

ผลของสารให้ความหวานและสารช่วยแตกตัวต่อสมบัติของแผ่นฟิล์ม แตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride

ภานุพงศ์ บุญประคม¹, ชัญญุทธนันท์ ราษฎร์อาศัย¹, อุษณา พัวเพิ่มพูลศิริ², สุรวิทย์ ดวงจิตต์³, วริษฐา ศิลาอ่อน²

Received: 31 January 2017

Accepted: 21 April 2017

บทคัดย่อ

บทนำ: แผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากเป็นรูปแบบยาที่แตกตัวและละลายได้อย่างรวดเร็วในช่องปาก เป็นรูปแบบยาที่มีข้อดีเหนือกว่ายาในรูปแบบอื่น เช่น เหมาะกับผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องการกลืนยาเม็ดโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของสารให้ความหวานและสารช่วยแตกตัวต่อคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก

วิธีดำเนินการวิจัย: แผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากประกอบด้วยยาเวอราพามิล ไฮโดรคลอไรด์ร้อยละ 3.34 สารก่อฟิล์มร้อยละ 5 พลาสติไซเซอร์ร้อยละ 0.75 สารช่วยแตกตัว (โซเดียมสเตียเรซัลเฟตโคเลต) ร้อยละ 1 สารให้ความหวาน (มัลติเตกซ์ทริน แมนนิทอล และไซลิทอล) ร้อยละ 0.2, 1 และ 2 และน้ำ โดยทดลองในจานแก้ว 5.6 และ 10 กรัมต่อจาน ทำแห้งด้วยตู้อบลมร้อนอุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสนาน 60 นาที ประเมินความหนืดและความเป็นกรดต่างของสารละลายฟิล์มความหนา ระยะเวลากการแตกตัว ปริมาณตัวยาสสำคัญ การละลายในหลอดทดลองและตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันของตัวยาสสำคัญโดยเครื่องฟูเรียร์ทรานสฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโคปี

ผลการวิจัย: ค่าความเป็นกรดต่างของสารละลายฟิล์มอยู่ในช่วง 6.0-6.3 ความหนืด ความหนา และเวลาในการแตกตัวมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อมีปริมาณมัลติเตกซ์ทรินมากขึ้น สูตรตำรับส่วนใหญ่มีปริมาณตัวยาสสำคัญร้อยละ 90-110 ส่วนตำรับที่มีโซเดียมสเตียเรซัลเฟตโคเลตมีปริมาณตัวยาสสำคัญอยู่เกินร้อยละ 90-110 แผ่นฟิล์มที่มีแมนนิทอลร้อยละ 0.2 และโซเดียมสเตียเรซัลเฟตโคเลตในตำรับ มีเวลาการแตกตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) และแผ่นฟิล์มที่มีแมนนิทอลมีอัตราการละลายของยาสูงกว่าตำรับที่มีสารให้ความหวานชนิดอื่น นอกจากนี้แมนนิทอลและมัลติเตกซ์ทรินเข้ากันได้กับตัวยาสสำคัญและสารอื่นในตำรับ

สรุปผลการวิจัย: มัลติเตกซ์ทริน แมนนิทอลควรใช้ไม่เกินร้อยละ 1 เนื่องจากมีผลต่อการลอกของแผ่นฟิล์มและระยะเวลาการแตกตัว นอกจากนี้ โซเดียมสเตียเรซัลเฟตโคเลตมีผลต่อปริมาณตัวยาสสำคัญในตำรับ

คำสำคัญ: แผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก, สารให้ความหวาน, สารช่วยแตกตัว, เวอราพามิล ไฮโดรคลอไรด์

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2560; 13 (ฉบับพิเศษ): 106-121

¹ นักศึกษาชั้นปีที่ 5, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

² เภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต (ภ.ด.) ผู้ช่วยศาสตราจารย์, กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

³ เภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต (ภ.ด.) อาจารย์, กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

* ติดต่อผู้พิมพ์: กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรมคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 โทร. 045-353632 e-mail: warisada.s@ubu.ac.th, warisada@yahoo.com

Effect of sweetening agents and disintegrating agent on the properties of oral disintegrating film of verapamil hydrochloride

Panupong Boonprakom¹, Chanthanan Ratsadon-arsai¹, Utsana Puapermpoonsiri²,
Sureewan Duangjit³, Warisada Sila-on^{2*}

Abstract

Introduction: Oral disintegrating film (ODFs) is a dosage form that rapidly disintegrates or dissolves in oral cavity without chewing or water intake. ODFs have many advantages as compared to the conventional tablets including the improvement of patient's compliance. These are beneficial for patients who have difficulty in swallowing tablets, such as pediatric and elderly patients. **Methods:** ODFs composed of verapamil HCl 3.34%, film former 5%, plasticizer 0.75%, disintegrating agent (Sodium starch glycolate; SSG) 1%, and sweetening agents (maltodextrin, mannitol and xylitol) 0.2, 1 and 2% and purified water. ODFs were prepared by casting 5.6 and 10 g/petri dish and drying at 60°C in hot air oven for 60 minutes. The viscosity and pH of the film dispersions, thickness, disintegration time, content uniformity, in vitro dissolution and identification of the functional group of verapamil hydrochloride within ODFs by Fourier transform infrared spectroscopy were carried out. **Results:** pH values of film dispersions were 6.0-6.3. The higher concentration of maltodextrin addition, the increasing in viscosity, thickness and disintegration time was observed. The content uniformity was within the acceptable range of 90.0-110.0, excluding those of ODFs containing SSG. ODF with 0.2% mannitol and SSG showed the significantly rapid disintegration ($P < 0.05$). ODF with mannitol showed the higher the dissolution rate. Moreover, mannitol and maltodextrin were compatible with active drug and excipients. **Conclusion:** Type and concentration of sweetening agents and disintegrating agent influenced on the properties of ODFs of verapamil HCl. Maltodextrin and mannitol should not be used more than 1%, regarding it affected a peeling ability and disintegration time. Moreover, SSG affected the content of active pharmaceutical ingredient.

Keywords: orally disintegrating film, sweetening agents, disintegrating agents, verapamil hydrochloride

IJPS 2017; 13 (Supplement): 106-121

¹ 5th year PharmD student, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

² Doctor of Philosophy (Ph.D.) in Pharmaceutics, Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

³ Doctor of Philosophy (Ph.D.) in Pharmaceutics, Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

* **Corresponding author:** Department of Pharmaceutical Chemistry and Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Warin Chamrap, Ubon Ratchathani 34190 Tel. 045-353632 e-mail: warisada.s@ubu.ac.th, warisada@yahoo.com

บทนำ

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีรายงานการเกิดปัญหาด้านการกลืน (dysphagia) เพิ่มขึ้นซึ่งมีสาเหตุจากอายุ อาการของโรคเฉียบพลันโรคเรื้อรังหรืออาการข้างเคียงจากการใช้ยา โดยปัญหาดังกล่าวส่งผลต่อการกลืนยาในรูปแบบของแข็งเป็นอย่างมาก โดยพบว่าประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตัวในระยะยาวมักมีปัญหาย่อยยากในการกลืนยารูปแบบของแข็ง เช่น ยาเม็ด หรือยาแคปซูล เป็นต้น ดังนั้นแนวทางการแก้ไขคือการพัฒนาหรือปรับเปลี่ยนรูปแบบยาให้สามารถแตกตัวได้อย่างรวดเร็วในช่องปากจึงนับว่าเป็นสิ่งที่น่าสนใจในการดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ (Stegemann et al., 2012)

ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก (Oral disintegrating tablets, ODTs) และแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก (Oral disintegrating films, ODFs) เป็นยา รูปแบบของแข็งประเภทรับประทานที่สามารถแตกตัวและกระจายตัวอย่างรวดเร็วเมื่อวางไว้ในช่องปากก่อนกลืนสารละลายยาเข้าสู่ทางเดินอาหารโดยมีข้อดีคือสามารถแตกตัวได้อย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับน้ำลายในช่องปากโดยไม่ต้องเคี้ยวหรือดื่มน้ำตาม ทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาได้สะดวกและง่ายขึ้น จึงทำให้มีความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่กลืนยาลำบาก ผู้ป่วยหมดสติ ผู้ป่วยที่กลัวการกลืนเม็ดยาเนื่องจากมีประวัติสำลักเม็ดยามาก่อน และมีความถูกต้องของขนาดยาสูงเมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารยาในรูปแบบยาน้ำ (Samprasit and Opanasopit, 2013)

โดยแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากมีข้อดีเช่นเดียวกับยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก และมีข้อเหนือกว่ายาเม็ดแตกตัวในช่องปากคือมีเวลาในการแตกตัวน้อยกว่า ทำให้ยามีเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ (onset) เร็วขึ้น ความเสี่ยงต่อการสำลักน้อยลง ความคงตัวดี มีความยืดหยุ่น มีความกรอบน้อย ง่ายต่อการพกพา และการเก็บรักษา (Nagaraju et al., 2013; Nagar et al., 2011) ปัจจุบันแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากกำลังได้รับความสนใจเป็นอย่างมากเนื่องจากเป็นระบบยาที่เป็นทางเลือกใหม่ มี

ลักษณะเฉพาะและมีข้อดีต่างๆ ดังที่ได้กล่าวมาซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมแผ่นฟิล์มชนิดนี้ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ 1-25% (Arya et al., 2010)

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride จัดเป็นยาในกลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียม โดยขนาดยาที่มีขายในท้องตลาด ได้แก่ 40, 80, 120 และ 240 มิลลิกรัม ซึ่งในปัจจุบันมีการใช้ยา Verapamil hydrochloride อย่างแพร่หลาย เพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูงหรือรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ในขนาดการรักษา 40 - 80 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อวันและ 240 - 480 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้ 3 - 4 ครั้งตามลำดับ โรคเหล่านี้จัดเป็นโรคเรื้อรังที่มักมาพร้อมกับผู้สูงอายุ และผู้ป่วยมีโอกาสดังกล่าวการกลืนยาได้ ดังนั้นการพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride จึงเป็นรูปแบบยาที่อาจเป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วย นอกจากนี้ยา Verapamil hydrochloride มีรสชาติค่อนข้างขม ในการพัฒนาตำรับจะต้องพิจารณาเรื่องรสชาติด้วยโดยการเติมสารให้ความหวาน เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (Brniak et al., 2015) และการเติมสารช่วยแตกตัว เช่น Sodium starch glycolate (SSG) เพื่อให้แผ่นฟิล์มแตกตัวได้เร็วขึ้นดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการให้ความหวานชนิดต่างๆ และสารช่วยแตกตัวต่อสมบัติของแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride

วิธีดำเนินการวิจัย

สารเคมี

Verapamil hydrochloride (The central pharmaceutical, China), Polyvinyl alcohol/polyethylene glycol copolymer (PVA/PEG copolymer) (Kollicoat® IR, Germany), Maltodextrin (P.C. DRUG CENTER CO., LTD., Thailand), Mannitol (Ajax Finechem, New Zealand), Xylitol (ACROS ORGANIC, USA), Sodium starch glycolate (SSG, Explotab™) (JRS Pharma, USA) และ Glycerin (P.C. DRUG CENTER CO., LTD.,

Thailand) โดยสารละลายเตรียมโดยใช้น้ำกลั่น เครื่องมือและอุปกรณ์

เครื่องชั่งไฟฟ้าชนิดวางน้ำหนักตอนบน
ทศนิยม 3 ตำแหน่ง (Mettler Toledo, USA), ตู้อบลม
ร้อน (TS 8265 Termaks, Norway), เครื่องวัดความ
หนืด (HAAKE MARS, USA), เครื่องวัดความหนา
(Teclock Corporation NO.397805, Japan), เครื่อง
ทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา (Erweka ZT 52,
Germany), เครื่องทดสอบการละลายของยา (TDT- 8L
Electrolab, India), เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-
spectrophotometer, Lambda 25 PerkinElmer,
USA), เครื่องฟูเรียร์ทรานสฟอร์มอินฟราเรดสเปกโท
รอสโคป (FTIR-Spectrophotometer NICOLET 6700,
USA) และกระดาษวัดค่า pH (PEHANON®
Macherey-nagel, Germany)

สถิติที่ใช้ในการวิจัย

ใช้ฟังก์ชันสถิติ t-Test (Microsoft excel
2010)

ขั้นตอนการเตรียมแผ่นฟิล์ม

เตรียมตำรับที่ประกอบด้วยยา Verapamil
hydrochloride ร้อยละ 3.34 สารก่อฟิล์ม (PVA/PEG
copolymer) ร้อยละ 5 พลาสติไซเซอร์ (Glycerin) ร้อยละ
0.75 สารช่วยแตกตัว (SSG) ร้อยละ 1 สารให้ความหวาน
(Maltodextrin, Mannitol และ Xylitol) ปรับเปลี่ยน
ปริมาณ 3 ระดับคือร้อยละ 0.2, 1 และ 2 และน้ำ
(ตารางที่ 1) ส่วนสูตรตำรับที่ศึกษาผลของสารช่วย
แตกตัว แสดงดังตารางที่ 2 โดยละลายสารก่อฟิล์ม
และสารช่วยแตกตัว (ถ้ามี) ในน้ำร้อนเติม Glycerin
เมื่ออุณหภูมิเย็นลง แยกละลาย Verapamil
hydrochloride และสารให้ความหวานด้วยน้ำกลั่น
จากนั้นเทสารละลายยาลงในสารละลายสารก่อฟิล์ม
ปรับน้ำหนักให้ครบด้วยน้ำกลั่น เเทลงในจานแก้ว 5.6
และ 10 กรัมต่อจาน ทำแห้งด้วยตู้อบลมร้อน
อุณหภูมิ 60°C นาน 60 นาที และประเมินสมบัติของ
สารละลายฟิล์มและลักษณะของแผ่นฟิล์มต่อไป

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบในตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride

ส่วนประกอบในตำรับ	ปริมาณ (g)
Verapamil hydrochloride	3.34
SSG	0, 1, 0
PVA/PEG copolymer	5
Sweetening agents	0.2, 1, 2
Glycerin	0.75
Purified water to	100

