

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ระบบนำส่งยาที่ควบคุมการปลดปล่อยได้โดยทั่วไปมักเป็นระบบ reservoir หรือ matrix ที่มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาช้าๆ และสม่ำเสมอตลอดระยะเวลาที่ต้องการ ระบบนำส่งยาเหล่านี้มีข้อดีในแง่ของการปลดปล่อยยาออกมาคงที่และสม่ำเสมอ ทำให้มีผลออกฤทธิ์ในการรักษาเป็นระยะเวลายาวนานขึ้น ตลอดจนลดอาการข้างเคียงและลดความถี่ในการใช้ยาทำให้เพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย

อย่างไรก็ตามสำหรับยาบางกลุ่มที่ถูกดูดซึมได้ดีเฉพาะบางตำแหน่งในทางเดินอาหาร, ยาที่มีค่าอัตราการเสื่อมสลายของตัวยาที่ต่ำสูง เช่น β -blockers, ยาที่เกิดการตี้อย่างง่ายดายให้ยาอย่างช้าๆ คงที่และต่อเนื่อง หรือยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคที่ขึ้นอยู่กับจังหวะการทำงานของร่างกาย เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคหอบหืด ซึ่งมักเกิดอาการรุนแรงในตอนเช้ามืด ตัวยาเหล่านี้จำเป็นต้องใช้ระบบนำส่งยาพัลส์ที่ซึ่งเป็นระบบนำส่งยาที่ปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) และระบบนำส่งยาจะไม่มีปลดปล่อยตัวยาออกมาก่อนระยะเวลาที่กำหนด

โดยทั่วไประบบนำส่งยาพัลส์ที่แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลส์ที่พัลส์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยตำแหน่งจำเพาะในทางเดินอาหาร (site-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาชนิดนี้อาจอาศัยความเป็นกรด-ด่าง หรือเอนไซม์ในทางเดินอาหารเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ระบบนำส่งยาพัลส์ที่อีกกลุ่มได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลส์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยเวลา (time-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาชนิดนี้การปลดปล่อยตัวยาไม่ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมของทางเดินอาหาร แต่จะขึ้นอยู่กับระบบนำส่งยาเอง ระบบนำส่งยาพัลส์ที่ส่วนใหญ่มักประกอบด้วยส่วนกักเก็บยา (reservoir) แล้วเคลือบด้วยชั้นแบ่งกั้น (barrier) ชั้นแบ่งกั้นอาจจะละลาย, กร่อน หรือแตกเมื่อถึงเวลาที่กำหนด จากนั้นตัวยาก็ถูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็ว

สำหรับยาเม็ดพัลส์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยเวลาชนิดที่ประกอบด้วยส่วนกักเก็บยาและเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่แตกได้เมื่อถึงเวลาที่กำหนด คุณสมบัติของชั้นเคลือบแตกได้เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ต้องคำนึงถึง ชั้นเคลือบแตกได้ที่ดีควรมีคุณสมบัติเชิงกลที่อ่อน

และความยืดหยุ่นต่ำเพื่อให้แผ่นฟิล์มแตกได้ง่ายและสมบูรณ์เมื่อความดันในระบบของยาเม็ดพัล-
สะไทล์มากพอและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด
ethylcellulose (EC) เป็นพอลิเมอร์ชนิดหนึ่งที่มีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับใช้เป็นชั้นเคลือบแตกได้
ของระบบนำส่งยาพัลสะไทล์ อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่มักเตรียมสารเคลือบในรูปสารละลาย EC ใน
ตัวทำละลายอินทรีย์ก่อนทำการเคลือบ

การเคลือบระบบน้ำเป็นเทคโนโลยีที่ใหม่กว่าเมื่อเทียบกับการเคลือบด้วยตัวทำละลาย
อินทรีย์ เหตุผลหลักที่บริษัทผู้ผลิตยาในระดับอุตสาหกรรมเปลี่ยนมาใช้ในการเคลือบระบบน้ำแทน
การเคลือบระบบตัวทำละลายอินทรีย์ คือ การหลีกเลี่ยงพิษตกค้าง ความเสี่ยง/อันตรายจากการ
ระเบิดหรืออัคคีภัยที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ นอกจากนี้การใช้ตัวทำละลายเป็น
น้ำไม่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม และประหยัดค่าใช้จ่ายในการกำจัดตัวทำละลายอินทรีย์ ปัจจุบันมี
น้ำยาเคลือบ EC ในรูปพอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำจำหน่ายในท้องตลาด จึงมี
แนวคิดที่จะนำสารเคลือบนี้มาใช้เป็นชั้นเคลือบแตกได้ของยาเม็ดพัลสะไทล์เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้
ตัวทำละลายอินทรีย์

การศึกษานี้ต้องการพัฒนายาเม็ดพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ใน
น้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ ยาต้นแบบที่ใช้คือ propranolol hydrochloride ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม β -
blockers ที่ใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูงซึ่งโรคที่ความรุนแรงของอาการขึ้นอยู่กับช่วงเวลา (มักมี
อาการรุนแรงในตอนเช้ามีด) ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายในซึ่ง
เตรียมโดยวิธีการตอกตรง (direct compression) ทำหน้าที่เป็นส่วนกักเก็บยา กับชั้นเคลือบ 2 ชั้น
คือชั้นเคลือบที่พองได้ (swelling coating) และแตกได้ (rupturable coating) ตามลำดับ ชั้น
เคลือบพองได้ประกอบด้วย croscarmellose sodium ซึ่งเป็น superdisintegrant ซึ่งพองตัวได้ดี
มากเมื่อสัมผัสกับน้ำ ส่วนชั้นเคลือบแตกได้ประกอบด้วย ethycellulose เมื่อรับประทานระบบนำส่ง
ยาเข้าไปในร่างกาย ความดันที่เกิดขึ้นภายในระบบนำส่งยาที่เกิดจากการพองตัวของชั้นเคลือบ
พองได้เมื่อสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหารทำให้ชั้นเคลือบที่แตกได้เกิดการแตกหลังจาก
ช่วงเวลาที่กำหนดและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็ว ยาเม็ดพัลสะไทล์ที่ได้จะต้องไม่มีการ
ปลดปล่อยตัวยาออกมาก่อนระยะเวลาที่กำหนด (lag time) และสามารถปลดปล่อยตัวยาออกมา
อย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด เราสามารถกำหนดระยะเวลาที่เราต้องการให้ยาเม็ดพัล
สะไทล์แตกตัว (lag time) เพื่อให้สอดคล้องกับคุณสมบัติของยาหรือวัตถุประสงค์ของการรักษาได้
โดยการปรับเปลี่ยนปัจจัยต่างๆ เช่น ชนิดของชั้นเคลือบแตกได้ ปริมาณของชั้นเคลือบแตกได้

เนื่องจากในปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาหรือพัฒนาระบบนำส่งยาพัลสะไทล์ โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ ดังนั้นการพัฒนายาเม็ดพัลสะไทล์ในครั้งนี้น่าจะเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมเนื่องจากหลีกเลี่ยงการใช้สารละลายอินทรีย์ในการเคลือบชั้นเคลือบแตกได้ และน่าจะเป็นประโยชน์ต่ออุตสาหกรรมยาของประเทศไทย นอกจากนี้วิธีเตรียมยาเม็ดพัลสะไทล์ยังเป็นกรรมวิธีที่ง่าย ไม่ซับซ้อน และเป็นเทคนิคที่ใช้กันทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยา ได้แก่ เทคนิคการตอกยา และการเคลือบยา ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้สูงที่จะสามารถผลิตยาเม็ดพัลสะไทล์นี้เพื่อผลิตในระดับอุตสาหกรรมต่อไป

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ระบบนำส่งยาควบคุมเวลาในการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลสะไทล์เป็นระบบนำส่งยาที่ปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) และระบบนำส่งยาจะไม่มี การปลดปล่อยตัวยาออกมาก่อนระยะเวลาที่กำหนด (1) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาของตัวยาสำคัญ โดยเฉพาะกลุ่มยาที่ถูกดูดซึมได้ดีเฉพาะบางตำแหน่งในทางเดินอาหาร, ยาที่มีค่าอัตราการเสื่อมสลายของตัวยาที่ต่ำสูง เช่น β -blockers, ยาที่เกิดการดูดยาได้ง่ายกรณีที่ทำให้ยาอย่างช้าๆ คงที่และต่อเนื่อง หรือยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคที่ขึ้นอยู่กับจังหวะการทำงานของร่างกาย เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคหอบหืด ซึ่งมักเกิดอาการรุนแรงในตอนเช้า มีด (2-4)

โดยทั่วไประบบนำส่งยาพัลสะไทล์สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลสะไทล์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยตำแหน่งจำเพาะในทางเดินอาหาร (site-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาชนิดนี้อาจอาศัยความเป็นกรด-ด่าง หรือ เอนไซม์ในทางเดินอาหารเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ระบบนำส่งยาพัลสะไทล์อีกกลุ่ม ได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลสะไทล์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยเวลา (time-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาชนิดนี้การปลดปล่อยตัวยาไม่ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมของทางเดินอาหาร แต่จะขึ้นอยู่กับระบบนำส่งยาเอง ตัวอย่างเช่น ระบบนำส่งยาที่เคลือบด้วยชั้นแบ่งกั้น (barrier) ที่ก่อกันหรือละลายได้ ระบบนำส่งยารูปแบบนี้มักประกอบด้วยส่วนกักเก็บยา (reservoir) และเคลือบด้วยชั้นแบ่งกั้น ชั้นแบ่งกั้นอาจก่อกันหรือละลายหลังจากเวลาที่กำหนด (5) อีกตัวอย่างหนึ่ง ได้แก่ ระบบนำส่งยาที่ประกอบด้วยชั้นเคลือบที่แตกได้ ระบบนำส่งยาระบบนี้จะประกอบด้วยส่วนกักเก็บยากับชั้นเคลือบที่แตกได้ (rupturable coating) ความดันที่เกิดขึ้นภายใน

ระบบนำส่งยาทำให้ชั้นเคลือบที่แตกได้เกิดการแตกหลังจากช่วงเวลาที่กำหนด ความดันภายในระบบที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากสารทำให้เกิดแก๊ส (6), สารทำให้เกิดความดันออสโมติก (7) หรือสารทำให้เกิดการพองตัว (8-12)

การศึกษานี้สนใจพัฒนาระบบนำส่งยาเม็ดพัลส์ไฮดรอลิกชนิดใหม่ที่ประกอบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้และใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ ระบบนี้เป็นระบบหนึ่งของระบบนำส่งยาพัลส์ไฮดรอลิกที่ประกอบด้วยชั้นเคลือบที่แตกได้และการปลดปล่อยของตัวยาขึ้นอยู่กับเวลา ซึ่งโดยทั่วไปจะเป็นระบบที่ประกอบด้วยส่วนกักเก็บยา (reservoir) และชั้นเคลือบแตกได้ การแตกของชั้นเคลือบแตกได้ซึ่งมีผลทำให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วตามมานั้นเกิดจากความดันที่เกิดขึ้นในส่วนกักเก็บยาเองหรือชั้นเคลือบพองตัวได้เมื่อมีการซึมผ่านของน้ำเข้าไป ระบบนำส่งยาระบบนี้อาจอยู่ในรูประบบนำส่งยาหลายหน่วย (multiple unit) หรือหน่วยเดี่ยว (single unit) ก็ได้ ตัวอย่างการศึกษาวิจัยระบบนำส่งยาพัลส์ไฮดรอลิก เช่น

Ueda และคณะ (13, 14) ได้พัฒนาระบบ Time-Controlled Explosion System (TES) ซึ่งเป็นระบบนำส่งยาหลายหน่วย TES จะมีลักษณะเป็นทรงกลมซึ่งประกอบด้วยเม็ดแกนเคลือบด้วยชั้นของยา, ชั้นเคลือบพองตัวได้ (เช่น low-substituted hydroxypropylcellulose) และชั้นเคลือบที่ไม่ละลายน้ำ ระยะเวลาที่กำหนดให้ยาปลดปล่อยตัวยาสามารถควบคุมได้โดยความหนาของเมมเบรนชั้นนอกที่ไม่ละลายน้ำ นอกจากนี้ยังมีนักวิจัยกลุ่มอื่น เช่น Schultz และ Kleinebudde (15, 16) และ Baker (17) ได้พัฒนาระบบนำส่งยาหลายหน่วยที่คล้ายคลึงกันแต่ใช้ osmotic agent เช่น sodium chloride หรือ effervescent agent ซึ่งเป็นส่วนผสมของ sodium bicarbonate กับ citric acid เป็นตัวทำให้เกิดความดันทำให้ระบบนำส่งยาแตกตัวและปลดปล่อยตัวยาออกมา

Fan และคณะ (9) พัฒนาระบบนำส่งพัลส์ไฮดรอลิกซึ่งสามารถควบคุมไม่ให้ตัวยาปลดปล่อยตัวยาออกมาในกระเพาะอาหารแต่จะปลดปล่อยตัวยาหลังจากผ่านกระเพาะอาหารไปแล้วตามเวลาที่กำหนด ระบบนี้ประกอบด้วยเม็ดแกนซึ่งมีสารพองตัวได้ผสมอยู่ในและเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่เป็นส่วนผสมระหว่าง ethylcellulose และ Eudragit® L ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่การละลายขึ้นอยู่กับความเป็นกรดและไม่ละลายในกรด

Krögel และ Bodmeier (6) ศึกษาเยื่อที่ประกอบด้วยสารทำให้เกิดแก๊ส คือ ส่วนผสมของ citric acid กับ sodium bicarbonate โดยใช้พอลิเมอร์หลายชนิดในการเคลือบชั้นนอก เช่น Eudragit® RS, ethylcellulose พบว่าคุณภาพของการแตกของระบบนำส่งยาขึ้นอยู่กับชนิดของพอลิเมอร์ที่เคลือบภายนอก สารที่ให้ฟิล์มที่มีลักษณะยึดหยุ่นดี เช่น Eudragit® RS จะทำให้

คุณภาพของการแตกของระบบนำส่งยาไม่ดีนัก เกิดรอยแตกเพียงเล็กน้อยทำให้ตัวยามีความสามารถ ถูกปลดปล่อยออกมาได้รวดเร็วหลังจากการแตกของชั้นเคลือบ ดังนั้นจึงควรใช้พอลิเมอร์ที่ให้ฟิล์ม ที่ไม่ยืดหยุ่นและเปราะ เช่น ethylcellulose

นอกจากนี้ยังมีการเตรียมระบบนำส่งยาพัลสะไทล์ในรูปแคปซูล ซึ่งโดยทั่วไประบบจะ ประกอบด้วย insoluble capsule body กับ plug ซึ่งปิดอยู่ที่ส่วนบนของ capsule body ก่อนที่จะ ปิดด้วย soluble cap อีกที plug สามารถหลุดออกมาจาก capsule body ด้วยกลไกหลายอย่าง เช่น การพองตัวของ plug เอง (18), การ กร่อนของ plug ที่เตรียมจากพอลิเมอร์กับเอนไซม์ที่ย่อย พอลิเมอร์นั้น (19) ทำให้ตัวยามีความสามารถปลดปล่อยออกมาจากแคปซูลอย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามการ เตรียมระบบนำส่งยาพัลสะไทล์ในรูปแคปซูลเหล่านี้ใช้วิธีที่ยุ่งยาก ซับซ้อน ทำให้ความเป็นไปได้ใน การผลิตในระดับอุตสาหกรรมค่อนข้างน้อย

เนื่องจากระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยยาแบบพัลสะไทล์มีวิธีเตรียมหลายวิธีดัง ตัวอย่างข้างต้น บางวิธียังมีความยุ่งยากซับซ้อน ดังนั้นการเตรียมโดยวิธีที่ง่าย ๆ ไม่ยุ่งยาก และ ราคาไม่แพงน่าจะทำให้ระบบนำส่งยาเหล่านี้มีการใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น (20) Sungthongjeen และคณะได้พัฒนาระบบนำส่งยาเม็ดพัลสะไทล์โดยวิธีการที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อน ระบบ นำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายในแล้วเคลือบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้ และชั้นเคลือบแตกได้ตามลำดับ เมื่อรับประทานระบบนำส่งยาเข้าไปในร่างกาย ความดันที่เกิดขึ้น ภายในระบบนำส่งยาที่เกิดจากการพองตัวของชั้นเคลือบพองตัวได้เมื่อสัมผัสกับของเหลวในทางเดิน อาหารทำให้ชั้นเคลือบที่แตกได้เกิดการแตกหลังจากช่วงเวลาที่กำหนดและปลดปล่อยตัวยา ออกมาอย่างรวดเร็ว วิธีเตรียมยาเม็ดพัลสะไทล์ชนิดนี้อาศัยเทคนิคการตอกยาเม็ดและการเคลือบ ยาเม็ด (21) อย่างไรก็ตามในขั้นตอนการเคลือบยังต้องอาศัยตัวทำละลายอินทรีย์ (เอทานอล) เป็น ตัวทำละลายในการเคลือบ

สำหรับยาเม็ดพัลสะไทล์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยเวลาชนิดที่ประกอบด้วย ส่วนกักเก็บยาและเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่แตกได้เมื่อถึงเวลาที่กำหนด คุณสมบัติของชั้นเคลือบ แตกได้เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ต้องคำนึงถึง ชั้นเคลือบแตกได้ที่ดีควรมีคุณสมบัติเชิงกลที่อ่อน และความยืดหยุ่นต่ำเพื่อให้แผ่นฟิล์มแตกได้ง่ายและสมบูรณ์เมื่อความดันในระบบของยาเม็ดพัล สะไทล์มากพอและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด ethylcellulose (EC) เป็นพอลิเมอร์ชนิดหนึ่งที่มีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับใช้เป็นชั้นเคลือบแตกได้ ของระบบนำส่งยาพัลสะไทล์ (6, 21) อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่มักเตรียมสารเคลือบในรูปสารละลาย EC ในตัวทำละลายอินทรีย์ก่อนทำการเคลือบ

การเคลือบระบบน้ำเป็นเทคโนโลยีที่ใหม่กว่าเมื่อเทียบกับการเคลือบด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (22) เหตุผลหลักที่บริษัทผู้ผลิตยาในระดับอุตสาหกรรมเปลี่ยนมาใช้น้ำในการเคลือบระบบน้ำ แทนการเคลือบระบบตัวทำละลายอินทรีย์ คือ การหลีกเลี่ยงพิษตกค้าง ความเสี่ยง/อันตรายจากการระเหิดหรืออัคคีภัยที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ นอกจากนี้การใช้ตัวทำละลายเป็นน้ำไม่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม และประหยัดค่าใช้จ่ายในการกำจัดตัวทำละลายอินทรีย์ (23-25) ปัจจุบันมีน้ำยาเคลือบ EC ในรูปพอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำจำหน่ายในท้องตลาด จึงมีแนวคิดที่จะนำสารเคลือบนี้มาใช้เป็นชั้นเคลือบแตกได้ของยาเม็ดพัลลัสไทล์เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์

