หอสมุดกลาง
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

วิธีทำการวิจัยและรายละเอียดของอุปกรณ์และสารที่ใช้ในการทดลอง

วิธีทำการวิจัย

1. นำ vehicle ต่าง ๆ คือ Avicel PH 101, Pregranulated Calcium Sulfate Lactose Direct Compress, Elcema G 250, Dextrose Anhydrous, Lactose มาตอกโดยวิธี Direct Compression โดยผสมกับ lubricant คือ aerosil 200, talcum และ magnesium stearate โดยใช้ Single Punch Machine ใช้ punch ชนิดหน้าโค้งมาตรฐาน เส้นผ่าศูนย์กลาง 3/8 นิ้ว โดยใช้แรงตอกเท่า ๆ กันแล้วนำ blank tablet เหล่านั้นไปหาคุณลักษณะทางกายภาพ คือ น้ำหนักของเม็ดยา ความแข็ง เปอร์เซนต์ความสึกกร่อน เวลาของการกระจายตัว ดูว่า vehicle ไหนบ้างสามารถจะนำมาตอกแล้วได้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติทางกายภาพเป็นที่น่าพอใจ ซึ่ง vehicle เหล่านั้น ก็คือ directly compressible vehicle

2. นำ directly compressible vehicles ที่ได้มาหาค่า compressibility potential ดูว่าแต่ละ directly compressible vehicle นั้นมี compressibility potential สูงสุดเท่าไร โดยนำมาตอกโดยวิธี Direct Compression เริ่มต้นโดยผสมกับตัวยาคือ paracetamol เปอร์เซนต์ต่ำสุดก่อน คือ 10% แล้วเพิ่มขึ้นเป็น 20%, 30% .....ตามลำดับ

3. นำสูตรตำรับ (Formulations) ที่ตอกได้โดยวิธี Direct Compression มาตอกโดยวิธี Dry Granulation และ Wet Granulation

4. ทำการเปรียบเทียบคุณลักษณะทางกายภาพของเม็ดยา คือ น้ำหนักโดยเฉลี่ย (average weight), ความแข็ง (hardness), เปอร์เซนต์ความสึกกร่อน (percent

friability) เวลาการกระจายตัว (disintegration time) และเปอร์เซ็นต์ของตัวยา paracetamol ที่ระบุไว้ (% label strength) ของสูตรตำรับที่ตอกได้จาก 3 วิธี ว่าแตกต่างกันหรือไม่ โดยใช้ Analysis of Variance คือ F-Test

5. ทำการเปรียบเทียบความคงสภาพของคุณลักษณะทางกายภาพ คือ น้ำหนักโดยเฉลี่ย ความแข็ง เปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อน เวลาการกระจายตัว และความคงสภาพทางเคมีของเม็ดยา คือ เปอร์เซ็นต์ของตัวยา paracetamol ที่ระบุไว้ในเม็ดยา ของแต่ละสูตรตำรับที่ทำการตอกได้ทั้งหมดจาก 3 วิธี ว่าทิ้งไว้ 4 สัปดาห์ 8 สัปดาห์ และ 10 สัปดาห์ โดยเก็บไว้ในขวดแก้วสีชาฝาจุกเกลียวปิดสนิทที่อุณหภูมิห้อง ว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงหรือไม่ โดยใช้ Analysis of Variance คือ F-test

6. นำ Vehicle ตัวยาสำคัญ และผงยาทุกสูตรตำรับมาหา particle size distribution

วิธีการตอกยาเม็ด

1. Direct Compression Method

1.1 Mixing นำ directly compressible vehicle มาผสมกับ paracetamol powder แล้วนำมาผ่านตะแกรง stainless เบอร์ 16 จึงนำไปผสมในเครื่องผสมชนิด blade 5 นาที

1.2 Additive Mixing เติม aerosil 200 ผสมในเครื่องผสมชนิด blade 5 นาที เติม talcum ผสม 5 นาที และเติม magnesium stearate ผสมอีก 5 นาที

