

การเปรียบเทียบวิธีทดสอบระหว่างมาตรฐาน USP 38 กับ ISO 719-1985 เพื่อหาประเภทแก้ว

1. บทคัดย่อ

การทดสอบหาประเภทภาชนะแก้วบรรจุยาโดยมาตรฐาน การทดสอบประเภทแก้ว (USP 38 (660): glass grains test) เครื่องมือสำคัญที่ใช้ทดสอบ คือ หม้อนึ่งอัดความดัน (Autoclave) เนื่องจากหม้อนึ่งอัดความดัน สำหรับใช้ทดสอบต้องมีการสั่งทำซอฟต์แวร์ขึ้นมาโดยเฉพาะ ให้ได้สภาวะตามที่มาตรฐานกำหนด ทำให้เครื่องมีราคาแพง ซึ่งหม้อนึ่งอัดความดันที่มีจำหน่ายโดยทั่วไปจะใช้เพื่อฆ่าเชื้อโรคเท่านั้น ดังนั้นหากมีมาตรฐานที่สามารถทราบประเภทแก้วได้ ด้วยเครื่องมือที่ไม่มีความซับซ้อนมาก ดังนั้นจึงมีการศึกษาพบว่าวิธีทดสอบความทนทานต่อสารเคมีที่อุณหภูมิ 98°C และการจำแนกชนิดของแก้ว (ISO 719-1985) โดยใช้อ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ ที่อุณหภูมิ 98°C เป็นเวลา 60 นาที ผลการศึกษาพบว่าการใช้วัสดุอ้างอิงรับรอง Borosilicate Glass (SRM623) ทดสอบตามมาตรฐาน USP 38 เป็นแก้วประเภท I และการทดสอบตามมาตรฐาน ISO 719-1985 เป็นแก้วประเภท HGB1 เมื่อเปรียบเทียบวิธีการทดสอบทั้ง 2 วิธี โดยการวิเคราะห์ความแปรปรวนด้วยสถิติทดสอบ F-test สรุปว่าการทดสอบทั้ง 2 วิธี ไม่มีความแปรปรวน เป็นวิธีที่มีความเที่ยง และการวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยด้วยสถิติทดสอบ T-test สรุปว่าค่าเฉลี่ยปริมาณการทดสอบทั้ง 2 วิธี ไม่แตกต่างกัน

2. บทนำ

ภาชนะแก้วบรรจุยาต้องมีผิวที่ทนทานต่อสารเคมีสูง การเลือกใช้ภาชนะบรรจุยา ควรเลือกให้เหมาะสมกับยาแต่ละชนิด เนื่องจากแก้วมีหลายประเภท

ประเภทของภาชนะแก้วบรรจุยา [1] มีดังนี้

1. แก้วประเภท I หมายถึง แก้วบอโรซิลิเกตซึ่งเป็นแก้วที่มีความทนทานทางเคมีสูง โดยทั่วไปใช้ทำภาชนะแก้วบรรจุยาฉีด
2. แก้วประเภท II หมายถึง แก้วโซดาไลม์หรือแก้วโซดาไลม์ซิลิกา ที่ผ่านกรรมวิธีแอลคาไลน์ที่ผิวอย่างเหมาะสม โดยทั่วไปใช้ทำภาชนะบรรจุยาฉีดที่มีความเป็นกรดหรือเป็นกลาง แต่อาจใช้ทำภาชนะบรรจุยาฉีดที่มีความเป็นด่าง ถ้าทดสอบแล้วมีความคงตัวเหมาะสม
3. แก้วประเภท III หมายถึง แก้วโซดาไลม์หรือแก้วโซดาไลม์ซิลิกา ซึ่งโดยทั่วไปไม่ใช้ทำภาชนะบรรจุยาฉีด ยกเว้นทดสอบแล้วมีความคงตัวเหมาะสม

