

# การพัฒนาตำรับยาเม็ดแตกตัวในช่องปากเวอร์ราพามิล ไฮโดรคลอไรด์ โดยเทคนิคการระเหิดด้วยคลื่นไมโครเวฟ

ปิยะวรรณ เกาปฐม<sup>1</sup>, รัตภรณ์ วงศ์จุมปู<sup>1</sup>, อุษณา พัวเพิ่มพูลศิริ<sup>1</sup>, สุรวิทย์ ดวงจิตต์<sup>1</sup>, วริษฐา ศิลาอ่อน<sup>1</sup>

Received: 30 January 2017

Accepted: 4 April 2017

## บทคัดย่อ

**บทนำ:** เกษฑ์ตำรับของสหราชอาณาจักรได้ให้คำนิยามยาเม็ดแตกตัวในช่องปากว่าเป็นยาเม็ดที่ไม่เคลือบฟิล์ม สามารถแตกตัวได้ในช่องปากภายในเวลา 3 นาที ยาเม็ดชนิดนี้ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาแก่ผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กและคนชราที่มีปัญหาเรื่องการกลืนยา โดยทั่วไปคุณลักษณะของยาเม็ดชนิดนี้มีความพรุนสูงและแตกหักง่าย โดยเฉพาะถ้าผลิตด้วยเทคนิคการทำแห้งแบบเยือกแข็ง ทำให้ต้องใช้บรรจุภัณฑ์แบบพิเศษและมีราคาแพง ดังนั้นจึงมีการศึกษามากมายในการพัฒนากระบวนการผลิตยาเม็ดแตกตัวในช่องปากเพื่อให้ได้เม็ดยาที่มีความแข็งแรงเหมาะสม แตกตัวไวและกระบวนการผลิตที่ง่าย เช่น การตอกโดยตรง งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของสารที่ระเหิดได้และสารเพิ่มปริมาณต่อคุณลักษณะของยาเม็ดแตกตัวในช่องปากเวอร์ราพามิล ไฮโดรคลอไรด์ **วิธีดำเนินการวิจัย:** ยาเม็ดแตกตัวในช่องปากประกอบด้วยตัวยาเวอร์ราพามิลไฮโดรคลอไรด์ (40 มิลลิกรัม) สารเพิ่มความหวาน (10 มิลลิกรัม) สารดูดซับ (5 มิลลิกรัม) สารที่ระเหิดได้ เช่น แอมโมเนียม ไบคาร์บอเนต (10 มิลลิกรัม) และสารเพิ่มปริมาณ ได้แก่ Avicel PH 102 และแมนนิทอล ปรับน้ำหนักให้ครบ 260 มิลลิกรัมต่อเม็ด นำมาอัดเป็นเม็ดโดยวิธีตอกตรงด้วยเครื่องอัดไฮดรอลิก แล้วเข้าตู้อบไมโครเวฟที่กำลัง 900 วัตต์ นาน 6.30 นาที จากนั้นทดสอบคุณสมบัติของความแข็ง ความกร่อน เวลาที่ใช้ในการแตกตัว ปริมาณตัวยาสำคัญและการละลายในหลอดทดลอง **ผลการวิจัย:** ยาเม็ดแตกตัวในช่องปากเวอร์ราพามิลไฮโดรคลอไรด์ ที่ประกอบด้วยแอมโมเนียมไบคาร์บอเนต และ Avicel PH 102 ร่วมกับแมนนิทอล ในสัดส่วน 1:1 เป็นสารที่ระเหิดได้และสารเพิ่มปริมาณ ตามลำดับ มีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่สุด โดยมีความแข็งอยู่ในช่วง  $6.083 \pm 0.67$  กิโลกรัม มีความกร่อนต่ำ เวลาที่ใช้ในการแตกตัวเร็วที่สุดอยู่ในช่วง  $6.4 \pm 1.9$  นาที ปริมาณตัวยาสำคัญอยู่ในช่วงร้อยละ 90.0-110.0 และมีอัตราการละลายในหลอดทดลองสูงที่สุด **สรุปผล:** ความร้อนจากไมโครเวฟทำให้สารที่ระเหิดได้เกิดการระเหิด สร้างรูพรุนภายในเม็ดยา เม็ดยาจึงแตกตัวและละลายอย่างรวดเร็ว ขณะเดียวกันความร้อนทำให้สารเพิ่มปริมาณซึ่งเป็นสารกลุ่มซูการ์ แอลกอฮอล์เกิดการหลอมตัว ทำให้เม็ดยามีความแข็งเพิ่มขึ้น จึงทำให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติเหมาะสม

**คำสำคัญ:** เวอร์ราพามิล ไฮโดรคลอไรด์, ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก, สารเพิ่มปริมาณ, สารระเหิดได้, คลื่นไมโครเวฟ

**วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2560; 13 (ฉบับพิเศษ): 144-153**

<sup>1</sup> กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

\* **ติดต่อผู้พิมพ์:** กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 โทรศัพท์: 045-353632, e-mail: hut\_vanz@hotmail.com

## Development of verapamil hydrochloride orodispersible tablets using sublimation method by microwave irradiation

Piyawan Taopatam<sup>1</sup>, Ratiporn Wongjumpoo<sup>1</sup>, Utsana Puapermpoonsiri<sup>1</sup>, Sureewan Duangjit<sup>1</sup>, Warisada Sila-on<sup>1</sup>

### Abstract

**Introduction:** British Pharmacopoeia (BP) has defined orodispersible tablets as the uncoated tablets intend to be placed in the mount where they disperse rapidly within 3 min. They have enhanced patient compliance, particularly in pediatric and geriatric patients who have a difficulty in swallowing. In general, their characteristics show high porosity and fragile as preparing by the lyophilization technique. As such, they need to use the expensive and special package. Therefore, several attempts have been investigated to develop the desirable hardness with rapid disintegration and simple producing process such as direct compression method. To study the influence of sublimating agents and diluents on the characteristics of ODTs of verapamil HCl treated with microwave irradiation. **Methods:** ODTs composed of verapamil HCl (40 mg), sweetening agent (10 mg), adsorbents (5 mg), sublimating agents such as ammonium bicarbonate (10 mg) and diluents including Avicel PH 102 and mannitol adjusted to 260 mg of tablet weight. Compressed to tablet with hydraulic compactor by direct compression method and then treated with microwave oven at power of 900 watts for 6.30 min. The characteristics of tablets including hardness, friability, disintegration time, content uniformity and in vitro dissolution were determined. **Results:** ODTs of verapamil HCl consisted of ammonium bicarbonate and the mixture of Avicel PH 102 and Mannitol (ratio 1:1), as sublimating agent and diluents, respectively, demonstrated the desirable characters. They presented  $6.083 \pm 0.67$  kg of hardness with low friability. They disintegrated within  $6.4 \pm 1.9$  min. The content of active drug was within 90.0-110.0% and showed the maximum dissolution rate. **Conclusion:** Heat generated from microwave irradiation caused the sublimating agent sublimed and produced the porosity within tablets. These led to the rapid disintegration and dissolution of tablets. Heat generated from microwave irradiation caused a molten sugar alcohol and consequently increased the tablet strength. These provided the appropriate characteristic of tablets.

**Keywords:** Verapamil hydrochloride, Orally Disintegrating Tablets, Diluents, Sublimating agent, Microwave irradiation

**IJPS 2017; 13 (Supplement): 144-153**

<sup>1</sup> Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

\* **Corresponding author:** Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Warin Chamrap,  
Ubon Ratchathani 34190 Tel: 045-353632 e-mail: hut\_vanz@hotmail.com

## บทนำ

การบริหารยาโดยการรับประทาน เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลายเนื่องจากง่ายต่อการรับประทาน พกพาสะดวก และหลีกเลี่ยงการเจ็บปวดเมื่อกินยาเปรียบเทียบกับการบริหารยาโดยการฉีด (Sastry, 2000) แต่ยังมีปัญหาในผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถบริหารยาโดยการรับประทาน เช่น ผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนเม็ดยา ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ เด็ก รวมไปถึงผู้ป่วยที่มีปัญหาาระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ได้แก่ โรคอัมพาต (paralysis) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และผู้ป่วยที่ต้องการรักษาอาการป่วยแบบเฉียบพลัน เช่น ปวดหัวไมเกรน ปวดท้อง เป็นต้น ปัจจุบันจึงมีการพัฒนารูปแบบยาเม็ดที่สามารถแตกตัวและละลายได้ภายในช่องปาก โดยไม่จำเป็นต้องดื่มน้ำตามสามารถออกฤทธิ์ได้เร็ว รูปแบบยาประเภทนี้มีชื่อเรียกว่า ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก (Orally Disintegrating Tablets, ODTs) จากเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (USP 38/NF33, 2015) ให้คำจำกัดความว่าเป็นรูปแบบยาที่สามารถแตกตัวหรือละลายได้ภายใน 30 วินาที เมื่อวางบนลิ้นและไม่ใช้น้ำในการรับประทานยา ส่วนเภสัชตำรับสหราชอาณาจักร (BP, 2015) เรียกยาเม็ดแตกตัวในช่องปากว่า Orodispersible tablets และได้ให้คำจำกัดความว่าเป็นยาเม็ดไม่เคลือบฟิล์ม สามารถแตกตัวในช่องปากได้ภายใน 3 นาที ก่อนกลืนยา