ตารางที่ 2 สูตรตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride

ตำรับ	Sweetening agent (g)			Ex
	Mal	Man	Xy	
KVMal0.2	0.2	-	-	-
KVMal0.2Ex	0.2	-	-	+
KVMal1	1	-	-	-
KVMal1Ex	1	-	-	+
KVMal2	2	-	-	-
KVMal2Ex	2	-	-	+

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ตำรับ	Sweetening agent (g)			Ex
	Mal	Man	Xy	
KVMan0.2	-	0.2	-	-
KVMan0.2Ex	-	0.2	-	+
KVMan1	-	1	-	-
KVMan1Ex	-	1	-	+
KVMan2	-	2	-	-
KVMan2Ex	-	2	-	+
KVXy0.2	-	-	0.2	-
KVXy0.2Ex	-	-	0.2	+
KVXy1	-	-	1	-
KVXy1Ex	-	-	1	+
KVXy2	-	-	2	-
KVXy2Ex	-	-	2	+

หมายเหตุ: K = Kollicoat[®] IR (PVA/PEG copolymer); V = Verapamil hydrochloride; Mal = Maltodextrin;
Man = Mannitol; Xy = Xylitol; Ex = Explotab[™] (SSG); + = มี SSGในตำรับ

ประเมินสมบัติของสารละลายฟิล์มและลักษณะ ของแผ่นฟิล์มยา Verapamil hydrochloride

ความเป็นกรด-ด่างของสารละลายฟิล์ม

วัด pH ของสารละลายฟิล์มด้วยกระดาษวัดค่า
pH ในช่วง 3.8-5.5 และ 6.0-8.1 (PEHANON[®] Macherey-
nagel, Germany) จดบันทึกค่า pH ที่วัดได้

ความหนืดของสารละลายฟิล์ม

วัดความหนืดของสารละลายฟิล์มด้วยเครื่องวัด
ความหนืด (HAAKE MARS, USA) ทำตำรับละ 3 ซ้ำ หา
ค่าเฉลี่ย (Mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

ลักษณะทางกายภาพ

สังเกตสี ลักษณะพื้นผิว และความสามารถในการ
ลอกออกจากจานแก้วของแผ่นฟิล์ม

ความหนา

วัดความหนาของแผ่นฟิล์มจำนวน 10 จุด โดยใช้

เครื่อง Vernier caliper (Teclock Corporation, Japan)
หาค่าเฉลี่ย (Mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

เวลาในการแตกตัว

ถึงแม้ว่าปัจจุบันรูปแบบยาเตรียม ODFsจะเป็น
ส่วนหนึ่งในโมโนกราฟของ Oromucosal preparations ใน
European Pharmacopoeia อย่างไรก็ตามยังไม่ปรากฏ
ข้อกำหนดสำหรับการทดสอบเวลาในการแตกตัวของ
รูปแบบยาประเภทนี้ (Nagaraju et al., 2013)
เพราะฉะนั้นการศึกษาเวลาในการแตกตัวของรูปแบบยา
เตรียม ODFs จึงดัดแปลงโดยการเลียนแบบสภาวะในช่อง
ปากของมนุษย์โดยใช้แผ่นฟิล์มขนาด 1x1 ตารางเซนติเมตร
จำนวน 3 แผ่น ใส่ลงในบีกเกอร์ขนาดเล็กที่บรรจุน้ำกลั่น
ปริมาตร 6 มิลลิลิตรที่ควบคุมอุณหภูมิที่ 37.5 °C
ภายในเครื่องทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา (Erweka ZT 52,
Germany) จับเวลาและสังเกตแผ่นฟิล์มจนกระทั่งแผ่นฟิล์ม

แตกตัวหมดมันท์ในเวลา และคำนวณหาค่าเฉลี่ย (Mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) โดยทั่วไป ODFs มักจะมีเวลาในการแตกตัวอยู่ในช่วง 5-30 วินาทีหรืออ้างอิงเกณฑ์การทดสอบเวลาในการแตกตัวของ ODTs ที่ศูนย์การประเมินและวิจัยยา (Central for drug evaluation and research) ภายใต้การกำกับของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา กำหนดไว้ว่าจะมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 วินาที (Rathi et al., 2011)

ปริมาณตัวยาสำคัญ

เตรียมสารละลายมาตรฐานยา Verapamil hydrochloride ความเข้มข้น 48 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยใช้ 0.01 N HCl เป็นตัวทำละลาย นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องวัดการดูดกลืนแสง (Lambda 25 Perkin Elmer, USA) ที่ความยาวคลื่น 278.4 นาโนเมตรโดยใช้ 0.01N HCl เป็น blank

นำแผ่นฟิล์มขนาด 1x1 ตารางเซนติเมตร (n=3) ละลายใน 0.01 N HCl ปริมาตรให้ครบ 10 มิลลิลิตร นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องวัดการดูดกลืนแสง ที่ความยาวคลื่น 278.4 นาโนเมตร จากนั้นคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญเปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐานยา Verapamil hydrochloride จากนั้นคำนวณหาค่าคำนวณหาค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และเปรียบเทียบกับข้อกำหนดมาตรฐาน USP 39 ที่กำหนดให้ Verapamil HCl tablets มีปริมาณตัวยาสำคัญอยู่ในช่วง 90-110% (USP 39, 2016)

การละลายในหลอดทดลอง

เตรียมกราฟมาตรฐานโดยเตรียมสารละลายยา Verapamil hydrochloride จำนวน 6 ความเข้มข้น ในช่วง 5-50 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยใช้ 0.01 N HCl เป็นตัวทำละลาย นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องวัดการดูดกลืนแสง ที่ความยาวคลื่น 278.4 นาโนเมตร พล็อตกราฟเส้นตรงแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับค่าการดูดกลืนแสง

ทดสอบการละลายของแผ่นฟิล์มโดยใช้เครื่อง

ทดสอบการละลายของยา ใช้ Dissolution apparatus II (TDT-8L Electrolab, India) ใช้ 0.01 N HCl ปริมาตร 100 มิลลิลิตร เป็นสารละลายตัวกลาง ควบคุมอุณหภูมิที่ 37.5 °C อัตราเร็วในการหมุน 50 รอบต่อนาที สุ่มตัวอย่างที่เวลา 0.5, 1, 2, 3, 5 และ 10 นาที นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องวัดการดูดกลืนแสง (Lambda 25 Perkin Elmer, USA) ที่ความยาวคลื่น 278.4 นาโนเมตรหาค่าเฉลี่ยร้อยละการละลายยาสะสม (Cumulative %drug dissolved) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

ศึกษาหมู่ฟังก์ชันของตัวยาสำคัญ

ศึกษาหมู่ฟังก์ชันของสารเดี่ยวในตำรับโดยวัดการดูดกลืนแสงอินฟราเรดด้วยเครื่องมือวิเคราะห์สารด้วยรังสีอินฟราเรด (NICOLET 6700, USA) เพื่อดูหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญเปรียบเทียบกับ IR spectrum ของยา Verapamil hydrochloride และแผ่นฟิล์มแต่ละสูตร ในช่วง wave number 400 - 4000 cm^{-1} โดยใช้ Attenuated Total Reflectance (ATR) model และใช้ OMNIC Software ในการวิเคราะห์ IR spectrum

