

วิธีดำเนินการวิจัย

สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง

1. Diazepam powder (China)
2. Spray-dried Lactose (Pharmaceutical Science Ltd., Part., Bangkok, Thailand)
3. Tablettose (Meggler, Germany, Pan International Chemical Ltd., Bangkok, Thailand)
4. Avicel PH 102 (AMC Corporation Ltd., Bangkok, Thailand)
5. Elcema G 250 (Degussa, Germany)
6. Corn Starch (Pharmaceutical Science Ltd., Part., Bangkok Thailand)
7. Polyvinylpyrrolidone K-30 (Pharmaceutical Science Ltd., Part., Bangkok, Thailand)
8. Talcum (Kwangsi, China)
9. Aerosil 200 (Germany, HTL Bangkok)
10. Magnesium Stearate (Pharmaceutical Science Ltd., Part., Bangkok, Thailand)
11. Sulfuric acid (Riedel-de Haen, Germany)
12. Hydrochloric acid (Riedel-de Haen, Germany)
13. Absolute Ethanol (Merck, Germany)
14. Methanol (Merck, Germany)
15. Reference Standard Diazepam

เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง

1. Analytical Balance (Sartorius, Model 2442, Germany)
2. Harvard trip balance (Ohaus Scale Corporation)
3. Mortar and Pestle
4. Sieve No.40 (Endecotts Ltd., England)
5. Single Punch Tablet Machine (Viuhang Engineering, Thailand)
6. Hardness Tester (Schleuniger, Model 2E/205)
7. Disintegration apparatus (Manesty T.D. 65T 170)
8. Dissolution apparatus U.S.P. Type I (Handson Reserch Corporation, Model 500-230)
9. Spectrophotometer (Bausch & Lomb, Spectronic 2000)
10. Dessicator
11. Incubator
12. Hot air oven
13. Hygrometer
14. glasswares e.g. pipettes, volumetic flasks, beakers, cylinders, test-tubes etc.
15. Wet bulb and Dry bulb Thermometer

ขั้นตอนและวิธีดำเนินการวิจัย

1. เตรียมยาเม็ดไดอะซีแพม ตามสูตรตำรับดังต่อไปนี้

ส่วนประกอบ	น.น. ต่อเม็ด (มก.)
Diazepam	5.0
Direct compressible diluent	91.0
Dried Corn Starch	12.0
P.V.P K-30	6.0
Talcum	3.6
Aerosil 200	1.2
Magnesium Stearate	1.2

Direct compressible diluent ที่ใช้ในการทดลองมี 4 ชนิดคือ

1. Spray-dried lactose
2. Tablettose
3. Avicel PH-102
4. Elcema G-250

วิธีเตรียม

นำสารแต่ละตัวผ่านตะแกรง เบอร์ 40 โดยเฉพาะแป้งข้าวโพดต้องผ่านการอบแห้งที่อุณหภูมิ 80° ซ เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ผสมสารทั้งหมดเข้าด้วยกันใน

โกร่ง โดยวิธี จีโอเมตริกไดลูชั่น โดยผสมสารแมกนีเซียมสเตียเรทเป็นตัวสุดท้าย สารผสมที่ได้นำไปตอกเป็นเม็ดโดยใช้เครื่องตอกชนิดสากเดียว โดยใช้สากที่มีขนาด เส้นผ่านศูนย์กลาง $1/8$ นิ้ว ตอกให้ได้ยาเม็ดที่มีน้ำหนักเฉลี่ยประมาณ 120 มก./เม็ด และมีความแข็งประมาณ 3-5 กิโลปอนด์

2. การประเมินคุณสมบัติของยาเม็ด

2.1 น้ำหนักแปรผัน (Weight Variation)

ชั่งน้ำหนักทีละเม็ดของตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 20 เม็ด จากแต่ละสูตรตำรับ โดยใช้เครื่องซึ่งสำหรับการวิเคราะห์ คำนวณน้ำหนักเฉลี่ย และหาเปอร์เซ็นต์น้ำหนักแปรผัน

