

การพัฒนาและประเมินยาเม็ดซิลเดนาฟิลซิเทรตที่เตรียมโดยวิธีตอกตรง

ชिरารุช ปทุมธนทรัพย์¹, คัชรินทร์ ภูนิคม², จอมใจ พีรพัฒนา^{3*}

¹ นักวิทยาศาสตร์ ชำนาญการพิเศษ, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

² ผู้ช่วยศาสตราจารย์, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

³ รองศาสตราจารย์, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002

* ติดต่อผู้พิมพ์: รองศาสตราจารย์ ดร.จอมใจ พีรพัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002

โทร 043220177 และ 0868629401 E-mail: jomsuj@kku.ac.th

บทคัดย่อ

การพัฒนาและประเมินยาเม็ดซิลเดนาฟิลซิเทรตที่เตรียมโดยวิธีตอกตรง

ชिरารุช ปทุมธนทรัพย์¹, คัชรินทร์ ภูนิคม², จอมใจ พีรพัฒนา^{3*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2563; 16(1) : 59-71

รับบทความ : 14 สิงหาคม 2562

แก้ไขบทความ: 24 กันยายน 2562

ตอบรับ: 6 พฤศจิกายน 2562

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนายาเม็ดซิลเดนาฟิลซิเทรตซึ่งเป็นยารักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศโดยวิธีตอกตรงที่ประกอบด้วยตัวยาซิลเดนาฟิลซิเทรต (เทียบเท่าซิลเดนาฟิล 10 mg) สารช่วยตอกตรง สเปรย์ดรายแลคโตส (SDL) หรือไมโครคริสทอลล์ไลน์เซลลูโลส (MCC) หรือ SDL ร่วมกับ MCC สัดส่วน 1:1 สารช่วยไหลคอลลอยดัลซิลิโคนไดออกไซด์ 0.2% และสารช่วยหล่อลื่นแมกนีเซียมสเตียเรต 1% ของน้ำหนักยาเม็ด ทำการประเมินสมบัติของผงยา จากนั้นตอกอัดเป็นเม็ดยาน้ำหนัก 100 mg ต่อเม็ด ให้มีความต้านแรงอัดแตก (CS) 4 และ 8 kgf นำไปประเมินคุณภาพยาเม็ด ผลการวิจัยพบว่า การใช้ SDL ทำให้ผงยามีสมบัติการไหลที่ดี และ การใช้ SDL ร่วมกับ MCC ทำให้ผงยามีสมบัติการไหลที่ดีกว่าการใช้ MCC เพียงชนิดเดียว เมื่อนำไปตอกอัดเป็นเม็ด ยาเม็ดทุกตำรับมีความแปรปรวนทางน้ำหนัก ปริมาณและความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญในยาเม็ดผ่านเกณฑ์ตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับ การใช้ MCC ทำให้ยาเม็ดมีสภาพร่อนได้ (F) และเวลาในการแตกตัว (DT) ที่ต่ำ การใช้ MCC ร่วมกับ SDL ทำให้ยาเม็ดมี F และ DT ต่ำกว่าการใช้ SDL เพียงชนิดเดียว ยาเม็ดที่ CS 8 kgf มีค่าอัตราส่วนของ CS กับ F (CSFR) ดีกว่าที่ CS 4 kgf ยาเม็ดที่มี MCC หรือ MCC ร่วมกับ SDL ที่ CS 4 kgf มีค่า CSFR/DT index ดีกว่าที่ CS 8 kgf ยาเม็ดที่มี MCC หรือ MCC ร่วมกับ SDL ที่ CS 4 และ 8 kgf สามารถปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้มากกว่า 80% ที่เวลา 15 min จึงผ่านเกณฑ์ตามข้อกำหนดการละลายในเภสัชตำรับ สรุปได้ว่ายาเม็ดซิลเดนาฟิลซิเทรตที่เตรียมโดยวิธีตอกตรง ที่มี MCC หรือ SDL ร่วมกับ MCC คอลลอยดัลซิลิโคนไดออกไซด์ และแมกนีเซียมสเตียเรต ในตำรับที่ CS 4 และ 8 kgf มีสมบัติเป็นไปตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับ (USP 40/NF 35) และใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาขนาดต่ำเพื่อใช้ในการรักษาที่ปลอดภัยและลดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์และรุนแรงจากการใช้ยาขนาดสูงได้

คำสำคัญ: โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ, ซิลเดนาฟิลซิเทรต, ยาเม็ด, วิธีตอกตรง



Development and Evaluation of Sildenafil Citrate Tablet Fabricated by Direct Compression Method

Chiravut Pathumthanasup¹, Kutcharin Phunikhom², Jomjai Peerapattana^{3*}

¹ Scientist, Senior Professional Level, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, 40002

² Ph.D., Assistant Professor, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, 40002

³ Ph.D., Associated Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, 40002

* **Corresponding author:** Associated Professor Dr.Jomjai Peerapattana, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, 40002 Tel. +66 43220177 และ +66 0868629401 E-mail: jomsuj@kku.ac.th

Abstract

Development and Evaluation of Sildenafil Citrate Tablet Fabricated by Direct Compression Method

Chiravut Pathumthanasup¹, Kutcharin Phunikhom², Jomjai Peerapattana^{3*}

IJPS, 2020; 16(1) : 59-71

Received: 14 August 2019

Revised: 24 September 2019

Accepted: 6 November 2019

The objective of this research was to develop the formulas of sildenafil citrate tablet, normally used to treat erectile dysfunction diseases. The tablets were prepared by direct compression method. Each tablet consisted of the sildenafil citrate (equivalence to 10 mg of sildenafil), direct compression excipients as spray dried lactose (SDL) or microcrystalline cellulose (MCC) or combination of SDL with MCC in a ratio of 1: 1, glidants as 0.2% of colloidal silicon dioxide and lubricants as 1% of magnesium stearate. These formulations were evaluated for powder properties. Each formulations were compressed to crushing strength (CS) at 4 and 8 kgf at 100 mg per tablet. These tablets were evaluated for tablet quality. The results showed that the formulation contained SDL had excellent powder flow properties. The formulation contained SDL: MCC (1: 1) had powder flow properties better than that using only MCC. Each formulation met the acceptance criteria of weight variation and uniformity of dosage units in the pharmacopoeia. The tablets used MCC had low friability (F) and disintegration time (DT). The tablets used combination of SDL: MCC (1: 1) exhibited lower F and DT than those using only SDL. These tablets, compressed to CS 8 kgf appeared higher crushing strength/friability ratio (CSFR) than those of 4 kgf tablets, whereas a CSFR/DT was lower than that of 4 kgf tablets. Drug Release of sildenafil citrate from tablets used MCC and SDL: MCC (1: 1) at CS 4 and 8 kgf at 15 min were greater than 80% and met the standard requirement of dissolution test in the pharmacopoeia. It can be concluded that direct compressed tablet of sildenafil citrate consisting of the MCC or SDL: MCC (1: 1), colloidal silicon dioxide, and magnesium stearate, and then compressed to CS 4 and 8 kgf are complied with the United States Pharmacopeia (USP 40/NF 35) and might be used as guidance for development of low-dose formulation of tablets for safe treatment and reducing side effects from high-dose tablet.

Keywords: Erectile Dysfunction, Sildenafil Citrate, Tablet, Direct Compression

บทนำ

โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (Erectile Dysfunction; ED) เป็นภาวะที่อวัยวะเพศของผู้ชายไม่สามารถแข็งตัวอยู่ได้จนสิ้นสุดกิจกรรมการร่วมเพศ ซึ่งอาจมีตั้งแต่การไม่มีความรู้สึกต้องการทางเพศ การที่ไม่สามารถหลังซึ่เมนและการไม่ถึงจุดสุดยอด สาเหตุเกิดจากเยื่อหลอดเลือดที่มาเลี้ยงองคชาตเกิดการอักเสบอุดตัน ทำให้เลือดไหลเวียนเข้าองคชาตน้อยลง ส่งผลให้ไม่สามารถแข็งตัวจนประกอบกิจกรรมทางเพศได้สำเร็จ ปัญหาเนื้อเป็นปัญหาทางด้านสรีรวิทยา ชายบางคนอาจจะมีปัญหาเป็นครั้งคราว บางคนอาจเกิดแบบเรื้อรัง พบได้ทั่วโลก ถึงแม้ว่าการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศจะเป็นปัญหาที่ไม่รุนแรง ไม่คุกคามชีวิต แต่จะทำให้ผู้ชายขาดความเชื่อมั่นในตัวเอง รู้สึกด้อยคุณค่า คุณภาพชีวิตแย่ลง เกิดปัญหาชีวิตคู่จนอาจนำไปสู่การเกิดปัญหาครอบครัวได้ อุบัติการณ์ของโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศพบถึงร้อยละ 52 ในชายช่วงอายุ 40-70 ปี คาดว่าทั่วโลกมีผู้ชายที่มีปัญหานี้ 150 ล้านคน และคาดว่าจะเพิ่มเป็น 225 ล้านคน ในปี ค.ศ. 2025 (Morales *et al.*, 2009) สำหรับประเทศไทยมีการสำรวจโดยบริษัทไฟเซอร์เมื่อปี พ.ศ. 2544 และ พ.ศ. 2547 พบว่า ปัญหาการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศของชายอายุ 40-70 ปี มีประมาณร้อยละ 43 และจำนวนชายเสื่อมสมรรถภาพทางเพศในปี พ.ศ. 2543 มีประมาณ 4 ล้านคน

ยารักษาการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ ซิลเดนาฟิล (sildenafil; Viagra® 25-100 mg) เป็นยาในกลุ่ม phosphodiesterase-5 inhibitor (PDE-5 inhibitor) ที่มีราคาแพงมาก กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PDE-5 ทำให้มีการเพิ่มของ cGMP (cyclic guanosine monophosphate) ส่งผลให้ระดับแคลเซียมภายในไซโตพลาสซึมลดลง ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดแดงภายในองคชาตเกิดการคลายตัว เลือดสามารถไหลเข้าไปหล่อเลี้ยงองคชาตได้มากขึ้น (Young *et al.*, 2002) อาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการรับประทานยาซิลเดนาฟิล ได้แก่ ปวดศีรษะ อาหารไม่ย่อย คัดจมูก หน้าแดง การมองเห็นภาพผิดปกติ ผลข้างเคียงที่พบได้น้อยแต่อาจมีความรุนแรงมาก ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความดันในลูกตาสูง และสูญเสียการได้ยิน (Young *et al.*, 2002;

Christiansen *et al.*, 2000) จากการศึกษาที่มีการทดสอบการใช้ยาซิลเดนาฟิลในผู้ป่วย มีผู้ป่วยที่เป็นอาสาสมัครจำนวนหนึ่งที่ใช้เพียง 10 mg ต่อครั้ง โดยรับประทานเป็นครั้งคราว 1 ชั่วโมงก่อนการมีเพศสัมพันธ์ นาน 16 สัปดาห์ พบว่ายาสามารถเพิ่มสมรรถภาพทางเพศได้ร้อยละ 82 (Christiansen *et al.*, 2000) ซึ่งการใช้ยาในขนาดต่ำจะสามารถลดอาการข้างเคียงที่รุนแรงเมื่อรับประทานได้ ถึงแม้ว่าขณะนี้องค์การเภสัชกรรม (GPO) ได้ผลิตยาซิลเดนาฟิล (Sidegra® 50 และ 100 mg) เพื่อจำหน่ายในราคาถูกก็ตาม แต่ยาซิลเดนาฟิลซิเทรตขนาดต่ำ 10 มิลลิกรัม ยังไม่มีการผลิตภายในประเทศเพื่อออกจำหน่าย จึงอาจเป็นข้อจำกัดเมื่อต้องการใช้ยาที่มีขนาดต่ำในการรักษาเพื่อลดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ได้

ยาเม็ด เป็นระบบนำส่งยาแบบหนึ่งที่ยนิยมอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีความคงตัวที่ดี สะดวกในการเก็บรักษา และการขนส่ง และรับประทานง่าย ทั้งยังมีกระบวนการผลิตไม่ซับซ้อนและต้นทุนการผลิตที่ต่ำ (Jones, 2008) การผลิตยาเม็ดด้วยวิธีตอกตรง (Direct Compression) เป็นวิธีการหนึ่งที่ยนิมในการผลิตยาเม็ด ซึ่งมีขั้นตอนและเวลาในการเตรียมไม่มากทำให้สะดวก ไม่มีการใช้น้ำและความร้อนในกระบวนการผลิต จึงไม่กระทบต่อความคงตัวของตัวยาสสำคัญ วิธีการโดยนำส่วนประกอบต่าง ๆ มาผสมกัน ได้แก่ ตัวยาสสำคัญ สารช่วยตอกตรง สารอื่น ๆ ที่จำเป็น สารช่วยไหล และสารหล่อลื่น แล้วนำไปตอกอัดเป็นเม็ด สารช่วยตอกตรงเป็นส่วนประกอบสำคัญที่สามารถทำให้เป็นยาเม็ดได้ และเป็นตัวกำหนดสมบัติให้สอดคล้องกับความต้องการในการใช้งาน สเปรย์ดรายแลคโตส (Spray Dried Lactose, SDL) จัดเป็นวัสดุที่มีความเปราะ (brittle materials) และไม่โครคริสตัลไลน์เซลลูโลส (Microcrystalline Cellulose, MCC) จัดเป็นวัสดุที่มีความเหนียว (ductile materials) (Kim, 2014) วัสดุทั้งสองเป็นสารช่วยตอกตรงในยาเม็ด โดย SDL เป็น α -lactose monohydrate ที่ผ่านกระบวนการ spray drying ทำให้มีโครงสร้างอนุภาคเป็นผลึก (crystal) ยึดจับด้วยส่วนที่เป็นอสัณฐาน (amorphous) จนมีลักษณะเป็นก้อนทรงกลม ส่งผลให้เกิดการไหลที่ดี เมื่อนำไปตอกอัดอนุภาคจะเกิดการแตกหัก (particle fracturing) เนื่องจากมีการ

เปลี่ยนแปลงแบบ brittle deformation SDL มีสมบัติการตอกอัด และมีความคงตัวที่ดี ละลายน้ำได้ดี แต่ดูดความชื้นต่ำ ส่วน MCC เป็น cellulose จากเนื้อไม้ที่ผ่านกระบวนการ acid hydrolysis เพื่อกำจัด cellulose ที่เป็นอสัณฐานออกไป ได้เฉพาะผลึก (crystal) เล็กๆ (MCC PH 101) หากนำไป spray drying จะได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่ขึ้น (MCC PH102) เมื่อตอกอัดจะมีการเปลี่ยนแปลงแบบ plastic deformation MCC มีสมบัติในการตอกอัดและความคงตัวที่ดี รวมถึงการแตกตัวที่ดี น้ำสามารถแทรกเข้าไปในเม็ดยาได้ง่าย (Rasha and Myasar, 2019) เนื่องจากเป็น cellulose ประเภท hydrophilic

การศึกษาวิจัยนี้ ได้ทำการพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดซิลденаฟิลาฟอสเฟต มีตัวยาสำคัญซิลденаฟิลา 10 mg/tab ใช้วิธีตอกตรง ที่ใช้สารช่วยตอกตรง SDL และ MCC สารช่วยไหล (colloidal silicon dioxide) และสารหล่อลื่น (magnesium stearate) ในตำรับ ให้ยาเม็ดมีสมบัติในการแตกตัวและปลดปล่อยยาตามเกณฑ์ข้อกำหนดในเภสัชตำรับ ทำการประเมินสมบัติการไหลของผงยา สมบัติทางกายภาพและดัชนีชี้วัดคุณภาพของยาเม็ด การปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากยาเม็ด ปริมาณและความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญในยาเม็ด ทั้งนี้เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาที่มีขนาดต่ำไปใช้ในการรักษาที่ปลอดภัยและลดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์และรุนแรงจากการใช้ยาขนาดสูง ไปสู่อุตสาหกรรมการผลิตยาภายในประเทศ

วิธีดำเนินการวิจัย

1. สารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

สารมาตรฐานซิลденаฟิลาฟอสเฟต (Standard Sildenafil Citrate, Sigma-Aldrich, USA) ซิลденаฟิลาฟอสเฟต (Sildenafil Citrate, SMS LifeSciences, India) สเปรย์ดรายแลคโตส (Spray Dried Lactose, SDL, FlowLac[®] 100, MEGGLE, Germany) ไมโครคริสทอลล์ไมโครเซลลูโลส (Microcrystalline Cellulose, MCC, Avicel[®] PH 102, FMC BioPolymer, Ireland) คอลลอยด์ซิลิโคนไดออกไซด์ (Colloidal Silicon Dioxide, Aerosil[®] 200, Evonik Industries, Germany) แมกนีเซียมสเตียเรต (Magnesium Stearate, Fluka Chemika, Switzerland) กรดไฮโดรคลอริก (Hydrochloric Acid, MERCK, Germany) เมทานอล (Methanol, Lab-Scan, Ireland)

2. วิธีการทดลอง

การหาปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay)

