การตั้งตำรับและการประเมินการปลดปล่อยยาไดโคลฟีแนคโซเดียม แบบออกฤทธิ์เนิ่นจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากยูดราจิทอาร์เอส พีโอ และ ยูดราจิทอาร์แอล พีโอ

Formulations and evaluations of diclofenac sodium extended-release matrix tablets by using Eudragit® RS PO and Eudragit® RL PO

ธวัชชัย ทิพย์ทินกร
วันวิสาข์ คุณะวัฒนกุล

การวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากมหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
ปีการศึกษา 2555

ชื่อเรื่อง การตั้งตำรับและการประเมินการปลดปล่อยยาไดโคลฟีแนคโซเดียม แบบออกฤทธิ์เนิ่นจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากยูดราจิทอาร์เอส พีโอ และยูดราจิทอาร์แอล พีโอ

ผู้วิจัย ธวัชชัย ทิพย์ทินกร และ วันวิสาข์ คุณะวัฒนกุล

สถาบัน มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

ปีที่พิมพ์ 2559

สถานที่พิมพ์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

แหล่งที่เก็บรายงานฉบับสมบูรณ์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

จำนวนหน้างานวิจัย 57 หน้า

คำสำคัญ ยาเม็ด/ ออกฤทธิ์เนิ่น/ ไดโคลฟีแนค โซเดียม/ ยูดราจิทอาร์เอส พีโอ / ยูดราจิทอาร์แอล พีโอ

ลิขสิทธิ์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

บทคัดย่อ

ยาเม็ดเมทริกซ์ออกฤทธิ์เนิ่นไดโคลฟีแนค โซเดียม ได้ถูกเตรียมโดยวิธีทำแกรนนูลแบบแห้ง โดยใช้ ยูดราจิทอาร์เอส พีโอ และยูดราจิทอาร์แอล พีโอเป็นสารก่อเมทริกซ์ โดยใช้อัตราส่วน ยูดราจิทอาร์เอส พีโอ และยูดราจิทอาร์แอล พีโอ 1:1, 2:1 และ 5:1 การละลายของตำรับยาทั้ง 3 ตำรับ เข้ามาตรฐานตามข้อกำหนดการละลาย ยูเอสพี 36 เมื่อเติม พีวีพี เค30 1.5 และ 3% ลงในยาเม็ดเมทริกซ์ อัตราส่วน ยูดราจิทอาร์เอส พีโอ และยูดราจิทอาร์แอล พีโอ อัตราส่วน 5:1 การละลายของยาทั้ง 2 ตำรับ เข้ามาตรฐานตามข้อกำหนดการละลาย ยูเอสพี 36 กลไกลการปลดปล่อยตัวยาจากทั้ง 5 ตำรับ เป็นการแพร่ผ่านชั้นเมทริกซ์ การปลดปล่อยยาใช้ค่าความเหมือน และค่าความแตกต่างเป็นพารามิเตอร์ เพื่อเปรียบเทียบรูปแบบการปลดปล่อยยาจากตำรับที่พัฒนาขึ้น กับยาเม็ดโวลทาเรนเอ็สอาร์ 75 ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด พบว่ายาเม็ดเมทริกซ์ที่มีปริมาณของ อัตราส่วน ยูดราจิทอาร์เอส พีโอ และยูดราจิทอาร์แอล พีโอ อัตราส่วน 5:1 โดยมี พีวีพี เค30 3% โดยน้ำหนัก สามารถให้รูปแบบการปลดปล่อยยาไดโคลฟีแนค โซเดียม ที่เหมือนกับยาเม็ดโวลทาเรนเอ็สอาร์ 75 โดยมีค่าความเหมือน และค่าความต่างเท่ากับ 84 และ 3 ตามลำดับ

Research Title	Formulations and evaluations of diclofenac sodium extended-release matrix tablets by using Eudragit® RS PO and Eudragit® RL PO
Researchers	Tawatchai Thiptinnakorn and Wanwisa Khunawattanakul
Institution	Huachiew Chalermprakiet University
Year of Publication	2016
Publisher	Huachiew Chalermprakiet University
Sources	Huachiew Chalermprakiet University
No. of Pages	57 Pages
Keywords	Tablet/ Extended release/ Diclofenac Sodium/ Eudragit® RS PO/ Eudragit® RL PO
Copyright	Huachiew Chalermprakiet University

Abstracts

Diclofenac sodium extended-release matrix tablets were prepared by dry granulation method using Eudragit® RS PO and Eudragit® RL PO as matrix formers. The ratios of Eudragit® RS PO and Eudragit® RL PO were 1:1, 2:1 and 5:1. Dissolution of all formulas were conformed of USP 36. Adding PVP K30 at 1.5 and 3% in matrix tablets containing 5:1 ratio of Eudragit® RS PO and Eudragit® RL PO, the dissolution of the two formulas were complied with USP 36. The mechanism of drug released through the matrix polymer was found to be diffusion control. Dissolution profiles of the developed formulation and the commercial tablet formulation, Voltaren® SR 75, were compared by using the similarity factor (*f2*) and difference factor (*f1*). The release profile of tablet containing PVP K30 at 3% in Eudragit® RS PO and Eudragit® RL PO ratio 5:1 by weight was similar to that of Voltaren® SR 75 providing the values of *f2* and *f1* of 84 and 3, respectively.

กิตติกรรมประกาศ

รายงานวิจัยเรื่อง “การตั้งตำรับและการประเมินการปลดปล่อยยาไดโคลฟีแนคโซเดียมแบบออกฤทธิ์เนิ่นจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากยูดราจิทอาร์เอส พีโอ และยูดราจิทอาร์แอล พีโอ” นี้ สามารถดำเนินการสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดีโดยได้รับทุนอุดหนุนจากมหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ ประจำปีการศึกษา 2555 ผู้วิจัยขอขอบคุณ อาจารย์ ดร.วันวิสาข์ คุณะวัฒนกุล ในการให้คำแนะนำ ขอขอบพระคุณ คุณรพีพร สาธิตธรรมพร และ คุณลลนา มาตุเรศ จากบริษัท เจ๊บเซ่น แอนด์ เจ๊สเซ่น นูทริไลฟ์ (ที) จำกัด ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ตัวอย่าง Eudragit® RS PO และ Eudragit® RL PO

คณะผู้วิจัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ฆ
สารบัญตาราง	ง
สารบัญรูปภาพ	ฉ
สัญลักษณ์และคำย่อ	ช
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
บทที่ 3 ระเบียบวิจัย	9
บทที่ 4 ผลการวิจัย	18
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย	38
บรรณานุกรม	39
ภาคผนวก	40
ก การทดสอบการละลายของยาเม็ด diclofenac sodium แบบออกฤทธิ์เนิ่น	41
ข ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนัก	42
ค ประวัติย่อผู้วิจัย	49

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. ส่วนประกอบของแต่ละสูตรตำรับ (mg/tablet)	11
2. ผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของแกรนูล	18
3. ผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด	19
4. ค่าการดูดกลืนแสงของ diclofenac sodium ที่ความเข้มข้นต่างๆ ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5 ที่ความยาวคลื่น 276 nm	23
5. ปริมาณการละลายของยาสูตรต้นแบบในช่วงเวลาต่างๆ แบบ zero order	25
6. ปริมาณการละลายของยา F1 ในช่วงเวลาต่างๆ แบบ zero order	26
7. ปริมาณการละลายของยา F2 ในช่วงเวลาต่างๆ แบบ zero order	27
8. ปริมาณการละลายของยา F3 ในช่วงเวลาต่างๆ แบบ zero order	28
9. ปริมาณการละลายของยา F4 ในช่วงเวลาต่างๆ แบบ zero order	29
10. ปริมาณการละลายของยา F5 ในช่วงเวลาต่างๆ แบบ zero order	30
11. ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (r^2) ของการปลดปล่อยยาในยาต้นแบบ และ F1-F5	33
12. ค่าความแตกต่าง (*f1*) และ ค่าความเหมือน (*f2*) ของ F1-F5	33
13. ผลการวิเคราะห์หาร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลาก ของยาสูตรต้นแบบ และ F1-F5	34
14. ค่าการดูดกลืนแสงของ diclofenac sodium ที่ความเข้มข้นต่างๆ ใน 3% v/v ของ methanol ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5	35
15. ผลของความถูกต้อง ของการวิเคราะห์	36
16. ผลของความแม่นยำ ของการวิเคราะห์	36
17. ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของยาสูตรต้นแบบและสูตรที่ F1- F5	37
18. เกณฑ์การยอมรับการละลายของยาเม็ด diclofenac sodium แบบออกฤทธิ์เนิ่น	42
19. ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของยาสูตรต้นแบบ	43
20. ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F1	44
21. ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F2	45

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
22. ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F3	46
23. ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F4	47
24. ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F5	48

สารบัญรูปภาพ

ภาพที่	หน้า
1. โครงสร้างทางเคมีของ diclofenac sodium	5
2. โครงสร้างทางเคมีของ Eudragit® RS Eudragit® RL	6
3. ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F1 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5	20
4. ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F2 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5	20
5. ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F3 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5	21
6. ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F4 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5	21
7. ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F5 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5	22
8. ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และตัวยา diclofenac sodium ในยาสูตรต้นแบบ ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5	22
9. กราฟมาตรฐานของ diclofenac sodium ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5 ที่ความยาวคลื่น 276 nm	23
10. ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการละลายของยากับเวลา เปรียบเทียบระหว่าง F1-F5 กับยาสูตรต้นแบบ (Zero order)	31
11. ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการละลายของยากับรากที่สองของเวลา เปรียบเทียบระหว่าง F1-F5 กับยาสูตรต้นแบบ (Higuchi's)	32
12. ความสัมพันธ์ระหว่าง log%ปริมาณของยาที่เหลืออยู่กับเวลา เปรียบเทียบระหว่าง F1-F5 กับยาสูตรต้นแบบ (First order)	32
13. ความจำเพาะของการวิเคราะห์	34
14. กราฟมาตรฐานของ diclofenac sodium ในสารละลาย 3% v/v ของ methanol ใน phosphate buffer pH 7.5 ที่ความยาวคลื่น 276 nm	35

สัญลักษณ์และคำย่อ

PO	powder
g	กรัม
mg	มิลลิกรัม
µg	ไมโครกรัม
cm	เซนติเมตร
mm	มิลลิเมตร
nm	นาโนเมตร
ml	มิลลิลิตร
Kp	แรงกิโลกรัม
λ_{max}	ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด
°C	องศาเซลเซียส
hr	ชั่วโมง
L.A.	Label Amount
%RSD	%relative standard deviation
SSR	Sum of Squared Residuals

บทที่ 1
บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาเม็ดชนิดให้ทางปาก (oral tablets) เป็นระบบนำส่งยาที่สะดวกและเป็นที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวาง เนื่องจากมีความคงตัวดี บริหารยาได้ง่าย และมีขนาดยาที่แม่นยำ ยาเม็ดชนิดให้ทางปากแบบดั้งเดิมนั้น มักมีการปลดปล่อยตัวยาออกมาทันทีหลังจากรับประทาน (immediate release, IR) จึงจำเป็นที่ต้องบริหารยาวันละ 2 – 3 ครั้ง ก่อให้เกิดความไม่สะดวกในผู้ที่ต้องใช้ยาเป็นระยะเวลานาน ปัจจุบันจึงมีการดัดแปลงรูปแบบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากยาเม็ดให้แตกต่างออกไปจากยาเม็ดชนิด immediate release ยาเม็ดที่ได้รับการดัดแปลงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญนี้เรียกว่า modified-release (MR) tablets ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ ยาเม็ดชนิด delayed release ซึ่งตัวยาสำคัญจะยังถูกปลดปล่อยออกมาหลังจากรับประทานไปแล้วเป็นระยะเวลาหนึ่ง และยาเม็ดชนิด extended release (ER) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ถูกออกแบบมาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นไปตามที่ต้องการ ยาเม็ดที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้เหล่านี้ ช่วยเพิ่มความสะดวกในการใช้ยาของผู้ป่วย ลดความถี่ในการรับประทานยา รักษาระดับยาในเลือดให้อยู่ในช่วงการรักษา และลดโอกาสเกิดอาการข้างเคียงจากยาได้

Diclofenac sodium เป็นยาในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) มีข้อบ่งใช้เพื่อบรรเทาอาการปวด ลดไข้ ต้านการอักเสบและบรรเทาอาการปวดข้อในผู้ป่วยข้ออักเสบเรื้อรัง (osteoarthritis) และผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) จัดอยู่ใน pregnancy category C และ D ในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์ สามารถผ่านทางน้ำนมในหญิงที่ให้นมบุตรได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยา diclofenac sodiumคือ ระคายเคืองทางเดินอาหาร

กลไกในการออกฤทธิ์ของยาคือ ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-1 และcyclooxygenase-2 แบบผันกลับได้ ซึ่งส่งผลทำให้ลดการสร้าง prostaglandin ซึ่งเป็นตัวการสำคัญในการเกิดการอักเสบ จึงมีฤทธิ์บรรเทาปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบได้ ส่วนกลไกอื่นๆ คือ ยับยั้ง chemotaxis, ลด lymphocyte activity, ยับยั้งการรวมตัวของ neutrophil และลดระดับของ proinflammatory cytokine

ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 ชั่วโมง จึงทำให้ขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยข้ออักเสบเป็น 100-150 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ 2-3 ครั้งต่อวัน ส่วนผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ขนาดยาเป็น 150-200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ 3 ครั้งต่อวัน ซึ่งการใช้ยาหลายๆ ครั้งในหนึ่งวัน ทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาน้อยลงได้ ประสิทธิภาพของการรักษาจึงลดลง

