

บทนำ (Introduction)

สารช่วยแตกตัวของเม็ดขามีส่วนช่วยในการทำให้เม็ดยาแตกตัวได้เร็วขึ้น ซึ่งจะส่งผลต่อการดูดซึมของยาเข้าสู่กระแสเลือดก่อนออกฤทธิ์ เนื่องจากการที่ยาเม็ดแตกตัวได้เร็วจะทำให้ยาสามารถละลายอยู่ในระดับโมเลกุล จึงทำให้มีความสามารถในการดูดซึมที่เพิ่มขึ้น การใช้แป้งในการเป็นสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยาเป็นที่นิยมเพราะแป้งมีราคาถูก เป็นสินค้าทางการเกษตรที่มีมากและผลิตได้ภายในประเทศ โดยอาจใช้แป้งที่ได้จากธรรมชาติ หรือใช้แป้งที่มีการดัดแปรกายภาพเป็นสารช่วยในการแตกตัวก็ได้¹

การศึกษานี้สนใจในการพัฒนาสารช่วยแตกตัวชนิดใหม่ในยาเม็ด โดยการนำแป้งท้าวขาม้อมมาดัดแปรทางกายภาพโดยใช้ความร้อน และศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อวิธีการดัดแปรแป้งทางกายภาพโดยกระบวนการ pregelatinization ของแป้งท้าวขาม้อมโดยใช้วิธีการอบพิโมเซนชันเพื่อได้เป็นสารช่วยแตกตัวที่มีประสิทธิภาพที่สุด รวมถึงศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ pregelatinized arrow root starch กับสารช่วยแตกตัวชนิดอื่นที่นิยมใช้ในการเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปาก (orodispersible tablet) เพื่อเป็นการลดการนำเข้าของสารช่วยแตกตัวที่มีราคาแพง อีกทั้งเป็นการส่งเสริมการพัฒนาสินค้าด้านการเกษตรในประเทศอีกด้วย

แป้งท้าวขาม้อม (Arrowroot Starch) เป็นพืชในวงศ์ Taccaceae มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Tacca leontopetaloides* Ktze มีชื่อเรียกตามภาคต่างๆ อาทิ พญารากเดียว ไม้เท้าฤๅษี กาสะลอง จรดพระธรณี เป็นไม้พุ่มขนาดเล็กสูงประมาณ 1-2 เมตร จาก หนังสือสวนพฤกษศาสตร์สมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ องค์ การสวนพฤกษศาสตร์ บอกว่า ทั้งต้นเป็นสมุนไพรแก้ปวดเมื่อย ราก เป็นยาขับเสมหะ ขับพิษไข้ แก้ร้อนใน

แป้งท้าวขาม้อมสกัดมาจากหัวมันท้าวขาม้อม มีลักษณะเป็นเม็ดเล็กๆ สีขาวเป็นเงา เวลาใช้ต้องบดให้ละเอียดเป็นผง เมื่อนำไปประกอบอาหารจะให้ความข้นเหนียวหนืดและใส เมื่อทำให้เย็นจะเหนียวตัวกว่าแป้งมันสำปะหลัง นิยมนำมาใช้ร่วมกับแป้งชนิดอื่นๆ เพื่อให้ได้อาหารที่มีความข้นเหนียว เป็นมันวาว เช่น ขนมชั้น ขนม น้ำดอกไม้อื่นๆ

คุณสมบัติโดยทั่วไปของแป้งท้าวขาม้อมคือ มีความชื้นประมาณ 14.7 % ขนาดและรูปร่างของแป้งเป็นรูปไข่มีรอยตัด ขนาด 13-70 ไมครอน มีอุณหภูมิในการเกิดเจล : 62-70 °C กำลังการพองตัว 54 % ความสามารถในการละลายสูงสุด 28 % ที่ 95 °C² ส่วนคุณสมบัติของแป้งข้าวโพดคือขนาดและรูปร่างของแป้ง : กลมแบน ปลายแหลม รูปร่างคล้ายแท่ง ขนาด 5-25 ไมครอน มีกำลังพองตัว 24 % ความสามารถในการละลายสูงสุด 25 % ที่ 95 °C ความหนาแน่นที่แท้จริง (true density) เท่ากับ 1.478 g/cm³ ความสามารถในการไหล (flowability) เท่ากับ 10.8 -11.7 กรัมต่อนาที ปริมาณที่ใช้ในตำรับการแตกตัวในยาเม็ด 3-15 %^{3,4}

5

กระบวนการ pregelatinization เป็นวิธีการผลิตโดยเตรียมแป้งให้อยู่ในรูปสารแขวนลอยหรือแป้งเปียก ซึ่งในสารแขวนลอยนั้นจะมีปริมาณของแป้งได้สูงถึง 44% และให้ความร้อนแก่แป้ง ทำให้แป้งสุกหรือเกิดเจลลาตินไนซ์ แล้วทำให้แห้งนำมาบดให้ละเอียด จะได้แป้งดัดแปรที่สามารถละลายกระจายตัวได้ในน้ำเย็น

ให้ความหนืดได้ทันทีไม่เกิดเจล และสามารถดูดซับน้ำได้มากกว่าแป้งดิบ³ ดังนั้นแป้งที่ผ่านกระบวนการนี้แล้วน่าจะพองตัวได้ดีกว่าแป้งดิบ อีกทั้งเป็นวิธีที่ง่ายไม่ซับซ้อนในการเตรียม แต่กรรมวิธีที่เหมาะสมในกระบวนการยังไม่มีการศึกษาถึงปัจจัยในกระบวนการต่างๆ อย่างจริงจัง จึงเป็นที่น่าสนใจและน่าศึกษาถึงปัจจัยต่างในการเตรียมที่มีผลต่อผลิตภัณฑ์แป้งที่ได้จากกระบวนการ

มีการใช้แป้งท้าวขาม่มเป็นสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ด (diluent) ในยาเม็ดของ salicylic acid เปรียบเทียบกับแป้งชนิดต่างๆ เช่น แป้งข้าวโพด potato starch และ rice starch เป็นต้น⁶ ในปัจจุบันความต้องการในการพัฒนายาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปาก (orally disintegrating tablet, ODTs) เพิ่มขึ้นอย่างมากเนื่องจากขารูปแบบนี้ช่วยเพิ่มความสะดวกและความร่วมมือในการรับประทานของผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนยา เช่น ผู้สูงอายุหรือเด็ก หรือในคนไข้ที่ต้องพักในโรงพยาบาล โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัญหาทางจิต เป็นต้น ยาเม็ดมีการกระจายตัวอย่างรวดเร็วส่งผลให้การละลายและดูดซึมอย่างรวดเร็วซึ่งมีผลต่อการออกฤทธิ์ที่เร็วด้วย และช่วยเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยาจากการที่ยาถูกดูดซึมได้ตั้งแต่ที่ปาก คอหอยและหลอดอาหาร⁷ นอกจากนี้ยาเม็ดแบบละลายได้ที่มีรสชาติและกลิ่นที่ดีจะช่วยเพิ่มการยอมรับยาที่มีรสขมได้ดีขึ้น^{8,9} การพัฒนาการตั้งตำรับยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปากในยาเม็ดต้องการสารช่วยในตำรับที่มีคุณสมบัติในการเป็นสารช่วยแตกตัว ซึ่งสารช่วยแตกตัวที่นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม มักเป็นแป้ง (starch) เช่น แป้งข้าวโพด (corn starch) หรือแป้งคัดแปรชนิดอื่นๆ พอลิเมอร์ธรรมชาติจำพวกแป้งมักให้การพองตัวได้ดี

การตั้งตำรับและการพัฒนาสูตรตำรับของเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่างๆ จะถูกเตรียมขึ้นมาจากสูตรตำรับที่เฉพาะต่อยานั้นๆ เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาต่อผู้ป่วย ทำให้เทคนิคที่ใช้เตรียมยาที่มีรูปแบบแตกต่างกันนั้นมีความแตกต่างกันตามไปด้วยส่งผลให้การพัฒนาสูตรตำรับเป็นเรื่องที่ทำได้ยาก มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและคุณสมบัติของยา (quantitative structure property relationship, QSPR) เป็นวิธีที่นิยมใช้เพื่อที่จะหาคุณสมบัติที่เหมาะสมของสารที่จะนำไปพัฒนาเป็นยารูปแบบต่างๆ¹⁰ โดยใช้การวิเคราะห์เชิงพหุ (multivariate data analysis) เช่น การวิเคราะห์ความถดถอยเชิงพหุ (multiple linear regression, MLR) เป็นเครื่องมือในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยอิสระและฤทธิ์ทางชีวภาพ^{11,12,13} ใช้การวิเคราะห์เชิงพหุในการตั้งตำรับยาเม็ด มีการนำการออกแบบการทดลอง (design of experiment) และการวิเคราะห์ทางสถิติมาใช้วิเคราะห์การออกแบบตำรับผลิตภัณฑ์¹⁴ อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดในการใช้เทคนิคเพียงอย่างเดียวหนึ่งในการสร้างความสัมพันธ์ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะพัฒนาเทคนิควิธีเหล่านี้ให้มีประสิทธิภาพเพื่อนำไปใช้ในการทำนายคุณสมบัติของสารที่มีโครงสร้างหลากหลาย

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

1. แป้งท้าวายม่อม (Arrow root starch)

ต้นท้าวายม่อม (*Tacca leontopetaloides* Ktze) ซึ่งเป็นพืชในวงศ์ Taccaceae มีชื่อเรียกตามภาคต่างๆ อาทิ พญารากเดียว ไม้เท้าฤาษี กาสะลอง จรดพระธรรณี เป็นไม้พุ่มขนาดเล็กสูงประมาณ 1-2 เมตร เป็นไม้ลงรากแก้วอันเดียวลึก รากกลม ลำต้นตั้งตรง ไม่มีกิ่งก้านสาขา หรือแตกกิ่งบริเวณใกล้ยอด บริเวณปลายกิ่งเป็นสันสี่เหลี่ยม ใบเดี่ยว เรียงตรงข้าม หรือขอบข้อ จากต้นตรงขึ้นไปจนถึงยอด ใบรูปวงรีแกมขอบขนาน กว้าง 1.5-2.5 cm ยาว 12-18 cm เส้นกลางใบงอโค้งเข้าหาลำต้น เกือบเป็นรูปครึ่งวงกลม⁴

สรรพคุณของท้าวายม่อม

ยาพื้นบ้านอีสาน	ใช้รากผสมกับสมุนไพรชนิดอื่นใช้เป็นยาเย็น เผาให้ร้อนใช้ผ้าห่อนึ่งทับแก้ไ้เลื่อน
ตำรายาไทย	ใช้รากในตำรายาพิศกยาเบญจโลกวิเชียร แก้ไข้ แก้พิษสัตว์กัดต่อย ประุงเป็นยาแก้พิษไข้ พิษกาฬ ลดความร้อนในร่างกาย ขับเสมหะ แก้ร้อนในกระหายน้ำ แก้อาเจียน
ยาพื้นบ้านล้านนา	ใช้รากผสมใบพิมเสน เหง้าว่านกับแรด เนระพูสีทั้งต้น ใช้น้ำชาขาวและเกสรบุนนาคเป็นน้ำกระสายยา ปั่นเป็นลูกกลอน กินถอนพิษไข้กาฬ



แป้งท้าวายม่อม (Arrow root starch) เป็นแป้งที่สกัดมาจากหัวของต้นท้าวายม่อม ลักษณะ แป้งเป็นเม็ดสี่เหลี่ยมเล็กๆ ลื่นสีขาวเป็นเงา แป้งท้าวายม่อมนิยมนำไปประกอบอาหารเพราะมันจะให้ความชื้น หนืดและใส แป้งนี้จะทำให้ขนมนุ่มใส ดูเงางาม จึงนิยมนำใช้ร่วมกับแป้งชนิดอื่นๆ เช่นผสมกับแป้งมันและแป้งข้าวเจ้าในการทำขนมชั้น ขนมเปียกปูน ขนม น้ำดอกไม้

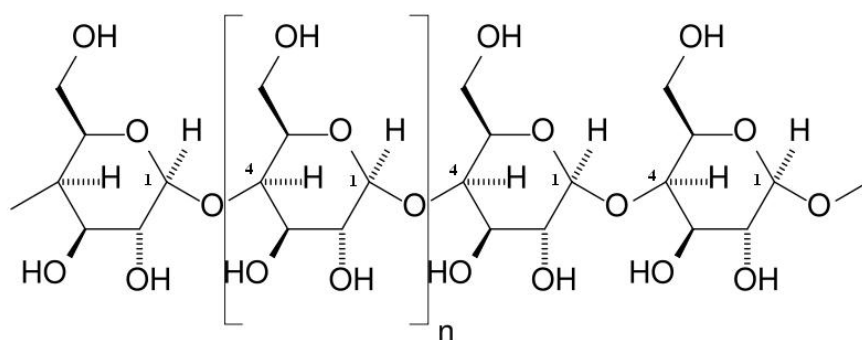
จากการศึกษาพฤติกรรมด้านความหนืดและคุณสมบัติอื่นๆ ของแป้งท้าวายม่อม แป้งท้าวายม่อมมีค่าความหนืดสูงสุดเท่ากับ 322 RVU เมื่อเปรียบเทียบกับแป้งอื่นๆ ที่จำหน่ายในท้องตลาดเช่นแป้งมันสำปะหลัง และแป้งข้าวเจ้า เมื่อวัดด้วยเครื่อง Rapid visco amylograph เรียกย่อว่า RVA เป็นเครื่องวัดความหนืดของโพลีแซคคาไรด์ (polysaccharide)

แป้งพรีเจลาติไนซ์ (pregelatinized starch) เป็นแป้งที่ได้จากการตัดแปรโดยวิธีทางกายภาพ แล้วทำให้แป้งมีสมบัติในการละลายในน้ำและการไหลได้ดีขึ้น เกิดจากการให้ความร้อนแก่ส่วนผสมของแป้งกับน้ำที่อุณหภูมิเหนือช่วงอุณหภูมิการเกิดเจลาติไนซ์ของแป้ง

2. ความรู้เบื้องต้นและความสำคัญของแป้ง

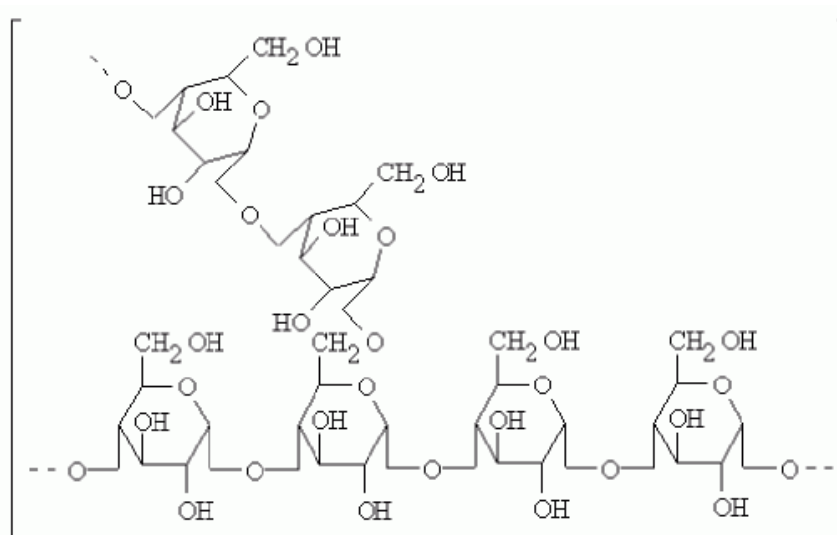
แป้ง (starch) เป็นคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนที่เกิดจากกลูโคสจำนวนหลายพันโมเลกุลมาต่อกัน มีโครงสร้างเป็นทั้งแบบสายยาวและกิ่งก้านสาขา แป้งมีมากในพืชประเภทเมล็ดและหัว ข้าวโพดมีแป้ง 50% ข้าวเจ้ามีแป้ง 75 % และมันฝรั่งมีแป้ง 20 % ฯลฯ เมื่อแป้งถูกความร้อนจะกลายเป็นเด็คซ์ตริน ซึ่งเป็นสารที่มีรสหวานเล็กน้อยและมีสมบัติเหนียวแบบกาว โครงสร้างของแป้งเป็นโพลีแซคคาไรด์ (Polysaccharide) เกิดจากโมโนแซคคาไรด์ (Monosaccharide) หลาย ๆ หน่วย มาต่อกัน สูตรทั่วไปคือ $(CH_2O)_n$ โดยปกติแป้งจะมีอยู่ในเมล็ด, ราก และลำต้นของพืช ลักษณะของแป้งจะเป็นเม็ดเล็ก มีรูปร่างแตกต่างกันไปตามชนิดของพืช แป้งมีส่วนประกอบที่สำคัญ คือ

2.1 อัลฟา-อะไมโลส (Alpha-Amylose) ประกอบไปด้วยหน่วยของกลูโคส D(+) ประมาณ 500-2,000 มาเชื่อมต่อกันเป็นสายยาวด้วยพันธะ Alpha,1-4 glycosidic linkage น้ำหนักโมเลกุลแตกต่างกันไปตั้งแต่ 2,000-500,000 โดยทั่วไปอะไมโลสจะไม่ละลายน้ำ แต่สามารถกระจายตัวอยู่ในน้ำเป็นไมเซลล์ และเมื่อรวมกับไอโอดีนจะให้สีน้ำเงิน มีอยู่ประมาณ 20-25% ของแป้งทั้งหมด



รูปที่ 1 โครงสร้างของอะไมโลส

2.2 อะไมโลเพคติน (Amylopectin) เป็นแป้งที่มีโครงสร้างแตกแขนง โดยแต่ละแขนงจะประกอบไปด้วยหน่วยกลูโคสประมาณ 12 หน่วย แขนงของอะไมโลเพคตินจะยึดกันด้วยพันธะ Alpha, 1-4 - glycosidic linkage แต่ละจุดที่มีการแตกแขนงจะยึดกันด้วยพันธะ Alpha, 1-6 glycosidic linkage โดยทั่วไปปกติอะไมโลเพคตินจะเป็นส่วนที่ไม่ละลายน้ำ น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย $\geq 1,000,000$ เมื่อรวมตัวกับไอโอดีนจะให้สีม่วงแดง มีอยู่ประมาณ 75-80% ของแป้งทั้งหมด



รูปที่ 2 โครงสร้างของอะไมโลเพคติน

3. แป้งดัดแปร

แป้งดัดแปร (modified starch) เป็นแป้งที่ถูกเตรียมขึ้นด้วยวิธีทางกายภาพ, โดยการใช้เอนไซม์ หรือวิธีทางเคมี ในการปรับเปลี่ยนคุณสมบัติพื้นฐานของแป้ง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและสามารถนำมาปรับใช้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงขึ้น²

การใช้แป้งดัดแปรทางเคมีและกายภาพในอุตสาหกรรม

การใช้แป้งในผลิตภัณฑ์อาหารส่วนใหญ่จะใช้แป้งเพื่อเป็นสารให้ความข้นหนืด และผู้บริโภคจะรับประทานแป้งในรูปของแป้งสุก แต่ในการใช้แป้งในอุตสาหกรรมอื่นๆ ลักษณะการใช้จะแตกต่างจากการใช้ในอาหารกล่าวคือ แป้งจะถูกทำให้สุกก่อนจากนั้นจะทำให้แป้ง อยู่ในรูปของฟิล์ม หรือสารเคลือบ เช่น การใช้แป้งสุกเคลือบกระดาษหรือเส้นด้ายในสิ่งทอ หรือใช้แป้งในรูป adhesive film เพื่อเชื่อมพื้นผิวเข้าด้วยกัน ความแตกต่างที่เด่นชัดอีกประการคือ การใช้ในอุตสาหกรรมอื่นๆ นอกเหนือจากอาหารจะมีการใช้แป้งที่ผ่านการดัดแปรที่มีความหลากหลายมาก

3.1 แป้งเม็ดและแป้งฝุ่น (pearl and powdered starches)

ลักษณะทางกายภาพของแป้งเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งในการนำแป้งไปใช้ ในบางกรณีอาจต้องการใช้แป้งในรูปที่เป็นเม็ดหรือที่เกาะตัวกันเป็นก้อนเล็กๆ เนื่องจากมีข้อดีคือไม่ค่อยมีฝุ่น กระจายตัวได้เร็วในน้ำ ส่วนแป้งฝุ่นอาจใช้เพื่อเป็นตัวหล่อลื่นในแม่พิมพ์ต่างๆ ใช้ในเครื่องสำอาง หรือใช้เพื่อเคลือบกระดาษเพื่อกัน

การซึมของหมึก ใช้เคลือบกระดาษที่ไม่มีคาร์บอน การใช้ในลักษณะนี้ต้องการแป้งฝุ่นที่มีเม็ดแป้งขนาดเล็กสามารถกระจายตัวเป็น granule เดี่ยวๆ ในน้ำได้ดี ไม่มีส่วนที่จับกันเป็นก้อนเจือปนอยู่ เช่น แป้งข้าวเจ้า

3.2. แป้งพรีเจลาติไนซ์ (pregelatinized starches)

แป้งพรีเจลาติไนซ์เป็นแป้งดัดแปรแบบง่ายๆ ทำโดยการให้ความร้อนกับแป้งที่แขวนลอยในน้ำ จากนั้นทำให้แห้งโดยอาจใช้ Spray-dryer หรือ heated roll แป้งพรีเจลาติไนซ์เป็นแป้ง ที่สะดวกสำหรับผู้ใช้ที่ไม่มีอุปกรณ์ในการเตรียมแป้งสุก ตัวอย่างการใช้เช่น ใช้เป็น bodying agent ในการขุดเจาะน้ำมัน ใช้เป็น sizing agent ในสิ่งทอและใช้เป็น binder เป็นต้น แป้งพรีเจลาติไนซ์จะมีความหนืดและ adhesiveness ต่ำกว่าแป้งสุกที่เตรียมใหม่ๆ

3.3 แป้งที่ดัดแปรโดยใช้กรด (acid-modified thin-cooking starches)

เตรียมโดยใช้กรดอินทรีย์เจือจางทำปฏิกิริยากับแป้งในน้ำอุ่น ซึ่งจะช่วยให้พันธะบางส่วนในเม็ดแป้ง ถูกทำลาย ทำให้ได้แป้งที่มีคุณสมบัติดังนี้

- มีความหนืดลดลงทำให้สามารถใช้แป้งในความเข้มข้นที่สูงขึ้นประมาณ 5 เท่าของแป้งที่ไม่ดัดแปร
- มีความหนืดของแป้งสุกต่ำและเกิด breakdown ได้ง่าย
- น้ำแป้งที่ความเข้มข้นสูงพบว่าแป้งจะเกิดการกั้นตัวสูงมากและเริ่มเกิดที่อุณหภูมิ 95 °C ทั้งนี้อาจเนื่องจากการจับตัวกันของโมเลกุลแป้งสายตรงที่มีขนาดเล็ก ที่อยู่ใกล้ชิดกันมากเนื่องจากแป้งมีความเข้มข้นสูง

แป้งดัดแปรด้วยกรดมักใช้เป็นสารเคลือบ เช่น ในสิ่งทอจะใช้เคลือบเส้นด้ายเพื่อเพิ่มความแข็งแรงและป้องกันการพันกันของด้ายระหว่างทอ คุณสมบัติในการละลายได้ดีและให้ความหนืดต่ำ จะทำให้ได้ฟิล์มที่แข็งแรงเคลือบบนผิวด้าย

3.4 แป้งดัดแปรโดยเอนไซม์ (enzyme-thinned starches)

เตรียมโดยใช้เอนไซม์ α -amylase ย่อยแป้งสุกทำให้มีขนาดโมเลกุลเล็กลง ดังนั้นความหนืดจะลดลงและละลายได้ง่ายขึ้น มีการใช้แป้งดัดแปรนี้ในอุตสาหกรรมกระดาษและสิ่งทอ

3.5 White dextrans

จะคล้ายๆ กับแป้งดัดแปรด้วยกรดแต่ระดับการย่อยสลายพันธะกลูโคซิดิกจะสูงกว่า ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะละลายได้ดีในน้ำเย็น การเตรียม White dextrin จะไม่ทำในสภาพที่เป็นสารแขวนลอยของแป้ง เนื่องจากจะ

มีการสูญเสียแป้งบางส่วนไปในขณะกรอง แต่จะให้ความร้อนกับแป้งในสภาพแห้งโดยมีกรด อนินทรีย์อยู่ด้วยและทำในภาชนะที่มีการหมุนวนตลอดเวลา White dextrin มีความหนืดต่ำ และละลายได้อย่างสมบูรณ์ในน้ำร้อน การใช้งานหลักๆ คือใช้เป็น paste adhesives

3.6 Yellow dextrin

วิธีการจะเตรียมคล้ายๆ กับ White dextrin แต่ใช้อุณหภูมิสูงกว่า เมื่อความชื้นลดลงต่ำกว่า 3% จะไม่เกิดการตัดพันธะอีกต่อไป สิ่งที่เกิดขึ้นที่จุดนี้คือโมเลกุลที่ถูกตัดออกจะกลับมารวมตัวกัน มีโครงสร้างเป็นกิ่งก้านเป็นพุ่มๆ การสร้างพันธะใหม่จะเป็นแบบสุ่มคือเกิดได้ทั้งที่ 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 และ 1-6 พบว่า Yellow dextrins ที่ได้มีขนาดโมเลกุล (DP) ใหญ่กว่าโมเลกุลแป้งเดิม แต่ปริมาตรของโมเลกุลจะเล็กกว่ามากเนื่องจากการจัดตัวกันแน่นและเป็นพุ่ม ผลิตภัณฑ์ที่ได้ มีความหนืดต่ำมาก Yellow dextrin ไม่เกิดการคืนตัวหรือคืนตัวน้อยมากแม้ในสถานะที่มีความเข้มข้นสูงๆ เนื่องจากสายกิ่งจะสั้นมาก แป้งดัดแปรชนิดนี้มักจะใช้เพื่อเป็น remoistening adhesive ในแอสแตมป์ กระดาษกาวและบนซองจดหมาย

3.7 แป้งออกซิไดซ์ (oxidized starches)

มักเตรียมโดยใช้ alkaline hypochlorite ในสารแขวนลอยแป้ง ปฏิกิริยาออกซิเดชันจะทำให้โมเลกุลแป้งเปลี่ยนแปลงไปโดยมีการเติมหมู่คาร์บอกซิล และคาร์บอนิลเข้าไปทำให้แป้งที่ได้ เกิดการคืนตัวน้อยหรือไม่เกิดการคืนตัวเลย ในขณะเดียวกันโมเลกุลจะถูกตัดด้วยทำให้แป้ง มีความหนืดลดลง แป้งออกซิไดซ์ละลายได้อย่างสมบูรณ์ที่อุณหภูมิสูงกว่า 70 °C ซึ่งบ่งชี้ว่าพันธะ ภายในเม็ดแป้งมีความแข็งแรงลดลงมาก แป้งออกซิไดซ์มีการคืนตัวต่ำและให้สารละลายแป้งที่ใส และเมื่อนำไปเคลือบจะได้ฟิล์มที่โปร่งแสง มีการใช้แป้งออกซิไดซ์ในการเคลือบกระดาษที่มีคุณภาพสูง นอกจากนี้แป้งออกซิไดซ์ยังมีความสมบัติเป็น polyelectrolyte เนื่องจากมีหมู่คาร์บอกซิลจำนวนมาก ดังนั้นจึงอาจใช้เพื่อช่วยในการกระจายตัวของสารได้

3.8 แป้งอีเทอร์และเอสเทอร์

ที่สำคัญที่สุดคือแป้งไฮดรอกซีเอทิลและแป้งอะซิเตต เตรียมโดยทำปฏิกิริยาระหว่าง สารแขวนลอยแป้ง ในสภาพต่างกับ ethylene oxide หรือ acetic anhydride ที่ระดับการแทนที่ต่ำ (0.03-0.10) โมเลกุลแป้งไม่ถูกทำลาย ดังนั้นผลิตภัณฑ์ที่ได้จึงมีความหนืดสูง บางครั้งถ้าต้องการให้ ความหนืดลดลงอาจดัดแปรต่อด้วยกรด แป้งอีเทอร์และเอสเทอร์จะให้ฟิล์มที่แข็งแรง ใส มักใช้เป็น สารเคลือบผ้าฝ้ายและเคลือบกระดาษ ความใสของแป้งสูงจะไม่สูงเท่ากับแป้ง waxy แต่ถ้าระดับ การแทนที่สูงขึ้น (DS > 0.2) จะยับยั้งการคืนตัวได้อย่างสมบูรณ์และได้สารละลายที่ใส ในทางการแพทย์ ใช้แป้งไฮดรอกซีเอทิลเป็นตัวเพิ่มพลาสมาในเลือด (blood plasma extender) โดยหน้าที่ของ extender ก็รักษาความหนืดและแรงดันออสโมติกในเลือด เอนไซม์ย่อยแป้งที่อยู่ในเลือดจะย่อยแป้ง ไฮดรอกซีเอทิลได้ช้า ดังนั้นแป้งดัดแปรนี้จะอยู่ได้นานจึงมี ประสิทธิภาพที่ดี

3.9 ationic starch ethers

แป้งแคทไอออนิกเป็นแป้งที่มีประจุบวกโดยการเติมหมู่ quaternary ammonium เข้าไปทำให้แป้งมีลักษณะเป็น polyelectrolyte สามารถนำไปใช้ในการตกตะกอน (flocculation) การกระจาย (dispersion) และการดูดซับ (adsorption) ตัวอย่างเช่น ใช้เติมลงในถังตีเยื่อกระดาษในกระบวนการทำกระดาษ ใช้เป็นตัวช่วยให้ไททาเนียมไดออกไซด์จับตัวกัน หรือดูดซับบนกระดาษที่มีประจุลบ

4. การใช้แป้งเป็นสารช่วยในตำรับยาเม็ด

แป้งและแป้งคัดแปรถูกนำมาใช้ทางอุตสาหกรรมด้านต่างๆอย่างแพร่หลาย เช่น ใช้เป็นองค์ประกอบในอาหาร อุตสาหกรรมสิ่งทอ เครื่องสำอาง พลาสติก กาว กระดาษ และนอกจากนี้ยังมีการนำมาประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรมด้วย โดยใช้เป็นองค์ประกอบภายในยาเม็ดเช่นเป็นสารช่วยยึดเกาะ สารเพิ่มปริมาณ สารช่วยแตกตัว disintegrant แป้งเป็นสารช่วยที่สำคัญในตำรับ สามารถนำมาพัฒนาการเตรียมตำรับได้หลายรูปแบบ ขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์ไม่ยุ่งยากเหมือนกับสารจากธรรมชาติอื่นๆ ซึ่งแป้งที่นิยมนำมาใช้ได้มาจาก ข้าว ข้าวโพด และ แป้งข้าวเจ้า เป็นต้น¹

4.1 สารเจือจาง (diluent) หรือสารเพิ่มปริมาณ (fillers)

สารเพิ่มปริมาณจะช่วยเพิ่มปริมาณ (bulk up) ให้แก่เม็ดยาหรือแคปซูลยาเพื่อให้สะดวกต่อการผลิตและบริโภค ตัวอย่างสารที่เป็นทั้งสารเพิ่มปริมาณชนิดที่นิยมใช้ เช่น แลคโตส (lactose) แป้งข้าวโพด (corn starch) แป้งมันสำปะหลัง (tapioca starch) และแคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate) เป็นต้น แป้งเป็นสารเพิ่มปริมาณที่นิยมใช้เนื่องจากมีราคาถูก

4.2 สารช่วยแตกตัว (disintegrants)

การผลิตยาเม็ดจำเป็นต้องใช้สารช่วยแตกตัวซึ่งจะทำให้เกิดการแตกกระจายของยาเม็ด เมื่อสารกลุ่มนี้เปียกน้ำจะเกิดการขยายตัวและละลายทำให้เม็ดยาแตกตัวออก หากปราศจากสารกลุ่มนี้เม็ดยาจะเคลื่อนตัวตามระบบย่อยอาหารในลักษณะเป็นเม็ด สารเหล่านี้จะช่วยเพิ่มโอกาสให้เกิดการสัมผัสกับเยื่อทางเดินอาหารทำให้สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ตามปกติสารช่วยแตกตัวในเม็ดยาจะผลิตจากแป้งเป็นส่วนใหญ่ซึ่งได้จากแป้งข้าวเจ้า ข้าวเหนียว มันสำปะหลัง ข้าวโพด เป็นต้น

แป้งจะเป็นสารเก่าแก่ที่สุดและใช้กันแพร่หลายที่สุดในการใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในอุตสาหกรรมด้านยา กลไกในการเป็นสารช่วยแตกตัวของแป้งจะเกิดขึ้นจากน้ำจะแทรกซึมเข้าสู่ยาเม็ดโดย capillary action ทำให้ยาเม็ดแตกออก อีกกลไกหนึ่งที่เกี่ยวข้องคือการพองตัวของเม็ดแป้งเมื่อสัมผัสกับน้ำ ปรากฏการณ์นี้เป็นต้นยาเม็ดให้แตกตัวโดยทำลาย particle – particle bonding ในยาเม็ด แต่การใช้แป้งเป็นสารช่วยแตกตัวจะใช้ในปริมาณที่สูง 10-20%

