

การศึกษาโซลิดคิสเพอร์สชันของฟาโมติดีน
และการประยุกต์ใช้ในการผลิตเป็นยาเม็ดและยาฉีดผงแห้ง

นางสาว วันดี อิ่มเอมทรัพย์



ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-250-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**A Study on Solid Dispersions of Famotidine
and Applications in Manufacture of Tablets and Powder for Injection**



Miss. Wandee Im-emsap

**ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy**

Department of Manufacture Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1995

ISBN 974-631-250-2

Thesis Title **A Study on Solid Dispersions of Famotidine and Applications in Manufacture of Tablets and Powder for Injection.**

By **Miss Wandee Im-emsap**

Department **Manufacturing Pharmacy**

Thesis Advisor **Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph. D.**

Thesis Co-Advisor **Sirisak Dumrongpisutikul , M. Pharm. St.**

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

.....**Dean of Graduate School**
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committe

Parunee Thanomkiat**Chairman**
(Associate Professor Parunee Thanomkiat, M. Pharm. St.)

P. Kulvanich**Thesis Advisor**
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

Sirisak Dumrongpisutikul**Thesis Co-Advisor**
(Sirisak Dumrongpisutikul , M. Pharm. St.)

Ubonthip Nimmannit**Member**
(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

Panida Vayumhasuwan**Member**
(Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

Thesis Title **A Study on Solid Dispersions of Famotidine and Applications in Manufacture of Tablets and Powder for Injection.**

By **Miss Wandee Im-emsap**

Department **Manufacturing Pharmacy**

Thesis Advisor **Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph. D.**

Thesis Co-Advisor **Sirisak Dumrongpisutikul , M. Pharm. St.**

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Santi Thoongsuwan
.....**Dean of Graduate School**
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committe

Paranee Thanomkiat
.....**Chairman**
(Associate Professor Paranee Thanomkiat, M. Pharm. St.)

P. Kulvanich
.....**Thesis Advisor**
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

Sirisak Dumrongpisutikul
.....**Thesis Co-Advisor**
(Sirisak Dumrongpisutikul , M. Pharm. St.)

Ubonthip Nimmannit
.....**Member**
(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

Panida Vayumhasuwan
.....**Member**
(Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

วันดี อิ่มเอมทรัพย์ : การศึกษาโซลิดดิสเพอร์ชันของฟาโมติดีนและการประยุกต์ใช้ในการผลิตเป็นยาเม็ดและยาฉีดผงแห้ง (A STUDY ON SOLID DISPERSIONS OF FAMOTIDINE AND APPLICATIONS IN MANUFACTURE OF TABLETS AND POWDER FOR INJECTION)
อาจารย์ที่ปรึกษา : ผศ.ดร. พจน์ กุลวาณิช, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : อาจารย์ ศิริศักดิ์ คำรังพิสุทธิกุล, 165 หน้า. ISBN 974-631-250-2

การศึกษาโซลิดดิสเพอร์ชันของฟาโมติดีนโดยการเตรียมจากวิธีการหลอมละลาย และการใช้ตัวทำละลายในตัวพา คือ แมนนิทอล กลูโคส ซอปีทอล ซัยลิตอล พีอีจี 6000 กรดซิตริก พีวีพี 12 พีเอฟ 1:1 แมนนิทอล-พีอีจี 6000 และ 1:1 แมนนิทอล-พีวีพี 12 พีเอฟ จากการทดลองพบว่า โซลิดดิสเพอร์ชันที่ได้จากการเตรียมโดยวิธีการใช้ตัวทำละลายนั้น จะมีลักษณะเหนียวและดูความชื้น สำหรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีลักษณะดี และสามารถเตรียมได้ง่ายคือ โซลิดดิสเพอร์ชันที่ได้จากการเตรียมโดยวิธี การหลอมละลายในตัวพา แมนนิทอล ซอปีทอล และ ซัยลิตอล เมื่อนำผงของโซลิดดิสเพอร์ชันเหล่านี้ไปศึกษาการละลาย พบว่าโซลิดดิสเพอร์ชันที่เตรียมจาก 1:10 ฟาโมติดีนและแมนนิทอลนั้น สามารถเพิ่มค่าการละลายได้สูงสุดโดยสูงกว่าค่าการละลายของผงยาฟาโมติดีนเดี่ยว ๆ ถึงร้อยละ 260 รองลงมาคือ โซลิดดิสเพอร์ชันที่เตรียมได้จากซอปีทอล และซัยลิตอล สามารถเพิ่มค่าการละลายได้ร้อยละ 54 และ 25 ตามลำดับ เมื่อนำโซลิดดิสเพอร์ชันของฟาโมติดีน และแมนนิทอล มาเป็นส่วนประกอบในการเตรียมยาเม็ด พบว่ามีความสามารถในการละลายได้สูงกว่าผลิตภัณฑ์ยาเม็ดที่มีจำหน่ายตามท้องตลาด และยังสามารถในการละลายได้ดีกว่าสูตรที่มีการผสมแบบกายภาพ และผงยาเดี่ยวนั้นมีค่าการละลายต่ำสุด อย่างไรก็ตามทุกผลิตภัณฑ์มีค่าการละลาย อยู่ในเกณฑ์ที่เภสัชตำรับของอเมริกากำหนด

