

บทที่ 4

ผลการทดลองและการวิจารณ์ผลการทดลอง

(Results and Discussions)

1. ผลการทดสอบคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์และของแป้งอะคริลาไมด์ เปรียบเทียบกับ Explotab[®] และ แป้งมันสำปะหลัง

1.1 ผลการทดสอบ % yield , %ความชื้น , pH , และ swelling capacity

จากผลการทดลองพบว่า % yeild ของแป้งอะคริลาไมด์ที่อัตราส่วน 1:50 เท่ากับ 55.438 ± 1.84 ซึ่งจัดว่ายังมีค่าต่ำ อาจเนื่องมาจากกระบวนการล้างสารที่เหลือจากปฏิกิริยาโดยใช้น้ำ จึงทำให้แป้งอะคริลาไมด์ที่เตรียมได้ ซึ่งสามารถละลายน้ำได้ดีละลายออกมาบางส่วนขณะทำการล้าง และเมื่อนำมาวัด % ความชื้น พบว่าแป้งอะคริลาไมด์ 1:50 มี %ความชื้นน้อยกว่าแป้งมันสำปะหลังเดิมและ Explotab[®] และเมื่อนำมาวัด pH พบว่าค่า pH ของแป้งอะคริลาไมด์เปรียบเทียบกับแป้งมันสำปะหลังและ Explotab[®] มีค่าเท่ากันคือเท่ากับ 7 ส่วนค่า swelling capacity ของแป้งอะคริลาไมด์ 1:50 มีค่ามากกว่าแป้งมันสำปะหลังแต่ยังน้อยกว่า Explotab[®] ผลแสดงดังตารางที่ 4-1

ตารางที่ 4-1 แสดงเปอร์เซ็นต์ yeild เปอร์เซ็นต์ความชื้น ค่าพีเอช และ bulk swelling capacity ของแป้งอะคริลาไมด์ 1:50 เปรียบเทียบกับ Explotab[®] และแป้งมันสำปะหลัง

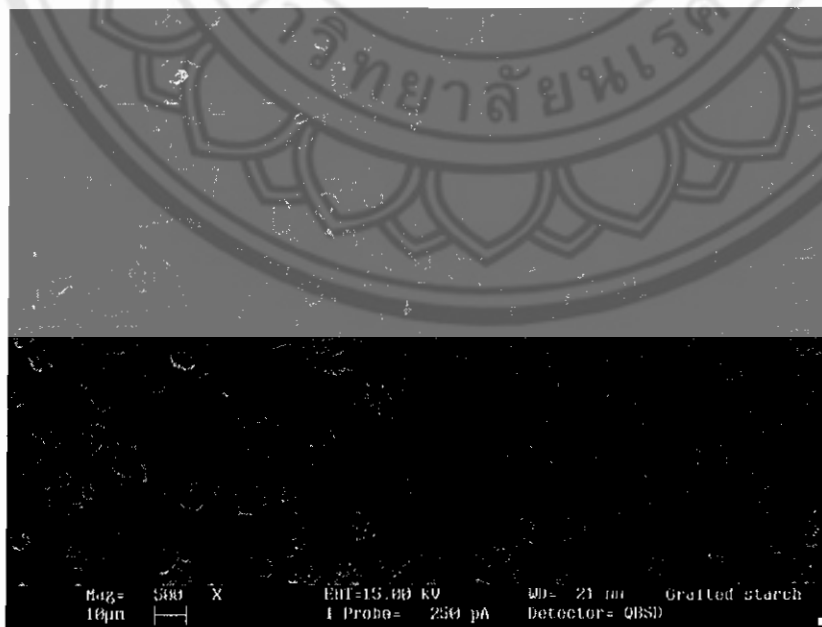
รายการ	แป้งอะคริลาไมด์ 1:50	แป้งมันสำปะหลัง	Explotab [®]
น้ำหนักแป้งเริ่มต้น (g) \pm SD (n = 3)	188.20 ± 0.02	-	-
น้ำหนักแป้งหลัง spray dried (g) \pm SD (n = 3)	100.04 ± 3.85	-	-
% yeild \pm SD (n = 3)	55.44 ± 1.84	-	-
% ความชื้น \pm SD(n= 3)	4.99 ± 0.38	13.34 ± 0.00	11.97 ± 0.00
pH \pm SD (n = 3)	7 ± 0.00	7 ± 0.00	7 ± 0.00
Swelling capacity จำนวน เท่า \pm SD (n = 3)	3.17 ± 0.24	0.61 ± 0.00	14.18 ± 0.00

1.2 ผลการทดสอบลักษณะพื้นผิวของสารโดยเครื่อง Scanning Electron Microscope

จากผลการทดลองพบว่า ลักษณะพื้นผิวของแป้งอะคริลาไมด์หลังทำให้แห้งด้วยวิธีสเปรย์ทรายแล้ว จะมีลักษณะแตกต่างจากแป้งมันสำปะหลัง โดยแป้งอะคริลาไมด์จะมีลักษณะดังรูปที่ 4-1-ข จากลักษณะพื้นผิวที่ต่างกันนี้จะมีผลต่อการไหลของสารด้วย แต่จากผลการทดลองความแปรปรวนของน้ำหนักให้ผลไม่แตกต่างกันมากผลแสดงดัง ตารางที่ 4-2 และเข้าตามเกณฑ์มาตรฐานของ USP XX



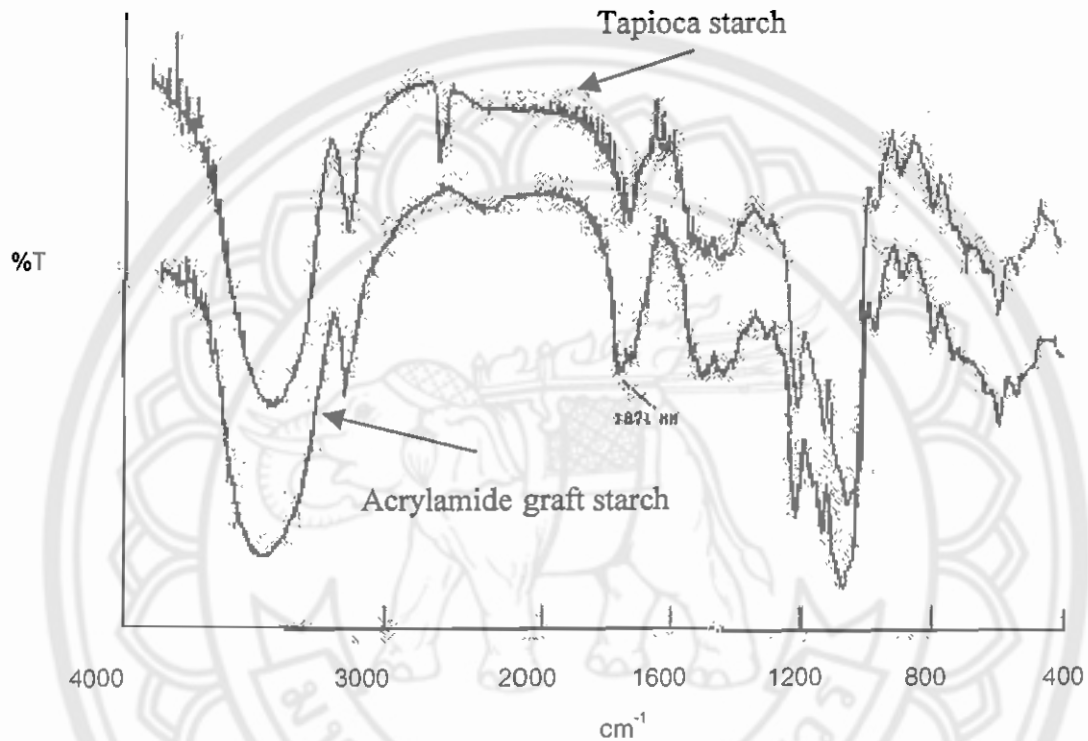
รูปที่ 4-1-ก แสดงลักษณะพื้นผิวของแป้งมันสำปะหลังที่กำลังขยาย 500 เท่า



รูปที่ 4-1-ข แสดงลักษณะพื้นผิวแป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 ที่กำลังขยาย 500 เท่า

1.3 ผลการพิสูจน์เอกลักษณ์ของแป้งอะคริลาไมด์เปรียบเทียบกับแป้งมันสำปะหลังโดยวิธี Infrared spectrophotometry (IR)

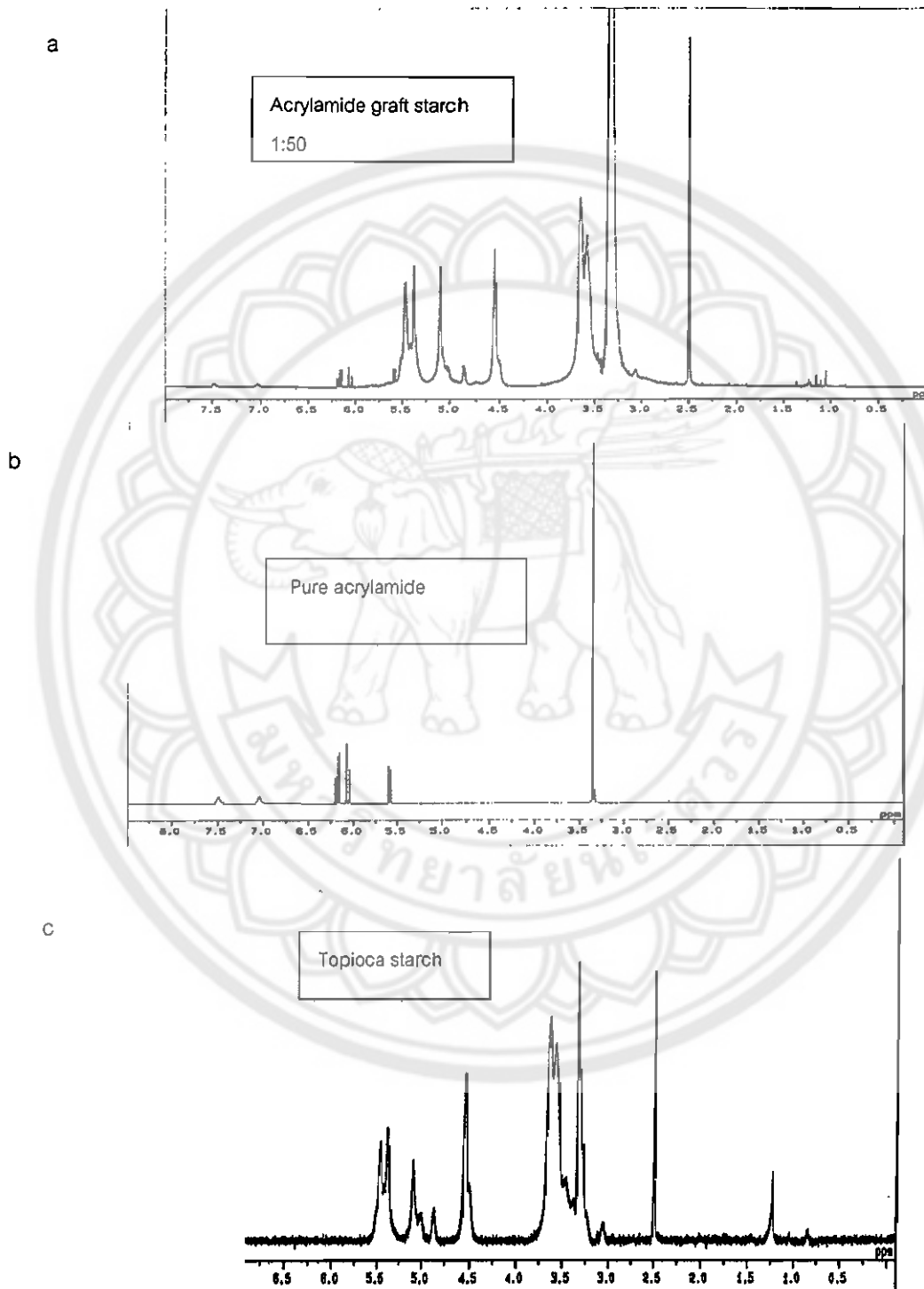
จากสเปกตรัมของแป้งอะคริลาไมด์พบว่า ไม่แตกต่างจากแป้งมันสำปะหลัง เนื่องจากหมู่อะมิโน (NH_2) ของ acrylamide นั้นถูกซ่อนทับโดยหมู่ไฮดรอกซี (OH) ที่พบเป็นส่วนใหญ่ในโมเลกุลของแป้งมันสำปะหลัง จึงไม่สามารถบอกได้ว่า แป้งอะคริลาไมด์เป็นสารใหม่ที่เกิดขึ้นจากการทำปฏิกิริยาต่อหมู่ acrylamide ลงบนหมู่ของกลูโคสยูนิตของแป้งมันสำปะหลัง ดังนั้นควรตรวจสอบด้วยวิธีอื่น เช่น NMR และ DSC ต่อไป



