



การพัฒนาตำรับยาเม็ด Theophylline แดกตัวเร็วในช่องปาก

จุฑารัตน์ สมดี, รวีวรรณ แจ่มไชย, วิจิตรา อุดมสันต์, อุษณา พัวเพิ่มพูลศิริ, ชลลัดดา พิชญาจิตติพงษ์,
วริษฐา ศิลลาอ่อน*

บทคัดย่อ

การพัฒนาตำรับยาเม็ด Theophylline แดกตัวเร็วในช่องปาก

จุฑารัตน์ สมดี, รวีวรรณ แจ่มไชย, วิจิตรา อุดมสันต์, อุษณา พัวเพิ่มพูลศิริ, ชลลัดดา พิชญาจิตติพงษ์ และวริษฐา ศิลลาอ่อน*

บทนำ: ยา Theophylline เป็นยาขยายหลอดลมใช้รักษาผู้ป่วยโรคหอบ ถูกลมโป่งพอง และ pre mature apnea รูปแบบยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดที่ใช้เพื่อป้องกันการเกิดอาการและรักษาอาการแบบเฉียบพลันคือรูปแบบยาเม็ด ซึ่งผู้ป่วยเด็ก คนชรา หรือผู้ป่วยจิตเภท อาจมีปัญหาด้านการกลืนยาได้และการเตรียมเป็นยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก จึงเป็นแนวทางหนึ่งในการช่วยแก้ปัญหาดังกล่าวได้ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาตำรับยาเม็ด Theophylline แดกตัวเร็วในช่องปากและศึกษาประสิทธิภาพของสารช่วยแตกตัวยังยวดยที่มีจำหน่ายในท้องตลาดกับแป้งกล้วยที่ได้จากธรรมชาติ **วัสดุและวิธีการทดลอง:** เตรียมตำรับยาเม็ด Theophylline แดกตัวเร็วในช่องปากด้วยวิธีการทำแกรนูลเปียก โดยใช้ตัวทำละลายช่วยให้เกิดเป็นแกรนูล 3 ชนิด ได้แก่ น้ำ 50% ethyl alcohol และ 95% ethyl alcohol และใช้สารช่วยแตกตัวยังยวด 5 ชนิด ได้แก่ Ac-Di-Sol[®], Exprotab[®], Kollidon[®] CL-SF60, แป้งกล้วยที่สกัดโดย Sodium hydroxide และแป้งกล้วยที่สกัดโดย Sodium sulfite ประเมินคุณลักษณะของแกรนูล ประเมินคุณภาพยาเม็ด และทดสอบการละลายโดยใช้ Dissolution apparatus II วิเคราะห์ปริมาณยา Theophylline ที่ละลายออกมาโดย UV- spectrophotometer **ผลการศึกษา:** จากการทดลองพัฒนาตำรับยาเม็ด Theophylline แดกตัวเร็วในช่องปาก พบว่า 50% ethyl alcohol ทำให้แกรนูลมีคุณลักษณะที่ดี ใหลง่าย ความชื้นต่ำ และการใช้ Exprotab[®] เป็นสารช่วยแตกตัวยังยวดโดยมี 50% ethyl alcohol เป็นตัวทำละลายที่ช่วยให้เกิดเป็นแกรนูลพบว่าทำให้เม็ดมีการแตกตัวเร็วที่สุดประมาณ 53 วินาที และมีอัตราการละลายที่ดีที่สุด **สรุปผล:** ปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพและการละลายของยาเม็ด Theophylline แดกตัวเร็วในช่องปากได้แก่ตัวทำละลายที่ช่วยให้เกิดเป็นแกรนูลและชนิดของสารช่วยแตกตัวยังยวด จากผลการทดลองพบว่าสารช่วยแตกตัวยังยวดที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่าแป้งกล้วยที่ได้จากธรรมชาติ เนื่องจากแป้งกล้วยที่ได้จากธรรมชาติอาจมีองค์ประกอบอื่น ๆ ที่ทำให้ประสิทธิภาพในการแตกตัวและการปลดปล่อยตัวยามีไม่เท่าที่ควร

คำที่สำคัญ: Theophylline ยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก สารช่วยแตกตัวยังยวด การละลาย

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

*ติดต่อผู้พิมพ์: วริษฐา ศิลลาอ่อน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี โทร 045 353 632 โทรสาร 045 353 626 E-mail: warisada@yahoo.com

