

### บทที่ 3 วิธีดำเนินการทดลอง

#### 3.1 สารเคมี

1. แบริ่งมันสำปะหลัง (บริษัท อี.ที.ซี. เอียบตงจัน จำกัด, กรุงเทพ)
2. Dibasic calcium phosphate, dihydrate (Emcompress<sup>®</sup>, Lot. No. T27B, USA)
3. Cross-linked sodium carboxymethylcellulose (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, Lot. No. T651N)
4. Microcrystalline cellulose (Avicel<sup>®</sup> PH 101, packaged by Fluka, Lot. No. 2326749, Switzerland)
5. Magnesium stearate (devided and packaged by O.V. Chemical, Thailand)

#### 3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์

1. Analytical balance (Sartorius, Model 1702, Ser. No. 35070130, Germany)
2. ตราชั่งไฟฟ้า (Ser. 3501928, Japan)
3. เตาอบ (KAN 1960 Model HA-20 No.405, Thailand)
4. เครื่องตอกชนิดสารเดี่ยว (Hanseaten Type EI, No. 359, Germany)
5. เครื่องวัดความแข็ง (Pharma test, type PTB 311, Ser. No. I-4390/B, Germany)
6. เครื่องวัดเวลาในการแตกตัว (Pharma test, type PTZ1, No. 1-3869/A, Germany)
7. นาฬิกาจับเวลา (Canon CT-20, China)
8. Laboratory Test Sieve No. 100 mesh (Retsch, Ser. No. 5603631, Germany)
9. เครื่องผสม (Erweka-Apparatebau, Model KU1 No. 3142560, Germany)
10. กระดาษกรอง (No. 1)
11. Micropipet (1 ml และ 10ml, Germany)

### 3.3 วิธีการทดลอง

#### 3.3.1 การเตรียมเม็ดยา

สารช่วยแตกตัวที่ใช้ในการทดลองได้แก่แป้งมันสำปะหลัง, Avicel<sup>®</sup> และ Ac-Di-Sol<sup>®</sup> โดยที่สารช่วยแตกตัวทั้ง 3 ชนิดนี้มีกลไกที่ช่วยในการแตกตัวของเม็ดยาที่ต่างกันคือ การผิดรูป (Deformation), Capillary action และการพองตัว (swelling) ตามลำดับ สำหรับแป้งมันสำปะหลัง ก่อนนำมาใช้ให้อบก่อนที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง และเก็บไว้ในภาชนะปิดสนิท ที่ภายในบรรจุ Silica gel เพื่อควบคุมความชื้นของผงแป้ง ส่วน magnesium stearate จะต้องนำมาผ่านร่อนขนาด 100 mesh ก่อนใช้เพื่อให้มีการกระจายตัวที่ดีและไม่จับตัวกันเป็นก้อนเพื่อให้การผสมมีความเป็นเนื้อเดียวกัน

##### 3.3.1.1 การเตรียมเม็ดยาที่มีสารช่วยแตกตัวชนิดเดียว

เม็ดยาที่เตรียมขึ้นประกอบด้วย Dibasic calcium phosphate dihydrate (Emcompress<sup>®</sup>) เป็นสารเพิ่มปริมาณโดยมีแป้งมันสำปะหลัง, Avicel<sup>®</sup> หรือ Ac-di-sol<sup>®</sup> อย่างใดอย่างหนึ่งเป็นสารช่วยแตกตัว โดยมี magnesium stearate เป็นสารช่วยหล่อลื่น โดยปริมาณของสารช่วยแตกตัวที่ใช้ระบุโดยเป็นเปอร์เซ็นต์ของผงยาผสมระหว่าง Emcompress<sup>®</sup> และสารช่วยแตกตัว โดย magnesium stearate ที่ใช้จะเป็น 0.5 เปอร์เซ็นต์ ของผงยาผสมทั้งสามชนิด โดยสารช่วยแตกตัวที่นำมาใช้ในการทดลองได้แก่ แป้งมันสำปะหลัง Avicel<sup>®</sup> และ Ac-Di-Sol<sup>®</sup> โดยให้มีปริมาณสารช่วยแตกตัวแต่ละชนิดในยาเม็ดดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ปริมาณสารช่วยแตกตัวแต่ละชนิดที่ใช้ในตำรับ

สารช่วยแตกตัว	ปริมาณ (เปอร์เซ็นต์)	ตำรับ
แป้งมันสำปะหลัง	1	1Sta
	3	3 Sta
	5	5 Sta
	10	10 Sta
	15	15 Sta
	20	20 Sta
	25	25 Sta

