

การศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการยืดเกาะของสารยึดเกาะที่ได้จากธรรมชาติโดยการใช้ยาเม็ดพาราเซตามอลที่ผลิตโดยวิธีแกรนูลเปียกเป็นโมเดล

อรนุช ธนเขตไพศาล¹, เบญจกรณ์ เศรษฐรูปผา¹, นริศ ผดุงพัฒนากุล², อารีวรรณ จันทาคา²

Received: 31 January 2017

Accepted: 29 March 2017

บทคัดย่อ

บทนำ: สารพอลิแซ็กคาไรด์ที่ได้จากธรรมชาติสามารถถูกนำมาใช้ประโยชน์เป็นสารยึดเกาะทางเภสัชกรรมได้ วัตถุประสงค์งานวิจัยนี้เพื่อประเมินความสามารถในการยืดเกาะของสารพอลิแซ็กคาไรด์ที่ได้จากธรรมชาติบางชนิด ได้แก่ แป้งดัดแปรพรีเจลลาติไนซ์ แป้งข้าวเหนียว และเพกทิน เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานของการผลิตยาเม็ดในระดับเภสัชอุตสาหกรรม **วิธีดำเนินการวิจัย:** สารยึดเกาะพอลิแซ็กคาไรด์จากธรรมชาติจะถูกใช้ในการผลิตยาเม็ดพาราเซตามอลด้วยวิธีแกรนูลเปียก การควบคุมคุณภาพยาเม็ด ได้แก่ ความแข็ง ความกรอบ ระยะเวลาในการแตกตัว และการละลายของยาเม็ด ถูกทดสอบเพื่อประเมินความสามารถในการยืดเกาะของสารยึดเกาะ **ผลการวิจัย:** ความแข็งและระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้น และความกรอบที่ลดลง สัมพันธ์กับการเพิ่มปริมาณสารยึดเกาะ แป้งข้าวเหนียวแสดงความสามารถในการยืดเกาะที่สูงที่สุด รองลงมาคือ เพกทิน และแป้งดัดแปรพรีเจลลาติไนซ์ ตามลำดับ จากการศึกษาทดสอบการละลายของยา แสดงให้เห็นว่าชนิดและปริมาณของสารยึดเกาะมีผลต่ออัตราการปลดปล่อยยา ปริมาณสารยึดเกาะที่มากขึ้นสามารถส่งผลทำให้การปลดปล่อยตัวยาลช้าลง นอกจากนี้ยังพบว่าตำรับยาเม็ดพาราเซตามอลที่ใช้แป้งข้าวเหนียวเป็นสารยึดเกาะมีการปลดปล่อยตัวยาลช้าที่สุด **สรุปผลการวิจัย:** แป้งข้าวเหนียวและเพกทินแสดงความสามารถในการยืดเกาะที่ดีสำหรับการผลิตยาเม็ดโดยวิธีแกรนูลเปียก ชนิดและปริมาณของสารยึดเกาะควรถูกออกแบบเพื่อการพัฒนาตำรับยาเม็ดให้มีรูปแบบการปลดปล่อยยาตามต้องการ

คำสำคัญ: สารยึดเกาะ, แป้งดัดแปรพรีเจลลาติไนซ์, เพกทิน, แป้งข้าวเหนียว

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2560; 13 (ฉบับพิเศษ): 197-208

¹ ภาควิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

² นักศึกษาคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

* **ติดต่อผู้พิมพ์:** ผศ.ดร.อรนุช ธนเขตไพศาล ภาควิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จ.อุบลราชธานี 34190 โทร. 045-353630 e-mail: oranucht9@gmail.com.

Comparative study on binding capacity of some natural binders using paracetamol tablet produced by wet granulation method as a model

Oranuch Thanaketaipaisarn^{1*}, Benjabhorn Sethabouppha¹, Narit phadungpattanakoon², Arreewan jantakat²

Abstract

Introduction: Natural polysaccharides can be utilized as pharmaceutical binder. The purpose of the present study is to evaluate the binding capacity of some natural polysaccharides, i.e., pregelatinized starch, glutinous rice starch and pectin, for providing the basic information of tablets production in the pharmaceutical industry. **Methods:** These natural polysaccharide binders were utilized in preparing paracetamol tablets with wet granulation method. Tablet quality control tests, i.e., hardness, friability, disintegration time and dissolution, were examined for evaluating the binding capacity of binder. **Results:** The increases of hardness and disintegration time and the decrease of friability were correlated with the higher amount of binder. Glutinous rice starch showed the highest binding capacity followed by pectin and pregelatinized starch, respectively. The study of drug dissolution test demonstrated that type and amount of binder played an important role on the drug release rate. Increasing the amount of binder could diminish the drug release rate. In addition, paracetamol tablets prepared by the wet granulation method using glutinous rice starch as a binder showed the slowest rate of drug release. **Conclusion:** Glutinous rice starch and pectin exhibited good binding capacity. Type and amount of binder could be optimized and designed for tablet formulation development to obtain the desired drug release pattern.

Keyword: Binder, Pregelatinized starch, Pectin, Glutinous rice starch

IJPS 2017; 13 (Supplement): 197-208

¹ Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

² Pharmacy Student, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

* **Corresponding author:** Asst.Prof. Oranuch Thanaketaipaisarn, Ph.D., Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Warinchamrab, Ubon Ratchathani 34190. Thailand. Tel 045-353630, e-mail: oranucht9@gmail.com.

