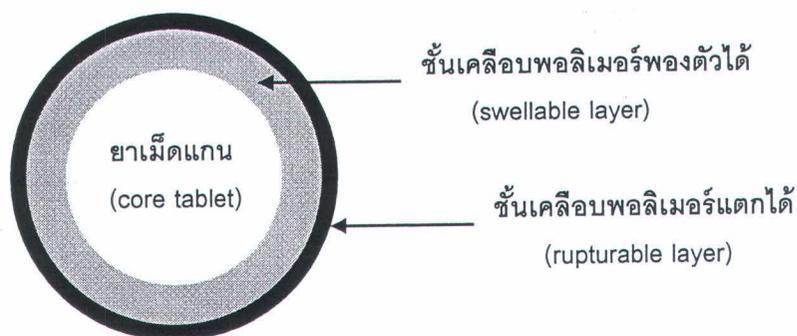


### บทที่ 3

#### ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

##### การออกแบบยาเม็ดพัลสะไทล์

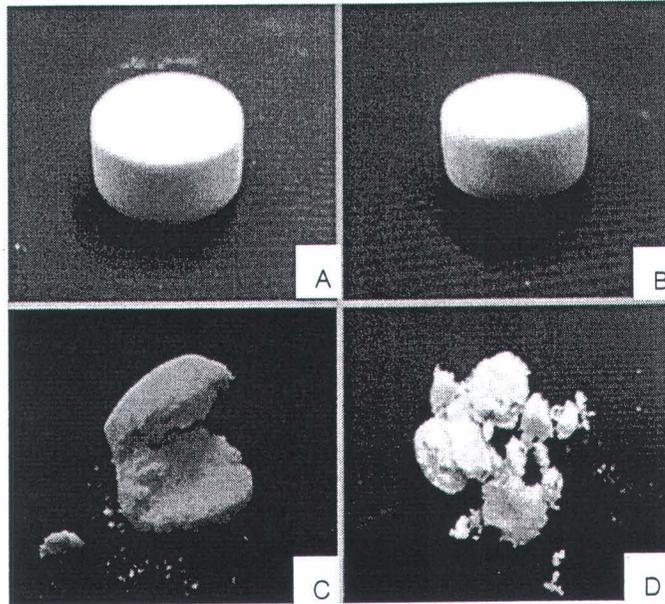
ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกน ซึ่งมี propranolol HCl เป็นตัวยาสำคัญอยู่ภายใน และเคลือบด้วยชั้นเคลือบ 2 ชั้น คือ ชั้นเคลือบพองตัวได้ (swellable layer) และชั้นเคลือบแตกได้ (rupturable layer) ตามลำดับ ดังรูปที่ 4-1



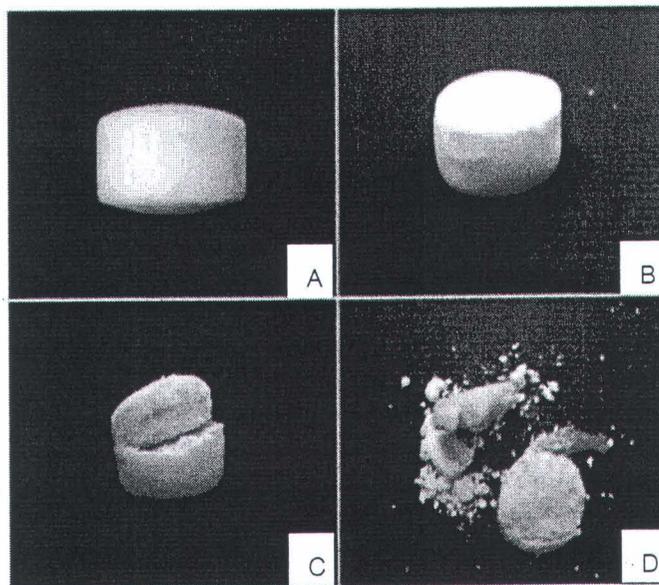
รูปที่ 3-1 ส่วนประกอบของยาเม็ดพัลสะไทล์

##### กลไกการปลดปล่อยยาของยาเม็ดพัลสะไทล์

เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับของเหลวในระบบทางเดินอาหารหรือตัวกลาง (0.1 N HCl หรือ pH 6.8 phosphate buffer USP) ตัวกลางจะซึมผ่านชั้นเคลือบแตกได้เข้าสู่ยาเม็ดแกน และเมื่อตัวกลางสัมผัสกับชั้นเคลือบพองตัวได้จะทำให้เกิดการพองตัวของสารพองตัว (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>) ทำให้เกิดแรงดันภายในระบบ เมื่อแรงดันภายในระบบมากพอก็จะดันให้ชั้นเคลือบแตกได้แตกออก และมีการปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็ว หลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) ดังรูปที่ 3-2 และ 3-3



รูปที่ 3-2 การแตกตัวของยาเม็ดพัลลัสไทลีน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; 3.5% w/w EC 6 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS); (A) t = 0 นาที, (B) t = 20 นาที, (C) t = 26 นาที, (D) t = 30 นาที)



รูปที่ 3-3 การแตกตัวของยาเม็ดพัลลัสไทลีน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; 13.5% w/w Aquacoat<sup>®</sup> ECD 6 mg/cm<sup>2</sup>, 20% w/w DBS); (A) t = 0 นาที, (B) t = 60 นาที, (C) t = 65 นาที, (D) t = 72 นาที)

## 1. คุณสมบัติของยาเม็ดแกนและยาเม็ดแกนเคลือบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้

### 1.1 ความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ด (weight variation)

ผลการหาความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ดแกนที่เตรียมได้ พบว่ายาเม็ดแกนมีน้ำหนักเฉลี่ย 431.4 mg และเมื่อเคลือบชั้นเคลือบพองตัวได้ มีน้ำหนักเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเป็น 462.1 mg ดังแสดงในตารางที่ 3-1

ตารางที่ 3-1 ความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ด

ตำรับ	Weight (mg) (SD)
เม็ดแกน	431.4 (3.17)
เม็ดแกนเคลือบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้ (ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> )	462.1 (3.14)

### 1.2 ความแข็งของยาเม็ด (Hardness)

ผลของความแข็งของยาเม็ดแกนที่เตรียมได้ พบว่ายาเม็ดแกนมีความแข็งเฉลี่ย 7.77 kg และยาเม็ดแกนที่เคลือบชั้นเคลือบพองตัวได้ ADS มีความแข็งเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเป็น 9.46 kg ดังแสดงในตารางที่ 3-2

ตารางที่ 3-2 ความแข็งของยาเม็ด

ตำรับ	Hardness (Kg) (SD)
เม็ดแกน	7.8 (0.9)
เม็ดแกนเคลือบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้ (ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> )	9.5 (0.4)

### 1.3 ความหนาของยาเม็ด (Thickness)

ผลของความหนาของยาเม็ดแกนที่เตรียมได้ พบว่ายาเม็ดแกนมีความหนาเฉลี่ย 5.13 mm และยาเม็ดแกนที่เคลือบชั้นเคลือบพองตัวได้ ADS มีความหนาเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเป็น 5.42 mm ดังแสดงในตารางที่ 3-3

ตารางที่ 3-3 ความหนาของยาเม็ด

ตำรับ	Thickness (mm) (SD)
เม็ดแกน	5.13 (0.13)
เม็ดแกนเคลือบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้ (ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> )	5.42 (0.02)



#### 1.4 ความกร่อนของยาเม็ด (Friability)

จากตารางที่ 3-4 พบว่ายาเม็ดแกนที่เคลือบชั้นฟองตัวได้ ADS มีความกร่อน (% friability เท่ากับ 0.11) น้อยกว่าความกร่อนของยาเม็ดแกน (% friability เท่ากับ 0.12)

ตารางที่ 3-4 ความกร่อนของยาเม็ด

ตำรับ	% Friability
เม็ดแกน	0.12
เม็ดแกนเคลือบด้วยชั้นเคลือบฟองตัวได้ (ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> )	0.11

#### 1.5 การแตกกระจายตัวของยาเม็ด (Disintegration)

จากตารางที่ 3-5 พบว่ายาเม็ดแกนที่เคลือบชั้นฟองตัวได้ ADS ใช้เวลาในการแตกกระจายตัว (Disintegration Time เท่ากับ 3.52 นาที) ในขณะที่ยาเม็ดแกนจะใช้เวลาในการแตกกระจายตัวนานกว่า เนื่องจาก ADS เป็นสารช่วยแตกตัวทำให้เม็ดยาที่มีการแตกกระจายตัวดีขึ้น ดังนั้นจึงทำให้ใช้เวลาในการแตกกระจายตัวสั้นกว่า

ตารางที่ 3-5 การแตกกระจายตัวของยาเม็ด

ตำรับ	Disintegration Time (min) (SD)
เม็ดแกน	7.89 (1.58)
เม็ดแกนเคลือบด้วยชั้นเคลือบฟองตัวได้ (ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> )	3.52 (0.14)

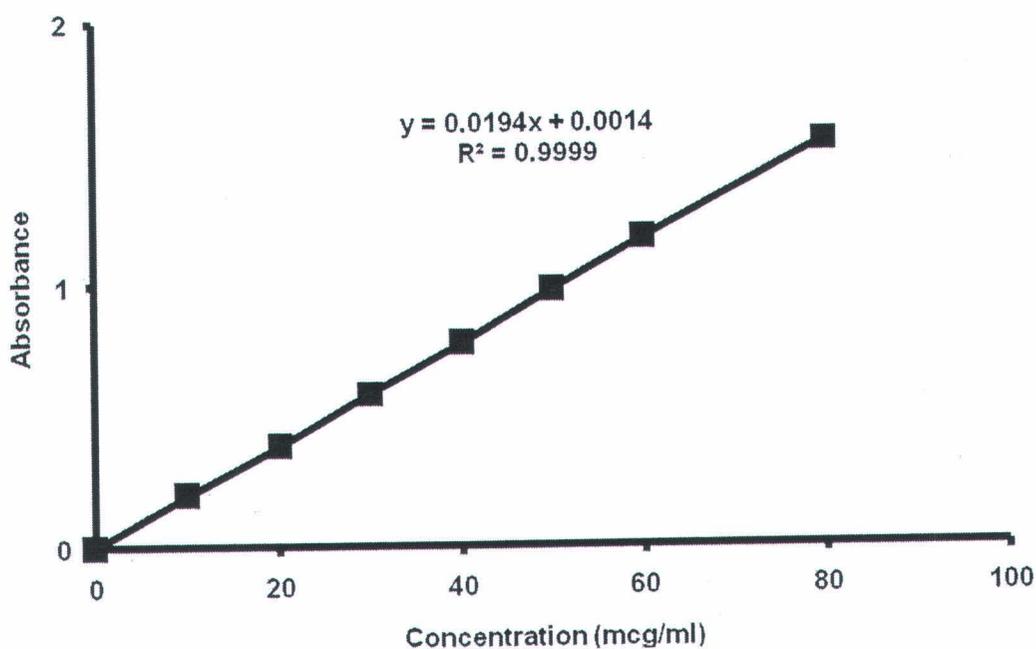
#### 1.6 การปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ด

##### 1.6.1 การเตรียม standard curve ของตัวยา propranolol HCl

จากการ scan UV absorption spectrum ของตัวยา propranolol HCl ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) และ pH 6.8 phosphate buffer พบว่ามีค่าดูดกลืนแสงสูงสุด ( $\lambda$  max) เท่ากัน ที่ 289.00 nm เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา propranolol HCl กับค่าการดูดกลืนแสงที่ 289.00 nm ในช่วงความเข้มข้นของตัวยาดังแต่ 0-80 mcg/ml ได้ผลการทดลองดังแสดงในตารางที่ 3-6 และเมื่อนำกราฟมาสร้างความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา propranolol HCl กับค่าการดูดกลืนแสงที่ 289.00 nm ในตัวกลางทั้งสอง พบว่า ได้กราฟเป็นเส้นตรงตาม Beer's law ดังแสดงในรูปที่ 3-4 และรูปที่ 3-5

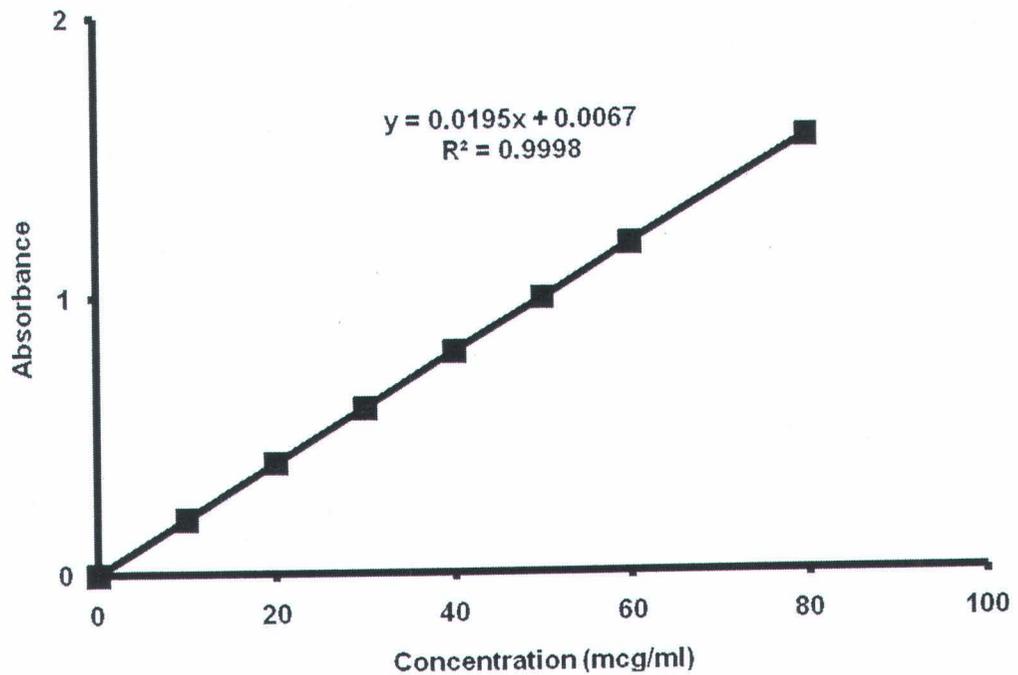
ตารางที่ 3-6 ค่าการดูดกลืนแสงของตัวยา propranolol HCl ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) และ pH 6.8 phosphate buffer USP ที่ความเข้มข้นต่างๆ