ตารางที่ 8 ปริมาณสารช่วยแตกตัวแต่ละชนิดที่ใช้ในตำรับ (ต่อ)

สารช่วยแตกตัว	ปริมาณ (เปอร์เซ็นต์)	ตำรับ
Avicel®	1	1Avi
	3	3 Avi
	5	5 Avi
	10	10 Avi
	15	15 Avi
	20	20 Avi
	25	25 Avi
Ac-Di-Sol®	0.125	0.125 Ac
	0.25	0.25 Ac
	0.5	0.5 Ac
	1	1 Ac
	1.5	1.5 Ac
	2	2 Ac
	3	3 Ac
	5	5 Ac

## วิธีการเตรียมมีขั้นตอนดังนี้

1. ชั่งสารเพิ่มปริมาณ Emcompress® และสารช่วยแตกตัว ให้ครบตามปริมาณแล้วนำไปผสมใน cube mixer เป็นเวลา 15 นาที
2. ชั่งสารช่วยหล่อลื่น Magnesium stearate และผสมลงในผงยาผสมที่ได้จากข้อ 1 ลงใน cube mixer เป็นเวลา 2 นาที
3. ชั่งผงยาผสม 500 มิลลิกรัม และบรรจุลงในบ่้าของเครื่องตอกยาเม็ดชนิดสากเดี่ยวด้วยมือ แล้วตอกเป็นครั้งละ 1 เม็ดโดยเม็ดยามีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 10.3 มิลลิเมตร โดยควบคุมความแข็งในการตอก 2 ระดับ คือ 40-45 นิวตัน และ 80-85

นิเวศน์ เม็ดยาที่ตอกได้ให้เก็บไว้ใน desicator เป็นเวลานาน 24 ชั่วโมงก่อนนำมาทดสอบ

### 3.3.1.2 การเตรียมเม็ดยาที่มีสารช่วยแตกตัวร่วมกัน 3 ชนิด

การเตรียมเม็ดยาที่มีสารช่วยแตกตัวร่วมกัน 3 ชนิด ครั้งนี้เลือกใช้การออกแบบการทดลองแบบ Factorial design และวิเคราะห์ข้อมูลโดยโปรแกรม Statease<sup>®</sup> version 6 โดยมีปัจจัยที่มาจากเรื่องอยู่ 3 ปัจจัย คือ สารช่วยแตกตัว 3 ชนิดได้แก่ แป้งมันสำปะหลัง, Microcrystalline cellulose (Avicel<sup>®</sup> PH 101) และ Cross-linked sodium carboxymethylcellulose (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>) มีการควบคุมความแรงในการตอกเม็ดยา 2 ระดับคือ 40-45 N และ 80-85 N เม็ดยาที่ตอกได้ให้เก็บไว้ใน Desicator นาน 24 ชั่วโมงก่อนนำไปทดสอบต่อไป

ในการออกแบบการทดลองแบบ Factorial design มีการกำหนดเครื่องหมายหรือสัญลักษณ์ในการทดลองดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ปริมาณสารช่วยแตกตัวแต่ละชนิดในตำรับเม็ดยาผสม

ตำรับ	ปัจจัยที่ 1	ปัจจัยที่ 2	ปัจจัยที่ 3
M1	-1	-1	-1
M2	+1	-1	-1
M3	-1	+1	-1
M4	+1	+1	-1
M5	-1	-1	+1
M6	+1	-1	+1
M7	-1	+1	+1
M8	+1	+1	+1
M9	0	0	0
M10	0	0	0
M11	0	0	0

โดยที่เครื่องหมาย -1 คือค่าต่ำสุด  
+1 คือค่าสูงสุด  
0 คือค่ากลาง

โดยมีการกำหนดปัจจัยดังต่อไปนี้คือ

ปัจจัยที่ 1 คือ แบริ่งมันส์ประหลัง

ปัจจัยที่ 2 คือ Microcrystalline cellulose (Avicel<sup>®</sup> PH 101)

ปัจจัยที่ 3 คือ Cross-linked sodium carboxymethylcellulose (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>)

ในการทำงานเดียวกันสำหรับกลุ่มยาเม็ดที่มีความแข็ง 80-85 N จะมีการออกแบบการทดลองเช่นเดียวกันกับที่แสดงในตารางที่ 9 โดยมีตัวรับเป็น M12, M13, ....., M22