บทนำ

การผลิตยาเม็ดโดยวิธีแกรนูลเปียก เป็นวิธีที่นิยม ในการผลิตยาระดับอุตสาหกรรม เนื่องจากเป็นวิธีที่ทำให้ได้ยาเม็ดที่มีลักษณะเหมาะสมตามต้องการได้ง่าย ในขั้นตอนการผลิต ต้องใช้สารละลายของสารยึดเกาะเพื่อให้ผงยาเม็ดเกาะตอกอัดเป็นเม็ดได้ สารยึดเกาะที่สามารถนำมาใช้ในการผลิตยาเม็ดมักเป็นสารพอลิเมอร์ซึ่งมีหลายประเภท ทั้งชนิดที่ได้จากการสังเคราะห์ เช่น พอลิเอทิลีนไกลคอล เมทิลเซลลูโลส และคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส เป็นต้น และจากธรรมชาติ เช่น แป้งดัดแปรพรีเจลาติไนซ์ เจลาติน อะเคเซีย เป็นต้น (Shailendra et al., 2012) การผลิตยาแผนโบราณหรือยาสมุนไพรบางตำรับ ที่ต้องการใช้สารหรือองค์ประกอบจากธรรมชาติ สารยึดเกาะจากธรรมชาติจึงเป็นตัวเลือกสำหรับใช้เป็นองค์ประกอบในตำรับยาเม็ดนี้ได้ อีกทั้งมีการใช้สารยึดเกาะจากธรรมชาติอย่างกว้างขวางในอุตสาหกรรมยาและอาหาร และมีข้อดีคือ มีความเป็นพิษต่ำ ไม่ระคายเคือง ปลอดภัย ราคาถูก เข้ากันได้กับร่างกาย (Biocompatibility) และสลายตัวในร่างกายได้ง่าย (Biodegradability) การใช้สารยึดเกาะจากธรรมชาติที่ต่างชนิดกันจะทำให้เกิดยาเม็ดที่มีความแข็งแรงเชิงกล (Tablet mechanical strength) ต่างกัน อีกทั้งยังมีผลต่อการแตกตัวของเม็ดยาและการปลดปล่อยตัวยาสสำคัญ ซึ่งทำให้สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการออกแบบตำรับยาเม็ดให้มีลักษณะการปลดปล่อยยาที่หลากหลายได้ ในปัจจุบันมีความสนใจที่จะนำสารประเภทพอลิแซ็กคาไรด์ ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติมาใช้ประโยชน์เป็นสารยึดเกาะในตำรับยาเม็ด เช่น การใช้กัม Olibanum เป็นสารยึดเกาะเพื่อพัฒนาตำรับยาเม็ดฟูโรซีไมด์ (Furosemide) สำหรับรับประทาน (Awen et al., 2010) การใช้กัมที่ได้จาก *Prunus domestica* ใน

ตำรับยาเม็ดไดโคลฟีแนค (Diclofenac) (Rahim et al., 2014) และการประเมินการใช้ *Ferula gummosa* เป็นสารยึดเกาะในตำรับยาเม็ดพาราเซตามอล (Paracetamol) (Enauyatifard et al., 2012) เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการนำข้าวหลากหลายชนิดมาใช้เป็นสารยึดเกาะเพื่อพัฒนาหรือตั้งตำรับยาเม็ดสำหรับรับประทาน แบ่งที่ได้จากข้าวจัดเป็นสารพอลิเมอร์จากธรรมชาติที่ถูกนำมาใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณ (Filler) และสารยึดเกาะ อย่างกว้างขวางทั้งในรูปแบบแคปซูล (Vilivalam et al., 2000) ยาฝังใต้ผิวหนัง (Subcutaneous implants) (Désévaux et al., 2002) และยาเม็ด รวมทั้งยังนำมาใช้เป็นสารเพิ่มความหนืดและสารก่อเจลในอุตสาหกรรมอาหาร โดยส่วนใหญ่ของค์ประกอบหลักในแป้งจากข้าวเป็นอะไมโลส (Amylose) และอะไมโลเพกทิน (Branched amylopectin) ซึ่งปริมาณสารทั้งสองชนิดจะแตกต่างกันในแป้งที่ได้จากพืชต่างชนิด และในแป้งที่ได้จากข้าวต่างสายพันธุ์ สารทั้งสองชนิดนี้มีคุณสมบัติชอบน้ำ (Hydrophilic) ทำให้สามารถพองตัวในน้ำและขึ้นหนืดได้เมื่อได้รับความร้อนที่เหมาะสม มีการนำแป้งที่ได้จากข้าวมาใช้ในการตั้งตำรับยาเม็ดรับประทาน เช่น การใช้แป้งที่ได้จาก *Xanthosoma sagittifolium* มาประเมินคุณสมบัติในการเป็นสารยึดเกาะและสารช่วยแตกตัวในตำรับยาเม็ดเมโทรนิดาโซล (Metronidazole) (Onyishi Ikechukwu et al., 2013) และ การใช้แป้งข้าวเหนียวชนิด Assam bora rice starch เป็นสารยึดเกาะในยาเม็ดพาราเซตามอล (Rajak et al., 2014) เป็นต้น ส่วนแป้งดัดแปรพรีเจลาติไนซ์ (Pregelatinized starch) เป็นแป้งข้าวโพดที่ถูกเจลาติไนซ์บางส่วนแล้วนำมาทำให้เป็นผงแห้ง เพื่อปรับปรุงคุณสมบัติและทำให้ง่ายต่อการนำไปใช้ โดยมีการศึกษาใช้แป้งดัดแปรพรีเจลาติไนซ์เป็นสารยึดเกาะและสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดลามิวูดีน (Lamivudine)

(Rahman et al., 2008) สำหรับเพกทิน (Pectin) เป็นสารพอลิเมอร์ที่ได้จากเปลือกพืชตระกูลส้ม องค์ประกอบหลักของเพกทินเป็นกรดกาแลคทูโรนิก (D-galacturonic acid) มีการนำเพกทินมาใช้ประโยชน์ทางเภสัชกรรมและอุตสาหกรรมยาเพิ่มมากขึ้น โดยสามารถใช้เป็นสารเพิ่มความหนืด สารช่วยแขวนตะกอน เป็นต้น (Menon et al., 2011)