มาตรฐานสำหรับการวิเคราะห์ประเภทของแก้วมีดังต่อไปนี้

1. United State Pharmacopeia (USP 38, 40)
2. วิธีทดสอบความทนทานทางเคมีที่อุณหภูมิ 98°C และจำแนกชนิด (ISO 719-1985)
3. European Pharmacopoeia (EP 7.0)
4. ทดสอบความทนทานของบรรจุภัณฑ์แก้วต่อการละลายของสารเคมี (ASTM C225-85)
5. วิธีทดสอบความทนทานทางเคมีของภาชนะแก้วบรรจุยา (มอก. 501-2546)

ในการวิจัยนี้จะกล่าวถึงเฉพาะมาตรฐานสำหรับการวิเคราะห์ประเภทของแก้ว 1 และ 2 การทดสอบตามมาตรฐาน USP เป็นการทดสอบโดยใช้หม้อนึ่งอัดความดัน อุณหภูมิ 121°C โดยควบคุมอุณหภูมิ ดังนี้ เพิ่มอุณหภูมิจาก 100°C ถึง 121°C โดยใช้อัตรา 1°C/นาที ภายใน 20 - 22 นาที และ คงอุณหภูมิที่ 121°C±1°C เป็นเวลา 30±1 นาที จากนั้นทำให้เย็นลงอุณหภูมิ 100°C ด้วยอัตรา 0.5°C/นาที และไม่เปิดฝาเครื่องจนกว่าอุณหภูมิลงถึง 95°C ดังนั้นการห้องปฏิบัติการจะต้องสั่งทำหม้อนึ่งอัดความดัน ให้สามารถตั้งอุณหภูมิได้ตามที่มาตรฐานกำหนด ทำให้มีราคาแพง ในขณะที่การทดสอบด้วยมาตรฐาน ISO 719-1985 เครื่องมือที่ใช้ทดสอบตามมาตรฐานนี้ คือ อ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ 98°C เป็นเวลา 60 นาที ทั้ง USP 38 และ ISO 719-1985 ดังนั้นงานวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการหาประเภทแก้วระหว่างมาตรฐาน USP 38 และ ISO 719-1985 ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ โดย

ใช้วัสดุอ้างอิงรับรอง SRM623 และใช้การทดสอบแบบเอฟ (F-test) เป็นสถิติที่ใช้ทดสอบความแตกต่างหรือเปรียบเทียบความแปรปรวนของกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่ม ที่ได้จากสภาวะการทดสอบที่ต่างกัน และการทดสอบแบบที (T-test) เป็นการทดสอบเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูล ของกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่ม ที่วัดได้จากสภาวะที่แตกต่างกัน

ตารางที่ 1. การกำหนดสำหรับประเภทแก้วตามมาตรฐาน USP38 [2]

ปริมาตรที่เติม (มล.)	ปริมาตรสูงสุดของ 0.02 M HCl ต่อ กรัมของน้ำหนักแก้ว (มล.)	
	ประเภท I	ประเภท II และ III
ทั้งหมด	0.1	0.85

ตารางที่ 2. ขีดจำกัดของค่าการทนทานต่อน้ำทดสอบแก้วบด (การทดสอบน้ำเดือด) มาตรฐาน ISO 719-1985 [3]

ประเภท	ปริมาตรของ 0.01 M HCl ต่อกรัมของน้ำหนักแก้ว (มล./กรัม)	เทียบเท่ากับอัลคาไลน์แสดงเป็นมวลของ โซเดียมออกไซด์ ต่อกรัมของแก้วบด ($\mu\text{g/g}$)
HGB1	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.10	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 31
HGB2	มากกว่า 0.10 ถึง 0.20	มากกว่า 31 ถึง 62
HGB3	มากกว่า 0.20 ถึง 0.85	มากกว่า 62 ถึง 264
HGB4	มากกว่า 0.85 ถึง 2.0	มากกว่า 264 ถึง 620
HGB5	มากกว่า 2.0 ถึง 3.5	มากกว่า 620 ถึง 1085

3. วิธีการทดลอง

ทดสอบตัวอย่างวัสดุอ้างอิง Borosilicate Glass (SRM623) ตามมาตรฐาน USP 38 และมาตรฐาน ISO 719-1985 แล้วนำปริมาตรกรดไฮโดรคลอริกที่ได้จากการไทเทรตสารละลายตัวอย่างมาเทียบกับประเภทแก้ว ตารางที่ 1, 2 ตามมาตรฐานที่ทดลอง แล้วค่าที่ได้นำมาเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง 2 วิธี โดยการทดสอบสมมติฐาน F-test และ T-test

