

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1. เครื่องมือ

1. UV- visible spectrophotometer (PERKIN-ELMER Lamda 2 UV/VIS Spectrophotometer)
2. Disintegration Apparatus
3. Dissolution Apparatus II (Dissolution PROLAB France code 07170025)
4. Roche friabilator
5. Analytical balance
6. Rhamboil thickness gauge
7. Stokes-Monsanto hardness tester
8. Hot air oven
9. Centrifuge
10. Hydrolic press tablet machine
11. Magnetic stirrer
12. Timer

#### 3.2 อุปกรณ์

1. Beaker
2. Petri dish
3. Test tube
4. Stirring rod
5. Cylinder
6. Quartz cuvette
7. Pipette and pipette tip
8. Dessicator
9. Filter papers

### 3.3 สารเคมี

1. Dextromethophan hydrobromide
2. Resin (Amberlite™ IRP-69)
3. Mannitol
4. Magnesium stearate
5. Microcrystalline cellulose (Avicel® PH 102)
6. Lactose, Anhydrous ( Supertab® )
7. Lactose, Monohydrate (Tablettose® )
8. Artificial saliva
9. Stimulated gastric fluid (SGF)
10. Sodium starch glycolate
11. Icing sugar ( Sucrose )

### 3.4 วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.4.1 การเตรียมกราฟมาตรฐานของยา Dextromethophan hydrobromide

1. ชั่ง Dextromethorphan hydrobromide 15 มิลลิกรัม ละลายในน้ำปราศจากไอออนจนมีปริมาตร 50 มิลลิลิตร ให้เป็น stock solution
2. เจือจางสารละลายยา Dextromethorphan hydrobromide ด้วยน้ำปราศจากไอออนให้มีความเข้มข้น 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 150 และ 500 ไมโครกรัม/มิลลิกรัม
3. วัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 278 นาโนเมตรด้วย UV-visible spectrophotometer
4. พิจารณาเลือกค่าการดูดกลืนแสงที่อยู่ในช่วง 0.2 - 0.8 มาทำกราฟมาตรฐานของยา Dextromethorphan hydrobromide

#### 3.4.2 การบรรจุยา Dextromethorphan hydrobromide ในเรซิน (Amberlite™ IRP-69)

1. ทำกราฟมาตรฐานของยา Dextromethorphan hydrobromide ที่ความยาวคลื่น 278 นาโนเมตร ด้วย UV- visible spectrophotometer

2. ชั่ง Dextromethorphan hydrobromide 15 กรัม ละลายในน้ำปราศจากไอออน จนได้ปริมาตร 1000 มิลลิลิตร คนผสมด้วย Magnetic stirrer เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง สุ่มตัวอย่าง สารละลายเพื่อคำนวณปริมาณยา Dextromethorphan hydrobromide

3. ชั่ง Amberlite™ IRP-69 30 กรัม ในการเตรียมครั้งที่ 1 และ 15 กรัม ในการเตรียมครั้งที่ 2 เติมนลงในสารละลายของยา Dextromethorphan hydrobromide ใช้ Magnetic stirrer คนให้เรซิน กระจายตัวให้ทั่ว

4. สุ่มสารละลายตัวอย่างที่ระยะเวลาต่างๆกันเพื่อวัดค่าการดูดกลืนแสง ด้วย UV-visible spectrophotometer จนมีค่าการดูดกลืนแสงคงที่ แสดงถึงจุดที่ยาสามารถบรรจุเรซินได้เต็มที่

5. ล้างและกรองเรซินด้วยน้ำปราศจากไอออนเพื่อกำจัดยาที่เหลือจากการบรรจุ ลงในเรซินและไอออนอื่นๆ บันทึกค่าการดูดกลืนแสงของน้ำล้าง และจำนวนครั้งในการล้าง

6. อบเรซินที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง จนแห้ง เก็บเรซินไว้ใน Desiccator และบันทึกน้ำหนักอย่างถูกต้องแม่นยำของเรซิน