การทำให้โดยใช้ความเย็นนั้นเป็นอีกวิธีหนึ่ง ที่สามารถเพิ่มค่าการละลายในน้ำ และหลีกเลี่ยงความไม่คงตัวของยาฉีดฟาโมติดีน เมื่ออยู่ในสารละลายที่เป็นกรด จากการศึกษาด้านความคงตัวพบว่าเมื่อเก็บในรูปผงแห้งที่ 45°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 3 เดือน มีตัวยาคงเหลืออยู่ในช่วง 92-100 และจากการศึกษาทั้งคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี ทั้งในสภาพแรงและที่อุณหภูมิห้อง พบว่าตำรับที่ผลิตในอะซีเตตบัฟเฟอร์พีเอช 3.7 มีอายุมากกว่า ตำรับที่ผลิตในกรดแอลเอสปาดิค

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม
สาขาวิชา.....
ปีการศึกษา.....2537

ลายมือชื่อนิติ.....วันดี อิ่มเอมทรัพย์
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

##C5/5229 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEY WORD: FAMOTIDINE/ SOLID DISPERSION/ LYOPHILIZATION/ TABLET/ INJECTION

WANDEE IM-EMSAP : A STUDY ON SOLID DISPERSIONS OF FAMOTIDINE AND APPLICATIONS IN MANUFACTURE OF TABLETS AND POWDER FOR INJECTION.

THESIS ADVISOR : ASST. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : MR. SIRKSAK DUMRONGPISUTIKUL, 165 PP., ISBN 974-631-250-2

Famotidine solid dispersions were prepared by melting and solvent methods in mannitol, glucose, sorbitol, xylitol, PEG 6000, citric acid anhydrous, PVP 12 PF, 1:1 mannitol-PEG 6000 and 1:1 mannitol-PVP 12 PF. Stickiness and hygroscopicity occurred in all dispersions prepared by the solvent method. Only the dispersions prepared by the melting method in mannitol, sorbitol and xylitol were selected for solubility study since they were dry easily and possessed good appearance after dried. A dramatic increase in the solubility of famotidine was attained as compared with pure drug and corresponding physical mixtures. Dispersion of 1:10 famotidine-mannitol produced the greatest solubility enhancement (260%), followed by the dispersions of sorbitol (54%) and xylitol (25%) when prepared at the same drug carrier ratio. The solubility increase was not linear with the increase in carrier concentrations. Dissolution profiles of tablets prepared by 1:10 famotidine solid dispersions was higher than the three commercial tablets followed by tablets from physical mixture which exhibited higher dissolution rate than the pure drug alone, all of which were in the USP requirement.

To increase in aqueous solubility and to avoid instability of famotidine in acidic solution could be achieved by the process of lyophilization. From the stability test, the lyophilized product kept as dry powder form for three months at 45°C, 75% RH had the percentage content remains in the range of 92-100. The physical and chemical stability test of the reconstituted solution of famotidine by accelerated method and at room temperature condition indicated that the formulation produced in acetate buffer exhibited the longer shelf-life than the formulation produced in L-aspartic acid.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....

ลายมือชื่อนิติ.....วันดี อัมเมทาร์พงษ์.....

สาขาวิชา.....-.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..........

ปีการศึกษา.....2537.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..........



Acknowledgments

I wish to express my sincere gratitude and my highest appreciation to my advisor, Assistant Professor Dr. Poj Kulvanish for his beneficial advice, guidance, constructive criticism and encouragement throughout the course of my work.