3.1 วิธีการทดลองตามมาตรฐาน USP 38 โดยวิธี Glass Grains Test

1. เตรียมแก้ว SRM623 ให้ได้ขนาด - 425 ถึง +300 ไมโครเมตร ดังรูปที่ 1 โดยใช้ตะแกรงร้อน ล้างด้วยอะซิโตน 30 มล. จำนวน 3 ครั้ง ครั้งละ 30 วินาที อบให้แห้งที่อุณหภูมิ 140°C เป็นเวลา 20 นาที ถ่ายเก็บไว้ในขวดและปล่อยให้เย็นในตู้ดูดความชื้น (ต้องทดสอบตัวอย่างภายใน 48 ชั่วโมง)



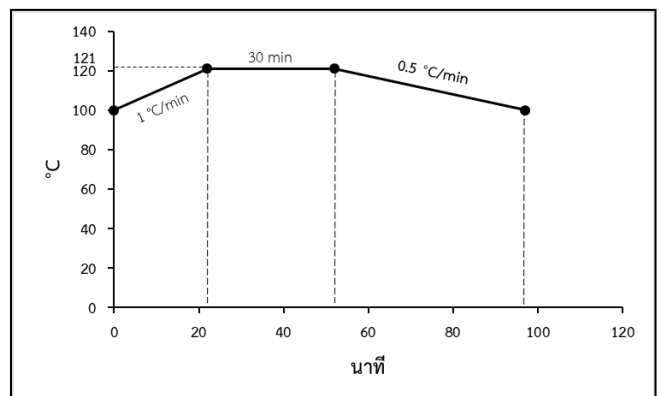
รูปที่ 1 แก้วอ้างอิงมาตรฐานบด

2. ชั่ง 10 กรัม บันทึคน้ำหนัก เทใส่ขวดแก้วรูปชมพู่ขนาด 250 มล. เติมน้ำปราศจากคาร์บอนไดออกไซด์ ที่มีค่าความต้านทานไม่น้อยกว่า 18 Mohm-cm ปริมาตร 50 มล. เตรียมตัวอย่างจำนวน 6 ขวด blank จำนวน 3 ขวด ใช้ปิ๊กเกอร์คว่ำปิดปากขวดแก้ว ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 ปิ๊กเกอร์คว่ำปิดปากขวดแก้วรูปชมพู่ที่บรรจุตัวอย่าง

3. นำตัวอย่างเข้าหม้อนึ่งอัดความดัน และให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 121°C เป็นเวลา 30 นาที ดังรูปที่ 3 ข)



รูปที่ 3 ก) หม้อนึ่งอัดความดันยี่ห้อ Tuttnauer รุ่น 3870ELV ข) เวลาและอุณหภูมิในการตั้งค่าหม้อนึ่งอัดความดัน

4. นำขวดตัวอย่างออกจากหม้อนึ่งอัดความดัน แล้วแช่ในอ่างน้ำเย็นให้สารละลายเย็นถึงอุณหภูมิห้อง รินสารละลายที่ได้จากขวดตัวอย่างลงในขวดแก้วใบใหม่ ล้างแก้วขวดตัวอย่างด้วยน้ำปราศจากคาร์บอนไดออกไซด์ ครั้งละ 15 มล. จำนวน 3 ครั้ง รินน้ำที่ล้างแก้วขวดแต่ละครั้งรวมกัน

5. เติมสารละลายเมทิลเรด จำนวน 0.05 มล. แล้วทำการไทเทรตด้วยสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.02 โมลาร์ และบันทึกปริมาตรของสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ที่ใช้ไทเทรต

6. การคำนวณ 0.02M HCl ต่อน้ำหนักแก้ว (มล.) ที่ใช้ไทเทรต

$$= \frac{\text{ปริมาตรกรดที่ใช้ไทเทรตตัวอย่าง} - \text{ปริมาตรกรดที่ใช้ไทเทรต blank}}{\text{น้ำหนักแก้ว (กรัม)}}$$

