

โครงการวิจัย

เรื่อง



การพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล

โดยวิธีการหาผลเลิศ

Optimization in Development

of

Paracetamol Syrup Formulation

โดย

นาย นิมิตร วรกุล
นาย วิบูล วงศ์ภูวรักษ์

สโม

เลขที่.....	AS 199.F14 X64 2019.01.1
เลขทะเบียน.....	017710
.....	1/2 ส.ค. 2536

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่
ประเภททุนอุดหนุนการวิจัยสำหรับนักวิจัยใหม่ ปี พ.ศ. 2534

บทคัดย่อ

การศึกษาใ้มุ่งจะพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลโดยประยุกต์ใช้วิธีการหาผลเลิศ ตัวทำละลายร่วมที่ใช้ได้แก่ พอลิเอธิลีนไกลคอล 4000 (Polyethylene glycol 4000) พรอพิลีนไกลคอล (Propylene glycol) ซอร์บิทอล (Sorbitol) กลีเซอรอล (Glycerol) น้ำเชื่อม USP (Syrup USP) และน้ำ วางแผนการทดลองโดยใช้ Central Composite Design ซึ่งมีตัวแปรอิสระ 4 ตัว คือ ปริมาณพอลิเอธิลีนไกลคอล 4000 พรอพิลีนไกลคอล ซอร์บิทอล และกลีเซอรอล ทำการทดลอง 18 สูตรตำรับ แล้วนำมาวัดค่าการละลายของพาราเซตามอลในแต่ละสูตรตำรับที่อุณหภูมิห้อง ข้อมูลที่ได้ สามารถนำไปวิเคราะห์หาสมการถดถอยที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของตัวทำละลายร่วมกับค่าการละลายได้ ส่วนรสและราคาสามารถนิยามได้โดยตรงจากข้อมูลของตัวทำละลายแต่ละตัว เมื่อทราบความสัมพันธ์ทางคณิตศาสตร์แล้วจะสามารถจำลองสถานการณ์ โดยใช้คอมพิวเตอร์ เพื่อหาสูตรตำรับที่สอดคล้อง กับความต้องการของผู้ใช้แต่ละรายได้โดยอัตโนมัติ เมื่อทดลองยืนยันผลการทำนายด้วยการวัดค่าการละลายของสูตรตำรับพบว่า ค่าการละลายสอดคล้องกับค่าที่ทำนายไว้ ทั้งนี้ได้แสดงโปรแกรมที่ใช้จำลองสถานการณ์ไว้ด้วย

ABSTRACT

This study aims at developing paracetamol syrup formulation by applying optimization technique. Cosolvents compose of polyethylene glycol 4000 (PEG 4000), propylene glycol (PG), sorbitol (S), glycerol (G), syrup, and water. The experimental design used central composite design of 18 formulations with 4 independent variables, i.e., PEG 4000, PG, S and G.

The solubility of paracetamol in each formulation was measured at room temperature, and the mathematical model describing the relationship between the cosolvent amounts and solubilities is determined by regression analysis. Meanwhile, taste and price could be calculated directly from the available information of each cosolvent. From these relationships, simulation on computer could be performed to achieve the most desirable formulation automatically. The solubility results is also validated to be reliable. The software listing is also shown.

KEY WORDS

Paracetamol; Syrup; Regression; Cosolvent; Automated formulation; Simulation PEG 4000; Propylene Glycol; Sorbitol; Glycerol

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	
บทคัดย่อ	
บทนำ	1
วัสดุ อุปกรณ์ และวิธีการทดลอง	2
ผลการทดลอง	6
สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง	15
เอกสารอ้างอิง	17
ภาคผนวก ก	19
ภาคผนวก ข	20
ภาคผนวก ค	22

บทนำ

พาราเซตามอล (Paracetamol) เป็นตัวยาซึ่งใช้แก้ปวด ลดไข้ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน รูปแบบยาเตรียมของพาราเซตามอล ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด จะอยู่ในรูปยาเม็ด (tablet) ยาน้ำเชื่อม (syrup) ยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) และ อีลิคเซอร์ (elixir) สำหรับยาเตรียมที่ใช้กับเด็ก มักจะทำอยู่ในรูปของยาน้ำเชื่อมเพื่อให้สะดวกในการรับประทาน

พาราเซตามอล ละลายน้ำได้น้อย แต่จะละลายได้ดีในแอลกอฮอล์ (alcohol) กลีเซอรอล พอลิธินไกลคอล (1) ซึ่งในรูปแบบยาเตรียม อีลิคเซอร์สามารถเตรียมได้โดยใช้แอลกอฮอล์เป็นตัวทำละลายร่วม แต่สำหรับในรูปแบบยาน้ำเชื่อมสำหรับเด็ก การใช้แอลกอฮอล์เป็นตัวทำละลายจะไม่เหมาะสมเนื่องจาก แอลกอฮอล์ จะทำให้เกิด hypoglycemia (1) ในเด็กได้ ดังนั้นการเตรียมยาน้ำเชื่อม จึงจำเป็นต้องใช้ตัวทำละลายร่วมเพื่อช่วยในการละลายตัวยาพาราเซตามอล (2,3,4)

การเลือกตัวทำละลายร่วมที่เหมาะสมเป็นสิ่งจำเป็น เพราะต้องคำนึงถึงรส ราคา และความปลอดภัยเป็นหลัก ตัวทำละลายชนิดหนึ่งซึ่งมีผู้นำมาใช้ก็คือ พอลิเอธิลีนไกลคอล ซึ่งส่วนใหญ่ใช้เป็นส่วนประกอบในยาที่ใช้ภายนอกเช่น ครีม โลชั่น (1) นอกจากนี้ยังใช้เป็นตัวทำละลายสำหรับตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยโดยทำในรูปแบบ solid dispersions (5) หรือใช้ในรูปตัวทำละลายในตำรับยาน้ำเชื่อมของพาราเซตามอล (6) ในตำรับของโรงพยาบาลต่าง ๆ แต่การศึกษาถึงผลของการใช้ พอลิเอธิลีนไกลคอล ในระยะยาวต่อร่างกายจะมีความเป็นพิษมากน้อยเพียงใดยังมีน้อย ดังนั้นการใช้ พอลิเอธิลีนไกลคอล จึงควรใช้ในปริมาณน้อยที่สุดแล้วใช้ตัวทำละลายอื่นคือ กลีเซอรอล พอลิธินไกลคอล ซอร์บิทอล น้ำและน้ำเชื่อม ช่วยในการละลาย

จากปัญหาดังกล่าวการตั้งตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล เพื่อให้ได้ตำรับที่เหมาะสมทั้งในด้าน การละลาย รส ราคา และความปลอดภัย จึงเป็นสิ่งที่จะต้องอย่างยิ่ง เทคนิควิธีการหาผลเลิศ (7-14) เป็นวิธีการที่จะช่วยให้การพัฒนาสูตรตำรับทำได้ง่ายขึ้นอย่างเป็นระบบ อีกทั้งยังประหยัดเวลาและค่าใช้จ่าย ซึ่งการวิจัยครั้งนี้ จะได้นำวิธีดังกล่าวมาใช้ในการพัฒนาสูตรยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ให้ได้ตำรับที่สามารถปรับเปลี่ยนสูตรได้ตามความต้องการของผู้ผลิต