2.2 ความแข็ง (Hardness)

หาความแข็งเฉลี่ยของตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 6 เม็ด จากแต่ละสูตรตำรับ โดยใช้เครื่อง Schleuniger Hardness Tester

2.3 เวลาการแตกตัว (Disintegration time)

หาเวลาการแตกตัวของตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 6 เม็ด จากแต่ละสูตรตำรับ โดยใช้เครื่อง Manesty Disintegration Apparatus ทดสอบในน้ำกลั่น ที่อุณหภูมิ $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$

2.4 อัตราการละลาย (Dissolution rate)

หาอัตราการละลายของตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 2 เม็ด จากแต่ละสูตรตำรับ ตามวิธีของ USP XXI - NF XVI (Apparatus I) โดยใช้เครื่อง

Dissolution Apparatus U.S.P. Type I ความเร็วของ rotating basket 100 รอบ/นาที และใช้กรดไฮโดรคลอริก 0.1 นอร์มัล เป็น dissolution medium ที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5 °C หาปริมาณตัวยาที่ละลายออกมาในเวลา 1, 5, 10, 15, 20 และ 30 นาที โดยใช้ปิเปตดูดสารละลายประมาณ 10 มิลลิ ลิตร แล้วใส่ dissolution medium คั้นไปในจำนวนเท่าเดิม นำสารละลายที่ได้ไปผ่านกระดาษกรองแล้วนำไปวัดค่าการดูดซึมแสงโดยเครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ ที่ความยาวคลื่น 242 นาโนเมตร ใช้กรดไฮโดรคลอริก 0.1 นอร์มัลเป็น blank

เตรียมน้ำยามาตรฐาน โดยใช้ Reference Standard Diazepam ละลายในกรดไฮโดรคลอริก 0.1 นอร์มัล ให้ได้ความเข้มข้น 2, 3, 4, 5, 6, และ 7 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แล้วนำไปวัดค่าการดูดซึมแสงที่ความยาวคลื่นเดียวกัน นำค่าที่ได้ไปสร้างกราฟเส้นตรงมาตรฐาน

การคำนวณ

$$\text{Slope} = \frac{\Delta A}{\Delta C}$$

ΔA = ความแตกต่างของค่าการดูดซึมแสงของน้ำยามาตรฐาน

ΔC = ความแตกต่างของความเข้มข้นของน้ำยามาตรฐาน

จากกราฟเส้นตรงมาตรฐาน ; $\text{Slope} = \frac{-0.305}{3.0 \text{ มก. / มล.}}$
 $= -0.102 \text{ มล. / มก.}$

$$\text{ปริมาณเปอร์เซ็นต์ยาที่ละลาย} = \frac{A_s}{\text{Slope}} \times \frac{120 \text{ มก.}}{W_s} \times \frac{100}{5.56 \text{ มก./ มล.}}$$

A_s = ค่าการดูดกลืนแสงของน้ำยาตัวอย่าง

W_s = น้ำหนักยาเม็ดตัวอย่าง

2.5 ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (Content Uniformity)

หาปริมาณตัวยาสำคัญในยาเม็ดตัวอย่างแต่ละเม็ดจำนวน 10 เม็ด โดยเติมน้ำจำนวน 5 มิลลิลิตรลงในหลอดทดลองที่ใส่ยาแต่ละเม็ด ทิ้งไว้ 20 - 30 นาที เขย่าเป็นครั้งคราวเพื่อให้ยาแตกตัว เติมน้ำกลั่นจำนวน 5 มิลลิลิตรผสมให้เข้ากัน เจือจางสารละลายที่ได้ด้วยกรดซัลฟูริก ความเข้มข้น 0.5% โดยปริมาตร ในแอปโซลูทแอลกอฮอล์ โดยให้ความเข้มข้นของไดอะซีแพมประมาณ 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และเตรียมน้ำยามาตรฐานโดยใช้ Reference Standard Diazepam ละลายในสารทำละลายเดียวกันให้มีความเข้มข้นที่ทราบแน่นอน (ประมาณ 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) นำน้ำยาตัวอย่างและน้ำยามาตรฐานไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ ที่ความยาวคลื่น 285 นาโนเมตร ใช้สารทำละลายเป็น blank แล้วคำนวณปริมาณยาไดอะซีแพม จากสูตร

$$\text{ปริมาณยาไดอะซีแพมต่อเม็ด} = \frac{T}{D} \cdot C \cdot \frac{Au}{As}$$

T = ปริมาณยาไดอะซีแพมที่กำหนดในแต่ละเม็ด = 5 มก.

D = ความเข้มข้นของไดอะซีแพมในสารละลายที่เจือจางแล้วของน้ำยาตัวอย่าง มก./มล.

- C = ความเข้มข้นของ USP Diazepam RS ในน้ำยามาตรฐาน
 = 10.332 มก./มล.
 Au = ค่าการดูดกลืนแสงของน้ำยาตัวอย่าง
 As = ค่าการดูดกลืนแสงของน้ำยามาตรฐาน = 0.459

3. การประเมินคุณสมบัติของยาเม็ดในภาชนะบรรจุชนิดต่าง ๆ ภายใต้สภาวะที่มีอุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ต่าง ๆ กัน

3.1 น้ำยาเม็ดไดอะซีแพมที่เตรียมได้จากข้อ 1 บรรจุในภาชนะชนิดต่าง ๆ ต่อไปนี้

3.1.1 ขวดแก้วสีชาขนาดบรรจุ 150 มิลลิลิตร ปิดด้วยฝาเกลียว ทำจากเหล็กเคลือบดีบุก จำนวน 4 ขวด

3.1.2 ขวดยาพลาสติกขุ่น ขนาดบรรจุ 100 มิลลิลิตร ทำจากพลาสติกโพลีเอทิลีน ความหนาแน่นสูง ปิดด้วยฝาเกลียวพลาสติก จำนวน 4 ขวด

3.1.3 กระจุกยาพลาสติกใส ขนาดบรรจุ 60 มิลลิลิตร ทำจากพลาสติกโพลิสไตรีน ปิดด้วยฝาเกลียวพลาสติกทำจากพลาสติกชนิดเดียวกัน จำนวน 4 กระจุก

3.1.4 ซองยาพลาสติก ขนาด 7.5 X 10 ซม. ทำจากพลาสติกโพลีเอทิลีน ความหนาแน่นต่ำ จำนวน 4 ซอง

3.2 เก็บยาเม็ดไดอะซีแพมที่บรรจุในภาชนะบรรจุชนิดต่าง ๆ จากข้อ
3.1 อย่างละ 1 ภาชนะไว้ภายใต้สภาวะที่มีการควบคุมอุณหภูมิ และความชื้นสัมพัทธ์
ต่าง ๆ ต่อไปนี้

3.2.1 อุณหภูมิห้อง (27.0-30.2 °C) ความชื้นสัมพัทธ์ 21-25%
ภายในเตลิกเคเตอร์ ซึ่งใส่สารดูดความชื้นซิลิกา เจล และแคลเซียมซัลเฟต ที่ผ่าน
การอบแห้งที่ 100 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง

3.2.2 อุณหภูมิ และความชื้นภายในห้องปกติ (27.0-30.2 °C)
ความชื้นสัมพัทธ์ 46-75%

3.2.3 อุณหภูมิห้อง (27.0-30.2 °C) ความชื้นสัมพัทธ์ 90-95%
ภายในเตลิกเคเตอร์ ซึ่งใส่น้ำกลั่น

3.2.4 อุณหภูมิ 50-55 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 28-30% ในตู้อบ

3.3 นำยาเม็ดไดอะซีแพม จากข้อ 3.2 มาประเมินคุณภาพด้านความ
แข็ง การแตกตัวและการละลาย ตามวิธีในข้อ 2 เมื่อเก็บไว้ครบ 1, 2 และ 3
เดือน (เดือนตุลาคม พ.ศ. 2528 - เดือนมกราคม พ.ศ. 2529)