

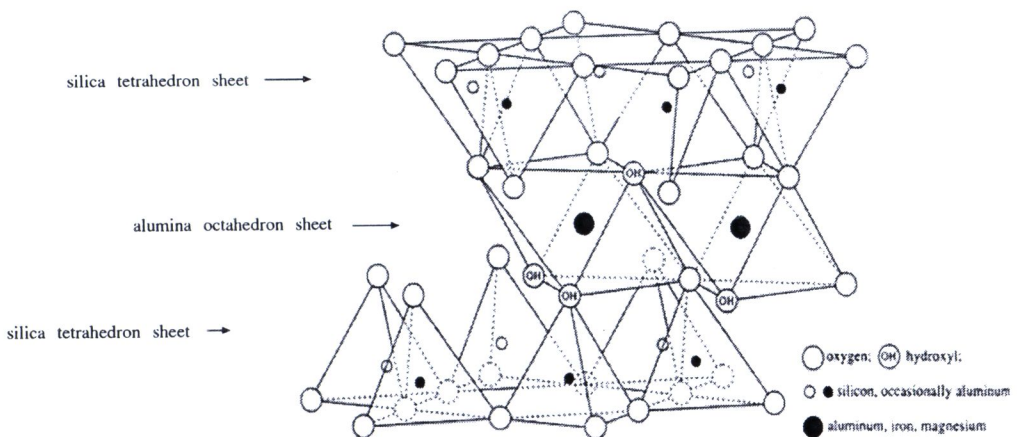
บทที่ 2

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

1.1 คุณสมบัติทั่วไปของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

เคลย์ (clays) เป็นสารที่ได้จากธรรมชาติ จัดแบ่งด้วยคุณลักษณะและคุณสมบัติได้เป็นหลายกลุ่ม โดยกลุ่มที่มีคุณสมบัติเด่นมีการนำมาใช้ประโยชน์ที่หลากหลายในทางเภสัชกรรม ได้แก่ มอนต์โมริลโลไนต์ (montmorillonite) ซึ่งมีลักษณะทั่วไปคือ ขนาดอนุภาคเล็กมาก โครงสร้างมีลักษณะเป็นแผ่น คุณลักษณะที่มีพื้นที่ผิวมาก การมีประจุ การหดตัวและขยายตัว มีคุณสมบัติในการดูดซับ (adsorption) ได้ดี จึงนำมาใช้ประโยชน์ได้หลายรูปแบบ (Aguzzi et al., 2007) ทั้งใช้เป็นสารออกฤทธิ์ (active substance) เพื่อดูดซับพิษเมื่อมีอาการท้องเสียและใช้เป็นสารช่วยในตำรับ (excipient) เช่น สารช่วยแขวนตะกอน (suspending agent) และสารเพิ่มความคงตัว (stabilizer) เป็นต้น แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเป็นเคลย์ในกลุ่มสเมคไทต์ที่มีส่วนผสมของมอนต์โมริลโลไนต์กับซาโปไนต์ (saponite) ลักษณะโครงสร้างของชั้นซิลิเกตแสดงในภาพที่ 1 (Grim, 1962) ประกอบด้วยแผ่นเตตราฮีดรอล (tetrahedral sheet) ซึ่งจะมีอะตอมของซิลิกอนอยู่ตรงกลางต่อกับอะตอมของออกซิเจน 4 อะตอม จำนวน 2 แผ่นอยู่ที่ขอบ มีแผ่นออกตาฮีดรอล (octahedral sheet) อยู่ตรงกลาง บางครั้งเรียกว่าแผ่นอลูมินาหรือแผ่นแมกนีเซียเป็นแผ่นที่มีอะตอมของอลูมิเนียมหรือแมกนีเซียมอยู่ตรงกลางต่อกับอะตอมของออกซิเจน 6 อะตอมหรือกลุ่มไฮดรอกซิล 6 กลุ่ม อาจเรียกลักษณะโครงสร้างชนิดนี้ว่า 2:1 โดยการยึดเกาะไม่มีแรงจากพันธะไฮโดรเจน มีแต่แรงยึดเกาะระหว่างอะตอมของออกซิเจน ช่องว่างระหว่างชั้นจึงขยายออกได้ง่ายทำให้มีคุณสมบัติพองตัวได้เมื่อเปียกน้ำ ไอออนโลหะและสารอินทรีย์สามารถแทรกสอดเข้าไปอยู่ในช่องว่างระหว่างชั้นซิลิเกตได้ มีประจุลัพท์เป็นลบ จึงมักจะมีประจุบวกของแมกนีเซียม อะลูมิเนียม โซเดียมหรือแคลเซียมและอื่นๆ เข้ามาแทรกอยู่ระหว่างชั้นผลึกเพื่อให้เกิดสมดุลของประจุ



