

### บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

#### สารเคมีที่ใช้

1. Alpha starch<sup>®</sup> (บริษัทไทยวาฟูดโปรดักส์ จำกัด (มหาชน), ประเทศไทย)
2. Dicloxacillin sodium (Aurobindo Pharma Co., ประเทศอินเดีย, batch number EDX 0330067)
3. Elastigel 1000J<sup>®</sup> (บริษัทเนชั่นแนลสตาร์ชแอนด์เคมีเคิล (ไทยแลนด์) จำกัด, lot number JAB 5905)
4. Elastigel 2000C<sup>®</sup> (บริษัทเนชั่นแนลสตาร์ชแอนด์เคมีเคิล (ไทยแลนด์) จำกัด, lot number FKX-00-70)
5. Elastigel 3000M<sup>®</sup> (บริษัทเนชั่นแนลสตาร์ชแอนด์เคมีเคิล (ไทยแลนด์) จำกัด, lot number ECB 2032)
6. Era-Gel<sup>®</sup> (บริษัทเอราวัลฟามาซูติคอลรีเซิร์ชแอนดคลาบบอราตอรี จำกัด, ประเทศไทย, lot number G4505080)
7. Gelatin (Type B, 250 bloom, Gelita Deutschland GmbH, ประเทศเยอรมนี, lot number 618063 และ 616211)
8. Glutinous rice starch (ตราเอราวัล, บริษัทเอราวัลมาร์เกตติ้ง จำกัด, ประเทศไทย)
9. Glycerin USP (บริษัทเอกตรงเคมีภัณฑ์ จำกัด, ประเทศไทย, lot number 12821203)
10. Rice starch (ตราเอราวัล, บริษัทเอราวัลมาร์เกตติ้ง จำกัด, ประเทศไทย)
11. Sodium lauryl sulfate (บริษัทเอกตรงเคมีภัณฑ์ จำกัด, ประเทศไทย, lot number 10420)
12. Sorbitol 70% USP (บริษัทเอกตรงเคมีภัณฑ์ จำกัด, ประเทศไทย, lot number 70-211145)
13. Tapioca starch (บริษัทไทยวาฟูดโปรดักส์ จำกัด (มหาชน), ประเทศไทย)
14. Ultrapure<sup>®</sup> water (Elga<sup>®</sup>, ประเทศอังกฤษ)
15. เปลือกแคปซูลเจลาตินชนิดแข็งเบอร์ 1 (บริษัทแคปซูลเจลา (ประเทศไทย) จำกัด)

## วิธีดำเนินการวิจัย

### 1. การเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็งของเจละติน

#### 1.1 การเตรียมสารละลายเจละติน

สารละลายของเจละติน เตรียมโดยการกระจายผงเจละตินในน้ำอัลตราเพียวในบีกเกอร์ให้มีความเข้มข้น 33 %w/w ปริมาณ 500 กรัม ให้ความร้อน 65 °C โดยใช้เครื่องอังไอน้ำจนได้สารละลายใส จากนั้นนำไปจุ่มในเครื่อง sonicator (Transsonic Digital, model TP 680DH, ประเทศเยอรมนี) เพื่อกำจัดฟองอากาศออกที่อุณหภูมิ 60-70 °C และทิ้งไว้ให้เย็นจนถึงอุณหภูมิ 50 ± 2 °C จากนั้น ประเมินลักษณะของสารละลายที่ได้ และนำไปวัดความหนืดตามวิธีในข้อ 5.1

