



รายงานการวิจัย

เรื่อง

สารช่วยแตกด้วยวดยิ่งประสิทธิภาพสูงชนิดใหม่ที่เตรียมจากพอลิเมทาครีลิกแอซิด

โคเอธิลีน ไกลคอล ไดเมทาครีเลท

Novel efficient superdisintegrants prepared from poly(methacrylic acid

co-ethylene glycol dimethacrylate)

ผู้วิจัย

รศ.ดร. ประเสริฐ อัครมงคลพร Assoc. Prof. Dr. Prasert Akkaramongkolporn

ศ.ดร. ปราณีต โอปนะโสภิต Prof. Dr. Praneet Opanasopit

หน่วยงานที่สังกัด

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจาก

สำนักงานบริหารการวิจัย นวัตกรรมและการสร้างสรรค์

มหาวิทยาลัยศิลปากร ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2560

ดำเนินการเสร็จ ปี พ.ศ. 2562

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้ทำวิจัยขอขอบคุณสำนักงานบริหารการวิจัย นวัตกรรมและการสร้างสรรค์ มหาวิทยาลัยศิลปากรประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2560 ซึ่งให้การสนับสนุนทุนอุดหนุนการวิจัยนี้ และขอขอบคุณภาควิชาเทคโนโลยีสารสนเทศ คณะเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ในความอนุเคราะห์สถานที่ เครื่องมือและอุปกรณ์สำหรับการวิจัย

คณะผู้ทำวิจัย

บทคัดย่อภาษาไทย

ชื่อโครงการวิจัย	สารช่วยแตกตัววยวดยิ่งประสิทธิภาพสูงชนิดใหม่ที่เตรียมจากพอลิเมธาครีลิกแอซิดโคเอธิลีนไกลคอลไดเมธาครีลิก
ชื่อผู้วิจัย	รศ.ดร. ประเสริฐ อัครมงคลพร ศ.ดร. ปราณิต โอปณะโสภิต
หน่วยงานที่สังกัด	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
แหล่งทุนอุดหนุนการวิจัย	สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีที่สำเร็จ	2562
ประเภทการวิจัย	การวิจัยพื้นฐาน
สาขาวิจัย	วิทยาศาสตร์เคมีและเภสัช

บทคัดย่อ

ในการวิจัยนี้พอลิเมธาครีลิกแอซิด (MAA) โคเอธิลีนไกลคอลไดเมธาครีลิก (EGD) หรือ MAGD รูปกรด (H), เกลือโซเดียม (Na) และเกลือโพแทสเซียม (K) ที่ระดับการเชื่อมโยง (EGD) 0.25-16 % ถูกสังเคราะห์และเปรียบเทียบลักษณะเฉพาะด้วยฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (FTIR) การดูดซับน้ำ การพองตัว ประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัว และความเป็นพิษต่อเซลล์คาโคทู ผลจากฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปีแสดงให้เห็นว่าสามารถสังเคราะห์พอลิเมอร์ MAGD ในรูปกรด เกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียมขึ้นได้ เมื่อสัมผัสกับน้ำพอลิเมอร์ MAGD จะดูดน้ำและพองตัว โดยพอลิเมอร์รูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียมดูดน้ำและพองตัวได้มากกว่าพอลิเมอร์รูปกรด ความสามารถในการดูดน้ำและพองตัวจะลดลงเมื่อพอลิเมอร์มีระดับการเชื่อมโยงเพิ่มขึ้น การใส่พอลิเมอร์ในยาเม็ดหลอกไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสพบว่าช่วยทำให้เม็ดยาแตกตัวเร็วขึ้น โดยประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวขึ้นกับรูปเกลือและระดับการเชื่อมโยงของพอลิเมอร์ และเมื่อศึกษาเพิ่มเติมกับพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % ยังพบว่าประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวขึ้นกับความเข้มข้นของพอลิเมอร์ สารหล่อลื่นแมกนีเซียมสเตียเรต และชนิดของสารช่วยตอกอีกด้วย จากการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์พบว่าพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % ไม่เป็นพิษต่อเซลล์คาโคทู เมื่อใส่พอลิเมอร์ดังกล่าวปริมาณ 2.5 และ 10 % ในยาเม็ดโพรพาราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ 20 มิลลิกรัมและพาราเซตามอล 375 มิลลิกรัม พบว่ามีเพียงยาเม็ดโพรพาราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ 20 มิลลิกรัมที่สมบัติทางกายภาพและการละลายยอมรับได้ตามเภสัชตำรับ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าพอลิเมอร์ MAGD มีศักยภาพเป็นสารช่วยแตกตัวที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสำหรับยาเม็ด

กุญแจคำ: สารช่วยแตกตัว พอลิเมอร์ เมธาครีลิกแอซิด เอธิลีนไกลคอลไดเมธาครีลิก โพรพาราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ พาราเซตามอล

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Research Title	Novel efficient superdisintegrants prepared from poly(methacrylic acid co-ethylene glycol dimethacrylate)
Researcher	Assoc. Prof. Dr. Prasert Akkaramongkolporn Prof. Dr. Praneet Opanasopit
Office	Faculty of Pharmacy, Silpakorn University
Research Grants	Research and Development Institute, Silpakorn University
Year	2019
Type of research	Basic research
Subjects	Pharmaceutical sciences

Abstract

In this research, poly(methacrylic acid (MAA)-co-ethylene glycol dimethacrylate (EGD)) or MAGD in acid (H), sodium salt (Na) and potassium salt (K) forms at 0.25-16 % of crosslinker (EGD) were synthesized and compared the characteristics using Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), water uptake (hydration), swelling capacity, disintegrating efficiency and cytotoxicity to Caco-2 cell. The FTIR results demonstrated that the MAGD polymers in H, Na and K forms were successfully prepared. In contact with water, the polymers in Na and K forms hydrated and swelled more than those in H form. The hydration and swelling abilities of MAGD polymers in all forms decreased with increasing the amounts of crosslinker. The incorporation of prepared polymers accelerated the disintegration of microcrystalline cellulose placebo tablets, which the disintegrating efficiency depended on the salt form and amount of crosslinker. Further investigations using a selected polymer i.e. MAGD in Na form at 16 % of EGD revealed that the disintegrating efficiency was also affected by the concentration of MAGD polymer, magnesium stearate and type of compression fillers. The cytotoxicity test showed that the MAGD polymer in Na form at 16 % of crosslinker was non-toxic to the Caco-2 cell. As incorporated at 2.5 and 10 % in 20 mg propranolol hydrochloride tablet and 375 mg paracetamol tablet, the MAGD polymer enabled only the 20 mg propranolol hydrochloride tablet to have acceptable physical properties and release functionality according to pharmacopoeia. Therefore, it could be concluded that the MAGD polymer had potential to be a non-toxic, effective disintegrant for drug tablets

KEY WORDS: Disintegrant, polymer, methacrylic acid, ethylene glycol dimethacrylate, propranolol hydrochloride, paracetamol.

สารบัญเรื่อง

กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ค
สารบัญเรื่อง.....	ง
สารบัญตาราง.....	จ
สารบัญรูป	ช
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....	3
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย.....	16
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล	23
บทที่ 5 บทสรุป.....	46
เอกสารอ้างอิง	48
ภาคผนวก.....	55
ผลงานตีพิมพ์.....	75
ประวัติผู้วิจัย.....	76

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 สูตรตำรับยาเม็ด propranolol hydrochloride เตรียมโดยวิธีตอกตรง.....	40
ตารางที่ 2 สมบัติของยาเม็ด propranolol hydrochloride เตรียมโดยวิธีตอกตรง	41
ตารางที่ 3 สูตรตำรับและสมบัติของยาเม็ด paracetamol ที่เตรียม	43
ตารางที่ 4 การดูดน้ำของ MAGD รูปกรด.....	55
ตารางที่ 5 การดูดน้ำของ MAGD รูปเกลือโซเดียม	55
ตารางที่ 6 การดูดน้ำของ MAGD รูปเกลือโพแทสเซียม.....	55
ตารางที่ 7 การพองตัวของ MAGD รูปกรด.....	56
ตารางที่ 8 การพองตัวของ MAGD รูปเกลือโซเดียม	56
ตารางที่ 9 การพองตัวของ MAGD รูปเกลือโพแทสเซียม.....	56
ตารางที่ 10 ความแข็งของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD ชนิดต่างๆเปรียบเทียบกับที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว	57
ตารางที่ 11 เส้นผ่านศูนย์กลาง (มิลลิเมตร) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD ชนิดต่างๆเปรียบเทียบกับที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว.....	58
ตารางที่ 12 ความหนา (มิลลิเมตร) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD ชนิดต่างๆเปรียบเทียบกับที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว.....	59
ตารางที่ 13 เวลาการแตกตัว (วินาที) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD ชนิดต่างๆเปรียบเทียบกับที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว.....	60
ตารางที่ 14 ผลของความเข้มข้นและแรงต่อความแข็ง (กิโลกรัม) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD	61
ตารางที่ 15 ผลของความเข้มข้นและแรงต่อเส้นผ่านศูนย์กลาง (มิลลิเมตร) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD	62
ตารางที่ 16 ผลของความเข้มข้นและแรงต่อความหนา (มิลลิเมตร) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD.....	63
ตารางที่ 17 ผลของความเข้มข้นและแรงต่อเวลาการแตกตัว (วินาที) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD.....	63
ตารางที่ 18 ผลของน้ำหนักเม็ดต่อสมบัติต่างๆของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD	64

ตารางที่ 19 สมบัติต่างๆของเม็ดยาหลอกที่เตรียมจากสารช่วยตอกชนิดต่างๆ (MCC, DCP และ SDL)	65
ตารางที่ 20 ผลของชนิดสารช่วยตอกต่อสมบัติต่างๆของเม็ดยาหลอกที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD	66
ตารางที่ 21 ผลของ magnesium stearate ต่อสมบัติต่างๆของเม็ดยาหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD	67
ตารางที่ 22 ผลการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 ระหว่าง SSG และพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD	67
ตารางที่ 23 สมบัติต่างๆของยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 2.5 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับ SSG และที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว	68
ตารางที่ 24 สมบัติต่างๆของยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับ SSG และที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว	69
ตารางที่ 25 ปริมาณยาในยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 2.5 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับ SSG และที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว	70
ตารางที่ 26 ปริมาณยาในยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับ SSG และที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว	70
ตารางที่ 27 ค่าการดูดกลืนแสงยูวีของ propranolol hydrochloride ที่ความเข้มข้นต่างๆ	71
ตารางที่ 28 เปอร์เซ็นต์การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว	72
ตารางที่ 29 เปอร์เซ็นต์การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่ SSG ปริมาณ 2.5 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว	72
ตารางที่ 30 เปอร์เซ็นต์การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 2.5 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว	73
ตารางที่ 31 เปอร์เซ็นต์การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่ SSG ปริมาณ 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว	73
ตารางที่ 32 เปอร์เซ็นต์การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว	74

สารบัญรูป

รูปที่ 1 โครงสร้างของพอลิเมอร์ MAGD	2
รูปที่ 2 การเตรียมยาเม็ดโดยวิธีทำแกรนูลแห้ง ภาพตัดแปลงจาก [19]	5
รูปที่ 3 โครงสร้างเคมีของ starch [26].....	6
รูปที่ 4 โครงสร้างเคมีของ sodium starch glycolate [27]	6
รูปที่ 5 โครงสร้างเคมีของ cellulose [30].....	7
รูปที่ 6 โครงสร้างเคมีของ croscarmellose sodium [27].....	7
รูปที่ 7 โครงสร้างเคมีของ crospovidone [27]	8
รูปที่ 8 เรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบ (ซ่าย) และบวก (ขวา) [33]	8
รูปที่ 9 โครงสร้างเคมีของ polacrilin potassium [38].....	9
รูปที่ 10 การแตกตัวด้วยกลไกการพองตัว	9
รูปที่ 11 การแตกตัวด้วยกลไกการดูดน้ำ	10
รูปที่ 12 ชุดตะกร้าทดสอบการแตกตัวของยาเม็ด [47].....	12
รูปที่ 13 เครื่องทดสอบการละลายตัดแปลงเพื่อทดสอบการแตกตัว [55-56]	13
รูปที่ 14 เซลล์ทดสอบการแตกตัว [50].....	13
รูปที่ 15 การประเมินการแตกตัวด้วยเครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส [51].....	14
รูปที่ 16 การประเมินการแตกตัว (A และ B) ด้วยเครื่อง ElectroForce® (C) [52].....	14
รูปที่ 17 การประเมินการแตกตัวด้วยเพลลาหมุม [53]	15
รูปที่ 18 อุปกรณ์การสังเคราะห์พอลิเมอร์ MAGD	17
รูปที่ 19 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์พอลิเมอร์ MAGD รูปกรด.....	18
รูปที่ 20 ปฏิกิริยาการเปลี่ยนพอลิเมอร์ MAGD รูปกรดเป็นรูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียม. 19	
รูปที่ 21 ลักษณะพอลิเมอร์ MAGD ระดับเชื่อมโยง (a) 0, (b) 0.25, (c) 2, (d) 8 และ (e) 16 % EGD ตามลำดับ	23
รูปที่ 22 ลักษณะอนุภาคของพอลิเมอร์ MAGD (a) ดูด้วยตาเปล่า (b) ดูด้วย SEM กำลังขยาย 100 เท่า และ (c) กำลังขยาย 600 เท่า (ใช้รูปเกลือโซเดียมเป็นตัวแทน).....	24
รูปที่ 23 เอฟทีไออาร์สเปกตรัมของ (a) MAA, (b) EGD, (c) poly(MAA), พอลิเมอร์ MAGD รูปกรดที่ (d) 0.25, (e) 2, (f) 8 และ (g) 16 % EGD ตามลำดับ	26

รูปที่ 24 เอฟทีไออาร์สเปกตรัมของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ (a) 0.25, (b) 2, (c) 8 และ (d) 16 % EGD ตามลำดับ.....	27
รูปที่ 25 เอฟทีไออาร์สเปกตรัมของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโพแทสเซียมที่ (a) 0.25, (b) 2, (c) 8 และ (d) 16 % EGD ตามลำดับ	28
รูปที่ 26 การดูดน้ำของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือต่างๆ (รูปเล็กตัดข้อมูล MAGD ที่ 0.25 % ออก เพื่อให้เห็นผลที่ 2-16 % EGD ชัดเจน).....	29
รูปที่ 27 การพองตัวของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือต่างๆ (รูปเล็กตัดข้อมูล MAGD ที่ 0.25 % ออก เพื่อให้เห็นผลที่ 2-16 % EGD ชัดเจน).....	29
รูปที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การพองตัวและการดูดน้ำของพอลิเมอร์ MAGD (รูปเล็กตัด ข้อมูล MAGD ที่ 0.25 % ออกเพื่อให้เห็นผลที่ 2-16 % EGD ชัดเจน).....	30
รูปที่ 29 ความแข็งของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD เปรียบเทียบที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว	31
รูปที่ 30 เวลาในการแตกตัวของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD เปรียบเทียบที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว	32
รูปที่ 31 ผลของปริมาณพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD และแรง ตอกต่อความแข็งของยาเม็ดหลอก MCC	34
รูปที่ 32 ผลของปริมาณพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD และแรง ตอกต่อเวลาที่ใช้แตกตัวของยาเม็ดหลอก MCC	35
รูปที่ 33 ผลของน้ำหนักเม็ดยาต่อประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือ โซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD (บน) และความแข็ง (ล่าง) ของยาเม็ดหลอก MCC	36
รูปที่ 34 ผลของชนิดสารช่วยต่อความแข็งและเวลาการแตกตัวของยาเม็ดหลอกที่ใส่และไม่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD	37
รูปที่ 35 ผลของ magnesium stearate ต่อประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์รูปเกลือ โซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD และความแข็งของยาเม็ดหลอก MCC	39
รูปที่ 36 ผลของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD และ SSG ต่อการ มีชีวิตของเซลล์ Caco-2	39
รูปที่ 37 การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride; (*) ไม่มีสารช่วยแตกตัว, มี (▲) SSG 2.5, (▲) 10 %w/w, พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD (●) 2.5 และ (●) 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว.....	42
รูปที่ 38 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ propranolol hydrochloride และค่าการดูดกลืน แสงยูวี	71

บทที่ 1 บทนำ

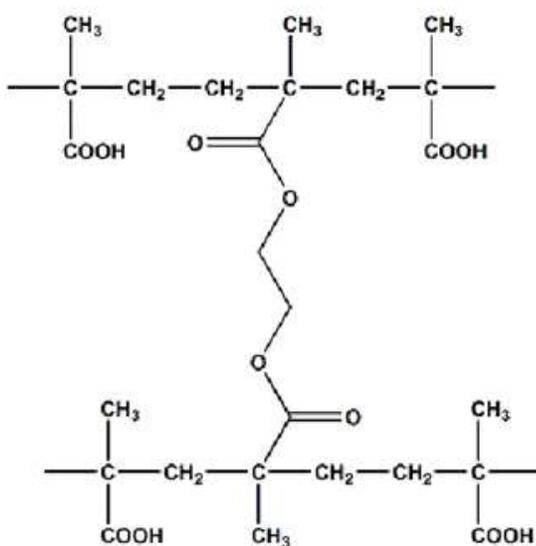
ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

เภสัชภัณฑ์ในรูปแบบของแข็งโดยเฉพาะอย่างยิ่งรูปแบบยาเม็ดนั้น เป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีความสะดวกในการใช้ มีความคงตัวดี ค่าใช้จ่ายในการผลิตไม่แพง อย่างไรก็ตามมักพบปัญหาในการพัฒนาและตั้งตำรับยาที่สำคัญคือ การแตกตัว (disintegration) การละลายยา (dissolution) ไม่เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด ดังนั้นการผลิตยาเม็ดจึงจำเป็นต้องใช้สารช่วยแตกตัว (disintegrant) เพื่อแก้ปัญหาข้างต้น ซึ่งสารช่วยแตกตัวจะเร่งให้เกิดการแตกกระจายตัวของเม็ดยาอย่างรวดเร็ว ส่งเสริมให้การละลายของยามีประสิทธิภาพขึ้นและช่วยเพิ่มโอกาสในการสัมผัสกับเยื่อทางเดินอาหารทำให้สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาของยา ซึ่งประสิทธิภาพในการแตกตัวขึ้นกับชนิดและปริมาณสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด

สารช่วยแตกตัวที่นิยมใช้แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ คือสารช่วยแตกตัวแบบดั้งเดิม (traditional disintegrant) และสารช่วยแตกตัวยวดยิ่ง (superdisintegrant) สารช่วยแตกตัวแบบดั้งเดิมมักมีโครงสร้างเคมีเป็นพอลิเมอร์สายยาว (linear polymer) หรือมีกิ่งก้าน (branch polymer) ส่วนใหญ่ได้จากธรรมชาติ เช่น แป้ง (starch) กัม (gum) และมิวซิเลจ (mucilage) เป็นต้น สารช่วยแตกตัวกลุ่มนี้เมื่อสัมผัสน้ำจะพองตัวได้มากและรวดเร็ว ละลายน้ำได้ค่อนข้างมาก และมักมีความเหนียวหรือสมบัติยึดเกาะ (adhesion) สูง อาจเกิดการก่อตัวเป็นก้อนเจลเหนียว (lump formation) รอบอนุภาค ทำให้ชะลอการแตกตัวของยาเม็ดได้ ส่วนสารช่วยแตกตัวยวดยิ่งมักมีโครงสร้างเคมีเป็นพอลิเมอร์เชื่อมโยง เกือบทั้งหมดได้จากการสังเคราะห์ เช่น sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, crospovidone และ polacrillin potassium สารช่วยแตกตัวยวดยิ่งเมื่อสัมผัสน้ำจะไม่ละลาย แต่จะดูดซับน้ำและพองตัวได้ ไม่เหนียวหรือมีสมบัติยึดเกาะต่ำ ทำให้ไม่เกิดการก่อตัวเป็นก้อนเหนียว ดังนั้นสารช่วยแตกตัวกลุ่มนี้จึงมีประสิทธิภาพดีกว่าสารช่วยแตกตัวแบบดั้งเดิม โดยใช้ในปริมาณไม่เกิน 10 % ของยาเม็ด ในขณะที่สารช่วยแตกตัวแบบดั้งเดิมต้องใช้ในปริมาณมากกว่า 10 % ขึ้นไป สารช่วยแตกตัวทั้งสองประเภทยังมักก่อให้เกิดการแตกตัวด้วยกลไกการดูดน้ำ (wicking) หรือการพองตัว (swelling) เนื่องจากส่วนใหญ่มักมีโครงสร้างเคมีเป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymer)

จนถึงปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนาสารช่วยแตกตัวให้มีประสิทธิภาพดีขึ้นและปลอดภัยอย่างต่อเนื่อง ในการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะพัฒนาสารช่วยแตกตัวยวดยิ่งชนิดใหม่ซึ่งมีโครงสร้างเป็น poly(methacrylic acid-co-ethylene glycol dimethacrylate (MAGD) ดังรูปที่ 1 สังเคราะห์จากปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันระหว่าง methacrylic acid (MAA) และ ethylene glycol

dimethacrylate (EGD) ซึ่งมอนอเมอร์ทั้งสองจัดเป็นสารที่มีความปลอดภัยสูงมักใช้เตรียมพอลิเมอร์ประเภทที่เข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatible polymer) จากโครงสร้างเคมีสาร MAGD เป็นพอลิเมอร์เชื่อมโยงที่ชอบน้ำ เมื่อสัมผัสน้ำจะมีสมบัติดูดน้ำและพองตัว แต่ไม่ละลาย ซึ่งปริมาณการดูดน้ำและพองตัวสามารถปรับได้จากสัดส่วนของมอนอเมอร์ในโครงสร้าง ด้วยสมบัติเหล่านี้จึงมีความเป็นไปได้สูงที่จะพัฒนา MAGD เพื่อใช้เป็นสารช่วยแตกตัวยวดยิ่งที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยสำหรับยาเม็ด จากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่พบการพัฒนา MAGD เป็นสารช่วยแตกตัว



รูปที่ 1 โครงสร้างของพอลิเมอร์ MAGD

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม

สารช่วยในยาเม็ด

ยาเม็ดเป็นรูปแบบยาประเภทของแข็งซึ่งประกอบด้วยส่วนผสมของสารออกฤทธิ์ (ตัวยาสำคัญ) และสารช่วย (excipient) การใส่สารช่วยในยาเม็ดไม่ต้องการให้มีผลทางเภสัชวิทยา แต่เพื่อให้สามารถเตรียมเป็นยาเม็ดที่มีสมบัติได้ตามเภสัชตำรับกำหนดในด้านต่างๆ เช่น ความแข็ง ความกร่อน ปริมาณยา ความสม่ำเสมอของตัวยา ความคงตัว การแตกตัว ปริมาณยาที่ละลายหรือปลดปล่อย เป็นต้น สารช่วยในยาเม็ดที่สำคัญ ได้แก่ สารเพิ่มปริมาณ (diluent) สารยึดเกาะ (binder) สารช่วยแตกตัว (disintegrant) สารหล่อลื่น (lubricant) สารกันติด (anti-adherent) สารช่วยไหล (glidant) สีและสารแต่งรส มีรายละเอียดดังนี้ [1,2]

1. สารเพิ่มปริมาณ

สารเพิ่มปริมาณเป็นสารเฉื่อยที่ช่วยเพิ่มมวลของผงยาหรือเม็ดยาให้มีความเหมาะสมสำหรับการตอก ปัจจุบันมีใช้หลายชนิดที่สำคัญ เช่น dibasic calcium phosphate (Emcompress®), spray dried lactose (Tabletose®), microcrystalline cellulose (Avicel®), calcium sulfate, kaolin, mannitol และ sucrose เป็นต้น สารเพิ่มปริมาณแต่ละตัวมีความสามารถการตอกอัดได้ (compactibility) แตกต่างกัน นอกจากนี้มีบางชนิดทำหน้าที่อย่างอื่นได้ด้วยขึ้นกับความเข้มข้น เช่น microcrystalline cellulose ใช้ในความเข้มข้นต่ำ (5-20 %) จะทำหน้าที่เป็นสารกันติดและสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดได้ เป็นต้น [3,4] ดังนั้นจึงต้องเลือกใช้ชนิดและความเข้มข้นของสารเพิ่มปริมาณให้เหมาะกับวัตถุประสงค์ที่ต้องการ

2. สารยึดเกาะ

สารยึดเกาะจะช่วยเพิ่มแรงยึดเกาะระหว่างผงยาทำให้ยาเม็ดมีความแข็งเพิ่มขึ้น สารยึดเกาะที่ใช้กันทั่วไป เช่น starch paste, sucrose, gelatin, acacia, veegum, alginate, methylcellulose และ polyvinyl pyrrolidone เป็นต้น ปริมาณของสารยึดเกาะที่ใช้ในยาเม็ดไม่ควรมากเกินไป เพราะทำให้ยาเม็ดแข็งมากอาจแตกตัวได้ช้าและเกิดการติดกับสากในระหว่างการตอกได้ [5]

3. สารช่วยแตกตัว

เป็นสารที่ช่วยให้ยาเม็ดแตกตัวเป็นอนุภาคขนาดเล็กลง มีพื้นที่ผิวเพิ่มขึ้นทำให้การละลายของยาเร็วมากขึ้น สารช่วยแตกตัวที่ดีควรเป็นสารที่ไม่เกิดเป็นเจล ไหลได้ดี มีความสามารถในการตอกอัดสูง และมีความปลอดภัย โครงสร้างเคมีของสารช่วยแตกตัวเป็นสารจำพวก starch, clay,

cellulose, algin, gum, natural หรือ synthesized cross-linked polymer [6,7] เมื่อพิจารณาจากประสิทธิภาพในการแตกตัวอาจแบ่งสารช่วยแตกตัวได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่สารช่วยแตกตัวดั้งเดิม (traditional disintegrant) และสารช่วยแตกตัวยวดยิ่ง (superdisintegrant) [8] สารช่วยแตกตัวดั้งเดิมมีประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวน้อยต้องใช้ในปริมาณค่อนข้างมาก (> 10 %) ในขณะที่สารช่วยแตกตัวยวดยิ่งมีประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวสูงจึงใช้ในปริมาณน้อยกว่า (2-10 %) สารช่วยแตกตัวช่วยให้ยาเม็ดแตกตัวด้วยกลไกที่สำคัญ เช่น การดูดน้ำ (wicking/capillary action) การพองตัว (swelling) การกลับคืนรูปร่างเดิม (deformation) และการผลักกันของอนุภาค (particle repulsion) เป็นต้น [9] ซึ่งรายละเอียดจะได้กล่าวในลำดับต่อไป

4. สารหล่อลื่น สารกันติด และสารช่วยไหล

เป็นสารที่ช่วยลดแรงเสียดทานระหว่างอนุภาคด้วยกัน และแรงเสียดทานระหว่างอนุภาคกับพื้นผิวของเครื่องมือ ทำให้อนุภาคไหลได้ดีขึ้นและการเกาะติดกับพื้นผิวน้อยลง การเรียกชื่อว่าเป็นสารหล่อลื่น สารกันติด หรือสารช่วยไหลขึ้นกับวัตถุประสงค์ของการนำไปใช้ แต่สารนั้นก็อาจมีผลช่วยในด้านอื่นได้ด้วย สารในกลุ่มนี้มักมีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ ควรระวังถ้าใช้มากเกินไปจะทำให้ยาเม็ดมีความแข็งแรงลดลง เกิดการแตกตัวและปลดปล่อยยาช้าได้ ตัวอย่างของสารหล่อลื่น เช่น magnesium stearate, calcium stearate และ stearic acid สารกันติด เช่น colloidal silica และสารช่วยไหล เช่น talcum เป็นต้น [10-12]

5. สีและสารแต่งรส

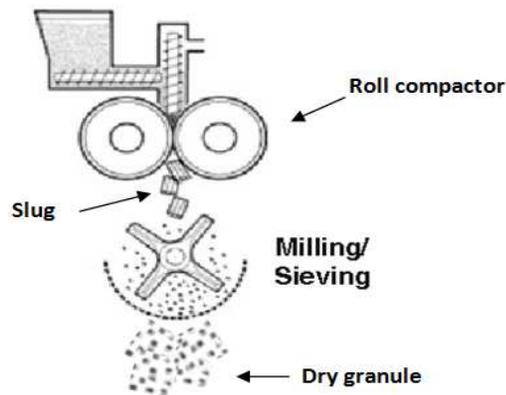
สีใช้เพื่อตกแต่งหรือกลบสีไม่พึงประสงค์ของยาเม็ดให้ดูน่าใช้มากขึ้น นอกจากนี้ยังเป็นการสร้างเอกลักษณ์ให้กับผลิตภัณฑ์ได้ด้วย สารแต่งรสจะใช้เฉพาะกับยาเม็ดเคี้ยวและยาเม็ดแตกตัวเร็วในปาก ตัวอย่างสารให้ความหวาน เช่น sucrose, mannitol, saccharin sodium และ aspartame เป็นต้น สารให้ความเปรี้ยว เช่น citric acid เป็นต้น การใช้สีและสารแต่งรสในยาเม็ดต้องเป็นชนิดและในปริมาณตามที่กำหนดจากคณะกรรมการอาหารและยาเท่านั้น

วิธีการเตรียมยาเม็ด

การเตรียมยาเม็ดมี 3 วิธี ได้แก่ การทำเป็นแกรนูลเปียก (wet granulation) การทำเป็นแกรนูลแห้ง (dry granulation) และการตอกตรง (direct compression) วิธีการทำเป็นแกรนูลเปียกแม้เป็นวิธีเก่าแก่แต่ยังมีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน การเตรียมยาเม็ดโดยวิธีนี้จะเริ่มจากการผสมผงยาและสารเพิ่มปริมาณ (ถ้ามี) กับสารละลายของสารยึดเกาะ (มักใช้น้ำหรืออัลกอฮอล์เป็นตัวทำละลาย) ได้เป็นมวลเปียก (wet mass) นำมวลเปียกไปผ่านแรงเพื่อทำให้เป็นแกรนูลเปียก จากนั้นนำไปอบให้แห้ง ผ่านแรงให้เป็นแกรนูลและนำไปตอกเป็นเม็ด วิธีนี้มีข้อดีคือผงยาก่อนตอกจะอยู่ในรูปแกรนูลแห้งจึงมีการไหลดี รวมทั้งผงยาและสารยึดเกาะจะผสมอย่างทั่วถึงในแกรนูล เมื่อตอก

