

อิทธิพลของฟิล์มเคลือบต่อการปลดปล่อยตัวยา  
ที่ละลายน้ำได้น้อยจาก  
ยาเม็ดออสไมติกปั๊มชนิดรูพรุน

นาย กิตติพงษ์ พนิชชัยศักดิ์  
นาย ณรงค์ชัย วัฒนนะนาวินรัตน์

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ. 2549

INFLUENCE OF FILM COAT ON THE RELEASE OF  
WATER SPARINGLY SOLUBLE DRUG FROM  
MICROPOROUS OSMOTIC PUMP TABLETS

MR KITTIPONG PANITCHAISAK  
MR NARONGCHAI WATTANANAWINRAT

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

โครงการพิเศษ

เรื่อง อิทธิพลของฟิล์มเคลือบต่อการปลดปล่อยตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย  
จากยาเม็ดออสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน

.....

(นายกิตติพงษ์ พินิตชัยศักดิ์)

.....

(นายณรงค์ชัย วัฒนระนาวินรัตน์)

.....

(ศ.ดร.อำพล ไมตรีเวช)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....

(ผศ.ดร.มนต์ชูลี นิตินพ)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....

(รศ.ดร.ณัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## บทคัดย่อ

# อิทธิพลของฟิล์มเคลือบต่อการปลดปล่อยตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย จากยาเม็ดออสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน

กิตติพงษ์ พนิตชัยศักดิ์, ณรงค์ชัย วัฒนระนาวินรัตน์

อาจารย์ที่ปรึกษา: อ่ำพล ไมตรีเวช, มนต์ชูลี นิตินพ, ณัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: เฟลโอดีป็น, povidone(PVP), ออสโมติกปั๊ม, พลาสติไซเซอร์, สารก่อรู

ในการเตรียมยาเม็ดออสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน สามารถสร้างช่องเปิดโดยการเติมสารที่ละลายน้ำได้ลงในสารก่อฟิล์ม ในการศึกษานี้ได้ใช้ยาเม็ดเฟลโอดีป็นซึ่งเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อยเคลือบด้วยเซลลูโลสอะซิเตท ใช้ povidone (PVP) เป็นสารก่อรู และใช้ polyethylene glycol (PEG) เป็นพลาสติไซเซอร์ ยาเม็ดเฟลโอดีป็นเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียก มีส่วนประกอบต่อเม็ด คือ เฟลโอดีป็น 10 มิลลิกรัมเป็นตัวยาสำคัญที่ละลายน้ำได้น้อย ฟรุคโตส และแล็กโตส อย่างละ 67 มิลลิกรัม เป็นสารช่วยให้เกิดแรงดันออสโมติก แกรนูลที่ได้นำมาตอกเป็นยาเม็ด ให้มีน้ำหนัก 150 มิลลิกรัม ใช้สากขนาด 7 มิลลิเมตร จากการประเมินผลของยาเม็ดแกน พบว่า ความแข็งเฉลี่ย 6.9 กิโลกรัม, ความกรอบน ร้อยละ 0.2, เวลาในการแตกตัวสมบูรณ์ในน้ำกลั่นภายใน 10.5 นาที และการละลายของตัวยาเม็ดเฟลโอดีป็นที่เวลา 90 นาที เท่ากับ ร้อยละ  $92.3 \pm 4.5$  ของปริมาณที่ระบุ ปริมาณตัวยาสำคัญเท่ากับ ร้อยละ 95.2 ของปริมาณที่ระบุ ยาเม็ดแกนถูกเคลือบด้วยเซลลูโลสอะซิเตท ให้มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นร้อยละ 2-4 โดยน้ำหนัก โดยมี PEG 400 ร้อยละ 30 โดยน้ำหนักของเซลลูโลสอะซิเตท เป็นพลาสติไซเซอร์ และใช้ PVP K30, PVP K90, PEG4000, PEG6000 ที่ความเข้มข้นต่างๆเป็นสารก่อรู พบว่ายาเม็ดเคลือบทุกตำรับมีน้ำหนัก ความแข็งเพิ่มขึ้น ความกรอบนลดลง ผลการทดสอบการละลายเวลา 6 ชั่วโมงพบว่ายาเม็ดออสโมติกปั๊มไม่มีการแตกตัวและมีค่าการละลายอยู่ในช่วงร้อยละ 4.1 – 19.1 ของปริมาณที่ระบุ โดยทั้งชนิด ปริมาณของสารก่อรูและพลาสติไซเซอร์ ในปริมาณที่ศึกษาไม่มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยา เมื่อลดปริมาณเซลลูโลสอะซิเตท พบว่าการปลดปล่อยตัวยาเพิ่มขึ้น สรุปได้ว่ารูปแบบยาเม็ดออสโมติกปั๊มชนิดหลายช่องเปิดยังไม่สามารถใช้ในการเตรียมยาเฟลโอดีป็น ซึ่งเป็นยาละลายน้ำยากได้

## Abstract

### Influence of film coat on the release of water sparingly soluble drug from microporous osmotic pump tablets

Kittipong panitchaisak, Narongchai wattananawinrat

**Project advisor:** Ampol Mitrevej, Monechoulie Nitibhon, Nuttanan Sinchaipanid

Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Keyword:** felodipine, povidone (PVP), osmotic pump, plasticizers, microporous

To prepare the microporous osmotic pump tablets, a water soluble substance is added to the semipermeable film former solution. In this study, felodipine tablets were prepared and coated with cellulose acetate containing povidone (PVP) as a pore forming agent, and polyethylene glycol (PEG) as a plasticizer. Each tablet comprised 10 mg felodipine, 67 mg each of fructose and lactose as osmogents. The tablets were prepared by wet granulation process and compressed using 7 mm toolings to the tablet weight of 150 mg. The core tablets were evaluated for physical properties. It was found that the hardness and friability were 6.9 kg and 0.2%, respectively. The core tablets disintegrated in distilled water completely within 10.5 min and the dissolved drug at 90 min was  $92.3 \pm 4.5\%$  of labeled amount. The drug content was 95.2% of the labeled amount. The core tablets were coated to 2-4%w/w cellulose acetate weight increase containing 30%w/w PEG400 based on cellulose acetate as a soluble plasticizer. The pore formers used were PVP K30, PVP K90, PEG4000 and PEG6000. The coated tablets exhibited the increases in weight and hardness, and the decrease in friability. After 6 h of the dissolution test, the coated tablets did not disintegrate and the dissolved drug was 4.1 – 19.1% of the labeled amount. The drug release of felodipine from the microporous osmotic pump tablets did not affected by both type and amount of the pore formers and plasticizer. The decrease in cellulose acetate level appeared to improve the drug release. In conclusion, felodipine, the poorly soluble drug, could not be successfully prepared in a form of microporous osmotic pump tablets.

## กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมาย ได้ด้วยความกรุณาช่วยเหลือ และให้คำปรึกษาแนะนำจากอาจารย์ที่ปรึกษา ศ.ดร.อำพล ไมตรีเวช และอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผศ.ดร. มนต์ชูลี นิธิพน และรศ.ดร.ณัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และขอขอบคุณพี่นักศึกษาปริญญาเอก ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรมทุกท่านที่ดูแล ให้คำแนะนำในการปฏิบัติงาน รวมทั้งเจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการเภสัชอุตสาหกรรมที่อำนวยความสะดวกในการปฏิบัติงานในห้องปฏิบัติการ คณะผู้จัดทำโครงการพิเศษจึงใคร่ขอกราบขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

นายกิตติพงษ์ พนิชชัยศักดิ์  
นายณรงค์ชัย วัฒนนะนาวิรัตน์

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ช
สัญลักษณ์และคำย่อ	ซ
บทนำ	1
ทบทวนวรรณกรรม	2
วิธีดำเนินการวิจัย	
สารเคมี	10
อุปกรณ์	11
วิธีการวิจัย	12
ผลการวิจัย	19
วิจารณ์ผลการวิจัย	59
ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ	62
เอกสารอ้างอิง	63

## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ความดันออสโมซิสของสารละลายอิมิตัวที่ใช้ทางเภสัชกรรม	6
2	ส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบในสูตรต่างๆ	16
3	ข้อกำหนดการปลดปล่อยตัวยา felodipine ตาม USP 29	18
4	คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพิน	21
5	เวลาในการแตกตัวของยาเม็ดเฟโลดิพิน	22
6	ค่าการดูดกลืนแสง UV ของสารละลายมาตรฐานเฟโลดิพินใน buffer pH 6.5 กับ 1% SLS ที่ความยาวคลื่น 362 นาโนเมตร	23
7	ปริมาณตัวยาเฟโลดิพินในตำรับยาเม็ดเฟโลดิพิน	24
8	ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (content uniformity) ของยาเม็ดเฟโลดิพิน	24
9	การละลายตัวยาเฟโลดิพินในยาเม็ดแกน	25
10	คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรที่ 1	27
11	คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรที่ 2	28
12	คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรที่ 3	29
13	คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรที่ 4	30
14	คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรที่ 5	31
15	คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรที่ 6	32
16	คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรที่ 7	33
17	คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรที่ 8	34
18	ความกร่อนของยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรต่างๆ	35
19	การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิพินในยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรที่ 1	36
20	การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิพินในยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรที่ 2	38
21	การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิพินในยาเม็ดเฟโลดิพินออสโมติกบวมสูตรที่ 3	40



## สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
22	การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกบีมสูตรที่ 4	42
23	การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกบีมสูตรที่ 5	44
24	การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกบีมสูตรที่ 6	46
25	การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกบีมสูตรที่ 7	48
26	การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกบีมสูตรที่ 8	50
27	เปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยาในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกบีมสูตรต่างๆ	52

## สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	ส่วนประกอบของบีมออสโมติกพื้นฐาน	2
2	ส่วนประกอบและกลไกการทำงานของออสโมติกบีมชนิดหลายช่องเปิด	4
3	โครงสร้างทางเคมีของเฟไลดีปิน	8
4	กราฟมาตรฐานของสารละลายมาตรฐานเฟไลดีปินใน buffer pH 6.5 กับ 1% SLS	23
5	การละลายตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดแกน	25
6	การปลดปล่อยของตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมสูตรที่ 1	37
7	การปลดปล่อยของตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมสูตรที่ 2	39
8	การปลดปล่อยของตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมสูตรที่ 3	41
9	การปลดปล่อยของตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมสูตรที่ 4	43
10	การปลดปล่อยของตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมสูตรที่ 5	45
11	การปลดปล่อยของตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมสูตรที่ 6	47
12	การปลดปล่อยของตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมสูตรที่ 7	49
13	การปลดปล่อยของตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมสูตรที่ 8	51
14	การปลดปล่อยตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมเคลือบด้วย CA ที่มี พลาสติไซเซอร์ความเข้มข้นต่างๆ	53
15	การปลดปล่อยตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมเคลือบด้วย CA ที่มี PEG ต่างชนิดที่ความเข้มข้น 40%	54
16	การปลดปล่อยตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมที่เคลือบด้วย CA ที่มี PVP K30 ความเข้มข้นต่างๆ	55
17	การปลดปล่อยตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมที่เคลือบด้วย CA ที่มี PVP K90 และ PEG 4000 ความเข้มข้นต่างๆ	56
18	การปลดปล่อยตัวยาเฟไลดีปินในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมที่เคลือบด้วย CA ความเข้มข้นต่างๆ	57
19	เปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยาในยาเม็ดเฟไลดีปินออสโมติกบีมสูตรต่างๆ	58

## สัญลักษณ์ และ คำย่อ

กก.	=	กิโลกรัม
ชม.	=	ชั่วโมง
มก.	=	มิลลิกรัม
มม.	=	มิลลิเมตร
ล.	=	ลิตร
CA	=	cellulose acetate
FLDP	=	felodipine
kg	=	kilogram
%LA	=	%Label amount
Max	=	ค่าสูงสุด
Min	=	ค่าต่ำสุด
mg	=	milligram
mm	=	millimeter
mcg	=	microgram
mL	=	milliliter
PVP	=	povidone
PEG	=	polyethylene glycol
RSD	=	ค่าเบี่ยงเบนเฉลี่ยสัมพัทธ์
R <sup>2</sup>	=	coefficient of determination
SD	=	ค่าเบี่ยงเบนเฉลี่ย
USP	=	เภสัชตำรับอเมริกา
%w/w	=	%น้ำหนักโดยน้ำหนัก
%w/v	=	%น้ำหนักโดยปริมาตร

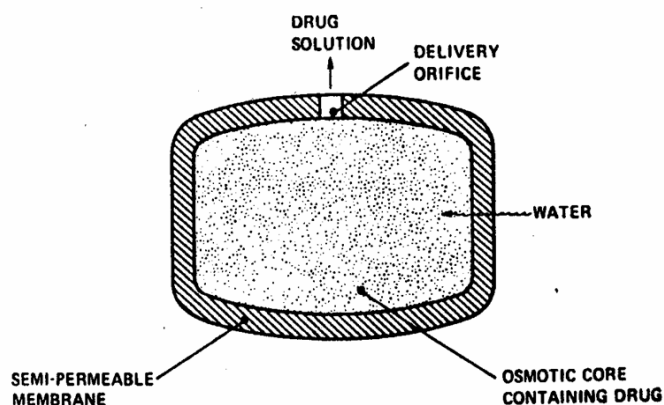


## ทบทวนวรรณกรรม

### ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโดยแรงดันออสโมซิส (1, 2)

ยาเตรียมรูปแบบออสโมติก หรือออสโมติกปั๊มอาศัยหลักการซึมผ่านของน้ำเข้าสู่เม็ดยา โดยผ่านเยื่อกึ่งผ่าน (semipermeable membrane) ที่บรรจุตัวยาและสารก่อแรงดัน ทำให้เกิดสารละลายอิมิตัวหรือสารแขวนตะกอนของตัวยา เพราะเนื่องจากเม็ดยาไม่สามารถขยายตัวได้ น้ำจะซึมผ่านเยื่อกึ่งผ่านเข้าไปภายในเม็ดยาเกิดเป็นสารละลายอิมิตัวของตัวยา และสารก่อแรงดันออสโมซิส จึงเกิดแรงดันภายในทำให้สารละลายอิมิตัว หรือสารแขวนตะกอนนั้นถูกดันออกมาช่องเปิดบนเยื่อกึ่งผ่าน การปลดปล่อยเป็นไปตามจลนศาสตร์ลำดับศูนย์จนกว่าความเข้มข้นภายในต่ำกว่าจุดอิมิตัว หรืออีกนัยหนึ่งเมื่อสารก่อแรงดันละลายหมดแล้ว การปลดปล่อยสารละลายจะไม่ขึ้นกับความเป็นกรดต่างหรือการทำงานของระบบทางเดินอาหารตลอดจนเอนไซม์

รูปแบบยาเตรียมในระบบออสโมติกที่พบได้ทั่วไป เรียกว่า ปั๊มออสโมติกพื้นฐาน (Elementary osmotic pump) แสดงดังรูป



รูปที่ 1 ส่วนประกอบของปั๊มออสโมติกพื้นฐาน

เยื่อกึ่งผ่านมีหลายชนิดที่นิยมกันมากคือ เซลลูโลสอะซิเตท สารที่ใช้ก่อแรงดันอาจเป็นตัวยาเอง หรืออาจเป็นสารที่ละลายน้ำได้ดี เช่น sorbitol, sodium chloride และ potassium chloride เป็นต้น สารละลายอิมิตัวจะถูกดันออกทางรูเปิด ซึ่งอาจเกิดจากการใช้ส่วนไฟฟ้าขนาดเล็ก หรือแสงเลเซอร์เจาะรูก็ได้ หรือการใช้สารก่อรูร่วมด้วยก็ได้

ข้อดีของระบบออสโมติกปั๊มเมื่อเปรียบเทียบกับระบบควบคุมการปล่อยประเภทอื่นๆ ดังนี้ (2)

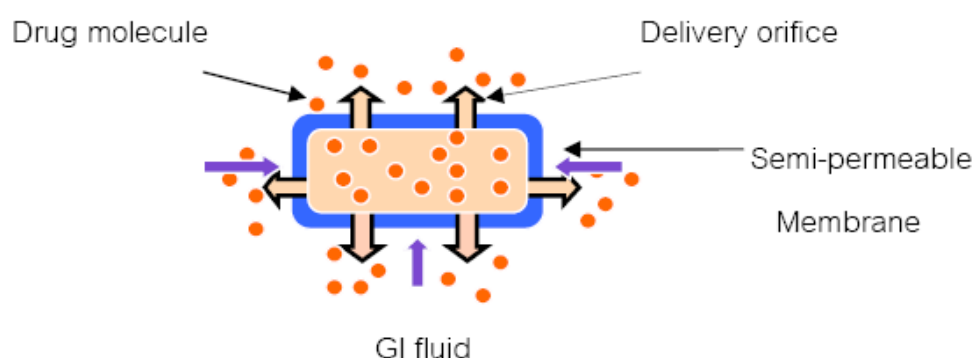
1. การนำส่งยาเป็นแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ อัตราการนำส่งยาคงที่เป็นสิ่งสำคัญในการรักษาโรคเรื้อรัง สามารถลดความถี่ในการใช้ยา ประสิทธิภาพอยู่ในระดับการรักษาที่เหมาะสมและมีผลข้างเคียงน้อย
2. ในรายที่ต้องการปริมาณยาเป็นจำนวนมาก อัตราการปลดปล่อยของระบบออสโมติกปั๊มที่อาศัยแรงดันภายในจากสารละลายกึ่งแรงดันอิมิตัว จะเหมาะสมมากกว่า ระบบ diffusion-based ที่การแพร่ผ่านของตัวยาออกจากระบบจะขึ้นอยู่กับระยะทาง
3. อัตราการนำส่งยาไม่ขึ้นกับ pH ในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งยาจะถูกควบคุมโดยแรงดันออสโมติกที่อยู่ข้างในเม็ดยา และน้ำที่แพร่ผ่านรู ซึ่งทำให้ไม่เปลี่ยนแปลงตาม pH ในระบบทางเดินอาหาร
4. อัตราการนำส่งไม่ขึ้นกับการทำงานของระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากอัตราการนำส่งยาไม่ขึ้นกับการเคลื่อนไหวของลำไส้
5. อัตราการนำส่งยาในหลอดทดลอง สามารถทำนายได้จากระบบสมการทางคณิตศาสตร์ อัตราการนำส่งในทางเดินอาหารเท่ากับในหลอดทดลอง
6. การนำส่งยาเป็นไปในรูปแบบที่พร้อมจะดูดซึมเข้าสู่ลำไส้
7. สามารถนำเทคโนโลยีมาใช้ในการพัฒนาระบบปลดปล่อยยาและการนำส่งที่คงที่ของยาได้

### ระบบออสโมติกปั๊มชนิดดัน-ดึง (Push-Pull Osmotic Pump) (1, 2)

เป็นระบบที่ใช้ได้กับยาทั้งที่ละลายน้ำได้และไม่ละลายน้ำ สามารถใช้กับตัวยาที่อยู่ในลักษณะ micronized form เพื่อเป็นการลดปัญหาเรื่องอัตราเร็วในการละลาย ระบบนี้เป็นยาเม็ด 2 ชั้น ชั้นหนึ่งเป็นตัวยาผสมกับสารก่อความดันออสโมซิสและสารแขวนตะกอน (suspending agent) อีกชั้นหนึ่ง ประกอบด้วยสารที่ดูดน้ำและพองตัวได้มาก เคลือบยาเม็ดด้วยเยื่อกึ่งผ่านได้เจาะรูที่ผนังด้านตัวยา เมื่อเม็ดยาสัมผัสน้ำจะดูดน้ำเข้าไปในเม็ดยา ได้สารละลายหรือยาแขวนตะกอน อีกชั้นหนึ่งจะดูดน้ำมากและพองตัวเช่นกันและดันตัวยาให้ออกทางรูที่เจาะไว้ ระบบนี้สามารถปลดปล่อยยาได้มากถึง 40% ของปริมาตรเม็ดแกน และยังสามารถกำหนดอัตราเร็วในการปลดปล่อยตามที่ต้องการได้ด้วย ตัวอย่างที่มี การศึกษาคือตัวยา nifedipine ซึ่งสามารถปลดปล่อยตัวยาขนาด 30 mg, 60 mg และ 90 mg ในอัตรา 1.7 mg/h, 3.4 mg/h และ 5.1 mg/h ตามลำดับ

## ระบบออสโมติกปั๊มชนิดหลายช่องเปิด (Microporous Osmotic Pump) (2)

เป็นระบบออสโมติกปั๊มที่มีหลายช่องเปิดหรือเป็นรูพรุนบนเมมเบรนจะเรียกว่า controlled porosity osmotic pump ยาถูกนำส่งผ่านรูซึ่งถูกสร้างโดย สารประกอบที่ละลายน้ำได้ในเยื่อกึ่งผ่าน ยาเม็ดจะปลดปล่อยตัวยาออกมา เป็นลักษณะของเหลว เมื่อส่วนประกอบที่ละลายน้ำได้บนผิวเยื่อกึ่งผ่านละลายออก เกิดเป็นรูเล็กขนาดไมครอน และน้ำจะแพร่ผ่านเข้าไปในยาเม็ดแทนทำให้สารก่อแรงดันละลายเป็นสารละลายอิมิตัว เกิดแรงดันตัวยาภายในให้ผ่านออกมาทางรูเปิดบนผิวเยื่อกึ่งผ่าน ซึ่งแรงดันนั้นเกิดจากคุณสมบัติของสารก่อแรงดัน อัตราการปลดปล่อยนี้ยังขึ้นกับความหนาของเยื่อกึ่งผ่าน ความสามารถในการละลายของสารก่อรู ความสามารถในการละลายของตัวยาและปริมาณแรงดันออสโมซิส แต่ไม่ขึ้นกับการทำงานของระบบทางเดินอาหารและ pH



รูปที่ 2 ส่วนประกอบและกลไกการทำงานของออสโมติกปั๊มชนิดหลายช่องเปิด

ได้มีผู้ศึกษาการปลดปล่อยตัวยา acetazolamide (4) จากยาเม็ดสองรูปแบบ ได้แก่ ยาออกฤทธิ์นาน ขนาด 500 มก. รับประทานวันละครั้งเวลา 8 โมงเช้า เปรียบเทียบกับ ยาออสโมติกปั๊ม (osmotically-controlled release tablets) ขนาด 250 มก. ปลดปล่อยตัวยา 20 มก./ชม. รับประทานวันละครั้งเวลา 8 นาฬิกา และขนาด 125 มก. ปลดปล่อยตัวยา 15 มก./ชม. ให้วันละ 2 ครั้งเวลา 8 นาฬิกา และ 20 นาฬิกา ผลการทดลองในคนพบว่า ยาออสโมติกปั๊ม ทั้งสองความแรง ให้ค่าความเข้มข้นของตัวยาในพลาสมาสม่ำเสมอมากกว่าการให้ยาออกฤทธิ์นาน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบอัตราส่วนของความเข้มข้นตัวยาสูงสุดในพลาสมาต่อความเข้มข้นต่ำสุด (dosage form-index, DI) ในการให้ acetazolamide ชนิดออสโมติกปั๊ม ขนาด 125 มก. ปลดปล่อยตัวยา 15 มก./ชม. ครั้งละ 1 หรือ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับ Diamox ขนาด 250 มก. ให้ครั้งละเม็ด วันละ 2 ครั้ง คนไข้ 7 ราย ผลการทดลองสรุปได้ว่าค่า DI ในวันที่ 5 ของยาในรูปแบบออสโมติกปั๊ม มีค่าน้อยกว่าการให้ Diamox มาก

ผลการเปรียบเทียบ in vitro กับ in vivo ในสุนัขแสดงให้เห็นว่าผลการปลดปล่อยตัวยาใน in vitro กับ in vivo ใกล้เคียงกันมาก

การศึกษาการปลดปล่อยยา prednisolone ซึ่งเป็นตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย (5) โดยใช้ (SBE)<sub>7m</sub>- $\beta$ -CD (sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin) เป็นตัวช่วยเพิ่มการละลายของตัวยาและเป็นตัวก่อดันออสโมซิส ยาเม็ดแกนเตรียมจากการนวดผสมตัวยา prednisolone กับ สารก่อดันออสโมซิสแล้วนำมาตอกเม็ด จากนั้นนำมาเคลือบด้วยสารแขวนตะกอนซึ่งประกอบด้วย lactose/cellulose acetate และ triethylcitrate ในอัตราส่วนต่อน้ำหนัก 2:2:1 พบว่าการปลดปล่อยตัวยาเป็นแบบจลนศาสตร์อันดับศูนย์ และมี in vitro/in vivo correlation ที่ดีทั้งในสูตรที่มีตัวยาสำคัญต่อสารก่อดันออสโมซิสเป็น 1:1 และ 1:2

มีการนำ phenylpropanolamine (6) มาใช้เป็นยาลดความอยากอาหารโดยทำให้ปลดปล่อยตัวยาเป็นเวลานานต่อเนื่อง เช่น Acutrim<sup>®</sup> (Ciba Consumer Pharmaceuticals) ซึ่งอาศัยหลักการของออสโมติกปั๊ม จากการศึกษาภายนอกร่างกาย พบว่า Acutrim<sup>®</sup> สามารถปลดปล่อยตัวยาในลักษณะของจลนศาสตร์อันดับศูนย์ โดยไม่ขึ้นกับ pH ได้นานถึง 10 ชม. เปรียบเทียบกับ Dexatrim<sup>®</sup> (Thompson Medical) ซึ่งเป็น แคปซูลออกฤทธิ์นานในลักษณะของแกนหุ้มบรรจุในแคปซูล และมีจำหน่ายมาก่อนแล้ว พบว่า Dexatrim<sup>®</sup> ปลดปล่อยตัวยาด้วยอัตราที่เร็วกว่า Acutrim<sup>®</sup> และไม่เป็นไปตามจลนศาสตร์อันดับศูนย์

Nifedipine (7) มีการพัฒนาการนำส่งยาในรูปของยาเม็ด sandwiched osmotic pump ในแกนเม็ดยา ตรงกลางจะเป็นชั้นกั้นซึ่งเป็นส่วนประกอบของสารที่พองตัวได้ ส่วนสองด้านของแผ่นกั้นจะเป็นตัวยา nifedipine และสารช่วยอื่นๆและเม็ดแกนจะเคลือบด้วยเซลลูโลสอะซิเตท มี polyethylene glycol และ triacetin เป็นพลาสติกไฮดรอกซี เพื่อควบคุมความพูนของเมมเบรนและเจาะรูเม็ดยา 2 ด้านด้านละรู

เมื่ออยู่ในน้ำ น้ำจะแพร่เข้าไปในเม็ดยาผ่านเมมเบรน แผ่นกั้นตรงกลางจะพองตัว และตัวยาที่อยู่ภายในออกตามรูเปิด 2 ด้านของเม็ดยา พบว่าระบบนี้สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาออกทางรูทั้งสองด้าน จะลดการเกิดการระคายเคืองของยาต่อเยื่อเมือกในทางเดินอาหารได้



## ส่วนประกอบในยาเม็ดออสโมติกปั๊มชนิดหลายช่องเปิด (8)

### สารก่อแรงดันออสโมซิส (Osmogent)

สารก่อแรงดันออสโมซิสจะเป็นสารที่ละลายน้ำได้และทำให้เกิดแรงดันออสโมซิสที่ผลัก  
ตัวยาน้ำให้ออกไปตามช่องเปิดบนเยื่อกึ่งผ่าน ดังตัวอย่างที่แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความดันออสโมซิสของสารละลายอิมิตัวที่ใช้ทางเภสัชกรรม

Compound or Mixture	Osmotic Pressure (atm)
Lactose-fructose	500
Dextrose-fructose	450
Sucrose-fructose	430
Mannitol-fructose	415
Sodium chloride	356
Fructose	335
Lactose-sucrose	250
Potassium chloride	245
Lactose-dextrose	225
Mannitol-dextrose	225
Dextrose-sucrose	190
Mannitol-sucrose	170
Sucrose	150
Mannitol-lactose	130
Dextrose	82
Potassium sulfate	39
Mannitol	38
Sodium phosphate tribasic.12H <sub>2</sub> O	36
Sodium phosphate dibasic.7H <sub>2</sub> O	31
Sodium phosphate dibasic.12H <sub>2</sub> O	31
Sodium phosphate dibasic anhydrous	29
Sodium phosphate monobasic.H <sub>2</sub> O	28

### เยื่อกึ่งผ่าน (semipermeable membrane)

สารก่อกำเนิดที่ใช้ในระบบนี้จะเป็นโพลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติยอมให้น้ำผ่านเข้า-ออกได้ แต่สารละลายอื่นผ่านไม่ได้ และต้องคงรูปร่างและไม่ยืดหยุ่น เช่น เซลลูโลสอะซิเตท เซลลูโลสไตรอะซิเตท โพลียูรีเทน โพลีเอทิลีนและโพลีเอไมด์

### สารก่อรู (pore former)

สารก่อรูนี้จะต้องมีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี เช่น ซอบิทอล ยูเรีย โพลีเอทิลีนไกลคอล และซูโครส เป็นต้น เมื่อสัมผัสกับน้ำแล้วจะละลายออกไป ทำให้เกิดช่องเปิดหลายๆช่อง เพื่อเป็นทางให้ยาออกแทนการเจาะรูด้วยเลเซอร์

### พลาสติกไซเซออร์

พลาสติกไซเซออร์อาจจะมีคุณสมบัติการละลายน้ำแตกต่างกันไปได้ เป็นส่วนประกอบในน้ำยาเคลือบซึ่งจะสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาออกมาได้ขึ้นกับการละลายของพลาสติกไซเซออร์ตัวนั้น พลาสติกไซเซออร์ที่ละลายน้ำได้ดีเช่น polyethylene glycol, propylene glycol พลาสติกไซเซออร์ที่ละลายน้ำได้น้อยเช่น dibutylsebacate, benzyl benzoate

## คุณสมบัติของสารเคมี (3)

### Felodipine

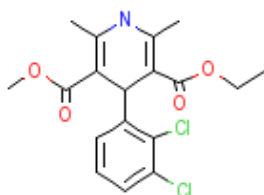
เฟโลดิพินเป็นยาในกลุ่ม dihydropyridine calcium channel blocker มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยเฉพาะหลอดเลือดแดง ใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูงแต่จะใช้ได้ดีกับที่ปอดและไตสามารถใช้ร่วมกับยาลดความดันชนิดอื่นๆได้ ผลข้างเคียงประกอบไปด้วยปวดหัว มึนงง วูบวาบ และบวมที่ข้อเท้า ดูดซึมได้ดีโดยการรับประทานแต่ถูกทำลายโดยผ่านตับทำให้เหลือค่าชีวสมมูล (bioavailability) เพียง 20%

ใช้เป็นตัวยาลำคัญ สูตรโมเลกุลคือ  $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$  มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว จุดหลอมเหลว  $145^{\circ}$  ละลายน้ำยาก ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์

ชื่อทางเคมี : methylethyl-4-(2,3-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

น้ำหนักโมเลกุล : 384.26

โครงสร้างทางเคมี :



รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของเฟโลดิพิน

### เซลลูโลสอะซิเตท (10)

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

### Povidone (PVP) (10)

ใช้เป็นสารก่อรูในตำรับ สูตรโมเลกุลคือ  $(C_6H_9NO)_n$  มีลักษณะเป็นผงสีขาวถึงครีมขาว ค่อนข้างไม่มีกลิ่นถึงไม่มีกลิ่น ดูดความชื้นง่าย ละลายได้ดีในน้ำ, เอทานอล และ เมทานอล

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 (10)

ใช้เป็นสารก่อรูและพลาสติกไซเซอร์ในตำรับ สูตรโมเลกุลคือ  $HOCH_2(CH_2OCH_2)_mCH_2OH$  เมื่อ m เป็นจำนวนของ oxyethylene groups ความหนืดเพิ่มขึ้นเมื่อน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มขึ้น

ของเหลว      น้ำหนักโมเลกุล 200-600      มีลักษณะใส      ไม่มีสีหรือสีเหลือง  
เล็กน้อยถ้าเป็นของเหลวหนืด ค่อนข้างไม่มีกลิ่น รสขม ค่อนข้างเผ็ดร้อน  
ละลายได้ใน acetone, alcohol, benzene, glycerin, และ glycol

ของแข็ง      น้ำหนักโมเลกุล มากกว่า 1000      มีลักษณะเป็นสีขาว หรือใส เงามหวน  
เกรด 6000 หรือมากกว่าสามารถไหลได้ดี ละลายได้ใน acetone,  
dichloromethane, ethanol และ methanol

ทุกเกรดสามารถละลายได้ดีในน้ำ

**Fructose (10)**

ใช้เป็นสารช่วยทำให้เกิดแรงดันออสโมซิส (osmogent) สูตรโมเลกุลคือ  $C_6H_{12}O_6$  มีลักษณะเป็นผลึกไม่มีสี หือผลผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น รสหวานมาก

**Lactose (10)**

ใช้เป็นสารช่วยทำให้เกิดแรงดันออสโมซิส (osmogent) สูตรโมเลกุลคือ  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$  (monohydrate) มีลักษณะเป็นผงหรือผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น รสหวานมาก

**Talcum (10)**

ใช้เป็นสารหล่อลื่น สูตรโมเลกุลคือ  $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$  มีลักษณะเป็นผงละเอียดสีขาวถึงขาวเทา ไม่มีกลิ่น ไม่ละลายในกรดหรือตัวเจือจาง organic solvent และน้ำ

**Colloidal silicon dioxide (Aerosil®) (10)**

ใช้เป็นสารหล่อลื่น สูตรโมเลกุลคือ  $SiO_2$  มีลักษณะเป็นผงเบาสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ ไม่ละลายใน organic solvent, กรดและน้ำ ยกเว้นใน hydrofluoric acid ละลายในสารละลาย sodium hydroxide ที่ร้อน

**Magnesium stearate (10)**

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

## วัสดุ และ วิธีการวิจัย

### สารเคมี

1. Felodipine (Batch NO. 20030110, Zheijiang Yiyuan Pharmaceutical Chemical Co., Ltd., China)
2. Fructose (Lot number TK4B1704J, Rama production Co., Ltd.)
3. Lactose (Lot number EN/20200 A6644, Wyndale<sup>®</sup>, New Zealand)
4. PVP K30 (Lot number 03200076145, Namsiang Company Limited, Thailand)
5. PVP K90 (Batch number 49-3213, Kollidon<sup>®</sup>90, France)
6. PEG 400 (Lot number 314589/2 224, Fluka Bio Chemika, Switzerland)
7. PEG 4000 (Lot number 312114/2 253, Fluka Bio Chemika, Switzerland)
8. PEG 6000 ( Lot number 2034733, Fluka, Switzerland)
9. Ethanol 95% (Lot number 30112, โรงงานสุรา องค์การสุรา กรมสรรพสามิต, ประเทศไทย)
10. Magnesium stearate (Lot number 90055/00218, Unimer, Switzerland)
11. Talcum (Lot number 21546-024599, Liaoning Metals and Minerals, Imp&Exp Corp, China)
12. Colloidal silicon dioxide (Lot number 0060859, Degussa, Belgium)
13. Cellulose acetate (Lot number 14926MO, Aldrich Chemical Company Inc., U.S.A)
14. Acetone (Union Chemical 1986 Co., Ltd., Thailand)
15. Isopropyl alcohol 95% (Union Chemical 1986 Co., Ltd., Thailand)
16. Monobasic sodium phosphate monohydrate (Lot number 6G524317A, Carlo erba, U.S.A.)
17. Dibasic sodium phosphate anhydrous (Batch number AF405300, Ajax Finechem, Australia)
18. Sodium lauryl sulphate (S.Tong Chemicals 1985 Co., Ltd., Thailand)
19. Sodium hydroxide (Lot number 802356, Ajax chemicals, Australia)
20. Avicel PH102 (Lot number 2058, Bag number 1489, ASAHI Chemical Industry, Japan)

## เครื่องมือและอุปกรณ์

1. Analytical balance (Model A 200S, Sartorius, Germany)
2. Dial thickness guage (Peacock<sup>®</sup>, Model G25290, Ozaki Mfg. Co., Ltd., Japan)
3. Disintegration test apparatus (Model 72RB, Hanson Research Corp., U.S.A.)
4. Dissolution apparatus (SR8-plus Q-pak<sup>™</sup>, Hanson Research, Chatsworth, CA, U.S.A.)
5. Electronic precision balance (Model 1581 MP 8-1, Sartorius, West Germany)
6. Hardness tester (Pharma Test<sup>®</sup> Ptb311, D6452, Hamburg, Germany)
7. Hot air oven (Kan Seng Lee Engineering Co., Ltd., Thailand)
8. Magnetic stirrer (Pyro-Mac Stir<sup>®</sup> model L344, Labinco, Netherlands)
9. Perforated pan coater (Thai coater<sup>®</sup>, Model 15 (L), Pharmaceuticals and Medical Supply LP, Thailand)
10. Peristaltic pump (Watson-Marlow 505S, England)
11. pH meter (Model MP220, Mettler Toledo, Switzerland)
12. Planetary mixer (Kitchen Aids<sup>®</sup> Forster Equipment Co.Ltd., U.S.A.)
13. Roche type friabilator (Pharma test Ptf3RA, D-63512, Hamburg, Germany)
14. Single punch tablet machine (Fette<sup>®</sup>, Model Exacta 1, Nr.452, Wilhelm Fette GmbH, Germany)
15. Sonicator (Branson<sup>®</sup>, Model 2510E-MT, Branson Ultrasonics Corporation, U.S.A.)
16. Scanning Electron Microscope (S-2500, Hitachi Ltd, Tokyo, Japan)
17. Tumbling mixer (Rotomixer<sup>®</sup>, Forster Equipment Co. Ltd., England)
18. UV/visible spectrophotometer (DU<sup>®</sup>650, Beckman Instruments, Inc U.S.A.)

## วิธีการวิจัย

### 1. การเตรียมยาเม็ดเฟโลดิพินโดยวิธีแกรนูลเปียก

#### 1.1 สูตรตำรับยาเม็ดเฟโลดิพิน

	(มก/เม็ด)	(ก/batch)
Felodipine	10.00	20.00
Fructose	67.00	134.00
Lactose	67.00	134.00
PVP K 30 (10%w/v in 95%ethanol)	1.50	3.00
Talcum	1.12	2.25
Aerosil	0.37	0.75
Magnesium stearate	3.00	6.00
	<hr/>	<hr/>
	150.00	300.00

#### 1.2 วิธีเตรียมยาเม็ด

- ก. นำผงยาเฟโลดิพิน, fructose และ lactose ผ่านร่อนขนาด 60 mesh และชั่งปริมาณตามสูตรที่แสดงข้างต้น นำไปผสมกันโดยวิธี geometric dilution ใน Rotomixer เป็นเวลา 10 นาที
- ข. ชั่ง PVP K30 ปริมาณ 3 กรัม นำมาละลายใน 95% ethanol ให้มีความเข้มข้น 10% น้ำหนักโดยปริมาตร (30 mL)
- ค. นำส่วนผสมในข้อ ก. ใส่ลงใน planetary mixer แล้วเติมสารละลายข้อ ข. จากนั้นผสมเข้ากันได้เป็นมวลเปียก แล้วนำไปผ่านร่อนขนาด 16 mesh
- ง. นำแกรนูลที่ได้ไปอบแห้งที่อุณหภูมิ 50° C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง จากนั้น นำแกรนูลที่แห้งแล้วผ่านร่อนขนาด 18 mesh
- จ. นำแกรนูลแห้งผสมกับ talcum และ aerosil ที่ผ่านร่อนขนาด 80 mesh แล้วผสมให้เข้ากันด้วยเครื่อง tumbling mixer เป็นเวลา 10 นาที หลังจากนั้นเติม magnesium stearate ผสมต่อเป็นเวลา 5 นาที
- ฉ. นำส่วนผสมที่ได้มาตอกเม็ด ด้วยเครื่องตอกไฟฟ้าชนิดสากเดี่ยว ใช้สากหนา โค้งขนาด 7 มม. ให้ยามีน้ำหนัก 150 มก.ต่อเม็ด ความแข็งประมาณ 6-7 กก.

## 2. การประเมินยาเม็ดเฟโลดิพิน

### 2.1 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพิน

#### ก. ความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลาง

สุ่มเม็ดยา 10 เม็ดนำมาวัดด้วยเครื่องวัดความหนาและความกว้าง นำค่าที่ได้มาคำนวณหาค่าน้ำหนักเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

#### ข. ความแข็ง

สุ่มเม็ดยา 10 เม็ดนำมาวัดด้วยเครื่อง Hardness, diameter, thickness tester นำค่าที่ได้มาคำนวณหาค่าน้ำหนักเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

#### ค. ความกร่อน ตามข้อกำหนดของ USP 29

ซังเม็ดยาให้ได้น้ำหนัก 6.5 กรัมอย่างละเอียด นำไปหาความกร่อนโดยใช้เครื่อง friabilator ความเร็ว 25 รอบ/นาที เวลา 4 นาที บัดฝุ่นผงยาและซังน้ำหนักทั้งหมดหลังผ่านเครื่อง friabilator คำนวณหา % ความกร่อนจากสูตร

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

#### ง. การแตกตัวของเม็ดยา

สุ่มเม็ดยา 6 เม็ดทำการทดสอบการแตกตัวโดยใช้เครื่อง disintegration test apparatus ใช้ medium คือน้ำกลั่นซึ่งควบคุมอุณหภูมิให้อยู่ในช่วง  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$  หาเวลาการแตกตัวของยาเม็ดแต่ละเม็ดพร้อมทั้งหาค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

### 2.2 การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ (assay) เฟโลดิพิน

#### ก. การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารละลายเฟโลดิพิน

1. เตรียมสารละลาย buffer ตามข้อกำหนดของ USP 29 โดยใช้ monobasic sodium phosphate monohydrate 1 M ปริมาณ 20.6 มล. dibasic sodium phosphate anhydrous 0.5 M ปริมาณ 19.6 มล. เต็ม SLS 5 กรัม เต็มน้ำกลั่น 400 มล. ลงไปใน flask ขนาด 500 มล. ทำการปรับ pH โดยใช้ sodium hydroxide ให้ได้เท่ากับ 6.5 ทำการเขย่าให้เข้ากันและปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นจนเต็มแล้วเขย่าอีกครั้ง

2. เตรียม stock standard solution felodipine ให้มีความเข้มข้น 10 มก. ละลายใน methanol 10 มล. โดยใช้ flask ขนาด 10 มล.



3. เจือจาง stock solution เพื่อเตรียมสารละลายมาตรฐาน felodipine ให้มีความเข้มข้น 1, 1.5, 2, 2.5 มก. ใน 100 มล. โดยใช้ buffer ที่เตรียมไว้ในข้อ 1 เป็นตัวทำละลาย ในขั้นตอนนี้จะต้องระวังเรื่อง methanol ระบุยี่ห้อและปริมาณเมื่อปรับปริมาตรแล้ว ควรปิดฝาทันที

4. ทำการวัดค่าดูดกลืนแสง UV ที่ความยาวคลื่น 362 นาโนเมตร โดยใช้ buffer เป็น blank นำค่าที่ได้ไปวาดกราฟระหว่างความเข้มข้นและค่าดูดกลืนแสง UV คำนวณหาสมการเส้นตรงและค่า R<sup>2</sup>

ข. การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาเฟโลดิปีน (ดัดแปลงจากข้อกำหนดของ USP 29 หัวข้อ Felodipine extended release tablets)

ชั่งน้ำหนักยาเม็ดเฟโลดิปีน จำนวน 10 เม็ด และหาค่าเฉลี่ยของน้ำหนักเม็ดยา นำยาเม็ดทั้งหมด 10 เม็ด ไปบดด้วยโกร่งและชั่งผงยาให้ได้เฟโลดิปีนเท่ากับ 10 มก. ใส่ flask ขนาด 100 มล. ละลายด้วย methanol 5 มล. นำไป sonicate เป็นเวลา 30 นาที และปรับปริมาตรด้วย buffer จนครบปริมาตร ผสมให้เข้ากันแล้วกรองด้วยกระดาษกรองเบอร์ 1 จากนั้นไปเปตสารละลายที่กรองได้ 20 มล. ลงใน volumetric flask ขนาด 100 มล. เป็นจำนวน 3 ตัวอย่างแต่ละตัวอย่างปรับปริมาตรด้วย buffer จนครบปริมาตรผสมให้เข้ากัน ใช้เป็นสารละลายตัวอย่างเพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญเฟโลดิปีน ด้วยการวัดค่าการดูดกลืนแสง UV ที่มีความยาวคลื่น 362 นาโนเมตร คำนวณหาปริมาณเฟโลดิปีน ที่วิเคราะห์ได้จากกราฟมาตรฐาน และคำนวณหาค่า %labeled amount (%LA) จากสูตร

$$\%LA = \frac{(\text{ปริมาณยาที่วิเคราะห์ได้(มก.)} \times \text{น้ำหนักยาเม็ดเฉลี่ย(มก.)}) \times 100}{\text{น้ำหนักผงยาที่ชั่งมาทำการวิเคราะห์(มก.)} \times \text{Labeled claim}}$$

2.3 การวิเคราะห์หาความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (content uniformity) ของยาเม็ดเฟโลดิปีน

ก. การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารละลายเฟโลดิปีนใน phosphate buffer pH 6.5 กับ 1% SLS

วิธีการเตรียมเช่นเดียวกับข้อ 2.2 ก.

ข. การวิเคราะห์หาความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ (content uniformity) ของยาเม็ดเฟโลดิพีน (ดัดแปลงจากข้อกำหนดของ USP 27 หัวข้อ Felodipine extended release tablets)

สุ่มเม็ดยา 30 เม็ด วิเคราะห์จำนวน 10 เม็ด นำแต่ละเม็ดใส่ลงไปใน volumetric flask ขนาด 100 มล. เติม methanol 5 มล. นำไป sonicate 30 นาที และเติม buffer 50 มล. นำไป sonicate จนยาเม็ดละลายทั้งหมด แล้วปรับปริมาตรด้วย buffer จนครบปริมาตร ผสมให้เข้ากันแล้วกรองด้วยกระดาษกรองเบอร์ 1 จากนั้นไปเปตสารละลายที่กรองได้ 20 มล. ลงใน volumetric flask ขนาด 100 มล. ปรับปริมาตรด้วย buffer จนครบปริมาตรผสมให้เข้ากัน ใช้เป็นสารละลายตัวอย่างเพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญเฟโลดิพีน ด้วยการวัดค่าการดูดกลืนแสง UV ที่มีความยาวคลื่น 362 นาโนเมตร คำนวณหาปริมาณเฟโลดิพีน ที่วิเคราะห์ได้จากกราฟมาตรฐาน และคำนวณหาค่า %labeled amount (%LA) จากสูตร

$$\%LA = \frac{(\text{ปริมาณยาที่วิเคราะห์ได้(มก.)} \times \text{น้ำหนักยาเม็ดเฉลี่ย(มก.)}) \times 100}{\text{น้ำหนักผงยาที่ซึ้มาทำการวิเคราะห์(มก.)} \times \text{Labeled claim}}$$

#### 2.4 การประเมินการละลายของยาเม็ดเฟโลดิพีน

ก. การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารละลายเฟโลดิพีนใน phosphate buffer pH 6.5 กับ 1% SLS

วิธีการเตรียมเช่นเดียวกับข้อ 2.2 ก.

ข. การประเมินการละลายของยาเม็ดเฟโลดิพีน ดัดแปลงจากข้อกำหนดของ USP 29 หัวข้อ Felodipine extended release tablets ประเมินโดยสุ่มตัวอย่างสารละลายขึ้นมาตรวจสอบปริมาณที่เวลา 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60 และ 90 นาที

### 3. การเคลือบยาเม็ดเฟโลดิปิน

#### 3.1 สูตรน้ำยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (ต่อยาเม็ดแกน 2 กก.)

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบในสูตรต่างๆ

ส่วนประกอบน้ำยาเคลือบ						
สูตรที่	CA (%w/w)	PVP K30 (%w/w CA content)	PVP K90 (%w/w CA content)	PEG 400 (%w/w CA content)	PEG 4000 (%w/w CA content)	PEG 6000 (%w/w CA content)
1	3	25	-	-	-	-
2	3	25	-	30	-	-
3	3	75	-	30	-	-
4	2	-	40	30	40	-
5	3	-	40	30	40	-
6	4	-	40	30	40	-
7	3	-	50	30	50	-
8	3	-	40	30	-	40

solvent ที่ใช้ isopropyl alcohol 500 มล. และ acetone qs. 2000 มล.

#### 3.2 เตรียมน้ำยาเคลือบ

ก. โปรย เซลลูโลสอะซิเตท ตามสูตรลงใน acetone 1500 มล.

ข. โปรย PVP, PEG 4000 หรือ PEG 6000 ตามสูตรลงใน isopropyl alcohol 500 มล.

ค. เทส่วนผสมข้อ ข. ลงข้อ ก. ใช้ magnetic stirrer กวนจนใส

(ถ้าในสูตรมีพลาสติกไซเซอริให้เติมลงตอนท้าย)

จากนั้นนำยาเม็ดมาเคลือบด้วยน้ำยาเคลือบสูตรต่างๆ สูตรละ 2 กก. โดยใช้เครื่อง Perfolated pan coater (Thai coater<sup>®</sup>) และใช้สภาวะดังต่อไปนี้

เวลาในการอุ่นเม็ดยาก่อนเคลือบ	30 นาที
อุณหภูมิลมเข้า	50-60°C
อุณหภูมิลมออก	30-40°C
Atomizing pressure	1 kgf/cm <sup>2</sup>
Pan speed	2-5 rpm
อุณหภูมิในการทำเม็ดยาให้แห้ง	43-45°C
เวลาในการทำเม็ดยาให้แห้ง	30 นาที

#### 4. การประเมินยาเม็ดเฟโลดิพีนออกซิโมติกบีม

##### 4.1 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพีนออกซิโมติกบีม

ก. ความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลาง

ประเมินเช่นเดียวกับข้อ 2.1 ก

ข. ความแข็ง

ประเมินเช่นเดียวกับข้อ 2.1 ข

ค. ความกร่อนตามข้อกำหนด USP 29

ประเมินเช่นเดียวกับข้อ 2.1 ค

##### 4.2 ประเมินการละลายของยาเม็ดเฟโลดิพีนออกซิโมติกบีม

ก. การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารละลายเฟโลดิพีนใน phosphate buffer pH 6.5 กับ 1% SLS

วิธีเตรียมเช่นเดียวกับข้อ 2.2 ก

ข. การประเมินการละลายของยาเม็ดเฟโลดิพีนออกซิโมติกบีม (ดัดแปลงจากข้อกำหนด USP 29 หัวข้อ Felodipine extended release tablets)

โดยใช้ dissolution test apparatus 2 with basket configuration ประเมินโดยการทดสอบ การละลายเป็นเวลา 12 ชั่วโมง สุ่มตัวอย่างสารละลายขึ้นมาตรวจสอบปริมาณทุก 15 นาทีและ 30 นาที ประเมินผลการละลายที่ได้จากการทดสอบเปรียบเทียบกับสารละลายที่กำหนดตาม USP 29 ตาม monograph felodipine extended release tablets

ตารางที่ 3 ข้อกำหนดการปลดปล่อยตัวยา felodipine ตาม USP 29

Time(hours)	Amount dissolved
2	Between 10% and 30%
6	Between 42% and 68%
10	Not less than 75%

## ผลการวิจัย

### ยาเม็ดเฟโลดิปิน

ยาเม็ดเฟโลดิปินสามารถเตรียมได้โดยวิธีแกรนูลเปียก และตอกด้วยเครื่องตอกยาไฟฟ้า ชนิดสากเดี่ยว (Fette®) ใช้สากขนาด 7 มิลลิเมตร จากนั้นนำมาประเมินได้ดังนี้

#### 1. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิปิน

##### 1.1 ความหนา, เส้นผ่านศูนย์กลางและความแข็ง

ผลการประเมิน แสดงในตารางที่ 4

##### 1.2 ความกรอบ

ยาเม็ดมีน้ำหนักก่อนการทดสอบเท่ากับ 6.520 กรัม

ยาเม็ดมีน้ำหนักหลังการทดสอบเท่ากับ 6.506 กรัม

เมื่อนำมาคำนวณตามสูตรจะได้ความกรอบเท่ากับ 0.2%

##### 1.3 เวลาในการแตกตัว

ผลการประเมินเวลาในการแตกตัวของยาเม็ด แสดงในตารางที่ 5

#### 2. การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาเฟโลดิปินในยาเม็ดเฟโลดิปิน

##### 2.1 การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารมาตรฐานเฟโลดิปินใน buffer pH 6.5

จากการนำสารละลายมาตรฐานความเข้มข้น 0.20 มก./มล. ไปวัดความยาวคลื่นช่วง 200-400 นาโนเมตร พบว่าได้ค่าดูดกลืนแสง UV สูงสุดที่ความยาวคลื่น 362 นาโนเมตร จากนั้นนำสารละลายมาตรฐานที่ความเข้มข้นต่างๆ คือ 0.10, 0.15, 0.20, 0.25 มก./มล. มาวัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 362 นาโนเมตร ได้ค่าดูดกลืนแสงดังตารางที่ 6 ซึ่งนำมาวาดกราฟระหว่างความเข้มข้นและค่าดูดกลืนแสง UV จะได้ความสัมพันธ์เป็นสมการเส้นตรง ดังแสดงในรูปที่ 4

##### 2.2 ปริมาณตัวยาเฟโลดิปิน

ผลการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาเฟโลดิปินแสดงในตารางที่ 7

#### 3. การวิเคราะห์หาความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาในยาเม็ดเฟโลดิปิน

##### 3.1 การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารมาตรฐานเฟโลดิปินใน buffer pH 6.5

แสดงผลเช่นเดียวกับข้อ 2.1

### 3.2 ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยา (content uniformity)

ผลการวิเคราะห์ content uniformity ของยาเม็ดแสดงในตารางที่ 8

## 4. ประเมินการละลายของยาเม็ดเฟโลดิปิน

จากการนำสารละลายมาตรฐานความเข้มข้น 0.20 มก./มล. ไป scan spectrum กำหนดค่าตั้งแต่ 200-400 นาโนเมตร พบว่าได้ค่าดูดกลืนแสง UV สูงสุดที่ความยาวคลื่น 362 นาโนเมตร จากนั้นนำสารละลายมาตรฐานที่ความเข้มข้นต่างๆ คือ 0.10, 0.15, 0.20, 0.25 มก./มล. มาวัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 362 นาโนเมตร ได้ค่าดูดกลืนแสงดังตารางที่ 6 ซึ่งนำมาวาดกราฟระหว่างความเข้มข้นและค่าดูดกลืนแสง UV จะได้ความสัมพันธ์เป็นสมการเส้นตรงดังรูปที่ 4 ผลการประเมินการละลายของยาเม็ด แสดงในตารางที่ 9 และรูปที่ 5

ตารางที่ 4 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิปิน

เม็ดที่	ความหนา (มม.)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มม.)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	3.391	7.045	76.8
2	3.304	7.092	68.2
3	3.372	7.100	68.2
4	3.290	7.089	75.7
5	3.490	7.045	63.8
6	3.495	7.093	63.0
7	3.460	7.061	62.6
8	3.490	7.105	80.9
9	3.400	7.029	68.6
10	3.420	7.049	61.9
Min	3.290	7.029	61.9
Max	3.495	7.105	80.9
Average	3.411	7.065	69.0
SD	0.079	0.028	6.7

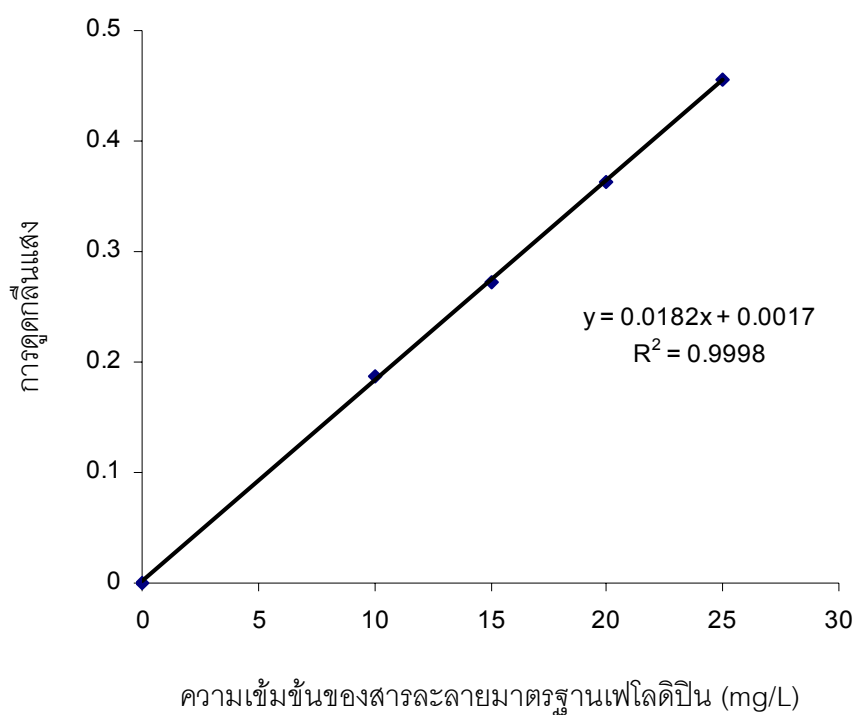


ตารางที่ 5 เวลาในการแตกตัวของยาเม็ดเฟโลดิปีน

เม็ดที่	เวลาในการแตกตัว (นาที)
1	9.3
2	9.4
3	9.6
4	9.8
5	9.8
6	10.5
Min	9.3
Max	10.5
SD	0.4

ตารางที่ 6 ค่าการดูดกลืนแสง UV ของสารละลายมาตรฐานเฟโลดิป็นใน buffer pH 6.5 กับ 1% SLS ที่ความยาวคลื่น 362 นาโนเมตร

ความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐาน FLDP ใน buffer pH 6.5 (มก./ล.)	ค่าดูดกลืนแสง			
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย
10	0.1875	0.1876	0.1874	0.1876
15	0.2722	0.2729	0.2730	0.2724
20	0.3637	0.3637	0.3736	0.3737
25	0.4552	0.4559	0.4563	0.4558



รูปที่ 4 กราฟมาตรฐานของสารละลายมาตรฐานเฟโลดิป็นใน buffer pH 6.5 กับ 1% SLS

ตารางที่ 7 ปริมาณตัวยาเฟโลดิปินในตำรับยาเม็ดเฟโลดิปิน (หนึ่งตัวอย่างอ่านสามครั้ง)

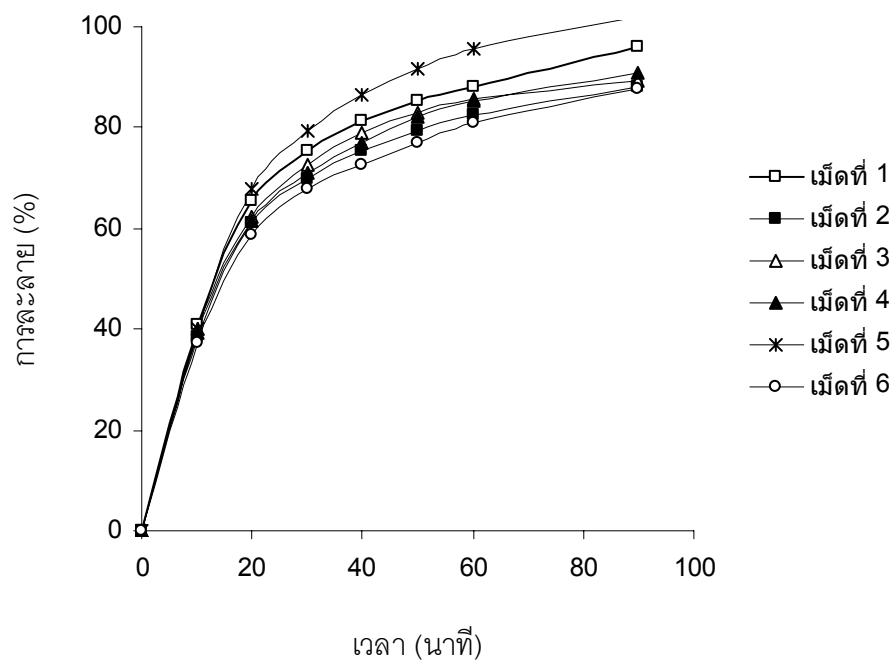
ครั้งที่	%Labeled amount
1	97.1
2	94.6
3	94.0
Average	95.2
SD	1.6

ตารางที่ 5 ความสม่ำเสมอของตัวยา (content uniformity) ของยาเม็ดเฟโลดิปิน

เม็ดที่	%Labeled amount
1	99.6
2	97.0
3	95.1
4	96.2
5	95.5
6	94.4
7	95.3
8	95.5
9	92.8
10	100.0
Min	92.8
Max	100.0
RSD	2.3

ตารางที่ 9 การปลดปล่อยด้วยยาเฟโลดิปินในยาเม็ดเฟโลดิปิน

เวลา (นาที)	การละลาย (%LA)						SD
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	เม็ดที่ 4	เม็ดที่ 5	เม็ดที่ 6	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	41.0	38.5	40.2	39.2	40.2	37.4	1.2
20	65.5	61.0	62.3	61.7	67.7	58.8	3.2
30	75.5	69.8	72.5	71.1	79.4	67.9	3.8
40	81.3	75.5	78.8	77.1	86.6	72.8	4.4
50	85.4	79.2	83.0	82.2	91.6	77.2	4.6
60	88.1	82.4	85.7	85.4	95.6	80.9	4.7
90	95.9	88.1	89.5	90.8	100.0	87.8	4.5



รูปที่ 5 การละลายด้วยยาเฟโลดิปินในยาเม็ดแกน

## ยาเม็ดเฟโลดิพีนออสโมติกบิ่้ม

### 1. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิพีนออสโมติกบิ่้ม

#### 1.1 ความหนา, เส้นผ่านศูนย์กลางและความแข็ง

ผลการประเมินความหนาและความแข็งของยาเม็ดเฟโลดิพีนออสโมติกบิ่้มแต่ละสูตร แสดงในตารางที่ 10-18

#### 1.2 ความกร่อน

ผลการประเมินความกร่อนของยาเม็ดเฟโลดิพีนออสโมติกบิ่้มในแต่ละสูตร แสดงในตารางที่ 19

#### 1.3 เวลาในการแตกตัว

ผลการประเมินเวลาในการแตกตัว พบว่ายาเม็ดเฟโลดิพีนออสโมติกบิ่้มทุกสูตรมีเวลาในการแตกตัวมากกว่า 30 นาที

### 2. การประเมินการละลายยาเม็ดเฟโลดิพีนออสโมติกบิ่้ม

2.1 การเตรียมกราฟมาตรฐานของสารมาตรฐานเฟโลดิพีนใน pH 6.5 buffer solution แสดงผลเช่นเดียวกับข้อ 2.1 (ในยาเม็ดเฟโลดิพีน)

#### 2.2 การละลายของยาเม็ดเฟโลดิพีนออสโมติกบิ่้ม

ผลการประเมินการละลายของยาเม็ดเฟโลดิพีนออสโมติกบิ่้มในแต่ละสูตร แสดงในตารางที่ 20-28 และรูปที่ 6-19

ตารางที่ 10 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิปีนออกซิโมติกปั๊มสูตรที่ 1

เม็ดที่	ความหนา (มม.)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มม.)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	3.312	7.095	88.7
2	3.679	7.114	95.8
3	3.460	7.106	99.2
4	3.379	7.099	92.5
5	3.421	7.105	89.9
6	3.380	7.109	85.0
7	3.415	7.081	90.2
8	3.409	7.099	89.5
9	3.477	7.122	86.9
10	3.415	7.104	98.8
Min	3.312	7.081	85.0
Max	3.679	7.122	99.2
Average	3.435	7.103	91.7
SD	0.097	0.011	4.8

ตารางที่ 11 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิปีนออกซิโมติกปั๊มสูตรที่ 2

เม็ดที่	ความหนา (มม.)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มม.)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	3.442	7.152	98.2
2	3.448	7.157	102.1
3	3.468	7.162	99.5
4	3.572	7.161	99.7
5	3.588	7.168	100.2
6	3.576	7.158	97.5
7	3.486	7.155	96.4
8	3.422	7.156	98.9
9	3.602	7.157	101.2
10	3.514	7.155	99.7
Min	3.402	7.152	96.4
Max	3.602	7.168	102.1
Average	3.512	7.158	99.5
SD	0.068	0.005	1.7

ตารางที่ 12 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิปีนออกซิโมติกปั๊มสูตรที่ 3

เม็ดที่	ความหนา (มม.)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มม.)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	3.450	7.150	99.9
2	3.450	7.158	106.3
3	3.470	7.178	100.3
4	3.688	7.158	102.5
5	3.498	7.175	94.7
6	3.539	7.162	116.3
7	3.400	7.144	98.1
8	3.412	7.157	107.7
9	3.578	7.163	105.9
10	3.430	7.150	101.8
Min	3.400	7.144	94.7
Max	3.688	7.178	116.3
Average	3.492	7.160	103.4
SD	0.089	0.011	6.0



ตารางที่ 13 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิปีนออกซิโมติกปั๊มสูตรที่ 4

เม็ดที่	ความหนา (มม.)	ความกว้าง (มม.)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	3.578	7.112	59.0
2	3.625	7.125	55.9
3	3.421	7.118	64.1
4	3.532	7.121	54.4
5	3.659	7.118	56.3
6	3.575	7.122	59.3
7	3.605	7.121	54.8
8	3.728	7.115	61.5
9	3.475	7.139	58.5
10	3.475	7.131	64.2
Min	3.421	7.112	54.4
Max	3.728	7.139	64.2
Average	3.567	7.122	58.8
SD	0.094	0.008	3.6

ตารางที่ 14 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิปีนออกซิโมติกปั๊มสูตรที่ 5

เม็ดที่	ความหนา (มม.)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มม.)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	3.610	7.165	110.7
2	3.581	7.191	88.7
3	3.506	7.191	92.5
4	3.543	7.180	99.9
5	3.548	7.192	97.3
6	3.423	7.188	96.6
7	3.605	7.187	96.6
8	3.559	7.220	106.3
9	3.701	7.179	103.7
10	3.579	7.157	119.3
Min	3.423	7.157	88.7
Max	3.701	7.220	119.3
Average	3.566	7.185	101.2
SD	0.072	0.017	9.1

ตารางที่ 15 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิปีนออกซิโมติกปั๊มสูตรที่ 6

เม็ดที่	ความหนา (มม.)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มม.)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	3.618	7.169	109.4
2	3.610	7.182	95.1
3	3.584	7.185	95.4
4	3.567	7.184	97.2
5	3.566	7.189	98.6
6	3.554	7.181	96.8
7	3.576	7.185	98.1
8	3.581	7.197	101.9
9	3.689	7.169	104.1
10	3.602	7.177	109.4
Min	3.554	7.169	95.1
Max	3.689	7.197	109.4
Average	3.595	7.182	100.6
SD	0.039	0.009	5.4

ตารางที่ 16 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิปีนออกซิโมติกปั๊มสูตรที่ 7

เม็ดที่	ความหนา (มม.)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มม.)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	3.855	7.148	128.6
2	3.529	7.219	85.0
3	3.831	7.182	121.2
4	3.512	7.162	98.4
5	3.548	7.106	104.8
6	3.519	7.206	106.6
7	3.639	7.187	96.6
8	3.589	7.218	101.8
9	3.811	7.162	106.3
10	3.563	7.170	115.2
Min	3.512	7.106	85.0
Max	3.855	7.219	128.6
Average	3.640	7.176	106.5
SD	0.138	0.035	12.6

ตารางที่ 17 คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเฟโลดิปีนออกซิโมติกปั๊มสูตรที่ 8

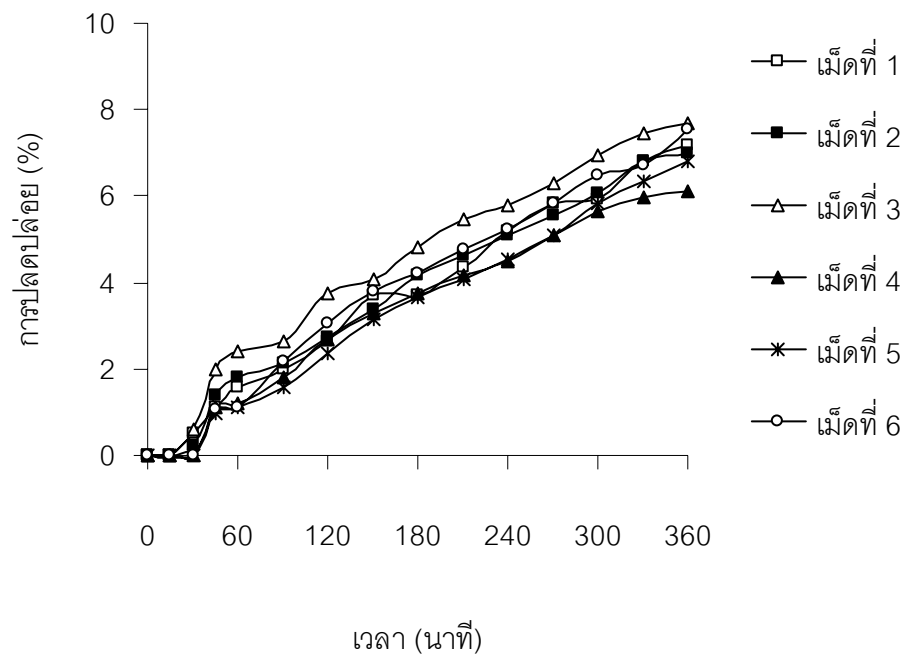
เม็ดที่	ความหนา (มม.)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มม.)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	3.615	7.135	110.7
2	3.733	7.115	98.8
3	3.550	7.112	111.1
4	3.458	7.126	102.9
5	3.478	7.123	104.4
6	3.508	7.100	94.3
7	3.648	7.121	100.3
8	3.556	7.121	89.1
9	3.522	7.100	92.5
10	3.538	7.123	114.1
Min	3.458	7.100	89.1
Max	3.733	7.135	114.1
Average	3.561	7.118	101.8
SD	0.083	0.011	8.4

ตารางที่ 18 ความกร่อนของยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกบีมีสูตรต่างๆ

สูตรที่	น้ำหนักก่อนทดสอบ (กรัม)	น้ำหนักหลังทดสอบ (กรัม)	ความกร่อน (%)
1	6.585	6.585	0.0
2	6.581	6.581	0.0
3	6.578	6.578	0.0
4	6.512	6.510	0.0
5	6.500	6.490	0.2
6	6.611	6.609	0.0
7	6.600	6.596	0.1
8	6.621	6.614	0.1

ตารางที่ 19 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกปั๊มสูตรที่ 1

เวลา (นาที)	การละลาย (%LA)						SD
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	เม็ดที่ 4	เม็ดที่ 5	เม็ดที่ 6	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	0.5	0.2	0.6	0.0	0.0	0.0	0.3
45	1.1	1.4	2.0	1.1	1.1	1.0	0.4
60	1.6	1.8	2.4	1.2	1.1	1.1	0.5
90	2.0	2.1	2.6	1.8	1.6	2.2	0.3
120	2.6	2.7	3.8	2.7	2.4	3.0	0.5
150	3.7	3.4	4.1	3.3	3.1	3.8	0.4
180	3.7	4.1	4.8	3.8	3.7	4.2	0.4
210	4.3	4.6	5.5	4.1	4.1	4.8	0.5
240	5.2	5.1	5.8	4.5	4.5	5.2	0.5
270	5.9	5.6	6.3	5.1	5.1	5.9	0.5
300	5.9	6.0	7.0	5.7	5.9	6.5	0.5
330	6.8	6.8	7.4	6.0	6.3	6.7	0.5
360	7.2	7.0	7.7	6.1	6.8	7.5	0.6

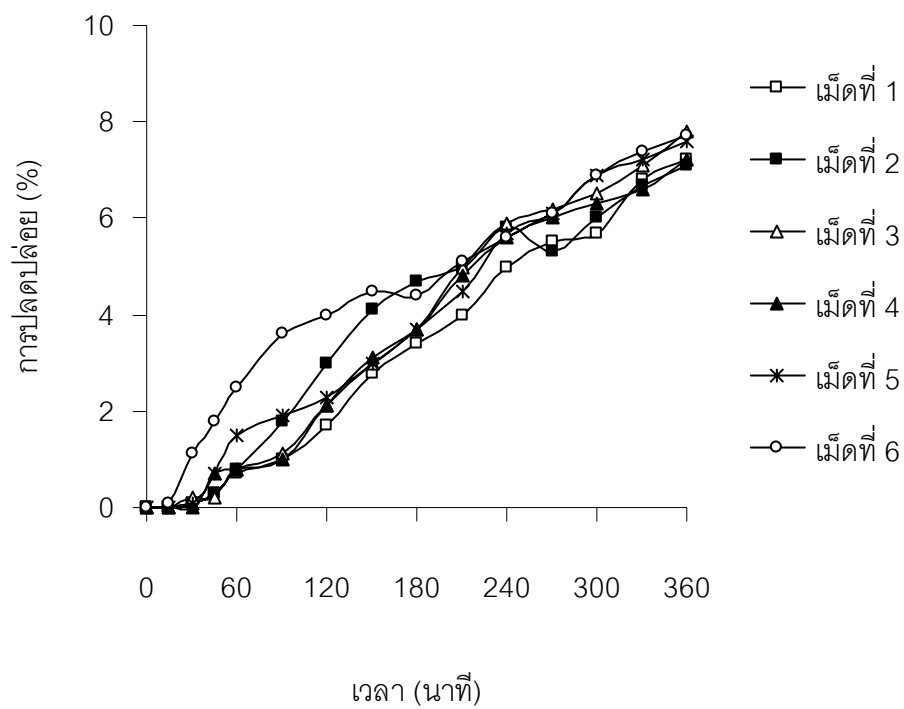


รูปที่ 5 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิป็นในยาเม็ดเฟโลดิป็นออกสไมติกบีมสูตรที่ 1



ตารางที่ 20 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกปั๊มสูตรที่ 2

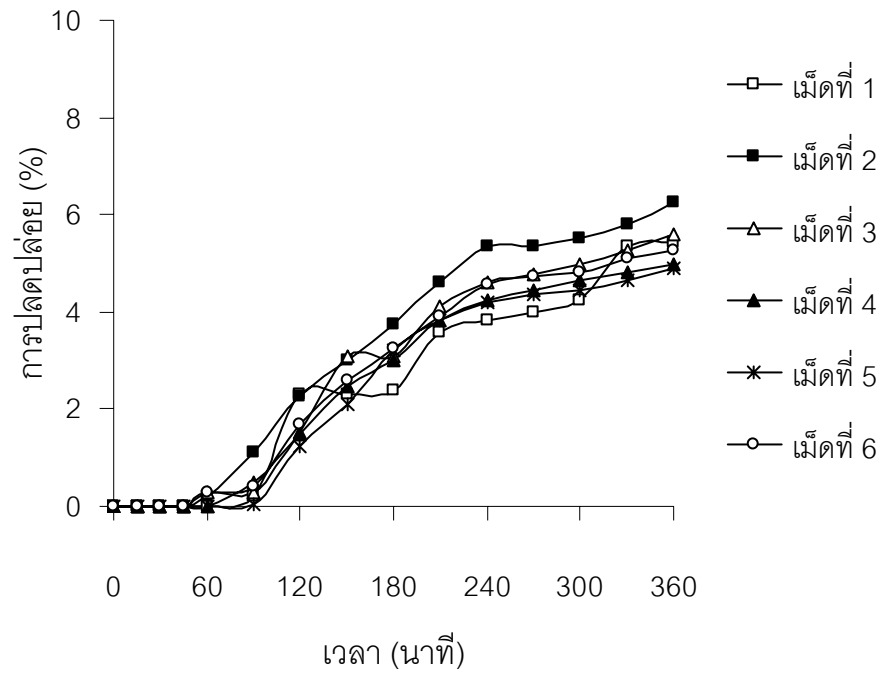
เวลา (นาที)	การละลาย (%LA)						SD
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	เม็ดที่ 4	เม็ดที่ 5	เม็ดที่ 6	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
30	0.1	0.1	0.2	0.0	0.1	1.1	0.4
45	0.3	0.3	0.2	0.7	0.7	1.8	0.6
60	0.7	0.8	0.8	0.8	1.5	2.5	0.7
90	1.0	1.8	1.1	1.0	1.9	3.6	1.0
120	1.7	3.0	2.1	2.1	2.3	4.0	0.8
150	2.8	4.1	3.0	3.1	3.0	4.5	0.9
180	3.4	4.7	3.7	3.7	3.7	4.4	0.5
210	4.0	5.0	5.0	4.8	4.5	5.1	0.4
240	5.0	5.8	5.9	5.6	5.7	5.6	0.3
270	5.5	5.3	6.2	6.0	6.1	6.1	0.4
300	5.7	6.0	6.5	6.3	6.9	6.9	0.5
330	6.8	6.7	7.1	6.6	7.2	7.4	0.3
360	7.2	7.1	7.8	7.2	7.6	7.7	0.3



รูปที่ 7 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกบีมสูตรที่ 2

ตารางที่ 21 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิป็นในยาเม็ดเฟโลดิป็นออกสโมติกปั๊มสูตรที่ 3

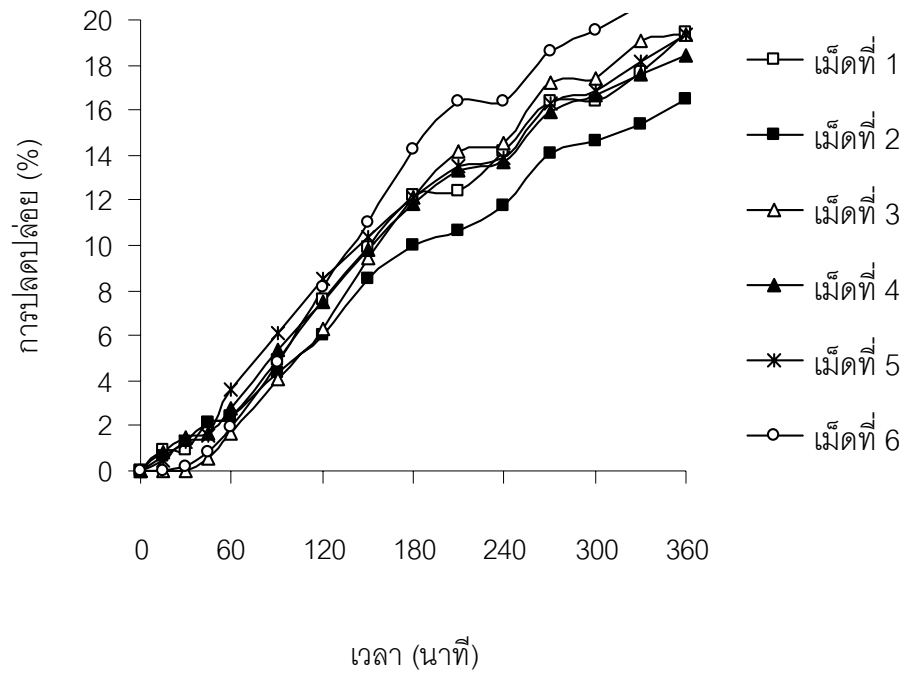
เวลา (นาที)	การละลาย (%LA)						SD
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	เม็ดที่ 4	เม็ดที่ 5	เม็ดที่ 6	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
45	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
60	0.0	0.2	0.3	0.0	0.0	0.3	0.2
90	0.2	1.1	0.3	0.5	0.1	0.4	0.4
120	2.3	2.3	1.5	1.5	1.2	1.7	0.5
150	2.3	3.0	3.1	2.5	2.1	2.6	0.4
180	2.4	3.8	3.1	3.0	3.2	3.3	0.5
210	3.6	4.6	4.1	3.8	3.8	3.9	0.4
240	3.8	5.3	4.6	4.2	4.2	4.6	0.5
270	4.0	5.3	4.8	4.5	4.4	4.7	0.4
300	4.3	5.5	5.0	4.7	4.5	4.8	0.4
330	5.3	5.8	5.2	4.8	4.7	5.1	0.4
360	5.4	6.3	5.6	5.0	4.9	5.3	0.5



รูปที่ 8 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสไมติกบีมสูตรที่ 3

ตารางที่ 22 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกปั๊มสูตรที่ 4

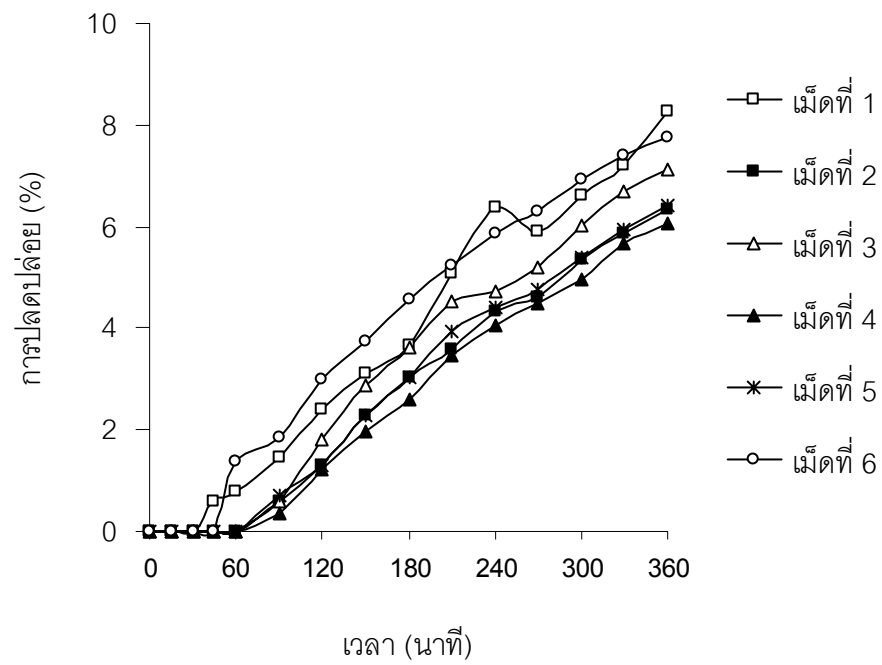
เวลา (นาที)	การละลาย (%LA)						SD
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	เม็ดที่ 4	เม็ดที่ 5	เม็ดที่ 6	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	0.9	0.7	0.0	0.8	0.5	0.0	0.4
30	0.9	1.3	0.0	1.5	1.3	0.2	0.6
45	2.1	2.1	0.5	1.7	1.6	0.9	0.7
60	2.4	2.4	1.7	2.8	3.6	2.0	0.7
90	4.9	4.3	4.1	5.4	6.1	4.8	0.7
120	7.6	6.0	6.3	7.5	8.5	8.1	1.0
150	9.9	8.5	9.5	9.8	10.4	11.0	0.8
180	12.2	10.0	12.1	11.8	12.1	14.3	1.4
210	12.4	10.6	14.1	13.4	13.5	16.3	1.9
240	14.2	11.7	14.5	13.7	13.9	16.4	1.5
270	16.4	14.1	17.2	15.9	16.3	18.7	1.5
300	16.4	14.6	17.4	16.7	16.8	19.6	1.6
330	17.7	15.4	19.0	17.6	18.2	20.6	1.7
360	19.4	16.5	19.3	18.4	19.3	21.6	1.7



รูปที่ 9 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปินในยาเม็ดเฟโลดิปินออกสโมติกบีมสูตรที่ 4

ตารางที่ 23 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปินในยาเม็ดเฟโลดิปินออกสโมติกปั๊มสูตรที่ 5

เวลา (นาที)	การละลาย (%LA)						SD
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	เม็ดที่ 4	เม็ดที่ 5	เม็ดที่ 6	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
45	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
60	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.6
90	1.5	0.6	0.6	0.4	0.7	1.9	0.6
120	2.4	1.3	1.8	1.2	1.3	3.0	0.7
150	3.1	2.3	2.9	2.0	2.3	3.7	0.6
180	3.7	3.0	3.6	2.6	3.0	4.6	0.7
210	5.1	3.6	4.5	3.5	3.9	5.2	0.7
240	6.4	4.3	4.7	4.1	4.4	5.9	1.0
270	5.9	4.6	5.5	4.5	4.8	6.3	0.7
300	6.6	5.4	6.0	5.0	5.4	6.9	0.7
330	7.2	5.9	6.7	5.7	5.9	7.4	0.7
360	8.3	6.3	7.1	6.0	6.4	7.8	0.9

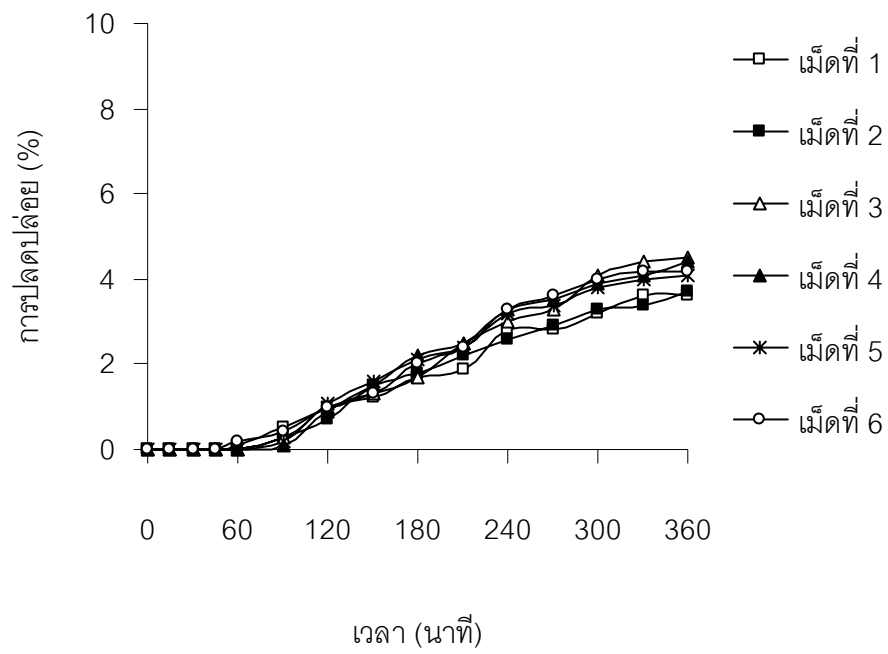


รูปที่ 10 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิป็นในยาเม็ดเฟโลดิป็นออสโมติกปั๊มสูตรที่ 5



ตารางที่ 24 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกปั๊มสูตรที่ 6

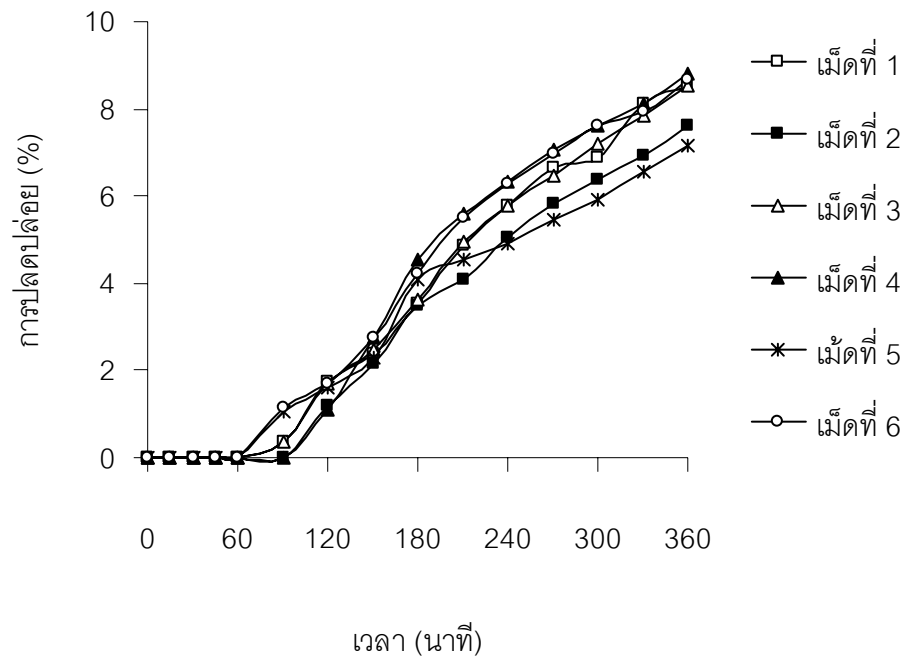
เวลา (นาที)	การละลาย (%LA)						SD
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	เม็ดที่ 4	เม็ดที่ 5	เม็ดที่ 6	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
45	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
60	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1
90	0.5	0.3	0.3	0.1	0.2	0.4	0.1
120	1.0	0.7	1.0	0.9	1.1	1.0	0.1
150	1.2	1.5	1.3	1.5	1.6	1.3	0.2
180	1.7	1.8	1.7	2.2	2.1	2.0	0.2
210	1.9	2.2	2.5	2.5	2.4	2.4	0.2
240	2.8	2.6	3.0	3.3	3.2	3.3	0.3
270	2.8	2.9	3.3	3.5	3.4	3.6	0.3
300	3.2	3.3	4.1	3.9	3.8	4.0	0.4
330	3.6	3.4	4.4	4.1	4.0	4.2	0.4
360	3.6	3.7	4.5	4.4	4.1	4.2	0.4



รูปที่ 11 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิป็นในยาเม็ดเฟโลดิป็นออสโมติกปั๊มสูตรที่ 6

ตารางที่ 25 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกปั๊มสูตรที่ 7

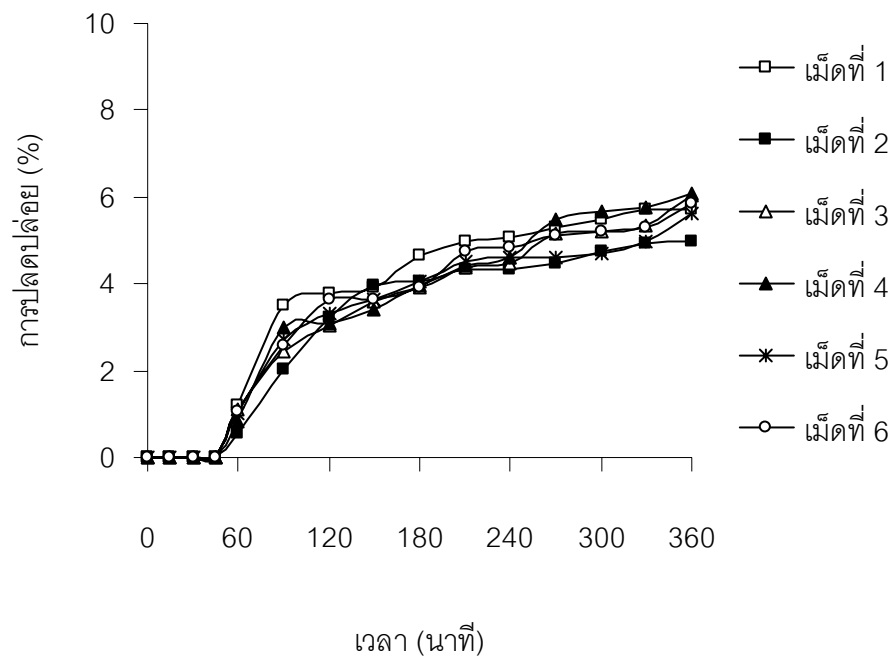
เวลา (นาที)	การละลาย (%LA)						SD
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	เม็ดที่ 4	เม็ดที่ 5	เม็ดที่ 6	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
45	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
60	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
90	0.4	0.0	0.4	0.0	1.0	1.1	0.4
120	1.7	1.2	1.7	1.1	1.6	1.7	0.3
150	2.4	2.2	2.5	2.7	2.3	2.7	0.2
180	3.5	3.5	3.6	4.6	4.1	4.2	0.4
210	4.9	4.1	5.0	5.6	4.6	5.5	0.5
240	5.8	5.0	5.8	6.3	4.9	6.3	0.6
270	6.6	5.8	6.5	7.1	5.4	7.0	0.6
300	6.9	6.4	7.2	7.6	5.9	7.6	0.6
330	8.1	6.9	7.9	8.1	6.5	7.9	0.6
360	8.5	7.6	8.5	8.8	7.1	8.7	0.6



รูปที่ 12 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิป็นในยาเม็ดเฟโลดิป็นออสโมติกบ่มสูตรที่ 7

ตารางที่ 26 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปินในยาเม็ดเฟโลดิปินออสโมติกปั๊มสูตรที่ 8

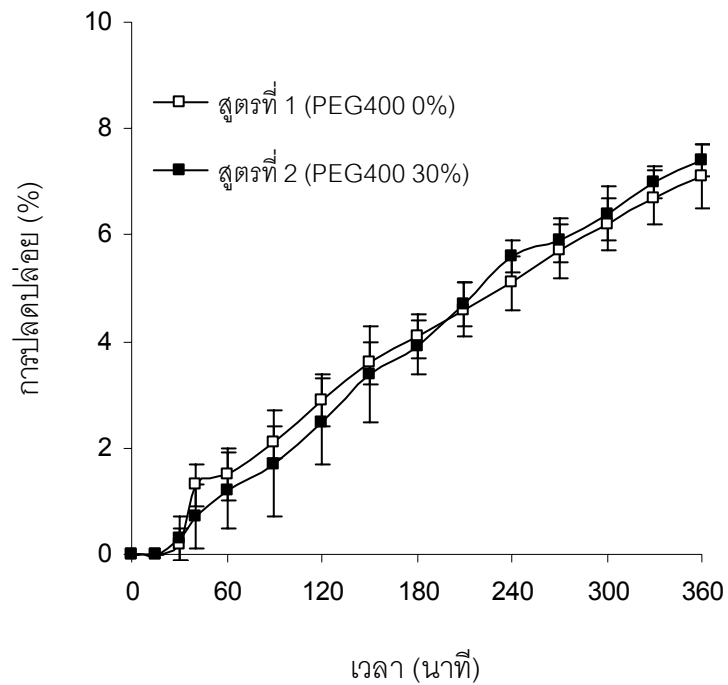
เวลา (นาที)	การละลาย (%LA)						SD
	เม็ดที่ 1	เม็ดที่ 2	เม็ดที่ 3	เม็ดที่ 4	เม็ดที่ 5	เม็ดที่ 6	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
45	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
60	1.2	0.6	1.1	0.8	1.0	1.0	0.2
90	3.5	2.0	2.4	3.0	2.7	2.6	0.5
120	3.8	3.2	3.1	3.1	3.3	3.7	0.3
150	3.9	4.0	3.6	3.4	3.7	3.7	0.2
180	4.7	4.1	3.9	4.0	4.1	3.9	0.3
210	5.0	4.4	4.4	4.4	4.5	4.8	0.2
240	5.1	4.4	4.5	4.6	4.6	5.0	0.3
270	5.3	4.5	5.2	5.5	4.6	5.1	0.4
300	5.5	4.8	5.2	5.7	4.7	5.2	0.3
330	5.7	5.0	5.3	5.8	5.0	5.3	0.3
360	5.7	5.0	6.0	6.1	5.6	5.8	0.4



รูปที่ 13 การปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิป็นในยาเม็ดเฟโลดิป็นออสโมติกบิมัสูตรที่ 8

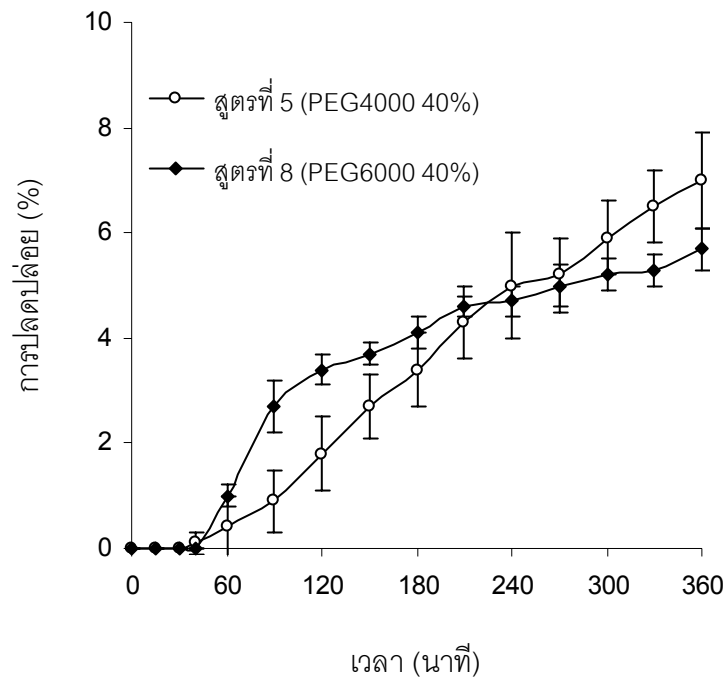
ตารางที่ 27 เปรียบเทียบการปลดปล่อยของตัวยาเฟโลดิปินในยาเม็ดเฟโลดิปินออกสโมติกปั๊มสูตร  
ต่างๆ

เวลา (นาที)	การละลาย (%LA) (SD)							
	สูตรที่ 1	สูตรที่ 2	สูตรที่ 3	สูตรที่ 4	สูตรที่ 5	สูตรที่ 6	สูตรที่ 7	สูตรที่ 8
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
30	0.2	0.3	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0
40	1.3	0.7	0.0	1.5	0.1	0.0	0.0	0.0
60	1.5	1.2	0.1	2.5	0.4	0.1	0.0	1.0
90	2.1	1.7	0.4	4.9	0.9	0.3	0.5	2.7
120	2.9	2.5	1.8	7.3	1.8	1.0	1.5	3.4
150	3.6	3.4	2.6	9.9	2.7	1.4	2.4	3.7
180	4.1	3.9	3.1	12.1	3.4	1.9	3.9	4.1
210	4.6	4.7	4.0	13.4	4.3	2.3	4.9	4.6
240	5.1	5.6	4.5	14.1	5.0	3.3	5.7	4.7
270	5.7	5.9	4.6	16.4	5.2	3.3	6.4	5.0
300	6.2	6.4	4.8	16.9	5.9	3.7	6.9	5.2
330	6.7	7.0	5.2	18.1	6.5	4.0	7.6	5.3
360	7.1	7.4	5.4	19.1	7.0	4.1	8.2	5.7

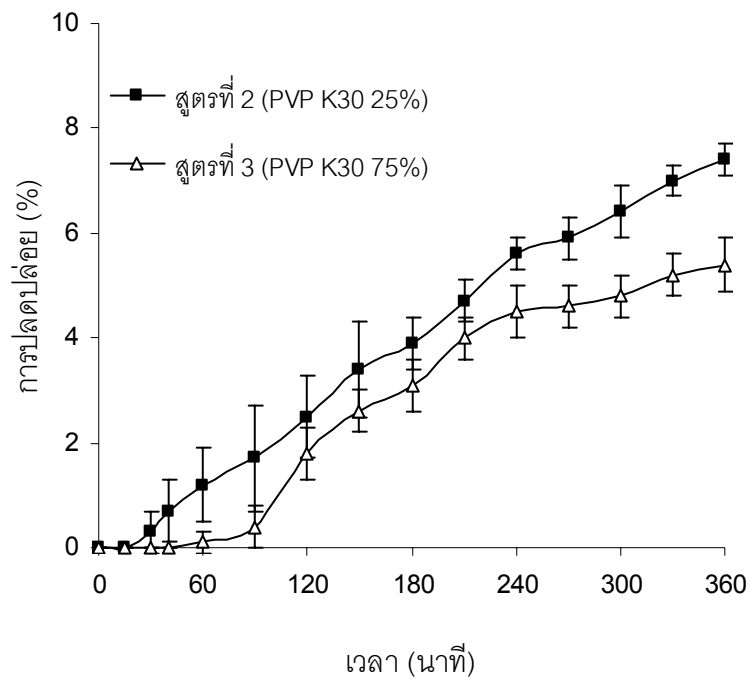


รูปที่ 14 การปลดปล่อยตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกบีมเคลือบด้วย CA ที่มีพลาสติกไฮเซอรัลความเข้มข้นต่างๆ

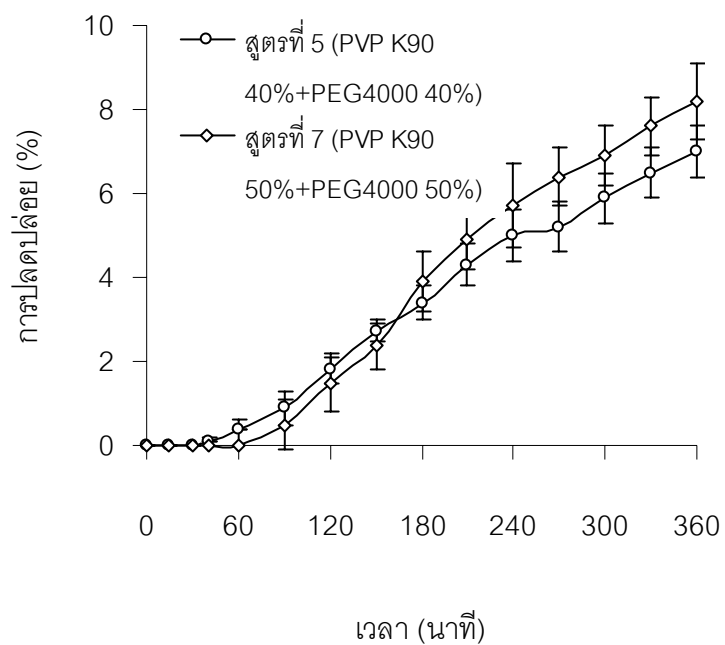




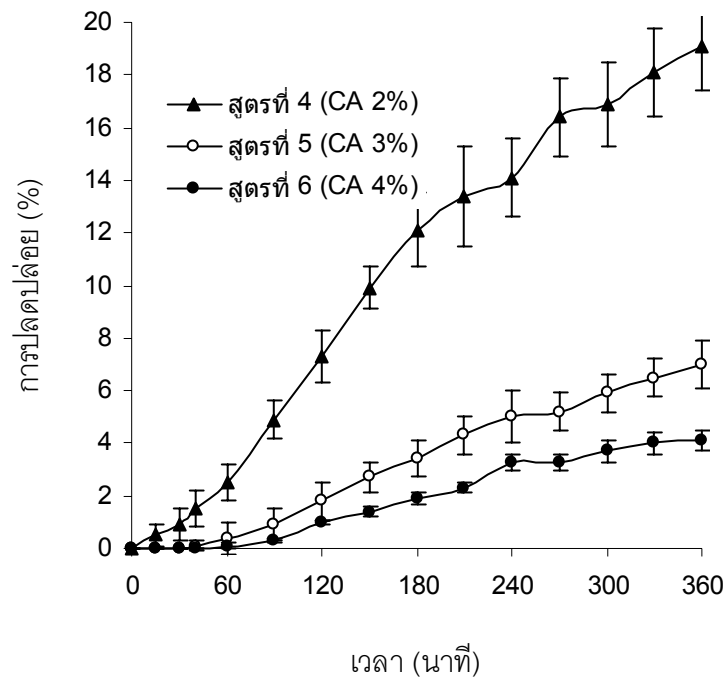
รูปที่ 15 การปลดปล่อยตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกบีมเคลือบด้วย CA ที่มี PEG ต่างชนิดที่ความเข้มข้น 40%



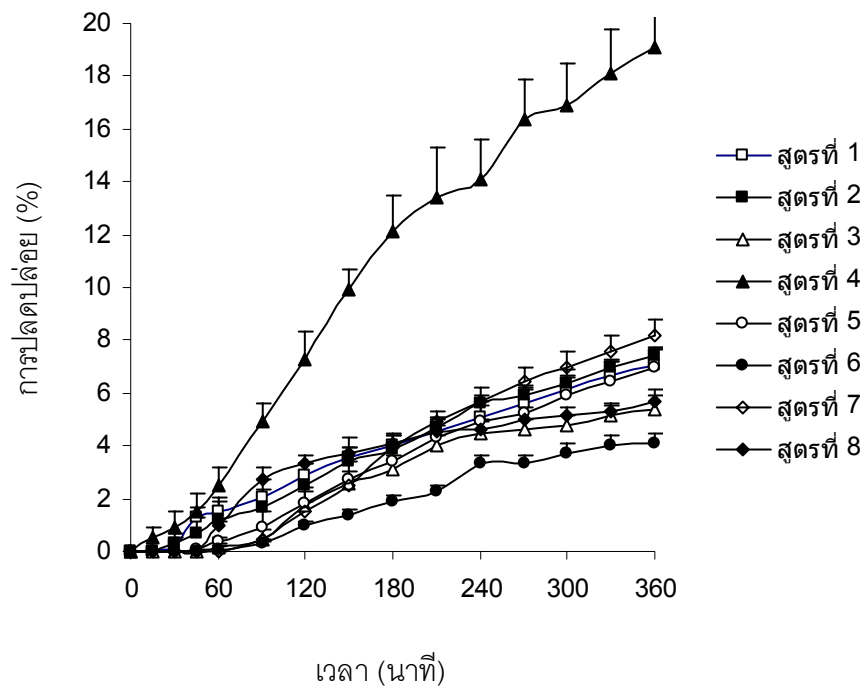
รูปที่ 16 การปลดปล่อยตัวยาเฟโลดีปินในยาเม็ดเฟโลดีปินออกสโมติกบีมเคลือบด้วย CA ที่มี PVP K30 ความเข้มข้นต่างๆ



รูปที่ 17 การปลดปล่อยตัวยาเฟโลดิปีนในยาเม็ดเฟโลดิปีนออกสโมติกบีมเคลือบด้วย CA ที่มี PVP K90 และ PEG 4000 ความเข้มข้นต่างๆ



รูปที่ 18 การปลดปล่อยตัวยาเฟโลดิปินในยาเม็ดเฟโลดิปินออกสโมติกบีมเคลือบด้วย CA ที่ความเข้มข้นต่างๆ



รูปที่ 19 เปรียบเทียบการปลดปล่อยของตัวยาในยาเม็ดเฟโลดิปินออกสไมติกบีมสูตรต่างๆ

## วิจารณ์ผลการวิจัย

จากข้อมูลเบื้องต้นในการตั้งตำรับ พบว่า ฟรุทโตสดูดความชื้นมาก และเฟลโติปีนมีคุณสมบัติไวต่อแสงและความชื้น ดังนั้นจึงเริ่มพัฒนาตำรับโดยเตรียมยาเม็ดแกนด้วยวิธีแกรนูลเปียก โดยใช้ PVP K30 ใน 95% ethanol เป็นสารยึดเกาะเพื่อหลีกเลี่ยงการสัมผัสความชื้นจากฟรุทโตสและแลคโตส ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มปริมาณและสารก่อแรงดัน และเนื่องจากคุณสมบัติการดูดความชื้นของฟรุทโตสจึงใช้ talcum ร่วมกับ Aerosil® เพื่อป้องกันการติดหน้าสาก และ magnesium stearate เป็นสารหล่อลื่น เมื่อทำการตอกได้เม็ดยามีคุณลักษณะที่ดี ดังจะกล่าวต่อไป

จากนั้นจึงนำยาเม็ดแกนมาเคลือบฟิล์ม โดยสารก่อกฟิล์มที่ใช้คือ เซลลูโลสอะซิเตท ซึ่งมีคุณสมบัติที่สำคัญในการตั้งตำรับออสโมติกปั๊ม คือ ความเป็นเยื่อกึ่งผ่าน (semipermeable membrane) ร่วมกับสารประกอบอื่นๆ ในตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์ม เพื่อดูอิทธิพลของการปลดปล่อยตัวยาในระบบออสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน

### 1. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพ

#### 1.1 ความกร่อนของยาเม็ด

จากผลการประเมินความกร่อนของยาเม็ดแกนและตารางที่ 18 พบว่า ความกร่อนของยาเม็ดแกน และยาเม็ดออสโมติกปั๊มเป็นไปตามข้อกำหนดของ USP 29 คือ ความกร่อนไม่เกินร้อยละ 1.0 และเมื่อเปรียบเทียบกับจะเห็นว่ายาเม็ดเฟลโติปีนออสโมติกปั๊มมีความกร่อนน้อยกว่ายาเม็ดแกน เนื่องจากยาออสโมติกปั๊มมีฟิล์มเคลือบเม็ดแกนกันการปลดปล่อยอนุภาคของแข็งออกมา

#### 1.2 เวลาในการแตกตัว

จากตารางที่ 5 พบว่าเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดแกน แตกตัวสมบูรณ์ภายใน 10.5 นาที และยาเม็ดออสโมติกปั๊มไม่มีการแตกตัว ณ ช่วงเวลาที่ทำการศึกษา เนื่องจากแผ่นฟิล์มประกอบด้วย เซลลูโลสอะซิเตท ทำหน้าที่เป็นสารก่อกฟิล์ม มีคุณสมบัติคงรูปร่างและไม่ยืดหยุ่น

### 2. การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญเฟลโติปีน

เมื่อทำการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในยาเม็ดเฟลโติปีนด้วยวิธี UV/VIS Spectrophotometry ที่ 362 นาโนเมตร (ตารางที่ 7) ได้ร้อยละ 95.2 ของปริมาณที่ระบุ ซึ่งยาเม็ด

แทนไม่ official ใน monograph จึงใช้ข้อกำหนดของ USP 29 หัวข้อ Felodipine extended release tablets คือร้อยละ 90-110 ของปริมาณที่ระบุ พบว่าผ่านข้อกำหนด

### 3. การวิเคราะห์ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ

วิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญในยาเม็ดเฟโลดิปีนด้วยวิธี UV/VIS Spectrophotometry ที่ 362 นาโนเมตร (ตารางที่ 8) อยู่ในช่วงร้อยละ 92.8-100.0 ของปริมาณที่ระบุและค่า RSD เท่ากับ 2.3% ซึ่งผ่านตามข้อกำหนดของ USP 27 คือทั้งสิบเม็ดอยู่ในช่วงร้อยละ 85-115 ของปริมาณที่ระบุและค่า RSD ไม่มากกว่า 6.0%

### 4. การประเมินการละลายยาเม็ด

#### 4.1 ยาเม็ดแกน

การละลายของตัวยาเฟโลดิปีนเป็นเวลา 90 นาที (ตารางที่ 9 และรูปที่ 5) พบว่า การละลายของตัวยาเพิ่มขึ้นตามเวลาที่ผ่านไป และนาทีที่ 90 การละลายอยู่ในช่วงร้อยละ 87.8-100.0 ของปริมาณที่ระบุ จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ยาเม็ดแกนไม่มีผลต่อการเป็นยาออกฤทธิ์นาน ของยาเม็ดออสโมติกปั๊ม

#### 4.2 ยาเม็ดออสโมติกปั๊ม

##### อิทธิพลของพลาสติกไซเซอ์ต่อการปลดปล่อยตัวยา

ผลของการเคลือบฟิล์มสูตรที่ 1 ซึ่งมี PVP K30 และไม่มีปริมาณพลาสติกไซเซอ์ ให้ค่าการละลายน้อย จึงเพิ่ม PEG 400 ซึ่งทำหน้าที่เป็นพลาสติกไซเซอ์ 30%w/w ของเซลลูโลสอะซิเตท เข้าไปในน้ำยาเคลือบ เนื่องจาก PEG 400 ละลายน้ำได้ การเตรียม PEG 400 จึงทำให้สร้างช่องเปิดให้มากขึ้นทำให้ค่าการละลายเพิ่มขึ้น ดังสูตรที่ 2 แต่ไม่แตกต่างเนื่องจากสารก่อรูอาจมีอิทธิพลมากกว่าพลาสติกไซเซอ์ ดังนั้นอิทธิพลของพลาสติกไซเซอ์ จึงไม่มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย จากระบบออสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน

##### อิทธิพลของสารก่อรูต่อการปลดปล่อยตัวยา

เพื่อดูผลของสารก่อรูต่อการปลดปล่อยตัวยาจึงทำการพัฒนาสูตรที่ 3 ซึ่งเพิ่มปริมาณของ PVP K30 ซึ่งเป็นสารก่อรู พบว่าผลการปลดปล่อยตัวยาภายในเวลา 6 ชม. ให้ค่าการละลายน้อยกว่าสูตรที่ 2 อาจเป็นผลมาจากการที่มีปริมาณ PVP K30 ที่ผิวเยื่อกึ่งผ่านที่ยังละลายไม่หมดในช่วงเวลาที่ศึกษา แต่แนวโน้มของการปลดปล่อยตัวยายังอยู่

ในอัตราต่ำ จึงทำการเปลี่ยนชนิดสารก่อรูเป็น PVP K90 ซึ่งมีมวลโมเลกุลมากขึ้นเพื่อทำให้เกิดช่องเปิดที่ใหญ่กว่า ผลยังคงพบว่าสูตรที่ 5 ยังคงให้อัตราการปลดปล่อยที่ต่ำ จึงทำการเพิ่มปริมาณ PVP K90 และ PEG 4000 เป็น 50 %w/w ของเซลลูโลสอะซิเตท ทั้งคู่ (สูตรที่ 7) แต่พบว่าการปลดปล่อยไม่แตกต่างกันมากนัก โดยเมื่อเปรียบเทียบกันแล้วจะเห็นว่าฟิล์มเคลือบ ในสูตรที่ 7 มีผิวขรุขระมากกว่าสูตรที่ 5 จึงเลือกสูตรที่ 5 มาพัฒนาต่อเป็นสูตรที่ 8 ผลยังคงพบว่า ถึงแม้ว่าจะใช้ PEG 6000 ซึ่งมีมวลโมเลกุลที่มากกว่าแล้วยังไม่มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาเช่นกัน ดังนั้นอิทธิพลของชนิดและปริมาณของสารก่อรูจึงไม่มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยจากระบบออสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน

### อิทธิพลของความหนาของเยื่อกึ่งผ่านต่อการปลดปล่อยตัวยา

อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าอิทธิพลของความหนาของเยื่อกึ่งผ่านเป็นปัจจัยหนึ่งต่อการปลดปล่อยตัวยา จึงนำสูตรที่ 5 ที่มีความหนา 3%w/w มาศึกษาต่อให้มีมีความหนาเพิ่มขึ้น ดังสูตรที่ 6 เป็น 4%w/w พบว่าเมื่อความหนาเพิ่มขึ้นทำให้การปลดปล่อยตัวยาลดลงเล็กน้อย จึงทำการลดความหนาของเยื่อกึ่งผ่านเหลือ 2%w/w (สูตรที่ 4) ซึ่งการปลดปล่อยสูงกว่าทุกสูตรที่กล่าวมามากกว่าสองเท่า อย่างไรก็ตามผลยังไม่ผ่านข้อกำหนดของ USP 29 เช่นเดียวกับทุกสูตร ดังนั้นอิทธิพลของความหนาของเยื่อกึ่งผ่านมีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย จากระบบออสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน โดยความหนาของเยื่อกึ่งผ่านลดลงทำให้การปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น

จากการทดลองจะเห็นได้ว่าปริมาณน้ำที่แพร่ผ่านเยื่อกึ่งผ่าน ไม่เพียงพอที่จะละลายตัวยาให้เป็นสารละลายอิมัลชันในปริมาณมากพอที่จะถูกขับออกทางช่องเปิดเพื่อให้ได้ปริมาณตัวยาเป็นไปตามข้อกำหนดตาม USP 29 อย่างไรก็ตามการเพิ่มปริมาณหรือขนาดช่องเปิด ด้วยการเพิ่มปริมาณสารก่อรูหรือใช้สารก่อรูที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ขึ้น หรือการเพิ่มปริมาณพลาสติกไซเซอร์ ทำให้ปริมาณน้ำแพร่ผ่านเข้าไปในเม็ดยามากขึ้นแต่ไม่มากพอที่จะเพิ่มปริมาณตัวยาให้ละลายได้อย่างเหมาะสม อย่างไรก็ตามการลดความหนาของเยื่อกึ่งผ่านทำให้การปลดปล่อยตัวยาเพิ่มขึ้นอย่างมาก ถึงกระนั้นยังน้อยกว่าข้อกำหนดตาม USP 29 อย่างมาก



## ข้อสรุป และ ข้อเสนอแนะ

### ข้อสรุป

ในการศึกษาวิจัยนี้เป็นการพัฒนายาเม็ดเฟโลดิพินออกสโมติกปั๊ม ชนิดรูพรุนเพื่อให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดีและมีอัตราการปลดปล่อยตามข้อกำหนดของ USP 29 โดยศึกษาผลของฟิล์มเคลือบต่อการปลดปล่อยด้วยยาเฟโลดิพิน บั๊จจยที่ศึกษา ได้แก่ ชนิดและปริมาณของสารก่อรู, ปริมาณของพลาสติกไฮเซออร์ และความหนาของเยื่อกึ่งผ่าน สามารถสรุปผลได้ดังนี้

1. สามารถเตรียมยาเม็ดเฟโลดิพินออกสโมติกปั๊มชนิดรูพรุนด้วยวิธีแกรนูลเปียกโดยใช้ ฟรุคโตสและแลกโตส (1:1) เป็นสารก่อแรงดัน, PVP K30 ในแอลกอฮอล์ เป็นสารยึดเกาะและผสมกับสารหล่อลื่น จากนั้นนำไปตอกเม็ดและเคลือบฟิล์มด้วย เซลลูโลสอะซิเตท เป็นเยื่อกึ่งผ่าน, PVP, PEG 4000, PEG 6000 เป็นสารก่อรู และ PEG 400 เป็นพลาสติกไฮเซออร์

2. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีพบว่ายาเม็ดแกนมีคุณสมบัติที่เหมาะสมในด้านความหนา, เส้นผ่านศูนย์กลาง, ความกร่อน, การแตกตัว และการละลาย สำหรับยาเม็ดออกสโมติกปั๊มมีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดีเช่นกัน แต่ให้อัตราการปลดปล่อยที่ต่ำกว่าข้อกำหนดของ USP 29 ที่ระบุไว้ใน monograph ของ Felodipine extended release tablets

3. อิทธิพลของฟิล์มเคลือบที่พารามิเตอร์ต่างๆที่ศึกษาได้แก่ ชนิดและปริมาณของสารก่อรู, ปริมาณของพลาสติกไฮเซออร์ และไม่มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยจากยาเม็ดออกสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน ในขณะที่ความหนาของเยื่อกึ่งผ่านมีผลต่ออัตราการปลดปล่อยตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยจากยาเม็ดออกสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน

### ข้อเสนอแนะ

1. ทำการศึกษาอิทธิพลของความหนาของเยื่อกึ่งผ่านที่น้อยกว่าที่ได้ทำการศึกษาไว้ แล้วศึกษาอิทธิพลของสารก่อรูและพลาสติกไฮเซออร์ต่อการปลดปล่อยตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยจากยาเม็ดออกสโมติกปั๊มชนิดรูพรุน

2. เฟโลดิพินเป็นตัวยาละลายน้ำได้น้อย ดังนั้นสามารถพัฒนาตำรับเป็นระบบออกสโมติกปั๊มชนิดดันดึง (push-pull osmotic pump)

## เอกสารอ้างอิง

1. ณัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช, บรรณาธิการ. เภสัชภัณฑ์ออกฤทธิ์นานชนิดหลายหน่วยที่ให้ทางปาก. เล่ม 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์สามลดา, 2548.
2. อัมพล ไม้ตรีเวช. Osmotic Systems. ใน: สมบูรณ์ เจตลีลา, บรรณาธิการ. การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีเพื่อการพัฒนาอุตสาหกรรม. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2546: 73-94.
3. Reynolds JE, Prasad AB, Martindale: the extra pharmacopoeia. 31<sup>th</sup> ed. London: The Royal Pharmaceutical Society, 1996.
4. Theeuwes F, Bayne W. Controlled-release dosage form design. In: Urquhart J, ed. Controlled release pharmaceuticals. Washington: American Pharmaceutical Associate, 1981.
5. Rajewski RA, Okimoto K, Miyake M, Ohnishi N, Stelle VJ, Irie T. Design and evaluation of an osmotic pump tablet (OPT) for Prednisolone, a poorly water soluble drug, using (SBE) 7m- $\beta$ -CD. Pharm Res 1998; 15(10): 1562-1568.
6. Liv JC, Farber M, Chien YW. Comparative release of phenylpropanolamine HCl from long-acting appetite suppressant products: Acutrim VS. Dexatrim. Drug Devel Ind Pharm 1984; 10(10): 1963-1661.
7. Lee HB, Liu L, Ku J, Khang G, Lee B, Rhee JM. Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system. J Controlled Release 2000; 68: 145-156.
8. Verma RK, Mishra B, Garg S. Osmotically Controlled Oral Drug Delivery. Drug Development and Industrial Pharmacy 2000; 26(7): 695-708.
9. บุญทวี พิทักษ์ตันสกุล. ผลของโพลีเอทิลีนไกลคอลต่อการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดออสโมติกปั๊ม [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตร์มหาบัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: เภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2543.
10. Raymond CR, Paul JS, Weller PJ, eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 4<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press, 2003.
11. Karin W, Bertil A, Boo E. Bioavailability from felodipine extended-release tablets with different dissolution properties. Inter J Pharm 1990; 60: 151-156

12. The United States Pharmacopoeia 27/National Formulary 22. Rockville : U.S. Pharmacopoeia Convention; 2004.
13. The United States Pharmacopoeia 29/National Formulary 24. Rockville : U.S. Pharmacopoeia Convention; 2006.
14. คำพล โมตรีเวช. ผลของ drug delivery system ต่อ drug bioavailability ใน: อุกฤษต์ เปล่งวานิช, บรรณาธิการ. หนังสือการประชุมใหญ่ทางวิชาการ งานฉลอง 100 ปี ศิริราช เล่มที่ 2, ห้างหุ้นส่วนจำกัดภาพพิมพ์, กรุงเทพฯ, 2531: 380-395.
15. Theeuwes F. Advances in drug delivery. Oral dosage form design: status and goals of oral osmotic system technology. Pharm Inter 1984; 5: 293-296.
16. Eckenhoff B, Theeuwes F, Urquhart J. Osmotically actuated dosage forms for rate controlled drug delivery. Pharm Tech 1987; 11(6): 96-102.
17. Robinson JR, Lee VHL. Controlled drug delivery fundamentals and applications. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Marcel Dekker, 1987: 414-418.