รูปที่ 4-2 แสดง IR spectrum ของแป้งอะคริลาไมด์ และแป้งมันสำปะหลัง

1.4 ผลการพิสูจน์เอกลักษณ์ของแป้งอะคริลาไมด์เปรียบเทียบกับสารอะคริลาไมด์และแป้งมันสำปะหลัง ด้วยวิธี NMR

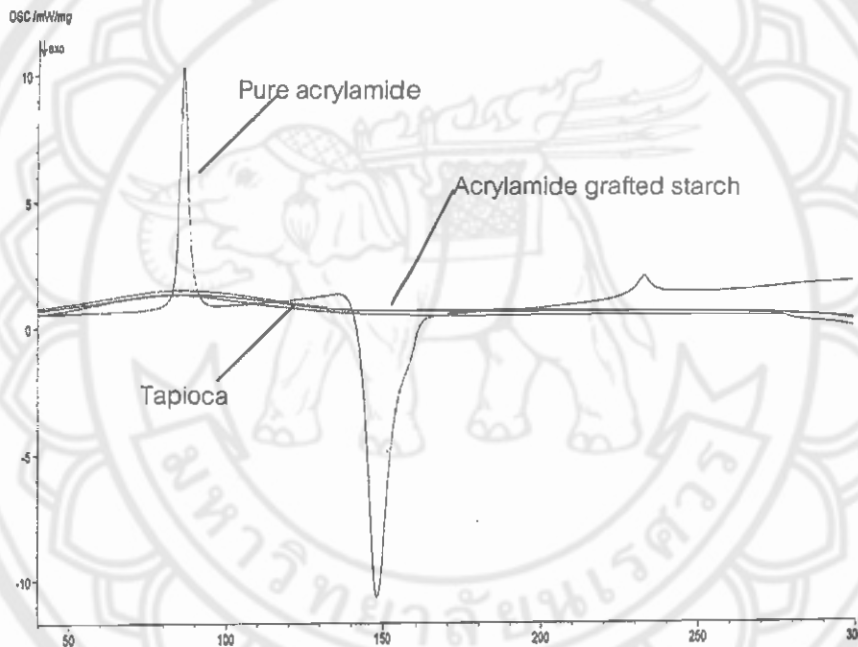
จาก $^1\text{H-NMR}$ spectrum ของ acrylamide graft starch พบว่ามี peak ของทั้ง acrylamide และ tapioca starch จึงอาจเป็นไปได้ว่ามีโมเลกุลของ acrylamide อยู่ในแป้งที่เตรียมได้



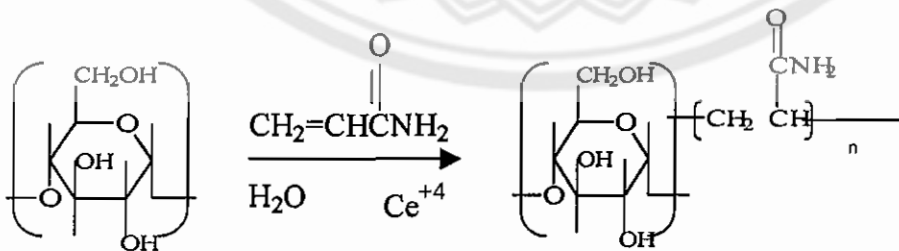
รูปที่ 4-3 แสดง NMR spectrum (a) แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (b) สารอะคริลาไมด์ และ (c) แป้งมันสำปะหลัง

1.5 ผลการพิสูจน์เอกลักษณ์ของแป้งอะคริลาไมด์เปรียบเทียบกับสารอะคริลาไมด์ และแป้งมันสำปะหลังด้วย DSC

จากผลการทดสอบไม่พบจุดหลอมเหลวของสารอะคริลาไมด์ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเกิดการต่อหมู่ อะคริลาไมด์ลงบนหมู่ของกลูโคสยูนิตของแป้งมันสำปะหลังกลายเป็นสารใหม่ ทำให้จุดหลอมเหลวเปลี่ยนไปหรือ อะคริลาไมด์ที่อยู่ในรูป crystal มีการเปลี่ยนเป็นรูป amorphous ซึ่งเมื่อนำไปทดสอบ DSC จึงไม่พบจุดหลอม เหลวจากผลการทดสอบในข้อ 1.4 และ 1.5 จึงยังไม่อาจสรุปได้แน่นอนว่าโมเลกุลของอะคริลาไมด์ต่อกับหน่วย แอนไฮโดรกลูโคส แต่จากคุณสมบัติในการเป็นสารช่วยแตกตัวที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้นมาเมื่อเทียบกับ แป้งมันสำปะหลังที่ยังไม่ได้ตัดแปลงและจากวิธีการล้างแป้งที่เตรียมได้ด้วยน้ำ 3 ครั้ง ถ้าอะคริลาไมด์อยู่ในรูป amorphous และมีปริมาณเพียงเล็กน้อย แล้วตัวอะคริลาไมด์ละลายน้ำได้ดีมาก น่าจะละลายออกไปหมด อาจตั้งข้อสงสัยกันว่าควรจะเหลือแต่อะคริลาไมด์ที่ต่ออยู่กับแป้งมันสำปะหลัง ดังรูปที่ 4-5



รูปที่ 4-4 แสดงกราฟ Differential scanning calorimetry ของแป้งอะคริลาไมด์เปรียบเทียบกับ สารอะคริลาไมด์



รูปที่ 4-5 แสดงปฏิกิริยากราฟต์โคพอลิเมอร์ไซเทรนของแป้งโดยใช้ไอออนซีริก

2. ผลการทดสอบประสิทธิภาพในการเป็นสารช่วยแตกตัว

2.1 ความแปรปรวนของน้ำหนัก

จากผลการทดสอบความแปรปรวนของน้ำหนัก พบว่าทุกตัวอย่างที่ทำการทดสอบเข้าตามเกณฑ์ที่ USP XX กำหนด คือมีความแปรปรวนของน้ำหนักไม่เกิน 5 % เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง ผลแสดงดังตารางที่ 4-2

ตารางที่ 4-2 แสดงผลการทดสอบความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

สารช่วยแตกตัว	น้ำหนักเฉลี่ย (mg) \pm SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (n = 60)	350.77 \pm 3.62	351.23 \pm 0.42	350.97 \pm 0.65	350.67 \pm 0.55
เอ็กโปแทบ (n = 20)	348.80 \pm 1.03	348.39 \pm 0.81	348.64 \pm 0.72	348.08 \pm 0.94
แป้งมันสำปะหลัง (n = 20)	348.09 \pm 0.88	346.96 \pm 0.82	346.43 \pm 0.75	347.60 \pm 0.74
ไม่มีสารช่วยแตกตัว (n = 20)	352.98 \pm 0.49	352.20 \pm 0.73	351.60 \pm 0.57	351.59 \pm 0.55

2.2 ความกรอบนของเม็ดยา

จากผลการทดสอบความกรอบนของเม็ดยา พบว่าทุกตัวอย่างที่ทำการทดสอบเข้าตามเกณฑ์ที่ USP XXIII กำหนด คือ มีความกรอบนน้อยกว่า 1% เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง ผลแสดงดังตารางที่ 4-3

ตารางที่ 4-3 แสดงผลทดสอบการวัดความกรอบนของเม็ดยา hydrochlorothiazide เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

สารช่วยแตกตัว	ร้อยละความกรอบนเฉลี่ยของยาเม็ด			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 ร้อยละ \pm SD (n = 3)	0.23 \pm 0.08	0.30 \pm 0.19	0.21 \pm 0.07	0.18 \pm 0.07
เอ็กโปแทบ	0.17	0.13	0.24	0.17
แป้งมันสำปะหลัง	0.11	0.14	0.01	0.14
ไม่มีสารช่วยแตกตัว	0.12	0.11	0.08	0.06

2.3 ความแข็งของยาเม็ด

จากผลการทดสอบการวัดความแข็งของเม็ดยา พบว่าทุกตัวอย่างที่ทำการทดสอบมีความแปรปรวนของความแข็งต่ำ เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง ผลแสดงดังตารางที่ 4-4

ตารางที่ 4-4 แสดงผลการทดสอบการวัดความแข็งของเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

สารช่วยแตกตัว	ความแข็งของยาเม็ด (N) ± SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (n = 30)	38±2.55	51±5.34	64±0.64	73±1.00
เอ็กโปแทบ (n = 10)	32±5.83	47±1.95	58±2.02	66±2.60
แป้งมันสำปะหลัง (n = 10)	38±4.22	51±1.51	61±1.90	71±1.89
ไม่มีสารช่วยแตกตัว (n = 10)	41±5.29	52±1.35	62±2.62	73±2.68

2.4 ผลการทดสอบความสามารถในการแตกตัวของยาเม็ด

จากผลการทดลองพบว่า เมื่อไม่ได้ใส่สารช่วยแตกตัว และเมื่อใช้แป้งมันสำปะหลังเป็นสารช่วยแตกตัวในตำรับยาเม็ด เม็ดยาจะไม่ผ่านเกณฑ์การทดสอบการแตกตัวภายใน 30 นาที (1800 วินาที) ส่วนเมื่อใช้ แป้งอะคริลาไมด์ และเอ็กโปแทบเป็นสารช่วยแตกตัว จะใช้เวลาในการแตกตัวอยู่ในช่วง 10 – 37 วินาทีซึ่งผ่านเกณฑ์การทดสอบ เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง ผลแสดงดังตารางที่ 4-5 และรูปที่ 4-6

ตารางที่ 4-5 แสดงเวลาที่ใช้ในการแตกตัวเฉลี่ยของยาเม็ด เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

