

การตั้งตำรับยาเม็ดบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ชนิดแตกกระจายตัวในปาก Formulation of Bromhexine Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets

สุนี ชาญณรงค์*, ยลนภา แพทย์ชัยโย, เมธาวิ หมั่นมาก
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
*Email : suneechan555@gmail.com

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาตำรับยาเม็ดแตกกระจายตัวในปากโดยวิธีตอกอัดโดยตรงจากแกรนูลที่เตรียมขึ้นก่อนโดยวิธีแกรนูลเปียกจำนวนสามสูตร คือ แกรนูล MC1 และ MC2 ใช้น้ำตาลแมนนิทอล 7.5% และ 12.5% เป็นสารยึดเกาะตามลำดับ ส่วน MC3 ใช้น้ำตาลไซลิตอล 7.5% เป็นสารยึดเกาะ แกรนูลทั้งสามชนิดนำมาตั้งตำรับยาเม็ดชนิดแตกกระจายตัวในปากโดยใช้บรอมเฮกซีน ไฮโดรคลอไรด์เป็นตัวยาสำคัญ ทำการประเมินความแข็งและเวลาที่ใช้แตกกระจายตัว พบว่ายามีค่าความแข็งตั้งแต่ 0.82 ± 0.23 ถึง 1.08 ± 0.12 MPa ยาเม็ดบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมจาก MC1 และ MC2 ใช้เวลาแตกกระจายตัวต่ำกว่า 30 วินาที ส่วนยาเม็ดที่เตรียมจาก MC3 มีการแตกกระจายตัวนานกว่า 30 วินาที ยาเม็ดที่ผลิตจากแกรนูล MC2 ถูกเลือกมาใช้ตรวจสอบความใช้ได้ของวิธีวิเคราะห์ และศึกษาการละลายเทียบกับยาเม็ดที่เตรียมจากแกรนูล Pardeck[®]ODT และยาเม็ดบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ต้นตำรับ พบว่าการละลายของยาเม็ดที่ผลิตจากแกรนูล MC2 มีความใกล้เคียงกับของยาเม็ดที่ผลิตจาก Pardeck[®]ODT และยาเม็ดต้นตำรับ โดยสรุปแกรนูล MC2 สามารถใช้เป็นสารช่วยตอกอัดโดยตรงเพื่อผลิตยาเม็ดบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ชนิดแตกกระจายตัวในปากได้ผ่านข้อกำหนดของเภสัชตำรับอเมริกา

คำสำคัญ : ยาเม็ดชนิดแตกกระจายตัวในปาก บรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ แมนนิทอล แบ่งข้าวโพด

Abstract

The aim of this research was to formulate the orally disintegrating tablet (ODT) by direct compression method using the three formulas of fillers previously manufactured by wet granulation (MC1, MC2 and MC3). MC1 and MC2 comprised 7.5% and 12.5% of mannitol as binder, respectively. MC3 contained 7.5% xylitol as binder. The granules were used for formulating bromhexine hydrochloride ODT. The tablets were evaluated for hardness and disintegration time. All formulations had optimal tablet tensile strengths ranged from 0.82 ± 0.23 to 1.08 ± 0.12 MPa. Bromhexine hydrochloride tablets made from MC1 and MC2 contributed mean disintegration times less than 30 seconds while that from MC3 was longer than 30 seconds. The tablet formulated from MC2 was selected for the analytical method validation and drug release studies. The dissolution profile of bromhexine hydrochloride from MC2 is similar to those from Pardeck[®]ODT and the innovator tablets. In conclusion, MC2 granule could be used as direct compression filler to formulate bromhexine hydrochloride ODT that conforms to the USP requirement for ODT.

Keywords : Orally disintegrating tablet, bromhexine hydrochloride, mannitol, corn starch

บทนำ

ยาเม็ดชนิดแตกกระจายตัวในปาก เป็นยาเม็ดที่ออกแบบให้แตกกระจายตัวหรือละลายอย่างรวดเร็วในช่องปาก องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้ให้คำจำกัดความว่าเป็นยาเตรียมรูปแบบของแข็งที่แตกกระจายตัวได้รวดเร็วเมื่อวางไว้บนลิ้น ใช้เวลาน้อยกว่า 30 วินาที และมีน้ำหนักเม็ดยา ไม่เกิน 500 มิลลิกรัม (CDER., 2008) ลักษณะการแตกกระจายตัวของยาเม็ดเมื่อสัมผัสกับน้ำลายในปากทำให้ง่ายและสะดวกสำหรับผู้ป่วยเด็ก ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยจิตเวช ผู้ที่ไม่สะดวกต่อการดื่มน้ำ หรือผู้ที่มีปัญหาทางการกลืน จึงเป็นการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเมื่อเทียบกับยาเม็ดทั่วไป

