

ชื่อโครงการ การออกแบบและประเมินยาเม็ดควบคุมเวลาในการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ที่เตรียมโดยวิธีการตอกเคลือบแห้ง

ชื่อผู้วิจัย รศ.ดร.ศรีสกุล สังข์ทองจีน¹
รศ.ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร²

หน่วยงานที่สังกัด ¹ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
²ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

หมายเลขโทรศัพท์ ¹055-961885, ²02-6448702

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยสาขาวิทยาศาสตร์เคมีและเภสัช

งบประมาณแผ่นดินประจำปี 2552 จำนวนเงิน สามแสนบาทถ้วน

ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี ตั้งแต่ 1 ธันวาคม 2551 ถึง 30 พฤศจิกายน 2552

การศึกษานี้เป็นการพัฒนายาเม็ดควบคุมเวลาในการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ที่เตรียมโดยอาศัยหลักการตอกเคลือบแห้ง ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาและสารทำให้เกิดความดันอยู่ภายในเคลือบด้วยชั้นเคลือบที่สามารถแตกตัวได้ด้วยวิธีตอกเคลือบแห้งโดยใช้เครื่องตอกไฮดรอลิก (hydraulic press) ยาต้นแบบที่ใช้ คือ theophylline มีการศึกษาผลของตัวแปรต่างๆ ในตำรับ เช่น ชนิดของสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ดแกน (microcrystalline cellulose (MCC), lactose) ชนิดของสารทำให้เกิดความดันในเม็ดแกน (สารช่วยแตกกระจายตัว, สารพองฟู) ปริมาณสารทำให้เกิดความดัน (30%, 50%, 100% w/w) ชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้เคลือบแห้ง (ethylcellulose (EC), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)) ปริมาณหรือระดับชั้นเคลือบแห้ง (150, 200, 250 %w/w) และชนิดของตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ผลการศึกษาพบว่ายาเม็ดพัลส์ที่เตรียมจากยาเม็ดแกนที่ใช้ MCC เป็นสารเพิ่มปริมาณมี lag time สั้นกว่ายาเม็ดพัลส์ที่เตรียมจากยาเม็ดแกนที่ใช้ lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ การใช้สารช่วยแตกกระจายตัว (croscarmellose sodium, Ac-Di-Sol[®]) เป็นสารทำให้เกิดความดันจะลด lag time ของยาเม็ดพัลส์ที่เคลือบด้วย EC เมื่อเทียบกับการใช้สารพองฟู (citric acid และ sodium bicarbonate) การเพิ่มปริมาณสารทำให้เกิดความดันมีแนวโน้มลด lag time ของยาเม็ดพัลส์และทำให้การปลดปล่อยตัวยารวดเร็วขึ้น ขณะที่การเพิ่มปริมาณหรือระดับของชั้นเคลือบแห้งจะเพิ่ม lag time ของยาเม็ดพัลส์เนื่องจากลดการซึมผ่านของตัวกลางเข้าสู่เม็ดแกน ยาเม็ดพัลส์ที่ใช้ HPMC (Methocel[®] E15LV) เป็นพอลิเมอร์ตอกเคลือบแห้งมี lag time สั้นกว่ายาเม็ดพัลส์ที่ใช้ EC เนื่องจาก HPMC มีการละลายและก่อก้อนมากกว่า ค่า lag time ของยาเม็ดพัลส์ที่ใช้ EC เป็นพอลิเมอร์ตอกเคลือบแห้งใน 0.1 N HCl มีแนวโน้มยาวกว่าใน pH 6.8 phosphate buffer USP เนื่องจากแรงดันการพองตัวของ croscarmellose sodium ในตัวกลางที่เป็นกรดมีค่าต่ำกว่า อย่างไรก็ตามพบว่ายาเม็ดพัลส์ที่ใช้ HPMC เป็นพอลิเมอร์ตอกเคลือบแห้งมีค่า lag time ใน 0.1 N HCl สั้นกว่า lag time ของยาเม็ดพัลส์ที่ใช้ EC ใน pH 6.8 phosphate buffer USP เนื่องจาก HPMC มีความสามารถในการละลายในกรดมากกว่า จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า lag time และการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดพัลส์ที่เตรียมโดยอาศัยหลักการตอกเคลือบแห้งสามารถปรับเปลี่ยนได้โดยการเปลี่ยนแปลงตัวแปรในตำรับ ยาเม็ดพัลส์ที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถปลดปล่อยตัวยาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนดตามต้องการจึงมีแนวโน้มที่จะสามารถนำไปใช้ในการปลดปล่อยตัวยาสำหรับยาชนิดต่างๆ เช่น ยาที่การออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กั่วง่วงเวลา และยาที่ถูกทำลายที่ตับสูง

Title Design and evaluation of time-controlled pulsatile release tablet prepared by dry coating compression

By Assoc.Prof.Dr.Srisagul Sungthongjeen¹
Assoc.Prof.Dr.Satit Puttipipatkachorn²

Affiliation ¹Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Naresuan University, Tel: 055-961885

²Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University,
Tel: 02-6448702

Financial support by National Research Council of Thailand 2009

From December 1, 2008 – November 30, 2009

The time-controlled pulsatile release tablets based on dry coating were developed in this study. The system consisted of core tablet containing drug and pressure inducing agent coated with rupturable coating by dry coating method using hydraulic press. The model drug used was theophylline. The effects of formulation variables such as type of filler in core tablets (microcrystalline cellulose (MCC), lactose), type of pressure inducing agent (superdisintegrant, effervescent agent), amount of pressure inducing agent (30%, 50%, 100% w/w), type of dry coating polymer (ethylcellulose (EC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)), amount of dry coating polymer (150, 200, 250 %w/w) and type of media on lag time and drug release were investigated. The results showed that the pulsatile tablet prepared by core tablet using MCC as a filler had shorter lag time than that prepared by core tablet using lactose as a filler. Using superdisintegrant (croscarmellose sodium, Ac-Di-Sol[®]) as pressure inducing agent seemed to decrease lag time of pulsatile tablet coated with EC comparing to that using effervescent agent (citric acid and sodium bicarbonate). Increasing amount of pressure inducing agent tended to reduce time to float and increase drug release while increasing amount or level of dry coating prolonged lag time according to a lower medium penetration through core tablet. The pulsatile tablet using HPMC (Methocel[®] E15LV) as a dry coating polymer showed shorter lag time than that using EC because of its higher dissolution and erosion. Lag time of pulsatile tablet using EC as dry coating in 0.1 N HCl was likely to be longer than that in pH 6.8 phosphate buffer USP because of the lower swelling pressure of croscarmellose sodium in acidic medium. However, it was found that the pulsatile tablet using HPMC as a dry coating polymer showed shorter lag time in 0.1 N HCl than that in pH 6.8 phosphate buffer USP according to the higher solubility of HPMC in acidic medium. The results from this study showed that lag time and drug release of pulsatile tablet prepared dry coating compression could be modified by formulation variables. Rapid release after the predetermined lag-time was achieved in the pulsatile release tablets developed in this study. This system has the potential to produce the desired pulsatile release for various drugs such as chronopharmacological drugs and drugs with high first pass metabolism.