เตรียมสารละลายมาตรฐาน โดยชั่งสารมาตรฐานซิลденаฟิลาฟอสเฟต (USP Sildenafil Citrate RS) อย่างแม่นยำ 28 mg ใน volumetric flask ขนาด 100 mL ละลายและปรับปริมาตรด้วย 10% methanol จนครบปริมาตร จากนั้นเจือจางเป็นความเข้มข้น 0.028 mg/mL (C_s) วัดการดูดกลืนแสงยูวีด้วยเครื่องวัดการดูดกลืนแสงยูวี (UV-1201, SHIMADZU, Japan) ที่ความยาวคลื่น 292 nm บันทึกค่าการดูดกลืนแสงยูวี (r_s) จากนั้นเตรียมสารละลายซิลденаฟิลาฟอสเฟตที่จะนำมาเป็นวัตถุเทียบในการตั้งตำรับยาเม็ดของการศึกษานี้ โดยการชั่งซิลденаฟิลาฟอสเฟตอย่างแม่นยำ 28 mg ใน volumetric flask ขนาด 100 mL ละลายและปรับปริมาตรด้วย 10% methanol จนครบปริมาตร จากนั้นเจือจางเป็นความเข้มข้น 0.028 mg/mL (C_u) วัดการดูดกลืนแสงยูวีที่ความยาวคลื่น 292 nm บันทึกค่าการดูดกลืนแสงยูวี (r_u) (USP 40/NF 35; Kanokwan *et al.*, 2006) คำนวณหาร้อยละปริมาณตัวยาซิลденаฟิลาฟอสเฟตที่นำมาเป็นวัตถุเทียบ (Assay) จากสมการ (1)

$$\text{Assay} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100 \quad (1)$$

โดยเกณฑ์ที่ยอมรับ Assay อยู่ในช่วง 98.0% ถึง 102% จึงจะสามารถใช้ตัวยาซิลденаฟิลาฟอสเฟตเป็นวัตถุเทียบในการตั้งตำรับต่อไปได้

ปริมาณตัวยาซิลденаฟิลาฟอสเฟตในสูตรตำรับและการเตรียมผงยา

พิจารณาจากปริมาณตัวยาสำคัญ เทียบเท่าปริมาณซิลденаฟิลา ($C_{22}H_{30}N_6O_4S$; MW 474.58) ในตำรับ 10 mg/tab โดยนำผลของการศึกษาร้อยละปริมาณตัวยาสำคัญ (Assay) มาใช้กำหนดปริมาณซิลденаฟิลาฟอสเฟต ($C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$; MW 666.70) ที่จะตั้งตำรับในการศึกษานี้ จากนั้นเตรียมตามรายละเอียดส่วนประกอบในสูตรตำรับยาเม็ดซิลденаฟิลาฟอสเฟตตำรับต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 ปริมาณการเตรียมแต่ละสูตรตำรับที่ 1,000 tab ผสมส่วนประกอบต่างๆ ตามตำรับด้วยเครื่องผสมผงยาแบบลูกเต๋า (AR 400+ Universal Gear/KB20S, Erweka[®] GmbH, Germany) ใช้วิธีการผสมด้วยเทคนิคจีโอเมทริก

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบในสูตรตำรับยาเม็ดซิลเดนาฟิไลซิเทรต F1, F2 และ F3

ส่วนประกอบในสูตรตำรับ (mg)	F1	F2	F3
Sildenafil Citrate (equivalent to Sildenafil 10 mg)	14.255	14.255	14.255
FlowLac® 100 (SDL)	84.545	-	42.2725
Avicel® PH 102 (MCC)	-	84.545	42.2725
Colloidal Silicon Dioxide	0.2	0.2	0.2
Magnesium Stearate	1.0	1.0	1.0
น้ำหนักรวม (mg)	100	100	100

ตารางที่ 2 เกณฑ์สมบัติการไหลของผงยา

Carr's Index (%)	Flow Property	Angle of Repose (degrees)
<10	Excellent	25-30
11-15	Good	31-35
16-20	Fair-aid not needed	36-40
21-25	Passable-may hang up	41-45
26-31	Poor-must agitate, vibrate	46-55
32-37	Very poor	56-65
>38	Very, very poor	>66

การศึกษาการไหลของผงยา

การศึกษานี้ใช้วิธี fixed funnel method โดยการจัดตั้งกรวยแขวนบนขายึดจับปรับระดับความสูงให้ปลายกรวยอยู่สูงห่างจากกระดาษกราฟที่วางบนพื้นรองรับ 10 cm ซึ่งผงยาอย่างแม่นยำ 50 g แล้วเทผงยาลงสู่กรวยในขณะที่ปิดปลายกรวยไว้ จากนั้นเปิดปลายกรวยพร้อมกับจับเวลาที่ผงยาไหลผ่านปลายกรวยจนหมด บันทึกค่าเวลาที่ผงยาทั้งหมดไหลและคำนวณอัตราการไหลของผงยา (flow rate, g/sec) แล้วทำการวัดขนาดรัศมี (radius; r, unit in cm) และความสูง (height; h, unit in cm) ของกองผงยาที่อยู่บนกระดาษกราฟ นำไปคำนวณหาค่ามุมทรงตัวของผงยา (angle of repose; θ) จากสมการ (2) จำนวนตัวอย่าง n = 3 คำนวณค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation, S.D.) จากนั้นชั่งผงยาอย่างแม่นยำ 30 g ตั้งกระบอกตวง ขนาด 100 mL ในลักษณะเอียงค่อยๆ เทผงยาลงไปในกระบอกตวงแล้วตั้งให้ตรงอ่านปริมาตรของผงยา (V_0) หาค่าความหนาแน่น bulk density (D_0 , g/mL) จากนั้นนำกระบอกตวงที่มีผงยาไปเคาะโดยการยกกระบอกตวง

ขึ้นเหนือพื้นประมาณ 5 cm แล้วปล่อยให้กระบอกตวงตกลงสู่พื้น ทำซ้ำเป็นจำนวน 100 ครั้ง อ่านปริมาตรของผงยา (V_t) หาค่าความหนาแน่น tapped density (D_t , g/mL) จำนวนตัวอย่าง n = 3 คำนวณค่า mean และค่า S.D. คำนวณหาค่า Carr's Index ของผงยา จากสมการ (3) นำ θ และ Carr's Index ไปพิจารณาสมบัติในการไหลของผงยาตามเกณฑ์ดังแสดงในตารางที่ 2

$$\text{Angle of Repose } (\theta) = \tan^{-1}(h/r) \quad (2)$$

$$\text{Carr's index } (\%) = ((D_t - D_0) / D_0) \times 100 \quad (3)$$

การตอกอัดยาเม็ดซิลเดนาฟิไลซิเทรต

นำผงยาสูตรตำรับต่างๆ ที่เตรียมได้ไปตอกอัดด้วยเครื่องตอกยาเม็ดชนิดสากลเดี่ยว (EKO, บ.จ. เขียวเฮง, ประเทศไทย) ชุดสากล-เบ้า ตอกอัด มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 6 mm ที่ความดันแรงอัดแตกของยาเม็ด 2 ระดับ ได้แก่ 4 และ 8 kgf

การศึกษาความหนาของยาเม็ด

ศึกษาความหนาของยาเม็ด (Thickness; T) โดยสุ่มยาเม็ดไปวัดความหนาที่ละเม็ดด้วยเครื่องวัดความหนาของยาเม็ด (OXD3300100K, Oxford[®], UK) บันทึกค่าความหนาที่วัดได้จำนวนตัวอย่าง n = 10 คำนวณค่า mean และค่า S.D.

การศึกษาความแปรปรวนของน้ำหนักของยาเม็ด

ศึกษาความแปรปรวนของน้ำหนักของยาเม็ด (Weight Variation; WV) โดยสุ่มยาเม็ดไปชั่งน้ำหนักที่ละเม็ดด้วยเครื่องชั่งน้ำหนักแบบอิเล็กทรอนิกส์ (A120S, Sartorius[®], Germany) จำนวนตัวอย่าง n = 10 คำนวณค่า mean และค่า S.D. และนำไปหาค่า Acceptance Value (AV) แล้วพิจารณาเกณฑ์ตามข้อกำหนดด้าน Weight Variation ของยาเม็ดในเภสัชตำรับ USP 40/NF 35 หาก AV > L1 (L1=15.0) ต้องทำการสุ่มเพิ่มอีก 20 tab นำไปพิจารณาตามข้อกำหนดต่อไป

การศึกษาความต้านแรงอัดแตกของยาเม็ด

ศึกษาความต้านแรงอัดแตกของยาเม็ด (Crushing Strength; CS) โดยสุ่มยาเม็ดไปทดสอบด้วยเครื่องวัดความแข็งแรงของยาเม็ด (VK-200, Vanke[®], USA) บันทึกค่าที่วัดได้ จำนวนตัวอย่าง n = 10 คำนวณค่า mean และค่า S.D.