คณะผู้วิจัยจึงได้ศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการยึดเกาะเพื่อตอกอัดเป็นเม็ดยาของแป้งดัดแปร พรีเจลลาติไนซ์ แป้งข้าวเหนียว (Glutinous rice) และ เพกทิน โดยตัวแปรสำคัญที่ใช้ในการศึกษาความสามารถของสารยึดเกาะ (Binding capacity) คือ ความแข็ง เวลาในการแตกตัว และการปลดปล่อยยาของยาเม็ดพาราเซตามอลที่เตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียก เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการพัฒนาและตั้งตำรับยาเม็ดสำหรับรับประทานต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

สารเคมี: Paracetamol (Sigma-Aldrich, USA), Pregelatinized starch (Starch 1500, Colorcon, USA), Corn starch (Friendship Corn Starch Co., Ltd., Thailand), Pectin (P.C. Drug Center Co., Ltd., Thailand), Lactose (Hilmar, USA), Glutinous starch (Bangkok Interfood corporation, Thailand), Polyvinyl pyrrolidone (PVPK30) (Sigma-Aldrich, USA), Magnesium stearate (P.C. Drug Center Co., Ltd., Thailand), Colloidal Silicon dioxide (Aerosil® , Wacker chemie AG, Germany)

เครื่องมือ: เครื่องตอกเม็ดแบบไฮดรอลิก, Tapped density tester (Vankel™, USA), Monsanto hardness tester, Analytical balance (Mettler Toledo, USA), Moisture analyzer (Mettler Toledo, USA), Friability apparatus (Erweka™, Germany),

Rhambold thickness gauge (Teclock™, Japan), Disintegration (ERWEKA™ 2T52, Germany), Dissolution tester (Vankel™ VK7000, USA), UV-Vis spectrophotometer (Genesys, Thermo Scientific™, UK)

1. การประเมินความสามารถในการยึดเกาะเบื้องต้นของสารพอลิเมอร์

สารละลายของสารยึดเกาะได้แก่ แป้งข้าวโพด แป้งดัดแปรพรีเจลลาติไนซ์ แป้งข้าวเหนียว เพกทิน และพอลิไวนิลไพร์โรลิโดน (PVP K30) ที่ความเข้มข้นต่างๆ ถูกนำมาผสมกับแลคโตส (Lactose) จนได้ wet mass แล้วนำมาผ่านแรงเบอร์ 18 เกลีย์แกรนูล ให้กระจายสม่ำเสมอแล้วอบที่ 50°C นำมาผ่านแรงเบอร์ 20 แล้วนำมาตอกอัดเป็นเม็ดด้วยเครื่องตอกอัดแบบไฮดรอลิกที่แรงตอกเท่ากันที่ 15 KN จากนั้นทำการประเมินความแข็งและระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยา

2. การเตรียมตำรับยาเม็ดพาราเซตามอลโดยวิธีแกรนูลเปียก

การเตรียมตำรับยาเม็ดพาราเซตามอลโดยวิธีแกรนูลเปียกทำโดยการผสมสารเพิ่มปริมาณแลคโตสกับยาพาราเซตามอลให้เข้ากัน และเติมสารละลายของสารยึดเกาะที่เตรียมได้ลงไป ผสมให้เข้ากันจนได้ Wet mass นำมาผ่านแรงเบอร์ 18 เกลีย์แกรนูล ให้กระจายสม่ำเสมอแล้วอบที่ 50°C นำมาผ่านแรงเบอร์ 20 จนได้แกรนูลแห้งที่มีขนาดสม่ำเสมอโดยมีความชื้นไม่เกิน 3% หลังจากนั้นนำมาผสม Magnesium stearate และ Colloidal silicon dioxide เป็นเวลานานไม่เกิน 5 นาที แล้วนำไปตอกอัดเป็นเม็ดด้วยเครื่องตอกอัดแบบไฮดรอลิกที่แรงตอกเท่ากันที่ 15 KN จากนั้นทำการประเมินคุณสมบัติของแกรนูล และประเมินคุณภาพของยาเม็ดและหาปริมาณสารสำคัญต่อไป ทั้งนี้สูตรตำรับที่ใช้ในการทดสอบแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สูตรตำรับในการเตรียมยาเม็ด

ส่วนประกอบ	ปริมาณ mg / tablet
Paracetamol	250
Binder (Pregelatinized starch, Glutinous starch, Pectin)	2%, 4%, 6%
Mg stearate	3
Aerosil	3
Lactose qs.	500

3. การประเมินคุณสมบัติของแกรนูล

3.1 การทดสอบหาความชื้นของแกรนูล

ซึ่งผงแกรนูลจำนวน 3 กรัม นำมาทดสอบหาความชื้นของแกรนูลด้วยเครื่อง Moisture analyzer บันทึกน้ำหนักแกรนูลก่อนและหลังการทดสอบคำนวณหา %loss on drying (%LOD)

3.2 การทดสอบการไหลของแกรนูลโดยการหา Angle of repose

แกรนูลจำนวน 10 กรัม เทผ่านกรวยแล้ววัดความสูงและความกว้างของกองผงยาที่ไหลลงมาคำนวณหา Angle of repose (θ) จากสูตร

$$\tan \theta = \frac{\text{ความสูงของกองผงแกรนูล}}{\text{รัศมีของกองผงแกรนูล}}$$

3.3 การทดสอบหาความหนาแน่นของผงยาก่อนและหลังการเคาะกระบอกตวง

นำแกรนูลที่ชั่งน้ำหนักแล้ว ใส่ในกระบอกตวงขนาด 100 มิลลิลิตร วัดปริมาตรและคำนวณหา Bulk density ซึ่งมีค่าเท่ากับ น้ำหนักแกรนูลหารด้วยปริมาตรของแกรนูล หลังจากนั้นนำกระบอกตวงที่มีแกรนูลไปเข้าเครื่อง Tapped density tester เคาะกระบอกตวงจำนวน 300 ครั้ง วัดปริมาตรของแกรนูลแล้วคำนวณหา Tapped density ซึ่งมีค่าเท่ากับ น้ำหนักแกรนูลหารด้วยปริมาตรของแกรนูลหลังเคาะกระบอกตวง

3.4 การคำนวณหาค่า Compressibility index และ Hausner ratio

นำค่า Bulk density และ Tapped density

มาคำนวณหาค่า Compressibility index และ Hausner ratio ดังสูตร

$$\text{Compressibility index} = \frac{(\text{Tapped density} - \text{Bulk density})}{\text{Tapped density}} \times 100$$

$$\text{Hausner ratio} = \frac{\text{Tapped density}}{\text{Bulk density}}$$

4. การประเมินคุณภาพของยาเม็ด

4.1 ความแปรปรวนของน้ำหนัก (Weight variation)

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 20 เม็ด ซึ่งน้ำหนักเม็ดยาแต่ละเม็ดโดยเครื่องชั่งวิเคราะห์ 3 ตำแหน่ง นำน้ำหนักที่ได้หาค่าเฉลี่ยและเปอร์เซ็นต์การแปรผันของน้ำหนัก และประเมินคุณภาพตามมาตรฐานเภสัชตำรับ (BP, 2013)

4.2 ความแข็ง (Hardness)

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 10 เม็ด แล้วนำมาวัดความแข็งโดยใช้ Manesty Monsanto tablet hardness tester คำนวณหาค่าเฉลี่ยความแข็งและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

4.3 ความหนา (Thickness)

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 10 เม็ด แล้วนำมาวัดความหนาของเม็ดยา โดยใช้ Rhambold

thickness gauge คำนวณหาค่าเฉลี่ยความหนา และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

4.4 ความกร่อน (Friability)

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดตำรับละ 15 เม็ด ซึ่งน้ำหนักรวมใกล้เคียงกับ 6.5 กรัม ตามมาตรฐานเภสัชตำรับ (USP36, 2013) บดฝุ่นผงออกจากเม็ดยาแต่ละเม็ด นำเม็ดยาทั้งหมดซึ่งน้ำหนัก นำไปใส่ในเครื่องวัดความกร่อน (Friability apparatus) ทดสอบในอัตราเร็ว 25 รอบต่อนาที (rpm) เป็นระยะเวลา 4 นาที หลังจากทดสอบ ให้นำเม็ดยาออกมาบดฝุ่นผงออกและชั่งน้ำหนัก แล้วนำมาคำนวณหาค่าเปอร์เซ็นต์ความกร่อนของเม็ดยาตามสูตร

$$\% \text{Friability} = \frac{\text{initial weight} - \text{final weight}}{\text{initial weight}} \times 100$$

4.5 การแตกตัวของยาเม็ด (Disintegration time)

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 6 เม็ด ใส่ใน Basket-rack assembly นำมาทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาโดยใช้น้ำกลั่นเป็นตัวกลาง (Immersion fluid) และควบคุมอุณหภูมิที่ $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ตามมาตรฐานเภสัชตำรับ (USP36, 2013)

4.6 การละลายของตัวยาสำคัญจากยาเม็ด (Dissolution test)

สภาวะที่ใช้ในการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญจากยาเม็ดตามมาตรฐานเภสัชตำรับ (USP36, 2013) เป็นดังนี้

Apparatus: 2 (Paddle),

Dissolution medium: Phosphate buffer pH 5.8, 900 mL,

Speed: 50 rpm,

Temperature: $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

การทดสอบการละลายตัวยาสำคัญจากยาเม็ดทำโดยการตวง Dissolution medium จำนวน

900 mL ลงในโถแก้วก้นกลม (Vessel) ควบคุมอุณหภูมิที่ $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ใส่ยาเม็ดลงในแต่ละโถ สุ่มเก็บตัวอย่างที่เวลา 5, 10, 15, 30, 60, 120 และ 240 นาที ครั้งละ 5 mL โดยตำแหน่งเก็บตัวอย่างอยู่ในช่วงกลางระหว่างแกนใบพาย (Paddle) กับผนังโถแก้วและระหว่างผิวของของเหลวกับขอบบนของใบพาย ทุกครั้งที่ทำการสุ่มเก็บตัวอย่างจะใส่ Dissolution medium ที่ควบคุมอุณหภูมิเดียวกันในปริมาณ 5 mL คืนกลับในโถแก้ว กรองตัวอย่างที่ได้แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง UV-Vis spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 243 นาโนเมตร เพื่อคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญโดยเปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐาน

5. การทดสอบข้อมูลทางสถิติ

การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยความแข็งและระยะเวลาในการแตกตัวของวิธีการวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (One way analysis of variance (One way ANOVA)) และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร (Pearson Correlation) โดยการใช้โปรแกรม SPSS ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ($p < 0.05$) เป็นตัวบ่งชี้ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย

1. การประเมินความสามารถในการยึดเกาะเบื้องต้นของสารยึดเกาะ

ความสามารถในการเป็นสารยึดเกาะซึ่งแสดงโดยความแข็งและระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาของสารละลายยึดเกาะที่ความเข้มข้นต่างๆ แสดงในตารางที่ 2 พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของสารยึดเกาะชนิด แป้งข้าวเหนียว เพกทิน และ PVP K30 มากขึ้น จะส่งผลทำให้ความแข็งและระยะเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และเมื่อนำข้อมูลที่ได้มาทดสอบหาความสัมพันธ์

ระหว่างปริมาณสารยึดเกาะกับระยะเวลาในการ
แตกตัวของเม็ดยาที่ใช้สารยึดเกาะแบ่งข้าวเหนียว
เพกทิน และ PVP K30 ด้วย Pearson correlation
พบว่าให้ค่า R^2 เท่ากับ 0.8337, 0.7978 และ 0.9602
ตามลำดับ ซึ่งแสดงว่าการใช้ปริมาณสารยึดเกาะที่
เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการแตกตัว
ที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่เมื่อใช้สารยึดเกาะชนิดแป้งดัดแปร
พรีเจลลาติไนซ์และแบ่งข้าวโพด พบว่าความแข็ง
ของเม็ดยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามปริมาณสารยึดเกาะ
เช่นกัน แต่มีการแตกตัวของเม็ดยาอย่างรวดเร็ว
อาจเนื่องมาจากยาเม็ดที่ใช้สารยึดเกาะชนิดแป้งดัด
แปรพรีเจลลาติไนซ์และแบ่งข้าวโพด มีการอ่อน
ตัวอย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับน้ำ ในขณะที่ยาเม็ดที่
ใช้แบ่งข้าวเหนียว เพกทิน และ PVP K30 เมื่อ
สัมผัสกับน้ำจะมีลักษณะเป็นเจลหรือมีความหนืด
ล้อมรอบเม็ดยาทำให้ใช้ระยะเวลาในการแตกตัว
ยาวนานมากขึ้น

