



การพัฒนาตำรับยาเม็ดไดโคลฟีแนคโซเดียม รูปแบบปลดปล่อย แบบทยอยที่เตรียมจากยูดราจิตเอ็นอีสี่สิบดี

Formula Development of Diclofenac Sodium Extended Release Tablets Prepared from Eudragit® NE 40 D

ธวัชชัย ทิพย์ทินกร^{1*}, สิทธิพงษ์ สุวรรณศิลป์², กันต์ฤทัย บุญทรงธรรม²
¹อาจารย์ประจำคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
²นักศึกษา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

*Email : tawatchai_t@hotmail.com

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้เพื่อศึกษาระดับความเข้มข้นของ ยูดราจิตเอ็นอีสี่สิบดี เป็นสารก่อเมทริกซ์ ต่อการละลายของยาเม็ดไดโคลฟีแนคโซเดียม รูปแบบปลดปล่อยแบบทยอย ยาเม็ดถูกเตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก ใช้ระดับความเข้มข้นของ ยูดราจิตเอ็นอีสี่สิบดี 15% และ 16% ในรูปผงแห้ง ไดเบสิกแคลเซียมฟอสเฟตสองน้ำใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณ พบว่า การละลายของยาเม็ดที่เตรียมจาก ยูดราจิตเอ็นอีสี่สิบดี 15% ในรูปผงแห้ง เข้ามาตรฐานตามข้อกำหนดของ USP 36 กลไกในการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ พบว่า อาศัยกลไกการแพร่ การศึกษาเปรียบเทียบการละลายของยาจากสูตรตำรับที่ศึกษาพัฒนากับยาเม็ดในท้องตลาด โดยใช้ค่าความเหมือนและค่าความต่าง พบว่า ยาเม็ดที่ประกอบด้วย ยูดราจิตเอ็นอีสี่สิบดี 15% ในรูปผงแห้ง มีค่าความเหมือนและค่าความต่าง 83 และ 3 ตามลำดับ ผลการศึกษานี้มีประโยชน์ต่อการพัฒนายาเม็ดไดโคลฟีแนคโซเดียม รูปแบบปลดปล่อยแบบทยอย โดยใช้ ยูดราจิตเอ็นอีสี่สิบดี 15% ในรูปผงแห้ง เป็นสารก่อเมทริกซ์ และใช้ ไดเบสิกแคลเซียมฟอสเฟตสองน้ำเป็นสารเพิ่มปริมาณ

คำสำคัญ : ยาเม็ด ปลดปล่อยแบบทยอย เมทริกซ์ ไดโคลฟีแนคโซเดียม ยูดราจิตเอ็นอีสี่สิบดี



Abstract

The objective of this research was to study the concentration of Eudragit® NE 40 D as matrix former on dissolution of diclofenac sodium extended release tablets. Tablets were prepared by wet granulation method using concentrations of Eudragit® NE 40 D at 15% and 16% as dry content. Dibasic calcium phosphate dihydrate was used as filler. The dissolution of tablets prepared with Eudragit® NE 40 D 15% was complied with USP 36. The mechanism of drug release through the matrix was found to be diffusion control. The dissolution profiles of the developed formulation and the commercial tablet formulation were compared by using the similarity factor (f_2) and difference factor (f_1). The release profile of tablets with Eudragit® NE 40 D 15% dry content was similar to that of the innovator providing values of the similarity factor (f_2) and difference factor (f_1) of 83 and 3, respectively. Developing diclofenac sodium extended release tablets by using Eudragit® NE 40 D 15% dry content as matrix former and dibasic calcium phosphate dihydrate as filler would be benefit from the results of this study.

Keywords : Tablets, extended release, matrix, diclofenac sodium, Eudragit® NE 40 D

บทนำ

Diclofenac sodium เป็นยาในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) มีข้อบ่งใช้เพื่อบรรเทาอาการปวด ลดไข้ ต้านการอักเสบ และสามารถใช้เพื่อบรรเทาอาการปวดข้อในผู้ป่วยข้ออักเสบเรื้อรัง (osteoarthritis) และผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ diclofenac sodium คือ ระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 ชั่วโมง จึงทำให้ขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยข้ออักเสบเป็น 100-150 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ 2-3 ครั้งต่อวัน ส่วนผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์จะใช้ขนาดยา 150-200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ 3 ครั้งต่อวัน พบว่า การต้องบริหารยาหลาย ๆ ครั้งในหนึ่งวัน จะส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาน้อยลง ทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาลดลง⁽¹⁾