Sincere thanks and appreciation are expressed to my co-advisor, Mr. Sirisak Dumrongpisutikul, Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for providing the famotidine raw material, and his ongoing helpful guidance.

Special acknowledgement is given to Ltc. Dr. Sunetra Dumrongpisutikul, Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology Pramongkutklao Hospital, for her kindness in providing me with the skills necessary to use the lyophilization apparatus, and for permitting me to use it whenever convenient.

However, those thesis could not be completed unless suitable research facilities were provided promptly. In view of this, a special acknowledgement is extended to the Department of Pharmaceutical Chemistry, Microbiology and Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University. This special acknowledgement is also extended to Mr. Pienkit Dangprasert from Department of Manufacturing Pharmacy, Rungsit University and to Division of Research and Development of the Government Pharmaceutical Organization, for the utilization of other essential apparatus which gave much benefit to my research.

Contents

	page
Abstract (Thai).....	iv
Abstract (English).....	v
Acknowledgements.....	vi
List of Tables.....	viii
List of Figures.....	xi
List of Appendices.....	xvi
Abbreviations.....	xviii
Chapter	
I Introduction	
Rationale.....	1
Famotidine.....	6
Solid Dispersion.....	12
Lyophilization.....	24
II Experimental.....	38
III Results.....	52
IV Discussion and Conclusions.....	121
References.....	138
Appendices.....	139
Vitae.....	165

List of Tables

Table	page
1 Famotidine products in Thailand.....	11
2 Weight of drug and carrier used in preparing physical mixtures and solid dispersions.....	40
3 Ratios of famotidine-carriers used when physically mixed in 10 ml water which completely dissolved the drug at $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$	53
4 Duration used to obtain dry solid dispersions when prepared by solvent and fusion method.....	55
5 The percentage content of famotidine in solid dispersion and physical mixture systems.....	57
6 Physical properties of prepared and some famotidine commercial tablet products.....	89
7 Content uniformity of prepared and some commercial famotidine tablet products.....	89
8 Some physicochemical properties of famotidine lyophilized product using various carrier prepared in 6 ml acetate buffer pH 5.5.....	91
9 Some physicochemical properties of famotidine lyophilized product using various carrier prepared in 2 ml acetate buffer pH 3.7.....	91
10 Some physicochemical properties of famotidine lyophilized product using various carrier prepared in 5 ml phosphate buffer pH 4.5.....	92

List of Tables (cont.)

Table	page
11 Some physicochemical properties of famotidine lyophilized product using various carriers prepared in 5 ml L-aspartic acid pH 3.7.....	93
12 Some physicochemical properties of famotidine lyophilized product using various carriers prepared in 2 ml L-aspartic acid pH 3.3.....	93
13 pH change of lyophilized famotidine powder produced in L-aspartic acid after reconstituted with water and kept as solution at various conditions.....	103
14 pH change of lyophilized famotidine powder produced in acetate buffer pH 3.7 after reconstituted with water and kept as solution at various conditions.....	104
15 Concentration remains of lyophilized famotidine powder kept at room temperature or 45°C , 75 % RH.....	107
16 Data of famotidine content (produced in L-aspartic acid) at room temperature , 45°C, 55°C and 65°C.....	108
17 Data of famotidine content (produced in acetate buffer) at room temperature , 45°C, 55°C and 65°C.....	109
18 Correlation coefficient of the rate constant of reconstituted famotidine solution produced in L-asparticacid.....	110
19 Correlation coefficient of the rate constant of reconstituted famotidine solution produced in acetate buffer.....	110
20 Comparison of the extrapolated and apparent rate constant of famotidine reconstituted solution at RT treated as zero order.	112
21 Comparison of the extrapolated and apparent rate constant of famotidine reconstituted solution at RT treated as first order.	112

List of Tables (cont.)

Table	page
22 Activation energy of famotidine reconstituted solution.....	118
23 Comparison of the extrapolated and apparent shelf-life of famotidine reconstituted solution at RT treated as zero order..	118
24 Comparison of the extrapolated and apparent shelf-life of famotidine reconstituted solution at RT treated as first order... 	118



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Figures

Figure		page
1	Structural formula of famotidine, ranitidine and cimetidine...	1
2	A schematic diagram for preparing solid dispersions by melting method.....	16
3	A schematic diagram for preparing solid dispersions by solvent method.....	19
4	A schematic diagram for preparing solid dispersions by melting-solven method.....	21
5	A schematic diagram for preparing dry powder by lyophilization process.....	27
6	Basic industrial freeze dryer.....	28
7	A temperature-pressure diagram of pure water.....	28
8	Diagram showing barrier to the transfer of heat from a shelf to a frozen solution in a vial.....	30
9	The aqueous equilibrium solubilities of famotidine from powder of pure famotidine, famotidine-mannitol physical mixture and solid dispersions at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$	59
10	The aqeous equilibrium solubilities of famotidine from powder of pure famotidine, famotidine-sorbitol physical mixture and solid dispersions at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$	60
11	The aqeous equilibrium solubilities of famotidine from powder of pure famotidine, famotidine-xylitol physical mixture and solid dispersions at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$	61
12	Comparative aqeous equilibrium solubilities of famotidine from different solid dispersion ratios using various types of sugar carriers at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$	62

List of Figures (cont.)

Figure	page
13 SEM photomicrographs of pure famotidine, mannitol, 1:10 famotidine-mannitol physical mixtures, and 1:10 famotidine - mannitol solid dispersions.....	63
14 SEM photomicrographs of pure famotidine, sorbitol, 1:10 famotidine-sorbitol physical mixtures, and 1:10 famotidine -sorbitol solid dispersions.....	65
15 SEM photomicrographs of pure famotidine, xylitol, 1:10 famotidine-xylitol physical mixtures, and 1:10 famotidine -xylitol solid dispersions.....	67
16 IR spectra of pure famotidine, mannitol, 1:10 famotidine-mannitol physical mixtures and 1:10 famotidine-mannitol solid dispersions.....	69
17 IR spectra of pure famotidine, sorbitol, 1:10 famotidine-sorbitol physical mixtures and 1:10 famotidine-sorbitol solid dispersions.....	70
18 IR spectra of pure famotidine, xylitol, 1:10 famotidine-xylitol physical mixtures and 1:10 famotidine-xylitol solid dispersions.....	71
19 DTA thermograms of pure famotidine, mannitol, 1:5 famotidine-mannitol physical mixtures and 1:5 famotidine-mannitol solid dispersions.....	73
20 DTA thermograms of pure famotidine, mannitol, 1:20 famotidine-mannitol physical mixtures and 1:20 famotidine-mannitol solid dispersions.....	74

List of Figures (cont.)

Figure	page
21 DTA thermograms of pure famotidine, sorbitol, 1:5 famotidine-sorbitol physical mixtures and 1:5 famotidine-sorbitol solid dispersions.....	75
22 DTA thermograms of pure famotidine, sorbitol, 1:20 famotidine-sorbitol physical mixtures and 1:20 famotidine-sorbitol solid dispersions.....	76
23 DTA thermograms of pure famotidine, xylitol, 1:5 famotidine-xylitol physical mixtures and 1:5 famotidine-xylitol solid dispersions.....	77
24 DTA thermograms of pure famotidine, xylitol, 1:20 famotidine-xylitol physical mixtures and 1:20 famotidine-xylitol solid dispersions.....	78
25 X-ray diffractograms of pure famotidine, mannitol, 1:10 famotidine-mannitol physical mixtures and 1:10 famotidine-mannitol solid dispersion.....	80
26 X-ray diffractograms of pure famotidine, sorbitol, 1:10 famotidine-sorbitol physical mixtures and 1:10 famotidine-sorbitol solid dispersion.....	81
27 X-ray diffractograms of pure famotidine, xylitol, 1:10 famotidine-xylitol physical mixtures and 1:10 famotidine-xylitol solid dispersion.....	82
28 Dissolution profiles of famotidine from pure famotidine powder and tablets of 1:10 famotidine-mannitol physical mixtures and solid dispersions in 0.1 M phosphate buffer pH 4.5 at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$	87

List of Figures (cont.)

Figure	page
29 Dissolution profiles of famotidine from pure famotidine powder and tablets of 1:10 famotidine-mannitol physical mixture and solid dispersions, and some commercial tablets in 0.1 M phosphate buffer pH 4.5 at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$	88
30 SEM photomicrographs of pure famotidine, glycine, 1:1 and 1:2 famotidine-glycine lyophilized powder produced in acetate buffer pH 3.7.....	96
31 SEM photomicrographs of pure famotidine, glycine, 1:1 and 1:2 famotidine-glycine lyophilized powder produced in L-aspartic acid	97
32 SEM photomicrographs of pure famotidine, mannitol, 1:1 and 1:2 famotidine-mannitol lyophilized powder produced in acetate buffer pH 3.7.....	98
33 SEM photomicrographs of pure famotidine, mannitol, 1:1 and 1:2 famotidine-mannitol lyophilized powder produced in L-aspartic acid	99
34 Reconstitution time changes of lyophilized famotidine powder kept at various conditions for three months.....	101
35 pH of reconstituted famotidine kept as powder form at various conditions for three months.....	102
36 Osmolarity of reconstituted famotidine kept as powder form at RT or 45°C , 75 % RH for three months.....	105
37 Sample chromatograms.....	107
38 Remaining concentration (zero order) of famotidine reconstituted solution produced in L-aspartic acid.....	113

List of Figures (cont.)

Figure	page
39 Remaining concentration (zero order) of famotidine reconstituted solution produced in acetate buffer.....	113
40 Remaining concentration (first order) of famotidine reconstituted solution produced in L-aspartic acid.....	114
41 Remaining concentration (first order) of famotidine reconstituted solution produced in acetate buffer.....	114
42 Arrhenius plot (zero order) of famotidine reconstituted solution produced in L-aspartic acid.....	116
43 Arrhenius plot (zero order) of famotidine reconstituted solution produced in acetate buffer.....	116
44 Arrhenius plot (first order) of famotidine reconstituted solution produced in L-aspartic acid.....	117
45 Arrhenius plot (first order) of famotidine reconstituted solution produced in acetate buffer.....	117

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Appendices

Appendix	page
1	The modified Noy-Whitney equation.....150
2	Calculation of the data.....152
3	Standard curve data of famotidine in 0.1 M phosphate buffer pH 4.5 by UV spectroscopic method.....154
4	The calibration curve of famotidine in 0.1 M phosphate buffer pH 4.5 by UV spectroscopic method.....155
5	Standard curve data of lyophilized famotidine by HPLC method.....156
6	The calibration curve of lyophilized famotidine by HPLC method.....157
7	Solubility of famotidine in various solvents at 20°C.....158
8	The equilibrium aqueous solubility of famotidine from various ratios of famotidine-mannitol physical mixtures and solid dispersions at 37.0 ± 0.5 °C.....159
9	The equilibrium aqueous solubility of famotidine from various ratios of famotidine-sorbitol physical mixtures and solid dispersions at 37.0 ± 0.5 °C.....160
10	The equilibrium aqueous solubility of famotidine from various ratios of famotidine-xylitol physical mixtures and solid dispersions at 37.0 ± 0.5 °C.....161
11	Dissolution data of pure famotidine powder in 0.1 M phosphate buffer pH 4.5 at 37.0 ± 0.5 °C.....162
12	Dissolution data of famotidine from tablets of 1:10 famotidine-mannitol physical mixtures in 0.1 M phosphate buffer pH 4.5 at 37.0 ± 0.5 °C.....162

List of Appendices (cont.)

Appendix	page
13	Dissolution data of famotidine from tablets of 1:10 famotidine-mannitol solid dispersions in 0.1 M phosphate buffer pH 4.5 at 37.0 ± 0.5 °C.....163
14	Dissolution data of famotidine from tablets of commercial product (Brand A) in 0.1 M phosphate buffer pH 4.5 at 37.0 ± 0.5 °C.....163
15	Dissolution data of famotidine from tablets of commercial product (Brand B) in 0.1 M phosphate buffer pH 4.5 at 37.0 ± 0.5 °C.....164
16	Dissolution data of famotidine from tablets of commercial product (Brand C) in 0.1 M phosphate buffer pH 4.5 at 37.0 ± 0.5 °C.....164

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Abbreviations

K	specific rate constant
E_a	activation energy
cal	calory
rpm	round per minute
° C	degree celsius
T	absolute temperature
PEG	polyethylene glycol
PVP	polyvinylpyrrolidone
PF	pyrogen free
W	weight
V	volume
mg	milligram
µg	microgram
µl	microliter
Kg	kilogram
ml	milliliter
M	molar
nm	nanometer
cm	centimeter
HPLC	high pressure liquid chromatography
UV	ultra violet
i.d.	inner diameter

Abbreviations (cont.)

mm	milliliter
h, hr.	hour
RT	room temperature
RH	relative humidity
wk	week
conc	concentration
DTA	differential thermal analysis
IR	infrared
SEM	scanning electron microscopy
sec	second
min	minute
A	concentration at time
A₀	initial concentration

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย