

อิทธิพลของพลาสติกไซเซอ์ต่อการปลดปล่อยยาที่
ละลายน้ำได้ดีจากเม็ดยาออสเมติกปั๊มชนิดรูพรุน

นางสาว กุณฑิกา ดำรงปราชญ์
นางสาว เกศรา ชูคำสัตย์

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2549

Influence of plasticizers on the release of water -
soluble drug from microporous osmotic pump tablets

Miss Kuntika Dumrongprat

Miss Katesara Chukamsat

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIRMENT FOR
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY
2006

โครงการพิเศษ

เรื่อง อิทธิพลของพลาสติกไซเซออร์ต่อการปลดปล่อยยาที่ละลายน้ำได้ดีจาก
เม็ดยาออสไมติกบีมชนิดรูพรุน

.....
(นางสาว กุณฑิกา ดำรงปราชญ์)

.....
(นางสาว เกศรา ชูคำสัตย์)

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.ณัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช)
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(ศาสตราจารย์ ดร.อำพล ไม้ตรีเวช)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....
(รองศาสตราจารย์ พจनीย์ สุริยวงค์)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

อิทธิพลของพลาสติกไซเซออร์ต่อการปลดปล่อยยาที่ละลายน้ำได้ดีจาก เม็ดยาออสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน

กฤษณา ดำรงปราชญ์, เกศรา ชูคำสัตย์

อาจารย์ที่ปรึกษา: ญัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช, อัมพล ไมตรีเวช, พจนีย์ สุริยะวงค์

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: ยาเม็ดยาออสโมติกปั๊มชนิดควบคุมรูพรุน, พลาสติกไซเซออร์, เมโทโพรลอลทาร์เทรต

โครงการพิเศษนี้ศึกษาผลของชนิดและปริมาณพลาสติกไซเซออร์ในฟิล์มที่มีต่อการปลดปล่อยตัวยาเมโทโพรลอลทาร์เทรตซึ่งเป็นยาที่ละลายน้ำได้ดีจากยาเม็ดยาออสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน เริ่มจากเตรียมยาเม็ดแกนด้วยวิธีแกรนูลเปียก โดยใช้ส่วนผสมของพรุคโตสและแลคโตสเป็นสารเพิ่มปริมาณ สารละลาย polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30) ในเอทานอลเป็นสารยึดเกาะ จากนั้นนำยาเม็ดแกนไปเคลือบด้วยเซลลูโลสอะซิเตตที่มีส่วนผสมของ PVP K30 เป็นสารก่อรู โดยชนิดของพลาสติกไซเซออร์ที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ polyethylene glycol 400 (PEG) และ dibutylsebacate (DBS) เป็นพลาสติกไซเซออร์ชนิดที่ละลายน้ำดีและชนิดที่ไม่ละลายน้ำตามลำดับ ในปริมาณร้อยละ 10 และ 20 ของเซลลูโลสอะซิเตต จากการประเมินผลยาเม็ดแกน พบว่าผลของความสม่ำเสมอของตัวยาคำคัญและความกร่อนผ่านมาตรฐาน USP27 ความแข็งของสูตรตำรับที่มีพลาสติกไซเซออร์เป็น 10%PEG, 20%PEG, 10%DBS และ 20%DBS มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 16.4, 14.8, 14.5 และ 15.2 กิโลกรัม ตามลำดับ การทดสอบการแตกตัวยาเม็ดแกนพบว่า ยาเม็ดแกนการแตกตัวหมดภายใน 7 นาที และวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาคำคัญได้เท่ากับ ร้อยละ 98.1 ผลการทดสอบการละลายของยาเม็ดแกนและยาเม็ดเคลือบ พบว่า การละลายน้ำลดลงตามลำดับ ดังนี้ สูตรตำรับที่มี 20%PEG, 10%PEG, ยาเม็ดแกน, 20% DBS และ 10% DBS ที่ทุกเวลา การปลดปล่อยตัวยาเป็นไปตามสมการของ Higuchi จากการทดลองแสดงให้เห็นว่า สูตรตำรับที่ใช้พลาสติกไซเซออร์ที่ละลายน้ำดีมีอัตราการปลดปล่อยยาได้เร็วที่สุด โดยอัตราการปลดปล่อยเร็วขึ้นเมื่อมีปริมาณพลาสติกไซเซออร์เพิ่มขึ้น และปลดปล่อยยาได้เร็วกว่ายาเม็ดแกนและสูตรตำรับที่ใช้พลาสติกไซเซออร์แบบไม่ละลายน้ำตามลำดับ

Abstract

Influence of plasticizers on the release of water-soluble drug from microporous osmotic pump tablets

Kuntika Dumrongprat, Katesara Chukamsat

Project advisor: Nuttanun Sinchaipanid, Ampol Mitrevej, Pojanee Suriyawong

Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keywords: microporous osmotic pump tablets, plasticizer, metoprolol tartate

The aim of this project was to study the effect of type and concentration of plasticizers on the release of metoprolol tartrate, a water soluble drug, from the microporous osmotic pump tablets. To prepare the osmotic pump tablets, the metoprolol tartrate core tablets were prepared by wet granulation method using a mixture of lactose and fructose as fillers and PVP K30 as a binder. The core tablets were subsequently coated with cellulose acetate having PVP K30 as a pore former. The plasticizers used in this study were PEG400 a water soluble plasticizer and DBS, a water insoluble plasticizer at concentrations of 10% and 20% based on cellulose acetate. It was found that the content uniformity and the friability of the core tablets met USP 27 requirements. The hardness of tablets containing 10% PEG, 20% PEG, 10% DBS and 20% DBS were 16.4, 14.8, 14.5 and 15.2 kg, respectively. The core tablets disintegrated completely in 7 min and the assay of the drug content was 98.1%. The tablet formulation in decreasing order of drug dissolution were 20% PEG, 10% PEG, core tablet, 20% DBS and 10% DBS at all time points. The release kinetics appeared to follow Higuchi's model. The results indicated that the drug release was affected by the type and concentration of plasticizers. The water soluble plasticizer enhanced the drug release while the water insoluble plasticizer showed opposite effect. Moreover the higher plasticizer concentration, the more pronounced effect was observed.

กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ด้วยความกรุณาช่วยเหลือและให้คำปรึกษาแนะนำจากอาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร.ณัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช และอาจารย์ที่ปรึกษาร่วมศาสตราจารย์ ดร.อำพล ไมตรีเวช และรองศาสตราจารย์ พจนีย์ สุริยะวงศ์ ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยมหิดล และขอขอบคุณพี่นักศึกษาปริญญาโทเอก ภาควิชาเภสัชกรรมทุกท่านที่ดูแลให้คำแนะนำในการปฏิบัติงาน รวมทั้งเจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการเภสัชอุตสาหกรรมที่อำนวยความสะดวกในการปฏิบัติงานในห้องปฏิบัติการ คณะผู้จัดทำโครงการพิเศษจึงใคร่ขอกราบขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

นางสาว กุณฑิกา ดำรงปราชญ์

นางสาว เกศรา ชูคำสัตย์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ช
สัญลักษณ์และคำย่อ	ซ
บทนำ	1
ทบทวนวรรณกรรม	2
วิธีดำเนินการวิจัย	
คุณสมบัติของสารเคมี	5
วัสดุและวิธีทำวิจัย	8
สารเคมี	8
เครื่องมือและอุปกรณ์	9
วิธีการวิจัย	10
ผลการวิจัย	15
วิจารณ์ผลการวิจัย	32
ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ	34
เอกสารอ้างอิง	35

สารบัญตาราง

ตารางที่

หน้า

1	ค่าแรงดันออสโมติกของสารละลายอิมัลชันของสารที่ใช้ในทางเภสัชกรรม	4
2	คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต	16
3	เวลาในการแตกตัวของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต	16
4	ค่าการดูดกลืนแสง UV ของสารละลายมาตรฐานเมโทโพรลอล ทาร์เทรต ใน Absolute ethanol ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร	17
5	ปริมาณตัวยาเมโทโพรลอล ทาร์เทรตในยาเม็ด	18
6	content uniformity ของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต	18
7	ความหนาของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบ่มแต่ละสูตร	20
8	ความแข็งของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบ่ม	21
9	ค่าการดูดกลืนแสง UV ของสารละลายมาตรฐานเมโทโพรลอล ใน pH 6.8 buffer solution ที่ความยาวคลื่น 273 nm	22
10	การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบ่ม สูตรที่ 1 CA 10%w/w และ PVP K30 10%w/w ของ CA content	23
11	การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบ่ม สูตรที่ 2 CA 10%w/w, PVP K30 10% w/w และ PEG 400 10 %w/w ของ CA content	24
12	การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบ่ม สูตรที่ 3 CA 10%w/w, PVP K30 10% w/w และ PEG 400 20 %w/w ของ CA content	25
13	การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบ่ม สูตรที่ 4 CA 10%w/w, PVP K30 10% w/w และ DBS 10 %w/w ของ CA content	26
14	การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบ่ม สูตรที่ 5 CA 10%w/w, PVP K30 10% w/w และ DBS 20 %w/w ของ CA content	27

สารบัญตาราง (ต่อ)

		หน้า
ตารางที่		
15	การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบ่มในแต่ละสูตร	29

- ตามสมการ zero order
- 16 การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคปั๊มในแต่ละสูตร 30
ตามสมการ first order
- 17 การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคปั๊มในแต่ละสูตร 31
ตามสมการ Higuchi

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	กลไกการปลดปล่อยยาจากระบบออสโมติกปั๊มที่มีหลายช่องเปิด	3
2	กราฟมาตรฐานของสารละลายมาตรฐานเมโทโพรลอล ทาร์เทรตใน Absolute ethanol ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร	17
3	กราฟแสดงค่าการดูดกลืนแสง UV ของสารละลายมาตรฐาน Metoprolol tartate ใน pH 6.8 buffer solution ที่ความยาวคลื่น 273 nm	22
4	การเปรียบเทียบการปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกปั๊มในแต่ละสูตร	28
5	การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต ออสโมติกปั๊มในแต่ละสูตร ตามสมการ zero order	29
6	การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต ออสโมติกปั๊มในแต่ละสูตร ตามสมการ first order	30
7	การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต ออสโมติกปั๊มในแต่ละสูตร ตามสมการ Higuchi	31

