

บทที่ 1

บทนำ

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

จากอดีตจนถึงปัจจุบันการศึกษาวิจัยด้านเทคโนโลยีของระบบนำส่งยาชนิดรับประทาน (oral drug delivery systems) มีเป้าหมายหลักเพื่อเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของตัวยาสำคัญ ถึงแม้ว่าปัจจุบันจะมีการพัฒนาระบบนำส่งยาออกฤทธิ์เน้นขึ้นมาซึ่งมีข้อดีหลายประการ เช่น ระบบนำส่งยาออกฤทธิ์ยาวนานขึ้นทำให้ลดความถี่ในการให้ยาและเพิ่มความร่วมมือในการรักษาจากผู้ป่วย แต่สำหรับยาบางกลุ่ม เช่น ยาที่ถูกดูดซึมได้ดีที่กระเพาะอาหารหรือทางเดินอาหารส่วนต้น, ยาที่ต้องการผลออกฤทธิ์เฉพาะที่ (local effect) ในกระเพาะอาหาร รวมทั้งตัวยาที่มีปัญหาด้านการละลาย หรือความคงตัวในสภาวะต่างของลำไส้เล็ก จำเป็นต้องทำให้ยาเหล่านั้นคงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานขึ้น และค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาของตัวยา การออกแบบและพัฒนาระบบนำส่งยาที่จะช่วยเพิ่ม gastric residence time (GRT) ของยากลุ่มดังกล่าวจึงเริ่มด้นขึ้น ระบบนำส่งยาลอยตัวเป็นรูปแบบหนึ่งที่กำลังพัฒนาขึ้นเพื่อให้ระบบนำส่งยาคงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของตัวยาจากการที่ระบบนำส่งยามี GRT ยาวนานกว่าระบบนำส่งยาทั่วไป

การศึกษานี้ต้องการพัฒนาขี้ผึ้งลอยตัวโดยอาศัยการเกิดแก๊สซึ่งเป็นระบบนำส่งยาลอยตัวรูปแบบหนึ่ง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารให้นานขึ้น ทำให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของตัวยาสำคัญโดยไปเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล การเตรียมระบบนำส่งยาทำได้โดยการตอกยาเม็ดแกนที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ แล้วเคลือบด้วยชั้นต่างและชั้นฟิล์มที่สามารถกักเก็บแก๊สได้ตามลำดับ การลอยตัวของระบบนำส่งยาอาศัยหลักการการเกิดแก๊สเนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างกรดในกระเพาะอาหารกับด่างในระบบนำส่งยา แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นและถูกกักเก็บไว้ในระบบนำส่งยาทำให้ความหนาแน่นของระบบน้อยกว่าความหนาแน่นของกรดในกระเพาะอาหาร (gastric fluid) มีผลทำให้ระบบนำส่งยาสามารถลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้เป็นเวลานาน

กระบวนการผลิตขี้ผึ้งลอยตัวรูปแบบนี้ต้องอาศัยการเคลือบ ปัญหาหนึ่งที่พบหลังจากกระบวนการผลิต คือการเหนียวติดกันของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของขี้ผึ้งลอยตัวเมื่อเก็บไว้ระยะหนึ่ง การฉีกขาดของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจากการพยายามแยกเม็ดยาที่ติดออกจากกัน ทำให้ระบบนำส่งยาจะไม่สามารถลอยตัวได้เนื่องจากชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สที่เกิดการฉีกขาดไม่สามารถกักเก็บแก๊สที่เกิดจากปฏิกิริยา

เนื่องจากกรดในกระเพาะอาหารหรือตัวกลางที่เป็นกรดกับด่างในชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สได้ ด้วยเหตุนี้การแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึง

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

การศึกษานี้ต้องการพัฒนาข่าเม็ดลอยตัวที่อาศัยการเกิดแก๊สและแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของข่าเม็ดลอยตัวซึ่งเตรียมจากฟิล์มพอลิเมอร์อะคริลิก โดยจะทำการศึกษาผลของการใช้สารกันติดชนิดต่างๆ ในปริมาณที่ต่างกันต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาคของข่าเม็ดลอยตัว รวมทั้งศึกษาผลของการเติมสารกันติดต่อการลดการเหนียวติดกันของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของข่าเม็ดยังมีน้อยมาก โดยเฉพาะกรณีของข่าเม็ดลอยตัวยังไม่มีการศึกษากันมาก่อน ดังนั้นหากงานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จก็จะเป็นประโยชน์ในการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้กระบวนการเคลือบข่าเม็ดลอยตัว รวมทั้งสามารถประยุกต์ใช้แก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ในการเคลือบข่าเม็ดระบบอื่นๆ สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยาต่อไปในอนาคต

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ระบบนำส่งยาละลายตัวเป็นระบบนำส่งยาที่มีความหนาแน่นน้อยกว่ากรดในกระเพาะอาหาร (1) ระบบนำส่งยาคิดนี้เหมาะสำหรับยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร เช่น ยาที่ใช้ในการรักษา peptic ulcer ที่กระเพาะอาหารอันเนื่องจากเชื้อ *Helicobacter pylori* (2,3) ยาที่มีถูกดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหาร หรือถ้าได้เล็กน้อย เช่น furosemide, theophylline, albuterol (4) นอกจากนี้ระบบนำส่งยาคิดนี้ยังมีการนำมาใช้กับยาที่มีการละลายต่ำหรือไม่คงตัวในลำไส้เล็ก เช่น captopril (5) คุณสมบัติในการละลายตัวจะช่วยเพิ่มระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาอยู่ในการเพาะอาหารได้นานขึ้น ระบบนำส่งยาจะลอยอยู่ในของเหลวในกระเพาะอาหารได้ในช่วงระยะเวลาที่ต้องการ ขณะที่ยาละลายตัวอยู่นั้นจะมีการปลดปล่อยยาออกมา หลังจากเสร็จสิ้นการปลดปล่อยยาส่วนที่เหลือจะถูกขับออกมาภายนอกร่างกาย (1,6) ระบบนำส่งยาละลายตัวมีหลายรูปแบบอาจเป็นรูปแบบหลายหน่วย เช่น เพลเลต บีด ไมโครแคปซูล หรือรูปแบบหน่วยเดี่ยว เช่น ยาเม็ดแคปซูล ก็ได้

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

การศึกษานี้ต้องการพัฒนายาเม็ดละลายตัวโดยอาศัยการเกิดแก๊ส โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารให้นานขึ้น ทำให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของตัวยาสำคัญโดยไปเพิ่มค่าชีวิตประสิทธิผล การเตรียมระบบนำส่งยาทำได้โดยการตอกยาเม็ดแกนที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ แล้วเคลือบด้วยชั้นด่างและชั้นฟิล์มที่สามารถกักเก็บแก๊สได้ตามลำดับ การละลายตัวของระบบนำส่งยาอาศัยหลักการการเกิดแก๊สเนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างกรดในกระเพาะอาหารกับด่างในระบบนำส่งยา แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นและถูกกักเก็บไว้ในระบบนำส่งยาทำให้ความหนาแน่นของระบบน้อยกว่าความหนาแน่นของกรด

ในการเพาะอาหาร (gastric fluid) มีผลทำให้ระบบนำส่งยาสามารถลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้เป็นเวลานาน

กระบวนการผลิตยาเม็ดลอยตัวรูปแบบนี้ต้องอาศัยการเคลือบ ปัญหาหนึ่งที่เกิดหลังจากกระบวนการผลิตคือการเหนียวติดกันของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลอยตัวเมื่อเก็บไว้ระยะหนึ่ง การฉีกขาดของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจากการพยายามแยกเม็ดยาที่ติดออกจากกัน ทำให้ระบบนำส่งยาจะไม่สามารถลอยตัวได้เนื่องจากชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สที่เกิดการฉีกขาดไม่สามารถกักเก็บแก๊สที่เกิดจากปฏิกิริยาเนื่องจากกรดในกระเพาะอาหารหรือตัวกลางที่เป็นกรดกับต่างในชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สได้ ด้วยเหตุนี้การแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึง

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

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[®] 80), sorbitan monostearate (Span[®] 60), sorbitan monopalmitate (Span[®] 40) และ sorbitan monolaurate (Span[®] 20) มีประสิทธิภาพในการลดการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์อะคริลิก (Eudragit[®]) ได้โดยคาดว่าจะเกิดจากการไปลดปริมาณของพอลิเมอร์ที่ผิวหน้าของแผ่นฟิล์ม เป็นผลให้พื้นที่สัมผัสของพอลิเมอร์ระหว่างผิวหน้าลดลงอย่างมาก ทำให้การเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ลดลง

Wesseling และคณะ (13) ทำการศึกษาการเหนียวติดกันของฟิล์มอะคริลิกและเซลลูโลส พบว่าการเคลือบเม็ดยาด้วยฟิล์มพอลิเมอร์เหล่านี้ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มติดกันของเม็ดยามากขึ้นเมื่อทำการเคลือบในสภาวะที่อุณหภูมิสูงขึ้นและมีการเติมสารพลาสติกไซเซอร์ลงในน้ำยาเคลือบในปริมาณที่มากขึ้น แต่เมื่อทำการเติมสารกันติด ได้แก่ talcum โดยการโปรยลงบนเม็ดยาก่อน curing process จะสามารถช่วยลดปัญหาการติดกันของฟิล์มในขั้นตอนนี้ได้ และพบว่าเม็ดยาจะไม่เกาะกันเป็นกลุ่มก้อน

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

การศึกษานี้ต้องการพัฒนายาเม็ดลอยตัวที่อาศัยการเกิดแก๊สและแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลอยตัวซึ่งเตรียมจากฟิล์มพอลิเมอร์อะคริลิก โดยจะทำการศึกษาผลของการใช้สารกันติดชนิดต่างๆ ในปริมาณที่ต่างกันต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัว รวมทั้งศึกษาผลของการเติมสารกันติดต่อการลดการเหนียวติดกันของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดยังมีน้อยมาก โดยเฉพาะกรณีของยาเม็ดลอยตัว

ยังไม่มีการศึกษากันมาก่อน ดังนั้นหากงานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จก็จะเป็นประโยชน์ในการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้กระบวนการเคลือบยาเม็ดลอยตัว รวมทั้งสามารถประยุกต์ใช้แก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ในการเคลือบยาเม็ดระบบอื่นๆ สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยาต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อพัฒนาตำรับและแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบ โดยฟิล์มพอลิเมอร์อะคริลิก
2. เพื่อศึกษาผลของการใช้สารกันติดต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัว เช่น ชนิด และปริมาณสารกันติด

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับและหน่วยงานที่จะนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

1. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัยนี้

ได้ระบบนำส่งยาคงค้างในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานรูปแบบใหม่ขึ้นมาคือยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบด้วยพอลิเมอร์อะคริลิกที่ไม่มีปัญหาการเหนียวติดกันของเม็ดยาและมีประสิทธิภาพดี มีคุณสมบัติตามต้องการ คือ สามารถลอยตัวได้อย่างรวดเร็ว ลอยตัวอยู่ได้นาน และค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมา และมีแนวโน้มที่จะนำระบบนำส่งยาแบบใหม่นี้ไปใช้ได้จริงในอุตสาหกรรมการผลิตยา เป็นการเพิ่มศักยภาพในการแข่งขันของประเทศในเชิงพาณิชย์ นอกจากนี้ยังสามารถแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดเคลือบโดยใช้สารกันติด และสามารถนำความรู้ที่ได้จากการวิจัยนี้ไปใช้ในการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดเคลือบในกระบวนการเคลือบยาเม็ดซึ่งเป็นปัญหาทั่วไปที่พบในกระบวนการผลิตยาเม็ดเคลือบในระดับอุตสาหกรรม ทำให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการผลิตและเพิ่มคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาเม็ดเคลือบ

2. หน่วยงานที่นำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

ข้อมูลและผลงานจากการวิจัยนี้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้โดยการเผยแพร่และถ่ายทอดสู่สาธารณชน ไม่ว่าจะในวงการวิชาการ (มหาวิทยาลัย) ชุมชนและภาคอุตสาหกรรม (อุตสาหกรรมยา) อาจอยู่ในรูปแบบของการนำเสนอผลงานวิจัยในที่ประชุมวิชาการระดับชาติและนานาชาติ, การตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการทั้งระดับชาติและระดับนานาชาติ เป็นต้น นอกจากนี้โครงการนี้ยังสามารถผลิตนักวิจัยรุ่นใหม่ในรูปของบัณฑิตระดับปริญญาโทหรือเอกอีกด้วย โดยการใช้ส่วนหนึ่งของงบค่าจ้างบุคคลากรเป็นทุนการศึกษา

หน่วยงานที่สามารถนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร, โรงงานอุตสาหกรรมผลิตยา

บทที่ 2

วิธีการที่ใช้ในการศึกษา

สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง

1. Theophylline (anhydrous) (Lot.no.200509052, Labscan asia Co.,Ltd., China)
2. Microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH102) (Lot.no.7552C, Onimax Co., Ltd., Brazil)
3. Flowlac[®] 100 (Lot.no. L0722 A4952, Herstellor/Molkerei MEGGLE Wasserburg GmbH&Co.KG, Germany)
4. Magnesium stearate (Batch no. 11012408, The Dow Chemical Company, USA)
5. Colloidal silicon dioxide (Aerosil[®] 200, Control no. 0060448, Degussa-Hüls AG, Belgium)
6. Hydroxypropyl methylcellulose (Anycoat-C[®] AN15, Batch no. CFN15-60622, Sumsung, Korea)
7. Sodium Bicarbonate (Batch no.0557083 และ 0437075, Fisher Scientific, UK)
8. Eudragit[®] RL 30D (Lot no. G100516088, Rohm GmbH&Co.KG, Germany)
9. Diethyl phthalate (DEP), 99.5% (Batch no. MKBB5232, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany)
10. Polyethylene glycol 6000 (PEG 6000, Lot no. 1174834 11405087, Fluka Chemie GmbH, Germany)
11. Hydrochloric acid 37% (Batch no. 09 03 0229, RCI Labscan Ltd., Thailand)
12. Talcum (Batch no. 6020, China Haicheng Doyo Talc Powder Factory, China)
13. Glyceryl monostearate (Batch no. CG91470001, Cognis Thai, Thailand)