ความเข้มข้น (mcg/ml)	ค่าการดูดกลืนแสงของสาร	
	0.1 N HCl (pH 1.2)	pH 6.8 phosphate buffer USP
0	0.0002	0.0005
10	0.1965	0.1985
20	0.3821	0.3982
30	0.5860	0.5947
40	0.7786	0.7989
50	0.9797	0.9893
60	1.1718	1.1809
80	1.5459	1.5598



รูปที่ 3-4 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา propranolol HCl ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) กับค่าการดูดกลืนแสงที่ 289.00 nm

Slope = 0.0194  
 Y-intercept = 0.0014  
 $R^2$  = 0.9999

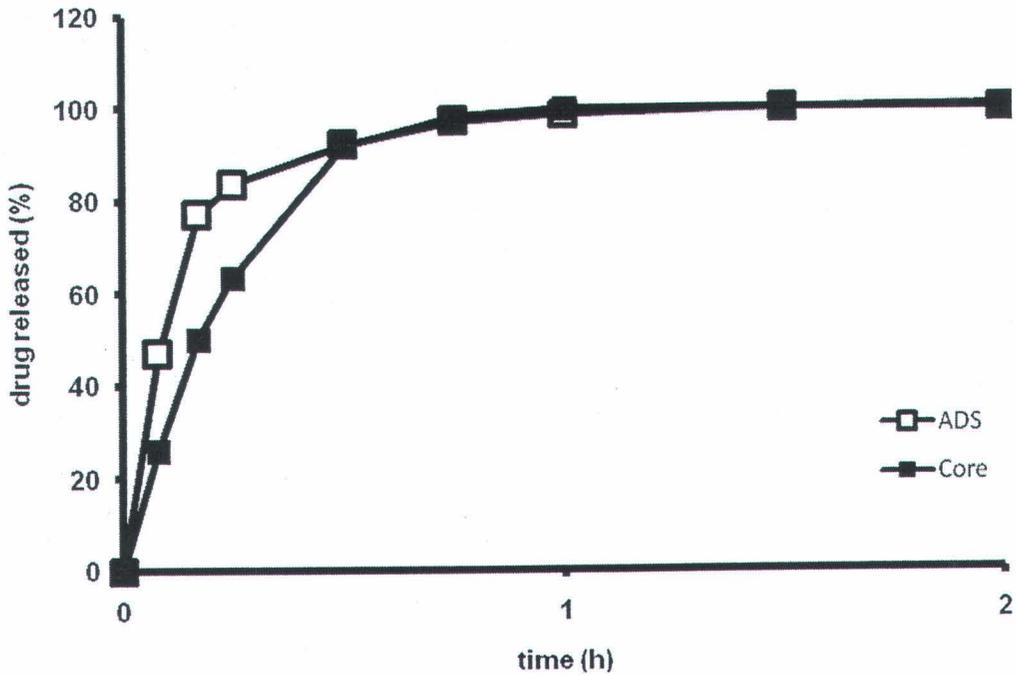


รูปที่ 3-5 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา propranolol HCl ใน pH 6.8 phosphate buffer กับค่าการดูดกลืนแสงที่ 289.00 nm

Slope	=	0.0195
Y-intercept	=	0.0067
R <sup>2</sup>	=	0.9998

### 1.6.2. การปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ด

จากการศึกษาทดสอบการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดแกนใน 0.1 N HCl ด้วยเครื่อง dissolution (paddle apparatus) พบว่าทั้งยาเม็ดแกนและยาเม็ดแกนที่เคลือบด้วย ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup> มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็ว และแตกตัวสมบูรณ์ภายใน 5-7 วินาที โดยยาเม็ดแกนที่เคลือบด้วย ADS มีการปลดปล่อยตัวยาเร็วกว่าเนื่องจาก ADS ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น superdisintegrant ช่วยให้เม็ดยาแตกตัวเร็วขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 3-6



รูปที่ 3-6 การปลดปล่อยตัวยาจากเม็ดแกนและเม็ดแกนที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้ใน 0.1 N HCl (Propranolol HCl 40 mg, ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>)

## 2. ปัจจัยที่มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดพัลสะไทล์

### 2.1 ผลของชนิดของชั้นเคลือบแตกได้

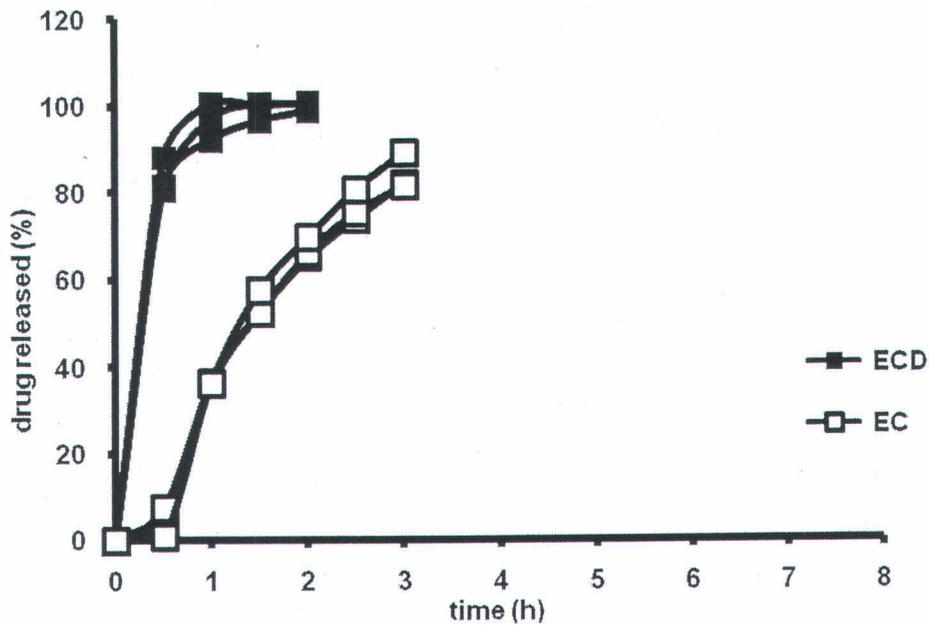
จากการศึกษาผลของชนิดของชั้นเคลือบแตกได้ 2 ชนิด คือ EC และ ECD ที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา พบว่า ในตัวกลาง 0.1 N HCl ยาเม็ดพัลสะไทล์ที่ประกอบด้วยชั้นเคลือบแตกได้เป็น EC จะมี lag time ที่ยาวนานกว่ายาเม็ดพัลสะไทล์ที่มีชั้นเคลือบแตกได้ ECD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ผลดังกล่าวเกิดในลักษณะเดียวกันที่ทุกความหนาของชั้นเคลือบแตกได้และทั้งในตัวกลาง 0.1 N HCl และ pH 6.8 phosphate buffer USP ดังแสดงในตารางที่ 3-7 และตารางที่ 3-8 ทั้งนี้เนื่องมาจาก EC เป็นชั้นเคลือบแตกได้ที่มีคุณสมบัติเชิงกลที่แข็งแกร่งกว่าชั้นเคลือบแตกได้ ECD (23) จึงส่งผลให้ตำรับของยาเม็ดพัลสะไทล์ที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบ EC มี lag time ยาวนานกว่า ECD ที่ความหนาชั้นเคลือบเท่ากัน นอกจากนี้อาจเนื่องจาก ECD ที่มี plasticizer (DBS) เพียง 5% w/w นั้นเป็นปริมาณที่น้อยเกินไป ทำให้อาจเกิดฟิล์มไม่สมบูรณ์ นอกจากนี้ยังพบว่ายาเม็ดพัลสะไทล์ที่มี EC และ ECD เป็นชั้นเคลือบแตกได้ สามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) ดังรูปที่ 3-7 ถึงรูปที่ 3-14

ตารางที่ 3-7 แสดงผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลสะไทลีน 0.1 N HCl

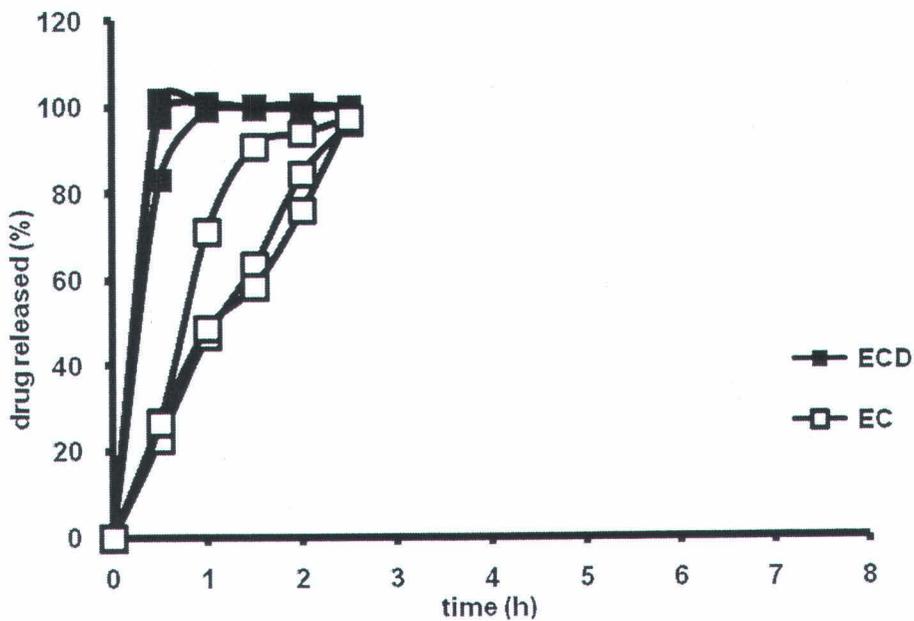
ตำรับ	Lag time $\pm$ SD (min)	
	ECD	EC
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + ชั้นเคลือบแตกได้ 6 mg/cm <sup>2</sup> (5 %w/w DBS)	3.33 $\pm$ 0.58	27.67 $\pm$ 0.58
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + ชั้นเคลือบแตกได้ 8 mg/cm <sup>2</sup> (5 %w/w DBS)	1.33 $\pm$ 0.58	48.00 $\pm$ 4.36
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + ชั้นเคลือบแตกได้ 10 mg/cm <sup>2</sup> (5 %w/w DBS)	1.33 $\pm$ 0.58	81.33 $\pm$ 1.53
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + ชั้นเคลือบแตกได้ 12 mg/cm <sup>2</sup> (5 %w/w DBS)	1.67 $\pm$ 0.58	165.33 $\pm$ 15.57

ตารางที่ 3-8 แสดงผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลสะไทลีน pH 6.8 phosphate buffer USP

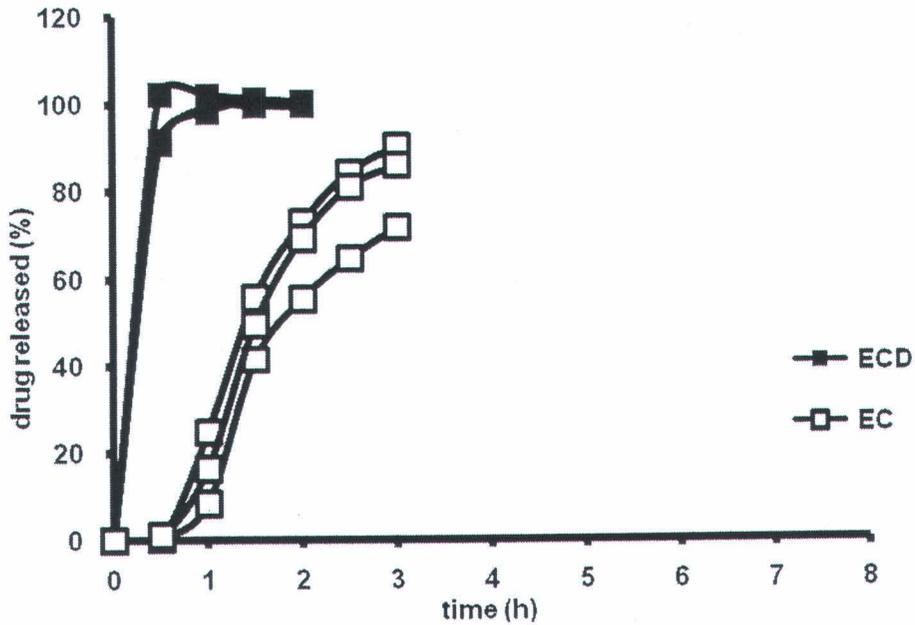
ตำรับ	Lag time $\pm$ SD (min)	
	ECD	EC
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + ชั้นเคลือบแตกได้ 6 mg/cm <sup>2</sup> (5 %w/w DBS)	1.67 $\pm$ 0.58	13.33 $\pm$ 1.53
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + ชั้นเคลือบแตกได้ 8 mg/cm <sup>2</sup> (5 %w/w DBS)	0.50 $\pm$ 0.00	37.67 $\pm$ 2.31
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + ชั้นเคลือบแตกได้ 10 mg/cm <sup>2</sup> (5 %w/w DBS)	1.00 $\pm$ 0.00	61.67 $\pm$ 11.15
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + ชั้นเคลือบแตกได้ 12 mg/cm <sup>2</sup> (5 %w/w DBS)	1.67 $\pm$ 0.58	99.33 $\pm$ 7.37



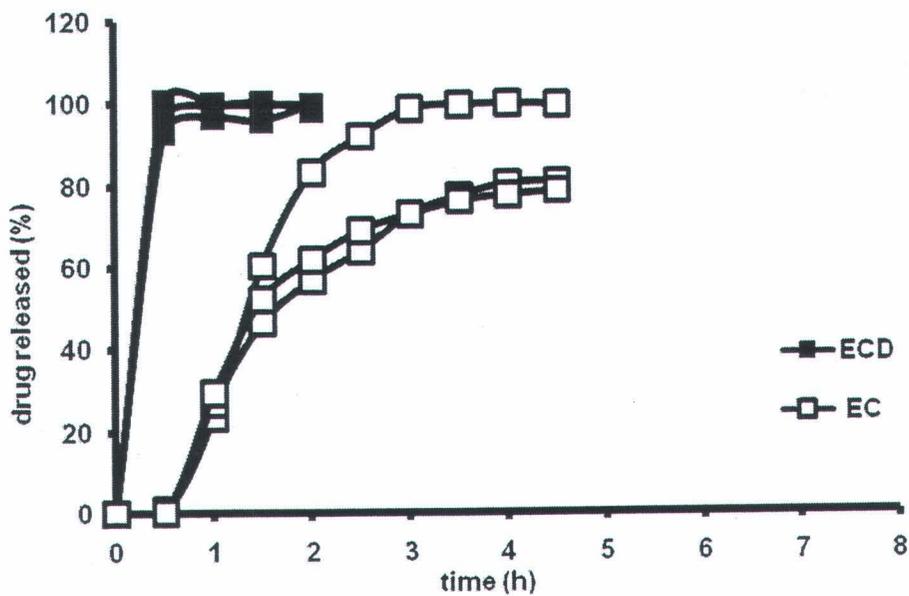
รูปที่ 3-7 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



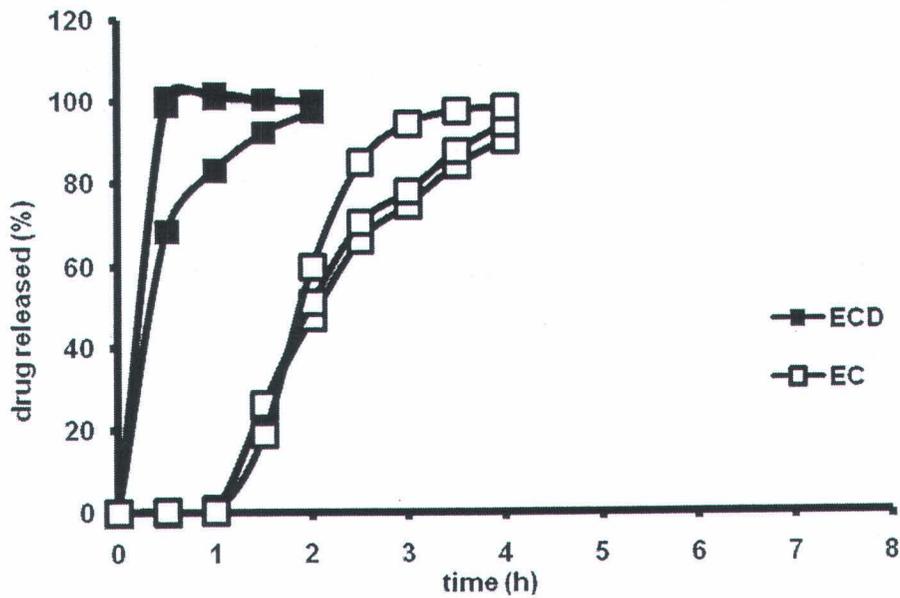
รูปที่ 3-8 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



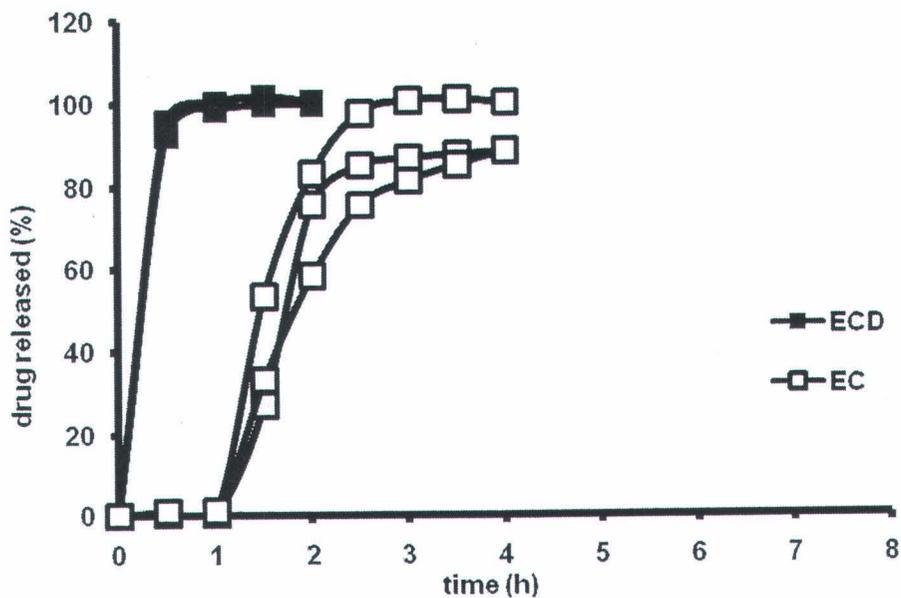
รูปที่ 3-9 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



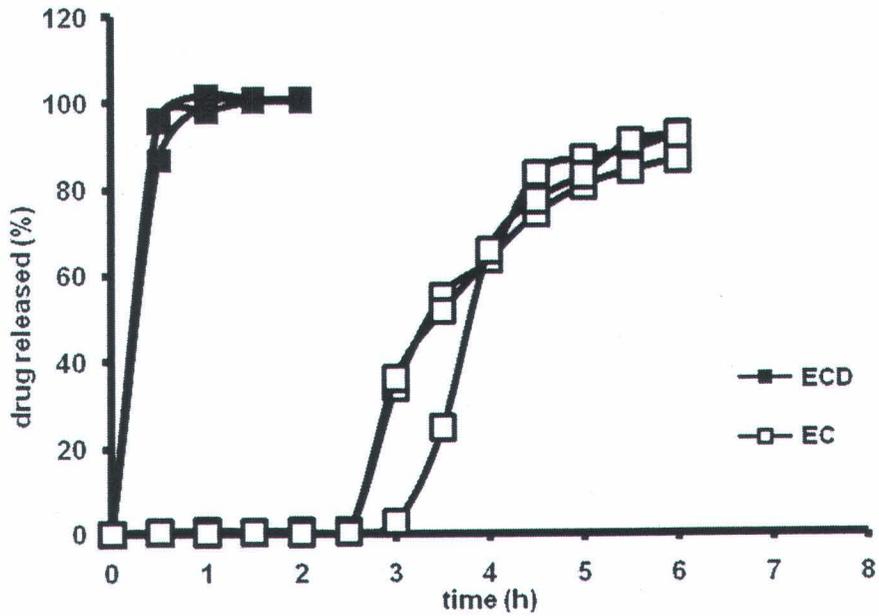
รูปที่ 3-10 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



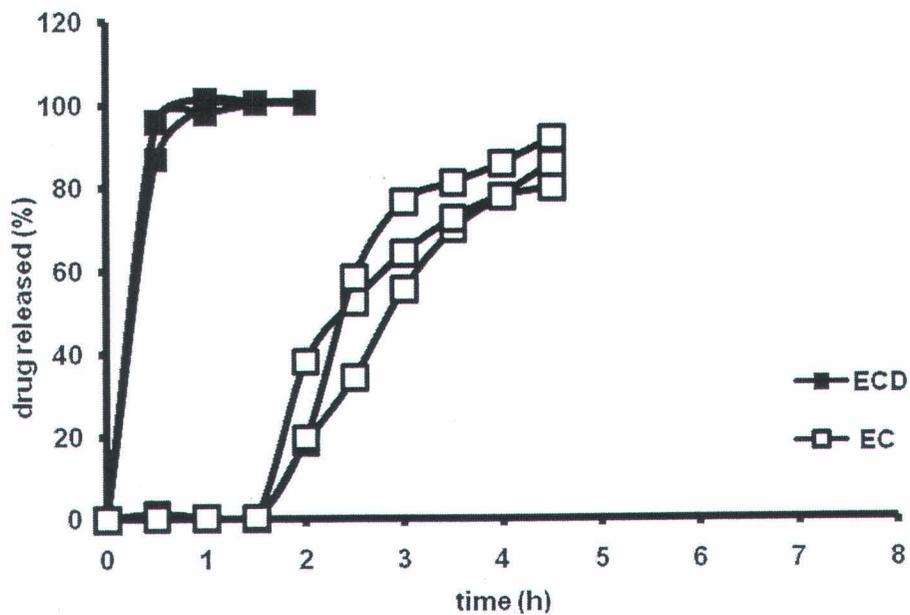
รูปที่ 3-11 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-12 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)

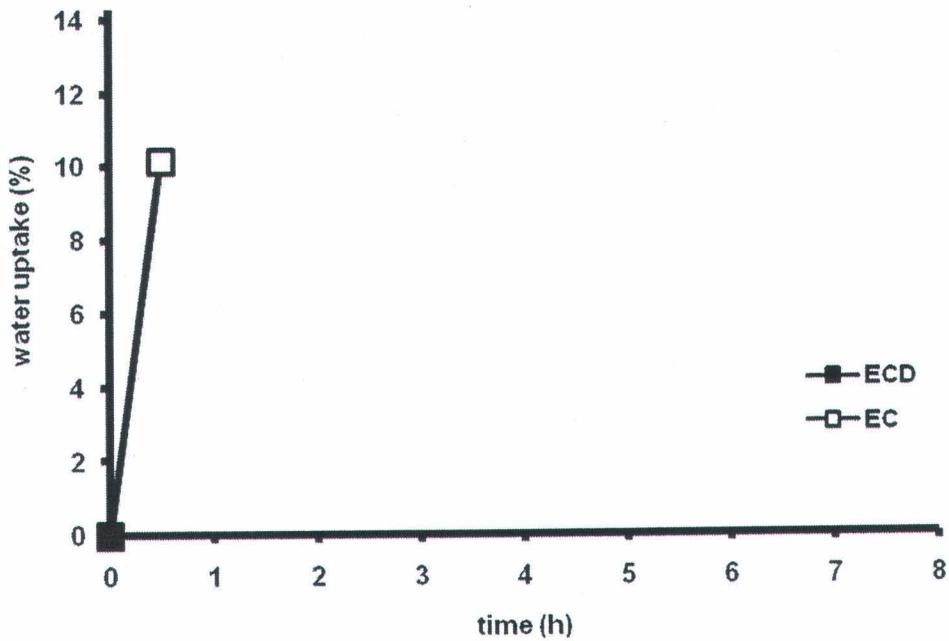


รูปที่ 3-13 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)

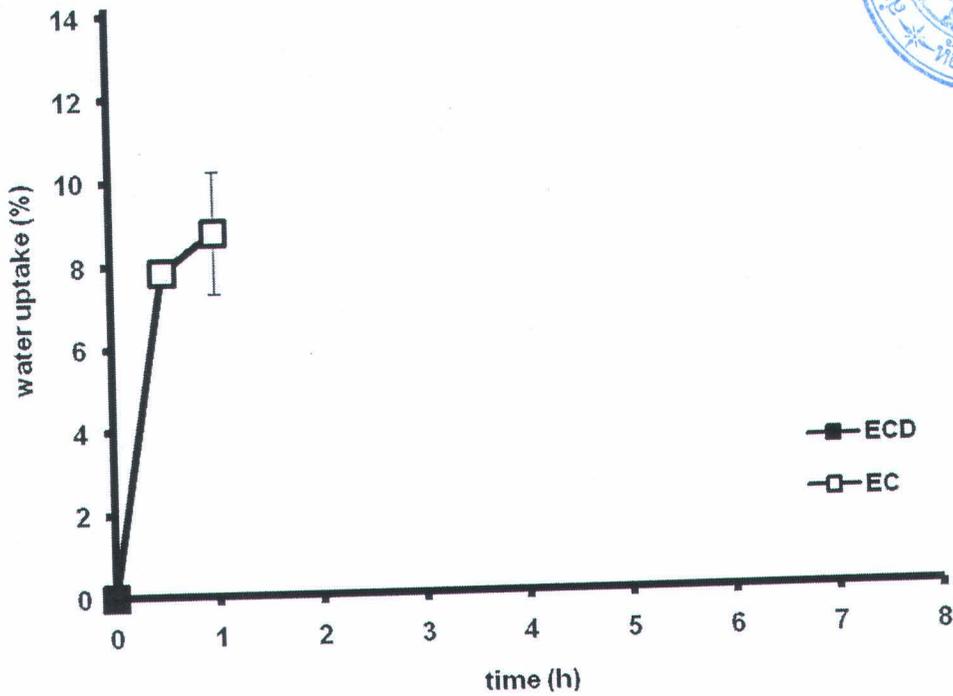


รูปที่ 3-14 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)