ค่าต่ำสุด, ค่ากลาง และค่าสูงสุดของแบริ่งมันส์ประหลัง, Avicel<sup>®</sup> และ Ac-di-sol<sup>®</sup> เป็นค่าที่ได้จากการทดลองในขั้นตอนแรกของการใช้สารช่วยแตกตัวเดี่ยว ๆ แต่ละชนิดโดยปริมาณต่ำสุดของสารช่วยแตกตัวจะเป็นปริมาณที่ทำให้เม็ดยาแตกตัวไม่เกิน 30 วินาที และปริมาณสูงสุดเป็นปริมาณที่ทำให้เม็ดยาแตกตัวไม่เกิน 10 วินาที ส่วนค่ากลางคือค่าเฉลี่ยของปริมาณสูงสุดและต่ำสุดจากปริมาณของสารช่วยแตกตัวแต่ละชนิดในแต่ละตัวรับ ทำการชั่งสารช่วยแตกตัวในแต่ละชนิดตามปริมาณที่กำหนดข้างต้น นำมาผสมกับสารเพิ่มปริมาณคือ Dibasic calcium phosphate, dihydrate (Emcompress<sup>®</sup>) ปริมาณของสารแต่ละชนิดมีรายละเอียดเหมือนการเตรียมยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวชนิดเดียว ทำการผสมในเครื่องผสมเป็นเวลา 15 นาที แล้วเติมสารช่วยหล่อลื่นคือ magnesium stearate ปริมาณ 0.5 เปอร์เซ็นต์ ทำการผสมต่ออีก 2 นาที แล้วเก็บผงยาผสมทั้งหมดที่ได้ไว้ในภาชนะปิดสนิท

นำผงยาผสมที่ได้มาทำการตอกเป็นเม็ดโดยใช้เครื่องตอกเม็ดยาชนิดสากลเดี่ยว ที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยาเท่ากับ 10.3 มิลลิเมตร โดยทำการตอกครั้งละ 1 เม็ด โดยแต่ละเม็ดให้ได้น้ำหนักของเม็ดยาเป็น 500 มิลลิกรัม

ข้อมูลที่ได้จากการทดลองตามแบบการทดลอง Factorial design นั้นสามารถนำมาเป็นสมการเพื่อใช้ในการอธิบายได้เป็น (Montgomery, 1991)

$$Y = a + bx + cy + dx + ex^2 + fy^2 \dots\dots\dots \text{สมการที่ 1}$$

นำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยวิธี Anova โดยใช้วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลของโปรแกรม Statease<sup>®</sup> version 6 และใช้โปรแกรม SPSS (สยาม แก้ววิจิต, 2540 และ รัชชชัยงามสันติวงศ์, 2543) เพื่อคำนวณและประมวลผลความสัมพันธ์เพื่อหา multiple-correlation coefficients และคำนวณหาว่าสมการมีความเหมาะสมหรือไม่กับข้อมูล (lack of fit) ที่ได้ต่อไป

### 3.3.2 การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา

#### 3.3.2.1 ความแข็ง และความหนา

ทดสอบโดยนำเม็ดยาที่ทิ้งให้คืนตัวแล้วเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จำนวน 6 เม็ด ทดสอบความแข็ง และความหนา โดยใช้เครื่องทดสอบความแข็งและความหนา (Pharma Test)