ยาเม็ดชนิดปลดปล่อยแบบทยอย (extended release: ER) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ถูกออกแบบมาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา ให้เป็นไปตามที่ต้องการ เพื่อช่วยเพิ่มความสะดวกในการใช้ยาของผู้ป่วย รักษาระดับยาในเลือดให้อยู่ในช่วงการรักษาอย่างสม่ำเสมอ และลดโอกาสเกิดอาการข้างเคียงจากยาได้ ทั้งนี้ยังสามารถลดความถี่ในการรับประทานยา จึงทำให้ผู้ป่วยบริหารยาได้ง่ายขึ้น มีความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้นได้⁽²⁾



Eudragit® NE 40 D เป็น biocompatible polymer ของ methyl acrylate และ ethyl methacrylate ในอัตราส่วน 2:1 กระจายตัวอยู่ในน้ำ มีของแข็ง 40% พองตัวได้ จึงมีความสามารถในการหน่วงตัวยาสำคัญให้ปลดปล่อยออกจากตำรับให้ช้าลง และพบว่ามีการใช้ Eudragit® NE 40 D เป็นพอลิเมอร์ (polymer) ก่อเมทริกซ์ในตำรับยาเม็ด⁽³⁾

กฤษฎา รุ่งศรีฟ้า และคณะ⁽⁴⁾ ทำการศึกษาพัฒนาตำรับ diclofenac sodium ชนิดปลดปล่อยแบบทยอยโดยใช้ Eudragit® NE 40 D เป็นตัวหน่วงการปลดปล่อยยา และใช้สารเพิ่มปริมาณที่แตกต่างกัน คือ lactose, microcrystalline cellulose PH 101 และ dibasic calcium phosphate dihydrate ที่ถูกเตรียมขึ้นโดยวิธีทำแกรนูลเปียก พบว่า สูตรตำรับที่มีประสิทธิภาพในการหน่วงการปลดปล่อยยา คือ ใช้สารเพิ่มปริมาณชนิด dibasic calcium phosphate dihydrate และใช้ Eudragit® NE 40 D 18% ในรูปผงแห้ง มีการละลายต่ำกว่ายาต้นแบบมาก ส่วนสารช่วยชนิด lactose และ microcrystalline cellulose PH 101 พบว่า ไม่มีสมบัติในการหน่วงการปลดปล่อย

การศึกษาค้นคว้านี้ได้ทำการพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ด diclofenac sodium ให้มีการปลดปล่อยยาแบบทยอยออกฤทธิ์ โดยใช้ Eudragit® NE 40 D เป็นตัวหน่วงการปลดปล่อยยา คือปริมาณ 15% และ 16% ในรูปผงแห้ง โดยใช้สารเพิ่มปริมาณชนิด dibasic calcium phosphate dihydrate มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาให้นานถึง 10 ชั่วโมง และใช้หลักสถิติวิเคราะห์ความเหมือนและความต่างของการละลายเทียบกับยาเม็ดในท้องตลาด ซึ่งเป็นยาต้นแบบ

วิธีดำเนินการวิจัย

สารเคมี Diclofenac sodium (บริษัท กรีนเคมีคอลส์ จำกัด) Eudragit® NE 40 D ([บริษัท เจ็บ เช่น แอนด์ เจ็สเซน นูทรีโลฟ (ที) จำกัด) dibasic calcium phosphate dihydrate (Maxway Co. Ltd) magnesium stearate (บริษัท เอกตรงเคมีภัณฑ์ จำกัด)

สูตรตำรับ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบของยาเม็ด diclofenac sodium ในสูตรตำรับที่ทำการศึกษา

ส่วนประกอบ / สูตร	สูตรตำรับที่ 1	สูตรตำรับที่ 2
1. Diclofenac sodium	75 มก.	75 มก.
2. Eudragit® NE 40 D (คิดในรูปผงแห้ง)	45 มก.	48 มก.
3. Dibasic calcium phosphate dihydrate	177 มก.	174 มก.
4. Magnesium stearate	3 มก.	3 มก.
น้ำหนักทั้งหมด	300 มก.	300 มก.



วิธีการเตรียมแกรนูล ในแต่ละสูตรตำรับ (เตรียมปริมาณ 200 กรัม) ผสม diclofenac sodium กับ dibasic calcium dihydrate ด้วยเครื่องผสมรูปตัววี (V-shape mixer) ขนาด 1 กิโลกรัม เป็นระยะเวลา 2 นาที เติม Eudragit® NE 40 D ที่ละลายลงในส่วนผสม และผสมโดยใช้โกร่งกระเบื้อง ใช้เวลาบดนาน 5 นาที และทำการผสมต่อจนครบ 15 นาที นำส่วนผสมที่ได้ไปทำเป็นแกรนูลเปียก ด้วยเครื่องทำแกรนูลเปียก (wet granulator) ใช้ความเร็ว 30.42 รอบ/นาที นำแกรนูลเปียกที่ได้ไปอบในตู้อบ ที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 6 ชั่วโมง นำแกรนูลที่ผ่านการอบผ่านแรงเบอร์ 20 ความเร็ว 7.50 รอบ/นาที จากนั้นนำแกรนูลที่ได้ผสม magnesium stearate ในเครื่องผสมรูปตัววี เป็นเวลา 2 นาที

