

การพัฒนาตำรับยาเม็ดฟิโนโทอินโซเดียมชนิดปลดปล่อยแบบควบคุม

สุธินี คำเพ็ง¹, อนงค์นาฏ ศุภพิสุทธิ์¹, จอมใจ ไพรรพัฒนา²

บทคัดย่อ

การพัฒนาตำรับยาเม็ดฟิโนโทอินโซเดียมชนิดปลดปล่อยแบบควบคุม

สุธินี คำเพ็ง¹, อนงค์นาฏ ศุภพิสุทธิ์¹, จอมใจ ไพรรพัฒนา²

ว. เกษตรศาสตร์อีสาน 2554;7(3) : 47-54

Received : 24 May 2011

Accepted : 31 August 2011

บทนำ: ฟิโนโทอินเป็นยากันชักที่มีช่วงการรักษาแคบเป็นกรดอนที่ละลายน้ำยาก จึงทำให้อยู่ในรูปเกลือโซเดียม แม้ฟิโนโทอินโซเดียมจะละลายได้ดีขึ้น แต่เมื่อให้ยาโดยการรับประทาน หรือเมื่ออยู่ในสภาวะกรด ยาจะเปลี่ยนกลับมาเป็น ฟิโนโทอินกรดอิสระ ซึ่งการละลายต่ำมาก ทำให้การดูดซึมต่ำและความเข้มข้นของยาในพลาสมาไม่คงที่ **วัตถุประสงค์:** พัฒนาระบบนำส่งยาฟิโนโทอินโซเดียมชนิดหลายหน่วยในรูปแบบยาเม็ดเล็ก ให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาตามส่วนต่างๆ ของทางเดินอาหาร 3 ช่วงคือ ที่กระเพาะอาหาร ที่ลำไส้เล็ก และที่ลำไส้ใหญ่ และใส่สารปรับค่าความเป็นกรดเบสในเม็ดยา เพื่อควบคุมให้ขึ้นของการแพร่รอบเม็ดยามีค่าความเป็นกรดเบสมากกว่าค่าพีเคเอ (8.3) ลดปัญหาด้านการละลายของตัวยาทั้งในกระเพาะอาหาร และลำไส้ **วัสดุและวิธีการทดลอง:** เตรียมมินิแท็บเล็ตขนาดยา 25 มิลลิกรัมและมีสารเพิ่มปริมาณ สารหล่อลื่น และโซเดียมไบคาร์บอเนตที่ความเข้มข้นต่างๆ เป็นสารปรับพีเอชเพื่อป้องกันไม่ใหยาเปลี่ยนกลับมาเป็นฟิโนโทอินกรดอิสระและเพิ่มการละลายของยาในทางเดินอาหาร เคลือบมินิแท็บเล็ตส่วนหนึ่งด้วย Coteric® L 100 เพื่อควบคุมให้ปลดปล่อยยาในลำไส้เล็ก และอีกส่วนเคลือบด้วย Polycoat® S 100 เพื่อควบคุมให้ปลดปล่อยยาที่ลำไส้ใหญ่ ประเมินคุณสมบัติของตำรับตามข้อกำหนดของ USP และ BP ได้แก่ วัฏความแข็ง, ความกร่อน, ความแปรปรวนของน้ำหนัก, เวลาในการแตกตัว, ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญ, และการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาโดยบรรจุมินิแท็บเล็ตในแคปซูลให้มีสัดส่วนของ เม็ดปล่อย: เม็ดเคลือบ Coteric® L 100: เม็ดเคลือบ Polycoat® S 100 เป็น 1:2:1 ทดสอบในตุ๊กกลาง 0.1 นอร์แมลซาลละลายกรดไฮโดรคลอริก นาน 2 ชั่วโมง, สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 นาน 3 ชั่วโมงและสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 7.4 นาน 2 ชั่วโมง **ผลการศึกษา:** มินิแท็บเล็ตตำรับที่ 1, 2 และ 3 มีน้ำหนักเฉลี่ยต่อเม็ดเป็น 50.69, 50.94 และ 50.98 มิลลิกรัมตามลำดับ ความกร่อน ร้อยละ 0.622, 0.284 และ 0.568 ตามลำดับ ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญ ร้อยละ 97.30±1.66, 97.33±1.79 และ 97.84±3.49 ตามลำดับ ผลการศึกษาการปลดปล่อยตัวยา พบว่าที่สภาวะกรดตำรับที่ 1, 2 และ 3 มีการปลดปล่อยตัว

¹ นักศึกษา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

² Ph.D, รองศาสตราจารย์ อาจารย์ประจำสาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* ติดต่อผู้พิมพ์: รองศาสตราจารย์ ดร.จอมใจ ไพรรพัฒนา สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002 โทร. 043 202378 โทรสาร 043 362092 Email: jomsuj@kku.ac.th

¹ Student of Faculty of Pharmaceutical Sciences, KhonKaen University, KhonKaen, Thailand, 40002

² Ph.D, Associate Professor, Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, KhonKaen University, KhonKaen, Thailand, 40002

* Corresponding author: Jomjai Peerapattana, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, KhonKaen University, KhonKaen, Thailand, 40002 Tel. + 6643 202378 Fax: +6643 362092 E-mail: jomsuj@kku.ac.th

ยาออกมาร้อยละ 25.54, 23.41 และ 22.01 ตามลำดับ ที่ พีเอช 6.8 มีการปลดปล่อยตัวยาสะสม ร้อยละ 71.57, 50.15 และ 41.90 ตามลำดับ ที่ พีเอช 7.4 มีการปลดปล่อยตัวยาสะสมร้อยละ 91.55, 67.26 และ 55.02 ตามลำดับ **สรุปผล:** พบว่ามินิแท็บเล็ตสามารถปลดปล่อยตัวยาในสภาวะกรด ที่พีเอช 6.8 และที่พีเอช 7.4 ตามที่ได้ออกแบบไว้แต่การเพิ่มปริมาณโซเดียมไบคาร์บอเนตกลับทำให้ยาถูกปลดปล่อยได้ช้าลง

คำสำคัญ: ฟีนโทอิน โซเดียม, ระบบนำส่งยาชนิดหลายหน่วย, เม็ดยาเคลือบด้วยสารละลายเฉพาะในลำไส้, โซเดียมไบคาร์บอเนต

Abstract

The development of phenytoin sodium controlled release tablet

Suthinee Khampeng¹, Anongnat Suppapisut¹, Jomjai Peerapattana^{2*}

IJPS, 2011; 7(3) : 47-54

Introduction: Phenytoin is an anticonvulsant drug with narrow therapeutic range. It is a weak acid which makes it practically insoluble in water. Phenytoin sodium formulation is developed in order to increase the solubility. Taking phenytoin sodium orally or in acid conditions will result in converting phenytoin sodium to phenytoin free acid and will cause low absorption and fluctuation of plasma drug concentration. **Objective:** To develop mini-tablet phenytoin sodium multiple unit dosage forms. The phenytoin formulation was designed to release in the stomach, small intestine and large intestine. The pH adjusted material was added to the tablet to control the pH of the diffusion layer around the tablet higher than the pKa (8.3). This would increase the solubility of phenytoin sodium in the stomach and intestine. **Materials and methods:** Development of phenytoin sodium mini-tablets was performed. Each tablet contained 25 mg phenytoin sodium, filler, lubricant, and sodium bicarbonate in various concentrations as the pH adjusting agent in the tablet to protect converting of phenytoin sodium to phenytoin free acid and improve solubility in intestinal conditions. Some of the mini-tablets were coated with Coteric® L 100 to control drug release in small intestine and some were coated with Polycoat® S 100 to control drug release in large intestine. Mini-tablets were evaluated by USP and BP guidelines such as hardness, friability, weight variation, disintegration time, content uniformity, and dissolution testing. The mini-tablets were filled in capsules with ratio of uncoated: Coteric® L 100 coated: Polycoat® S 100 coated 1: 2: 1 and dissolution tested in 0.1 N HCl for 2 hrs, pH 6.8 phosphate buffer for 3 hrs, pH 7.4 phosphate buffer for 2 hrs. **Results:** The mini-tablets in formulas 1, 2, and 3 had an average weight 50.69, 50.94, and 50.98 mg respectively. The percentages of friability were 0.62, 0.28, and 0.57 respectively. The content uniformities were 97.30 ± 1.66 , 97.33 ± 1.79 , and 97.84 ± 3.49 respectively. Drug releases from dissolution testing in 0.1 N HCl were 25.54, 23.41, and 22.01%, in pH 6.8 phosphate buffer were 71.57, 50.15, and 41.90%, and in pH 7.4 phosphate buffer were 91.55, 67.26, and 55.02% respectively. **Conclusion:** The product can release the active ingredient at acid, pH 6.8 phosphate buffer and pH 7.4 phosphate buffer as designed. However the higher the sodium bicarbonate level, the lower the release of active ingredient.

Keywords: phenytoin sodium, multiple unit dosage form, enteric coated tablet, sodium bicarbonate

บทนำ

การให้ยาโดยวิธีรับประทานเป็นวิธีที่ผู้ช้ยอมรับกันมาก รูปแบบของยาส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปยาเม็ดหรือแคปซูล เพราะสะดวกในการรับประทานและพกพา ขนาดยา มีความสม่ำเสมอ และมีความคงตัวดี นอกจากนั้นยังสามารถผลิตได้ในอัตราเร็วสูง การให้ยาโดยทั่วไป ผู้ป่วยจะได้รับยาวันละหลายๆครั้ง จำนวนครั้งขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของตัวยาในร่างกาย ซึ่งระดับยาในเลือดจะขึ้นๆ ลงๆ จึงอาจทำให้ระดับยาอยู่นอกช่วงการรักษา ถ้าระดับยาสูงกว่าระดับการรักษา จะทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากยาได้ ดังนั้นการเตรียมในรูปแบบที่ควบคุมให้ตัวยาสาคัญถูกปลดปล่อยยังเป้าหมายที่ต้องการ ในปริมาณและช่วงเวลาที่เหมาะสม จึงเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา และลดความเสี่ยงของการเกิดอาการข้างเคียง

การพัฒนาแบบนำส่งยามีวัตถุประสงค์เพื่อนำส่งยาในปริมาณที่มีผลในการรักษาไปยังอวัยวะเป้าหมาย และรักษาระดับความเข้มข้นของยาในองค์ที่ตามต้องการ ระบบนำส่งยารูปแบบควบคุมการปลดปล่อย สามารถแบ่งออกกว้างๆได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ ระบบนำส่งยาสัณฐานเดี่ยว (Single unit dosage forms) และระบบนำส่งยาสัณฐานหลายหน่วย (Multiple unit dosage forms) (Melia *et al.*, 1994) ซึ่งเป็นระบบนำส่งยาที่หนึ่งขนาดที่ใช้ในการรักษาประกอบด้วยหลายหน่วยย่อย เมื่อเข้าสู่ทางเดินอาหาร จะแตกตัวให้หน่วยย่อยกระจายออก จึงมีข้อดีกว่าระบบนำส่งยาสัณฐานเดี่ยว คือ

1. สามารถปรับขนาดยาได้โดยไม่ต้องเปลี่ยนสูตรตำรับและกระบวนการผลิต
2. สามารถให้ยาสองชนิดที่ไม่เข้ากัน หรือยาที่มีการปลดปล่อยตัวยาแตกต่างกันพร้อมได้
3. ลดการเกิดการปลดปล่อยขนาดยาทั้งหมดทันที
4. สามารถแบ่งรับประทานได้
5. รักษาระดับยาในเลือดคงที่ได้ดีกว่า (Bodmeier *et al.*, 1997)

ยาฟิโนโทอินเป็นยากันชักที่ใช้มานานตั้งแต่การค้นพบในปี พ.ศ. 2481 ปัจจุบันยังคงมีการใช้อย่างกว้างขวางในการป้องกันและรักษาโรคลมชักชนิด generalized seizure และ partial seizure สามารถป้องกันอาการชักที่เป็นผลมาจากการบาดเจ็บที่ศีรษะได้ (North *et al.*, 1983; Temkin

et al., 1990) เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (10-20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และเป็นกรดอ่อนที่ละลายน้ำยาก มีค่าการละลายเพียง 0.0014 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (Lathers and Schraeder, 1995) จึงทำให้อยู่ในรูปฟิโนโทอินโซเดียมเพื่อเพิ่มค่าการละลายของตัวยา ถึงแม้ฟิโนโทอินโซเดียมจะสามารถละลายในน้ำได้ดีขึ้น แต่เมื่อได้รับยาโดยการรับประทาน ตัวยาจะเกิดการตกผลึกซ้ำ (Recrystallize) ที่สภาวะกรดในกระเพาะอาหาร ยาจะเปลี่ยนกลับมาเป็นฟิโนโทอินกรดอิสระที่มีการละลายต่ำมาก (Karakasa *et al.*, 1994) เกิดการตกตะกอน ทำให้ตัวยาฟิโนโทอิน โซเดียมไม่สามารถละลายออกมาได้ จึงถูกดูดซึมได้น้อยและลดประสิทธิภาพในการรักษา นอกจากนี้ตัวยาอาจจะคายเยื่อบุกระเพาะอาหารอีกทั้งฟิโนโทอินโซเดียมมีค่าพีเคเอ = 8.3 แต่ในสภาวะลำไส้ของคนจะมีค่าพีเอชอยู่ในช่วง 5.5 – 8 (Vandamme *et al.*, 2002) ซึ่งน้อยกว่าค่าพีเคเอของฟิโนโทอินโซเดียมทำให้ตัวยาละลายได้ยาก จึงถูกดูดซึมได้น้อยและลดความสามารถในการออกฤทธิ์ลง มีการวิจัยถึงวิธีที่ช่วยเพิ่มการละลายของยานี้หลายวิธีตัวอย่างเช่นการเตรียมสารกระจายของแข็ง (solid dispersions) ฟิโนโทอินโซเดียมกับตัวพาที่ละลายน้ำ (ฟิอีจี 6000 (Stavchansky and Gowan, 1984), polyvinylpyrrolidone sodium deoxycholate (Yakou *et al.*, 1986)) การเตรียมเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับซัยโคลเดกซ์ทรินธรรมชาติ (Hsyu *et al.*, 1984; Menard *et al.*, 1988) การเตรียมเป็นโพรตริกที่ละลายน้ำได้ (Varia and Stella, 1984; Scriba and Lambert, 1997) การเตรียมเป็น lipid conjugates (Scriba *et al.*, 1995) รวมถึงการใช้สารปรับพีเอชช่วยในการเพิ่มการละลาย (Serajuddin and Jarowski, 1993)

เภสัชภัณฑ์ในท้องตลาดของยาดังนี้ แม้ว่าจะเป็นรูปแบบเดียวกันและปริมาณตัวยาสาคัญเท่ากัน แต่มักพบว่า มีประสิทธิภาพในการรักษาต่างกัน ทั้งนี้ส่วนหนึ่งเกิดจากสูตรตำรับ เนื่องจากการที่ยาจะถูกดูดซึมและออกฤทธิ์ได้นั้นจะต้องเกี่ยวข้องกับกระบวนการต่างๆ ได้แก่ การแตกตัวและการละลาย เป็นต้น ดังนั้น สูตรตำรับที่ทำให้ยาแตกตัวได้เร็วและยาละลายได้ดีก็ย่อมจะส่งผลให้ประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่า

การพัฒนาตำรับยาเพื่อให้ฟิโนโทอินโซเดียมถูกปลดปล่อยอย่างเหมาะสม และเพื่อแก้ปัญหาเกี่ยวกับการตกตะกอนของตัวยาในสภาวะที่เป็นกรด สามารถทำได้หลายวิธี

ในการทดลองนี้จะพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาชนิดหลายหน่วยในรูปแบบยาเม็ดเล็ก (mini-tablet) โดยให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาตามส่วนต่างๆของทางเดินอาหาร 3 ช่วงคือ ส่วนแรกปลดปล่อยที่กระเพาะอาหาร ส่วนที่สองปลดปล่อยที่ลำไส้เล็ก และส่วนที่สามปลดปล่อยที่ลำไส้ใหญ่ เพื่อเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยา เพิ่มความสม่ำเสมอของยาในกระแสเลือด ลดผลข้างเคียงของยา ควบคุมตำแหน่งที่จะให้ยาไปออกฤทธิ์ได้ นอกจากนั้นยังได้สารปรับค่าความเป็นกรดเบสเป็นส่วนประกอบในเม็ดยา เพื่อควบคุมให้ชั้นของการแพร่ของเม็ดยามีค่าความเป็นกรดเบสมากกว่าค่าพีเคเอ (8.3) ลดปัญหาด้านการละลายของตัวยาทั้งในกระเพาะอาหาร และลำไส้ ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นอีกทั้งประเมินคุณสมบัติทางกายภาพ-เคมีของตำรับยาที่ได้และศึกษาการปลดปล่อยตัวยานอกกาย (*in vitro*)

2. วิธีดำเนินการวิจัย

2.1. สารเคมี

ฟีนโทอิน โซเดียม, แล็กโทสโมโนไฮเดรต, แป้งข้าวโพด, พีวีพี เค 30, แมกนีเซียมสเตียเรต, โซเดียมไบคาร์บอเนต, ผงทาลคัม, พอลิเมอร์อิกเมทาครีเลต (Coteric® L), เมทาครีลิกแอซิด โค-พอลิเมอร์ชนิดบี (Polycoat® S100), ไตรเอธิล ซิเตรต (Uniplex 80), โซเดียม ลอริลซัลเฟต, ไตรโซเดียม ออร์โทฟอสเฟต, สารละลายกรดไฮโดรคลอริกร้อยละ 37 และ เอทานอลร้อยละ 95

2.2. การพัฒนาและศึกษาคุณลักษณะมินิแท็บเล็ตฟีนโทอิน โซเดียม

เตรียมมินิแท็บเล็ตฟีนโทอินโซเดียมด้วยวิธีการทำแกรนูลเปียก (Wet granulation) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 4 มิลลิเมตรปริมาณฟีนโทอินโซเดียม 25 มิลลิกรัม/เม็ด ส่วนประกอบแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงส่วนประกอบของมินิแท็บเล็ต

ส่วนประกอบ (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)	ตำรับ ที่ 1	ตำรับ ที่ 2	ตำรับ ที่ 3
ฟีนโทอิน โซเดียม	50	50	50
แล็กโทสโมโนไฮเดรต	39	19	0
แป้งข้าวโพด	8.9	8.9	8.9
โซเดียมไบคาร์บอเนต	0	20	39
พีวีพีเค 30 ร้อยละ 10 ในแอลกอฮอล์	1.1	1.1	1.1
แมกนีเซียมสเตียเรต	1	1	1

2.3. การประเมินคุณลักษณะของมินิแท็บเล็ต

2.3.1 สังเกตลักษณะภายนอกของมินิแท็บเล็ตด้วยสายตา

2.3.2 ทดสอบความแปรปรวนของน้ำหนักมินิแท็บเล็ต (weight variation) (BP, 2009)

สุ่มตัวอย่างเม็ดยามา 10 เม็ด ชั่งน้ำหนักเม็ดยาแต่ละเม็ด คำนวณหาค่าน้ำหนักเฉลี่ย (Mean), ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (เอสดี) (Standard deviation, SD), และค่าร้อยละการเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (เปอร์เซ็นต์อาร์เอสดี) (Relative standard deviation, %RSD)

2.3.3 ทดสอบความแข็ง

สุ่มตัวอย่างเม็ดยามา 10 เม็ด วัดค่าความแข็งด้วยเครื่องVankel tablet hardness tester (Vankel, Model 40-2100, USA), คำนวณหาค่าความแข็งเฉลี่ย, เอสดีและเปอร์เซ็นต์อาร์เอสดี

2.3.4 ทดสอบความกร่อน (Friability test) (BP, 2009)

สุ่มตัวอย่างเม็ดยามา 20 เม็ด นำไปใส่เครื่อง pharma test Friabilator (Type PTF-1, Germany) เปิดเครื่องโดยใช้ความเร็ว 25 รอบ ต่อนาที เป็นเวลา 4 นาที เอาเม็ดยาออกจากเครื่อง ปิดฝุ่นผงที่ติดบนเม็ดยาออกให้หมดนำเม็ดยาไปชั่งน้ำหนักอีกครั้งคำนวณหาค่าร้อยละความกร่อนจากสูตร

$$\% \text{ Friability} = \frac{(F_s - F_a) \times 100}{F_s}$$

F_s คือ น้ำหนักก่อนทดสอบ

F_a คือ น้ำหนักหลังทดสอบ

2.3.5 ความหนาของเม็ดยาก่อนเคลือบ

วัดความหนาของเม็ดยา 10 เม็ดด้วย Teclock DialThickness Gauges (Type SI-112, Japan)

2.3.6 การศึกษาความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสาคัญ (content uniformity) (USP, 2008)

สุ่มตัวอย่างเม็ดยามา 10 เม็ด แยกชั่งน้ำหนักแต่ละเม็ดใส่แต่ละเม็ดในพลาสติกปริมาตร 10 มิลลิเมตร ปรับปริมาตรด้วยเมทานอล เขย่าจนยาเม็ดละลายหมดกรองด้วยตัวกรองชนิดเยื่อ (0.45 ไมโครเมตร) เพื่อให้ได้สารละลายใส เจือจางสารละลายลง 10 เท่า นำสารละลายใส่ที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง SHIMADZUUV-visible spectrophotometer (Model UV-1700, Japan) ที่ความยาวคลื่น

258 นาโนเมตร โดยมีเมทานอลเป็น blank แล้วคำนวณหาปริมาณยาฟิโนโทอินโซเดียมจากกราฟมาตรฐาน 2.3.7 การทดสอบการแตกตัว (Disintegration time) (BP, 2009)

สุ่มตัวอย่างเม็ดยามา 6 เม็ด นำไปทดสอบด้วยเครื่อง Hanson research Disintegration test system (Model 39-400-451, Canada) โดยมีตัวกลางเป็นน้ำ อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส สังเกต และบันทึกผล

2.4 การเตรียมน้ำยาเคลือบ

ส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบแสดงในตารางที่ 2 ใส่พอลิเมอร์, ไตรเอธิล ซิเตรต, สารก่อสี, ทาลคัมในบีกเกอร์ขนาด 400 มิลลิลิตร เติมน้ำเมทานอลร้อยละ 95 จนครบน้ำหนักที่ต้องการและกวนผสมด้วยตัวกวนแม่เหล็กจนส่วนผสมละลายและกระจายเข้ากันอย่างทั่วถึง

2.5 การเคลือบเม็ดยา

อุ่นมินิแท็บเล็ต น้ำหนักรวม 100 กรัมในหม้อเคลือบ จนได้อุณหภูมิประมาณ 40 องศาเซลเซียส พ่นน้ำยาเคลือบตามสภาวะที่กำหนดไว้ในตารางที่ 3 จนกระทั่งน้ำยาเคลือบที่เตรียมหมด (187 กรัม) แล้วปล่อยให้มินิแท็บเล็ตกลิ้งภายใต้ลมร้อนประมาณ 15 นาที จนเม็ดยาแห้งสนิท

ตารางที่ 2 สูตรน้ำยาเคลือบสำหรับปลดปล่อยที่ลำไส้เล็ก (พีเอช 6.8, สูตร 1) และสำหรับปลดปล่อยที่ลำไส้ใหญ่ (พีเอช 7.4, สูตร 2)

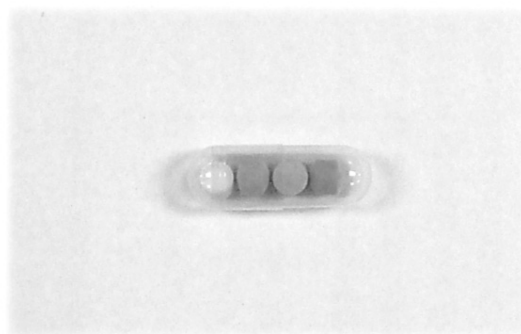
ส่วนประกอบ (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)	สูตร 1	สูตร 2
Coteric® L100	8	-
Polycoat® S100	-	8
ไตรเอธิลซิเตรต	1.6	1.6
ทาทาซีน ดาย (FD&C)	0.02	-
ซันเซต เบลโล ดาย (FD&C)	-	0.02
ทาลคัม	8	8
เมทานอลร้อยละ 95 จนครบ	100	100

ตารางที่ 3 สภาวะที่ใช้ในการเคลือบมินิแท็บเล็ต

รายละเอียด	สภาวะ
Peristaltic pump	5 รอบ/นาที
อุณหภูมิลมเข้า	50 °C
อุณหภูมิเม็ดยา	38-42 °C
แรงดันการสเปรย์	3 bar
เส้นผ่านศูนย์กลางสายยางน้ำยาเคลือบ	3 มม.
ระยะห่างระหว่างหัวพ่นกับเม็ดยา	15 ซม.
มุมที่หัวพ่นทำมุมกับเม็ดยา	600

2.6 มินิแท็บเล็ตในแคปซูล

บรรจุมินิแท็บเล็ตที่ไม่ได้เคลือบ 1 เม็ด มินิแท็บเล็ตที่เคลือบด้วย Coteric® L1002 เม็ด และมินิแท็บเล็ตที่เคลือบด้วย Polycoat® S100 1 เม็ด ลงในแคปซูลเบอร์ 0 (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แคปซูลที่บรรจุมินิแท็บเล็ต

ตารางที่ 4 แสดงผลน้ำหนัก, ความแข็ง, ความกรอบ, ความหนา, ปริมาณตัวยาสำคัญและการแตกตัวของมินิแท็บเล็ต

การทดสอบ	ตัวรับที่ 1		ตัวรับที่ 2		ตัวรับที่ 3	
	ค่าเฉลี่ย ± SD	%RSD	ค่าเฉลี่ย ± SD	%RSD	ค่าเฉลี่ย ± SD	%RSD
น้ำหนัก (มก.)	50.69 ± 0.61	1.20	50.94 ± 0.58	1.14	50.98 ± 0.42	0.82
ความกรอบ (เปอร์เซ็นต์)	0.662	-	0.284	-	0.568	-
ปริมาณตัวยาสำคัญ (เปอร์เซ็นต์)	97.30 ± 1.66	1.71	97.33 ± 1.79	1.84	97.84 ± 3.49	3.57
ความแข็ง (กก.)	4.6 ± 1.11	24.33	3.6 ± 1.00	28.16	3.9 ± 0.67	17.39
ความหนา (มม.)	3.72 ± 0.04	1.01	3.73 ± 0.06	1.53	3.75 ± 0.04	1.15
เวลาในการแตกตัว (นาที)	2.53	-	8.41	-	26.48	-

2.7. การทดสอบการปลดปล่อยตัวยา

ทดสอบการปลดปล่อยตัวยาด้วยเครื่อง Dissolution Apparatus I โดยสารละลายตัวกลางที่ใช้ในการทดสอบคือ 0.1 นอร์แมลกรดไฮโดรคลอริก 900 มิลลิลิตร 2 ชั่วโมงแรก ถัดไปเปลี่ยนเป็นสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 เป็นเวลา 3 ชั่วโมง และสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 7.4 เป็นเวลา 2 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบของ basket 50 รอบ/นาที ทดสอบตำรับละ 3 แคปซูลเก็บตัวอย่างสารละลายตัวกลางครั้งละ 5 มิลลิลิตร (เติมสารละลายตัวกลางกลับคืนในปริมาณเท่ากันทุกครั้ง) ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง SHIMADZU UV-visible spectrophotometer (Model UV-1700, Japan) ที่ความยาวคลื่น 258 นาโนเมตร แล้วคำนวณหาปริมาณยาฟิโนโทอินโซเดียมจากการพหุคูณมาตรฐานของแต่ละสถานะนำค่าที่ได้ไปพลอตกราฟระหว่างเวลากับร้อยละการปลดปล่อยยา

3. ผลการวิจัยและอภิปรายผล

3.1. การประเมินคุณลักษณะของมินิแท็บเล็ต

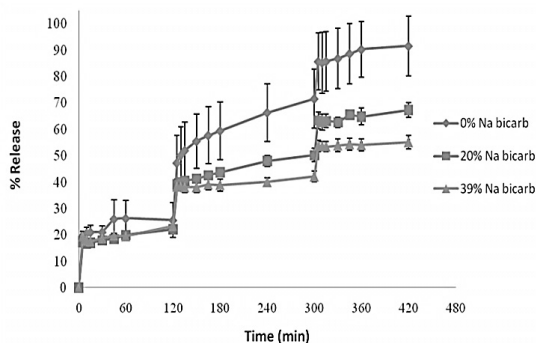
3.1.1 การสังเกตลักษณะภายนอกของมินิแท็บเล็ตด้วยสายตา

มินิแท็บเล็ตที่เตรียมได้ มีสีขาว ลักษณะกลม เส้นผ่านศูนย์กลาง 4 มิลลิเมตร หน้าตัดโค้งนูน น้ำหนักเฉลี่ยทั้ง 3 ตำรับอยู่ในช่วง 50.69 – 50.98 มิลลิกรัม เปอร์เซ็นต์อาร์เอสดี < 10 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนดของ BP 2009 สำหรับยาเม็ดที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 80 มิลลิกรัม และความถ่วงอยู่ในช่วง 0.284-0.662 เปอร์เซ็นต์ (< 1 เปอร์เซ็นต์) ซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนดของ BP 2009 และปริมาณยาในแต่ละเม็ดอยู่ในช่วง 97.30 – 97.84 เปอร์เซ็นต์ของที่ระบุบนฉลาก มี เปอร์เซ็นต์อาร์เอสดี < 6 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนดของ USP 2007 ความแข็งของเม็ดยาอยู่ในช่วง 3.6 – 4.6 กิโลกรัมความหนาอยู่ในช่วง 3.72 – 3.75 มิลลิเมตรระยะเวลาในการแตกตัวอยู่ในช่วง 2.53 – 26.48 นาที

3.2. การทดสอบการปลดปล่อยตัวยา (Dissolution test)

ผลการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาจากแคปซูลบรรจุยาตำรับที่ 1, 2 และ 3 ใน 0.1 นอร์แมลกรดไฮโดรคลอริกพบว่ายาปลดปล่อยออกมาร้อยละ 25.54, 22.01 และ 23.41 ตามลำดับ ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์

พีเอช 6.8 ยาปลดปล่อยสะสมร้อยละ 71.57, 50.15 และ 41.90 ตามลำดับ ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 7.4 ยาปลดปล่อยสะสมร้อยละ 91.55, 67.26 และ 55.02 ตามลำดับ



รูปที่ 2 การปลดปล่อยตัวยาของแคปซูลทั้ง 3 ตำรับในตัวกลางต่าง ๆ

จากรูปที่ 2 จะเห็นว่ายามีการปลดปล่อยเป็น 3 ช่วงตามที่ได้ออกแบบไว้ คือ ช่วงแรกยาปลดปล่อยออกมาใน 0.1 นอร์แมลกรดไฮโดรคลอริก ช่วงที่ 2 ใน ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 และช่วงที่ 3 ใน ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 7.4 ในการพัฒนาตำรับครั้งนี้มีการเติมโซเดียมไบคาร์บอเนตซึ่งมีคุณสมบัติเป็นเบส เพื่อเพิ่มการละลายของฟิโนโทอินโซเดียมแต่ผลการทดสอบการละลาย (รูปที่ 2) พบว่าเมื่อปริมาณโซเดียมไบคาร์บอเนตเพิ่มขึ้นยากกลับถูกปลดปล่อยออกน้อยลงซึ่งผลนี้สอดคล้องกับระยะเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดคือ ตำรับที่ 3 นานกว่าตำรับที่ 2 และตำรับที่ 1 ตามลำดับ ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากในตำรับมีแล็กโทสโมโนไฮเดรตเป็นสารเพิ่มปริมาณ เมื่อเพิ่มปริมาณของโซเดียมไบคาร์บอเนตในตำรับ จะลดปริมาณของแล็กโทสโมโนไฮเดรตลง ทั้งนี้ แล็กโทสโมโนไฮเดรตละลายในน้ำได้ดีกว่าโซเดียมไบคาร์บอเนต โดยมีค่าการละลาย (ที่ 20 องศาเซลเซียส) 1 กรัมในน้ำ 5.24 มิลลิลิตร ส่วนโซเดียมไบคาร์บอเนตมีค่าการละลาย (ที่ 20 องศาเซลเซียส) 1 กรัมในน้ำ 11 มิลลิลิตรจึงทำให้ตำรับที่ 1 แตกตัวและปลดปล่อยตัวยาออกมาได้ดีกว่าตำรับที่ 2 และ 3 (American pharmaceutical Association, 2006) ทำให้ไม่เห็นผลของโซเดียมไบคาร์บอเนตในการเพิ่มพีเอชในตำรับ ที่อาจจะช่วยให้ตัวยาละลายได้ดีขึ้นไม่ตกตะกอนในสถานะที่เป็นกรด และ

ปลดปล่อยตัวยาออกมาได้ดีขึ้นในการพัฒนาตำรับ จึงอาจเพิ่มสารช่วยแตกตัวในสูตรตำรับที่ 2 และ 3 ตามลำดับ เพื่อให้ยาแตกตัวได้ดีขึ้น หรืออาจเลือกสารเพิ่มพีเอชที่มีค่าการละลายในน้ำได้ดีกว่านี้ ก็น่าจะช่วยแก้ปัญหานี้ได้

4. สรุปผลการวิจัย

จากการพัฒนาตำรับยาฟิโนโทอินโซเดียมในรูปมินิแท็บเล็ต และมีการปรับเปลี่ยนปริมาณของโซเดียมไบคาร์บอเนตเป็นร้อยละ 0, 20 และ 39 ตามลำดับเพื่อช่วยปรับค่าความเป็นกรดเบสในตำรับ พบว่าตำรับที่ 1 ปลดปล่อยตัวยาฟิโนโทอินโซเดียมออกมาได้ดีกว่าตำรับที่ 2 และ 3 โดยตำรับที่ 1, 2 และ 3 มีการปลดปล่อยตัวยาฟิโนโทอินโซเดียมออกมาเมื่อสิ้นสุดการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาคือร้อยละ 91.55, 67.26 และ 55.02 ตามลำดับ นั่นคือตำรับที่ 1 สามารถปล่อยตัวยาออกมาได้มากที่สุด และจากความสามารถในการละลายที่ต่างกันของโซเดียมไบคาร์บอเนตและแล็กโทสโมโนไฮเดรต ทำให้การแตกตัวของมินิแท็บเล็ตมีความแตกต่างกัน มินิแท็บเล็ตที่มีส่วนประกอบของโซเดียมไบคาร์บอเนตมากกว่าจะแตกตัวช้ากว่า ทำให้มีตัวยาปลดปล่อยออกจากตำรับในปริมาณน้อยกว่า เมื่อสิ้นสุดการทดลองการปลดปล่อยตัวยา ดังนั้นจึงควรเปลี่ยนไปใช้สารปรับค่าความเป็นกรดเบสและสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ดตัวอื่น ที่มีค่าการละลายใกล้เคียงกัน หรือเพิ่มสารช่วยแตกตัวที่สามารถทำให้เม็ดยาแตกตัวได้ดีกว่าเดิม เช่น Explotab® โดยใช้เป็นสารช่วยแตกตัวยังยวดภายนอกแกรนูล

5. กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากโครงการ IRPUS สำนักงานทุนสนับสนุนการวิจัย ฝ่ายอุตสาหกรรม โครงการโครงการงานอุตสาหกรรมสำหรับนักศึกษาปริญญาตรี ประจำปีการศึกษา 2552, บริษัท Atlantic pharmaceutical Co. Ltd. และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

6. References

American pharmaceutical Association. *Handbook of pharmaceutical Excipients*. 5th ed. Washington, D.C: J Am pharm Assoc 2006.

Bodmeier R. Tableting of coated pellets. *EurJ pharm Biopharm* 1997; 43: 1-8.

Department of Health and Social Services and Public Safety. *British pharmacopoeia* 2009 : Published On the Medicine and Healthcare products Regulatory Agency. United Kingdom : Stationary Office; 2009.

Hsyu P, Hedge RP, Birmingham BK, Rhodes CT. Studies of the interaction of beta-cyclodextrin with ampicillin, methicillin and phenytoin. *Drug DevInd Pharm* 1984; 10: 601-611.

Karakasa I, Yagi N, Shibata M, et al. Sustained release of phenytoin following the oral administration of phenytoin sodium/ ethylcellulose microcapsules in human subjects and rabbits. *Bio pharm Bull* 1994 Mar; 17(3):432-436.

Lathers C, Schraeder P. Experience-based teaching of therapeutics and clinical pharmacology of antiepileptic drugs. Sudden unexplained death in epilepsy: do antiepileptic drugs have a role?. *J Clinpharmacol* 1995 Jun 1; 35(6): 573-586.

Melia CD, Washington N, Wilson CG. *Multiparticulate Controlled Release Oral Dosage Forms : Technology and Biopharmaceutics*, Edinburgh: Scottish Academic Press Ltd.; 1994.

Menard FA, Dedhia MG, Rhodes CT. Studies of the effects of pH, temperature and ring size on the complexation of phenytoin with cyclodextrins, *Pharm Acta Helv* 1988; 63: 303-308.

North JB, Penhall RK, Hanieh A et al. phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. *J Neurosurg* 1983 May ; 58(5): 672-677.

Scriba GKA, Lambert DM, Poupaert JH. Anti-convulsant activity of PDH-lipid conjugates, a new class of DPH prodrugs. *J Pharm Pharmacol* 1995; 47: 197-203.

-
- Scriba GKA, Lambert DM. Bioavailability of phenytoin and anticonvulsant activity after oral administration of phenytoin-bis-hydroxyisobutylate to rats. *Pharm Res* 1997; 14: 251-253.
- Serajuddin ATM, Jarowski CI. Influence of pH on release of phenytoin sodium from slow-release dosage forms. *J Pharm Sci* 1993; 82: 306-310.
- Stavchansky S, Gowan EG. Evaluation of the bioavailability of a solid dispersion of phenytoin in polyethylene glycol 6000 and a commercial phenytoin sodium capsule in the dog. *J Pharm Sci* 1984; 73: 733-738.
- Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Eng J Med* 1990; 323(8): 497-502.
- United States pharmacopeial Convention. The *United States pharmacopoeia*: USP 31: The National Formulary: NF 26: By Authority of the United States pharmacopeial Convention, Inc., Meeting at Washington, D.C., March 9 - 13, 2005. Asian ed. Rockville, Md: United States Pharmacopeial Convention; 2008.
- Vandamme TF, Lenourry A, Charrueau C, *et al.* The use of polysaccharides to target drugs to the colon. *Carb Polym* 2002 May 15; 48(3): 219-231.
- Varia SA, Schuller S, Sloan KB, Stella VJ. Phenytoin prodrugs III: water-soluble prodrugs for oral and/or parenteral use. *J Pharm Sci* 1984; 73: 1068-1073.
- Varia SA, Stella VJ. Phenytoin prodrugs VI: in vivo evaluation of a phosphate ester prodrug of phenytoin after parenteral administration to rats. *J Pharm Sci* 1984; 73: 1087-1090.
- Yakou S, Yamazaki S, Sonobe T, Nagai T, Sigihara M. Dissolution and bioavailability of phenytoin in phenytoin-polyvinylpyrrolidone-sodium deoxycholate co-precipitate. *Chem Pharm Bull* 1986; 34: 3408-3414.