ผลการวิจัย

ลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride

แผ่นฟิล์มของตำรับที่ไม่มี SSG เมื่อทดสอบการละลายฟิล์มน้ำหนัก 5.6 กรัม/จานสามารถลอกออกจากจานแก้วได้ทุกตำรับ แผ่นฟิล์มของตำรับที่ไม่มี SSG เมื่อทดสอบการละลายฟิล์มน้ำหนัก 10 กรัม/จานสูตรที่มี Maltodextrin และ Mannitol ร้อยละ 2 ไม่สามารถลอกตำรับออกจากจานแก้วได้เนื่องจาก Maltodextrin เป็นสารกลุ่ม polysaccharide มีค่า dextrose equivalent (DE) น้อยกว่า 20 โดย polysaccharide ที่มีค่า DE น้อย ทำให้แรง cohesiveness เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจทำปฏิกิริยากับสาร

ก่อฟิล์มทำให้แผ่นฟิล์มมีความแข็งแรงลดลงและฉีกขาดง่าย (Chronakis, 1998) ส่วน Mannitol เป็น sugar alcohol น่าจะเกิดปรากฏการณ์เดียวกัน จึงไม่ควรใช้สารทั้งสองตัวนี้ในปริมาณมากโดยที่แผ่นฟิล์มทุกตัวรับข้างต้นหลังจากลอกจากจานแก้วจะมีลักษณะใสและแผ่นฟิล์มมีรอยย่นเล็กน้อย อาจเกิดจากสารก่อฟิล์มเกิดหดตัวขณะทำแห้งด้วยการใช้ตู้อบลมร้อน

แผ่นฟิล์มของตัวรับที่มี SSG เมื่อเทสารละลายฟิล์มน้ำหนัก 5.6กรัม/จาน สามารถลอกออกจากจานแก้วได้เพียง 4 ตัวรับ ได้แก่ KVMa0.2Ex, KVMan2Ex, KVXy0.2Ex และ KVXy2Ex และแผ่นฟิล์มของตัวรับที่มี SSG เมื่อเทสารละลายฟิล์มน้ำหนัก 10 กรัม/จาน สามารถลอกออกจากจานแก้วได้เพียง 5 ตัวรับ ได้แก่ KVMa1Ex, KVMan0.2Ex, KVMan2Ex, KVXy1Ex และ KVXy2Ex โดยที่แผ่นฟิล์มจะมีลักษณะสีขาวขุ่น และแผ่นฟิล์มส่วนมากจะมีบางส่วนที่มีพื้นผิวที่ไม่เรียบ เป็นรอยย่นเล็กน้อย และลอกออกจากจานแก้วยาก

อย่างไรก็ตาม เมื่อเก็บแผ่นฟิล์มไว้ในตู้ควบคุมความชื้น พบว่าแผ่นฟิล์มที่ไม่มี SSG เปลี่ยนจากแผ่นฟิล์มใสเป็นฟิล์มที่ขุ่น ส่วนแผ่นฟิล์มที่มี SSG เปลี่ยนจากแผ่นฟิล์มสีขาวขุ่นเป็นฟิล์มที่ขุ่นมากขึ้น ทั้งนี้เนื่องจาก PVA/PEG copolymer ที่ใช้

เป็นสารก่อฟิล์มที่ละลายน้ำได้ประกอบด้วย polyvinyl alcohol 75% และ polyethylene glycol 25% และมี colloidal silica 0.3% เป็นสารช่วยไหล ดังนั้นการที่แผ่นฟิล์มเกิดขุ่นเมื่อตั้งทิ้งไว้ อาจมีสาเหตุจาก colloidal silicaซึ่งเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำหรืออาจเกิดจาก PEG ซึ่งมักทำให้ได้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะขาวขุ่น (BASF,2013)

ความเป็นกรด-ด่างของสารละลายฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride

ค่า pHของสารละลายตัวรับที่ไม่มี SSG และมี SSG มีค่าเท่ากับ 6.0 และ 6.3 ตามลำดับ อาจกล่าวได้ว่าการเติม SSG ไม่ทำให้ pH ของสารละลายฟิล์มเปลี่ยนแปลงไปและเมื่อเติมสารให้ความหวานต่างชนิดกัน pH ของตัวรับไม่เปลี่ยนแปลง ดังนั้นการเติม SSG และชนิดของสารให้ความหวานไม่มีผลต่อค่า pH ของตัวรับ

ความหนืดของสารละลายฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride

ความหนืดของตัวรับที่ไม่มี SSG และมี SSG อยู่ในช่วง 4.67±0.13 ถึง 6.78 cPs และ 168.33±69.18 ถึง 290.67±55.14 cPs ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

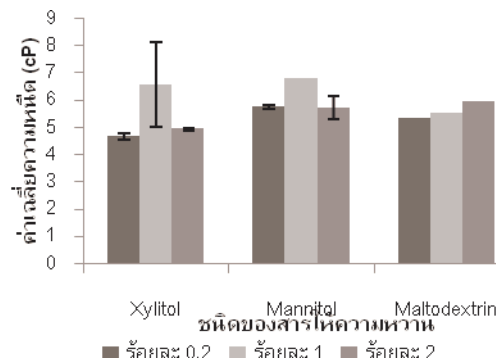
ตารางที่ 3 ความหนืดของสารละลายฟิล์ม

ตัวรับ	ความหนืด (cPs)	
	ไม่มี SSG	มี SSG
KVMa0.2	5.36	260.33±72.67
KVMa1	5.54	269.33±75.50
KVMa2	5.94	270.67±24.03
KVMan0.2	5.73±0.08	222.33±13.80
KVMan1	6.78	234.33±23.50
KVMan2	5.72±0.42	290.67±55.14
KVXy0.1	4.67±0.13	168.33±69.18
KVXy1	6.56±1.56	172.67±6.51
KVXy2	4.93±0.05	186.70±57.41

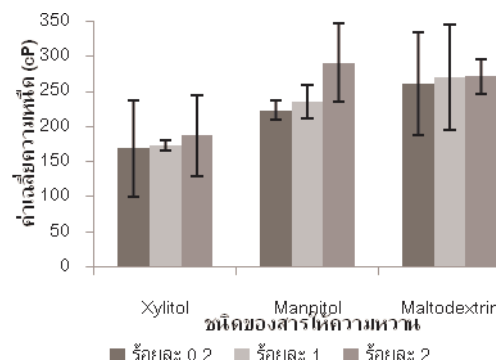
หมายเหตุ: ความหนืดแสดงในรูป $\text{Mean} \pm \text{SD}$; ดำรับ KVMa0.2, KVMa1, KVMa2 และ KVMa1 วัดความหนืดเพียง 1 ครั้ง

เมื่อเปรียบเทียบชนิดและความเข้มข้นของสารให้ความหวานของตำรับ พบว่าชนิดและความเข้มข้นของสารให้ความหวานของตำรับ ส่งผลต่อความหนืดของตำรับไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อพิจารณาสารให้ความหวานแต่ละตัวพบว่าความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของ Maltodextrin มีความสัมพันธ์กับความหนืดของตำรับในตำรับที่ไม่มี SSG ดังรูปที่ 1 และพบว่าความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของ Xylitol และ Maltodextrin มีความสัมพันธ์กับความหนืดของตำรับในตำรับที่มี