งานวิจัยนี้ได้ทำการพัฒนาสูตรของแกรนูลขนาดเล็กโดยวิธีทำแกรนูเลเปียง เพื่อเลือกสูตรที่ดีที่สุดมาใช้เป็นสารช่วยตอกอัดโดยตรง (direct compression filler) เพื่อใช้เตรียมยาเม็ดชนิดแตกกระจายตัวในช่องปาก การทำแกรนูเลเปียงเป็นวิธีที่ง่ายและสะดวก ใช้เครื่องมือที่มีอยู่แล้วในโรงงานผลิตยา ทำให้สามารถลดต้นทุนการผลิต เพิ่มโอกาสในการพัฒนาตำรับยาแตกกระจายตัวในช่องปากที่ช่วยให้ผู้ป่วยได้รับความสะดวกในการรับประทานยาโดยเฉพาะผู้สูงอายุที่มักมีปัญหาในการกลืนยาหรือการดื่มน้ำ

บททวนวรรณกรรม

การผลิตยาเม็ดชนิดแตกกระจายตัวในปากมีความยากกว่าการผลิตยาเม็ดชนิดอื่นๆ เช่น ยาเม็ดเคี้ยวหรือยาเม็ดที่กลืนกับน้ำ เพราะมีข้อกำหนดที่ต้องแตกกระจายตัวเร็ว ยาเม็ดจึงเปราะบาง มีความกรอบสูง ต้องใช้บรรจุภัณฑ์ที่พิเศษกว่าปกติ จึงมีต้นทุนในการผลิตสูง โดยทั่วไปยาเม็ดชนิดแตกกระจายตัวในปากจะเป็นรูปแบบยาที่มีราคาแพง นอกจากนี้ยังต้องมีการแต่งรสให้เป็นที่ยอมรับอีกด้วย ดังนั้นยาที่เหมาะสมต่อการนำมาทำเป็นยาเม็ดชนิดแตกกระจายตัวในช่องปาก ควรเป็นยาที่ปราศจากรสขมหรือขมไม่มาก มีขนาดใช้ยาไม่สูงมาก เป็นยาที่ละลายน้ำง่าย และไม่แตกกระจายตัวในค่าพีเอชของช่องปาก ในกรณีที่ต้องการให้ระดับยาในกระแสเลือดสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว เช่น ยาจิตเวช ยารักษาระบบหัวใจและหลอดเลือด ยาแก้ปวด ยารักษาอาการภูมิแพ้ การผลิตให้เป็นยาเม็ดชนิดแตกกระจายตัวในปากจะทำให้ยาดูดซึมเร็วและดีกว่า

วิธีการผลิตยาเม็ดชนิดแตกกระจายตัวในช่องปากมีหลายวิธี เช่น การทำแห้งแบบเยือกแข็ง (freeze drying) การพ่นแห้ง (spray drying) การหล่อในแบบพิมพ์ (molding) cotton candy process และการตอกอัดโดยตรง (direct compression) (Nagar et al., 2011: 35-45) โดยวิธีการตอกอัดโดยตรงนี้ ทำได้ง่ายเพราะใช้เครื่องมือที่โรงงานผลิตยามีอยู่แล้ว ไม่ต้องลงทุนเพิ่ม แต่ต้องมีสารช่วยตอกอัดโดยตรงชนิดแตกกระจายตัวเร็วที่มีประสิทธิภาพมาใช้ในการทำยาเม็ด ในปัจจุบันมีจำหน่ายอยู่หลายชนิด เช่น Pardeck[®] ODT เตรียมจากการพ่นแห้งของน้ำตาลแมนนิทอลกับ croscarmellose sodium Ludiflash[®] ODT ได้จากน้ำตาลแมนนิทอลผสมกับ crospovidone และ polyvinyl acetate Pearlitol[®] Flash ได้จากแมนนิทอลและแป้งข้าวโพด (Huanbutta et al., 2018: 45-57) ซึ่งแกรนูลขนาดเล็กเหล่านี้ได้จากการพ่นแห้งหรือเทคนิคอื่นที่มีการพัฒนาสูตรมาอย่างดี อาจผสมสารช่วยมากกว่าสองชนิดเพื่อให้มีคุณสมบัติเป็นสารช่วยตอก สารช่วยแตกกระจายตัวและช่วยแต่งรสชาติให้ดีในคราวเดียว ซึ่งมีราคาแพง เพราะนำเข้ามาจากต่างประเทศ ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาสารช่วยตอกที่มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับที่มี

