



การออกแบบการศึกษาความเข้ากันระหว่างยากับสารช่วยในยาเม็ด (Design of Drug-excipient Compatibility Study in Tablets)

รศ.ดร.ภก.เพ็ชรกิจ แดงประเสริฐ

กลุ่มวิชาเภสัชอุตสาหกรรม

วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อให้ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายความหมายของการศึกษาความเข้ากันระหว่างยากับสารช่วยในยาเม็ด
2. อธิบายวิธีการศึกษาความเข้ากันระหว่างยากับสารช่วยในยาเม็ด
3. ออกแบบการศึกษาความเข้ากันระหว่างยากับสารช่วยในยาเม็ด

บทคัดย่อ

ยาเม็ดประกอบด้วยตัวยาสำคัญและสารช่วยทางเภสัชกรรมที่ทำหน้าที่ต่าง ๆ กันเพื่อให้กระบวนการผลิตยาเม็ดดำเนินไปได้ด้วยดี สามารถผลิตยาเม็ดที่มีลักษณะภายนอกสวยงาม ให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมีและกายภาพเกินขอบเขตที่ยอมรับได้ตลอดช่วงอายุของยาเม็ด ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพของยาเม็ดอาจเป็นปัจจัยจากภายนอก เช่น ความร้อน ความชื้นของบรรยากาศ ออกซิเจนในอากาศ หรือปัจจัยภายใน ได้แก่ สารช่วยต่าง ๆ ที่มีอยู่ในยาเม็ด ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาความเข้ากันได้ระหว่างยากับสารช่วยที่ใช้ในตำรับยาเม็ด ปัจจุบันสารช่วยเหล่านี้มีจำนวนมากและมีหน้าที่แตกต่างกันไป ทำให้เป็นไปได้ที่จะทำการศึกษาความเข้ากันได้ของยากับสารช่วยทุกชนิด ด้วยเหตุนี้การศึกษาความเข้ากันระหว่างยากับสารช่วยในยาเม็ดโดยใช้วิธีการออกแบบการศึกษาที่เหมาะสม จึงเป็นสิ่งที่จำเป็นเพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่เชื่อถือได้มากที่สุด โดยมีค่าใช้จ่ายในการศึกษาที่ไม่สูงเกินไป บทความนี้นำเสนอวิธีการออกแบบการศึกษาความเข้ากันระหว่างยากับสารช่วยในยาเม็ด 2 วิธี คือ วิธีการออกแบบตามกลุ่มหน้าที่ (functional class design) ซึ่งไม่ได้อาศัยหลักสถิติในการออกแบบ และวิธีการออกแบบชนิด Plackett-Burman (Plackett-Burman design) ซึ่งออกแบบโดยอิงตามหลักสถิติ ตลอดจนกล่าวถึงวิธีดำเนินการการศึกษา และยกตัวอย่างของการออกแบบการศึกษาความเข้ากันได้ของยากับสารช่วยทั้ง 2 วิธี

คำสำคัญ : การออกแบบการศึกษาความเข้ากันกับสารช่วยยาเม็ด ความคงสภาพ

บทนำ¹

ในกระบวนการผลิตยาเม็ดเมื่อเลือกวิธีการผลิตยาเม็ดแล้ว จะเลือกสารช่วย (excipients) ชุดหนึ่งขึ้นมาเช่น สารเพิ่มปริมาณ (diluents) ทั่วไป สารเพิ่มปริมาณที่ใช้ในการตอกโดยตรง (direct compressible diluents) สารยึดเกาะ (binders) ที่ใช้ในการทำแกรนูลเปียก (wet granulation) สารช่วยแตกตัว (disintegrants) สารช่วยลื่น (lubricants) ซึ่งอาจแบ่งเป็นประเภทที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) และชอบน้ำ (hydrophilic) หรือในอีกกรณีหนึ่งแบ่งเป็น boundary lubricant, fluid film lubricant และ liquid lubricant โดยที่ boundary lubricant เช่น magnesium stearate จะเคลือบยึดติดที่ผิวหน้าของของแข็ง เช่น ผิวหน้าของแกรนูล ยาเม็ด และแม่พิมพ์ (dies) ของเครื่องตอกยาเม็ด ส่วน fluid film lubricant เช่น stearic acid จะอ่อนตัวและอาจหลอมเหลวภายใต้แรงอัด โดยที่จะกลับมาเป็นของแข็งใหม่เมื่ออุณหภูมิและแรงอัดลดลง สำหรับ liquid lubricant เช่น mineral oil จะลดแรงเสียดทานโดยเกิดเป็นชั้นฟิล์มของน้ำมันอย่างถาวรระหว่างการตอกอัด สารกันติด (antiadherents และ antisticking agents) สารช่วยไหล (glidants) ที่ช่วยเพิ่มอัตราการไหลและความสม่ำเสมอในการไหลทำให้ลดความแปรผันของน้ำหนักยาเม็ดที่ผลิต สารช่วยเปียก (wetting agents) ซึ่งแบ่งตามประจุเป็นประจุลบ (anionic) ไม่มีประจุ (nonionic) และประจุบวก (cation)

การศึกษาความเข้ากันของสารช่วยกับยา (excipient compatibility studies) เป็นเครื่องมือในการคัดเลือกสารช่วยที่เข้ากันได้กับยา เนื่องจากสารที่ทำหน้าที่เป็นสารช่วยมีจำนวนมากหลายชนิด ทำให้มีความเป็นไปได้ของจำนวนการทดสอบความเข้ากันกับยามากด้วย ดังนั้นการออกแบบการศึกษาที่มีประสิทธิภาพจะสามารถลดค่าใช้จ่าย (cost-effective studies) เพื่อให้ได้มาซึ่งความรู้เกี่ยวกับความเข้ากันของสารช่วยและยา ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญต่อการพัฒนาตำรับยาเม็ดเพื่อให้สามารถในการผลิตยาเม็ดที่มีคุณภาพ ที่ผ่านมามีการนำการออกแบบเชิงสถิติ (statistical design) เช่น partial factorial และ Plackett-Burman¹⁻⁴ มาใช้ออกแบบการหาสารช่วยที่เข้ากันได้กับตัวยามีประสิทธิภาพและคุ้มค่าใช้จ่าย โดยผ่านการหาผลกระทบหลัก (main effect) ของสารช่วยแต่ละชนิด นอกจากนั้นยังมีการใช้ N-1 design² ในการหาผลกระทบหลักของสารช่วยแต่ละชนิดต่อตัวยา และหาผลกระทบร่วมกัน (interaction) ของสารช่วยต่าง ๆ ที่กระทำต่อตัวยา วิธีการอื่นในการศึกษาความเข้ากันระหว่างสารช่วยกับยา ได้แก่การสำรวจความเข้ากันได้ของสารช่วยชนิดหนึ่ง ๆ กับยา โดยทำเป็นคู่ ๆ ใช้อัตราส่วนระหว่างยากับสารช่วยในระบบของผสมคู่ (binary mixture) เป็น 1:1 จนถึงเป็นอัตราส่วนระหว่างกับสารช่วยที่ใช้จริงในตำรับ บริษัทยาบางแห่งทดสอบความคงสภาพของยาในสูตรตำรับมาตรฐาน ซึ่งอาจอยู่ในลักษณะของสารผสมของสูตรตำรับหรือยาเม็ดที่ตอกอัดแล้ว