กลไกในการที่สารช่วยแตกตัวจะทำให้ยาเม็ดแตกตัวออกเป็นชิ้นส่วนเล็กๆ คือ

ก. Capillary action การแทรกซึมของน้ำเข้าสู่ช่องภายในยาเม็ด

ข. High swellability การพองตัวของสารช่วยแตกตัว

ค. Capillary action และ high swellability

ง. Chemical reaction (Acid base reaction)

สารช่วยแตกตัวที่นิยมใช้มากที่สุดก็คือ แป้งข้าวโพด , soluble starch เป็นต้น แป้งจะมีความสามารถในการจับกับน้ำได้ดีและมีการพองตัวเมื่อถูกความชื้น ซึ่งคุณสมบัติเหล่านี้เป็นตัวทำให้ยาเม็ดแตกออก ความสามารถในการเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดของแป้งจะเกิดจาก capillary action เนื่องจากรูปร่างที่เป็นทรงกลมของแป้งจะไปเพิ่มความพรุนในยาเม็ดเป็นการช่วยให้เกิด capillary action ได้ดีขึ้น สารบางชนิดก็พบว่าเป็นสารช่วยแตกตัวที่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากสารเหล่านั้นมี high swellability กับน้ำและทำให้เกิดการแตกออกของยาเม็ดเป็นชิ้นเล็กๆ ตัวอย่างเช่น พวกรูบ Gums และ celluloses เป็นต้น ส่วนกลไกอันสุดท้ายที่ได้กล่าวถึงคือ Acid base reaction จะใช้ส่วนผสมของ citric acid และ tartaric acid กับ sodium bicarbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate หรือ calcium carbonate และเมื่อสารเหล่านี้สัมผัสกับน้ำก็จะปลดปล่อยคาร์บอนไดออกไซด์ออกมาทำให้เม็ดยาแตกออก¹⁵

สารช่วยแตกตัวอย่างยิ่งยวด (Superdisintegrants) โดยทั่วไปจะใช้ในปริมาณต่ำในเภสัชภัณฑ์ที่เป็นของแข็ง ปริมาณที่ใช้จะอยู่ในช่วง 1-10 % โดยน้ำหนัก ตัวอย่างสารช่วยแตกตัวอย่างยิ่งยวดที่ใช้ในยาเม็ดเช่น crosscarmellose, crosspovidone, sodium starch glycolate (explotab) ซึ่งเป็นสารจำพวก a crosslinked cellulose, crosslinked polymer และ a crosslinked starch ตามลำดับ

สารช่วยแตกตัวอย่างยิ่งยวดที่อยู่ในกลุ่มแป้งคือ Sodium Starch Glycolate (Explotab) แป้งชนิดนี้เกิดจากการนำแป้งมาดัดแปรได้เป็น low substituted carboxy methyl starches Explotab จะประกอบด้วยแกรนูลที่ดูดซับน้ำอย่างรวดเร็วและพองตัว กลไกนี้จะเกี่ยวข้องกับการดูดซับน้ำอย่างรวดเร็วทำให้เกิดการขยายปริมาตรอย่างรวดเร็วของแกรนูล แป้งธรรมชาติโดยทั่วไปจะพองตัวประมาณ 10-20% แต่แป้งดัดแปรนี้จะมีการเพิ่มปริมาตร 200-300% ในน้ำ พบว่าแป้งดัดแปรตัวนี้ให้เวลาในการแตกตัวที่ไม่ขึ้นกับ แรงตอกอัด¹⁶ ในหลายๆงานวิจัยพบว่าการนำ explotab ซึ่งเป็นสารช่วยแตกตัวอย่างยิ่งยวดที่นิยมใช้ในยาเม็ดแตกตัวเร็วภายในช่องปากที่เตรียมโดยวิธีการตอกตรง^{17,18,19,20,21}

4.3 สารยึดเกาะ (binder) ทำหน้าที่ยึดส่วนผสมต่างๆ เข้าด้วยกัน เพื่อให้เม็ดยามีสมบัติทางกลอย่างที่ต้องการ สารยึดเกาะที่นิยมใช้เช่น แป้ง น้ำตาล หรือเซลลูโลสดัดแปลงอย่าง ไฮดรอกซีโพรพิล เซลลูโลส (hydroxypropyl cellulose) บางชนิดยังสารประเภทเซลลูโลสดัดแปลง (modified cellulose) เช่น คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (carboxymethylcellulose) สำหรับยาที่มีน้ำหรือแอลกอฮอล์เป็นส่วนประกอบหลักจะใช้สารทำให้ข้น (thickening agent) เช่น เจลลาติน (gelatin) หรือโพลิเอทิลีน ไกลคอล (polyethylene glycol)

5. ยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก

5.1 ความรู้เบื้องต้นและความสำคัญของยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก

ยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก (Fast melting tablets (FMTs), Fast dissolve, Fast disintegrating Tablets, orally disintegrating tablet หรือ orodispersible tablet) เป็นรูปแบบยาที่มีความแตกต่างจากรูปแบบยาเม็ดปกติทั่วไป โดยยาเม็ดชนิดนี้ถูกออกแบบให้สามารถละลายบนลิ้นก่อนที่จะทำการกลืน ภายในเวลาไม่เกิน 1 นาที เนื่องจากในปัจจุบันมีผู้ป่วยจำนวนมากที่มีปัญหาเกี่ยวกับการรับประทานยา ทั้งยาเม็ดและยาแคปซูล ซึ่งทำให้ไม่ได้รับความร่วมมือในการใช้ยาจากผู้ป่วย โดยผู้ป่วยที่พบปัญหาเหล่านี้ได้แก่ ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยจิตเภท ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการกลืน หรือผู้ป่วยที่ต้องเดินทาง เป็นต้น จึงไม่สะดวกที่จะรับประทานยาได้ ยาในรูปแบบเม็ดยาแตกตัวเร็วในช่องปากจึงได้เข้ามามีบทบาทเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว ทำให้ผู้ป่วยสะดวกในการรับประทานยามากขึ้น เพราะเมื่อเม็ดยาสัมผัสกับของเหลวภายในช่องปากแล้ว เม็ดยาก็จะแตกตัวและกระจายตัวได้ดี ดังนั้นจึงง่ายต่อการบริหารยา Orodispersible Tablets เป็นยาในรูปแบบที่เป็นของแข็งที่สามารถละลายหรือแตกตัวได้ในช่องปากได้อย่างรวดเร็วโดยไม่ต้องอาศัยน้ำช่วยในการแตกตัวหรือละลายของยา เมื่อยาเกิดการแตกตัวภายในช่องปากแล้วจะได้ลักษณะที่เป็น Solution หรือ Suspensions ซึ่งทำให้ง่ายต่อการดูดซึมของยา นอกจากนี้ยาบางส่วนอาจจะสามารถถูกดูดซึมผ่านเยื่อเมือกภายในช่องปากได้ด้วยในกรณีที่ยานั้นสามารถละลายในช่องปากได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งในกรณีนี้ก็จะทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้รวดเร็วและมีค่าอัตราชีวประโชชน์ของยาสูงขึ้น เนื่องจากยาที่ถูกดูดซึมผ่านเยื่อเมือกภายในช่องปากไม่ต้องผ่านกระบวนการ first-pass metabolism ดังเช่นเม็ดยารูปแบบรับประทานปกติทั่วไป²²

5.2 คุณสมบัติในอุดมคติ

คุณสมบัติของยาเม็ดแตกตัวเร็วในปากที่ผู้ตั้งคำรับยาต้องการมีหลายประการ

1. การแตกตัวในปากเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว นิยมเตรียมให้แตกตัวภายในเวลาไม่เกิน 60 วินาที
2. เม็ดยาไม่เปราะเกินไป สามารถทำการขนส่งได้โดยไม่มีการแตกหัก
3. รสชาติยอมรับได้ เช่น ไม่ขม
4. เมื่อเม็ดยาแตกตัวแล้ว ให้ความรู้สึกสัมผัสที่ยอมรับได้ มีเศษยาที่ตกค้างในปากน้อยที่สุด
5. เม็ดยามีความคงตัวต่อสภาพแวดล้อมภายนอก เช่น อุณหภูมิหรือความชื้น

5.3 หลักการที่ใช้ผลิตยา

การผลิตยาในรูปแบบ Orodispersible Drugs มีหลักการผลิตที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางและใช้เป็นหลักการทั่วไปในการผลิตอยู่ 3 หลักการ ได้แก่

5.3.1. Freeze-drying (Lyophilization)

การผลิต Orodispersible Drugs ด้วยหลักการนี้ เป็นการทำให้ยาปราศจากน้ำอย่างช้าๆ ภายใต้อุณหภูมิที่ต่ำ จึงไม่มีปัญหาจากการเสื่อมสลายของยาเนื่องจากความร้อน การผลิตด้วย หลักการนี้จะได้ยาที่ละลายหรือแตกตัวในช่องปากได้รวดเร็วกว่ายาในรูปแบบของแข็งชนิดอื่นๆ (<5วินาที) เนื่องจากยาที่ได้จะอยู่ในรูป Glassy amorphous ทำให้ละลายได้ดี

แต่ทั้งนี้การผลิตโดยวิธีนี้ก็ยังมีข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น การผลิตใช้เวลาที่ค่อนข้างนาน ต้นทุนในการผลิตสูง รวมถึงยาที่ได้จากวิธีการผลิตนี้มีความคงตัวทางกายภาพต่ำ ไม่สามารถที่จะเก็บ หรือบรรจุใน Blister packs ที่ใช้ทั่วไปได้ ทำให้ยากต่อการเก็บรักษา

ตัวอย่างยาที่ผลิตโดยหลักการ Freeze-drying

-Zydis (R.P Schere's) การผลิตจะเป็นการผสมยาลงใน matrix ที่ละลายน้ำได้ ซึ่ง matrix ที่ใช้จะประกอบด้วย saccharides และ polymer ยาที่ได้จากการผลิตจะมีคุณสมบัติที่แตกตัวได้เร็ว แต่ยังมีข้อด้อยในด้านความคงตัวทางกายภาพของยา และความคงตัวระหว่างการขนส่งยา ทำให้ต้องบรรจุหรือเก็บรักษาใน Peelable blister packs ซึ่งจะช่วยแก้ปัญหาดังกล่าวได้ สำหรับ Zydis formulation ควรที่จะเลือกสารหรือองค์ประกอบในการผลิตยาที่มีความคงตัว มีขนาดโมเลกุลที่เล็ก (ควรน้อยกว่า 50 μ m) เพราะขนาดโมเลกุลที่ใหญ่อาจทำให้เกิดปัญหาด้านการตกตะกอนของยา นอกจากนี้ควรคำนึงถึงการเกิด Eutectic mixture ของสารที่ละลายน้ำได้ เพราะจะทำให้ ยามีจุดหลอมเหลวที่ต่ำ และมีผลให้กระบวนการ Freeze-drying เกิดอย่างไม่สมบูรณ์

-Quicksolv(Janssen Pharmaceutica,Beerse,Belgium) การผลิตจะคล้ายกับ Zydis formulation คือผสมตัวยาสำคัญกับ matrix ที่สามารถละลายน้ำได้ แต่จะแตกต่างในขั้นตอนของการทำให้แห้งหรือปราศจากน้ำอย่างช้าๆที่จะใช้ Extraction solvent เข้ามาช่วยในการทำให้แห้ง ได้เร็วขึ้น ซึ่ง Extraction solvent ที่ใช้มักจะเป็น Alcohol (ในปริมาณมากเกินพอ) ยาที่ได้มีลักษณะพูนทำให้ยาแตกตัวได้ดี แต่ก็ยังมีข้อด้อยคือ Low drug content และมีข้อจำกัดอื่นๆ คือสามารถใช้เทคนิคนี้ในการผลิตยาที่ไม่ละลายใน Extraction solvent เท่านั้น

5.3.2.Moulding (การขึ้นรูป)

หลักการนี้โดยทั่วไปจะใช้ในการเตรียมสารที่ละลายน้ำได้ โดยการเตรียมส่วนผสมให้ขึ้น ด้วยตัวทำละลาย (มักจะใช้ Ethanol หรือ น้ำ) ก่อนที่จะนำมาบีบอัดด้วยพิมพ์(Plate) ซึ่งเรียกกระบวนการนี้ว่า compression moulding แต่นอกจากนี้ยังพบว่าการขึ้นรูปสามารถที่จะเตรียมได้โดยตรงจาก molten matrix ที่ตัวยาละลายหรือกระจายอยู่ โดยการระเหยตัวทำละลายออกไปอย่างช้าๆภายใต้สภาวะความดันปกติ (Heat moulding) ลักษณะของยาที่ได้จากหลักการผลิตนี้จะมีลักษณะพูนสูง ซึ่งทำให้แตกตัวได้เร็ว แต่ก็ยังต้องระวังเรื่องความคงตัวของยาในระหว่างการเก็บรักษาหรือระหว่างการขนส่ง ความคงตัวทางกายภาพของยาขึ้นอยู่กับปริมาณหรือขนาดที่เตรียมเป็นเม็ดยา รวมถึงการละลายใน molten carrier ซึ่งยาอาจจะคงตัวอยู่ในรูปที่เป็น

อนุภาคหรือ microparticle กระจายตัวในmatrix การแก้ปัญหาด้านความคงตัวของยาอาจทำได้โดยการเติมสารช่วยเพิ่มความแข็งตัว แต่ทั้งนี้อาจจะทำให้อัตราการแตกตัวของยาลดลงได้

ความสามารถในการแตกตัวของยาขึ้นอยู่กับประเภทของของสารที่เป็น matrix ที่ยานั้น ได้ละลายหรือกระจายตัวอยู่ โดยทั่วไปแล้ว dispersion matrix ที่ใช้มักจะเป็นสารกลุ่มน้ำตาล หรือ อนุพันธ์ของน้ำตาลที่ละลายน้ำได้ ยาจึงสามารถแตกตัวได้เร็วและมีรสชาติที่ดี

ตัวอย่างยาที่ผลิตโดยหลักการ moulding

-Flashdose (Fuisz Technologies Ltd,Chantilly,VA) ยาที่ได้สามารถละลายได้อย่างรวดเร็ว โดยหลักการจะใช้ candy floss หรือ Shear form matrix ซึ่งประกอบด้วย saccharide หรือ polysaccharide ที่นำมาผ่านการหลอมจนได้ลักษณะที่เป็น amorphous floss ลักษณะยาของ Flashdose อาจจะมีการเคลือบด้วยอนุภาคนาโนขนาดเล็กที่สามารถละลายได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งทำให้สามารถเตรียมยาในขนาดสูงได้ แต่ก็ยังมีข้อควรระวังคือการหลอมเหลวของ matrix เมื่อเก็บที่อุณหภูมิสูง ซึ่งอาจเป็นข้อจำกัดของยาที่ไม่คงตัวต่อความร้อนที่ไม่สามารถเตรียมโดยหลักการนี้ได้

5.3.3. Direct compression (การตอกโดยตรง)

เป็นหลักการที่ถือว่าง่ายที่สุดและมีการนิยมใช้ เนื่องจากมีต้นทุนการผลิตที่ต่ำ และสามารถ ผลิตยาในขนาดสูงได้

การผลิต Orodispersible Drugs โดยหลักการ Direct compression จะอาศัยการผสมตัวยาสำคัญกับสารช่วยแตกตัว (disintegrants), สารช่วยละลายหรือ effervescent agent ความสามารถในการแตกตัวของยาจะขึ้นอยู่กับขนาดและความแข็งของเม็ดยา โดยที่ยาที่มีขนาดเม็ดใหญ่และมีความแข็งนั้นจะใช้เวลาในการแตกตัวมากขึ้น แต่ทั้งนี้ยาอาจมีการแตกหักหรือผุร่อนระหว่างการจัดเก็บหรือขนส่งได้ และรวมถึงในระหว่างการเปิดใช้ยา Blister pack ที่อาจทำให้เกิดการแตกร้าวของยาได้ด้วย

พบว่าในหลักการผลิตนี้ การแตกตัวและการละลายของยาจะขึ้นอยู่กับชนิดและปริมาณของสารช่วยแตกตัวหรือ disintegrants เป็นหลัก ซึ่งจะมีผลต่อการแตกตัวและละลายของยามากกว่าสารช่วยชนิดอื่นๆเช่น สารช่วย-ละลาย, effervescent agents

จากที่ได้ทราบว่าคุณสมบัติของสารช่วยแตกตัวจะมีผลอย่างมากต่อการแตกตัวและละลายของยา ทำให้มีการพัฒนาสารช่วยแตกตัวที่เรียกว่า Super-disintegrants การแตกตัวจะอธิบายด้วยหลักการ Force-equivalent (โดยวัดจากแรงที่ทำให้เกิดการพองตัวและปริมาณน้ำที่ดูดซึม) คุณสมบัติการแตกตัวที่เหมาะสมของยาจะดูจากค่า Disintegrant critical concentration หากค่าต่ำกว่านี้จะพบว่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา (Disintegration time) จะแปรผกผันกับความเข้มข้นของสารช่วยแตกตัว(Disintegrant concentration) หากมีค่าสูงกว่าจะพบว่าระยะเวลาในการแตกตัวของยาจะคงที่หรือเพิ่มขึ้น²³

ตัวอย่างยาที่ผลิตโดยหลักการ direct compression

-Daiichi (Tokyo,Japan) ประกอบด้วยสารพวกแป้งหรือ cellulose ที่รวมกับสารกลุ่ม saccharides ซึ่งสามารถละลายน้ำได้ Erythritol เป็นน้ำตาลที่นิยมใช้และถือว่าเหมาะสมที่สุด เพราะทำให้เม็ดยามีความ

แข็งตัวพร้อมทั้งเกิดการแตกตัวของยาได้อย่างรวดเร็วด้วย นอกจากนี้ยังมีข้อดีอื่นๆคือมีรสหวานและให้ความรู้สึกเย็นสดชื่นภายในช่องปาก

-Ziplets ถือว่าเป็นเทคโนโลยีใหม่ภายใต้หลักการผลิตแบบ direct compression ซึ่งประกอบไปด้วยสารที่ไม่ละลายน้ำทั้งในส่วนที่เป็น Active ingredients และส่วนที่เป็น coated- microparticles (ในระยะหลังพบว่าอาจใช้ได้ทั้งสารที่ละลายน้ำหรือไม่ละลายน้ำ) ในการผลิตนี้จะมีการเติมสารช่วยที่เป็น inorganic ที่ไม่ละลายน้ำร่วมกับการเติมสารที่ช่วยแตกตัวเพื่อให้ตำรับที่ได้มีความคงตัวและแตกตัวได้ดีแม้ว่าอยู่ในภาวะที่มีแรงดันต่ำและเมื่อยาค่อนข้างมีความแข็ง

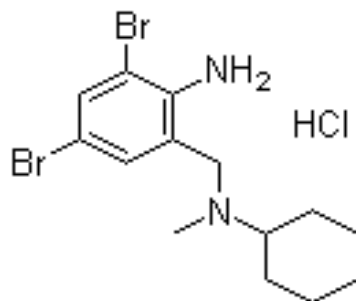
ส่วนในด้านการแตกตัวของเมื่อยา การเลือกใช้สารช่วยในกลุ่ม inorganic ที่ไม่ละลายน้ำทำให้เมื่อยาแตกตัวได้ดีกว่าการเลือกใช้สารช่วยในกลุ่ม water-soluble sugar, salts ซึ่งจะมีผลในด้านการละลายมากกว่า โดยเฉพาะในชั้น outer layer ของเมื่อยา ทำให้อัตราการซึมผ่านของน้ำเข้าสู่ในเมื่อยาจะลดลงเนื่องจากความหนืดจากการละลายในชั้น outer layer ส่งผลให้ใช้เวลาในการแตกตัวนานกว่า

6. คุณสมบัติของสารต่างๆในตำรับ

6.1 ชื่อเคมี : Bromhexine hydrochloride

2-Amino-3,5-dibromo-N-cyclohexyl-N-methylbenzylamine

สูตรโครงสร้าง:



สูตรโมเลกุล: $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$

มวลโมเลกุล: 412.6

หน้าที่ในตำรับ: Active ingredient

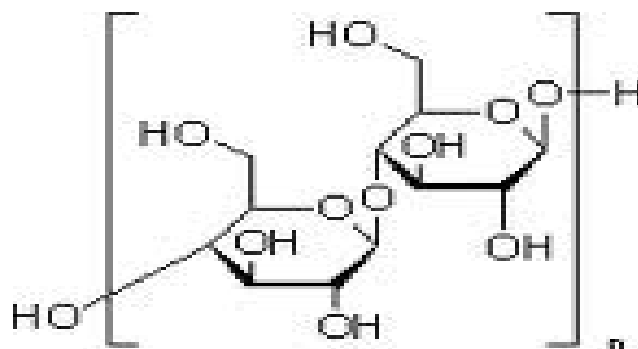
ลักษณะทางกายภาพ: white or almost white , crystalline powder

ค่าการละลาย: Very slightly soluble in water Slightly soluble in alcohol and in methylene chloride

การเก็บรักษา: protect from light

6.2 Microcrystalline cellulose (Avicel®)

สูตรโครงสร้าง :



สูตรโมเลกุล : $(C_6H_{10}O_5)_{220}$

มวลโมเลกุล : 36000

หน้าที่ในตำรับ : Adsorbent, suspending agent, tablet and capsule diluents, tablet, disintegrant

ลักษณะทางกายภาพ : Slightly soluble in 5% w/v sodium hydroxide solution

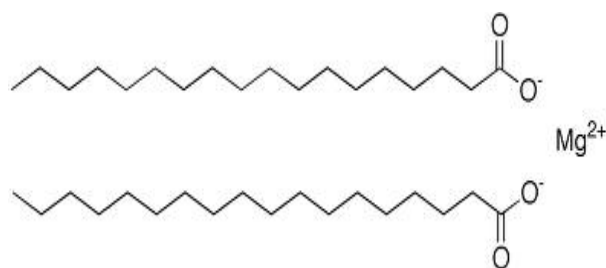
Partially insoluble in water, dilute acid, most organic solvent

การเก็บรักษา : well-closed container in cool, dry place

เป็น Microcrystalline cellulose มีลักษณะเป็นผงสีขาว มีความสามารถที่โดดเด่นในการเป็นสารเพิ่มปริมาณโดยตรงที่ดีเยี่ยม มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้าว่า Avicel® มีสมบัติในการยึดเกาะที่ดี เป็นเซลลูโลสที่ได้จากการไฮโดรไลซ์ (Hydrolyse) เชื้อไม้ด้วยกรดซึ่งจะทำให้ส่วนที่เป็น microcrystalline แยกออกจากส่วนที่เป็น amorphous ซึ่งในธรรมชาติจะยึดเกาะติดอยู่ด้วยกัน ส่วนของผลึกที่ได้จะถูกย่อยให้มีขนาดเล็กลงอีก และทำให้แห้งโดยวิธีการพ่นแห้งจะมีความชื้นอยู่ประมาณร้อยละ 5 โดย microcrystalline cellulose นอกจากมีความสามารถยึดเกาะได้สูงสุดแล้ว ยังมีความสามารถในการพาสารอื่นได้สูงสุด เมื่อเปรียบเทียบกับสารเพิ่มปริมาณชนิดอื่นๆการที่ตอกได้ดีเนื่องมาจากสารนี้มีสมบัติภายใต้การตอกอัดเป็นพลาสติก (Plastic deformation) และมีการเกิดพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bonding) ระหว่างโมเลกุลของเซลลูโลสในระหว่างการตอกอัด และมีแรงเสียดทานเกิดขึ้นน้อย

6.3 Magnesium stearate

สูตรโครงสร้าง :



สูตรโมเลกุล : $C_{36}H_{70}MgO_4$

มวลโมเลกุล : 591.34

หน้าที่ในตำรับ : Tablet and capsule lubricant

ลักษณะทางกายภาพ : fine, white ,precipitated or miled, impalpable powder

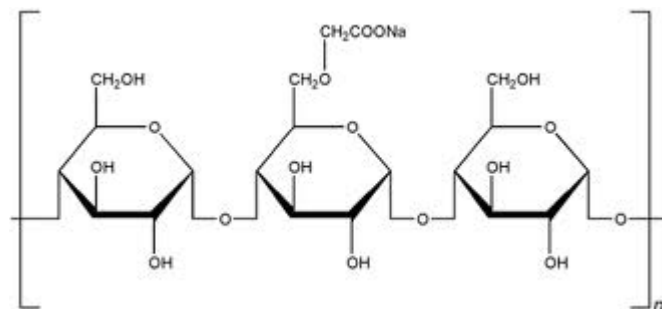
ค่าการละลาย : Partically insoluble in ethanol, ethanol(95%), ether and water\
Slightly soluble in warm benzene and warm ethanol(95%)

การเก็บรักษา : well-closed container in cool, dry place

เป็นสารช่วยลื่นที่นิยมใช้กันมากที่สุด ที่มีขนาดอนุภาคเล็กมาก ปริมาณที่ใช้ในตำรับจึงน้อย มีฤทธิ์เป็นด่างจึงไม่สามารถใช้ในยาเม็ดบางตำรับได้ เช่น ตำรับยาแอสไพริน(Aspirin), วิตามินบางชนิด ,เกลือของอัลคาลอยด์ (Alkaloid salt) บางชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่ง Belladonna Alkaloid นอกเหนือจาก Magnesium stearate แล้วยังอาจใช้เกลือของ Stearic acid นี้ในรูป Calcium หรือ Zinc stearate ส่วน Stearic acid เอง เป็นสารช่วยลื่นที่มีประสิทธิภาพด้อยกว่าเกลือของตัวเอง และเนื่องจากเป็นกรดจึงไม่ใช้กับสารที่เป็นด่าง ซึ่งอาจจะเป็นข้อดีในกรณีที่ตัวยาสำคัญในตำรับยาเม็ดยานั้นมีฤทธิ์เป็นกรด ก็อาจจะใช้ Stearic acid เป็นสารช่วยลื่นได้

6.4 Sodium starch glycolate (Explotab)

สูตรโครงสร้าง :



หน้าที่ในตำรับ : Tablet and capsule disintegrant

ลักษณะทางกายภาพ : white to off-white, odorless, tasteless, free-flowing powder

ค่าการละลาย : sparingly soluble in ethanol(95%)

Partically insoluble in water

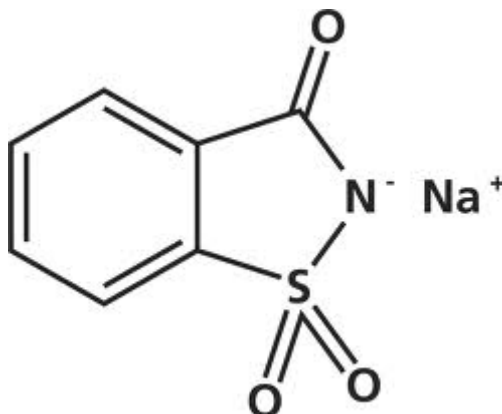
การเก็บรักษา : well-closed container in order to protect from wide variations of humidity and temperature

มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Explotab และ Primogel ได้จากการดัดแปรแป้งโดยวิธีการทางเคมีได้เป็น low substituted carboxymethyl starch ปริมาณความเข้มข้นที่ใช้ในตำรับ คือ 1-8% แต่ส่วนใหญ่ที่ใช้ คือ 4% มีการพองตัวในน้ำได้ดี โดยสามารถพองออกได้ถึง 200-300% ในขณะที่แป้งธรรมชาติพองตัวได้เพียง 10-25% ดังนั้นแรงที่ใช้ตอกจึงมีผลต่อการแตกตัว มีความเป็นกลาง ไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยา มีความชื้นต่ำกว่าแป้งอื่นทั้งหมดเป็นสารช่วยแตกตัวที่มีประสิทธิภาพ และไม่สูญเสียประสิทธิภาพเมื่อทิ้งไว้ ใช้ได้ดีในตำรับที่มีตัวยาหรือสารช่วยที่ไม่ละลายในน้ำ

6.5 Sodium saccharin

ชื่อทางเคมี : Sodium O-Benzosulfimide

สูตรโครงสร้าง :



สูตรโมเลกุล : $C_7H_4NNaO_3S$

มวลคโมเลกุล : 205.16

หน้าที่ในตำรับ : Sweetening agent

ลักษณะทางกายภาพ : white, odorless or faintly aromatic, efflorescent, crystalline powder

ค่าการละลาย : 1 in 1.15 in Buffer solutions pH 2.2 (phthalate)

1 in 0.66 at 60 C in Buffer solutions pH 2.2 (phthalate)

1 in 1.21 in Buffer solutions pH 4.0 (citrate-phosphate)

1 in 0.69 at 60 C in Buffer solutions pH 4.0 (citrate-phosphate)

1 in 1.21 in Buffer solutions pH 7.0 (citrate-phosphate)

1 in 0.66 at 60 C in Buffer solutions pH 7.0 (citrate-phosphate)

1 in 1.21 in Buffer solutions pH 9.0 (borate)

1 in 0.69 at 60 C in Buffer solutions pH 9.0 (borate)

1 in 102 in Ethanol

1 in 59 in Ethanol 95%

1 in 3.5 in Propylene glycol

Practically insoluble in Propan-2-ol

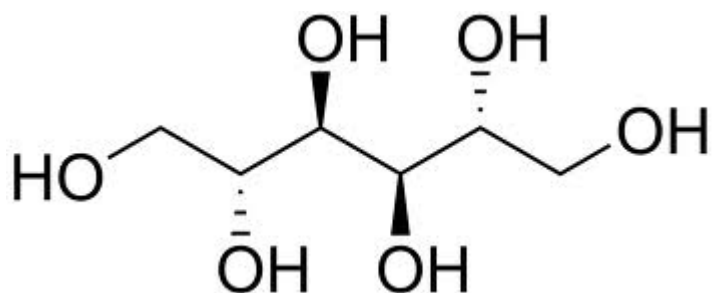
1 in 1.2 in Water

การเก็บรักษา : well-closed container in cool, dry place

เป็น Saccharin ซึ่งผลิตออกในรูปแบบสารประกอบ โซเดียม ละลายน้ำได้ดีมีความหวานประมาณ 400 เท่าของน้ำตาล ไม่มีคุณค่าทางอาหาร ใช้แทน น้ำตาลทรายสำหรับคนไข้ที่เป็นโรคเบาหวานและคนที่อ้วนมา

6.6 Mannitol

สูตรโครงสร้าง :



สูตรโมเลกุล : $C_6H_{14}O_6$

มวลโมเลกุล : 182.17

หน้าที่ในตำรับ : Sweetening agent, tablet and capsule diluents, tonicity agent,

Vehicle(bulking agent) for lyophilized preparation

ลักษณะทางกายภาพ : white, odorless, sweet taste, crystalline powder or free flowing

Granules

ค่าการละลาย : soluble at 20 °C

Soluble in Alkalis

1 in 83 in Ethanol 95%

Partially insoluble in ether

1 in 18 in Glycerin

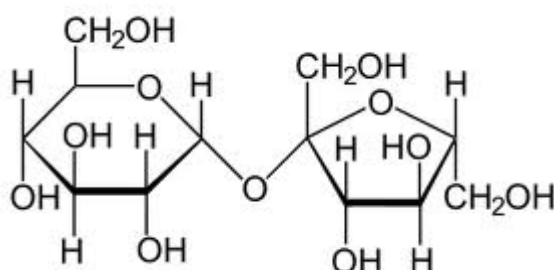
1 in 100 in Propan-2-ol

1 in 5.5 in water

การเก็บรักษา : well-closed container in cool, dry place

6.7 Sucrose

สูตรโครงสร้าง :



สูตรโมเลกุล : $C_{12}H_{22}O_{11}$

มวลโมเลกุล : 342.30

หน้าที่ในตำรับ : Sweetening agent, tablet and capsule diluents, sugar coating adjunct

Suspending agent, granulating agent, viscosity-increasing agent

ลักษณะทางกายภาพ : colorless crystals, white crystalline powder, odorless sweet taste

ค่าการละลาย : Partically insoluble in chloroform

1 in 400 in Ethanol

1 in 170 in Ethanol(95%)

1 in 400 in Propan-2-ol

1 in 0.5 in weter

1 in 0.2 ในน้ำ ที่อุณหภูมิ 100°C

การเก็บรักษา : well-closed container in cool, dry place

มีคุณสมบัติในการไหลที่ดี แต่ถ้าในบรยายกาศมีความชื้นสัมพัทธ์สูงกว่า 50% จะต้องใช้สารช่วยหล่อลื่นช่วยหล่อลื่นผสมด้วย หลังการผลิต สีของเม็ดยาจะมีความคงตัวดีได้เป็นเวลานานสามารถมีตัวยาในตำรับได้ถึง 20-35% ก็ยังคงทำการตอกเป็นไปได้ ยาเม็ดซึ่งมี Sucrose ปริมาณสูง พบว่า หลังจากการตอกหนึ่งชั่วโมง เม็ดยาจะมีความแข็งเพิ่มเล็กน้อยเช่นเดียวกับกรณีที่เกิดขึ้นในที่มีความชื้นสูงและนำมาอบแห้ง นอกจากนี้สารชนิดนี้ยังเหมาะสำหรับการตั้งตำรับยาเม็ดเคี้ยว (Chewable tablets) เนื่องจากมีรสหวาน

7. การประยุกต์ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการทดลอง

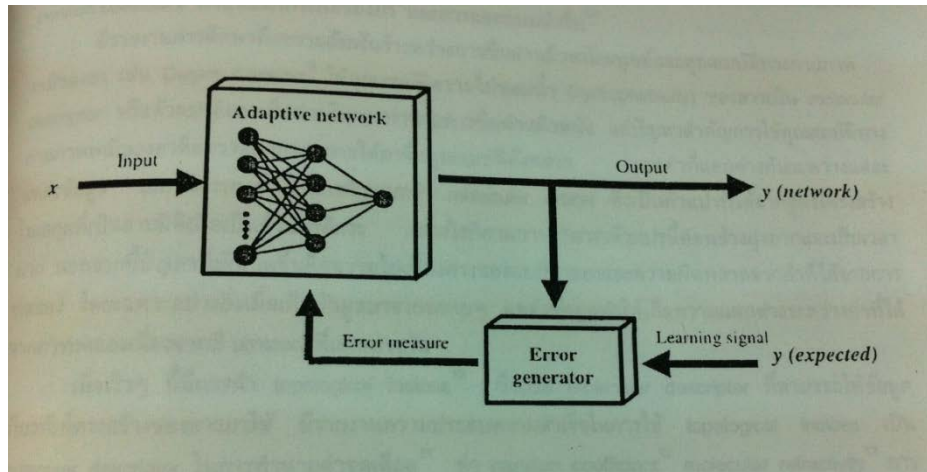
หลักการพื้นฐานของการสร้างแบบจำลองเครือข่ายประสาทเทียม ANN เป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ออกแบบขึ้นเพื่อจำลองขบวนการให้และการรับข้อมูลของสมองมนุษย์ โดยรวบรวมความรู้จากการค้นพบรูปแบบและความสัมพันธ์ของข้อมูล และการเรียนรู้ (training) ผ่านประสบการณ์ โครงสร้างของเซลล์ประสาทในธรรมชาติประกอบด้วยเซลล์ประสาทที่มีนิวเคลียสทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ มีใยประสาทที่ทำหน้าที่รับและส่งข้อมูล ในขณะที่ ANN สร้างจากหน่วยประสาทเทียมย่อย (artificial neuron หรือ processing element, PE) นับร้อยเชื่อมต่อกับค่าสัมประสิทธิ์หรือค่าน้ำหนัก (weight)^{24,25}

โดยประสิทธิภาพการคำนวณของหน่วยประสาทจะมาจากการเชื่อมกันของตัวหน่วยประสาทในเครือข่าย หน่วยประสาท PE แต่ละตัวจะทำหน้าที่เป็นตัวรับการป้อนข้อมูล (input) จากนั้นจะมีการคำนวณโดยฟังก์ชันการถ่ายโอน (transfer function) และให้ผลลัพธ์ (output) โดยพฤติกรรมของ ANN จะถูกกำหนดโดยฟังก์ชันการถ่ายโอนของหน่วยประสาทภายใต้กฎของการเรียนรู้และโครงสร้างเครือข่าย

ความสัมพันธ์ที่สร้างในเครือข่ายจะไม่เป็นเส้นตรง (Non linear) การเชื่อมต่อระหว่างหน่วยประสาทจะถูกคำนวณเพื่อหาค่าที่เหมาะสมที่สุด (optimize) โดยดูจากค่าความผิดพลาดในการทำนายน้อยที่สุด และเครือข่ายมีระดับความถูกต้องตามค่าที่กำหนดไว้ เมื่อเครือข่ายได้รับการเรียนรู้ (train) และทดสอบ (test) จะสามารถรับการป้อนข้อมูลใหม่เพื่อการทำนายผลลัพธ์ได้ ซึ่ง ANN เป็นแบบจำลองที่อาศัยความเชื่อมโยง โดยน้ำหนักที่ใช้ในการเชื่อมโยงจะเป็นตัวแทนของความจำของระบบนั่นเอง

ขั้นตอนวิธีการเรียนรู้ของเครือข่ายประสาทเทียม การเรียนรู้ของเครือข่ายประสาทเทียมจะเรียนรู้จากประสบการณ์ผ่านการเรียนรู้ โดยใช้การปรับค่าน้ำหนักซึ่งเชื่อมแต่ละหน่วยประสาท ซึ่งวิธีที่ใช้ในการปรับค่าน้ำหนักนี้ เราเรียกว่า ขั้นตอนวิธีการเรียนรู้ (Training algorithm) ในที่นี้จะเน้นถึง back propagation rule ซึ่งใช้

หลักการหาความผิดพลาดย้อนกลับ โดยการเรียนรู้จะเริ่มจากการกำหนดค่าน้ำหนักเริ่มต้น ด้วยวิธีการสุ่ม จากนั้นจะเน้นขบวนการเรียนรู้ โดย 2 ขั้นตอน คือ feed forward กับ back propagation โดยการคำนวณไปข้างหน้าจะได้ค่าผลลัพธ์ออกมา ซึ่งจะนำมาเปรียบเทียบกับค่าผลลัพธ์ที่ควรจะเป็น (expected value) เพื่อคำนวณค่าความผิดพลาดที่เกิดขึ้น แล้วส่งข้อมูลกลับไปในเครือข่ายเพื่อคำนวณและปรับค่าน้ำหนักใหม่ การคำนวณจะซ้ำในลักษณะนี้จนกระทั่งได้ค่าความผิดพลาดต่ำที่สุด



การหาสถานะที่เหมาะสมโดยการวิเคราะห์ด้วยวิธี ANN เริ่มจากป้อนข้อมูล (Input) เข้าโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ศึกษา hidden layer, learning rate, momentum จากนั้น โปรแกรมจะให้ข้อมูลที่ต้องการศึกษาออกมา (output)

คำสำคัญ (Keywords)

แป้งท้าวขาม่อม

แป้งท้าวขาม่อมที่เป็นพรีเจลลาติไนซ์

แป้งดัดแปรทางกายภาพ

กระบวนการพรีเจลลาติไนซ์

สารช่วยแตกตัว

คุณสมบัติในการแตกตัว

การหาค่าที่เหมาะสมที่สุด

ขามีคชนิดแตกตัวเร็วในปาก

Arrow root starch

Pregelatinized arrowroot starch, Disintegrant, artificial neuron networks

Physical modification

Pregelatinization process

Optimization

Disintegrant

Disintegrating properties

Artificial neuron network

Orodispersible tablet

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย (List of Symbols and Abbreviations)

ANN	artificial neuron network
DT	disintegration time
MLR	multiple linear regression
PE	processing element
RMSE	root mean square error

วิธีการดำเนินการวิจัย (Material and Method)

เครื่องมือและอุปกรณ์

1. Beaker
2. Spatula
3. stirring rod
4. Mullinex
5. Sieve#80
6. Test tube
7. UV-visible spectrophotometer(Shimadzu UV-160, japan)
8. Quartz cuvette
9. Pipette and pipette tip
10. Disintegration apparatus (Sotax DT3 CH4008, Switzerland)
11. Dissolution tester (Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany)
12. Roche friability (Erweka TA120, Germany)
13. Analytical balance (Sartorius CP 224S, BP2100S, AC210s Scientific promotion Co.Ltd)
14. Hot air oven (Heraeus 6000, Germany)
15. Texture Analyzer (TA.XT plus, UK)
16. ถาดอะลูมิเนียม
17. เขี่ยอกสแตนดเลส
18. Monsanto hardness tester (Model C-MHT 20, Kshitij International, Ambala, India).
19. Multispeed Refrigerated Centrifuge (PK121R, UK)
20. Water bath
21. Hydraulic press (Specac, USA)

สารเคมี

1. Bromhexine hydrochloride
2. Arrow root starch
3. Sodium starch glycolate (Explotab[®])
4. Magnesium stearate
5. Avicel PH102
6. Mannitol
7. Corn starch

8. Sodium saccharin

9. Emcompress (Dibasic calcium phosphate)

วิธีการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรม

2. เตรียมแป้งดัดแปรทางกายภาพ pregelatinized Arrow root starch ด้วยความร้อน โดยใช้สภาวะที่แตกต่างกันของการเตรียม คือ อุณหภูมิในการให้ความร้อน เวลาในการให้ความร้อน สภาวะที่ใช้ในการให้ความร้อนที่แตกต่างกัน คือ อุณหภูมิในการให้ความร้อนเป็น 80°C หรือ 90°C เวลาในการให้ความร้อนเป็น 15 นาที , 1, 2 และ 3 ชั่วโมง โดยเตรียมแป้งผ่านกระบวนการ pregelatinization ดังนี้

2.1 ชั่ง Arrow root starch

2.2 นำไปกระจายตัวในน้ำให้ได้ความเข้มข้นก่อนให้ความร้อนเท่ากับ 5 % หรือตามที่
ต้องการ

2.3 ต้มแป้งบน water bath ให้มีอุณหภูมิตามที่กำหนดไว้

2.4 ควบกุมอุณหภูมิให้คงที่เป็นเวลา 1 ชั่วโมง หรือตามที่กำหนดไว้

2.5 รอให้เย็นแล้วปรับน้ำหนักสุดท้าย

2.6 เทแป้งที่ผ่านความร้อนลงในถาดแล้วเกลี่ยให้บาง ๆ

2.7 นำถาดเข้าอบด้วยอุณหภูมิ 40°C เป็นเวลา 20 ชั่วโมง

2.8 นำแผ่นแป้งที่แห้งแล้วมาบดขนาดด้วยเครื่อง mulinex

2.9 นำผงแป้งที่ได้มาเร่งผ่าน Sieve เบอร์ 80

3. นำ pregelatinized Arrow root starch ที่เตรียมได้ไปทดสอบหาความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตร (Volume swelling) และความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนัก (Weight swelling)

3.1 การวัดความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตร (Volume swelling)

3.1.1 ชั่งแป้งแต่ละชนิดจำนวน 1 กรัม

3.1.2. นำแป้งใส่ลงใน cylinder ขนาด 10 ml เคาะจนความสูงของแป้งคงที่ อ่าน
ความสูงของแป้ง บันทึกผล

3.1.3. เติมน้ำกลั่นจนครบ 10 ml

3.1.4. ทิ้งไว้เป็นเวลา 1 ชั่วโมง เพื่อให้แป้งเกิดการพองตัว

3.1.5. เมื่อครบ 1 ชั่วโมง อ่านค่าความสูงของแป้งอีกครั้ง และบันทึกผล

3.2 การวัดความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนัก (Weight swelling)

3.2.1. ชั่งน้ำหนักหลอดพลาสติกและฝา (ที่ใช้สำหรับเครื่อง centrifuge) แต่ละอัน
(แต่ละตัวอย่าง $n=3$) บันทึกน้ำหนักไว้

3.2.2. ใส่แป้งลงในหลอดพลาสติกประมาณ 0.3 กรัม บันทึกน้ำหนักที่ชั่งได้จริงไว้

3.2.3 เติมน้ำกลั่นจนครบ 10 ml เขย่าให้แป้งกระจายตัวดีไม่นอนก้น

3.2.4. นำหลอดพลาสติกที่บรรจุแป้งไป centrifuge ด้วยเครื่อง Multispeed Refrigerated Centrifuge PK121R ด้วยสภาวะ 25 องศาเซลเซียส 3000 rpm เป็นเวลา 15 นาที

3.2.5. เมื่อครบเวลา นำหลอดพลาสติกที่ได้มาดูปริมาณน้ำส่วนเกินออกจากหลอด โดยให้เหลือแป้งแค่แป้งที่ตกตะกอน

3.2.6. ชั่งน้ำหนักหลอดพลาสติกที่บรรจุแป้งอีกครั้ง บันทึกผล

4. ศึกษาความสามารถในการเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดของแป้งแต่ละชนิด โดยเตรียมยาเม็ดตามสูตรด้านล่างนี้

สารช่วยแตกตัว 0.5, 1, 2%, 4% 6% และ 8%

Magnesium stearate 0.75 %

Emcompress qs to 100%

เตรียมยาเม็دنํ้าหนัก 200 มิลลิกรัมต่อเม็ด โดยผสมสารช่วยแตกตัวกับ emcompress นาน 5 นาทีและผสม magnesium stearate 2 นาที ทำการตอกตรงด้วย hydraulic press (Specac® 15011) โดยใช้ punch ที่มีหน้าเรียบขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 6.35 มิลลิเมตร แรงที่ใช้ในการตอกเท่ากับ 2 ตัน เป็นเวลา 20 วินาที

5. นำยาเม็ดที่ได้ไปประเมินคุณสมบัติด้านต่างๆ ของยาเม็ด เช่น ความแข็ง นํ้าหนัก ความกรอบ เวลาที่ใช้ในการแตกตัว

5.1 การประเมินความแข็ง (Hardness)

วัดความแข็งของเม็ดยาจำนวน 10 เม็ด ด้วย Monsanto hardness tester จากนั้น หาค่าเฉลี่ยความแข็งของเม็ดยา

5.2 การประเมินความกรอบ (Friability)

5.2.1 ชั่งนํ้าหนักเม็ดยารวมกัน 20 เม็ด และบันทึกนํ้าหนัก

5.2.2 ทดสอบด้วยเครื่อง Roche friabilitor เป็นเวลา 4 นาที ที่ 25 rpm

5.2.3 ชั่งนํ้าหนักเม็ดยาหลังจากทดสอบแล้ว และบันทึกนํ้าหนัก

5.2.4 คำนวณค่า % Friability จากสูตร

$$\% \text{ Friability} = (W_0 - W) / W_0 \times 100\%$$

W_0 = นํ้าหนักเริ่มต้น

W = นํ้าหนักเม็ดยาหลังจากทดสอบ

5.3 การประเมินการแตกตัวของเม็ดยา (Disintegration test)

5.3.1 ใส่นํ้ากลั่นปริมาณ 650 ml ลงในบีกเกอร์ ขนาด 1 ลิตร

5.3.2 ทดสอบใน Disintegration apparatus ที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส

5.3.3 จับเวลาตั้งแต่วางเม็ดยาจนเม็ดยาแตกตัวหมด

6. หาค่าที่เหมาะสมที่สุดในวิธีการเตรียมแป้งพรีเจลลาตินไนซ์ โดยเปลี่ยนปัจจัยของกระบวนการ pregelatinization ของแป้งท้าวขาม้อมที่สภาวะที่แตกต่างกันของการเตรียม คือ อุณหภูมิในการให้ความร้อน เวลาในการให้ความร้อน และความเข้มข้นของแป้งในสูตรตำรับ สภาวะที่ใช้ในการให้ความร้อนที่แตกต่างกัน

คือ อุณหภูมิในการให้ความร้อนเป็น 50°C 80°C และ 90°C เวลาในการให้ความร้อนเป็น 60, 120 และ 180 นาที และความเข้มข้นของแป้งในสูตรตำรับ (2% 4 % 6 % และ 10 %) เตรียมยาเม็ดจากสูตรตำรับเดียวกับข้อ 4 และหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการออกผลไมเซชันด้วยวิธีต่างๆ ได้แก่

6.1 วิธีดั้งเดิม เช่น multiple linear regression, design of experiment ด้วยวิธีต่างๆ เช่น factorial design

6.2 artificial neural network โดยใช้โปรแกรม Trajan เช่น ศึกษาจำนวน hidden layer อัตราการเรียนรู้ (learning rate) ที่เหมาะสมโดยการสังเกตจากการเปลี่ยนแปลงของค่าผิดพลาดระหว่างค่าที่ได้จากการทดลองกับค่าที่ได้จากการทำนาย

7. ศึกษาหาสูตรตำรับของยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากของ Bromhexine Hydrochloride และแรงตอกที่เหมาะสม นำสูตรที่ได้มาศึกษาผลของสารช่วยแตกตัวที่มีผลต่อยาเม็ดชนิดยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก โดยใช้สารช่วยแตกตัวคือ pregelatinized Arrow root starch corn starch และ Explotab ที่ความเข้มข้น 2 %, 4% และ 6% โดยเตรียมสูตรตำรับดังนี้

Bromhexine Hydrochloride	8	mg	Active ingredient
Sodium saccharin	1	mg	Sweetening agent
Disintegrant (Avicel)PH102	4,8,12	mg	Disintegrant
Magnesium searate	100	mg	Diluent
Mannitol	0.75	mg	Lubricant
qs.	200	mg	Diluent

นำยาเม็ดที่ได้ไปประเมินผล ความแข็ง ความกรอบ ตามวิธีการข้างต้น

7.1 ทดสอบเวลาที่ใช้ในการแตกตัว (disintegration time) นำมาเปรียบเทียบโดยใช้ one way analysis of variance แบบ LSD

7.2 เตรียมสารละลาย 0.1 N HCl โดยการตวง 37.5 % V/V HCl 49.3 ml เติมน้ำในน้ำปริมาตร ¾ ของทั้งหมด ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนได้ปริมาตร 5,000 ml

7.3 การทำกราฟมาตรฐานของยา Bromhexine hydrochloride ที่ความยาวคลื่น 254 nm ใน 0.1 N HCl

7.3.1 ชั่ง Bromhexine hydrochloride 10 mg ใน volume metric flask ขนาด 500 ml

7.3.2 เติมน้ำ 0.1 N HCl เพื่อละลาย Bromhexine hydrochloride

7.3.3 ปรับปริมาตรจนครบ 500 ml ได้สารละลายความเข้มข้น 20 µg/ml

7.3.4 นำมาเจือจางให้ได้ความเข้มข้น 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 และ 12 µg/ml

7.3.5 วัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 254 nm

7.3.6 นำค่าที่ได้มา plot กราฟได้เป็น standard curve

7.4 การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ด (Dissolution test)²⁶

7.4.1 ทดสอบด้วย Dissolution apparatus II (paddle method)

7.4.2 ตวง 0.1 N HCl ปริมาตร 900 ml ลงใน vessel ที่สภาวะเครื่องความเร็วรอบ 50 rpm อุณหภูมิ 37 ± 2 °C

7.4.3 ใส่เม็ดขาลงใน vessel ละ 1 เม็ด

7.4.4 สุ่มตัวอย่างสารละลายครั้งละ 5 ml ที่เวลา 5, 15, 30, 45 และ 60 นาที โดยจะเติม 0.1 N HCl 5 ml ลงไปทุกครั้งที่สุ่มตัวอย่าง

7.4.5 วัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 254 nm

7.4.6 คำนวณ % release จาก standard curve

8. วิเคราะห์ผล วิจัยรณัผลและสรุปผลการทดลอง

ผลการวิจัยและวิจารณ์ (Result and Comment)

1. คุณสมบัติของ Pregelatinized Arrow root starch ที่เตรียมได้จากกระบวนการ pregelatinization ด้วยความร้อน

1.1 ความสามารถในการพองตัว

ความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตร (Volume swelling, % v/v) และความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนัก (Weight swelling, % w/w) ของแป้งท้าวยายม่อมที่เตรียมได้จากกระบวนการ pregelatinization โดยใช้ความร้อน ที่ใช้สถานะในการเตรียมแตกต่างกันแสดงในตารางที่ 1 สถานะที่ใช้ในการเตรียมที่แตกต่างกันคือ อุณหภูมิในการให้ความร้อน เวลาในการให้ความร้อน

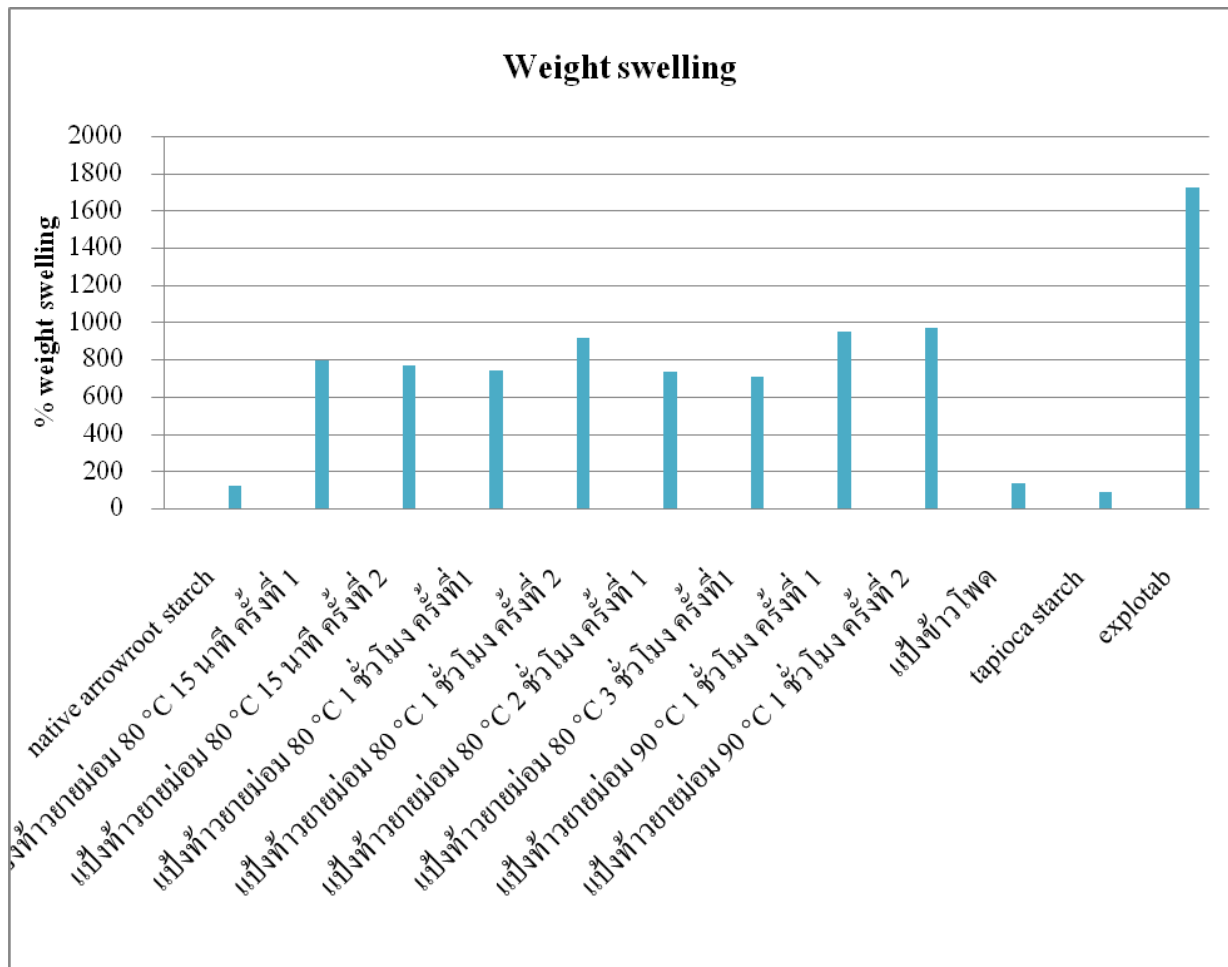
เปรียบเทียบโดยวัดความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตร (Volume swelling) และความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนัก (Weight swelling) ของแป้งท้าวยายม่อมที่เตรียมที่สถานะต่างๆ โดยเตรียมครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 กับความสามารถนี้ของแป้งชนิดอื่นๆ ได้ผลดังตารางที่ 1 รูปที่ 1 และ 2

จากตารางที่ 1 แสดงให้เห็นว่า % weight swelling ของ Explotab มีค่าที่มากที่สุดคือ $1,729.42 \pm 62.80$ รองลงมาคือ แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 90°C 1 ชั่วโมง ครั้งที่ 2 ให้ค่า %weight swelling คือ 978.67 ± 4.02 และ แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 80°C 1 ชั่วโมง ครั้งที่ 2 ให้ค่า % weight swelling คือ 924.93 ± 13.87 ตามลำดับ ส่วน % volume swelling ของ Explotab ให้ค่า % volume swelling ที่มากที่สุดคือ $1,258.36 \pm 25.66$ รองลงมาคือ แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อนที่สถานะต่างๆ กันซึ่งมีค่าอยู่ระหว่าง 491.43-411.31 ส่วนแป้งท้าวยายม่อมที่ไม่ผ่านกระบวนการ (native arrowroot starch) นั้น ให้ค่า % volume swelling เท่ากับ 24.52 ± 4.31 แป้งข้าวโพดและแป้งมันให้ค่าคิดลบประมาณ 20 % เนื่องจากช่องว่างภายในเนื้อแป้งลดลงเมื่อโดนน้ำ ส่วนครั้งในการเตรียมไม่ทำให้ความสามารถในการพองตัวแตกต่างกันมากนัก

ตารางที่ 1 ความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตร (Volume swelling) และความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนัก (Weight swelling) ของแป้งท้าวยายม่อมที่เตรียมที่สภาวะต่างๆและแป้งชนิดอื่นๆ

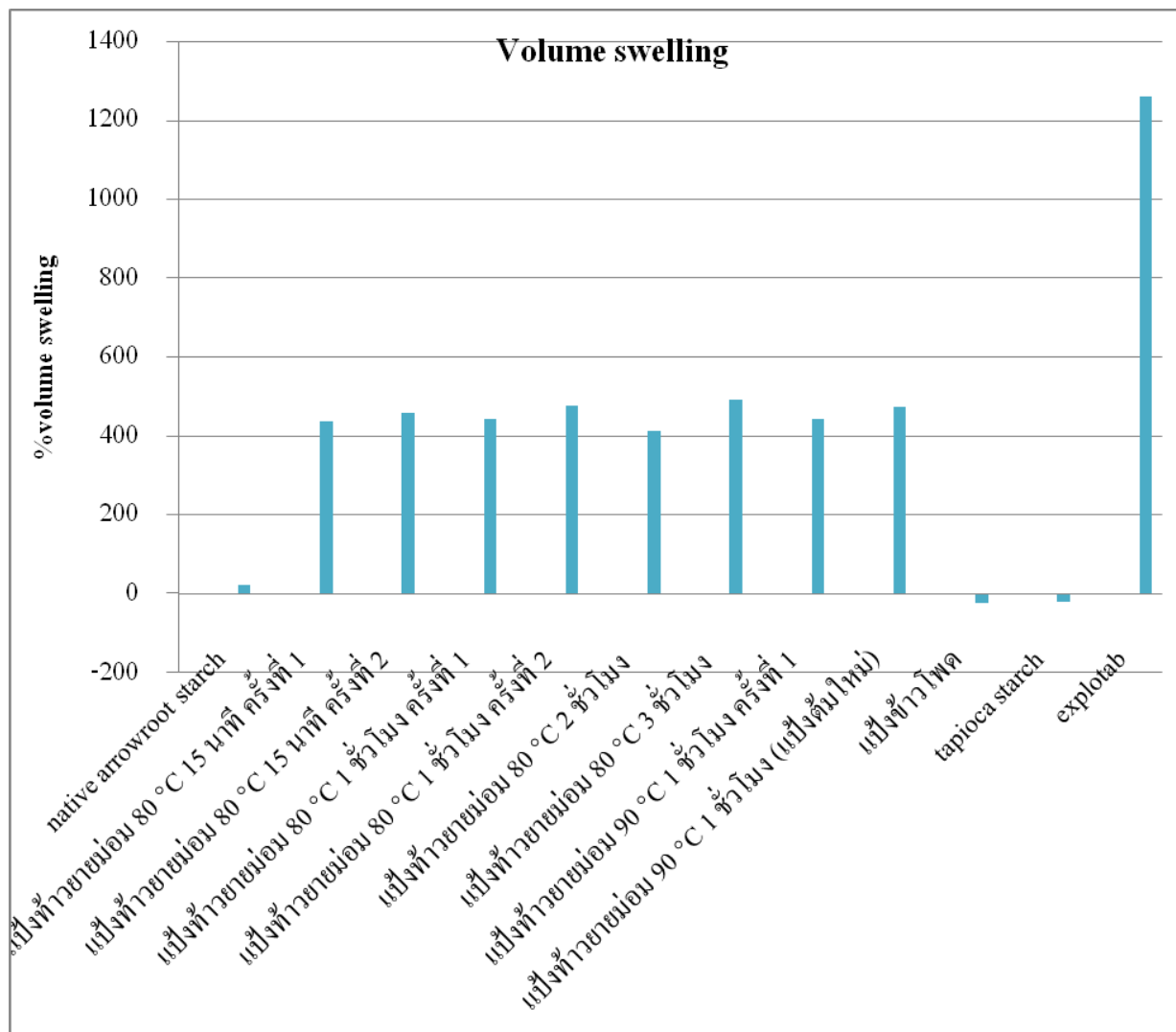
ชนิดของแป้ง	% Weight swelling	%Volume swelling
Native arrowroot starch	125.65±9.44	24.52±4.31
แป้งท้าวยายม่อม ที่ให้ความร้อน 80 °C 15 นาที ครั้งที่ 1	804.35±50.58	436.11±113.12
แป้งท้าวยายม่อม ที่ให้ความร้อน 80 °C 15 นาที ครั้งที่ 2	776.56±36.57	458.33±38.19
แป้งท้าวยายม่อม ที่ให้ความร้อน 80 °C 1 ชั่วโมง ครั้งที่ 1	746.83±17.72	444.44±50.92
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C 1 ชั่วโมง ครั้งที่ 2	924.93±13.87	476.19±47.05
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C 2 ชั่วโมง ครั้งที่ 1	738.86±3.41	411.31±35.10
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C 3 ชั่วโมง ครั้งที่ 1	716.23±22.04	491.43±34.64
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 90 °C 1 ชั่วโมง ครั้งที่ 1	955.20±11.65	441.67±79.49
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 90 °C 1 ชั่วโมง ครั้งที่ 2	978.67±4.02	475.00±45.07
แป้งข้าวโพด	139.29±24.88	-23.33±5.77
Tapioca starch	93.79±15.42	-20.95±2.52
Explotab	1,729.42±62.80	1,258.36±25.66

จากกราฟรูปที่ 3 จะเห็นได้ว่า ความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนักของ explotab มีค่าสูงสุด ส่วนแป้งท้าวยายม่อมยังไม่ผ่านกระบวนการ แป้งข้าวโพดและ tapioca starch จะมีค่าความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนักใกล้เคียงกันคือมีค่าต่ำกว่า 200 แป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการ pregelatinization ที่สภาวะต่างๆ ให้ค่าความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนักที่ใกล้เคียงกันและมีค่าสูงกว่าแป้งที่ไม่ผ่านกระบวนการ เนื่องจากกระบวนการ pregelatinization ทำให้เกิดการพองตัวของเม็ดแป้งโดยการให้ความร้อนกับแป้งทำให้แป้งมีการดูดซึมและพองตัวในน้ำได้ดีกว่าแป้งที่ไม่ผ่านกระบวนการ ระยะเวลาในการให้ความร้อนไม่ค่อยมีผลต่อความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนักมากนัก ในขณะที่อุณหภูมิที่สูงขึ้นแป้งจะมีความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนักที่สูงขึ้นเล็กน้อย



รูปที่ 3 ความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนัก (Weight swelling) ของแป้งท้าวยายม่อมที่เตรียมที่สภาวะต่างๆเทียบกับแป้งและสารชนิดต่างๆ

จากกราฟรูปที่ 4 จะเห็นได้ว่าความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตรของ explotab มีค่าสูงสุด ส่วนแป้งท้าวยายม่อมที่ยังไม่ผ่านกระบวนการมีค่าความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตรที่ต่ำ ส่วนแป้งข้าวโพดและ tapioca starch จะมีค่าติดลบเล็กน้อย แป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการ pregelatinization ที่สภาวะต่างๆ ให้ค่าความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตรใกล้เคียงกันและมีค่าสูงกว่าแป้งที่ไม่ผ่านกระบวนการระยะเวลาและอุณหภูมิในการให้ความร้อนไม่ค่อยมีผลต่อความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตรมากนัก



รูปที่ 4 ความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตร (Volume swelling % v/v) ของแป้งท้าวยายม่อมที่เตรียมที่สภาวะต่างๆ เทียบกับแป้งและสารชนิดต่างๆ

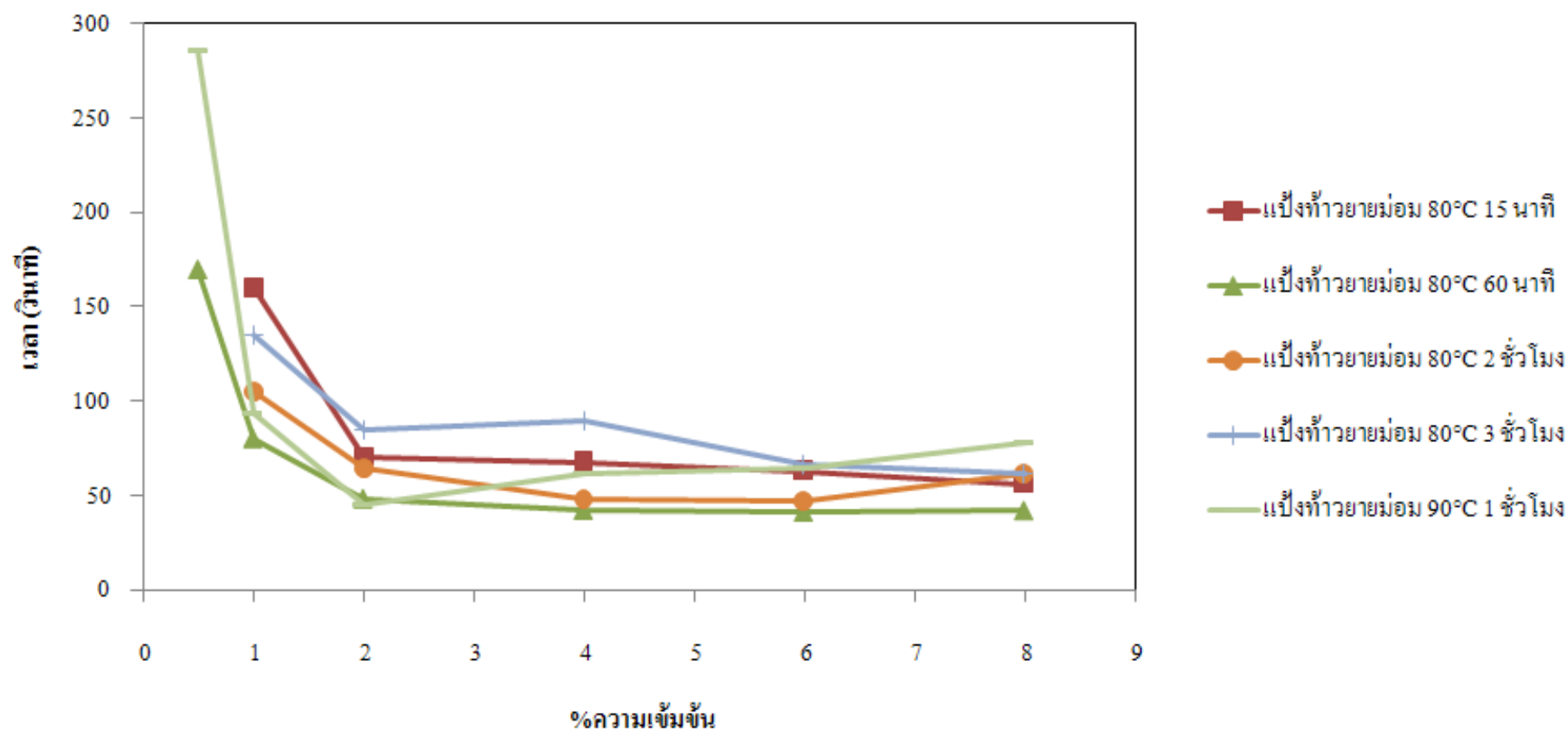
1.2. คุณสมบัติของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการ pregelatinization

1.2.1 เวลาที่ใช้ในการแตกตัว (disintegration time) ของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยายม่อมเตรียมได้จากกระบวนการ pregelatinization ที่สภาวะต่างๆ แสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 5

ตารางที่ 2 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด (DT) ที่ใช้แป้งท้าวขยำมอมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิดเป็นเจลโดยให้ความร้อนที่อุณหภูมิและเวลาต่าง ๆ เป็นสารช่วยการแตกตัว

ตำรับ	เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวชนิดต่าง ๆ กันที่ %ความเข้มข้นต่าง ๆ (วินาที)					
	0.5	1	2	4	6	8
Native arrowroot starch	3600.00±0	3600.00±0	333.83±108.12	43.67±12.91	14.83±1.94	11.67±2.16
แป้งท้าวขยำมอมที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 15 นาที	3600.00±0	160.50±37.13	70.50±5.32	67.83±6.15	63.33±13.60	56.33±2.51
แป้งท้าวขยำมอม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 1 ชั่วโมง	170.00±45.17	80.67±15.42	48.83±5.34	42.67±3.20	41.67±1.97	42.50±4.09
แป้งท้าวขยำมอม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 2 ชั่วโมง	3600.00±0	105.00±7.72	64.00±3.22	48.33±5.43	47.00±2.19	61.83±16.65
แป้งท้าวขยำมอม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 3 ชั่วโมง	977.50±191.10	135.00±15.52	84.33±7.06	89.67±13.65	66.00±10.64	61.33±3.88
แป้งท้าวขยำมอม ที่ให้ความร้อน 90 °C นาน 1 ชั่วโมง	285.50±46.46	93.50±16.63	45.33±5.13	61.50±5.89	64.83±8.91	77.83±13.25

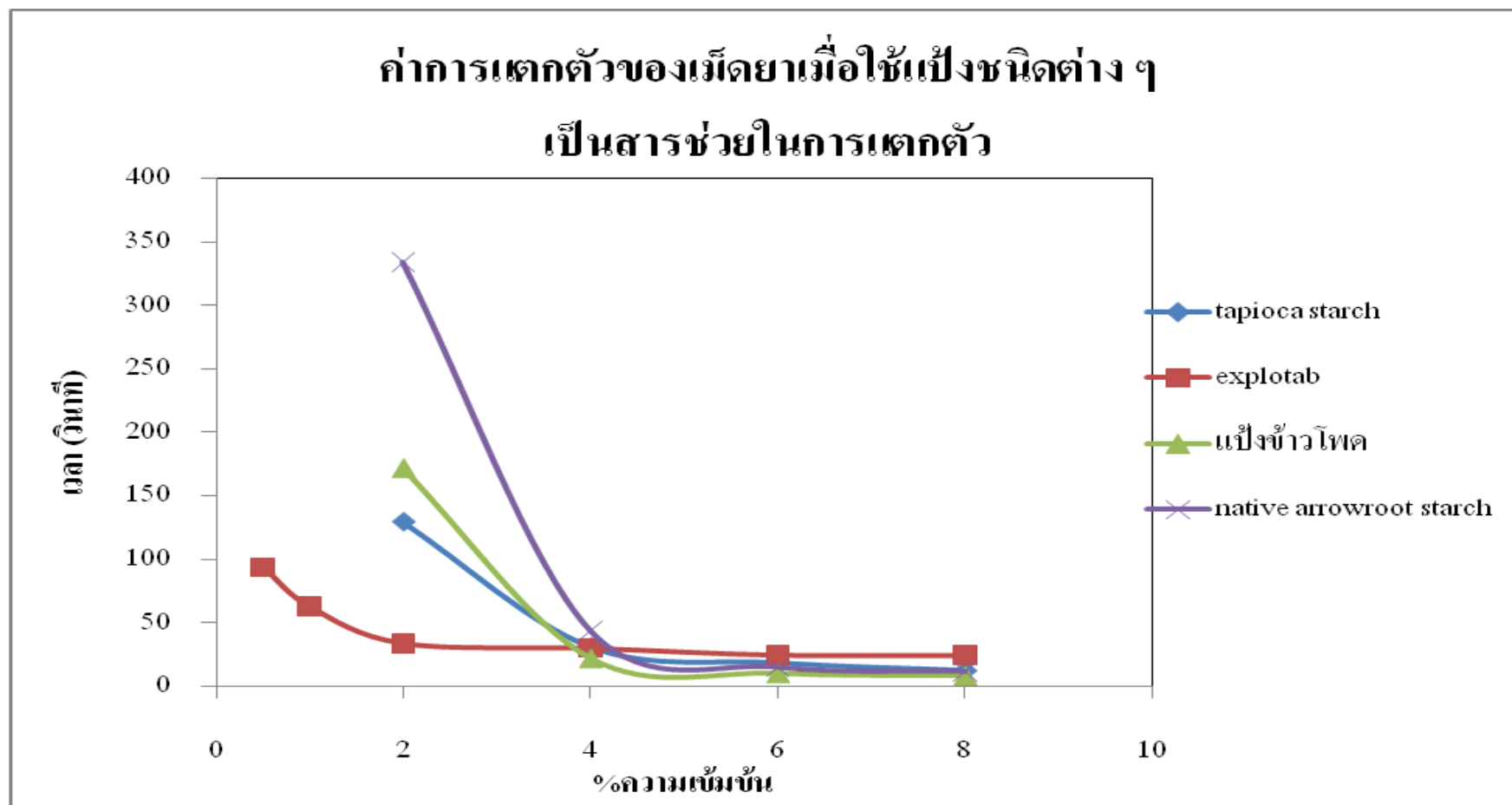
ค่าการแตกตัวของเม็ดยาเมื่อใช้แป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านการทำให้เป็นเจลที่อุณหภูมิและเวลาต่าง ๆ



รูปที่ 5 แสดงเวลาที่ใช้ในการการแตกตัวของยาเม็ด (DT) ที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิและเวลาต่าง ๆ กัน

ตารางที่ 3 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด (DT) ที่ใช้แป้งชนิดต่างๆ เป็นสารช่วยในการแตกตัว

ตำรับ	เวลาในการแตกตัวของสาร Disintegrate ที่ %ความเข้มข้นต่าง ๆ (วินาที)					
	0.5	1	2	4	6	8
Native arrowroot starch	3600.00±0	3600.00±0	333.83±108.12	43.67±12.91	14.83±1.94	11.67±2.16
Explotab	93.67±6.44	62.67±3.33	33.83±2.93	30±0.89	24.67±2.07	24.5±1.05
Tapioca starch	3600.00±0	1254.17±427.36	129.83±20.34	31.33±9.46	18.67±3.61	12.67±1.75
แป้งข้าวโพด	3600.00±0	2520.00±532.62	189.83±82.82	22.17±3.19	10.17±1.47	8.33±0.52



รูปที่ 6 แสดงเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่มีแป้งชนิดต่าง ๆ เป็นสารช่วยแตกตัว

หมายเหตุ กราฟนี้แสดงเฉพาะข้อมูลที่มีค่าเวลาน้อยกว่า 450 วินาที

ยาเม็ดที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัวเลยใช้เวลาในการแตกตัวมากกว่า 1 ชั่วโมง (3600 วินาที) เมื่อใส่สารช่วยแตกตัวในปริมาณความเข้มข้นที่ 0.5% ของสารช่วยแตกตัวทุกชนิดมีการแตกตัวไม่คีนัก มักใช้เวลาในการแตกตัวมากกว่า 1 ชั่วโมง (3600 วินาที) ส่วนสารที่ให้ค่าการแตกตัวดีที่สุดที่ปริมาณความเข้มข้นนี้ คือ Explotab ใช้เวลา 93.67 ± 6.44 วินาที แป้งท้าวยายม่อม ต้ม $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 ชั่วโมง ใช้เวลา 170.00 ± 45.17 วินาที และแป้งท้าวยายม่อม ต้ม $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 ชั่วโมง ใช้เวลา 285.50 ± 46.46 วินาที ตามลำดับ

ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวในปริมาณความเข้มข้น 1.0% ของสารช่วยแตกตัว สารที่ให้ค่าการแตกตัวดีที่สุด คือ Explotab ใช้เวลา 62.67 ± 3.33 วินาที แป้งท้าวยายม่อม $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ต้ม 1 ชั่วโมง ใช้เวลา 80.67 ± 15.42 วินาที และแป้งท้าวยายม่อม $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ต้ม 1 ชั่วโมง ใช้เวลา 93.50 ± 16.63 วินาที ตามลำดับ

ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวในปริมาณความเข้มข้น 2.0% ของสารช่วยแตกตัว สารที่ให้ค่าการแตกตัวดีที่สุด คือ Explotab ใช้เวลา 33.83 ± 2.93 วินาที แป้งท้าวยายม่อม ต้ม $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 ชั่วโมง ใช้เวลา 45.33 ± 5.13 วินาที และแป้งท้าวยายม่อม ต้ม $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 ชั่วโมง ใช้เวลา 48.83 ± 5.34 วินาที ตามลำดับ

ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวในปริมาณความเข้มข้น 4.0% ของสารช่วยแตกตัว สารที่ให้ค่าการแตกตัวดีที่สุด คือ แป้งข้าวโพด ใช้เวลา 22.17 ± 3.19 วินาที Explotab ใช้เวลา 30 ± 0.89 วินาที และ Tapioca starch ใช้เวลา 31.33 ± 9.46 วินาที ตามลำดับ

ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวในปริมาณความเข้มข้น 6.0% ของสารช่วยแตกตัว สารที่ให้ค่าการแตกตัวดีที่สุด คือ แป้งข้าวโพด ใช้เวลา 10.17 ± 1.47 วินาที Native arrow root starch ใช้เวลา 14.83 ± 1.94 วินาที และ Tapioca starch ใช้เวลา 18.67 ± 3.61 วินาที ตามลำดับ

ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวในปริมาณความเข้มข้น 8.0% ของสารช่วยแตกตัว สารที่ให้ค่าการแตกตัวดีที่สุด คือ แป้งข้าวโพด ใช้เวลา 8.33 ± 0.52 วินาที Native arrow root starch ใช้เวลา 11.67 ± 2.16 วินาที และ Tapioca starch 12.67 ± 1.75 วินาทีตามลำดับ

เวลาที่ใช้ในการให้ความร้อนกับแป้งท้าวยายม่อมในกระบวนการ pregelatinization ที่ 15 นาที 1 ชั่วโมง 2 ชั่วโมง และ 3 ชั่วโมง พบว่าโดยรวมที่เวลาการให้ความร้อนที่ 1 ชั่วโมงให้สารช่วยแตกตัวในยาเม็ดที่ให้ระยะเวลาในการแตกตัวน้อยที่สุด ส่วนการใช้ Native arrow root starch เป็นสารช่วยแตกตัวให้ยาเม็ดที่มีระยะเวลาในการแตกตัวที่นานกว่าการใช้แป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการแล้วในปริมาณความเข้มข้นที่ 0.5 – 2 % แต่เมื่อที่ความเข้มข้น 4 – 8 % Native arrow root starch ให้ระยะเวลาในการแตกตัวน้อยกว่าการใช้แป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการแล้ว

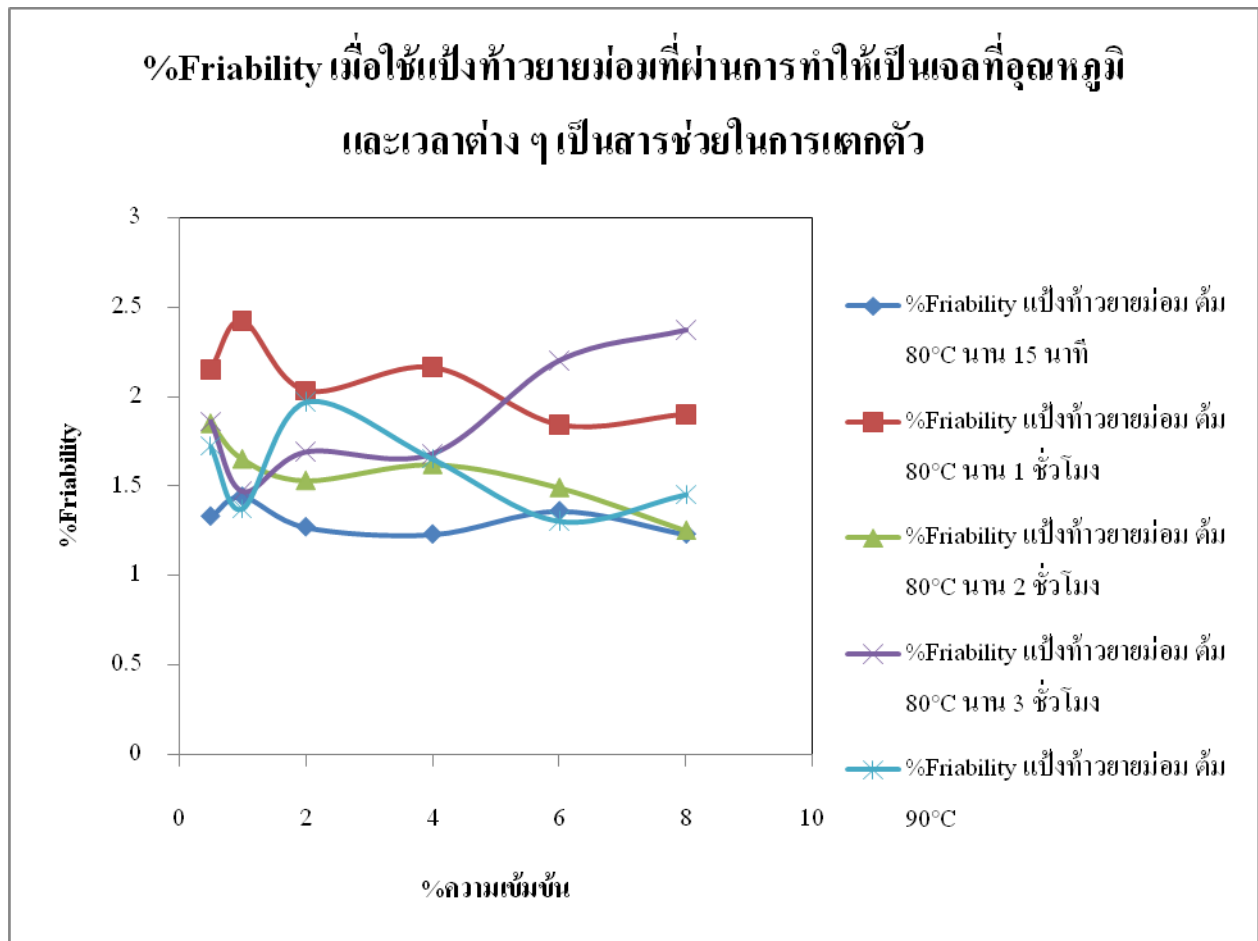
ส่วนผลของอุณหภูมิที่ใช้ในการให้ความร้อนกับแป้งท้าวขยำม่อมในกระบวนการ pregelatinization พบว่าสารช่วยแตกตัวที่ได้จากแป้งที่เตรียมได้โดยการใช้อุณหภูมิที่แตกต่างกันให้ยาเม็ดที่ไม่มีความแตกต่างกันมากนักของเวลาที่ใช้ในการแตกตัว อาจเป็นไปได้ว่าการพองตัวของเม็ดแป้งไม่ได้เป็นกลไกเดียวที่ทำให้เกิดการแตกตัวน่าจะมีกลไกอื่นร่วมด้วยเช่น capillary action เป็นต้น

การใช้แป้งท้าวขยำม่อมที่ผ่านกระบวนการ pregelatinization ในทุกอุณหภูมิให้สารช่วยแตกตัวที่ทำให้การแตกตัวของยาเม็ดดีกว่าการใช้แป้งท้าวขยำม่อมที่ไม่ผ่านกระบวนการ pregelatinization เมื่อใช้ในปริมาณความเข้มข้น ที่ 0.5 – 2 % ปริมาณนี้เป็นปริมาณที่เหมาะสมสำหรับแป้งท้าวขยำม่อมที่ผ่านกระบวนการ pregelatinization เนื่องจากให้การพองตัวที่จะทำให้ยาเม็ดแตกออกได้ แต่ไม่เกิดเป็น gel barrier ที่ขัดขวางการแตกตัว

1.2.2 % Friability ของยาเม็ด

ตารางที่ 4 % Friability ของยาเม็ดที่ใช้แป้งท้าวขยำม่อมที่ผ่านการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิและเวลาต่าง ๆ เป็นสารช่วยแตกตัว

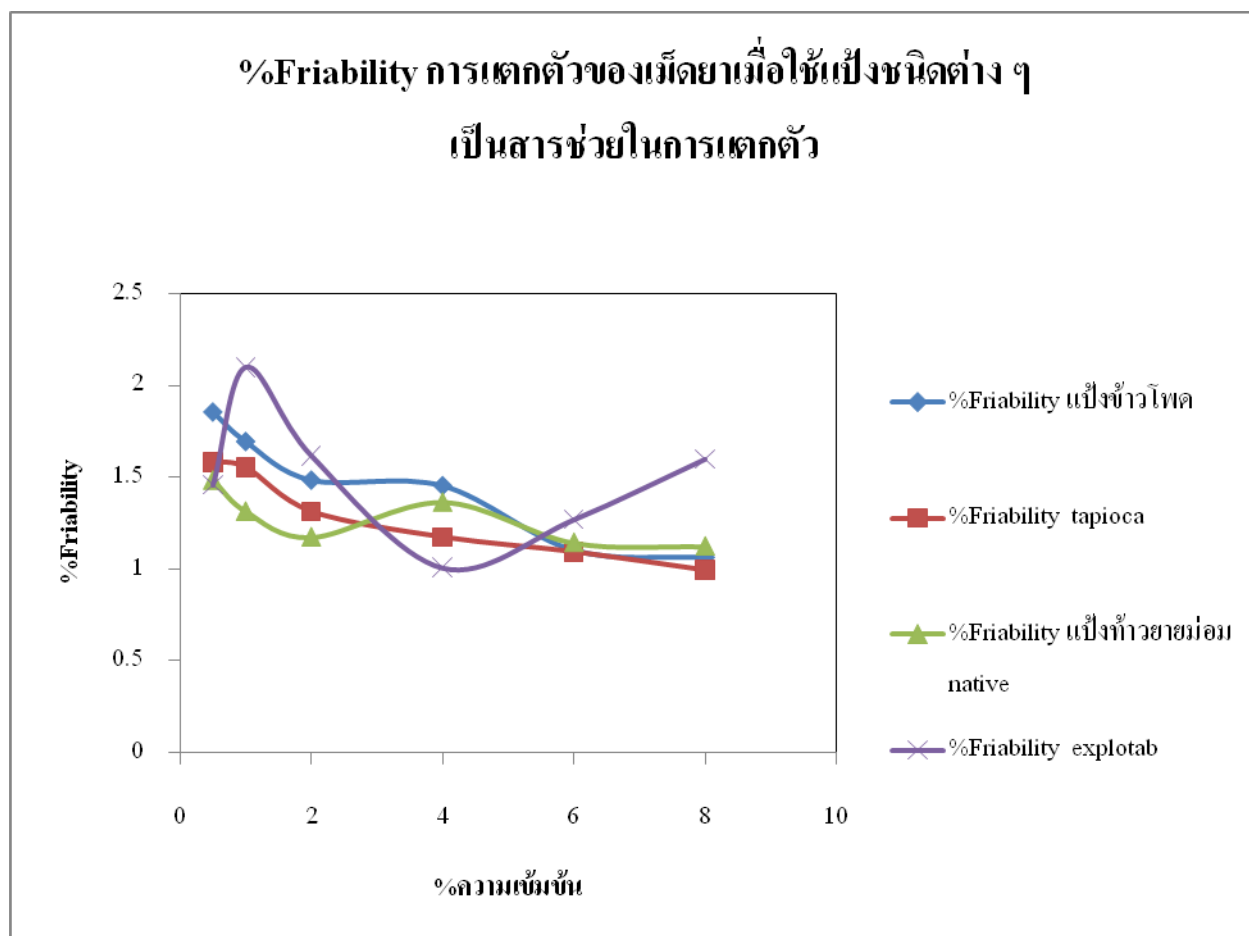
ตำรับ	%Friabilityของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวที่ %ความเข้มข้นต่าง ๆ					
	0.5	1	2	4	6	8
Native arrow root starch	1.48	1.31	1.17	1.36	1.14	1.12
แป้งท้าวขยำม่อม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 1 ชั่วโมง	2.15	2.42	2.03	2.16	1.84	1.90
แป้งท้าวขยำม่อม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 2 ชั่วโมง	1.85	1.65	1.53	1.62	1.49	1.25
แป้งท้าวขยำม่อม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 3 ชั่วโมง	1.86	1.47	1.69	1.68	2.20	2.37
แป้งท้าวขยำม่อม ที่ให้ความร้อน 90 °C นาน 1 ชั่วโมง	1.72	1.37	1.97	1.65	1.30	1.45



รูปที่ 7 % Friability ของยาเม็ดที่ใช้แป้งท้าวขยำมอมที่ผ่านการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิและเวลาต่าง ๆ เป็นสารช่วยในการแตกตัว

ตารางที่ 5 % Friability ของยาเม็ดที่ใช้แป้งชนิดต่าง ๆ เป็นสารช่วยแตกตัว

ตำรับ	%Friability ยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวที่ %ความเข้มข้นต่าง ๆ					
	0.5	1	2	4	6	8
Native arrow root starch	1.48	1.31	1.17	1.36	1.14	1.12
Explotab	1.45	2.10	1.61	1.00	1.27	1.60
Tapioca starch	1.58	1.55	1.31	1.17	1.09	0.99
แป้งข้าวโพด	1.85	1.69	1.48	1.45	1.10	1.06



รูปที่ 8 % Friability ของยาเม็ดที่ใช้แป้งชนิดต่าง ๆ เป็นสารช่วยในการแตกตัว

% Friability ของยาเม็ดที่ใช้แป้งชนิดต่าง ๆ เป็นสารช่วยแตกตัว พบว่าค่าความกร่อนที่ได้มีค่ามากกว่าค่าที่ควรจะเป็นคือ 1% โดยให้ค่าความกร่อนมีค่ามากกว่า 1% ทั้งสิ้น จากผลการทดลองพบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณความเข้มข้นของแป้งชนิดต่าง ๆ % Friability มีแนวโน้มส่วนใหญ่เพิ่มขึ้นเล็กน้อย เนื่องจากแป้งมีความสามารถในการยึดเกาะกันน้อย เมื่อปริมาณแป้งที่เพิ่มขึ้นได้เข้าไปแทนที่ encompress ที่มีความสามารถยึดเกาะกันได้ดีกว่าทำให้ความกร่อนของยาเม็ดที่ได้เพิ่มขึ้น

1.2.3 Weight variation ของยาเม็ด

ตาราง ที่ 6 Weight variation ของยาเม็ดที่ใช้แป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิและเวลาต่าง ๆ เป็นสารช่วยแตกตัว

ตำรับ	ค่า Weight variation ของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวที่ %ความเข้มข้นต่าง ๆ (mg)					
	0.5	1	2	4	6	8
Native arrow root starch	200.4±1.21	201.3±1.73	198.1±7.45	200.7±2.55	201.7±1.21	202.0±3.45
แป้งท้าวยายม่อม ต้ม 80 °C นาน 1 ชั่วโมง อบแห้ง 20 ชั่วโมง	200.1±1.48	200.3±4.19	200.5±1.70	201.2±1.80	201.4±2.03	202.1±2.49
แป้งท้าวยายม่อม ต้ม 80 °C นาน 2 ชั่วโมง อบแห้ง 20 ชั่วโมง	200.8±1.46	200.3±1.65	199.5±2.32	201.4±1.68	202.6±1.80	202.3±1.43
แป้งท้าวยายม่อม ต้ม 80 °C นาน 3 ชั่วโมง อบแห้ง 20 ชั่วโมง	200.8±1.72	199.9±1.31	202.0±1.90	201.6±1.45	202.2±1.83	201.9±1.75
แป้งท้าวยายม่อม ต้ม 90 °C นาน 1 ชั่วโมง อบแห้ง 20 ชั่วโมง	199.2±2.44	199.8±2.27	199.8±1.78	202.0±2.08	201.0±1.11	201.5±1.22

พบว่าความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ด (weight variation) ของยาเม็ดที่ใช้แป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิและเวลาต่าง เป็นสารช่วยในการแตกตัวมีค่าความคลาดเคลื่อนไม่มากนักและค่าที่ได้ใกล้เคียง 200.0 มิลลิกรัม

ตารางที่ 7 Weight variation ของยาเม็ดที่ใช้แป้งชนิดต่าง ๆ เป็นสารช่วยแตกตัว

ตำรับ	ค่า Weight variation ของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวที่ %ความเข้มข้นต่าง ๆ (mg)					
	0.5	1	2	4	6	8
Native arrow root starch	200.4±1.21	201.3±1.73	198.1±7.45	200.7±2.55	201.7±1.21	202.0±3.45
Explotab	199.4±2.92	200.6±1.62	200.8±1.26	200.6±2.08	202.4±1.22	200.6±2.09
Tapioca starch	200.9±1.77	199.8±1.54	203.0±1.12	201.3±2.68	201.1±2.42	199.6±1.21
แป้งข้าวโพด	201.4±1.48	199.1±1.24	201.8±1.28	200.5±4.18	201.9±1.38	202.0±1.74

ส่วน Weight variation ของยาเม็ดที่ใช้แป้งชนิดต่าง ๆ เป็นสารช่วยในการแตกตัวพบว่ามีค่าความคลาดเคลื่อนไม่มากนักและค่าที่ได้ใกล้เคียง 200.0 มิลลิกรัม

1.2.4 ความแข็ง (Hardness) ของยาเม็ด

ตารางที่ 8 ความแข็ง (Hardness) ของยาเม็ดที่ใช้แป้งท้าวขย่มที่ผ่านการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิและเวลาต่าง ๆ เป็นสารช่วยแตกตัว

คำรับ	ค่า Hardness (ความแข็ง) ของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวที่ %ความเข้มข้นต่าง ๆ (kg)					
	0.5	1	2	4	6	8
Native arrow root starch	10.88±0.74	11.13±0.37	10.63±0.52	9.40±0.66	9.95±0.44	9.93±0.71
แป้งท้าวขย่ม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 15 นาที	10.09±0.36	10.32±0.73	9.76±0.64	8.98±0.41	7.85±0.67	8.23±0.35
แป้งท้าวขย่ม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 1 ชั่วโมง	7.48±0.44	7.16±0.52	6.80±0.32	6.54±0.41	6.56±1.10	6.09±0.42
แป้งท้าวขย่ม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 2 ชั่วโมง	9.12±0.40	9.05±0.66	8.79±0.59	7.43±0.55	7.65±0.82	7.82±0.55
แป้งท้าวขย่ม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 3 ชั่วโมง	8.48±0.32	8.28±0.69	8.11±0.48	7.86±0.85	6.60±0.44	6.01±0.42
แป้งท้าวขย่ม ที่ให้ความร้อน 90 °C นาน 1 ชั่วโมง	8.63±0.30	8.47±0.40	7.68±0.55	7.82±0.59	7.79±0.37	7.59±0.45

เมื่อเพิ่มปริมาณความเข้มข้นของแป้งท้าวขย่มที่ใช้ในยาเม็ดจะทำให้ค่าความแข็งของเม็ดยาลดลง เนื่องจากแป้งซึ่งมีแรงยึดเกาะกันน้อยกว่าเข้าไปแทนที่ emcompress ซึ่งเป็นสารช่วยตอกตรงที่มีการยึดเกาะกันไ้มากกว่า เมื่อเพิ่มปริมาณแป้งจึงทำให้ได้ยาเม็ดที่มีความแข็งลดลง แป้งท้าวขย่ม

ที่ผ่านกระบวนการจะได้ยาเม็ดที่มีความแข็งน้อยกว่าแป้งท้าวขยำมอมที่ไม่ผ่านกระบวนการ อาจเป็นไปได้ว่าแป้งที่ผ่านกระบวนการจะถูกทำให้เปียกและเกิดการพองตัวในน้ำมาก่อนเมื่อใส่แป้งดังกล่าวในยาเม็ดอาจทำให้ยาเม็ดสามารถดูดความชื้นทำให้การยึดเกาะน้อยลงจึงทำให้ได้ความแข็งที่น้อยกว่า

ส่วนการให้เวลาในการให้ความร้อนกับแป้งท้าวขยำมอมนาน 15 นาที ให้เม็ดยาที่มีความแข็งมากกว่าที่ใช้เวลาในการให้ความร้อนที่เวลา 12 และ 3 ชั่วโมง แต่การให้เวลาในการให้ความร้อนกับแป้งท้าวขยำมอมที่ เวลา 12 และ 3 ชั่วโมง ให้ความแข็งของเม็ดยาที่ไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 9 ความแข็ง (Hardness) ของยาเม็ดที่ใช้แป้งชนิดต่าง ๆ เป็นสารช่วยแตกตัว

คำรับ	ความแข็ง (Hardness) ของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวที่%ความเข้มข้นต่าง ๆ (kg)					
	0.5	1	2	4	6	8
Native arrow root starch	10.88±0.74	11.13±0.37	10.63±0.52	9.40±0.66	9.95±0.44	9.93±0.71
Explotab	10.81±0.77	10.81±0.54	10.76±0.43	10.24±0.57	10.14±0.53	9.95±0.63
Tapioca starch	8.89±0.56	8.66±0.54	8.64±0.24	8.14±0.52	8.30±0.40	8.76±0.46
แป้งข้าวโพด	9.28±0.47	9.20±0.44	7.80±1.04	8.06±0.37	9.12±0.49	9.10±0.36

เมื่อปริมาณความเข้มข้นของแป้งชนิดต่าง ๆ ที่ใช้ในยาเม็ดเพิ่มขึ้น จะพบว่าความแข็งของเม็ดยามีแนวโน้มที่ลดลง ค่าความแข็งของเม็ดยาลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณความเข้มข้นของแป้งที่ใช้ในยาเม็ดเกิดเนื่องจากแป้งซึ่งมีแรงยึดเกาะกันน้อยกว่าเข้าไปแทนที่ emcompress ซึ่งเป็นสารช่วยตอกตรงมีการยึดเกาะกันได้มากกว่า เมื่อเพิ่มปริมาณแป้งจึงทำให้ได้ยาเม็ดที่มีความแข็งลดลง ส่วนการใช้แป้งข้าวโพดจะได้เม็ดยาที่มีความแข็งกว่า การใช้ tapioca starch เล็กน้อย และยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งข้าวโพดหรือ tapioca starch ให้ยาเม็ดที่มีความแข็งน้อยกว่ายาเม็ดที่ใช้ Native arrow root starch และ Explotab

1.2.5 ความหนา (Thickness) ของยาเม็ด

ตารางที่ 10 ความหนา (Thickness) ของยาเม็ดที่ใช้แป้งท้าวขย่มอมที่ผ่านการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิและเวลาต่าง ๆ เป็นสารช่วยแตกตัว

ตำรับ	ความหนา (Thickness) ของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวที่ %ความเข้มข้นต่าง ๆ (mm)					
	0.5	1	2	4	6	8
Native arrow root starch	2.785±0.025	2.826±0.030	2.826±0.016	2.843±0.035	2.883±0.022	2.898±0.023
แป้งท้าวขย่มอม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 1 ชั่วโมง	2.722±0.030	2.735±0.022	2.745±0.019	2.818±0.029	2.856±0.037	2.896±0.024
แป้งท้าวขย่มอม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 2 ชั่วโมง	2.719±0.027	2.753±0.028	2.790±0.040	2.825±0.023	2.872±0.027	2.898±0.023
แป้งท้าวขย่มอม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 3 ชั่วโมง	2.721±0.036	2.729±0.030	2.777±0.022	2.823±0.035	2.883±0.021	2.901±0.024
แป้งท้าวขย่มอม ที่ให้ความร้อน 90 °C นาน 1 ชั่วโมง	2.742±0.078	2.746±0.023	2.760±0.037	2.809±0.035	2.852±0.032	2.917±0.042

ตารางที่ 11 ความหนา (Thickness) ของยาเม็ดที่ใช้แป้งชนิดต่าง ๆ เป็นสารช่วยแตกตัว

ตำรับ	ความหนา (Thickness) ของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวที่ %ความเข้มข้นต่าง ๆ (mm)					
	0.5	1	2	4	6	8
Native arrow root starch	2.785±0.025	2.826±0.030	2.826±0.016	2.843±0.035	2.883±0.022	2.898±0.023
Explotab	2.776±0.081	2.772±0.076	2.780±0.083	2.781±0.068	2.868±0.067	2.883±0.034
Tapioca starch	2.745±0.018	2.727±0.029	2.794±0.019	2.778±0.027	2.855±0.062	2.879±0.028
แป้งข้าวโพด	2.727±0.024	2.711±0.027	2.765±0.021	2.771±0.032	2.829±0.050	2.912±0.026

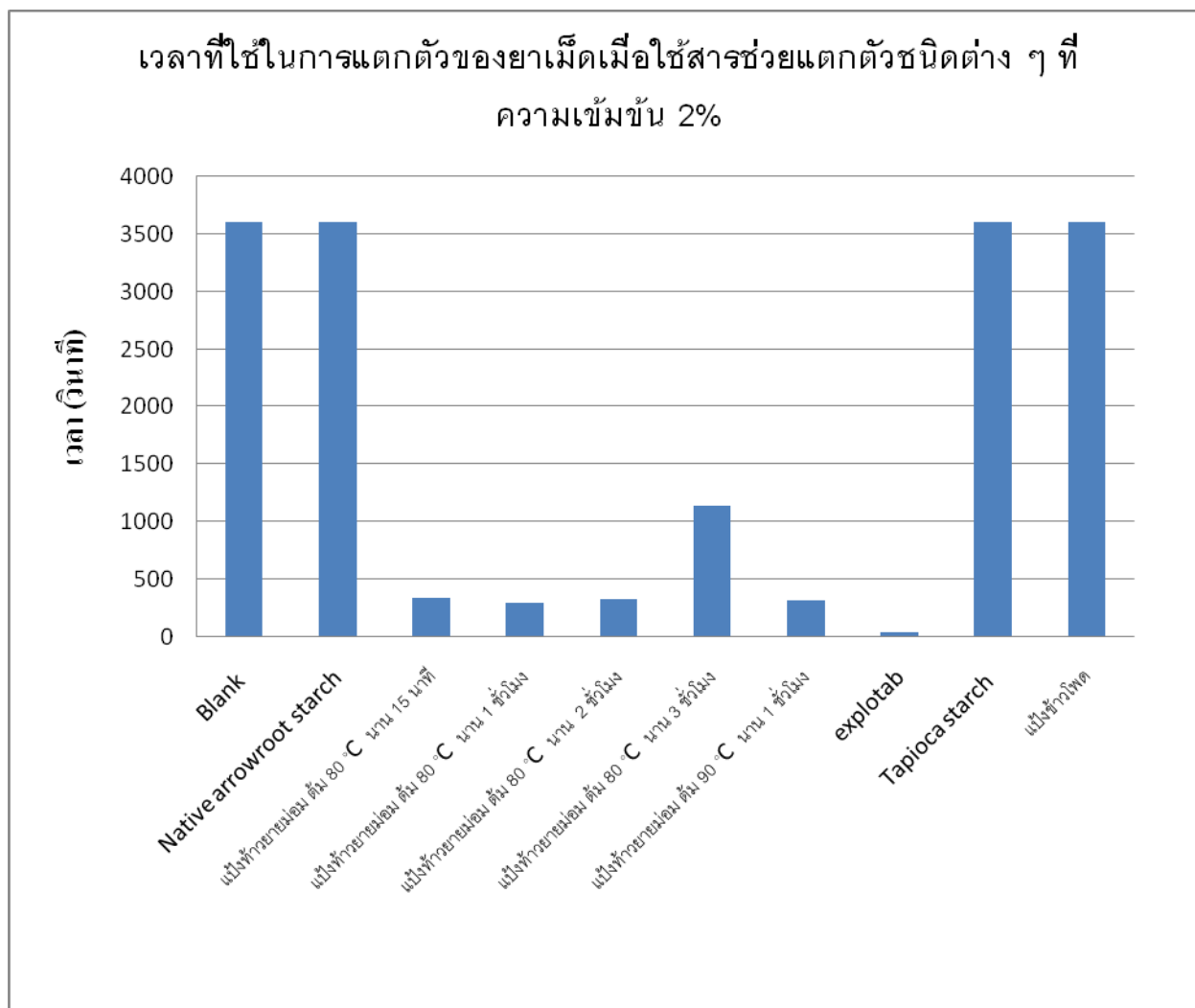
เมื่อเพิ่มปริมาณความเข้มข้นของแป้งท้าวยายม่อมที่ใช้ในยาเม็ดจะได้ยาเม็ดที่มีความหนาเพิ่มขึ้นเล็กน้อยดังแสดงผลในตารางที่ 10 และพบแนวโน้มนี้เช่นเดียวกับการใช้แป้งชนิดอื่นๆ ในตารางที่ 11 ความหนาของยาเม็ดที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ปริมาณสารช่วยแตกตัวที่มากขึ้นอาจจะเนื่องมาจากความหนาแน่นของสารช่วยแตกตัวมีความหนาแน่นน้อยกว่าสารเพิ่มปริมาณที่ถูกแทนที่คือ emcompress จึงทำให้ความหนาเพิ่มขึ้น สารต่างชนิดกันคือแป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการผลิตในสภาวะต่างกันไม่มีผลต่อความหนาของเม็ดมากนัก ส่วนแป้งชนิดอื่นๆ ส่งผลต่อความหนาของเม็ดยาน้อยมากเช่นเดียวกัน

1.3 คุณสมบัติของยาเม็ดที่ใช้แป้งท้าวยายม่อมและแป้งชนิดต่าง ๆ ในการเป็นตัวช่วยแตกตัวที่ความเข้มข้น 2% เตรียมโดยการตอกตรงที่แรงตอก 2 ตัน เป็นระยะเวลา 20 วินาที และใช้เวลาในการผสม magnesium stearate เป็นเวลา 5 นาที

1.3.1 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด (DT)

ตารางที่ 12 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด (DT) เมื่อใช้แป้งชนิดต่าง ๆ ในการเป็นตัวช่วยแตกตัวที่ความเข้มข้น 2%

ตำรับ	เวลา (วินาที)
Blank	3600±0
Native arrowroot starch	3600±0
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 15 นาที	344.8±113.2
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 1 ชั่วโมง	296.5±65.3
แป้งท้าวยายม่อม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 2 ชั่วโมง	333.5±84.8
แป้งท้าวยายม่อม ที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 3 ชั่วโมง	1142±209.4
แป้งท้าวยายม่อม ที่ให้ความร้อน 90 °C นาน 1 ชั่วโมง	325.0±110.1
Explotab	42.8±10.6
Tapioca starch	3600±0
แป้งข้าวโพด	3600±0



รูปที่ 9 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด (DT) เมื่อใช้แป้งชนิดต่าง ๆ ในการเป็นสารช่วยแตกตัวของยาเม็ด ที่ความเข้มข้น 2%

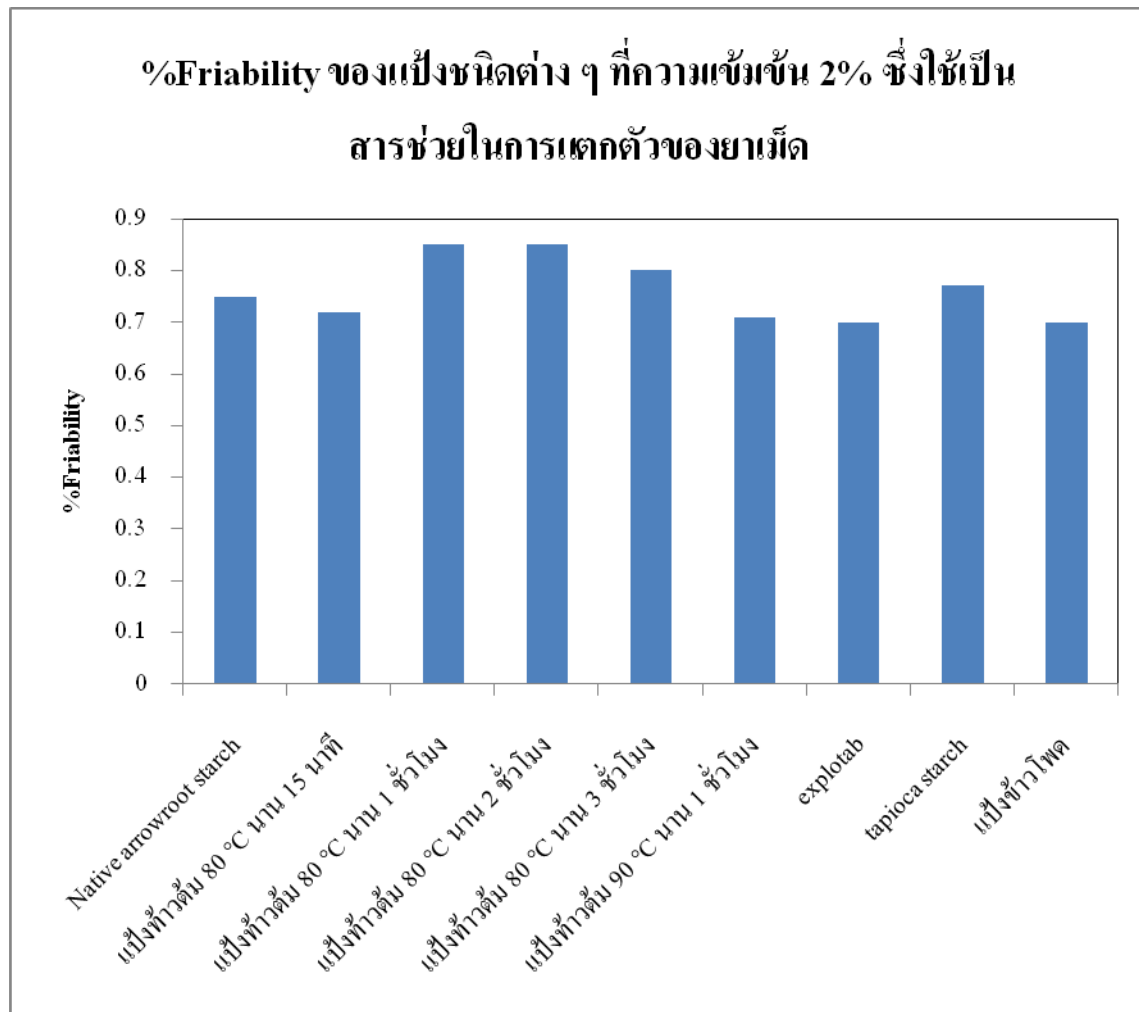
เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด (DT) เมื่อใช้แป้งชนิดต่าง ๆ ในการเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด ที่ความเข้มข้น 2% พบว่า เมื่อเพิ่มเวลาในการผสมกับ magnesium stearate จาก 2 นาที เป็น 5 นาที เวลาที่ใช้ในการแตกตัวจะนานขึ้น เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่มีแป้งข้าวยาหม้อมที่ผ่านกระบวนการ pregelatinization เป็นสารช่วยแตกตัวจะทำให้ได้ยาเม็ดที่ใช้เวลาในการแตกตัวน้อยกว่าสารช่วยแตกตัวที่เป็นแป้งที่ไม่ผ่านกระบวนการ pregelatinization (ใช้เวลามากกว่า 3600 วินาที) เนื่องจากแป้งที่ผ่านกระบวนการถูกทำให้เปียกน้ำมาก่อน ทำให้การเปียกน้ำอีกครั้งและการพองตัวเกิดขึ้นได้ง่ายจึงช่วยในการทำให้ยาเม็ดแตกกระจายตัวได้เร็วกว่า อุณหภูมิใช้ในกระบวนการ pregelatinization ที่ 90 และ 80 °C ไม่พบความแตกต่างของเวลาที่ใช้ในการแตกตัวมากนัก ส่วนผลของเวลาในการให้ความร้อนที่ใช้ในกระบวนการ pregelatinization ที่เวลามากขึ้นกว่าเดิมมีแนวโน้มที่ทำให้เวลาในการแตกตัวที่ใช้ในยาเม็ดเพิ่มขึ้น (ที่ 3 ชั่วโมง ใช้เวลาในการ

แตกตัว 1142 วินาที) ส่วนยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวที่เป็นแป้งข้าวโพดและแป้งมันสำปะหลังใช้เวลาในการแตกตัวที่นานกว่า 3600 วินาที และ explotab ให้ค่าการแตกตัวดีที่สุด (42 วินาที)

1.3. 2 %Friability

ตารางที่ 13 % Friability ของยาเม็ดที่ใช้แป้งชนิดต่าง ๆ เป็นสารช่วยแตกตัวของยาเม็ด ที่ความเข้มข้น 2%

ตำรับ	%Friability
Native arrowroot starch	0.75
แป้งท้าวยายหม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 15 นาที	0.72
แป้งท้าวยายหม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 1 ชั่วโมง	0.85
แป้งท้าวยายหม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 2 ชั่วโมง	0.85
แป้งท้าวยายหม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 3 ชั่วโมง	0.80
แป้งท้าวยายหม่อมที่ให้ความร้อน 90 °C นาน 1 ชั่วโมง	0.71
Explotab	0.70
Tapioca starch	0.77
แป้งข้าวโพด	0.70



รูปที่ 10 % Friability ของยาเม็ดที่ใช้แป้งชนิดต่าง ๆ ในการเป็นสารช่วยแตกตัวของยาเม็ด ที่ความเข้มข้น 2%

% Friability ของ ยาเม็ดที่ใช้แป้งชนิดต่าง ๆ ในการเป็นสารช่วยแตกตัว ที่ความเข้มข้น 2% โดยเตรียม ยาเม็ดที่ใช้แรงตอก 2 ดัน เป็นระยะเวลา 20 วินาที ให้ค้ำอยู่ในช่วงที่เหมาะสม คือ น้อยกว่า 1% คือ ในแป้งทุก ชนิดมีค่าประมาณ 0.7-0.8%

1.3. 3 Weight variation

ตารางที่ 14 Weight variation ของยาเม็ดที่ใช้สารชนิดต่าง ๆ ในการเป็นสารช่วยแตกตัวของยาเม็ด ที่ความเข้มข้น 2%

ตำรับ	Weight variation (mg)
Native arrowroot starch	198.5±1.71
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 15 นาที	201.1±1.61
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 1 ชั่วโมง	199.1±1.07
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 2 ชั่วโมง	200.7±1.82
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 80 °C นาน 3 ชั่วโมง	201.9±2.00
แป้งท้าวยายม่อมที่ให้ความร้อน 90 °C นาน 1 ชั่วโมง	200.9±2.38
Explotab	202.2±1.74
Tapioca starch	201.0±1.23
แป้งข้าวโพด	202.4±1.61

Weight variation ของยาเม็ดที่เตรียมได้เมื่อใช้แป้งชนิดต่าง ๆ เป็นสารช่วยในการแตกตัวมีค่าความคลาดเคลื่อนไม่ต่างจาก 200 มิลลิกรัมมากนัก

2 การหาค่าที่เหมาะสมที่สุดในการเตรียม pregelatinized arrowroot starch

2.1 ทดสอบคุณสมบัติของยาเม็ดที่ได้จากการใช้สารช่วยแตกตัวที่เป็นแป้งท้าวขย่มอมที่เตรียมได้ โดยเปลี่ยนปัจจัยของกระบวนการ pregelatinization ที่สภาวะที่แตกต่างกันของการเตรียม คือ อุณหภูมิในการให้ความร้อน เวลาในการให้ความร้อน ความเข้มข้นของแป้งในสูตรตำรับ สภาวะที่ใช้ในการให้ความร้อนที่แตกต่างกัน คือ อุณหภูมิในการให้ความร้อนเป็น 50°C, 80°C และ 90°C เวลาในการให้ความร้อนเป็น 60, 120 และ 180 นาที และความเข้มข้นของแป้งในสูตรตำรับในยาเม็ด (2%, 4%, 6% และ 10 %) ส่วนความร้อนและเวลาที่ใช้ในการอบจะใช้ที่ 50 °C นาน 20 ชั่วโมง เนื่องจากถ้าใช้อุณหภูมิ $\pm 10^{\circ}\text{C}$ หรือระยะเวลา ± 5 ชั่วโมง เมื่อความร้อนหรือระยะเวลาน้อยเกินไปจะได้แป้งที่มีความชื้นสูงและติดกันเป็นก้อน หรือเมื่อให้ความร้อนหรือระยะเวลามากเกินไปจะได้แผ่นแป้งที่แข็งไม่สามารถย่อยขนาดได้

ทำการประเมินคุณสมบัติของยาเม็ดที่ได้ดังนี้คือ น้ำหนักยาเม็ด ความหนาของยาเม็ด ความแข็งของยาเม็ด ความกรอบของยาเม็ด และเวลาที่ใช้ในการแตกตัว ผลที่ได้แสดงในตารางที่ 15-20

ตารางที่ 15 แสดงคุณสมบัติของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวขย่มอมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิ 80°C

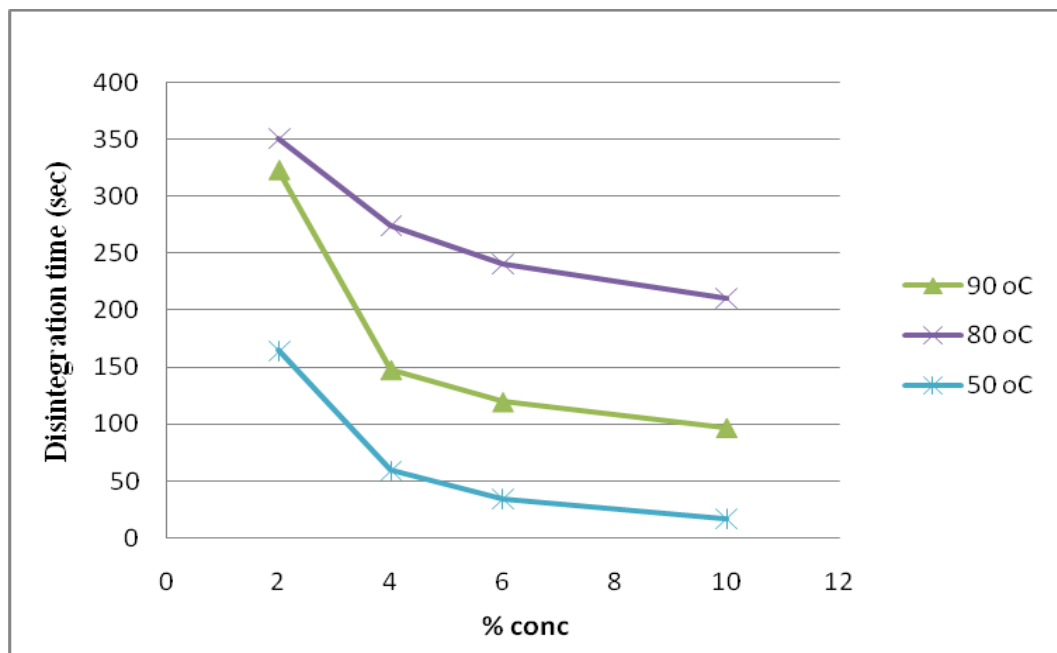
Temp =80 °C	Weight (g) $\pm$ sd	Hardness (kg) $\pm$ sd	Thickness (mm) $\pm$ sd	Friability (%)	Disintegration (sec) $\pm$ sd
Control	0.1993 $\pm$ 0.0023	7.9 $\pm$ 1.0	2.862 $\pm$ 0.055	0.4832	$\geq$ 3600
2%	0.1984 $\pm$ 0.0012	3.4 $\pm$ 0.5	2.790 $\pm$ 0.041	1.8314	351.50 $\pm$ 68.51
4%	1.998 $\pm$ 0.0017	2.2 $\pm$ 0.3	2.931 $\pm$ 0.029	2.1546	274.67 $\pm$ 100.54
6%	0.1974 $\pm$ 0.0023	2.2 $\pm$ 0.3	2.930 $\pm$ 0.020	2.0162	241.17 $\pm$ 122.55
10%	0.1965 $\pm$ 0.0048	1.8 $\pm$ 0.3	3.005 $\pm$ 0.066	2.2463	211.00 $\pm$ 76.96

ตารางที่ 16 แสดงคุณสมบัติของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิ 50 °C

Temp =50 °C	Weight (g) $\pm$ sd	Hardness (kg) $\pm$ sd	Thickness (mm) $\pm$ sd	Friability (%)	Disintegration (sec) $\pm$ sd
Control	0.1993 $\pm$ 0.0023	7.9 $\pm$ 1.0	2.862 $\pm$ 0.055	0.4832	$\geq$ 3600
2%	0.1999 $\pm$ 0.0011	6.7 $\pm$ 1.3	3.037 $\pm$ 0.015	0.5745	164.83 $\pm$ 41.14
4%	0.2004 $\pm$ 0.0008	6.1 $\pm$ 0.7	3.068 $\pm$ 0.014	0.5436	59.67 $\pm$ 14.88
6%	0.1993 $\pm$ 0.0016	5.2 $\pm$ 1.0	3.090 $\pm$ 0.024	5.4742	34.83 $\pm$ 5.34
10%	0.1997 $\pm$ 0.0006	5.4 $\pm$ 0.7	3.169 $\pm$ 0.033	5.4316	17.00 $\pm$ 1.41

ตารางที่ 17 แสดงคุณสมบัติของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิ 90 °C

Temp =90 °C	Weight (g) $\pm$ sd	Hardness (kg) $\pm$ sd	Thickness (mm) $\pm$ sd	Friability (%)	Disintegration (sec) $\pm$ sd
Control	0.1993 $\pm$ 0.0023	7.9 $\pm$ 1.0	2.862 $\pm$ 0.055	0.4832	$\geq$ 3600
2%	0.1994 $\pm$ 0.0006	8.3 $\pm$ 1.3	3.096 $\pm$ 0.0019	0.5827	323.50 $\pm$ 115.18
4%	0.1995 $\pm$ 0.0013	7.6 $\pm$ 0.7	3.110 $\pm$ 0.022	0.5935	148.00 $\pm$ 7.90
6%	0.2004 $\pm$ 0.0004	6.6 $\pm$ 0.6	3.195 $\pm$ 0.007	0.2195	119.83 $\pm$ 6.83
10%	0.2003 $\pm$ 0.0006	6.3 $\pm$ 0.9	3.269 $\pm$ 0.048	0.2741	97.17 $\pm$ 7.70



รูปที่ 11 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิต่างกันและปริมาณที่ใช้ในสูตรตำรับต่างกัน

ตารางที่ 15-17 จะเห็นได้ว่ายาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิ 80 °C จะให้ยาเม็ดที่มีความแข็งต่ำที่สุด ส่วนที่อุณหภูมิ 90 °C จะให้ความแข็งสูงสุด และรองลงมาคือที่ 50 °C ส่วนความกร่อนจากยาเม็ดที่เตรียมที่ได้จะมีความกร่อนที่สูงกว่ามาตรฐานคือมากกว่า 1% มีเพียงแป้งท้าวยายม่อมดัมที่ 90 °C และที่ความเข้มข้น 2-4 % ของแป้งท้าวยายม่อมดัมที่ 50 °C ที่ให้ความกร่อนยาเม็ดไม่เกินเกณฑ์

จากรูปที่ 11 ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิ 50 °C ใช้เวลาในการแตกตัวน้อยที่สุดทุกความเข้มข้น รองลงมาคือที่อุณหภูมิ 90 °C และที่ 80 °C จะให้เวลาในการแตกตัวที่มากที่สุด การที่อุณหภูมิที่ 50 °C ให้การแตกตัวที่ดีกว่า อาจเป็นไปได้ว่าที่อุณหภูมิสูงอาจเกิดเจลที่เป็น barrier ขัดขวางการแตกตัวของยาเม็ด ความเข้มข้นในสูตรตำรับที่สูงจะมีแนวโน้มในการใช้เวลาในการแตกตัวที่เร็วขึ้น

ตารางที่ 18 แสดงคุณสมบัติของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวขย่มอมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิด

Time=60 min	Weight (g) $\pm$ sd	Hardness (kg) $\pm$ sd	Thickness (mm) $\pm$ sd	Friability (%)	Disintegration (sec) $\pm$ sd
Control	0.1993 $\pm$ 0.0023	7.9 $\pm$ 1.0	2.862 $\pm$ 0.055	0.4832	$\geq$ 3600
2%	0.1984 $\pm$ 0.0012	3.4 $\pm$ 0.5	2.790 $\pm$ 0.041	1.8314	351.50 $\pm$ 68.51
4%	1.998 $\pm$ 0.0017	2.2 $\pm$ 0.3	2.931 $\pm$ 0.029	2.1546	274.67 $\pm$ 100.54
6%	0.1974 $\pm$ 0.0023	2.2 $\pm$ 0.3	2.930 $\pm$ 0.020	2.0162	241.17 $\pm$ 122.55
10%	0.1965 $\pm$ 0.0048	1.8 $\pm$ 0.3	3.005 $\pm$ 0.066	2.2463	211.00 $\pm$ 76.96

เป็นเจลโดยให้ความร้อนเป็นเวลา 60 นาที

ตารางที่ 19 แสดงคุณสมบัติของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวขย่มอมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิด

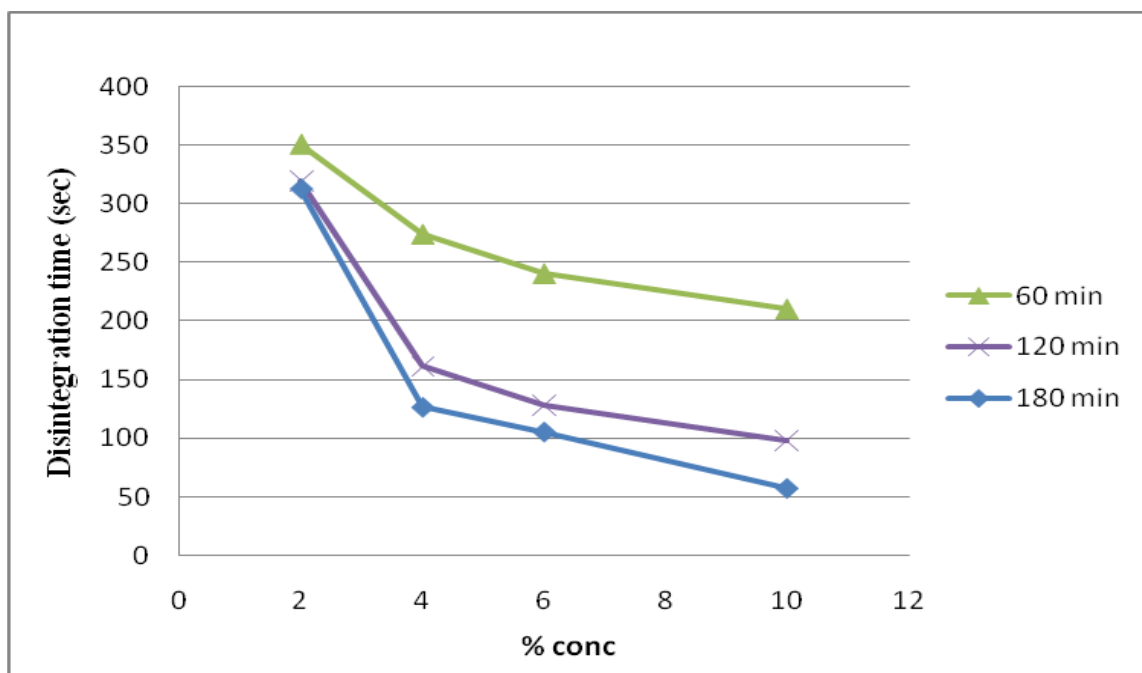
เป็นเจลโดยให้ความร้อนเป็นเวลา 120 นาที

Time = 120 min	Weight (g) $\pm$ sd	Hardness (kg) $\pm$ sd	Thickness (mm) $\pm$ sd	Friability (%)	Disintegration (sec) $\pm$ sd
Control	0.1993 $\pm$ 0.0023	7.9 $\pm$ 1.0	2.862 $\pm$ 0.055	0.4832	$\geq$ 3600
2%	0.1996 $\pm$ 0.0005	6.2 $\pm$ 0.8	3.047 $\pm$ 0.018	0.8605	319.50 $\pm$ 99.91
4%	0.1999 $\pm$ 0.0007	6.7 $\pm$ 1.0	3.070 $\pm$ 0.061	0.2511	161.00 $\pm$ 28.31
6%	0.1999 $\pm$ 0.0008	6.6 $\pm$ 0.7	3.161 $\pm$ 0.023	0.6255	127.67 $\pm$ 41.52
10%	0.2000 $\pm$ 0.0007	6.3 $\pm$ 0.9	3.270 $\pm$ 0.021	0.6068	97.50 $\pm$ 10.31

ตารางที่ 20 แสดงคุณสมบัติของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวขย่มอมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิด

เป็นเจลโดยให้ความร้อนเป็นเวลา 180 นาที

Time = 180 min	Weight (g) $\pm$ sd	Hardness (kg) $\pm$ sd	Thickness (mm) $\pm$ sd	Friability (%)	Disintegration (sec) $\pm$ sd
Control	0.1993 $\pm$ 0.0023	7.9 $\pm$ 1.0	2.862 $\pm$ 0.055	0.4832	$\geq$ 3600
2%	0.1998 $\pm$ 0.0005	7.4 $\pm$ 1.3	3.053 $\pm$ 0.021	0.5654	313.17 $\pm$ 99.91
4%	0.2000 $\pm$ 0.0004	6.3 $\pm$ 0.8	2.951 $\pm$ 0.021	0.5145	126.50 $\pm$ 19.15
6%	0.1998 $\pm$ 0.0005	6.1 $\pm$ 0.7	2.972 $\pm$ 0.014	1.2690	105.33 $\pm$ 43.36
10%	0.2001 $\pm$ 0.0005	5.8 $\pm$ 0.6	3.065 $\pm$ 0.019	0.4780	57.17 $\pm$ 2.64



รูปที่ 12 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวขยำมอมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิดเป็นเจลโดยเวลาให้ความร้อนต่างกันและปริมาณที่ใช้ในสูตรตำรับต่างๆ กัน

ตารางที่ 18-20 แสดงให้เห็นได้ว่ายาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวขยำมอมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิดเป็นเจลโดยให้ความร้อนที่เวลา 60 นาทีจะทำให้ยาเม็ดที่มีความแข็งต่ำที่สุด ส่วนความกร่อนจากยาเม็ดที่เตรียมที่ได้จะมีความกร่อนที่สูงกว่ามาตรฐานคือมากกว่า 1% มีเพียงแป้งท้าวขยำมอดมที่นาน 120 นาที และความเข้มข้น 2, 4 และ 10 % ของแป้งท้าวขยำมอดมที่นาน 180 นาทีที่ให้ความกร่อนยาเม็ดไม่เกินเกณฑ์

จากรูปที่ 12 ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวขยำมอมที่ผ่านกระบวนการทำให้เกิดเป็นเจลที่ให้ความร้อนที่เวลา 60 นาทีใช้เวลาในการแตกตัวมากที่สุดทุกความเข้มข้น รองลงมาคือเวลาที่ให้ความร้อนที่ 120 นาที และที่เวลาในการให้ความร้อนที่ 180 นาที จะให้การแตกตัวที่เร็วที่สุด ความเข้มข้นในสูตรตำรับที่สูงจะมีแนวโน้มในการใช้เวลาในการแตกตัวที่น้อยลง

2.2 ศึกษาการใช้โปรแกรม Tarjan เพื่อหาสภาวะในการเตรียมแป้งที่เหมาะสม

การหาสภาวะที่เหมาะสมโดยการวิเคราะห์ด้วยวิธี ANN เริ่มจากป้อนข้อมูล (Input) เข้าโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ศึกษา hidden layer, learning rate, momentum จากนั้นโปรแกรมจะให้ข้อมูลที่ต้องการศึกษาออกมา (output)

โดยการทดลองนี้มี Input 3 ตัวแปร ได้แก่ time (เวลาที่ใช้ต้มแป้งท้าวยายม่อม) temperature (อุณหภูมิที่ใช้ต้มแป้งท้าวยายม่อม) และ concentration (ความเข้มข้นของแป้งท้าวยายม่อมในตำรับ) ค่า Output ที่ได้คือ disintegration time (DT) ซึ่งค่า Output นี้เป็นค่าที่ต้องการศึกษา

การทดลองโดยการวิเคราะห์ด้วยวิธี ANN การทดลองเริ่มจากป้อนข้อมูล Input ที่มีจากการศึกษาก่อนหน้านี้ เมื่อป้อนข้อมูลเข้าโปรแกรม แล้วตั้งค่า Learning rate, momentum, hidden layer, epoch และ noise โดย varies ค่าต่างๆ เพื่อให้ได้ค่าเวลาที่ใช้ในการแตกตัวที่เหมาะสมโดยดูจากค่า R^2 และค่า root mean square error (RMSE) จากการทดลอง จากนั้นเลือกค่าที่เหมาะสมที่สุด โดยเลือกค่าที่มี R^2 ใกล้เคียง 1 ที่สุด และค่า MSE น้อยที่สุด

ตัวแปรอิสระ (Input) 3 ตัวแปร ที่ใช้ คือ

1. อุณหภูมิที่ใช้ต้มแป้งท้าวยายม่อม (temperature) (50, 80 และ 90 องศาเซลเซียส)
2. เวลาที่ใช้ต้มแป้งท้าวยายม่อม (time) (60, 120 และ 180 นาที)
3. ความเข้มข้นของแป้งท้าวยายม่อมในตำรับ (concentration) หรือ Percent ของแป้งในสูตรตำรับ (2%, 4% 6% และ 10 %)

ส่วนความเข้มข้นของแป้งท้าวยายม่อมก่อนให้ความร้อน จากการทดสอบข้อมูลเบื้องต้น พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด

ตัวแปรตามที่ใช้ (Output) คือ เวลาในการแตกตัว หรือ disintegration time (DT) ซึ่งค่า Output นี้เป็นค่าที่ต้องการศึกษา มีค่าอยู่ระหว่าง 100-320 วินาที โดยมี $N =$ ข้อมูลที่ได้จากการทดลอง จำนวน 20 ข้อมูล

จากการทดลองการศึกษาคูสมบัติการเป็นสารช่วยแตกตัวของแป้งท้าวยายม่อม (Pregelatinized Arrow root starch) โดยอาศัยโปรแกรม Trajan ซึ่งอาศัยหลักการ Artificial neuron network โดยมีตัวแปรอิสระ 3 ตัว คือ อุณหภูมิและเวลาที่ใช้ในการต้ม ความเข้มข้นที่ใช้ในตำรับ เพื่อหาแบบจำลองที่เหมาะสมในการต้มแป้ง

ตารางที่ 21 แสดงข้อมูลและพารามิเตอร์ที่เหมาะสมที่จะนำไปใช้ในการสร้างแบบจำลอง ANN ของสถานะที่เหมาะสมของแป้งท้าวยายม่อมต่อการแตกตัวของยาเม็ด โดยใช้ข้อมูล 1-11 สำหรับการสร้างแบบจำลอง (โดยวิธีการสุ่ม) และข้อมูลลำดับที่ 12-15 เป็นข้อมูลที่ใช้ในการทดสอบแบบจำลอง และตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองโดยวิธี Leave-one-out (LOO) cross validation ซึ่งเป็นวิธีการทดสอบที่ข้อมูลหนึ่งตัวจะถูกนำออกจากกลุ่มและนำมาใช้ทดสอบแบบจำลองที่สร้างขึ้นโดยกลุ่มข้อมูลที่เหลือ แล้วทำการคำนวณซ้ำจนกระทั่งข้อมูลทุกตัวถูกใช้ในการทำนาย training คือ การ train ด้วยข้อมูลที่มี ส่วน test หรือ external validation คือ วิธีการทดสอบที่ทดลองนำข้อมูลที่ไม่เคยใช้ในการสร้างแบบจำลองมาทดสอบความสามารถในการทำนายของแบบจำลองที่สร้างขึ้น

ผลจากการใช้โปรแกรมช่วยทำนายผลการทดลอง

ในการทดลองนี้ใช้ขั้นตอนวิธีการเรียนรู้ (Training algorithm) แบบ back-propagation rule โดยเริ่มจากการเปลี่ยนแปลงอัตราการเรียนรู้ (learning rate) ในช่วง 0.01-0.1 และเปลี่ยนแปลงค่า momentum ในช่วง

0.01-0.3 โดยกำหนดค่าคงที่ต่างๆ ดังนี้ hidden เท่ากับ 4 noise เท่ากับ 0.001 และทำการคำนวณ 5000 รอบผล
แสดงดังตารางที่ 22 พบว่าการทดลองที่ทำในช่วงค่า Learning rate เท่ากับ 0.05 และค่า momentum เท่ากับ
0.001 จะให้ค่า RMSE และ predictive r^2 เหมาะสมที่สุด

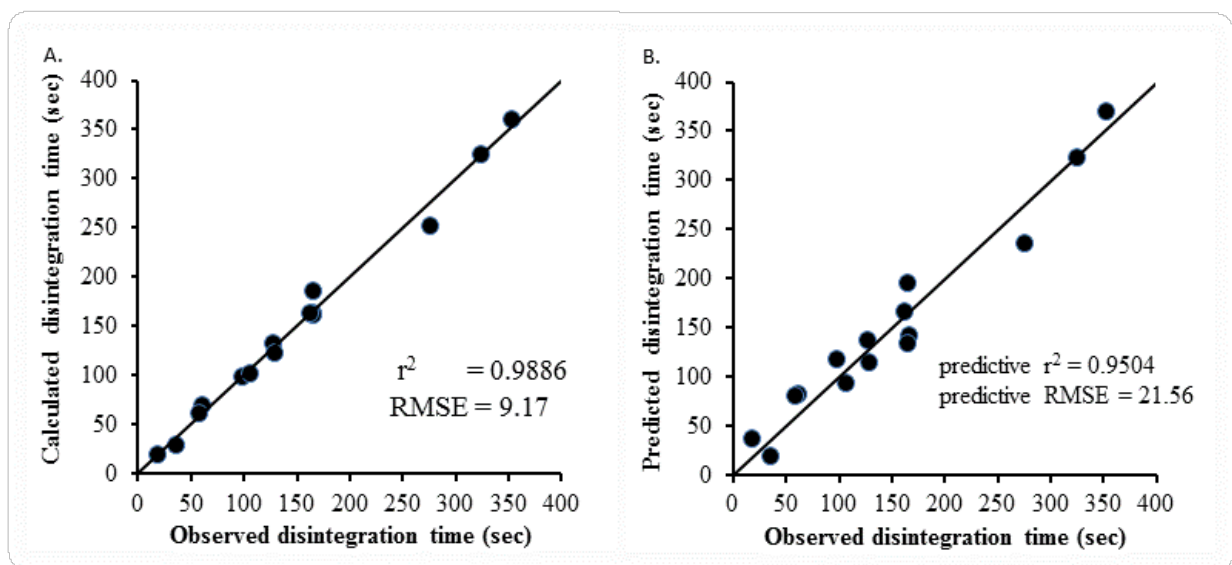
ตารางที่ 21 ข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์จำนวน 15 ข้อมูล

ตำรับที่	temp (°C)	time (min)	conc.ใน สูตรตำรับ	DT (sec)
1	50	60	10	17
2	80	60	6	164.17
3	50	60	2	165
4	50	60	4	60
5	80	60	10	164.17
6	90	60	10	97.167
7	80	60	4	275
8	80	60	2	351.5
9	80	120	4	161
10	50	60	6	35
11	80	180	6	105.33
12	80	180	10	57.167
13	80	180	4	126.5
14	80	120	6	127.67
15	90	60	2	323.5

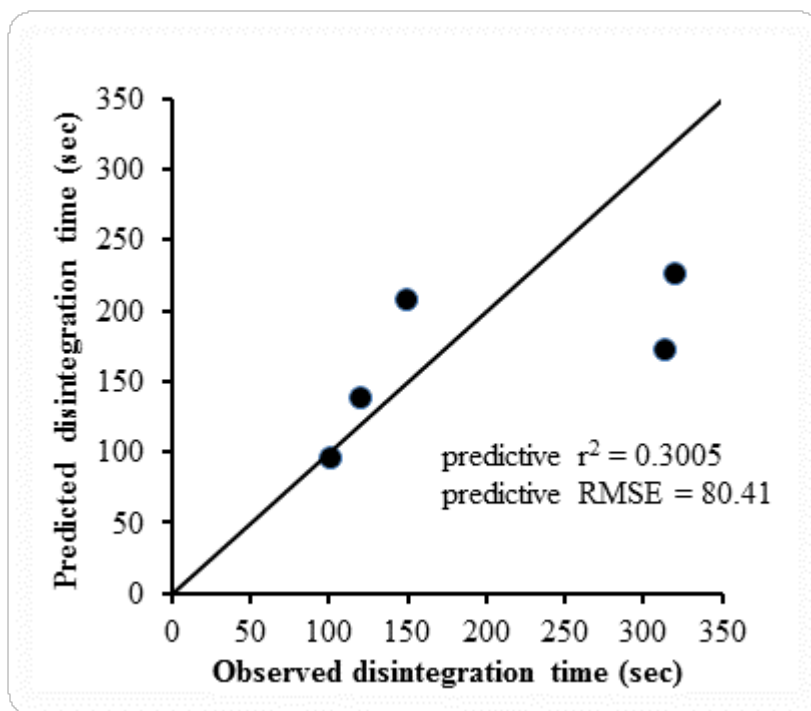
ตารางที่ 22 ผลการเปลี่ยนแปลงค่า learning rate และ momentum ที่มีต่อค่า predictive (Pdt) RMSE และ ค่า
predictive (Pdt) r^2 โดยกำหนดจำนวน hidden เท่ากับ 4 noise เท่ากับ 0.001 และทำการคำนวณ 5000 รอบ

Hidden	Learning rate	Momentum	LOO		TEST		TRAIN	
			Pdt r^2	RMSE	Pdt r^2	RMSE	Pdt r^2	RMSE
4	0.1	0.3	0.8568	36.63	0.0787	92.28	0.9969	5.42
	0.01		0.8912	31.92	0.2443	83.58	0.9809	13.36
	0.05		0.9491	21.85	0.1250	89.94	9972	5.15
	0.05	0.03	0.9521	21.18	0	120.97	0.9978	4.59
	0.05	0.01	0.9504	21.56	0.3005	80.41	0.9906	9.36

เปรียบเทียบผลการสร้างแบบจำลองด้วยวิธีดั้งเดิม และวิธี ANN โดยการใช้โปรแกรม Trajan รูปที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากการทดลองกับค่าที่ได้จากการคำนวณโดยใช้แบบจำลอง ANN 3-4-1 ของการทำนายการแตกตัวของเม็ดยาที่เตรียมจากแป้งท้าวขยำม่อมพบว่า ค่า r^2 มีค่า 0.9906 และ ค่า root mean square error (RMSE) มีค่า 9.36 เมื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี Leave-one-out cross พบว่าค่า predictive r^2 มีค่า 0.9504 และ predictive RMSE มีค่า 21.56 แสดงว่าแบบจำลองที่ได้สามารถใช้ในการทำนายค่าการการตั้งตำรับยาได้อย่างถูกต้องระดับหนึ่ง เปรียบเทียบกับแบบจำลองการทำนายการแตกตัวของเม็ดยาที่เตรียมจากแป้งท้าวขยำม่อมที่สร้างด้วยวิธี MLR พบว่าแบบจำลองที่ได้มีค่า r^2 เท่ากับ 0.8477 และ ค่า RMSE มีค่า 37.78 เมื่อทำการพัฒนาผลิตภัณฑ์และทดลองนำข้อมูลที่ไม่เคยใช้ในการสร้างแบบจำลอง (external validation) จำนวน 5 ข้อมูลมาทดสอบความสามารถในการทำนายของแบบจำลองที่สร้างขึ้น ผลแสดงดังรูปที่ 14 พบว่าค่า predictive r^2 เท่ากับ 0.3005 มีค่า predictive RMSE มีค่า 80.41 สำหรับแบบจำลองที่ได้จาก ANN 3-4-1 ในขณะที่ความสามารถในการทำนายของแบบจำลองที่สร้างขึ้นจากวิธี MLR มีค่า predictive RMSE สูงถึง 109.24



รูปที่ 13 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากการทดลองกับค่าที่ได้จากการคำนวณโดยใช้แบบจำลอง ANN 3-4-1 ของการทำนายการแตกตัวของเม็ดยาที่เตรียมจากแป้งท้าวขยำม่อม (A) Entired data set (B) LOO data set



รูปที่ 14 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากการทดลองกับค่าที่ได้จากการคำนวณโดยใช้แบบจำลอง ANN 3-4-1 ของการทำนายการแตกตัวของเม็ดยาที่เตรียมจากแป้งท้าวยายม่อมเมื่อใช้ external data

โดยสรุปแบบจำลองที่สร้างโดยใช้วิธี ANN สามารถทำนายค่าการแตกตัวของแป้งท้าวยายม่อมได้ถูกต้องมากกว่าวิธี MLR ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความสามารถในการแตกตัวของแป้งท้าวยายม่อมขึ้นกับปัจจัยหลายประการ ทำให้ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการแตกตัวซับซ้อนเกินกว่าจะใช้ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงอย่างเช่น MLR ในการอธิบายได้ทั้งหมด ดังนั้น ANN ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้สำหรับการสร้างความสัมพันธ์ที่ซับซ้อนและไม่เป็นเส้นตรง จึงสามารถนำมาใช้ได้ในครั้งนี้

แม้ว่าจากข้อมูลที่ได้ตัวแปรทั้ง 3 ตัว จะมีผลต่อค่าเฉลี่ยของเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยา แต่จากการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์บ่งบอกว่าความเข้มข้นที่ใช้ในสูตรตำรับจะมีผลต่อเวลาที่ใช้ในการแตกตัวมากที่สุด แต่เวลาที่ใช้ตำรับแป้งท้าวยายม่อมและอนุภูมิภาคที่ใช้ตำรับแป้งท้าวยายม่อมมีผลต่อการแตกตัวไม่มากนัก ทั้งนี้เนื่องจากว่าความแปรปรวนภายในของข้อมูลมีมากจึงทำให้ความแตกต่างที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดขึ้นจากความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีเวลาและอนุภูมิภาคที่ใช้ตำรับแป้งท้าวยายม่อมที่ต่างกัน เพราะฉะนั้นทางกลุ่มผู้ทำการวิจัยจึงเลือกใช้เวลาและอนุภูมิภาคที่ใช้พลังงานน้อยที่สุดมาทำการทดลองต่อ เพื่อเป็นการประหยัดพลังงาน คือ ใช้อนุภูมิภาค 50 องศาเซลเซียส และใช้เวลา 1 ชั่วโมง

3. ผลของแรงตอกอัดและเวลาคั่งค้างในการเตรียมยาเม็ด

ยาเม็ดที่แตกตัวเร็วในช่องปาก (Fast disintegration tablets) คือ เม็ดยาที่แตกตัว หลอม หรือ ละลายได้ทันทีภายในปากหลังจากรับประทาน ภายในเวลา 1 นาที แตกตัวในน้ำที่อุณหภูมิห้องในช่วงเวลาตั้งแต่ 3-60 วินาที ขึ้นอยู่กับสูตรตำรับและเทคนิคที่ใช้ในการเตรียม แต่โดยทั่วไปมักใช้เวลาในการแตกตัวไม่เกิน 120

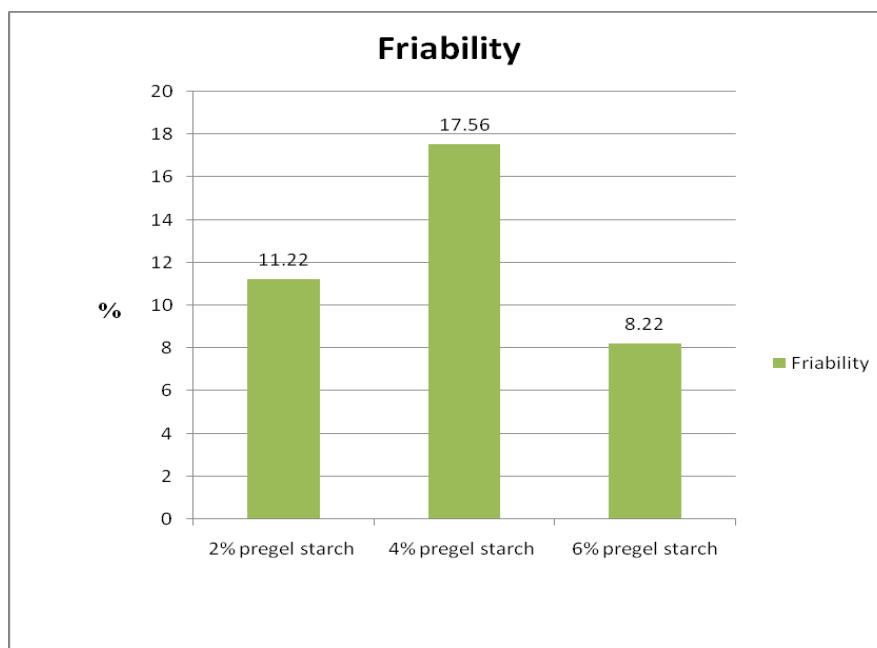
วินาที และผู้ป่วยสามารถกลืนยาเข้าไปได้โดยไม่ต้องทานยานั้นร่วมกับน้ำหรือของเหลวอื่น จึงทำให้ยาเตรียมรูปแบบนี้มีความสะดวกในการใช้ในช่วงการเดินทาง หรือในเด็ก คนชราและผู้ที่มีปัญหาในการกลืนยาเม็ด เพื่อให้ได้ตำรับยาเม็ดที่แตกตัวเร็วในช่องปากที่มีคุณสมบัติดังกล่าว ในการทดลองนี้จะหาสูตรตำรับที่เตรียมยาเม็ดจากการตอกโดยตรงด้วยแรงตอกอัดและเวลาคงค้างที่เหมาะสม โดยกำหนดว่ายาเม็ดที่ต้องการควรมีเวลาที่ใช้ในการแตกตัวภายใน 1 นาที และเพื่อให้เม็ดยาคงรูปร่างระหว่างการขนส่งและเมื่อนำไปใช้กับผู้ป่วยเม็ดยาควรมีความแข็งแรงอยู่ระหว่าง 3-6 kg และค่า friability น้อยกว่า 1%

ตารางที่ 23 จะแสดงส่วนประกอบในตำรับของยาเม็ดสูตรตำรับที่ 1 ส่วนประกอบภายในตำรับได้มาจากการทดลองขั้นต้น โดยการปรับปรุงสูตรตำรับให้ได้ตำรับที่มีรสชาติดีและสามารถกลบรสขมของตัวยาสำคัญ โดยสามารถตอกอัดเป็นเม็ดได้ที่แรงตอก 2 ตันเวลาคงค้าง 20 วินาที แต่เมื่อทำการทดสอบเวลาที่ใช้ในการแตกตัวพบว่ายาเม็ดในสูตรตำรับนี้ยังใช้เวลาในการแตกตัวที่นานเกินไปคือใช้เวลาในการแตกตัวหมดมากกว่า 11 นาที แม้ว่าจะใช้ปริมาณแป้งท้าวยายม่อมที่เป็นพรีเจลลาติไนซ์เป็นสารช่วยแตกตัวเพิ่มขึ้นจาก 2 , 4 และ 6 % แล้วก็ตาม จึงทำการลดแรงที่ใช้ในการตอกและเวลาคงค้างลงเพื่อให้ได้ยาเม็ดที่มีการแตกตัวเร็วขึ้น เมื่อทำการทดสอบเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดที่ใช้แป้งท้าวยายม่อมที่เป็นพรีเจลลาติไนซ์เป็นสารช่วยแตกตัวที่ปริมาณ 2 , 4 และ 6 % ที่แรงตอกอัดและเวลาคงค้างต่างๆ กัน ผลที่ได้จะแสดงในตารางที่ 24-26 ตามลำดับ พบว่าความเข้มข้นของสารช่วยแตกตัวในปริมาณที่ต่างกันส่งผลต่อเวลาในการแตกตัวของยาเม็ด โดยปริมาณสารช่วยแตกตัวที่มากขึ้นมีแนวโน้มจะทำให้เวลาในการแตกตัวของยาเม็ดลดลง แต่อย่างไรก็ตามผลของแรงในการตอกอัดและเวลาคงค้างมีอิทธิพลต่อเวลาที่ใช้ในการแตกตัวมากกว่า

ยาเม็ดที่ได้จากแรงตอกอัดที่ 0.1 และ 0.25 ตัน ให้ยาเม็ดที่ไม่สวยงามคือมีขอบบิ่นแสดงถึงการเกาะตัวกันได้ไม่ดี แม้ว่าที่แรงตอกอัดนี้ที่เวลาคงค้างน้อยๆ เช่น 5 วินาทีในบางตำรับจะให้การแตกตัวที่น้อยกว่า 1 นาทีก็ตาม รูปที่ 15 แสดงค่า friability ของยาเม็ดที่ใช้แป้งท้าวยายม่อมที่เป็นพรีเจลลาติไนซ์เป็นสารช่วยแตกตัวในปริมาณ 2 , 4 และ 6 % ที่เตรียมจากแรงตอกอัด 0.5 ตันที่เวลาคงค้าง 5 วินาทีจะพบว่าความกร่อนของยาเม็ดที่ได้ยังสูงอยู่มากโดยจะมีค่าอยู่ระหว่าง 8-18 % แต่อย่างไรก็ตามที่สภาวะนี้เป็นแรงตอกอัดที่น้อยที่สุดที่ยังให้ยาเม็ดที่มีรูปร่างสวยงามไม่บิ่นที่ขอบ ดังนั้นจึงนำสภาวะที่แรงตอกอัดและเวลาคงค้างนี้ไปใช้ในการทดลองขั้นต่อไปในการปรับปรุงสูตรตำรับ เนื่องจากการใช้แรงและเวลาคงค้างในการตอกอัดที่น้อยจะช่วยลดการใช้พลังงานและลดความสึกกร่อนของเครื่องมือให้ช้าลง

ตารางที่ 23 ส่วนประกอบของยาเม็ดในสูตรตำรับที่ 1

สาร	ปริมาณ	หน้าที่ในตำรับ
Bromhexine HCl	8 mg	Active ingredient
Sodium saccharin	1 mg	Sweetening agent
Pregelatinized starch	4 , 8 ,12 mg	Disintegrant
Microcrystalline cellulose (Avicel)PH102	20 mg	Diluent
Dextrose	25mg	Sweetening agent
Sucrose	25mg	Sweetening agent
Mg stearate	0.75mg	Lubricant
Mannitol	100mg	Diluent
Dibasic calcium phosphate (Emcompress) qs.	200mg	Diluent



รูปที่ 15 ค่า friability ของยาเม็ดที่เตรียมโดยการตอกตรงด้วยแรงตอก 0.5 ตันเวลาคงค้าง 5 วินาที ในสูตรตำรับที่ 1 ที่ใช้ปริมาณแป้งท้าวยวม้อมที่เป็นพรีเจลาคีไนซ์เป็นสารช่วยแตกตัวที่ความเข้มข้นต่างกัน

ตารางที่ 24 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่มีแป้งท้าวขย่มอมที่เป็นพรีเจลาคินนซ์เป็นสารช่วยแตก
ตัวที่ความเข้มข้น 2%

ความเข้มข้น	แรงตอก (ตัน)	เวลาที่ใช้ในการแตกตัว (วินาที)			
			เวลาคงค้าง (วินาที)		
			5	10	20
2%	0.1	เม็ด 1	0.34	0.25	1.32
		เม็ด 2	0.49	0.27	1.33
		เม็ด 3	0.52	0.28	1.33
		เม็ด 4	1.37	0.30	1.34
		เม็ด 5	1.10	0.32	1.35
		เม็ด 6	1.40	1.07	1.36
		เฉลี่ย	1.07	0.58	1.33
		SD	0.48	0.32	0.01
	0.25	เม็ด 1	0.28	1.21	0.15
		เม็ด 2	0.36	1.27	1.51
		เม็ด 3	0.54	1.38	1.51
		เม็ด 4	1.01	2.45	4.17
		เม็ด 5	3.58	4.47	5.28
		เม็ด 6	5.39	4.52	5.45
		เฉลี่ย	2.26	3.04	3.2
		SD	2.13	1.57	2.24
	0.5	เม็ด 1	2.54	3.12	1.15
		เม็ด 2	3.06	4.26	2.16
		เม็ด 3	6.21	5.52	3.33
		เม็ด 4	7.35	7.09	3.35
		เม็ด 5	8.21	8.27	3.59
		เม็ด 6	9.35	8.31	4.20
		เฉลี่ย	6.14	6.27	3.49
		SD	2.78	2.15	1.11
	1	เม็ด 1	-	-	3.56
		เม็ด 2	-	-	6.46
		เม็ด 3	-	-	8.04
		เม็ด 4	-	-	8.43
		เม็ด 5	-	-	10.34
		เม็ด 6	-	-	11.18
		เฉลี่ย	-	-	8.23
		SD	-	-	2.75
	2	เม็ด 1	-	-	10.55
		เม็ด 2	-	-	10.59
		เม็ด 3	-	-	11.15
		เม็ด 4	-	-	11.29
		เม็ด 5	-	-	11.36
		เม็ด 6	-	-	11.40
		เฉลี่ย	-	-	11.32
		SD	-	-	0.39

ตารางที่ 25 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่มีแป้งท้าวยายม่อมที่เป็นพรีเจลาคีโนซ์เป็นสารช่วยแตก
ตัวที่ความเข้มข้น 4 %

ความเข้มข้น	แรงตอก (ตัน)	เวลาที่ใช้ในการแตกตัว (นาท)			
			เวลาคงค้าง (วินาที)		
			5	10	20
4%	0.1	เม็ด 1	0.23	0.26	0.26
		เม็ด 2	0.27	0.28	0.35
		เม็ด 3	0.29	0.40	0.51
		เม็ด 4	0.37	0.56	0.54
		เม็ด 5	0.41	1.00	1.36
		เม็ด 6	0.44	2.37	4.53
		เฉลี่ย	0.33	1.02	1.54
		SD	0.08	0.81	1.65
	0.25	เม็ด 1	0.29	0.45	0.47
		เม็ด 2	0.47	1.11	2.28
		เม็ด 3	1.19	1.39	2.54
		เม็ด 4	2.15	1.40	3.01
		เม็ด 5	2.51	1.43	3.47
		เม็ด 6	5.15	3.02	5.27
		เฉลี่ย	1.82	1.69	3.06
		SD	1.80	0.85	1.57
	0.5	เม็ด 1	4.28	4.04	0.49
		เม็ด 2	4.51	4.08	1.12
		เม็ด 3	5.12	4.44	1.31
		เม็ด 4	6.21	4.48	1.58
		เม็ด 5	6.23	6.30	2.23
		เม็ด 6	6.26	6.40	4.39
		เฉลี่ย	6.01	5.15	2.15
		SD	0.92	1.09	1.37
	1	เม็ด 1	-	-	3.38
		เม็ด 2	-	-	8.18
		เม็ด 3	-	-	8.30
		เม็ด 4	-	-	8.43
		เม็ด 5	-	-	8.48
		เม็ด 6	-	-	9.12
		เฉลี่ย	-	-	8.09
		SD	-	-	2.12
	2	เม็ด 1	-	-	9.23
		เม็ด 2	-	-	12.14
		เม็ด 3	-	-	12.56
		เม็ด 4	-	-	13.58
		เม็ด 5	-	-	14.01
		เม็ด 6	-	-	14.04
		เฉลี่ย	-	-	13.06
		SD	-	-	1.82

ตารางที่ 26 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่มีแป้งท้าวขย่มอมที่เป็นพรีเจลาตินไนซ์เป็นสารช่วยแตก
ตัวที่ความเข้มข้น 6 %

ความเข้มข้น	แรงตอก (ตัน)	เวลาที่ใช้ในการแตกตัว (นาท)			
			เวลาคงค้าง (วินาที)		
			5	10	20
6%	0.1	เม็ด 1	0.25	0.20	0.30
		เม็ด 2	0.27	0.32	0.30
		เม็ด 3	0.43	0.34	0.38
		เม็ด 4	0.51	0.35	0.40
		เม็ด 5	0.55	0.46	0.48
		เม็ด 6	1.41	0.41	1.25
		เฉลี่ย	0.4293	0.0885	0.3648
		SD	0.48	0.32	0.01
	0.25	เม็ด 1	0.23	0.03	0.20
		เม็ด 2	0.38	0.09	0.24
		เม็ด 3	0.53	0.41	0.31
		เม็ด 4	0.55	1.02	0.34
		เม็ด 5	1.23	1.13	0.36
		เม็ด 6	1.25	1.18	1.10
		เฉลี่ย	1.33	1.13	0.59
		SD	0.44	0.53	0.34
	0.5	เม็ด 1	8.35	5.00	1.34
		เม็ด 2	9.49	7.10	1.54
		เม็ด 3	10.01	7.20	2.47
		เม็ด 4	10.05	9.08	3.16
		เม็ด 5	10.06	9.58	3.52
		เม็ด 6	10.16	10.24	3.53
		เฉลี่ย	10.21	8.16	2.59
		SD	0.70	1.96	0.97
	1	เม็ด 1	-	-	7.27
		เม็ด 2	-	-	8.28
		เม็ด 3	-	-	8.35
		เม็ด 4	-	-	8.38
		เม็ด 5	-	-	9.13
		เม็ด 6	-	-	9.42
		เฉลี่ย	-	-	9.08
		SD	-	-	0.75
	2	เม็ด 1	-	-	10.50
		เม็ด 2	-	-	11.02
		เม็ด 3	-	-	11.08
		เม็ด 4	-	-	11.10
		เม็ด 5	-	-	11.19
		เม็ด 6	-	-	11.32
		เฉลี่ย	-	-	11.16
		SD	-	-	0.28

4.การปรับปรุงสูตรตำรับยาเม็ดที่แตกตัวเร็วภายในช่องปาก

การทดลองในส่วนนี้จะปรับปรุงความสามารถในการเกาะกันเมื่อเตรียมเป็นเม็ดยาให้เพิ่มขึ้น เนื่องจากผลจากการทดลองก่อนหน้านี้พบปัญหาเรื่องการยึดเกาะกันเมื่อตอกเป็นเม็ดและยาเม็ดที่เตรียมได้ใช้เวลาในการแตกตัวที่ยาวนานเกินไป การที่สูตรตำรับแรกใช้เวลาในการแตกตัวนานเป็นเพราะสารเพิ่มปริมาณที่ใช้คือ encompress เป็นสารที่ละลายน้ำได้ยาก ซึ่งจะทำให้การปรับปรุงสูตรตำรับโดยตัดสารเพิ่มปริมาณตัวนี้ออกในสูตรตำรับที่ 2 จึงทำการเปลี่ยนแปลงโดยเพิ่มสารที่ทำให้ยาเม็ดมีการยึดเกาะกันดีขึ้นและยังมีคุณสมบัติเป็นสารช่วยส่งเสริมในการแตกตัวของยาเม็ดอีกด้วยคือ Avicel โดยปรับเพิ่มปริมาณจาก 20 mg เป็น 50 mg และปรับน้ำตาลพวก dextrose และ sucrose ที่อาจส่งผลให้การแตกตัวของยาเม็ดยาวนานขึ้นออก โดยใช้สารที่ให้ความหวานแมนนิทอลแทน แมนนิทอล²⁷ เป็นสารที่มีคุณสมบัติเพื่อให้ความหวานที่นิยมใช้ในยาเม็ดที่แตกตัวเร็วในช่องปากชนิดหนึ่งคือ เป็นสารให้ความหวาน (sweetener) ที่เป็นน้ำตาลแอลกอฮอล์ (sugar alcohol) จากน้ำตาลมอลโตส (maltose) องค์ประกอบของสูตรตำรับที่ 2 แสดงในตารางที่ 27

จากตารางที่ 28 พบว่าเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดในสูตรตำรับที่ 2 เร็วขึ้นจากสูตรตำรับที่ 1 โดยมีเวลาประมาณไม่เกิน 25 วินาทีทั้งในตำรับที่ใส่และไม่ได้ใส่สารช่วยแตกตัว ส่วนค่าความกรอบของสูตรตำรับที่ 2 และความแข็งจะมีค่าเท่ากับ 1.68 % และ 3.1 kg ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าแม้ความแข็งของยาเม็ดจะอยู่ในเกณฑ์ตามที่ต้องการแต่ค่าความกรอบของยาเม็ดยังเกินเกณฑ์ที่ตั้งไว้ จึงทำการปรับปรุงสูตรตำรับโดยเพิ่มสารที่มีคุณสมบัติในการช่วยยึดเกาะของยาเม็ดเพิ่มคือ Avicel จาก 50 mg เป็น 80 mg และ 100 mg ในสูตรตำรับที่ 3 และสูตรตำรับที่ 4 ตามลำดับ ซึ่งมีส่วนประกอบดังแสดงในตารางที่ 29 และ 30 ตารางที่ 27 ส่วนประกอบของยาเม็ดในสูตรตำรับที่ 2

สาร	ปริมาณ	หน้าที่ในตำรับ
Bromhexine HCl	8 mg	Active ingredient
Sodium saccharin	1 mg	Sweetening agent
Disintegrant	4 mg	Disintegrant
Microcrystalline cellulose (Avicel)PH102	50 mg	Diluent
Mg stearate	0.75mg	Lubricant
Mannitol qs	200mg	Diluent

ตารางที่ 28 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่แตกตัวเร็วในช่องปากของสูตรตำรับที่ 2

เม็ดที่	เวลาที่ใช้ในการแตกตัว (วินาที)	
	Blank	2 % pregelatinized starch
1	15.7	19.7
2	17.6	21.6
3	20.8	23.3
4	22.1	26
5	23.4	29
6	27.6	30.8
เฉลี่ย	21.6	25.06
SD	4.2422	4.3163

ตารางที่ 29 ส่วนประกอบของยาเม็ดในสูตรตำรับที่ 3

สาร	ปริมาณ	หน้าที่ในตำรับ
Bromhexine HCl	8 mg	Active ingredient
Sodium saccharin	1 mg	Sweetening agent
Disintegrant	4 mg	Disintegrant
Microcrystalline cellulose (Avicel)PH102	80 mg	Diluent
Mg stearate	0.75mg	Lubricant
Mannitol qs	200mg	Diluent

ตารางที่ 30 ส่วนประกอบของยาเม็ดในสูตรตำรับที่ 4

สาร	ปริมาณ	หน้าที่ในตำรับ
Bromhexine HCl	8 mg	Active ingredient
Sodium saccharin	1 mg	Sweetening agent
Disintegrant	4 mg	Disintegrant
Microcrystalline cellulose (Avicel)PH102	100 mg	Diluent
Mg stearate	0.75mg	Lubricant
Mannitol qs	200 mg	Diluent

ตารางที่ 31 และ 32 จะแสดงค่าเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่แตกตัวเร็วในช่องปากของสูตรตำรับที่ 3 และ 4 ตามลำดับ เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดจากตำรับที่ 3 ที่มีการใส่สารช่วยแตกตัวและไม่ใส่สารช่วยแตกตัวมีค่าใกล้เคียงกันคือจะไม่เกิน 45 วินาที ส่วนในตำรับที่ 4 เมื่อไม่มีการใส่สารช่วยแตกตัวจะใช้เวลามากกว่าสูตรที่ใส่สารช่วยแตกตัวประมาณ 20 วินาที ส่วนค่าความกร่อนและความแข็งของยาเม็ดที่เตรียมได้จากสูตรตำรับที่ 2, 3 และ 4 แสดงในรูปที่ 15 และ 16 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าเมื่อเพิ่มปริมาณ Avicel จาก 50 mg เป็น 80 mg จะให้ยาเม็ดที่มีความแข็งเพิ่มขึ้นจาก 3.1 เป็น 4 kg และความกร่อนลดลงจาก 1.68 % เป็น 1.08 % แต่ก็ยังเป็นสูตรตำรับที่ให้ยาเม็ดเกินกว่าเกณฑ์คือ มากกว่า 1 % แต่เมื่อเพิ่ม Avicel เป็น 100 mg ความกร่อนจะลดลงอย่างมากจนเหลือเพียง 0.62 %

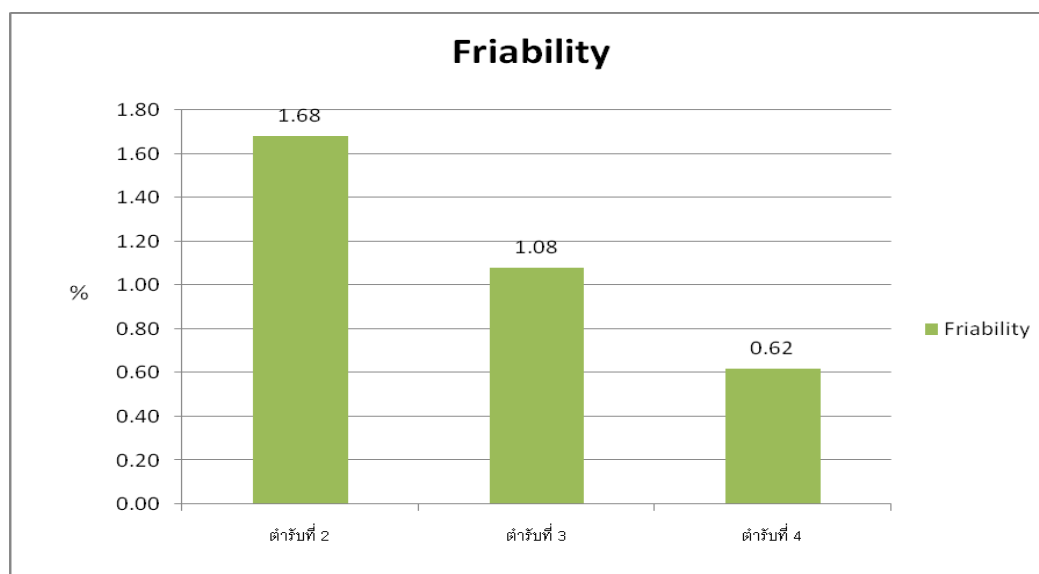
ในสูตรตำรับที่ 2 ให้ยาเม็ดที่ใช้เวลาในการแตกตัวที่สั้นที่สุด อาจเนื่องจากยาเม็ดที่ได้มีการยึดเกาะกันไม่ดีพอ ซึ่งสามารถดูได้จากค่าความกร่อนของยาเม็ดที่ได้มีค่าสูงและมีความแข็งที่ต่ำที่สุดในรูปที่ 16 และ 17 จะเห็นได้ว่าเมื่อทำการเพิ่มปริมาณ Avicel จะได้ความกร่อนของยาเม็ดที่ลดลงและความแข็งเพิ่มขึ้น สูตรตำรับที่ 4 จะให้ความแข็งและความกร่อนที่เหมาะสมกว่าตำรับที่ 3 และยังให้เวลาในการแตกตัวของยาเม็ดที่สั้นกว่าอีกด้วย ทั้งนี้เนื่องจาก Avicel นอกจากจะมีความสามารถในการช่วยการยึดเกาะของเม็ดยาแล้วยังทำหน้าที่เป็นสารช่วยแตกตัวในตำรับอีกด้วย

ตารางที่ 31 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่แตกตัวเร็วในช่องปากของสูตรตำรับที่ 3

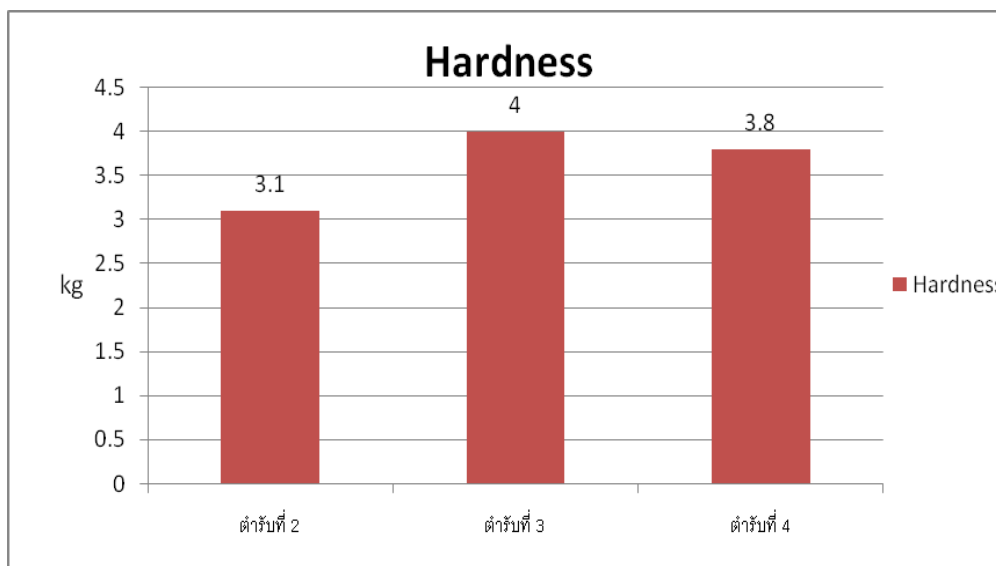
เม็ดที่	เวลาที่ใช้ในการแตกตัว(วินาที)	
	Blank	2 % pregelatinized starch
1	29.7	39.7
2	32.8	40.5
3	33.6	41.9
4	42.2	46.4
5	44.2	47.5
6	47.1	48.4
เฉลี่ย	38.28	44.06
SD	7.12	3.80

ตารางที่ 32 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่แตกตัวเร็วในช่องปากของสูตรตำรับที่ 4

เม็ดที่	เวลาที่ใช้ในการแตกตัว (วินาที)	
	Blank	2 % pregelatinized starch
1	48	31
2	50	33
3	56	35
4	58	37
5	67	39
6	78	40
เฉลี่ย	59.5	35.8
SD	11.27	3.49



รูปที่ 16 ค่าความกรอบของยาเม็ดที่เตรียมได้จากสูตรตำรับที่ 2 , 3 และ 4



รูปที่ 17 ความแข็งของยาเม็ดที่เตรียมได้จากสูตรตัวรับที่ 2 , 3 และ 4

5. การทดสอบเวลาที่ใช้ในการแตกตัวและการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ด

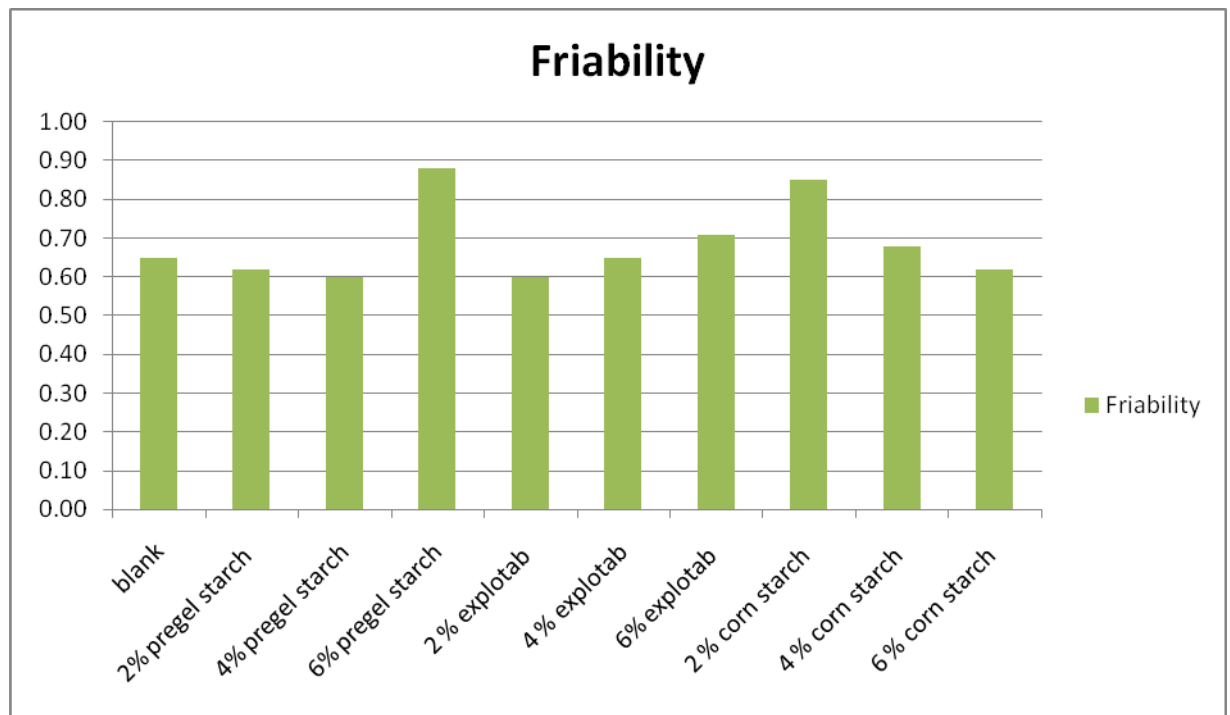
สูตรตัวรับที่ 4 เป็นสูตรตัวรับที่เหมาะสมในการใช้เป็นยาเม็ดที่แตกตัวเร็วภายในช่องปากจึงใช้สูตรนี้ในการเตรียมยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวชนิดต่างๆ กัน เช่น แป้งข้าวโพด และ *explotab* เพื่อเปรียบเทียบกับแป้งท้าวยามม่อมที่เป็นพรีเจลลาตินส์ และทดสอบเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด ตารางที่ 33 แสดงค่าเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวชนิดต่างๆ ที่ความเข้มข้น 2 % 4% และ 6% จะพบว่าแป้งข้าวโพดที่ความเข้มข้นที่ 2 % 4% และ 6% ให้เวลาในการแตกตัวที่ไม่แตกต่างกันและไม่แตกต่างกับตัวรับที่ไม่ได้ใส่สารช่วยแตกตัว ส่วนแป้งท้าวยามม่อมที่เป็นพรีเจลลาตินส์และ *explotab* ให้การแตกตัวที่เร็วกว่าตัวรับที่ไม่ได้ใส่สารช่วยแตกตัว และเมื่อมีปริมาณความเข้มข้นในตัวรับเพิ่มขึ้นมีแนวโน้มจะใช้เวลาในการแตกตัวที่น้อยลง แต่อย่างไรก็ตามโดยรวมเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยามม่อมที่เป็นพรีเจลลาตินส์และ *explotab* มีค่าไม่แตกต่างกัน ตัวรับที่แตกตัวได้ดีที่สุดคือตัวรับที่ใช้ *explotab* ที่ปริมาณความเข้มข้น 4 % อาจเป็นไปได้ว่าเป็นปริมาณที่เหมาะสมของสารชนิดนี้ ถ้าใช้ในปริมาณน้อยไปการแตกตัวเกิดขึ้นได้ไม่ดี แต่ถ้าใช้ในปริมาณมากไปอาจเกิดเป็นเจลที่ไปขัดขวางการแตกตัวของเม็ดยาได้

ในสูตรตัวรับที่ 1, 2, 3 และ 4 เป็นการทดลองเพื่อปรับปรุงสูตรตัวรับให้ได้ตัวรับที่มีความเหมาะสมเพื่อนำไปใช้ได้จริงทั้งในแง่ความแข็งและความกรอบ การเพิ่มปริมาณการใช้ *Avicel* ในสูตรตัวรับที่ 2 เป็นสูตรตัวรับที่ 3 และ 4 ไม่ได้ทำให้เวลาที่ใช้ในการแตกตัวมากกว่าในสูตรตัวรับที่ 2 แต่กลับมีแนวโน้มที่ลดลง แสดงว่าเวลาที่ใช้ในการแตกตัวไม่ได้ขึ้นกับปริมาณ *Avicel* ที่ใช้มากนักแต่ *Avicel* ช่วยในเรื่องความแข็งและความกรอบเป็นหลัก แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับสูตรที่ 1 และ 2 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวลดลงอย่างมากเนื่องจากการปรับปรุงสูตรตัวรับโดยการนำ *mannitol* ซึ่งมีการละลายน้ำได้ดีและช่วยเพิ่มรสชาติที่ดีให้กับยาเม็ดมาใช้แทน *emcompress* ที่ละลายน้ำได้ไม่ดีทำให้เวลาที่ใช้ในการแตกตัวลดลงอีกทั้งการเพิ่มปริมาณ *Avicel* อาจมีผลทำช่วยในการแตกตัวของยาเม็ดบางส่วนเวลาที่ใช้ในการแตกตัวจึงลดลงอย่างมาก

ส่วนการเปรียบเทียบความสามารถในการเป็นสารช่วยแตกตัวของสารชนิดต่างๆ ก็ได้ใช้สูตรตำรับที่ 4 ซึ่งมีการคงปริมาณการใช้ Avicel ให้คงที่ไว้แล้ว และได้มีการเปรียบเทียบสูตรตำรับที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว กับสูตรตำรับที่ได้เปลี่ยนแปลงปริมาณและชนิดของสารช่วยแตกตัว ซึ่งผลที่ได้ของแป้งท้าวยามมอมที่เป็นพรีเจลลิตไนซ์ก็พบว่าเป็นตัวช่วยให้มีการแตกตัวเร็วขึ้น

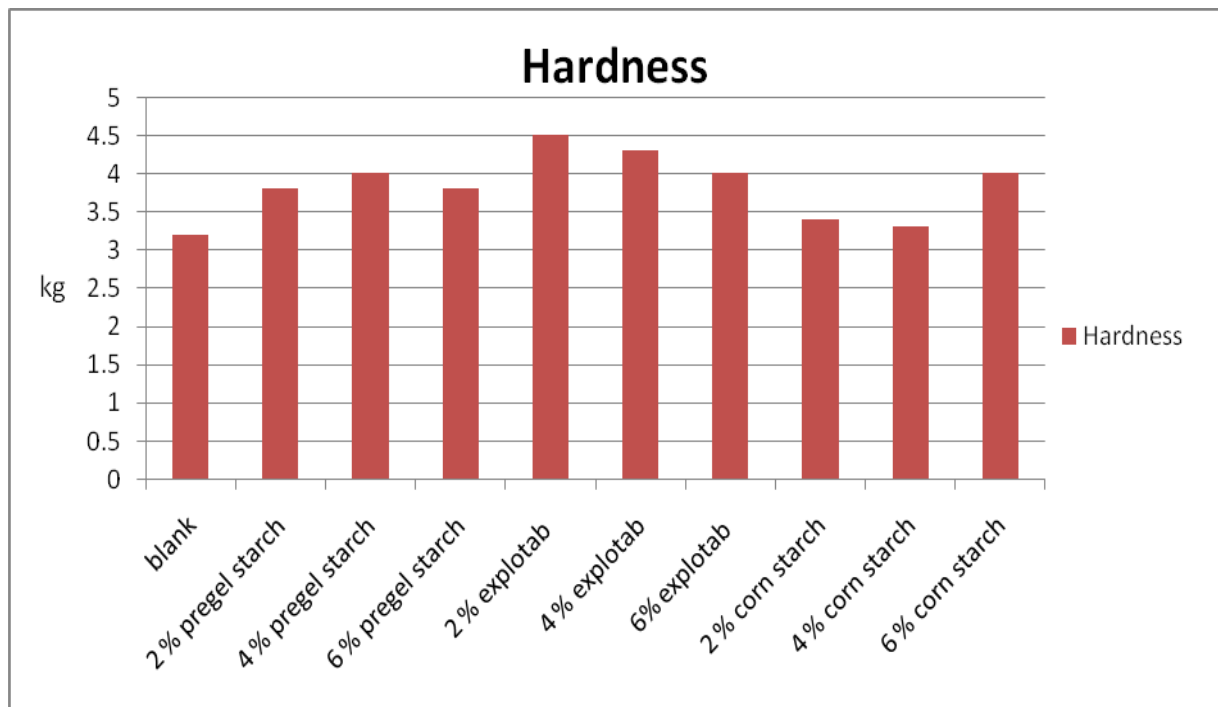
ตารางที่ 33 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวชนิดต่างๆ ที่ความเข้มข้น 2 % , 4% และ 6%

	Blank	pregelatinized starch (วินาที)			Explotab (วินาที)			Corn starch (วินาที)		
		2%	4%	6%	2%	4%	6%	2%	4%	6%
1	48	31	14	20	28	14	27	70	38	49
2	50	33	18	24	30	16	28	33	37	51
3	56	35	29	26	35	17	30	36	44	57
4	58	37	31	28	38	18	31	64	60	63
5	67	39	32	30	40	21	33	56	71	69
6	78	40	33	36	44	23	34	62	100	96
เฉลี่ย	59.5	35.8	26.2	27.3	35.8	18.2	30.5	53.50	58.33	64.17
SD	11.27	3.49	8.09	5.47	6.08	3.31	2.74	15.41	24.39	17.28

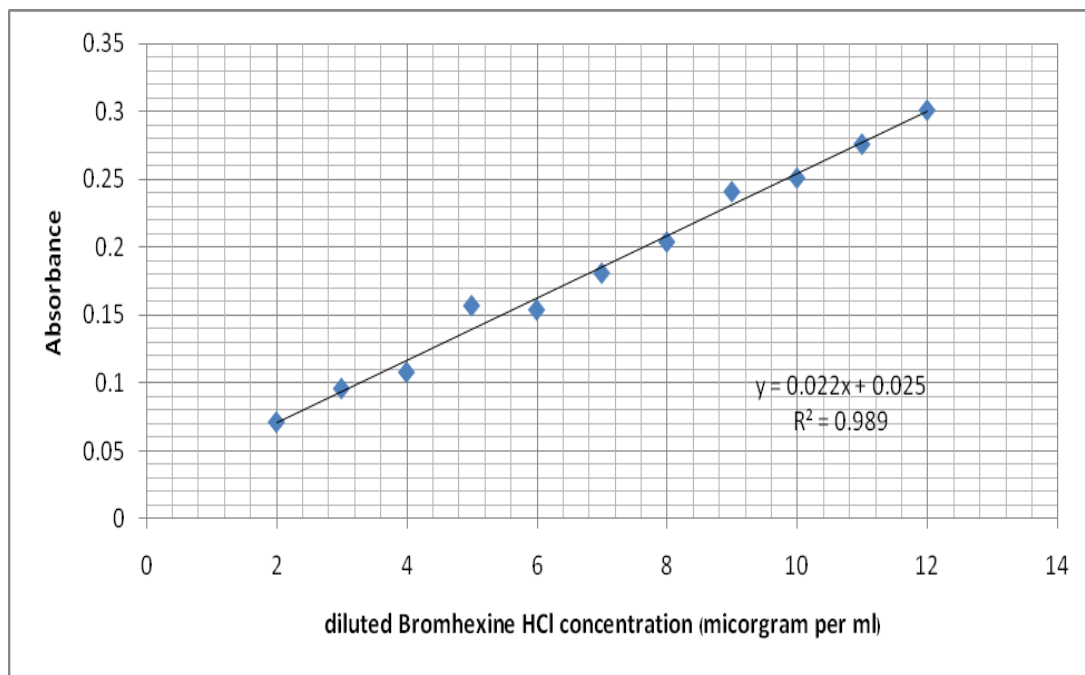


รูปที่ 18 ค่าความกร่อนของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวชนิดต่างๆ ที่ความเข้มข้น 2 %, 4% และ 6%

จากรูปที่ 18 ความกร่อนของยาเม็ดเมื่อไม่ใส่สารช่วยแตกตัวและที่ใส่สารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าว ยามม่อมที่เป็นพรีเจลาตินซ์ explotab และแป้งข้าวโพดมีค่าอยู่ระหว่าง 0.6- 0.9 % โดยมีแนวโน้มว่าการเพิ่ม ปริมาณสารช่วยแตกตัวจะทำให้ค่าความกร่อนของยาเม็ดเพิ่มขึ้นเล็กน้อย อาจเนื่องมาจากสารช่วยแตกตัวที่มี แรงยึดกันน้อยเข้าไปแทนที่ Mannitol ที่มีแรงยึดเกาะกันได้ดีกว่าทำให้ได้ยาเม็ดที่กร่อนขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ไม่มีตำรับใดที่หายาเม็ดที่มีค่าความกร่อนเกินมาตรฐานคือมากกว่า 1% รูปที่ 19 แสดงถึงความแข็งของ ยาเม็ดเมื่อไม่ใส่สารช่วยแตกตัวและที่ใส่สารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าว ยามม่อมที่เป็นพรีเจลาตินซ์ explotab และแป้งข้าวโพดมีค่าอยู่ระหว่าง 3-4.5 kg ซึ่งเป็นค่าใกล้เคียงกับมาตรฐานที่ตั้งไว้คือ 3-6 kg

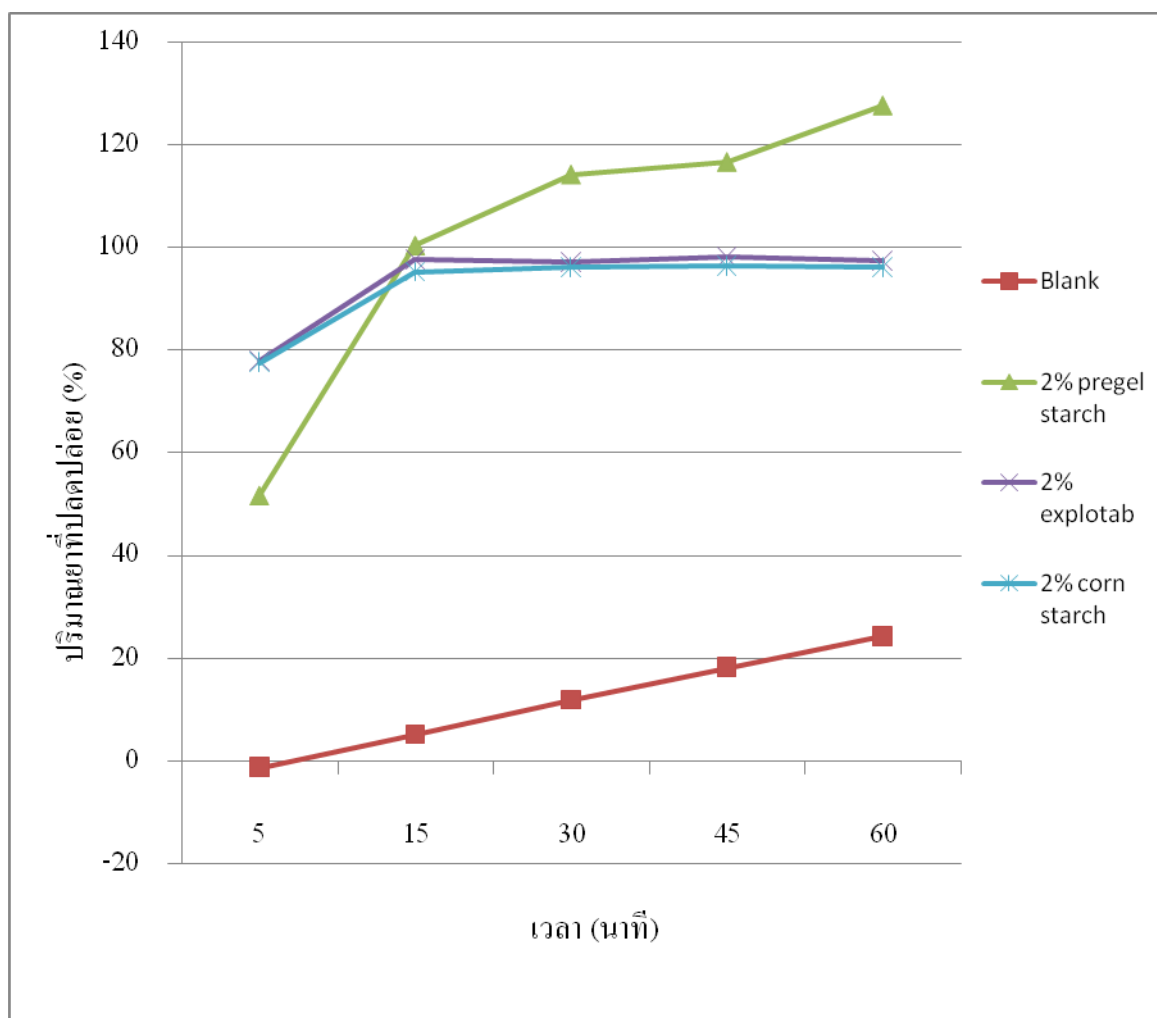


รูปที่ 19 ความแข็งของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวชนิดต่างๆ ที่ความเข้มข้น 2 % , 4% และ 6%



รูปที่ 20 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของ standard bromhexine hydrochloride ($\mu\text{g/ml}$)

รูปที่ 20 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของ standard bromhexine hydrochloride สำหรับใช้ในการทดสอบหา % ปริมาณการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากซึ่งมีสมการของ standard curve เท่ากับ $y = 0.22 X + 0.25$ ค่า R square เท่ากับ 0.989

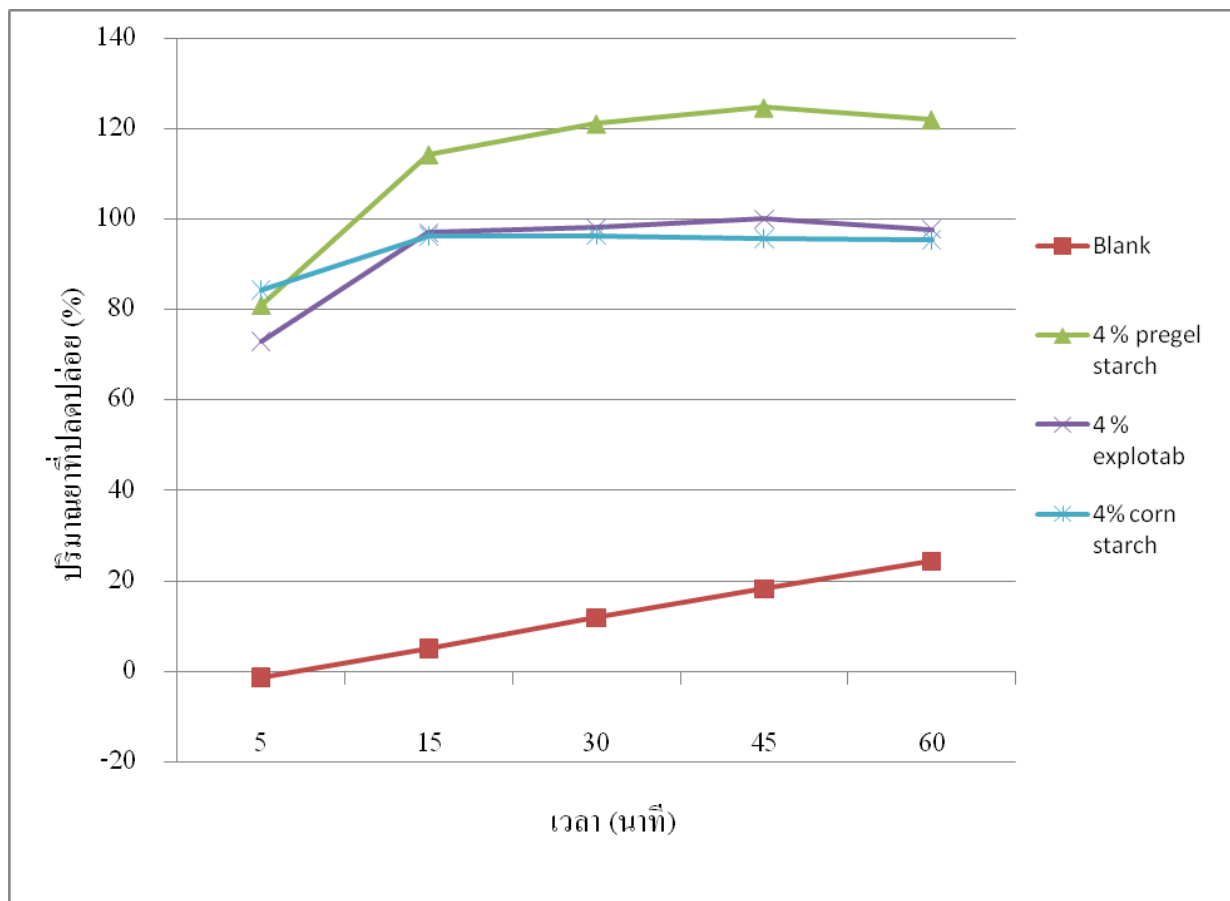


รูปที่ 21 ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวชนิดต่างๆ กันที่ความเข้มข้น 2%

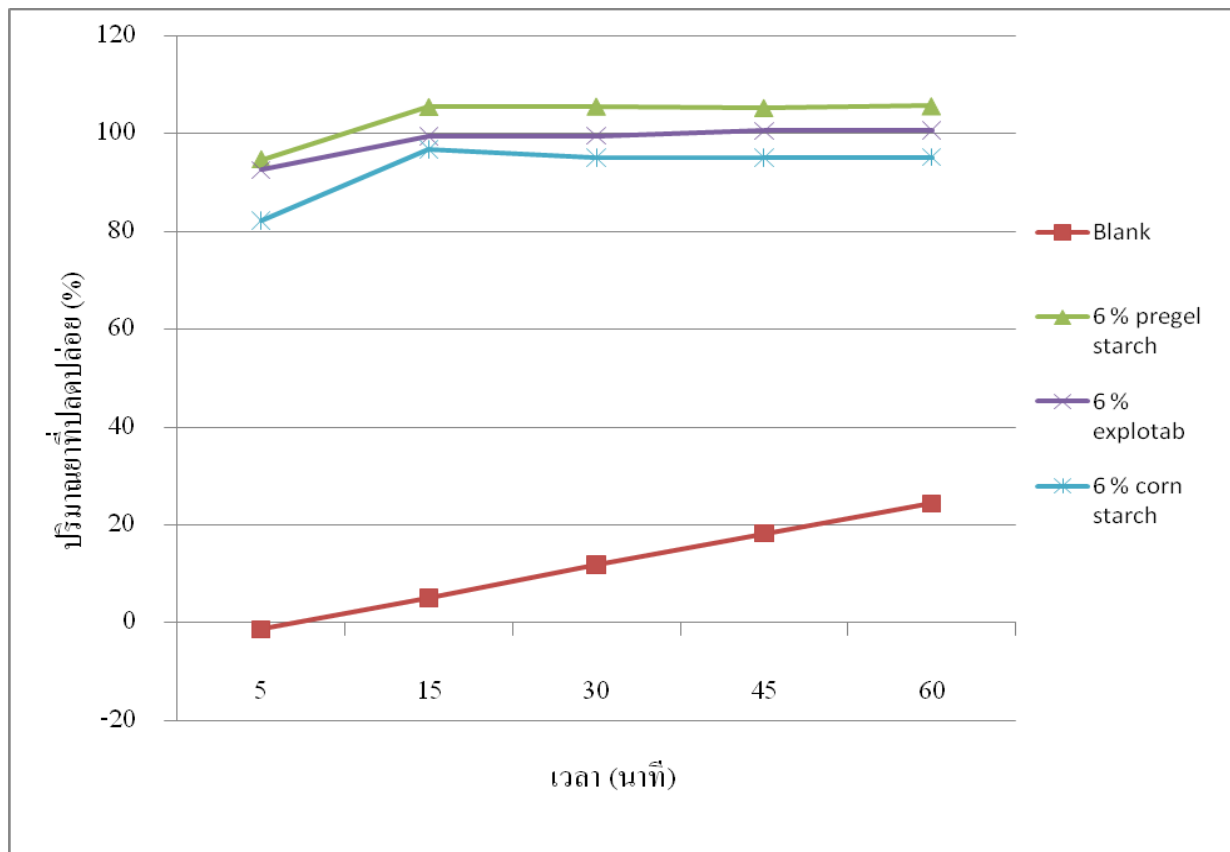
เมื่อใช้สารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยามม่อมที่เป็นพรีเจลลาตินส์, explotab และแป้งข้าวโพดในยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากที่ความเข้มข้น 2 % จะให้การปลดปล่อยยาดังแสดงในรูปที่ 21 การใช้สารช่วยแตกตัวที่เป็นแป้งท้าวยามม่อมที่เป็นพรีเจลลาตินส์ เมื่อเทียบกับสารช่วยแตกตัวที่เป็นแป้งข้าวโพดและ explotab จะให้ปริมาณการปลดปล่อยยาที่ต่ำกว่าในช่วง 5 นาทีแรก แต่เท่ากันเมื่อเวลา 15 นาที ที่เป็นเช่นนี้อาจจะเนื่องจากการปลดปล่อยยาจากแป้งท้าวยามม่อมที่เป็นพรีเจลลาตินส์เมื่อแตกตัวแล้วอาจมี gel barrier เกิดขึ้นบางส่วนและไปขัดขวางการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดในช่วงแรก ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็น explotab ให้การ

ปลดปล่อยใกล้เคียงกับแป้งข้าวโพดและทั้งหมดให้การปลดปล่อยที่มากกว่ายาเม็ดที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัวอย่างชัดเจน

เมื่อใช้สารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยามม่อมที่เป็นพรีเจลลาติไนซ์ explotab และแป้งข้าวโพดในยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากที่ความเข้มข้น 4 % จะให้การปลดปล่อยยาดังแสดงในรูปที่ 22 ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวเป็นแป้งข้าวโพดและ explotab ให้การปลดปล่อยยาที่ใกล้เคียงกัน ส่วนสารช่วยแตกตัวที่เป็นแป้งท้าวยามม่อมที่เป็นพรีเจลลาติไนซ์จะให้ปริมาณการปลดปล่อยยาที่เร็วที่สุด

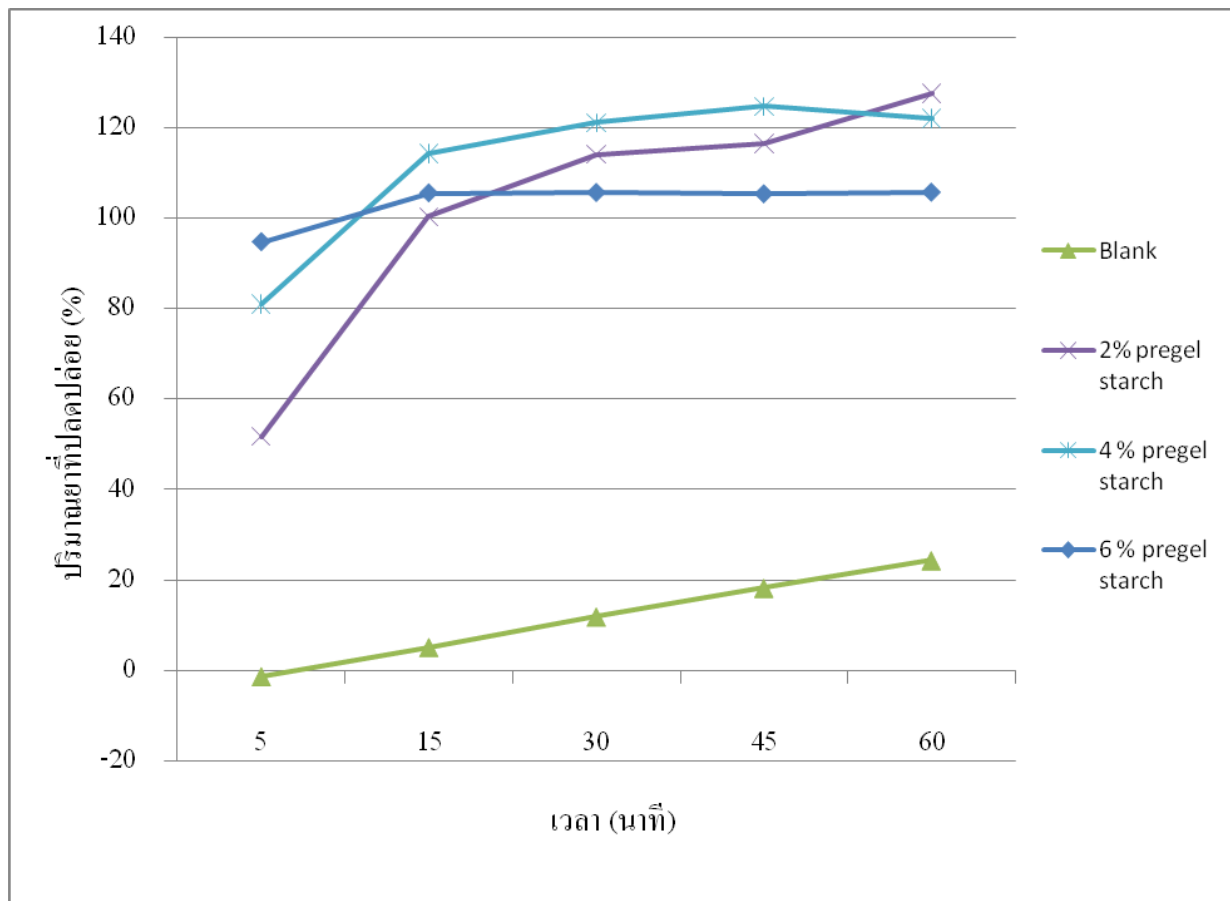


รูปที่ 22 ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวชนิดต่างๆ กันที่ความเข้มข้น 4 %



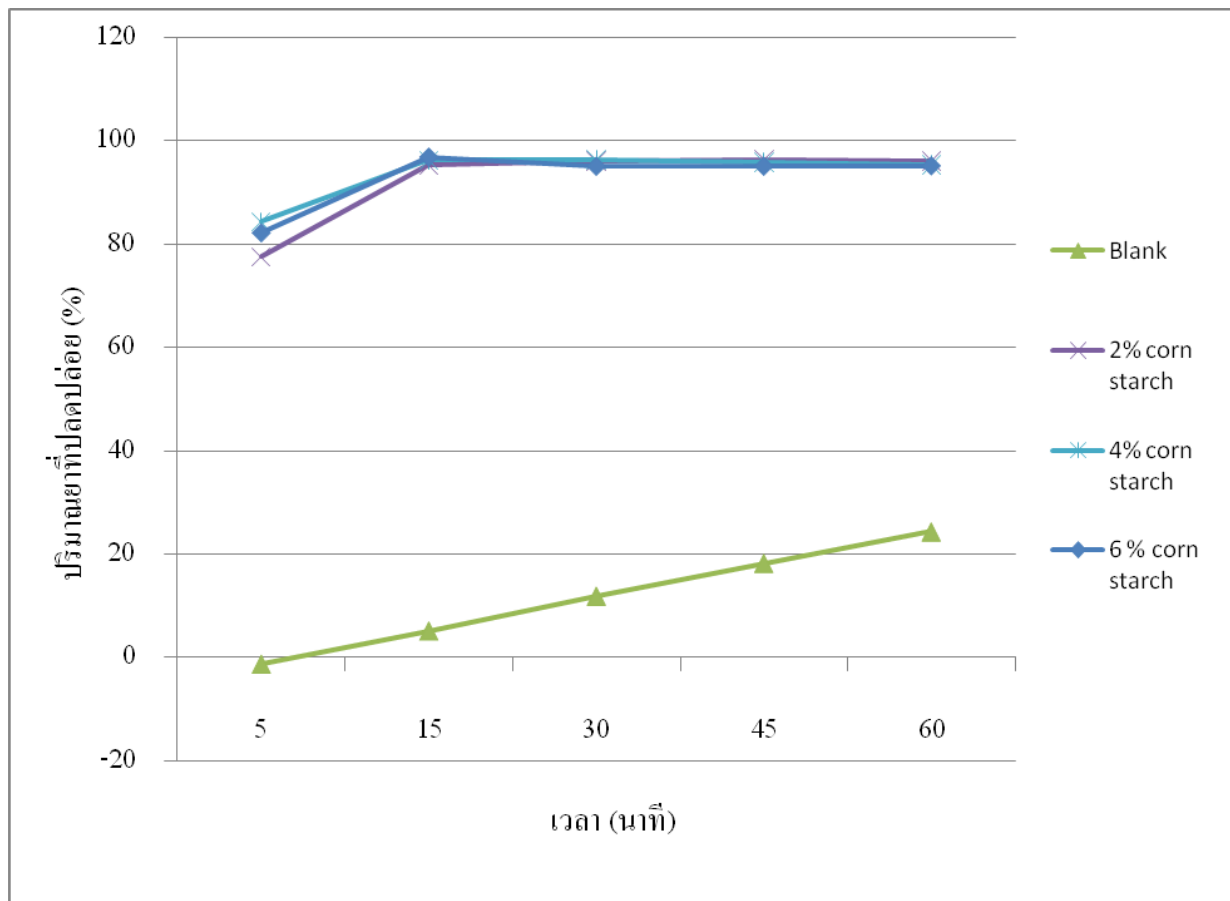
รูปที่ 23 ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวชนิดต่างๆ กันที่ความเข้มข้น 6 %

เมื่อใช้สารช่วยแตกตัวเป็นแป้งท้าวยามม่อมที่เป็นพรีเจลาตินส์ explotab และแป้งข้าวโพดในยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากที่ความเข้มข้น 6% จะให้การปลดปล่อยยาดังแสดงในรูปที่ 22 ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวทั้ง 3 ชนิดให้การปลดปล่อยยาที่ใกล้เคียงกัน



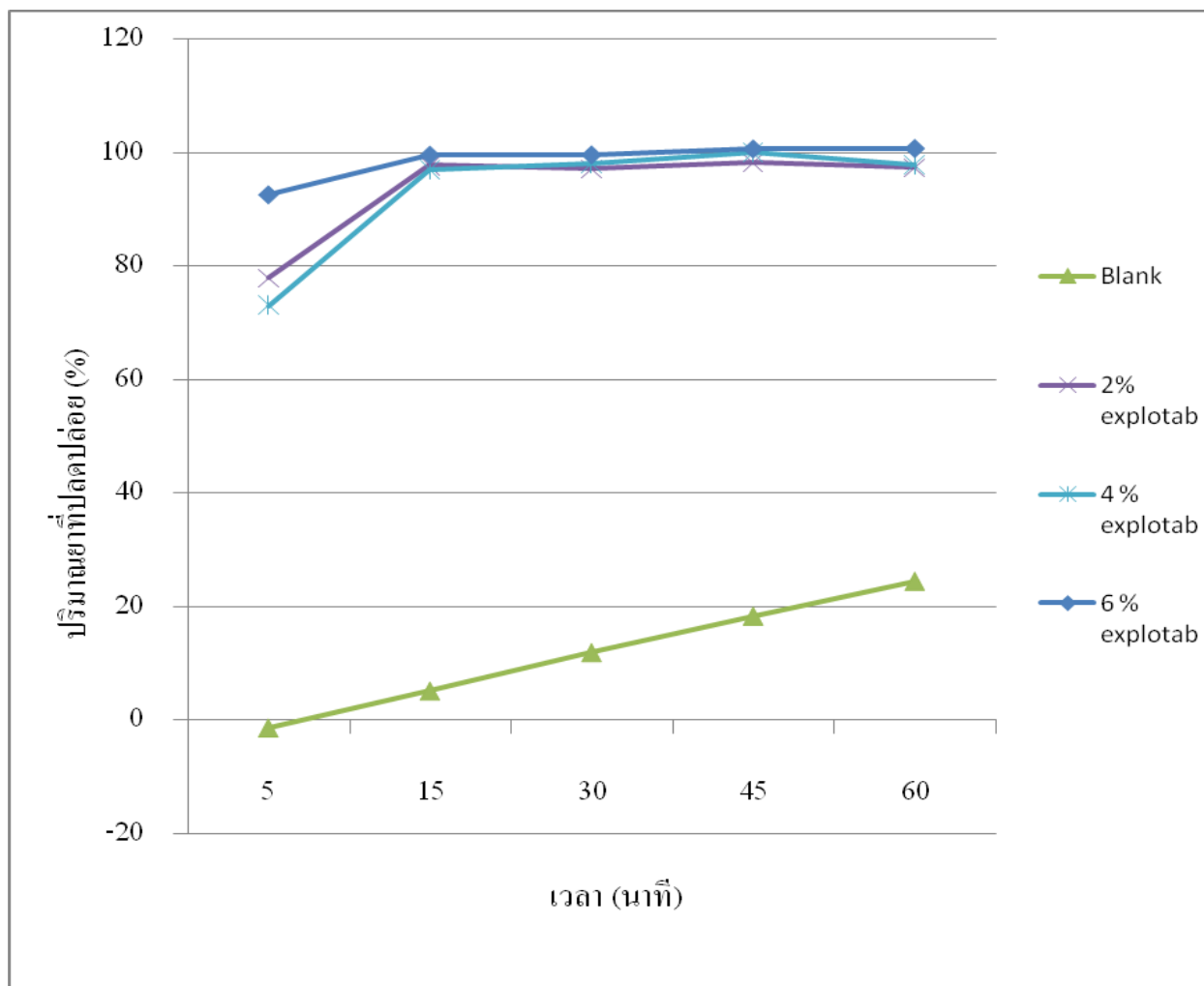
รูปที่ 24 ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากยาเม็ดที่มีแป้งท้าวขาม่มที่เป็นพรีลาเจลตินไนซ์เป็นสารช่วยแตกตัวชนิดที่ความเข้มข้นต่างๆ กัน

ยาเม็ดที่ประกอบด้วยสารช่วยแตกตัวที่เป็นแป้งท้าวขาม่มที่เป็นพรีลาเจลตินไนซ์ที่ความเข้มข้นต่างๆ กันให้การปลดปล่อยตัวยาดังแสดงในรูปที่ 24 ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวที่ความเข้มข้น 2 % ให้ปริมาณการปลดปล่อยตัวยาที่ต่ำที่สุดที่เวลา 5 นาที เมื่อเพิ่มความเข้มข้นที่ใช้มีแนวโน้มว่าจะเพิ่มปริมาณยาที่ปลดปล่อยในช่วงเวลานี้ด้วย ยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวที่มีความเข้มข้นต่างๆ พบว่าให้การปลดปล่อยตัวยาไม่แตกต่างกันมากนักที่เวลา 15-60 นาที

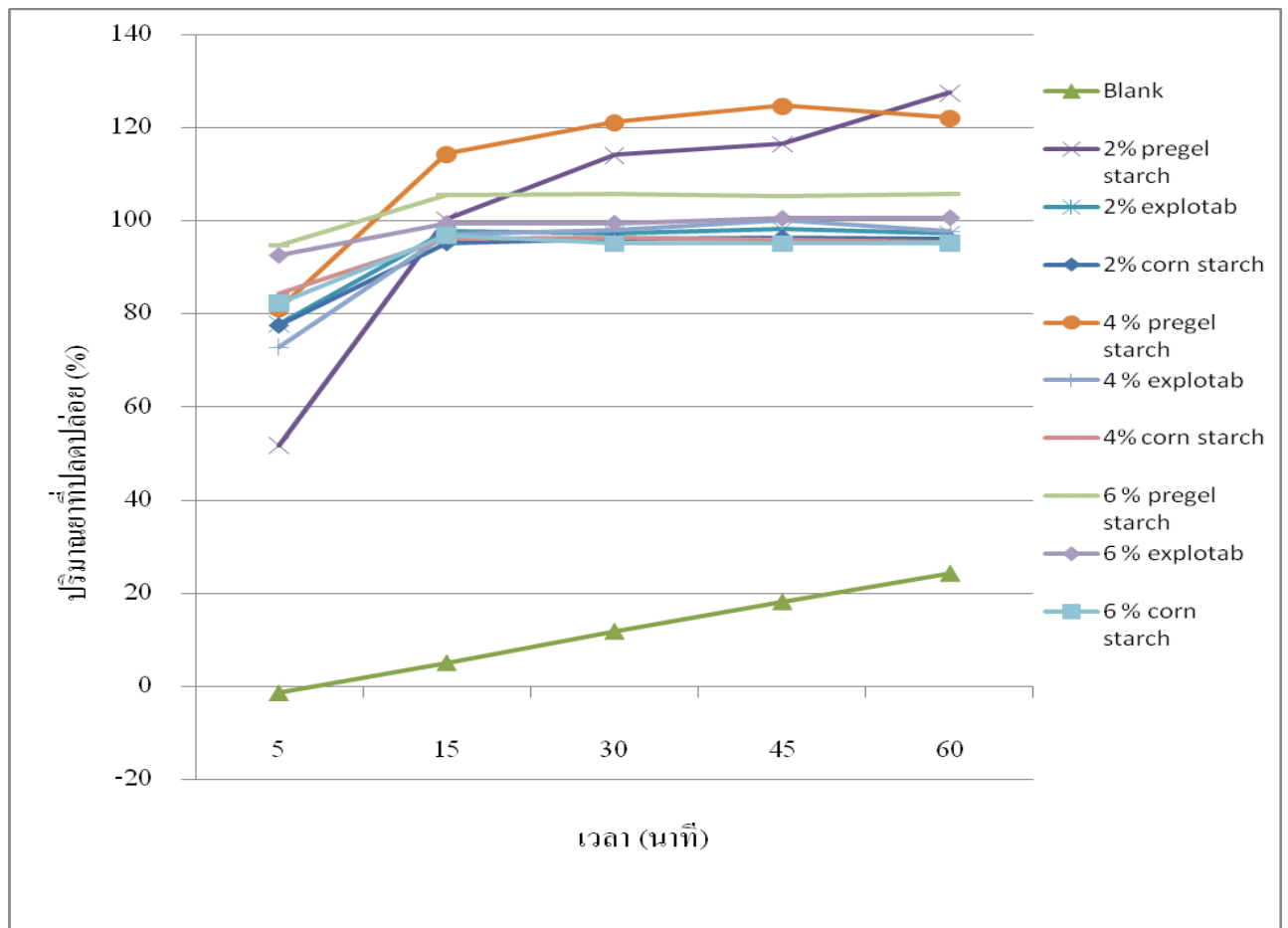


รูปที่ 25 ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากยาเม็ดที่มีแป้งข้าวโพดเป็นสารช่วยแตกตัวชนิดที่ความเข้มข้นต่างกัน
 ยาเม็ดที่ประกอบด้วยสารช่วยแตกตัวที่เป็นแป้งข้าวโพดที่ความเข้มข้นต่างกันให้การปลดปล่อยตัวยาดังแสดงในรูปที่ 25 ยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวที่ความเข้มข้น 2 %, 4% และ 6% ของแป้งข้าวโพดให้การปลดปล่อยที่ไม่แตกต่างกัน

ยาเม็ดที่ประกอบด้วยสารช่วยแตกตัวที่เป็น explotab ที่ความเข้มข้นต่างกันให้การปลดปล่อยตัวยาดังแสดงในรูปที่ 26 ยาเม็ดที่มี explotab ที่ความเข้มข้น 2 %, 4% และ 6 % ให้การปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดที่ใกล้เคียงกันและมากกว่ายาเม็ดที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว



รูปที่ 26 ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากยาเม็ดที่มี explotab เป็นสารช่วยแตกตัวชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กัน



รูปที่ 27 ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากยาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัวชนิดต่างๆที่ความเข้มข้นต่างกัน

เมื่อเปรียบเทียบการใช้สารช่วยแตกตัวชนิดต่างกับปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาดังแสดงในรูป 27 พบว่าโดยส่วนใหญ่จะให้การปลดปล่อยที่ใกล้เคียงกัน และให้การปลดปล่อยที่ดีกว่ายาเม็ดที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว โดยจะปลดปล่อยยาออกมาสมบูรณ์ (100%) หลังจากเวลา 15 นาที

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาปัจจัยของกระบวนการ pregelatinization ที่มีผลต่อคุณสมบัติของแป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการพบว่าแป้งคัดแปรทางกายภาพ pregelatinized arrow root starch ด้วยความร้อน ที่ใช้สถานะที่แตกต่างกันของการเตรียม คือ อุณหภูมิในการให้ความร้อน เวลาในการให้ความร้อน จะให้คุณสมบัติความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตร (Volume swelling) และความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนัก (Weight swelling) ที่แตกต่างกันโดยถ้าอุณหภูมิสูงขึ้นค่าความสามารถในการพองตัวจะสูงขึ้นด้วยแต่ระยะเวลาให้ความร้อนไม่มีผลต่อความสามารถในการพองตัวมากนัก

ความสามารถในการพองตัวโดยปริมาตร (Volume swelling) และความสามารถในการพองตัวโดยน้ำหนัก (Weight swelling) ของแป้งท้าวยายม่อมที่ผ่านกระบวนการ pregelatinization ไม่มีความสัมพันธ์กับเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่ใช้แป้งท้าวยายม่อมที่เป็นพรีเจลาดีนซ์เป็นสารช่วยแตกตัว ทั้งนี้อาจเป็นไปได้ว่ากลไกในการช่วยทำให้ยาเม็ดแตกตัวของแป้งท้าวยายม่อมที่เป็นพรีเจลาดีนซ์ มีกลไกอื่นที่ทำให้ยาเม็ดแตกตัวร่วมด้วย นอกจากกลไกในการพองตัวของเม็ดแป้ง

ส่วนความสามารถในการเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดของแป้งท้าวยายม่อมที่เป็นพรีเจลาดีนซ์ที่ความเข้มข้นระหว่าง 0.5 % - 8 % เมื่อดูประสิทธิภาพในการเป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับสารแตกตัวชนิดอื่นๆ เช่น แป้งท้าวยายม่อมที่ไม่ผ่านกระบวนการ แป้งข้าวโพด และแป้งมันสำปะหลัง พบว่าเมื่อใช้ความเข้มข้นของแป้งท้าวยายม่อมที่เป็นพรีเจลาดีนซ์ในปริมาณต่ำที่ 0.5-2% จะให้การแตกตัวที่ดีกว่าสารดังกล่าวโดยเฉพาะที่ความเข้มข้นที่ 2 % แต่เมื่อใช้ความเข้มข้นที่มากกว่า 2% ในยาเม็ดแป้งท้าวยายม่อมที่เป็นพรีเจลาดีนซ์จะให้การแตกตัวที่ช้ากว่าเมื่อใช้สารช่วยแตกตัวชนิดอื่น เป็นไปได้ว่าผลดังกล่าวอาจเนื่องจากเมื่อใช้ปริมาณแป้งท้าวยายม่อมที่เป็นพรีเจลาดีนซ์ในปริมาณสูงแป้งจะเกิดการพองตัวที่มากเกินไปและทำให้เกิด gel barrier ทำให้การซึมผ่านของน้ำและการแตกตัวของยาเม็ดเกิดได้ยากขึ้นทำให้ยาเม็ดต้องใช้เวลาที่มากขึ้นในการแตกตัว อย่างไรก็ตามยังพบว่ายาเม็ดที่ใช้ explotab เป็นสารช่วยแตกตัวที่ทุกความเข้มข้นจะให้การแตกตัวที่ดีที่สุดมีเปรียบเทียบกับสารชนิดอื่น

การหาสถานะที่เหมาะสมโดยการวิเคราะห์ด้วยวิธี ANN โดยใช้ Input 3 ตัวแปร ได้แก่ time (เวลาที่ใช้ต้มแป้งท้าวยายม่อม) temperature (อุณหภูมิที่ใช้ต้มแป้งท้าวยายม่อม) และ concentration (ความเข้มข้นของแป้งท้าวยายม่อมในตำรับ) ค่า Output ที่ได้คือ disintegration time (DT) พบว่าเวลาที่ใช้ต้มแป้งท้าวยายม่อมและอุณหภูมิที่ใช้ต้มแป้งท้าวยายม่อมมีผลต่อการแตกตัวไม่มาก

ผลจากการใช้โปรแกรมช่วยทำนายผลการทดลองโดยใช้แบบจำลองที่สร้างโดยวิธี ANN สามารถทำนายค่าการแตกตัวของแป้งท้าวยายม่อมได้ถูกต้องมากกว่าวิธี MLR ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความสามารถในการแตกตัวของแป้งท้าวยายม่อมขึ้นกับปัจจัยหลายประการ ทำให้ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการแตกตัวซับซ้อนเกินกว่าจะใช้ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงอย่างเช่น MLR ในการอธิบายได้ทั้งหมด ดังนั้น ANN ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้สำหรับการสร้างความสัมพันธ์ที่ซับซ้อนและไม่เป็นเส้นตรง จึงสามารถนำมาใช้ได้ ในกรณีนี้ แม้ว่าตัวแปรทั้ง 3 ตัว จะส่งผลกับการทำนายค่าการแตกตัวของยาทั้งสิ้น แต่เวลาและอุณหภูมิมีผลต่อการแตก

ตัวไม่มาก เพราะฉะนั้นทางกลุ่มผู้ทำการทดลองจึงเลือกใช้เวลา และอุณหภูมิที่ใช้พลังงานน้อยที่สุดมาทำการทดลองต่อ เพื่อเป็นการประหยัดพลังงาน คือ ใช้อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส และใช้เวลา 1 ชั่วโมง

สูตรตำรับยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากที่ต้องการในงานวิจัยนี้คือ ยาเม็ดที่มีเวลาที่ใช้ในการแตกตัวภายใน 1 นาที มีความแข็งอยู่ระหว่าง 3-6 kg และมีค่า friability น้อยกว่า 1% การเตรียมยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากเตรียมโดยวิธีตอกตรง แรงตอกอัดและเวลาคงค้างที่ใช้ในการเตรียมมีผลต่อเวลาในการแตกตัวของยาเม็ด แรงตอกอัดและเวลาคงค้างที่เหมาะสมคือความแรงที่ 0.5 ตันเวลาคงค้าง 5 วินาที ในการพัฒนาสูตรตำรับพบว่าการเพิ่มปริมาณ avicel ในตำรับจะให้เม็ดยาที่มีความแข็งเพิ่มขึ้นและเวลาในการแตกตัวที่เร็วขึ้น เนื่องจาก avicel เป็นสารที่ช่วยในการยึดเกาะสำหรับการตอกตรง และยังมีคุณสมบัติช่วยในการแตกตัวของยาเม็ดอีกด้วย

ส่วนการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก เมื่อเปรียบเทียบการใช้สารช่วยแตกตัวชนิดต่างกับกับปริมาณยาที่ปลดปล่อยออก พบว่าให้การปลดปล่อยที่ใกล้เคียงกัน และให้การปลดปล่อยที่ดีกว่ายาเม็ดที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว โดยจะปลดปล่อยยาออกมาสมบูรณ์ (100%) หลังจากเวลา 15 นาที

เอกสารอ้างอิง

1. ณรงค์ สาริสุต, ทัดทรง ท้วทพิย, มนัษฐลิ นิติพน, ยุพิน รุ่งเวชวิฒวิทยา, ฤดี เสาวคนั และ อำพล ไมตรีเวช. ยาเม็ด พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โอ.เอส.พริ้นตังเฮ้าส์; 2543.
2. กล้าณรงค์ ศรีรอด และ เกื้อกุล ปิยะจอมขวัญ, เทคโนโลยีของแป้ง. พิมพ์ครั้งที่ 2. สำนักพิมพ์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์, กรุงเทพ, 2543, 292 หน้า.
3. ไกรสีห์ อัมพรายน, กรณีศึกษาการวิจัยและพัฒนายาเตรียมรูปแบบของแข็ง เล่ม 1, คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2549, หน้า 78.
4. พัศนัย อรรถพรพิทักษ์, สมบัติทางเคมีและทางกายภาพของสตาร์ชแท็บเลต Tacca leontopetaloides Ktze, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2546.
5. Rowe RC., Sheskey P J., and Owen SC. Handbook of Pharmaceutical excipients 5th edition, 2006. p.725-730.
6. Peck GE., Baley GJ., McCurdy VE. And Banker GS. Tablet Formulation and design. Edited. by Lieberman. HA., Lachman L.and Schwartz JB. In Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 1. Marcel. Dekker:. New York. 1989.
7. Bandari S, Mittapalli RK , Gannu R and Rao YM. Orodispersible tablets : an overview. Asian J Pharm ; 2008 : 2-11.
8. Venkatesh DP, Geetha Rao CG. Formulation of taste masked oro-dispersible tablets of ambroxol hydrochloride. Asian J Pharmaceutics 2008; 2: 261-264.
9. Yourong F, Shicheng Yang, Seong Hoon Jeong, Susumu Kimura, Kinam Park. Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies. 2004. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 21(6):433–475 (2004).
10. Van de Waterbeemd H, Smith DA, Beaumont K, Walker DK. Property-based design: Optimisation of drug absorption and pharmacokinetics. J Med Chem 2001; 44:1313–1333.
11. Hansch C, Fujita T. Rho-sigma-pi analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. J Am Chem Soc 1964; 86:1616-1626.
12. Gabrielsson J, Sjöström M, Lindberg NO, Pihl AC, Lundstedt T. Multivariate methods in the development of a new tablet formulation: excipient mixtures and principal properties. Drug Dev Ind Pharm. 2006; 32(1):7-20.
13. Gabrielsson J, Sjöström M, Lindberg NO, Pihl AC, Lundstedt T. Robustness testing of a tablet formulation using multivariate design. Drug Dev Ind Pharm. 2006;32(3):297-307.
14. Kiefer J. Optimum experimental designs. J Royal Statis Soc B. 1959; 21:272-304.

15. Bagul SU. Current Status of Tablet Disintegrants: A Review. *Pharmaceutical Information*. 2006;Vol. 4 Issue 4.
16. Liberman H.A., Lachman L. and Schawstr J.B., *Pharmaceutical Dosage forms, tablets*, vol 2, 1989, 173-177.
17. Rangasamy M., Ayyasamy B., Raju S., Gummadevelly S. Design and evaluation of the fast dissolving tablet of terbutaline sulfate. *Asian journal of pharmaceutics* 2009; 3(3): 215-217.
18. Abdelbary A, Elshafeey AH, ZidanG. Comparative effects of different cellulosic-based directly compressed orodispersable tablets on oral bioavailability of famotidine. *Carbohydrate Polymers*, 2009; 77(4):799-806.
19. Mehta S, De Beer T, Remon JP, Vervaet C. Effect of disintegrants on the properties of multiparticulate tablets comprising starch pellets and excipient granules. *Int J Pharm*. 2012; 422(1-2):310-7.
20. Mehta S, Beer TD, Remon JP, Vervaet. Effect of disintegrants on the properties of multiparticulate tablets comprising starch pellets and excipient. *Int. J. Pharm.*2012, 422(1–2):310–317.
21. Elkhodairy KA, Hassan MA, Afifi SA. Formulation and optimization of orodispersible tablets of flutamide. *Saudi Pharmaceutical Journal*, In Press, Corrected Proof, Available online 9 February 2013.
22. Kearney P The Zydis Oral Fast-dissolving Dosage Form. In : Rathbone MI, Hadgraf J and Robert MS, editors *Modified-release delivery technology*. New York and Basel . Marcel Dekker ; 2003 : 191-201
23. Bhowmik D, Krishnakanth CB, Pankaj R, Chandira M. Fast Dissolving Tablet: An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2009, 1(1): 163-177.
24. สุชาดา พิริยะประสาธน์, ธนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์, สุวรรณิ พนมสุข. การพัฒนาแบบจำลอง QSPR ของค่าการซึมผ่านผิวหนังมนุษย์โดยใช้ topological indices ร่วมกับวิธี artificial neural network. *คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร*;2548
25. สุชาดา พิริยะประสาธน์. เอกสารประกอบการสอนเรื่อง เครือข่ายประสาทเทียมในระบบนำส่งยา. *ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร*.
26. Gubbi S and Jarag R.. Liquid solid Technique for enhancement of Dissolution properties of Bromhexine hydrochloride. *Research Pharm and Tech*. 2(2) 2009:382-386.

27. Food Network Solution. mannitol [online] . Available from : URL :

<http://foodnetworksolution.com/vocab/word/1319>.