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเป็นแนวทางในการประยุกต์ใช้วิธีการหาผลเลิศ สำหรับการพัฒนาสูตรตำรับต่าง ๆ ต่อไป
2. เพื่อให้ได้มาซึ่งสูตรตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ที่สามารถปรับสูตรตำรับให้สอดคล้องกับความต้องการของผู้ผลิตแต่ละรายได้

วัสดุ อุปกรณ์และวิธีการทดลอง

สารเคมี

- 1.Paracetamol powder
- 2.Polyethylene Glycol 4000
- 3.Propylene glycol
- 4.Sorbitol
- 5.Glycerol
- 6.Syrup USP

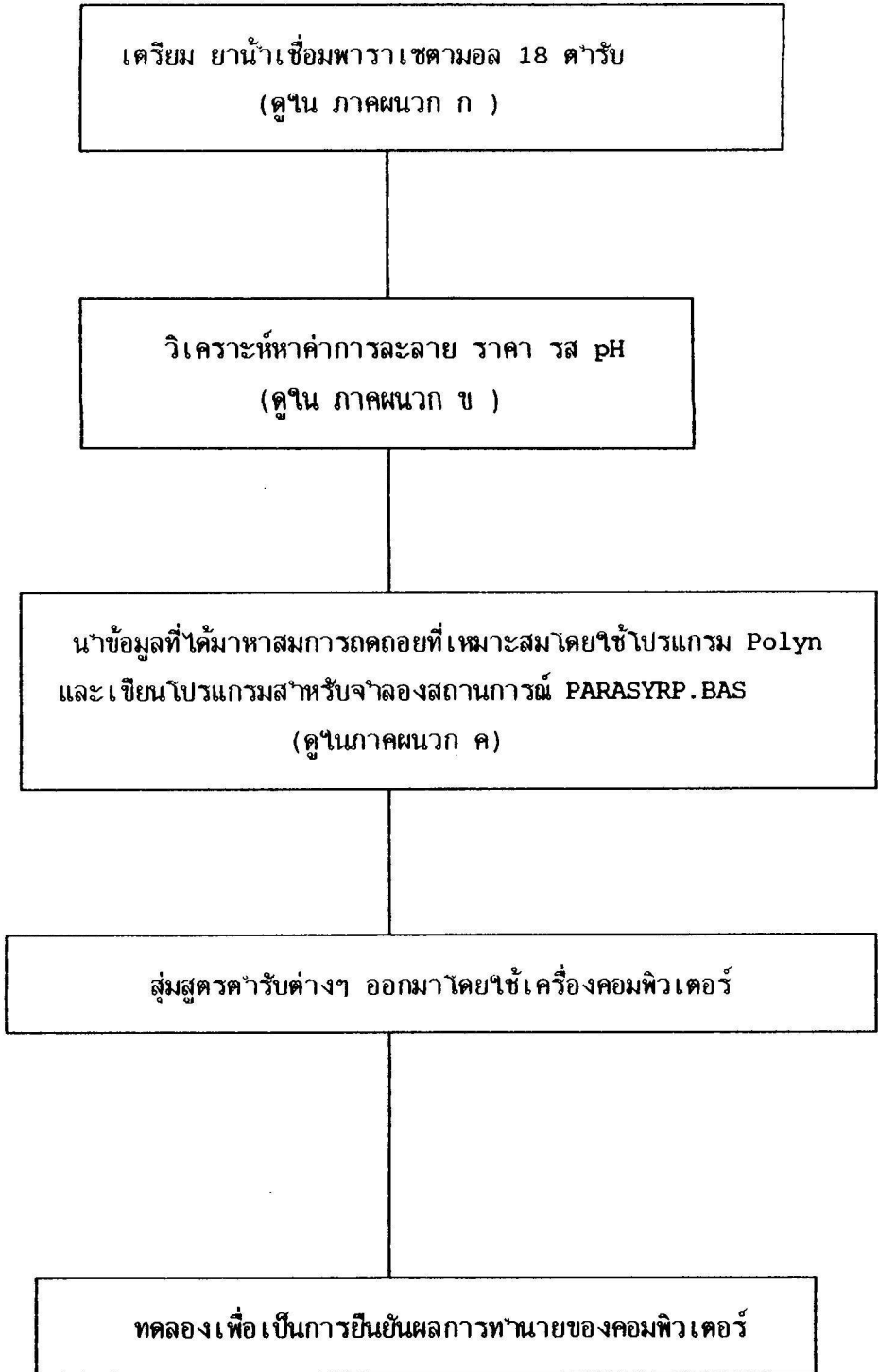
สารเคมีทุกชนิดมาจาก บริษัท วิทยาศาสตร์ จำกัด

เครื่องมือ

- 1.UV Spectrophotometer
DU^R 64 Beckman Instruments,Inc. U.S.A.
- 2.pH meter
Model SA520 Orion Reseach,Inc.

วิธีการทดลอง

แผนผังสรุปขั้นตอนการทดลอง



การออกแบบการทดลองและการวิเคราะห์สมการถดถอย

สูตรตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลจำนวน 18 ตำรับได้ถูกออกแบบมาเพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับวิธีการหาผลเลิศ โดยมีตัวแปรอิสระ 4 ชนิด คือ X, Y, U, Z ตามลำดับ

X ปริมาณพอลิเอธิลีนไกลคอล (กรัม)

Y ปริมาณพอร์ฟิลีนไกลคอล (มิลลิลิตร)

U ปริมาณซอร์บิทอล (มิลลิลิตร)

Z ปริมาณกลีเซอรอล (มิลลิลิตร)

ในที่นี้ใช้น้ำเชื่อม USP เป็นตัวปรับปริมาตร การที่ปริมาณของน้ำเชื่อมขึ้นกับปริมาณของตัวพาละลายชนิดอื่น ๆ จึงไม่ถึงว่าน้ำเชื่อมเป็นตัวแปรอิสระสำหรับการวิเคราะห์สมการถดถอยในกรณีนี้ จึงไม่ได้นำมาใช้เพื่อการศึกษาตัวแบบสำหรับการวิเคราะห์สมการถดถอย (แต่โดยข้อเท็จจริงแล้ว น้ำเชื่อมจะส่งผลกระทบต่อความละลายของพาราเซตามอลด้วย)

ในการออกแบบการทดลองให้ค่า standard error ของพารามิเตอร์ที่ได้จากการวิเคราะห์สมการถดถอยให้มีค่าต่ำที่สุด การใช้ Central Composite Design จะเป็นวิธีหนึ่งซึ่งนิยมใช้กันมากดังนั้น สูตรตำรับ 18 สูตรจึงเลียนแบบวิธี Central Composite Design (7-11) และตรวจสอบความเชื่อถือได้ของสมการถดถอยโดยทดลองผลิตตำรับที่ได้จากการทำนาย แล้วเปรียบเทียบค่าที่วัดได้จริงกับค่าที่ได้จากการทำนาย

ในการวิเคราะห์สมการถดถอย จะใช้โปรแกรม POLYN เพื่อศึกษาตัวแบบดังกล่าวออกมาโดยอัตโนมัติ ตามหลักการดังที่กล่าวไว้แล้ว