อีกวิธีหนึ่งที่ใช้คือการศึกษาความเข้ากันของตัวยากับสารช่วยชนิดต่าง ๆ ในแต่ละประเภท ตัวอย่างเช่น ในตำรับยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง จะนำไปแยกผสมกับสารช่วยในกลุ่มที่

ทำหน้าที่ต่าง ๆ ในตำรับ เช่น นำตัวยาไปผสมกับสารเพิ่มปริมาณที่ใช้ในการตอกโดยตรง สารช่วยแตกตัว สารช่วยลื่น สารกันติดหรือสารช่วยไหลต่าง ๆ ถ้าไม่พบความไม่เข้ากันในทุกกลุ่ม สารช่วยในกลุ่มเหล่านั้นจะถือว่าเข้ากันได้ ในกรณีที่พบการเสื่อมสลายในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง จะทดสอบสารช่วยแต่ละตัวในกลุ่มนั้นใหม่เพื่อยืนยันว่าสารช่วยชนิดใดบ้างในกลุ่มนั้นที่ไม่เข้ากันกับยา

แนวทางในการศึกษาความเข้ากันได้ของยากับสารช่วยในยาเม็ด¹

สามารถทำการศึกษาความเข้ากันได้ในสถานะของแข็ง (solid-state compatibility studies) ที่อุณหภูมิ 60°C ภายใต้สถานะของแสงที่ความเข้มสูง (stress light condition) คือแสงปกติ (visible light) ที่ความเข้มแสงไม่น้อยกว่า 1.2 million lux hours ต่อตารางเมตร ตามคำแนะนำของ International Conference on Harmonization (ICH) (1996) และภายใต้การสัมผัสกับแสง ultraviolet ที่ 200 watthours ต่อตารางเมตรที่ 365 nm เป็นเวลา 4 และ 8 สัปดาห์ตามลำดับ และการทดสอบการสัมผัสกับน้ำ (20% w/w) โดยนำส่วนผสมแห้งของยากับสารช่วยและส่วนผสมดังกล่าวที่เติมน้ำ 20% w/w ไปนำไปปิดผนึกให้แน่นและเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 60°C ภายใต้แสงทั้ง 2 สถานะ ทำการสุ่มตัวอย่างมาวิเคราะห์ที่จุดเริ่มต้นและที่ระยะเวลาที่กำหนด

นอกจากนั้นยังอาจศึกษาความเข้ากันได้ระหว่างยากับสารช่วย โดยใช้สถานะแรงที่อุณหภูมิสูง ด้วยการนำยาและของผสมของยากับสารช่วยต่างๆ ไปเก็บไว้ที่ 40°C /ความชื้นสัมพัทธ์ 75% เป็นเวลา 3 ถึง 6 เดือน วิธีการศึกษาความคงสภาพของความเข้ากันได้กับสารช่วย (excipient compatibility stability protocol) แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 วิธีการที่ใช้ในการศึกษาความคงสภาพของสารช่วย¹

	Initial	1 Month	3 Months	6 Months
25°C	×	×	×	×
40°C/75% RH ^a		×	×	×
ICH visible light ^b				
ICH ultraviolet light ^b				

^aRH, relative humidity. Closed and open samples are tested for the effect of moisture on the drug and drug-excipient combinations.

^bFollowing ICH guidelines (1996).

กรณีศึกษาที่ 1

ยาที่มีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพใกล้เคียงกับอุดมคติ สำหรับยาเม็ดที่ปลดปล่อยทันที (immediate-release tablet) ซึ่งได้ทำการศึกษามาแล้วในขั้นก่อนการตั้งตำรับ (preformulation) ได้แก่ ยาไม่มีประจุกล่าวคือเป็นโมเลกุลที่เป็นกลาง (neutral molecule) มีการละลาย การเปียก และความคงสภาพที่ดีในช่วงของ pH ที่กว้าง มีความสามารถในการดูดซึมผ่านผนังทางเดินอาหารสูง มีความสามารถในการตอกอัดได้ (compressible) และไหลได้อย่างอิสระ (free flowing) มีค่าความหนาแน่นจริง (true density) เท่ากับ 1.5g/cm^3 (1500 kg/m^3) และมีค่าขนาดอนุภาคโดยเฉลี่ยเท่ากับ $150\text{ }\mu\text{m}$

ลักษณะคุณภาพเป้าหมายของผลิตภัณฑ์ (quality target product profile) กำหนดว่าต้องการยาเม็ดสำหรับรับประทานชนิดปลดปล่อยทันทีที่มีขนาดการใช้ยาในช่วง 25 ถึง 100 mg และเมื่อพิจารณาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยา พบว่ายาสามารถตอกอัดได้จึงเลือกวิธีการผลิตโดยวิธีตอกโดยตรง ดังนั้นสารช่วยในตำรับจึงเป็นสารที่ใช้ในการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง (direct compression)

ในกรณีศึกษานี้จะกล่าวถึงวิธีการในการออกแบบการศึกษาความเข้ากันได้ของยากับสารช่วย 2 วิธี คือวิธีคัดเลือกตามกลุ่มหน้าที่ (functional class screening method) และวิธีการออกแบบเชิงสถิติชนิด Plackett-Burman

วิธีคัดเลือกตามกลุ่มหน้าที่ (Functional class screening method)

ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างของวิธีการศึกษาความเข้ากันได้กับสารช่วยแบบคัดเลือกตามกลุ่มหน้าที่ เป็นการศึกษาค่าความเข้ากันได้ของสารช่วยที่ทำหน้าที่ต่าง ๆ ซึ่งนำมาผสมกับตัวยา และประเมินความคงสภาพ หากพบว่ายาในสารผสมคงสภาพแสดงว่าสารช่วยทั้งหมดสามารถนำมาใช้ร่วมกับยาได้ ข้อเสียของวิธีการนี้คือหากพบความไม่เข้ากันของยากับสารช่วยใดจะต้องเสียเวลาศึกษาสาเหตุของความไม่เข้ากันเพิ่ม ในตารางที่ 2 ระบุถึงกลุ่มหน้าที่ (function classes) ของสารช่วยต่าง ๆ ที่เลือกมาทำการศึกษา สารช่วยที่จะทำการศึกษาในแต่ละกลุ่มหน้าที่ และสัดส่วนของยาต่อสารช่วย (drug/excipient ratios) ที่จะใช้ทำการทดสอบในกรณีศึกษาที่ 1 โดยที่อัตราส่วนของตัวยากับสารช่วยที่แสดงในตารางเป็นอัตราส่วนที่ใช้กันทั่วไปในตำรับยาเม็ด สำหรับการเลือกสารช่วยนั้นความปลอดภัยเป็นเรื่องสำคัญ สารช่วยที่ได้รับการยอมรับว่าปลอดภัยสามารถดูได้จากรายชื่อที่ระบุไว้ในเอกสารตำรับต่าง ๆ เช่น เอกสารตำรับของสหรัฐอเมริกา ยุโรป และญี่ปุ่น นอกจากนี้ FDA (2011) ของสหรัฐอเมริกาได้กำหนดรายชื่อส่วนประกอบตำรับที่ไม่ใช่สารออกฤทธิ์ ใน Inactive Ingredients List (IIL) ซึ่งมีการปรับปรุงทุก 4 เดือน ใน IIL จะมีสารช่วยทุกชนิดที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการค้าและได้รับการอนุมัติจาก FDA แล้ว และยังมีระบุรูปแบบยาเตรียมที่ใช้สารช่วยนั้นและปริมาณหรือร้อยละของสารช่วยที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ การเลือกใช้สารช่วยที่ปรากฏในเอกสาร