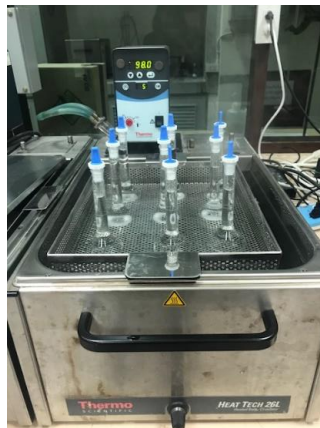
3.2 วิธีการทดลองตามมาตรฐาน ISO 719-1985

1. เตรียมแก้วอ้างอิงให้ได้ขนาด - 500 ถึง +300 ไมโครเมตร โดยใช้ตะแกรงร่อน นำแก้วบดใส่ ปีกเกอร์ขนาด 100 มล. ล้างด้วยอะซิโตน 30 มล. จำนวน 2 ครั้ง ครั้งละ 30 วินาที และ นำปีกเกอร์ ไปใส่เครื่องล้าง อัลตราโซนิค ที่อุณหภูมิห้อง แ่จนระดับของอะซิโตน อยู่เท่ากับระดับของน้ำ เขย่าด้วยเครื่องล้างอัลตราโซนิคเป็น เวลา 1 นาที อบให้แห้งที่อุณหภูมิ 140°C เป็นเวลา 20 นาที ถ่ายเก็บไว้ในขวดและปล่อยให้เย็นในตู้ดูดความชื้น
2. ชั่งตัวอย่าง 2 กรัม และบันทึกน้ำหนัก จากนั้นเทใส่ขวดปริมาตรขนาด 50 มล. เติม น้ำเกรด 2 (น้ำปราศจากแก๊ส โดยต้มน้ำให้เดือด อย่างน้อย 15 นาที) เตรียมตัวอย่าง blank จำนวน 3 ขวด ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 แก้วบดที่ใส่ในขวดปริมาตร 50 มล.

3. นำตัวอย่างมาต้มในอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ ที่ $98 \pm 0.5^\circ\text{C}$ เป็นเวลา 3 นาทีหลังจากนั้นอีก 2 นาที ใส่จุกปิดขวด และให้ความร้อนต่อไปเป็นเวลา 60 ± 1 นาที ดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 อ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิยี่ห้อ Thermo รุ่น Heat Tech 26L ต้มน้ำที่อุณหภูมิ 98°C

4. นำขวดออกจากอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ ดึงจุกออก และทำให้เย็นด้วยการเปิดน้ำไหลผ่าน ปรับ ปริมาตร 50 มล. จนถึงขีดวัดปริมาตรด้วยน้ำเกรด 2 ปิดจุกและเขย่าขวดผสมน้ำให้เข้ากัน ตั้งทิ้งไว้ให้แก้วตกตะกอน สารละลายใส (ไทเทรตให้เสร็จภายใน 1 ชั่วโมง)
5. เปิดสารละลายที่สกัดได้มา 25 มล. ใส่ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 100 มล. หยดเมทิลเรด 2 หยด และไทเทรตด้วยกรดไฮโดรคลอริก 0.01 โมลาร์
6. บันทึกปริมาตรของสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ที่ใช้ไทเทรต
7. การคำนวณ 0.01M HCl ที่ใช้ไทเทรต
= ปริมาตรกรดที่ใช้ไทเทรตตัวอย่าง - ปริมาตรกรดที่ใช้ไทเทรต blank

4. ผลการทดลอง

ผลการทดลอง Borosilicate Glass (SRM623) พบว่าปริมาณกรดไฮโดรคลอริกที่ไทเทรตตามมาตรฐาน ISO 719-1985 กับ มาตรฐาน USP 38 (660): Glass grains test แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบ SRM623 โดยมาตรฐาน ISO 719-1985 และ USP 38