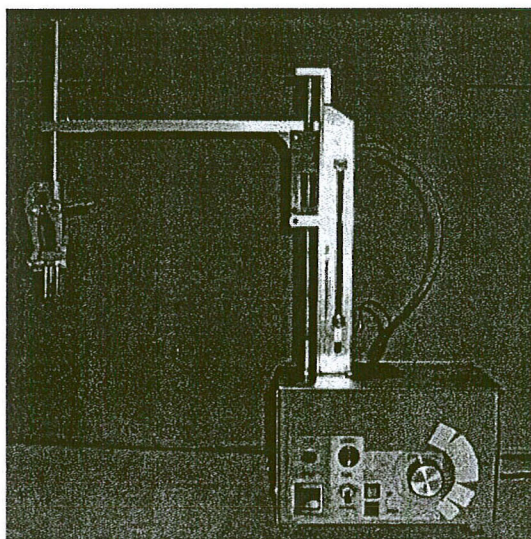
#### 1.2 การเตรียมแผ่นฟิล์มเจละติน

การเตรียมแผ่นฟิล์มเจละตินใช้วิธีการลากเป็นแผ่นฟิล์ม (casting method) โดยใช้แผ่นกระจกขนาด 10x20 ซม. วางบน TLC holder (Bidly Sterilin Ltd.) เทสารละลายเจละตินซึ่งอุ่นที่ 50 ± 2 °C ลงบนแผ่นกระจก และลากเป็นแผ่นฟิล์มให้มีความหนา 0.75 มม. โดยใช้ TLC spreader จากนั้น นำแผ่นกระจกไปอบให้แห้งในตู้อบ (Hot pack, model 435314, ประเทศสหรัฐอเมริกา) ที่อุณหภูมิ 30 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 50 % เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ประเมินคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.2.1-5.2.4

#### 1.3 การเตรียมเปลือกแคปซูลเจละตินชนิดแข็ง

การเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง เตรียมโดยอุ่นสารละลายเจละตินโดยใช้เครื่องอังไอน้ำที่อุณหภูมิ 50 ± 2 °C เครื่องที่ใช้สำหรับเตรียมเปลือกแคปซูล คือ Hard capsule dipping I<sup>TM</sup> machine (STREC, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย) (รูปที่ 17) ขั้นตอนการเตรียมมีดังนี้ เตรียมแบบพิมพ์ โดยหล่อลื่นด้วยจารบี ค่อยๆ เลื่อนแท่งหมุดสำหรับเตรียมเปลือกแคปซูลเบอร์ 1 ทั้งส่วนตัวและส่วนฝา แคปซูลลงในสารละลายจนได้ระยะจากปลายแท่งหมุดถึงผิวของสารละลายประมาณ 1 ซม. จากนั้น จึงค่อยๆ ยกแท่งหมุดขึ้นอย่างช้าๆ (สำหรับส่วนฝาแคปซูลใช้เวลา 35-38 วินาที และส่วนตัวใช้เวลา 45-48 วินาที) เนื่องจากการยกแบบพิมพ์ขึ้นทันทีจะทำให้เกิดการสะสมของสารละลายที่ส่วนปลายของแท่งหมุด ดังนั้น จึงต้องหมุนแท่งหมุดนี้ตามแนววนอนไปด้านหน้าและด้านหลัง 3 รอบ เพื่อให้สารละลายกระจายทั่วส่วนที่ผิวของแท่งหมุดซึ่งเป็นแบบพิมพ์ จากนั้น นำไปอบให้แห้งในตู้อบที่ 30 °C และ

ความชื้นสัมพัทธ์ 50 % เป็นเวลา 30 นาที แกะเปลือกแคปซูลออกจากทั้งหมดโดยใช้คีมโลหะ ตัดแต่งส่วนเกินของเปลือกแคปซูลออกทั้งส่วนฝาและส่วนตัวให้มีความยาว  $9.9 \pm 0.5$  มม. และ  $16.5 \pm 0.5$  มม. ตามลำดับ ประเมินคุณสมบัติของเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.3



รูปที่ 17 Hard capsule dipping I™ (STREC, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย)

## 2. การเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็งของเจลาตินผสมแป้ง

### 2.1 การเตรียมสารละลายเจลาตินผสมแป้ง

แป้งที่ใช้ในการศึกษานี้มี 8 ชนิด ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ 1) แป้งดิบ ได้แก่ แป้งข้าวเจ้า แป้งข้าวเหนียว และแป้งมันสำปะหลัง 2) แป้งตัดแปรทางกายภาพ ได้แก่ แป้งพรีเจลาตินไนซ์ของแป้งข้าวเจ้า (Era-Gel®) และแป้งพรีเจลาตินไนซ์ของแป้งข้าวเหนียว (Alpha starch®) และ 3) แป้งตัดแปรด้วยวิธีอื่นๆ ได้แก่ Elastigel 1000J®, Elastigel 2000C® และ Elastigel 3000M® แป้งแต่ละชนิดจะใช้แทนที่เจลาตินโดยเพิ่มปริมาณที่ละ 5 %w/w ของปริมาณของแข็งทั้งหมด จนกระทั่งส่วนผสมของเจลาตินและแป้งเกิดการแยกวัฏภาคหรือมีความหนืดเกิน 3000 mPa.s ความเข้มข้นรวมทั้งหมดของเจลาตินและแป้งจะเท่ากับ 33 %w/w ปริมาณ 500 กรัม

วิธีเตรียมสารละลายของแป้ง โดยกระจายแป้งแต่ละชนิดในน้ำอัลตราเพียว และให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 90 °C เป็นเวลา 30 นาที คนแรงๆ โดยใช้ magnetic stirrer จากนั้นทำให้เย็นลงจนถึงอุณหภูมิ

70 °C จึงเติมผงเจลละติน อุณหภูมิส่วนผสมนี้โดยใช้เครื่องอังไอน้ำที่ 60-70 °C จนตลอดเวลาด้วยแท่งแก้ว จนเจลละตินละลายหมด จากนั้นนำสารละลายที่ได้ไปจุ่มในเครื่อง sonicator เพื่อไล่ฟองอากาศออกที่ อุณหภูมิ 60-70 °C และทิ้งไว้ให้เย็นลงที่  $50 \pm 2$  °C ประเมินลักษณะของสารผสมที่ได้ และนำไปวัด ความหนืดตามวิธีในข้อ 5.1

## 2.2 การเตรียมแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง

การเตรียมแผ่นฟิล์มของเจลละตินผสมแป้งเตรียมโดยวิธีเดียวกับแผ่นฟิล์มเจลละตินในข้อ 1.2 จากนั้น ประเมินลักษณะของแผ่นฟิล์ม คุณสมบัติทางกล และปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละติน ผสมแป้งที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.2.1, 5.2.3 และ 5.2.4 ตามลำดับ

## 2.3 การเตรียมเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้ง

การเตรียมเปลือกแคปซูลจากเจลละตินผสมแป้งเตรียมโดยวิธีเดียวกับเปลือกแคปซูลเจลละตินใน ข้อ 1.3 ประเมินคุณสมบัติของเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้งที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.3

## 3. ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

สูตรตำรับที่ประกอบด้วยชนิดของแป้งที่เหมาะสมและปริมาณมากที่สุดของแป้งที่สามารถแทนที่เจล ละตินในการเตรียมสารละลายที่เป็นเนื้อเดียวกันและเตรียมฟิล์มที่มีคุณสมบัติทางกลที่เหมาะสม ใกล้เคียงกับฟิล์มที่เตรียมจากเจลละตินเพียงอย่างเดียว ได้คัดเลือกเพื่อนำมาศึกษาผลของสารเสริมสภาพ พลาสติกต่อการเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจลละตินผสมแป้ง นอกจากนี้ ยังศึกษาผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากเจลละตินเพียงอย่างเดียว

### 3.1 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเตรียมสารละลาย และแผ่นฟิล์มเจลละติน

สารเสริมสภาพพลาสติกที่ใช้ศึกษาผลต่อการเตรียมแผ่นฟิล์มเจลละติน คือ กลีเซอริน และซอร์บิ ทอล โดยใช้ความเข้มข้น 0.1, 0.5 และ 1 %w/w ของสารละลาย วิธีการเตรียมโดยผสมสารเสริมสภาพ พลาสติกให้เข้าเป็นเดียวกับน้ำอัลตราเพียว จากนั้น เติมผงเจลละตินเข้าไปและเตรียมเป็นสารละลาย ต่อไปตามวิธีในข้อ 1.1 ประเมินความหนืดของสารละลายตามวิธีในข้อ 5.1 และนำไปเตรียมเป็น

แผ่นฟิล์มตามวิธีในข้อ 1.2 จากนั้น ประเมินคุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.2.3 และ 5.2.4 ตามลำดับ

### 3.2 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเตรียมสารละลาย และแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง

สารเสริมสภาพพลาสติกที่ใช้ศึกษาผลต่อการเตรียมแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง คือ กลีเซอริน 1, 2, 3, 4 และ 5 %w/w และซอร์บิทอล 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 และ 10 %w/w ของสารละลาย วิธีการเตรียมโดยผสมสารเสริมสภาพพลาสติกให้เข้าเป็นเดียวกับน้ำอัลตราเพียว จากนั้น เติมแป้งและเจลละติน เตรียมเป็นสารละลายตามวิธีในข้อ 2.1 ประเมินความหนืดของสารผสมตามวิธีในข้อ 5.1 และนำไปเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มตามวิธีในข้อ 2.2 จากนั้น ประเมินคุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.2.3 และ 5.2.4 ตามลำดับ

### 3.3 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์มเจลละตินและแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง

สารเสริมสภาพพลาสติกที่ใช้ศึกษาผลต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์ม คือ กลีเซอริน 2 และ 4 %w/w และซอร์บิทอล 2 และ 4 %w/w ของสารละลาย โดยเตรียมแผ่นฟิล์มเจลละตินและแผ่นฟิล์มของเจลละตินผสมแป้งตามวิธีในข้อ 1.2 และ 2.2 ตามลำดับ จากนั้น เก็บแผ่นฟิล์มทั้งหมดที่เตรียมได้ที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ประเมินความคงตัวหลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 1, 2, 4, 8 และ 12 เดือน โดยประเมินคุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มตามวิธีในข้อ 5.2.3 และ 5.2.4 ตามลำดับ

### 3.4 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

สารเสริมสภาพพลาสติกที่ใช้ศึกษาผลต่อการเตรียมเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้ง คือ กลีเซอริน 1, 2 และ 3 %w/w และซอร์บิทอล 1, 2 และ 3 %w/w วิธีการเตรียมโดยผสมสารเสริมสภาพพลาสติกให้เข้าเป็นเดียวกับน้ำอัลตราเพียว จากนั้น เติมแป้งและเจลละติน เตรียมเป็นสารละลายและเปลือกแคปซูลต่อไปตามวิธีในข้อ 2.3 ประเมินลักษณะ น้ำหนัก และความหนาของเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.3.1-5.3.3 นอกจากนี้ ยังศึกษาการเตรียมเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งที่ไม่ได้เติมสารเสริมสภาพพลาสติกด้วย

4. ผลของโซเดียมลอริลซัลเฟต (SLS) ต่อการเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง สูตรตำรับที่ประกอบด้วยเจลละตินและแป้งที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณที่เหมาะสมสำหรับแป้งแต่ละชนิดซึ่งให้คุณสมบัติของฟิล์มและเปลือกแคปซูลที่ใกล้เคียงกับสูตรตำรับที่มีเจลละตินเพียงอย่างเดียว ได้คัดเลือกจากการศึกษาในข้อ 3 เพื่อนำมาศึกษาผลของสารลดแรงตึงผิว SLS ต่อการเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้ง โดยใช้ในปริมาณ 0.1 และ 1 %w/w ของน้ำหนักรวมเจลละตินและแป้ง วิธีการเตรียมโดยละลาย SLS ในน้ำอัลตราเพียว และเติมสารเสริมสภาพพลาสติกลงผสมให้เข้าเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้น เติมแป้งและเจลละติน เตรียมเป็นสารละลายตามวิธีในข้อ 2.1 ประเมินความหนืดของสารละลายตามวิธีในข้อ 5.1 และเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มตามวิธีในข้อ 2.2 ประเมินความมันวาวของแผ่นฟิล์มตามวิธีในข้อ 5.2.5 และเตรียมเป็นเปลือกแคปซูลชนิดแข็งตามวิธีในข้อ 2.3 ประเมินลักษณะ น้ำหนัก และความหนาของเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.3.1-5.3.3 ตารางที่ 2 แสดงส่วนประกอบและปริมาณของสารทั้งหมดที่ใช้สำหรับศึกษาผลของ SLS

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบและปริมาณของสารทั้งหมดที่ใช้สำหรับศึกษาผลของ SLS ต่อการเตรียมเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ

ชนิดของแป้ง	ปริมาณ (%w/w)				
	เจลละติน	แป้ง	กลีเซอริน	SLS	น้ำ
Era-Gel®	24.75	8.25	1	0	66.000
	24.75	8.25	1	0.033	65.967
	24.75	8.25	1	0.330	65.670
Elastigel 2000C®	21.45	11.55	0	0	67.000
	21.45	11.55	0	0.033	66.967
	21.45	11.55	0	0.330	66.670
Elastigel 3000M®	26.40	6.60	2	0	65.000
	26.40	6.60	2	0.033	64.967
	26.40	6.60	2	0.330	65.670

