

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

จากอดีตจนถึงปัจจุบันการศึกษาวิจัยด้านเทคโนโลยีของระบบนำส่งยาชนิดรับประทาน (oral drug delivery systems) มีเป้าหมายหลักเพื่อเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของตัวยาสำคัญ ถึงแม้ว่าปัจจุบันจะมีการพัฒนาระบบนำส่งยาออกฤทธิ์เนิ่นขึ้นมาซึ่งมีข้อดีหลายประการ เช่น ระบบนำส่งยาออกฤทธิ์ยาวนานขึ้นทำให้ลดความถี่ในการให้ยาและเพิ่มความร่วมมือในการรักษาจากผู้ป่วย แต่สำหรับยาบางกลุ่ม เช่น ยาที่ถูกดูดซึมได้ดีที่กระเพาะอาหารหรือทางเดินอาหารส่วนต้น, ยาที่ต้องการผลออกฤทธิ์เฉพาะที่ (local effect) ในกระเพาะอาหาร รวมทั้งตัวยาที่มีปัญหาด้านการละลาย หรือความคงตัวในสภาวะต่างของลำไส้เล็ก จำเป็นต้องทำให้ยาเหล่านี้คงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานขึ้น และค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาของตัวยา การออกแบบและพัฒนาระบบนำส่งยาที่จะช่วยเพิ่ม gastric residence time (GRT) ของยากลุ่มดังกล่าวจึงเริ่มต้นขึ้น ระบบนำส่งยาลอยตัวเป็นรูปแบบหนึ่งที่พัฒนาขึ้นเพื่อให้ระบบนำส่งยาคงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของตัวยาจากการที่ระบบนำส่งยามี GRT ยาวนานกว่าระบบนำส่งยาทั่วไป

การศึกษานี้ต้องการพัฒนายาเม็ดลอยตัวโดยอาศัยการเกิดแก๊สซึ่งเป็นระบบนำส่งยาลอยตัวรูปแบบหนึ่ง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารให้นานขึ้น ทำให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของตัวยาสำคัญโดยไปเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล การเตรียมระบบนำส่งยาทำได้โดยการตอกยาเม็ดแกนที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ แล้วเคลือบด้วยชั้นต่างและชั้นฟิล์มที่สามารถกักเก็บแก๊สได้ตามลำดับ การลอยตัวของระบบนำส่งยาอาศัยหลักการการเกิดแก๊สเนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างกรดในกระเพาะอาหารกับต่างในระบบนำส่งยา แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นและถูกกักเก็บไว้ในระบบนำส่งยาทำให้ความหนาแน่นของระบบน้อยกว่าความหนาแน่นของกรดในกระเพาะอาหาร (gastric fluid) มีผลทำให้ระบบนำส่งยาสามารถลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้เป็นเวลานาน

กระบวนการผลิตยาเม็ดลอยตัวรูปแบบนี้ต้องอาศัยการเคลือบ ปัญหาหนึ่งที่พบหลังจากกระบวนการผลิต คือการเหนียวติดกันของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลอยตัวเมื่อเก็บไว้ระยะหนึ่ง การฉีกขาดของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจากการพยายามแยกเม็ดยาที่ติดออกจากกัน ทำให้ระบบนำส่งยาจะไม่สามารถลอยตัวได้เนื่องจากชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สที่เกิดการฉีกขาดไม่สามารถกักเก็บแก๊สที่เกิดจากปฏิกิริยา

เนื่องจากกรดในกระเพาะอาหารหรือตัวกลางที่เป็นกรดกับด่างในชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สได้ ด้วยเหตุนี้การแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึง

การใช้สารกันติด (anti-tacking agents) เป็นวิธีการหนึ่งที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการแก้ปัญหานี้ได้ สารกันติดควรเป็นสารน้อยซึ่งไม่ทำปฏิกิริยากับทั้งตัวยาสำคัญและสารก่อกฟิล์ม รวมทั้งไม่มีผลต่อคุณสมบัติต่างๆ ของชั้นเคลือบ ตัวอย่างสารกันติดที่นิยมใช้ เช่น glyceryl monostearate (GMS), talcum รวมถึงสารลดแรงตึงผิว เช่น nonionic surfactant ชนิดต่างๆ ก็สามารถช่วยลดการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ลงได้

การศึกษานี้ต้องการพัฒนาขยาเม็ดลอยตัวที่อาศัยการเกิดแก๊สและแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของขยาเม็ดลอยตัวซึ่งเตรียมจากฟิล์มพอลิเมอร์อะคริลิก โดยจะทำการศึกษาผลของการใช้สารกันติดชนิดต่างๆ ในปริมาณที่ต่างกันต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาของขยาเม็ดลอยตัว รวมทั้งศึกษาผลของการเติมสารกันติดต่อการลดการเหนียวติดกันของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของขยาเม็ดยังมีน้อยมาก โดยเฉพาะกรณีของขยาเม็ดลอยตัวยังไม่มีการศึกษากันมาก่อน ดังนั้นหากงานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จก็จะเป็นประโยชน์ในการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้กระบวนการเคลือบขยาเม็ดลอยตัว รวมทั้งสามารถประยุกต์ใช้แก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ในการเคลือบขยาเม็ดระบบอื่นๆ สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยาต่อไปในอนาคต

## การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ระบบนำส่งยาละลายตัวเป็นระบบนำส่งยาที่มีความหนาแน่นน้อยกว่ากรดในกระเพาะอาหาร (1) ระบบนำส่งยาชนิดนี้เหมาะสำหรับยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร เช่น ยาที่ใช้ในการรักษา peptic ulcer ที่กระเพาะอาหารอันเนื่องจากเชื้อ *Helicobacter pylori* (2,3) ยาที่มีถูกดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหาร หรือลำไส้เล็กส่วนต้น เช่น furosemide, theophylline, albuterol (4) นอกจากนี้ระบบนำส่งยาชนิดนี้ยังมีการนำมาใช้กับยาที่มีการละลายต่ำหรือไม่คงตัวในลำไส้เล็ก เช่น captopril (5) คุณสมบัติในการละลายตัวจะช่วยให้ระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น ระบบนำส่งยาจะละลายอยู่ในของเหลวในกระเพาะอาหารได้ในช่วงระยะเวลาที่ต้องการ ขณะที่ยาละลายตัวอยู่นั้นจะมีการปลดปล่อยยาออกมา หลังจากเสร็จสิ้นการปลดปล่อยยาส่วนที่เหลือจะถูกขับออกมาภายนอกในร่างกาย (1,6) ระบบนำส่งยาละลายตัวมีหลายรูปแบบอาจเป็นรูปแบบหลายหน่วย เช่น เพลเลต บีด ไมโครแคปซูล หรือรูปแบบหน่วยเดียว เช่น ยาเม็ด แคปซูล ก็ได้

ระบบนำส่งยาละลายตัวชนิดที่ต้องอาศัยการเกิดแก๊ส เป็นระบบนำส่งยาละลายตัวแบบหนึ่งซึ่งมักประกอบด้วยส่วนประกอบที่ทำให้เกิดแก๊ส เช่น sodium bicarbonate, citric/tartaric acid กับพอลิเมอร์ที่พองตัวได้ เมื่อระบบนำส่งยาสัมผัสกับ gastric fluid จะทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกรดและด่างเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้น แก๊สที่เกิดขึ้นจะถูกกักเก็บไว้ในโครงร่างเจลมาทริกซ์หรือฟิล์มที่เคลือบระบบนำส่งยา ทำให้ความหนาแน่นของระบบนำส่งยาลดลงต่ำกว่าน้ำย่อยและลอยขึ้นสู่ผิวหน้าของของเหลวในกระเพาะอาหาร ในการเตรียมอาจเตรียมในรูปยาเม็ดมาทริกซ์ (7) ยาเม็ดเคลือบที่ประกอบด้วยชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สและชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส (8) แคปซูลที่มีส่วนผสมของสารพองฟู (9) รวมทั้งรูปแบบหลายหน่วย เช่น เพลเลต ละลายตัวที่ประกอบด้วยชั้นทำให้เกิดแก๊สและชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส (10, 11)

การศึกษานี้ต้องการพัฒนา ยาเม็ดละลายตัวโดยอาศัยการเกิดแก๊ส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารให้นานขึ้น ทำให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของตัวยาสำคัญโดยไปเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล การเตรียมระบบนำส่งยาทำได้โดยการตอกยาเม็ดแกนที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ แล้วเคลือบด้วยชั้นด่างและชั้นฟิล์มที่สามารถกักเก็บแก๊สได้ตามลำดับ การละลายตัวของระบบนำส่งยาอาศัยหลักการการเกิดแก๊สเนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างกรดในกระเพาะอาหารกับด่างในระบบนำส่งยา แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นและถูกกักเก็บไว้ในระบบนำส่งยาทำให้ความหนาแน่นของระบบน้อยกว่าความหนาแน่นของกรด

ในการเพาะอาหาร (gastric fluid) มีผลทำให้ระบบนำส่งยาสามารถลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้เป็นเวลานาน

กระบวนการผลิตยาเม็ดลอยตัวรูปแบบนี้ต้องอาศัยการเคลือบ ปัญหาหนึ่งที่พบหลังจากกระบวนการผลิตคือการเหนียวติดกันของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลอยตัวเมื่อเก็บไว้ระยะหนึ่ง การฉีกขาดของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจากการพยายามแยกเม็ดยาที่ติดออกจากกัน ทำให้ระบบนำส่งยาจะไม่สามารถลอยตัวได้เนื่องจากชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สที่เกิดการฉีกขาดไม่สามารถกักเก็บแก๊สที่เกิดจากปฏิกิริยาเนื่องจากกรดในกระเพาะอาหารหรือตัวกลางที่เป็นกรดกับด่างในชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สได้ ด้วยเหตุนี้การแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึง

การเคลือบด้วยฟิล์มพอลิเมอร์ถือเป็นเทคนิคที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะมีการพัฒนาเครื่องมือที่ใช้การเคลือบยาให้มีความเหมาะสมเพื่อให้ได้ยาเม็ดเคลือบที่ดี แต่ก็ยังพบปัญหาในกระบวนการเคลือบ โดยปัญหาสำคัญอย่างหนึ่งที่มีมากขึ้นในกระบวนการเคลือบยาเม็ดด้วยฟิล์มพอลิเมอร์ คือ การเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ การเหนียวติดกันของฟิล์มเป็นปัญหาสำคัญในกระบวนการเคลือบยาเม็ดและยาในรูปแบบของแข็งอื่นๆ เช่น เพลเลต บีด ในการเคลือบยาด้วยฟิล์มอะคริลิกและเซลลูโลสพบว่ามักเกิดปัญหานี้ เช่น เกิดการเกาะติดกันของเม็ดบีด เป็นกลุ่มก้อนจนไม่สามารถแยกออกจากกันได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสภาวะการเคลือบที่อุณหภูมิสูงๆ และในกรณีที่มีเติมสารพลาสติกไซเซอร์ ปริมาณมากลงในสารเคลือบ เนื่องจากพลาสติกไซเซอร์ที่เติมลงในสารเคลือบจะมีผลไปลดอุณหภูมิที่ใช้ในการก่อตัวของฟิล์ม (minimum film forming temperature, MFT) (12) การเหนียวติดกันที่เกิดขึ้นได้ทั้งในระหว่างการเคลือบและในขั้นตอนการทำให้แห้งโดยใช้อุณหภูมิสูงภายหลังการเคลือบ (curing process) ลักษณะการเกิดอาจเป็นการเหนียวติดกันของสารเคลือบด้วยตัวเอง หรือการเหนียวติดกับผนังภายในหม้อเคลือบทำให้ประสิทธิภาพในการเคลือบยานั้นลดลง เป็นผลให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีคุณภาพไม่เป็นไปตามที่ต้องการ

ปัจจุบันจึงมีการนำเอาสารกันติด หรือสารอื่นๆ ที่มีคุณสมบัติในการลดการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์มาใช้ในการเคลือบเพื่อเป็นการแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นนี้ สารกันติดที่นำมาใช้มีหลายชนิดด้วยกัน เช่น glyceryl monostearate (GMS) talcum ซึ่งเป็นสารที่นิยมนำมาใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยมีคุณสมบัติในการเป็นสารกันติดที่ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่ง GMS ที่สามารถใช้ในปริมาณความเข้มข้นน้อยๆ (5% w/w) ก็

มีประสิทธิภาพในการลดการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ลงได้เป็นอย่างดีเมื่อเทียบกับ talcum ที่ความเข้มข้นเท่าๆ กัน (13) ความสามารถในการลดการเหนียวติดกันของสารแต่ละชนิดจะมีความแตกต่างกัน นอกจากนี้ปริมาณและวิธีในการเติมสารเหล่านี้ยังเป็นตัวแปรที่สำคัญที่มีผลต่อการลดการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ สำหรับวิธีการเติมสารกันติดอาจเติมลงไปในสารเคลือบโดยตรง หรือสารกันติดบางชนิดอาจใช้วิธีการโปรยลงบนเม็ดยาภายหลังการเคลือบ เป็นต้น

Nimkulrat และคณะ (14) ผลของสารลดแรงตึงผิว (surfactants) และสารกันติดต่อความสามารถในการลดการเหนียวติดของฟิล์มพอลิเมอร์ พบว่า glyceryl monostearate (GMS), sorbitan monooleate (Span<sup>®</sup> 80), sorbitan monostearate (Span<sup>®</sup> 60), sorbitan monopalmitate (Span<sup>®</sup> 40) และ sorbitan monolaurate (Span<sup>®</sup> 20) มีประสิทธิภาพในการลดการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์อะคริลิก (Eudragit<sup>®</sup>) ได้โดยคาดว่าน่าจะเกิดจากการไปลดปริมาณของพอลิเมอร์ที่ผิวหน้าของแผ่นฟิล์ม เป็นผลให้พื้นที่สัมผัสของพอลิเมอร์ระหว่างผิวหน้าลดลงอย่างมาก ทำให้การเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ลดลง

Wesseling และคณะ (13) ทำการศึกษาการเหนียวติดกันของฟิล์มอะคริลิกและเซลลูโลส พบว่าการเคลือบเม็ดยึดด้วยฟิล์มพอลิเมอร์เหล่านี้ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มติดกันของเม็ดยึดมากขึ้นเมื่อทำการเคลือบในสภาวะที่อุณหภูมิสูงขึ้นและมีการเติมสารพลาสติกไซเซอร์ลงในน้ำยาเคลือบในปริมาณที่มากขึ้น แต่เมื่อทำการเติมสารกันติด ได้แก่ talcum โดยการโปรยลงบนเม็ดยึดก่อน curing process จะสามารถช่วยลดปัญหาการติดกันของฟิล์มในขั้นตอนนี้ได้ และพบว่าเม็ดยึดจะไม่เกาะกันเป็นกลุ่มก้อน

Fernández Cervera และคณะ (15) ทำการศึกษาและประเมินประสิทธิภาพของสารกันติดที่เติมลงในสารเคลือบต่อการเหนียวติดกันของฟิล์มไคโตซานที่ใช้ในการเคลือบเพลต พบว่าสารกันติดที่นำมาใช้ ได้แก่ magnesium stearate, titanium dioxide, colloidal silicon dioxide และ glyceryl monostearate (GMS) มีผลช่วยลดการเหนียวติดกันของฟิล์มไคโตซานดังกล่าวได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของ magnesium stearate และ GMS พบว่าจะมีประสิทธิภาพดีกว่าเมื่อเทียบกับสารกันติดชนิดอื่นๆ ที่นำมาใช้

การศึกษานี้ต้องการพัฒนายาเม็ดลอยตัวที่อาศัยการเกิดแก๊สและแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลอยตัวซึ่งเตรียมจากฟิล์มพอลิเมอร์อะคริลิก โดยจะทำการศึกษาผลของการใช้สารกันติดชนิดต่างๆ ในปริมาณที่ต่างกันต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยานของยาเม็ดลอยตัว รวมทั้งศึกษาผลของการเติมสารกันติดต่อการลดการเหนียวติดกันของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดยังมีน้อยมาก โดยเฉพาะกรณีของยาเม็ดลอยตัว

ยังไม่มีการศึกษากันมาก่อน ดังนั้นหากงานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จก็จะเป็นประโยชน์ในการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้กระบวนการเคลือบยาเม็ดลอยตัว รวมทั้งสามารถประยุกต์ใช้แก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ในการเคลือบยาเม็ดระบบอื่นๆ สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยาต่อไปในอนาคต

### วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อพัฒนาตำรับและแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบโดยฟิล์มพอลิเมอร์อะคริลิก
2. เพื่อศึกษาผลของการใช้สารกันติดต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยานของยาเม็ดลอยตัว เช่น ชนิด และปริมาณสารกันติด

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับและหน่วยงานที่จะนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

#### 1. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัยนี้

ได้ระบบนำส่งยาข้างข้างในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานในรูปแบบใหม่ขึ้นมาคือยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบด้วยพอลิเมอร์อะคริลิกที่ไม่มีปัญหาการเหนียวติดกันของเม็ดยาและมีประสิทธิภาพดี มีคุณสมบัติตามต้องการ คือ สามารถลอยตัวได้อย่างรวดเร็ว ลอยตัวอยู่ได้นาน และค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยานออกมา และมีแนวโน้มที่จะนำระบบนำส่งยารูปแบบใหม่นี้ไปใช้ได้จริงในอุตสาหกรรมการผลิตยา เป็นการเพิ่มศักยภาพในการแข่งขันของประเทศในเชิงพาณิชย์ นอกจากนี้ยังสามารถแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดเคลือบโดยใช้สารกันติด และสามารถนำความรู้ที่ได้จากการวิจัยนี้ไปใช้ในการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดเคลือบในกระบวนการเคลือบยาเม็ดซึ่งเป็นปัญหาทั่วไปที่พบในกระบวนการผลิตยาเม็ดเคลือบในระดับอุตสาหกรรม ทำให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการผลิตและเพิ่มคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาเม็ดเคลือบ

#### 2. หน่วยงานที่นำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

ข้อมูลและผลงานจากการวิจัยนี้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้โดยการเผยแพร่และถ่ายทอดสู่สาธารณชน ไม่ว่าจะในวงการศึกษา (มหาวิทยาลัย) ชุมชนและภาคอุตสาหกรรม (อุตสาหกรรมยา) อาจอยู่ในรูปแบบของการนำเสนอผลงานวิจัยในที่ประชุมวิชาการระดับชาติและนานาชาติ, การตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการทั้งระดับชาติและระดับนานาชาติ เป็นต้น นอกจากนี้โครงการนี้ยังอาจจะสามารถผลิตนักวิจัยรุ่นใหม่ในรูปของบัณฑิตระดับปริญญาโทหรือเอกอีกด้วย โดยการใช้ส่วนหนึ่งของงบค่าจ้างบุคคลากรเป็นทุนการศึกษา

หน่วยงานที่สามารถนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร, โรงงานอุตสาหกรรมผลิตยา