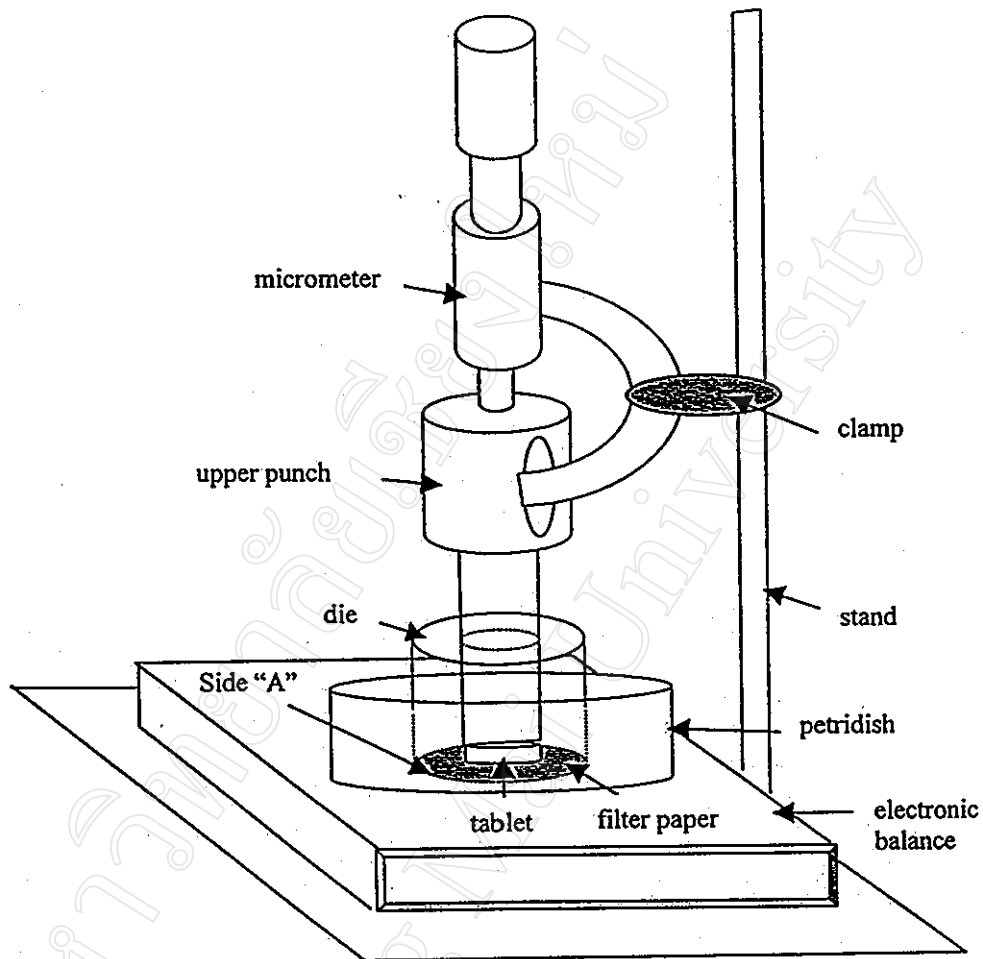
#### 3.3.2.2 เวลาที่ใช้ในการแตกตัว

ทดสอบเวลาที่ใช้ในการแตกตัว โดยทำการทดสอบครั้งละ 1 เม็ด เป็นจำนวน 6 เม็ด ในเครื่องทดสอบการแตกตัว Pharma Test โดยมีการควบคุมอุณหภูมิของน้ำตัวกลางที่ใช้ในการทดลองให้อยู่ในช่วง  $37 \pm 2$  องศาเซลเซียส

#### 3.3.2.3 การวัดแรงที่เกิดขึ้นเมื่อเม็ดยาเกิดการแตกตัว

มีขั้นตอนการวัดดังต่อไปนี้

1. ประกอบเครื่องมือที่วัดแรงตามแบบของ Yotwimonwat (1999) ดังแสดง



2. บรรจุเม็ดยาลงในเบ้า ปรับเครื่องชั่งให้เป็นศูนย์
3. ปรับแรงกดเม็ดยาให้อยู่ในช่วง 45-55 กรัม โดยใช้ micrometer ที่อยู่ด้านบนของเครื่อง จากนั้นปรับเครื่องชั่งให้เป็นศูนย์อีกครั้ง
4. เติมน้ำกลั่นที่ควบคุมอุณหภูมิ ประมาณ  $37 \pm 2$  องศาเซลเซียส ปริมาตร 10 มิลลิลิตร ลงในจานแก้ว ที่มีเบ้าวางอยู่ แล้วจับเวลาพร้อมทั้งบันทึกแรงที่ใช้ในการแตกตัวที่ปรากฏด้วยเครื่องบันทึกวิดีโอจนครบ 3 นาที
5. ล้างทำความสะอาดสาก เบ้า และจานแก้ว เช็ดให้แห้ง
6. ทำการทดลองซ้ำอีก 2 เม็ด
7. อ่านค่าแรงที่เกิดขึ้นเมื่อเม็ดยาเกิดการแตกตัวที่เวลาต่าง ๆ จากเครื่องบันทึกวิดีโอ

#### 3.3.2.4 การวัดอัตราเร็วการดูดน้ำของเม็ดยา

1. จัดเครื่องมือตามหลักของ Nogami (1969)
2. บรรจุน้ำกลั่นที่ทำการควบคุมอุณหภูมิประมาณ  $37 \pm 2$  องศาเซลเซียส ลงใน measuring pipet ขนาด 1 มิลลิลิตร โดยระวังไม่ให้มีฟองอากาศ
3. ปรับระดับน้ำกลั่นใน measuring pipet ให้อยู่ในตำแหน่ง ศูนย์
4. วางเม็ดยาลงบน sintered glass filter แล้วเริ่มจับเวลา พร้อมทั้งบันทึกค่าการดูดน้ำของเม็ดยาจาก measuring pipet ด้วยเครื่องบันทึกวิดีโอ จนครบ 2 นาที
5. ทำการทดลองซ้ำอีก 2 เม็ด
6. อ่านค่าการดูดน้ำของเม็ดยาจากวิดีโอที่บันทึกไว้