ตำรับหลักต่าง ๆ ทำให้ผู้ผลิตมีความยืดหยุ่นในการพัฒนายาเม็ดที่สามารถจำหน่ายได้อย่างกว้างขวางทั่วโลก ผู้ผลิตอาจกำหนดข้อกำหนดว่าสารช่วยชนิดใดบ้างที่จะเลือกใช้ใช้ในการออกแบบผลิตภัณฑ์ โดยอาจจำกัดชนิดของสารช่วยเฉพาะที่เก็บสะสมไว้ในคลัง แล้วกระตุ้นให้ผู้พัฒนาตำรับเลือกสารช่วยจากแหล่งที่ได้มาตรฐาน และอยู่ในรายชื่อสารที่เก็บไว้ในคลัง

การผลิตยาเม็ดแบบตอกโดยตรงในกรณีศึกษา นี้ อย่างน้อยที่สุดจะต้องประกอบด้วยสารช่วยดังนี้ สารเพิ่มปริมาณทำให้สามารถตอกอัดได้ สารช่วยแตกตัว และสารช่วยลื่น ดังนั้นอาจจะศึกษาความเข้ากันได้ของสารช่วยในกลุ่มเหล่านี้กับยา ก่อนในช่วงแรก สำหรับสารช่วยอื่น ๆ เช่น สารกันติด และสารช่วยไหล ต้องพิจารณาจากข้อมูลก่อนการตั้งตำรับว่าจำเป็นต้องใช้ในตำรับยาเม็ดหรือไม่ โดยยังไม่ต้องศึกษาความเข้ากันได้ระหว่างสารช่วยกลุ่มหลังนี้กับยา เพราะหากพบว่าตำรับยาเม็ดไม่จำเป็นต้องใช้สารดังกล่าวจะเป็นการสิ้นเปลืองโดยเปล่าประโยชน์

ยาที่ใช้ในกรณีศึกษา นี้มีประจุเป็นกลาง จึงคงสภาพทางกายภาพกับสารช่วยที่มีประจุบวก และประจุลบเนื่องจากจะไม่เกิด ionic interaction กับสารช่วยใด ๆ ในทางกลับกันหากตัวยามีประจุบวก เช่น สารกลุ่ม quaternary amine ก็อาจเกิด ionic interaction กับสารช่วยที่มีประจุลบเกิดเป็น ion pair หรือ salt พวกที่ไม่ละลายน้ำ

เนื่องจากสารช่วยลื่นที่นิยมใช้ประกอบด้วย magnesium stearate ที่เป็นด่าง และ stearic acid ที่เป็นกรด ในขณะที่ยาในกรณีนี้มีความคงสภาพตลอดช่วงของ pH ที่กว้าง ทำให้การศึกษาความเข้ากันได้กับตัวยากรณีนี้สามารถรวมเอาสารช่วยลื่นทั้ง 2 ชนิดเข้าเป็นกลุ่มเดียวกันเพื่อลดจำนวนตัวอย่างและตัวยาที่ใช้

การออกแบบการศึกษาตามกลุ่มหน้าที่ (Class functional design)

จากข้อมูลก่อนการตั้งตำรับของยาในกรณีศึกษาที่ 1 สรุปได้ว่า การออกแบบการศึกษาความเข้ากันได้ของยากับสารช่วยจะประกอบด้วยยากับตัวแทนของสารช่วย 3 กลุ่ม ได้แก่ สารเพิ่มปริมาณที่ตอกอัดได้โดยตรง สารช่วยแตกตัว และสารช่วยลื่น ทั้งในรูปแบบของการผสมแห้ง และการเติมน้ำ 20% นอกจากนั้นยังประกอบด้วยยาเดี่ยว และยาเดี่ยวที่มีการเติมน้ำ 20% เพื่อใช้เป็นชุดควบคุม (control) สำหรับเปรียบเทียบผลการศึกษา รวมเป็น 8 ตัวอย่างที่แตกต่างกันที่จะนำไปเพื่อศึกษาความคงสภาพเมื่อเก็บไว้ในสภาวะของการทดสอบทุก ๆ หนึ่งสภาวะ นอกจากนี้ยังต้องมีจำนวนตัวอย่างเพิ่มอีกเท่าตัวสำหรับการทดสอบซ้ำ (duplicate) และต้องเพิ่มจำนวนตัวอย่างอีก 1 ตัวอย่างในทุกสภาวะการทดสอบสำหรับกรณีที่ต้องมีการทดสอบเพิ่มเติม

ตารางที่ 2. การศึกษาความเข้ากันได้ของตัวยาในกรณีศึกษาที่ 1 กับสารช่วยที่ใช้วิธีคัดเลือกตามตาม
กลุ่มหน้าที่¹

Excipient Class	Drug/Excipient Ratio	Excipient
Diluents and diluent-binders	1:4	Mannitol Microcrystalline cellulose Spray-dried lactose
Disintegrants ^a	1:9	Crospovidone Croscarmellose sodium Starch glycolate sodium
Wet binders	1:9	NA ^b
Lubricant	1:19	Magnesium stearate Stearic acid
Antiadherants	1:19	NA
Glidants	1:49	NA
Wetting agents	1:99	NA

^aSince the drug is a neutral molecule, an ionic interaction with the ionic disintegrants is not expected, so these disintegrants are included in the same group.

^bNA, not applicable in this case.

^cSince the drug is stable over a wide pH range, acidic and basic lubricants have been placed in the same group, to decrease the level of effort.