ครั้งที่	มาตรฐาน ISO 719-1985	มาตรฐาน USP 38 : Glass grains test
	ปริมาณของสารละลายกรดไฮโดรคลอริก 0.01 โมลาร์ ที่ใช้ทดสอบสารละลายตัวอย่าง, มิลลิลิตรต่อน้ำหนักผงแก้ว 1 กรัม	ปริมาณของสารละลายกรดไฮโดรคลอริก 0.02 โมลาร์ ที่ใช้ทดสอบสารละลายตัวอย่าง, มิลลิลิตรต่อน้ำหนักผงแก้ว 1 กรัม
1	0.030	0.031
2	0.030	0.033
3	0.030	0.034
4	0.029	0.030
5	0.028	0.029
6	0.025	0.030
ค่าเฉลี่ย	0.029	0.031
ประเภท	I	HGB1

การทดสอบเปรียบเทียบการกระจายของข้อมูลจาก 2 วิธี

การทดสอบแบบแอฟ : ทดสอบความแปรปรวน

ตั้งสมมติฐาน

$$H_0 : \sigma_1^2 = \sigma_2^2 \longrightarrow \text{ค่าความแปรปรวนจากการวัด 2 วิธีไม่แตกต่างกัน}$$

$$H_1 : \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2 \longrightarrow \text{ค่าความแปรปรวนจากการวัด 2 วิธีแตกต่างกัน}$$

กำหนด $\alpha = 0.05$

เปิดตารางค่าวิกฤต

$$F_{\text{crit}} = F_{0.025(5,5)} = 7.146$$

$$F = 1.026$$

$$F_{\text{exp}} < F_{\text{crit}}$$

พิจารณาค่า $F = 1.026$ ซึ่งน้อยกว่าค่า F Critical one-tail = 7.146 ดังนั้นจึงยอมรับ H_0 ดังรูปที่ 6

F-Test Two-Sample for Variances		
	ISO719	USP38
Mean	0.028666667	0.031167
Variance	3.86667E-06	3.77E-06
Observations	6	6
df	5	5
F	1.026548673	
P(F<=f) one-tail	0.488880958	
F Critical one-tail	7.146381829	

รูปที่ 6 ผลการวิเคราะห์ที่ใช้โปรแกรม Excel ทดสอบ F-Test Two-Sample for Variances

การทดสอบเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของผลการทดลองจาก 2 วิธี

กรณี ค่าความแปรปรวนของการวัด 2 วิธี ไม่แตกต่างกัน ให้ใช้ T-test : Two-Sample Assuming Equal Variances
การทดสอบแบบที่ : ทดสอบค่าเฉลี่ย

ตั้งสมมติฐาน

$H_0 : \mu_1 = \mu_2 \longrightarrow$ ค่าเฉลี่ยจากการวัด 2 วิธีไม่แตกต่างกัน

$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2 \longrightarrow$ ค่าเฉลี่ยจากการวัด 2 วิธีแตกต่างกัน

กำหนด $\alpha = 0.05$

เปิดตารางค่าวิกฤต

$$t_{\text{crit}} = t_{0.025,10} = 2.228$$

$$t_{\text{stat}} = 2.126$$

$$t_{\text{stat}} < t_{\text{crit}}$$

พิจารณาค่า t Stat = 2.116 ซึ่งน้อยกว่าค่า t Critical two-tail = 2.228 ดังนั้นจึงยอมรับ H_0 ดังรูปที่ 7

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances		
	USP38	ISO719
Mean	0.03116667	0.0286667
Variance	3.7667E-06	3.867E-06
Observations	6	6
Pooled Variance	3.8167E-06	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	10	
t Stat	2.21645297	
P(T<=t) one-tail	0.02550007	
t Critical one-tail	1.81246112	
P(T<=t) two-tail	0.05100015	
t Critical two-tail	2.22813885	

รูปที่ 7 ผลการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม Excel ทดสอบ T-test : Two-Sample Assuming Equal Variances

