

บทที่ 4

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

1. คุณสมบัติของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

1.1 ขนาดอนุภาค

ขนาดอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอช 4 7 และ 9 ที่กระจายในน้ำ เท่ากับ 109.24 ± 2.26 101.83 ± 2.61 และ 94.03 ± 1.28 ไมครอน ตามลำดับ ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่าอนุภาคของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่กระจายในน้ำ (5.27 ± 0.41 ไมครอน) แสดงว่าสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่ทุกสภาวะการเตรียม ไม่สามารถกระจายตัวในน้ำได้ เป็นผลจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างนิโคตินกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต โดยการเกิดการแลกเปลี่ยนประจุบวก (cation exchange) พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding) และการจับกันโดยมีน้ำเป็นตัวเชื่อม (water bridging) ขึ้นอยู่กับพีเอชที่ทำการเตรียมสารประกอบเชิงซ้อน จากการที่สารประกอบเชิงซ้อนไม่สามารถกระจายตัวในน้ำได้ ทำให้อนุภาคสารประกอบเชิงซ้อนนี้สามารถควบคุมการปลดปล่อยนิโคติน และทำหน้าที่เป็นแหล่งกักเก็บยาได้ (Pongjanyakul et al., 2009)

1.2 ปริมาณนิโคตินที่ถูกดูดซับโดยแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

หาปริมาณนิโคตินที่ถูกดูดซับ โดยการนำสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอช 4 7 และ 9 มาสกัดด้วยกรดไฮโดรคลอริก วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายตัวอย่าง คำนวณหาปริมาณนิโคตินจากกราฟมาตรฐาน แสดงดังตารางที่ 7 พบว่า ปริมาณนิโคตินที่ถูกดูดซับบนแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเพิ่มขึ้น เมื่อพีเอชของสภาวะการเตรียมเพิ่มขึ้น ที่พีเอช 9 แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตดูดซับนิโคตินได้ปริมาณมากที่สุด ส่วนที่พีเอชต่ำ นิโคตินอยู่ในรูปโปรตอนเนทปริมาณมาก แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเกิดการดูดซับไฮโดรเนียมไอออนที่เกิดขึ้นไว้ที่ผิว ส่งผลให้ค่าชีตาโพเทนเชียลบริเวณผิวของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตลดลงมาก และอนุภาคของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเกิดการรวมกลุ่มกันหนาแน่น ส่งผลให้มีตำแหน่งที่สามารถดูดซับนิโคตินได้น้อยลง (Pongjanyakul et al., 2009; Benna et al.,1999)

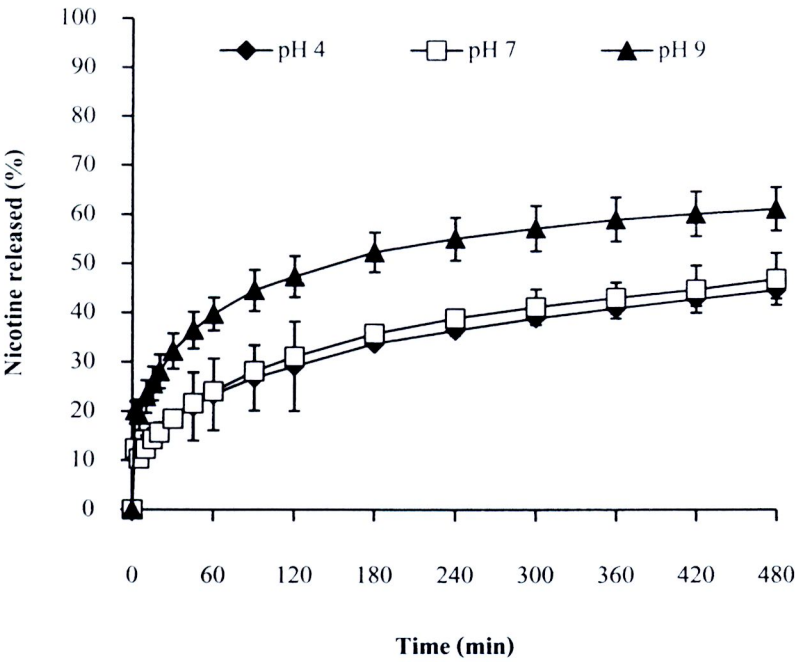
ตารางที่ 7 ปริมาณนิโคตินในสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ

พีเอช	ปริมาณนิโคตินที่ถูกดูดซับ (%w/w)
4	9.50 ± 0.03
7	12.21 ± 0.02
9	13.17 ± 0.04

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

1.3 การปลดปล่อยนิโคตินจากสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

ผลการศึกษาการปลดปล่อยนิโคตินจากสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอชต่างกัน ในตัวกลางการละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0 แสดงดังภาพที่ 7 พบว่า การปลดปล่อยนิโคตินจากอนุภาคสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่ทุกสภาวะการเตรียม มีรูปแบบการปลดปล่อยคล้ายกัน สารประกอบเชิงซ้อนปลดปล่อยยาออกมาเท่ากับร้อยละ 12-20 หลังสัมผัสตัวกลางการละลายเพียง 2 นาที ปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 9 มากกว่าปริมาณที่ปลดปล่อยจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 4 และ 7 ที่เวลา 480 นาที สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปลดปล่อยนิโคตินออกมามากที่สุดเท่ากับร้อยละ 62 รองลงมาคือที่พีเอช 7 และพีเอช 4 ปลดปล่อยยาออกมาเท่ากับร้อยละ 47 และ 45 ตามลำดับ เมื่อหาอัตราการปลดปล่อยยาจากสารประกอบเชิงซ้อนจากสมการ Higuchi พบว่า ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการปลดปล่อยนิโคตินกับรากที่สองของเวลาเป็นเส้นตรง ด้วยค่า R^2 มากกว่า 0.99 การปลดปล่อยยาในช่วงแรกเกิดได้เร็ว จากกระบวนการแลกเปลี่ยนไอออนบวกระหว่างนิโคตินที่ถูกดูดซับบริเวณผิว และโซเดียมไอออนที่เป็นส่วนประกอบในตัวกลางการละลาย จากนั้นอัตราการปลดปล่อยยาช้าลง จากการแลกเปลี่ยนไอออนกับนิโคตินที่ถูกดูดซับภายในชั้นของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (intraparticle diffusion process) (Pongjanyakul et al., 2009) อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากสารประกอบเชิงซ้อนเพิ่มขึ้น เมื่อพีเอชของสภาวะการเตรียมเพิ่มขึ้น อัตราการปลดปล่อยยาจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 9 มีค่ามากที่สุดเท่ากับ $3.54 \pm 0.08 \text{ \% min}^{-0.5}$ (ตารางที่ 8) เป็นผลจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 9 มีปริมาณนิโคตินที่ถูกดูดซับบนแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตมากที่สุดที่สภาวะนี้นิโคตินส่วนมากอยู่ในรูปไม่แตกตัว เกิดการจับกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตด้วยพันธะไฮโดรเจนและอนุภาคมีการจับกันหลวมๆ จึงปลดปล่อยนิโคตินได้ดีกว่าสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 4 และ 7 ที่นิโคตินและแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตจับกันด้วยพันธะที่แข็งแรงกว่า อนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนมีขนาดใหญ่ ส่งผลต่อการแพร่ของสารระหว่างอนุภาคกับตัวกลางการละลายเพื่อปลดปล่อยยา เนื่องจากการปลดปล่อยยาจากสารประกอบเชิงซ้อน เกิดขึ้นโดยกลไกแบบควบคุมโดยการแพร่ของอนุภาค (particle diffusion-controlled mechanism) (Aguzzi et al., 2007; Pongjanyakul et al., 2009; Suksri and Pongjanyakul, 2008)



ภาพที่ 7 การปลดปล่อยยาจากสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ แต่ค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 8 อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ คำนวณโดยใช้สมการ Higuchi

พีเอช	K_H (% min ^{-0.5})	R^2
4	1.84 ± 0.10	0.993
7	2.22 ± 0.06	0.993
9	3.54 ± 0.08	0.991

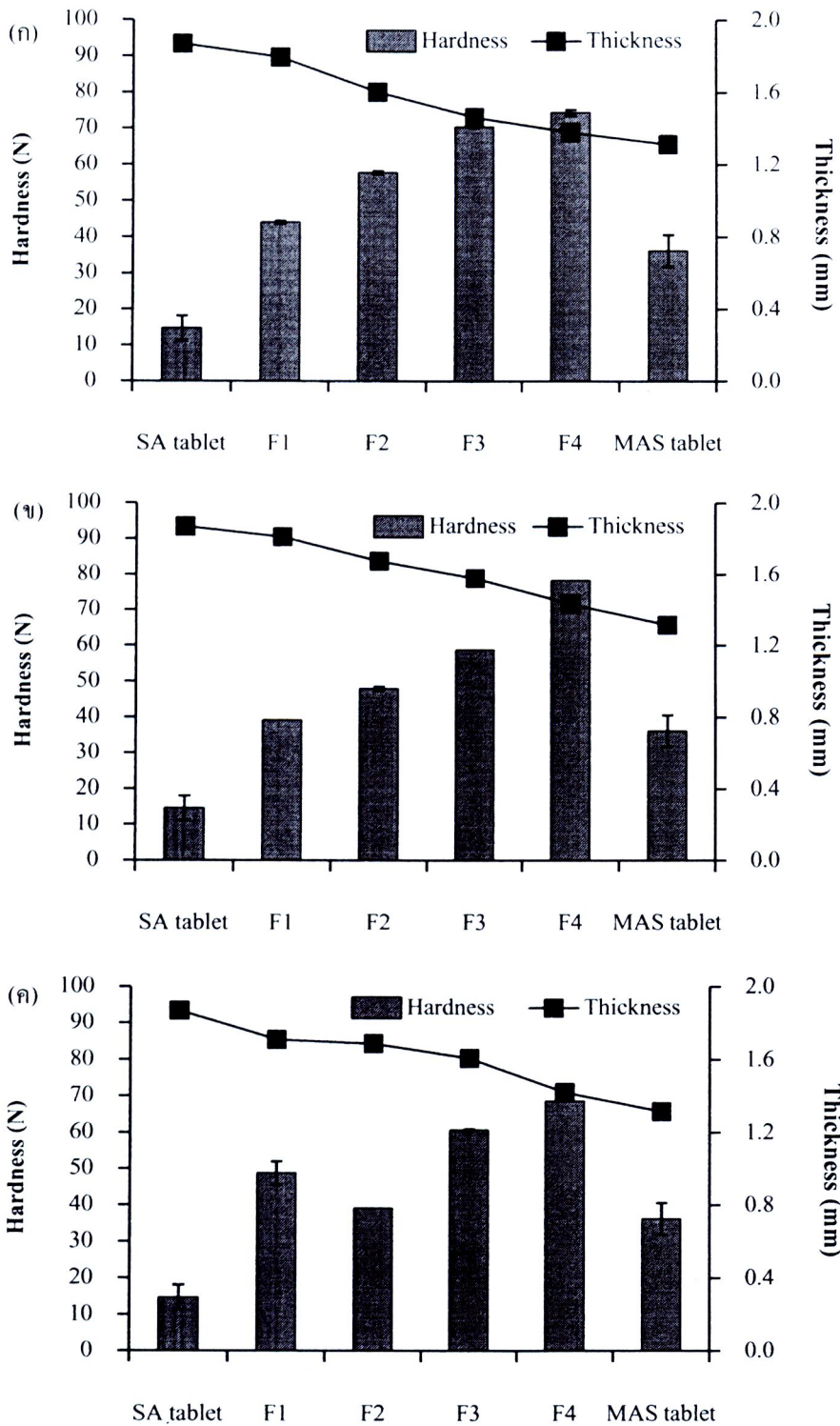
แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

2. ยามีดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเตบรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต

2.1 ความหนาและความแข็งของยามีดเมทริกซ์

ยามีดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเตแต่ละตำรับ มีปริมาณสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต และ โซเดียมอัลจินเตแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับปริมาณนิโคติน ยามีดเมทริกซ์ที่ทำการศึกษาแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ตามพีเอชที่เตรียมสารประกอบเชิงซ้อน คือ พีเอช 4 7 และ 9 แต่ละกลุ่มแบ่งออกเป็นกลุ่มละ 4 ตำรับที่มีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน เปรียบเทียบความหนาและความแข็งของยามีดเมทริกซ์กับยามีดที่เตรียมจากโซเดียมอัลจินเตเพียงอย่างเดียว และยามีดที่เตรียมจากแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเพียงอย่างเดียว

ผลการศึกษาความแข็งและความหนาของยามีดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเตบรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 4 แสดงดังภาพที่ 8 ก พบว่า ความแข็งของยามีดเมทริกซ์เพิ่มขึ้น และความหนาของยามีดเมทริกซ์ลดลง เมื่อปริมาณสารประกอบเชิงซ้อนในตำรับเพิ่มขึ้น ยามีดเมทริกซ์ตำรับ F4 ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเพียงอย่างเดียว มีความแข็งมากที่สุด เท่ากับ 74.48 ± 0.82 นิวตัน และมีความหนาน้อยที่สุดเท่ากับ 1.38 ± 0.02 มิลลิเมตร แสดงให้เห็นว่า สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต มีความสามารถในการดกอัดที่ดี ยามีดเมทริกซ์ทุกตำรับ มีความแข็งมากกว่ายามีดที่เตรียมจากโซเดียมอัลจินเตเพียงอย่างเดียว และยามีดที่เตรียมจากแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเพียงอย่างเดียว ที่มีความแข็งเท่ากับ 14.70 ± 3.46 และ 36.26 ± 4.38 นิวตัน ตามลำดับ ผลการประเมินยามีดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเตบรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 7 และ 9 สอดคล้องกัน คือ ยามีดเมทริกซ์ตำรับ F4 มีความแข็งมากที่สุดเท่ากับ 78.40 ± 0.01 นิวตัน และ 68.60 ± 0.01 นิวตัน และมีความหนาน้อยที่สุดเท่ากับ 1.43 ± 0.02 มิลลิเมตร และ 1.42 ± 0.01 มิลลิเมตร ตามลำดับ (ภาพที่ 8 ข และ 8 ค)



ภาพที่ 8 ความหนาและความแข็งของยาเม็ดเคมีทริกซ์โซเดียมอัลจินตบรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 4 (ก) พีเอช 7 (ข) และ พีเอช 9 (ค) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

2.2 การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินตทั้งเม็ด

ศึกษาการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ในตัวกลางการละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0 เปรียบเทียบผลของพีเอชที่เตรียมสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต และผลของปริมาณนิโคตินในตำรับ

2.2.1 ผลของพีเอชที่เตรียมสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต

การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินต ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอชต่างกัน คือ พีเอช 4 7 และ 9 แสดงดังภาพที่ 9 ยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F1 ที่มีปริมาณนิโคติน 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอชต่างกัน มีค่า release exponent (n) จากสมการ Power law อยู่ระหว่าง 0.5 และ 1.0 ทุกตำรับ (ตารางที่ 9) แสดงว่า การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยาและการพองตัวของพอลิเมอร์ (anomalous transport) ยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F2 และ F3 ที่มีปริมาณนิโคติน 10 และ 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ตามลำดับ มีค่า n ใกล้เคียง 1.0 มากขึ้น แสดงว่า การปลดปล่อยนิโคตินเกิดผ่านกลไกการพองตัวร่วมกับการกร่อนของพอลิเมอร์ (case-II transport) เป็นหลัก เนื่องจากตำรับที่มีนิโคตินปริมาณมากขึ้น ต้องใช้สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเพิ่มขึ้น ปริมาณโซเดียมอัลจินตจึงลดลง ส่งผลต่อกลไกการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่ทุกสภาวะการเตรียมการคำนวณหาอัตราการปลดปล่อยนิโคตินเหมาะกับสมการ Zero-order ($R^2 > 0.99$) (ตารางที่ 10) อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีปริมาณนิโคตินเท่ากัน แต่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอชต่างกัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) แสดงว่า พีเอชที่เตรียมสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีโซเดียมอัลจินตเป็นส่วนประกอบ

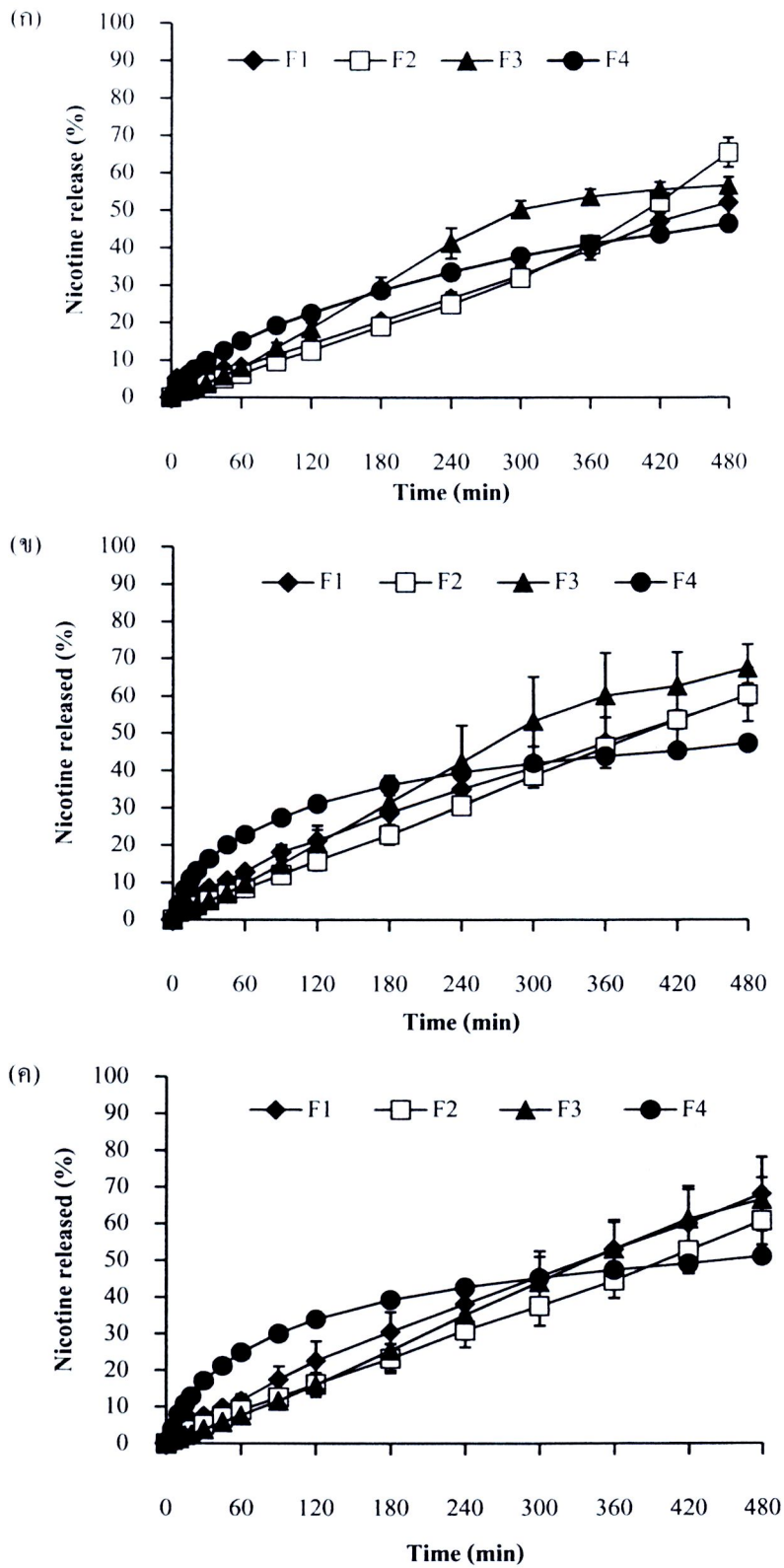
สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอชต่างกัน มีปริมาณนิโคตินที่ดูดซับได้แตกต่างกัน เมื่อนำมาเตรียมยาเม็ดตำรับ F4 ที่มีสารประกอบเชิงซ้อนเพียงอย่างเดียว ทำให้ปริมาณนิโคตินต่อเม็ดแตกต่างกัน ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 4.7 และ 9 มีปริมาณนิโคตินเท่ากับ 19.24 และ 26 มิลลิกรัมต่อเม็ด ตามลำดับ ค่า release exponent (n) ของการปลดปล่อยยาจากสมการ Power law (ตารางที่ 9) มีค่าใกล้เคียง 0.5 แสดงว่าการปลดปล่อยยาเกิดผ่านกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) อัตราการปลดปล่อยยาเหมาะสมกับสมการ Higuchi ($R^2 > 0.99$) พบว่า เมื่อพีเอชที่เตรียมสารประกอบเชิงซ้อนเพิ่มขึ้น อัตราการปลดปล่อยนิโคตินเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 9 มีอัตราการปลดปล่อยยาสูงสุดเท่ากับ $3.45 \pm 0.22 \% \text{ min}^{-0.5}$ เนื่องจากมีปริมาณนิโคตินในตำรับมากที่สุด (ตารางที่ 10) ที่พีเอช 9 แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตดูดซับนิโคตินโดยการเกิดพันธะไฮโดรเจน เกิดเป็นอนุภาคที่จับกันหลวมๆ แตกต่างกับสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 4 และ 7 ที่นิโคตินถูกดูดซับบนแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตโดยการเกิดแรงดึงดูดระหว่างประจุ (electrostatic force) และการแลกเปลี่ยนไอออนบวก (cation exchange) ได้อนุภาคที่จับตัวกันหนาแน่น และมีความหนาแน่นมากกว่าสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 9 เมื่อสัมผัสกับตัวกลางการละลาย สารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 9 จึงเกิดการปลดปล่อยนิโคตินได้เร็วกว่า (Suksri and Pongjanyakul et al., 2008)

