

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการการพัฒนายาเม็ดพอลิแลคติกโดยใช้พอลิเมอร์ซึ่ง
กระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้

คณะผู้วิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร.ศรีสกุล สังข์ทองจีน
สังกัดภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

รองศาสตราจารย์ ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร
สังกัดภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยงบประมาณแผ่นดิน มหาวิทยาลัยนเรศวร

กิตติกรรมประกาศ

การจัดทำงานวิจัยเรื่อง การพัฒนายาเม็ดพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ (Development of pulsatile tablets using aqueous colloidal polymer dispersion as rupturable coating) ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากเงินงบประมาณแผ่นดิน มหาวิทยาลัยนเรศวร ประจำปี 2554 คณะผู้ดำเนินการวิจัยจึงใคร่ขอขอบคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบคุณท่านคณบดี ผู้บริหาร และเจ้าหน้าที่ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่อำนวยความสะดวกด้านอุปกรณ์ สถานที่และสาธารณูปโภคจนกระทั่งโครงการสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบคุณผู้ช่วยวิจัย นายกิตติพงษ์ ไนรัมย์ และนิสิตคณะเภสัชศาสตร์ นางสาววันสนันท์ ศรีสุข นางสาวกาญจน์ แจ้คำ นางสาวปริศนา สุวรรณทา ที่ได้ให้ความช่วยเหลือให้งานวิจัยนี้สำเร็จด้วยดี

ศรีสกุล สังข์ทองจีน

หัวหน้าโครงการวิจัย

2555

บทคัดย่อ

ชื่อโครงการ การพัฒนายาเม็ดพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้

ชื่อผู้วิจัย รศ.ดร.ศรีสกุล สังข์ทองจีน¹

รศ.ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร²

หน่วยงานที่สังกัด ¹ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

²ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

หมายเลขโทรศัพท์ ¹055-961885, ²02-6448702

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยสาขาวิทยาศาสตร์เคมีและเภสัช

งบประมาณแผ่นดินประจำปี 2554 จำนวนเงิน สามแสนสามหมื่นสองพันบาทถ้วน

ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี ตั้งแต่ 1 ธันวาคม 2553 ถึง 30 พฤศจิกายน 2554

การศึกษานี้เป็นการศึกษาพัฒนายาเม็ดพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ใน ยาต้นแบบคือ propranolol HCl เตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง และเคลือบชั้นในด้วยชั้นพองตัวได้ซึ่งประกอบด้วยสารช่วยแตกกระจายตัว (croscarmellose sodium, Ac-Di-Sol[®]) และเคลือบชั้นนอกด้วยชั้นเคลือบแตกได้ (ethylcellulose) ตามลำดับ 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 ผลการศึกษาพบว่า ยาเม็ดพัลสะไทล์ที่ใช้ EC เป็นชั้นเคลือบแตกได้จะมี 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 นอกจากนี้ การเพิ่มอุณหภูมิในการเคลือบและปริมาณ plasticizer ที่สูงกว่าในชั้นเคลือบแตกได้ ECD ทำให้ lag time เพิ่มขึ้น แต่มีแนวโน้มทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้าลง จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่า lag time และการปลดปล่อยตัวยาวของยาเม็ดพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้สามารถปรับเปลี่ยนได้โดยการเปลี่ยนแปลงตัวแปรในตำรับ ยาเม็ดพัลสะไทล์ที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถปลดปล่อยตัวยาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนดตามต้องการ จึงมีแนวโน้มที่จะสามารถนำไปใช้ในการปลดปล่อยตัวยาสำหรับยาชนิดต่างๆ เช่น ยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคที่มีอาการรุนแรงขึ้นอยู่กับช่วงเวลา และยาที่ถูกทำลายที่ตับสูง

Abstract

Title Development of pulsatile tablets using aqueous colloidal polymer dispersion as rupturable coating

By Assoc.Prof.Dr.Srisagul Sungthongjeen¹

Assoc.Prof.Dr.Satit Puttipipatkachorn²

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

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

Financial support by National Research Council of Thailand 2011

From December 1, 2010 – November 30, 2011

The pulsatile tablets using aqueous colloidal polymer dispersion as rupturable coating was developed in this study. The system consisted of core tablet containing propranolol HCl as a model drug prepared by direct compression and then coated with inner swelling layer containing a superdisintegrant (croscarmellose sodium, Ac-Di-Sol[®]) and outer rupturable layer (ethylcellulose), respectively. The effects of formulation variables such as type of rupturable coating (ethylcellulose solution in ethanol (EC), ethylcellulose dispersion (ECD)), level of rupturable coating, amount of plasticizer (5%, 10%, 20% w/w dibutyl sebacate, DBS) in rupturable coating and type of medium on lag time and drug release were investigated. The results showed that the pulsatile tablet using EC as a rupturable layer had longer lag time than that using ECD as a rupturable layer. Increasing level of rupturable layer increased lag time of pulsatile tablets and related to decreasing rate of water uptake of the system. Lag time of pulsatile tablets in 0.1 N HCl seemed to be longer than that in pH 6.8 phosphate buffer USP. In addition, increasing coating temperature and higher amount of plasticizer in ECD rupturable coating increased lag time and seemed to slower drug release. The results from this study showed that lag time and drug release of pulsatile tablets using aqueous colloidal polymer dispersion as rupturable coating could be modified by formulation variables. Rapid release after the predetermined lag time was achieved in the pulsatile release tablet developed in this study. This system has the potential to produce the desired pulsatile release for various drugs such as chronopharmacological drugs and drugs with high first pass metabolism.

หน้าสรุปรายงานวิจัย (Executive Summary)

สัญญาเลขที่ R2554B054

โครงการ: การพัฒนายาเม็ดพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบ
แตกได้

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

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ระบบนำส่งยาที่ควบคุมการปลดปล่อยได้โดยทั่วไปมักเป็นระบบ reservoir หรือ matrix ที่มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาช้าๆ และสม่ำเสมอตลอดระยะเวลาที่ต้องการ ระบบนำส่งยาเหล่านี้มีข้อดีในแง่ของการปลดปล่อยยาออกมาคงที่และสม่ำเสมอ ทำให้มีผลออกฤทธิ์ในการรักษาเป็นระยะเวลายาวนานขึ้น ตลอดจนลดอาการข้างเคียงและลดความถี่ในการใช้ยาทำให้เพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย

อย่างไรก็ตามสำหรับยาบางกลุ่มที่ถูกดูดซึมได้ดีเฉพาะบางตำแหน่งในทางเดินอาหาร, ยาที่มีค่าอัตราการเสื่อมสลายของตัวยาที่ต่ำสูง เช่น β -blockers, ยาที่เกิดการตี้อย่างยากหรือนำยาอย่างช้าๆ คงที่และต่อเนื่อง หรือยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคที่ขึ้นอยู่กับจังหวะการทำงานของร่างกาย เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคหอบหืด ซึ่งมักเกิดอาการรุนแรงในตอนเช้ามีด ตัวยาเหล่านี้จำเป็นต้องใช้ระบบนำส่งยาพัลสะไทล์ซึ่งเป็นระบบนำส่งยาที่ปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) และระบบนำส่งยาจะไม่มี การปลดปล่อยตัวยาออกมาก่อนระยะเวลาที่กำหนด

โดยทั่วไประบบนำส่งยาพัลสะไทล์แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลสะไทล์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยตำแหน่งจำเพาะในทางเดินอาหาร (site-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาชนิดนี้อาจอาศัยความเป็นกรด-ด่าง หรือเอนไซม์ในทางเดินอาหารเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ระบบนำส่งยาพัลสะไทล์อีกกลุ่มได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลสะไทล์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยเวลา (time-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาชนิดนี้การปลดปล่อยตัวยาไม่ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมของทางเดินอาหาร แต่จะขึ้นอยู่กับการนำส่งยาเอง ระบบนำส่งยาพัลสะไทล์ส่วนใหญ่มักประกอบด้วยส่วนกักเก็บยา (reservoir) แล้วเคลือบด้วยชั้น

แบ่งกัน (barrier) ชั้นแบ่งกันอาจจะละลาย, กร่อน หรือแตกเมื่อถึงเวลาที่กำหนด จากนั้นตัวยาก็ถูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็ว

สำหรับยาเม็ดพัลสะโพล์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยเวลาชนิดที่ประกอบด้วยส่วนกักเก็บยาและเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่แตกได้เมื่อถึงเวลาที่กำหนด คุณสมบัติของชั้นเคลือบแตกได้เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ต้องคำนึงถึง ชั้นเคลือบแตกได้ที่ดีควรมีคุณสมบัติเชิงกลที่อ่อนและความยืดหยุ่นต่ำเพื่อให้แผ่นฟิล์มแตกได้ง่ายและสมบูรณ์เมื่อความดันในระบบของยาเม็ดพัลสะโพล์มากพอและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด ethylcellulose (EC) เป็นพอลิเมอร์ชนิดหนึ่งที่มีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับใช้เป็นชั้นเคลือบแตกได้ของระบบนำส่งยาพัลสะโพล์ อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่มักเตรียมสารเคลือบในรูปสารละลาย EC ในตัวทำละลายอินทรีย์ก่อนทำการเคลือบ

การเคลือบระบบนำเป็นเทคโนโลยีที่ใหม่กว่าเมื่อเทียบกับการเคลือบด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ เหตุผลหลักที่บริษัทผู้ผลิตยาในระดับอุตสาหกรรมเปลี่ยนมาใช้ในการเคลือบระบบนำแทนการเคลือบระบบตัวทำละลายอินทรีย์ คือ การหลีกเลี่ยงพิษตกค้าง ความเสี่ยง/อันตรายจากการระเบิดหรืออัคคีภัยที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ นอกจากนี้การใช้ตัวทำละลายเป็นน้ำไม่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม และประหยัดค่าใช้จ่ายในการกำจัดตัวทำละลายอินทรีย์ ปัจจุบันมีน้ำยาเคลือบ EC ในรูปพอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำจำหน่ายในท้องตลาด จึงมีแนวคิดที่จะนำสารเคลือบนี้มาใช้เป็นชั้นเคลือบแตกได้ของยาเม็ดพัลสะโพล์เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์

การศึกษานี้ต้องการพัฒนายาเม็ดพัลสะโพล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ ยาต้นแบบที่ใช้คือ propranolol hydrochloride ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม β -blockers ที่ใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูงซึ่งโรคที่ความรุนแรงของอาการขึ้นอยู่กับช่วงเวลา (มักมีอาการรุนแรงในตอนเช้ามืด) ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายในซึ่งเตรียมโดยวิธีการตอกตรง (direct compression) ทำหน้าที่เป็นส่วนกักเก็บยา กับชั้นเคลือบ 2 ชั้น คือชั้นเคลือบที่พองได้ (swelling coating) และแตกได้ (rupturable coating) ตามลำดับ ชั้นเคลือบพองได้ประกอบด้วย croscarmellose sodium ซึ่งเป็น superdisintegrant ซึ่งพองตัวได้ดีมากเมื่อสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหารทำให้ชั้นเคลือบที่แตกได้เกิดการแตกหลังจากช่วงเวลาที่กำหนดและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็ว ยาเม็ดพัลสะโพล์ที่ได้จะต้องไม่มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาก่อนระยะเวลาที่กำหนด (lag time) และสามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด เราสามารถกำหนดระยะเวลาที่เราต้องการให้ยาเม็ดพัลสะโพล์แตกตัว (lag time) เพื่อให้สอดคล้องกับคุณสมบัติของยาหรือวัตถุประสงค์ของการรักษาได้ โดยการปรับเปลี่ยนปัจจัยต่างๆ เช่น ชนิดของชั้นเคลือบแตกได้ ปริมาณของชั้นเคลือบแตกได้

เนื่องจากในปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาหรือพัฒนาระบบนำส่งยาพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ ดังนั้นการพัฒนายาเม็ดพัลสะไทล์ในครั้งนี้น่าจะเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมเนื่องจากหลีกเลี่ยงการใช้สารละลายอินทรีย์ในการเคลือบชั้นเคลือบแตกได้ และน่าจะเป็นประโยชน์ต่ออุตสาหกรรมยาของประเทศไทย นอกจากนี้วิธีเตรียมยาเม็ดพัลสะไทล์ยังเป็นกรรมวิธีที่ง่าย ไม่ซับซ้อน และเป็นเทคนิคที่ใช้กันทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยาได้แก่ เทคนิคการตอกยา และการเคลือบยา ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้สูงที่จะสามารถผลิตยาเม็ดพัลสะไทล์นี้เพื่อผลิตในระดับอุตสาหกรรมต่อไป