จำหน่าย เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาในระดับอุตสาหกรรมต่อไป โดยการพัฒนาแกรนูลจากน้ำตาลแมนนิทอลซึ่งเป็นน้ำตาลที่มีคุณสมบัติในการตอกตรง ไม่ดูดความชื้น เป็นสารเฉื่อย มีรสหวาน ละลายได้ง่ายในปาก (Ohrem et al., 2014: 257-62.) ร่วมกับแป้งข้าวโพดเพื่อใช้เป็นสารเติมเต็มที่ช่วยในการไหลและการแตกกระจายตัว รวมทั้งสามารถลดต้นทุนจากการใช้น้ำตาลแมนนิทอลเดี่ยวๆ

บรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ (bromhexine hydrochloride) เป็นยาละลายเสมหะ ใช้รักษาโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจอันทำให้มีการหลั่งเมือกมากผิดปกติ ทำให้หายใจไม่สะดวกและมีอาการไอมาก เช่น หลอดลมอักเสบเรื้อรัง ถุงลมโป่งพอง ปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นต้น บรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ ยาจะไปกระตุ้น bronchial cells ให้หลั่งสารลดแรงตึงผิว ลดความข้นหนืดของเมือก และกระตุ้นการทำงานของเยื่อเซลล์ที่มีซิลิเลียให้โบกพัดสิ่งสกปรก รวมถึงเสมหะออกจากทางเดินหายใจ ทำให้ขับเมือกออกง่ายขึ้น (Zanasi et al., 2017) นอกจากนี้ยังใช้เป็นยาที่ช่วยให้ยาอื่นๆ เช่น ยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น (Scaglione and Petrini., 2019: 1-9) การเตรียมบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ เป็นยาเม็ดชนิดแตกกระจายตัวในช่องปากนั้นมีความเหมาะสม เพราะเป็นยาที่มีรสขมน้อย มีขนาดยาเม็ดละ 8 มิลลิกรัม สามารถเตรียมเป็นยาเม็ดขนาดไม่ใหญ่มากทำให้กลืนได้ง่าย เพราะเป็นยาที่ใช้บ่อยทั้งในเด็กและผู้สูงอายุ สามารถใช้แทนรูปแบบยาชนิดน้ำได้ เพิ่มความสะดวกให้แก่ผู้ใช้ยาได้มาก

วิธีดำเนินการวิจัย

1. สารเคมี Bromhexine hydrochloride (บริษัท *ฟาร์มาสันต์* แล็บอราตอรีส์ จำกัด) Mannitol (Maxway Co. Ltd) Sodium stearyl fumarate (JRS Pharma, Germany) Corn starch (National Starch and Chemical (Thailand) Ltd.) Bromhexine HCl tablet (Bisolvon[®] batch no. 17111319, Sanofi)

2. การเตรียมแกรนูลช่วยตอกอัดโดยตรง ตั้งตำรับสูตรแกรนูลช่วยตอกอัดโดยตรง มีส่วนประกอบตามตารางที่ 1 เตรียมแกรนูลโดยผสมน้ำตาลแมนนิทอลและแป้งข้าวโพดให้เข้ากันดีและถ่ายลงใน planetary mixer (Kenwood Chef KM201, UK) ละลายแมนนิทอลหรือไซลิทอลส่วนที่เป็นสารยึดเกาะในน้ำร้อน 110 มิลลิลิตร ค่อยๆ เทลงในเครื่องผสมซึ่งเปิดใบกวนที่ความเร็วต่ำ เมื่อเทหมดให้เปิดใบกวนที่ความเร็วปานกลางและผสมต่อ 5 นาที นำส่วนผสมที่ได้ผ่านเครื่องแรงเบอร์ 12 จากนั้นนำไปอบที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง นำมาแรงด้วยแรงเบอร์ 20 (ความเร็ว 35 rpm) และคัดขนาดแกรนูลโดยใช้แรงเบอร์ 40 จากนั้นเก็บในถุงที่ปิดสนิท

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบของ mannitol-corn starch granules (batch size = 400 g)

Composition (g)	Formulation code		
	MC1	MC2	MC3
Mannitol	280	260	280
Corn starch (22.5%)	90	90	90
Mannitol as binder	30	50	0
Xylitol as binder	0	0	30