SSG ดังรูปที่ 2 และความหนืดของตำรับที่มี SSG จะมีความหนืดสูงขึ้นทุกตำรับเมื่อเทียบกับตำรับที่ไม่มี SSG เนื่องจาก SSG เป็น crosslink starch (potato starch) เมื่อสัมผัสกับน้ำและความร้อนอาจเกิดการพองตัว (swelling) แล้วทำให้ตำรับมีความหนืดเพิ่มขึ้น (Rowe RC, 2009) โดยพบว่าสูตรที่มี SSG และ Mannitol ร้อยละ 2 มีความหนืดสูงสุด แต่ยังสามารถทดสอบละลายเพื่อเตรียมแผ่นฟิล์มได้



รูปที่ 1 ผลของความเข้มข้นของสารให้ความหวานต่อค่าเฉลี่ยความหนืดของตำรับที่ไม่มี SSG



รูปที่ 2 ผลของความเข้มข้นของสารให้ความหวานต่อค่าเฉลี่ยความหนืดของตำรับที่มี SSG

นำสารละลายฟิล์มแต่ละตำรับมาเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มโดยวิธีการเทฟิล์มแล้วทำให้แห้งโดยใช้ตู้อบลมร้อนที่อุณหภูมิ 60°C นาน 60 นาที โดยทดสอบหาหน้าหนักที่เหมาะสมที่สุดของสารละลายฟิล์มที่ทำให้แผ่นฟิล์มบรรจุตัวยาได้มากและยังคงคุณลักษณะที่พึงประสงค์ของแผ่นฟิล์ม เช่น ความหนาไม่เกิน 200 ไมโครเมตร เวลาในการแตกตัวภายใน 30 วินาที

ความหนาของแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride

ความหนาของแผ่นฟิล์มที่ไม่มี SSG เมื่อทดสอบสารละลายฟิล์มหน้าหนัก 5.6 และ 10 กรัม/จาน มีค่าอยู่ในช่วง 0.06±0.01 ถึง 0.10±0.02 มิลลิเมตร และ 0.11±0.01 ถึง 0.14±0.02 มิลลิเมตร ตามลำดับ

ความหนาของแผ่นฟิล์มที่มี SSG เมื่อทดสอบสารละลายฟิล์มหน้าหนัก 5.6 และ 10 กรัม/จาน มีค่าอยู่ในช่วง 0.06±0.01 ถึง 0.08±0.02 มิลลิเมตร และ 0.08±0.02 ถึง 0.12±0.01 มิลลิเมตร ตามลำดับ

พบว่าความหนาของแผ่นฟิล์มเพิ่มขึ้นในทุกตำรับเมื่อเพิ่มน้ำหนักสารละลายฟิล์มจาก 5.6 เป็น 10 กรัม/จาน ดังนั้นน้ำหนักของสารละลายฟิล์มที่ทดสอบส่งผลต่อความหนาของแผ่นฟิล์ม แต่อย่างไรก็ตามความหนาที่เพิ่มขึ้นยังอยู่ในช่วง 5-200 ไมโครเมตร ซึ่งเป็นความหนาของแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากทั่วไป (Rathi V, 2011)

เวลาในการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride

เวลาในการแตกตัวของแผ่นฟิล์มที่ไม่มี SSG เมื่อทดสอบสารละลายฟิล์มหน้าหนัก 5.6 และ 10 กรัม/จาน มีค่าอยู่ในช่วง 11.43±1.07 ถึง 17.50±6.16 วินาที และ 40.23±7.26 ถึง 63.37±7.91 วินาทีตามลำดับ (ตารางที่ 4)

เวลาในการแตกตัวของแผ่นฟิล์มที่มี SSG เมื่อทดสอบสารละลายฟิล์มหน้าหนัก 5.6 และ 10 กรัม/จาน มีค่าอยู่ในช่วง 15.93±2.55 ถึง 29.58±7.82 วินาที และ 10.67±4.99 ถึง 61.50±0.78 วินาที ตามลำดับ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4 เวลาในการแตกตัวของตำรับที่ไม่มี SSG

ตำรับ	เวลาในการแตกตัว (วินาที)	
	5.6 กรัม/จาน	10 กรัม/จาน
KV (Blank)	14.42±4.44	12.56±2.37
KVMa0.2	12.93±1.60	53.73±2.66
KVMa1	16.53±5.18	57.57±5.35
KVMa2	17.50±6.16	N/D
KVMan0.2	15.73±2.14	55.10±4.12
KVMan1	11.43±1.07	40.23±7.26
KVMan2	13.90±2.33	N/D
KVXy0.2	13.97±1.35	49.83±2.80
KVXy1	15.73±7.68	50.57±9.88
KVXy2	12.97±4.85	63.37±7.91

หมายเหตุ: N/D = ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากไม่สามารถถลอกแผ่นฟิล์มออกจากจานแก้วได้

ตารางที่ 5 เวลาในการแตกตัวของตำรับที่มี SSG

ตำรับ	เวลาในการแตกตัว (วินาที)	
	5.6 กรัม/จาน	10 กรัม/จาน
KVEx(Blank)	28.77±22.99	68.84±15.71
KVMal0.2Ex	15.93±2.55	N/D
KVMal1Ex	N/D	52.63±3.20
KVMal2Ex	N/D	N/D
KVMan0.2Ex	N/D	10.67±4.99
KVMan1Ex	N/D	N/D
KVMan2Ex	29.58±7.82	61.50±0.78
KVXy0.2Ex	16.27±7.40	N/D
KVXy1Ex	N/D	47.50±11.85
KVXy2Ex	16.30±4.73	58.83±2.20

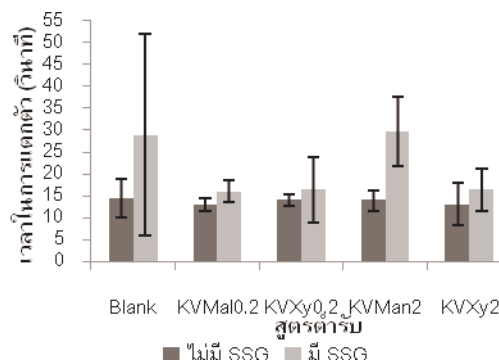
หมายเหตุ: N/D = ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากไม่สามารถลอกแผ่นฟิล์มออกจากจานแก้วได้

เมื่อเปรียบเทียบเวลาในการแตกตัวของแผ่นฟิล์มตำรับที่ไม่มี SSG โดยมีความเข้มข้นของสารให้ความหวานแตกต่างกัน พบว่าสูตรที่มี Mannitol 1% มีเวลาในการแตกตัวน้อยที่สุด และสูตรที่มี Maltodextrin มีแนวโน้มเวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น และเมื่อเพิ่มน้ำหนักของสารละลายฟิล์มต่อจาน ทำให้เวลาในการแตกตัวของแผ่นฟิล์มเพิ่มขึ้นในทุกตำรับ

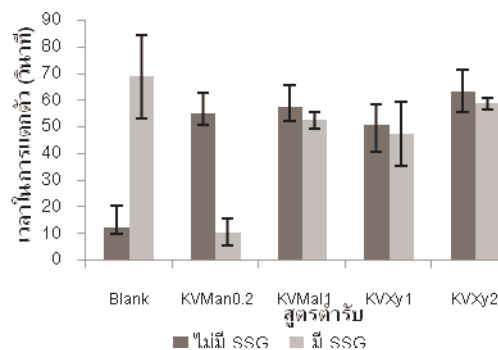
เมื่อเปรียบเทียบเวลาในการแตกตัวระหว่างสูตรที่ไม่มีสารให้ความหวานและสูตรที่มีสารให้ความหวาน พบว่าสูตรที่มีสารให้ความหวานในตำรับส่วนใหญ่จะมีเวลาในการแตกตัวมากกว่าสูตรที่ไม่มีสารให้ความหวาน อาจเกิดจากในระหว่างการเตรียมแผ่นฟิล์ม น้ำตาลอาจเข้าไปแทรกในระหว่างสายพอลิเมอร์แล้วทำให้ฟิล์มมีความแข็งแรง ส่งผลทำให้เวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามควร

ทำการทดสอบเพิ่มเติม เช่น การตรวจหาความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม โดยการวัดค่า tensile strength เพื่อยืนยันสมมติฐานดังกล่าว

การมี SSG ทำให้เวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้นเมื่อเทสารละลายฟิล์มน้ำหนัก 5.6 กรัม/จาน อาจเกิดจาก SSG เป็นสารในกลุ่ม starch สามารถเกิดการพองตัว (swelling) ได้เมื่อสัมผัสน้ำเกิดเป็นชั้นเจลและขัดขวางการแตกตัวของแผ่นฟิล์มได้แต่การมี SSG ทำให้เวลาในการแตกตัวลดลงเมื่อเทสารละลายฟิล์มน้ำหนัก 10 กรัม/จาน และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ในสูตรตำรับที่มี Mannitol 0.2% อาจเกิดจากการกระจายตัวไม่สม่ำเสมอของ SSG ในแผ่นฟิล์มเนื่องจาก SSG ไม่ละลายน้ำ (รูปที่ 3 และ 4)



รูปที่ 3 เวลาในการแตกตัวระหว่างตำรับที่ไม่มี SSG และมี SSG เมื่อทดสอบละลายฟิล์มน้ำหนัก 5.6 กรัม/จาน



รูปที่ 4 เวลาในการแตกตัวระหว่างตำรับที่ไม่มี SSG และมี SSG เมื่อทดสอบละลายฟิล์มน้ำหนัก 10 กรัม/จาน

การวิเคราะห์ปริมาณตัวยา Verapamil hydrochloride ในแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride

ปริมาณตัวยาสำคัญของแผ่นฟิล์มขนาด 1x1 ตารางเซนติเมตรของแผ่นฟิล์มที่ไม่มี SSG เมื่อทดสอบละลายฟิล์มน้ำหนัก 5.6 กรัม/จาน และ 10 กรัม/จาน ทั้งหมด 16 ตำรับ พบว่าแผ่นฟิล์มมีปริมาณตัวยาสำคัญอยู่ในช่วง 80.60±1.69 ถึง 111.94±1.21% โดยมีแผ่นฟิล์มทั้งหมด 4 ตำรับที่มีตัวยาสำคัญอยู่นอกช่วง 90.0 ถึง 110.0% ได้แก่แผ่นฟิล์มเมื่อทดสอบละลายฟิล์มน้ำหนัก 5.6 กรัม/จานของตำรับ KVMan0.2 และ KVMan1 ซึ่งมีปริมาณตัวยาสำคัญเกิน 110.0% และตำรับ KVMan2 มีปริมาณตัวยาสำคัญต่ำกว่า 90.0% ส่วนแผ่นฟิล์มเมื่อทดสอบละลายฟิล์มน้ำหนัก 10 กรัม/จาน ของตำรับ KVXy0.2 มี

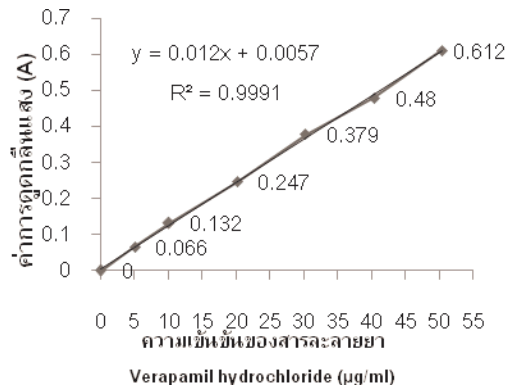
ปริมาณตัวยาสำคัญต่ำกว่า 90.0%

ปริมาณตัวยาสำคัญของแผ่นฟิล์มขนาด 1x1 ตารางเซนติเมตรของแผ่นฟิล์มที่มี SSG เมื่อทดสอบละลายฟิล์มน้ำหนัก 5.6 กรัม/จาน และ 10 กรัม/จาน ทั้งหมด 5 ตำรับ พบว่าแผ่นฟิล์มมีปริมาณตัวยาสำคัญอยู่ในช่วง 64.9±6.08 ถึง 90.62±25.93% โดยมีเพียง KVMan0.2Ex น้ำหนัก 10 กรัม/จาน ตำรับเดียวที่มีตัวยาสำคัญอยู่ในช่วง 90.0-110.0%

ปริมาณตัวยาสำคัญที่ลดลงในแผ่นฟิล์มสูตรที่มี SSG ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความไม่เข้ากันระหว่าง Verapamil hydrochloride และ SSG ก่อนการพัฒนาตำรับสารละลายฟิล์ม

การละลายในหลอดทดลองของยา Verapamil hydrochloride ในแผ่นฟิล์มแตกตัว

ในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride



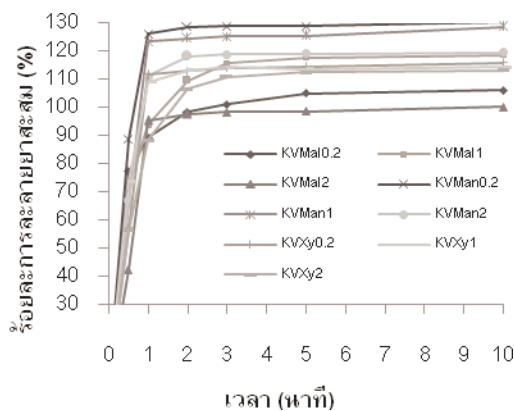
รูปที่ 5 กราฟมาตรฐานของสารละลายยา Verapamil hydrochloride ใน 0.01N HCl

จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและค่าการดูดกลืนแสง UV คำนวณสมการเส้นตรงได้สมการ $Y = 0.012X + 0.0057$ และค่า $R^2 = 0.9991$

จากการวิเคราะห์การละลายยาในแผ่นฟิล์มที่ไม่มี SSG เมื่อทดสอบละลายฟิล์มน้ำหนัก 5.6 กรัม/จาน พบว่าทุกตำรับมีการละลายยาออกมา มากกว่าร้อยละ 80 ภายใน 1 นาที (รูปที่ 6) ขณะที่แผ่นฟิล์มเมื่อทดสอบละลายฟิล์มน้ำหนัก 10 กรัม/จาน มีอัตราการละลายช้ากว่า โดยจะพบว่าในตำรับที่มี Mannitol จะปลดปล่อยยาออกมา มากกว่าร้อยละ 70 ภายใน 1 นาที และตำรับที่มี Maltodextrin และ

