

การศึกษาถึงผลของฟลอกกูเลตติ้งเอเจนท์ และสารแขวนตะกอนชนิดต่าง ๆ ต่อความคงตัวของ

ยาแขวนตะกอน ซัลฟาไดออกซิน



นางประนอม โทธิยานนท์

001502

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

แผนกวิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2519

I16826283

การศึกษาถึงผลของฟลอกกูเลตติ้งเอเจนท์ และสารแขวนตะกอนชนิดต่าง ๆ ต่อความคงตัวของ
ยาแขวนตะกอน ซัลฟาไดออกซิน



นางประนอม โทธิยานนท์

001502

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

แผนกวิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2519

I16826283

THE STUDY OF EFFECT OF VARIOUS FLOCCULATING AGENTS
AND SUSPENDING AGENTS ON THE STABILITY
OF SULFADIAZINE SUSPENSION



Mrs. Pranom Photiyanont

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

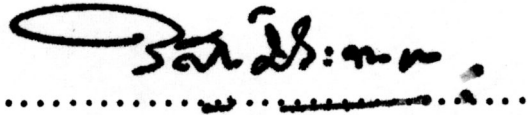
Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1976

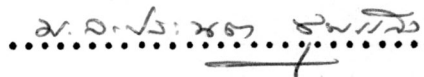
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาคณะหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิต




คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการตรวจวิทยานิพนธ์

 ประธานกรรมการ

 กรรมการ

 กรรมการ

 กรรมการ

 กรรมการ

อาจารย์ผู้ควบคุมการวิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุนาสินี นิโครธานนท์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ปภาวดี คลองพิทยาพงษ์

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาถึงผลของฟลอคกูเลติงเอเจนท์ และสารแขวนตะกอนชนิดต่าง ๆ
ต่อความคงตัวของยาแขวนตะกอนซัลฟาไดออกซิน

ชื่อ นางประนอม โพธิยานนท์

ปีการศึกษา 2518



บทคัดย่อ

การเตรียมยาประเภทยาแขวนตะกอน จะเกิดปัญหาได้ถ้าตัวยาคือเป็นผงละเอียดจนเกินไป ตะกอนที่นอนก้นจะจับตัวกันแน่นจนแข็ง (cake) เมื่อเขย่าไม่กลับกระจายตัวตามเดิม หรือกลับกระจายตัวได้เพียงบางส่วน ทำให้การรับประทานยาแต่ละครั้งไม่ได้ปริมาณยาตามขนาดที่ต้องการจึงทำให้การบำบัดรักษาไม่ได้ผลเต็มที่เท่าที่ควร

ปัจจุบันมักทำให้ผงยาที่โซอยู่ในขนาดที่พอเหมาะ คือไม่เป็นผงละเอียดจนเกินไป โดยทำให้ผงยาละเอียดนี้มาจับกันหลวม ๆ เรียกว่า Flocs หรือ Floccules ซึ่งจะกลับกระจายตัวเป็นผงละเอียดได้เมื่อรับประทาน ทำให้เกิดการดูดซึมเข้าร่างกายได้ดีดังเดิม

การค้นคว้านี้มุ่งศึกษาในตัวยาสัลฟาไดออกซิน เพราะยาแขวนตะกอนซัลฟาไดออกซินใช้กันมากในเด็ก และเป็นยาเตรียมที่ทำออกขายมากในท้องตลาด แต่ไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร กล่าวคือ พบว่าเมื่อเก็บไว้นาน ๆ ตะกอนที่นอนก้นจับตัวกันแน่นจนแข็งได้ หรือบางครั้งรับมีความหนืดไม่พอเหมาะ ถ้ามีความหนืดน้อยเกินไป เมื่อเขย่าแล้วรินออกมารับประทานจะได้ปริมาณของยาไม่สม่ำเสมอเพราะผงยานอนก้นเร็ว หรือถ้ามีความหนืดมากเกินไป เมื่อเขย่าผงยากลับกระจายตัวยาก และจะรินยาออกจากขวดได้ยาก ด้วยเหตุนี้จึงได้ศึกษาค้นคว้าหาสารที่จะทำให้ผงยาสัลฟาไดออกซินจับกันอย่างหลวม ๆ และหาสารที่ให้ความหนืดในการที่จะแขวนผงยานี้ให้คงตัวอยู่ได้เป็นเวลานานโดยไม่ตกตะกอน

ในการวิจัยมุ่งเฉพาะความคงตัวของกายภาพ (Physical stability) แตะอย่างเดี่ยว โดยดำเนินการค้นคว้าทดลองใช้ฟลอคกิวเลติงเอเจนท์ (Flocculating agent) ที่เป็น electrolyte ชนิดต่าง ๆ ทั้ง Monovalent, Divalent และ Trivalent ในความเข้มข้นต่าง ๆ กัน เพื่อให้เกิด Degree of Flocculation มากที่สุด แล้วจึงเลือกใช้สารแขวนตะกอนที่เหมาะสมกับตัวยาและฟลอคกิวเลติงเอเจนท์ที่ใช้ เพื่อให้ได้ยาแขวนตะกอนที่มีความหนืดพอเหมาะ และมีความคงตัวดี โดยการวัดความหนืดด้วย Stormer Viscometer แล้วสร้าง Rheogram โดยการเปลี่ยนแปลงความหนืดทุกเดือนเป็นเวลา 4 เดือน

ผลจากการค้นคว้าพบว่า Aluminum chloride ซึ่งเป็น Trivalent electrolyte ให้ผลดีกว่า Sodium acetate ซึ่งเป็น Monovalent electrolyte และ Calcium chloride ซึ่งเป็น Divalent electrolyte โดยใช้ในความเข้มข้นต่ำกว่า และให้ Degree of flocculation สูงกว่า

การใช้สารแขวนตะกอนพบว่าต้องมีประจุชนิดเดียวกับ Flocculating agent หรือไม่มีประจุเลย เพื่อไม่ให้เกิดการทำลายประจุนั้น พบว่าการใช้ Pharmagel A ผสมกับ M.C.1500 cps. ในความเข้มข้น สุดท้ายเป็น Pharmagel A ร้อยละ 18 กับ M.C.1500 cps. ร้อยละ 0.3 จะได้ยาแขวนตะกอน Sulfadiazine ที่มีความหนืดพอเหมาะ และมีความคงตัวดี

Thesis Title The Study of Effect of Various Flocculating Agents
 and Suspending Agents on the Stability of
 Sulfadiazine Suspension

Name Mrs. Pranom Photiyanont Department of Pharmacy

Academic Year 1975

ABSTRACT

The preparation of the pharmaceutical suspension may encounter problems if the particles are in very fine state. When the particles are too fine they tend to settle and form a hard cake which would not redispersed or partially redispersed. Thus it gives rise to an uneven drug content per dosage, resulting in the reduction of therapeutic effectiveness of the medicine.

At present, in preparing suspensions the appropriate sizes of the ingredients are required so that loose aggregates can be formed (flocs or floccules) by flocculating agents and should be readily transformed into fine powders after being taken. Thus it facilitates the absorption of the medicine.

The research was concentrated on the study of sulfadiazine suspension as it is widely used in pediatrics. It is also one of the most widely marketed medicines, but the product has not been up to the standard in terms of effectiveness because it is easily settled into a hard cake after being kept for a long period.

The viscosity of the suspension has caused problems in some cases, eg. if the viscosity is too low the particles are easily settled therefore the drug content per dosage is not uniform. On the other hand, if the suspension is too viscous the particles will not be easily redispersed and it is very difficult to pour. In order to solve the above problems, the research was focussed on finding some substances which will form only loose aggregates of sulfadiazine and some suspending agents to yield a suitable viscosity for maintaining a uniform suspension.

This research was focussed only on the physical stability of the suspension by determining the flocculating power of various concentrations of monovalent, divalent and trivalent electrolytes in order to obtain the maximum degree of flocculation. Then the suspending agents were selected for sulfadiazine and flocculating agent so as to obtain most suitable viscosity and stability. The viscosity has been measured by Stormer Viscometer for an interval of one month for four months and the rheograms were plotted to determine the change.

The result of this research has revealed that aluminum chloride, a trivalent electrolyte, yields better results than sodium acetate, a monovalent electrolyte and calcium chloride, a divalent electrolyte, in terms of using lower concentration and giving higher degree of flocculation.

Suspending agents with the same charge of flocculating agent or no charge at all must be selected to avoid neutralization of charges. It was found that the final concentration of the combination of 18 % Pharmagel A with 0.3 % Methylcellulose 1500 cps. produced the suitable viscosity and stability.



กิติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้รับความช่วยเหลือ และร่วมมืออย่างดียิ่งจาก
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุนาลีณี นิโครชานนท์, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ปภาวดี คล่องพิทยาพงษ์,
ศาสตราจารย์ มล.ประนต ชุมแสง, รองศาสตราจารย์ ดร.ประโชติ เปล่งวิทยา และ
อาจารย์ สุธี เวคะวากยานนท์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุนาลีณี นิโครชานนท์ และ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ปภาวดี คล่องพิทยาพงษ์ ได้กรุณาให้คำแนะนำ เป็นที่ปรึกษาและควบคุม
การวิจัยอย่างใกล้ชิดโดยตลอด จึงขอขอบพระคุณทุกท่านที่ได้กล่าวนามมาแล้วไว้ ณ ที่นี้ด้วย

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ น.อ.พิสิทธิ์ สุทธิอารมณ ร.น. คณบดี
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และอาจารย์ชั้นพิเศษ จิตสมาน กิติรี หัวหน้าแผนก
วิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งได้สนับสนุนและให้โอกาส
แก่ผู้วิจัย ได้มีโอกาสทำการวิจัยในครั้งนี้

สุดท้ายขอขอบพระคุณมัตติวิทยาลัย ที่ได้กรุณาให้ทุนช่วยเหลือในการวิจัย

๗

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ข
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
รายการอักษรรายชื่อ และ สัญลักษณ์	ช
รายการตารางประกอบ	ญ
รายการภาพประกอบ	ฉ
บทที่	
1. บทนำ	1
2. วิธีทำการวิจัย	24
3. ผลการวิจัย	30
4. การอภิปรายผลการวิจัย	48
5. สรุปการวิจัยและข้อเสนอแนะ	51
บรรณานุกรม	54
ภาคผนวก	57
ประวัติการศึกษา	64



รายการอักษรย่อและสัญลักษณ์

Δ A	เนื้อทวนผิวที่เพิ่มขึ้น
B.P.	British Pharmacopoeia
B.P.C.	British Pharmaceutical Codex
β	Degree of flocculation
cps.	centipoise
d	เส้นผ่าศูนย์กลางของผงยา
F	ปริมาตรของการตกตะกอน
F _d	ปริมาตรของการตกตะกอนรูป Deflocculated
ΔF	พลังงานอิสระที่พื้นผิวที่เพิ่มขึ้น
g	แรงถ่วงของโลก
H _d	ส่วนสูงของตะกอนรูป Deflocculated
H _o	ส่วนสูงเริ่มต้นของยาแขวนตะกอนก่อนตกตะกอน
H _u	ส่วนสูงสุดท้ายของตะกอนเมื่อตั้งทิ้งไว้ระยะหนึ่ง
K	ค่าคงที่ซึ่งหาได้จากการทดลอง
K _v	ค่าคงที่ของ เครื่องวัดความหนืดแบบ Stormer
M.C.	methylcellulose
η	ความหนืด
ρ	ความหนาแน่นของ Dispersed phase
ρ_0	ความหนาแน่นของ Dispersion medium
μ m	micrometer (micron)
U.S.P.	The United States Pharmacopoeia
V	อัตราเร็วในการตกตะกอน (Sedimentation rate)

v	อัตราเร็ว = จำนวนรอบ/นาที
V_d	ปริมาตรของตะกอนรูป Deflocculated
V_o	ปริมาตรเริ่มต้นของยาแขวนตะกอนก่อนตกตะกอน
V_u	ปริมาตรสุดท้ายของตะกอนเมื่อตั้งทิ้งไว้ระยะหนึ่ง
γ_{SL}	แรงตึงผิวระหว่างผงยาและ Dispersion medium
w	น้ำหนักเป็นกรัม

รายการตารางประกอบ

ตารางที่		หน้า
1	แสดงการกลับกระจายตัวของยาแขวนตะกอน Sulfadiazine ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กันของ Pharmagel A	36
2	แสดงการกลับกระจายตัวของยาแขวนตะกอน Sulfadiazine ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กันของ M.C. 1500 cps.	38
3	ผลจากการใช้ความเข้มข้นต่าง ๆ กันของส่วนผสมของ Pharmagel A กับ M.C.1500 cps. คอยาแขวนตะกอน Sulfadiazine ที่มี Aluminum chloride เป็น Flocculating agent	39
4	ผลจากการใช้ M.C.1500 cps. ความเข้มข้นร้อยละ 0.3 ผสมกับความเข้มข้นต่าง ๆ กันของ Pharmagel A เป็นสารแขวนตะกอนของ Sulfadiazine ที่มี Aluminum chloride เป็น Flocculating agent ...	40
5	แสดงความสม่ำเสมอของปริมาตรของการตกตะกอน (F) ของยาแขวนตะกอน Sulfadiazine เมื่อรินจากขวด ขนาด 4 ออนซ์ทิ้งเก็บไว้ 3 เดือน	42

รายการภาพประกอบ

รูปที่		หน้า
1	เปรียบเทียบคุณสมบัติของผงยาที่อยู่ในรูป Flocculated และ Deflocculated particle ในยาแขวนตะกอน	7
2	ผลของความเข้มข้นของ Electrolyte ต่อการเกิดตะกอนแข็งของยาแขวนตะกอน	9
3	แสดงการเคลื่อนผงยาใหม่ประจุเดียวกัน และการเกิด Floccsแขวนตัวอยู่ในสารแขวนตะกอนที่เหมาะสม	13
4	แสดงอัตราการเขยามีผลต่อความหนืดของของเหลวพวก Newtonian และ Non-Newtonian	15
5	แสดงการไหลของสารแขวนตะกอนชนิดต่าง ๆ เปรียบเทียบกับ Glycerin โดยใช้ Stormer Viscometer	16
6	แสดงการเกิด Thixotropy ของสารแขวนตะกอน.....	18
7	แสดงการหาปริมาณการตกตะกอน (F)	21
8	แสดง Degree of flocculation (β) ของ Sulfadiazine ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กันของ Monovalent electrolyte	31
9	แสดง Degree of flocculation (β) ของ Sulfadiazine ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กันของ Divalent electrolyte	32
10	แสดง Degree of flocculation (β) ของ Sulfadiazine ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กันของ Trivalent electrolyte	33

รูปที่	หน้า
11	แสดงปริมาณของการตกตะกอน (F) ของยาแขวนตะกอน Sulfadiazine ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กันของ Pharmagel A 35
12	แสดงปริมาณของการตกตะกอน (F) ของยาแขวนตะกอน Sulfadiazine ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กันของ M.C.1500 cps. 37
13	เปรียบเทียบปริมาณของการตกตะกอน (F) ของยาแขวนตะกอน ที่มี และไม่มี Aluminum chloride เมื่อตั้งไว้ 4 เดือน 43
14	เปรียบเทียบการกลับกระจายตัวของยาแขวนตะกอน Sulfadiazine ที่มี และไม่มี Aluminum chloride เมื่อตั้งไว้ 4 เดือน 44
15	แสดง Rheogram ของสารละลาย Pharmagel A ผสมกับ M.C 1500cps. โดยมีความเข้มข้นสุดท้ายของ Pharmagel A ร้อยละ 18 และ M.C 1500 cps. ร้อยละ 0.3 เมื่อเตรียมขึ้นใหม่ ๆ และที่เปลี่ยนแปลงไปในระยะเวลา 1, 2, 3 และ 4 เดือน..... 46
16	แสดง Rheogram ของยาแขวนตะกอน Sulfadiazine เมื่อเตรียมขึ้นใหม่ ๆ และที่เปลี่ยนแปลงไปในระยะเวลา 1, 2, 3 และ 4 เดือน 47
17	Stormer Viscometer 61