

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

1. สารเคมี

- 1.1 แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (Veegum[®] HV, R.T.Vanderbilt Company, Inc. USA)
- 1.2 โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (Changzhou Yabang Pharmaceutical, Jiangsu, China)
- 1.3 ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์ (Cotacel C15; 10–20 cps, Onimax, Thailand)
- 1.4 ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ (Cotacel C50; 40–60 cps, Onimax, Thailand)
- 1.5 ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เกรดความหนืด 100 เซนติพอยส์ (80–120 cps, Sigma-Aldrich, USA)
- 1.6 ไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตไดเดคาไฮเดรต (Merck KGaA Darmstadt, Germany)
- 1.7 โซเดียมไดไฮโดรเจนฟอสเฟตไดไฮเดรต (Merck KGaA Darmstadt, Germany)
- 1.8 ไฮโดรคลอริก แอซิด (Merck KGaA Darmstadt, Germany)
- 1.9 ทริส (ไฮดรอกซีเมทิล) อะมีโนมีเทน (Merck KGaA Darmstadt, Germany)
- 1.10 แคลเซียมอะซีเตต (Riedel-de-Haen, Germany)
- 1.11 โซเดียมคลอไรด์ (Merck KGaA Darmstadt, Germany)
- 1.12 โปแตสเซียมคลอไรด์ (BDH, England)
- 1.13 อะวีเซล พีเอช 102 (Asahi Kasei Chemical, Japan)



2. อุปกรณ์และเครื่องมือ

- 2.1 เครื่องวัดความเป็นกรด-เบส (รุ่น Ion analyzer 250 , Corning USA)
- 2.2 เครื่องกวนสารด้วยแท่งแม่เหล็ก (Magnetic stirrer) (L 34 Labinco BV, Netherland)
- 2.3 อ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ (Water bath) (รุ่น Heto DT-Hetotherm type O1DT622-1 USA)
- 2.4 เครื่องยววิสิเบิลสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ (รุ่น 1201, Shimadzu Japan)
- 2.5 เครื่องวัดซิตาโพเทนเชียล (Zetasizer Nano series) (Malvern instrument UK)
- 2.6 เครื่องวัดขนาดอนุภาค (Mastersizer 2000) (Malvern instrument UK)
- 2.7 เครื่องดีฟเฟอเรนเชียลคาลอริมิเตอร์ (DSC822e STAR[®] System, Mettler Toledo, Switzerland)
- 2.8 เครื่องเทอร์โมกราวิเมทริกอานาไลซิส (TGA/STDA851[°], Mettler Toledo, Switzerland)
- 2.9 เครื่องฟูรีเออร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรมิเตอร์ (Spectrum One, Perkin-Elmer, Norwalk, CT USA)
- 2.10 เครื่องเอ็กซ์เรย์ดิฟแฟรคโตมิเตอร์ (Jeol Model JDX-3530, Tokyo Japan)
- 2.11 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Leo 1450 VP, Leo Electron Microscopy Ltd., Cambridge, England)
- 2.12 โซลิตสเตท ซิลิกอน(29) นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรมิเตอร์ (DPX-300, Bruker-BioSpin AG, Fällanden, Switzerland)
- 2.13 ตู้อบลมร้อน (รุ่น FE 240 WTB binder 7200, Tuttlingen, Germany)
- 2.14 เครื่องชั่งทศนิยม 5 ตำแหน่ง (รุ่น AG 135, Malvern Toledo, Switzerland)
- 2.15 เครื่องสั่นความถี่สูง (Sonicator) (Elma Transonic 700/H, Germany)
- 2.16 เครื่องทดสอบการละลาย (Dissolution apparatus) (VanKel VK 7000, USA)
- 2.17 ชุดดอกเม็ดยาสำหรับเครื่องตอกไฮโดรลิก ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 6 และ 12 มิลลิเมตร
- 2.18 เครื่องวัดความแข็ง (VanKel VK 200 USA)
- 2.19 เวอร์เนียร์คาลิเปอร์

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ	
ห้องสมุดงานวิจัย	
วันที่.....	11 มิ.ย. 2556
เลขทะเบียน.....	208815
เลขเรียกหนังสือ.....	