1.3 Compression นำมาตอกโดยใช้เครื่องตอกชนิด Single Punch Machine ของ Stokes ใช้ punch ชนิดหน้าโค้งมาตรฐานเส้นผ่าศูนย์กลาง 3/8 นิ้ว น้ำหนักเม็ดยา 0.2 กรัม

2. Dry Granulation Method

2.1 Mixing นำ directly compressible vehicle มาผสมกับ paracetamol powder แล้วนำมาผ่านตะแกรง stainless เบอร์ 16 จึงนำไปผสมในเครื่องผสมชนิด blade 5 นาที

2.2 Slugging (Pre-Compression) นำมาตอก Slug โดยใช้เครื่องตอกชนิด Single Punch ของ Manesty ใช้ punch ชนิดหน้าเรียบ เส้นผ่าศูนย์กลาง 7/8 นิ้ว

2.3 Granulating นำมา granulate ด้วย oscillator ใช้ตะแกรงเบอร์ 10

2.4 Rescreening นำมาแร่งโดยใช้ตะแกรง stainless เบอร์ 16

2.5 Additive Mixing เติม aerosil 200 ผสมในเครื่องผสมชนิด blade 5 นาที เติม talcum ผสม 5 นาที และเติม magnesium stearate ผสมอีก 5 นาที

2.6 Compression นำมาตอกโดยใช้เครื่องตอกชนิด Single Punch Machine ของ stokes ใช้ punch ชนิดหน้าโค้งมาตรฐานเส้นผ่าศูนย์กลาง 3/8 นิ้ว

3. Wet Granulation Method

3.1 Mixing นำ directly compressible vehicle มาผสมกับ paracetamol powder นำมาผ่านตะแกรง stainless เบอร์ 16 นำไปผสมในเครื่องผสมชนิด planetary blade ของ Kenwood 5 นาที

3.2 Granulating เติมน้ำลงไป ผสมต่อ 2 นาทีจนได้ damp mass แล้วนำมาผ่าน oscillator ใช้ตะแกรง stainless เบอร์ 10

3.3 Drying เกลี่ยในถาดให้สม่ำเสมอหนาประมาณ 1/2 นิ้ว อบในตู้อบ 50°C นาน 6 ชั่วโมง

3.4 Rescreening นำมาแร่งด้วยตะแกรง stainless เบอร์ 16

3.5 Additive Mixing ผสม aerosil 200 ผสมในเครื่องผสมชนิด

Blade นาน 5 นาที เติม talcum ผสม 5 นาทีและเติม magnesium stearate ผสมต่ออีก 5 นาที

3.6 Compression นำมาตอกโดยใช้เครื่องตอกชนิด Single Punch Machine ของ Stoke ใช้ punch ชนิดหน้าโค้งมาตรฐานเส้นผ่าศูนย์กลาง 3/8 นิ้ว

ทั้ง 3 วิธี ใช้แรงตอกเท่า ๆ กัน โดยใช้ Amperemeter ควบคุม น้ำหนักของเม็ดยาที่ตอก 0.2000กรัม Blank Tabletตอกเฉพาะวิธี Direct Compression เท่านั้น

ยาเม็ดที่ตอกได้นำมาประเมินผลดังนี้

1. หาค่าน้ำหนักโดยเฉลี่ยของยาเม็ด (Average Weight of Tablets) ของแต่ละสูตรตำรับใช้ 20 เม็ด ชั่งแต่ละเม็ดโดยใช้ Mettler Balance หน่วยเป็นกรัม แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย

2. หาค่าความแข็งโดยเฉลี่ยของยาเม็ด (Average Hardness of Tablets) โดยใช้ Strong Cobb Hardness Tester หน่วยเป็น Strong Cobb Unit (S.C.U.) โดยหาค่าเฉลี่ยจากเม็ดยา 10 เม็ด

3. หาค่าเปอร์เซนต์ความสึกกร่อนของยาเม็ด (percent friability) โดยใช้ Erweka Friabilator Type TA 3 โดยใช้เม็ดยา 20 เม็ด เวลา 5 นาที