เตรียมตัวอย่างโดยการผสมยากับตัวแทนของสารช่วยแต่ละกลุ่มหน้าที่ (3 กลุ่มตัวอย่าง) จากนั้นนำส่วนหนึ่งของสารที่ผสมกันดังกล่าวมาทำให้ชื้น เพื่อให้มีปริมาณน้ำเท่ากับ 20% w/w (3 กลุ่มตัวอย่าง) เตรียมตัวอย่างยาเดี่ยวและยาเดี่ยวที่ประกอบด้วยน้ำ 20% w/w ใช้เป็นตัวควบคุม (2 กลุ่มตัวอย่าง) รวมเป็น 8 กลุ่มตัวอย่าง นำกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดไปเก็บไว้ตามสภาวะการทดสอบความคงสภาพที่ระบุไว้ในตารางที่ 1 และสุ่มตัวอย่างที่ช่วงเวลาต่าง ๆ ตามที่กำหนดไว้แล้วล่วงหน้า จะเห็นได้ว่าการออกแบบการศึกษาความเข้ากันได้ของยากับสารช่วยในกรณีนี้ ต้องการจำนวนตัวอย่างรวม 176 ตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ ดังต่อไปนี้

จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกัน 8 กลุ่ม คูณด้วย 2 เพื่อการวิเคราะห์ซ้ำเท่ากับ 16 ตัวอย่าง สำหรับ 1 สภาวะการทดสอบ จากตารางที่ 1 พบว่ามี 2 สภาวะอุณหภูมิการทดสอบคือ ที่ 25°C และ ที่ 40°C ณ ความชื้นสัมพัทธ์ 75% ดังนั้นจึงมีตัวอย่างรวมจำนวน 32 ตัวอย่างต่อ 1 ช่วงเวลา และการทดสอบทำที่ 3 ช่วงเวลา คือ 1, 3 และ 6 เดือน จึงมีจำนวนตัวอย่างรวมเท่ากับ 96 ตัวอย่าง เมื่อรวมกับอีก 16 ตัวอย่างที่ต้องวิเคราะห์ที่เวลาเริ่มต้น จึงเท่ากับ 112 ตัวอย่าง ส่วนการศึกษาภายใต้สภาวะการทดสอบสำหรับแสงประกอบด้วย 2 สภาวะแสง คือ visible light ที่ความเข้มข้นแสงไม่น้อยกว่า 1.2 million lux hours ต่อตารางเมตร เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และแสง ultraviolet ที่ 200 wathours ต่อตารางเมตรที่ 365 nm เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ทำการวิเคราะห์ที่ช่วงเวลาสัปดาห์ที่ 4 และ

8 ทำให้ต้องใช้จำนวนตัวอย่างเท่ากับ 16×2 คือ 32 ตัวอย่าง รวมกับจำนวนตัวอย่างที่แตกต่างกันที่
ต้องสำรองไว้อีก 8 ตัวอย่างต่อ 1 สถานะการทดสอบ เนื่องจากมี 2 สถานะการทดสอบของอุณหภูมิ
และ 2 สถานะการทดสอบของแสง เท่ากับต้องสำรองตัวอย่างอีก 32 ตัวอย่าง เมื่อรวมจำนวน
ตัวอย่างที่ต้องทำการวิเคราะห์พบว่าเท่ากับ $112 + 32 + 32 = 176$ ตัวอย่าง

การออกแบบชนิด Plackett-Burman (Plackett-Burman Design)⁵

สามารถอธิบายการออกแบบการทดลองชนิด Plackett-Burman ได้โดยเทอมของ K/N โดย
ที่ K คือจำนวนของตัวแปรอิสระที่ทำการศึกษา และ N เป็นจำนวนครั้งของการทดลองที่น้อยที่สุดที่
สามารถออกแบบได้ซึ่งมาจากการนำตัวเลขจำนวนเต็มที่น้อยที่สุดที่เมื่อนำไปคูณกับ 4 แล้วจะได้
ค่าที่มากกว่าจำนวนของตัวแปรอิสระ (K) ค่าที่ได้นั้นจะเป็นค่าของ N

การออกแบบการทดลองชนิดนี้มีประโยชน์อย่างยิ่ง ในการคัดเลือกขั้นต้นของระดับสูงและ
ต่ำของบรรดาตัวแปรต่าง ๆ จำนวนมาก ที่ยังไม่ทราบว่าจะมีผลต่อผลตอบสนองที่สำคัญของระบบ
หรือไม่ มีการใช้จำนวนครั้งของการทดลองที่น้อยที่สุด โดยคาดหวังว่าจะสามารถกำจัดพวกตัวแปร
อิสระ (independent variables) ที่ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อผลตอบสนอง (response) ที่ตรวจวัด
ออกจากการศึกษาได้ ทำให้จำนวนของตัวแปรอิสระที่จะทำการศึกษาในการทดลองที่จะตามมา
ภายหลังลดลง การออกแบบการทดลองแบบนี้ตั้งอยู่บนข้อสมมติฐานที่ว่า เมื่อเทียบกับผลกระทบ
หลัก (main effect) ของตัวแปรแต่ละตัวแล้ว สามารถละเลยผลกระทบของปฏิกริยา (interaction)
ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ ได้ เพราะว่าการออกแบบในลักษณะที่ไม่ดีที่สุด คือ $(N = K + 1)$ นั้น จะ
เกิดการทับซ้อนกัน (confounding) ระหว่างผลของปฏิกริยาระหว่างตัวแปรอิสระที่สนใจ กับ
ผลตอบสนองหลักของตัวแปรเหล่านั้น แม้ว่าการออกแบบชนิด Plackett-Burman จะเป็นการ
ออกแบบการทดลองที่ประหยัดค่าใช้จ่าย แต่ในขณะเดียวกันก็มีความเสี่ยงในการให้ข้อสรุปที่ไม่
เหมาะสมได้หากสมมติฐานที่ว่าผลของ interaction สามารถละเลยได้นั้นไม่เป็นความจริง ดังนั้น
การเลือกใช้การออกแบบการทดลองชนิดนี้ จึงขึ้นกับดุลยพินิจของผู้ดำเนินการทดลองเองว่าจะ
เลือกอย่างไร ระหว่างการประหยัดค่าใช้จ่ายกับความเสี่ยงในการได้ข้อสรุปที่ผิด

ตารางที่ 3 ส่วนบนแสดงถึงแถวของสัญลักษณ์ของ + และ - ที่ใช้ในการสร้างการออกแบบ
ชนิด Plackett-Burman ต่างๆ เมื่อ $N = 8, 12, 16, 20, 24$ และ 36 ตามลำดับ ในขณะที่ตารางที่ 3
ส่วนล่างแสดงชุดของ สัญลักษณ์ของ + และ - ที่ใช้สร้างการออกแบบสำหรับ $N = 28$ การออกแบบ
สำหรับ $N = 8, 12, 20, 24$ และ 36 ได้มาจากการนำแถวที่เหมาะสมตามค่า N ที่ต้องการไปเขียนใน
ตารางการออกแบบการทดลองเป็นแถวแรกขึ้นมา จากนั้นจึงเลื่อนส่วนประกอบของแถวนั้นลงมา
หนึ่งตำแหน่งลงไปข้างล่าง แล้วใส่ลงในแถวที่ 2 ดังตัวอย่างที่แสดงในตารางที่ 4 (ตัวอย่างของ
การออกแบบสำหรับ $N = 12$ ครั้งของการทดลองและ $K = 11$ ปัจจัยที่ทำการศึกษา) โดยมี
ส่วนประกอบท้ายสุดของแถวแรก ไปเป็นส่วนประกอบแรกสุดของแถวที่ 2 สำหรับแถวที่ 3 จะ

สร้างขึ้นในลักษณะเดียวกันจากแถวที่ 2 เป็นเช่นนี้ไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งได้ครบ k แถว จากนั้นจึงเติมแถวสุดท้ายที่ประกอบด้วย สัญลักษณ์ - ทั้งหมดลงไป ก็จะได้การออกแบบการทดลองตามต้องการ

