

อิทธิพลของโซเดียมสตาร์ชไกลโคเลตต่อการละลาย ของยาเม็ดสองชั้นพาราเซตามอลแบบทยอยออกฤทธิ์

Effect of Sodium Starch Glycolate on Dissolution of Paracetamol Extended Release Bilayer Tablets

ธวัชชัย ทิพย์ทินกร*, พัชรพล ฉาบกังวาล, สุทธาธิป กิตติธีระกุล
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ สมุทรปราการ 10540

Tawatchai Thiptinnakorn*, Patcharapon Chabkangwan, Suthathip Kittithirakun
Faculty of Pharmacy, Huachiew Chalermprakiet University, Samutprakarn 10540

*Email : tawatchai_t@hotmail.com

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้ เพื่อศึกษาอิทธิพลของปริมาณโซเดียมสตาร์ชไกลโคเลต ต่อการละลายของยาเม็ดสองชั้นพาราเซตามอลแบบทยอยออกฤทธิ์ ชั้นปลดปล่อยยาทันทีและชั้นปลดปล่อยแบบทยอยถูกเตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเคสี่เอ็ม เป็นสารก่อเมทริกซ์ในความเข้มข้นร้อยละ 1.25 ของน้ำหนักชั้นปลดปล่อยแบบทยอย และโซเดียมสตาร์ชไกลโคเลตเป็นสารช่วยแตกตัวในความเข้มข้นร้อยละ 0, 1, 1.5, 2 และ 2.5 ของน้ำหนักชั้นปลดปล่อยแบบทยอย การศึกษาการปลดปล่อยของตัวยาใช้วิธีและเปรียบเทียบข้อกำหนดการละลายตาม USP 40 ผลการวิจัย พบว่า อัตราการปลดปล่อยยาจะเพิ่มขึ้นตามปริมาณของโซเดียมสตาร์ชไกลโคเลตที่เพิ่มขึ้น ตำรับที่ใส่โซเดียมสตาร์ชไกลโคเลตร้อยละ 1.5 มีค่าการละลายใกล้เคียงกับยาต้นแบบ ซึ่งทั้งสองตำรับผ่านเกณฑ์การยอมรับระดับ L_1 ตาม USP 40 ผลการทดสอบการละลายถูกนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบกับยาต้นแบบ โดยใช้ค่าความต่าง (f_1) และความเหมือน (f_2) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 4 และ 68 ตามลำดับ จลนศาสตร์การปลดปล่อยยาเป็นไปตามการแพร่แบบฟิกซ์ กลไกการปลดปล่อยยาเป็นการแพร่ การพองตัว และการกร่อนของชั้นเมทริกซ์ งานวิจัยนี้สูตรตำรับที่เหมาะสมในชั้นปลดปล่อยแบบทยอย คือตำรับที่ใส่ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเคสี่เอ็ม ร้อยละ 1.25 เป็นสารก่อเมทริกซ์ และโซเดียมสตาร์ชไกลโคเลตร้อยละ 1.5 เป็นสารช่วยแตกตัว ดังนั้นยาเม็ดสองชั้นแบบทยอยออกฤทธิ์เป็นรูปแบบยาที่มีศักยภาพในการนำส่งพาราเซตามอล

คำสำคัญ : ยาเม็ดสองชั้น เมทริกซ์ ปลดปล่อยแบบทยอย พาราเซตามอล ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเคสี่เอ็ม โซเดียมสตาร์ชไกลโคเลต



Abstract

The objective of this research was to study the effect of sodium starch glycolate on dissolution of paracetamol extended release bilayer tablets. The immediate and extended release layers were prepared by wet granulation method. Extended release layer was prepared by using hydroxypropyl methylcellulose K4M (HPMC K4M) as matrix former at 1.25% of extended release layer weight. Sodium starch glycolate was used as disintegrant with concentrations 0, 1, 1.5, 2 and 2.5% of extended release layer weight. *In vitro* release studies were performed according to dissolution USP 40 and compared with dissolution specification. The results showed that the release rate increased with increased sodium starch glycolate. The dissolution profile of the drug with 1.5% sodium starch glycolate was similar to that of the innovator. Both were conformed to the acceptance criteria level L_1 of USP 40. Dissolution test results were further analysed by comparing with the innovator. The values of difference factor (f_1) and similarity factor (f_2) were 4 and 68, respectively. Drug release kinetics were followed by Fickian diffusion, swollen. The mechanism of drug release through the matrix was found to be diffusion, swollen and erosion controls. Extended release layer with HPMC K4M 1.25% as matrix former and sodium starch glycolate 1.5% as disintegrant show benefits in this study. Therefore, the extended release bilayer tablets could be a potential dosage form for delivering paracetamol.

Keywords : Bilayer tablets, matrix, extended release, paracetamol, hydroxypropyl methylcellulose K4M, sodium starch glycolate



บทนำ

พาราเซตามอลเป็นยาสามัญประจำบ้าน สามารถจำหน่ายได้โดยไม่ต้องมีใบสั่งแพทย์ นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย มีคุณสมบัติเป็นยาบรรเทาอาการปวด ลดไข้ มีฤทธิ์อ่อนในการต้านการอักเสบ นิยมนำมาใช้ในอาการปวดระดับน้อยถึงปานกลาง ใช้ลดไข้ ควรรับประทานในขนาดและปริมาณที่แนะนำไว้ มีความปลอดภัยและมีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารน้อยมาก⁽¹⁾ มีหลายรูปแบบยา เช่น ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาน้ำใส ยาหยด ยาอิลิกเซอร์ ยาแขวนตะกอน และ ยาเหน็บ ยาเม็ดรับประทานธรรมดาเป็นที่นิยมกันมาก เป็นแบบออกฤทธิ์ทันที (immediate release; IR) จำหน่ายตามท้องตลาดมีขนาด 325 มิลลิกรัม และขนาด 500 มิลลิกรัม มีระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset) ประมาณ 1 ชั่วโมง และระยะเวลาที่ยายังมีฤทธิ์ในการทำงาน (duration) ที่ 3-4 ชั่วโมง การบริหารยา คือ รับประทานห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง ทำให้ต้องรับประทานยาบ่อยเมื่อมีอาการ^(2,3)