#### 3.4.3 การคำนวณปริมาณยา Dextromethorphan hydrobromide ที่บรรจุลงในเรซิน

1. คำนวณหาปริมาณยาเริ่มต้น ปริมาณยาที่เหลือ และปริมาณยาที่สามารถบรรจุ ในเรซินได้ จากค่าการดูดกลืนแสง โดยใช้กราฟมาตรฐานของยา Dextromethorphan hydrobromide ที่ความยาวคลื่น 278 นาโนเมตร จากสูตร

$$\text{น้ำหนักยาบรรจุในเรซิน} = \text{น้ำหนักยาเริ่มต้น} - \text{น้ำหนักยาที่เหลือ}$$

2. คำนวณหาปริมาณเรซินที่ได้ตามทฤษฎี และ % yield จากสูตร

$$\text{น้ำหนักของเรซินตามทฤษฎี} = \text{น้ำหนักเรซิน} + \text{น้ำหนักของยาที่บรรจุในเรซิน}$$

$$\% \text{ yield} = (\text{น้ำหนักของเรซินที่แท้จริง} / \text{น้ำหนักของเรซินตามทฤษฎี}) \times 100\%$$

3. คำนวณสัดส่วนของที่บรรจุได้ในเรซินต่อเรซิน จากสูตร

$$\text{สัดส่วนของยาที่บรรจุในเรซินต่อเรซิน} = \frac{\text{น้ำหนักของยาที่บรรจุในเรซิน}}{\text{น้ำหนักเรซิน}}$$

#### 3.4.4 การคำนวณและวิเคราะห์หาปริมาณของเรซินที่ใช้ในตำรับเพื่อให้ได้ปริมาณ Dextromethorphan hydrobromide 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด

1. คำนวณน้ำหนักของเรซินที่ใช้ในตำรับเพื่อให้ได้ปริมาณยา Dextromethorphan hydrobromide 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด (Indirect method)

2. เตรียมสารละลาย KCl ความเข้มข้น 2 N โดยชั่ง KCl 29.82 กรัม ละลายในน้ำ ปราศจากไอออนจนได้ปริมาตร 200 มิลลิลิตร

3. ชั่งเรซิน 50 มิลลิกรัม ละลายในสารละลาย 2 N KCl จนได้ปริมาตร 200 มิลลิลิตร คนผสมด้วย Magnetic stirrer เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง

4. สุ่มสารละลายตัวอย่างมาวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 278 นาโนเมตร และคำนวณปริมาณยาในเรซิน คำนวณเป็นน้ำหนักของเรซินที่ใช้ในตำรับเพื่อให้ได้ปริมาณยา Dextromethorphan hydrobromide 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด (Direct method)

#### 3.4.5 การเตรียมเรซินมาเพื่อในการเตรียมยาเม็ด

เปรียบเทียบความยากง่าย ระยะเวลาในการเตรียม % yield สัดส่วนของยาที่บรรจุในเรซินต่อเรซิน และน้ำหนักของเรซินที่ใช้ในตำรับระหว่างการเตรียมเรซินครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 ด้วย Indirect และ Direct method จากนั้นเลือกการเตรียมเรซินที่เหมาะสมที่สุดมาใช้ในการเตรียมยาเม็ด

#### 3.4.6 การพัฒนาสูตรตำรับ Oral disintegrating tablets containing dextromethorphan resins

##### 1. การตั้งตำรับสูตรทดลอง

| สารที่ใช้               | ปริมาณที่ใช้ในตำรับ (%) |
|-------------------------|-------------------------|
| Explotab <sup>®</sup>   | 5                       |
| Mannitol                | 10                      |
| Magnesium stearate      | 1                       |
| Tablettose <sup>®</sup> | qs.                     |

1.1 ชั่งสารทุกตัวในตำรับตามปริมาณที่ได้มีการระบุไว้

1.2 ผสมกันโดยวิธีทาง Geometric dilution ใส่ Magnesium stearate เป็นลำดับสุดท้าย โดยเวลาที่ใช้ในการผสม 3 นาที

