

รหัสโครงการ : MRG5180366  
ชื่อโครงการ : การอพติไมเซชันการตั้งตำรับและกระบวนการผลิตเภสัชภัณฑ์:การศึกษาเชิงทดลองและการพัฒนาแบบจำลอง  
ชื่อนักวิจัย : นางสุชาดา พิริยะประสาธน์  
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร  
E-mail Address : wsuchada@su.ac.th  
ระยะเวลาโครงการ : 15 พ.ค. 2551 – 14 พ.ค. 2553

การตั้งตำรับเภสัชภัณฑ์ต้องคำนึงถึงปัจจัยทั้งในเรื่ององค์ประกอบของตำรับและปัจจัยในเรื่องกระบวนการผลิต ดังนั้นการสร้างแบบจำลองเชิงปริมาณจะเป็นการหาความสัมพันธ์ทางคณิตศาสตร์ระหว่างตัวแปรของสูตรตำรับและผลลัพธ์ที่ต้องการโดยคำนึงถึงสภาวะของกระบวนการผลิตที่เหมาะสม การปลดปล่อยยาจากรูปแบบยาจะถูกควบคุมโดยคุณสมบัติของพอลิเมอร์ที่ใช้ คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยาและสารช่วยมีบทบาทสำคัญในการกำหนดคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ อย่างไรก็ตามคุณสมบัติเหล่านั้นอาจมีความแตกต่างกันระหว่างบริษัท หรือแต่ละครั้งของการผลิต การค้นหาคุณสมบัติที่มีผลโดยตรงต่อผลิตภัณฑ์และทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการในทุกครั้งการผลิตจึงเป็นสิ่งจำเป็นมาก ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการวิจัยครั้งนี้คือเพื่อพัฒนาแบบจำลองอินซิลิโคของการตั้งตำรับเภสัชภัณฑ์โดยใช้วิธีเครือข่ายประสาทเทียมและหาคุณสมบัติที่สำคัญที่มีผลต่อการปลดปล่อยยา โดยการพัฒนาแบบจำลองของการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้สาร hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) โดยใช้คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยาและ HPMC รวมถึงกระบวนการในการผลิตเป็นปัจจัยในการศึกษา และศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยจากการตั้งตำรับดังกล่าวข้างต้นกับเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาสะสมโดยใช้วิธีเครือข่ายประสาทเทียมชนิด feed-forward back-propagation ผลการทดลองพบว่าคุณสมบัติการไหลของ HPMC เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาแต่ละชนิด แบบจำลองอินซิลิโคถูกประเมินโดยพิจารณาจากค่า goodness-of-fit และความสามารถในการทำนายโดยวิธี "leave-one-out" cross-validation ผลการทดลองพบว่าแบบจำลองเครือข่ายประสาทเทียมสามารถทำนายคุณสมบัติการปลดปล่อยยาชนิดต่างๆ จากยาเม็ดเมทริกซ์ HPMC ได้อย่างถูกต้องสมเหตุสมผล โดยมีค่า predictive  $r^2$  อยู่ในช่วง 0.89-0.98 และ predictive root mean square error อยู่ในช่วง 1.33-6.51 นอกจากนี้ความสามารถในการทำนายยังถูกประเมินโดยใช้ 3 ตำรับที่ไม่ได้รวมอยู่ในการ train ข้อมูล ผลพบว่าค่าเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาสะสมที่ได้จากการทำนายและค่าที่ได้จากการทดลองมีความสัมพันธ์กันดี

**Project Code :** MRG5180366  
**Project Title :** Optimization of pharmaceutical formulation and processing: Experimental study and model development  
**Investigator :** Mrs. Suchada Piriyaprasarth  
Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University  
**E-mail Address :** wsuchada@su.ac.th  
**Project Period :** May 15, 2008 – May 14, 2010

A pharmaceutical formulation is composed of several formulation factors and process variables. Quantitative model based pharmaceutical formulation involves establishing mathematical relations between the formulation variables and the resulting responses, and optimizing the formulation conditions. Drug release rate from the dosage form is controlled mainly by the properties of polymer used in the preparations. Since physicochemical properties of the drug and powder excipients play a critical role in the formulation, processing, in vitro and in vivo performance of the finished dosage forms, the determination of critical property of drug formulation become necessary to obtaining the product with desired and reproducible attributes. The properties may show inter-vendor, and even inter-lot, variability. Therefore, the aim of the present study was to develop in silico model of drug formulation using artificial neural network and determine the critical property of drug formulation. The % cumulative release model of different drugs from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets were developed in terms of the physicochemical properties of the drug and HPMC and manufacturing process. The correlation between formulation factors and % cumulative release was examined using feed-forward back-propagation neural networks. Flow property of HPMC was found to be the important factor affecting the release of each drug. The in silico model was optimized by considering goodness-of-fit and cross-validated predictability. A "leave-one-out" cross-validation revealed that the neural network model could predict release properties of drug from HPMC tablets with a reasonable accuracy (predictive  $r^2$  of 0.89-0.98 and predictive root mean square error of 1.33-6.51. The predictive ability of these models was validated by a set of 3 formulations that were not included in the training set. The predicted and observed cumulative releases (%) were well correlated.