ในปัจจุบัน ODTs สามารถผลิตได้หลากหลายวิธี วิธีแรกคือ วิธีการทำแห้งแบบเยือกแข็ง (freeze drying) ใช้กระบวนการทำให้ตัวอย่างแข็งตัวเป็นน้ำแข็ง จากนั้นทำให้แห้งโดยเครื่อง freeze dryer ผลิตภัณฑ์ที่ได้มักมีรูปร่างเป็น อัมมูฐาน (amorphous) และมีความพรุนสูง

จึงช่วยให้ยาละลายได้อย่างรวดเร็วมากและช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผล (Shukla et al., 2009) อย่างไรก็ตาม วิธีนี้มีข้อจำกัดคือ เม็ดยาเปราะแตกง่ายจึงต้องใส่ภาชนะบรรจุชนิดพิเศษ และเป็นวิธีที่มีต้นทุนการผลิตสูง ทำให้ผลิตภัณฑ์อาจมีราคาแพง วิธีที่สองคือ วิธีตอกโดยตรง (direct compression) เป็นวิธีที่ง่าย ต้นทุนการผลิตต่ำ เป็นวิธีที่ต้องใช้แรงในการตอกอัด การแตกตัวและละลายในช่องปากของเม็ดยา ขึ้นอยู่กับชนิดของสารช่วยแตกตัวยิ่งยวด (super disintegrants) และสารช่วยที่ละลายน้ำได้ในตำรับ (water soluble excipients) วิธีที่สามคือ วิธีการระเหิด (sublimation) เป็นวิธีการทำให้เม็ดยาเกิดรูพรุนโดยใช้ความร้อน เช่น การใช้ตู้อบลมร้อนหรือการใช้ความร้อนจากคลื่นไมโครเวฟ (Sano et al., 2011; Sano et al., 2013; Sano et al., 2014) ร่วมกับการเติมสารที่ช่วยทำให้ระเหิด ทำให้ผลิตภัณฑ์มีความพรุนสูง เม็ดยาจึงสามารถแตกตัวและละลายได้อย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับน้ำลายในช่องปาก (Velmurugan, 2010) อีกทั้งยาเม็ดที่ได้จากกระบวนการนี้จะมีความแข็งแรง ไม่เปราะ หรือแตกหักง่าย และเป็นกระบวนการที่ทำได้ง่าย เนื่องจากใช้วิธีการตอกโดยตรง (direct compression) ทำให้ต้นทุนการผลิตลดลง การใช้ความร้อนจากคลื่นไมโครเวฟในทางเภสัชกรรมมีความนิยมมากขึ้นตามลำดับ เนื่องจากให้ความร้อนอย่างสม่ำเสมอ รวดเร็วทำให้ประหยัดพลังงานจึงช่วยลดต้นทุนการผลิต (Kappe, 2004) ตัวอย่างเช่น การเตรียม solid dispersion เพื่อเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำยาก (Otsuka et al., 2016) การเตรียมไมโครพาร์ติเคิล (Kumar et al., 2016) เป็นต้น ดังนั้นวิธีการระเหิด (sublimation) โดยใช้คลื่นไมโครเวฟจึงเป็นวิธีการผลิตยาเม็ดแตกตัวใน

ช่องปากที่มีความน่าสนใจในการพัฒนายาเม็ดให้มีคุณลักษณะตรงตามความต้องการ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะพัฒนายาเม็ดแตกตัวในช่องปากโดยใช้เทคนิคการระเหิด (Sublimation) ด้วยคลื่นไมโครเวฟ โดยใช้ยาเวอร์ราพามิล ไฮโดรคลอไรด์ เป็นยาต้นแบบ

### วิธีดำเนินการวิจัย

สูตรตำรับยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก มีส่วนประกอบดังตารางที่ 1 นำตัวยาสำคัญและสารช่วยผ่านแรงเบอร์ 60 จากนั้นผสมแอสปาแตม ยาเวอร์ราพามิล ไฮโดรคลอไรด์สารที่ระเหิดได้ และสารเพิ่มปริมาณแบบ geometric dilution ในโถร่งกระเบื้อง สเปรย์น้ำกลั่น (Distilled water) ลงในโถร่งบดส่วนผสมให้เข้ากัน เติม Cap-O-Sil ที่ผ่านแรงเบอร์ 100 ผสมให้เข้ากัน จนส่วนผสมมีลักษณะแห้ง นำส่วนผสมทั้งหมดผ่านแรงเบอร์ 20 นำมาอัดเป็นเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรงด้วยเครื่องอัดไฮดรอลิก (RIKEN R-303, REIKEN SEIKEI, Japan) โดยใช้

แรงในการตอกอัด 5 kN แล้วเข้าตู้อบไมโครเวฟ (MG28H5125NK, SAMSUNG, Japan) ที่กำลัง 900 วัตต์ นาน 6.30 นาที จากนั้นทดสอบคุณสมบัติของยาเม็ด ได้แก่ ความแข็ง (Stokes-Monsanto hardness tester, Thailand) ความกร่อน (ERWEKA TAR 20, Germany) เวลาที่ใช้ในการแตกตัว (ERWEKA ZT 52, Germany) สารละลายตัวกลางคือ น้ำกลั่นประมาณ 700 มิลลิลิตร ควบคุมอุณหภูมิให้อยู่ในช่วง 37±2 องศาเซลเซียส การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญด้วยเครื่อง UV-Spectrophotometer (UV/VIS-Spectrophotometer, Lambda-25, USA) ที่ความยาวคลื่น 278.36 nm และการละลายในหลอดทดลองโดยใช้ Dissolution Apparatus 2 (Paddle) 50 rpm เวลา 60 นาที (ELECTROLAB TDT-08L Dissolution tester (USP), India) สารละลายตัวกลาง คือ 0.01 N HCl อุณหภูมิ 37.5±0.5 องศาเซลเซียส

ตารางที่ 1 สูตรตำรับยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก Verapamil HCl ต่อ 1 เม็ด

วัตถุดิบและสารเคมี	หน้าที่สาร	ปริมาณสาร (มิลลิกรัม)					
		1	2	3	4	5	6
Verapamil HCl	ตัวยาสำคัญ	40	40	40	40	40	40
Aspartame	สารให้ความหวาน	10	10	10	10	10	10
Cap-O-Sil	สารดูดซับ	5	5	5	5	5	5
Ammonium bicarbonate	สารที่ระเหิดได้	-	10	-	10	-	10
Distilled water (mL)	-	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
Avicel® PH-102	สารเพิ่มปริมาณ	195	195	-	-	-	-
Mannitol	สารเพิ่มปริมาณ	-	-	195	195	-	-
Avicel® PH 102:Mannitol (1:1)	สารเพิ่มปริมาณ	-	-	-	-	195	195

## ผลการวิจัย

เปรียบเทียบคุณลักษณะของยาเม็ดแตกตัวในช่องปากของแต่ละสูตร ทั้งก่อนและหลังเข้าตู้อบไมโครเวฟ ที่กำลังไฟฟ้า 900 วัตต์ นาน 6.30 นาที ผลการทดสอบคุณภาพยาเม็ด มีดังต่อไปนี้

### การประเมินความแข็งของยาเม็ด

ความแข็งของยาเม็ดที่เหมาะสมควรอยู่ในช่วง 4-6 kg ความแข็งทั้ง 6 สูตรอยู่ในช่วง  $3.83 \pm 0.26$  ถึง  $8.00 \pm 0.00$  กิโลกรัม พบว่าสูตรที่ไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานคือสูตรที่ 2 และ 4 ซึ่งสูตรที่ 2 ประกอบด้วย Avicel PH 102 และแอมโมเนียมไบคาร์บอเนต และสูตรที่ 4 ประกอบไปด้วยแมนนิทอลและแอมโมเนียมไบคาร์บอเนตผ่านความร้อนด้วยไมโครเวฟ ดังรูปที่ 1 (ก)

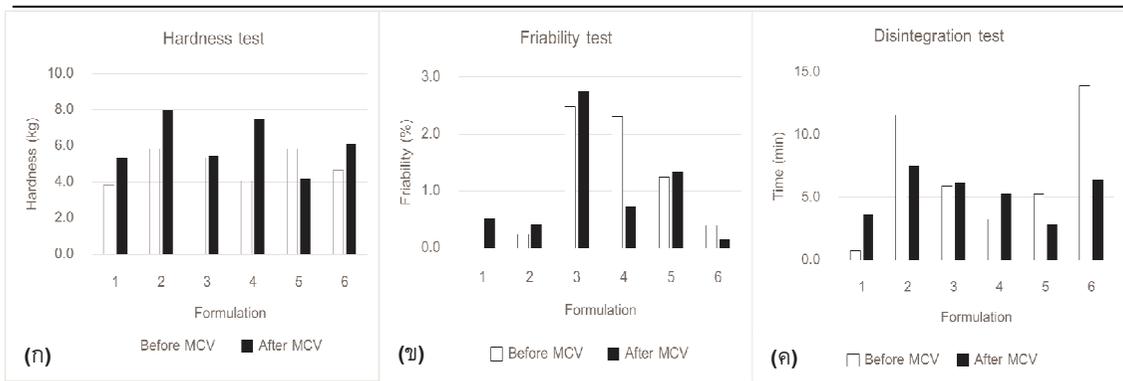
### การประเมินความร้อนของยาเม็ด

ความร้อนที่เหมาะสมไม่ควรเกิน 1 % สูตรที่ไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน คือ สูตรที่ 3, 4 และ 5 โดยสูตรที่ 3 และ 4 ประกอบไปด้วยแมนนิทอล พบว่ามีความร้อนสูง และสูตรที่ 5 ประกอบด้วย Avicel PH 102 ร่วมกับแมนนิทอล อัตราส่วน 1:1 พบว่ามี

ความกร่อนลดลง และเมื่อเปรียบเทียบความกร่อนของสารเพิ่มปริมาณในกลุ่มเดียวกันระหว่างสูตรที่มีแอมโมเนียมไบคาร์บอเนต (สูตรที่ 2, 4 และ 6) พบว่ามีความกร่อนน้อยกว่าสูตรที่ไม่มีแอมโมเนียมไบคาร์บอเนต (สูตรที่ 1, 3 และ 5) หลังผ่านความร้อนด้วยไมโครเวฟ ดังรูปที่ 1 (ข)

### การประเมินเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด

เมื่อเปรียบเทียบสูตรที่ 2, 4 และ 6 ซึ่งประกอบด้วยสารที่ระเหิดได้ เมื่อผ่านความร้อนด้วยไมโครเวฟ พบว่าสูตรที่ 2 เป็นสูตรที่มี Avicel PH 102 ใช้เวลาในการแตกตัวนานกว่าสูตรที่ 4 ซึ่งเป็นสูตรที่มีแมนนิทอล และพบว่าสูตรที่ 6 เป็นสูตรที่มี Avicel PH 102 : แมนนิทอล (1:1) ใช้เวลาในการแตกตัวที่ดี และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสูตรที่ 5 และ 6 ซึ่งเป็นสูตรที่มี Avicel PH 102 : แมนนิทอล (1:1) พบว่าการเพิ่มสารที่ระเหิดได้ทำให้ยาเม็ดใช้เวลาในการแตกตัวนานขึ้นแต่ถ้าผ่านความร้อนด้วยไมโครเวฟ ทำให้ใช้เวลาในการแตกตัวเร็วขึ้น ดังรูปที่ 1 (ค)

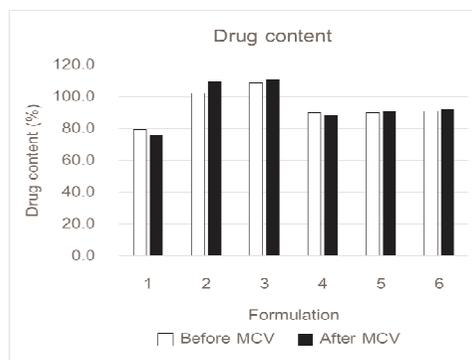


รูปที่ 1 กราฟแสดงการเปรียบเทียบคุณสมบัติของยาเม็ดของแต่ละสูตรทั้งก่อนและหลังเข้าไมโครเวฟ (ก) ความแข็ง (ข) ความกร่อน (ค) เวลาที่ใช้ในการแตกตัว

### การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ

ตามเกณฑ์จากเภสัชตำรับ (USP38/NF33, 2015) ยาเม็ดเวอราพามิล ไฮโดรคลอไรด์ กำหนดให้มีปริมาณตัวยาสำคัญอยู่ในช่วงร้อยละ 90.0 - 110.0 ดังรูปที่ 2 จากการทดลองพบว่าในแต่ละสูตรนั้นมี % Label amount อยู่ในช่วงร้อยละ  $75.479 \pm 2.818$  ถึง  $111.104 \pm 3.756$  ซึ่งสูตรที่ไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานคือ สูตรที่ 1, 3 และ 4 และ

พบว่าทั้งก่อนและหลังอบไมโครเวฟ มีค่า % Label amount ที่ใกล้เคียงกัน แสดงว่าความร้อนไม่มีผลต่อปริมาณยาในเม็ดยา และมีการสูญเสียปริมาณยาไป ในระหว่างกระบวนการบดผสมหรือการตอกอัด เพราะแกรนูลที่ได้มีปริมาณความชื้นมาก โดยเฉพาะสูตรที่มีแมนนิทอล ทำให้ได้เม็ดยาไม่สมบูรณ์ เมื่อนำมาอัดเม็ด



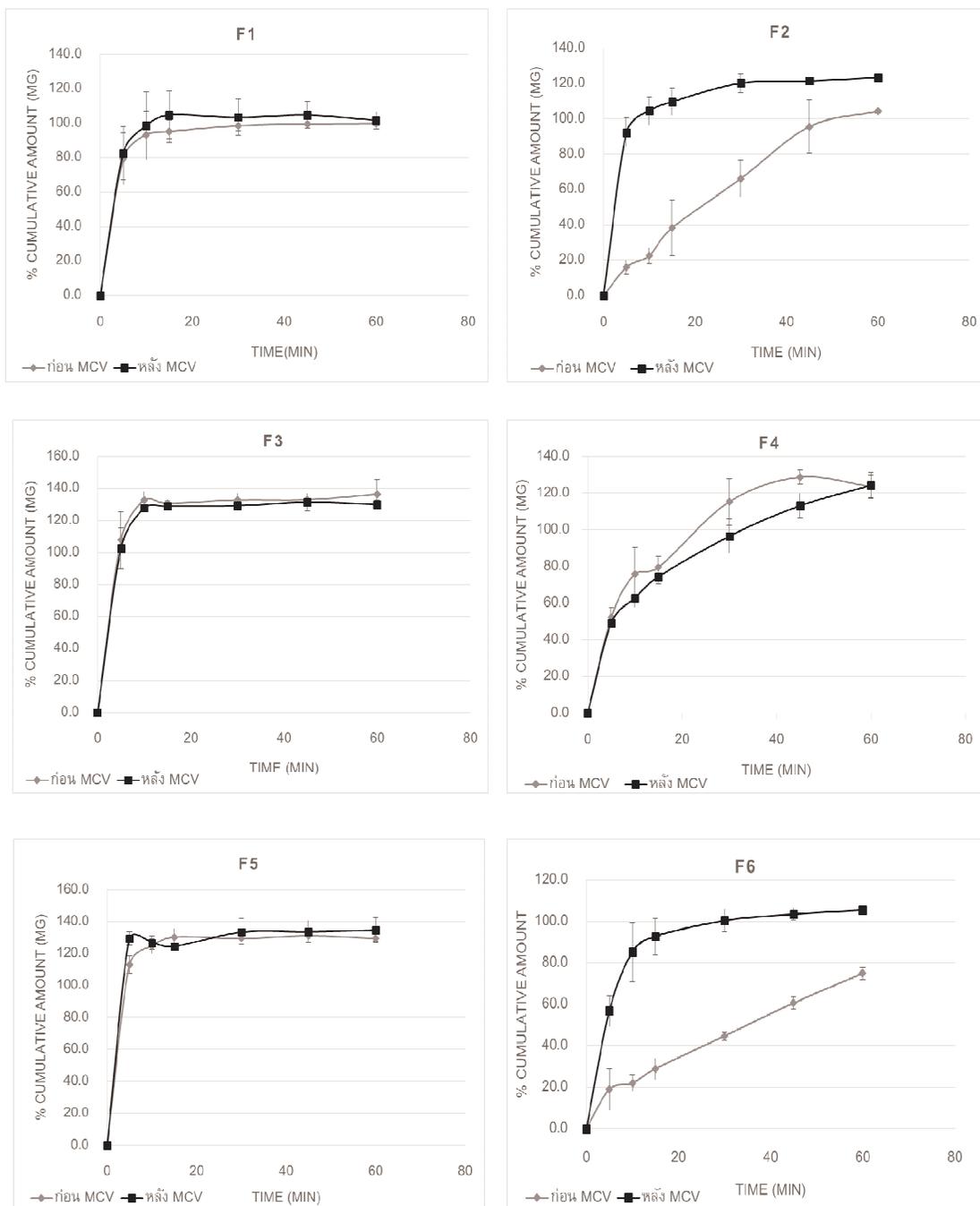
รูปที่ 2 กราฟแสดงการเปรียบเทียบการวัดปริมาณตัวยาสำคัญของยาเม็ดของแต่ละสูตร

## การประเมินการละลายของยาเม็ดในหลอดทดลอง

พบว่าสูตรหลังอบไมโครเวฟมีอัตราการละลายที่เร็วกว่าสูตรก่อนอบไมโครเวฟ และสูตรที่มีสารที่ระเหิดได้ (แอมโมเนียม ไบคาร์บอเนต) มีอัตราการละลายที่เร็วกว่าสูตรที่ไม่มีสารที่ระเหิดได้ และสูตรที่ 6 มีอัตราการละลายในหลอดทดลองสูงที่สุด ภายใน 5 นาที ยาเริ่มละลายออกมามากกว่าร้อยละ 80 ซึ่งสูตรที่ 6 ประกอบไปด้วยสารที่ระเหิดได้ และสารเพิ่มปริมาณ ในอัตราส่วน 1:1 ดังรูปที่ 3

การพัฒนา ยาเม็ดแตกตัวในช่องปากของ ยาเวอร์ราพามิล ไฮโดรคลอไรด์ โดยเทคนิคการระเหิดด้วยคลื่นไมโครเวฟ สูตรตำรับที่ประกอบไปด้วยไมโครคริสตัลไลน์ เซลลูโลส (Avicel PH 102) ร่วมกับ ซูการ์ แอลกอฮอล์ (แมนนิทอล) ในอัตราส่วน 1:1

และมีสารที่ระเหิดได้เป็นแอมโมเนียม ไบคาร์บอเนต เมื่อผ่านความร้อนด้วยไมโครเวฟที่กำลัง 900 วัตต์ นาน 6.30 นาที (Buakaew, 2015) ผลการศึกษาพบว่ายาเม็ดมีความกร่อนต่ำ ความแข็งเพิ่มมากขึ้น และมีเวลาในการแตกตัวที่เร็ว เนื่องจากความร้อนจากไมโครเวฟทำให้แมนนิทอลเกิดการหลอมตัว โครงสร้างภายในเม็ดยาเชื่อมกัน ความแข็งของเม็ดยาจึงเพิ่มขึ้น (Sano, 2013) และสามารถแตกตัวได้เร็วจากการที่แอมโมเนียม ไบคาร์บอเนตเกิดการระเหิด เม็ดยาอาจมีรูพรุนมากขึ้น การแตกตัวของเม็ดยาจึงเร็วขึ้น จากผลการศึกษาการเติมซูการ์ แอลกอฮอล์ (แมนนิทอล) เพียงอย่างเดียว ทำให้ความแข็งเพิ่มขึ้นแต่มีความกร่อนสูง



รูปที่ 3 กราฟแสดงค่าการละลายของแต่ละสูตรทั้งก่อนและหลังเข้าไมโครเวฟ

(F1) Avicel PH-102

(F2) Avicel PH-102 + Ammonium bicarbonate

(F3) Mannitol

(F4) Mannitol + Ammonium bicarbonate

(F5) Avicel PH-102:Mannitol

(F6) Avicel PH-102:Mannitol + Ammonium bicarbonate

หลังให้ความร้อน และพบว่าสูตรที่มีไมโครคริสตัลไลน์ เซลลูโลส ร่วมกับเติมแมนนิทอล ทำให้เม็ดยา มีความแข็งและความกรอบที่เหมาะสม และยังช่วยให้คุณสมบัติการละลายในหลอดทดลองดีขึ้น เนื่องจากโครงสร้างของแมนนิทอล มีกลุ่มไฮดรอกซีหลายหมู่ และโครงสร้างเกาะกันน้อย ทำให้โมเลกุลของน้ำเข้ามาจับกับได้ง่าย จึงใช้เวลาในการแตกตัวน้อยกว่า เมื่อเทียบกับโครงสร้างไมโครคริสตัลไลน์ เซลลูโลส ซึ่งประกอบไปด้วยการต่อของน้ำตาลกลูโคสด้วยพันธะไกลโคซิดิกเกิดพันธะที่แข็งแรงทำให้ยาเม็ดมีความแข็งและกรอบต่ำ และโครงสร้างมีความเกาะกัน จึงทำให้โมเลกุลของน้ำเกิดพันธะได้ยาก จึงเป็นเหตุทำให้ใช้เวลาในการแตกตัวสูงกว่า จากผลการทดลองพบว่า หลังการให้ความร้อนด้วยคลื่นไมโครเวฟ เม็ดยาที่มีความแข็งเพิ่มขึ้น ใช้เวลาในการแตกตัวเร็ว (ระดับนาที่) อย่างไรก็ตามควรมีการตรวจสอบความพรุณภายในเม็ดยา เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนขึ้นว่าความพรุณของเม็ดยาที่เกิดขึ้นภายหลังจากไมโครเวฟ มีผลต่อเวลาการแตกตัว และแม้ว่ายาเม็ดที่ได้พัฒนาขึ้นมา ยังมีคุณลักษณะไม่เป็นไปตามนิยามที่ USP หรือ BP ระบุไว้ก็ต้องแตกตัวภายใน 30 วินาที และ 3 นาที ตามลำดับผลการทดลองที่ได้จะเป็นข้อมูลเบื้องต้นเพื่อทำการวิจัยเพื่อพัฒนาสูตรตำรับต่อไป โดยศึกษาผลของ Cap-O-Sil และการเติมสารช่วยแตกตัวที่ยืดในตำรับ เพื่อปรับปรุงสูตรให้ได้ยาเม็ดแตกตัวในช่องปากที่มีคุณลักษณะตามต้องการ

## อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

สูตรตำรับที่มีแอมโมเนียมไบคาร์บอเนต และไมโครคริสตัลไลน์ เซลลูโลส (Avicel PH 102) ร่วมกับซูการ์ แอลกอฮอล์ (แมนนิทอล) ในอัตราส่วน

1:1 ทำให้เม็ดยามีคุณลักษณะดีที่สุดเมื่อเทียบกับสูตรตำรับอื่น ในการทดลองการใช้ความร้อนจากรังสีไมโครเวฟ ให้ความแข็งของเม็ดยาเพิ่มขึ้น และยังทำให้เวลาการแตกตัวเร็วกว่าเม็ดยาที่ไม่ได้รับรังสีไมโครเวฟ และการเติมสารเพิ่มปริมาณกลุ่มไมโครคริสตัลไลน์ เซลลูโลส สามารถใช้ผลิตเป็น ODTs ที่ให้คุณลักษณะที่ดี มีความกรอบต่ำและมีความแข็งที่เหมาะสมสามารถบรรจุในบรรจุภัณฑ์ธรรมดา การผลิตวิธีการระเหิดด้วยคลื่นไมโครเวฟ เป็นกระบวนการผลิตที่ง่าย ไม่ซับซ้อน ส่งผลให้ต้นทุนในการผลิตต่ำ

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช) ที่ได้สนับสนุนงบประมาณในการทำวิจัยประจำปีงบประมาณ 2560 และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานีที่อำนวยความสะดวกในเรื่องสถานที่ในการทำวิจัยในครั้งนี้

## References

- British Pharmacopoeia. Vol. I&II, London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2015.
- British Pharmacopoeia. Vol. III, London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2015.
- Buakaew P, Sara S. Development of oral disintegrating tablets using sublimation technique with microwave irradiation. Senior project Report: Ubon Ratchathani University; 2015; 1-29.

- Kappe C. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. Angewandte Chemie International Edition. 2004; 43 (46): 6250-6284.
- Kumar V, Gohain M, Som S, Bezuindenhoudt B, Swart H. Microwave assisted synthesis of ZnO nanoparticles for lighting and dye removal application. Physica B Condens Matter. 2016; 480: 36-41.
- Otsuka M, Maeno Y, Fukami T, Inoue M, Tagami T, Ozeki T. Solid dispersions of efonidipine hydrochloride ethanolate with improved physicochemical and pharmacokinetic properties prepared with microwave treatment. Eur J Pharm Biopharm. 2016; 108: 25-31.
- Sano S, Iwao Y, Kimura S, Itai S. Preparation and evaluation of swelling induced-orally disintegrating tablets by microwave irradiation. Int J Pharm. 2011; 416 (1): 252-259.
- Sano S, Iwao Y, Kimura S, Noguchi S, Itai S. Impact of active ingredients on the swelling properties of orally disintegrating tablets prepared by microwave treatment. Int J Pharm. 2014; 468 (1-2): 234-242.
- Sano S, Iwao Y, Kimura S, Noguchi S, Itai S. Impact of active ingredients on the swelling properties of orally disintegrating tablets prepared by microwave treatment. Int J Pharm. 2014; 468 (1-2): 234-242.
- Sano S, Iwao Y, Noguchi S, Kimura S, Itai S. Design and evaluation of microwave-treated orally disintegrating tablets containing polymeric disintegrant and mannitol. Int J Pharm. 2013; 448 (1): 132-141.
- Sastry SV. Recent technological advances in oral drug Delivery-a review. PSTT. 2000; 3(4): 138 -145.
- Shukla D, Chakraborty S, Singh S, Mishra B. Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology. Sci Pharm. 2009; 77: 309-326.
- The United States Pharmacopeia and The National Formulary (USP 38, NF 33), United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2015.
- Velmurugan S, Vinushitha S. Orally Disintegrating Tablets: An Overview. IJCPS. 2010; 1(2): 1-12.