1.3 ชั่งผงน้ำหนักเม็ดยาที่ผสมเสร็จแล้วจำนวน 140 มิลลิกรัมต่อเม็ด

1.4 ตอกด้วยเครื่องตอกเม็ดยา Hydraulic press ที่แรงตอก 1 , 2 , 3 , 4 และ 5 ตัน ตามลำดับ โดยค้างสากไว้ 30 วินาที แล้วค่อยถอนสากออก

1.5 ทำการวัดความแข็งของเม็ดยาด้วยเครื่อง Stokes - Mosanto hardness tester

##### 2. การปรับความแข็งของยาเม็ด

2.1 การเพิ่มและปรับเปลี่ยนชนิด Icing sugar

| สารที่ใช้             | ปริมาณที่ใช้ในตำรับ (%) |
|-----------------------|-------------------------|
| Explotab <sup>®</sup> | 5                       |
| Mannitol              | 10                      |

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| Icing sugar             | 10  |
| Magnesium stearate      | 0.5 |
| Tablettose <sup>®</sup> | qs. |

2.1.1 ชั่งสารทุกตัวในตำรับตามปริมาณที่ได้มีการระบุไว้ (โดยมีการปรับเปลี่ยนที่ชนิดของ Icing sugar เป็น Icing sugar เก่า กับ Icing sugar ใหม่ ตามลำดับ)

2.1.2 ผสมกันโดยวิธีทาง Geometric dilution ใส่ Magnesium stearate เป็นลำดับสุดท้าย โดยเวลาที่ใช้ในการผสม 3 นาที

2.1.3 ชั่งผงน้ำหนักร้อยเม็ดยาที่ผสมเสร็จแล้วจำนวน 140 มิลลิกรัมต่อเม็ด

2.1.4 ตอกด้วยเครื่องตอกเม็ดยา Hydrolic press ที่แรงตอก 1 , 2 , 3 , 4 และ 5 ตันตามลำดับ โดยค้างสากไว้ 30 วินาที แล้วค่อยถอนสากออก

2.1.5 ทำการวัดความแข็งของเม็ดยาด้วยเครื่อง Stokes - Mosanto hardness tester

2.2 การปรับเปลี่ยนชนิดสารเพิ่มปริมาณจาก Tablettose<sup>®</sup> เป็น Super - tab<sup>®</sup>

| สารที่ใช้ | ปริมาณที่ใช้ในตำรับ (%) |
|-----------|-------------------------|
|-----------|-------------------------|

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| Explotab <sup>®</sup>    | 5   |
| Mannitol                 | 10  |
| Icing sugar              | 10  |
| Magnesium stearate       | 0.5 |
| Super - tab <sup>®</sup> | qs. |

2.2.1 ชั่งสารทุกตัวในตำรับตามปริมาณที่ได้มีการระบุไว้

2.2.2 ผสมกันโดยวิธีทาง Geometric dilution ใส่ Magnesium stearate เป็นลำดับสุดท้าย โดยเวลาที่ใช้ในการผสม 3 นาที

2.2.3 ชั่งผงน้ำหนักร้อยเม็ดยาที่ผสมเสร็จแล้วจำนวน 140 มิลลิกรัมต่อเม็ด

2.2.4 ตอกด้วยเครื่องตอกเม็ดยา Hydrolic press ที่แรงตอก 1 , 2 , 3 , 4 และ 5 ตันตามลำดับ โดยค้างสากไว้ 30 วินาที แล้วค่อยถอนสากออก

2.2.5 ทำการวัดความแข็งของเม็ดยาด้วยเครื่อง Stokes - Mosanto hardness tester

2.3 การเพิ่มสารช่วยเพิ่มความแข็งเข้าไปในตำรับ Avicel<sup>®</sup> PH 102

| สารที่ใช้             | ปริมาณที่ใช้ในตำรับ (%) |
|-----------------------|-------------------------|
| Explotab <sup>®</sup> | 5                       |
| Manitol               | 10                      |
| Icing sugar           | 10                      |

|                    |         |
|--------------------|---------|
| Avicel® pH 102     | 10 - 40 |
| Magnesium stearate | 1       |
| Super - tab®       | qs.     |

