



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ เรื่อง

การพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารในรูปแบบยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลแล็ก
Development of Intragastric Floating Drug Delivery System
Using Shellac-based Tablets

ชื่อผู้วิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร. สนทยา ลิ้มมัทวาภิรดี และคณะ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจาก

สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร ประจำปีงบประมาณ พ.ศ.2551-2552

ปีที่ดำเนินการเสร็จ พ.ศ. 2557

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณสถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่ได้สนับสนุนเงินทุนสำหรับงานวิจัยโครงการนี้ (ประจำปีงบประมาณ 2551-2552) รวมไปถึง สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย สำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษา แห่งชาติ และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่ได้สนับสนุนทุนเพิ่มเติม สถานที่ เครื่องมือ และอุปกรณ์ต่าง ๆ ในการวิจัย

ขอขอบคุณผู้ร่วมวิจัยและผู้ช่วยวิจัยทุกคนที่ได้ช่วยสนับสนุน จนกระทั่งงานวิจัยนี้สำเร็จลงไปได้ด้วยดี ดังมี รายนามต่อไปนี้

รศ. ดร. สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร

รศ. ดร. ชุตินา ลัมมัทวาริทธิ์

ศ. ดร. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์

รศ. ดร. มานี เหลืองธนะอนันต์

รศ. ดร. จุไรรัตน์ นันทานิช

นาย นพดล จงเจ็ดศักดิ์

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณครอบครัวของผู้วิจัย รวมทั้งผู้ร่วมงานทุกคนที่ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจตลอดเวลา ของการทำวิจัย

สนทยา ลัมมัทวาริทธิ์

หัวหน้าโครงการวิจัย

บทคัดย่อ

ชื่อโครงการ:	การพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารในรูปแบบยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลลิ่ง
ชื่อนักวิจัย:	รศ. ดร. สนทยา ลัมมัทวาทิธี รศ. ดร. ชูติมา ลัมมัทวาทิธี ศ. ดร. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ นาย นพดล จงเจตศักดิ์
หน่วยงานที่สังกัด	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
แหล่งอุดหนุนทุนวิจัย	สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2551-2552
ปีที่สำเร็จ:	2557

เซลลิ่งเป็นพอลิเมอร์จากธรรมชาติราคาถูก ที่หาได้ง่ายในไทยและมีสมบัติที่ดี คือ มีความทนต่อกรดและความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยยา ทำให้น่าสนใจในการพัฒนาต่อเนื่องเพื่อนำมาใช้ทดแทนพอลิเมอร์ที่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ ในการวิจัยครั้งนี้มีจุดมุ่งหมายในการพัฒนาเซลลิ่งเพื่อใช้เป็นสารก่อเมทริกซ์ในยาเม็ดออกฤทธิ์นานในรูปแบบลอยตัวในกระเพาะอาหาร โดยออกแบบให้ยาเม็ดมีลักษณะรูพรุนที่สามารถลอยตัวได้ทันที การศึกษาเริ่มจากการตรวจสอบสมบัติเซลลิ่งทั้งก่อนและหลังการให้ความร้อนที่อุณหภูมิต่างๆ ตามด้วยการเตรียมและประเมินผลยาเม็ดเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยเซลลิ่งทั้งชนิดที่มีรูพรุนและไม่มีรูพรุน ผลการศึกษาพบว่าสมบัติของเซลลิ่งหลายด้าน เช่น ความเป็นกรด ปริมาณตะกอน การหลอมเหลว เปลี่ยนแปลงเมื่อได้รับความร้อน ซึ่งแสดงถึงการเกิดพอลิเมอร์ไครเซชันระหว่างสายพอลิเมอร์ของเซลลิ่ง เมื่อนำเซลลิ่งไปเป็นส่วนประกอบของยาเม็ดพบว่า ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากเซลลิ่งชนิดไม่มีรูพรุนมีสมบัติต่างๆเปลี่ยนไป โดยมีความสัมพันธ์กับอุณหภูมิที่ใช้และการเกิดพอลิเมอร์ไครเซชันของเซลลิ่ง เช่น การเพิ่มขึ้นของความแข็ง เวลาในการแตกตัวที่นานขึ้น รวมไปถึงการปลดปล่อยยาที่ช้าลง ซึ่งแสดงถึงแนวโน้มที่ดีในการนำไปใช้ในรูปแบบยาออกฤทธิ์นาน การศึกษาต่อมาได้ใช้แอมโมเนียมคาร์บอเนตเป็นสารก่อรูพรุนในยาเม็ดเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยเซลลิ่ง พบว่าการเพิ่มขึ้นของแอมโมเนียมคาร์บอเนตในตำรับส่งผลให้ยาเม็ดมีความหนาแน่นน้อยกว่า 1.0 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรและทำให้ยาเม็ดลอยตัวทันทีใน 0.1 นอร์มอลไฮโดรคลอริก นอกจากนี้แล้วยังพบว่าการเพิ่มขึ้นของเซลลิ่งและปริมาณไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสในตำรับส่งผลให้เพิ่มระยะเวลาในการลอยตัวรวมถึงการควบคุมให้ยาปลดปล่อยได้นานมากกว่า 12 ชั่วโมง ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้เซลลิ่งสำหรับเป็นสารก่อเมทริกซ์ในระบบยาเม็ดชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร

คำสำคัญ: เซลลิ่ง / ยาเม็ด / ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร

ABSTRACT

Research Title	Development of Intra gastric Floating Drug Delivery System Using Shellac-based Tablets
Researcher	Assoc. Prof. Dr. Sontaya Limmatvapirat Assoc. Prof Dr. Chutima Limmatvapirat Prof. Dr.Pornsak Sriamornsak Mr. Noppadol Chongjersak
Office	Faculty of Pharmacy, Silpakorn University
Research Grants	Silpakorn University Research and Development Institute, Year 2008-2009
Year	2014

Shellac is a natural polymer which is abundantly available in Thailand. It demonstrates some interesting properties including acid resistance and ability for controlled drug release therefore could be further developed as a good candidate for substitution of imported expensive polymers. The purpose of this study was to explore the possibility of applying shellac as a matrix forming agent for sustained release tablets intended for intragastric floating. The properties of shellac, before and after annealing at various temperatures, were investigated. The matrix tablets containing shellac were also prepared and comparatively evaluated for the tablet properties. The results showed that the properties of shellac; including acid value, insoluble solid, and thermal properties, were changed after annealing process, indicating the polymerization of shellac. The properties of non-porous matrix tablets containing shellac also changed after heating. As increasing annealing temperatures, the hardness and disintegration time were increased. The more sustained drug release was also observed at increased temperature, suggesting that the polymerization of shellac should also affect the tablet properties. The fabrication of porous matrix tablets was successfully achieved by incorporation of ammonium carbobate as a pore forming agent. The porous matrix tablets immediately floated after the density was decreased to lower than 1.0 g/cm^3 . In addition, the prolonged floating time and more sustained drug release up to 12 h were observed after increasing amount of shellac and hydroxylpropyl methylcellulose, suggesting the potential application of shellac as a matrix forming agent for floating drug delivery.

Keywords: Shellac/ Tablets/ Intra gastric floating drug delivery

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	iii
หน้า	v
สารบัญรูป	vii
สารบัญตาราง	ix
บทนำ	1
1. ครั้งและผลิตภัณฑ์จากครั้ง	1
2. เซลล์เล็ก	4
2.1. องค์ประกอบและประเภทของเซลล์เล็ก	4
2.2. สมบัติของเซลล์เล็ก	5
3. ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร	6
วิธีดำเนินการวิจัย	10
1. การตรวจสอบสมบัติพื้นฐานของเซลล์เล็ก	10
1.1. ค่าความเป็นกรด (acid value, AV)	10
1.2. ปริมาณตะกอน (insoluble solid, IS)	10
1.3. ปริมาณความชื้น (loss on drying, LOD)	10
1.4. พูเรียทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (FTIR spectroscopy)	10
1.5. ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมทรี (differential scanning calorimetry, DSC)	10
1.6. กล้องจุลทรรศน์ชนิดแท่นความร้อน (hot stage microscopy)	11
1.7. การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของผง (powder X-ray diffractometry, PXRD)	11
1.8. นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี (nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy)	11
2. การศึกษาผลของความร้อนต่อสมบัติของเซลล์เล็ก	11
2.1. กระบวนการให้ความร้อน (annealing process)	11
2.2. การประเมินผลสมบัติของเซลล์เล็กภายหลังการให้ความร้อน	11
3. การพัฒนาตำรับยาเม็ดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์ (sustained release matrix tablet) ที่ประกอบด้วยเซลล์เล็ก	11
3.1. สูตรตำรับและการเตรียม	11
3.2. การศึกษาผลของความร้อนต่อสมบัติของยาเม็ด	12
3.3. การประเมินสมบัติของยาเม็ด	12
4. การพัฒนาตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร (floating matrix tablet) ที่ประกอบด้วยเซลล์เล็ก	13
4.1. สูตรตำรับยาเม็ด	13
4.2. กระบวนการเตรียมยาเม็ด	14

4.3. การประเมินผลยาเม็ดชนิดลอยตัวที่ประกอบด้วยเซลเล็ก	14
ผลการวิจัย	16
1. การศึกษาสมบัติพื้นฐานของเซลเล็ก	16
2. การศึกษาผลของความร้อนต่อสมบัติของเซลเล็ก	20
3. การพัฒนาตำรับยาเม็ดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์ (sustained release matrix tablet) ที่ประกอบด้วยเซลเล็ก	23
3.1. สูตรตำรับและการเตรียมยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์	23
3.2. สมบัติของยาเม็ดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์	24
4. การพัฒนาตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร (floating matrix tablet) ที่ประกอบด้วยเซลเล็ก	44
4.1. สูตรตำรับและการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารที่ประกอบด้วยเซลเล็ก	44
4.2. การประเมินสมบัติของยาเม็ดก่อนการอบ	45
4.3. การประเมินสมบัติของยาเม็ดภายหลังการอบ	45
บทสรุป	63
เอกสารอ้างอิง	64
Output ของโครงการ	71
ประวัตินักวิจัย	73

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 แมลงครึ่ง.....	1
รูปที่ 2 ครึ่งดิบ.....	2
รูปที่ 3 ครึ่งเม็ด.....	2
รูปที่ 4 เซลล์เล็ก.....	3
รูปที่ 5 ครึ่งแผ่น.....	3
รูปที่ 6 โครงสร้างทางเคมีของ พอลิเอสเทอร์ (a) และ เอสเทอร์เดี่ยว (b).....	4
รูปที่ 7 แนวความคิดในการออกแบบระบบลอยตัว	8
รูปที่ 8 พูรีयरทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกตรัมของเซลล์เล็ก.....	17
รูปที่ 9 DSC curve ของเซลล์เล็ก	18
รูปที่ 10 ภาพถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิดแท่นความร้อนของเซลล์เล็กก่อนและหลังการหลอมเหลว.....	18
รูปที่ 11 PXRD pattern ของเซลล์เล็ก	19
รูปที่ 12 ^1H NMR spectrum ของเซลล์เล็ก	19
รูปที่ 13 DSC curves ของเซลล์เล็กก่อนอบ (a) และภายหลังการอบที่ 40 (b), 60 (c), 80 (d) และ 100 องศาเซลเซียส (e) ตามลำดับ	21
รูปที่ 14 ภาพถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิดแท่นความร้อนของเซลล์เล็กก่อนอบ (a) และภายหลังการอบที่ 40 (b), 60 (c), 80 องศาเซลเซียส (d) ตามลำดับ	22
รูปที่ 15 ค่าความเป็นกรดและปริมาณตะกอนของเซลล์เล็กภายหลังการอบที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน	23
รูปที่ 16 ผลของปริมาณเซลล์เล็ก และความร้อนต่อความแข็งของยาเม็ด	27
รูปที่ 17 ร้อยละโดยน้ำหนักของยาเม็ดที่หายไปหลังการทดสอบการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล เป็นระยะเวลา 120 นาที ทั้งก่อนและหลังอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส.....	29
รูปที่ 18 ร้อยละโดยน้ำหนักของยาเม็ดที่หายไปหลังจากการทดสอบการแตกตัวใน สารละลายบัฟเฟอร์ ฟิเอช 6.8 เป็นระยะเวลา 180 นาที ทั้งก่อนและหลังอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส.....	30
รูปที่ 19 ร้อยละโดยน้ำหนักของยาเม็ดที่หายไปหลังจากการทดสอบการแตกตัวในสารละลายทั้งสองชนิด ระยะเวลา รวม 300 นาที ทั้งก่อนและหลังอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส.....	30
รูปที่ 20 การปลดปล่อยยาต่อเนื่องในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล ฟิเอช 1.2 และสารละลาย บัฟเฟอร์ pH 6.8 ของยาเม็ดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการให้ความร้อน.....	36
รูปที่ 21 การปลดปล่อยยาต่อเนื่องในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล ฟิเอช 1.2 และสารละลาย บัฟเฟอร์ pH 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส	37
รูปที่ 22 การปลดปล่อยยาต่อเนื่องในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล ฟิเอช 1.2 และสารละลาย บัฟเฟอร์ pH 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส	37
รูปที่ 23 การปลดปล่อยยาต่อเนื่องในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล ฟิเอช 1.2 และสารละลาย บัฟเฟอร์ pH 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส	38

รูปที่ 24 การปลดปล่อยยาในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล พีเอช 1.2 ของยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลลูล์และกรอบที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน	40
รูปที่ 25 การปลดปล่อยยาในบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ของยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลลูล์และกรอบที่อุณหภูมิต่างๆ กัน	41
รูปที่ 26 ภาพถ่าย SEM ของยาเม็ดก่อนและหลังการอบของสูตรตำรับ F1-F4.....	47
รูปที่ 27 ภาพถ่าย SEM ของยาเม็ดก่อนและหลังการอบของสูตรตำรับ F5-F8.....	48
รูปที่ 28 ภาพถ่าย X-ray CT scan ของยาเม็ดภายหลังการอบของสูตร F1 และ F4	49
รูปที่ 29 ผลของปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนตต่อความหนาแน่นของยาเม็ดก่อนและหลังการอบ (เปรียบเทียบกับสูตร F1, F2, F3 และ F4)	50
รูปที่ 30 ผลของปริมาณเซลลูล์ต่อความหนาแน่นของยาเม็ดก่อนและหลังการอบ (เปรียบเทียบกับ F4, F5, F6 ปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนตร้อยละ 30 โดยน้ำหนัก).....	51
รูปที่ 31 ผลของปริมาณ HPMC ต่อความหนาแน่นของยาเม็ดก่อนและหลังการอบ (เปรียบเทียบกับ F4, F7, F8 ปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนตร้อยละ 30 โดยน้ำหนัก).....	51
รูปที่ 32 ผลของปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนตต่อการเปลี่ยนแปลงความแข็งของยาเม็ดภายหลังการอบ.....	53
รูปที่ 33 ผลของปริมาณเซลลูล์ต่อการเปลี่ยนแปลงความแข็งของยาเม็ดภายหลังการอบ.....	53
รูปที่ 34 ผลของปริมาณ HPMC ต่อการเปลี่ยนแปลงความแข็งของยาเม็ดภายหลังการอบ	54
รูปที่ 35 ภาพถ่าย MRI ของยาเม็ดภายหลังจุ่มใน 0,1 นอร์มัลไฮโดรคลอริกเป็นเวลาต่างกัน	58
รูปที่ 36 ผลของปริมาณเซลลูล์ต่อการปลดปล่อยยาใน 0.1 นอร์มัลไฮโดรคลอริก พีเอช 1.2	59
รูปที่ 37 ผลของปริมาณสารก่อรูพรุนต่อการปลดปล่อยยาใน 0.1 นอร์มัลไฮโดรคลอริก พีเอช 1.2.....	60
รูปที่ 38 ผลของปริมาณไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสต่อการปลดปล่อยยาใน 0.1 นอร์มัลไฮโดรคลอริก	60
รูปที่ 39 กลไกการควบคุมการลอยตัวและปลดปล่อยยาของยาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยเซลลูล์	62

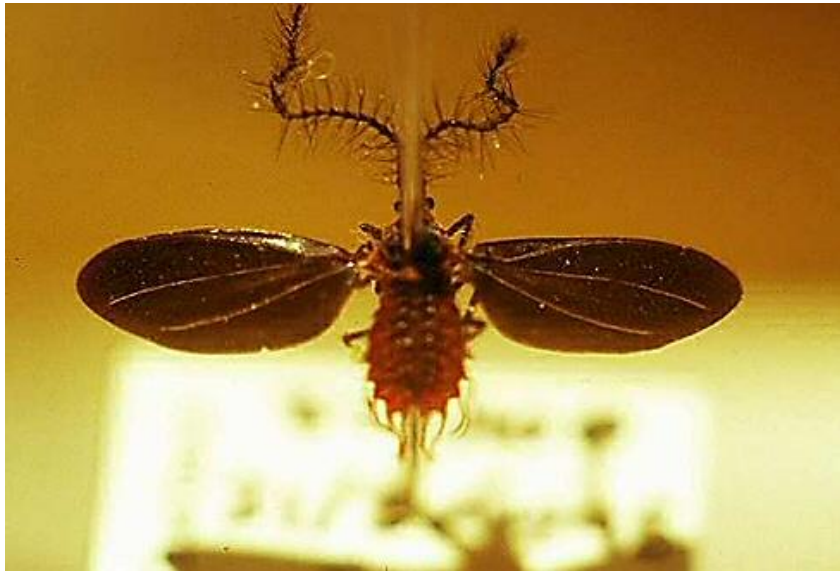
สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	ข้อกำหนดตามมาตรฐาน USP 29.....	5
ตารางที่ 2	สูตรตำรับของยาเม็ดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยเซลลูลอส (mg/tab)	12
ตารางที่ 3	สูตรตำรับของยาเม็ดชนิดละลายตัวที่ประกอบด้วยเซลลูลอส (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก).....	14
ตารางที่ 4	สมบัติทั่วไปของเซลลูลอส	16
ตารางที่ 5	น้ำหนักเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส.....	24
ตารางที่ 6	ความหนาเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส.....	25
ตารางที่ 7	เส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส.....	25
ตารางที่ 8	ความแข็งเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส.....	26
ตารางที่ 9	ระยะเวลาการแตกตัวของยาเม็ด และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล (n=6)	28
ตารางที่ 10	ระยะเวลาการแตกตัวของยาเม็ด และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส ในสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 (n=6).....	28
ตารางที่ 11	ภาพถ่ายก่อนและหลังทดสอบการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล และสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ของยาเม็ดที่ไม่ได้ผ่านการอบ	32
ตารางที่ 12	ภาพถ่ายก่อนและหลังทดสอบการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล และสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่ 40 องศาเซลเซียส.....	33
ตารางที่ 13	ภาพถ่ายก่อนและหลังทดสอบการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล และสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่ 60 องศาเซลเซียส.....	34
ตารางที่ 14	ภาพถ่ายก่อนและหลังทดสอบการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล และสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่ 80 องศาเซลเซียส.....	35
ตารางที่ 15	curve fitting การปลดปล่อยยาในสารละลาย 0.1 N HCl ด้วยแบบจำลองต่างกัน.....	42
ตารางที่ 16	Curve fitting การปลดปล่อยยาในบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ด้วยแบบจำลองต่างกัน	43
ตารางที่ 17	สมบัติของยาเม็ดก่อนการอบ	45
ตารางที่ 18	ผลของ (a) ปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนต (b) ปริมาณเซลลูลอส และ (c) ปริมาณไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ต่อลักษณะการละลายตัวของยาเม็ดภายหลังการอบ	56

บทนำ

1. ครั่งและผลิตภัณฑ์จากครั่ง

ครั่งเป็นสารเรซินธรรมชาติซึ่งขับถ่ายออกจากตัวแมลงครั่ง ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งเป็นแมลงในวงศ์ Lacciferidae แมลงครั่งเดิมมีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Tachardia lacca* ตามชื่อผู้ค้นพบคนแรกเมื่อปี พ.ศ. 2252 และต่อมาได้เปลี่ยนชื่อเป็น *Coccus lacca* และ *Kerria lacca* ตามลำดับ [1, 2] แมลงครั่งอาศัยอยู่ตามกิ่งไม้ ทำรังเป็นยางแข็งหุ้มกิ่งไม้ไว้เพื่อป้องกันตนเองให้พ้นภัย ใช้ปากดูดเจาะเข้าไปในกิ่งของต้นไม้เพื่อดูดน้ำเลี้ยงกินเป็นอาหาร และขับถ่ายเรซินออกมาเพื่อห่อหุ้มตัวเป็นเกราะป้องกันอันตรายจากสิ่งแวดล้อมภายนอก ครั่งหรือเรซินที่ขับถ่ายออกมาจากแมลงครั่งในตอนแรกมีลักษณะนิ่มเหนียวสีเหลืองทอง แต่เมื่อสัมผัสกับอากาศนาน ๆ จะแข็งและมีสีน้ำตาล ครั่งจะถูกนำไปแปรรูปเป็นผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ รวมถึงเซลล์ที่ทำมาใช้ในการอุตสาหกรรมประเภทต่าง ๆ ด้วย



รูปที่ 1 แมลงครั่ง

ที่มา : Kite Musical Instruments and Aeolian Musical Instruments, [Shellac](http://www.windmusik.com/html/kitplante/schellac.htm#Sh) [Online], accessed 8 May 2010. Available from <http://www.windmusik.com/html/kitplante/schellac.htm#Sh>

ประเทศไทยมีการเพาะเลี้ยงแมลงครั่งมากในหลายจังหวัดทางภาคเหนือตอนบน เช่น ลำปาง ลำพูน น่าน พะเยา เชียงใหม่ พะเยา เชียงราย แพร่ และสุโขทัย เป็นต้น ภาคเหนือตอนล่าง เช่น กำแพงเพชร และนครสวรรค์ นอกจากภาคเหนือแล้วยังมีการเลี้ยงแมลงครั่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เช่น อุบลราชธานี ขอนแก่น อุดรธานี นครพนม ร้อยเอ็ด มหาสารคาม เลย หนองคาย สกลนคร ศรีสะเกษ และบุรีรัมย์ เป็นต้น อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีแนวโน้มของการเพาะเลี้ยงครั้งลดลง เช่น ภาคตะวันออกเฉียงเหนือจะมีการเพาะเลี้ยงครั้งมากในจังหวัดขอนแก่นในอำเภอชนบท หรืออำเภอน้ำพอง เป็นต้น การเลี้ยงครั้งนั้นนิยมใช้พืชในวงศ์ถั่ว (Leguminosae) โดยต้นไม้มักใช้เลี้ยงแมลงครั่งให้ได้ผลผลิตได้แก่ ก้ามปู ปันแถ สะแกนา ไทร พะยูง ถั่วแระ ตะคร้อ ทองกวาว พุทรา สีสียดเทศ พะยอมดง แดงกวา คาง เปล้า กางขี้มอด มะเดื่ออุทุมพร รัง มะค่าไก่ ฉนวน มะแฮะนก เครือกำกาย ปอ และพุทราป่า

เป็นต้น ต้นไม้ที่มีความเหมาะสมต่อการเลี้ยงครั่งต้องมีสมบัติของน้ำเลี้ยงที่เหมาะสม โดยมีค่าความเป็นกรดต่างประมาณ 5.8-6.0 และมีความหนาแน่นประมาณ 0.14-0.173 มวลต่อปริมาตร ควรเป็นต้นไม้ที่มีอายุ 4-5 ปี ขึ้นไป [3, 4]

ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากครั่งมีหลายประเภทตามกระบวนการในการแปรรูป ได้แก่ ครั่งดิบ ครั่งเม็ด ครั่งแผ่น และเซลแล็ก ดังมีรายละเอียดต่อไปนี้ [5, 6]

ครั่งดิบ (stick lac) เป็นครั่งที่กะเทาะ แกะ หรือชูดออกจากกิ่งของต้นไม้ที่ใช้เลี้ยงแมลงครั่ง ดังแสดงในรูปที่ 2 ครั่งดิบจะมีสิ่งเจือปนอยู่หลายอย่าง เช่น ชัน สีครั่ง ขี้ผึ้ง ซากของแม่ครั่งที่ตาย และเศษกิ่งหรือเปลือกไม้ ครั่งดิบมีส่วนของยางครั่งหรือเรซิน (70-80 เปอร์เซ็นต์) ขี้ผึ้ง (6-7 เปอร์เซ็นต์) สีครั่ง (4-8 เปอร์เซ็นต์) สิ่งเจือปน (15-25 เปอร์เซ็นต์) น้ำ (3.5 เปอร์เซ็นต์) และองค์ประกอบอื่นๆ (12.5 เปอร์เซ็นต์)



รูปที่ 2 ครั่งดิบ

ครั่งเม็ด (seed lac) ดังแสดงในรูปที่ 3 เป็นการนำครั่งดิบที่มีการย่อยขนาดให้เล็กลงมาแยกสิ่งเจือปนออกโดยการตำหรือบดครั่งดิบให้แตกออกเป็นก้อนหยาบ ๆ หลังจากนั้นนำไปร่อนผ่านตะแกรงแยกเศษไม้ และนำเอาครั่งที่ได้ไปล้างน้ำ จะได้ผลพลอยได้ที่เป็นน้ำครั่งที่มีสีแดง ซึ่งจะนำไปย้อมผ้าได้ การล้างครั่งจะล้างจนกระทั่งน้ำใส จากนั้นนำเอาครั่งเม็ดที่ได้ออกตากในที่ร่มที่มีลมพัดผ่านตลอดเวลา ขนาดของครั่งเม็ดประมาณ 10 เมช (mesh) และมีความชื้นประมาณ 8-13 เปอร์เซ็นต์ โดยมากแล้วครั่งเม็ดจะถูกส่งไปจำหน่ายที่ประเทศสหรัฐอเมริกา อังกฤษ เยอรมนี และญี่ปุ่น [1]



รูปที่ 3 ครั่งเม็ด

เซลแล็ก (shellac) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ทำมาจากครั่งดิบและครั่งเม็ด (รูปที่ 4) มีลักษณะเป็นแผ่นบางใส มีสีตั้งแต่สีเหลืองเข้มจนถึงสีน้ำตาลแก่ เซลแล็กเตรียมจากการนำครั่งดิบบรรจุในถุงผ้า จากนั้นจึงให้ความร้อนจนครั่งหลอมเหลว บิดถุงผ้าให้แน่นเข้าเรื่อย ๆ เมื่อครั่งที่หลอมเหลวจะค่อย ๆ ซึมออกจากถุงผ้า ใช้มีดหรือวัสดุปาดเนื้อครั่งที่ซึมออกมาใส่

ในภาชนะที่อังด้วยไอน้ำ ความร้อนจากไอน้ำจะช่วยให้เนื้อครั่งอ่อนตัวลง นำเนื้อครั่งที่อ่อนตัวแล้วตัวมายืดออกเป็นแผ่นบาง ปล่อยทิ้งไว้ให้เย็น เมื่อครั่งเย็นตัวลงจะแข็ง จากนั้นจึงหักแผ่นครั่งออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ เรียกว่า เชลแล็ก ครั่งเม็ด 100 กรัม จะเตรียมเป็นเชลแล็กได้ประมาณ 87 กรัม [1, 5]



รูปที่ 4 เชลแล็ก

ครั่งแผ่น (button lac) หรือ ครั่งกระดุม ดังแสดงในรูปที่ 5 เป็นผลิตภัณฑ์จากครั่งที่ได้จากการนำครั่งดิบหรือครั่งเม็ด มาทำให้เหลวด้วยความร้อนและหยอดทำเป็นแผ่นกลม ลักษณะคล้ายกระดุม มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 3 นิ้ว และหนาประมาณเศษหนึ่งส่วนสี่นิ้ว วิธีการทำครั่งแผ่นคล้ายกับการทำเชลแล็ก แต่จะหยอดครั่งที่หลอมเหลวด้วยความร้อน ลงไปบนแผ่นเหล็กหน้าเรียบที่สะอาดและขัดเป็นเงา เมื่อทิ้งไว้ให้เย็น จะได้ครั่งแผ่นตามต้องการ



รูปที่ 5 ครั่งแผ่น

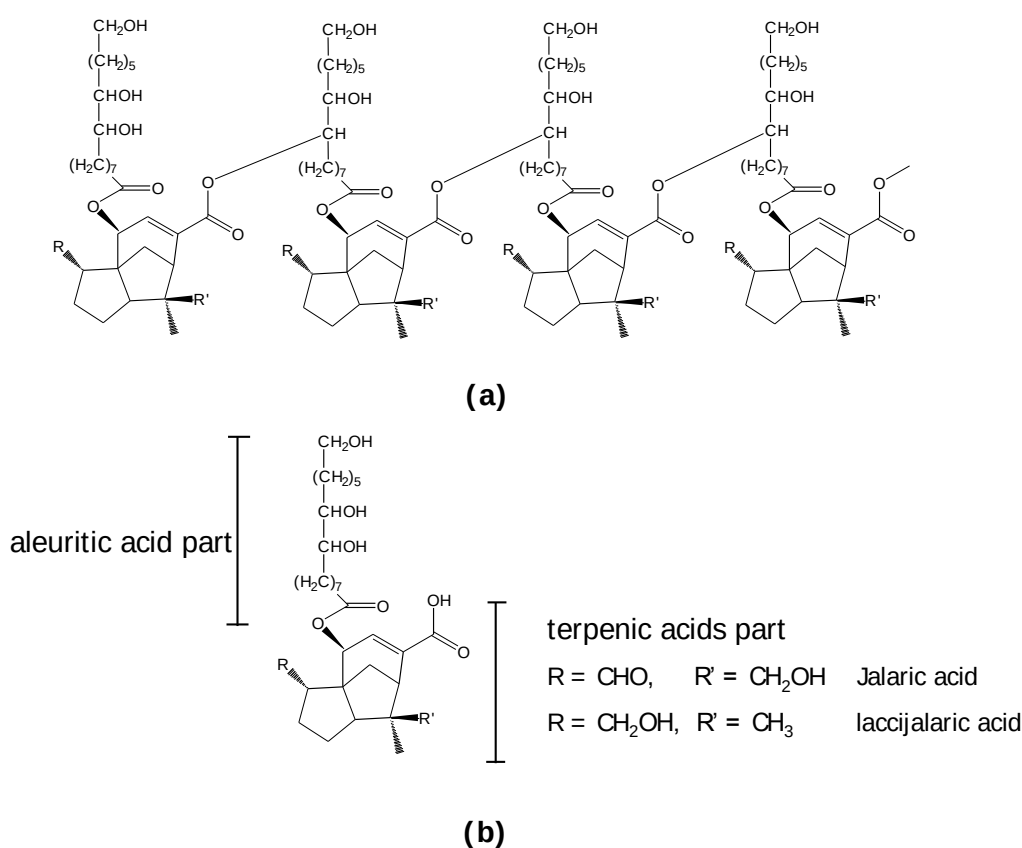
ที่มา : Jharkhand State Co-operative Lac Marketing and Procurement Federation Ltd., Our Products Information: Button Lac [Online], accessed 8 May 2010. Available from <http://jascolampf.com/ProductSnaps.aspx>

ในส่วนของอุตสาหกรรมยานั้น ผลิตภัณฑ์จากครั่งที่นำมาใช้มากที่สุดคือ เชลแล็ก ซึ่งจะกล่าวถึงในรายละเอียดเพิ่มเติมต่อไป

2. เซลล์เล็ก

2.1. องค์ประกอบและประเภทของเซลล์เล็ก

ครั้งดิบ ประกอบด้วยยางครั้ง ขี้ผึ้ง สีสครั้ง รวมทั้งสารเจือปนต่าง ๆ เมื่อผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์มากขึ้นจะได้เซลล์เล็ก ซึ่งมีองค์ประกอบส่วนใหญ่เป็นยางครั้งที่มีขี้ผึ้งและความชื้นปะปนอยู่ โดยมีสารอื่นเจือปนอยู่น้อยมาก ในส่วนของยางครั้งจะประกอบด้วยส่วนผสมของเรซินแข็ง (hard resin) ที่ประกอบด้วยพอลิเอสเทอร์ (polyesters) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ค่อนข้างสั้น และเรซินอ่อน (soft resins) ที่ประกอบด้วยเอสเทอร์เดี่ยว (single esters) หลายชนิด เมื่อทำการย่อยสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) ส่วนของยางครั้งจะพบส่วนผสมของกรดไขมันไฮดรอกซี (hydroxy fatty acid) ได้แก่ อะลูริติกแอซิด (aleuritic acid) และเทอร์เพนิกแอซิด (terpenic acids) ซึ่งประกอบด้วยสารหลายชนิดโดยสารที่มีอยู่มากได้แก่ จาลาริกแอซิด (jalaric acid) และแล็กซีจาลาลิกแอซิด (laccijalaric acid) ดังโครงสร้างทางเคมีในรูปที่ 6 [6]



รูปที่ 6 โครงสร้างทางเคมีของ พอลิเอสเทอร์ (a) และ เอสเทอร์เดี่ยว (b)

เซลล์เล็กที่ใช้ทางยาสามารถจำแนกได้เป็น 4 ประเภทตามเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (USP) [7] คือ orange shellac, dewaxed orange shellac, regular bleached shellac และ refined bleached shellac ซึ่งจะแตกต่างกันในแง่ของการฟอกสี รวมทั้งการสกัดแยก wax ออกไป โดยเซลล์เล็กแต่ละชนิดจะมีข้อกำหนดตามมาตรฐาน USP 29 แตกต่างกันไป ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อกำหนดตามมาตรฐาน USP 29

Specifications	Orange shellac	Dewaxed orange shellac	Regular bleached shellac	Refined bleached shellac
Identification	+	+	+	+
Acid value	68-76	71-79	73-89	75-91
Loss on drying	≤ 2 %	≤ 2 %	≤ 6 %	≤ 6 %
Arsenic	1.5 ppm	1.5 ppm	1.5 ppm	1.5 ppm
Heavy metal	0.001 %	0.001 %	0.001 %	0.001 %
Wax	≤ 5.5 %	≤ 0.2%	≤ 5.5 %	≤ 0.2 %
Rosin	—	—	—	—

สำหรับเซลแล็กที่นำไปใช้ประโยชน์ในทางอื่นนั้น ก็จะแบ่งเกรดคล้ายกัน คือแบ่งตามการฟอกสี และปริมาณ wax เช่นเดียวกัน นอกจากนี้อาจมีการแบ่งให้ละเอียดยิ่งขึ้นตามกระบวนการผลิต เช่น hand-made shellac, machine-made shellac หรือแบ่งตามความเข้มของสี ซึ่งจะมีความสำคัญต่อการนำไปใช้ในงานเคลือบเฟอร์นิเจอร์ เช่น orange, lemon yellow, almost blonde, blonde และ super blonde ที่มีสีจางลง ตามลำดับ [8]

2.2. สมบัติของเซลแล็ก

เซลแล็กมีสมบัติที่น่าสนใจในหลายด้าน ได้แก่

(1) การซึมผ่านไอน้ำที่ต่ำ โดยทั่วไปสารที่ใช้เตรียมฟิล์มเพื่อป้องกันความชื้น ควรมีค่าการซึมผ่านไอน้ำที่ต่ำ จากการศึกษาการซึมผ่านไอน้ำของฟิล์มที่เตรียมจากเซลแล็กเปรียบเทียบกับฟิล์มที่เตรียมจากเซลลูโลสอะซีเตททาเลต (cellulose acetate phthalate) และ Eudragit[®] S พบว่าฟิล์มที่เตรียมจากเซลแล็กให้ค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านไอน้ำต่ำที่สุด [9] สมบัติข้อนี้เป็นเหตุผลสำคัญที่ในอดีตนิยมใช้เซลแล็กเตรียมฟิล์มเพื่อการป้องกันความชื้น

(2) การละลายที่ขึ้นอยู่กับพีเอช เซลแล็กประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีหมู่คาร์บอกซิลิก จึงมีสมบัติไม่ละลายที่พีเอชต่ำ แต่จะละลายได้ดีขึ้นเมื่อพีเอชสูงขึ้น โดยเซลแล็กจะเริ่มละลายได้ที่พีเอชประมาณ 7 [10] ส่งผลให้เซลแล็กไม่แตกตัวในสภาวะกรดในกระเพาะอาหาร จึงสามารถนำเซลแล็กมาใช้เคลือบเม็ดยาเพื่อการนำส่งยาสู่ลำไส้ได้

(3) ความสวยงามของฟิล์ม ฟิล์มที่เตรียมจากเซลแล็กจะมีค่าดัชนีหักเห (refractive index) ที่ค่อนข้างสูง (1.521-1.527) สามารถสะท้อนแสงได้ดี ทำให้ได้ฟิล์มที่มีสมบัติเงางาม [11] สมบัติข้อนี้เสริมประโยชน์ในแง่ความสวยงามของผลิตภัณฑ์ที่ถูกเคลือบ เช่น การใช้เซลแล็กเคลือบชิ้นงานเฟอร์นิเจอร์ และเครื่องดนตรีบางชนิด รวมทั้งการใช้เซลแล็กเคลือบผลไม้บางชนิด เพื่อเพิ่มความเงางามและความสดใหม่ของผลไม้

(4) การนำความร้อนและไฟฟ้าที่ต่ำ เซลแล็กมีค่าการนำความร้อน (thermal conductivity) ที่ค่อนข้างต่ำประมาณ 0.24 วัตต์เมตร⁻¹ องศาเซลเซียส⁻¹ [11] (ทองแดงและแก้วมีค่าเท่ากับ 401 และ 1 วัตต์ เมตร⁻¹ องศาเซลเซียส⁻¹ตามลำดับ [12]) นอกจากนี้แล้วยังมีการนำไฟฟ้าที่ต่ำมีความเป็นฉนวนที่ดี โดยปกติวัตถุที่จัดว่านำไฟฟ้าได้จะมีความต้านทานพื้นผิว (surface resistivity) ต่ำกว่า 10¹⁰ โอห์ม และจะจัดว่าเป็นฉนวนถ้ามีค่ามากกว่า 10¹² โอห์ม ยกตัวอย่างเช่น ทองแดง ฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเอทิลีน (polyethylene) และเทฟลอน (teflon) จะมีค่าความต้านทานพื้นผิวต่ำกว่า 1, เท่ากับ 10¹² และมากกว่า 10¹⁶ โอห์ม ตามลำดับ [13] ในกรณีของฟิล์มที่เตรียมจากเซลแล็กมีค่าความต้านทานพื้นผิวเท่ากับ 2.2×10¹⁴ โอห์ม จากสมบัติในข้อนี้สามารถนำเซลแล็กไปใช้เป็นฉนวนสำหรับทำสายไฟ รวมถึงอุปกรณ์ต่าง ๆ ที่ป้องกันการนำไฟฟ้า

(5) ความสามารถในการยึดเกาะผิวที่เคลือบและความทนทานต่อการถูกขีดข่วน เซลล์สามารถยึดติดกับผิวของวัสดุได้เกือบทุกชนิด ยกเว้นพื้นผิวของสารบางชนิด เช่น เทฟลอนหรือวัสดุที่ถูกเคลือบด้วยซิลิโคน ดังนั้นจึงสามารถนำเซลล์ไปเคลือบและทำให้มีการยึดติดกับชิ้นงานได้ดีและเป็นเวลานาน โดยอาจมีแรงยึดเกาะที่แตกต่างกันไปได้บ้างขึ้นอยู่กับชนิดของวัสดุ ตัวอย่าง เช่น เซลล์ก็มีแรงยึดเกาะกับทองแดงประมาณ 3,300 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว [11] นอกจากนี้เซลล์ก็ยังค่อนข้างทนทานต่อการขีดข่วน จึงช่วยป้องกันพื้นผิวที่เคลือบได้

จากสมบัติดังกล่าวข้างต้นทำให้มีการนำเซลล์ไปประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมหลายประเภท เช่น อุตสาหกรรมยา และในทางการแพทย์ เพื่อใช้ในการเคลือบยา ใช้เป็นส่วนผสมของเครื่องสำอางและสารที่ใช้ทางทันตกรรม อุตสาหกรรมอาหารโดยใช้เคลือบอาหารบางประเภท อุตสาหกรรมเกษตรโดยใช้เคลือบผลไม้ รวมถึงงานเคลือบไม้ เพื่อใช้ในการทำเฟอร์นิเจอร์ เป็นต้น สำหรับอุตสาหกรรมยานั้นเซลล์ถูกนำมาใช้โดยมีวัตถุประสงค์หลัก 2 ประการ คือ เพื่อหวังผลในการป้องกันการซึมผ่านของน้ำ เช่น ในกรณีของการเคลือบในขั้นตอน sealing เพื่อป้องกันไม่ให้น้ำเข้าไปในเม็ดยา ในกระบวนการเคลือบยาเม็ดยาน้ำตาล [14] หรือการเคลือบยาเม็ดเพื่อกลบกลิ่นหรือรสที่ไม่ดี [15] และการเคลือบเพื่อหวังผลในการนำส่งยาสู่ลำไส้โดยยาไม่แตกตัวในกระเพาะอาหาร (enteric coating) ซึ่งเป็นข้อดีของเซลล์ที่ละลายได้ดีในลำไส้ที่มีค่า pH ค่อนข้างสูง แต่ไม่ละลายในกระเพาะอาหารที่มีค่า pH ค่อนข้างต่ำ [14, 16] งานวิจัยในช่วงหลายปีที่ผ่านมาจะเกี่ยวข้องกับการใช้เซลล์ในงานเคลือบเพื่อหวังผลในการนำส่งยาสู่ลำไส้ รวมไปถึงการดัดแปรเซลล์เพื่อเพิ่มสมบัติให้ดีขึ้นและเหมาะสมต่อการใช้งาน [17-20] ทั้งนี้มีรายงานน้อยมากที่ศึกษาเกี่ยวกับการนำเซลล์ไปประยุกต์ใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยา หรือการนำไปใช้ในระบบการนำส่งยาประเภทต่าง ๆ โดยเฉพาะระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร ที่จะกล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป

3. ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร

การออกแบบระบบนำส่งยาที่ให้โดยการรับประทานมักมีวัตถุประสงค์เพื่อให้สามารถทำนายอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากระบบนำส่งยาได้ และเพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของตัวยา อย่างไรก็ตามขั้นตอนการพัฒนากระบวนการนำส่งยาก็ยังมีปัญหาติดขัดที่ระบบสรีรวิทยา เช่น ไม่สามารถทำให้ระบบนำส่งยาหยุดอยู่ในทางเดินอาหารเฉพาะในบริเวณที่ต้องการได้ หรือมีความแตกต่างของระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาอยู่ในกระเพาะอาหารในระหว่างบุคคลมาก เป็นต้น ระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาอยู่ในกระเพาะอาหารอาจจะสั้นเพียงไม่กี่นาทีหรือยาวนานถึง 12 ชั่วโมง ขึ้นอยู่กับการทำงานในร่างกายของแต่ละคน รวมไปถึงการออกแบบระบบนำส่งยาด้วย ความแตกต่างนี้อาจทำให้ไม่สามารถทำนายค่าชีวประสิทธิผลของยาและระยะเวลาที่มีระดับยาในเลือดสูงสุดได้ถูกต้อง ทั้งนี้เนื่องจากยาส่วนใหญ่สามารถดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหารส่วนต้น นอกจากนี้การที่ระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาผ่านทางเดินอาหารส่วนต้นในมนุษย์ค่อนข้างสั้น (เฉลี่ยประมาณ 2-3 ชั่วโมง ในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น) ทำให้ยาปลดปล่อยออกมาจากระบบนำส่งยาได้ไม่สมบูรณ์ มีผลลดประสิทธิผลของระบบนำส่งยา และได้รับยาไม่ครบตามขนาดที่ต้องการ [21] ดังนั้นการควบคุมให้ระบบนำส่งยาอยู่เฉพาะในบริเวณที่ต้องการในทางเดินอาหารจึงมีข้อดีหลายประการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับยาที่มีช่วงการดูดซึม (absorption window) ในทางเดินอาหารแคบ หรือยาที่ไม่คงตัวในระบบทางเดินอาหาร

ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร มีการออกแบบเพื่อทำให้การปลดปล่อยยาอยู่เฉพาะในบริเวณกระเพาะอาหารเป็นเวลานานขึ้น จึงมีข้อดีหลายประการ เช่น ลดผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ เพิ่มความคงตัวของยาบางชนิด เพิ่มการดูดซึมยา และเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา[22] ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารมีประโยชน์ต่อยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร เช่น ยาที่ใช้ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร [23, 24] ยาที่มีปัญหาเกี่ยวกับความคงตัวในลำไส้เล็ก และยาที่ถูกดูดซึมได้ดีในสภาวะที่เป็นกรด เป็นต้น [25] แนวทางในการทำให้ยาลอยตัวนั้นมีหลายวิธีดังนี้

- Hydrodynamically balanced system เป็นระบบที่ผสมยากับพอลิเมอร์ที่มีสมบัติพองตัวได้ในน้ำ เช่น ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose) ไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส (hydroxyethyl cellulose) โซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (sodium carboxymethyl cellulose) วุ้น (agar) คาร์ราจีแนน (carragenans) และกรดแอลจีนิค (alginic acid) เป็นต้น [26-29] เมื่อพอลิเมอร์เหล่านี้พองตัวจะทำให้ความหนาแน่นลดลงและลอยตัวได้ พอลิเมอร์จะค่อย ๆ กร่อนออกไปพร้อมกับปลดปล่อยตัวยาให้กระจายออกไป โดยอาจจะถูกควบคุมการปลดปล่อยผ่านชั้นของพอลิเมอร์ที่พองตัวออก การดัดแปลงการปลดปล่อยยาสามารถทำได้โดยการเติมสารในกลุ่มที่ชอบไขมันลงไป เพื่อลดการละลายและควบคุมการปลดปล่อยยาให้นานขึ้น [30] นอกจากนี้ยังมีการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการปรับปรุงการปลดปล่อยยาโดยปรับรูปแบบของยาเม็ด เช่นการเตรียมยาเม็ด 2 ชั้น โดยชั้นแรกประกอบด้วยส่วนที่ทำหน้าที่ในการทำให้ยาเม็ดลอยตัว สำหรับชั้นที่สองจะทำหน้าที่ควบคุมการปลดปล่อยยา วิธีการนี้มีข้อดีคือ ทำให้สามารถปรับสมบัติการลอยตัวและควบคุมได้อย่างอิสระไม่ขึ้นต่อกัน [31] เช่น การออกแบบพอลิพรอพยลีน (polypropylene) ในรูปทรงกระบอกที่น้ำซึมผ่านไม่ได้ ด้านบนและด้านล่างจะอุดด้วยพอลิเมอร์ที่มียากระจายตัวยู่ โดยรูปแบบนี้จะลอยตัวได้จากอากาศที่ขังอยู่ภายในทรงกระบอกด้านใน [32] เป็นต้น

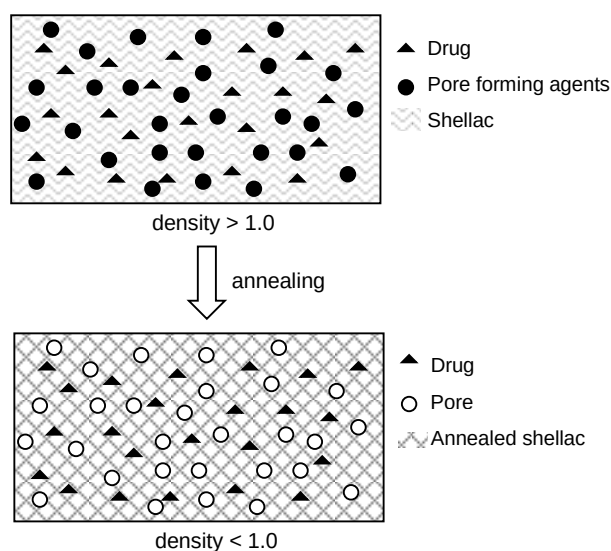
- Gas generating system ระบบนี้ประกอบด้วยสารที่สามารถเกิดแก๊สได้ เช่น sodium bicarbonate โดยการเกิดแก๊ส อาจเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างกรดในทางเดินอาหาร หรือเกิดจากการเติมกรดชนิดอื่นลงไปในตัวรับ เมื่อแก๊สเกิดขึ้นจะทำให้ความหนาแน่นของระบบลดลง โดยระบบดังกล่าวมีการวิจัยทั้งในรูปแบบที่เป็น single unit เช่น ยาแคปซูล [33] หรือยาเม็ด [34-36] นอกจากปฏิกิริยาระหว่างกรดกับสารที่ทำให้เกิดแก๊สแล้ว อาจใช้ของเหลวที่สามารถเกิดเป็นแก๊สได้ที่อุณหภูมิภายในร่างกายเพื่อลดความหนาแน่นของระบบก็ได้ [37] ในการพัฒนาระบบนี้ในรูปแบบยาเม็ดสามารถทำได้ในลักษณะ 2 ชั้น หรือมากกว่า 2 ชั้นก็ได้ โดยสามารถเลือกใส่ยาหรือสารช่วยอื่นลงในชั้นใดก็ได้ ซึ่งอาจใส่แยกชั้นกับสารที่ทำให้เกิดแก๊สก็ได้ [38-43] ในบางรูปแบบอาจมีการเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่สามารถให้น้ำผ่านได้ แต่แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) ผ่านไม่ได้ เพื่อช่วยให้การลอยตัวนานขึ้น [40] นอกจากนี้แล้วยังมีการพัฒนารูปแบบยาหลายหน่วย (multiple unit dosage form) ในรูปแบบเพลเลต (pellets) หรือบีด (beads) ที่ช่วยแก้ปัญหาของรูปแบบยาหน่วยเดียว (single unit dosage form) ได้แก่ การเกิดความแปรปรวนในการดูดซึมยาระหว่างบุคคล และการปลดปล่อยยาปริมาณมากในระยะเวลาสั้น ๆ (dose dumping) ได้ ดังเช่น การเคลือบเพลเลตด้วยพอลิเมอร์หลายชั้น โดยชั้นแรกประกอบด้วยกรดและโซเดียมคาร์บอเนต แล้วเคลือบทับด้วยพอลิเมอร์ที่ยอมให้น้ำซึมผ่านได้ แต่สามารถป้องกันไม่ให้คาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นผ่านออกไปได้ [44, 45] หรือการผสมยากับเรซินแลกเปลี่ยนไอออน (ion exchange resin) แล้วเคลือบทับด้วยพอลิเมอร์ [46, 47] หรือการเตรียมบีดโดยวิธี ionotropic gelation [48] เป็นต้น

- Raft forming system ระบบนี้เป็นของเหลวที่สามารถเกิดเป็นเจลและเก็บแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ได้ ระบบประกอบด้วยสารต่าง ๆ เช่น โซเดียมแอลจีเนต เกลือคาร์บอเนต หรือเกลือโบคาร์บอเนต เมื่อของเหลวเหล่านี้สัมผัสกับกรดในกระเพาะอาหารจะพองตัวและลอยขึ้นเป็นแพริเวณด้านบนของกระเพาะอาหาร ยาที่ใช้ในระบบนี้มักเป็นยาในกลุ่มยาลดกรด (antacids) เช่น อะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ (aluminium hydroxide) หรือแคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate) ซึ่งใช้ในการป้องกันโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) [49, 50]

- Low density system ระบบนี้ได้พัฒนาขึ้นมาเพื่อลดปัญหาของระบบ gas generating system หรือ hydrodynamically balanced system ที่มีระยะเวลาที่ต้องรอเพื่อให้ระบบลอยตัวขึ้น (lag time) เนื่องจากเวลาที่ใช้สำหรับปฏิกิริยาการเกิดแก๊สหรือเวลาที่ใช้สำหรับการพองตัวของพอลิเมอร์ อาจไม่เหมาะสมและส่งผลกระทบต่อระบบถูกขับผ่านหูรูดของกระเพาะอาหารออกไป ก่อนที่ยาจะลอยตัวได้ อย่างไรก็ตามระบบนี้จะเกิดการลอยตัวขึ้นทันที เมื่อความหนาแน่นของระบบมีน้อยกว่า 1.0 ตั้งแต่เริ่มแรก การออกแบบระบบทำได้โดยใช้สารที่มีความหนาแน่นต่ำเป็นองค์ประกอบ เช่น สารในกลุ่มน้ำมัน หรือออกแบบให้มีช่องอากาศภายในระบบ ตัวอย่างการออกแบบโดยใช้สารที่มี

ความหนาแน่นต่ำ เช่น การเตรียมปิตของแคลเซียมเพกเตท (calcium pectate) ที่ประกอบด้วยน้ำมัน การปรับสัดส่วนน้ำมันให้มีขนาดเหมาะสมก็จะทำให้ระบบลอยตัวได้ [51, 52] นอกจากนี้แล้วสามารถเตรียมโดยการใช้น้ำมันที่มีความหนาแน่นต่ำชนิดอื่น ๆ เช่น โฟมที่เตรียมจากพอลิพรอพยลีน โดยทำหน้าที่เสมือน microsphere ที่มีอากาศอยู่ภายใน และช่วยลดความหนาแน่นโดยรวมของระบบลง [53, 54] ในส่วนของการออกแบบเพื่อให้มีช่องอากาศภายในนั้นมีตัวอย่างงานวิจัย เช่น การพัฒนาในรูปแบบ microballons [55-61] ซึ่งเตรียมโดยวิธี emulsion evaporation process โดยการละลายยา และ Eudragit® S ในตัวทำละลายเช่นเอทานอลหรือไดคลอโรมีเทน หลังจากนั้นจึงนำไปทำให้เกิดอิมัลชันในน้ำที่ประกอบด้วยพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ การระเหยของตัวทำละลายออกไปจะทำให้เกิดโพรงใน microballons ที่ส่วนเปลือกประกอบด้วยยาและพอลิเมอร์ที่จะควบคุมการปลดปล่อยยา นอกจากนี้แล้วการทำให้เกิดโพรงอาจทำได้โดยการเพิ่มความดันกับอิมัลชันที่มีคาร์บอนไดออกไซด์อยู่ซึ่งภายใต้ความดันสูง คาร์บอนไดออกไซด์จะละลาย แต่จะเกิดเป็นฟองอากาศเมื่อความดันลดลง ทำให้เกิดโพรงในระบบได้ [62]

จากที่ได้กล่าวมาแล้วในตอนต้น เซลลูลอสสามารถนำไปประยุกต์ใช้สำหรับระบบนำส่งยาหลายรูปแบบโดยเฉพาะการใช้เป็นสารเคลือบสำหรับการนำส่งยาสู่ลำไส้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานที่แสดงให้เห็นถึงการนำเซลลูลอสไปประยุกต์ใช้เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาโดยเฉพาะในระบบลอยตัวในกระเพาะอาหารอย่างชัดเจน ในการวิจัยครั้งนี้ได้ทำการศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการนำเซลลูลอสมาใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยเลือกระบบความหนาแน่นต่ำที่มีข้อดีคือ การลอยตัวของยาเม็ดจะเกิดขึ้นในทันที ไม่มีช่วงเวลาในการรอเพื่อให้เกิดการลอยตัว ระบบที่ศึกษานี้ประกอบด้วยเซลลูลอสที่ทำหน้าที่เป็นสารก่อเมทริกซ์ (matrix forming agent) ซึ่งมีความคงตัวต่อสภาวะกรดในกระเพาะอาหารได้เป็นอย่างดี มีการเติมสารที่ทำให้เกิดรูพรุนภายในยาเม็ดภายหลังการให้ความร้อน ทำให้ระบบมีความหนาแน่นต่ำลงและลอยตัวได้ เนื่องจากเซลลูลอสมีจุดหลอมเหลวต่ำ ดังนั้นเมื่อมีการให้ความร้อนที่มากพอจะเกิดการหลอมตัวและปิดช่องอากาศที่อยู่ด้านใน จึงรักษาสถานะการลอยตัวได้นานมากขึ้น นอกจากนี้แล้วเซลลูลอสยังมีการละลายต่ำในกรด จึงสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้ช้าลงได้ด้วย ตามแนวความคิดในการออกแบบระบบ ดังรูปที่ 7



รูปที่ 7 แนวความคิดในการออกแบบระบบลอยตัว

จากข้อมูลที่ได้กล่าวมาข้างต้นนี้จึงได้มีการพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารในรูปแบบยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลลูลอส โดยเฉพาะยาเม็ดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์ (sustained release matrix tablet) และยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร (floating matrix tablet) ที่ประกอบด้วยเซลลูลอส ซึ่งเป็นการประยุกต์ใช้

เซลล์เพื่อแก้ปัญหาในอุตสาหกรรมยา และยังมีแนวโน้มที่จะขยายผลความรู้ที่ได้ไปใช้ในอุตสาหกรรมอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

1. การตรวจสอบสมบัติพื้นฐานของเซลลูล์

1.1. ค่าความเป็นกรด (acid value, AV)

ใช้วิธีการทดสอบที่ดัดแปลงจากเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (USP 29) [7] โดยละลายตัวอย่างเซลลูล์จำนวน 3 กรัม ในเอทานอล 95 % ประมาณ 3 ชั่วโมง หรือจนกระทั่งตัวอย่างไม่ละลายเพิ่มขึ้น ปรับน้ำหนักด้วยเอทานอลจนครบ 39 กรัม นำสารละลายที่ได้ไปเข้าเครื่องปั่นเหวี่ยงตะกอน (Kubota centrifuge, model 6500, Japan) โดยใช้ความเร็วการหมุน 4000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที แยกสารละลายส่วนใสในปริมาณเทียบเท่ากับเซลลูล์ 2 กรัม (26 กรัม) มาไทเทรตด้วย 0.1 N NaOH VS โดยใช้เทคนิค potentiometric titration ด้วยเครื่องวัดพีเอช (Mettler-Toledo, model SevenEasy pH, Switzerland) หลังจากนั้นนำข้อมูลไปพลอตระหว่างพีเอชที่เปลี่ยนแปลงไปกับปริมาณ 0.1 N NaOH ที่ใช้และตรวจสอบจุดยุติจากจุดเปลี่ยน (inflection point) หลังจากนั้นคำนวณหาค่า AV จากสูตร (แต่ละตัวอย่างทำการวิเคราะห์ซ้ำ 2 ครั้ง เพื่อหาค่าเฉลี่ย)

$$AV = V \times C \times 56.11 / W$$

V = ปริมาตรของ 0.1 N NaOH VS (มิลลิลิตร)

C = ความเข้มข้นของ 0.1 N NaOH VS (โมล/ลิตร)

W = น้ำหนักเซลลูล์ที่ใช้ (กรัม)

โดย AV ที่ได้จะเทียบเท่ากับมิลลิกรัมของโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ (NaOH) ที่ใช้ในการสะเทินหมู่คาร์บอกซิลในเซลลูล์ 1 กรัม

1.2. ปริมาณตะกอน (insoluble solid, IS)

นำตะกอนที่ได้จากข้อ 1.1.มากรองผ่านกระดาษกรองที่อบและชั่งน้ำหนักไว้แล้ว ทำการล้างตะกอนด้วยเอทานอลและนำไปอบแห้งที่ 70 องศาเซลเซียส ประมาณ 12 ชั่วโมง ทิ้งให้เย็นใน desiccator แล้วชั่งน้ำหนักอย่างถูกต้อง เพื่อคำนวณหาน้ำหนักตะกอน

1.3. ปริมาณความชื้น (loss on drying, LOD)

นำเซลลูล์อย่างน้อย 0.5 กรัม ใส่ในถาดของเครื่องหาความชื้น (Sartorius Moisture balance, model YTX01L, Germany) ทำการอบจนน้ำหนักคงที่ โดยวิเคราะห์ซ้ำ 3 ครั้ง ในแต่ละตัวอย่าง เพื่อหาค่าเฉลี่ยปริมาณความชื้น

1.4. พูรีयरทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (FTIR spectroscopy)

ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างเซลลูล์ด้วยวิธีการผสมกับโปแตสเซียมโบรไมด์ (KBr method) โดยการบดเซลลูล์ร่วมกับโปแตสเซียมโบรไมด์ แล้วนำไปตอกโดยใช้สากขนาด 13 มิลลิเมตร แรกดอกประมาณ 5 ตัน นำแผ่น (disc) ที่ตอกได้ไปวิเคราะห์โดยใช้เครื่องฟูรีเยร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (Nicolet, Magna 750, USA) โดยมีสภาวะของการวิเคราะห์ดังนี้ จำนวนครั้งของการกราดตรวจ (number of scan) 32 ครั้ง การแยก (resolution) 4 เซนติเมตร⁻¹ เลขคลื่น (wave number) 4000-400 เซนติเมตร⁻¹

1.5. ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมทรี (differential scanning calorimetry, DSC)

ชั่งตัวอย่างเซลลูล์อย่างถูกต้อง ประมาณ 5-6 มิลลิกรัม ใส่ในภาชนะสำหรับตรวจวิเคราะห์แล้วนำไปทดสอบด้วยเครื่อง DSC (Perkin Elmer, model Sapphire, Japan) โดยวัดตั้งแต่อุณหภูมิ 10-250 องศาเซลเซียส โดยใช้อัตราการกราดตรวจ (scanning rate) 10 องศาเซลเซียสต่อนาที

1.6. กล้องจุลทรรศน์ชนิดแท่นความร้อน (hot stage microscopy)

กระจายตัวอย่างเซลล์เล็กในแผ่นแก้วสำหรับทดสอบ วางลงในแท่นความร้อนที่ยึดติดกับกล้องจุลทรรศน์ (hot stage, Mettler Toledo, FP82 HT, Switzerland) ที่ต่อกับหน่วยประมวลผลกลาง (Central processor, Mettler Toledo, FP90, Switzerland) ปรับความคมชัดผ่านกล้องจุลทรรศน์ให้ชัดเจน จากนั้นให้ความร้อนโดยกำหนดอุณหภูมิตั้งแต่ 30- 150 องศาเซลเซียส โดยใช้อัตราการการวัดตรง 10 องศาเซลเซียสต่อนาที ทำการบันทึกภาพเป็นระยะโดยเฉพาะช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลง

1.7. การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของผง (powder X-ray diffractometry, PXRD)

เตรียมตัวอย่างเซลล์เล็กโดยบรรจุในแผ่นแก้วสำหรับตรวจสอบ หลังจากนั้นนำไปทดสอบในเครื่อง PXRD (Rigaku, Miniflex II, Japan) โดยใช้สภาวะของการตรวจสอบดังนี้ เป้า (target) Cu ตัวกรอง (filter) Ni ความต่างศักย์ไฟฟ้า 30 กิโลโวลต์ กระแส 15 มิลลิแอมป์ และความเร็วในการการวัดตรง (scanning speed) 4 องศาต่อ นาที

1.8. นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี (nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy)

ละลายตัวอย่างเซลล์เล็กใน methanol- d_4 จนได้สารละลายใส โดยใช้ตัวอย่างเซลล์เล็กในปริมาณมากที่สุดที่จะละลายได้หมด หลังจากนั้นนำไปวิเคราะห์ด้วย ^1H NMR และ ^{13}C NMR experiments โดยใช้เครื่องเอ็นเอ็มอาร์สเปกโตรมิเตอร์ (Bruker AVANCE 300 spectrometer, Germany) สำหรับสัญญาณอ้างอิง (reference signal) จะใช้ฟิกของตัวทำละลาย methanol- d_4 ที่ δ_{H} 4.84 และ δ_{C} 49.05 ppm เป็นค่า chemical shift ของสัญญาณของตัวทำละลายบน ^1H - NMR และ ^{13}C NMR spectra ตามลำดับ

2. การศึกษาผลของความร้อนต่อสมบัติของเซลล์

ในการเตรียมรูปแบบยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลล์เล็กนั้นต้องมีการผ่านกระบวนการให้ความร้อนที่จะมีผลต่อสมบัติของเซลล์ที่ได้ จึงมีการทดสอบผลของความร้อนต่อเซลล์ก่อนนำไปเตรียมในรูปแบบยาเม็ดโดยผ่านกระบวนการและการประเมินสมบัติดังนี้

2.1. กระบวนการให้ความร้อน (annealing process)

นำตัวอย่างเซลล์เล็กที่ผ่านการบดและผ่านร่อนขนาด 80 mesh ประมาณ 100 กรัม ใส่ในภาชนะฟลอนหรือภาชนะแก้วที่ปูด้วยแผ่นพลาสติก จากนั้นนำไปอบในตู้อบ (Heraeus, UT6760, Germany) ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของอุณหภูมิในช่วง ± 1 องศาเซลเซียส ทำการให้ความร้อนที่อุณหภูมิตั้งแต่ 40 ถึง 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ตัวอย่างภายหลังจากการอบจะนำไปบดและเก็บแช่แข็งในตู้เย็นเพื่อรอการนำไปประเมินผลต่อไป

2.2. การประเมินผลสมบัติของเซลล์เล็กภายหลังการให้ความร้อน

เซลล์เล็กที่ผ่านการอบแล้วจะผ่านการประเมินสมบัติตามข้อที่ 1.1-1.6 โดยเปรียบเทียบกับเซลล์เล็กก่อนการอบ

3. การพัฒนาตำรับยาเม็ดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์ (sustained release matrix tablet) ที่ประกอบด้วยเซลล์เล็ก

3.1. สูตรตำรับและการเตรียม

ทำการศึกษาผลของปริมาณเซลล์เล็กต่อสมบัติของยาเม็ด โดยมีองค์ประกอบของยาและสารช่วยอื่น ๆ ตามรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สูตรตำรับของยาเม็ดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยเซลลูล์ก (mg/tab)

	Shellac content (%)					
	0%	10%	20%	30%	40%	50%
Theophylline	45	45	45	45	45	45
Shellac	0	30	60	90	120	150
Supertab	240	210	180	150	120	90
PVP K30	9	9	9	9	9	9
Colloidal silica	3	3	3	3	3	3
Magnesium stearate	3	3	3	3	3	3

การเตรียมยาเม็ดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์จะใช้กระบวนการตอกตรง (direct compression-process) โดยการนำส่วนผสมทุกชนิดในสูตรตำรับแรงผ่านตะแกรงขนาด 40 เมช (mesh) แล้วผสมเข้าด้วยกันเป็นเวลา 5 นาที ยกเว้นแมกนีเซียมสเตียเรตที่เติมภายหลัง ก่อนที่จะผสมต่อเป็นเวลา 5 นาที หลังจากนั้นนำสารที่ผสมจนเป็นเนื้อเดียวกันแล้ว ไปตอกโดยใช้เครื่องตอกแบบสากเดี่ยว (เหยี่ยวเฮง, ประเทศไทย) ที่ติดตั้งสากหน้าเรียบขนาด 9.6 มิลลิเมตร โดยควบคุมน้ำหนักตอกที่ 300 ± 10 มิลลิกรัม และความแข็ง 80-110 นิวตัน (N)

3.2. การศึกษาผลของความร้อนต่อสมบัติของยาเม็ด

เพื่อเป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของความร้อนต่อสมบัติของยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลลูล์กปริมาณต่างกัน จึงนำยาเม็ดที่เตรียมขึ้นในทุกสูตรตำรับมาอบที่อุณหภูมิต่างกันตั้งแต่ 40-80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยใช้ตู้อบและสภาวะเดียวกันกับการศึกษาผลความร้อนต่อเซลลูล์กที่อธิบายไว้ในหัวข้อ 2 นำยาเม็ดก่อนและหลังการอบไปประเมินสมบัติของยาเม็ดในด้านต่างๆ เช่น น้ำหนัก ความแข็ง การแตกตัว และการละลาย ตามวิธีประเมินในหัวข้อ 3.3

3.3. การประเมินสมบัติของยาเม็ด

3.3.1. น้ำหนัก (weight)

ชั่งน้ำหนักยาเม็ดทีละเม็ดโดยเครื่องชั่งดิจิตอลความละเอียดทศนิยม 4 ตำแหน่ง (Sartorius, CP224S, Germany) หลังจากนั้นหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจากยาเม็ดจำนวน 20 เม็ด

3.3.2. ความหนา (thickness)

วัดความหนาของยาเม็ดแต่ละเม็ดโดยใช้เครื่องวัดความหนาแบบดิจิตอล (Sylvac, S229, Switzerland) จากตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 10 เม็ด เพื่อหาเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.3.3. ความแข็ง (hardness)

การหาความแข็งของยาเม็ดทำโดยการทดสอบ crushing strength โดยใช้เครื่องหาความแข็ง (Pharmatest, PTB311, Germany) คำนวณค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจากผลการทดสอบยาเม็ดจำนวน 10 เม็ด

3.3.4. การแตกตัว (disintegration)

การศึกษการแตกตัวของยาเม็ดจะทำในตัวอย่าง 2 ชนิด ได้แก่ น้ำจำลองน้ำย่อยกระเพาะเทียม โดยไม่มีเอนไซม์ และสารละลายบัฟเฟอร์ โดยใช้เครื่องหาการแตกตัว (disintegration apparatus, Sotax, DT3,

Switzerland) ศึกษาการแตกตัวเป็นเวลา 2 และ 3 ชั่วโมง ตามลำดับ โดยแยกยาเม็ดจำนวน 6 เม็ด ใส่ในแต่ละหลุมของเครื่อง หลังจากนั้นจึงจุ่มยาเม็ดลงในตัวกลางดังกล่าวข้างต้น ที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส การจับเวลาเริ่มตั้งแต่จุ่มยาเม็ดลงในตัวกลางจนยาเม็ดแตกตัวผ่านตะแกรงในเครื่องได้หมด ในกรณีที่ยาเม็ดแตกตัวไม่หมดในน้ำจำลองน้ำย่อยกระเพาะเทียมและสารละลายบัฟเฟอร์ จะนำยาเม็ดที่เหลือไปจับตัวกลางส่วนเกิน แล้วนำไปอบแห้ง เพื่อชั่งน้ำหนักยาเม็ดส่วนที่หายไป สำหรับใช้ในการเปรียบเทียบต่อไป

3.3.5. การละลาย (dissolution)

การศึกษาการละลายทำโดยใช้เครื่องหาการละลายตามมาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (USP dissolution apparatus, Erweka DT70, Germany) โดยใช้ใบพาย (paddle) และตั้งรอบของการหมุนไว้ที่ 50 รอบต่อนาที ทำการทดสอบทั้งในตัวกลางที่เป็น 0.1 N ไฮโดรคลอริก และสารละลายบัฟเฟอร์ โดยควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส โดยสุ่มตัวกลางที่มียาละลายออกมาเป็นระยะ ๆ ตามเวลาที่กำหนด แล้วนำไปวิเคราะห์ค่าการดูดกลืนแสงที่ 269 และ 271 นาโนเมตร สำหรับตัวกลางที่เป็น 0.1 N ไฮโดรคลอริกและสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ตามลำดับ โดยใช้เครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโตรสโกปี (UV spectroscopy, Perkin Elmer, Lambda 2, Germany) ยาเม็ดที่ผ่านการทดสอบหาค่าการละลายแล้วจะถูกนำไปถ่ายภาพ เพื่อดูลักษณะภายนอกเปรียบเทียบกับ

การวิเคราะห์กลไกการละลาย ศึกษาโดยการนำผลการละลายที่ได้ในตัวกลางดังกล่าว ในระยะเวลาต่างๆ มาทดสอบ โดยใช้สมการที่เกี่ยวข้อง เช่น zero order, first order, Higuchi และ exponential equation (Korsmeyer-Peppas equation) โดยสมการหลังสุดจะเป็นสมการที่นิยมใช้ในการศึกษาพฤติกรรมการละลายของยาจากระบบที่ประกอบด้วยพอลิเมอร์ ซึ่งยังไม่ทราบกลไกการละลายหรือมีกลไกการละลายหลายกลไกเข้ามาเกี่ยวข้อง [63] ดังแสดงในสมการต่อไปนี้

$$M_t/M_f = kt^n$$

ค่า k เป็นค่าคงที่ที่เกี่ยวข้องกับโครงสร้างและรูปร่างของยาเม็ดเมทริกซ์, n คือ release exponent ซึ่งเป็นตัวชี้วัดกลไกการละลายของยา และ M_t/M_f เป็นสัดส่วนของยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลาต่างกัน การศึกษาการละลายในครั้งนี้จะใช้เฉพาะส่วนที่ M_t/M_f น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.6 ในการคำนวณ

3.3.6. การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพโดยการถ่ายภาพ

นอกจากการตรวจสอบด้วยการประเมินผลสมบัติของยาเม็ดในด้านต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้ว ยาเม็ดที่ผ่านขั้นตอนต่าง ๆ ทั้งในส่วนการเตรียม การให้ความร้อน และการทดสอบการละลาย จะถูกถ่ายภาพเพื่อใช้ในการประเมินผลเปรียบเทียบ โดยใช้กล้องดิจิทัลไมโครสโคป (Dinolite, AM413ZT, Taiwan) ร่วมด้วย

4. การพัฒนาตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร (floating matrix tablet) ที่ประกอบด้วยเซลลูล์

4.1. สูตรตำรับยาเม็ด

เตรียมยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลลูล์และสารช่วยหลายชนิดดังแสดงไว้ในตารางที่ 3 โดยคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ เช่น ปริมาณของสารก่อรูพรุน (แอมโมเนียมคาร์บอเนต) ปริมาณเซลลูล์ รวมไปถึงผลของสารช่วยอื่น ๆ

ตารางที่ 3 สูตรตำรับของยาเม็ดชนิดลอยตัวที่ประกอบด้วยเซลลูล์ก (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)

Ingredients	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Theophylline	15	15	15	15	15	15	15	15
Shellac	30	30	30	30	0	50	30	30
(NH ₄) ₂ CO ₃	0	10	20	30	30	30	30	30
PVP K30	3	3	3	3	3	3	3	3
Supertab	50	40	30	20	50	0	15	10
HPMC	-	-	-	-	-	-	5	10
Colloidal silica	1	1	1	1	1	1	1	1
Magnesium stearate	1	1	1	1	1	1	1	1

4.2. กระบวนการเตรียมยาเม็ด

การเตรียมยาเม็ดชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารใช้เทคนิคการตอกโดยตรง โดยมีขั้นตอนในการทำเหมือนกับการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ในหัวข้อ 3.1 โดยตั้งน้ำหนักตอกที่ 300 มิลลิกรัม ± 10 มิลลิกรัม และความแข็งในช่วง 50-70 นิวตัน แต่เลือกสภาวะในการอบที่อุณหภูมิ 80-100 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นสภาวะที่ทำให้เกิดเมทริกซ์ที่แข็งแรงและเกิดรูพรุนในโครงสร้างยาเม็ด ก่อนนำยาเม็ดที่ได้ไปประเมินผลเปรียบเทียบกับ

4.3. การประเมินผลยาเม็ดชนิดลอยตัวที่ประกอบด้วยเซลลูล์ก

4.3.1. น้ำหนัก

ใช้วิธีการประเมินตามข้อที่ 3.3.1

4.3.2. ความหนา

ใช้วิธีการประเมินตามข้อที่ 3.3.2

4.3.3. ความแข็ง

ใช้วิธีการประเมินตามข้อที่ 3.3.3

4.3.4. ความหนาแน่น (density)

ความหนาแน่นของยาเม็ดหาได้จากน้ำหนักของยาเม็ดแต่ละเม็ดหารด้วยปริมาตรของยาเม็ด โดยคำนวณปริมาตรของยาเม็ดได้จากความหนาและรัศมีของยาเม็ดตามสูตรด้านล่าง

$$V = \pi r^2 t$$

V = ปริมาตรของยาเม็ด (มิลลิเมตร)

r = รัศมีของยาเม็ด (เซนติเมตร)

t = ความหนาของยาเม็ด (เซนติเมตร)

4.3.5. ความสามารถในการลอยตัว (floatability)

การประเมินความสามารถในการลอยตัว ศึกษาโดยการตรวจสอบเวลาที่ยาเม็ดเริ่มลอยตัว (floating lag time) และระยะเวลาในการลอยตัว (total floating time) โดยพารามิเตอร์แรกวัดได้จากเวลาที่ยาเม็ดเริ่มลอยตัว ในขณะที่ระยะเวลาทั้งหมดในการลอยตัวหาได้จากการวัดระยะเวลาตั้งแต่เริ่มลอยตัวจนกระทั่งเม็ดยาจมลงไปในตัวกลางสำหรับการทดสอบ การทดลองเริ่มจากหย่อนยาเม็ดลงใน 0.1 N ไฮโดรคลอริก ที่บรรจุในขวดปริมาตรทรงกรวย

(Erlenmeyer flask) ขนาด 250 มิลลิลิตร ที่ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส ทำการเขย่าและสังเกตความสามารถในการลอยตัว โดยทดสอบซ้ำกับยาเม็ดจำนวน 6 เม็ด

4.3.6. การละลาย (dissolution)

การศึกษาการละลายหรือการปลดปล่อยยา โดยใช้เครื่องหาการละลายตามมาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (USP dissolution apparatus, Erweka DT70, Germany) โดยใช้ใบพาย (paddle) และตั้งรอบของการหมุนไว้ที่ 50 รอบต่อนาที การทดสอบจะทำทั้งในตัวอย่างที่เป็น 0.1 N ไฮโดรคลอริก โดยควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส ตัวอย่างจะถูกสุ่มออกมาเป็นระยะแล้วนำไปตรวจวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 277 นาโนเมตร โดยใช้เครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโตรสโกปี (UV spectroscopy, Perkin Elmer, Lambda 2, Germany)

ผลการวิจัย

1. การศึกษาสมบัติพื้นฐานของเซลแล็ก

เพื่อเป็นการตรวจสอบสมบัติพื้นฐานของเซลแล็กและควบคุมคุณภาพของเซลแล็กก่อนนำไปใช้งาน จึงได้ทำการประเมินผลในด้านต่าง ๆ ทั้งในส่วนของคุณลักษณะภายนอกและสมบัติตามมาตรฐานที่กำหนดไว้ในเอกสารฉบับนี้ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 สมบัติทั่วไปของเซลแล็ก

Test	Specifications	Sample (Lot A51101)
Physical appearance	-	Yellow flake
Identification ^(a)	Positive	Positive
Loss on drying ^(a)	< 2%	0.81 %
Acid Value ^(a)	68-76	77.4 ± 1.1
% insoluble solid	-	1.3 ± 0.2

^(a) Referred to USP32

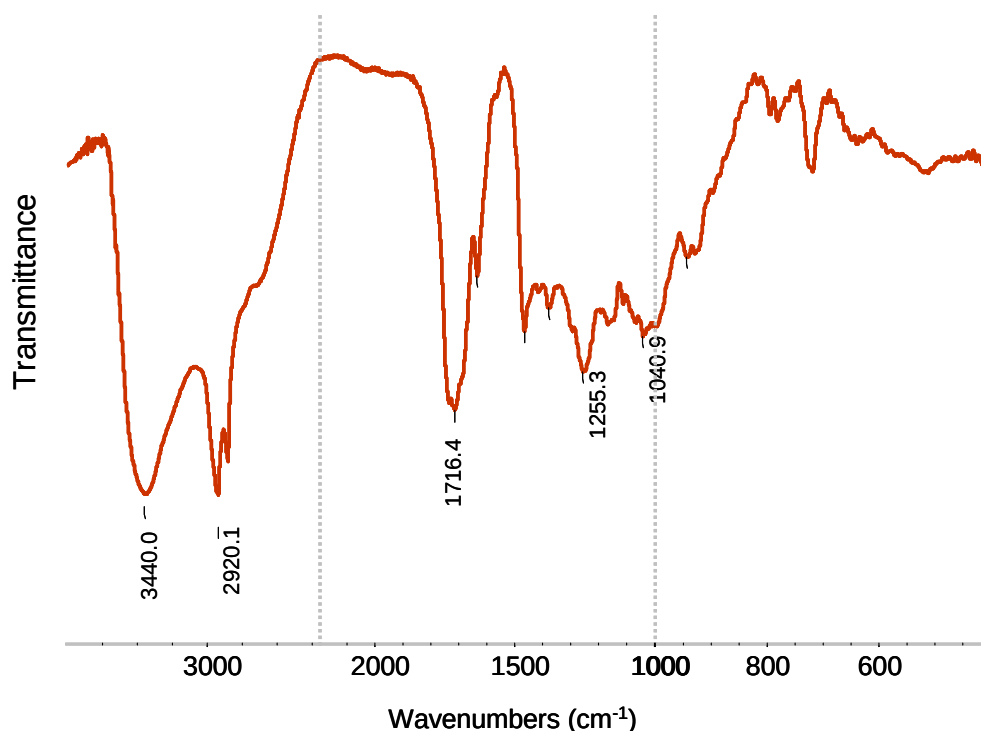
ลักษณะภายนอกของเซลแล็กจะมีลักษณะเป็นแผ่นบางใส (flake) สีน้ำตาลแดง สามารถหักและย่อยขนาดได้ง่าย ตัวอย่างที่ทดสอบมีข้อกำหนดตามมาตรฐาน ยกเว้นค่าความเป็นกรด (acid value, AV) มีค่าสูงกว่ามาตรฐานเล็กน้อย อย่างไรก็ตามค่าความเป็นกรดที่สูงขึ้นนี้ไม่มีผลกระทบต่อการนำไปใช้งานมากนัก โดยปัจจัยหลักที่มีผลต่อการนำไปใช้คือ ค่าปริมาณตะกอนที่ไม่ละลายในเอทานอล ซึ่งเป็นพารามิเตอร์สำคัญที่บ่งชี้ถึงความคงตัวของเซลแล็ก ซึ่งยังมีค่าต่ำ แสดงถึงความคงตัวที่ดีของเซลแล็กในตัวอย่างที่นำมาทดสอบ นอกจากนี้แล้วยังพบว่าค่าความเป็นกรดที่เพิ่มมากขึ้นนี้ไม่มีผลกระทบต่อสมบัติอื่นของเซลแล็ก โดยเฉพาะการเกิดฟิล์ม จากการตรวจสอบเบื้องต้นพบว่าทุกตัวอย่างสามารถเตรียมฟิล์มได้ดี โดยมีสมบัติไม่แตกต่างจากเซลแล็กที่ใช้ในการศึกษาในงานวิจัยที่ผ่านมาที่มีค่าความเป็นกรดเกินมาตรฐานเล็กน้อยเช่นเดียวกัน [4, 64]

รูปที่ 8 แสดงฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกตรัมของเซลแล็ก ซึ่งจากผลการทดสอบพบพีกกว้างที่บริเวณ 3600-3200 เซนติเมตร⁻¹ โดยมียอดพีกที่ประมาณ 3400 เซนติเมตร⁻¹ ซึ่งเกิดจาก O-H stretching พีกที่ 2920 เซนติเมตร⁻¹ ที่เกิดจาก C-H stretching พีกที่เห็นได้ชัดเจนอีกตำแหน่งคือ 1716 เซนติเมตร⁻¹ ซึ่งเกิดจาก C=O stretching ของหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) หรือหมู่คาร์บอนิลของเอสเทอร์ และพีกที่ตำแหน่ง 1256 และ 1041 เซนติเมตร⁻¹ ที่เกิดจาก C-O stretching ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษามีรายงานก่อนหน้านี้ [18, 20, 65]

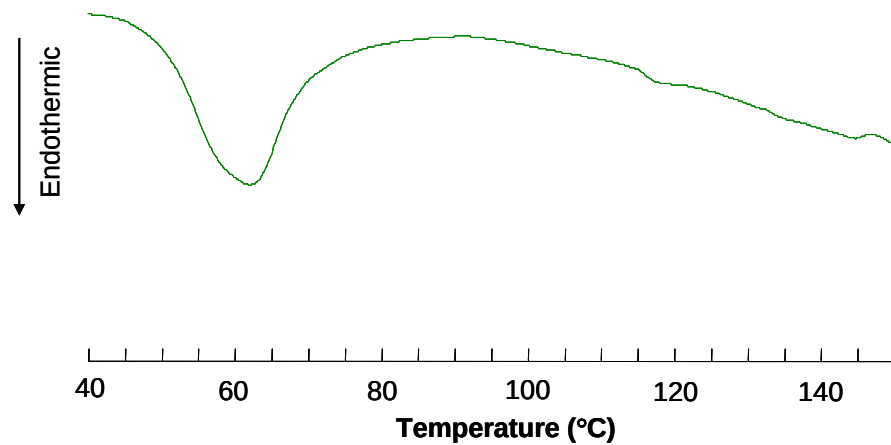
รูปที่ 9 แสดงผลการทดสอบเซลแล็กด้วยดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมทรี (differential scanning calorimetry, DSC) พบว่าเซลแล็กแสดงพีกการดูดความร้อน (endothermic peak) กว้าง ๆ ที่ประมาณ 60 องศาเซลเซียส ซึ่งเกิดจากการหลอมเหลวของเซลแล็กและการระเหยของน้ำที่เป็นส่วนประกอบของเซลแล็ก โดยการหลอมเหลวของเซลแล็กนั้นสามารถยืนยันผลได้จากการถ่ายภาพก่อนและหลังพีกการดูดความร้อนด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิดแท่นความร้อน ในรูปที่ 10 เซลแล็กจะหลอมเหลวอย่างสมบูรณ์หลังอุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส ซึ่งจะสอดคล้องกับพีกดูดความร้อนที่พบใน DSC curve

ผลการตรวจสอบความเป็นผลึกโดยการวัดการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของผง (powder x-ray diffractometry, PXRD) ดังแสดงในรูปที่ 11 พบว่าเซลลูล์กไม่แสดง diffraction peak ที่ชัดเจน โดยมีลักษณะเป็นแถบกว้าง ๆ (halo pattern) แสดงให้เห็นลักษณะอสัณฐาน (amorphous) ของเซลลูล์ก โดยทั่วไปพอลิเมอร์จะมีลักษณะอสัณฐาน โดยมีบางชนิดที่ประกอบด้วยส่วนของอสัณฐานและผลึกที่เกิดจากการเรียงตัวที่เป็นระเบียบในบางช่วงของสายพอลิเมอร์ ดังเช่นในกรณีของเซลลูโลส (cellulose) หรือไคโตซาน (chitosan) เป็นต้น [66] อย่างไรก็ตามในกรณีของเซลลูล์กจะแสดงลักษณะที่เป็นอสัณฐานที่ค่อนข้างสมบูรณ์โดยไม่มีส่วนที่เป็นผลึกที่เกิดจากการเรียงตัวที่เป็นระเบียบของสายพอลิเมอร์ ซึ่งในกรณีนี้เป็นไปได้ว่าโครงสร้างของเซลลูล์กที่ค่อนข้างเป็นกิ่งก้าน (branched structure) ทำให้สายพอลิเมอร์เข้ามาใกล้กันในลักษณะที่ไม่เป็นระเบียบเมื่อเปรียบเทียบกับเซลลูโลสหรือไคโตซานที่พอลิเมอร์เป็นสายตรงมากกว่า ดังนั้นเซลลูล์กจึงแสดงลักษณะของอสัณฐานดังกล่าว

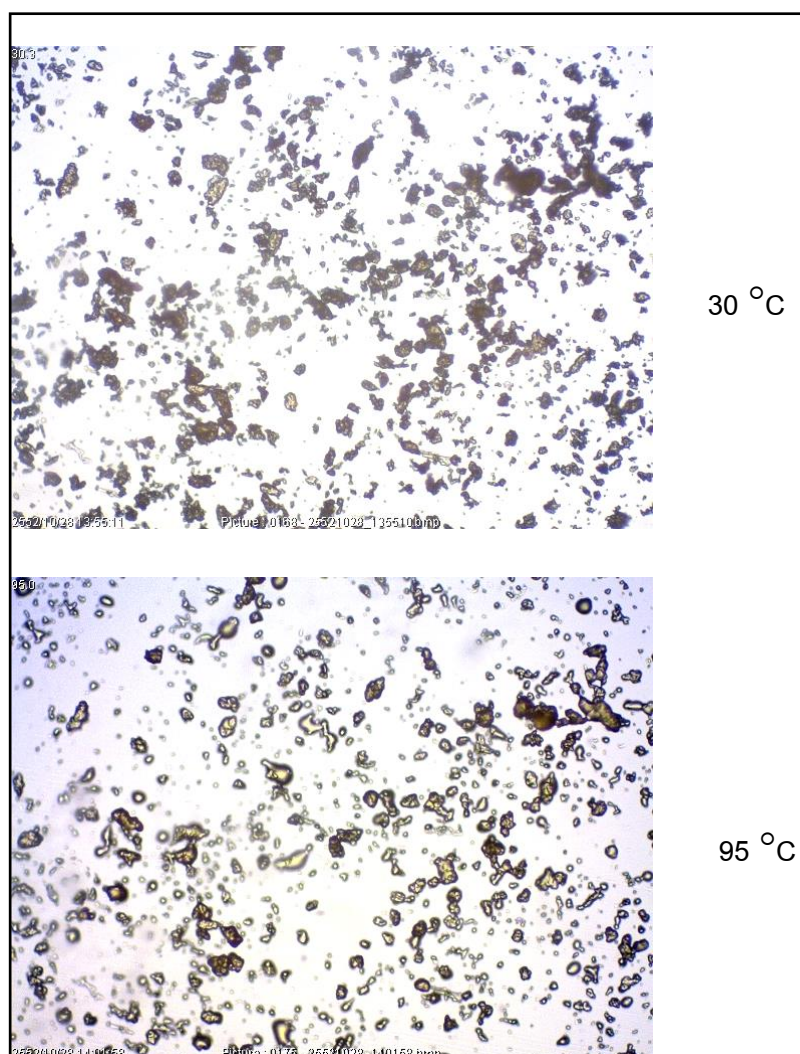
รูปที่ 12 แสดงสเปกตรัมของโปรตอนนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี (^1H NMR spectroscopy) ของเซลลูล์ก ที่ประกอบด้วยหมู่เมทิลีน (methylene, $-\text{CH}_2-$) เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งแสดงสัญญาณที่ค่าเคมีคัล-ชิฟต์ (chemical shift, δ) เท่ากับ 1.29 ppm สำหรับสัญญาณที่ค่าเคมีคัล-ชิฟต์ 3.49 และ 3.25 ppm เกิดจากหมู่เมทิลีนและหมู่เมไธน์ (methine, $-\text{CH}-$) ที่ใกล้กับหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) ตามลำดับ โดยหมู่ไฮดรอกซิลเหล่านี้จะมีความสำคัญต่อการเกิดปฏิกิริยาเอสเทอริฟิเคชัน (esterification) [18]



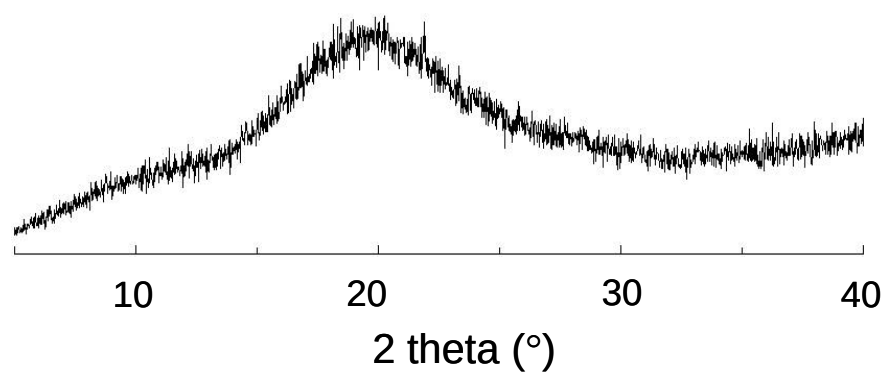
รูปที่ 8 ฟูเรียทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกตรัมของเซลลูล์ก



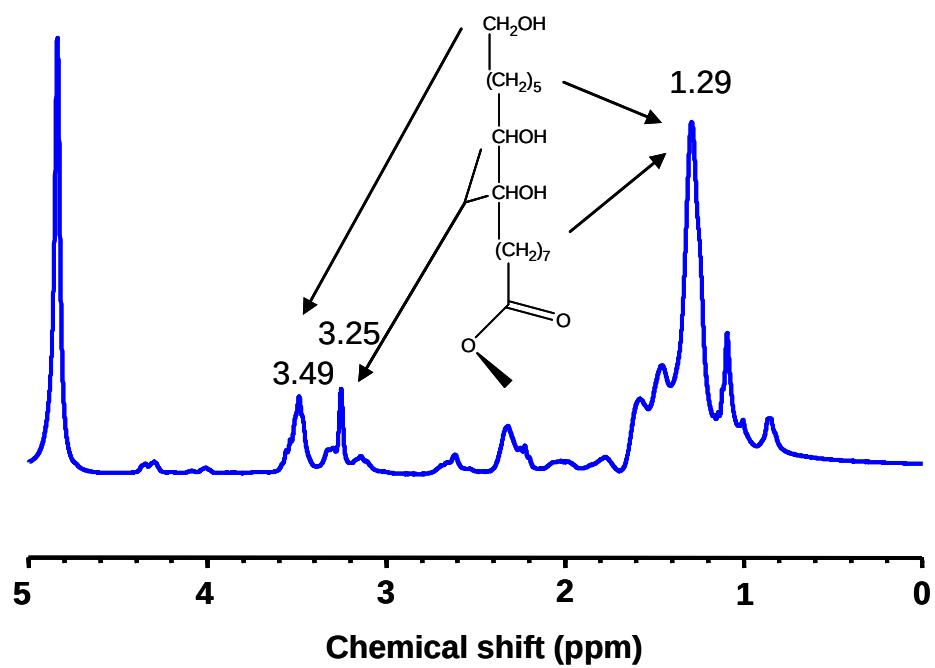
รูปที่ 9 DSC curve ของเซลลैก



รูปที่ 10 ภาพถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิดแท่นความร้อนของเซลลैกก่อนและหลังการหลอมเหลว



รูปที่ 11 PXRD pattern ของเซลแล็ก



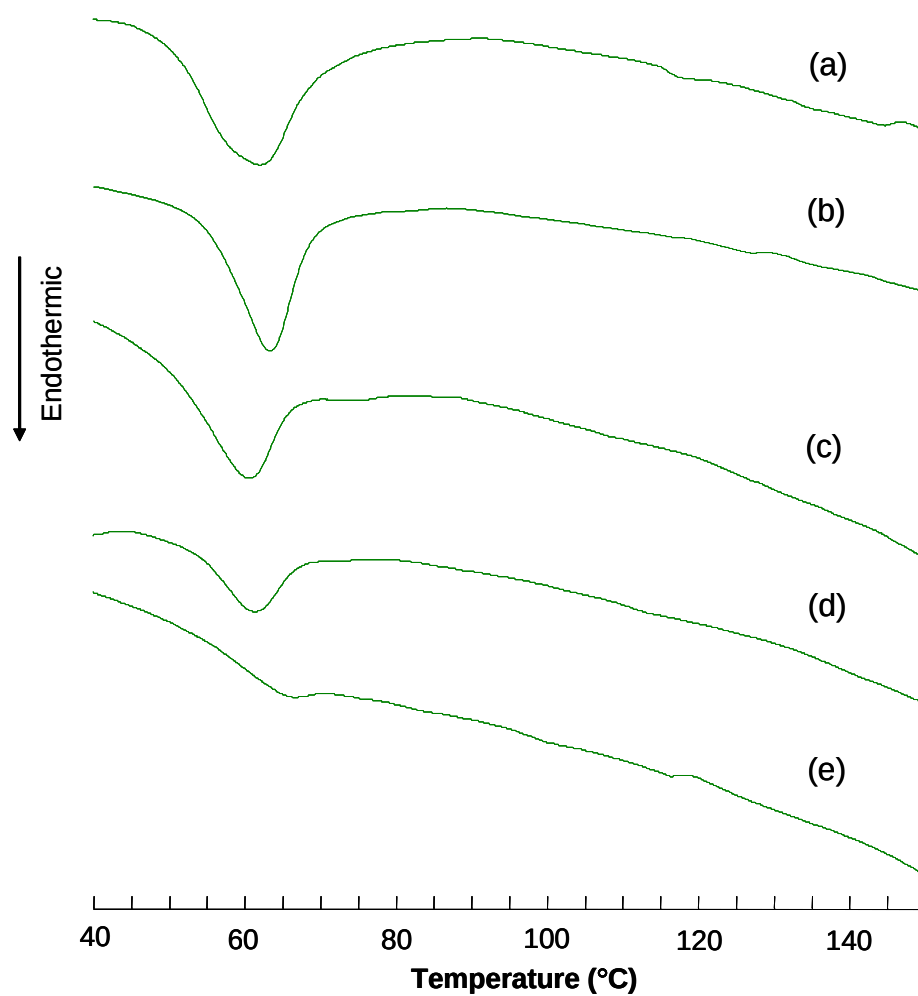
รูปที่ 12 ¹H NMR spectrum ของเซลแล็ก

2. การศึกษาผลของความร้อนต่อสมบัติของเซลลิ่ง

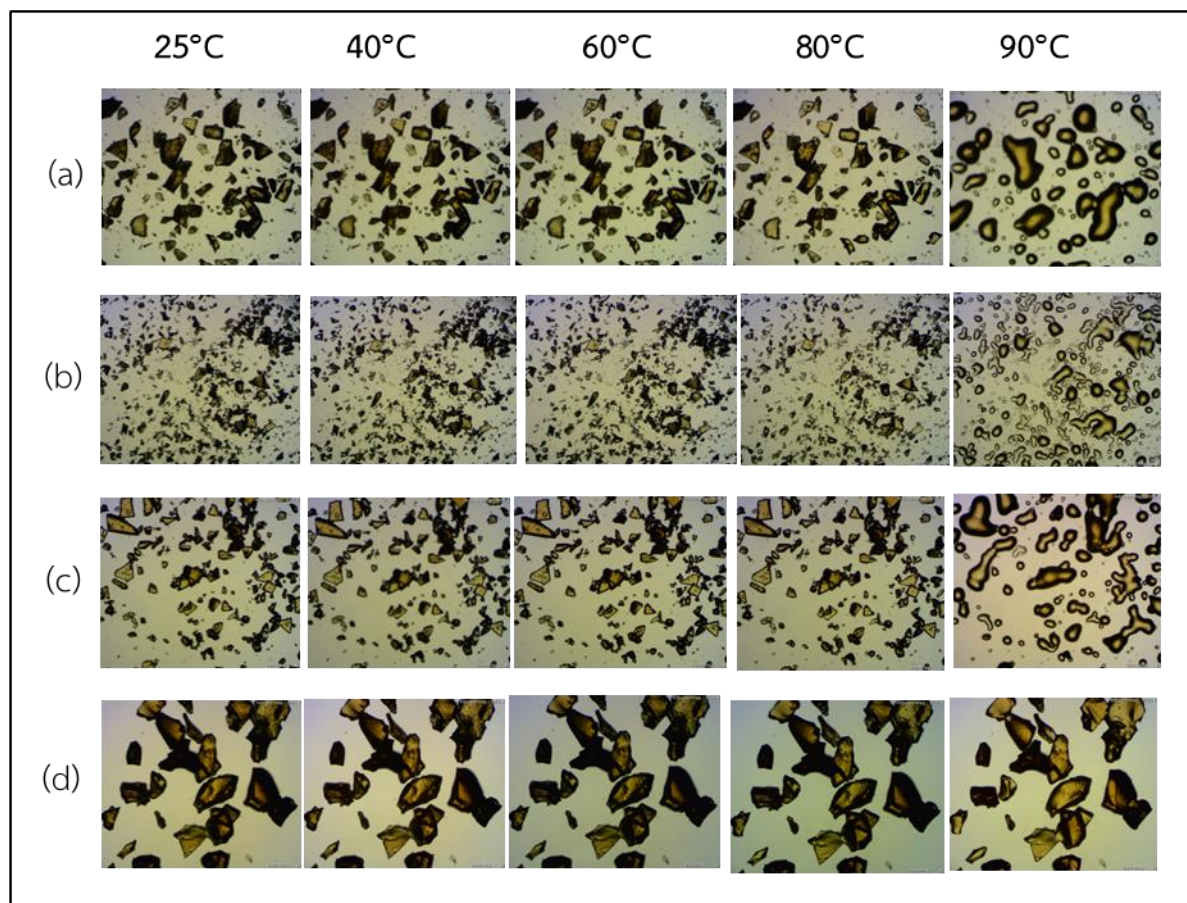
ในการเตรียมยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลลิ่ง มีการศึกษาผลของความร้อนต่อสมบัติของยาเม็ดที่เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะมีความสัมพันธ์กับสมบัติของเซลลิ่งที่เปลี่ยนไปภายใต้ความร้อน เพื่อศึกษาผลดังกล่าวจึงทำการทดสอบเบื้องต้นโดยตรวจสอบสมบัติที่เปลี่ยนแปลงภายใต้ความร้อนของเซลลิ่งเดี่ยว ๆ ก่อนนำไปใช้เป็น ส่วนประกอบของยาเม็ด โดยอบเซลลิ่งที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน เพื่อเลียนแบบสภาวะที่ใช้ในการอบยาเม็ด หลังจากนั้นจึง ทดสอบสมบัติที่เปลี่ยนไปในด้านต่างๆ เช่น ค่าความเป็นกรด ปริมาณตะกอน การตรวจสอบด้วยดิฟเฟอเรนเชียลสแกน นิ่งแคลอริเมทรี เป็นต้น ดังแสดงผลการทดลองในรูปที่ 13-15