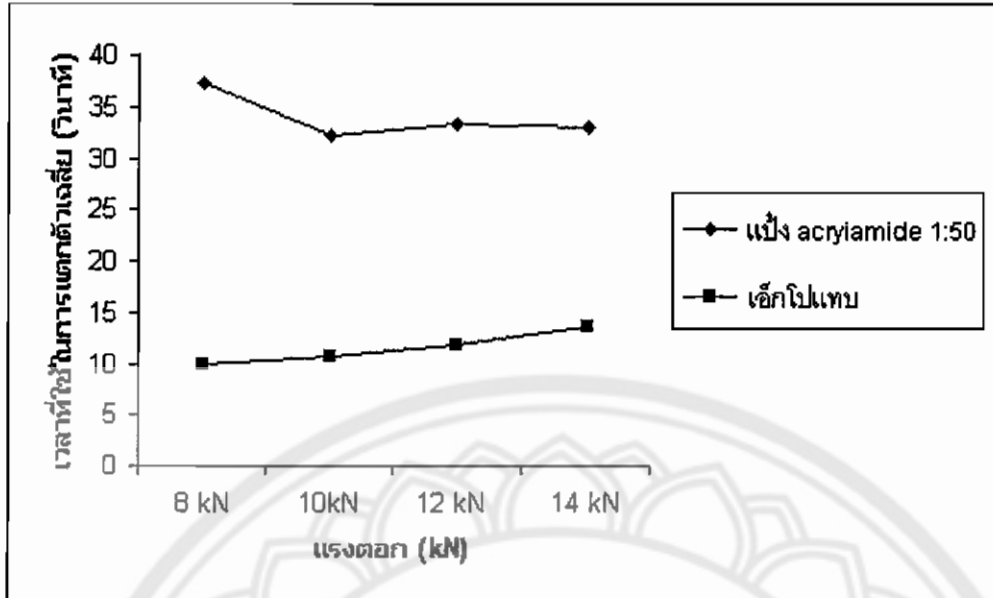
สารช่วยแตกตัว	เวลาที่ใช้ในการแตกตัวเฉลี่ยของยาเม็ด (วินาที) ± SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (n = 18)	37±3.88	32±2.17	33±6.52	33±3.98
เอ็กโปแทบ (n = 6)	10±1.17	11±0.41	12±0.43	14±0.65
แป้งมันสำปะหลัง (n = 6)	>1800	>1800	>1800	>1800
ไม่มีสารช่วยแตกตัว (n = 6)	>1800	>1800	>1800	>1800



สำนักหอสมุด
สาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพ

22 ก.ค. 2546

4670301



รูปที่ 4-6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเวลาที่ใช้ในการแตกตัวเฉลี่ยของยาเม็ดกับแรงตอก (kN) เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

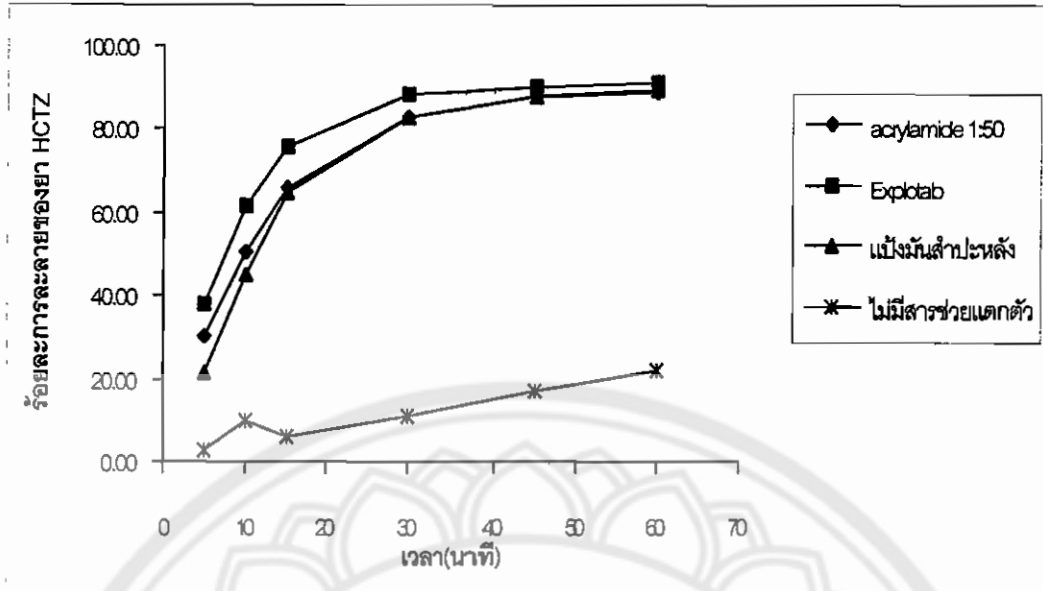
2.5 การทดสอบคุณสมบัติการละลายของตัวยาสำคัญ

ตามเกณฑ์ข้อกำหนดของ USP XXIII กำหนดว่า ยาเม็ด hydrochlorothiazide ต้องมีร้อยละการละลายของตัวยาสำคัญไม่ต่ำกว่าร้อยละ 60 ที่เวลา 60 นาที โดยใช้ dissolution test apparatus I และใช้ medium เป็น 0.1 N HCl และการหมุนของตะกร้า 100 รอบต่อนาที

จากผลการทดสอบพบว่า ตำรับที่ไม่มีสารช่วยแตกตัวจะไม่ผ่านตามเกณฑ์ของ USP XXIII และตำรับที่มีสารช่วยแตกตัวจะผ่านตามเกณฑ์ของ USP XXIII ตามตารางที่ 4-6 และ รูปที่ 4-7

ตารางที่ 4-6 แสดงร้อยละการละลายเฉลี่ยของตัวยาเม็ด hydrochlorothiazide เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

สารช่วยแตกตัว	ร้อยละการละลายของตัวยา Hydrochlorothiazide เฉลี่ย ± SD						
	0	5 นาที	10 นาที	15 นาที	30 นาที	45 นาที	60 นาที
แป้ง acrylamide 1:50 (n=18)	0	30.21±0.41	50.65±0.17	65.70±1.80	83.12±0.93	87.72±0.67	88.84±0.95
เอ็กซ์โพลแทบ (n = 6)	0	37.73±1.79	61.70±2.75	75.97±3.03	88.24±1.49	90.25±1.53	91.16±1.31
แป้งมันสำปะหลัง (n = 6)	0	21.29±1.71	45.24±4.62	64.67±4.66	83.20±2.07	88.14±1.46	89.75±1.09
ไม่มีสารช่วยแตกตัว (n = 6)	0	2.92±.88	3.92±0.26	5.82±0.16	10.99±0.34	16.81±0.56	22.09±0.51

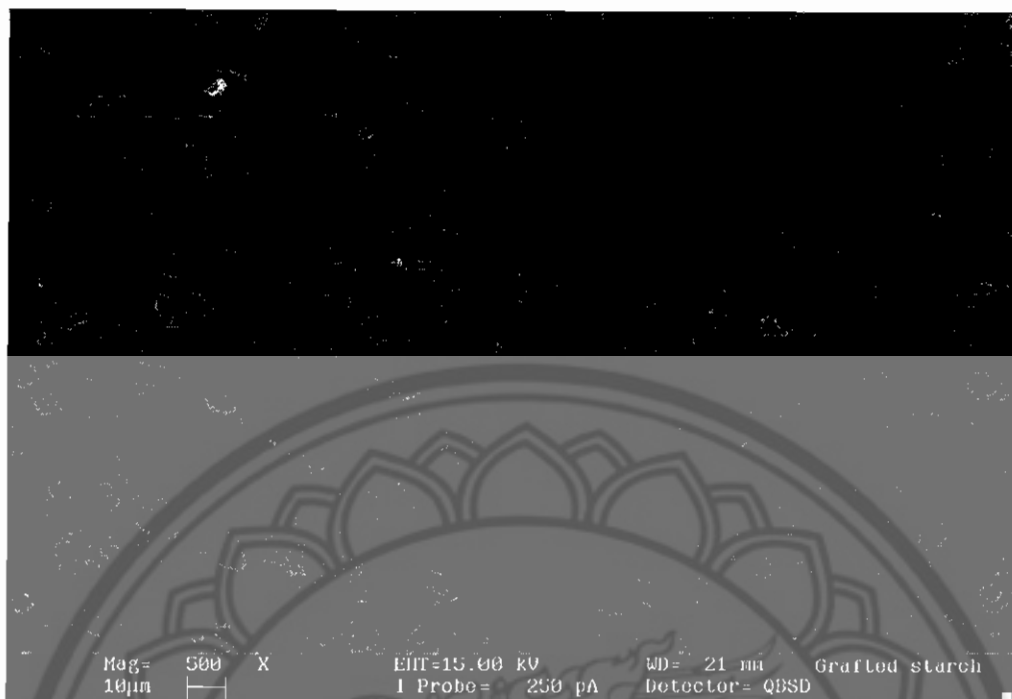


รูปที่ 4-7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการละลายเฉลี่ยของยาเม็ด hydrochlorothiazide กับเวลา (นาที) เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

3. ผลการศึกษาความคงตัวของตามมาตรฐาน ICH ในรูปแบบผง

3.1 ผลการทดสอบลักษณะพื้นผิวของสารที่เวลา 0 และ 6 เดือน โดยเครื่อง Scanning Electron Microscope

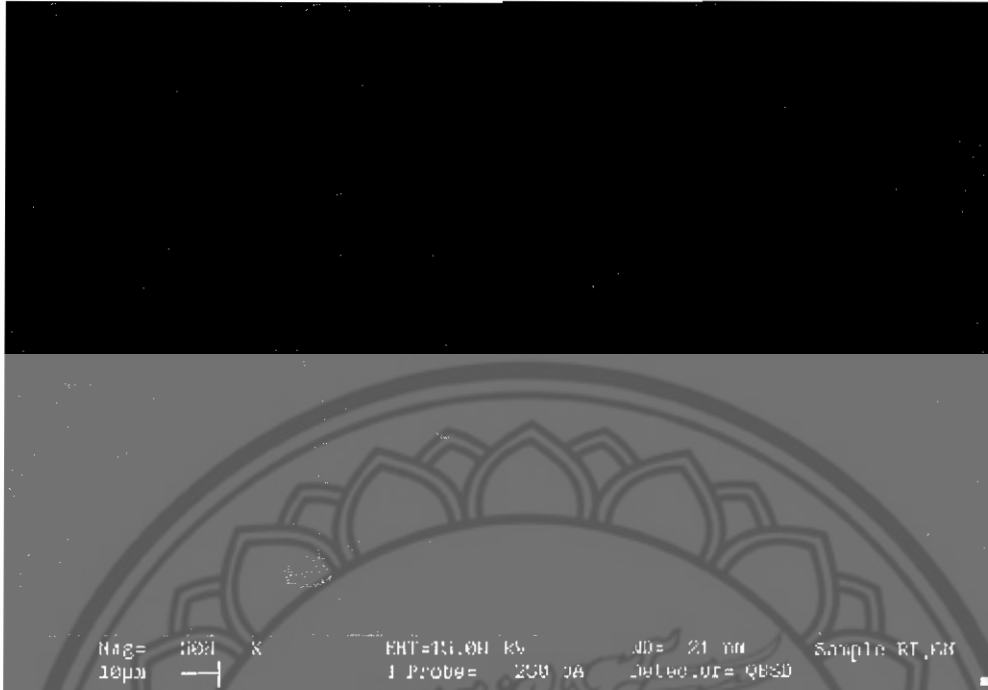
จากผลการทดสอบพบว่า ลักษณะพื้นผิวของแป้งอะคริลาไมด์ที่เวลาเริ่มต้นหลังทำให้แห้งด้วยวิธีสเปรย์ดรายดังรูป 4-8-ก จะมีลักษณะไม่แตกต่างจากที่เวลาผ่านไปแล้ว 6 เดือน ทั้งที่อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60% ดังรูป 4-9-ก และที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ 75% ดังรูป 4-8-ข ส่วนลักษณะพื้นผิวของเอ็กโซเพลท ที่เวลาเริ่มต้น (รูป 4-8-ข) จะมีลักษณะแตกต่างจากที่เวลาผ่านไปแล้ว 6 เดือน โดยที่อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60% ดังรูป 4-9-ค โดยพบว่าอนุภาคสารจะเข้ามาใกล้กันมากขึ้นและบวมเต่งขึ้น ส่วนที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ 75% รูป 4-9-ง พบว่าอนุภาคสารเกิดการรวมกลุ่มเป็นก้อนแข็ง เพราะสารไวต่อความชื้น จึงดูดความชื้นเข้าไป ทำให้ยึดเกาะกันเป็นก้อน