2.3.1 ชั่งสารทุกตัวในตำรับตามปริมาณที่ได้มีการระบุไว้ (โดยมีการปรับเปลี่ยนปริมาณ Avicel® pH 102 เป็น 10 , 20 , 25 , 30 , 35 และ 40 %ในตำรับ)

2.3.2 ผสมกันโดยวิธีทาง Geometric dilution ใส่ Magnesium stearate เป็นลำดับสุดท้าย โดยเวลาที่ใช้ในการผสม 3 นาที

2.3.3 ชั่งผงน้ำหนักเม็ดยาที่ผสมเสร็จแล้วจำนวน 140 มิลลิกรัมต่อเม็ด

2.3.4 ตอกด้วยเครื่องตอกเม็ดยา Hydraulic press ที่แรงตอก 1 , 2 , 3 , 4 และ 5 ตันตามลำดับ โดยค้างสักไว้ 30 วินาที แล้วค่อยถอนสากออก

2.3.5 ทำการวัดความแข็งของเม็ดยาด้วยเครื่อง Stokes - Mosanto hardness tester

### 3. สูตรตำรับทั้งหมดจากการเปลี่ยนแปลงปริมาณสารต่างๆแสดงได้ดังตารางที่ 4

โดยในตำรับยาเม็ดที่เป็นเรซินและเรซินะนั้นวิธีการเตรียมแบบตอกโดยตรงเช่นเดียวกัน คือผสมสารต่างๆให้เข้ากันแบบ geometric dilution และตอกโดยเครื่องตอก ในกรณีเรซินผสมกับยาจะผสมเรซินและยาเข้าด้วยกัน ในขณะที่เรซินจะเตรียมยาจับกับเรซินโดยวิธี batch method ก่อนผสมกับสารช่วยอื่นก่อนตอกโดยตรง

ตารางที่ 4 สูตรตำรับยาเม็ดเด็กซ์โทรเมโทเฟนชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก

| สูตรที่                 | สูตร<br>ทดลอง | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7           | 8           | 9           | 10          | 11          | 12          | 13          | 14          |
|-------------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| น้ำหนักเม็ดยา           | 140mg         | 140mg | 140mg | 140mg | 140mg | 140mg | 140mg | 140mg       | 140mg       | 140mg       | 140mg       | 140mg       | 140mg       | 140mg       | 140mg       |
| สารที่ใส่ในตำรับ<br>(%) |               |       |       |       |       |       |       |             |             |             |             |             |             |             |             |
| Dextromethorphan<br>HBr |               |       |       |       |       | 15mg  | 15mg  |             |             |             |             |             |             |             |             |
| Resin                   |               |       |       |       |       |       |       | 41.34<br>mg | 41.34<br>mg | 41.34<br>mg |             |             |             |             |             |
| Resinate                |               |       |       |       |       |       |       |             |             |             | 41.34<br>mg | 41.34<br>mg | 41.34<br>mg | 41.34<br>mg | 41.34<br>mg |
| Explotab                | 5             | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |             |             |             |             |             |             |             |             |
| Manitol                 | 10            | 10    | 10    | 10    | 10    | 10    | 10    | 10          | 10          | 10          | 10          | 10          | 10          | 10          | 10          |
| 冰糖ปริมาณที่ 1           |               | 10    |       |       | 10    | 10    | 10    | 10          | 10          | 10          | 10          | 10          | 10          | 10          | 10          |
| 冰糖ปริมาณที่ 2           |               |       | 10    | 10    |       |       |       |             |             |             |             |             |             |             |             |
| Avicel® pH 102          |               |       |       |       |       |       |       | 10          | 20          | 40          | 40          | 35          | 30          | 25          | 20          |
| Magnesium stearate      | 1             | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5         | 0.5         | 0.5         | 0.5         | 0.5         | 0.5         | 0.5         | 0.5         |
| Tabletose® 80           | 84            | 74.5  | 74.5  | 74.5  | 74.5  | qs    |       |             |             |             |             |             |             |             |             |
| Super-Tab®              |               |       |       |       |       |       | qs    | qs          | qs          | qs          | qs          | qs          | qs          | qs          | qs          |