รูปที่ 13 แสดง DSC curves ของเซลลิ่งภายหลังการให้ความร้อนที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน จากการศึกษาพบว่าการ ให้ความร้อนที่อุณหภูมิต่ำกว่า 60 องศาเซลเซียส ไม่มีผลชัดเจนต่อเซลลิ่ง โดย DSC curve ของเซลลิ่งที่ผ่านการอบมี ลักษณะคล้ายกับเซลลิ่งก่อนการอบ อย่างไรก็ตามเมื่อเพิ่มความร้อนในการอบให้สูงขึ้น โดยเฉพาะที่อุณหภูมิตั้งแต่ 80 องศาเซลเซียส เป็นต้นไป จะมีผลทำให้ค่าเอนทัลปี (พื้นที่ใต้ curve ในช่วงประมาณ 50-80 องศาเซลเซียส) ลดลงอย่าง ชัดเจน เนื่องจากพิกัดดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงการหลอมเหลว ดังนั้นการเพิ่มอุณหภูมิสูงขึ้นจึงส่งผลให้เซลลิ่งมีสมบัติการ หลอมเหลวที่เปลี่ยนแปลงไป

รูปที่ 14 แสดงภาพการหลอมเหลวของเซลลิ่งที่ผ่านการอบที่อุณหภูมิต่างๆ ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ชนิดแทน ความร้อน (hot stage microscopy) ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับ DSC curves กล่าวคือเซลลิ่งที่ผ่านการอบที่อุณหภูมิสูง ค่าการหลอมเหลวจะเปลี่ยนแปลงไป โดยเซลลิ่งที่ไม่ผ่านการอบ และที่ผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40-60 องศาเซลเซียส เป็น เวลา 24 ชั่วโมง จะหลอมเหลวหมดที่อุณหภูมิ 90 องศาเซลเซียส ส่วนเซลลิ่งที่ผ่านการอบที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส หรือสูงกว่า จะไม่หลอมเหลวที่อุณหภูมิ 90 องศาเซลเซียส กล่าวคือเซลลิ่งบางส่วนอาจสูญเสียสมบัติการหลอมเหลวไป เนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างเซลลิ่งภายใต้ความร้อน โดยเฉพาะปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันระหว่างโมเลกุลของ เซลลิ่ง ซึ่งสามารถยืนยันการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวได้จากค่าความเป็นกรดรวมถึงปริมาณตะกอนที่เปลี่ยนแปลงไป



รูปที่ 13 DSC curves ของเซลล์กักก่อนอบ (a) และภายหลังการอบที่ 40 (b), 60 (c), 80 (d) และ 100 องศาเซลเซียส (e) ตามลำดับ



รูปที่ 14 ภาพถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิดแท่นความร้อนของเซลเล็กก่อนอบ (a) และภายหลังการอบที่ 40 (b), 60 (c), 80 องศาเซลเซียส (d) ตามลำดับ

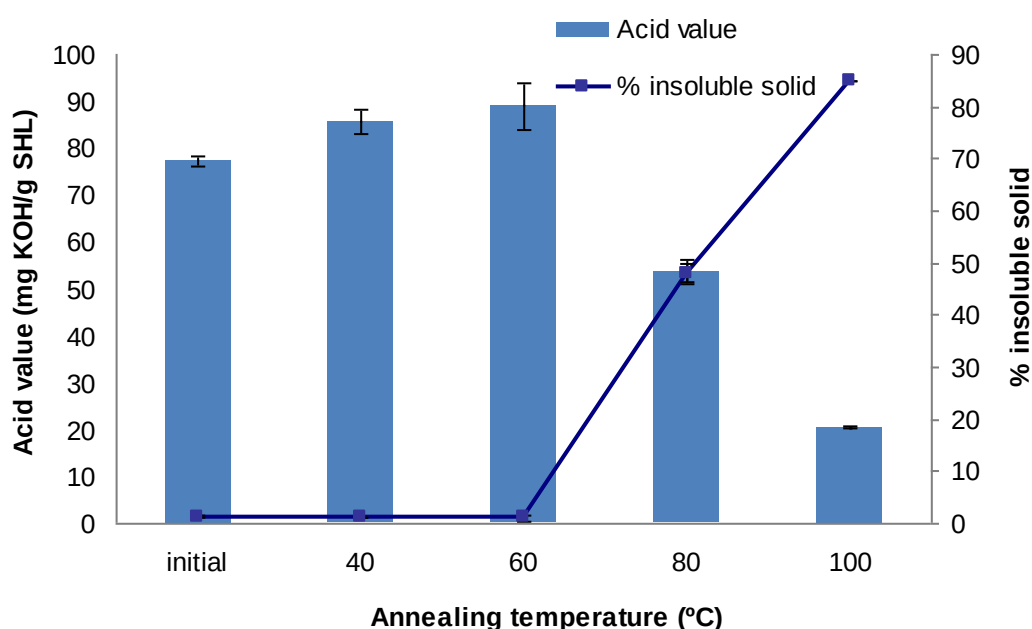
ค่าความเป็นกรด (acid value) และปริมาณตะกอน (insoluble solid) เป็นพารามิเตอร์ที่สำคัญในการตรวจสอบสมบัติของเซลเล็ก โดยมีความสัมพันธ์กับโครงสร้างทางเคมีและความคงตัวของเซลเล็ก [20] เพื่อศึกษาสมบัติที่เปลี่ยนแปลงไปของเซลเล็กเมื่อได้รับความร้อน จึงศึกษาอิทธิพลของการอบเซลเล็กที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่มีผลต่อความเป็นกรดและปริมาณตะกอน ดังแสดงในรูปที่ 15

การเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้นในช่วงที่ต่ำกว่า 60 องศาเซลเซียส ค่าความเป็นกรดจะมีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ซึ่งอาจเกิดจากการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) บางส่วนจากความร้อน เซลเล็กประกอบด้วยโครงสร้างที่เป็นพอลิเอสเทอร์ดังแสดงในรูปที่ 6 การให้ความร้อนอาจมีผลทำให้เกิดการแตกออกของพันธะเอสเทอร์ทำให้มีหมู่คาร์บอกซิลเพิ่มมากขึ้น ส่งผลทำให้ค่าความเป็นกรดสูงขึ้นเล็กน้อย ทั้งนี้มีรายงานการเกิดไฮโดรไลซิสของเซลเล็กในทำนองนี้เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามในกรณีดังกล่าวนี้การไฮโดรไลซิสเกิดขึ้นในสภาวะที่เป็นสารละลายต่าง [20] แต่การเกิดไฮโดรไลซิสในสภาวะที่เซลเล็กเป็นของแข็งนั้นยังไม่มีรายงานที่ชัดเจน

การเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้นตั้งแต่ 80 องศาเซลเซียส เป็นต้นไป ส่งผลให้ค่าความเป็นกรดลดลงอย่างชัดเจน ในขณะที่ปริมาณตะกอนเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงสมบัติของเซลเล็กภายใต้ความร้อนสูง จากโครงสร้างของเซลเล็กในรูปที่ 6 เซลเล็กประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซิลและคาร์บอกซิลจำนวนมาก ซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยา

ระหว่างกันได้ ดังนั้นการเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้นดังกล่าวยังจะช่วยเร่งให้เกิดปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน ส่งผลให้หมู่คาร์บอกซิลมีจำนวนลดลง และค่าความเป็นกรดก็ลดลงด้วย ส่วนตะกอนที่เพิ่มมากขึ้นนั้นเกิดจากสารใหม่ที่เกิดขึ้นมีค่าการละลายต่ำ ปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันเกิดขึ้นในลักษณะเชื่อมขวาง (cross-linking) ระหว่างสายของพอลิเมอร์ของเซลลูล์โลสซึ่งส่งผลให้โครงสร้างมีขนาดใหญ่ขึ้น จึงทำให้ค่าการละลายลดลง ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับรายงานที่แสดงปริมาณตะกอนที่เพิ่มขึ้นของเซลลูล์โลสภายหลังการเก็บรักษาเนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าว [67, 68]

จากข้อมูลการศึกษาการให้ความร้อนแก่เซลลูล์โลส สรุปได้ว่าการเพิ่มอุณหภูมิโดยเฉพาะอุณหภูมิตั้งแต่ 80 องศาเซลเซียส เป็นต้นไป ส่งผลให้สมบัติของเซลลูล์โลสมีการเปลี่ยนแปลงชัดเจน โดยเฉพาะค่าการละลายที่ลดลง ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจากการเกิดปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและพอลิเมอไรเซชันระหว่างสายของเซลลูล์โลส จึงมีความเป็นไปได้ในการนำสมบัติการเปลี่ยนแปลงของเซลลูล์โลสภายใต้ความร้อนดังกล่าวไปประยุกต์ใช้สำหรับควบคุมการปลดปล่อยยาให้เหมาะสมได้ ซึ่งในการศึกษาขั้นต่อไปจะทดสอบกับยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลลูล์โลสทั้งก่อนและหลังการให้ความร้อน โดยมีการเปรียบเทียบสมบัติในด้านต่าง ๆ ดังจะกล่าวในลำดับต่อไป



รูปที่ 15 ค่าความเป็นกรดและปริมาณตะกอนของเซลลูล์โลสภายหลังการอบที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน

3. การพัฒนาตำรับยาเม็ดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์ (sustained release matrix tablet) ที่ประกอบด้วยเซลลูล์โลส

3.1. สูตรตำรับและการเตรียมยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วในตอนต้นเกี่ยวกับสมบัติของเซลลูล์โลส ทำให้ทราบว่ามีการนำเซลลูล์โลสไปใช้อย่างกว้างขวางโดยใช้เป็นสารเคลือบทั้งที่ใช้สำหรับการเคลือบเพื่อป้องกันน้ำ และการเคลือบเพื่อนำส่งยาสู่ลำไส้เล็ก โดยอาศัยสมบัติของเซลลูล์โลสที่ป้องกันน้ำได้ดี ประกอบกับมีค่าการละลายที่เปลี่ยนแปลงไปตามพีเอช อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาอย่างชัดเจนที่แสดงถึงความเป็นไปได้ในการนำเซลลูล์โลสไปใช้ในด้านต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยเฉพาะการใช้เพื่อเป็นองค์ประกอบของยาเม็ด การวิจัยครั้งนี้จะทดลองใช้เซลลูล์โลสเพื่อเป็นสารก่อเมทริกซ์ (matrix forming agent) โดยจะทำการทดสอบผลของปริมาณเซลลูล์โลสต่อสมบัติของยาเม็ดที่เตรียมได้ นอกจากนี้

แล้วจะมีการศึกษาผลของอุณหภูมิต่อสมบัติของยาเม็ดที่เปลี่ยนแปลงไปร่วมด้วย เพื่อประเมินความสามารถในการประยุกต์ใช้เซลล์เพื่อใช้เป็นสารก่อเมทริกซ์ รวมไปถึงการวิเคราะห์กลไกในการควบคุมการปลดปล่อยยาต่อไป

ในการตั้งตำรับยาเม็ด คณะผู้วิจัยเลือกใช้ส่วนประกอบของยาเม็ดที่ไม่ซับซ้อน กล่าวคือเลือกใช้ทีโอฟิลลีน (theophylline) เป็นยาต้นแบบ และมีสารช่วยอื่น ๆ ได้แก่ แลคโตส (lactose) พอลิไวนิลไพโรลิโดน เค 30 (PVP K30) แมกนีเซียมสเตียเรต (magnesium stearate) และคอลลอยด์ไดออกไซด์ซิลิกา (colloidal silica) เป็นสารเพิ่มปริมาณ สารช่วยยึดเกาะ (รูปผงแห้ง) สารช่วยลื่น และสารช่วยไหล ตามลำดับ ตามตารางที่ 2 โดยมีการปรับปริมาณของเซลล์ที่ใช้เป็นสารก่อเมทริกซ์ตั้งแต่ 0 ถึง 50% โดยน้ำหนักของยาเม็ด

สำหรับเทคนิคการเตรียมยาเม็ดจะใช้กระบวนการตอกลง จากผลการทดลองพบว่าทุกตำรับมีสมบัติการไหลที่ดี โดยมีค่า %compressibility ในช่วง 6-13 % โดยทุกสูตรตำรับมีความแข็งในช่วง 80-110 นิวตัน ตามที่กำหนด ถึงแม้ว่าสูตรตำรับที่ประกอบด้วยเซลล์ในปริมาณสูงตั้งแต่ 40 %w/w จะมีแนวโน้มตอกลงได้ยากกว่าก็ตาม โดยมีการประเมินสมบัติของยาเม็ดตามที่แสดงไว้ในหัวข้อ 3.2

3.2. สมบัติของยาเม็ดออกฤทธิ์นานในรูปแบบเมทริกซ์

3.2.1. น้ำหนัก ความหนา เส้นผ่านศูนย์กลางของยาเม็ด

ตารางที่ 5 แสดงน้ำหนักเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยเซลล์แห้งทั้งก่อนและหลังผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส จากผลการทดสอบพบว่ายาเม็ดก่อนการอบมีความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ดค่อนข้างต่ำ โดยมีค่าความแปรปรวนของน้ำหนักน้อยกว่า 1% ในทุกสูตรตำรับ (ตามมาตรฐานเภสัชตำรับของยาเม็ดทั่วไปที่น้ำหนักมากกว่า 250 มิลลิกรัม กำหนดค่าความแปรปรวนของน้ำหนักไว้ที่ 5%) ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการไหลของผงยาที่มีค่าค่อนข้างต่ำ สำหรับยาเม็ดทุกสูตรภายหลังการอบมีน้ำหนักเฉลี่ยที่ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง โดยพบว่าน้ำหนักลดลงบ้างเล็กน้อย โดยเฉพาะที่อุณหภูมิสูง คาดว่าเป็นผลจากความชื้นที่ลดลงเล็กน้อย

ตารางที่ 5 น้ำหนักเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส

Formula	Weight Variation (mg)			
	Initial	40°C	60°C	80°C
S0 (shellac 0%)	300.8 ± 0.66	301.2 ± 1.13	300.7 ± 1.22	300.6 ± 1.61
S10 (shellac 10%)	301.3 ± 2.15	300.7 ± 1.24	300.6 ± 1.51	300.1 ± 2.06
S20 (shellac 20%)	299.7 ± 1.84	299.9 ± 1.49	299.8 ± 1.66	299.6 ± 1.69
S30 (shellac 30%)	299.2 ± 1.39	299.8 ± 1.72	299.1 ± 1.28	297.7 ± 1.64
S40 (shellac 40%)	299.4 ± 2.02	298.9 ± 1.39	300.7 ± 1.99	298.5 ± 1.35
S50 (shellac 50%)	300.2 ± 1.00	300.0 ± 1.58	298.5 ± 2.02	297.6 ± 1.12

(p value > 0.05)

ตารางที่ 6-7 แสดงความหนาเฉลี่ยและเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังการให้ความร้อน ตามลำดับ ยาเม็ดก่อนการอบมีความหนาในช่วง 3.42–3.76 มิลลิเมตร โดยพบว่าการเพิ่มสัดส่วนของ

เซลแล็กในตำรับมากขึ้นส่งผลให้ยาเม็ดมีแนวโน้มหนามากขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งสัมพันธ์กับความหนาแน่นและความสามารถในการตอกอัดเม็ดของเซลแล็กที่มีค่าต่ำกว่า เมื่อนำยาเม็ดดังกล่าวไปอบ พบว่ายาเม็ดในแต่ละสูตรตำรับไม่มีการเปลี่ยนแปลงความหนาอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับก่อนการอบ แสดงให้เห็นว่ายาเม็ดมีการหดตัวหรือขยายตัวที่น้อยมาก

สำหรับเส้นผ่านศูนย์กลางของยาเม็ดยังไม่พบความแตกต่างที่ชัดเจนในแต่ละสูตรตำรับ ถึงแม้ว่ายาเม็ดจะมีความหนาเพิ่มขึ้นก็ตาม ซึ่งน่าจะเป็นผลจากการขยายตัวในแนวตั้งซึ่งส่งผลต่อความหนามากกว่าเส้นผ่านศูนย์กลางของยาเม็ด สำหรับอิทธิพลของอุณหภูมินั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนต่อเส้นผ่านศูนย์กลางเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 6 ความหนาเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส

Formula	Thickness (mm)			
	Initial	40°C	60°C	80°C
S0 (shellac 0%)	3.425 ± 0.04	3.423 ± 0.04	3.437 ± 0.04	3.415 ± 0.04
S10 (shellac 10%)	3.504 ± 0.04	3.478 ± 0.04	3.447 ± 0.02	3.468 ± 0.05
S20 (shellac 20%)	3.561 ± 0.01	3.560 ± 0.02	3.568 ± 0.03	3.581 ± 0.04
S30 (shellac 30%)	3.592 ± 0.03	3.617 ± 0.03	3.620 ± 0.04	3.624 ± 0.03
S40 (shellac 40%)	3.671 ± 0.05	3.702 ± 0.06	3.714 ± 0.05	3.677 ± 0.05
S50 (shellac 50%)	3.762 ± 0.02	3.773 ± 0.03	3.786 ± 0.02	3.755 ± 0.02

(p-value > 0.05)

ตารางที่ 7 เส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส

Formula	diameter (mm)			
	Initial	40°C	60°C	80°C
S0 (shellac 0%)	9.262 ± 0.01	9.118 ± 0.04	9.201 ± 0.04	9.177 ± 0.04
S10 (shellac 10%)	9.174 ± 0.02	9.201 ± 0.04	9.119 ± 0.02	9.146 ± 0.05
S20 (shellac 20%)	9.152 ± 0.01	9.164 ± 0.02	9.169 ± 0.03	9.194 ± 0.04
S30 (shellac 30%)	9.152 ± 0.03	9.154 ± 0.03	9.231 ± 0.04	9.192 ± 0.03
S40 (shellac 40%)	9.196 ± 0.05	9.210 ± 0.01	9.167 ± 0.04	9.185 ± 0.05
S50 (shellac 50%)	9.284 ± 0.02	9.182 ± 0.03	9.184 ± 0.02	9.188 ± 0.02

(p-value > 0.05)

3.2.2 ความแข็ง (hardness) ของยาเม็ด

การควบคุมความแข็งเริ่มต้นของทุกสูตรตำรับกำหนดไว้ในช่วง 80-110 นิวตัน โดยพบว่าความแข็งของยาเม็ดทุกสูตรสามารถควบคุมให้อยู่ในช่วงที่กำหนดไว้ได้ ถึงแม้ว่าในสูตรที่มีเซลลูล์กในปริมาณสูงจะต้องใช้แรงในการตอกอัดสูงกว่าก็ตาม ความแข็งของยาเม็ดในแต่ละสูตรตำรับได้แสดงไว้ในตารางที่ 8 และรูปที่ 16

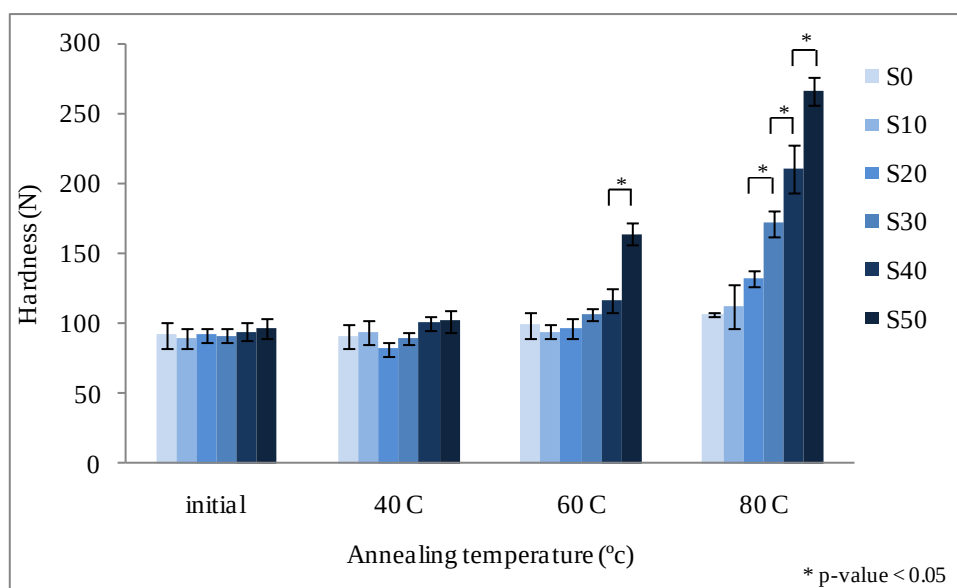
ผลของการให้ความร้อนแก่ยาเม็ด พบว่าการให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ไม่มีผลต่อสมบัติด้านความแข็งของยาเม็ด แต่เมื่อเพิ่มความร้อนจนถึง 60 องศาเซลเซียส พบว่าสูตรตำรับที่มีส่วนประกอบของเซลลูล์กร้อยละ 50 โดยน้ำหนัก (S50) มีความแข็งของยาเม็ดเพิ่มมากขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับค่าความแข็งเริ่มต้น (ค่าเฉลี่ยของความแข็งที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส และความแข็งเริ่มต้น คือ 164 และ 95 นิวตัน ตามลำดับ) ทั้งนี้สูตรตำรับที่มีส่วนประกอบของเซลลูล์กน้อยกว่า จะไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน แต่เมื่อเพิ่มความร้อนถึง 80 องศาเซลเซียส พบว่าสูตรตำรับที่มีเซลลูล์กในปริมาณต่ำ ๆ เช่น สูตรที่มีปริมาณเซลลูล์กร้อยละ 30 โดยน้ำหนัก จะเริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงของความแข็งของยาเม็ด โดยที่ปริมาณของเซลลูล์กยิ่งเพิ่มขึ้น ความแข็งของยาเม็ดก็จะเพิ่มขึ้นด้วย

ความแข็งของยาเม็ดที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวสอดคล้องกับค่าความเป็นกรดที่ลดลงและการเพิ่มขึ้นของปริมาณตะกอนของเซลลูล์กที่ไม่ละลาย ภายหลังจากการให้ความร้อนที่ 80 องศาเซลเซียส ดังแสดงในรูปที่ 16 ดังนั้นการเกิดปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันภายในโครงสร้างของเซลลูล์กอาจส่งผลทำให้เกิดร่างแหที่มีความแข็งแรงเพิ่มการยึดเกาะในยาเม็ดให้มากขึ้น จึงทำให้ยาเม็ดภายหลังจากการอบที่อุณหภูมิดังกล่าวมีความแข็งเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาที่ผ่านมา [69]

ตารางที่ 8 ความแข็งเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส

Formula	Hardness (N)			
	Initial	40°C	60°C	80°C
S0 (shellac 0%)	92.021 ± 9.87	90.255 ± 7.29	98.136 ± 11.64	107.023 ± 12.39
S10 (shellac 10%)	82.144 ± 4.38	92.652 ± 10.10	94.639 ± 3.85	86.771 ± 6.88
S20 (shellac 20%)	90.558 ± 5.25	74.340 ± 5.72	91.570 ± 5.18	130.380 ± 5.55
S30 (shellac 30%)	89.766 ± 5.37	88.540 ± 4.13	107.565 ± 2.43	172.677* ± 8.80
S40 (shellac 40%)	94.735 ± 6.32	101.000 ± 2.05	116.920 ± 9.02	208.471* ± 22.74
S50 (shellac 50%)	95.731 ± 6.63	104.697 ± 9.92	164.689* ± 3.97	264.125* ± 7.35

(*p-value < 0.05)



รูปที่ 16 ผลของปริมาณเซลเล็ก และความร้อนต่อความแข็งของยาเม็ด

3.2.3 การแตกตัวของยาเม็ด (disintegration)

เพื่อเป็นการประเมินผลของปริมาณเซลเล็กและความร้อนต่อการเปลี่ยนแปลงสมบัติการแตกตัวของยาเม็ด การศึกษาขั้นต่อมาเป็นการทดสอบการแตกตัวของยาเม็ด โดยตรวจสอบการแตกตัวของยาเม็ดในสารละลาย 2 ชนิด ต่อเนื่องกัน เพื่อเลียนแบบสภาวะในทางเดินอาหาร ได้แก่ สารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล เป็นระยะเวลา 120 นาที แล้วต่อด้วยการทดสอบในสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 เป็นเวลา 180 นาที ดังแสดงผลในตารางที่ 9 และ 10 ตามลำดับ

จากผลการทดสอบในตารางที่ 9 พบว่าสูตรตำรับที่ไม่มีเซลเล็กเป็นส่วนประกอบ (S0) ยาเม็ดแตกตัวหมดในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกภายในเวลา 20 นาที โดยยาเม็ดมีแนวโน้มการแตกตัวนานมากขึ้นเมื่อเพิ่มสัดส่วนของเซลเล็กให้มากขึ้น ยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลเล็กมากกว่าร้อยละ 30 โดยน้ำหนัก มีการแตกตัวมากกว่า 120 นาที แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการทนต่อการซึมผ่านของกรดเข้าไปในยาเม็ดมากขึ้นเมื่อเพิ่มปริมาณเซลเล็ก ซึ่งผลดังกล่าวเกี่ยวข้องกับสมบัติทนต่อการกัดของเซลเล็กที่ดี ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองที่ผ่านมาเมื่อใช้เซลเล็กเป็นสารเคลือบ [20]

นอกจากนี้แล้วเมื่อพิจารณาผลของการให้ความร้อนแก่ยาเม็ดร่วมด้วย พบว่าสูตรตำรับที่ไม่มีส่วนประกอบของเซลเล็ก ระยะเวลาที่ยาเม็ดแตกตัวหมดนั้นไม่แตกต่างจากยาเม็ดที่ไม่ได้ให้ความร้อนอย่างชัดเจน แสดงให้เห็นว่าความร้อนไม่มีผลโดยตรงต่อการแตกตัวของตัวยาและสารช่วยอื่นในตำรับ อย่างไรก็ตามพบว่าความร้อนมีผลต่อสูตรตำรับที่มีส่วนประกอบของเซลเล็กอย่างชัดเจน กล่าวคือเมื่อเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้น ระยะเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดจะเพิ่มมากขึ้นไปด้วย ตัวอย่างเช่น สูตรตำรับที่มีส่วนประกอบของเซลเล็กร้อยละ 20 โดยน้ำหนัก (S20) พบว่ายาเม็ดมีการแตกตัวนานขึ้นเป็น 77 นาที และนานกว่า 120 นาที เมื่อเพิ่มอุณหภูมิในการอบเป็น 60 และ 80 องศาเซลเซียสตามลำดับ ดังแสดงผลในตารางที่ 9 ซึ่งผลของระยะเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดที่นานขึ้น จะสอดคล้องกับความแข็งของยาเม็ดที่เพิ่มขึ้นภายหลังการให้ความร้อน

ตารางที่ 9 ระยะเวลาการแตกตัวเฉลี่ยของยาเม็ด และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่าน การอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล (n=6)

Formula	Disintegration time in 0.1 N HCl (min)			
	Initial	40°C	60°C	80°C
S0	19.0±2.2	19.0±1.6	25.0±1.5	20.0±1.5
S10	30.5±6.7	31.0±4.2	35.6±2.8	57.3±3.6
S20	54.8±1.7	58.6±4.1	77.0±5.1	> 120
S30	> 120	> 120	> 120	> 120
S40	> 120	> 120	> 120	> 120
S50	> 120	> 120	> 120	> 120

ตารางที่ 10 ระยะเวลาการแตกตัวเฉลี่ยของยาเม็ด และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังผ่าน การอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส ในสารละลายบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 (n=6)

Formula	Disintegration time in phosphate buffer pH 6.8 (min)			
	Initial	40°C	60°C	80°C
S0	-	-	-	-
S10	-	-	-	-
S20	-	-	-	> 180
S30	108.5±2.62	165.0±4.29	> 180	> 180
S40	143.4±6.74	172.9±12.07	> 180	> 180
S50	> 180	> 180	> 180	> 180

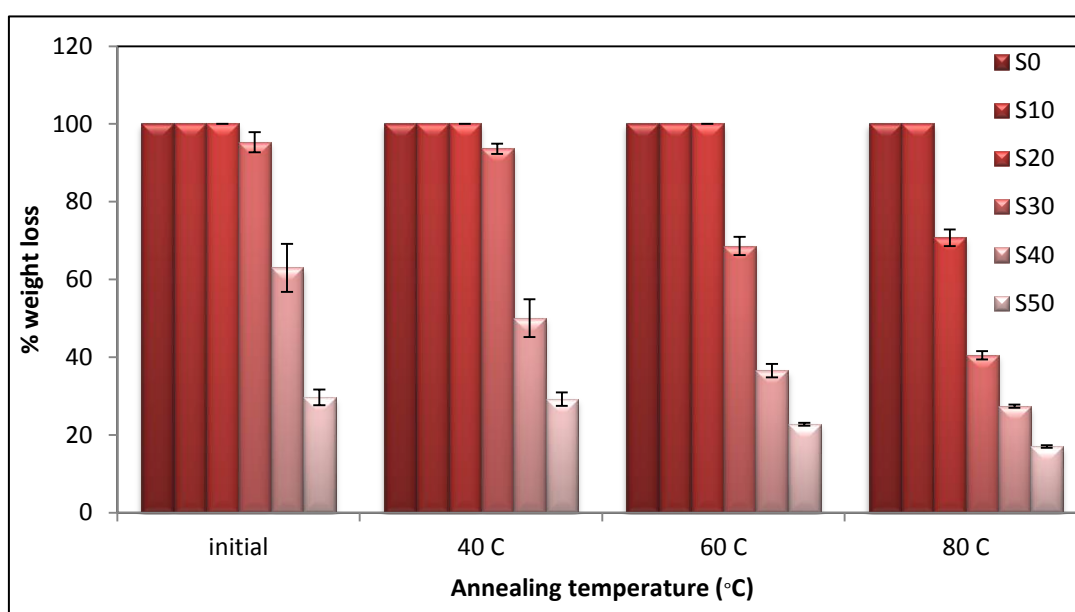
ยาเม็ดที่แตกตัวไม่หมดในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก จะถูกนำมาทดสอบการแตกตัวต่อเนื่องใน สารละลายบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 เป็นเวลา 3 ชั่วโมงดังแสดงผลในตารางที่ 10 จากผลการทดสอบพบว่าได้ผลในลักษณะ เดียวกันกับการทดลองในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก กล่าวคือเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดมีค่าเพิ่มมากขึ้นเมื่อเพิ่ม ปริมาณเซลล์ในสูตรตำรับ โดยยาเม็ดของสูตรตำรับที่มีเซลล์ร้อยละ 50 (S50) ใช้เวลาในการแตกตัวนานกว่า 180 นาที ในขณะที่สูตรตำรับที่มีเซลล์ร้อยละ 30 (S30) ยาเม็ดแตกตัวหมดภายในเวลาประมาณ 108 นาที

การเพิ่มอุณหภูมิในการอบส่งผลเพิ่มระยะเวลาในการแตกตัวในสารละลายบัฟเฟอร์เช่นเดียวกัน โดยพบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนในสูตรตำรับที่มีส่วนประกอบของเซลล์ร้อยละ 30 ขึ้นไป เมื่อให้ความร้อนที่อุณหภูมิ ตั้งแต่ 60 องศาเซลเซียส ยาเม็ดแตกตัวนานมากกว่า 180 นาที ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าทั้งความร้อนและ

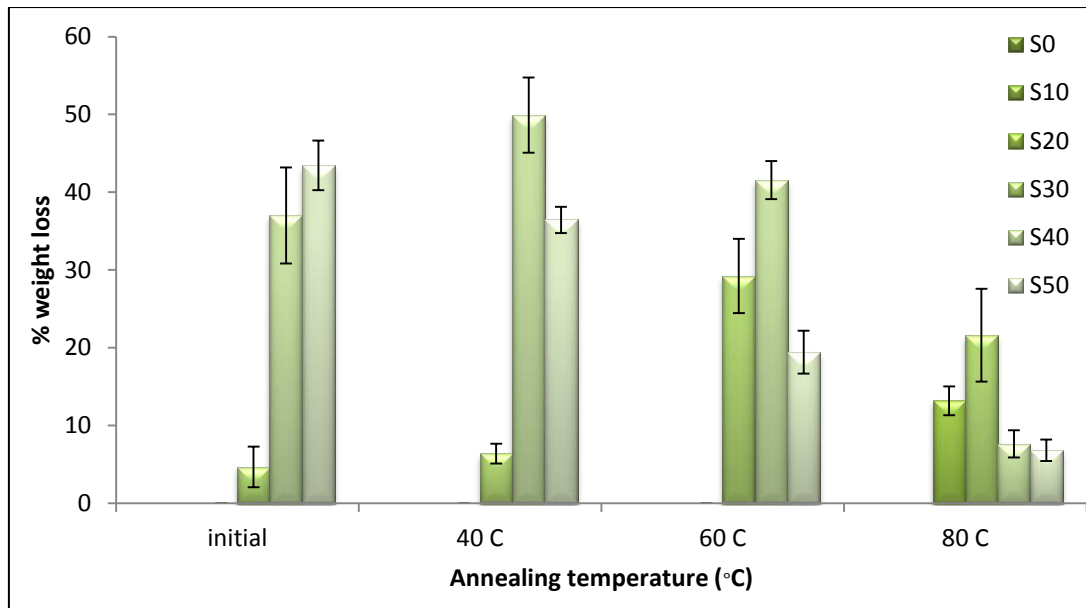
ปริมาณเซลล์ที่อยู่ในสูตรตำรับมีความสำคัญต่อการแตกตัวของยาเม็ด ซึ่งน่าจะเป็นผลโดยตรงต่อยาเม็ด เนื่องจากความแข็งของยาเม็ดที่มากขึ้น โดยสูตรตำรับที่มีปริมาณเซลล์สูงมากและการให้ความร้อนเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ยาเม็ดมีความแข็งเพิ่มขึ้น ซึ่งความแข็งที่เพิ่มขึ้นนี้จะเกิดจากร่างแหของเซลล์ที่ประสานกันด้วยพันธะเอสเทอร์ช่วยเพิ่มการยึดเกาะให้กับยาเม็ดดังที่ได้กล่าวมาแล้วในตอนต้น

เพื่อให้เห็นถึงความแตกต่างระหว่างผลของสูตรตำรับและความร้อนที่ให้อาจประเมินการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักของยาเม็ด เมื่อผ่านการทดสอบในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วทดสอบต่อเนื่องในสารละลายบัฟเฟอร์เป็นเวลา 3 ชั่วโมง (สำหรับยาเม็ดที่แตกตัวไม่หมดในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก) และน้ำหนักรวมที่หายไปในตัวกลาง 2 ชนิด ดังแสดงผลการทดสอบในรูปที่ 17, 18 และ 19 ตามลำดับ

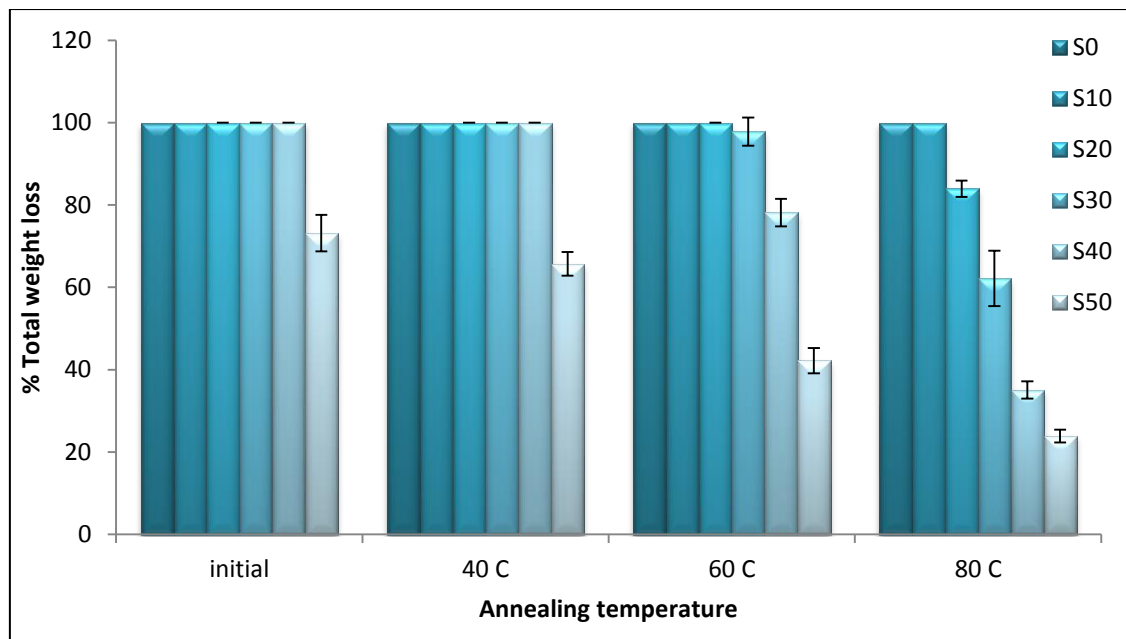
ผลการทดสอบหาน้ำหนักยาเม็ดที่หายไปในการละลายไฮโดรคลอริก (รูปที่ 17) แสดงให้เห็นว่ายาเม็ดที่มีปริมาณเซลล์มากขึ้นมีแนวโน้มการสูญเสียน้ำหนักน้อยกว่า ถึงแม้ว่าเวลาในการแตกตัวจะนานกว่า 120 นาที ดังเช่นยาเม็ดที่ไม่ผ่านการอบมีการสูญเสียน้ำหนักลดลงจากมากกว่า 85% เหลือประมาณ 30% เมื่อเพิ่มปริมาณเซลล์จากร้อยละ 30 เป็นร้อยละ 50 โดยน้ำหนัก นอกจากนี้แล้วยังเห็นผลของการสูญเสียน้ำหนักน้อยลงเมื่อเพิ่มอุณหภูมิในการอบ โดยเฉพาะการอบที่อุณหภูมิสูงกว่า 60 องศาเซลเซียส ดังเช่นยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลล์ร้อยละ 30 โดยน้ำหนัก เมื่อเพิ่มอุณหภูมิการอบจาก 40 องศาเซลเซียส ไปเป็น 80 องศาเซลเซียส จะมีการสูญเสียน้ำหนักน้อยลงจากมากกว่า 90% เหลือประมาณ 40% ตามลำดับ ซึ่งยืนยันผลของความร้อนต่อการแตกตัวที่ลดลง



รูปที่ 17 ร้อยละโดยน้ำหนักของยาเม็ดที่หายไปหลังการทดสอบการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล เป็นระยะเวลา 120 นาที ทั้งก่อนและหลังอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส



รูปที่ 18 ร้อยละโดยน้ำหนักของยาเม็ดที่หายไปหลังจากการทดสอบการแตกตัวใน สารละลายบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 เป็นระยะเวลา 180 นาที ทั้งก่อนและหลังอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส



รูปที่ 19 ร้อยละโดยน้ำหนักของยาเม็ดที่หายไปหลังจากการทดสอบการแตกตัวในสารละลายทั้งสองชนิด ระยะเวลา รวม 300 นาที ทั้งก่อนและหลังอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส

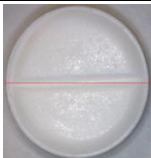
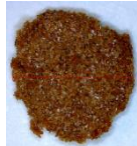
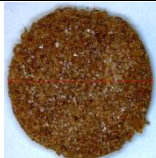
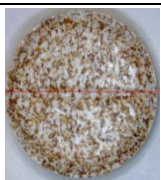
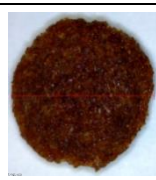
สำหรับผลการทดสอบในสารละลายบัฟเฟอร์ (รูปที่ 18) ได้ผลในการทำงานเดียวกันกับการทดสอบในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก โดยเมื่อคำนวณน้ำหนักรวมที่หายไปทั้งในกรดไฮโดรคลอริกและบัฟเฟอร์รวมกัน (รูปที่ 19) จะเห็นได้ชัดเจนว่ายามีสัดส่วนของเซลล์ในปริมาณสูงและผ่านการอบที่อุณหภูมิสูงจะมีการแตกตัวน้อยกว่า ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดสอบความแข็งแรงและเวลาในการแตกตัวตามที่ได้กล่าวมาแล้วในตอนต้น

นอกจากนี้แล้วยังได้มีการถ่ายภาพก่อนและหลังการทดสอบการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล และสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ของยาเม็ดที่ไม่ได้ผ่านการอบและผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40, 60 และ 80 องศาเซลเซียส ดังตารางที่ 11-14 ตามลำดับ โดยพบว่าก่อนการทดสอบการแตกตัว ยาเม็ดที่ไม่ได้ผ่านการอบจะมีรูปร่างเม็ดยาที่สมบูรณ์ มีการกระจายตัวของเซลล์อย่างสม่ำเสมอทั่วเม็ดยา แต่เมื่อปริมาณเซลล์ในตำรับเพิ่มสูงขึ้นจะส่งผลให้เซลล์กระจายตัวหนาแน่นมากขึ้นตามไปด้วย (ตารางที่ 11 คอลัมน์ที่ 2)

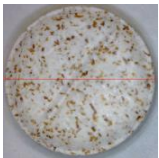
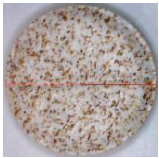
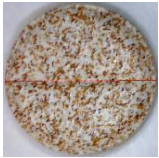
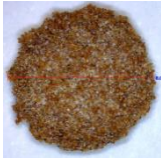
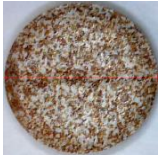
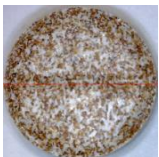
ผลการทดสอบพบว่ายาเม็ดก่อนการอบที่มีปริมาณเซลล์ร้อยละ 30 ขึ้นไป มีการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก นานกว่า 120 นาที โดยมีความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างปริมาณเซลล์กับการแตกตัว กล่าวคือยาเม็ดที่มีปริมาณเซลล์ร้อยละ 50 ยังคงรูปเป็นเม็ดยาที่ค่อนข้างสมบูรณ์ ในขณะที่ยาเม็ดที่มีปริมาณเซลล์ร้อยละ 30 จะมีการกร่อนของเม็ดยาได้สูง ถึงแม้ว่าเวลาในการแตกตัวจะนานกว่า 120 นาที ก็ตาม ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับน้ำหนักของยาเม็ดที่เปลี่ยนแปลงไป นอกจากนี้แล้วเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับน้ำหนักยาเม็ดที่หายไป พบว่าสูตรที่มีปริมาณเซลล์ร้อยละ 50 มีการสูญเสียน้ำหนักไปประมาณร้อยละ 30 ในขณะที่ยาเม็ดยังคงมีลักษณะที่สมบูรณ์ แสดงให้เห็นว่าเซลล์ทำให้เกิดโครงสร้างที่แข็งแรงมากขึ้น โดยเม็ดยาไม่มีการละลายออกไป ถึงแม้ว่าจะมีองค์ประกอบอื่น ๆ เช่น ตัวยาหรือแล็กโตสละลายออกไปบ้างเป็นบางส่วนแล้วก็ตาม สำหรับผลการทดสอบการละลายต่อเนื่องในสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 พบว่ายาเม็ดมีการกร่อนตัวออกไปอย่างชัดเจน ถึงแม้ว่าจะมีเซลล์ในปริมาณสูงถึงร้อยละ 50 ก็ตาม แสดงให้เห็นถึงการละลายของเมทริกซ์ที่เกิดจากการก่อตัวของเซลล์ ซึ่งสอดคล้องกับความสามารถในการละลายของเซลล์ที่ดีขึ้นในสภาวะที่พีเอชสูงขึ้น

นอกจากนี้แล้วเมื่อพิจารณาผลของอุณหภูมิในการอบต่อลักษณะของยาเม็ดภายหลังการทดสอบการแตกตัวในตัวกลาง (ตารางที่ 12-14) พบว่าการเพิ่มอุณหภูมิมีผลอย่างมากต่อลักษณะของยาเม็ด กล่าวคืออุณหภูมิที่สูงขึ้นมีผลทำให้ยาเม็ดมีการกร่อนตัวลดลงอย่างชัดเจนทั้งในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกและบัฟเฟอร์ ดังเช่นยาเม็ดที่มีปริมาณเซลล์ร้อยละ 40 ยาเม็ดก่อนการอบจะมีการกร่อนอย่างสมบูรณ์ภายหลังการทดสอบต่อเนื่องในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกและสารละลายบัฟเฟอร์ ในขณะที่ยาเม็ดที่ผ่านการอบที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส จะยังคงรูปร่างเม็ดยาที่ค่อนข้างสมบูรณ์หลังจากผ่านการทดสอบในตัวกลางดังกล่าว จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าการเกิดเมทริกซ์ของเซลล์ที่ค่อนข้างแข็งแรงภายหลังการอบที่อุณหภูมิสูง จะช่วยป้องกันการแตกตัวทั้งในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกและบัฟเฟอร์

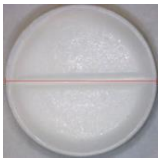
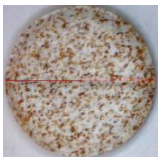
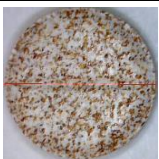
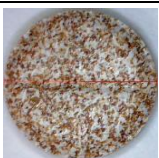
ตารางที่ 11 ภาพถ่ายก่อนและหลังทดสอบการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล และสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ของยาเม็ดที่ไม่ได้ผ่านการอบ

Formula	Appearance of Tablet before and after disintegration test		
	Initial	0.1N HCl (2 hr)	Phosphate buffer pH 6.8 (3 hr)
S0		Completely disintegrated within 2 h	-
	D = 9.262 mm		
S10		Completely disintegrated within 2 h	-
	D = 9.174 mm		
S20		Completely disintegrated within 2 h	-
	D = 9.152 mm		
S30			Completely disintegrated within 3 h
	D = 9.152 mm	D = 8.008 mm	
S40			Completely disintegrated within 3 h
	D = 9.196 mm	D = 8.888 mm	
S50			
	D = 9.284 mm	D = 9.262 mm	D = 8.668 mm

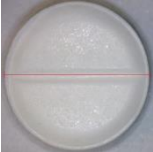
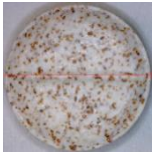
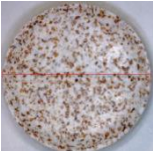
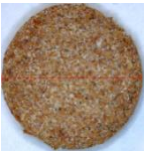
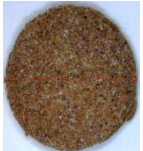
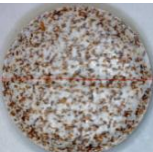
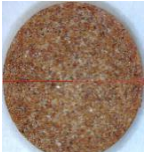
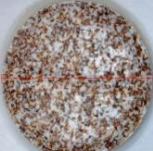
ตารางที่ 12 ภาพถ่ายก่อนและหลังทดสอบการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล และสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่ 40 องศาเซลเซียส

Formula	Appearance of Tablet before and after disintegration test		
	Initial	0.1N HCl (2 hr)	Phosphate buffer pH 6.8 (3 hr)
S0		Completely disintegrated within 2 h	-
	D = 9.260 mm		
S10		Completely disintegrated within 2 h	-
	D = 9.312 mm		
S20		Completely disintegrated within 2 h	-
	D = 9.209 mm		
S30			Completely disintegrated within 3 h
	D = 9.286 mm	D = 8.924 mm	
S40			Completely disintegrated within 3 h
	D = 9.235 mm	D = 9.137 mm	
S50			
	D = 9.235 mm	D = 9.212mm	D = 8.492 mm

ตารางที่ 13 ภาพถ่ายก่อนและหลังทดสอบการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล และสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่ 60 องศาเซลเซียส

Formula	Appearance of Tablet before and after disintegration test		
	Initial	0.1N HCl (2 hr)	Phosphate buffer pH 6.8 (3 hr)
S0		Completely disintegrated within 2 h	-
	D = 9.271 mm		
S10		Completely disintegrated within 2 h	-
	D = 9.286 mm		
S20		Completely disintegrated within 2 h	-
	D = 9.258 mm		
S30			
	D = 9.260 mm	D = 9.232 mm	D = 5.632 mm
S40			
	D = 9.261 mm	D = 9.034 mm	D = 8.558 mm
S50			
	D = 9.261 mm	D = 9.260 mm	D = 8.954 mm

ตารางที่ 14 ภาพถ่ายก่อนและหลังทดสอบการแตกตัวในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล และสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่ 80 องศาเซลเซียส

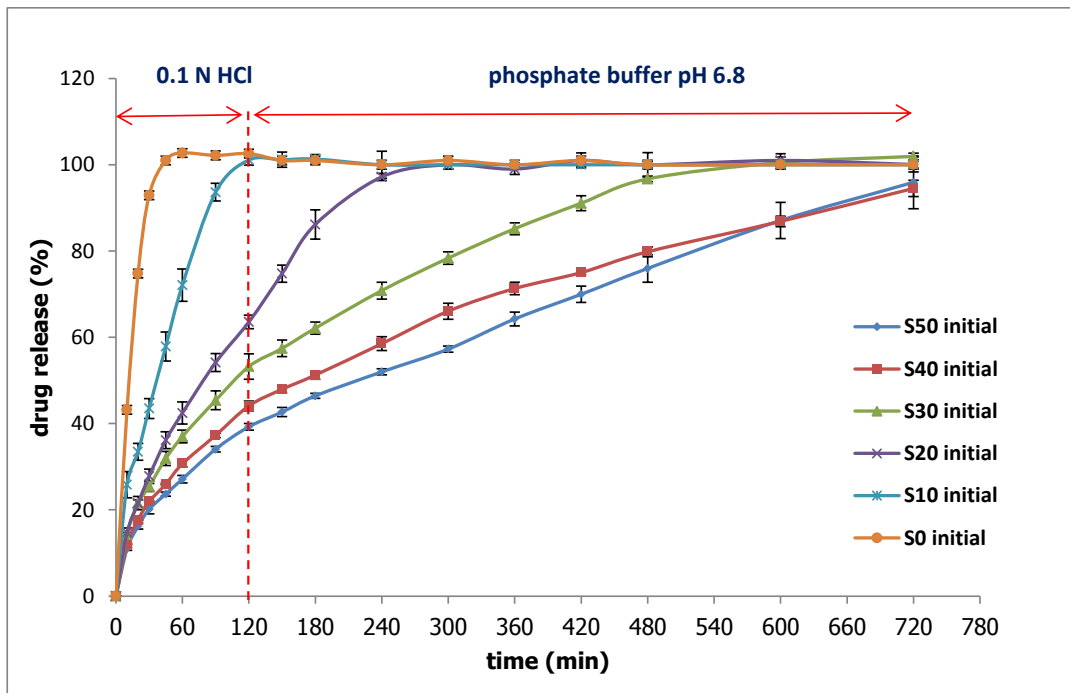
Formula	Appearance of Tablet before and after disintegration test		
	Initial	0.1N HCl (2 hr)	Phosphate buffer pH 6.8 (3 hr)
S0		Completely disintegrated within 2 h	-
	D = 9.232 mm		
S10		Completely disintegrated within 2 h	-
	D = 9.177 mm		
S20			
	D = 9.174 mm	D = 9.172 mm	D = 9.134 mm
S30			
	D = 9.352 mm	D = 9.350 mm	D = 9.180 mm
S40			
	D = 9.265 mm	D = 9.262 mm	D = 9.035 mm
S50			
	D = 9.240 mm	D = 9.237 mm	D = 8.954 mm

3.2.4 การละลาย (dissolution)

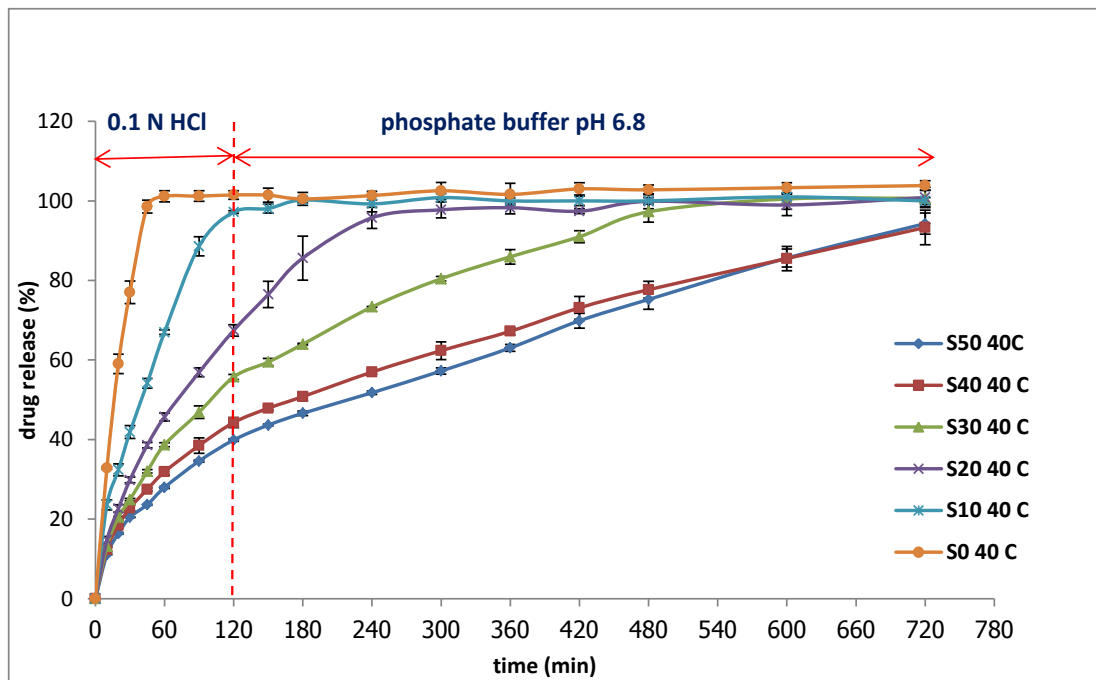
จากผลการศึกษาการแตกตัวของยาเม็ดแสดงให้เห็นแนวโน้มที่ดีในการใช้เซลล์ร่วมกับการอบให้ความร้อนเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา ดังนั้นในลำดับต่อมาจึงได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยศึกษาการปลดปล่อยทีโอฟิลลีนซึ่งเป็นตัวยาสำคัญในยาเม็ด ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล พีเอช 1.2 เป็นระยะเวลา 2 ชั่วโมง แล้วต่อด้วยสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 เป็นเวลาอีก 10 ชั่วโมง ของยาเม็ดทั้งก่อนและหลังการอบที่อุณหภูมิต่าง ๆ ดังแสดงในรูปที่ 20-23

รูปที่ 20 แสดงการปลดปล่อยยาในตัวอย่างต่อเนื่องของยาเม็ดก่อนการอบ ผลการทดสอบพบว่า การเพิ่มขึ้นของปริมาณเซลล์ส่งผลให้ยาเม็ดมีการปลดปล่อยช้าลงอย่างชัดเจน ดังเช่นยาเม็ดที่ไม่มีเซลล์เป็นองค์ประกอบมีการปลดปล่อยยาอย่างสมบูรณ์ภายในเวลา 1 ชั่วโมง ในขณะที่ยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลล์ในปริมาณร้อยละ 50 โดยน้ำหนัก สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้นานกว่า 12 ชั่วโมง เป็นต้น

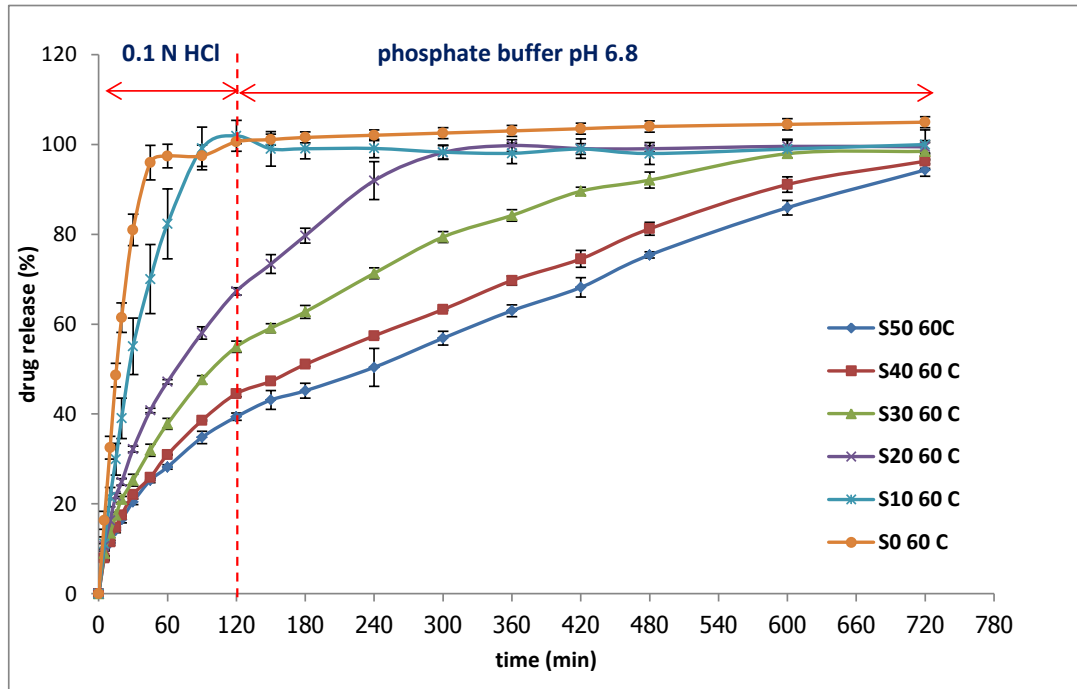
จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการอบยาเม็ดด้วยความร้อนกับการปลดปล่อยยา พบว่าการเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิในการอบไม่มีผลอย่างชัดเจนต่อยาเม็ดที่ไม่มีเซลล์เป็นองค์ประกอบ ดังแสดงในรูปที่ 20-23 โดยยาเม็ดดังกล่าวยังมีการปลดปล่อยยาได้อย่างสมบูรณ์ภายใน 1 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามพบว่ายาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลล์เล็ก โดยเฉพาะยาเม็ดที่มีเซลล์ในปริมาณสูงจะมีการปลดปล่อยยาชัดเจน โดยเฉพาะการอบที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส ซึ่งผลที่ได้มีความสอดคล้องกับสมบัติอื่นๆ ของยาเม็ด ตามที่ได้กล่าวมาแล้วในตอนต้น เช่น ความแข็งแรงของยาเม็ดที่เพิ่มมากขึ้น การแตกตัวที่นานขึ้น ซึ่งเป็นผลต่อเนื่องมาจากสมบัติของเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อได้รับความร้อน การเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้นจะทำให้เซลล์เกิดการลอมเหลวและเกิดกระบวนการพอลิเมอไรเซชัน ส่งผลให้เกิดโครงสร้างเมทริกซ์ที่แข็งแรงและสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้ช้าลงได้ ผลการทดลองเหล่านี้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการนำเซลล์ไปใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยาตามต้องการ โดยใช้เซลล์ร่วมกับการปรับอุณหภูมิในการอบให้เหมาะสมต่อไป



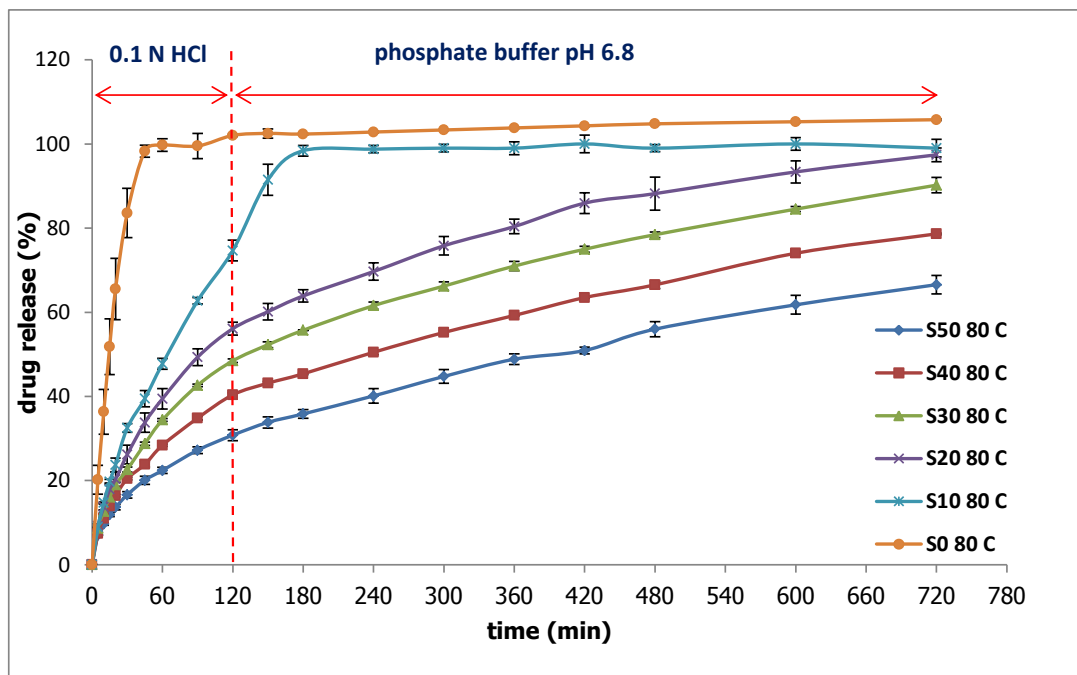
รูปที่ 20 การปลดปล่อยยาต่อเนื่องในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล พีเอช 1.2 และสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 ของยาเม็ดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการให้ความร้อน



รูปที่ 21 การปลดปล่อยยาต่อเนื่องในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล พีเอช 1.2 และสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส



รูปที่ 22 การปลดปล่อยยาต่อเนื่องในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล พีเอช 1.2 และสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส

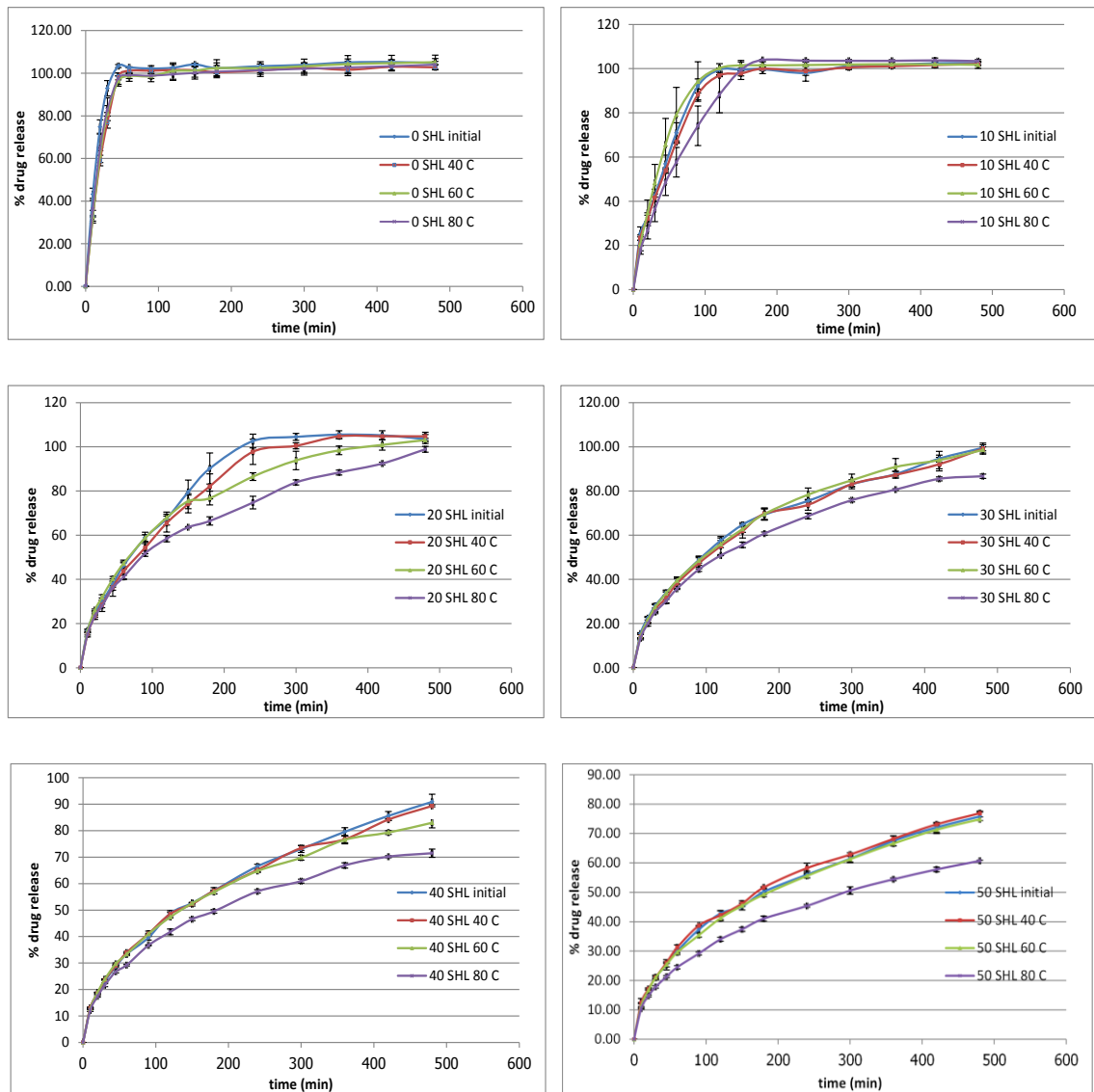


รูปที่ 23 การปลดปล่อยยาต่อเนื่องในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล พีเอช 1.2 และสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 ของยาเม็ดที่ผ่านการอบที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส

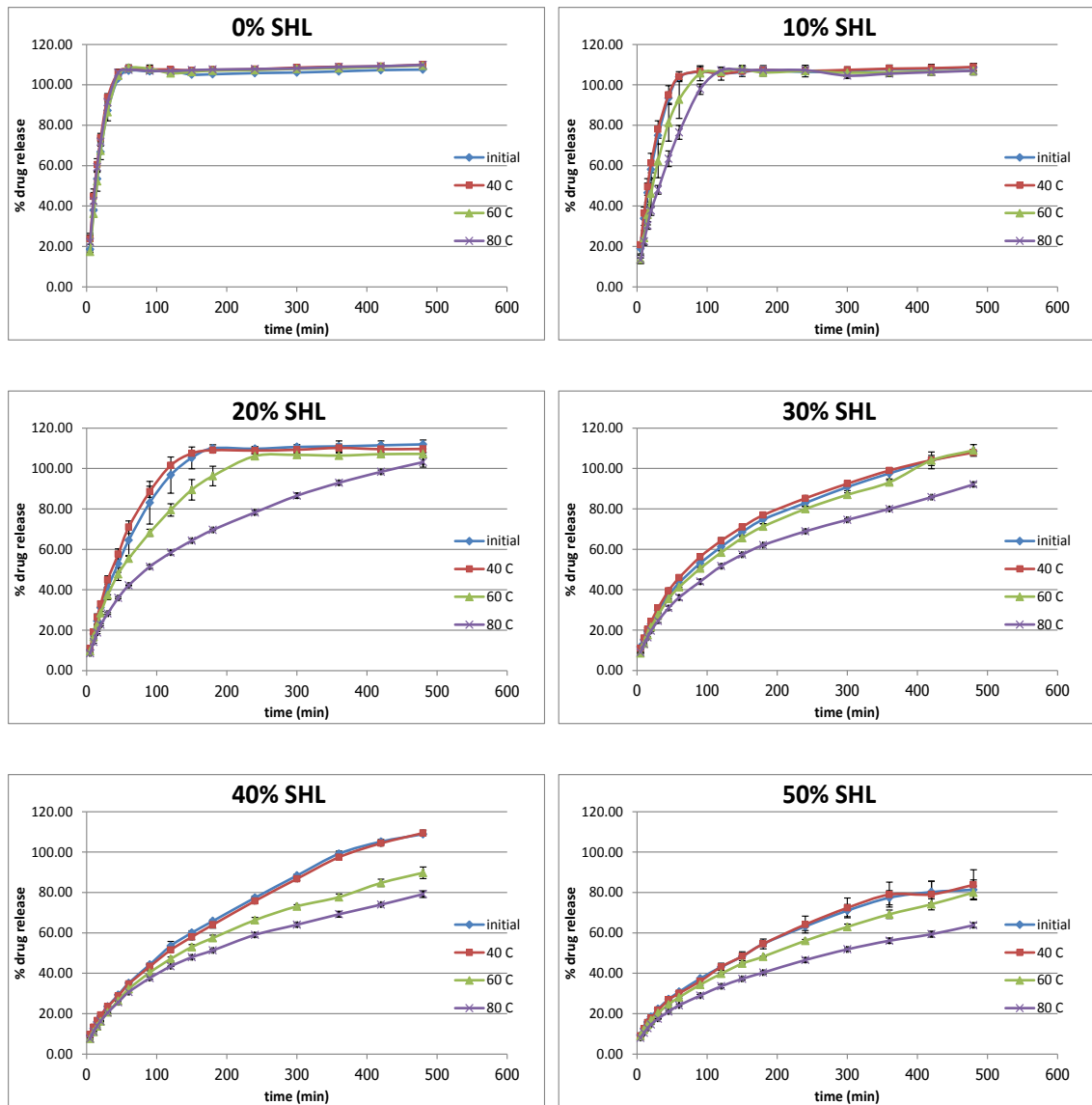
เนื่องจากกลไกในการควบคุมการปลดปล่อยยามีความสำคัญต่อการออกแบบยาเม็ดเพื่อให้ได้การปลดปล่อยยาตามต้องการ นอกจากนี้สมบัติของเซลล์ที่จะเปลี่ยนแปลงไปเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงพีเอชและการให้ความร้อน ดังนั้นเพื่อศึกษากลไกการปลดปล่อยยาจึงได้ทำการทดลองเพิ่มเติมโดยนำแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ต่าง ๆ เช่น แบบจำลองปฏิกิริยาอันดับศูนย์ แบบจำลองการแพร่ของ Higuchi แบบจำลองของ Korsmeyer-Peppas และแบบจำลองของ Hixon-Crowell มาศึกษาการปลดปล่อยยาที่เวลาต่าง ๆ กัน ทั้งนี้การศึกษาการปลดปล่อยยาในตัวอย่าง 2 ชนิด อย่างต่อเนื่อง อาจทำให้ตัวอย่างชนิดแรกส่งผลกระทบต่อการศึกษาการปลดปล่อยยาในตัวอย่างชนิดหลังได้ จึงทำการทดลองซ้ำโดยศึกษาการปลดปล่อยยาในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล พีเอช 1.2 และสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 แยกจากกัน โดยทำการศึกษาการปลดปล่อยยาในแต่ละตัวอย่างเป็นเวลา 8 ชั่วโมง แล้วนำข้อมูลที่ได้มาทำ curve fitting กับแบบจำลองต่าง ๆ โดยพิจารณาการปลดปล่อยยาในช่วงน้อยกว่าร้อยละ 60 ตามรูปที่ 24-25 และตารางที่ 15-16

จากการศึกษาพบว่าแบบจำลองของ Higuchi และ Korsmeyer-Peppas ใช้อธิบายกลไกการปลดปล่อยยาได้ดีที่สุดในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล พีเอช 1.2 และสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 โดยพิจารณาจากค่าการถดถอยเชิงเส้น (Linear regression, r^2) โดยแบบจำลองของ Korsmeyer-Peppas ใช้อธิบายกลไกการปลดปล่อยยาออกจากระบบนำส่งยาที่มีพอลิเมอร์เป็นส่วนประกอบ โดยที่ไม่ทราบกลไกการปลดปล่อยยาที่ชัดเจน ทั้งนี้สามารถทราบกลไกการปลดปล่อยยาได้จากการพิจารณาค่า release exponent โดยพบว่า การปลดปล่อยยาส่วนใหญ่อยู่ในช่วงของ anomalous transport กล่าวคือกลไกการปลดปล่อยยาเป็นแบบผสมผสานกันระหว่างการแพร่ออกจากยาเม็ดรวมกับการคลายตัวหรือการกร่อนของยาเม็ด เมื่อพิจารณาผลของปริมาณเซลล์และความร้อนที่มีต่อกลไกการปลดปล่อยยา พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณเซลล์และให้ความร้อนแก่ยาเม็ด ค่า release exponent มีแนวโน้มที่จะลดลงในสารละลายทั้ง 2 ชนิด แสดงให้เห็นว่ากลไกการปลดปล่อยยาจะเปลี่ยนจากการคลายตัวหรือการกร่อนของยาเม็ดมาเป็นการแพร่ผ่านยาเม็ดมากขึ้น สำหรับแบบจำลองของ Hixon-Crowell ใช้อธิบายกลไกการปลดปล่อยยาในกรณีที่มีกร่อนของระบบนำส่งยาด้วย จากการทดลองพบว่าสารละลายบัฟเฟอร์ให้ค่าที่แตกต่างกับ

สารละลายกรด แสดงให้เห็นว่ากลไกการปลดปล่อยยาในสารละลายบัฟเฟอร์มีความแตกต่างจากสารละลายกรด โดยอาจมีการกร่อนของยาเม็ดร่วมด้วย ซึ่งผลที่ได้มีความสอดคล้องกับสมบัติของเซลลูล์ก โดยที่ค่าการละลายของเซลลูล์กจะเพิ่มมากขึ้นในตัวกลางที่มีพีเอชสูงขึ้น ส่งผลให้ยาเม็ดมีการกร่อนมากขึ้นตามไปด้วย เมื่อเปรียบเทียบกับสารละลายกรดซึ่งเซลลูล์กจะไม่ละลายในสภาวะกรด ทั้งนี้ผลการทดลองที่ได้มีความสอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมา ซึ่งพบว่าเซลลูล์กปลดปล่อยยาได้ดีที่พีเอช 7.4 เพราะเซลลูล์กละลายได้ดีที่พีเอชค่อนข้างสูง [69]



รูปที่ 24 การปลดปล่อยยาในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล พีเอช 1.2 ของยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลลูล์และการอบที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน



รูปที่ 25 การปลดปล่อยยาในบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ของยาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลลูล์และกรอบที่อุณหภูมิต่างๆ กัน

ตารางที่ 15 curve fitting การปลดปล่อยยาในสารละลาย 0.1 N HCl ด้วยแบบจำลองต่างกัน

Formulations		Zero order model	First order model	Higuchi model	Power law equation model	Hixon-Crowell model
%Shellac	Annealing Temperature					
0	initial	$r^2 = 0.976$	$r^2 = 0.941$	$r^2 = 0.993$	$r^2 = 0.991, n = 0.707$	$r^2 = 0.870$
	40°C	$r^2 = 0.988$	$r^2 = 0.955$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.996, n = 0.783$	$r^2 = 0.877$
	60°C	$r^2 = 0.988$	$r^2 = 0.951$	$r^2 = 0.982$	$r^2 = 0.994, n = 0.837$	$r^2 = 0.885$
	80°C	$r^2 = 0.982$	$r^2 = 0.946$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.983, n = 0.766$	$r^2 = 0.877$
10	initial	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.993$	$r^2 = 0.973$	$r^2 = 0.972, n = 0.533$	$r^2 = 0.997$
	40°C	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.979$	$r^2 = 0.990$	$r^2 = 0.991, n = 0.552$	$r^2 = 0.989$
	60°C	$r^2 = 0.997$	$r^2 = 0.952$	$r^2 = 0.995$	$r^2 = 0.999, n = 0.768$	$r^2 = 0.992$
	80°C	$r^2 = 0.983$	$r^2 = 0.945$	$r^2 = 0.995$	$r^2 = 0.997, n = 0.663$	$r^2 = 0.966$
20	initial	$r^2 = 0.990$	$r^2 = 0.921$	$r^2 = 0.994$	$r^2 = 0.997, n = 0.564$	$r^2 = 0.952$
	40°C	$r^2 = 0.981$	$r^2 = 0.897$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.999, n = 0.577$	$r^2 = 0.933$
	60°C	$r^2 = 0.975$	$r^2 = 0.882$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.998, n = 0.569$	$r^2 = 0.920$
	80°C	$r^2 = 0.967$	$r^2 = 0.867$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.998, n = 0.540$	$r^2 = 0.907$
30	initial	$r^2 = 0.943$	$r^2 = 0.887$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.999, n = 0.524$	$r^2 = 0.926$
	40°C	$r^2 = 0.977$	$r^2 = 0.883$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.999, n = 0.543$	$r^2 = 0.922$
	60°C	$r^2 = 0.943$	$r^2 = 0.829$	$r^2 = 0.975$	$r^2 = 0.936, n = 0.609$	$r^2 = 0.872$
	80°C	$r^2 = 0.962$	$r^2 = 0.856$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.998, n = 0.527$	$r^2 = 0.900$
40	initial	$r^2 = 0.967$	$r^2 = 0.863$	$r^2 = 0.997$	$r^2 = 0.998, n = 0.519$	$r^2 = 0.906$
	40°C	$r^2 = 0.961$	$r^2 = 0.854$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.998, n = 0.514$	$r^2 = 0.897$
	60°C	$r^2 = 0.960$	$r^2 = 0.844$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.997, n = 0.514$	$r^2 = 0.891$
	80°C	$r^2 = 0.936$	$r^2 = 0.801$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.998, n = 0.484$	$r^2 = 0.878$
50	initial	$r^2 = 0.935$	$r^2 = 0.831$	$r^2 = 0.995$	$r^2 = 0.997, n = 0.483$	$r^2 = 0.875$
	40°C	$r^2 = 0.948$	$r^2 = 0.829$	$r^2 = 0.996$	$r^2 = 0.997, n = 0.493$	$r^2 = 0.876$
	60°C	$r^2 = 0.941$	$r^2 = 0.820$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.998, n = 0.497$	$r^2 = 0.872$
	80°C	$r^2 = 0.936$	$r^2 = 0.798$	$r^2 = 0.997$	$r^2 = 0.999, n = 0.457$	$r^2 = 0.855$

ตารางที่ 16 Curve fitting การปลดปล่อยยาในบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 ด้วยแบบจำลองต่างกัน

Formulations		Zero order	First order	Higuchi	Power law equation	Hixon- Crowell
%Shellac	Annealing Temperature	model	model	model	model	model
0	initial	$r^2 = 0.997$	$r^2 = 0.932$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.995, n = 0.928$	$r^2 = 0.953$
	40°C	$r^2 = 0.993$	$r^2 = 0.965$	$r^2 = 1.000$	$r^2 = 0.997, n = 0.856$	$r^2 = 0.973$
	60°C	$r^2 = 0.997$	$r^2 = 0.941$	$r^2 = 0.997$	$r^2 = 0.997, n = 0.979$	$r^2 = 0.979$
	80°C	$r^2 = 0.996$	$r^2 = 0.965$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.987, n = 0.263$	$r^2 = 0.979$
10	initial	$r^2 = 0.996$	$r^2 = 0.952$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.999, n = 0.810$	$r^2 = 0.933$
	40°C	$r^2 = 0.996$	$r^2 = 0.953$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.999, n = 0.781$	$r^2 = 0.983$
	60°C	$r^2 = 0.993$	$r^2 = 0.913$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.998, n = 0.864$	$r^2 = 0.951$
	80°C	$r^2 = 0.984$	$r^2 = 0.873$	$r^2 = 0.994$	$r^2 = 0.998, n = 0.707$	$r^2 = 0.950$
20	initial	$r^2 = 0.981$	$r^2 = 0.861$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.996, n = 0.755$	$r^2 = 0.928$
	40°C	$r^2 = 0.984$	$r^2 = 0.871$	$r^2 = 0.997$	$r^2 = 0.998, n = 0.765$	$r^2 = 0.934$
	60°C	$r^2 = 0.971$	$r^2 = 0.839$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.995, n = 0.711$	$r^2 = 0.906$
	80°C	$r^2 = 0.949$	$r^2 = 0.784$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.993, n = 0.599$	$r^2 = 0.928$
30	initial	$r^2 = 0.962$	$r^2 = 0.837$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.997, n = 0.538$	$r^2 = 0.958$
	40°C	$r^2 = 0.953$	$r^2 = 0.846$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.998, n = 0.558$	$r^2 = 0.946$
	60°C	$r^2 = 0.955$	$r^2 = 0.794$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.996, n = 0.598$	$r^2 = 0.939$
	80°C	$r^2 = 0.963$	$r^2 = 0.824$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.999, n = 0.549$	$r^2 = 0.925$
40	initial	$r^2 = 0.977$	$r^2 = 0.851$	$r^2 = 0.997$	$r^2 = 0.998, n = 0.563$	$r^2 = 0.947$
	40°C	$r^2 = 0.978$	$r^2 = 0.859$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.998, n = 0.533$	$r^2 = 0.949$
	60°C	$r^2 = 0.956$	$r^2 = 0.832$	$r^2 = 0.998$	$r^2 = 0.999, n = 0.574$	$r^2 = 0.904$
	80°C	$r^2 = 0.925$	$r^2 = 0.787$	$r^2 = 0.995$	$r^2 = 0.997, n = 0.521$	$r^2 = 0.880$
50	initial	$r^2 = 0.930$	$r^2 = 0.824$	$r^2 = 0.986$	$r^2 = 0.999, n = 0.492$	$r^2 = 0.912$
	40°C	$r^2 = 0.973$	$r^2 = 0.834$	$r^2 = 0.997$	$r^2 = 0.998, n = 0.500$	$r^2 = 0.918$
	60°C	$r^2 = 0.959$	$r^2 = 0.812$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.999, n = 0.479$	$r^2 = 0.909$
	80°C	$r^2 = 0.946$	$r^2 = 0.784$	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.999, n = 0.461$	$r^2 = 0.909$

4. การพัฒนาตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร (floating matrix tablet) ที่ประกอบด้วยเซลลูล์

งานวิจัยที่ผ่านมาในตอนต้น 3 แสดงให้เห็นถึงแนวทางการประยุกต์ใช้เซลลูล์เพื่อเป็นสารก่อเมทริกซ์ในยาเม็ด ซึ่งเมื่อยาเม็ดดังกล่าวผ่านกระบวนการให้ความร้อนที่เหมาะสม จะส่งผลให้ยาเม็ดมีความแข็งและควบคุมการปลดปล่อยยาได้ดี สำหรับการศึกษาในตอนต้น 4 เป็นการต่อยอดจากงานวิจัยที่ผ่านมา โดยการนำเซลลูล์มาใช้เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยาในระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว เพื่อศึกษาแนวทางการประยุกต์ใช้เซลลูล์ในระบบนำส่งยาต่อไป

สำหรับรูปแบบยาทั่วไป หลังจากรับประทานจะเกิดการเคลื่อนที่ของยาเม็ดผ่านทางเดินอาหารจนกระทั่งถูกขับถ่ายออกไปจากร่างกายเกือบทั้งหมด ภายในเวลา 1 วัน ถึงแม้ว่ารูปแบบยาดังกล่าวจะมีการออกแบบให้ปลดปล่อยยาได้เป็นระยะเวลานาน 8-12 ชั่วโมง ก็ตาม แต่บริเวณที่มีการดูดซึมยาได้สูงมากจะเป็นบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น ดังนั้นโอกาสที่ยาจะผ่านจุดที่มีการดูดซึมมากเข้าไปสู่บริเวณที่มีการดูดซึมน้อยหรือไม่ดูดซึมจึงเกิดขึ้นได้ มีหลายงานวิจัยที่พยายามทำให้ยาอยู่ในระบบทางเดินอาหารได้นานขึ้น โดยเฉพาะบริเวณที่มีการดูดซึมยาได้ดี และหนึ่งในรูปแบบที่มีการศึกษาวิจัยค่อนข้างมากคือ ระบบลอยตัวในกระเพาะอาหาร โดยระบบนี้มีข้อดีคือ การลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารและไม่ถูกขับออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงมีการปลดปล่อยยาได้อย่างต่อเนื่องที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งเป็นบริเวณที่ยามีการดูดซึมมากที่สุด นอกจากนี้ระบบลอยตัวในกระเพาะอาหารยังเหมาะสำหรับยาที่หวังผลให้ออกฤทธิ์โดยตรงกระเพาะอาหารอีกด้วย ดังนั้นจึงเลือกใช้ระบบลอยตัวในกระเพาะอาหารเป็นระบบสำหรับการวิจัยในครั้งนี้ [70-72]

4.1. สูตรตำรับและการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารที่ประกอบด้วยเซลลูล์

ตามที่ได้กล่าวมาแล้วในตอนต้นเกี่ยวกับสมบัติของเซลลูล์ ทำให้ทราบว่าเซลลูล์มีสมบัติทนต่อสภาวะความเป็นกรดได้ดี ดังนั้นเซลลูล์จึงเหมาะสำหรับการใช้เป็นส่วนประกอบในระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารที่ต้องสัมผัสกับกรดในกระเพาะอาหารตลอดเวลา นอกจากนี้แล้วเมื่อเซลลูล์ได้รับความร้อนจะทำหน้าที่เป็นสารก่อเมทริกซ์และช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาได้ [67, 69] อย่างไรก็ตามยาเม็ดเมทริกซ์ดังกล่าวยังไม่สามารถลอยตัวในกระเพาะอาหารได้เนื่องจากมีความหนาแน่นสูงกว่า 1 กรัมต่อมิลลิตร ดังนั้นจึงทำการออกแบบระบบเพื่อลดความหนาแน่นของระบบลง โดยการออกแบบให้เกิดรูพรุนในโครงสร้างของเมทริกซ์ที่เกิดจากเซลลูล์ ด้วยการเติมสารที่ทำให้เกิดรูพรุนลงไป การศึกษาในครั้งนี้ใช้แอมโมเนียมคาร์บอเนตเป็นสารก่อรูพรุนที่สามารถระเหิดได้เมื่อได้รับความร้อนและการลดความดัน [73] โดยศึกษาถึงปริมาณที่เหมาะสมของแอมโมเนียมคาร์บอเนตที่ใช้ในระบบด้วย นอกจากนี้แล้วยังมีการเติมพอลิเมอร์ร่วมในกลุ่มไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสด้วย โดยหวังผลในแง่ของการลดความหนาแน่นด้วยการพองตัวในรูพรุน และลดการซึมผ่านของน้ำ อันจะส่งผลให้ระบบลอยตัวได้นานขึ้น รวมไปถึงการควบคุมการปลดปล่อยยานานขึ้น [74] สารช่วยอื่น ๆ ที่ใช้ในระบบ ได้แก่ PVP K30, magnesium stearate และ colloidal silica โดยทำหน้าที่เป็นสารยึดเกาะ สารหล่อลื่น และสารเพิ่มปริมาณ ตามลำดับ ดังตารางที่ 3 ซึ่งสูตรตำรับของยาเม็ดชนิดลอยตัวที่ประกอบด้วยเซลลูล์และสารช่วยต่าง ๆ

สำหรับการเตรียมยาเม็ดจะใช้เทคนิคการตอกลง จากผลการทดลองพบว่าทุกตำรับมีสมบัติการไหลที่ดีไหลได้เต็มเบ้าสาก และสามารถควบคุมความแข็งได้ในช่วง 40-70 นิวตัน ตามที่กำหนด ทั้งนี้สูตรตำรับที่ประกอบด้วยเซลลูล์ในปริมาณสูงมีแนวโน้มตอกลงได้ยากกว่า โดยมีผลการประเมินสมบัติยาเม็ดเปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 17 หัวข้อ 4.2

4.2. การประเมินสมบัติของยาเม็ดก่อนการอบ

ตารางที่ 17 แสดงน้ำหนักยาเม็ด ความหนา เส้นผ่านศูนย์กลาง และความแข็งของยาเม็ดก่อนการอบ ผลการทดสอบน้ำหนักยาเม็ดพบว่าการแปรปรวนของน้ำหนักต่ำกว่า 1 % ในทุกสูตรตำรับซึ่งสอดคล้องกับการไหลที่ดีของผงยาตามที่ได้กล่าวมาแล้ว

สำหรับความหนาของยาเม็ต้นั้นจะขึ้นอยู่กับปริมาณของสารก่อรูพรุนและเซลลูล์ก ซึ่งการเพิ่มปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนต โดยเปรียบเทียบระหว่างสูตร F1, F2, F3 และ F4 ซึ่งมีปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนตร้อยละ 0, 10, 20 และ 30 ตามลำดับ หรือการเพิ่มปริมาณเซลลูล์ก โดยเปรียบเทียบระหว่างสูตร F5, F4 และ F6 ที่มีปริมาณเซลลูล์กร้อยละ 0, 30 และ 50 ตามลำดับ พบว่าแต่ละสูตรจะมีความหนาของยาเม็ดมากขึ้นตามลำดับ ซึ่งอาจมีผลมาจากความสามารถในการดักอากาศเป็นเม็ดที่ต่ำหรือเกิดการคั้นรูป (deformation) ของสารต่าง ๆ ภายใต้แรงตอก ทั้งนี้ผลที่ได้มีความสอดคล้องกับความแข็งของยาเม็ดที่ลดลง อย่างไรก็ตามความหนาของยาเม็ดจะเปลี่ยนแปลงน้อยมากเมื่อเพิ่มปริมาณไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสซึ่งเป็นพอลิเมอร์ร่วมในปริมาณต่ำ ๆ โดยเปรียบเทียบระหว่างสูตร F4, F7 และ F8 ที่มีปริมาณไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสร้อยละ 0, 5 และ 10 ตามลำดับ

สำหรับขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของยาเม็ดในแต่ละสูตรตำรับมีความแตกต่างกันน้อยมาก ส่วนใหญ่มีขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางที่ใกล้เคียงกัน คาดว่าเกิดจากการคั้นรูปในแนวตั้งมากกว่าแนวนอน

ตารางที่ 17 สมบัติของยาเม็ดก่อนการอบ

		สมบัติของยาเม็ด			
		น้ำหนัก (มิลลิกรัม)	ความหนา (มิลลิเมตร)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มิลลิเมตร)	ความแข็ง (นิวตัน)
(a)	F1	298.4 ± 2.59	3.565 ± 0.03	9.564 ± 0.01	67.360 ± 2.14
	F2	299.8 ± 2.51	3.592 ± 0.03	9.563 ± 0.02	74.401 ± 1.63
	F3	296.9 ± 2.14	3.761 ± 0.10	9.644 ± 0.12	54.648 ± 9.82
(b)	F4	297.0 ± 2.28	3.767 ± 0.15	9.648 ± 0.13	54.238 ± 5.82
	F5	298.4 ± 3.88	3.302 ± 0.08	9.594 ± 0.05	69.474 ± 11.21
	F6	(c) 297.8 ± 2.50	3.983 ± 0.08	9.635 ± 0.07	38.216 ± 4.04
	F7	298.2 ± 2.41	3.642 ± 0.03	9.549 ± 0.01	64.583 ± 2.74
	F8	299.2 ± 2.10	3.716 ± 0.04	9.539 ± 0.01	65.467 ± 2.76

(a) effect of ammonium carbonate; (b) effect of shellac; (c) effect of copolymer

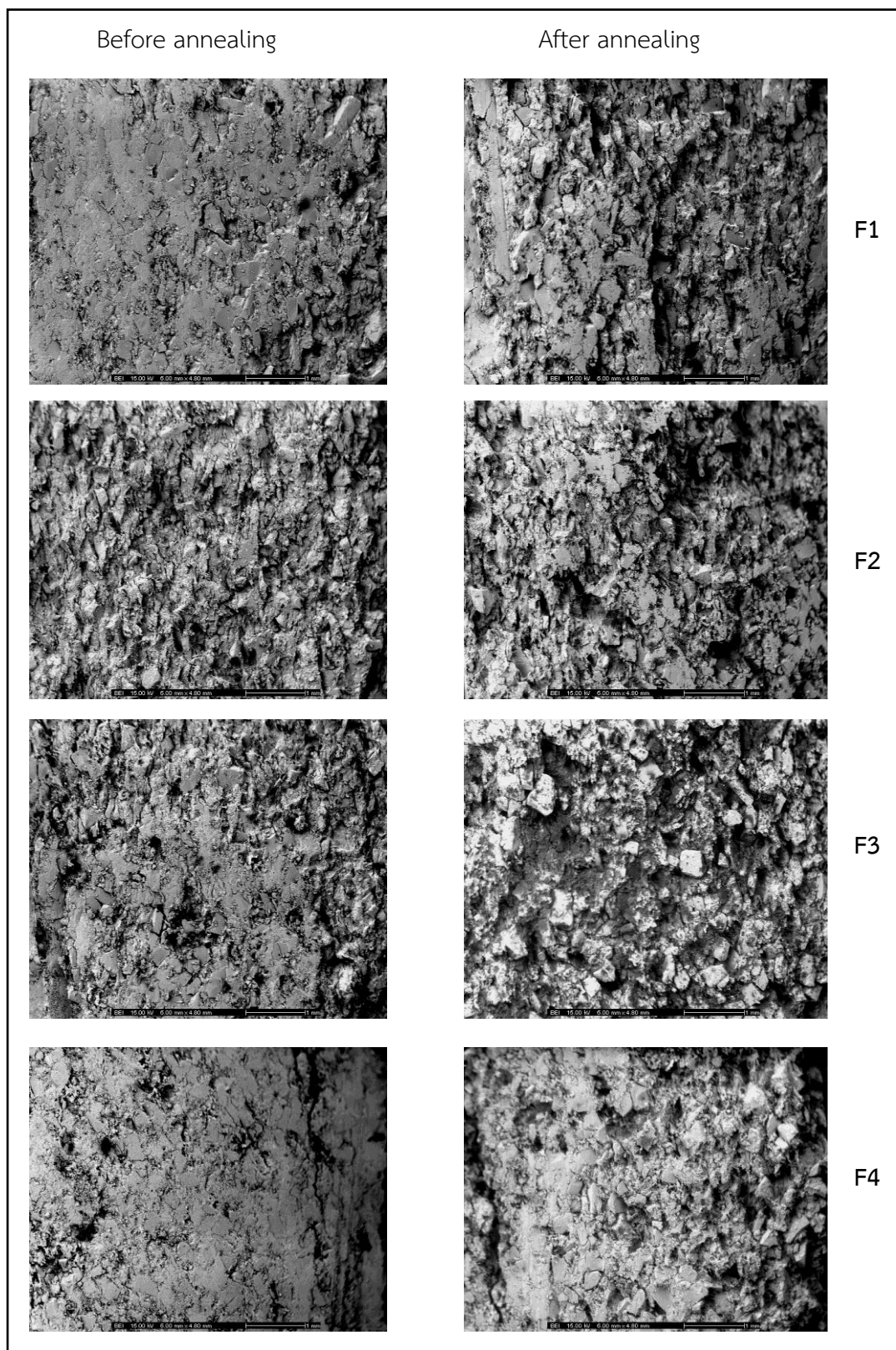
4.3. การประเมินสมบัติของยาเม็ดภายหลังการอบ

ยาเม็ดในทุกสูตรตำรับจะถูกนำไปอบที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เพื่อไล่แอมโมเนียมคาร์บอเนตออกไปจากยาเม็ด และทำให้เซลลูล์กเกิดการหลอมแล้วเกิดกระบวนการพอลิเมอร์ไรเซชัน ทั้งนี้จะเปรียบเทียบผลของปริมาณสารก่อรูพรุนและเซลลูล์กที่มีต่อสมบัติของยาเม็ด ดังต่อไปนี้

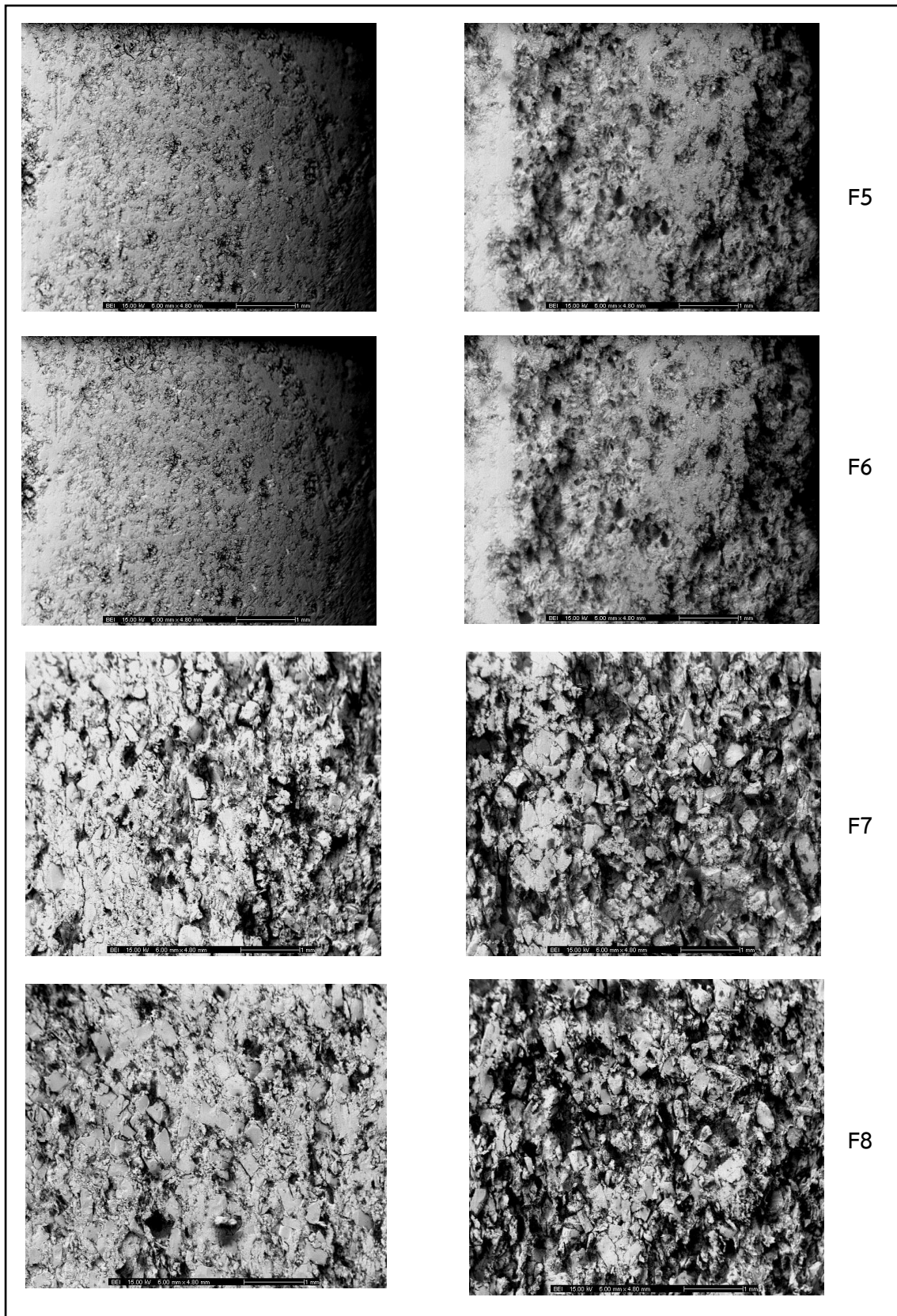
4.3.1. ลักษณะทางกายภาพของยาเม็ด (physical appearance)

เพื่อตรวจสอบลักษณะของยาเม็ดที่เปลี่ยนแปลงหลังจากการระเหิดแอมโมเนียมคาร์บอเนตออกไป จึงถ่ายภาพยาเม็ดทั้งก่อนและหลังการอบด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด (scanning electron microscopy, SEM) ดังรูปที่ 26-27 จากภาพถ่ายพบว่าการอบมีผลโดยตรงต่อลักษณะของยาเม็ด โดยขึ้นอยู่กับปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนต ยาเม็ดที่ไม่มีแอมโมเนียมคาร์บอเนต (F1) จะไม่พบรูพรุนทั้งก่อนและหลังการอบ ในขณะที่ยาเม็ดที่ประกอบด้วยแอมโมเนียมคาร์บอเนตร้อยละ 10, 20, 30 (F2, F3, F4 ตามลำดับ) มีแนวโน้มการเกิดรูพรุนที่ชัดเจนมากขึ้น โดยการเพิ่มขึ้นของปริมาณเซลแล็ก (เปรียบเทียบ F4, F5 และ F6 ตามลำดับ) หรือการเพิ่มขึ้นของปริมาณพอลิเมอร์ร่วม (เปรียบเทียบ F4, F7 และ ตามลำดับ) ที่ระดับแอมโมเนียมคาร์บอเนตร้อยละ 30 เท่ากัน ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของยาเม็ดที่ชัดเจนมากนัก อย่างไรก็ตามการเตรียมตัวอย่างเพื่อการตรวจสอบด้วย SEM ต้องมีการตัดตัวอย่างด้วยมีด จึงอาจทำให้รูพรุนในยาเม็ดเกิดการแตกเสียหายได้ ส่งผลให้ภาพถ่ายมีความชัดเจนลดลง ดังนั้นต่อมาจึงตรวจสอบยาเม็ดทั้งภายในและภายนอกด้วยเครื่อง X-ray CT scan โดยไม่ต้องตัดตัวอย่าง พบว่าได้ภาพที่ชัดเจนมากขึ้นดังแสดงในรูปที่ 28

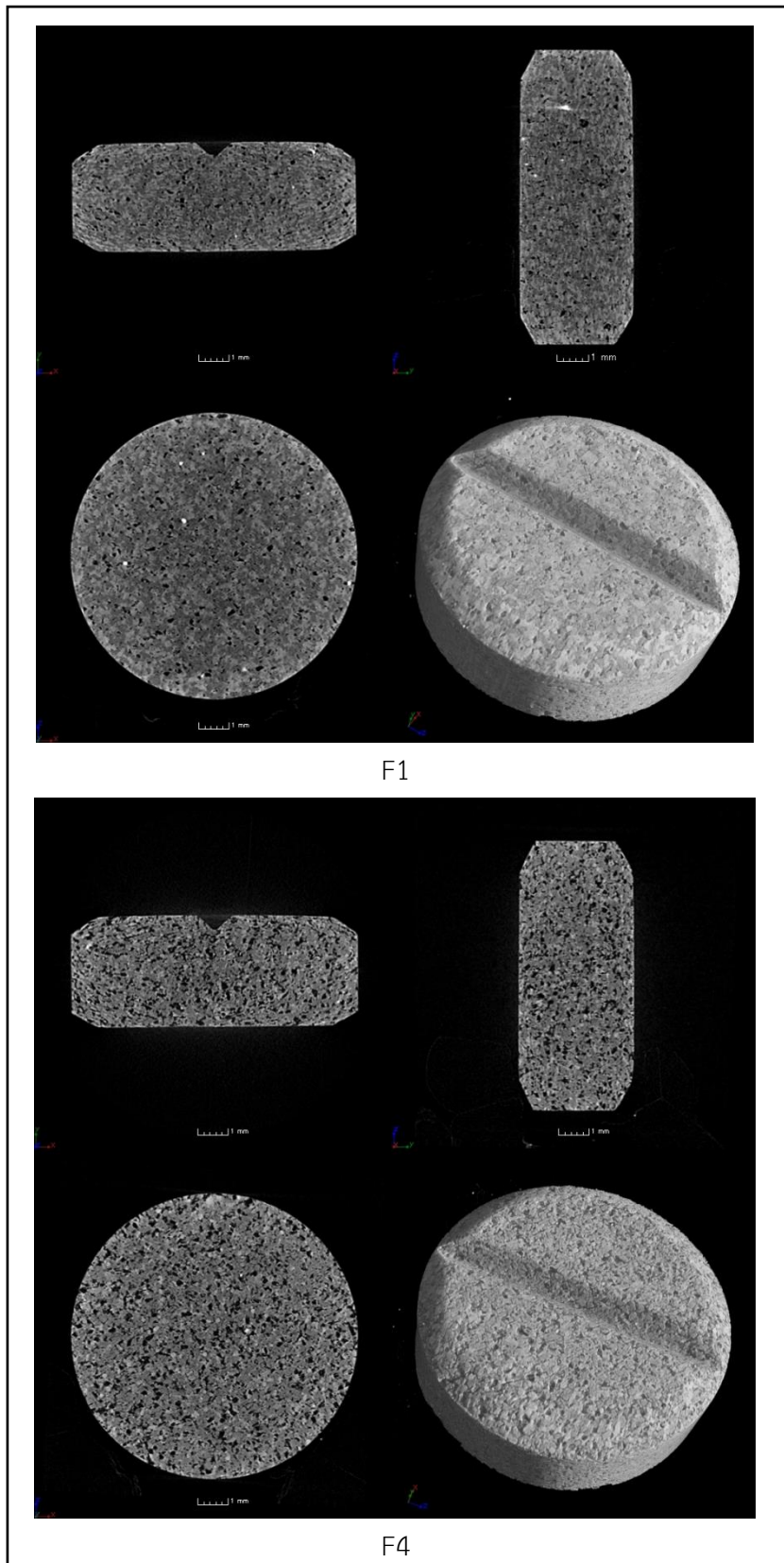
รูปที่ 28 แสดงภาพถ่ายจากเครื่อง X-ray CT scan ของยาเม็ดภายหลังการอบจากสูตรที่ไม่มีแอมโมเนียมคาร์บอเนต (F1) เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่มีแอมโมเนียมคาร์บอเนตอยู่ร้อยละ 30 (F4) พบว่าการอบที่ 80 องศาเซลเซียส ทำให้ยาเม็ดเกิดรูพรุนอย่างชัดเจนเนื่องจากการระเหิดออกไปของแอมโมเนียมคาร์บอเนต ซึ่งจะส่งผลต่อสมบัติของยาเม็ดดังจะกล่าวต่อไป



รูปที่ 26 ภาพถ่าย SEM ของยาเม็ดก่อนและหลังการอบของสูตรตำรับ F1-F4



รูปที่ 27 ภาพถ่าย SEM ของยาเม็ดก่อนและหลังการอบของสูตรตำรับ F5-F8

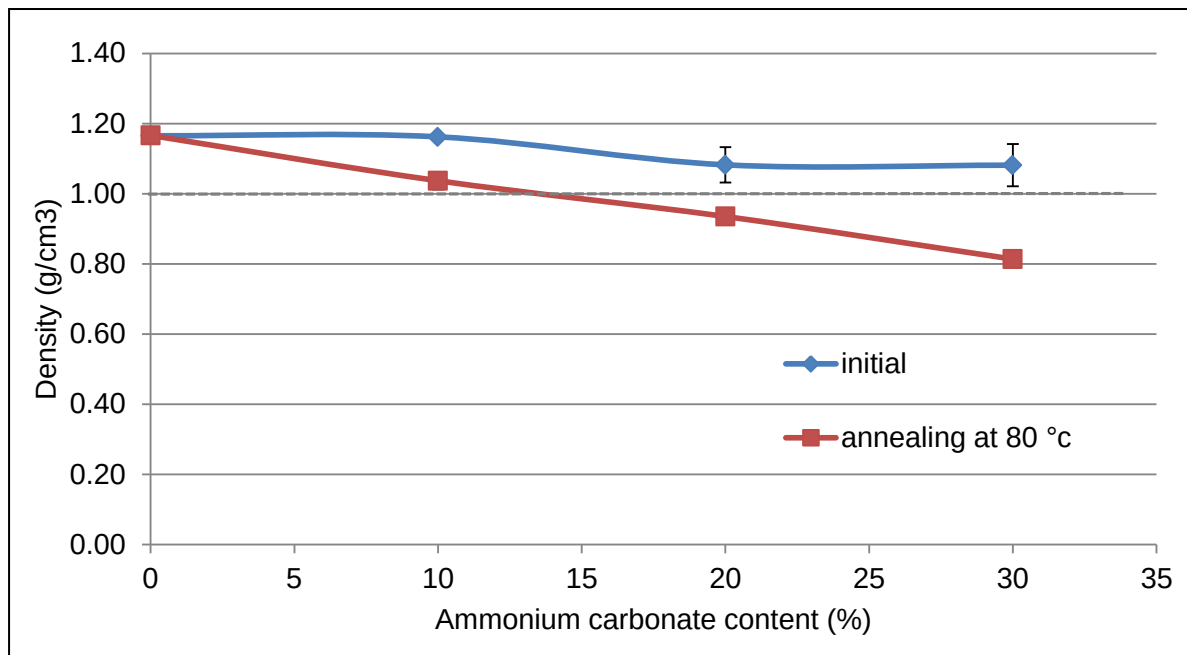


รูปที่ 28 ภาพถ่าย X-ray CT scan ของยาเม็ดภายหลังการอบของสูตร F1 และ F4

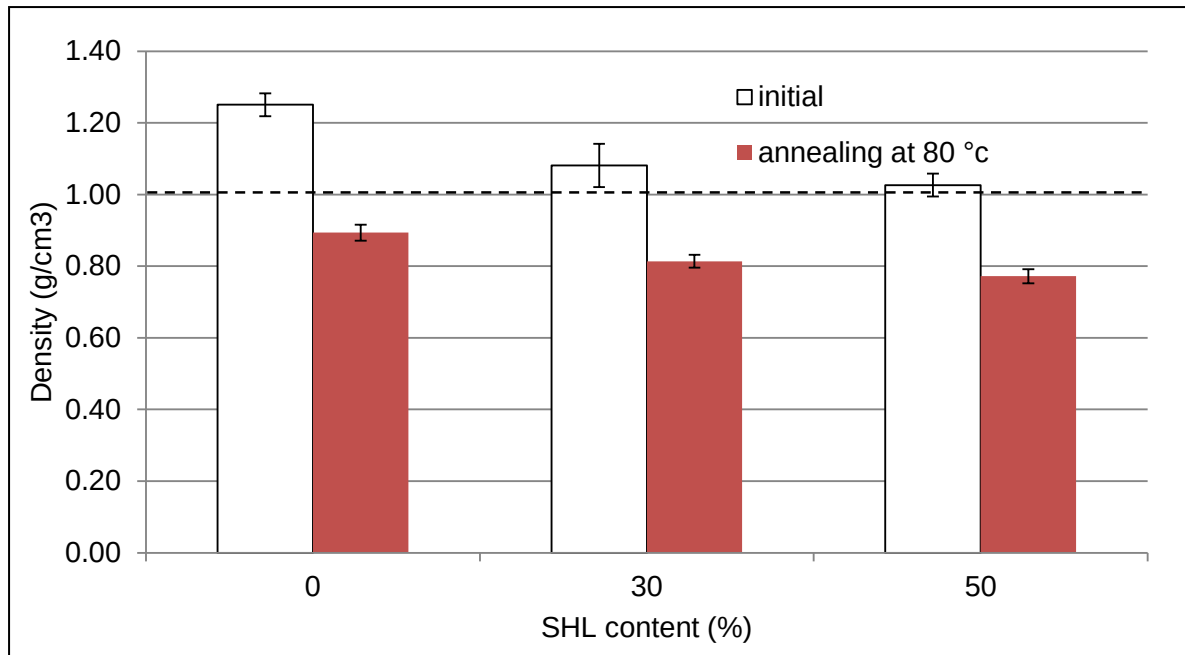
4.3.2. ความหนาแน่นของยาเม็ด

ความหนาแน่นเป็นพารามิเตอร์ที่สำคัญสำหรับการประเมินผลความสามารถในการลอยตัวของยาในรูปแบบลอยตัว โดยรูปแบบยาที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าความหนาแน่นของของเหลวในกระเพาะอาหาร (ความหนาแน่นน้อยกว่า 1 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร) จะสามารถลอยตัวได้ในกระเพาะอาหาร ในการศึกษาครั้งนี้ได้ทำการประเมินความหนาแน่นของยาเม็ด โดยการหาวน้ำหนักยาเม็ดก่อนและหลังการอบด้วยปริมาณของยาเม็ดยานั้น ๆ โดยมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ ammonium carbonate (AMN) SHL และ HPMC ที่มีผลต่อความหนาแน่นของยาเม็ด ดังแสดงในรูปที่ 29-31

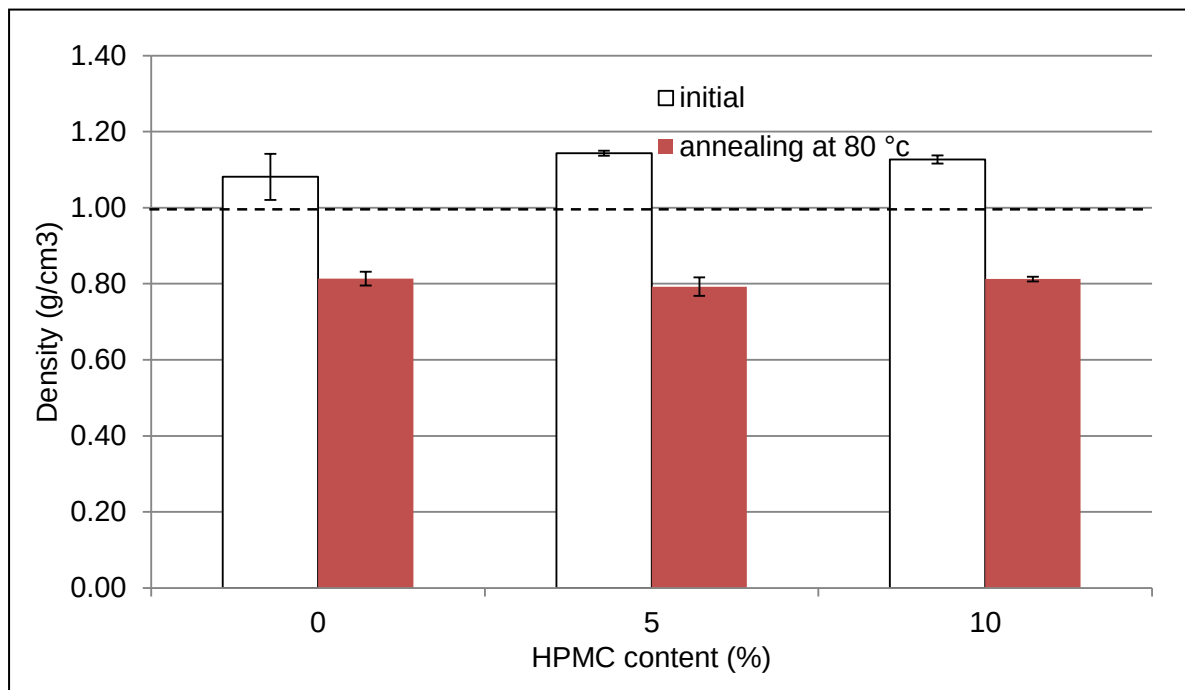
การเพิ่มสัดส่วนแอมโมเนียมคาร์บอเนตให้มากขึ้นจะส่งผลให้ความหนาแน่นของยาเม็ดก่อนการอบลดลงเล็กน้อย แต่เมื่อนำยาเม็ดไปผ่านการอบ ความหนาแน่นจะลดลงอย่างชัดเจน โดยที่ระดับแอมโมเนียมคาร์บอเนตตั้งแต่ร้อยละ 20 โดยน้ำหนักขึ้นไปจะมีค่าความหนาแน่นลดลงต่ำกว่า 1.0 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร (รูปที่ 29) ซึ่งจะส่งผลให้ยาเม็ดลอยตัวได้ในของเหลวจำลองน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร โดยผลที่ได้สอดคล้องกับรูปทรงที่เพิ่มมากขึ้น ดังภาพถ่ายจากเครื่อง SEM และ X-ray CT scan สำหรับสูตรที่ศึกษาต่อไปจะควบคุมปริมาณของแอมโมเนียมคาร์บอเนตในระดับร้อยละ 30 และศึกษาผลของปริมาณเซลลูลอสและ HPMC ที่มีต่อความหนาแน่นของยาเม็ด



รูปที่ 29 ผลของปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนตต่อความหนาแน่นของยาเม็ดก่อนและหลังการอบ (เปรียบเทียบสูตร F1, F2, F3 และ F4)



รูปที่ 30 ผลของปริมาณเซลลูล์กต่อความหนาแน่นของยาเม็ดก่อนและหลังการอบ (เปรียบเทียบ F4, F5, F6 ปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนตร้อยละ 30 โดยน้ำหนัก)



รูปที่ 31 ผลของปริมาณ HPMC ต่อความหนาแน่นของยาเม็ดก่อนและหลังการอบ (เปรียบเทียบ F4, F7, F8 ปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนตร้อยละ 30 โดยน้ำหนัก)

จากการศึกษาอิทธิพลของเซลลูล์กที่มีต่อความหนาแน่นของยาเม็ด พบว่าปริมาณที่เพิ่มขึ้นของเซลลูล์กมีแนวโน้มทำให้ความหนาแน่นของระบบลดลงทั้งยาเม็ดก่อนอบและหลังอบ ดังรูปที่ 30 โดยมีความสัมพันธ์กับความหนาแน่นของสารที่ใช้ในตำรับ ทั้งนี้พบว่าความหนาแน่นของ Super tab[®] (1.567 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร) มีค่าสูงกว่าเซลลูล์ก (1.035 – 1.140 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร) จึงนับเป็นข้อดีของเซลลูล์กในระบบลอยตัวที่ช่วยให้ยาเม็ดลอยตัวได้ดีขึ้น เนื่องจากเซลลูล์กมีความหนาแน่นค่อนข้างต่ำ

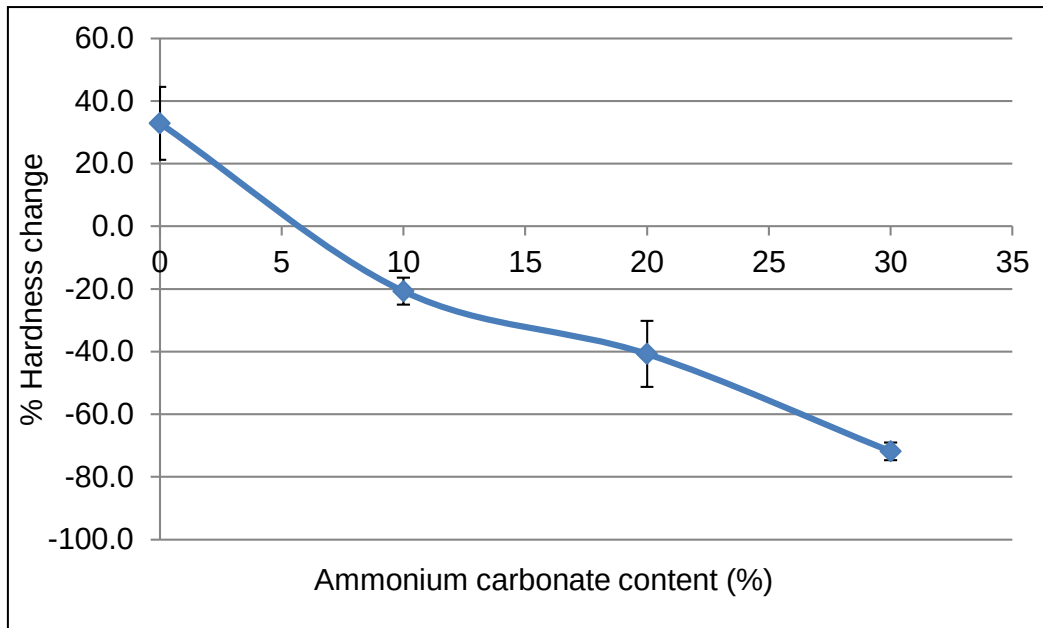
ในกรณีของปริมาณ HPMC พบว่าไม่ส่งผลชัดเจนต่อความหนาแน่นของยาเม็ดทั้งก่อนอบและหลังอบ (รูปที่ 31) เนื่องจากปริมาณที่ใช้ค่อนข้างต่ำ อย่างไรก็ตามสารดังกล่าวจะมีผลต่อการพองตัวและการลอยตัวด้วยปัจจัยอื่น ๆ ที่จะกล่าวในลำดับต่อไป

4.3.3 ความแข็ง

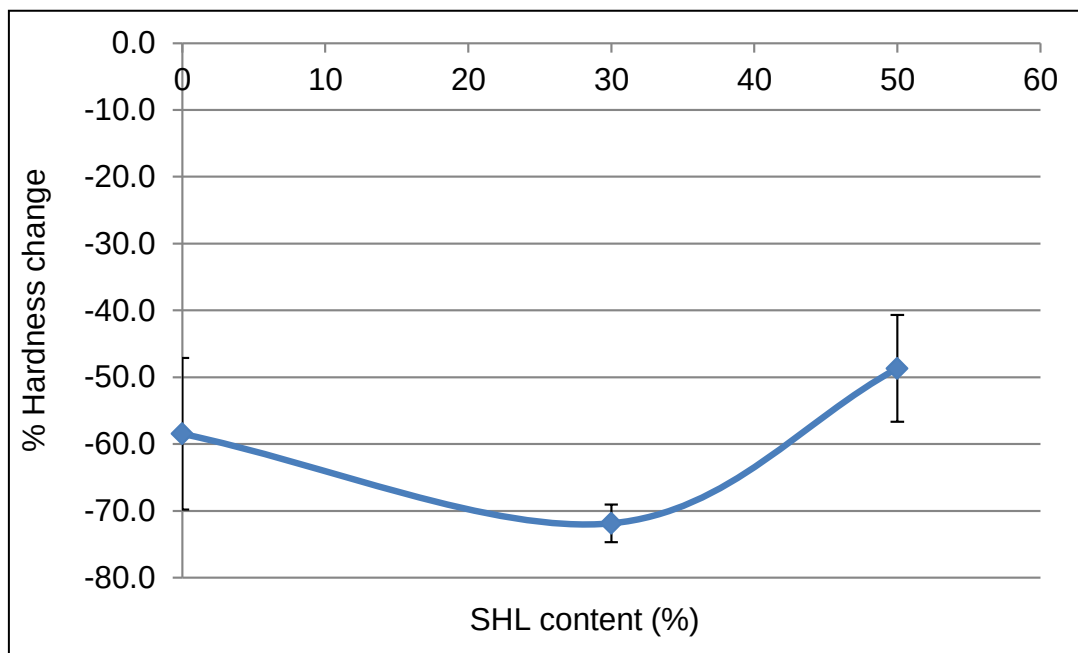
รูปที่ 32 แสดงการเปลี่ยนแปลงความแข็งของยาเม็ดภายหลังการอบที่ประกอบด้วยแอมโมเนียมคาร์บอเนตร้อยละ 0-30 โดยน้ำหนัก ยาเม็ดที่ไม่มีแอมโมเนียมคาร์บอเนตเมื่อผ่านการอบจะมีความแข็งเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 30 คาดว่าเกิดจากการหลอมและกระบวนการพอลิเมอไรเซชันของเซลลูล์กที่ทำให้เกิดโครงร่างเมทริกซ์ที่แข็งแรงขึ้นดังที่ได้กล่าวมาแล้วในตอนต้นที่ 3 ส่วนการตั้งตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยเซลลูล์ก การเพิ่มขึ้นของแอมโมเนียมคาร์บอเนตส่งผลให้ยาเม็ดภายหลังการอบมีความแข็งลดลงเนื่องจากอุณหภูมิที่มากขึ้น โดยมีความแข็งลดลงไปประมาณร้อยละ 70 สำหรับยาเม็ดที่ประกอบด้วยแอมโมเนียมคาร์บอเนตร้อยละ 30 อย่างไรก็ตามยาเม็ดดังกล่าวยังมีความแข็งเพียงพอเนื่องจากโครงสร้างเมทริกซ์ที่แข็งแรงของเซลลูล์ก ที่สามารถคงรูปอยู่ได้ ถึงแม้ว่าจะผ่านการปลดปล่อยยามาเป็นเวลานานถึง 12 ชั่วโมง แล้วก็ตาม ซึ่งจะกล่าวถึงในหัวข้อต่อไป

เมื่อพิจารณาถึงความแข็งที่เปลี่ยนแปลงไปในขณะที่ปริมาณเซลลูล์กเพิ่มขึ้น พบว่าการเพิ่มปริมาณเซลลูล์กส่งผลให้การเปลี่ยนแปลงความแข็งลดลง โดยมีค่าลดลงจากประมาณร้อยละ 60 เป็นร้อยละ 50 เมื่อเพิ่มปริมาณเซลลูล์กเป็นร้อยละ 50 โดยน้ำหนัก จึงคาดว่าจะเป็นแนวทางหนึ่งในการเพิ่มความแข็งของยาเม็ดได้โดยการเพิ่มปริมาณเซลลูล์กให้มากขึ้น (รูปที่ 33)

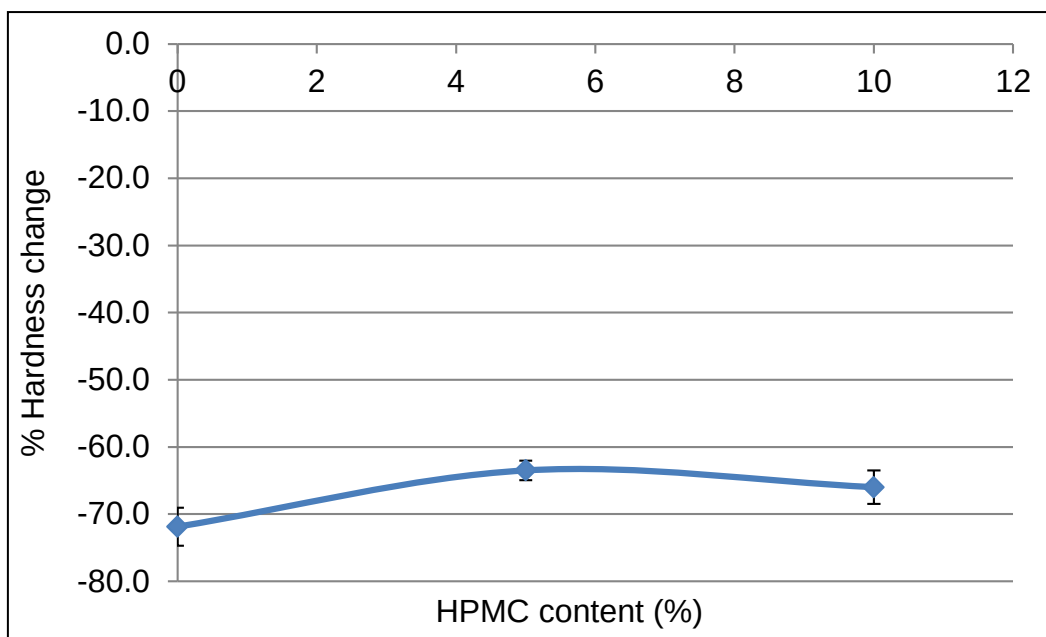
จากการศึกษาปริมาณ HPMC ต่อการเปลี่ยนแปลงความแข็งของยาเม็ดภายหลังการอบ (รูปที่ 34) พบว่าปริมาณ HPMC ทำให้ความแข็งของยาเม็ดเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการเพิ่มแรงยึดเกาะที่เกิดจาก HPMC ซึ่งมีสมบัติเป็นสารยึดเกาะที่เดิมในรูปผงแห้งได้ (dry binder)



รูปที่ 32 ผลของปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนตต่อการเปลี่ยนแปลงความแข็งของยาเม็ดหลังการอบ



รูปที่ 33 ผลของปริมาณเซลลูล์กต่อการเปลี่ยนแปลงความแข็งของยาเม็ดหลังการอบ



รูปที่ 34 ผลของปริมาณ HPMC ต่อการเปลี่ยนแปลงความแข็งของยาเม็ดภายหลังการอบ

4.3.4 ความสามารถในการลอยตัว

การประเมินความสามารถในการลอยตัว ทำโดยการตรวจสอบเวลาที่ยาเม็ดเริ่มลอยตัว (floating lag time) และเวลาทั้งหมดในการลอยตัว (total floating time) โดยพารามิเตอร์แรกวัดได้จากเวลาที่ยาเม็ดเริ่มลอยตัว ในขณะที่เวลาทั้งหมดในการลอยตัวหาได้จากการวัดระยะเวลาตั้งแต่เริ่มลอยตัวจนกระทั่งเม็ดจมลงไปในตัวกลางที่เป็น กรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล โดยทำการศึกษาผลของสารต่าง ๆ ต่อพารามิเตอร์ดังกล่าวดังแสดงใน ตารางที่ 18

จากผลการศึกษาพบว่าปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนตมีผลโดยตรงต่อเวลาที่ยาเม็ดเริ่มลอยตัว (ตารางที่ 18 a) ยาเม็ดจะเริ่มลอยตัวที่ระดับแอมโมเนียมคาร์บอเนตร้อยละ 30 โดยยาเม็ดจะลอยตัวทันทีที่จุ่มลงใน ตัวกลาง ซึ่งเป็นลักษณะที่ต้องการของยาเม็ดในรูปแบบนี้ เพื่อป้องกันการบิบไล์ออกจากกระเพาะอาหาร โดยผลดังกล่าว สอดคล้องกับรูปทรงและความหนาแน่นของยาเม็ดที่ได้แสดงไว้แล้วในหัวข้อ 4.3.1- 4.3.2 อย่างไรก็ตามยาเม็ดจะลอยอยู่ใน ตัวกลางได้ต่ำกว่า 60 นาที คาดว่าเกิดจากตัวกลางซึมผ่านเข้าไปในรูพรุนของยาเม็ดได้มาก ส่งผลให้ยาเม็ดจมลงใน เวลาอันสั้น เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวจึงพัฒนาโดยการปรับเพิ่มปริมาณเซลลูล์สและ HPMC ดังจะกล่าวต่อไป

ปริมาณของเซลลูล์สส่งผลต่อระยะเวลาลอยตัวของยาเม็ดอย่างชัดเจนดังแสดงใน ตารางที่ 18 b โดยยาเม็ดที่ไม่มีเซลลูล์สเป็นองค์ประกอบซึ่งมีสารก่อเมทริกซ์เป็น Supertab® ทั้งหมด (F5) ไม่สามารถลอยตัวได้ ถึงแม้ว่าความหนาแน่นของยาเม็ดภายหลังการอบจะมีค่าที่น้อยกว่า 1 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรก็ตาม ทั้งนี้เนื่องจาก Supertab® สามารถเปื่อยและละลายในตัวกลางได้ ประกอบกับรูพรุนที่เกิดขึ้นจากภายหลังการอบยาเม็ดเป็นช่องทาง ให้ตัวกลางเข้าสู่แกนยาเม็ดได้อย่างรวดเร็ว ส่งผลให้ยาเม็ดไม่สามารถลอยตัวได้ ในขณะที่ยาเม็ดที่มีส่วนผสมของ เซลลูล์สร้อยละ 30 ขึ้นไปประกอบด้วยเซลลูล์สที่ไม่ละลายในตัวกลางทำให้สามารถลอยตัวอยู่ได้นานประมาณ 45-60 นาที และลอยได้นานมากขึ้นเป็น 300-360 นาที ซึ่งน่าจะเกิดจากโครงสร้างของเมทริกซ์ที่แข็งแรงประกอบกับรูพรุนที่ ชับซ้อนมากขึ้นทำให้ตัวกลางซึ่งผ่านได้ช้าลง

จากผลที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าแอมโมเนียมคาร์บอเนตในระดับร้อยละ 30 ขึ้นไปส่งผลให้เกิดรูพรุนภายในยาเม็ดที่มากเพียงพอที่จะทำให้ยาเม็ดลอยขึ้นทัน ในขณะที่ปริมาณเซลล์เล็กในระดับร้อยละ 30 ขึ้นไปส่งผลให้ยาเม็ดลอยตัวได้นานมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามยาเม็ดมีแนวโน้มจมก่อนที่จะครบเวลา 12 ชั่วโมง ในการศึกษาต่อมาจึงได้ทดลองศึกษาการใช้พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติพองตัวได้ในน้ำได้แก่ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ร่วมด้วยเพื่อหวังผลในแง่การเพิ่มระยะเวลาในการลอยตัวให้นานขึ้น ดังแสดงผลในตารางที่ 18 c ซึ่งผลการทดสอบพบว่าการเติมไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสมีผลอย่างมากต่อการเพิ่มระยะเวลาในการลอยตัว โดยยาเม็ดที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสในระดับร้อยละ 5 ขึ้นไปสามารถลอยตัวได้นานมากกว่า 12 ชั่วโมง ถึงแม้ว่าจะมีความหนาแน่นของยาเม็ดก่อนการจุ่มลงในตัวกลางไม่แตกต่างจากยาเม็ดที่ไม่มีไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเป็นองค์ประกอบ ทั้งนี้ก็เนื่องาจะเกิดจากการที่ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสสามารถพองตัวได้เมื่อสัมผัสกับตัวกลางส่งผลให้เกิดการอุดรูพรุน [74-76] ที่เกิดขึ้นทำให้ตัวกลางซึมผ่านเข้าไปในรูพรุนด้านในยากขึ้นต่อเข้าไปในยาเม็ดได้ส่งผลให้ยาเม็ดลอยตัวได้นานมากขึ้น

ตารางที่ 18 ผลของ (a) ปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนต (b) ปริมาณเซลแล็ก และ (c) ปริมาณ ไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลส ต่อลักษณะการลอยตัวของยาเม็ดภายหลังการอบ

(a)

Ammonium carbonate (%)	Density (g/cm ³)	Lag time (sec)	Floating time (min)
0 (F1)	1.17 ± 0.01	—*	—
10 (F2)	1.04 ± 0.02	—*	—
20 (F3)	0.94 ± 0.02	—*	—
30 (F4)	0.81 ± 0.02	< 1	45-60

(b)

Shellac (%)	Density (g/cm ³)	Lag time(sec)	Floating time (min)
0 (F5)	0.89 ± 0.02	—*	—
30 (F4)	0.81 ± 0.02	< 1	45-60
50 (F6)	0.77 ± 0.02	< 1	300-360

(c)

HPMC (%)	Density (g/cm ³)	Lag time(sec)	Floating time (min)
0 (F4)	0.81 ± 0.02	< 1	45-60
5 (F7)	0.79 ± 0.02	< 1	> 720
10 (F8)	0.81 ± 0.01	< 1	> 720

* tablet did not float

4.3.5. การตรวจสอบด้วยเครื่อง magnetic resonance imaging (MRI: Pharmasense version 1.0, UK)

เพื่อศึกษาพฤติกรรมและกลไกที่เกี่ยวข้องกับการลอยตัวจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาลักษณะภายในเม็ดยาในลักษณะต่อเนื่องตั้งแต่จุ่มลงในตัวกลางจนกระทั่งยาเม็ดลอยตัวในช่วงเวลาต่างๆ โดยเฉพาะในส่วนการซึมผ่านของตัวกลางเข้าไปในยาเม็ด ในที่นี่ได้ใช้เครื่องมือ MRI เป็นตัวช่วยในการศึกษาดังกล่าว โดยเครื่องมือนี้มีความสามารถในการตรวจสอบอะตอมของไฮโดรเจน(ซึ่งพบในโมเลกุลของน้ำหรือตัวกลางที่ใช้) ทำให้เราสามารถติดตามการเคลื่อนที่ของตัวกลางในยาเม็ดระหว่างลอยตัวได้ ดังแสดงผลการศึกษาในรูปที่ 34

สูตร F1 เป็นยาเม็ดที่ไม่มีแอมโมเนียมคาร์บอเนตเป็นองค์ประกอบทำให้ยาเม็ดไม่มีรูพรุนในโครงสร้างที่เกิดจากการระเหิด ดังนั้นเมื่อใส่ลงใน 0.1 นอร์มัลไฮโดรคลอริก จึงไม่พบการลอยตัวของยาเม็ด ซึ่งสังเกตจากยาเม็ดที่ยังอยู่ด้านล่างของภาพ โดยในช่วงแรกยาเม็ดมีลักษณะที่สมบูรณ์ (ส่วนสีน้ำเงินเข้มแสดงส่วนของแข็งที่ตัวกลางยังผ่านเข้าไปไม่ได้) เมื่อเวลาผ่านไปจะสังเกตเห็นการเพิ่มขึ้นของสีฟ้าอ่อนรอบยาเม็ดซึ่งเป็นส่วนที่ตัวกลางค่อยๆ ซึมเข้าไปพร้อมกับการลดลงของส่วนที่เป็นสีน้ำเงินเข้ม จนกระทั่งส่วนสีฟ้าหายไปหมดเมื่อเวลาผ่านไปนานขึ้น ผลที่ได้แสดงให้เห็นกลไกการกร่อนของยาเม็ดหลังจากมีการซึมผ่านของตัวกลางเข้าไปด้านใน สำหรับสูตร F2-F3 มีแอมโมเนียมคาร์บอเนต

เป็นองค์ประกอบอยู่ร้อยละ 10 และ 20 ตามลำดับ พบว่ายามีเม็ดไม่เกิดการลอยตัวเช่นเดียวกับ F1 (ซึ่งสอดคล้องกับผลของความสามารถในการลอยตัวที่แสดงในหัวข้อ 4.3.4) โดยมีพฤติกรรมการซึมผ่านของตัวกลางและการกร่อนคล้ายกัน แต่มีการซึมผ่านของตัวกลางที่เร็วมากขึ้นตามปริมาณที่รูพรุนที่มากขึ้น ($F3 > F2$)

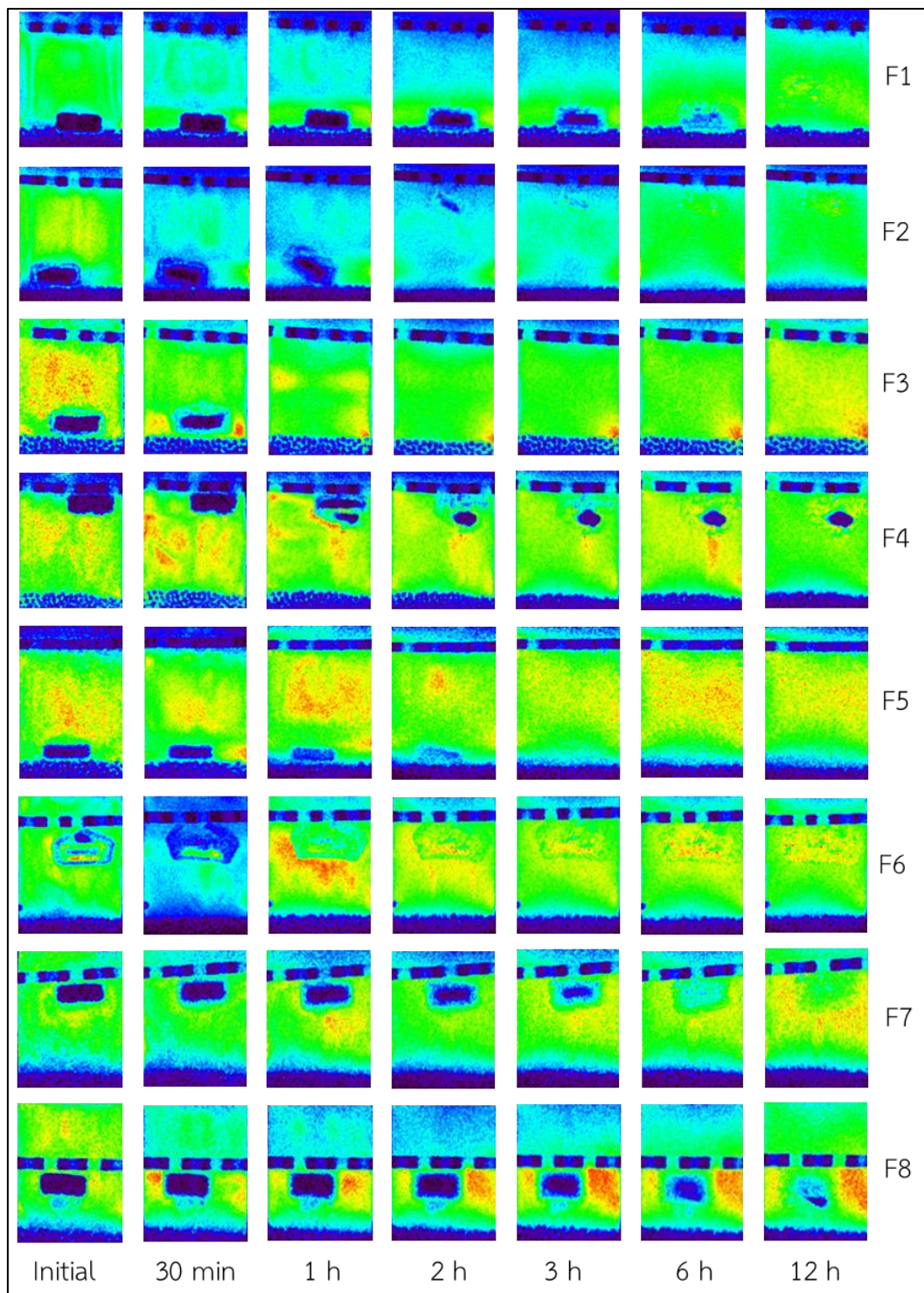
สูตร F4 เป็นสูตรแรกที่มีการลอยตัวเนื่องจากมีรูพรุนในยาเม็ดมากเพียงพอที่ทำให้ความหนาแน่นของระบบลดลงต่ำกว่าของตัวกลาง (ยาเม็ดประกอบด้วยแอมโมเนียมคาร์บอเนตก่อนอบเท่ากับร้อยละ 30 โดยน้ำหนัก) ในภาพจะเห็นการลอยตัวทันที หลังจากนั้นจะเกิดการซึมผ่านของตัวกลางเข้าไปจากบริเวณรอบนอกเข้าสู่ส่วนกลางยาเม็ดตามด้วยการกร่อนหลุดออกคล้ายกับผลที่พบในสูตร F1-F3 ที่แสดงให้เห็นถึงพฤติกรรมการซึมผ่านของตัวกลางที่คล้ายกันเข้าไปในระบบที่ประกอบด้วยเมทริกซ์ที่เกิดจากเซลลูลอส

ยาเม็ดที่ไม่พบการลอยตัวอีกสูตรคือ F5 ที่มีความแตกต่างจากสูตร F4 ตรงที่ไม่มีเซลลูลอสเป็นองค์ประกอบ (แต่มีรูพรุนเทียบเท่ากับสูตร F4 ที่สามารถลอยตัวได้) จากภาพถ่ายพบว่ายาเม็ดดังกล่าวมีการซึมผ่านของตัวกลางและเข้าไปอย่างรวดเร็ว เป็นเหตุผลที่ทำให้ยาเม็ดไม่เกิดการลอยตัวถึงแม้ว่าจะมีรูพรุนอยู่มาก โดยเมื่อตัวกลางเริ่มซึมผ่านเข้าไปในยาเม็ดส่งผลให้ความหนาแน่นของระบบมากกว่าตัวกลางทำให้ยาเม็ดไม่ลอยตัวดังกล่าว

สูตร F6 เป็นสูตรที่มีปริมาณเซลลูลอสในระดับร้อยละ 50 (แตกต่างกับ F4 ที่มีปริมาณเซลลูลอสในระดับร้อยละ 30) ผลการถ่ายภาพแสดงให้เห็นการลอยตัวทันทีเช่นเดียวกับ F4 แต่มีแนวโน้มที่ยาเม็ดจะลอยได้นานขึ้นซึ่งโดยเห็นลักษณะขอบของยาเม็ดชัดเจนถึงแม้มีตัวกลางซึมผ่านเข้าไปในยาเม็ด โดยไม่พบการกร่อนหลุดออกเหมือนกับ F4 ผลดังกล่าวสัมพันธ์กับโครงสร้างเมทริกซ์ที่แข็งแรงมากขึ้นจากปริมาณเซลลูลอสที่มากขึ้น

สำหรับ F7, F8 เป็นยาเม็ดที่แตกต่างจากสูตร F4 โดยเพิ่มไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสในตำรับระดับร้อยละ 5 และ 10 ตามลำดับ ผลการถ่ายภาพแสดงให้เห็นการลอยตัวทันทีเช่นเดียวกับ F4 และ F6 แต่มีลักษณะที่แตกต่างชัดเจนกับสูตร F4 ตรงเห็นลักษณะชั้นรอบยาเม็ด (แสดงด้วยส่วนสีขาว) รอบส่วนที่เป็นแกนยาเม็ด (แสดงด้วยสีน้ำเงินเข้ม) ตามด้วยการลดลงของส่วนที่เป็นแกนกลางเมื่อเพิ่มเวลาในการจุ่มลงในตัวกลาง โดยสูตรที่มีไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสมากกว่าจะเห็นลักษณะดังกล่าวได้ชัดเจนมากกว่า ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงการพองตัวของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเมื่อสัมผัสกับตัวกลางที่ซึมผ่านรูพรุนเข้ามาในโครงสร้างเมทริกซ์ทำหน้าที่เป็น barrier กักอากาศไว้ภายในทำให้ยาเม็ดลอยตัวนานขึ้น นอกจากนี้แล้วน่าจะมีส่วนช่วยในการควบคุมการปลดปล่อยยาได้ด้วย [75, 76] ซึ่งจะแสดงผลในส่วนการปลดปล่อยยาในตอนต่อไป

กล่าวโดยสรุปในส่วนผลของ MRI แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มรูพรุนในยาเม็ด (เปรียบเทียบกับ F1, F2, F3 และ F4 ที่มีรูพรุนมากขึ้น ตามปริมาณแอมโมเนียมคาร์บอเนตที่เพิ่มขึ้นตามลำดับ) ส่งผลให้มีการซึมผ่านของตัวกลางเข้าไปในโครงสร้างเมทริกซ์ได้รวดเร็วขึ้น โดยปริมาณของรูพรุนที่เหมาะสมที่ทำให้เกิดการลอยตัวจะอยู่ในระดับประมาณร้อยละ 30 โดยตัวกลางจะซึมผ่านเข้าไปรอบยาเม็ดเมทริกซ์ผ่านช่องว่างรูพรุนที่เกิดขึ้นตามด้วยการกร่อนแตกออกของเมทริกซ์ ซึ่งสามารถลดการกร่อนดังกล่าวด้วยการเพิ่มความแข็งแรงของเมทริกซ์จากการปริมาณเซลลูลอสให้มากขึ้น (เปรียบเทียบกับ F5, F4 และ F6 ที่มีปริมาณเซลลูลอสเพิ่มขึ้นตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตามการเพิ่มปริมาณเซลลูลอสไม่ได้เพิ่มเวลาในการลอยตัวให้นานมากขึ้นเพียงพอ โดยสังเกตจากน้ำที่ซึมผ่านเข้าไปในโครงสร้างเมทริกซ์ทั้งเมื่อก่อนเวลาที่ต้องการ ซึ่งแก้ปัญหาโดยการเติมไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่ทำให้เกิดการพองตัวในรูพรุนเก็บอากาศไว้ด้านในทำให้ลอยตัวได้นานขึ้น

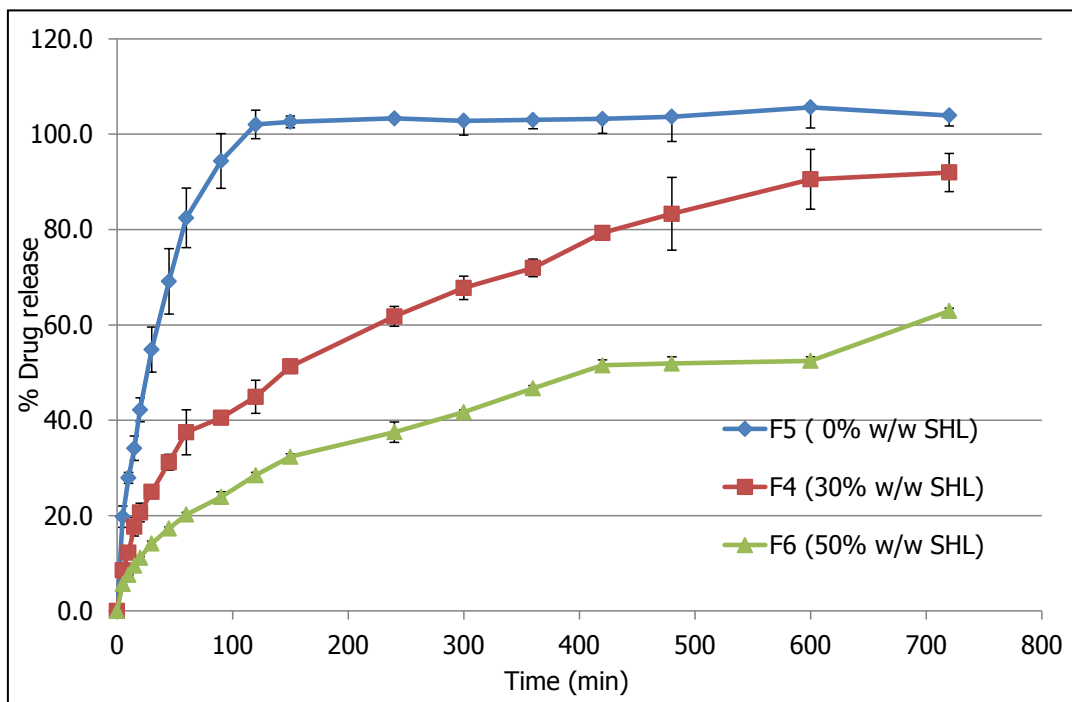


รูปที่ 35 ภาพถ่าย MRI ของยาเม็ดภายหลังจากจุ่มใน 0,1 นอร์มัลไฮโดรคลอริกเป็นเวลาต่างกัน

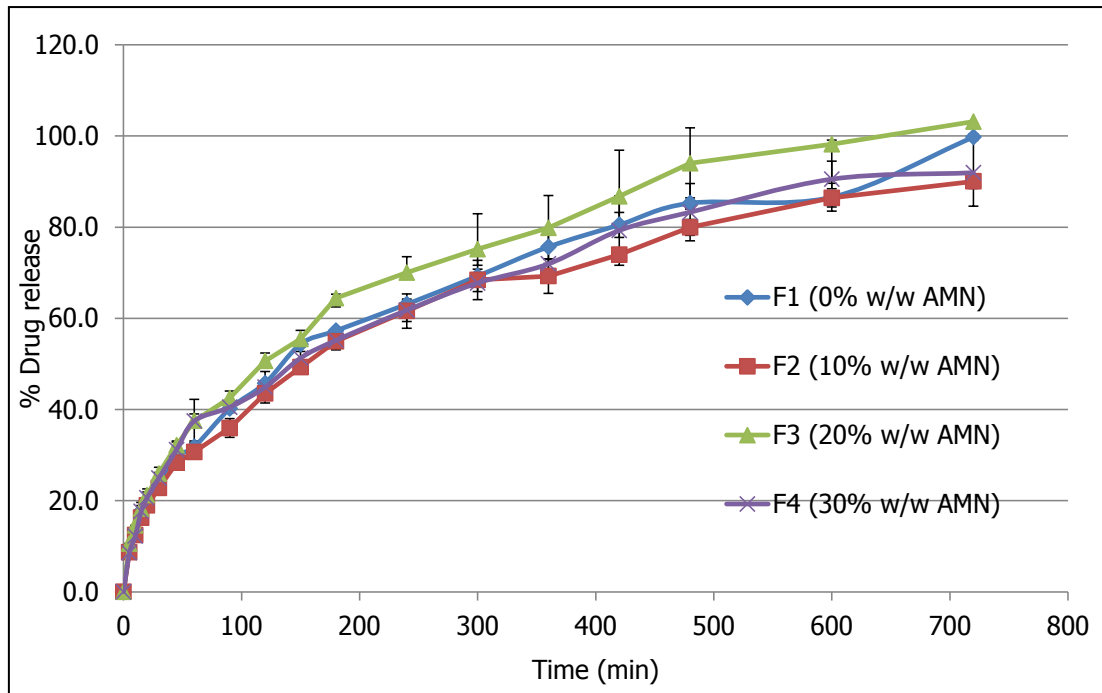
4.3.6. การละลาย

เพื่อเป็นการประเมินความสามารถของระบบลอยตัวที่ประกอบด้วยเซลล์เล็กในการควบคุมการปลดปล่อยยาในกระเพาะอาหาร จึงได้ทำการศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่เกี่ยวกับการออกแบบสูตรตำรับได้แก่ ปริมาณรูพรุน ปริมาณเซลล์เล็ก และปริมาณของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสต่อการละลายของยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารที่ประกอบด้วยเซลล์เล็กใน 0.1 นอร์มัลไฮโดรคลอริกตามรูปที่ 36-38 ตามลำดับ

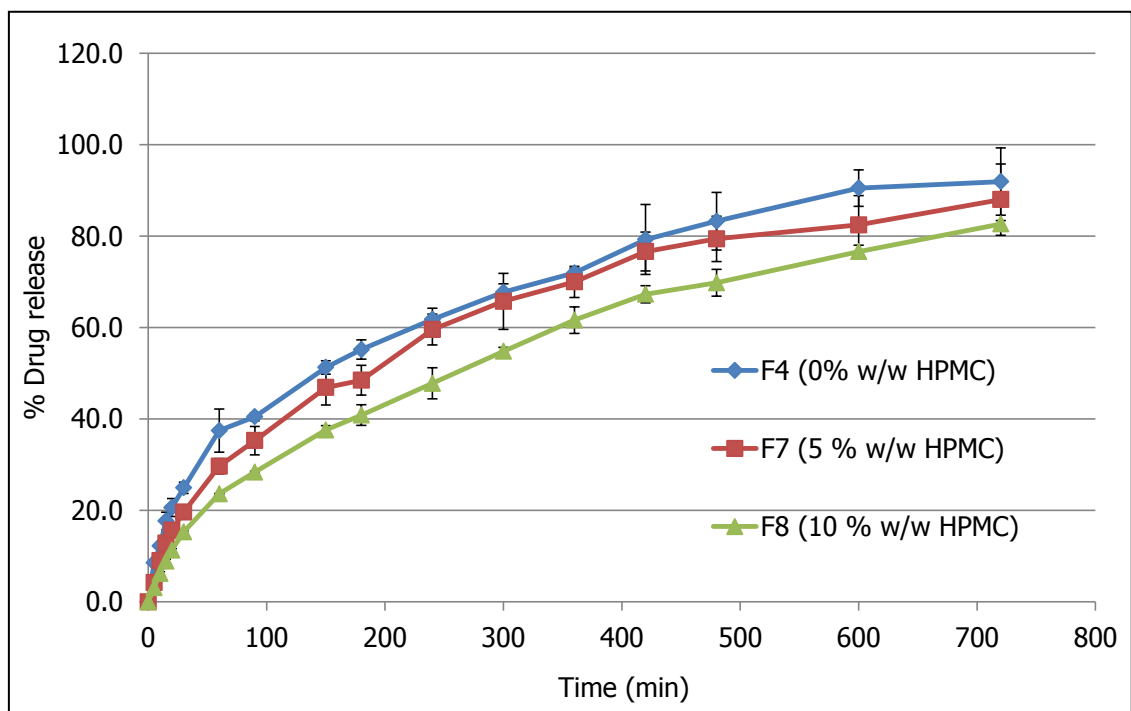
รูปที่ 36 แสดงผลของปริมาณเซลล์เล็กต่อการปลดปล่อยยา ยาเม็ดที่ไม่มีเซลล์เล็กเป็นองค์ประกอบมีการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วโดยยาละลายออกมาอย่างสมบูรณ์ภายในเวลา 2 ชั่วโมง แต่การปลดปล่อยยาล่าช้าลงเมื่อเพิ่มปริมาณเซลล์เล็กให้มากขึ้น ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับการควบคุมการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยเซลล์เล็ก (ชนิดที่ไม่มีรูพรุน) ที่ได้กล่าวมาแล้วในหัวข้อ 3.2.4 ถึงแม้ว่าในกรณีนี้โครงสร้างเมทริกซ์จะมีความพรุนมากกว่าก็ตาม ซึ่งแสดงถึงความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านโครงสร้างเมทริกซ์ที่เกิดขึ้นจากการพอลิเมอร์ไฮโดรเจลโดยยาน่าจะมีการจับตัวแน่นภายในโครงสร้างเซลล์เล็กทำให้ชะลอการปลดปล่อยยาได้ ถึงแม้ว่าจะมีความพรุนอยู่ภายในยาเม็ดก็ตาม [16, 18-20]



รูปที่ 36 ผลของปริมาณเซลล์เล็กต่อการปลดปล่อยยาใน 0.1 นอร์มัลไฮโดรคลอริก พีเอช 1.2



รูปที่ 37 ผลของปริมาณสารก่อรูพรุนต่อการปลดปล่อยยาใน 0.1 นอร์มัลไฮโดรคลอริก พีเอช 1.2



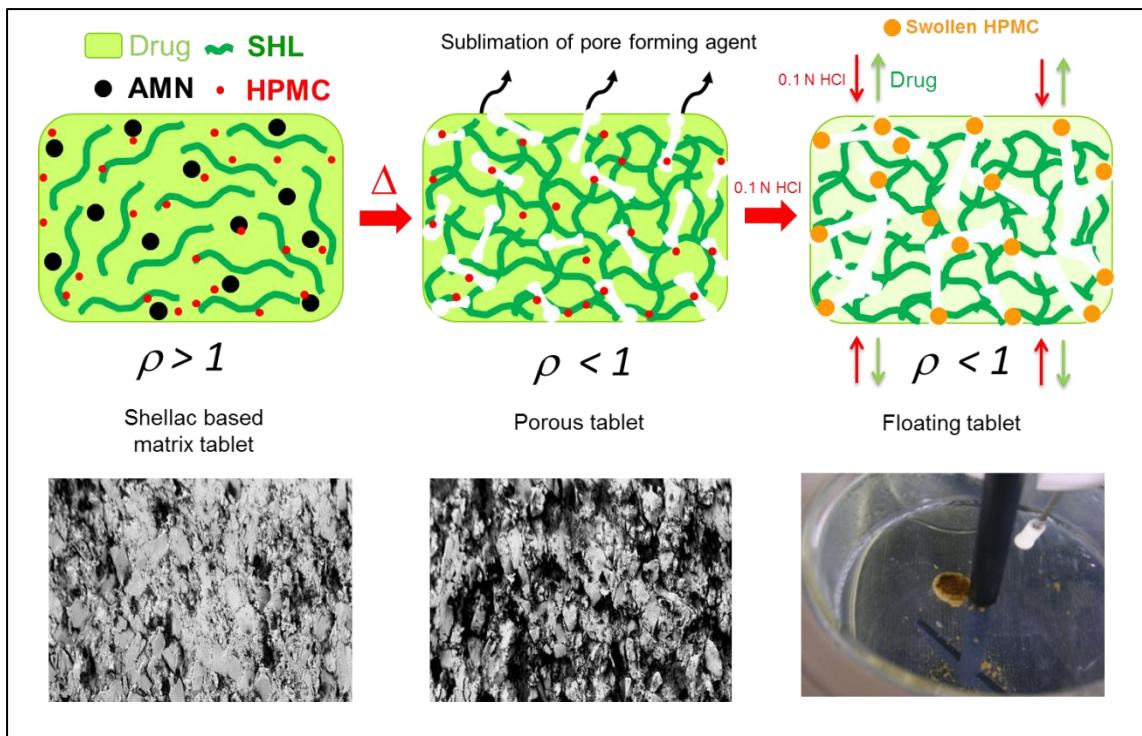
รูปที่ 38 ผลของปริมาณไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสต่อการปลดปล่อยยาใน 0.1 นอร์มัลไฮโดรคลอริก พีเอช 1.2

ผลของปริมาณรูพรุนของเซลล์ต่อการควบคุมการปลดปล่อยยาได้แสดงไว้ในรูปที่ 36 การศึกษาพบว่าปริมาณรูพรุนที่เพิ่มขึ้นของเซลล์ (จากการระเหิด AMN) ไม่ได้ส่งผลต่อการละลายยาออกจากเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยเซลล์ชัดเจน ถึงแม้ว่าโครงสร้างที่รูพรุนมากขึ้นส่งผลให้ตัวกลางมีการซึมผ่านเข้าไปในยาเม็ดได้รวดเร็วขึ้น

จากภาพถ่าย MRI ก็ตาม ในกรณีเป็นไปได้ว่ายากลูจับตัวค่อนข้างแน่นภายในโครงสร้างของเซลล์ โดยเมทริกซ์ที่เกิดจากโครงสร้างของเซลล์น่าจะเป็นปัจจัยหลักทำหน้าที่ควบคุมการปลดปล่อยยา ซึ่งสอดคล้องกับผลของปริมาณเซลล์ที่ได้กล่าวมาแล้วในรูปที่ 35 ในกรณีนี้รูพรุนน่าจะมีความสำคัญต่อความสามารถในการลอยตัวมากกว่าการควบคุมการปลดปล่อยยา[16, 18-20, 73]

สำหรับผลของปริมาณไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสต่อการปลดปล่อยยาได้แสดงไว้ในรูปที่ 37 การเติมไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสส่งผลให้ยาเม็ดลอยตัวได้นานขึ้นจากการพองตัวอุดช่องว่างภายในรูพรุนซึ่งเป็นบริเวณที่ตัวกลางเข้าไปในเมทริกซ์ของเซลล์และเก็บอากาศไว้ด้านในซึ่งแสดงผลด้วยภาพถ่าย MRI ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ซึ่งน่าจะมีผลต่อการปลดปล่อยของยาได้ด้วย จากผลการทดสอบพบว่า การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสในระดับร้อยละ 10 มีผลทำให้ยาปลดปล่อยช้าลงชัดเจน ซึ่งน่าจะเกิดจากยาบางส่วนต้องแพร่ผ่านส่วนที่พองตัวและหนืดที่เกิดจากไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสทำให้การปลดปล่อยยาโดยรวมลดลงมากกว่ายาเม็ดที่ประกอบด้วยเซลล์เพียงอย่างเดียว ซึ่งเป็นแนวทางเพิ่มเติมในการควบคุมการปลดปล่อยยาให้นานขึ้นอีกวิธีนอกจากการเพิ่มปริมาณเซลล์

ภาพโดยรวมของการออกแบบยาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยเซลล์สามารถอธิบายด้วยกลไกดังแสดงในรูปที่ 39 ยาเม็ดก่อนอบซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญ เซลล์ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสและแอมโมเนียมคาร์บอเนตยังมีค่าความหนาแน่นมากกว่า 1 ทำให้ยาเม็ดไม่สามารถลอยตัวได้ แต่หลังจากการอบส่งผลให้ยาเม็ดมีค่าความหนาแน่นลดลงน้อยกว่า 1 เนื่องจากการระเหิดออกไปของแอมโมเนียมคาร์บอเนตทำให้เกิดรูพรุนภายใน ในขณะเดียวกันเซลล์จะเกิดการหลอมตัวและเกิดพอลิเมอร์เซชันส่งผลให้เกิดโครงร่างที่แข็งแรงของยาเม็ดมากขึ้น หลังจากนั้นยาเม็ดจุ่มลงในของเหลวจะเกิดการซึมของเหลวเข้าไปในยาเม็ดไป ละลายยาและสารช่วยต่างๆ และค่อยๆซึมผ่านออกจากเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยเซลล์ทำให้เกิดการควบคุมการปลดปล่อยยาได้ ในกรณีของการเติมไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสลงไปส่งผลให้เกิดการพองตัวอุดช่องว่างภายในเมทริกซ์ซึ่งส่งผลให้ยาเม็ดลอยตัวได้นานขึ้นและปลดปล่อยยาได้นานขึ้นด้วย



รูปที่ 39 กลไกการควบคุมการลอยตัวและปลดปล่อยยาของยาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยเซลลูล์ก

บทสรุป

การวิจัยครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงแนวทางใหม่ในการประยุกต์ใช้เซลล์สำหรับควบคุมการปลดปล่อยยาในระบบการนำส่งยาแบบปล่อยตัวโดยการออกแบบให้เกิดรูพรุนในยาเม็ด โดยผลการศึกษาพบว่ารูปแบบดังกล่าวสามารถปล่อยได้นานกว่า 12 ชั่วโมงและปลดปล่อยยาได้ในระดับที่ต้องการโดยการออกแบบสูตรตำรับรวมกับการอบที่อุณหภูมิที่เหมาะสม ซึ่งกลไกในการเกิดเมทริกซ์เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยานั้นสัมพันธ์กับสมบัติของเซลล์ที่เกิดการหลอมและพอลิเมอร์ไรเซชันภายใต้อุณหภูมิที่สูงขึ้น ในส่วนของการเกิดรูพรุนในโครงสร้างเมทริกซ์ที่มีผลทำให้ยาเม็ดมีความหนาแน่นน้อยและปล่อยตัวได้นั้น มีความสัมพันธ์กับสมบัติของแอมโมเนียมคาร์บอเนตที่สามารถระเหิดได้ โดยมีพอลิเมอร์ร่วมได้แก่ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเป็นตัวเสริมที่ทำให้เกิดการปล่อยตัวได้นานขึ้นและเพิ่มการควบคุมการปลดปล่อยยาเมื่อสัมผัสกับตัวกลางเนื่องจากความสามารถในการพองตัวภายในรูพรุนของเซลล์เล็ก ซึ่งผลการศึกษาทั้งหมดน่าจะใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการออกแบบเพื่อนำส่งยาโดยใช้สารพอลิเมอร์ธรรมชาติที่มีอยู่ในประเทศ นอกจากนี้แล้วยังอาจมีความเป็นไปได้ในการขยายองค์ความรู้ที่ได้เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมอื่นที่เกี่ยวข้องต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. สุบรรณเสณี, ว. and อ. ตันทวุธโฒ., ครั่ง, in สารานุกรมไทยสำหรับเยาวชนฯ เล่มที่ 7. 2525.
2. Chiavari, G., D. Fabbri, and S. Prati, *Characterisation of natural resins by pyrolysis - Silylation*. Chromatographia, 2002. 55(9-10): p. 611-616.
3. เดชะ, น. ครั่ง. 2002 7/6/2012]; Available from:
http://www.agriqua.doae.go.th/lac_cricket_web/Indexlac.htm.
4. ลิ้มมัทวาทิรดี, ส., การพัฒนาเซลล์จากแหล่งวัตถุดิบที่มีในประเทศเพื่อใช้เป็นสารช่วยสำหรับควบคุมการปลดปล่อยยา. 2008, สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย. p. 83.
5. Sequeira, V. and P. G. Bezkorowajnyj, *Improved management of Butea monosperma (Lam.) Taub for lac production in India*. Forest Ecology and Management, 1998. 102(2-3): p. 225-234.
6. ลิ้มมัทวาทิรดี, ส., เซลล์เล็ก: แนวทางการประยุกต์ใช้สารจากธรรมชาติที่มีอยู่ในประเทศ วารสารมหาวิทยาลัยศิลปากร 2004. 24(1): p. 202-211.
7. USP 29. 2006, US Pharmacopeial Convention: Rockville, MD. p. 3417.
8. Shellac.net. 2008 4/4/2008]; Available from: <http://www.shellac.net/index.html>.
9. สันติสนะโชค, ณ., บ. เปี่ยมคล้าย, and อ. กุลประเสริฐ, คุณสมบัติทางกายภาพของฟิล์มที่ใช้เพื่อปลดปล่อยยาที่ลำไส้เล็ก. 2000, มหาวิทยาลัยศิลปากร.
10. Banker, G.S. and G.A. Agyilrah, *Polymers for enteric coating applications*, in *Polymers for Controlled Drug Delivery*, P.J. Tarcha, Editor. 1999, CRC Press: London. p. 39-66.
11. *Properties of shellac*. 2003 4/4/2008]; Available from:
<http://www.shellacepc.com/properties.html>.
12. Wikipedia. *Thermal conductivity*. 2008 4/4/2008]; Available from:
http://en.wikipedia.org/wiki/Thermal_conductivity.
13. Calle, C. *Comparison of Surface Resistivity and Triboelectric Charge Generation Characteristics of Materials*. 2006 4/4/2008]; Available from:
<http://empl.ksc.nasa.gov/Publications/Comparison%20of%20Surface%20Resistivity.pdf>.
14. Porter, S.C., *Coating of pharmaceutical dosage forms*, in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet*, H.A. Lieberman, Editor. 1990, Marcel Dekker: New York. p. 77-160.
15. Pearnchob, N., J. Siepmann, and R. Bodmeier, *Pharmaceutical applications of shellac: moisture-protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets*. Drug Dev Ind Pharm, 2003. 29(8): p. 925-38.

16. Agyilira, G.A. and G.S. Banker, in *Polymers for controlled drug delivery*, P.J. Tarcha, Editor. 1991, CRC Press: Boston. p. 39-66.
17. Pearnchob, N., A. Dashevsky, and R. Bodmeier, *Improvement in the disintegration of shellac-coated soft gelatin capsules in simulated intestinal fluid*. Journal of Controlled Release, 2004. 94(2-3): p. 313-21.
18. Limmatvapirat, S., et al., *Formation of shellac succinate having improved enteric film properties through dry media reaction*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008. 70(1): p. 335-344.
19. Limmatvapirat, S., et al., *Enhanced enteric properties and stability of shellac films through composite salts formation*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007. 67(3): p. 690-698.
20. Limmatvapirat, S., et al., *Modification of physicochemical and mechanical properties of shellac by partial hydrolysis*. International Journal of Pharmaceutics, 2004. 278(1): p. 41-9.
21. Sriamornsak, P. and N. Thirawong, *Gastroretentive dosage forms*. Thai Journal of Pharmacy (on-line), 2004. 1(1): p. 1-10.
22. Alvisi, V., et al., *Bioavailability of a controlled release formulation of ursodeoxycholic acid in man*. Drugs Exp Clin Res, 1996. 22(1): p. 29-33.
23. Burton, S., et al., *Intragastric distribution of ion-exchange resins: A drug delivery system for the topical treatment of the gastric mucosa*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1995. 47(11): p. 901-906.
24. Ishak, R.A.H., et al., *Preparation, in vitro and in vivo evaluation of stomach-specific metronidazole-loaded alginate beads as local anti-Helicobacter pylori therapy*. Journal of Controlled Release, 2007. 119(2): p. 207-214.
25. Nur, A.O. and J.S. Zhang, *Recent progress in sustained/controlled oral delivery of captopril: an overview*. Int J Pharm, 2000. 194(2): p. 139-46.
26. Ali, J., S. Hasan, and M. Ali, *Formulation and development of gastroretentive drug delivery system for ofloxacin*. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 2006. 28(7): p. 433-439.
27. Reddy, L.H.V. and R.S.R. Murthy, *Floating dosage systems in drug delivery*. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 2002. 19(6): p. 553-585.
28. Hwang, S.J., H. Park, and K. Park, *Gastric retentive drug-delivery systems*. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1998. 15(3): p. 243-284.

29. Ali, J., et al., *Formulation and development of hydrodynamically balanced system for metformin: In vitro and in vivo evaluation*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007. 67(1): p. 196-201.
30. Erni, W. and K. Held, *The hydrodynamically balanced system: A novel principle of controlled drug release*. European Neurology, 1987. 27(SUPPL. 1): p. 21-27.
31. Oth, M., et al., *The bilayer floating capsule: A stomach-directed drug delivery system for misoprostol*. Pharmaceutical Research, 1992. 9(3): p. 298-302.
32. Krogel, I. and R. Bodmeier, *Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores*. International Journal of Pharmaceutics, 1999. 187(2): p. 175-184.
33. Chen, G.L. and W.H. Hao, *In vitro performance of floating sustained-release capsule of verapamil*. Drug Dev Ind Pharm, 1998. 24(11): p. 1067-72.
34. Baumgartner, S., et al., *Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time*. Int J Pharm, 2000. 195(1-2): p. 125-35.
35. Xu, G. and M.J. Groves, *Effect of FITC-dextran molecular weight on its release from floating cetyl alcohol and HPMC tablets*. J Pharm Pharmacol, 2001. 53(1): p. 49-56.
36. Xu, X., et al., *Floating matrix dosage form for phenoprolamine hydrochloride based on gas forming agent: In vitro and in vivo evaluation in healthy volunteers*. International Journal of Pharmaceutics, 2006. 310(1-2): p. 139-145.
37. Ritschel, W.A., *Targeting in the gastrointestinal tract: new approaches*. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 1991. 13(5): p. 313-36.
38. Ingani, H.M., J. Timmermans, and A.J. Moes, *Conception and in vivo investigation of peroral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit*. International Journal of Pharmaceutics, 1987. 35(1-2): p. 157-164.
39. Hilton, A.K. and P.B. Deasy, *In vitro and in vivo evaluation of an oral sustained-release floating dosage form of amoxycillin trihydrate*. International Journal of Pharmaceutics, 1992. 86(1): p. 79-88.
40. Kro?gel, I. and R. Bodmeier, *Development of a multifunctional matrix drug delivery system surrounded by an impermeable cylinder*. Journal of Controlled Release, 1999. 61(1-2): p. 43-50.
41. Yang, L., J. Eshraghi, and R. Fassihi, *A new intragastric delivery system for the treatment of Helicobacter pylori associated gastric ulcer: In vitro evaluation*. Journal of Controlled Release, 1999. 57(3): p. 215-222.

42. Ozdemir, N., S. Ordu, and Y. Ozkan, *Studies of floating dosage forms of furosemide: In vitro and in vivo evaluations of bilayer tablet formulations*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000. 26(8): p. 857-866.
43. Wei, Y.H. and S.M. Li, *Investigation on preparation and buoyancy properties of bi-layer floating-sustained release tablets of tetramethylpyrazine phosphate*. Chinese Pharmaceutical Journal, 2006. 41(14): p. 1089-1092.
44. Ichikawa, M., S. Watanabe, and Y. Miyake, *A new multiple-unit oral floating dosage system. I: Preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1991. 80(11): p. 1062-1066.
45. Sungthongjeen, S., et al., *Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique*. International Journal of Pharmaceutics, 2006. 324(2): p. 136-143.
46. Atyabi, F., et al., *In vivo evaluation of a novel gastric retentive formulation based on ion exchange resins*. Journal of Controlled Release, 1996. 42(2): p. 105-113.
47. Atyabi, F., et al., *Controlled drug release from coated floating ion exchange resin beads*. Journal of Controlled Release, 1996. 42(1): p. 25-28.
48. Sriamornsak, P., S. Sungthongjeen, and S. Puttipipatkachorn, *Use of pectin as a carrier for intragastric floating drug delivery: Carbonate salt contained beads*. Carbohydrate Polymers, 2007. 67(3): p. 436-445.
49. Fabregas, J.L., et al., *In vitro testing of an antacid formulation with prolonged gastric residence time (Almagate Flot-Coat)*. Drug Dev. Ind. Pharm., 1994. 20: p. 1199– 1212.
50. Havelund, T., C. Aalykke, and L. Rasmussen, *Efficacy of a pectin-based antireflux agent on acid reflux and recurrence of symptoms and oesophagitis in gastro-oesophageal reflux disease*. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1997. 9(5): p. 509–514.
51. Sriamornsak, P., N. Thirawong, and S. Puttipipatkachorn, *Morphology and buoyancy of oil-entrapped calcium pectinate gel beads*. The AAPS journal [electronic resource]. 2004. 6(3).
52. Sriamornsak, P., N. Thirawong, and S. Puttipipatkachorn, *Emulsion gel beads of calcium pectinate capable of floating on the gastric fluid: Effect of some additives, hardening agent or coating on release behavior of metronidazole*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005. 24(4): p. 363-373.

53. Streubel, A., J. Siepmann, and R. Bodmeier, *Floating microparticles based on low density foam powder*. International Journal of Pharmaceutics, 2002. 241(2): p. 279-292.
54. Streubel, A., J. Siepmann, and R. Bodmeier, *Floating matrix tablets based on low density foam powder: Effects of formulation and processing parameters on drug release*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2003. 18(1): p. 37-45.
55. Sato, Y., et al., *Physicochemical properties to determine the buoyancy of hollow microspheres (microballoons) prepared by the emulsion solvent diffusion method*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2003. 55(3): p. 297-304.
56. Kawashima, Y., et al., *Preparation of multiple unit hollow microspheres (microballoons) with acrylic resin containing tranilast and their drug release characteristics (in vitro) and floating behavior (in vivo)*. Journal of Controlled Release, 1991. 16(3): p. 279-289.
57. Kawashima, Y., et al., *Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1992. 81(2): p. 135-140.
58. Jayanthi, G., S.B. Jayaswal, and A.K. Srivastava, *Formulation and evaluation of terfenadine microballoons for oral controlled release*. Pharmazie, 1995. 50(11): p. 769-770.
59. Sato, Y., et al., *In vivo evaluation of riboflavin-containing microballoons for floating controlled drug delivery system in healthy human volunteers*. Journal of Controlled Release, 2003. 93(1): p. 39-47.
60. Sato, Y., et al., *In vitro and in vivo evaluation of riboflavin-containing microballoons for a floating controlled drug delivery system in healthy humans*. International Journal of Pharmaceutics, 2004. 275(1-2): p. 97-107.
61. Sato, Y., et al., *Pharmacoscintigraphic evaluation of riboflavin-containing microballoons for a floating controlled drug delivery system in healthy humans*. Journal of Controlled Release, 2004. 98(1): p. 75-85.
62. Stithit, S., W. Chen, and J.C. Price, *Development and characterization of buoyant theophylline microspheres with near zero order release kinetics*. J. Microencapsul, 1998. 15(6): p. 725-737.
63. Korsmeyer, R.W., et al., *Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers*. International Journal of Pharmaceutics, 1983. 15: p. 25-35.

64. ลิ้มมัทวาทิรดี, ส., et al., การพัฒนาเซลลูล์จากแหล่งวัตถุดิบที่มีในประเทศไทยเพื่อใช้เป็นสารเคลือบสำหรับการนำส่งยาสู่ลำไส้. 2003, สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย. p. 80.
65. Ortega-Aviles, M., et al., *Spectroscopic investigation of a 'Virgin of Sorrows' canvas painting: A multi-method approach*. Analytica Chimica Acta, 2005. 550(1-2): p. 164-172.
66. Mhraryan, A., et al., *Moisture sorption by cellulose powders of varying crystallinity*. International Journal of Pharmaceutics, 2004. 269(2): p. 433-442.
67. Limmatvapirat, S., et al., *Effect of alkali treatment on properties of native shellac and stability of hydrolyzed shellac*. Pharmaceutical Development and Technology, 2005. 10(1): p. 41-6.
68. Li, X. and R.C. Vasavada, *Shellac*, in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, R.C. Rowe, P.J. Sheskey, and P.J. Weller, Editors. 2003, Pharmaceutical Press: London. p. 538-540.
69. Limmatvapirat, S., et al., *Modulation of drug release kinetics of shellac-based matrix tablets by in-situ polymerization through annealing process*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008. 69(3): p. 1004-1013.
70. Bardonnnet, P.L., et al., *Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of Helicobacter pylori*. Journal of Controlled Release, 2006. 111(1-2): p. 1-18.
71. Jang, S.W., et al., *Gastroretentive drug delivery system of DA-6034, a new flavonoid derivative, for the treatment of gastritis*. International Journal of Pharmaceutics, 2008. 356(1-2): p. 88-94.
72. Kagan, L., et al., *Gastroretentive Accordion Pill: Enhancement of riboflavin bioavailability in humans*. Journal of Controlled Release, 2006. 113(3): p. 208-215.
73. Oh, T.-O., et al., *Preparation of highly porous gastroretentive metformin tablets using a sublimation method*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2013. 83(3): p. 460-467.
74. Sai Cheong Wan, L., P. Wan Sia Heng, and L. Fun Wong, *Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices*. International Journal of Pharmaceutics, 1995. 116(2): p. 159-168.
75. Li, S., et al., *Effect of HPMC and Carbopol on the release and floating properties of Gastric Floating Drug Delivery System using factorial design*. International Journal of Pharmaceutics, 2003. 253(1-2): p. 13-22.

76. Colombo, P., R. Bettini, and N.A. Peppas, *Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug*. Journal of Controlled Release, 1999. 61(1–2): p. 83-91.

Output ของโครงการ

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ

- (1) Limmatvapirat S, Limmatvapirat C, Puttipipatkachorn S, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Sriamornsak P. Modulation of drug release kinetics of shellac-based matrix tablets by in-situ polymerization through annealing process, European J of Pharm and Biopharm, 2008; 69 (3): 1004-1013
- (2) Chongcherdsak N, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S. Factors Affecting Design of Shellac-based Matrix Tablet through Annealing Process. Advanced Material Research 2012, 506: 421-424.
- (3) Chongcherdsak N, Aekthammarat D, and Limmatvapirat S. Fabrication of Shellac-based Effervescent Floating Matrix Tablet as a Novel Carrier for Controlling of Drug Release. Advanced Material Research 2013, 747: 135-138.

2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

ผลงานวิจัยมีการนำไปใช้ประโยชน์ในเชิงวิชาการในส่วนการสร้างความรู้ที่เกี่ยวข้องกับการแก้ปัญหาของเซลล์และแนวทางการใหม่ในการประยุกต์ใช้เซลล์ โดยมีการนำผลการวิจัยไปสอนในรายวิชาระดับบัณฑิตศึกษา นอกจากนี้แล้วโครงการวิจัยมีส่วนสนับสนุนให้นักศึกษาทั้งในระดับปริญญาบัณฑิตและบัณฑิตศึกษามีส่วนรวมในการทำวิจัยเป็นการสร้างนักวิจัยรุ่นใหม่ โดยมีนักศึกษาปริญญาโทและเอกที่เข้าร่วมในโครงการนี้

3. ผลงานอื่นๆ

สิทธิบัตร

- (1) กรรมวิธีการเตรียมเภสัชภัณฑ์รูปแบบลอยตัวในกระเพาะอาหารที่ใช้เซลล์เป็นสารก่อเมทริกซ์สำหรับควบคุมการปลดปล่อยยา สิทธิบัตรไทย เลขที่คำขอ 1201000697

การประชุมวิชาการ

- (1) Chongjerdsak N, Sriamornsak P, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S, Effect of Shellac Content and Temperature on Physical Properties of Matrix Tablet. The 4th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 19-21 January 2011, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
- (2) Chongcherdsak N., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Shellac Content and Annealing Temperature on Kinetics of Drug Release from Matrix Tablets. The 3rd Annual Northeast Pharmacy Research Conference 2011, “Integrated Pharmacy: From research to Practice”, 12-13 February 2011, Ubonrajathane University, Ubonratchathani, Thailand.
- (3) Chongjerdsak N., Sririnit P., Sakulimcharoen R., Khusuwan W., Siribamrungsuk W., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Hydrolysis and Annealing Process on *in situ* Polymerization of Shellac and Consequence on Drug controlled Release. The 5th Thailand Pharmacy Congress: Thailand Vision of Pharmacy Profession 2020, 27-28 November 2009, Bangkok, Thailand.

(4) Chongcherdsak N., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Shellac Content and Annealing Temperature on Kinetics of Drug Release from Matrix Tablets. The 3rd Annual Northeast Pharmacy Research Conference 2011, “Integrated Pharmacy: From research to Practice”, 12-13 February 2011, Ubonrajathane University, Ubonratchathani, Thailand.

(5) Chongcherdsak N, Suriyaampor P, Laksananukul V, Keawchuthamani A, Panchapornpon D, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S. Fabrication of Shellac as Matrix Forming Agent for Floating Drug Delivery System. 2nd International Symposium Frontiers in Polymer Science, 29-31 May 2011, Centre de Congrès, Lyon , France

(6) Chongcherdsak N, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S. Factors Affecting Affecting Design of Shellac-based Matrix Tablet through Annealing Process. Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications, 9-10 August 2011, Chiang Mai, Thailand

(7) Chongcherdsak N., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Shellac Content and Annealing Temperature on Properties of Effervescent Gastric Floating Dosage Forms. The 17th Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences, “Advancing Pharmacy for Asean Community”, 14-16 December 2011, Bangkok, Thailand.

(8) Limmatvapirat S, Piyawatakarn P, Tabtimsri S, Srimornsak P, Nunthanid J, and Limmatvapirat C. Design of Taste Masked Dextromethorphan through Incorporation into Shellac-based Matrix. 2011 International Symposium on Mechanical Science and Technology, 20-21 December 2012, Guangzhou, Thailand

(9) Limmatvapirat, S., Limmatvapirat, C, Panchapornpon, D, Meenabun N., Chongcherdsak N, Nunthanid, J, Srimornsak, P, Puttipipatkachorn, S. Preparation and Application of Modified Shellac as Alternative Excipient for Drug Delivery System.การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่ พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว ครั้งที่ 12, Phetchaburi, October 10-12, 2012.

ประวัตินักวิจัย

หัวหน้าโครงการวิจัย

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นายสนทยา ลิมมัทวาทิรต์

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Mr Sontaya Limmatvapirat

2. ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์ 9

3. หน่วยงานที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ e-mail

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

โทรศัพท์ 0-3425-5800 โทรสาร 0-3425-5801

E-mail: sontaya@su.ac.th

4. วุฒิการศึกษา

Ph.D. (Pharmaceutical Technology) Chiba University, Japan (2541)

ภ.ม. (เภสัชศาสตร์) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (2534)

ภ.บ. (เภสัชศาสตร์) มหาวิทยาลัยมหิดล (2532)

5. ผลงานวิจัยตีพิมพ์

■ บทความวิจัยที่เผยแพร่ในวารสารวิชาการนานาชาติ (refereed journals)

1. Limmatvapirat, S. Yonemochi, E. Oguchi, T. Yamamoto K. Complex formation between deoxycholic acid and menadione by grinding and sealed heating method. Chem Pharm Bull 1997;45:1358-1362
2. Limmatvapirat, S. Yonemochi, E. Oguchi, T. Yamamoto K. Inclusion compound formation between deoxycholic acid and salicylic acid by grinding method. Yakuzaigaku 1997; 57:176-177.
3. Limmatvapirat, S. Yamaguchi, K. Yonemochi, E. Oguchi, T. A 1:1 deoxycholic-salicylic acid complex. Acta Cryst C 1997; C53:803-805.
4. Limmatvapirat, S. Yonemochi, E. Oguchi, T. Yamamoto K. Mechanochemical complexation between deoxycholic acid and salicylic acid. J Inclu Phenom Mol Recog 1998; 31:367-379.
5. Oguchi, T. Yamasato, H. Limmatvapirat, S., Yonemochi, E. Yamamoto, K. Structural change and complexation of strictly linear amylose induced by sealed-heating with salicylic acid. J Chem Soc Faraday Transactions 1998;94:923-927.
6. Oguchi, T. Limmatvapirat, S. Sungthongjeen, S. Choi, W.S. Yonemochi, E. Yamamoto, K. Effect of guest species on inclusion compound formation of deoxycholic acid by co-grinding. Bull Chem Soc Japan 1998;71: 1573-1579.

7. Oguchi, T. Kazama, K. Yonemochi, E. Chutimawaraporn, S. Limmatvapirat, S. Yamamoto K., Specific complexation of ursodeoxycholic acid with guest compounds induced by co-grinding, *Phys Chem. Chem. Phys.*, 2000, 2, 2815-2820.
8. Nuntanid, J. Wanchana, S. Sriamornsak, P. Limmatvapirat, S. Luangtana-Anan, M. Puttipipatkachorn, S. Effect of heat on characteristics of chitosan film coated on theophylline tablets, *Drug Dev and Ind. Pharm.*, 2002, 28 (8), 919-930.
9. Oguchi, T. Tozuka, Y. Hanawa, T., Mizutani, M. Limmatvapirat, S. Yamamoto K., Elucidation of solid-state complexation in ground mixture of cholic acid and guest compounds, *Chem. Pharm. Bull.*, 2002, 50 (7), 887-891.
10. Limmatvapirat, S. Limmatvapirat, C. Luangtana-Anan, M., Nuntanid, J., Oguchi T. Tozuka, Y. Yamamoto K. Modification of physicochemical and mechanical properties of shellac by partial hydrolysis, *Int. J. Pharm.*, 2004, 278 (1), 41-49.
11. Nunthanid J., Luangtana-anan M., Sriamornsak P., Limmatvapirat, S Puttipipatkachorn S., Lim L.Y., Khor E. Characterization of chitosan acetate as a binder for sustained release tablets *J.control release*, 2004, 99 (1), 15-26.
12. Limmatvapirat, S. Nuntanid, J. Puttipipatkachorn, S. Luangtana-Anan, M. Effect of alkali treatment on properties of native shellac and stability of hydrolyzed shellac, *Pharm. Dev. Tech.*, 2005, 10 (1), 41-46.
13. Luangtana-anan M, Opanasopit P, Ngawhirunpat T, Nunthanid J, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Lim LY. Effect of chitosan salts and molecular weight on a nanoparticulate carrier for therapeutic protein. *Pharm. Dev. Tech.* 2005, 10, 163-170.
14. Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and Puttipipatkachorn S. Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. *Int. J. Pharm.* 2006, 324, 136-143.
15. Luangtana-Anan M, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Wanawongthai C, Chalongsuk R, Puttipipatkachorn S. Effect of salts and plasticizers on stability of shellac film. *J Agric Food Chem.* 2007; 55(3):687-692.
16. Limmatvapirat S, Limmatvapirat C, Puttipipatkachorn S, Nuntanid J, Luangtana-Anan M. Enhanced Enteric Properties and Stability of Shellac Films through Composite Salts Formation. *European J of Pharm and Biopharm*, 2007; 67(3): 690-698.
17. Nunthanid J, Huanbutta K, Luangtana-anan M, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Puttipipatkachorn, S. Development of time-, pH-, and enzyme-controlled colonic drug delivery using spray-dried chitosan acetate and hydroxypropyl methylcellulose. *European J of Pharm and Biopharm*, 2008; 68 (2):253-259.
18. Limmatvapirat S, Limmatvapirat C, Puttipipatkachorn S, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Sriamornsak P. Modulation of drug release kinetics of shellac-based matrix tablets by in-

- situ polymerization through annealing process, *European J of Pharm and Biopharm*, 2008; 69 (3): 1004-1013
19. Sriamornsak P, Asavapichayont P, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Limmatvapirat S, Suchada Piriyaprasarth. Wax-incorporated Emulsion Gel Beads of Calcium Pectinate for Intragastric Floating Drug Delivery, *AAPS PharmSciTech*, 2008; 9(2): 571-576.
 20. Limmatvapirat S, Panchapornpon D, Limmatvapirat C, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Puttipipatkachorn S. Formation of Shellac Succinate Having Improved Enteric Film Properties through Dry Media Reaction, *European J of Pharm and Biopharm*, 2008; 70(1): 335-344.
 21. Nunthanid J, Luangtana-Anan M, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Huanbutta K, Puttipipatkachorn S, Use of spray-dried chitosan acetate and ethylcellulose as compression coats for colonic drug delivery: Effect of swelling on triggering in vitro drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2009, 71, (2): 356-361.
 22. Panchapornpon D, Nunthanid J, Luangtana-Anan M, Limmatvapirat C, Puttipipatkachorn S, Limmatvapirat S. Investigation of Modified Shellac as a Potential Material for Enhanced Enteric Drug Delivery of Xenobiotic Agents. *Drug Metabolism Reviews* 2009, 41: 183.
 23. Pengon, S.; Limmatvapirat, C.; Limmatvapirat, S., Preparation and Evaluation of Antimicrobial Nanoemulsion Containing Herbal Extracts. *Drug Metabolism Reviews* 2009, 41:186.
 24. Meenabun N, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S., Effect of 2-Amino 2-methyl 1,3 propanediol on Enteric Properties of Film Prepared from Ammoniated-based Shellac Composite Salts. *Advanced Material Research* 2010, 93-94: 467-470.
 25. Wattanakorn N, Asavapichayont P, Nunthanid J, Limmatvapirat S, Sungthongjeen S, Chantasart D, Sriamornsak P. Pectin-Based Bioadhesive Delivery of Carbenoxolone Sodium for Aphthous Ulcers in Oral Cavity. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010, 11(2): 743-751.
 26. Luangtana-anan M, Nunthanid J, Limmatvapirat S. Effect of Molecular Weight and Concentration of Polyethylene Glycol on Physicochemical Properties and Stability of Shellac Film. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2010. 58(24):12934-12940.
 27. Luangtana-anan M, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Chalongsuk R, Yamamoto K. Polyethylene Glycol on Stability of Chitosan Microparticulate Carrier for Protein. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010, 11(3): 1376-1382.
 28. Thammachat T, Sriamornsak P, Luangtana-anan M, Nunthanid J, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Preparation and Characterization of Shellac Fiber as a Novel Material for Controlled Drug Release , *Advanced Material Research* 2011, 152-153: 1232-1235.
 29. Huanbutta K, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Luangtana-anan M, Yoshihashi Y, Yonemochi E, Terada K, Nunthanid J. Swelling kinetics of spray-dried chitosan acetate assessed by magnetic resonance imaging and their relation to drug release kinetics of

- chitosan matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2011, 77(2): 320-326.
30. Panchapornpon D, Limmatvapirat C, Luangtana-anan M, Nunthanid J, Srimornsak P, Limmatvapirat S. Fabrication of thermally stabilized shellac through solid state reaction with phthalic anhydride, *Material letters* 2011, 65 (8): 1241-1244.
 31. Pengon S, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Design of nanoemulsions through combination of fixed-volatile oils. *Key Engineering Materials* 2011; 486: 123-126.
 32. Srimornsak P, Kontong S, Weerapol Y, Nunthanid J, Sungthongjeen S, Limmatvapirat S. Manufacture of Ternary Solid Dispersions Composed of Nifedipine, Eudragit® E and Adsorbent. *Advanced Material Research* 2011, 317-319: 185-188.
 33. Pengon S, Limmatvapirat C, Limsirichaikul S and Limmatvapirat S. Nanoemulsions Containing Volatile Oils as Novel Antimicrobial For Oral Health Care Products. *Thai Journal of Agricultural Science* 2011, 4 (5), 230-235.
 34. Thammachat T, Limmatvapirat C, Limsirichaikul S, and Limmatvapirat S. Preparation and characterization of shellac/PVP iodine as an antibaterials film patch. *Thai Journal of Agricultural Science* 2011, 4 (5), 247-251.
 35. Panchapornpon D, Limmatvapirat C, Nuntanid J, Luangtana-anan M, Srimornsak P, Puttipipatkachorn S, and Limmatvapirat S. Development of Shellac from Source Available in Thailand as an Alternative Polymer for Postharvest Treatment. *Thai Journal of Agricultural Science* 2011, 4 (5), 224-229.
 36. Soradech S, Nunthanid J, Srimornsak P, Limmatvapirat S, Luangtana-anan M. Factors affecting an enhancement of mechanical properties of composite edible film based on shellac and gelatin *Thai Journal of Agricultural Science* 2011, 4 (5), 263-269.
 37. Manchun S, Piriyaprasarth S, Patomchaivivat V, Limmatvapirat, S, Srimornsak P. Effect of Physical Aging on Physical Properties of Pregelatinized Tapioca Starch. *Advanced Material Research* 2012, 506: 35-38.
 38. Pengon S, Limmatvapirat S, Limmatvapirat C. Simplified Qualitative Analysis of Glycerides Derived from Coconut Oil Using Thin Layer Chromatography. *Advanced Material Research* 2012, 506: 182-185.
 39. Sangnim T, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S. Formation and characterization of shellac phthalate succinate through organic solvent-free reaction. *Advanced Material Research* 2012, 506: 186-189.
 40. Saengsod, S, Limmatvapirat, S.; Luangtana-Anan, M. A New Approach for the Preparation of Bleached Shellac for Pharmaceutical Application: Solid Method. *Advanced Materials Research*, 2012, 506, 250-253.

41. Kraisit P, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Luangtana-Anan M, Terada K, Yonemochi E, Yoshihashi Y. Determination of surface free energy and contact angle for hydrolyzed shellac. *Advanced Material Research* 2012, 506: 270-273
42. Piyawatakarn P, Srimornsak P, Nunthanid J, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S, Design of Shellac-based Film with Improved Mechanical Properties through Composite Formation with Clay. *Advanced Material Research* 2012, 506: 290-293.
43. Manchun S, Nunthanid J, Limmatvapirat S, Pornsak Srimornsak. Effect of Ultrasonic Treatment on Physical Properties of Tapioca Starch. *Advanced Material Research* 2012, 506: 294-297.
44. Chongcherdsak N, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S. Factors Affecting Design of Shellac-based Matrix Tablet through Annealing Process. *Advanced Material Research* 2012, 506: 421-424.
45. Limmatvapirat S, Piyawatakarn P, Tabtimsri S, Srimornsak P, Nunthanid J, and Limmatvapirat C. Design of Taste Masked Dextromethorphan through Incorporation into Shellac-based Matrix. *Advanced Science Letter* 2012, 4(1), 409-412.
46. Soradech, S, Nunthanid, J., Limmatvapirat, S, Luangtana-Anan, M. An approach for the enhancement of the mechanical properties and film coating efficiency of shellac by the formation of composite films based on shellac and gelatin. *Journal of Food Engineering* 2012, 108(1), January 2012, 94-102.
47. Limmatvapirat C, Limmatvapirat S, Charoenteeraboon J, Phaechamud T. Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometric Determination of Heavy Metals in *Moringa oleifera* Lam. Leaves. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2013, 4(1): 161-168.
48. Kraisit P, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Srimornsak P, Luangtana-Anan M. Nanoparticle formation by using shellac and chitosan for a protein delivery system. *Pharmaceutical Development Technology*. 2013, 18(3): 686-93.
49. Manchun S, Limmatvapirat S, Srimornsak P. Ultrasound effect on swelling properties and drug release behaviors of spray-dried tapioca starch tablets. *Advanced Materials Research* 2013; 747: 131-134.
50. Chongcherdsak N, Aekthammarat D, and Limmatvapirat S. Fabrication of Shellac-based Effervescent Floating Matrix Tablet as a Novel Carrier for Controlling of Drug Release. *Advanced Material Research* 2013, 747: 135-138.
51. Srimornsak P, Limmatvapirat S, Cheewatanakornkool K. Dissolution improvement of itraconazole by a nanoparticulate system containing lecithin-pectin complexes. *Advanced Materials Research* 2013; 747: 162-165.
52. Pengon S, Limmatvapirat C, Srimornsak P, Limmatvapirat S. Factors Affecting Formation of Emulsions Containing Soybean Oil. *Advanced Material Research* 2013, 747: 725-728.

53. Huanbutta K, Sriamornsak P, Luangtana-Anan M, Limmatvapirat S, Puttipipatkachorn S, Lim LY, Terada K, Nunthanid J. Application of multiple stepwise spinning disk processing for the synthesis of poly(methyl acrylates)coated chitosan-diclofenac sodium nanoparticles for colonic drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013; 50: 303-311.

■ **บทความวิจัยที่เผยแพร่ในวารสารวิชาการในประเทศ**

1. Luangtana-Anan, M. Limmatvapirat, S. Development of readily soluble and less irritate indomethacine tablet, *วารสาร มหาวิทยาลัยศิลปากร* 2536; 13:24-32.
2. Luangtana-anan, M. Sripong, L. Limmatvapirat, S. Physical and chemical stability of film coated ranitidine tablets, *วารสารมหาวิทยาลัยศิลปากร*, 2542; 18:87-92.
3. Pengon, S. Limmatvapirat C. and Limmatvapirat S. Preparation and application of nanoemulsions containing volatile oils as a novel antimicrobial agent. *Agricultural Sci. J.* 2009, 40 (3)(suppli.): 353-356

■ **บทความ (proceedings) ที่เผยแพร่ในงานประชุมวิชาการนานาชาติและในประเทศ**

1. Limmatvapirat, S. Yonemochi, E. Oguchi, T. Yamamoto K. Inclusion Compound and Guest Exchange Induced by Grinding method, *Proceedings of the 14th Symposium on Particulate Preparations and Designs*, Osaka, 1997, 172-177.
2. Luangtana-Anan, M. Limmatvapirat, S. Nunthanid J. Effect of alkali treatment on stability of shellac, *Proceedings of 11th International Pharmaceutical Technology Symposium*, Hungary, 2002.
3. Luangtana-anan, M. Opanasopit, P. Ngawhirunpat, T. Nunthanid, J. Limmattavapirat, S. Chitosan aspartate as nanoparticulate carrier for protein *Proceeding of The 6th Asia Pacific Chitin and chitosan in the 21st century conference*, 23-26 May, 2004, Singapore.
4. Limmatvapirat, S. Limmatvapirat, C. Nunthanid, J. Puttipipatkachorn, S. Luangtana-anan, M. Stabilization of shellac by salt formation. *Proceedings of the 20th FAPA 2004: Emerging Science and Professional in Pharmacy*, Bangkok, 2004.
5. Luangtana-anan, M. Limmatvapirat, C. Nunthanid, J., Puttipipatkachorn, S. Limmatvapirat, S. Effect of plasticization on stability of shellac. *Proceedings of the 20th FAPA 2004: Emerging Science and Professional in Pharmacy*, Bangkok, 2004.
6. Nunthanid, J. Luangtana-anan, M. Sriamornsak, P. Limmattavapirat S. Nuengsigkapien P. Puttipipatkachorn, S. Evaluation of spray-dried chitosan salts as novel binders for sustained release tablets, *Proceedings of 30th Congress on Science and Technology of Thailand*, Bangkok, 2004
7. Luangtana-anan, M. Opanasopit, P. Ngawhirunpat, T. Nunthanid, J. Limmattavapirat, S., Nuengsigkapien, P. Chitosan lactate as microparticulate carrier for protein. *Proceedings of the 20th FAPA 2004: Emerging Science and Professional in Pharmacy*, Bangkok, 2004.

8. Nunthanid, J. Luangtana-anan, M. Sriamornsak, P. Limmattavapirat, S. Nuengsigkapan, P. Puttipipatkachorn, S. Evaluation of spray dried chitosan acetate as a novel tablet disintegrant . Abstracts of the 20th FAPA 2004: Emerging Science and Professional in Pharmacy, Bangkok, 2004.
9. Luangtana-anan, M. Opanasopit, P. Ngawhirunpat, T. Nunthanid, J. Limmattavapirat, S., Asavapichayon, P. Nuengsigkapan, P. Amino acid as a salt forming agent of protein loaded chitosan nanoparticles. Proceedings of the 30th Congress on Science and Technology of Thailand 2004, 19-21 Oct. 2004, Bangkok.
10. Sungthongjeen, S. Puttipipatkachorn, S. Paeratakul, O. Limmattavapirat, S. Development of multiple-unit floating drug delivery system based on effervescent agent. Proceedings of the 20th FAPA 2004: Emerging Science and Professional in Pharmacy, Bangkok, 2004.
11. Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmattavapirat S, Bodmeier R and Puttipipatkachorn S. Multiple-Unit Floating Drug Delivery System Based on Gas Formation Technique. Proceedings of 32nd Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society (2005), June 18-22, 2005, Miami Beach, Florida, USA.
12. Kanokpongpaiboon, A. Luangtana-anan, M. Nunthanid, J., Puttipipatkachorn, S. Limmattavapirat, C. Limmattavapirat, S. Investigation of Shellac as a Material for Sustained Drug Release, Proceedings of the 2nd AASP and 2nd APEM Conference, Bangkok, November 14 – 17, 2005.
13. Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmattavapirat S and Puttipipatkachorn S. Floating Ability and Drug Release of Multiple-Unit Floating Drug Delivery System Based on Gas Formation Technique. Oral presentation at 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology 2006, March 27-30, 2006, Geneva, Switzerland.
14. Luangtana-Anan M, Nunthanid J, Limmattavapirat S. Effect of salts and plasticizers on stability of shellac. Proceeding of the 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, March 27-30, 2006, Geneva, Switzerland.
15. Nunthanid J, Luangtana-anan M, Sriamornsak P., Limmattavapirat S., Puttipipatkachorn S. Colon specific drug delivery system using chitosan acetate and hydroxypropyl methylcellulose. Proceeding of the 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, March 27-30, 2006, Geneva, Switzerland
16. Limmattavapirat, S. Limmattavapirat, C. Panchapornpon, D. Rangnim, V. Nunthanid, J. Luangtana-anan, M. and Yamamoto, K. Modification of shellac by composite salt formation, Proceeding of the 21st Congress of Federation of Asian Pharmaceutical Associations, Yokohama, Japan, 2006, 18-21 November.

17. Sengsai, S. Mungnoi, K. Bangkra, N. Donjanthong, P. Yuenyongsuwan, P. Panyim, P. Limmatvapirat, S. Modification of shellac properties through coating with shellac, Proceeding of the IRPUS 51, Bangkok, Thailand, 2008, 28-30 March.
18. Limmatvapirat S, Limmatvapirat C, Panchapornpon D, Nunthanid J, Luangtana-Anan, M, Sittisombat C, Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S. Development of shellac from source available in Thailand as a potential polymer for enteric drug delivery. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว. 16-18 ตุลาคม 2551. เพชรบุรี
19. Limmatvapirat S, Jongjherdsak N, Nunthanid J, Luangtana-Anan M, Limmatvapirat C, Sriamornsak P. Evaluation of porous shellac matrices as a carrier for non-effervescent floating drug delivery. 22nd Federation of Asian Pharmaceutical Associations Congress (FAPA 2008) 7-10 November 2008. Singapore.
20. Panchapornpon D, Jongjherdsad N, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Limmatvapirat C, Puttipipatkachorn S, Limmatvapirat S., Solid state formation of shellac phthalate having improved enteric property and stability., 22nd Federation of Asian Pharmaceutical Associations Congress (FAPA 2008) 7-10 November 2008. Singapore.
21. Panchapornpon D, Limmatvapirat C, Nuntanid J, Luangtana-anan M, Limmatvapirat S. Synthesis of Shellac Phthalate through Environmental Friendly Reaction. The 2th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 18-19 December 2008, Silpakorn University, Bangkok, Thailand.
22. Pengon S, Limmatvapirat S. Study of Factors Affecting Physical Stability of Antimicrobial Emulsions. The 2th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 18-19 December 2008, Silpakorn University, Bangkok, Thailand.
23. Nunthanid J, Jaiouay K, Luangtana-anan M, Sriamornsak P, Limmatvapirat S. Development of colonic drug delivery systems using spray-dried chitosan salts and hydroxypropyl methylcellulose as compression coating materials. The 2th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 18-19 December 2008, Silpakorn University, Bangkok, Thailand.
24. Nunthanid J, Luangwilai B, Luangtana-anan M, Sriamornsak P, Limmatvapirat S. Application of chitosan salt derivatives in sustained release matrix tablets. The 2th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 18-19 December 2008, Silpakorn University, Bangkok, Thailand.
25. Nunthanid J, Pongpiriyajit U, Luangtana-anan M, Sriamornsak P, Limmatvapirat S. Preparations and physicochemical characterization of chitosan salts. The 2th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 18-19 December 2008, Silpakorn University, Bangkok, Thailand.
26. Tubtimsee S, Sukwiwatanakorn W, Khaokaew S, Supapet S, Titjarat S, Hirunrut P, Limmatvapirat S. Taste Masking of Dextromethorphan through absorption and coprecipitation, Proceeding of the IRPUS 52, Bangkok, Thailand, 2009, 27-29 March.

27. Panchapornpon D, Puttipipatkachorn S, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Effect of Molecular Structure of Cyclic Anhydrides on Solid State Formation and Enteric Properties of Shellac Esters, 17th International Symposium on Microencapsulation, Nagoya, Japan, 29 September- 1 October 2009.
28. Luangtana-anan M, Limmatvapirat S. Nunthanid J, Chitosan Salts as Protein Loaded Microparticle Produced from Waste of Sea Food from Thailand. 17th International Symposium on Microencapsulation, Nagoya, Japan, 29 September- 1 October 2009.
29. Huanbutta K, Luangtana-Anan M, Srimornsak P, Limmatvapirat S, , Puttipipatkachorn S, Lim LY Nunthanid J, Effect of Methods of Preparation on Characteristic of Chitosan Microcapsules. 17th International Symposium on Microencapsulation, Nagoya, Japan, 29 September- 1 October 2009.
30. Manchun S, Nunthanid J, Limmatvapirat S, Srimornsak P. Preparation of nanoparticles from pectin using ionotropic gelation method. Proceedings of the Pure and Applied Chemistry International Conference (PACCON) 2010; 3: 470-472. [Ubon Ratchathani, Thailand, 21-23 January 2010]
31. Pengon S, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S. Design of antimicrobial nanoemulsions containing volatile oils: effect of soybean oils on physical properties. The 3th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 28-29 January 2010, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
32. Thammachat T, Limmatvapirat S. Design of fast disintegrating tablets comprising enteric coated pellets. The 3th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 28-29 January 2010, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
33. Meenabun S, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S. Enhanced Solubility and Stability of Ammoniated Shellac Film via Composite Salt Formation with D(-)-N-methylglucamineThe 3th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 28-29 January 2010, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
34. Piyawatakarn P, Luangtana-anan M, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Taste masking of dextromethorphan hydrobromide through coprecipitation with shellac.The 3th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 28-29 January 2010, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
35. Pongpiriyaji U, Ngawhirunpat T, Srimornsak P, Luangtana-anan M, Limmatvapirat S, Nunthanid J. Factors affecting drug permeation through porcine colon: In- vitro study. The 3th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 28-29 January 2010, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
36. Sangnim T, Panjapornpon D, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S. Study of factors affecting solid state formation of shellac phthalate. The 3th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 28-29 January 2010, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.

37. Srimornsak P, Burapapadh K, Limmatvapirat S, Nunthanid J. Enhanced dissolution of itraconazole by vacuum evaporation at ultra low temperature. Proceedings of the 7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology 2010; 7: D3P150 (2 pages). [Malta, 8-11 March 2010]
38. Nunthanid J, Srimornsak P, Limmatvapirat S, Luangtana-anan M, Puttipipatkachorn S. Use of pectin from pomelo, *Citrus maxima*, peels as a tablet binder. Proceedings of the 7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology 2010; 7: D3P124 (2 pages). [Malta, 8-11 March 2010]
39. Huanbutta K, Srimornsak P, Limmatvapirat S, Luangtana-anan M, Nunthanid J, Terada K. Swelling behavior of chitosan acetate monitored by nuclear magnetic resonance imaging. Proceedings of the 6th Thailand Materials Science and Technology Conference (MSAT-6) 2010; 6: 230-232. [Bangkok, 26-27 August 2010]
40. Khawthong S, Srimornsak P, Limmatvapirat S, Luangtana-anan M, Niratisai S, Nunthanid J. Physicochemical characterization of a novel chitosan derivative, chitosan sodium biphthalate. Proceedings of the 6th Thailand Materials Science and Technology Conference (MSAT-6) 2010; 6: 421-422. [Bangkok, 26-27 August 2010]
41. Pongpiriyajit U, Ngawhirunpat T, Srimornsak P, Limmatvapirat S, Luangtana-anan M, Nunthanid J. Effect of chitosan hydrochloride on in vitro permeation of theophylline through porcine colon. Proceedings of the 6th Thailand Materials Science and Technology Conference (MSAT-6) 2010; 6: 423-425. [Bangkok, 26-27 August 2010]
42. Thammachat T, Srimornsak P, Luangtana-anan M, Nunthanid J, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Preparation and Characterization of Shellac Fiber as a Novel Material for Controlled Drug Release . International Conference on Advances in Materials and Manufacturing Processes (ICAMMP 2010), 6-8 November 2010, Shenzhen, China.
43. Pengon S, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S. Physical Stability and Antimicrobial Activity against *Streptococcus mutans* of Nanoemulsions Containing Volatile Oils. The 4th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 19-21 January 2011, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
44. Thammachat T, Luangtananan M, Srimornsak P, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S. Preparation of Shellac micro-nanofibers by electrospinning: Processing optimization. The 4th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 19-21 January 2011, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
45. Jongjersak N, Srimornsak P, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S, Effect of Shellac Content and Temperature on Physical Properties of Matrix Tablet. The 4th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 19-21 January 2011, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.

46. Panchapornpon D, Limmatvapirat C, Nuntanid J, Luangtananan M, and Limmatvapirat S. Effect of molecular structure modification on solubility and stability of shellac. The 4th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 19-21 January 2011, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
47. Piyawatakarn P, Luangtana-anan M, Nuntanid J, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S. The 4th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 19-21 January 2011, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
48. Meenabun N, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S. Comparative stability studies of shellac salts formed with various bases. The 4th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 19-21 January 2011, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
49. Soradech S, Nunthanid J, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Luangtana-anan M. Factors affecting wettability and surface free energy of shellac and gelatin composite film. The 4th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 19-21 January 2011, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
50. Khawthong S, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Luangtana-anan M, Niratisai S, Laopoonpat P, Nunthanid J. Characterization of chemically modified chitosan with phthalic anhydride prepared by spray drying and solvent precipitation techniques. Proceedings of the Pure and Applied Chemistry International Conference (PACCON) 2011; 4: 694-696. [Bangkok, Thailand, 5-7 January 2011]
51. Chongcherdsak N., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Shellac Content and Annealing Temperature on Kinetics of Drug Release from Matrix Tablets. The 3rd Annual Northeast Pharmacy Research Conference 2011, "Integrated Pharmacy: From research to Practice", 12-13 February 2011, Ubonrajathanee University, Ubonratchathani, Thailand.
52. Pengon S, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S. Simplified Qualitative Analysis of Glycerides Derived from Coconut Oil Using Thin Layer Chromatography. Proceedings of Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications CMICBA 2011, 9 – 10 August 2011, The Empress Hotel, Chiang Mai, Thailand.
53. Meenabun N, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S. Effect of salt forming agents on enteric properties and stability of shellac film. The 5th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 25-27 January 2012, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.
54. Chamsai B, Nunthanid J, Limmatvapirat S, Sriamornsak P. Rapidly disintegrating microcrystalline cellulose pellets obtained from extrusion/spheronization. Proceedings of the 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology 2012; 8: D2P87 (2 pages). [Istanbul, 19-22 March 2012].
55. Pengon S, Limmatvapirat C, Sriamornsak P and Limmatvapirat S. Factors Affecting Formation of Emulsions Containing Soybean Oil. Proceedings of the 4th International

Conference on Multi-Functional Materials and Structures (MFMS2013), 14 – 17 July 2013,
The Eastin Grand Hotel Sathorn, Bangkok, Thailand.

■ **บทคัดย่อ (abstracts) ที่เผยแพร่ในงานประชุมวิชาการนานาชาติและในประเทศ**

1. Limmatvapirat, S. Yonemochi, E. Oguchi, T. Yamamoto K. Inclusion compound formation between deoxycholic acid and guest by grinding and sealed heating, Abstracts of the 116th Annual Meeting of Association of Pharmacy, Japan, 1996, 17.
2. Limmatvapirat, S. Luangtana-anan, M. Nuntanid, J. Puttipipatkachorn, S. Yamamoto K. Development of shellac from sources available in Thailand as a Potential Coating Material for Targeting Drug to Intestine, Abstracts of the 2nd Post Doctoral Fellowship Symposium, Karnchanaburi, 2001.
3. Puttipipatkachorn, S. Limpanarom J. Limmatvapirat, S. Effect of sources of compacted amoxicillin on characteristics of raw material and their capsules, Abstracts of the 1st Asian Particle Technology Symposium, Bangkok, 2000, 246.
4. Limmatvapirat, S. Luangtana-anan, M. Nuntanid, J. Puttipipatkachorn, S. Yamamoto K. J. Characterization of Alkali Treated Shellac As an Alternative Enteric Polymer, Abstracts of the 61st International Congress of FIP, Singapore, 2001, 80.
5. Limmatvapirat, S. Limmatvapirat, C., Nuntanid, J., Luangtana-anan, M., Oguchi, T., Tozuka, Y., Yamamoto, K., Puttipipatkachorn, S. Modification of shellac properties by partial hydrolysis, Abstracts of 6th Joint Seminar: Recent Advance in Natural Medicine Research, Bangkok, 2003.
6. Nuntanid, J. Luangtana-anan, M. Sriamornsak, P. Limmatvapirat, S. Puttipipatkachorn, S. Evaluation of spray dried chitosan acetate as a binder for sustained release tablets, การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่ พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว, Karnchanaburi, 2004.
7. Nunthanid, J. Luangtana-anan, M. Sriamornsak, P. Limmattavapirat, S. Puttipipatkachorn, S. Evaluation of Spray-dried chitosan hydrochloride as a binder for sustained released tablets. Abstracts of European Conference on Drug Delivery and Pharmaceutical Technology, Spain, 2004.
8. Luangtana-anan, M. Opanasopit, P. Ngawhirunpat, T. Nunthanid, J. Limmattavapirat, S. Effect of chitosan salt on protein-loaded nanoparticles. Abstracts of European Conference on Drug Delivery and Pharmaceutical Technology, Spain, 2004.
9. Nunthanid J, Luangtana-anan M, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Nuengsigkapan P and Puttipipatkachorn S. Evaluation of spray dried chitosan acetate as a novel tablet disintegrant. The 20th Asian Congress of Pharmaceutical Sciences (FAPA), Bangkok, 30 November – 3 December 2004.
10. Nunthanid J, Luangtana-anan M, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Puttipipatkachorn S, Lim LY and Khor E. Characterization of chitosan acetate as excipients for sustained

release tablets. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว., กาญจนบุรี, 14-16 มกราคม 2548.

11. Nunthanid J, Luangtana-anan M, Sriamornsak P, Limmatvapirat S and Puttipipatkachorn S. Characterization of chitosan acetate for colon-specific drug delivery tablets. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว., เพชรบุรี, 13-15 ตุลาคม 2548.
12. Nunthanid J, Luangtana-anan M, Sriamornsak P., Limmatvapirat S., Puttipipatkachorn S. Effects of tablet cores and dissolution apparatuses on in vitro release of colon targeting tablets การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่ พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว, Phetchaburi, October 12-14, 2006.
13. Panchapornpon, D., Nunthanid, J., Luangtana-anan, M., Sittisombat, C., Puttipipatkachorn, S., Limmatvapirat, C. and Limmatvapirat, S. Solid-state formation of shellac succinate through mechanical and thermal activation. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่ พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว, Phetchaburi, October 12-14, 2006.
14. Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and Puttipipatkachorn S. Design and evaluation of multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่ พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว, Phetchaburi, October 12-14, 2006.
15. Manee Luangtana-anan, Sontaya Limatvapirat, Jurairat Nunthanid, Praneet Opanasopit, Tanasait Ngawhirunpat, Suthep Sangsod Physicochemical Properties of Pectin Free Film การเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ประจำปี 2549 คณะเภสัชศาสตร์จุฬา ธันวาคม 2549
16. Parichat Chomto, Manee Luangtana-anan, Pornsak Sriamornsak, Sontaya Limmatvapirat, Jurairat Nunthanid Physicochemical Characterization of Pectin Extracted From Pomelo Peel And Commercial Pectin การเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ประจำปี 2549 คณะเภสัชศาสตร์จุฬา ธันวาคม 2549
17. Panchapornpon, D., Nunthanid, J., Luangtana-anan, M., Sittisombat, C., Puttipipatkachorn, S., Limmatvapirat, C. and Limmatvapirat, S. Solid-state formation of shellac polycarboxylate esters through mechanical and thermal activation. RGJ- Ph.D. Congress VIII, Chonburi, April 20-22, 2007.
18. Limmatvapirat, S. Limmatvapirat C. Nunthanid J. Puttipipatkachorn, S. Luangtana-anan M. Evaluation of Shellac as a Matrix Forming Material for Sustained Drug Release. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่ พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว, Pattaya, October 11-13, 2007.
19. Sungthongjeen, S. Paeratkul, O. Limmatvapirat, S. Puttipipatkachorn, S. Development and In Vitro Evaluation of Multiple-unit Floating Drug Delivery System Based on Gas Formation Technique. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่ พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว, Pattaya, October 11-13, 2007.
20. Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S., Prasannam, K., Sungthongjeen, S. Development of a floating drug delivery system based on gas formation or sublimation. 1st Silpakorn University Research Fair, Nakhon Pathom, November 22, 2007.

21. Panchapornpon, D., Nuntanid, J., Luangtana-anan, M., Sittisombat, C., Puttipipatkachorn, S., Limmatvapirat, C. and Limmatvapirat, S. Formation of shellac polycarboxylate esters through solid-state reaction. The 1st Silpakorn University Research Fair, Nakhon Pathom, November 22, 2007.
22. Luangtana-anan, M. Nunthanid, J. Limmatvapirat, S. Impact of plasticizers on stability of soluble shellac film. The 1st conference on Innovation in drug delivery: from biomaterials to devices, Naples, Italy, September 30 -October 3, 2007.
23. Nunthanid, J. Huanbutta, K. Luangtana-anan M. Srimornsak P. Limmatvapirat S. Microparticles of spray-dried chitosan salts in a novel colon specific drug delivery system. The 1st conference on Innovation in drug delivery: from biomaterials to devices, Naples, Italy, September 30 -October 3, 2007.
24. Srimornsak, P. Asavapichayont, P. Nunthanid, J. Luangtana-anan, M. Limmatvapirat, S. and Piriyaprasarth, S. Wax – incorporated pectin – based emulsion gel beads for floating drug delivery. The 5th Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences, Siam City Hotel, Bangkok, 21 – 24 November 2007.
25. Huanbutta, K. Srimornsak, P. Luangtana-anan, M. Limmatvapirat, S. and Nunthanid J. Physicochemical characterization of spray-dried mixtures of chitosan acetate and NSAIDs : drug-polymer interaction. The 5th Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences, Siam City Hotel, Bangkok, 21 – 24 November 2007.
26. Panchapornpon, D. Puttipipatkachorn, S. Nuntanid, J. Luangtana-anan, M. Limmatvapirat, C. and Limmatvapirat, S. Formation of shellac succinate having improved enteric properties through dry media reaction. 4th Thailand Pharmacy Congress, Bangkok, December 6-7, 2007. (The most outstanding poster presentation award)
27. Srimornsak, P. Limmatvapirat, S. Prasannam, K. Sungthongjeen, S. Use of ammonium carbonate as a functional excipient in coated tablet intended for intragastric floating drug delivery. 4th Thailand Pharmacy Congress, Bangkok, December 6-7, 2007.
28. Limmatvapirat, S. Limmatvapirat, C. Panchapornpon, D. Nuntanid, J. Luangtana-anan, M. Sittisombat, C. Srimornsak, P. Puttipipatkachorn, S. Evaluation of Shellac as a Matrix Forming Material for Sustained Drug Release. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่ พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว ครั้งที่ 8, Phetchaburi, October 16-18, 2008.
29. Limmatvapirat, S. Jongjherdsak N., C. Nuntanid, J. Luangtana-anan, M. Limmatvapirat, C. Srimornsak, P. Evaluation of porous shellac matrices as a carrier for non-effervescent floating drug delivery. 22nd Federation Asian Pharmaceutical Association Congress (FAPA 2008), Grand Copthorne Waterfront Hotel, Singapore, November 7-10, 2008.
30. Panchapornpon D. Jongjherdsak N. Nuntanid, J. Luangtana-anan, M. Limmatvapirat, C. Srimornsak, P. Puttipipatkachorn S. Limmatvapirat, S. Solid state formation of shellac phthalate having improved enteric property and stability. 22nd Federation Asian

Pharmaceutical Association Congress (FAPA 2008), Grand Copthorne Waterfront Hotel, Singapore, November 7-10, 2008.

31. Panchapornpon D, Nunthanid J, Luangtana-Anan M, Limmatvapirat C, Puttipipatkachorn S, Limmatvapirat S. Investigation of modified shellac as a potential material for enhanced enteric drug delivery of xenobiotic agents. 3rd Asian Pacific ISSX meeting, The Imperial Queen's Park Hotel, Bangkok, Thailand, May 10-12, 2009.
32. Pengon S, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Preparation and evaluation of antimicrobial nanoemulsion containing herbal extracts. 3rd Asian Pacific ISSX meeting, The Imperial Queen's Park Hotel, Bangkok, Thailand, May 10-12, 2009.
33. Jongjersak N., Sritrinimit P., Sakulimcharoen R., Khusuwan W., Siribamrungsuk W., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Hydrolysis and Annealing Process on *in situ* Polymerization of Shellac and Consequence on Drug controlled Release. The 5th Thailand Pharmacy Congress: Thailand Vision of Pharmacy Profession 2020, 27-28 November 2009, Bangkok, Thailand.
34. Meenabun N, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S., Effect of 2-Amino 2-methyl 1,3 propanediol on Enteric Properties of Film Prepared from Ammoniated-based Shellac Composite Salts. International conference on functionalized and sensing materials, 7-9 December 2009, Bangkok, Thailand.
35. Kraisit P, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Sriamornsak P, Luangtana-Anan M. Effect of chitosan salts on complex of shellac for protein delivery system. The RGJ – Ph.D. Congress X, Pattaya, Chonburi, 3-5 April 2009.
36. Kraisit P, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Sriamornsak P, Luangtana-Anan M. Formation of protein-loaded nanoparticles between two biodegradable polymers by ionic cross-linking. The 5th Thailand Pharmacy Congress, Bangkok, 27-28 December 2009.
37. Pengon S, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Preparation and Application of Nanoemulsions Containing Volatile Oils as a Novel Antimicrobial Agents. การประชุมวิชาการและเสนอผลงานวิจัยพืชเขตร้อนและกึ่งร้อน ครั้งที่ 3 วันที่ 3-4 กันยายน 2552 มหาวิทยาลัยพระจอมเกล้าธนบุรี
38. Pengon S, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Development of Oral Health Care Product through Nanotechnological Approach. TRF-MAG Congress IV, วันที่ 30 มีนาคม - 1 เมษายน 2553 โรงแรมจอมเทียน ปาล์มบีช รีสอร์ท พัทยา ชลบุรี
39. Limmatvapirat, S. Panchapornpon, D. Limmatvapirat, C. Nunthanid, J. Luangtana-anan, M. Sriamornsak, P. Puttipipatkachorn, S. Effect of Molecular Conformation of Cyclic Anhydrides on Solid State Formation of Shellac Esters and Corresponding Physicochemical Properties. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่ พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว. ครั้งที่ 10, Phetchaburi, October 14-16, 2010.

40. Pengon S, Limmatvapirat C, Limsirichaikul S and Limmatvapirat S. Nanoemulsions Containing Volatile Oils as Novel Antimicrobial For Oral Health Care Products. International Conference on Agriculture and Agro-Industry (ICAAI2010) Food, Health and Trade, 19-20 November 2010, Mae Fah Luang University, Chiang Rai, Thailand.
41. Thammachat T, Limmatvapirat C, Limsirichaikul S, and Limmatvapirat S. Preparation and characterization of shellac/PVP iodine as an antibacterials film patch. International Conference on Agriculture and Agro-Industry (ICAAI2010) Food, Health and Trade, 19-20 November 2010, Mae Fah Luang University, Chiang Rai, Thailand.
42. Panchapornpon D, Limmatvapirat C, Nuntanid J, Luangtana-anan M, Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S, and Limmatvapirat S. Development of Shellac from Source Available in Thailand as an Alternative Polymer for Postharvest Treatment. International Conference on Agriculture and Agro-Industry (ICAAI2010) Food, Health and Trade, 19-20 November 2010, Mae Fah Luang University, Chiang Rai, Thailand.
43. Sangnim T, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S. Factors Affecting on Particulate Formation of Shellac through Electro spraying Process. International Conference on Agriculture and Agro-Industry (ICAAI2010) Food, Health and Trade, 19-20 November 2010, Mae Fah Luang University, Chiang Rai, Thailand.
44. Soradech S, Nunthanid J, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Luangtana-anan M. Factors affecting an enhancement of mechanical properties of composite edible film based on shellac and gelatin. International Conference on Agriculture and Agro-Industry (ICAAI2010) Food, Health and Trade, 19-20 November 2010, Mae Fah Luang University, Chiang Rai, Thailand.
45. Sriamornsak P, Kontong S, Weerapol Y, Nunthanid J, Limmatvapirat S, Sungthongjeen S. Dissolution enhancement of nifedipine by ternary system formation with Eudragit® E and adsorbents. The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences 2010; 34(supp): 66. [การประชุมเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ครั้งที่ 27]
46. Weerapol Y, Kontong S, Limmatvapirat S, Sriamornsak P. Development of solid self-emulsifying drug delivery system of nifedipine using lipid-based formulations. The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences 2010; 34(supp): 67. [การประชุมเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ครั้งที่ 27]
47. Kraisit P, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Sriamornsak P, Luangtana-anan M. Two biodegradable polymers on nanoparticulate formation as protein drug delivery system. The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences 2010; 34(supp): 71. [การประชุมเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ครั้งที่ 27]
48. Saengsod S, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Sriamornsak P, Luangtana-anan M. Effect of various solvents on bleaching efficiency of shellac. The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences 2010; 34(supp): 73. [การประชุมเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ครั้งที่ 27]

49. Chongcherdsak N., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Shellac Content and Annealing Temperature on Kinetics of Drug Release from Matrix Tablets. The 3rd Annual Northeast Pharmacy Research Conference 2011, "Integrated Pharmacy: From research to Practice", 12-13 February 2011, Ubonrajathanee University, Ubonratchathani, Thailand.
50. Panchapornpon D, Limmatvapirat C, Luangtana-anan M, Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S, and Limmatvapirat S. Stability Assessment for Enteric Properties of Shellac Phthalate in Film and Coated Tablets. 2nd International Symposium Frontiers in Polymer Science, 29-31 May 2011, Centre de Congrès, Lyon , France
51. Chongcherdsak N, Suriyaampor P, Laksananukul V, Keawchuthamani A, Panchapornpon D, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S. Fabrication of Shellac as Matrix Forming Agent for Floating Drug Delivery System. 2nd International Symposium Frontiers in Polymer Science, 29-31 May 2011, Centre de Congrès, Lyon , France
52. Chongcherdsak N, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S. Factors Affecting Affecting Design of Shellac-based Matrix Tablet through Annealing Process. Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications, 9-10 August 2011, Chiang Mai, Thailand
53. Sangnim T, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S. Formation and characterization of shellac phthalate succinate through organic solvent-free reaction Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications, 9-10 August 2011, Chiang Mai, Thailand
54. Piyawatakarn P, Sriamornsak P, Nunthanid J, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S, Design of Shellac-based Film with Improved Mechanical Properties through Composite Formation with Clay. Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications, 9-10 August 2011, Chiang Mai, Thailand
55. Pengon S, Limmatvapirat S, Limmatvapirat C. Simplified Qualitative Analysis of Glycerides Derived from Coconut Oil Using Thin Layer Chromatography. Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications, 9-10 August 2011, Chiang Mai, Thailand
56. Manchun S, Piriyaprasarth S, Pathomchaivivat V, Limmatvapirat S, Sriamornsak P. Effect of Physical Aging on Physical Properties of Pregelatinized Tapioca Starch. Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications, 9-10 August 2011, Chiang Mai, Thailand.
57. Saengsod, S, Limmatvapirat, S.; Luangtana-Anan, M. A New Approach for the Preparation of Bleached Shellac for Pharmaceutical Application: Solid Method Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications, 9-10 August 2011, Chiang Mai, Thailand.

58. Pengon S, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Design of Nanoemulsions through Combination of Fixed-Volatile Oils. 4th International Conference on Advanced Design and Manufacture, 21 -23 September 2011, Kunming, China
59. Chongcherdsak N., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Shellac Content and Annealing Temperature on Properties of Effervescent Gastric Floating Dosage Forms. The 17th Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences, “Advancing Pharmacy for Asean Community”, 14-16 December 2011, Bangkok, Thailand.
60. Sriamornsak P, Kontong S, Weerapol Y, Nunthanid J, Sungthongjeen S, Limmatvapirat S. Manufacture of ternary solid dispersions composed of nifedipine, Eudragit® E and adsorbent. The 2011 International Conference on Advanced Design and Manufacturing Engineering, Guangzhou, China, 16-18 September 2011.
61. Piyawatakarn P, Sriamornsak P, Nunthanid J, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Design of shellac-based film with improved mechanical properties through composite formation with clay. The 4th International Conference on Advanced Design and Manufacture, Kunming, China, 21-23 September 2011.
62. Limmatvapirat S, Piyawatakarn P, Tabtimsri S, Sriamornsak P, Nunthanid J, and Limmatvapirat C. Design of Taste Masked Dextromethorphan through Incorporation into Shellac-based Matrix. 2011 International Symposium on Mechanical Science and Technology, 20-21 December 2012, Guangzhou, Thailand
63. Meenabun N, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Effect of Salt Forming Agent on Enteric Properties and Stability of Shellac Film. TRF-MAG Congress VI, วันที่ 4 -6 เมษายน 2555 โรงแรมจอมเทียน ปาล์มบีช รีสอร์ท พัทยาชลบุรี
64. Thammachat T, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Preparation and Evaluation of Shellac-based Electrospun Fibers Containing an Antimicrobial Agent. TRF-MAG Congress VI, วันที่ 4 -6 เมษายน 2555 โรงแรมจอมเทียน ปาล์มบีช รีสอร์ท พัทยาชลบุรี
65. Limmatvapirat, S., Limmatvapirat, C, Panchapornpon, D, Meenabun N., Chongcherdsak N, Nunthanid, J, Sriamornsak, P, Puttipatkhachorn, S. Preparation and Application of Modified Shellac as Alternative Excipient for Drug Delivery System.การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว ครั้งที่ 12, Phetchaburi, October 10-12, 2012.
66. Piriaprasarth S, Sriamornsak P, Chansiri G, Limmatvapirat S, Thientithi K, Maneenu P, Sataburusawong W. Effect of pectin as co-emulsifier on physical properties of itraconazole-loaded nanoemulsions. 7th International Conference on Materials Science and Technology (MSAT-7), Bangkok, 7-8 June 2012.
67. Limmatvapirat C, Limmatvapirat S, Phaechamud T, Charoenteeraboon J. Simultaneous Analysis of Eleven Heavy Metals in Moringa oleifera Lam. Leaf Capsules by ICP-MS. International Conference on Life Science & Biological Engineering (LSBE) 2013, March 15-17, 2013. Tokyo, Japan.

68. Limmatvapirat S, Pengon S, Tubtimsri S, Limmatvapirat C. Development of Antifungal Preparation from Modified Coconut Oil. International Conference on Life Science & Biological Engineering (LSBE) 2013, March 15-17, 2013. Tokyo, Japan.
69. Weerapol Y, Limmatvapirat S, Sriamornsak P. Dissolution enhancement of nifedipine using self-emulsifying drug delivery system fabricated by HLB or ternary phase diagram method. The RGJ – Ph.D. Congress XIV, Pattaya, Chonburi, 5-7 April 2013.
70. Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Cheewatanakornkool K. Dissolution improvement of itraconazole by a nanoparticulate system containing lecithin–pectin complexes. The 4th International Conference on Multi-functional Materials and Structures (MFMS2013), Bangkok, 14-17 July 2013.
71. Manchun S, Limmatvapirat S, Sriamornsak P. Ultrasound effect on swelling properties and drug release behaviors of spray-dried tapioca starch tablets. The 4th International Conference on Multi-functional Materials and Structures (MFMS2013), Bangkok, 14-17 July 2013.

■ หนังสือ

1. สนทยา ลีหมั้วทวาริทธิ์ Complex สารประกอบเชิงซ้อน สารเชิงซ้อน หนังสือ สารานุกรมทางเภสัชศาสตร์ เล่มที่ 1 หน้า 29-30.
2. สนทยา ลีหมั้วทวาริทธิ์ X-ray diffraction การเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ เอกซ์เรย์ดิฟแฟรกชัน หนังสือ สารานุกรมทางเภสัชศาสตร์ เล่มที่ 2 หน้า 109.
3. สนทยา ลีหมั้วทวาริทธิ์ การพัฒนายาจากสมุนไพรในรูปแบบยาของแข็ง หนังสือ การประชุมวิชาการเชิงปฏิบัติการ การประยุกต์เทคนิคทางเทคโนโลยีเภสัชกรรมเพื่อการผลิตตำรับยาและเครื่องสำอางจากสมุนไพร หน้า 81-126.
4. สนทยา ลีหมั้วทวาริทธิ์ และ มานี เหลืองธนะอนันต์ ประโยชน์ของเซลล์จากครั้ง หนังสือ การประชุมวิชาการ การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีพอลิเมอร์เพื่อพัฒนาตำรับยาเครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพ หน้า 153-165.
5. มานี เหลืองธนะอนันต์ และ สนทยา ลีหมั้วทวาริทธิ์ ผลของต่างต่อคุณสมบัติทางกายภาพและความคงตัวของฟิล์มเซลล์ การประชุมวิชาการ การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีพอลิเมอร์เพื่อพัฒนาตำรับยาเครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพ หน้า 167-181.
6. สนทยา ลีหมั้วทวาริทธิ์ การเคลือบเภสัชภัณฑ์ หน่วยผลิตเอกสาร คณะเภสัชศาสตร์ พ.ศ. 2548 หน้า 1-186
7. สนทยา ลีหมั้วทวาริทธิ์ นาโนเทคโนโลยีกับการรักษาโรคมะเร็ง ในหนังสือ จักรกระแส: การรักษาและยาใหม่ 2 โรงพิมพ์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พ.ศ. 2548 หน้า 45-62.
8. สนทยา ลีหมั้วทวาริทธิ์ ชุตินา ลีหมั้วทวาริทธิ์ เมคาโนเคมีสทรีกับการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม ในหนังสือ Technology Diversity for Pharmaceutical Products Development โรงพิมพ์ เพชรเกษมการพิมพ์ พศ 2554 หน้า 67-80.

9. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์, สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี, กนกวรรณ ประสิทธิ์พร, เบญจวรรณ แจ่มใส (บรรณาธิการ). ข่าวสารสมาคมเภสัชกรการอุตสาหกรรม. 2555; กรุงเทพมหานคร: หจก. เอ็มแอนด์เอ็ม เลเซอร์พริ้นต์. 88 หน้า.

■ สิทธิบัตร

1. กรรมวิธีการเตรียมเซลล์ในรูปแบบเส้นใยขนาดไมโครเมตรหรือนาโนเมตรและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกรรมวิธีนี้ สิทธิบัตรไทย เลขที่คำขอ 1001001647
2. กรรมวิธีการเตรียมเภสัชภัณฑ์รูปแบบลอยตัวในกระเพาะอาหารที่ใช้เซลล์เล็กเป็นสารก่อเมทริกซ์สำหรับควบคุมการปลดปล่อยยา สิทธิบัตรไทย เลขที่คำขอ 1201000697
3. กรรมวิธีการเตรียมเซลล์ในรูปแบบอนุภาคทรงกลมขนาดไมโครเมตรหรือนาโนเมตรและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกรรมวิธีนี้ สิทธิบัตรไทย เลขที่คำขอ 1201001368
4. กรรมวิธีการเตรียมและองค์ประกอบของผลิตภัณฑ์สุขภาพสำหรับช่องปากที่ประกอบด้วยน้ำมันหอมระเหยในรูปแบบหยดน้ำมันขนาดเล็ก เลขที่คำขอ 1201001367
5. ผลิตภัณฑ์ด้านจุลชีพสำหรับป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อจากน้ำมันมะพร้าวตัดแปร เลขที่คำขอ 1301002984

■ ผลงานวิชาการอื่นๆ

1. สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี. (2547). ยาแขวนตะกอนขนาดนาโน: แนวทางการเตรียมและการประยุกต์ใช้ (Nanosuspensions: preparation and application). วารสารไทยเภสัชยนิพนธ์ 1(3):11-22. Online [available] :<http://www.pharm.su.ac.th/thai/CE/datafiles/1-000-SPU-000-0409-02.hmt>
2. สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี และ สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร. (2547). ความก้าวหน้าของนาโนเทคโนโลยีทางยาและการแพทย์.วารสารยานารู้ 53(1):21-31.
3. สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี (2547). เซลล์เล็ก: แนวทางการประยุกต์ใช้สารจากธรรมชาติที่มีอยู่ในประเทศ วารสารมหาวิทยาลัยศิลปากร 24 (1):202-221.
4. ชุตินา ลิ้มมัทวาทิธี และ สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: ภาวะอ้วนเกินและยาลดความอ้วน ฟาร์มาไทม์ 2549; 4(47): 47-56.
5. ชุตินา ลิ้มมัทวาทิธี และ สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ลดความอ้วน ฟาร์มาไทม์ 2549; 4(48): 46-56.
6. ชุตินา ลิ้มมัทวาทิธี และ สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: ยาที่ใช้ในทางกีฬา ฟาร์มาไทม์ 2550; 5(54): 51-64.
7. ชุตินา ลิ้มมัทวาทิธี และ สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี “การตรวจวิเคราะห์สเตรอยด์ในผลิตภัณฑ์สมุนไพร,” ฟาร์มาไทม์ 2550; 5(59): 53-59.
8. ชุตินา ลิ้มมัทวาทิธี และสนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: ยาเม็ดคุมกำเนิด: การพัฒนาและการใช้ประโยชน์ทางยา ฟาร์มาไทม์ 2551; 6(63): 51-60.
9. ชุตินา ลิ้มมัทวาทิธี และสนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: การพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพร ฟาร์มาไทม์ 2551; 6(66): 51-59.
10. ชุตินา ลิ้มมัทวาทิธี และสนทยา ลิ้มมัทวาทิธี : โด่ตัง แปะเจียก และปักคี้ : สมุนไพรจีนเพื่อการบำรุงสุขภาพ : ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 7 ฉบับที่ 74 กุมภาพันธ์ 2552:43-52

11. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี และสนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: เห็ดหอม: อาหารเพื่อสุขภาพ : ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 7 ฉบับที่ 76 เมษายน 2552 หน้า 37-46.
12. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี และสนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: เห็ดฟาง: คุณ ค่าทางอาหารและสรรพคุณทางยา : ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 7 ฉบับที่ 78 กรกฎาคม-สิงหาคม 2552
13. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี และสนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: สรรพคุณทางยาของเห็ดหูหนูและเห็ดหูหนูขาว : ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 7 ฉบับที่ 80 พฤศจิกายน-ธันวาคม 2552 หน้า
14. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี 2552 “สารทำให้ผิวขาว” โครงการสารเคมีในชีวิตประจำวัน www.pharm.su.ac.th
15. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี และณฤมล มินาบุญ: ดังกุย ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 8 ฉบับที่ 81 มกราคม-กุมภาพันธ์ 2553
16. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี สารทำให้ผิวขาว ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 9 ฉบับที่ 88 มีนาคม-เมษายน 2554 หน้า 37-41
17. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: การปนเปื้อนของโลหะหนักในผักและผลไม้ ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 9 ฉบับที่ 59 พฤษภาคม-มิถุนายน 2554 หน้า 43-48
18. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: กรณีศึกษา: การปนเปื้อน ของโลหะหนักในอาหารทะเล (Case study: Heavy metals contamination in seafood) The Handbook of Meat, Poultry and Seafood Market, Supplement No.16 August 2011 หน้า 22-26
19. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี ทับทิม: องค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพ ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 9 ฉบับที่ 90 กรกฎาคม-สิงหาคม 2554 หน้า 43-48.
20. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: ประโยชน์ทางการแพทย์ของกลูตาไทโอน ไทยเฝ้าชนิพนธ์ (2 หน่วยกิต)
21. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: สารพิษและโลหะหนักในอาหาร ไทยเฝ้าชนิพนธ์ (2.5 หน่วยกิต)
22. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี การวิเคราะห์น้ำมันมะพร้าวและผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วย น้ำมันมะพร้าว Food Focus Thailand November 2011 Vol.6 No.68 pp.40-43.
23. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: น้ำมันมะพร้าวและน้ำมันมะพร้าว ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 10 ฉบับที่ 92 พฤศจิกายน-ธันวาคม 2554 หน้า 39-46
24. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: น้ำมันมะพร้าว: วิถีเตรียม องค์ประกอบทางเคมี คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ ความคงตัว และการปลอมปน. ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 10 ฉบับที่ 95 พฤษภาคม-มิถุนายน 2555 หน้า 45-52 (1 หน่วยกิต)
25. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: การประยุกต์ใช้น้ำมัน มะพร้าว ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 10 ฟาร์มาไทม์ ปีที่ 10 ฉบับที่ 96 กรกฎาคม-สิงหาคม 2555 หน้า 45-50 (1 หน่วยกิต)
26. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: การสกัดพืชสมุนไพรโดยการสกัดด้วยของไหลความดันสูง Herbal Extraction by Pressurized Liquid Extraction (PLE) ไทยเฝ้าชนิพนธ์ (Thai Journal of Pharmacy) ปีที่ 7 เดือนมกราคม-ธันวาคม 2555 จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ 2.00 หน่วยกิต รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 1-000-SPU-000-1207-01
27. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: การสกัดพืชสมุนไพรโดยการสกัดด้วยของไหลความดันสูง (Herbal Extraction by Pressurized Liquid Extraction (PLE) ไทยเฝ้าชนิพนธ์ (Thai Journal of

- Pharmacy) ปีที่ 7 เดือนมกราคม-ธันวาคม 2555 จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ 2.00 หน่วยกิต รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 1-000-SPU-000-1212-02
28. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: การเพิ่มความคงตัวของน้ำมันพืชด้วยการเติมสารต้านออกซิเดชัน (Chemical Stability Enhancement of Vegetable Oils by Addition of Antioxidants) ไทยเภสัชชนิพนธ์ (Thai Journal of Pharmacy) ปีที่ 7 เดือนมกราคม-ธันวาคม 2555 จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ 2.00 หน่วยกิต รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 1-000-SPU-000-1211-02
 29. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: องค์ประกอบทางเคมี ฤทธิ์ทางชีวภาพ และการประยุกต์ใช้น้ำมันพืช (Chemical constituents, Biological Activities, and Applications of Vegetable Oils) ไทยเภสัชชนิพนธ์ (Thai Journal of Pharmacy) ปีที่ 7 เดือนมกราคม-ธันวาคม 2555 จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ 2.00 หน่วยกิต รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 1-000-SPU-000-1212-02
 30. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: องค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของผลไม้พาร์มาไทม์ ปีที่ 10 ฉบับที่ 98 พฤศจิกายน-ธันวาคม 2555 หน้า 41-50 (1 หน่วยกิต)
 31. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: Shellac in food industry. Food Focus Thailand August 2012 หน้า 50-53.
 32. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: ฤทธิ์ฆ่าแมลงและฤทธิ์ทางชีวภาพอื่นๆ ของพืชวงศ์ทานตะวัน และพืชวงศ์ถั่วพาร์มาไทม์ ปีที่ 9 ฉบับที่ 100 มีนาคม-เมษายน 2556 หน้า 33-42 (1 หน่วยกิต)
 33. ชูติมา ลิ้มมัทวาทิธี สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี: พืชผักสวนครัว: องค์ประกอบทางเคมี ฤทธิ์ทางชีวภาพ และฤทธิ์ฆ่าแมลงพาร์มาไทม์ ปีที่ 9 ฉบับที่ 101 พฤษภาคม-มิถุนายน 2556 หน้า 31-36 (1 หน่วยกิต)

ผู้ร่วมโครงการวิจัย

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นางชุตินา ลิ้มมัทวาทิรัตน์

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Mrs. Chutima Limmatvapirat

2. ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์ ระดับ 9

3. หน่วยงานที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ e-mail

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

โทรศัพท์ 0-3425-5800 โทรสาร 0-3425-5801

E-mail: chutima@su.ac.th

4. วุฒิการศึกษา

ปร.ด. (เภสัชเคมีและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (2543)

ภ.บ. มหาวิทยาลัยศิลปากร (2534)

5. ผลงานวิจัยตีพิมพ์

ผลงานวิจัยระดับนานาชาติ

1. Jaruchoktaweechai C., Suwanborirux K., Tanasupawat S., Kittakoo P., Menasvesta P. New Macrolactins from a marine *Bacillus* sp. Sc026, J Nat Prod, 2000; 63: 984-986. (impact factor = 2.267)
2. Limmatvapirat C, Sirisopanaporn S, Kittakoo P. Antitubercular and antiplasmodial constituents of *Abrus precatorius*, Planta Med, 2004; 70: 276-278. (impact factor = 1.628)
3. Limmatvapirat S, Limmatvapirat C, Luangtana-anan M, Nuntanid J, Oguchi T, Tozuka Y, Yamamoto K, Puttipipatkachorn S, Modification of physicochemical and mechanical properties of shellac by partial hydrolysis, Int J Pharm, 2004; 278: 41-49. (impact factor = 2.156)
4. Limmatvapirat S, Limmatvapirat C, Puttipipatkachorn S, Nuntanid J, Luangtana-Anan M. Enhanced Enteric Properties and Stability of Shellac Films through Composite Salts Formation. European J of Pharm and Biopharm, 2007; 67(3): 690-698.
5. Charoenteeraboon, L., Wetwitayaklung, P., Limmatvapirat, C., and Phaechamud, T. Hepatoprotective activity from various parts of *Sonneratia caseolaris*. Abstract in Planta Medica, 55th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research, Graz, Austria, September 2-6, 2007. p. 886-887.
6. Limmatvapirat S, Limmatvapirat C, Puttipipatkachorn S, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Srimornsak P. Modulation of drug release kinetics of shellac-based matrix tablets by in-situ polymerization through annealing process. European J of Pharm and Biopharm 2008; 69(3): 1004-1013.
7. Limmatvapirat S, Panchapornpon D, Limmatvapirat C, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Puttipipatkachorn S. Formation of shellac succinate having improved enteric film

properties through dry media reaction. European J of Pharm and Biopharm 2008; 70(1): 335-344.

8. Arthan D, Sithiprom S, Thima K, Limmatvapirat C, Chavalitsheewinkoon-Petmitr P, Svasti J. Inhibitory effects of Thai plants beta-glycosides on *Trichomonas vaginalis*. Parasitology Research 2008; 103(2): 443-448; July.

งานวิจัยระดับชาติ

1. Weitwitayaklung, P., Limmatvapirat, C., Phaechamud, T., and Keokittichai, S. The Study of Antioxidant Capacity in Various Parts of *Areca catechu* L. Naresuan University Journal 2006; 14 (1): 1-14.
2. Charoenteeraboon J, Wetwitayaklung P, Limmatvapirat C, Phaechamud T. Some biological activities and safety of mineral pitch. Silpakorn University Science and Technology Journal 2008;2(2) (July-December): 7-17.
3. Wetwitayaklung P, Limmatvapirat C, Phaechamud T, and Keokittichai S, Kinetics of acetylcholinesterase inhibition of *Quisqualis indica* Linn. flower extract. Silpakorn U Science & Tech J 2007 ; 1(2) :20-28.

Proceeding

1. Chutima Limmatvapirat, Nijsiri Ruangrungsri, and Prasat Kittakoop. Gonocaryoside A isolated from *Gonocaryum lobbianum* Pierre with anti-Herpes simplex virus type-1 activity” จัปกระสมการรักษและยาใหม่ SD Avenue, Bangkok, 28-29 April 2005, P012.
2. Charoenteeraboon J, Wetwitayaklung P, Limmatvapirat C, and Phaechamud T. Hepatoprotective activity against chloroform toxicity in HepG2 cells by *Borassus flabellifer* L. The 1st Sino-Thai Conference Traditional Medicine and Natural Health Products (STCTMNHP). Nov 12-19, 2006, Nanning, Guangxi, P.R. China. pp. 146-153.
3. Luangtana-anan M, Limmatvapirat C, Nunthanid J, Asavapichayont P, Puttipipatkachorn S, and Limmatvapirat S. (2004) " Effect of plasticization on stability of shallac" The 20th FAPA Congress, Bangkok, Thailand, 30 Nov-3 Dec 2004.
4. Limmatvapirat S, Limmatvapirat C, Nunthanid J, Puttipipatkachorn S, and Luangtana-anan M. (2004) " Stabilization of shallac by salt formation" The 20th FAPA Congress, Bangkok, Thailand, 30 Nov-3 Dec 2004.
5. Limmatvapirat S, Limmatvapirat C, Nuntanid J, Luangtana-anan M, Oguchi T, Tozuka Y, Yamamoto K, Puttipipatkachorn S (2003) “Modification of shellac properties by partial hydrolysis” The 6th Joint Seminar: Recent advance in natural medicine research, Bangkok, Thailand.
6. Kanokpongpaiboon A, Luangtana-anan M, Nuntanid J, Puttipipatkachon S, Limmatvapirat S, Limmatvapirat C. “Investigation of Shellac as a Material for Sustained Drug Release,

Proceeding of the 2nd AASP and 2nd APEM Conference, Bangkok, Thailand, 14-17 November.

7. Limmatvapirat C, Phaechamud T, and Keokittichai S, (2005) "Content Variation of Alkaloids and Tannins in Various Parts OF *Areca catechu* L., Proceeding of the 2nd AASP and 2nd APEM Conference, Bangkok, Thailand, 14-17 November.
8. Limmatvapirat C, Phaechamud T, and Keokittichai S, (2005) "The Total polyphenol Content In Various Parts OF *Areca catechu*", Proceeding of the 2nd AASP and 2nd APEM Conference, Bangkok, Thailand, 14-17 November.
9. Wetwitayaklung P, Limmatvapirat C, Phaechamud T, Chansiri G, and Keokittichai S, (2005) "The study of antioxidant activities in various parts of *Borassus flabellifer* L. by TEAC assay" The 1st International Conference Natural Products for Health and Beauty From Local Wisdom to Global Market Place, Maha Sarakham University, Thailand, 17-21 Oct 2005.
10. Kanokpongpaiboon A, Luangtana-anan M, Nuntanid J, Puttipipatkachon S, Limmatvapirat S, Limmatvapirat C. "Investigation of Shellac as a Material for Sustained Drug Release, Proceeding of the 2nd AASP and 2nd APEM Conference, Bangkok, Thailand, 14-17 November.
11. Wetwitayaklung P, Limmatvapirat C, Phaechamud T, and Keokittichai S, (2005) "The study of antioxidant activities of *Musa sapientum* L. Flowers by Trolox equivalent antioxidant capacity assay, Proceeding of the 2nd AASP and 2nd APEM Conference, Bangkok, Thailand, 14-17 November.
12. Nawanopparatsakul S, Phaechamud T, Limmatvapirat C, Wetwitayaklung P, and Yukong S, (2005) "Literature review and web-based dissemination on the uses of *Areca catechu*. Linn., Proceeding of the 2nd AASP and 2nd APEM Conference, Bangkok, Thailand, 14-17 November.
13. Limmatvapirat, S., Limmatvapirat, C., Panchapornpon, D., Rangnim, V., Nuntanid, J., Luangtana-anan, M., and Yamamoto, K. 2006. Modification of shellac by composite salt formation, Proceeding of the 21st Congress of Federation of Asian Pharmaceutical Associations, Yokohama, Japan, 18-21 November.
14. Limmatvapirat, C., Phaechamud T., and Keokitichai, S. 2006. The total polyphenol contents of some edible flowers of Thailand, Proceeding of the 21st Congress of Federation of Asian Pharmaceutical Associations, Yokohama, Japan, 18-21 November.
15. Charoenteeraboon J, Wetwitayaklung P, Limmatvapirat C and Phaechamud T. Enhancement of Ethanol Hepatotoxicity by *Butea superba* Roxb. Root Extract. *The Royal Flora Ratchaphruek 2006: International Conference on Medicinal and Aromatic Plants*. 15-18 January 2007. Lotus Pang Saun Koew Hotel, Chaingmai, Thailand. (accepted)

16. Wetwitayaklung P, Phaechamud T, Limmatvapirat C, Keokitichai K. The study of antioxidant activities of edible flowers extracts. Proceedings of the international workshop on medicinal and aromatic plants, Chiang Mai, Thailand, March 31, 2008. Acta Hort. 786, ISHS 2008: 185-191.
17. Wessapan, C., Charoenteeraboon, J., Wetwitayaklung, P., Limmatvapirat, C., and Phaechamud, T. Antimicrobial activity of some edible flowers in Thailand. *Planta Medica* 2007: 73.
18. Charoenteeraboon, L., Wetwitayaklung, P., Limmatvapirat, C., and Phaechamud, T. Hepatoprotective activity from various parts of *Sonneratia caseolaris*. Abstract in *Planta Medica*, 55th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research, Graz, Austria, September 2-6, 2007. p. 886-887.
19. Panchapornpon, D., Nuntanid, J., Luangtana-anan, M., Sittisombat, C., Puttipipatkachorn, S., Limmatvapirat, C. and Limmatvapirat, S. Solid-state formation of shellac polycarboxylate esters through mechanical and thermal activation. RGJ- Ph.D. Congress VIII, Chonburi, April 20-22, 2007.
20. Limmatvapirat, S. Limmatvapirat C. Nuntanid J. Puttipipatkachorn, S. Luangtana-anan M. Evaluation of Shellac as a Matrix Forming Material for Sustained Drug Release.การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่ พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว, Pattaya, October 12-14, 2007.
21. Limmatvapirat, C., Chareonteeraboon, J., Sang-uthai, K., Phaechamud, T. Concentration of heavy metals in water resources of Silpakorn University, The 4th Thailand Pharmacy Congress, BITEC, Bangkok, Thailand, December 6-7, 2007.
22. Panchapornpon, D., Limmatvapirat, C., Puttipipatkachorn, S., Nuntanid, J., Luangtana-anan, M., Limmatvapirat, S. Formation of shellac succinate having improved enteric properties through dry media reactions. The 4th Thailand Pharmacy Congress, BITEC, Bangkok, Thailand, December 6-7, 2007.
23. Limmatvapirat, C., Dolma, N. Analysis of dexamethasone and prednisolone in traditional medicines by thin layer chromatography using optimum mobile phase. The 1st Silpakorn University Research Fair, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand, November 22, 2007.
24. Limmatvapirat, C., Chareonteeraboon, J., Wetwitayaklung, P., Phaechamud, T. The total polyphenol contents of exuding latex and juice from banana flowers. The 1st Silpakorn University Research Fair, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand, November 22, 2007.
25. Sukjindasathein, S., Limmatvapirat, C., Chareonteeraboon, J., Wetwitayaklung, P., Phaechamud, T. Effect of *Mimusops elengi* L., *Garcinia schomburgkiana* pierre. branch, *Lansium domesticum* Corr. Fruit peel, *Baccaurea ramiflora* Lour. Fruit peel, *Spondias cytherea* Sonn. Fruit peel extracts on germination and growth of *Lactuca sativa* L. The

- 1st Silpakorn University Research Fair, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand, November 22, 2007.
26. Panchapornpon, D., Nuntanid, J., Luangtana-anan, M., Sittisombat, C., Puttipipatkachorn, S., Limmatvapirat, C., Limmatvapirat, S. Formation of shellac polycarboxylate esters through solid state reaction. The 1st Silpakorn University Research Fair, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand, November 22, 2007.
 27. ภก. ดนุช ปัญจพรผล, ภญ. รศ. ดร. ชูติมา ลิ้มมัททวาริทธิ์, ภก. รศ. ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร, ภญ. รศ. ดร. จุไรรัตน์ นันทานิข, ภญ. รศ. ดร. มานี เหลืองธนะอนันต์ และ ภก. รศ. ดร. สนทยา ลิ้มมัททวาริทธิ์, ได้รับรางวัลโปสเตอร์ดีเด่น จากผลงานวิจัยเรื่อง “Formation of shellac succinate having improved enteric properties through dry media reactions”งานประชุมเภสัชกรรมแห่งชาติครั้งที่ 4 “เพิ่มพูนวิทยาการ สานวิชาชีพ เพื่อประชาชน” วันที่ 6-7 ธันวาคม พ.ศ. 2550 ณ ศูนย์นิทรรศการและการประชุมไบเทค (BITEC) กรุงเทพฯ
 28. Panchapornpon, D., Nuntanid, J., Luangtana-anan, M., Sittisombat, C., Puttipipatkachorn, S., Limmatvapirat, C. and Limmatvapirat, S. Solid-state formation of shellac polycarboxylate esters through mechanical and thermal activation. RGJ- Ph.D. Congress VIII, Chonburi, April 20-22, 2007.
 29. Limmatvapirat, S. Limmatvapirat C. Nuntanid J. Puttipipatkachorn, S. Luangtana-anan M. Evaluation of Shellac as a Matrix Forming Material for Sustained Drug Release.การประชุม นักวิจัยรุ่นใหม่ พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว, Pattaya, October 11-13, 2007.
 30. Panchapornpon, D. Puttipipatkachorn, S. Nuntanid, J. Luangtana-anan, M. Limmatvapirat, C. and Limmatvapirat, S. Formation of shellac succinate having improved enteric properties through dry media reaction.4th Thailand Pharmacy Congress, Bangkok, December 6-7, 2007.
 31. Panchapornpon, D., Nuntanid, J., Luangtana-anan, M., Sittisombat, C., Puttipipatkachorn, S., Limmatvapirat, C. and Limmatvapirat, S. Formation of shellac polycarboxylate esters through solid-state reaction. The 1st Silpakorn University Research Fair, Nakhon Pathom, November 22, 2007.
 32. Limmatvapirat C, Sang-uthai K, Charoenteeraboon J, Phaechemud T. Heavy Metal Contents of Herbal Teas from Nakhon-Pathom, Thailand. Current in Therapy and New Drug III: Natural sources & active compound discovery. Asia hotel, Bangkok, Thailand, April 24-25, 2008. P-19.
 33. Limmatvapirat C, Sang-uthai K, Charoenteeraboon J, Phaechemud T. Trace heavy metals composition of some spices and condiments purchased from Nakhon-Pathom, Thailand. Current in Therapy and New Drug III: Natural sources & active compound discovery. Asia hotel, Bangkok, Thailand, April 24-25, 2008. P-20.

34. Juree Charoenteeraboon, Penpan Wetwitayaklung, Chutima Limmatvapirat, Thawatchai Phaechamud. Hepatoprotective activity from various parts of *Sonneratia caseolaris*. *Planta Medica*. 73(9): 997; August 2007.
35. Wessapan, C., Charoenteeraboon, J., Wetwitayaklung, P., Limmatvapirat, C., and Phaechamud, T. Antimicrobial activity of some edible flowers in Thailand. *Planta Medica*. 73, 2007.
36. Juree Charoenteeraboon, Penpan Wetwitayaklung, Chutima Limmatvapirat, Thawatchai Phaechamud. 2008. Antioxidant and hepatoprotective activities of *Sonneratia caseolaris* (L.) การนำเสนอผลงานแบบโปสเตอร์ การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่ พบ เมธีวิจัยอาวุโส สกว ครั้งที่ 8 วันที่ 16-18 ตค 51 โรงแรมฮอลิเดย์อินน์ รีสอร์ท ภูเก็ต บีช ซะอำ จ.เพชรบุรี
37. Limmatvapirat S, Limmatvapirat C, Panchapornpon D, Nunthanid J, Luangtana-Anan, M, Sittisombat C, Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S. Development of shellac from source available in Thailand as a potential polymer for enteric drug delivery. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว. 16-18 ตุลาคม 2551. เพชรบุรี
38. Limmatvapirat, C., Sang-uthai, K., Chareonteeraboon, J., Phaechamud, Heavy Metal Contents of Herbs and Spices in Chinese and Thai Flavors, FAPA 2008, Singapore, 7-10 Nov 2008.
39. Limmatvapirat, C., Sang-uthai, K., Chareonteeraboon, J., Phaechamud, Heavy Metal Contents of Dried/Dehydrated Foods Used for Cooking Ingredients. FAPA 2008, Singapore, 7-10 Nov 2008.
40. Limmatvapirat S, Jongjherdsak N, Nunthanid J, Luangtana-Anan M, Limmatvapirat C, Sriamornsak P. Evaluation of porous shellac matrices as a carrier for non-effervescent floating drug delivery. 22nd Federation of Asian Pharmaceutical Associations Congress (FAPA 2008) 7-10 November 2008. Singapore.
41. Panchapornpon D, Jongjherdsad N, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Limmatvapirat C, Puttipipatkachorn S, Limmatvapirat S., Solid state formation of shellac phthalate having improved enteric property and stability., 22nd Federation of Asian Pharmaceutical Associations Congress (FAPA 2008) 7-10 November 2008. Singapore.
42. Wetwitayaklung P, Phaechamud T, Limmatvapirat C, Keokitichai K. The study of antioxidant activities of edible flowers extracts. Proceedings of the international workshop on medicinal and aromatic plants, Chiang Mai, Thailand, March 31, 2008. *Acta Hort*. 786, ISHS 2008: 185-191.
43. Thawatchai Phaechamud, Juree Charoenteeraboon, Penpun Wetwitayaklung, Chutima Limmatvapirat, Thaksin Srichan. 2008. Some biological activities and safety of mineral pitch. *Silpakorn University Science and Technology Journal* 2(2) July-December 2008: 7-17.
44. Danuch Panchapornpon, Chutima Limmatvapirat, Jurairat Nuntanid, Manee Luangtana-anan, Sontaya Limmatvapirat. Synthesis of Shellac Phthalate through Environmental

Friendly Reaction. ศิลปากรวิจัย ครั้งที่ 2 วันที่ 18-19 ธันวาคม 2551 ณ มหาวิทยาลัย ศิลปากร วังท่าพระ

45. Chutima Limmatvapirat, Juree Charoenteeraboon, Sarawut Sukjindasathein, and Thawatchai Phaechemud. Determination of Three Components in *Sonneratia caseolaris* L. by High Performance Liquid Chromatography. 3rd Asian Pacific ISSX meeting, The Imperial Queen's Park Hotel, Bangkok, Thailand, May 10-12, 2009.
46. Danuch Panchapornpon, Jurairat Nunthanid, Manee Luangtana-Anan, Chutima Limmatvapirat, Satit Puttipipatkachorn and Sontaya Limmatvapirat. Investigation of modified shellac as a potential material for enhanced enteric drug delivery of xenobiotic agents. 3rd Asian Pacific ISSX meeting, The Imperial Queen's Park Hotel, Bangkok, Thailand, May 10-12, 2009.
47. Sirikan Pengon, Chutima Limmatvapirat, and Sontaya Limmatvapirat. Preparation and evaluation of antimicrobial nanoemulsion containing herbal extracts. 3rd Asian Pacific ISSX meeting, The Imperial Queen's Park Hotel, Bangkok, Thailand, May 10-12, 2009.

ผู้ร่วมโครงการวิจัย

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นายพรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Mr. Pornsak Sriamornsak

2. ตำแหน่งปัจจุบัน ศาสตราจารย์ 9

3. หน่วยงานที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ e-mail

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

โทรศัพท์ 0-3425-5800 โทรสาร 0-3425-5801

E-mail : pornsak@su.ac.th

4. ประวัติการศึกษา

ระดับปริญญา	อักษรย่อปริญญา	วิชาเอก	สถานศึกษา	ปีที่สำเร็จ	ประเทศ
ปริญญาตรี	ภ.บ.	-	มหาวิทยาลัยมหิดล	2537	ไทย
ปริญญาตรี	กษ.บ.	การจัดการการ ผลิตสัตว์	มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมมาธิราช	2550	ไทย
ปริญญาโท	วท.ม (เภสัชศาสตร์)	เภสัชกรรม เทคโนโลยี	มหาวิทยาลัยมหิดล	2539	ไทย
ปริญญาเอก	Ph.D.	Pharmaceutics	Charles Sturt University	2545	ออสเตรเลีย

5. ผลงานวิจัยตีพิมพ์

1. Sriamornsak P, Prakongpan S, Puttipipatkachorn S, Kennedy RA. Development of sustained release theophylline pellets coated with calcium pectinate. Journal of Controlled Release 1997; 47(3): 221-232. (impact factor 2011 = 5.732)
2. Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S, Prakongpan S. Calcium pectinate gel coated pellets as an alternative carrier to calcium pectinate beads. International Journal of Pharmaceutics 1997; 156(2): 189-194. (impact factor 2011 = 3.350)
3. Sriamornsak P. Investigation of pectin as a carrier for oral delivery of proteins: using calcium pectinate gel beads. International Journal of Pharmaceutics 1998; 169(2): 213-220. (impact factor 2011 = 3.350)
4. Sriamornsak P. Preliminary investigation of some polysaccharides as a carrier for cell entrapment. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 1998; 46(2): 233-236. (impact factor 2011 = 4.269)
5. Sriamornsak P, Nunthanid J. Calcium pectinate gel beads for controlled release drug delivery: I. Preparation and in-vitro release studies. International Journal of Pharmaceutics 1998; 160(2): 207-212. (impact factor 2011 = 3.350)
6. Sungthongjeen S, Pitaksuteepong T, Somsiri A, Sriamornsak P, Katsawang K, Khruatanapaiboon S, Prakanrat O. Development of pectin matrix tablets: I. Effect of

- compression pressure and ratio on drug release. Naresuan University Journal 1998; 6(2): 24-37. (Thai impact factor 2009 = 0.078)
7. Srimornsak P. Effect of calcium concentration, hardening agent and drying condition on release characteristics of oral proteins from calcium pectinate gel beads. European Journal of Pharmaceutical Sciences 1999; 8(3): 221-227. (impact factor 2011 = 3.212)
 8. Srimornsak P, Nunthanid J. Calcium pectinate gel beads for controlled release drug delivery: II. Effect of formulation and processing variables on drug release. Journal of Microencapsulation 1999; 16(3): 303-313. (impact factor 2011 = 1.553)
 9. Sungthongjeen S, Pitaksuteepong T, Somsiri A, Srimornsak P. Studies on pectins as potential hydrogel matrices for controlled-release drug delivery. Drug Development and Industrial Pharmacy 1999; 25: 1271-1276. (impact factor 2011 = 1.494)
 10. Nunthanid J, Wanchana S, Srimornsak P, Limmatavapirat S, Luangtana-anan, Puttipipatkachorn S. Effect of heat on characteristics of chitosan film coated on theophylline tablets. Drug Development and Industrial Pharmacy 2002; 28: 919-930. (impact factor 2011 = 1.494)
 11. Srimornsak P, Nunthanid J, Wanchana S, Luangtana-anan A. Composite film-coated tablets intended for colon-specific delivery of 5-aminosalicylic acid: using deesterified pectin. Pharmaceutical Development and Technology 2003; 8: 311-318. (impact factor 2011 = 1.363)
 12. Srimornsak P, Thirawong N. Use of back-scattered electron imaging as a tool for examining matrix structure of calcium pectinate. International Journal of Pharmaceutics 2003; 267: 151-156. (impact factor 2011 = 3.350)
 13. Srimornsak P. Chemistry of pectin and its pharmaceutical uses: A review [Review Article]. Silpakorn University International Journal 2003; 3(1-2): 206-228.
 14. Sungthongjeen S, Srimornsak P, Pitaksuteepong T, Somsiri A, Puttipipatkachorn S. Effect of degree of esterification of pectin and calcium amount on drug release from pectin-based matrix tablets. AAPS PharmSciTech 2004; 5(1): 50-57. (Article 9) (<http://www.aapspharmscitech.org>) (impact factor 2011 = 1.432)
 15. Nunthanid J, Luangtana-anan M, Srimornsak P, Limmatavapirat S, Puttipipatkachorn S, Lim LY, Khor E. Characterization of chitosan acetate as a binder for sustained release tablets. Journal of Controlled Release 2004; 99(1): 15-26. (impact factor 2011 = 5.732)
 16. Srimornsak P, Puttipipatkachorn S. Chitosan-pectin composite gel spheres: Effect of some formulation variables on drug release. Macromolecular Symposia 2004; 216: 17-21. (impact factor 2005 = 0.913)
 17. Srimornsak P, Thirawong N, Puttipipatkachorn S. Morphology and buoyancy of oil-entrapped calcium pectinate gel beads. The AAPS Journal 2004; 6(3): 65-71. (Article 24) (<http://www.aapsj.org>) (impact factor 2011 = 5.086)

18. Sriamornsak P, Thirawong N, Puttipipatkachorn S. Emulsion gel beads of calcium pectinate capable of floating on the gastric fluid: Effect of some additives, hardening agent or coating on release behavior of metronidazole. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005; 24(4): 363-373. (impact factor 2011 = 3.212)
19. Luangtana-anan M, Opanasopit P, Ngawhirunpat T, Nunthanid T, Sriamornsak P, Limmatavapirat S, Lim LY. Effect of chitosan salts and molecular weight on a nanoparticulate carrier for therapeutic protein. *Pharmaceutical Development and Technology* 2005; 10: 189-196. (impact factor 2011 = 1.363)
20. Sriamornsak P, Kennedy RA. A novel gel formation method, microstructure and mechanical properties of calcium polysaccharide gel films. *International Journal of Pharmaceutics* 2006; 323: 72-80. (impact factor 2011 = 3.350)
21. Sriamornsak P, Burton MA, Kennedy RA. Development of polysaccharide gel coated pellets for oral administration. 1. Physico-chemical properties. *International Journal of Pharmaceutics* 2006; 326: 80-88. (impact factor 2011 = 3.350)
22. Sriamornsak P, Kennedy RA. Development of polysaccharide gel coated pellets for oral administration. 2. Calcium alginate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006; 29: 139-147. (impact factor 2011 = 3.212)
23. Sriamornsak P, Sungthongjeen S, Puttipipatkachorn S. Use of pectin as a carrier for intragastric floating drug delivery: Carbonate salt contained beads. *Carbohydrate Polymers* 2007; 67: 436-445. (impact factor 2011 = 3.628)
24. Sriamornsak P, Thirawong N, Korkerd K. Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007; 66(3): 435-450. (impact factor 2011 = 4.269)
25. Sriamornsak P, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Puttipipatkachorn S. Alginate-based pellets prepared by extrusion/spheronization: A preliminary study on the effect of additive in granulating liquid. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007; 67(1): 227-235. (impact factor 2011 = 4.269)
26. Sriamornsak P, Thirawong N, Weerapol Y, Nunthanid J, Sungthongjeen S. Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007; 67(1): 211-219. (impact factor 2011 = 4.269)
27. Thirawong N, Nunthanid J, Puttipipatkachorn S, Sriamornsak P. Mucoadhesive properties of various pectins on gastrointestinal mucosa: An in-vitro evaluation using texture analyzer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007; 67(1): 132-140. (impact factor 2011 = 4.269)

28. Srimornsak P, Sungthongjeen S. Modification of theophylline release with alginate gel formed in hard capsules. *AAPS PharmSciTech* 2007; 8(3): E1-E8. (Article 51) (impact factor 2011 = 1.432)
29. Srimornsak P, Kennedy RA. Development of polysaccharide gel coated pellets for oral administration: Swelling and release behavior of calcium pectinate gel. *AAPS PharmSciTech* 2007; 8(3): Article 79. (impact factor 2011 = 1.432)
30. Srimornsak P, Kennedy RA. Effect of drug solubility on release behavior of calcium polysaccharide gel coated pellets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007; 32(3): 231-239. (impact factor 2011 = 3.212)
31. Thirawong N, Kennedy RA, Srimornsak P. Viscometric study of pectin–mucin interaction and its mucoadhesive bond strength. *Carbohydrate Polymers* 2008; 71(2): 170-179. (impact factor 2011 = 3.628)
32. Srimornsak P, Thirawong N, Nunthanid J, Puttipipatkachorn S, Thongborisute J, Takeuchi H. Atomic force microscopy imaging of novel self-assembling pectin–liposome nanocomplexes. *Carbohydrate Polymers* 2008; 71(2): 324-329. (impact factor 2011 = 3.628)
33. Nunthanid J, Huanbutta K, Luangtana-anan M, Srimornsak P, Limmatavapirat S, Puttipipatkachorn S. Development of time-, pH-, and enzyme-controlled colonic drug delivery using spray-dried chitosan acetate and hydroxypropyl methylcellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008; 68(2): 253-259. (impact factor 2011 = 4.269)
34. Thirawong N, Thongborisute J, Takeuchi H, Srimornsak P. Improved intestinal absorption of calcitonin by mucoadhesive delivery of novel pectin-liposome nanocomplexes. *Journal of Controlled Release* 2008; 125(3): 236-245. (impact factor 2011 = 5.732)
35. Srimornsak P, Thirawong N, Cheewatanakornkool K, Burapapadh K, Sae-Ngow W. Cryo-scanning electron microscopy (cryo-SEM) as a tool for studying the ultrastructure during bead formation by ionotropic gelation of calcium pectinate. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 352(1-2): 115-122. (impact factor 2011 = 3.350)
36. Sungthongjeen S, Srimornsak P, Puttipipatkachorn S. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008; 69(1): 255-263. (impact factor 2011 = 4.269)
37. Srimornsak P, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Weerapol Y, Puttipipatkachorn S. Alginate-based pellets prepared by extrusion/spheronization: Effect of the amount and type of sodium alginate and calcium salts. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008; 69(1): 274-284. (impact factor 2011 = 4.269)

38. Sriamornsak P, Kennedy RA. Swelling and diffusion studies of calcium polysaccharide gels intended for film coating. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 358(1-2): 205-213. (impact factor 2011 = 3.350)
39. Sriamornsak P, Burapapadh K, Nunthanid J, Puttipipatkachorn S. Effect of acidic medium on swelling and release behaviors of chitosan-reinforced calcium pectinate gel beads. *Silpakorn University Science and Technology Journal* 2008; 2(1): 37-44. (Thai impact factor 2009 = 0.100)
40. Sriamornsak P, Asavapichayont P, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Limmatavapirat S, Piriyaprasarth S. Wax-incorporated emulsion gel beads of calcium pectinate for intragastric floating drug delivery. *AAPS PharmSciTech* 2008; 9(2): 571-576. (impact factor 2011 = 1.432)
41. Limmatavapirat S, Limmatavapirat C, Puttipipatkachorn S, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Sriamornsak P. Modulation of drug release kinetics of shellac-based matrix tablets by in-situ polymerization through annealing process. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008; 69(3): 1004-1013. (impact factor 2011 = 4.269)
42. Sriamornsak P, Wattanakorn N, Nunthanid J, Puttipipatkachorn S. Mucoadhesion of pectin as evidence by wettability and chain interpenetration. *Carbohydrate Polymers* 2008; 74(3): 458-467. (impact factor 2011 = 3.628)
43. Sriamornsak P, Wattanakorn N. Rheological synergy in aqueous mixtures of pectin and mucin. *Carbohydrate Polymers* 2008; 74(3): 474-481. (impact factor 2011 = 3.628)
44. Huanbutta K, Luangtana-anan M, Sriamornsak P, Limmatavapirat S, Puttipipatkachorn S, Nunthanid J. Factors affecting preparations of chitosan microcapsules for colonic drug delivery. *Journal of Metals, Materials and Minerals* 2008; 18(2): 79-83.
45. Nunthanid J, Luangtana-anan M, Sriamornsak P, Limmatavapirat S, Huanbutta K, Puttipipatkachorn S. Use of spray-dried chitosan acetate and ethylcellulose as compression coats for colonic drug delivery: Effect of swelling on triggering in vitro drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2009; 71(2): 356-361. (impact factor 2011 = 4.269)
46. Chaidedgumjorn A, Sotanaphun U, Kitcharoen N, Asavapichayont P, Satiraphan M, Sriamornsak P. Pectins from *Citrus maxima*. *Pharmaceutical Biology* 2009; 47(6): 521-526. (impact factor 2011 = 0.878)
47. Weerapol Y, Cheewatanakornkool K, Sriamornsak P. Effect of gastric pH on calcium availability of various calcium salts. *Drug Metabolism Reviews* 2009; 41(s2): 82. (impact factor 2011 = 6.400)

48. Kumpugdee-Vollrath M, Bilek H, Doganguezel M, Burapapadh K, Srimornsak P.
Herstellung von lipidemulsionen als drug-delivery-systeme mittels biopolymer pektin als
stabilisator. *Chemie Ingenieur Technik* 2009; 81(8): 1178-1179. (impact factor 2011 =
0.589)
49. Srimornsak P, Wattanakorn N, Takeuchi H. Study on mucoadhesive mechanism of
pectin by atomic force microscopy and mucin-particle method. *Carbohydrate Polymers*
2010; 79(1): 54-59. (impact factor 2011 = 3.628)
50. Srimornsak P, Kennedy RA. Effect of a small molecule on diffusion and swelling
properties of selected polysaccharide gel beads. *Carbohydrate Polymers* 2010; 79(1):
219-223. (impact factor 2011 = 3.628)
51. Srimornsak P, Juttulapa M, Piriyaarasath S. Microwave-assisted modification of
arrowroot starch for pharmaceutical matrix tablets. *Advanced Materials Research* 2010;
93-94: 358-361.
52. Piriyaarasath S, Patomchaivivat V, Srimonsak P, Seangpongchawal N, Ketwongsa P,
Akeuru P, Srijarreon P, Suttiiphratya P. Evaluation of yam (*Dioscorea* sp.) starch and
arrowroot (*Maranta arundinacea*) starch as suspending agent in suspension. *Advanced*
Materials Research 2010; 93-94: 362-365
53. Wlosnewski JC, Kumpugdee-Vollrath M, Srimornsak P. Effect of drying technique and
disintegrant on physical properties and drug release behavior of microcrystalline
cellulose-based pellets prepared by extrusion/spheronization. *Chemical Engineering*
Research and Design 2010; 88: 100-108. (impact factor 2011 = 1.968)
54. Wattanakorn N, Asavapichayont P, Nunthanid J, Limmatavapirat S, Chantasart D,
Sungthongjeen S, Srimornsak P. Pectin-based bioadhesive delivery of carbenoxolone
sodium for aphthous ulcers in oral cavity. *AAPS PharmSciTech* 2010; 11(2): 743-751.
(impact factor 2011 = 1.432)
55. Burapapadh K, Kumpugdee-Vollrath M, Chantasart D, Srimornsak P. Fabrication of
pectin-based nanoemulsions loaded with itraconazole for pharmaceutical application.
Carbohydrate Polymers 2010; 82(2): 384-393. (impact factor 2011 = 3.628)
56. Weerapol Y, Cheewatanakornkool K, Srimornsak P. Impact of gastric pH and dietary
fiber on calcium availability of various calcium salts. *Silpakorn University Science and*
Technology Journal 2010; 4(1): 15-23. (Thai impact factor 2009 = 0.100)
57. Srimornsak P, Nunthanid J, Cheewatanakornkool K, Manchun S. Effect of drug loading
method on drug content and drug release from calcium pectinate gel beads. *AAPS*
PharmSciTech 2010; 11(3): 1315-1319. (impact factor 2011 = 1.432)
58. Piriyaarasath S, Srimornsak P. Flocculating and suspending properties of commercial
citrus pectin and pectin extracted from pomelo (*Citrus maxima*) peel. *Carbohydrate*
Polymers 2011; 83(2): 561-568. (impact factor 2011 = 3.628)

59. Thammachat T, Srimornsak P, Luangtana-anan M, Nunthanid J, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Preparation and characterization of shellac fiber as a novel material for controlled drug release. *Advanced Materials Research* 2011; 152-153: 1232-1235.
60. Piriyaprasarth S, Srimornsak P, Juttulapa M, Puttipipatkachorn S. Modeling of drug release from matrix tablets with process variables of microwave-assisted modification of arrowroot starch using artificial neural network. *Advanced Materials Research* 2011; 152-153: 1700-1703.
61. Huanbutta K, Srimornsak P, Limmatvapirat S, Luangtana-anan M, Yoshihashi Y, Yonemochi E, Terada K, Nunthanid J. Swelling kinetics of spray-dried chitosan acetate assessed by magnetic resonance imaging and their relation to drug release kinetics of chitosan matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2011; 77(2): 320-326. (impact factor 2011 = 4.269)
62. Srimornsak P, Kennedy RA. Effect of sodium fluorescein on release characteristics of a macromolecule from calcium alginate gel beads. *Carbohydrate Polymers* 2011; 84(3): 1208-1212. (impact factor 2011 = 3.628)
63. Panjapornpon D, Limmatvapirat C, Luangtana-anan M, Nunthanid J, Srimornsak P, Limmatvapirat S. Fabrication of thermally stabilized shellac through solid state reaction with phthalic anhydride. *Material Letters* 2011; 65: 1241-1244. (impact factor 2011 = 2.307)
64. Piriyaprasarth S, Srimornsak P. Effect of source variation on drug release from HPMC matrix tablets: Linear regression modeling for prediction of drug release. *International Journal of Pharmaceutics* 2011; 411: 36-42. (impact factor 2011 = 3.350)
65. Heckötter UM, Larsson A, Srimornsak P, Kumpugdee-Vollrath M. Effect of annealing time and addition of lactose on release of a model substance from Eudragit® RS coated pellets produced by fluidized bed coater. *Chemical Engineering Research and Design* 2011; 89(6): 697-705. (impact factor 2011 = 1.968)
66. Srimornsak P. Application of pectin in oral drug delivery [Review Article]. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2011; 8(8): 1009-1023. (impact factor 2011 = 4.896)
67. Sungthongjeen S, Srimornsak P, Puttipipatkachorn S. Design of floating HPMC matrix tablets: Effect of formulation variables on floating properties and drug release. *Advanced Materials Research* 2011; 311-313: 1140-1143.
68. Srimornsak P, Kontong S, Weerapol Y, Nunthanid J, Sungthongjeen S, Limmatvapirat S. Manufacture of ternary solid dispersions composed of nifedipine, Eudragit® E and adsorbent. *Advanced Materials Research* 2011; 317-319: 185-188.
69. Srimornsak P, Casallas-Hernández GL, Manchun S, Kumpugdee-Vollrath M. A burst drug release caused by imperfection of polymeric film-coated microparticles prepared by a fluidized bed coater. *Pharmazie* 2011; 66: 8: 576-583. (impact factor 2011 = 1.006)

70. Manchun S, Piriyaprasarth S, Sriamornsak P. Screening for physical stability of nanoemulsions containing plai oil by Box-Behnken design. *Thai Journal of Agricultural Science* 2011; 44(5): 148-154.
71. Panchapornpon D, Limmatvapirat C, Nunthanid J, Luangtana-Anan M, Sriamornsak P, Puttipatkhachorn S, Limmatvapirat S. Development of shellac from source available in Thailand as an alternative polymer for postharvest treatment. *Thai Journal of Agricultural Science* 2011; 44(5): 224-229.
72. Soradech S, Nunthanid J, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Luangtana-Anan M. Factors affecting on the enhancement of mechanical properties of composite edible film based on shellac and gelatin. *Thai Journal of Agricultural Science* 2011; 44(5): 263-269.
73. Tong L, Kumpugdee-Vollrath M, Krause JP, Sriamornsak P. Engineering of concentrated emulsions as a drug carrier system for pharmaceutical application. *World Journal of Engineering* 2011; 8: 1123-1124.
74. Manchun S, Dass CR, Sriamornsak P. Targeted therapy for cancer using pH-responsive nanocarrier systems [Review Article]. *Life Sciences* 2012; 90(11-12): 381-387. (impact factor 2011 = 2.527)
75. Sotanaphun U, Chaideedgumjorn A, Kitcharoen N, Satiraphan M, Asavapichayont P, Sriamornsak P. Preparation of pectin from fruit peel of *Citrus maxima*. *Silpakorn University Science and Technology Journal* 2012; 6(1): 35-41. (Thai impact factor 2009 = 0.100)
76. Manchun S, Piriyaprasarth S, Pathomchaivivat V, Limmatvapirat S, Sriamornsak P. Effect of physical aging on physical properties of pregelatinized tapioca starch. *Advanced Materials Research* 2012; 506: 35-38.
77. Cheewatanakornkool K, Chaideedgumjorn A, Sotanaphun U, Limsirichaikul S, Wessapan C, Sriamornsak P. Comparison of in-vitro binding of bile salt by pectins from various sources. *Advanced Materials Research* 2012; 506: 274-277.
78. Sriamornsak P, Konthong S, Burapapadh K, Sungthongjeen S. Drug-loaded pectin microparticles prepared by emulsion-solvent evaporation. *Advanced Materials Research* 2012; 506: 282-285.
79. Burapapadh K, Takeuchi H, Sriamornsak P. Pectin-based nano-sized emulsions prepared by high-pressure homogenization. *Advanced Materials Research* 2012; 506: 286-289.
80. Piyawatakarn P, Sriamornsak P, Nunthanid J, Limmatvapirat C, Limmatvapirat S. Design of shellac-based film with improved mechanical properties through composite formation with clay. *Advanced Materials Research* 2012; 506: 290-293.
81. Manchun S, Nunthanid J, Limmatvapirat S, Sriamornsak P. Effect of ultrasonic treatment on physical properties of tapioca starch. *Advanced Materials Research* 2012; 506: 294-297.

82. Chamsai B, Sriamornsak P. Physical stabilizing effect of biopolymers on solid dispersions containing indomethacin and polyethylene glycol. *Advanced Materials Research* 2012; 506: 307-310.
83. Juttulapa M, Sriamornsak P. Effect of zein concentration on the formation of pectin-zein complexes. *Advanced Materials Research* 2012; 506: 319-322.
84. Piriyaprasarth S, Sriamornsak P, Chansiri G, Promboot W, Im-erb U, Sumpoung D. Effect of coconut oil and different surfactants on stability of nanoemulsions. *Advanced Materials Research* 2012; 506: 429-432.
85. Kriangkrai W, Puttipipatkachorn S, Sriamornsak P, Pongjanyakul T, Sungthongjeen S. Magnesium stearate as anti-tacking agent in acrylic polymer films intended for gas-entrapped floating delivery system. *Advanced Materials Research* 2012; 506: 497-500.
86. Limmatvapirat S, Piyawatakarn P, Tabtimsri S, Sriamornsak P, Nunthanid J, Limmatvapirat C. Design of taste masked dextromethorphan through incorporation into shellac-based matrix. *Advanced Science Letters* 2012; 14: 409-412.
87. Burapapadh K, Takeuchi H, Sriamornsak P. Novel pectin-based nanoparticles prepared from nanoemulsion templates for improving in-vitro dissolution and in-vivo absorption of poorly water-soluble drug. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2012; 82: 250-261. (impact factor 2011 = 4.269)
88. Kumpugdee-Vollrath M, Ibold Y, Sriamornsak P. Solid state characterization of trans resveratrol complexes with different cyclodextrins. *Journal of the Asian Association of Schools of Pharmacy* 2012; 1(2): 57-68.
89. Chamsai B, Sriamornsak P. Novel disintegrating microcrystalline cellulose pellets with improved drug dissolution performance. *Powder Technology* 2013; 233: 278-285. (impact factor 2011 = 2.080)
90. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: update on chemistry, anticancer action, toxicity and novel delivery systems [Review Article]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2013; 65(2): 157-170. (impact factor 2011 = 2.175)
91. Huanbutta K, Terada K, Sriamornsak P, Nunthanid J. Advanced technologies for assessment of polymer swelling and erosion behaviors in pharmaceutical aspect [Review Article]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013; 83(3): 315-321. (impact factor 2011 = 4.269)
92. Kraist P, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Sriamornsak P, Luangtana-anan M. Nanoparticle formation by using shellac and chitosan for a protein delivery system. *Pharmaceutical Development and Technology* 2013; 18(3): 686-693.
93. Chamsai B, Sriamornsak P. Effect of biopolymer on the dissolution and stability of itraconazole. *Advanced Materials Research* 2013; 747: 115-118.

94. Juttulapa M, Piriyaprasarth S, Sriamornsak P. Effect of pH on stability of oil-in-water emulsions stabilized by pectin–zein complexes. *Advanced Materials Research* 2013; 747: 127-130.
95. Manchun S, Limmatvapirat S, Sriamornsak P. Ultrasound effect on swelling properties and drug release behaviors of spray-dried tapioca starch tablets. *Advanced Materials Research* 2013; 747: 131-134.
96. Weerapol Y, Kumpugdee-Vollrath M, Sriamornsak P. Behaviour of lipid-based formulations containing nifedipine in aqueous media as observed by small angle X-ray scattering. *Advanced Materials Research* 2013; 747: 139-142.
97. Nernplod T, Weerapol Y, Sriamornsak P. Preparation of solid self-emulsifying drug delivery system of manidipine hydrochloride. *Advanced Materials Research* 2013; 747: 143-146.
98. Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Cheewatanakornkool K. Dissolution improvement of itraconazole by a nanoparticulate system containing lecithin–pectin complexes. *Advanced Materials Research* 2013; 747: 162-165.
99. Pengon S, Limmatvapirat C, Sriamornsak P, Limmatvapirat S. Factors affecting formation of emulsions containing soybean oil. *Advanced Materials Research* 2013; 747: 725-728.
100. Huanbutta K, Cheewatanakornkool K, Terada K, Nunthanid J, Sriamornsak P. Impact of salt form and molecular weight of chitosan on swelling behavior and drug release from chitosan-based matrix tablets. *Carbohydrate Polymers* 2013; 97(1): 26-33. (impact factor 2011 = 3.628)
101. Huanbutta K, Sriamornsak P, Luangtana-Anan M, Limmatvapirat S, Puttipipatkachorn S, Lim LY, Terada K, Nunthanid J. Application of multiple stepwise spinning disk processing for the synthesis of poly(methyl acrylates)coated chitosan-diclofenac sodium nanoparticles for colonic drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013; 50: 303-311. (impact factor 2011 = 3.212).
102. Sungthongjeen S, Kriangkrai W, Sriamornsak P, Pongjanyakul T, Puttipipatkachorn S. Solving tacking problem of Eudragit® RL 30D film-coated tablets with anti-tacking agent. *TIPA Journal* 2013; 1(1): 8-17. [ศรีสกุล สังข์ทองจีน วรวิทย์ เกรียงไกร พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ ธเนศ พงศ์จรรยากล สอาทิตย์ พุทธิพิพัฒน์ขจร. การแก้ปัญหาการเหนียวติดของยาเม็ดเคลือบฟิล์มอะคริลิกพอลิเมอร์ Eudragit® RL 30D ด้วยสารกันเหนียว. วารสารเภสัชกรการอุตสาหกรรม. 2556; 1(1): 8-17.]
103. Manchun S, Dass CR, Sriamornsak P. Designing nanoemulsion templates for fabrication of dextrin nanoparticles via emulsion cross-linking technique. *Carbohydrate Polymers* 2014; 101: 650-655. (impact factor 2011 = 3.628)

104. Weerapol Y, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Srimornsak P. Self-nanoemulsifying drug delivery system of nifedipine: Impact of hydrophilic-lipophilic balance and molecular structure of mixed surfactants. AAPS PharmSciTech 2014; in press. (impact factor 2011 = 1.432)

ผู้ร่วมโครงการวิจัย

- ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นาย นพดล จงเจิดศักดิ์
ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Mr. Noppadol Chongcherdsak
- ตำแหน่งปัจจุบัน อาจารย์
- หน่วยงานที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ e-mail
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม อาคารเฉลิมพระเกียรติ 19 ชั้น 11
235 ถนนเพชรเกษม เขตภาษีเจริญ กรุงเทพมหานคร 10160
โทร 0-2868-600 ต่อ 5401, 0-2867-8045, 0-2868-6665
E-mail: j-noppadon@hotmail.com

4. วุฒิการศึกษา

ปีที่จบการศึกษา	ระดับปริญญา	อักษรย่อปริญญา	สาขาวิชา	วิชาเอก	ชื่อสถาบันการศึกษา
2547	ตรี	ภ.บ. (เกียรตินิยมอันดับ 2)	เภสัชศาสตร์	-	มหาวิทยาลัยศิลปากร
2553	ตรี	ร.บ.	รัฐศาสตร์	ความสัมพันธ์ระหว่างประเทศฯ	มหาวิทยาลัยสุโขทัย ธรรมมาธิราช

5. ผลงานวิชาการ / วิจัย

- บทความวิจัยที่เผยแพร่ในวารสารวิชาการนานาชาติ (refereed journals)
 - Chongcherdsak N, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S. Factors Affecting Design of Shellac-based Matrix Tablet through Annealing Process. Advanced Material Research 2012, 506: 421-424.
 - Chongcherdsak N, Aekthammarat D, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S. Fabrication of Shellac-based Effervescent Floating Matrix Tablet as a Novel Carrier for Controlling of Drug Release. Advanced Material Research 2013, 747: 135-138.
- บทความ (proceedings) ที่เผยแพร่ในงานประชุมวิชาการนานาชาติและในประเทศ
 - Limmatvapirat S, Jongjherdsak N, Nunthanid J, Luangtana-Anan M, Limmatvapirat C, Sriamornsak P. Evaluation of porous shellac matrices as a carrier for non-effervescent floating drug delivery. 22nd Federation of Asian Pharmaceutical Associations Congress (FAPA 2008) 7-10 November 2008. Singapore.
 - Panchapornpon D, Jongjherdsad N, Nunthanid J, Luangtana-anan M, Limmatvapirat C, Puttipipatkachorn S, Limmatvapirat S., Solid state formation of shellac phthalate having improved enteric property and stability., 22nd Federation of Asian Pharmaceutical Associations Congress (FAPA 2008) 7-10 November 2008. Singapore.
 - Jongjersak N, Sriamornsak P, Limmatvapirat C and Limmatvapirat S, Effect of Shellac Content and Temperature on Physical Properties of Matrix Tablet. The 4th Silpakorn University Research Fairs (SURF), 19-21 January 2011, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.

4. Chongcherdsak N., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Shellac Content and Annealing Temperature on Properties of Effervescent Gastric Floating Dosage Forms. The 7th Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences, “Advancing Pharmacy for Asean Community”, 14-16 December 2011, Bangkok, Thailand.
5. Chongcherdsak N., Kulchanachutiporn Y., Tianet P., Charoenrungruang V., Aekthammarat D., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Shellac-Zein Content on Drug Release Properties of Matrix Tablet. การประชุมวิชาการรำไพพรรณี ครั้งที่ 7 “การเตรียมความพร้อมของท้องถิ่นเพื่อก้าวสู่อาเซียน” วันที่ 19-20 ธันวาคม พ.ศ. 2556 มหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี จันทบุรี ประเทศไทย

■ **บทคัดย่อ (abstracts) ที่เผยแพร่ในงานประชุมวิชาการนานาชาติและในประเทศ**

1. Limmatvapirat, S. Jongjherdsak N., C. Nuntanid, J. Luangtana-anan, M. Limmatvapirat, C. Srimornsak, P. Evaluation of porous shellac matrices as a carrier for non-effervescent floating drug delivery. 22nd Federation Asian Pharmaceutical Association Congress (FAPA 2008), Grand Copthorne Waterfront Hotel, Singapore, November 7-10, 2008.
2. Panchapornpon D. Jongjherdsak N. Nuntanid, J. Luangtana-anan, M. Limmatvapirat, C. Srimornsak, P. Puttipipatkachorn S. Limmatvapirat, S. Solid state formation of shellac phthalate having improved enteric property and stability. 22nd Federation Asian Pharmaceutical Association Congress (FAPA 2008), Grand Copthorne Waterfront Hotel, Singapore, November 7-10, 2008.
3. Jongjherdsak N., Sritrinimit P., Sakulimcharoen R., Khusuwan W., Siribamrungsuk W., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Hydrolysis and Annealing Process on *in situ* Polymerization of Shellac and Consequence on Drug controlled Release. The 5th Thailand Pharmacy Congress: Thailand Vision of Pharmacy Profession 2020, 27-28 November 2009, Bangkok, Thailand.
4. Chongcherdsak N., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S., Effect of Shellac Content and Annealing Temperature on Kinetics of Drug Release from Matrix Tablets. The 3rd Annual Northeast Pharmacy Research Conference 2011, “Integrated Pharmacy: From research to Practice”, 12-13 February 2011, Ubonrajathanee University, Ubonratchathani, Thailand.
5. Chongcherdsak N, Suriyaampor P, Laksananukul V, Keawchuthamani A, Panchapornpon D, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S. Fabrication of Shellac as Matrix Forming Agent for Floating Drug Delivery System. 2nd International Symposium Frontiers in Polymer Science, 29-31 May 2011, Centre de Congrès, Lyon , France
6. Chongcherdsak N, Limmatvapirat C, and Limmatvapirat S. Factors Affecting Affecting Design of Shellac-based Matrix Tablet through Annealing Process. Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications, 9-10 August 2011, Chiang Mai, Thailand.

7. Chongcherdsak N, Aekthammarat D, and Limmatvapirat S. Fabrication of Shellac-based Effervescent Floating Matrix Tablet as a Novel Carrier for Controlling of Drug Release. The 4th International conference on Multi-Functional Materials and Structures, 14-17 July 2013, Bangkok, Thailand.

■ **สิทธิบัตร**

1. กรรมวิธีการเตรียมเภสัชภัณฑ์รูปแบบลอยตัวในกระเพาะอาหารที่ใช้เซลลูล์เป็นสารก่อเมทริกซ์สำหรับควบคุมการปลดปล่อยยา สิทธิบัตรไทย เลขที่คำขอ 1201000697