

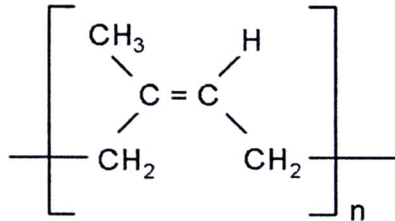
การศึกษาความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้ยางธรรมชาติเป็นสารก่อฟิล์มในทางเภสัชกรรม และวิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง

Feasibility Study of the Application of Natural Rubber as Film Former in Pharmaceutical and Cosmetic Sciences

ความสำคัญและที่มาของปัญหาในการทําวิจัย

ยางพารา เป็นยางธรรมชาติ (Natural rubber) ที่ได้จากพืชชนิดหนึ่ง คือ ต้นยางพารา (*Hevea brasiliensis*) ซึ่งเป็นพืชเศรษฐกิจที่สำคัญในปัจจุบัน มีต้นกำเนิดในทวีปอเมริกาใต้ และเริ่มต้นการซื้อขายกันเป็นครั้งแรกที่เมืองพารา ประเทศบราซิล เมื่อกว่า 100 ปีมาแล้ว

น้ำยางธรรมชาติที่ได้มาจากการกรีดเปลือกของต้นยางพารา มีลักษณะเป็นของเหลวสีขาวคล้ายน้ำมัน ประกอบด้วยส่วนที่เป็นอนุภาคยางประมาณ 35% ส่วนที่ไม่ใช่ยาง 5% เช่น โปรตีน ไขมัน คาร์โบไฮเดรต เป็นต้น ที่เหลือเป็นน้ำประมาณ 60% โครงสร้างโมเลกุลมีลักษณะเป็นซิส-1,4-พอลิไอโซพรีน (cis-1,4-polyisoprene) (Blackley, 1997)



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของอนุภาคยาง ของยางพารา (cis-1,4-polyisoprene)

ในทางการค้า ยางพารามีจำหน่ายในรูป “น้ำยางข้น” (Concentrated latex) ซึ่งเป็นน้ำยางสดที่ทําให้เข้มข้น เนื่องจากน้ำยางสดมีปริมาณน้ำมากเกินไปไม่เหมาะที่จะนำไปผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการขนส่ง การเตรียมน้ำยางข้นที่นิยมใช้กันเป็นส่วนใหญ่ในประเทศไทย คือ การหมუნเหวี่ยง หรือการแยกครีม เพื่อแยกส่วนที่เป็นเนื้อยางออกจากเซรุ่มและของเหลวอื่นๆ และเพิ่มความเข้มข้นของปริมาณเนื้อยางแห้งจาก 35% เป็น 60% (วรารักษ์ ขจรไชยกุล, 2525)

ปัจจุบันยางพาราได้ถูกนำไปใช้เป็นวัตถุดิบในอุตสาหกรรมการผลิตเป็นผลิตภัณฑ์หลายชนิด เช่น ยางล้อรถยนต์ ถุงมือ ยางรัดของ สายยางยืด และกาว (บุญธรรม, พรพรรณ และ ปรีชา, 2543; เสาวนีย์, 2546; สุนิสา, 2548; สถาบันวิจัยยาง, 2552; สมาคมยางไทย, 2552) โดยประเทศไทยเป็นผู้ผลิตและผู้ส่งออกยางธรรมชาติเป็นอันดับหนึ่งของโลก ซึ่งมีศักยภาพในการผลิตประมาณ 3 ล้านตันต่อปี (สถาบันวิจัยยาง, 2552) อย่างไรก็ตาม การใช้ยางพาราภายในประเทศเพื่อผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ยางรูปแบบต่างๆ เหล่านี้เป็นปริมาณการใช้ยางเพียงประมาณ 10% ของยางทั้งหมดที่ผลิตได้ภายในประเทศเท่านั้น ส่วนปริมาณยางที่เหลืออีกประมาณ 90% ถูกส่งออกในรูปยางดิบ คิดเป็นมูลค่าประมาณ 137,300 ล้านบาทต่อปี ซึ่งหากสามารถแปรรูปผลิตภัณฑ์ยางธรรมชาติภายในประเทศเองได้เพิ่มมากขึ้น จะเป็นการเพิ่มโอกาสในการสร้างงานให้กับแรงงานของภาคอุตสาหกรรมภายในประเทศ และสร้างรายได้ให้กับประเทศเพิ่มมากขึ้น มีรายงานการศึกษาว่าหากสามารถแปรรูปยางธรรมชาติได้เองภายในประเทศทั้งหมด จะเพิ่มรายได้สูงถึง 480,000 ล้านบาทต่อปี (ทัศนีย์ ลักษณะ, 2548) ดังนั้น จึงมีแนวความคิดในการประยุกต์ใช้ยางธรรมชาติเป็นวัตถุดิบ

ในอุตสาหกรรมอื่นๆ ที่หลากหลายมากยิ่งขึ้น เพื่อให้เกิดการกระตุ้นในการแปรรูปยางธรรมชาติในรูปแบบต่างๆ

ในทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ มีการใช้วัสดุยางในการเตรียมอุปกรณ์สื่อสารการสอนทางการแพทย์ เช่น หุ่นคนหรือผู้ป่วย อวัยวะเทียมต่างๆ เพื่อใช้เป็นหุ่นในการฝึกนักศึกษาผู้ป่วยของนักศึกษาแพทย์ พยาบาล เช่น การฝึกหัดฉีดยา การเย็บแผล การสวนปัสสาวะ และการปั๊มหัวใจ เป็นต้น โดยวัสดุยางที่ใช้มักเป็นยางซิลิโคนเหลวซึ่งเป็นยางสังเคราะห์ที่มีความนิ่ม ไม่เหนียวจนเกินไป หล่อให้เป็นอวัยวะรูปร่างต่างๆ ได้ง่าย (Moorow, 1981; Hofmann, 1994) อย่างไรก็ตาม ยางซิลิโคนเหลวเป็นวัสดุยางที่มีราคาแพง ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ ดังนั้นจึงมีการศึกษาวิจัยเพื่อนำยางธรรมชาติ ซึ่งมีราคาถูกและเป็นวัตถุดิบที่สามารถผลิตได้เองในประเทศ มาใช้ทดแทน (ขวัญตา ฮาเสม, 2534; มะลิ อิทธิฤทธิ์กุล, 2534; เครือวัลย์ กัลยาศิริ, 2547)

การใช้พอลิเมอร์เป็นสารก่อฟิล์ม เป็นงานวิจัยที่ได้รับความสนใจกันอย่างมากแพร่หลายมานานแล้ว และสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในหลายๆ ด้าน รวมทั้งในอุตสาหกรรมยาและเครื่องสำอาง แม้ในประเทศไทยเองก็มีการวิจัยและการใช้ในอุตสาหกรรมด้านต่างๆ แล้ว โดยมีการเตรียมฟิล์มจากพอลิเมอร์หลายชนิด ซึ่งส่วนใหญ่เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ และเริ่มมีการศึกษาในการใช้พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติมากยิ่งขึ้น เช่น ไคโตแซน ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ผลิตได้เองภายในประเทศ แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้พอลิเมอร์จากยางธรรมชาติ ซึ่งเป็นแหล่งพอลิเมอร์ที่สำคัญชนิดหนึ่งที่สามารถผลิตได้เป็นจำนวนมากภายในประเทศ และมีการใช้ประโยชน์ภายในประเทศไม่เต็มที่ มาใช้ประโยชน์ในการเตรียมเป็นสารก่อฟิล์มเพื่อใช้ในทางเภสัชกรรมและวิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง ซึ่งแท้จริงแล้ว พอลิเมอร์ที่มีสมบัติดังกล่าวก็สามารถนำมาใช้ในทางยาได้เช่นเดียวกัน เนื่องจากมีหลายรูปแบบของการให้ยาที่ใช้ประโยชน์ของการย่อยสลายยากของพอลิเมอร์เป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยยาได้ เช่น ระบบการควบคุมการปลดปล่อยแบบออสโมติกปั๊ม (Osmotic pump drug delivery systems) การนำส่งยาทางผิวหนัง (Transdermal drug delivery systems) หรือการใช้ในทางเครื่องสำอาง อย่างไรก็ตาม มีรายงานการนำยางธรรมชาติมาใช้ในทางเภสัชกรรมและวิทยาศาสตร์เครื่องสำอางอยู่น้อยมาก ซึ่งยางธรรมชาติเป็นพอลิเมอร์จากธรรมชาติที่มีสมบัติ คือ สามารถเกิดเป็นฟิล์มที่มีความยืดหยุ่นสูง ทนต่อแรงดึงได้ดี มีการยึดเกาะได้ดี มีการสะสมความร้อนต่ำ เหมาะแก่การผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการความบาง แต่แข็งแรง จึงมีความเป็นไปได้ในการนำมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมและเครื่องสำอางได้ ดังนั้น การศึกษานี้จึงต้องการประเมินความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้พอลิเมอร์จากยางธรรมชาติ เป็นสารก่อฟิล์มในทางเภสัชกรรมและวิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง และประเมินความปลอดภัยในการใช้พอลิเมอร์ดังกล่าว

การเคลือบฟิล์มในอุตสาหกรรมการผลิตยา เป็นเทคโนโลยีที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวาง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มความคงตัวให้กับตัวยา ป้องกันรสชาติที่ไม่ดีของตัวยา และสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาวออกจากเภสัชภัณฑ์ตามต้องการได้ ทำให้เกิดผลในการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ปัจจุบันนี้ สารเคลือบฟิล์มที่มีการศึกษาและใช้ในทางเภสัชกรรม มีทั้งสารที่ได้จากธรรมชาติ เช่น ไคโตแซน (Chitosan) และสารสังเคราะห์ เช่น พอลิเมทาไครเลต (Polymethacrylate) เอทิลเซลลูโลส (Ethylcellulose) ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Hydroxypropylmethylcellulose) เป็นต้น ซึ่งพอลิเมอร์แต่ละชนิดมีสมบัติที่แตกต่างกัน ทำให้ได้เภสัชภัณฑ์ที่มีสมบัติเฉพาะตัว แต่อย่างไรก็ตาม พอลิเมอร์เหล่านี้โดยเฉพาะอย่างยิ่ง พอลิเมอร์สังเคราะห์ จำเป็นต้องนำเข้าจากต่างประเทศ ทำให้ประเทศไทยต้องเสียดุลการค้าในการนำเข้าพอลิเมอร์ที่เป็นวัตถุดิบในอุตสาหกรรมยาเป็นจำนวนมาก

ตำรับแผ่นแปะผิวหนังชนิดเมทริกซ์ เป็นเภสัชภัณฑ์หรือผลิตภัณฑ์ทางยาที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ ผสมอยู่เป็นเนื้อเดียวกันในพอลิเมอร์เมมเบรนในรูปแบบเมทริกซ์ โดยในการใช้เภสัชภัณฑ์ ผู้ป่วยสามารถติดแผ่นแปะที่บนผิวหนังในบริเวณที่ต้องการ ในขนาดและเวลาที่กำหนด ตัวยาสำคัญจะถูกปลดปล่อยออกจากแผ่นแปะ จากนั้นตัวยาสำคัญจะซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนัง โดยผ่านชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) ซึ่งมีผิวหนังกำพร้าชั้นบนสุด (Stratum corneum) เป็นตัวขวางกั้น (barrier) ในการซึมผ่าน สำหรับการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนัง หลังจากที่ตัวยาสำคัญผ่านชั้นหนังกำพร้าลงมาก็จะเข้าสู่ชั้นหนังแท้ (Dermis) ซึ่งมีปลายประสาท หลอดเลือดและท่อน้ำเหลือง โดยตัวยาอาจออกฤทธิ์ที่ชั้นหนังแท้หรือถูกลำเลียงผ่านหลอดเลือดและท่อน้ำเหลืองเข้าสู่กระแสเลือด เพื่อออกฤทธิ์ในระบบร่างกาย ตามสมบัติของตัวยาสำคัญนั้นๆ (Ansel et al., 1995; Barry 2001) ซึ่งวัตถุประสงค์หลักในการเตรียมแผ่นแปะผิวหนังชนิดเมทริกซ์คือ พอลิเมอร์ชนิดต่างๆ ทั้งชนิดที่ได้จากธรรมชาติ ชนิดกึ่งสังเคราะห์ หรือชนิดสังเคราะห์ ซึ่งจากสมบัติที่ดีของพอลิเมอร์จากยางธรรมชาติ จึงคาดว่าจะสามารถใช้ในการเตรียมเป็นแผ่นแปะผิวหนังชนิดเมทริกซ์ได้เช่นเดียวกัน