การศึกษาสภาพกร่อนได้ของยาเม็ด

ศึกษาสภาพกร่อนได้ของยาเม็ด (%Friability; F) โดยสุ่มยาเม็ดน้ำหนักไม่น้อยกว่า 6.5 g บันทึกเป็นค่าน้ำหนักก่อนการทดสอบ (W₀) นำไปทดสอบด้วยเครื่องวัดความกร่อนของยาเม็ด (Friabilator, Vanke[®], USA) ที่ความเร็วรอบ 25 rpm เวลานาน 4 min จากนั้นนำยาเม็ดออกมาบดฝุ่นแล้วชั่งน้ำหนักบันทึกเป็นค่าน้ำหนักหลังการทดสอบ (W_f) คำนวณหาค่าร้อยละความกร่อนของยาเม็ด จากสมการ (4)

$$\%Friability = ((W_0 - W_f) / W_0) \times 100 \quad (4)$$

การศึกษาสมบัติการแตกตัว

ศึกษาเวลาในการแตกตัวของยาเม็ด (Disintegration Time; DT) โดยสุ่มยาเม็ดไปทดสอบด้วยเครื่องวัดการแตกตัวของยาเม็ด (QC-21, Hanson Research, USA) ใช้น้ำบริสุทธิ์เป็นสารละลายตัวกลาง ที่อุณหภูมิ 37±0.5 °C บันทึกค่าเวลาที่ยาเม็ดแตกตัว จำนวนตัวอย่าง n = 6 คำนวณค่า mean และค่า S.D.

การศึกษาความแข็งแรงและดัชนีชี้วัดคุณภาพยาเม็ด

โดยการศึกษาความแข็งแรงและดัชนีชี้วัดคุณภาพยาเม็ด จากความสัมพันธ์ระหว่าง ความต้านแรงอัดแตก (CS)

สภาพกร่อนได้ (F) และเวลาในการแตกตัว (DT) ของยาเม็ด (Ayorinde *et al.*, 2012) โดยความแข็งแรงของยาเม็ด พิจารณาจากอัตราส่วนของ CS กับ F (CSFR) และดัชนีชี้วัดคุณภาพยาเม็ด (CSFR/DT) จากสมการ (5) และ (6)

$$CSFR = CS/F \quad (5)$$

$$CSFR/DT \text{ index} = CS/(F \cdot DT) \quad (6)$$

การพิจารณาค่า CSFR และ CSFR/DT โดยยาเม็ดที่มีค่า CSFR สูง บ่งบอกถึงการเป็นยาเม็ดที่มีความแข็งแรงที่ดี ยาเม็ดต้องมีความกร่อนต่ำ และยาเม็ดที่มีค่า CSFR/DT สูง เป็นยาเม็ดที่มีความแข็งแรงที่ดีและใช้เวลาในการแตกตัวต่ำ (Ayorinde *et al.*, 2012) บ่งบอกถึงการเป็นยาเม็ดที่มีสมบัติในการปลดปล่อยยาแบบเร็ว อย่างไรก็ตามยังไม่พบการกำหนดเกณฑ์ในการพิจารณาค่า CSFR และ CSFR/DT ไว้ การศึกษาครั้งนี้จึงใช้ข้อมูล CSFR และ CSFR/DT ของยาเม็ดสูตรตำรับทั้ง 3 ที่ CS 4 และ 8 kgf มาพิจารณาเปรียบเทียบเพื่อการอภิปรายผล

การเตรียมสารละลายมาตรฐานสำหรับการศึกษาสมบัติการปลดปล่อยตัวยาสาคัญจากยาเม็ด

เตรียมสารละลายมาตรฐาน โดยการชั่งสารมาตรฐานซิลเดนาฟิลซีเทรต (USP Sildenafil Citrate RS) อย่างแม่นยำ 25 mg ใน volumetric flask ขนาด 100 mL ละลายและปรับปริมาตรด้วยสารละลายตัวกลาง 0.01 N Hydrochloric acid (0.01 N HCl) จนครบปริมาตร จากนั้นเจือจางเป็นความเข้มข้น 1, 5, 10, 20 และ 30 ug/mL วัดการดูดกลืนแสงยูวีที่ความยาวคลื่น 290 nm นำค่าการดูดกลืนแสงยูวีไปสร้างกราฟสมการเชิงเส้นและสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (linearity) ของสารมาตรฐานสำหรับการศึกษาสมบัติการปลดปล่อยตัวยาสาคัญจากยาเม็ด

การศึกษาสมบัติการปลดปล่อยตัวยาสาคัญจากยาเม็ด

การศึกษาสมบัติการปลดปล่อยตัวยาสาคัญจากยาเม็ด (USP 40/NF 35) ด้วยเครื่องทดสอบการปลดปล่อยตัวยาสาคัญจากยาเม็ด (VK-7000, Vanke[®], USA) สารละลายตัวกลาง 0.01 N HCl ปริมาตร 900 mL, Apparatus 1 ที่หมุนด้วยความเร็ว 100 rpm ทำการสุ่มตัวอย่างสารละลายทดสอบที่เวลาผ่านไป 5, 10, 15, 20 และ 30 min วัดค่าการดูดกลืนแสงยูวีที่ความยาวคลื่น 290 nm คำนวณหาค่าร้อยละของปริมาณตัวยาสิลเดนาฟิลซีเทรตที่ปลดปล่อยจากยาเม็ด ที่เวลาต่างๆ จำนวนตัวอย่าง n = 6 หาค่า mean และค่า S.D. สร้างกราฟสมบัติการปลดปล่อยตัวยาสาคัญ โดยเกณฑ์ที่ยอมรับด้านการละลายของซิลเดนาฟิล (C₂₂H₃₀N₆O₄S) ไม่น้อยกว่า 80% (Q) ตามที่ฉลากระบุที่เวลาทดสอบ 15 min

การศึกษาร้อยละของปริมาณตามฉลาก (%Labeled Amount; %LA)

เตรียมสารละลายมาตรฐาน โดยการชั่งสารมาตรฐาน ซิลเดนาฟิซิลิเทรต (USP Sildenafil Citrate RS) อย่างแม่นยำ 28 mg ใน volumetric flask ขนาด 100 mL ละลายและปรับปริมาตรด้วย 10% methanol จนครบปริมาตร จากนั้นเจือจางเป็นความเข้มข้น 0.028 mg/mL (C_s) วัดการดูดกลืนแสงยูวีที่ความยาวคลื่น 292 nm บันทึกค่าการดูดกลืนแสงยูวี (r_s) จากนั้นเตรียมสารละลายตัวอย่างสำหรับการศึกษา %LA โดยชั่งน้ำหนักยาเม็ด 20 tab คำนวณหาค่าเฉลี่ย แล้วนำไปบดในโกร่ง ซึ่งผงยาที่บดให้ได้เท่ากับน้ำหนักเฉลี่ยหนึ่งเม็ดอย่างแม่นยำลงใน volumetric flask ขนาด 50 mL เติมน้ำละลายตัวกลาง 10% methanol ประมาณ 30 mL เขย่านาน 10 min เติมน้ำละลายตัวกลางจนครบปริมาตร เขย่าให้เข้ากัน กรองด้วยกระดาษกรอง Whatman® เบอร์ 1 จากนั้นนำส่วนใสไปเจือจางเป็นความเข้มข้น 0.02 mg/mL (C_u) วัดการดูดกลืนแสงยูวีที่ความยาวคลื่น 292 nm บันทึกค่าการดูดกลืนแสงยูวี (r_u) (USP 40/NF 35; Kanokwan *et al.*, 2006) คำนวณหาค่า %LA จากสมการ (7) จำนวนตัวอย่าง $n = 10$ หาค่า mean และค่า S.D. โดยเกณฑ์ที่ยอมรับ %LA ของซิลเดนาฟิซิลิเทรต ($C_{22}H_{30}N_6O_4S$) ตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับ USP 40/NF 35 อยู่ในช่วง 90% ถึง 110%

$$\%LA \text{ or } \%CU = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (M_1/M_2) \times 100 \quad (7)$$

r_u = ค่าการดูดกลืนแสง UV ของสารละลายตัวอย่างยาเม็ดซิลเดนาฟิซิลิเทรต

r_s = ค่าการดูดกลืนแสง UV ของสารละลายมาตรฐานซิลเดนาฟิซิลิเทรต

C_s = ความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐานซิลเดนาฟิซิลิเทรต (mg/mL)

C_u = ความเข้มข้นของสารละลายซิลเดนาฟิซิลิเทรตในยาเม็ดซิลเดนาฟิซิลิเทรต (mg/mL)

M_1 = น้ำหนักโมเลกุลของซิลเดนาฟิซิลิเทรต (474.58)

M_2 = น้ำหนักโมเลกุลของซิลเดนาฟิซิลิเทรต (666.70)

การศึกษาความสม่ำเสมอของปริมาณยา

(Content Uniformity; %CU)

สำหรับค่า C_s และ r_s ของสารละลายมาตรฐานให้ใช้ค่าเดียวกันกับการศึกษา %LA จากนั้นเตรียมตัวอย่างสำหรับการศึกษา %CU โดยสับเม็ดยาอย่างน้อย 30 tab ชั่งน้ำหนักยาเม็ดอย่างแม่นยำทีละเม็ด จำนวน 10 tab นำไปบดด้วยโกร่งทีละเม็ด จากนั้นชั่งผงยาที่บดได้อย่างแม่นยำลงใน volumetric flask ขนาด 50 mL เติมน้ำละลายตัวกลาง 10% methanol

ประมาณ 30 mL เขย่านาน 10 min เติมน้ำละลายตัวกลางจนครบปริมาตร เขย่าให้เข้ากัน กรองด้วยกระดาษกรอง Whatman® เบอร์ 1 จากนั้นนำส่วนใสไปเจือจางเป็นความเข้มข้น 0.02 mg/mL (C_u) วัดการดูดกลืนแสงยูวีที่ความยาวคลื่น 292 nm บันทึกค่าการดูดกลืนแสงยูวี (r_u) (USP 40/NF 35; Kanokwan *et al.*, 2006) คำนวณหาค่า %CU จากสมการ (7) โดยเกณฑ์ที่ยอมรับ %CU ของซิลเดนาฟิซิลิเทรต ($C_{22}H_{30}N_6O_4S$) อยู่ในช่วง 90% ถึง 110% จำนวนตัวอย่าง $n = 10$ หาค่า mean, S.D. และค่า Acceptance value (AV) ตามเกณฑ์การยอมรับในเภสัชตำรับ USP 40/NF 35

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลจากการวิจัยโดยหาค่า mean และค่า S.D. และทำการตรวจสอบลักษณะการกระจายข้อมูล หากพบการกระจายข้อมูลแบบปกติ (normal distribution) ให้ทำการวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยแบบความแปรปรวนทางเดียว (One-Way ANOVA) เมื่อพบว่าแตกต่างกันจึงทดสอบความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยเป็นรายคู่โดยวิธีทดสอบ Tukey โดยใช้โปรแกรมทางสถิติ SPSS for windows version 24 โดยกำหนดให้ค่าเฉลี่ยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p < 0.05$

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

ร้อยละปริมาณตัวยาสัญญาที่นำมาตั้งตำรับ

จากการศึกษาร้อยละปริมาณตัวยาสัญญา (Assay) พบว่า ซิลเดนาฟิซิลิเทรตที่จะนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในสูตรตำรับยาเม็ดซิลเดนาฟิซิลิเทรต มีค่า Assay เท่ากับ 98.55% จึงผ่านเกณฑ์การยอมรับและสามารถใช้เป็นวัตถุดิบในการตั้งตำรับต่อไปได้ ดังนั้นเพื่อให้ยาเม็ดมีปริมาณซิลเดนาฟิซิลิเทรตเท่ากับ 10 mg/tab ต้องใช้ซิลเดนาฟิซิลิเทรตที่นำมาเป็นวัตถุดิบในการตั้งตำรับ ปริมาณ 14.255 mg/tab

สมบัติการไหลของผงยา

จากการศึกษาสมบัติการไหลของผงยาสูตรตำรับต่างๆ ที่เตรียมได้ ดังข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 3 พบว่า อัตราการไหลของผงยาสูตรตำรับ F1 มี flow rate ที่ 3.41 ± 0.06 g/sec ค่า angle of repose ที่ 27.10 ± 0.27 ความหนาแน่น bulk density และ tapped density ที่ 0.71 ± 0.01 และ 0.79 ± 0.00 g/mL ตามลำดับ อยู่ในระดับ excellent ตามเกณฑ์สมบัติการไหลดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งสูงกว่า F2 และ F3 เนื่องจาก F1 มีส่วนประกอบของ SDL ที่มีสมบัติในการไหลและความหนาแน่นที่สูงกว่า MCC สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kim (2014) และ

Søgaard *et al.* (2012) สูตรตำรับ F3 มีค่า flow rate, angle of repose, bulk density และ tapped density ดีกว่า F2 เนื่องจากมี SDL และ MCC เป็นส่วนประกอบ เมื่อพิจารณาจากความหนาแน่นของผงยา พบว่า สูตรตำรับ F1 มีค่า Carr's index เท่ากับ 9.88 ± 0.61 อยู่ในระดับ excellent ตามเกณฑ์สมบัติการไหลดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งดีกว่า F2 (passable) และ F3

(good) จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นว่า สูตรตำรับที่มี SDL เป็นส่วนประกอบสามารถทำให้ผงยามีสมบัติการไหลที่ดีเยี่ยม และ การใช้ SDL ร่วมกับ MCC ในสูตรตำรับ สามารถทำให้สมบัติในการไหลของผงยาดีขึ้นได้เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรตำรับที่มี MCC เป็นส่วนประกอบเพียงชนิดเดียว

ตารางที่ 3 สมบัติการไหลของผงยาซิลเดนาฟิลซีเทรต สูตรตำรับ F1, F2 และ F3

Properties (mean±S.D.)	F1	F2	F3
Flow Rate (g/sec)	3.41±0.06	1.18±0.04	2.08±0.10
Angle of Repose (θ)	27.10±0.27	34.22±0.46	30.48±0.16
Bulk Density (g/mL)	0.71±0.01	0.45±0.01	0.56±0.01
Tapped Density (g/mL)	0.79±0.00	0.57±0.01	0.66±0.01
Carr's Index (%)	9.88±0.61	21.34±0.39	14.73±0.51

ตารางที่ 4 สมบัติทางกายภาพของยาเม็ดซิลเดนาฟิลซีเทรต สูตรตำรับ F1, F2 และ F3 ที่ระดับ CS 4 kgf (F1CS4, F2CS4 และ F3CS4) และ 8 kgf (F1CS8, F2CS8 และ F3CS8)

Properties (mean±S.D.)	F1CS4	F1CS8	F2CS4	F2CS8	F3CS4	F3CS8
Thickness (mm.)	2.54±0.02	2.44±0.03	3.05±0.06	2.68±0.05	2.76±0.08	2.55±0.07
WV (mg)	100.82±1.42	100.21±1.99	99.35±1.69	100.74±1.69	100.81±2.12	99.95±2.01
AV of WV	3.42	4.78	4.05	4.06	5.08	4.83
CS (kgf)	4.22±0.49	8.17±0.61	4.30±0.40	8.20±0.57	4.20±0.43	8.23±0.56
F (%)	0.72	0.49	0.46	0.24	0.58	0.26
CSFR	5.86	16.67	9.35	34.17	7.24	31.65
DT (min)	15.15±0.25	17.78±0.54	0.59±0.06	3.56±0.49	0.57±0.05	5.99±0.44
CSFR/DT Index	0.39	0.94	15.86	9.51	12.61	5.30

ความหนาของยาเม็ด

จากข้อมูลค่าความหนา (T) ของยาเม็ดซิลเดนาฟิลซีเทรตสูตรตำรับต่างๆ ที่มี CS 2 ระดับ (4 และ 8 kgf) ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า ยาเม็ดสูตรตำรับ F1 มีความหนาน้อยกว่า F2 เมื่อเปรียบเทียบที่ระดับ CS เดียวกัน ($p < 0.01$) ทั้งนี้เป็นผลจากความหนาแน่นของอนุภาคที่แตกต่างกัน สอดคล้องกับสมบัติความหนาแน่น tapped density ของ SDL ที่มากกว่า MCC ส่วนยาเม็ดสูตรตำรับ F3 ที่มี SDL และ MCC เป็นส่วนประกอบที่

CS ทั้ง 2 ระดับ มีค่าความหนาของยาเม็ดอยู่ระหว่าง F1 และ F2 เป็นผลจากสมบัติของสารช่วยตอกตรงทั้งสองร่วมกัน ยาเม็ดที่ระดับ CS 8 kgf มีความหนาน้อยกว่าที่ระดับ CS 4 kgf เมื่อเปรียบเทียบที่สูตรตำรับเดียวกัน ($p < 0.05$) เนื่องจากการให้แรงตอกอัดแก่ยาเม็ดเพิ่มขึ้นเพื่อให้ยาเม็ดมี CS มากขึ้น จะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพและอนุภาคอัดกันหนาแน่นขึ้น ประกอบกับช่องว่างระหว่างอนุภาคลดลงตามแรงตอกอัดที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ค่าความหนาของยาเม็ดลดลง

ความแปรปรวนของน้ำหนักของยาเม็ด

จากการศึกษาความแปรปรวนของน้ำหนักของยาเม็ดซิลเดนาฟิซิลเทรต (WV) สูตรตำรับต่างๆ ที่มี CS 2 ระดับ (4 และ 8 kgf) ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า ยาเม็ดสูตรตำรับทั้ง 3 ที่ CS ทั้ง 2 ระดับ มีค่า WV เท่ากับ 99.35 ± 1.69 ถึง 100.82 ± 1.42 เมื่อพิจารณาจากค่า AV ซึ่งเท่ากับ 3.42 ถึง 5.08 (acceptance criteria is $AV < L1$; $L1 = 15.0$) ดังนั้นยาเม็ดซิลเดนาฟิซิลเทรต สูตรตำรับทั้งสามที่ระดับ CS 4 และ 8 kgf (F1CS4, F1CS8, F2CS4, F2CS8, F3CS4 และ F3CS8) จึงผ่านเกณฑ์ตามข้อกำหนดด้าน Weight Variation ของยาเม็ดในเภสัชตำรับ USP 40/NF 35

ความต้านแรงอัดแตกของยาเม็ด

จากการศึกษาความต้านแรงอัดแตก (CS) ของยาเม็ดซิลเดนาฟิซิลเทรตสูตรตำรับต่างๆ ที่มี CS 2 ระดับ (4 และ 8 kgf) ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า ที่ระดับ CS 4 kgf ได้แก่ F1CS4, F2CS4 และ F3CS4 มีค่า CS 4.20 ± 0.43 ถึง 4.30 ± 0.40 kgf และที่ระดับ CS 8 kgf ได้แก่ F1CS8, F2CS8 และ F3CS8 มีค่า CS 8.17 ± 0.61 ถึง 8.23 ± 0.56 kgf แต่ละระดับมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) เนื่องจากการควบคุมแรงในการตอกอัดเพื่อให้ยาเม็ดมีค่า CS เป็นไปตามที่กำหนด

สภาพกร่อนได้ของยาเม็ด

จากการศึกษาสภาพกร่อนได้ (F) ของยาเม็ดซิลเดนาฟิซิลเทรตสูตรตำรับต่างๆ ที่มี CS 2 ระดับ (4 และ 8 kgf) ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า ยาเม็ดสูตรตำรับ F1 มีค่า F มากกว่า F2 เมื่อเปรียบเทียบที่ระดับ CS เดียวกัน (F1CS4 กับ F2CS4 และ F1CS8 กับ F2CS8) F1 มี SDL ซึ่งจัดเป็น brittle materials เป็นส่วนประกอบ มีความเปราะจึงเกิดการกร่อนมากกว่า F2 ที่มี MCC ซึ่งจัดเป็น ductile materials เป็นส่วนประกอบ ที่มีความเหนียวจึงเกิดการกร่อนน้อยกว่า สอดคล้องกับการศึกษาของ Worranan *et al.* (2018) ที่ใช้สารช่วยตอกตรง SDL และ MCC ในการพัฒนายาเม็ดที่พบว่า ค่า F ของยาเม็ดที่มี SDL มากกว่า MCC ($p < 0.05$) ส่วนยาเม็ดสูตรตำรับ F3 เมื่อเปรียบเทียบที่ระดับ CS เดียวกัน มีค่า F อยู่ระหว่าง F1 และ F2 เนื่องจากมี SDL และ MCC เป็นส่วนประกอบ แสดงให้เห็นว่าการใช้ MCC ร่วมด้วยในสูตรตำรับทำให้ความกร่อนลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ

การใช้ SDL เพียงชนิดเดียว เมื่อพิจารณาจากระดับ CS ของยาเม็ดทั้ง 3 สูตรตำรับ พบว่า CS ที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้ความกร่อนของยาเม็ดลดลง

สมบัติการแตกตัว

จากการศึกษาเวลาในการแตกตัว (DT) ของยาเม็ดซิลเดนาฟิซิลเทรตสูตรตำรับต่างๆ ที่มี CS 2 ระดับ (4 และ 8 kgf) ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า ยาเม็ดสูตรตำรับ F1 มีค่า DT มากกว่า F2 ($p < 0.01$) ซึ่ง F1 ประกอบด้วย SDL เมื่อได้รับแรงตอกอัดอนุภาคจะเกิดการแตกหักจนแหลกละเอียด ช่องว่างระหว่างอนุภาคจึงลดลงสัมพันธ์กับแรงตอกอัดที่เพิ่มขึ้น น้ำจะแทรกเข้าไปทำลายพันธะระหว่างอนุภาคได้ยาก ยาเม็ดจึงคงรูปได้นานขึ้น DT ของ F1 จึงเพิ่มขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ Sunee *et al.* (2017) และ Yanisa *et al.* (2013) ที่พบว่า การใช้ SDL ในตำรับยาเม็ดส่งผลให้ DT มีค่าสูงกว่าการใช้สารช่วยตอกตรงชนิดอื่น สูตรตำรับ F2 ที่ประกอบด้วย MCC นอกจากสมบัติในการตอกอัดและการคงรูปที่ดีแล้ว ยังมีสมบัติเป็นสารช่วยแตกตัว (disintegrants) เมื่อสัมผัสกับน้ำ (Rasha and Myasar, 2019) จึงมีค่า DT ที่ต่ำ สูตรตำรับ F3 ที่ประกอบด้วย SDL ร่วมกับ MCC ที่ระดับ CS 4 kgf (F3CS4) มีค่า DT ที่ไม่แตกต่างกันกับ F2CS4 ($p > 0.05$) เนื่องจากยาเม็ดทั้งสองมีความแข็งระดับต่ำ (Pedro, 2017) MCC สามารถแสดงสมบัติการเป็น disintegrant ได้ดี ดังนั้นยาเม็ดทั้งสองจึงมีค่า DT ไม่แตกต่างกัน เมื่อระดับ CS สูงขึ้นเป็น 8 kgf ยาเม็ดสูตรตำรับ F3CS8 มีค่า DT เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ F2CS8 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) เนื่องจาก CS ที่สูงขึ้น ทำให้ MCC แสดงสมบัติการเป็น disintegrant ลดลง ในขณะที่ SDL มีการแตกหักของอนุภาคเพิ่มขึ้น จนช่องว่างระหว่างอนุภาคลดลง น้ำจึงแทรกเข้าไปทำลายพันธะระหว่างอนุภาคได้ยากขึ้น ค่า DT จึงเพิ่มขึ้น เมื่อพิจารณาจากระดับ CS ของยาเม็ดทั้ง 3 สูตรตำรับ พบว่า CS ที่เพิ่มขึ้นส่งผลต่อ DT ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$)

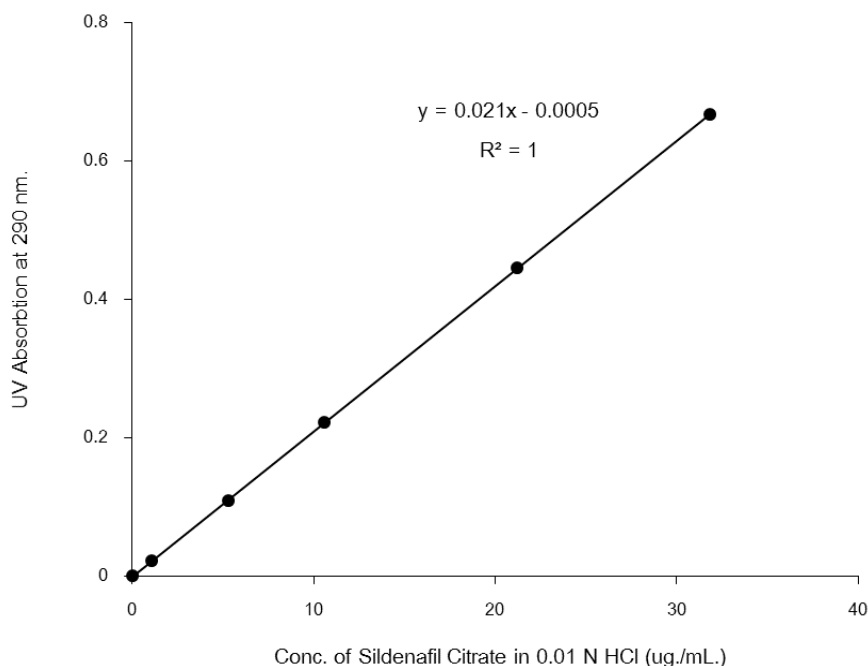
ความแข็งแรงและดัชนีชี้วัดคุณภาพยาเม็ด

จากการศึกษาความแข็งแรงของยาเม็ด (CSFR) และดัชนีชี้วัดคุณภาพยาเม็ด (CSFR/DT) สูตรตำรับต่างๆ ที่มี CS 2 ระดับ (4 และ 8 kgf) ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า ยาเม็ดสูตรตำรับทั้ง 3 มีค่า CSFR ที่ CS 8 kgf สูงกว่าที่ CS 4 kgf แสดง

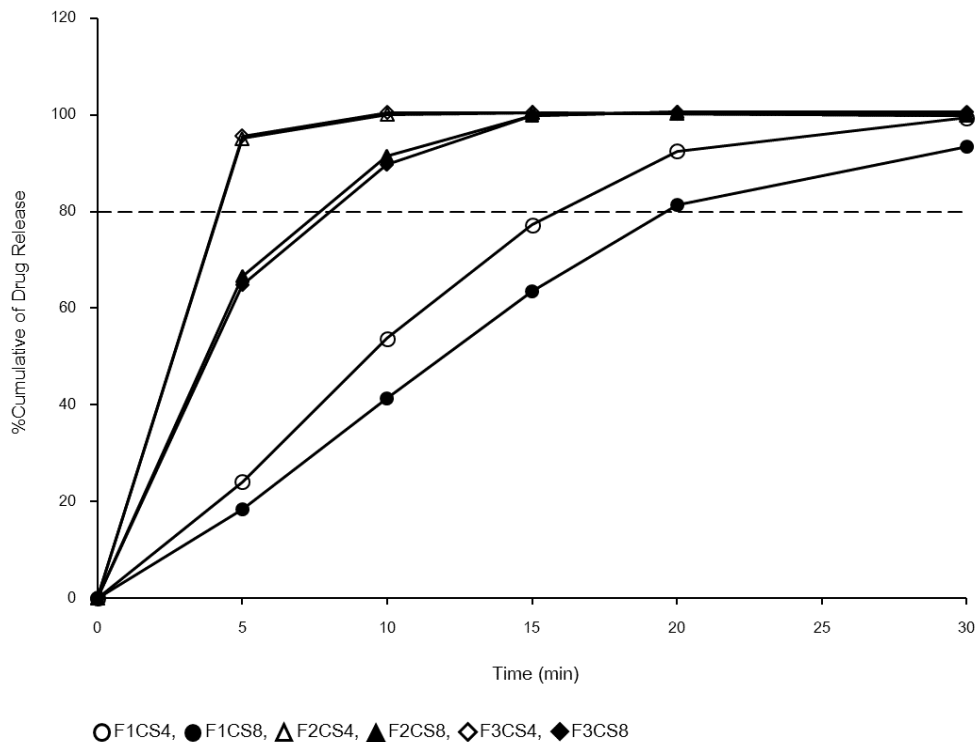
ให้เห็นว่า ค่า CS ของยาเม็ดที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้ยาเม็ดมีความกร่อนลดลง CSFR จึงเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับระดับ CS เดียวกัน พบว่า ยาเม็ดสูตรตำรับ F2 ที่ประกอบด้วย MCC มีค่า CSFR สูงกว่า F1 ที่ประกอบด้วย SDL เนื่องจากสมบัติความกร่อนของยาเม็ด F2 ที่ต่ำกว่า F1 ส่วนยาเม็ดสูตรตำรับ F3 ที่มี SDL และ MCC เป็นส่วนประกอบ มีค่า CSFR ของยาเม็ดอยู่ระหว่าง F1 และ F2 แสดงให้เห็นว่าการใช้ MCC ร่วมด้วยในสูตรตำรับทำให้ความกร่อนลดลง ส่งผลให้ CSFR เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ SDL เพียงชนิดเดียว

เมื่อพิจารณาจากข้อมูล CSFR/DT index พบว่า ที่ CS ระดับ 4 และ 8 kgf ยาเม็ดสูตรตำรับ F2 ที่มี MCC เป็นส่วนประกอบ มีค่า CSFR/DT เท่ากับ 15.86 และ 9.51 ตามลำดับ สูงกว่า F1 ที่มี SDL เป็นส่วนประกอบ ซึ่งมีค่า 0.39 และ 0.94 ตามลำดับ เนื่องจากยาเม็ดสูตรตำรับ F1 ให้ค่า DT ที่สูงมาก จึงส่งผลให้ค่า CSFR/DT มีค่าต่ำกว่า F2 ซึ่งให้ค่า DT ที่ต่ำกว่า ส่วนยาเม็ดสูตรตำรับ F3 ที่มี SDL และ MCC เป็นส่วนประกอบ มีค่า CSFR/DT ของยาเม็ดอยู่ระหว่าง F1 และ F2

เนื่องจากการใช้ MCC ร่วมด้วยในสูตรตำรับทำให้ค่า F และ DT ลดลง ส่งผลให้ CSFR/DT เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ F1 ซึ่งใช้ SDL เป็นส่วนประกอบเพียงชนิดเดียว เมื่อพิจารณาจากระดับ CS ของยาเม็ดสูตรตำรับ F1 ที่มี SDL ที่เป็นส่วนประกอบในตำรับ เมื่อได้รับแรงตอกอัดมากขึ้น อนุภาคเกิดการแตกละเอียด แรงยึดเกาะทางพันธะระหว่างอนุภาคมีมากขึ้น จะเห็นได้จากค่า F ที่ลดลง และ DT มีค่าเพิ่มขึ้น แต่เนื่องจาก SDL มีสมบัติในการละลายน้ำได้ดี แรงตอกอัดที่เพิ่มขึ้นไม่ทำให้สมบัติการละลายน้ำของ SDL เปลี่ยนแปลง ทำให้ค่า DT เพิ่มขึ้นไม่มาก จึงส่งผลให้ F1 มีค่า CSFR/DT เพิ่มขึ้น ส่วนยาเม็ดสูตรตำรับ F2 และ F3 ที่มี MCC และ MCC ร่วมกับ SDL เป็นส่วนประกอบตามลำดับ เนื่องจาก MCC มีสมบัติในการตอกอัดและความคงตัวที่ดี ละลายน้ำได้ไม่ทัน มีสมบัติในการเป็น disintegrants เมื่อสัมผัสกับน้ำ เมื่อได้รับแรงตอกอัดในระดับต่ำ (CS 4 kgf) จะมีค่า DT ที่ต่ำ แต่เมื่อได้รับแรงตอกอัดมากขึ้น (CS 8 kgf) จะมีสมบัติการเป็น disintegrants ลดลง ทำให้ค่า DT เพิ่มขึ้นมาก จึงส่งผลให้ F2 และ F3 มีค่า CSFR/DT ลดลง



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์และสมการเชิงเส้นของสารมาตรฐานซิลเดนาฟิซิลเทอร์ ในสารละลาย 0.01 N HCl



รูปที่ 2 การปลดปล่อยตัวยาสำคัญซิลเดนาฟิซิลเทรตจากยาเม็ด F1, F2 และ F3 ที่ระดับ CS 4 kgf (F1CS4, F2CS4 และ F3CS4) และ 8 kgf (F1CS8, F2CS8 และ F3CS8)

สมบัติการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากยาเม็ด

จากความสัมพันธ์เชิงเส้นของสารมาตรฐานซิลเดนาฟิซิลเทรต สำหรับการศึกษาศักยภาพการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากยาเม็ด มีสมการ $y = 0.021x - 0.0005$, $R^2 = 1$ ดังแสดงในรูปที่ 1 และกราฟการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากยาเม็ด ดังแสดงในรูปที่ 2 พบว่า ยาเม็ดสูตรตำรับ F2CS4 และ F3CS4 ที่เวลา 5 min และสูตรตำรับ F2CS8 และ F3CS8 ที่เวลา 10 min สามารถปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้มากกว่าร้อยละ 80 ส่วนยาเม็ดสูตรตำรับ F1CS4 และ F1CS8 ที่เวลา 15 min สามารถปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้ต่ำกว่าร้อยละ 80 จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ายาเม็ดที่มี SDL เป็นส่วนประกอบในตำรับทำให้ DT ของยาเม็ดมีค่าสูงส่งผลให้การปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากยาเม็ดลดลงการมี MCC เป็นส่วนประกอบในตำรับทำให้ DT ของยาเม็ดมีค่าต่ำส่งผลให้การปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากยาเม็ดดีขึ้น ดังนั้นยาเม็ดสูตรตำรับ F2 และ F3 ที่ระดับ CS 4 และ 8 kgf (F2CS4,

F2CS8, F3CS4 และ F3CS8) จึงผ่านข้อกำหนดของการปลดปล่อยตัวยาซิลเดนาฟิซิลเทรตจากยาเม็ดในเภสัชตำรับ USP 40/NF 35

ร้อยละของปริมาณตามฉลากและความสม่ำเสมอของปริมาณยาในยาเม็ด

จากข้อมูลการศึกษา %LA, %CU และ AV ดังแสดงในตารางที่ 5 พบว่า ยาเม็ดสูตรตำรับ F1, F2 และ F3 ที่ CS 4 และ 8 kgf มีค่า %LA เท่ากับ 96.19 ± 1.48 ถึง 97.17 ± 1.64 ค่า %CU เท่ากับ 94.26 ± 3.09 ถึง 95.48 ± 3.08 และค่า AV เท่ากับ 5.01 ถึง 6.15 (acceptance criteria is $AV < L1$; $L1 = 15.0$) ดังนั้นยาเม็ดซิลเดนาฟิซิลเทรตสูตรตำรับทั้งสามที่ระดับ CS 4 และ 8 kgf (F1CS4, F1CS8, F2CS4, F2CS8, F3CS4 และ F3CS8) จึงผ่านเกณฑ์ตามข้อกำหนดด้านปริมาณตัวยาสำคัญตามที่ฉลากระบุ และความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญซิลเดนาฟิซิลจากยาเม็ดในเภสัชตำรับ USP 40/NF 35

ตารางที่ 5 ร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญ (%LA) และความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (%CU) ในยาเม็ดซิลเดนาฟิซิลิเทรต สูตรตำรับ F1, F2 และ F3 ที่ระดับ CS 4 kgf (F1CS4, F2CS4 และ F3CS4) และ 8 kgf (F1CS8, F2CS8 และ F3CS8)

Properties (mean±S.D.)	F1CS4	F1CS8	F2CS4	F2CS8	F3CS4	F3CS8
%LA	96.60±1.59	97.17±1.64	96.21±1.61	97.02±1.61	96.19±1.48	97.10±1.50
%CU	94.78±3.16	94.26±3.09	94.14±3.13	95.47±3.08	95.48±3.08	94.34±3.00
AV	5.71	5.26	6.15	5.34	5.86	5.01

สรุปผลการวิจัย

การพัฒนาตำรับยาเม็ดซิลเดนาฟิซิลิเทรตโดยวิธีตอกตรงที่ใช้ SDL เป็นสารช่วยตอกตรงในตำรับ ทำให้ผงยามีสมบัติการไหลที่ดี และการใช้ SDL ร่วมกับ MCC ทำให้ผงยามีสมบัติการไหลที่ดีกว่าการใช้ MCC เพียงชนิดเดียวในตำรับ เมื่อนำไปตอกอัดเป็นเม็ด ยาเม็ดทุกตำรับผ่านเกณฑ์ตามข้อกำหนดด้านความแปรปรวนทางน้ำหนักของยาเม็ด การใช้ MCC เป็นสารช่วยตอกตรงในตำรับทำให้ยาเม็ดมีความกร่อนและเวลาในการแตกตัวที่ต่ำ และการใช้ MCC ร่วมกับ SDL (1:1) ทำให้ยาเม็ดมีความกร่อนและเวลาในการแตกตัวต่ำกว่าการใช้ SDL เพียงชนิดเดียวในตำรับ ยาเม็ดทั้งสามสูตรตำรับที่ CS 8 kgf มีค่า CSFR ที่ดีกว่ายาเม็ดที่ CS 4 kgf และยาเม็ดที่มี MCC หรือ MCC ร่วมกับ SDL ที่ CS 4 kgf มีค่า CSFR/DT ดีกว่าที่ CS 8 kgf ยาเม็ดที่มี MCC หรือ MCC ร่วมกับ SDL ที่ CS 4 และ 8 kgf สามารถปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากยาเม็ดได้มากกว่าร้อยละ 80 ที่เวลา 15 min จึงผ่านข้อกำหนดของการละลายจากยาเม็ดในเกสซ์ตำรับ ยาเม็ดทุกตำรับที่ CS 4 และ 8 kgf ผ่านเกณฑ์และเป็นไปตามข้อกำหนดด้านปริมาณและความสม่ำเสมอของตัวยาซิลเดนาฟิซิลิเทรตในยาเม็ด จากผลการวิจัยข้างต้นสรุปได้ว่ายาเม็ดซิลเดนาฟิซิลิเทรตที่เตรียมโดยวิธีตอกตรง ที่มีสารช่วยตอกตรง MCC หรือ SDL ร่วมกับ MCC สารช่วยไหลคอลลอยด์ซิลิโคนไดออกไซด์ และสารหล่อลื่นแมกนีเซียมสเตียเรต ในตำรับที่ CS 4 และ 8 kgf มีสมบัติเป็นไปตามมาตรฐานในข้อกำหนดของเกสซ์ตำรับ (USP 40/NF 35) และอาจใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาตำรับที่มีขนาดต่ำ เพื่อใช้ในการรักษาที่ปลอดภัยและลดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์และรุนแรงจากการใช้ยาขนาดสูงสำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยาภายในประเทศได้

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ อุปกรณ์ และเครื่องมือสำหรับการทำวิจัยในครั้งนี้

References

- Ayorinde JO, Odeniyi MA, Itiola AO. Evaluation of Pharmaceutical and Chemical Equivalence Selected Brands of Diclofenac Sodium Tablets. *East Cent Afr J Pharm Sci* 2012; 15: 3-9.
- Christiansen E, Guirguis WR, Cox D, Osterloh IH. Long-Term Efficacy and Safety of Oral Viagra (Sildenafil Citrate) in Men with Erectile Dysfunction and the Effect of Randomised Treatment Withdrawal. *Int J Important Res* 2000; 12: 177-182.
- Jones DS. Solid-dosage forms: tablets. In: Jones DS, editors. *Pharmaceutics-Dosage Form and Design*. Pharmaceutical Press. London. 2008. 286.
- Kanokwan J, Jomjai P, Sukanya P. Development of Analytical Determination of Sildenafil Citrate Tablet. *Isan J Pharm Sci* 2006; 2(2): 1-8.
- Kim G. The Effect of Crystalline and Amorphous Lactose on Mechanical of Roller Compaction Ribbon and Tablets (Dissertation). Lawrence, USA, University of Kansas; 2014. 56p.
- Morales AM, Mirone V, Dean J, Costa P. Varidenafil for The Treatment of Erectile Dysfunction: An Overview of The Clinical Evidence. *Clin Intervention Aging* 2009; 4: 463-472.



- Pedro IDR, Brandao ICC, Souza GMCP, Carneiro G.
Development of Tablet Formulations of Calcium Carbonate by Direct Compression. *J Appl Pharm Sci* 2017; 4(2): 12-20.
- Rasha KD, Myasar A-K. Formulation of Orally Disintegrating Tablets of Cinnarizine by using Direct Compression Method. *Int J Appl Pharm* 2019; 11(1): 117-123.
- Sunee C, Tawatchai T, Pathamaporn C. Development of Mannitol-Corn Starch Co-processed Direct Compression Excipient Using Lactitol as Binder. *Isan J Pharm Sci* 2017; 13(4): 63-76.
- Søgaard SV, Bryder M, Allesø M, Rantanen J.
Characterization of powder properties using a powder rheometer. MDPI AG [online] 2012 Apr 30 [cited 2019 Apr 27]. Available at:
<https://sciforum.net/paper/view/conference/825>
- The United States Pharmacopoeia 40/National Formulary 35. Rockville: The United States Pharmacopoeia Convention, 2017. 802-805, 6156-6159.
- Worranan R, Penpun W, Prasert A, Praneet O, Nattawat N. Development of High Active Andrographolide Tablet from Andrographis Paniculata Extract. *Thai J Pharm Sci* 2018; 42(Suppl.): 223-226.
- Yanisa B, Saengrawee S, Padungkwan C. A Feasibility Study of Alcoholic-Alkaline Treated Rice Starch for Disintegrant in Tablet. In: Graduate School, Khon Kaen University, editors. GRC 2013: Proceedings of the 14th Graduate Research Conference; 2013 Feb 22; Khon Kaen. Thailand: 2013. p.1069-1077.
- Young JM, Bennett C, Gilhooly P, Wessells H, Ramos DE. Efficacy and Safety of Sildenafil Citrate (Viagra) in Black and Hispanic American Men. *Urology* 2002; 60(2 Suppl 2): 39-48.