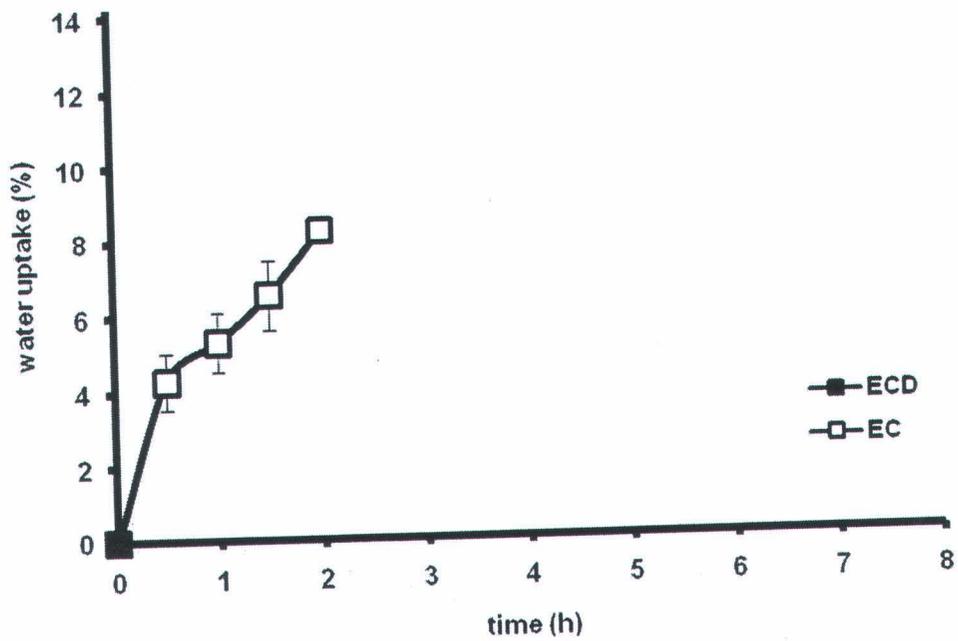
จากการศึกษาถึงความสามารถในการดูดน้ำของยาเม็ดพัลลัสไทล์ พบว่ายาเม็ดพัลลัสไทล์ที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC จะมีความสามารถในการดูดน้ำเข้าสู่ระบบนำส่งยาได้ช้ากว่ายาเม็ดพัลลัสไทล์ที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ ECD อาจเนื่องจากฟิล์ม ECD เกิดการก่อกฟิล์มไม่สมบูรณ์ และพบว่าผลการศึกษการดูดน้ำของยาเม็ดพัลลัสไทล์สอดคล้องกับผลของชนิดของชั้นเคลือบต่อ lag time ของยาเม็ดพัลลัสไทล์ ดังรูปที่ 3-15 ถึง 3-18



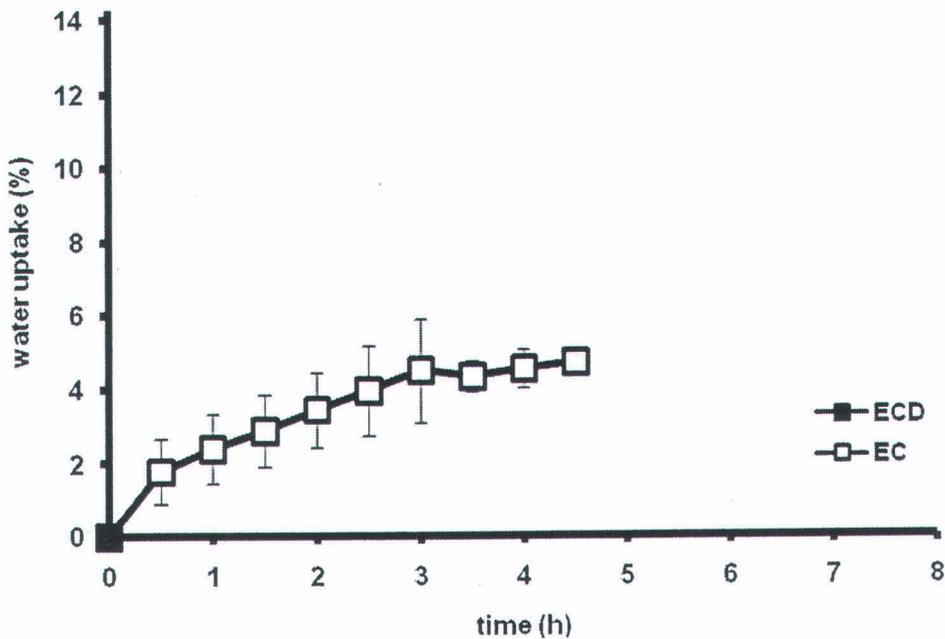
รูปที่ 3-15 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-16 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-17 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-18 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)

## 2.2 ผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้

จากการศึกษาผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา พบว่าเมื่อทดลองโดยเคลือบยาเม็ดพัลสะไทล์ด้วยชั้นเคลือบแตกได้ 2 ชนิด คือ EC และ ECD ได้ที่ความหนา 6, 8, 10 และ 12 mg/cm<sup>2</sup> ทำการทดสอบใน 0.1 N HCl ยาเม็ดพัลสะไทล์ที่ประกอบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ที่มีความหนามากกว่าจะมี lag time เพิ่มขึ้น ทั้งในชั้นเคลือบแตกได้ EC และ ECD ดังตารางที่ 3-9 และ ตารางที่ 3-10 ที่เป็นเช่นนี้เนื่องมาจากการที่ชั้นเคลือบแตกได้มีความหนาเพิ่มมากขึ้นจะทำให้การซึมผ่านของน้ำเข้าสู่เม็ดแกนต์องใช้เวลาเพิ่มขึ้น และนอกจากนี้ความแข็งแรงของยาเม็ดพัลสะไทล์ก็จะมากขึ้นด้วย ส่วนผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ต่อการปลดปล่อยตัวยา คือ ยาเม็ดพัลสะไทล์ที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC จะมีการปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างสมบูรณ์ แต่ชั้นเคลือบแตกได้ ECD การปลดปล่อยตัวยาจะเกิดขึ้นไม่สมบูรณ์นัก ดังรูปที่ 3-19 ถึงรูปที่ 3-26 ผลดังกล่าวเกิดในลักษณะเดียวกันเมื่อทดสอบใน pH 6.8 phosphate buffer USP ซึ่งน่าจะเกิดจากชั้นเคลือบ ECD ต้องใช้ plasticizer ในปริมาณมากกว่า ทำให้ฟิล์มมีความยืดหยุ่นมากกว่า ทำให้การแตกของยาเม็ดพัลสะไทล์ไม่สมบูรณ์

ตารางที่ 3-9 แสดงผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลลัสไทล์ ใน

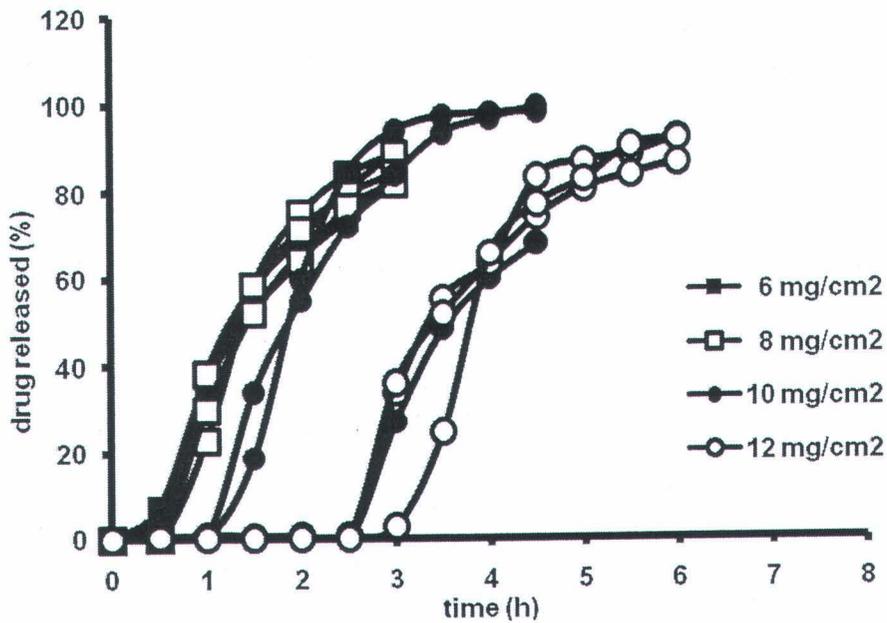
0.1 N HCl

ชนิดชั้นเคลือบแตกได้	Lag time ± SD (min)			
	6 mg/cm <sup>2</sup>	8 mg/cm <sup>2</sup>	10 mg/cm <sup>2</sup>	12 mg/cm <sup>2</sup>
EC + 5% DBS	27.67 ± 0.58	48.00 ± 4.36	81.33 ± 1.53	165.33 ± 15.57
ECD + 5% DBS	3.33 ± 0.58	1.33 ± 0.58	1.33 ± 0.58	1.67 ± 0.58
ECD + 10% DBS	11.00 ± 1.00	28.00 ± 1.73	66.00 ± 13.11	> 480
ECD + 20% DBS	71.33 ± 10.21	> 480	-	-

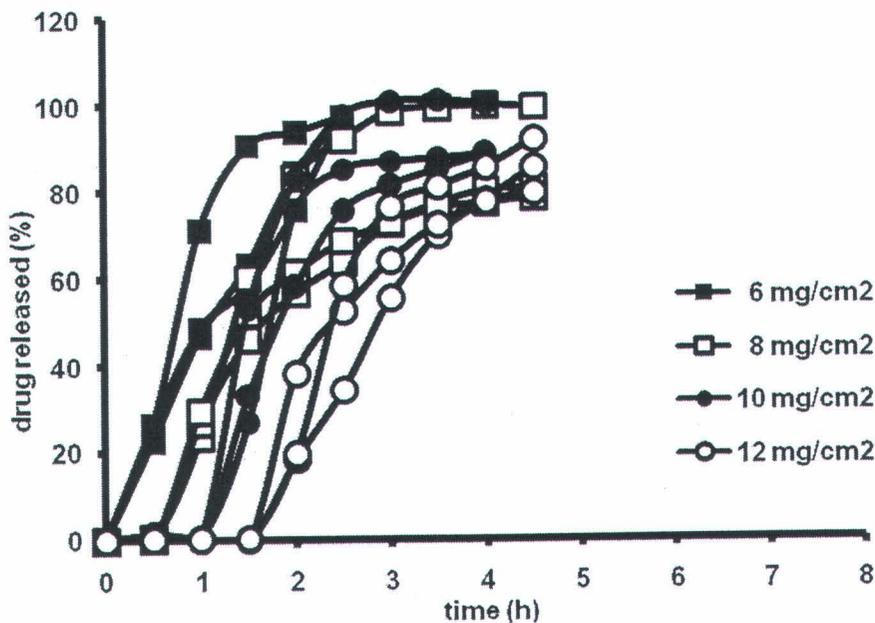
ตารางที่ 3-10 แสดงผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลลัสไทล์ใน

pH 6.8 phosphate buffer USP

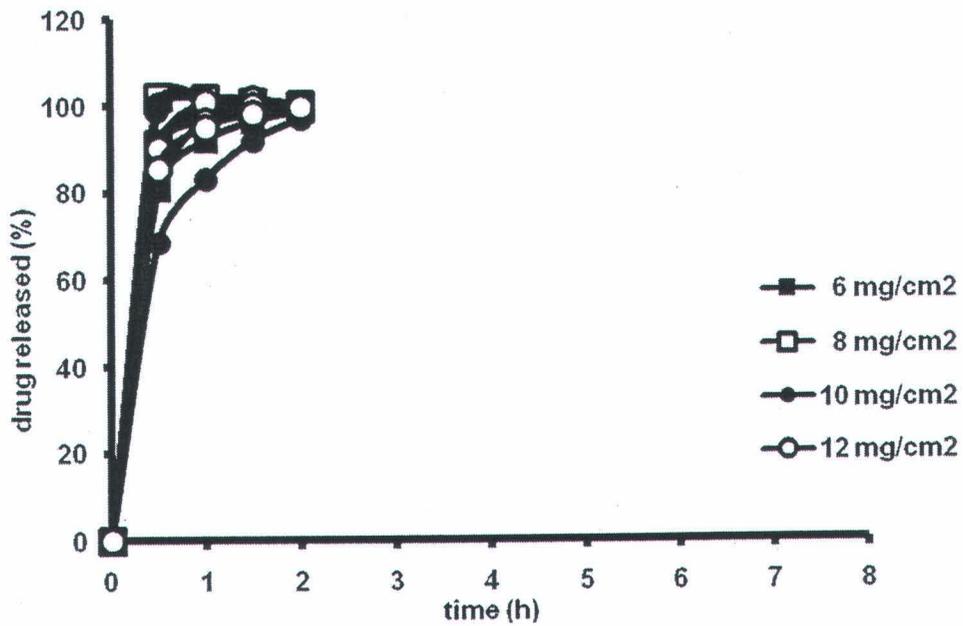
ชนิดชั้นเคลือบแตกได้	Lag time ± SD (min)			
	6 mg/cm <sup>2</sup>	8 mg/cm <sup>2</sup>	10 mg/cm <sup>2</sup>	12 mg/cm <sup>2</sup>
EC + 5% DBS	13.33 ± 1.53	37.67 ± 2.31	61.67 ± 11.15	99.33 ± 7.37
ECD + 5% DBS	1.67 ± 0.58	0.50 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
ECD + 10% DBS	10.00 ± 0.00	16.33 ± 1.53	99.00 ± 9.85	> 480
ECD + 20% DBS	65.33 ± 14.05	> 480	-	-



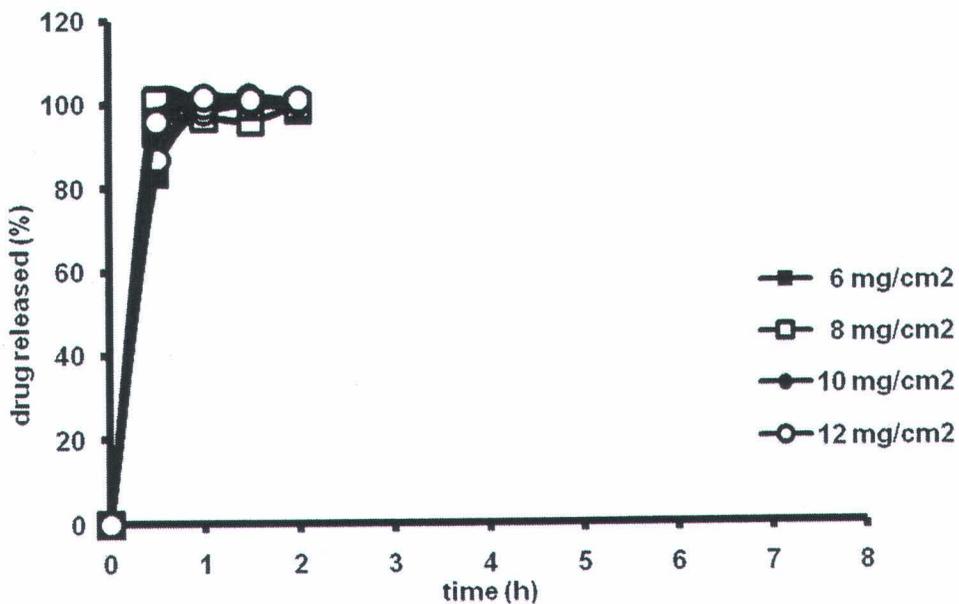
รูปที่ 3-19 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; EC, 5% w/w DBS)



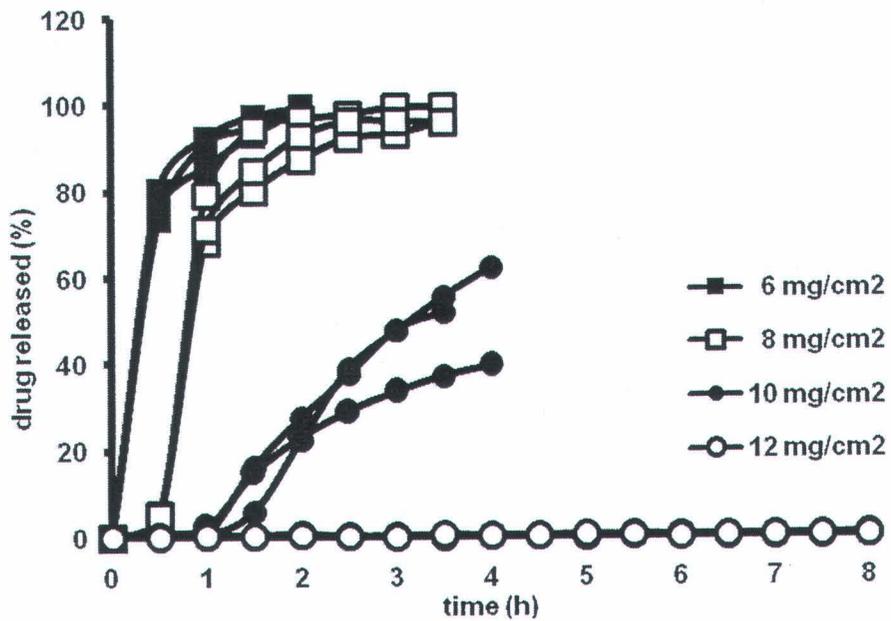
รูปที่ 3-20 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; EC, 5% w/w DBS)



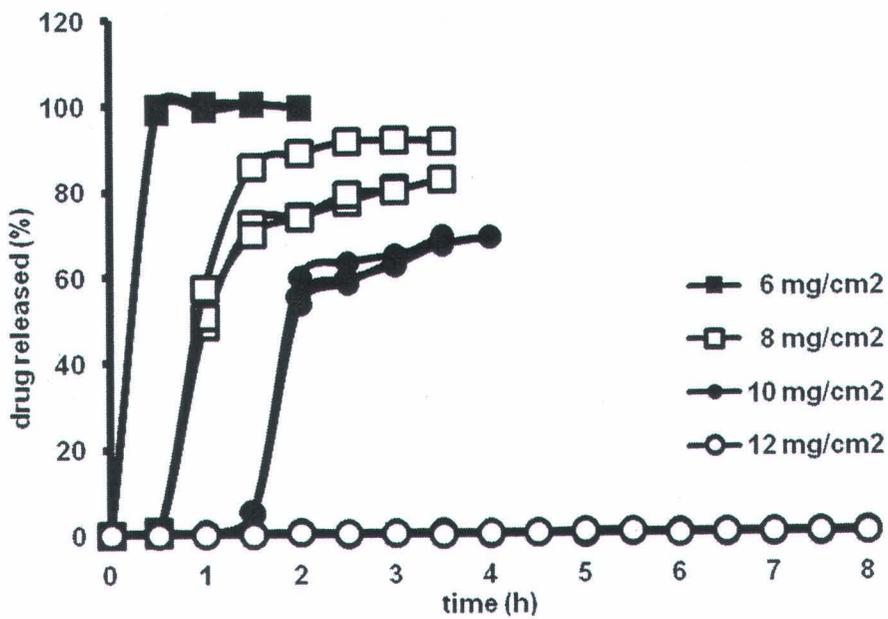
รูปที่ 3-21 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat<sup>®</sup> ECD, 5% w/w DBS)



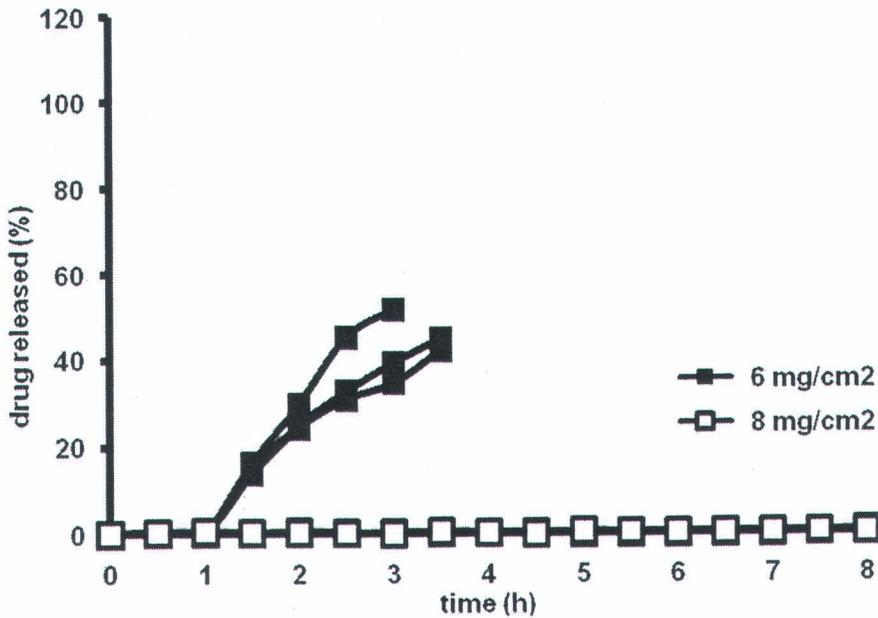
รูปที่ 3-22 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat<sup>®</sup> ECD, 5% w/w DBS)



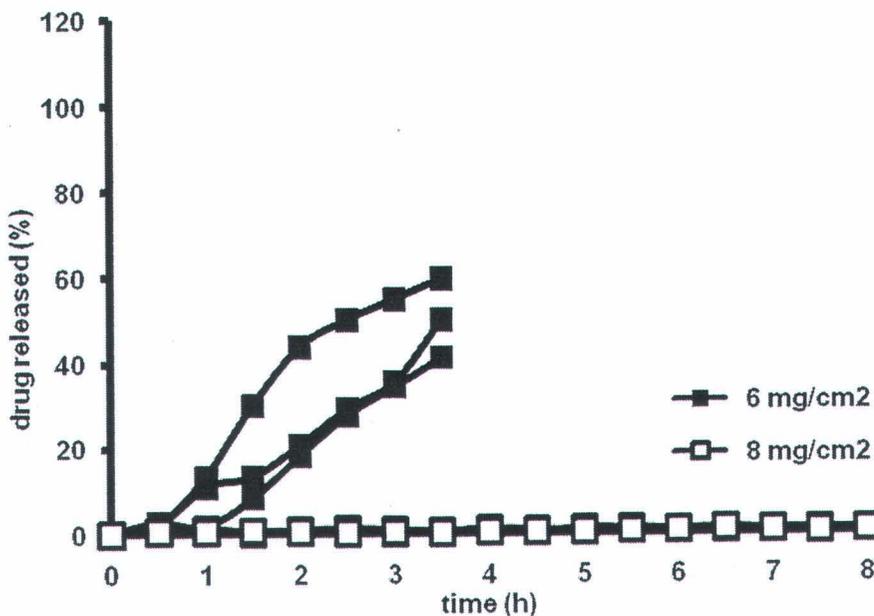
รูปที่ 3-23 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat<sup>®</sup> ECD, 10% w/w DBS)



รูปที่ 3-24 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat<sup>®</sup> ECD, 10% w/w DBS)

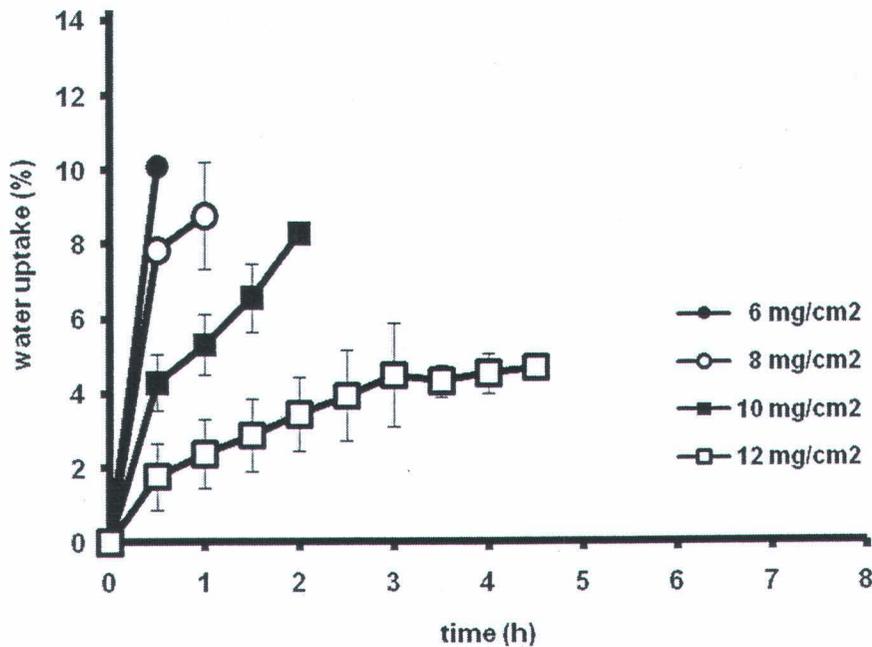


รูปที่ 3-25 ผลของความหนาแน่นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat<sup>®</sup> ECD, 20% w/w DBS)

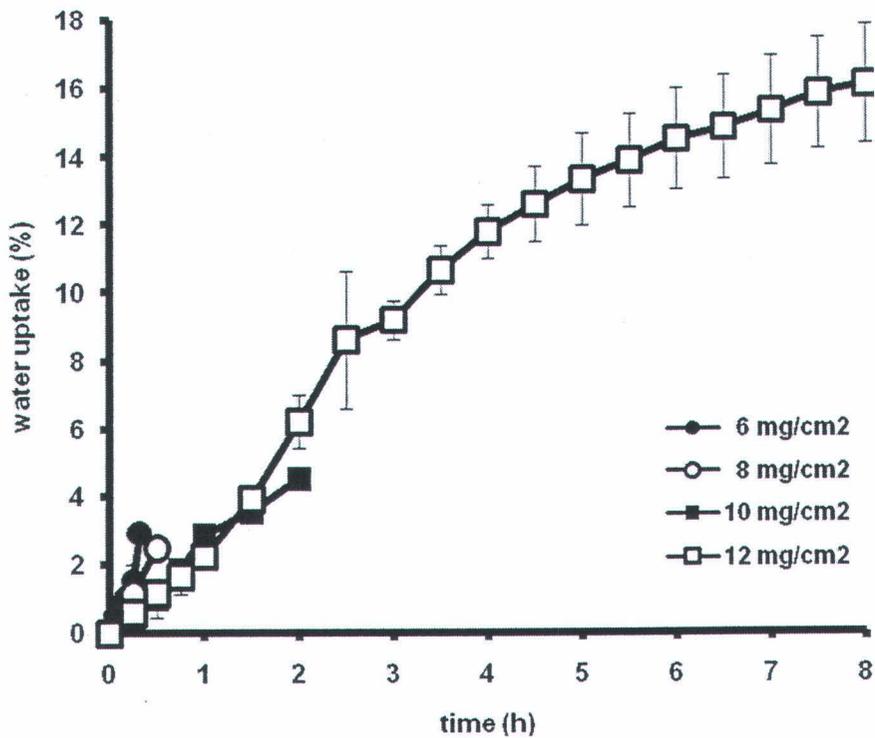


รูปที่ 3-26 ผลของความหนาแน่นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat<sup>®</sup> ECD, 20% w/w DBS)

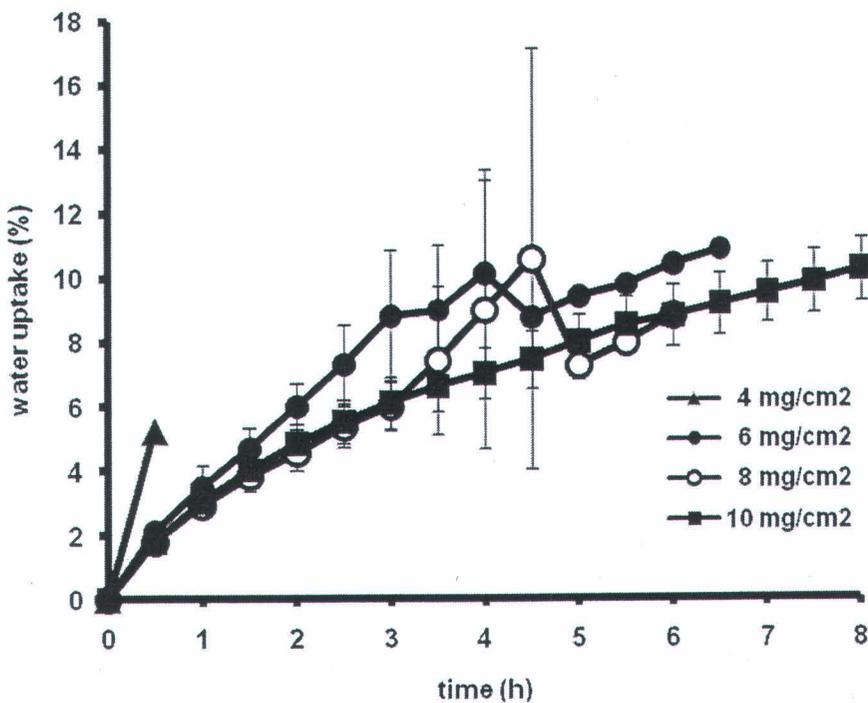
จากผลการศึกษาผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake พบว่าเมื่อเพิ่มความหนาชั้นเคลือบแตกได้ อัตราการซึมผ่านของน้ำเข้าสู่ระบบนำส่งยาจะลดลง จึงทำให้มี lag time ยาวนานขึ้น และพบว่ามีแนวโน้มเช่นเดียวกันทั้งยาเม็ดพัลลัสโกลด์ที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC และ ECD ดังรูปที่ 3-27 ถึงรูปที่ 3-29



รูปที่ 4-27 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; EC, 5% w/w DBS)



รูปที่ 4-28 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat® ECD, 10% w/w DBS)



รูปที่ 4-29 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat® ECD, 20% w/w DBS)

### 2.3 ผลของปริมาณ plasticizer

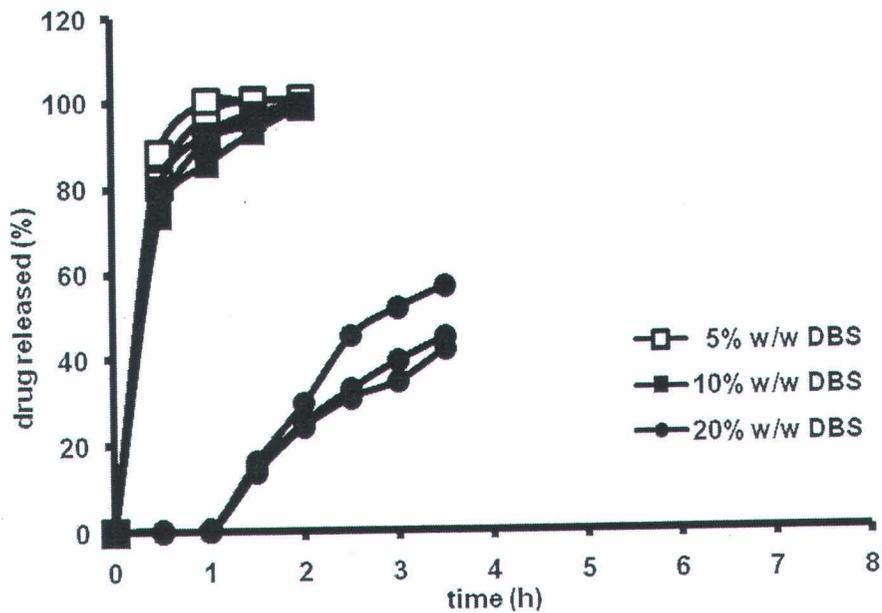
เนื่องจากการใช้ ECD เป็นชั้นเคลือบแตกได้ของยาเม็ดพัลลัสไทล์โดยใช้ 5% DBS เป็น plasticizer อาจไม่เพียงพอที่จะทำให้การเกิดฟิล์มสมบูรณ์ สังเกตได้จาก lag time ของยาเม็ดพัลลัสไทล์จะสั้นมากถึงแม้เพิ่มความหนาชั้นเคลือบแตกได้ในระดับสูง ดังนั้นจึงมีการศึกษาผลของปริมาณ plasticizer ในชั้นเคลือบแตกได้ ECD จากการศึกษาพบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของ plasticizer (DBS) จาก 5 เป็น 20 w/w ในชั้นเคลือบแตกได้ของยาเม็ดพัลลัสไทล์ จะทำให้ lag time ยาวนานขึ้น ทั้งการทดสอบใน 0.1 N HCl และ pH 6.8 phosphate buffer USP ดังแสดงในตารางที่ 3-11 และตารางที่ 3-12 ซึ่งอาจจะสามารถอธิบายได้ว่าการเพิ่มปริมาณ plasticizer จะทำให้อุณหภูมิต่ำสุดในการเกิดฟิล์ม (minimum film formation temperature) และ glass transition temperature ( $T_g$ ) มีค่าลดลง ทำให้การเกิดฟิล์มของชั้นเคลือบแตกได้เกิดขึ้นได้สมบูรณ์ขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่าการเพิ่มปริมาณ plasticizer ในชั้นเคลือบแตกได้ของยาเม็ดพัลลัสไทล์ มีแนวโน้มทำให้อัตราการปลดปล่อยตัวยาลดลง อาจเนื่องจากการเพิ่ม plasticizer จะไปเพิ่มความยืดหยุ่นของฟิล์มของชั้นเคลือบแตกได้ ทำให้การแตกของยาเม็ดพัลลัสไทล์เกิดขึ้นไม่สมบูรณ์ ดังแสดงในรูปที่ 3-30 ถึงรูปที่ 3-37

ตารางที่ 3-11 แสดงผลของปริมาณ plasticizer ในชั้นเคลือบแตกได้ ECD ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลลัสไทล์ ใน 0.1 N HCl

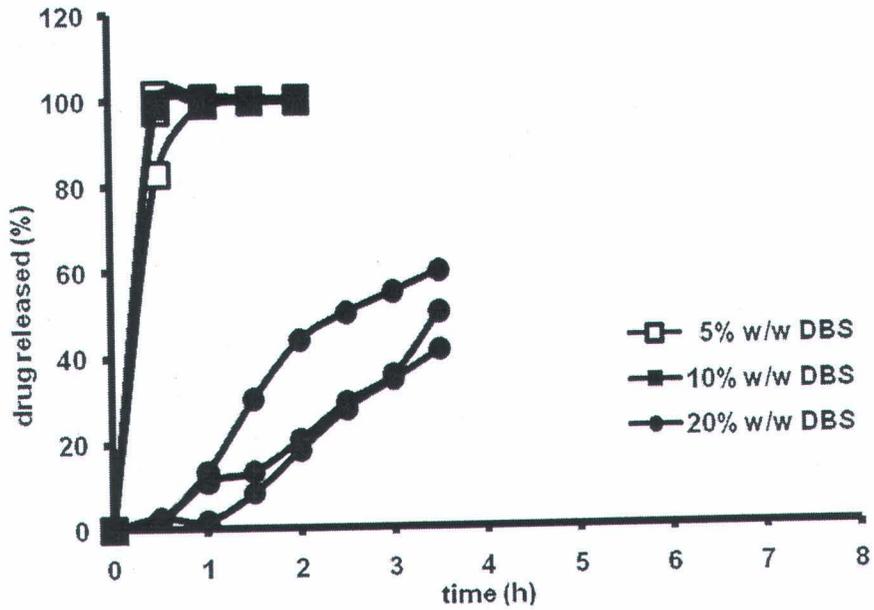
ชั้นเคลือบแตกได้	Lag time $\pm$ SD (min)		
	5% w/w DBS	10% w/w DBS	20% w/w DBS
ECD 6 mg/cm <sup>2</sup>	3.33 $\pm$ 0.58	11.00 $\pm$ 1.00	71.33 $\pm$ 10.21
ECD 8 mg/cm <sup>2</sup>	1.33 $\pm$ 0.58	28.00 $\pm$ 1.73	> 480
ECD 10 mg/cm <sup>2</sup>	1.33 $\pm$ 0.58	66.00 $\pm$ 13.11	-
ECD 12 mg/cm <sup>2</sup>	1.67 $\pm$ 0.58	> 480	-

ตารางที่ 3-12 แสดงผลของปริมาณ plasticizer ในชั้นเคลือบแตกได้ ECD ต่อ lag time ของยา เม็ดพัลส์ไทล์ ใน pH 6.8 phosphate buffer USP

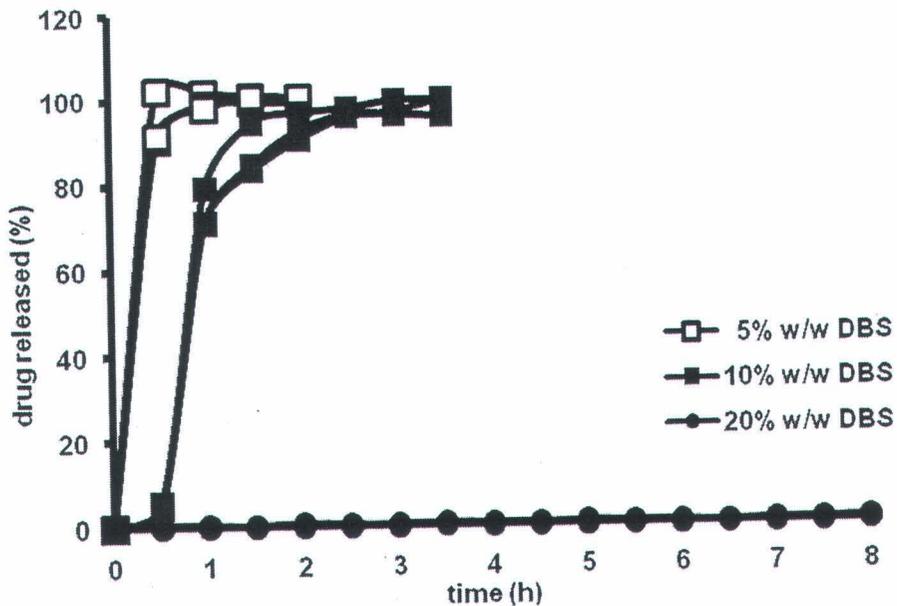
ชั้นเคลือบแตกได้	Lag time $\pm$ SD (min)		
	5% w/w DBS	10% w/w DBS	20% w/w DBS
ECD 6 mg/cm <sup>2</sup>	1.67 $\pm$ 0.58	10.00 $\pm$ 0.00	65.33 $\pm$ 14.05
ECD 8 mg/cm <sup>2</sup>	0.5 $\pm$ 0.00	16.33 $\pm$ 1.53	> 480
ECD 10 mg/cm <sup>2</sup>	1.00 $\pm$ 0.00	99.00 $\pm$ 9.85	-
ECD 12 mg/cm <sup>2</sup>	1.00 $\pm$ 0.00	> 480	-



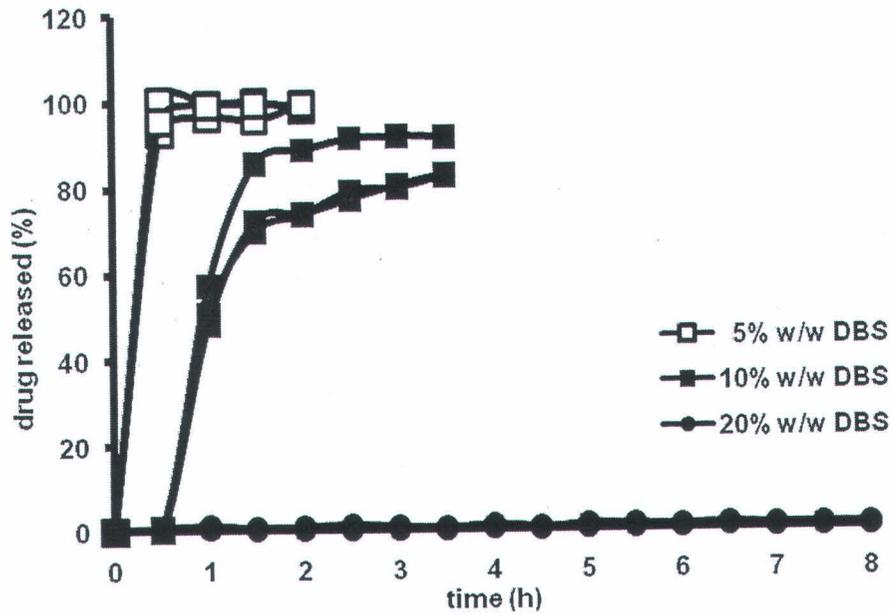
รูปที่ 3-30 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat<sup>®</sup> ECD 6 mg/cm<sup>2</sup>)



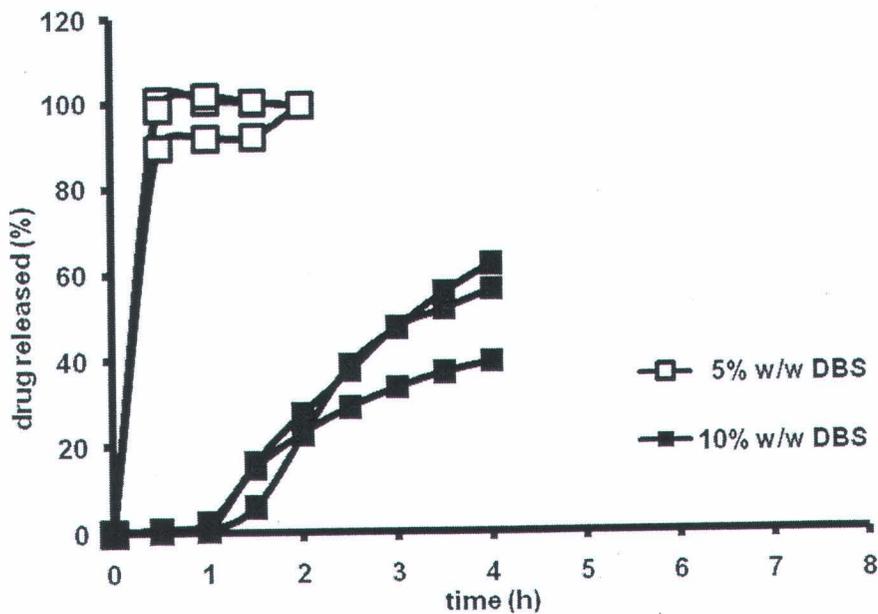
รูปที่ 3-31 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat<sup>®</sup> ECD 6 mg/cm<sup>2</sup>)



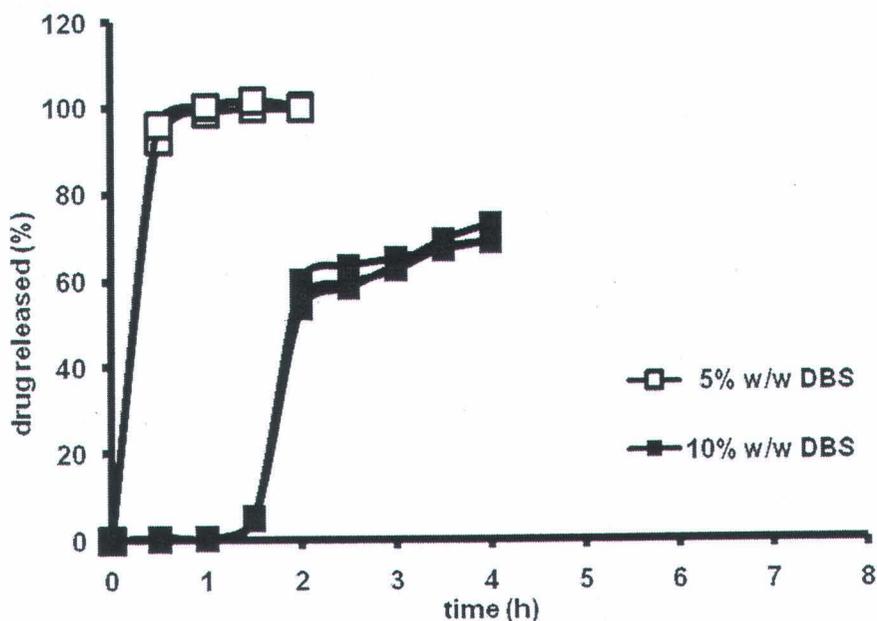
รูปที่ 3-32 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat<sup>®</sup> ECD 8 mg/cm<sup>2</sup>)



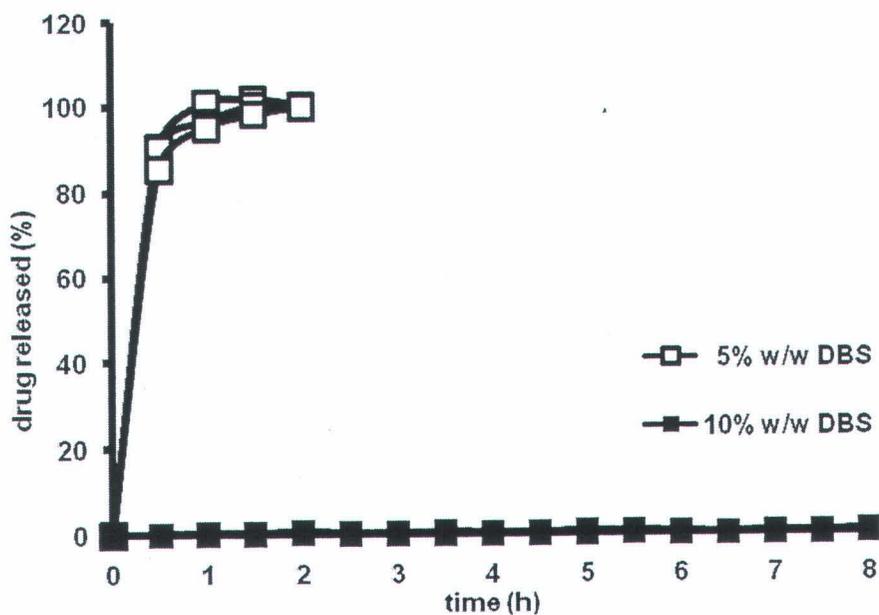
รูปที่ 3-33 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat<sup>®</sup> ECD 8 mg/cm<sup>2</sup>)



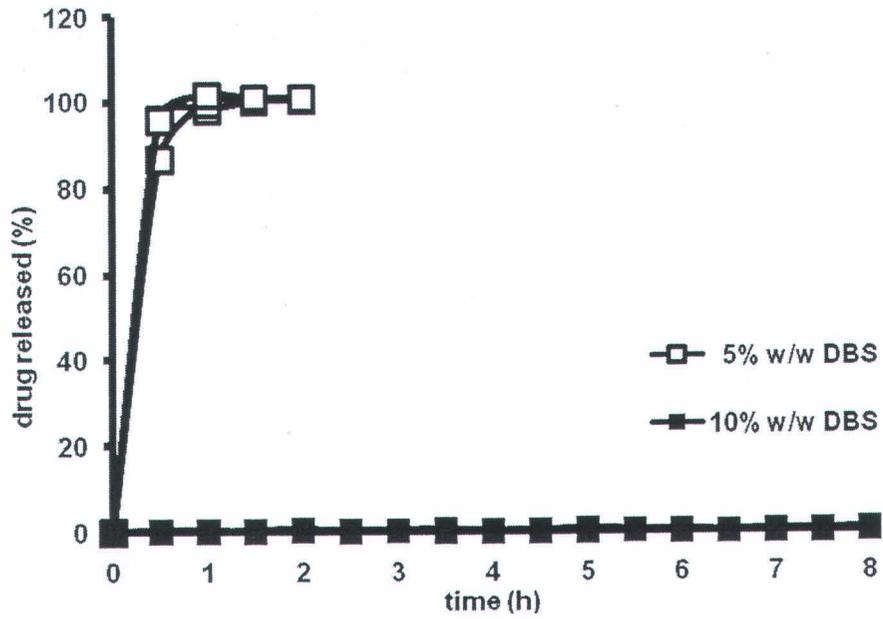
รูปที่ 3-34 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat<sup>®</sup> ECD 10 mg/cm<sup>2</sup>)



รูปที่ 3-35 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat<sup>®</sup> ECD 10 mg/cm<sup>2</sup>)

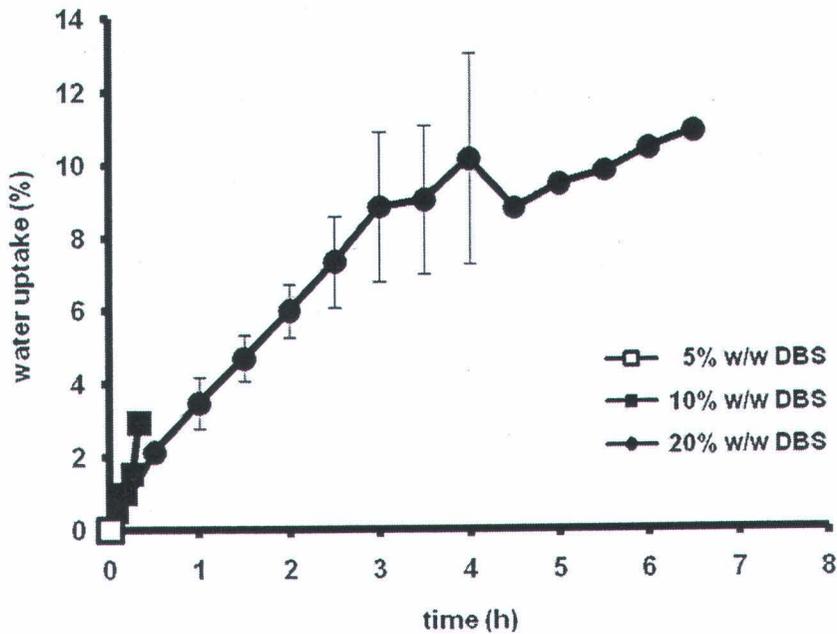


รูปที่ 3-36 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat<sup>®</sup> ECD 12 mg/cm<sup>2</sup>)

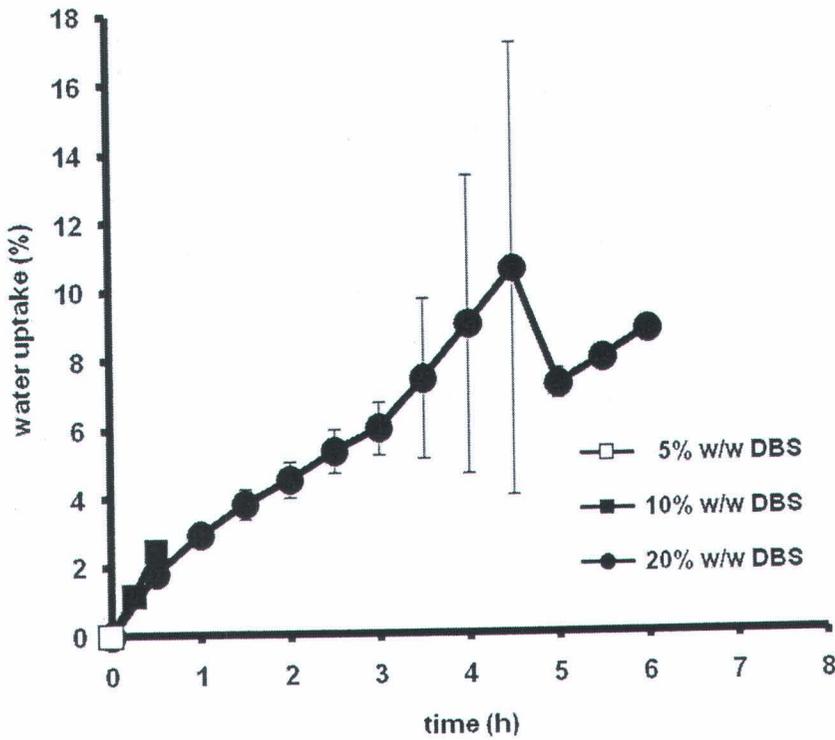


รูปที่ 3-37 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat<sup>®</sup> ECD 12 mg/cm<sup>2</sup>)

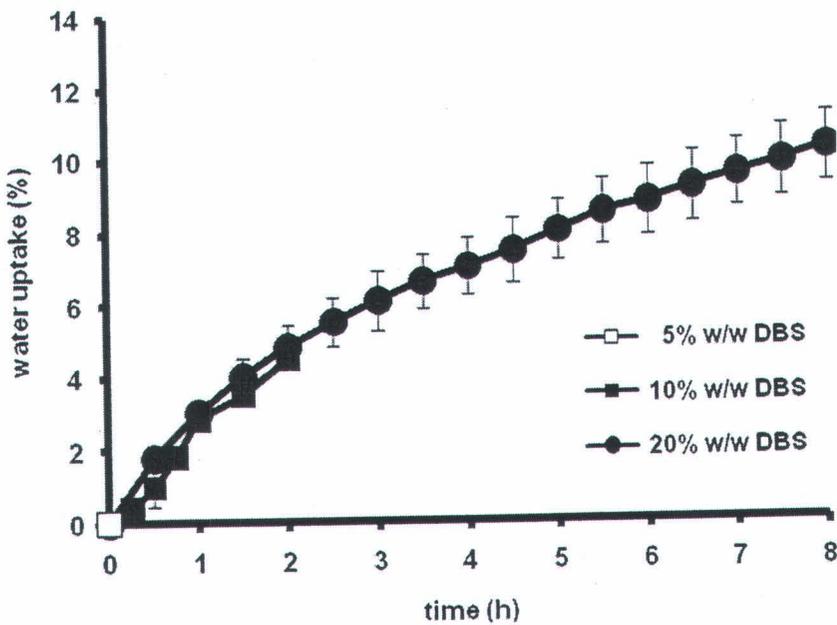
จากผลการศึกษาผลของปริมาณ plasticizer ต่อ % water uptake พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของ plasticizer อัตราการซึมผ่านของน้ำเข้าสู่ระบบนำส่งยาที่มีแนวโน้มลดลง และสัมพันธ์กับการที่ lag time ของยาเม็ดพัลลัสะโกล์ยาวนานขึ้น เนื่องจากการเพิ่มปริมาณของ plasticizer จะทำให้อุณหภูมิต่ำสุดในการเกิดฟิล์ม (minimum film formation temperature) และ  $T_g$  มีค่าลดลง การเกิดฟิล์มของชั้นเคลือบแตกได้จึงเกิดขึ้นได้อย่างสมบูรณ์ น้ำจึงซึมผ่านได้ยากขึ้น ดังรูปที่ 3-38 ถึงรูปที่ 3-40



รูปที่ 3-38 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat® ECD 6 mg/cm<sup>2</sup>)



รูปที่ 3-39 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat<sup>®</sup> ECD 8 mg/cm<sup>2</sup>)



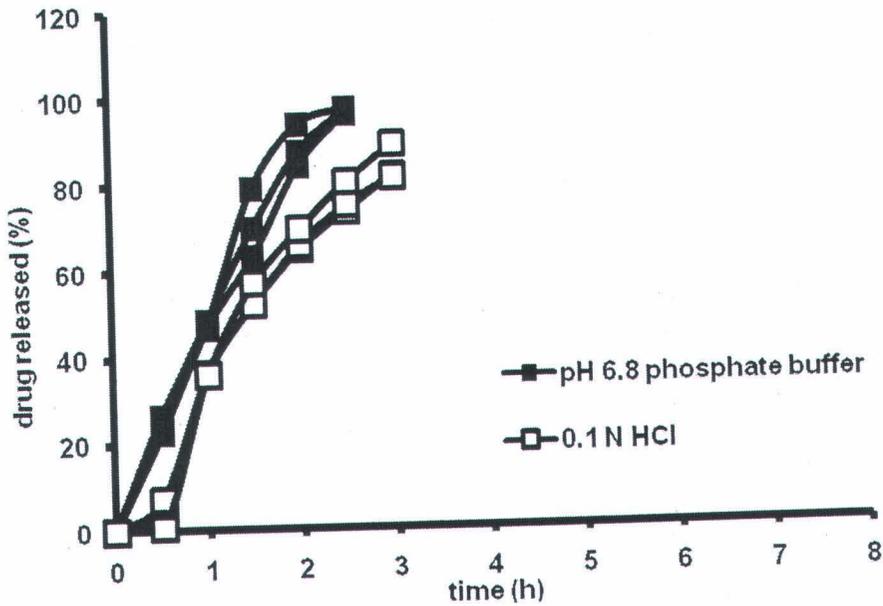
รูปที่ 3-40 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat<sup>®</sup> ECD 10 mg/cm<sup>2</sup>)

## 2.4 ผลของชนิดของตัวกลาง

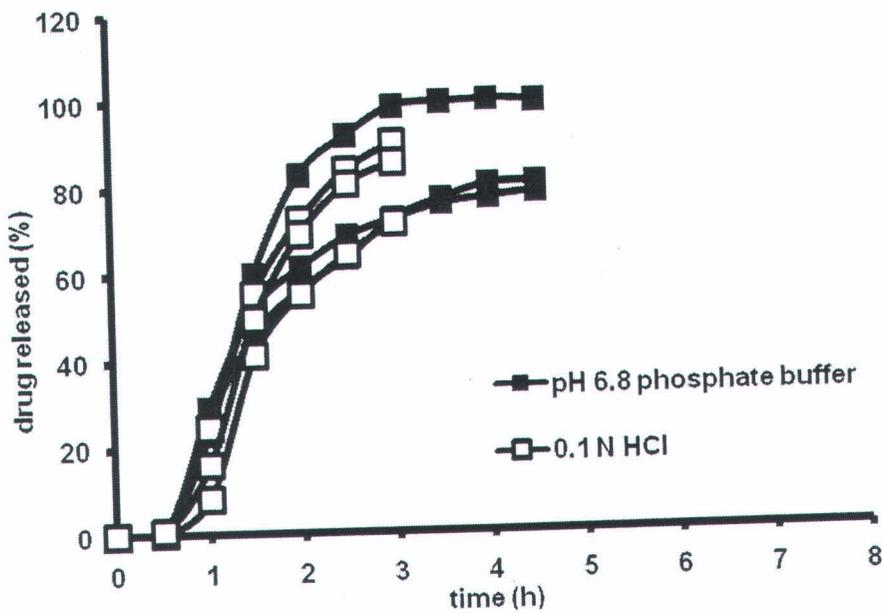
จากตารางที่ 3-13 พบว่า lag time ของยาเม็ดพัลสะไทล์ที่เคลือบด้วย EC และ ECD มีแนวโน้มลดลงเมื่ออยู่ในตัวกลาง pH 6.8 phosphate buffer USP เปรียบเทียบกับตัวกลาง 0.1 N HCl เนื่องจากความสามารถในการพองตัวของชั้นเคลือบ Ac-Di-Sol<sup>®</sup> ขึ้นอยู่กับ pH ของสารละลายตัวกลาง ทั้งนี้เป็นเพราะในโครงสร้างของ Ac-Di-Sol<sup>®</sup> มี carboxylic groups ซึ่งเมื่ออยู่ในสารละลายตัวกลาง pH 6.8 phosphate buffer จะอยู่ในรูป ionized จึงทำให้เกิดการพองตัวได้ดีกว่าในสารละลายตัวกลาง 0.1 N HCl ซึ่ง carboxylic groups จะอยู่ในรูป unionized จึงทำให้ยาเม็ดพัลสะไทล์มี lag time สั้นกว่าเมื่ออยู่ในสารละลายตัวกลาง pH 6.8 phosphate buffer เทียบกับ 0.1 N HCl (21) สำหรับการปลดปล่อยตัวยาพบว่า ยาเม็ดพัลสะไทล์มีแนวโน้มของการปลดปล่อยตัวยาในสารละลายตัวกลาง pH 6.8 phosphate buffer จะรวดเร็วและสมบูรณ์กว่าสารละลายตัวกลาง 0.1 N HCl เนื่องจากตัวยา propranolol HCl มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน ตัวยาจึงละลายและปลดปล่อยได้ดีในสารละลายตัวกลาง pH 6.8 phosphate buffer ดังแสดงในรูปที่ 3-41 ถึงรูปที่ 3-45

ตารางที่ 3-13 แสดงผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time ของยาเม็ดพัลสะไทล์

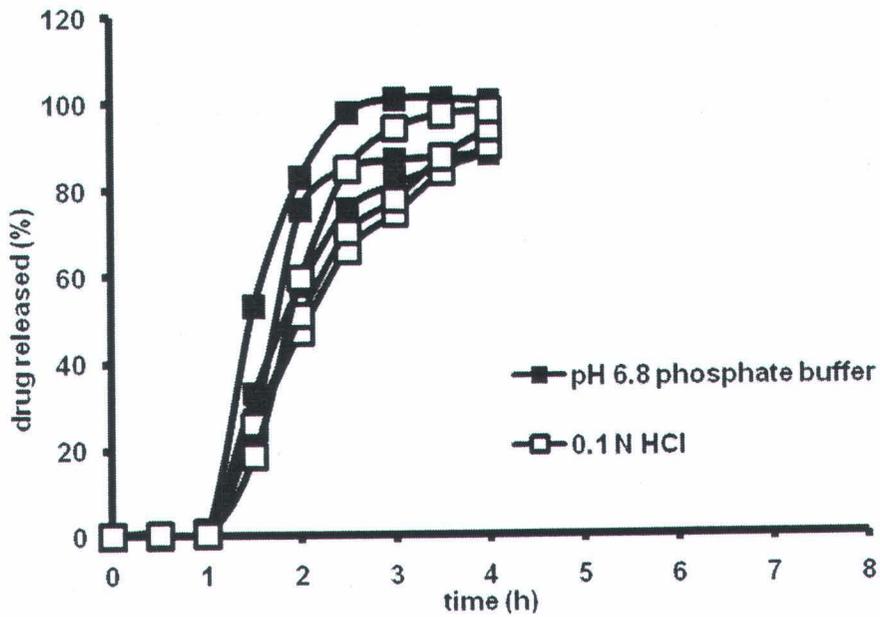
ตำรับ	Lag time $\pm$ SD (min)	
	0.1 N HCl	pH 6.8 phosphate buffer USP
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 5% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC 6 mg/cm <sup>2</sup>	27.67 $\pm$ 0.58	13.33 $\pm$ 1.53
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 5% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC 8 mg/cm <sup>2</sup>	48.00 $\pm$ 4.36	37.67 $\pm$ 2.31
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 5% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC 10 mg/cm <sup>2</sup>	81.33 $\pm$ 1.53	61.67 $\pm$ 11.15
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 5% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC 12 mg/cm <sup>2</sup>	165.33 $\pm$ 15.57	99.33 $\pm$ 7.37
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 5% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ ECD 6 mg/cm <sup>2</sup>	3.33 $\pm$ 0.58	1.67 $\pm$ 0.58
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 5% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ ECD 8 mg/cm <sup>2</sup>	1.33 $\pm$ 0.58	0.50 $\pm$ 0.00
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 5% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ ECD 10 mg/cm <sup>2</sup>	1.33 $\pm$ 0.58	0.50 $\pm$ 0.00
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 5% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ ECD 12 mg/cm <sup>2</sup>	1.67 $\pm$ 0.58	1.00 $\pm$ 0.00
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 10% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ ECD 6 mg/cm <sup>2</sup>	11.00 $\pm$ 1.00	10.00 $\pm$ 0.00
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 10% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ ECD 8 mg/cm <sup>2</sup>	28.00 $\pm$ 1.73	16.33 $\pm$ 1.53
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 10% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ ECD 10 mg/cm <sup>2</sup>	66.00 $\pm$ 13.11	99.00 $\pm$ 9.85
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm <sup>2</sup> + 10% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ ECD 12 mg/cm <sup>2</sup>	> 480	> 480



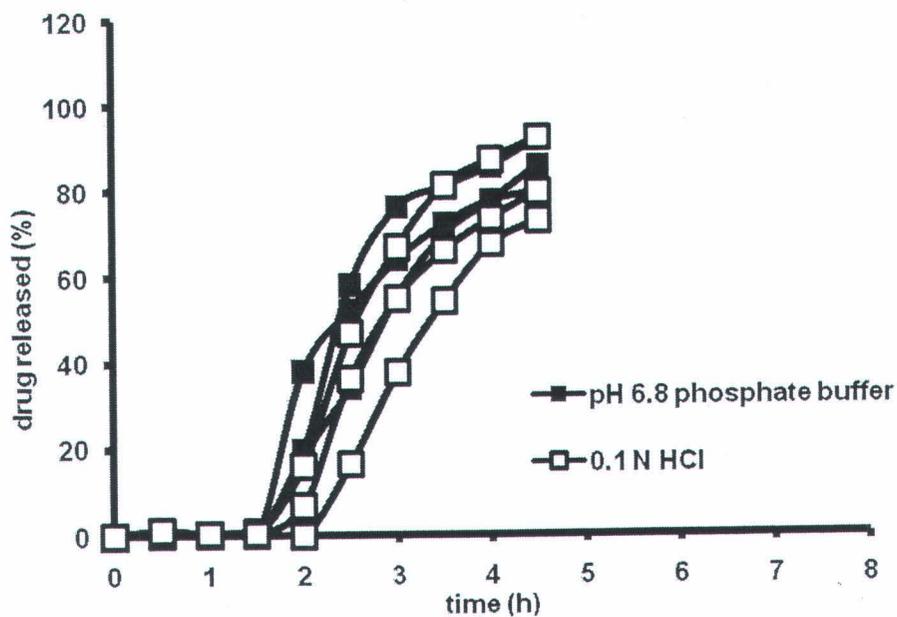
รูปที่ 3-41 ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



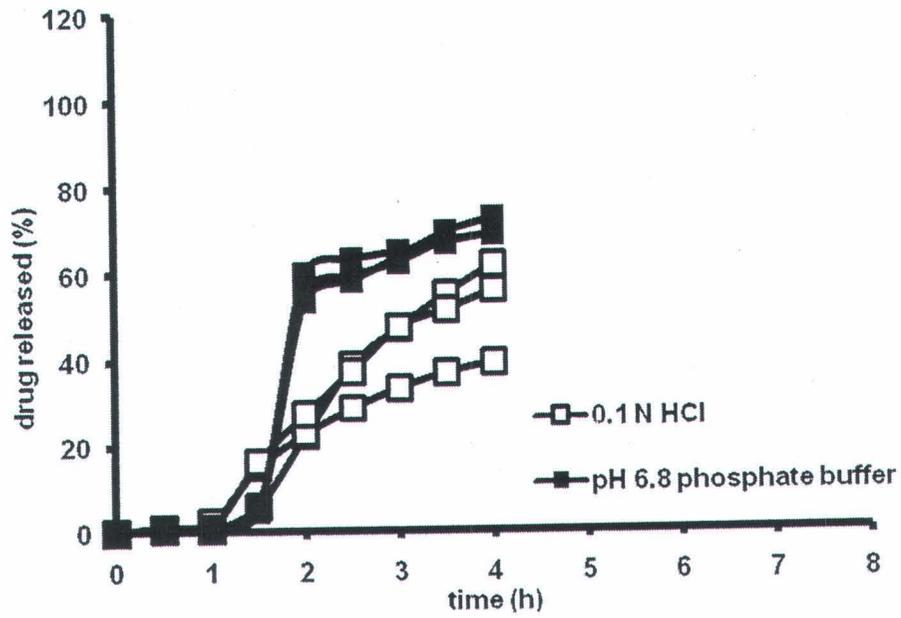
รูปที่ 3-42 ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-43 ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-44 ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm<sup>2</sup>, 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-45 ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm<sup>2</sup>, ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat® ECD, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm<sup>2</sup>, 10% w/w DBS)