2. วัตถุประสงค์

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

3. ผลการวิจัย

ผู้วิจัยได้ดำเนินการครบถ้วนตามระเบียบวิธีวิจัยตามที่เสนอไว้ในข้อเสนอโครงการ เพื่อให้บรรลุตามวัตถุประสงค์ของโครงการ คือ เพื่อพัฒนายาเม็ดพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ที่มีคุณสมบัติดีตามต้องการ โดยทำการศึกษาตัวแปรต่างๆ ที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายใน ยาต้นแบบที่ใช้คือ propranolol HCl เตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง และเคลือบชั้นในด้วยชั้นพองตัวได้ซึ่งประกอบด้วยสารช่วยแตกกระจายตัว (croscarmellose sodium, Ac-Di-Sol[®]) และเคลือบชั้นนอกด้วยชั้นเคลือบแตกได้ (ethylcellulose) ตามลำดับ 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 จากการศึกษพบว่ายาเม็ดพัลสะไทล์ที่ใช้ EC เป็นชั้นเคลือบแตกได้จะมี 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 นอกจากนี้พบว่าสำหรับยาเม็ดพัลสะไทล์ที่เตรียมจาก ECD การเพิ่มปริมาณ plasticizer ในชั้นเคลือบแตกได้ร่วมกับการเพิ่มอุณหภูมิการเคลือบ ทำให้ lag time เพิ่มขึ้น แต่มีแนวโน้มทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้าลง จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า lag time และการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดพัลสะไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้สามารถปรับเปลี่ยนได้โดยการเปลี่ยนแปลงตัวแปรในตำรับ ยาเม็ดพัลสะไทล์ที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถปลดปล่อยตัวยาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนดตามต้องการ จึงมีแนวโน้มที่จะสามารถนำไปใช้ในการปลดปล่อยตัวยาสำหรับยาชนิดต่างๆ เช่น ยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคที่มีอาการรุนแรงขึ้นอยู่กับช่วงเวลา และยาที่ถูกทำลายที่ต่ำสูง

4. Output จากงานวิจัย

ผลงานวิจัยที่ได้จากการดำเนินโครงการวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยได้เผยแพร่ผลงานวิจัยสู่วงการวิชาการและสาธารณชนในระดับนานาชาติ ได้แก่

- งานประชุม Chiang Mai International Conference on Biomaterials & Applications (CMICBA 2011), Aug 9-10, 2011, The Empress Hotel, Chiang Mai, Thailand. ในหัวข้อเรื่อง “Comparison Between Ethylcellulose Aqueous Colloidal Dispersion and Ethylcellulose Ethanolic Solution as Rupturable Coating Materials for Pulsatile Release Tablets” (ได้รับรางวัล Poster Presentation Award (1st Prize))
- งานประชุม 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012), March 19-22, 2012, Istanbul, Turkey. ในหัวข้อเรื่อง “Development of Pulsatile Release Tablets Using Ethylcellulose Aqueous Colloidal Dispersion as Rupturable Coating”

ผลงานวิจัยที่ได้ยังมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอนด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม เภสัชอุตสาหกรรม การผลิตยาและการออกแบบระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยรูปแบบใหม่ ทั้งในระดับปริญญาตรี และบัณฑิตศึกษา นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะสามารถพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ได้จริงเนื่องจาก ยาเม็ดพัลส์ไทล์โดยใช้พอลิเมอร์ซึ่งกระจายแบบคอลลอยด์ในน้ำเป็นชั้นเคลือบแตกได้ที่พัฒนาขึ้นนี้ ใช้เทคนิคการเตรียมที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อน ดังนั้นน่าจะเป็นประโยชน์ต่ออุตสาหกรรมยาของประเทศไทย ได้ในอนาคต

สารบัญ

	หน้า
หน้าปก (Cover)	i
กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)	ii
บทคัดย่อภาษาไทย (Abstract)	iii
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	iv
หน้าสรุปรายงานวิจัย (Executive Summary)	v
สารบัญเรื่อง (Table of Contents)	x
สารบัญตาราง (List of Tables)	xi
สารบัญภาพ (List of Illustrations)	xii
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย (List of Abbreviations)	xvii
เนื้อหางานวิจัย	
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 วิธีดำเนินการวิจัย	8
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	19
บทที่ 4 สรุปผลและข้อเสนอแนะ	54
เอกสารอ้างอิง	55
ภาคผนวก	58

สารบัญตาราง (List of Tables)

ตารางที่		หน้า
3-1	ความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ด	21
3-2	ความแข็งของยาเม็ด	21
3-3	ความหนาของยาเม็ด	21
3-4	ความกรอบของยาเม็ด	22
3-5	การแตกกระจายตัวของยาเม็ด	22
3-6	ค่าการดูดกลืนแสงของตัวยา propranolol HCl ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) และ pH 6.8 phosphate buffer USP ที่ความเข้มข้นต่างๆ	23
3-7	แสดงผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทม์ใน 0.1 N HCl	26
3-8	แสดงผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทม์ใน pH 6.8 phosphate buffer USP	26
3-9	แสดงผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทม์ใน 0.1 N HCl	34
3-10	แสดงผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทม์ใน pH 6.8 phosphate buffer USP	34
3-11	แสดงผลของปริมาณ plasticizer ในชั้นเคลือบแตกได้ ECD ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทม์ใน 0.1 N HCl	41
3-12	แสดงผลของปริมาณ plasticizer ในชั้นเคลือบแตกได้ ECD ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทม์ใน pH 6.8 phosphate buffer USP	42
3-13	แสดงผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทม์	50

สารบัญภาพ (List of Illustrations)

รูปที่		หน้า
2-1	เครื่อง Environmental Shaker-Incubator ที่ใช้ศึกษา water uptake	17
2-2	แสดงเครื่อง USP XX25 dissolution apparatus II (paddle)	18
3-1	ส่วนประกอบของยาเม็ดพัลลัสไทล์	19
3-2	การแตกตัวของยาเม็ดพัลลัสไทล์ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; 3.5% w/w EC 6 mg/cm ² , 5% w/w DBS); (A) t = 0 นาที, (B) t = 20 นาที, (C) t = 26 นาที, (D) t = 30 นาที	20
3-3	การแตกตัวของยาเม็ดพัลลัสไทล์ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; 13.5% w/w Aquacoat [®] ECD 6 mg/cm ² , 20% w/w DBS); (A) t = 0 นาที, (B) t = 60 นาที, (C) t = 65 นาที, (D) t = 72 นาที	20
3-4	ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา propranolol HCl ใน 0.1 N HCl (pH 1.2) กับค่าการดูดกลืนแสงที่ 289.00 nm	23
3-5	ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา propranolol HCl ใน pH 6.8 phosphate buffer กับค่าการดูดกลืนแสงที่ 289.00 nm	24
3-6	การปลดปล่อยตัวยาจากเม็ดแกนและเม็ดแกนที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้ใน 0.1 N HCl (Propranolol HCl 40 mg, ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ²)	25
3-7	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	27
3-8	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	27
3-9	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	28
3-10	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	28
3-11	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	29

สารบัญภาพ (List of Illustrations) (ต่อ)

รูปที่		หน้า
3-12	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	29
3-13	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	30
3-14	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	30
3-15	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	31
3-16	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	32
3-17	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	32
3-18	ผลของชนิดชั้นเคลือบแตกได้ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	33
3-19	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; EC, 5% w/w DBS)	35
3-20	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; EC, 5% w/w DBS)	35
3-21	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD, 5% w/w DBS)	36
3-22	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD, 5% w/w DBS)	36

สารบัญภาพ (List of Illustrations) (ต่อ)

รูปที่		หน้า
3-23	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD, 10% w/w DBS)	37
3-24	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD, 10% w/w DBS)	37
3-25	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD, 20% w/w DBS)	38
3-26	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD, 20% w/w DBS)	38
3-27	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; EC, 5% w/w DBS)	39
3-28	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD, 10% w/w DBS)	40
3-29	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ % water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD, 20% w/w DBS)	40
3-30	ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat [®] ECD 6 mg/cm ²)	42
3-31	ผลของความหนาชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD 6 mg/cm ²)	43
3-32	ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat [®] ECD 8 mg/cm ²)	43

สารบัญภาพ (List of Illustrations) (ต่อ)

รูปที่		หน้า
3-33	ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat [®] ECD 8 mg/cm ²)	44
3-34	ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat [®] ECD 10 mg/cm ²)	44
3-35	ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat [®] ECD 10 mg/cm ²)	45
3-36	ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat [®] ECD 12 mg/cm ²)	45
3-37	ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา ใน pH 6.8 phosphate buffer USP (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้, Aquacoat [®] ECD 12 mg/cm ²)	46
3-38	ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD 6 mg/cm ²)	47
3-39	ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD 8 mg/cm ²)	48
3-40	ผลของปริมาณ plasticizer ต่อ %water uptake ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชนิดชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD 10 mg/cm ²)	48
3-41	ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 6 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	51
3-42	ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 8 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	51

สารบัญภาพ (List of Illustrations) (ต่อ)

รูปที่		หน้า
3-43	ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	52
3-44	ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; EC, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 12 mg/cm ² , 5% w/w DBS)	52
3-45	ผลของชนิดตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา (ชั้นเคลือบพองตัวได้; ADS 22.5 mg/cm ² , ชั้นเคลือบแตกได้; Aquacoat [®] ECD, ความหนาชั้นเคลือบแตกได้; 10 mg/cm ² , 10% w/w DBS)	53

อธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย (List of Abbreviations)

GRT	=	gastric retention time
MMC	=	migrating myoelectric complex
rpm	=	revolution per minute
ml	=	milliliter
min	=	minute
mg	=	milligram
μ g, mcg	=	microgram
g	=	gram
kg	=	kilogram
nm	=	nanometer
h	=	hour
r^2	=	coefficient of determination
SD	=	standard deviation
UV	=	ultraviolet
w/w	=	weight by weight
USP	=	The United States Pharmacopeia
EC	=	ethylcellulose
ECD	=	ethylcellulose dispersion
ADS	=	Ac-Di-Sol [®]