

Eye preparation

ส่วนประกอบในตำรับยาตา

1. Active ingredient
2. Osmotic agents
3. Preseervative
4. Water for injection

ตารางแสดง Preservatives ที่ใช้ในยาตา

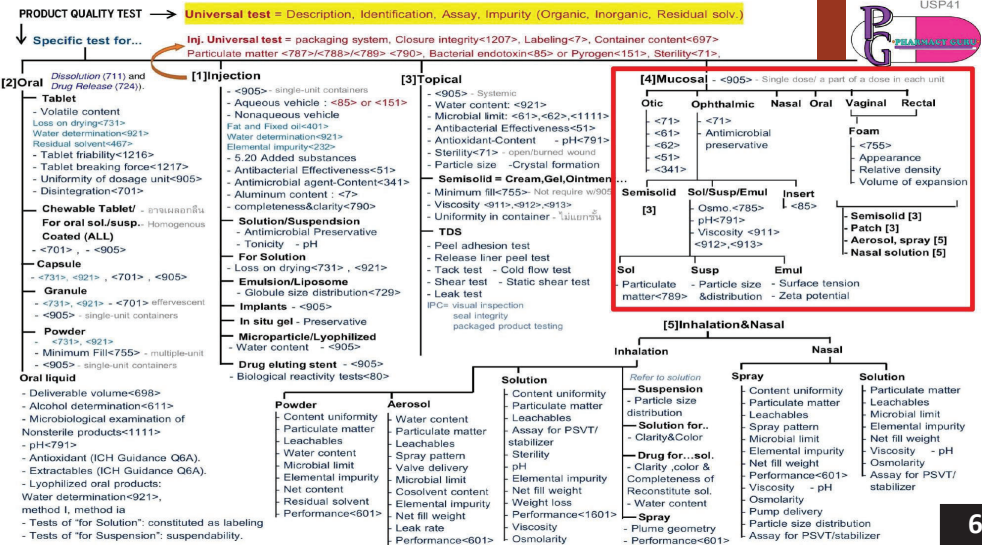
คุณสมบัติ	ชนิด	ตัวอย่าง
- ฆ่าเชื้อกว้าง (broad spectrum)	1. Quaternary ammonium cpd.	- Benzalkonium chloride
- ฆ่าเชื้อเร็ว (rapid action)		- Chlorobutanol
- ไม่เป็นพิษ ไม่ทำให้แพ้	2. Organic mercurials cpd.	- PMA (Phenylmercuric acetate)
- ไม่ระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อ	3. Neutral preservatives	- PMN (Phenylmercuric nitrate)
- เข้ากันได้กับสารอื่น	4. Acidic preservatives	- MP with PP
- ไม่เปลี่ยน pH, tonicity ของตำรับ		- EDTA with Benzalkonium chloride
- คงตัวทางกายภาพและเคมี		- Thimerosol

Incompatibility with preservative ในยาตา

- Benzalkonium chloride
 - Incompatible with anionic surfactant , NSAIDS
 - โดยทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่ละลายน้ำ แก้ไขโดยใช้ Surfactant
- Chlorobutanol
 - Sorption ในลูกยาง พลาสติก
- Phenylmercuric nitrate / acetate
 - Incompatible with halide
 - Ex. Chlorine , Iodine ทำให้เกิด compound ซึ่งละลายได้ลดลง
- Paraben
 - Incompatible with Tween
 - เกิด Complexation ละลายได้ลดลง
- Alcohol
 - ระเหย เมื่อเตรียมในสภาวะความร้อนสูง

Test of finished products ยาตา

1. Sterility
2. Preservation
3. Clarity
4. pH
5. Tonicity
6. Viscosity



Calculation of isotonicity



Method of adjusting tonicity

Class I เป็นการใช้ Tonicity adjuster [NaCl , Dextrose]

