

บทที่ 4

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

การศึกษาวิจัยแบ่งเป็น 3 ขั้นตอนคือ ขั้นแรกทำการศึกษาคุณลักษณะของสารกระจายผสมและการดูดซับของโพรพราโนลอลกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ต่อมาศึกษาคุณสมบัติเคมีฟิสิกส์ของสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ขั้นสุดท้ายศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมโดยใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเป็นแหล่งกักเก็บยา

1. คุณลักษณะของสารกระจายผสมและการดูดซับโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต

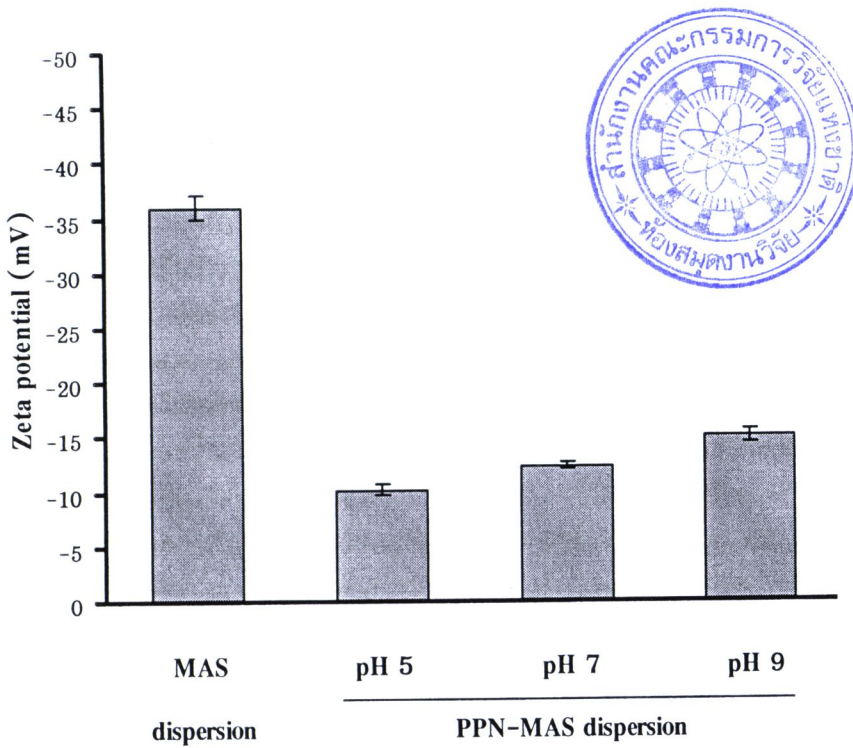
1.1 การกระจายตัวและการจับกลุ่มอย่างหลวม (Flocculation)

สารกระจายแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตในน้ำความเข้มข้นร้อยละ 4 ลักษณะขุ่นข้นมีการกระจายตัวดีเมื่อผสมกับสารละลายโพรพราโนลอลซึ่งมีลักษณะใส ทำให้แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเกิดการรวมกลุ่มกันขึ้นทันที มีลักษณะเป็นตะกอนสีขาวขุ่น พีเอชที่วัดได้เท่ากับ 7.42 จากนั้นปรับพีเอชของสารกระจายผสมด้วยสารละลายกรดไฮโดรคลอริกและสารละลายโซเดียม ไฮดรอกไซด์ ให้ได้พีเอชสุดท้ายเท่ากับ 5, 7 และ 9 พบว่าสี ลักษณะตะกอนที่สังเกตได้ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

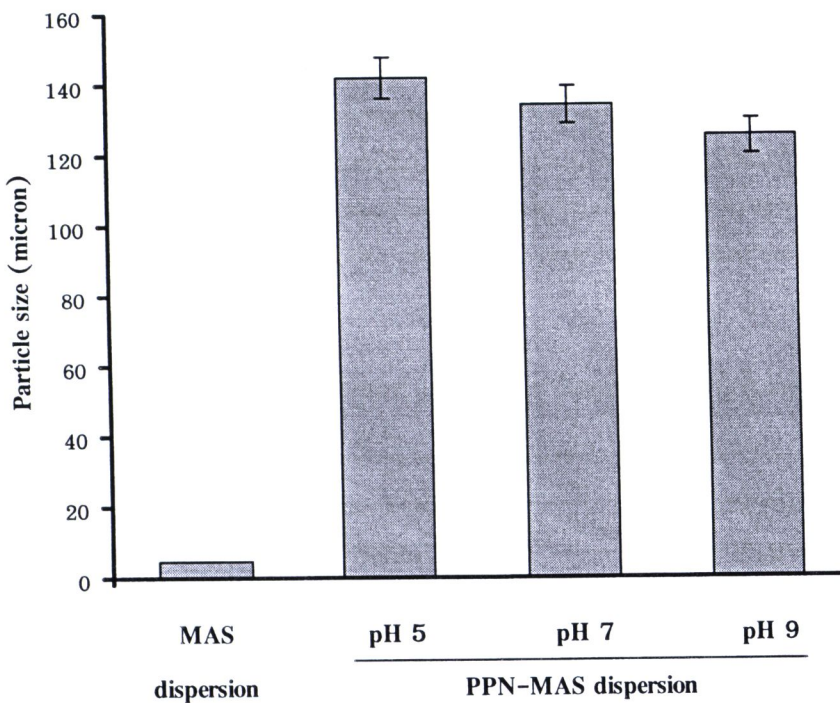
1.2 ค่าซีตาโพเทนเชียล

ค่าซีตาโพเทนเชียลเฉลี่ยของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตในน้ำเท่ากับ -36 ± 1.1 mV แต่เมื่อเกิดเป็นสารกระจายผสมของโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต พบว่าค่าซีตาโพเทนเชียลเป็นลบลดลงเป็นผลจากแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตดูดซับกับโพรพราโนลอลที่มีประจุบวก โดยผลของพีเอชต่อค่าซีตาโพเทนเชียลของสารกระจายผสมโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต แสดงในภาพที่ 5 พบว่าเมื่อปรับพีเอชด้วยกรดไฮโดรคลอริก มีผลให้ค่าซีตาโพเทนเชียลมีความเป็นลบลดลง เนื่องจากจากไฮโดรเนียมไอออน (hydronium ion, H_3O^+) ซึ่งมีประจุบวกถูกดูดซับโดยประจุลบของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (Suksri, Pongjanyakul, 2008) และจากการที่พีเอชต่ำมีผลให้โพรพราโนลอลอยู่ในสภาวะที่แตกตัวมากกว่า โดยค่าซีตาโพเทนเชียลของสารกระจายผสมที่พีเอช 9 ซึ่งสูงกว่าที่พีเอช 7 เนื่องจากที่พีเอช 9 โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์เกิดการแตกตัวได้น้อยกว่า โดยเมื่อพิจารณาจากค่า pKa ซึ่งเท่ากับ 9.5 (Raynold, 1989) พบว่าที่พีเอช 9 โพรพราโนลอลเกิดการแตกตัวอยู่ในรูปโปรโตเนตคิดเป็นร้อยละ 75.8 ในขณะที่พีเอช 7 และพีเอช 5 แตกตัวเท่ากับร้อยละ 99.7 และ 99.9 ตามลำดับ ดังนั้นที่พีเอชต่ำรูปโปรโตเนตของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่มากกว่าจึงเกิดอันตรกิริยากับประจุลบของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตได้มากและส่งผลให้ซีตาโพเทนเชียลเป็นลบลดลงเป็นลำดับ

เมื่อเพิ่มการดูดซับโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ครั้งที่สอง (double loading) ในสารกระจายผสมพีเอช 7 พบว่ามีผลทำให้ค่าซีตาโพเทนเชียลเป็นลบลดลงจาก -12.4 ± 2.8 เป็น -1.66 ± 4.1 แสดงถึงการดูดซับตัวยาที่เพิ่มขึ้นในครั้งที่สองเนื่องจากเมื่อผ่านการดูดซับครั้งแรกแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ยังคงมีตำแหน่งที่สามารถเกิดการดูดซับกับโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ได้ รวมทั้งจากปริมาณของโพรพราโนลอลที่สูงในการดูดซับครั้งที่สองที่มีผลผลักดันให้เกิดการดูดซับที่ตำแหน่งดังกล่าวเกิดขึ้น



ภาพที่ 5 ผลของพีเอชต่อค่าซีตาโพเทนเชียลของสารกระจายผสมโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ 6 ตัวอย่าง



ภาพที่ 6 ผลของพีเอชต่อขนาดอนุภาคของสารกระจายผสมโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ 3 ตัวอย่าง

1.3 ขนาดอนุภาค

ขนาดอนุภาคของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตในน้ำเท่ากับ $4.76 \pm 0.12 \text{ }\mu\text{m}$ เมื่อผสมกับสารละลายโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์จะมีขนาดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้น แสดงว่าการจับกลุ่มของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเกิดขึ้นจากอันตรกิริยาของสารทั้งสอง โดยกลุ่มหมู่เอมีนในโครงสร้างของโพรพราโนลอลสร้างพันธะไฮโดรเจนกับกลุ่มไฮดรอกซิลของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตและดูดซับบนผิวของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต เมื่อศึกษาถึงผลของพีเอชต่อขนาดอนุภาคของสารกระจายผสมโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (แสดงในภาพที่ 6) พบว่าที่พีเอชต่ำลงการรวมกลุ่มของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตมีขนาดใหญ่ขึ้น โดยขนาดอนุภาคที่เพิ่มขึ้นสอดคล้องกับการลดลงของค่าซีตาโพเทนเชียล ผลดังกล่าวเกิดจากการที่พีเอช 5 และ 7 โพรพราโนลอลอยู่ในรูปโปรโตเนตมากกว่าพีเอช 9 ทำให้การดูดซับของโพรพราโนลอลที่บริเวณพื้นผิวของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเกิดขึ้นได้มากกว่าและขนาดที่เพิ่มขึ้นยังเป็นผลจากการที่โพรพราโนลอลมีผลลด electric barrier ระหว่างอนุภาคของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ทำให้อนุภาคข้างเคียงเกิดการจับตัวกันเป็นกลุ่มขึ้น (Martin, 1993)

โดยเมื่อเพิ่มการดูดซับโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ครั้งที่สอง พบว่าขนาดอนุภาคเพิ่มขึ้นจาก 134.1 ± 14.0 เป็น $142.6 \pm 33.5 \text{ }\mu\text{m}$ เป็นผลจากเมื่อผ่านการดูดซับในครั้งแรกแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตยังคงมีตำแหน่งว่างที่สามารถเกิดการดูดซับได้ เมื่อรวมกับการดูดซับครั้งที่สองซึ่งมีปริมาณของโพรพราโนลอลที่สูงจึงมีผลผลักดันให้เกิดการดูดซับที่ตำแหน่งว่างดังกล่าว

1.4 การดูดซับโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์

การศึกษาปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่ถูกดูดซับ โดยเก็บตัวอย่างเฉพาะส่วนสารละลายใสของสารผสมที่เวลา 24 ชั่วโมง นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงและคำนวณหาปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์จากกราฟมาตรฐานคิดเป็นร้อยละของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในอนุภาคของสารกระจายผสม แสดงในตารางที่ 4 พบว่าที่พีเอช 5 เกิดการดูดซับต่ำกว่าพีเอช 7 และ 9 ซึ่งหากพิจารณาในเรื่องการแตกตัว พีเอช 5 และ 7 โพรพราโนลอลอยู่ในรูปโปรโตเนตที่มากกว่าน่าจะเกิดการดูดซับได้มากกว่าที่พีเอช 9 แต่จากผลที่เกิดขึ้นดังกล่าวอาจเป็นไปได้ว่าอนุภาคการเกาะกลุ่มที่มีขนาดใหญ่ที่พีเอช 7 นั้นทำให้พื้นที่ผิวของการดูดซับน้อยกว่าอนุภาคขนาดเล็กที่พีเอช 9 การดูดซับโพรพราโนลอลจึงเกิดขึ้นต่ำกว่า ส่วนการที่พีเอช 5 เกิดการดูดซับที่ต่ำกว่าพีเอช 7 นั้นเป็นผลจากที่พีเอชต่ำมีไฮโดรเนียมไอออนจำนวนมากกว่า เมื่อเกิดการดูดซับบริเวณพื้นผิวของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตทำให้แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตมีความเป็นประจุลบที่ลดลง (Benna et al., 1999; Suksri, Pongjanyakul, 2008) มีผลให้ความสามารถในการดูดซับกับประจุบวกของโพรพราโนลอลนั้นลดลงไป การดูดซับจึงเกิดขึ้นได้น้อยลง

ตารางที่ 4 ผลของพีเอชของสารกระจายผสมต่อการดูดซับโพรพราโนลอลโดยแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต

พีเอช สารกระจายผสม PPN-MAS	โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ที่ดูดซับ (mg/1 g of MAS)	ปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ในอนุภาคของสารกระจายผสม (% w/w)
pH 5	207.8 ± 2.4	17.21 ± 0.16
pH 7	215.3 ± 1.5	17.71 ± 0.10
pH 9	221.0 ± 0.2	18.10 ± 0.01

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานค่าละ 3 ตัวอย่าง

2. คุณสมบัติเคมีฟิสิกส์ของสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต

2.1 ขนาดอนุภาค

ขนาดอนุภาคของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่กระจายในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัลและสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 พบว่ามีขนาดเท่ากับ 50.4 ± 2.2 และ 10.6 ± 1.4 μm ซึ่งเป็นขนาดที่ใหญ่ขึ้นเมื่อเทียบกับการกระจายในน้ำ (4.76 ± 0.12 μm) แสดงว่าประจุบวกในสารละลายตัวกลางมีผลต่อการกระจายตัวของอนุภาคแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่มีลักษณะเป็นแกรนูล อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาขนาดอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนซึ่งเตรียมที่พีเอช 5, 7 และ 9 พบว่ามีขนาดอนุภาคที่ใกล้เคียงกันโดยอยู่ในช่วงของอนุภาคขนาดกลาง จากผลการศึกษาขนาดอนุภาคในตัวกลางการละลายทั้งสองชนิดดังตารางที่ 5 พบว่าตัวกลางการละลายไม่มีผลต่อขนาดอนุภาคแต่อย่างใด แสดงให้เห็นว่าสารประกอบเชิงซ้อนไม่สามารถกระจายตัวในสารละลายทั้งสองชนิดดังกล่าวได้ เป็นเพราะความแรงของการยึดเกาะระหว่างชั้นซิลิเคตของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เกิดปฏิกิริยากับโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ การที่อนุภาคสารประกอบเชิงซ้อนไม่กระจายในตัวกลางทำให้คาดการณ์ได้ว่าอนุภาคเหล่านี้จะสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้และทำหน้าที่เป็นแหล่งกักเก็บยาได้

2.2 ปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในสารประกอบเชิงซ้อน

สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ซึ่งเตรียมที่พีเอช 5, 7 และ 9 โดยผ่านการดูดซับครั้งเดียวมีปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ประมาณร้อยละ 14 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก (ตารางที่ 6) พบว่าปริมาณที่คำนวณได้จากน้ำหนักของสารประกอบเชิงซ้อนที่ผ่านการอบแห้งนั้นต่ำกว่าในสารกระจายผสม เป็นเพราะเกิดการสูญเสียโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ จากบริเวณผิวของสารประกอบเชิงซ้อนเมื่อทำการล้างด้วยน้ำในขั้นตอนของการเก็บตะกอน โดยสารประกอบเชิงซ้อนที่ผ่านการดูดซับสองครั้งมีปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่สูงกว่า (ตารางที่ 6) แสดงว่าเมื่อการดูดซับยาครั้งแรกเข้าสู่สมดุลแล้วนั้นแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตยังมีพื้นที่ว่างบางส่วนที่สามารถเกิดการดูดซับได้และในการดูดซับครั้งที่สอง ผลจากความเข้มข้นของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่สูงจึงมีส่วนผลักดันให้เกิดการดูดซับกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่มากขึ้น

ตารางที่ 5 ขนาดอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

ชนิดของสารประกอบเชิงซ้อน PPN-MAS	ขนาดอนุภาค (µm)	
	สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล	สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8
ดูดซับครั้งเดียว ขนาดกลาง (125-180 µm)		
พีเอช 5	190.2 ± 1.0	196.6 ± 1.0
พีเอช 7	181.9 ± 0.4	189.8 ± 2.2
พีเอช 9	189.3 ± 0.4	190.4 ± 0.9
ดูดซับสองครั้ง (พีเอช 7)		
ขนาดเล็ก (เล็กกว่า 125 µm)	90.3 ± 0.7	89.3 ± 0.6
ขนาดกลาง (125-180 µm)	203.9 ± 0.4	201.5 ± 0.8
ขนาดใหญ่ (180-250 µm)	259.4 ± 2.5	261.8 ± 1.1
แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง		

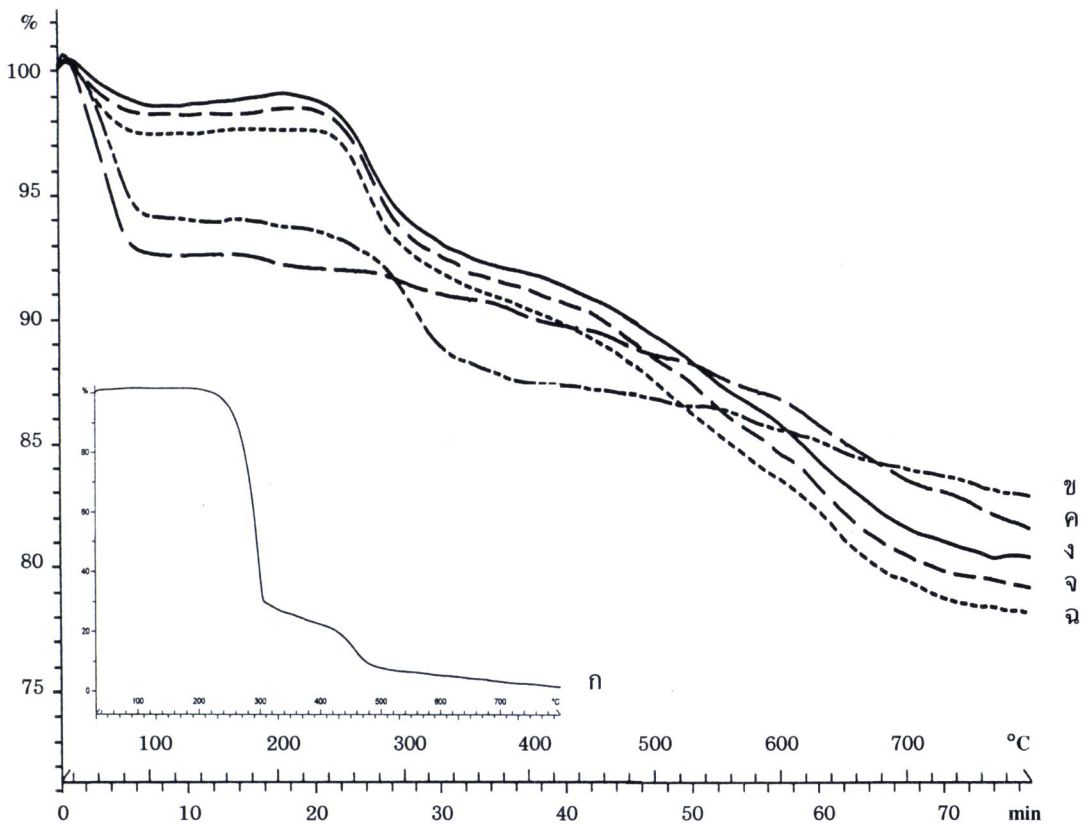
ตารางที่ 6 ปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

ชนิดของสารประกอบเชิงซ้อน	ปริมาณโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ใน สารประกอบเชิงซ้อน (%w/w)
ดูดซับครั้งเดียว	
พีเอช 5	14.13 ± 0.18
พีเอช 7	14.51 ± 0.22
พีเอช 9	14.42 ± 0.08
ดูดซับสองครั้ง (พีเอช 7)	20.05 ± 0.60
แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง	

2.3 คุณสมบัติด้านความร้อน

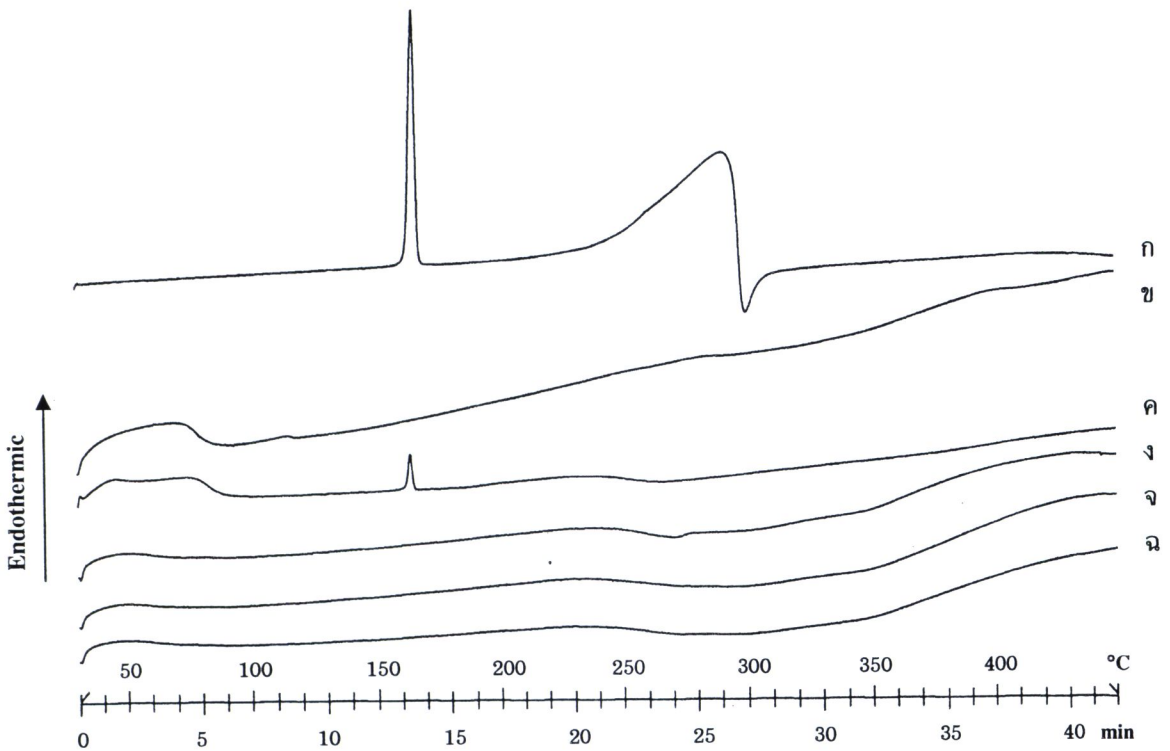
ศึกษาโดยวิธีเทอร์โมกราวิเมทริกอนาไลซิส (Thermogravimetric analysis, TGA) เป็นการตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักของสารเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิและวิธีดิฟเฟอเรนเชียลแคลอริเมทรี (Differential scanning calorimetry, DSC) ซึ่งเป็นการศึกษาคุณสมบัติของสารเทียบกับอุณหภูมิ

จากเทอร์โมแกรมที่จี้เอในภาพที่ 7 โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (ภาพที่ 7 ก) พบการสูญเสียน้ำหนักอย่างรวดเร็วที่อุณหภูมิ 230 – 310 °C แสดงถึงการสลายตัวของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์สำหรับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ภาพที่ 7 ค) แสดงลักษณะการสูญเสียน้ำหนักในช่วงอุณหภูมิ 40–80 °C โดยเป็นการสูญเสียน้ำของโครงสร้าง (structural dehydration) ทั้งส่วนที่อยู่บริเวณพื้นผิวและอยู่ภายในชั้นซิลิเคต จากนั้นน้ำหนักค่อนข้างคงที่และเริ่มลดลงที่อุณหภูมิ 500 °C ซึ่งเกิดจากการ dehydroxylation ของชั้นซิลิเคต (Velde, 1992) โดยสารผสม (ภาพที่ 7 ข) มีการลดลงของน้ำหนักในช่วงแรก ที่อุณหภูมิ 40–80 °C จากการการสูญเสียน้ำและการลดลงของน้ำหนักที่อุณหภูมิ 240 – 340 °C จากการสลายตัวของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ แต่สารประกอบเชิงซ้อน (ภาพที่ 7 ง, จ และ ฉ) มีการสูญเสียน้ำหนักที่อุณหภูมิ 40–80 °C น้อยกว่าสารผสมเนื่องจากสารประกอบเชิงซ้อนผ่านการอบให้แห้งด้วยความร้อนและรูปแบบการสูญเสียน้ำหนักของสารประกอบเชิงซ้อนที่เตรียมจากพีเอชที่แตกต่างกันมีลักษณะที่คล้ายกัน



ภาพที่ 7 เทอร์โมแกรมที่จี้เอของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (ก) สารผสมโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ข) แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ค) สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต เตรียมที่พีเอช 5 (ง) พีเอช 7 (จ) และพีเอช 9 (ฉ)

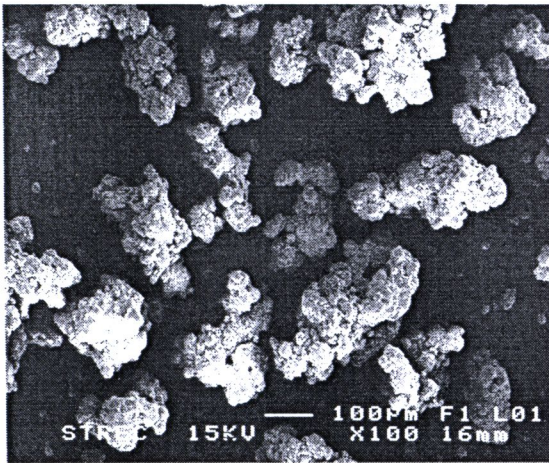
ภาพที่ 8 ก แสดงเทอร์โมแกรมดีเอสซีของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ พบพีคของการดูดกลืนความร้อนที่อุณหภูมิ 164°C ซึ่งเป็นจุดหลอมเหลวของโพรพราโนลอลและพีคการดูดกลืนความร้อนที่ 292°C แล้วตามด้วยพีคของการคายความร้อนที่ 300°C แสดงถึงการสลายตัวของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ สำหรับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตแสดงพีคของการดูดกลืนความร้อนลักษณะกว้างที่ 70°C จากการสูญเสียน้ำ (ภาพที่ 8 ข) โดยในสารผสมของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์กับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต แสดงพีคการดูดกลืนความร้อนขนาดเล็กที่ 164°C ซึ่งเป็นจุดหลอมเหลวเช่นเดียวกับในโพรพราโนลอลแสดงถึงการที่โพรพราโนลอลในสารผสมยังคงอยู่ในลักษณะรูปผลึกและพีคของการคายความร้อนลักษณะกว้างที่ 263°C ซึ่งแสดงถึงการสลายของโพรพราโนลอลในสารผสม (ภาพที่ 8 ค) โดยในสารประกอบเชิงซ้อนไม่พบพีคของจุดหลอมเหลวของโพรพราโนลอลเพราะโพรพราโนลอลอยู่ในรูปอสัณฐานซึ่งกระจายในระดับโมเลกุล ลักษณะเทอร์โมแกรมของสารประกอบเชิงซ้อนที่พีเอชต่างๆ มีลักษณะที่ไม่แตกต่างกัน โดยแสดงพีคการคายความร้อนลักษณะกว้างเป็นสองช่วง คือ $272\text{--}279^{\circ}\text{C}$ และ $345\text{--}351^{\circ}\text{C}$ (ภาพที่ 8 ง-ฉ) ซึ่งแสดงถึงการสลายของโพรพราโนลอลที่ดูดซับอยู่ที่ผิวและที่สอดแทรกอยู่ในโครงสร้างชั้นซิลิเคตของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต



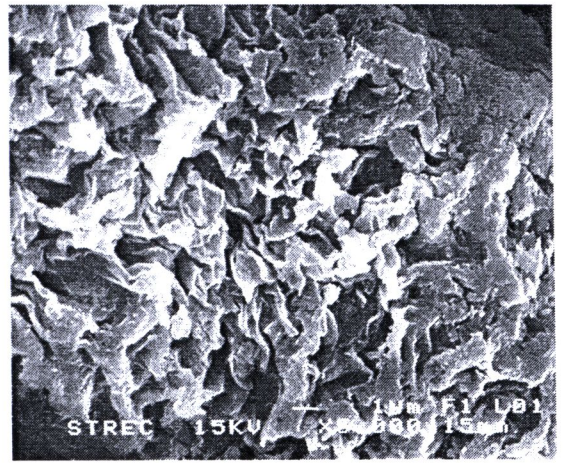
ภาพที่ 8 เทอร์โมแกรมดีเอสซีของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (ก) แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ข) สารผสมโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ค) สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต เตรียมที่พีเอช 5 (ง) พีเอช 7 (จ) และพีเอช 9 (ฉ)

2.4 ศึกษาลักษณะพื้นผิวโดยใช้วิธีสแกนนิ่งอิเล็กตรอนไมโครสโกปี (Scanning electron microscopy)

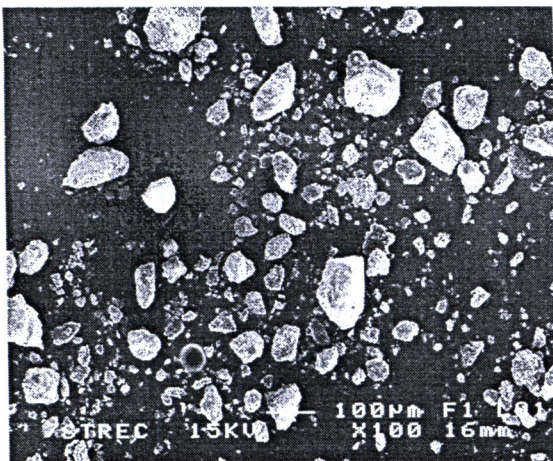
ศึกษาวิเคราะห์ลักษณะพื้นผิวจากภาพถ่าย โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด พบว่าอนุภาคของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (ภาพที่ 9 ก และ ข) มีลักษณะเป็นแกรนูลบนพื้นผิวมีลักษณะเป็นแผ่นบางเล็กๆ โดยสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตซึ่งเตรียมที่พีเอช 7 ขนาดอนุภาคเล็ก (ภาพที่ 9 ค และ ง) พบความเปลี่ยนแปลงโดยลักษณะของพื้นผิวที่มีความแตกต่างจากแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ขนาดอนุภาคเล็กๆ บนพื้นผิวที่พบมาจากการตกตะกอนของการเกาะกลุ่มที่ผ่านการทำให้แห้ง



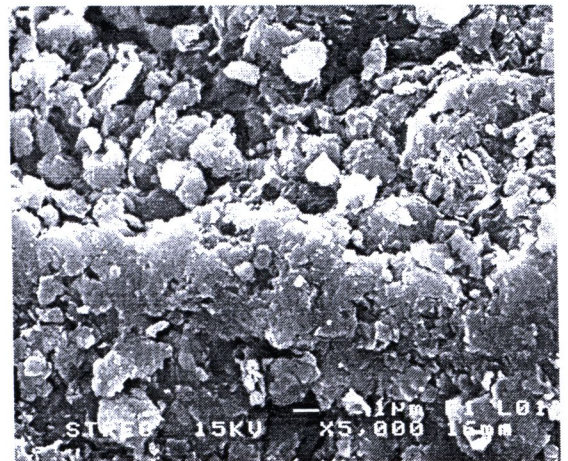
(ก)



(ข)



(ค)

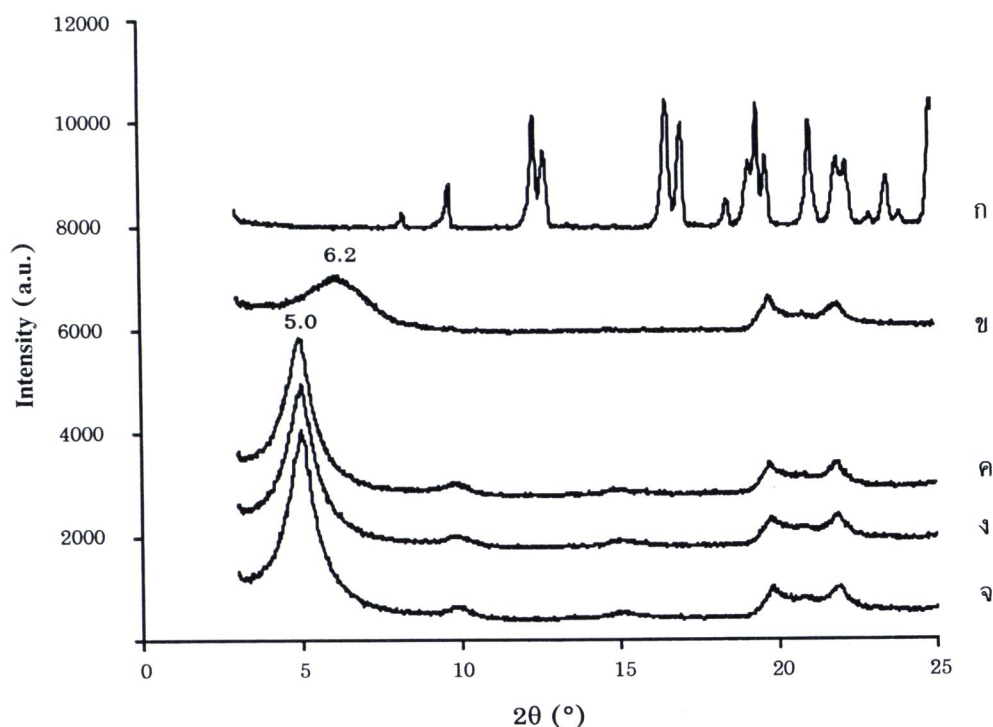


(ง)

ภาพที่ 9 ลักษณะอนุภาคและพื้นผิวของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (ก และ ข) และสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (ค และ ง) เตรียมที่พีเอช 7

2.5 ความเป็นผลึกของสารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต

การศึกษาคุณสมบัติความเป็นผลึกของสารประกอบเชิงซ้อนโดยใช้เทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ (X-ray diffractometry) จากดิฟแฟรคโตแกรมของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ภาพที่ 10 ข) พบพีคที่ 6.2° (2θ) แสดงถึงระยะห่างระหว่างชั้นซิลิเคตเท่ากับ 1.42 นาโนเมตร โดยในสารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตซึ่งเตรียมที่พีเอช 5, 7 และ 9 (ภาพที่ 10 ค-จ) ไม่พบรูปแบบความเป็นผลึกของโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์ แสดงถึงการที่โพพรานอลไฮโดรคลอไรด์อยู่ในรูปอสัณฐานและโมเลกุลกระจายบนพื้นผิวในชั้นซิลิเคตของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต โดยพีคที่ 6.2° (2θ) ของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ชยับไปอยู่ที่ 5.0° (2θ) และมีลักษณะที่ชัดมากขึ้น จากความหนาของของชั้นซิลิเคตที่ขยายเพิ่มขึ้นเท่ากับ 1.77 นาโนเมตรดังกล่าวทำให้ทราบว่าโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์สามารถสอดแทรกเข้าไปอยู่ระหว่างชั้นซิลิเคตของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตได้



ภาพที่ 10 ดิฟแฟรคโตแกรมของโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์ (ก) แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ข) สารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต เตรียมที่พีเอช 5 (ค) พีเอช 7 (ง) และพีเอช 9 (จ)

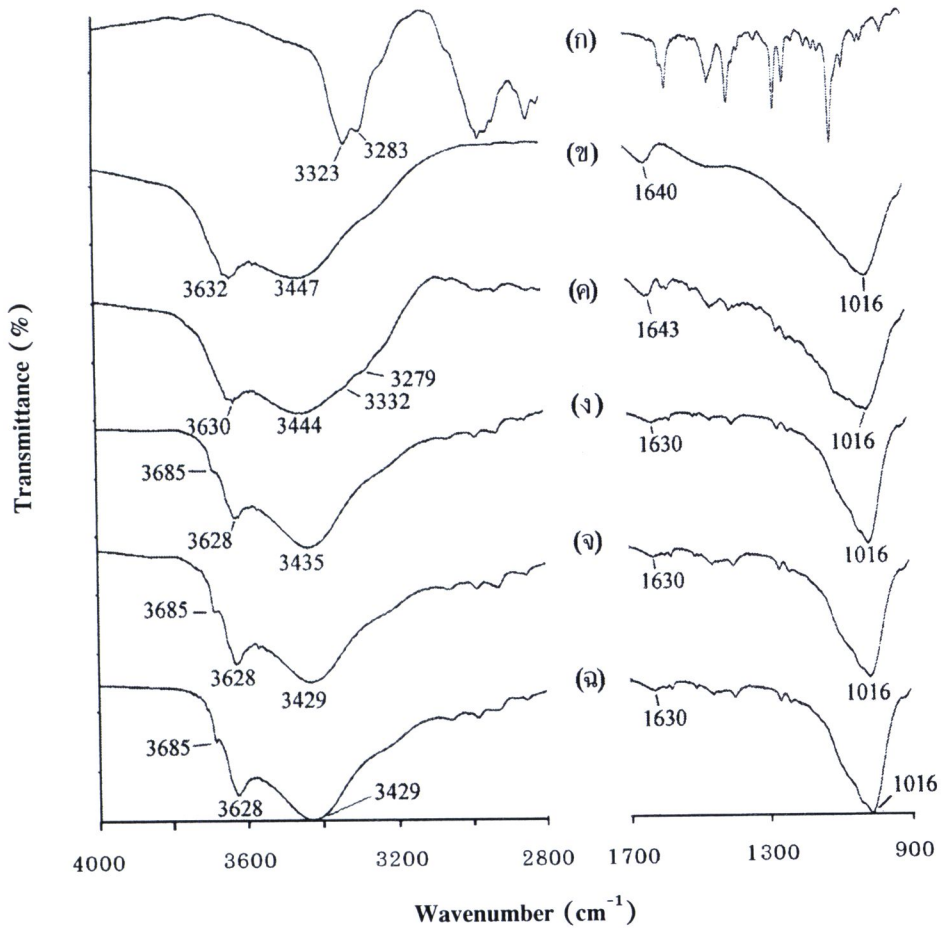
2.6 การเกิดอันตรกิริยาในสารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต

การศึกษาเกี่ยวกับโครงสร้างและองค์ประกอบที่เกิดขึ้นภายในสารประกอบเชิงซ้อน โดยวิธีฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)

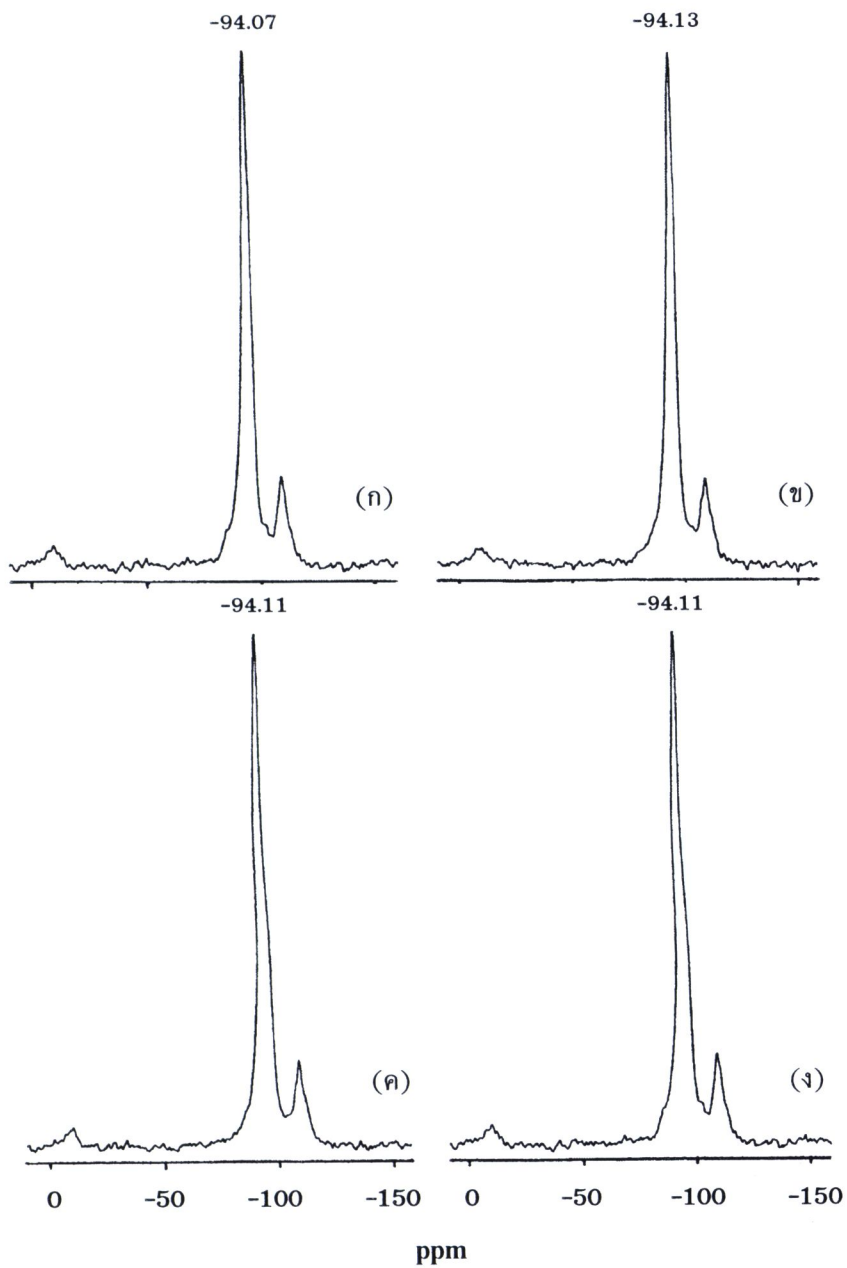
สเปกตรัมโพพรานอลแสดงพีกของ N-H และ O-H stretching ที่ 3323 และ 3283 cm^{-1} ตามลำดับ (ภาพที่ 11 ก) ซึ่งเป็นพีกสำคัญสำหรับตรวจสอบปฏิกิริยาระหว่างโพพรานอลกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต และสเปกตรัมของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ภาพที่ 11 ข) มีพีกที่สำคัญคือ O-H stretching ของ SiOH ที่ 3632 cm^{-1} , OH stretching ของ H_2O ที่ 3447 cm^{-1} , OH bending ของ H_2O ที่ 1640 cm^{-1} และ Si-O-Si stretching ที่ 1016 cm^{-1} โดยสารผสมระหว่างโพพรานอลกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตแสดงพีก N-H และ O-H stretching ของโพพรานอลซึ่งเลื่อนไปที่ 3332 และ 3279 cm^{-1} ตามลำดับ (ภาพที่ 11 ค) การเกิดขึ้นดังกล่าวเป็นไปได้ว่าหมู่เอมีนและหมู่ไฮดรอกซิลของโพพรานอลเกิดปฏิกิริยากับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตขณะที่ทำการผสม แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของพีกแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต สำหรับสารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอชต่างๆ แสดงการเปลี่ยนแปลงของพีกแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ภาพที่ 11 ง-ฉ) O-H stretching ที่ 3447 cm^{-1} และ OH bending ที่ 1640 cm^{-1} เลื่อนไปยังเวฟนัมเบอร์ที่ต่ำกว่าคือ 3429 – 3435 cm^{-1} และ 1630 cm^{-1} แสดงถึงในสารประกอบเชิงซ้อนเกิดการจับระหว่างน้ำกับโพพรานอลและ/หรือแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตโดยพันธะไฮโดรเจน แสดงว่าปฏิกิริยาระหว่างโพพรานอลกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเกิดผ่านกลไกที่มีน้ำเป็นตัวเชื่อม (water bridging) (Aguzzi et al., 2007; Pongjanyakul et al., 2009) พีก O-H stretching ของ SiOH ที่ 3632 cm^{-1} ลักษณะแคบขึ้นและเลื่อนตำแหน่งไปที่เวฟนัมเบอร์ต่ำกว่า (3628 cm^{-1}) และไม่พบพีก N-H และ O-H stretching ของโพพรานอล โดยเกิดพีกใหม่ขนาดเล็กที่ตำแหน่ง 3685 cm^{-1} แสดงถึงหมู่ OH อิสระของพื้นผิวภายในของชั้นซิลิเคตของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (Hoch, Bandara, 2005) ซึ่งการสั่น (vibration) ของหมู่ OH อิสระบนพื้นผิวภายในของชั้นซิลิเคตเกิดขึ้นได้เมื่อช่องว่างระหว่างชั้นซิลิเคตเกิดการขยายขึ้นเพราะมีการสอดแทรกของโพพรานอล

ข้อมูลเพิ่มเติมเมื่อศึกษาด้วย solid state ^{29}Si Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy พบว่าสเปกตรัมของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตและสารประกอบเชิงซ้อนที่พีเอชต่างๆ (ภาพที่ 12) แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าของชั้นซิลิเคต โดยพบว่า ^{29}Si เคมีคัลชิฟต์ (chemical shift) ของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตจาก -94.07 ppm ไปเป็น -94.13 , -94.11 และ -94.11 ppm ในสารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่เตรียมที่พีเอช 5, 7 และ 9 ตามลำดับ จากพีก Si-O-Si stretching ที่ 1016 cm^{-1} ของสารประกอบเชิงซ้อนที่พีเอชต่างๆ (ภาพที่ 11 ง-ฉ) มีลักษณะแคบกว่าพีกของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต การเปลี่ยนแปลงความเป็นลบของเคมีคัลชิฟต์และการแคบของพีก Si-O-Si stretching จึงแสดงถึงการลดลงของประจุในชั้นของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (Gates et al., 2000)

จากข้อมูลดังกล่าวทำให้ทราบว่าอันตรกิริยาในสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์กับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเกิดขึ้นผ่านกลไกของการดูดซับด้วยพันธะไฮโดรเจนและกลไกที่มีน้ำเป็นตัวเชื่อมทำให้โพพรานอลเกิดการสอดแทรกอยู่ในชั้นซิลิเคตของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต



ภาพที่ 11 เอฟทีไออาร์สเปกตรัมของโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์ (ก) แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ข) สารผสมโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (ค) สารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต เตรียมที่พีเอช 5 (ง) พีเอช 7 (จ) และพีเอช 9 (ฉ)



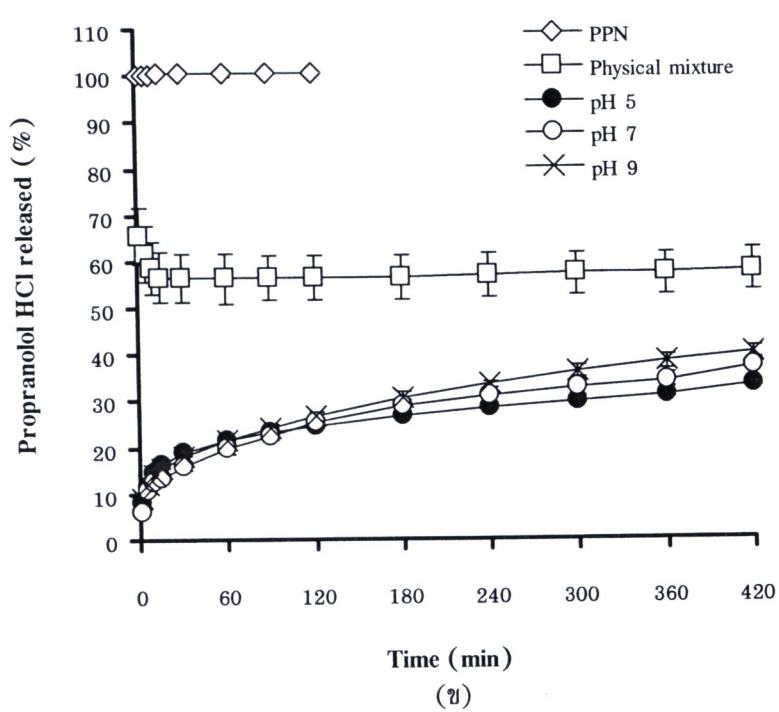
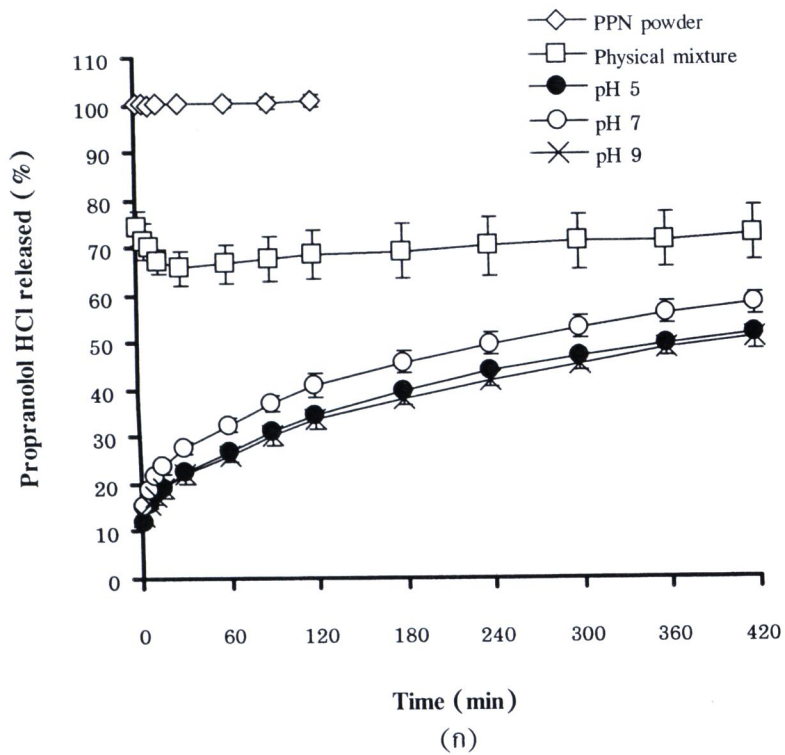
ภาพที่ 12 โซลิตสแตท ^{29}Si เอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (ก) และสารประกอบเชิงซ้อนโพรพานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต เตรียมที่พีเอช 5 (ข), พีเอช 7 (ค) และพีเอช 9 (ง)

2.7 การปลดปล่อยโพรพราโนลอลจากสารประกอบเชิงซ้อน

ผลของการเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ที่พีเอชต่างๆ ต่อการปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ แสดงดังภาพที่ 13 พบว่าที่เวลา 420 นาที ในตัวกลางการละลายที่เป็นสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล เกิดการปลดปล่อยโพรพราโนลอลคิดเป็นร้อยละ 51-57 สูงกว่าในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 ที่เกิดการปลดปล่อยได้ ร้อยละ 33-40 โดยสารประกอบเชิงซ้อน พีเอช 7 ในตัวกลางการละลายที่เป็นกรดเกิดการปลดปล่อยโพรพราโนลอลได้มากที่สุดคือ ร้อยละ 57 เมื่อเปรียบเทียบกับผลการปลดปล่อยจากสารผสม (physical mixture) ของโพรพราโนลอลกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตและผงโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ พบว่าผงโพรพราโนลอลละลายหมดไปภายในสองนาทีกของการทดสอบ ส่วนสารผสมเกิดการปลดปล่อยอย่างรวดเร็วเท่ากับร้อยละ 65-74 เมื่อเวลาผ่านไปสองนาทีกในตัวกลางการละลายทั้งสองชนิด หลังจากนั้นปริมาณการปลดปล่อยจึงค่อยๆ ลดลง เป็นผลจากโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่ปลดปล่อยออกมานั้นถูกดูดซับกลับอีกครั้งโดยแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตซึ่งกระจายตัวอยู่ในตัวกลางการละลาย เมื่อนำข้อมูลการปลดปล่อยไปศึกษาจลนศาสตร์ ตามรูปแบบ Particle diffusion-controlled model ของ Bhaskar และคณะ (1986) เมื่อเขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง $-\ln(1-F)$ และ $t^{0.65}$ ได้กราฟที่มีลักษณะเป็นเส้นตรงแสดงการปลดปล่อยได้เป็นสองช่วง (ภาพที่ 14) จากค่าความชัน (อัตราคงที่ของการปลดปล่อย) ของกราฟนำไปคำนวณค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (diffusion coefficient, D) ผลแสดงดังตารางที่ 7 จากข้อมูลการปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ณ นาทีที่ 2 และอัตราคงที่ของการปลดปล่อย พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนปลดปล่อยโพรพราโนลอลอย่างช้าๆ โดยพีเอชที่เตรียมไม่มีผลต่อการปลดปล่อยแต่อย่างใด อัตราการปลดปล่อยในช่วงที่สองต่ำกว่าในช่วงแรกเป็นเพราะเมื่อเวลาผ่านไปเกรเดียนต์ความเข้มข้นของยาในอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนมีค่าลดลง ทั้งนี้ผลการปลดปล่อยยาคือที่ 2 อัตราการปลดปล่อยและค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (D) ในตัวกลางที่เป็นกรดมีค่าสูงกว่าในบัฟเฟอร์

จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ จากสารประกอบเชิงซ้อนถูกควบคุมโดยความเป็นเมทริกซ์ของอนุภาคซึ่งทำหน้าที่คล้ายกับการปิดกั้นการแพร่ในการปลดปล่อยยา จากข้อมูลการปลดปล่อยพบว่าเหมาะสมกับ Particle diffusion controlled model โดยในขณะที่อนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนสัมผัสและเกิดการแทรกซึมของตัวกลางการละลายนั้น ทำให้เกิดกระบวนการแลกเปลี่ยนประจุบวกขึ้นกับโพรพราโนลอลที่ดูดซับอยู่บริเวณผิวอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อน ทำให้เกิดลักษณะของการปลดปล่อยฉับพลัน (burst release) ณ นาทีที่ 2 หลังจากนั้นเมื่อประจุบวกแพร่เข้าสู่ภายในอนุภาคและเกิดการแลกเปลี่ยนกับโพรพราโนลอลที่ถูกดูดซับและสอดแทรกอยู่ในโครงสร้างของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตนำไปสู่การปลดปล่อยโดยเกิดการแพร่ของโมเลกุลโพรพราโนลอลสู่ช่องต่างๆ ภายในเมทริกซ์ของอนุภาคมากขึ้นเป็นลำดับ จากกระบวนการดังกล่าวจึงสามารถอธิบายการปลดปล่อยในช่วงแรกได้ โดยในช่วงที่สองอัตราการปลดปล่อยและค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (D) ที่ต่ำเพราะเป็นการปลดปล่อยและการแพร่มาจากช่องระหว่างซิลิเคตภายในอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อน

การเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนที่พีเอชต่างๆ ไม่มีผลต่อการปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ โดยรูปแบบการปลดปล่อยมีลักษณะที่คล้ายกันทั้งในสารละลายที่เป็นกรดและบัฟเฟอร์ อย่างไรก็ตามพบว่าตั้งแต่นาทีที่ 2 ผลการปลดปล่อยในกรดเกิดขึ้นสูงกว่าในบัฟเฟอร์ ถึงแม้ว่าความเข้มข้นของประจุบวกของสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล (100 mEq/l) ไม่แตกต่างจากในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 (99.7 mEq/l)

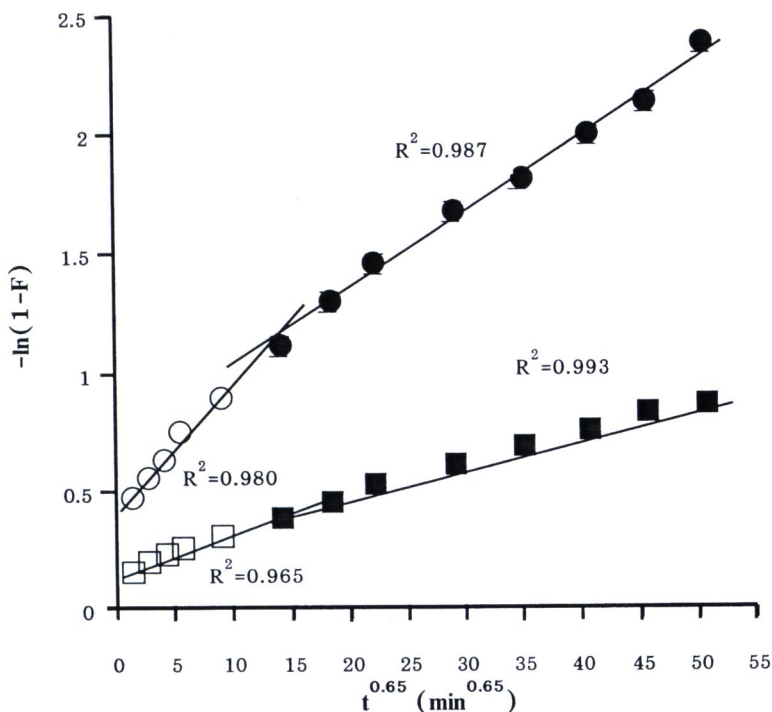


ภาพที่ 13 การปลดปล่อยโพรพรานอลไฮโดรคลอไรด์จากผงโพรพรานอล, สารผสมและสารประกอบเชิงซ้อนโพรพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตชนิดบรรจุครั้งเดียวซึ่งเตรียมที่พีเอชต่างๆ ในตัวกลางการละลาย สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล (ก) สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 (ข) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 7 พารามิเตอร์จากสมการ Particle-diffusion controlled model แสดงการปลดปล่อยไพรรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์จากสารประกอบเชิงซ้อน

PPN-MAS	กรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล		ฟอสเฟตไพเฟออร์ พีเอช 6.8		การปลดปล่อย		D value x 10 ¹⁰ (cm ² s ⁻¹)	
	การปลดปล่อย		Slope x 10 ² (min ^{-0.65})		Slope x 10 ² (min ^{-0.65})		D value x 10 ¹⁰ (cm ² s ⁻¹)	
	ช่วงต้น (%)	ช่วงปลาย	ช่วงต้น	ช่วงปลาย	ช่วงต้น (%)	ช่วงปลาย	ช่วงต้น	ช่วงปลาย
สารผสม	74.1 ± 3.7	-	-	-	65.6 ± 5.9	-	-	-
สารประกอบเชิงซ้อน								
(บรรจุยาครึ่งเดียว, ขนาดกลาง 125-180 µm)								
พีเอช 5	11.9 ± 0.3	2.00 ± 0.07 (R ² =0.946)	1.17 ± 0.06 (R ² =0.996)	2.00 ± 0.11	0.88 ± 0.07	0.44 ± 0.01 (R ² =0.986)	2.44 ± 0.10	0.21 ± 0.01
พีเอช 7	15.1 ± 0.4	2.06 ± 0.26 (R ² =0.965)	1.28 ± 0.09 (R ² =0.993)	1.92 ± 0.37	0.92 ± 0.09	0.63 ± 0.07 (R ² =0.977)	1.68 ± 0.33	0.34 ± 0.06
พีเอช 9	13.0 ± 0.8	1.73 ± 0.50 (R ² =0.973)	1.10 ± 0.04 (R ² =0.997)	1.62 ± 0.74	0.79 ± 0.04	0.81 ± 0.06 (R ² =0.991)	1.58 ± 0.08	0.50 ± 0.06
สารประกอบเชิงซ้อน								
(พีเอช 7, บรรจุยาสองครั้ง)								
ขนาดเล็ก	71.8 ± 2.3	-	1.63 ± 0.08 (R ² =0.983)	-	0.33 ± 0.02	1.64 ± 0.07 (R ² =0.986)	-	0.33 ± 0.02
ขนาดกลาง	37.9 ± 1.5	5.66 ± 0.65 (R ² =0.980)	3.31 ± 0.70 (R ² =0.987)	11.4 ± 2.00	5.05 ± 1.67	1.43 ± 0.29 (R ² =0.989)	22.0 ± 5.10	1.36 ± 0.42
ขนาดใหญ่	27.1 ± 0.4	8.56 ± 1.22 (R ² =0.997)	4.15 ± 0.52 (R ² =0.994)	35.0 ± 7.80	11.5 ± 2.20	1.41 ± 0.28 (R ² =0.993)	33.7 ± 4.20	2.24 ± 0.66

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง



ภาพที่ 14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง $-\ln(1-F)$ และ $t^{0.65}$ ของสารประกอบเชิงซ้อนไพราโนล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตซึ่งเตรียมที่พีเอช 7 ชนิดบรรจุครั้งเดียว (□) และสองครั้ง (○) ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล สัญลักษณ์โปร่งและทึบแสดงข้อมูลการปลดปล่อยในช่วงแรกและช่วงที่สองตามลำดับ เส้นทึบคือเส้นตรงของการถดถอยเชิงเส้นของการปลดปล่อยแต่ละช่วง แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

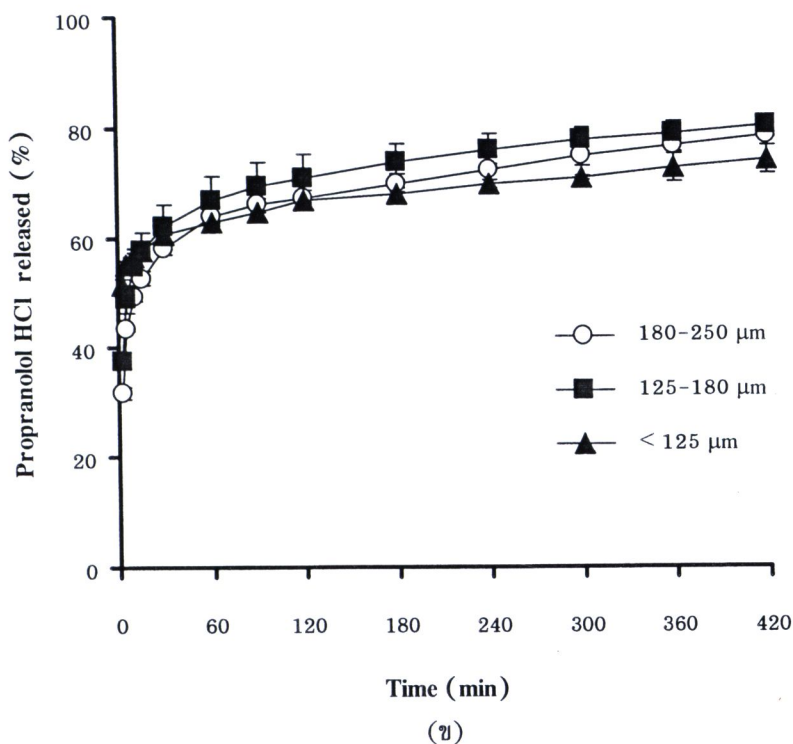
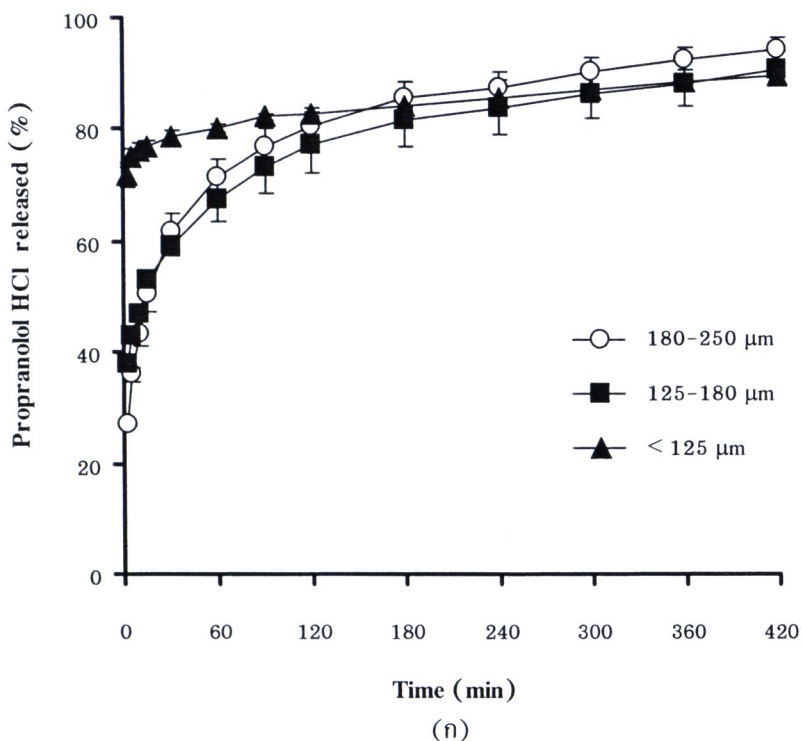
ดังนั้น ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยไพราโนล คือชนิดของประจุบวกและพีเอชของตัวกลางการละลาย ซึ่งเมื่อพิจารณาขนาดจากค่ารัศมีไอออน (ionic radii) พบว่าไฮโดรเจนไอออนในกรดมีขนาด 28 พิโคเมตร ซึ่งมีขนาดเล็กกว่าไฮเดียมไอออนในสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีขนาด 161 พิโคเมตร (Heyrovská, 2009) ดังนั้นจึงสามารถแพร่เข้าสู่อนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนได้เร็วกว่าและเกิดการแลกเปลี่ยนกับตัวยาได้รวดเร็วส่งผลให้ยาแพร่ออกจากอนุภาคได้เร็วกว่า นอกจากนั้นแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตยังมีความสามารถในการจับกับไฮโดรเจนไอออนในตัวกลางที่เป็นกรดเพราะมีค่าซีตาโพเทนเชียลที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับตัวกลางที่มีพีเอชเป็นกลาง (Suksri, Pongjanyakul, 2008) จากเหตุผลดังกล่าวทำให้การปลดปล่อยไพราโนลไฮโดรคลอไรด์ในตัวกลางที่เป็นกรดจึงเกิดขึ้นเร็วกว่าและที่เวลา 7 ชั่วโมงการปลดปล่อยในกรดจึงเกิดขึ้นสูงกว่าในบัฟเฟอร์

2.8 ผลของการบรรจุและขนาดอนุภาคต่อการปลดปล่อยยา

ผลของการบรรจุยาสองครั้งมีผลให้สารประกอบเชิงซ้อนซึ่งเตรียมที่พีเอช 7 มีปริมาณโพรพราโนลอลเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 14 เป็นร้อยละ 20 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก จากผลการศึกษาถึงการปลดปล่อย พบว่าที่เวลา 7 ชั่วโมง สารประกอบเชิงซ้อนที่มีการบรรจุยาสองครั้งมีปริมาณการปลดปล่อยโพรพราโนลอลในตัวกลางการละลายที่เป็นกรดสูงกว่าในบัฟเฟอร์เช่นเดียวกับในสารประกอบเชิงซ้อนที่ผ่านการดูดซับครั้งเดียวและเกิดการปลดปล่อยสูงกว่าการบรรจุยาเพียงครั้งเดียวโดยเท่ากับร้อยละ 90 และ 80 ในตัวกลางทั้งสองชนิดตามลำดับ และพบว่าการปลดปล่อยที่นาที่ที่ 2 และค่าคงที่ของอัตราการปลดปล่อยเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 7) เนื่องมาจากปริมาณโพรพราโนลอลที่สูงมีผลให้ส่วนประกอบอื่นภายในสารประกอบเชิงซ้อนซึ่งมีผลขัดขวางการแพร่มีปริมาณลดลง นอกจากนั้นปริมาณการบรรจุยาที่สูงมีผลให้เกรเดียนต์ความเข้มข้นของยาที่สูงมากขึ้น เมื่อสัมผัสกับตัวกลางการละลายส่งผลให้ปลดปล่อยโพรพราโนลอลออกมาได้เร็วกว่า ผลการศึกษาจึงมีอัตราคงที่ของการปลดปล่อยและค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (D) ที่เพิ่มขึ้น

ผลของปัจจัยในด้านขนาดอนุภาคต่อการปลดปล่อยโพรพราโนลอล แสดงดังภาพที่ 15 พบว่าขนาดอนุภาคมีผลต่อปริมาณการปลดปล่อย โดยที่นาที่ที่ 2 การปลดปล่อยยาจากสารประกอบเชิงซ้อนที่มีขนาดอนุภาคเล็กเกิดขึ้นมากกว่าขนาดอนุภาคใหญ่ชัดเจน แต่อัตราการปลดปล่อยพบที่เกิดขึ้นสูงในขนาดอนุภาคขนาดใหญ่กว่าโดยเฉพาะในตัวกลางการละลายที่เป็นกรด นอกจากนั้นค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (D) ทั้งสองช่วงพบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อสารประกอบเชิงซ้อนมีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้น จากการที่ขนาดอนุภาคใหญ่เกิดการปลดปล่อยฉับพลัน (นาที่ที่ 2) ได้น้อยกว่าเป็นผลจากการที่อนุภาคขนาดใหญ่มีพื้นที่ผิวในการดูดซับที่น้อยกว่า ส่วนค่าคงที่ของอัตราการปลดปล่อยและค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ที่สูงจากอนุภาคขนาดใหญ่ เนื่องจากปริมาณโพรพราโนลอลที่มีในสารประกอบเชิงซ้อนยังมีปริมาณสูงหลังจากผ่านการปลดปล่อยฉับพลันแล้ว จึงมีเกรเดียนต์ความเข้มข้นของโพรพราโนลอลที่สูงกว่าการปลดปล่อยจึงเกิดเร็วขึ้นและค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (D) ที่เพิ่มขึ้น

จากผลการศึกษาการปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ จากสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต พบว่าหลังการปลดปล่อยฉับพลัน ณ นาที่ที่ 2 การปลดปล่อยเกิดขึ้นอย่างช้าๆ ที่เวลา 7 ชั่วโมงของการทดสอบเกิดการปลดปล่อยมากกว่าร้อยละ 89 ในกรดและร้อยละ 74 ในบัฟเฟอร์ Park และคณะ (2008) ได้รายงานการศึกษาสารประกอบเชิงซ้อนโดเนเพซิล-มอนต์โมริลโลไนต์พบว่าสามารถปลดปล่อยยาได้ร้อยละ 12 ที่เวลา 180 นาทีในตัวกลางการละลายที่จำลองน้ำย่อยในกระเพาะ เป็นไปได้ว่าโพรพราโนลอลซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลที่ต่ำกว่าโดเนเพซิลทำให้การแพร่ออกตามช่องต่างๆ ในอนุภาคเมทริกซ์เกิดขึ้นได้มากกว่า ในขณะที่โดเนเพซิลมีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่าเมื่อดูดซับและสอดแทรกอยู่ในเมทริกซ์ การแพร่และปลดปล่อยออกมาจึงช้ากว่าและจากการศึกษาสารประกอบเชิงซ้อนนิโคติน-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต ในช่วงของอนุภาคและวิธีการเตรียมที่คล้ายกัน (Pongjanyakul et al., 2009) พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตมีการปลดปล่อยที่เร็วกว่า ซึ่งหากพิจารณาจากนิโคตินซึ่งมีขนาดโมเลกุลที่เล็กกว่าและมีหมู่เอมีโนที่โปรโตเนตสองกลุ่ม จึงมีความสามารถในการจับกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตที่สูง จึงมีผลให้เกิดการปลดปล่อยที่ช้ากว่าเมื่อเทียบกับโพรพราโนลอล จากทั้งสองข้อดังกล่าวแสดงว่าพฤติกรรมของการปลดปล่อยของสารประกอบเชิงซ้อนของยากับเคลือบชั้นกับคุณสมบัติของยาที่สอดแทรกภายในโครงสร้าง เช่น น้ำหนักโมเลกุลและโครงสร้างทางเคมี

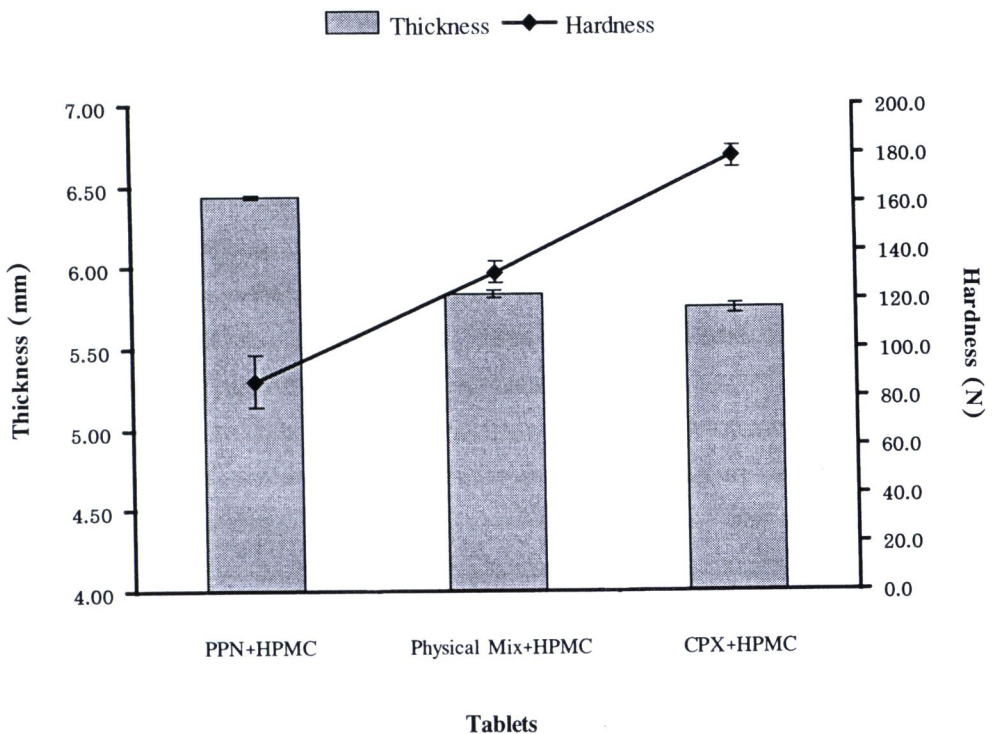


ภาพที่ 15 ผลของขนาดอนุภาคต่อการปลดปล่อยโพรพรานอลไฮโดรคลอไรด์จากสารประกอบเชิงซ้อน โพรพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตชนิดบรรจุาสองครั้งเตรียมที่ พีเอช 7 ในตัวกลาง สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล (ก) สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 (ข) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

3. คุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมโดยใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเป็นแหล่งกักเก็บยา

ยาเม็ดเมทริกซ์เตรียมโดยใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตผสมกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดความหนืด 15 เซนติพอยส์ ตอกด้วยชุดตอกไฮโดรลิคที่ความแรง 11.0 เมกะปาสคาล โดยศึกษาเปรียบเทียบกับยาเม็ดอีกสองชนิดคือ ยาเม็ดที่ใช้เป็นตัวควบคุม (control) และยาเม็ดที่มีส่วนประกอบของสารผสมของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์กับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต นำไปทดสอบความหนา ความแข็งและศึกษาการปลดปล่อยในตัวอย่างการละลายสองชนิดคือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล และสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8

กราฟแสดงความแข็งและความหนาของยาเม็ดชนิดต่างๆ แสดงดังภาพที่ 16 พบว่ายาเม็ดควบคุมที่มีส่วนผสมของโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์มีความหนามากที่สุดเท่ากับ 6.4 มิลลิเมตรและความแข็งน้อยที่สุดเท่ากับ 86.6 ± 10.8 นิวตัน ยาเม็ดที่มีส่วนผสมของสารประกอบเชิงซ้อนและยาเม็ดที่มีส่วนผสมของสารผสมโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตมีความหนาใกล้เคียงกัน โดยสารประกอบเชิงซ้อนมีผลให้ยาเม็ดมีความแข็งเพิ่มขึ้นมากที่สุดเท่ากับ 179.1 ± 4.4 นิวตัน



ภาพที่ 16 ความหนาและความแข็งของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่มีส่วนประกอบของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์, สารผสมโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต และสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

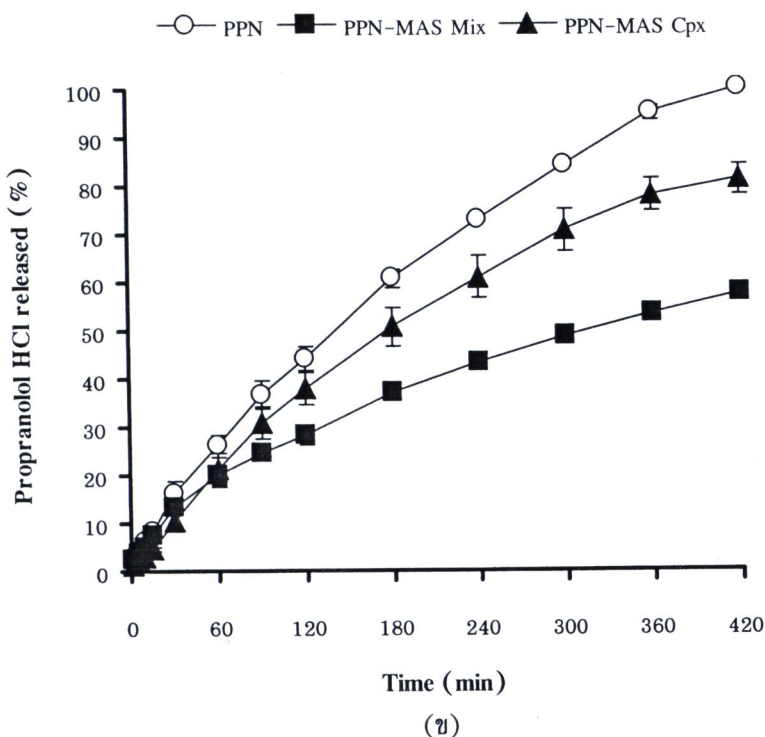
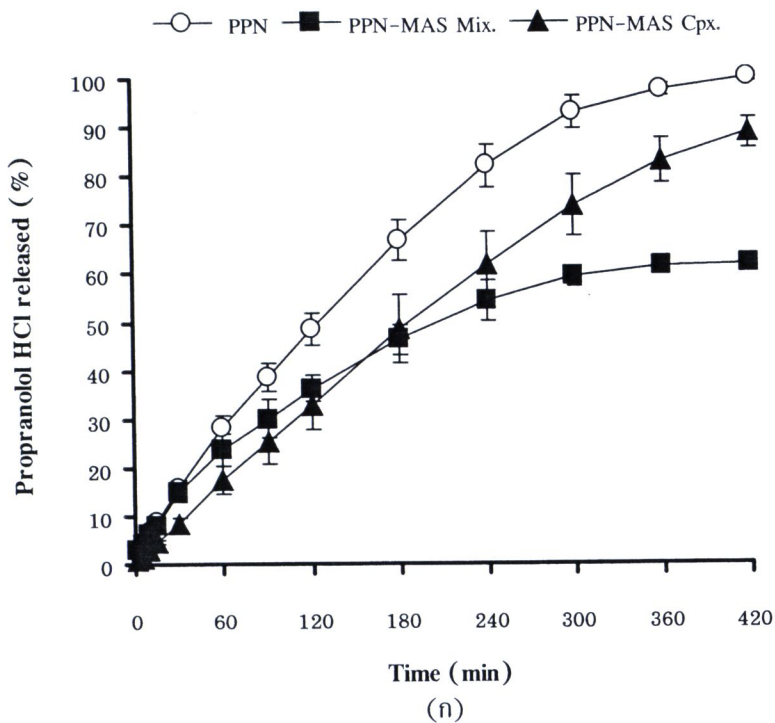
ผลการศึกษาการปลดปล่อยยา แสดงดังภาพที่ 17 พบว่าที่เวลา 7 ชั่วโมง ยาเม็ดควบคุมปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ได้สมบูรณ์ร้อยละ 100 ในตัวกลางการละลายทั้งสองชนิดและยาเม็ดที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อนเป็นส่วนประกอบปลดปล่อยออกมาได้ในปริมาณสูงเช่นกันคือร้อยละ 88 ในกรดและร้อยละ 80 ในบัฟเฟอร์ ขณะที่ยาเม็ดที่ใช้สารผสมปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ออกมาได้น้อยกว่ายาเม็ดชนิดอื่นเท่ากับร้อยละ 62 ในกรดและร้อยละ 57 ในบัฟเฟอร์ จากผลการปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ของยาเม็ดชนิดที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อนและสารผสมเกิดขึ้นในตัวกลางที่เป็นกรดสูงกว่าในบัฟเฟอร์ เป็นผลมาจากชนิดของประจุบวกและพีเอชของตัวกลางเช่นเดียวกับการศึกษาการปลดปล่อยในสารประกอบเชิงซ้อน โดยในยาเม็ดควบคุมปัจจัยที่ส่งผลดังกล่าวมาจากความสามารถในการละลายของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในตัวกลางทั้งสองชนิดที่แตกต่างกัน ดังผลการศึกษาของ Takka และคณะ (2001) ที่ได้ศึกษาการปลดปล่อยและรายงานถึงค่าการละลายของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัลและสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 ที่เท่ากับ 225 และ 130 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ ดังนั้นเมื่ออยู่ในตัวกลางที่เป็นกรด โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์จึงมีการละลายที่สูงกว่าทำให้เกิดการแพร่ออกจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่พองตัวได้เร็วและมากกว่า

จากการศึกษาการปลดปล่อยของยาเม็ดเมทริกซ์กับสมการทางคณิตศาสตร์ โดยใช้ปริมาณการปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่ไม่เกินร้อยละ 60 (Rinaki et al., 2003) ด้วยสมการ Power law พบว่ามีความเหมาะสมกับกราฟของการปลดปล่อย ดังภาพที่ 18 โดยค่า Release exponent (n) ของยาเม็ด (ตารางที่ 8) มีค่าอยู่ระหว่าง 0.45 ถึง 0.89 ทำให้ทราบว่ามีการปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์จากยาเม็ดเมทริกซ์เกิดขึ้นผ่านกลไกของการแพร่ร่วมกับการพองตัวของเมตยา โดยยาเม็ดที่ใช้สารผสมมีค่า n ต่ำกว่ายาเม็ดที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อนและยาเม็ดควบคุม

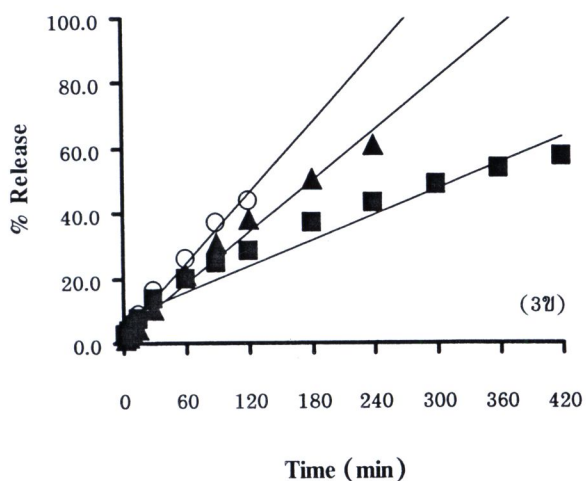
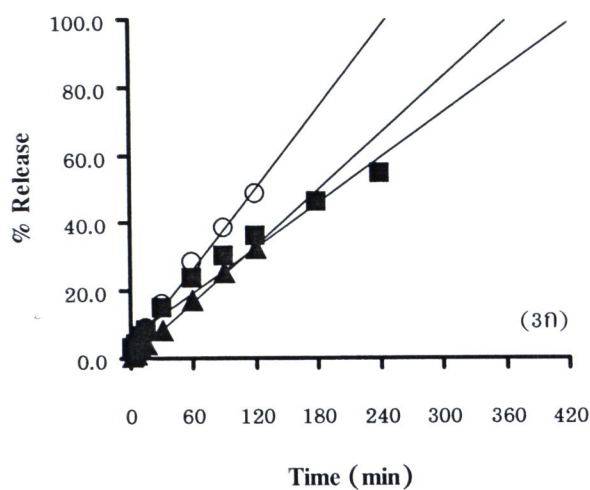
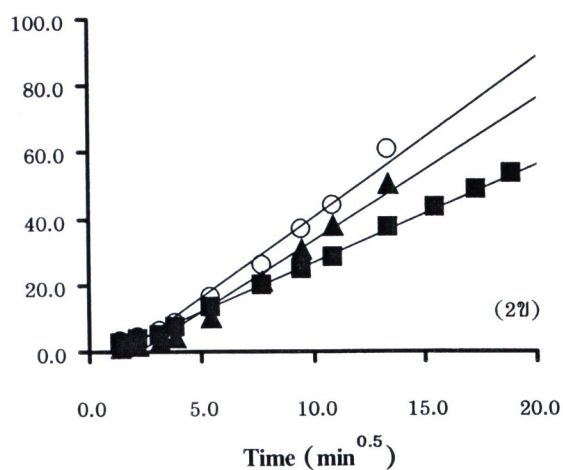
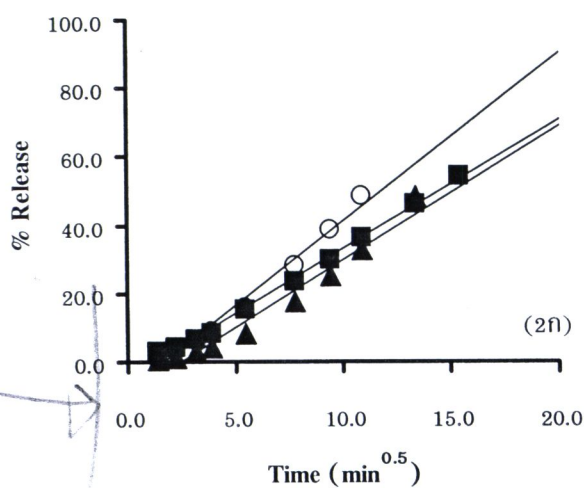
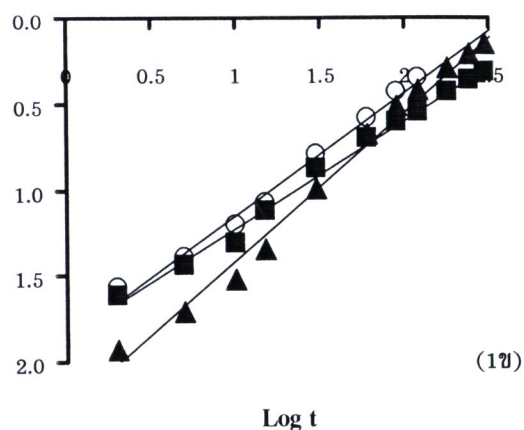
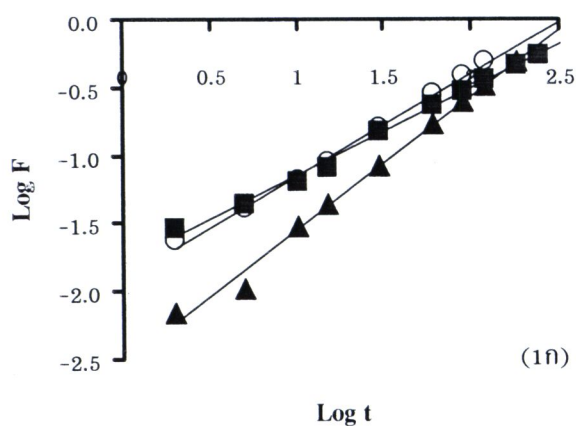
เมื่อศึกษาการปลดปล่อยกับสมการของฮิกชิและ zero order (ภาพที่ 18) พารามิเตอร์ที่ได้แสดงดังตารางที่ 9 พบว่าค่าคงที่การปลดปล่อยของยาเม็ดทุกชนิดในบัฟเฟอร์มีค่าต่ำกว่าในกรด โดยยาเม็ดควบคุมมีอัตราการปลดปล่อยสูงกว่ายาเม็ดที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อน ขณะที่ยาเม็ดที่ใช้สารผสมมีค่าต่ำที่สุดและจากค่า R^2 ของ zero order ที่มีค่าน้อยกว่ายาเม็ดชนิดอื่นเนื่องมาจากค่า Release exponent ตามสมการ Power law มีค่าน้อย แสดงว่าการปลดปล่อยควบคุมโดยการแพร่ ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่เมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตดูดซับยาในขณะที่ยาละลายและอยู่ในเมทริกซ์ทำให้การปลดปล่อยเปลี่ยนแปลงไป

จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงการปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ของยาเม็ดที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อนที่มีผลชะลอการปลดปล่อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดควบคุม โดยเมื่อพิจารณาจากปริมาณของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่ใช้ในยาเม็ดควบคุมที่มี 760 มิลลิกรัม ในขณะที่ยาเม็ดที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อนใช้ในปริมาณที่ต่ำกว่าคือ 600 มิลลิกรัม แสดงให้เห็นว่าการนำสารประกอบเชิงซ้อนซึ่งมีคุณสมบัติชะลอการปลดปล่อยยาได้มาเตรียมเป็นยาเม็ดเมทริกซ์ ทำให้สามารถลดปริมาณของพอลิเมอร์และยังสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดได้

อย่างไรก็ตามจากตารางที่ 9 พบว่าอัตราการปลดปล่อยยาของยาเม็ดที่ประกอบด้วยสารประกอบเชิงซ้อนในกรดมีค่าต่ำกว่าในตัวกลางพีเอช 6.8 ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ทั้งๆที่สารประกอบเชิงซ้อนสามารถปลดปล่อยยาในกรดได้รวดเร็วกว่าในบัฟเฟอร์ จึงทำการทดสอบการกร่อนของยาเม็ดชนิดนี้เพิ่มเติม พบว่าร้อยละของการกร่อนของยาเม็ดในกรดและบัฟเฟอร์เท่ากับ 20.5 ± 2.0 และ 35.1 ± 6.7 ตามลำดับ ทำให้ทราบว่ายาเม็ดมีการกร่อนในบัฟเฟอร์ได้ดีกว่าในกรด ดังนั้นจึงมีผลทำให้การปลดปล่อยยาในบัฟเฟอร์เกิดขึ้นได้เร็วกว่า อย่างไรก็ตามยาเม็ดควบคุมและยาเม็ดที่มีสารผสมมีการปลดปล่อยยาในกรดได้เร็วกว่าในบัฟเฟอร์ ทั้งนี้เนื่องจากการละลายของตัวยานในกรดเกิดขึ้นได้เร็วกว่า ซึ่งยาเม็ดทั้งสองชนิดนี้มีค่าการละลายของยาเป็นตัวกำหนดอัตราการปลดปล่อยด้วย



ภาพที่ 17 การปลดปล่อยโพรพราโนลอลจากยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่มีส่วนประกอบของโพรพราโนลอล (○) สารผสมของโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (■) สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (▲) ในตัวกลางการละลาย คือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล (ก) สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 (ข) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง



ภาพที่ 18 กราฟแสดงความสัมพันธ์จากสมการ Power law (1) Higuchi (2) และ zero order (3) ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีส่วนประกอบของโพรพาร์โนลอล (○) สารผสมของโพรพาร์โนลอลกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (■) และสารประกอบเชิงซ้อนโพรพาร์โนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต (▲) ในตัวกลางการละลายคือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล (ก) สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 (ข) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง



ตารางที่ 8 พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีส่วนประกอบต่างกันสามชนิด

ยาเม็ด	ตัวกลางการละลาย	Release exponent (n)	Kinetic constant (K) x 10 ² (min ⁻ⁿ)	R ²
PPN+HPMC	0.1 N HCl	0.75 ± 0.02	1.24 ± 0.13	0.997
	pH 6.8 PPB	0.72 ± 0.04	1.39 ± 0.27	0.987
Physical Mix+HPMC	0.1 N HCl	0.64 ± 0.02	1.61 ± 0.15	0.992
	pH 6.8 PPB	0.62 ± 0.03	1.44 ± 0.22	0.992
CPX+HPMC	0.1 N HCl	0.98 ± 0.02	0.29 ± 0.04	0.993
	pH 6.8 PPB	0.89 ± 0.03	0.49 ± 0.07	0.990

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

- โดย PPN = โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์
- HPMC = ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส
- Physical Mix = สารผสมของโพรพราโนลอลกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต
- CPX = สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต
- 0.1 N HCl = สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล
- pH 6.8 PPB = สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8

ตารางที่ 9 พารามิเตอร์จากสมการของ Higuchi และ zero order ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีส่วนประกอบต่างกันสามชนิด

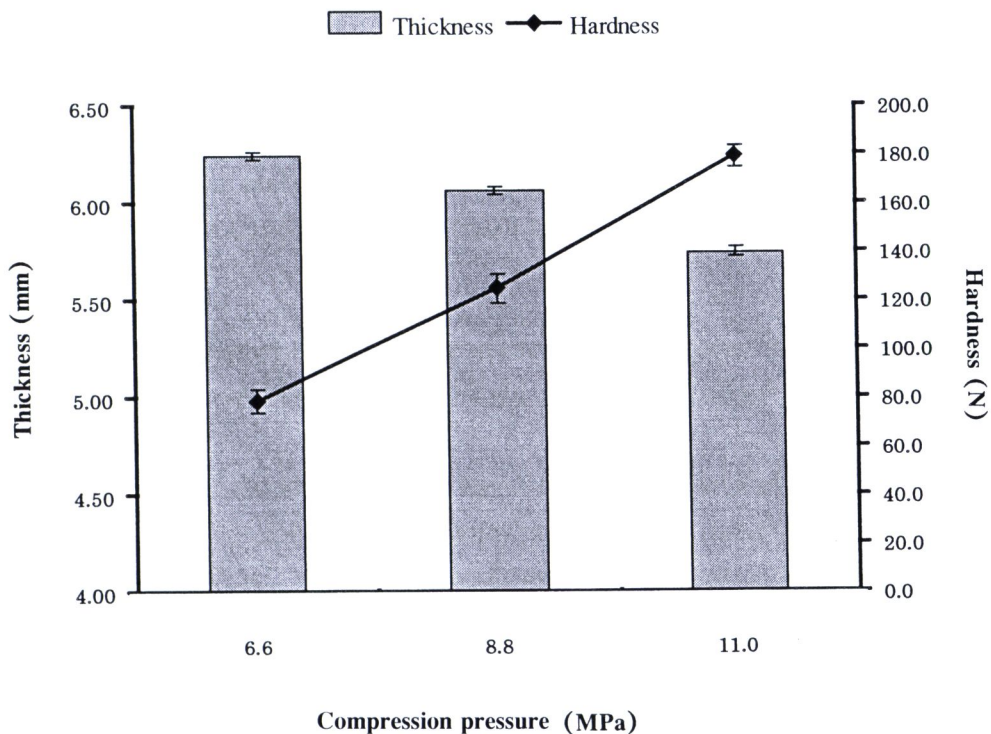
ยาเม็ด	ตัวกลางการละลาย	Higuchi's model	Zero order model
		K _H (% min ^{-0.5})	K ₀ x 10 (% min ⁻¹)
PPN+HPMC	0.1 N HCl	4.91 ± 0.37 (R ² =0.981)	3.90 ± 0.30 (R ² =0.995)
	pH 6.8 PPB	4.49 ± 0.30 (R ² =0.983)	3.60 ± 0.20 (R ² =0.991)
Physical Mix+HPMC	0.1 N HCl	3.76 ± 0.30 (R ² =0.994)	2.20 ± 0.20 (R ² =0.965)
	pH 6.8 PPB	2.98 ± 0.05 (R ² =0.998)	1.33 ± 0.01 (R ² =0.951)
CPX+HPMC	0.1 N HCl	3.91 ± 0.60 (R ² =0.959)	2.70 ± 0.44 (R ² =0.999)
	pH 6.8 PPB	4.28 ± 0.36 (R ² =0.976)	2.90 ± 0.25 (R ² =0.987)

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

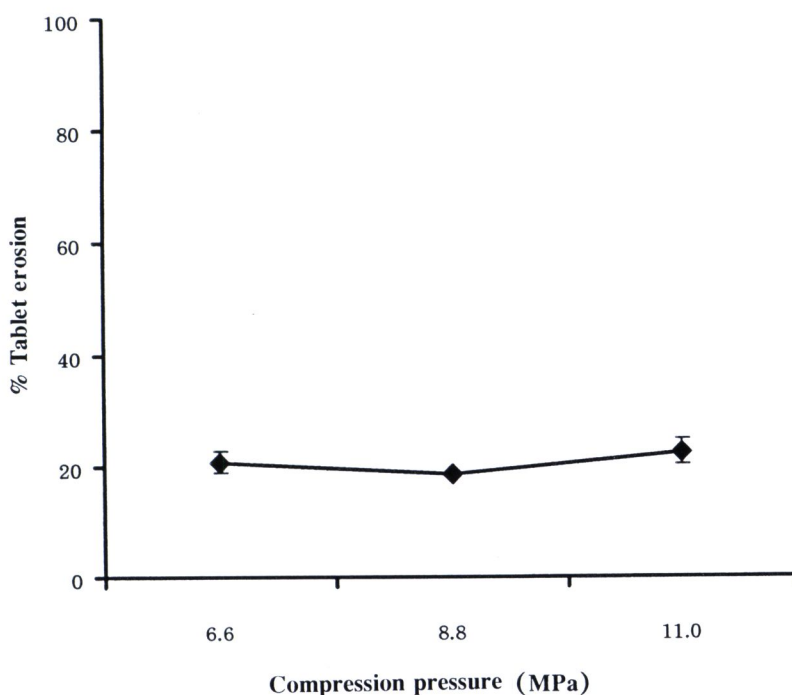
3.1 ผลของแรงที่ใช้ตอกอัดต่อการกร่อนและการปลดปล่อยยา

เตรียมยาเม็ดเมทริกซ์โดยใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตปริมาณ 200 มิลลิกรัมผสมกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (ความหนืด 15 เซนติพอยส์) ปริมาณ 600 มิลลิกรัม โดยใช้แรงตอกอัดที่ต่างกันคือ 6.6, 8.8 และ 11.0 เมกะปาสคาล นำยาเม็ดที่ได้ไปประเมินความแข็งแรง ความหนาและศึกษาการกร่อนและการปลดปล่อย พบว่ายาเม็ดที่ได้จากการตอกด้วยแรงต่างกันมีลักษณะแข็งคงรูปเป็นเม็ดยา ไม่มีผงยากร่อนออกมา จากกราฟแสดงผลของแรงตอกต่อความหนาและความแข็งแรงของเม็ดยา (ภาพที่ 19) แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มแรงตอกทำให้เม็ดยามีความแข็งแรงเพิ่มขึ้นและความหนาที่ลดลง โดยแรงสูงสุดที่ใช้คือ 11.0 เมกะปาสคาล ทำให้เม็ดยามีความแข็งแรงมากที่สุดเท่ากับ 179 นิวตันและความหนา 5.7 มิลลิเมตร

เมื่อศึกษาผลของแรงตอกที่ต่างกันต่อการกร่อนของเม็ดยาที่เวลา 1 ชั่วโมง (ภาพที่ 20) พบว่ายาเม็ดเมทริกซ์ที่ตอกด้วยแรงทั้งสามขนาดมีผลให้เกิดการกร่อนที่ใกล้เคียงกันคืออยู่ในช่วงร้อยละ 18.7-22.5 โดยเมื่อเพิ่มแรงตอกจาก 6.6 เป็น 8.8 เมกะปาสคาล มีผลให้การกร่อนลดลงจากร้อยละ 20.7 ± 1.9 เป็นร้อยละ 18.7 ± 0.2 ในขณะที่เมื่อใช้แรงตอก 11.0 เมกะปาสคาล เกิดการกร่อนเพิ่มขึ้นเท่ากับร้อยละ 22.5 ± 2.3



ภาพที่ 19 ผลของแรงตอกต่อความหนาและความแข็งแรง ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเป็นแหล่งกักเก็บยาร่วมกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ชนิดความหนืด 15 เซนติพอยส์ แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง



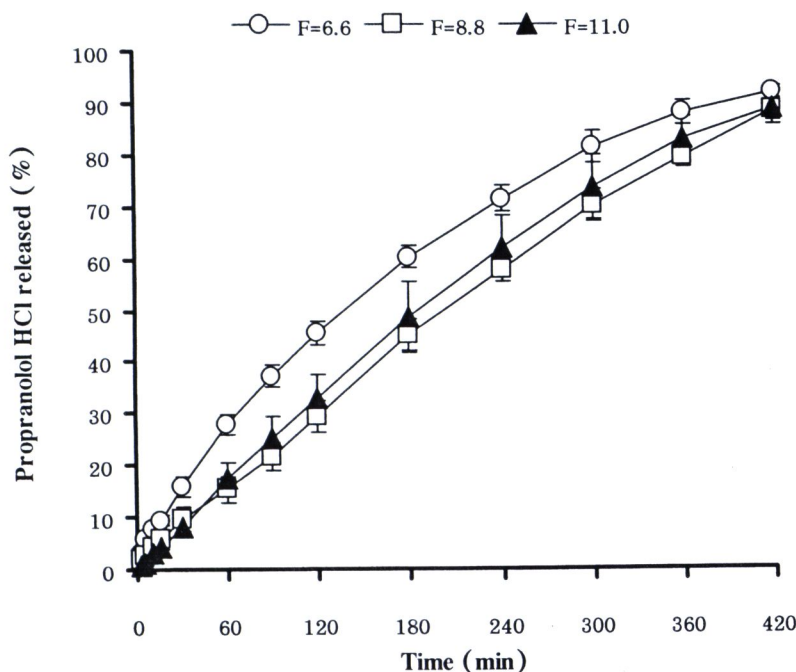
ภาพที่ 20 ผลของแรงตอกอัดต่อการกร่อนของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเป็นแหล่งกักเก็บยาร่วมกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ชนิดความหนืด 15 เซนติพอยส์ ศึกษาในตัวกลางการละลายคือ 0.1 นอร์มัล กรดไฮโดรคลอริก แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

จากผลของการกร่อนที่ลดลงเมื่อเพิ่มแรงตอกจาก 6.6 เป็น 8.8 เมกะปาสคาล เป็นเพราะยาเม็ดซึ่งมีความแข็งที่เพิ่มขึ้นนั้น มีผลทำให้ความสามารถของตัวกลางการละลายในการซึมเข้าสู่เม็ดยาลดลง การพองตัวและการกร่อนจึงลดลง

จากการศึกษาการปลดปล่อยในตัวกลางการละลายที่เป็นสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล (ภาพที่ 21) พบว่ายาเม็ดเมทริกซ์ที่ตอกด้วยความแรง 6.6 เมกะปาสคาล มีการปลดปล่อยโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่เวลา 7 ชั่วโมงในปริมาณที่มากกว่า เท่ากับร้อยละ 91 ขณะที่ความแรง 8.8 และ 11.0 เมกะปาสคาล ปลดปล่อยออกมาได้เท่ากันคือ ร้อยละ 88 ทั้งนี้สังเกตได้ว่าเส้นกราฟของการปลดปล่อยจากความแรงทั้งสองมีลักษณะแนวโน้มที่เป็นเส้นตรงมากกว่ายาเม็ดที่ใช้แรง 6.6 เมกะปาสคาล เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยสมการ Power law ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ แสดงดังตารางที่ 10 พบว่าค่า Release exponent ของยาเม็ดมีค่าอยู่ระหว่าง 0.45 ถึง 0.98 แสดงถึงการปลดปล่อยยาเกิดขึ้นผ่านกลไกของการแพร่ร่วมกับการพองตัวของเม็ดยา โดยค่า n เพิ่มขึ้นเมื่อมีการเพิ่มแรงที่ใช้ตอก โดยผลจากนำไปวิเคราะห์ด้วยสมการของฮิกูชิและzero order (ตารางที่ 11) พบว่ายาเม็ดที่ใช้แรงตอกที่ต่ำกว่ามีอัตราการปลดปล่อยยาที่สูงกว่า

ในการศึกษาผลของแรงตอกทั้งสามขนาดที่ต่างกันนั้น คาดว่าแรงตอกที่สูงอาจมีผลทำให้เกิดการแตกของอนุภาคสารประกอบเชิงซ้อนและมีผลต่อการปลดปล่อยยาได้ จึงได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยวัดขนาดอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนจากยาเม็ดที่ใช้แรงตอก 6.6, 8.8 และ 11.0 เมกะปาสคาล ที่เวลา 7 ชั่วโมง ได้เท่ากับ 202.4 ± 3.3 , 201.6 ± 0.3 และ 196.7 ± 3.2 ไมครอน ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างจากขนาดอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่ได้ผ่านแรงตอก (203.9 ± 0.4 ไมครอน) เมื่อพิจารณาจากแรงตอก 6.6 เมกะปาสคาลซึ่งเป็นแรงขนาดต่ำที่สุด มีผลให้ภายในเมทริกซ์ของเม็ดยามีความพรุน (porosity) ที่สูงกว่า ทำให้เมื่อตัวกลางแทรกซึมเข้าสู่เม็ดยาทำให้พอลิเมอร์พองตัวและกร่อนได้เร็วกว่า (ดังภาพที่ 20) จึงนำไปสู่การปลดปล่อยยาที่เร็วขึ้นได้ (Kim, Fassihi, 1997) ในขณะที่เมื่อเพิ่มแรงตอกมากขึ้นจาก 6.6 เป็น 8.8 และ 11.0 เมกะปาสคาล พบว่าอัตราการปลดปล่อยยามีค่าลดลงโดยในยาเม็ดที่ตอกด้วยแรง 8.8 และ 11.0 เมกะปาสคาลนั้นจะมีค่าที่ใกล้เคียงกัน

ผลการปลดปล่อยที่เกิดขึ้นดังกล่าวมีลักษณะคล้ายกับการศึกษาผลของแรงตอกต่อการปลดปล่อยในยาเม็ดซิดอวูดีน (Zidovudine) ชนิดควบคุมการปลดปล่อย (Ravi et. al, 2008) และในยาเม็ดเมทริกซ์เพรตนิโซโลน (Kim, Fassihi, 1997) ซึ่งแสดงถึงการปลดปล่อยที่สูงเมื่อใช้แรงตอกขนาดต่ำและเมื่อเพิ่มแรงตอกมากขึ้นอีกสองลำดับพบว่าอัตราการปลดปล่อยยาลดลงและมีค่าที่ใกล้เคียงกัน จึงอาจกล่าวได้ว่าผลของแรงตอกต่อการปลดปล่อยเห็นชัดเจนเมื่อใช้แรงตอกต่ำๆ การเพิ่มแรงที่มากขึ้นไม่มีผลต่อการปลดปล่อย ทั้งนี้ลักษณะการกร่อนรวมไปถึงการปลดปล่อยซึ่งเป็นผลมาจากการที่แรงตอกได้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเม็ดยา นอกจากความพรุนภายในเม็ดยาแล้วระดับความคดเคี้ยว (tortuosity) ของรูเล็กๆภายในเมทริกซ์ของเม็ดยามีส่วนสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการปลดปล่อยด้วยเช่นกัน (Higuchi, 1963)



ภาพที่ 21 การปลดปล่อยโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์จากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเป็นแหล่งกักเก็บยาร่วมกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดความหนืด 15 เซนติพอยส์ ตอกอัดด้วยแรงขนาด 6.6, 8.8 และ 11.0 เมกะปาสคาล ในตัวกลางการละลายคือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 10 พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้แรงตอกต่างกัน

แรงตอก (MPa)	Release exponent (n)	Kinetic constant (K) x 10 ² (min ⁻ⁿ)	R ²
6.6	0.65 ± 0.02	1.87 ± 0.27	0.988
8.8	0.75 ± 0.10	1.85 ± 0.26	0.980
11.0	0.98 ± 0.02	0.29 ± 0.04	0.993

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 11 พารามิเตอร์จากสมการของ Higuchi และ zero order ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้แรงตอกต่างกัน

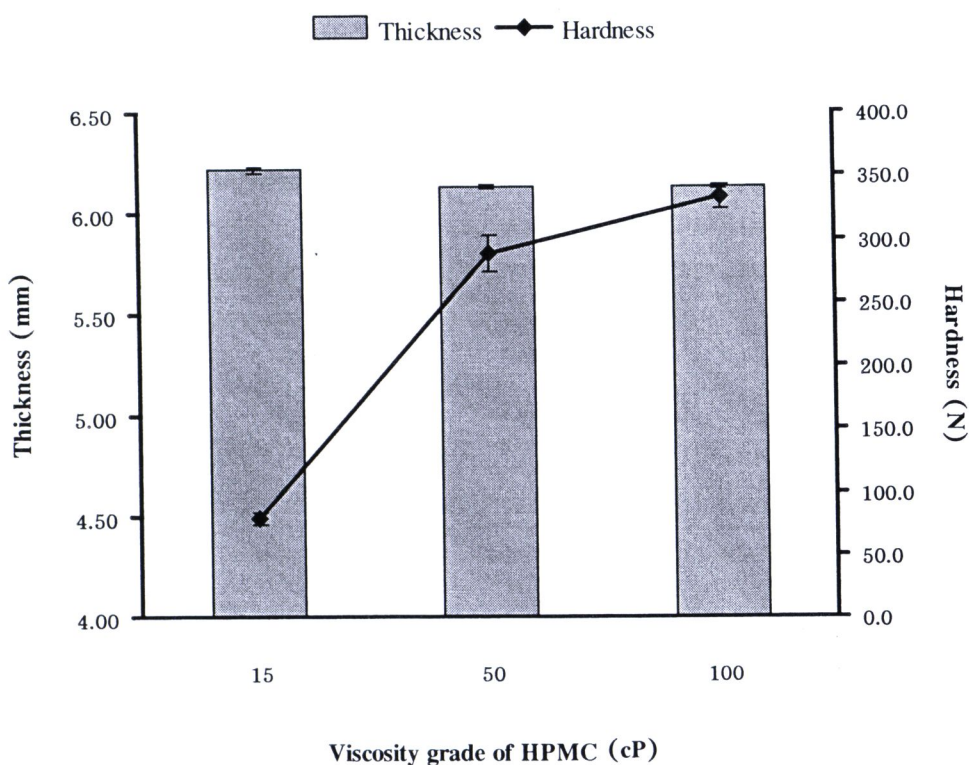
แรงตอก (MPa)	Higuchi's model	Zero order model
	K _H (% min ^{-0.5})	K ₀ x 10 (% min ⁻¹)
6.6	4.49 ± 0.20 (R ² =0.981)	3.60 ± 0.17 (R ² =0.992)
8.8	4.31 ± 0.42 (R ² =0.960)	3.00 ± 0.21 (R ² =0.990)
11.0	3.91 ± 0.60 (R ² =0.959)	2.70 ± 0.44 (R ² =0.999)

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

3.2 ผลของความหนืดของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส

เตรียมยาเม็ดเมทริกซ์โดยใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่มีเกรดความหนืดต่างกัน 3 ชนิด คือ 15, 50 และ 100 เซนติพอยส์ ในปริมาณ 600 มิลลิกรัมผสมกับสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต 200 มิลลิกรัม ตอกด้วยความแรง 6.6 เมกะปาสคาล นำไปทดสอบการปลดปล่อยในตัวกลางการละลายทั้งในกรดและฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8

จากภาพที่ 22 แสดงผลของเกรดความหนืดของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสต่อความแข็งและความหนาของเม็ดยา พบว่าเมื่อใช้เกรดความหนืดที่สูงขึ้นทำให้เม็ดยาที่ได้มีความแข็งเพิ่มขึ้นเป็นลำดับ ขณะที่ความหนาของเม็ดยามีค่าใกล้เคียงกัน (6.1 – 6.2 mm) โดยเมื่อใช้เกรดความหนืดสูงที่สุดคือ 100 เซนติพอยส์ทำให้เม็ดยามีความแข็งมากที่สุดคือ 332.4 ± 10 นิวตัน

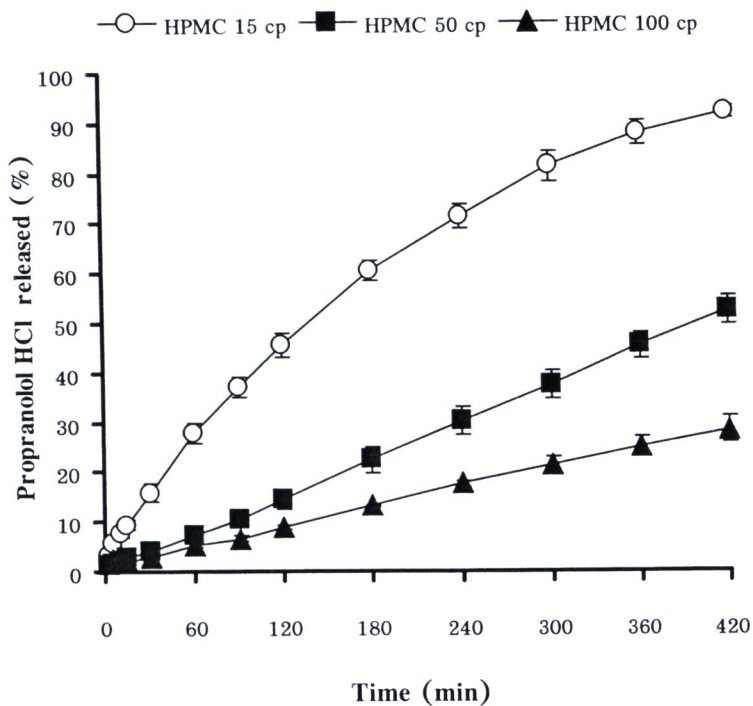


ภาพที่ 22 ผลของเกรดความหนืดของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสต่อความหนาและความแข็ง ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเป็นแหล่งกักเก็บยา แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

จากการศึกษาการปลดปล่อยในตัวกลางที่เป็นกรด พบว่ายามีดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดความหนืด 15 เซนติพอยส์ เกิดการปลดปล่อยโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ได้ในปริมาณมากที่สุดเท่ากับร้อยละ 91 รองลงมาคือชนิดความหนืด 50 เซนติพอยส์ และ 100 เซนติพอยส์ เท่ากับร้อยละ 52 และ 28 ตามลำดับ (ภาพที่ 23)

ผลการศึกษาการปลดปล่อยของยาเม็ดเมทริกซ์ทั้งสามชนิดด้วยสมการ Power law แสดงในตารางที่ 12 พบว่า Release exponent (n) ของยาเม็ดที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดความหนืดต่างกันมีค่าใกล้เคียงกัน โดยมีค่าอยู่ระหว่าง 0.45 ถึง 0.89 แสดงถึงกลไกของการปลดปล่อยที่เกิดจากการแพร่ร่วมกับการพองตัวและการกร่อนของเมตยา จากการศึกษาการปลดปล่อยด้วยสมการของฮิกชิและ zero order (ตารางที่ 13) พบว่า อัตราการปลดปล่อยโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์มีค่าลดลงเมื่อใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดเกรดความหนืดสูงขึ้น (Kim, Fassihi, 1997)

ผลดังกล่าวเป็นเพราะไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดเกรดความหนืดที่สูงก่อให้เกิดชั้นเจลที่มีความหนืดมาก เมื่อโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์จากยาเม็ดเมทริกซ์เกิดการปลดปล่อยที่ผ่านกลไกที่ควบคุมด้วยการแพร่ (diffusion-controlled release mechanism) ดังนั้นชั้นเจลที่มีความหนืดสูงกว่าจึงมีผลต้านการแพร่ของตัวยาวอกจากเมทริกซ์ได้มากกว่าเกิดการเก็บยาไว้ได้นานกว่า (Sai Cheong et al., 1992; Reynolds et al., 1998) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบว่าความหนืดที่สูงมีผลต่อการปลดปล่อยยาเมื่อใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสในปริมาณที่เหมาะสมเท่านั้น โดยการใช้ปริมาณที่สูงในตำรับไม่เห็นผลดังกล่าว (Campos-Aldrete et al., 1997; Ravi et al., 2008) ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาที่ได้เพราะในตำรับใช้ปริมาณไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสซึ่งคิดเป็นร้อยละ 75 ยังคงพบว่าปัจจัยดังกล่าวยังมีผลต่อการปลดปล่อยอย่างชัดเจน ทั้งนี้อาจเนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้ใช้ยาบริสุทธิ์แต่เป็นสารประกอบเชิงซ้อน



ภาพที่ 23 การปลดปล่อยโพรพรานอลอลจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพรานอลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเป็นแหล่งกักเก็บยาร่วมกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสที่มีความหนืดต่างกันสามชนิด ในตัวกลางการละลายคือสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 12 พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส
ที่เกรดความหนืดต่างกัน

เกรดความหนืด HPMC (cP)	Release exponent (n)	Kinetic constant (K) × 10 ² (min ⁻ⁿ)	R ²
15	0.65 ± 0.02	1.87 ± 0.28	0.988
50	0.74 ± 0.03	0.46 ± 0.12	0.954
100	0.58 ± 0.04	0.65 ± 0.15	0.904

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 13 พารามิเตอร์จากสมการของ Higuchi และ zero order ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิล
เมทิลเซลลูโลสที่เกรดความหนืดต่างกัน

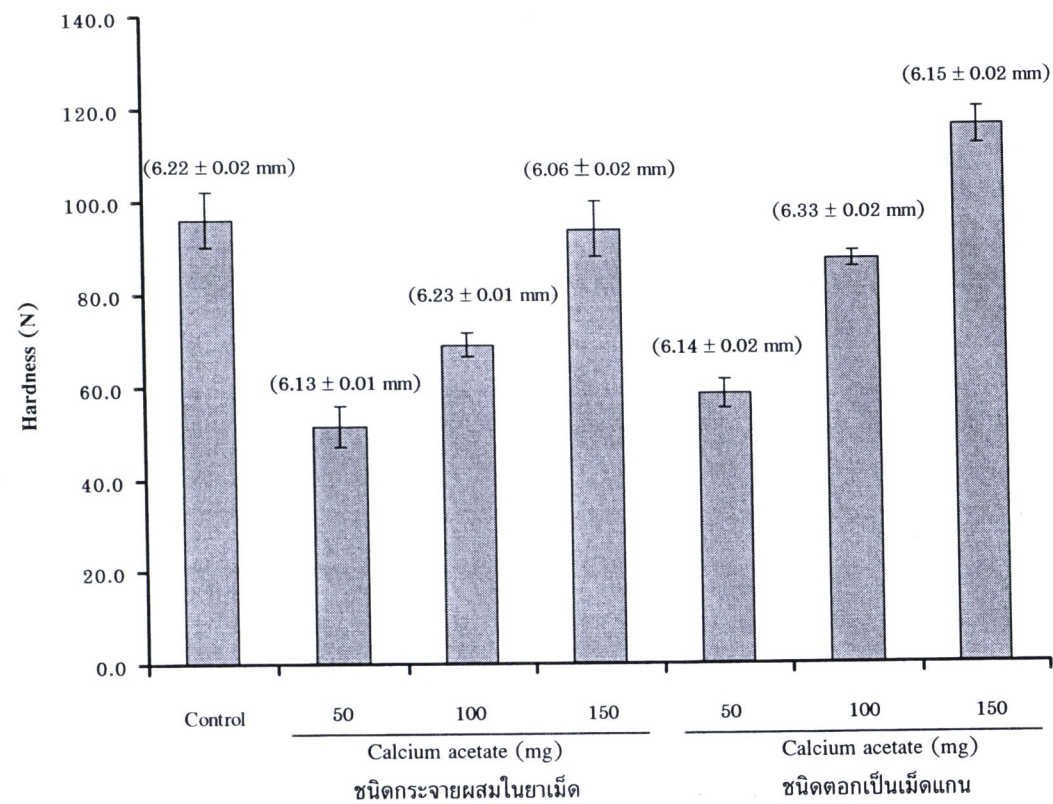
เกรดความหนืด HPMC (cP)	Higuchi's model	Zero order model
	K _H (% min ^{-0.5})	K ₀ × 10 (% min ⁻¹)
15	4.79 ± 0.16 (R ² =0.984)	3.30 ± 0.12 (R ² =0.987)
50	2.62 ± 0.16 (R ² =0.936)	1.20 ± 0.06 (R ² =0.998)
100	1.40 ± 0.10 (R ² =0.941)	0.70 ± 0.06 (R ² =0.996)

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

3.3 ผลของแคลเซียมไอออนต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติยาเม็ดเมทริกซ์

ศึกษาโดยการเติมแคลเซียมอะซีเตต ปริมาณ 50, 100 และ 150 มิลลิกรัม ในยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีส่วนประกอบของสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต 200 มิลลิกรัมและปรับปริมาตรด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดความหนืด 15 เซนติพอยส์จนครบ 800 มิลลิกรัม โดยศึกษาเปรียบเทียบสองรูปแบบคือชนิดนำแคลเซียมอะซีเตตกระจายผสมในยาเม็ดเมทริกซ์และชนิดที่นำมาเตรียมเป็นยาเม็ดแกนเพื่อบรรจุไว้ภายใน โดยยาเม็ดแกนแคลเซียมอะซีเตตซึ่งเตรียมได้เป็นเม็ดขนาดเล็ก คงรูปดี ความหนา 4.1 มิลลิเมตร ความแข็ง 26.1 ± 4.6 นิวตัน ทดสอบเวลาในการกระจายตัวของยา (disintegration time) ได้เท่ากับ 45 วินาที

พบว่า การเติมแคลเซียมอะซีเตตในตำรับมีผลทำให้ความแข็งของเม็ดยาเปลี่ยนไปแสดงได้ดังภาพที่ 24 ยาเม็ดที่มีแคลเซียมอะซีเตตผสมอยู่ 50 และ 100 มิลลิกรัมทั้งสองรูปแบบมีความแข็งต่ำกว่ายาเม็ดควบคุม ทั้งนี้พบว่าความแข็งมีค่าสูงขึ้นและความหนาของเม็ดยามีค่าลดลงเมื่อมีปริมาณแคลเซียมอะซีเตตเพิ่มขึ้น โดยยาเม็ดที่มีส่วนประกอบของยาเม็ดแกนแคลเซียมอะซีเตตปริมาณ 150 มิลลิกรัม มีความแข็งสูงสุดเท่ากับ 115.7 นิวตัน

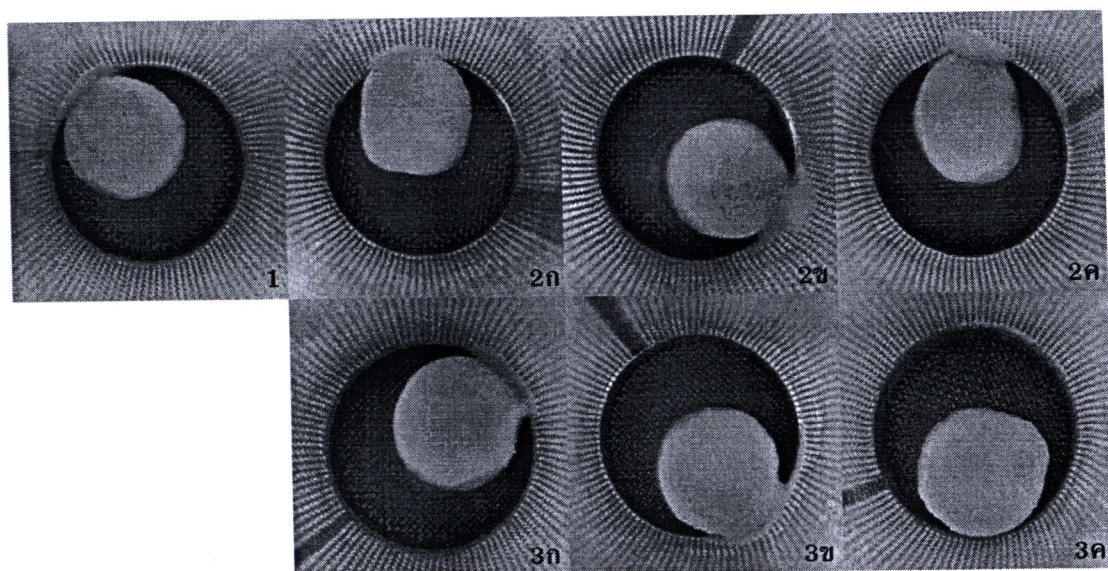


ภาพที่ 24 ผลของการเติมแคลเซียมอะซีเตตต่อความแข็งและความหนาของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตเป็นแหล่งกักเก็บยาร่วมกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดความหนืด 15 เซนติพอยส์ แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง โดยในวงเล็บคือค่าของความหนาของยาเม็ด

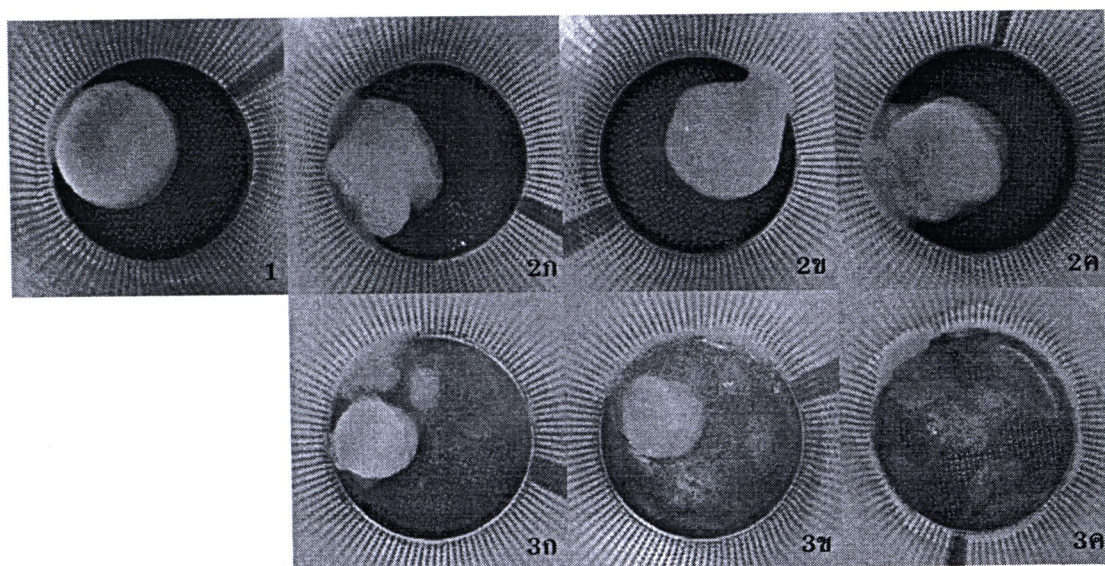
3.3.1 ผลของแคลเซียมไอออนต่อการกร่อนของเม็ดยา

ศึกษาการกร่อนของยาเม็ดทริกซ์ที่มีส่วนประกอบของแคลเซียมอะซีเตต ทั้งรูปแบบกระจายผสมและรูปแบบตอกเป็นยาเม็ดแกน ในตัวกลางที่เป็นสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล และเปลี่ยนจากฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 ที่ใช้ศึกษาในลำดับก่อนหน้านี้เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาระหว่างแคลเซียมกับฟอสเฟตได้แคลเซียมฟอสเฟตซึ่งไม่ละลายน้ำ โดยเลือกใช้สารละลายทริกซ์บัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 ที่ผสมด้วยโซเดียมคลอไรด์และโปแตสเซียมคลอไรด์ในปริมาณ 8.19 และ 0.32 กรัมต่อลิตรตามลำดับ (Notari, 1986) เพื่อให้มีปริมาณโซเดียมไอออน, โปแตสเซียมไอออนและคลอไรด์ไอออนเท่ากับของเหลวที่มีในระบบทางเดินอาหาร การเปลี่ยนแปลงลักษณะของยาเม็ดเมื่อมีการผสมแคลเซียมในตัวกลางทั้งสองชนิดที่เวลา 1 ชั่วโมง แสดงดังภาพที่ 25 และ 26 พบว่าเม็ดยาเกิดการพองตัวและบางส่วนเกิดการกร่อน โดยยาเม็ดที่มีแคลเซียมอะซีเตตเป็นส่วนประกอบทั้งสองรูปแบบแสดงถึงการกร่อนที่มากกว่ายาเม็ดควบคุมอย่างชัดเจน ค่าการกร่อนคำนวณเป็นร้อยละได้จากน้ำหนักของเม็ดยาที่หายไป ณ เวลาดังกล่าว แสดงดังภาพที่ 27 เมื่อพิจารณาการกร่อนของยาเม็ดควบคุมในตัวกลางทั้งสองชนิดพบว่าในทริกซ์บัฟเฟอร์เกิดการกร่อนร้อยละ 39 สูงกว่าในตัวกลางที่เป็นกรดที่เกิดขึ้นร้อยละ 20.5 แสดงถึงการกร่อนในตัวกลางที่เป็นทริกซ์บัฟเฟอร์จะเกิดขึ้นมากกว่าสอดคล้องกับการกร่อนของยาเม็ดที่มีแคลเซียม โดยในตัวกลางที่เป็นกรดพบว่ายาเม็ดในรูปแบบกระจายผสมเกิดการกร่อนที่มากกว่ายาเม็ดแกนซึ่งเมื่อพิจารณาประกอบกับความแข็งของเม็ดยาดังกล่าว พบว่ารูปแบบยาเม็ดแกนมีความแข็งที่สูงกว่ารูปแบบกระจายผสมจึงเป็นผลให้การกร่อนเกิดขึ้นน้อยกว่า ขณะที่ในตัวกลางที่เป็นทริกซ์บัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 การกร่อนเกิดขึ้นสูงในยาเม็ดทั้งสองรูปแบบ โดยยาเม็ดที่มีปริมาณแคลเซียมอะซีเตต 50 และ 100 มิลลิกรัมมีการกร่อนที่ใกล้เคียงกัน ต่างกับปริมาณ 150 มิลลิกรัมที่ทำให้เกิดการกร่อนที่สูงมาก โดยรูปแบบยาเม็ดแกนกร่อนไปมากถึงร้อยละ 78 จนไม่มีลักษณะของเม็ดยาเหลืออยู่

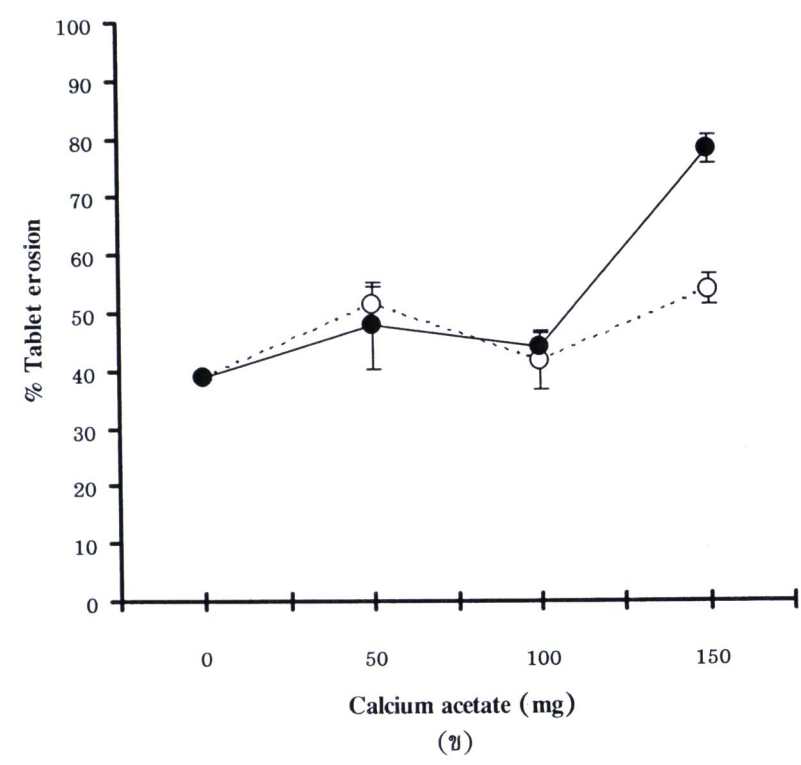
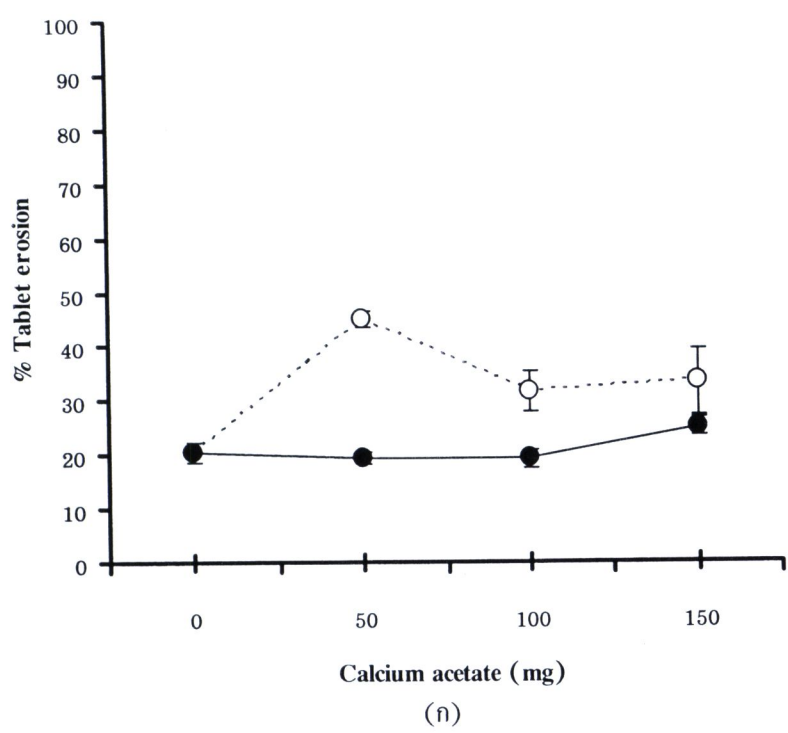
การที่ยาเม็ดเมทริกซ์เกิดการกร่อนมากขึ้นเมื่อมีแคลเซียมอะซีเตตในตำรับ เป็นผลมาจากการเติมแคลเซียมทำให้ปริมาณไฮดรอกซีโพลีเมทิลเซลลูโลสลดลงไปตามสัดส่วน ปริมาณพอลิเมอร์ที่ลดลงมีผลต่อการพองตัวของเม็ดยา รวมทั้งเป็นผลจากคุณสมบัติของแคลเซียมอะซีเตตที่ละลายน้ำได้ดีทำให้ชั้นเจลเมื่อเกิดการพองตัวเกิดการเปลี่ยนแปลงที่เร็วขึ้นการกร่อนจึงเกิดได้มากขึ้น



ภาพที่ 25 ภาพการกร่อนของยาเม็ดควบคุม (1) และยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีส่วนประกอบของแคลเซียมอะซีเตต ในรูปแบบกระจายผสม (2) และยาเม็ดแกน (3) ในปริมาณ 50 (ก), 100 (ข) และ 150 (ค) มิลลิกรัม ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล



ภาพที่ 26 ภาพการกร่อนของยาเม็ดควบคุม (1) และยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีส่วนประกอบของแคลเซียมอะซีเตต ในรูปแบบกระจายผสม (2) และยาเม็ดแกน (3) ในปริมาณ 50 (ก), 100 (ข) และ 150 (ค) มิลลิกรัม ในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8

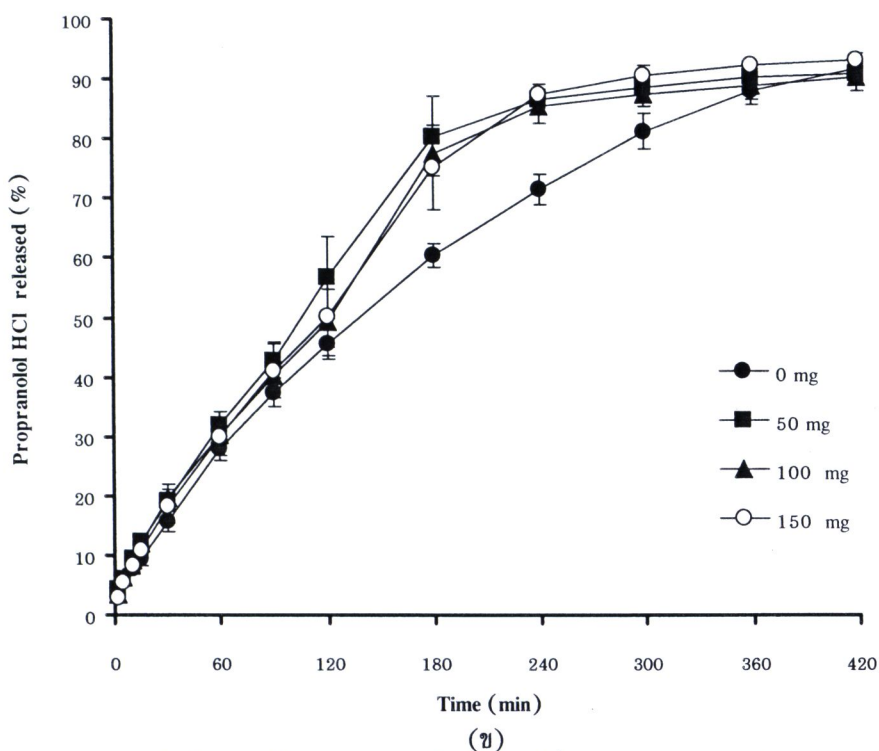
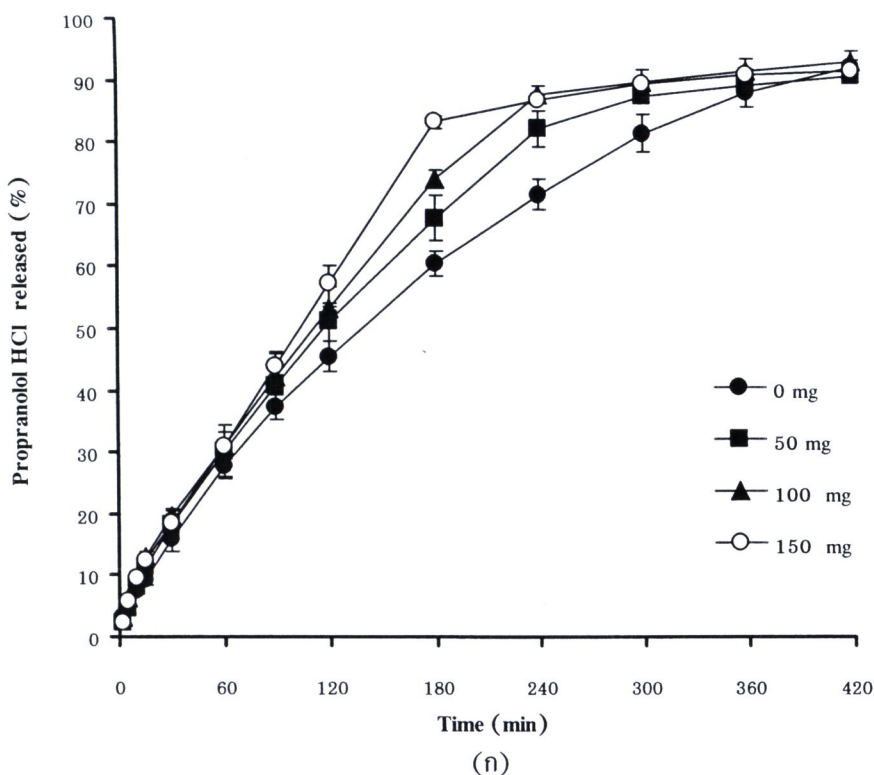


ภาพที่ 27 ผลของการเติมแคลเซียมอะซิเตดรูปแบบการกระจายผสม (○) และรูปแบบยาเม็ดแกน (●) ในยาเม็ดเมทริกซ์ต่อการกร่อนของเม็ดยา ศึกษาในตัวอย่างคือ กรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล (ก) และสารละลายทริสบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 (ข) แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง

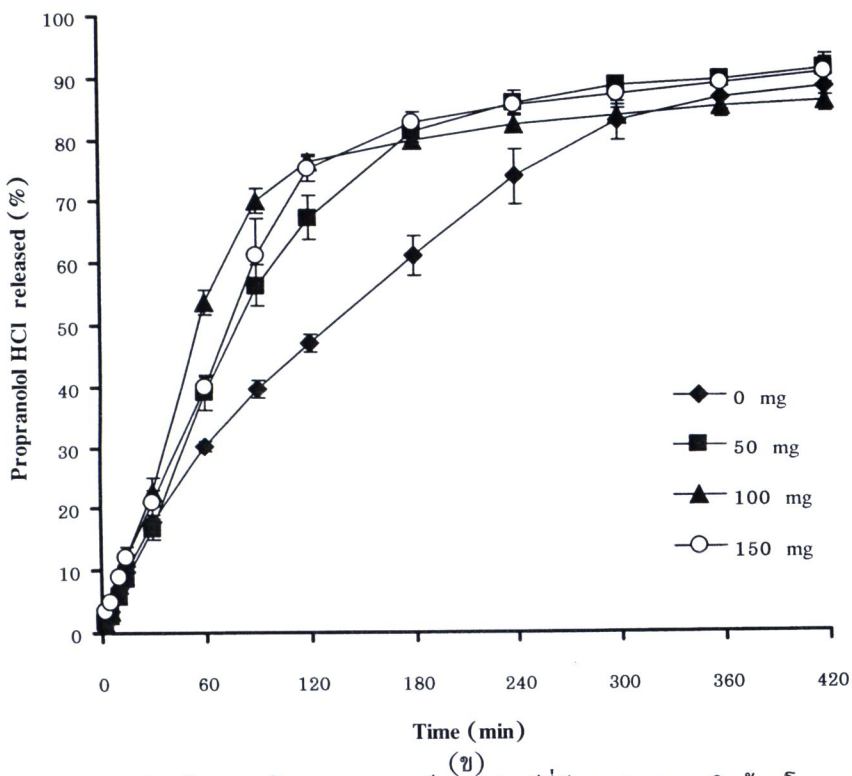
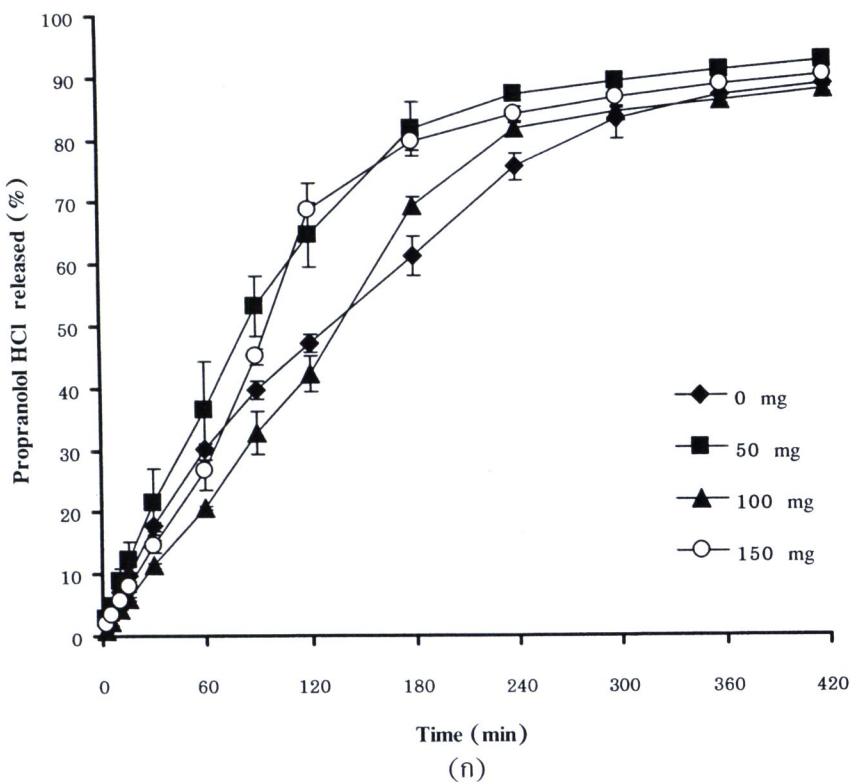
3.3.2 ผลของแคลเซียมไอออนต่อการปลดปล่อยโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์

การปลดปล่อยโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์จากยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีการเติมแคลเซียมในตำรับ แสดงดังภาพที่ 28 และ 29 พบว่าการปลดปล่อยโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์จากยาเม็ดทุกชนิดที่เวลา 7 ชั่วโมง ในตัวกลางที่เป็นกรดเกิดขึ้นได้มากกว่าในทริสบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 โดยในตัวกลางที่เป็นกรด ปริมาณการปลดปล่อยใกล้เคียงกันในยาเม็ดควบคุมและยาเม็ดที่มีแคลเซียมอะซีเตตปริมาณต่าง ๆ ทั้งชนิดที่ใช้การกระจายผสม (ร้อยละ 90-92) กับชนิดตอกเป็นยาเม็ดแกน (ร้อยละ 90-93) เช่นเดียวกับในตัวกลางที่เป็นทริสบัฟเฟอร์ซึ่งเกิดการปลดปล่อยเท่ากับร้อยละ 87-92 และร้อยละ 88-91 ในรูปแบบการกระจายผสมและยาเม็ดแกนตามลำดับ อย่างไรก็ตามจากลักษณะเส้นกราฟของการปลดปล่อยโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์พบว่าเมื่อเวลาผ่านไปมากกว่า 1 ชั่วโมง ยาเม็ดที่มีส่วนผสมของแคลเซียมอะซีเตตมีการปลดปล่อยที่สูงขึ้นเมื่อเทียบกับยาเม็ดควบคุม พิจารณาจากข้อมูลเวลาที่ใช้ในการปลดปล่อยโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์ออกมา ร้อยละ 50 และร้อยละ 75 (ตารางที่ 15) แสดงให้เห็นว่าแคลเซียมอะซีเตตมีผลทำให้เกิดการปลดปล่อยยาออกมาได้เร็วกว่ายาเม็ดควบคุม โดยสังเกตว่าปริมาณของแคลเซียมที่เพิ่มขึ้นมีผลเพิ่มการปลดปล่อยอย่างชัดเจนเฉพาะการปลดปล่อยของยาเม็ดที่มีแคลเซียมอะซีเตตชนิดกระจายผสมในตัวกลางที่เป็นกรด ซึ่งหากพิจารณาพร้อมกับข้อมูลการกร่อนของเม็ดยาที่เวลา 1 ชั่วโมง (ภาพที่ 26 และ 27) ทำให้ทราบว่าในตัวกลางที่เป็นกรด ยาเม็ดเกิดการกร่อนน้อยทำให้มีเวลาเพียงพอที่แคลเซียมไอออนเกิดการแลกเปลี่ยนกับโพพรานอลที่อยู่ในรูปสารประกอบเชิงซ้อนโพพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคต จึงเกิดการปลดปล่อยออกมาได้มากขึ้น แต่ในทริสบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 การกร่อนเกิดขึ้นเร็วมากทำให้ไม่สามารถแลกเปลี่ยนไอออนได้ ซึ่งส่งผลไปถึงการออกแบบโดยเตรียมแคลเซียมในรูปแบบยาเม็ดแกนสำหรับบรรจุไว้ในยาเม็ดเมทริกซ์เพื่อให้เห็นความแตกต่างของการปลดปล่อย ตลอดจนการเพิ่มปริมาณแคลเซียมในยาเม็ดจึงไม่เห็นผลในการเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มการปลดปล่อยอย่างชัดเจน ปริมาณการปลดปล่อยโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์ที่เกิดขึ้นจึงมาจากอนุภาคของสารประกอบเชิงซ้อนที่หลุดออกมาจากการกร่อนของยาเม็ด

เมื่อศึกษาด้วยกราฟกับสมการทางคณิตศาสตร์ พบว่าการปลดปล่อยโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์ของยาเม็ดที่มีแคลเซียมอะซีเตตเหมาะสมกับสมการ Power law พารามิเตอร์ที่ได้แสดงดังตารางที่ 14 โดยค่ายกกำลังของการปลดปล่อย (n) ส่วนใหญ่มีค่าอยู่ระหว่าง 0.45 ถึง 0.89 แสดงถึงการปลดปล่อยที่เกิดขึ้นผ่านกลไกของการแพร่ร่วมกับการพองตัวของเม็ดยาและผลจากการศึกษากับสมการ zero order ที่ดีกว่าสมการของฮิกชี (ตารางที่ 15) โดยมีค่าสัมประสิทธิ์ของการตัดสินใจ (R^2) ที่สูงกว่า 0.98 แสดงถึงกลไกที่ควบคุมการปลดปล่อยเป็นผลจากการพองตัวและการกร่อนของยาเม็ด จากอัตราการปลดปล่อยที่เพิ่มขึ้นทำให้ทราบว่าแคลเซียมไอออนมีผลต่อการปลดปล่อย



ภาพที่ 28 การปลดปล่อยโพรพรานอลอลจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีสารประกอบเชิงซ้อนโพรพรานอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตผสมแคลเซียมอะซีเตต ปริมาณ 50, 100 และ 150 มิลลิกรัมต่อเม็ด แบบกระจาย (ก) และแบบตอกเป็นยาเม็ดแกน (ข) ในตัวกลางการละลาย สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าละ 3 ตัวอย่าง



ภาพที่ 29 การปลดปล่อยโพรพราโนลอลจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีสารประกอบเชิงซ้อนโพรพราโนลอล-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเคตผสมแคลเซียมอะซีเตต ปริมาณ 50, 100 และ 150 มิลลิกรัมต่อเม็ด แบบกระจาย (ก) และแบบตอกเป็นยาเม็ดแกน (ข) ในตัวกลางการละลาย คือ สารละลายทริสบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8 แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานค่าละ 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 14 พารามิเตอร์จากสมการ Power law ของยาเม็ดเมทริกซ์ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส
ที่มีส่วนประกอบของแคลเซียมอะซีเตตในปริมาณและรูปแบบที่ต่างกัน

ปริมาณ แคลเซียมอะซีเตต ในยาเม็ด	กรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล		ทริสบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8	
	Release exponent (n)	Kinetic constant(K) × 10 ² (min ⁻ⁿ)	Release exponent (n)	Kinetic constant(K) × 10 ² (min ⁻ⁿ)
ยาเม็ดควบคุม	0.66 ± 0.02 (R ² =0.990)	1.84 ± 0.27	0.76 ± 0.03 (R ² =0.990)	1.26 ± 0.21
ชนิดกระจายผสม				
50 mg	0.75 ± 0.03 (R ² =0.996)	1.40 ± 0.16	0.79 ± 0.05 (R ² =0.997)	1.48 ± 0.59
100 mg	0.67 ± 0.04 (R ² =0.999)	2.06 ± 0.44	0.93 ± 0.05 (R ² =0.997)	0.49 ± 0.12
150 mg	0.74 ± 0.06 (R ² =0.993)	1.58 ± 0.42	0.82 ± 0.03 (R ² =0.991)	0.96 ± 0.19
ชนิดยาเม็ดแกน				
50 mg	0.64 ± 0.02 (R ² =0.990)	2.26 ± 0.38	0.95 ± 0.03 (R ² =0.985)	0.71 ± 0.12
100 mg	0.64 ± 0.03 (R ² =0.996)	2.19 ± 0.42	1.00 ± 0.03 (R ² =0.990)	0.77 ± 0.12
150 mg	0.70 ± 0.01 (R ² =0.998)	1.70 ± 0.22	0.77 ± 0.02 (R ² =0.979)	1.62 ± 0.21

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานค่าละ 3 ตัวอย่าง



ตารางที่ 15 พารามิเตอร์จាកสมการของ Higuchi และ zero order ของยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีส่วนประกอบของแคลเซียมอะซีเตตในปริมาณและรูปแบบที่ต่างกัน

ปริมาณ แคลเซียมอะซีเตต ในยาเม็ด	กรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มัล				ทริสบัฟเฟอร์ พีเอช 6.8			
	T _{50%} (นาที)	T _{75%} (นาที)	Higuchi's model		T _{50%} (นาที)	T _{75%} (นาที)	Higuchi's model	
			K _H (% min ^{-0.5})	K ₀ x 10 (% min ⁻¹)			K _H (% min ^{-0.5})	K ₀ x 10 (% min ⁻¹)
ยามัดควบคุม	138.0 ± 9.5	262.2 ± 16.5	4.79 ± 0.17 (R ² =0.984)	3.26 ± 0.01 (R ² =0.987)	132.5 ± 6.2	246.5 ± 24.0	5.03 ± 0.24 (R ² =0.993)	3.38 ± 0.02 (R ² =0.972)
ชนิดกระจายผสม								
50 mg	116.8 ± 16.0	210.2 ± 14.1	5.10 ± 0.63 (R ² =0.988)	4.07 ± 0.05 (R ² =0.991)	83.4 ± 11.3	156.1 ± 16.2	6.60 ± 0.49 (R ² =0.977)	5.29 ± 0.03 (R ² =0.990)
100 mg	111.2 ± 0.2	184.2 ± 5.3	5.13 ± 0.08 (R ² =0.987)	4.10 ± 0.01 (R ² =0.992)	133.6 ± 3.8	208.1 ± 4.4	4.30 ± 0.33 (R ² =0.963)	3.49 ± 0.03 (R ² =0.998)
150 mg	104.2 ± 5.9	161.0 ± 3.6	5.54 ± 0.31 (R ² =0.978)	4.45 ± 0.02 (R ² =0.995)	96.5 ± 2.4	152.2 ± 14.7	5.13 ± 0.22 (R ² =0.939)	4.73 ± 0.02 (R ² =0.992)
ชนิดยามีแกน								
50 mg	107.8 ± 12.7	167.9 ± 20.2	5.39 ± 0.50 (R ² =0.975)	4.34 ± 0.04 (R ² =0.995)	79.2 ± 5.2	152.2 ± 9.8	6.91 ± 0.39 (R ² =0.948)	6.36 ± 0.04 (R ² =0.995)
100 mg	121.2 ± 11.5	176.1 ± 11.4	4.79 ± 0.33 (R ² =0.987)	3.81 ± 0.03 (R ² =0.981)	58.0 ± 4.2	118.6 ± 15.7	7.99 ± 0.55 (R ² =0.930)	8.76 ± 0.06 (R ² =0.994)
150 mg	118.0 ± 13.3	181.4 ± 19.0	5.00 ± 0.53 (R ² =0.987)	3.99 ± 0.04 (R ² =0.990)	75.1 ± 5.2	120.9 ± 7.9	5.81 ± 0.20 (R ² =0.961)	6.28 ± 0.03 (R ² =0.996)

แต่ละค่าแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานค่าละ 3 ตัวอย่าง
T_{50%} คือ เวลาที่ใช้ในการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ 50 T_{75%} คือ เวลาที่ใช้ในการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ 75