ข้อกำหนดในการวัดผลการทดลอง

ในการเตรียมตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล จำนวน 50 มิลลิลิตร จะเตรียมเป็น 2 ชุดๆละ 18 ตำรับ โดยชุดที่ 1 จะมีการเติม พงยาพาราเซตามอล มากเกินพอเพื่อที่จะทำการวัดค่าการละลายสูงสุดในตัวพาละลายร่วมตำรับนั้นๆ โดยใช้เครื่อง UV Spectrophotometer ทำการวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 295 นาโนเมตร ส่วนชุดที่ 2 จะใช้พงยาพาราเซตามอล 1.2 กรัมต่อ 50 มิลลิลิตร แล้วนำไปทำการวัดค่า pH ค่าความวากา และรส นำข้อมูลที่ได้ทั้งหมดมาหาสมการถดถอยที่เหมาะสม โดยใช้โปรแกรม Polyn เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระซึ่ง ได้แก่ ปริมาณของพอลิเอธิลีนไกลคอล 4000 พอร์ฟิลีนไกลคอล ซอร์บิทอล และกลีเซอรอล กับ ตัวแปรตามซึ่งได้แก่ การละลายของพาราเซตามอล pH รส และวากา จากสมการที่ได้จะทำการสุ่มสูตรตำรับออกมา โดยใช้คอมพิวเตอร์เป็นตัวสุ่ม และ เป็นตัวคัดสูตรตำรับโดยการกำหนดให้คะแนน ในด้านต่าง ๆ ตามที่เราต้องการ ซึ่งสามารถเน้นความสำคัญตามที่ต้องการได้

ตัวอย่างต่อไปนี้(ตารางที่ 1)เป็นตัวอย่างของระดับค่าต่าง ๆ ของตัวแปรอิสระ 4 ตัว ซึ่งสามารถแปลงสเกลให้อยู่ในช่วงของการทดลองจริงได้ ในกรณีของตัวรับ 17 และ 18 จะเป็นการทดลองซ้ำ เพื่อประเมินความแม่นยำของวิธีการวัดข้อมูล

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการออกแบบการทดลองแบบ Central Composite Design*

ตัวรับที่	X	Y	U	Z
1	-1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1	+1
3	-1	+1	-1	+1
4	+1	+1	-1	-1
5	-1	-1	+1	+1
6	+1	-1	+1	-1
7	-1	+1	+1	-1
8	+1	+1	+1	+1
9	+1.6	0	0	0
10	-1.6	0	0	0
11	0	+1.6	0	0
12	0	-1.6	0	0
13	0	0	+1.6	0
14	0	0	-1.6	0
15	0	0	0	+1.6
16	0	0	0	-1.6
17	0	0	0	0
18	0	0	0	0

* ข้อกำหนดในการแปลงค่าในตารางนี้ไปเป็นค่าปริมาณสารต่าง ๆ ในตัวรับเป็นดังนี้
+1.6 --> 7.2 , +1 --> 6.0 , 0 --> 4.0 , -1.0 --> 2.0 , -1.6 --> 0.8

ผลการทดลอง

ผลการทดลองวัดคุณสมบัติของ สูตรตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ตามแบบ
Central Composite Design แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการทดลองโดยวิธี Central Composite Design

ตำรับ	X	Y	U	Z	ราคา	การละลาย* pH	รส	
1	2.02	2.00	2.00	2.00	2.82	1047.70	6.16	0.89
2	6.06	2.00	2.00	6.00	4.90	2282.40	6.50	0.65
3	2.05	6.00	2.00	6.00	3.74	1488.30	6.58	0.47
4	6.02	6.00	2.00	2.00	4.57	2287.40	6.78	0.37
5	2.03	2.00	6.00	6.00	4.07	1189.50	6.35	0.12
6	6.00	2.00	6.00	2.00	4.90	1741.70	6.32	0.65
7	2.03	6.00	6.00	2.00	3.73	1255.90	6.46	0.47
8	6.00	6.00	6.00	6.00	5.81	2383.00	6.55	0.23
9	7.21	4.00	4.00	4.00	5.49	2204.40	6.56	0.42
10	0.81	4.00	4.00	4.00	3.17	1150.30	6.48	0.70
11	4.02	7.20	4.00	4.00	4.54	1814.20	6.44	0.28
12	4.02	0.80	4.00	4.00	4.09	1346.50	5.99	0.84
13	4.01	4.00	7.20	4.00	4.81	1590.90	6.38	0.50
14	4.01	4.00	0.80	4.00	3.82	1627.10	6.42	0.62
15	4.03	4.00	4.00	7.20	4.82	1772.90	6.43	0.50
16	4.02	4.00	4.00	0.80	3.82	1492.30	6.53	0.62
17	4.08	4.00	4.00	4.00	4.34	1675.40	6.37	0.56
18	4.04	4.00	4.00	4.00	4.33	1681.40	6.35	0.56

* มิลลิกรัม/50 มิลลิลิตร

ราคา

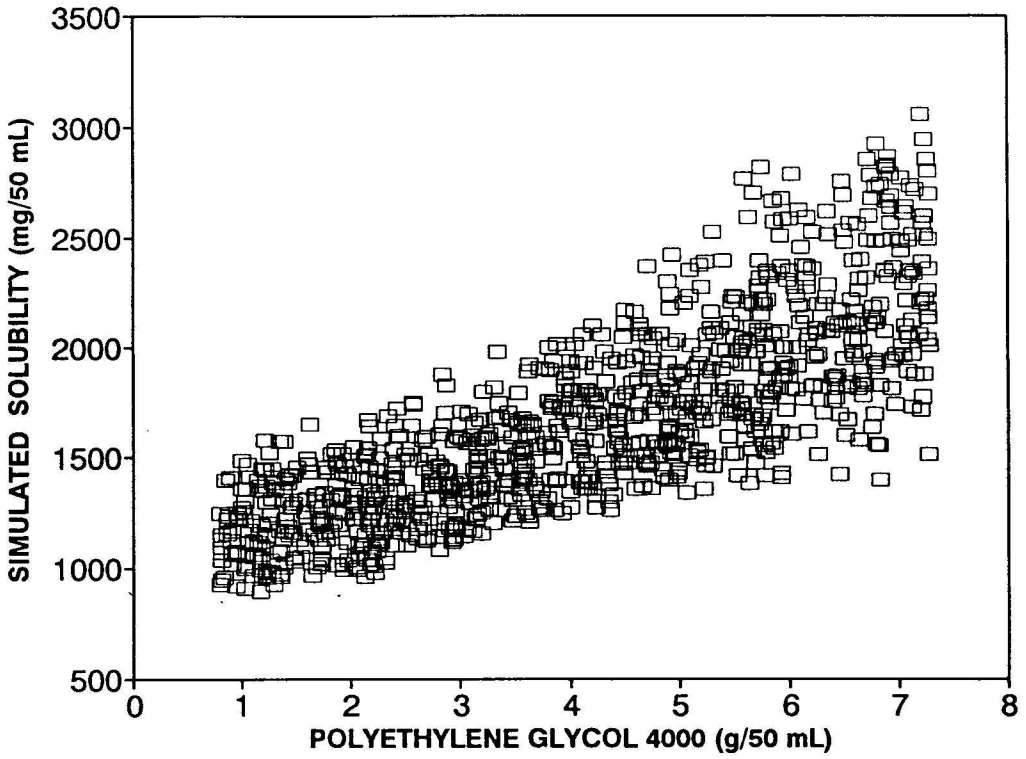
$$\text{PRICE} = (1.2 \times 165 + 170 \times \text{PEG} + 42 \times \text{PG} + 80 \times \text{SORBITOL} + 80 \times \text{GLYCEROL} + 10 \times \text{SYRUP}) / 450$$

ราคาในที่นี้เป็นราคาของตัวทำละลายเท่านั้นไม่ได้รวมราคาพาราเซตามอล

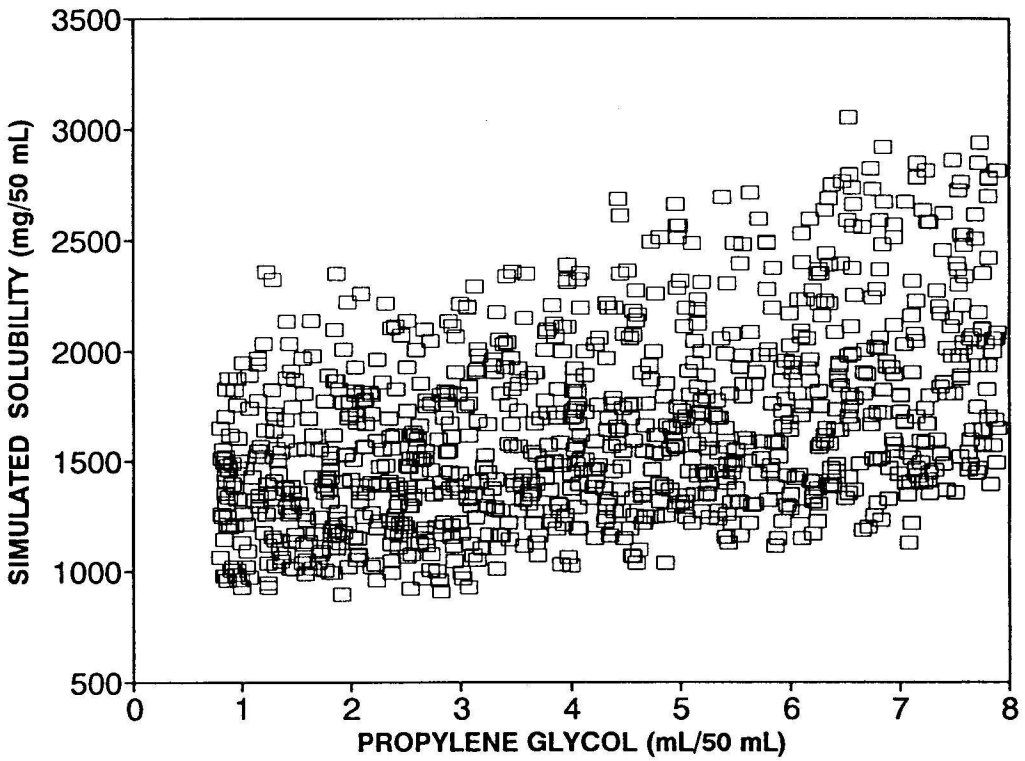
pH

จากข้อมูลที่ได้แสดง ให้นำค่า pH ของตัวรับทั้งหมดมีค่าใกล้เคียงกันจึงไม่จำเป็นต้องนำมาใช้เป็นเกณฑ์สำหรับการเลือกตัวรับ จึงตัดทิ้งไป

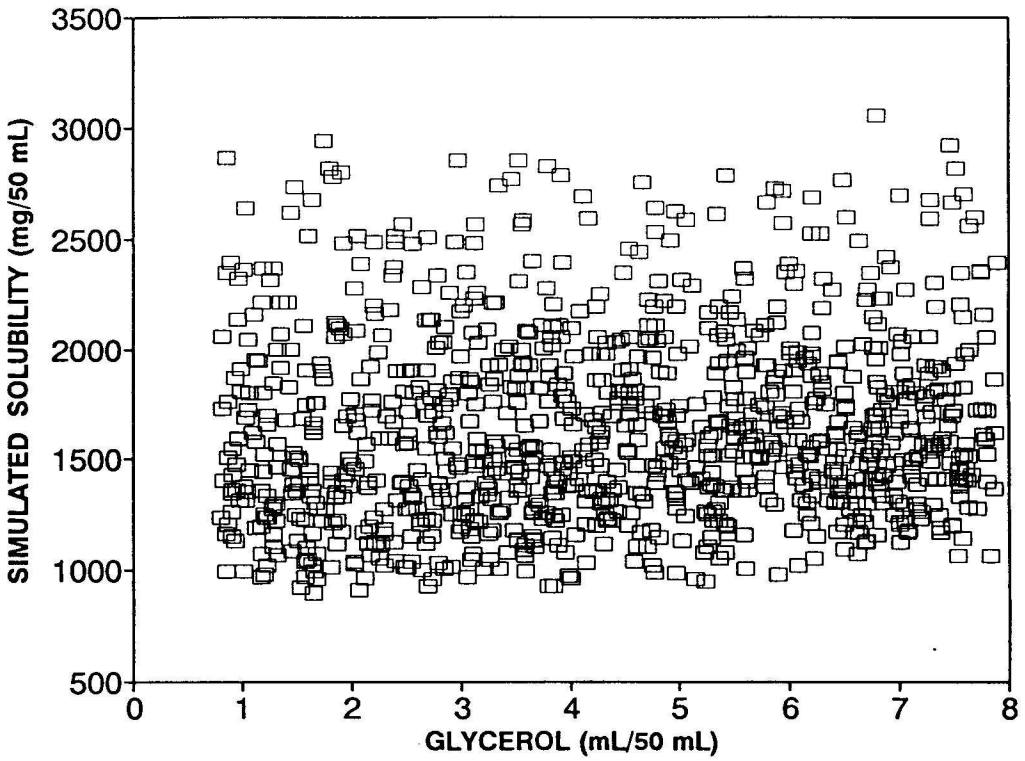
รูปที่ 1-5 แสดงให้เห็นถึง ผลของตัวทำละลายร่วมแต่ละชนิดต่อการละลายของ พาราเซตามอล โดยวิธีจำลองสถานการณ์ด้วยคอมพิวเตอร์ กล่าวคือ สุ่มค่าปริมาณตัวทำละลายให้มีค่าอยู่ในช่วงที่เหมือนกับได้เคยทดลองจริง แล้วคำนวณหาค่าการละลายของสูตรตัวรับนั้น ค่าการละลายที่ได้เป็นฟังก์ชันของปริมาณตัวทำละลายหลายชนิด การแสดงผลเป็นกราฟมีข้อจำกัดคือไม่สามารถแสดงเป็นกราฟหลายมิติได้ จึงใช้วิธีฉายภาพจาก hyper-surface สู่วิวกราฟมิติเดียว กล่าวคือ เมื่อแกน X เขียนว่าเป็นปริมาณของ SYRUP ให้นำหมายความว่า ปริมาณของสารอื่นจะเปลี่ยนไปมาได้ตามใจชอบด้วยในเวลาเดียวกัน ดังนั้น การจะสรุปผลจากรูปกราฟเหล่านี้จะต้องคำนึงถึงเรื่องนี้ตลอดเวลาด้วย