เครื่องมือที่ใช้ทำการทดลอง

1. Analytical balance (Model 300A, Precisa, Switzerland)
2. Hot air oven (Model 500, Memmert GmbH, Germany)
3. single punch tableting machine (Model YH06, Yeo Heng Co., Ltd., Thailand)
4. Perforated pan coater (Model NR-COTA18® , N.R. Industries Co., Ltd, Thailand)
5. Feed pump (Serial no. 5100039, Watson-Marlow Limited, England)
6. Hot air oven (Model 500, Memmert GmbH, Germany)
7. Magnetic stirrer (Model RCT-B, KIKA, Germany)
8. pH meter (Mettler Toledo, FE20 FiveEasy™ pH, USA)
9. UV/Visible Spectrophotometer (Varian, Australia)
10. Thickness Tester, Micrometer Caliper (Model 730, Mitutoyo, Japan)
11. Stroke-Monsanto Hardness Tester (Vankel, U.S.A.)
12. Friabilator (Erweka Abrasion Tester) (Model 45-2200, Vankel, U.S.A.)
13. Laboratory test sieve (Mesh no.60, Hann, Germany)
14. Dissolution test unit (Model VK-7000, Venkel, U.S.A.)
15. Hand-blender (Moulinex[®] , France)
16. Laboratory test sieve (Mesh no.60, Haan, Germany)
17. Texture Analyser (TA.XT. plus Texture analyzer, Stable Micro Systems, England)
18. Thickness gauge (Minitest 600, Erichsen, Hemer, Germany)

วิธีการดำเนินการวิจัย

1. เตรียมและประเมินคุณสมบัติของยาเม็ดแกน

ยาเม็ดแกนเตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง (direct compression) โดยใช้ anhydrous theophylline เป็นยาค้นแบบ ใช้ lactose (Flowlac® 100) และ microcrystalline cellulose (Avicel® PH 102) เป็นสารเติม ปริมาณใช้ magnesium stearate และ Aerosil® 200 เป็นสารช่วยลื่น หลังจากผสมด้วยยาและส่วนประกอบใน ตำรับเข้าด้วยกันแล้ว นำไปตอกเป็นยาเม็ดแกน ในการตอกยาเม็ดใช้เครื่องตอกแบบสากลเดี่ยวที่มี เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 9.53 มิลลิเมตร (ขนาด 3/8 นิ้ว) ให้เม็ดยามีน้ำหนักประมาณ 300 มิลลิกรัม มีความ แข็งประมาณ 8-10 กิโลกรัม จากนั้นนำยาเม็ดแกนที่เตรียมได้ไปประเมินคุณสมบัติเบื้องต้น

สูตรตำรับของยาเม็ดแกน theophylline

Formula	amount/tab	working formula (g)
Anhydrous Theophylline	20 mg	66.67
Avicel® PH102	140 mg	466.67
Flowlac® 100	140 mg	466.67
Magnesium stearate	0.50%	5
Aerosil® 200	0.50%	5
total		1010

วิธีการเตรียมยาเม็ดแกน theophylline

1. ชั่ง Anhydrous Theophylline, Avicel® PH102, และ Flowlac® 100 ที่ผ่านร่อนขนาด 60 mash แล้ว ตามน้ำหนักของ working formulation ที่คำนวณไว้
2. นำส่วนประกอบในข้อ 1 ผสมรวมกันตาม geometric dilution จากนั้นทำการผสมให้เข้ากันเป็น เวลารานาน 10 นาที
3. ชั่ง magnesium stearate, Aerosil® 200 ร่อนผ่านร่อนขนาด 60 mash จากนั้นชั่งน้ำหนักมาตาม ปริมาณที่ คำนวณได้ใน working formula
4. นำส่วนประกอบในข้อ 2 และ 3 ผสมรวมกันตาม geometric dilution จากนั้นทำการผสมให้เข้า กันเป็นเวลารานาน 3-5 นาที
5. นำส่วนผสมที่ได้ทั้งหมดนำมาตอกด้วยเครื่องตอกแบบสากลเดี่ยว โดยกำหนดให้มือน้ำหนักเม็ดยา ประมาณ 300 มิลลิกรัม และมีความแข็งประมาณ 8-10 กิโลกรัม



รูปที่ 2-1 เครื่องตอกยาเม็ด Single punch machine

การประเมินคุณสมบัติยาเม็ดแกน

- ความแปรปรวนของน้ำหนัก (weight variation) ตาม USP XXIII ทำโดยการสุ่มตัวอย่างยาเม็ดที่เตรียมได้ ดำรับละ 20 เม็ด ชั่งน้ำหนักจนครบ 20 เม็ด หาค่าเฉลี่ยและร้อยละของการเบี่ยงเบน
- ความแข็ง (hardness) ทำโดยสุ่มตัวอย่างยาเม็ดที่เตรียมได้ดำรับละ 10 เม็ด นำมาวัดความแข็งโดยใช้เครื่อง Stoke-Monsanto hardness tester แล้วหาค่าเฉลี่ยและร้อยละของการเบี่ยงเบน
- ความกร่อน (friability) ทำโดยสุ่มตัวอย่างยาเม็ดที่เตรียมได้ดำรับละ 20 เม็ด (น้ำหนักรวมไม่น้อยกว่า 6.5 กรัม) นำมาหาค่าความกร่อนโดยใช้เครื่อง friabilator ด้วยอัตราเร็ว 25 rpm เป็นเวลา 4 นาที หาน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงไป แล้วนำมาคำนวณร้อยละของความกร่อน
- ความหนา (thickness) ทำโดยสุ่มตัวอย่างยาเม็ดที่เตรียมได้ดำรับละ 10 เม็ด นำมาวัดความหนาโดยใช้เครื่อง micrometer caliper แล้วหาค่าเฉลี่ยและร้อยละของการเบี่ยงเบน
- การแตกกระจายตัว (Disintegration) ทำการทดสอบการแตกกระจายตัว (disintegration study) ตาม USP XXIII โดยการสุ่มตัวอย่างยาเม็ดแกนดำรับละ 6 เม็ดมาทดสอบ บันทึกเวลาที่ยาเม็ดแตกกระจายตัวแล้วหาค่าเฉลี่ยและร้อยละของการเบี่ยงเบน
- Dissolution study ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดแกนที่เวลาต่างๆ ทดสอบในเครื่องวัดการละลาย (USP paddle dissolution apparatus)



รูปที่ 2-2 เครื่องวัดความแข็งเม็ดยา



รูปที่ 2-3 เครื่องวัดความหนาเม็ดยา



รูปที่ 2-4 เครื่องประเมินความกร่อนเม็ดยา



รูปที่ 2-5 เครื่องทดสอบการแตกกระจายตัว



รูปที่ 2-6 เครื่องทดสอบการปลดปล่อยตัวยา

2. การเตรียมยาเม็ดคอลลอยด์และประเมนคุณสมบัติยาเม็ดคอลลอยด์

ศึกษาหาสภาวะการเคลือบที่เหมาะสม จากนั้นนำยาเม็ดแกนที่ได้มาทำการเคลือบด้วยชั้นเคลือบป้องกัน(protective layer) ชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊ส (gas forming layer) และชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส (gas-entrapped polymeric membrane) ตามลำดับ โดยใช้ perforated pan coater

- ชั้นเคลือบป้องกัน (protective layer) ประกอบด้วย hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ซึ่งช่วยชะลอการปลดปล่อยตัวยา ไม่ให้มีการปลดปล่อยออกมาในอัตราที่รวดเร็วเกินไป polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) ทำหน้าที่เป็น plasticizer และใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย

สูตรน้ำยาเคลือบฟิล์มชั้น protective layer

		Working formula (g)
HPMC (Anycoat-C [®] AN15)	5% w/w	27.5
PEG 6000	10% based on HPMC weight	2.75
น้ำ	qs. to	550

สภาวะที่ใช้เคลือบชั้นเคลือบป้องกัน

สูตรน้ำยาที่ใช้มี solid content เท่ากับ 5% w/w

- Preheat (50°C) 30 min (pan speed 5 rpm)
- Batch size 1 kg
- Pan speed 15 rpm
- Inlet temperature 48 - 50°C
- Outlet temperature 39 - 410°C
- Nozzle diameter 1 mm
- Atomizing air pressure 2.5 bar
- Spray rate 5-10 ml/min

นำน้ำยาเคลือบมาทำการเคลือบ โดยให้มีน้ำหนักของยาเม็ดเพิ่มขึ้นคิดเป็นร้อยละ 2 ของน้ำหนักยาเม็ดเดิม (2% weight gain) หลังจากเคลือบเสร็จแล้ว ลด pan speed ลงเหลือ 5 rpm และให้ความร้อนเพื่อให้เม็ดยาแห้งต่อไปที่ 50°C ประมาณ 30 นาที เมื่อทำการเคลือบฟิล์มชั้น protective layer เรียบร้อยแล้ว ในขั้นต่อไปคือการเคลือบชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊ส

- ชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊ส (gas forming layer) ประกอบด้วย sodium bicarbonate ซึ่งเป็นสารทำให้เกิดแก๊ส และใช้ HPMC เป็นสารช่วยยึดเกาะกับยาเม็ดแกน

สูตรน้ำยาเคลือบฟิล์มชั้น effervescent layer

		Working formula (g)
NaHCO ₃	80% w/w of solid content	96
HPMC	20% w/w of solid content	24
PEG 6000	10% w/w of HPMC	2.4
น้ำ	qs. to	1200

สภาวะที่ใช้เคลือบชั้น effervescent layer

- สูตรน้ำยาที่ใช้มี solid content เท่ากับ 10% w/w
- Preheat (50°C) 30 min (pan speed 5 rpm)
- Batch size 1 kg
- Pan speed 15 rpm
- Inlet temperature 48 - 50°C
- Outlet temperature 39 - 41°C
- Nozzle diameter 1 mm
- Atomizing air pressure 2.5 bar
- Spray rate 5-10 ml/min

นำมาทำการเคลือบ โดยให้มีน้ำหนักของยาเม็ดเพิ่มขึ้นคิดเป็นร้อยละ 12 ของน้ำหนักยาเม็ดเดิม (12% weight gain of protective layer coated tablets) หลังจากทำการเคลือบฟิล์มในชั้น effervescent layer แล้วจะทำการเคลือบในขั้นต่อไป คือชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส

- ชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส (gas-entrapped membrane) ประกอบด้วยพอลิเมอร์อะคริลิก เช่น Eudragit® RL30D ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ให้ฟิล์มที่มีลักษณะมีความยืดหยุ่นสูงและทนต่อแรงดันที่เกิดจากแก๊สเหมาะสำหรับระบบนำส่งยาละลายตัว โดยใช้ diethyl phthalate (DEP) เป็น plasticizer ในชั้นนี้จะทำการเคลือบ 2 ระดับชั้นด้วยกัน คือ 5 และ 10% ของน้ำหนักเม็ดยาที่เคลือบชั้น effervescent layer (5 and 10% weight gain of effervescent coated tablets) ในชั้นนี้จะเติมสารกันติด (Anti-tacking agents) เพื่อช่วยลดปัญหาการเหนียวติดกันของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของยาเม็ดละลายตัว โดยใช้สารกันติดชนิดต่างๆ เช่น magnesium stearate, talc, colloidal silicon dioxide และ glyceryl monostearate (GMS) ในปริมาณที่ต่างกัน คือ 5 10 20 และ 30% ของน้ำหนักเม็ดยาที่เคลือบชั้น effervescent layer (5, 10, 20 and 30% weight gain of solid polymer)

สูตรน้ำยาเคลือบในชั้น gas-entrapped membrane

		Working formula (g)
Eudragit® RL30D	15% w/w	166.67
Diethyl phthalate	20% based on Eudragit® weight	10
Anti-tacking agent	0 5 10 20 และ 30% based on Eudragit® weight	
น้ำ		166.67

สภาวะที่ใช้เคลือบ

- สูตรน้ำยาที่ใช้มี solid content เท่ากับ 15% w/w
- Preheat (50°C) 30 min (pan speed 5 rpm)
- Batch size 1 kg
- Pan speed 15 rpm
- Inlet temperature 48 - 50°C
- Outlet temperature 39 - 41°C
- Nozzle diameter 1 mm
- Atomizing air pressure 2.5 bar
- Spray rate 5-8 ml/min

นำมาทำการเคลือบโดยให้น้ำหนักของยาเม็ดเพิ่มขึ้นคิดเป็นร้อยละ 5 และ 10 ของน้ำหนักยาเม็ดเดิม (5 and 10% weight gain of effervescent coated tablets)



รูปที่ 2-7 เครื่องเคลือบยาเม็ด (Perforated pan coater)

การประเมินคุณสมบัติยาเม็ดลอยตัว

1. ความสามารถในการลอยตัว (floating ability) ใน 0.1 N HCl ได้แก่
 - ระยะเวลาที่ใช้ตั้งแต่เม็ดยาสัมผัสตัวกลางจนเริ่มลอยตัว (time to float)
 - ระยะเวลาที่เม็ดยาสามารถลอยตัวอยู่ได้ในตัวกลาง (floating time)

โดยจะทำการทดสอบตำรับละอย่างน้อย 3 เม็ด ทำการทดสอบด้วยเครื่องวัดการละลาย (USP paddle dissolution apparatus II) โดยยาจะถูกใส่ใน glass vessel ที่บรรจุตัวกลางคือ 0.1 N HCl (pH 1.2) ปริมาตร 900 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิประมาณ 37.0 °C และอัตราเร็วการหมุนของ paddle เท่ากับ 50 rpm จากนั้นสังเกตและบันทึก time to float และ floating time

2. Dissolution study – ศึกษาการปลดปล่อยตัวยานอกจากยาเม็ดลอยตัว ทดสอบในเครื่องวัดการละลาย (USP paddle dissolution apparatus) โดยใช้ตัวกลางเป็น 0.1 N HCl

การศึกษการปลดปล่อยตัวยานอกจากยาเม็ดลอยตัว มีขั้นตอนดังต่อไปนี้

2. การเตรียม standard curve ของยา theophylline ใน 0.1 N HCl solution (pH 1.2)

- 1.1 ชั่งผงยา theophylline จำนวน 250 mg ใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 250 ml ละลายและปรับปริมาตรให้ครบด้วย 0.1 N HCl solution (pH 1.2) ผสมให้เข้ากัน สารละลาย theophylline ที่ได้ (stock solution) มีความเข้มข้น 1000 mcg/ml

- 1.2 ปิเปตสารละลาย ในข้อ 1 มาจำนวน 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 และ 3 ml แล้วเจือจางด้วยสารละลาย 0.1 N HCl solution (pH 1.2) จนครบ 100 ml จะได้สารละลายที่มีความเข้มข้น 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 และ 30 mcg/ml ตามลำดับ
- 1.3 นำสารละลายที่ได้ในข้อ 2 ไปวัดค่าการดูดกลืนแสง (absorbance) ที่ความยาวคลื่น 270.00 nm โดยใช้ 0.1 N HCl solution (pH 1.2) เป็น blank และใช้ cuvette ขนาด 1 cm.
- 1.4 นำผลที่ได้มาสร้าง standard curve ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของยา theophylline (mcg/ml) สามารถคำนวณหาปริมาณยา theophylline ที่ถูกปลดปล่อยได้จาก standard curve นี้

การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาลำคัญ

ชั่งน้ำหนักเม็ดยาที่เตรียมได้จากแต่ละตำรับ ทำการศึกษาตำรับละ 3 เม็ด นำมาวัดอัตราการปลดปล่อยตัวยาโดยใช้เครื่อง dissolution test ตามข้อกำหนด USP Apparatus II (paddle) โดยใช้ 0.1 N HCl 900 ml เป็น dissolution medium ที่อุณหภูมิ 37 ± 5 °C อัตราเร็วของ paddle เท่ากับ 50 rpm ใช้เวลาในการเก็บตัวอย่าง 8 ชั่วโมง คือ 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480 นาที แล้วทำการบดเม็ดยาคด้วย hand homogenizer ให้ละเอียด แล้วเดินเครื่อง dissolution test ต่ออีก 15 นาที โดยใช้ความเร็วรอบของ paddle เท่ากับ 200 rpm เพื่อทำการหาปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมา 100% ในการเก็บตัวอย่างครั้งสุดท้าย จากนั้นนำตัวอย่างทั้งหมดไปวัดค่าดูดกลืนแสง แล้วคำนวณหา % drug released โดยทำการคำนวณจากร้อยละของปริมาณยาที่เวลาต่าง ๆ เทียบกับปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมา 100%

3. การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดลอยตัว

ศึกษาปัจจัยต่างๆ โดยเฉพาะผลของการเติมสารกันติดที่มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดลอยตัว ได้แก่ ความสามารถลอยตัว และ การปลดปล่อยยา ตัวแปรที่ศึกษา เช่น

- ชนิดของสารกันติด
- ปริมาณของสารกันติด
- ความหนาชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส

4. การศึกษาผลของการเติมสารกันติดในชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สต่อคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

เตรียมแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์โดยนำ Eudragit[®] RL 30D ผสม DEP (plasticizer) (20% w/w ของน้ำหนักพอลิเมอร์) บน magnetic stirrer อย่างน้อย 30 นาที เติมสารกันติดลงไปผสมกับ polymer dispersion ซึ่งได้ผสมกับ plasticizer ไว้ก่อนแล้ว พร้อมกับคนผสมเบาๆ ต่อเป็นเวลา 30 นาที จากนั้นเทลงไปใน Teflon sheet ซึ่งติดอยู่บนเพลทที่เรียบ ปล่อยให้แผ่นฟิล์มแห้ง (โดยการอบที่อุณหภูมิ 40 ± 1 °C) แล้วแกะแผ่นฟิล์มออก วัดความหนา (อย่างน้อย 5 ตำแหน่งด้วย thickness gauge) และนำไปทดสอบคุณสมบัติเชิงกล (mechanical properties) เช่น puncture strength (MPa), elongation (%), energy at break (MJ/m^3) ทั้งในสถานะแห้งโดยใช้เครื่อง Texture Analyser[®] ดังแสดงในรูปที่ 2-1 และ รูปที่ 2-2 และใช้สูตรต่อไปนี้ในการคำนวณ

$$\text{Puncture strength} = \frac{F}{A_{cs}}$$

เมื่อ F คือ load required for puncture

A_{cs} คือ cross-sectional area of the edge of the dry film located in the path of cylindrical opening of the film holder

$$A_{cs} = 2r\delta$$

เมื่อ r คือ the radius of the hole

δ คือ the thickness of the film

$$\% \text{ Elongation} = \left[\frac{\{(r^2 + D^2)^{1/2} - r\}}{r} \right] \times 100$$

เมื่อ r คือ radius of the film exposed in the cylindrical hole of the film holder

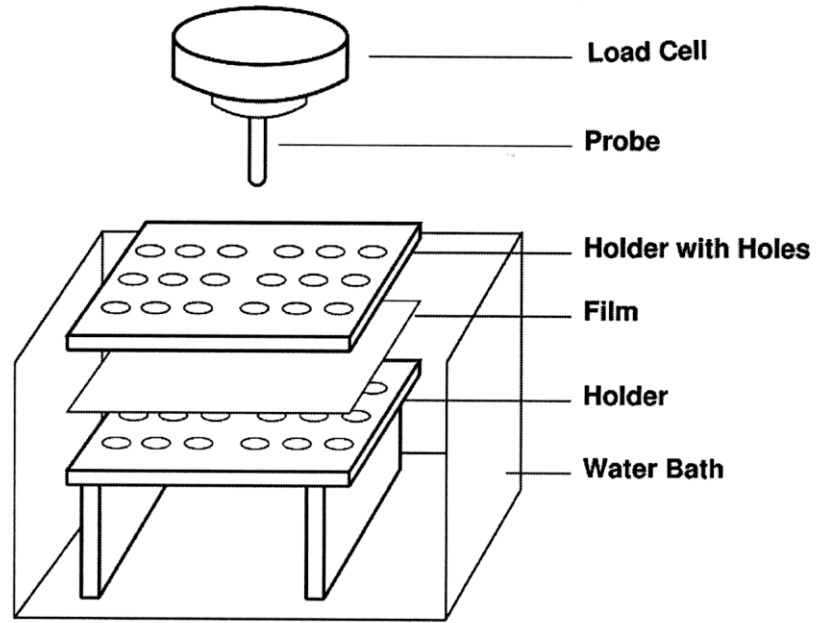
D คือ displacement of the probe from point of contact to point of film puncture

$$\text{Energy at break} = \frac{AUC}{V_c}$$

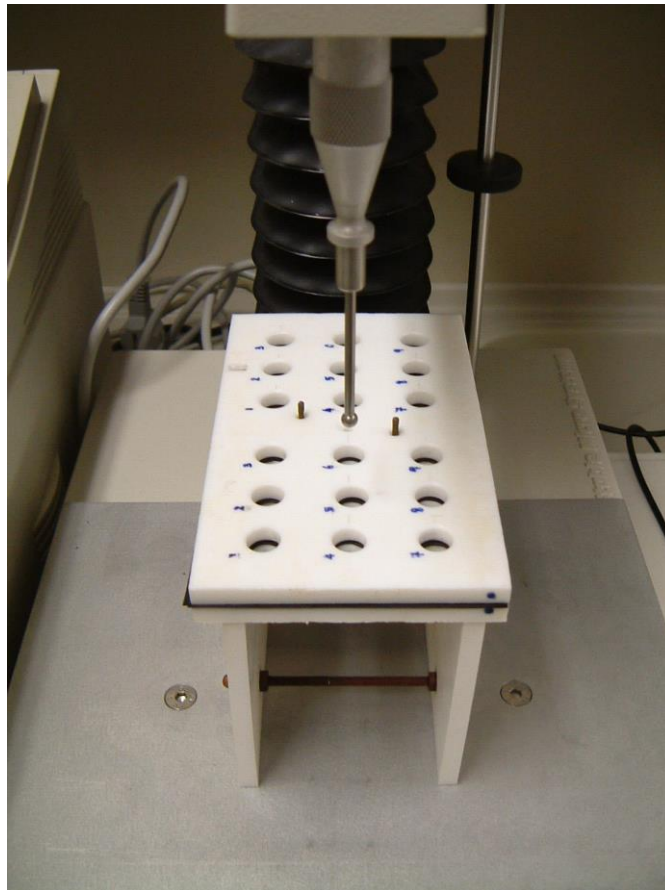
เมื่อ AUC คือ area under the force-displacement curve

V_c คือ the volume of the film sample within the film holder

$$V_c = \pi r^2 \delta$$



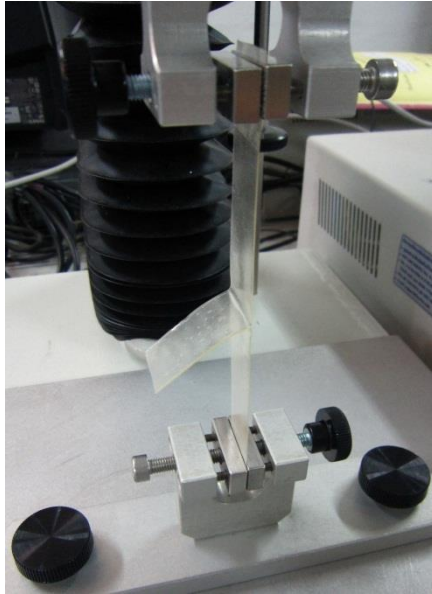
รูปที่ 2-8 แสดง diagram ของ puncture test device ซึ่งประกอบด้วย puncture probe และ film holder



รูปที่ 2-9 แสดง puncture test device ซึ่งประกอบด้วย puncture probe และ film holder

5. การศึกษาผลของการเติมสารกันติดต่อการเหนียวติดกันของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

นำแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้มาตัดขนาด 2.0×7.0 ตารางเซนติเมตร แล้วนำแผ่นฟิล์มสองแผ่นมาติดต่อกันด้วยน้ำหนัก 1000 กรัม ก่อนจะนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นปล่อยให้ฟิล์มเย็นลงที่อุณหภูมิห้อง ($27 \pm 2^\circ\text{C}$) จากนั้นทำการวัดแรงที่ใช้ในการแยกฟิล์มออกจากกัน (peeling force) โดยใช้เครื่อง Texture Analyzer[®] ทำการทดสอบอย่างน้อย 4 ตัวอย่างแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย



รูปที่ 2-10 แสดง Peeling test ซึ่งประกอบด้วย แผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่ประกบกัน และ tensile grips

6. การวิเคราะห์โดยใช้สถิติ

ใช้ Student T-test และ/หรือ One-way ANOVA ในการเปรียบเทียบความสามารถในการลอกตัว และการปลดปล่อยตัวของยาเม็คลอกตัว รวมทั้งพารามิเตอร์อื่นๆ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

บทที่ 3

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

1. การศึกษาข้อมูลเบื้องต้น และการเตรียมแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

ศึกษาทดลองเตรียมแผ่นฟิล์ม Eudragit[®] RL 30D ที่ประกอบไปด้วยสารกันติดชนิดต่างๆ เช่น (talc, GMS, magnesium stearate และ Aerosil[®] 200) พบว่าพอลิเมอร์ทุกชนิดสามารถเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มได้ แต่ได้ฟิล์มที่มีเรียบแต่ต่างกันออกไปตามชนิดและปริมาณของสารกันติดที่เติมลงไป ซึ่งจากผลดังกล่าวอาจส่งผลต่อคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ จึงต้องมีการประเมินคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม โดยความหนาแผ่นฟิล์มที่เตรียมเพื่อนำไปศึกษาคุณสมบัติเชิงกลอยู่ระหว่าง 180-220 ไมโครเมตร

2. การศึกษาคุณสมบัติเชิงกล (mechanical properties) ของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่เตรียมได้

นำแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ซึ่งมีลักษณะความหนาสม่ำเสมอไปวัดความหนาและศึกษาคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม (mechanical properties) โดยการวัด force at break (N) และ displacement (mm) ด้วยเครื่อง Texture Analyser[®] แล้วนำค่าที่ได้ไปคำนวณเป็น puncture strength % elongation และ energy at break ซึ่งผลที่ได้แสดงดังในตารางที่ 3-1

ตารางที่ 3-1 คุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มในสถานะแห้งของฟิล์มชนิดต่างๆ ซึ่งใช้ diethyl phthalate

(DEP) เป็น plasticizer (20%w/w) (S.D. in parentheses; n = 5) (film thickness 180-220 μm)

Anti-tacking agents (% based on solid polymer)	Mechanical properties			
	Talc	GMS	Mg stearate	Aerosil [®] 200
Puncture Strength (MPa)				
0	6.09 (0.19)	6.09 (0.19)	6.09 (0.19)	6.09 (0.19)
5	6.34 (0.09)	4.55 (0.43)	5.07 (0.12)	4.96 (0.11)
10	6.52 (0.21)	4.20 (0.13)	4.25 (0.20)	5.12 (0.12)
20	5.41 (0.15)	2.34 (0.13)	3.40 (0.06)	
30	4.97 (0.13)	1.93 (0.07)		
Elongation (%)				
0	109.16 (6.18)	109.16 (6.18)	109.16 (6.18)	109.16 (6.18)
5	101.71 (9.35)	54.02 (7.40)	95.57 (4.52)	55.23 (4.09)
10	87.21 (4.67)	52.91 (4.18)	79.05 (7.53)	29.55 (1.71)
20	75.28 (7.02)	33.80 (5.01)	39.01 (1.26)	
30	62.81 (5.65)	29.67 (1.82)		
Energy at break (MJ/m³)				
0	4.03 (0.21)	4.03 (0.21)	4.03 (0.21)	4.03 (0.21)
5	3.90 (0.25)	1.69 (0.29)	2.90 (0.14)	1.84 (0.13)
10	3.56 (0.22)	1.52 (0.10)	2.32 (0.23)	1.17 (0.05)
20	2.70 (0.23)	0.69 (0.07)	1.09 (0.04)	
30	2.18 (0.17)	0.50 (0.05)		

จากผลการทดลองในตารางที่ 3-1 พบว่าค่า puncture strength ของแผ่นฟิล์มในสถานะแห้งของ Eudragit[®] RL 30D ค่าค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับแผ่นฟิล์มที่มีการเติมสารกันติด โดยมีแนวโน้มดังนี้ ฟิล์มที่ไม่เติมสารกันติด > Talc > Magnesium stearate และ Aerosil[®] 200 > GMS ตามลำดับ ขณะที่ % elongation ซึ่งบ่งบอกความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม และ energy at break ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงพลังงานที่ใช้ในการทำให้

แผ่นฟิล์มแตกหรือฉีกขาดของแผ่นฟิล์มก็มีแนวโน้มทำนองเดียวกัน ดังนี้ ฟิล์มที่ไม่เติมสารกันติด > Talc > Magnesium stearate > Aerosil[®] 200 > GMS

ฟิล์ม Eudragit[®] RL 30D เป็นฟิล์มที่มีความแข็งแรง ไม่เปราะ และยืดหยุ่นดี ขณะที่ฟิล์มที่มีสารกันติด มีค่า % elongation และ energy at break ต่ำลงแสดงว่าเป็นฟิล์มที่มีความยืดหยุ่นต่ำลง เปราะและทนต่อแรงได้น้อยลง จึงอาจส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติของยาเม็ดคลอยตัว ได้แก่ ความสามารถคลอยตัว และการปลดปล่อยยา

3. การศึกษาผลของการเติมสารกันติดต่อการเหนียวติดกันของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

นำแผ่นฟิล์มขนาด 2.0×7.0 ตารางเซนติเมตรที่กดทับกันด้วยน้ำหนัก 1000 กรัม ก่อนจะนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ไปศึกษาคุณสมบัติการเหนียวติดกันของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ โดยการวัดแรงที่ใช้ในการแยกฟิล์มออกจากกัน (peeling force) โดยใช้เครื่อง Texture Analyzer[®] ซึ่งผลที่ได้แสดงดังในตารางที่ 3-2

ตารางที่ 3-2 คุณสมบัติการเหนียวติดกันของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ของฟิล์มที่ประกอบไปด้วยสารกันติดชนิดต่างๆ ซึ่งใช้ปริมาณของสารกันติดที่แตกต่างกัน (S.D. in parentheses; n = 4) (film thickness 180-220 μm)

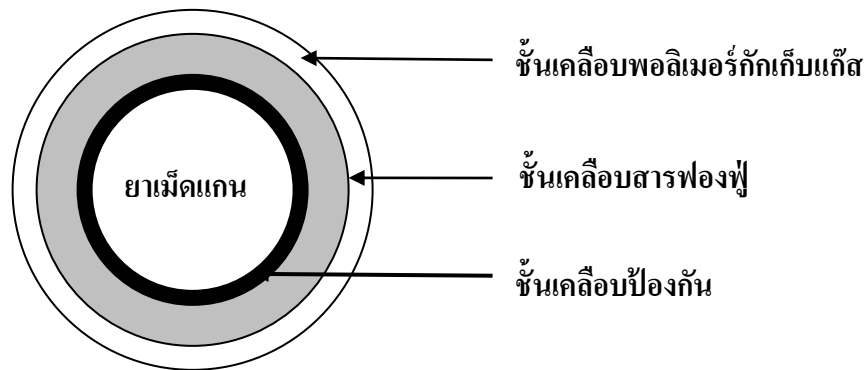
Anti-tacking agents (% based on solid polymer)	Peeling force (mN)			
	Talc	GMS	Mg stearate	Aerosil [®] 200
0	769.6 (49.5)	769.6 (49.5)	769.6 (49.5)	769.6 (49.5)
5	79.7 (41.9)	116.2 (48.4)	174.4 (59.6)	183.4 (75.5)
10	42.9 (27.3)	97.7 (15.4)	52.5 (35.9)	72.8 (11.7)
20	21.9 (1.8)	85.5 (5.8)	45.8 (7.7)	
30	15.5 (9.6)	39.3 (12.1)		

จากผลการทดลองในจากตารางที่ 3-2 พบว่าแรงที่ใช้ในการแยกฟิล์มออกจากกัน (peeling force) มีค่าลดลงอย่างชัดเจนเมื่อใส่เพียงร้อยละ 5 ของสารกันติดทุกชนิดลงในแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ การมีค่า peeling

force ต่ำแสดงว่าเป็นฟิล์มที่มีคุณสมบัติการเหนียวติดกันของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ต่ำ เมื่อพิจารณาผลของ ชนิดสารกันติดพบว่า Talc และ GMS มีแนวโน้มลดแรงดึงแผ่นฟิล์มแยกออกจากกันได้มากกว่าสารกันติด ชนิดอื่น นอกจากนี้ยังสังเกตได้ว่าการเพิ่มปริมาณของสารกันติดในแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์มีแนวโน้มที่ลดค่า peeling force ลงอีก ผลการทดลองดังกล่าวเกิดจากความไม่เรียบของแผ่นฟิล์มที่เกิดจากการเติมสารกันติด ลงไปทำให้พื้นที่ผิวสัมผัสระหว่างแผ่นฟิล์มน้อยลง

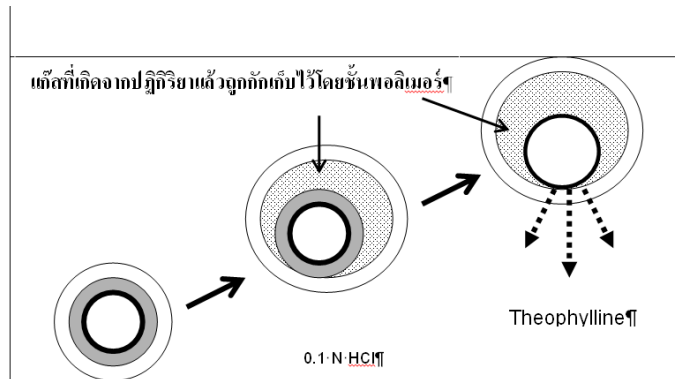
4. การออกแบบยาเม็ดลอยตัว

ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกน ซึ่งมี theophylline เป็นตัวยาคำคัญอยู่ภายใน และ เคลือบด้วยชั้นเคลือบ 3 ชั้น คือ ชั้นเคลือบป้องกัน (protective layer), ชั้นเคลือบสารฟองฟู (effervescent layer) และชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส (gas-entrapped polymeric membrane) ตามลำดับ ดังรูปที่ 3-1



รูปที่ 3-1 ส่วนประกอบของระบบนำส่งยาลอยตัว

เมื่อระบบนำส่งยาสัมผัสกับตัวกลาง (0.1 N HCl) ตัวกลางจะแพร่ผ่านชั้นพอลิเมอร์เข้าไปทำปฏิกิริยากับชั้นสารฟองฟู จากปฏิกิริยาดังกล่าวจะมีการผลิตแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ออกมา ซึ่งแก๊สดังกล่าวจะถูกกักเก็บไว้โดยชั้นพอลิเมอร์ที่เคลือบอยู่ด้านนอก แก๊สที่ถูกกักเก็บไว้จะมีปริมาณเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ และทำให้ระบบนำส่งยามีความหนาแน่นลดลง เมื่อระบบนำส่งยามีความหนาแน่นลดลงจนน้อยกว่าความหนาแน่นของสารตัวกลางก็จะทำให้ระบบนำส่งยาค่อยๆ ลอยตัวขึ้นพร้อมกับค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมา ดังแสดงในรูปที่ 3-2



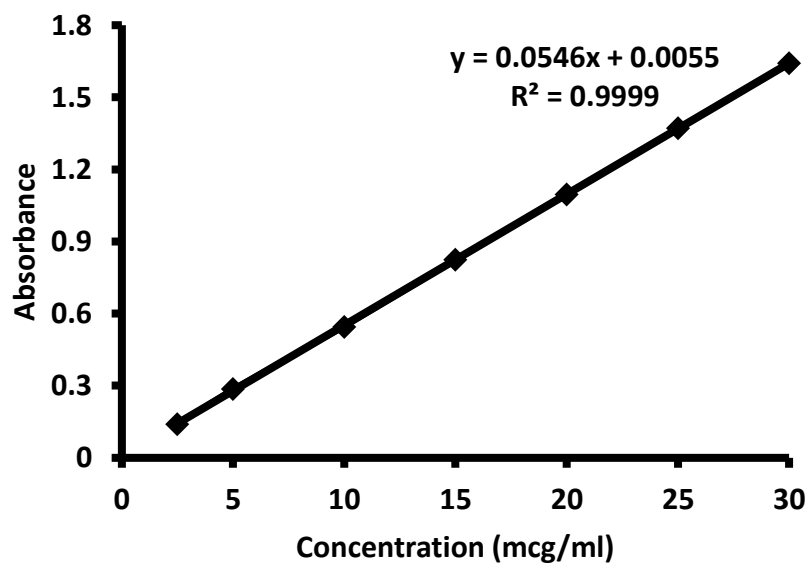
รูปที่ 3-2 กลไกการละลายตัวของระบบนำส่งยา

5. การเตรียม standard curve ของตัวยา theophylline

จากการ scan UV absorption spectrum ของตัวยา theophylline ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) พบว่า มีค่าดูดกลืนแสงสูงสุด (λ_{max}) ที่ 270.00 นาโนเมตร (nm) เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา theophylline กับค่าดูดกลืนแสงที่ 270.00 นาโนเมตร ในช่วงความเข้มข้นของตัวยาตั้งแต่ 0-30 mcg/ml ได้ผลการทดลอง ดังแสดงในตารางที่ 3-3 และเมื่อนำมาสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา theophylline กับค่าการดูดกลืนแสงที่ 270.00 นาโนเมตร ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) พบว่า ได้กราฟเป็นเส้นตรงตาม Beer's law ดังแสดงในรูปที่ 3-3

ตารางที่ 3-3 ค่าการดูดกลืนแสงของตัวยา theophylline ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ

ความเข้มข้น (mcg/ml)	ค่าการดูดกลืนแสงของสาร
0	0.0000
2.5	0.1394
5	0.286
10	0.5446
15	0.8236
20	1.0962
25	1.3707
30	1.6422



รูปที่ 3-3 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา theophylline ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) ที่ค่า
จุดกลืนแสงที่ 270.00 nm

Slope = 0.0546

Y-intercept = 0.0055

R_2 = 0.9999

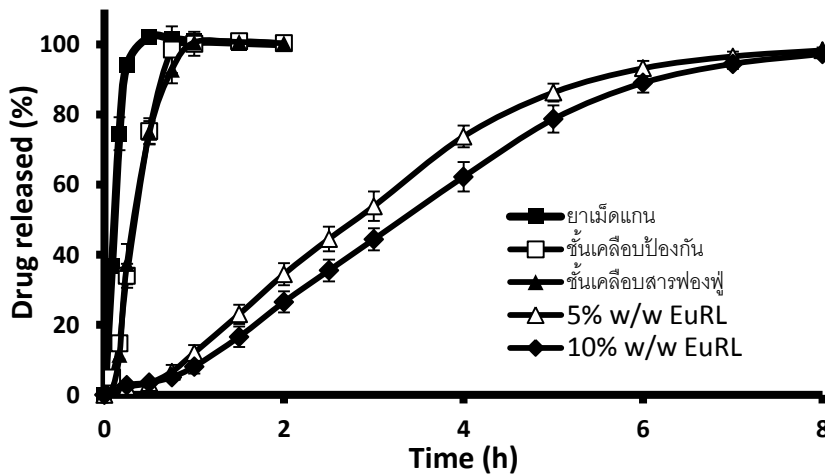
6. คุณสมบัติของยาเม็ดแกนและยาเม็ดเคลือบในชั้นต่างๆ

จากตารางที่ 3-4 พบว่าน้ำหนัก ความแข็ง และความหนาของเม็ดยาที่เคลือบชั้นต่างๆนั้นเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดแกน ทั้งนี้เนื่องจากการเคลือบฟิล์มในชั้นต่างๆ มีส่วนช่วยทำให้เม็ดยาแข็งแรงมากขึ้น ในส่วนของความกร่อนของยาเม็ดเคลือบในชั้นต่างๆ ก็จะลดลงเช่นกันเมื่อเทียบกับยาเม็ดแกนเพราะเม็ดยาถูกเคลือบไว้ด้วยฟิล์มชั้นต่างเป็นผลให้ความกร่อนของเม็ดยาน้อยลง

ตารางที่ 3-4 คุณสมบัติของยาเม็ดแกนและยาเม็ดเคลือบในชั้นต่างๆ

คุณสมบัติของยาเม็ด	เม็ดแกน	เคลือบป้องกัน	เคลือบทำให้เกิดแก๊ส	เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส	
				5% w/w	10% w/w
น้ำหนักเม็ดยา (mg)	299.9±1.5	310.1±4.5	341.08±4.7	359.00±4.4	372.45±3.8
ความแข็ง (kg)	9.8±0.03	9.6±0.7	10.3±0.9	10.8±0.9	11.1±0.7
ความหนา (mm)	4.05±0.4	4.21±0.07	4.38±0.04	4.51±0.02	4.61±0.01
ความกร่อน (%)	0.05	0.013	0.02	0.02	0.01
การแตกกระจายตัว (min)	11.4±0.7				

จากรูปที่ 3-4 พบว่า ยาเม็ดแกนมีการปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็ว ยา theophylline ถูกปลดปล่อยออกมาทั้งหมดภายใน 15 นาที ในการเคลือบชั้นป้องกันและชั้นที่ทำให้เกิดแก๊สจะทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้าลง เพราะว่า HPMC ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่จะมีลักษณะเป็น gel เมื่อถูกน้ำ gel ที่เกิดขึ้นจะช่วยลดการปลดปล่อยตัวยาไม่ให้ถูกปลดปล่อยออกมารวดเร็วเกินไป และเมื่อพิจารณาที่คาร์บที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊สจะพบว่าการปลดปล่อยตัวยาช้าลงมากเมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดแกน การเคลือบชั้นป้องกันและชั้นที่ทำให้เกิดแก๊ส ด้วยคุณสมบัติของชั้นกักเก็บแก๊สที่ทำหน้าที่เป็นเสมือนเขื่อนเลือกผ่านจึงทำให้สารละลายเข้าไปละลายตัวยาออกมาได้ช้า ยา theophylline จึงถูกปลดปล่อยออกมาอย่างช้า ซึ่งเมื่อเคลือบชั้นกักเก็บแก๊สให้หนาขึ้นก็จะส่งผลให้การปลดปล่อยตัวยาสำคัญช้าลง



รูปที่ 3-4 ผลของการเคลือบเม็ดยาในแต่ละชั้นต่อการปลดปล่อยตัวยา theophylline ใน 0.1 N HCl

7. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดลอยตัว

ผลของการเติมสารกันติดลงไปในน้ำยาเคลือบในชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส และการโปรยสารกันติด หลังจากการเคลือบชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส พบว่าคุณสมบัติความเหนียวติดกันของเม็ดยาลดลงเมื่อใช้สารกันติด (ตารางที่ 3-5) โดยวิธีโปรยสารกันติดหลังจากการเคลือบสามารถลดการติดกันได้อย่างชัดเจนแม้ว่าจะใส่สารกันติดในปริมาณน้อย ขณะที่การเติมสารกันติดลงในน้ำยาเคลือบชั้นกักเก็บแก๊สนั้นสามารถช่วยลดปัญหาการติดกันของเม็ดยาได้ จากการศึกษาพบว่าชนิดและปริมาณสารกันติดมีผลต่อคุณสมบัติความเหนียวติดกันของเม็ดยาด้วย จากข้อมูลพบว่า GMS และ Mg stearate มีแนวโน้มที่จะช่วยลดการติดกันของยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบด้วย Eudragit® RL 30D ได้มากกว่า Talc และ Aerosil® 200

ตารางที่ 3-5 คุณสมบัติความเหนียวติดกันของยาเม็ดลอยตัว เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาหนึ่งเดือน

% Anti-tacking agents	Tackiness level of effervescent floating tablets							
	เติมสารกันติดลงในน้ำยาเคลือบโดยตรง				โปรยสารกันติดหลังจากการเคลือบ			
	Talc	GMS	Mg stearate	Aerosil® 200	Talc	GMS	Mg stearate	Aerosil® 200
5%	7	5	5	7	1	1	1	1
10%	6	4	4	6	0	0	0	0
20%	5	3			0	0		
30%	4	2			0	0		
No additive	8							

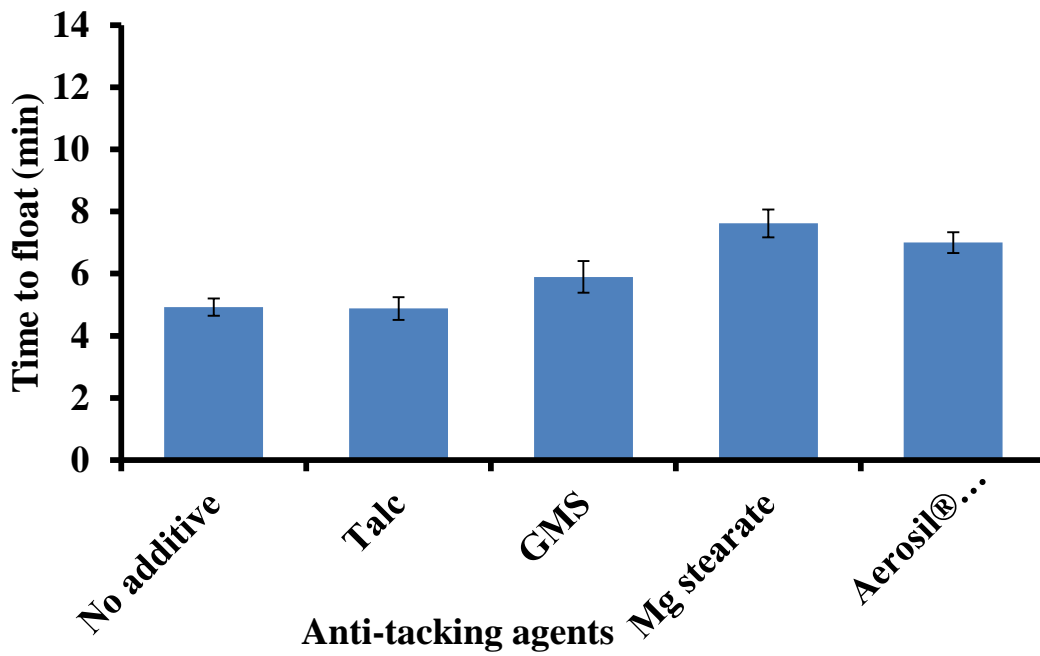
8 = เหนียวที่สุด, 0 = เม็ดยาไม่ติดกัน

ผลของการใช้สารกันติดต่อความสามารถในการลอยตัว (floating ability) และการปลดปล่อยตัวยานอกจากยาเม็ดลอยตัว (dissolution study)

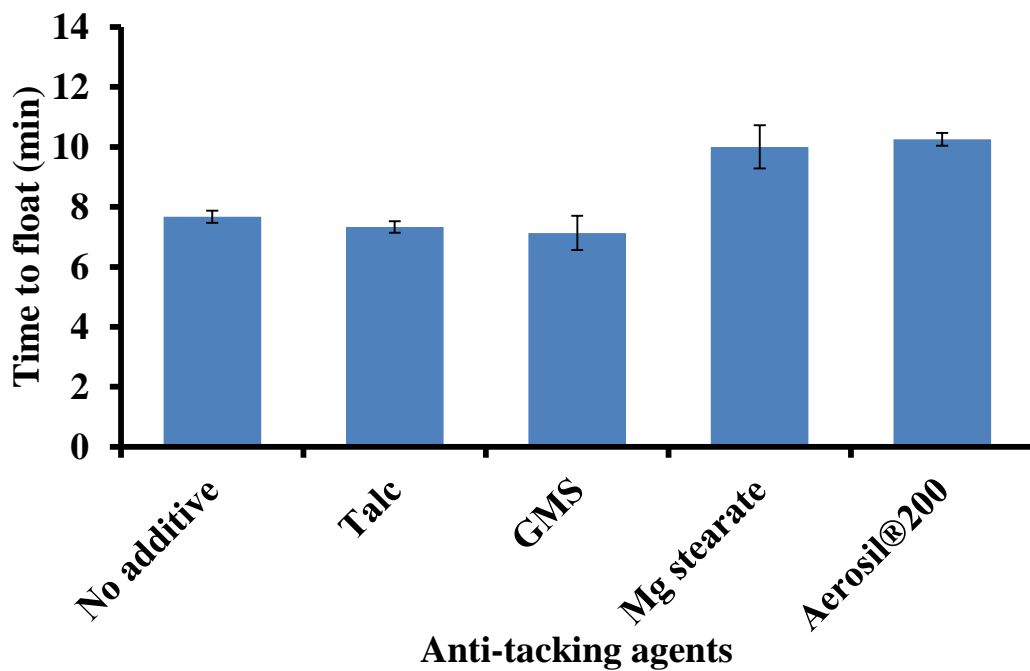
ผลของชนิดของสารกันติด

ผลของชนิดของสารกันติดต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวพบว่า ยาเม็ดลอยตัวทุกตำรับมีระยะเวลาในการลอยตัว (floating time) นานกว่า 8 ชั่วโมง ส่วนในการทดสอบระยะเวลาที่ใช้ตั้งแต่เม็ดยาสัมผัสตัวกลางจนเริ่มลอยตัว (time to float) พบว่า ยาเม็ดลอยตัวที่มีการเติมสารกันติดลงในน้ำยาเคลือบในชั้นเคลือบกักเก็บแก้สมีค่า time to float ช้ากว่ายาเม็ดลอยตัวที่ไม่มีการเติมสารกันติดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% อาจเนื่องจากคุณสมบัติที่ไม่ชอบน้ำของสารกันติดที่ทำให้การซึมผ่านของตัวกลางช้าลง จึงทำให้มีการเกิดปฏิกิริยากรดต่างช้าลงด้วย อย่างไรก็ตามที่การใช้ร้อยละ 5 ของสารกันติด ดังแสดงในรูปที่ 3-5 ถึง รูปที่ 3-6 พบว่า time to float ของยาเม็ดลอยตัวที่ใช้ talc และ GMS เป็นสารกันติด ไม่แตกต่างกับ time to float ของยาเม็ดลอยตัวที่ไม่เติมสารกันติดอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ยาเม็ดลอยตัวที่ใช้ magnesium stearate และ Aerosil® 200 มีค่า time to float เพิ่มขึ้นที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ขณะเดียวกันเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้สารกันติดในสัดส่วนที่สูงขึ้น เช่น ร้อยละ 10 ของสารกันติดกับตำรับที่ไม่ได้ใช้สารกันติดเลย พบว่าค่า time to float ของ talc และ GMS มีเพิ่มขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 3-7 ถึง รูปที่ 3-8

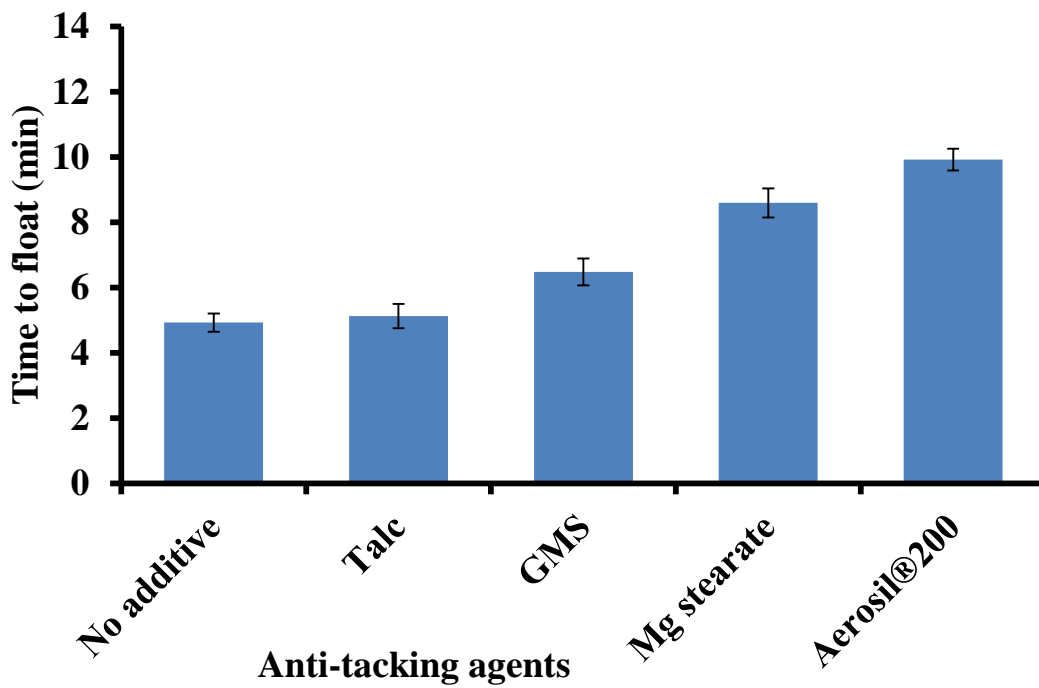
จากการศึกษาผลของชนิดของสารกันติดต่อการปลดปล่อยตัวยานพบว่า การเติมสารกันติดในปริมาณ 5% ไม่มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยามากนัก ขณะที่การเติมสารกันติดในปริมาณที่สูงขึ้น (10%) มีผลทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้ากว่ายาเม็ดลอยตัวที่ไม่เติมสารกันติด ดังแสดงในรูปที่ 3-9 ถึง รูปที่ 3-12



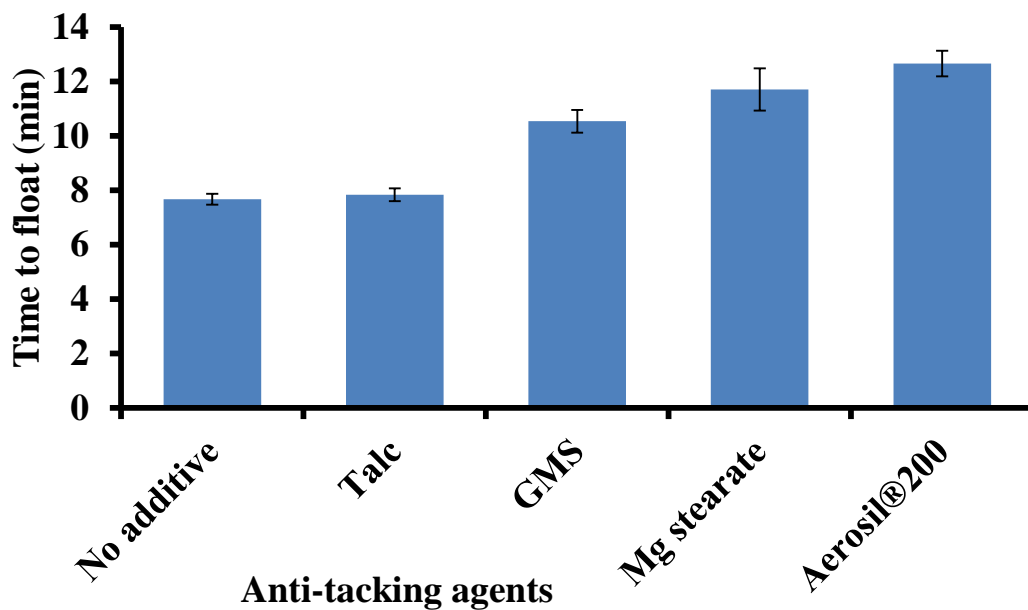
รูปที่ 3-5 ผลของชนิดของสารกันติด (5% w/w) ต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl



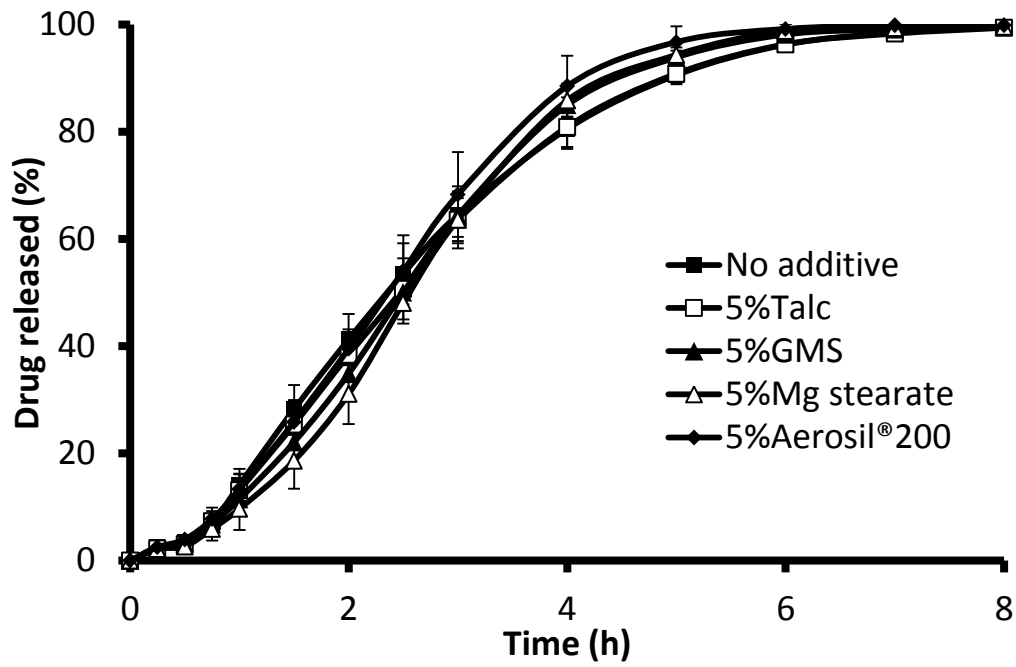
รูปที่ 3-6 ผลของชนิดของสารกันติด (5% w/w) ต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl



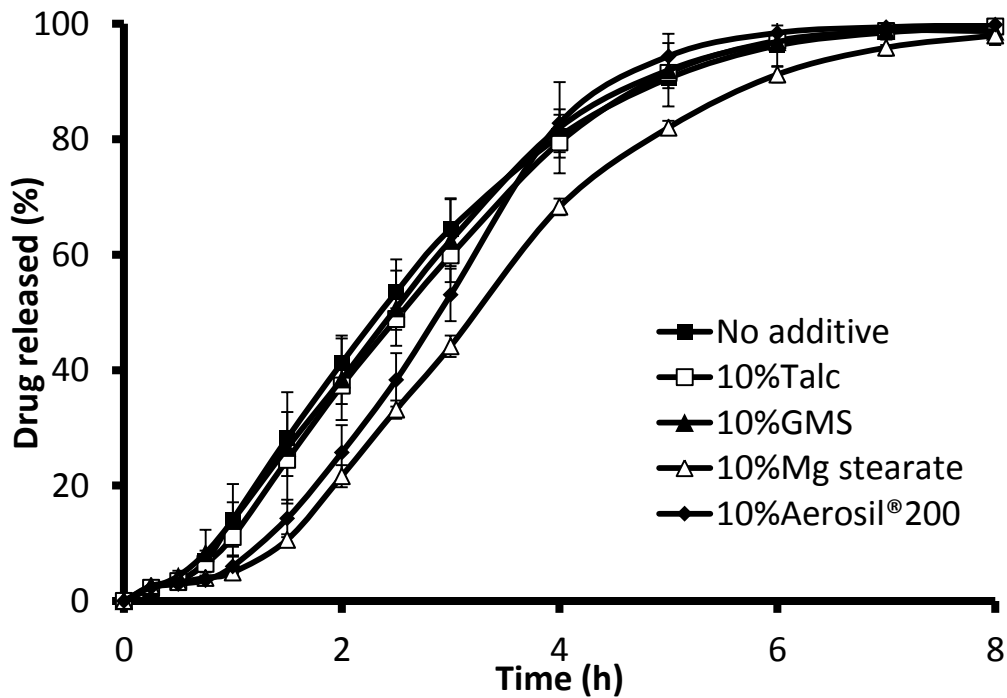
รูปที่ 3-7 ผลของชนิดของสารกันติด (10% w/w) ต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบ
ชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl



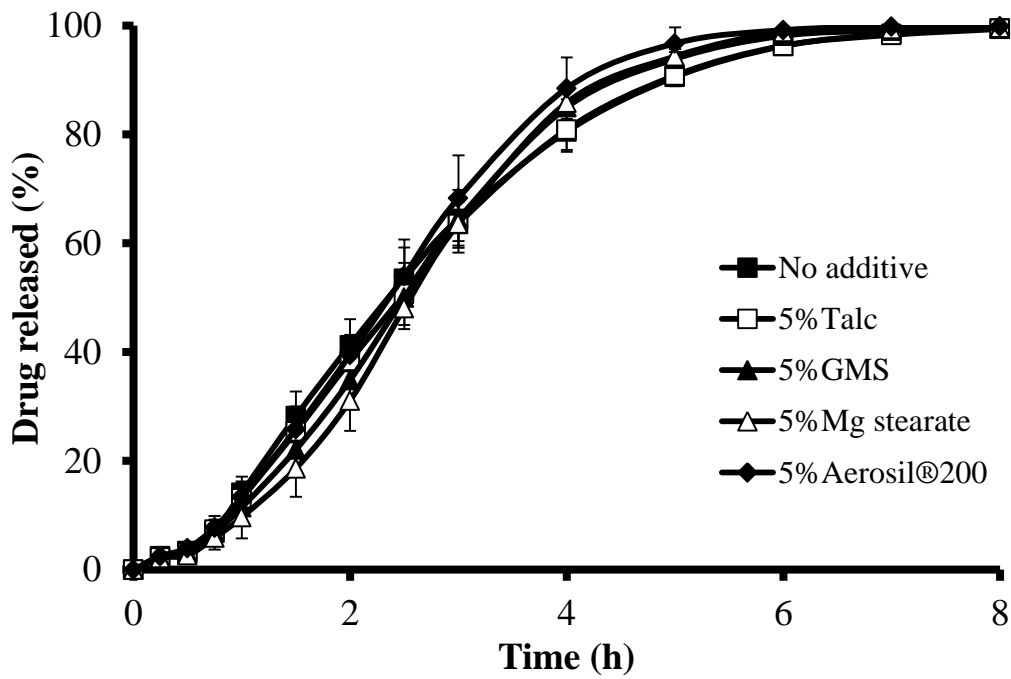
รูปที่ 3-8 ผลของชนิดของสารกันติด (10% w/w) ต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบ
ชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl



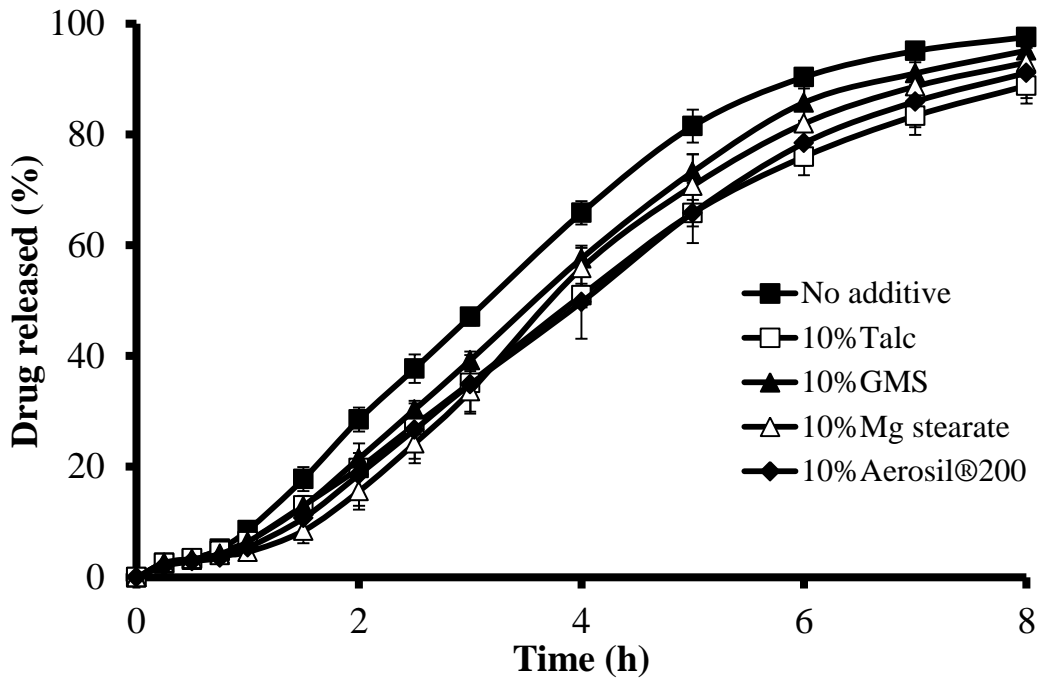
รูปที่ 3-9 ผลของชนิดของสารกันติด (5% w/w) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดคอลลอยด์ที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl



รูปที่ 3-10 ผลของชนิดของสารกันติด (10% w/w) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดคอลลอยด์ที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl



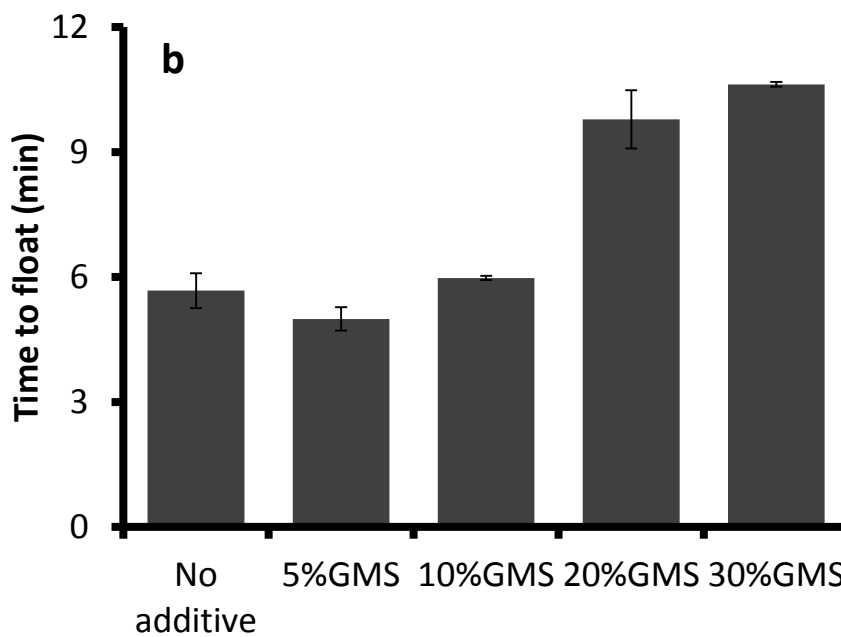
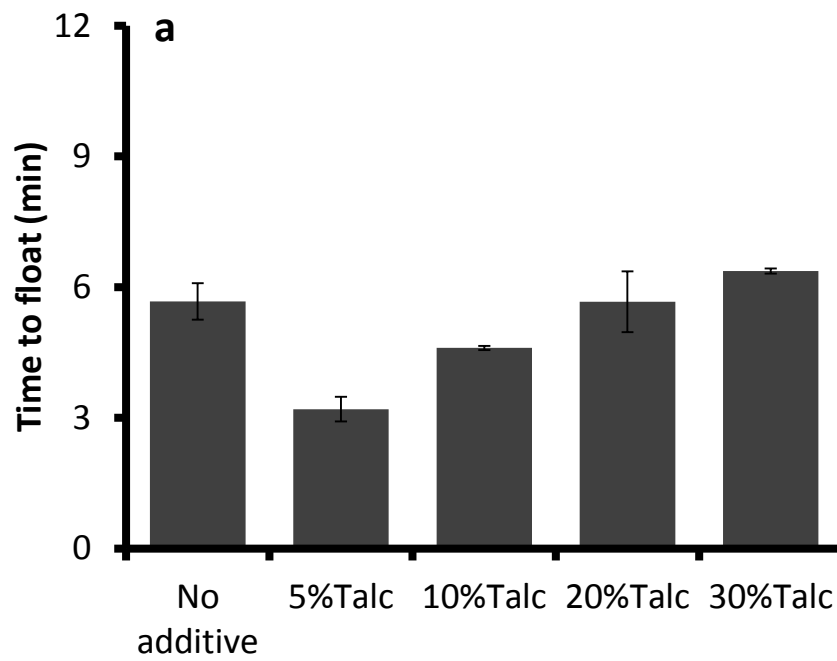
รูปที่ 3-11 ผลของชนิดของสารกันติด (5% w/w) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดเคลือบชั้น
กักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl



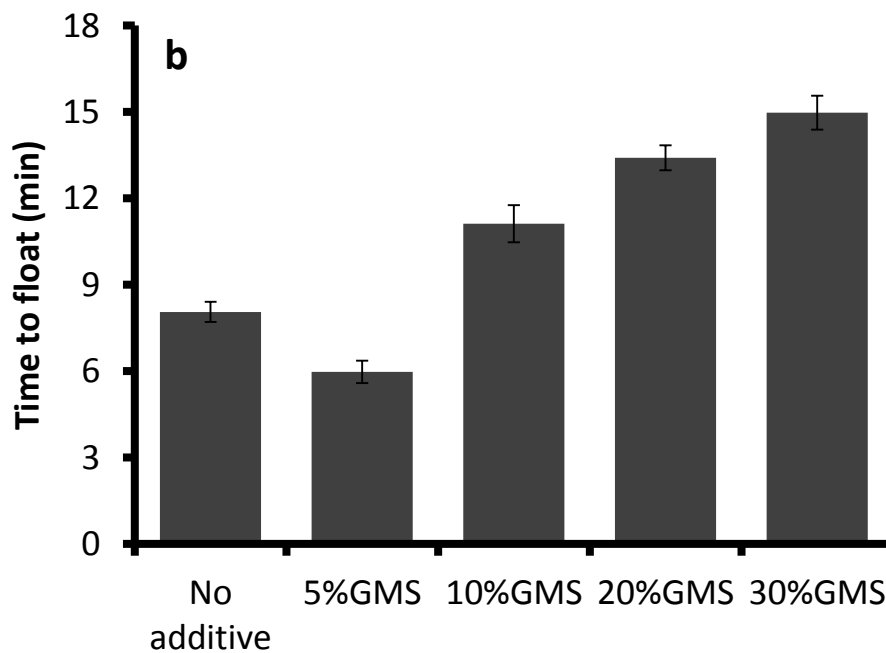
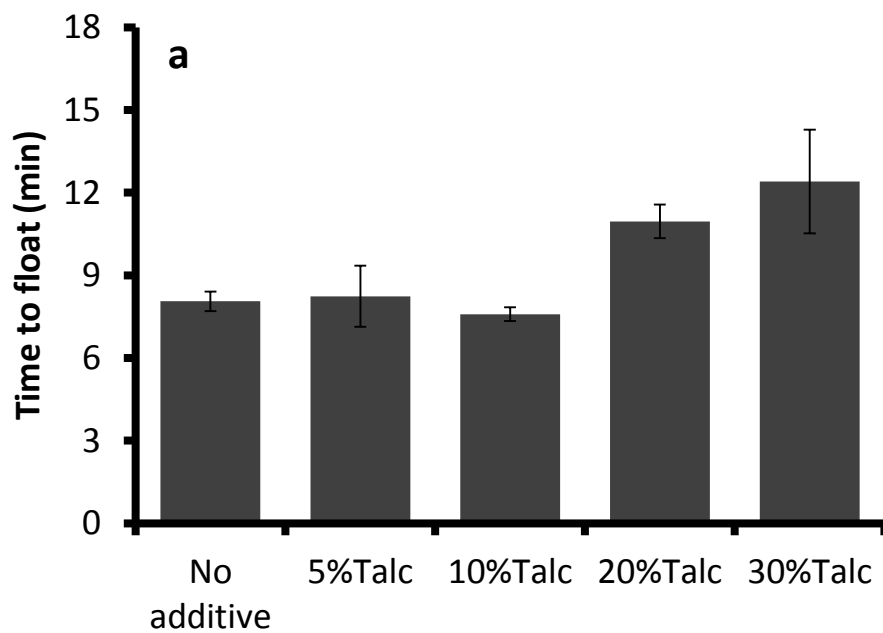
รูปที่ 3-12 ผลของชนิดของสารกันติด (10% w/w) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดเคลือบชั้น
กักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl

ผลของปริมาณของสารกันติด

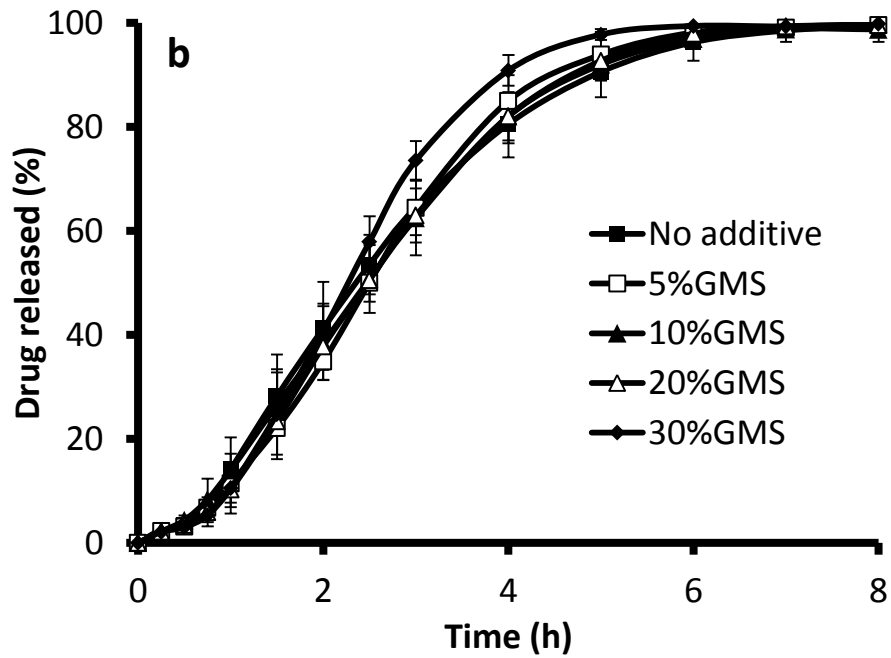
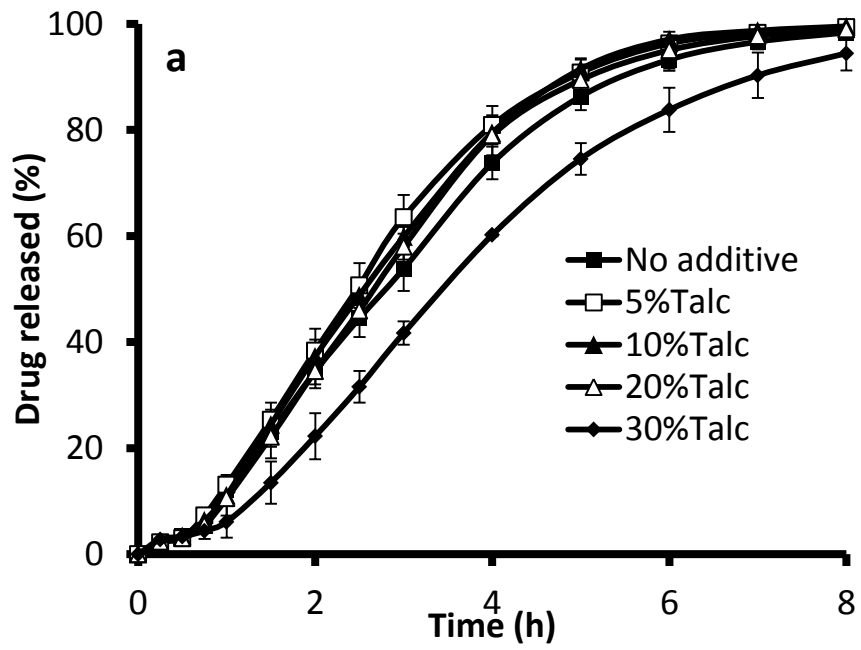
ผลของปริมาณของสารกันติดต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวพบว่า ยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส (Eudragit® RL 30D) ที่เติมสารกันติดลงไปมีค่า time to float มีค่าที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% เมื่อปริมาณสารกันติดในชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจสามารถอธิบายได้จากคุณสมบัติที่ไม่ชอบน้ำที่เพิ่มขึ้นของชั้นกักเก็บแก๊สเมื่อปริมาณของสารกันติดเพิ่มขึ้นทำให้อัตราการซึมผ่านของตัวกลางช้าลง จึงทำให้มีการเกิดปฏิกิริยากรดค้างช้าลงด้วย เช่นเดียวกับศึกษาผลของปริมาณของสารกันติดต่อการปลดปล่อยตัวยา ที่แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มปริมาณสารกันติดลงในน้ำยาเคลือบในชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สมีผลทำให้การปลดปล่อยตัวยานของยาเม็ดลอยตัวช้าลง ดังแสดงในรูปที่ 3-13 ถึง รูปที่ 3-17



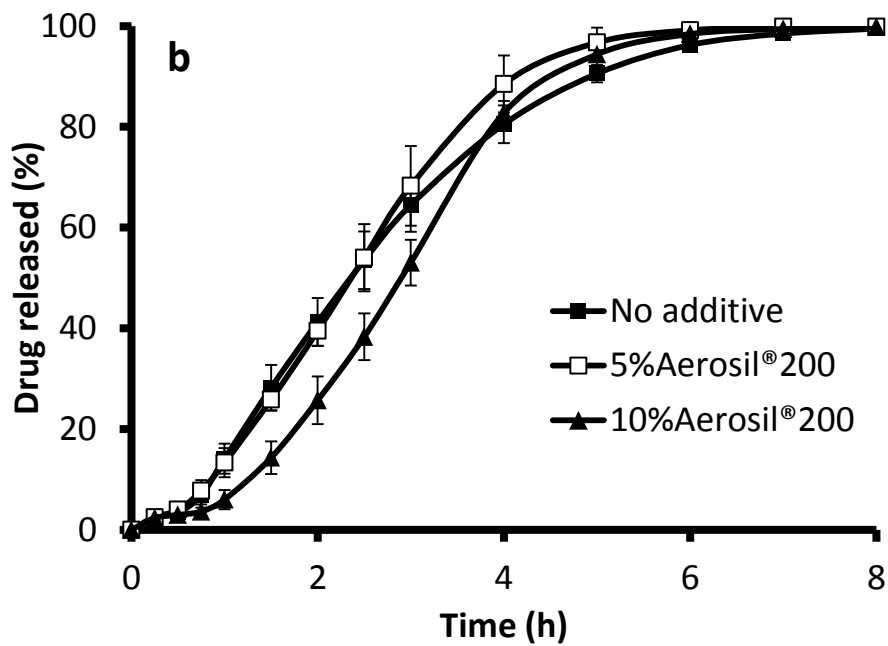
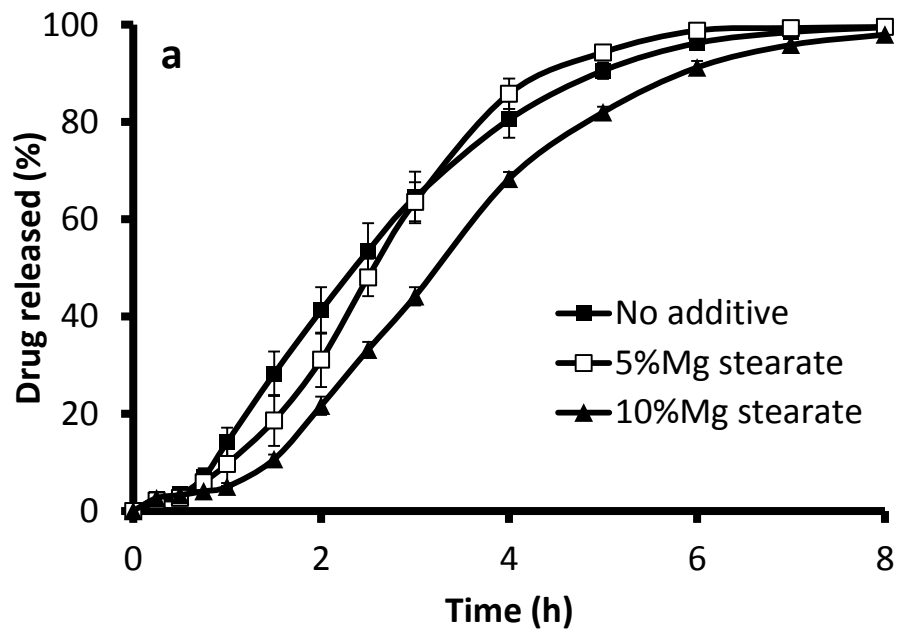
รูปที่ 3-13 ผลของปริมาณของสารกันติด (a: talc และ b: GMS) ต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ด
ลอยตัว ที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl



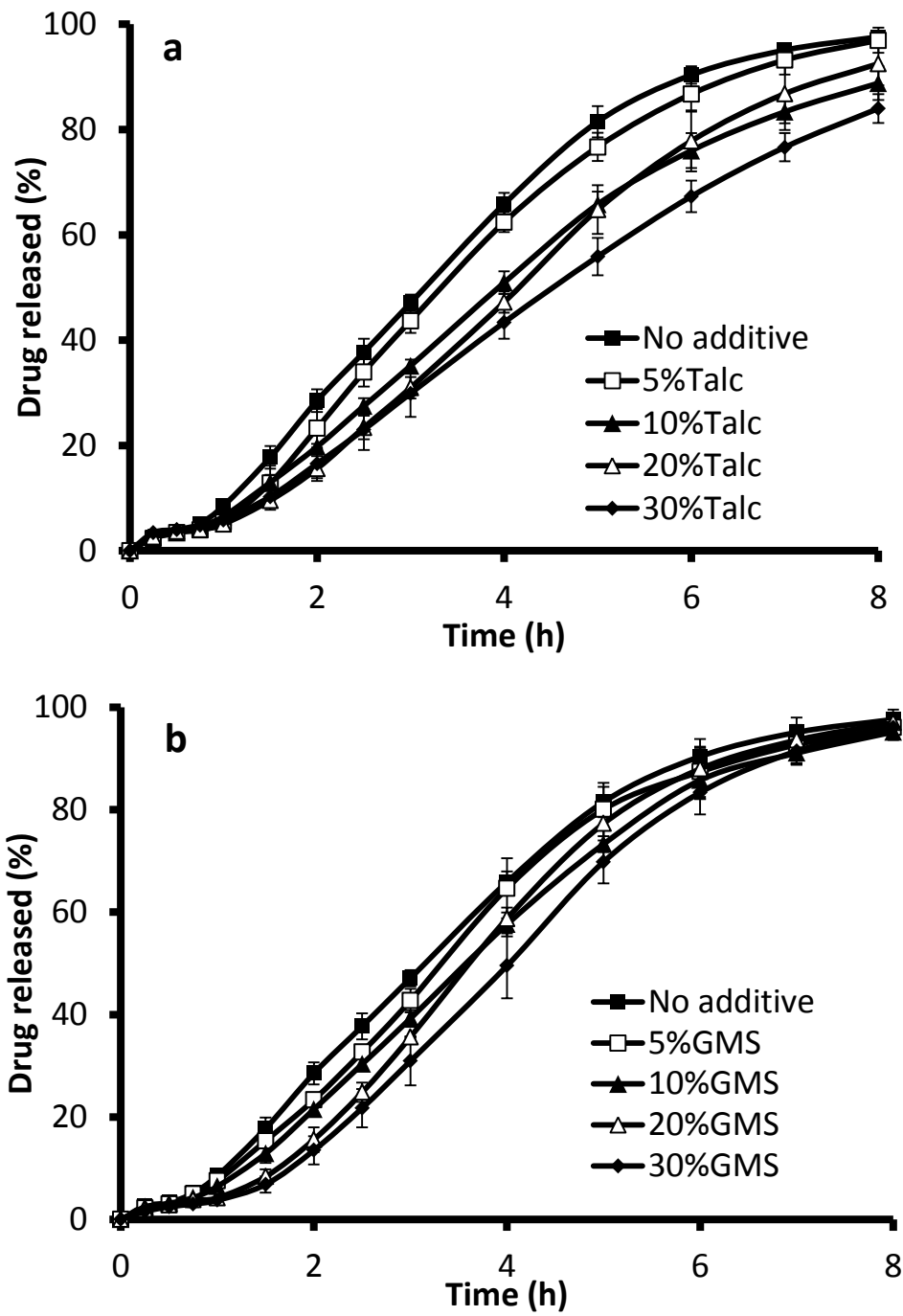
รูปที่ 3-14 ผลของปริมาณของสารกันติด (a: talc และ b: GMS) ต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ด
ลอยตัว ที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl



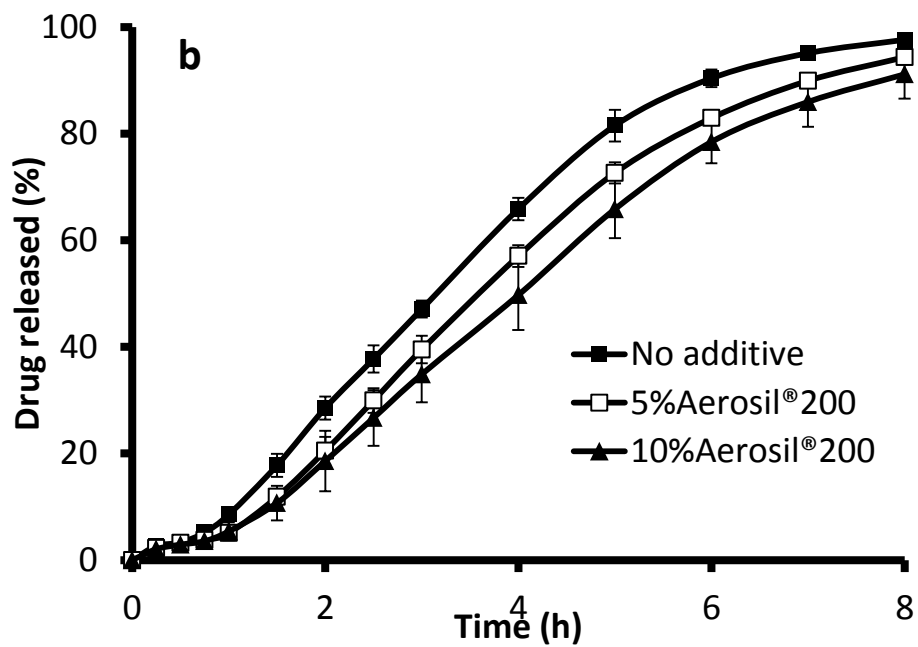
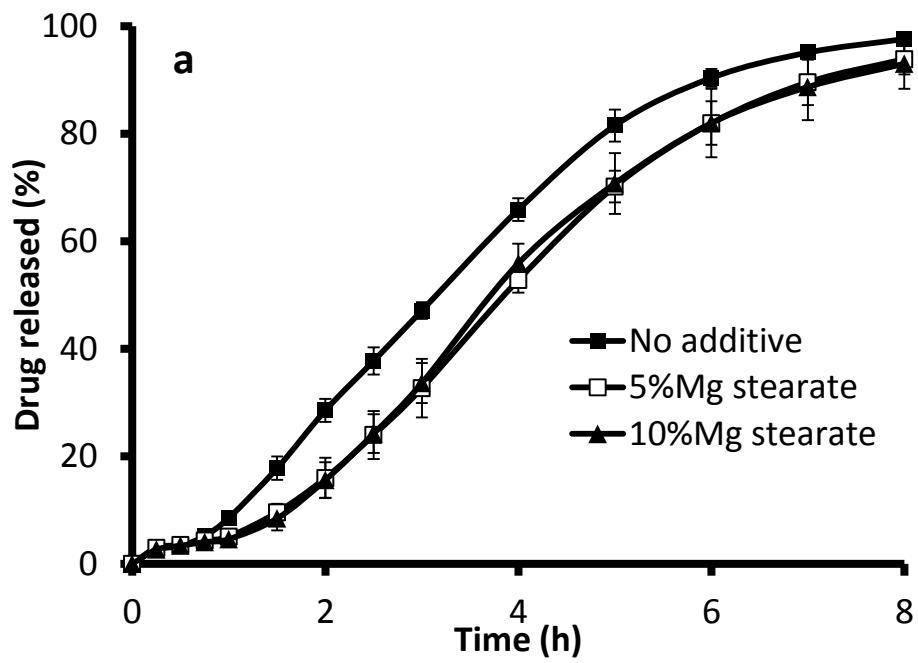
รูปที่ 3-15 ผลของปริมาณของสารกันติด (a: talc และ b: GMS) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากขี้ผึ้ง
 ลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl



รูปที่ 3-16 ผลของปริมาณของสารกันติด (a: magnesium stearate และ b: Aerosil® 200) ต่อการปลดปล่อยตัวยานอกจากขามะคอลลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl



รูปที่ 3-17 ผลของปริมาณของสารกันติด (a: talc และ b: GMS) ต่อการปลดปล่อยตัวยานอกจากยาเม็ด
 ลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl

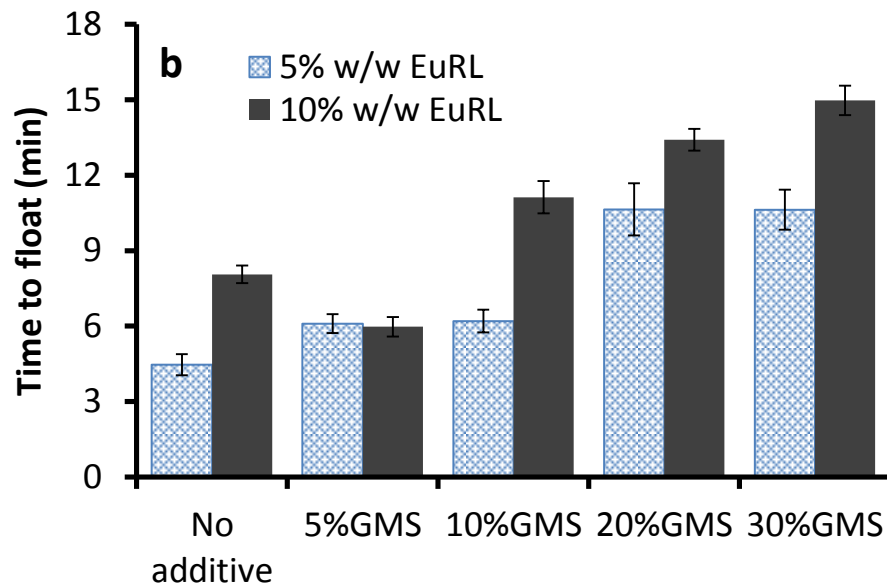
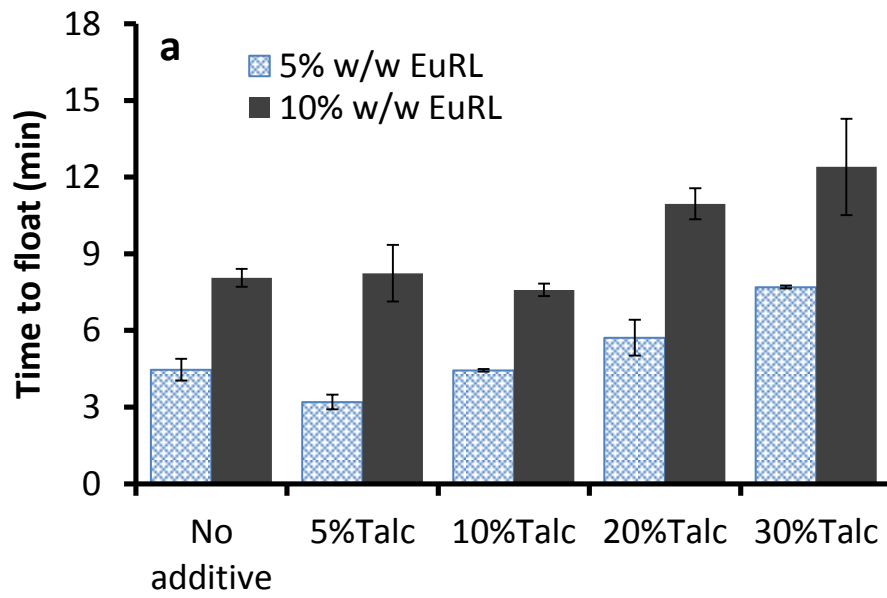


รูปที่ 3-18 ผลของปริมาณของสารกันติด (a: magnesium stearate และ b: Aerosil® 200) ต่อการปลดปล่อยตัว

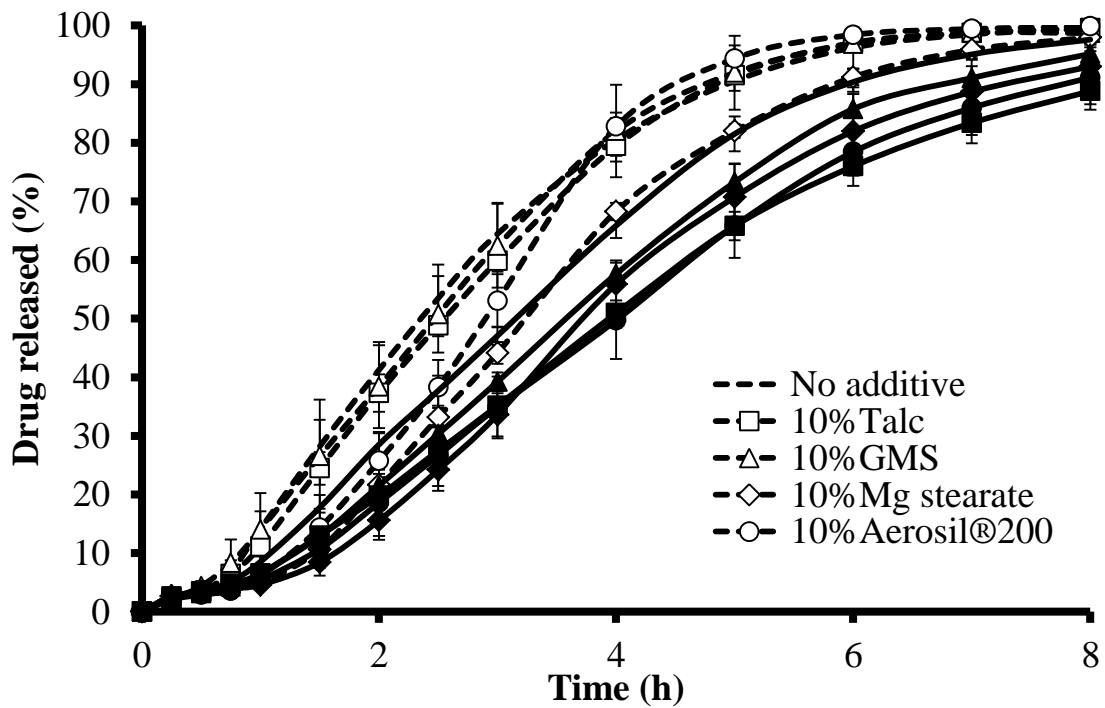
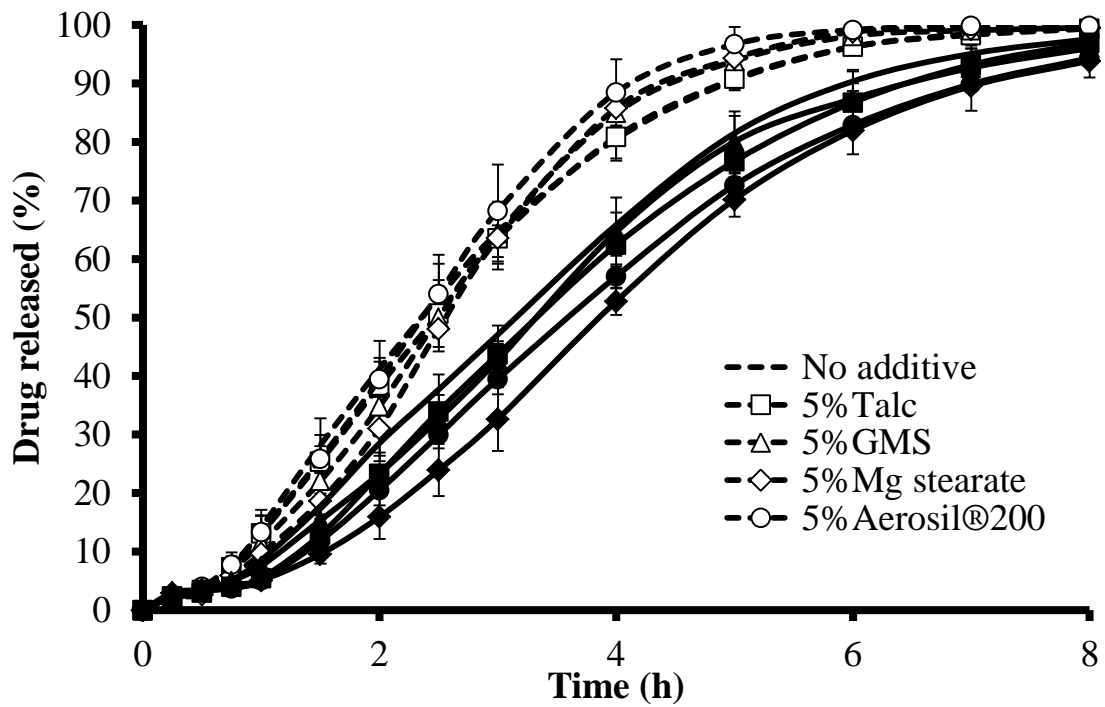
ยาออกจากข่าเม็ดลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl

ผลของความหนาแน่นเคลือบกักเก็บแก๊ส

ผลของการเปลี่ยนแปลงระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวที่ใช้สารกันติดพบว่า การเพิ่มระดับของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส จะเพิ่ม time to float และทำให้การปลดปล่อยตัวยาลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% เนื่องจากการเพิ่มระดับของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สที่ประกอบไปด้วยสารกันติดนั้นทำให้การซึมผ่านของตัวกลางเพื่อทำปฏิกิริยากับสารพองฟูได้ช้า ทำให้มีการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาลงที่ช้าลง ดังแสดงในรูปที่ 3-19 และ รูปที่ 3-20 และเมื่อพิจารณา floating time พบว่าทุกตำรับที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สยังคงความสามารถในการลอยตัวได้นานกว่า 8 ชั่วโมง



รูปที่ 3-19 ผลของความหนาชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สต่อความสามารถในการลอยตัวของขี้ผึ้งลอยตัวในสารละลาย 0.1 N HCl (a: talc และ b: GMS)



รูปที่ 3-20 ผลของความหนาชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส 5% w/w (เส้นประ) และ 10% w/w (เส้นทึบ) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากขามัดลอยตัวในสารละลาย 0.1 N HCl (a: 5% w/w และ b: 10% w/w ของสารกันติด)

บทที่ 4

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

ในการศึกษานี้เป็นการศึกษาแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของพอลิเมอร์ในชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลอยตัวโดยอาศัยสารกันติด พบว่าการเติมสารกันติดในชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลอยตัวทำให้ยาเม็ดลอยตัวมีการติดกันน้อยลง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ เช่น ชนิด ปริมาณสารกันติด จากการศึกษาพบว่าการใช้สารกันติดเพียงปริมาณเล็กน้อย (5%w/w) สามารถลดแรงในการดึงแผ่นฟิล์มแยกออกจากกันได้อย่างมาก เมื่อพิจารณาผลของชนิดสารกันติดพบว่า Talc และ GMS มีแนวโน้มลดแรงดึงแผ่นฟิล์มแยกออกจากกันได้มากกว่าสารกันติดชนิดอื่น นอกจากนี้พบว่าการเติมสารกันติดยังมีผลลด puncture strength, elongation และ energy at break ของแผ่นฟิล์มด้วย สำหรับผลของการเติมสารกันติดต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยานของยาเม็ดลอยตัวที่เตรียมขึ้นพบว่าการเติมและเพิ่มปริมาณสารกันติดมีแนวโน้มเพิ่ม time to float และทำให้การปลดปล่อยตัวยาลง อย่างไรก็ตามยาเม็ดลอยตัวที่ใช้ talc และ GMS เป็นสารกันติดที่ 5%w/w ไม่มีผลต่อ time to float อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลของระดับชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สต่อคุณสมบัติยาเม็ดลอยตัว พบว่าการเพิ่มระดับชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจะเพิ่ม time to float และทำให้การปลดปล่อยตัวยาลง สำหรับระยะเวลาในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวพบว่าทุกตำรับที่เติมสารกันติดสามารถลอยตัวได้นานกว่า 12 ชั่วโมง

ในการศึกษานี้ตำรับยาเม็ดลอยตัวที่ใช้สารกันติดสามารถลดปัญหาการติดกันของยาเม็ดลอยตัว ยิ่งไปกว่านั้นยังสามารถคงคุณสมบัติที่ดีของยาเม็ดลอยตัว กล่าวคือมีความสามารถในการลอยตัวดี (time to float น้อยกว่า 15 นาที, floating time มากกว่า 12 ชั่วโมง) และมีการปลดปล่อยตัวยาลงตามต้องการ

เอกสารอ้างอิง

1. Whitehead L, Fell JT, Collett JH, Sharma HL, Smith AM. Floating dosage forms: an in vivo study demonstrating prolonged gastric retention. *J Control Release* 1998;55:3-12.
2. Yang L, Eshraghi J, Fassihi R. A new intragastric delivery system for the treatment of *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: in vitro evaluation. *J Control Release* 1999;57:215-222.
3. Bardonnnet PL, Faivre V, Pugh WJ, Piffaretti JC, Falson F. Gastroretentive dosage forms: overview and special case of *Helicobacter pylori*. *J Control Release* 2006;111:1-18.
4. Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J Control Release* 2000;63:235-259.
5. Rahman Z, Ali M, Khar RK. Design and evaluation of bilayer floating tablets of captopril. *Acta Pharm* 2006;50:49-57.
6. Deshpande AA, Rhodes CT, Shah NH, Malick AW. Controlled-release drug delivery system for prolong gastric residence: an overview. *Drug Dev Ind Pharm* 1996;22(6);531-539.
7. Xiaoqiang X, Minjie S, Feng Z, Yiqiao H. Floating matrix dosage form for phenoprolamine hydrochloride based on gas forming agent: in vitro and in vivo evaluation in healthy volunteers. *Int J Pharm* 2006;310;139-145.
8. Sungthongjeen S, Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69:255-263.
9. Rouge N, Buri P, Doelker. Drug absorption site in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. *Int J Pharm* 1996;136;117-139.
10. Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S, Puttipipatkachorn S. Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. *Int J Pharm* 2006;324:136-143.

11. Ichigawa M, Watanabe S, Miyake Y. A new multiple-unit oral floating dosage system. I: preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics. *J Pharm Sci* 1991;80(11):1062-1066.
12. Bodmeier R, Paeratakul O. Process and formulation variables affecting the drug release from chlorpheniramine maleate-loaded beads coated with commercial and self-prepared aqueous ethylcellulose pseudolatexes. *Int J Pharm* 1991; 70:59–68.
13. Wesseling M, Kuppler F, Bodmeier R. Tackiness of acrylic and cellulosic polymer film used in the coating of solid dosage forms. *Eur J Pharm Biopharm* 1999;47:73-78.
14. Nimkulrat S, Suchiva K, Phinyocheep P, Puttipipatkachorn S. Influence of selected surfactants on the tackiness of acrylic polymer films. *Int J Pharm* 2004;287:27-37.
15. Fernández Cervera M, Heinämäki J, Räsänen E, Antikainen O, Nieto O.M, Iraizoz Colarte A, Yliruusi J. Determination of tackiness of chitosan film-coated pellets exploiting minimum fluidization velocity. *Int J Pharm* 2004;281:119–127.

ภาคผนวก

Outputs

งานประชุมระดับนานาชาติ

Kriangkrai W, Puttipipatkachorn S, Sriamornsak P, Pongjanyakul T, **Sungthongjeen S**. Magnesium Stearate as Anti-tacking Agent in Acrylic Polymer Films Intended for Gas-entrapped Floating Delivery System. บทความคัดย่อและนำเสนอโปสเตอร์ในงานประชุมวิชาการ Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications (CMICBA 2011), Aug 9-10, 2011, The Empress Hotel, Chiang Mai, Thailand.

Sungthongjeen S, Kriangkrai W, Sriamornsak P, Pongjanyakul T, Puttipipatkachorn S. Effect of Anti-tacking agent (Talc) on Effervescent Floating Tablets. บทความคัดย่อและนำเสนอโปสเตอร์ในงานประชุม 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012), March 19-22, 2012, Istanbul, Turkey.