อุตสาหกรรมเครื่องสำอาง เป็นส่วนที่มีการเจริญเติบโตและมูลค่าทางการตลาดสูงมาก เนื่องจากประชาชนส่วนใหญ่ให้ความสนใจด้านคุณภาพชีวิตและความสวยงามมากยิ่งขึ้น พบว่าอุตสาหกรรมเครื่องสำอางโดยเฉพาะชนิดที่ใช้กับผิวหนังของประชาชนในภาคพื้นเอเชียแปซิฟิกตั้งแต่ปี 2548 – 2552 มีอัตราการเติบโตเฉลี่ย 5.2% โดยในปี 2552 มีมูลค่าทางการตลาดถึง 20,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐ ซึ่งเครื่องสำอางทำความสะอาดผิวหนังมีส่วนแบ่งการตลาดสูงถึง 20% ของมูลค่าเครื่องสำอางทั้งหมด (กัลลิกบิลโซติ, 2547) ในจำนวนนี้ผลิตภัณฑ์มาสก์พอกหน้า (Facial mask) มีส่วนแบ่งการตลาดสูงถึง 5.6% (Facial skin care in Asia-Pacific) โดยผลิตภัณฑ์มาสก์พอกหน้าชนิดลอกออก (Peel-off mask) เป็นผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีจำหน่ายในท้องตลาดในชื่อการค้าต่างๆ หลายยี่ห้อ ซึ่งล้วนแต่เป็นผลิตภัณฑ์จากต่างประเทศหรือผลิตภายใต้การควบคุมของบริษัทต่างประเทศ ลักษณะของผลิตภัณฑ์เป็นรูปแบบเพสต์ (Paste) หรือของเหลวหนืดที่บรรจุในภาชนะปิดสนิทสำหรับใช้เพียงครั้งเดียว เมื่อนำมาทาบางๆ บนผิวหนังตัวทำละลายจะค่อยๆ ระเหยอย่างช้าๆ เกิดเป็นแผ่นฟิล์มบางๆ บนผิวหนัง หรืออีกรูปแบบหนึ่งคือเป็นแผ่นฟิล์มสำเร็จรูปที่ใช้สำหรับพอกหน้าโดยตรง เมื่อลอกออกจะสามารถขจัดสิ่งสกปรกบนผิวหนัง และผลัดเซลล์ผิวที่เสื่อมสภาพ ทำให้ผิวหนังสะอาดและกระชับขึ้น (พิมพ์ร ลิลาพรพิสิฐ, 2529, 2532; Slavtcheff and Conn, 1998) ส่วนประกอบหลักของผลิตภัณฑ์ชนิดนี้เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol) ทำหน้าที่เป็นสารก่อฟิล์ม และ กลีเซอริน (Glycerin), โพรพิลีนไกลคอล (Propylene glycol) เป็นสารให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง นอกจากนั้นอาจมีการเติมสารแต่งสี-กลิ่น สารกันเสีย และสารอื่นๆ รวมถึงอาจมีการเติมสารสกัดจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิด และวิตามินต่างๆ

ในการศึกษานี้ จึงมุ่งเน้นในการประยุกต์ยางธรรมชาติที่สามารถผลิตได้เองภายในประเทศ มาใช้ในทางเภสัชกรรมและวิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง เช่น การเตรียมเป็นสารเคลือบฟิล์มในการเคลือบยาเม็ด เพื่อควบคุมการปลดปล่อยในอัตราที่กำหนดได้ การเตรียมเป็นแผ่นแปะเพื่อนำส่งยาทางผิวหนัง การเตรียมเป็นมาสก์พอกหน้าชนิดลอกออกสำหรับใช้ในเครื่องสำอางทำความสะอาดผิวหนัง เป็นต้น โดยศึกษาถึงสมบัติพื้นฐานของแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้จากยางธรรมชาติ การดัดแปรสมบัติของยางธรรมชาติให้เกิดเป็นแผ่นฟิล์มที่มีสมบัติเหมาะสม และความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้ในด้านต่างๆ ดังกล่าวข้างต้น

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อศึกษาและดัดแปรสมบัติของพอลิเมอร์จากยางธรรมชาติ ให้เหมาะสมสำหรับการใช้เป็นสารก่อฟิล์ม
2. เพื่อประเมินความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้สารก่อฟิล์มจากยางธรรมชาติในทางเภสัชกรรม และวิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง

การศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้น้ำยางธรรมชาติเป็นสารก่อฟิล์มในการเคลือบทางเภสัชกรรม

Feasibility Study of Natural Rubber Latex as Film Former for Pharmaceutical Coating

บทคัดย่อ

พอลิเมอร์จากน้ำยางธรรมชาติ มีคุณสมบัติในการเป็นสารก่อฟิล์มที่ดี มีความยืดหยุ่นสูง จึงถูกนำมาใช้เป็นสารก่อฟิล์มในการเคลือบยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (Propranolol hydrochloride) เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาในอัตราที่กำหนดได้ ซึ่งน้ำยางธรรมชาตินี้ไม่มีความเป็นพิษเฉียบพลันเมื่อให้ทางปาก โดยมีค่า LD₅₀ มากกว่า 15,000 mg/kg แสดงแนวโน้มของความปลอดภัยในการใช้งานจริง ทำการศึกษาสมบัติของฟิล์มที่เตรียมจากน้ำยางชั้น และการตัดแปรโดยการผสมร่วมกับสารอื่นๆ พบว่าหากใช้น้ำยางชั้นเพียงชนิดเดียวในการเคลือบ จะพบปัญหาเรื่องของการติดกันเองของเนื้อเยื่อมากกว่าที่จะยึดเกาะบนพื้นผิวของยาเม็ดแกน การเติมสารช่วยอื่น ๆ ซึ่งมีความเข้ากันได้ สามารถแก้ไขปัญหาด้านกระบวนการเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์ม และกระบวนการเคลือบฟิล์มได้ การใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (HPMC) เป็นสารก่อฟิล์มร่วมในสูตรตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์ม ไทเทเนียมไดออกไซด์ (TiO₂) และทัลคัม (Talcum) เป็นสารกันเหนอะ ไตรเอทิลซิเตรต (TEC) และพอลิเอทิลีนไกลคอล (PEG6000) เป็นพลาสติกไซเซอร์ แอโรซิล (Aerosil®) เป็นสารป้องกันการเกิดฟอง และใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย สามารถเตรียมเป็นสูตรน้ำยาเคลือบ และเคลือบบนเม็ดยาได้ ยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นเม็ดยาสีขาวอมเหลือง ผิวเรียบ ไม่เยิ้มเหลว ไม่เหนียวเหนอะหนะ สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาได้ประมาณ 3 ชั่วโมง แต่ควรมีการพัฒนาปรับปรุงสูตรตำรับดังกล่าวต่อไปเพื่อให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยปริมาณตัวยาสำคัญได้นานขึ้นตามต้องการ

คำสำคัญ น้ำยางธรรมชาติ, สารก่อฟิล์ม, การเคลือบ, เภสัชกรรม

บทนำ

การเคลือบฟิล์มในอุตสาหกรรมการผลิตยา เป็นเทคโนโลยีที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวาง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มความคงตัวให้กับตัวยา ป้องกันรสชาติที่ไม่ดีของตัวยา และสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาออกจากเภสัชภัณฑ์ตามต้องการได้ ทำให้เกิดผลในการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ปัจจุบันนี้ สารเคลือบฟิล์มที่มีการศึกษาและใช้ในทางเภสัชกรรม มีทั้งสารที่ได้จากธรรมชาติ เช่น ไคโตแซน (Chitosan) และสารสังเคราะห์ เช่น พอลิเมทาไครเลต (Polymethacrylate) เอทิลเซลลูโลส (Ethylcellulose) ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Hydroxypropyl methylcellulose) เป็นต้นซึ่งพอลิเมอร์เหล่านี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งพอลิเมอร์สังเคราะห์ จำเป็นต้องนำเข้าจากต่างประเทศ ทำให้ต้องเสียดุลการค้าในการนำเข้าพอลิเมอร์ที่เป็นวัตถุดิบในอุตสาหกรรมยาเป็นจำนวนมาก (อรลักษณ์ แพร่ตกุล, 2552)

การเคลือบฟิล์มเป็นการทำให้เกิดชั้นฟิล์มบาง ๆ ลงบนวัสดุแกน ทำได้โดยการฉีดพ่นหรือเทสารละลายของสารเคลือบบนวัสดุแกนนั้น แต่เดิมการเคลือบฟิล์มอาศัยตัวทำละลายอินทรีย์ช่วยในการละลายพอลิเมอร์ซึ่งเป็นสารเคลือบ แต่ปัจจุบันการเคลือบฟิล์มหันมาใช้ระบบน้ำเป็นหลัก จึงสามารถแก้ไขปัญหที่เกิดจากตัวทำละลายอินทรีย์ได้หลายประการ เช่น ความเป็นพิษตกค้าง ความไวไฟ การระเบิด ปัญหาด้านสิ่งแวดล้อม มลภาวะในอากาศ รวมทั้งต้นทุนสารเคมีที่มีราคาสูง (Phaechamud, Koizumi, and Ritthidej, 2000).

สูตรตำรับสารเคลือบฟิล์มโดยทั่วไปมีส่วนประกอบหลัก คือ สารก่อกฟิล์มซึ่งเป็นพอลิเมอร์ และอาจมีสารเติมแต่งประเภทต่าง ๆ ทำหน้าที่เป็นสารช่วยตามวัตถุประสงค์ที่ใช้และสมบัติของสารเติมแต่งนั้น ๆ และยางธรรมชาติเป็นพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติที่ดี คือ สามารถเกิดเป็นฟิล์มที่มีความยืดหยุ่นสูง แข็งแรง ทนต่อแรงดึงได้ดี มีการยึดเกาะได้ดี มีการสะสมความร้อนต่ำ จึงมีความเป็นไปได้ในการนำมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมได้ ในการศึกษาครั้งนี้จึงมุ่งเน้นในการประยุกต์ใช้ยางธรรมชาติที่สามารถผลิตได้เองภายในประเทศ ซึ่งอยู่ในรูปน้ำยางข้นที่มีจำหน่ายจากแหล่งอุตสาหกรรมน้ำยางภายในประเทศไทย ในการเตรียมเป็นสารเคลือบฟิล์มในการเคลือบยาเม็ด เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาในอัตราที่กำหนดได้ โดยศึกษาถึงสมบัติพื้นฐานของแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้จากยางธรรมชาติ การดัดแปรยางธรรมชาติให้เกิดเป็นแผ่นฟิล์มที่มีสมบัติเหมาะสม และความเป็นไปได้ในการเตรียมเป็นสารก่อกฟิล์มในการเคลือบยาเม็ดเพื่อควบคุมอัตราการปลดปล่อย การประเมินคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ได้ และการทดสอบความปลอดภัยในการใช้ดังกล่าวข้างต้น โดยเลือกใช้ยาโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ (Propranolol hydrochloride) เป็นตัวยาต้นแบบสำหรับการศึกษา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาและดัดแปรสมบัติของพอลิเมอร์จากยางธรรมชาติ ให้เหมาะสมสำหรับการใช้เป็นสารก่อกฟิล์ม และประเมินความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้สารก่อกฟิล์มจากยางธรรมชาติในการเคลือบยาเม็ดทางเภสัชกรรม

วิธีการวิจัย

1. การศึกษาสมบัติของน้ำยางข้น

1.1 ปริมาณเนื้อยางแห้ง (Dry rubber content; DRC) และปริมาณของแข็งทั้งหมด (Total solid content; TSC)

หาปริมาณส่วนที่เป็นเนื้อยาง ในน้ำยางข้นชนิดที่มีแอมโมเนียปริมาณสูงเป็นสารกันเสีย (High ammonia concentrated natural rubber latex; CNRL, Chalong Latex Industry Co., Ltd., Thailand) ซึ่งใช้ในการคำนวณปริมาณสารเติมอื่นๆ เทียบกับน้ำหนักของเนื้อยางแห้ง โดยดัดแปลงวิธีจากมาตรฐาน American Society of Testing Materials (ASTM) International D1076 (ASTM International, 2002) โดยให้น้ำยางจับตัวด้วย Acetic acid ภายใต้การควบคุมคุณภาพการจับตัวอย่างสมบูรณ์ ทำการทดสอบซ้ำ 2 ครั้ง โดยค่าน้ำหนักที่ได้ต้องมีค่าแตกต่างกันไม่เกิน 0.2% แล้วจึงนำค่าเฉลี่ยของน้ำหนักที่ได้มาคำนวณค่า DRC ดังสมการที่ (1)

$$\text{Dry rubber content, \%} = (\text{mass of dry coagulum} / \text{mass of sample}) \times 100 \quad (1)$$

หาปริมาณส่วนที่เป็นเนื้อยางทั้งหมดในน้ำยางข้น รวมกับสารอื่น ๆ ที่เป็นของแข็งและไม่ใช่น้ำยาง ซึ่งสามารถใช้เป็นข้อมูลประกอบในการควบคุมคุณภาพเบื้องต้นของน้ำยางที่ใช้ โดยดัดแปลงวิธีจากมาตรฐาน American Society of Testing Materials (ASTM) International D1076 (ASTM International, 2002) ทำการทดสอบซ้ำ 2 ครั้ง โดยค่าน้ำหนักที่ได้ต้องมีค่าแตกต่างกันไม่เกิน 0.15% แล้วจึงนำค่าเฉลี่ยของน้ำหนักที่ได้มาคำนวณค่า TSC ดังสมการที่ (2)

$$\text{Total solid content, \%} = (\text{mass of dry sample} / \text{mass of sample}) \times 100 \quad (2)$$

1.2 ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH)

นำน้ำยางข้นปริมาณ 30 มิลลิลิตร วัด pH ด้วยเครื่อง SevenEasy S-20 pH meter (Mettler Toledo, Switzerland) บันทึกค่า pH ที่อ่านได้

1.3 ค่าความหนืดและรูปแบบการไหล

นำน้ำยางข้นปริมาณ 10 มิลลิลิตร วัดความหนืดด้วยเครื่อง Brookfield DV-III ULTRA Programmable-Rheometer (Brookfield engineering laboratories, Inc. USA) ที่อุณหภูมิห้อง โดยใช้ Spindle SC4-31 ที่ความเร็วรอบใน 50 -250 rpm บันทึกผลจากเครื่องที่อ่านได้ และศึกษาารูปแบบการไหล

1.4 ขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของพอลิเมอร์ (Size analysis) และค่าประจุที่ผิวของอนุภาค (Zeta potential analysis)

เจือจางน้ำยางข้นในน้ำกลั่นในความเข้มข้นที่เหมาะสม นำไปวัดขนาดอนุภาคและประจุที่ผิวอนุภาค ด้วยเครื่อง Zeta potential analyzer (model ZetaPALS, Brookhaven) ที่อุณหภูมิ 25°C เพื่อหาค่า Effective diameter, Polydispersity index (PI) และ Zeta potential (ζ)

1.5 สมบัติเชิงความร้อน

นำน้ำยางข้น และน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำให้เหลือความเข้มข้น 10% จากนั้นนำมาเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มแห้งก่อนนำไปศึกษาสมบัติเชิงความร้อน ด้วยเครื่อง Differential scanning calorimeter (DSC) ที่สภาวะอุณหภูมิในช่วง -80°C ถึง 200°C โดยมีอัตราการเพิ่มอุณหภูมิ 10°C/min ภายใต้สภาวะที่ควบคุมด้วยไนโตรเจนเหลว วิเคราะห์ Thermogram ที่ได้ วัดค่าอุณหภูมิแปลงแก้ว (Glass transition temperature, Tg) และการเปลี่ยนแปลงความร้อนอื่นๆ

1.6 การทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลันทางปาก

ศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันทางปาก (Acute oral toxicity) เฉพาะส่วนของเนื้อเยื่อเท่านั้น เนื่องจากเป็นส่วนที่ใช้เป็นสารก่อฟิล์มในตำรับสารเคลือบ โดยวิธีดัดแปลงจาก OECD Guideline for Testing of Chemical: Test Guideline No.423 Acute oral toxicity-Acute toxic class method (OECD, 2001) โดยทำการทดสอบในหนูขาว (Rat) จำนวน 20 ตัว แบ่งเป็นกลุ่มทดสอบ 2 กลุ่มที่ให้ขนาดสารตัวอย่างต่างกัน (เพศผู้กลุ่มละ 5 ตัว และเพศเมียกลุ่มละ 5 ตัว) ทำการป้อนสารตัวอย่างทางปากในขนาด 2,000 และ 15,000 mg/kg ทำการสังเกตผลความเป็นพิษที่เวลา 0.5, 1 และ 3 ชั่วโมง และทุก ๆ วัน เป็นเวลา 14 วัน หลังจากที่ได้รับสารตัวอย่าง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งทำการป้อนน้ำกลั่น สังเกตผลในลักษณะเดียวกัน และหาค่าความเป็นพิษ (LD_{50})

2. การศึกษาลักษณะการก่อฟิล์มของพอลิเมอร์จากน้ำยางชัน และการดัดแปรสมบัติของพอลิเมอร์จากน้ำยางชันให้เหมาะสมกับการเตรียมฟิล์ม

ทำการเตรียมแผ่นฟิล์มจากน้ำยางชันในความเข้มข้นต่าง ๆ รวมถึงการผสมกับสารอื่น ๆ ที่ต้องการเติมลงในสูตรน้ำยาเคลือบ ได้แก่

(1) สารกันเหนอะ เพื่อป้องกันความเหนอะหรือการเหนียวติดกันของเกล็ดขัณฑ์เคลือบ ทั้งในระหว่างการเคลือบและช่วงเก็บรักษา ซึ่งในการศึกษานี้จึงเลือกใช้ Talcum ในปริมาณร้อยละ 2-15 ของปริมาณสารก่อฟิล์มที่ใช้เคลือบ

(2) สารช่วยแต่งสี เพื่อให้ยาเม็ดเคลือบมีลักษณะทางกายภาพที่สวยงามน่าใช้ และอาจช่วยให้ชั้นเคลือบมีคุณสมบัติป้องกันความชื้นหรือแสงจากภายนอกได้ดีขึ้น ในการศึกษานี้จึงเลือกใช้ Titanium dioxide (TiO_2) ในปริมาณร้อยละ 1-5 ของปริมาณสารก่อฟิล์มที่ใช้เคลือบ

(3) พลาสติกไซเซออร์ เนื่องจากมีการศึกษาก่อนหน้าพบว่า การเติม Triethyl citrate (TEC) เป็นพลาสติกไซเซออร์สามารถทำให้เกิดแผ่นฟิล์มที่มีผิวลื่น อาจลดการเกาะติดกันของเม็ดยาได้ ดังนั้น ในการศึกษานี้จึงพิจารณาเลือกใช้ TEC ในปริมาณร้อยละ 0-20 ของปริมาณสารก่อฟิล์มที่ใช้เคลือบ

โดยทำการผสมน้ำยาเคลือบของพอลิเมอร์จากน้ำยางชันและสารเติมอื่น ๆ จากนั้นทำให้เกิดเป็นแผ่นฟิล์มโดยการเทลงใน Petri dish แล้วอบแห้งในสภาวะที่เหมาะสม นำแผ่นฟิล์มที่ได้ไปศึกษาคุณสมบัติต่าง ๆ ความเข้ากันได้ของส่วนผสมในสูตรตำรับสารเคลือบคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์ม และคุณสมบัติความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม

จากนั้นเก็บแผ่นฟิล์มที่ได้มาศึกษาสมบัติต่าง ๆ ดังนี้

2.1 สมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์ม

โดยการสังเกตด้วยตาเปล่า การสังเกตภายใต้กล้องจุลทรรศน์ และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope, SEM) (XL30 model, Philips, The Netherlands) เพื่อดูลักษณะของเนื้อฟิล์ม และทำการวัดความหนาและความสม่ำเสมอของแผ่นฟิล์มด้วย Micrometer (Teclock Corporation, Japan)

2.2 ความเข้ากันได้ของส่วนผสมในสูตรตำรับสารเคลือบ

ทำการศึกษาความเข้ากันได้ของพอลิเมอร์จากยางพารา กับส่วนผสมอื่น ๆ ในแผ่นฟิล์ม ด้วยเทคนิค Attenuated Total Reflection FT-IR (ATR-FTIR) (model Spectrum One, Perkin Elmer, USA.) และ Differential scanning calorimeter (DSC) (model DSC7, Perkin Elmer, USA)

2.3 สมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม

โดยดัดแปลงวิธีจากมาตรฐาน ASTM D412 (ASTM International, 2003b) โดยใช้เครื่องทดสอบแรงดึงและแรงกดแบบสากล (Universal Testing Machine, Instron Corporation, USA.) วิเคราะห์หา Tensile strength, Elasticity, Elongation at break และสมบัติการยึดติด (Adhesiveness) โดยการบันทึกข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นกับความเครียด (stress-strain profile) นอกจากนั้น ได้ทำการศึกษาสมบัติเชิงกลของสารผสมระหว่างพอลิเมอร์จากน้ำยางชันและสารเติมอื่น ๆ เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงสมบัติเมื่อมีการผสมสารเหล่านี้ โดยทำการขึ้นรูปเป็นแผ่นฟิล์ม และทดสอบสมบัติความแข็งแรงและความยืดหยุ่น หาค่า Young's modulus, Ultimate tensile strength (UTS) และ Elongation at break ดังสมการที่ 3-5

Young's modulus = $\frac{\text{Stress}}{\text{Strain}}$ (3)

UTS = $\frac{F}{A}$ (4)

%Elongation at break = $\frac{(L_2-L_0) \times 100}{L_0}$ (5)

- เมื่อ F = แรงที่ใช้ดึงยางจนขาด (นิวตัน, N)
A = พื้นที่หน้าตัดของยางซึ่งได้จาก ความหนา x ความกว้าง (ตารางมิลลิเมตร)
L = ระยะห่างระหว่างเส้นที่ขีดบนยางเมื่อดึงจนขาด (มิลลิเมตร)
L₀ = ระยะห่างระหว่างเส้นที่ขีดบนยางก่อนการทดสอบ (มิลลิเมตร)

และทำการทดสอบสมบัติความสามารถในการยึดติด โดยใช้วิธี Loop tack adhesion ซึ่งได้ดัดแปลงมาจาก ASTM D6195 (ASTM International, 2003a) โดยตัดฟิล์มพอลิเมอร์ผสมขนาด 10 x 60 ตารางเซนติเมตร นำไปทดสอบด้วยเครื่องทดสอบแรงดึงและแรงกดแบบสากล ใช้แผ่นใสเป็นตัวรองรับ โดยใช้ความเร็วในการดึง 300 มิลลิเมตร/นาที บันทึกค่าความสามารถในการดึงลอกในหน่วย N/cm

3. การเตรียมยาเม็ดเคลือบฟิล์มโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์

3.1 การเตรียมยาเม็ดแกน

ทำการเตรียมยาเม็ดแกนด้วยวิธีการทำแกรนูลแบบเปียก (Wet granulation) โดยใช้โพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ เป็นตัวยาดันแบบ ซึ่งมีสูตรดาร์บดังแสดง

	mg/Tab	%per tab
Rx • Propranolol HCl	40	13.33 (13.5%)
Lactose	233	77.67
PVP K30	12	4
Ac-Di-Sol	9	3
Magnesium stearate	6	2

3.2 การเคลือบฟิล์มยาเม็ด

นำยาเม็ดแกนที่เตรียมได้ ไปเคลือบด้วยน้ำยาเคลือบฟิล์มที่มีน้ำยางชันเป็นพอลิเมอร์หลัก โดยใช้เครื่องเคลือบเม็ดยาแบบดั้งเดิม (Conventional coating pan) ศึกษาปัจจัยด้านกระบวนการผลิตและสูตรตำรับของน้ำยาเคลือบฟิล์มที่มีต่อคุณสมบัติของฟิล์ม เช่น อัตราเร็วในการพ่น ปริมาณสารก่อกฟิล์ม และ

ปริมาณของสารเติมแต่งอื่น ๆ ในตำรับ เพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการเคลือบฟิล์ม ซึ่งเครื่องมือเคลือบที่ใช้ไม่สามารถปรับอุณหภูมิของลมร้อนที่เป่าเม็ดยาได้

3.3 การศึกษาสมบัติของยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ศึกษาร้อยละของการเคลือบ โดยพิจารณาจากค่าของน้ำหนักยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่เพิ่มขึ้น สังเกตลักษณะของเนื้อฟิล์มที่เคลือบบนยาเม็ด วัดความหนาและความสม่ำเสมอของแผ่นฟิล์มด้วย Micrometer

ทดสอบการแตกกระจายตัวของเม็ดยา (Disintegration test) ในตัวกลางที่เป็นน้ำที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส โดยใช้เครื่องมือทดสอบการแตกกระจายตัวของเม็ดยา

ทดสอบการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดเคลือบฟิล์มในหลอดทดลอง (In vitro release study) โดยใช้เครื่องมือทดสอบการละลายยาจากยาเม็ด (Dissolution apparatus) โดยดัดแปลงจากเภสัชตำรับ USP30-NF25 (2007) หัวข้อ Dissolution ของตัวอย่างเภสัชภัณฑ์ Propranolol Hydrochloride Tablet ตามรายละเอียดดังนี้

Medium	dilute hydrochloric acid (1 in 100); 1000mL
Apparatus 1	basket; 100rpm
Sampling time	0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 18, 24 hrs
Sampling volume	5 mL with replacement medium

เพื่อเปรียบเทียบกับลักษณะการปลดปล่อยตัวยา Propranolol HCl ออกจากยาเม็ดเคลือบฟิล์มในสูตรต่าง ๆ ซึ่งในการศึกษาจะพิจารณาจากการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ วัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง Spectrophotometer ที่ความยาวคลื่นประมาณ 289 นาโนเมตร

ผลการวิจัยและวิจารณ์ผล

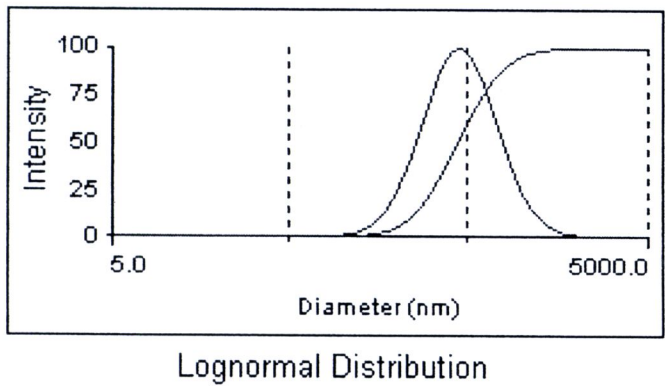
1. สมบัติของน้ำยางชั้น

น้ำยางชั้นมีปริมาณเนื้อยางแห้งประมาณร้อยละ 60 และมีปริมาณของแข็งทั้งหมดมากกว่าร้อยละ 60 เล็กน้อย ทั้งนี้เนื่องจากในน้ำยางชั้นมีสารอื่นๆ นอกจากเนื้อยางปนอยู่ด้วย เช่น น้ำตาล โปรตีน ไขมัน แต่ทั้งนี้ในการศึกษานี้ จะใช้ค่าปริมาณเนื้อยางแห้งในการคำนวณ เพื่อผสมกับส่วนประกอบอื่นๆ โดยคิดเทียบกับเฉพาะเนื้อยางแห้งเท่านั้น

ค่า pH ของน้ำยางชั้น มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 10.14±0.05 แต่เมื่อเจือจางน้ำยางชั้นด้วยน้ำกลั่นให้มีความเข้มข้นของเนื้อยางเป็น 10% จะมีค่า pH เฉลี่ยเท่ากับ 7.89±0.03 เนื่องจากการเจือจางด้วยน้ำทำให้ความเข้มข้นของแอมโมเนียลดลง ค่า pH จึงลดลงด้วยจากผลของการเจือจาง

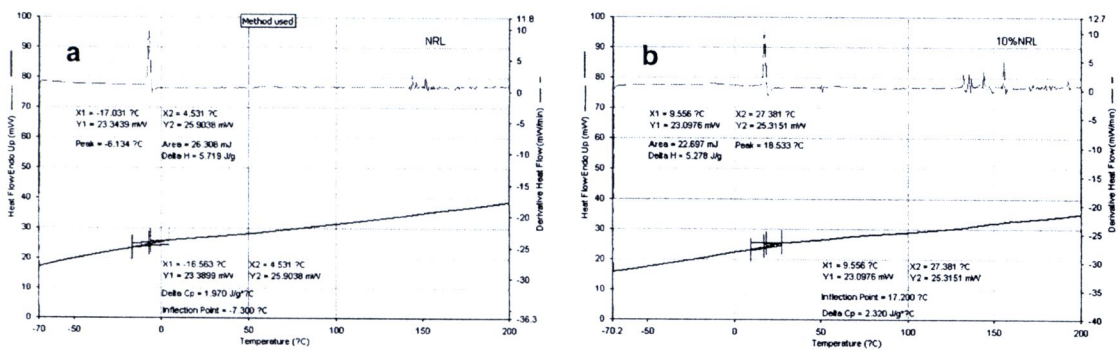
น้ำยางชั้นมีความหนืด 301.64 cps แต่เมื่อทำการเจือจางให้เหลือความเข้มข้นของเนื้อยางเป็น 10% จะมีค่าความหนืดน้อยมาก โดยมีค่าใกล้เคียงน้ำ จึงทำให้มั่นใจได้ว่าสามารถเตรียมเป็นน้ำยาเคลือบ และสามารถพ่นผ่านสายพ่นและหัวพ่นได้

น้ำยางชั้น มีขนาดอนุภาคประมาณ 446.3±5.1 นาโนเมตร โดยมีการกระจายขนาดที่แคบ (ค่า Polydispersity index เท่ากับ 0.252±0.008) และกระจายขนาดเพียงช่วงเดียวเท่านั้น (Monodispersion) (รูปที่ 1) มีประจุที่ผิวของอนุภาคเป็นลบที่มากเพียงพอ ($\zeta = -38.89 \pm 0.77$ mV) ซึ่งแสดงว่าน้ำยางชั้นดังกล่าวมีความคงตัวดีในสภาพเป็นคอลลอยด์ โดยไม่เกิดการรวมตัวกันของอนุภาค



รูปที่ 1 ขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของน้ำยางข้น

ในการศึกษาสมบัติเชิงความร้อน ยังไม่พบค่าอุณหภูมิแปลงแก้วของพอลิเมอร์ในน้ำยางข้น โดยในกรณีของน้ำยางข้น จะพบการเปลี่ยนแปลงการหลอมเหลว (Melting endotherm) ของพอลิเมอร์ ที่อุณหภูมิประมาณ -6.1 องศาเซลเซียส ดังรูปที่ 2a และในกรณีของน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำ จะพบการเปลี่ยนแปลงการหลอมเหลวของพอลิเมอร์ ที่อุณหภูมิประมาณ 18.5 องศาเซลเซียส ดังรูปที่ 2b



รูปที่ 2 DSC thermograms ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจาก (a) น้ำยางข้น และ (b) น้ำยางข้นเจือจางด้วยน้ำ

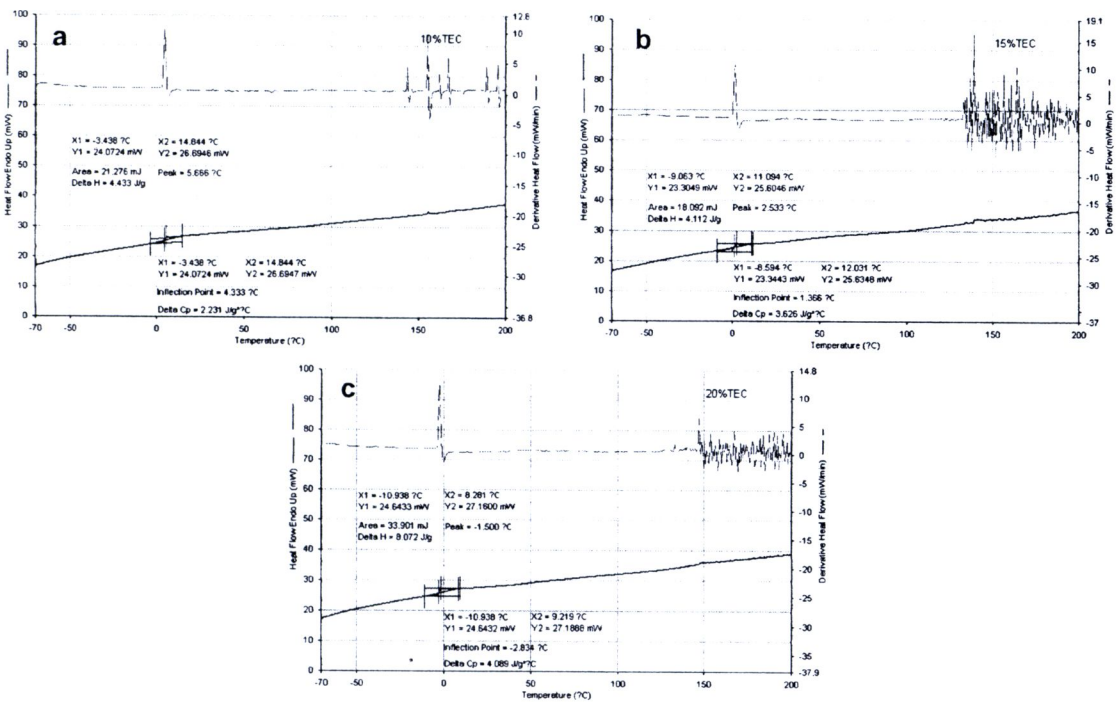
ผลการทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลันทางปากในหนูขาว พบว่าน้ำยางที่ทำการทดสอบไม่มีความเป็นพิษเฉียบพลันเมื่อให้ทางปาก โดยมีค่า LD₅₀ มากกว่า 15,000 mg/kg

เนื่องจากพอลิเมอร์จากยางพาราอาจเกิดการย่อยสลายได้ค่อนข้างยากในระบบทางเดินอาหารของคน แต่ผู้วิจัยยังคิดว่าสามารถใช้สำหรับการเคลือบเม็ดยาเพื่อใช้สำหรับรับประทานได้ เนื่องจากหลังจากเกิดการปลดปล่อยยาหมดแล้ว พอลิเมอร์ที่เหลือก็สามารถถูกกำจัดออกมาพร้อมอุจจาระได้ ซึ่งก็เหมือนกับพอลิเมอร์อื่น ๆ อีกหลายชนิดที่ไม่สามารถย่อยในระบบทางเดินอาหารของคนได้ แต่ก็ยังสามารถนำมาใช้เป็นวัตถุดิบในการเตรียมผลิตภัณฑ์ยาที่ให้โดยการรับประทานได้ และถึงแม้ว่าจะมีรายงานว่าผลิตภัณฑ์ยางพาราอาจก่อให้เกิดอาการแพ้ทั้งในระดับรุนแรง และระดับไม่รุนแรงได้ โดยสาเหตุของการแพ้จากโปรตีนหลายชนิดที่อยู่ในน้ำยางธรรมชาติ แต่อย่างไรก็ตาม การเตรียมในรูปแบบยาเม็ดเพื่อรับประทานนั้น โปรตีนก่อแพ้จะถูกทำลายไปในระหว่างกระบวนการผลิตเมื่อโดนความร้อน และหลังจากรับประทานเข้าไปในระบบทางเดินอาหารแล้ว กรดในกระเพาะอาหารและเอนไซม์ต่าง ๆ ก็สามารถย่อยโปรตีนต่าง ๆ อาจทำให้ความสามารถในการก่อแพ้ลดลงหรือหมดไปได้ แต่อย่างไรก็ตาม โอกาสในการก่อแพ้ก็อาจจะยังคงมีอยู่บ้าง ซึ่งก็เหมือนกับผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ที่อาจต้องมีคำแนะนำแก่ผู้บริโภคว่า ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวอาจทำให้เกิดอาการแพ้ในบางรายได้

2. ลักษณะการก่อฟิล์มของพอลิเมอร์จากน้ำยางชัน และการดัดแปรสมบัติของพอลิเมอร์จากน้ำยางชันให้เหมาะสมกับการเตรียมฟิล์ม

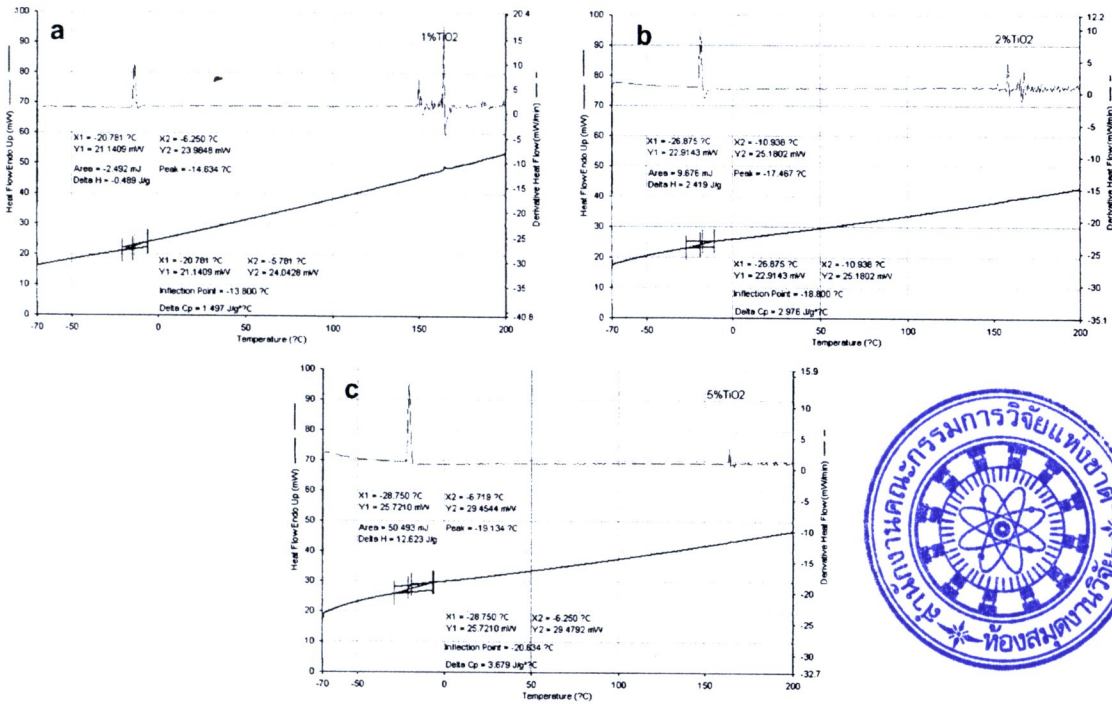
จากการศึกษาในขั้นก่อนการทดลอง (Preliminary study) พบว่าการนำน้ำยางธรรมชาติมาผสมกับ Triethyl citrate (TEC) จะทำให้สามารถลดความเหนียวของยางเมื่อโดนความร้อนได้ ดังนั้น จึงทำการศึกษาความเข้ากันได้ของน้ำยางชันกับ TEC พบว่า TEC สามารถผสมเข้ากันเป็นเนื้อเดียวได้กับน้ำยางชัน (ที่มีการเจือจางด้วยน้ำ) โดยเมื่อเติม TEC 10% ของปริมาณเนื้อยาง ลงไปใน 10% น้ำยางชัน จะทำให้ pH ของสารละลายผสมมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 8.39 ± 0.01

อย่างไรก็ตาม การเติม TEC ลงในน้ำยางชันในปริมาณต่างๆ จะทำให้การเปลี่ยนแปลงความร้อนของพอลิเมอร์ในน้ำยางชันเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยในตำแหน่งการหลอมเหลวของพอลิเมอร์ โดยลดลงจาก 18.5 องศาเซลเซียส (รูปที่ 2b) เป็น 5.7, 2.5, และ -1.5 องศาเซลเซียส เมื่อมีการเติม TEC ในปริมาณ 10%, 15% และ 20% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ (รูปที่ 3) ทั้งนี้เนื่องจาก TEC ทำให้ฟิล์มมีความนุ่มและยืดหยุ่นมากขึ้นได้

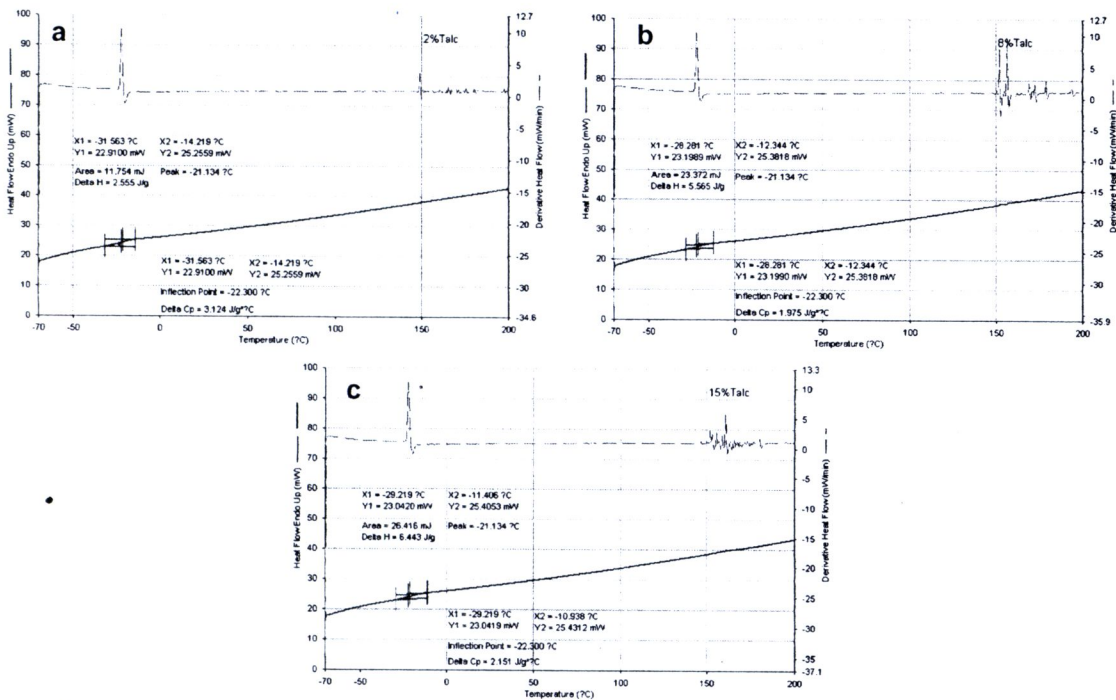


รูปที่ 3 DSC thermograms ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางชันเจือจางด้วยน้ำ และมีการเติม TEC ในปริมาณ (a) 10%, (b) 15% และ (c) 20% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ

นอกจากนั้น ได้ทำการศึกษาความเข้ากันได้ของ Titanium dioxide (TiO_2) และ Talcum ในน้ำยางชัน พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการหลอมเหลวของพอลิเมอร์เล็กน้อย ดังรูปที่ 4 และ 5 ตามลำดับ โดยเมื่อผสม TiO_2 ในน้ำยางชัน จะทำให้อุณหภูมิการหลอมเหลวของพอลิเมอร์ลดลงจาก -6.1 องศาเซลเซียส (รูปที่ 2a) เป็น -14.6, -17.5, และ -19.1 องศาเซลเซียส เมื่อมีการเติม TiO_2 ในปริมาณ 1%, 2% และ 5% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ (รูปที่ 4) ในขณะที่เมื่อผสม Talcum ในน้ำยางชัน จะทำให้อุณหภูมิการหลอมเหลวของพอลิเมอร์ลดลงจาก -6.1 องศาเซลเซียส (รูปที่ 2a) เป็น -21.1, -21.1, และ -21.1 องศาเซลเซียส เมื่อมีการเติม Talcum ในปริมาณ 2%, 8% และ 15% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ (รูปที่ 5)



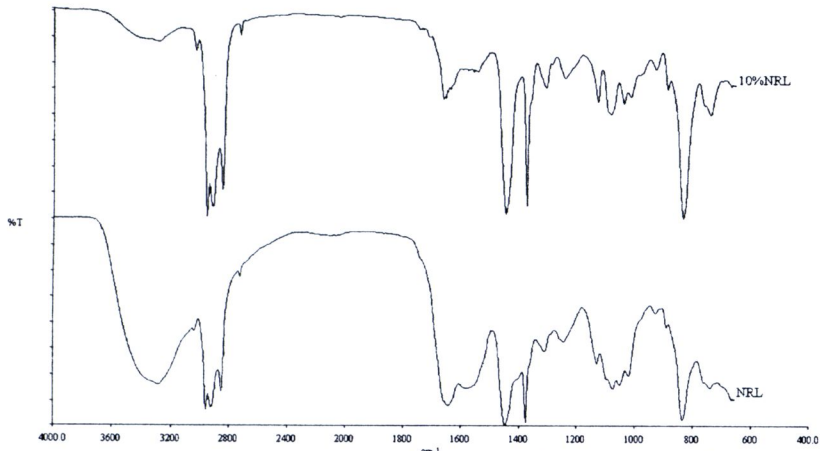
รูปที่ 4 DSC thermograms ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้น และมีการเติม TiO₂ ในปริมาณ (a) 1%, (b) 2% และ (c) 5% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ



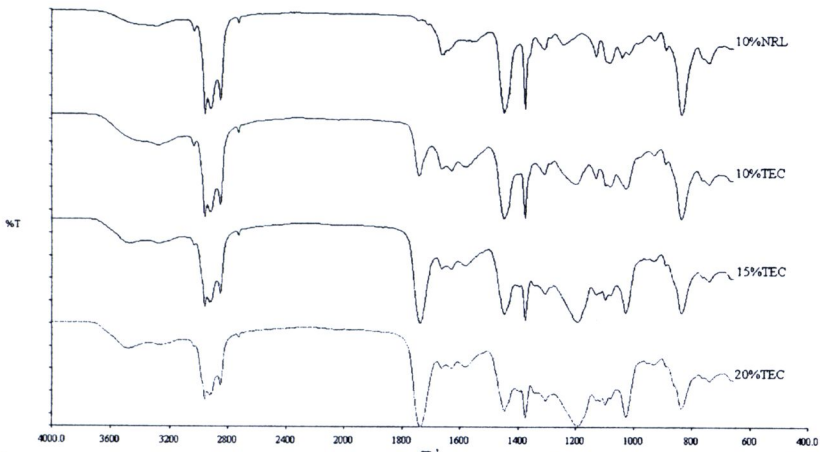
รูปที่ 5 DSC thermograms ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้น และมีการเติม Talcum ในปริมาณ (a) 2%, (b) 8% และ (c) 15% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ
ห้องสมุดงานวิจัย
วันที่ 2.1.พ.ย. 2555
เลขทะเบียน.....191030
เลขเรียกหนังสือ.....

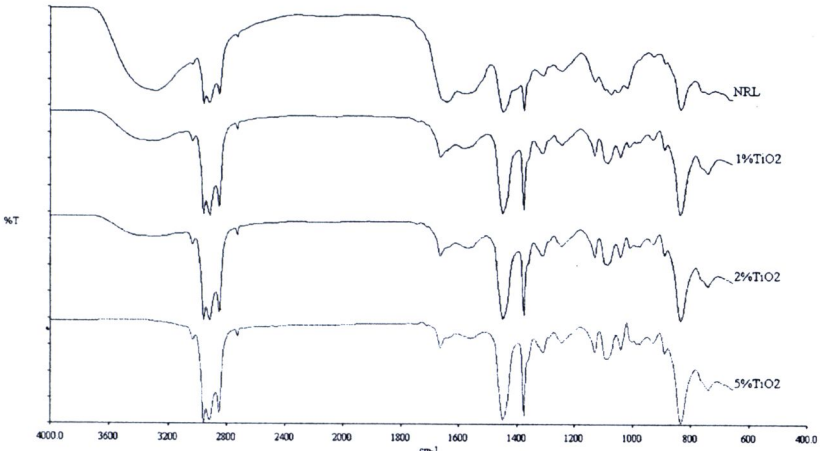
การศึกษาการเปลี่ยนแปลงหมู่ฟังก์ชันเมื่อทำการผสมน้ำยางชั้นกับ TEC, TiO_2 และ Talcum พบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของหมู่ฟังก์ชันหลัก ดังรูปที่ 6-9



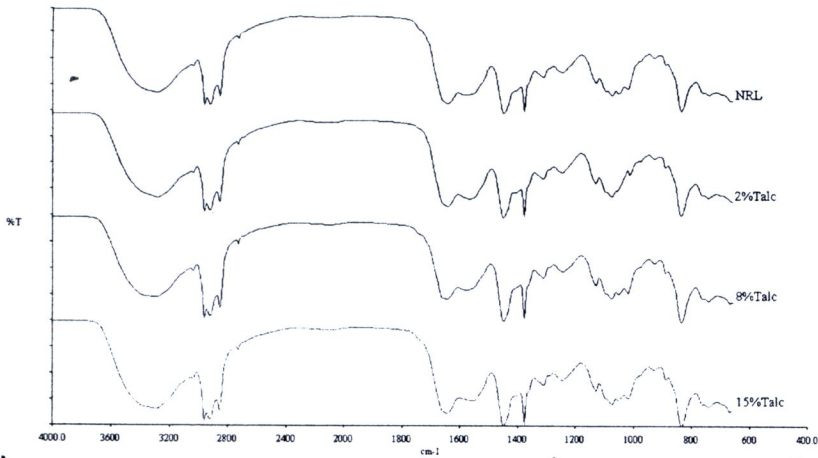
รูปที่ 6 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางชั้น และน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำ



รูปที่ 7 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางชั้นเจือจางด้วยน้ำ และมีการเติม TEC ในปริมาณ 10%, 15% และ 20% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ

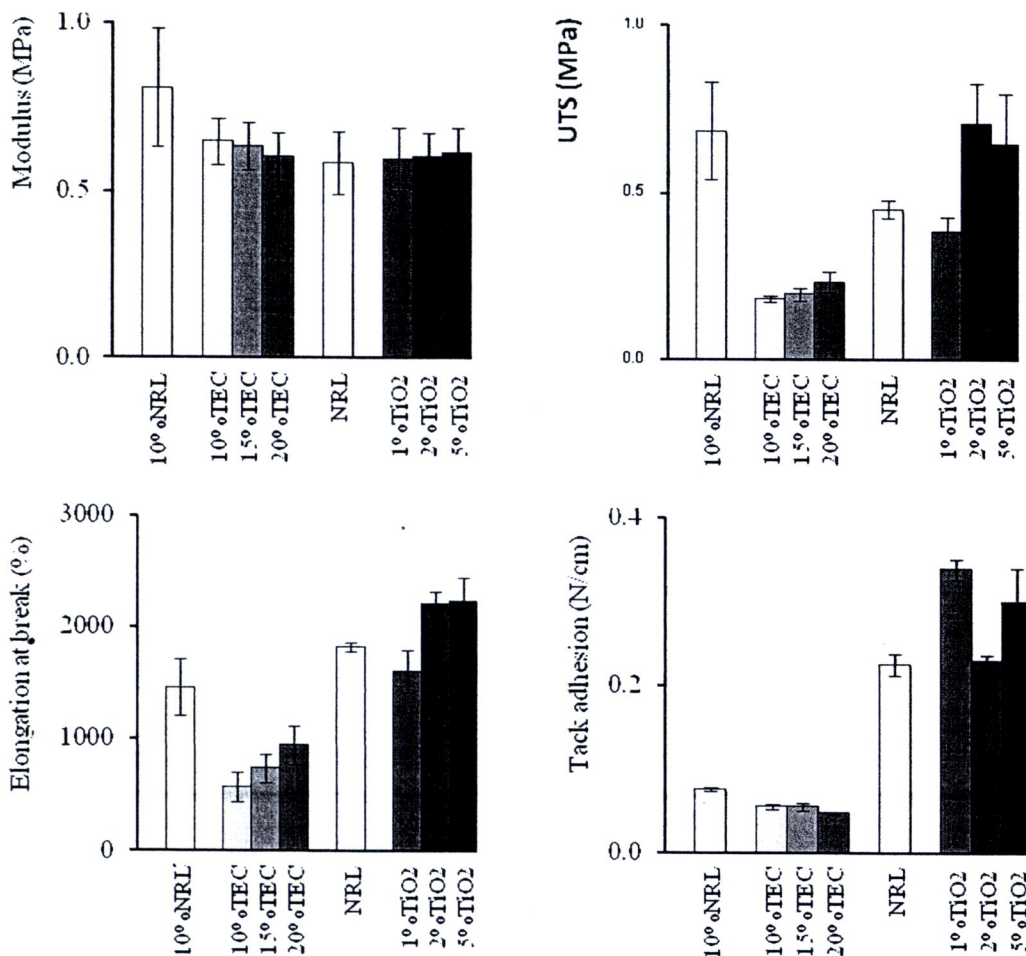


รูปที่ 8 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางชั้นเจือจางด้วยน้ำ และมีการเติม TiO_2 ในปริมาณ 1%, 2% และ 5% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ



รูปที่ 9 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้นเจือจางด้วยน้ำ และมีการเติม Talcum ในปริมาณ 2%, 8% และ 15% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ

นอกจากนั้น ได้ทำการศึกษาสมบัติเชิงกลของเนื้อพอลิเมอร์ที่มีการผสมสารต่างๆ เหล่านี้ พบว่าการเปลี่ยนแปลงสมบัติเชิงกลในด้าน Modulus, Ultimate tensile strength, Elongation at break และ Tack adhesion ด้วย ดังรูปที่ 10



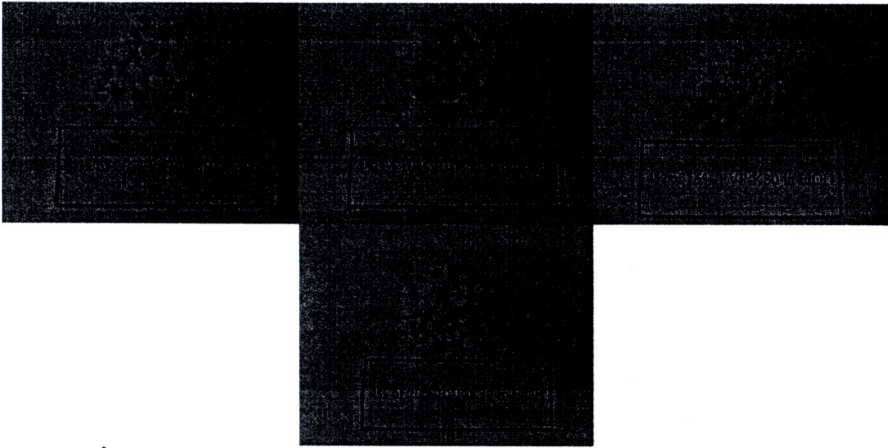
รูปที่ 10 สมบัติเชิงกลในด้าน Modulus, Ultimate tensile strength, Elongation at break และ Tack adhesion ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้น และสารเติมต่าง ๆ

3. การเตรียมยาเม็ดเคลือบฟิล์มโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์

สามารถเตรียมยาเม็ดแกนของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ได้ตามสูตรที่กำหนด โดยพบว่าสามารถเตรียมได้ใน 4 ลักษณะ คือ

- (1) เมื่อใช้สารละลายยิดเกาะที่เป็น PVP-K30 ที่ละลายในน้ำ ในความเข้มข้น 20%
- (2) เมื่อใช้สารละลายยิดเกาะที่เป็น PVP-K30 ที่ละลายใน Ethanol ในความเข้มข้น 10%
- (3) เมื่อใช้สารละลายยิดเกาะที่เป็น PVP-K30 ที่ละลายใน Ethanol ในความเข้มข้น 15%
- (4) เมื่อใช้สารละลายยิดเกาะที่เป็น PVP-K30 ที่ละลายใน Ethanol ในความเข้มข้น 20%

ในกรณีที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลายสารยิดเกาะ พบว่าหากเตรียมสารละลายยิดเกาะที่ความเข้มข้นต่ำกว่า 20% จะทำให้ไม่สามารถเติมสารละลายยิดเกาะได้ครบ 4% ตามที่กำหนดในสูตรยาเม็ดแกน เพราะจะทำให้ได้สารที่เปียกเกินไป จนไม่สามารถแรงออกมาเป็นแกรนูลที่สวยงามได้ แต่ในกรณีที่ใช้ Ethanol เป็นตัวทำละลายสารยิดเกาะ สามารถเตรียมเป็นแกรนูลที่สวยงามได้เมื่อเตรียมสารละลายยิดเกาะที่ความเข้มข้น 10-20% โดยยาเม็ดแกนทั้ง 4 สูตร มีลักษณะดังรูปที่ 11



รูปที่ 11 ลักษณะภายนอกของยาเม็ดแกนโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์

ซึ่งยาเม็ดแกนทั้ง 4 สูตรนี้ เมื่อทำการทดสอบการแตกกระจายตัวในน้ำ โดยใช้เครื่องทดสอบการแตกกระจายตัวของยาเม็ด พบว่าได้ผลดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เวลาในการแตกกระจายตัวของยาเม็ดแกนในน้ำที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส

Binder in core tablets	Results
4% of 20% PVP-K30 in H ₂ O	1 min 0 sec
4% of 10% PVP-K30 in Ethanol	8 min 32 sec
4% of 15% PVP-K30 in Ethanol	4 min 38 sec
4% of 20% PVP-K30 in Ethanol	1 min 25 sec

พบว่า ยาเม็ดแกนที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลายสารยิดเกาะ ทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้ดี และมีความปลอดภัยและประหยัดมากกว่าการใช้ Ethanol ดังนั้น ในการเตรียมยาเม็ดแกนปริมาณมากเพื่อใช้ในการทดลองขั้นต่อไป จึงเลือกใช้น้ำเป็นตัวทำละลายสารยิดเกาะ

โดยสภาวะในการเคลือบยาเม็ด เป็นดังนี้

Batch size	1 kg
Warming time	10 นาที
Inlet air temperature	50°C
Pan speed	35 rpm
Spraying rate	5 rpm
Spray pressure	1 kgf/cm ²
Spray pattern type	pulsing

พบว่า ผลการเคลือบยาเม็ดจากน้ำยาเคลือบสูตรต่างๆ เป็นดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการเคลือบฟิล์มยาเม็ดโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในสูตรน้ำยาเคลือบต่างๆ

Formula	Result
1	สามารถทำการเคลือบได้ดี แต่เมื่อยาบางส่วนเกิดการ capping จึงพิจารณาทำการอบยาเม็ดแกนก่อนการเคลือบ เพื่อเป็นการไล่ความชื้น ที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง
2	ไม่สามารถเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ เนื่องจากเกิดการจับตัวเป็นก้อนของเนือยางในกระบวนการหลังจากผสมส่วนประกอบในตำรับ
3	ช่วงแรกไม่เกิดการจับตัวของเนือยาง แต่เมื่อคนไประยะหนึ่งก็สามารถสังเกตเห็นการเกาะกลุ่มของเนือยางได้
4	สามารถสังเกตเห็นการเกาะกลุ่มของเนือยางเกิดขึ้นเมื่อมีการผสมส่วนประกอบในตำรับ
5	เกิดการจับตัวของก้อนเนือยาง เป็นกลุ่มขนาดเล็ก
6	เกิดการจับตัวของก้อนเนือยาง เป็นกลุ่มขนาดเล็ก
7	เกิดการจับตัวของก้อนเนือยาง เป็นกลุ่มขนาดเล็ก
8	เกิดการจับตัวของก้อนเนือยาง เป็นกลุ่มขนาดเล็ก
9	สามารถเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ โดยไม่เกิดการเกาะกลุ่มของเนือยาง แต่เมื่อนานขึ้นจะเกิดการเกาะกลุ่มของเนือยางขนาดเล็ก มี %การเคลือบ = 1.8%
10	สามารถเตรียมตำรับของสารเคลือบได้ โดยไม่เกิดการเกาะกลุ่มของเนือยาง แต่เมื่อนานขึ้นจะเกิดการเกาะกลุ่มของเนือยางขนาดเล็ก มี %การเคลือบ = 2.1%
11	เกิดการจับตัวของก้อนเนือยางปริมาณเล็กน้อย แต่เมื่อมีการคนนานขึ้น ก็จะสามารถทำให้การเกาะกลุ่มของเนือยางมากขึ้น
12	เกิดการเกาะกลุ่มของเนือยางและผง TiO ₂ and Talc มากขึ้น จนไม่สามารถทำการเคลือบได้
13	เกิดการเกาะกลุ่มของก้อนเนือยางเล็กน้อย แต่ในขณะที่ทำการเคลือบอย่างต่อเนื่องจะเกิดการจับกลุ่มของก้อนเนือยาง จนทำให้ไม่สามารถทำการเคลือบต่อได้ มี % การเคลือบได้ = 2.3%
14	จากการทดสอบพบว่า Talcum อาจจะเป็นสาเหตุหลักในการทำให้เกิดการจับตัวของเนือยาง
15	เมื่อทำการเคลือบพบว่าเนือยางมีความชอบกันเองมากกว่าที่จะจับบนผิวของเม็ดยา เกิดเป็นกลุ่มของเนือยางในหม้อเคลือบ
16	เกิดการจับตัวเป็นก้อนเนือยาง เมื่อเตรียมสูตรตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มเมื่อผสมครบทั้งหมดแล้ว

ตารางที่ 3 ผลการเคลือบฟิล์มยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในสูตรน้ำยาเคลือบต่างๆ (ต่อ)

Formula	Result
17	สามารถเตรียมได้โดยไม่เกิดการจับตัวของเนื้อย่างแต่ในระหว่างกระบวนการเคลือบเกิดการจับกันเองของเนื้อย่างภายในหม้อเคลือบ
18	สามารถเตรียมได้โดยไม่เกิดการจับตัวของเนื้อย่างแต่ในระหว่างกระบวนการเคลือบเกิดการจับกันเองของเนื้อย่างภายในหม้อเคลือบ
19	สามารถเตรียมได้โดยไม่เกิดการจับตัวของเนื้อย่าง และสามารถแขวนตะกอนของแข็งในระบบได้แต่ในระหว่างการเคลือบเกิดการจับกันเองของก้อนเนื้อย่างภายในหม้อเคลือบ
20	เกิดการจับกันเองของก้อนเนื้อย่างในระหว่างการเคลือบ เกิดเป็นก้อนเนื้อย่างภายในหม้อเคลือบ
21	สารละลายสีขาวขุ่น ไม่เกิดการจับตัวของเนื้อย่างในการเคลือบสามารถทำการเคลือบได้ แต่ไม่สมบูรณ์ และเกิดการจับตัวกันเองของเนื้อย่าง
22	สามารถทำการเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ โดยไม่เกิดการจับตัวของเนื้อย่าง แต่ความหนืดสูงจนไม่สามารถคนด้วย magnetic bar
23	สามารถเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้โดยไม่เกิดการจับตัวของเนื้อย่าง ได้สารละลายความหนืดเหมาะสม
24	สามารถเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ โดยไม่เกิดการจับตัวของเนื้อย่าง แต่สารละลายที่ได้ความหนืดค่อนข้างต่ำเมื่อเคลือบผิวของเม็ดยามีลักษณะเป็นกลุ่มของเนื้อย่างจับที่ผิว เมื่อทำการเคลือบนานจะเกิดการจับกันเองของเนื้อย่าง และหลุดออกจากผิวของเม็ดยา ทำให้การเคลือบนานส่งผลลด % การเคลือบ
25	สามารถเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ โดยไม่เกิดการจับตัวของเนื้อย่างได้โดยไม่สามารถสังเกตเห็นการจับตัวของเนื้อย่างในการเคลือบ สามารถทำการเคลือบได้ดี แต่ยังมีการเกาะกลุ่มของเม็ดยาที่ทำการเคลือบ
26	สามารถเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ และไม่สามารถสังเกตเห็นการจับตัวของเนื้อย่างในการเคลือบ สามารถทำการเคลือบได้ดี แต่ยังมีการเกาะกลุ่มของเม็ดยาที่ทำการเคลือบ
27	สามารถเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ เกิดการจับตัวของเนื้อย่างค่อนข้างเร็วกว่าที่ 10, 20%CNRLในการเคลือบ สามารถทำการเคลือบแบบต่อเนื่องได้แต่เมื่อเคลือบนานขึ้นเนื้อย่างจะจับกันเองมากกว่าที่จะจับบนเม็ดยา
28	สามารถเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้แต่เกิดการจับตัวของเนื้อย่างค่อนข้างเร็ว
29	สามารถเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ แต่จะเกิดการจับตัวของเนื้อย่างเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในขณะที่ทำการเคลือบในขณะที่ทำการเคลือบสามารถทำการเคลือบได้ดี
30	สามารถเตรียมเป็นน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ ความหนืดพอเหมาะและไม่สามารถสังเกตเห็นการจับตัวของเนื้อย่างในขณะที่ทำการเคลือบสามารถทำการเคลือบได้ดี มี %การเคลือบ = 2.4%
31	สามารถเตรียมเป็นน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ โดยมีความหนืดพอเหมาะ และไม่สามารถสังเกตเห็นการจับตัวของเนื้อย่างในขณะที่ทำการเคลือบสามารถทำการเคลือบได้ดี มี %การเคลือบ = 2.97%
32	สามารถเตรียมเป็นน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ โดยมีความหนืดพอเหมาะ และไม่สามารถสังเกตเห็นการจับตัวของเนื้อย่างในขณะที่ทำการเคลือบสามารถทำการเคลือบได้ดี มี %การเคลือบ = 3.19%

ตารางที่ 3 ผลการเคลือบฟิล์มยาเม็ดโพรพาร์โนลอลไฮโดรคลอไรด์ในสูตรน้ำยาเคลือบต่างๆ (ต่อ)

Formula	Result
33	สามารถเตรียมเป็นน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ โดยมีความหนืดพอเหมาะ และไม่สามารถสังเกตเห็นการจับตัวของเนื้อยางในขั้นตอนการเตรียม พบว่าการเปียกของ Talc เกิดขึ้นได้ง่ายกว่าสูตรที่ไม่มี HPMC ผสมอยู่ มี %การเคลือบ = 1.56%
34	ในขั้นตอนการเตรียมพบว่าการเปียกของ Talc ยากกว่าปกติ เกิดการจับตัวของเนื้อยางจนไม่สามารถทำการเคลือบได้

เมื่อนำน้ำยางข้นมาพัฒนาเป็นสารก่อกฟิล์มในสูตรตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์ม พบว่าหากใช้น้ำยางข้นเป็นพอลิเมอร์ชนิดเดียวในการเคลือบ ในสูตรตำรับที่มีสารเติมอื่น ๆ นั้น จะพบปัญหาเรื่องของการติดกันเองของเนื้อยางมากกว่าที่ยึดเกาะบนพื้นผิวของยาเม็ดแกน ดังนั้นในการวิจัยจึงให้ความสนใจในการเติมสารที่ปรับปรุงสมบัติในการเหนียวติดกันของยาเม็ดเคลือบก่อน สารประเภทแรกที่ทำให้ความสนใจในการพัฒนาสูตร คือ การใช้ HPMC เป็นสารก่อกฟิล์มร่วมในสูตรตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มเพื่อพัฒนาต่อให้สามารถทำการเคลือบได้ และควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ตามต้องการ

ในการเริ่มต้นพัฒนาการเคลือบฟิล์มยาเม็ด จึงทดลองเคลือบเฉพาะ HPMC เป็นพอลิเมอร์ก่อกฟิล์มก่อน พบว่าสามารถทำการเคลือบได้ดีภายใต้สภาวะการทำงานของหม้อเคลือบฟิล์มที่ใช้ในการวิจัย แต่เมื่อยาบางส่วนเกิดการแตกเป็นฝา (Capping) ซึ่งอาจเกิดจากความชื้นที่สะสมในเม็ดยามากเกินไป จึงพิจารณาทำการอบยาเม็ดแกนก่อนการเคลือบ เพื่อเป็นการไล่ความชื้น ที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ซึ่งสามารถแก้ไขปัญหาดังกล่าวได้

เมื่อทำการเคลือบฟิล์มยาเม็ดโดยผสมพอลิเมอร์จากน้ำยางข้นกับ HPMC ดังสูตร F2-10 ซึ่งทำการปรับลดอัตราส่วนของตัวทำละลายอินทรีย์ที่ความเข้มข้นร้อยละ 60, 50, 40, 30, 25, และ 0 และปริมาณของ HPMC ที่ความเข้มข้นร้อยละ 1 และ 0.5 พบว่าการเปลี่ยนอัตราส่วนของตัวทำละลายอินทรีย์ยังไม่สามารถแก้ไขปัญหการจับตัวของเนื้อยางในตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มในขณะการเตรียมตำรับได้ ในทั้งสองระดับของ HPMC ผสม แต่พบว่าการที่สูตรตำรับมีส่วนผสมของตัวทำละลายอินทรีย์ผสมอยู่ด้วยนั้นมีส่วนเสริมให้เกิดการจับตัวของเนื้อยางในตำรับได้เร็วขึ้น ดังนั้น ในสูตร F11-12 จึงทดลองตัด HPMC ออกจากตำรับและปรับอัตราส่วนของตัวทำละลายอินทรีย์ ที่ร้อยละ 60 และ 25 พบว่ายังเกิดการจับตัวของเนื้อยางจนไม่สามารถทำการเคลือบเม็ดยาได้ แสดงให้เห็นว่าการผสม HPMC ในน้ำยางข้นในปริมาณที่ทำการทดสอบไม่ใช่ปัจจัยสำคัญในการเร่งให้เกิดการจับตัวเป็นก้อนของเนื้อยาง แต่คาดว่าปัญหาการจับตัวของเนื้อยางน่าจะเกิดจากตัวทำละลายอินทรีย์มากกว่า ดังนั้น ในการพัฒนาต่อไปจึงเลือกตัวการผสมตัวทำละลายอินทรีย์ออกไป

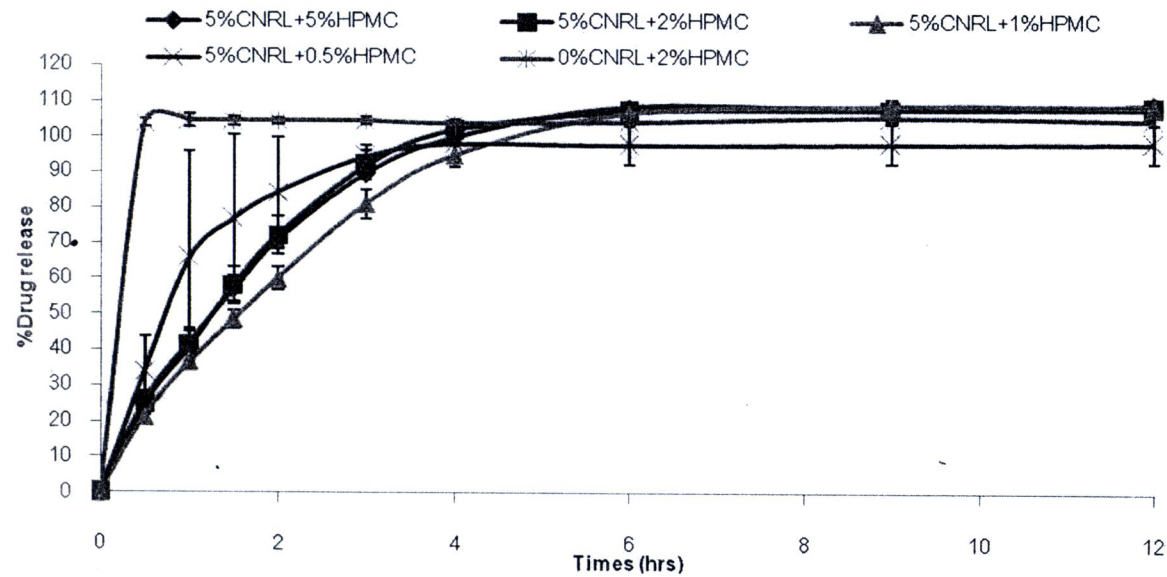
ตำรับ F13 นำพลาสติไซเซอร์ PEG6000 ออกจากตำรับเนื่องจากลักษณะการเกิดฟิล์มของ CNRL เกิดได้ง่ายอยู่แล้ว พบว่ายังเกิดการเกาะกลุ่มของก้อนเนื้อยางเล็กน้อย แต่ในขณะทำการเคลือบจะเกิดการจับกลุ่มของก้อนเนื้อยาง จนทำให้ไม่สามารถทำการเคลือบต่อได้

ตำรับ F14-15 นำ HPMC และ Anti adherence (Talc, TiO_2) ออกจากตำรับเพื่อพิจารณาส่วนประกอบในตำรับที่อาจเสริมให้เกิดการจับตัวของเนื้อยาง ซึ่งพบว่า Talcum อาจจะเป็นสาเหตุหลักในการทำให้เกิดการจับตัวของเนื้อยางในตำรับ และเมื่อใช้ TiO_2 พบว่าเนื้อยางมีความชอบกันเองมากกว่าที่จะจับบนผิวของเม็ดยา จึงเกิดเป็นกลุ่มของเนื้อยางในหม้อเคลือบ

การเติม Anti foam (Aerosil®) ลงในน้ำยาเคลือบในสูตร F16 พบว่าอาจเกิดการจับตัวเป็นก้อนเนือย่างได้เล็กน้อยเมื่อเตรียมสูตรตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์ม แต่สูตรตำรับสารเคลือบจะมีความหนืดที่เหมาะสมและมีฟองอากาศน้อยลง ดังนั้น จึงมีความเป็นไปได้ในการผสม Anti foam (Aerosil®) ลงในน้ำยาเคลือบได้ ส่วนการใช้ TEC เป็นพลาสติกไซเซอรในสูตร F17-19 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 5, 10, และ 20 ของ CNRL เพื่อหวังผลในการช่วยลดการจับตัวกันเองของเนื้อยางในขณะทำการเคลือบ พบว่าทั้งสามความเข้มข้นสามารถเตรียมได้โดยไม่เกิดการจับตัวของเนื้อยาง แต่ในระหว่างกระบวนการเคลือบยังเกิดการจับกันเองของเนื้อยางภายในหม้อเคลือบมากกว่าที่จะเกิดการเคลือบบนเม็ดยา เช่นเดียวกับการเติม TiO₂ ในตำรับเป็นร้อยละ 5 ในสูตร F20-21 เพื่อหวังผลในการเป็นสารกันเหนอะในตำรับ

ตำรับ F22-29 เมื่อทำการปรับปริมาณ HPMC และ CNRL ในตำรับพบว่าสามารถทำการเตรียมตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ โดยไม่เกิดการจับตัวของเนื้อยาง เมื่อทำการเคลือบนานจะเกิดการจับกันเองของเนื้อยาง และหลุดออกจากผิวของเม็ดยา ทำให้การเคลือบนานส่งผลลด % การเคลือบ ซึ่งสามารถปรับปรุงได้โดยการปรับปริมาณ HPMC และใช้ Aerosil® ในตำรับ F30-34 พบว่าสามารถเตรียมเป็นน้ำยาเคลือบฟิล์มได้ ความหนืดพอเหมาะ และไม่สามารถสังเกตเห็นการจับตัวของเนื้อยางในขณะทำการเคลือบ สามารถทำการเคลือบได้ดี แต่เมื่อความเข้มข้นของ HPMC ในตำรับน้อยลง (0.5%HPMC) การเคลือบฟิล์มจะเกิดได้ไม่สมบูรณ์ โดยสามารถสังเกตเห็นการบิ่นของฟิล์มที่เคลือบบนเม็ดยาได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อไม่มี HPMC ในน้ำยาเคลือบเลย จะจับตัวของเนื้อยางจนไม่สามารถทำการเคลือบได้

เมื่อน้ำยาเม็ดยาเคลือบในตำรับ F30-33 มาทำการทดสอบการปลดปล่อยยาไพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ เปรียบเทียบกับยาเม็ดยาเคลือบ HPMC เพียงอย่างเดียว พบว่าการปลดปล่อยยาลดลงอย่างชัดเจนเมื่อใช้พอลิเมอร์จากน้ำยางชันในการเคลือบยา โดยเมื่อมีสัดส่วนของ HPMC ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ผสมที่ละลายน้ำได้ ในปริมาณลดลง การปลดปล่อยก็จะช้าลงเล็กน้อยด้วย แต่เมื่อมีปริมาณ HPMC น้อยลงมากขึ้น จะเกิดการเคลือบของฟิล์มบนยาเม็ดยาได้ไม่สมบูรณ์ ทำให้เกิดการบิ่นของเม็ดยา และมีการปลดปล่อยที่เร็วขึ้น รวมถึงมีความแตกต่างในแต่ละเม็ดยาค่อนข้างสูง ดังแสดงในรูปที่ 12



รูปที่ 12 รูปแบบการปลดปล่อยยาไพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์จากยาเม็ดยาเคลือบฟิล์ม เมื่อมีปริมาณ HPMC ผสมที่แตกต่างกัน

สรุปผลการวิจัย

สามารถเตรียมสูตรตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์มโดยใช้น้ำยางชันเป็นสารก่อก่อฟิล์มในตำรับ โดยในการวิจัยได้ใช้ตัวยาโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์เป็นตัวยึดแบบ ในการศึกษารูปแบบในการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากระบบยาเม็ดเคลือบฟิล์ม และเลือกใช้ HPMC เป็นพอลิเมอร์ร่วม Titanium dioxide และ Talcum เป็นสารกันเหนอะ TEC และ PEG6000 เป็นพลาสติกไซเซอร์ Aerosil® เป็นสารป้องกันการเกิดฟอง และใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย ยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นเม็ดยาสีขาวอมเหลือง ผิวเรียบ ไม่เยิ้มเหลว ไม่เหนียวเหนอะหนะ ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาได้ประมาณ 3 ชั่วโมง แต่ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวยังมีปัญหาเกี่ยวกับการปลดปล่อยตัวยาสำคัญตามช่วงเวลาที่กำหนดไว้ ดังนั้นจึงควรมีการพัฒนาปรับปรุงสูตรตำรับดังกล่าวต่อไปเพื่อให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยปริมาณตัวยาสำคัญตามที่กำหนดไว้ได้

ข้อเสนอแนะ

- ปรับเปลี่ยนเครื่องมือเคลือบที่สามารถปรับอุณหภูมิของลมร้อนได้
- ทำการผสมกับพอลิเมอร์ผสมชนิดอื่นๆ เพื่อให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยของยาเม็ดเคลือบให้ช้าลงได้อีก เช่น พอลิเมทาไครเลต เอทิลเซลลูโลส เป็นต้น
- ศึกษาความเข้ากันได้กับส่วนประกอบอื่นๆ ที่อาจเติมลงในสูตรน้ำยาเคลือบได้เพิ่มเติม เช่น สารแต่งสี
- ศึกษาสมบัติเชิงกลของฟิล์มที่เคลือบติดบนเม็ดยา