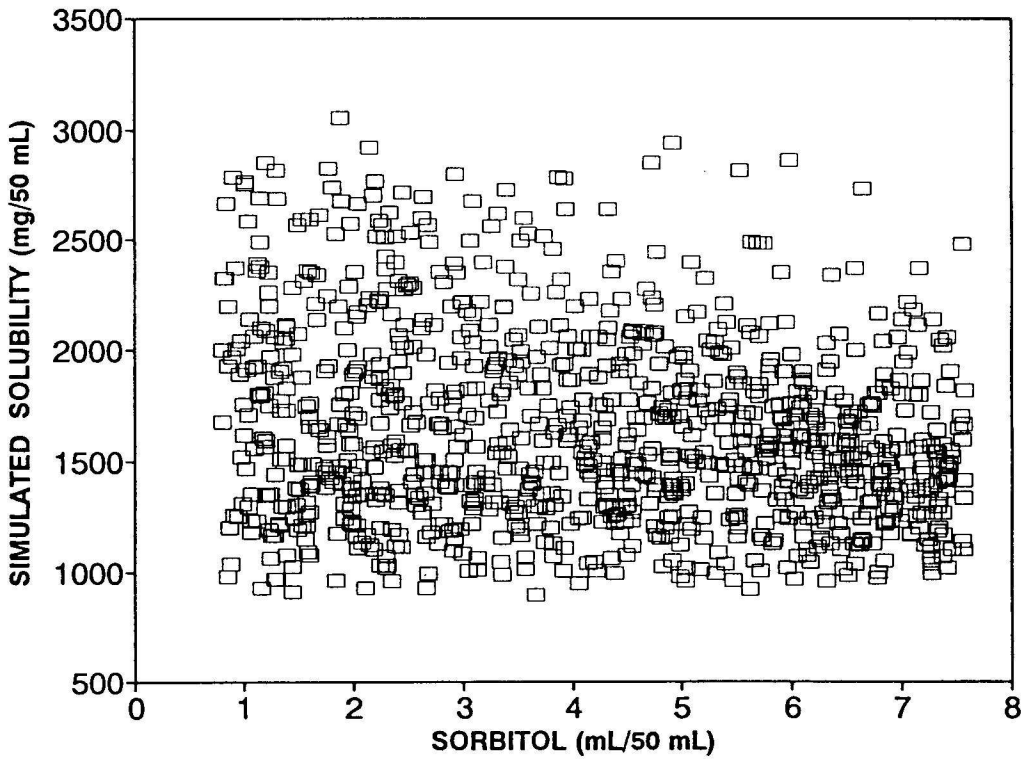
รูปที่ 1 รูปแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการละลายของพาราเซตามอลกับปริมาณพอลิเอทิลีนไกลคอล 4000



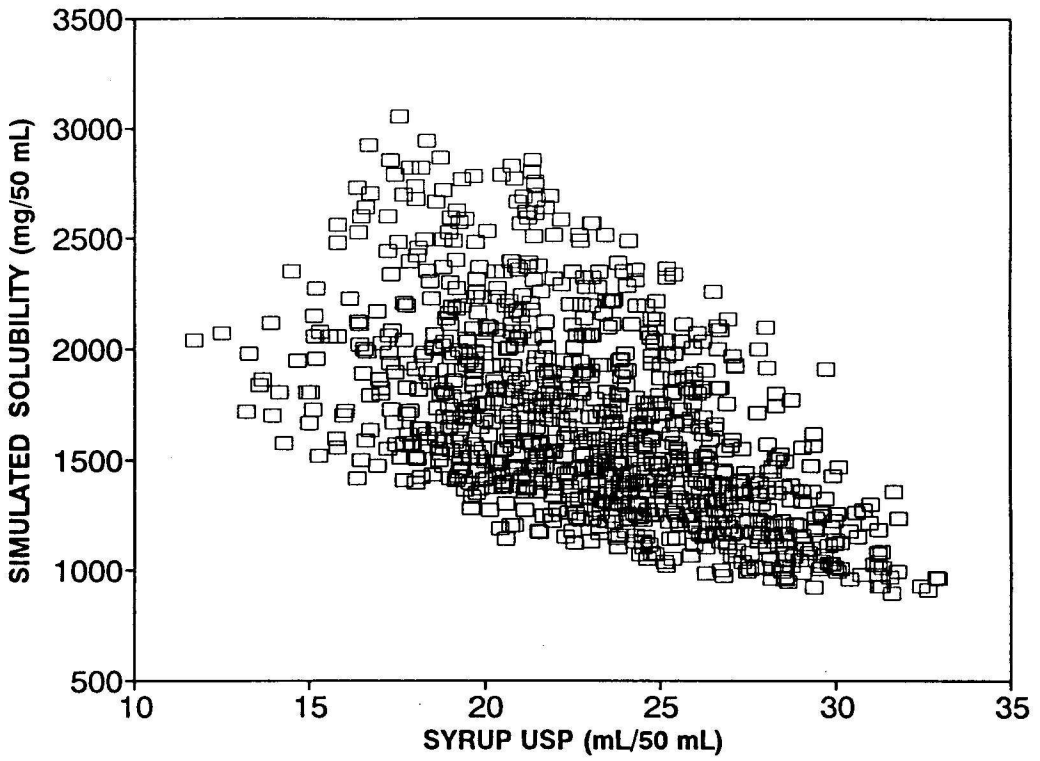
รูปที่ 2 รูปแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการละลายของพาราเซตามอลกับปริมาณพรอพิลีนไกลคอล



รูปที่ 3 รูปแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการละลายของพาราเซตามอลกับปริมาณกลีเซอรอล



รูปที่ 4 รูปแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการละลายของพาราเซตามอลกับปริมาณซอร์บิทอล



รูปที่ 5 รูปแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการละลายของพาราเซตามอลกับปริมาณน้ำเชื่อม USP

ตัวอย่างสูตรตำรับที่ผ่านเกณฑ์และผ่านการให้คะแนนและค่าทำนายผลด้านต่างๆ

ตำรับที่ 1

Rx

Paracetamol	1.20	g
Water	10.00	ml
PEG 4000	3.81	g
Propylene Glycol	7.74	ml
Sorbitol	1.38	ml
Glycerol	0.80	ml
Syrup USP.	qs. 50.00	ml

The expected solubility of paracetamol is 1.73 g/50 ml

The calculated taste score is 0.35 unit

The calculated cost is 2.13 baht/50 ml

(วัดค่าการละลายจริงได้ 1.81 g/50 ml)

ตำรับที่ 2

Rx

Paracetamol	1.20	g
Water	10.00	ml
PEG 4000	6.78	g
Propylene Glycol	1.45	ml
Sorbitol	1.03	ml
Glycerol	0.99	ml
Syrup USP.	qs. 50.00	ml

The expected solubility of paracetamol is 1.83 g/50 ml

The calculated taste score is 0.77 unit

The calculated cost is 1.60 baht/50 ml

(วัดค่าการละลายจริงได้ 2.02 g/50 ml)

ตัวที่ 3

Rx

Paracetamol	1.20	g
Water	10.00	ml
PEG 4000	4.11	g
Propylene Glycol	6.38	ml
Sorbitol	1.33	ml
Glycerol	0.95	ml
Syrup USP.	qs.	50.00 ml

The expected solubility of paracetamol is 1.71 g/50 ml

The calculated taste score is 0.45 unit

The calculated cost is 2.05 baht/50 ml

(วัดค่าการละลายจริงได้ 1.88 g/50 ml)

ตัวที่ 4

Rx

Paracetamol	1.20	g
Water	10.00	ml
PEG 4000	4.31	g
Propylene Glycol	7.61	ml
Sorbitol	0.83	ml
Glycerol	1.81	ml
Syrup USP.	qs.	50.00 ml

The expected solubility of paracetamol is 1.95 g/50 ml

The calculated taste score is 0.33 unit

The calculated cost is 2.19 baht/50 ml

(วัดค่าการละลายจริงได้ 1.89 g/50 ml)