ภาพที่ 1 โครงสร้างชั้นซิลิเกตของเคลย์กลุ่มมอนต์โมริลโลไนต์ (montmorillonite)
(ดัดแปลงจาก Grim, 1962)

1.2 สารประกอบเชิงซ้อนจากการดูดซับของเคลย์กับยา

การดูดซับยาของเคลย์สามารถอธิบายได้ด้วยไอโซเทอมของการดูดซับ (adsorption isotherm) ซึ่งจะแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของสารที่ถูกดูดซับเป็นกรัมต่อตัวดูดซับที่ทราบน้ำหนักแน่นอนกับความเข้มข้นที่สมดุลของสารที่ถูกดูดซับที่อุณหภูมิคงที่ซึ่งสามารถบอกความแรงและความสามารถในการดูดซับได้จากสมการแลงเมียร์ (Langmuir equation) ดังสมการที่ 1

$$\frac{C}{Y} = \frac{1}{by_m} + \frac{C}{y_m} \quad \dots\dots\dots \text{สมการที่ 1}$$

เมื่อ C = ความเข้มข้นสมดุลของตัวถูกละลายในสารละลาย (mg/ml)
 Y = ปริมาณสารละลายที่ถูกดูดซับต่อหน่วยน้ำหนักตัวดูดซับ (mg/g)
 b = ค่าคงที่ที่ขึ้นกับความแรงของการดูดซับ
 y_m = ปริมาณสารละลายที่ตัวดูดซับหนึ่งหน่วยน้ำหนักสามารถดูดซับไว้เพื่อให้เกิดการดูดซับแบบชั้นเดียวอย่างสมบูรณ์

เมื่อพล็อตกราฟระหว่าง $\frac{C}{Y}$ และ C จะได้กราฟเส้นตรงที่มีความชันเท่ากับ $\frac{1}{y_m}$ และมีจุดตัดเท่ากับ $\frac{1}{by_m}$

สมการแลงเมียร์ใช้ในการอธิบายไอโซเทอมของการดูดซับแบบชั้นเดียวได้คือในช่วงแรกการดูดซับจะเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสาร จนในที่สุดการดูดซับจะคงที่เพราะพื้นผิวของตัวดูดซับได้ดูดซับสารไว้เต็มที่แล้วจึงไม่สามารถดูดซับได้อีกต่อไป (Sinko, 2006) มีการศึกษาการดูดซับสารหลายชนิดที่สามารถอธิบายด้วยไอโซเทอมของแลงเมียร์ (Langmuir isotherm) เช่น การดูดซับโปรเมทาซีนไฮโดรคลอไรด์ (promethazine hydrochloride) (Gereli et al., 2006) และไตรเมโทพริม (trimethoprim) (Becki et al., 2006) ด้วยเคลสิมอนด์โมริลโลไนต์

Ismail Mohamed (1997) ได้ศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาไดอะซีแพมและพาราซีแพมกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ในสารกระจายแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร ที่พีเอช 1-12 ซึ่งยาไดอะซีแพมและพาราซีแพมมีค่า pK_a ในสารกระจายแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเท่ากับ 4.4 และ 3.9 ตามลำดับ เมื่อพีเอชต่ำกว่า pK_a ยาจะอยู่ในรูปโปรโตนเนต (protonate) ซึ่งเกิดอันตรกิริยากับประจุลบที่ผิวของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตได้ ทำให้ที่พีเอชต่ำสัดส่วนของยาที่จับกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตจะสูงกว่าที่พีเอชสูง เนื่องจากที่พีเอชต่ำยาสามารถแตกตัวและเกิดปฏิกิริยากับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตได้มากกว่าที่พีเอชสูง

การศึกษาคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของสารประกอบเชิงซ้อนยา-เคลย์ สามารถศึกษาได้ด้วยเครื่องมือต่างๆ เทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (x-ray diffractometry) เป็นเทคนิคหนึ่งที่แสดงให้เห็นว่าตัวยาสสามารถแทรกเข้าไปในชั้นซิลิเกตได้หรือไม่ ถ้าค่า basal spacing ของมอนต์โมริลโลไนต์ซึ่งแสดงถึงความหนาของชั้นซิลิเกตเพิ่มขึ้นแสดงว่าตัวยาดูดซับและแทรกอยู่ในชั้นซิลิเกต เช่น การเพิ่มขึ้นของความหนาของชั้นซิลิเกตจาก 12.6 อังสตรอมเป็น 14.1 อังสตรอมของสารประกอบเชิงซ้อนไทอะเบนดาโซล-เคลย์แสดงถึงการเกิดการแทรกเข้า (intercalation) ของไทอะเบนดาโซลภายในชั้นซิลิเกตของมอนต์โมริลโลไนต์ได้ (Lombardi et al., 2006) Park และคณะ (2008) ใช้เทคนิค thermogravimetric analysis ศึกษาการดูดซับของโดเนเพซิล (donepezil) กับเคลย์ชนิดต่างๆ คือ มอนต์โมริลโลไนต์ (montmorillonite) ซาโปไนต์ (saponite) และลาโฟไนต์ (laponite) ผลการศึกษาพบว่าการสลายตัวของโดเนเพซิลจะเกิดขึ้นที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส

และจากข้อมูลของน้ำหนักที่สูญเสียไป สามารถระบุถึงปริมาณของโดเนเพซิลที่สอดแทรกอยู่ในเคลย์แต่ละชนิดได้และพบว่าในสารประกอบเชิงซ้อนโดเนเพซิล-มอนต์โมริลโลไนต์ จะมีปริมาณโดเนเพซิล คิดเป็น 33 เปอร์เซ็นต์

การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาของสารประกอบเชิงซ้อนโซทาลอล-มอนต์โมริลโลไนต์ พบว่า อัตราการปลดปล่อยยาจะเกิดขึ้นอย่างช้าๆและปลดปล่อยจนเต็มเมื่อถึงนาที่ที่ 70 (Sánchez-camazano et al., 1987) และการปลดปล่อยยาจากสารประกอบเชิงซ้อนโพรเมทาสีน-มอนต์โมริลโลไนต์และสารประกอบเชิงซ้อนบูฟอร์มิน-มอนต์โมริลโลไนต์ (Féjer et al., 2001) พบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 360 นาที จะเกิดการปลดปล่อยของบูฟอร์มินออกมาได้ 70 เปอร์เซ็นต์ โดยจะมีอัตราเร็วสูงมากในช่วง 15 นาทีแรก ขณะที่โพรเมทาสีนจะถูกปลดปล่อยออกมา 30 เปอร์เซ็นต์ด้วยอัตราเร็วในการปลดปล่อยที่ช้ากว่า ซึ่งเมื่อใช้เทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์และอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี (infrared spectroscopy) มาประกอบการศึกษาทำให้ทราบว่าลักษณะการดูดซับของบูฟอร์มินเกิดขึ้นในลักษณะเป็นชั้นเดียว (monolayer) ขณะที่โพรเมทาสีนเกิดการดูดซับด้วยแรงระหว่างพันธะที่สูงกว่าทั้งจากกระบวนการแลกเปลี่ยนประจุบวกและแรงของพันธะไฮโดรเจน จึงส่งผลให้เกิดการปลดปล่อยยาในลักษณะดังกล่าว Papin-Castéla และคณะ (1999) ศึกษาสารประกอบเชิงซ้อน cerium-diosmectite ในด้านปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยา พบว่าตัวกลางการละลายที่มีความแรงไอออน (ionic strength) ที่สูงกว่ามีผลให้เกิดการปลดปล่อยยาออกมาในปริมาณที่มากกว่าก่อนจะถึงสภาวะสมดุลของการปลดปล่อยโดยค่าความเป็นกรดต่างและอุณหภูมิไม่มีผลต่อการปลดปล่อย โดยจลนศาสตร์การปลดปล่อยของยาจากสารประกอบเชิงซ้อนศึกษาโดยใช้ Particle diffusion-controlled model ของ Bhaskar และคณะ (1986) เช่นเดียวกับที่ใช้ในการศึกษาการปลดปล่อยยาจากเรซินแลกเปลี่ยนไอออน (Pongjanyakul et al., 2005c) และจากเลเยอร์ดับเบิลไฮดรอกไซด์ (Ni et al., 2008) ซึ่งแสดงได้ดังสมการที่ 2

$$-\ln(1-F) = 1.59 \left(\frac{6}{d_p} \right)^{1.3} D^{0.65} t^{0.65} \dots\dots\dots \text{สมการที่ 2}$$