ตารางที่ 3. สัญลักษณ์บวกและลบที่ใช้ในการสร้างการออกแบบชนิด Plackett-Burman⁵

K= 7 N= 8	+++----
K = 11 N = 12	++-++++-+-
K=15 N= 16	++++-+---+-----
K = 19 N = 20	+-+-----+---+-----
K = 23 N = 24	+++++---+---+---+---+---
K = 35 N = 36	-+-----+-----+-----+-----+-----

K = 27, N = 28

X	Y	Z
+-----	-+-----+	++-++++-
++-++++-	---+---+-	-++++-+-
-++++-+-	+---+---+	+---+---+
---+---+-	---+---+-	+---+---+
---+---+-	+-----+	++-++++-
---+---+-	-+---+-	-++++-+-
+++-----	---+---+-	+---+---+
+++-----	+---+---+	++-++++-
+++-----	-+---+-	-++++-+-
+++-----	-+---+-	-++++-+-

ตารางที่ 4. การทดลอง 12 การทดลองที่ออกแบบชนิด Plackett-Burman สำหรับ 11 ตัวแปร⁵

Trial	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁
1	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-
2	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+
3	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-
4	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-
5	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-
6	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+
7	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
8	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+
9	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-
10	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+
11	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

สำหรับ N = 28 จะทำการเขียนกลุ่มของสัญลักษณ์ 3 กลุ่ม ในตารางที่ 3 ที่แทนด้วย X, Y และ Z ลงไปเป็นลำดับดังนี้

X Y Z
 Z Y X
 Y Z X

จากนั้นจึงเติมแถวสุดท้ายที่ประกอบด้วยสัญลักษณ์ – ทั้งหมดลงไปเพิ่มขึ้นอีก 1 แถวจาก 27 แถวที่สร้างขึ้น

การออกแบบเพื่อคัดเลือกชนิด Plackett-Burman (Plackett-Burman screening design)

ตารางที่ 5 แสดงการออกแบบการศึกษาความเข้ากันได้ระหว่างยากับการช่วย ที่เรียกว่าการออกแบบชนิด Plackett-Burman ของกรณีศึกษาตัวอย่างที่ 1 โดยใช้สารช่วยชนิดเดียวกับที่ใช้ในการออกแบบการศึกษาแบบตามกลุ่มหน้าที่ซึ่งกล่าวมาก่อนแล้ว ข้อสังเกตเพิ่มเติมในการออกแบบชนิดนี้คือ ถือว่าน้ำที่เติมลงในผงยาเดี่ยวและผสมของผงยากับสารช่วยเป็นปัจจัยหนึ่งที่ศึกษา เช่นเดียวกับชนิดของสารช่วยแต่ละชนิด จากตารางที่ 5 จะเห็นว่าจะศึกษาผลของปัจจัยหรือตัวแปรอิสระรวม 9 ตัวแปร คือชนิดของสารช่วยทุกชนิดที่เป็นที่สนใจใน 3 กลุ่มหน้าที่ตามตารางที่ 2 รวม 8 ชนิด และนำผลของน้ำมาพิจารณาด้วย ทำให้มีจำนวนปัจจัยที่ศึกษาผลต่อความคงสภาพของตัวยาเป็น 9 ปัจจัย (K = 9)

ตารางที่ 5. การศึกษาความเข้ากันได้ของตัวยากับสารช่วยในตัวอย่างที่ 1 ใช้การออกแบบชนิด Plackett-Burman^a

Trial	MC	SDL	M	CNa	C	SGS	MgS	SA	H ₂ O		
1	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-
2	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+
3	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-
4	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-
5	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-
6	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+
7	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
8	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+
9	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-
10	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+
11	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^aMC, microcrystalline cellulose; SDL, spray dried lactose; M, mannitol; CNa, croscarmellose sodium;

C, crospovidone; SGS, starch glycolate sodium; MgS, magnesium stearate; SA, stearic acid; H₂O, water

พิจารณาหาค่า N จากตัวเลขที่คูณกับ 4 แล้วให้ค่ามากกว่า 9 คือ 3 ทำให้ค่าจำนวนครั้งของการทดลอง (N) เท่ากับ 4×3 คือ 12 จากตารางที่ 4 พบว่าเมื่อ $N=12$ สามารถศึกษาผลของปัจจัยได้มากถึง 11 ปัจจัย ($X_1 - X_{11}$) แต่เนื่องจากศึกษานี้มีเพียง 9 ปัจจัย จึงตัดส่วนของคอลัมน์ที่เป็น X_{10} และ X_{11} ออกไปดังในตารางที่ 5 ดังนั้นการออกแบบชนิดนี้จะมีตัวอย่างที่แตกต่างกันรวม 12 ส่วนผสม (blends) ซึ่งได้รวมตัวยาเดี่ยวที่ใช้เป็นตัวอย่างควบคุมแล้ว (ส่วนผสมกลุ่มที่ 12) ตามตารางที่ 5 ทำให้มีชนิดของตัวอย่างที่แตกต่างกันรวม 12 กลุ่มตัวอย่างที่จะนำไปทดสอบความคงสภาพในสภาวะต่าง ๆ ในขณะที่วิธีการออกแบบชนิดตามกลุ่มหน้าที่ใช้กลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกัน 8 ตัวอย่าง จะเห็นได้ว่าในกรณีการออกแบบตามกลุ่มหน้าที่ จะสามารถศึกษาความเข้ากันระหว่างตัวยากับสารช่วยที่เป็นตัวแทนของแต่ละกลุ่มเท่านั้น เช่น เลือกศึกษาระหว่างตัวยากับสารเพิ่มปริมาณที่ตอกอัดได้เพียง 1 ตัวจากสารทั้งหมดในกลุ่ม คือ microcrystalline cellulose หรือ spray-dried lactose หรือ mannitol ในอัตราส่วน 1:4 (ตารางที่ 2) ในขณะที่ในการออกแบบชนิด Plackett-Burman นั้น สารช่วยทุกตัวในแต่ละกลุ่ม ทั้งกลุ่มของสารเพิ่มปริมาณที่ตอกอัดได้ กลุ่มของสารช่วยแตกตัว ตลอดจนกลุ่มของสารช่วยลิ้น และน้ำ รวม 9 ชนิด (ตารางที่ 5) ต่างถูกใช้เป็นปัจจัยที่ต้องศึกษาว่ามีผลต่อความคงสภาพของยาหรือไม่ ในการออกแบบชนิดนี้ จะแทนปริมาณของปัจจัยแต่ละชนิดที่ปรากฏในตัวอย่างเป็นสัญลักษณ์ - และ + โดยที่ - แทนค่าที่ 0% และ + แทนค่าที่กำหนดให้ไว้ก่อนแล้วขึ้นอยู่กับกลุ่มของสารช่วย และสัดส่วนของยาต่อสารช่วยที่ใช้กันทั่วไปในตำรับยาเม็ดชนิดตอกโดยตรง ดังนั้นในแต่ละตัวอย่างที่ออกแบบด้วยวิธีการนี้ จะประกอบด้วยทั้ง 9 ปัจจัยในปริมาณที่แตกต่างกันไป ซึ่งต้องทำการชั่งอย่างแม่นยำและผสมให้สม่ำเสมอ กล่าวได้ว่าการออกแบบชนิด Plackett-Burman เป็นการออกแบบเพื่อศึกษาผลกระทบของแต่ละปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพของปริมาณยาเท่านั้น ไม่สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาระหว่างสารช่วยต่าง ๆ (excipient-excipient interaction) ที่อาจเกิดขึ้นและมีผลต่อความคงสภาพของยา

