอราตอรี จำกัด จ.นนทบุรี, ACA 5
mg (Lot No.: 180095; Mfg. Date: 09/05/2561;
Exp. Date: 08/05/2566) ผลิตโดยบริษัทแอตแลนติก
ฟาร์มาซูติคอล จำกัด กรุงเทพฯ

วิธีการวิเคราะห์ยา

1) การเตรียม formate buffer 10 mM pH
4.0 โดยละลาย ammonium acetate 770.8 มก.
ในน้ำ (HPLC grade) 800 มล. ปรับสารละลายให้ได้
pH 4 ด้วยกรด formic นำสารละลายที่ได้กรองผ่าน
เยื่อขนาด 0.2 μ m ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ
1,000 มล. จากนั้นนำไปไล่แก๊สใน ultrasonic bath

2) การเตรียมสารละลายมาตรฐาน (standard
stock solution) โดยละลายสารมาตรฐาน haloperidol
100 มก. ใน volumetric flask ขนาด 100 มล. ด้วย
methanol ได้สารละลายมาตรฐาน haloperidol
1000 mcg./มล. สามารถ pipette แบ่งไปเตรียมเป็น
สารละลายมาตรฐานเจือจางในขนาด 10-240 μ g./ml.
ได้โดยใช้ methanol เติมลงไปเพื่อปรับปริมาตรให้ได้
ตามที่ต้องการ

3) การเตรียมสารละลายตัวอย่างยาเม็ด
haloperidol และการออกแบบการวิจัย โดยชั่งน้ำหนักยา
haloperidol จำนวน 20 เม็ด บดให้ละเอียด ชั่งน้ำหนัก
ผงยามาเทียบเท่ากับน้ำหนักของเม็ดยาเฉลี่ย 1 เม็ด
ละลายด้วยน้ำกลั่นปริมาณ 25 มล. เขย่าแรง ๆ นำไป
เก็บไว้ในที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียสความชื้นสัมพัทธ์
65% เป็นระยะเวลา 0, 1, 3, 6 และ 24 ชม.

เมื่อถึงเวลาตามที่กำหนดนำมาเติมด้วย methanol 75 มล. เขย่าแรง ๆ 1 นาที กรองผ่านเยื่อกรองขนาด 0.45 μm นำสารละลายที่ได้ฉีดเข้าเครื่อง HPLC ที่ความยาวคลื่น (wavelength of maximum absorption, λ_{max}) 254 nm ในปริมาณ 15 μL โดยเทียบกับสารละลายที่เหมือนกันแต่ไม่มีตัวยา (blank) วิเคราะห์ตัวอย่างที่ได้จากเม็ดยาพร้อม ๆ กันในวันเดียวกัน ทำการเตรียมสารละลายตัวอย่างยาสำหรับเก็บไว้ในระยะเวลาต่าง ๆ ด้วยวิธีเดียวกัน โดยในแต่ละจุดเวลาจะเตรียมเพื่อทดสอบจำนวน 3 ตัวอย่าง ดำเนินการวิเคราะห์ในวันเดียวกันทั้งขนาด 2, 5 และ 10 มก. เกณฑ์การยอมรับว่ายามีความคงตัวจะอิงตามแนวทางของ ICH Q1A(R2) คือ 95-105% เมื่อเทียบกับปริมาณที่เวลาเริ่มต้น

ส่วนยา perphenazine และ trihexyphenidyl เตรียมเช่นเดียวกับ haloperidol สถานที่ตรวจวิเคราะห์ ณ บริษัทห้องปฏิบัติการกลาง (ประเทศไทย) สาขา เชียงใหม่ 164/86 หมู่ 3 ตำบลดอนแก้ว อำเภอแม่ริม จังหวัดเชียงใหม่

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Validation procedure) ทำการทดสอบหาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ตามแนวทางของ ICH Q2 (R1) Guidelines ด้วยการทดสอบค่า specificity, accuracy, precision, linearity เนื่องจากตัวยาในเม็ดยาแต่ละเม็ดมีปริมาณตัวยาส่งมาก ผู้วิจัยจึงเห็นว่าไม่มีความจำเป็นจะต้องศึกษาหา limit of detection (LOD) และ limit of quantitation (LOQ) ซึ่งผลการทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์สำหรับยาทุกขนานที่จะนำมาทดสอบความคงตัว มีความถูกต้องทั้ง 4 การทดสอบ

ผล

การทดสอบความคงตัวของยาเม็ด haloperidol หลังละลายน้ำ การวิเคราะห์เม็ดยา haloperidol ขนาด 2, 5 และ 10 มก. หลังจากบดละลายในน้ำและเก็บไว้ที่ 30 องศาเซลเซียส 0, 1, 3, 6 และ 24 ชม. ทำการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยา haloperidol ตามเวลาที่กำหนด เปรียบเทียบค่า absorbance กับปริมาณ absorbance ที่เวลาเริ่มต้น

จากการเปรียบเทียบปริมาณของ absorbance ที่วิเคราะห์ได้ที่เวลาต่าง ๆ กับ absorbance ที่เวลาเริ่มต้น พบว่ายาเม็ด haloperidol 2 มก. หลังละลายน้ำ มีปริมาณการเปลี่ยนแปลงของตัวยาที่เวลาต่าง ๆ อยู่ในช่วง -0.11% ถึง 0.97% คือไม่เกิน $\pm 10\%$ สำหรับยาเม็ด haloperidol 5 มก. หลังละลายน้ำ มีปริมาณการเปลี่ยนแปลงของตัวยาที่เวลาต่าง ๆ อยู่ในช่วง -0.32% ถึง 0.82% คือไม่เกิน $\pm 10\%$ และยาเม็ด haloperidol 10 มก. หลังละลายน้ำ มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ในช่วง -0.96% ถึง 1.32% คือไม่เกิน $\pm 10\%$ (ตารางที่ 1)

เมื่อคำนวณให้อยู่ในรูปของความเข้มข้นของ haloperidol เทียบกับปริมาณที่วิเคราะห์ได้ตอนเริ่มต้น พบว่ายาเม็ด haloperidol 2 มก. หลังละลายน้ำ มีปริมาณตัวยา haloperidol ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึง 24 ชม. หลังบดผสมยาแล้วยังคงมีตัวยา haloperidol 99.89% ถึง 100.82% สำหรับยาเม็ด haloperidol 5 มก. หลังละลายน้ำ ยังคงมีตัวยา haloperidol 99.68% ถึง 100.83% และยาเม็ด haloperidol 10 มก. หลังละลายน้ำ ยังคงมีตัวยา haloperidol 99.34% ถึง 100.44% ซึ่งพบว่ายายังคงอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ตามเกณฑ์ ICH Q1A(R2) คือ 95-105% (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ค่า absorbance และความเข้มข้นของสารละลายยาตัวอย่างเม็ด haloperidol ขนาด 2 มก. (20 ug/ml) ขนาด 5 มก. (50 ug/ml) และขนาด 10 มก. (100 ug/ml) หลังเก็บไว้ที่เวลาต่าง ๆ

เวลา ที่เก็บ (ชม.)	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	Mean	SD	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	Mean	SD
absorbance ของยาเม็ดขนาด 2 มก.						% ความแตกต่างของ absorbance ^a				
0	343.093	355.375	349.418	349.30	6.14	0	0	0	0	
1	344.121	355.173	350.378	349.89	5.54	0.30	-0.06	0.27	0.17	0.20
3	344.035	354.999	351.910	350.31	5.65	0.27	-0.11	0.71	0.29	0.41
6	346.407	358.192	351.803	352.13	5.90	0.97	0.79	0.68	0.81	0.14
24	345.482	356.311	352.468	351.42	5.49	0.70	0.26	0.87	0.61	0.31
ความเข้มข้น (ug/ml) จากการคำนวณ ^b						% ของ haloperidol เมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้น ^c				
0	18.81	19.50	19.16	19.16	0.35	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00
1	18.86	19.49	19.22	19.19	0.31	100.31	99.94	100.28	100.18	0.21
3	18.86	19.48	19.31	19.21	0.32	100.28	99.89	100.73	100.30	0.42
6	18.99	19.66	19.30	19.32	0.33	101.00	100.82	100.70	100.84	0.15
24	18.94	19.55	19.34	19.28	0.31	100.72	100.27	100.90	100.63	0.32
absorbance ของยาเม็ดขนาด 5 มก.						% ความแตกต่างของ absorbance ^a				
Initial	854.366	873.216	883.995	870.53	15.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-
1	855.155	870.460	884.126	869.91	14.49	0.09	-0.32	0.01	-0.07	0.22
3	856.423	872.915	888.045	872.46	15.82	0.24	-0.03	0.46	0.22	0.25
6	861.359	873.279	889.793	874.81	14.28	0.82	0.01	0.66	0.49	0.43
24	856.834	875.028	886.243	872.70	14.84	0.29	0.21	0.25	0.25	0.04
ความเข้มข้น (ug/ml) จากการคำนวณ ^b						% ของ haloperidol เมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้น ^c				
Initial	47.70	48.76	49.37	48.61	0.85	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00
1	47.74	48.61	49.38	48.58	0.82	100.09	99.68	100.01	99.93	0.22
3	47.81	48.75	49.60	48.72	0.89	100.24	99.97	100.46	100.22	0.25
6	48.09	48.77	49.70	48.85	0.81	100.83	100.01	100.66	100.50	0.43
24	47.84	48.87	49.50	48.73	0.84	100.29	100.21	100.26	100.25	0.04

ตารางที่ 1 ค่า absorbance และความเข้มข้นของสารละลายยาตัวอย่างเม็ด haloperidol ขนาด 2 มก. (20 ug/ml), ขนาด 5 มก. (50 ug/ml) และขนาด 10 มก. (100 ug/ml) หลังเก็บไว้ที่เวลาต่าง ๆ (ต่อ)

เวลา ที่เก็บ (ชม.)	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	Mean	SD	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	Mean	SD
absorbance ของยาเม็ดขนาด 10 มก.						% ความแตกต่างของ absorbance ^a				
0	1679.920	1657.652	1670.776	1669.45	11.19	0.00	0.00	0.00	0.00	
1	1668.934	1664.860	1663.019	1665.60	3.03	-0.65	0.43	-0.46	-0.23	0.58
3	1663.780	1658.398	1672.034	1664.74	6.87	-0.96	0.05	0.08	-0.28	0.59
6	1676.445	1679.470	1667.801	1674.57	6.06	-0.21	1.32	-0.18	0.31	0.87
24	1671.232	1662.281	1668.220	1667.24	4.55	-0.52	0.28	-0.15	-0.13	0.40
ความเข้มข้น (ug/ml) จากการคำนวณ ^b						% ของ haloperidol เมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้น ^c				
0	94.34748	93.08917	93.83077	93.76	0.63	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00
1	93.72669	93.49647	93.39244	93.54	0.17	99.34	100.44	99.53	99.77	0.59
3	93.43545	93.13132	93.90186	93.49	0.39	99.03	100.05	100.08	99.72	0.59
6	94.15111	94.32205	93.66266	94.05	0.34	99.79	101.32	99.82	100.31	0.88
24	93.85654	93.35074	93.68634	93.63	0.26	99.48	100.28	99.85	99.87	0.40

^a เทียบกับที่เวลา 0 ชม.

^b คำนวณด้วยสมการถดถอยเฉลี่ย $Y=17.6968x + 10.2716$

^c ปริมาณที่วิเคราะห์ได้เมื่อเทียบกับปริมาณตอนเริ่มต้น

การทดสอบความคงตัวของยาเม็ด perphenazine หลังบดละลายน้ำ ผลการวิเคราะห์เม็ดยา perphenazine ขนาด 8 มก. พบว่า perphenazine มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณการดูดกลืนแสงไปจากเวลาเริ่มต้นอยู่ในช่วง -0.08 ถึง 0.92% เมื่อคำนวณเป็นความเข้มข้นของ perphenazine

เทียบกับปริมาณที่วิเคราะห์ได้ตอนเริ่มต้น พบว่าปริมาณด้วยยา perphenazine ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึง 24 ชม. หลังบดผสมยาแล้วตัวยายังคงมีอยู่ 99.51% ถึง 100.92% ถือว่ายามีความคงตัวตามเกณฑ์ ICH Q1A(R2) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ค่า absorbance และความเข้มข้นของสารละลายยาตัวอย่างเม็ด perphenazine ขนาด 8 มก. (80 ug/ml) หลังเก็บไว้ที่เวลาต่าง ๆ

เวลาที่เก็บ (ชม.)	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	Mean	SD	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	Mean	SD
absorbance ของยาเม็ด perphenazine ขนาด 8 มก.						% ความแตกต่างของ absorbance ^a				
Initial	3708.282	3801.369	3785.797	3765.15	49.86	0.00	0.00	0.00	0.00	
1	3719.289	3800.163	3767.294	3762.25	40.67	-0.08	0.30	-0.03	-0.07	0.39
3	3719.277	3803.362	3778.678	3767.11	43.22	0.05	0.30	0.05	0.05	0.24
6	3731.185	3836.311	3780.702	3782.73	52.59	0.47	0.62	0.92	0.47	0.54
24	3721.156	3813.162	3790.098	3774.81	47.87	0.26	0.35	0.31	0.26	0.13
ความเข้มข้น (ug/ml) จากการคำนวณ ^b						% perphenazine เมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้น ^c				
Initial	79.13	81.11	80.78	80.34	1.06	100.00	100.00	100.00	100.00	-
1	79.36	81.09	80.39	80.28	0.87	100.30	99.97	99.51	100.35	0.39
3	79.36	81.16	80.63	80.38	0.92	100.30	100.05	99.81	100.48	0.24
6	79.62	81.86	80.67	80.72	1.12	100.62	100.92	99.87	100.90	0.54
24	79.40	81.37	80.87	80.55	1.02	100.35	100.31	100.11	100.69	0.13

^a เทียบกับที่เวลา 0 ชม.

^b คำนวณด้วยสมการถดถอยเชิงเส้น $Y=46.9045x + 6.6083$

^c ปริมาณที่วิเคราะห์ได้เมื่อเทียบกับปริมาณตอนเริ่มต้น

การทดสอบความคงตัวของยาเม็ด trihexyphenidyl ขนาด 2 และ 5 มก. หลังบดละลายน้ำ ผลการวิเคราะห์เมื่อยา trihexyphenidyl ขนาด 2 มก. พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ absorbance ไปจากเวลาเริ่มต้นอยู่ในช่วง -0.63 ถึง 0.64% และเมื่อยา trihexyphenidyl ขนาด 5 มก. พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ absorbance ไปจากเวลาเริ่มต้นอยู่ในช่วง -0.70 ถึง 0.34%

เมื่อคำนวณเป็นความเข้มข้นของ trihexyphenidyl เทียบกับปริมาณที่วิเคราะห์ได้ตอนเริ่มต้น พบว่าเมื่อยา trihexyphenidyl ขนาด 2 มก. และขนาด 5 มก. มีปริมาณตัวยาน trihexyphenidyl ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึง 24 ชม. หลังบดผสมยาแล้วพบปริมาณตัวยานอยู่ในช่วง 99.39% ถึง 100.60% และอยู่ในช่วง 97.67% ถึง 100.69% ตามลำดับ ซึ่งเมื่อเทียบกับปริมาณเริ่มต้นอยู่ในเกณฑ์ยอมรับได้ตามเกณฑ์ ICH Q1A(R2) คือ 95-105% (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ค่า absorbance และความเข้มข้นของสารละลายยาตัวอย่างเม็ด trihexyphenidyl ขนาด 2 มก. (20 ug/ml) และ 5 มก. (50 ug/ml) หลังเก็บไว้ที่เวลาต่าง ๆ

เวลา ที่เก็บ (ชม.)	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	Mean	SD	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	Mean	SD
absorbance ของยาเม็ด trihexyphenidyl ขนาด 2 มก.						% ความแตกต่างของ absorbance ^a				
0	260.655	258.675	260.755	260.03	1.17	0	0	0	-	-
1	261.009	257.011	259.456	259.16	2.02	-0.14	0.64	0.50	0.34	0.41
3	260.640	257.498	259.440	259.19	1.59	0.01	0.46	0.50	0.32	0.27
6	262.292	259.821	260.244	260.79	1.32	-0.63	-0.44	0.20	-0.29	0.43
24	261.884	258.126	260.252	260.09	1.88	-0.47	0.21	0.19	-0.02	0.39
ความเข้มข้น (ug/ml) จากการคำนวณ ^b						% trihexyphenidyl เทียบกับเวลาเริ่มต้น ^c				
0	20.3653	20.2175	20.3728	20.3185	0.0876	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00
1	20.3917	20.0933	20.2758	20.2536	0.1504	100.13	99.39	99.52	99.68	0.40
3	20.3642	20.1297	20.2746	20.2562	0.1183	99.99	99.57	99.52	99.69	0.26
6	20.4875	20.3030	20.3346	20.3750	0.0986	100.60	100.42	99.81	100.28	0.41
24	20.4570	20.1765	20.3352	20.3229	0.1406	100.45	99.80	99.82	100.02	0.37
absorbance ของยาเม็ด trihexyphenidyl ขนาด 5 มก.						% ความแตกต่างของ absorbance ^a				
0	666.877	644.315	654.187	655.13	11.31					
1	665.234	643.549	653.399	654.06	10.86	0.25	0.12	0.12	0.16	0.07
3	664.634	646.280	658.764	656.56	9.37	0.34	-0.30	-0.70	-0.22	0.52
6	671.268	646.209	655.661	657.71	12.65	-0.66	-0.29	-0.23	-0.39	0.23
24	665.788	643.918	656.406	655.37	10.97	0.16	0.06	-0.34	-0.04	0.27
ความเข้มข้น (ug/ml) จากการคำนวณ ^b						% trihexyphenidyl เมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้น ^c				
0	50.6831	48.9992	49.7360	49.8061	0.8441	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00
1	50.5605	48.9420	49.6772	49.7266	0.8103	99.76	99.88	99.88	99.84	0.07
3	50.5157	49.1459	50.0776	49.9130	0.6996	99.67	100.30	100.69	100.22	0.51
6	51.0108	49.1406	49.8460	49.9991	0.9445	100.65	100.29	100.22	100.39	0.23
24	50.6018	48.9696	49.9016	49.8243	0.8189	99.84	99.94	100.33	100.04	0.26

^a เทียบกับที่เวลา 0 ชม.

^b คำนวณด้วยสมการถดถอยเฉลี่ย $Y = 13.3988x - 12.2155$

^c ปริมาณที่วิเคราะห์ได้เมื่อเทียบกับปริมาณตอนเริ่มต้น

วิจารณ์

จากผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (validation procedure) ด้วยค่าการทดสอบทั้ง 4 การทดสอบ คือ specificity, accuracy, precision และ linearity แสดงว่าวิธีวิเคราะห์ที่ได้พัฒนาขึ้นตามแนวทางของ ICHQ2(R1) Guidelines สามารถตรวจวิเคราะห์ยา haloperidol, perphenazine และ trihexyphenidyl ได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ สามารถนำไปใช้ทำการวิเคราะห์ยาดังกล่าวได้ผลการวิเคราะห์ยาเม็ดหลังจากบดละลายนานาน 24 ชั่วโมง ด้วยสำคัญยังคงมีความคงตัวได้ดี การบด การผสมน้ำไม่กระทบต่อความคงตัวของยาเม็ดเหล่านี้ จากการทบทวนวรรณกรรม ผลการวิเคราะห์ยาเม็ด haloperidol, perphenazine และ trihexyphenidyl หลังจากบดละลายนานาน 24 ชั่วโมง ด้วยสำคัญยังคงมีความคงตัวได้ดี การบดการผสมน้ำไม่กระทบต่อความคงตัวของยาเม็ดเหล่านี้ นอกจากนี้มีการศึกษาการเตรียมยาน้ำเชื่อม ranitidine ที่เตรียมจากการบดยาเม็ดโดยจ่ายยาให้ผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยกลืนยาเม็ดไม่ได้ และนำไปรับประทานต่อที่บ้าน มีการทดสอบความคงตัวนาน 28 วัน มีการปรับรสชาติด้วยน้ำเชื่อม เพื่อให้เหมาะสมกับเด็ก และมีการทดสอบผลการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์⁸ การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้มีการปรับรสชาติ และทดสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์เนื่องจากเป็นการเตรียมยาตามสภาพความเป็นจริงของสถานพยาบาลในเรือนจำ คือมีการบริหารยาให้ผู้ต้องขังรับประทาน 2 มื้อต่อวัน และเตรียมยาภายใน 24 ชั่วโมง ส่วนยา diazepam มีการสั่งใช้บ่อยในสถานพยาบาลของเรือนจำแต่ไม่ได้นำมาศึกษาในครั้งนี้เนื่องจากเป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทที่ต้องทำรายงานสรุปปริมาณการสั่งใช้ ให้กับคณะกรรมการอาหารและยา

ทุกเดือน จึงเป็นข้อเสนอแนะสำหรับผู้ที่จะทำการศึกษาต่อไป ผลการศึกษานี้มีประโยชน์ต่อการออกแบบแนวทางการบ่อนยาจิตเวชแก่ผู้ต้องขังจิตเวชหรือผู้ป่วยจิตเวชในเรือนจำที่มีความเสี่ยงต่อการแอบทิ้งยาหรือการถูกทำร้ายจากผู้ต้องขังในเรือนจำที่ต้องการใช้ยาจิตเวชเพื่อทดแทนสารเสพติด

สรุป

วิธีการวิเคราะห์ที่พัฒนาหาความถูกต้องในการวิจัยครั้งนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้วิเคราะห์หาด้วยยา haloperidol, perphenazine และ trihexyphenidyl ในผงยาหรือยาเม็ดได้อย่างถูกต้องแม่นยำ ยาเม็ดหลังจากบดละลายในน้ำและเก็บไว้ที่ 30 องศาเซลเซียสนาน 24 ชม. ด้วยสำคัญยังคงมีความคงตัวอยู่ในเกณฑ์ทั่วไปที่ยอมรับได้ตามเกณฑ์ ICH Q1A(R2) คือ 95-105% ด้วยสำคัญที่ได้จากการบดผสมน้ำไม่กระทบต่อความคงตัวของยาเม็ดเหล่านี้ อย่างไรก็ตามมีปัจจัยอื่นที่จะต้องคำนึงด้วย เช่น การเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์หรือรสชาติของยาหลังบดผสมน้ำ

ความรู้เดิม: การจ่ายยาให้ผู้ป่วยจิตเวชที่เป็นผู้ต้องขังในเรือนจำด้วยยาเม็ดนั้นมักมีปัญหาหลายอย่างที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับยาอย่างครบถ้วน

ความรู้ใหม่: การบดยาเม็ดผสมน้ำโดยเฉพาะยา haloperidol, perphenazine และ trihexyphenidyl พบว่าภายใน 24 ชั่วโมง ยาดังกล่าวยังมีความคงตัวอยู่ได้

ประโยชน์ที่จะนำไปใช้: ระบบการจ่ายยาผู้ต้องขังจิตเวชในเรือนจำสามารถใช้การบดยาเม็ดแล้วผสมน้ำได้