4. หาค่าเวลาการกระจายตัวโดยเฉลี่ยของยาเม็ด (Average Disintegration time of tablets) ใช้ U.S.P. Disintegration Apparatus โดยใช้น้ำกลั่น 37 °c และใส่ disk หน่วยเป็นวินาที หาค่าเฉลี่ยจากเม็ดยา 10 เม็ด

5. หาเปอร์เซ็นต์ตัวยา paracetamol โดยใช้ Colorimetric Method[36] ชั่งน้ำหนักเม็ดยา 20 เม็ด บดให้ละเอียด ชั่งผงยาให้มี paracetamol ประมาณ 120 mg ใส่ใน volumetric flask 100 ml เติม 1 N HCl acid ลงไปประมาณ 50 ml stir 20 นาที โดยใช้ magnetic stirrer นำมากรองผ่านกระดาษกรอง adjust

ให้ครบ 100 ml ด้วย 1 N HCL pipette มา 1 ml ใส่ test tube เติม 1N HCL 5 ml heat10 นาที ใน water bath ที่น้ำเดือด ทำให้เย็น เทลง volumetric flask 50 ml เติม 10 ml vanillin reagent (5%vanillin in isopropanol) เติมน้ำครบ 50 ml นำไปวัด absorbance ที่ 395 mμ, standard solution ก็ทำเช่นเดียวกัน, blank ใช้ 1 N HCL 6 ml เติม vanillin reagent 10 ml เติมน้ำครบ 50 ml

Particle Size Analysis โดยใช้เครื่องเขย่าตะแกรง โดยใช้ตะแกรงมาตรฐาน 20, 40, 60, 80 และ 100 mesh size ใช้ตัวอย่าง 100 กรัม ใส่ในเครื่องเขย่าตะแกรง นาน 5 นาที

อุปกรณ์

1. เครื่องชั่ง Berkel
2. ตะแกรง stainless เบอร์ 16
3. เครื่องผสมชนิด Blade
4. เครื่องตอกยาเม็ดชนิด Single punch ของ Manesty พร้อม punch และ die เส้นผ่าศูนย์กลาง 7/8 นิ้ว ชนิดหน้าเรียบ
5. Oscillator
6. ตะแกรง stainless เบอร์ 10
7. เครื่องผสมชนิด Planetary Blade ของ Kenwood ความจุ 2 ลิตร
8. ตู้อบใช้ความร้อน 50 °C
9. เครื่องตอกยาเม็ดชนิด Single punch ของ Stoke พร้อม punch และ die เส้นผ่าศูนย์กลาง 3/8 นิ้ว ชนิดความโค้งมาตรฐาน
10. Amperemeter
11. Strong Cobb Hardness Tester
12. Erweka Friabilator Type TA 3
13. U.S.P. Disintegration Test Apparatus ใช้น้ำกลั่น

14. เครื่องชั่ง Mettler Single Pan Balance Capacity 160 กรัม ชั่งได้ละเอียด 0.0001 กรัม
15. Sieries of Sieve ตะแกรงขนาด 20, 40, 60, 80, 100 mesh
16. Shaker
17. Unicam Spectrophotometer
18. Waterbath
19. Volumetric Flask
20. Pipette
21. Magnetic Stirrer
22. กระดาษกรอง Whatman No 1
23. ขวดแก้วสีชา ฝาจุกเกลียว

สารที่ใช้ในการทดลอง

1. Microcrystalline Cellulose, Avicel PH 101 (Asahi)
2. Lactose, Direct Compress (Spray-dried Lactose, Napraong, Germany)
3. Pregranulated Calcium Sulfate[17]
4. Microfine Cellulose, Elcema G 250 (Degussa)
5. Dextrose Anhydrous (Tokai)
6. Lactose melkcentrale Gouda N.V. (Holland)
7. Paracetamol Powder, Acetaminophen (Bayer)
8. Magnesium Stearate B.P.(เภสัชพานิช)
9. Talcum B.P. (เภสัชพานิช)
10. Colloidal Silica, Aerosil 200 (Degussa)
11. Vanillin (BDH)
12. Isopropanol (Analar)
13. Hydrochloric Acid (May & Baker)
14. น้ำกลั่น