อัดจะเกิดแรงระหว่างอนุภาคผงยาได้มากทำให้ได้เม็ดยาที่มีความแข็งสูง อย่างไรก็ตามวิธีนี้อาจไม่เหมาะกับยาที่สลายตัวง่ายด้วยความร้อนหรือความชื้น (moisture/heat labile drug) เพราะในระหว่างการเตรียมแกรนูลผงยาจะต้องสัมผัสกับความชื้นและความร้อนเป็นเวลานาน นอกจากนี้เป็นวิธีที่มีขั้นตอนมากและค่าใช้จ่ายสูง [2,13-16]

ในกรณียาสลายตัวได้ง่ายด้วยความร้อนหรือความชื้น อาจต้องเตรียมโดยวิธีตอกตรงหรือเตรียมเป็นแกรนูลแห้งซึ่งเป็นวิธีที่ไม่มีการใช้น้ำและความร้อน การเตรียมยาเม็ดโดยวิธีทำเป็นแกรนูลแห้งประกอบด้วยผสมผงยาและสารช่วยในรูปผงแห้ง นำสารผสมไปรีดด้วยเครื่องโรลคอมแพคเตอร์ (roll compactor) ได้เป็นแผ่น (slug) ซึ่งจะถูกดและคัดขนาดด้วยแรงได้เป็นแกรนูลแห้ง (รูปที่ 2) จากนั้นนำไปตอกเป็นเม็ด ส่วนการเตรียมยาเม็ดโดยวิธีตอกตรงเป็นวิธีที่สะดวกและมีขั้นตอนน้อยที่สุด เพียงผสมผงยากับสารช่วยในรูปผงแห้งให้เข้ากันและนำไปตอกเป็นเม็ดเลย วิธีนี้ผงยาต้องไหลได้ดีและมีความสามารถในการตอกอัดสูง มิฉะนั้นอาจต้องใช้สารช่วยชนิดพิเศษสำหรับเตรียมยาเม็ดโดยวิธีตอกตรง (direct compression excipient) โดยเฉพาะ เพื่อให้ได้ยาเม็ดที่มีสมบัติตามที่กำหนดได้ [12,17-21]



รูปที่ 2 การเตรียมยาเม็ดโดยวิธีทำแกรนูลแห้ง ภาพดัดแปลงจาก [19]

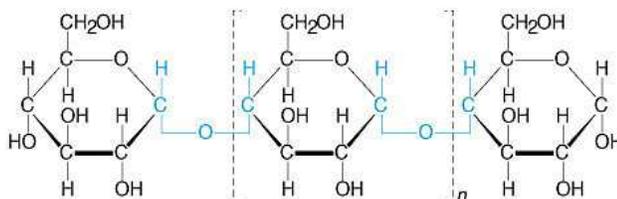
สารช่วยแตกตัวในยาเม็ด

ในปัจจุบันมีสารช่วยแตกตัวที่ใช้ในยาเม็ดหลายชนิด แบ่งตามโครงสร้างทางเคมีได้ดังนี้

1. แป้ง (starch)

แป้งมีโครงสร้างเคมีเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ประกอบด้วยโมเลกุลน้ำตาลเกิดพันธะไกลโคซิดิกแบบอัลฟา ดังแสดงในรูปที่ 3 แป้งที่สามารถใช้เป็นสารช่วยแตกตัวได้ เช่น แป้งข้าวโพด เป็นต้น

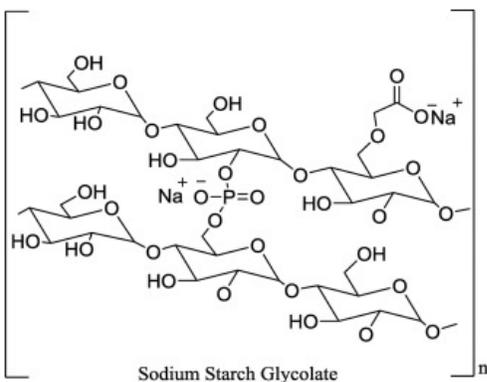
แป้งทำให้ยาเม็ดแตกตัวด้วยกลไกการดูดน้ำและพองตัว เมื่อสัมผัสน้ำจะสามารถพองตัวได้ประมาณ 10-25 % จัดเป็นสารช่วยแตกตัวดั้งเดิมโดยต้องใช้ในปริมาณ 10 % ขึ้นไป [22-26]



รูปที่ 3 โครงสร้างเคมีของ starch [26]

2. อนุพันธ์ของแป้ง (starch derivative)

เป็นสารช่วยแตกตัวที่ดัดแปลงหรือสังเคราะห์จากแป้ง ชนิดที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายคือ sodium starch glycolate มีจำหน่ายในชื่อการค้า Primojel[®] และ Explotab[®] เป็นเกลือโซเดียมของแป้งที่เกิดการเชื่อมโยงระหว่างสายพอลิแซ็กคาไรด์ด้วยโมเลกุลฟอสเฟต (รูปที่ 4) จัดเป็นสารช่วยแตกตัววยดีเนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงโดยใช้ในปริมาณ 2-8 % ทำให้เกิดการแตกตัวด้วยกลไกการพองตัว เมื่อสัมผัสน้ำจะสามารถพองตัวได้มากถึง 200-300 % [22-24,27]

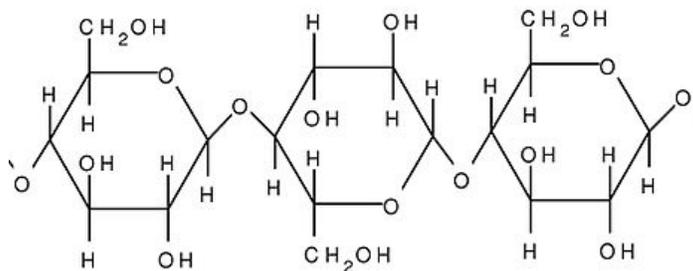


รูปที่ 4 โครงสร้างเคมีของ sodium starch glycolate [27]

3. เซลลูโลส (cellulose)

เซลลูโลสมีโครงสร้างเคมีเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ประกอบด้วยโมเลกุลน้ำตาลเกิดพันธะไกลโคซิดิกแบบเบต้าดังแสดงในรูปที่ 5 เซลลูโลสที่ใช้เป็นสารช่วยแตกตัวคือ microcrystalline cellulose (Avicel[®]) ทำให้ยาเม็ดแตกตัวด้วยกลไกการดูดน้ำโดยใช้ในปริมาณ 10-20 % หากใช้

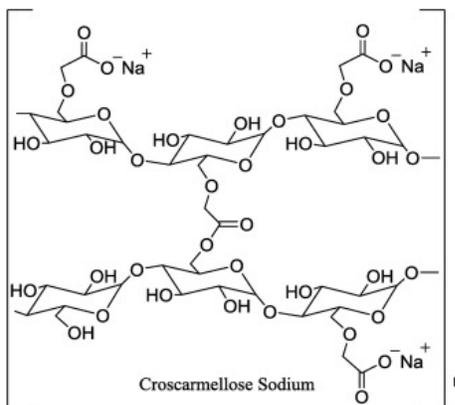
ปริมาณมากกว่านี้ยาเม็ดจะแข็งมากจนแตกตัวได้ยากหรือไม่แตกตัว เนื่องจาก microcrystalline cellulose เป็นสารที่มีความสามารถในการตอกอัดดีเยี่ยม [28-30]



รูปที่ 5 โครงสร้างเคมีของ cellulose [30]

4. อนุพันธ์ของเซลลูโลส (cellulose derivative)

เป็นสารช่วยแตกตัวที่ดัดแปลงหรือสังเคราะห์จากเซลลูโลส ได้แก่ croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol[®] และ Primellose[®]) เป็นเกลือโซเดียมของเซลลูโลสที่เกิดการเชื่อมโยงระหว่างสายพอลิแซ็กคาไรด์ด้วยโมเลกุลอะซิเตท (รูปที่ 6) ทำให้เกิดการแตกตัวด้วยกลไกการดูดน้ำและพองตัว จัดเป็นสารช่วยแตกตัววยดยิ่งโดยใช้ในปริมาณไม่เกิน 10 % [4,6,27]

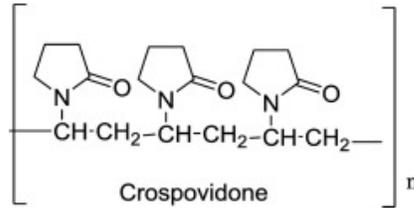


รูปที่ 6 โครงสร้างเคมีของ croscarmellose sodium [27]

5. ครอสโพรวิดอน (crospovidone)

เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ระหว่างไวนิลและไพโรลิโดน (รูปที่ 7) และเกิดการเชื่อมโยงทางกายภาพระหว่างสายพอลิเมอร์โดยปอปคอร์นพอลิเมอร์ไรเซชัน (pop corn polymerization) เมื่อสัมผัสน้ำจะไม่ละลายแต่ดูดน้ำและพองตัวได้ จึงสามารถใช้เป็นสารช่วยแตกตัวโดยอาศัยกลไกการ

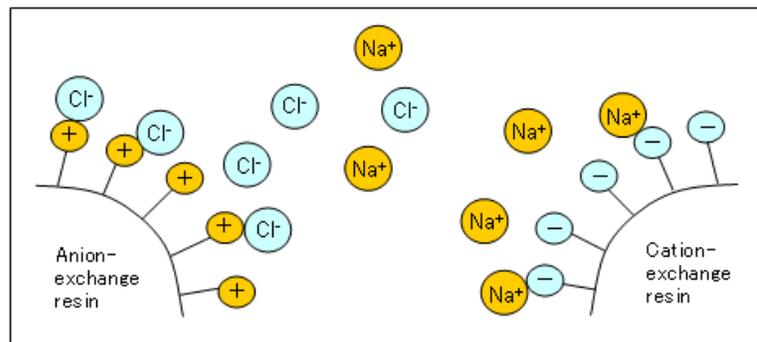
ดูดน้ำและพองตัว นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากกลไกการคืนรูปร่างเดิมร่วมด้วยเพราะโมเลกุลของ ครอสโพรไวดอนที่ถูกบีบอัดในยาเม็ดจะคืนกลับไปสู่รูปร่างในสภาพเดิมได้ ครอสโพรไวดอนจัดเป็นสารช่วย แยกตัววยดีโดยใช้ในปริมาณไม่เกิน 10 % [4,27]



รูปที่ 7 โครงสร้างเคมีของ crospovidone [27]

6. เรซินแลกเปลี่ยนไอออน

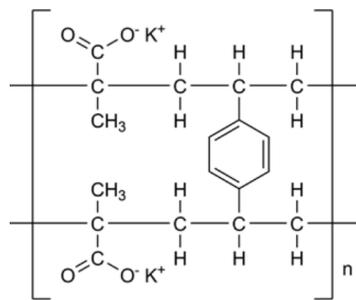
เรซินแลกเปลี่ยนไอออนเป็นพอลิเมอร์เชื่อมโยงที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนได้ โดย แบ่งเป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกและไอออนลบ (รูปที่ 8) เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกจะมีหมู่ แลกเปลี่ยนไอออนที่เป็นกรด เช่น หมู่ซัลโฟนิคและหมู่คาร์บอกซิล เป็นต้น ส่วนเรซินแลกเปลี่ยน ไอออนลบจะมีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนที่เป็นด่าง เช่น หมู่เอมีน เป็นต้น หรือหมู่ควอเตอร์นารี แอมโมเนียม เมื่อสัมผัสน้ำเรซินแลกเปลี่ยนไอออนจะไม่ละลายแต่ดูดน้ำและพองตัวได้ จึงสามารถใช้ เป็นสารช่วยแยกตัวโดยอาศัยกลไกการดูดน้ำและพองตัว [12,31,33]



รูปที่ 8 เรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบ (ซ้าย) และบวก (ขวา) [33]

สารช่วยแยกตัวที่เป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออนและมีผลผลิตจำหน่ายในปัจจุบัน ได้แก่ polacrilin potassium (Amberlite® IRP88, Doshion P544 DS®, Indion 294® และ Tulsion 339®) เป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกที่สังเคราะห์จาก methacrylic acid และ divinylbenzene

(รูปที่ 9) มีหมู่คาร์บอกซิลเป็นหมู่แลกเปลี่ยนไอออน จัดเป็นสารช่วยแตกตัวด้วยดีใช้ในปริมาณ < 10 % ทำให้ยาเม็ดแตกตัวด้วยกลไกการดูดน้ำและพองตัว นอกจากนี้มีงานวิจัยการใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนชนิดอื่นเป็นสารช่วยแตกตัวด้วย เช่น เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกที่สังเคราะห์จาก styrene และ divinylbenzene มีหมู่ซัลโฟนิคเป็นหมู่แลกเปลี่ยนไอออน (Amberlite® IRP69) และเรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบที่สังเคราะห์จาก styrene และ divinylbenzene มีหมู่ควอเตอร์นารีแอมโมเนียมเป็นหมู่แลกเปลี่ยนไอออน (Dowex®1W) เรซินสองชนิดนี้ช่วยให้ยาเม็ดแตกตัวได้ แต่เนื่องจากมีความสามารถในการตอกอัดต่ำจะทำให้ยาเม็ดมีความแข็งแรงลดลงมาก [34-37]



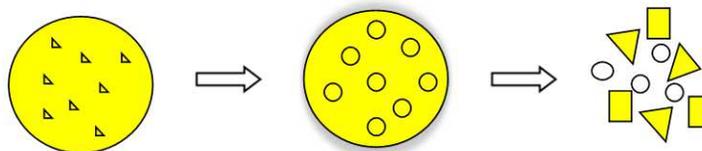
รูปที่ 9 โครงสร้างเคมีของ polacrilin potassium [38]

กลไกการแตกตัวของสารช่วยแตกตัว

สารช่วยแตกตัวทำให้ยาเม็ดแตกตัวโดยอาศัยเพียงหนึ่งกลไกหรือมากกว่า [9] ขึ้นอยู่กับโครงสร้างเคมีและสมบัติของสารช่วยแตกตัวนั้น กลไกที่สำคัญได้แก่

1. การพองตัว (swelling)

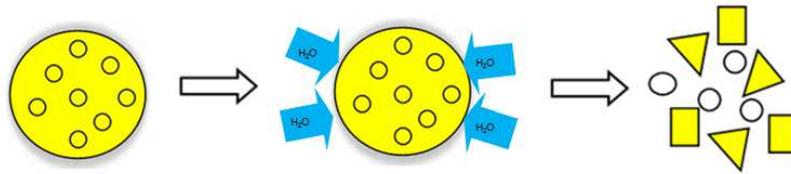
เป็นกลไกที่เกิดกับสารช่วยแตกตัวที่พองตัวได้มากเมื่อสัมผัสน้ำ เมื่อสารช่วยแตกตัวพองตัวจะเกิดแรงผลักและทำให้ยาเม็ดแตกตัว (รูปที่ 10) สารช่วยแตกตัวที่ใช้กลไกนี้ เช่น starch, sodium starch glycolate และ natural gum-mucilage เป็นต้น [34,35,39]



รูปที่ 10 การแตกตัวด้วยกลไกการพองตัว

2. การดูดน้ำ (capillary/wicking action)

สารช่วยแตกตัวที่ดูดน้ำได้แม้จะไม่เกิดการพองตัวสามารถทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้ เนื่องจากเมื่อสารช่วยแตกตัวดูดน้ำ โมเลกุลน้ำจะแทรกเข้าไปในยาเม็ดตามช่องทางเล็กๆโดยอาศัยแรงคาปิลลารี ทำให้ยาเม็ดอ่อนตัวและแตกตัวออกจากกัน (รูปที่ 11) สารช่วยแตกตัวที่ใช้กลไกนี้ เช่น crospovidone, croscarmellose และ polacrilin potassium เป็นต้น [34,35,39,40]



รูปที่ 11 การแตกตัวด้วยกลไกการดูดน้ำ

3. การคืนรูปร่างเดิม (deformation)

สารช่วยแตกตัวที่มีความยืดหยุ่นสูง (high elasticity) ในระหว่างการตอกอัดเป็นยาเม็ดสารช่วยแตกตัวประเภทนี้จะถูกอัดให้มีขนาดเล็กลง เมื่อสัมผัสกับน้ำสารช่วยแตกตัวจะคืนกลับไปเป็นรูปร่างเดิม จึงเกิดแรงผลักและทำให้ยาเม็ดแตกตัว มีรายงานว่าแป้งและครอสโพลวิตอนทำให้ยาเม็ดแตกตัวด้วยกลไกการคืนรูปร่างเดิมด้วยนอกเหนือจากกลไกการดูดน้ำและพองตัว [39]

4. การผลักกันของอนุภาค (particle repulsion)

กลไกนี้อาจเกิดกับสารช่วยแตกตัวที่มีประจุ เช่น เรซินแลกเปลียนไอออน เป็นต้น เมื่อสัมผัสกับน้ำเรซินจะแตกตัวมีประจุบวกหรือลบ เนื่องจากการตอกอัดเรซินอยู่ใกล้กันจึงเกิดแรงผลักระหว่างประจุที่เหมือนกันส่งผลให้ยาเม็ดแตกตัว [22,39]

5. อื่นๆ (miscellaneous)

สารผสมระหว่างกรดและเบสสามารถเป็นสารช่วยแตกตัวได้ด้วยกลไกการปลดปล่อยแก๊ส ตัวอย่างกรด เช่น citric acid, malic acid และ tartaric acid เป็นต้น และตัวอย่างเบส เช่น sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium carbonate และ potassium carbonate เป็นต้น กรดและเบสข้างต้นเมื่อสัมผัสกันจะทำปฏิกิริยาได้แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) เกิดแรงผลักและทำให้ยาเม็ดแตกตัว นอกจากนี้การแตกตัวยังอาจเกิดจากกลไกการย่อยสลายด้วยเอนไซม์ที่มีอยู่ในน้ำย่อยภายในร่างกาย [39,41]

ปัจจัยที่มีผลต่อสมบัติการแตกตัวของสารช่วยแตกตัว

สมบัติการแตกตัวของสารช่วยแตกตัวขึ้นกับโครงสร้างเคมี สารช่วยแตกตัวที่มีโครงสร้างเป็นพอลิเมอร์สายยาวและไม่มีการเชื่อมโยง เช่น starch, gum และ mucilage เป็นต้น เมื่อสัมผัสน้ำจะดูดน้ำและพองตัวได้มาก ทำให้ยาเม็ดแตกตัวด้วยกลไกการดูดน้ำและพองตัว อย่างไรก็ตามสารช่วยแตกตัวประเภทนี้เมื่อพองตัวจะเหนียวด้วยทำให้เม็ดยาเกาะติดกันเป็นก้อน (lump) และแตกตัวช้าได้ ในขณะที่สารช่วยแตกตัวที่มีโครงสร้างเป็นพอลิเมอร์เชื่อมโยง เช่น sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, crospovidone และ polacrilin potassium เป็นต้น ทำให้ยาเม็ดแตกตัวด้วยกลไกการดูดน้ำและพองตัว เนื่องจากเป็นพอลิเมอร์ที่โครงสร้างมีการเชื่อมโยงการพองตัวอาจจะน้อยกว่าสารช่วยแตกตัวที่มีโครงสร้างเป็นพอลิเมอร์สายยาวและไม่มีการเชื่อมโยง แต่มีข้อดีคือจะไม่เหนียวจึงไม่เกาะติดกันเป็นก้อนทำให้มีประสิทธิภาพดีกว่า สารช่วยแตกตัวที่มีโครงสร้างเคมีเป็นคู่กรดและเบส ตัวอย่างกรด เช่น citric acid, malic acid และ tartaric acid เป็นต้น และตัวอย่างเบส เช่น sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium carbonate และ potassium carbonate เป็นต้น ใช้ร่วมกันจะช่วยให้ยาเม็ดแตกตัวได้ด้วยกลไกการปลดปล่อยแก๊ส นอกจากนี้โครงสร้างเคมีแล้วยังมีรายงานว่าขนาด รูปร่าง สัณฐานผลึก (crystal morphology) และความชื้นก็มีผลต่อประสิทธิภาพของสารช่วยแตกตัวด้วยเช่นกัน [12,25,31,32,42]

สารช่วยแตกตัวเป็นองค์ประกอบหนึ่งในยาเม็ด ดังนั้นสูตรตำรับและสถานะในการเตรียมยาเม็ด เช่น ปริมาณสารช่วยแตกตัว แรงตอก วิธีการใส่สารช่วยแตกตัว (mode of disintegrant incorporation) ชนิดของยาและสารช่วยอื่นในยาเม็ด เป็นต้น จะส่งผลต่อประสิทธิภาพของสารช่วยแตกตัว ผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าประสิทธิภาพการช่วยแตกตัวจะสัมพันธ์กับปริมาณสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด เมื่อปริมาณสารช่วยแตกตัวมากขึ้นจะทำให้ยาเม็ดแตกตัวเร็วขึ้น (ใช้เวลาการแตกตัวลดลง) อย่างไรก็ตามสารช่วยแตกตัวที่มีโครงสร้างเป็นพอลิเมอร์สายยาวและไม่มีการเชื่อมโยง เช่น starch, gum และ mucilage เป็นต้น ถ้าปริมาณมากเกินไปพอลิเมอร์จะเหนียวเกาะติดกันทำให้ยาเม็ดแตกตัวช้าได้ [6] แรงตอกสูงขึ้นไปทำให้อนุภาคใกล้ชิดและเกิดแรงระหว่างกันมากขึ้น อีกทั้งน้ำจะแทรกเข้าไปในยาเม็ดได้ยากขึ้นเนื่องจากช่องว่างระหว่างอนุภาคน้อยลง ส่งผลให้ยาเม็ดแตกตัวช้าลง การเตรียมยาเม็ดโดยวิธีทำแกรนูลจะสามารถใส่สารช่วยแตกตัวในแกรนูล (intragranulation) และ/หรือนอกแกรนูล (extragranulation) มีรายงานว่าวิธีการใส่สารช่วยแตกตัวนอกแกรนูลจะทำให้ยาเม็ดแตกตัวเร็วกว่าการใส่สารช่วยแตกตัวในแกรนูล นอกจากนี้ชนิดของยาและสารช่วยอื่นในยาเม็ด เช่น สารหล่อลื่น magnesium stearate เป็นต้น รวมทั้งความชื้นในการเก็บรักษาอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของสารช่วยแตกตัวได้ด้วยเช่นกัน [25,42-45]

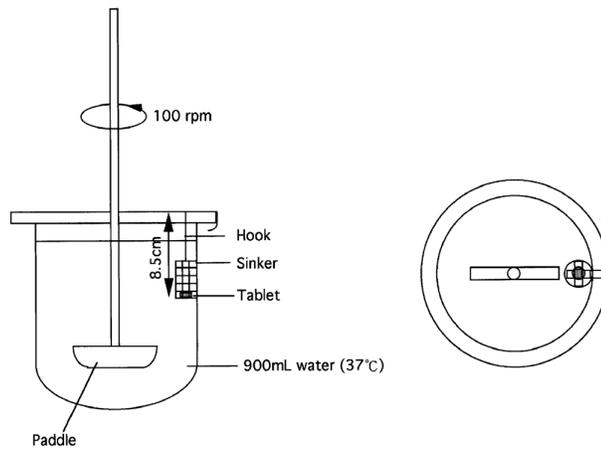
การประเมินการแตกตัวของยาเม็ด

เภสัชตำรับมีกำหนดวิธีมาตรฐานในการประเมินการแตกตัวของยาเม็ด การทดสอบจะใช้เครื่องทดสอบการแตกตัว (disintegration apparatus) มีส่วนประกอบสำคัญได้แก่ ชุดตะกร้าซึ่งเป็นหลอดแก้วใสรูปทรงกระบอกจำนวน 6 หลอด ปลายด้านบนเปิดและด้านล่างปิดด้วยตะแกรง (รูปที่ 12) และมีมอเตอร์ไฟฟ้าสำหรับขับเคลื่อนให้ชุดตะกร้าเคลื่อนที่ขึ้นลงในภาชนะที่ใส่ของเหลวควบคุมอุณหภูมิ ขั้นตอนการทดสอบเริ่มจากใส่ยาเม็ดในหลอดแก้วใสรูปทรงกระบอกๆละ 1 เม็ด จากนั้นเปิดเครื่องให้ชุดตะกร้าเคลื่อนที่ขึ้นลงในภาชนะที่ใส่ของเหลว (มักเป็นน้ำ) สังเกตและบันทึกเวลาที่ยาเม็ดแตกตัวได้หมด [46,47]



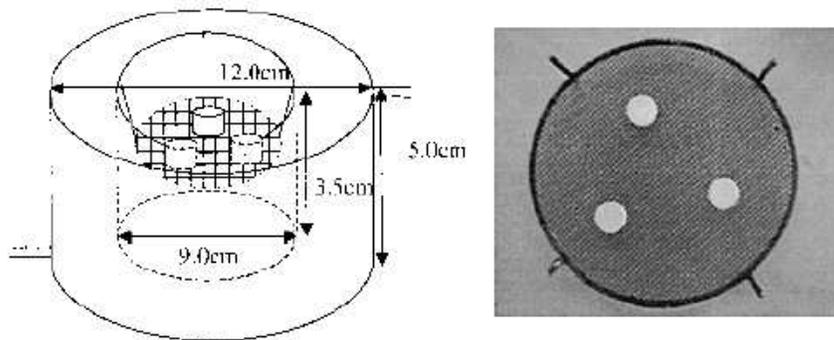
รูปที่ 12 ชุดตะกร้าทดสอบการแตกตัวของยาเม็ด [47]

วิธีประเมินการแตกตัวตามเภสัชตำรับอาจไม่เหมาะสมในบางวัตถุประสงค์ จึงมีการศึกษาวิจัยเพื่อดัดแปลงหรือพัฒนาวิธีประเมินการแตกตัวของยาเม็ดที่แตกต่างกันไป ตัวอย่างเช่น วิธีประเมินการแตกตัวที่ดัดแปลงจากการใช้เครื่องทดสอบการละลายตามเภสัชตำรับ การทดสอบวิธีนี้จะใช้เครื่องทดสอบการละลายชนิดใบพัดกวน (paddle dissolution apparatus) มีส่วนประกอบสำคัญได้แก่ ใบพัดกวน มอเตอร์ไฟฟ้าเพื่อหมุนใบพัด ตะแกรงบรรจุยาเม็ด (sinker) และภาชนะที่ใส่ของเหลวควบคุมอุณหภูมิ (รูปที่ 13) ขั้นตอนการทดสอบเริ่มจากใส่ยาเม็ดในตะแกรงบรรจุยาเม็ดซึ่งอยู่ในของเหลวตามตำแหน่งที่กำหนด จากนั้นเปิดเครื่องให้ใบพัดหมุน สังเกตและบันทึกเวลาที่ยาเม็ดแตกตัวได้หมด [48,49]



รูปที่ 13 เครื่องทดสอบการละลายตัดแปลงเพื่อทดสอบการแตกตัว [55-56]

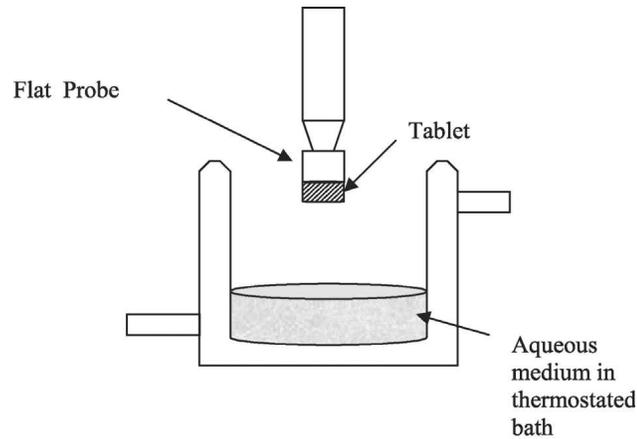
Morita และคณะ [50] ได้พัฒนาเครื่องทดสอบการแตกตัวติดตั้งกล้องบันทึกภาพ อุปกรณ์ประกอบด้วยเซลล์ทดสอบการแตกตัว (รูปที่ 14) และกล้องบันทึกภาพเคลื่อนไหว ส่วนของเซลล์ทดสอบการแตกตัวจะเป็นภาชนะสองชั้น ชั้นในมีตะแกรงสำหรับวางยาเม็ดและบรรจุของเหลวที่จะทดสอบ ชั้นนอกทำหน้าที่เป็นอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิตามที่ต้องการ ส่วนกล้องบันทึกภาพเคลื่อนไหวจะติดตั้งไว้ด้านบนของเซลล์ทดสอบการแตกตัว ขั้นตอนการทดสอบเริ่มจากใส่ยาเม็ดบนตะแกรงซึ่งอยู่ในของเหลวตามตำแหน่งที่กำหนด จากนั้นบันทึกภาพและเวลาการแตกตัวของยาเม็ด



รูปที่ 14 เซลล์ทดสอบการแตกตัว [50]

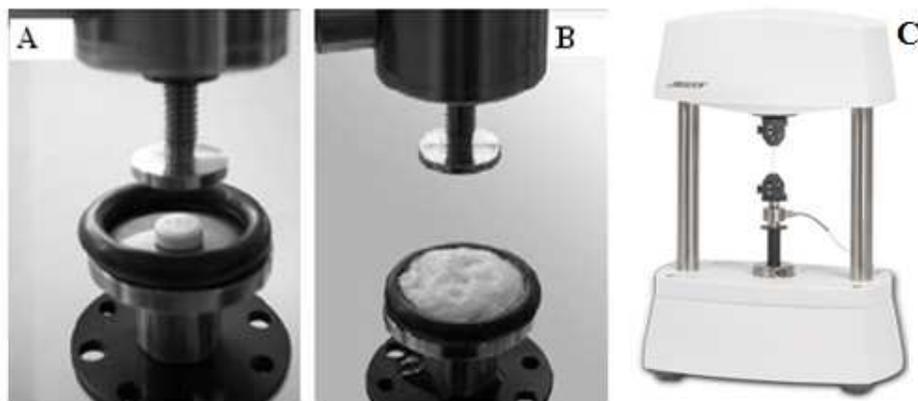
มีการศึกษาประยุกต์ใช้เครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส (texture analyzer) สำหรับประเมินการแตกตัวของยาเม็ด (รูปที่ 15) ในการทดสอบยาเม็ดด้านหนึ่งจะถูกยึดติดกับหัววัด (probe) จากนั้นหัววัดจะเคลื่อนที่ลงไปบนของเหลวควบคุมอุณหภูมิ เครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัสจะบันทึกความสัมพันธ์

ระหว่างแรงและเวลาหรือระยะทางในระหว่างที่ยาเม็ดเกิดการแตกตัว ซึ่งสามารถนำไปวิเคราะห์หาเวลาที่ใช้แตกตัวของยาเม็ดได้ [51]



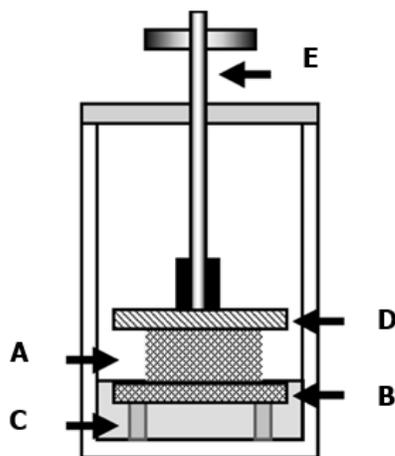
รูปที่ 15 การประเมินการแตกตัวด้วยเครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส [51]

เมื่อเร็วๆ นี้มีการศึกษาใช้เครื่อง ElectroForce® 3100 (รูปที่ 16) ประเมินการแตกตัวของยาเม็ด หลักการทำงานจะคล้ายกับเครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัสคือบันทึกความสัมพันธ์ระหว่างแรงและเวลาหรือระยะทางในระหว่างที่ยาเม็ดเกิดการแตกตัว จากนั้นนำไปวิเคราะห์หาเวลาที่ใช้แตกตัวของยาเม็ด ผู้ผลิตอ้างว่าเครื่อง ElectroForce® 3100 จะประเมินการแตกตัวได้ค่าแม่นยำและถูกต้องกว่าเนื่องจากควบคุมแรงได้ละเอียด (resolution) กว่าเครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส [52]



รูปที่ 16 การประเมินการแตกตัว (A และ B) ด้วยเครื่อง ElectroForce® (C) [52]

Narazaki และคณะ [53] พัฒนาวิธีประเมินการแตกตัวของยาเม็ดด้วยเพลาหมุน (rotary shaft) สำหรับยาเม็ดแตกตัวเร็วในปาก (fast disintegrating tablet) ดังแสดงในรูปที่ 17 ในการทดสอบยาเม็ด (A) จะถูกวางไว้บนตะแกรง (B) ซึ่งแช่ในของเหลว (C) ด้านบนยาเม็ดจะสัมผัสกับฟองน้ำเปียก (D) ยึดติดกับเพลา (E) ซึ่งจะถูกรอบคลุมให้หมุนด้วยความเร็วและแรงกดตามที่กำหนด จากนั้นสังเกตและบันทึกเวลาที่ยาเม็ดแตกตัวได้หมด ต่อมา Harada และคณะ [54] ต่อยอดวิธีประเมินการแตกตัวของยาเม็ดด้วยเพลาหมุน โดยเพิ่มเซ็นเซอร์ไฟฟ้าซึ่งนอกจากสามารถปรับค่าเหมาะสมที่สุด (optimization) ของความเร็วและแรงกดของเพลาหมุนแล้ว ยังวิเคราะห์เวลาที่ยาเม็ดแตกตัวหมดได้ด้วย



รูปที่ 17 การประเมินการแตกตัวของยาเม็ดด้วยเพลาหมุน [53]

วิธีที่กล่าวข้างต้นเป็นการประเมินการแตกตัวของยาเม็ดภายนอกในร่างกาย (in vitro) ซึ่งผลที่ได้อาจไม่ตรงกับเวลาในการแตกตัวเมื่อรับประทานยาเม็ดนั้นจริง ดังนั้นในกรณีจำเป็นจะมีการประเมินการแตกตัวของยาเม็ดภายในร่างกาย (in vivo) ส่วนใหญ่ใช้เทคนิคติดตามการปลดปล่อยรังสี (scintigraphy) โดยผสมเภสัชรังสีเข้าไปในยาเม็ด ภายหลังจากอาสาสมัครรับประทานจะทราบตำแหน่งและเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดจากการติดตามการปลดปล่อยรังสีของเภสัชรังสี [55,56] และในกรณีของยาเม็ดแตกตัวเร็วในปาก จะใช้วิธีให้อาสาสมัครรับประทานยาเม็ดและจับเวลาที่รู้สึกว่ายาเม็ดแตกตัวหมดในปาก [57,58] อนึ่งการประเมินการแตกตัวในร่างกายควรต้องได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนเสียก่อน

บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย

1. สารเคมีที่ใช้ทำการวิจัย

- 1.1 Methacrylic acid (MAA) (Aldrich Chemistry, Germany)
- 1.2 Divinylbenzene (DVB) (Aldrich Chemistry, Germany)
- 1.3 Ethylene glycol dimethacrylate (EGD) (Aldrich Chemistry, Germany)
- 1.4 Benzoyl peroxide (Aldrich Chemistry, Germany)
- 1.5 Croscarmellose sodium (FMC Corporation, USA)
- 1.6 Microcrystalline cellulose, Avicel[®] PH101 (FMC Corporation, USA)
- 1.7 Dibasic calcium phosphate dihydrate (JRS Pharma, Germany)
- 1.8 Spray dried lactose (DFE Pharma, Germany)
- 1.9 95% ethanol (QreC, New Zealand)
- 1.10 Silicone oil (P.C. Drug Center, Thailand)
- 1.11 Magnesium stearate (Mallinckrodt Inc., USA)
- 1.12. Sodium hydroxide (Ajax Finechem, Australia)
- 1.13 Potassium hydroxide (Ajax Finechem, Australia)
- 1.14 Sodium starch glycolate (JRS Pharma, Germany)
- 1.15 Propranolol hydrochloride (Beijing ShuangLu Pharmaceutical Ltd., China)
- 1.16 Paracetamol (P.C. Drug Center, Thailand)

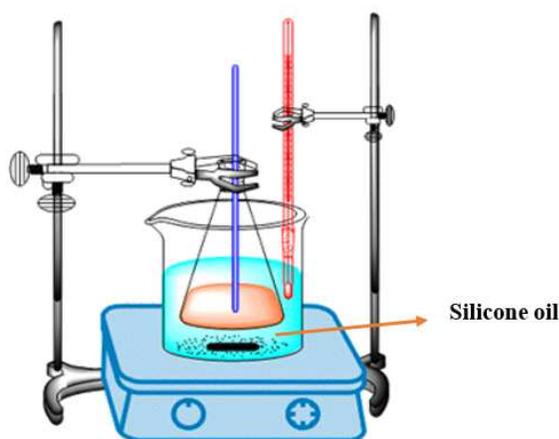
2. เครื่องมือที่ใช้ทำการวิจัย

- 2.1 Manual hydraulic press (Specac, United Kingdom)
- 2.2 Analytical balance (Sartorius, Germany)
- 2.3 Infrared spectrophotometer (Nicolet, USA)
- 2.4 Ultraviolet spectrophotometer (PG Instrument, United Kingdom)
- 2.5 Scanning electron microscope (CamScan, UK)
- 2.6 Hardness testing apparatus (Erweka, Germany)
- 2.7 Disintegration apparatus (Erweka, Germany)
- 2.8 Dissolution apparatus, Paddle, Apparatus II (Prolabo, UK)

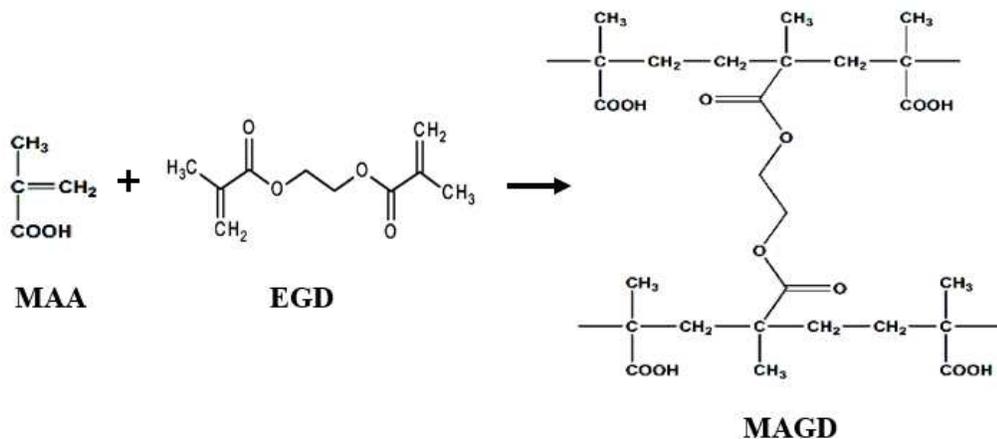
- 2.9 Friability tester (Erweka, Germany)
- 2.11 Hot air oven (Heraeus, Germany)
- 2.12 Hot plate (IKA, Germany)
- 2.13 Blender (Moulinex, Franch)
- 2.14 pH meter (Mettler-Toledo, Switzerland)
- 2.15 Digital vernier caliper (Peacock, Japan)
- 2.16 Microplate reader (Packard BioScience, USA)

3. สังเคราะห์พอลิเมอร์ MAGD

สังเคราะห์ poly(MAA-co-EGD) หรือ MAGD ด้วยปฏิกิริยาฟรีเรดิคอลลพอลิเมอร์ไรเซชัน (free radical polymerization) โดยผสม methacrylic acid (MAA) 10 กรัม น้ำปราศจากไอออน (deionized water) 10 มิลลิลิตร ethylene glycol dimethacrylate (EGD) ที่ปริมาณต่างๆ (0.25-16 % โมลของ MAA) และ benzoyl peroxide 1 กรัม (ทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา) ตามอุปกรณ์ดังรูปที่ 18 ให้ความร้อนโดยแช่ในน้ำมันซิลิโคนวางบนเตาให้ความร้อนจนได้อุณหภูมิ 80-90 องศาเซลเซียส ระหว่างสังเคราะห์ใช้แท่งแก้วคนสารผสมตลอดเวลาจนเกิดพอลิเมอร์ที่มีลักษณะเป็นก้อนสีขาว นำพอลิเมอร์มาล้างโมโนเมอร์ที่อาจตกค้างอยู่ออกด้วยน้ำปราศจากไอออนสลับกับอัลกอฮอล์ ทำให้แห้งในตู้อบแห้งที่ 60 องศาเซลเซียส นาน 12 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำมาลดขนาดโดยใช้เครื่องบดและผ่านร่อนเบอร์ 80 เมช เก็บไว้ในภาชนะปิดสนิทเพื่อรอการประเมิน พอลิเมอร์ที่ได้คือ MAGD รูปกรด (รูปที่ 19)



รูปที่ 18 อุปกรณ์การสังเคราะห์พอลิเมอร์ MAGD



รูปที่ 19 ปฏิกริยาการสังเคราะห์พอลิเมอร์ MAGD รูปกรด

4. การเตรียม MAGD ในรูปเกลือโซเดียม (Na) และเกลือโพแทสเซียม (K)

เตรียมเรซินในรูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียม โดยชั่ง MAGD รูปกรด 2 กรัม นำไปแยกแช่ใน 1 โมล/ลิตร NaOH และ KOH ปริมาตร 50 มิลลิลิตรตามลำดับ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วล้างด้วยน้ำปราศจากไอออนจน pH ของน้ำเป็นกลาง ทำให้แห้งในตู้อบแห้งที่ 60 องศาเซลเซียส นาน 12-24 ชั่วโมง นำไปผ่านแรงเบอร์ 80 เมช เก็บในภาชนะปิดสนิทเพื่อรอการประเมิน พอลิเมอร์ที่ได้คือ MAGD รูปเกลือโซเดียมและโพแทสเซียมตามลำดับ (รูปที่ 20)

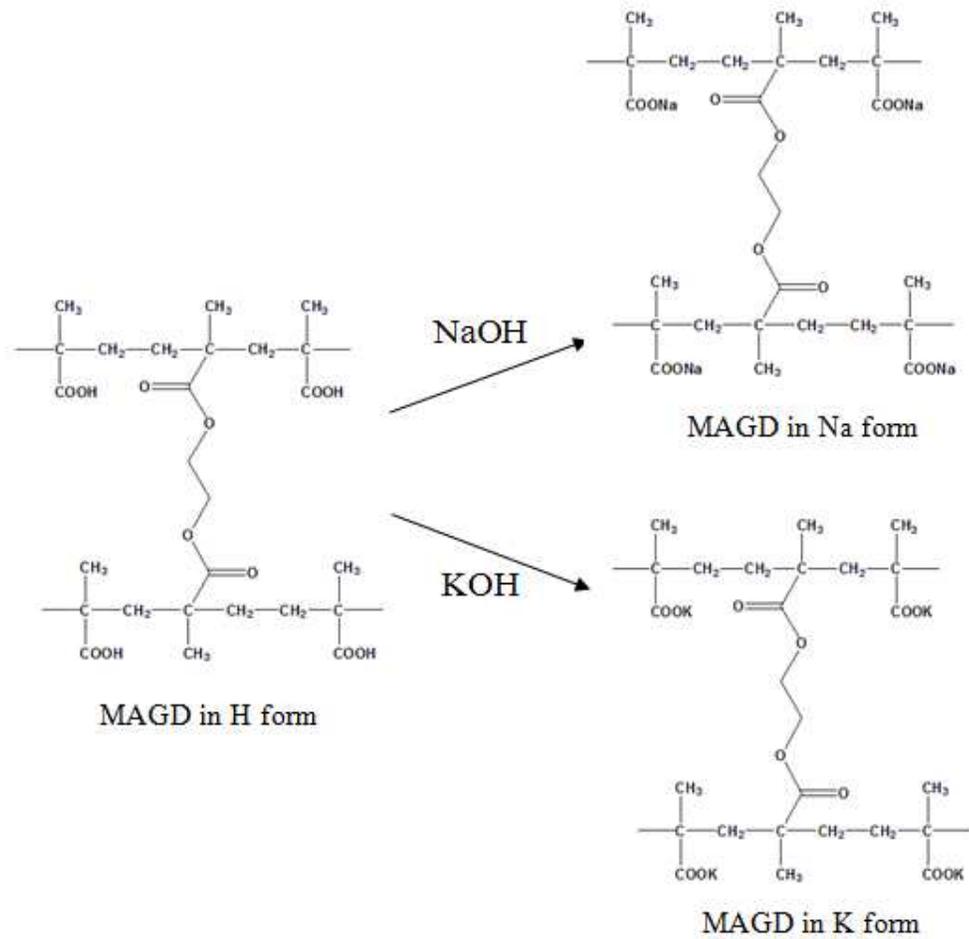
5. ประเมินสมบัติของพอลิเมอร์ MAGD

5.1. รูปร่างและลักษณะพื้นผิว

ศึกษารูปร่างและลักษณะพื้นผิวของพอลิเมอร์ MAGD ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (scanning electron microscope, SEM) เตรียมตัวอย่างโดยกระจายอนุภาคพอลิเมอร์ลงบนแท่นวางตัวอย่างสำหรับวิเคราะห์ จากนั้นนำไปเคลือบด้วยทองที่ความหนาประมาณ 10 - 20 นาโนเมตร

