

การพัฒนาตำรับยาพาราอะมิโนซาลิไซลิกแอซิดมินิแท็บเล็ตแบบควบคุมการปลดปล่อยยา

Development of para-amino salicylic acid minitablets for controlled release drug delivery

วรรณิศา ศรีจันทน์ และ จอมใจ พีรพัฒน์*

Wannisa Srichamnong and Jomjai Peerapattana*

Received: 28 Jul 2009

Accepted: 16 Aug 2010

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เพื่อพัฒนาตำรับยาพาราอะมิโนซาลิไซลิกแอซิด (PAS) เคลือบฟิล์มเอนเทอริกแบบหลายหน่วย รูปแบบของหน่วยย่อยที่ศึกษาคือ มินิแท็บเล็ต (minitab) ซึ่งเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียก ประเมินคุณลักษณะของมินิแท็บเล็ตโดยการชั่งน้ำหนัก วัดความกร่อนและความสม่ำเสมอของปริมาณยา แล้วเคลือบแบบเอนเทอริกด้วยสารเคลือบที่มี Coteric® L 100 เป็นสารก่อกฟิล์ม เติม Plasticizer และสารช่วยไหลตามความเหมาะสม ทำการพ่นเคลือบด้วยเครื่อง pan coater มินิแท็บเล็ตที่เคลือบแล้ว นำมาใส่ในแคปซูล มีขนาดยา PAS 300 มิลลิกรัม ประเมินคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของยาเม็ดที่ได้ และประเมินการปลดปล่อยตัวยาในตัวอย่าง 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และ phosphate buffer pH 6.8 ต่ออีก 2 ชั่วโมง มินิแท็บเล็ตที่ได้มีคุณสมบัติดังนี้คือ น้ำหนักเฉลี่ยต่อเม็ด 0.050 กรัม ความกร่อนร้อยละ 1.44 ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญ 101.26 ± 0.70 หลังเคลือบระบบนำส่งยาปลดปล่อยยาในตัวอย่าง 0.1 N HCl ได้ 1.39% และในตัวอย่าง phosphate buffer pH 6.8 ได้ 81.10% ภายในเวลา 45 นาที ซึ่งเป็นไปตามที่กำหนดในเภสัชตำรับคือปลดปล่อยยาในตัวอย่าง 0.1 N HCl ไม่เกิน 10% และใน phosphate buffer pH 6.8 ไม่น้อยกว่า 75% ในเวลา 45 นาที

คำสำคัญ: ยาควบคุมการออกฤทธิ์แบบหลายหน่วย เคลือบฟิล์มแบบเอนเทอริก พาราอะมิโนซาลิไซลิกแอซิดมินิแท็บเล็ต วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2553; 6(2): 67-73

¹ ภบ. เกสัชกร วิทยาลัยชั้น จำกัด กรุงเทพฯ

² Ph.D. รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

¹ B.Pharm. Pharmacist, Unison Co, Ltd., Bangkok

² Ph.D. Assoc Prof, Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

*Corresponding author: Jomjai Peerapattana, Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002 Tel. 043-362092 Fax. 043-362092 e-mail: jomsuj@kku.ac.th

Abstract

The aim of this experiment is to develop enteric coated para-aminosalicylic acid (PAS) in the form of multiple unit dosage forms. The minitables were prepared by wet granulation method. The characteristics of these small units were studied include hardness, friability, weight variation and content uniformity. Coteric®L 100 was used as a film former. Desired film properties were adjusted by addition of plasticizer and glidant. Pan coater with nozzle is used in this study. Coated minitables were filled into capsule for PAS equivalent to 300 mg. The physical properties of enteric coated minitables was evaluated. The drug release of minitables were performed in 0.1 N HCl for the first 2 hours and replaced with phosphate buffer pH 6.8 for another 2 hours. The obtained core minitables had average weight 0.050 g, standard deviation was 1.62, percentage of friability was 1.44 and percent labeled amount was 101.26. The enteric coated minitables released 1.39% PAS in 0.1 N HCl and 81.10% in phosphate buffer pH 6.8 within 45 minutes. These properties are complied with the USP 29 regulation of which in 0.1 N HCl no individual value exceeds 10% and in phosphate buffer pH 6.8 dissolved not than 75% within 45 minutes.