3. วิธีดำเนินการวิจัย

แบ่งเป็น 3 ขั้นตอนคือ

3.1 การศึกษาคุณลักษณะของสารกระจายผสมและการดูดซับโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

3.2 การศึกษาคุณสมบัติเคมีฟิสิกส์ของสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

3.3 การศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมโดยใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเป็นแหล่งกักเก็บยา

3.1 การศึกษาคุณลักษณะของสารกระจายผสมและการดูดซับโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

3.1.1 การเตรียมสารกระจายผสมโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

เป็นการศึกษาลักษณะการเกิดอันตรกิริยาระหว่างโพรพราโนลอลกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตในรูปของสารกระจาย โดยเตรียมสารกระจายแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ความเข้มข้นร้อยละ 4 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร ทำได้โดยซึ่งแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตตามปริมาณที่คำนวณไว้นำมากระจายในน้ำร้อน คนให้กระจายตัวสม่ำเสมอตั้งทิ้งไว้ให้เย็น แล้วเตรียมสารละลายโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.75 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร จากนั้นตวงสารกระจายแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตจำนวน 50 มิลลิลิตร ใส่ใน Erlenmeyer Flask ขนาด 250 มิลลิลิตร แล้วเทสารละลายโพรพราโนลอล จำนวน 50 มิลลิลิตร ที่เตรียมไว้ลงไปผสม ปรับพีเอชด้วยการเติมกรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) ความเข้มข้น 1 นอร์มัลหรือโซเดียมไฮดรอกไซด์ (sodium hydroxide) ความเข้มข้น 1 นอร์มัล จนพีเอชของสารผสมเป็น 5, 7 และ 9 โดยเตรียมทั้งหมดพีเอชละ 3 ชุด ปิดปาก Flask ด้วยพาราฟฟิน นำไปให้ความร้อนในอ่างควบคุมอุณหภูมิให้เท่ากับ 37 องศาเซลเซียส เขย่า 90 ครั้งต่อนาที เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ได้เป็นสารกระจายผสมโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต สำหรับนำไปศึกษาคุณสมบัติด้านต่าง ๆ

3.1.2 การศึกษาคุณลักษณะของการจับกลุ่มอย่างหลวม (flocculation)

3.1.2.1 หาค่าซิดาโพเทนเชียล (Zeta potential) โดยนำสารกระจายผสม 2 มิลลิลิตร ใส่ใน volumetric flask ปรับปริมาตรจนครบ 100 มิลลิลิตรด้วยน้ำ นำไปวัดค่าซิดาโพเทนเชียล ตัวอย่างละ 3 ครั้ง โดยใช้เครื่อง Zetasizer Nano series ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

3.1.2.2 ศึกษาขนาดอนุภาคของการจับกลุ่มด้วยเครื่อง Mastersizer โดยนำสารกระจายผสมมากระจายในน้ำปราศจากไอออน (deionized water) ปริมาณ 70 มิลลิลิตร โดยใช้ความเร็วในการหมุน 3,000 รอบต่อนาที วัดตัวอย่างละ 3 ครั้ง บันทึก volume weighted mean ของอนุภาค

3.1.3 การศึกษาการดูดซับโพรพราโนลอลโดยแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

วิเคราะห์หาปริมาณโพรพราโนลอลที่ถูกดูดซับ โดยเก็บตัวอย่างเฉพาะส่วนสารละลายใสที่อยู่อันบน (supernatant) ของสารผสมที่เวลาต่าง ๆ กรองผ่านเซลลูโลสอะซีเตตเมมเบรน ขนาดรู 0.45 μm แล้วนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงโดยใช้ UV-visible spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 290 นาโนเมตร นำค่าที่วัดได้ไปคำนวณหาปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์จากกราฟมาตรฐาน เมื่อคำนวณจากปริมาณตั้งต้นจะทำให้ทราบถึงปริมาณของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่ถูกดูดซับ

โดยกราฟมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในน้ำ ได้จากการเตรียมสารละลายโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่มีความเข้มข้นต่าง ๆ นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 290 นาโนเมตร

นำข้อมูลค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นมาพล็อตเป็นกราฟมาตรฐานดังแสดงในภาคผนวก ค่าความชัน (slope) ของกราฟที่ได้สำหรับนำไปใช้คำนวณปริมาณโพพรานอลต่อไป

3.1.4 การศึกษาผลของการดูดซับตัวยาสองครั้งของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

เตรียมสารกระจายผสมเช่นเดียวกับข้อ 3.1.1 นำสารกระจายผสมมากรองเก็บสารประกอบเชิงซ้อนแล้วเพิ่มการบรรจุครั้งที่สอง (double loading) โดยเทสารละลายโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์ ปริมาณ 50 มิลลิลิตรลงไปในผสมเช่นเดียวกับการเตรียมครั้งแรก นำไปให้ความร้อนในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส เขย่า 90 ครั้งต่อนาที จนครบ 24 ชั่วโมง นำสารกระจายผสมที่ได้ไปหาค่าซิดาโพเทนเชียลและวัดขนาดอนุภาคตามข้อ 3.1.2