การศึกษาครั้งนี้จึงได้มีการพัฒนาสูตรตำรับยาให้มีการปลดปล่อยแบบออกฤทธิ์เนิ่น (extended release) ซึ่งทำให้ลดความถี่ในการบริหารยาได้ โดยในผู้ป่วยข้ออักเสบและข้ออักเสบรูมาตอยด์ บริหารยาเพียงวันละ 2 ครั้ง ทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการบริหารยา และยาก็ยังอยู่ในร่างกายได้นานอีกด้วย หลักการพัฒนาตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ออกฤทธิ์เนิ่น diclofenac sodium โดยใช้ Eudragit® RS PO และ Eudragit® RL PO เป็นส่วนประกอบสารทั้งสองเป็นตัวหน่วงการปลดปล่อยยา เมื่อนำสารทั้งสองตัวมาผสมในสูตรตำรับด้วยอัตราส่วนที่เหมาะสม จะสามารถหน่วงการปลดปล่อยตัวยาออกจากสูตรตำรับให้นานขึ้นได้ เพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาให้นานถึง 10 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับ Voltaren® SR 75 mg ซึ่งเป็นยาต้นแบบ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. พัฒนา และ ประเมิน ตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ออกฤทธิ์เนิ่น diclofenac sodium โดยใช้ Eudragit® RS PO และ Eudragit® RL PO ในอัตราส่วนต่าง ๆ เป็นตัวหน่วงการปลดปล่อยยา และใช้สารเพิ่มปริมาณคือ dibasic calcium phosphate dihydrate ชนิด coarse powder ในแต่ละตำรับ

2. เพื่อศึกษา dissolution profiles ของตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ออกฤทธิ์เนิ่น diclofenac sodium เหมือนกับยาต้นแบบ และเข้ามาตรฐานตามข้อกำหนดการละลาย USP 36

3. วิเคราะห์หาปริมาณ diclofenac sodium และ validation method โดยวิธี UV spectrophotometry ซึ่งเป็นวิธีง่าย ประหยัด และรวดเร็ว

ขอบเขตของการวิจัย

พัฒนาสูตรตำรับ หาอัตราส่วนที่เหมาะสมของ Eudragit® RS PO และ Eudragit® RL PO ตอกเม็ดยาโดยใช้กรรมวิธีการตอกตรง ทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา ได้แก่ ความแข็ง ความหนา ความกร่อน และความแปรปรวนของน้ำหนัก ศึกษาการละลายตัวยาเป็นเวลา 10 ชั่วโมง โดยการสุ่มทุก 1 ชั่วโมง ยึดหลักการละลายตาม USP 36 นำมาเขียนกราฟเป็นเส้นร่างการละลาย (dissolution profile) เปรียบเทียบความเหมือนและความต่าง วิเคราะห์หาปริมาณร้อยละความแรงที่ระบุไว้บนฉลากโดยวิธี UV spectrophotometry ซึ่งทำ validation method เทียบกับยาต้นแบบ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบหลักการและวิธีการใช้ และอัตราส่วนที่เหมาะสมของ Eudragit® RS PO และ Eudragit® RL PO ในการเป็นสารช่วยหน่วงการปลดปล่อยยาออกจากตำรับ

2. ได้ค่าการละลาย (dissolution) ของ diclofenac sodium จากสูตรตำรับต่างๆ โดยใช้เกณฑ์มาตรฐานตาม USP 36

3. ได้ตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ออกฤทธิ์เนิ่นของ diclofenac sodium ที่มีการละลายเปรียบเทียบได้กับยาต้นแบบ โดยใช้หลักสถิติวิเคราะห์ของความเหมือนและความต่างของการละลาย

4. สามารถนำสูตรตำรับไปพัฒนาต่อโดยการทดสอบชีวสมมูล และประยุกต์การพัฒนาสูตรตำรับแบบออกฤทธิ์เนิ่นกับตัวยาอื่นๆ ได้

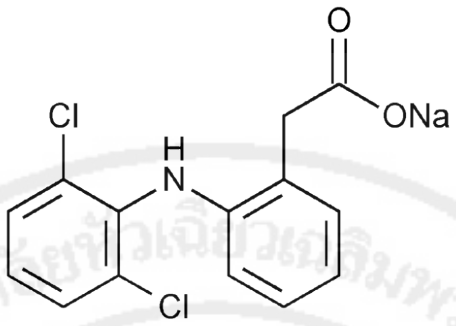
บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

คุณสมบัติโดยทั่วไปของ diclofenac sodium

diclofenac sodium มีโครงสร้างเป็น phenylacetic acid derivative จัดอยู่ในกลุ่มยาต้านอักเสบที่มิใช่สเตอรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) แบบไม่เฉพาะ มีฤทธิ์บรรเทาปวด ลดไข้ และที่สำคัญคือมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ มีเภสัชภัณฑ์ที่เป็นยาใช้ภายนอกร่างกายและยารับประทาน ข้อบ่งใช้ คือ รักษาอาการปวดน้อยถึงปานกลาง อาการปวดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อ และอาการปวดอื่นๆ นอกจากนี้ยังนำมาใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (1) กลไกในการออกฤทธิ์คือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase-1 (COX-1) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) แบบผันกลับได้ ส่งผลทำให้ลดการสร้าง prostaglandin ซึ่งเป็นสารทำให้เกิดการอักเสบ ยังมีกลไกอื่นๆ ที่คาดว่าจะลดการอักเสบลงได้ เช่น การยับยั้ง chemotaxis การเปลี่ยนแปลงการทำงานของ lymphocyte การยับยั้งการรวมกลุ่มของ neutrophil และลดระดับ cytokine ที่เป็นตัวตั้งต้นของการอักเสบ ด้วยเหตุนี้จึงมีคุณสมบัติในการลดไข้ บรรเทาปวด และต้านการอักเสบ อาการไม่พึงประสงค์ เช่น ระคายเคืองทางเดินอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหาร อาการบวมน้ำ ง่วงนอน ผื่นแพ้ ท้องผูก อาเจียน เป็นต้น (2)

คุณสมบัติทางเคมีและฟิสิกส์ของ diclofenac sodium (3, 4)

1. **โครงสร้างทางเคมี**



ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ diclofenac sodium

2. **ชื่อทางเคมี** sodium [*o*-(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetate

3. **สูตรทางเคมี** $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

4. **มวลโมเลกุล** 318.13

5. **ลักษณะ** ผงผลึกสีขาวหรือสีเหลืองเล็กน้อย ดูดความชื้นเล็กน้อย

6. **ค่าการละลาย** ละลายได้น้อยมากในน้ำ ละลายได้ดีใน methanol ละลายได้ใน ethanol (96%) ละลายได้บ้างใน acetone

7. จุดหลอมเหลว ประมาณ 280 °C พร้อมการสลายตัว (decomposition)

8**. pKa** 4

9. **Partition coefficient (N-octanol/aqueous buffer)** 13.4

10**. ความคงตัวและการเก็บรักษา** เก็บในภาชนะที่ปิดสนิท และป้องกันแสง

ยาเม็ดเมทริกซ์ (Matrix tablet)

Matrix delivery system หมายถึง ระบบที่ประกอบด้วยตัวยากระจายตัวอยู่ในสารเมทริกซ์ เป็นการควบคุมการปลดปล่อยยาให้ช้าลง โดยเลือกยาที่เหมาะสมเพื่อให้ออกฤทธิ์ยาวนานขึ้น เมื่อกินยานั้นแล้ว ยาจะปลดปล่อยออกจากเม็ดยาถูกดูดซึม และมีระดับยาให้ยาอยู่ในกระแสโลหิต ในอัตราที่เหมาะสมกับขนาดที่ให้ผลการรักษา (therapeutic range)

สารที่นิยมใช้ทำยาเม็ดเมทริกซ์ เพื่อหน่วงหรือควบคุมการปลดปล่อย คือ

1. กลุ่ม insoluble polymers เช่น mathacrylate copolymer (Eudragit®), polyvinyl acetate

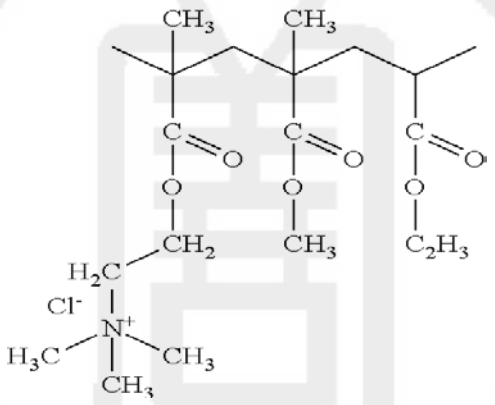
2. กลุ่ม wax matrix former เช่น carnauba wax, cetyl alcohol, hydrogenated vegetable oil

3. กลุ่ม hydrophilic polymers เช่น alginate, HPMC, EC, carbomer, gelatin

ยาเม็ดเมทริกซ์ อาจทำได้ 2 วิธี คือ วิธี direct compression และ wet granulation

Eudragit® RS PO และ Eudragit® RL PO

ทั้งสองตัวเป็น copolymer ของ ethyl acrylate, methyl methacrylate และปริมาณต่ำของ methacrylic acid ester กับ กลุ่ม quaternary ammonium กลุ่มแอมโมเนียม ทำหน้าที่เป็นเกลือ และทำให้น้ำซึมผ่านพอลิเมอร์ได้



ภาพที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของEudragit®RS PO และ Eudragit®RL PO

สำหรับชนิด RS จะประกอบด้วยกลุ่ม quaternary ammonium อยู่ 5% ส่วนชนิด RL จะประกอบด้วยกลุ่ม quaternary ammonium อยู่ 10% ดังนั้น Eudragit® RL จะมีคุณสมบัติในการบวมน้ำและความสามารถในการซึมผ่านของน้ำดีกว่า Eudragit® RS พอลิเมอร์ทั้งสองชนิดไม่ละลายน้ำ และน้ำย่อยในทางเดินอาหาร แต่บวมน้ำและยาซึมผ่านได้ สามารถนำมาผสมกันในอัตราส่วนต่างๆ กัน เพื่อให้ได้คุณสมบัติของพอลิเมอร์ที่เหมาะสมในการผลิตยา และได้มีการประยุกต์ใช้ประโยชน์ในการตั้งตำรับเภสัชภัณฑ์หลายประเภท เช่น ใช้เตรียม microcapsule ใช้เป็นสารเคลือบยาเม็ด และใช้เป็นสารเมทริกซ์ในยาเม็ด เป็นต้น ในการเตรียมเป็นยาเม็ดเมทริกซ์นั้น ทั้ง Eudragit® RS และ Eudragit® RL ได้มีนักวิจัยนำไปทดลองตั้งตำรับเพื่อใช้เป็นเมทริกซ์ในการควบคุมการปลดปล่อยยาหลายชนิด พบว่าให้ผลต่างๆ กันออกไปขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น วิธีการเตรียม สัดส่วนและชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้ รวมทั้ง filler ของเมทริกซ์ (5)

Azami และคณะ (6) ได้ศึกษาผลของอุณหภูมิต่อความแข็งของเม็ดยาและการปลดปล่อยยา indomethacin จากยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่นโดยใช้ Eudragit® RS และ Eudragit® RL เป็นพอลิเมอร์ทำให้เกิดระบบเมทริกซ์ จากการศึกษาพบว่า ยาเม็ดที่อบที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยา indomethacin แต่ยาเม็ดที่อบที่อุณหภูมิสูงกว่า 50 หรือ 60 องศาเซลเซียส จะมีผลลดอัตราการปลดปล่อยยา indomethacin และการนำยาเม็ด indomethacin แบบออกฤทธิ์เนิ่นนี้ไปอบที่อุณหภูมิต่างๆ พบว่าไม่มีผลต่อความแข็งของเม็ดยา

Ceballos และคณะ (7) ได้ศึกษาถึงอิทธิพลของสูตรตำรับและการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตต่อการปลดปล่อยยา theophylline จากยาเม็ดแบบแมทริกซ์ ที่ทำโดยวิธี direct compression และมี Eudragit® เป็นพอลิเมอร์ จากผลการศึกษาพบว่า ยาเม็ด theophylline ที่ผลิตโดยวิธี direct compression และใช้อัตราส่วนของ Eudragit® L 100 : Eudragit® RL PO เท่ากับ 0.7 : 0.3 w/w แสดงผลการปลดปล่อยยาออกมาในรูปของ zero order kinetic และที่เวลาหลังจาก 360 นาที (6 ชั่วโมง) มีตัวยาออกมา 100%

Savaser และคณะ (8) ได้ศึกษาการเตรียมและประเมินสูตรตำรับของ diclofenac sodium ในรูปแบบยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น โดยยาเม็ดถูกเตรียมโดยวิธี wet granulation และ direct compression ใช้ hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) และ chitosan ในอัตราส่วนต่างๆ และมีการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาใน 0.1M HCl เป็นเวลา 1 ชั่วโมง และใน phosphate buffer solution pH 7.5 จากผลการศึกษาพบว่า สูตรตำรับที่มี HPMC 20% ซึ่งผลิตด้วยวิธี direct compression เป็นสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด เนื่องจากมีการปลดปล่อยยาตามเป้าหมาย และแสดงผลการปลดปล่อยยาออกมาในรูปของ zero order kinetic