Keywords: Multiple unit dosage forms, Enteric coating, Para-aminosalicylic acid (PAS), Minitables

IJPS 2010; 6(2): 67-73

บทนำ

ระบบนำส่งยามีจุดมุ่งหมายเพื่อนำส่งยาในปริมาณที่มีผลการรักษาไปยังเป้าหมายในร่างกายและรักษาระดับความเข้มข้นของยาให้คงที่ตามต้องการ จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาในรูปแบบยาควบคุมการปลดปล่อยหรือยาออกฤทธิ์นาน โดยรูปแบบของยาออกฤทธิ์นานที่ให้ทางปากสามารถแบ่งออกกว้างๆ ได้เป็น 2 กลุ่ม คือ 1) ยาออกฤทธิ์นานชนิดหน่วยเดียว (Single unit dosage forms) เป็นรูปแบบยาที่ตัวยาสสำคัญจะถูกปลดปล่อยมาออกฤทธิ์ในทางเดินอาหารโดยไม่เกิดการแตกตัวของเม็ดยา เช่น matrix หรือเม็ดยาที่เคลือบด้วยเมมเบรนควบคุมการปลดปล่อย ยาจะยังคงความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อย เมื่อยาเม็ดยาอยู่ในสภาพที่สมบูรณ์ไม่แตกหัก การแบ่งเม็ดยา จะทำให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาเร็วกว่ากำหนดได้และ 2) ยาออกฤทธิ์นานชนิดหลายหน่วย (Multiple unit dosage forms) (Bodmeier, 1997) เป็นรูปแบบของยาที่หนึ่งขนาดใช้ในการรักษาประกอบด้วยหน่วยย่อยเล็กๆบรรจุในแคปซูลตอกเป็นเม็ดหรือบรรจุใน sachet ซึ่งเมื่อเข้าสู่ทางเดินอาหาร จะเกิดการแตกตัวให้หน่วยย่อยกระจายออกหน่วยย่อยเล็กๆเหล่านี้จะมีคุณสมบัติออกฤทธิ์นานในตัวเอง (Melia 1994) MUDFs เป็นรูปแบบยาที่มีใช้กัน

มาเป็นระยะเวลาหนึ่งแล้ว แต่เพิ่งจะมาเป็นที่น่าสนใจใช้เป็นระบบนำส่งยาอย่างจริงจังในช่วง 20 ปีมานี้ เพราะมีความยืดหยุ่นสูงในการพัฒนาตำรับ และมีข้อดีในทางการรักษา คือ สามารถปรับขนาดของยาได้โดยไม่ต้องเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับ ให้ยาสองชนิดที่ไม่เข้ากัน รวมทั้งยาที่มีการปลดปล่อยตัวยาดแตกต่างกันพร้อมกันได้ สามารถหักแบ่งรับประทานได้โดยไม่ทำให้การควบคุมการปลดปล่อยตัวยาเปลี่ยนแปลง ลดปัญหาการเกิด dose dumping ลดการระคายเคืองเฉพาะที่ในทางเดินอาหาร การเคลื่อนที่ของหน่วยย่อยไม่ขึ้นกับอัตราการว่างของกระเพาะอาหาร ส่งผลให้ความแปรปรวนของระดับยาในเลือดลดลง รูปแบบหนึ่งของ MUDFs ได้แก่ มินิแท็บเล็ตที่บรรจุอยู่ในแคปซูล โดยยาจะแตกตัวในทางเดินอาหารได้เป็นหน่วยย่อยเล็กๆ แต่ละหน่วยย่อยสามารถควบคุมการปลดปล่อยด้วยตนเอง

Para-amino salicylic acid (PAS) เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาวัณโรค เป็น second-line drug ใช้ร่วมกับ streptomycin ยา PAS มีฤทธิ์เป็น bacteriostatic ดังนั้นระดับความเข้มข้นของยาในเลือดจึงมีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษา (Peloquin, 1994) อุบัติการณ์การเป็นวัณโรคของประชากรไทยลดลงปีต่อปี ในช่วงหนึ่งจนกระทั่งในปี พ.ศ. 2535 กลับพบว่าแนวโน้ม

3.1.2 การประเมินลักษณะทางกายภาพของแกรนูล

1. สังเกตลักษณะภายนอกของแกรนูลด้วยสายตา ทดสอบหาขนาดและการกระจายขนาดของแกรนูลโดยวิธี sieve analysis (USP29)