การศึกษานี้ต้องการพัฒนายาเม็ดพัลลัสไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ ยาต้นแบบที่ใช้คือ propranolol hydrochloride ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม β -blockers ที่ใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูงซึ่งโรคที่ความรุนแรงของอาการขึ้นอยู่กับช่วงเวลา (มักมีอาการรุนแรงในตอนเช้ามีด) (4, 26) ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายในซึ่งเตรียมโดยวิธีการตอกตรง (direct compression) ทำหน้าที่เป็นส่วนกักเก็บยา กับชั้นเคลือบ 2 ชั้น คือชั้นเคลือบที่พองได้ (swelling coating) และแตกได้ (rupturable coating) ตามลำดับ ชั้นเคลือบพองได้ประกอบด้วย croscarmellose sodium ซึ่งเป็น superdisintegrant ซึ่งพองตัวได้ดีมากเมื่อสัมผัสกับน้ำ ส่วนชั้นเคลือบแตกได้ประกอบด้วย ethycellulose เมื่อรับประทานระบบนำส่งยาเข้าไปในร่างกาย ความดันที่เกิดขึ้นภายในระบบนำส่งยาที่เกิดจากการพองตัวของชั้นเคลือบพองได้เมื่อสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหารทำให้ชั้นเคลือบที่แตกได้เกิดการแตกหลังจากเวลาที่กำหนดและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็ว ยาเม็ดพัลลัสไทล์ที่ได้จะต้องไม่มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาก่อนระยะเวลาที่กำหนด (lag time) และสามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด เราสามารถกำหนดระยะเวลาที่เราต้องการให้ยาเม็ดพัลลัสไทล์แตกตัว (lag time) เพื่อให้สอดคล้องกับคุณสมบัติของยาหรือวัตถุประสงค์ของการรักษาได้ โดยการปรับเปลี่ยนปัจจัยต่างๆ เช่น ชนิดของชั้นเคลือบแตกได้ ปริมาณของชั้นเคลือบแตกได้

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อพัฒนาพัฒนายาเม็ดพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้
2. เพื่อศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดพัลสะไทล์ที่เตรียมได้ เช่น ชนิดของชั้นเคลือบแตกได้ ปริมาณของชั้นเคลือบแตกได้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับและหน่วยงานที่จะนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

1. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัยนี้

สามารถนำพอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำมาใช้เตรียมเป็นชั้นเคลือบแตกได้ของยาเม็ดพัลสะไทล์ ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ ลดความเป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม และได้ยาเม็ดพัลสะไทล์ที่ใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ที่มีประสิทธิภาพดีและมีคุณสมบัติตามต้องการ คือ สามารถปลดปล่อยตัวยาได้อย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) และมีแนวโน้มที่จะนำระบบนำส่งยารูปแบบใหม่ไปใช้ได้จริงในอุตสาหกรรมการผลิตยา เป็นการเพิ่มศักยภาพในการแข่งขันของประเทศในเชิงพาณิชย์

2. หน่วยงานที่นำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

ข้อมูลและผลงานจากการวิจัยนี้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้โดยการเผยแพร่และถ่ายทอดสู่สาธารณชน ไม่ว่าจะในวงวิชาการ (มหาวิทยาลัย) ชุมชนและภาคอุตสาหกรรม (อุตสาหกรรมยา) อาจอยู่ในรูปแบบของการนำเสนอผลงานวิจัยในที่ประชุมวิชาการระดับชาติและนานาชาติ, การตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการทั้งระดับชาติและระดับนานาชาติ เป็นต้น นอกจากนี้โครงการนี้ยังสามารถผลิตนักวิจัยรุ่นใหม่ในรูปแบบของบัณฑิตระดับปริญญาโทหรือเอกอีกด้วย โดยการใช้ส่วนหนึ่งของงบค่าจ้างบุคคลากรเป็นทุนการศึกษา

หน่วยงานที่สามารถนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร, โรงงานอุตสาหกรรมผลิตยา

บทที่ 2

วิธีดำเนินการวิจัย

สารเคมี

1. Propranolol hydrochloride BP 2005 (Batch No. M080311, P.C. DRUG CENTER CO.,LTD., Bangkok, Thailand)
2. Microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH 102, Lot No. P206817309, FMC biopolymer, c/o Lehmann & Voss, Hamburg, Germany)
3. Spray dried lactose monohydrate (Flowlac[®] 100, Lot No. L0722 A4952, Deutschland, Germany)
4. Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol[®] SD-711, Lot No. T603C, FMC biopolymer, c/o Lehmann & Voss, Hamburg, Germany)
5. Colloidal silicon dioxide (Aerosil[®] 200, control No. 0060448, Degussa-Hüls AG, Belgium)
6. Magnesium stearate (Lot No. MW01M0301, Peter Greven, Nederland)
7. Dibutyl sebacate NF (DBS, Batch No. 0000046844, Morflex , North Carolina, USA)
8. Ethylcellulose (Ethocel[®] 10 cps, Batch No. UK23013T01, Colorcon, Singapore)
9. Ethylcellulose dispersion (Aquacoat[®] ECD, Lot No. JN07818745, FMC biopolymer, made in USA)
10. Povidone K90 (Kollidon[®] 90F, Lot No. 73-0594, BASF, Germany)
11. Hydrochloric acid fuming 37% (Batch No. 06110058 และ 06070221, LAB-SCAN, Thailand)
12. Sodium hydroxide (Lot No. 07030268, LAB-SCAN, Thailand)
13. Potassium dihydrogen phosphate (Lot No. A672173 617, Merck, Darmstadt, Germany)
14. แอลกอฮอล์ 95% (องค์การสุรา, กรมสรรพสามิต, จังหวัดฉะเชิงเทรา, ประเทศไทย)

เครื่องมือ

1. Analytical balance (Model 300A, No. 84695, Precisa, witzerland)
2. Magnetic stirrer (Model RCT-B, KIKA, Germany)
3. Hot air oven (Model 500, Code No. 14/38-4110-21-14, Memmert GmbH + Co. KG D-91126 Schwabach FRG, Germany)
4. Hand-blender (Moulinex[®], France)
5. pH meter (Consort C830, S?N 85328, Belgium)
6. Dissolution test apparatus (Model VK-7000, Vankel, U.S.A.)
7. Disintegration apparatus (Erweka ZT3, DKSH (Thailand) Limited Technology, Thailand)
8. UV Visible Spectrophotometer (Varian, Switzerland)
9. Thickness Tester, Micrometer Caliper (Model 7301, Mitutoyo, Japan)
10. Stroke-Monsanto Hardness Tester (Vankel, USA)
11. Friabilator (Erweka Abrasion Tester) (Model 45-2200, Vankel, USA)
12. Environmental Shaker-Incubator ES-20 (S/N 400512004, BIOSAN, GIBTHAI CO., LTD., Thailand)
13. เครื่องตอกยาเม็ด (Serial no. 0022, Semco, บริษัท เขียวเฮง, ประเทศไทย)
14. เครื่องเคลือบยาเม็ด (Perforated pan coater) (Model NR-COTA 18, N.R. Industries Co.,Ltd., Thailand)
15. Feed pump (Serial No. 5100039, Watson-Marlow limited, England)
16. เครื่องบีบอัด (Certificated No. QSC-5454, Puma Industrial Co.,Ltd., Taiwan)
17. Magnetic stirrer (Ika, Janke kankel GmbH & CO GK, Germany)
18. Laboratory test sieve (Mesh No. 20 (SER. NO. 473911) and 60 (SER. NO. 185449), Haan, Germany)

วิธีการทดลอง

การเตรียมยาเม็ดพัลสะไทล์

ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกน ซึ่งมีตัวยาสำคัญอยู่ภายใน และเคลือบด้วยชั้นเคลือบ 2 ชั้น คือ ชั้นเคลือบพอลิเมอร์พองตัวได้ (swellable layer) และชั้นเคลือบพอลิเมอร์แตกได้ (rupturable layer) ตามลำดับ แล้วทำการศึกษาถึงคุณสมบัติต่างๆ ของยาเม็ดพัลสะไทล์

1. การเตรียมยาเม็ดแกน propranolol HCl

ยาเม็ดแกนของตำรับ propranolol HCl จะเตรียมโดยวิธี direct compression โดยให้มีน้ำหนักประมาณ 425 mg และมีความแข็งประมาณ 8-10 kg ใช้ lactose monohydrate และ microcrystalline cellulose เป็นสารเพิ่มปริมาณ ใช้ magnesium stearate และ Aerosil® 200 เป็นสารช่วยลื่น และในการตอกยาเม็ดใช้เครื่องตอกแบบสากเดี่ยวชนิด convex shape ที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 9.53 mm (ขนาด 3/8 นิ้ว) โดยเตรียมประมาณ 2 kg

1.1 นำผงยา propranolol HCl และ Aerosil® 200 ผ่านแร้งเบอร์ 60

1.2 ชั่งส่วนผสมต่างๆ ตามสูตรตำรับ

1.3 นำส่วนผสมของสูตรตำรับมาผสมกันแบบ geometric dilution ในถุงพลาสติกในแต่ละครั้งของการเติมส่วนผสม ให้เขย่า 100 ครั้ง เพื่อให้ส่วนผสมเข้ากัน

1.4 นำผงยาเม็ดแกนไปตอกด้วยเครื่องตอกแบบสากเดี่ยว โดยกำหนดให้มีน้ำหนักเม็ดยาประมาณ 425 mg และมีความแข็งประมาณ 8-10 kg จะได้เม็ดยาทั้งหมดน้ำหนักรวมประมาณ 2 kg

1.5 ในระหว่างที่ทำการตอกเม็ดยา สุ่มตัวอย่างเม็ดยาที่ตอกได้มาชั่งน้ำหนักและวัดความแข็งเป็นระยะ เพื่อปรับน้ำหนักและความแข็งของเม็ดยาให้ได้ตามที่ต้องการ

1.6 เก็บยาเม็ดแกนในซองบรรจุ ปิดปากซองให้สนิท และเก็บไว้ในชุดเก็บสารเพื่อกันความชื้น (dessicator) จนกว่าจะนำออกไปเคลือบด้วยชั้นเคลือบพอลิเมอร์

สูตรตำรับของยาเม็ดแกน propranolol HCl (direct compression)

	ปริมาณ/เม็ด (mg)	working formula (g)
Propranolol HCl	40	188.24
Avicel [®] PH102	192.5	905.88
Flowlac [®] 100	192.5	905.88
Magnesium stearate	0.5%	10
Aerosil [®] 200	0.5%	10
total	425	2000

2. การเคลือบชั้นเคลือบพอลิเมอร์

เครื่องมือที่ใช้เคลือบคือ perforated pan coater (NR-COTA 18[®]) โดยทำการเคลือบชั้นเคลือบพอลิเมอร์ทั้งหมด 2 ชั้น คือ ชั้นพอลิเมอร์พองตัวได้ (swellable layer) โดยในชั้นนี้จะประกอบไปด้วย croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol[®]) ซึ่งเป็น superdisintegrant ทำหน้าที่เป็น swelling agent และ povidone K90 (Kollidon[®] 90F) ทำหน้าที่เป็น binder โดยเตรียมที่อัตราส่วน Ac-Di-Sol[®]: Kollidon[®] 90F เป็น 6:1 w/w และเตรียมให้ได้ปริมาณ solid content เท่ากับ 17.8% w/w โดยใช้ 95% ethanol เป็นตัวทำละลาย คำนวณปริมาณสารเคลือบให้ได้ระดับการเคลือบ 22.5 mg/cm²

สูตรน้ำยาเคลือบพอลิเมอร์ชั้น swellable layer

		Working formula (g)
croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol [®])	15.25 % w/w	192.27
povidone K90 (Kollidon [®] 90F)	2.55 % w/w	32.99
95% ethanol (0.790 Kg/L)	qs. to 100 % w/w	1063.34

สูตรคำนวณหาพื้นที่ผิวของยาเม็ดแกน

$$\text{surface area} = \pi [d \cdot h + (d^2)/2]$$

โดย d = เส้นผ่านศูนย์กลางของยาเม็ด (cm)

h = ความหนาของยาเม็ด (cm)

สภาวะที่ใช้เคลือบชั้น swellable layer

- สูตรน้ำยาที่ใช้มี solid content เท่ากับ 17.8% w/w
- Preheat (40°C) 30 min (pan speed 2 rpm)
- Batch size 1.5 kg
- Pan speed 15 rpm
- Inlet temperature 38 – 39 °C
- Outlet temperature 33 – 34 °C
- Nozzle diameter 1 mm
- Atomizing air pressure 2.5 bar
- Spray rate 15 g/min

นำน้ำยาเคลือบมาทำการเคลือบโดยต้องคนน้ำยาเคลือบตลอดการเคลือบ หลังจากเคลือบเสร็จแล้วลด pan speed ลงเหลือ 2 rpm และให้ความร้อนเพื่อให้เม็ดยาแห้งต่อไปที่ 40 °C ประมาณ 30 นาที นำเม็ดยาที่ได้มาผึ่งทิ้งไว้ข้ามคืน จากนั้นนำไปเก็บไว้ใน desiccator เพื่อเตรียมนำไปประเมินต่อไป

เมื่อทำการเคลือบพอลิเมอร์ชั้น swellable layer เรียบร้อยแล้ว ในขั้นต่อไปคือการเคลือบชั้น rupturable layer ด้วย ethylcellulose (EC) หรือ ethyllulose dispersion (ECD) และใช้ dibutyl sebacate (DBS) เป็น plasticizer โดยทำการเคลือบด้วย EC หรือ ECD และใช้ DBS 5% w/w สำหรับ EC หรือ DBS 5-20% w/w สำหรับ ECD ให้ได้ 6-12 mg/cm²

สูตรน้ำยาเคลือบฟิล์มชั้น rupturable layer; ethylcellulose solution

		Working formula (g)
Ethylcellulose	3.5% w/w	119
DBS	5% w/w based on polymer weight	5.95
95% ethanol	qs.to 100 % w/w	3281
Total		3405.95

สภาวะที่ใช้เคลือบชั้น rupturable layer; ethylcellulose

- สูตรน้ำยาที่ใช้มี solid content เท่ากับ 3.5% w/w
- Preheat (40°C) 30 min (pan speed 2 rpm)
- Batch size 1.0 kg
- Pan speed 15 rpm
- Inlet temperature 38 – 39 °C
- Outlet temperature 33 – 34 °C
- Nozzle diameter 1 mm
- Atomizing air pressure 2.5 bar
- Spray rate 10 g/min

นำน้ำยาเคลือบมาทำการเคลือบ โดยต้องคนน้ำยาเคลือบต่อไปตลอดการเคลือบ หลังจากเคลือบเสร็จแล้วลด pan speed ลงเหลือ 2 rpm และให้ความร้อนเพื่อให้เม็ดยาแห้งต่อไปที่ 40 °C ประมาณ 30 นาที นำเม็ดยาที่ได้มาผึ่งทิ้งไว้ข้ามคืน จากนั้นนำไปเก็บไว้ใน desiccator เพื่อเตรียมนำไปประเมินต่อไป

สูตรน้ำยาเคลือบฟิล์มชั้น rupturable layer; ethylcellulose dispersion (ECD)

Working formula (g)		
ECD (27% w/w)	50.0 % w/w	500
DBS	5% w/w based on polymer weight	6.75
DI water	qs.to 100 % w/w	500
Total		1006.75

Working formula (g)		
ECD (27% w/w)	50.0 % w/w	500
DBS	10% w/w based on polymer weight	13.5
DI water	qs.to 100 % w/w	500
Total		1013.5

Working formula (g)

ECD (27% w/w)	50.0 % w/w	330
DBS	20% w/w based on polymer weight	17.82
DI water	qs.to 100 % w/w	330
Total		677.82

สภาวะที่ใช้เคลือบชั้น rupturable layer; ethylcellulose dispersion

สูตรน้ำยาที่ใช้มี solid content เท่ากับ 13.5% w/w

- Preheat (40°C) 30 min (pan speed 2 rpm)
- Batch size 1.0 kg
- Pan speed 15 rpm
- Inlet temperature 75 – 76 °C
- Outlet temperature 57 – 58 °C
- Nozzle diameter 1 mm
- Atomizing air pressure 2.5 bar
- Spray rate 10 g/min

นำน้ำยาเคลือบมาทำการเคลือบ โดยต้องคนน้ำยาเคลือบต่อไปตลอดการเคลือบ หลังจากเคลือบเสร็จแล้วลด pan speed ลงเหลือ 2 rpm และให้ความร้อนเพื่อให้เม็ดยาแห้งต่อไปที่ 40 °C ประมาณ 30 นาที นำเม็ดยาที่ได้ไปอบในตู้อบที่อุณหภูมิ 76 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นนำไปเก็บไว้ใน desiccator เพื่อเตรียมนำไปประเมินต่อไป

3. ประเมินคุณสมบัติทั่วไปของยาเม็ดแกน และยาเม็ดที่เคลือบชั้นฟองตัวแล้ว

1.1 ความแปรปรวนของน้ำหนัก

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดมาตำรับละ 20 เม็ด ชั่งน้ำหนักแล้วหาค่าเฉลี่ยของน้ำหนักของเม็ดยา และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานของน้ำหนักเม็ดยา

3.2 ความหนา

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดมาตำรับละ 10 เม็ด วัดความหนาเม็ดยาด้วยเครื่องวัดความหนา (thickness tester) แล้วหาค่าเฉลี่ย และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานของความหนาเม็ดยา

3.3 ความแข็ง

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดมาตำรับละ 10 เม็ด วัดความแข็งเม็ดยาด้วยเครื่องวัดความแข็ง (strokes hardness tester) แล้วหาค่าเฉลี่ย และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานของความแข็งเม็ดยา

3.4 ความกร่อน

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดมาตำรับละไม่น้อยกว่า 6.5 g ทำการวัดความกร่อนเม็ดยาด้วยเครื่อง Erweka abrasion tester ด้วยอัตราเร็ว 25 rpm เป็นเวลา 4 นาที หาน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงไปแล้วคำนวณหาค่าร้อยละของความกร่อน (% friability)

3.5 การแตกกระจายตัว

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดมา 6 เม็ด ทำการทดสอบการแตกกระจายตัวในตุ้มกลาง 0.1N HCl ด้วยเครื่อง disintegration apparatus สังเกตดูการแตกกระจายตัวของยาเม็ดทุกเม็ดว่าแตกกระจายตัวหมดโดยไม่มีส่วนใดๆ ของยาเหลืออยู่บนตะแกรงภายในเวลาที่นาฬิกาหาค่าเฉลี่ยและค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะเวลาที่ยาแตกกระจายตัวหมด