การออกแบบชนิดนี้ต้องการจำนวนตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์รวม 264 ตัวอย่าง ประกอบด้วยจำนวนตัวอย่างที่แตกต่างกัน 12 ตัวอย่างคูณด้วย 2 เพื่อการวิเคราะห์ซ้ำ เท่ากับ 24 ตัวอย่างสำหรับ 1 สภาวะการทดสอบ จากตารางที่ 1 พบว่ามี 2 สภาวะการทดสอบสำหรับอุณหภูมิ คือ ที่ 25°C และที่ 40°C /ความชื้นสัมพัทธ์ 75% ทำให้ต้องใช้ตัวอย่างจำนวน 48 ตัวอย่างต่อ 1 ช่วงเวลา ทำการทดสอบ 3 ช่วงเวลา คือ 1, 3 และ 6 เดือน จึงต้องใช้ตัวอย่างเท่ากับ 144 ตัวอย่าง เมื่อรวมกับอีก 24 ตัวอย่างที่ต้องวิเคราะห์ที่เวลาเริ่มต้น จึงเท่ากับ 168 ตัวอย่าง ส่วนการศึกษาภายใต้สภาวะการทดสอบสำหรับแสงประกอบด้วย 2 สภาวะ คือ visible light ที่ความเข้มขึ้นแสงไม่น้อยกว่า 1.2 million lux hours ต่อตารางเมตรเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และแสง ultraviolet ที่ 200 watthours ต่อตารางเมตรที่ 365 nm เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ทำการวิเคราะห์ที่ช่วงเวลาสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ทำให้ต้องใช้จำนวนตัวอย่างเท่ากับ 24×2 คือ 48 ตัวอย่าง รวมกับจำนวนตัวอย่างที่แตกต่างกันที่ต้องสำรองไว้อีก 12 ตัวอย่างต่อ

1 สภาวะการทดสอบ เนื่องจากมี 2 สภาวะการทดสอบของอนุหภูมิ และ 2 สภาวะการทดสอบของแสง เท่ากับต้องสำรวจตัวอย่างอีก 48 ตัวอย่าง เมื่อรวมจำนวนตัวอย่างที่ต้องทำการวิเคราะห์พบว่า เท่ากับ $168+48+48 = 264$ ตัวอย่าง ทำให้มีภาระในการวิเคราะห์เพิ่มขึ้นอีกถึง 50% เมื่อเทียบกับวิธีการศึกษาความเข้ากันได้ของยากับสารช่วยด้วยวิธีการออกแบบตามกลุ่มหน้าที่ ซึ่งใช้ 176 ตัวอย่าง

ข้อดีของการออกแบบชนิด Plackett-Burman ก็ออกแบบมาเพื่อให้สามารถใช้หลักสถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล เพื่อพิจารณาตัดสินว่าสารช่วยชนิดใดที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อความคงสภาพของยา จะเห็นได้ว่าในกรณีนี้ทำการศึกษาผลของสารช่วยทุกชนิดในทุกกลุ่มที่แบ่งตามหน้าที่ที่มีต่อความคงสภาพของยา และสามารถใช้ในการวิเคราะห์เชิงสถิติตัดสินว่าสารชนิดใดบ้างที่มีผลกระทบหลักต่อความคงสภาพของยา และชนิดใดที่ไม่มีผลกระทบหลักต่อความคงสภาพของยา จึงเป็นการได้ข้อมูลของผลของสารช่วยกับน้ำรวม 9 ปัจจัยที่มีต่อความคงสภาพของยา ในขณะที่ในการออกแบบชนิดตามกลุ่มหน้าที่จะศึกษาเฉพาะตัวแทนของสารช่วยในแต่ละกลุ่มเท่านั้น จึงใช้จำนวนตัวอย่างที่น้อยกว่า แต่ไม่ได้ข้อมูลของผลของสารช่วยทุกตัวในกลุ่มที่มีต่อความคงสภาพของยา

การประเมินผลว่าสารช่วยชนิดใดเข้ากันได้กับยา ให้พิจารณาจากปริมาณยาที่เหลืออยู่เมื่อสิ้นสุดเวลา 6 เดือน โดยถ้ามียาเหลืออยู่ตั้งแต่ 90% ขึ้นไป สรุปว่าสารช่วยนั้นเข้ากันได้กับตัวยาคือ ถ้ามียาเหลือตั้งแต่ 90% ขึ้นไปหลังจาก 3 เดือน ให้พิจารณาได้ว่าสารช่วยนั้นเข้ากันได้กับตัวยาคือ

กรณีศึกษาที่ 2

ตัวยาคือ hydrochloride salt ของ primary amine ชนิดหนึ่ง ข้อมูลก่อนการตั้งตำรับพบว่า ยาค่อนข้างคงสภาพ แต่ละลายและเปียกได้ยากใน 0.1 N HCl ผงยาค่อนข้างเหนียว (sticky) มีความสามารถในการตอกอัดที่ไม่ดี เกาะกันเป็นกลุ่ม และการไหลไม่ดี มีค่า true density เท่ากับ 1.3 g/cm^3 (1300 kg/m^3) และมีขนาดอนุภาคโดยเฉลี่ย (mean particle size) เท่ากับ $25 \mu\text{m}$ ลักษณะของคุณภาพเป้าหมายของผลิตภัณฑ์กำหนดว่าเป็นยาเม็ดออกฤทธิ์เร็วที่ให้รับประทาน และต้องการขนาดการใช้ยาสูงสุด 500 mg

ปัญหาของตำรับคือ ตัวยามีขนาดการใช้สูงสุดที่ 500 mg และมีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่ไม่ดีหลายประการ ได้แก่เป็นผงยาค่อนข้างเหนียวเกาะกัน การละลายน้ำ การเปียก การไหล และความสามารถในการตอกอัดไม่ดี ต้องแก้ไขโดยการเลือกวิธีการผลิตและใช้สารช่วยที่เหมาะสม โดยตัวยาคือสามารถทนต่อความชื้นและความร้อน ทำให้สามารถผลิตแบบการทำแกรนูลเปียก (wet granulation) ซึ่งมีข้อดีหลายประการที่เหนือกว่าวิธีการผลิตแบบตอกโดยตรง (direct compression) และวิธีการผลิตแบบการทำแกรนูลแห้ง (dry granulation) การผลิตด้วยวิธีการทำแกรนูลเปียกต้องใช้สารยึดเกาะ (binder) เพื่อทำให้ผงยาเกาะกันเกิดเป็นแกรนูลที่มีความสามารถในการตอกอัด และ

สามารถไหลได้ดีขึ้น การใช้สารช่วยเปียก (wetting agent) เพื่อช่วยเพิ่มการละลายน้ำของผงยา การใช้ high shear mixer ทำให้ผงยาแยกจากกันได้และผสมเข้ากับสารละลายของสารยึดเกาะและสารช่วยเปียกได้

ชนิดของสารช่วยที่ศึกษาความเข้ากันได้กับตัวยาในกรณีศึกษาที่ 2 ได้แก่สารเพิ่มปริมาณ สารยึดเกาะ สารช่วยแตกตัว สารช่วยลื่น สารกันติด สารช่วยไหล และสารช่วยเปียก ในการเลือกสารช่วยที่จะนำมาศึกษาต้องพิจารณาโครงสร้างทางเคมีของตัวยาดังนี้ ในตัวอย่างนี้ตัวยาคือ primary amine hydrochloride salt ซึ่งมีรายงานว่าสารพวก primary และ secondary amines สามารถเกิด Maillard reaction กับ reducing carbohydrate บางชนิดได้แก่ lactose, glucose (dextrose), maltose, dextrin, maltodextrin, starch และ cellulose โดย aldehyde function ของ reducing sugar จะทำปฏิกิริยากับ amine ทำให้เกิด browning reaction ส่งผลให้ยาเม็ดเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลเมื่อเก็บรักษาไว้ผ่านช่วงเวลาหนึ่ง สำหรับ starch และ สารพวก cellulose มี terminal glucose unit ที่สามารถเกิดปฏิกิริยากับ primary และ secondary amine ได้ แต่เกิดขึ้นน้อยกว่าที่เกิดกับ lactose หรือ glucose

นอกจากนี้การที่ตัวยาคือ hydrochloride salt ซึ่งเป็น acid salt ทำให้มีประจุเป็นบวก ซึ่งอาจทำปฏิกิริยากับพวกสารที่มีประจุลบ (anionic compounds) เกิดเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ ดังนั้นจึงควรเลือกสารช่วยที่ไม่มีประจุในการศึกษาความเข้ากันได้กับยา ตารางที่ 6 แสดงถึงการออกแบบการศึกษาความเข้ากันได้ของสารช่วยกับยาโดยวิธีการออกแบบตามกลุ่มหน้าที่ จะเห็นว่าการศึกษากลุ่มของสารช่วยเพิ่มขึ้นทำให้ขนาดของการศึกษาเพิ่มขึ้นด้วย ในกรณีของสารเพิ่มปริมาณจะไม่นำ lactose มาศึกษาเนื่องจากมีแนวโน้มในการเกิด Maillard reaction กับตัวยาที่เป็น primary amine ที่ pH ที่ใกล้เคียงหรือสูงกว่า pKa ของยา แต่จะเลือกศึกษา mannitol ซึ่งเป็น nonreducing polyalcohol แทน ในกรณีของสารช่วยแตกตัวจะไม่เลือกศึกษา croscarmellose sodium และ sodium starch glycolate เนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยาของส่วนที่เป็นประจุลบของสารทั้งคู่ที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่กับ hydrochloric drug salt เกิดเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ ในทำนองเดียวกันในแง่ของสารช่วยเปียกจะเลือกใช้นชนิดที่ไม่มีประจุแทนการใช้ sodium lauryl sulfate หรือ sodium docusate

การออกแบบการศึกษาชนิดตามกลุ่มหน้าที่ สำหรับการศึกษาค่าความเข้ากันได้ของยากับสารช่วยแสดงในตารางที่ 6 ในกรณีศึกษาที่ 2 นี้ ประกอบด้วยสารช่วยรวม 7 ชนิดหน้าที่ ในขณะที่มีเพียง 3 ชนิดหน้าที่ในกรณีศึกษาที่ 1 ทำให้ในกรณีนี้ประกอบด้วยการผสมของยากับสารช่วยรวม 14 กลุ่ม แบ่งเป็น 7 กลุ่มที่ผสมแห้ง และอีก 7 กลุ่มที่มีการเติมน้ำ 20% w/w เมื่อรวมกับกลุ่มตัวอย่างที่ใช้เป็นตัวอย่างควบคุม (control) ของยาเดี่ยวที่มีการเติมน้ำและที่อยู่ในสภาพแห้ง ทำให้มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างรวม 16 กลุ่ม

ตารางที่ 6 การศึกษาค่าความเข้ากันได้ของยาในกรณีศึกษาที่ 2 กับสารช่วยโดยใช้การออกแบบชนิดตามกลุ่มหน้าที่¹

Excipient Class	Drug/Excipient Ratio	Excipient
Diluents and diluent-binders	1:4	Mannitol
		Microcrystalline cellulose
Disintegrants	1;9	Crospovidone
Wet binders	1:9	Hydroxypropyl cellulose
		Hypromellose
		Poly(ethylene oxide)
		Povidone
Lubricants	1:19	Magnesium stearate
		Stearic acid
Antiadherants	1;19	Talc
		Starch
Glidants	1:49	Colloidal silicon dioxide
Wetting agents	1:99	Poloxamer

จำนวนตัวอย่างที่แตกต่างกัน 16 ตัวอย่างคูณด้วย 2 เพื่อการวิเคราะห์ซ้ำเท่ากับ 32 ตัวอย่าง สำหรับ 1 สภาวะการทดสอบ จากตารางที่ 1 พบว่ามี 2 สภาวะการทดสอบสำหรับอุณหภูมิ คือ ที่ 25°C และที่ 40°C/ความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ทำให้ต้องใช้ตัวอย่างจำนวน 64 ตัวอย่างต่อ 1 ช่วงเวลา เนื่องจากทำการทดสอบที่ 3 ช่วงเวลา คือ 1, 3 และ 6 เดือน จึงต้องใช้ตัวอย่างเท่ากับ 192 ตัวอย่าง เมื่อรวมกับอีก 32 ตัวอย่างที่ต้องวิเคราะห์ที่เวลาเริ่มต้น จึงเท่ากับ 224 ตัวอย่าง ส่วนการศึกษาภายใต้ สภาวะการทดสอบสำหรับแสงประกอบด้วย 2 สภาวะ คือ แสงปกติ (visible light) ที่ความเข้มขึ้นแสงไม่น้อยกว่า 1.2 million lux hours ต่อตารางเมตร เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และแสง ultraviolet ที่ 200 wathours per meter squared ที่ 365 nm เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ทำการวิเคราะห์ที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8 ทำให้ต้องใช้จำนวนตัวอย่างเท่ากับ 32x2 คือ 64 ตัวอย่าง รวมกับจำนวนตัวอย่างที่แตกต่างกันที่ต้องสำรองไว้อีก 16 ตัวอย่างต่อ 1 สภาวะการทดสอบ เนื่องจากมี 2 สภาวะการทดสอบของอุณหภูมิ และ 2 สภาวะการทดสอบของแสง เท่ากับต้องสำรองตัวอย่างอีก 64 ตัวอย่าง เมื่อรวมจำนวนตัวอย่างที่ต้องทำการวิเคราะห์พบว่าเท่ากับ 224+64+64 = 352 ตัวอย่าง

การออกแบบการศึกษาเชิงสถิติ (statistical experimental design) ชนิด Plackette Burman สำหรับศึกษาผลกระทบหลักของสารช่วยแต่ละชนิดในทุกกลุ่มหน้าที่ ที่เลือกมาศึกษาความเข้ากันได้กับตัวยา (13 ปัจจัย) รวมทั้งน้ำ (1 ปัจจัย) แสดงในตารางที่ 7 ในกรณีนี้ศึกษาผลของ 14 ปัจจัย (K = 14) ดังนั้นตัวเลขที่น้อยที่สุดเมื่อคูณกับ 4 แล้วให้ค่าที่มากกว่า 14 คือ 4 ทำให้จำนวนครั้งของการทดลอง (N) เป็น 4x4 เท่ากับ 16 ตามตารางที่ 7 ซึ่งเป็นการออกแบบที่สามารถศึกษาผลของปัจจัยได้มากถึง 15 ปัจจัย (X₁ – X₁₅) แต่เนื่องจากศึกษาเพียง 14 ปัจจัย จึงตัดส่วนของคอลัมน์ที่เป็น X₁₅ ออกไปตามตารางที่ 8 ดังนั้นการออกแบบชนิดนี้จะมีชนิดของตัวอย่างที่แตกต่างกันรวม 15 กลุ่ม

ตัวอย่างและมีเฉพาะตัวอย่างอีก 1 กลุ่มตัวอย่างเป็นตัวอย่างควบคุม (ทุกปัจจัยมีค่าเป็น -) ทำให้มีกลุ่มตัวอย่างรวม 16 กลุ่ม โดยที่สัญลักษณ์ - แทนค่าที่ 0% และ + แทนค่าที่กำหนดไว้ก่อนแล้วในตำรับยาเม็ด ในกรณีนี้จำนวนตัวอย่างที่จะต้องใช้นำมาวิเคราะห์ผลเท่ากับ 352 ตัวอย่าง เช่นเดียวกับจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในกรณีของวิธีการออกแบบตามกลุ่มหน้าที่ เนื่องจากมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ต่างกันเท่ากันที่ 16 กลุ่มตัวอย่าง อย่างไรก็ตามเนื่องจากในวิธีการออกแบบตามกลุ่มหน้าที่เลือกศึกษาสารช่วย 1 ชนิดที่เป็นตัวแทนของแต่ละกลุ่มหน้าที่เท่านั้น ถ้าพบความไม่เข้ากันกับตัวยากับสารช่วยในกลุ่มหน้าที่ใด ๆ จะต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมกับสารช่วยชนิดอื่นในกลุ่มนั้น ในขณะที่การออกแบบการศึกษาเชิงสถิติ ทำให้สามารถศึกษาผลกระทบหลักของสารช่วยทุกชนิดในทุกกลุ่มหน้าที่ได้โดยอาศัยการวิเคราะห์ผลเชิงสถิติ (statistical statistic analysis) แต่การเตรียมตัวอย่างจะยุ่งยากกว่า

ตารางที่ 7 การทดลอง 16 การทดลองที่ออกแบบชนิด Plackett-Burman สำหรับ 15 ตัวแปร⁵

Trial	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂	X ₁₃	X ₁₄	X ₁₅
1	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-
2	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-
3	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-
4	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+
5	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-
6	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-
7	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
8	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+
9	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-
10	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+
11	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-
12	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
13	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+
14	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+
15	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ตารางที่ 8. การศึกษาความเข้ากันได้ของตัวยากับสารช่วยในตัวอย่างที่ 2 โดยใช้การออกแบบชนิด Plackett-Burman^a

Trial	M	MC	CP	HC	H	P	PVP	MgS	SA	T	S	CSD	PM	H ₂ O	
1	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-
2	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-
3	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-
4	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+
5	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-
6	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-
7	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
8	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+
9	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-
10	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+
11	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-
12	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
13	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+
14	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+
15	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a M, mannitol; MC, microcrystalline cellulose; CP, crospovidone; HC, hydroxypropyl cellulose; H, hypromellose; P, polyethylene oxide; PVP, povidone; MgS, magnesium stearate; SA, stearic acid; T, talc; S, starch; CSD, colloidal silicon dioxide; PM, poloxamer; H₂O, water.

ถ้าผ่านไป 6 เดือนที่อุณหภูมิการเก็บรักษาที่ 40°C วิเคราะห์พบปริมาณยาไม่น้อยกว่า 90% ในตัวอย่าง จะแปลผลได้ว่าสารช่วยในตัวอย่างนั้นเข้ากันได้กับยา สำหรับวิธีการหาผลของแต่ละปัจจัยที่มีต่อความคงสภาพของตัวยา ตลอดจนการแปลผลว่าปัจจัยตัวใดบ้างที่มีผลต่อความคงสภาพของยาอย่างมีนัยสำคัญจะไม่ขอล่าถึงในบทความนี้

สรุป

การศึกษาความเข้ากันระหว่างยากับสารช่วยในตำรับยาเม็ด เป็นขั้นตอนหนึ่งที่สำคัญในการพัฒนาให้ได้ตำรับยาเม็ดที่มีความคงสภาพที่ดี โดยในตำรับยาเม็ดนอกจากยาแล้วยังประกอบด้วยสารช่วยอีกหลายชนิดที่ทำหน้าที่ต่าง ๆ กัน เพื่อให้กระบวนการผลิตยาเม็ดดำเนินไป

ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ได้ยาเม็ดที่มีคุณภาพดีและให้ผลในการรักษาดี สารช่วยเหล่านี้สามารถเกิดปฏิกิริยากับยาทำให้เกิดการสลายตัวของยาได้ และเนื่องจากสารช่วยในแต่ละกลุ่มหน้าที่สำหรับการผลิตยาเม็ดมีจำหน่ายในท้องตลาดเป็นจำนวนมาก ทำให้จำเป็นต้องมีการออกแบบการศึกษาความเข้ากันได้ระหว่างยากับสารช่วยอย่างเป็นระบบ เพื่อให้ใช้จำนวนครั้งของการศึกษาที่ไม่มากเกินไป และสามารถแปลผลการทดลองได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งอาจใช้การออกแบบการศึกษาที่ไม่ได้อาศัยหลักการทางสถิติ คือ การออกแบบการศึกษาตามกลุ่มหน้าที่ของสารช่วย หรืออาจใช้การออกแบบการศึกษาที่อาศัยหลักสถิติ คือ การออกแบบการศึกษาชนิด Plackett Burman โดยที่แต่ละวิธีจะมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันออกไป

เอกสารอ้างอิง

1. Al-Achi A, Gupta MR, Stagner WC. Integrated pharmaceuticals: Applied preformulation, product design and regulatory service. New York; John Wiley & Sons, 2013: 227-2382.
2. Allen TT, Chantarat N, Taslim C. Fractional factorial designs that maximise the probability of identifying the important factors. Int. J. Ind. Syst. Eng. 2009; 4:133150.2.
3. Bohanec S, Peterka TR, Blazic P, Jurecic R, Grmak J, Krivec A, Zakrajsek J. Using different experimental design in drug-excipient compatibility studies during the preformulation development of a stable solid dosage formulation. Acta Chem. Slov. 2010; 57: 895-903.3.
4. Steven W. Baertschi, Karen M. Alsante, Robert A. Reed. Pharmaceutical stress testing: predicting drug degradation, 2nd ed. Informa, 2013: 292-294.
5. Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 1991: 336-341, 374-375.
