

บทที่ 5

การพัฒนาตำรับอาหารเสริมซีรีซิน

วิธีการทดลอง

1. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์หาปริมาณ sericin B

เตรียม standard curve ของ standard sericin B ในตัวทำละลาย 2 ชนิด คือ deionized water (DI water) และ 0.1 N HCl โดยมีวิธีในการเตรียมดังนี้

ตัวทำละลายเป็น DI water เตรียม sericin B solution 1 mg/mL โดยชั่ง sericin B 25 mg ละลายในน้ำ 25 mL จากนั้นทำการโซนิเกตด้วย sonicator probe (Sonic, VCX 130, Sonics & Materials, Inc., U.S.A.) ที่ amplitude 85% เป็นเวลา 2 นาทีเพื่อช่วยละลาย sericin B แล้วจึงเตรียมให้มีความเข้มข้น 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, และ 0.8 mg/mL โดยการเจือจางด้วย DI water แล้วนำไปวิเคราะห์หาปริมาณ sericin B โดยวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 275 nm ด้วย UV-Vis spectrophotometer (Biochrom WPA, Lightwave, CE, 190-1100 nm)

ตัวทำละลายเป็น 0.1 N HCl ทำเช่นเดียวกับการเตรียมตัวทำละลายที่เป็นน้ำ แต่เปลี่ยนตัวทำละลายเป็น 0.1 N HCl

2. การตั้งตำรับยาเม็ด sericin B

2.1. การพัฒนาตำรับยาเม็ด sericin B โดยใช้เทคนิคการตอกตรง (Direct compression)

พัฒนาตำรับยาเม็ด sericin B โดยเปลี่ยนแปลงปัจจัยในการผลิตดังตาราง 31 มีวิธีการเตรียมดังนี้

- 1.) ชั่งน้ำหนักของสารผสมตามปริมาณที่กำหนดไว้แต่ละตำรับ แล้วผสมให้เข้ากัน โกร่ง ด้วยวิธีผสม

แบบ Geometric dilution

- 2.) ตอกเม็ดด้วยเครื่อง Hydraulic pressure (Groveby Specac, 15.001, Perkin, Bangkok) ใช้แรงตอก 1 ตัน ค้างนาน 1 นาที โดยใช้สากและเป้าขนาด ½"

- 3.) ปัจจัยที่ทำการศึกษาได้แก่

- ชนิดและปริมาณของ diluent; Avicel PH 101, Avicel PH 102, และ Emcompress

- ปริมาณของ สารช่วยแตกกระจายตัว Explotab

ตารางที่ 31 แสดงส่วนประกอบของตำรับเมื่อเปลี่ยนแปลงชนิดและปริมาณของ diluent และ Explotab

ตำรับ	ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลง	Ingredient					
		Sericin B (mg)	Avicel PH101 (mg)	Avicel PH102 (mg)	Emcompress (mg)	Explotab (%)	Aerosil 200 (%)
A1	Avicel PH101	500	150	-	-	3	0.2
A2		500	100	-	-	3	0.2
A3		500	75	-	-	3	0.2
A4		500	50	-	-	3	0.2
A5	Explotab	500	75	-	-	3	0.2
A6		500	75	-	-	6	0.2
B1	Avicel PH102	500	-	75	-	3	0.2
B2		500	-	100	-	3	0.2
B3	Explotab	500	-	75	-	3	0.2
B4		500	-	75	-	6	0.2
C1	Explotab	500	-	-	100	3	0.2
C2		500	-	-	100	6	0.2

หมายเหตุ : แถบสีแสดงตำรับเดียวกัน

2.2. การพัฒนาตำรับยาเม็ด sericin B โดยใช้เทคนิค Wet granulation

พัฒนาตำรับยาเม็ด sericin B โดยการเปลี่ยนแปลงปัจจัยในกระบวนการผลิตดังตารางที่ 32-33 และมีวิธีการเตรียมดังนี้

- 1.) ชั่ง Avicel PH 101, Corn starch (Knorr, Thailand) และ sericin B แล้วผสมให้เข้ากัน โกร่ง ด้วยวิธีผสมแบบ Geometric dilution
- 2.) เติมสารผสม isopropanol และน้ำ (binder) ปริมาณ ~ 7 ml ต่อ 1 เม็ด ให้เป็นก้อนหมาด
- 3.) นำไปผ่านร่ง No.14 แล้วอบแห้งที่ 60°C นาน 4 ชั่วโมง เมื่อแกรนูลแห้งนำไปผ่านร่ง No.16
- 4.) ชั่งน้ำหนักของแกรนูลที่ได้ จากนั้นจึงเติม Aerosil 200 (Wacker, HDK, Germany) 0.2% (โดยคำนวณจากน้ำหนักแกรนูลที่ได้) ทำการผสมแบบ Geometric dilution ในถุง

5.) เมื่อผสมเข้ากันดีแล้ว จากนั้นจึงนำสารมาชั่งก่อน ไปทำการตอกเม็ดด้วยเครื่อง Hydraulic pressure (ใช้แรงตอก 1 ตัน ค้างนาน 30 วินาที) โดยใช้สากและเป้าขนาด ½”

6.) ปัจจัยที่ทำการศึกษาได้แก่

- อัตราส่วนของ binder, isopropanol : DI water ; 0:100, 25:75, 50:50, 75:25, 100:0
- ปริมาณของ diluent; 300, 350 และ 400 mg/เม็ด
- อัตราส่วน Avicel PH 101 : corn starch; 350:0, 262.5:87.5, 175:175, 265.5:87.5

ตารางที่ 32 แสดงส่วนประกอบของตำรับเมื่อเปลี่ยนแปลง อัตราส่วน Isopropanol : น้ำ

ตำรับ	Isopropanol : น้ำ	Ingredient (mg)		
		Sericin B	Avicel PH101	Corn starch
A1	0 : 100	350	262.5	87.5
A2	25 : 75	350	262.5	87.5
A3	50 : 50	350	262.5	87.5
A4	75 : 25	350	262.5	87.5
A5	100 : 0	350	262.5	87.5

ตารางที่ 33 แสดงส่วนประกอบของตำรับเมื่อเปลี่ยนแปลงปริมาณ Diluent

ตำรับ	Diluent (mg/เม็ด)	Ingredient (mg)		
		Sericin B	Avicel PH101	Corn starch
B1	300	350	225	75
B2	350	350	262.5	87.5
B3	400	350	300	100

หมายเหตุ binder คือ Isopropanol : น้ำ อัตราส่วน 50:50

ตารางที่ 34 แสดงส่วนประกอบของตำรับเมื่อเปลี่ยนแปลงอัตราส่วน Avicel PH 101 : Corn starch

ตำรับ	Avicel : Corn starch	Ingredient (mg)		
		Sericin B	Avicel PH101	Corn starch
C1	350 : 0	350	350	0
C2	262.5 : 87.5	350	262.5	87.5
C3	175 : 175	350	175	175
C4	265.5 : 87.5	350	87.5	262.5
C5	0 : 350	350	0	350

หมายเหตุ binder คือ Isopropanol : น้ำ อัตราส่วน 50:50

ตำรับ A3, B2 และ C2 เป็นตำรับเดียวกัน

3. การศึกษาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตำรับยาเม็ด sericin B

3.1. การทดสอบความแข็ง ขนาด และความหนาของเม็ดยา

- ตรวจสอบความแข็ง (hardness) ของเม็ดยาโดยใช้ Stoke-monsanto hardness tester
- ตรวจสอบขนาด และความหนาของเม็ดยาด้วย Micrometer caliper

ในการทดสอบใช้ปากกีสับสุ่มเม็ดยามาจำนวน 10 เม็ด ทำการทดสอบหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.2. การทดสอบความกร่อนของเม็ดยา (Friability test) โดยใช้ Erweka tester

สุ่มเม็ดยามา 10 เม็ด ใช้ปากกีสับเม็ดยาและใช้แปรงปัดฝุ่นออกให้หมดและชั่งน้ำหนัก (W_0) จากนั้นใส่เม็ดยาในเครื่องทดสอบความกร่อน (Friabilator) (45-2200, Vankel, Edison, NJ, U.S.A.) เปิดเครื่องและตั้งค่าการหมุน 100 รอบ นำเม็ดยาออกมาปัดฝุ่นให้หมด ชั่งน้ำหนัก (W) คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ความกร่อนของเม็ดยาจากสูตร

$$\% \text{ ความกร่อน} = 100 * (1 - W / W_0)$$

การประเมินผล ผลการทดสอบเข้ามาตรฐานเมื่อเปอร์เซ็นต์ความกร่อนไม่เกิน 1%

3.3 การทดสอบการแตกกระจายตัว (Disintegration test)

ใช้น้ำกลั่นเป็นของเหลวในการทดสอบ ปรับอุณหภูมิของน้ำให้ได้ $37 \pm 2^\circ \text{C}$ ใส่เม็ดยาใน Basket rack assembly ที่ประกอบด้วยหลอดแก้วปลายเปิด 6 หลอด หลอดละ 1 เม็ด จับเวลาดูการแตกกระจายตัวของเม็ดยาคด้วยเครื่อง Disintegrator (ZT-3-1, Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany) ว่าแตกกระจายตัวหมดและไม่เหลือค้างบนตะแกรง (USP XXVIII)

แต่ละหลอดใน Basket rack assembly มีความยาว $7.75 \pm 0.25 \text{ cm}$ เส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 21.5 mm ผนังหนา $\sim 2 \text{ mm}$ แผ่นพลาสติกแผ่นล่างปิดด้วยตะแกรงลวดขนาด 10 mesh ทำด้วยเหล็กไร้สนิม แกนของ Basket rack assembly จะแขวนเข้ากับเครื่องเพื่อยก basket ขึ้นลง เมื่อเริ่มทำการทดสอบ Basket rack จะจุ่มลงใน Beaker ขนาด 1000 ml ที่บรรจุน้ำกลั่น 800 ml เมื่อ basket ถูกยกอยู่ในระดับสูงสุด ตะแกรงลวดจุ่มอยู่ใต้ระดับของน้ำกลั่น 2.5 cm และเมื่ออยู่ในตำแหน่งต่ำสุด ตะแกรงลวดต้องอยู่เหนือจากก้น beaker 2.5 cm

การประเมินผล ผลการทดสอบเข้ามาตรฐานเมื่อยาทุกเม็ดแตกตัวหมดในเวลา 30 นาที หากมี 1-2 เม็ดแตกตัวไม่หมด ต้องทำซ้ำ 12 เม็ด และต้องมีไม่น้อยกว่า 16 เม็ดที่แตกตัวหมดในเวลาที่กำหนด (USP XXVIII)

4. วิเคราะห์หาปริมาณ sericin B ในยาเม็ด

สุ่มยาเม็ด sericin B มาจำนวน 5 เม็ดเพื่อนำมาวิเคราะห์หา % drug content โดยมีวิธีการเตรียมดังนี้

- 1.) นำยาเม็ดมาหักให้เป็นชิ้นเล็กด้วย forceps ใส่ลงใน tube ขนาด 50 ml และเปิดน้ำ 25 ml ใส่ลงใน tube
- 2.) sonicate เป็นเวลา 5 นาทีให้เม็ดยาแตกออกเป็นผง
- 3.) จากนั้นทำการ sonicate ด้วย sonicator probe ที่ amplitude 85 % เป็นเวลา 2 นาที
- 4.) นำไป centrifuge ที่ 2,000 rpm นาน 5 นาที
- 5.) เปิด supernatant 0.5 ml แล้วปรับปริมาตรใน volumetric flask ให้ครบ 10 ml
- 6.) นำไปวิเคราะห์หาปริมาณ sericin B โดยวิธี UV-VIS Spectrophotometer ที่ 275 nm นำผลที่ได้มาคำนวณหา % Drug content

การประเมิน ปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละเม็ด ทั้ง 5 เม็ด ต้องอยู่ในช่วง 85 – 115% และมีค่า Relative standard deviation (RSD) $\leq 6\%$

$$\text{RSD} = 100S/X$$

S = Standard Deviation, X = ค่าเฉลี่ยที่ได้จากตัวอย่างทดสอบที่แสดงเป็นร้อยละ

5. วิเคราะห์หาค่าการละลาย (Solubility) sericin B

- 1.) medium ที่ใช้ศึกษาการละลายของ sericin B คือ DI water และ 0.1 N HCl pH 1.2 โดยเติม medium 50 ml ใส่ในบีกเกอร์ ปรับตัวกลางให้มีอุณหภูมิ $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ ใน water bath
- 2.) เติม sericin B ให้มากเกินพอลงไป ใน medium ที่ทดสอบ
- 3.) ทำการเก็บสารละลาย 5 ml แล้วเติม medium กลับ 5 ml เช่นกัน
- 4.) ทำการเก็บตัวอย่าง ที่ 5, 15, 30, 60 และ 120 นาที นำไปวิเคราะห์หาปริมาณของ sericin B ด้วย UV-Vis spectroscopy โดยทำการวิเคราะห์ 3 ซ้ำ

6. การทดสอบการละลาย (Dissolution test)

ทดสอบการละลายของยาเม็ด sericin B ด้วย dissolution apparatus II (VK70000, Vankel NJ, USA) โดยใช้ dissolution medium เป็น DI water และ 0.1 N HCl pH 1.2 จำนวน 900 ml ปรับตัวกลางให้มีอุณหภูมิ $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ ใบพัด (paddle) หมุนด้วยอัตราเร็ว 75 rpm นำยาเม็ด sericin B มาทดสอบ 3 เม็ด โดยใส่ลงใน vessel ละ 1 เม็ด สุ่มเก็บสารละลาย ปริมาตร 5 ml ในตำแหน่งระหว่างผิวหน้าของตัวกลางการละลาย กับ แกนกลางของใบพัด ห่างจากด้านข้างไม่ต่ำกว่า 1 cm. ที่เวลา 5, 10, 15, 30, 60 และ 120 นาที แล้วเติม dissolution medium ปริมาตร 5 ml ทุกครั้งที่เก็บสารละลายออกมา จากนั้นนำตัวอย่างไปวิเคราะห์หาปริมาณของ sericin B ด้วย UV-Vis spectroscopy นอกจากนี้ยังทดสอบการละลายของผง sericin B โดยชั่งผง sericin B จำนวน 350 mg ใส่ในแคปซูล

การประเมินผล ด้วยสำคัญควรปลดปล่อยได้หมดภายใน 2 ชม.

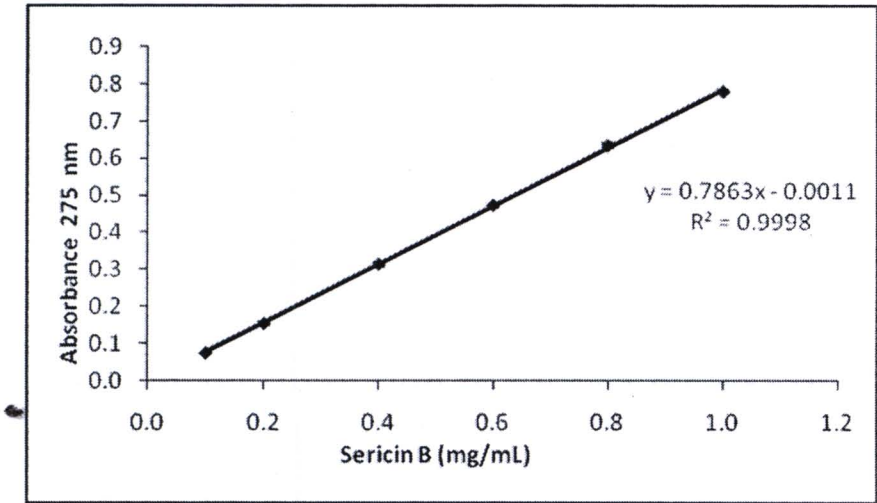
ผลการทดลองและอภิปรายผล

1. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์หาปริมาณของ sericin B

เตรียม standard curve ของ standard sericin B ในตัวทำละลาย 2 ชนิด คือ น้ำและ 0.1 N HCl ได้ผลการทดลองดังนี้

ตารางที่ 35 แสดงค่าการดูดกลืนแสงของ standard sericin B ในน้ำ ที่ความเข้มข้นต่างๆ

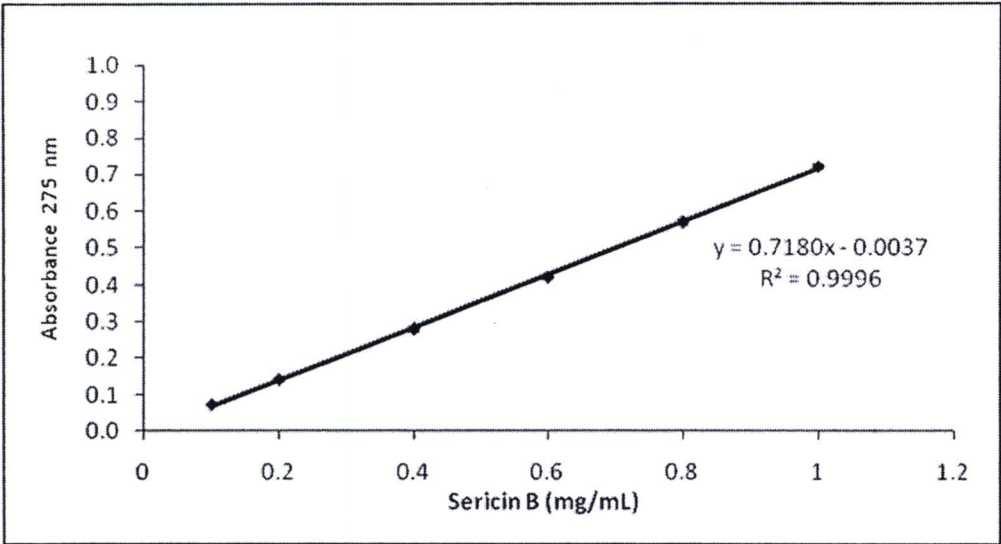
Sericin B [mg/mL]	Abs. 275 nm			Mean	SD
	1	2	3		
0.1	0.0757	0.0727	0.0783	0.0756	0.0028
0.2	0.1520	0.1563	0.1560	0.1548	0.0024
0.4	0.3160	0.3140	0.3133	0.3144	0.0014
0.6	0.4763	0.4747	0.4687	0.4732	0.0040
0.8	0.6397	0.6363	0.6263	0.6341	0.0069
1	0.7757	0.7810	0.7797	0.7788	0.0028



รูปที่ 53 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น sericin B กับค่าการดูดกลืนแสงในน้ำ

ตารางที่ 36 แสดงค่าการดูดกลืนแสงของ standard sericin B ใน 0.1 N HCl ที่ความเข้มข้นต่างๆ

Sericin B [mg/mL]	Abs. 275 nm			Mean	SD
	1	2	3		
0.1	0.0697	0.0753	0.0737	0.0729	0.0029
0.2	0.1363	0.1430	0.1433	0.1409	0.0039
0.4	0.2747	0.2807	0.2840	0.2798	0.0047
0.6	0.4100	0.4247	0.4283	0.4210	0.0097
0.8	0.5600	0.5723	0.5723	0.5682	0.0071
1	0.7120	0.7247	0.7253	0.7207	0.0075



รูปที่ 54 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น sericin B กับค่าการดูดกลืนแสง ใน 0.1 N HCl

2. การตั้งตำรับยาเม็ด sericin B

2.1. การพัฒนาตำรับยาเม็ด sericin B โดยใช้เทคนิคการตอกลง (Direct compression)

ในเบื้องต้นได้พัฒนาตำรับยาเม็ด sericin B โดยใช้เทคนิคการตอกลงได้สำเร็จ พบว่า ปฏิกิริยาในกระบวนการผลิตมีผลต่อลักษณะทางกายภาพ ในด้านความแข็งและความกรอบ ดังแสดงในตาราง 37 แต่เมื่อทำการทดสอบการแตกตัวในน้ำพบว่าตำรับยาเม็ด sericin B ทุกตำรับที่ใช้เทคนิคในการตอกลงนี้ไม่สามารถแตกตัวในน้ำได้ภายใน 30 นาที ซึ่งจะส่งผลต่อการละลายของ sericin B ได้ ทั้งนี้เนื่องจาก sericin B มีคุณสมบัติเป็นกัมhydroscopic (ดูดความชื้น) และเป็นสารเพิ่มความหนืด ทำให้เม็ดยาแตกตัวในน้ำค่อนข้างยาก จึงต้องทำการพัฒนาตำรับต่อไป

ตารางที่ 37 แสดงลักษณะทางกายภาพยาเม็ด sericin B เมื่อเปลี่ยนแปลงปัจจัยต่างๆ ในกระบวนการผลิต

ตำรับ	ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลง	ผลการทดลอง			
		ความหนา (mm)	ความแข็ง (kg)	ความกรอบ (%)	การแตกตัวในน้ำ (min)
A1	Avicel PH101	0.397	> 10	-	ไม่แตกตัว
A2		0.394	> 10	-	ไม่แตกตัว
A3		0.392	> 10	0.45	ไม่แตกตัว
A4		0.390	5-6	-	ไม่แตกตัว
A5	Explotab	0.392	> 10	0.45	ไม่แตกตัว
A6		0.392	8-7	-	ไม่แตกตัว
B1	Avicel PH102	0.389	7- 10	0.53	ไม่แตกตัว
B2		0.393	> 10	-	ไม่แตกตัว
B3	Explotab	0.389	7- 10	0.53	ไม่แตกตัว
B4		0.392	> 10	-	ไม่แตกตัว
C1	Explotab	0.394	8- 10	0.76	ไม่แตกตัว
C2		0.394	8- 10	-	ไม่แตกตัว

2.2. การพัฒนาตำรับยาเม็ด sericin B โดยใช้เทคนิค Wet granulation

ถึงแม้ว่าเทคนิคการตอกตรงจะมีข้อดีคือ ประหยัดเวลา แต่จากข้อจำกัดของการเตรียมยาเม็ด sericin B ด้วยเทคนิคในการตอกตรง จึงได้เปลี่ยนมาใช้เทคนิค wet granulation เพื่อเพิ่มอัตราเร็วในการแตกตัวของยาเม็ด sericin โดยเทคนิคนี้จะต้องทำการเตรียมผง sericin B ให้อยู่ในรูปแกรนูลก่อนที่จะนำมาตอกเป็นยาเม็ด เพื่อหวังผลให้ยาเม็ดแตกตัวได้ง่ายขึ้น จากผลการทดลองพบว่าสามารถเตรียมเป็นยาเม็ด sericin B ได้สำเร็จ รูปที่ 55 แสดงลักษณะแกรนูล และ รูปที่ 56 แสดงยาเม็ด sericin B ที่เตรียมด้วยเทคนิค wet granulation

จากการทดลองเบื้องต้น พบว่า ชนิดของ binder มีผลต่อความสามารถในการแตกตัวของยาเม็ด ในขณะที่สารช่วยแตกกระจายตัว (disintegrant) ไม่มีผลต่อความสามารถในการแตกตัวของยาเม็ด โดยในการทดลองเบื้องต้นได้เปลี่ยนแปลงปริมาณของ disintegrant 0-9%w/w พบว่า ตำรับที่ไม่มี disintegrant สามารถแตกตัวได้ในเวลาใกล้เคียงกับตำรับที่มี disintegrant ในปริมาณสูง เมื่อเลือกใช้ binder ที่เหมาะสม (ภาคผนวก หน้า 214) ดังนั้นในการศึกษานี้จึงไม่ได้ใช้ disintegrant



รูปที่ 55 แกรนูลหลังจากผ่านการอบแห้งแล้วนำไปผ่านร่ง No. 16



รูปที่ 56 ยาเม็ด sericin B ตำรับ C2



3. การศึกษาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตำรับยาเม็ด Sericin B

ในการศึกษานี้ ได้ศึกษาปัจจัยในการผลิตได้แก่ ชนิดของ binder, ปริมาณของ diluents และอัตราส่วนของ Avicel : Corn starch ต่อคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด ได้แก่ น้ำหนัก, ความแข็ง, ความหนา, ความกรอบ และเวลาในการแตกตัวในน้ำของยาเม็ด sericin B ผลการทดลองพบว่า ยาเม็ด sericin B ที่เตรียมได้มีสีเนื้อนวล มีน้ำหนักประมาณ 700 mg, ความหนา ~ 0.44 mm, ความแข็ง ~ 6 kg และความกรอบมีค่าน้อยกว่า 1% ซึ่งอยู่ในช่วงที่กำหนดตามเกสซ์ตำรับ คือน้อยกว่าร้อยละ 1 ส่วนค่าการแตกกระจายตัวใช้เวลาประมาณ 9 นาที

ตารางที่ 38 แสดงคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเมื่อเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของ isopropanol และ น้ำ ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า อัตราส่วนที่เหมาะสมที่ทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้ดีคือที่อัตราส่วน 1:1 โดยสามารถแตกกระจายตัวได้หมดภายในเวลา 9 นาที ในทางตรงกันข้ามโดยเมื่อใช้น้ำ หรือ isopropanol อย่างเดียวเป็น binder ยาเม็ดไม่สามารถแตกตัวได้ ทั้งนี้เนื่องมาจาก sericin B เป็นสารที่ละลายได้ดีในน้ำและมีคุณสมบัติเป็นสารเพิ่มความหนืด การใช้น้ำเป็น binder จึงส่งผลให้อนุภาคของ sericin จับกันแน่นมากขึ้น ส่วนการใช้ isopropanol อย่างเดียวเป็น binder พบว่ายาเม็ดไม่สามารถแตกตัวได้ภายใน 30 นาที ทั้งนี้เป็นผลมาจาก sericin ไม่ละลายใน isopropanol จึงทำให้ผง sericin ไม่เกาะกัน เป็นแกรนูล ส่งผลให้ยาเม็ดแตกตัวได้ยาก

ตารางที่ 39 แสดงคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเมื่อเปลี่ยนแปลงปริมาณ diluent โดยให้อัตราส่วนของ avicel และ corn starch คงที่ที่ 3:1 พบว่าทำให้ยาเม็ดทุกตำรับมีความกรอบน้อยกว่า 1% และมีแนวโน้มแตกตัวเร็วขึ้นเมื่อปริมาณของ diluents เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจาก Avicel ซึ่งสารที่ช่วยเพิ่มปริมาณและช่วยในการแตกตัวในน้ำ เมื่อเพิ่มปริมาณในยาเม็ด sericin B จึงมีผลให้ยาเม็ดแตกตัวในน้ำได้เร็วขึ้น จึงเลือกตำรับนี้มาทำการพัฒนาต่อ โดยการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนระหว่าง Avicel และ corn starch จากผลการทดลองในตารางที่ 40 พบว่าเมื่อใช้ Avicel เป็น diluents เพียงอย่างเดียว ยาเม็ดไม่สามารถแตกกระจายตัวได้ภายใน 30 นาที ในทางตรงกันข้ามเมื่อเพิ่มปริมาณ corn starch ในตำรับ มีผลทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้เร็วขึ้น แต่ยาเม็ดมีความแข็งน้อยลง และมีความกรอบมากขึ้น ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก corn starch เป็นสารช่วยดูดความชื้น อย่างไรก็ตาม หากใช้ corn starch เพียงอย่างเดียวเป็น diluent พบว่า เม็ดยาแตกหักได้ง่ายและเกิดเม็ดยาบินบริเวณขอบ (chipping) ดังรูปที่ 57 ดังนั้น diluents ที่เหมาะสมคือ Avicel PH 101 : Corn starch ที่อัตราส่วน 3:1 และ 1:1 จะให้เม็ดยาที่มีความแข็ง ความกรอบ และระยะเวลาการแตกตัวที่เหมาะสม จึงคัดเลือกตำรับ B1,B2,B3 และ C3 เพื่อทำการวิเคราะห์หา % drug content และอัตราการผลิตปล่อย sericin B ในยาเม็ดต่อไป



รูปที่ 57 ยาเม็ด sericin B คำรับC4 มีสภาพบิ่นบริเวณขอบ (chipping)

ตารางที่ 38 แสดงคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด sericin B เมื่อเปลี่ยนแปลงอัตราส่วน Isopropanol : น้ำ

คำรับ	Isopropanol : น้ำ	Result				
		น้ำหนัก (mg)	ความหนา (mm)	ความแข็ง (kg)	ความกร่อน (%)	แตกตัวในน้ำ (นาที)
A1	0 : 100	697.9 ± 1.1	0.464 ± 0.002	6.9 ± 0.6	0.46%	> 30
A2	25 : 75	695.5 ± 0.8	0.465 ± 0.003	5.8 ± 0.6	0.74%	> 30
A3	50 : 50	691.4 ± 1.2	0.454 ± 0.011	6.5 ± 0.5	0.44%	9
A4	75 : 25	700.3 ± 1.0	0.459 ± 0.002	6.4 ± 0.5	0.62%	> 30
A5	100 : 0	704.1 ± 1.1	0.458 ± 0.008	8.6 ± 0.5	0.56%	> 30

ตารางที่ 39 แสดงคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด sericin B เมื่อเปลี่ยนแปลงปริมาณ Diluent

คำรับ	ปริมาณ Diluent	Result				
		น้ำหนัก (mg)	ความหนา (mm)	ความ แข็ง (kg)	ความ กร่อน (%)	แตกตัวใน น้ำ (นาที)
B1	300	652.0 ± 0.6	0.421 ± 0.002	5.6 ± 0.2	0.46%	11
B2	350	691.4 ± 1.2	0.454 ± 0.011	6.5 ± 0.5	0.44%	9
B3	400	749.8 ± 0.9	0.485 ± 0.004	7.0 ± 0.6	0.29%	7

ตารางที่ 40 แสดงคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด sericin B เมื่อเปลี่ยนแปลงอัตราส่วน Avicel : Corn starch

ตำรับ	Avicel : Corn starch	Result				
		น้ำหนัก (mg)	ความหนา (mm)	ความแข็ง (kg)	ความกร่อน (%)	แตกตัวในน้ำ (นาที)
C1	350 : 0	694.2 ± 0.9	0.439 ± 0.007	8.0 ± 0.4	0.24%	>30
C2	262.5 : 87.5	691.4 ± 1.2	0.454 ± 0.011	6.5 ± 0.5	0.44%	9
C3	175 : 175	697.0 ± 1.0	0.446 ± 0.004	6.4 ± 0.5	0.27%	10
C4	87.5 : 265.5	705.8 ± 0.7	0.461 ± 0.007	4.4 ± 0.4	0.56%	8
C5	0 : 350	702.6 ± 0.7	0.459 ± 0.004	4.1 ± 0.4	0.88%	11

หมายเหตุ : ตำรับ A3,B 2 และ C2 เป็นตำรับเดียวกัน

4. วิเคราะห์หาปริมาณ sericin B ในยาเม็ด

จากการวิเคราะห์ยาเม็ด sericin B โดยวิธีการสุ่มมาวิเคราะห์จำนวน 5 เม็ด ทั้ง 3 Batch แล้วนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิค UV-VIS Spectrophometer ได้ผลดังตาราง 41 พบว่า % drug content อยู่ในช่วง 85 – 115% และมีค่า RSDน้อยกว่า 6%

ตารางที่ 41 แสดงค่าเฉลี่ย % drug content และ % RSD ในแต่ละตำรับ

ตำรับ	% drug content (Mean ± SD)	% RSD
B1	106.36±5.14	0.91
B2	108.89±2.01	0.38
B3	106.19±2.42	0.93
C3	101.77±2.31	2.50

5. ค่าการละลายของ sericin B

จากการวิเคราะห์หาค่าการละลายของ sericin B ใน 0.1 N HCl และ น้ำ โดยทำการเก็บตัวอย่าง ที่ 5, 15, 30, 60 และ 120 นาที ได้ผลดังตาราง 42 พบว่าที่ 120 นาทีค่าการละลายของ sericin B ในmedium ที่เป็นน้ำ เท่ากับ 41.79 ± 1.37 ส่วนค่าการละลายของ sericin B ในmedium 0.1 N HCl เท่ากับ 45.36 ± 1.11 mg/mL

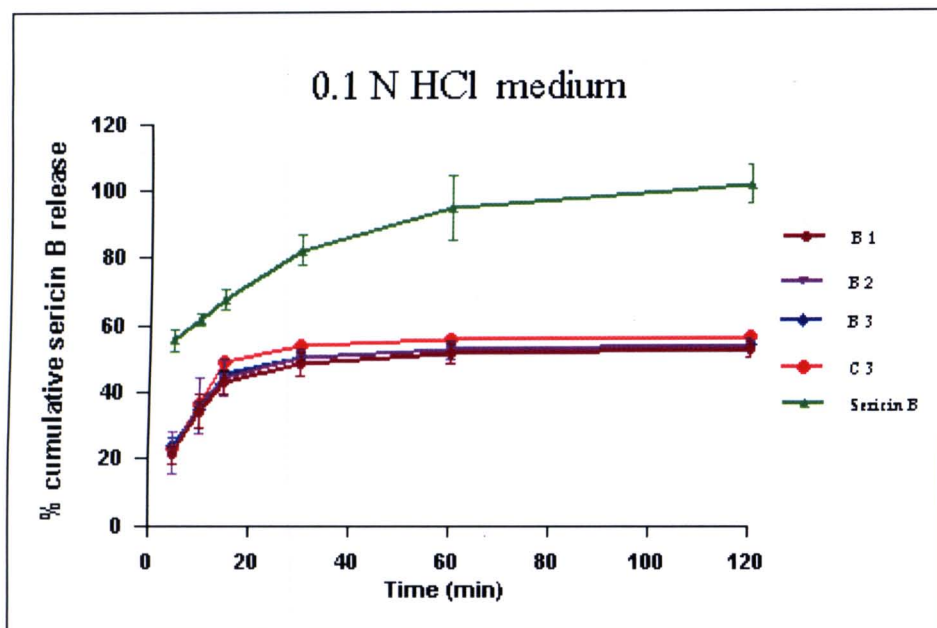
ตารางที่ 42 แสดงค่าการละลายในเวลาต่างของ sericin B

เวลา (นาที)	ค่าการละลาย (mean $\pm$ SD, mg/mL)	
	0.1 N HCl	น้ำ
5	4.90 ± 0.64	4.75 ± 0.86
15	8.24 ± 0.55	7.45 ± 1.07
30	29.58 ± 1.40	23.68 ± 1.71
60	41.92 ± 1.03	35.59 ± 1.75
120	45.36 ± 1.11	41.79 ± 1.37

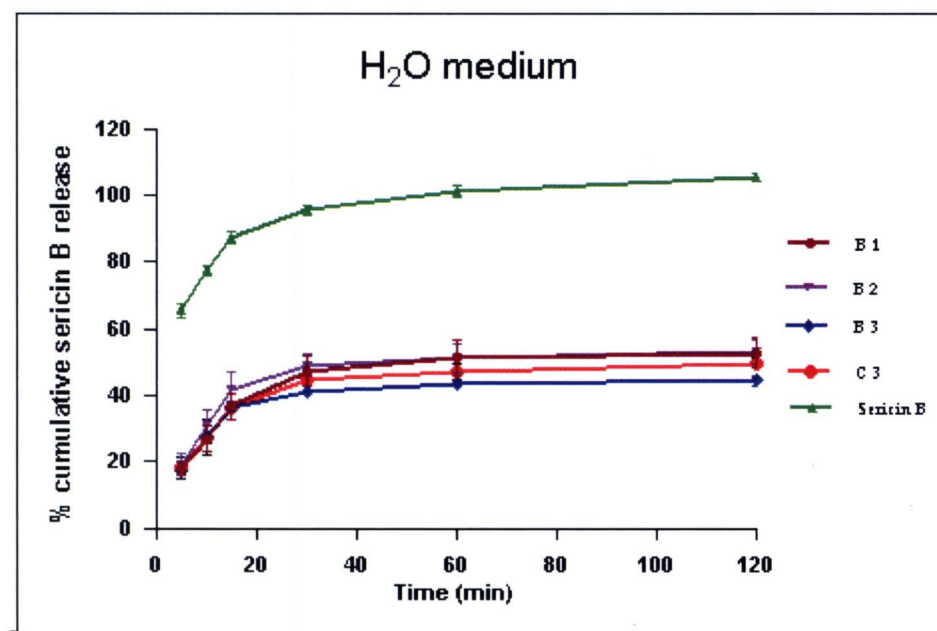
6. การศึกษารูปแบบและอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง

รูปที่ 58 และ 59 sericin B แสดง รูปแบบการปลดปล่อย sericin B ออกจากยาเม็ดออกมาภายในเวลา 2 ชั่วโมงในตัวอย่างที่เป็น 0.1 N HCl และ น้ำ ตามลำดับ ผลการทดลองพบว่ายาเม็ด sericin B นั้นมีการปลดปล่อยตัวยาได้ใกล้เคียงกันในตัวกลางทั้ง 2 ชนิด โดย sericin B สามารถละลายออกมาได้ประมาณร้อยละ 45-52 ภายในเวลา 30 นาที โดยที่ปริมาณ diluents และ อัตราส่วนของ Avicel และ Corn starch ไม่มีผลต่ออัตราเร็วในการละลายของยาเม็ด sericin B ในทางตรงกันข้าม ผง sericin B สามารถละลายได้หมดในเวลา 1 ชั่วโมง นอกจากนี้จากค่าการละลายของ sericin B ในตัวอย่างที่เป็น 0.1 N HCl และ น้ำ ดังแสดงในตารางที่ 42 แสดงให้เห็นว่าสภาวะที่ใช้ในการศึกษาอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยาอยู่ในสภาวะ sink condition กล่าวคือยาเม็ด sericin B มี ปริมาณ sericin B 350 mg/เม็ด ดังนั้นจึงควรที่จะสามารถละลายออกมาได้หมด

อย่างไรก็ตาม จากผลการศึกษาที่บ่งชี้ว่าตัวยาละลายออกมาเพียงประมาณร้อยละ 50 ถึงแม้ว่าจะยาเม็ดจะสามารถแตกกระจายตัวได้ภายในเวลา 10 นาที ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากการที่ sericin B เป็น polymer ที่เป็นสารช่วยเพิ่มความหนืด เมื่อเจอน้ำอาจเกิดการเกาะกลุ่ม ทำให้น้ำแทรกตัวเข้าไปละลายผงยาได้ยาก แนวทางแก้ไข อาจทำได้โดยลดปริมาณ sericin B และเพิ่มปริมาณ diluents เพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวของผงยา หรืออาจเติม wetting agent เพื่อให้ผงยาเปียกได้ง่ายขึ้น ส่วนการพัฒนาในรูปแบบยาแคปซูลนั้น อาจมีปัญหาเนื่องจาก sericin B มีคุณสมบัติเป็น hygroscopic



รูปที่ 58 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง % sericin B ที่ปลดปล่อยออกมาจากตำรับในตัวอย่างที่เป็น 0.1 N HCl



รูปที่ 59 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง % sericin B ที่ปลดปล่อยออกมาจากตำรับในตัวอย่างที่เป็นน้ำ

สรุปผลการทดลอง

ในเบื้องต้นได้พัฒนาคำรับยาเม็ด sericin B โดยใช้เทคนิคการตอกตรง ซึ่งเป็นเทคนิคที่ง่ายที่สุด ช่วยให้ประหยัดเวลาและต้นทุน อย่างไรก็ตามพบว่ายาเม็ด sericin B ที่เตรียมได้ไม่สามารถแตกตัวในน้ำได้ภายใน 30 นาที ซึ่งจะส่งผลต่อให้ sericin B ละลายออกมาได้น้อย มีผลให้การดูดซึมน้อยตามไปด้วย ทำให้ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ต่ำ การที่เม็ดยาแตกตัวได้ยากอาจเนื่องจาก sericin B มีคุณสมบัติเป็น hydroscopic (ดูดความชื้น) และเป็นสารเพิ่มความหนืด เมื่อทำการตอกอัดโดยตรง จึงทำให้โมเลกุลของ sericin เกาะกันแน่น เปียกน้ำได้ยาก จึงทำให้เม็ดยาแตกตัวในน้ำค่อนข้างยาก จึงได้ทำการพัฒนาคำรับโดยใช้เทคนิค wet granulation เพื่อเพิ่มอัตราเร็วในการแตกตัวของยาเม็ด sericin โดยเทคนิคนี้จะต้องทำการเตรียม sericin B ให้อยู่ในรูปแกรนูล ก่อนที่จะนำมาตอกเป็นยาเม็ด เพื่อหวังผลให้ยาเม็ดแตกตัวได้ง่ายขึ้น

จากผลการทดลองสามารถเตรียมเป็นยาเม็ด sericin B ได้สำเร็จ โดยบนการศึกษานี้ ได้ศึกษาปัจจัยในการผลิตได้แก่ ชนิดของ binder และ diluents ต่อคุณสมบัติทางกายภาพของ ยาเม็ด ได้แก่ น้ำหนัก ความแข็ง, ความหนา, ความกรอบ เวลาในการแตกตัวในน้ำของยาเม็ด sericin B และการละลายของ sericin B จากยาเม็ด ผลการทดลองพบว่า สารช่วยแตกกระจายตัว (disintegrant) ไม่มีผลต่อความสามารถในการแตกตัวของยาเม็ด ในขณะที่ ชนิดของ binder มีผลต่อความสามารถในการแตกตัวของยาเม็ด เมื่อเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของ isopropanol และ น้ำ พบว่าอัตราส่วนที่เหมาะสมที่ทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้ดีคือที่อัตราส่วน 1:1 โดยสามารถแตกกระจายตัวได้หมดภายในเวลา 9 นาที นอกจากนี้พบว่าชนิดของ diluents มีผลต่อความกรอบของเม็ดยา เมื่อใช้ Avicel เป็น diluents เพียงอย่างเดียว ยาเม็ดไม่สามารถแตกกระจายตัวได้ภายใน 30 นาที ในทางตรงกันข้ามเมื่อเพิ่มปริมาณ corn starch ในคำรับ มีผลทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้เร็วขึ้น แต่ยาเม็ดมีความแข็งแรงน้อยลง และมีความกรอบมากขึ้น จากการทดลองในครั้งนี้พบว่าคำรับที่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่เหมาะสมประกอบด้วย diluents คือ avicel PH101 และ corn starch ที่อัตราส่วนของ 3:1 และ 1:1 และ binder คือ isopropanol และ น้ำ ที่อัตราส่วน 1:1 ยาเม็ดที่เตรียมได้มีสีเนื้อนวล ประกอบด้วย sericin 350 mg มีน้ำหนักประมาณ 700 mg, ความหนา ~ 0.44 mm, ความแข็ง ~ 6 kg ความกรอบมีค่าน้อยกว่า 1% ซึ่งอยู่ในช่วงที่กำหนดตามเกสซ์คำรับ คือน้อยกว่าร้อยละ 1 ค่าการแตกกระจายตัวใช้เวลาประมาณ 9 นาที และ % drug content อยู่ในช่วง 85 – 115% และมีค่า RSD น้อยกว่า 6% ซึ่งอยู่ในช่วงที่กำหนดตามเกสซ์คำรับ อย่างไรก็ตาม จาก dissolution test ที่บ่งชี้ว่า sericin B ละลายออกมาจากยาเม็ดเพียงประมาณร้อยละ 50 ถึงแม้ว่ายาเม็ดจะสามารถแตกกระจายตัวได้ภายในเวลา 9 นาที ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากการที่ sericin B เป็น polymer ที่เป็นสารช่วยเพิ่มความหนืด เมื่อเจอน้ำอาจเกิดการเกาะกลุ่ม ทำให้น้ำแทรกตัวเข้าไปละลายผงยาได้ยาก แนวทางแก้ไข อาจทำได้โดยลดปริมาณ sericin B และเพิ่มปริมาณ diluents ในคำรับเพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวของผงยา หรืออาจเติม wetting agent เพื่อให้ผงยาเปียกได้ง่าย