3.6 การปลดปล่อยตัวยา

สุ่มตัวอย่างยามา 6 เม็ด ทำการทดสอบการละลายด้วยเครื่อง dissolution test ตามข้อกำหนด USP XX25 Apparatus II (paddle) (0.1 N HCl หรือ pH 6.8 phosphate buffer USP 900 ml, 37 °C, 50 rpm, n=6) ทำการเก็บตัวอย่างที่เวลา 5, 10, 15, 30, 60, 90 และ 120 นาที โดยดูดตัวอย่างปริมาณ 5 มล. ผ่านหัวกรองใส่ในหลอดทดลอง จากนั้นนำไปวัดค่าดูดกลืนแสงที่ 289 nm แล้วคำนวณหา % drug released

4. การประเมินยาเม็ดพัลสะไทล์

4.1 การเตรียม standard curve ของยา propranolol HCl ใน 0.1 N HCl solution (pH 1.2) และ pH 6.8 phosphate buffer USP

4.1.1 ชั่งผงยา propranolol HCl จำนวน 250 mg ใส่ใน volumetric flask ขนาด 500 ml ละลายและปรับปริมาตรให้ครบด้วย 0.1 N HCl solution (pH 1.2) หรือ pH 6.8 phosphate buffer USP ผสมให้เข้ากัน สารละลาย propranolol HCl ที่ได้ (stock solution) มีความเข้มข้น 500 mcg/ml

4.1.2 ปิเปตสารละลายในข้อ 4.1.1 มาจำนวน 1, 2, 3, 4, 5, 6 และ 8 ml แล้วเจือจางด้วยสารละลาย 0.1 N HCl solution (pH 1.2) หรือ pH 6.8 phosphate buffer USP จนครบ 50 ml จะได้สารละลายที่มีความเข้มข้น 10, 20, 30, 40, 50, 60 และ 80 mcg/ml

4.1.3 นำสารละลายที่ได้ในข้อ 4.1.2 ไปวัดค่าการดูดกลืนแสง (absorbance) ที่ความยาวคลื่น 289.00 nm โดยใช้ 0.1 N HCl solution (pH 1.2) หรือ pH 6.8 phosphate buffer USP เป็น blank และใช้ cuvette ขนาด 1 cm

4.1.4 นำผลที่ได้มาสร้าง standard curve ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของยา propranolol HCl (mcg/ml) สามารถคำนวณหาปริมาณยา propranolol HCl ที่ถูกปลดปล่อยได้จาก standard curve

4.2 Lag time ของยาเม็ดพัลสะไทล์ (rupture test)

ทดสอบหา lag time ของยาเม็ดพัลสะไทล์ ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่เม็ดยาสัมผัสกับตัวกลางจนกระทั่งเม็ดยาแตกออก โดยทำการทดสอบใน USP XX25 paddle dissolution apparatus (0.1 N HCl 900 ml, 37 °C, 50 rpm, n = 3-6)

4.3 การปลดปล่อยตัวยา

ซึ่งนำหนักเม็ดยาที่เตรียมได้จากแต่ละตำรับ ทำการศึกษาตำรับละ 6 เม็ด นำมาวัดอัตราการปลดปล่อยตัวยาโดยใช้เครื่อง dissolution test ตามข้อกำหนด USP XX25 Apparatus II (paddle) โดยใช้ 0.1 N HCl และ/หรือ pH 6.8 phosphate buffer USP 900 ml เป็น dissolution medium ที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5 °C อัตราเร็วของ paddle เท่ากับ 50 rpm ทำการเก็บตัวอย่างปริมาณ 5 ml ในช่วงเวลาตามกำหนดจนกระทั่งเม็ดยาแตก แล้วเก็บตัวอย่างต่อไปอีก 2 ชั่วโมง การเก็บตัวอย่างทำโดยการดูดตัวอย่างผ่านหัวกรอง แล้วนำตัวอย่างทั้งหมดไปวัดค่าการดูดกลืนแสง แล้วคำนวณหา % drug released

4.4 ศึกษาการดูดน้ำ (water uptake) ของยาเม็ดพัลสะไทล์

ทำการศึกษา water uptake โดยการวัดปริมาณน้ำที่เม็ดยาดูดเข้าไปตามช่วงเวลาที่เหมาะสม โดยการชั่งน้ำหนักเม็ดยาทุกๆ 30 นาที (สำหรับตัวรับที่ lag time สั้น จะทำการชั่งน้ำหนักทุก 5-15 นาที) จนกระทั่งเม็ดยาแตก ทำการทดลองที่อุณหภูมิ 37 °C โดยมีขั้นตอนดังนี้

4.4.1 นำตัวกลาง 0.1 N HCl ปริมาตร 100 ml ใส่ใน Erlenmeyer flask แล้วนำไป warm ในเครื่อง Environmental Shaker-Incubator เป็นเวลา 30 นาที

4.4.2 ชั่งตัวอย่างเม็ดยาค้างละ 1 เม็ด จำนวนตัวรับละ 3 เม็ด บันทึกน้ำหนักเริ่มต้น (W_0) แล้วนำไปใส่ลงใน Erlenmeyer flask ในข้อ 4.4.1 แล้วทำการ shaker

4.4.3 นำเม็ดยาออกมาชั่งทุกๆ 30 นาที โดยทำการชั่งตัวกลางที่เกาะเม็ดยาก่อน แล้วนำไปชั่ง บันทึกน้ำหนัก (W_1)

4.4.4 นำข้อมูลที่ได้ไปคิดเป็น % water uptake ตามสูตร (4)

$$\% \text{ water uptake} = [(W_1 - W_0)/W_0] \times 100$$



รูปที่ 2-1 แสดงเครื่อง Environmental Shaker-Incubator ที่ใช้ศึกษา water uptake



รูปที่ 2-2 แสดงเครื่อง USP XX25 dissolution apparatus II (paddle)

5. การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดพัลสะไทล์

ศึกษาและหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับคุณสมบัติของยาเม็ดพัลสะไทล์ ได้แก่ lag time และ การปลดปล่อยยา ตัวแปรที่ศึกษา เช่น

- ชนิดชั้นเคลือบแตกได้ (EC ในรูปพอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำ กับ EC ในรูปสารละลายในตัวทำละลายอินทรีย์)
- ปริมาณ plasticizer ที่ใช้ในชั้นเคลือบแตกได้
- ปริมาณของชั้นเคลือบแตกได้
- ชนิดของตัวกลางที่ทดสอบ

6. การวิเคราะห์โดยใช้สถิติ

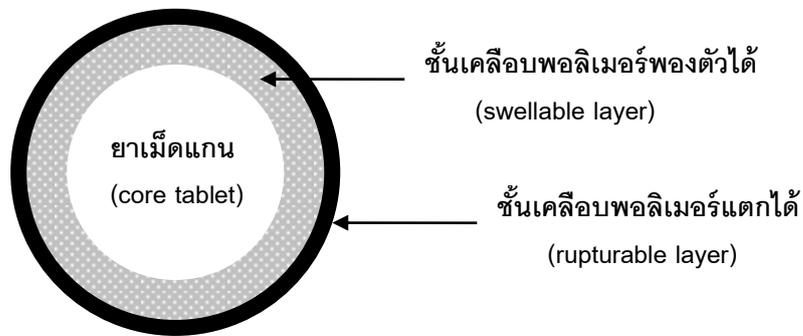
ใช้ Student T-test และ/หรือ One-way ANOVA ในการเปรียบเทียบ lag time ของยาเม็ดพัลสะไทล์ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

บทที่ 3

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

การออกแบบยาเม็ดพัลสะไทล์

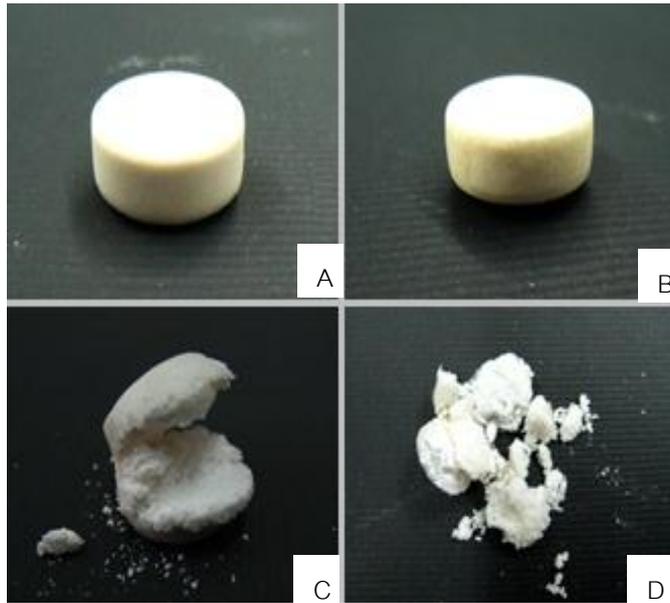
ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกน ซึ่งมี propranolol HCl เป็นตัวยาสำคัญอยู่ภายใน และเคลือบด้วยชั้นเคลือบ 2 ชั้น คือ ชั้นเคลือบพองตัวได้ (swellable layer) และชั้นเคลือบแตกได้ (rupturable layer) ตามลำดับ ดังรูปที่ 4-1



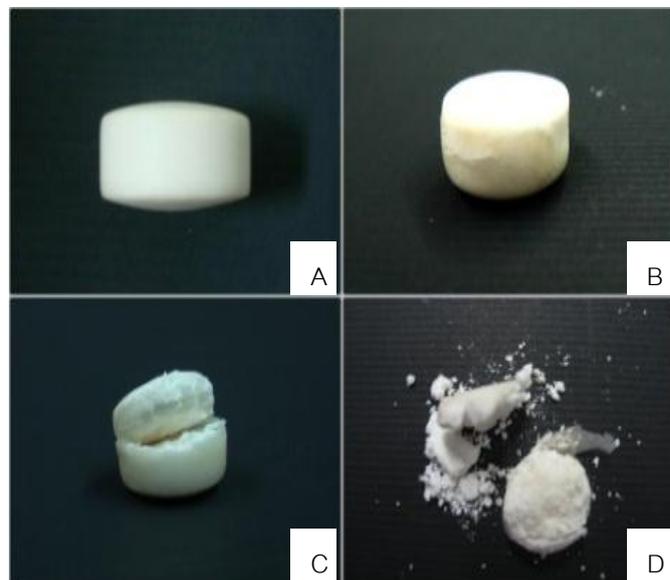
รูปที่ 3-1 ส่วนประกอบของยาเม็ดพัลสะไทล์

กลไกการปลดปล่อยยาของยาเม็ดพัลสะไทล์

เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับของเหลวในระบบทางเดินอาหารหรือตัวกลาง (0.1 N HCl หรือ pH 6.8 phosphate buffer USP) ตัวกลางจะซึมผ่านชั้นเคลือบแตกได้เข้าสู่ยาเม็ดแกน และเมื่อตัวกลางสัมผัสกับชั้นเคลือบพองตัวได้จะทำให้เกิดการพองตัวของสารพองตัว (Ac-Di-Sol[®]) ทำให้เกิดแรงดันภายในระบบ เมื่อแรงดันภายในระบบมากพอก็จะดันให้ชั้นเคลือบแตกได้แตกออก และมีการปลดปล่อยตัวยาวออกมาอย่างรวดเร็ว หลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) ดังรูปที่ 3-2 และ 3-3



รูปที่ 3-2 การแตกตัวของยาเม็ดพัลลัสไฮลีนใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; 3.5% w/w EC 6 mg/cm², 5% w/w DBS); (A) t = 0 นาที, (B) t = 20 นาที, (C) t = 26 นาที, (D) t = 30 นาที)



รูปที่ 3-3 การแตกตัวของยาเม็ดพัลลัสไฮลีนใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; 13.5% w/w Aquacoat[®] ECD 6 mg/cm², 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 พบว่ายามีน้ำหนักเฉลี่ย 431.4 mg และเมื่อเคลือบชั้นเคลือบพองตัวได้ มีน้ำหนักยาเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเป็น 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 ²)	462.1 (3.14)

1.2 ความแข็งของยาเม็ด (Hardness)

ผลของความแข็งของยาเม็ดแกนที่เตรียมได้ พบว่ายามีความแข็งเฉลี่ย 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 ²)	9.5 (0.4)

1.3 ความหนาของยาเม็ด (Thickness)

ผลของความหนาของยาเม็ดแกนที่เตรียมได้ พบว่ายามีความหนาเฉลี่ย 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 ²)	5.42 (0.02)

1.4 ความกรอบนของยาเม็ด (Friability)

จากตารางที่ 3-4 พบว่ายาเม็ดแกนที่เคลือบชั้นพองตัวได้ ADS มีความกรอบน (% friability เท่ากับ 0.11) น้อยกว่าความกรอบนของยาเม็ดแกน (% friability เท่ากับ 0.12)

ตารางที่ 3-4 ความกรอบนของยาเม็ด

ตำรับ	% Friability
เม็ดแกน	0.12
เม็ดแกนเคลือบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้ (ADS 22.5 mg/cm ²)	0.11

1.5 การแตกกระจายตัวของยาเม็ด (Disintegration)

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

ตารางที่ 3-5 การแตกกระจายตัวของยาเม็ด

ตำรับ	Disintegration Time (min) (SD)
เม็ดแกน	7.89 (1.58)
เม็ดแกนเคลือบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้ (ADS 22.5 mg/cm ²)	3.52 (0.14)

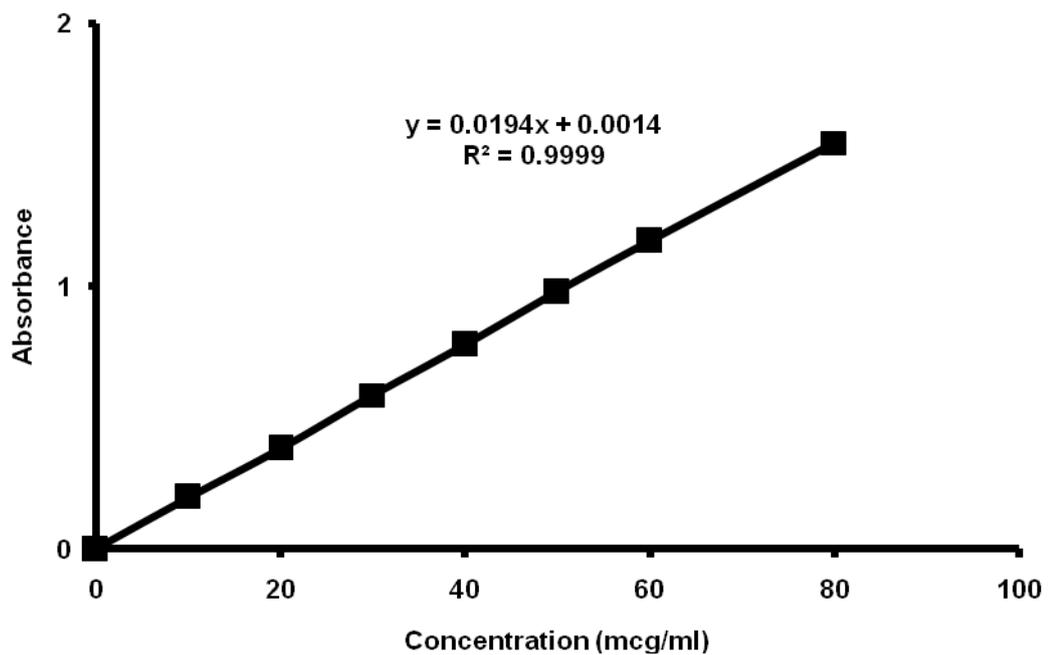
1.6 การปลดปล่อยตัวยานของยาเม็ด

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 (λ max) เท่ากัน ที่ 289.00 nm เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา propranolol HCl กับค่าการดูดกลืนแสงที่ 289.00 nm ในช่วงความเข้มข้นของตัวยาตั้งแต่ 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

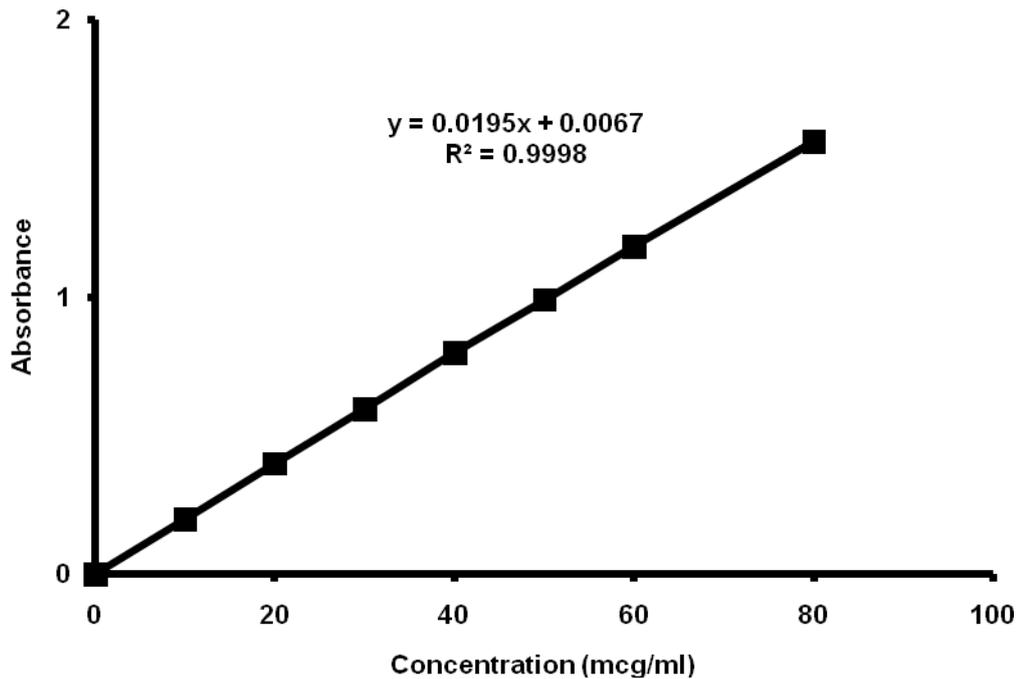
ตารางที่ 3-6 ค่าการดูดกลืนแสงของตัวยา propranolol HCl ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) และ pH 6.8 phosphate buffer USP ที่ความเข้มข้นต่างๆ

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

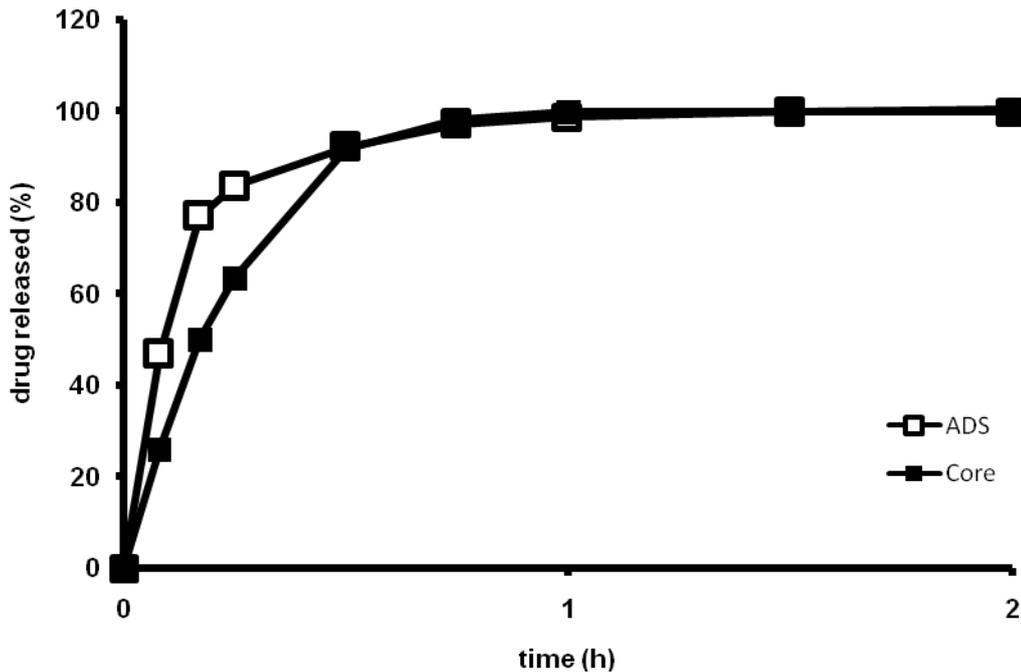


รูปที่ 3-5 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา propranolol HCl ใน pH 6.8 phosphate buffer กับค่าการดูดกลืนแสงที่ 289.00 nm

Slope	=	0.0195
Y-intercept	=	0.0067
R ²	=	0.9998

1.6.2. การปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ด

จากการศึกษาทดสอบการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดแกนใน 0.1 N HCl ด้วยเครื่อง dissolution (paddle apparatus) พบว่าทั้งยาเม็ดแกนและยาเม็ดแกนที่เคลือบด้วย ADS 22.5 mg/cm² 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/cm²)

2. ปัจจัยที่มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดพัลสะไทล์

2.1 ผลของชนิดของชั้นเคลือบแตกได้

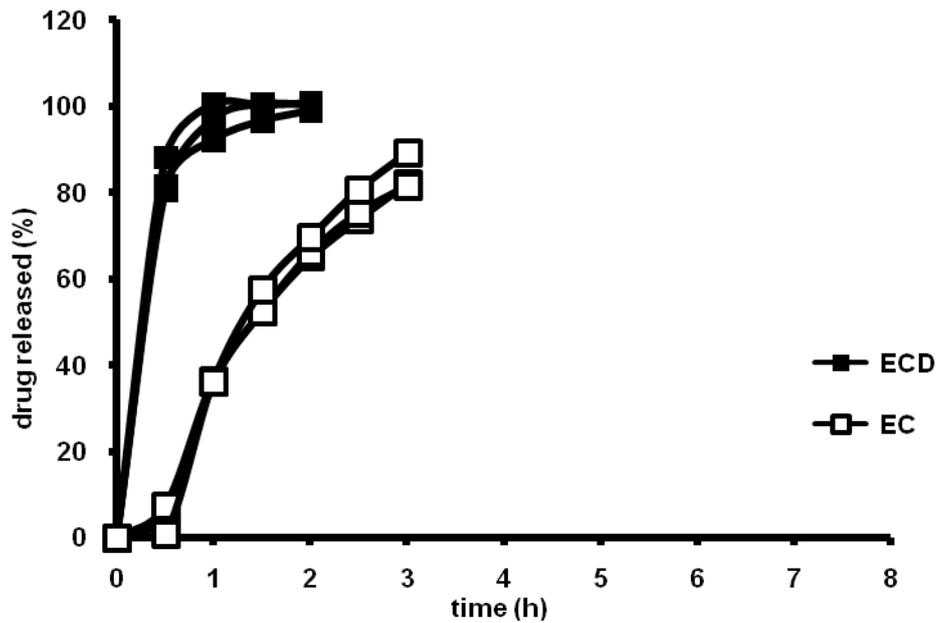
จากการศึกษาผลของชนิดของชั้นเคลือบแตกได้ 2 ชนิด คือ EC และ ECD ที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา พบว่า ในตัวกลาง 0.1 N HCl ยาเม็ดพัลสะไทล์ที่ประกอบด้วยชั้นเคลือบแตกได้เป็น EC จะมี lag time ที่ยาวนานกว่ายาเม็ดพัลสะไทล์ที่มีชั้นเคลือบแตกได้ ECD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ผลดังกล่าวเกิดในลักษณะเดียวกันที่ทุกความหนาของชั้นเคลือบแตกได้และทั้งในตัวกลาง 0.1 N HCl และ pH 6.8 phosphate buffer USP ดังแสดงในตารางที่ 3-7 และตารางที่ 3-8 ทั้งนี้เนื่องมาจาก EC เป็นชั้นเคลือบแตกได้ที่มีคุณสมบัติเชิงกลที่แข็งแรงกว่าชั้นเคลือบแตกได้ 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

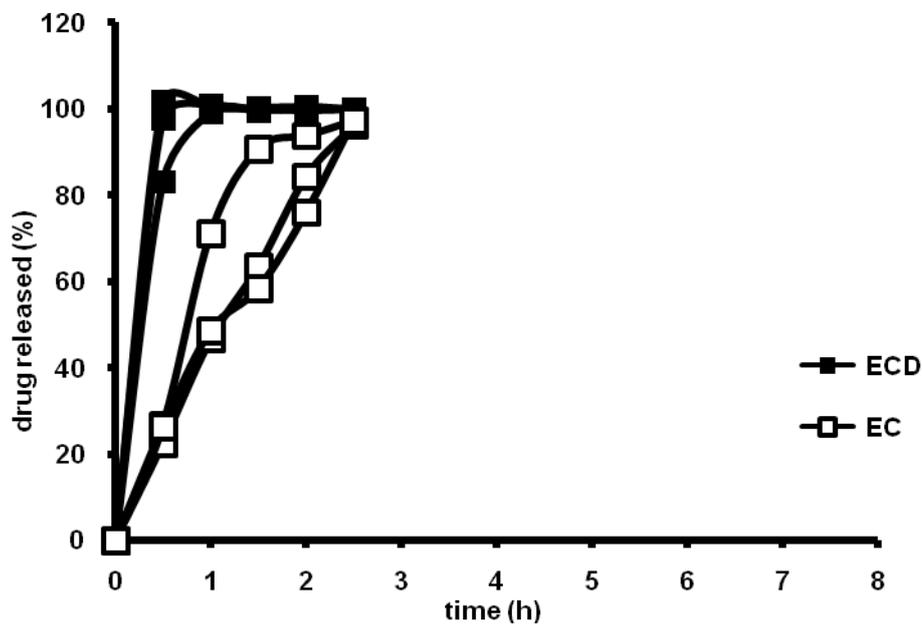
ตำรับ	Lag time ± SD (min)	
	ECD	EC
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm ² + ชั้นเคลือบแตกได้ 6 mg/cm ² (5 %w/w DBS)	3.33 ± 0.58	27.67 ± 0.58
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm ² + ชั้นเคลือบแตกได้ 8 mg/cm ² (5 %w/w DBS)	1.33 ± 0.58	48.00 ± 4.36
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm ² + ชั้นเคลือบแตกได้ 10 mg/cm ² (5 %w/w DBS)	1.33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

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

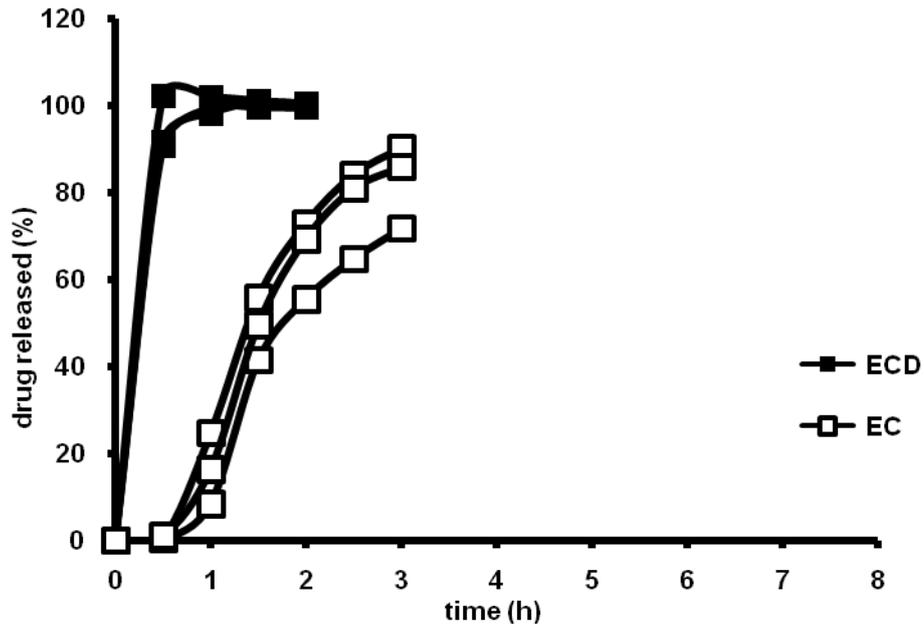
ตำรับ	Lag time ± SD (min)	
	ECD	EC
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm ² + ชั้นเคลือบแตกได้ 6 mg/cm ² (5 %w/w DBS)	1.67 ± 0.58	13.33 ± 1.53
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm ² + ชั้นเคลือบแตกได้ 8 mg/cm ² (5 %w/w DBS)	0.50 ± 0.00	37.67 ± 2.31
ยาเม็ดแกน + ADS 22.5 mg/cm ² + ชั้นเคลือบแตกได้ 10 mg/cm ² (5 %w/w DBS)	1.00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



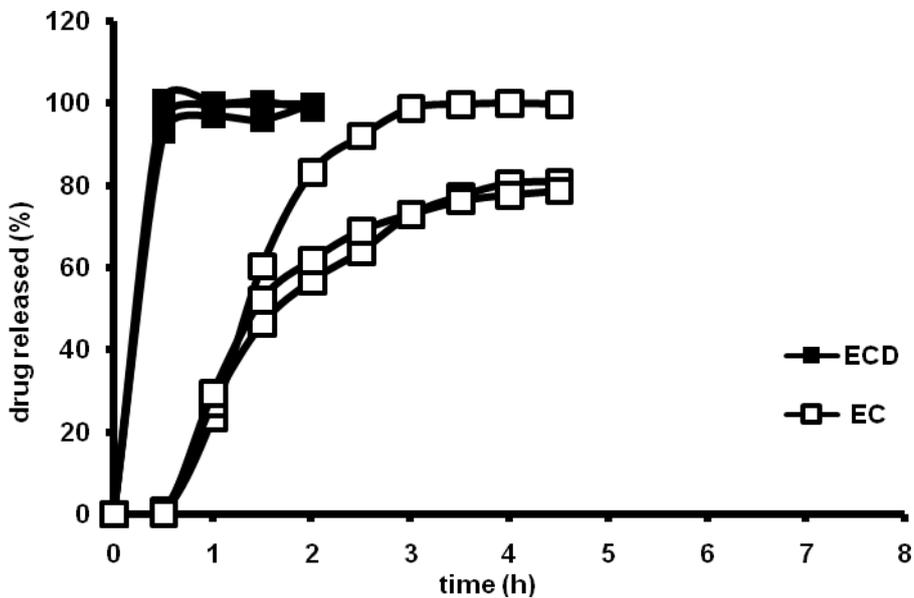
รูปที่ 3-7 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm², 5% w/w DBS)



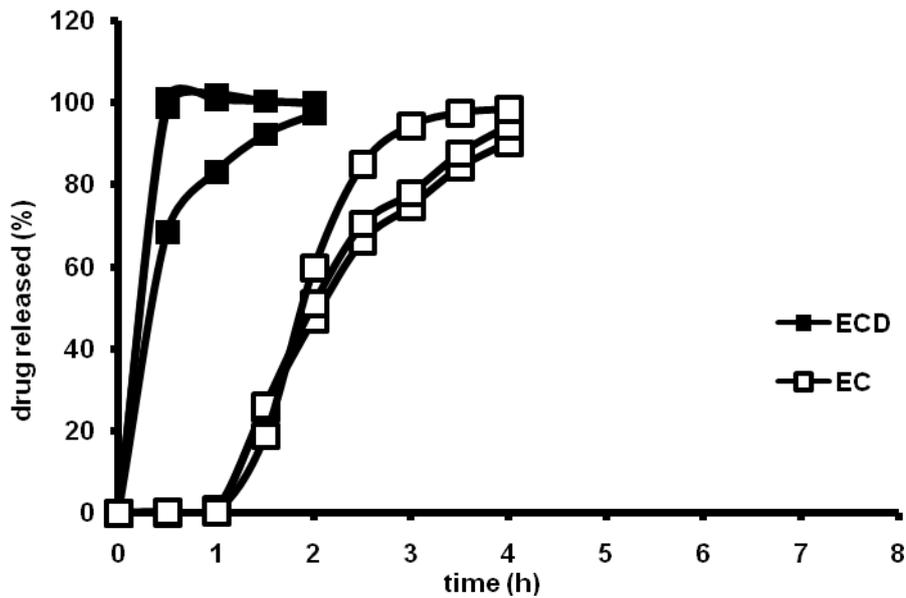
รูปที่ 3-8 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm², 5% w/w DBS)



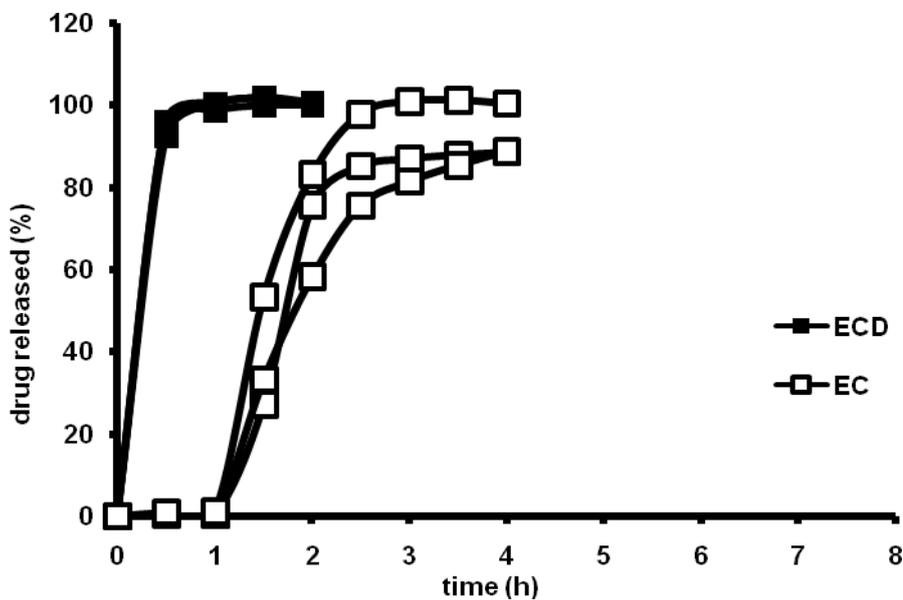
รูปที่ 3-9 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm², 5% w/w DBS)



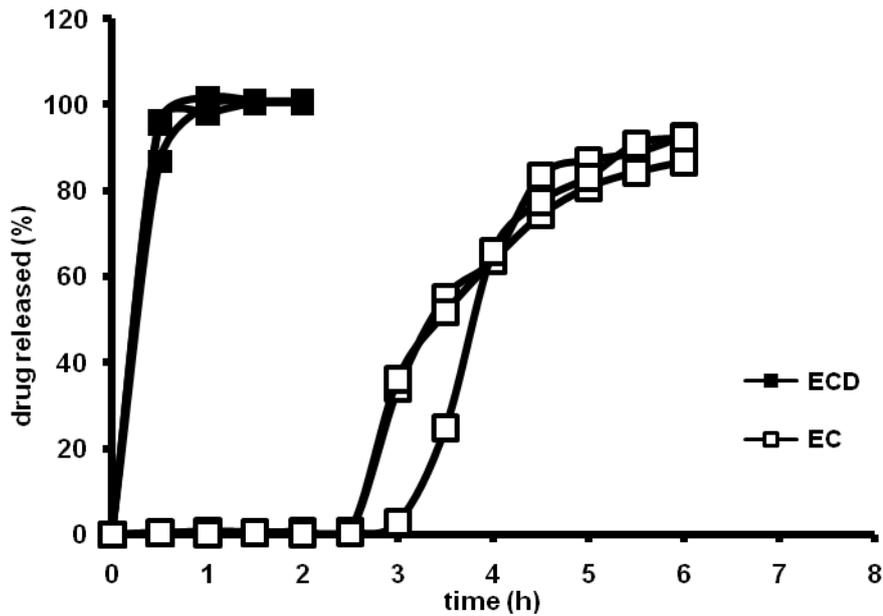
รูปที่ 3-10 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm², 5% w/w DBS)



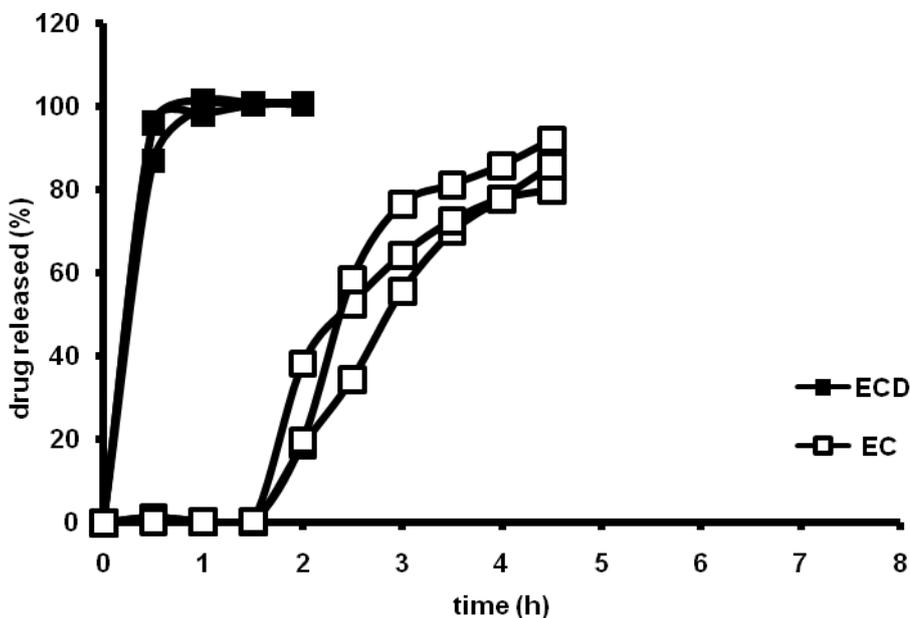
รูปที่ 3-11 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm², 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-12 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm², 5% w/w DBS)

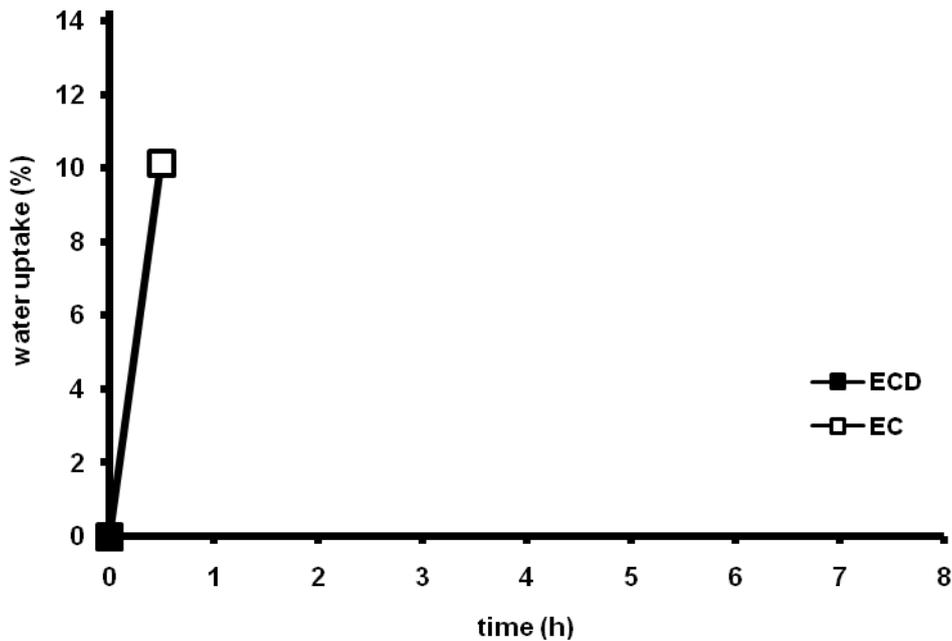


รูปที่ 3-13 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm², 5% w/w DBS)

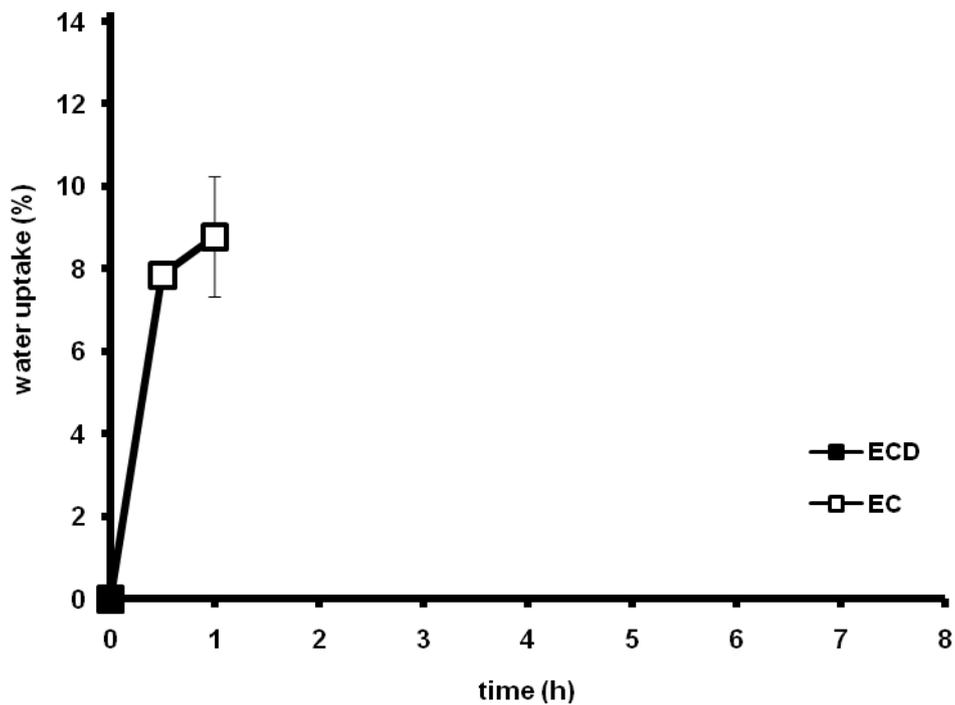


รูปที่ 3-14 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm², 5% w/w DBS)

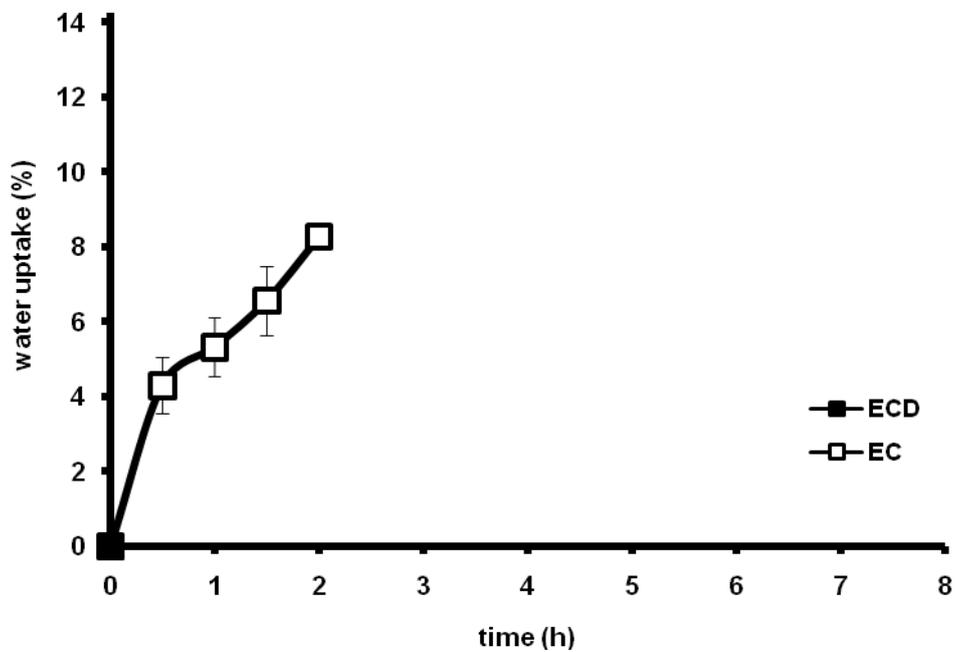
จากการศึกษาถึงความสามารถในการดูดน้ำของยาเม็ดพัลสະไธล์ พบว่ายาเม็ดพัลสະไธล์ที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC จะมีความสามารถในการดูดน้ำเข้าสู่ระบบนำส่งยาได้ช้ากว่ายาเม็ดพัลสະไธล์ที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ ECD อาจเนื่องจากฟิล์ม ECD เกิดการก่อฟิล์มไม่สมบูรณ์ และพบว่าผลการศึกษการดูดน้ำของยาเม็ดพัลสະไธล์สอดคล้องกับผลของชนิดของชั้นเคลือบต่อ lag time ของยาเม็ดพัลสະไธล์ ดังรูปที่ 3-15 ถึง 3-18



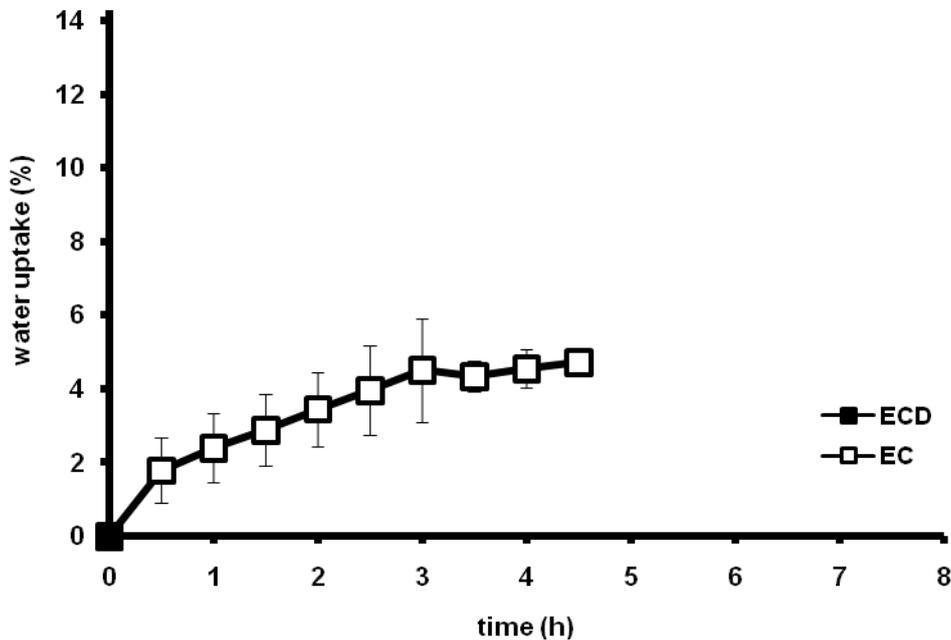
รูปที่ 3-15 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm², 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-16 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm², 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-17 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm², 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-18 ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm², 5% w/w DBS)

2.2 ผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้

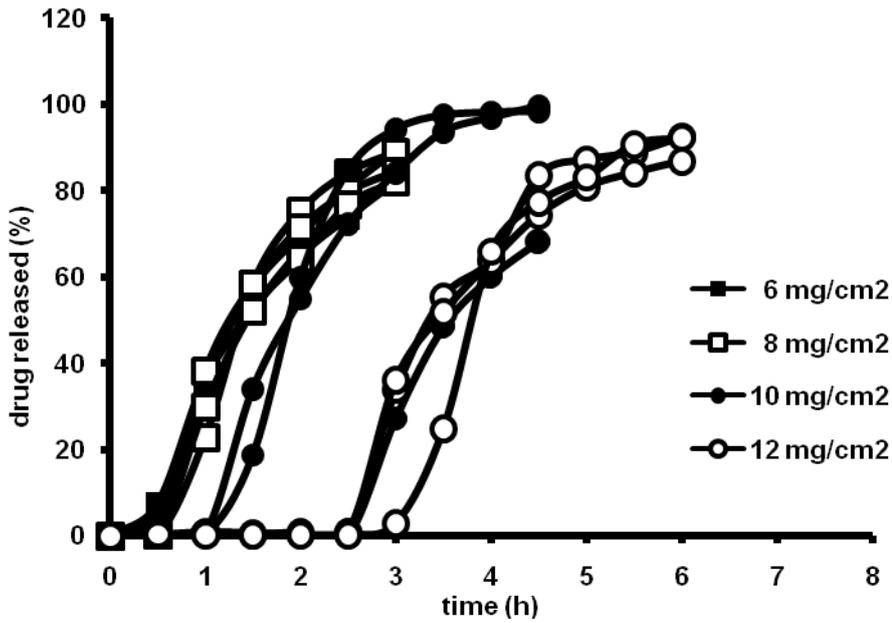
จากการศึกษาผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา พบว่าเมื่อทดลองโดยเคลือบยาเม็ดพอลิเมอร์ด้วยชั้นเคลือบแตกได้ 2 ชนิด คือ EC และ ECD ได้ที่ความหนา 6, 8, 10 และ 12 mg/cm² ทำการทดสอบใน 0.1 N HCl ยาเม็ดพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ที่มีความหนามากกว่าจะมี lag time เพิ่มขึ้น ทั้งในชั้นเคลือบแตกได้ EC และ ECD ดังตารางที่ 3-9 และ ตารางที่ 3-10 ที่เป็นเช่นนี้เนื่องมาจากการที่ชั้นเคลือบแตกได้มีความหนาเพิ่มมากขึ้นจะทำให้การซึมผ่านของน้ำเข้าสู่เม็ดแกต้องใช้เวลาเพิ่มขึ้น และนอกจากนี้ความแข็งแรงของยาเม็ดพอลิเมอร์ก็จะมีมากขึ้นด้วย ส่วนผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ต่อการปลดปล่อยตัวยาคือ ยาเม็ดพอลิเมอร์ที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC จะมีการปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างสมบูรณ์ แต่ชั้นเคลือบแตกได้ ECD การปลดปล่อยตัวยาจะเกิดขึ้นไม่สมบูรณ์นัก ดังรูปที่ 3-19 ถึงรูปที่ 3-26 ผลดังกล่าวเกิดในลักษณะเดียวกันเมื่อทดสอบใน pH 6.8 phosphate buffer USP ซึ่งน่าจะเกิดจากชั้นเคลือบ ECD ต้องใช้ plasticizer ในปริมาณมากกว่า ทำให้ฟิล์มมีความยืดหยุ่นมากกว่า ทำให้การแตกของยาเม็ดพอลิเมอร์ไม่สมบูรณ์

ตารางที่ 3-9 แสดงผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลลัสไทล์ใน
0.1 N HCl

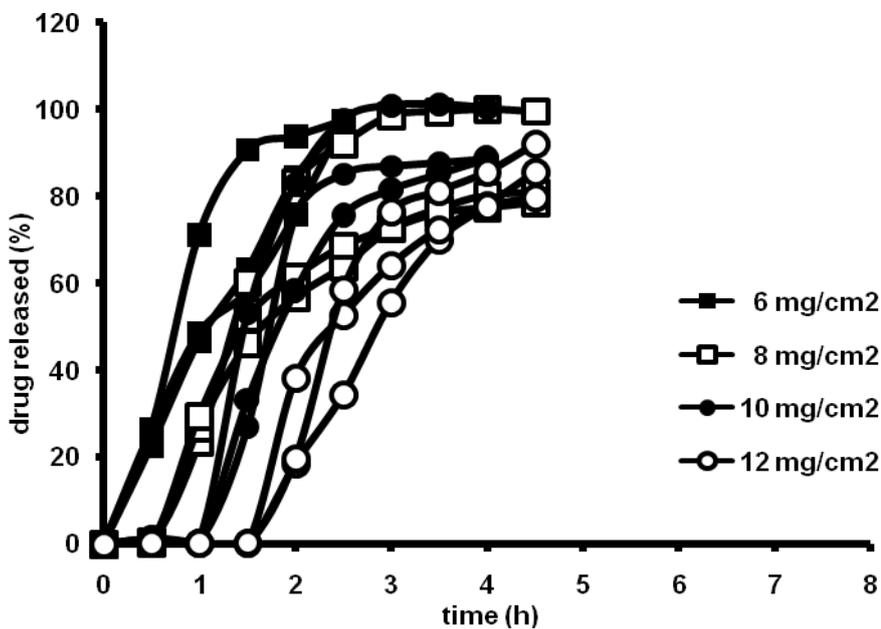
ชนิดชั้นเคลือบแตกได้	Lag time \pm SD (min)			
	6 mg/cm ²	8 mg/cm ²	10 mg/cm ²	12 mg/cm ²
EC + 5% DBS	27.67 \pm 0.58	48.00 \pm 4.36	81.33 \pm 1.53	165.33 \pm 15.57
ECD + 5% DBS	3.33 \pm 0.58	1.33 \pm 0.58	1.33 \pm 0.58	1.67 \pm 0.58
ECD + 10% DBS	11.00 \pm 1.00	28.00 \pm 1.73	66.00 \pm 13.11	> 480
ECD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

ตารางที่ 3-10 แสดงผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลลัสไทล์ใน
pH 6.8 phosphate buffer USP

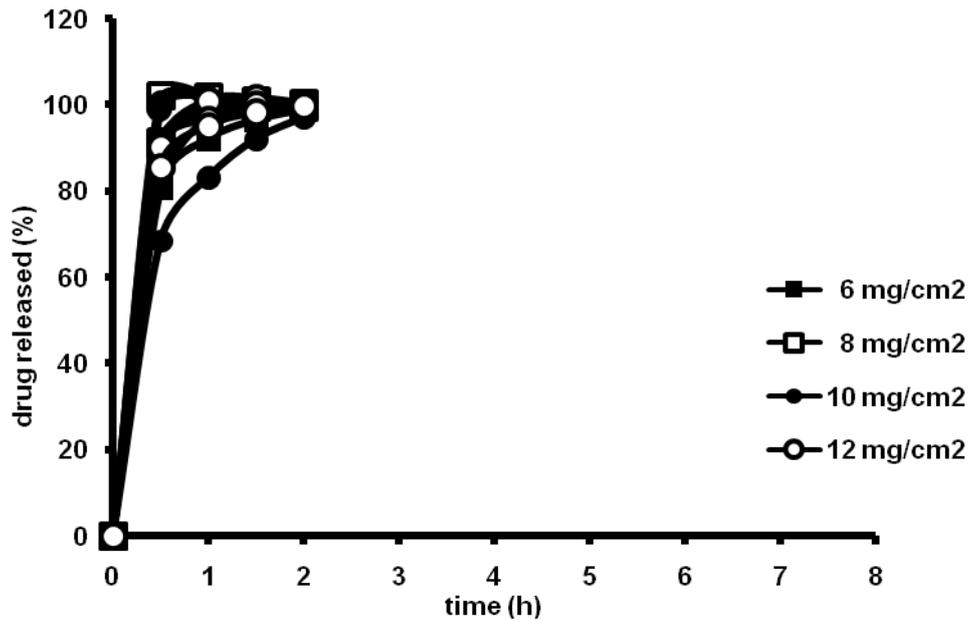
ชนิดชั้นเคลือบแตกได้	Lag time \pm SD (min)			
	6 mg/cm ²	8 mg/cm ²	10 mg/cm ²	12 mg/cm ²
EC + 5% DBS	13.33 \pm 1.53	37.67 \pm 2.31	61.67 \pm 11.15	99.33 \pm 7.37
ECD + 5% DBS	1.67 \pm 0.58	0.50 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00
ECD + 10% DBS	10.00 \pm 0.00	16.33 \pm 1.53	99.00 \pm 9.85	> 480
ECD +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



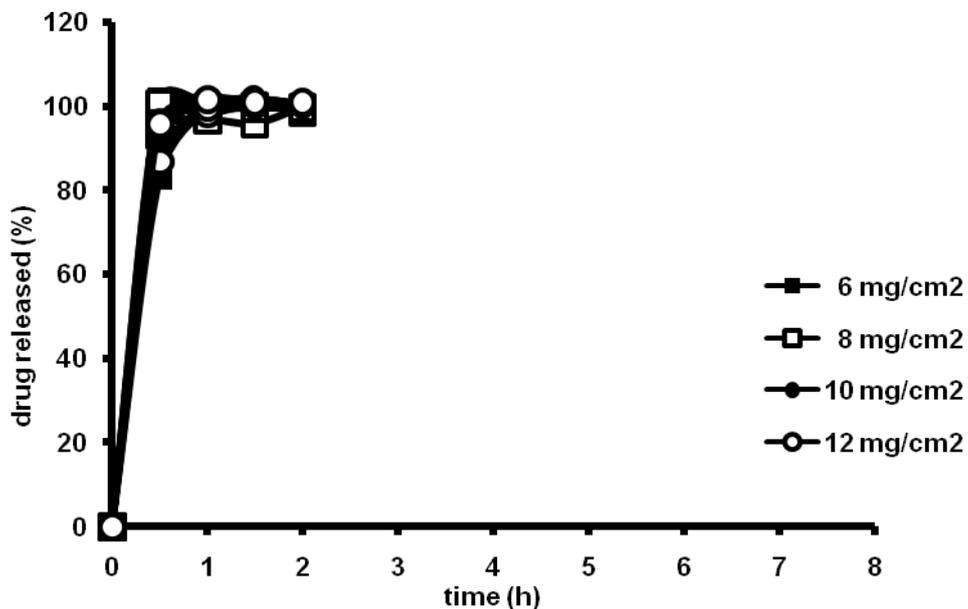
รูปที่ 3-19 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; EC, 5% w/w DBS)



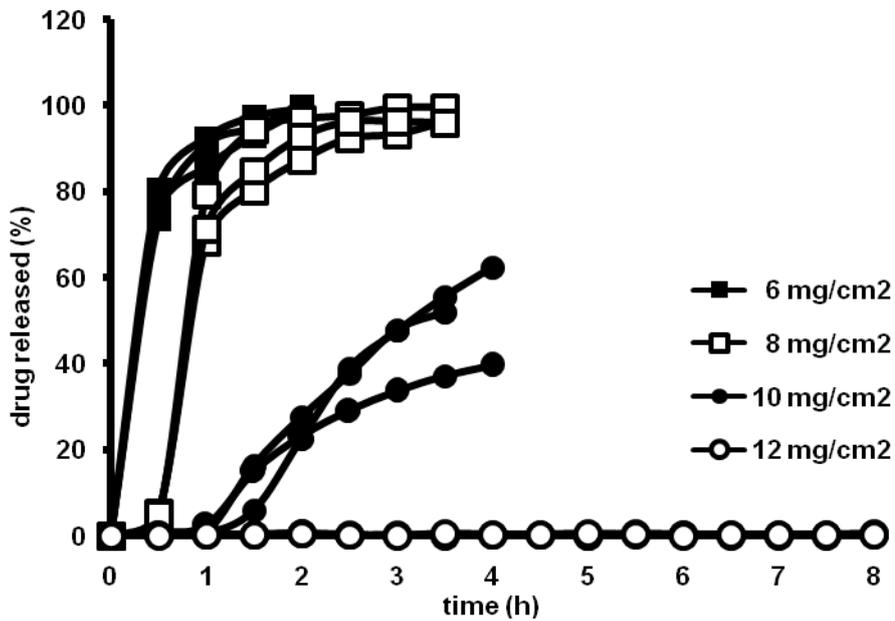
รูปที่ 3-20 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; EC, 5% w/w DBS)



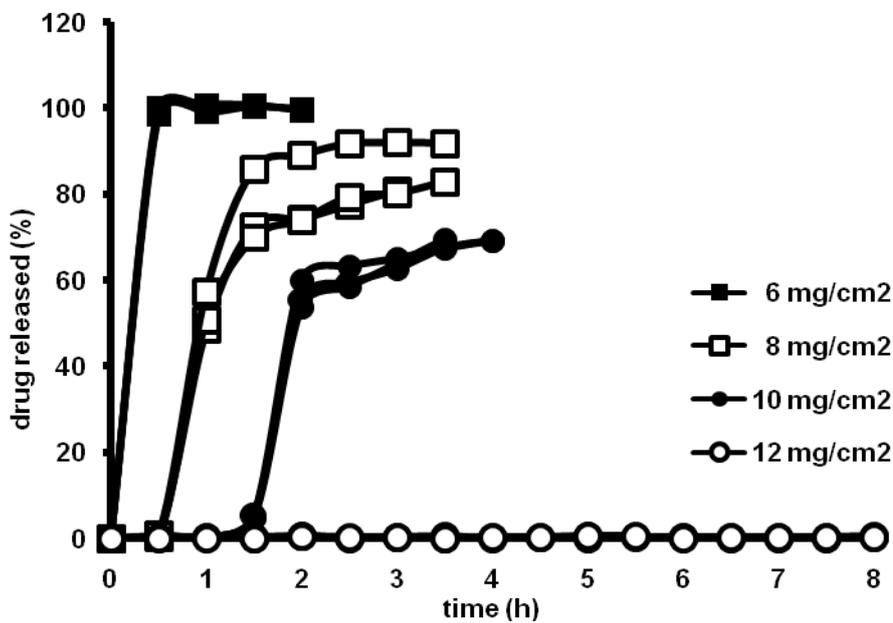
รูปที่ 3-21 ผลของความหนาแน่นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD, 5% w/w DBS)



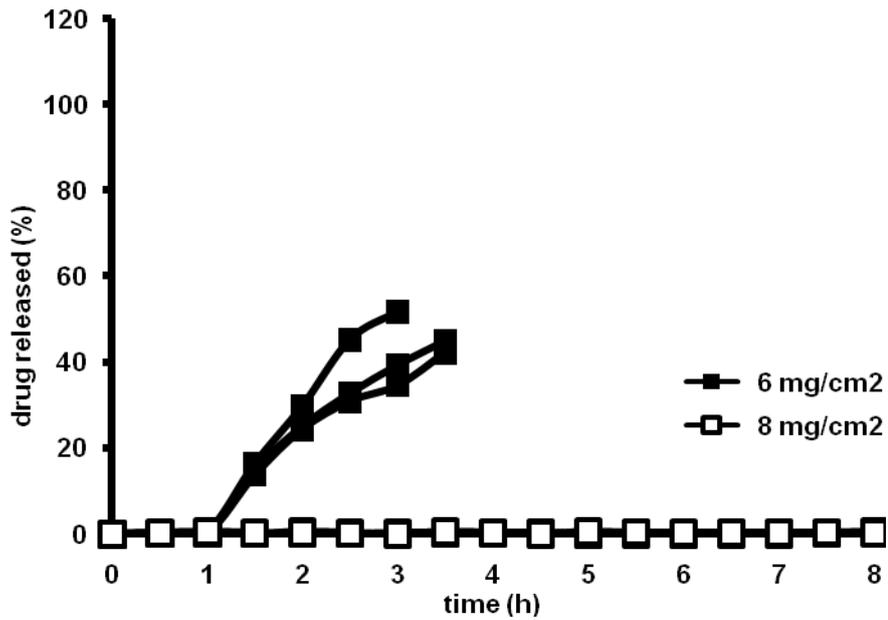
รูปที่ 3-22 ผลของความหนาแน่นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD, 5% w/w DBS)



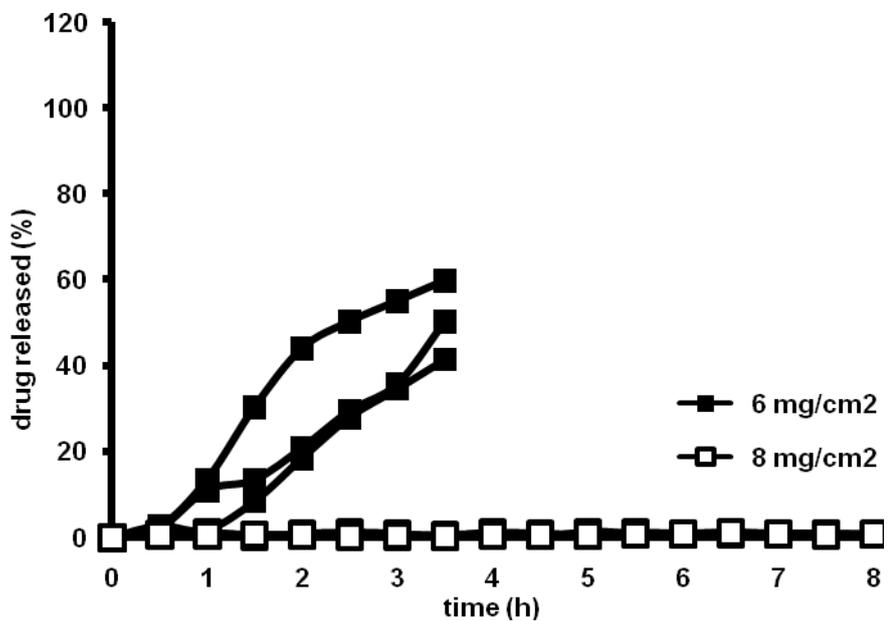
รูปที่ 3-23 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD, 10% w/w DBS)



รูปที่ 3-24 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD, 10% w/w DBS)

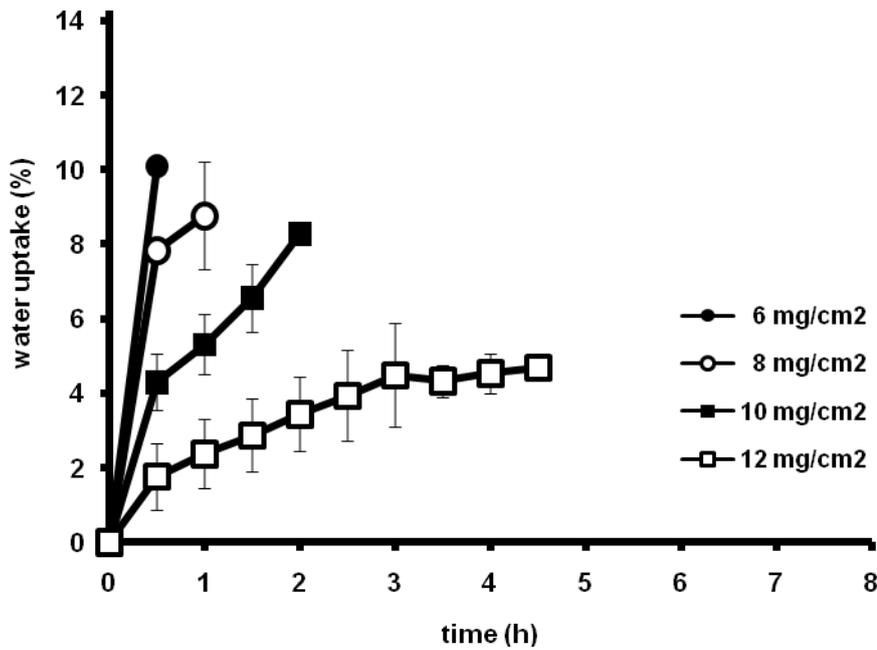


รูปที่ 3-25 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD, 20% w/w DBS)

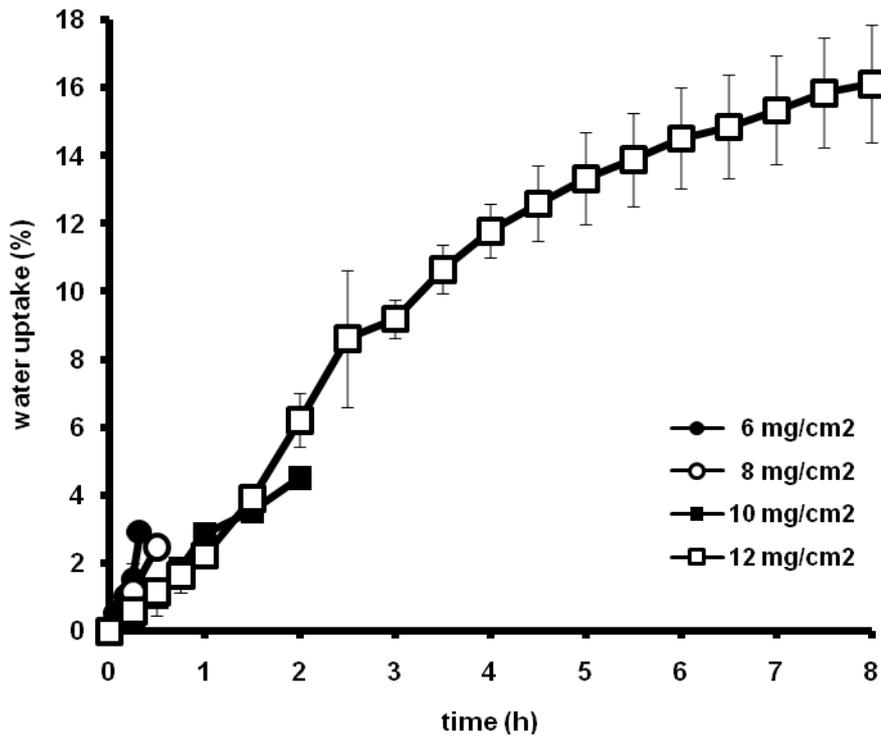


รูปที่ 3-26 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD, 20% w/w DBS)

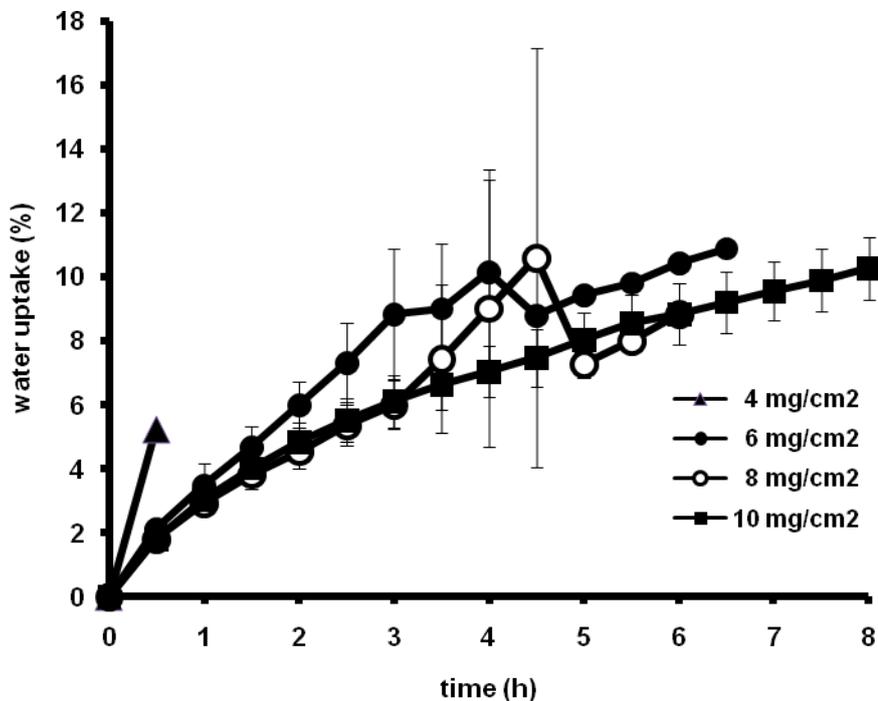
จากผลการศึกษาผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake พบว่าเมื่อเพิ่มความหนาชั้นเคลือบแตกได้ อัตราการซึมผ่านของน้ำเข้าสู่ระบบนำส่งยาจะลดลง จึงทำให้มี lag time ยาวนานขึ้น และพบว่ามีแนวโน้มเช่นเดียวกันทั้งยาเม็ดพอลิอะครีลาตที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC และ ECD ดังรูปที่ 3-27 ถึงรูปที่ 3-29



รูปที่ 4-27 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; EC, 5% w/w DBS)



รูปที่ 4-28 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD, 10% w/w DBS)



รูปที่ 4-29 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD, 20% w/w DBS)

2.3 ผลของปริมาณ plasticizer

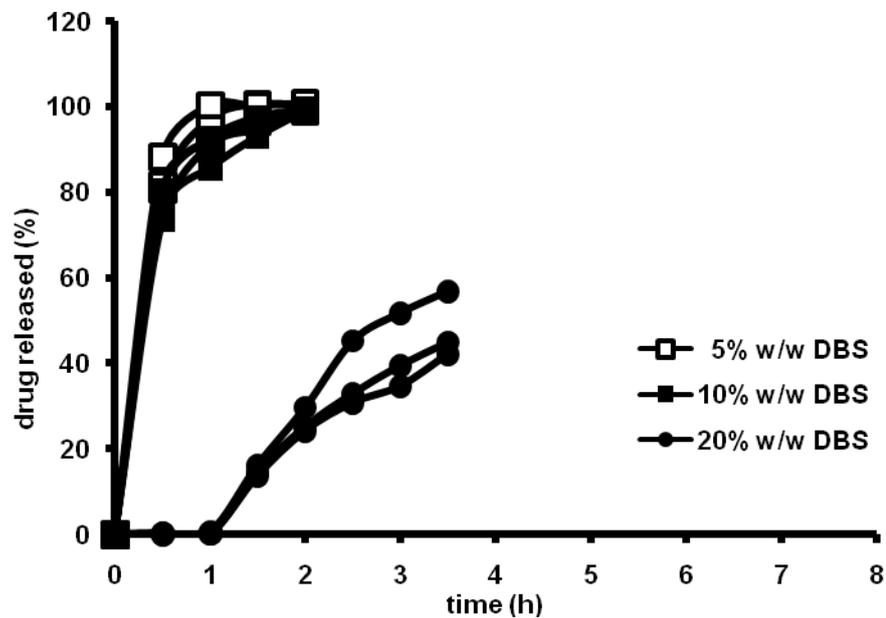
เนื่องจากการใช้ ECD เป็นชั้นเคลือบแตกได้ของยาเม็ดพัลลัสไทล์โดยใช้ 5% DBS เป็น plasticizer อาจไม่เพียงพอที่จะทำให้การเกิดฟิล์มสมบูรณ์ สังเกตได้จาก lag time ของยาเม็ดพัลลัสไทล์จะสั้นมากถึงแม้เพิ่มความหนาชั้นเคลือบแตกได้ในระดับสูง ดังนั้นจึงมีการศึกษาผลของปริมาณ plasticizer ในชั้นเคลือบแตกได้ ECD จากการศึกษาพบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของ 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 ของยาเม็ดพัลลัสไทล์ใน 0.1 N HCl

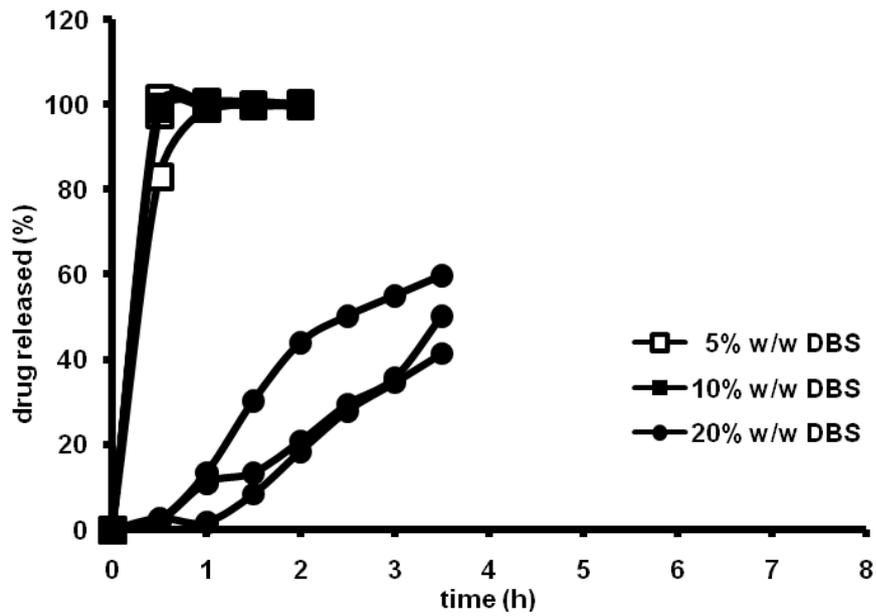
ชั้นเคลือบแตกได้	Lag time \pm SD (min)		
	5% w/w DBS	10% w/w DBS	20% w/w DBS
ECD 6 mg/cm ²	3.33 \pm 0.58	11.00 \pm 1.00	71.33 \pm 10.21
ECD 8 mg/cm ²	1.33 \pm 0.58	28.00 \pm 1.73	> 480
ECD 10 mg/cm ²	1.33 \pm 0.58	66.00 \pm 13.11	-
ECD 12 mg/cm ²	1.67 \pm 0.58	> 480	-

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

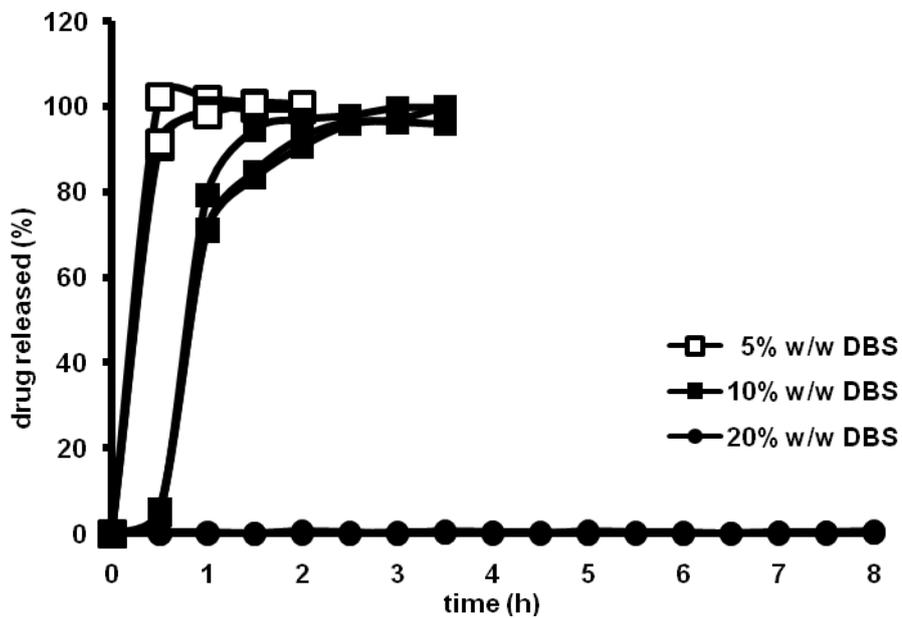
ชั้นเคลือบแตกได้	Lag time \pm SD (min)		
	5% w/w DBS	10% w/w DBS	20% w/w DBS
ECD 6 mg/cm ²	1.67 \pm 0.58	10.00 \pm 0.00	65.33 \pm 14.05
ECD 8 mg/cm ²	0.5 \pm 0.00	16.33 \pm 1.53	> 480
ECD 10 mg/cm ²	1.00 \pm 0.00	99.00 \pm 9.85	-
ECD 12 mg/cm ²	1.00 \pm 0.00	> 480	-



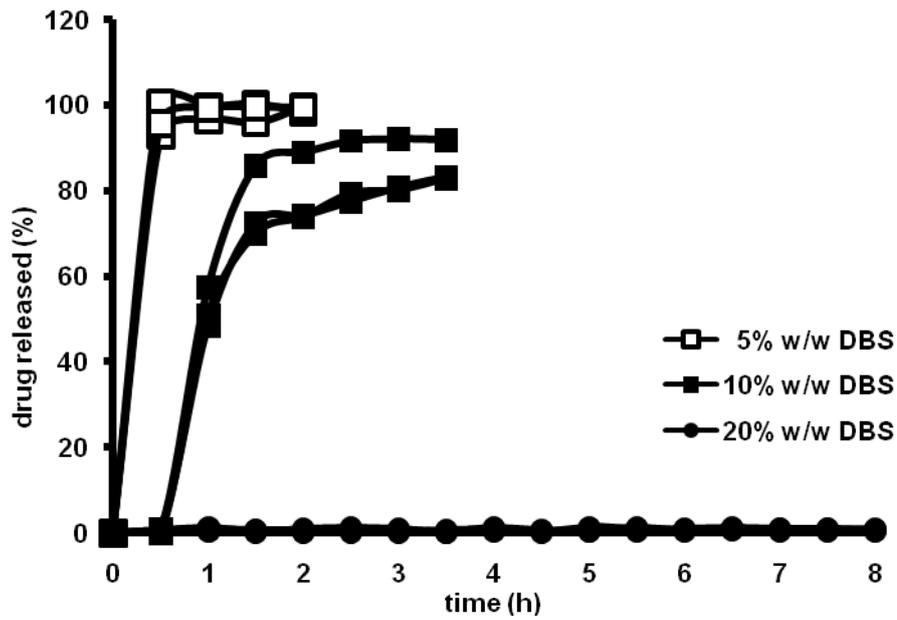
รูปที่ 3-30 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat[®] ECD 6 mg/cm²)



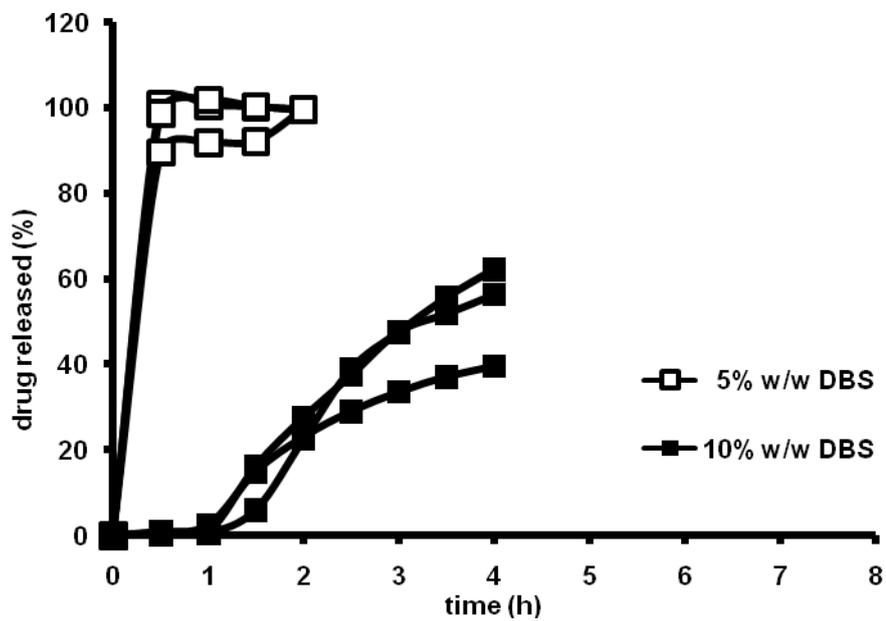
รูปที่ 3-31 ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD 6 mg/cm²)



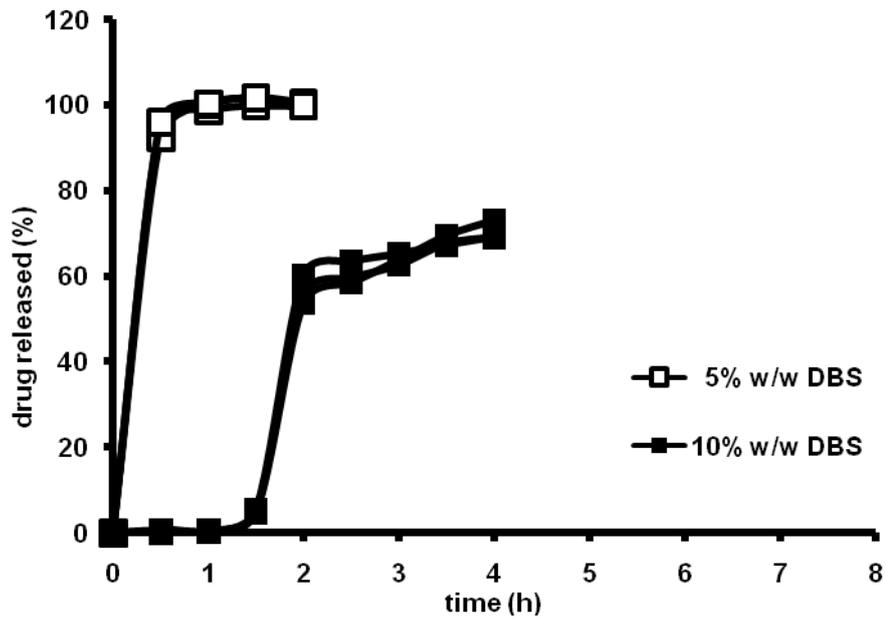
รูปที่ 3-32 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat[®] ECD 8 mg/cm²)



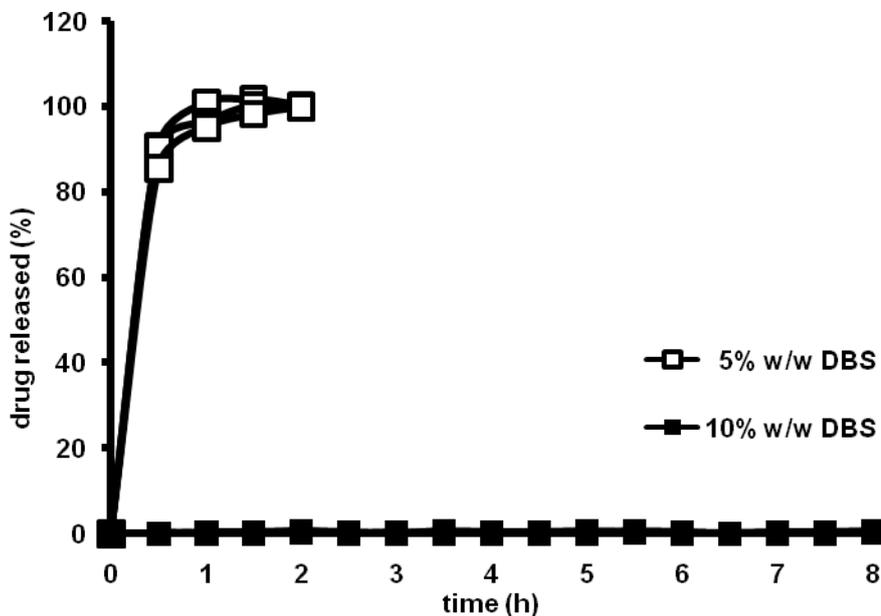
รูปที่ 3-33 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat[®] ECD 8 mg/cm²)



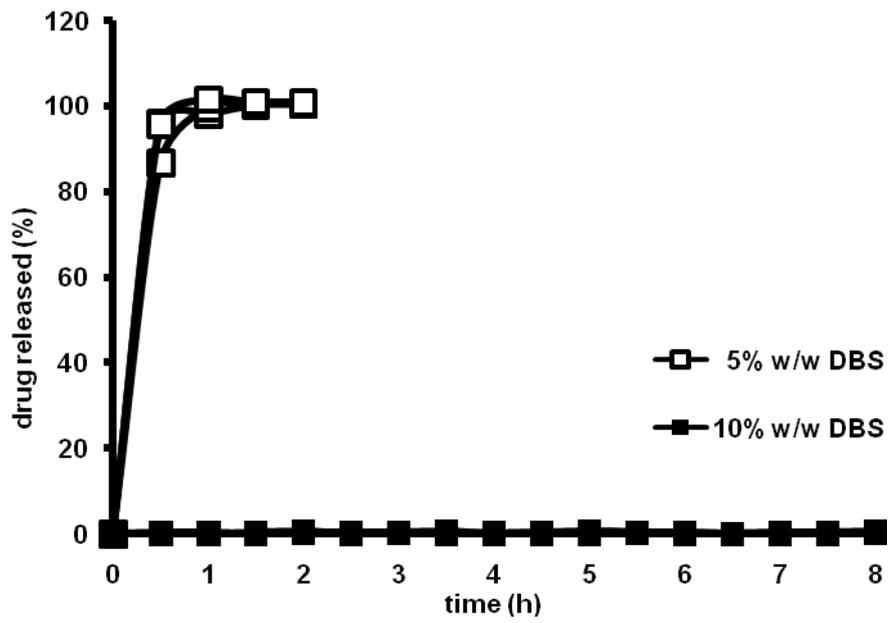
รูปที่ 3-34 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat[®] ECD 10 mg/cm²)



รูปที่ 3-35 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat[®] ECD 10 mg/cm²)

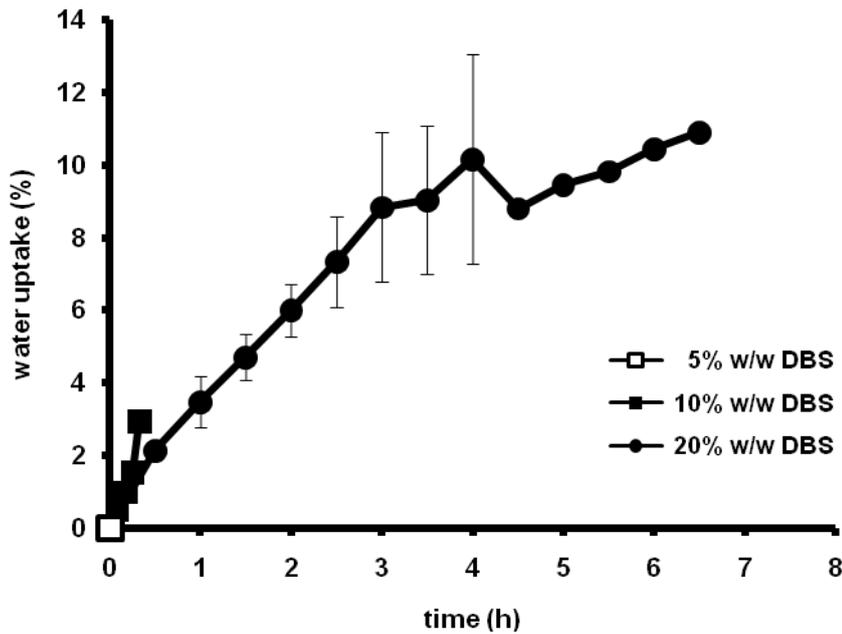


รูปที่ 3-36 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat[®] ECD 12 mg/cm²)

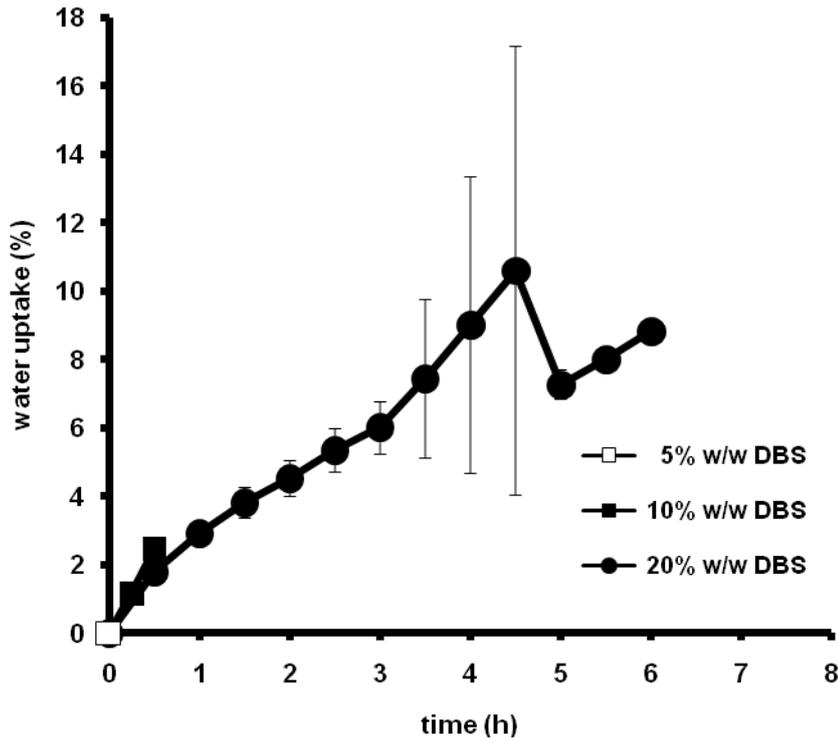


รูปที่ 3-37 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat[®] ECD 12 mg/cm²)

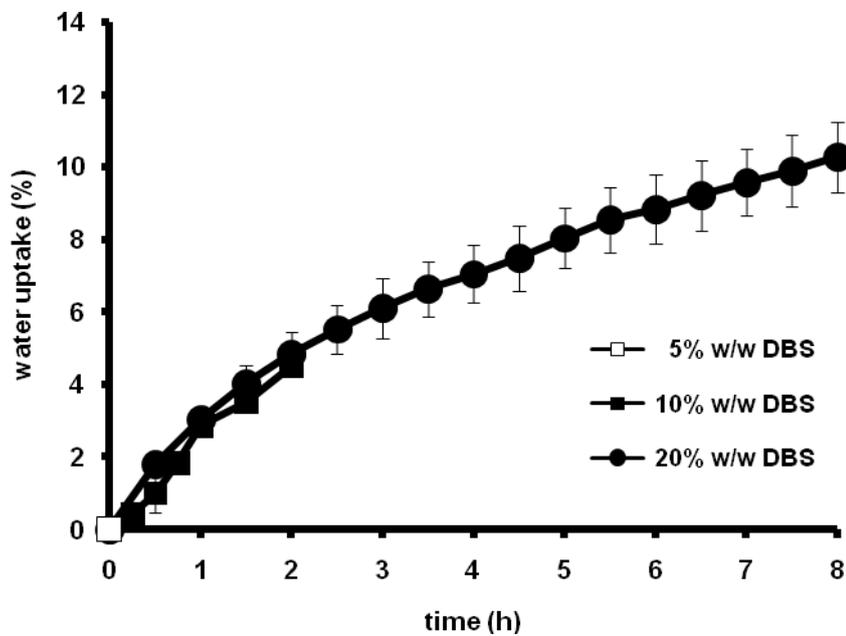
จากผลการศึกษาค่าผลของปริมาณ plasticizer ต่อ % water uptake พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของ plasticizer อัตราการซึมผ่านของน้ำเข้าสู่ระบบนำส่งยาที่มีแนวโน้มลดลง และสัมพันธ์กับการที่ lag time ของยาเม็ดพอลิเมอร์ยาวนานขึ้น เนื่องจากการเพิ่มปริมาณของ plasticizer จะทำให้อุณหภูมิต่ำสุดในการเกิดฟิล์ม (minimum film formation 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/cm², ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD 6 mg/cm²)



รูปที่ 3-39 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD 8 mg/cm²)



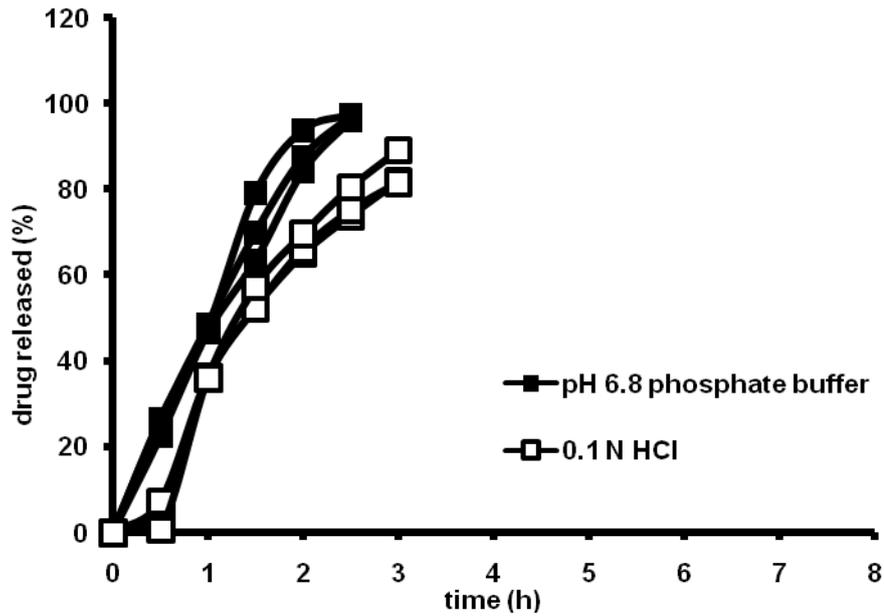
รูปที่ 3-40 ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD 10 mg/cm²)

2.4 ผลของชนิดของตัวกลาง

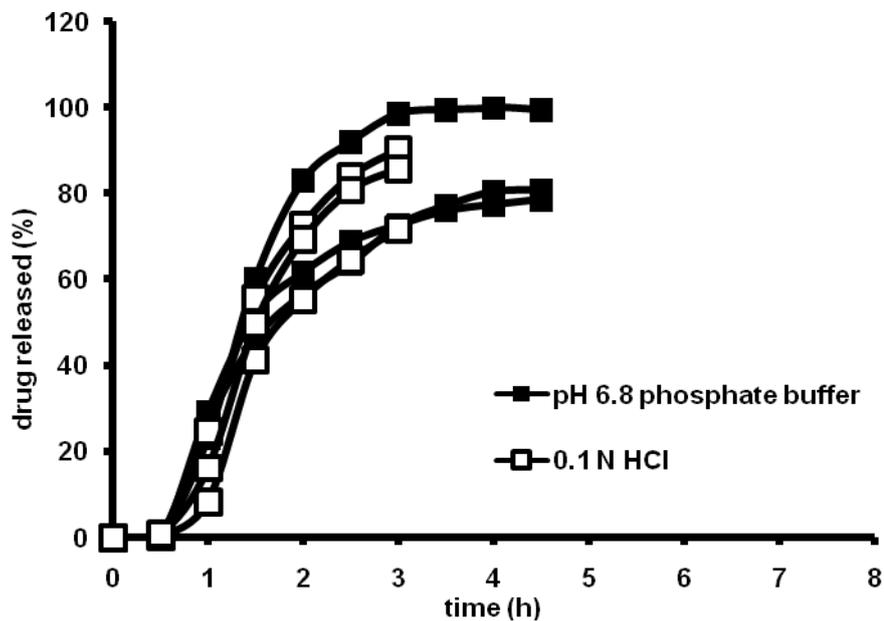
จากตารางที่ 3-13 พบว่า lag time ของยาเม็ดพัลสะไทล์ที่เคลือบด้วย EC และ ECD มีแนวโน้มลดลงเมื่ออยู่ในตัวกลาง pH 6.8 phosphate buffer USP เปรียบเทียบกับตัวกลาง 0.1 N HCl เนื่องจากความสามารถในการพองตัวของชั้นเคลือบ Ac-Di-Sol[®] ขึ้นอยู่กับ pH ของสารละลายตัวกลาง ทั้งนี้เป็นเพราะในโครงสร้างของ Ac-Di-Sol[®] 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) สำหรับการปลดปล่อยตัวยาคพบว่า ยาเม็ดพัลสะไทล์มีแนวโน้มของการปลดปล่อยตัวยาในสารละลายตัวกลาง pH 6.8 phosphate buffer จะรวดเร็วและสมบูรณ์กว่าสารละลายตัวกลาง 0.1 N HCl เนื่องจากตัวยา propranolol HCl มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน ตัวยาคจึงละลายและปลดปล่อยได้ดีในสารละลายตัวกลาง pH 6.8 phosphate buffer ดังแสดงในรูปที่ 3-41 ถึงรูปที่ 3-45

ตารางที่ 3-13 แสดงผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time ของยาเม็ดพัลลัสไทล์

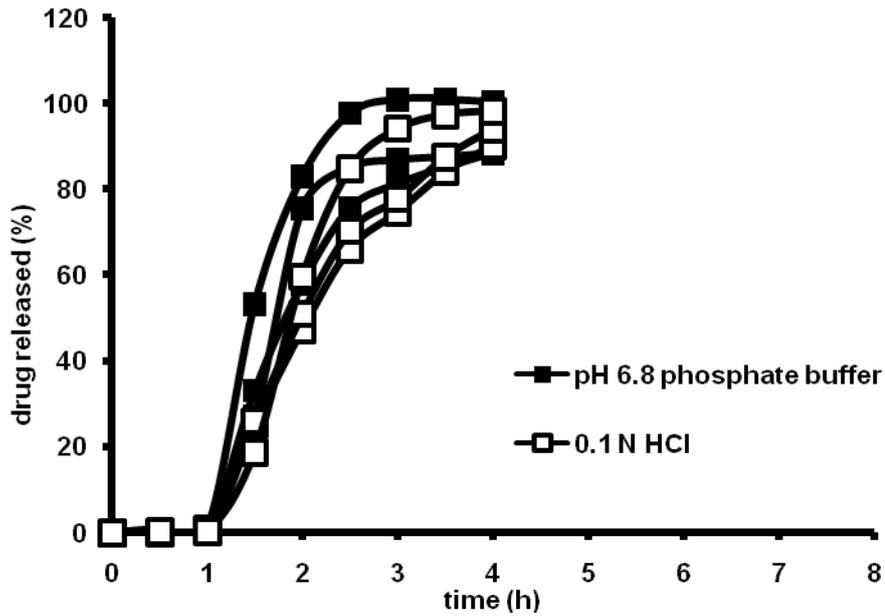
ตำรับ	Lag time \pm SD (min)	
	0.1 N HCl	pH 6.8 phosphate buffer USP
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm ² + 5% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC 6 mg/cm ²	27.67 \pm 0.58	13.33 \pm 1.53
Propranolol HCl 40 mg + ADS 22.5 mg/cm ² + 5% DBS เคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ EC 8 mg/cm ²	48.00 \pm 4.36	37.67 \pm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



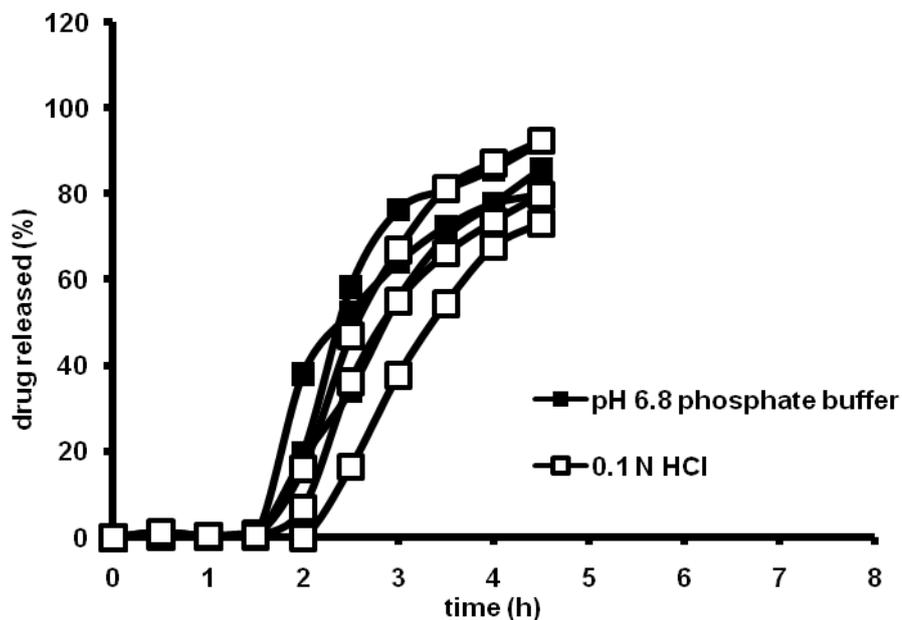
รูปที่ 3-41 ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm², 5% w/w DBS)



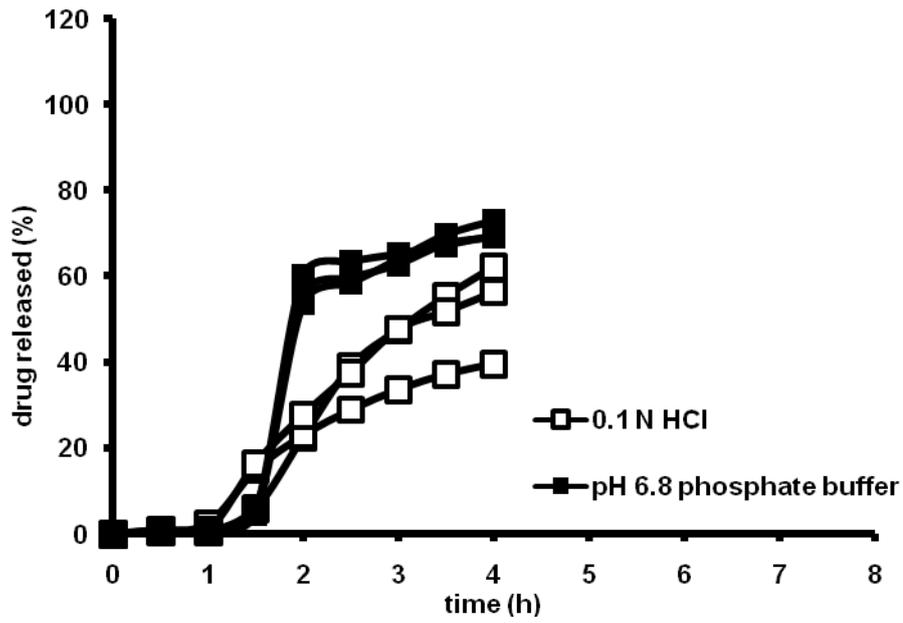
รูปที่ 3-42 ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm², 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-43 ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm², 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-44 ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm², 5% w/w DBS)



รูปที่ 3-45 ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm², ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat[®] ECD, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm², 10% w/w DBS)

บทที่ 5

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

ในการศึกษานี้ได้พัฒนายาเม็ดพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ จากการศึกษาพบว่าสามารถเตรียมยาเม็ดพัลสะไทล์ที่มีคุณสมบัติที่ดีตามต้องการกล่าวคือระบบนำส่งยาสามารถปลดปล่อยตัวยาได้อย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) โดยไม่มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาก่อน lag time มีการศึกษาผลของตัวแปรต่างๆ ในตำรับ เช่น ชนิดชั้นเคลือบแตกได้ (ethylcellulose solution ใน ethanol (EC), ethylcellulose dispersion (ECD)) ระดับความหนาชั้นเคลือบแตกได้ ปริมาณ plasticizer (5%, 10%, 20% w/w dibutyl sebacate, DBS) ในชั้นเคลือบแตกได้ และชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา จากผลการศึกษาพบว่า ยาเม็ดพัลสะไทล์ที่ใช้ EC เป็นชั้นเคลือบแตกได้ จะมี lag time ยาวนานกว่ายาเม็ดพัลสะไทล์ที่ใช้ ECD เป็นชั้นเคลือบแตกได้ การเพิ่มระดับความหนาชั้นเคลือบแตกได้ ทำให้ lag time ของยาเม็ดพัลสะไทล์เพิ่มขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการดูดซึมน้ำเข้าสู่ระบบนำส่งยา และ lag time ของยาเม็ดพัลสะไทล์ใน 0.1 N HCl มีแนวโน้มยาวนานกว่าใน pH 6.8 phosphate buffer USP นอกจากนี้การเพิ่มอุณหภูมิในการเคลือบและปริมาณ plasticizer ที่สูงกว่าในชั้นเคลือบแตกได้ ECD ทำให้ lag time เพิ่มขึ้น แต่มีแนวโน้มทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้าลง จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า lag time และการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้สามารถปรับเปลี่ยนได้โดยการเปลี่ยนแปลงตัวแปรในตำรับ

ยาเม็ดพัลสะไทล์ที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถเตรียมโดยใช้เครื่องมือที่ไม่ซับซ้อนและใช้ทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยาเม็ด ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้สูงที่จะนำไปผลิตและใช้จริงในอุตสาหกรรมยา และเนื่องจากยาเม็ดพัลสะไทล์ที่พัฒนาขึ้นสามารถปลดปล่อยตัวยาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนดตามต้องการ จึงมีแนวโน้มที่จะสามารถนำไปใช้ในการปลดปล่อยตัวยาสำหรับยาชนิดต่างๆ เช่น ยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคที่มีอาการรุนแรงขึ้นอยู่กับช่วงเวลา และยาที่ถูกทำลายที่ต่ำสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Bussemer T, Otto I, Bodmeier R. Pulsatile drug-delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2001;18(5):433-58.
2. Bussemer T, Bodmeier R. A review of pulsatile drug delivery. *Am Pharm Rev* 2001;4(4):18– 24.
3. Lemmer B. Chronopharmacokinetics: implications for drug treatment. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:887–90.
4. Roy P, Shahiwala A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: Current perspectives. *J of Control Release* 2009;134:74-80.
5. Korsatko-Wabnegg B, Korsatko W, Wegleitner K. Pharmaceutical preparation with delayed drug release. EP Patent 0,450,262. Oct 9,1991.
6. Krögel I, Bodmeier R. Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores. *Int J Pharm* 1999;187:175-84.
7. Amsden B, Cheng YL. A generic protein delivery system based on osmotically rupturable monoliths. *J Control Release* 1995;33:99-105.
8. Gazzaniga A, Iamartino P, Maffione G, Sangalli ME. Oral delayed-release system for colonic specific delivery. *Int J Pharm* 1994;108:77-83.
9. Fan TY, Wei SL, Yan WW, Chen DB, Li J. An investigation of pulsatile release tablets with ethylcellulose and Eudragit L as film coating materials and cross-linked polyvinylpyrrolidone in the core tablets. *J Control Release* 2001;77:245-51.
10. Morita R, Honda R, Takahashi Y. Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS) I. Design of SCRS and its release controlling factor. *J Control Release* 2000;63:297-304.
11. Lin H-L, Lin S-Y, Lin Y-U, Ho H-O, Lo Y-W, Sheu M-T. Release characteristics and in vitro-in vivo correlation of pulsatile pattern for a pulsatile drug delivery system activated by membrane rupture via osmotic pressure and swelling. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;70:289-301.
12. Nayak UY, Shavi GV, Nayak Y, Averinen RK, Mutalik S, Reddy SM, Gupta PD, Udupa N. Chronotherapeutic drug delivery for early morning surge in blood pressure: A programmable delivery system. *J of Control Release* 2009;136:125-31.

13. Ueda S, Hata T, Asakura S, Yamaguchi H, Kotani M, Ueda Y. Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). I. Concept and design. *J Drug Targeting* 1994;2:35-44.
14. Ueda S, Yamaguchi H, Kotani M, Kimura S, Tokunaga Y, Kagayama A, et al. Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). II. Design of multiparticulate TES and in vitro drug release properties. *Chem Pharm Bull* 1994;42:359-63.
15. Schultz P, Kleinebudde P. A new multiparticulate delayed release system. Part I: Dissolution properties and release mechanism. *J Control Release* 1997;47:181-9.
16. Schultz P, Tho I, Kleinebudde P. A new multiparticulate delayed release system. Part II: Coating formulation and properties of free films. *J Control Release* 1997;47:191-9.
17. Baker RW. Controlled release delivery system by an osmotic bursting mechanism. US Patent 3,952,741. Apr 27, 1976.
18. McNeill ME, Rashid A, Stevens HNE. Dispensing device. WO Patent 90/09168. Aug 23, 1990.
19. Krögel I, Bodmeier R. Evaluation of an enzyme-containing capsular shaped pulsatile drug delivery system. *Pharm Res* 1999;16(9):1424-9.
20. Sawada T, Kondo H, Nakashima H, Sako K, Hayashi M. Time-release compression-coated core tablet containing nifedipine for chronopharmacotherapy. *Int J Pharm* 2004;280:103-11.
21. Sungthongjeen S, Puttipipatkachorn S, Paeratakul O, Dashevsky A and Bodmeier R. Development of pulsatile release tablets with swelling and rupturable layers. *J of Control Release* 2004;95:147-59.
22. อรรถลักษณะ แพร์ตกุล. เทคโนโลยีการเคลือบทางเภสัชกรรม. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์วิฑูรย์การปก; 2552. หน้า 23-77.
23. Mohamad A, Dashevsky A. pH-independent pulsatile drug delivery system based on hard gelatin capsules and coated with aqueous dispersion Aquacoat[®] ECD. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 64:173 – 9.
24. Ishikawa Y, Aoki N, Ohshima H. Colloidal stability of aqueous polymeric dispersions: Effect of water insoluble excipients. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2005; 45:35-41.

25. Mohamad A, Dashevsky A. Development of pulsatile multiparticulate drug delivery system coated with aqueous dispersion Aquacoat[®] ECD. *Int J Pharm* 2006; 318: 124-31.
26. Lemmer B. Circadian rhythms and drug delivery. *J Control Release* 1991;16:63-74.

ภาคผนวก

Outputs

งานประชุมระดับนานาชาติ

Sungthongjeen S, Puttipipatkachorn S. Comparison Between Ethylcellulose Aqueous Colloidal Dispersion and Ethylcellulose Ethanolic Solution as Rupturable Coating Materials for Pulsatile Release Tablets. บทคัดย่อและนำเสนอโปสเตอร์ในงานประชุมวิชาการ Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications (CMICBA 2011), Aug 9-10, 2011, The Empress Hotel, Chiang Mai, Thailand. (ได้รับรางวัล Poster Presentation Award (1st Prize))

Sungthongjeen S, Puttipipatkachorn S. Development of Pulsatile Release Tablets Using Ethylcellulose Aqueous Colloidal Dispersion as Rupturable Coating. บทคัดย่อและนำเสนอโปสเตอร์ในงานประชุม 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012), March 19-22, 2012, Istanbul, Turkey.