รูปที่ 4-8-ก แสดงลักษณะพื้นผิวของแป้งอะคริลาไมด์ ที่เวลาเริ่มต้น กำลังขยาย 500 เท่า



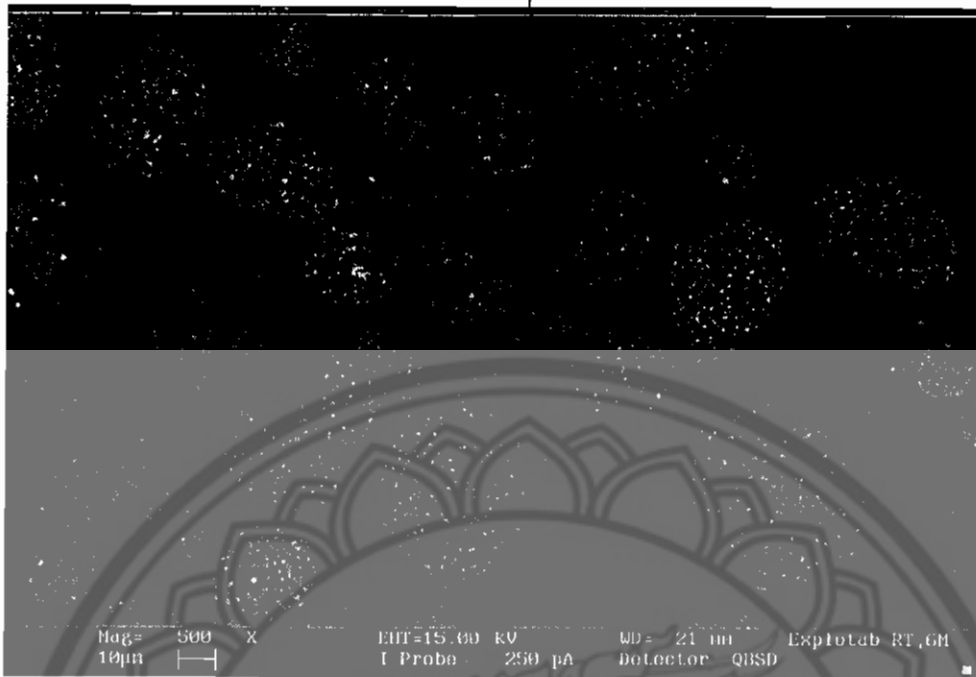
รูปที่ 4-8-ข แสดงลักษณะพื้นผิวของผง Explotab[®] ที่เวลาเริ่มต้น กำลังขยาย 500 เท่า



รูปที่ 4-9-ก แสดงลักษณะพื้นผิวของแป้งอะครีลาไมด์ที่เวลา 6 เดือน ที่อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60% กำลังขยาย 500 เท่า



รูปที่ 4-9-ข แสดงลักษณะพื้นผิวของแป้งอะครีลาไมด์ที่เวลา 6 เดือน ที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ 75% กำลังขยาย 500 เท่า



รูปที่ 4-9-ค แสดงลักษณะพื้นผิวของผง Explotab[®] ที่เวลา 6 เดือน ที่อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60% กำลังขยาย 500 เท่า



รูปที่ 4-9-ง แสดงลักษณะพื้นผิวของผง Explotab[®] ที่เวลา 6 เดือน ที่อุณหภูมิ 40 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 75% กำลังขยาย 500 เท่า

3.2 ผลการทดสอบ Bulk swelling capacity, pH ที่เวลา 0 1 3 และ 6 เดือน

จากผลการทดสอบ Bulk swelling capacity และ pH ที่เวลา 0 1 3 และ 6 เดือน พบว่าทั้ง เอ็กโปแทบ และแบ็งอะคริลาไมด์ 1:50 มีค่า Bulk swelling capacity ลดลงทั้งที่อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60% และที่ อุณหภูมิ 40 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 75% อาจเนื่องจากการดูดความชื้นเข้าไปทำให้ปริมาตรเริ่มต้นเพิ่มมากขึ้น จึงทำให้ได้ค่า Bulk swelling capacity ลดลง ส่วน pH ทั้งเอ็กโปแทบ และแบ็งอะคริลาไมด์มีค่าเท่ากับ 7

ตารางที่ 4-7 แสดง Bulk swelling capacity และ pH ของแบ็งอะคริลาไมด์เปรียบเทียบกับเอ็กโปแทบ ที่ อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60%

วิธี ทดสอบ	แบ็งอะคริลาไมด์ 1:50 เท่า \pm SD (n = 3)				Explotab [®]			
	0 เดือน	1 เดือน	3 เดือน	6 เดือน	0 เดือน	1 เดือน	3 เดือน	6 เดือน
Swelling capacity	3.17 \pm 0.24	2.15 \pm 0.05	1.98 \pm 0.00	1.75 \pm 0.00	14.18	12.54	12.54	11.22
pH	7 \pm 0.00	7 \pm 0.00	7 \pm 0.00	7 \pm 0.00	7	7	7	7

ตารางที่ 4-8 แสดง Bulk swelling capacity, pH ของแบ็งอะคริลาไมด์เปรียบเทียบกับเอ็กโปแทบ ที่ อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75%

วิธี ทดสอบ	แบ็งอะคริลาไมด์ 1:50 เท่า \pm SD (n = 3)				Explotab [®]			
	0 เดือน	1 เดือน	3 เดือน	6 เดือน	0 เดือน	1 เดือน	3 เดือน	6 เดือน
Swelling capacity	3.17 \pm 0.24	1.80 \pm 0.02	1.80 \pm 0.21	1.41 \pm 0.00	14.18	5.71	4.82	8.36
pH	7 \pm 0.00	7 \pm 0.00	7 \pm 0.00	7 \pm 0.00	7	7	7	7

3.3 ผลการทดสอบประสิทธิภาพการเป็นสารช่วยแตกตัว เมื่อนำสารในรูปแบบ ผงที่เวลา 0 และ 6 เดือน มาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด

3.3.1 ความแปรปรวนของน้ำหนักร

จากผลการทดสอบความแปรปรวนของน้ำหนักร พบว่าเมื่อนำสารในรูปแบบผงที่เวลา 0 เดือน และ ที่เวลา 6 เดือน มาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดทุกตัวอย่างที่ทำกรทดสอบเข้าตามเกณฑ์ที่ USP XX กำหนด คือมีความแปรปรวนของน้ำหนักรไม่เกิน 5% ยกเว้นเอ็กโปแทบที่เวลา 6 เดือน ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75% ไม่สามารถนำมาทดสอบได้เนื่องจากผงเอ็กโปแทบเกาะกันเป็นก้อน

ตารางที่ 4-9 แสดงผลการทดสอบความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

สารช่วยแตกตัวที่เวลาและสภาวะต่างๆ	น้ำหนักเฉลี่ย (mg) \pm SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (n = 60)				
ที่เวลาเริ่มต้น 0 เดือน	350.8 \pm 3.62	351.2 \pm 0.42	351.0 \pm 0.65	350.7 \pm 0.55
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิห้อง 60% RH	349.4 \pm 1.16	347.9 \pm 0.17	347.5 \pm 0.76	346.3 \pm 0.97
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิ 40°C 75%RH	350.4 \pm 1.18	350.5 \pm 0.43	349.8 \pm 0.63	348.3 \pm 0.18
เอ็กโปแทบ (n = 20)				
ที่เวลาเริ่มต้น 0 เดือน	348.8 \pm 1.03	348.4 \pm 0.81	348.6 \pm 0.72	348.1 \pm 0.94
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิห้อง 60% RH	350.4 \pm 0.87	350.4 \pm 0.76	350.4 \pm 0.56	348.3 \pm 1.19
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิ 40°C 75%RH	-	-	-	-

3.3.2 ความกรอบของเม็ดยา

จากผลการทดสอบความกรอบของเม็ดยาที่ใช้ แป้งอะคริลาไมด์ และ เอ็กโปแทบ เป็นสารช่วยแตกตัว เมื่อครบเวลาที่ศึกษาความคงตัวในรูปแบบเม็ดทั้งสองสภาวะ พบว่าความกรอบของเม็ดยาที่ตอกได้มีค่ามากขึ้นกว่าที่เวลาเริ่มต้นแต่ยังเข้าตามเกณฑ์ที่ USP XXIII กำหนด คือ น้อยกว่า 1% สาเหตุที่เม็ดยามีความกรอบมากขึ้น อาจเนื่องมาจากสารที่ทดสอบอยู่ในรูปแบบผงจึงมีพื้นที่ผิวมากในการสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอก เช่น อุณหภูมิ ความชื้น ความกรอบจึงมากขึ้น ผลแสดงดังตารางที่ 4-10

ตารางที่ 4-10 แสดงผลการทดสอบการวัดความกรอบของยาเม็ด เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

สารช่วยแตกตัวที่เวลาและสภาวะต่างๆ	ร้อยละความกรอบของยาเม็ด			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 ร้อยละ \pm SD (n = 3)				
ที่เวลาเริ่มต้น 0 เดือน	0.23 \pm 0.08	0.30 \pm 0.19	0.21 \pm 0.07	0.18 \pm 0.07
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิห้อง 60% RH	0.64 \pm 0.08	0.44 \pm 0.03	0.42 \pm 0.04	0.38 \pm 0.04
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิ 40°C 75% RH	0.57 \pm 0.04	0.55 \pm 0.02	0.47 \pm 0.01	0.40 \pm 0.02
เอ็กโปแทบ				
ที่เวลาเริ่มต้น 0 เดือน	0.17	0.13	0.24	0.17
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิห้อง 60% RH	0.72	0.55	0.39	0.36
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิ 40°C 75% RH	-	-	-	-