Hosny และคณะ (9) ได้ศึกษาการปลดปล่อยยาและ bioavailability ของยา diclofenac sodium แบบออกฤทธิ์เนิ่นที่ใช้พอลิเมอร์ชอบน้ำเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่มีขายอยู่ในตลาด โดยอาศัยหลักการคือ เมื่อ hydrophilic colloids ทำปฏิกิริยากับไอออนที่เป็นโลหะแล้วได้ผลผลิตเป็นเกลือที่ไม่ละลาย มาใช้ในการเตรียม diclofenac sodium เป็นเม็ดกลมเล็ก (bead) จาก sodium alginate และ sodium carboxymethylcellulose จากการศึกษาพบว่า ชนิดและความเข้มข้นของพอลิเมอร์ และ pH ของตัวกลางการละลาย (dissolution medium) มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยยา เม็ดกลมเล็กที่ถูกเตรียมจาก sodium alginate มีอัตราการปลดปล่อยยาเร็วกว่าเม็ดกลมเล็กที่เตรียมจาก sodium carboxymethylcellulose อย่างไม่มีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) ความเข้มข้นของพอลิเมอร์สูงทำให้อัตราการปลดปล่อยยาช้ากว่า ซึ่ง diclofenac sodium ไม่ถูกปลดปล่อยใน 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และถูกปลดปล่อยใน phosphate buffer solution pH 6.8 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากทั้ง 2 สูตรตำรับที่

ทำการศึกษาและที่มีขายอยู่ในตลาด และ bioavailability จากเม็ดกลมเล็กทั้ง 2 ชนิดมีความสัมพันธ์กับยาที่มีขายอยู่ในตลาด

Aceves และคณะ (10) ได้ศึกษาการทำและการเตรียม furosemide แบบระบบควบคุมการปลดปล่อย ใช้ Eudragit® RS และ Eudragit® RL เป็น carrier ในการทำ solid dispersion โดยใช้หลักการของ x-ray diffraction, infrared spectroscopy, electronic microscopy และ dissolution rate ผลการศึกษาพบว่า Eudragit® RS และ Eudragit® RL มีความเหมาะสมที่จะนำมาทำระบบยาควบคุมการปลดปล่อยของ furosemide ทำให้ผลการละลายช้า เมื่อนำมาเป็นตัวหน่วงการปลดปล่อย

บทที่ 3
ระเบียบวิธีวิจัย

สารเคมีและเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

สารเคมี

1. Diclofenac sodium (Henan Dongtai Pharm Co.Ltd., China.)
2. Dibasic calcium phosphate dihydrate (Budenheim, Germany)
3. Magnesium stearate (Union Derivan, S.A., Spain)
4. PVP K30 (BASF, Germany)
5. Eudragit® RS PO (Evonik Industries, Germany)
6. Eudragit® RL PO (Evonik Industries, Germany)
7. Potassium dihydrogen phosphate, AR Grade (QReC, New Zealand)
8. Sodium hydroxide pelletes, AR Grade (QReC, New Zealand)
9. Methanol, absolute (Merck, Germany)
10. Voltaren® SR 75 Lot T1194, Mfd 10 2012, Exp 09 2015

เครื่องมือ

1. Moisture analyzer (Model: Ohaus Type:MB45, Switzerland)
2. Tapped volumeter (Model: Erweka Type:SVM12, Switzerland)
3. Dissolution tester (Model: Electrolab EDT – 08LX, India)
4. Single stroke tabletting machine (Model: CMTI,S/N4-54, Charatchai Machinery LTD.PART., Thailand)
5. Hardness tester (Model: Erweka TBH20, Germany)
6. pH meter (Model: Schott CG842, Germany)
7. Electrical balance ทศนิยม 2 ตำแหน่ง (Model: OHAUS PA4102, USA)
8. Electrical balance ทศนิยม 3 ตำแหน่ง (Model: Mettler Toledo ML303E, USA)
9. Electrical balance ทศนิยม 4 ตำแหน่ง (Model: Mettler Toledo AL204, USA)
10. Utrasonic bath (Model: Delta D200H, China)
11. Granulator (Model: CMAPI, Charatchai Machinery, LTD.PART., Thailand)

12. Thickness tester (Model: Teclock SM-112, Japan)
13. Automatic pipette 5 ml (Model:P5000, PIPETMAN®, Gilson, France)
14. UV spectrophotometer (Model: Shimadzu UV-1800, S/N A1145509407CD, Japan)
15. Vortex mixer (Model: G-560E, USA)
16. Syringe 10 ml (Nipro 06E22, Thailand)
17. Sieve (Retsch ASTME, Germany)
18. Punch และ die กลม เส้นผ่าศูนย์กลาง 9 mm หน้าโค้งเล็กน้อย เรียบทั้งสองด้าน (Charatchai Machinery LTD.,PART., Thailand)
19. Punch และ die กลม เส้นผ่าศูนย์กลาง 18 mm หน้าแบน เรียบทั้งสองด้าน (Charatchai Machinery LTD.PART., Thailand)
20. Friability tester (Roche Omren H7EC, Thailand)
21. V-shape mixer (ENGINEERING and SERVICE, Thailand)
22. Centrifuge machine (Model: UNIVERSAL 320R, Hettich, Germany)

วิธีวิจัย

1. การเตรียมสารเคมีก่อนการวิจัย

1.1 อบ magnesium stearate ที่อุณหภูมิ 60 °C เป็นเวลา 3 ชั่วโมงแล้วนำไปผ่านแร่งเบอร์ 60 ก่อนนำไปใช้

1.2 แร่ง PVP K30, diclofenac sodium ผ่านแร่งเบอร์ 40

2. สูตรตำรับ

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบของแต่ละสูตรตำรับ (mg/tablet)

ส่วนประกอบ / สูตร	F1	F2	F3	F4	F5
1. Diclofenac sodium	75	75	75	75	75
2. Eudragit® RS PO	37.5	50	62.5	62.5	62.5
3. Eudragit® RL PO	37.5	25	12.5	12.5	12.5
4. Dibasic calcium phosphate dihydrate, coarse powder	95	95	95	91.25	87.5
5. PVP K30	-	-	-	3.75	7.5
6. Magnesium stearate (1) *	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
7. Magnesium stearate (2) *	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Total weight	250	250	250	250	250

(1) * ผสมเพื่อทำ slug

(2) * ผสมเพื่อตอกเม็ดยา

3. วิธีการเตรียมแกรนูล (granule) ในแต่ละสูตรตำรับเตรียมปริมาณ 250 g.

3.1 ชั่ง diclofenac sodium, Eudragit® RS PO , Eudragit® RL PO , dibasic calcium phosphate dihydrate, coarse powder , PVP K30, magnesium stearate ตามที่ได้คำนวณไว้ในแต่ละสูตรตำรับ อย่างถูกต้องและแม่นยำ

3.2 ผสม diclofenac sodium, dibasic calcium phosphate dihydrate, coarse powder Eudragit® RS PO , Eudragit® RL PO, PVP K30 (เฉพาะสูตร F4, F5) ด้วย V-shape mixer นาน 3 นาที

3.3 ชั่งและผสม magnesium stearate (1) นาน 1 นาที

3.4 นำมาตอก slug โดยใช้ punch และdie กลม เส้นผ่าศูนย์กลาง 18 มม.หน้าเรียบทั้งสองด้าน

3.5 นำ slug ผ่านเครื่อง granulator ใช้แร่งเบอร์ 20 ความเร็ว 7.50 รอบ/นาที

3.6 ชั่งและผสม magnesium stearate เข้ากับแกรนูลที่ได้จากข้อ 3.5 ในอัตราส่วน 1% โดยคำนวณตามน้ำหนักสุดท้ายหลังจากทำแกรนูลแห้ง (dry granule) ด้วย V-shape mixer เป็นเวลา 1 นาที

4. การประเมินความชื้นของยา นำแกรนูลที่เตรียมได้ ไปหาความชื้นโดยใช้เครื่อง moisture analyzer balance ที่อุณหภูมิ 105 °C เป็นเวลา 5 นาที แล้วนำมาคำนวณหา % moisture content ดังสูตรต่อไปนี้

สูตรคำนวณ % Moisture content = $[(W_0 - W_1)/ W_0] \times 100$ (สูตรที่ 1)

โดยที่ W_0 คือ น้ำหนักผงยาก่อนให้ความร้อน

W_1 คือ น้ำหนักผงยาหลังให้ความร้อน

5. การประเมินการไหลของผงยา การประเมินการไหลของผงยาจะใช้วิธี fixed funnel method โดยใช้การวางกระดาษไว้ใต้กรวยที่ยึดติดกับขาตั้ง ให้ปลายกรวยห่างจากกระดาษ 4 นิ้ว ใช้ที่อุดปลายกรวย ใส่ผงยาลงในกรวยจำนวน 50 g จากนั้นเริ่มจับเวลาพร้อมกับปล่อยให้ผงยาไหลผ่านกรวยจนหมดจึงหยุดเวลา และบันทึกผลพร้อมกับนำเวลามาคำนวณ (ทำซ้ำ 3 ครั้ง หาค่าเฉลี่ย) ดังสูตรต่อไปนี้

Flow rate = น้ำหนักผงยา(g) / เวลาที่ผงยาไหลจนหมดกรวย (sec) (สูตรที่ 2)

Angle of repose$\theta = \tan^{-1} (h/r)$ (สูตรที่ 3)

โดยที่ h คือ ความสูงของผงยา (cm)

r คือ รัศมีของกองผงยา (cm)

6. % Compressibility ใช้วิธีการวัดปริมาตรของ granule โดยใช้ cylinder ชั่งผงยาจำนวน 50 g ใส่ลงใน cylinder ขนาด 100 ml จดปริมาตรผงยาที่ได้ จากนั้นนำ cylinder ไปเคาะด้วยเครื่อง tapped volumeter จำนวน 1,250 ครั้ง แล้วจดบันทึกปริมาตรที่ได้หลังเคาะ นำค่าที่ได้มาคำนวณดังสูตรต่อไปนี้

$$\text{Bulk density} = M / V_0 \quad \text{(สูตรที่ 4)}$$

$$\text{Tapped density} = M / V_f \quad \text{(สูตรที่ 5)}$$

$$\% \text{ Compressibility} = [(V_0 - V_f) / V_0] \times 100 \quad \text{(สูตรที่ 6)}$$

โดยที่ M คือ น้ำหนักของผงยา

V_0 คือ ปริมาตรของผงยาก่อนเคาะ

V_f คือ ปริมาตรของผงยาหลังเคาะ

7. การตอกยาเม็ด นำแกรนูลที่ผสมกับ magnesium stearate แล้วไปตอกเม็ดยาด้วยเครื่อง single stroke tabletting machine ด้วย punch และ die กลม เส้นผ่าศูนย์กลาง 9 mm หน้าโค้งเล็กน้อย เรียบทั้งสองด้าน น้ำหนักเม็ดยา 250 mg ความแข็ง 5 Kp

8. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด

8.1 ความสม่ำเสมอของน้ำหนักยาเม็ด (uniformity of weight (mass) BP 2014) โดยสุ่มเม็ดยาแต่ละสูตรตำรับและยาสูตรต้นแบบ มาอย่างละ 20 เม็ดต่อสูตรตำรับ นำยาเม็ดแต่ละเม็ดไปชั่งน้ำหนักอย่างถูกต้องและแม่นยำ ด้วยเครื่องชั่งไฟฟ้าทศนิยม 4 ตำแหน่ง บันทึกผลที่ได้ พร้อมนำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยและค่า SD

8.2 ความหนาของยาเม็ด (tablet thickness) สุ่มยาเม็ดแต่ละสูตรตำรับ และยาสูตรต้นแบบมาอย่างละ 10 เม็ด ทดสอบความหนาของยาเม็ดด้วยเครื่องวัดความหนาเม็ดยา (thickness tester) บันทึกผลที่ได้ พร้อมนำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยและค่า SD

8.3 ความแข็งของยาเม็ด (tablet hardness) สุ่มยาเม็ดแต่ละสูตรตำรับมาอย่างละ 10 เม็ด ทดสอบความแข็งของยาเม็ดด้วยเครื่องวัดความแข็งเม็ดยา (hardness tester) บันทึกผลที่ได้ พร้อมนำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยและค่า SD

8.4 ความกร่อนของยาเม็ด (tablet friability) สุ่มยาเม็ดแต่ละสูตรตำรับมาให้มีน้ำหนักไม่น้อยกว่า 6.5 g นำมาทดสอบด้วยเครื่องทดสอบความกร่อนของยาเม็ด (friability tester) โดยชั่งน้ำหนักยาเม็ดก่อนเริ่มทดสอบและหลังทดสอบ ตั้งค่าเครื่องที่ความเร็ว 25 รอบ/นาทีใช้เวลาทดสอบ 4 นาที แล้วนำค่า W_0 และ W_1 มาคำนวณค่า % friability ดังสูตรต่อไปนี้

สูตรคำนวณ % friability = $[(W_0 - W_1) / W_0]$ x 100 (สูตรที่ 7)

โดยที่ % friability คือ ร้อยละความกร่อนของยาเม็ด

W_0 คือ น้ำหนักก่อนการทดสอบความกร่อน

W_1 คือ น้ำหนักหลังการทดสอบความกร่อน

9. การหาความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด (λ_{max}) ของสารต่างๆ

9.1 การหาความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium ในสารละลาย 0.05 M phosphate buffer pH 7.5 ชั่ง diclofenac sodium 50 mg ใส่ลงใน volumetric flask 100 ml ละลายด้วยสารละลาย phosphate buffer pH 7.5 แล้วนำไป sonicate เป็นเวลา 20 นาที และปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml ไปเปตสารละลายมา 3 ml ลงใน volumetric flask 100 ml ปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml จากนั้นนำสารละลายไปสแกนหาความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด ในช่วงความยาวคลื่น 200–400 nm ด้วยเครื่อง UV spectrophotometer บันทึกผลการทดลอง

9.2 การหาความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด (λ_{max}) ของสารช่วยในสูตร F1-F5 ของยา diclofenac sodiumในสูตรต้นแบบ ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5 ชั่งสารช่วยทั้งหมดในสูตรตำรับดังกล่าวมาโดยคำนวณเทียบปริมาณสารช่วยที่ใช้ และน้ำหนักของผงยาต้นแบบมี diclofenac sodium 50 mg ใส่ลงใน volumetric flask 100 ml ละลายด้วยสารละลาย phosphate buffer pH 7.5 แล้วนำไป sonicate เป็นเวลา 10 นาที และปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml นำไปกรองจนได้สารละลายใส ไปเปตสารละลายมา 3 ml ลงใน volumetric flask 100 ml ปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml นำสารละลายไปสแกนหาความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด ในช่วงความยาวคลื่น 200 - 400 nm ด้วยเครื่อง UV spectrophotometer บันทึกผลการทดลอง

10. การเตรียมกราฟมาตรฐานของ diclofenac sodium ชั่ง diclofenac sodium อย่างถูกต้องและแม่นยำ ด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง ให้ได้น้ำหนัก diclofenac sodium 50 ± 10% mg ใส่ลงใน volumetric flask 100 ml ละลายด้วยสารละลาย phosphate buffer pH 7.5 แล้วนำไป sonicate เป็นเวลา 10 นาที และปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml ไปเปตสารละลายมา 1, 2, 3, 4, 5 และ 6 ml ลงในแต่ละ volumetric flask 100 ml (จำนวนทั้งหมด 6 ความเข้มข้น) ปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml นำสารละลายไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 276 nm (11) ด้วยเครื่อง UV spectrophotometer โดยวัดในแต่ละความเข้มข้นซ้ำ 3 ครั้ง เพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ยและนำข้อมูลที่ได้ไปสร้างกราฟมาตรฐานระหว่างความเข้มข้นเป็นแกน X และค่าการดูดกลืนแสงเป็นแกน Y

11. การทดสอบการละลาย (dissolution test)

11.1 การทดสอบการละลายตามหัวข้อ <711> Dissolution ใน USP 36 ตาม test 2 โดยใช้ apparatus 2 (paddle) ความเร็วใบพัด 50 รอบ/นาที ใช้ medium คือ phosphate buffer pH 7.5 ปริมาตร 900 ml ตั้งอุณหภูมิ water bath ไว้ที่ 37.5 ± 0.5 °C โดยส่วนล่างสุดของ paddle อยู่ห่างจากก้น flask เป็นระยะ 25 ± 0.2 mm การเก็บสารละลายตัวอย่างจะเก็บที่จุดกึ่งกลางระหว่างส่วนบนของ paddle กับบริเวณผิวหน้าของ medium และห่างจากผนังของ flask ไม่น้อยกว่า 1 cm (11)

11.2 การเก็บสารละลายตัวอย่าง ให้ใช้ syringe ขนาด 10 ml โดยดูดเก็บสารละลายที่ 5 ml และเติม phosphate buffer pH 7.5 ลงทดแทนในปริมาตรเดียวกัน แล้วนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 276 nm ทุก 1 ชั่วโมง จนครบ 10 ชั่วโมง ด้วยเครื่อง UV spectrophotometer บันทึกค่าการดูดกลืนแสงเพื่อนำไปใช้คำนวณค่า % dissolution จากกราฟมาตรฐาน (standard curve) แล้วนำไปสร้างกราฟการละลายของยาเม็ดในแต่ละสูตรโดยใช้ % dissolution เป็นแกน Y และ เวลา เป็นแกน X

11.3 ทำการเปรียบเทียบการละลายของยาโดยใช้ similarity factor (f_2) และ difference factor (f_1) ซึ่งหาได้จากสูตร

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^{n} |R_t - T_t|]/[\sum_{t=1}^{n} R_t]\} \cdot 100 \quad \text{(สูตรที่ 8)}$$

$$f_2 = 50 \cdot \log\{[1+(1/n)\sum_{t=1}^{n} (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100\} \quad \text{(สูตรที่ 9)}$$

เมื่อ Rt คือ % dissolution เฉลี่ยที่เวลาต่างๆของ reference

Tt คือ % dissolution เฉลี่ยที่เวลาต่างๆ ของ test

n คือ จำนวนครั้งของเวลาที่เก็บตัวอย่างสารละลาย

12. การตรวจสอบความใช้ได้ของวิธีทดสอบ (method validation) โดย UV Spectrophotometry

12.1 ความจำเพาะ (Specificity) ชั่งdiclofinac sodium อย่างถูกต้องและแม่นยำด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง ให้ได้น้ำหนัก diclofenac sodium 50 ± 10% mg ใส่ลงใน volumetric flask 100 ml ละลายด้วยสารละลาย methanol แล้วนำไป sonicate เป็นเวลา 10 นาที และปรับปริมาตรด้วย methanol จนครบ 100 mlไปเปตสารละลายมา3 ml ลงในvolumetric flask 100 ml ปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml ชั่งผงยาของยาต้นแบบและผงยาแต่ละสูตรตำรับให้มีน้ำหนัก diclofenac sodium คิดเทียบเป็น 50 mgใส่ลงใน volumetric flask 100 ml ละลายด้วยสารละลาย methanol แล้วนำไป sonicate เป็นเวลา 10 นาที และปรับปริมาตรด้วย

methanol จนครบ 100 ml นำสารละลายผ่านเครื่องcentrifuge ไปเปตสารละลายมา 3 ml ลงใน volumetric flask 100 ml ปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml นำสารละลายแสกนหาความยาวคลื่นที่มีการดูดกลืนแสงมากที่สุด ที่ช่วงความยาวคลื่น 200 – 400 nm ด้วยเครื่อง UV spectrophotometer

12.2 ความเป็นเชิงเส้น (Linearity) ชั่ง diclofinac sodium อย่างถูกต้องและแม่นยำด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง ให้ได้น้ำหนัก diclofenac sodium 50 ± 10% mg ใส่ลงใน volumetric flask 100 ml ละลายด้วยสารละลาย 3 % methanol ใน phosphate buffer pH 7.5 นำไป sonicate เป็นเวลา 10 นาที และปรับปริมาตรด้วย 3 % methanol ใน phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml ไปเปตสารละลายมา 1.5, 2, 3, 3.5, 4.5 ml ลงในแต่ละ volumetric flask 100 ml (จำนวนทั้งหมด 5 ความเข้มข้น) ปรับปริมาตรด้วย 3 % methanol ใน phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml แล้วนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 276 nm ด้วยเครื่อง UV spectrophotometer โดยวัดในแต่ละความเข้มข้นซ้ำ 3 ครั้ง เพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ยและนำข้อมูลไปสร้างกราฟมาตรฐานระหว่างความเข้มข้นเป็นแกน X และค่าการดูดกลืนแสงเป็นแกน Y

12.3 ความถูกต้อง (Accuracy) ชั่งสาร placebo ของ F5 น้ำหนัก 116.7 mg ลงใน volumetric flask 100 ml 9 ใบ ชั่ง diclofenac sodium 40, 50, 60 mg อย่างละ 3 ตัวอย่าง ลงใน volumetric flask 100 ml ที่มีสาร placebo ละลายด้วยสารละลาย methanol แล้วนำไป sonicate เป็นเวลา 10 นาที ปรับปริมาตรด้วย methanol จนครบ 100 ml นำสารละลายผ่านเครื่อง centrifuge ไปเปตสารละลาย supernatant มา 3 ml ลงใน volumetric flask 100 ml ปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml แล้วนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 276 nm บันทึกผลการทดลอง

12.4 ความแม่นยำ (Precision) สุ่มเม็ดยาในแต่ละสูตรตำรับและยาสูตรต้นแบบมาตำรับละ 20 เม็ด ชั่งน้ำหนักหาน้ำหนักเฉลี่ย บดเม็ดยาให้ละเอียด ชั่งผงยาให้มีน้ำหนัก diclofenac sodium คิดเทียบเป็น 50 mg ใส่ลงใน volumetric flask 100 ml ละลายด้วยสารละลาย methanol แล้วนำไป sonicate เป็นเวลา 10 นาที ปรับปริมาตรด้วย methanol จนครบ 100 ml นำสารละลายผ่านเครื่อง centrifuge ไปเปตสารละลาย supernatant มา 3 ml ลงใน volumetric flask 100 ml ปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml แล้วนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 276 nm บันทึกผลการทดลอง คำนวณหาร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลาก (% L.A.) วิเคราะห์ซ้ำ 6 ครั้งในแต่ละสูตรตำรับ

13. การวิเคราะห์หาร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลากของเม็ดยาในแต่ละสูตรและเม็ดยาต้นแบบ

สุ่มยาเม็ดในแต่ละสูตรตำรับ และยาสูตรต้นแบบมาตำรับละ 20 เม็ด จากนั้นนำไปชั่งน้ำหนักหาน้ำหนักเฉลี่ย แล้วนำมาบดให้ละเอียด ชั่งผงยาให้มีปริมาตร diclofenac sodium คิดเทียบเป็น 50 mg ใส่ลงใน volumetric flask 100 ml ละลายด้วย methanol แล้วนำไป sonicate เวลา 10 นาที และปรับปริมาตรด้วย methanol จนครบ 100 ml นำสารละลายผ่านเครื่อง centrifuge ไปเปตสารละลาย supernatant มา 3 ml ลงใน volumetric flask 100 ml ปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.5 จนครบ 100 ml นำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 276 nm บันทึกผลการทดลอง แล้วคำนวณหาร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลาก (% L.A.)

14. การหาความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนัก (uniformity of dosage units by weight variation)

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดจำนวนไม่น้อยกว่า 30 เม็ด แล้วชั่งน้ำหนักยาเม็ดจำนวน 10 เม็ด จากนั้นคำนวณหาน้ำหนักเฉลี่ยและคำนวณปริมาณตัวยาสำคัญในยาเม็ดแต่ละเม็ดทั้ง 10 เม็ด โดยคิดเป็น %individual estimated contents ดังสูตร

%individual estimated contents = % L.A. x individual wt. / mean wt. (สูตรที่ 10)

นำค่าที่ได้คำนวณหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานแล้วทำการคำนวณหาค่า acceptance value (AV) โดยใช้ตาราง acceptance value และสรุปผลตามเกณฑ์ uniformity of dosage units

บทที่ 4
ผลการวิจัย

1. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของแกรนูล

ตารางที่ 2 ผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของแกรนูล

	F1	**F2**	**F3**	**F4**	**F5**
Moisture content (%)	1.24	1.03	1.17	1.44	1.53
Angle of repose (^{0})	33.2	32.7	32.9	34.4	33.4
Flow rate (g/sec)	16.08	14.22	13.79	15.02	14.89
% Compressibility	20.27	17.44	16.69	18.57	17.91

จากตารางที่ 2 ผงยาของ F2 จะมีความชื้นต่ำที่สุด ในขณะที่ผยา F5 จะมีความชื้นมากที่สุด ความชื้นของผงยา มีค่าตั้งแต่ 1.03- 1.53%

ผงยามีความสามารถในการไหลอยู่ในระดับดี โดยสูตรตำรับทั้ง 5 ตำรับ มีความสามารถในการไหลอยู่ในระดับดี คือมี angle of repose (θ) อยู่ในช่วง 32-34 องศา สูตรตำรับที่มีอัตราการไหลดีที่สุดคือ F1 (16.08 g/sec) % compressibility ของสูตรตำรับทั้ง 5 มีค่าตั้งแต่ 16.69 – 20.27% การไหลของผงยาอยู่ระดับพอใช้ (11)

2. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด

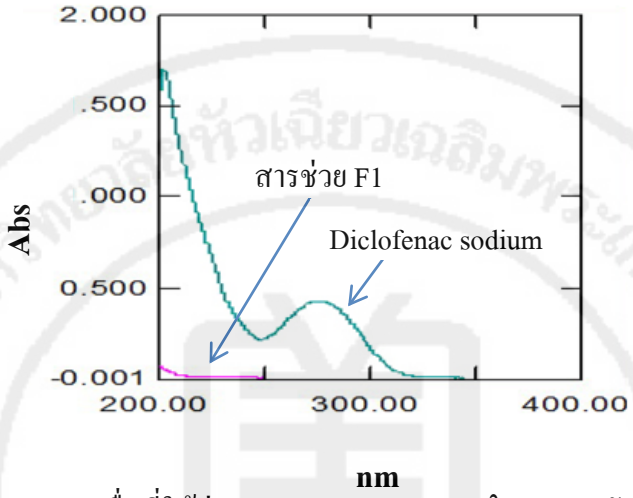
ตารางที่ 3 ผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด

	Innovator	**F 1**	**F 2**	**F3**	**F4**	**F5**
Weight mg (SD)	233.8 (4.09)	250.9 (1.65)	251.3 (2.19)	251.2 (1.64)	251.3 (2.00)	251.7 (1.63)
Tablet thickness mm (SD)	3.82 (0.04)	3.58 (0.02)	3.56 (0.03)	3.54 (0.02)	3.59 (0.02)	3.62 (0.03)
Tablet Hardness kp (SD)	-	5.46 (0.32)	5.36 (0.26)	5.38 (0.25)	5.46 (0.54)	5.10 (0.61)
% Friability	-	0.46	0.69	0.47	0.51	0.47

จากตารางที่ 3 พบว่า uniformity of weight ทุกสูตรตำรับรวมทั้งยาสูตรต้นแบบเข้ามาตราฐานตาม BP 2014 คือ ทุกเม็ดยา ทุกสูตรตำรับรวมทั้งยาต้นแบบมีน้ำหนักเบี่ยงเบนจากค่าเฉลี่ยไม่เกิน 5% ของแต่ละสูตรตำรับ ความหนาของเม็ดยาใน F1-F5 มีความหนาเฉลี่ย 3.54 - 3.62 mm บางกว่ายาสูตรต้นแบบ (3.82 mm) ความแข็งของ F1- F5 มีค่าเฉลี่ย 5.10 - 5.46 Kp

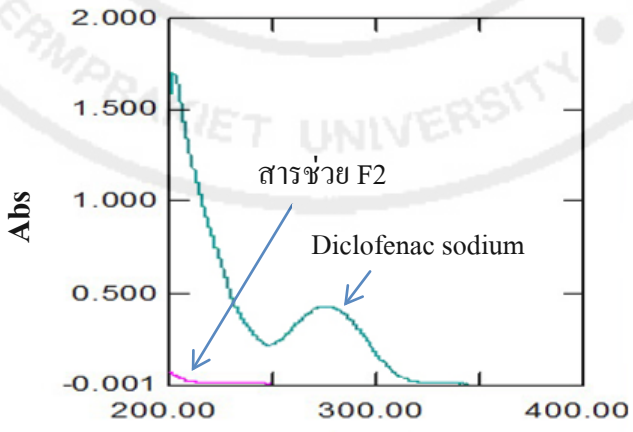
3. ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด (λ_{max}) และการสร้างกราฟมาตรฐาน (standard curve)

3.1 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F1 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5



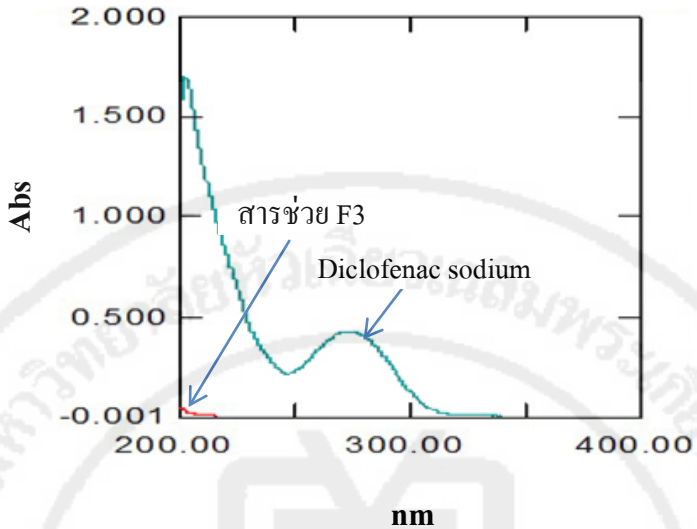
ภาพที่ 3 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F1 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5

3.2 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F2 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5



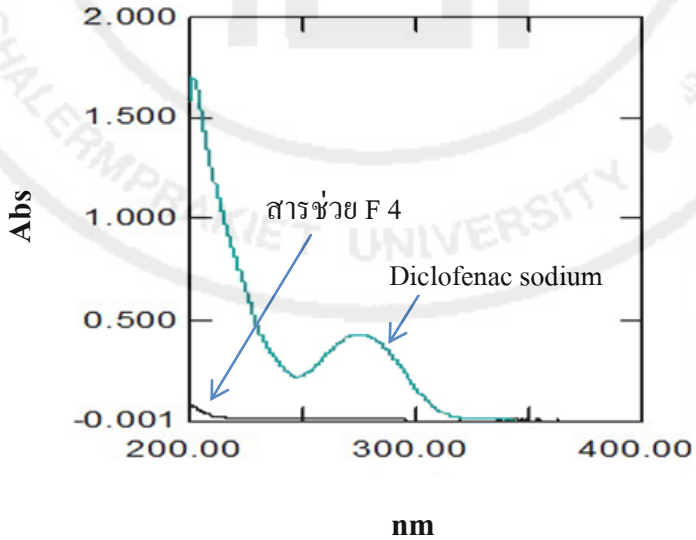
ภาพที่ 4 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F2 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5

3.3 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F3 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5



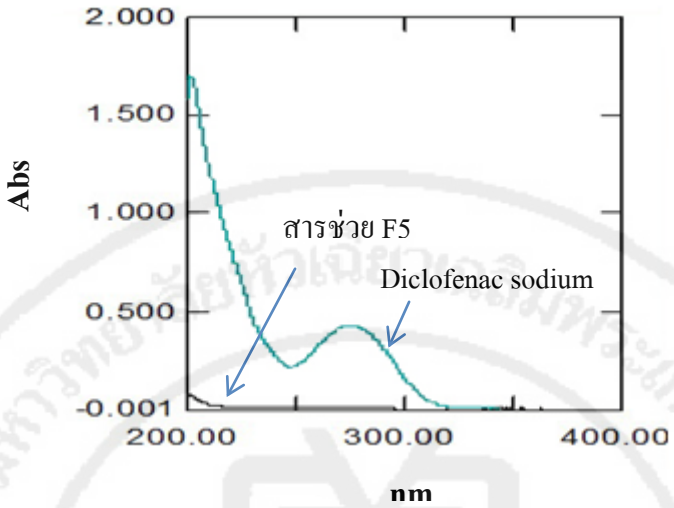
ภาพที่ 5 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F3 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5

3.4 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F4 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5



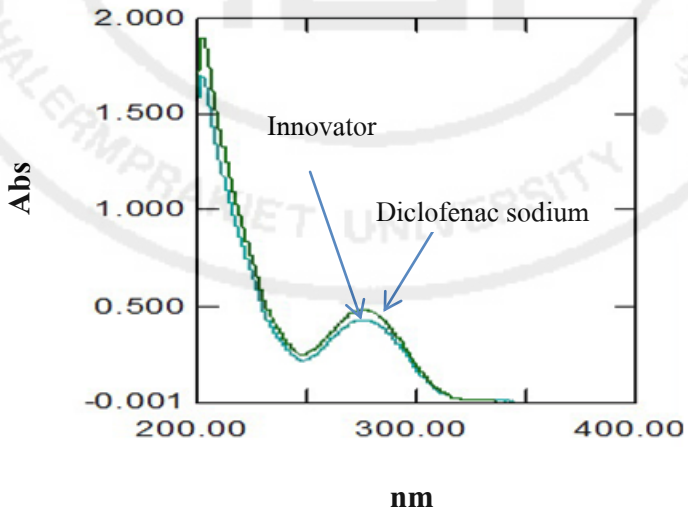
ภาพที่ 6 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F4 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5

3.5 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F5 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5



ภาพที่ 7 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และสารช่วยของ F5 ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5

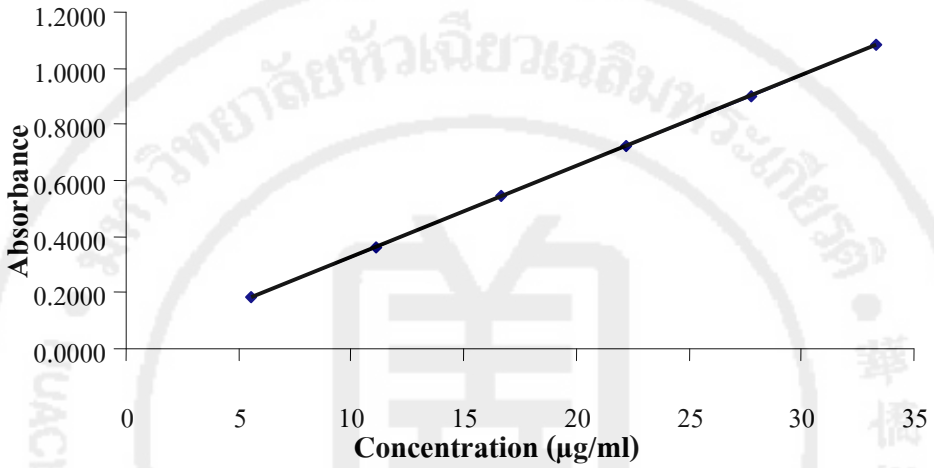
3.6 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และตัวยา diclofenac sodium ในยาสูตรต้นแบบ ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5



ภาพที่ 8 ความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสงสุด (λ_{max}) ของตัวยา diclofenac sodium และตัวยา diclofenac sodium ในยาสูตรต้นแบบ ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5

จากผลการนำตัวยา diclofenac sodium ความเข้มข้น 15 µg/ml สารช่วยของ F1-F5 มาสแกนหาความยาวคลื่นสูงสุดที่ 200 - 400 nm (ภาพที่ 3 – 8) พบว่า สารช่วยของ F1-F5 ไม่มีผลกระทบต่อการวิเคราะห์หาปริมาณยา diclofenac sodium ที่ความยาวคลื่น 276 nm จึงสรุปว่าสามารถใช้วิธี UV spectrophotometry ในการวิจัยครั้งนี้ได้

3.7 กราฟมาตรฐานของ diclofenac sodium ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5



ภาพที่ 9 กราฟมาตรฐานของ diclofenac sodium ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5 ที่ความยาวคลื่น 276 nm

ตารางที่ 4 ค่าการดูดกลืนแสงของ diclofenac sodium ที่ความเข้มข้นต่างๆ ในสารละลาย phosphate buffer pH 7.5 ที่ความยาวคลื่น 276 nm

Concentration (µg/ml)	Absorbance (SD)
5.55	0.1822(3.21×10^{-4})
11.1	0.3600(4.93×10^{-5})
16.65	0.5447 (1.53×10^{-4})
20.20	0.7204(1.53×10^{-4})
27.75	0.9013(2.08×10^{-4})
33.30	1.0862 (2.65×10^{-4})

จากตารางที่ 4 และภาพที่ 9 แสดงถึงค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายมาตรฐานที่ความเข้มข้นต่างๆ ความยาวคลื่น 276 nm แล้วนำมาสร้างกราฟโดยให้ค่า y คือค่าการดูดกลืนแสง และค่า x คือความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐาน เมื่อนำค่าที่ได้มาคำนวณ regression analysis พบว่า มีค่าความชัน (slope) เท่ากับ 0.0325 จุดตัดแกน y (intercept) เท่ากับ 0.0005 และค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (coefficient of determination, r^2) เท่ากับ 0.9999 แสดงว่ากราฟมาตรฐานเป็นเส้นตรงตาม Beer's law โดยมีสมการเส้นตรงของกราฟมาตรฐานคือ $y = 0.0325x + 0.0005$

4. การทดสอบการละลายของตัวยา (Dissolution test)

การละลายยา diclofenac sodium ของยาต้นแบบ แสดงในตารางที่ 5 ของ F1-F5 แสดงในตารางที่ 6 -10 ตามลำดับ

การละลายของยา diclofnac sodium ตาม USP 36 test 2 กำหนดให้ ชั่วโมงที่ 1 มีค่าการละลายไม่เกิน 28% ชั่วโมงที่ 2 มีค่าการละลาย 20% - 40% ชั่วโมงที่ 4 มีค่าการละลาย 35% - 60% ชั่วโมงที่ 6 มีค่าการละลาย 50% - 80 % ชั่วโมงที่ 10 มีค่าการละลาย ไม่ต่ำกว่า 65%

ยาต้นแบบ ชั่วโมงที่ 1 ทุกเม็ดมีค่าการละลายน้อยกว่า 28% ชั่วโมงที่ 2 มีค่าการละลาย 34%- 36% ชั่วโมงที่ 4 มีค่าการละลาย 50% -52% ชั่วโมงที่ 6 มีค่าการละลาย 61% - 63% ชั่วโมงที่ 10 ทุกเม็ดมีค่าการละลายมากกว่า 65%

F1 ชั่วโมงที่ 1 ทุกเม็ดมีค่าการละลายน้อยกว่า 28% ชั่วโมงที่ 2 มีค่าการละลาย 37%- 40% ชั่วโมงที่ 4 มีค่าการละลาย 51% -56% ชั่วโมงที่ 6 มีค่าการละลาย 61% - 64% ชั่วโมงที่ 10 ทุกเม็ดมีค่าการละลายมากกว่า 65%

F2 ชั่วโมงที่ 1 ทุกเม็ดมีค่าการละลายน้อยกว่า 28% ชั่วโมงที่ 2 มีค่าการละลาย 37%- 40% ชั่วโมงที่ 4 มีค่าการละลาย 51% -56% ชั่วโมงที่ 6 มีค่าการละลาย 61% - 64% ชั่วโมงที่ 10 ทุกเม็ดมีค่าการละลายมากกว่า 65%

F3 ชั่วโมงที่ 1 ทุกเม็ดมีค่าการละลายน้อยกว่า 28% ชั่วโมงที่ 2 มีค่าการละลาย 38%- 41% แต่มีค่าการละลายเฉลี่ย 12 เม็ด มีค่า 39% ชั่วโมงที่ 4 มีค่าการละลาย 51% -56% ชั่วโมงที่ 6 มีค่าการละลาย 61% - 64% ชั่วโมงที่ 10 ทุกเม็ดมีค่าการละลายมากกว่า 65%

F4 ชั่วโมงที่ 1 ทุกเม็ดมีค่าการละลายน้อยกว่า 28% ชั่วโมงที่ 2 มีค่าการละลาย 29%- 32% ชั่วโมงที่ 4 มีค่าการละลาย 45% -48% ชั่วโมงที่ 6 มีค่าการละลาย 50% - 57% ชั่วโมงที่ 10 ทุกเม็ดมีค่าการละลายมากกว่า 65%

F5 ชั่วโมงที่1 ทุกเม็ดการละลายน้อยกว่า 28% ชั่วโมงที่ 2 การละลาย 30% - 34% ชั่วโมงที่4 มีค่าการละลาย 47% -51% ชั่วโมงที่ 6 การละลาย 59% - 68% ชั่วโมงที่ 10 ทุกเม็ดมีค่าการละลายมากกว่า 65%

ยาต้นแบบและ F1-F5 ผ่านมาตรฐานการละลาย USP 36 test 2

ตารางที่ 5 ปริมาณการละลายของยาสูตรต้นแบบในช่วงเวลาต่าง ๆ แบบ zero order

Time (hr)	**%Dissolved ของเม็ดยาเม็ดที่**												**Average (%)**	**%RSD**
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**		
1	24.44	25.09	25.24	25.16	25.17	24.71	24.91	23.83	23.83	24.31	24.66	23.64	24.67	2.19
2	35.66	35.94	36.33	36.17	36.33	35.92	36.18	34.64	35.74	35.16	35.23	34.37	35.81	1.52
3	44.01	44.19	44.13	44.41	44.13	43.86	44.02	44.13	44.71	44.56	43.49	42.24	44.21	0.60
4	51.96	51.68	52.14	51.19	52.14	51.27	51.44	51.69	51.57	52.05	50.86	49.77	51.71	0.68
5	56.63	55.40	55.83	55.04	55.83	55.64	56.94	57.80	58.10	58.16	57.04	55.94	56.54	2.06
6	62.56	61.22	62.09	61.38	62.09	62.38	63.00	62.69	63.68	63.39	62.50	62.60	62.45	1.27
7	66.44	65.95	66.64	65.13	66.64	65.54	66.34	67.05	67.29	66.87	67.16	65.24	66.39	1.02
8	71.78	71.62	71.16	69.25	71.16	70.07	70.12	70.90	70.81	70.23	70.97	69.15	70.71	1.11
9	74.20	73.80	73.79	72.21	73.79	73.19	74.81	75.04	75.12	74.37	74.25	72.79	74.03	1.21
10	76.56	76.47	76.75	75.12	76.75	75.66	77.30	77.03	77.59	76.63	77.58	75.72	76.59	0.95

ตารางที่ 6 ปริมาณการละลายยา F1 ในช่วงเวลาต่างๆ แบบ zero order

Time (hr)	**%Dissolved ของเม็ดยาเม็ดที่**												**Average (%)**	**%RSD**
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**		
1	24.52	26.96	25.38	25.82	25.11	24.85	26.83	26.04	26.92	26.86	26.36	26.17	25.98	3.29
2	37.45	39.18	37.98	37.84	37.29	37.34	39.79	39.03	39.65	39.41	39.21	38.90	38.59	2.44
3	45.66	48.98	46.62	46.20	45.38	48.63	48.74	48.64	48.36	48.47	48.46	47.86	47.67	2.76
4	53.27	55.00	52.42	52.32	51.23	52.41	55.23	55.13	55.15	55.21	53.92	55.77	53.92	2.84
5	56.97	58.74	56.67	57.64	56.24	57.92	61.19	60.42	60.22	57.81	60.37	60.52	58.73	2.96
6	63.64	62.66	61.17	60.49	60.65	60.76	64.32	64.05	63.34	63.19	62.99	63.37	62.55	2.23
7	67.27	63.15	63.10	64.86	62.82	64.10	65.83	65.81	65.01	64.70	65.12	64.88	64.72	1.99
8	66.01	66.39	66.26	65.81	65.38	66.17	67.56	67.44	66.68	66.64	66.42	66.39	66.43	0.93
9	68.36	68.24	66.75	68.83	67.29	67.56	69.44	69.24	68.43	68.12	67.76	68.07	68.18	1.14
10	69.27	70.06	68.58	69.64	68.63	69.58	70.73	70.40	69.71	69.44	68.99	68.78	69.48	0.98

ตารางที่ 7 ปริมาณการละลายของยา F2 ในช่วงเวลาต่างๆ แบบ zero order

Time (hr)	%Dissolved ของเม็ดยาเม็ดที่												Average (%)	%RSD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
1	26.44	26.42	25.95	27.74	25.83	27.57	27.88	28.37	27.46	25.86	26.35	27.72	26.97	3.37
2	38.82	38.17	37.46	40.39	39.06	39.72	40.57	41.67	41.09	39.22	39.89	41.82	39.82	3.40
3	48.02	47.34	46.34	49.60	48.12	49.19	50.99	51.84	51.42	48.63	48.69	51.21	49.28	3.57
4	54.49	53.02	52.58	54.83	54.93	56.06	57.06	58.80	57.77	55.65	55.06	58.03	55.69	3.48
5	59.47	57.90	56.89	59.66	59.43	60.68	61.39	62.37	61.85	59.66	59.23	62.09	60.05	2.81
6	62.60	61.15	60.72	64.20	65.97	64.94	64.75	66.01	65.04	63.68	62.69	64.60	63.86	2.73
7	63.76	62.08	62.63	65.30	64.67	66.08	67.42	68.98	68.44	65.83	65.27	67.81	65.69	3.36
8	67.34	65.05	65.30	68.52	68.41	69.01	68.60	70.19	69.41	67.87	68.38	69.63	68.14	2.32
9	68.84	66.91	66.49	70.02	69.80	71.33	70.79	72.12	71.28	69.41	69.21	71.60	69.82	2.55
10	70.32	68.28	68.00	71.29	71.14	71.61	72.91	72.82	72.18	70.04	70.24	72.13	70.91	2.27

ตารางที่ 8 ปริมาณการละลายของยา F3 ในช่วงเวลาต่างๆ แบบ zero order

Time (hr)	**%Dissolved ของเม็ดยาเม็ดที่**												**Average (%)**	**%RSD**
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**		
1	25.51	26.54	26.20	26.29	26.55	26.01	26.19	26.47	27.50	26.28	28.27	27.57	26.61	2.92
2	37.68	38.50	38.62	38.03	38.45	38.39	38.80	38.70	40.40	39.22	40.99	40.37	39.01	2.65
3	46.33	46.89	46.73	46.90	46.75	47.23	47.75	47.77	49.24	47.11	48.09	48.23	47.42	1.74
4	52.99	53.67	53.53	53.51	53.11	53.07	54.61	54.06	56.14	54.74	55.83	55.32	54.21	2.03
5	58.41	59.18	58.56	58.77	57.08	58.29	59.19	58.64	62.05	59.08	60.06	59.35	59.06	2.01
6	61.78	62.67	62.16	62.96	60.47	61.64	62.84	61.32	64.24	62.74	63.27	63.03	62.43	1.61
7	65.47	64.89	64.31	64.40	62.61	63.15	64.55	63.99	66.26	64.86	65.48	64.66	64.55	1.54
8	67.24	67.47	66.48	66.75	66.13	66.56	67.09	66.04	68.70	67.39	67.46	67.33	67.05	1.08
9	68.45	68.73	68.22	68.55	67.49	67.74	68.91	67.50	70.07	68.58	68.31	68.66	68.43	1.02
10	69.82	70.15	69.62	69.94	68.84	68.88	70.30	68.20	71.71	69.59	69.97	69.81	69.74	1.26

ตารางที่ 9 ปริมาณการละลายของยา F4 ในช่วงเวลาต่างๆ แบบ zero order

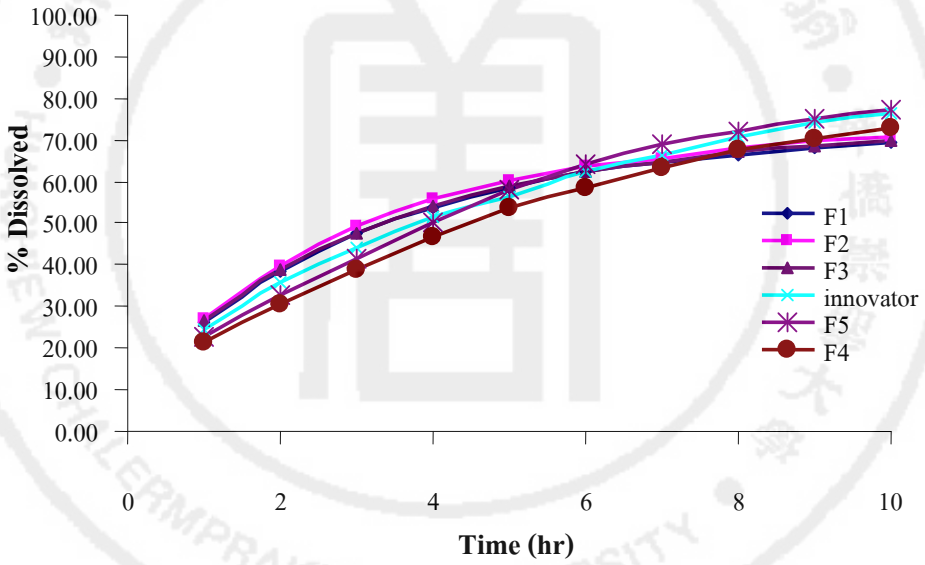
Time (hr)	%Dissolved ของเม็ดยาเม็ดที่												Average (%)	%RSD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
1	21.44	20.59	21.04	21.28	20.71	22.08	21.23	21.25	21.83	21.54	21.49	21.66	21.35	2.02
2	30.38	29.16	29.90	29.94	30.86	31.87	30.76	30.71	30.87	31.23	29.89	31.00	30.55	2.39
3	39.39	37.75	38.83	38.85	38.73	40.96	38.59	38.37	39.43	39.33	38.76	38.85	38.99	1.99
4	46.82	44.62	46.12	46.00	44.98	48.01	45.92	45.44	48.41	48.13	47.16	47.73	46.61	2.76
5	52.79	50.34	52.62	52.39	51.61	55.53	52.64	52.07	57.80	56.96	54.85	54.46	53.67	4.20
6	58.68	55.68	58.35	58.14	57.19	60.87	58.38	57.39	61.84	59.64	56.46	59.91	58.54	3.06
7	64.03	61.04	63.34	63.26	60.80	66.35	64.00	61.51	64.45	63.08	63.69	63.45	63.25	2.45
8	67.05	64.21	67.48	66.79	65.91	70.32	68.24	66.59	70.73	71.34	67.43	67.75	67.82	3.06
9	70.80	67.58	71.04	70.65	72.30	73.04	70.02	67.97	71.75	71.72	68.51	70.58	70.50	2.43
10	72.91	70.15	73.45	73.39	73.46	74.53	72.27	71.01	75.19	74.25	73.19	73.14	73.08	1.93

ตารางที่ 10 ปริมาณการละลายของยา F5 ในช่วงเวลาต่างๆแบบ zero order

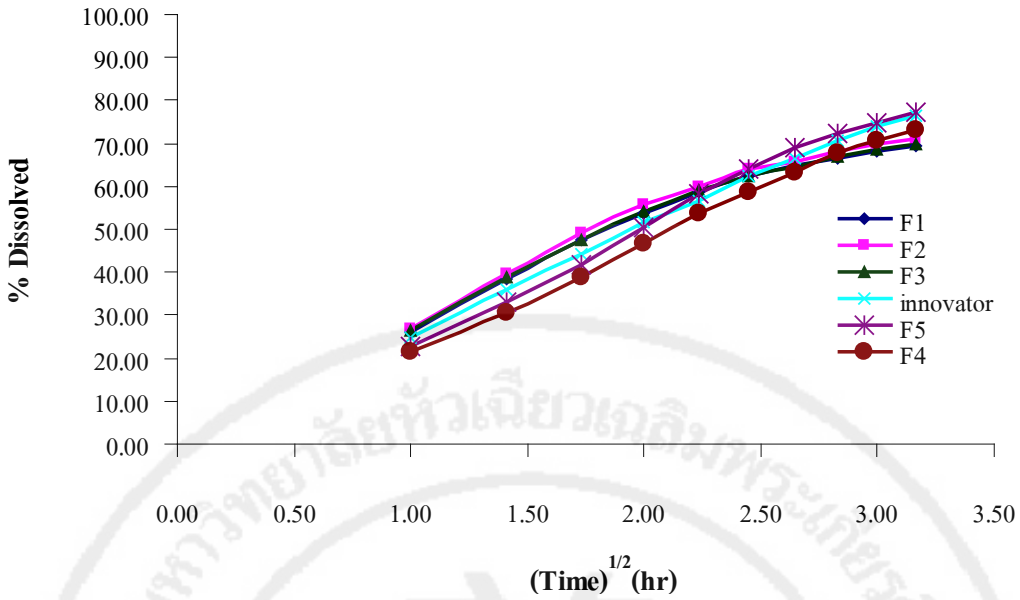
Time (hr)	%Dissolved ของเม็ดยาเม็ดที่												Average (%)	%RSD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
1	22.37	22.00	21.69	22.01	21.96	22.50	23.07	23.11	23.11	22.54	22.30	22.25	22.35	1.91
2	31.69	31.03	30.66	29.83	32.41	33.12	33.78	34.18	34.18	32.96	32.41	32.24	32.35	4.17
3	42.54	40.32	39.89	39.61	40.21	40.88	41.89	42.30	42.30	40.50	39.94	40.54	40.89	2.51
4	47.92	47.43	46.62	47.14	47.74	48.93	50.17	50.51	50.51	50.28	49.26	50.21	48.90	3.00
5	54.83	54.69	52.66	53.79	54.80	56.28	58.76	58.84	58.84	59.45	59.14	58.02	56.74	4.40
6	59.60	60.51	59.04	59.66	60.01	62.09	65.68	65.36	65.36	65.80	64.43	67.62	63.00	4.99
7	65.29	65.84	64.23	65.31	65.74	68.18	70.57	72.19	72.19	70.89	66.44	66.57	67.73	4.14
8	69.55	69.35	67.80	68.57	69.46	72.69	73.21	73.99	73.99	72.75	70.78	71.43	70.94	2.81
9	73.11	72.47	70.72	71.90	72.85	74.71	74.65	74.79	74.79	73.86	74.48	73.24	73.42	1.74
10	74.80	76.48	73.57	74.03	74.39	76.11	77.35	76.93	76.93	77.21	76.57	77.60	76.07	1.96

เปรียบเทียบการละลายแบบ zero order ของยา F1-F5 กับยาต้นแบบ แสดงในภาพที่ 10 สูตร F-F3 การละลายชั่วโมงที่ 1-5 มากกว่าการละลายของสูตรยาต้นแบบ แต่หลังจากชั่วโมงที่ 6 การละลาย น้อยกว่าสูตรยาต้นแบบ สูตร F4-F5 การละลายชั่วโมงที่ 1-5 น้อยกว่าของสูตรยาต้นแบบ แต่หลังจากชั่วโมงที่ 6 การละลายมากกว่าสูตรยาต้นแบบ เปรียบเทียบการละลายแบบรากที่สองของเวลาของสูตร F1-F5 กับยาต้นแบบ แสดงในภาพที่ 11 เปรียบเทียบการละลายแบบ first order ของ F -F5 กับยาต้นแบบ แสดงในภาพที่ 12

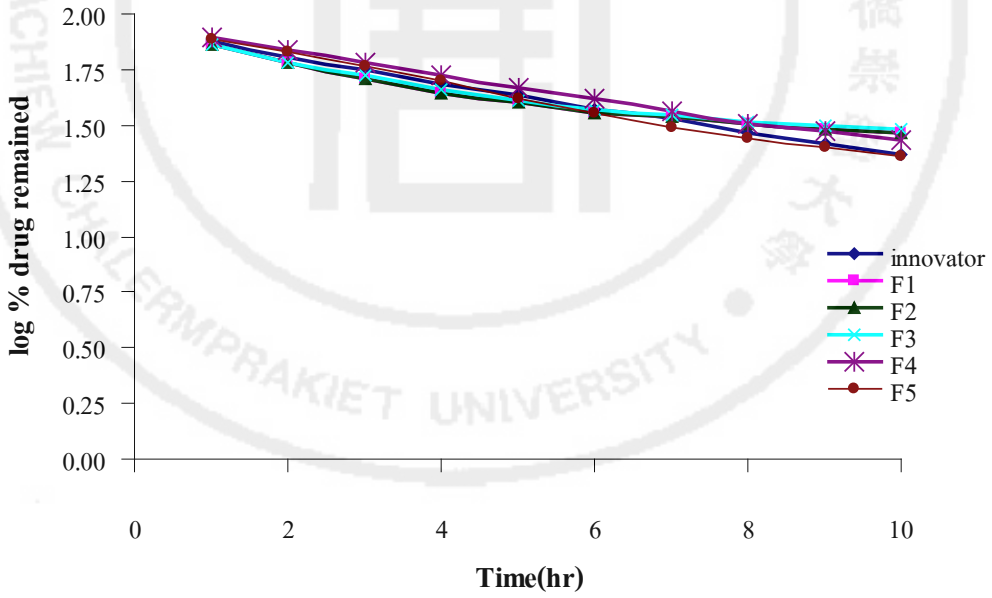
การศึกษาการละลายของยาเม็ดเมทริกซ์ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (r^2) ระหว่าง %การละลายของตัวยากับเวลา (zero order) ระหว่าง %การละลายของตัวยากับรากที่สองของเวลา (Higuchi's) ระหว่าง log% ยาที่เหลือ กับเวลา (first order) แสดงในตารางที่ 11



ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการละลายของยากับเวลา เปรียบเทียบระหว่าง F1-F5 กับยาสูตรต้นแบบ (zero order)



ภาพที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการละลายของยากับรากที่สองของเวลา เปรียบเทียบระหว่าง F1-F5 กับยาสูตรต้นแบบ (Higuchi's)



ภาพที่ 12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง log%ปริมาณของยาที่เหลืออยู่กับเวลา เปรียบเทียบระหว่าง F1-F5 กับยาสูตรต้นแบบ (First order)

ตารางที่ 11 ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (r^2) ของการปลดปล่อยยาในยาต้นแบบ และ F1-F5

สูตร	Zero order		Higuchi's		First order	
	r^2	SSR	r^2	SSR	r^2	SSR
innovator	0.9582	111.31	0.9962	10.12	0.9979	0.00
F1	0.8736	232.85	0.9997	85.14	0.9404	0.01
F2	0.8710	241.51	0.9521	89.65	0.9421	0.45
F3	0.8800	218.07	0.9578	76.76	0.9453	0.42
F4	0.9630	103.74	0.9958	18.70	0.9968	0.67
F5	0.9498	160.20	0.9905	30.32	0.9936	0.91

เปรียบเทียบการละลายของ F1 – F5 กับยาต้นแบบ โดยใช้พารามิเตอร์ คือ ค่าความแตกต่าง (difference factor, *f1*) และ ค่าความเหมือน (similarity factor, *f2*) แสดงในตารางที่ 12 ค่า *f1* ของ F1, F2, F3, F4 และ F5 มีค่า 5, 6, 6, 7 และ 3 ตามลำดับ ค่า *f2* ของ F1, F2, F3, F4 และ F5 มีค่า 71, 71, 71, 69 และ 84 ตามลำดับ ค่า *f1* มีค่าอยู่ในช่วง 0 - 15 และค่า *f2* มีค่าอยู่ในช่วง 50 - 100

ตารางที่ 12 ค่าความแตกต่าง (*f1*) และค่าความเหมือน (*f2*) ของ F1- F5

สูตรตำรับที่	ค่าความแตกต่าง (*f1*)	ค่าความเหมือน (*f2*)
F1	5	71
F2	6	71
F3	6	71
F4	7	69
F5	3	84

5. การวิเคราะห์หาร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลากของยาสูตรต้นแบบ และ F1- F5

ตารางที่ 13 ผลการวิเคราะห์หาร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลากของยาสูตรต้นแบบและ F1-F5

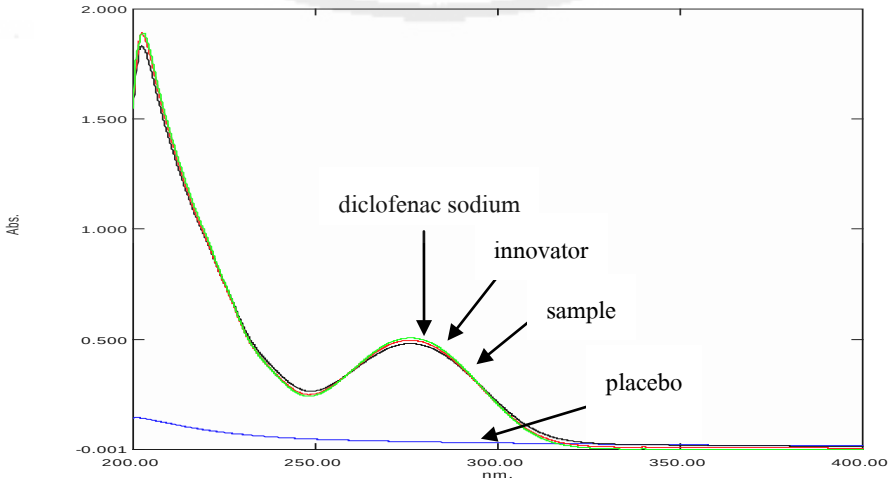
สูตรตำรับ	น้ำหนักเฉลี่ย 20 เม็ด (mg)	% L.A.
Innovator	234.3	100.5
F1	249.9	98.5
F2	253.3	101.1
F3	254.2	100.5
F4	250.6	100.9
F5	250.9	100.6

จากตารางที่ 13 ผลการวิเคราะห์หาร้อยละของปริมาณที่แจ้งบนฉลากของยาสูตรต้นแบบและยาแต่ละสูตรตำรับ ในสารละลาย 3% v/v ของ methanol ใน phosphate buffer pH 7.5 พบว่ายาสูตรต้นแบบมีค่าเท่ากับ 100.5% L.A. ส่วน F1- F5 มีค่า 98.5% L.A., 101.1% L.A., 100.5% L.A., 100.9% L.A. และ 100.6% L.A. ตามลำดับ ซึ่งถือว่าผ่านมาตรฐานตามเกณฑ์ของ USP 36 ซึ่งกำหนดร้อยละของปริมาณยาที่พบ ไม่น้อยกว่า 90.0% L.A. และไม่เกิน 110.0% L.A.

Validation method ของวิธีวิเคราะห์ UV spectrophotomery

วิธีวิเคราะห์หาปริมาณยาเม็ดโดยวิธีวิเคราะห์ UV ทำโดยวิธี ความจำเพาะ (specificity) ความเป็นเชิงเส้น (linearity), ความถูกต้อง (accuracy) และ ความแม่นยำ (precision)

ความจำเพาะ เมื่อสแกน UV spectrum ของยาต้นแบบ, sample, diclofenac sodium และสารช่วย (placebo) พบว่าสารช่วยใน sample ไม่รบกวนการวิเคราะห์ ที่ λmax 276 nm

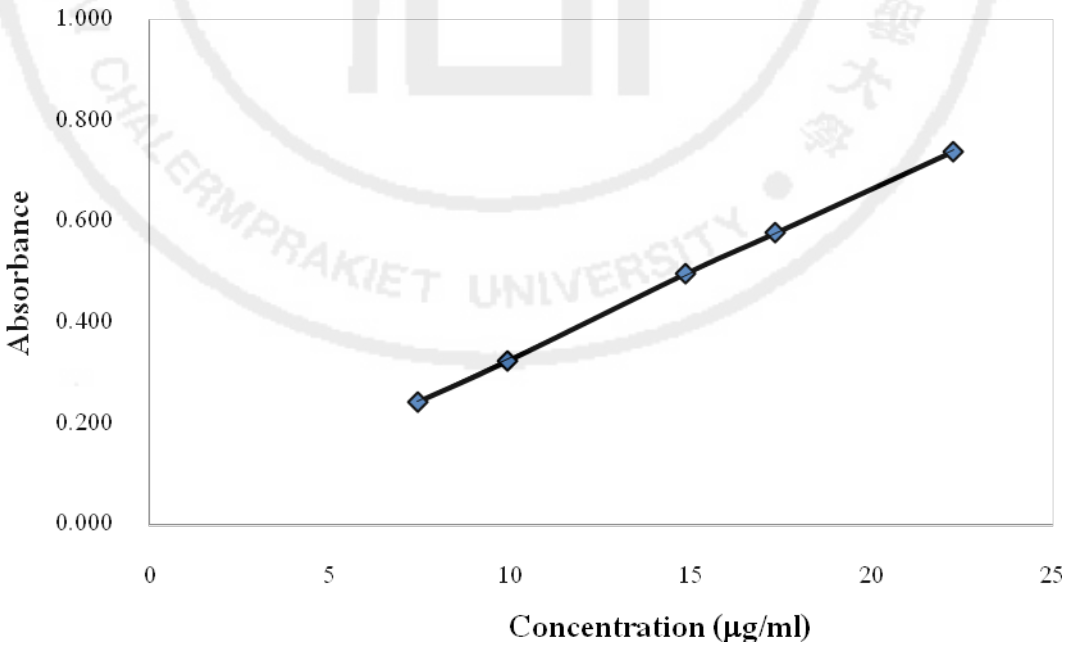


ภาพที่ 13 ความจำเพาะของการวิเคราะห์

ความเป็นเชิงเส้น ความเข้มข้นของสารละลาย diclofenac sodium ในสารละลาย 3% v/v ของ methanol ใน phosphate buffer pH 7.5 ความเข้มข้น 7.425-22.275 µg/ml มีการดูดกลืนแสงเท่ากับ 0.2440 – 0.7392 แสดงในตารางที่ 14 เมื่อทดสอบความเป็นเชิงเส้น สมการถดถอยเชิงเส้นคือ y = 0.0335 x -0.0044 ความชัน (slope) เท่ากับ 0.0335 จุดตัดแกน Y เท่ากับ -0.0045 ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (r^2) คือ 0.9998 แสดงว่าค่าดูดกลืนแสงมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของสารละลายเป็นเส้นตรง แสดงในภาพที่ 14

ตารางที่ 14 ค่าดูดกลืนแสงของ diclofenac sodium ที่ความเข้มข้นต่างๆ ในสารละลาย 3% v/v ของ methanol ใน phosphate buffer pH 7.5

ความเข้มข้นของสารละลาย (µg/ml)	Absorbance (S.D.)
7.425	0.2440 ($2.00x10^{-04}$)
9.900	0.3244($7.02x10^{-04}$)
14.850	0.4974($2.00x10^{-04}$)
17.325	0.5773(($2.60x10^{-03}$)
22.275	0.7392($2.00x10^{-04}$)



ภาพที่ 14 กราฟมาตรฐานของ diclofenac sodium ในสารละลาย 3% v/v ของ methanol ใน phosphate buffer pH 5.5 ที่ความยาวคลื่น 276 nm

ความถูกต้อง พบว่า % recovery มีค่า 98.6 – 100.8 อยู่ในช่วง 100 ± 2 % โดยทำ9 ตัวอย่าง ระดับความเข้มข้น คือ 80%, 100% และ 120% อย่างละ 3 ตัวอย่าง แสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ผลของความถูกต้องของการวิเคราะห์

Number of test	amount added (mg)	amount found (mg)	% recovery
1	42.8	42.91	100.3
2	37.7	37.99	100.8
3	43.2	43.50	100.6
4	52.6	52.65	100.1
5	50.4	50.72	100.6
6	51.9	51.82	99.8
7	59.8	59.90	100.3
8	61.8	61.69	99.9
9	59.6	58.80	98.6

ความแม่นยำ ผลการวิเคราะห์ 6 ครั้งได้ค่าเฉลี่ย 100.1% L.A. %RSD = 0.46 %RSD $<$ 2.0 แสดงว่ามี repeatability ดี แสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ผลความแม่นยำของการวิเคราะห์

Sample	% L.A.
1	99.8
2	99.8
3	100.8
4	99.7
5	100.0
6	100.6
$\bar{x}$	100.1
SD	0.46
% RSD	0.46

6. ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนัก (Uniformity of dosage units by weight variation)

ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักแสดงในตารางที่ 17 ยาต้นแบบ และ F1-F5 มี acceptance value คือ 2.1 %, 1.2%, 2.1%, 1.4%, 1.6% และ 1.7% ตามลำดับทุกสูตรตำรับเข้ามาตรฐานตาม USP 36 คือ น้อยกว่า 15.0%

ตารางที่ 17 ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของยาสูตรต้นแบบ และสูตรที่ F1-F5

สูตรตำรับที่	Acceptance value (%)
ยาต้นแบบ	2.1
F1	1.2
F2	2.1
F3	1.4
F4	1.6
F5	1.7

บทที่ 5
อภิปรายผลการวิจัย

ยาเม็ด diclofenac sodium ชนิดออกฤทธิ์เนิ่น ถูกเตรียมด้วยระบบเมทริกซ์ โดยใช้วิธีทำแกรนูลแบบแห้ง โดยใช้ Eudragit® RS PO และ Eudragit® RL PO เป็นพอลิเมอร์ชนิดไม่ชอบน้ำ ใช้เป็นสารก่อเมทริกซ์ในอัตราส่วน 1: 1, 2:1 และ 5:1 อัตราส่วน 5:1 เมื่อเพิ่ม PVP K30 เป็นพอลิเมอร์ ชนิดชอบน้ำ 1.5 และ 3% จะทำให้เกิดรูพรุน โดยใช้ dibasic calcium phosphate dihydrate เป็นสารเพิ่มปริมาณ ทดสอบหาปริมาณของตัวยาสำคัญโดยวิธี UV spectrophotometry พร้อม validation method ทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญเป็นเวลา 10 ชั่วโมง และ uniformity of dosage units โดยวิธี weight variation ได้มาตรฐานตาม USP 36 การปลดปล่อยยาเป็นไปตาม Higuchi's kinetic ยาจะซึมผ่านเมทริกซ์ ควบคุมการปลดปล่อยโดยใช้การแพร่ (diffusion-controlled release)

การปลดปล่อยยาใช้ค่าความเหมือน (similarity factor, *f2*) และค่าความแตกต่าง (difference factor , *f1*) เป็นพารามิเตอร์เพื่อเปรียบเทียบรูปแบบของการปลดปล่อยยาจาก F1-F5 ค่าความเหมือนของ F1-F5 มีค่า 71, 71, 71, 69 และ 84 ตามลำดับ มากกว่า 50 (50-100) และ ค่าความแตกต่างมีค่า 5, 6, 6, 7 และ 3 น้อยกว่า 15 (0-15) แสดงให้เห็นว่า การปลดปล่อยของตัวยาสำคัญเหมือนกับยาต้นแบบ F5 มีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญใกล้เคียงกับยาต้นแบบมากที่สุด

การเติม PVP K30 1.5, 3 % ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ ลงในยาเม็ดเมทริกซ์มี Eudragit® RS PO และ Eudragit® RL PO ในอัตราส่วน 5:1 PVP K30 ช่วงแรกจะหน่วงการละลาย เนื่องจากความหนืดของ PVP K30 เพราะละลายน้ำแล้วจะเป็นเมือกหุ้มรอบเมทริกซ์ แต่ช่วงหลังทำให้การปลดปล่อยตัวยาสำคัญจะเร็วขึ้น เนื่องจากการละลายจึงทำให้เมทริกซ์มีรูพรุนมากขึ้น การละลายของตัวยาสำคัญจึงมากขึ้น

บรรณานุกรม

1. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. Vol A 37th ed. Italy: Pharmaceutical Press; 2011. pp. 46-49.
2. Lacy FC, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook with International Trade Names Index. 19th ed. USA: Lexi-Comp; 2010. pp. 473-7.
3. British Pharmacopoeia 2012. Vol 1. London: Crown Copyright; 2011. pp. 688-9.
4. O'Neil MJ. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th ed. New Jersy: Merck & Co.; 2006. p. 3079.
5. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. Italy: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009. pp. 525-33.
6. Azarmi S, Farid J, Nokhodch A, Bahari-Saravi SM, Valizadeh H. Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Eudragit RS and Eudragit RL matrices. Int. J. Pharm. 2002;246 (1):171-7.
7. Ceballos A, Cirri M, Maestrelli F, Corti G, Mura P. Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. II Farmaco. 2005;60(11-12):913–8.
8. Savaser A, Ozkan Y, Isimer A. Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablets formulations of diclofenac sodium. II Farmaco. 2005;60(2):171–7.
9. Hosny EA, al-Helw AR, al-Dardiri MA. Comparative study of in-vitro release and bioavailability of sustained release diclofenac sodium from certain hydrophilic polymers and commercial tablets in beagle dogs. Pharm Acta Helv. 1997 Jun;72:159–164.
10. Aceves JM, Cruz R, Hernandez E. Preparation and characterization of Furosemide- Eudragit controlled release systems. Int J. Pharm. 2000;195:45-53.
11. The United States Pharmacopeia, 36th rev., The National Formulary 31th ed. Maryland: The United States Pharmacopeial Convention; 2012.

ภาคผนวก

ก การทดสอบการละลายของยาเม็ด diclofenac sodium แบบออกฤทธิ์เนิ่น

ข ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนัก

ค ประวัติย่อผู้วิจัย

ภาคผนวก ก

การทดสอบการละลายของยาเม็ด diclofenac sodium แบบออกฤทธิ์เนิ่น (USP 36 :Test 2) (11)

ตารางที่ 18 เกณฑ์การยอมรับการละลายของยาเม็ด diclofinac sodium แบบออกฤทธิ์เนิ่น

Time (h)	Amount dissolved
1	Not more than 28%
2	Between 20-40%
4	Between 35-60%
6	Between 50-80%
10	Not less than 65%

HUACHIEW CHALERMPRAKIET UNIVERSITY 華僑崇聖大學

ภาคผนวก ข

ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนัก (Uniformity of dosage units by weight variation USP 36) (11)

เกณฑ์การตัดสิน หรือ เกณฑ์การประเมินตาม USP 36 คือ สุ่มเม็ดยามาไม่น้อยกว่า 30 เม็ด จากนั้นนำเม็ดยาจำนวน 10 เม็ด มาชั่งน้ำหนัก แล้วคำนวณค่า acceptance value (AV) โดยต้องมีค่า AV ไม่เกิน L1% (โดย L1% = 15.0) ถ้ายังไม่เข้าเกณฑ์ต้องทำเพิ่มอีก 20 เม็ด และต้องได้ค่า AV ไม่เกิน L1% และค่า %individual contents ของทุกเม็ดต้องไม่มีเม็ดใดน้อยกว่า [1-(0.01)*(L2)]M และไม่มีเม็ดใดมากกว่า [1+(0.01)*(L2)]M

ตารางที่ 19 ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของยาสูตรต้นแบบ

Tablet No	Weight (mg)	Individual contents (%)
1	236.1	101.4
2	235.8	101.2
3	234.9	100.8
4	235.1	100.9
5	231.5	99.4
6	230.8	99.1
7	236.8	101.7
8	233.6	100.3
9	232.6	99.9
10	233.8	100.4
Average	234.1	100.5
	s (%) =	0.86
	AV(%)=	2.1

T = 100% (case 1) หา M

กรณี 98.5% $< \bar{x} <$ 101.5% ดังนั้น M = $\bar{x}$

AV = ks = 2.4 x 0.86 = 2.1%

Accepted เพราะค่า AV < 15.0%

ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของยาสูตรต้นแบบมีค่า acceptance value (AV) เท่ากับ 2.1% อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานคือน้อยกว่า 15.0%

ตารางที่ 20 ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F1

Tablet	Weight (mg)	Individual Contents (%)
1	249.7	98.0
2	252.2	99.0
3	252.1	99.0
4	251.6	98.8
5	251.0	98.5
6	253.0	99.3
7	249.8	98.1
8	249.0	97.7
9	249.8	98.1
10	251.2	98.6
Average	250.9	98.5
	s (%) =	0.52
	AV (%)=	1.2

T = 100% (case 1) หา M

กรณี $\bar{x}$ = 98.5% ดังนั้น M = 98.5%

AV = ks = (2.4 x 0.52) = 1.2%

Accepted เพราะค่า AV < 15.0%

ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F1 มีค่า acceptance value (AV) เท่ากับ 1.2% อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน คือน้อยกว่า 15.0%

ตารางที่ 21 ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F2

Tablet	Weight (mg)	Individual Contents (%)
1	254.1	102.1
2	249.6	100.3
3	249.7	100.4
4	252.2	101.4
5	253.8	102.0
6	248.5	99.9
7	251.0	100.9
8	249.4	100.3
9	252.6	101.5
10	254.2	102.2
Average	251.5	101.1
	s (%) =	0.86
	AV (%) =	2.1

T = 100% (case 1) หา M

กรณี 98.5% $< \bar{x} <$ 101.5% ดังนั้น M = $\bar{x}$

AV = ks = 2.4 x 0.86 = 2.1%

Accepted เพราะค่า AV < 15.0%

ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F2 มีค่า acceptance value (AV) เท่ากับ 2.1% อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน คือน้อยกว่า 15.0%

ตารางที่ 22 ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F3

Tablet	Weight (mg)	Individual Contents (%)
1	250.5	100.5
2	249.5	100.1
3	251.8	101.1
4	250.3	100.5
5	249.4	100.1
6	252.7	101.4
7	249.0	99.9
8	248.2	99.6
9	250.1	100.4
10	252.3	101.3
Average	250.4	100.5
	s (%) =	0.59
	AV (%) =	1.4

T = 100% (case 1) หา M

กรณี 98.5% $< \bar{x} <$ 101.5% ดังนั้น M = $\bar{x}$

AV = ks = 2.4 x 0.59 = 1.4 %

Accepted เพราะค่า AV < 15.0%

ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F3 มีค่า acceptance value (AV) เท่ากับ 1.4 % อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน คือน้อยกว่า 15.0%

ตารางที่ 23 ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F4

Tablet	Weight (mg)	Individual Contents (%)
1	253.1	101.4
2	252.5	101.1
3	251.0	100.5
4	250.9	100.5
5	250.8	100.5
6	248.2	99.4
7	253.8	101.7
8	253.5	101.5
9	252.5	101.1
10	252.6	101.2
Average	251.9	100.9
	s (%) =	0.67
	AV (%) =	1.6

T = 100% (case 1) หา M

กรณี 98.5% $< \bar{x} <$ 101.5% ดังนั้น M = $\bar{x}$

AV = ks = 2.4 x 0.67 = 1.6%

Accepted เพราะค่า AV < 15.0%

ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F4 มีค่า acceptance value (AV) เท่ากับ 1.6 % อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน คือน้อยกว่า 15.0%

ตารางที่ 24 ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F5

Tablet	Weight (mg)	Individual Contents (%)
1	249.3	99.7
2	250.6	100.2
3	249.6	99.8
4	252.6	101.0
5	253.2	101.3
6	249.1	99.6
7	253.8	101.5
8	252.5	101.0
9	252.5	101.0
10	252.0	100.8
Average	251.5	100.6
	s (%) =	0.69
	AV (%) =	1.7

T = 100% (case 1) หา M

กรณี 98.5% $< \bar{x} <$ 101.5% ดังนั้น M = $\bar{x}$

AV = ks = 2.4 x 0.69 = 1.7%

Accepted เพราะค่า AV < 15.0%

ความสม่ำเสมอของปริมาณยาแต่ละหน่วยแบบความแปรปรวนของน้ำหนักของ F5 มีค่า acceptance value (AV) เท่ากับ 1.7% อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน คือน้อยกว่า 15.0%

ภาคผนวก ค

ประวัติย่อผู้วิจัย

คณะผู้วิจัย

หัวหน้าโครงการวิจัย

ชื่อ-นามสกุล อาจารย์ ธวัชชัย ทิพย์ทินกร

ประวัติการศึกษา เภสัชศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เภสัชศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชอุตสาหกรรม) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานที่ติดต่อ กลุ่มวิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ โทรศัพท์ 023126300 ต่อ 1704

ผู้ร่วมวิจัย

ชื่อ-นามสกุล อาจารย์ ดร.วันวิสาข์ คุณะวัฒนกุล

ประวัติการศึกษา เภสัชศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ ๑ เหรียญทอง)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต (วิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์) คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

สถานที่ติดต่อ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม โทรศัพท์ 043754360