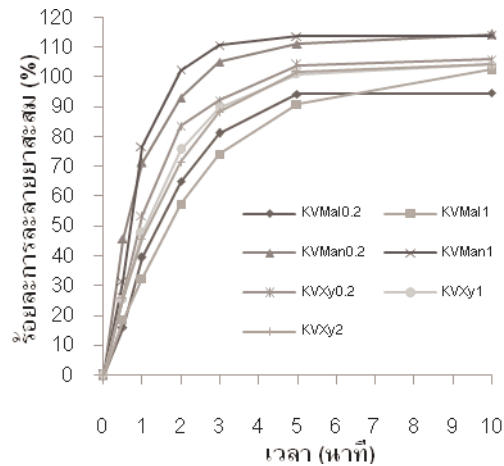
Xylitol จะละลายยาออกมา ร้อยละ 77 โดยเฉลี่ยภายใน 3 นาที และ 2 นาที ตามลำดับ (รูปที่ 7)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างตำรับที่มีสารให้ความหวานแตกต่างกัน พบว่าตำรับที่ประกอบด้วย Mannitol มีอัตราการละลายยาสูงกว่าตำรับที่ประกอบด้วยสารให้ความหวานชนิดอื่นในทุกความเข้มข้น อีกทั้งยังให้ร้อยละของปริมาณยาสะสมที่ 10 นาที สูงสุด และเมื่อเปรียบเทียบตำรับที่มีสารให้ความหวานที่มีความเข้มข้นแตกต่างกัน (ร้อยละ 0.2, 1 และ 2) พบอัตราการละลายไม่แตกต่างกัน



รูปที่ 6 การละลายของแผ่นฟิล์ม Verapamil hydrochloride ในแต่ละตำรับที่ไม่มี SSG เมื่อทดสอบละลายฟิล์ม

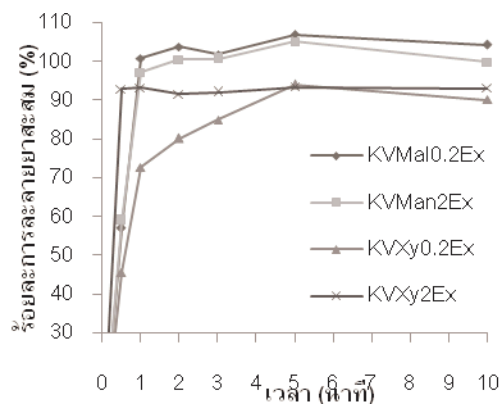
น้ำหนัก 5.6 กรัม/จาน



รูปที่ 7 การละลายของแผ่นฟิล์ม Verapamil hydrochloride ในแต่ละตำรับที่ไม่มี SSG เมื่อทดสอบละลายฟิล์ม น้ำหนัก 10 กรัม/จาน

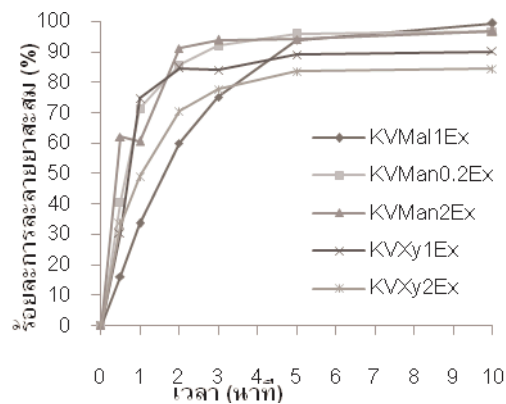
จากการวิเคราะห์การละลายยาของแผ่นฟิล์มที่มี SSG เมื่อทดสอบละลายฟิล์มน้ำหนัก 5.6 กรัม/จานทั้งหมด 4 ตำรับ พบว่าตำรับที่ประกอบด้วย Xylitol ร้อยละ 2 มีอัตราการละลายสูงสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้มากกว่าร้อยละ 90 ภายใน 30 วินาทีแรก และทั้ง 4 ตำรับมีปริมาณยาสะสมสูงสุดที่เวลา 5 นาที และจะมีค่าลดลงเล็กน้อยเมื่อเวลา 10 นาที (รูปที่ 8)

สำหรับแผ่นฟิล์มเมื่อทดสอบละลายฟิล์ม น้ำหนัก 10 กรัม/จาน พบว่าอัตราการปลดปล่อยตัวยาโดยรวมจะช้าลง (รูปที่ 9) เมื่อเทียบกับแผ่นฟิล์มเมื่อทดสอบละลายฟิล์มน้ำหนัก 5.6 กรัม/จาน เนื่องจากความหนาของแผ่นฟิล์มเพิ่มขึ้น ทำให้ต้องใช้เวลามากขึ้นในการทำให้แผ่นฟิล์มเปียกและละลาย



รูปที่ 8 การละลายยาของแผ่นฟิล์ม Verapamil hydrochloride ในแต่ละตำรับที่มี SSG เมื่อทดสอบละลายฟิล์ม

น้ำหนัก 5.6 กรัม/จาน



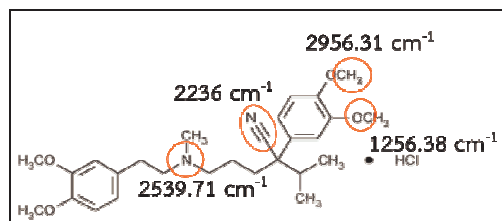
รูปที่ 9 การละลายยาของแผ่นฟิล์ม Verapamil hydrochloride ในแต่ละตำรับที่มี SSG เมื่อทดสอบละลายฟิล์ม น้ำหนัก 10 กรัม/จาน

เมื่อพิจารณาการละลายของแผ่นฟิล์ม ระหว่างตำรับที่ไม่มี SSG และตำรับที่มี SSG พบว่า มีอัตราการละลายใกล้เคียงกัน

การศึกษาหมู่ฟังก์ชันของตัวยาสำคัญ ด้วย FTIR

จากโครงสร้างของยา Verapamil hydrochloride พบว่าหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญในการสั่นเมื่อได้รับพลังงานของรังสีอินฟราเรด ได้แก่ การสั่น

แบบงอของพันธะ C-H ในหมู่ methoxy ที่ความถี่ 2956.31 cm^{-1} , การสั่นแบบงอของพันธะ N-H ในหมู่ amine ที่ถูกให้โปรตอนที่มีความถี่ 2539.71 cm^{-1} , การสั่นแบบงอของพันธะ $\text{C}\equiv\text{N}$ ในหมู่ alkyl nitrile ที่ความถี่ 2236 cm^{-1} และการสั่นแบบงอของพันธะ C-O ในหมู่ aromatic ether ที่ความถี่ 1256.38 cm^{-1} (รูปที่ 10)



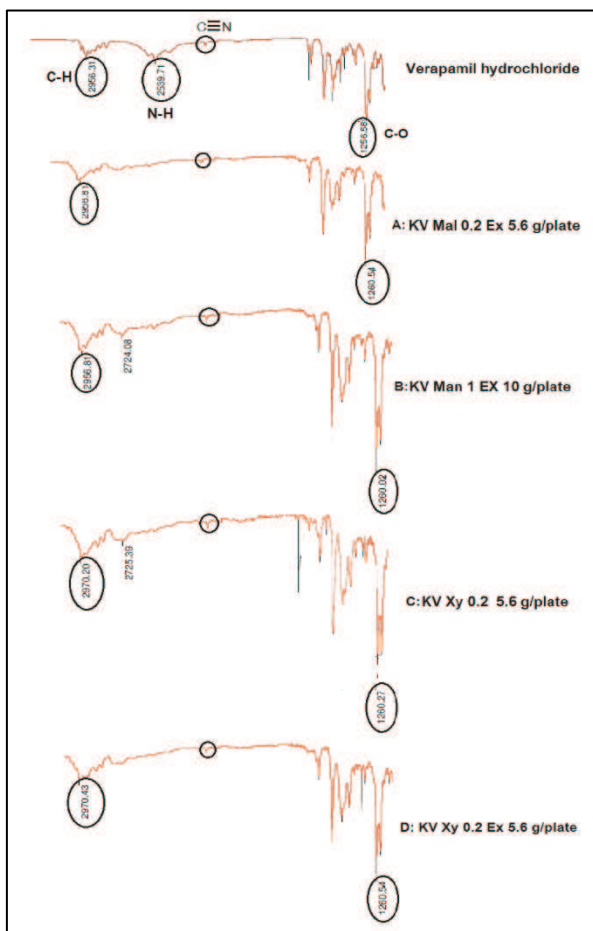
รูปที่ 10 โครงสร้างและหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญ ของยา Verapamil hydrochloride

เมื่อทำการตรวจหาหมู่ฟังก์ชันในตำรับที่ไม่มี SSG พบว่าแผ่นฟิล์มที่มีสารให้ความหวานเป็น Maltodextrin และ Mannitol พบพีดที่สำคัญของหมู่ฟังก์ชันยา Verapamil hydrochloride ทุกพีดส่วน

แผ่นฟิล์มที่มีสารให้ความหวานเป็น Xylitol ไม่พบพีดที่ความถี่ 2539.71 cm^{-1} (รูปที่ 11 C) ส่วนในตำรับที่มี SSG และ Maltodextrin Mannitol หรือ Xylitol ไม่พบพีดที่ความถี่ 2539.71 cm^{-1} (รูปที่ 11

A, B และ D) ซึ่งเป็นหมายเลขคลื่นของการสั่นแบบงอของพันธะ N-H ในหมู่ amine ที่ถูกให้โปรตอน จากข้อมูลข้างต้น Xylitol และ SSG อาจเกิดปฏิกิริยากับยา Verapamil hydrochloride ทำให้หมู่ฟังก์ชัน

amine เปลี่ยนไป ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ Xylitol เป็นสารเพิ่มความหวาน และ SSG เป็นสารช่วยแตกตัว เพราะอาจเกิดความไม่เข้ากันกับตัวยาสำคัญได้



รูปที่ 11 IR-Spectrum ของยา Verapamil hydrochloride และแผ่นฟิล์มของตำรับ

- A: KV Mal 0.2 Ex เหนือในน้ำหนัก 5.6 กรัม/จาน
- B: KV Man 1.0 Ex เหนือในน้ำหนัก 10 กรัม/จาน
- C: KV Xy 0.2 เหนือในน้ำหนัก 5.6 กรัม/จาน
- D: KV Xy 0.2 Ex เหนือในน้ำหนัก 5.6 กรัม/จาน

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่า การเตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยา Verapamil hydrochloride ที่มี Mannitol เป็นสารให้ความหวานให้สารละลายฟิล์มที่มีความเป็นกรดต่ำและความหนืดที่เหมาะสม เกิดเป็นฟิล์มที่ดี แผ่นฟิล์มแตกตัวได้อย่างรวดเร็ว โดยแตกตัวภายใน 30 วินาที เมื่อทดสอบการละลายฟิล์ม 5.6 กรัม/จาน และแตกตัวภายใน 60 วินาที เมื่อทดสอบการละลายฟิล์ม 10 กรัม/จาน มีอัตราการละลายในหลอดทดลองสูง และไม่เกิดปฏิกิริยากับยา Verapamil hydrochloride แต่ไม่ควรใช้เกินร้อยละ 1 ของตำรับ เพราะจะทำให้แผ่นฟิล์มลอกออกได้ยาก นอกจากนี้การใช้ SSG เป็นสารช่วยแตกตัวไม่ช่วยให้แผ่นฟิล์มแตกตัวได้เร็วขึ้น และอาจเกิดความไม่เข้ากันกับยา Verapamil hydrochloride ได้ นอกจากนี้ ควรทำการศึกษาในหัวข้อ Uniformity of dosage units เพิ่มเติม เพื่อทดสอบการกระจายตัวของตัวยาในแผ่นฟิล์ม และควรทดสอบรสชาติของแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากด้วย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการทำวิจัยจากโครงการส่งเสริมการวิจัยในอุดมศึกษาและพัฒนามหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ ภายใต้สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา ประจำปีงบประมาณ พ.ศ.2559 ผู้วิจัยใคร่ขอขอบพระคุณมา ณ โอกาสนี้ และขอขอบพระคุณบริษัท วี ไอ วี อินเทอร์เน็ตและบริษัท ไวต้า จำกัด ที่อนุเคราะห์สาร Kollicoat® IR (BASF) เพื่อใช้ในการวิจัยครั้งนี้

References

- Arya A, Chandra A, Sharma V, Pathak K. Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system and dosage form. *Int J Chem Tech Res.* 2010; 2:576–83.
- BASF. Kollicoat® IR-Technical information[Internet]. 2013 [cited 2017 Jan 29]. Available from: <https://industries.basf.com/en/documentDownload.8805700479445.Kollicoat%C2>

%AE%20IR%20-%20Technical%20Information.pdf

- Briak W, Maslak E, Jachowicz R. Orodispersible films and tablets with prednisolone microparticles. *Eur J Pharm Sci.* 2015;75:81-90.
- Chronakis IS. On the molecular characteristics, compositional properties, and structural-functional mechanisms of maltodextrins: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1998; 38(7):599-637.
- Nagar P, Chauhan I, Yasir M. A Review: Insights into Polymers: Film Formers in Mouth Dissolving Films. *Drug Invention Today.* 2011; 3(12): 280-289.
- Nagaraju T, Gowthami R, Rajashekar M, et al. Comprehensive review on oral disintegrating films. *Curr Drug Deliv.* 2013;10(1):96-108.
- Rathi V, Senthil V, Kammili L, Hans R. A brief review on oral film technology. *Int J Res Ayurveda Pharm.* 2011;2:1138–47.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editor. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 663-6.
- Samprasit W, Opanasopit P. Oral Disintegrating Dosage Forms Technologies. *Thai Pharm Health Sci J.* 2013; 8(2):86-92.
- Stegemann S, Gosch M, Breitzkreutz J. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. *Int J Pharm.* 2012;430(1-2):197-206.
- The United States Pharmacopeia and The National Formulary (USP 39, NF 34, United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2016.