2.2.2 ผลของปริมาณนิโคตินในตำรับ

การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเตบรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 4 แสดงดังภาพที่ 9 ก ที่เวลา 480 นาที ยาเม็ดเมทริกซ์ทุกตำรับปลดปล่อยนิโคตินออกมาร้อยละ 47-66 เมื่อพิจารณาค่า release exponent (n) จากสมการ Power law (ตารางที่ 9) พบว่า ค่า n มากขึ้น เมื่อปริมาณโซเดียมอัลจินเตในตำรับลดลง ค่า release exponent (n) ของยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F1 มีค่าระหว่าง 0.5 และ 1.0 แสดงว่าการปลดปล่อยนิโคตินเกิดผ่านกลไกการแพร่ของยาร่วมกับการพองตัวของพอลิเมอร์ (anomalous transport) ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F2 และ F3 มีค่า n ใกล้เคียง 1.0 แสดงว่าการปลดปล่อยนิโคตินเกิดผ่านกลไกการพองตัวร่วมกับการกร่อนของพอลิเมอร์ (case-II transport) การคำนวณหาอัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F1 F2 และ F3 พบว่าเหมาะสมกับสมการ Zero-order ($R^2 > 0.99$) อัตราการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์สูงขึ้น เมื่อปริมาณนิโคตินในตำรับเพิ่มขึ้น อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F3 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) และมีค่ามากที่สุดเท่ากับ $0.17 \pm 0.01 \% \text{ min}^{-1}$ (ตารางที่ 10) ยาเม็ดตำรับที่มีนิโคตินมาก ต้องใช้สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตปริมาณมากขึ้น โซเดียมอัลจินเตในตำรับจึงลดลง ส่งผลต่อการก่อตัวเป็นชั้นเจลของพอลิเมอร์ และมีผลต่อกลไกการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ ยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีปริมาณพอลิเมอร์มาก มีอัตราการปลดปล่อยช้าเนื่องจากเกิดชั้นเจลที่หนาและมีความหนืดมาก มีผลต่อการแพร่ของตัวกลางการละลายเข้าสู่ภายในยาเม็ด (Liew et al., 2006) การแลกเปลี่ยนระหว่างไอออนบวกในตัวกลางการละลายกับนิโคตินที่ถูกดูดซับบนแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต เพื่อปลดปล่อยยาจึงเกิดได้น้อยลง

ยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F4 มีค่า release exponent (n) ที่ได้จากการสมการ Power law (ตารางที่ 9) ใกล้เคียง 0.5 แสดงว่าการปลดปล่อยยาเกิดผ่านกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) ดังนั้น การคำนวณหาอัตราการปลดปล่อยยาได้ใช้สมการ Higuchi อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F4 เท่ากับ $2.28 \pm 0.06 \% \text{ min}^{-0.5}$ ด้วยค่า R^2 มากกว่า 0.99 (ตารางที่ 10) การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์นี้ เกิดเมื่อยาเม็ดสัมผัสตัวกลางการละลาย ตัวกลางแพร่เข้าสู่ยาเม็ด เกิดการแลกเปลี่ยนไอออนบวกระหว่างโซเดียมไอออนกับนิโคตินที่ถูกดูดซับบนแมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกต และปลดปล่อยนิโคตินออกมา อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ สูงกว่าอัตราการปลดปล่อยจากอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตที่มีค่าเท่ากับ $1.84 \pm 0.10 \% \text{ min}^{-0.5}$

สำหรับการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเตบรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 7 และ 9 ที่มีปริมาณนิโคตินต่างกัน เป็นไปในทางเดียวกันกับยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 4 (ภาพที่ 9 ข และ 9 ค ตามลำดับ) ยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F1 F2 และ F3 มีค่า release exponent (n) มากขึ้น เมื่อปริมาณโซเดียมอัลจินเตลดลง การคำนวณหาอัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์เหมาะกับสมการ Zero-order ($R^2 > 0.99$) ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F4 มีค่า release exponent (n) ใกล้เคียง 0.5 และการคำนวณหาอัตราการปลดปล่อยยาเหมาะกับสมการ Higuchi ด้วยค่า R^2 มากกว่า 0.99 เช่นกัน (ตารางที่ 9 และ 10)



ภาพที่ 9 รูปแบบการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์โพลิเมอร์อัลจินเตดรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 4 (ก) พีเอช 7 (ข) และพีเอช 9 (ค) ที่มีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 9 พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โพลีเอทิลีน
บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณ
นิโคตินแตกต่างกัน

พีเอช	ปริมาณนิโคติน (มิลลิกรัมต่อเม็ด)	$k \times 10^3 (min^{-n})$	R^2	n
4	5	2.88 ± 1.21	0.991	0.85 ± 0.09
	10	1.02 ± 0.07	0.990	1.02 ± 0.01
	15	0.93 ± 0.35	0.997	1.01 ± 0.06
	19	13.13 ± 1.13	0.997	0.59 ± 0.02
7	5	9.30 ± 2.49	0.994	0.67 ± 0.06
	10	3.20 ± 0.30	0.989	0.83 ± 0.11
	15	2.57 ± 0.75	0.992	0.92 ± 0.04
	24	34.03 ± 1.14	0.993	0.46 ± 0.01
9	5	5.49 ± 0.15	0.992	0.77 ± 0.03
	10	2.87 ± 0.29	0.997	0.85 ± 0.04
	15	1.26 ± 0.16	0.995	1.02 ± 0.04
	26	22.51 ± 1.60	0.991	0.58 ± 0.01

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 10 อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากสมการ Zero-order และ Higuchi ของขานี้ดเมทริกซ์โซเดียม อัลจินเตบรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน

พีเอช	ปริมาณนิโคติน (มิลลิกรัมต่อเม็ด)	Zero-order		Higuchi model	
		K_0 (% min ⁻¹)	R^2	K_H (% min ^{-0.5})	R^2
4	5	0.10 ± 0.01	0.995	2.40 ± 0.22	0.940
	10	0.11 ± 0.01	0.994	2.51 ± 0.06	0.914
	15	0.17 ± 0.01	0.995	2.40 ± 0.22	0.933
	19	0.09 ± 0.01	0.950	2.28 ± 0.06	0.999
7	5	0.12 ± 0.02	0.994	2.83 ± 0.43	0.980
	10	0.12 ± 0.01	0.998	2.92 ± 0.15	0.952
	15	0.17 ± 0.04	0.980	3.55 ± 0.76	0.949
	24	13.15 ± 0.30	0.923	3.04 ± 0.07	0.990
9	5	0.14 ± 0.02	0.996	3.25 ± 0.52	0.972
	10	0.12 ± 0.01	0.999	2.90 ± 0.36	0.957
	15	0.15 ± 0.02	0.999	3.42 ± 0.47	0.953
	26	0.25 ± 0.02	0.935	3.45 ± 0.22	0.994

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

2.3 การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเตบรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตต

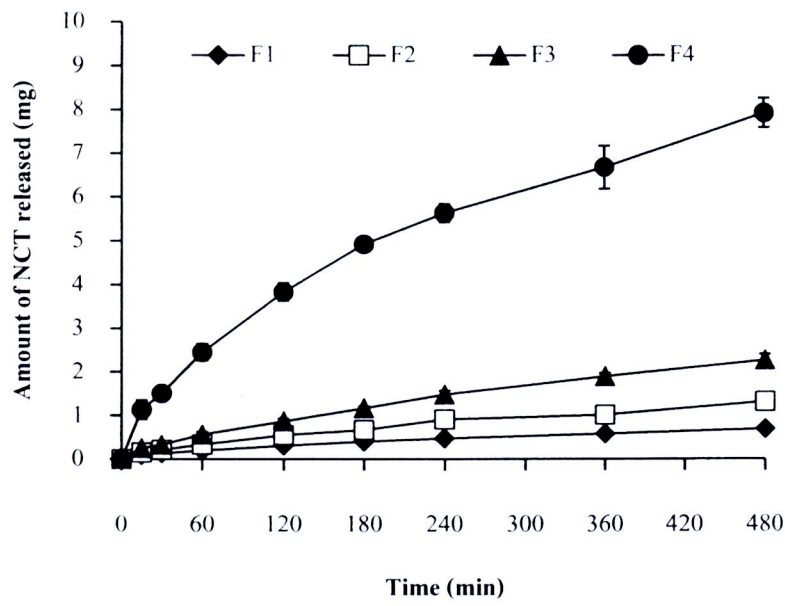
การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตต ทำการศึกษาเพื่อทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์เพียงด้านเดียว (unidirectional release) ในสถานะที่เหมือนการนำยาเม็ดเมทริกซ์ไปใช้งานจริง เนื่องจากบริหารยาโดยติดยาเม็ดเมทริกซ์ไว้ที่กระพุ้งแก้ม ให้ด้วยสำคัญซึมผ่านเข้าสู่กระพุ้งแก้มในทิศทางเดียว เลือกใช้เมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน เป็นเยื่อกั้น ตัวกลางในส่วนรับ (receptor medium) คือ สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0 และเติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0 ปริมาตร 2 มิลลิลิตร ลงในส่วนให้ (donor compartment) เพื่อเลียนแบบบรรยากาศในช่องปากของมนุษย์ ศึกษาเปรียบเทียบการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์บรจุสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคตินต่างกัน และเปรียบเทียบระหว่างยาเม็ดเมทริกซ์ที่บรจุสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอชต่างกัน ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ดเท่ากัน

การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเตบรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ทุกตัวรับ แสดงดังภาพที่ 10 ที่เวลา 480 นาที ยาเม็ดเมทริกซ์ตัวรับ F4 มีนิโคตินผ่านเมมเบรนได้ปริมาณมากที่สุดเท่ากับ 7.93 ± 0.33 มิลลิกรัม ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ตัวรับ F1 F2 และ F3 มีปริมาณนิโคตินที่ผ่านเมมเบรนเท่ากับ 0.69 ± 0.04 1.32 ± 0.10 และ 2.27 ± 0.13 มิลลิกรัม ตามลำดับ ปริมาณนิโคตินที่ผ่านเมมเบรนเพิ่มขึ้น เมื่อปริมาณนิโคตินในยาเม็ดเมทริกซ์เพิ่มขึ้น ค่า release exponent (n) จากสมการ Power law มีค่าใกล้เคียง 0.5 ทุกตัวรับ (ตารางที่ 11) แสดงว่าการปลดปล่อยยาควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) การคำนวณหาอัตราการปลดปล่อยยาโดยใช้สมการ Higuchi และ Zero-order (ตารางที่ 12) พบว่า การใช้สมการ Higuchi ให้ค่า R^2 ที่ดีกว่าสมการ Zero-order แสดงให้เห็นว่า การปลดปล่อยยาควบคุมโดยยาเม็ดเมทริกซ์มากกว่าเมมเบรน เมื่อปริมาณนิโคตินในตัวรับเพิ่มขึ้น อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ยาเม็ดเมทริกซ์ตัวรับ F4 ที่ไม่มีพอลิเมอร์เป็นส่วนประกอบ มีอัตราการปลดปล่อยยาสูงสุด รองลงมาคือ ตัวรับ F3 F2 และ F1 ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตต คือ ปริมาณนิโคติน และปริมาณพอลิเมอร์ในตัวรับ

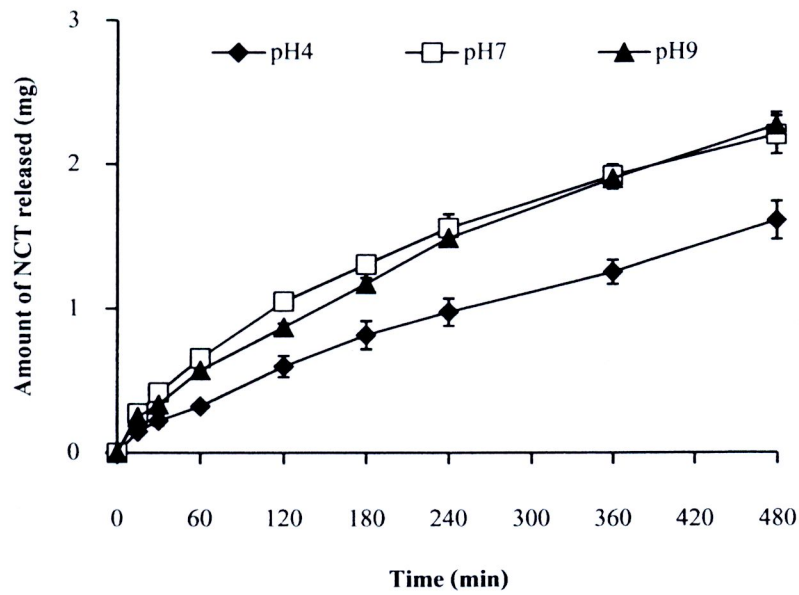
การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์บรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอชต่างกัน (ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด) แสดงดังภาพที่ 11 ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 4 มีนิโคตินผ่านเมมเบรนปริมาณน้อยที่สุดเท่ากับ 1.61 ± 0.13 มิลลิกรัม ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 7 และ 9 มีนิโคตินผ่านเมมเบรนได้ปริมาณใกล้เคียงกันเท่ากับ 2.20 ± 0.09 และ 2.27 ± 0.13 มิลลิกรัม ตามลำดับ การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ทุกตัวรับ ควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) เห็นได้จากค่า release exponent (n) จากสมการ Power law ที่มีค่าใกล้เคียง 0.5 (ตารางที่ 11) อัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตตที่คำนวณจากสมการ Higuchi ($R^2 > 0.98$) ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 4 มีค่าน้อยที่สุดเท่ากับ $77.15 \pm 6.58 \mu\text{g min}^{-0.5}$ ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 7 และ 9 อัตราการปลดปล่อยยาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) (ตารางที่ 12) เนื่องจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 4 มีนิโคตินที่ถูกดูดซับ โดยแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตมีปริมาณน้อยที่สุด

และเกิดการจับกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตโดยการเกิดแรงดึงดูดระหว่างประจุ (electrostatic force) และการแลกเปลี่ยนไอออนบวก (cation exchange) ได้อนุภาคที่มีการจับตัวกันหนาแน่น และมีขนาดใหญ่ จึงส่งผลต่อการปลดปล่อยยาที่อาศัยการแพร่ของไอออนระหว่างอนุภาคกับตัวกลางการละลาย (Suksri and Pongjanyakul, 2008; Pongjanyakul et al., 2009; Conaghey et al., 1998)

การปลดปล่อยนิโคตินเพียงด้านเดียวผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตด มีรูปแบบแตกต่างจากการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ด เมื่อเปรียบเทียบค่า release exponent (n) จากสมการ Power law ของยาเม็ดตำรับ F1 F2 และ F3 (ภาพที่ 12) จะเห็นว่า ค่า n ที่ได้จากการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนมีค่าลดลงใกล้เคียง 0.5 การปลดปล่อยยาควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) แตกต่างจากการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ดที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโดยการพองตัวและการกร่อนของพอลิเมอร์ (case-II transport) เป็นผลจากสภาวะที่ทำการศึกษามีผลต่อความสามารถในการพองตัวและคลายตัวของสายพอลิเมอร์ กรณีการศึกษาการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ด ยาเม็ดมีโอกาสดั้มผัสตัวกลางการละลายปริมาณมาก เกิดการพองตัวและคลายตัวของสายพอลิเมอร์ และเสียสภาพความเป็นเจล ส่วนการศึกษาการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตด ยาเม็ดเมทริกซ์สัมผัสตัวกลางการละลายในปริมาณจำกัด และมีการปลดปล่อยยาเพียงด้านเดียว พอลิเมอร์เกิดการพองตัว แต่ไม่เกิดการกร่อนออกจากยาเม็ด ยาเม็ดเมทริกซ์หลังการศึกษาการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรน เกิดชั้นเจลหนาบริเวณรอบยาเม็ด ส่งผลต่อความสามารถในการปลดปล่อยยา ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F4 ที่ไม่มีโซเดียมอัลจิเนต พบว่า ค่า release exponent (n) จากสมการ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรน และการปลดปล่อยจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ด มีค่าใกล้เคียง 0.5 แสดงว่าการปลดปล่อยควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) เนื่องจากไม่มีพอลิเมอร์เป็นส่วนประกอบ ปริมาณตัวกลางการละลายมีผลต่อความสามารถในการแลกเปลี่ยนไอออนบวกระหว่างตัวกลางการละลายและสารประกอบเชิงซ้อน เพื่อปลดปล่อยนิโคตินเท่านั้น ปัจจัยที่มีผลต่อกลไกการปลดปล่อยยา คือ พอลิเมอร์ที่เป็นส่วนประกอบในตำรับ



ภาพที่ 10 รูปแบบการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินต บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง



ภาพที่ 11 การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 4 7 และ 9 (ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด) ผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 11 พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเนตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน

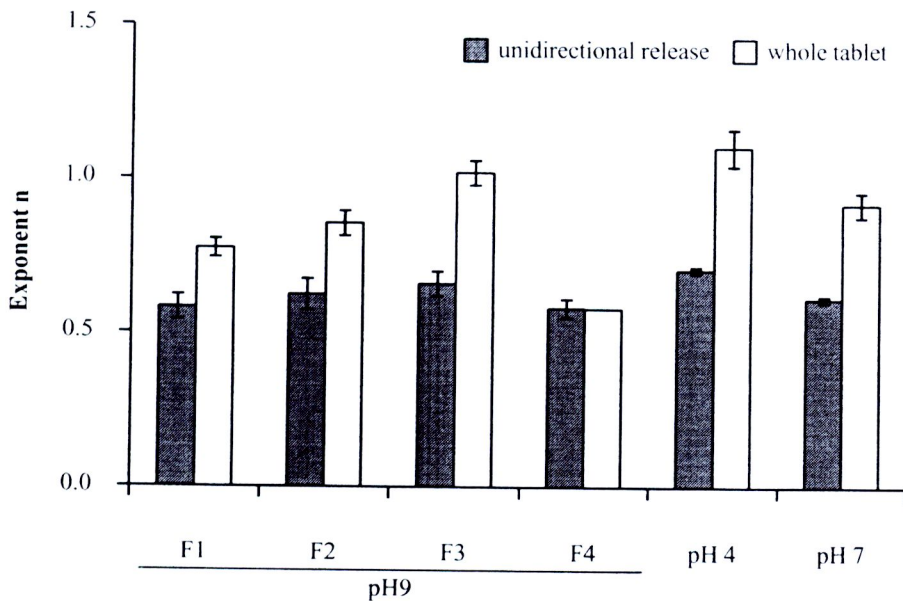
พีเอช	ปริมาณนิโคติน (มิลลิกรัมต่อเม็ด)	$k \times 10^{-1} \text{ (min}^{-n}\text{)}$	R^2	n
4	15	1.27 ± 0.17	0.990	0.70 ± 0.01
7	15	3.32 ± 0.24	0.997	0.61 ± 0.01
9	5	3.64 ± 0.74	0.989	0.58 ± 0.04
	10	2.59 ± 0.47	0.991	0.63 ± 0.05
	15	2.45 ± 0.65	0.993	0.66 ± 0.04
	26	8.85 ± 1.87	0.991	0.58 ± 0.03