การประเมินความชื้นของผงยา นำแกรนูลที่เตรียมได้น้ำหนักไม่น้อยกว่า 5 กรัม ไปหาความชื้น โดยใช้เครื่องหาความชื้น (moisture analyzer) ที่อุณหภูมิ 105° ซ เป็นเวลา 5 นาที คำนวณหา %ความชื้น (% moisture content) ดังสูตรต่อไปนี้

$$\begin{aligned} \text{\%ความชื้น} &= [(W_0 - W_1) / W_0] \times 100 \\ \text{โดย } W_0 &\text{ คือ น้ำหนักผงยาก่อนให้ความร้อน} \\ W_1 &\text{ คือ น้ำหนักผงยาหลังให้ความร้อน} \end{aligned}$$

การประเมินการไหลของผงยา ใช้วิธี fixed funnel method วางกระดาดไข่ได้กรวยที่ยึดติดกับ ขาตั้ง ให้ปลายกรวยห่างจากกระดาด 4 นิ้ว ใช้ที่อุดปลายกรวย ใส่ผงยาลงในกรวยจำนวน 50 กรัม เริ่มจับ เวลาพร้อมกับปล่อยให้ผงยาไหลผ่านกรวยจนหมด ประเมินการไหลจากค่าอัตราการไหล (flow rate) และ ค่ามุมทรงตัว (angle of repose, θ) โดยคำนวณดังนี้

$$\text{อัตราการไหล} = (\text{น้ำหนักผงยา (กรัม)} / \text{เวลาที่ผงยาไหลจนหมดกรวย (วินาที)})$$

$$\text{มุมทรงตัว } (\theta) = \tan^{-1}(h/r)$$

$$\text{โดย } h \text{ คือ ความสูงของผงยา (เซนติเมตร)}$$

$$r \text{ คือ ความยาวรัศมีของกองผงยา (เซนติเมตร)}$$

การหาความหนาแน่นของผงยา ชั่งผงยาจำนวน 50 กรัม ใส่ลงในกระบอกตวง ขนาด 100 มิลลิลิตร จดปริมาตรผงยาที่ได้ นำกระบอกตวง ไปเคาะด้วยเครื่อง tapped volumeter จำนวน 1,250 ครั้ง คำนวณหา

$$\text{ความหนาแน่นปรากฏ} = M / V_0$$

$$\text{ความหนาแน่นหลังเคาะ} = M / V_t$$

$$\text{\% Compressibility} = [(V_0 - V_t) / V_0] \times 100$$



โดย M คือ น้ำหนักของผงยา
 V_0 คือ ปริมาตรของผงยาก่อนเคาะ
 V_t คือ ปริมาตรของผงยาหลังเคาะ

การตอกยาเม็ด นำแกรนูลไปตอกเม็ดด้วยเครื่องตอกยาเม็ดชนิดสากลเดียว โดยใช้สากและเบ้ากลม ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 9 มิลลิเมตร กำหนดให้เม็ดยามีน้ำหนัก 300 มิลลิกรัม และมีค่าความแข็งไม่น้อยกว่า 20 Kp

ความหนาของยาเม็ด (tablet thick-ness) สุ่มเม็ดยาแต่ละสูตรตำรับและยาสูตรต้นแบบอย่างละ 10 เม็ด ทดสอบความหนาของยาเม็ดด้วยเครื่องวัดความหนา (thickness tester) หาค่าเฉลี่ยและค่า SD

ความแข็งของยาเม็ด (tablet hard-ness) สุ่มเม็ดยาแต่ละสูตรตำรับอย่างละ 10 เม็ด ทดสอบความแข็งของยาเม็ดด้วยเครื่องวัดความแข็ง (hardness tester) หาค่าเฉลี่ยและค่า SD

ความกร่อนของยาเม็ด (tablet fria-bility) สุ่มเม็ดยาแต่ละสูตรตำรับน้ำหนักไม่น้อยกว่า 6.5 กรัม ทดสอบด้วยเครื่องหาความกร่อนของเม็ดยา (friability tester) โดยชั่งน้ำหนักยาเม็ดก่อนเริ่มทดสอบและหลังทดสอบ ทำการทดสอบที่ความเร็ว 25 รอบ/นาที นาน 4 นาที นำค่า W_0 และ W_1 มาคำนวณค่าร้อยละความกร่อน (%friability) ดังสูตรต่อไปนี้

$$\text{ร้อยละความกร่อน} = [(W_0 - W_1) / W_0] \times 100$$

โดย W_0 คือ น้ำหนักก่อนการทดสอบความกร่อน

W_1 คือ น้ำหนักหลังการทดสอบความกร่อน

การทดสอบการละลาย (dissolution test) ทำการทดสอบตามหัวข้อ <711> Dissolu-tion USP 36⁽⁵⁾ test 2 โดยใช้ apparatus 2 (paddle) ความเร็วใบพัด 50 รอบ/นาที ใช้ตัวกลาง (medium) คือ phosphate buffer pH 7.5 ปริมาตร 900 มิลลิตร อุณหภูมิ $37.5 \pm 0.5^\circ$ เซลเซียส ดูดเก็บสารละลาย 5 มิลลิตร ทุก 1 ชั่วโมง จนครบ 10 ชั่วโมง และเติม phosphate buffer pH 7.5 ทดแทนในปริมาตรเดียวกัน นำสารละลายที่ดูดเก็บไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 276 nm ด้วยเครื่อง UV spectrophotometer บันทึกค่าการดูดกลืนแสงเพื่อนำไปใช้คำนวณค่าร้อยละการละลายเทียบจากกราฟมาตรฐาน

จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา (drug release kinetics) จากข้อมูลการละลายของยา นำมาศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยยา⁽⁶⁾ โดยใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ดังต่อไปนี้



1. การปลดปล่อยยาแบบจลนศาสตร์อันดับศูนย์ (zero order kinetics) คือ การปลดปล่อยยาที่เวลาใดๆ เป็นไปอย่างช้าๆ และคงที่ ดังสมการ

$$Q_t = K_0 t$$

โดย Q_t = ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลาใด ๆ

K_0 = ค่าคงที่การปลดปล่อยยา มีหน่วยเป็น ความเข้มข้น / เวลา (t) เป็นค่าความชันของกราฟที่ได้จากการพล็อตปริมาณยาที่ละลายกับเวลา (t)

2. การปลดปล่อยยาแบบจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง (first order kinetics) คือ การปลดปล่อยยาจากรูปแบบที่ขึ้นกับปริมาณตัวยาที่เหลืออยู่ในเม็ดยา อธิบายได้ดีในรูปแบบเมทริกซ์ที่เป็นรูปพหุนาม ดังสมการ

$$\log Q_t = \log Q_0 - (K_1 t / 2.303)$$

โดย Q_t = ปริมาณยาเหลืออยู่ที่เวลา t

Q_0 = ปริมาณยาที่เวลาเริ่มต้น

K_1 = ค่าคงที่การปลดปล่อยยา มีหน่วยเป็น 1/เวลา เป็นค่าความชันของกราฟที่ได้จากการพล็อตค่า log ปริมาณยาที่เหลืออยู่กับเวลา (t)

3. การปลดปล่อยยาตามแบบจำลองฮิกูชิ (Higuchi's model) คือ การปลดปล่อยยาที่ขึ้นกับรากที่สองของเวลา ดังสมการ

$$Q_t = K_H \sqrt{t}$$

โดย Q_t = ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา t

K_H = ค่าคงที่การปลดปล่อยยา ตามแบบจำลองฮิกูชิ มีหน่วยเป็น $1/\sqrt{\text{เวลา}}$

การวิเคราะห์ความต่าง และความเหมือน ของกราฟการละลาย (dissolution profile) การวิเคราะห์ความต่าง (difference factor: f_1) เป็นการเปรียบเทียบความแตกต่างของกราฟการละลายของยาที่ทดสอบกับยาดั้งแบบ ตลอดทุกช่วงเวลา ว่ามีความแตกต่างกันมากน้อยเท่าใด ค่าที่ยอมรับคือ 0-15 การวิเคราะห์ความเหมือน (similarity factor: f_2) เป็นการเปรียบเทียบความเหมือนของกราฟการละลายของยาที่ทดสอบกับยาดั้งแบบ ตลอดทุกช่วงเวลา ว่ามีความเหมือนกันมากน้อยเท่าใด ค่าที่ยอมรับคือ 50-100 โดย f_1 และ f_2 หาได้จากสูตร

$$f_1 = \left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| / \sum_{t=1}^n R_t \right] \times 100$$

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$



โดย R_t คือ ร้อยละการละลายเฉลี่ยที่เวลาต่าง ๆ ของยาต้นแบบ
 T_t คือ ร้อยละการละลายเฉลี่ยที่เวลาต่าง ๆ ของยาทดสอบ
 n คือ จำนวนครั้งของเวลาที่ดูดเก็บตัวอย่างสารละลาย

การวิเคราะห์หาร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลาก สุ่มเม็ดยาในแต่ละสูตรตำรับและยาต้นแบบมาตำรับละ 20 เม็ด นำไปชั่งน้ำหนักหาค่าเฉลี่ย บดเม็ดยาให้ละเอียด ชั่งผงยาให้มีปริมาณ diclofenac sodium คิดเทียบเป็น 50 มิลลิกรัม ใส่ลงในขวดปริมาตร 100 มิลลิลิตร ละลายด้วยเมทานอล 5 มิลลิลิตร แล้วนำไปผ่านคลื่นเสียง (sonicate) เวลา 20 นาที และปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 มิลลิลิตร กรองด้วยกระดาษกรอง ไปเปดสารละลายมา 3 มิลลิลิตร ใส่ลงในขวดปริมาตร 100 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 มิลลิลิตร นำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 276 nm คำนวณหาร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลาก (% LA)

การหาความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนัก (uniformity of dosage units by weight variation)⁽⁵⁾ สุ่มเม็ดยาจำนวนไม่น้อยกว่า 30 เม็ด ชั่งน้ำหนักเม็ดยา 10 เม็ด คำนวณน้ำหนักเฉลี่ยและปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยาแต่ละเม็ดทั้ง 10 เม็ด โดยคิดเป็น %individual estimated contents ดังสูตรต่อไปนี้

$$\% \text{individual estimated contents} = \% \text{LA} \times \text{individual weight} / \text{mean weight}.$$

โดยที่	% LA	คือ	ร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลาก
	individual weight	คือ	น้ำหนักของเม็ดยาแต่ละเม็ด
	mean weight	คือ	น้ำหนักเฉลี่ยเม็ดยา 10 เม็ด

หาค่า acceptance value (AV) = $LM - \bar{x}L + ks$ และสรุปผลตามเกณฑ์ ความแปรปรวนของน้ำหนัก

โดยที่	M	คือ	reference value
	k	คือ	ค่าคงที่
	s	คือ	standard deviation

ค่า AV ต้องมีค่า ไม่มากกว่า 15.0%

ผลการวิจัย

1. การประเมินสมบัติทางกายภาพของแกรนูล



ตารางที่ 2 ผลการประเมินสมบัติทางกายภาพของแกรนูล (n=3)

หัวข้อการประเมิน	สูตรตำรับที่ 1	สูตรตำรับที่ 2
ร้อยละความชื้น $\pm$ S.D.	2.42 $\pm$ 0.22	2.33 $\pm$ 0.34
มุมทรงตัว ($^{\circ}$) $\pm$ S.D.	30.4 $\pm$ 0.63	33.7 $\pm$ 0.22
อัตราการไหล (g/sec) $\pm$ S.D.	8.16 $\pm$ 0.36	8.70 $\pm$ 0.63
ความหนาแน่นปรากฏ (g/mL) $\pm$ S.D.	0.72 $\pm$ 0.006	0.76 $\pm$ 0.006
ความหนาแน่นหลังเคาะ (g/mL) $\pm$ S.D.	0.82 $\pm$ 0.010	0.84 $\pm$ 0.008
% Compressibility $\pm$ S.D.	11.59 $\pm$ 0.41	9.16 $\pm$ 0.12

ผงยาของสูตรตำรับที่ 1 มีความชื้นสูงกว่าผงยาของสูตรตำรับที่ 2 เล็กน้อย เมื่อใช้มุมทรงตัวผงยาทั้ง 2 สูตรตำรับที่มีความสามารถในการไหลดี (θ อยู่ในช่วง 31-35 องศา) แต่เมื่อใช้ ค่า %compressibility ผงยาตำรับที่ 1 มีการไหลดี เพราะค่าที่ได้อยู่ในช่วง 11-15 ส่วนผงยาของสูตรตำรับที่ 2 มีการไหลดีมาก เพราะค่าที่ได้น้อยกว่า 10 ดังนั้นผงยาทั้ง 2 สูตรตำรับ จัดว่ามีการไหลดี ดังแสดงในตารางที่ 2

2. การประเมินสมบัติของยาเม็ด

ตารางที่ 3 ผลการประเมินสมบัติของเม็ดยา

หัวข้อการประเมิน	ยาดัชนีแบบ	สูตรตำรับที่ 1	สูตรตำรับที่ 2
ความหนา (mm) $\pm$ SD (n=10)	*	3.47 $\pm$ 0.15	3.57 $\pm$ 0.12
ความแข็ง (Kp) $\pm$ (SD) (n=10)	*	23.93 $\pm$ 2.22	25.72 $\pm$ 2.00
% ความกรอบ	*	0.46	0.00
น้ำหนักเฉลี่ย 20 เม็ด (mg)	230.8	301.12	302.9
ร้อยละของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก	100.4	97.9	98.4
Acceptance value (%)	3.7	1.7	0.7

*ยาดัชนีแบบเป็นยาเคลือบฟิล์ม จึงไม่ทำการทดสอบ

ยาเม็ด diclofenac sodium ทั้งสองสูตรที่ศึกษาพัฒนาดำรับมีค่าความหนาของเม็ดยาอยู่ในช่วง 3.47 $\pm$ 0.15 มิลลิเมตร ถึง 3.57 $\pm$ 0.12 มิลลิเมตร มีค่าความแข็งของเม็ดยาสูงกว่า 20 Kp และค่าความกรอบของเม็ดยาไม่เกินร้อยละ 1

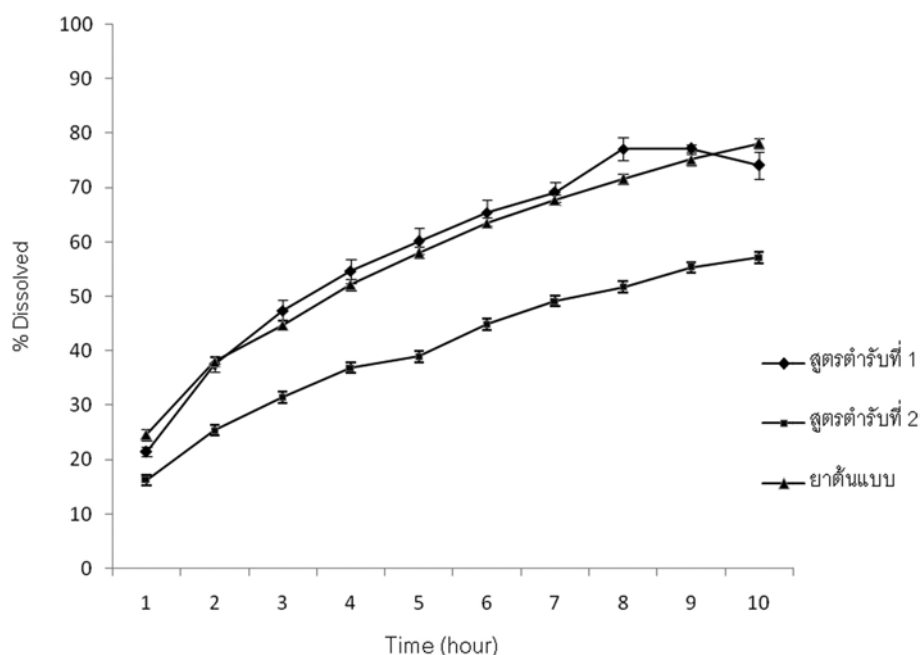
ร้อยละของปริมาณที่แฉ่งบนฉลากของยาสูตรต้นแบบ สูตรตำรับที่ 1 และ 2 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5 มีค่าเท่ากับ 100.4, 97.9 และ 98.4% LA ตามลำดับ ซึ่งเข้ามาตรฐานตาม USP 36 ที่กำหนดร้อยละของปริมาณยาที่พบว่า ต้องไม่น้อยกว่า 90.0% LA และไม่เกิน 110.0% LA

ความแปรปรวนของน้ำหนักเข้ามาตรฐานตาม USP 36 เพราะทั้ง 3 ตำรับ มีค่า acceptant value น้อยกว่า 15.0% ดังแสดงในตารางที่ 3

3. การทดสอบการละลาย (dissolu-tion test) ผลการศึกษาค่าการละลายของตัวยาจาก ยาเม็ด diclofenac sodium ที่ทำการพัฒนาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ ได้ผลการการปลดปล่อยตัวยา จากสูตรตำรับต่างๆ แสดงดังตารางที่ 4 และสร้างเส้นกราฟแสดงความสัมพันธ์ของร้อยละปริมาณยาที่ ปลดปล่อยจากเม็ดยาที่เวลาต่าง ๆ ดังในรูปที่ 1

ตารางที่ 4 สมการการปลดปล่อยยา และค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (r^2) ในสูตรตำรับต่างๆ ($n = 6$)