3.3.3 ความแข็งแรงของเม็ดยา

จากผลการทดสอบความแข็งแรงของเม็ดยาที่ใช้ แป้งอะครีลาไมด์ และ เอ็กโปแทบ เป็นสารช่วยแตกตัว เมื่อครบเวลาที่ศึกษาความคงตัวในรูปแบบเม็ดยาทั้งสองสภาวะ พบว่าความแข็งแรงของเม็ดยาที่ตอกได้มีค่าลดลงกว่าที่เวลาเริ่มต้น สาเหตุที่เม็ดยามีความแข็งแรงลดลงขึ้น อาจเนื่องมาจากสารที่ทดสอบอยู่ในรูปแบบผงจึงมีพื้นที่ผิวมากในการสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอก เช่น อุณหภูมิ ความชื้น ความแข็งจึงลดลง ผลแสดงดังตารางที่ 4-11

ตารางที่ 4-11 แสดงผลการทดสอบการวัดความแข็งแรงของยาเม็ด เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

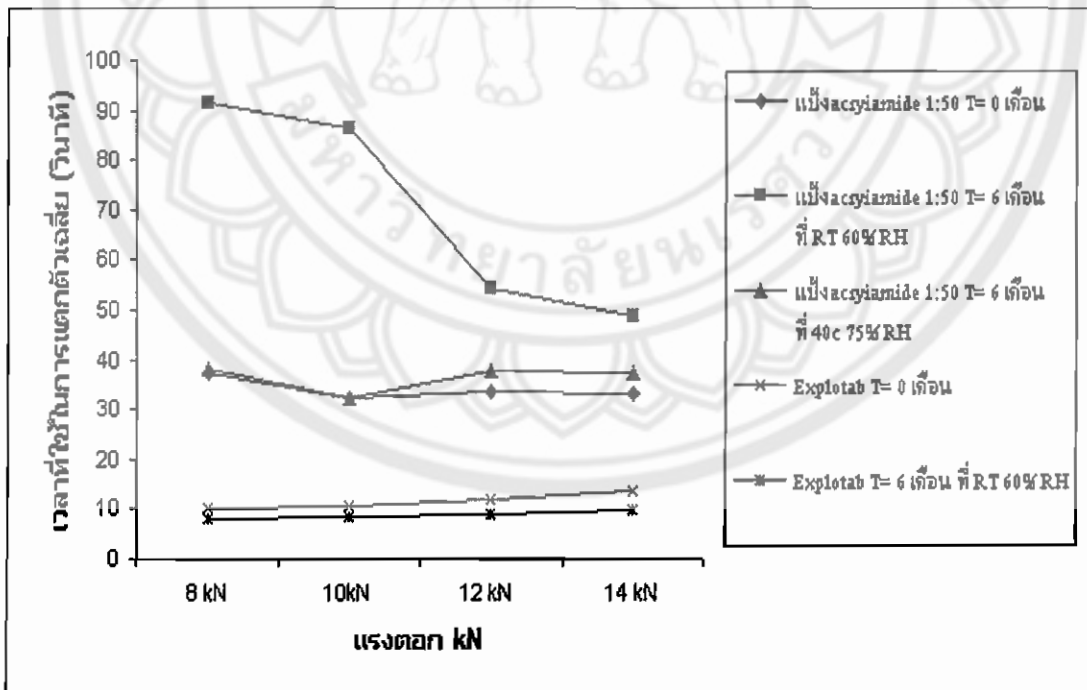
สารช่วยแตกตัวที่เวลาและสภาวะต่างๆ	ความแข็งแรงของยาเม็ด (kN) \pm SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะครีลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (n = 30)				
ที่เวลาเริ่มต้น 0 เดือน	38.4 \pm 2.55	50.6 \pm 5.34	63.6 \pm 0.64	73.4 \pm 1.00
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิห้อง 60% RH	38.7 \pm 0.81	47.6 \pm 0.62	58.0 \pm 0.17	68.4 \pm 2.63
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิ 40°C 75% RH	37.2 \pm 1.81	46.7 \pm 2.00	56.5 \pm 1.68	65.3 \pm 3.12
เอ็กโปแทบ (n = 10)				
ที่เวลาเริ่มต้น 0 เดือน	32.0 \pm 5.83	47.3 \pm 1.95	58.1 \pm 2.02	66.1 \pm 2.60
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิห้อง 60% RH	29.8 \pm 0.92	37.4 \pm 1.35	47.7 \pm 1.77	54.8 \pm 1.62
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิ 40°C 75% RH	-	-	-	-

3.3.4 ผลการทดสอบความสามารถในการแตกตัวของเม็ดยา

จากผลการทดสอบความสามารถในการแตกตัวของเม็ดยาที่ใช้แป้งอะครีลาไมด์ และเอ็กโปแทบ เป็นสารช่วยแตกตัว เมื่อครบเวลาที่ศึกษาความคงตัวในรูปแบบผงทั้งสองสภาวะ พบว่าเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาทุกตัวอย่างที่ทำการทดสอบยังผ่านเกณฑ์การทดสอบ คือ แตกตัวภายใน 30 นาที (1800วินาที) ผลแสดงดังตารางที่ 4-12 และรูปที่ 4-10

ตารางที่ 4-12 แสดงเวลาที่ใช้ในการแตกตัวเฉลี่ยของเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

สารช่วยแตกตัวที่เวลาและสภาวะต่างๆ	เวลาที่ใช้ในการแตกตัวเฉลี่ยของยาเม็ด (วินาที) \pm SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (n = 18)				
ที่เวลาเริ่มต้น 0 เดือน	37 \pm 3.88	32 \pm 2.17	33 \pm 6.52	33 \pm 3.98
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิห้อง 60% RH	92 \pm 8.70	87 \pm 31.83	54 \pm 0.17	49 \pm 14.82
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิ 40 $^{\circ}$ C 75% RH	38 \pm 5.73	32 \pm 2.62	8 \pm 6.60	37 \pm 9.20
เอ็กโซไปแทบ (n = 6)				
ที่เวลาเริ่มต้น 0 เดือน	10 \pm 1.17	11 \pm 0.41	12 \pm 0.43	14 \pm 0.65
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิห้อง 60% RH	8 \pm 0.00	9 \pm 0.55	9 \pm 0.41	10 \pm 0.41
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิ 40 $^{\circ}$ C 75% RH	-	-	-	-



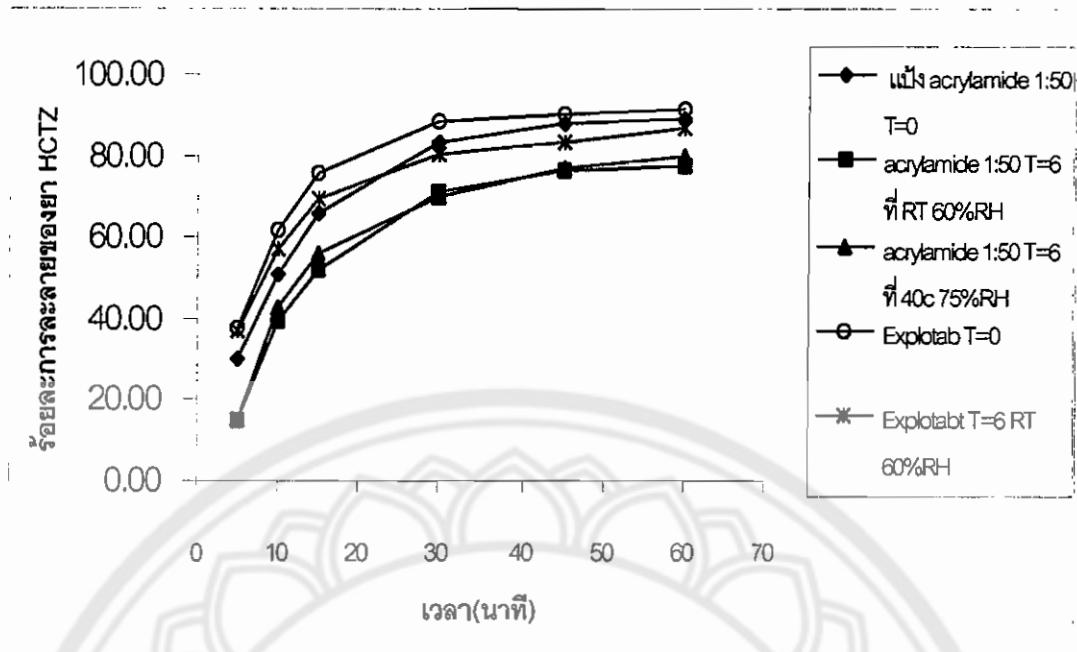
รูปที่ 4-10 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเวลาที่ใช้ในการแตกตัวเฉลี่ยของยาเม็ด hydrochlorothiazide กับแรงตอก (kN) เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

3.3.5 ผลการทดสอบคุณสมบัติการละลายของตัวยาสำคัญ

จากผลการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญของเม็ดยา ที่ใช้แป้งอะคริลาไมด์ และ เอ็กโปแทบ เป็นสารช่วยแตกตัว เมื่อครบเวลาที่ศึกษาความคงตัวในรูปผงทั้งสองสภาวะ พบว่าร้อยละการละลายของตัวยาสำคัญของเม็ดยาทุกตัวอย่างที่ทำการทดสอบยังเข้าตามเกณฑ์ของ USP XXIII ที่กำหนดว่ายาเม็ด hydrochlorothiazide ต้องมีร้อยละการละลายของตัวยาสำคัญไม่ต่ำกว่า 60 ที่เวลา 60 นาที โดยใช้ dissolution test apparatus I และใช้ medium เป็น 0.1 N HCl และการหมุนของตะกร้า 100 รอบต่อนาที ผลแสดงดังตารางที่ 4-13 และรูปที่ 4-11

ตารางที่ 4-13 แสดงค่าร้อยละการละลายเฉลี่ยของตัวยา hydrochlorothiazide ในยาเม็ดเมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

สารช่วยแตกตัวที่เวลา และสภาวะต่างๆ	ร้อยละการละลายของตัวยา hydrochlorothiazide เฉลี่ย \pm SD						
	0	5 นาที	10 นาที	15 นาที	30 นาที	45 นาที	60 นาที
แป้งอะคริลาไมด์ 1:50 (n = 18)							
ที่เวลาเริ่มต้น	0	30.21 \pm 0.41	50.65 \pm 0.17	65.70 \pm 1.80	83.12 \pm 0.93	87.72 \pm 0.67	88.84 \pm 6.95
ที่เวลา 6 เดือน	0	6.40 \pm 2.64	39.02 \pm 2.61	52.26 \pm 4.79	70.96 \pm 5.35	76.26 \pm 3.55	77.73 \pm 3.00
อุณหภูมิห้อง 60% RH							
ที่เวลา 6 เดือน	0	15.23 \pm 3.72	42.76 \pm 5.74	56.21 \pm 7.88	70.16 \pm 3.09	77.14 \pm 2.84	79.90 \pm 2.50
อุณหภูมิ 40°C 75% RH							
เอ็กโปแทบ (n = 6)							
ที่เวลาเริ่มต้น	0	37.73 \pm 1.79	61.70 \pm 2.75	75.97 \pm 3.03	88.24 \pm 1.49	90.25 \pm 1.53	91.16 \pm 1.31
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิ ห้อง 60% RH	0	36.79 \pm 6.15	57.30 \pm 0.27	69.47 \pm 5.30	80.06 \pm 4.05	83.03 \pm 3.10	86.80 \pm 4.20
ที่เวลา 6 เดือน อุณหภูมิ 40°C 75% RH	0	-	-	-	-	-	-



