



247142



การเตรียมและประเมินขานี้ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อน

นิโคติน - แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต เพื่อนำส่งทางกระพุ้งแก้ม

PREPARATION AND EVALUATION OF NICOTINE-MAGNESIUM
ALUMINUM SILICATE COMPLEX-LOADED MATRIX TABLETS
FOR BUCCAL DELIVERY

นางสาวโสภาพรหม กาญจนนัทร

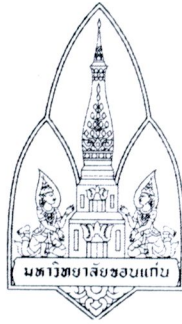
จิตานีพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

พ.ศ. 2554



247142



การเตรียมและประเมินยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อน

นิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต เพื่อนำส่งทางกระพุ้งแก้ม

PREPARATION AND EVALUATION OF NICOTINE-MAGNESIUM
ALUMINUM SILICATE COMPLEX-LOADED MATRIX TABLETS
FOR BUCCAL DELIVERY



นางสาวโสภพรณ กาญจนบัตร

วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

พ.ศ. 2554

การเตรียมและประเมินยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อน
นิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต เพื่อนำส่งทางกระพุ้งแก้ม

นางสาวโสภพรณ กาญจนบัตร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชภัณฑ์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น

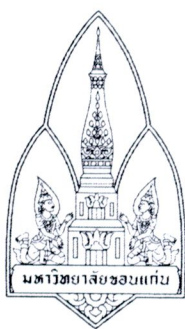
พ.ศ. 2554

**PREPARATION AND EVALUATION OF NICOTINE-MAGNESIUM
ALUMINUM SILICATE COMPLEX-LOADED MATRIX TABLETS
FOR BUCCAL DELIVERY**

MISS SOPAPHAN KANJANABAT

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS
FOR THE DEGREE OF MASTER OF PHARMACY
IN PHARMACEUTICALS
GRADUATE SCHOOL KHON KAEN UNIVERSITY**

2011



ใบรับรองวิทยานิพนธ์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

หลักสูตร

เกศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเกษตรศาสตร์

ชื่อวิทยานิพนธ์: การเตรียมและประเมินยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อน
นิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต เพื่อนำส่งทางกระพุ้งแก้ม

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์: นางสาวโสภาพรรณ กาญจนบัตร

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ผศ.ดร. ผดุงขวัญ จิตโรภาส

ประธานกรรมการ

รศ.ดร. ศรีสกุล สังข์ทองจีน

กรรมการ

รศ.ดร. ชเนศ พงศ์จรรยากุล

กรรมการ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ ดร. ชเนศ พงศ์จรรยากุล)

(รองศาสตราจารย์ ดร. ลำปาง แม่นมადย์)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ ดร. วงศ์วิวัฒน์ ทักษิณกุล)

คณบดีคณะเกษตรศาสตร์

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยขอนแก่น

โสภาพรรณ กาญจนบัตร, 2554. การเตรียมและประเมินยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อน

นิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียม-ซิลิเกต เพื่อนำส่งทางกระพุ้งแก้ม. วิทยานิพนธ์ปริญญา

เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชภัณฑ์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น.

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: รศ.ดร. ธเนศ พงศ์จรรยากุล

บทคัดย่อ

247142

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ คือ เตรียมและประเมินยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ซึ่งทำหน้าที่เป็นแหล่งกักเก็บยา สำหรับนำส่งทางกระพุ้งแก้ม ใช้โซเดียมอัลจิเนต และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เป็นพอลิเมอร์สำหรับยึดติดทางชีวภาพ ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ เช่น พีเอชที่เตรียมสารประกอบเชิงซ้อน ปริมาณนิโคติน ชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์ และการเติมโซเดียมคลอไรด์ กรดซิตริก และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ลงในยาเม็ดเมทริกซ์ ผลการศึกษาพบว่า ยาเม็ดเมทริกซ์ทุกตำรับมีคุณสมบัติทางกายภาพเป็นที่ยอมรับ ยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ไม่เกิดการปลดปล่อยนิโคตินอย่างรวดเร็วในช่วงแรก เมื่อเปรียบเทียบกับอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ดควบคุมโดยกลไกการแพร่ของยา และการพองตัวร่วมกับการกร่อนของพอลิเมอร์ การเพิ่มปริมาณนิโคตินส่งผลให้อัตราการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากปริมาณพอลิเมอร์ในตำรับลดลง การปลดปล่อยนิโคตินเพียงด้านเดียวผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตต เกิดผ่านกลไกการแพร่ของยา ซึ่งไม่ขึ้นอยู่กับปริมาณนิโคตินในยาเม็ด การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคติน สามารถอธิบายได้โดยใช้ pH partition theory คือนิโคตินในรูปไม่แตกตัว สามารถซึมผ่านเยื่อเมือกได้ดีกว่ารูปโปรตอนเนท จากเหตุผลดังกล่าว สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่สภาวะต่าง มีอัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคตินสูงกว่าสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่สภาวะกลางและสภาวะกรด อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มปริมาณนิโคติน และเมื่อมีการเติมแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ลงในยาเม็ด ในทางตรงกันข้าม การเติมกรดซิตริกในยาเม็ดเมทริกซ์ มีผลชะลออัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกของนิโคติน แต่การเติมโซเดียมคลอไรด์พบว่าไม่มีผล ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้แสดงคุณสมบัติการยึดติดทางชีวภาพต่อเมมเบรนเยื่อเมือก จากผลการศึกษาสรุปว่ายาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตมีความเป็นไปได้สำหรับใช้เป็นระบบนำส่งทางกระพุ้งแก้มของนิโคติน

Sopaphan Kanjanabat. 2011. **Preparation and Evaluation of Nicotine-Magnesium Aluminum Silicate Complex-loaded Matrix Tablets for Buccal Delivery.** Master of Pharmacy

Thesis in Pharmaceuticals, Graduate school, Khon Kaen University.

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Thaned Pongjanyakul

ABSTRACT

247142

The purposes of this study were to prepare and evaluate polymeric matrix tablets containing nicotine-magnesium aluminum silicate (NCT-MAS) complexes as drug reservoirs for buccal delivery. Sodium alginate and hydroxypropylmethylcellulose were used as bioadhesive polymers. Factors affecting tablet properties, such as preparation pH of the complexes, amount of NCT, type and amount of polymers, and sodium chloride, citric acid and magnesium hydroxide added, were investigated. The results presented that all matrix tablets gave acceptable physical properties. The NCT-MAS complex-loaded matrix tablets showed a lack of initial burst release of NCT when compared with the NCT-MAS complex particles. The release of NCT from whole tablets could be controlled using drug diffusion and polymer swelling/erosion mechanisms. Increasing amount of NCT in the matrix tablets caused an increase in drug release rate because amount of polymer were decreased. The unidirectional release of NCT through cellulose acetate membrane followed the Fickian diffusion mechanism, which was independent upon NCT amount in the matrix tablets. The in vitro NCT permeation across porcine esophageal mucosa could be described using the pH partition theory that the permeation of neutral NCT was faster than that of protonated NCT. For this reason, the matrix tablets containing NCT-MAS complexes prepared at basic condition showed higher NCT permeation rate than those prepared at neutral and acidic pHs. The permeation rate of NCT increased with increasing amount of NCT and with adding magnesium hydroxide into the matrix tablets. In contrast, the presence of citric acid in the matrix tablets retarded the NCT permeation rate whereas sodium chloride was not. The matrix tablets obtained gave a bioadhesive property for adhesion to the mucosal membrane. These findings suggested that the NCT-MAS complex-loaded matrix tablets showed good potential for use as a nicotine buccal delivery system.

งานวิทยานิพนธ์นี้ขอมอบส่วนดีให้บุพการีและคณาจารย์

กิตติกรรมประกาศ

ขอกราบขอบพระคุณ รศ.ดร. ธเนศ พงศ์จรรยากล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้ความรู้ คำแนะนำ แนวทางและวิธีการแก้ปัญหา ในการศึกษารายวิชาวิทยานิพนธ์ ด้วยความตั้งใจและใส่ใจตลอดมา จนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ได้เป็นอย่างดี และขอบคุณสำหรับการสนับสนุนทุนการศึกษา และการเปิดโอกาสในการนำเสนอผลงาน ตลอดจนการเขียนรายงานทางวิชาการเพื่อนำเสนอผลงานวิจัย

ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น สำหรับการสนับสนุนทุนวิจัยสำหรับคณาจารย์ บัณฑิตศึกษา เพื่อให้สามารถรับนักศึกษาที่มีความสามารถและศักยภาพสูง เข้าศึกษาในหลักสูตรและทำวิจัยในสาขาที่อาจารย์มีความเชี่ยวชาญ ประจำปีการศึกษา 2552

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร. ผดุงขวัญ จิตโรภาส และ รศ.ดร.ศรีสกุล สังข์ทองจีน สำหรับคำแนะนำอันเป็นประโยชน์ในการศึกษารายวิชาวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่และบุคลากร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น สำหรับการอำนวยความสะดวก การให้ความช่วยเหลือและคำแนะนำในด้านต่างๆ

ขอขอบคุณนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้แก่ คุณวันวิสาข์ คุณะวัฒน์กุล คุณวัชรระ กาญจนกวินกุล คุณฐิติพร ร่องทอง และคุณสารสิทธิ์ โรจน์ธนะธัญญา สำหรับการให้คำปรึกษา คำแนะนำ และความช่วยเหลือด้านต่างๆ

สุดท้ายนี้ผลอันจะเป็นประโยชน์ที่เกิดจากการศึกษาวิทยานิพนธ์นี้ ขอมอบแด่คุณพ่อ คุณแม่ และคณาจารย์ที่เคารพยิ่ง หากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้มีข้อบกพร่องประการใด ผู้วิจัยต้องขอกราบอภัยและขอน้อมรับคำแนะนำไว้ด้วยความขอบคุณยิ่ง

ไศยาพรรณ กาญจนบัตร

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ข
คำอุทิศ	ค
กิตติกรรมประกาศ	ง
สารบัญตาราง	ช
สารบัญภาพ	ฎ
รายการสัญลักษณ์และคำย่อ	ณ
บทที่ 1 บทนำ	1
1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
3. ขอบเขตของการวิจัย	2
4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	3
บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
1. แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต	4
2. นิโคติน	5
3. โซเดียมอัลจิเนต	6
4. ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส	7
5. สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต	8
6. การนำส่งสารผ่านทางเยื่อเมือกกระพุ้งแก้ม	9
7. ยาเม็ดเมทริกซ์สำหรับนำส่งทางกระพุ้งแก้ม	10
8. การศึกษากลไกการปลดปล่อยยา	12
บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย	14
1. สารเคมี	14
2. อุปกรณ์และเครื่องมือ	14
3. วิธีการดำเนินการวิจัย	15

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล	25
1. คุณสมบัติของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต	25
2. ยามัดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินต บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต	28
3. ยามัดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต	47
4. ผลของการเติมเกลือ กรด และด่าง ต่อคุณสมบัติของยามัดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต	66
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	84
1. สรุปผลการวิจัย	84
2. ข้อเสนอแนะ	85
เอกสารอ้างอิง	86
ภาคผนวก	91
ภาคผนวก ก กราฟมาตรฐานของสารละลายนิโคติน	92
ภาคผนวก ข การวิเคราะห์ความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์โดยโครมาโตกราฟีเหลวสมรรถนะสูงและโครมาโตแกรมของนิโคติน	97
การเผยแพร่วิทยานิพนธ์	105
ประวัติผู้เขียน	106

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	ค่า Release exponent (n) จากสมการ Power law และกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบนำส่งยาที่ควบคุมโดยพอลิเมอร์ ที่มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกัน	13
ตารางที่ 2	ส่วนประกอบในตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเต บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอช 4	17
ตารางที่ 3	ส่วนประกอบในตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเต บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอช 7	18
ตารางที่ 4	ส่วนประกอบในตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเต บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอช 9	18
ตารางที่ 5	ส่วนประกอบในตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอช 9	19
ตารางที่ 6	ส่วนประกอบในตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 และมีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เติมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างๆ	20
ตารางที่ 7	ปริมาณนิโคตินในสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ	25
ตารางที่ 8	อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ คำนวณโดยใช้สมการ Higuchi	27
ตารางที่ 9	พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเต บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน	34
ตารางที่ 10	อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากสมการ Zero-order และ Higuchi ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน	35
ตารางที่ 11	พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน	39

สารบัญตาราง (ต่อ)

	หน้า
ตารางที่ 12 อัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินต บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน	39
ตารางที่ 13 อัตราการซึมผ่านของนิโคตินผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูจากสมการ Zero-order และ Higuchi ของยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน	43
ตารางที่ 14 ปริมาณนิโคตินแต่ละชนิด ที่สภาวะต่างๆ	44
ตารางที่ 15 พารามิเตอร์จากสมการของ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ชนิดต่างกัน	52
ตารางที่ 16 อัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากสมการ Zero-order และ Higuchi จากยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุ สารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ชนิดต่างกัน	53
ตารางที่ 17 ขนาดอนุภาค และความหนาแน่นของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดต่างๆ	54
ตารางที่ 18 ความหนืดของพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (2 %w/v) ที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส	54
ตารางที่ 19 พารามิเตอร์จากสมการของ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรน เซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบ เชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ต่างชนิดกัน	58
ตารางที่ 20 อัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อน นิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ต่างชนิดกัน	59
ตารางที่ 21 อัตราการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนู จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียม อะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ต่างชนิดกัน	63

สารบัญตาราง (ต่อ)

	หน้า
ตารางที่ 22 พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เดิมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน	71
ตารางที่ 23 พารามิเตอร์จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เดิมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน	72
ตารางที่ 24 พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตดขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เดิมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน	76
ตารางที่ 25 พารามิเตอร์จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตดขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เดิมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน	77
ตารางที่ 26 พารามิเตอร์จากสมการ Zero-order และ Higuchi ของการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เดิมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน	81
ตารางที่ 27 การยัดติทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด ที่เดิมเกลือ กรด และด่าง ปริมาณต่างกัน	83

สารบัญตาราง (ต่อ)

		หน้า
ตารางที่ 28	ค่าการดูดกลืนแสงของนิโคตินในกรดไฮโดรคลอริก 2 โมลาร์ที่ความยาวคลื่น 259 nm	93
ตารางที่ 29	ค่าการดูดกลืนแสงของนิโคตินในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0 ที่ความยาวคลื่น 259 nm	95
ตารางที่ 30	พื้นที่ใต้กราฟของสารละลายมาตรฐานนิโคติน ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0	99
ตารางที่ 31	พื้นที่ใต้กราฟของสารละลายมาตรฐานนิโคติน ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ไอโซโทนิกพีเอช 7.4	100
ตารางที่ 32	พื้นที่ใต้กราฟเฉลี่ย 3 วัน ของสารละลายมาตรฐานนิโคติน ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.0	101
ตารางที่ 33	พื้นที่ใต้กราฟเฉลี่ย 3 วัน ของสารละลายมาตรฐานนิโคติน ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ไอโซโทนิกพีเอช 7.4	101

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1	โครงสร้างชั้นซิติเคตของเกล็ดกลุ่มมอนต์โมริลโลไนต์
ภาพที่ 2	โครงสร้างโมเลกุลของนิโคติน
ภาพที่ 3	สัดส่วนของนิโคตินแต่ละชนิด ที่พีเอชต่างๆ
ภาพที่ 4	โครงสร้างของอัลจินเนต
ภาพที่ 5	โครงสร้างโมเลกุลของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส
ภาพที่ 6	USP dissolution apparatus II ที่ดัดแปลงให้เหมาะกับการทดสอบ
ภาพที่ 7	การปลดปล่อยยาจากสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิติเคตที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง
ภาพที่ 8	ความหนาและความแข็งของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเนตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิติเคตที่เตรียมที่พีเอช 4 (ก) พีเอช 7 (ข) และพีเอช 9 (ค) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง
ภาพที่ 9	รูปแบบการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเนตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิติเคตที่เตรียมที่พีเอช 4 (ก) พีเอช 7 (ข) และพีเอช 9 (ค) ที่มีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง
ภาพที่ 10	รูปแบบการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเนต บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิติเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 ผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง
ภาพที่ 11	การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเนตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิติเคตที่เตรียมที่พีเอช 4 7 และ 9 (ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด) ผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง
ภาพที่ 12	ค่า release exponent (n) ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน (unidirectional release) และการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ด (whole tablet) ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮเดียมอัลจินเนต แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง

สารบัญภาพ (ต่อ)

		หน้า
ภาพที่ 13	การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเต ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียม อะลูมินัมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอช 4 7 และ 9 แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	42
ภาพที่ 14	อัตราการใช้ผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคติน และเวลาทิ้งช่วง (lag time) ของยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเตที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอช 4 7 และ 9 แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	42
ภาพที่ 15	การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเต บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคตินต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	43
ภาพที่ 16	อัตราการใช้ผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคติน และอัตราการปลดปล่อยยา ผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์ โซเดียมอัลจินเตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอช 9 จากสมการ Higuchi แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	44
ภาพที่ 17	การยึดติดทางชีวภาพ (ก) Maximum detachment force (ข) Work of adhesion ของยาเม็ดเมทริกซ์โซเดียมอัลจินเตบรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียม อะลูมินัมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ และมีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 5 ตัวอย่าง	46
ภาพที่ 18	ความหนาและความแข็งของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เกรดความหนืดต่างๆ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเคต ที่เตรียมที่พีเอช 9 แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	48
ภาพที่ 19	การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียม อะลูมินัมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 9 และมีปริมาณนิโคติน 5 10 และ 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	49

สารบัญภาพ (ต่อ)

		หน้า
ภาพที่ 20	การปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 และมีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ดที่ใช้พอลิเมอร์ชนิดต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	51
ภาพที่ 21	การปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอนของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 และมีปริมาณนิโคตินต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	56
ภาพที่ 22	รูปแบบการปลดปล่อยนิโคติน (ก) และอัตราการปลดปล่อยนิโคตินจากสมการ Higuchi (ข) ของการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน จากยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่เตรียมจากพอลิเมอร์ต่างชนิดกัน (ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	57
ภาพที่ 23	ค่า release exponent (n) ของการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน (unidirectional release) และการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งเม็ด (whole tablet) ของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	60
ภาพที่ 24	การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคติน จากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์ บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคตินแตกต่างกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	62
ภาพที่ 25	การซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด และเตรียมจากพอลิเมอร์ต่างชนิดกัน แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	62

สารบัญภาพ (ต่อ)

		หน้า
ภาพที่ 26	อัตราการซึมผ่านเยื่อเมือกหลอดอาหารหนูของนิโคติน และอัตราการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ต่างชนิดกัน จากสมการ Higuchi แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	64
ภาพที่ 27	การยึดติดทางชีวภาพของยาเม็ดเมทริกซ์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่ใช้พอลิเมอร์ชนิดต่างกัน (ก) Maximum detachment force (ข) Work of adhesion แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 5 ตัวอย่าง	65
ภาพที่ 28	ผลของการเติมโซเดียมคลอไรด์ (ก) กรดซิตริก (ข) และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (ค) ต่อความหนาและความแข็งของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 (ปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	67
ภาพที่ 29	ผลของโซเดียมคลอไรด์ (ก) กรดซิตริก (ข) และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (ค) ต่อการปลดปล่อยนิโคตินจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	70
ภาพที่ 30	ผลของโซเดียมคลอไรด์ (ก) กรดซิตริก (ข) และแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (ค) ต่อการปลดปล่อยนิโคตินผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซีเตตขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยส์บรรจุสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตที่เตรียมที่พีเอช 9 ที่มีปริมาณนิโคติน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จาก 3 ตัวอย่าง	75

สารบัญภาพ (ต่อ)

	หน้า
ภาพที่ 31	78
ภาพที่ 32	80
ภาพที่ 33	82
ภาพที่ 34	94
ภาพที่ 35	96
ภาพที่ 36	102
ภาพที่ 37	103
ภาพที่ 38	104

รายการสัญลักษณ์และคำย่อ

MAS	คือ	แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต
NCT	คือ	นิโคติน
SA	คือ	โซเดียมอัลจินेट
HPMC	คือ	ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส
HPMC C15	คือ	ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 15 เซนติพอยซ์
HPMC C50	คือ	ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 50 เซนติพอยซ์
HPMC C100	คือ	ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืด 100 เซนติพอยซ์
NaCl	คือ	โซเดียมคลอไรด์
Mg(OH) ₂	คือ	แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์
HPLC	คือ	โครมาโตกราฟีเหลวสมรรถนะสูง (High performance liquid chromatography)
SD	คือ	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)
CV	คือ	ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (coefficient of variation)
R ²	คือ	Coefficient of determination
μm	คือ	ไมครอน ไมโครเมตร
nm	คือ	นาโนเมตร
mm	คือ	มิลลิเมตร
μg	คือ	ไมโครกรัม
mg	คือ	มิลลิกรัม
N	คือ	นิวตัน
mN	คือ	มิลลินิวตัน
mN mm	คือ	มิลลินิวตัน มิลลิเมตร
μl	คือ	ไมโครลิตร
mV	คือ	มิลลิโวลต์
MPa	คือ	เมกะปาสกาล
cP	คือ	เซนติพอยซ์
%w/w	คือ	ร้อยละ โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก
%w/v	คือ	ร้อยละ โดยน้ำหนักต่อปริมาตร