## 5. การประเมินคุณสมบัติของสารละลาย แผ่นฟิล์มและเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

### 5.1 ความหนืดของสารละลาย

สารละลายของเจลาตินและเจลาตินผสมแป้งที่เตรียมได้ และทำให้เย็นที่อุณหภูมิ  $50 \pm 2$  °C นำมาวัดความหนืดโดยใช้เครื่อง rotational viscometer (International Rheology Viscometer, model RI:2:H2, ประเทศไอร์แลนด์) และใช้ spindle เบอร์ 2 โดยใช้บีกเกอร์ใส่ตัวอย่างประมาณ 250 มล. จุ่มลงในเครื่องอ่างไอน้ำที่อุณหภูมิ  $50 \pm 2$  °C เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นนำไปวัดความหนืดโดยใช้อัตราเร็วแรงเฉือน (shear rate) 90 รอบต่อวินาที บันทึกค่าความหนืดที่ปรากฏ (apparent viscosity) นอกจากนี้ ยังประเมินคุณลักษณะของสารผสมที่เตรียมได้ด้วย

### 5.2 การประเมินคุณสมบัติของแผ่นฟิล์ม

#### 5.2.1 ลักษณะของแผ่นฟิล์ม

ลักษณะของแผ่นฟิล์มประเมินโดยการสังเกตด้วยตา ได้แก่ ความเหนียว ความเปราะ และความแข็ง เป็นต้น

#### 5.2.2 ความหนาของแผ่นฟิล์ม

ความหนาของแผ่นฟิล์มวัดโดยใช้ digital micrometer (Starret No 734M, ประเทศเยอรมนี) โดยวัดสุทธำรับละ 3 ตัวอย่าง ตัวอย่างละ 10 จุด หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ของทั้ง 30 จุด

#### 5.2.3 คุณสมบัติทางกล

ความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มประเมินโดยใช้เครื่อง Lloyd Instruments™ (model LR10K, ประเทศอังกฤษ) โดยกำหนด loading force 100 N และอัตราเร็วในการดึงแผ่นฟิล์ม 10 มม./นาที เตรียมตัวอย่างแผ่นฟิล์มตัดเป็นสี่เหลี่ยมผืนผ้าขนาด 50x5 มม.<sup>2</sup> จำนวน 5 ตัวอย่าง นำไปศึกษาหาค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (elongation at break) และค่าความเค้นสูงสุด (maximum stress) ซึ่งเป็นค่าแรงดึงสูงสุดที่ใช้ที่ทำให้ตัวอย่างขาดต่อพื้นที่หน้าตัดของแผ่นฟิล์ม (N/มม.<sup>2</sup>) สามารถคำนวณได้จากกราฟระหว่าง loading force กับระยะทาง หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของแต่ละค่า

#### 5.2.4 ปริมาณความชื้น

ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มประเมินตามมาตรฐานของอุตสาหกรรมไทยสำหรับแคปซูลเจลาตินชนิดแข็ง โดยชั่งน้ำหนักที่ถูกต้องของแผ่นฟิล์มตัวอย่างขนาด 1 กรัมใส่ลงในเบ้าหลอม

(crucible) นำไปทำให้แห้งโดยใช้ตู้อบ (Memmert, type U10, ประเทศเยอรมนี) ที่อุณหภูมิ  $105 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$  เป็นเวลา 17 ชั่วโมง จากนั้น ทิ้งให้เย็นที่อุณหภูมิห้องใน desiccator และชั่งน้ำหนักอีกครั้งหนึ่ง คำนวณหาปริมาณความชื้นจากสมการที่ 2 ทำการทดสอบสูตรตำรับละ 3 ตัวอย่าง หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

$$\text{ปริมาณความชื้น (\%)} = \frac{m_0 - m_1}{m_0} \times 100 \% \quad (2)$$

$m_0$  = น้ำหนักของตัวอย่าง (กรัม)

$m_1$  = น้ำหนักของตัวอย่างหลังจากทำให้แห้ง (กรัม)

### 5.2.5 ความมันวาว (Gloss)

ความมันวาวของแผ่นฟิล์มประเมินโดยใช้ ProGloss 3 (ประเทศเยอรมนี) โดยวัดทั้งหมด 10 จุดต่อตัวอย่าง กำหนดค่า geometry  $60^{\circ}$  หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

## 5.3 การประเมินคุณสมบัติของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

### 5.3.1 ลักษณะของเปลือกแคปซูล

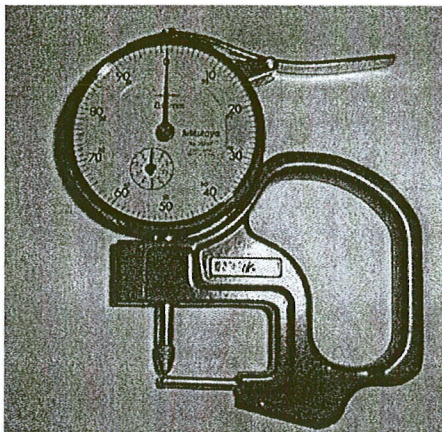
ลักษณะของเปลือกแคปซูลประเมินโดยการสังเกตด้วยตา ได้แก่ ความเหนียว ความเปราะ และความแข็ง เป็นต้น

### 5.3.2 น้ำหนักของเปลือกแคปซูล

ส่วนฝาและส่วนตัวของเปลือกแคปซูลชั่งน้ำหนักแยกกันโดยใช้เครื่องชั่ง 3 ตำแหน่ง (Mettler Toledo, model AG 285, ประเทศสวิตเซอร์แลนด์) โดยชั่งน้ำหนักส่วนละ 10 ชิ้น หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของแต่ละส่วน

### 5.3.3 ความหนาของเปลือกแคปซูล

ความหนาของผนังเปลือกแคปซูลประเมินโดยใช้ digital micrometer (Starret No 734M, ประเทศเยอรมนี) โดยวัดทั้งส่วนฝาและส่วนตัวของเปลือกแคปซูลส่วนละ 10 ชิ้น หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของแต่ละส่วน สำหรับการประเมินผลของ SLS และความคงตัวของเปลือกแคปซูล ทำโดยการวัดความหนาของผนังเปลือก 3 จุด และวัดผนังส่วนปลายของเปลือกซึ่งเป็นส่วนโค้งที่จุดเดียว ด้วยเครื่อง Dial gauge micrometer (Mitutoyo, No 2046F, ประเทศญี่ปุ่น) (รูปที่ 18) โดยวัดทั้งส่วนฝาและส่วนตัวของเปลือกแคปซูลส่วนละ 10 ชิ้น หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของแต่ละส่วน



รูปที่ 18 เครื่อง Dial gauge micrometer (Mitutoyo, No 2046F, ประเทศญี่ปุ่น)

#### 5.3.4 ปริมาณความชื้น

ปริมาณความชื้นของเปลือกแคปซูลประเมิน โดยวิธีเดียวกับข้อ 5.2.4

### 6. การทดสอบการแตกตัว (Disintegration) ของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

การทดสอบการแตกตัวของเปลือกแคปซูลทำโดยใช้ USP disintegration apparatus (USP 25, 2002) โดยนำเปลือกแคปซูลเปล่าใส่เข้าไปในตะกร้า (basket-rack assembly) ปิดทับเปลือกแคปซูลด้วยแผ่น disc จากนั้นใส่เข้าไปในหลอดที่มีน้ำอุณหภูมิ  $37 \pm 2$  °C เคลื่อนส่วนตะกร้านี้ขึ้นลงตามแนวตั้งใน ตัวกลางของเหลวด้วยอัตราเร็วคงที่ 29-32 รอบต่อนาที แต่ละสูตรตำรับทำการทดลอง 6 ตัวอย่าง สังเกต การแตกตัวของเปลือกแคปซูล ภายในเวลา 15 นาที หากไม่มีชิ้นส่วนของเปลือกแคปซูลเหลืออยู่ แสดง ว่า ตัวอย่างที่ทดสอบแตกตัวอย่างสมบูรณ์ บันทึกระยะเวลาในการแตกตัวของเปลือกแคปซูล หา ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

### 7. การทดสอบการละลาย (Dissolution) ของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

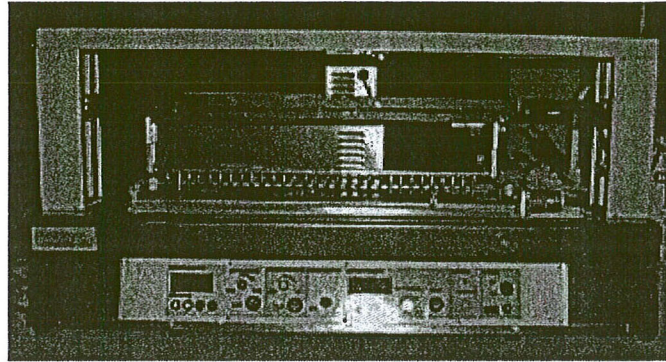
ตัวอย่างแบบที่ใช้ในการทดสอบการละลายของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจละตินและเจละติน ผสมแป้ง คือ ไดคลอกซาซิลลิน (dicloxacillin) โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจละตินชนิดแข็งที่มี จำหน่ายในปัจจุบัน โดยใช้สภาวะการทดลองเดียวกัน

การทดสอบการละลายของเปลือกแคปซูลทำตามวิธีสำหรับแคปซูลโคคลอกซาซอลิน (USP 25, 2002) โดยใช้ USP dissolution apparatus I โดยนำแคปซูลที่บรรจุยาต้นแบบ 250 มก. 1 แคปซูลใส่เข้าไปใน vessel ซึ่งมีน้ำ 900 มล. อุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  °C เป็นตัวกลางการละลาย และกำหนดอัตราเร็ว 100 รอบต่อนาที การสุ่มตัวอย่างทำโดยการสุ่มครั้งละ 5 มล. ที่เวลา 4, 7, 10, 15, 20, 30, 45, 60 และ 90 นาที โดยเติมน้ำอุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  °C เข้าไปแทนที่ในปริมาณเท่าเดิมทุกครั้งที่สุ่มออกมาเพื่อให้ปริมาณของตัวกลางคงที่ตลอดการทดลอง แต่ละสูตรตำรับทำการทดลอง 6 ตัวอย่าง วิเคราะห์หาปริมาณของโคคลอกซาซอลินที่ละลายออกมาที่เวลาต่างๆ โดยใช้เครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ (Jasco J-715, Jasco Corp., ประเทศญี่ปุ่น) ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร คำนวณปริมาณของสารได้จากกราฟการเทียบมาตรฐาน หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ 6 ตัวอย่าง และสร้างกราฟบันทึกการละลาย (dissolution profile) ของโคคลอกซาซอลินที่ละลายออกมาเป็นเปอร์เซ็นต์กับเวลาต่างๆ

การสร้างกราฟการเทียบมาตรฐาน ทำโดยเตรียมสารละลายมาตรฐานของโคคลอกซาซอลินในน้ำ และเจือจางสารละลายให้ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 0.08, 0.1, 0.12, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 และ 0.6 มก./มล. วัดค่าการดูดกลืนรังสีของสารละลายที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตรโดยใช้เครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ สร้างกราฟการเทียบมาตรฐานระหว่างค่าการดูดกลืนรังสีของสารละลายโคคลอกซาซอลินและความเข้มข้นของสารละลายต่างๆ คำนวณสมการเส้นตรงโดยใช้การถดถอยเชิงเส้น (ดูภาคผนวก ก)

#### 8. การศึกษาความคงตัวของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

สูตรตำรับที่ประกอบด้วยเจลละติน แป้ง และสารเติมแต่งอื่นๆ ในปริมาณที่เหมาะสมซึ่งได้จากการศึกษาข้างต้น นำมาเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยใช้เครื่อง Hard capsule dipping II<sup>TM</sup> machine (STREC, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย) (รูปที่ 19) และนำเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้มาศึกษาความคงตัวโดยเก็บตัวอย่างเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่หนึ่งเก็บในถุง low density polyethylene (LDPE) และอีกส่วนไม่ใส่ถุง LDPE เพื่อให้สัมผัสกับอากาศโดยตรง และแบ่งเก็บในสภาวะ 2 สภาวะ คือ ที่อุณหภูมิ 30 °C 75 %RH และ 40 °C 75 %RH ประเมินความคงตัวของเปลือกแคปซูลหลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 1 เดือน และ 3 เดือน โดยประเมินน้ำหนักและความหนาของทั้งส่วนฝาและส่วนตัวของเปลือกแคปซูล ปริมาณความชื้น และระยะเวลาในการแตกตัวของเปลือกแคปซูล เปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลละตินที่เตรียมด้วยวิธีเดียวกัน และเปลือกแคปซูลเจลละตินที่มีจำหน่าย



รูปที่ 19 Hard capsule dipping II™ (STREC, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย)