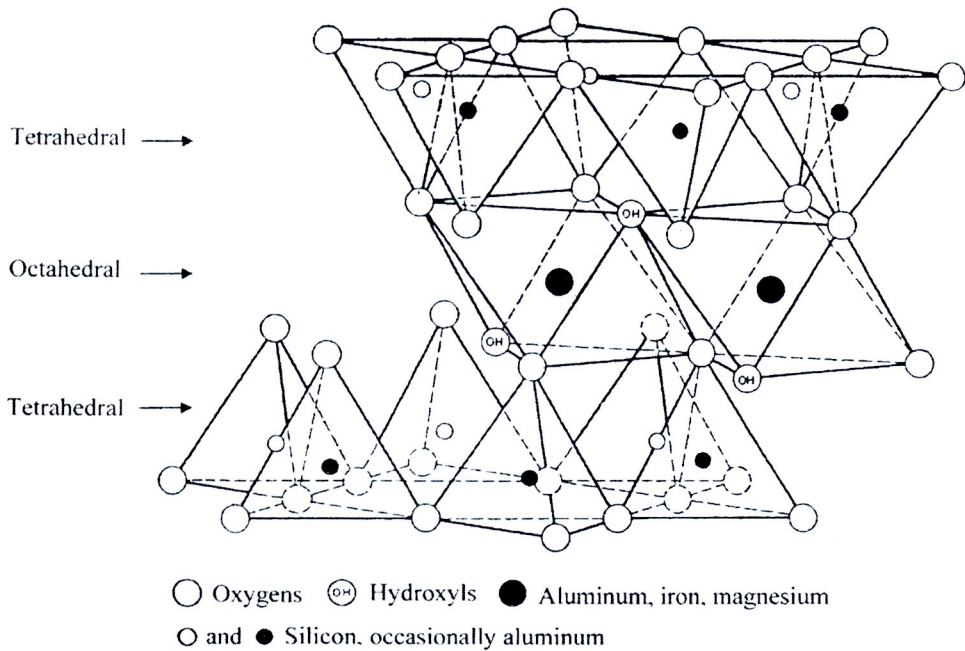


บทที่ 2

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

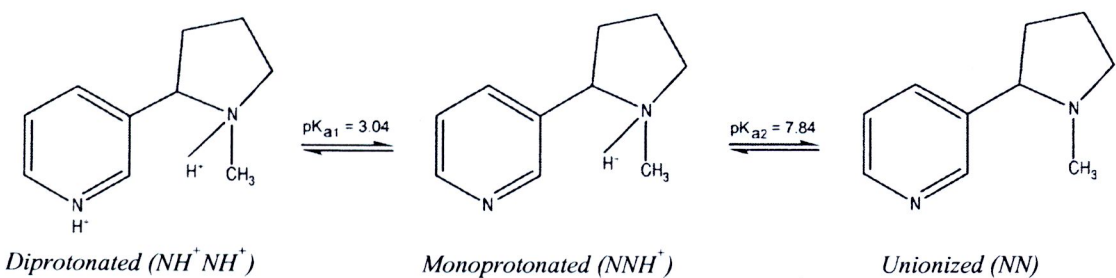
เคลย์ (clays) เป็นสารที่มีการนำมาใช้ประโยชน์หลากหลายในทางเภสัชกรรม จัดแบ่งตามคุณสมบัติทางกายภาพ และส่วนประกอบทางเคมีออกเป็นหลายกลุ่ม เช่น กลุ่มสมεκไทต์ (smectites) คุณลักษณะทั่วไปของสารกลุ่มนี้ คือ ขนาดอนุภาคเล็กมาก ลักษณะเป็นแผ่นบาง พื้นที่ผิวมากและมีประจุที่พื้นผิวสูง มีความสามารถในการดูดซับสารได้มากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับสารกลุ่มอื่น เช่น ทัลคัม (talcum) คาโอลิน (kaolin) เป็นต้น การนำเคลย์มาใช้ในทางเภสัชกรรม มีทั้งใช้เป็นสารช่วยในคำรับ (excipients) เช่น สารช่วยแขวนตะกอน (suspending agent) สารเพิ่มความคงตัว (stabilizer) เป็นต้น และใช้เป็นสารออกฤทธิ์ (active substances) เช่น นำมาดูดซับ (adsorbent) สารพิษที่ก่อให้เกิดการท้องเสีย (Aguzzi et al., 2007; Pongjanyakul et al., 2009; Murray, 2000) แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต เป็นเคลย์ในกลุ่มสมεκไทต์ ที่เกิดจากมอนต์โมริลโลไนต์ (montmorillonite) ผสมกับซาโปไนต์ (saponite) (Kibbe, 2000) โครงสร้างจัดเรียงตัวกันเป็นชั้น (ภาพที่ 1) แต่ละชั้นประกอบด้วยแผ่นออกตาฮีดรอล (octahedral sheet) ที่มีอะตอมของอะลูมิเนียมหรือแมกนีเซียม วางตัวตรงกลางระหว่างชั้นของแผ่นเตตราฮีดรอล (tetrahedral sheet) ที่มีอะตอมของซิลิกอน อยู่ภายใน ยึดเกาะกันด้วยแรงระหว่างอะตอมของออกซิเจน (Alexandre and Dubois, 2000) เมื่อสัมผัสกับน้ำ ช่องว่างระหว่างชั้นสามารถขยายตัวออกได้และเกิดการพองตัว สารประจุบวกเข้ามาแทรกอยู่ระหว่างชั้นของโครงสร้างเกิดอันตรกิริยากับประจุลบของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (Suksri and Pongjanyakul et al., 2008) แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเป็นสารที่มีพื้นที่ผิวมาก และสามารถดูดซับสารที่มีประจุบวกได้ดี กลไกที่ใช้ในการดูดซับ คือ การแลกเปลี่ยนประจุบวก (cation exchange) การเกิดพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding) และการเกิดการจับกันโดยมีน้ำเป็นตัวเชื่อม (water bridging) จากการที่เคลย์สามารถเกิดอันตรกิริยากับสารประจุบวกได้ จึงมีการนำมาใช้กับระบบนำส่งยา รูปแบบรับประทานที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโดยอาศัยการแลกเปลี่ยนระหว่างประจุของสาร การเกิดอันตรกิริยาระหว่างเคลย์กับตัวยาเกิดด้วยกลไกที่ต่างกัน ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของสารแต่ละชนิด



ภาพที่ 1 โครงสร้างชั้นซิลิเกตของคลย์กลุ่มมอนต์โมริลโลไนต์ (montmorillonite)
(Suksri and Pongjanyakul, 2008)

2. นิโคติน

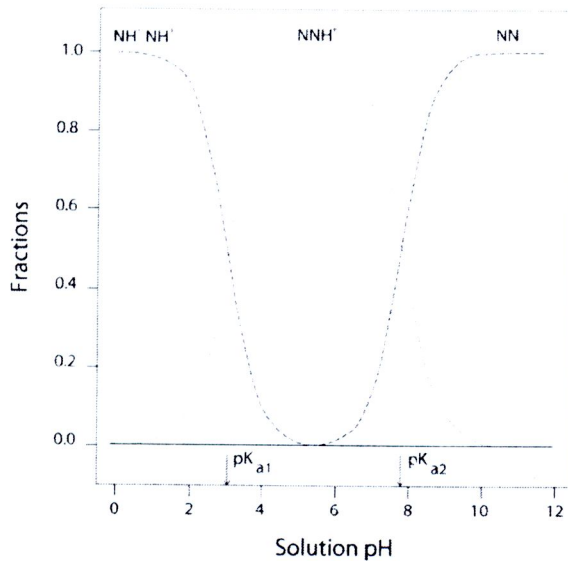
นิโคตินเป็นสารกลุ่มเอมีน มีหมู่เอมีน 2 กลุ่มในโมเลกุล ทำให้นิโคตินมีค่า pK_{a1} และ pK_{a2} คือ 3.04 และ 7.84 ตามลำดับ (Nair et al., 1997) สูตรโครงสร้างและการแตกตัวของนิโคติน แสดงดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 โครงสร้างโมเลกุลของนิโคติน (Nielsen and Rassing, 2002)

เมื่อนิโคตินอยู่ในสารละลาย ค่าพีเอชของสารละลายมีผลต่อคุณสมบัติของนิโคติน ในสารละลายบัฟเฟอร์ ที่มีค่าพีเอชเท่ากับค่า pK_{a1} และค่าพีเอชเท่ากับค่า pK_{a2} จะพบนิโคตินรูปไดโปรตอนเนท (diprotonated) ปริมาณเท่ากับรูปโมโนโปรตอนเนท (monoprotonated) และรูปโมโนโปรตอนเนทเท่ากับรูปไม่แตกตัว (unionized) ตามลำดับ เมื่อสารละลายบัฟเฟอร์มีค่าพีเอช อยู่ระหว่างค่า pK_{a1} และ pK_{a2} นิโคตินเกือบทั้งหมดอยู่ในรูปโมโนโปรตอนเนท (Nair et al., 1997) และเมื่อนิโคตินอยู่ในสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีค่าพีเอชมากกว่า pK_{a2}

มีนิโคตินในรูปแบบไม่แตกตัวปริมาณมากที่สุด สัดส่วนของนิโคตินแต่ละชนิดในสารละลายที่มีค่าพีเอชต่างกัน แสดงดังภาพที่ 3 พีเอชภายในช่องปากมีผลต่อคุณสมบัติของนิโคตินเช่นกัน โดยปกติในน้ำลายมีค่าพีเอชระหว่าง 6-8 ที่สภาวะนี้มีนิโคตินรูปโมโนโปรตอนเนทปริมาณมาก การเปลี่ยนแปลงพีเอชภายในช่องปาก ส่งผลต่อระดับนิโคตินที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงชนิดของนิโคติน (Nielsen and Rassing, 2002)



ภาพที่ 3 สัดส่วนของนิโคตินแต่ละชนิด ที่พีเอชต่างๆ (Nair et al., 1997)

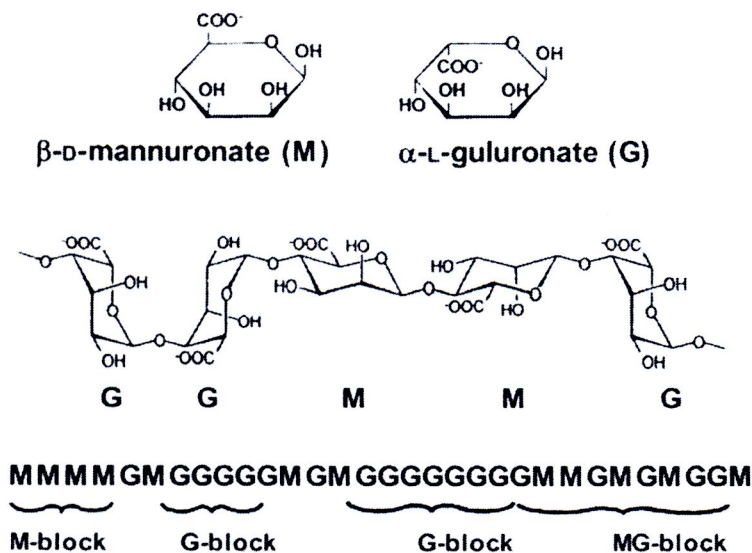
นิโคตินรูปแบบสอิสระสามารถซึมผ่านเยื่อเมือกได้ง่าย แต่เกิดการระเหยและสลายตัวได้ง่าย การนำสารบางชนิดมาคูลับกับนิโคติน ช่วยเพิ่มความคงตัวของนิโคตินได้ เช่น สารกลุ่มไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส (Mihiranyan et al., 2004) นอกจากนี้ยังพบว่า การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต สามารถเพิ่มความคงตัวของนิโคตินได้เช่นกัน (Pongjanyakul et al., 2009)

3. โขเดียมอัลจินต

โฆเดียมอัลจินตเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ที่พบมากในธรรมชาติ โดยเฉพาะในสาหร่ายทะเลสีน้ำตาล จัดอยู่ในกลุ่มพอลิแซ็กคาไรด์ชนิดสายตรง (linear polysaccharides) โครงสร้างของอัลจินตประกอบด้วยกรดยูโรนิก (uronic acids) 2 ชนิด เชื่อมต่อกัน คือ กรดแมนนิวโรนิก (β -D-mannuronic acid, M) และกรดกลููโรนิก (α -L-guluronic acid, G) (ภาพที่ 4) ส่วนที่ประกอบด้วยโมเลกุลของกรดแมนนิวโรนิกเป็นส่วนใหญ่เรียกว่า เอ็มบล็อก (M-block) ส่วนที่ประกอบด้วยโมเลกุลของกรดกลููโรนิกเป็นส่วนใหญ่เรียกว่า จีบบล็อก (G-block) และส่วนที่ประกอบด้วยโมเลกุลของกรดแมนนิวโรนิกและกลููโรนิกในสัดส่วนเท่ากันเรียกว่า เอ็มจีบล็อก (MG-block) ที่สภาวะกรด อัลจินตสามารถเกิดเป็นเจลได้โดยการเกิดพันธะไฮโดรเจน หรืออาจเกิดโดยการเกิดพันธะไอออนิกกับไอออนประจุบวก เช่น แคลเซียม ประจุบวกจะทำหน้าที่เป็นตัวเชื่อมระหว่างสายของ

พอลิเมอร์ สัดส่วนระหว่างโมเลกุลและลำดับการจัดเรียงตัวของกรด 2 ชนิดที่แตกต่างกัน รวมถึงมวลโมเลกุลของอัลจินต เป็นปัจจัยที่มีผลให้คุณสมบัติทางกายภาพแตกต่างกัน เช่น คุณสมบัติการพองตัว การก่อตัวเป็นเจล และการละลาย (Draget, 2000; Holte et al., 2003; Liew et al., 2006)

ประโยชน์ของโซเดียมอัลจินตในทางเภสัชกรรมมีมากมาย เช่น ใช้เป็นสารก่อเจล (gel-forming) สารเพิ่มความคงตัว (stabilizing agent) หรือใช้เป็นสารช่วยในคำรับยาเม็ด เช่น สารยึดเกาะ (binder) และสารช่วยแตกตัว (disintegrants) นอกจากนี้ยังมีการนำมาใช้กับระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยรูปแบบรับประทาน เช่น เตรียมเป็นเมทริกซ์ในรูปแบบยาเม็ดโดยวิธีการตอกโดยตรง (direct compression) เนื่องจากเมื่ออัลจินตสัมผัสน้ำ สามารถก่อตัวเป็นชั้นเจล ทำหน้าที่เป็นสิ่งกั้นการแพร่ของยาได้ คุณสมบัติของอัลจินตที่แตกต่างกัน เช่น ขนาดอนุภาค มวลโมเลกุล ส่วนประกอบทางเคมี ส่งผลต่อลักษณะการปลดปล่อยยาจากระบบนำส่ง (Liew et al., 2006; Sriamornsak et al., 2007)

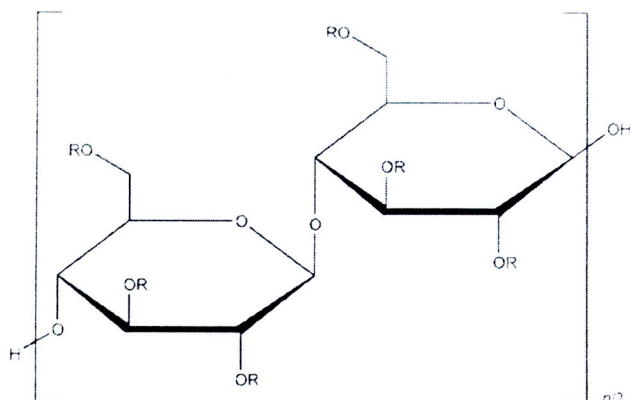


ภาพที่ 4 โครงสร้างของอัลจินต (Draget and Taylor, 2011)

4. ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส

ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC) เป็นโพลิเมอร์ไกลคอลลีเทอร์ของเมทิลเซลลูโลส โครงสร้างแสดงดังภาพที่ 5 หมู่แทนที่ R เช่น $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ หรืออะตอมของไฮโดรเจน ชนิดและปริมาณของหมู่แทนที่ รวมถึงมวลโมเลกุล มีผลต่อคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของสาร และมีผลต่อการพองตัว และการควบคุมการปลดปล่อยยาจากระบบนำส่ง USP จัดกลุ่มของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่มีการแทนที่ต่างกัน โดยใช้ตัวเลข 4 หลักเป็นตัวแทน ตัวเลขสองตำแหน่งแรก แสดงร้อยละของหมู่เมทอกซี ($-\text{OCH}_3$) และตัวเลขสองตำแหน่งหลัง แสดงร้อยละของหมู่ไฮดรอกซีโพรพอกซี ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$) ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสจัดเป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymer) ที่นิยมนำมาใช้สำหรับนำส่งยาในรูปแบบรับประทานชนิดควบคุมการปลดปล่อย เนื่องจากไม่เป็นพิษต่อร่างกาย มีราคาถูก มีคุณสมบัติ

ในการดอกลดที่ต้น นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติด้านการบรรจุยา และเตรียมเป็นระบบนำส่งได้ง่าย โดยที่ขั้นตอนการเตรียมที่แตกต่างกันไม่มีผลกระทบต่อลักษณะการปลดปล่อยยา (Siepmann and Peppas, 2001; Virid et al., 2009)



ภาพที่ 5 โครงสร้างโมเลกุลของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส

เมื่อ R คือ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ หรือ อะตอมของไฮโดรเจน (Siepmann and Peppas, 2001)

5. สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต เกิดจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างนิโคตินกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต โดยการเกิดการแลกเปลี่ยนประจุบวก (cation exchange) การเกิดพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding) การเกิดแรงดึงดูดระหว่างประจุ (electrostatic interaction) และการเกิดการจับกันโดยมีน้ำเป็นตัวเชื่อม (water bridging) ขึ้นอยู่กับพีเอชที่เตรียมสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่สภาวะกลางและสภาวะกรด นิโคตินส่วนมากอยู่ในรูปแตกตัว จึงเกิดอันตรกิริยาโดยการแลกเปลี่ยนประจุบวก ได้อนุภาคที่จับตัวกันหนาแน่นและมีขนาดใหญ่ ส่วนที่สภาวะด่าง พบนิโคตินรูปไม่แตกตัวเกือบทั้งหมด นิโคตินจับกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต โดยการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล อนุภาคที่ได้เกิดการจับกันอย่างหลวมๆ ปริมาณนิโคตินที่ถูกดูดซับบนแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเพิ่มขึ้น เมื่อพีเอชของสภาวะการเตรียมเพิ่มขึ้น ที่สภาวะด่าง แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตสามารถดูดซับนิโคตินได้มากที่สุด ส่วนที่พีเอชต่ำ นิโคตินเกิดการแตกตัว ส่งผลให้แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตดูดซับไฮโดรเนียมไอออนที่เกิดขึ้นไว้ที่ผิว จึงมีตำแหน่งที่ดูดซับนิโคตินได้น้อยลง และจากการที่อนุภาคจับกันอย่างหนาแน่น ทำให้มีพื้นที่ผิวที่สามารถดูดซับนิโคตินได้น้อยลงเช่นกัน (Suksri and Pongjanyakul et al., 2008; Pongjanyakul et al., 2009)

การปลดปล่อยนิโคตินจากสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่ทุกสภาวะการเตรียม ในตัวกลางการละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0 (pH 6.0 phosphate buffer) มีรูปแบบการปลดปล่อยยาใกล้เคียงกัน ในช่วงแรกเกิดการปลดปล่อยอย่างรวดเร็ว จากกระบวนการแลกเปลี่ยนไอออนบวกระหว่างนิโคตินที่ถูกดูดซับบริเวณผิว และไฮเดียมไอออนที่เป็นส่วนประกอบในตัวกลางการละลาย จากนั้นอัตราการปลดปล่อยช้าลง เนื่องจากการแลกเปลี่ยนไอออนเกิดกับนิโคตินที่ถูกดูดซับอยู่ภายในชั้นของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (Pongjanyakul et al., 2009) การปลดปล่อยยาจากสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

เกิดจากกระบวนการแลกเปลี่ยนไอออนบวก เช่นเดียวกับสารประกอบเชิงซ้อนซีเรียม-ไดโอสมεκไทต์ (cerium-diosmectite complex) ที่พบว่า เมื่อสารอยู่ในตัวกลางการละลายที่เป็นน้ำ ไม่เกิดการปลดปล่อยซีเรียมไอออน (cerium ion) แต่การปลดปล่อยเกิดขึ้นเมื่อใช้สารละลายโซเดียมคลอไรด์เป็นตัวกลางการละลาย (Papin-Castela et al., 1999) การเติมเกลือ หรือสารที่มีผลต่อไอออนบวกลงในระบบ สามารถกระตุ้นให้เกิดการแลกเปลี่ยนระหว่างไอออนบวก และเกิดการปลดปล่อยยาจากสารประกอบเชิงซ้อนได้ จากการที่สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต สามารถชะลอการปลดปล่อยยาได้ จึงเหมาะกับการนำมาใช้เป็นแหล่งกักเก็บยาเพื่อนำส่งนิโคตินเข้าสู่ร่างกาย

6. การนำส่งสารผ่านทางเยื่อเมือกกระพุ้งแก้ม

การนำส่งสารผ่านเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มมี 2 เส้นทาง คือ Transcellular Pathway และ Paracellular Pathway เป็นการนำส่งแบบไม่ใช้พลังงาน (passive diffusion) สารสามารถผ่านเยื่อเมือกได้เองทั้ง 2 เส้นทาง แต่มีเส้นทางหลักที่สารสามารถผ่านได้ดี ขึ้นอยู่กับ คุณสมบัติของสารที่เป็นสิ่งกีดขวางการส่งสารผ่านเซลล์ ลักษณะทางเคมี และกายภาพของสารแต่ละชนิด (Shojaei, 1998) รวมถึงชนิดของสารในสภาวะนั้นๆ

ปัจจัยที่มีผลต่อการนำส่งสารผ่านทางเยื่อเมือกกระพุ้งแก้ม ประกอบด้วย

6.1 ความเป็นกรดต่างของสารละลาย

ความเป็นกรดต่างของสารละลายมีผลต่อการดูดซึมสารผ่านเยื่อเมือกกระพุ้งแก้ม เฉพาะกับสารที่แตกตัวแล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการผ่านเยื่อเมือกเท่านั้น สารที่อยู่ในรูปแตกตัว (ionized) มีการซึมผ่านเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มได้น้อยกว่ารูปไม่แตกตัว เช่น สารละลายยาเฟลอร์ไบโปรเฟน (flurbiprofen) ($pK_a = 4.22$) ที่พีเอช 5.5 มีสารที่อยู่ในรูปไม่แตกตัวปริมาณมากกว่าสารละลายที่พีเอช 7.0 จึงถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้มากกว่า การเพิ่มปริมาณสารในรูปไม่แตกตัว โดยปรับความเป็นกรดต่างให้เหมาะสม มีผลให้ความสามารถในการซึมผ่านเยื่อเมือกเพิ่มขึ้น และช่วยลดปริมาณยาที่บรรจุในระบบนำส่งได้ (Sudhakar et al., 2006; Barsuhn et al., 1988; Adrian et al., 2006)

นิโคตินที่อยู่ในสารละลายเกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติได้ เมื่ออยู่ในสภาวะที่มีความเป็นกรดต่างแตกต่างกัน การศึกษาการซึมผ่านเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มของนิโคตินที่อยู่ในสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีค่าพีเอชต่างกัน พบว่า เมื่อพีเอชของสารละลายมากกว่า pK_{a2} ($pK_{a2} = 7.84$) มีนิโคตินในรูปไม่แตกตัวปริมาณมาก การซึมผ่านเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มเกิดขึ้นได้ดี เมื่อค่าพีเอชของสารละลายลดลง ปริมาณนิโคตินรูปไม่แตกตัวลดลง จึงซึมผ่านเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มได้น้อยลง นิโคตินที่อยู่ในรูปไม่แตกตัว มีความสามารถในการซึมผ่านเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มได้ดีที่สุด รองลงมา คือ รูปโมโนโปรตอนเนท และไดโปรตอนเนท ตามลำดับ (Chen et al., 1999)

6.2 ส่วนประกอบในสารละลาย

Nair และคณะ (1997) ศึกษาความสัมพันธ์การแบ่งภาค (partition coefficient) ระหว่างออกทานอล (octanol) กับสารละลายบัฟเฟอร์ (octanol/buffer) และระหว่างเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มกับสารละลายบัฟเฟอร์ (buccal mucosa/buffer) โดยใช้สารละลายบัฟเฟอร์ต่างชนิดกัน คือ แมคคิลเวนบัฟเฟอร์ (mcIlvaine buffer) ที่เป็นสารผสมระหว่างกรดซิตริก (citric acid) กับไดโซเดียมฟอสเฟต (disodium phosphate) (Santi et al., 1991)

และฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer) ผลการศึกษาที่ได้แตกต่างกัน เมื่อใช้แมกนีเซียมบัฟเฟอร์เป็นสารละลาย พบว่า ค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคของนิโคตินแต่ละชนิดไม่ต่างกัน เนื่องจากนิโคตินเกิดปฏิกิริยากับกรดซิตริกที่เป็นส่วนประกอบในสารละลายบัฟเฟอร์ ได้สารผสมที่มีคุณสมบัติชอบไขมัน จึงสามารถแพร่กระจายได้สม่ำเสมอภายในสารอินทรีย์ (organic component) ส่งผลให้ค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคเท่ากันในทุกสภาวะ แสดงให้เห็นว่า ไอออนที่เป็นส่วนประกอบในสารละลายบัฟเฟอร์ มีผลต่อคุณลักษณะการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคติน ส่วนการใช้ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เป็นสารละลาย พบว่า การเปลี่ยนแปลงค่าพีเอชของสารละลาย มีผลต่อการซึมผ่านอย่างชัดเจน เมื่อค่าพีเอชของสารละลายบัฟเฟอร์เพิ่มขึ้น ค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคระหว่างออกทานอลกับสารละลายบัฟเฟอร์ และระหว่างเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มกับสารละลายบัฟเฟอร์เพิ่มขึ้นเช่นกัน

6.3 ความเข้มข้นของสารละลาย

Zorin และคณะ (1999) ศึกษาการซึมผ่านผิวหนังของสารละลายนิโคตินที่มีความเข้มข้นต่างๆ โดยใช้ น้ำเป็นตัวทำละลาย พบว่า ในช่วงความเข้มข้นของนิโคตินต่ำๆ ปริมาณนิโคตินที่ซึมผ่านผิวหนังเพิ่มขึ้น เมื่อความเข้มข้นของนิโคตินในสารละลายเพิ่มขึ้น แต่เมื่อสารละลายมีความเข้มข้นของนิโคตินมากกว่าร้อยละ 50 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก ปริมาณการซึมผ่านผิวหนังของนิโคตินลดลง ตามความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น เมื่อนิโคตินละลายในน้ำ ค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคระหว่างผิวหนังกับน้ำ (skin/vehicle) มีค่าเพิ่มขึ้น เนื่องจากนิโคตินชอบจับกับไขมันที่บริเวณผิวหนังมากกว่า แต่เมื่อความเข้มข้นของนิโคตินเพิ่มขึ้น ภายในสารละลายมีนิโคตินปริมาณมาก นิโคตินมีความชอบพอกันเองมากขึ้น เกิดการดึงดูดกันระหว่างโมเลกุลของนิโคตินในสารละลาย ส่งผลให้ค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคระหว่างผิวหนังกับน้ำ และความสามารถในการแพร่กระจายในเยื่อเมือก (diffusivity) ของนิโคตินลดลง อัตราการซึมผ่านจึงลดลง การศึกษาดังกล่าวเป็นผลที่เกิดขึ้นระหว่างโมเลกุลของนิโคตินภายในส่วนให้ (donor compartment) การซึมผ่านเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มของนิโคตินที่มีความเข้มข้นต่างๆ จึงน่าจะสอดคล้องกับการซึมผ่านผิวหนัง

7. ยาเม็ดเมทริกซ์สำหรับนำส่งทางกระพุ้งแก้ม

ระบบนำส่งยาที่พัฒนาขึ้นเพื่อบริหารทางเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มมีหลายรูปแบบ รูปแบบที่นิยม คือ ยาเม็ดสำหรับติดกระพุ้งแก้ม โดยทั่วไปมีขนาด 1-3 ตารางเซนติเมตร ลักษณะแบนเรียบ ขนาดยาต่อวันที่ใช้ไม่มากกว่า 25 มิลลิกรัม และระยะเวลานำส่งยาทางกระพุ้งแก้มอยู่ในช่วง 4-6 ชั่วโมง (Sudhakar, 2006) คุณสมบัติของยาเม็ดที่ต้องการ คือ รูปร่างและขนาดของยาเม็ดต้องไม่กระทบกับการทำงานของส่วนอื่นๆ ในช่องปาก ทั้งขณะเริ่มการบริหารยาและหลังจากยาเม็ดเกิดการพองตัวแล้ว ยาเม็ดต้องสามารถยึดติดกับเยื่อเมือกที่ตำแหน่งเดิมภายในปากได้ตลอดระยะเวลาการบริหาร แต่ต้องไม่ยึดติดแน่นเกินไป เพื่อให้สามารถนำออกจากร่างกายได้ง่าย ไม่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บ สิ่งที่ต้องคำนึงถึงกรณีที่ต้องการบริหารยาเพื่อให้ออกฤทธิ์ภายในร่างกาย คือ ต้องออกแบบให้ยาเม็ดมีการปลดปล่อยยาในทิศทางเดียวสู่เยื่อเมือก ไม่เกิดการปลดปล่อยออกสู่น้ำลายในช่องปาก และมีการปลดปล่อยแบบควบคุมตลอดระยะเวลาการบริหารยา (Rossi et al., 2005)

ยาเม็ดติดกระพุ้งแก้มแบบเมทริกซ์ ประกอบด้วย ตัวยาสำคัญผสมกับพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติการยึดติดทางชีวภาพ (bioadhesive polymer) มีความสามารถในการพองตัว และควบคุมการปลดปล่อยยา (Rossi et al., 2005) จากคุณสมบัติของตัวยาสำคัญและพอลิเมอร์ มักมีความสามารถในการไหล (flowability) และความสามารถในการดกอัด (compactibility) ต่ำ จึงมีการพัฒนาโดยการเติมสารเพิ่มปริมาณ เพื่อให้การดกอัดทำได้ง่ายขึ้น ช่วยปรับให้ยาเม็ดมีขนาดเหมาะสม และช่วยกลบรสอันไม่พึงประสงค์ของตัวยาสำคัญ สารเพิ่มปริมาณแต่ละชนิดมีคุณสมบัติแตกต่างกัน ส่งผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ จึงควรพิจารณาคุณสมบัติของสารแต่ละชนิดที่เลือกใช้ เพื่อให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติตามต้องการ (Akbari et al., 2004)

ชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์ที่เป็นส่วนประกอบในยาเม็ด มีผลต่อความสามารถในการปลดปล่อยยา และความสามารถในการยึดติดทางชีวภาพ เช่น ยาเม็ดนิโคตินไฮโดรเจนทาร์เตต (nicotine hydrogen tartrate) ที่มีปริมาณไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิด K4M (HPMC K4M) ในสัดส่วนต่างกัน พบว่า คำรับที่มี HPMC K4M ปริมาณมาก มีอัตราการปลดปล่อยยาลดลง แต่ความสามารถในการยึดติดทางชีวภาพ ไม่เปลี่ยนแปลง (Ikinci et al., 2004) เมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการยึดติดทางชีวภาพของพอลิเมอร์ต่างชนิดกัน คือ HPMC K4M HPMC K15M และ Carbopol 934 พบว่า HPMC K4M มีคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกที่เหมาะสมที่สุด เนื่องจากพอลิเมอร์ชนิดอื่นยึดติดกับเยื่อเมือกแน่นมาก ก่อให้เกิดการระคายเคือง (Yamsani et al., 2007) การเลือกใช้พอลิเมอร์ ต้องคำนึงถึงคุณสมบัติของยาเม็ดที่ต้องการ เพื่อเลือกชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์ ให้ได้สัดส่วนที่เหมาะสม ในการใช้เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา และการยึดติดทางชีวภาพ

การปรับสภาวะบริเวณยาเม็ดและเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มให้มีความเป็นด่างมากขึ้น ส่งผลให้สารบางชนิดมีความสามารถในการซึมผ่านเยื่อเมือกได้ดีขึ้น เช่น การเติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (magnesium hydroxide) ลงในคำรับยาเม็ดนิโคตินไฮโดรเจนทาร์เตต (Ikinci et al., 2004) การเติมโซเดียมไบคาร์บอเนต (sodium bicarbonate) ลงในคำรับยาเม็ดคลอร์เฟนิรามีนมาเลอเทต (chlorpheniramine maleate) เป็นต้น เนื่องจากมีผลให้ยาเปลี่ยนแปลงเป็นรูปไม่แตกตัวมากขึ้น จึงมีปริมาณยาที่สามารถซึมผ่านเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มได้เพิ่มขึ้น (Alur et al., 1999)

ปัจจัยที่มีผลต่อการยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดติดกระพุ้งแก้ม เช่น ระยะเวลาที่ยาเม็ดสัมผัสเยื่อเมือก คุณสมบัติของเยื่อเมือก รวมถึงคุณสมบัติของพอลิเมอร์ที่ใช้สำหรับยึดติดทางชีวภาพ เช่น มวล โมเลกุล และความสามารถในการพองตัว เป็นต้น ยาเม็ดต้องสัมผัสกับเยื่อเมือกได้อย่างใกล้ชิดที่สุดเพื่อให้เกิดการยึดติดที่ดีทำได้โดยการออกแรงกดเล็กน้อยลงบนยาเม็ดที่สัมผัสบนผิวเยื่อเมือก ความชื้นของเยื่อเมือกส่งผลให้พอลิเมอร์เกิดการเปื่อย และสามารถพองตัวได้ การคลายตัวของสายพอลิเมอร์ทำให้เกิดการแทรกผ่านระหว่างสายพอลิเมอร์กับเยื่อเมือก เกิดอันตรกิริยาระหว่างกันและเกิดการยึดติดทางชีวภาพเป็นลำดับถัดมา (Duchene et al., 1997)

การนำส่งนิโคตินเข้าสู่ร่างกายผ่านทางเยื่อเมือกกระพุ้งแก้ม มีสิ่งที่จะต้องคำนึงถึงคือ ต้องปรับสภาวะให้นิโคตินในรูปไม่แตกตัวปริมาณมาก เพื่อให้สามารถซึมผ่านเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มได้มากที่สุด ยาเม็ดเมทริกซ์ต้องมีคุณสมบัติการยึดติดที่ดี และควบคุมการปลดปล่อยยาได้ การเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์สำหรับนำส่งนิโคติน มีหลายปัจจัยที่ต้องคำนึงถึง ทั้งชนิดของพอลิเมอร์ และส่วนประกอบอื่นในคำรับ เช่น เกลือ หรือ สารที่มีคุณสมบัติเป็นกรดหรือด่าง เป็นต้น ดังนั้น การศึกษาเพื่อพัฒนายาเม็ดเมทริกซ์สำหรับนำส่งทางกระพุ้งแก้ม จึงจำเป็นต้องศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ เช่น ความหนา ความแข็ง ความสามารถในการปลดปล่อยยา ความสามารถในการซึมผ่านเยื่อเมือก และความสามารถในการยึดติดทางชีวภาพ

8. การศึกษากลไกการปลดปล่อยยา

โมเดลทางคณิตศาสตร์ที่นิยมใช้ในการศึกษารูปแบบการปลดปล่อยยาของยาเม็ดเมทริกซ์ ประกอบด้วย

8.1 Zero-order kinetics (Costa and Lobo, 2001)

เป็นรูปแบบการปลดปล่อยยาในอุดมคติ เนื่องจากต้องการให้มีการออกฤทธิ์ที่ยาวนาน (prolonged action) การปลดปล่อยยาเกิดขึ้นด้วยอัตราเร็วคงที่ตลอดเวลา ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยากับเวลาแสดงเป็นสมการได้ ดังนี้

$$Q = K_0t \tag{1}$$

เมื่อ	Q	คือ ปริมาณยา ณ เวลานั้นๆ
	K ₀	คือ อัตราการปลดปล่อยอันดับศูนย์ (zero order release rate)
	t	คือ เวลา

8.2 Higuchi model (Higuchi, 1963)

Higuchi ได้พัฒนารูปแบบทฤษฎี เพื่อศึกษาการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ที่มีอนุภาคของยากระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณที่ปลดปล่อยกับรากที่สองของเวลา แสดงดังสมการ

$$Q = \sqrt{D(2C - C_s)C_s t}$$

เมื่อ	Q	คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อย ณ เวลา t ต่อหน่วยพื้นที่
	D	คือ ค่าคงที่การแพร่ของยาในเมทริกซ์ (diffusion constant)
	C	คือ ความเข้มข้นเริ่มต้นของยา
	C _s	คือ การละลายของยาในเมทริกซ์

หรืออาจเขียนใหม่ในอีกรูปแบบ คือ

$$Q = K_H t^{1/2} \tag{2}$$

เมื่อ	K _H	คือ อัตราการปลดปล่อยยาแบบฮิกูชิ
-------	----------------	---------------------------------

สมการดังกล่าวสามารถอธิบายได้ว่า การปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์เกิดขึ้นโดยกระบวนการแพร่ และปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากเมทริกซ์มีความสัมพันธ์กับรากที่สองของเวลา

8.3 Korsmeyer-Peppas model (Siepmann and Siepmann, 2008)

เป็นโมเดลทางคณิตศาสตร์ที่นิยมใช้ในการอธิบายการปลดปล่อยยา เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Power law
ความสัมพันธ์แสดงดังสมการ

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n$$



- เมื่อ M_t คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลาใดๆ (t)
- M_∞ คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลานันต์ (∞)
- K คือ ค่าคงที่
- n คือ release exponent ที่บอกกลไกการปลดปล่อยยา

หรืออาจเขียนใหม่ในอีกรูปแบบ คือ

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = n \log t + \log K \dots\dots\dots (3)$$



จากสมการ เมื่อแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง $\log M_t/M_\infty$ และ $\log t$ จะได้เป็นกราฟเส้นตรง ค่า n ได้
จากค่าความชันของกราฟ จากนั้นนำค่า n ที่ได้ มาอธิบายลักษณะการปลดปล่อยยา รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 1
ซึ่งค่า n จะขึ้นอยู่กับรูปทรงเรขาคณิตของระบบนำส่ง โดยทั่วไปเมื่อค่า n เท่ากับ 0.5 แสดงว่า กลไกการ
ปลดปล่อยยาเกิดจากการแพร่ (Fickian diffusion) หากค่า n อยู่ระหว่าง 0.5 และ 1.0 การปลดปล่อยยาเป็นผลจาก
จากการแพร่ของยา ร่วมกับการพองตัวของพอลิเมอร์ และเมื่อ n มีค่ามากกว่า 1.0 แสดงว่า การปลดปล่อยยา
ควบคุมโดยการพองตัวและการกร่อนของพอลิเมอร์ การปลดปล่อยที่เกิดขึ้นใกล้เคียงการปลดปล่อยอันดับศูนย์
(zero-order kinetics)

ตารางที่ 1 ค่า Release exponent (n) จากสมการ Power law และกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบนำส่งยา
ที่ควบคุมโดยพอลิเมอร์ ที่มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกัน (Costa and Lobo, 2001; Siepmann and
Siepmann, 2008)

แผ่นฟิล์มบาง	ค่า Release exponent (n)		กลไกการปลดปล่อยยา
	ทรงกระบอก	ทรงกลม	
0.5	0.45	0.43	Fickian diffusion
0.5 < n < 1.0	0.45 < n < 0.89	0.43 < n < 0.85	Anomalous transport
1.0	0.89	0.85	Case-II transport
			(polymer swelling and erosion)