3. การประเมินลักษณะเฉพาะของแกรนูล ร้อยละความชื้น วัดด้วยเครื่องวัดความชื้น ตัวอย่างละ 3 ซ้ำ คำนวณหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD)

การไหล (Flowability) ทำโดยชั่งแกรนูลจำนวน 50 กรัม ใส่ลงในกระบอกตวง ขนาด 100 มิลลิลิตร อ่านปริมาตรเป็น bulk volume (V_0) จากนั้นนำไปเคาะด้วยเครื่อง tapped volumeter (Erweka SVM 12, Germany) จำนวน 1,250 ครั้ง เมื่อครบแล้วนำไปอ่านปริมาตรหลังเคาะเป็น tapped volume (V_F) คำนวณ compressibility index (%) และ Hausner ratio จากสูตร

$$\text{Compressibility index} = \frac{100 (V_0 - V_F)}{V_0} \quad (1)$$

$$\text{Hausner ratio} = \frac{V_0}{V_F} \quad (2)$$

4. การเตรียมยาเม็ดบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ เตรียมยาเม็ดโดยวิธีตอกอัดโดยตรง ซึ่งมีส่วนผสมดังตารางที่ 2 โดยซึ่งผงยามาผสมกับสารช่วยตอกและอื่นๆ ยกเว้นสารช่วยลื่น ให้เข้ากันดีในภาชนะที่เหมาะสมเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นเติม สารช่วยลื่น (sodium stearyl fumarate) แล้วผสมต่อเป็นเวลา 1 นาที นำส่วนผสมไปตอกเม็ดด้วยเครื่องตอกชนิดโรตารี (จรัสชัยแมชชีนเนอรี่ ประเทศไทย) โดยใช้สากหน้าเรียบ ขอบตรง ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 8 มิลลิเมตร น้ำหนักยาเม็ดละ 200 มิลลิกรัม โดยปรับแรงตอกให้ยาเม็ดมีความแข็ง 3-5 กิโลปอนด์ (kP)

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบในยาเม็ดบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ (8 mg/tablet)

Ingredients	Master formula (mg per tablet)	Working formula (g per batch)			
		MC 1	MC 2	MC 3	Parateck [®] ODT
Bromhexine HCl	8	6	6	6	6
Acesulfame potassium	1	0.75	0.75	0.75	0.75
Menthol	0.2	0.15	0.15	0.15	0.15
Sodium stearyl fumarate	1	0.75	0.75	0.75	0.75
ODT filler qs to	200	150	150	150	150

5. การประเมินคุณภาพยาเม็ด

ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา (Weight variation) สุ่มตัวอย่างเม็ดยามา 20 เม็ด นำมาชั่งน้ำหนักทีละเม็ด หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD)

ความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลาง สุ่มเม็ดยามา 10 เม็ด นำแต่ละเม็ดมาวัดความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลางด้วยเครื่อง thickness tester (Teclock[®] SM-112, Japan) บันทึกค่าความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลางของแต่ละเม็ด

ความแข็ง (Hardness) นำยาเม็ดที่วัดความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลางแล้วแต่ละเม็ดมาวัดความแข็งด้วยเครื่อง hardness tester (Erweka[®] TBH 125, Germany) ค่าที่วัดออกมาเป็นค่า crushing strength (F) มีหน่วยเป็นนิวตัน (N) จากนั้นนำค่าความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลางมาคำนวณหาค่า tensile strength (MPa) ตามสูตรดังนี้

$$\text{Tensile strength} = \frac{2F}{\pi dt} \quad (3)$$

เมื่อ F คือ แรงที่ทำให้ยาเม็ดแตกหัก (crushing strength, N) d คือ เส้นผ่านศูนย์กลางของยาเม็ด (มิลลิเมตร) และ t คือ ความหนาของยาเม็ด (มิลลิเมตร)

ความกร่อน (%Friability) สุ่มเม็ดยามาจำนวน 20 เม็ด ชั่งน้ำหนักเม็ดยารวม (A) นำมาใส่ลงในเครื่อง friability tester เปิดเครื่อง 4 นาที (ความเร็ว 25 รอบ/นาที) หลังจากนั้น ทำการปัดฝุ่นและชั่ง น้ำหนักเม็ดยารวม (B) คำนวณค่าความกร่อนดังสูตร

$$\% \text{ Friability} = \frac{A-B}{A} \times 100 \quad (4)$$

เวลาที่ใช้ในการเปียก (Wetting time) ทำโดยบรรจุน้ำสี Brilliant blue 0.05% ให้เต็มไวโอลายาชนิดขนาด 10 มิลลิลิตร ตัดกระดาษกรอง (Whatman[®] No.1) ให้พอดีกับขวด วางและทำให้เปียกทั่ว เมื่อจะวัดให้วางเม็ดยา ลงบนกระดาษกรอง บันทึกเวลาที่เม็ดยาเปียกด้วยน้ำสีทั่วทั้งเม็ด ทำทั้งหมด 6 เม็ด คำนวณหาค่าเฉลี่ยและส่วน เบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD)

เวลาแตกกระจายตัว (Disintegration time) ทดสอบโดยใช้เครื่อง disintegration apparatus (Electrolab, India) ใช้น้ำปอดอออน 800 มิลลิลิตร อุณหภูมิ $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ จับเวลาที่ยาแต่ละเม็ดแตกกระจายตัวจน หมด บันทึกผลและคำนวณหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD)

การวิเคราะห์ปริมาณยา นำยา 1 เม็ด ใส่ volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร เติมน้ำปอดอออน 3 มิลลิลิตร เขย่าจนยาเม็ดกระจายตัว จากนั้นเติม absolute ethanol 5 มิลลิลิตร เขย่านาน 10 นาทีเพื่อละลายยา ปรับปริมาตรให้ครบด้วย 0.1 N HCl นำมากรองและทิ้งสารละลายส่วนแรก 10 มิลลิลิตร วัดค่าการดูดกลืนแสงที่ ความยาวคลื่น 310 นาโนเมตร คำนวณปริมาณยาโดยเทียบจากกราฟมาตรฐานที่ทำในหัวข้อ Linearity และ นำไปใช้วิเคราะห์ปริมาณยาเม็ด MC2 ในหัวข้อ Precision

6. การทดสอบการละลายของยาเม็ด (Dissolution test) การละลายของยาเม็ดบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ หาโดยใช้เครื่อง Dissolution Apparatus 2 (Electrolab, India) เทียบกับยาเม็ดที่ผลิตจาก Pardeck[®] ODT และยา เม็ดต้นตำรับ (innovator) ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด เนื่องจากยานี้ไม่มีประกาศในเภสัชตำรับทั้งของอเมริกาและ อังกฤษ จึงใช้วิธีที่ดัดแปลงจากงานวิจัยของ Gubbi และ Jarag (Gubbi and Jarag., 2009; 382-6) ทดสอบการ ละลายของเม็ดยาจะใช้ความเร็วใบพัด 100 รอบ/นาที ใช้ 0.1 N HCl เป็นตัวกลาง ปริมาตร 900 มิลลิลิตร อุณหภูมิ $37.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ทำการเก็บสารละลายตัวอย่างครั้งละ 5 มิลลิลิตร ที่เวลา 10, 20, 30, 40, 50 และ 60 นาที นำไปวัด ค่าการดูดกลืนแสงที่ 310 nm ด้วยเครื่อง UV spectrophotometer (Shimadzu UV-1800, Japan) บันทึกค่าการ ดูดกลืนแสงและคำนวณค่าร้อยละการละลาย โดยใช้สมการเส้นตรงจากกราฟมาตรฐาน

7. การตรวจสอบความใช้ได้ของวิธีวิเคราะห์ (Analytical method validation) ทำการศึกษาหาค่า specificity, linearity, precision และ accuracy ตามวิธีที่ระบุไว้ใน International Conference on Harmonization Guidelines (European Medicines Agency, 1995)

8. **Statistical analysis** การประเมินด้านความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา ความแข็ง เวลาการแตกกระจายตัว เวลาที่ใช้เป็ยกเม็ดยา รายงานเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) สำหรับการเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางสถิติ ทดสอบโดยใช้ ANOVA แบบปัจจัยเดียวและ Tukey post-hoc test ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$ โดยใช้ Microsoft Excel 2019

ผลการวิจัย

ลักษณะเฉพาะของแกรนูล แกรนูลที่พัฒนาขึ้น คือ MC1 และ MC2 ใช้น้ำตาลแมนนิทอลเป็นสารยึดเกาะ 7.5% และ 12.5% ส่วน MC3 ใช้น้ำตาลไซลิทอลเป็นสารยึดเกาะ 7.5% เมื่อนำมาประเมินค่าการไหลได้ผลดังตาราง

ตารางที่ 3 ลักษณะเฉพาะของแกรนูล

Direct compression filler	Bulk density (g/ml)	Tapped density (g/ml)	Compressibility index, CI (%)	Hausner ratio	%Moisture content
MC1	0.42	0.45	7.22	1.07	2.27 \pm 0.06
MC2	0.43	0.48	9.38	1.12	2.23 \pm 0.06
MC3	0.57	0.60	4.94	1.05	1.63 \pm 0.06

ความสามารถในการไหลลงบ่ตอก คำนวณเป็นค่า compressibility index (CI) พบว่ามีค่าเท่ากับ 7.22%, 9.38% และ 4.94% ตามลำดับ ส่วน Hausner ratio มีค่าเท่ากับ 1.07, 1.12 และ 1.05 ตามลำดับ เมื่อนำค่ามาแปลผลตามตารางที่ 4 พบว่า MC1 MC2 และ MC3 มีค่า compressibility index ≤ 10 มีการไหลดีเยี่ยม (excellent) และเมื่อใช้ค่า Hausner ratio พบว่า MC1 และ MC3 มีค่าอยู่ในช่วง 1.00-1.11 มีการไหลดีเยี่ยม (excellent) ส่วน MC2 มีการไหลดี (good)

ตารางที่ 4 Scale of flowability (คัดบางส่วนมาจาก USP 35/NF 30, 2012)

Flow character	Compressibility index (%)	Hausner ratio
Excellent	≤ 10	1.00-1.11
Good	11-15	1.12-1.18
Fair	16-20	1.19-1.25

สมบัติทางกายภาพของยาเม็ดบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ จากตารางที่ 5 พบว่ายามีน้ำหนักที่สม่ำเสมอดี เนื่องจากแกรนูลมีการไหลที่ดี และยาเม็ดที่ผลิตได้มีความแข็งเฉลี่ยตั้งแต่ $3.05 \pm 0.86 - 6.87 \pm 0.43$ กิโลปอนด์ เมื่อคำนวณความแข็งจากแรงที่ทำให้ยาเม็ดแตกเทียบความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยาจะได้อายุที่มีความจำเพาะกว่า คือ ค่า tensile strength (TS) มีหน่วยเป็นเมกะปาสคาล (MPa) ใช้เปรียบเทียบความแข็งระหว่างตำรับที่มีส่วนประกอบและรูปร่างยาเม็ดแตกต่างกันได้ถูกต้องยิ่งขึ้นพบว่า TS ของยาเม็ดที่ผลิตจากแกรนูล MC1,

MC2, MC3 และ Parateck[®] ODT มีค่าเท่ากับ 0.82 ± 0.23 MPa, 0.93 ± 0.18 MPa, 1.08 ± 0.12 MPa และ 1.62 ± 0.10 MPa ตามลำดับ

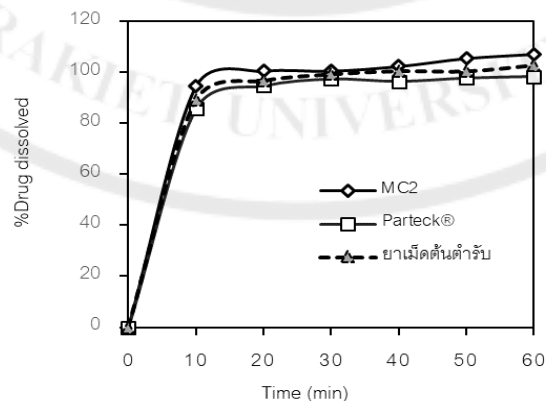
ตารางที่ 5 สมบัติทางกายภาพของยาเม็ดบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ (mean \pm SD)

Direct compression filler	Weight variation (mg)	Crushing strength (kP)	Tensile Strength (MPa)*	DT (sec)**	Wetting time (sec)	% Friability
MC1	202 \pm 0.003	3.05 \pm 0.86	0.82 \pm 0.23	17.58 \pm 1.24	18.34 \pm 1.3	1.26
MC2	205 \pm 0.003	3.48 \pm 0.71	0.93 \pm 0.18	18.46 \pm 1.42	21.20 \pm 1.5	1.23
MC3	202 \pm 0.002	4.07 \pm 0.41	1.08 \pm 0.12	50.93 \pm 6.52	34.78 \pm 3.1	0.99
Parateck [®]	200 \pm 0.001	6.87 \pm 0.43	1.62 \pm 0.10	12.56 \pm 0.68	37.07 \pm 3.6	0.56