### 3.4.7 การประเมินตำรับยาเม็ด Oral disintegrating tablets containing dextromethorphan resins

ซึ่งตำรับเรซินที่พัฒนาขึ้นในรูปแบบเรซินและเรซินเดนนั้นการเตรียมตามสูตรไม่มีความแตกต่างกันแต่ต่างกัน

#### 1. ความหนา (Thickness)

วัดความหนาของยาเม็ด 20 เม็ด ด้วย Rhamboil thickness gauge จากนั้นหาค่าเฉลี่ยของความหนาของยาเม็ด

#### 2. ความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางของยาเม็ด (Diameter)

วัดความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางของยาเม็ด 20 เม็ด ด้วย Rhamboil thickness gauge จากนั้นหาค่าเฉลี่ยของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางของยาเม็ด

#### 3. ความแข็ง (Hardness)

วัดความแข็ง ของยาเม็ด 20 เม็ด ด้วย Stokes - Monsanto hardness tester จากนั้นหาค่าเฉลี่ยของความแข็งของยาเม็ด

#### 4. น้ำหนัก (Weight)

ชั่งน้ำหนักของยาเม็ด 20 เม็ด โดยใช้ Analytical balance จากนั้นหาค่าเฉลี่ยของน้ำหนักของยาเม็ด

#### 5. การทดสอบการแตกตัว (DT)

5.1 เตรียม Artificial Saliva จำนวน 800 มิลลิลิตร ใน beaker 1000 มิลลิลิตร

5.2 ทดสอบใน Disintegration Apparatus ที่อุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส

5.3 วัดระยเวลานานับตั้งแต่วางเม็ดยาจนยาแตกตัวหมด

#### 6. ระยะเวลาที่ยาเม็ดเปียกน้ำ (Wetting Time)

6.1 พับกระดาษทิชชู 2 ชั้นวางบน Petridish ขนาด 10 เซนติเมตร

6.2 เติม Artificial saliva 10 มิลลิลิตร ลงใน Petridish

6.3 วางเม็ดยาลงใน Petridish

6.4 จับเวลาที่ยาดูดซึมน้ำได้เต็มที่หรือเปียก และบันทึกลักษณะรูปร่างของเม็ดยา

#### 7. ความกร่อน (Friability)

7.1 ชั่งน้ำหนักเม็ดยารวมกัน 20 เม็ด และบันทึกน้ำหนัก

7.2 ทดสอบด้วยเครื่อง Roche friabilator เป็นเวลา 4 นาที ที่ 25 rpm

7.3 ชั่งน้ำหนักเม็ดยาหลังจากทดสอบแล้ว และบันทึกน้ำหนัก

7.4 คำนวณค่า % Friability จากสูตร

$$\% \text{ Friability} = \frac{W_0 - W}{W_0} \times 100 \%$$

#### 8. การปลดปล่อยยา (Dissolution)

8.1 ทดสอบด้วย Dissolution apparatus II (paddle method) ที่สภาวะเครื่อง ความเร็วรอบ 50 rpm อุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ใน medium 0.1 N HCl ปริมาตร 500 มิลลิลิตร

8.2 เติมเม็ดยาลงใน vessel และสุ่มตัวอย่างที่เวลาต่างๆ คือ 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45 นาที, 1, 1.30, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 และ 9 ชั่วโมง จำนวน 5 มิลลิลิตร

8.3 วัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 278 นาโนเมตร ของตัวอย่าง และตัวอย่างที่เติม standard solution ของ Dextromethorphan HBr ความเข้มข้น 120 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 1 มิลลิลิตร เพื่อหา Abs ของตัวอย่าง

8.4 คำนวณหาปริมาณที่ยาปลดปล่อยออกมาที่เวลาต่างๆ

#### 3.4.8 การศึกษากลไกในการเป็นสารช่วยแตกตัวของเรซิน

##### 1. ระยะเวลาที่ยาเม็ดเปียกน้ำ (Wetting Time)

- พับกระดาษทิชชู 2 ชั้นวางบน Petridish ขนาด 10 เซนติเมตร
- เติม Artificial saliva 10 มิลลิลิตร ลงใน Petridish
- วางเม็ดยาลงใน Petridish
- จับเวลาที่ยาคูดซึมน้ำได้เต็มที่หรือเปียก และบันทึกลักษณะรูปร่างของเม็ดยา

##### 2. อัตราเร็วในการเปียกน้ำของเม็ดยา (Wetting Rate)

- ติดตั้งเครื่องมือที่จะทดสอบโดยให้มีระนาบเดียวกัน วางเม็ดยาบนกระดาษกรอง
- จับเวลาและวัดปริมาณของน้ำที่เม็ดยาคูดซึมน้ำหรือเปียก

##### 3. การหา Swelling Power ของเรซิน

###### **แบบ volume by volume**

- ชั่งเรซิน 1 กรัม ใส่ในกระบอกตวงขนาด 10 มิลลิลิตรบันทึกปริมาตรของเรซิน
- เติมน้ำปราศจากไอออนในกระบอกตวงจนมีปริมาตร 5 มิลลิลิตร บันทึกปริมาตรของเรซินหลังจากที่เติมน้ำที่เวลา 1, 5, 10, 30 นาที, 1, 2, 8, 24 ชั่วโมง, 2, 4 และ 7 วัน
- คำนวณ % Swelling Power ของเรซิน (Amberlite™ IRP-69) จากสูตร

$$\%SP = [( \text{ปริมาตรของเรซินวันที่ 7} - \text{ปริมาตรของเรซินที่เริ่มต้น}) / \text{ปริมาตรของเรซินที่เริ่มต้น}] \times 100\%$$

### **แบบ *weight by weight***

- ชั่งน้ำหนักหลอดพลาสติก เรซิน และบันทึกน้ำหนักรวมของเรซินและหลอดพลาสติก

- เติมน้ำปราศจากไอออนลงในหลอดพลาสติก และนำไป centrifuge จนกระทั่งเรซินอิ่มตัวด้วยน้ำปราศจากไอออน

- คัดน้ำปราศจากไอออนที่เรซินไม่สามารถดูดซับได้ออกจากหลอดพลาสติก

- บันทึกน้ำหนักของเรซินที่เพิ่มขึ้น และคำนวณ % Swelling Power ของเรซิน

(Amberlite™ IRP-69) จากสูตร

$$\%SP = [( \text{น้ำหนักของเรซินหลังดูดซับน้ำ} - \text{น้ำหนักของเรซินที่เริ่มต้น} ) / \text{น้ำหนักของเรซินที่เริ่มต้น}] \times 100\%$$

### **3.4.9 การทดสอบทางสถิติ**

ความแตกต่างของการปลดปล่อยด้วยาเดกซ์โทรเมโทแฟนในตำรับต่างๆที่ทำการทดสอบทำโดยใช้วิธี Analysis of variance (ANOVA) และทดสอบความแตกต่างในค่าระหว่างกลุ่มด้วย post hoc test โดยความแตกต่าง  $p < 0.05$  จัดว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### **3.4.10 การทดสอบความขมของยาเม็ด Oral disintegrating tablets containing dextromethorphan resinate ที่เป็นเรซินและเรซิน**

การทำการทดสอบความขมโดยทดสอบในอาสาสมัคร 10 คน โดยใช้วิธีของ Anand และคณะ โดยให้อาสาสมัครอมยาเม็ดตำรับที่เตรียมจากเรซินและเรซินทั้งหมด 2 ตำรับ โดยวิธีการทดสอบได้ผ่านการรับรองในคณะกรรมการจริยธรรมการทดลองในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ครั้งที่ 3/2553 โดยอาสาสมัครจะได้รับการทดสอบแบบ open-label และ crossover trials ในระยะอันสั้น บันทึกระยะเวลาที่ยาแตกตัว รสชาติและระดับความขมที่เวลา 10, 30 วินาที, 1 และ 2 นาที เปรียบเทียบระดับความขมกับการไม่ได้อมยาเม็ด(กลุ่มควบคุม) ว่ามีระดับความขมแตกต่างกันเป็นเท่าใด รวมทั้งความรู้สึกหลังการอมยาเม็ดดังกล่าว