รูปที่ 4-11 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการละลายเฉลี่ยของยาเม็ด hydrochlorothiazide กับเวลา (นาที) เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

4. ผลการศึกษาความคงตัวตามมาตรฐาน ICH ในรูปแบบยาเม็ด

4.1 ผลการประเมินประสิทธิภาพในการเป็นสารช่วยแตกตัว

4.1.1 ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา

จากการทดสอบความแปรปรวนของน้ำหนัก เมื่อครบเวลาที่ศึกษาความคงตัวทั้งสองสภาวะ พบว่าการทดสอบความแปรปรวนของน้ำหนักที่ทำการทดสอบ ยังเข้าตามเกณฑ์ที่ USP XX กำหนด คือมีความแปรปรวนของน้ำหนักไม่เกิน 5% ผลแสดงดังตารางที่ 4-14

ตารางที่ 4-14 แสดงผลการทดสอบความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง
ที่ อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60%

สารช่วยแตกตัวที่เวลาต่างๆ	น้ำหนักเฉลี่ย (mg) \pm SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะครีลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (n = 60)				
ที่เวลา เริ่มต้น	350.8 \pm 3.62	351.2 \pm 0.42	351.0 \pm 0.65	350.7 \pm 0.55
ที่เวลา 1 เดือน	348.8 \pm 0.38	349.1 \pm 1.35	350.8 \pm 0.16	350.6 \pm 0.79
ที่เวลา 2 เดือน	347.2 \pm 0.33	343.4 \pm 0.14	349.6 \pm 0.29	349.2 \pm 0.08
ที่เวลา 3 เดือน	349.6 \pm 3.78	349.6 \pm 0.52	349.4 \pm 0.71	349.5 \pm 0.68
เอ็กโปแทบ (n = 20)				
ที่เวลา เริ่มต้น	348.8 \pm 1.03	348.4 \pm 0.81	348.6 \pm 0.72	348.1 \pm 0.94
ที่เวลา 1 เดือน	351.3 \pm 0.62	351.4 \pm 0.57	349.1 \pm 0.81	348.9 \pm 0.52
ที่เวลา 2 เดือน	350.3 \pm 0.75	350.5 \pm 0.36	348.2 \pm 0.75	348.5 \pm 0.82
ที่เวลา 3 เดือน	348.0 \pm 0.88	347.5 \pm 0.68	347.6 \pm 0.67	347.0 \pm 0.59

ตารางที่ 4-15 แสดงผลการทดสอบความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง
ที่ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75%

สารช่วยแตกตัวที่เวลาต่างๆ	น้ำหนักเฉลี่ย (mg) \pm SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะครีลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (n = 60)				
ที่เวลา เริ่มต้น	350.8 \pm 3.62	351.2 \pm 0.42	351.0 \pm 0.65	350.7 \pm 0.55
ที่เวลา 1 เดือน	348.4 \pm 0.26	348.4 \pm 1.39	350.0 \pm 0.48	349.8 \pm 0.31
ที่เวลา 2 เดือน	335.2 \pm 2.27	333.7 \pm 1.42	333.8 \pm 1.30	337.8 \pm 4.72
ที่เวลา 3 เดือน	335.8 \pm 8.97	342.9 \pm 5.91	337.3 \pm 6.45	337.2 \pm 3.77
เอ็กโปแทบ (n = 20)				
ที่เวลา เริ่มต้น	348.8 \pm 1.03	348.4 \pm 0.81	348.6 \pm 0.72	348.1 \pm 0.94
ที่เวลา 1 เดือน	351.8 \pm 0.75	351.4 \pm 0.61	349.1 \pm 0.75	349.0 \pm 0.64
ที่เวลา 2 เดือน	347.9 \pm 1.21	346.1 \pm 0.99	348.0 \pm 0.58	347.7 \pm 0.79
ที่เวลา 3 เดือน	339.8 \pm 1.06	342.2 \pm 1.36	342.6 \pm 0.8	346.0 \pm 0.79

4.1.2 ความกร่อนของเม็ดยา

จากผลการทดสอบการวัดความกร่อนของเม็ดยา เมื่อครบเวลาที่ศึกษาความคงตัวทั้งสองสภาวะ พบว่าเม็ดยาทุกตัวอย่างที่ทำการทดสอบเมื่อเพิ่มแรงในการตอกนั้นจะทำให้เม็ดยามีความกร่อนลดลง โดยผลการทดสอบร้อยละของความกร่อนของแป้งอะครีลาไมด์พบว่าส่วนใหญ่ยังเข้าตามเกณฑ์มาตรฐาน USP XXIII คือ มีความกร่อนน้อยกว่า 1% ยกเว้นที่เวลา 1 เดือน ณ จุดหนัก 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75% ที่แรงตอก 8.0 kN มีค่าร้อยละความกร่อนมากกว่า 1% คือ มีค่าเท่ากับ 1.03 อาจเป็นเพราะแรงตอกน้อยจึงมีความกร่อนมาก ส่วนร้อยละของความกร่อนของสารเอ็กโปแทบนั้นพบว่า ณ จุดหนักห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60% ที่เวลา 1 และ 3 เดือน ที่แรงตอก 8.0 kN อาจเป็นเพราะแรงตอกน้อยจึงมีความกร่อนมาก ส่วนที่จุดหนัก 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75% ที่เวลา 1 และ 2 เดือน ที่แรงตอก 8.0 kN และ ที่เวลา 3 เดือน ที่แรงตอก 8.0 10.0 และ 12.0 kN มีค่าความกร่อนมากกว่า 1% ซึ่งอาจเกิดจากสารเอ็กโปแทบไวต่อความชื้นจึงดูความชื้นมาสะสม มีผลทำให้ร้อยละความกร่อนมีค่ามากขึ้นจนไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน ผลแสดงดังตารางที่ 4-16 และ ตารางที่ 4-17

ตารางที่ 4-16 แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกที่ จุดหนักห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60%

สารช่วยแตกตัวที่เวลาต่างๆ	ร้อยละความกร่อนของยาเม็ด			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะครีลาไมด์อัตราส่วน 1:50 ร้อยละ \pm SD (n = 3)				
ที่เวลา เริ่มต้น	0.23 \pm 0.08	0.30 \pm 0.19	0.21 \pm 0.07	0.18 \pm 0.07
ที่เวลา 1 เดือน	0.83 \pm 0.03	0.51 \pm 0.21	0.56 \pm 0.05	0.47 \pm 0.02
ที่เวลา 2 เดือน	0.71 \pm 0.03	0.56 \pm 0.05	0.49 \pm 0.02	0.47 \pm 0.04
ที่เวลา 3 เดือน	0.78 \pm 0.03	0.53 \pm 0.03	0.48 \pm 0.01	0.44 \pm 0.01
เอ็กโปแทบ				
ที่เวลา เริ่มต้น	0.17	0.13	0.24	0.17
ที่เวลา 1 เดือน	1.04	0.67	0.61	0.50
ที่เวลา 2 เดือน	0.91	0.70	0.52	0.46
ที่เวลา 3 เดือน	1.07	0.76	0.64	0.53

ตารางที่ 4-17 แสดงผลการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง ที่ อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75%

สารช่วยแตกตัวที่เวลาต่างๆ	ร้อยละความกร่อนของยาเม็ด (%)			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50				
ร้อยละ \pm SD (n = 3)				
ที่เวลา เริ่มต้น	0.23 \pm 0.08	0.30 \pm 0.19	0.21 \pm 0.07	0.18 \pm 0.07
ที่เวลา 1 เดือน	1.03 \pm 0.09	0.69 \pm 0.03	0.61 \pm 0.02	0.54 \pm 0.02
ที่เวลา 2 เดือน	0.88 \pm 0.15	0.91 \pm 0.30	0.65 \pm 0.03	0.60 \pm 0.01
ที่เวลา 3 เดือน	0.84 \pm 0.08	0.69 \pm 0.09	0.64 \pm 0.07	0.56 \pm 0.04
เอ็กโปแทบ				
ที่เวลา เริ่มต้น	0.17	0.13	0.24	0.17
ที่เวลา 1 เดือน	1.28	0.92	0.91	0.72
ที่เวลา 2 เดือน	1.08	0.77	0.75	0.63
ที่เวลา 3 เดือน	1.43	1.11	1.01	0.87

4.1.3 ความแข็งของเม็ดยา

จากผลการทดสอบการวัดความแข็งของเม็ดยา เมื่อครบเวลาที่ศึกษาความคงตัวทั้งสองสภาวะ พบว่าความแข็งของเม็ดยาทุกตัวอย่างที่ทำการทดสอบไม่เปลี่ยนแปลง ทั้งนี้เนื่องมาจากมีปริมาณของสารช่วยแตกตัวเพียง 4% โดยน้ำหนัก เมื่อนำมาตอกเป็นเม็ดสารช่วยแตกตัวจะกระจายอยู่ในเม็ดยา จึงไม่สัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอกโดยตรง เช่น ความชื้น อุณหภูมิ ทำให้ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงความแข็งของเม็ดยา ผลแสดงดังตารางที่ 4-18 และ ตารางที่ 4-19

ตารางที่ 4-18 แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง ที่
อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60%

สารช่วยแตกตัวที่เวลาต่างๆ	ความแข็งของเม็ดยา (N) ± SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (n=30)				
ที่เวลา เริ่มต้น	38.4±2.55	50.6±5.34	63.6±0.64	73.4±1.00
ที่เวลา 1 เดือน	37.6±0.84	49.2±1.21	60.8±1.10	71.6±0.95
ที่เวลา 2 เดือน	40.6±0.46	53.1±1.04	64.6±2.36	71.7±3.97
ที่เวลา 3 เดือน	39.9±0.87	53.8±0.80	64.5±0.67	75.4±1.05
เอ็กโปแทบ (n = 10)				
ที่เวลา เริ่มต้น	32.0±5.83	47.3±1.95	58.1±2.02	66.1±2.60
ที่เวลา 1 เดือน	37.3±1.34	48.3±1.89	59.2±2.39	67.0±1.70
ที่เวลา 2 เดือน	36.8±1.23	47.2±1.23	57.7±1.64	66.2±2.82
ที่เวลา 3 เดือน	34.2±4.78	47.2±1.93	57.9±2.13	67.1±1.29

ตารางที่ 4-19 แสดงผลการทดสอบความแข็งของเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง ที่
อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75%

สารช่วยแตกตัวที่เวลาต่างๆ	ความแข็งของยาเม็ด (N) ± SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (n=30)				
ที่เวลา เริ่มต้น	38.4 ±2.55	50.6±5.34	63.6±0.64	73.4±1.00
ที่เวลา 1 เดือน	36.0 ±1.65	48.0±1.78	58.2±2.54	69.7±2.94
ที่เวลา 2 เดือน	38.2±0.95	52.0±1.50	63.2±1.05	70.7±2.98
ที่เวลา 3 เดือน	38.3±1.51	51.1±0.89	60.4±0.84	70.0±2.06
เอ็กโปแทบ (n = 10)				
ที่เวลา เริ่มต้น	32.0±5.83	47.3±1.95	58.1±2.02	66.1±2.60
ที่เวลา 1 เดือน	31.9±1.85	42.3±0.95	49.4±1.65	58.3±0.82
ที่เวลา 2 เดือน	40.1±1.10	48.4±0.84	57.7±2.11	62.6±1.90
ที่เวลา 3 เดือน	30.2±2.66	40.3±1.34	46.6±0.70	55.7±0.70

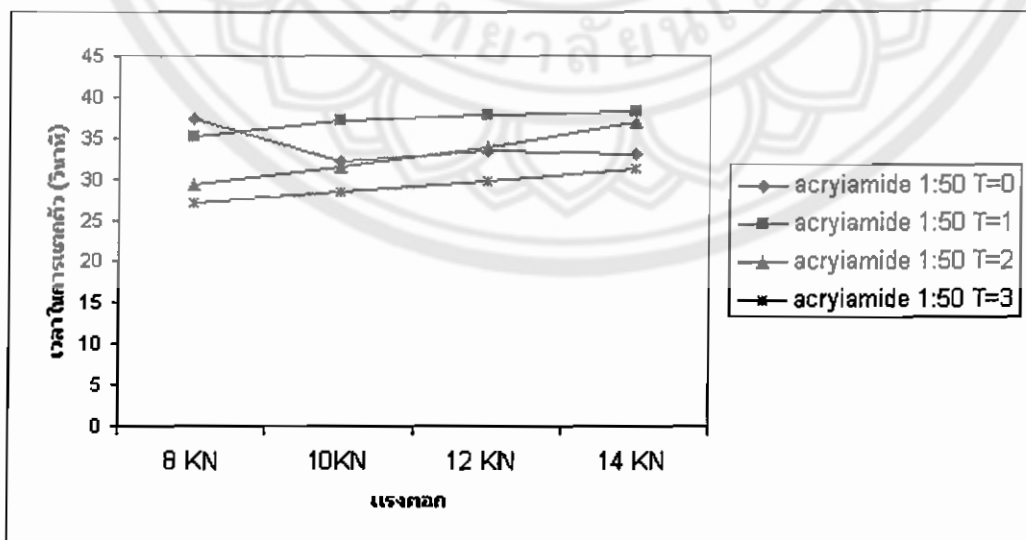
4.1.4 ผลการทดสอบความสามารถในการแตกตัวของเม็ดยา

จากผลการทดสอบความสามารถในการแตกตัวของเม็ดยาที่ใช้ แป้งอะคริลาไมด์ และ เอ็กโปแทบ เป็นสารช่วยแตกตัว เมื่อครบเวลาที่ศึกษาความคงตัวในรูปแบบเม็ดยาทั้งสองสภาวะ พบว่าเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาทุกตัวอย่างที่ทำการทดสอบยังผ่านเกณฑ์การทดสอบ คือ แตกตัวภายใน 30 นาที (1800วินาที) ผลแสดงดังตารางที่ 4-20 ตารางที่ 4-21 รูปที่ 4-12 และรูปที่ 4-13

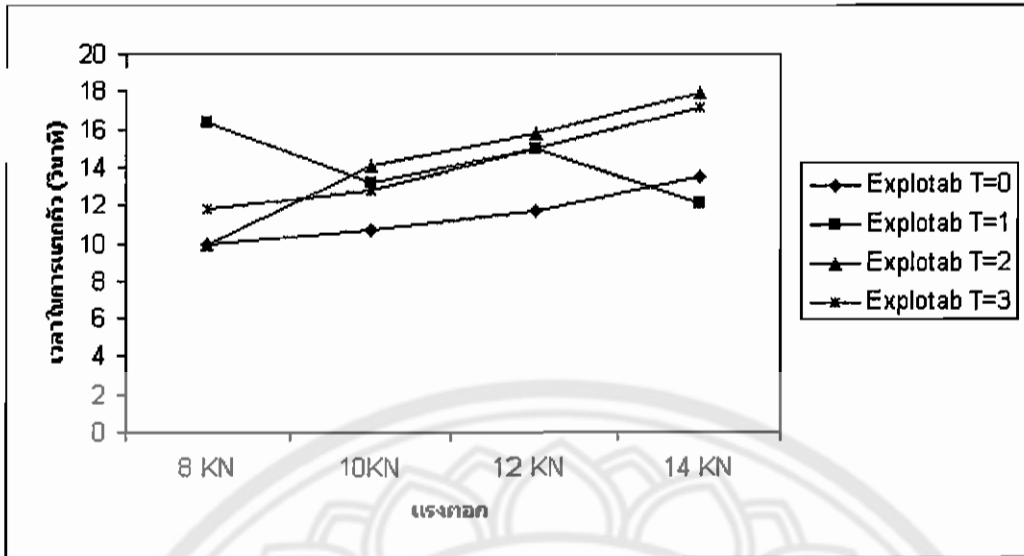
ตารางที่ 4-20 แสดงเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง ที่

อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60%

สารช่วยแตกตัวที่เวลาต่างๆ	เวลาที่ใช้ในการแตกตัวเฉลี่ย (วินาที) \pm SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1:50 (n=18)				
ที่เวลา เริ่มต้น	37 \pm 3.88	32 \pm 2.17	33 \pm 6.52	33 \pm 3.98
ที่เวลา 1 เดือน	35 \pm 1.62	37 \pm 2.00	38 \pm 2.43	38 \pm 1.90
ที่เวลา 2 เดือน	29 \pm 0.85	31 \pm 0.55	34 \pm 0.91	37 \pm 4.31
ที่เวลา 3 เดือน	27 \pm 6.02	28 \pm 5.96	30 \pm 6.71	31 \pm 5.93
เอ็กโปแทบ(n = 6)				
ที่เวลา เริ่มต้น	10 \pm 1.17	11 \pm 0.41	12 \pm 0.43	14 \pm 0.65
ที่เวลา 1 เดือน	16 \pm 0.52	13 \pm 0.41	15 \pm 0.00	12 \pm 0.41
ที่เวลา 2 เดือน	10 \pm 4.38	14 \pm 1.30	16 \pm 1.01	18 \pm 0.62
ที่เวลา 3 เดือน	12 \pm 0.41	13 \pm 0.41	15 \pm 0.63	17 \pm 0.41



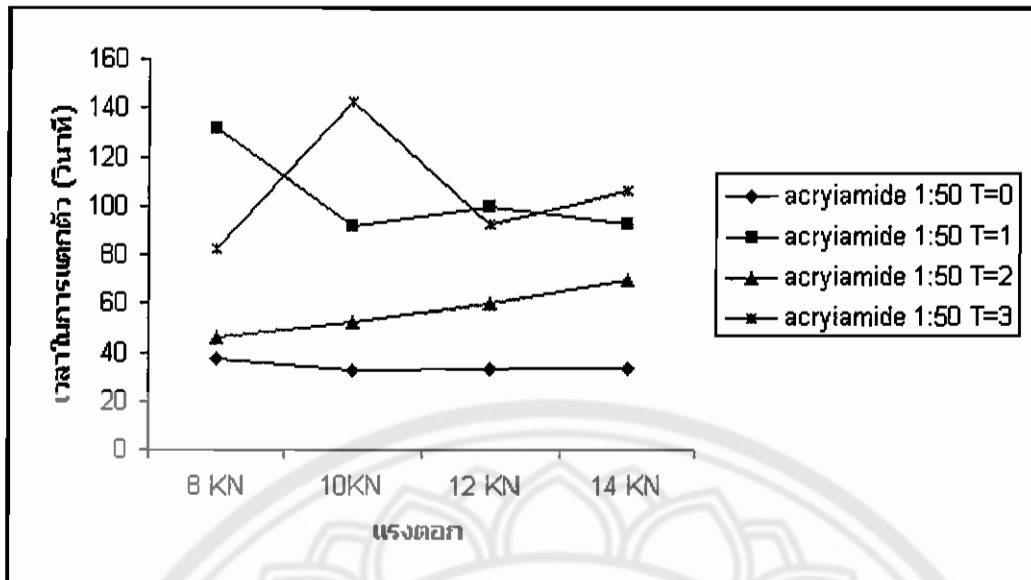
รูปที่ 4-12-ก กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด ที่ อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60% กับแรงตอก (kN) เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง



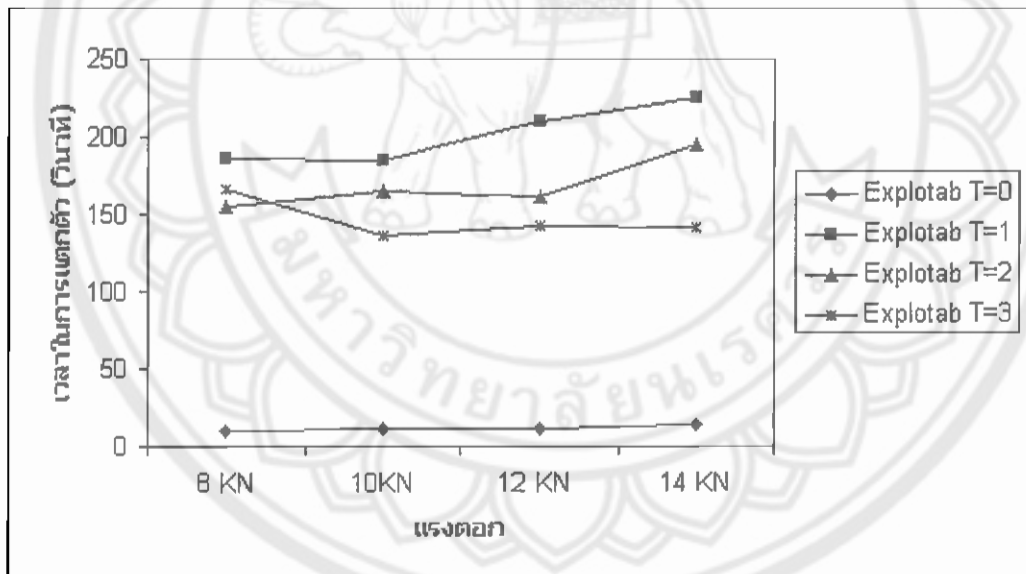
รูปที่ 4-12-ข กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเวลาที่ใช้ในการแตกตัวเฉลี่ยของยาเม็ด ที่ อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60% กับแรงตอก (kN) เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

ตารางที่ 4-21 แสดงเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยา เมื่อเตรียมโดยวิธีตอก ที่ อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75%

สารช่วยแตกตัวที่เวลาต่าง ๆ	เวลาที่ใช้ในการแตกตัวเฉลี่ย (วินาที) \pm SD			
	8 kN	10 kN	12 kN	14 kN
แป้งอะคริลาไมด์อัตราส่วน 1: 50 (n=18)				
ที่เวลา เริ่มต้น	37 \pm 3.88	32 \pm 2.17	33 \pm 6.52	33 \pm 3.98
ที่เวลา 1 เดือน	131 \pm 22.60	92 \pm 5.25	100 \pm 15.60	93 \pm 6.09
ที่เวลา 2 เดือน	46 \pm 3.82	52 \pm 3.39	60 \pm 3.71	70 \pm 13.12
ที่เวลา 3 เดือน	82 \pm 38.03	143 \pm 55.20	93 \pm 37.17	106 \pm 16.23
เอ็กโปแทบ (n = 6)				
ที่เวลา เริ่มต้น	10 \pm 1.17	11 \pm 0.41	12 \pm 0.43	14 \pm 0.65
ที่เวลา 1 เดือน	187 \pm 24.98	185 \pm 5.43	210 \pm 12.93	225 \pm 4.37
ที่เวลา 2 เดือน	156 \pm 21.22	165 \pm 11.69	161 \pm 4.79	195 \pm 4.98
ที่เวลา 3 เดือน	167 \pm 41.62	137 \pm 11.03	143 \pm 10.33	142 \pm 9.11



รูปที่ 4-13-ก กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเวลาที่ใช้ในการแตกตัวเฉลี่ยของยาเม็ด ที่
 อนุกรม 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75% กับแรงตอก (kN) เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง



รูปที่ 4-13-ข กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเวลาที่ใช้ในการแตกตัวเฉลี่ยของยาเม็ด ที่
 อนุกรม 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75% กับแรงตอก (kN) เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

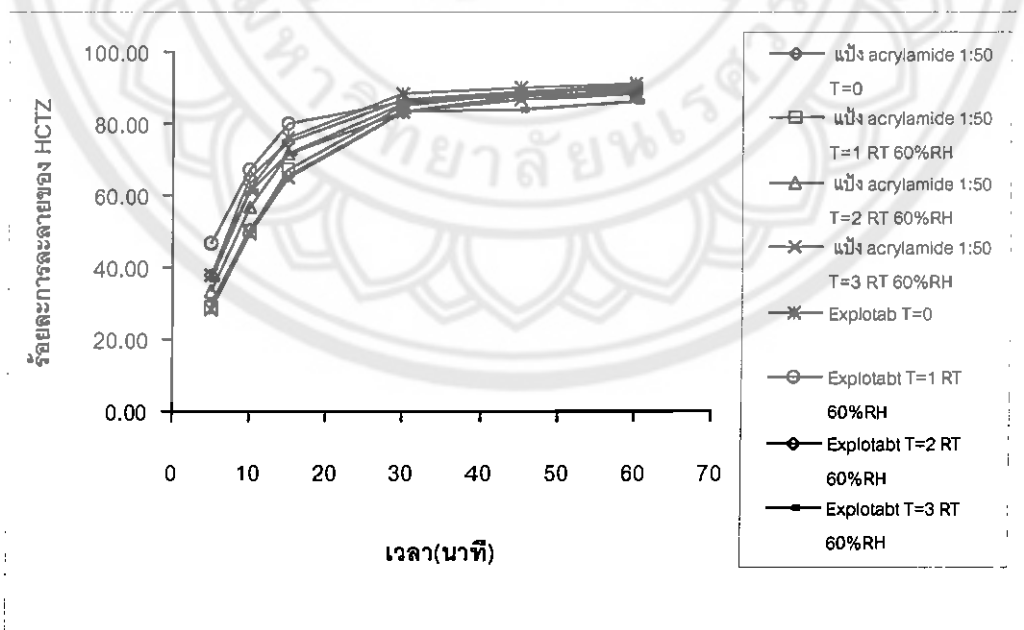
4.1.5 การทดสอบคุณสมบัติการละลายของตัวยาสำคัญ

จากผลการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญของเม็ดยาที่ใช้แป้งอะคริลาไมด์ และ เอ็กโปแทบ เป็นสารช่วยแตกตัว เมื่อครบเวลาที่ศึกษาความคงตัวในรูปแบบยาเม็ดทั้งสองสภาวะ พบว่าร้อยละการละลายของตัวยาสำคัญของเม็ดยาทุกตัวอย่างที่ทำการทดสอบยังเข้าตามเกณฑ์ของ USP XXIII ที่กำหนดว่ายาเม็ด hydrochlorothiazide ต้องมีร้อยละการละลายของตัวยาสำคัญไม่ต่ำกว่า 60 ที่เวลา 60 นาที โดยใช้ dissolution

test apparatus I และใช้ medium เป็น 0.1 N HCl และการหมุนของตะกร้า 100 รอบต่อนาที ผลแสดงดังตารางที่ 4-22 ตารางที่ 4-23 รูปที่ 4-14 และ รูปที่ 4-15

ตารางที่ 4-22 แสดงค่าร้อยละการละลายเฉลี่ยของตัวยา hydrochlorothiazide ที่อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60%เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

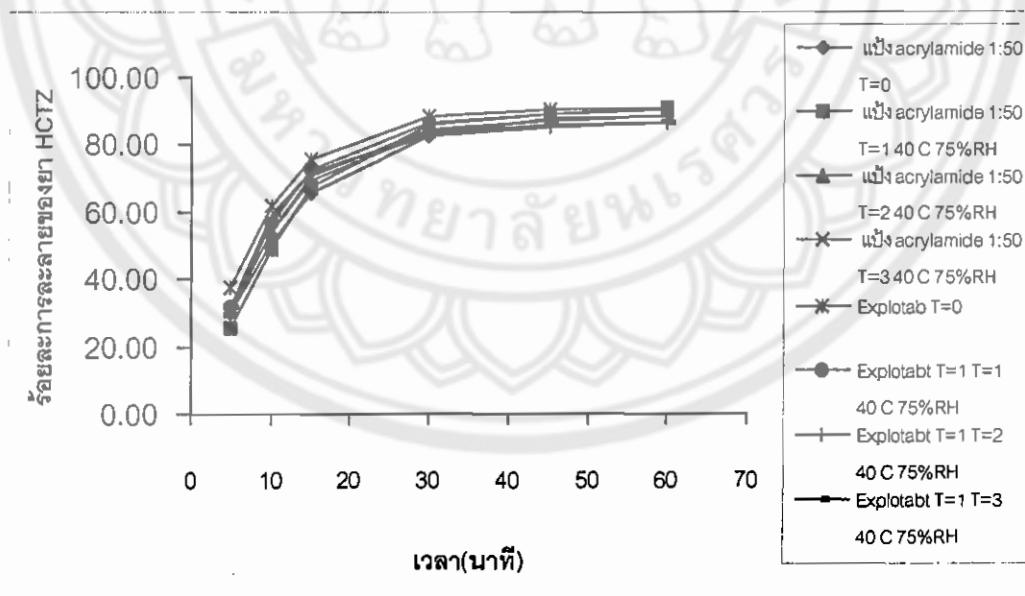
สารช่วยแตกตัว ที่เวลาต่าง ๆ	ร้อยละการละลายของตัวยา hydrochlorothiazide เฉลี่ย \pm SD						
	0	5 นาที	10 นาที	15 นาที	30 นาที	45 นาที	60 นาที
แป้งอะคริลาไมด์ 1:50 (n=18)							
ที่เวลา เริ่มต้น	0	30.21 \pm 0.41	50.65 \pm 0.17	65.70 \pm 1.80	83.12 \pm 0.93	87.72 \pm 0.67	88.84 \pm 0.95
ที่เวลา 1 เดือน	0	28.96 \pm 2.13	49.83 \pm 2.18	67.23 \pm 2.42	84.81 \pm 1.22	88.60 \pm 1.41	90.09 \pm 1.49
ที่เวลา 2 เดือน	0	33.33 \pm 4.78	56.66 \pm 5.14	71.61 \pm 4.30	85.45 \pm 4.01	88.62 \pm 3.83	89.66 \pm 3.62
ที่เวลา 3 เดือน	0	28.37 \pm 1.26	49.51 \pm 2.11	64.73 \pm 4.28	83.06 \pm 3.74	86.65 \pm 3.80	88.31 \pm 2.52
เอ็กโปแทบ (n=6)							
ที่เวลา เริ่มต้น	0	37.73 \pm 1.79	61.70 \pm 2.75	75.97 \pm 3.03	88.24 \pm 1.49	90.25 \pm 1.53	91.16 \pm 1.31
ที่เวลา 1 เดือน	0	46.94 \pm 4.50	67.16 \pm 3.12	79.84 \pm 2.86	86.21 \pm 0.83	87.91 \pm 1.41	88.31 \pm 0.97
ที่เวลา 2 เดือน	0	37.76 \pm 5.21	64.74 \pm 5.61	74.91 \pm 4.03	86.47 \pm 2.50	88.94 \pm 3.01	90.79 \pm 2.20
ที่เวลา 3 เดือน	0	36.76 \pm 2.85	61.06 \pm 2.83	71.44 \pm 2.44	83.14 \pm 2.44	84.08 \pm 1.52	86.26 \pm 1.74



รูปที่ 4-14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการละลายเฉลี่ยของยาเม็ด hydrochlorothiazide กับเวลา (นาที) ที่ อุณหภูมิห้อง ความชื้นสัมพัทธ์ 60 % เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

ตารางที่ 4-23 แสดงค่าร้อยละการละลายเฉลี่ยของตัวยา hydrochlorothiazide ในยาเม็ด กับเวลา (นาที) ที่ อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75% เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง

สารช่วยแตกตัว ที่เวลาต่าง ๆ	ร้อยละการละลายของตัวยา hydrochlorothiazide เฉลี่ย \pm SD						
	0	5 นาที	10 นาที	15 นาที	30 นาที	45 นาที	60 นาที
แป้งอะคริลไมด์ 1:50 (n=18)							
ที่เวลา เริ่มต้น	0	30.21 \pm 0.41	50.65 \pm 0.17	65.70 \pm 1.80	83.12 \pm 0.93	87.72 \pm 0.67	88.84 \pm 0.95
ที่เวลา 1 เดือน	0	25.71 \pm 1.82	49.06 \pm 2.08	67.31 \pm 2.53	85.93 \pm 1.35	89.43 \pm 1.67	90.39 \pm 0.86
ที่เวลา 2 เดือน	0	31.25 \pm 3.12	53.97 \pm 0.77	69.45 \pm 1.22	84.22 \pm 1.94	87.34 \pm 1.00	88.37 \pm 1.26
ที่เวลา 3 เดือน	0	30.47 \pm 1.18	70.99 \pm 2.09	70.99 \pm 2.09	84.70 \pm 4.32	87.33 \pm 4.95	88.69 \pm 3.69
เอ็กโปแทบ (n = 6)							
ที่เวลา เริ่มต้น	0	37.73 \pm 1.79	61.70 \pm 2.75	75.97 \pm 3.03	88.24 \pm 1.49	90.25 \pm 1.53	91.16 \pm 1.31
ที่เวลา 1 เดือน	0	31.67 \pm 1.58	56.86 \pm 2.90	72.44 \pm 2.43	86.73 \pm 1.84	89.22 \pm 2.33	91.22 \pm 2.44
ที่เวลา 2 เดือน	0	31.01 \pm 1.72	58.01 \pm 2.99	71.86 \pm 0.61	82.89 \pm 1.32	85.25 \pm 1.36	86.71 \pm 1.73
ที่เวลา 3 เดือน	0	32.07 \pm 1.69	59.22 \pm 1.60	72.27 \pm 1.72	83.18 \pm 1.38	85.94 \pm 1.54	86.87 \pm 1.62



รูปที่ 4-15 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการละลายเฉลี่ยของยาเม็ด hydrochlorothiazide กับ เวลา (นาที) ที่ อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75% เมื่อเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง