บทที่ 5

การใช้ Optimization technique ใน Product Development Lab

Phenoxymethyl Penicillin V Potassium[80] เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแกรมบวกได้ผลดี โดยเฉพาะเชื้อ Staphylococci, Pneumococci, Gonococci และ Haemolytic streptococci เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และมีกำหนดไว้ในเภสัชตำรับ USP และ BP ตัวยาทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร มีกลิ่นเล็กน้อย และมีรสขม นิยมทำ film coat เพื่อกลบกลิ่นและรส โดยเฉพาะเมื่อทำเป็นขนาด 125 มิลลิกรัมสำหรับเด็ก ลักษณะที่ทำ film coat แล้วจะสายงามและทนต่อความชื้นได้ไม่มีรสขม และมีกลิ่นน้อยลง การทำ film coat โดยใช้เคลือบใน pan ให้ผิวเคลือบที่ไม่สม่ำเสมอ อาจเกิดปัญหาการกระจายตัวไม่ดี โดยวิธี suspension coat จะเคลือบได้บางเรียบ ความหนาของ film สม่ำเสมอ การกระจายตัวไม่แปรมาก แต่เม็ดยาที่จะทำ film coat โดยวิธี air suspension ได้จะต้องทนต่อแรงกระแทกซึ่งเกิดจากลมพ่นขณะทำการเคลือบได้ดีกว่ายาเม็ดที่เคลือบด้วย pan นั่นคือ %friability ต้องต่ำ

การวิจัยนี้จึงพยายามพัฒนาสูตรตำรับของ Phenoxymethyl Penicillin V Potassium 125 mg. Tablets ให้มีความสึกกร่อนน้อยที่สุดสำหรับทำการเคลือบโดย Air suspension

จากการทำ Preliminary study พบว่า factors ที่มีผลต่อความสึกกร่อนของยา ได้แก่ ปริมาณ binder, ความแข็งของยาเม็ด และเวลาในการอบแกรนูลให้แห้ง ซึ่งหมายถึงการลดปริมาณความชื้นในแกรนูลลงสู่ระดับหนึ่ง ซึ่งความสึกกร่อนจะน้อยที่สุด

เป้าหมายของการทดลองผลิต คือการ optimize factor ทั้ง 3 โดยนำเอา Optimization technique มาใช้ประโยชน์

Phenoxymethyl Penicillin V Potassium เป็นสารที่ละลายน้ำได้ในอัตราส่วน 1:1.5 และใน alcohol 1:150 เมื่อทำเป็นยาเม็ดจึงไม่จำเป็นต้องใช้ Disintegrant แต่ใช้ corn starch เป็น diluent เพราะราคาถูก และเพื่อตัดปัญหาการกระจายตัวให้หมดไป ใช้ Polyvinylpyrrholidone K 30 (PVP K 30) ซึ่งละลายน้ำและ alcohol ได้เป็น binder เพราะปริมาณของ PVP มีผลต่อการกระจายตัวของยาเม็ดน้อยมาก ใช้ alcohol เป็นตัวละลายสำหรับทำแกรนูล เพื่อให้ penicillin ไม่สูญเสียความคงทนเพราะถูกน้ำ

อุปกรณ์

1. Planetary mixer ของ Kenwood ความจุ 2 ลิตร
2. เครื่องชั่ง Sartorius Top Loading Pan Capacity 7 กิโลกรัม อ่านได้ละเอียด 0.01 กรัม
3. ตะแกรง stainless เบอร์ 16
4. Oscillator
5. ขวดแก้วฝาเกลียว สำหรับผสมแกรนูลกับ lubricant
6. ตู้อบใช้ความร้อน 50 องศาเซนติเกรด
7. เครื่องตอกยาเม็ด single press ชนิดสากเดี่ยวพร้อมสากเส้นผ่าศูนย์กลาง 9.00 มิลลิเมตร หน้าเรียบ ความโค้งมาตรฐาน
8. Hardness Tester (Erweka)
9. Friability Tester (Roche)
10. เครื่องชั่ง Sartorius Top Loading Pan Capacity 160 กรัม อ่านได้ละเอียด 0.001 กรัม

สารที่ใช้ในการทดลอง

1. Phenoxymethyl Penicillin V Potassium (Pharmatex)
2. Corn starch (U.S.A.)
3. Polyvinyl pyrrholidone K 30 (BASF)
4. Alcohol
5. Magnesium stearate (A.T.B.I.)
6. Aerosil 200 (Hoechst)

สูตรตำรับ

Ingredients		1	2	3	4	5
Phenoxymethyl Penicillin V Potassium	(g.)	180	180	180	180	180
PVP K 30	(g.)	8	16	24	32	40
Isopropyl alcohol	(ml.)	130	130	130	130	130
Corn starch	(g.)	208	200	192	184	176
Magnesium stearate	(g.)	2	2	2	2	2
Aerosil 200	(g.)	2	2	2	2	2

วิธีทำ

ผสม Phenoxymethyl PenicillinV Potassium กับ Corn starch 5 นาที ใน mixer โดยใช้ stirrer แบบตีไข่

ละลาย PVP ใน alcohol เติมลงใน powder mixture เปลี่ยน stirrer เป็นแบบ planetary ผสม 2 นาที granulate ด้วย oscillator ตะแกรงเบอร์ 16 เกลี่ยในถาดให้สม่ำเสมอหนาประมาณ ½ นิ้ว อบในตู้อบโดยวางถาดให้อยู่ในระดับเดียวกัน ใช้เวลาอบ ดังนี้

การทดลองที่ 1: เปลี่ยนปริมาณ binder โดยทำตามสูตรสำหรับในตารางหน้า115 อบที่ 50 องศาเซนติเกรด เวลา 6 ชั่วโมง

การทดลองที่ 2: ใช้ปริมาณ binder คงที่ที่ 24 กรัม ตามสูตรที่ 3 อบที่ 50 องศาเซนติเกรด เวลา 6 ชั่วโมง

การทดลองที่ 3: ให้ปริมาณ binder คงที่ที่ 24 กรัม อบที่ 50 องศาเซนติเกรด เวลา 6, 7, 8, 9, 10, 11 ชั่วโมง

แกรนูลที่อบครบเวลาแล้ว เอาออกแร่งด้วย oscillator ตะแกรงเบอร์ 16 ผสมกับ lubricant ในขวดแก้วปิด โดยการกลับขวดไปมา 5 นาที

ตอกด้วยเครื่องตอกยาเม็ด ปิดฝา hopper ไว้ เพื่อป้องกันการดูดความชื้นในอากาศ ให้ความแข็งของยาเม็ดอยู่ระหว่าง 4-5 กิโลกรัม หาน้ำหนักเฉลี่ยของ 20 เม็ด แล้วหา %Friability ของทุกตัวอย่าง

plot curve แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง

รูปที่ 3 %Friability vs %Binder (หน้า 118)

รูปที่ 4,5 %Friability vs Hardness, kgs. (หน้า 120,121)

รูปที่ 6 %Friability vs Drying Time, hrs. (หน้า 123)

Factors ทั้ง 3 นอกจากจะมีความสัมพันธ์ต่อ %Friability แล้ว ยังมีความสัมพันธ์ต่อกันเอง %Binder มีผลต่อความแข็ง Binder เพิ่มทำให้ความแข็งเพิ่ม เมื่อใช้แรงอัดขณะตอกเม็ดยาคงที่ เวลาอบแกรนูลมีผลต่อความแข็งของเม็ดยา เมื่อตอกเม็ดแล้วทิ้งไว้ในอากาศจะดูดความชื้น เม็ดแข็งขึ้น

ดังนั้นจึงต้องหาความสัมพันธ์ของ Hardness กับ %Binder และ Hardness กับ Drying time โดยวิธีการเช่นเดียวกันกับการหาความสัมพันธ์ระหว่าง Friability กับ factors ทั้ง 3 เช่นที่แสดงให้เห็นนี้ ก็จะได้ curve ที่แสดงความสัมพันธ์ของ Hardness กับ %binder และ Hardness กับ Drying time

เพิ่มขึ้นอีก 2 curve รวมเป็น 5 curves.

จากการทดลองที่ 1 ความสัมพันธ์ของ %friability กับ %binder เป็นเส้นตรง

$$F = b + aX$$

Data

% Binder (X)	2	4	6	8	10
Average Hardness, kg. (± 0.5 kg.)	4.7	4.34	4.07	4.72	4.2
%Friability (F)	0.0663	0.1003	0.1319	0.1642	0.1782

หา Correlation coefficient ของ data จากความสัมพันธ์ของสมการเส้นตรง

$$r = \frac{\Sigma XF - \left\{\frac{\Sigma X \Sigma F}{n}\right\}}{\left\{\Sigma X^2 - \left[\frac{(\Sigma X)^2}{n}\right]\right\}^{\frac{1}{2}} \left\{F^2 - \left[\frac{(\Sigma F)^2}{n}\right]\right\}^{\frac{1}{2}}}$$

$$= 0.9914$$

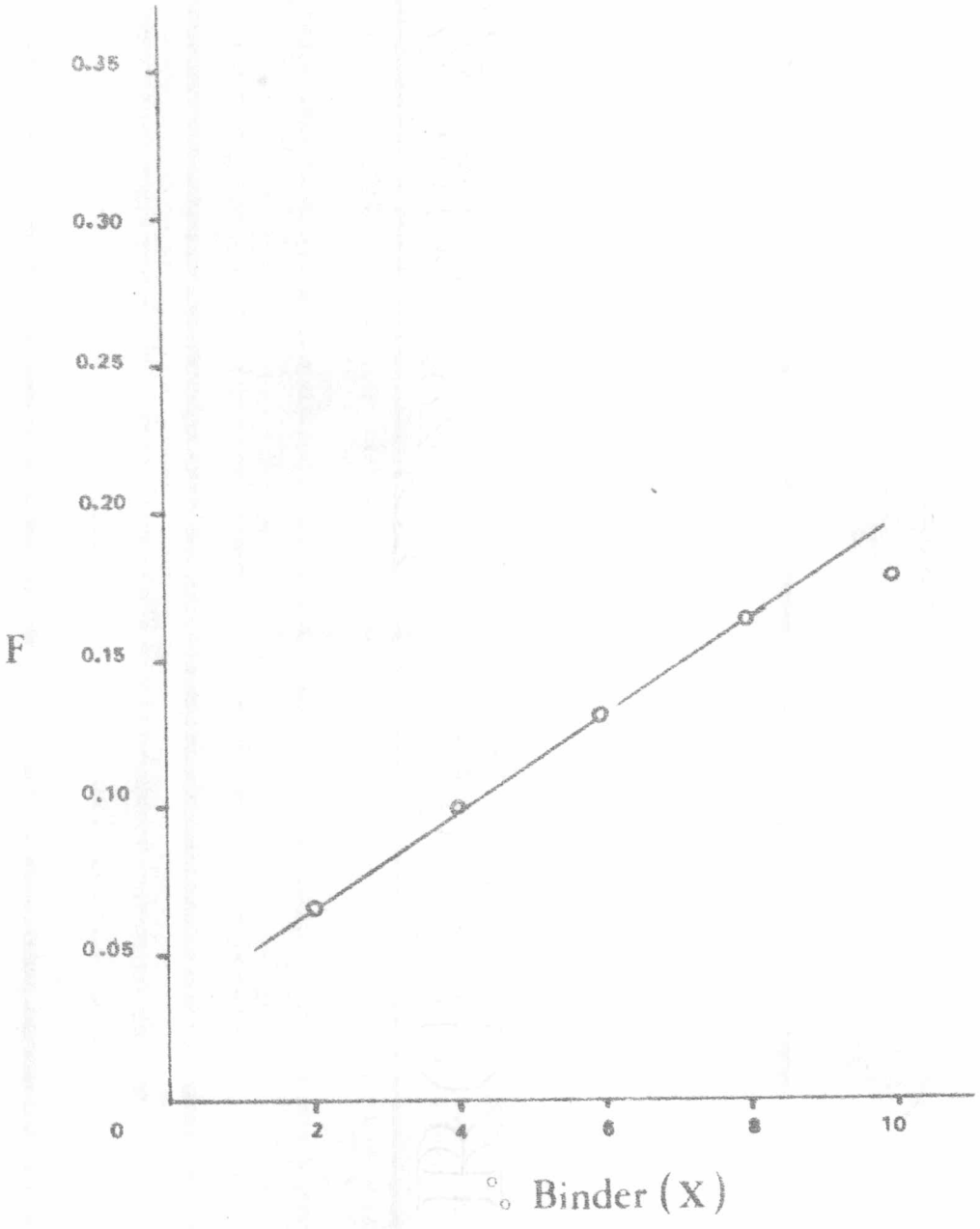
แสดงว่า data มีความสัมพันธ์กันตามสมการ

หาค่า slope

$$a = \frac{n\Sigma XF - \Sigma X \Sigma F}{n\Sigma X^2 - (\Sigma X)^2}$$

$$= 0.01439$$

$$b = 0.04184$$



รูปที่ 3 % FRIABILITY เพิ่มขึ้นตาม % BINDER

ทดลองความถูกต้องของ slope a จาก F

$$S^2_{F,X} = \frac{1}{n}\Sigma\Delta^2$$

$$= 0.0000284$$

$$S_{F,X} = 0.005291$$

$$\text{true slope } r = a \pm t_{(n-1),\alpha}\frac{S_{F,X}}{\sqrt{\Sigma X^2}}$$

$$= 0.01439 \pm 0.00099$$

แสดงว่า ค่า slope ที่หาได้ถูกต้องแม่นยำมากพอ

$$F = 0.01439\ X + b$$

<u>การทดลองที่ 2</u> ความสัมพันธ์ของ %Friability กับ Hardness เป็นเส้นโค้งแบบ Exponential เมื่อเปลี่ยนเป็นสมการเส้นตรง อาจเป็นแบบ

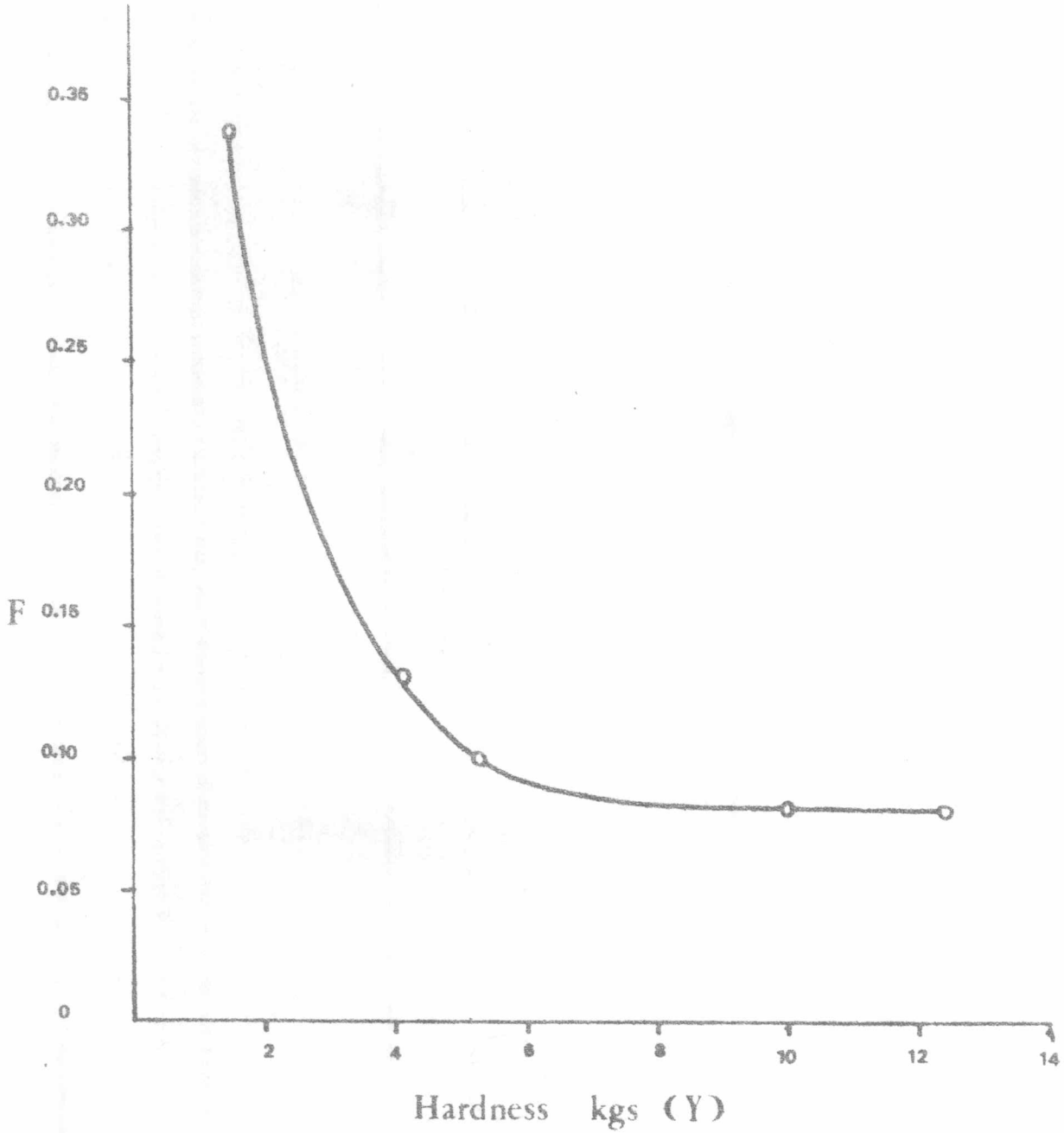
$$F = \frac{1}{Y} + c$$

$$\text{หรือ} \quad \log F = \frac{1}{Y} + c$$

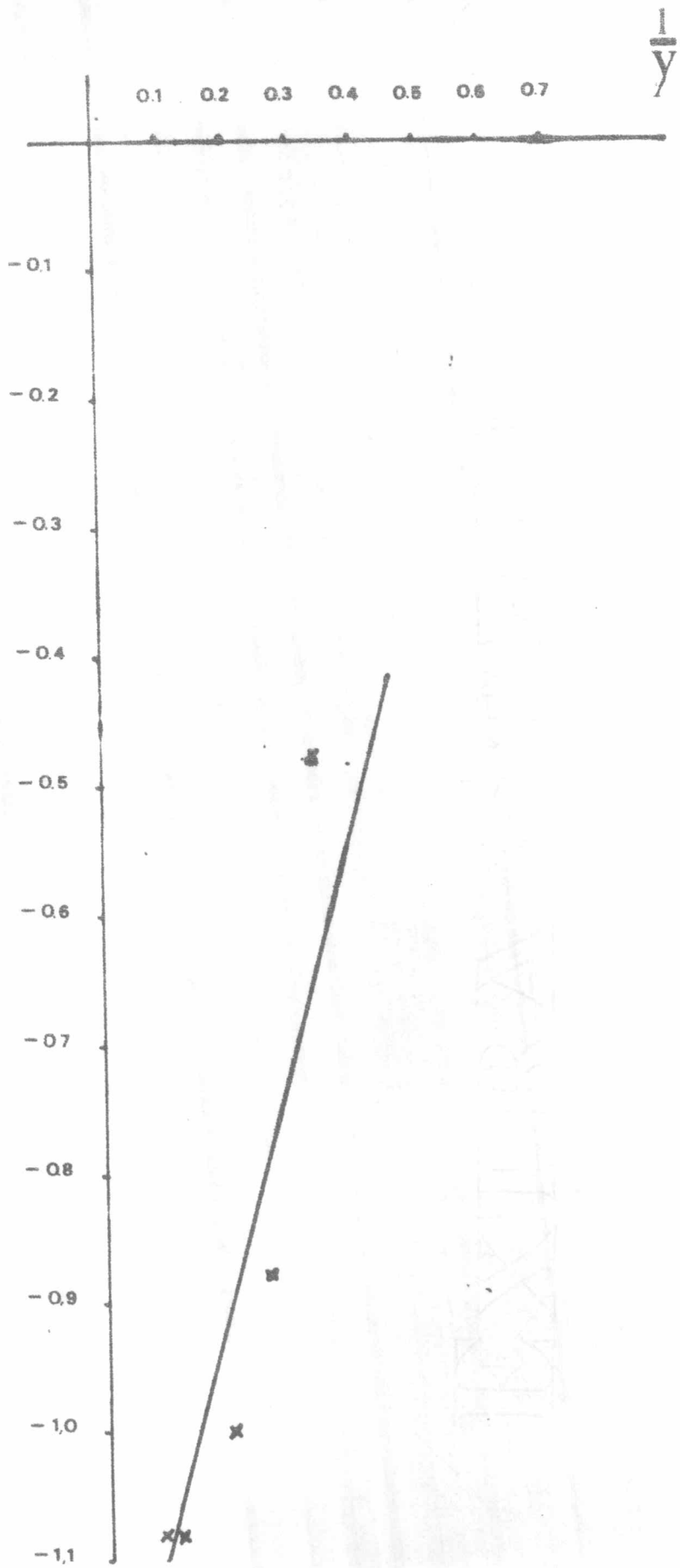
$$\text{หรือ} \quad \log F = -Y + \log c$$

<u>Data</u>

Average Hardness, kg. (Y) (±0.5 kg.)	2.995	4.065	5.26	9.905	12.36
%Friability (F)	0.3336	0.1319	0.0993	0.0835	0.083



รูปที่ 4 % FRIABILITY ลดลงกลับกับความแข็งที่เพิ่มขึ้น



รูปที่ 5 % FRIABILITY v.s. HARDNESS

หา Correlation coefficient ของ data จากความสัมพันธ์ของสมการข้างต้น

r ของสมการที่ 1 เท่ากับ 0.8667

2 เท่ากับ 0.9277

3 เท่ากับ 0.7545

แสดงว่า data ควรมีความสัมพันธ์ตามสมการที่ 2

$$\log F = \frac{1}{Y} + c$$

$$F = e^{\frac{1}{Y}}$$

การทดลองที่ 3 ความสัมพันธ์ของ %Friability กับ Drying Time

$$F = e + dX$$

Data

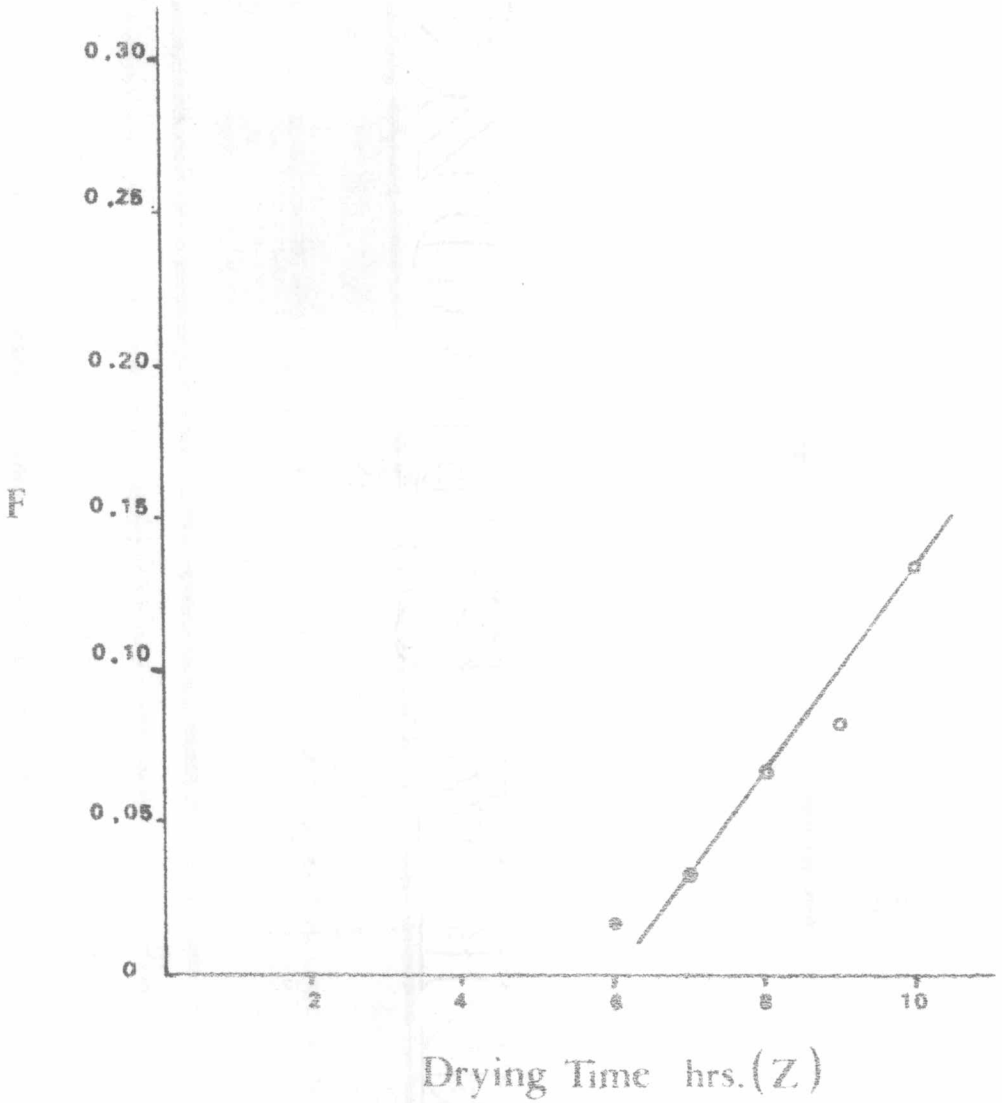
Drying Time, hrs. (Z)	6	7	8	9	10
Average Hardness, kg. ($\pm$0.5 kg.)	4.415	4.45	4.29	4.515	4.625
%Friability (F)	0.0165	0.0333	0.067	0.0843	0.1348

ในทำนองเดียวกันกับการทดลองที่ 1

หา Correlation coefficient ของ data จากความสัมพันธ์ของสมการข้างต้น

ได้ r = 0.9819

แสดงว่า data มีความสัมพันธ์กันตามสมการ



รูปที่ 6 % FRIABILITY กับเวลาในการอบ DRYING TIME

หาค่า slope d ได้ เท่ากับ 0.0286

constant c เท่ากับ -0.1618

ทดลองความถูกต้องของ slope d

ได้ True slope r = 0.0286 ± 0.000537

แสดงว่า slope ที่หาได้มีความแม่นยำมากพอ

$$F = -0.1618 + 0.0286Z$$

ในทำนองเดียวกันก็อาจหาความสัมพันธ์ระหว่าง hardness กับ binder และ hardness กับ drying time ได้ ด้วยวิธีที่ได้แสดงมานี้ สมมุติได้ความสัมพันธ์เป็น mXY และ nYZ

สรุปความสัมพันธ์ของตัวแปรทั้งหมดที่เกี่ยวข้องออกมาเป็นสมการ

$$F = aX + e^{(\frac{1}{Y} + \text{constant})} + dZ + mXY + nYZ + A$$

หาค่า F ต่ำสุดโดย Optimization

$$\frac{dF}{dX} = a + mY = 0 \qquad \text{(ii)}$$

$$\frac{dF}{dY} = (\frac{1}{Y} + \text{constant})\, e^{\frac{1}{Y} + \text{constant}} = 0$$

หรือ $\frac{1}{Y} + \text{constant} = 0$

$$\frac{1}{Y} = -\text{constant} \qquad \text{(iii)}$$

$$\frac{dF}{dZ} = d + nY = 0 \qquad \text{(iv)}$$

จากสมการทั้ง 3 solve หาค่า X, Y, Z

แทนค่า X, Y, Z, ในสมการ (i) จะได้ค่า F ที่ต่ำสุด

คือได้ภาวะการทำ Penicillin V Tablets ให้มีความสึกกร่อนน้อยที่สุดตามความต้องการ