เอกสารอ้างอิง

1. รณชัย โตสมภาค. ระบบศาลสุขภาพจิต: แนวทางการบริหารจัดการผู้กระทำความผิดกฎหมายที่มีปัญหาทางสุขภาพจิต [Mental health court system: guidelines for managing offenders with mental health] [อินเทอร์เน็ต]. สำนักงานเลขาธิการสภาผู้แทนราษฎร; 2560 [สืบค้นเมื่อวันที่ 1 เม.ย. 2562]. จาก: <http://cdc.parliament.go.th> Thai.
2. ห่วงเยาวชไทย กระทำผิดจากการป่วยทางจิตมากขึ้น [Concerning Thai youths commit more mental illness] [อินเทอร์เน็ต]. ไทยรัฐ. 12 มิ.ย. 2557. [สืบค้นเมื่อวันที่ 3 เม.ย. 2562] จาก: <http://www.thairath.co.th/content/429033> Thai.
3. สถาบันกัลยาณ์ฯ ขยายการบริการหลังผู้ป่วยทางจิตลงยาเสพติด-โพลาร์-ซิมเคร้า [Psychiatric patients at Galyarajanagarindra Institute 3 times more than the bed] [อินเทอร์เน็ต]. มติชน. 1 ต.ค. 2559 [สืบค้นเมื่อวันที่ 1 เม.ย. 2562] จาก: <http://www.bangkokbiznews.com/news/detail705278> Thai.
4. กมลชนก มนตะเสวี, ดวงตา ไกรภัสสรพงษ์, วิชชุดา จันทราชภูร์. โครงการวิจัยเพื่อพัฒนาระบบบริการสุขภาพจิตและจิตเวชสำหรับผู้ต้องขังในเรือนจำ [The studies of mental health problems among Thai prisoners and psychiatric services in Thai prisons]. กรุงเทพฯ:สถาบันกัลยาณ์ราชนครินทร์ กรมสุขภาพจิต; 2561. Thai.
5. ชูสุข เจริญพร. การพัฒนางานบริการผู้ต้องขังป่วยจิตเวช [the development of psychiatric prison services]. เอกสารที่นำเสนอในการประชุม: การประชุมแลกเปลี่ยนองค์ความรู้ในการพัฒนางานบริการผู้ต้องขังป่วยจิตเวช; 8 มิ.ย. 2561; โรงพยาบาลราชทัณฑ์ นนทบุรี. Thai.
6. กรมราชทัณฑ์, กองบริการทางการแพทย์. แนวทางการดูแลสุขภาพจิตและจิตเวชแก่ผู้ต้องขังในเรือนจำ/ทัณฑสถานตามพระราชบัญญัติสุขภาพจิต พ.ศ. 2551 [Guidelines for mental health and psychiatric care for prisoners in prison according to the mental health act: Department of Corrections]. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2551. Thai.
7. สถาบันกัลยาณ์ราชนครินทร์. สรุปผลนิเทศติดตามการพัฒนากระบวนการสุขภาพจิตผู้ต้องขังจิตเวชในเรือนจำ [Summary of supervisory results development of mental health service systems for psychiatric prisoners in prison Bangkok]. กรุงเทพฯ; 2560. Thai.
8. เดชพล ปรีชากุล, รติยา คูเขตพิทักษ์วงศ์. การทดสอบความคงตัวของยาน้ำเชื่อม ranitidine HCL ที่เตรียมจากยาเม็ด [Stability test of ranitidine hcl syrup prepared by tablets] [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อวันที่ 6 มิ.ค. 2561] จาก: http://www.thaihp.org/index.php?option=other_detail&lang=th&id=25&sub=26
9. ญานิศ ศรชัยธวัชวงศ์, วัฒนพร พัฒนภักดี, บุญตา วัชรวิระสกุล, จิตรลดา นุ่มเจริญ, นิชากร ทวีทุน, นวกรณ์ วิลสสรังค์. การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวแคปโตพริลในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน [Stability assessment of extemporaneous captopril oral suspension]. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2558;11(3):36-47. Thai.
10. ทรงพร จิรมั่นคง, สาลินี ณ ระนอง, สิริลักษณ์ รักษรอด, สาริณี อ่อนละอ, วริษฐา ศิลานอน. การศึกษาความคงตัวในสภาวะเร่งของยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนและผลแห่งผสมกระสายยาก่อนใช้สำหรับยาน้ำแขวนตะกอนของยาอะเซตตามิโดลและยาฟูโรซีไมด์ [Accelerated stability testing of extemporaneous suspensions and reconstituted powder for suspensions of acetazolamide and furosemide]. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2556;9:32-9. Thai.
11. เจษฎา นพวิญญวงศ์, อรภา ชัยเลิศวานิช. ความคงตัวของเคมีของยาน้ำแขวนตะกอนฟีนีโตอินเตรียมเฉพาะหน้า [Chemical stability of phenytoin suspension extemporaneously prepared]. วารสารประสาทวิทยาศาสตร์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ. 2557;9(3):12-7. Thai.
12. ICH Q1A(R2). ICH harmonised triple guideline [internet]. Stability testing of new drug substances and products; 2003. [cited 2017 Mar 30]. Available from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf

13. ICH Q2(R1) ICH Harmonized Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1) [Internet]. International conference on harmonization; Geneva, Switzerland. [cited 2017 Mar 30]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073381.pdf>
14. USP32-NF27 haloperidol tablets [Internet]. [cited 2017 Mar 30]. Available from: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_m62590.html
15. USP32-NF27 perphenazine tablets [Internet]. [cited 2017 Mar 30]. Available from: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_m62590.html
16. USP32-NF27 trihexyphenidyl hydrochloride tablets [Internet]. [cited 2017 Mar 30]. Available from: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_m62590.html