สูตร	Zero Order		First Order		Higuchi's Model	
	Y Equation	r^2	Y Equation	r^2	Y Equation	r^2
ยาต้นแบบ	$y = 5.626x + 26.41$	0.9561	$y = -0.0485x + 0.53$	0.8647	$y = 24.528x + 2.24$	0.9953
สูตรตำรับที่ 1	$y = 5.747x + 26.90$	0.8933	$y = -0.0511x + 0.54$	0.7819	$y = 25.471x + 1.17$	0.9609
สูตรตำรับที่ 2	$y = 4.372x + 16.66$	0.9683	$y = -0.0533x + 0.71$	0.8781	$y = 18.949x - 1.87$	0.9963



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละปริมาณยาที่ละลายกับเวลา เปรียบเทียบระหว่างสูตรต่างๆ ($n=6$)



ผลการศึกษาการปลดปล่อยยา พบว่า ยาเม็ด diclofenac sodium ทั้งสองสูตรตำรับที่ทำการศึกษาพัฒนาและยาเม็ดต้นแบบ มีการปลดปล่อยของตัวยาคือเป็นไปตามแบบจำลองฮิกูชิ (Higuchi) ซึ่งได้ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (r^2) เข้าใกล้ 1 มากที่สุด ซึ่งชี้ชัดว่ามีการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์โดยการแพร่ (diffusion) และเมทริกซ์มีรูปร่างแบบเดิม โดยมีการกร่อนน้อยมากหลังการละลาย เมื่อนำมาศึกษาค่าความต่างและค่าความเหมือนเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ พบว่ายาเม็ด diclofenac sodium สูตรตำรับที่ 1 มีการปลดปล่อยตัวยา ใกล้เคียงกับยาต้นแบบมากกว่าสูตรตำรับที่ 2 ซึ่งพบว่า ในช่วงเวลาที่ 6 และ 10 ชั่วโมง มีร้อยละปริมาณยาที่ละลาย ต่ำกว่าที่ USP 36 กำหนด จึงไม่เข้ามาตรฐาน ผู้วิจัยจึงไม่ทำการหาการละลายจนครบ 12 เม็ด ในสูตรตำรับที่ 2

ตารางที่ 5 ค่าความต่าง (f_1) และค่าความเหมือน (f_2) ของยาสูตรตำรับที่ 1 ($n = 12$)

สูตร	ค่าความต่าง (f_1)	ค่าความเหมือน (f_2)
สูตรตำรับที่ 1	3	83

สูตรตำรับที่ 1 มีค่าความต่างเท่ากับ 3 อยู่ในช่วง 0-15 และมีค่าความเหมือนเท่ากับ 83 ซึ่งมีค่ามากกว่า 50 จึงถือว่ามีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรมกับยาต้นแบบ ดังแสดงในตารางที่ 5

สรุปและอภิปรายผล

ยาเม็ด diclofenac sodium ชนิดปลดปล่อยแบบทยอยรูปแบบเมทริกซ์ ถูกเตรียมขึ้นโดยใช้วิธีการผลิตแบบแกรนูลเปียก ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ทำการปรับปริมาณ Eudragit® NE 40 D ที่แตกต่างกันเพียงสองค่า คือที่ 15% (สูตรตำรับที่ 1) และที่ 16% (สูตรตำรับที่ 2) คำนวณในน้ำหนักแห้ง เป็นปริมาณที่ได้แนวคิดจากการพัฒนาสูตรที่ได้เคยทำการทดลองมาก่อนหน้านี้ โดย กฤษวิญ รุ่งศรีฟ้า และคณะ⁽⁴⁾ พบว่า ปริมาณ Eudragit® NE 40 D 18% คำนวณในรูปผงแห้ง ผลิตได้ยาเม็ดที่มีค่าการละลายที่ต่ำกว่ายาต้นแบบค่อนข้างมาก จึงทำการปรับให้ใช้ในปริมาณที่ต่ำลงมาเป็น 15% และ 16% ผลการศึกษาพบว่า สามารถผลิตได้ยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีความหนาที่เหมาะสม มีความแข็งและความกร่อนที่ผ่านตามข้อกำหนดของยาเม็ดทั่วไปทั้งสองสูตรตำรับ การวิเคราะห์หาร้อยละของปริมาณยาที่แฉ่งบนฉลากและการทดสอบความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของยาสูตรต้นแบบสูตรตำรับที่ 1 และสูตรตำรับที่ 2 อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานตาม USP 36

การปลดปล่อยตัวยาคือของยาต้นแบบ สูตรตำรับที่ 1 และ 2 มีกลไกการปลดปล่อยเป็นไปตามแบบจำลองฮิกูชิ ซึ่งเป็นการแพร่ผ่านชั้นเมทริกซ์พอลิเมอร์ เมื่อทำการคำนวณหาความต่างและค่าความเหมือน เทียบกับยาต้นแบบ พบว่า ยาเม็ดจากสูตรตำรับที่ 1 ซึ่งใช้พอลิเมอร์ 15% มีการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดยาใกล้เคียงกับยาต้นแบบ ในขณะที่สูตรตำรับที่ 2 ใช้พอลิเมอร์เพิ่มขึ้นอีกเพียง 1% เมื่อทำการ



ทดสอบการละลายของเม็ดยา พบว่า ไม่ผ่านมาตรฐานตาม USP 36 ผู้วิจัยจึงไม่ได้ทำการทดลองที่ 17% เพราะที่ 15% มีความเหมาะสมแล้ว แต่เป็นที่สังเกตว่าการปลดปล่อยยาจากสูตรที่พัฒนานี้ มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพอลิเมอร์สูง อาจเนื่องมาจากเหตุผลหลายประการ คือตัวยาสำคัญเป็นสารที่ละลายน้ำได้น้อย (sparingly soluble)⁽⁵⁾ สารเพิ่มปริมาณที่เลือกใช้ในการศึกษานี้คือ dibasic calcium phosphate dihydrate ซึ่งเป็นสารที่มีสมบัติไม่ละลายน้ำและเมื่อตอกเป็นเม็ดยาจะไม่สามารถแตกตัวได้เองโดยไม่ใส่สารช่วยแตกตัว⁽⁷⁾ เมื่อนำมาใช้ร่วมกับ Eudragit® NE 40 D ซึ่งมีสมบัติไม่ละลายน้ำ แต่กระจายตัวแบบคอลลอยด์ เมื่อเตรียมเป็นยาเม็ดเมทริกซ์กับสารช่วยเพิ่มปริมาณดังกล่าว จึงเสริมประสิทธิภาพกัน ทำให้มีความสามารถในการหน่วงการปลดปล่อยยาได้มากยิ่งขึ้น การศึกษานี้ พบว่า ปริมาณของ Eudragit® NE 40 D ที่ 15% เป็นปริมาณที่เหมาะสมเมื่อใช้ร่วมกับสารช่วยเพิ่มปริมาณชนิดนี้ และทำให้การเพิ่มพอลิเมอร์ขึ้นเป็น 16% นั้น ยาเม็ดที่ผลิตได้ไม่ผ่านมาตรฐานการละลาย (dissolution test)

โดยสรุปการใช้ Eudragit® NE 40 D ร่วมกับ dibasic calcium phosphate dihydrate สามารถผลิตยาเม็ดที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรมกับยาต้นแบบได้ โดยมีค่าความเหมือนเท่ากับ 83 และควบคุมให้ยาปลดปล่อยแบบทยอยได้ตามข้อกำหนดของ USP 36

ข้อเสนอแนะ

ในการศึกษาต่อไป คือ การศึกษาในระดับขยายกำลังการผลิต เพื่อนำไปสู่กระบวนการผลิตในขั้นอุตสาหกรรม รวมถึงการศึกษาถึงความคงตัวและการทดสอบชีวสมมูล



เอกสารอ้างอิง

1. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed. Italy: Pharmaceutical Press; 2011. 46-9.
2. Rajabi-Siahboomi AR, Rane MS, Felton LA. Oral modified release drug delivery systems. In : Allen LV, editor-in chief. Remington The Science and Practice of Pharmacy. 22nd ed. Michigan: Pharmaceutical Press; 2013. 989-98
3. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. Italy: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009. 525-33.
4. กฤษวัฏ รุ่งศรีฟ้า, ทรงพล ชาริพันธ์, สถาพร พงษ์จำนง. การศึกษาการตั้งตำรับยาไดโคลฟีแนคโซเดียมชนิดออกฤทธิ์เนิ่นจากยาเมทริกซ์โดยใช้ยูตราจิตเอ็นอีสี่ลีสบตี [โครงการพิเศษทางเทคโนโลยีการผลิตและพัฒนาเภสัชภัณฑ์]. สมุทรปราการ: มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ; 2013.
5. The United States Pharmacopeia, 36th rev., The National Formulary 31st ed. Maryland: The United States Pharmacopeial Convention; 2012.
6. Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. Acta Poloniiae Pharmaceutica Drug Release. 2010;67(3):217-23.
7. เจนจิรา เรืองชยจตุพร, สุรัชย์ พลานุกาพ, ณัฐนันท์ สิ้นชัยพาณิชย์, อำพล ไมตรีเวช. การประเมินความสามารถในการเป็นสารช่วยแตกตัวของแป้งชนิดต่าง ๆ ในตำรับยาเม็ดตอกโดยตรง. วารสารเภสัชอุตสาหกรรม. 2542;3(2):1-9.