2. การทดสอบคุณสมบัติของแกรนูลของ
ตำรับยาเม็ดพาราเซตามอลโดยใช้สารยึด
เกาะชนิดและปริมาณต่างๆ

2.1 ความชื้นของแกรนูล

เปอร์เซ็นต์ความชื้นที่มีอยู่ในแกรนูล ไม่
ควรสูงเกินไป โดยทั่วไปความชื้นของแกรนูลควร
น้อยกว่า 3% หากแกรนูลมีความชื้นสูงเกินไปจะ
ส่งผลให้ผงแกรนูลเกาะกลุ่มกันและทำให้มีการไหลที่
ไม่ดี อีกทั้งในการตอกยาเม็ดอาจทำให้ติดสากและ
ได้เม็ดยาผิวไม่เรียบ อย่างไรก็ตามหากความชื้นต่ำ
เกินไป เมื่อผ่านกระบวนการตอกยาเม็ด อาจทำให้
ได้เม็ดยาที่มีความกรอบสูง (Shamsuddin et al.,
2001) ปริมาณความชื้นของผงแกรนูลที่ได้จาก
การคำนวณ loss on drying (LOD) อยู่ในช่วง
0.2-0.7% ซึ่งค่อนข้างต่ำ จึงอาจส่งผลทำให้ %Friability
สูงได้ โดยเฉพาะในตำรับยาเม็ดที่ใช้ปริมาณสาร
ยึดเกาะน้อย

ตารางที่ 2 ผลของชนิดและปริมาณสารยึดเกาะต่อ ความแข็งและระยะเวลาในการแตกตัวของแลคโตสที่ตอก
อัดเป็นเม็ด แสดงเป็น Mean $\pm$ SD (n=6)

ชนิดและปริมาณสารยึดเกาะ	ความแข็ง (Kg)	ระยะเวลาในการแตกตัว (นาที)
2% Pregelatinized starch	7.30 $\pm$ 0.68	1.70 $\pm$ 0.99
4% Pregelatinized starch	7.35 $\pm$ 0.77	1.72 $\pm$ 0.18
6% Pregelatinized starch	10.00 $\pm$ 1.00	1.78 $\pm$ 0.42
2% Corn starch	8.25 $\pm$ 2.26	0.94 $\pm$ 0.19
4% Corn starch	11.65 $\pm$ 1.39	1.12 $\pm$ 0.05
6% Corn starch	8.70 $\pm$ 0.97	0.44 $\pm$ 0.68
2% Glutinous rice starch	9.70 $\pm$ 1.08	24.40 $\pm$ 1.00
4% Glutinous rice starch	10.95 $\pm$ 1.21	29.89 $\pm$ 0.39
6% Glutinous rice starch	10.90 $\pm$ 1.07	52.37 $\pm$ 6.21
2% Pectin	5.60 $\pm$ 1.26	16.90 $\pm$ 0.44
4% Pectin	3.95 $\pm$ 0.89	17.70 $\pm$ 1.14
6% Pectin	8.80 $\pm$ 1.00	34.18 $\pm$ 3.85
2% PVP K30	7.90 $\pm$ 0.84	5.66 $\pm$ 0.91
4% PVP K30	6.05 $\pm$ 1.38	12.55 $\pm$ 2.73
6% PVP K30	12.00 $\pm$ 0.52	17.40 $\pm$ 0.46

2.2 ความสามารถในการไหลของแกรนูล

จากการทดสอบพบว่าทุกตำรับมีค่าองศาการไหลของแกรนูลอยู่ในช่วง 25-30 ซึ่งแสดงว่าผงแกรนูลที่ได้มีคุณสมบัติการไหลในระดับดีมาก ทำให้สามารถนำไปตอกเป็นยาเม็ดได้

2.3 ความหนาแน่นและค่า Compressibility index และ Hausner ratio ของแกรนูล

ความหนาแน่นและค่า Compressibility index และ Hausner ratio ของแกรนูล แสดงในตารางที่ 3 ค่า Compressibility index และ Hausner ratio เป็นค่าที่บอกความสามารถในการไหลของแกรนูล จากการทดลองพบว่า แกรนูลทุกตำรับมีค่า Compressibility index อยู่ในช่วง 10.67-18.00 และ Hausner ratio อยู่ในช่วง 1.09-1.22 แสดงว่าผงแกรนูลที่ได้มีความสามารถในการไหลในระดับพอใช้ถึงดี

3. การประเมินคุณสมบัติของตำรับยาเม็ดพาราเซตามอลโดยใช้สารยึดเกาะชนิดและความเข้มข้นต่างๆ

ผลการประเมินคุณภาพของเม็ดยา (ตารางที่ 4) เป็นดังนี้

3.1 ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา

ตามมาตรฐานเภสัชตำรับ (BP, 2013) ระบุยอมรับให้มีความแปรปรวนของยาเม็ดที่มีน้ำหนักมากกว่า 250 mg ได้ $\pm 5\%$ และโดยทั่วไปน้ำหนักยาเม็ดไม่ควรเกินค่า RSD เกิน 2% จากการประเมินพบว่าน้ำหนักของเม็ดยาทุกตำรับผ่านเกณฑ์การทดสอบตามมาตรฐาน

3.2 ความหนาของเม็ดยา

ยาเม็ดที่เตรียมได้มีความหนาของเม็ดยาโดยเฉลี่ย 5.00 mm และมีความหนาสม่ำเสมอเนื่องจากค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานมีค่าน้อยมาก (± 0.05)

3.3 ความแข็งของเม็ดยา

โดยทั่วไปค่ามาตรฐานความแข็งที่นิยมใช้ในยาเม็ดคือ 4-10 Kg การศึกษาของ Berthoumieu D และคณะ พบว่าความแข็งของเม็ดยาขึ้นกับแรงที่ใช้ในการตอกอัด (Berthoumieu et al., 2010) ดังนั้นสามารถปรับระดับความแข็งของยาเม็ดให้เหมาะสมโดยปรับแรงที่ใช้ในการตอกอัดได้ จากการประเมินความแข็งของเม็ดยาทุกตำรับ เมื่อตอกอัดยาเม็ดด้วยแรงเท่ากัน พบว่าหากปริมาณสารยึดเกาะเพิ่มขึ้นความแข็งของเม็ดยาจะเพิ่มขึ้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ($p < 0.05$) และความแข็งของเม็ดยามีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณของสารยึดเกาะโดยให้ค่า R^2 มากกว่า 0.95 ในตำรับยาเม็ดที่ใช้สารยึดเกาะทั้งสามชนิด

3.4 ความกรอบของเม็ดยา

จากการประเมินความกรอบของเม็ดยาทุกตำรับ พบว่าเมื่อมีปริมาณสารยึดเกาะเพิ่มขึ้นความกรอบของเม็ดยาจะลดลง ตามมาตรฐานทั่วไปความกรอบควรน้อยกว่า 1% ซึ่งจะเห็นได้ว่าตำรับยาเม็ดพาราเซตามอล ควรใช้ปริมาณสารยึดเกาะที่ศึกษาในช่วง 4-6% จึงจะทำให้ตำรับยา มีความกรอบได้ตามมาตรฐาน

ตารางที่ 3 คุณสมบัติของผงแกรนูลที่ใช้ในการตอกอัดเป็นยาเม็ดพาราเซตามอล แสดงเป็น Mean $\pm$ SD (n=3)

ชนิดและปริมาณของ สารยัดเกาะ	%LOD	Angle of repose (°)	Bulk Density (g/cm ³)	Tapped Density (g/cm ³)	Compressibility index	Hausner ratio
2% Pregelatinized starch	0.4 $\pm$ 0.03	25.39 $\pm$ 0.06	2.716 $\pm$ 0.010	3.146 $\pm$ 0.049	13.68	1.16
4% Pregelatinized starch	0.3 $\pm$ 0.13	26.12 $\pm$ 0.10	2.665 $\pm$ 0.006	2.994 $\pm$ 0.031	11.01	1.12
6% Pregelatinized starch	0.6 $\pm$ 0.04	27.04 $\pm$ 0.10	2.682 $\pm$ 0.014	3.026 $\pm$ 0.055	11.36	1.13
2% Glutinous rice starch	0.2 $\pm$ 0.14	23.85 $\pm$ 0.69	2.661 $\pm$ 0.010	3.094 $\pm$ 0.026	14.01	1.16
4% Glutinous rice starch	0.4 $\pm$ 0.08	27.36 $\pm$ 0.12	2.691 $\pm$ 0.002	3.013 $\pm$ 0.021	10.67	1.12
6% Glutinous rice starch	0.3 $\pm$ 0.13	25.83 $\pm$ 0.15	2.650 $\pm$ 0.002	3.232 $\pm$ 0.002	18.00	1.22
2% Pectin	0.4 $\pm$ 0.19	24.19 $\pm$ 0.12	2.674 $\pm$ 0.001	2.918 $\pm$ 0.018	8.34	1.09
4% Pectin	0.5 $\pm$ 0.07	26.12 $\pm$ 0.10	2.696 $\pm$ 0.009	3.030 $\pm$ 0.026	11.01	1.12
6% Pectin	0.7 $\pm$ 0.17	25.35 $\pm$ 0.98	2.682 $\pm$ 0.014	3.084 $\pm$ 0.071	13.03	1.15

ตารางที่ 4 คุณสมบัติของตำรับยาเม็ดพาราเซตามอล แสดงเป็น Mean $\pm$ SD

ชนิดและปริมาณ ของสารยัดเกาะ	Weight variation (mg) (n=20)	Thickness (mm) (n=10)	Hardness (Kg) (n=10)	Friability (%)	Disintegration time (min) (n=6)
2% Pregelatinized starch	499 $\pm$ 2.02	4.99 $\pm$ 0.04	9.10 $\pm$ 1.07	1.38	40.59 $\pm$ 5.26
4% Pregelatinized starch	499 $\pm$ 2.38	4.98 $\pm$ 0.04	11.95 $\pm$ 0.80	0.95	35.84 $\pm$ 3.11
6% Pregelatinized starch	505 $\pm$ 2.63	5.05 $\pm$ 0.05	12.80 $\pm$ 0.42	0.88	56.61 $\pm$ 1.03
2% Glutinous rice starch	498 $\pm$ 2.71	5.01 $\pm$ 0.02	6.00 $\pm$ 0.58	2.33	27.06 $\pm$ 2.12
4% Glutinous rice starch	503 $\pm$ 5.36	5.03 $\pm$ 0.02	9.45 $\pm$ 0.44	1.06	39.05 $\pm$ 9.14
6% Glutinous rice starch	500 $\pm$ 5.47	5.01 $\pm$ 0.05	12.4 $\pm$ 0.66	0.95	61.17 $\pm$ 4.03
2% Pectin	503 $\pm$ 4.27	5.04 $\pm$ 0.05	9.55 $\pm$ 0.76	0.98	34.45 $\pm$ 3.96
4% Pectin	500 $\pm$ 1.78	4.94 $\pm$ 0.04	10.25 $\pm$ 0.75	0.64	78.35 $\pm$ 1.27
6% Pectin	502 $\pm$ 6.99	4.96 $\pm$ 0.04	12.15 $\pm$ 0.47	0.40	87.29 $\pm$ 6.36

3.5 ระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยา

จากการทดสอบพบว่าเม็ดยาทุกตำรับมี
แนวโน้มใช้เวลาในการแตกตัวมากขึ้นเมื่อมีปริมาณ
สารยัดเกาะเพิ่มมากขึ้น เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาทดสอบ
Pearson correlation ระหว่างปริมาณสารยัดเกาะ
และระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาที่ใช้สาร

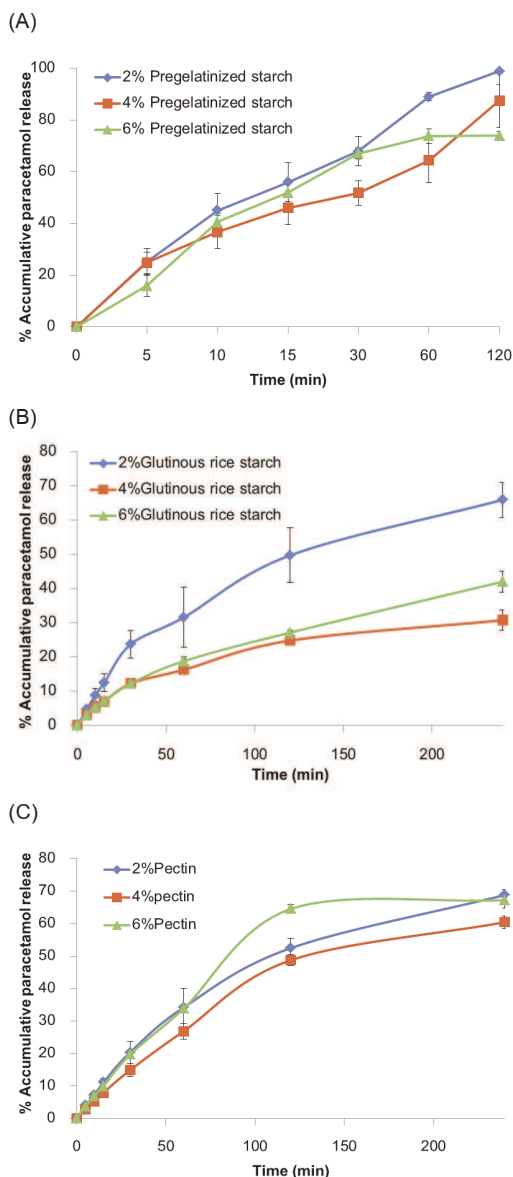
ยัดเกาะชนิดแป้งข้าวเหนียวและเพกทิน พบว่ามี
ความสัมพันธ์กัน โดยมีค่า R² เท่ากับ 0.9714
และ 0.8726 ตามลำดับ ทั้งนี้เมื่อใช้สารยัดเกาะใน
ปริมาณ 4-6% ของตำรับ พบว่าตำรับยาเม็ดที่ใช้
สารยัดเกาะแป้งดัดแปรพรีเจลลาตินไนซ์ จะแตกตัว
เร็วที่สุด รองลงมาคือ แป้งข้าวเหนียว และ เพกทิน

ตามลำดับและมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ($p < 0.05$) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าแป้งข้าวเหนียวและเพกทินเป็นสารที่มีความสามารถในการยึดเกาะดีมาก (Good binding capacity) โดยทั่วไปยาเม็ดชนิดที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันที (Immediate release tablet) ควรมีระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวไม่เกิน 30 นาที อย่างไรก็ตามตำรับยาเม็ดพาราเซตามอลที่ทดสอบ มีระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดมากกว่า 30 นาที เนื่องจากต้องการทดสอบความสามารถในการยึดเกาะของสารยึดเกาะ สูตรตำรับที่ใช้จึงไม่มีการเติมสารช่วยแตกตัวในทุกตำรับ และในกระบวนการตอกอัดเม็ดยาสามารถลดแรงที่ใช้ในการตอกเม็ดลงได้เพื่อทำให้ความแข็งของเม็ดยาลดลงและช่วยให้ระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาเร็วขึ้น

3.6 การละลายของตัวยาสัญจากยาเม็ด
ยาเม็ดพาราเซตามอลที่ใช้ชนิดและปริมาณของสารยึดเกาะต่างกัน ถูกนำมาทดสอบการละลายของตัวยาสัญจากยาเม็ด แสดงผลในรูปที่ 1

จากรูปที่ 1 พบว่าการปลดปล่อยยาของยาเม็ดที่ใช้ปริมาณของสารยึดเกาะแบ่งสัดส่วนพร็เจลลาตินในสัดส่วนต่างกัน มีลักษณะใกล้เคียงกัน โดยปลดปล่อยยาออกมาที่เวลา 120 นาที ในปริมาณ 74-99% สำหรับยาเม็ดที่ใช้แป้งข้าวเหนียวเป็นสารยึดเกาะ พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณสารยึดเกาะมีแนวโน้มในการปลดปล่อยยาลดลงและใช้ระยะเวลาในการปลดปล่อยนานมาก ซึ่งสอดคล้อง

กับระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัว โดยพบว่าตำรับแป้งข้าวเหนียวมีการปลดปล่อยตัวยาสัญในปริมาณ 30-65% ที่เวลา 240 นาที ตำรับยาเม็ดที่ใช้เพกทินเป็นสารยึดเกาะ พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณสารยึดเกาะการปลดปล่อยยาไม่มีความแตกต่างกัน โดยใช้ระยะเวลาในการปลดปล่อยใกล้เคียงกันแม้ปริมาณของความเข้มข้นของสารยึดเกาะเพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Khule NR และคณะ (Khule et al., 2012) โดยพบว่าที่เวลา 240 นาทีตำรับที่ใช้ เพกทินเป็นสารยึดเกาะในปริมาณ 2-6% มีการปลดปล่อยยาออกมา 60-70% เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณยาพาราเซตามอลที่ปลดปล่อยออกมาจากยาเม็ดที่ใช้สารยึดเกาะต่างชนิดกัน พบว่าสารยึดเกาะชนิดแป้งข้าวเหนียวจะปลดปล่อยยาออกมาน้อยที่สุด รองลงมาคือเพกทิน และ แบ่งสัดส่วนพร็เจลลาตินในสัดส่วนตามลำดับ ดังนั้นมีความเป็นไปได้ว่าจะสามารถพัฒนา ยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (Sustained release tablet) โดยการใช้สารยึดเกาะชนิดแป้งข้าวเหนียวหรือเพกทินได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Peerapattana และคณะ ที่ใช้ Pregelatinized glutinous rice starch เป็น hydrophilic matrix เพื่อพัฒนา ยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น โพรพานอลอล (Propanolol) โดยใช้ PVP K30 เป็นสารยึดเกาะ (Peerapattana et al., 2010) และ การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสัญพาราเซตามอลจากยาเม็ดที่ใช้เพกทินเป็นสารยึดเกาะ (Srivastava et al., 2010) พบว่าเมื่อใช้เพกทินในปริมาณ 10% จะมีลักษณะการปลดปล่อยยาแบบ Zero order kinetic



รูปที่ 1 การละลายของยาพาราเซตามอลที่ใช้สารยึดเกาะ
(A) Pregelatinized starch, (B) Glutinous rice starch
และ (C) Pectin ที่เวลาต่างๆ

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ชนิดและปริมาณสารยึดเกาะที่ใช้ในตำรับ
ยาเม็ดเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อความแข็ง ระยะเวลา

ในการแตกตัว ความกรอบ และการปลดปล่อยยา
ของยาเม็ด เมื่อเพิ่มปริมาณสารยึดเกาะจะสามารถ
เพิ่มความแข็งและเวลาที่ใช้ในการแตกตัวอย่างมี
นัยสำคัญ ทั้งยังเป็นไปได้ที่ส่งผลทำให้เกิดการ
ปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดช้าลง โดยเฉพาะเมื่อใช้
แป้งข้าวเหนียวและเพกทิน การเลือกชนิดและปริมาณ
ของสารยึดเกาะทำให้สามารถออกแบบหรือพัฒนายา
เม็ดให้ได้ลักษณะการปลดปล่อยยาตามที่ต้องการได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ในการสนับสนุนด้านวัสดุ
สารเคมี อุปกรณ์ เครื่องมือ และสถานที่ในการทำ
วิจัย และขอขอบคุณนักวิทยาศาสตร์ประจำ
ห้องปฏิบัติการสำหรับความช่วยเหลือให้คำแนะนำ
และอำนวยความสะดวกตลอดการศึกษาทางวิจัยใน
ครั้งนี้

References

- Awen BZ, Chandu BR, Katakam P, Dasari V, Peraman R. Exploitation of gum olibanum as novel natural binding agent in the designing of oral furosemide formulation. *J Chem Pharma Sci* 2010; 3: 71-74.
- Berthoumieu D, Trannoy P, Cordolian JF, et al. Tableting study for oral disintegrating tablets. *Manufacturing chemist* 2010; 24-27.
- British Pharmacopoeia Commission, 2013, British Pharmacopoeia 2013 volume I-IV, the Stationery Office, London.
- Désévaux, C, Dubreuil P, Lenaerts V, Girard C. Tissue reaction and biodegradation of

- implanted cross-linked high amylose starch in rats. *J Biomed Mater Res* 2002; 63: 772-779.
- Enauyatifard R, Azadbakht M, Fadakar Y. Assessment of ferula gummosa gum as a binding agent in tablet formulations. *Acta Pol Pharm Drug Research* 2012; 69(2): 291-298.
- Khule NR, Mahale NB, Sheler DS, et al. Extraction of pectin from citrus fruit peel and use as natural binder in paracetamol tablet. *Scholars research library* 2012; 4(2): 558-564.
- Menon SS, Basavaraj BV, Bharath S, Deveswaran R, Madhavan V. Formulation and evaluation of ibuprofen tablets using orange peel pectin as binding agent. *Der Pharmacia Lettre* 2011; 3(4): 241-247.
- Peerapattana J, Phuvarit P, Srijesdaruk V, Preechagoon D, Tattawasart A. Pregelatinized glutinous rice starch as a sustained release agent for tablet preparations. *Carbohydr Polym* 2010; 80(2): 453–459.
- Rahim H, Khan MA, Badshah A, Chishti KA, Khan S, Junaid M. Evaluation of Prunus domestica gum as a novel tablet binder. *Braz J Pharm Sci* 2014; 50(1): 195-202.
- Rahman BM, Ibne-Wahed MI, Khondkar P, et al. Effect of starch 1500 as a binder and disintegrant in lamivudine tablets prepared by high shear wet granulation. *Pak J Pharm Sci* 2008; 21(4): 455-459.
- Rajak P, Nath IK, Bhuyan B. Application of assam bora rice starch as a binder in formulation of Paracetamol tablets. *Int J Pharm Pharm Sci* 2014; 6(5): 118-120.
- Shailendra P, Shikha A, Singh LB. Natural binding agents in tablet formulation. *Int J pharm biol sci arch* 2012; 3(3): 466-473.
- Shamsuddin SK, Suria J, Kamrul HC, Lucky A. Evaluation of anti-moisture effect of HPMC, Kollidon CL and Aerosil-200 in hydrolysis affinity clopidogrel-aspirin tablet using delta t moisture sensor. *Int J of Adv in Pharm* 2013; 2(2): 17-24.
- Srivastava P, Malviya R, Kulkarni GT. Formulation and evaluation of paracetamol tablets to assess binding property of orange peel pectin. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2010; 3(1): 30-34.
- United States Pharmacopeia (USP) 36 and The national formulary (NF) 31, Asian edition. Rockville: USP Convention Inc; 2013.
- Vilivalam, VD, Illum L, Iqbal K. Starch capsules: an alternative system for oral drug delivery. *Pharm Sci Technol Today* 2000; 3: 64-69.