ซึ่งแกรนูลมาทดสอบผ่านร่อน (sieving) โดยซึ่งน้ำหนักของแกรนูลที่ค้างบนร่อนขนาดต่างๆ จำนวนหาขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดแกรนูล (USP29)

2. ศึกษาความแข็งและเปอร์เซ็นต์ความร่อนของแกรนูล (Aleksandra, 2007)

ซึ่งแกรนูล 10 กรัม ใส่ในเครื่อง Roche Friabilator ใส่ลูกปืนโลหะเส้นผ่านศูนย์กลาง 4 มิลลิเมตรจำนวน 200 ลูก เปิดเครื่องโดยใช้ความเร็ว 25 รอบต่อนาทีเป็นเวลา 10 นาที แล้วนำแกรนูลมาทดสอบโดยใช้ sieve standard no. 60 สั่นที่ amplitude 40 เป็นเวลา 5 นาที จำนวนหาเปอร์เซ็นต์ความร่อน จากสมการที่ 1

$$\% \text{Friability} = \frac{Fs - Fa}{Fs} \times 100 \quad (1)$$

Fs คือ น้ำหนักที่ชั่งก่อนทำการทดลอง

Fa คือ น้ำหนักแกรนูลที่ค้างบน sieve standard no.60 หลังจากสั่นเป็นเวลา 5 นาที

3.2. การเตรียมและประเมินคุณลักษณะมินิแท็บเล็ต

3.2.1 การเตรียมมินิแท็บเล็ต

เตรียมมินิแท็บเล็ต PAS โดยนำแกรนูลที่มีคุณลักษณะเหมาะสมจากการทดลองในข้อ 3.1 มาตอกเป็นมินิแท็บเล็ตหน้าโค้ง ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 4 มม. น้ำหนัก 50 มก.ต่อเม็ด (single punch tableting machine) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบของยาเม็ดมินิแท็บเล็ต

ส่วนประกอบ	ร้อยละ
Para-aminosalicylic acid	66.5
Tapioca starch	30.5
10% PVP K30 in Alcohol	15.5
Magnesium stearate	15.5

3.2.2 การประเมินคุณลักษณะของมินิแท็บเล็ต

1. สังเกตลักษณะภายนอกของมินิแท็บเล็ตด้วยสายตา และทดสอบความสม่ำเสมอของน้ำหนักมินิแท็บเล็ต
2. การทดสอบความแข็ง

3. การทดสอบความร่อน (USP29)

4. การศึกษาความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาคำคัญ (content uniformity)

สุมตัวอย่างเม็ดยา 5 เม็ด แยกชั่งน้ำหนัก ละลายเม็ดยาแต่ละเม็ดด้วย Phosphate Buffer pH 6.8 ใน Volumetric flask ขนาด 200 มล. sonicate ที่ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วนำสารละลายใส่ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 300 นาโนเมตร คำนวณหาปริมาณยา PAS จากกราฟมาตรฐาน

3.2 การเคลือบเอนเทอริค และการประเมิน

3.3.1 การเตรียมน้ำยาเคลือบเอนเทอริค

ส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบแสดงในตารางที่ 3 ผสม Polymeric methacrylates กับ 95% ethanol แล้วปั่นให้เข้ากันโดยใช้ magnetic stirrer เติม PEG 6000 ปั่นผสมให้เข้ากันจนละลายหมด เติม Talcum และ Pigment suspension พร้อมทั้งปั่นตลอดเวลา ปรับปริมาตรด้วย 95% Ethanol ปั่นผสมจนสีกระจายอย่างทั่วถึง

ตารางที่ 3 ส่วนประกอบของสารเคลือบเอนเทอริค

ส่วนประกอบ	ร้อยละโดยน้ำหนัก
Polymeric methacrylates (Coteric® L 100)	8
PEG 6000	1.6
Pigment suspension*	2
Talcum	8
95% ethanol to	100

*ส่วนประกอบของ Pigment suspension (erythrosine lake + 95 % Ethanol)

3.3.2 การเคลือบ

อุ่นมินิแท็บเล็ต 200 กรัม ในเครื่อง Pan coater จนได้อุณหภูมิประมาณ 40 °C พ่นน้ำยาเคลือบโดยกำหนดสภาวะความดันที่หัวฉีด 2 bar ใช้สายยางเส้นผ่านศูนย์กลางขนาด 2 mm ความเร็วของ peristaltic pump 5 rpm ควบคุมอุณหภูมิลมที่เป่า 50°C จนกระทั่ง

เคลือบได้ทั่วถึงแล้วปล่อยให้มินิแท็บเล็ตแห้งภายใต้ลมร้อนสักครู่ แล้วใส่ถาดอบที่อุณหภูมิ 50°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมงจนแห้งสนิทจะได้เป็นมินิแท็บเล็ตที่เคลือบเอนเทอริก

3.3.3 การประเมินคุณสมบัติของมินิแท็บเล็ต PAS ที่เคลือบแบบเอนเทอริก ก่อนบรรจุในแคปซูล

1. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาโดยการสังเกตด้วยสายตา ได้แก่ ความสม่ำเสมอของสี, ลักษณะพื้นผิวเม็ดยาหลังการเคลือบ

2. การทดสอบการปลดปล่อยตัวยา PAS (Dissolution test) (USP 29)

ทดสอบการปลดปล่อยตัวยา PAS ด้วยเครื่อง USP dissolution apparatus I ตัวกลางที่ใช้ในการทดสอบคือ 0.1 N HCl 900 mL. ใน 2 ชั่วโมงแรกและ 2 ชั่วโมงถัดไปเปลี่ยนเป็น Phosphate Buffer pH 6.8

900 mL ที่อุณหภูมิ 37±0.5°C ความเร็วรอบของ basket 100 รอบ/นาที ทำการศึกษาตัวรับละ 3 เม็ด

ผลการทดลอง

1 คุณลักษณะของแกรนูล

1.1 การประเมินลักษณะทางกายภาพของแกรนูล

แกรนูลทั้ง 9 ตัวรับ มีพื้นผิวขรุขระ รูปร่างไม่สม่ำเสมอ ขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 2 - 3.5 มิลลิเมตร

ผลการศึกษาความกร่อน (Friability) ของแกรนูลแสดงดังตารางที่ 4 ตัวรับที่มีความกร่อนน้อยที่สุดคือตัวรับที่ 1 ที่มี Tapioca starch เป็นสารเพิ่มปริมาณและ 10% PVP K30 in Water เป็นสารยึดเกาะ มีค่าเปอร์เซ็นต์ความกร่อน 16.38% แต่เมื่อนำมาผสมกับยา PAS พบว่า damp mass ที่ได้เหนียวมาก ไม่สามารถทำเป็นแกรนูลได้ จึงได้เปลี่ยนไปเลือกตัวรับที่มีตัวทำละลายสารยึดเกาะ เป็น ethanol แทน คือตัวรับที่ 4

ตารางที่ 4 ความกร่อนของแกรนูลแต่ละตัวรับ

ตัวรับที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9
%Friability	16.38	19.70	83.47	57.00	57.94	77.30	61.20	63.43	78.56

2. คุณลักษณะของมินิแท็บเล็ต

2.1. ลักษณะทางกายภาพของมินิแท็บเล็ต

มินิแท็บเล็ตก่อนเคลือบมีลักษณะกลมมนสีน้ำตาลอ่อน เส้นผ่านศูนย์กลาง 4 มิลลิเมตร ความหนา 2.7 มิลลิเมตร และมีน้ำหนักเฉลี่ย 0.050 กรัม ค่าร้อยละการเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (%RSD) 1.62 ความกร่อนของเม็ดยาร้อยละ 1.44

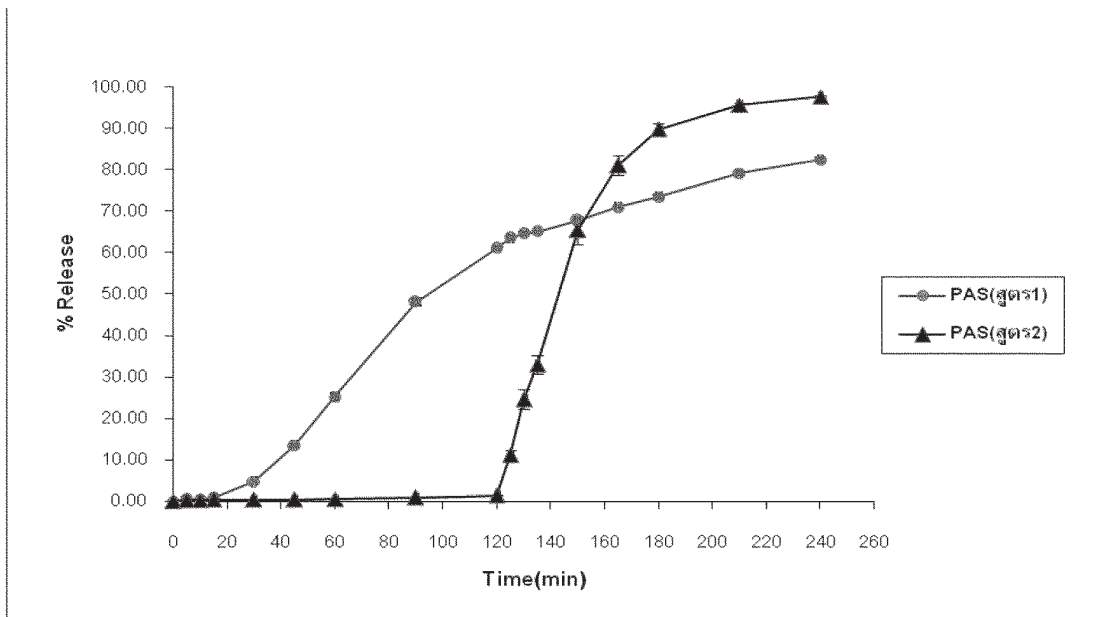
2.2. ความสม่ำเสมอของปริมาณยา (Content uniformity)

มินิแท็บเล็ตมีปริมาณตัวยา PAS เฉลี่ยร้อยละ 101.26±0.70 ของที่ระบุบนฉลาก (อยู่ในช่วง 95-105%) และ %RSD 2.08 (มีปริมาณตัวยาสำคัญสม่ำเสมอตามมาตรฐาน USP 29)

2.3. การปลดปล่อยตัวยา PAS

ทำการทดสอบ 2 ตัวรับที่ใช้สารเคลือบเหมือนกันแต่ปริมาณแตกต่างกัน ผลการทดลองแสดงในรูปที่ 1 จากรูป ตัวรับที่ 1 ซึ่งใช้ปริมาณสารเคลือบน้อยกว่า (น้ำหนักสารเคลือบ 4.57%) ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมา

61.08% ในตัวกลาง 0.1 N HCl เมื่อเวลาผ่านไป 120 นาที และ 70.94% ในตัวกลาง Phosphate buffer pH 6.8 ในเวลา 45 นาที ส่วนตัวรับที่ 2 (น้ำหนักสารเคลือบ 12.35%) ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมา 1.39% และ 81.10% ในตัวกลางที่เป็น 0.1 N HCl และ Phosphate buffer pH 6.8 ตามลำดับ จากมาตรฐานเภสัชตัวรับกำหนดให้การปลดปล่อยยาในตัวกลาง 0.1 N HCl ไม่เกิน 10% ในเวลา 120 นาทีและใน phosphate buffer pH 6.8 ไม่น้อยกว่า 75% ในเวลา 45 นาที ตัวรับที่ 2 จึงผ่านเกณฑ์ที่กำหนดในเภสัชตัวรับ (USP29) ส่วนตัวรับที่ 1 ปริมาณตัวยาถูกปลดปล่อยออกมามากในตัวกลางที่เป็นกรดเนื่องจากปริมาณสารเคลือบไม่เพียงพอ เพราะ Coteric® L 100 เป็นพอลิเมอร์ที่ละลายได้ดีที่ pH เป็นด่าง เมื่อปริมาณสารเคลือบห่อหุ้มเม็ดยาได้ไม่ทั่วถึง จึงมีช่องให้น้ำเข้าไปละลายตัวยาออกมาได้



รูปที่ 1 การปลดปล่อยตัวยา PAS สูตรที่ 1 และ 2 ใน 0.1 N HCl และ Phosphate Buffer pH 6.8

วิจารณ์และสรุปผล

การทดลองครั้งนี้ได้เตรียมตำรับยาควบคุมการออกฤทธิ์แบบหลายหน่วยของตัวยา PAS โดยวิธีแกรนูลเปียก ตัวยา PAS เมื่อสัมผัสน้ำจะเหนียวมากจนไม่สามารถทำเป็นแกรนูลได้ จึงได้เปลี่ยนตัวทำละลายสารยึดเกาะเป็นแอลกอฮอล์แทน แกรนูลที่ได้มีคุณสมบัติเหมาะสมในการนำไปตกเป็นมินิแท็บเล็ตเคลือบฟิล์มเอนเทอริก โดยใช้ Methacrylates (Coteric® L100) เป็นสารก่อฟิล์ม มี PEG6000 และ Talcum เป็น plasticizer และ glidant ตามลำดับ มินิแท็บเล็ตที่ได้มีลักษณะเป็นเม็ดกลมเส้นผ่านศูนย์กลาง 4 มิลลิเมตร ความหนาของเม็ดยาเท่ากับ 2.7 มิลลิเมตร ผิวหน้ามัน มีน้ำหนักเฉลี่ยต่อเม็ด 0.050 กรัม ค่าร้อยละการเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ 1.62 ความกรอบของเม็ดยาร้อยละ 1.44 ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญร้อยละ 101.26 ± 0.70 ของที่ระบุบนฉลาก หลังเคลือบระบบนำส่งยาปลดปล่อยยาในตัวกลาง 0.1 N HCl ได้ 1.39% และในตัวกลาง phosphate buffer pH 6.8 ได้ 81.10% ภายในเวลา 45 นาที ซึ่งเป็นไปตามที่กำหนดในเภสัชตำรับ ความกรอบของยาเม็ดค่อนข้างสูงเล็กน้อย แต่ก็ยังสามารถเคลือบได้โดยเม็ดยาไม่แตกหัก ซึ่งน่าจะมีสาเหตุมาจากเม็ดยามีขนาดเล็ก ความกรอบจึงค่อนข้างสูงกว่าปกติ

แคลซูลเบอร์ 0 สามารถบรรจุมินิแท็บเล็ตที่เคลือบแบบเอนเทอริกได้ 9 เม็ด ซึ่งแต่ละเม็ดของมินิแท็บเล็ตมีตัวยาสำคัญอยู่ประมาณ 33 มิลลิกรัม ดังนั้น 1 แคลซูลจึงมีขนาดยา PAS ประมาณ 300 มิลลิกรัม ขนาดใช้ของ PAS ต่อครั้ง คือ 4000 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดที่ค่อนข้างสูง ระบบนำส่งยานี้จึงอาจจะยังไม่ค่อยเหมาะสมนัก เพราะต้องรับประทานครั้งละหลายแคลซูล น่าจะมีการพัฒนาเพื่อลดปริมาณสารช่วยต่าง ๆ ลงให้ได้มากกว่านี้ อย่างไรก็ตามการศึกษาวิจัยนี้ก็สามารถใช้เป็นแนวทางหนึ่งของการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ควบคุมการออกฤทธิ์ชนิดหลายหน่วยที่ให้โดยการรับประทานได้ต่อไปในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากโครงการ IRPUS สำนักกองทุนสนับสนุนการวิจัย ฝ่ายอุตสาหกรรม โครงการโครงงานอุตสาหกรรมสำหรับนักศึกษาปริญญาตรีประจำปีการศึกษา 2551, Atlantic laboratories Corp., Ltd และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

- Akhtar A. J., Crompton G. K., and Schonell M. E., Malabsorption Induced by P.A.S. *Br Med J.* 17(1969): 449.
- Aleksandra D, Raoul M, Peter A, Paul F, Jan G. Developement of starch-based pellets via extrusion/spheronisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 66(2007): 83-94
- Bodmeier R. Tableting of coated pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 43 (1997): 1-8
- Melia, C.D., 1994. An introduction to oral multiparticulate dosage forms. In: C.D. MELIA, N. WASHINGTON and C.G. WILSON, eds. *Multiparticulate oral dosage forms: technology and biopharmaceutics.* Edinburgh: Scottish Academic Press.
- Palwatwchai A. Tuberculosis in Thailand. *Respirology.* 6(2001): 65-70
- Peloquin CA, Henshaw TL, Huitt GA, et al. Pharmacokinetic evaluation of para-aminosalicylic acid granules. *Pharmacotherapy.* 14(1994): 40-46.
- The United States U.S. Pharmacopeia Convention. The United States Pharmacopeia 29 The National Formula. 2006
- Umubyeyi A. et al. Low levels of second-line drug resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Rwanda. *International Journal of Infectious Diseases.* 12(2008): 15-156