* MC1, MC2 ให้ยาเม็ดที่มีความแข็งไม่ต่างกัน แต่ MC1 มีความแข็งน้อยกว่ายาเม็ดที่เตรียมจาก MC3 และ Parateck[®] อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$), **เวลาที่ใช้แตกตัวของยาเม็ดยา MC1, MC2 และ Parateck[®] มีค่าไม่แตกต่างกัน แต่มีการแตกตัวเร็วกว่า MC3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ยาเม็ดจากแกรนูล MC1 และ MC2 มีความกร่อนมากกว่า 1% แต่ก็ทำให้ใช้เวลาแตกกระจายตัวสั้นมีค่าเฉลี่ย 17.58 ± 1.24 และ 18.46 ± 1.42 วินาที ตามลำดับ MC3 มีค่าเฉลี่ย 50.93 ± 6.52 วินาที เพราะไซลิทอลเป็นสารยึดเกาะที่ดีกว่า จึงมีความแข็งมากกว่าและแตกกระจายตัวช้ากว่า ส่วนยาเม็ดที่ผลิตจาก Parateck[®] ODT มีความแข็งมากกว่าทุกตำรับ ($p < 0.05$) เพราะเป็นแกรนูลที่ผลิตโดยวิธีพ่นแห้งและใช้ polyvinylpyrrolidone 3 %w/w เป็นสารยึดเกาะ ใช้เวลาแตกกระจายตัวที่สั้นกว่า ผู้วิจัยจึงใช้ Parateck[®] ODT เป็นผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ เพื่อพัฒนาให้ได้แกรนูลที่มีคุณสมบัติใกล้เคียงมากที่สุด

จากผลการประเมิน MC2 ถูกเลือกเป็นตำรับที่ดีที่สุดจากความแข็งที่พอเหมาะและไม่แตกต่างจาก MC3 ($p > 0.05$) แต่มีเวลาการแตกกระจายตัวที่ต่ำกว่า MC3 ($p < 0.05$) แม้จะมีความกร่อนค่อนข้างสูงแต่ยาเม็ดไม่เคยพบว่าแตกแบบเปิดฝา (capping) จึงเลือกมาทดสอบหาค่าการละลายเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ผลิตจาก Parateck[®] ODT และยาเม็ดต้นตำรับ ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด พบว่ายาเม็ดที่เตรียมขึ้นทั้งสองตำรับ มีอัตราการละลายที่เร็วและมีปริมาณยาที่ละลายออกมาไม่แตกต่างจากยาเม็ดต้นตำรับ ด้วยยาสามารถปลดปล่อยได้เกือบหมดภายในเวลาเพียง 20 นาที (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การละลายของยาเม็ดบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ตำรับต่างๆ (n = 6)

ตารางที่ 6 เป็นสรุปผลการตรวจสอบความใช้ได้ของวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นพบว่าวิธีที่ใช้มีความจำเพาะ (specificity) สารช่วยต่างๆ ในตำรับไม่รบกวนการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 310 นาโนเมตร สมการเชิงเส้น ถดถอยที่ได้จากสารละลายมาตรฐาน (20 – 120 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) คือ $Abs = 0.0074Conc.+0.0004$ และมีค่า coefficient of determination เท่ากับ 0.9999 ด้านความเที่ยง (precision) ทำโดยวิธี repeatability ด้วยผู้ทดลองคนเดิม ภายในวันเดียวกัน (intraday) และคนละวัน (interday) โดยทำการวิเคราะห์ยาเม็ดตำรับ MC2 พบว่ามี %RSD ของผลการวิเคราะห์ intraday และ interday มีค่าเท่ากับ 1.77 % และ 1.86 % ตามลำดับ ด้านความแม่นยำ (accuracy) ใช้วิธี spiked placebo ทำโดยเติมสารละลายมาตรฐานลงในสารละลายยาเม็ดเปล่าให้มีความเข้มข้นเป็น 50% 100% และ 125% ของความเข้มข้นที่วิเคราะห์ (80 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และคำนวณหา ร้อยละการกลับคืน (%recovery) พบว่ามีค่าอยู่ในช่วง 98 - 102% (%RSD มีค่าน้อยกว่า 2.0%) จึงผ่านเกณฑ์การยอมรับ ดังนั้นจึงสามารถใช้วิธีที่พัฒนาขึ้นนี้วิเคราะห์หาปริมาณยาในงานวิจัยนี้ได้ถูกต้อง

ตารางที่ 6 สรุปผลการตรวจสอบความใช้ได้ของวิธีวิเคราะห์ตามพารามิเตอร์ต่าง ๆ

หัวข้อ	ผลการทดสอบ	เกณฑ์และการยอมรับ
Specificity	ส่วนประกอบของยาเม็ดไม่รบกวนค่าการดูดกลืนแสงของตัวยาสสำคัญ	- ผ่านเกณฑ์
Linearity	$r^2 = 0.9999$ $y = 0.0074x + 0.0004$	$r^2 > 0.9995$ ผ่านเกณฑ์
Precision	Intraday: mean = 104.65 ± 1.86 , %RSD = 1.77 Interday: mean = 103.27 ± 1.93 , %RSD = 1.86	%RSD < 2.0 % ผ่านเกณฑ์
Accuracy	50% : %recovery = $101.96 \pm 0.8\%$ 100% : %recovery = $100.65 \pm 0.12\%$ 150% : %recovery = $100.06 \pm 0.19\%$	%Recovery = 98-102 % ผ่านเกณฑ์

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

แกรนูล MC2 ซึ่งประกอบด้วยแมนนิทอลและแป้งข้าวโพด (22.5%) และใช้แมนนิทอลเป็นสารยึดเกาะในปริมาณ 12.5% จะผลิตได้ยาเม็ดที่แข็งกว่าแกรนูลที่ใช้แมนนิทอล 7.5% ได้แกรนูลที่มีค่า การไหลที่ลดลงดีเยี่ยมเหมาะสมในการใช้เป็นสารช่วยตอกอัดโดยตรง และหากต้องผสมกับตัวยาสสำคัญที่มีการไหลไม่ดี สามารถเพิ่มสารช่วยไหล (glidant) ได้อีกตามความจำเป็น แกรนูล MC2 ที่พัฒนาขึ้นนี้ สามารถใช้ผลิตยาเม็ดบรอมเฮกซีนไฮโดรคลอไรด์ได้ผ่านข้อกำหนดของยาเม็ดแตกตัวในปาก โดยไม่ต้องมีการเติมสารช่วยไหลและสารช่วยแตกกระจายตัวจากภายนอก จึงมีความง่ายในการผลิตเพียงแค่ผสมแกรนูลกับตัวยาสสำคัญและสารแต่งรส จากนั้นผสมสารช่วยลื่นในขั้นสุดท้าย จึงเป็นวิธีที่มีต้นทุนการผลิตที่ต่ำ สามารถนำไปทดลองเพื่อปรับใช้ในการผลิตยาเม็ดชนิดแตกกระจายตัวในปากชนิดอื่นๆ โดยวิธีตอกอัดโดยตรงได้ตามต้องการ

เอกสารอ้างอิง

1. European Medicines Agency. (1995) Validation of analytical procedures: text and methodology. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf
2. Gubbi, S. and Jarag, R. (2009). Liquisolid technique for enhancement of dissolution properties of bromhexine hydrochloride. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2(2), 382- 386.
3. Huanbutta, K., Asmani, M.F., Vedewellu, Y., and Sangnim, T. (2018) Development and evaluation of diclofenac sodium oral dispersible tablet (ODT) formulation using different types of co-excipients. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences*,14(1):45-57.
4. Nagar, P., Singh, K., Chauhan, I., Verma, M., Yasir, M., Khan, A. et al. (2011). Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *Journal of Pharmaceutical Science*, 01(04), 35-45.
5. Ohrem, H.L., and Ognibene, R. (2009) Is another ODT excipient necessary? https://www.researchgate.net/publication/289349821_Is_another_ODT_excipient_necessary/download
6. Ohrem, H.L., Schornick, E., Kalivoda, A., and Ognibene, R. (2014). Why is mannitol becoming more and more popular as a pharmaceutical excipient in solid dosage forms? *Pharmaceutical Development and Technology*. 19(3):257-62.
7. Scaglione, F. and Petrini, O. (2019). Mucoactive agents in the therapy of upper respiratory airways infections: Fair to describe them just as mucoactive?. *Clinical Medicine Insights: Ear, Nose and Throat*. 12,1-9.
8. The United States Pharmacopeia 35. National Formulary 30. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2012. Powder flow; p. 801-803.
9. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. (2008) Guidance for industry orally disintegrating tablets. Available from: <https://www.fda.gov/media/70877/download>
10. Zanasi, A., Mazzolini, M., and Kantar, M. (2017). A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 12, 7. DOI 10.1186/s40248-017-0088-1