

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการการพัฒนาตำรับและการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยา เม็ดลอยตัวที่เคลือบด้วยพอลิเมอร์อะคริลิก

คณะผู้วิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร.ศรีสกุล สังข์ทองจีน

สังกัดภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

รองศาสตราจารย์ ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร

สังกัดภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยงบประมาณแผ่นดิน มหาวิทยาลัยนเรศวร

กิตติกรรมประกาศ

การจัดทำงานวิจัยเรื่อง การพัฒนาตำรับและการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบด้วยพอลิเมอร์อะคริลิก (Formulation development and sticking problem solving of floating tablets coated with acrylic polymers) ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากเงินงบประมาณแผ่นดิน มหาวิทยาลัยนเรศวร ประจำปี 2554 คณะผู้ดำเนินการวิจัยจึงใคร่ขอขอบคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบคุณท่านคณบดี ผู้บริหาร และเจ้าหน้าที่ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่อำนวยความสะดวกด้านอุปกรณ์ สถานที่และสาธารณูปโภคจนกระทั่งโครงการสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบคุณ นายวรวุฒิ เกรียงไกร นิสิตปริญญาเอก คณะเภสัชศาสตร์ ที่ได้ให้ความช่วยเหลือให้ งานวิจัยนี้สำเร็จด้วยดี

ศรีสกุล สังข์ทองจีน
หัวหน้าโครงการวิจัย

2555

บทคัดย่อ

ชื่อโครงการ การพัฒนาตำรับและการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดคอลลอยด์ที่เคลือบด้วยพอลิเมอร์อะคริลิก

ชื่อผู้วิจัย รศ.ดร.ศรีสกุล สังข์ทองจิน¹
รศ.ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร²

หน่วยงานที่สังกัด ¹ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
²ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

หมายเลขโทรศัพท์ ¹055-961885, ²02-6448702

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยสาขาวิทยาศาสตร์เคมีและเภสัช

งบประมาณแผ่นดินประจำปี 2554 จำนวนเงิน สามแสนสามหมื่นสองพันบาทถ้วน

ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี ตั้งแต่ 1 ธันวาคม 2553 ถึง 30 พฤศจิกายน 2554

ยาเม็ดคอลลอยด์ฟองฟูที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนเคลือบด้วยชั้นเคลือบฟองฟูและเมมเบรนกักเก็บแก๊สถูกพัฒนาขึ้นเพื่อเพิ่มระยะเวลาคงค้างในกระเพาะอาหารและเพิ่มชีวประสิทธิผลของตัวยา ปัญหาที่พบบ่อยสำหรับยาเม็ดคอลลอยด์ชนิดนี้คือการติดกันของเม็ดยาซึ่งทำให้สูญเสียคุณสมบัติการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาแบบออกฤทธิ์เนิ่น การศึกษานี้ใช้สารกันติด (talc, glyceryl monostearate (GMS), magnesium stearate and Aerosil[®] 200) เพื่อแก้ปัญหาการติดกันของยาเม็ดคอลลอยด์ มีการศึกษาผลของชนิดและปริมาณ สารกันติดต่อคุณสมบัติแผ่นฟิล์มของชั้นเคลือบกักเก็บ (Eudragit[®] RL30D) เช่นเดียวกับผลต่อคุณสมบัติการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดคอลลอยด์ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้สารกันติดเพียงปริมาณเล็กน้อย (5%w/w) สามารถลดแรงในการดึงแผ่นแยกออกจากกันได้อย่างมาก Talc และ GMS สามารถลดแรงดึงแผ่นฟิล์มแยกออกจากกันได้มากกว่าสารกันติดตัวอื่น การเติมและการเพิ่มปริมาณสารกันติดลด puncture strength elongation และ energy at break ของแผ่นฟิล์ม Eudragit[®] RL 30D สำหรับยาเม็ดคอลลอยด์พบว่า การเติมและเพิ่มปริมาณสารกันติดมีแนวโน้มเพิ่ม time to float และทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้าลง อย่างไรก็ตามยาเม็ดคอลลอยด์ที่ใช้ talc และ GMS เป็นสารกันติดที่ 5%w/w ไม่มีผลต่อ time to float อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากผลของสารกันติด ยังมีการศึกษาผลของระดับชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สต่อคุณสมบัติยาเม็ดคอลลอยด์ การเพิ่มระดับชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจะเพิ่ม time to float และทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้าลง ในการศึกษาครั้งนี้เราได้ยาเม็ดคอลลอยด์ที่มีคุณสมบัติการลอยตัวที่ดี (time to float น้อยกว่า 15 นาที floating time มากกว่า 12 ชั่วโมง) และปลดปล่อยตัวยาช้าๆ ในทุกตำรับทั้งที่ไม่มีและมีสารกันติด

Abstract

Title Formulation development and sticking problem solving of floating tablets coated with acrylic polymers

By Assoc.Prof.Dr.Srisagul Sungthongjeen¹

Assoc.Prof.Dr.Satit Puttipipatkachorn²

Affiliation ¹Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Naresuan University, Tel: 055-961885

²Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Tel:
02-6448702

Financial support by National Research Council of Thailand 2011

From December 1, 2010 – November 30, 2011

The effervescent-based floating tablet consisted of core tablets coated with effervescent layer and gas-entrapped membrane has been developed to prolong gastric retention time and obtain sufficient drug bioavailability. Problem that usually occurs is tackiness of floating tablets. This can cause failure in floatation and sustained release action of the floating tablet. In this study, the anti-tacking agents (talc, glyceryl monostearate (GMS), magnesium stearate and Aerosil[®] 200) were used to solve tackiness problem of the floating tablet. The effects of type and amount of anti-tacking agents on free film properties of gas-entrapped membrane (Eudragit[®] RL) as well as floating properties and drug release of the floating tablet were investigated. The results showed that only small amount of anti-tacking agent (5%w/w) decreased dramatically peeling force of the films. Talc and GMS seemed to decrease the peeling force more than the others anti-tacking agents. Puncture strength, elongation and energy at break of Eudragit[®] RL 30D films decreased with incorporating and increasing amount of anti-tacking agents. For the floating tablets, addition and increase amount of anti-tacking agent seemed to increased time to float and decreased drug release. However, the floating tablets using talc and GMS as anti-tacking agent at 5%w/w did not affect time to float significantly. Besides effect of anti-tacking agent, the effect of gas-entrapped-membrane coating level on floating tablet properties was also investigated. Increasing level of gas-entrapped membrane increased time to float and retarded drug release. In this study, good floating abilities (time to float less than 15 minutes, floating time longer than 12 hours) and sustained drug release of the floating tablets were obtained in all formulations with and without anti-tacking agents.

หน้าสรุปรายงานวิจัย (Executive Summary)

สัญญาเลขที่ R2554B059

โครงการ: การพัฒนาตำรับและการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดเคลือบด้วยพอลิเมอร์
อะคริลิก

หัวหน้าโครงการ : รองศาสตราจารย์ ดร.ศรีสกุล สังข์ทองจีน
หน่วยงาน : ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
ระยะเวลาดำเนินงาน : 1 ปี (1 ธันวาคม 2553 ถึง 30 พฤศจิกายน 2554)
งบประมาณ : 332,000.00 บาท

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

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

การศึกษานี้ต้องการพัฒนายาเม็ดลอยตัวโดยอาศัยการเกิดแก๊สซึ่งเป็นระบบนำส่งยาลอยตัวรูปแบบหนึ่ง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารให้นานขึ้น ทำให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของตัวยาสำคัญโดยไปเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล การเตรียมระบบนำส่งยาทำได้โดยการตอกยาเม็ดแกนที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ แล้วเคลือบด้วยชั้นต่างและชั้นฟิล์มที่สามารถกักเก็บแก๊สได้ตามลำดับ การลอยตัวของระบบนำส่งยาอาศัยหลักการการเกิดแก๊สเนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างกรดในกระเพาะอาหารกับด่างในระบบนำส่งยา แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นและถูกกักเก็บไว้ในระบบ

นำส่งยาทำให้ความหนาแน่นของระบบน้อยกว่าความหนาแน่นของกรดในการเพาะอาหาร (gastric fluid) มีผลทำให้ระบบนำส่งยาสามารถลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้เป็นเวลานาน

กระบวนการผลิตยาเม็ดลอยตัวรูปแบบนี้ต้องอาศัยการเคลือบ ปัญหาหนึ่งที่เกิดขึ้นหลังจากกระบวนการผลิตคือการเหนียวติดกันของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลอยตัวเมื่อเก็บไว้ระยะหนึ่ง การรบกวนของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจากการพยายามแยกเม็ดยาที่ติดออกจากกัน ทำให้ระบบนำส่งยาจะไม่สามารถลอยตัวได้เนื่องจากชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สที่เกิดการรบกวนไม่สามารถกักเก็บแก๊สที่เกิดจากปฏิกิริยาเนื่องจากกรดในกระเพาะอาหารหรือตัวกลางที่เป็นกรดกับต่างในชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สได้ด้วยเหตุนี้การแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึง

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

การศึกษานี้ต้องการพัฒนายาเม็ดลอยตัวที่อาศัยการเกิดแก๊สและแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลอยตัวซึ่งเตรียมจากฟิล์มพอลิเมอร์อะคริลิก โดยจะทำการศึกษาผลของการใช้สารกันติดชนิดต่างๆ ในปริมาณที่ต่างกันต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดลอยตัว รวมทั้งศึกษาผลของการเติมสารกันติดต่อการลดการเหนียวติดกันของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดยังมีน้อยมาก โดยเฉพาะกรณีของยาเม็ดลอยตัวยังไม่มีการศึกษากันมาก่อน ดังนั้นหากงานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จก็จะเป็นประโยชน์ในการแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้กระบวนการเคลือบยาเม็ดลอยตัว รวมทั้งสามารถประยุกต์ใช้แก้ปัญหาการเหนียวติดกันของฟิล์มพอลิเมอร์ในการเคลือบยาเม็ดระบบอื่นๆ สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตต่อไปในอนาคต

2. วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาตำรับและแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบโดยฟิล์มพอลิเมอร์อะคริลิก
2. เพื่อศึกษาผลของการใช้สารกันติดต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดลอยตัว เช่น ชนิด และปริมาณสารกันติด

3. ผลการวิจัย

ผู้วิจัยได้ดำเนินการครบถ้วนตามระเบียบวิธีวิจัยตามที่เสนอไว้ในข้อเสนอโครงการ เพื่อให้บรรลุตามวัตถุประสงค์ของโครงการ คือ เพื่อพัฒนาตำรับและแก้ปัญหาการเหนียวติดกันของยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบโดยฟิล์มพอลิเมอร์อะคริลิกและศึกษาผลของการใช้สารกันติดต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัว ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้สารกันติดเพียงปริมาณเล็กน้อย (5%w/w) สามารถลดแรงในการดึงแผ่นฟิล์มแยกออกจากกันได้อย่างมาก Talc และ GMS สามารถลดแรงดึงแผ่นฟิล์มแยกออกจากกันได้มากกว่าสารกันติดตัวอื่น การเติมและการเพิ่มปริมาณสารกันติดลด puncture strength elongation และ energy at break ของแผ่นฟิล์มที่ใช้สำหรับหุ้มชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส (Eudragit® RL 30D) สำหรับผลของสารกันติดต่อคุณสมบัติของยาเม็ดลอยตัวพบว่า การเติมและเพิ่มปริมาณสารกันติดมีแนวโน้มเพิ่ม time to float และทำให้การปลดปล่อยตัวช้าลง อย่างไรก็ตามยาเม็ดลอยตัวที่ใช้ talc และ GMS เป็นสารกันติดที่ 5%w/w ไม่มีผลต่อ time to float อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากผลของสารกันติด ยังมีการศึกษาผลของระดับชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สต่อคุณสมบัติยาเม็ดลอยตัว การเพิ่มระดับชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจะเพิ่ม time to float และทำให้การปลดปล่อยตัวช้าลงในการศึกษานี้เราได้ยาเม็ดลอยตัวที่มีคุณสมบัติการลอยตัวที่ดี (time to float น้อยกว่า 15 นาที floating time มากกว่า 12 ชั่วโมง) และปลดปล่อยตัวช้าๆ ในทุกตำรับทั้งที่ไม่มีและมีสารกันติด

จากผลการวิจัยนี้ทำให้สรุปได้ว่าการใช้สารกันติดสามารถแก้ปัญหาการติดกันของยาเม็ดลอยตัวได้โดยยาเม็ดลอยตัวยังคงมีคุณสมบัติการลอยตัวที่ดีและปลดปล่อยตัวช้าๆ ตามต้องการ

4. Output จากงานวิจัย

ผลงานวิจัยที่ได้จากการดำเนินโครงการวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยได้เผยแพร่ผลงานวิจัยสู่วงการวิชาการและสาธารณชนในระดับนานาชาติ ได้แก่

- งานประชุม Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications (CMICBA 2011), Aug 9-10, 2011, The Empress Hotel, Chiang Mai, Thailand. ในหัวข้อเรื่อง “Magnesium Stearate as Anti-tacking Agent in Acrylic Polymer Films Intended for Gas-entrapped Floating Delivery System”
- งานประชุม 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012), March 19-22, 2012, Istanbul, Turkey. ในหัวข้อเรื่อง “Effect of Anti-tacking agent (Talc) on Effervescent Floating Tablets”

ผลงานวิจัยที่ได้ยังมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอนด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม เภสัชอุตสาหกรรม การผลิตยาและการออกแบบระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยรูปแบบใหม่ ทั้งในระดับปริญญาตรีและบัณฑิตศึกษา นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะสามารถพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ได้จริงเนื่องจากยาเม็ดลอยตัวที่พัฒนาขึ้นนี้ใช้เทคนิคการเตรียมที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อน และการแก้ปัญหาการเหนียวติดของฟิล์มยังสามารถประยุกต์ใช้กับยาเม็ดเคลือบทั่วไปได้ ดังนั้นน่าจะเป็นประโยชน์ต่ออุตสาหกรรมยาของประเทศไทยได้ในอนาคต

สารบัญ

	หน้า
หน้าปก (Cover)	i
กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)	ii
บทคัดย่อภาษาไทย (Abstract)	iii
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	iv
หน้าสรุปรายงานวิจัย (Executive Summary)	v
สารบัญเรื่อง (Table of Contents)	ix
สารบัญตาราง (List of Tables)	x
สารบัญภาพ (List of Illustrations)	xi
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย (List of Abbreviations)	xiii
เนื้อหางานวิจัย	
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 วิธีดำเนินการวิจัย	7
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	21
บทที่ 4 สรุปผลและข้อเสนอแนะ	44
เอกสารอ้างอิง	45
ภาคผนวก	47

สารบัญตาราง (List of Tables)

ตารางที่		หน้า
3-1	คุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มในสภาวะแห้งของฟิล์มชนิดต่างๆ ซึ่งใช้ diethyl phthalate (DEP) เป็น plasticizer (20%w/w) (S.D. in parentheses; n = 5) (film thickness 180-220 μm)	22
3-2	คุณสมบัติการเหนียวติดกันของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ของฟิล์มที่ประกอไปด้วยสารกันตติชนิดต่างๆ ซึ่งใช้ปริมาณของสารกันตติที่แตกต่างกัน (S.D. in parentheses; n = 4) (film thickness 180-220 μm)	23
3-3	ค่าการดูดกลืนแสงของตัวยา theophylline ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) ที่ความเข้มข้นต่างๆ	25
3-4	คุณสมบัติของยาเม็ดแกนและยาเม็ดเคลือบในชั้นต่างๆ	27
3-5	คุณสมบัติความเหนียวติดกันของยาเม็ดลอสตั้ว เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาหนึ่งเดือน	28

สารบัญภาพ (List of Illustrations)

รูปที่		หน้า
2-1	เครื่องตอกยาเม็ด Single punch machine	10
2-2	เครื่องวัดความแข็งเม็ดยา	11
2-3	เครื่องวัดความหนาเม็ดยา	11
2-4	เครื่องประเมินความกร่อนเม็ดยา	11
2-5	เครื่องทดสอบการแตกกระจายตัว	11
2-6	เครื่องทดสอบการปลดปล่อยตัวยา	11
2-7	เครื่องเคลือบยาเม็ด (Perforated pan coater)	15
2-8	แสดง diagram ของ puncture test device ซึ่งประกอบด้วย puncture probe และ film holder	18
2-9	แสดง puncture test device ซึ่งประกอบด้วย puncture probe และ film holder	19
2-10	แสดง Peeling test ซึ่งประกอบด้วย แผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่ประกบกัน และ tensile grips	20
3-1	ส่วนประกอบของระบบนำส่งยาละลายตัว	24
3-2	กลไกการละลายตัวของระบบนำส่งยา	25
3-3	กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา theophylline ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) ที่ค่าดูดกลืนแสงที่ 270.00 nm	26
3-4	ผลของการเคลือบเม็ดยาในแต่ละชั้นต่อการปลดปล่อยตัวยา theophylline ใน 0.1 N HCl	28
3-5	ผลของชนิดของสารกันติด (5% w/w) ต่อความสามารถในการละลายของยาเม็ดละลายตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	30
3-6	ผลของชนิดของสารกันติด (5% w/w) ต่อความสามารถในการละลายของยาเม็ดละลายตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	30
3-7	ผลของชนิดของสารกันติด (10% w/w) ต่อความสามารถในการละลายของยาเม็ดละลายตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	31
3-8	ผลของชนิดของสารกันติด (10% w/w) ต่อความสามารถในการละลายของยาเม็ดละลายตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	31
3-9	ผลของชนิดของสารกันติด (5% w/w) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดละลายตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	32
3-10	ผลของชนิดของสารกันติด (10% w/w) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดละลายตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	32

สารบัญภาพ (List of Illustrations) (ต่อ)

รูปที่		หน้า
3-11	ผลของชนิดของสารกันติด (5% w/w) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	33
3-12	ผลของชนิดของสารกันติด (10% w/w) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	33
3-13	ผลของปริมาณของสารกันติด (a: talc และ b: GMS) ต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัว ที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	35
3-14	ผลของปริมาณของสารกันติด (a: talc และ b: GMS) ต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัว ที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	36
3-15	ผลของปริมาณของสารกันติด (a: talc และ b: GMS) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	37
3-16	ผลของปริมาณของสารกันติด (a: magnesium stearate และ b: Aerosil [®] 200) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 5% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	38
3-17	ผลของปริมาณของสารกันติด (a: talc และ b: GMS) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	39
3-18	ผลของปริมาณของสารกันติด (a: magnesium stearate และ b: Aerosil [®] 200) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบชั้นกักเก็บแก๊ส 10% w/w ในสารละลาย 0.1 N HCl	40
3-19	ผลของความหนาชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวในสารละลาย 0.1 N HCl (a: talc และ b: GMS)	42
3-20	ผลของความหนาชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส 5% w/w (เส้นประ) และ 10% w/w (เส้นทึบ) ต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดลอยตัวในสารละลาย 0.1 N HCl (a: 5% w/w และ b: 10% w/w ของสารกันติด)	43

อธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย (List of Abbreviations)

GRT	=	gastric retention time
FDSD	=	floating drug delivery systems
ml	=	milliliter
min	=	minute
mcg	=	microgram
mg	=	milligram
g	=	gram
GMS		glyceryl monostearate
kg	=	kilogram
μm	=	micrometer
nm	=	nanometer
w/w	=	weight by weight
h	=	hour
rpm	=	revolution per minute
r^2	=	coefficient of determination
S.D.	=	standard deviation
s	=	second
UV	=	ultraviolet
USP	=	The United States Pharmacopeia