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 12 อัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเนตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน

พีเอช	ปริมาณนิโคติน (มิลลิกรัมต่อเม็ด)	Zero-order		Higuchi model	
		$K_0 \text{ (}\mu\text{g min}^{-1}\text{)}$	R^2	$K_H \text{ (}\mu\text{g min}^{-0.5}\text{)}$	R^2
4	15	3.18 ± 0.26	0.984	77.15 ± 6.58	0.981
7	15	4.26 ± 0.13	0.955	105.57 ± 2.72	0.994
9	5	1.30 ± 0.07	0.961	32.69 ± 1.65	0.989
	10	2.49 ± 0.23	0.966	62.30 ± 5.54	0.981
	15	4.51 ± 0.23	0.979	109.77 ± 5.20	0.986
	26	15.27 ± 0.66	0.937	382.27 ± 15.77	0.995

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง



ภาพที่ 12 ค่า release exponent (n) ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน (unidirectional release) และการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ด (whole tablet) ของยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเต แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

2.4 การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต

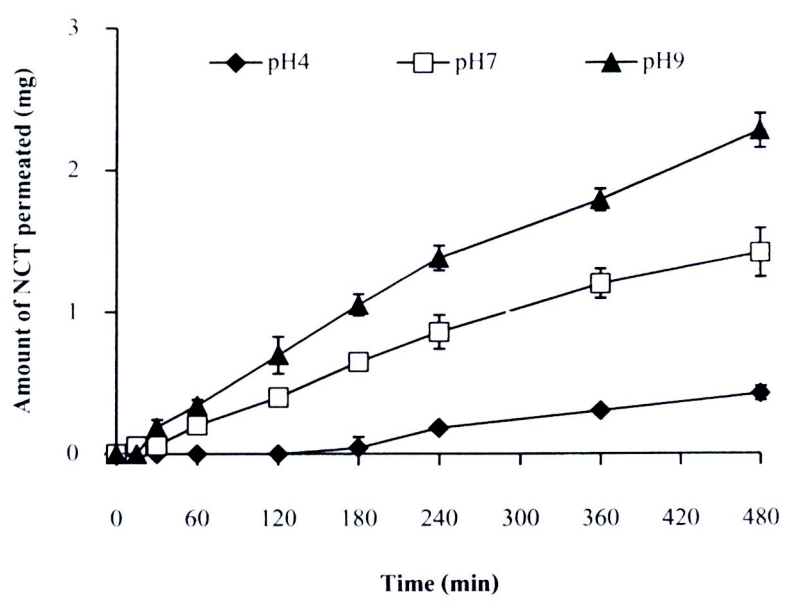
การศึกษาการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ มีวิธีคล้ายการศึกษาการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตต แต่ใช้เยื่อเมือกหลอดอาหารหนูเป็นเยื่อกั้น เนื่องจากชนิดและปริมาณไขมันที่เป็นส่วนประกอบคล้ายกับเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มหนู และคุณสมบัติการยอมให้สารซึมผ่านใกล้เคียงกัน (Diaz del Consuelo et al., 2005) ตัวกลางในส่วนรับ เลือกใช้สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ไอโซโทนิกพีเอช 7.4 เพื่อให้เปรียบเสมือนของเหลวในร่างกายมนุษย์

ผลการศึกษาการซึมผ่านเยื่อเมือกของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอชต่างกัน (ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด) แสดงดังภาพที่ 13 พบว่า พีเอชที่เตรียมสารประกอบเชิงซ้อน มีผลต่อการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคติน ยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 9 มีนิโคตินที่ผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูปริมาณมากที่สุดเท่ากับ 2.28 ± 0.17 มิลลิกรัม รองลงมาคือ ยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 7 และ 4 ที่มีปริมาณนิโคตินที่ซึมผ่านเยื่อเมือกเท่ากับ 1.42 ± 0.12 และ 0.43 ± 0.05 มิลลิกรัม ตามลำดับ การคำนวณหาอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกโดยใช้สมการ Higuchi ให้ค่า R^2 ที่ดีกว่าการคำนวณจากสมการ Zero-order (ตารางที่ 13) แสดงว่า การซึมผ่านเยื่อเมือกควบคุมโดยยาเม็ดเมทริกซ์มากกว่าเยื่อเมือกหลอดอาหารหนู ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 4 มีอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกต่ำที่สุดเท่ากับ $43.14 \pm 2.58 \mu\text{g min}^{-0.5}$ และเป็นค่ารับที่มีเวลาทั้งช่วง (lag time) นานที่สุดก่อนที่นิโคตินจะซึมผ่านเยื่อเมือกได้ (ภาพที่ 14) เนื่องจากที่พีเอช 4 ไม่มีนิโคตินรูปที่สามารถ

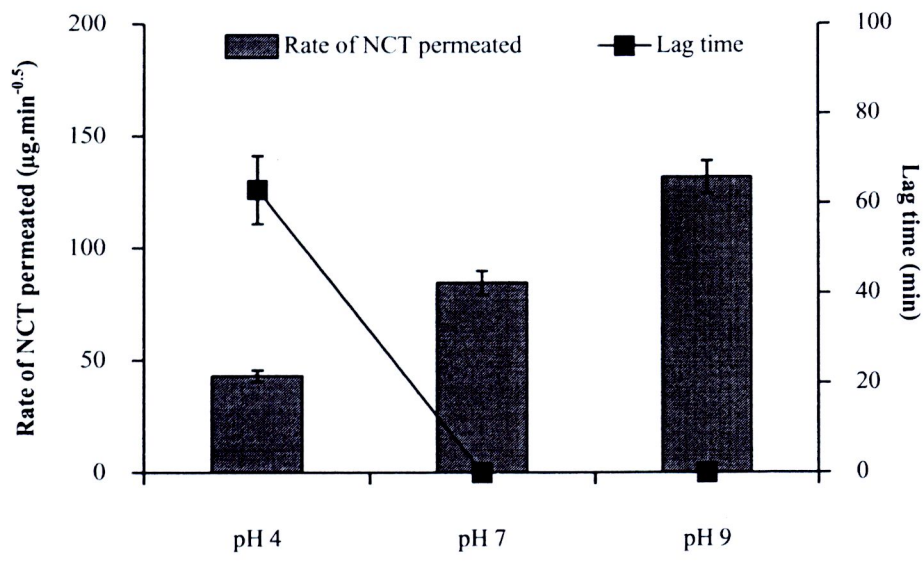
ซึมผ่านเยื่อเมือกได้ทันที และต้องใช้เวลานานในการแพร่และแลกเปลี่ยนไอออนภายในสารประกอบเชิงซ้อน เพื่อปลดปล่อยนิโคติน ส่วนที่สภาวะค้าง นิโคตินเกือบทั้งหมดอยู่ในรูปไม่แตกตัว (ตารางที่ 14) ซึ่งเป็นรูปที่ซึมผ่านเยื่อเมือกได้ดี จึงมีการซึมผ่านเยื่อเมือกตลอดอาหารหนู มากกว่ายาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่สภาวะกลางและสภาวะกรด ที่นิโคตินส่วนมากอยู่ในรูปแตกตัว ผลการศึกษาที่ได้สอดคล้องกับ pH partition theory ที่กล่าวว่า สารที่อยู่ในรูปไม่แตกตัว มีความสามารถในการซึมผ่านเมมเบรนได้ดีกว่าสารที่อยู่ในรูปแตกตัว (Chen et al., 1999; Martin, 1993)

สำหรับการซึมผ่านเยื่อเมือกของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน (ภาพที่ 15) พบว่า ปริมาณนิโคตินที่ซึมผ่านเยื่อเมือกเพิ่มขึ้น เมื่อยาเม็ดเมทริกซ์มีปริมาณนิโคตินมากขึ้น ยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F4 มีปริมาณนิโคตินที่ซึมผ่านเยื่อเมือกได้มากที่สุดเท่ากับ 3.87 ± 0.57 มิลลิกรัม กำหนดหาอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกโดยใช้สมการ Higuchi ($R^2 > 0.98$) พบว่า อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกเพิ่มขึ้น เมื่อปริมาณนิโคตินในตำรับเพิ่มขึ้น ยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F4 มีอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกสูงสุดเท่ากับ $208.90 \pm 32.56 \mu\text{g min}^{-0.5}$ (ตารางที่ 15) เป็นผลจากความแตกต่างความเข้มข้น (concentration gradient) ของนิโคตินที่สูงขึ้น (Martin, 1993) และสัดส่วนระหว่างสารประกอบเชิงซ้อนกับโซเดียมอัลจินเตมีการเปลี่ยนแปลง

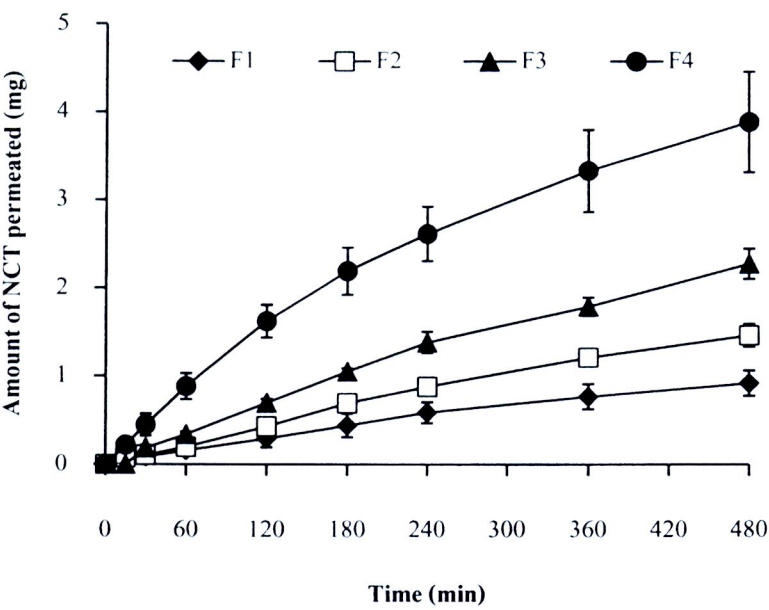
เมื่อเปรียบเทียบอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกตลอดอาหารหนู กับอัตราการปลดปล่อยผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตต พบว่า ยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F1 F2 และ F3 มีอัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเยื่อเมือกมากกว่าอัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรน แตกต่างจากยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F4 ที่อัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรน มากกว่าอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) (ภาพที่ 16) จากคุณสมบัติของเยื่อเมือกตลอดอาหารหนู ที่ทำหน้าที่เป็นสิ่งกั้นการส่งผ่านสาร และยอมให้สารซึมผ่านยาก ฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0 ที่เติมลงในส่วนให้ ไม่สามารถซึมผ่านเยื่อเมือกออกสู่ตัวกลางการละลาย แตกต่างจากเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตตที่ฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0 มีการซึมผ่านเมมเบรนออกสู่ตัวกลางการละลาย ส่งผลต่อความสามารถในการพองตัวของพอลิเมอร์ และการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ ยาเม็ดเมทริกซ์หลังการศึกษากการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตต เกิดขึ้นเจลหนาบริเวณรอบยาเม็ด มีผลด้านการแพร่ของยา นอกจากนี้ปรากฏการณ์นี้ อาจเกิดจากการที่พอลิเมอร์สามารถดูดน้ำผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตตได้มากกว่าการใช้เยื่อเมือกตลอดอาหาร มีผลให้ความเข้มข้นของนิโคตินภายในยาเม็ดเมทริกซ์ลดลง ส่งผลต่อความแตกต่างความเข้มข้น (concentration gradient) ของนิโคติน เป็นผลให้นิโคตินซึมผ่านเมมเบรนได้น้อยกว่าปริมาณที่ซึมผ่านเยื่อเมือกตลอดอาหารหนู แสดงให้เห็นว่า พอลิเมอร์มีผลต่อการควบคุมการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F4 ที่ไม่มีพอลิเมอร์เป็นส่วนประกอบ บริเวณรอบยาเม็ดไม่มีชั้นเจลที่เกิดจากพอลิเมอร์เป็นสิ่งกั้นการส่งผ่าน ลักษณะยาเม็ดหลังการทดสอบนาน 8 ชั่วโมง เกิดการเสียสภาพ ปริมาณฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0 ในส่วนให้ มีผลต่อการแลกเปลี่ยนไอออนบวกระหว่างโซเดียมไอออนในฟอสเฟตบัฟเฟอร์กับนิโคตินที่ถูกดูดซับบนแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต เพื่อปลดปล่อยยา การซึมผ่านเยื่อเมือกของยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีโซเดียมอัลจินตทุกตำรับ ควบคุมโดยยาเม็ดเมทริกซ์มากกว่าเยื่อเมือกตลอดอาหาร



ภาพที่ 13 การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินต ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอช 4 7 และ 9 แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง



ภาพที่ 14 อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคติน และเวลาทิ้งช่วง (lag time) ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินตที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอช 4 7 และ 9 แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง



ภาพที่ 15 การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินต บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคตินต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 13 อัตราการซึมผ่านของนิโคตินผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูจากสมการ Zero-order และ Higuchi ของยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน

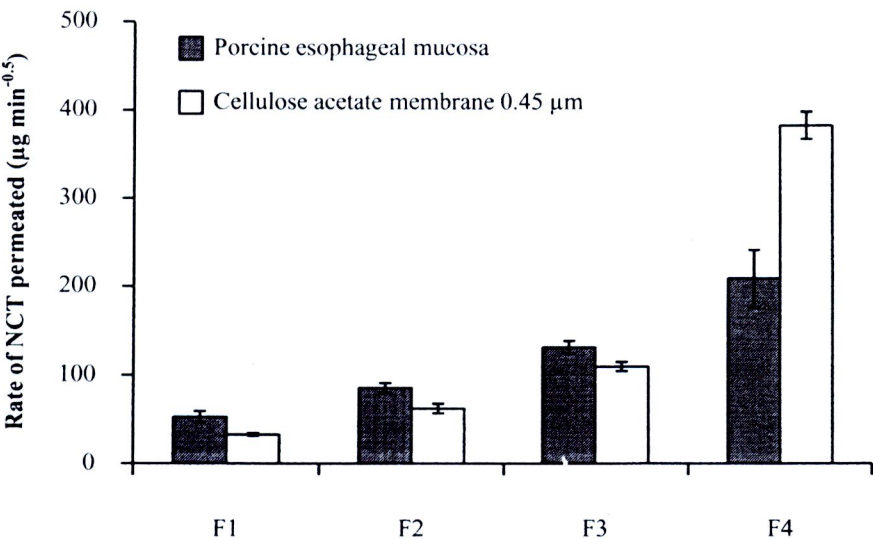
พีเอช	ปริมาณนิโคติน (มิลลิกรัมต่อเม็ด)	Zero-order		Higuchi model	
		K_0 ($\mu\text{g min}^{-1}$)	R^2	K_H ($\mu\text{g min}^{-0.5}$)	R^2
4	15	0.97 ± 0.10	0.922	43.14 ± 2.58	0.963
7	15	3.10 ± 0.28	0.979	84.62 ± 5.30	0.980
9	5	1.90 ± 0.24	0.982	52.53 ± 6.59	0.989
	10	3.11 ± 0.23	0.986	85.71 ± 5.76	0.990
	15	4.88 ± 0.30	0.980	131.57 ± 7.37	0.993
	26	7.90 ± 1.30	0.955	208.90 ± 32.56	0.996

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 14 ปริมาณนิโคตินแต่ละชนิด ที่สภาวะต่างๆ

พีเอช	ร้อยละของปริมาณนิโคติน		
	รูปไคโปรตอนเนท	รูปโมโนโปรตอนเนท	รูปไม่แตกตัว
4	9.88	90.12	-
7	-	87.72	12.28
9	-	6.47	93.53

คำนวณโดยใช้สมการของ Henderson-Hasselbalch equation

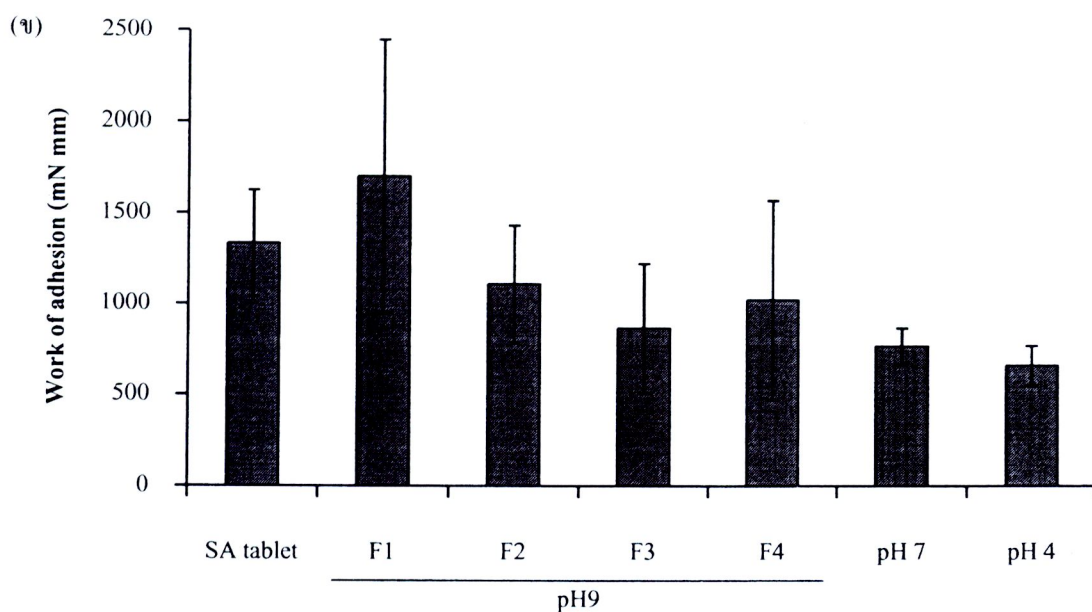
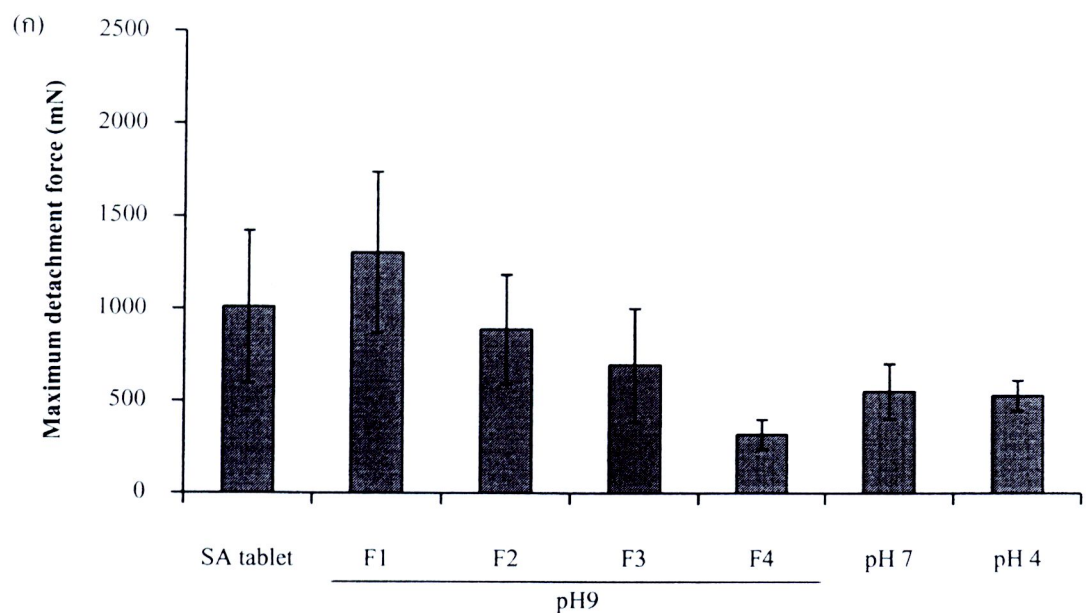


ภาพที่ 16 อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหมูของนิโคติน และอัตราการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียม อัลจินเนตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 จากสมการ Higuchi แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง



2.5 การยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์โพลีเอทิลีนออกไซด์แบบบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

ศึกษาความสามารถในการยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์ โพลีเอทิลีนออกไซด์แบบบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 มีค่า maximum detachment force ลดลง เมื่อปริมาณพอลิเมอร์ในตำรับลดลง ยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F1 มีการยึดติดทางชีวภาพดีที่สุด จากการที่โพลีเอทิลีนออกไซด์เป็นพอลิแซ็กคาไรด์ที่มีคุณสมบัติการยึดติดทางชีวภาพ มีคุณสมบัติชอบน้ำ และมีโครงสร้างที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนได้ คือ หมู่คาร์บอกซิล (-COOH) และหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) เมื่อสัมผัสตัวกลางการละลายสามารถดูดน้ำ และเกิดการพองตัว (Mortazavi and Smart, 1995; Salamat-Miller et al., 2005; Sudhakar et al., 2006) การยึดติดทางชีวภาพเกิดขึ้นเมื่อพอลิเมอร์พองตัว และเกิดการแพร่ของสายพอลิเมอร์เข้าสู่ส่วนของเยื่อเมือก (interpenetration) เกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่ฟังก์ชันของพอลิเมอร์กับเยื่อเมือก (Andrews et al., 2009) ยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีปริมาณโพลีเอทิลีนออกไซด์มาก จึงมีการยึดติดทางชีวภาพดีกว่า เนื่องจากการที่มีตำแหน่งที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนได้มากกว่า สำหรับค่า work of adhesion พบว่า ยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F1 มีค่า work of adhesion มากที่สุด แสดงว่าเมื่อมีพอลิเมอร์ปริมาณมาก โพลีเอทิลีนออกไซด์สามารถแพร่เข้าสู่ส่วนของเยื่อเมือกได้มาก ต้องใช้เวลานานในการแยกพอลิเมอร์ออกจากเยื่อเมือก ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับ F4 ที่ไม่มีโพลีเอทิลีนออกไซด์เป็นส่วนประกอบ แสดงคุณสมบัติการยึดติดทางชีวภาพได้จากการที่แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเกิดอันตรกิริยากับเยื่อเมือกโดยการเกิดแรงแวนเดอร์วาลส์ (London-van der Waals forces) และพันธะไฮโดรเจนกับเยื่อเมือก เนื่องจากโครงสร้างของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตมีหมู่ไฮดรอกซิล (Lavie and Stotzky, 1986) และเมื่อเปรียบเทียบการยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอชต่างกัน พบว่า ความสามารถในการยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์ใกล้เคียงกัน



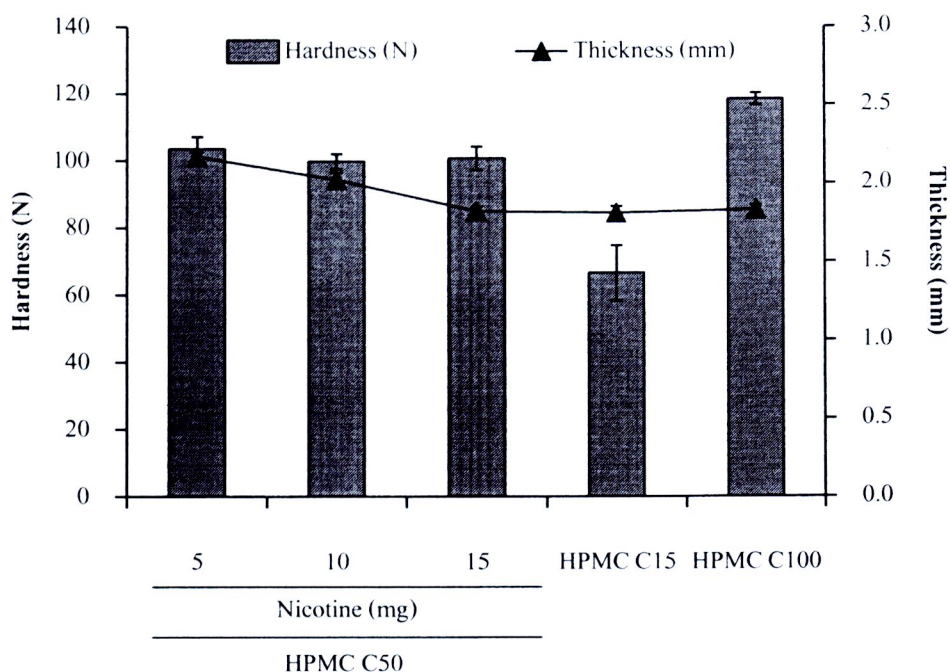
ภาพที่ 17 การยึดติดทางชีวภาพ (ก) Maximum detachment force (ข) Work of adhesion ของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนเดี่ยวชนิดบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนไนโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณโคตินแตกต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 5 ตัวอย่าง

3. ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต

3.1 ความหนาและความแข็งของยาเม็ดเมทริกซ์

ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เตรียมโดยวิธีการเดียวกับการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจิเนต แบ่งการศึกษาเป็น 2 กลุ่ม คือ ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ ที่มีปริมาณนิโคตินต่างกัน และยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เตรียมจากไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืดต่างกัน

ผลการศึกษาความแข็งและความหนาของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ทุกตัวรับแสดงดังภาพที่ 18 ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ มีความแข็งใกล้เคียงกันทุกตัวรับเท่ากับ 100-103 นิวตัน แต่มีความแข็งน้อยกว่ายาเม็ดที่เตรียมจากไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์เพียงอย่างเดียว (117.6 ± 0.01 นิวตัน) ความหนาของยาเม็ดเมทริกซ์อยู่ระหว่าง 1.82-2.17 มิลลิเมตร ความหนาของยาเม็ดเมทริกซ์ลดลง เมื่อปริมาณสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเพิ่มขึ้น ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืดต่างกัน มีความหนาใกล้เคียงกันอยู่ในช่วง 1.81-1.83 มิลลิเมตร แต่ความแข็งแตกต่างกัน ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 100 เซนติพอยส์ มีความแข็งมากที่สุดเท่ากับ 118.38 ± 1.75 นิวตัน ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้เกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์ มีความแข็งน้อยที่สุดเท่ากับ 66.64 ± 8.20 นิวตัน แต่มีความแข็งมากกว่ายาเม็ดที่เตรียมจากไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์เพียงอย่างเดียว (10.98 ± 0.82 นิวตัน) แสดงว่า สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตมีคุณสมบัติการดกอัดที่ดี ส่งผลให้ความแข็งของยาเม็ดเพิ่มขึ้น



ภาพที่ 18 ความหนาและความแข็งของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืดต่างๆ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

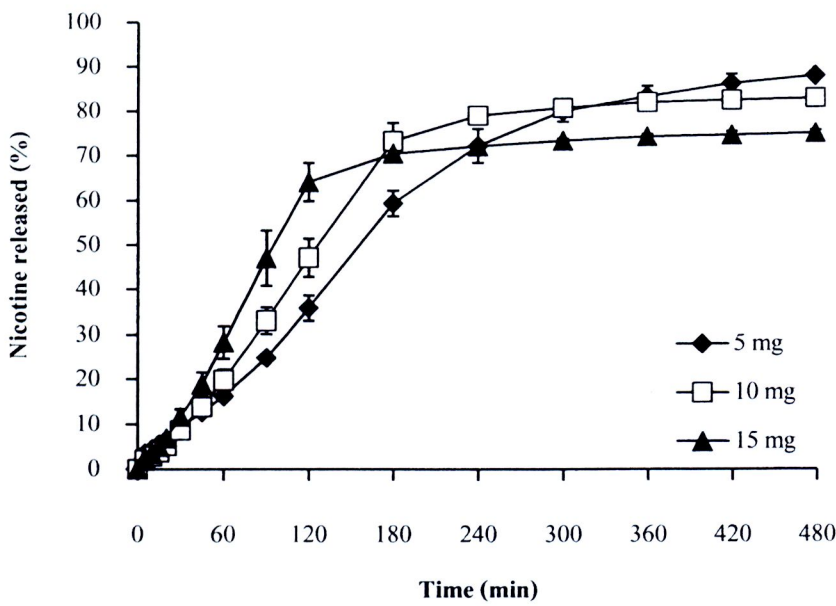
3.2 การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสทั้งเม็ด

ศึกษาการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตทุกตำรับ ในตัวกลางการละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0 เปรียบเทียบผลของปริมาณนิโคตินในตำรับ และผลของเกรดความหนืดของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส

3.2.1 ผลของปริมาณนิโคตินในตำรับ

ผลการศึกษาการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคติน 5 10 และ 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด แสดงดังภาพที่ 19 ที่เวลา 480 นาที ยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีนิโคติน 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด ปลดปล่อยนิโคตินออกมามากที่สุดเท่ากับร้อยละ 88.07 ± 0.62 รองลงมาคือ ตำรับที่มีนิโคติน 10 และ 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ปลดปล่อยยาออกมามากกว่าร้อยละ 83.05 ± 1.16 และ 75.17 ± 0.70 ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ด้วยสมการ Power law (ตารางที่ 15) พบว่า ค่า release exponent (n) ของยาเม็ดเมทริกซ์ทุกตำรับ มีค่าใกล้เคียง 1.0 แสดงว่าการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ควบคุมโดยกลไกการพองตัวและการกร่อนของพอลิเมอร์ (case-II transport) การคำนวณหาอัตราเร็วในการปลดปล่อยนิโคตินเหมาะสมกับสมการ Zero-order โดยมีค่า R^2 มากกว่า 0.99 (ตารางที่ 16) ที่ช่วงการปลดปล่อยยา 120 นาทีแรก ยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีปริมาณนิโคตินเพิ่มขึ้น มีอัตราการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เป็นผลจากยาเม็ดเมทริกซ์มีความแตกต่างความเข้มข้น (concentration gradient) ของนิโคตินสูงขึ้น (Martin, 1993) และยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับที่มีนิโคตินมาก

ต้องใช้สารประกอบเชิงมากขึ้น ปริมาณ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสจึงลดลงตามสัดส่วน มีผลต่อการก่อตัวเป็นชั้นเจล จากคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เมื่อยาเม็ดสัมผัสตัวกลางการละลาย พอลิเมอร์ดูดน้ำเข้าสู่ภายในยาเม็ด เกิดการพองตัวและก่อตัวเป็นชั้นเจลบริเวณรอบยาเม็ด ทำหน้าที่เป็นสิ่งกั้นการซึมผ่านของยาออกสู่ตัวกลางการละลาย (Sung et al., 1996) คำรับที่มีพอลิเมอร์ปริมาณมากก่อให้เกิดชั้นเจลที่หนาและมีความหนืดมาก มีผลด้านการแพร่ของยาและทำให้อัตราการปลดปล่อยยาลดลง (Cao et al., 2005; Narendra et al., 2005; Velasco et al., 1999)



ภาพที่ 19 การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 และมีปริมาณนิโคติน 5 10 และ 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

3.2.2 ผลของชนิดของพอลิเมอร์ที่เป็นส่วนประกอบในคำรับ

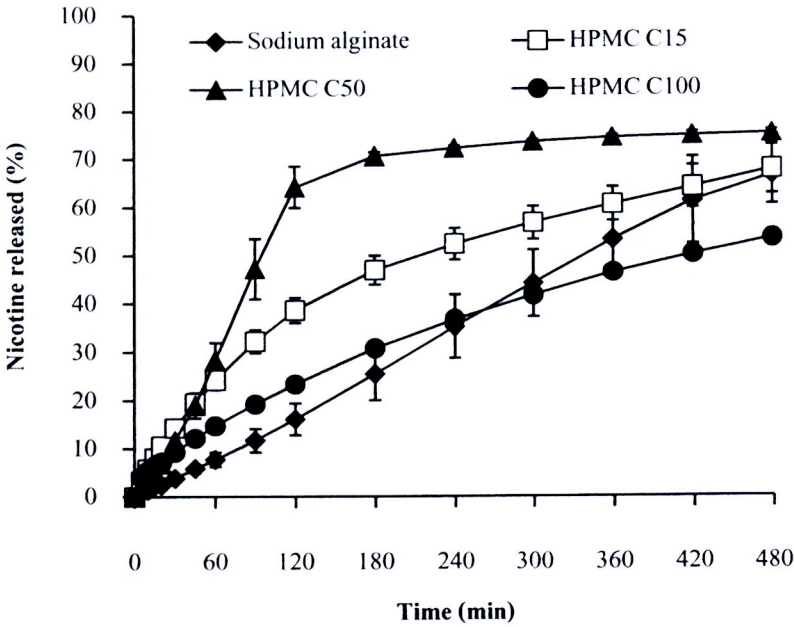
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่นำมาศึกษาผลของเกรดความหนืดของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 และมีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด เปรียบเทียบการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืดต่างกัน คือ 15 50 และ 100 เซนติพอยส์ พบว่า ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 15 50 และ 100 เซนติพอยส์ ปลดปล่อยนิโคตินออกมาเท่ากับร้อยละ 67.72 ± 5.05 75.17 ± 0.70 และ 53.39 ± 0.64 ตามลำดับ (ภาพที่ 20) เมื่อพิจารณาค่า release exponent (n) จากสมการ Power law (ตารางที่ 15) พบว่า ค่า n ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 15 และ 100 เซนติพอยส์ มีค่าใกล้เคียง 0.5 แสดงว่าการปลดปล่อยยาควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) ส่วนการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ ควบคุม

โดยกลไกการพองตัวและการกร่อนของพอลิเมอร์ (case-II transport) เห็นได้จากค่า n ใกล้เคียง 1.0 การคำนวณหาอัตราการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 15 และ 100 เซนติพอยส์ เหมาะกับสมการ Higuchi โดยมีค่า R^2 มากกว่า 0.99 (ตารางที่ 16) ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์ มีอัตราการปลดปล่อยเร็วกว่ายาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้เกรดความหนืด 100 เซนติพอยส์ การใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดที่มีความหนืดสูง ก่อให้เกิดชั้นเจลที่มีความหนืดมาก ส่งผลต่อการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ควบคุมการปลดปล่อยโดยกลไกการแพร่ของยา เนื่องจากชั้นเจลที่เกิดขึ้นบริเวณรอบยาเม็ดทำหน้าที่เป็นสิ่งกั้นการแพร่ของยา (Reynolds et al., 1998) ชั้นเจลที่มีความหนืดสูงกว่า มีผลด้านการแพร่ผ่านของยามากกว่า แต่กรณีของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้เกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ พบว่า การคำนวณหาอัตราการปลดปล่อยยาโดยใช้สมการ Zero-order ให้ค่า R^2 ที่ดีกว่าการใช้สมการ Higuchi (ตารางที่ 16)

จากคุณสมบัติของพอลิเมอร์ พบว่า ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ มีความหนาแน่นน้อยกว่าเกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์ (ตารางที่ 17) เมื่อนำมาดองอัดเป็นเม็ด จึงมีความพรุนภายในยาเม็ดมากกว่า มีผลต่ออัตราการซึมผ่านของน้ำ และทำให้ยาเม็ดเกิดการกร่อนได้เร็วขึ้น ส่งผลต่ออัตราเร็วในการปลดปล่อยยา เห็นได้ว่ายาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ ควบคุมการปลดปล่อยโดยกลไกการพองตัวและการกร่อนของพอลิเมอร์ (case-II transport) ขนาดอนุภาคของพอลิเมอร์เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยยา อนุภาคของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ มีขนาดเท่ากับ 75.73 ± 0.18 ไมครอน (ตารางที่ 17) ซึ่งมีขนาดเล็กกว่าอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (94.03 ± 1.28 ไมครอน) เมื่อนำมาผสมกันและดองอัดเป็นเม็ด มีความเป็นไปได้ที่อนุภาคของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ จะแทรกอยู่ระหว่างอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อน เมื่อยาเม็ดเมทริกซ์สัมผัสน้ำ จึงต้องใช้เวลาานเพื่อให้ตัวกลางการละลายแพร่เข้าสู่ภายในยาเม็ด และเกิดการพองตัวของพอลิเมอร์กลายเป็นชั้นเจลในช่วงแรกการปลดปล่อยยาจึงเป็นผลจากการกร่อนของยาเม็ด แตกต่างจากไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 15 และ 100 เซนติพอยส์ ที่มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่า หรือใกล้เคียงกับขนาดของอนุภาคสารประกอบเชิงซ้อน เมื่อยาเม็ดเมทริกซ์สัมผัสตัวกลางการละลาย พอลิเมอร์สามารถเกิดการพองตัวและแสดงคุณสมบัติการเป็นสิ่งที่กั้นได้เร็วกว่า อัตราการปลดปล่อยยาจึงช้ากว่า

เมื่อเปรียบเทียบการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 15 และ 100 เซนติพอยส์ กับยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจิเนตที่เตรียมจากสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมที่พีเอช 9 และมีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด (ภาพที่ 20) พบว่า มีรูปแบบการปลดปล่อยยาแตกต่างกัน การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) เมื่อยาเม็ดเมทริกซ์สัมผัสตัวกลางการละลายและเกิดการพองตัวของพอลิเมอร์ นิโคตินเกิดการปลดปล่อยจากยาเม็ดโดยการแพร่ผ่านชั้นเจลที่เกิดขึ้น ความหนืดของพอลิเมอร์มีผลต่อความสามารถในการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ (Campos-Aldrete and Villafuerte-Robles, 1997; Cheong et al., 1992; Sung et al., 1996) พอลิเมอร์ที่มีความหนืดมาก ก่อให้เกิดชั้นเจลที่มีความหนืดมากกว่า ส่งผลต่ออัตราเร็วในการปลดปล่อยยา ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้โซเดียมอัลจิเนตที่มีความหนืดสูง (ตารางที่ 18) จึงเกิดการปลดปล่อยยาช้ากว่า

และจะเห็นว่า การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินตควบคุมโดยกลไกการพองตัวและการกร่อนของพอลิเมอร์ (case-II transport) เป็นผลเนื่องจากคุณสมบัติของโซเดียมอัลจินต ที่มีหมู่ไฮดรอกซิล และหมู่คาร์บอกซิลที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับหมู่เอมีนของนิโคตินได้ โดยการเกิดแรงดึงดูดระหว่างประจุ และพันธะไฮโดรเจน (Pongjanyakul and Suksri, 2009) ส่งผลให้การปลดปล่อยยาเกิดช้าลง และมีการศึกษาพบว่าพอลิเมอร์ที่มีประจุลบ เกิดอันตรกิริยากับตัวยาสสำคัญที่มีประจุบวกได้ ส่งผลให้อัตราการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ลดลง (Takka, 2003; Takka et al., 2001) การปลดปล่อยนิโคตินจึงขึ้นกับการกร่อนของพอลิเมอร์เป็นหลัก (ค่า n ใกล้เคียง 1.0) นอกจากนี้โซเดียมอัลจินตยังสามารถเกิดอันตรกิริยากับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตได้ โดยการเกิดพันธะไฮโดรเจน ส่งผลต่อความสามารถในการพองตัวของสายพอลิเมอร์ (Pongjanyakul and Suksri, 2009) จึงมีผลต่อการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์



ภาพที่ 20 การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 และมีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่ใช้พอลิเมอร์ชนิดต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 15 พารามิเตอร์จากสมการของ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ชนิดต่างกัน

	k x 10 ³ (min ⁻ⁿ)	R ²	n
ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส			
เกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์			
- ปริมาณนิโคติน 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด	3.58 ± 0.64	0.990	0.96 ± 0.03
- ปริมาณนิโคติน 10 มิลลิกรัมต่อเม็ด	1.49 ± 0.61	0.999	1.21 ± 0.08
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	1.96 ± 0.26	0.995	1.21 ± 0.06
เกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์			
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	10.01 ± 2.07	0.996	0.77 ± 0.05
เกรดความหนืด 100 เซนติพอยส์			
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	12.38 ± 2.50	0.991	0.61 ± 0.05
ยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจิเนต			
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	1.26 ± 0.16	0.995	1.02 ± 0.04

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 16 อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากสมการ Zero-order และ Higuchi จากยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ชนิดต่างกัน

	Zero-order		Higuchi model	
	K_0 (% min ⁻¹)	R^2	K_H (% min ^{-0.5})	R^2
ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส				
เกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์				
- ปริมาณนิโคติน 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด	0.28 ± 0.02	0.990	3.57 ± 0.25	0.930
- ปริมาณนิโคติน 10 มิลลิกรัมต่อเม็ด	0.40 ± 0.03	0.990	5.11 ± 0.43	0.923
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	0.55 ± 0.05	0.992	7.14 ± 0.72	0.929
เกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์				
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	0.21 ± 0.01	0.939	3.84 ± 0.25	0.995
เกรดความหนืด 100 เซนติพอยส์				
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	0.11 ± 0.01	0.972	2.63 ± 0.05	0.996
ยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินต				
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	0.15 ± 0.02	0.999	3.42 ± 0.47	0.953

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 17 ขนาดอนุภาค และความหนาแน่นของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดต่างๆ

ชนิดพอลิเมอร์	ขนาดอนุภาค (ไมครอน)	Bulk density (g/cm ³)	Tapped density (g/cm ³)
ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส			
- เกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์	106.84 ± 3.09	0.50 ± 0.01	0.62 ± 0.01
- เกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์	75.73 ± 0.18	0.33 ± 0.01	0.49 ± 0.01
- เกรดความหนืด 100 เซนติพอยส์	96.16 ± 1.27	0.34 ± 0.01	0.48 ± 0.01

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 18 ความหนืดของพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (2 %w/v) ที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส

ชนิดพอลิเมอร์	ความหนืด (เซนติพอยส์)
ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส	
- เกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์	7.80 ± 0.02
- เกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์	24.00 ± 0.01
- เกรดความหนืด 100 เซนติพอยส์	52.24 ± 0.01
โซเดียมอัลจินेट	793.34 ± 0.08

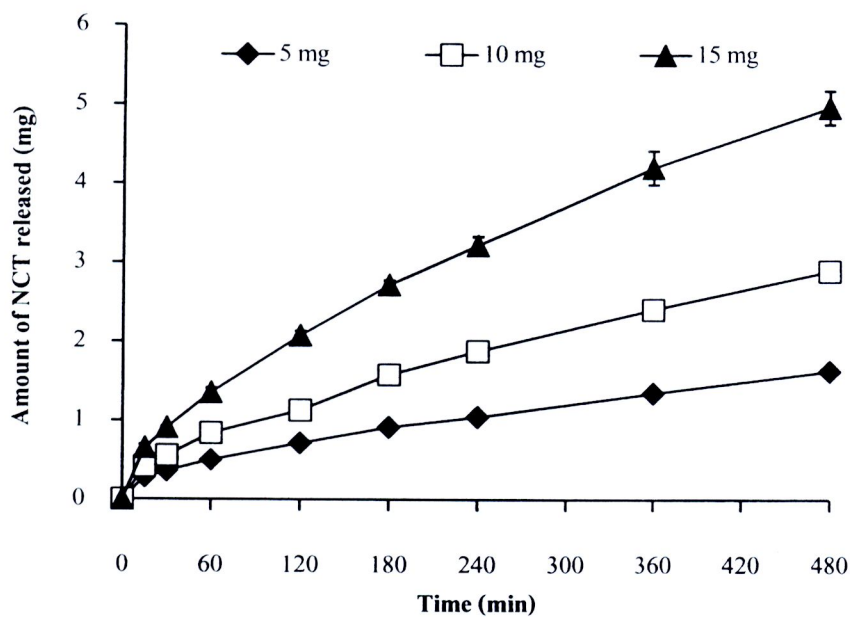
แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

3.3 การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตด

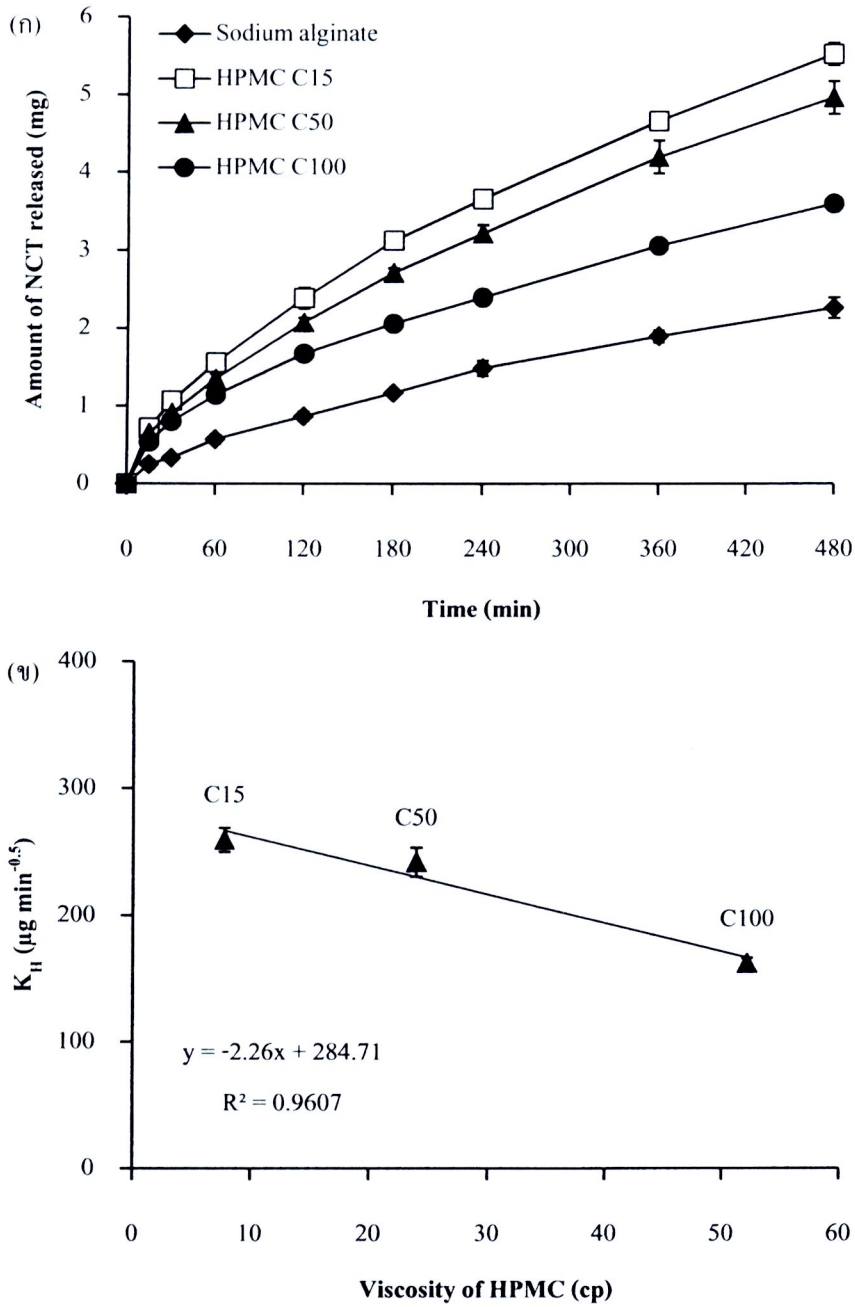
ผลการศึกษาการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ ที่มีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน ผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตดขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน แสดงดังภาพที่ 21 ที่เวลา 480 นาที ยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ดปลดปล่อยนิโคตินได้สูงสุดเท่ากับ 4.97 ± 0.21 มิลลิกรัม เมื่อพิจารณาค่า release exponent (n) จากสมการ Power law พบว่า มีค่าใกล้เคียง 0.5 (ตารางที่ 19) แสดงว่าการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) การคำนวณอัตราการปลดปล่อยยาเหมาะสมกับสมการ Higuchi ($R^2 > 0.98$) อัตราการปลดปล่อยนิโคตินสูงขึ้น เมื่อยาเม็ดเมทริกซ์มีปริมาณนิโคตินเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 20) เป็นผลจากความแตกต่างความเข้มข้น (concentration gradient) ของนิโคติน (Martin, 1993) และสัดส่วนระหว่างสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต และไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ดังได้กล่าวในหัวข้อ 3.2.1

เกรดความหนืดของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส มีผลต่อการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์แตกต่างกัน (ภาพที่ 22 ก) ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์ มีนิโคตินผ่านเมมเบรนได้ปริมาณมากที่สุดเท่ากับ 5.53 ± 0.14 มิลลิกรัม รองลงมาคือ ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้เกรดความหนืด 50 และ 100 เซนติพอยส์ ตามลำดับ ค่า release exponent (n) จากสมการ Power law มีค่าใกล้เคียง 0.5 (ตารางที่ 19) แสดงว่าการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) การคำนวณอัตราการปลดปล่อยยาเหมาะสมกับสมการ Higuchi ($R^2 > 0.98$) ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์ มีอัตราการปลดปล่อยยาสูงสุดเท่ากับ $259.60 \pm 9.61 \mu\text{g min}^{-0.5}$ รองลงมาคือ ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้เกรดความหนืด 50 และ 100 เซนติพอยส์ ตามลำดับความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดของพอลิเมอร์กับอัตราการปลดปล่อยยาเป็นเส้นตรงด้วยค่า R^2 มากกว่า 0.96 (ภาพที่ 22 ข) อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ลดลง เมื่อความหนืดของพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น และเมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจิเนต พบว่า ยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจิเนต มีอัตราการปลดปล่อยยาค่ำที่สุดเท่ากับ $109.77 \pm 5.20 \mu\text{g min}^{-0.5}$ (ตารางที่ 21) อัตราการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกันเป็นผลจากความหนืดที่แตกต่างกันของพอลิเมอร์ (Campos-Aldrete and Villafuerte-Robles, 1997; Cheong et al., 1992; Sung et al., 1996)

การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ผ่านเมมเบรน แตกต่างจากการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ด ยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับเดียวกัน มีกลไกควบคุมการปลดปล่อยยาแตกต่างกัน เห็นได้จากค่า release exponent (n) ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เปลี่ยนแปลง (ภาพที่ 23) ยาเม็ดเมทริกซ์ทุกตำรับ มีค่า n ลดลงใกล้เคียง 0.5 เป็นผลจากสภาวะที่ทำการศึกษาดังกล่าว ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ศึกษาการปลดปล่อยยาทั้งเม็ด สัมผัสตัวกลางการละลายปริมาณมาก ส่งผลให้พอลิเมอร์เกิดการพองตัว คลายตัวและเกิดการกร่อน เห็นได้จากการปลดปล่อยยาที่ควบคุมโดยการพองตัวและการกร่อนของพอลิเมอร์ ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ที่ศึกษาการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรน สัมผัสตัวกลางการละลายเพียงเล็กน้อย ก่อให้เกิดชั้นเจลที่หนา การซึมผ่านของนิโคตินอาศัยการแพร่ผ่านชั้นเจลที่เกิดขึ้น



ภาพที่ 21 การปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 และมีปริมาณนิโคตินต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง



ภาพที่ 22 รูปแบบการปลดปล่อยนิโคติน (ก) และอัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากสมการ Higuchi (ข) ของการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน จากยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่เตรียมจากพอลิเมอร์ต่างชนิดกัน (ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 19 พารามิเตอร์จากสมการของ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตต ขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียม อะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ต่างชนิดกัน

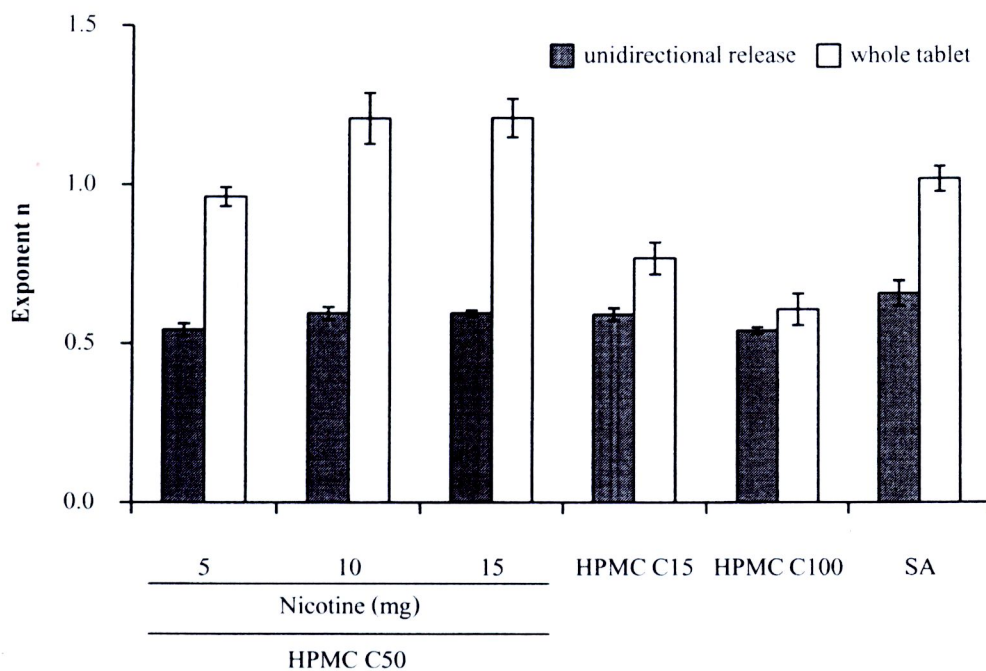
	$k \times 10^3 \text{ (min}^{-n}\text{)}$	R^2	n
ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส			
เกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์			
- ปริมาณนิโคติน 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด	10.10 ± 1.15	0.996	0.54 ± 0.02
- ปริมาณนิโคติน 10 มิลลิกรัมต่อเม็ด	6.60 ± 0.39	0.989	0.60 ± 0.02
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	7.63 ± 0.41	0.997	0.60 ± 0.01
เกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์			
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	8.81 ± 0.65	0.999	0.59 ± 0.02
เกรดความหนืด 100 เซนติพอยส์			
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	8.25 ± 0.68	0.998	0.54 ± 0.01
ยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจิเนต			
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	2.45 ± 0.65	0.993	0.66 ± 0.04

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 20 อัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ต่างชนิดกัน

	Zero-order		Higuchi model	
	K_0 ($\mu\text{g min}^{-1}$)	R^2	K_H ($\mu\text{g min}^{-0.5}$)	R^2
ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส				
เกรดความหนืด 50 เซนติพอยต์				
- ปริมาณนิโคติน 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด	2.83 ± 0.15	0.970	74.28 ± 1.89	0.990
- ปริมาณนิโคติน 10 มิลลิกรัมต่อเม็ด	5.39 ± 0.20	0.983	138.30 ± 4.55	0.988
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	9.54 ± 0.46	0.979	242.13 ± 11.47	0.994
เกรดความหนืด 15 เซนติพอยต์				
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	10.57 ± 0.36	0.973	259.60 ± 9.61	0.994
เกรดความหนืด 100 เซนติพอยต์				
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	6.61 ± 0.15	0.973	162.20 ± 4.18	0.993
ยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินेट				
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	4.51 ± 0.23	0.979	109.77 ± 5.20	0.986

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง



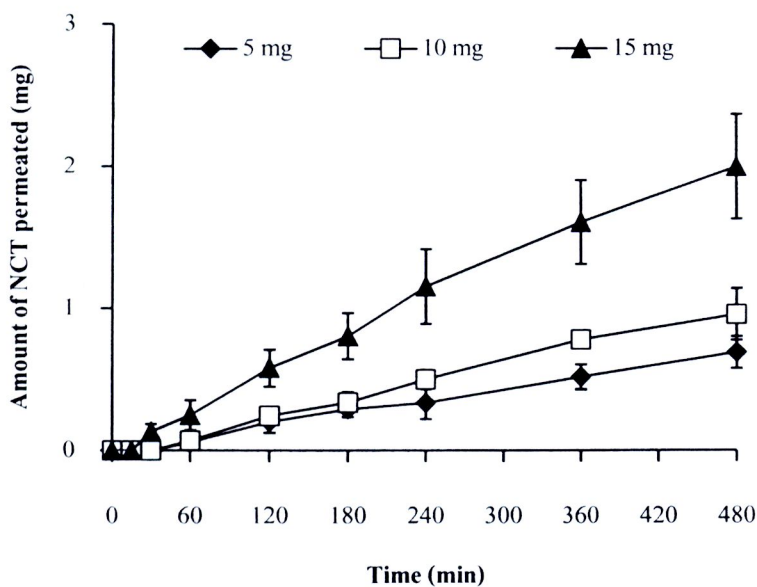
ภาพที่ 23 ค่า release exponent (n) ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตต ขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน (unidirectional release) และการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ด (whole tablet) ของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

3.4 การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

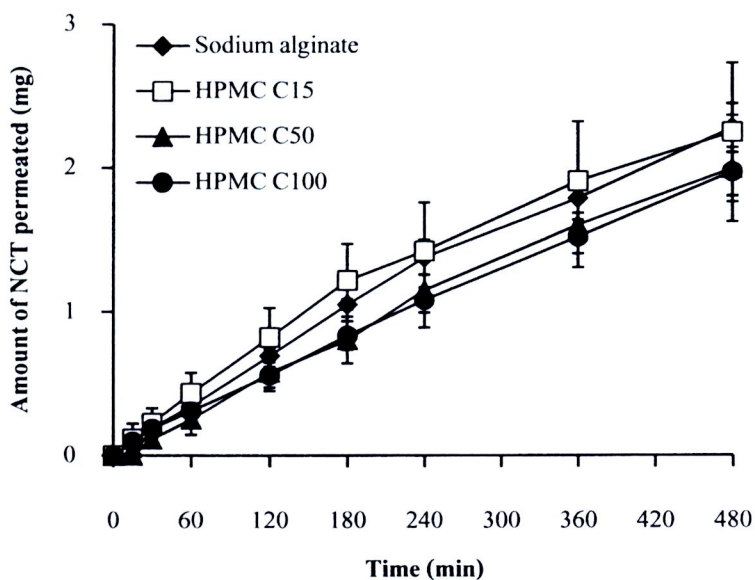
ผลการศึกษาการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคติน จากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ ที่มีปริมาณนิโคติน 5 10 และ 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด แสดงถึงภาพที่ 24 การซึมผ่านของนิโคตินเพิ่มขึ้น เมื่อปริมาณนิโคตินในตำรับเพิ่มขึ้น ยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด มีนิโคตินที่ผ่านเยื่อเมือกได้มากที่สุดเท่ากับ 1.99 ± 0.37 มิลลิกรัม อัตราการซึมผ่านของนิโคตินที่คำนวณจากสมการ Zero-order ให้ค่า R^2 ที่ดีกว่าการคำนวณจากสมการ Higuchi แสดงว่า เยื่อเมือกหลอดอาหารหนูมีผลต่อการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคตินมากกว่ายาเม็ดเมทริกซ์ อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกของยาเม็ดเมทริกซ์ตำรับที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ดมีค่ามากที่สุด เท่ากับ $4.33 \pm 0.75 \mu\text{g min}^{-1}$ รองลงมาคือตำรับที่มีนิโคติน 10 และ 5 มิลลิกรัม ตามลำดับ (ตารางที่ 21)

สำหรับยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เตรียมจากพอลิเมอร์ต่างชนิดกัน พบว่า อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูจากสมการ Higuchi ของยาเม็ดเมทริกซ์แต่ละตำรับ ไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) (ตารางที่ 21) แต่พบว่ายาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 และ 100 เซนติพอยส์ มีรูปแบบการซึมผ่านเหมาะสมกับสมการ Zero-order มากกว่า ($R^2 > 0.99$) แสดงว่า ปัจจัยที่เป็นตัวกำหนดการซึมผ่านของยา คือ เยื่อเมือกหลอดอาหารหนู ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากเกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์ และโซเดียมอัลจิเนต การหาอัตราการซึมผ่านเหมาะสมกับสมการ Higuchi ($R^2 > 0.99$) แสดงว่า ยาเม็ดเมทริกซ์มีผลควบคุมการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคตินมากกว่า

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนู และอัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสตำรับเดียวกัน ที่คำนวณจากสมการ Higuchi (ภาพที่ 26) พบว่า อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคติน ช้ากว่าอัตราการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนทุกตำรับ แตกต่างจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจิเนต ที่การซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคติน เกิดได้ดีกว่าการปลดปล่อยผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตต เป็นผลจากข้อจำกัดเรื่องปริมาณตัวกลางการละลายที่อยู่ในส่วนให้ ที่มีผลต่อความสามารถในการพองตัวของยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจิเนต เนื่องจากเป็นพอลิเมอร์ที่มีค่าความหนืดสูงมาก เมื่อเปรียบเทียบกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่มีค่าความหนืดน้อยกว่า จึงไม่ส่งผลต่อการพองตัวเป็นชั้นเจลของพอลิเมอร์



ภาพที่ 24 การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคติน จากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกร็ดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

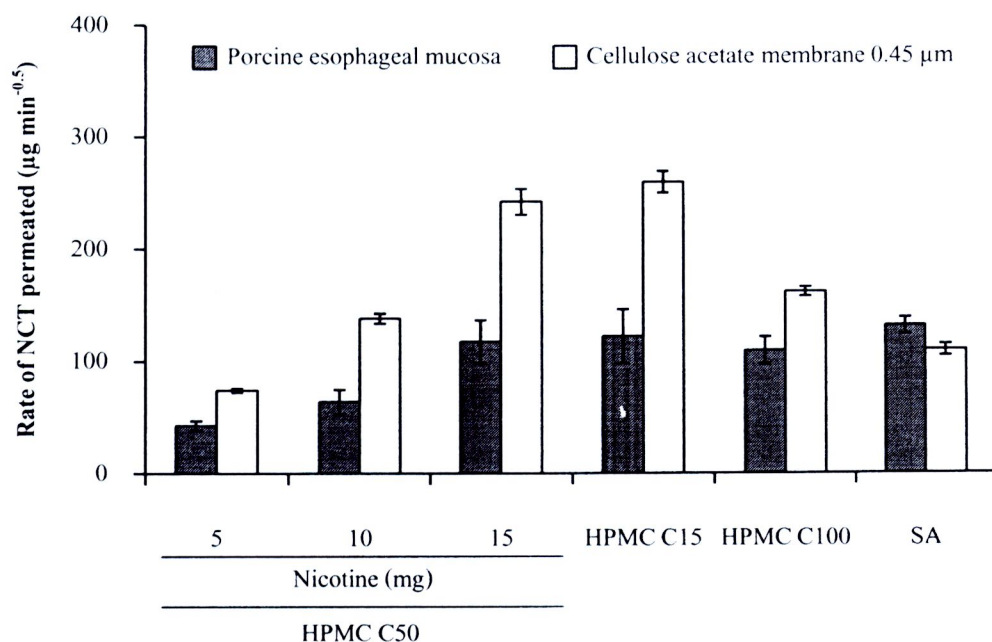


ภาพที่ 25 การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด และเตรียมจากพอลิเมอร์ต่างชนิดกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 21 อัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนู จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ต่างชนิดกัน

	Zero-order		Higuchi model	
	K_0 ($\mu\text{g min}^{-1}$)	R^2	K_H ($\mu\text{g min}^{-0.5}$)	R^2
ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส				
เกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์				
- ปริมาณนิโคติน 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด	1.49 ± 0.22	0.982	42.83 ± 4.33	0.979
- ปริมาณนิโคติน 10 มิลลิกรัมต่อเม็ด	2.16 ± 0.33	0.982	63.96 ± 11.04	0.971
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	4.33 ± 0.75	0.990	117.27 ± 19.39	0.985
เกรดความหนืด 15 เซนติพอยส์				
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	4.66 ± 0.92	0.969	122.10 ± 24.24	0.993
เกรดความหนืด 100 เซนติพอยส์				
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	3.96 ± 0.49	0.997	109.32 ± 12.33	0.978
ยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินต				
- ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด	4.88 ± 0.30	0.980	131.57 ± 7.37	0.993

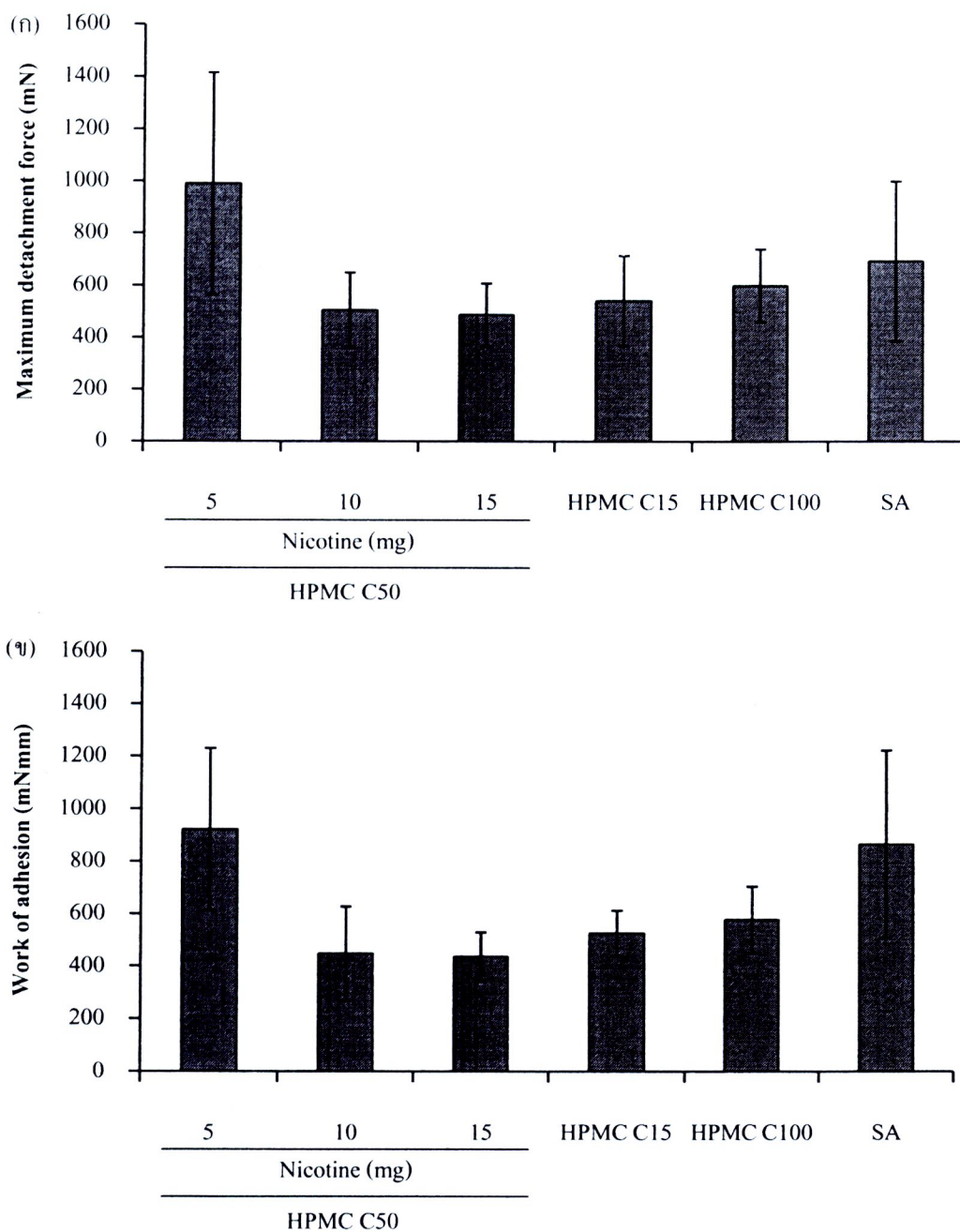
แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง



ภาพที่ 26 อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหมูของนิโคติน และอัตราการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ต่างชนิดกัน จากสมการ Higuchi แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

3.5 การยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

ความสามารถในการยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืดต่างกัน แสดงดังภาพที่ 27 ก และ 27 ข ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ ดำรับที่มีปริมาณนิโคติน 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด มีค่า maximum detachment force และค่า work of adhesion มากที่สุด เนื่องจากมีปริมาณพอลิเมอร์มาก ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้พอลิเมอร์ต่างชนิดกัน มีความสามารถในการยึดติดทางชีวภาพใกล้เคียงกัน ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส แสดงคุณสมบัติการยึดติดทางชีวภาพได้ เนื่องจากโครงสร้างของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสมีหมู่ไฮดรอกซิลที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับเยื่อเมือกได้ แต่ความสามารถในการยึดติดทางชีวภาพมีแนวโน้มต่ำกว่าการยึดติดทางชีวภาพของโซเดียมอัลจินเนตที่โครงสร้างประกอบด้วยหมู่คาร์บอกซิล และหมู่ไฮดรอกซิล มีการศึกษาพบว่าโซเดียมอัลจินเนตมีความสามารถในการยึดติดทางชีวภาพดีกว่าไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส โดยทั่วไปนิยมใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ร่วมกับพอลิเมอร์ชนิดอื่นที่มีการยึดติดที่แข็งแรงกว่า เพื่อปรับให้ได้แรงยึดติดเยื่อเมือกที่เหมาะสม ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองบริเวณเยื่อเมือก (Mortazavi and Smart, 1995; Boyapally et al., 2010)



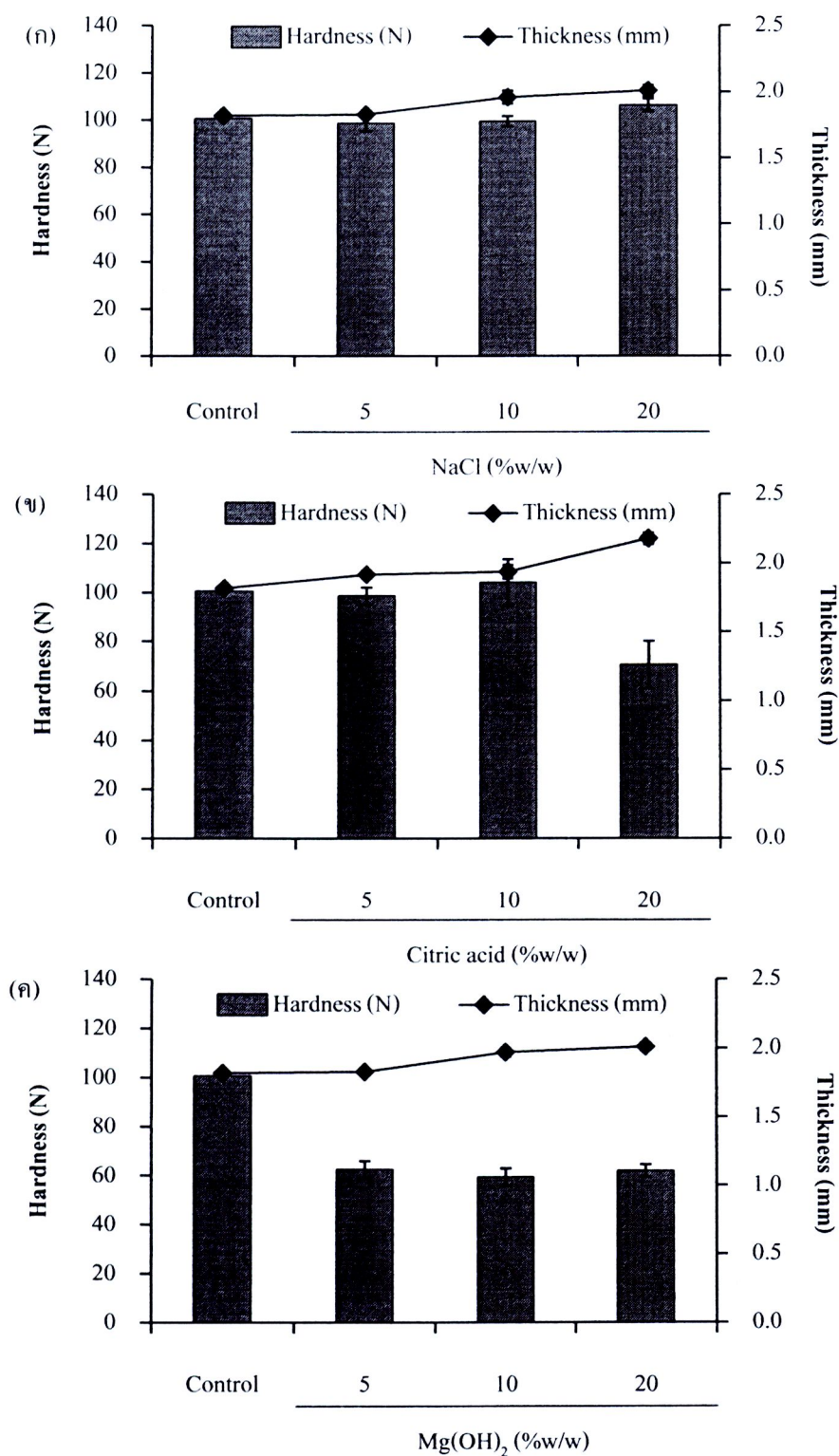
ภาพที่ 27 การยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัม ซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ชนิดต่างกัน (ก) Maximum detachment force (ข) Work of adhesion แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 5 ตัวอย่าง

4. ผลของการเติมเกลือ กรด และด่าง ต่อคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

ยาเม็ดเมทริกซ์ที่นำมาศึกษาเตรียมจากไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ และมีปริมาณนิโคตินต่อเม็ดเท่ากับ 15 มิลลิกรัม ปริมาณเกลือ กรด และด่าง ที่เติมลงในตำรับเท่ากับร้อยละ 5 10 และ 20 ของน้ำหนักยาเม็ด (200 มิลลิกรัม) หรือเท่ากับ 10 20 และ 40 มิลลิกรัมต่อเม็ด ตามลำดับ ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมเกลือ กรด หรือด่างลงในตำรับ มีปริมาณพอลิเมอร์คงที่ แต่น้ำหนักยาต่อเม็ดเพิ่มขึ้น เปรียบเทียบผลการประเมินคุณลักษณะต่างๆ กับยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด และไม่ได้เติมเกลือ กรด หรือด่าง กำหนดให้เป็นยาเม็ดควบคุม

4.1 ความหนาและความแข็งของยาเม็ดเมทริกซ์

ศึกษาเปรียบเทียบความหนาและความแข็งของยาเม็ดเมทริกซ์ กับยาเม็ดควบคุมที่มีความหนาเท่ากับ 1.82 ± 0.03 มิลลิเมตร และความแข็งเท่ากับ 100.74 ± 3.49 มิลลิเมตร พบว่า ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่เติมโซเดียมคลอไรด์ทุกตำรับ มีความหนาและความแข็งใกล้เคียงกัน และใกล้เคียงกับยาเม็ดควบคุม อยู่ในช่วง 1.8-2.0 มิลลิเมตร และ 99-106 นิวตัน ตามลำดับ (ภาพที่ 28 ก) การเติมกรดซิตริกปริมาณมาก มีผลให้ความแข็งของยาเม็ดเมทริกซ์ลดลงเหลือ 70.56 ± 2.68 นิวตัน และความหนาของยาเม็ดเมทริกซ์เพิ่มขึ้นเป็น 2.18 ± 0.03 มิลลิเมตร (ภาพที่ 28 ข) ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ มีความแข็งลดลงอยู่ในช่วง 59-63 นิวตัน แต่ความหนายังคงใกล้เคียงกับยาเม็ดควบคุม (ภาพที่ 28 ค) เกลือ กรด และด่างที่เติมลงในตำรับ มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ต่างกัน โซเดียมคลอไรด์ ไม่มีผลต่อความหนาและความแข็งของยาเม็ดเมทริกซ์ การเติมกรดซิตริกในปริมาณมาก มีผลต่อคุณสมบัติยาเม็ดเมทริกซ์ และการเติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ มีผลให้ยาเม็ดเมทริกซ์มีความแข็งลดลง โดยไม่ขึ้นกับปริมาณ



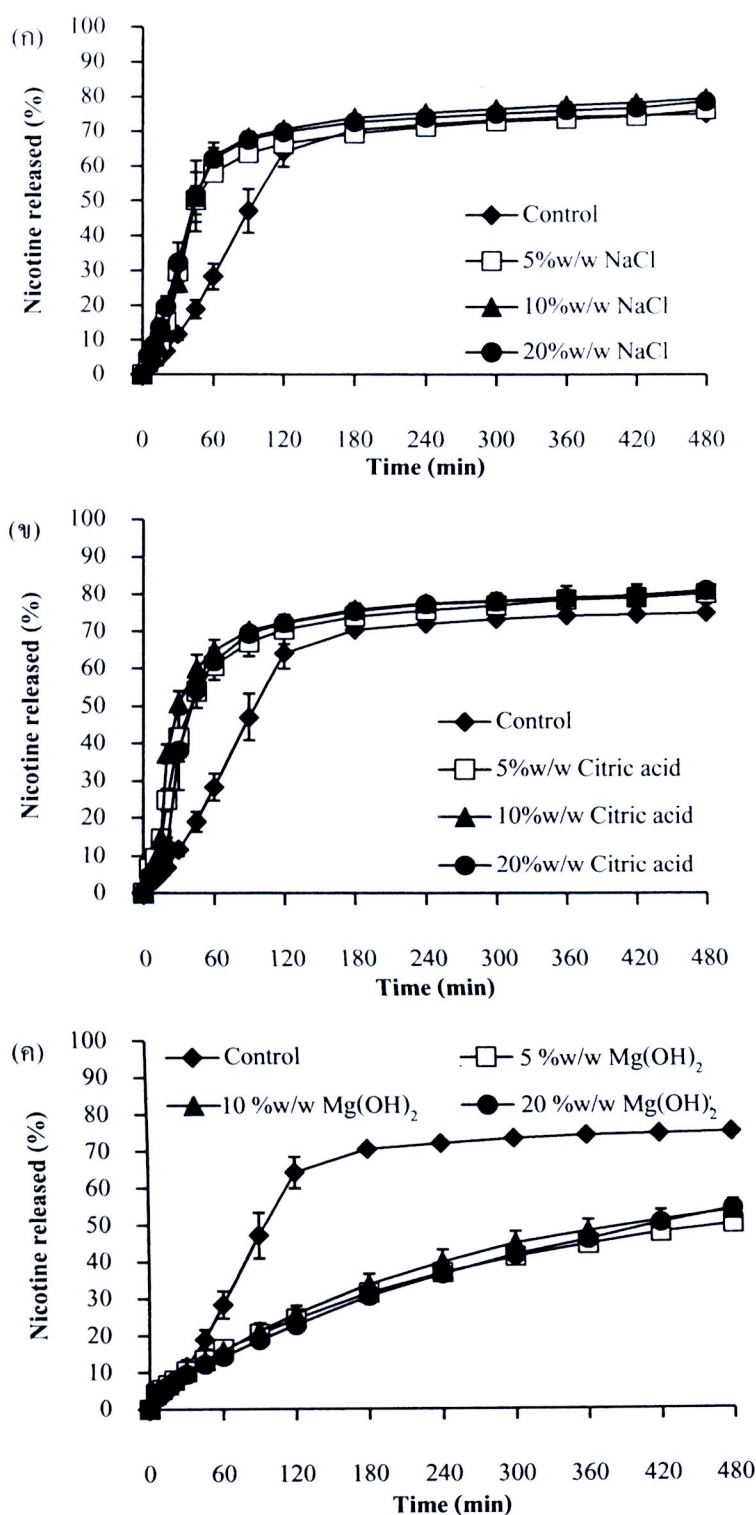
ภาพที่ 28 ผลของการเติมโซเดียมคลอไรด์ (ก) กรดซิตริก (ข) และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (ค) ต่อความหนาและความแข็งของขี้ผึ้งเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบแข็งซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 (ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

4.2 การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสทั้งเม็ด

ผลการศึกษาการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ แสดงดังภาพที่ 29 ก ที่เวลา 480 นาที ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ทุกตัวรับ มีปริมาณนิโคตินที่ปลดปล่อยออกมาใกล้เคียงกับ ยาเม็ดควบคุมอยู่ในช่วงร้อยละ 75-79 และค่า release exponent (n) จากสมการของ Power law มีค่ามากกว่า 1.0 (ตารางที่ 22) แสดงว่าการพองตัวและการกร่อนของพอลิเมอร์เป็นกลไกควบคุมการปลดปล่อยยา (case-II transport) การคำนวณหาอัตราการปลดปล่อยยาเหมาะสมกับสมการ Zero-order ($R^2 > 0.98$) (ตารางที่ 23) ที่ช่วงเวลา การปลดปล่อยไม่เกิน 60 นาที อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ทุกตัวรับ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) อยู่ในช่วง $1.18-1.30 \mu\text{g min}^{-1}$ ปริมาณโซเดียมคลอไรด์ที่เพิ่มขึ้น ไม่มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยยา เมื่อเปรียบเทียบกับ การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดควบคุม ($0.55 \pm 0.05 \mu\text{g min}^{-1}$) พบว่า ยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดนี้มีอัตราการปลดปล่อยยาเร็วกว่า จากคุณสมบัติของโซเดียมคลอไรด์ที่มีความสามารถในการละลายน้ำดี (Maryadele, 2006) การเติมสารที่มีการละลายดีลงในยาเม็ดเมทริกซ์ มีผลต่อการแพร่ของยาผ่าน ชั้นเจลของพอลิเมอร์ น้ำสามารถแพร่เข้าสู่ยาเม็ดเมทริกซ์ได้ดีขึ้น โครงสร้างภายในชั้นเจลมีความพรุน (porosity) มากขึ้น พอลิเมอร์เกิดการกร่อนได้เร็ว ส่งผลให้อัตราการปลดปล่อยยาเร็วขึ้น (Akbari et al., 2004; Reynolds et al., 1998; Lotfipour et al., 2004; Jovanovic et al., 1997; Razzak et al., 2009) นอกจากนี้ยังพบว่า โซเดียมคลอไรด์มีผลแย่งน้ำจากพอลิเมอร์ ทำให้พอลิเมอร์เสียคุณสมบัติการเป็นสัณฐาน อัตราการปลดปล่อยยาจึง เกิดเร็วขึ้น (Abrahamsson et al., 1998)

การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริก แสดงดังภาพที่ 29 ข ที่เวลา 480 นาที ยาเม็ดเมทริกซ์ทุกตัวรับปลดปล่อยนิโคตินออกมาใกล้เคียงกันอยู่ในช่วงร้อยละ 80-81 การปลดปล่อยยาควบคุม โดยกลไกการพองตัวและการกร่อนของพอลิเมอร์ (case-II transport) เห็นได้จากค่า release exponent (n) จาก สมการของ Power law ที่มีค่ามากกว่า 1.0 (ตารางที่ 22) คำนวณหาอัตราการปลดปล่อยยาจากสมการ Zero-order (ตารางที่ 23) พบว่า อัตราการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริกทุกตัวรับ เร็วกว่าการปลดปล่อยจาก ยาเม็ดควบคุม เมื่อเปรียบเทียบกับ การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ พบว่า ยาเม็ด เมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริกปริมาณร้อยละ 10 และ 20 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก มีอัตราการปลดปล่อยนิโคตินเร็วกว่า ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ในปริมาณเท่ากันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เป็นผลจากความสามารถใน การละลายน้ำของกรดซิตริก (ค่าการละลายเท่ากับ 1:0.69) ที่ละลายได้ดีกว่าโซเดียมคลอไรด์ที่มีค่าการละลาย เท่ากับ 1:2.8 (Maryadele, 2006) เมื่อยาเม็ดเมทริกซ์สัมผัสน้ำ กรดซิตริกละลายออกจากยาเม็ดได้เร็วกว่า จึงเกิด การแพร่น้ำเข้าสู่ยาเม็ดดีกว่า ชั้นเจลที่เกิดขึ้นเกิดการเสียสภาพ การปลดปล่อยยาจึงเกิดได้เร็วขึ้น (Akbari et al., 2004; Reynolds et al., 1998; Lotfipour et al., 2004; Jovanovic et al., 1997; Razzak et al., 2009; Espinoza et al., 2000)

แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ที่เติมลงในยาเม็ดเมทริกซ์ มีผลเปลี่ยนแปลงรูปแบบการปลดปล่อยนิโคติน (ภาพที่ 29 ค) ที่เวลา 480 นาที ปริมาณนิโคตินที่ปลดปล่อยออกมาลดลงเหลือเพียงร้อยละ 50-54 ทุกตำรับ ปริมาณแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ที่เพิ่มขึ้น ไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยา การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ทุกตำรับควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) เห็นได้จากค่า release exponent (n) จากสมการของ Power law มีค่าใกล้เคียง 0.5 (ตารางที่ 22) การคำนวณหาอัตราการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์เหมาะสมกับสมการ Higuchi ($R^2 > 0.99$) (ตารางที่ 23) จากคุณสมบัติของแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ที่มีความสามารถในการละลายต่ำ (ค่าการละลายเท่ากับ 1:80000) (Maryadele, 2006) การเติมสารที่ละลายได้น้อยลงในยาเม็ดเมทริกซ์ ส่งผลต่อปริมาณน้ำที่แพร่เข้าสู่ยาเม็ด กรณีสารที่มีการละลายน้ำดี เมื่อยาเม็ดสัมผัสกับน้ำ สารนั้นสามารถละลายออกจากยาเม็ดเมทริกซ์ได้ทันที ทำหน้าที่คล้ายเป็น Channeling agent เกิดการเปลี่ยนแปลงความพรุน (porosity) ภายในยาเม็ด น้ำแพร่เข้าสู่ยาเม็ดได้ดีขึ้น (Jovanovic et al., 1997; Razzak et al., 2009) แต่เมื่อสารที่เติมลงในตำรับมีข้อจำกัดด้านการละลาย จึงมีผลต่อปริมาณน้ำที่แพร่เข้าสู่ภายในยาเม็ด ส่งผลต่อการพองตัวของพอลิเมอร์ รวมถึงมีผลต่อการแลกเปลี่ยนระหว่างไอออนบวกกับสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต เพื่อปลดปล่อยยา



ภาพที่ 29 ผลของโซเดียมคลอไรด์ (ก) กรดซิตริก (ข) และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (ค) ต่อการปลดปล่อยนิโคตินจากขี้เถ้าเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 22 พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียม อะลูมินัมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เดิมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน

	$k \times 10^3 (\text{min}^{-n})$	R^2	N
ยาเม็ดควบคุม	1.96 ± 0.26	0.995	1.21 ± 0.06
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เดิมโซเดียมคลอไรด์			
- ปริมาณร้อยละ 5	1.99 ± 0.44	0.995	1.46 ± 0.04
- ปริมาณร้อยละ 10	1.57 ± 0.17	0.987	1.49 ± 0.03
- ปริมาณร้อยละ 20	5.65 ± 1.42	0.999	1.19 ± 0.07
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เดิมกรดซิตริก			
- ปริมาณร้อยละ 5	5.87 ± 1.25	0.976	1.22 ± 0.03
- ปริมาณร้อยละ 10	4.50 ± 0.78	0.948	1.39 ± 0.07
- ปริมาณร้อยละ 20	5.40 ± 1.80	0.924	1.14 ± 0.09
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เดิมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์			
- ปริมาณร้อยละ 5	14.90 ± 1.56	0.996	0.58 ± 0.02
- ปริมาณร้อยละ 10	13.47 ± 3.18	0.996	0.61 ± 0.03
- ปริมาณร้อยละ 20	11.68 ± 0.95	0.998	0.62 ± 0.01

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 23 พารามิเตอร์จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ดที่เติมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน

	Zero-order		Higuchi model	
	K_0 (% min ⁻¹)	R ²	K_H (% min ^{-0.5})	R ²
ยาเม็ดควบคุม	0.55 ± 0.05	0.992	7.14 ± 0.72	0.929
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์				
- ปริมาณร้อยละ 5	1.30 ± 0.09	0.993	12.82 ± 0.84	0.968
- ปริมาณร้อยละ 10	1.25 ± 0.08	0.980	13.62 ± 0.96	0.964
- ปริมาณร้อยละ 20	1.18 ± 0.25	0.993	10.46 ± 2.16	0.945
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริก				
- ปริมาณร้อยละ 5	1.28 ± 0.12	0.972	11.52 ± 1.18	0.949
- ปริมาณร้อยละ 10	1.52 ± 0.10	0.915	13.94± 0.91	0.933
- ปริมาณร้อยละ 20	1.52 ± 0.19	0.945	14.97 ± 2.04	0.922
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์				
- ปริมาณร้อยละ 5	0.10 ± 0.01	0.951	2.47 ± 0.13	0.997
- ปริมาณร้อยละ 10	0.11 ± 0.01	0.952	2.71 ± 0.13	0.996
- ปริมาณร้อยละ 20	0.11 ± 0.01	0.977	2.64 ± 0.06	0.995

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

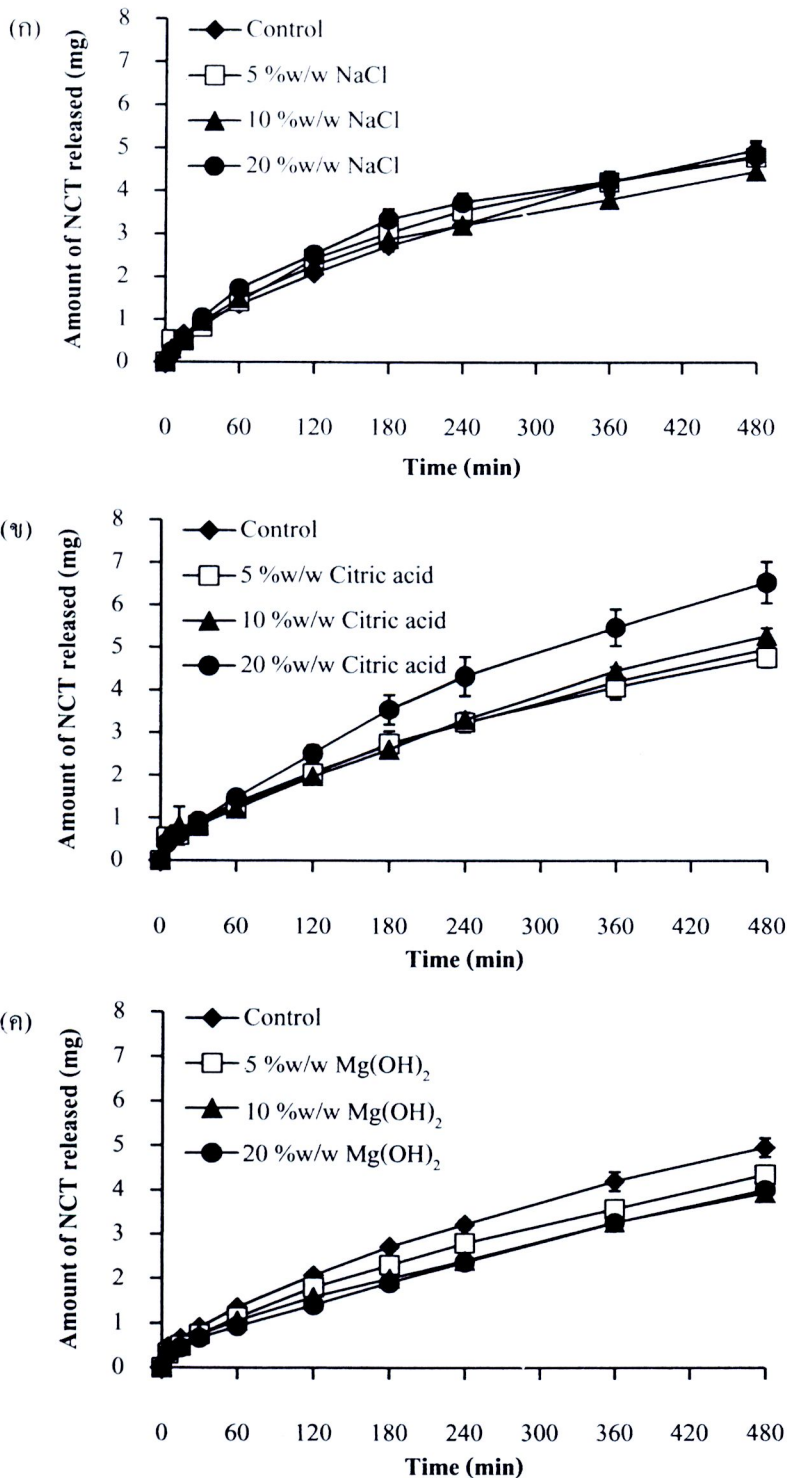
4.3 การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตด

ผลการศึกษาการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ กรดซิตริก และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ ผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตดขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน แสดงดังภาพที่ 30 ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ทุกตำรับปลดปล่อยนิโคตินออกมาใกล้เคียงกัน และใกล้เคียงกับปริมาณนิโคตินที่ปลดปล่อยจากยาเม็ดควบคุมอยู่ในช่วง 4.5-5.0 มิลลิกรัม (ภาพที่ 30 ก) ค่า release exponent (n) จากสมการของ Power law มีค่าใกล้เคียง 0.5 (ตารางที่ 24) แสดงว่า การปลดปล่อยยาเกิดผ่านกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) คำนวณหาอัตราการปลดปล่อยยาโดยใช้สมการ Higuchi ($R^2 > 0.98$) (ตารางที่ 27) พบว่า อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ ใกล้เคียงกับการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดควบคุม โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) ลักษณะยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ทุกตำรับ หลังการทดสอบนาน 8 ชั่วโมง เกิดการเสียสภาพกลายเป็นเจล แตกต่างจากยาเม็ดควบคุมที่พอลิเมอร์มีการพองตัวเต็มที่ และยังคงสภาพความเป็นเจล ยาเม็ดเมทริกซ์แต่ละตำรับมีการเปลี่ยนแปลงแตกต่างกัน แต่ไม่มีผลต่อปริมาณนิโคตินที่ผ่านเมมเบรน แสดงว่าปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรน คือ อนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต สภาวะที่ทำการศึกษามีผลให้ยาเม็ดเมทริกซ์สัมผัสตัวกลางการละลายในปริมาณที่จำกัด ส่งผลต่อความสามารถในการแลกเปลี่ยนไอออนของสารประกอบเชิงซ้อน นิโคตินที่ผ่านเมมเบรนได้จึงมีปริมาณใกล้เคียงกัน (Pongjanyakul et al., 2009; Papin-Castéla et al., 1999)

ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริกปริมาณร้อยละ 20 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก มีปริมาณนิโคตินที่ผ่านเมมเบรนได้มากที่สุดเท่ากับ 6.55 ± 0.48 มิลลิกรัม และปลดปล่อยได้มากกว่ายาเม็ดควบคุม (4.97 ± 0.21 มิลลิกรัม) (ภาพที่ 30 ข) เมื่อพิจารณาค่า release exponent (n) จากสมการของ Power law พบว่า ค่า n ใกล้เคียง 0.5 ทุกตำรับ (ตารางที่ 24) แสดงว่า การปลดปล่อยยาควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) อัตราการปลดปล่อยยาเหมาะกับสมการ Higuchi ($R^2 > 0.98$) (ตารางที่ 25) พบว่า อัตราการปลดปล่อยนิโคตินเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณกรดซิตริกในตำรับมากขึ้น ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริกปริมาณร้อยละ 20 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก มีอัตราการปลดปล่อยยาสูงสุดเท่ากับ $336.77 \pm 33.37 \mu\text{g min}^{-0.5}$ การเติมกรดซิตริกมีผลให้พีเอชของระบบลดลง (Schilling et al., 2008) และมีไฮโดรเนียมไอออนในระบบ เมื่อพิจารณาจากค่าพีเอชมีไอออน พบว่า ขนาดของไฮโดรเนียมไอออนเท่ากับ 28 พิโคเมตร ซึ่งเล็กกว่าโซเดียมไอออนที่มีขนาดเท่ากับ 161 พิโคเมตร (Heyrovská, 2009) จึงสามารถแพร่เข้าสู่อนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต และเกิดการแลกเปลี่ยนไอออนเพื่อปลดปล่อยยาได้ดีกว่าการเติมโซเดียมคลอไรด์ (Rojtanatanya and Pongjanyakul, 2010)

ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ มีผลให้การปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนลดลง อยู่ในช่วง 4.0-4.4 มิลลิกรัม (ภาพที่ 30 ค) ค่า release exponent (n) จากสมการของ Power law มีค่าใกล้เคียง 0.5 ทุกตัวรับ (ตารางที่ 24) แสดงว่า การปลดปล่อยยาควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) อัตราการปลดปล่อยยาคำนวณโดยใช้สมการ Higuchi ($R^2 > 0.98$) (ตารางที่ 25) พบว่า อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ทุกตัวรับ ช้ากว่าการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) การเพิ่มปริมาณแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ มีผลให้อัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนลดลง แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ส่งผลต่อความสามารถในการแพร่ของน้ำเข้าสู่ยาเม็ด เห็นได้จากลักษณะยาเม็ดหลังการทดสอบเป็นเวลา 8 ชั่วโมง ที่บริเวณแกนกลางของยาเม็ดเมทริกซ์ไม่เปื่อยน้ำ เกิดการกร่อนเพียงเล็กน้อยบริเวณรอบยาเม็ด จึงส่งผลต่อการแลกเปลี่ยนไอออนของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตต ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ และกรดซิตริกทุกตัวรับ มีรูปแบบแตกต่างจากการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ด การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ดที่เป็นผลจากการกร่อนของพอลิเมอร์ เนื่องจากยาเม็ดสัมผัสตัวกลาง การละลายปริมาณมาก แต่การปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรน มีตัวกลางการละลายปริมาณจำกัด ส่งผลต่อการพองตัวของพอลิเมอร์ และการแลกเปลี่ยนไอออนเพื่อปลดปล่อยยาจากสารประกอบเชิงซ้อน การปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนจึงเป็นผลจากกลไกการแพร่ของยา (Fickian diffusion) เป็นหลัก เห็นได้จากค่า n ที่ลดลงใกล้เคียง 0.5 ทุกตัวรับ (ภาพที่ 31) แต่สำหรับยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ พบว่า ค่า n ยังคงมีค่าใกล้เคียง 0.5 เนื่องจากข้อจำกัดด้านการละลายของแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ ที่มีผลต่อปริมาณน้ำที่แพร่เข้าสู่ภายในยาเม็ด



ภาพที่ 30 ผลของโซเดียมคลอไรด์ (ก) กรดซิตริก (ข) และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (ค) ต่อการปลดปล่อย นิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซี โพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด แต่ละค่า แสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 24 พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลล์โลสอะซีเตต ขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เดิมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน

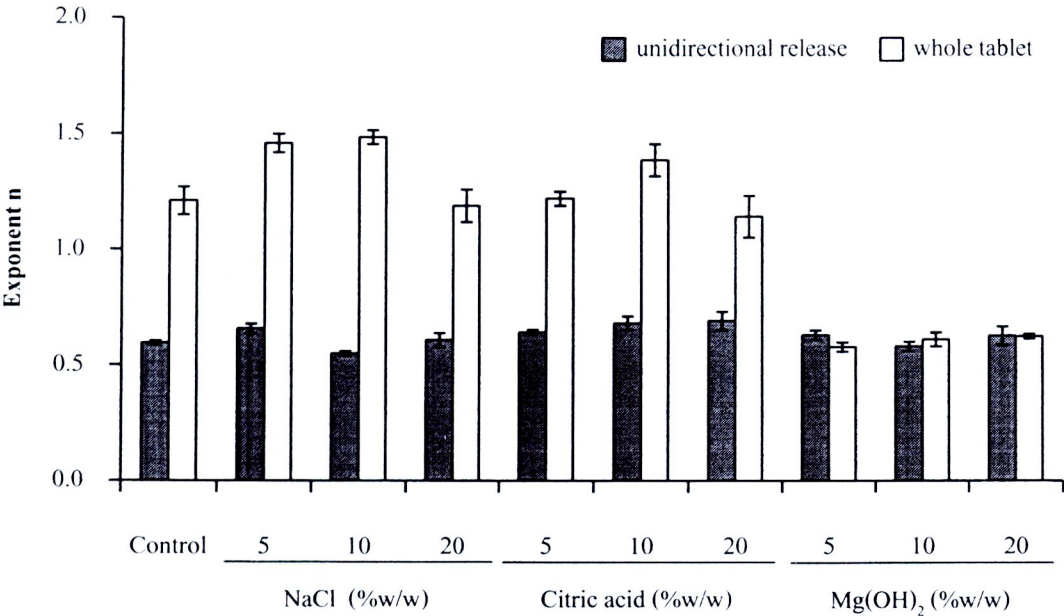
	$k \times 10^3 \text{ (min}^{-n}\text{)}$	R^2	n
ยาเม็ดควบคุม	7.63 ± 0.41	0.997	0.60 ± 0.01
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์			
- ปริมาณร้อยละ 5	6.12 ± 0.47	0.989	0.66 ± 0.02
- ปริมาณร้อยละ 10	10.43 ± 0.50	0.992	0.55 ± 0.01
- ปริมาณร้อยละ 20	8.01 ± 1.21	0.979	0.61 ± 0.03
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริก			
- ปริมาณร้อยละ 5	6.11 ± 0.39	0.996	0.64 ± 0.01
- ปริมาณร้อยละ 10	5.27 ± 1.21	0.996	0.68 ± 0.03
- ปริมาณร้อยละ 20	6.22 ± 0.88	0.996	0.69 ± 0.04
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์			
- ปริมาณร้อยละ 5	5.78 ± 0.62	0.998	0.63 ± 0.02
- ปริมาณร้อยละ 10	6.97 ± 0.49	0.994	0.58 ± 0.02
- ปริมาณร้อยละ 20	4.90 ± 1.00	0.990	0.63 ± 0.04

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 25 พารามิเตอร์จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรน เซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เดิมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน

	Zero-order		Higuchi model	
	$K_0 (\mu\text{g min}^{-1})$	R^2	$K_H (\mu\text{g min}^{-0.5})$	R^2
ยาเม็ดควบคุม	9.54 ± 0.46	0.979	242.13 ± 11.47	0.994
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เดิมโซเดียมคลอไรด์				
- ปริมาณร้อยละ 5	9.43 ± 0.58	0.932	235.83 ± 13.56	0.988
- ปริมาณร้อยละ 10	9.98 ± 0.42	0.926	215.83 ± 9.82	0.994
- ปริมาณร้อยละ 20	9.45 ± 0.31	0.895	240.83 ± 9.42	0.986
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เดิมกรดซิตริก				
- ปริมาณร้อยละ 5	9.23 ± 0.50	0.969	237.63 ± 13.77	0.995
- ปริมาณร้อยละ 10	10.19 ± 0.57	0.987	268.10 ± 5.24	0.986
- ปริมาณร้อยละ 20	13.20 ± 1.25	0.975	336.77 ± 33.37	0.993
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เดิมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์				
- ปริมาณร้อยละ 5	8.44 ± 0.17	0.977	213.47 ± 4.36	0.994
- ปริมาณร้อยละ 10	7.34 ± 0.22	0.990	188.07 ± 5.85	0.986
- ปริมาณร้อยละ 20	7.76 ± 0.35	0.993	195.97 ± 8.16	0.977

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง



ภาพที่ 31 ค่า release exponent (n) ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน (unidirectional release) และการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ด (whole tablet) ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เติมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

4.4 การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

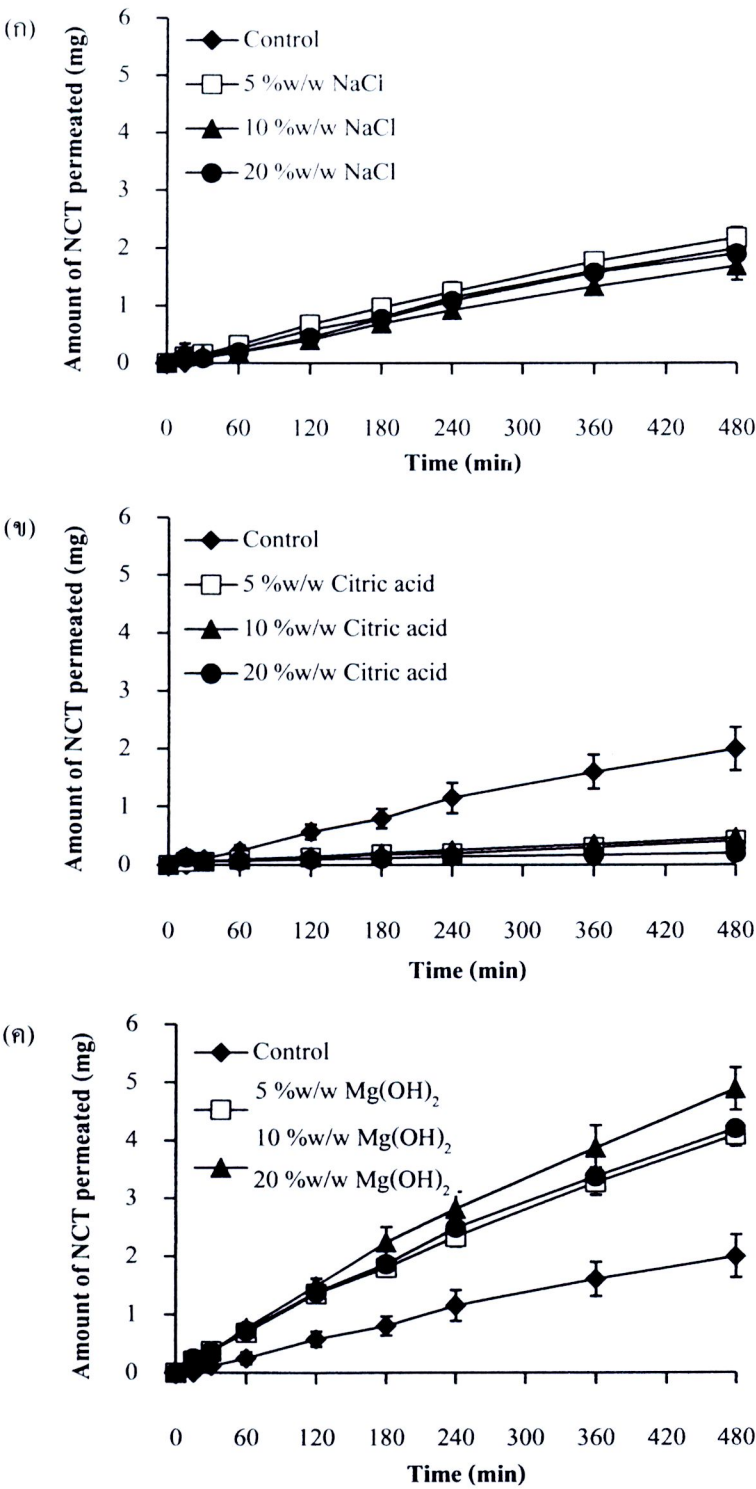
ผลของโซเดียมคลอไรด์ กรดซิตริก และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ ต่อการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ เปรียบเทียบกับยาเม็ดควบคุม แสดงดังภาพที่ 32 การซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ทุกตำรับใกล้เคียงกับยาเม็ดควบคุม โดยไม่ขึ้นกับปริมาณโซเดียมคลอไรด์ ปริมาณนิโคตินที่ผ่านเยื่อเมือกได้อยู่ในช่วง 1.7-2.2 มิลลิกรัม (ภาพที่ 32 ก) อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคตินที่คำนวณจากสมการ Zero-order มีค่า R² ที่ดีกว่าการคำนวณจากสมการ Higuchi (ตารางที่ 26) เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกของยาเม็ดควบคุม พบว่า การเติมโซเดียมคลอไรด์ไม่มีผลต่ออัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกอย่างมีนัยสำคัญ (p > 0.05) แสดงว่า การเพิ่มปริมาณโซเดียมไอออนในตำรับ ไม่สามารถเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคตินได้

การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริก แสดงดังภาพที่ 32 ข พบว่า กรดซิตริกมีผลให้ปริมาณนิโคตินที่ซึมผ่านเยื่อเมือกลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดควบคุม ปริมาณนิโคตินที่ผ่านเยื่อเมือกได้อยู่ในช่วง 0.20-0.48 มิลลิกรัม อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริกเหมาะสมกับการ Zero-order ($R^2 > 0.98$) (ตารางที่ 26) เมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดควบคุม พบว่า อัตราการซึมผ่านของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริกลดลง แต่ปริมาณกรดซิตริกไม่มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยนิโคตินอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) ผลการศึกษาที่ได้แตกต่างจากการศึกษาของ Nair และคณะ (1997) ที่พบว่า กรดซิตริกสามารถเกิดปฏิกิริยากับนิโคตินได้เกิดเป็นสารผสมที่มีคุณสมบัติชอบไขมัน และมีความสามารถในการซึมผ่านเยื่อเมือกดีขึ้น เช่นเดียวกับ Ren และคณะ (2008) ที่แสดงให้เห็นว่า กรดซิตริกสามารถเพิ่มการซึมผ่านเยื่อเมือกของตัวยาอินดาไมด์ (Indapamide) ได้ นอกจากนี้ยังพบว่ากรดซิตริกเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านเยื่อเมือกได้โดยมีผลเพิ่มการส่งสารผ่านทาง paracellular pathway (Onoue et al., 2009; Todo et al., 2001; Karasulu et al., 2008) แต่จากการศึกษานี้ได้ผลตรงกันข้าม น่าจะเป็นผลจากคุณสมบัติของกรดซิตริกที่ทำให้พีเอชของระบบลดลง นิโคตินเกิดการเปลี่ยนแปลงอยู่ในรูปแตกตัวมากขึ้น จึงซึมผ่านเยื่อเมือกได้ลดลง (Chen et al., 1999) และแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตอาจเกิดการดูดซับนิโคตินรูปแตกตัวที่เกิดขึ้นไว้ที่ผิว ทำให้มีปริมาณนิโคตินที่ซึมผ่านเยื่อเมือกน้อยลง

การเติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ลงในยาเม็ดเมทริกซ์ มีผลให้นิโคตินซึมผ่านเยื่อเมือกได้ปริมาณมากขึ้น (ภาพที่ 32 ค) ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ร้อยละ 10 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก มีปริมาณนิโคตินที่ซึมผ่านเยื่อเมือกได้มากที่สุดเท่ากับ 4.88 ± 0.37 มิลลิกรัม การหาอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคตินที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์เหมาะสมกับการ Zero-order ($R^2 > 0.99$) (ตารางที่ 26) อัตราการซึมผ่านมีค่ามากกว่ายาเม็ดควบคุม ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ปริมาณร้อยละ 10 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก มีอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกสูงสุดเท่ากับ $10.19 \pm 0.91 \text{ \% min}^{-1}$ จากคุณสมบัติของแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ที่มีพีเอช 10 (Maryadele, 2006) มีผลให้สภาวะบริเวณยาเม็ดเมทริกซ์และเยื่อเมือกมีความเป็นด่าง ที่สภาวะด่าง นิโคตินอยู่ในรูปไม่แตกตัวปริมาณมากขึ้น จึงซึมผ่านเยื่อเมือกได้ดีขึ้น (İkinci et al., 2004; Alur et al., 1999) สอดคล้องกับ pH partition theory ที่กล่าวว่า สารที่อยู่ในรูปไม่แตกตัว มีความสามารถในการซึมผ่านเมมเบรนได้ดีกว่าสารที่อยู่ในรูปแตกตัว (Chen et al., 1999; Martin, 1993)

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการซึมผ่านหลอดอาหารหนู กับอัตราการปลดปล่อยผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตตที่คำนวณจากสมการ Zero-order (ภาพที่ 33) พบว่า ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์และกรดซิตริกทุกตัวรับ มีอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกต่ำกว่าอัตราการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรน ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ มีอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกมากกว่าหรือใกล้เคียงกับการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรน เป็นผลจากเยื่อเมือกหลอดอาหารทำหน้าที่เป็นสิ่งกั้นการส่งผ่านสาร ส่วนยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ มีอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกดี เนื่องจากสภาวะด่างมีผลให้นิโคตินอยู่ในรูปไม่แตกตัวปริมาณมาก จึงซึมผ่านเยื่อเมือกได้ปริมาณมาก



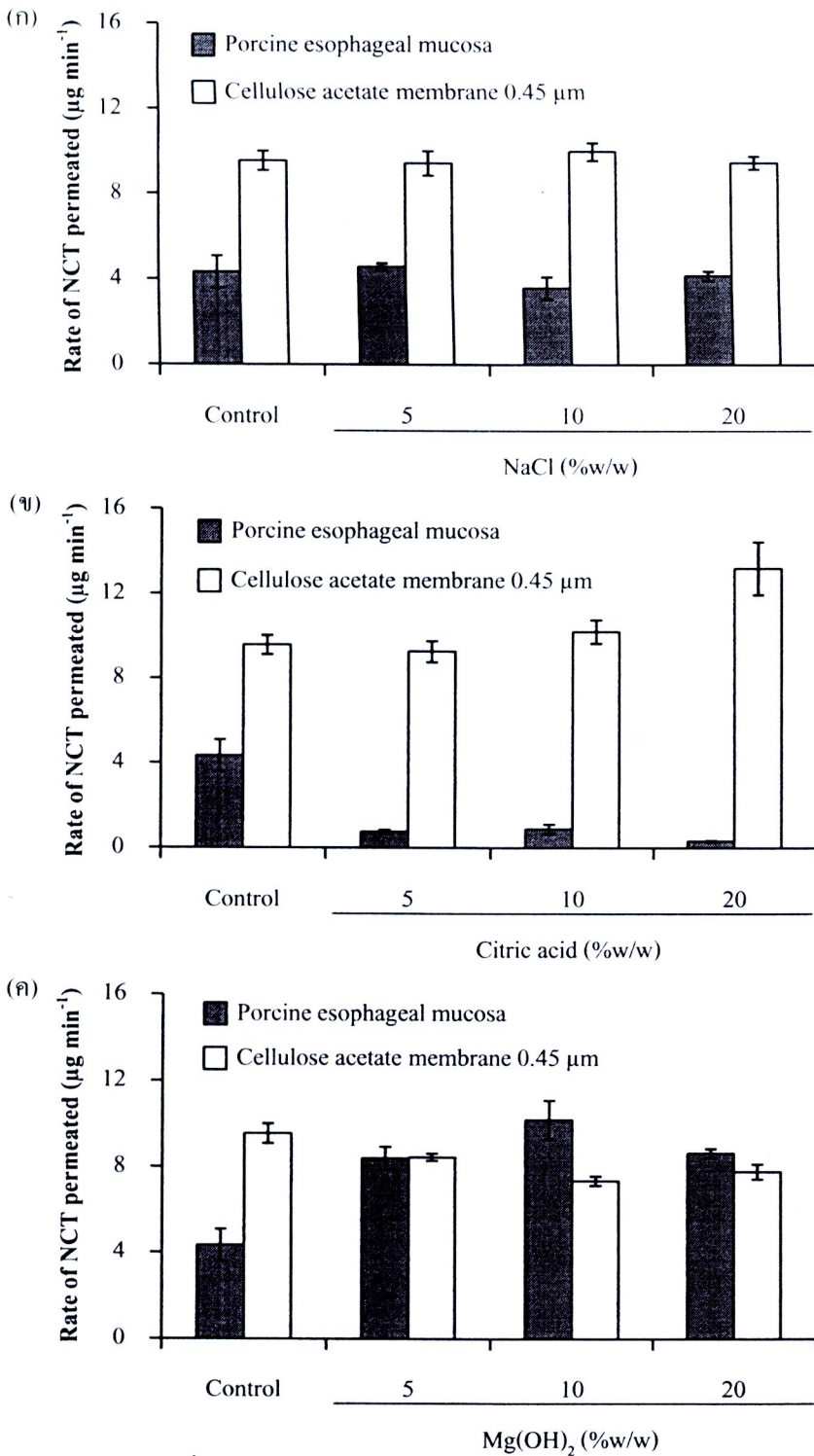


ภาพที่ 32 ผลของโซเดียมคลอไรด์ (ก) กรดซิตริก (ข) และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (ค) ต่อการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคติน จากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกร็ดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 (ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 26 พารามิเตอร์จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของ นิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุ สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เติมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน

	Zero-order		Higuchi model	
	$K_0 (\mu\text{g min}^{-1})$	R^2	$K_H (\mu\text{g min}^{-0.5})$	R^2
ยาเม็ดควบคุม	4.33 ± 0.75	0.990	117.27 ± 19.39	0.985
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์				
- ปริมาณร้อยละ 5	4.58 ± 0.16	0.992	125.57 ± 4.31	0.990
- ปริมาณร้อยละ 10	3.59 ± 0.52	0.992	108.61 ± 13.65	0.989
- ปริมาณร้อยละ 20	4.16 ± 0.22	0.989	116.40 ± 6.37	0.981
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริก				
- ปริมาณร้อยละ 5	0.78 ± 0.08	0.965	19.24 ± 2.02	0.942
- ปริมาณร้อยละ 10	0.91 ± 0.22	0.989	24.92 ± 5.99	0.963
- ปริมาณร้อยละ 20	0.32 ± 0.03	0.959	8.90 ± 0.67	0.945
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์				
- ปริมาณร้อยละ 5	8.39 ± 0.53	0.993	227.43 ± 13.44	0.988
- ปริมาณร้อยละ 10	10.19 ± 0.91	0.991	276.97 ± 25.71	0.990
- ปริมาณร้อยละ 20	8.63 ± 0.21	0.991	235.37 ± 5.91	0.990

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง



ภาพที่ 33 อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหมูของนิโคติน และอัตราการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ (ก) กรดซิตริก (ข) และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (ค) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

4.5 การยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส บรรจุสารประกอบ
เชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

ผลการศึกษาความสามารถในการยึดติดทางชีวภาพ ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิล
เซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ กรดซิตริก และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์
แสดงดังตารางที่ 27 พบว่า เกลือ กรด และด่างที่เติมในยาเม็ดเมทริกซ์ ไม่มีผลต่อความสามารถในการยึดติดทาง
ชีวภาพการยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์ทุกตำรับ ไม่แตกต่างกับยาเม็ดควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (p > 0.05)
และไม่อยู่ขึ้นกับปริมาณที่เติม ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์ กรดซิตริก หรือแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์
ยังคงแสดงคุณสมบัติการยึดติดทางชีวภาพต่อเมมเบรนเยื่อเมือก

ตารางที่ 27 การยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด
50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9
ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เติมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน

	Maximum detachment force (mN)	Work of adhesion (mN mm)
ยาเม็ดควบคุม	486.66 ± 122.31	436.56 ± 93.27
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมโซเดียมคลอไรด์		
- ปริมาณร้อยละ 5	435.70 ± 101.59	433.48 ± 169.63
- ปริมาณร้อยละ 10	437.47 ± 122.09	368.29 ± 67.24
- ปริมาณร้อยละ 20	446.72 ± 88.10	449.21 ± 160.54
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมกรดซิตริก		
- ปริมาณร้อยละ 5	468.16 ± 96.28	461.74 ± 92.42
- ปริมาณร้อยละ 10	484.99 ± 102.57	392.63 ± 108.19
- ปริมาณร้อยละ 20	471.61 ± 89.64	464.17 ± 151.13
ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์		
- ปริมาณร้อยละ 5	548.56 ± 53.77	531.89 ± 42.02
- ปริมาณร้อยละ 10	448.84 ± 76.27	420.40 ± 72.64
- ปริมาณร้อยละ 20	452.90 ± 52.72	484.73 ± 42.28

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 5 ตัวอย่าง