- เมื่อ F = เศษส่วนของปริมาณยาที่เกิดการปลดปล่อย
- d_p = ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของสารประกอบเชิงซ้อน
- D = ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (diffusion coefficient)
- t = เวลา

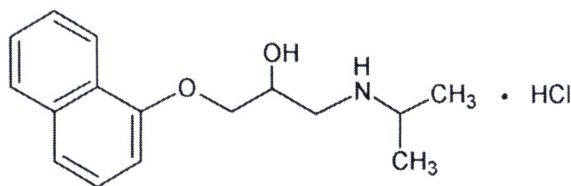
เมื่อเขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง $-\ln(1-F)$ กับ $t^{0.65}$ จะได้กราฟเส้นตรง นำค่าความชัน (slope) มาคำนวณหาค่าสัมประสิทธิ์การแพร่จากสมการที่ 3

$$D = \frac{d_p^2}{36} \left(\frac{\text{slope}}{1.59} \right)^{1/0.65} \dots\dots\dots \text{สมการที่ 3}$$

การนำสารประกอบเชิงซ้อนยา-มอนต์โมริลโลไนต์มาใช้เพื่อเตรียมระบบนำส่งยาที่ชะลอการปลดปล่อย โดย Park และคณะ (2008) ใช้สารประกอบเชิงซ้อนโดเนเพซิล-เคลย์เป็นวัสดุแกนแล้วเคลือบด้วย Eudragit® E-100 พบว่าการปลดปล่อยโดเนเพซิลค่อยๆ เกิดขึ้นจนเต็มทีคิดเป็น 43 เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้มีการนำแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตมาเป็นส่วนประกอบในยาเม็ดโซเดียมซัลฟาไทอะโซล (sodium sulfathiazole) ที่ชะลอการปลดปล่อย ซึ่งผลจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตกับยาจะทำให้การปลดปล่อยยาออกมาช้าลง (Harris, McGinity, 1982; Harris et al., 1985)

2. โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์

โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (propranolol hydrochloride) มีสูตรโมเลกุลเท่ากับ $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ (ภาพที่ 2) น้ำหนักโมเลกุล 295.8 มีจุดหลอมเหลวที่ 164° และ pKa เท่ากับ 9.45



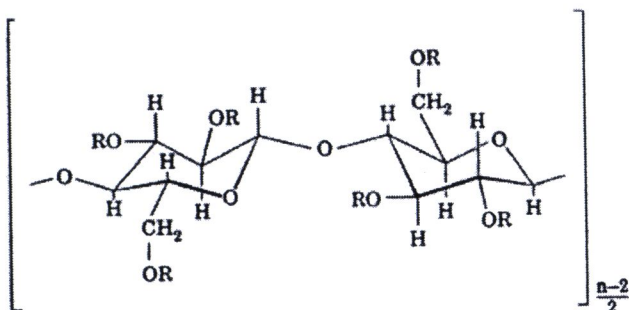
ภาพที่ 2 โครงสร้างของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (USP 30 NF 25 2007)

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น beta adrenergic receptor ชนิดไม่เฉพาะเจาะจง นำมาใช้เป็นยาลดความดันโลหิต บรรเทาอาการโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะและโรคทางหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด โพรพราโนลอลดูดซึมในทางเดินอาหาร ได้อย่างสมบูรณ์และให้ระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 1-2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา โดยมีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้นประมาณ 3-6 ชั่วโมง การบริหารยาจึงจำเป็นต้องให้ยา 3-4 ครั้งต่อวัน ในขนาดยา 10-40 มิลลิกรัมต่อครั้ง ซึ่งการที่ผู้ป่วยต้องรับประทานยารวันละหลายครั้งจะส่งผลต่อความร่วมมือในการรักษาและทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลงได้ (Serlin et al., 1983) ดังนั้นโพรพราโนลอลจึงเป็นยาที่นิยมใช้ในการวิจัยยาเม็ดปลดปล่อยแบบทยอย (Huang et al., 2004) โดยนำพอลิเมอร์มาใช้ควบคุมการปลดปล่อยยา อย่างไรก็ตามโพรพราโนลอลมีคุณสมบัติในการละลายน้ำที่ดี (1 ส่วน ในน้ำ 20 ส่วน) ทำให้ตัวยามีความสามารถปลดปล่อยออกจากยาเม็ดได้อย่างรวดเร็วซึ่งเทคนิคที่เป็นไปได้ที่จะชะลอการปลดปล่อยยามีวิธีหนึ่งคือการทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ซึ่งสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตสามารถเตรียมได้เนื่องจาก Sánchez-Martin และคณะ (1981) ศึกษาอันตรกิริยาระหว่างโพรพราโนลอลกับมอนต์โมริลโลไนต์โดยใช้เทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์และอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี พบว่าโพรพราโนลอลจะดูดซับและแทรกเข้าไปในชั้นของมอนต์โมริลโลไนต์ โดยเกิดอันตรกิริยาของสารทั้งสองชนิดค่าความเป็นกรดต่างไม่มีผลต่อการเพิ่มการดูดซับ (ศึกษาที่พีเอชเท่ากับ 3 ถึง 8) แต่จะขึ้นกับปริมาณความเข้มข้นของโพรพราโนลอลและกลไกการดูดซับที่เกิดขึ้นจะเป็นการแลกเปลี่ยนประจุบวก

3. ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส

ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC) เป็นโพรพิลีนไกลคอลอีเทอร์ของเมทิลเซลลูโลส ลักษณะโครงสร้างดังภาพที่ 3 ซึ่งหมู่แทนที่ R คือ หมู่ $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OH$ หรืออะตอมของไฮโดรเจน โดยคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์จะเป็นผลมาจากปริมาณหมู่แทนที่ทั้งสองกลุ่มรวมทั้งน้ำหนักโมเลกุล USP จัดแบ่งไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่แตกต่างกันเป็น 4 ชนิดคือ HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 และ HPMC 2910 โดยตัวเลขสองตัวแรกบอกร้อยละของหมู่ $-CH_3$ ขณะที่สองตัวหลังหมายถึงร้อยละของหมู่ $-CH_2CH(CH_3)OH$ ซึ่งวิเคราะห์หลังจากอบแห้งที่อุณหภูมิ 105° องศาเซลเซียสเป็นเวลา 2 ชั่วโมง (USP 30 NF 25 2007) ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสจัดเป็นพอลิเมอร์ชนิดที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymer) นิยมนำมาใช้ในการเตรียมตำรับยาที่ควบคุมการปลดปล่อยชนิดรับประทาน เพราะมีคุณสมบัติที่ดีใน

ด้านการดักจับเป็นเม็ด ความสามารถในการพองตัวและการบรรจุยา ตลอดจนไม่เป็นพิษต่อร่างกาย (Tahara et al., 1995)

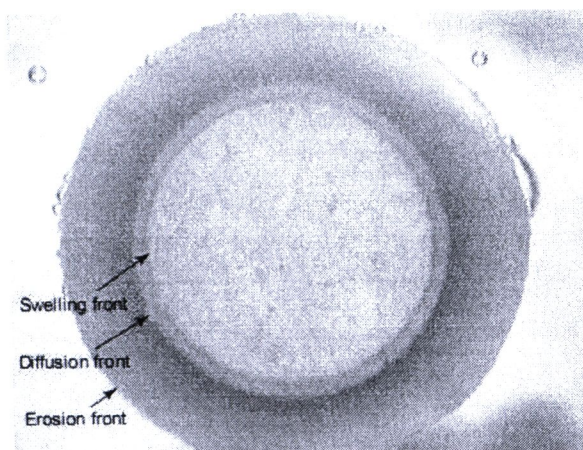


ภาพที่ 3 สูตรโครงสร้างของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เมื่อ R คือ $-\text{CH}_3$ หรือ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ หรือไฮโดรเจน (Siepmann, Peppas, 2001)

4. ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส

4.1 การเปลี่ยนแปลงลักษณะเม็ดยาเมื่ออยู่ในของเหลว

เมื่อสัมผัสกับน้ำ ยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสจะเริ่มเปื่อยและเกิดพองตัว เนื่องจากน้ำไปสร้างพันธะไฮโดรเจนกับหมู่ที่ชอบน้ำหรือหมู่ที่มีขั้วซึ่งอยู่บนสายพอลิเมอร์ ทำให้สายพอลิเมอร์เกิดการคลายตัวยืดขยายออก โครงสร้างที่พองตัวดังกล่าวทำให้เกิดลักษณะเป็นเจลขึ้น ซึ่งความหนาของชั้นเจลและการพองตัวเกี่ยวข้องกับปัจจัยทั้งความเข้มข้นและความหนืดของพอลิเมอร์ รวมทั้งปฏิกิริยาทางเคมีที่เกิดขึ้นกับยาที่ใช้ พบว่าไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่มีเกรดความหนืดสูงกว่าจะมีผลต่อความหนืดของชั้นเจลที่สูงกว่าและทำให้กักยาไว้ในเมทริกซ์ได้นานกว่า (Sai Cheong et al., 1992) Colombo และคณะ (2000) ศึกษาถึงลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเม็ดยาพบว่าบริเวณตำแหน่งของชั้นรอยต่อเกิดขึ้นสามลักษณะ ดังภาพ



ภาพที่ 4 ลักษณะชั้นการเปลี่ยนแปลงเม็ดยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เกิดการพองตัว (Colombo et al., 2000)

คือ ชั้นที่กำลังพองตัว (swelling front) อยู่บริเวณชั้นในสุดเมทริกซ์ภายในยังไม่เปียกน้ำมีสถานะเป็นของแข็งชัดเจน ตัวยาจะยังไม่ละลายและไม่ถูกปลดปล่อยออกมา ชั้นของการกร่อน (erosion front) เป็นชั้นที่อยู่นอกสุดบริเวณชั้นเจลที่พองตัวสัมผัสกับกับสารละลายภายนอก ชั้นนี้จะมีการปลดปล่อยยาออกไปรวมถึงเกิดการกร่อนละลายของเม็ดยา และชั้นที่อยู่ระหว่างชั้นทั้งสองคือ ชั้นของการแพร่ (diffusion front) เป็นชั้นที่เมทริกซ์พองตัวเป็นชั้นเจล ตัวยาที่ละลายอยู่จะแพร่ผ่านมายังภายนอกซึ่งชั้นนี้จะสำคัญในการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยชั้นเจลที่พองหนาขึ้นจะมีบทบาทต่อการแพร่ผ่านออกมาของตัวยาที่ละลายในเมทริกซ์และมีส่วนป้องกันการละลายของเม็ดยา จนกระทั่งเวลาผ่านไปสารละลายแทรกซึมเข้ามามากขึ้นจนเม็ดยาไฮเดรตเต็มที่สุดท้ายเม็ดยาจะละลายจนหมดไป โดยกลไกดังกล่าวมีรายละเอียดและปัจจัยเกี่ยวข้องค่อนข้างซับซ้อนมีหลายการศึกษาที่พยายามสร้างโมเดลทางคณิตศาสตร์เพื่อนำมาใช้ทำนายและอธิบายการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Gao, Meury, 1996; Siepmann et al., 1999; Siepmann, Peppas, 2001; Rinaki et al., 2003; Huang et al., 2004a)

4.2 การศึกษาการปลดปล่อยยา

โมเดลทางคณิตศาสตร์ที่นิยมนำมาใช้ในการศึกษารูปแบบการปลดปล่อยสำหรับยาเม็ดยาเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ได้แก่

4.2.1 Power law (Korsmeyer et al., 1983)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad \dots\dots\dots \text{สมการที่ 4}$$

เมื่อ M_t ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลาใด ๆ (t)
 M_∞ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลานันต์ (∞)
 K เป็นค่าคงที่
 n เป็น Release exponent ที่บอกถึงกลไกของการปลดปล่อย

จากสมการดังกล่าว สามารถเขียนให้อยู่ในรูปลอการิทึมได้ดังนี้

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = n \log t + \log K \quad \dots\dots\dots \text{สมการที่ 5}$$

ซึ่งจากสมการที่ 5 เมื่อพล็อตกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง $\log M_t/M_\infty$ และ $\log$ ของเวลา จะได้กราฟเส้นตรง ทำให้สามารถหาค่า n ได้จากความชันของกราฟ โดยค่า n ที่จะทำนายลักษณะการปลดปล่อยยาแสดงได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เลขยกกำลังของ Power law กับกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบควบคุมการนำส่งยาที่มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกัน

เลขยกกำลัง (n)			กลไกการปลดปล่อยยา
แผ่นฟิล์ม	ทรงกระบอก	ทรงกลม	
0.5	0.45	0.43	Fickian diffusion
0.5<n<1.0	0.45<n<0.89	0.43<n<0.85	Anomalous transport
1.0	0.89	0.85	Case-II transport

(Siepmann, Peppas, 2001)

ในกรณีของยาเม็ดที่เป็นรูปทรงกระบอก ค่า n เท่ากับ 0.45 แสดงถึงกลไกการปลดปล่อยยาที่เกิดจากการแพร่ (Fickian diffusion) หากค่าอยู่ระหว่าง 0.45 ถึง 0.89 การปลดปล่อยไม่ได้เป็นผลจากการแพร่เท่านั้นแต่มีการพองตัวของพอลิเมอร์ร่วมด้วย ลักษณะการปลดปล่อยอาจเป็นอันดับหนึ่ง (first order release) และถ้า ค่า n เท่ากับ 0.89 การปลดปล่อยยาใกล้เคียงอันดับศูนย์ (zero order release) ซึ่งการปลดปล่อยยาควบคุมโดยการพองตัวและการกร่อนของพอลิเมอร์

4.2.2 Higuchi model

Higuchi (1963) ได้พัฒนารูปแบบทฤษฎีจากการศึกษาการปลดปล่อยโดยนำเสนอสมการความสัมพันธ์ของปริมาณยาที่ปลดปล่อยกับรากที่สองของเวลา ดังสมการ

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

..... สมการที่ 6

- เมื่อ Q เป็นปริมาณการปลดปล่อยยา ณ เวลา (t) นั้น ๆ ต่อหน่วยพื้นที่
- D ค่าคงที่การแพร่ของยาในเมทริกซ์
- C ความเข้มข้นของยาเริ่มต้น
- C_s การละลายของยาที่อยู่ในเมทริกซ์

จากสมการที่ 6 นำมาเขียนใหม่ให้อยู่ในรูปแบบที่ง่าย ได้ดังนี้

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

..... สมการที่ 7

เมื่อ K_H เป็นอัตราการปลดปล่อยยาแบบฮิกูชิ

จากสมการเมื่อพล็อตกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของยาที่ปลดปล่อยออกมาจากเมทริกซ์กับรากที่สองของเวลา จึงสามารถศึกษาอัตราการปลดปล่อยยาได้จากกราฟความสัมพันธ์ดังกล่าว

4.2.3 Zero order release model

เป็นรูปแบบการปลดปล่อยยาในอุดมคติ โดยที่ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาด้วยอัตราคงที่ตลอดเวลา ความสัมพันธ์อาจแสดงเป็นสมการได้ดังนี้

$$Q = K_0 t \quad \text{..... สมการที่ 8}$$

เมื่อ Q คือปริมาณยา ณ เวลานั้น
 K_0 คืออัตราการปลดปล่อยแบบอันดับศูนย์ (zero order release rate)
 t คือเวลา

4.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยา

การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาในยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสโดย Levina (2004) ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบผลของสารเพิ่มปริมาณ (filler) ที่ใช้ในตำรับคือ แลคโตส microcrystalline cellulose และ partial gelatinized starch ต่อการปลดปล่อยยา พบว่าสารช่วยที่มีผลทำให้เกิดการปลดปล่อยยาเร็วที่สุดคือ แลคโตสและช้าที่สุดคือ partial gelatinized starch ซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่กล่าวถึงการเพิ่มปริมาณของ partial gelatinized starch ที่มีผลทำให้การปลดปล่อยยาลดลง (Levina et al., 2001) นอกจากผลของสารเพิ่มปริมาณแล้วยังศึกษาถึงผลของแรงที่ใช้ตอกอัดต่อการปลดปล่อยยา ในยาเม็ดคลอเฟนิรามีนและ อีโอฟิลลีนซินไดออกฤทธานันซึ่งใช้ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ชนิด K4M ผสมกับ Aerosil 200 Avicel® แลคโตสและแมกนีเซียมสเตียเรต ตอกเป็นเม็ดด้วยวิธีตอกโดยตรง โดยพิจารณาเปรียบเทียบระหว่างระดับความแรงของการตอกกับเวลาที่ใช้เมื่อมีการปลดปล่อยยาออกมา 50 เปอร์เซ็นต์ พบว่าแรงตอกอัดที่สูงกว่าจะมีผลทำให้อัตราการปลดปล่อยยาเกิดขึ้นช้ากว่า ซึ่งจะแตกต่างจากการศึกษาของ Velasco และคณะ (1999) ที่ศึกษายาเม็ดที่ตอกโดยตรงซึ่งมีส่วนผสมของ ไคโคลฟีแนคโซเดียม HPMC K15M Aerosil 200 และ แมกนีเซียมสเตียเรต พบว่าแรงตอกอัดที่ใช้ไม่มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยยาแต่อย่างใด สอดคล้องกับหลายการศึกษาที่กล่าวว่าแรงตอกอัดมีผลโดยตรงต่อความแข็งของเม็ดยาแต่มีผลน้อยมากหรือไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยา (Ford et al., 1985; Dahl et al., 1990; Liu et al., 1995)

Ford และคณะ (1985) ศึกษาผลของขนาดอนุภาคยาที่มีต่อการปลดปล่อยในยาเม็ดโพรพราโนลอลที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเป็นสารก่อเมทริกซ์ พบว่าขนาดอนุภาคของยาที่เพิ่มขึ้นมีผลเปลี่ยนแปลงการปลดปล่อยยาเพียงเล็กน้อย ซึ่งเห็นชัดเจนเฉพาะในกรณีที่ใช้ปริมาณยาต่อไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสต่ำๆ เท่านั้น เช่นเดียวกับผลของขนาดอนุภาคไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่มีต่อการปลดปล่อยจากการศึกษาของ Mitchell และคณะ (1993) ซึ่งพบว่าขนาดที่เพิ่มขึ้นของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสมีผลต่อการปลดปล่อยโพรพราโนลอลน้อยมาก โดยเห็นผลชัดเจนในกรณีที่ใช้พอลิเมอร์ในปริมาณน้อยๆ เท่านั้น

ปัจจัยในเรื่องอิทธิพลของค่าความเป็นกรดต่างของตัวกลางการละลายต่อการปลดปล่อยโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์จากเมทริกซ์ที่มีส่วนประกอบของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส K4M และคาร์โบพอล 974 โดยใช้ตัวกลางการละลายชนิดต่างๆ คือ 0.1 โมลาร์ กรดไฮโดรคลอริก ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ที่มีค่าความเป็นกรดต่างเท่ากับ 4.5 และ 7.5 จากข้อมูลพบว่าการปลดปล่อยไม่ขึ้นกับค่าความเป็นกรดต่าง แต่ปัจจัยหลักที่มีผลควบคุมการปลดปล่อยคือพอลิเมอร์ อย่างไรก็ตามการที่มีส่วนประกอบหลักสามชนิดคือ โพรพราโนลอล คาร์โบพอล 974 และไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส K4M ทำให้เกิดผลทั้งในด้านการจับกันเอง รวมไปถึงการเปลี่ยนแปลงสภาวะของตัวกลางการละลายแล้วมีผลต่อสารแต่ละชนิดที่แตกต่างกันอาจมีผลต่อการ

เปลี่ยนแปลงกระบวนการปลดปล่อย (Perez-Marcos et al., 1996) นอกจากนั้นมีการศึกษาที่พบว่าการเติมอิเล็กโตรไลต์ในเมทริกซ์ชั้นเดียวชนิดชอบน้ำสามารถเปลี่ยนแปลงรูปแบบการปลดปล่อยได้ โดยมีผลต่อการพองตัวและความเป็นกรดต่างภายในเมทริกซ์ที่พองตัวภายหลังสัมผัสกับตัวกลางการละลาย (Pillay, Fassih, 1999)

ความหนืดของของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีการศึกษาและพบว่าชนิดของความหนืดที่สูงขึ้นมีผลทำให้เกิดชั้นเจลที่หนาและมีผลทำให้การปลดปล่อยโพรพารานอลจากยาเม็ดเมทริกซ์เกิดขึ้นช้าลง (Sai Cheong et al., 1992) สอดคล้องกับการศึกษาการปลดปล่อยเมโทรนิดาโซล (Metronidazole) จากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสโดย Campos-Aldrete และคณะ (1997) และยาเม็ดซิโดวูดีน (Zidovudine) ชนิดควบคุมการปลดปล่อยโดย Ravi และคณะ (2008) ที่การปลดปล่อยยาลดลงเมื่อใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่มีความหนืดสูงขึ้น

จากข้อมูลข้างต้นเกี่ยวกับยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส มีปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยา เช่น แรงตอกอัด เกรดความหนืดของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ตัวกลางการละลาย สารช่วยในตำรับและอิเล็กโตรไลต์ ดังนั้นในการศึกษาเพื่อพัฒนายาเม็ดเมทริกซ์ที่มีสารประกอบเชิงซ้อนโพรพารานอล-เคลย์เป็นแหล่งกักเก็บยาจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาปัจจัยต่างๆเหล่านี้ด้วย