ตัวที่ 5

Rx

Paracetamol	1.20	g
Water	10.00	ml
PEG 4000	2.94	g
Propylene Glycol	6.61	ml
Sorbitol	0.81	ml
Glycerol	5.74	ml
Syrup USP.	qs. 50.00	ml

The expected solubility of paracetamol is 1.72 g/50 ml

The calculated taste score is 0.41 unit

The calculated cost is 2.75 baht/50 ml

(ราคาค่าการละลายจริงได้ 1.72 g/50 ml)

สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง

จากข้อมูลที่ได้จำแนกตัวแปรตามออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแรก ต้องเก็บข้อมูลจากการทดลองวัดโดยตรง มีการละลาย pH กลุ่มที่สอง สามารถคำนวณหาได้โดยตรงคือ รสและราคา จากผลการทดลองนี้จะพบว่า สมการถดถอยส่วนที่เกี่ยวกับการละลายของพาราเซตามอลมีค่า R^2 adjust สูง (R^2 adjust 0.97769) สามารถเชื่อถือได้ระดับหนึ่ง

จากรูปที่ 1-5 พบว่า พอลิเอธิลีนไกลคอล 4000 เป็นตัวทำละลายร่วมที่มีผลต่อการละลายของพาราเซตามอลมากที่สุด(รูปที่ 1) ทั้งนี้อาจจะเกิดจากการที่พอลิเอธิลีนไกลคอลที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ๆ เป็นพอลิเมอร์ซึ่งละลายน้ำได้ดี และโครงสร้างมีลักษณะเป็นสองเกลียวขนานกัน ซึ่งทำให้โมเลกุลของยาสามารถฝังตัวอยู่ในช่องว่างระหว่างโครงสร้างเหล่านี้ได้ (5) แต่ทั้งนี้จะต้องมีปริมาณของตัวทำละลายตัวอื่นๆในปริมาณที่เหมาะสมด้วย ส่วนปริมาณของพอลิเอธิลีนไกลคอล ก็มีแนวโน้มที่ทำให้การละลายของพาราเซตามอลเพิ่มขึ้นได้เช่นกัน (รูปที่ 2) แต่จะไม่เด่นชัดเหมือนพอลิเอธิลีนไกลคอล 4000 สำหรับกลีเซอรอลนั้น พบว่าจะไม่ค่อยมีผลต่อการละลายของพาราเซตามอลเมื่อใช้เป็นตัวทำละลายร่วมกับตัวทำละลายชนิดอื่น (รูปที่ 3) แต่สำหรับซอร์บิทอลนั้น พบว่าทำให้การละลายของพาราเซตามอลลดลงเล็กน้อย (รูปที่ 4) ส่วนปริมาณน้ำเชื่อม USP จะมีผลทำให้ค่าการละลายของพาราเซตามอลลดลงอย่างเห็นได้ชัด (รูปที่ 5)

สำหรับราคาของตัวรับ สามารถคำนวณได้โดยตรงจากราคาของสารที่อยู่ในตัวรับนั้น ๆ โดยใช้ราคาวัตถุดิบในช่วงเวลาที่ทดลองเป็นเกณฑ์ ส่วน pH ของตัวรับพบว่ามีค่าใกล้เคียงกันหมดในช่วงประมาณ pH 6 - 7 ความแตกต่างนี้ไม่มีความสำคัญในทางปฏิบัติ ดังนั้นจึงไม่ใช้ค่า pH เป็นตัวตัดสินคุณภาพของตัวรับ โดยอนุโลมว่าตัวรับใดๆ ก็ตามที่มีส่วนประกอบที่คล้ายคลึงกับสูตรตัวรับที่ได้ทดลองในนี้ ค่า pH ก็ควรจะอยู่ในช่วงใกล้เคียงกันนี้ด้วยซึ่งค่า pH ดังกล่าวไม่น่าจะมีปัญหาเพราะสารละลายของยาพาราเซตามอลจะคงตัวสูงสุดในช่วง pH ระหว่าง 5 ถึง 7 (15)

รส ที่ได้จากการคำนวณ สามารถนำมาใช้เป็นตัวกำหนดในการเลือกสูตรตัวรับได้เช่นกัน แต่อย่างไรก็ตามการทดสอบรสควรจะใช้คนชิม ซึ่งทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากแต่ละคนมีความสามารถในการรับรสที่แตกต่างกัน

สำหรับตัวรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ที่ได้จากการทดลองนี้สามารถนำไปใช้เป็นตัวรับต้นแบบ ซึ่งผู้ผลิตสามารถเลือกใช้ได้ตามความต้องการ แต่อย่างไรก็ตามการนำไปใช้จริงต้องทำการแต่งรส กลิ่น ด้วยสารปรุงแต่งต่าง ๆ เพิ่มเติม สารแต่งรสที่ใช้ได้แก่ โซเดียมคลอไรด์ (Sodium chloride) กรดซิตริก (Citric acid) ซาคคารินโซเดียม (Saccharin sodium) เป็นต้น ส่วนสารแต่งกลิ่นก็ใช้ชนิดที่ละลายน้ำได้โดยต้องพิจารณาให้เหมาะสมกับสีที่ใช้ เช่น แต่งกลิ่นกล้วยหอม ก็ควรจะแต่งสีเหลือง เป็นต้น นอกจากนี้ก็ควรจะเติมสารถนอม (Preservative) เช่น เมทิลพาราเบน (Methyl Paraben) โปรพิลพาราเบน (Propyl Paraben) ลงไปในตัวรับด้วยเพื่อให้ได้ตัวรับที่มีประสิทธิภาพและ

ความคงตัวดี รวมทั้งมีรสเป็นที่ยอมรับของผู้ใช้

จากการทดลองนี้ทำให้เราได้แนวทางในการนำวิธีการหาผลเลิศ มาใช้สำหรับการพัฒนาสูตรตัวรับ ตลอดจนวิธีการผลิต โดยการหาต้องกำหนดค่าตัวแปรอิสระและตัวแปรตาม พร้อมทั้งออกแบบการทดลองให้เหมาะสม ซึ่งจะขึ้นกับจำนวนตัวแปรอิสระ เมื่อเก็บรวบรวมข้อมูลได้ครบถ้วนแล้วก็ใช้โปรแกรม Polyn หาสมการถดถอยแสดงความสัมพันธ์ เพื่อนำไปหาสูตรตัวรับ และวิธีการทดลองที่เหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Reynolds, J.E.F. 1989. Martindale The Extra Pharmacopoeia. 29th ed. The Pharmaceutical Press, London. pp.1129-1130
2. Anssel, H.C. 1985. Oral solution, Syrup and Elixirs. In: Introduction to Pharmaceutical dosage form. 4th ed. Lea & Febiger, Philadelphia. pp.178-200.
3. Rowe, T.D. and Zografi, G. 1974. Solution using mixed solvent systems. In: Sprowl's American Pharmacy. 7th ed. Dittert, L.W. (ED) Philadelphia, pp.91-95.
4. Prakongpan, S. and Nagai, T. 1984. Solubilities of Acetaminophen in Cosolvents. Chem. Pharm. Bull. 32(1) : 340-343
5. Chiou, W.L. and Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical applications of solid dispersion system. J. Pharm. Sci. 60 (9): 1281-1302.
6. พิมพ์พรหม พิทยานุกุล. 2533. หลักการตั้งตำรับยาเตรียมและเครื่องสำอาง. พิมพ์ครั้งที่ 1 หจก. เหม ไบรด์คชั่น. หน้า 25
7. Capignano, R., Gasco, M.R. and Morel, S. 1991. Optimization of Doxorubicine incorporation and of the yield of Polybutylcyacrylate. Pharm. Acta. Helv. 66 (1): 28-32.
8. Amstrong, N.A. and Jame, K.C. 1990. Understanding Experimental Design and Interpretation in Pharmaceutics. Ellis Horwood Ltd, England.
9. Schofield, T., Bavitz, J.F., Lei, C.M., Oppenheimer, L. and Shirumani, P.K. 1991. Key variables in dosage form design. Drug. Dev. Ind Pharm. 17(7):959-974.

10. Jozwiakowski, M.J., Jones, D.M. and Franz, R.M. 1990. Characterization of a Hot-Melt Fluid Bed coating process for fine granules. Pharm. Res. 7(11):1119-1126.
11. Scattergood, E.M., Schwartz, J.B., Villarejos, M.O., McAleer, W.J. and Hilleman, M.R. 1983. Optimization techniques: studies in cell culture. Drug Dev. Ind. Pharm. 9(5):745-766.
12. Schwartz, J.B., Flamholz, J.R. and Press, R.H. 1973. Computer Optimization of Pharmaceutical Formulation I: General Procedure J. Pharm. Sci. 62(7): 1165-1170
13. Schwartz, J.B., Flamholz, J.R., and Press, R.H. 1973. Computer Optimization of Pharmaceutical Formulation II: Application in Troubleshooting J. Pharm. Sci. 62(7): 1518-1519
14. Fonner, D.E. Jr., Buck, J.R. and Banker, G.S. 1970. Mathematical Optimization Techniques in Drug Product Design and Process Analysis. J. Pharm. Sci. 59(11):1587-1596
15. Connors, K.A., Amidon, G.L. and Stella, V.J. 1986. Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists. 2nd ed. John Wiley & Sons, New York, pp 163-168

ภาคผนวก ก

ชุดที่ 1

วัตถุประสงค์ เพื่อหาค่าการละลายของ พาราเซตามอล ในตัวทำละลายร่วม

วิธีทำ

1. เตรียมตัวรับ ยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล โดย
 - หลอม พอลิเอธิลีนไกลคอล 4000 บน water bath จนหลอมเหลว
 - เติม พาราเซตามอล มากเกินพอในพอลิเอธิลีนไกลคอล 4000 ที่หลอมเหลว คนให้ทั่ว
 - เติม พรอพิลีนไกลคอล, ซอร์บิทอล, กลีเซอรอล ลงไปตามสูตรตัวรับ
 - เติมน้ำ 10 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วย น้ำเชื่อม จนครบ 50 มิลลิลิตร เทใส่ขวดปิดฝาให้สนิท
2. ตั้งทิ้งไว้ 2 วัน (เขย่าเป็นระยะ ๆ) เพื่อให้การละลายอยู่ในภาวะสมดุล
3. นำตัวรับที่ได้มาวัดหาการละลายโดยใช้ UV Spectrophotometer

ชุดที่ 2

วัตถุประสงค์ เพื่อหาค่า pH รส และราคา

วิธีทำ

1. เตรียมตัวรับ ยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล โดย
 - หลอม พอลิเอธิลีนไกลคอล 4000 บน water bath จนหลอมเหลว
 - เติม พาราเซตามอล 1200 มิลลิกรัม ในพอลิเอธิลีนไกลคอล 4000
 - เติม พรอพิลีนไกลคอล, ซอร์บิทอล, กลีเซอรอล ลงไปตามสูตรตัวรับ
 - เติมน้ำ 10 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วย น้ำเชื่อม จนครบ 50 มิลลิลิตร เทใส่ขวดปิดฝาให้สนิท
2. ตั้งทิ้งไว้ 2 วัน
3. นำตัวรับที่ได้มาวัดหา pH โดยใช้ pH meter, คำนวณรส และราคา

ภาคผนวก ข

การวิเคราะห์หาค่าการละลายของ พาราเซตามอล ในตัวทำละลายร่วม

การเตรียม Standard Curve ของ พาราเซตามอล

1. ชั่ง พาราเซตามอล อย่างถูกต้อง 1.25 กรัม ใส่ใน Volumetric flask ขนาด 250 มิลลิลิตร เติมน้ำลงไปจนครบ 250 มิลลิลิตร เขย่าจนพาราเซตามอล ละลายจนหมด จะได้ Stock solution ของ พาราเซตามอล
2. บีบสารละลาย จากข้อ 1. มา 1,2,3,4,5 และ 6 มิลลิลิตร ใส่ลงใน Volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร
3. นำสารละลาย พาราเซตามอล จากข้อ 2. ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 295 นาโนเมตร ด้วยเครื่อง UV Spectrophotometer
4. นำข้อมูลไปทำ Linear Regression Analysis

ตารางแสดงค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายพาราเซตามอล
ที่ความยาวคลื่น 295 นาโนเมตร

ความเข้มข้น (มก/100 มล)	ค่าการดูดกลืนแสง
3.161	0.149
5.159	0.254
6.322	0.315
9.483	0.470
10.318	0.516
15.477	0.762

จากการทำ Linear Regression Analysis

R square = 0.999562

Constant = -0.00282

Standard Error of Y Estimate = 0.005124

X coefficient = 0.048804

Standard Error of Coefficient = 0.000519

การวัดการละลายของสารละลายพาราเซตามอล ในตัวรับที่เตรียมขึ้น

1. นำตัวรับที่เตรียมได้มาเขย่าด้วยเครื่อง Vortex
2. กรองผ่านกระดาษกรอง Whatman เบอร์ 1 จนได้สารละลายใส
3. เปิดสารละลายที่กรองได้จากข้อ 2. มา 2 มิลลิลิตร ใส่ใน Volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร เขย่าจนเข้ากันดี
4. เปิดสารละลายจากข้อ 3. มา 10-25 มิลลิลิตร นำมาใส่ Volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำ จนครบ 100 มิลลิลิตร
5. นำสารละลายจากข้อ 4. ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 295 นาโนเมตร ด้วยเครื่อง UV Spectrophotometry
6. นำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ไปเทียบเป็นค่าการละลายของ พาราเซตามอล

ภาคผนวก ก

โปรแกรม PARASYRP.BAS เป็นโปรแกรมสำหรับจำลองสถานการณ์เพื่อหาสูตรคาร์บที่ที่ดีที่สุดโดยอัตโนมัติ
โปรแกรมนี้เขียนเป็นภาษา BASIC สำหรับการ compile ด้วย Microsoft QuickBASIC compiler
ตั้งแต่ version 3 ขึ้นไป หรือด้วย Borland Turbo Basic compiler version 1

TRUE = (1=1): FALSE = NOT TRUE

DEF fnSCORE.TASTE(ImportantScale)

STATIC SUGARSWEETNESS

SUGARSWEETNESS = (0.6*SORBITOL + SYRUP + 0.6*GLYCERIN - PG)

'We found that, using such formula, the taste varies from

' 11.9 - 34.9 unit

fnSCORE.TASTE = (((SUGARSWEETNESS-11.9)/23)^DiscriminationPower)*ImportantScale

'This definition of taste score will make its value ranging from 0 to 1

END DEF

DEF fnSCORE.PRICE(ImportantScale,price)

'The simulated price will always varies from 1.6 - 4.1 baht/50 mL, thus,

IF Price=>4.2 THEN

fnSCORE.PRICE=0

ELSE

fnSCORE.PRICE=(((4.2-Price)/2.7)^DiscriminationPower)*ImportantScale

'This definition of price score will make its value ranging from 0 to 1

END IF

END DEF

DEF fnAsk(Question\$)

PRINT Question\$;

INPUT "",xxx\$

Ignore = (LEN(xxx\$)=0)

fnASK=VAL(xxx\$)

END DEF

DiscriminationPower=fnASK("Discrimination power is (1 to 3): ")

IF Ignore THEN DiscriminationPower=1

IF DiscriminationPower>3 THEN DiscriminationPower=3

IF DiscriminationPower<1 THEN DiscriminationPower=1

TotalScoreTaste=fnASK("Total score for TASTE (Default 1) is: ")

IF Ignore THEN TotalScoreTaste=1

TotalScorePrice=fnASK("Total score for PRICE (Default 1) is: ")

IF Ignore THEN TotalScorePrice=1

WaitingTime=fnASK("How long you can wait (in minutes) ? ")

WaitingTime=WaitingTime*60 'turn to second

OutputFile\$ = COMMAND\$

```
WantFile = NOT (OutputFile$ = SPACE$(LEN(OutputFile$)))
IF NOT WantFile THEN INPUT "Report to file : ", OutputFile$
WantFile = NOT (OutputFile$ = SPACE$(LEN(OutputFile$)))
IF NOT WantFile THEN OutputFile$ = "SCRN:"
OPEN OutputFile$ FOR OUTPUT AS#1
WRITE#1, "PEG4000","PG","SORBITOL","GLYCERIN","SOLUBILITY", "TASTE","PRICE"
Counter..=0
PreviousScore=-10000
Success=FALSE
START=TIMER
Form$="###.##  ##.##  ##.##  ##.##  #####.##  ###.##  ###.##"
DO UNTIL(TIMER-START=>WaitingTime)OR(START>TIMER)'past midnight!
  Counter..=Counter.. + 1
  PEG4000 = .8 + RND(TIMER) * 6.5
  PG = .8 + RND(TIMER) * 7.1
  SORBITOL = .8 + RND(TIMER) * 6.8
  GLYCERIN = .8 + RND(TIMER) * 7.1
  X = PEG4000
  Y = PG
  Z = SORBITOL
  U = GLYCERIN
  SYRUP=40-X-Y-Z-U
```

REM	PEG4000.	PG.	SORBITOL.	GLYCERIN.	solubility.	[Calculated]
REM	2.02	2	2	2	1047.7	[1040.1]
REM	6.06	2	2	6	2282.4	[2166.913]
REM	2.05	6	2	6	1488.3	[1484.794]
REM	6.02	6	2	2	2287.4	[2270.122]
REM	2.03	2	6	6	1189.5	[1178.781]
REM	6	2	6	2	1741.7	[1802.363]
REM	2.02	6	6	2	1255.9	[1238.189]
REM	6	6	6	6	2383	[2365.717]
REM	7.2	4	4	4	2204.4	[2235.474]
REM	.8	4	4	4	1150.3	[1164.833]
REM	4.07	4	4	4	1675.4	[1639.093]
REM	4.04	4	4	4	1681.4	[1630.956]
REM	4.01	7.2	4	4	1814.2	[1883.806]
REM	4.02	0.8	4	4	1346.5	[1400.433]
REM	4.01	4	7.2	4	1590.9	[1568.584]
REM	4.01	4	0.8	4	1627.1	[1679.007]
REM	4.02	4	4	7.2	1772.9	[1812.722]
REM	4.01	4	4	0.8	1492.3	[1455.232]

REM ***** Best Model of solubility.

```
' N Mean.Err Mean.Sq.Err Adj.R2 F(7,10) p-value
' 18 6.57E+01 3.71E+03 0.97769 105.62 < 0.00001
P1 = 6.779647 'Standard error 8.812277E-02
P2 = -.126402 'Standard error 6.668624E-02
P3 = 5.168648E-02 'Standard error 6.086049E-03
P4 = -5.538856E-03 'Standard error 6.085679E-03
P5 = 3.916023E-02 'Standard error 6.081619E-03
P6 = -7.934417E-05 'Standard error 5.305214E-05
P7 = 7.475764E-02 'Standard error 1.855178E-02
P8 = -6.262458E-03 'Standard error 1.531221E-03
R = EXP( P1 + P2*X + P3*Y + P4*Z + P5*U + P6*X*Y*Z*U + P7*X^2 + P8*X^3)
```

SOLUBILITY = R

Soluble = (Solubility => 1500)

SOLUBILITYOK = (TRUE)

S.TASTE = fnSCORE.TASTE(TotalScoreTaste)

TASTE = S.TASTE

TASTEOK = (TRUE)

PRICE = (1.2*165+170*PEG + 42*PG + 80*SORBITOL + 80*GLYCERIN +10*SYRUP)/450

S.PRICE = fnSCORE.PRICE(TotalScorePrice,price)

SumScore = S.TASTE + S.PRICE

ALLOK = Soluble AND (SumScore > PreviousScore) AND (SumScore > 0)

IF ALLOK THEN

PRINT USING Form\$;PEG4000,PG,SORBITOL,GLYCERIN,SOLUBILITY,TASTE,PRICE

Success=TRUE

PreviousScore=SumScore

BestPEG=PEG4000

BestPG =PG

BestSorbitol=SORBITOL

BestGlycerin=GLYCERIN

BestSolubility=SOLUBILITY

BestTaste=TASTE

BestPrice=PRICE

END IF

Keyboard\$=INKEY\$

IF Keyboard\$=CHR\$(3) OR Keyboard\$=CHR\$(27) THEN SYSTEM

'CHR\$(3) is <Ctrl>+<C> key; CHR\$(27) is <Esc> key.

'User can press <Esc> or <Ctrl><C> to quit immediately.

LOOP

CLS

```
IF Success THEN
PRINT#1, "Simulated Paracetamol Syrup Formula"
PRINT#1, "          CONDITION:"
PRINT#1, "Waiting time: ";WaitingTime;" seconds"
PRINT#1, "Power of discrimination:";DiscriminationPower
PRINT#1, "Total score for TASTE      : ";TotalScoreTaste
PRINT#1, "Total score for PRICE      : ";TotalScorePrice
PRINT#1, "-----"
PRINT#1, "Rx"
PRINT#1, "          Paracetamol          1.20 g"
PRINT#1, "          Water                 10.00 ml"
PRINT#1, USING "          PEG 4000             ##.## g"; BestPEG
PRINT#1, USING "          Propylene Glycol    ##.## ml"; BestPG
PRINT#1, USING "          Sorbitol                 ##.## ml"; BestSorbitol
PRINT#1, USING "          Glycerin                 ##.## ml"; BestGlycerin
PRINT#1, "          Syrup U.S.P.      qs. 50.00 ml"
PRINT#1, "-----"
PRINT#1, USING "The expected solubility of paracetamol is ##.## g/50 ml"; BestSolubility/1000
PRINT#1, USING "The calculated taste score is ##.## unit"; BestTaste
PRINT#1, USING "The calculated cost is ##.## baht/50 ml"; BestPrice
ELSE
PRINT#1, "Not success, waiting time too short or too stringent criteria."
END IF
CLOSE#1
SYSTEM
```