3.2 การศึกษาคุณสมบัติเคมีฟิสิกส์ของสารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

3.2.1 การเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

นำสารกระจายผสมโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต จากข้อ 3.1.1 มากรองด้วยชุดกรองเพื่อเก็บตะกอน ล้างตะกอนที่ได้ด้วยน้ำกลั่น 100 มิลลิลิตร แล้วนำไปอบแห้งที่ตู้อบอุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส นาน 24 ชั่วโมง นำตะกอนที่ผ่านการอบแห้งไปบดลดขนาดด้วยโกร่ง ผ่านแรงเพื่อคัดเลือกขนาดอนุภาคให้ได้เป็นสามขนาดคือ ขนาดเล็ก (ผ่านแรงขนาด 125 μm) ขนาดกลาง (ผ่านแรงขนาด 125-180 μm) และขนาดใหญ่ (ผ่านแรงขนาด 180-250 μm) โดยนำสารประกอบเชิงซ้อนขนาดอนุภาคเล็กที่เตรียมโดยผ่านการดูดซับยาเพียงครั้งเดียวไปศึกษาคุณสมบัติต่าง ๆ ดังนี้

3.2.2 การศึกษาขนาดอนุภาค

นำสารประกอบเชิงซ้อนปริมาณเล็กน้อยกระจายในตัวกลางสองชนิดคือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัลและสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 ปริมาณ 70 มิลลิลิตร แล้วนำไปวัดขนาดอนุภาคด้วยเครื่อง Mastersizer ใช้ความเร็วการหมุน 3,000 รอบต่อนาที วัดตัวอย่างละ 3 ครั้ง บันทึกค่า volume weighted mean diameter ของอนุภาค

3.2.3 การหาปริมาณโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์ในสารประกอบเชิงซ้อนที่ถูกดูดซับโดยแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

โดยนำสารประกอบเชิงซ้อนจำนวน 50 มิลลิกรัม ใส่ลงใน Volumetric flask ขนาด 50 มิลลิลิตร สกัดตัวยาด้วยสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 2 นอร์มัล ปิดผนึกแล้วนำไปให้ความร้อนในอ่างน้ำร้อนควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส เขย่า 90 ครั้งต่อนาที เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นนำสารละลายใส่มาเจือจางด้วยสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 2 นอร์มัล นำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 290 นาโนเมตร แล้วนำมาคำนวณเพื่อหาปริมาณโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์ โดยใช้ค่าความชันจากกราฟมาตรฐานโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์ในกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 2 นอร์มัล ดังแสดงในภาคผนวก

3.2.4 การศึกษาคุณสมบัติด้านความร้อนโดยวิธีดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งคาลอริเมทรี (Differential scanning calorimetry, DSC)

โดยนำผงของสารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ไปชั่งน้ำหนักที่แน่นอนให้ได้ประมาณ 2-3 มิลลิกรัม ใส่ลงในอะลูมิเนียมแพน (aluminum pan) แล้วนำไปวิเคราะห์แบบไม่ปิดฝา โดยใช้อุณหภูมิตั้งแต่ 30-450 องศาเซลเซียส อัตราการให้ความร้อน (heating rate) เท่ากับ 10 องศาเซลเซียสต่อนาที

3.2.5 การศึกษาคุณสมบัติด้านความร้อนโดยวิธีเทอร์โมกราวิเมทริกอนาไลซิส

(Thermogravimetric analysis, TGA)

โดยนำผงของสารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอลอล-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคตไปชั่งน้ำหนัก แนนอนให้ได้ประมาณ 3-4 มิลลิกรัม ใส่ลงในอะลูมินาออกไซด์ครุซิเบิล (alumina oxide crucible) แล้วนำไปวิเคราะห์ โดยใช้อุณหภูมิตั้งแต่ 30-800 องศาเซลเซียส อัตราการให้ความร้อน (heating rate) เท่ากับ 10 องศาเซลเซียสต่อนาที

3.2.6 ศึกษาลักษณะของพื้นผิวโดยใช้วิธีสแกนิงอิเล็กตรอนไมโครสโกปี (Scanning electron microscopy)

ศึกษารูปร่างของอนุภาคและลักษณะพื้นผิว โดยนำสารประกอบเชิงซ้อนวางบนสตัป (stubs) นำไปเคลือบด้วยทองและบันทึกภาพโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

3.2.7 การศึกษาความเป็นผลึกของสารประกอบเชิงซ้อนโดยวิธีการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์

(X-ray diffractometry)

ตั้งการทำงานที่ 2 theta ตั้งแต่ 3 ถึง 25 องศา ค่าความต่างศักย์เท่ากับ 40 kV กระแสไฟฟ้าเท่ากับ 40 mA step angle 0.02 (2θ)/sec สามารถคำนวณระยะห่างของระนาบผลึกได้จากสมการของแบร็ก (Bragg's equation) ดังที่แสดง

$$n\lambda = 2d \sin\theta$$
 สมการที่ 10

- โดยที่ n คือ อันดับการเลี้ยวเบน เท่ากับ 1
- λ คือ ค่าความยาวคลื่นของรังสีเอกซ์
- d คือ ระยะห่างระหว่างระนาบผลึก
- θ คือ มุมตกกระทบของรังสีเอกซ์กับระนาบผลึก

3.2.8 การศึกษาอันตรกิริยาของโพพรานอลอล-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคตในสารประกอบ

เชิงซ้อน

3.2.8.1 วิธีฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (Fourier transform infrared

spectroscopy, FTIR)

นำสารประกอบเชิงซ้อนไปผสมกับผงโพแทสเซียมโบรไมด์ (potassium bromide, KBr) ในอัตราส่วนประมาณ 1:100 ผสมให้เข้ากันแล้วนำไปตอกเป็นแผ่นบางโดยใช้ความดันอุทกสถิต (hydrostatic pressure) ที่ความดัน 10 ตัน เป็นเวลา 10 นาที จากนั้นนำไปวิเคราะห์ที่ความยาวคลื่น 4000-450 cm⁻¹

3.2.8.2 วิธีโซลิดสเตต ²⁹ซิลิกอน นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี (solid

state ²⁹Si Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy)

นำสารประกอบเชิงซ้อนไปศึกษาโดยใช้โซลิดสเตต ²⁹Si cross-polarization magic angle spinning (CP/MAS) นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรมิเตอร์ โดยใช้ 1600 สปิน, รีแลกเซชัน ดีเลย์ 6 วินาที อัตราสปินเท่ากับ 5 kHz

3.2.9 การทดสอบการปลดปล่อยโพรพราโนลอลจากสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต

โดยใช้ USP dissolution apparatus II (paddle method) ซึ่งมีตัวกลางการละลายคือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล และสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 ปริมาตรของตัวกลางการละลายจำนวน 750 มิลลิลิตร ปั่นกวนด้วยความเร็ว 50 รอบต่อนาที ปริมาณของสารประกอบเชิงซ้อนที่ใช้คำนวณจากปริมาณการดูดซับ โดยให้มีปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์เทียบเท่ากับ 40 มิลลิกรัม โดยแต่ละการทดสอบใช้จำนวน 3 ตัวอย่างและเก็บสารละลายตัวอย่างครั้งละ 20 มิลลิลิตร ที่เวลา 2 5 10 15 30 60 90 120 180 240 300 360 และ 420 นาที หลังจากเก็บตัวอย่างทุกครั้งจะเติมตัวกลางการละลายลงไปทดแทน นำสารละลายตัวอย่างที่เก็บได้ไปวัดการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-visible spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 290 นาโนเมตร วิเคราะห์หาปริมาณ โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่ปลดปล่อยออกมา ณ เวลาต่างๆ จากกราฟมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในตัวกลางการละลายแต่ละชนิด ดังแสดงกราฟในภาคผนวก

3.3 การศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมโดยใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเป็นแหล่งกักเก็บยา

3.3.1 การเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์โดยใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต

ในการศึกษานี้ได้นำสารประกอบเชิงซ้อนที่ผ่านการดูดซับสองครั้งและอนุภาคขนาดกลางมาใช้เตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ โดยคำนวณปริมาณสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ปริมาณด้วยยา ร้อยละ 20 โดยน้ำหนัก) ให้มีปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์เทียบเท่ากับ 40 มิลลิกรัม ต่อเม็ดได้เท่ากับ 200 มิลลิกรัม ปรับปริมาณจนครบ 800 มิลลิกรัมต่อเม็ดด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสผสมให้เข้ากันโดยใช้ rotomixer จากนั้นเติมแมกนีเซียมสเตียเรต ร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก ผสมกันอีก 10 นาที นำไปตอกด้วยเครื่องตอกไฮโดรลิคใช้เข้ากับปากขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 12 มิลลิเมตร แรงตอก 11.0 เมกะปาสคาล เตรียมทั้งหมด 10 เม็ดสำหรับนำไปทดสอบความแข็ง วัดความหนาและศึกษาการปลดปล่อย

3.3.2 การทดสอบการปลดปล่อยโพรพราโนลอลจากยาเม็ดเมทริกซ์

นำยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้จากข้อ 3.3.1 มาศึกษาการปลดปล่อยตาม USP dissolution apparatus I (basket method) ซึ่งมีตัวกลางการละลายคือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัลและสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 ใช้ปริมาตรของตัวกลางการละลายจำนวน 750 มิลลิลิตร ปั่นกวนด้วยความเร็ว 100 รอบต่อนาที โดยแต่ละการทดสอบใช้ยาเม็ดเมทริกซ์จำนวน 3 ตัวอย่างและเก็บสารละลายตัวอย่างครั้งละ 20 มิลลิลิตร ที่เวลา 2 5 10 15 30 60 90 120 180 240 300 360 และ 420 นาที หลังจากเก็บตัวอย่างทุกครั้งจะเติมตัวกลางการละลายลงไปทดแทน นำสารละลายตัวอย่างที่เก็บได้ไปวัดการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-visible spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 290 นาโนเมตร วิเคราะห์หาปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่ปลดปล่อยออกมา ณ เวลาต่างๆ จากกราฟมาตรฐานโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในตัวกลางการละลายแต่ละชนิด โดยทำการเตรียมและศึกษาร่วมกับยาเม็ดอีกสองชนิดคือยาเม็ดควบคุม (control) ซึ่งประกอบด้วยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ 40 มิลลิกรัมกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส 760 มิลลิกรัมต่อเม็ดและยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีส่วนประกอบของสารผสม (physical mixture) ซึ่งเตรียมโดยผสมโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ 40 มิลลิกรัมกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต 160 มิลลิกรัมและไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส 600 มิลลิกรัมต่อเม็ด

3.3.3 ศึกษาผลของแรงที่ใช้ดอกอัดต่อการกร่อนของเม็ดยาและการปลดปล่อยยา

เตรียมยาเม็ดเช่นเดียวกับข้อ 3.3.1 โดยใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ชนิดความหนืด 15 เซนติพอยส์ ดอกอัดด้วยความแรงที่แตกต่างกันคือ 6.6, 8.8 และ 11.0 เมกะปาสคาล นำเม็ดยาที่เตรียมได้ศึกษาและประเมินความแข็ง ความหนา การการปลดปล่อยตามข้อ 3.3.2 และศึกษาการกร่อนของเม็ดยา

3.3.4 ศึกษาผลของความหนืดของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสต่อการปลดปล่อยยา

เตรียมยาเม็ดเช่นเดียวกับข้อ 3.3.1 โดยใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่มีเกรดความหนืดต่างกัน 3 ชนิด คือ ความหนืด 15, 50 และ 100 เซนติพอยส์ ใช้แรงดอก 6.6 เมกะปาสคาล นำยาเม็ดที่เตรียมได้ศึกษาและประเมินความแข็ง ความหนาและการปลดปล่อยตามข้อ 3.3.2

3.3.5 ศึกษาการกร่อนของเม็ดยา

ก่อนทดสอบจะทำการซั่งและบันทึกน้ำหนักที่แน่นอนของยาเม็ดเมทริกซ์แต่ละเม็ด รวมทั้งตะกร้าและบีกเกอร์แต่ละชุดที่ใช้ในการศึกษาสำหรับเป็นข้อมูลที่จะใช้คำนวณในภายหลัง นำยาเม็ดที่เตรียมได้จาก 3.3.4 ใส่ลงในตะกร้า (basket) เหมือนกับชุดทดสอบการละลายตาม USP dissolution apparatus I (basket method) โดยศึกษาในตัวกลางการละลาย คือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล ปั่นกวนด้วยความเร็ว 100 รอบต่อนาที จนครบ 60 นาที นำเม็ดยาพร้อมตะกร้าออกมาเพื่อบันทึกภาพลักษณะการเปลี่ยนแปลงและใส่ในบีกเกอร์นำไปอบแห้งในตู้อบ อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส อบอุ่นเนื่องและนำออกมาชั่งน้ำหนักทดสอบเป็นระยะ จนน้ำหนักที่ชั่งได้คงที่ นำผลที่ได้ไปคำนวณหาร้อยละของการกร่อนของเม็ดยาชนิดต่าง ๆ จาก

ร้อยละของการกร่อน

$$= \frac{(\text{น้ำหนักเม็ดยา}) - (\text{น้ำหนักอบแห้งคงที่} + \text{ปริมาณโพพรานอลอนาที่ที่ 60} - \text{น้ำหนักตะกร้า} - \text{น้ำหนักบีกเกอร์}) \times 100}{\text{น้ำหนักเม็ดยา}}$$

3.3.6 ศึกษาผลของแคลเซียมโอออนต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติยาเม็ดเมทริกซ์

3.3.6.1 การเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีส่วนผสมของแคลเซียม

เตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่มีสารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเช่นเดียวกับข้อ 3.3.1 ดอกอัดด้วยความแรง 6.6 เมกะปาสคาล โดยเพิ่มส่วนผสมของแคลเซียมอะซีเตต ในปริมาณ 50, 100 และ 150 มิลลิกรัมต่อเม็ด เตรียมเป็น 2 รูปแบบคือ

- รูปแบบกระจายผสม ใช้แคลเซียมอะซีเตต กระจายผสมอยู่ในยาเม็ดเมทริกซ์ ซึ่งทำให้มีปริมาณของสารแต่ละชนิดต่อเม็ด ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปริมาณส่วนประกอบต่อเม็ดในยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีแคลเซียมอะซีเตตรูปแบบกระจายผสม

แคลเซียมอะซีเตต (มิลลิกรัม)	สารประกอบเชิงซ้อน (มิลลิกรัม)	ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (มิลลิกรัม)
50	200	550
100	200	500
150	200	450

- รูปแบบยาเม็ดแกนขนาดเล็ก โดยยาเม็ดแกนน้ำหนัก 150 มิลลิกรัมประกอบด้วยแคลเซียมอะซีเตตและอะวีเซล พีเอช 102 ดังตารางที่ 3 ใช้ชุดดอกขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 6 มิลลิเมตร ตอกด้วยแรงต่ำขนาด 0.27 เมกะปาสคาล ได้ยาเม็ดแกนขนาดเล็กสำหรับบรรจุไว้ภายในเม็ดยาเมทริกซ์ซึ่งมีส่วนประกอบของสารประกอบเชิงซ้อน 200 มิลลิกรัมกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส 450 มิลลิกรัม

ตารางที่ 3 ปริมาณส่วนประกอบต่อเม็ดในยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีแคลเซียมอะซีเตตรูปแบบยาเม็ดแกน

ยาเม็ดแกน		สารประกอบเชิงซ้อน (มิลลิกรัม)	ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (มิลลิกรัม)
แคลเซียมอะซีเตต (มิลลิกรัม)	อะวีเซล (มิลลิกรัม)		
50	100	200	450
100	50	200	450
150	0	200	450

นำเม็ดยาทั้งสองรูปแบบที่ได้ไปประเมินด้านความแข็งและความหนา

3.3.6.2 ศึกษาการกร่อนของยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีส่วนผสมของแคลเซียม

นำยาเม็ดที่มีส่วนผสมของแคลเซียมทั้งสองรูปแบบ ทดสอบการกร่อนตามข้อ

3.3.5 โดยศึกษาในตัวกลางการละลายสองชนิด คือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล และสารละลายทริสบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 ที่ผสมด้วยโซเดียมคลอไรด์และโปแตสเซียมคลอไรด์ ในปริมาณ 8.19 และ 0.32 กรัมต่อลิตร ตามลำดับ (Notari, 1986) เพื่อให้มีปริมาณโซเดียมไอออน, โปแตสเซียมไอออนและคลอไรด์ไอออนใกล้เคียงกับของเหลวในระบบทางเดินอาหาร

3.3.6.3 ศึกษาการปลดปล่อยโพรพราโนลอลจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีส่วนผสมของ

แคลเซียม

นำยาเม็ดที่มีส่วนผสมของแคลเซียมทั้งสองรูปแบบ มาทดสอบการปลดปล่อยตามข้อ 3.3.2 โดยใช้ตัวกลางการละลายสองชนิดคือสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล และสารละลายทริสบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 ที่ผสมด้วยโซเดียมคลอไรด์และโปแตสเซียมคลอไรด์ในปริมาณ 8.19 และ 0.32 กรัมต่อลิตร ตามลำดับ