1. Cryscopic method

หลักการ เพื่อให้ freezing point ลดลง เท่ากับ -0.52°C

โจทย์ จงคำนวณปริมาณ NaCl ที่ทำให้สารละลาย 2% Apomorphine HCl จำนวน 500 ml เป็น isotonic กับเลือด

กำหนด Tf 1% Apomorphine HCl = 0.08°C



Method of adjusting tonicity

Class I เป็นการเติม Tonicity adjuster [NaCl , Dextrose]

2. Sodium chloride equivalent method

หลักการ เป็นการปรับเพื่อให้ได้ NaCl = 0.9% โดยใช้ค่า E

E เป็นน้ำหนักของ NaCl ที่มีจุดเยือกแข็งลดลงเท่ากับ 1g

กรณีไม่มีค่า E สามารถคำนวณได้จาก L_{iso} หรือ ΔT_f

1g drug tonicity = E g NaCl tonicity

$$E = 17 \frac{L_{iso}}{MW}$$



Calculating Tonicity Using L_{iso} values

TABLE 8-3. Average L_{iso} Values for Various Ionic Types*

Type	L_{iso}	Examples
Nonelectrolytes	1.9	Boric acid, cocaine, phenobarbital.
Weak electrolytes	2.0	Magnesium sulfate, zinc sulfate
Di-divalent electrolytes	2.0	Sodium chloride, cocaine hydrochloride, sodium phenobarbital
Uni-univalent electrolytes	3.4	Sodium sulfate, atropine sulfate
Uni-divalent electrolytes	4.3	Zinc chloride, calcium bromide
Di-univalent electrolytes	4.8	Sodium citrate, sodium phosphate
Tri-univalent electrolytes	5.2	Aluminum chloride, ferric iodide
Tetravalent electrolytes	6.0	Sodium borate, potassium borate

*From J. M. Wells, J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Ed. 6, 99, 1944.



เตรียมสารละลาย Ephredrine sulphate 2% 200 mL ต้องเติม NaCl เท่าใด เพื่อให้ได้สารละลาย Isotonic และหากใช้ Dextrose แทน NaCl ต้องใช้เท่าไร กำหนด

E ephredrine = 0.23

E dextrose = 0.16



Class II ใช้น้ำละลายยาจนเป็น Isotonic แล้วปรับปริมาตรด้วยสารละลาย isotonic

1. White – Vincent method

$$\text{สูตร } V = W * E * 111.1$$

V = ปริมาตร (mL) สารละลาย isotonic ที่เตรียมได้โดยการละลายยาด้วยน้ำ

W = น้ำหนักยา (g)

E = ปริมาณ NaCl ที่สมมูลกับ 1g ของยา



Rx. Phenocaine HCl 0.06 g (E = 0.20)

Boric acid 0.03 g (E = 0.50)

Sterilized distilled water qs 100 mL

อยากทราบว่า ถ้าต้องการเตรียม 100 mL ต้องใช้น้ำปริมาตรเท่าไรในการละลาย



Class II Method

• Sprowls method

$$\frac{W \times E}{V} = \frac{0.9 \text{ g}}{100 \text{ ml}}$$

W = 0.3 g (1% solution)

จะมีตารางบอกค่า V คือ ปริมาตรของน้ำที่ต้องใช้ในการละลายยา 1% หรือ 0.3 g

ตัวอย่าง Physostigmine salicylate 2 % ต้องใช้น้ำปริมาตรเท่าใดในการละลาย (V = 5.3)



Sprowls method

Example

Physostigmine Salicylate 1% (V=5.3)

Sodium bisulfite 0.1% (V=20.3)

Purified water qs.