การพัฒนา ยาเม็ดพาราเซตามอลปลดปล่อยแบบทยอย (extended release; ER) มาใช้กับผู้ป่วย เพื่อต้องการรักษาระดับยาในเลือด ลดขนาดยา ลดผลข้างเคียง และเพิ่มอัตราความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย เนื่องจากต้องการรักษาระดับยาในเลือด จึงมีการพัฒนาตำรับยาพาราเซตามอลปลดปล่อยแบบทยอยที่มีลักษณะเป็นเม็ดยาสองชั้น (bilayer tablets) เพื่อให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการรับประทานยามากขึ้น ให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น โดยพัฒนาปลดปล่อยแบบทยอยและปลดปล่อยแบบทันที รวมกันอยู่ภายในเม็ดเดียว ประสิทธิภาพของยาจะขึ้นอยู่กับ การปลดปล่อยตัวยาจากชั้นปลดปล่อยทันที ทำให้ระดับยาในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว และชั้นปลดปล่อยแบบทยอย สามารถควบคุมการปลดปล่อยรักษาระดับยาในกระแสเลือดให้ได้ผลการรักษาที่นานขึ้น^(4,5)

Banu et al.⁽⁵⁾ พัฒนาคำรับพาราเซตามอลแบบปลดปล่อยแบบทยอยที่มีลักษณะเป็นเม็ดยาสองชั้น โดยใช้ hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) ชนิดและปริมาณต่าง ๆ เพื่อเป็นสารช่วยหน่วงการละลาย โดยวิธีการทำแกรนูล และใส่ sodium starch glycolate เป็นสารช่วยแตกตัวยิ่งยวด (super disintegrant) ปริมาณต่าง ๆ พบว่า สูตรตำรับที่ประกอบด้วย HPMC 100 cps ร้อยละ 10 และ sodium starch glycolate ร้อยละ 1.5 และสูตรตำรับที่ประกอบด้วย hydroxypropylmethyl cellulose K4M ร้อยละ 1.5 และ sodium starch glycolate ร้อยละ 0.5 ทั้งสองสูตรตำรับ ให้การปลดปล่อยเป็นไปตาม USP 30

Abde-Rahman et al.⁽⁶⁾ เตรียมและประเมินเปรียบเทียบตำรับปลดปล่อยแบบทยอยของยาเม็ดเมทริกซ์ (matrix tablet) metoclopramide hydrochloride โดยใช้พอลิเมอร์เซลลูโลส ชนิดและอัตราส่วนต่าง ๆ เติม sodium starch glycolate ปริมาณต่าง ๆ เพื่อให้เม็ดยานิ่มและแตกตัว และเพื่อให้มียาที่มีการปลดปล่อยแบบทยอยที่เหมาะสม



Hydroxypropylmethyl cellulose เป็นอนุพันธ์เซลลูโลสชนิดไม่มีประจุ คงตัวที่ pH 3-11 ละลายได้ดีในน้ำเย็นและให้ความหนืดสูง ไม่เป็นพิษและมีราคาถูก เมื่อนำมาผสมในอัตราส่วนที่เหมาะสม จะสามารถหน่วงการปลดปล่อยตัวยาโดยทำเป็นยาเม็ดเมทริกซ์⁽⁷⁾

Sodium starch glycolate เป็นสารช่วยแตกตัวยิ่งยวด ชนิด modified starch ซึ่งเป็น low substituted caboxymethyl starch ใช้ในปริมาณต่ำ คือเพียงร้อยละ 2-8 พองตัว 200 -300 เท่า เมื่อสัมผัสน้ำ แกรนูลที่มี sodium starch glycolate ดูดน้ำได้อย่างรวดเร็วและพองตัว ปลดปล่อยแบ่งส่วนที่ละลายน้ำได้บางส่วน ซึ่งทำให้เกิดความหนืดเพิ่มขึ้น และทำให้การซึมผ่านเข้าไปในยาเม็ดช้าลง ความสามารถในการแตกตัวไม่ขึ้นกับแรงตอกอัด⁽⁷⁾

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

พัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดสองชั้นพาราเซตามอลแบบทยอยออกฤทธิ์ โดยใช้ hydroxypropylmethyl cellulose K4M (HPMC K4M) ร้อยละ 1.25 ของน้ำหนักชั้นปลดปล่อยแบบทยอย เป็นตัวหน่วงการปลดปล่อยยาในชั้นปลดปล่อยแบบทยอย และศึกษาเปรียบเทียบการละลายของตำรับที่ใส่ sodium starch glycolate เป็นสารช่วยแตกตัว ความเข้มข้นร้อยละ 0 - 2.5 เทียบกับการละลายของยาต้นแบบ (innovator) เพื่อศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาเม็ดสองชั้นพาราเซตามอลแบบทยอยออกฤทธิ์และยาต้นแบบ

วิธีดำเนินการวิจัย

สารเคมี พาราเซตามอล (Zhejieng Kankle Pharma Co., Ltd.) microcrystalline cellulose (MCC) PH101 (FMC BioPolymer, USA) povidone K30 (BASF, Germany), colloidal silicon dioxide (Jabsen & Jessen NutriLife (T) Ltd.), tapioca starch (National Starch and Chemical Co., Ltd.), sodium starch glycolate (Onimax Co., Ltd.), HPMC K4M (Rama Production Co., Ltd.), magnesium stearate (บริษัท เอกตรงเคมีภัณฑ์ จำกัด) ยาต้นแบบรุ่นผลิต 20037 สูตรตำรับ ดังแสดงในตารางที่ 1



ตารางที่ 1 ส่วนประกอบของแต่ละสูตร

ส่วนประกอบ	IR (mg/tab)	ER-1 (mg/ tab)	ER-2 (mg/ tab)	ER-3 (mg/ tab)	ER-4 (mg/ tab)	ER-5 (mg/ tab)
Paracetamol	332.5	332.5	332.5	332.5	332.5	332.5
MCC PH101	22.3	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5
Tapioca starch	20.0	-	-	-	-	-
Povidone K30	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Colloidal silicon dioxide	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
HPMC K4M	-	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
MCC PH101	-	10.0	6.0	4.0	2.0	0.0
Sodium starch glycolate	13.2	0.0	4.0	6.0	8.0	10.0
Magnesium stearate	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0

วิธีการเตรียมแกรนูล

การเตรียมชั้นปลดปล่อยทันที (IR granule) นำพาราเซตามอล, microcrystalline cellulose PH101 และ colloidal silicon dioxide มาผสมจนเป็นเนื้อเดียวกันด้วยเครื่องผสมรูปตัววี (V-shape mixer) (Engineering and Service, Thailand) ขนาด 1 กิโลกรัม ใช้เวลาในการผสม 4 นาที ผสมกับสารละลาย povidone K30 จนได้มวลเปียก (wet mass) ด้วยเครื่องผสมแบบแพลเนต (planetary mixer) (Kenwood, Britain) ใช้เวลาในการผสม 4 นาที นำมวลเปียกที่เตรียมได้ไปทำแกรนูลเปียก (wet granule) ด้วยเครื่องทำแกรนูลเปียก (wet granulator) (Charatchai Machinery, Thailand) ผ่านแร้งเบอร์ 10 ความเร็ว 20.21 รอบ/นาที นำแกรนูลเปียก ที่ได้ไปอบในตู้อบ (Yeoheng, Thailand) อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง 30 นาที ลดขนาดแกรนูลแห้ง (dry granule) ด้วยเครื่องทำแกรนูล ผ่านแร้งเบอร์ 12 ความเร็ว 7.50 รอบ/นาที ผสมด้วย sodium starch glycolate ด้วยเครื่องผสมรูปตัววี ใช้เวลาในการผสม 4 นาที ผสม magnesium stearate เป็นเวลา 2 นาที

การเตรียมสูตรตำรับปลดปล่อยแบบทยอย (ER granule) นำพาราเซตามอล, microcrystalline cellulose PH101, colloidal silicon dioxide และ HPMC K4M มาผสมจนเป็นเนื้อเดียวกัน ด้วยเครื่องผสมรูปตัววี ใช้เวลาในการผสม 10 นาที ผสมกับสารละลาย povidone K30 จนได้มวลเปียก ด้วยเครื่องผสมแบบแพลเนต ใช้เวลาในการผสม 4 นาที นำมวลเปียกที่ได้ไปทำแกรนูลเปียก ด้วยเครื่องทำแกรนูลเปียก ผ่านแร้งเบอร์ 10 ความเร็ว 20.21 รอบ/นาที นำแกรนูลเปียกที่ได้ไปอบที่ตู้อบ



อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง 30 นาที ลดขนาดแกรนูลแห้งด้วยเครื่องทำแกรนูล ผ่านแรงเบอร์ 12 ความเร็ว 7.50 รอบ/นาที แบ่งส่วนผสมเป็น 5 ส่วน สำหรับ ER-1, ER-2, ER-3, ER-4, ER-5 แล้วนำมาผสมกับ microcrystalline cellulose PH101 ตามจำนวนของแต่ละสูตรด้วยเครื่องผสมรูปตัววี ใช้เวลาในการผสม 4 นาที ผสม sodium starch glycolate ให้เข้ากับแกรนูลที่ได้ตามจำนวนของแต่ละสูตร ใช้เวลาในการผสม 4 นาที ผสม magnesium stearate ใช้เวลาในการผสม 2 นาที

การประเมินความชื้นของผงยา นำแกรนูลที่เตรียมได้น้ำหนักไม่น้อยกว่า 5 กรัม ไปหาความชื้นโดยใช้เครื่องหาความชื้น (moisture analyzer) (Ohaus, USA) ที่อุณหภูมิ 105 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 นาที คำนวณหา เปอร์เซ็นต์ความชื้น (% moisture content) ดังสูตรต่อไปนี้

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

โดย W_0 คือ น้ำหนักผงยาก่อนให้ความร้อน
 W_1 คือ น้ำหนักผงยาหลังให้ความร้อน

การประเมินการไหลของผงยา ใช้วิธี fixed funnel และ fixed bed cone โดยใช้เครื่อง powder flow tester (Electrolab, India) ในการประเมินการไหลของผงยา ฐานรองรับผงยาของเครื่องนี้มีรัศมีคงที่ คือ 5 เซนติเมตร ใส่ผงยาลงในกรวยจำนวน 50 กรัม เริ่มจับเวลาพร้อมกับปล่อยให้ผงยาไหลผ่านกรวยจนหมด ประเมินการไหลจากค่าอัตราการไหล (flow rate) และค่ามุมทรงตัว (angle of repose; θ) โดยคำนวณดังนี้

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

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

โดย h คือ ความสูงของผงยา (เซนติเมตร)
 r คือ ความยาวรัศมีของกรวยผงยา (เซนติเมตร)

การหาความหนาแน่นของผงยา ชั่งผงยาจำนวน 50 กรัม ใส่ลงในกระบอกตวง ขนาด 100 มิลลิลิตร จดปริมาตรผงยาที่ได้ นำกระบอกตวง ไปเคาะด้วยเครื่อง tapped volumeter (Erweka, Germany) 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



การตอกเม็ดยาสูตรตำรับปลดปล่อยแบบทยอย ตอกเม็ดยาที่ผสมได้จากการเตรียมสูตรตำรับปลดปล่อยแบบทยอยในแต่ละสูตร ด้วยเครื่องตอกยาเม็ดแบบสากเดียว (single stroke tableting machine) (Charatchai Machinery, Thailand) โดยใช้สากและเข้าตอกยาขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 10 มิลลิเมตร น้ำหนักเม็ดยา 400 มิลลิกรัม และความแข็งของเม็ดยา 2-4 Kp

การตอกเม็ดยาสองชั้น นำแกรนูลจากการเตรียมชั้นปลดปล่อยทันที 200 มิลลิกรัม ใส่ลงในบักกมขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 13 มิลลิเมตร นำเม็ดยาที่ได้จากการเตรียมสูตรตำรับปลดปล่อยแบบทยอยใส่ลงในบักกม จากนั้นใส่แกรนูลจากการเตรียมชั้นปลดปล่อยทันที 200 มิลลิกรัม อีกครั้ง ตอกอัดเม็ดยาด้วย hydraulic press (Carver, USA) น้ำหนัก 800 มิลลิกรัม และความแข็ง 18-22 Kp ดังนั้น เม็ดยาสองชั้นที่ได้ คือ สูตร Rx-1 – Rx-5 ซึ่งประกอบด้วย IR และแต่ละส่วนของ ER-1 – ER-5 ตามลำดับ

ความหนาของยาเม็ด (tablet thickness) สุ่มเม็ดยาแต่ละสูตรตำรับและยาสูตรต้นแบบอย่างละ 10 เม็ด ทดสอบความหนาของยาเม็ดด้วยเครื่องวัดความหนา (thickness tester) (Teclock, Japan) หาค่าเฉลี่ยและค่า SD

ความแข็งของยาเม็ด (tablet hardness) สุ่มเม็ดยาแต่ละสูตรตำรับอย่างละ 10 เม็ด ทดสอบความแข็งของยาเม็ดด้วยเครื่องวัดความแข็ง (hardness tester) (Erweka TBH20, Germany) หาค่าเฉลี่ยและค่า SD

ความกร่อนของยาเม็ด (tablet friability) สุ่มเม็ดยาแต่ละสูตรตำรับน้ำหนักไม่น้อยกว่า 6.5 กรัม ทดสอบด้วยเครื่องหาความกร่อนของเม็ดยา (friability tester) (Brother Join, Thailand) โดยชั่งน้ำหนักยามีก่อนเริ่มทดสอบและหลังทดสอบ ทำการทดลองที่ความเร็ว 25 รอบ/นาที นาน 4 นาที นำค่า W_0 และ W_1 มาคำนวณค่า ร้อยละความกร่อน (%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> Dissolution USP 40⁽⁸⁾ test 1 โดยใช้ apparatus 2 (paddle) ความเร็วใบพัด 50 รอบ/นาที (Electrolab EDT-08LX, India) ใช้ตัวกลางการสารถละลาย ชนิดของเหลวจำลองน้ำย่อยในกระเพาะปราศจากเอนไซม์ pH 1.2 ปริมาตร 900 มิลลิลิตร อุณหภูมิ 37.5 ± 0.5 องศาเซลเซียส ดูดเก็บสารละลาย 5 มิลลิลิตร เวลา 15 นาที, 30 นาที, 1 ชั่วโมง, 2 ชั่วโมง 3 ชั่วโมง และ 4 ชั่วโมง ตามลำดับ และเติมตัวกลางการละลาย ชนิดของเหลวจำลองน้ำย่อยในกระเพาะปราศจากเอนไซม์ pH 1.2 ทดแทนในปริมาตรเดียวกัน นำสารละลาย



ที่ดูดเก็บไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 280 nm ด้วยเครื่อง UV spectrophotometer (Shimadzu UV-1800, Japan) บันทึกค่าการดูดกลืนแสงเพื่อนำไปใช้คำนวณค่าร้อยละการละลายเทียบจากกราฟมาตรฐาน

จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา (drug release kinetics) จากข้อมูลการละลายของยา นำมาศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยยา⁽⁹⁾ 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 อธิบายได้ดีในรูปแบบเมทริกซ์ที่เป็นรูพรุน ดังสมการ

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

โดย Q_t = ปริมาณยาเหลืออยู่ที่เวลา t

Q_0 = ปริมาณยาที่เวลาเวลาเริ่มต้น

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 $1/\sqrt{\text{เวลา}}$

4. การปลดปล่อยยาตามแบบจำลอง Korsmeyer และ Peppas คือ การปลดปล่อยยาโดยเศษส่วนยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลา t (M_t) แปรผันตรงกับเวลา (t) ยกกำลัง n หรือเรียกว่า สมการ Power Law

$$M_t = Q_t / Q_\infty = K t^n$$



โดย Q_t/Q_∞ = เศษส่วนยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลา t (the fraction of drug release at time t)

K = ค่าคงที่การปลดปล่อย

n = เลขชี้กำลัง (release exponent)

ถ้า $n \leq 0.5$ กลไกการปลดปล่อยยาเป็นการแพร่แบบฟิกค์ (Fickian diffusion)

$0.5 < n < 1$ กลไกการปลดปล่อยยาเป็นการแพร่แบบไม่ใช่ฟิกค์ (non-Fickian diffusion) หรือการขนส่งผิดปกติ (anomalous transport)

$n = 1$ การปลดปล่อยยาแบบจลนศาสตร์อันดับศูนย์

แบบจำลองใช้กับรูปแบบยาพอลิเมอร์ เมื่อไม่รู้การปลดปล่อยยาเป็นแบบใด หรือการปลดปล่อยยามีความซับซ้อน มีการผสมกันทั้งการแพร่ การกร่อน และการพองตัว⁽¹⁰⁾

การวิเคราะห์ความต่างและความเหมือน ของกราฟการละลาย (dissolution profile)

การวิเคราะห์ความต่าง (difference factor; f_1) เป็นการเปรียบเทียบความแตกต่างของกราฟการละลายของยาที่ทดสอบกับยาดั้งแบบ ตลอดทุกช่วงเวลา ว่าจะมีความแตกต่างกันมากน้อยเท่าใด ค่าที่ยอมรับคือ 0-15 การวิเคราะห์ความเหมือน (similarity factor; f_2) เป็นการเปรียบเทียบความเหมือนของกราฟการละลายของยาที่ทดสอบกับยาดั้งแบบ ตลอดทุกช่วงเวลา ว่าจะมีความเหมือนกันมากน้อยเท่าใด ค่าที่ยอมรับ คือ 50-100 โดย f_1 และ f_2 หาได้จากสูตร

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

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

โดย	R_t	คือ	ร้อยละการละลายเฉลี่ยที่เวลาต่าง ๆ ของยาดั้งแบบ
	T_t	คือ	ร้อยละการละลายเฉลี่ยที่เวลาต่าง ๆ ของยาทดสอบ
	n	คือ	จำนวนครั้งของเวลาที่วัดเก็บตัวอย่างสารละลาย

การวิเคราะห์หาร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลาก⁽¹¹⁾ สุ่มเม็ดยาในแต่ละสูตรและยาดั้งแบบมาอย่างละ 20 เม็ด นำไปชั่งน้ำหนัก หาน้ำหนักเฉลี่ย บดเม็ดยาให้ละเอียด ชั่งผงยาให้มีปริมาณพาราเซตามอล คิดเทียบเป็น 150 มิลลิกรัม ใส่ลงในขวดปรับปริมาตร 200 มิลลิลิตร ละลายด้วย 0.1 M NaOH จำนวน 50 มิลลิลิตร นำไปผ่านคลื่นเสียง (sonicate) (Delta D200H, China) เป็นเวลา 15 นาที และปรับปริมาตรด้วย deionized (DI) water จนครบ 200 มิลลิลิตร กรองสารละลายด้วยกระดาษกรอง



ปิเปตสารละลาย 10 มิลลิลิตร ใส่ลงในขวดปรับปริมาตร 100 มิลลิลิตร เจือจางและปรับปริมาตรด้วย DI water จนครบ 100 มิลลิลิตร ปิเปตสารละลายมา 10 มิลลิลิตร ใส่ลงในขวดปรับปริมาตร 100 มิลลิลิตร เติมน้ำ 0.1 M NaOH จำนวน 10 มิลลิลิตร และเจือจางด้วย DI water จนครบ 100 มิลลิลิตร วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลาย ที่ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด 257 nm คำนวณหาร้อยละของปริมาณที่แจ้งไว้บนฉลาก [%label amount (LA)] โดยเปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐาน

การหาความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนัก (uniformity of dosage units by weight variation)⁽⁶⁾ สุ่มเม็ดยาจำนวนไม่น้อยกว่า 30 เม็ด ชั่งน้ำหนักแต่ละเม็ดยา 10 เม็ด คำนวณน้ำหนักเฉลี่ยและปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยาแต่ละเม็ดทั้ง 10 เม็ด โดยคิดเป็น individual estimated contents ดังสูตรต่อไปนี้

Individual estimated contents (%) = % LA x individual weight / mean weight

โดยที่	% LA	คือ	ร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลาก
	Individual weight	คือ	น้ำหนักของเม็ดยาแต่ละเม็ด
	Mean weight	คือ	น้ำหนักเฉลี่ยเม็ดยา 10 เม็ด

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

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

ค่า AV ต้องมีค่า ไม่มากกว่าร้อยละ 15.0

ผลการวิจัย

การประเมินสมบัติทางกายภาพของแกรนูล



ตารางที่ 2 ผลการประเมินสมบัติทางกายภาพของแกรนูล (n=3)

หัวข้อการประเมิน	IR	ER-1	ER-2	ER-3	ER-4	ER-5
เปอร์เซ็นต์ความชื้น $\pm$ SD	1.42 $\pm$ 0.03	0.84 $\pm$ 0.02	0.70 $\pm$ 0.01	0.90 $\pm$ 0.03	0.80 $\pm$ 0.03	0.80 $\pm$ 0.04
มุมทรงตัว (องศา) $\pm$ SD	35.8 $\pm$ 0.02	34.1 $\pm$ 0.07	33.5 $\pm$ 0.02	34.1 $\pm$ 0.06	33.7 $\pm$ 0.06	33.4 $\pm$ 0.02
อัตราการไหล (g/sec) $\pm$ SD	5.88 $\pm$ 0.01	6.83 $\pm$ 0.06	7.13 $\pm$ 0.09	$\pm$ 6.84 0.05	$\pm$ 6.71 0.03	$\pm$ 6.97 0.04
ความหนาแน่นปรากฏ (g/ml) $\pm$ SD	0.41 $\pm$ 0.01	$\pm$ 0.52 0.02	$\pm$ 0.54 0.01	$\pm$ 0.52 0.01	$\pm$ 0.51 0.01	$\pm$ 0.53 0.01
ความหนาแน่นหลังเคาะ (g/ml) $\pm$ SD	$\pm$ 0.44 0.01	$\pm$ 0.57 0.01	$\pm$ 0.56 0.01	$\pm$ 0.57 0.01	$\pm$ 0.56 0.01	$\pm$ 0.58 0.02
%Compressibility $\pm$ SD	$\pm$ 9.33 0.38	$\pm$ 8.92 1.54	$\pm$ 3.24 2.13	$\pm$ 9.66 2.52	$\pm$ 9.13 0.60	$\pm$ 8.50 1.55

แกรนูลของ ER-2 มีความชื้นต่ำที่สุด ในขณะที่แกรนูลของ IR มีความชื้นมากที่สุด ความชื้นของแกรนูลมีค่าตั้งแต่ร้อยละ 0.70 – 1.42

แกรนูลของ ER-1- ER-5 มีความสามารถในการไหลอยู่ในระดับดี (good) จากมุมทรงตัวอยู่ในช่วง 31-35 องศา แกรนูลของ IR มีความสามารถในการไหลอยู่ในระดับปานกลาง (fair-aid not needed) จากมุมทรงตัวอยู่ในช่วง 36-40 องศา สูตรตำรับที่มีอัตราการไหลดีที่สุดคือ ER-2 (7.13 กรัมต่อวินาที)

แกรนูลของ IR และ ER ทุกสูตร มี %compressibility ต่ำกว่า 10 แสดงว่า แกรนูลมีความสามารถในการไหลดีมาก (excellent) ดังแสดงในตารางที่ 2

2. การประเมินสมบัติของยาเม็ด



ตารางที่ 3 ผลการประเมินสมบัติของเม็ดยา

หัวข้อประเมิน	ยา ต้นแบบ*	สูตร Rx-1	สูตร Rx-2	สูตร Rx-3	สูตร Rx-4	สูตร Rx-5
ความหนา (mm) $\pm$ SD (n=10)	-	5.95 $\pm$ 0.05	5.99 $\pm$ 0.04	6.11 $\pm$ 0.05	6.18 $\pm$ 0.05	6.17 $\pm$ 0.04
ความแข็ง (Kp) $\pm$ SD (n=10)	-	20.23 $\pm$ 2.68	19.39 $\pm$ 1.41	18.09 $\pm$ 1.46	18.77 $\pm$ 1.85	19.20 $\pm$ 1.78
ร้อยละความกร่อน	-	0.77	0.95	0.68	0.83	0.80
น้ำหนักเฉลี่ย 20 เม็ด (mg)	781.0	810.9	808.0	812.9	813.6	797.5
ร้อยละของปริมาณที่จำแนกไว้บนฉลาก	99.3	104.0	102.5	103.9	102.4	101.3
Acceptance value (ร้อยละ)	5.5	4.8	4.8	2.4	2.4	5.0

*ยาต้นแบบเป็นยาเคลือบฟิล์ม จึงไม่ทำการทดสอบ

ยาเม็ดพาราเซตามอล ทั้งห้าสูตรที่ศึกษาพัฒนาตำรับมีค่าความหนาของเม็ดยาอยู่ในช่วง 5.95 ± 0.05 มิลลิเมตร ถึง 6.18 ± 0.05 มิลลิเมตร มีค่าความแข็งของเม็ดยาส่งกว่า 18 Kp และค่าความกร่อนของเม็ดยาไม่เกินร้อยละ 1.0

ร้อยละของปริมาณที่จำแนกบนฉลากของยาต้นแบบ สูตร Rx1- Rx5 มีค่าเท่ากับ 99.3, 104.0, 102.5, 103.9, 102.4 และ 101.3% LA ตามลำดับ ซึ่งเข้ามาตรฐานตาม BP 2017 ที่กำหนดร้อยละของปริมาณยาที่พบว่า ต้องไม่น้อยกว่า 95.0% LA และไม่เกิน 105.0% LA

ความแปรปรวนของน้ำหนักเข้ามาตรฐานตาม USP 40 เพราะทั้งยาต้นแบบ สูตร Rx1- Rx5 มีค่า acceptance value น้อยกว่าร้อยละ 15.0 ดังแสดงในตารางที่ 3

3. การทดสอบการละลาย ยาต้นแบบและทุกสูตรตำรับมีการแตกตัวอย่างรวดเร็วภายใน 5 นาที เหลือชิ้น ของ ER มีลักษณะเป็นเมทริกซ์ ยาต้นแบบมีเมทริกซ์ค่อย ๆ สึกกร่อน ส่วนเมทริกซ์ของสูตรตำรับ Rx-1 – Rx-5 มีลักษณะบวม และค่อย ๆ สึกกร่อนตามปริมาณของ sodium starch glycolate การละลายของพาราเซตามอล ตาม USP 40 test 1 กำหนดให้ นาทีที่ 15 มีค่าการละลายอยู่ในช่วงร้อยละ 45-65 ชั่วโมงที่ 1 มีค่าการละลายอยู่ในช่วงร้อยละ 60-85 และชั่วโมงที่ 3 มีค่าการละลายไม่ต่ำกว่าร้อยละ 85 ผลการศึกษาการละลายของตัวยาจากยาเม็ดพาราเซตามอลที่ทำการพัฒนาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ พบว่า ยาต้นแบบ การละลายผ่านเกณฑ์การยอมรับระดับ L_1 สูตร Rx-1 เวลาที่ 15 นาที มี 2 เม็ด การละลายน้อยกว่าร้อยละ 45 เวลาที่ 3 ชั่วโมง ทุกเม็ดการละลายน้อยกว่าร้อยละ 85 สูตร Rx-2 เวลาที่



15 นาที มี 1 เม็ด การละลายน้อยกว่าร้อยละ 45 เวลาที่ 3 ชั่วโมง การละลายทุกเม็ดต่ำกว่าร้อยละ 85 สูตร Rx-3 การละลายผ่านเกณฑ์การยอมรับระดับ L_1 สูตร Rx-4 การละลายผ่านเกณฑ์การยอมรับระดับ L_1 สูตร Rx-5 เวลาที่ 1 ชั่วโมง มี 4 เม็ด การละลายมากกว่าร้อยละ 85 ดังในตารางที่ 4 และสร้างเส้นกราฟแสดงความสัมพันธ์ของร้อยละปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากเม็ดยาที่เวลาต่าง ๆ ดังในรูปที่ 1 เส้นกราฟของสูตร Rx3 และ Rx4 ใกล้เคียงกับยาต้นแบบ และการละลายผ่านเกณฑ์การยอมรับ

ตารางที่ 4 การละลายของยาต้นแบบและสูตรตำรับ (n = 6)

เวลา (ชั่วโมง)	ร้อยละปริมาณยาที่การละลาย (ค่าเฉลี่ย±SD)					
	ยาต้นแบบ	สูตร Rx-1	สูตร Rx-2	สูตร Rx-3	สูตร Rx-4	สูตร Rx-5
0.25	57.34±2.38	45.96±2.28	47.73±2.95	55.98±6.00	56.37±4.65	56.60±2.81
0.5	64.06±4.39	54.59±2.77	55.82±2.66	68.62±4.67	70.79±4.83	73.95±6.95
1	74.83±4.89	63.96±1.23	63.30±1.96	79.07±4.98	78.21±3.04	87.15±6.41
2	89.56±5.63	69.00±0.44	70.42±1.21	88.21±9.08	90.54±3.76	92.68±3.22
3	94.10±5.80	72.11±0.82	74.84±1.03	94.49±3.45	93.47±3.88	94.52±1.99
4	96.76±6.37	77.28±0.89	77.67±1.19	96.36±5.25	97.27±2.09	96.34±1.09

ตารางที่ 5 จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา ในสูตรตำรับต่าง ๆ (n = 6)

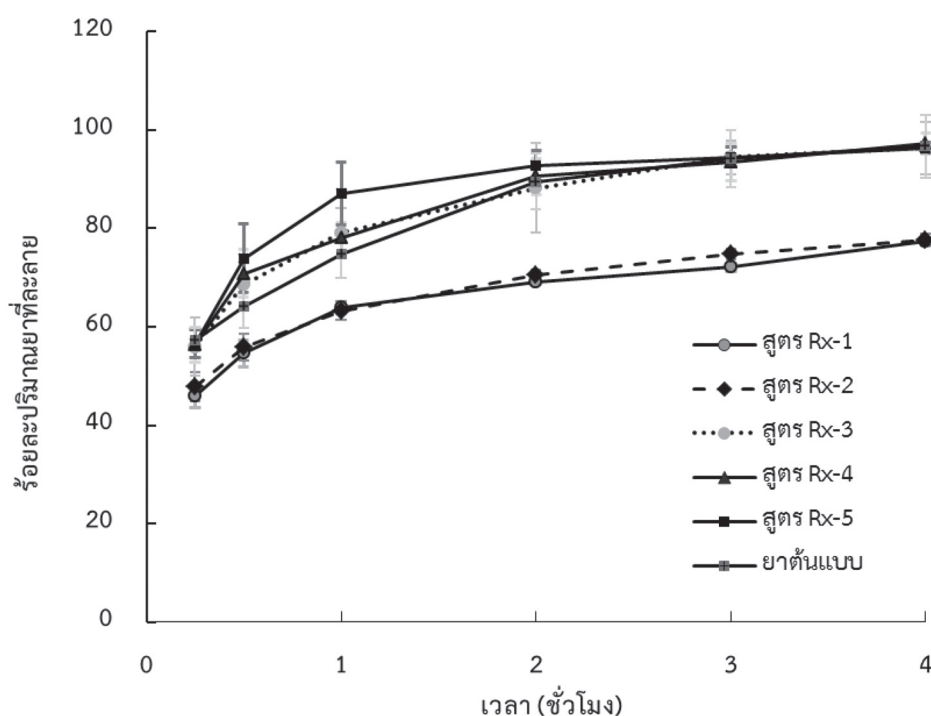
สูตร	แบบจำลอง อันดับศูนย์		แบบจำลอง อันดับหนึ่ง		แบบจำลอง Higuchi		แบบจำลอง Korsmeyer-Peppas		
	r^2	K_0	r^2	K_1	r^2	K_H	r^2	n	K
ยาต้นแบบ	0.8876	10.464	0.9940	-0.304	0.9640	27.498	0.9894	0.200	0.751
สูตร Rx-1	0.8539	7.255	0.9251	-0.090	0.9377	19.171	0.9757	0.178	0.608
สูตร Rx-2	0.8795	7.313	0.9833	-0.094	0.9602	19.271	0.9921	0.173	0.620
สูตร Rx-3	0.8406	9.756	0.9869	-0.285	0.9352	25.948	0.9970	0.193	0.763
สูตร Rx-4	0.8321	9.623	0.9849	-0.301	0.9268	25.610	0.9680	0.190	0.770
สูตร Rx-5	0.6741	8.551	0.9037	-0.264	0.8031	23.535	0.8871	0.180	0.795

เมื่อนำข้อมูลค่าการละลายของยาแต่ละสูตรมาคำนวณโดยใช้สมการต่าง ๆ ดังในตารางที่ 5 แล้วพิจารณาค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (r^2) พบว่า ยามีจลนศาสตร์การปลดปล่อยตามแบบอันดับหนึ่ง โดย r^2 อยู่ระหว่าง 0.9037- 0.9940 และ การปลดปล่อยตามแบบของ Higuchi โดย r^2 อยู่ระหว่าง 0.8301- 0.9640 ยาสูตร Rx-5 มีการละลายออกมามาก ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 2 เนื่องจากปริมาณของ sodium starch



glycolate มาก ทำให้เม็ดยาแตกตัวและกร่อนมากกว่ายาสูตรตำรับอื่น ๆ สามารถบอกได้ว่ายามีจลนศาสตร์การปลดปล่อยตามแบบของ Higuchi มากกว่าการปลดปล่อยตามแบบอันดับหนึ่ง ซึ่งอัตราการปลดปล่อยยาขึ้นกับความเข้มข้น ใช้อธิบายการปลดปล่อยของยาละลายน้ำในเมทริกซ์มีรู (porous matrices)⁽⁹⁾ เนื่องจากสูตรตำรับยาประกอบด้วยชั้นปลดปล่อยทันที และชั้นปลดปล่อยแบบทยอย จึงไม่เป็นไปตามการปลดปล่อยตามแบบอันดับหนึ่ง

เพื่อเป็นการยืนยันขบวนการปลดปล่อยยา จึงใช้สมการของ Korsmeyer–Peppas ค่าเลขชี้กำลัง (n) เป็นพารามิเตอร์สามารถบอกกลไกการปลดปล่อยยาได้ พบว่า ยาต้นแบบ สูตร Rx-1 – Rx-5 มีค่า r^2 อยู่ระหว่าง 0.8871-0.9921 มากกว่า r^2 ที่ได้จากสมการของ Higuchi ค่าเลขชี้กำลังของยาต้นแบบ สูตร Rx-1 – Rx-5 อยู่ระหว่าง 0.173- 0.200 แสดงว่ากลไกการปลดปล่อยยาเป็นการแพร่แบบฟิกซ์ ($n \leq 0.5$) ผลของปริมาณของ sodium starch glycolate ที่เพิ่มขึ้น ทำให้อัตราการปลดปล่อยยามากขึ้น คือ ค่าอัตราการปลดปล่อยยาของสูตร Rx-5 > Rx-4 > Rx-3 > Rx-2 > Rx-1 โดยมีค่า K เท่ากับ 0.795, 0.770, 0.763, 0.620 และ 0.608 ตามลำดับ



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละปริมาณยาที่ละลายกับเวลา เปรียบเทียบระหว่างสูตรต่าง ๆ (n=6)



เมื่อนำมาศึกษาการละลายของสูตรตำรับที่พัฒนาขึ้น โดยใช้พารามิเตอร์ คือ ค่าความต่างและความเหมือนเปรียบเทียบยาต้นแบบ เนื่องจาก สูตร Rx-1, Rx-2, Rx-5 มีค่าการละลายไม่เข้ามาตรฐาน จึงไม่ทำการทดสอบหาการละลายจนครบ 12 เม็ด จากตารางที่ 6 การละลายของยาสูตร Rx-3 และ Rx-4 พบว่า ยาสูตร Rx-3 มีค่าการละลายมีความเหมือนกับยาต้นแบบมากกว่ายาสูตร Rx-4 โดยค่าความต่างของยาสูตร Rx-3 และ Rx-4 มีค่าเท่ากับ 4 และ 8 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าอยู่ในช่วง 0 -15 ค่าความเหมือนของยาสูตร Rx-3 และ Rx-4 มีค่าเท่ากับ 68 และ 58 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าอยู่ในช่วง 50 -100 จึงจัดว่ามีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรมกับยาต้นแบบ

ตารางที่ 6 ค่าความต่าง (f_1) และค่าความเหมือน (f_2) ของยาสูตร Rx-3 และ Rx-4 ($n = 12$)

สูตร	ค่าความต่าง (f_1)	ค่าความเหมือน (f_2)
Rx-3	4	68
Rx-4	8	58

สรุปและอภิปรายผล

ยาเม็ดสองชั้นพาราเซตามอลแบบทยอยออกฤทธิ์ ถูกเตรียมขึ้นโดยเทคนิคการทำแกรนูลเปียก โดยใช้ HPMC K4M ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ ร้อยละ 1.25 ของน้ำหนักชั้นปลดปล่อยแบบทยอย เป็นสารก่อเมทริกซ์ เปรียบเทียบการละลายของตำรับที่ใส่และไม่ใส่ sodium starch glycolate เป็นสารช่วยแตกตัว ในความเข้มข้นร้อยละ 0, 1, 1.5, 2 และ 2.5 ของน้ำหนักชั้นปลดปล่อยแบบทยอย วิเคราะห์หาร้อยละของปริมาณยาสำคัญที่แจ้งบนฉลากโดยวิธี UV spectrophotometry พบว่า ทุกสูตรตำรับเข้ามาตรฐานยาเม็ดพาราเซตามอล BP 2017 และหาความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนัก พบว่า ทุกสูตรเข้ามาตรฐาน USP 40 โดยมีค่า acceptance value น้อยกว่าร้อยละ 15.0 โดย sodium starch glycolate มีคุณสมบัติดูดน้ำและพองตัว เมื่ออยู่ในตัวกลางสารละลายของเหลวจำลองน้ำย่อยในกระเพาะ ทำให้เมทริกซ์เกิดการสีกกร่อน จึงทำให้การละลายของพาราเซตามอลมากขึ้น จลนศาสตร์การปลดปล่อยยาตามแบบจำลอง Korsmeyer-Peppas เป็นแบบการแพร่แบบฟิกซ์ โดยกลไกในการปลดปล่อยยา เป็นการผสมของการแพร่ การพองตัวและการกร่อนของชั้นเมทริกซ์ อัตราการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้นตามปริมาณของ sodium starch glycolate ที่มากขึ้น การละลายของยาในตำรับที่ใส่ sodium starch glycolate ร้อยละ 1.5 (สูตร Rx-3) และ 2.0 (สูตร Rx-4) มีค่าการละลายใกล้เคียงกับยาต้นแบบ และผ่านเกณฑ์การยอมรับระดับ L_1 ตาม USP 40 ซึ่งทั้ง 2 ตำรับนี้มีปริมาณสารช่วยแตกตัวที่เหมาะสม



การปลดปล่อยยา โดยใช้ค่าความเหมือน (similarity factor: f_2) และค่าความต่าง (difference factor: f_1) เป็นพารามิเตอร์เพื่อเปรียบเทียบรูปแบบของการปลดปล่อยยาของสูตร Rx-3 และสูตร Rx-4 กับยาต้นแบบ ได้ค่าความเหมือนของสูตร Rx-3 และสูตร Rx-4 คือ 68 และ 58 ตามลำดับ ซึ่งมีค่ามากกว่า 50 แสดงว่า สูตร Rx-3 และสูตร Rx-4 มีความเหมือนกับยาต้นแบบ โดยสูตร Rx-3 มีความเหมือนกับยาต้นแบบมากกว่าสูตร Rx-4 (ค่า f_2 เข้าใกล้ 100 มากกว่า) ซึ่งสอดคล้องกับผลของความต่างของสูตร Rx-3 และสูตร Rx-4 คือ 4 และ 8 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า สูตร Rx-3 มีความต่างกับยาต้นแบบน้อยกว่าสูตร Rx-4 (ค่า f_1 เข้าใกล้ 0 มากกว่า) กล่าวโดยสรุปว่า ยาสูตร Rx-3 มีการปลดปล่อยยาใกล้เคียงกับยาต้นแบบมากที่สุด

โดยสรุป การเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ HPMC K4M ร้อยละ 1.25 ของน้ำหนัก และใส่ sodium starch glucolate ร้อยละ 1.5 ลงในชั้นปลดปล่อยแบบทยอย สามารถผลิตยาเม็ดที่มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรมกับยาต้นแบบได้ โดยมีค่าความเหมือนเท่ากับ 68 และควบคุมให้ยาปลดปล่อยแบบทยอยได้ตามข้อกำหนดของ USP 40

ข้อเสนอแนะ

1. ทดสอบความคงตัวของยาเพิ่มเติม
2. ทดลองเคลือบฟิล์ม เพื่อให้ยาเม็ดมีความสวยงาม ไม่ก่อฝุ่นผงระหว่างการบรรจุและขณะเก็บในภาชนะบรรจุ
3. การศึกษาต่อไป คือ การศึกษาในระดับขยายกำลังการผลิต เพื่อนำไปสู่กระบวนการผลิตในชั้นอุตสาหกรรม รวมถึงการศึกษาถึงความคงตัวและการทดสอบชีวสมมูล



เอกสารอ้างอิง

1. Brayfield A. Martindale: the complete drug reference. 38th ed. Italy: Pharmaceutical Press; 2014.
2. Randa H, Laurance LB, Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. 2nd ed. China: McGraw-Hill Companies; 2014.
3. Corbett AH, Danna WJ, Fuller MA, Gallagher JC, Golembiewski JA, Gonzales JP, et al. Drug information handbook with international trade name index. 26th ed. NW, Washington: American Pharmacists Association; 2017.
4. Gopinath C, Bindu VH, Nischala M. An overview on bilayered tablet technology. J Glob Trends Pharm Sci. 2013;4(2):1077-85.
5. Banu H, Sahariar MR, Sayeed MSB, Dewan I, Islam A. Formulation development of bi-layer acetaminophen tablets for extended drug release. J Chem Pharm Res. 2011;3(6):348-60.
6. Abdel-Rahman SI, Mahrous GM, El-Badry M. Preparation and comparative evaluation of sustained release metoclopramide hydrochloride matrix tablets. Saudi Pharm J. 2009;7(4):283-8.
7. Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 7th ed. Spain: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association; 2012.
8. The United States Pharmacopeia, 40th rev., and The National Formulary 35th ed. (USP 40-NF 35) Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention; 2016.
9. Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. Acta Pol Pharm. 2010;67(3):217-23.
10. Peppas NA. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. Pharm Acta Helv. 1985;60(4):110-1.
11. British Pharmacopoeia Commission Office. British Pharmacopoeia 2017. London: Her Majesty's Stationary Office; 2016.