

บทที่ 1

บทนำ

1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การให้นิโคตินทดแทน (nicotine replacement therapy) มีประโยชน์สำหรับผู้ที่ต้องการลดหรือเพื่อบรรเทาอาการถอนยา แต่การบริหารนิโคตินรูปแบบรับประทานให้ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ต่ำ เนื่องจากนิโคตินถูกทำลายที่ตับ (hepatic first-pass metabolism) (D'Orlando and Fox, 2004) จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งทางผิวหนังและทางเยื่อเมือก รูปแบบผลิตภัณฑ์ที่มีการพัฒนา เช่น แผ่นแปะผิวหนังนิโคติน (nicotine patch) หมากฝรั่งเคี้ยวนิโคติน (nicotine chewing gum) นิโคตินชนิดสเปรย์พ่นทางจมูก (nicotine nasal spray) นิโคตินชนิดพ่นสูดทางปาก (nicotine inhalation) ยานิโคติน (nicotine lozenge) และยาเม็ดอมใต้ลิ้นนิโคติน (nicotine sublingual tablet) เป็นต้น (Ikinci et al., 2004) แต่ละรูปแบบมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน การเลือกใช้ขึ้นอยู่กับความสะดวกในการบริหารยาของผู้ป่วยแต่ละคน ในประเทศไทยมีการใช้เพียง 2 รูปแบบ คือ แผ่นแปะผิวหนังนิโคติน แต่มีการออกฤทธิ์ช้า ต้องใช้เวลานานกว่านิโคตินในร่างกายจะถึงระดับที่ให้ผลการรักษา อีกรูปแบบคือหมากฝรั่งเคี้ยวนิโคติน ผู้ป่วยต้องเคี้ยวหมากฝรั่งบ่อย และอาจมีโอกาสดูดนิโคตินบางส่วนลงสู่ระบบทางเดินอาหารระหว่างการเคี้ยว ก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้หรือแสบคอ และมีผลให้นิโคตินถูกทำลายที่ตับ เกิดผลเช่นเดียวกับรูปแบบรับประทาน (Nielsen and Rassing, 2002) แต่มีข้อดีคือ ยานิโคตินได้เร็วหลังจากเริ่มการบริหารยา เนื่องจากนิโคตินถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วผ่านทางเยื่อเมือกบริเวณช่องปากและกระพุ้งแก้ม ซึ่งเป็นบริเวณที่มีเลือดมาเลี้ยงปริมาณมาก

การนำส่งยาผ่านทางเยื่อเมือกกระพุ้งแก้ม (buccal drug delivery) เป็นทางเลือกที่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาได้ เนื่องจากสามารถหลีกเลี่ยงการที่ตัวยากถูกทำลายที่ตับ ทำให้ความเข้มข้นของยาในเลือดถึงระดับที่ต้องการ (Adrian et al., 2006) ยานิโคตินสำหรับติดกระพุ้งแก้ม (buccal tablet) เป็นรูปแบบการนำส่งนิโคตินที่มีการวิจัยและพัฒนา (Ikinci et al., 2004) เนื่องจากมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่ารูปแบบหมากฝรั่งเคี้ยวนิโคติน สามารถลดความถี่ในการบริหารยาได้ แต่ปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงคือ ยานิโคตินต้องสามารถยึดติดที่ตำแหน่งเดิมภายในปาก และควบคุมการปลดปล่อยยาได้ตลอดระยะเวลาของการบริหารยา (Rossi et al., 2005)

นิโคตินเป็นสารประกอบอัลคาลอยด์ พบได้ในต้นยาสูบทุกสายพันธุ์ เป็นของเหลวใส ไม่มีสี เมื่อสัมผัสกับก๊าซออกซิเจนในอากาศจะเกิดการออกซิเดชัน เปลี่ยนเป็นสีเหลืองหรือสีน้ำตาล ปฏิกริยาออกซิเดชันเกิดได้รวดเร็วขึ้น เมื่อมีแสงสว่างเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (Maryadele, 2006) นิโคตินรูปแบบอิสระ (free base) สามารถซึมผ่านเยื่อเมือกได้ง่าย ซึ่งขึ้นอยู่กับพีเอช (Svensson, 1987) แต่เกิดการระเหยและสลายตัวได้ง่าย (Mihrianyan et al., 2004) การปรับให้นิโคตินอยู่ในสภาวะคงโดยการเติมสารบางชนิด เช่น แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (magnesium hydroxide) ช่วยเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านเยื่อเมือกได้ (Ikinci et al., 2004) การป้องกันการระเหยและเพิ่มความคงตัวของนิโคติน ทำได้โดยนำสารบางชนิด เช่น ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) มาดูดซับนิโคติน ช่วยป้องกันการระเหยและเพิ่มความคงตัวของนิโคตินได้ นอกจากนี้สามารถปลดปล่อยนิโคติน

ออกมาได้อย่างสมบูรณ์และรวดเร็ว (Mihiranyan et al., 2004) แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (magnesium aluminum silicate) เป็นเกลือในกลุ่มมอนต์โมริลโลไนต์ (montmorillonite) สามารถดูดซับนิโคตินได้ เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ทำให้ความคงตัวของนิโคตินเพิ่มขึ้น การปลดปล่อยยาจากอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนเกิดขึ้นรวดเร็วในช่วงแรกหลังสัมผัสตัวกลางการละลาย จากนั้นเกิดการปลดปล่อยอย่างช้าๆ (Pongjanyakul et al., 2009) แสดงให้เห็นว่า สารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าวมีแนวโน้มสำหรับการนำมาใช้เป็นแหล่งกักเก็บยาในระบบนำส่งยา

ยาเม็ดเมทริกซ์สำหรับนำส่งนิโคตินทางกระพุ้งแก้ม บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่ทำหน้าที่เป็นแหล่งกักเก็บยา เป็นระบบนำส่งที่น่าสนใจ ส่วนประกอบในยาเม็ดเมทริกซ์มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ด พอลิเมอร์ที่ใช้ต้องมีคุณสมบัติการยึดติดทางชีวภาพ (bioadhesive polymer) รวมทั้งมีความสามารถในการพองตัว และควบคุมการปลดปล่อยยา การเติมเกลือหรือสารที่มีคุณสมบัติเป็นกรดหรือด่างลงในตำรับ ทำให้สภาวะของระบบเกิดการเปลี่ยนแปลง ส่งผลต่อความสามารถในการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคตินได้เช่นกัน งานวิจัยนี้เน้นการศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่มีพอลิเมอร์เป็นส่วนประกอบหลัก และศึกษาผลของการเติมเกลือ หรือสารที่มีคุณสมบัติเป็นกรดหรือด่างลงในยาเม็ดเมทริกซ์ ต่อคุณสมบัติต่างๆ ของยาเม็ด เช่น การปลดปล่อยยา การซึมผ่านเยื่อเมือก และการยึดติดทางชีวภาพ เพื่อนำยาเม็ดชนิดนี้ไปประยุกต์ใช้ในการผลิตยาชั้นอุตสาหกรรมต่อไป

2. วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

2.1 เพื่อเตรียมและประเมินยาเม็ดเมทริกซ์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมในพีเอชที่แตกต่างกัน

2.2 เพื่อศึกษาผลของการเติมเกลือ กรด หรือด่าง ต่อคุณลักษณะของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

3. ขอบเขตของงานวิจัย

เป็นการวิจัยที่ศึกษาคุณลักษณะของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมในพีเอชแตกต่างกัน นำสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าวเป็นแหล่งกักเก็บยาในยาเม็ดเมทริกซ์ ประยุกต์ใช้กับการนำส่งยาทางกระพุ้งแก้ม พอลิเมอร์ที่ใช้ในการศึกษา คือ โซเดียมอัลจิเนต และไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส และศึกษาผลของเกลือ กรดและด่าง คือ โซเดียมคลอไรด์ กรดซิตริก และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ ตามลำดับ ที่มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์

4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

4.1 การประยุกต์ใช้สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต เป็นแหล่งกักเก็บยาสำหรับนำส่งยาทางกระพุ้งแก้มในรูปแบบขี้ผึ้งเมทริกซ์

4.2 องค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อคุณสมบัติของขี้ผึ้งเมทริกซ์ เพื่อนำไปประยุกต์ใช้กับการเตรียมยาชนิดอื่น สำหรับนำส่งทางกระพุ้งแก้ม

4.3 บทควมตีพิมพ์ในระดับชาติหรือนานาชาติ หรือนวัตกรรมใหม่