สัญลักษณ์และคำย่อ

mg	=	มิลลิกรัม
kg	=	กิโลกรัม
g	=	กรัม
mm	=	มิลลิเมตร
nm	=	นาโนเมตร
SD	=	ค่าเบี่ยงเบนเฉลี่ย
min	=	นาที
hr	=	ชั่วโมง
°C	=	องศาเซลเซียส
GI	=	ทางเดินอาหาร
USP	=	เภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา
BP	=	เภสัชตำรับอังกฤษ
N	=	normality
ml	=	มิลลิลิตร
%LA	=	%Label amount
Min	=	ค่าต่ำสุด
Max	=	ค่าสูงสุด
Conc.	=	ความเข้มข้น
T	=	เวลา
Q	=	ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อย
cm ²	=	ตารางเซนติเมตร
CA	=	Cellulose Acetate
มม.	=	มิลลิเมตร
มล.	=	มิลลิลิตร
ชม.	=	ชั่วโมง

บทนำ

ปัญหาสุขภาพเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศปัญหาหนึ่ง ปัจจุบันพบว่าโรคเรื้อรัง ดังเช่น โรคหัวใจ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ต่างเป็นโรคที่ก่อให้เกิดการสูญเสียทั้งในด้านทรัพยากรบุคคลและทรัพย์สิน ปัญหาหนึ่งที่เกิดในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้คือการที่ผู้ป่วยไม่ยอมให้ความร่วมมือในการรักษา โดยเฉพาะด้านการใช้ยา ซึ่งการใช้ยาในผู้ป่วยโรคเรื้อรังเหล่านี้ต้องใช้ยาในระยะเวลานานและต่อเนื่องเพื่อควบคุมอาการของโรค เกสซ์ภัณฑ์ส่วนใหญ่ที่ใช้มักเป็นรูปแบบที่ทำให้ในลักษณะการปลดปล่อยตัวยาสำคัญเพียงครั้งเดียว ดังนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องรับ เกสซ์ภัณฑ์หลายครั้งในหนึ่งวัน ทำให้ระดับยาในกระแสเลือดไม่สม่ำเสมอและความร่วมมือของผู้ป่วยไม่ดีเท่าที่ควร ในปัจจุบันได้มีการคิดค้นยาในของยาที่มีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้ผล นานขึ้น โดยเตรียมยาในรูปแบบยาออกฤทธิ์นาน จุดประสงค์เพื่อลดความถี่ในการรับประทานยาของผู้ป่วยและลดการเกิดระดับยาขึ้นลงในกระแสเลือด ทำให้การรักษาของผู้ป่วยดีขึ้น การเตรียม ยาออกฤทธิ์นานมีหลายรูปแบบ อาจจำแนกตามกลไกการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ เช่น รูปแบบยา ที่ใช้หลักการแพร่ รูปแบบยาที่ใช้หลักการละลาย และรูปแบบยาที่ใช้แรงดันออสโมติกเป็นต้น ยา เม็ดออสโมติกบิมนิครูพูนเป็นรูปแบบหนึ่งซึ่งใช้แรงดันออสโมติกโดยการเตรียมยาเม็ดแกน เคลือบด้วยน้ำยาเคลือบที่มีเยื่อเลือกผ่านและสารก่อรูซึ่งเป็นตัวสร้างช่องเปิดขนาดเล็กหลายๆ ช่องที่ผิวของเม็ดยาหลังจากสัมผัสกับน้ำ และสามารถปลดปล่อยยาออกมาทางรูเปิดเหล่านั้น

ในงานวิจัยนี้เป็นการเตรียมยาเม็ดออสโมติกบิมนิครูพูนโดยใช้ polyvinylpyrrolidone (PVP) ซึ่งสามารถละลายน้ำได้เป็นสารก่อรู (pore forming agent) ผสมร่วมกับ cellulose acetate ที่ทำหน้าที่เป็นสารก่อฟิล์ม (film former) ส่วนตัวยาสำคัญได้เลือกตัวยาที่ละลายน้ำได้ดี คือ metoprolol tartrate เป็น model drug ในการศึกษานี้จะทำการศึกษาถึงผลของชนิดและ ปริมาณของพลาสติกไซเซอร์ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ด

ทบทวนวรรณกรรม

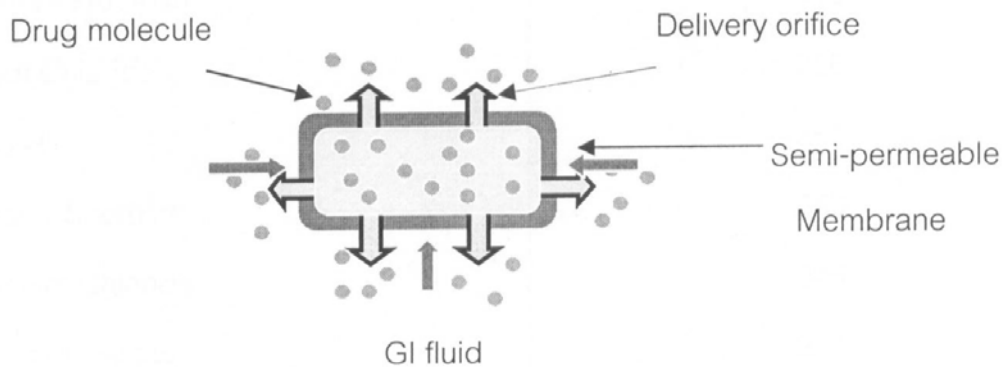
ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโดยแรงดันออสโมติก (1,2)

ยาเตรียมรูปแบบออสโมซิสหรือออสโมติกปั๊มอาศัยหลักการซึมผ่านของน้ำเข้าสู่เม็ดยา โดยผ่านเยื่อกึ่งผ่าน (semi-permeable membrane) ที่บรรจุตัวยาและสารก่อแรงดันทำให้เกิดสารละลายอิมิตัวหรือสารแขวนตะกอนของตัวยา และเนื่องจากเม็ดยาไม่สามารถขยายตัวได้ จึงเกิดแรงดันภายในทำให้ตัวยาในรูปของสารละลายอิมิตัวหรือสารแขวนตะกอนนั้นถูกดันออกมาทางช่องเปิดบนเยื่อกึ่งผ่าน การปลดปล่อยจะเป็นไปตามจลนศาสตร์ลำดับศูนย์จนกว่าความเข้มข้นภายในต่ำกว่าจุดอิมิตัวหรืออีกนัยหนึ่งเมื่อสารก่อแรงดันละลายหมดแล้ว นอกจากนี้การปลดปล่อยสารละลายจะไม่ขึ้นกับความเป็นกรด-ด่าง หรือการทำงานของระบบทางเดินอาหาร ตลอดจนเอนไซม์

รูปแบบยาเตรียมในระบบออสโมติกที่พบได้ทั่วไป เรียกว่า ปั๊มออสโมติกพื้นฐาน (Elementary osmotic pump) กลไกการปลดปล่อยตัวยาเกิดจากการที่น้ำซึมผ่านเยื่อกึ่งผ่านเข้าไปภายในเม็ดยา เกิดเป็นสารละลายอิมิตัวของตัวยาและสารก่อแรงดันออสโมซิส เยื่อกึ่งผ่านมีหลายชนิดที่นิยมกันมาก คือ เซลลูโลสอะซิเตท สารที่ใช้ก่อแรงดันอาจเป็นตัวยาเอง หรืออาจเป็นสารที่ละลายน้ำได้ดี เช่น sorbitol, sodium chloride และ potassium chloride เป็นต้น สารละลายอิมิตัวจะถูกดันออกทางรูเปิดที่เกิดจากแสงเลเซอร์เจาะหรือจากสารก่อรูที่ละลายน้ำแล้วก็ได้

Microporous Osmotic Pump (3)

ระบบออสโมติกปั๊มที่มีหลายช่องเปิดบนเมมเบรนจะเรียกว่า Controlled Porosity Osmotic Pump โดยระบบนี้ยาเม็ดแกนจะถูกเคลือบด้วยเยื่อกึ่งผ่านซึ่งมีสารที่ละลายน้ำได้เป็นส่วนประกอบเพื่อใช้เป็นสารก่อรู (pore former) เมื่อยาเม็ดสัมผัสกับน้ำในทางเดินอาหาร ส่วนประกอบที่ละลายน้ำบนผิวเมมเบรนละลายออกมาเกิดเป็นรูเล็กขนาดไมครอน ในขณะที่เดียวกันน้ำจะแพร่ผ่านเยื่อกึ่งผ่านเข้าไปในยาเม็ดแกน ทำให้สารก่อแรงดันออสโมซิสละลายเกิดแรงดันผลักดันตัวยาภายในให้ผ่านออกมาทางรูเปิดบนเยื่อกึ่งผ่าน ซึ่งปริมาณแรงดันที่เกิดขึ้นขึ้นกับคุณสมบัติของสารก่อแรงดัน โดยที่อัตราการปลดปล่อยยาจะขึ้นกับความหนาของเยื่อกึ่งผ่าน ความสามารถในการละลายของสารก่อรู ความสามารถในการละลายของตัวยา และปริมาณแรงดันออสโมซิส



รูปที่ 1 กลไกการปลดปล่อยยาจากระบบออสโมติกปั๊มที่มีหลายช่องเปิด (3)

ข้อดีของระบบออสโมติกปั๊มเมื่อเปรียบเทียบกับระบบควบคุมการปล่อยประเภทอื่นๆ มีดังนี้ (1-6)

1. การนำส่งยาเป็นแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ อัตราการนำส่งยาคงที่เป็นสิ่งสำคัญในการรักษาโรคเรื้อรัง ซึ่งจะช่วยลดความถี่ในการให้ยา เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา และเกิดผลข้างเคียงน้อย
2. ในรายที่ต้องการปริมาณยาเป็นจำนวนมาก อัตราการปลดปล่อยของระบบออสโมติกปั๊ม จะเหมาะสมกว่าระบบ diffusion-based
3. อัตราการนำส่งยาไม่ขึ้นกับ pH ในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งยาจะถูกควบคุมโดยแรงดันออสโมซิสที่อยู่ข้างในเม็ด ยา และน้ำที่แพร่ผ่านรูซึ่งทำให้ไม่เปลี่ยนแปลงตาม pH ในระบบทางเดินอาหาร
4. อัตราการนำส่งไม่ขึ้นกับการคนจากภายนอก เนื่องจากอัตราการนำส่งยาไม่ขึ้นกับการเคลื่อนไหวของลำไส้
5. อัตราการนำส่งยาในหลอดทดลอง สามารถทำนายได้จากระบบสมการทางคณิตศาสตร์ อัตราการนำส่งในทางเดินอาหารเท่ากับในหลอดทดลอง
6. การนำส่งยาเป็นไปในรูปแบบที่พร้อมจะดูดซึมเข้าสู่ลำไส้
7. สามารถนำเทคโนโลยีมาใช้ในการพัฒนาการปลดปล่อยยาและการนำส่งยาที่คงที่ของยาได้

ส่วนประกอบในยาเม็ดออสโมติกบีมชนิดหลายช่องเปิด (3)

สารก่อแรงดันออสโมซิส (osmogent)

สารก่อแรงดันออสโมซิสจะเป็นสารที่ละลายน้ำได้และทำให้เกิดแรงดันออสโมซิสที่จะผลักดันยาให้ออกไปตามช่องเปิดบนเยื่อกึ่งผ่าน ดังตัวอย่างที่แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่าแรงดันออสโมติกของสารละลายอิมิตัวของสารที่ใช้ในทางเภสัชกรรม (7)

สารหรือสารผสม	แรงดันออสโมซิส (มิลลิเมตรปรอท)
Lactose – Fructose	500
Dextose - Fructose	450
Sucrose - Fructose	430
Mannitol - Fructose	415
Sodium Chloride	356
Fructose	355
Lactose - Sucrose	250
Potassium Chloride	245
Lactose - Dextose	225
Mannitol - Dextose	225
Dextose - Sucrose	190
Mannitol - Sucrose	170
Dextose	82
Potassium Sulfate	39
Mannitol	38
Sodium Phosphate Tribasic.12H ₂ O	36
Sodium Phosphate Dibasic.7H ₂ O	31
Sodium Phosphate Dibasic.12H ₂ O	31
Sodium Phosphate Dibasic Anhydrous	29
Sodium Phosphate Monobasic.H ₂ O	28

เยื่อกึ่งผ่าน (Semi-permeable membrane)

สารก่อกฟิล์มที่ใช้ในระบบนี้จะเป็นโพลีเมอร์ที่มีคุณสมบัติยอมให้น้ำผ่านเข้า-ออกได้แต่สารละลายอื่นผ่านไม่ได้ และสามารถคงรูปร่างและไม่ยืดหยุ่น เช่น เซลลูโลส อะซีเตท เซลลูโลสไตรอะซีเตท โพลียูรีเทน โพลีเอทิลีน และโพลีเอไมด์

สารก่อรู (pore former)

สารก่อรูจะต้องมีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี เช่น ซอร์บิทอล ยูเรีย โพลีเอทิลีนไกลคอล และซูโครส เป็นต้น เมื่อสัมผัสกับน้ำแล้วจะละลายออกไป ทำให้เกิดช่องเปิดหลายๆ ช่องเพื่อเป็นทางให้ยาออกแทนการเจาะรูด้วยเลเซอร์

พลาสติกไซเซออร์

พลาสติกไซเซออร์อาจจะมีคุณสมบัติการละลายน้ำแตกต่างกันไปได้ ใช้เป็นส่วนประกอบในน้ำยาเคลือบซึ่งจะสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาออกมาได้ โดยขึ้นกับการละลายของพลาสติกไซเซออร์ตัวนั้น พลาสติกไซเซออร์ที่ละลายน้ำได้ดี เช่น โพลีเอทิลีนไกลคอล และ พลาสติกไซเซออร์ที่ละลายน้ำได้น้อย เช่น ไดบิวทิลซีบาเคต

คุณสมบัติของสารเคมี

Metoprolol Tartrate (8)

ยาเมโทโพรลอลเป็นยาในกลุ่ม β_1 -selective adrenergic blocker agent ที่มีฤทธิ์ต้านผลของ catecholamines โดยแย่งจับกับ β_1 -adrenergic receptors ภายในกล้ามเนื้อหัวใจ อย่างไรก็ตาม ยาเมโทโพรลอลในขนาดสูงสามารถมีฤทธิ์เป็น β_2 -adrenergic blocker agent ได้ ยาเมโทโพรลอลดูดซึมได้ดีโดยการรับประทาน ละลายในไขมันสูง ใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจขาดเลือด และการเต้นของหัวใจไม่เป็นจังหวะ เป็นยาที่ใช้ได้อย่างปลอดภัยและได้ผลดี

สูตรโมเลกุล: $(C_{15}H_{25}NO_3)_2$

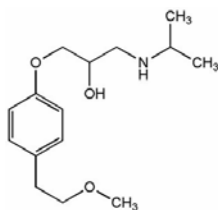
น้ำหนักโมเลกุล: 685

ลักษณะ: เป็นผลึกสีขาวหรือไม่มีสี รสขม

สมบัติทางเคมี: ละลายน้ำได้ดีมาก และละลายได้ดีในแอลกอฮอล์

ชื่อทางเคมี: di[(RS)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-1-(isopropylamino)propan-2-ol] tartrate

โครงสร้างทางเคมี :



Fructose (8)

เป็นสารช่วยให้เกิดแรงดันออสโมซิส (osmogent) สูตรโมเลกุลคือ $C_6H_{12}O_6$ มีลักษณะเป็นผลึกไม่มีสี หรือผงผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น รสหวานมาก

Lactose (8)

เป็นสารช่วยให้เกิดแรงดันออสโมซิส สูตรโมเลกุลคือ $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ (monohydrate) มีลักษณะเป็นผงหรือผลึก สีขาว ไม่มีกลิ่น รสหวานเล็กน้อย

Cellulose acetate (8)

เป็นสารก่อก้อนในตำรับ มีลักษณะเป็นผงสีค่อนข้างขาวถึงขาว เป็นเพลดืดหรือเป็นเกล็ด ไม่มีรสชาติ ไม่มีกลิ่นหรืออาจมีกลิ่นของ acetic acid เล็กน้อย ละลายในตัวทำละลายผสมของ acetone-water, dichloromethane-ethanol, dimethylformamide และ dioxane

Povidone (PVP) (8)

เป็นสารก่อก้อนในตำรับ สูตรโมเลกุล คือ $(C_6H_9NO)_n$ มีลักษณะเป็นผงสีขาวถึงครีมขาว เกือบไม่มีกลิ่นถึงไม่มีกลิ่น ดูดความชื้นง่าย ละลายได้ดีในน้ำ, ethanol และ methanol

น้ำหนักโมเลกุล: PVP K30 50000

PVP K90 1000000

PVP ที่มี K-value < 30 จะผลิตโดยวิธี spray-drying จึงมีลักษณะเป็นทรงกลม

PVP ที่มี K-value > 90 จะผลิตโดยวิธี drum drying จึงมีลักษณะเป็นเกล็ด

Polyethylene glycol (8)

เป็นสารก่อก้อนและพลาสติกไซเซอริในตำรับ สูตรโมเลกุลคือ $HOCH_2(CH_2OCH_2)_mCH_2OH$ โดยที่ m เป็นจำนวนของ oxyethylene groups เมื่อน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มขึ้น ความหนืดจะเพิ่มขึ้น

ของเหลว น้ำหนักโมเลกุล 200-600 มีลักษณะใส ไม่มีสีหรือสีเหลืองเล็กน้อย ถ้าเป็นของเหลวหนืด ค่อนข้างไม่มีกลิ่น รสขมค่อนข้างเผ็ดร้อน

ของแข็ง น้ำหนักโมเลกุลมากกว่า 1000 มีลักษณะเป็นสีขาวหรือใส เงามหวน เกรด 600 หรือมากกว่าสามารถไหลได้ดี ละลายได้ใน acetone, dichloromethane, ethanol และ methanol ทุกเกรดละลายได้ดีในน้ำ

Dibutyl Sebacate (8)

เป็นพลาสติกไซเซอรินตำรับ สูตรโมเลกุลคือ $C_{18}H_{34}O_4$ น้ำหนักโมเลกุลคือ 314 มีลักษณะเป็นของเหลวคล้ายน้ำมัน ใส ไม่มีสี ละลายใน ethanol, isopropanol และ mineral oil ไม่ละลายในน้ำ

Talcum (8)

เป็นสารหล่อลื่น สูตรโมเลกุลคือ $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$ มีลักษณะเป็นผงละเอียดสีขาวถึงขาวเทา ไม่มีกลิ่น ไม่ละลายในกรด, ต่างเจือจาง organic solvent และน้ำ

Colloidal silicon dioxide (Aerosil[®]) (8)

เป็นสารหล่อลื่น สูตรโมเลกุลคือ SiO_2 มีลักษณะเป็นผงเบาสีน้ำเงินขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ ไม่ละลายใน organic solvent, กรดและน้ำ ยกเว้นใน hydrofluoric acid ละลายในสารละลาย sodium hydroxide ที่ร้อน

Magnesium stearate (8)

เป็นสารหล่อลื่น สูตรโมเลกุลคือ $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$ มีลักษณะเป็นผงละเอียดสีขาว มีกลิ่นและรสเฉพาะตัว ไม่ละลายใน ethanol, ethanol (95%), ether และน้ำ ละลายได้เล็กน้อยในเบนซีนและ ethanol (95%) ที่อุ่น

วัสดุและวิธีการวิจัย

สารเคมี

1. Metoprolol Tartrate BP/EP (B/NO MT-20/00, Karinco, Italy)
2. Fructose (Lot No. TK4B1704J, Rama production, Thailand)
3. Lactose (Lot No. EN/20200 A6644, Wyndale[®], New Zealand)
4. PVP K30 (Lot No. 03200076145, Namsiang, Thailand)
5. Ethanol 95% (Lot No. 29953, โรงงานสุรา องค์การสุรา กรมสรรพสามิต, ประเทศไทย)
6. Dibutyl sebacate (Lot No. 07729JB, Aldrich inc., USA)
7. Magnesium stearate (Lot No. 90055/00218, Unimer, Switzerland)
8. Talcum (Lot No. 21013/040816, Liaoning Metals and Minerals, China)
9. Colloidal silicon dioxide (Lot No. 1514027, Degussa, Germany)
10. Cellulose acetate (Lot No. 10324BU, Aldrich, USA)
11. Acetone (Union chemical 1986 Co. Ltd., Thailand)
12. Isopropyl alcohol (Fisher Scientific UK Limited, UK)
13. Monobasic potassium phosphate (Lot No. F9M221, Ajax chemicals, Australia)
14. Sodium hydroxide (Lot No. 802239, Ajax chemicals, Australia)

เครื่องมือและอุปกรณ์

1. UV/visible spectrophotometer (DU[®] 650, Beckman Instruments, USA)
2. Fette single punch tablet machine (Model Exacta 1, Hamburg, Germany)
3. Analytical balance (Model A 200S, Sartorius, Germany)
4. Electronic precision balance (Model 1581 MP 8-1, Sartorius, West Germany)
5. Hardness, diameter, thickness tester (Pharmatest Ptb311, D6452, Hamburg, Germany)
6. Friabilator (Pharmatest Ptf3RA, D-63512, Hamburg, Germany)
7. Disintegration test apparatus (Model 72RB, Hanson Research, Chatsworth, USA)
8. Dissolution apparatus (SR8-plus Q-pak[™], Hanson Research, Chatsworth, USA)
9. Tumbling mixer (Rotomixer[®], Forster Equipment Co. Ltd., England)
10. Perforated pan coater (Thai coater[®], Model 15''(L), Pharmaceuticals and Medical Supply LP, Thailand)
11. Hot air oven (Kan Seng Lee Engineering Co. Ltd, Thailand)
12. Sonicator (Bransonic[®], Model 2510E-MT, Branson Ultrasonics Corporation, USA)
13. Scanning Electron Microscope (S-2500, Hitachi Ltd, Tokyo, Japan)
14. Planetary mixer (Kitchen Aids[®], Forster Equipment Co. Ltd., USA)
15. Magnetic stirrer (Pyro_Mac Stir[®], Model L344, Labinco, Netherlands)
16. pH meter (Model MP220, Mettler Toledo, Switzerland)
17. Peristaltic pump (Watson-Marlow 505S, England)

วิธีการวิจัย

1. เตรียมยาเม็ดเมโทโพลอล โดยใช้วิธี wet granulation

1.1 สูตรตำรับยาเม็ด เมโทโพลอล

(300 g / batch)

เมโทโพลอล ทาร์เทรต	93.75
Lactose	97.13
Fructose	97.13
1%PVP K30 (5% W/V in EtOH)	3.00
Aerosil	0.75
Magnesium stearate	6.00
Talcum	2.25

1.2 วิธีเตรียมยาเม็ด

- ก. นำผงยาเมโทโพลอล ฟรุกโตสและแลคโตส ผ่านร่อนขนาด 60 mesh ผสมกันใน Tumbling mixer นาน 10 นาที
- ข. ชั่ง PVP K30 ละลายใน 95% เอทานอลให้มีความเข้มข้นของสารละลาย 5% น้ำหนักโดยปริมาตร
- ค. เตรียม damp mass ใน planetary mixer โดยค่อยๆ เทสารละลายในข้อ ข. ลงในส่วนผสมข้อ ก. ผสมจนได้เป็น damp mass แล้วผ่านร่อนขนาด 16 mesh ด้วยเครื่อง oscillating granulator
- ง. นำแกรนูลไปอบแห้งที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส 4 ชั่วโมง และนำแกรนูลที่ได้อบแห้งแล้วผ่านร่อนขนาด 18 mesh ด้วยเครื่อง oscillating granulator
- จ. นำแกรนูลแห้ง talcum และ aerosil ที่ผ่านร่อนขนาด 80 mesh ผสมให้เข้ากัน ด้วยเครื่อง tumbling mixer เป็นเวลา 10 นาที หลังจากนั้นเติม magnesium stearate ผสมต่อเป็นเวลา 5 นาที
- ฉ. นำส่วนผสมที่ได้มาตอกเม็ด ด้วยเครื่องตอกไฟฟ้าชนิดสากเดียว ใช้สากหน้าโค้งที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 8.0 มม. ให้มีน้ำหนัก 320 มก.ต่อเม็ด

2. การเคลือบยาเม็ดเมโทโพลอล

2.1 สูตรน้ำยาเคลือบฟิล์ม (ต่อยาเม็ดแกน 2 กิโลกรัม)

ส่วนประกอบน้ำยาเคลือบ				
สูตรที่	CA (%w/w)	PVP K30 (%w/w of CA)	PEG 400 (%w/w of CA)	DBS (%w/w of CA)
1	4	10	-	-
2	4	10	10	-
3	4	10	20	-
4	4	10	0	10
5	4	10	0	20

2.2 การเตรียมน้ำยาเคลือบ

- ก. โพรยเซลลูโลสอะซิเตท ตามสูตรลงใน acetone 1000 มล.
- ข. โพรย PVP ตามสูตรลงใน isopropanol 500 มล.
- ค. เทส่วนผสมข้อ ข. ลงข้อ ก. คนจนใส
- ง. ถ้าในสูตรมีพลาสติกไซเซอร์ ให้เติมลงตอนท้ายสุด
- จ. เติม acetone จนมีปริมาตร 2000 มล.

2.3 การเคลือบยาเม็ด

โดยการนำยาเม็ดมาเคลือบด้วยน้ำยาเคลือบสูตรต่างๆ สูตรละ 2 กก. ใช้เครื่อง perforated pan coater (Thai coater[®]) และใช้สภาวะดังต่อไปนี้

เวลาในการอุ่นเม็ดยาก่อนเคลือบ	30	นาที
อุณหภูมิลมเข้า	50-60	องศาเซลเซียส
อุณหภูมิลมออก	30-40	องศาเซลเซียส
Atomizing pressure	1	kgf/cm ²
Pan speed	1-2	รอบต่อนาที
อุณหภูมิในการทำเม็ดยาให้แห้ง	43-45	องศาเซลเซียส
เวลาในการทำเม็ดยาให้แห้ง	30	นาที

3. การประเมินยาเม็ดเมโทโพรลอล

3.1 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเมโทโพรลอล

ก. ความแข็ง

สุ่มเม็ดยา 10 เม็ดนำมาวัดความแข็งด้วยเครื่อง Hardness, diameter, thickness tester นำค่าที่ได้มาคำนวณหาค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

ข. ความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลาง

สุ่มเม็ดยา 10 เม็ดนำมาวัดความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลางด้วยเครื่อง Hardness, diameter, thickness tester นำค่าที่ได้มาคำนวณหาค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

ค. ความกรอบ

ทำตามข้อกำหนดของ USP 27 โดยชั่งเม็ดยาให้ได้น้ำหนัก 6.5 กรัมอย่างละเอียด นำไปหาความกรอบโดยใช้เครื่อง friabilator ที่ความเร็ว 25 รอบ/นาที เป็นเวลา 4 นาที บัดฝุ่นผงยาและชั่งน้ำหนักทั้งหมดหลังทดสอบ คำนวณหา % ความกรอบจากสูตรดังนี้

$$\% \text{ความกรอบ} = \frac{(\text{น้ำหนักเม็ดยาก่อนทดสอบ} - \text{น้ำหนักเม็ดยาหลังทดสอบ}) * 100}{\text{น้ำหนักเม็ดยาก่อนทดสอบ}}$$

ง. การแตกตัวของเม็ดยา

ทำตามข้อกำหนดของ USP 27 สุ่มเม็ดยา 6 เม็ดทำการทดสอบการแตกตัวโดยใช้เครื่อง disintegration test apparatus ใช้ medium คือน้ำกลั่นซึ่งควบคุมอุณหภูมิให้อยู่ในช่วง $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ หาเวลาการแตกตัวของยาเม็ดแต่ละเม็ดพร้อมทั้งหาค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

3.2 การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ

ทำตามข้อกำหนดของ BP 2004

ก. การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารละลายเมโทโพรลอลใน absolute ethanol

เตรียมสารละลายมาตรฐานเมโทโพรลอล จาก stock solution ให้มีความเข้มข้น 0.05 , 0.10 , 0.15 , 0.20 , 0.25 mg/ml ตามลำดับ ทำการวัดการดูดกลืนแสง uv ที่ความยาวคลื่นเท่ากับ 274 nm. โดยใช้ absolute ethanol เป็น blank นำ

ค่าที่ได้ไป plot กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและค่าการดูดกลืนแสง uv คำนวณหาสมการเส้นตรงและค่า R²

ข. การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาเมโทโพรลอล

ชั่งน้ำหนักยาเม็ดเมโทโพรลอลจำนวน 10 เม็ด บดยาเม็ดยาเข้าด้วยกันด้วย โกร่งและชั่งผงยาให้มีน้ำหนักเท่ากับน้ำหนักเฉลี่ย 1 เม็ด เติม absolute ethanol 75 ml. ลงในแต่ละ flask ใส่ในเครื่อง ultrasonic เป็นเวลา 15 นาที ที่ตั้งไว้ให้เย็นปรับ ปริมาตรด้วย absolute ethanol จนได้ 100 ml. ผสมให้เข้ากันแล้วกรองด้วย กระดาษกรอง จากนั้นดูดสารละลายที่กรองแล้ว 10 ml. ลงใน volumetric flask 25 ml. ละลายด้วย absolute ethanol ผสมให้เข้ากันใช้เป็นสารละลายตัวอย่างเพื่อทำ การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญเมโทโพรลอล แล้วนำสารละลายตัวอย่างที่ได้ไป วัดค่าการดูดกลืนแสง uv ที่ความยาวคลื่น 274 nm. แล้วนำมาคำนวณปริมาณยาที่ วิเคราะห์ได้จาก standard curve โดยคำนวณหา % Label amount (% LA) จาก สูตร

$$\%LA = \frac{\text{ปริมาณยาที่วิเคราะห์ได้ (มก.)} \times 100}{\text{ปริมาณยาที่ระบุบนฉลาก (มก.)}}$$

3.3 หาความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (content uniformity) ของยาเม็ดการวิเคราะห์ เมโทโพรลอล (ตามข้อกำหนด USP27)

ก. การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารละลายเมโทโพรลอลใน absolute ethanol

ทำเช่นเดียวกับข้อ 3.2 ก.

ข. การวิเคราะห์หาความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (content uniformity) ของยาเม็ด เมโทโพรลอล

สุ่มเม็ดยา 30 เม็ด วิเคราะห์ทีละเม็ดจำนวน 10 เม็ด นำแต่ละเม็ดใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 100 มล. เติม absolute ethanol 70 มล. นำไป sonicate 30 นาที แล้วปรับปริมาตรด้วย absolute methanol จนครบ 100 มล. ผสมให้เข้ากัน แล้วกรองด้วยกระดาษกรองเบอร์ 1 จากนั้นไปเตรียสารละลายที่กรองได้ 5 มล. ลง ใน volumetric flask ขนาด 100 มล. เจือจางด้วย absolute ethanol ผสมให้เข้า กัน ใช้เป็นสารละลายตัวอย่างเพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญเมโท โพรลอล ด้วยการวัดค่าการดูดกลืนแสง UV ที่มีความยาวคลื่น 274 nm. คำนวณหา

ปริมาณเมโทปโพลอล ที่วิเคราะห์ได้จากกราฟมาตรฐาน และคำนวณหาค่า %label amount (%LA) จากสูตร

$$\%LA = \frac{\text{ปริมาณยาที่วิเคราะห์ได้ (มก.)} \times 100}{\text{ปริมาณยาที่ระบุบนฉลาก (มก.)}}$$

3.4 การประเมินการละลายของยาเม็ดเมโทปโพลอล (2)

ก. การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารละลายเมโทปโพลอลใน buffer solution pH 6.8

ซึ่งตัวยาเมโทปโพลอล 500 มก. โดยละเอียดลงใน volumetric flask 100 มล. ละลายด้วย pH 6.8 buffer solution ผสมให้เข้ากันได้เป็น stock standard solution ที่ความเข้มข้น 5 mg/ml จากนั้นเตรียมสารละลายมาตรฐาน เมโทปโพลอล ให้มีความเข้มข้น 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25 mg/ml ตามลำดับ ทำการวัดค่าการดูดกลืนแสง UV ที่ความยาวคลื่นแสง 273 nm. โดยใช้ pH 6.8 buffer solution เป็น blank คำนวณหาสมการเส้นตรงและค่า R²

ข. ประเมินการละลายยาเม็ดเมโทปโพลอล ทาร์เทรต ตามข้อกำหนดที่ Singh Rekhi และ คณะเคยศึกษาใน (2) โดยมีข้อกำหนดดังนี้

Apparatus: 2 (Paddle)

ความเร็วรอบ: 50 rpm

สารละลายที่ทดสอบ: pH 6.8 buffer ปริมาตร 900 ml

เวลาที่ทดสอบ: 12 ชั่วโมง

ประเมินโดยสุ่มตัวอย่างสารละลายขึ้นมาตรฐานตรวจสอบทุก 15 นาที และ 30 นาที จนครบ 12 ชั่วโมง

ค. การประเมินการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดเมโทปโพลอล ทาร์เทรต ตามสมการ Zero order, First order และ Higuchi

ผลการวิจัย

ยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต

ยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต เตรียมโดยวิธี wet granulation และตอกเป็นเม็ดด้วยเครื่องตอกยาไฟฟ้าชนิดสากเดี่ยว จากนั้นนำมาประเมินผลได้ ดังนี้

1. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแกนเมโทโพรลอล ทาร์เทรต

1.1 ความหนา และความแข็ง

การประเมินความหนา และความแข็งของยาเม็ดเมโทโพรลอลทาร์เทรต แสดงในตารางที่ 2

1.2 ความกร่อนของยาเม็ด

ยาเม็ดที่นำมาประเมินมีน้ำหนักก่อนทดสอบเท่ากับ 3.540 กรัม และน้ำหนักหลังการทดสอบเท่ากับ 3.528 กรัม เมื่อนำผลมาคำนวณความกร่อนตามสูตร จะได้ความกร่อนของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต เท่ากับ 0.33

1.3 เวลาในการแตกตัว

ผลการประเมินการแตกตัวของยาเม็ด แสดงในตารางที่ 3

2. การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาเมโทโพรลอล ทาร์เทรต ในยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต

2.1 การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารมาตรฐานเมโทโพรลอล ทาร์เทรตใน absolute ethanol

นำสารละลายมาตรฐานเมโทโพรลอล ทาร์เทรต ไป scan spectrum พบว่า ค่าการดูดกลืนแสง UV สูงสุดที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร จากนั้นนำสารละลายมาตรฐานที่ความเข้มข้นต่างๆ คือ 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25 มก./มล. มาวัดค่าการดูดกลืนแสง UV ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร ได้ค่าการดูดกลืนแสงตามตารางที่ 4 ซึ่งนำมาพลอตกราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสง UV และความเข้มข้นจะได้เป็นเส้นตรง ดังแสดงในรูปที่ 2

2.2 ปริมาณตัวยาเมโทโพรลอล ทาร์เทรต

ผลการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาโปรปราโนลอล แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 2 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เตรต

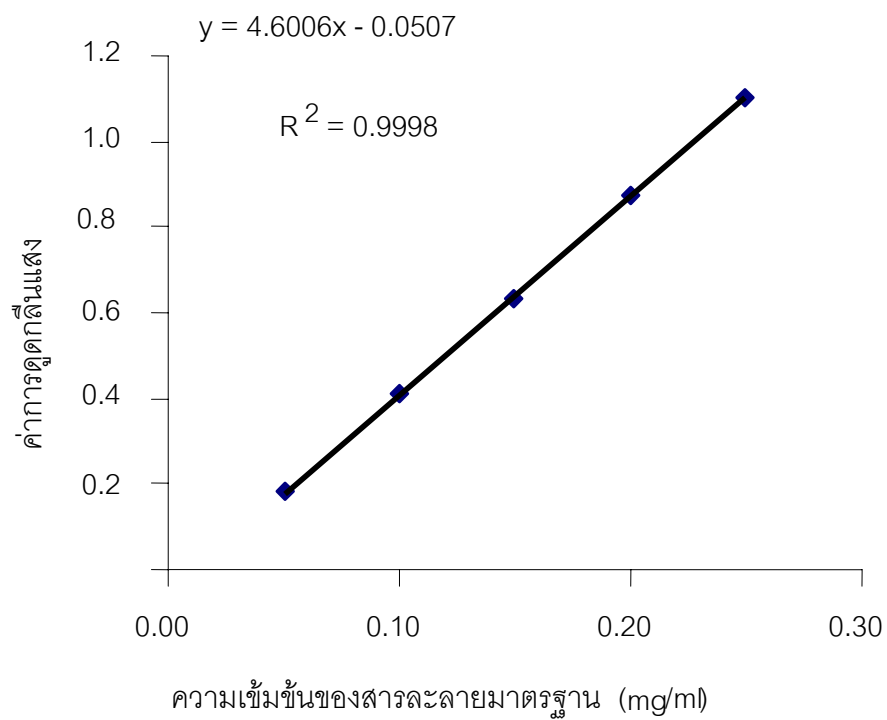
เม็ดที่	เส้นผ่านศูนย์กลาง (mm)	ความหนา (mm)	ความแข็ง (kg)
1	9.97	4.28	16.6
2	10.00	4.33	18.6
3	9.97	4.33	18.0
4	10.00	4.33	18.1
5	10.00	4.35	18.7
6	10.00	4.30	18.2
7	10.00	4.44	17.5
8	10.00	4.34	16.9
9	9.98	4.37	16.3
10	9.97	4.34	19.5
mean	9.99	4.34	17.8
max	10.00	4.44	19.5
min	9.97	4.28	16.3
S.D.	0.01	0.04	1.01

ตารางที่ 3 เวลาในการแตกตัวของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เตรต

เม็ดที่	เวลาในการแตกตัว (นาที)
1	4.01
2	4.33
3	4.52
4	4.28
5	4.35
6	4.27
mean	4.29
max	4.52
min	4.01
S.D.	0.17

ตารางที่ 4 ค่าการดูดกลืนแสง UV ของสารละลายมาตรฐานเมโทโปรลอล ทาร์เทรตใน Absolute Ethanol ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

ความเข้มข้น (mg/ml)	ค่าการดูดกลืนแสง
0.05	0.1801
0.10	0.4121
0.15	0.6313
0.20	0.8738
0.25	1.0994



รูปที่ 2 กราฟมาตรฐานของสารละลายมาตรฐานเมโทโปรลอล ทาร์เทรตใน Absolute ethanol ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

ตารางที่ 5 ปริมาณตัวยาเมโทโพรลอล ทาร์เทรตในยาเม็ด

ตัวอย่างที่	% Label amount
1	98.69
2	96.66
3	98.83

3. การวิเคราะห์หา content uniformity ของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต

3.1 การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารละลายมาตรฐานเมโทโพรลอล ทาร์เทรต ใน absolute ethanol

แสดงผลเช่นเดียวกับข้อ 2.1

3.2 content uniformity

ผลการวิเคราะห์ content uniformity ของยาเม็ดแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 content uniformity ของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต

ตัวอย่าง	% Label amount
1	99.91
2	96.82
3	96.39
4	88.97
5	91.10
6	100.64
7	97.86
8	98.29
9	99.27
10	93.97
mean	96.32
max	100.64
min	88.97
S.D.	3.65

ยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคบี้ม

1. การประเมินสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคบี้ม

1.1 ความหนาและความแข็ง

ผลการประเมิน ความหนาและความแข็งของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคบี้มแต่ละสูตร แสดงในตารางที่ 7 และ 8 ตามลำดับ

2. การประเมินการปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต

2.1 การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารมาตรฐานเมโทโพรลอล ทาร์เทรต ใน pH 6.8 buffer solution

จากการนำสารละลายมาตรฐานความเข้มข้น 5 มก./มล. ไป scan spectrum พบว่า ค่าการดูดกลืนแสง UV สูงสุดที่ความยาวคลื่น 273 นาโนเมตร จากนั้นนำสารละลายมาตรฐานที่มีความเข้มข้นต่างๆ คือ 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25 มก./มล. มาวัดค่าการดูดกลืนแสง UV ที่ความยาวคลื่น 273 นาโนเมตร ได้ค่าการดูดกลืนแสงตามตารางที่ 9 ซึ่งนำมาพลอตกราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสง UV และความเข้มข้นจะได้เป็นเส้นตรง ดังแสดงรูปที่ 3

2.2 การปลดปล่อยของยาเม็ดโพรปราโนลอลออสโมติคบี้ม

ผลการประเมินการปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคบี้มในแต่ละสูตร แสดงในตารางที่ 10-14 และการเปรียบเทียบการปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคบี้มในแต่ละสูตรแสดงในรูปที่ 4

เมื่อนำข้อมูลการละลายของแต่ละสูตรในช่วงที่มีความชันเป็นเส้นตรง ซึ่งมีค่าตั้งแต่ 20%-80% มาสร้างเป็นกราฟแผนภูมิเส้น ตามสมการแม่แบบต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 15-17 และรูปที่ 5-7

ตารางที่ 7 ความหนาของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบีบแต่ละสูตร

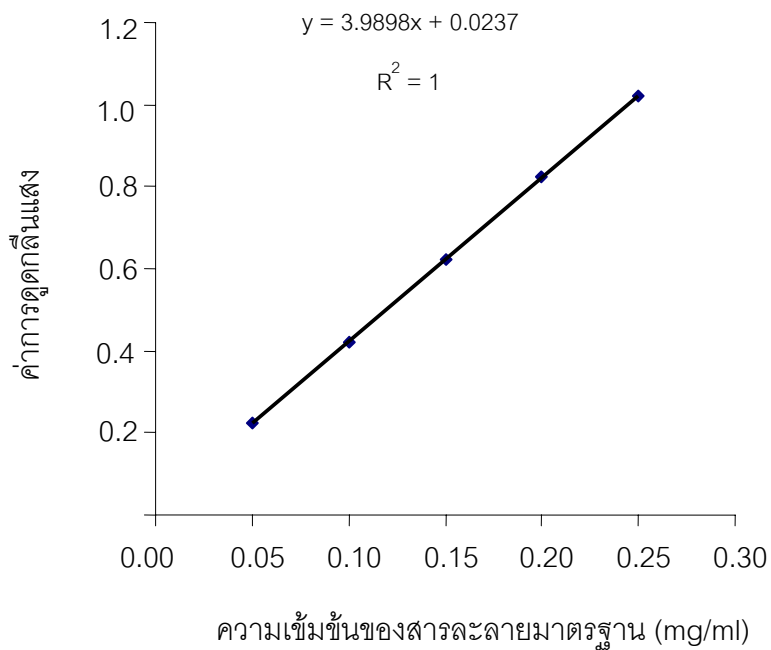
เม็ดที่	ความหนา (mm)			
	PEG 10%	PEG 20%	DBS 10%	DBS 20%
1	4.41	4.45	4.41	4.37
2	4.45	4.47	4.34	4.31
3	4.45	4.39	4.14	4.44
4	4.49	4.37	4.41	4.44
5	4.39	4.53	4.42	4.46
6	4.43	4.53	4.47	4.42
7	4.43	4.46	4.43	4.42
8	4.48	4.46	4.48	4.37
9	4.39	4.39	4.42	4.44
10	4.48	4.44	4.49	4.44
mean	4.44	4.45	4.40	4.41
max	4.49	4.53	4.49	4.46
min	4.39	4.37	4.14	4.31
S.D.	0.04	0.05	0.10	0.05

ตารางที่ 8 ความแข็งแรงของยาเม็ดเมโทโปรลอล ทาร์เทรตออสโมติคัมตั้งแต่ละสูตร

เม็ดที่	ความแข็งแรง (kg)			
	PEG 10%	PEG 20%	DBS 10%	DBS 20%
1	16.4	16.5	13.5	13.7
2	17.2	19.8	13.7	16.2
3	17.0	12.6	14.9	16.7
4	14.6	12.9	14.7	14.1
5	15.9	14.9	13.6	14.5
6	16.4	15.3	15.7	16.0
7	14.8	12.9	13.7	15.7
8	19.1	14.1	15.8	14.2
9	16.3	15.7	14.8	15.1
10	16.7	13.8	14.8	15.3
mean	16.4	14.8	14.5	15.2
max	19.1	19.8	15.8	16.7
min	14.6	12.6	13.5	13.7
S.D.	1.28	2.17	0.87	0.99

ตารางที่ 9 ค่าการดูดกลืนแสง UV ของสารละลายมาตรฐาน Metoprolol ใน pH 6.8 buffer solution ที่ความยาวคลื่น 273 nm

ความเข้มข้น (mg/ml)	ค่าการดูดกลืนแสง
0.05	0.2231
0.10	0.4229
0.15	0.6218
0.20	0.8218
0.25	1.0211



รูปที่ 3 กราฟแสดงค่าการดูดกลืนแสง UV ของสารละลายมาตรฐาน Metoprolol tartate ใน pH 6.8 buffer solution ที่ความยาวคลื่น 273 nm

ตารางที่ 10 การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบิม
สูตรที่ 1 CA 10%w/w และ PVP K30 10%w/w ของ CA content

เวลา (ชั่วโมง)	% Dissolution							
	เม็ดที่						Average	SD
	1	2	3	4	5	6		
0.0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
0.5	0	0	0	0	0	0	0	0.0
1.0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
1.5	0	0	0	0	0	0	0	0.0
2.0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
2.5	0	0	5	7	2	3	3	2.6
3.0	4	6	11	13	10	10	9	3.3
3.5	12	13	17	19	17	16	16	2.9
4.0	17	18	23	25	24	22	22	3.1
4.5	22	23	28	30	31	27	27	3.5
5.0	27	28	32	34	37	32	32	3.7
5.5	31	32	37	38	42	37	36	4.1
6.0	36	36	41	42	47	42	41	4.2
6.5	39	39	45	45	51	47	44	4.7
7.0	42	43	48	49	55	52	48	4.8
7.5	46	46	51	52	58	55	51	4.9
8.0	49	49	54	55	60	59	54	4.7
8.5	51	52	57	57	63	61	57	4.6
9.0	54	54	60	60	65	64	60	4.5
10.0	58	59	64	64	69	67	63	4.2
11.0	62	63	67	68	71	70	67	3.5
12.0	66	65	70	70	73	72	70	3.3

ตารางที่ 11 การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบิ๊ม

สูตรที่ 2 CA 10%w/w, PVP K30 10% w/w และ PEG 400 10 %w/w ของ CA content

เวลา (ชั่วโมง)	% Dissolution							
	เม็ดที่						Average	SD
	1	2	3	4	5	6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
0.5	0	0	0	0	0	0	0	0.0
1	1	0	0	0	0	0	0	0.4
1.5	10	0	0	0	4	0	2	3.7
2	18	2	0	3	11	1	6	6.3
2.5	24	8	9	10	17	8	13	6.0
3	30	14	15	15	23	14	19	5.8
3.5	35	20	22	21	29	20	24	5.6
4	39	25	27	26	34	26	29	5.3
4.5	44	30	32	31	38	30	34	5.0
5	47	36	36	35	42	34	38	4.8
5.5	51	41	40	39	46	38	43	4.5
6	54	46	44	43	50	42	46	4.2
6.5	57	50	47	47	53	45	50	3.9
7	59	55	50	51	56	48	53	3.8
7.5	62	58	53	54	59	51	56	3.6
8	64	61	56	56	61	54	59	3.6
8.5	66	63	59	59	63	56	61	3.4
9	68	65	61	61	65	58	63	3.2
10	71	69	66	66	68	63	67	2.6
11	74	72	70	69	71	67	71	2.3
12	77	75	73	73	74	71	74	1.8

ตารางที่ 12 การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบัม

สูตรที่ 3 CA 10%w/w, PVP K30 10% w/w และ PEG 400 20 %w/w ของ CA content

เวลา (ชั่วโมง)	% Dissolution							
	เม็ดที่						Average	SD
	1	2	3	4	5	6		
0.0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
0.5	0	0	0	0	0	0	0	0.0
1.0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
1.5	0	4	0	0	0	0	1	1.5
2.0	8	13	8	5	11	10	9	2.6
2.5	16	21	17	15	18	19	18	2.0
3.0	22	28	24	24	26	26	25	1.8
3.5	28	34	30	31	32	33	31	2.0
4.0	33	39	36	37	38	39	37	2.2
4.5	38	44	41	43	44	45	42	2.3
5.0	42	49	45	48	49	50	47	2.6
5.5	46	53	49	53	53	55	51	2.8
6.0	50	57	54	57	57	59	55	2.8
6.5	54	60	57	60	61	62	59	2.8
7.0	56	63	60	64	64	65	62	2.9
7.5	59	66	63	66	67	67	65	2.9
8.0	63	69	65	69	70	69	67	2.6
8.5	65	71	68	71	72	71	70	2.6
9.0	67	74	70	73	75	73	72	2.7
10.0	72	78	74	77	79	77	76	2.4
11.0	75	81	77	80	82	80	79	2.4
12.0	79	83	79	82	85	82	82	2.1

ตารางที่ 13 การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกปั๊ม

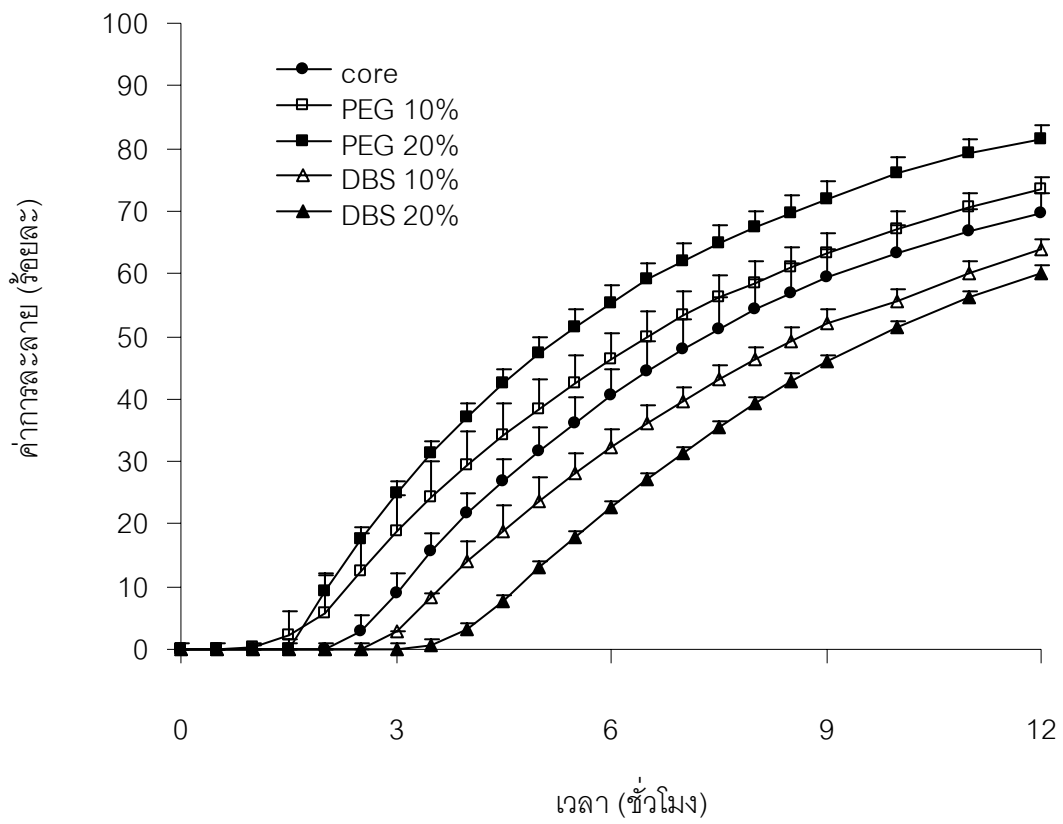
สูตรที่ 4 CA 10%w/w, PVP K30 10% w/w และDBS 10 %w/w ของ CA content

เวลา (ชั่วโมง)	% Dissolution							
	เม็ดที่						Average	SD
	1	2	3	4	5	6		
0.0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
0.5	0	0	0	0	0	0	0	0.0
1.0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
1.5	0	0	0	0	0	0	0	0.0
2.0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
2.5	0	0	0	0	0	0	0	0.0
3.0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
3.5	0	2	0	1	0	0	0	0.7
4.0	2	8	2	7	0	0	3	3.1
4.5	8	13	8	12	2	4	8	4.1
5.0	14	19	13	16	8	9	13	3.8
5.5	18	23	18	20	13	14	18	3.3
6.0	24	27	23	24	19	19	23	3.1
6.5	29	32	27	28	24	24	27	2.8
7.0	33	35	31	32	29	28	31	2.4
7.5	38	39	35	35	33	32	36	2.3
8.0	42	42	39	39	37	36	39	2.1
8.5	45	45	45	42	41	40	43	2.2
9.0	49	48	46	45	44	43	46	2.1
10.0	55	53	52	50	51	49	52	1.9
11.0	60	57	56	55	56	54	56	2.1
12.0	64	61	60	59	60	58	60	1.9

ตารางที่ 14 การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกปั๊ม

สูตรที่ 5 CA 10%w/w, PVP K30 10% w/w และ DBS 20 %w/w ของ CA content

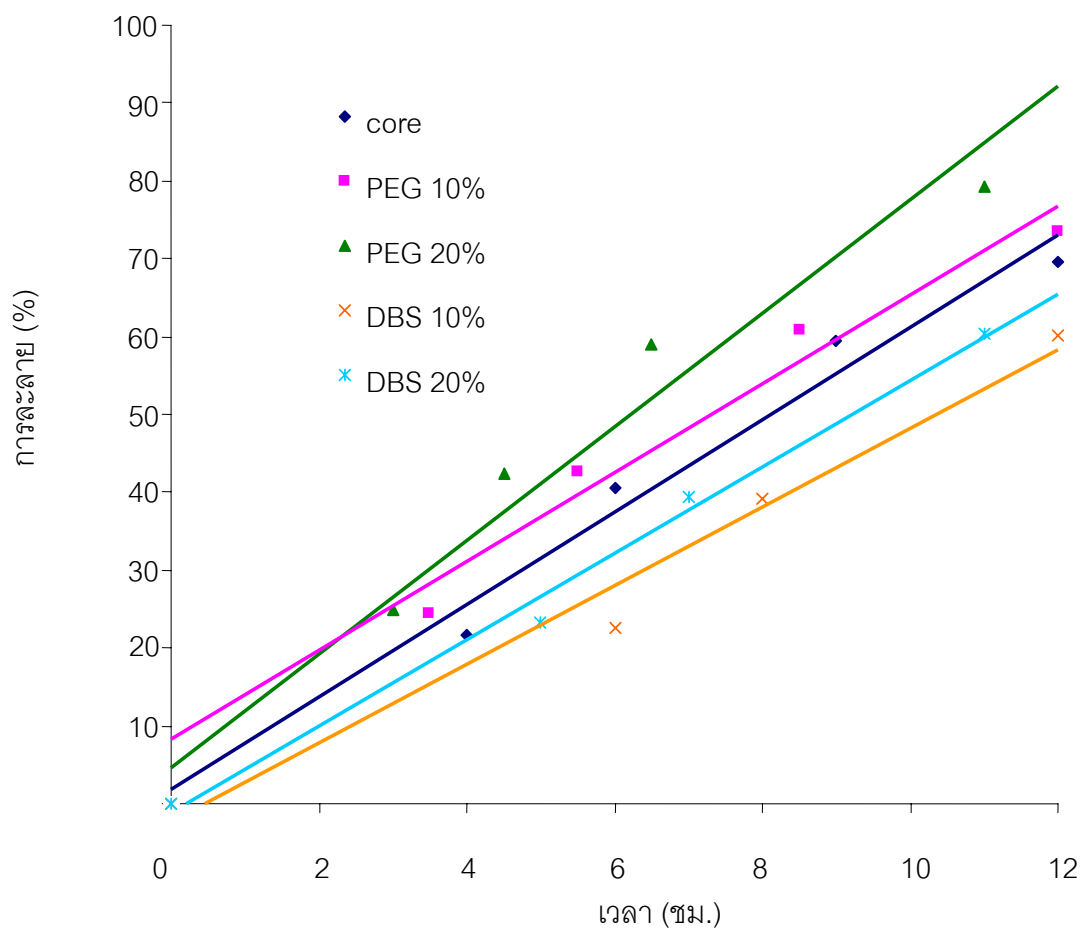
เวลา (ชั่วโมง)	% Dissolution							
	เม็ดที่						Average	SD
	1	2	3	4	5	6		
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.1	0.2
3.0	0.0	3.5	2.8	7.0	4.9	0.0	3.0	2.7
3.5	3.6	9.5	8.0	12.9	9.8	6.3	8.3	3.2
4.0	10.5	13.8	13.2	18.4	15.1	12.8	14.0	2.6
4.5	16.5	17.9	17.7	22.8	20.0	18.7	18.9	2.2
5.0	21.6	22.0	22.0	27.0	24.9	24.4	23.6	2.1
5.5	26.2	25.8	25.9	31.2	29.4	29.3	28.0	2.3
6.0	31.0	29.5	29.7	35.3	33.6	34.1	32.2	2.4
6.5	34.8	32.9	33.3	39.4	37.7	38.3	36.1	2.8
7.0	38.5	36.2	36.4	43.3	41.1	42.2	39.6	3.0
7.5	42.4	39.3	39.6	46.7	44.7	45.9	43.1	3.2
8.0	46.1	42.3	42.2	50.1	47.8	49.2	46.3	3.4
8.5	48.7	45.1	45.1	53.0	50.6	52.4	49.2	3.5
9.0	52.5	47.8	47.6	55.7	53.4	55.4	52.1	3.6
10.0	56.7	52.1	50.7	58.2	56.0	59.1	55.5	3.4
11.0	61.7	57.4	55.7	63.1	58.4	63.7	60.0	3.3
12.0	65.6	61.0	59.6	66.9	60.8	68.8	63.8	3.8



รูปที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบการปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสไมติคีนัม ในแต่ละสูตร

ตารางที่ 15 การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เตรตออสโมติกบิ๊มในแต่ละสูตร
ตามสมการ zero order

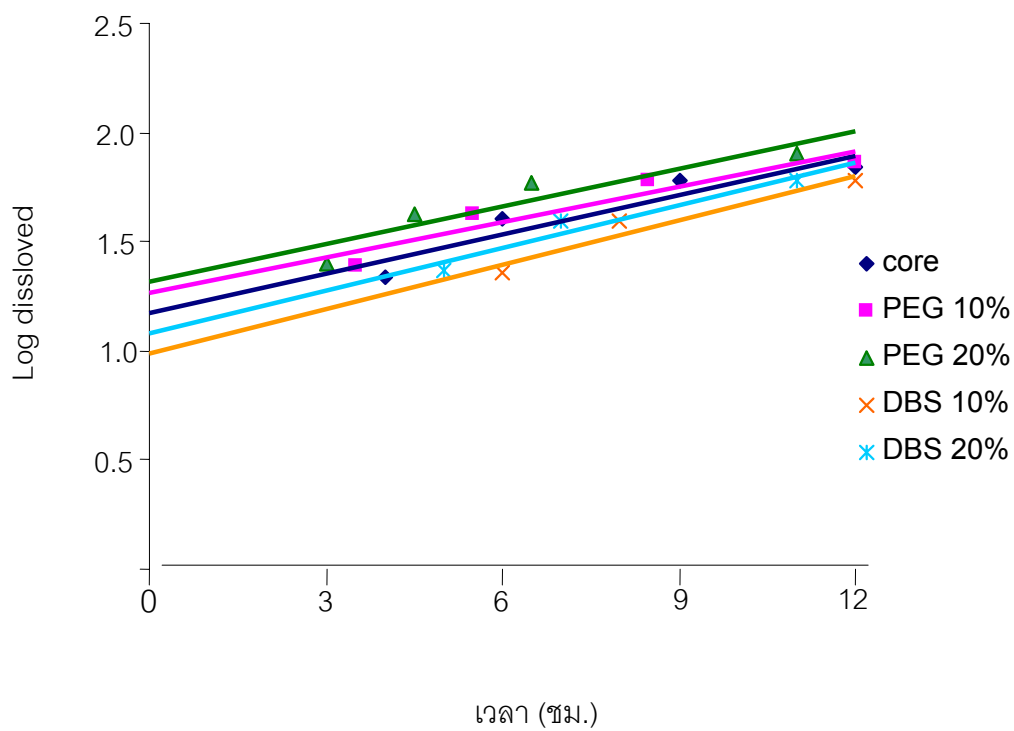
สูตรที่	slope	intercept	R ²
1	7.0926	-6.4482	0.9632
2	7.1487	-1.7615	0.9652
3	7.9660	0.2092	0.9449
4	5.9400	-11.303	0.9356
5	6.4157	-8.6166	0.9658



รูปที่ 5 แสดงการปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เตรตออสโมติกบิ๊มในแต่ละสูตร
ตามสมการ zero order

ตารางที่ 16 การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบิ๊มในแต่ละสูตร
ตามสมการ first order

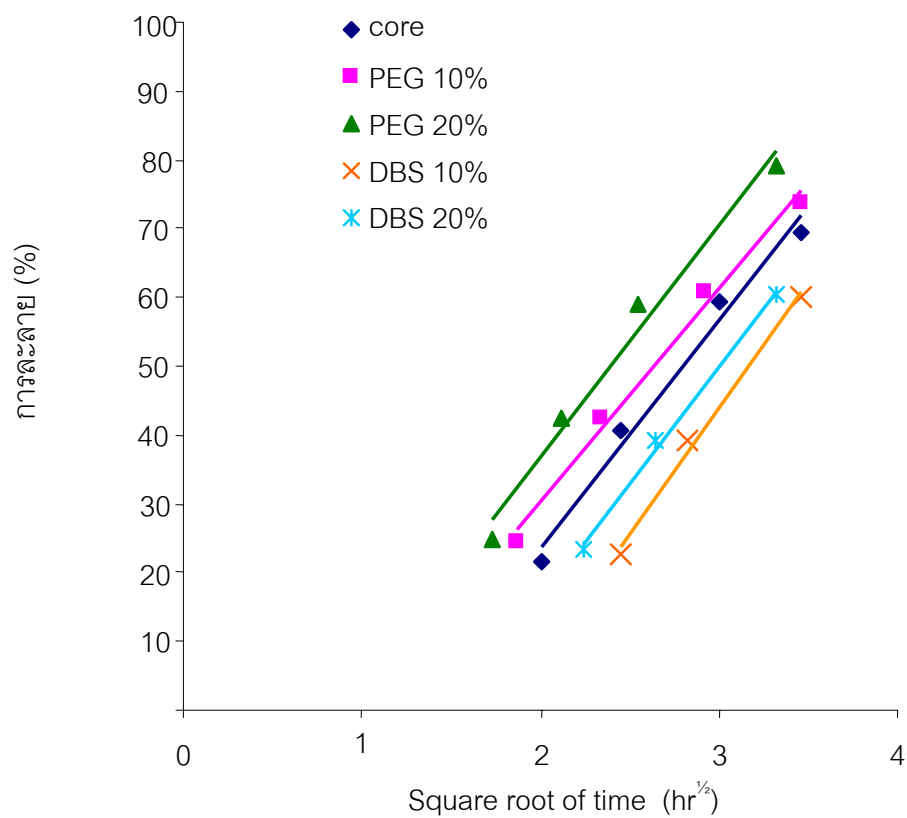
สูตรที่	slope	intercept	R ²
1	0.0605	1.1719	0.8821
2	0.0538	1.2699	0.8892
3	0.0572	1.3156	0.8548
4	0.0675	0.9910	0.9336
5	0.0654	1.0799	0.9405



รูปที่ 6 แสดงการปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบิ๊มในแต่ละสูตร
ตามสมการ first order

ตารางที่ 17 การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบิ๊มในแต่ละสูตร
ตามสมการ Higuchi

สูตรที่	slope	intercept	R ²
1	32.876	-41.849	0.9834
2	30.965	-31.666	0.9888
3	33.872	-30.920	0.9831
4	36.663	66.175	0.9943
5	33.883	-51.590	0.9964



รูปที่ 7 แสดงการปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติกบิ๊มในแต่ละสูตร
ตามสมการ Higuchi

วิจารณ์ผลการวิจัย

1. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพ

1.1 ความหนา และความแข็ง

ผลการประเมินความหนา และความแข็งของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต แสดงในตารางที่ 2

1.2 ความกร่อนของยาเม็ด

เมื่อนำผลมาคำนวณความกร่อนตามสูตรจะได้ความกร่อนของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรต เท่ากับ 0.33 ซึ่งมีค่าน้อยกว่า 1 % ซึ่งผ่านตามเกณฑ์ที่ USP 27 กำหนด

1.3 เวลาในการแตกตัว

ผลการประเมินการแตกตัวของยาเม็ด แสดงในตารางที่ 3 พบว่า ยาเม็ดทุกเม็ดผ่านเกณฑ์ภายใต้ข้อกำหนดของ British Pharmacopeia 2004

2. การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ

จากตารางที่ 5 ปริมาณสารสำคัญมีค่าเท่ากับร้อยละ 98.1 ± 1.0 ของค่าที่ระบุบนฉลาก (labeled amount) ซึ่งผ่านข้อกำหนด คือ ร้อยละ 90-110 ของค่าที่ระบุบนฉลาก ซึ่งเป็นไปตามมาตรฐานของ USP 27

3. การวิเคราะห์ content uniformity ในยาเม็ดโพรปราโนลอล

จากตารางที่ 6 ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญมีค่าอยู่ในช่วงร้อยละ 88 -100 ของค่าที่ระบุบนฉลาก และค่า RSD = 3.6 % ซึ่งเข้าเกณฑ์มาตรฐาน USP 27 กำหนด 10 tablets มีค่าอยู่ในช่วง 85 -115 % LA และค่า RSD ≤ 6.0 %

4. การปลดปล่อยของยาเม็ดโพรปราโนลอลออสโมติคปั๊ม

จากกราฟมาตรฐานของสารละลายเมโทโพรลอลใน Phosphate buffer solution pH 6.8 พบว่า การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคปั๊มสูตรที่ 1 CA 10%w/w และ PVP K30 10%w/w ของ CA content เริ่มการปลดปล่อยที่เวลา 2-2.5 ชั่วโมง และที่ 12 ชั่วโมงมีการปลดปล่อยตัวยาออกมา 70 % โดยเฉลี่ย ดังแสดงในตารางที่ 10

การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคปั๊ม สูตรที่ 2 CA10%w/w และ PVP K30 10% w/w, PEG 400 10 %w/w ของ CA เริ่มการปลดปล่อยที่เวลา 1-2 ชั่วโมง และที่ 12 ชั่วโมงมีการปลดปล่อยตัวยาออกมา 74 % โดยเฉลี่ย ดังแสดงในตารางที่ 11

การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคปั๊ม สูตรที่ 3 CA 10%w/w และ PVP K30 10% w/w, PEG 400 20 %w/w ของ CA content เริ่มการปลดปล่อยที่เวลา 1-

1.5 ชั่วโมง และที่ 12 ชั่วโมงมีการปลดปล่อยตัวยาออกมา 82 % โดยเฉลี่ย ดังแสดงในตารางที่ 12

การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคั่ม สูตรที่ 4 CA 10%w/w และ PVP K30 10% w/w, DBS 10 %w/w ของ CA content เริ่มการปลดปล่อยที่เวลา 3.5-4 ชั่วโมง และที่ 12 ชั่วโมงมีการปลดปล่อยตัวยาออกมา 60 % โดยเฉลี่ย ดังแสดงในตารางที่ 13

การปลดปล่อยของยาเม็ดเมโทโพรลอล ทาร์เทรตออสโมติคั่ม 28 สูตรที่ 5 CA 10%w/w และ PVP K30 10% w/w, DBS 20 %w/w ของ CA content เริ่มการปลดปล่อยที่เวลา 3-4 ชั่วโมง และที่ 12 ชั่วโมงมีการปลดปล่อยตัวยาออกมา 64 % โดยเฉลี่ย ดังแสดงในตารางที่ 14

เมื่อทำการเปรียบเทียบอิทธิพลของพลาสติกไซเซออร์ที่มีต่อการปลดปล่อยของตัวยาจากทั้ง 5 สูตรตามรูปที่ 4 พบว่าการปลดปล่อยของยาเม็ดเคลือบฟิล์มเคลือบด้วย PEG 400 เป็นพลาสติกไซเซออร์ ทำให้มีการปลดปล่อยของตัวยาเร็วขึ้นและปลดปล่อยยาได้มากขึ้น ซึ่งเมื่อปริมาณของ PEG เพิ่มมากขึ้น การปลดปล่อยของตัวยามากขึ้นด้วย

การปลดปล่อยของยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่มี DBS เป็นพลาสติกไซเซออร์ ทำให้เกิดการหน่วงการปลดปล่อยยาเม็ดให้ช้าลงเมื่อเทียบกับฟิล์มที่มี PEG เป็นพลาสติกไซเซออร์

เมื่อนำข้อมูลการละลายของแต่ละสูตรในช่วงที่มีความชันเป็นเส้นตรง ซึ่งมีค่าตั้งแต่ 20%-80% มาสร้างเป็นกราฟแผนภูมิเส้น ดังแสดงในตารางที่ 15-17 และรูปที่ 5-7 ตามสมการแม่แบบต่างๆ พบว่า ค่า R^2 ตามแบบสมการของ Higuchi's Equation มีค่าเข้าใกล้ 1.000 มากที่สุด จึงสรุปว่า การปลดปล่อยของตัวยา metoprolol tartate ชนิดเคลือบฟิล์มที่นำมาทำการวิจัยเป็นไปตามสมการแม่แบบของ Higuchi's Equation

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ

ข้อสรุป

1. การปลดปล่อยตัวยาจากตำรับที่มีพลาสติไซเซอร์ที่ละลายน้ำมีการปลดปล่อยที่มากกว่าไม่มีพลาสติไซเซอร์ และพลาสติไซเซอร์ที่ไม่ละลายน้ำ ตามลำดับ
2. การเพิ่มพลาสติไซเซอร์ที่ละลายน้ำ สามารถเพิ่มการปลดปล่อยตัวยาเมโทโปรลอลทาร์เทรตได้
3. จลนศาสตร์การปลดปล่อยตัวยาเมโทโปรลอล ทาร์เทรตจากยาเม็ดคอสโมติกบีมชนิดรูพรุนเป็นไปตาม สมการของ Higuchi

ข้อแนะนำ

1. ทำการวิจัยเพิ่มเติมโดยเพิ่มปริมาณของ PEG 400 และ DBS เพื่อเพิ่มปริมาณการปลดปล่อยยา
2. ศึกษาอิทธิพลของสารก่อรูที่มีต่อการปลดปล่อยของตัวยา เมื่อใช้ร่วมกับระบบ ดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. ณัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช. เกล็ดขัณฑ์ออกฤทธิ์นานชนิดหลายหน่วยที่ให้ทางปาก. กรุงเทพฯ: สามลดา, 2537.
2. บุญทวี พิทักษ์ตันสกุล. ผลของโพลีเอธิลีนไกลคอลต่อการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดออสโมติคปั๊ม [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: เภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2543: 1-16.
3. Verma R.K., B.Mishara, S.Garg. Osmotically Controoled Oral Drug Delivery. Drug Development and Industeial Pharmacy 2000; 26(7): 695-708.
4. H.Mahayni, Rekhi G.S.. Evaluation of external predictability of an In vitro-In vivo correlation for an extended-release formulation containing metoprolol tartate. J Pharm 2000; 89; 1354-1361.
5. Nellore RV., Rekhi GS. Development of metoprolol tartate extended-release. J controlled release 1998; 50(1-3); 247-256.
6. Rekhi GS., Nellore RV. Identification of critical formulation and processing variables for metopeolol tartate extended-release (ER) matrix tablet. J controlled release 1999; 59; 327-342
7. Reynold JE. Matindale: the extra pharmacopoeia.31th ed. London: The Royal Pharmaceutical Society, 1996: 936.
8. Raymond CR, Paul JS, Weller PJ, eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 4th ed. London: Pharmaceutical Press, 2003: 117-513.
9. The United States Phamacopoeia Convention,Inc. The United States Phamacopoeia 27. National Formulry 22. Philadelphia: Nation Publishing, 2003.