5. สรุปผลการทดลอง

การใช้ตัวอย่างวัสดุอ้างอิงรับรอง Borosilicate Glass (SRM623) ซึ่งเป็นแก้วประเภท I เพื่อยืนยันว่า ปริมาตรกรดไฮโดรคลอริกที่วัด จะต้องไม่เกิน 0.1 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักผงแก้ว 1 กรัม และเมื่อนำมาทดสอบโดยการ เปรียบเทียบวิธีทดสอบระหว่างมาตรฐาน USP 38 ด้วยหม้อนึ่งอัดความดัน ที่อุณหภูมิ 121°C เป็นเวลา 30 นาที พบว่าปริมาตรของกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.02 M ที่ใช้ในการทดสอบ SRM623 ได้ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.029 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักผงแก้ว 1 กรัม เป็นแก้วประเภท I และ การทดสอบด้วยมาตรฐาน ISO 719-1985 โดยใช้อ่างน้ำ ควบคุมอุณหภูมิ ที่อุณหภูมิ 98°C เป็นเวลา 60 นาที พบว่าปริมาตรของกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.01 M ที่ใช้ ทดสอบ SRM623 ได้ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.031 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักผงแก้ว 1 กรัม เป็นแก้วประเภท HGB1 ซึ่งทั้ง 2 วิธี มี ค่าที่ไม่เกิน 0.1 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักผงแก้ว 1 กรัม เป็นแก้วบอโรซิลิเกตซึ่งปริมาตรกรดที่ได้ตรงกับ SRM623

การวิเคราะห์ความแปรปรวนด้วยสถิติทดสอบเอฟ สรุปว่าค่าความแปรปรวนของปริมาตรไฮโดรคลอริกที่วัด ได้ทั้ง 2 วิธี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยด้วยสถิติทดสอบที สรุปว่าค่าเฉลี่ยของการวัดปริมาตรไฮโดรคลอริกที่วัดได้ทั้ง 2 วิธี ไม่ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ดังนั้นการเปรียบเทียบวิธีการทดลองระหว่างมาตรฐาน USP 38 กับ ISO 719-1985 เป็นวิธีที่มีความเที่ยงทั้ง 2 วิธี และค่าเฉลี่ยที่ได้จากการปริมาตรกรดที่ไทเทรตได้มีค่าใกล้เคียงกันทั้ง 2 วิธี ซึ่งมาตรฐาน ISO 719-1985 สามารถนำมาใช้ทดสอบหาประเภทแก้วแทนมาตรฐาน USP 38

6. ข้อเสนอแนะ

1. การทดลองนี้เหมาะสำหรับหาแก้วประเภท I เท่านั้น เนื่องจาก SRM623 เป็นแก้วบอโรซิลิเกต
2. เครื่องมือที่ใช้สำหรับการทดสอบควรมีการควบคุมสภาวะที่กำหนดไว้ตามมาตรฐาน
3. การทดลองนี้เหมาะสำหรับการทดสอบด้วยวิธีแก้วบดเท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

- [1] สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม. 2546. วิธีทดสอบความทนทานทางเคมีของภาชนะแก้วบรรจุยา. มอก0 501-2546
- [2] United States Pharmacopeia. Physical Test/<660> Containers – Glass. USP38
- [3] International Standard. 1985. Glass-Hydrolytic resistance of glass grains at 98°C-Method of test and classification. ISO 719
- [4] การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและการทดสอบทางสถิติ http://pheap.ph.mahidol.ac.th/Academics/CAI_SPSS_PHEP626/SP_Final/c10fset.htm วันที่สืบค้นข้อมูล 5 เมษายน 2561
- [5] จันทรัตน์ วรสรรพวิทย์ และ ขนิษฐา อัสวชัยณรงค์. (2558). สถิติสำหรับงานวิเคราะห์ทดสอบ. กรุงเทพฯ : กรมวิทยาศาสตร์บริการ.
- [6] จันทรัตน์ วรสรรพวิทย์. (2552). การใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Excel ในการทดสอบแบบเอฟ และ ที. วารสารสำนักบริหารและรับรองห้องปฏิบัติการ, 5(14), 12-19.
- [7] ปัญญา คำพญา. การวิเคราะห์ผลการทดสอบโดยใช้สถิติ t-test. http://lib3.dss.go.th/fulltext/dss_knowledge/blpd-9-2560-t_test.pdf วันที่สืบค้นข้อมูล 5 เมษายน 2561