Isotonic diluting solution to 60 mL

Make isotonic

อยากทราบว่า ถ้าต้องการเตรียม 60 mL ต้องใช้น้ำปริมาตรเท่าไรในการละลาย



Suppositories (ยาเหน็บ)



Advantages / Disadvantages

ข้อดี

- นำส่งยาเฉพาะที่ได้
- ลดผลข้างเคียงทาง systemic
- เลือกได้ว่าจะใช้กับ systemic หรือ local (นิยม local มากกว่า)
- ใช้ด้วยตัวเองได้
- หลีกเลี่ยงการกินยาและการฉีดยา
- ช่วยเลี้ยง 1st pass metabolism ที่ตับได้

ข้อเสีย

- ใช้ลำบาก (ยาเทคนิคพิเศษ)
- การดูดซึมของยาดำและไม่คงที่
- อาจรู้สึกลอยๆ
- ระคายเคืองได้
- ต้นทุนในการผลิตสูง
- ใช้ packaging เฉพาะ
- อุณหภูมิมีผลต่อลักษณะเม็ดยา



17

Dosage form characteristics

Rectal suppositories

- รูปร่าง torpedo
- ขนาดสำหรับเด็กและผู้ใหญ่ คือ 1 และ 2 กรัม ตามลำดับ



Vaginal suppositories

- รูปร่างไข หรือเป็นแบบยาเม็ดตอก, Soft gelatin capsules
- อาจมาพร้อมอุปกรณ์สอดใส่ยา
- มีขนาด 3 – 5 กรัม
- เรียกอีกชื่อว่า Pessaries (ใช้เรียกยาเหน็บสำหรับช่องคลอดเท่านั้น)



18

Base classification

1. Oleaginous Bases

- Cocoa-butter / Theobroma oil
- Cocoa-butter substitutes / synthetic hard fat

2. Water soluble and Water-Miscible

- Polyethylene-glycol mixtures / PEG mixtures / Macrogol
- Glycerinated Gelatin / Glycero-gelatin base
- Poloxamers (Pluronic) ปัจจุบันไม่ค่อยใช้แล้ว

3. Water dispersible or Hydrophilic suppository

4. Non-base

- Tablets
- Soft gelatin capsules



19

1. Oleaginous Bases

→ เป็นยาพื้นๆที่เข้าได้กับไขมัน และต้องสามารถหลอมได้ที่อุณหภูมิร่างกาย

i. Cocoa-butter / Theobroma oil

- ❖ มีส่วนผสมของ Glycerol ester ที่มาจาก unsaturated fatty acid
- ❖ เป็นสารตัวแรกที่ใช้ทำเป็นยาเหน็บพื้น

ข้อดี

- มีจุดหลอมเหลว (mp) ที่ 30-36 °C เป็นของแข็งที่อุณหภูมิห้อง แต่เมื่อเข้าสู่ร่างกาย จะสามารถหลอมได้
- หลอมได้ง่ายเมื่อให้ความร้อน และเมื่อตั้งทิ้งไว้สามารถแข็งตัวได้ง่าย
- เข้าได้กับส่วนประกอบอื่นๆในตำรับ
- เป็นสารจากธรรมชาติ จึงไม่เกิดการระคายเคือง หรือเกิดน้อยมาก



20

ข้อเสีย

- มี polymorphism หากใช้ความร้อนมากเกินไป จะได้ unstable form ซึ่งติดแม่พิมพ์
- มีจุดอ่อนตัว (softening point ซึ่งเป็นจุดที่ยาพื้นนิ่มจนเปลี่ยนรูปได้ แต่ไม่ถึงกับเหลวเป็นน้ำ) หากเจออากาศร้อนๆ ยาเหน็บจะไม่เป็นรูปร่างที่สวยงามเหมือนตอนออกมาจากแม่พิมพ์
- mp ลดลงเมื่อมี water soluble compound เป็นส่วนประกอบในตำรับ เช่น phenol, chloral hydrate ซึ่งอาจทำยาเหน็บหลอมตั้งแต่ที่อุณหภูมิห้อง
- มีกลิ่นเหม็นหืนได้ เพราะเป็นสารที่มาจากธรรมชาติ (พวก unsaturated fatty acid)
- poor water absorbing ability เพราะเป็นไขมัน



2. Water soluble and Water-Miscible

→ เป็นยาเหน็บพื้นที่ยละลายน้ำได้

i. Polyethylene-glycol mixtures / PEG mixtures or Macrogol

- จะเข้ากับตัวยาที่ละลายน้ำได้
- เกิดจาก condensation ของ ethylene oxide กับน้ำ เช่น PEG 200, PEG 400 ซึ่งเลขกำกับ คือ น้ำหนักโมเลกุล [MW น้อยกว่า 1000 จะเป็นของเหลว และ MW มากกว่า 1000 ขึ้นไปจะเป็นของแข็งคล้าย wax]
- สามารถดูดน้ำได้ แต่ไม่ขึ้นเชื้อราเพราะเป็นสารสังเคราะห์
- การใช้ยานะนำให้จุ่มน้ำก่อนใช้ เพราะมันดูดน้ำ จึงช่วยลดการระคายเคืองและเพิ่มความเร็วในการละลายได้ (ถ้าในสูตรมีน้ำน้อยกว่า 20% ให้จุ่มน้ำก่อนแล้วค่อยเหน็บไม่มันจะเกิดการระคายเคือง)
- เวลาเตรียมก็จะเอา PEG ชนิดต่างๆมาผสมกัน ถ้าใส่ PEG ที่มี MW เยอะ จะได้ base ที่ละลายน้ำได้ช้ากว่า และหลอมยากกว่า



Incompatible กับยาบางตัว เช่น bismuth salts, tannic acid, salicylic acid, benzocaine, phenol, penicillin, sulphonamides, sorbitol



ii. Cocoa-butter substitutes / synthetic hard fat

เป็นสารที่ใช้แทน cocoa-butter เพื่อแก้ไขข้อเสีย เช่น การเหม็นหืน ตัวอย่างเช่น Suppocire®, Witepsol®, Dehydrag®, Fattibase®

ข้อดี

- over heat ได้ โดยไม่ทำให้ mp เปลี่ยน
- ไม่เหม็นหืน (เป็นสารสังเคราะห์)
- กำหนดสัดส่วนของส่วนประกอบได้ สารมีหลายเกรดให้เลือก จึงกำหนด mp ได้
- การเติม water-in-oil emulsifying agent ลงไป ทำให้ดูดซึมน้ำได้มากขึ้น เป็นการเพิ่มการละลายของตัวยาได้
- ไม่ติดแม่พิมพ์ จึงไม่มีความจำเป็นต้องใช้ lubricant

ข้อเสีย

- เนื่องจากเป็นสารสังเคราะห์ การให้ความร้อนอย่างรวดเร็วแล้วเอาไปแช่เย็นทันที จะได้ยาเหน็บที่เสียรูปร่าง เพราะ
- ความหนืดน้อยกว่าสารธรรมชาติ ทำให้ความสามารถในการอุ้มและให้ตัวยาสำคัญกระจายอยู่ในยาพื้นแยลง



ii. Glycerinated Gelatin / Glycero-gelatin base



- ประกอบด้วย glycerin และ gelatin (ใช้น้ำและความร้อนช่วยละลาย) โดยจะปรับสัดส่วนระหว่างสารทั้งสองตามคุณสมบัติของยาเหน็บที่ต้องการและบริเวณที่ต้องการนำส่งยา
- นอกจากนี้ glycerin มีความสามารถในการดูดความชื้น (hygroscopic) จึงมีโอกาสดึงเชื้อจะขึ้น ดังนั้นจำเป็นต้องใส่ preservative ลงไป เช่น paraben concentrate
- ไม่เหมาะกับการทำยาเหน็บทวารหนัก เพราะจะมีการดูดน้ำจาก rectal fluid ซึ่งอาจทำให้เกิดการระคายเคืองได้



- วิธีแก้ไข --> เอายาเหน็บจุ่มน้ำก่อน น้ำจะช่วยให้ละลายได้เร็วขึ้นและช่วยให้ไม่ดูดน้ำจาก rectal fluid
- เหมาะสำหรับ Vaginal suppositories เพราะว่าถ้าเป็น oleaginous base แล้วไปเหน็บ vagina suppo. มันจะเยิ้ม

- slow release กว่า cocoa butter เพราะว่าหลักการของมันคือ Glycerogelatin จะต้องโดนน้ำแล้วยาจะละลายออกมา แต่ cocoa butter คือ เหน็บเข้าไปแล้วมันจะ melt แล้วตัวยาก็ออกมา



3. Water dispersible or Hydrophilic suppository

เป็นยาเหน็บพื้นที่ไม่ละลายน้ำ ยาจะกระจายตัวในน้ำ เกิดจากการผสมระหว่าง oleaginous กับ water soluble base เช่น Tween, Span, SLS, sodium stearate

4. Non-base : ไม่ใช่ยาพื้น

- Tablets** หลัagnิยมใช้ยาเหน็บแบบที่เป็นยาเม็ดมากขึ้น เพราะสะดวกซื้อเสียของยาเหน็บแบบเดิมได้ คือ ปัญหาความชื้น เก็บรักษาง่าย (ไม่ต้องแช่ตู้เย็น) ทำงานกว่า (เหมือนตอกยาเม็ดธรรมดา) คงตัวต่อความร้อนและปฏิกิริยาเคมีดีกว่า และเวลาที่เอาเข้าสู่ร่างกายแล้วไม่ต้องอาศัยการหลอม (เหมือนยาเม็ดเข้าไปแล้วก็จะเกิด dissolution)
- Soft gelatin capsules**



การเก็บรักษา

- Cocoa butter : ควรเก็บไว้ในตู้เย็น 2-4 °C และควร label ไว้ด้วยว่า store below 30 °C
- Glycerin/Glycerinated gelatin : ต้องระวังเรื่อง moisture เพราะมันสามารถดูดซึม moisture จากอากาศได้เยอะ
- PEG base : เก็บที่อุณหภูมิห้องปกติได้เลย

วันสิ้นสุดการใช้

- o ถ้าเตรียมจากยาเม็ด (มี excipient อื่น) : กำหนดอายุไม่เกิน 25% หรือมากที่สุดไม่เกิน 6 เดือน/ไม่เกิน 30 วัน/ ตามแพทย์สั่ง อันไหนสั้นกว่าเลือกอันนั้น
- o ถ้าเตรียมจาก pure active : จะให้อายุได้ 6 เดือน
- o กรณียาที่ไม่มีข้อมูล data stability หรือยาที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบ : ให้อายุได้ 14 วันเท่านั้น



วิธีการเตรียมยาเหน็บ



1. Molding or Fusion (ใช้ mold /พิมพ์)

- ถ้าทำ suppo. ที่เป็น base coconut butter หรือ PEG ไม่ต้องใช้ lubricant ทา mold
- แต่ถ้าเป็น Glycerin หรือ glycerinated gelatin ต้องใช้ lubricant เช่น mineral oil ทาที่ตัว mold ด้วย โดยหลักการดูที่สารที่ตรงกันข้ามกับ base มาใช้เป็น lubricant
- Cocoa butter ห้ามเกิน 36 °C

2. Hand rolling and shaping (ใช้มือปั้น) → สำหรับ cocoa butter (theobroma oil) เท่านั้น

3. Compression → ใช้แรงอัดลง mold เหมาะสำหรับยาที่ไม่ทนความร้อน หรือมีปริมาณยาที่ไม่ละลายจำนวนมาก



การคำนวณ Suppository



Displacement value [D.V.] คือ จำนวนน้ำหนักเป็นกรัมของตัวยาที่สามารถแทนที่ยาพื้น Cocoa butter 1 กรัม

ตัวอย่าง 1 ตัวยานึ่งนำมาเตรียมยาเหน็บ ในแต่ละแท่งประกอบด้วย ตัวยา 300 mg

ค่า D.V. ของตัวยา 1.4

กำหนดให้ blank weight = 2 กรัม

จงคำนวณหา

☐ ยาพื้นที่ใช้ในการเตรียมยาเหน็บ 7 แท่ง

การคำนวณ Suppository

Displacement value [D.V.] คือ จำนวนน้ำหนักเป็นกรัมของตัวยาที่สามารถแทนที่ยาพื้น Cocoa butter 1 กรัม

ตัวอย่าง 2 ต้องการเตรียมยาเหน็บของ tannic acid 0.1 กรัม ในยาพื้น PEG

จงคำนวณหา

☐ ยาพื้นที่ใช้ในการเตรียมยาเหน็บ

☐ น้ำหนักของยาเหน็บ 1 แท่ง

กำหนดให้ blank weight = 1.75 กรัม

D.V. ของ tannic acid = 1.6

D.V. ของ PEGbase = 1.25

29

30

Liposomal drug delivery system

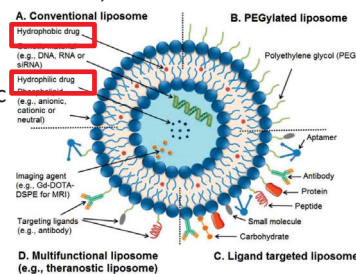


31

Liposomal drug delivery system

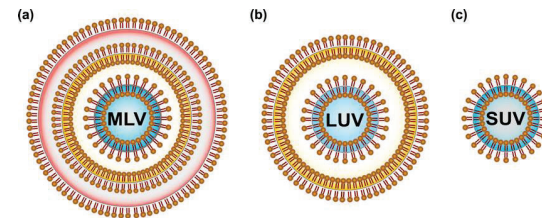
- อนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่าระดับไมครอน (Submicron)
- มีลักษณะเป็นถุงกลมๆ ของสารไขมัน ชนิด Amphipathic คือ "มีทั้งกลุ่มมีขั้ว (Polar) ชอบน้ำ และ กลุ่มที่ไม่ชอบน้ำไม่เลกุล (Hydrophobic)
- ส่วนใหญ่เป็นไขมัน ประเภท Phospholipid ทั้งจากธรรมชาติและสังเคราะห์ขึ้น เช่น -phosphatidyl-choline (Lecithin) , phosphatidyl-ethanolamine , phosphatidyl-glycerol และ phosphatidyl-inositol เป็นต้น
- ข้อดี

- สามารถนำส่งได้ทั้งสารชนิด hydrophilic และ hydrophobic
- เพิ่มความคงตัวของยาสำคัญได้
- ควบคุมการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญได้
- ช่วยนำส่งยาได้หลากหลายวิธีมากขึ้น
- ลดการระคายเคืองจากสารสำคัญ



32

Liposomal drug delivery system



- แบ่งตามขนาด

-Small unilamellar vesicles (SUVs)

โดยอนุภาคจะมีขนาด ประมาณ 25-50 นาโนเมตร

- Large unilamellar vesicles (SUVs)

โดยอนุภาคจะมีขนาดใหญ่กว่า 100 นาโนเมตร

- แบ่งตามจำนวนชั้น

-Multilamellar vesicles (MLVs)

Liposome ที่มี Lipid bilayer มากกว่าหนึ่งชั้น

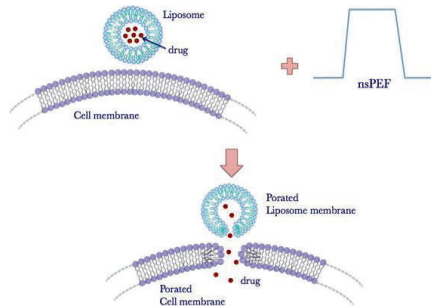
- Unilamellar vesicles (ULVs)

Liposome ที่มี Lipid bilayer เพียง 1 ชั้น

Liposomal drug delivery system

- กลไกการนำส่งตัวยา หรือสารสำคัญมี 2 กลไก ดังนี้

1. **Liposome** จะถูกดูดซับ และ หลอมบนผิวหนัง
เกิดการซึมผ่านของตัวยา หรือ สารสำคัญที่มีคุณสมบัติชอบไขมัน
2. **Liposome** จะซึมผ่านผิวหนังทางช่องเปิด หรือ ท่อนบนผิวหนัง
(Appendageal pathways) หลอมรวมไปกับไขมันใน
ผิวหนัง (Sebum) และปล่อยตัวยาหรือสารสำคัญออกมา



Transdermal drug delivery system



TDDS = เป็นการนำส่งยาทางผิวหนัง เพื่อนำส่งยาเข้าสู่กระแสเลือด

ข้อดี	ข้อเสีย
• เลี่ยงการเกิด first-pass metabolism • สะดวกต่อการหยดยา • ออกฤทธิ์แบบ prolong release ได้ • ควบคุมอัตราการปลดปล่อยได้ (ขึ้นกับการตั้งสูตรตำรับ) • สามารถ modified ชั้น stratumcorneum ได้ • Compliance ดี	• ยาที่ metabolism ที่ผิวหนังนำมาทำไม่ได้ • ต้องเป็นยา Potency สูง • ทำให้ระคายเคืองที่ผิวหนัง • Membrane ขาด เกิด dose dumping • แผล + ขั้นตอนการทำยาเยอะ • NOT FOR ACUTE CONDITION!!!!

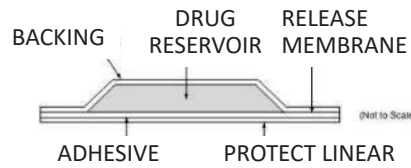


★ คุณสมบัติของยาที่สามารถนำมาทำ Transdermal patches:

1. MW < 600 Da
2. ละลายได้ทั้งในน้ำ และน้ำมัน อย่างเหมาะสม
3. Melting point < 200°C
4. Log K อยู่ระหว่าง 1-4
5. ยาที่ไม่ระคายเคือง
6. ยาที่ใช้ low dose ได้



ส่วนประกอบของ Transdermal patches

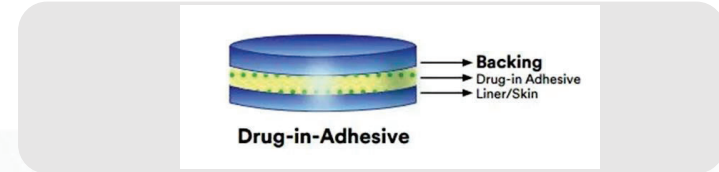


1. Backing layer : อยู่ด้านบนสุดเวลาแปะผิว
2. Adhesive layer : ชั้นกาวแปะผิว มี/ไม่มียาก็ได้
3. Drug reservoir : ชั้นที่เก็บยา
4. Releasing layer or Protective linear : เป็นชั้นฟิล์ม/ฟอยล์ที่ต้องลอกออกก่อนใช้



แบ่งตามลักษณะของยา ได้ 4 ประเภท

1. Single layer drug in adhesive ในชั้นที่ใช้ยึดเกาะกับผิวหนังจะมียา ซึ่งสามารถปลดปล่อยออกมาได้



- ชั้น adhesive layer มียา + กาว

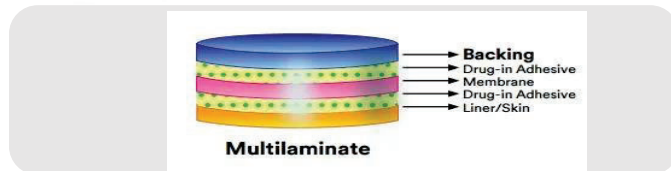
- ☐ ตัวยาสำคัญ และ Excipient กระจายตัวอยู่ในส่วนของ **Adhesive polymer**
- ☐ ชั้นของ **Adhesive** ทำหน้าที่ให้แผ่นแปะยายึดติดกับผิวหนัง และควบคุมการปลดปล่อยของตัวยาวอกจากแผ่นแปะยา
- ☐ การปลดปล่อยตัวยาวอกจากแผ่นแปะยาเป็น **First order kinetic** คือการปลดปล่อยตัวยาลดลง เมื่อความเข้มข้นของยาในชั้นกาวลดลง



แบ่งตามลักษณะของยา ได้ 4 ประเภท

2. Multiple layer drug in adhesive

- แผ่นแปะจะมีชั้นที่เป็นยา 2 ชั้น กันระหว่าง 2 แผ่นด้วยเมมเบรน ยาทั้ง 2 ชั้นอยู่ในแผ่นที่สามารถยึดเกาะผิวได้



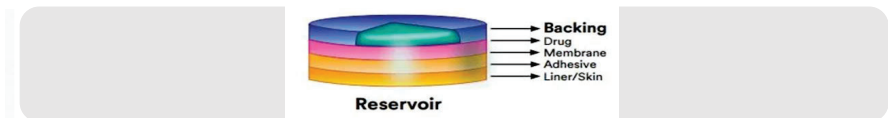
- 1 ใน 2 ชั้นนี้ จะมีชั้น immediate release อยู่ 1 ชั้น ซึ่งจะอยู่ล่าง/บนก็ได้ → reservoir
- ชั้นที่เป็น controlled release จะควบคุมการปลดปล่อยยาจาก reservoir อีกที



แบ่งตามลักษณะของยา ได้ 4 ประเภท

3. Drug in reservoir

- ระบบนี้จะมียาที่อยู่ในส่วนของเหลวที่ติดอยู่กับส่วน Backing แยกจากส่วนที่ยึดเกาะผิว ยาจะปลดปล่อยผ่านเมมเบรนและแผ่นยึดติดผิว

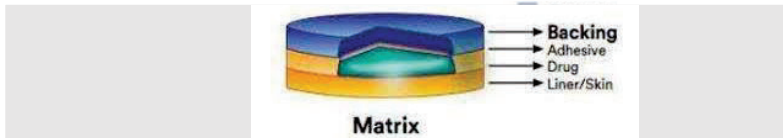


- อัตราการปลดปล่อยตัวยาวอกจากแผ่นแปะยาจะถูกควบคุมด้วย **membrane**
- ตัวยาสำคัญนั้นจะถูกเก็บอยู่ในส่วนที่เรียกว่า **ตัวกักเก็บ (Reservoir)** ในรูปของ **เจลหรือสารละลาย (Solution)**
- ปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากตัวกักเก็บจะคงที่เป็น **Zero order kinetic** ตราบเท่าที่ความเข้มข้นของยาในตัวกักเก็บอยู่ในระดับอิ่มตัว (Saturate concentration)



4. Drug in matrix

- ระบบนี้จะมี Semisolid matrix ที่มียาในรูป Suspension หรือ Solution อยู่ในชั้นของ Adhesive



- ตัวยาจะกระจายตัวอยู่ใน **Lipophilic matrix** หรือ **Hydrpphilic matrix** ซึ่งทำหน้าที่ในการควบคุมการปลดปล่อยของตัวยาออกจากแผ่นแปะยา
- ตัวยาที่สามารถละลายได้ใน **polymer** เท่านั้นที่จะถูกปลดปล่อยออกมา
- การปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นแปะยาเป็น **First order kinetic**