Abstract

Formulation Development of Oral Fast Disintegrating Tablet of Theophylline

Jutarat Somdee, Raweewan Jangchai, Vijitra Udomsun, Utsana Puapermpoonsiri, Chonladda Pitchayajittipong,
Warisada Sila-on*

Introduction: Theophylline is used for the treatment of asthma, COPD and premature apnea. Conventional tablet dosage form is available for the acute and chronic treatment of such diseases. However, the oral administration of conventional tablets may be a drawback for the pediatric, elderly or psychotic patients. As such, the formulation of oral fast disintegrating tablets (ODTs) was developed to address swallowing difficulties of the conventional tablet dosage form. Thus,



the objectives of this work were to develop the ODTs formulation and study the disintegration potential of various commercial super-disintegrants and natural banana starch. **Materials and Methods:** ODTs of Theophylline were prepared by wet granulation method using water, 50% ethyl alcohol and 95% ethyl alcohol as a binder solvents. Ac-Di-Sol[®], Exprotab[®], Kollidon[®] CL-SF60, banana starch extracted with sodium hydroxide and that with sodium sulfite were used as super-disintegrants. Physical characterization of such granules and ODTs were determined. In vitro dissolution was performed using dissolution apparatus II and the dissolved drug was analyzed by UV- spectrophotometer. **Results:** Granules using 50% ethyl alcohol as a binder solvent gave the desirable characters, excellent flowability and low moisture content. ODTs contained Exprotab[®] with 50% ethyl alcohol illustrated the superlative in the disintegration time approximately 53 seconds and maximum in the dissolution rate. **Conclusion:** The binder solution and type of super-disintegration affected the quality and dissolution of ODTs of Theophylline. The commercial super-disintegrants demonstrated the higher disintegration potential comparing with natural banana starch. It was due to the natural starch composed of various components in which declined the disintegration power and led to downward of drug release.

Keywords: Theophylline, Oral fast disintegrating tablets (ODTs), Super-disintegrant, dissolution

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani 34190

*Corresponding author: Warisada Sila-on Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Tel 045 353 632 Fax 045 353 626

E-mail: warisada@yahoo.com

บทนำ

ยา Theophylline เป็นยาขยายหลอดลมในการรักษาผู้ป่วยโรคหอบ ฤงลมโป่งพอง และ premature apnea ซึ่งรูปแบบยาในท้องตลาดปัจจุบันอยู่ในรูปแบบยาเม็ด ยาแคปซูล ซึ่งมักเกิดปัญหาเรื่องการกลืนยาในผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยชรา ผู้ป่วยจิตเภท ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาและพัฒนาตำรับยา Theophylline ให้อยู่ในรูปแบบยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก (Oral fast disintegrating tablets, ODTs) ซึ่งยาจะแตกตัวและดูดซึมอย่างรวดเร็วภายในช่องปาก ลำคอ และหลอดอาหาร (pre-gastric delivery) จึงทำให้ยาออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็วและมีค่า bioavailability สูงเนื่องจากยาที่ถูกดูดซึมไม่ต้องผ่าน first pass metabolism ที่ตับ รวมถึงมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาลดต่ำและสะดวกในการรับประทานกรณีผู้ป่วยมีปัญหาด้านการกลืนยา

วิธีดำเนินการวิจัย

สูตรตำรับยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก มีส่วนประกอบดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบของยาเม็ด Theophylline แตกตัวเร็วในช่องปาก

ส่วนประกอบ/เม็ด	ปริมาณที่ใช้ (mg)
Theophylline	100
Super-disintegrants*	25
Magnesium stearate	2.5
Mannitol	106.25
Lactose	15
Sodium saccharin	1.25

หมายเหตุ: Super-disintegrant* ที่ใช้ศึกษาได้แก่ Ac-Di-Sol[®] (Crosslinked cellulose), Exprotab[®], Kollidon[®] CL-SF 60, Banana starch extracted by NaOH, Banana starch extracted by NaHSO₃

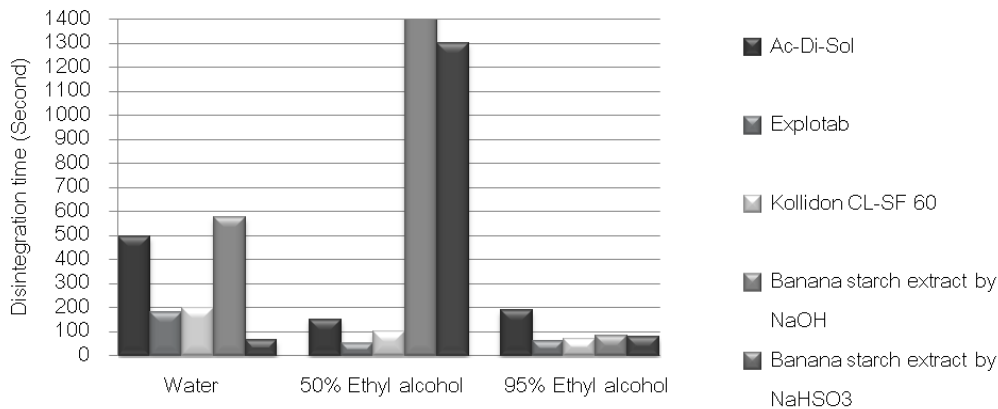


เตรียมยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากของยา Theophylline โดยเปลี่ยนแปลงชนิดของสารช่วยแตกตัวยังยวด ได้แก่ Ac-Di-Sol[®], Exprotab[®], Kollidon[®] CL-SF60, แป้งกล้วยที่สกัดโดย Sodium hydroxide และแป้งกล้วยที่สกัดโดย Sodium sulfite) เตรียมโดยผสมสารช่วยแตกตัวยังยวดกับ Mannitol, Theophylline, Sodium saccharin และ Lactose โดยวิธี Geometric dilution จากนั้นเติมน้ำ หรือ 95% ethanol หรือ 50 % ethanol solution เล็กน้อยผสมจนเป็น wet mass ทำเป็นแกรนูลเปียกโดยผ่านแรงเบอร์ 16 อบที่อุณหภูมิ 50 °C นาน 3 ชั่วโมง ผ่านแรงเบอร์ 18 และนำแกรนูลแห้งผสมกับ Magnesium stearate ในถุงพลาสติก นาน 1 นาที ตอกเป็นเม็ดด้วยเครื่อง KBr press ควบคุมแรงตอกให้ได้ 4 KN ประเมินคุณสมบัติของแกรนูล เช่นหาปริมาณความชื้น (Loss on drying) ความสามารถในการไหล ความหนาแน่น ประเมินคุณสมบัติของเม็ดยาได้แก่ น้ำหนักของเม็ดยา ความแข็ง ความหนา ความกร่อน เวลาในการแตกตัว และการละลายโดยใช้ Dissolution Apparatus 2 วิเคราะห์ปริมาณยาที่ละลายออกมาด้วย UV-Spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 272 นาโนเมตร

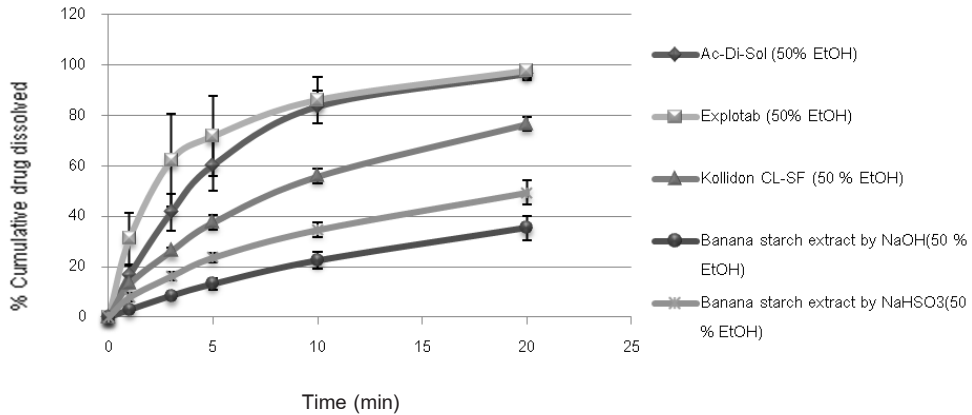
ผลการวิจัย

แกรนูลที่ใช้เตรียมตำรับยาเม็ด Theophylline แตกตัวเร็วในช่องปากโดยใช้น้ำ, 50% Ethyl alcohol และ 95% Ethyl alcohol เป็น binder solution พบว่า LOD มีค่าอยู่ระหว่าง 0.7 -

1.7 % มีค่า bulk density ใกล้เคียงกัน แกรนูลมีการไหลที่ดีที่สุดมากยกเว้นสูตรที่ใช้ Ac-Di-Sol[®] และแป้งกล้วยที่สกัดโดย Sodium sulfite เป็นสารช่วยแตกตัวยังยวด โดยมี 95% Ethyl alcohol เป็น binder solution มีการไหลพอใช้ ผลการประเมินตำรับยาเม็ด Theophylline แตกตัวเร็วในช่องปาก พบว่าทุกตำรับผ่านเกณฑ์มาตรฐาน มีน้ำหนักเม็ดยาในช่วง 241 - 254 มิลลิกรัม มีความหนาของเม็ดยาใกล้เคียงกัน ซึ่งอยู่ในช่วง 2.631-2.809 มิลลิเมตร ความแข็งของเม็ดยามีค่าประมาณ 4 กิโลกรัม ยกเว้นตำรับที่ใช้น้ำและ 95% Ethyl alcohol เป็น binder solution และใช้แป้งกล้วยที่สกัดโดย Sodium hydroxide และแป้งกล้วยที่สกัดโดย Sodium sulfite จะมีความแข็งของยาเม็ดต่ำและมีความกร่อนสูง เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากตามมาตรฐานของยุโรปควรแตกตัวภายใน 3 นาที ผลการทดลองพบว่าตำรับที่มีการแตกตัวของเม็ดยาผ่านเกณฑ์มาตรฐานคือตำรับที่ใช้ 50% Ethyl alcohol เป็น binder solution และใช้ Ac-Di-Sol[®], Exprotab[®] และ Kollidon[®] CL-SF60 เป็นสารช่วยแตกตัวยังยวด และตำรับที่ใช้ 95% Ethyl alcohol เป็น binder solution มีการแตกตัวของเม็ดยาผ่านเกณฑ์มาตรฐานทุกตำรับ ยกเว้นตำรับที่ใช้ Ac-Di-Sol[®] เป็นสารช่วยแตกตัวยังยวด ส่วนตำรับที่ใช้น้ำและแป้งกล้วยที่สกัดโดย Sodium sulfite มีการแตกตัวเร็วเนื่องจากเม็ดยามีความแข็งต่ำและมีความกร่อนสูง ทำให้สัมผัสกับน้ำได้อย่างรวดเร็ว



รูปที่ 1 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด Theophylline แตกตัวเร็วในช่องปากสูตรตำรับต่างๆ การทดสอบ in vitro dissolution พบว่าเมื่อใช้ 50% ethyl alcohol เป็น binder solution และ Exprotab[®] เป็นสารช่วยแตกตัวยังยวด จะมีอัตราการปลดปล่อยด้วย Theophylline ออกมามากที่สุด



รูปที่ 2 การละลายของสูตรตำรับที่ใช้ 50% Ethyl alcohol เป็น binder solution

สรุปผลการวิจัย

ปัจจัยที่มีผลต่อลักษณะและการละลายของยาเม็ด Theophylline แดกตัวเร็วในช่องปากได้แก่ตัวทำละลายที่ช่วยให้เกิดเป็นแกรนูลและชนิดของสารช่วยแตกตัวยิ่งยวด จากผลการทดลองพบว่าสารช่วยแตกตัวยิ่งยวดที่มีจำหน่ายในท้องตลาดให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่าแป้งกล้วยที่ได้จากธรรมชาติ เนื่องจากแป้งกล้วยที่ได้จากธรรมชาติอาจมีองค์ประกอบอื่น ๆ ที่ทำให้ประสิทธิภาพในการแตกตัวและการปลดปล่อยตัวยาไม่ดีเท่าที่ควร

References

- ณรงค์ สาริสุต, ทัดทรง ท้วทพิย, มนต์ชูลี นิตินน, ยุพิน รุ่งเวช วุฒิวทยา , ฤดี เสาวคนธ์และ อำพล ไมตรีเวช. ยาเม็ด. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โอ.เอส.พรีนติ้งเฮ้าส์ ; 2543.
- วิภาดา สัมประสิทธิ์ .ปราณีต โอปณะโสภิต .การกลบรสสำหรับ ยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก. ไทยโภชนา นิตินน: 2554:6:1-12
- Debjit Bhowmik*, Chiranjib.B, Krishnakanth, Pankaj, R.Margret Chandira. *Fast Dissolving Tablet: An Overview*. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2009, 1(1): 163-177.

Mohanachandran P.S , Sindhumol P.G, Kiran T.S .

Superdisintegrants: An overview. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research 2011; 6:105-108

Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Siân C Owen, editor. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed USA. Pharmaceutical Press Published; 2006.