5.2. พูเรียทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (FTIR spectroscopy)

เตรียมตัวอย่างสำหรับวัดโดยการบดพอลิเมอร์ร่วมกับโพแทสเซียมโบรไมด์ (KBr) นำไปตอกเป็นแผ่น (disc) ด้วยแรงตอกประมาณ 5 ตัน นำแผ่นที่ตอกได้ไปวิเคราะห์โดยใช้เครื่องฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ โดยมีสภาวะของการวิเคราะห์ดังนี้ จำนวนครั้งของการกราดตรวจ (number of scan) 32 ครั้ง การแยก (resolution) 4 เซนติเมตร⁻¹ และเลขคลื่น (wavenumber) 4,000-400 เซนติเมตร⁻¹



รูปที่ 20 ปฏิกิริยาการเปลี่ยนพอลิเมอร์ MAGD รูปกรดเป็นรูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียม

5.3. การดูดน้ำ (water uptake)

ซึ่งสารน้ำหนักแน่นอน (W_1) ใส่ลงใน microcentrifuge tube ขนาด 1 มิลลิลิตร จากนั้นเติมน้ำปราศจากไอออนจนท่วม ที่เวลา 2 ชั่วโมง นำไปปั่นเหวี่ยงที่ 6000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 15 นาที ดูดส่วนใส่ออกให้หมด ซึ่งน้ำหนัก (W_2) และคำนวณค่า % water uptake ด้วยสูตร [59]

$$\% \text{ water uptake} = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \times 100$$

5.4. สมบัติการพองตัว (swelling property)

ชั่งสารน้ำหนักแน่นอนใส่ลงในกระบอกตวงขนาด 10 มิลลิลิตร เคาะจนปริมาตรคงที่ อ่านปริมาตรเริ่มต้น (V_1) จากนั้นเติมน้ำปราศจากไอออนจนท่วม ที่เวลา 2 ชั่วโมง อ่านปริมาตร (V_2) และคำนวณการพองตัวด้วยสูตร [59]

$$\% \text{ swelling} = \frac{V_2 - V_1}{V_1} \times 100$$

5.5. สมบัติช่วยแตกตัว

เตรียมยาเม็ดหลอกประกอบด้วยพอลิเมอร์ MAGD ที่สังเคราะห์ขึ้นในปริมาณ 10 %w/w เท่ากันทุกตำรับ และ microcrystalline cellulose (MCC) เป็นสารเพิ่มปริมาณ (filler) ผสม MCC กับพอลิเมอร์เป็นเวลา 15 นาที จากนั้นชั่งสารผสมมาทำการตอกโดยเครื่องตอกไฮดรอ ลิกสากลเดี่ยวหน้าเรียบ (flat-faced punches) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 6.5 มิลลิเมตร ด้วยแรงตอก คงที่ 1 ตัน ศึกษาและเปรียบเทียบเวลาในการแตกตัวและสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่เตรียมได้กับ ยาเม็ดที่ใช้ sodium starch glycolate (SSG) หรือ croscarmellose sodium (CCS) เป็นสารช่วย แตกตัว

6. ศึกษาปัจจัยต่างๆต่อประสิทธิภาพการเป็นสารช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ MAGD

เลือกพอลิเมอร์ที่มีสมบัติเป็นสารช่วยแตกตัวเหมาะสมที่สุดจากข้อ 5.5 มาศึกษาผลของ ปัจจัยต่างๆ ดังนี้

6.1. ปริมาณและแรงตอก

เตรียมยาเม็ดตามสูตรและวิธีในข้อ 5.5 โดยเปลี่ยนแปลงปริมาณพอลิเมอร์ MAGD ในช่วง 0, 2.5, 5, 7.5 และ 10 %w/w แรงตอกในช่วง 1, 2 และ 3 ตัน ศึกษาและเปรียบเทียบเวลา ในการแตกตัวและสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่เตรียมได้

6.2. น้ำหนักเม็ดยา

เตรียมยาเม็ดตามสูตรและวิธีในข้อ 5.5 โดยเปลี่ยนแปลงน้ำหนักเม็ดยาในช่วง 100, 250 และ 500 มิลลิกรัม ศึกษาและเปรียบเทียบเวลาในการแตกตัวและสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา ที่เตรียมได้

6.3. ชนิดของสารเพิ่มปริมาณ

เตรียมยาเม็ดตามสูตรและวิธีในข้อ 5.5 แต่เปลี่ยนแปลงชนิดของสารเพิ่มปริมาณได้แก่ MCC (ตัวแทนสารช่วยตอกที่ไม่ละลายแต่ชอบน้ำ), dibasic calcium phosphate (DCP: ตัวแทน สารช่วยตอกที่ไม่ละลายและไม่ชอบน้ำ) และ spray dried lactose (SDL: ตัวแทนสารช่วยตอกที่ ละลายน้ำ) ศึกษาและเปรียบเทียบเวลาในการแตกตัวและสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่เตรียมได้

6.4. สารหล่อลื่น

เตรียมยาเม็ดตามสูตรและวิธีในข้อ 5.5 แต่เปลี่ยนแปลงปริมาณสารหล่อลื่น magnesium stearate ในช่วง 0, 0.5 และ 1 %w/w ศึกษาและเปรียบเทียบเวลาในการแตกตัวและสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่เตรียมได้

7. ตำรับยาเม็ดโดยใช้ MAGD เป็นสารช่วยแตกตัว

เตรียมตำรับยาเม็ดของยาละลายน้ำได้ เช่น propranolol hydrochloride และยาละลายน้ำไม่ได้ เช่น paracetamol โดยใช้ MAGD เป็นสารช่วยแตกตัว ยาเม็ดที่เตรียมได้นำไปประเมินผลสมบัติต่างๆ ตามข้อ 8 โดยเปรียบเทียบกับเมื่อใช้ SSG เป็นสารช่วยแตกตัว

8. การประเมินสมบัติยาเม็ด

8.1. เส้นผ่านศูนย์กลางและความหนา (diameter and thickness)

สุ่มยาเม็ดจำนวน 10 เม็ด วัดเส้นผ่านศูนย์กลางและความหนาด้วยเครื่องมือ digital vernier caliper หาค่าเฉลี่ยและค่าการเบี่ยงเบนมาตรฐาน

8.2. ความแข็ง (hardness)

สุ่มยาเม็ดจำนวน 10 เม็ด วัดความแข็งด้วยเครื่องวัดความแข็ง หาค่าเฉลี่ยและค่าการเบี่ยงเบนมาตรฐาน

8.3. ความกร่อน (friability)

สุ่มยาเม็ดจำนวน 10 เม็ด โดยชั่งน้ำหนักยาเม็ดเริ่มต้น (w_1) นำมาทดสอบความกร่อนด้วยเครื่องวัดความกร่อน ตั้งความเร็ว 25 รอบต่อนาที เป็นเวลา 4 นาที เมื่อครบกำหนดเวลานำยาเม็ดมาปิดฝุ่นด้วยแปรงขนอ่อนและชั่งน้ำหนัก (w_2) คำนวณหาค่าความกร่อน (F) ด้วยสมการ [46]

$$F = \left(\frac{w_1 - w_2}{w_1} \right) \times 100$$

8.4. ปริมาณตัวยา

นำเม็ดยาใส่ใน volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร ทำให้แตกตัวและละลายด้วยสารละลายอัลกอฮอล์ (alcoholic solution) จากนั้นเจือจางด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 ทำการกรองและวัดปริมาณด้วยวิธี UV spectrophotometry ที่ความยาวคลื่น 290 นาโนเมตร [60,61] แต่ละตำรับทดสอบ 3 ซ้ำ หาค่าปริมาณตัวยาเฉลี่ยต่อเม็ดและคำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์ของปริมาณยาที่ระบุ (% labeled amount)

8.5. การแตกตัว (disintegration)

สุ่มยาเม็ดจำนวน 6 เม็ด ทดสอบด้วยเครื่อง USP disintegration apparatus [46] โดยใช้ น้ำปราศจากไอออนเป็นตัวกลาง ควบคุมอุณหภูมิ 37 ± 2 °C สังเกตและจับเวลาในการแตกตัว นำมาหาค่าเฉลี่ยและค่าการเบี่ยงเบนมาตรฐาน

8.6. การละลาย (dissolution)

สุ่มยาเม็ดจำนวน 6 เม็ด ทดสอบด้วยเครื่อง USP dissolution apparatus 2 (paddle apparatus) [46] ที่ความเร็วการคน 50 รอบต่อนาที และใช้ 0.1 โมล/ลิตร hydrochloric acid (HCl) ปริมาตร 900 มิลลิลิตร เป็นตัวกลาง อุณหภูมิ 37 ± 0.5 °C ที่เวลาต่างๆในช่วง 0-60 นาที เก็บตัวกลางและวิเคราะห์ด้วยวิธี UV spectrophotometry ที่ความยาวคลื่น 290 นาโนเมตร

9. การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์

ประเมินความเป็นพิษในหลอดทดลอง (in vitro) ของพอลิเมอร์ต่อเซลล์ Caco-2 โดยวิธี MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide) assay [62,63] เพาะเลี้ยงเซลล์ Caco-2 (intestinal epithelial cell) ใน Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) ที่ประกอบด้วย 10 % fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine, 1 % non-essential amino acid solution และ 0.1 % penicillin-streptomycin solution ในตู้บ่มที่อุณหภูมิ 37 °C ควบคุม CO₂ ที่ 5 % และความชื้นสัมพัทธ์ 95 % เป็นเวลา 24-48 ชั่วโมง จากนั้นใส่พอลิเมอร์ที่เลือกไว้ที่ความเข้มข้นต่างๆ (สูงสุด 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร หรือ 1 % w/v) โดยเปรียบเทียบกับเมื่อใส่ SSG และบ่มนาน 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นเปลี่ยนตัวกลางในการบ่มเพาะเลี้ยงเป็นสารละลาย MTT ปริมาตร 200 มิลลิลิตร (0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ใน DMEM) แล้วนำไปบ่มในตู้บ่ม CO₂ เป็นเวลา 1 ชั่วโมง นำสารละลายออกและเติม dimethylsulfoxide เพื่อละลายผลึก formazan เนื่องจากปริมาณของการเกิดผลึก formazan เป็นสัดส่วนกับจำนวนเซลล์ที่มีชีวิต ดังนั้นความมีชีวิตของเซลล์ (% cell viability) คำนวณจากการดูดกลืนแสงของสารละลาย formazan ที่ 550 นาโนเมตรโดยใช้เครื่องอ่านไมโครเพลท (microplate reader) ทั้งนี้กำหนดให้ความมีชีวิตของเซลล์กลุ่มควบคุมที่ไม่ใส่พอลิเมอร์เท่ากับ 100 %

10. วิเคราะห์และสรุปผลการทดลอง

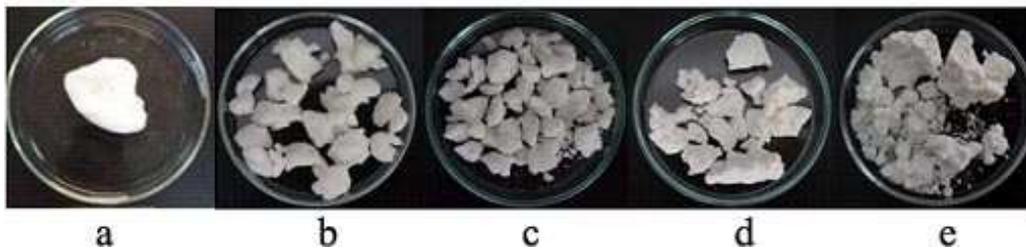
11. สถิติ

แสดงผลข้อมูลด้วยค่าเฉลี่ยและค่าการเบี่ยงเบนมาตรฐาน ทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS ที่ระดับนัยสำคัญ 95 %

บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล

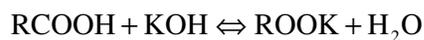
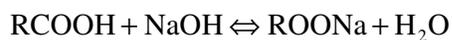
การสังเคราะห์พอลิเมอร์ MAGD

พอลิเมธาครีลิกแอซิดโคเอธิลีนไกลคอลไดเมธาครีเลท (MAGD) ที่มีระดับการเชื่อมโยง 0, 0.25, 2, 8 และ 16 % (เปอร์เซ็นต์โมลของ EGD ที่ใช้ทำปฏิกิริยา) สังเคราะห์ได้ด้วยปฏิกิริยาฟรีเรดิคอลพอลิเมอร์ไรเซชันระหว่างโมโนเมอร์ MAA และ EGD (สารเชื่อมโยง) โดยมี benzoyl peroxide เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พอลิเมอร์ MAGD ที่ได้จะเป็นรูปกรดมีโครงสร้างเคมีดังรูปที่ 19 หลังจากทำให้แห้งพอลิเมอร์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (รูปที่ 21) พบว่าพอลิเมอร์ MAGD ที่มีระดับการเชื่อมโยงต่ำจะคล้ายพลาสติกมีความแข็งและเหนียวมาก เมื่อระดับการเชื่อมโยงสูงขึ้นพอลิเมอร์จะแข็งแต่เปราะซึ่งสามารถบดลดขนาดเป็นผงได้ง่ายกว่า



รูปที่ 21 ลักษณะพอลิเมอร์ MAGD ระดับเชื่อมโยง (a) 0, (b) 0.25, (c) 2, (d) 8 และ (e) 16 % EGD ตามลำดับ

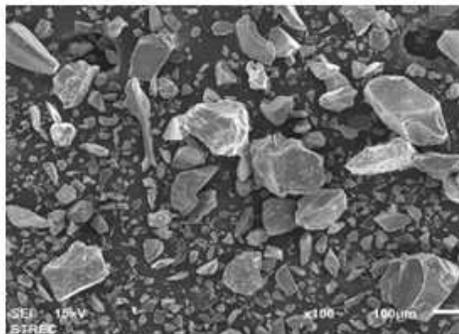
เมื่อนำพอลิเมอร์ MAGD รูปกรด (RCOOH) แขนในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์และโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ พอลิเมอร์ MAGD รูปกรดจะเปลี่ยนเป็นรูปเกลือโซเดียม (RCOONa) และเกลือโพแทสเซียม (RCOOK) ตามลำดับ ด้วยกระบวนการแลกเปลี่ยนไอออน (ion exchange) ดังนี้



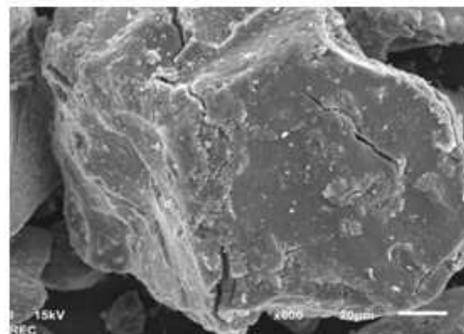
พอลิเมอร์จะผ่านกระบวนการล้าง ทำให้แห้ง และผ่านแรงเบอร์ 80 เมช (mesh) ก่อนนำไปใช้ในขั้นตอนต่อไป ผลิตภัณฑ์พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือต่างๆ จะเป็นผงสีขาว (รูปที่ 22a) เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดพบว่าอนุภาคพอลิเมอร์มีรูปร่างไม่แน่นอน (รูปที่ 22b และ c)



(a)



(b)



(c)

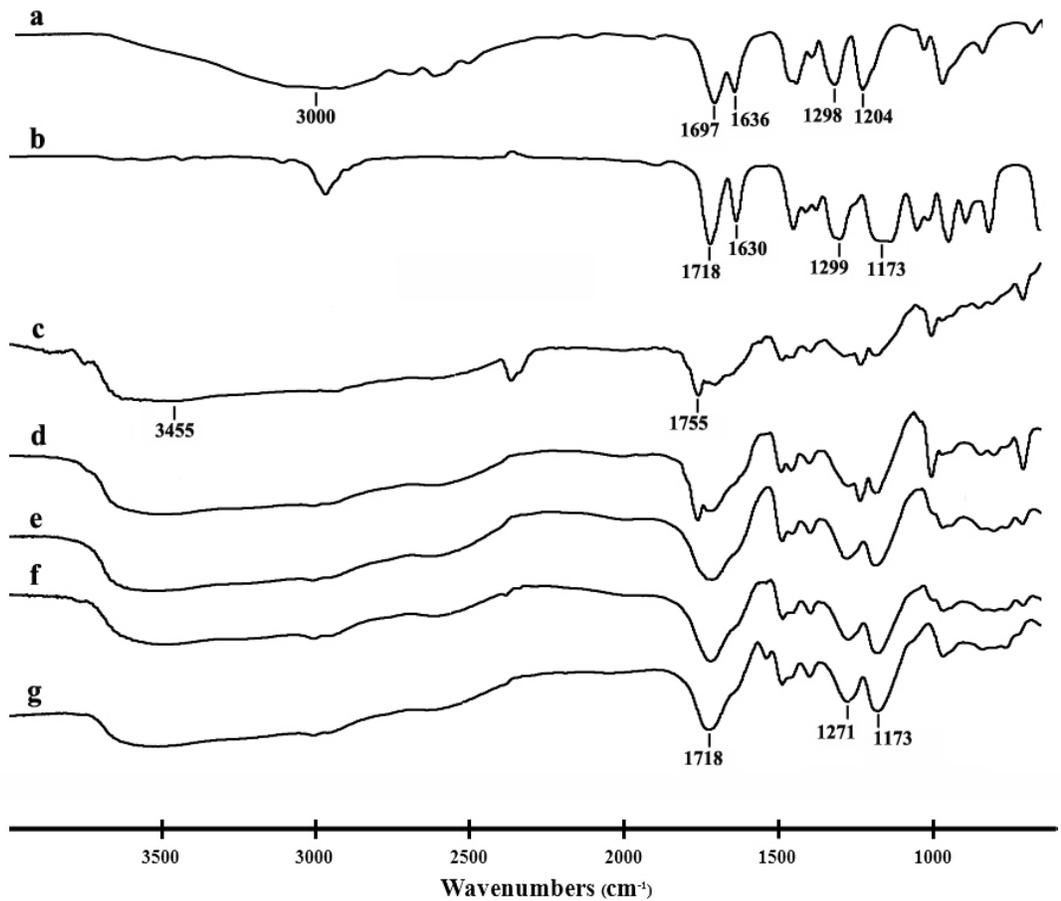
รูปที่ 22 ลักษณะอนุภาคของพอลิเมอร์ MAGD (a) ดูด้วยตาเปล่า (b) ดูด้วย SEM กำลังขยาย 100 เท่า และ (c) กำลังขยาย 600 เท่า (ใช้รูปเกลือโซเดียมเป็นตัวแทน)

ฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรด (เอฟทีไออาร์) สเปกตรัมของพอลิเมอร์ MAGD

เพื่อยืนยันโครงสร้างของพอลิเมอร์ MAGD ที่สังเคราะห์ขึ้น ได้ทำการศึกษาเอฟทีไออาร์ สเปกตรัมของพอลิเมอร์รูปเกลือต่างๆ รวมทั้งสเปกตรัมของ MAA (โมโนเมอร์), EGD (โมโนเมอร์ที่เป็นสารเชื่อมโยง) และ polymethacrylic acid (poly (MAA)) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ MAA ที่ไม่มีสารเชื่อมโยง) เพื่อการเปรียบเทียบ (รูปที่ 23-25) ผลการศึกษาพบว่าในสเปกตรัมของ MAA (รูปที่ 23a)

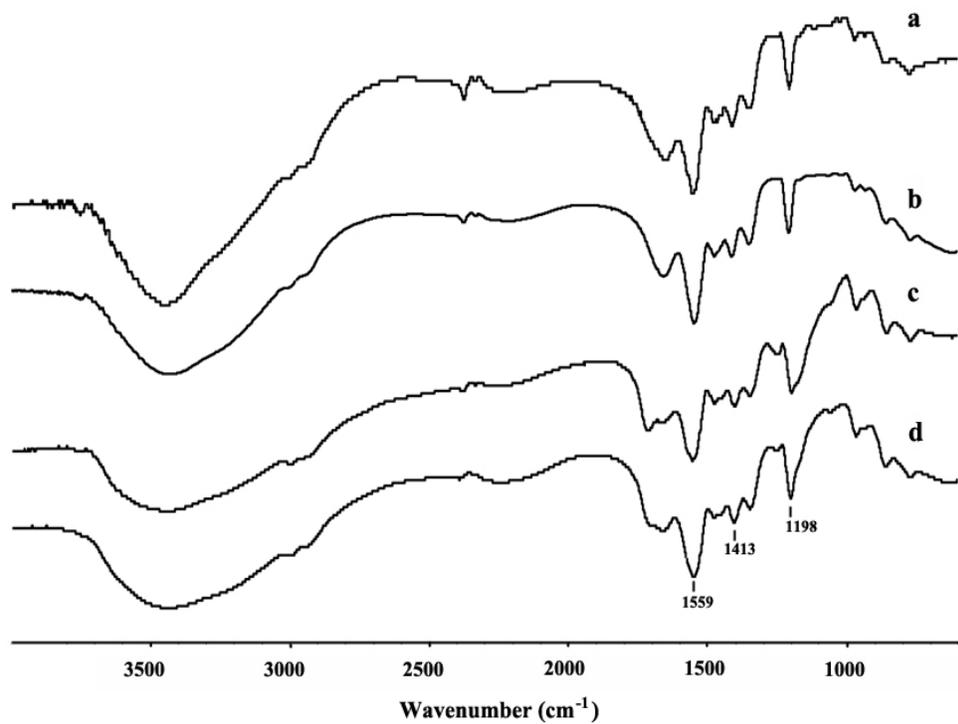
ปรากฏพีคหลักของหมู่คาร์บอกซิล (COOH) ได้แก่ O-H stretching ที่ 3000 cm^{-1} , C=O stretching ที่ 1697 cm^{-1} , C-O stretching ที่ $1,298$ และ $1,204\text{ cm}^{-1}$ ตามลำดับ และยังพบพีคของ C=C stretching ที่ 1636 cm^{-1} ด้วย ในสเปกตรัมของ EGD (รูปที่ 23b) ปรากฏพีคของ C=C stretching ที่ 1636 cm^{-1} และพีคหลักของหมู่เอสเทอร์ (COOC) ได้แก่ C=O stretching ที่ 1718 cm^{-1} , C-O stretching ที่ 1299 และ 1173 cm^{-1} ตามลำดับ ส่วนสเปกตรัมของ poly (MAA) พบพีค O-H และ C=O stretching ของหมู่ carboxyl ปรากฏที่ 3455 และ 1755 cm^{-1} ตามลำดับ (รูปที่ 23c) ซึ่งมีตำแหน่งของพีคแตกต่างจากในสเปกตรัมของ MAA ซึ่งเป็นโมโนเมอร์เริ่มต้นที่ใช้สังเคราะห์ poly (MAA)

รูปที่ 23d-g แสดงเอฟทีไออาร์สเปกตรัมของพอลิเมอร์ MAGD ในรูปกรดที่ระดับการเชื่อมโยง (EGD) ต่างๆ ในสเปกตรัมของพอลิเมอร์ MAGD ที่ระดับการเชื่อมโยง 0.25 % พบพีค O-H และ C=O stretching ของหมู่คาร์บอกซิลที่ 3455 และ 1755 cm^{-1} (รูปที่ 23d) โดยพบว่าตำแหน่งของพีคทั้งสองสอดคล้องกับตำแหน่งพีคของหมู่ดังกล่าวที่พบในสเปกตรัมของ poly(MAA) มากกว่า MAA ผลนี้ยืนยันการปรากฏหมู่คาร์บอกซิล (COOH) ในโครงสร้างพอลิเมอร์ เมื่อระดับการเชื่อมโยงเพิ่มขึ้นจาก 0.25 ถึง 16 % ความเข้มของพีค O-H stretching ลดลง และพีค C=O stretching ของหมู่คาร์บอกซิลหายไปเนื่องจากถูกบดบังด้วยพีค C=O stretching ที่ 1718 cm^{-1} ของหมู่เอสเทอร์จาก EGD ที่มีสัดส่วนเพิ่มขึ้น นอกจากนี้พีคที่ 1271 และ 1173 cm^{-1} ซึ่งเป็นการผสมของ C-O stretching ของหมู่คาร์บอกซิลและเอสเทอร์ ก็จะปรากฏเห็นเด่นชัดขึ้นด้วยเมื่อระดับการเชื่อมโยงในพอลิเมอร์มากขึ้น จากผลของสเปกตรัมข้างต้นแสดงได้ว่าสามารถสังเคราะห์พอลิเมอร์ MAGD รูปกรดขึ้นได้

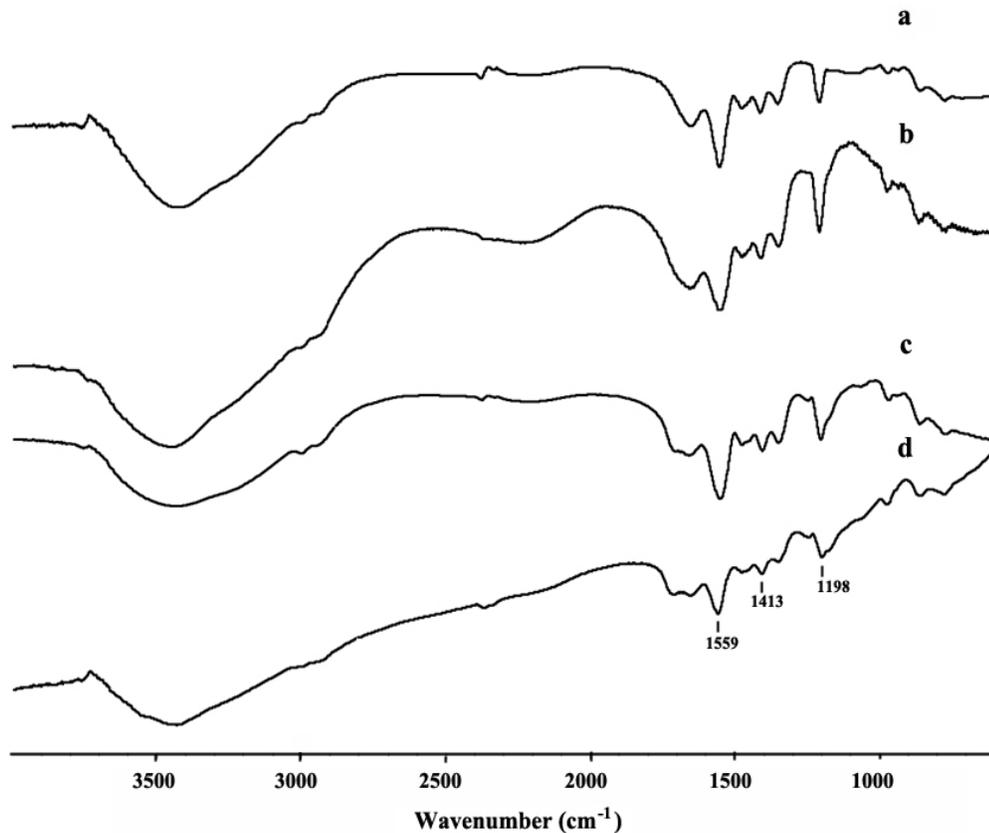


รูปที่ 23 เอฟทีไออาร์สเปกตรัมของ (a) MAA, (b) EGD, (c) poly(MAA), พอลิเมอร์ MAGD รูปกรดที่ (d) 0.25, (e) 2, (f) 8 และ (g) 16 % EGD ตามลำดับ

เอฟทีไออาร์สเปกตรัมของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียมแสดงในรูปที่ 24 และ 25 พบว่ามีลักษณะคล้ายกัน แต่มีความแตกต่างจากสเปกตรัมของพอลิเมอร์ MAGD รูปกรดอย่างชัดเจน (รูปที่ 23) ความเข้มของพีค O-H และ C=O stretching ของหมู่คาร์บอกซิล (COOH) ลดลงอย่างมากและมีพีคใหม่เกิดขึ้นที่ตำแหน่ง 1559 และ 1413 cm^{-1} ซึ่งคาดว่าเป็น asymmetric และ symmetric stretching ของหมู่ carboxylate anion (COO^-) ตามลำดับ [64] นอกจากนี้ตำแหน่งพีคของ C-O stretching ของหมู่คาร์บอกซิล (COOH) ที่ 1271 and 1173 cm^{-1} ก็หายไป เกิดพีคใหม่ที่ตำแหน่ง 1198 cm^{-1} คาดว่าเป็น C-O stretching ของหมู่ carboxylate anion (COO^-) ผลของเอฟทีไออาร์สเปกตรัมข้างต้นแสดงว่าสามารถเตรียมพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียมจากพอลิเมอร์รูปกรดโดยกระบวนการแลกเปลี่ยนไอออนได้สำเร็จ



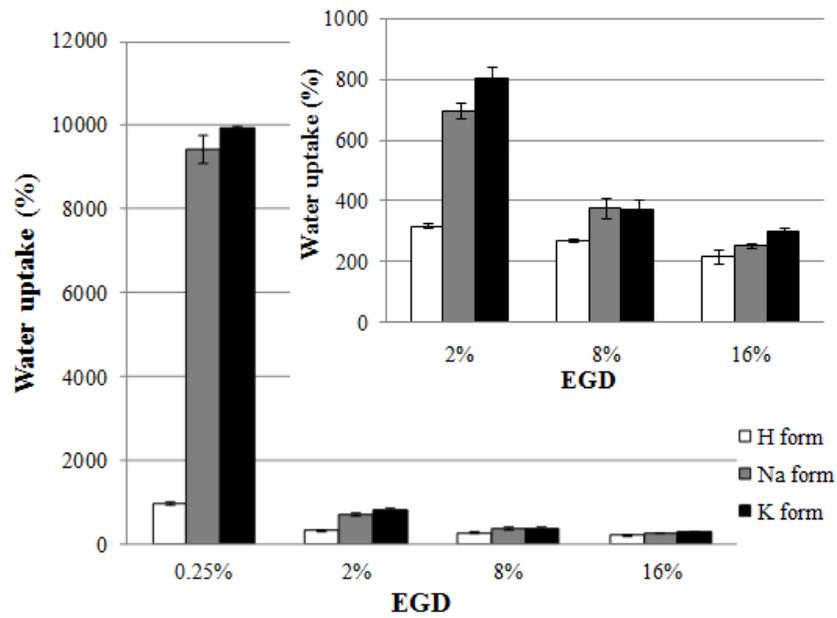
รูปที่ 24 เอฟทีไออาร์สเปกตรัมของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ (a) 0.25, (b) 2, (c) 8 และ (d) 16 % EGD ตามลำดับ



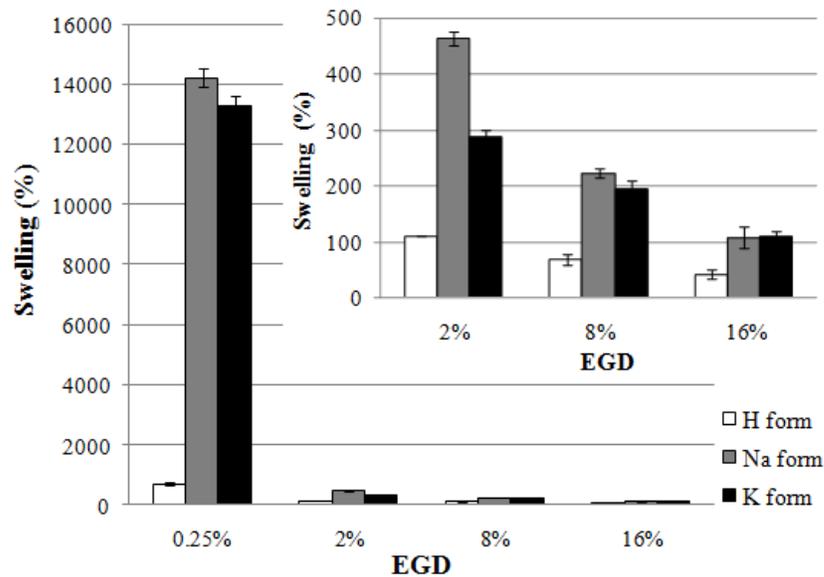
รูปที่ 25 เอฟทีไออาร์สเปกตรัมของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโพแทสเซียมที่ (a) 0.25, (b) 2, (c) 8 และ (d) 16 % EGD ตามลำดับ

สมบัติการดูดน้ำและการพองตัว

พอลิเมอร์ MAGD จะดูดน้ำและพองตัวได้ดังแสดงในรูปที่ 26 และ 27 สมบัติการดูดน้ำและพองตัวเกิดจากการที่ในโครงสร้างของพอลิเมอร์มีหมู่คาร์บอกซิลหรือหมู่คาร์บอกซิเลต ซึ่งเมื่อสัมผัสกับน้ำหมู่ทั้งสองนี้จะแตกตัว เกิดสารละลายของไอออน (H^+ , Na^+ หรือ K^+ และ COO^-) และความดันออสโมติก (osmotic pressure) ภายในพอลิเมอร์ โดยผิวของอนุภาคพอลิเมอร์จะทำหน้าที่เสมือนเมมเบรนเลือกผ่าน (semi-permeable membrane) เพื่อลดความดันออสโมติกที่เกิดขึ้นพอลิเมอร์จึงดูดน้ำ (water uptake) พร้อมกับเกิดการพองตัว (swelling) ไปด้วย [65,66]

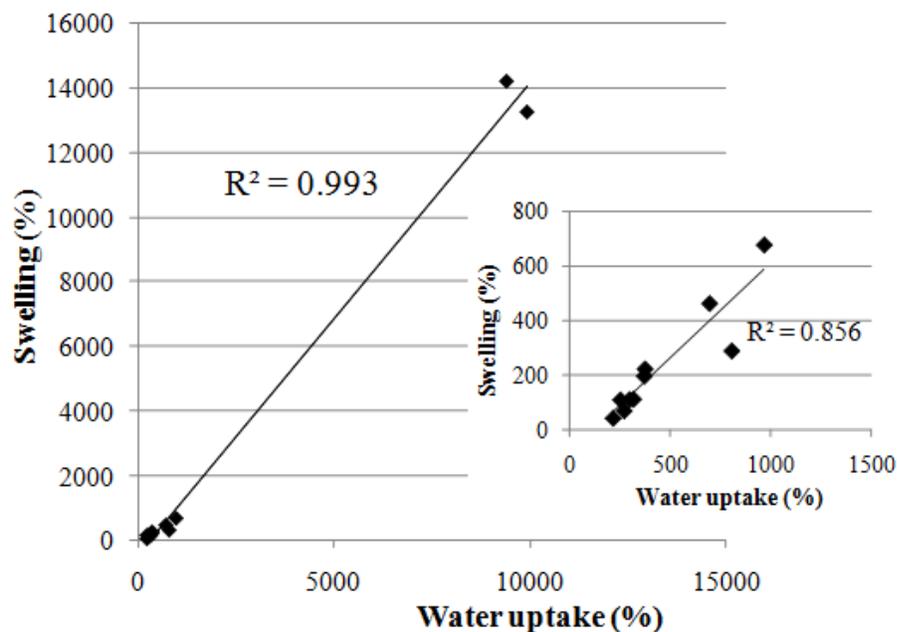


รูปที่ 26 การดูดน้ำของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือต่างๆ (รูปเล็กตัดข้อมูล MAGD ที่ 0.25 % ออก เพื่อให้เห็นผลที่ 2-16 % EGD ชัดเจน)



รูปที่ 27 การพองตัวของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือต่างๆ (รูปเล็กตัดข้อมูล MAGD ที่ 0.25 % ออก เพื่อให้เห็นผลที่ 2-16 % EGD ชัดเจน)

จากรูปที่ 26 และ 27 พบว่าชนิดของเกลือและระดับการเชื่อมโยงมีอิทธิพลต่อสมบัติการดูดน้ำและพองตัวของพอลิเมอร์ ($p < 0.05$) พอลิเมอร์รูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียมจะดูดน้ำและพองตัวได้มากกว่าพอลิเมอร์รูปกรด อาจเนื่องจากพอลิเมอร์รูปเกลือโซเดียม (COONa) และเกลือโพแทสเซียม (COOK) แยกตัวได้มากกว่าพอลิเมอร์รูปกรด (COOH) [67] จึงเกิดความดันออสโมติกได้มากกว่า เมื่อระดับการเชื่อมโยงสูงขึ้น สายพอลิเมอร์เกาะเกี่ยวพันกันมากขึ้นและช่องว่างภายในพอลิเมอร์ลดลง ทำให้ดูดน้ำและพองตัวได้ลดลง [65] และเมื่อสร้างความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการดูดน้ำและการพองตัวโดยใช้ข้อมูลจากพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ทั้งหมด จะพบว่าปริมาณการพองตัวขึ้นกับปริมาณน้ำที่พอลิเมอร์ดูดซับเข้าไป (รูปที่ 28)



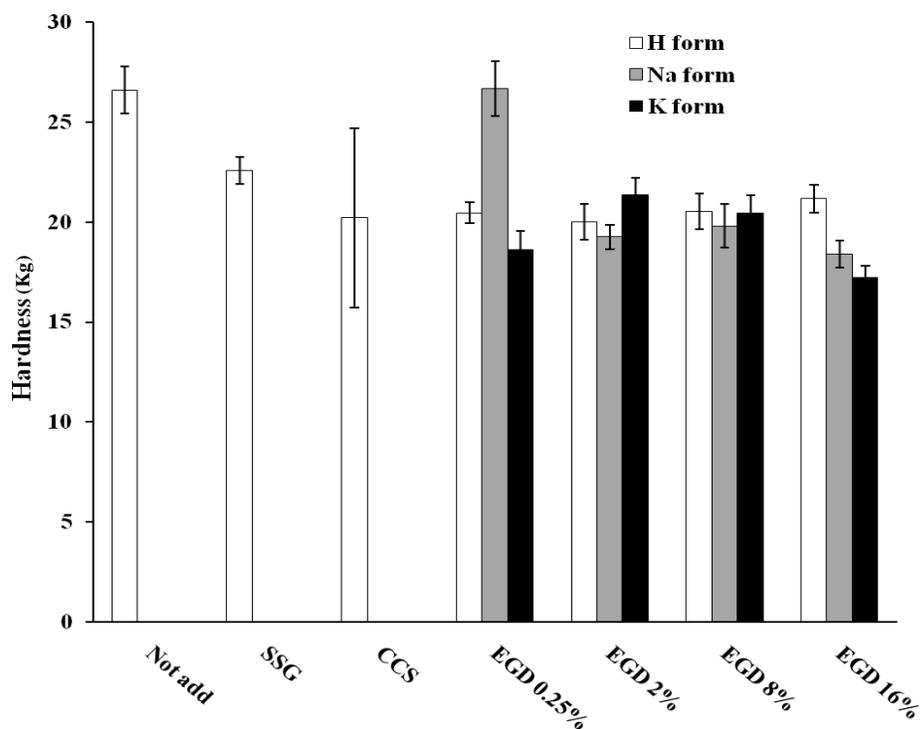
รูปที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การพองตัวและการดูดน้ำของพอลิเมอร์ MAGD (รูปเล็กตัดข้อมูล MAGD ที่ 0.25 % ออกเพื่อให้เห็นผลที่ 2-16 % EGD ชัดเจน)

สมบัติช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ MAGD กับยาเม็ดหลอก

ได้ประเมินสมบัติช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์กับยาเม็ดหลอกเตรียมจาก microcrystalline cellulose (MCC) สาเหตุที่ใช้ MCC เป็นสารช่วยตอกเนื่องจากให้เม็ดยาที่มีความแข็งสูง (แตกตัวยาก) จึงเป็นตัวแทนที่ดีที่จะใช้ทดสอบประสิทธิภาพการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ที่ทำการศึกษ เพราะถ้าพอลิเมอร์ทำให้ยาเม็ดหลอกนี้แตกตัวได้ ก็อนุมานได้ว่าจะมีประสิทธิภาพช่วยการแตกตัวให้กับยาเม็ดที่เตรียมจากสารช่วยตอกชนิดอื่น ในการศึกษาส่วนนี้ยาเม็ดหลอกที่เตรียมขึ้นจะมีพอลิ

เมอร์ MAGD คงที่ 10 %w/w ประเมินความแข็งและเวลาที่ใช้การแตกตัวโดยเปรียบเทียบกับยาเม็ดหลอกที่ใช้ sodium starch glycolate (SSG) หรือ croscarmellose sodium (CCS) เป็นสารช่วยแตกตัวในปริมาณเท่ากัน และยาเม็ดหลอกที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว เหตุที่ต้องทำการประเมินความแข็งของยาเม็ดด้วยเนื่องจากความแข็งเป็นปัจจัยสำคัญยิ่งที่ส่งผลต่อเวลาในการแตกตัว [42]

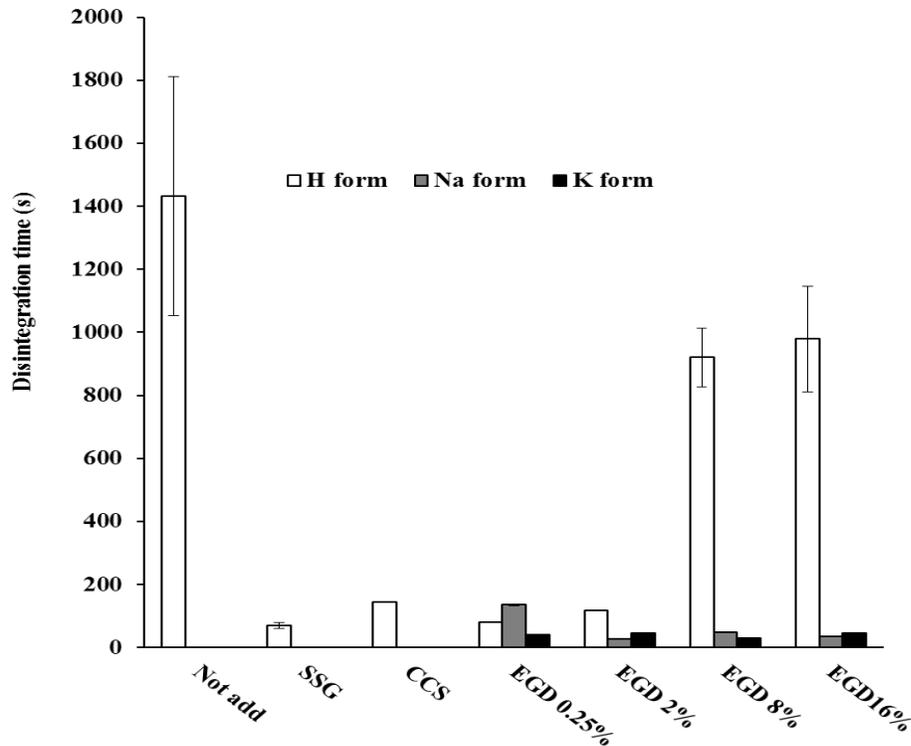
ผลจากการตอกพบว่ายาเม็ดที่ได้มีลักษณะสมบูรณ์ ไม่เกิดการแยกฝา (capping) หรือแยกชั้น (laminating) ยาเม็ดหลอกที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัวใดเลยมีความแข็ง 26.6 กิโลกรัม (รูปที่ 29) เมื่อใส่พอลิเมอร์ MAGD หรือ SSG หรือ CCS (10 %w/w) เป็นสารช่วยแตกตัวอาจทำให้ความแข็งลดลงเล็กน้อย ($p < 0.05$) โดยมีความแข็งอยู่ในช่วง 18.4-26.7 กิโลกรัม ซึ่งยังถือว่ามีค่าความแข็งสูงมาก ดังนั้นในภาพรวมสรุปได้ว่าชนิดของเกลือและระดับการเชื่อมโยงของพอลิเมอร์มีอิทธิพลต่อความแข็งของยาเม็ดไม่มากนัก



รูปที่ 29 ความแข็งของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD เปรียบเทียบที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว

เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดหลอก MCC แสดงในรูปที่ 30 พบว่าเม็ดยาที่ไม่มีใส่สารช่วยแตกตัวใช้เวลา 23.9 นาที จึงจะแตกตัวหมด เมื่อใส่ SSG หรือ CCS เม็ดยาใช้เวลาแตกตัว 1.2

และ 2.4 นาที ตามลำดับ ส่วนเม็ดยาที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD ใช้เวลาแตกตัวน้อยลงเช่นกันโดยใช้เวลาแตกตัวอยู่ในช่วง 0.4 – 16.3 นาที แสดงให้เห็นว่าพอลิเมอร์ช่วยให้ยาเม็ดแตกตัวได้เร็วขึ้น ($p < 0.05$) ทั้งนี้พอลิเมอร์บางชนิดที่สามารถทำให้ยาเม็ดหลอก MCC เกิดการแตกตัวเร็วกว่า SSG และ CCS ($p < 0.05$)



รูปที่ 30 เวลาในการแตกตัวของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD เปรียบเทียบที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว (แรงตอก 1 ตัน)

จากรูปที่ 30 แสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพในการเป็นสารช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ขึ้นอยู่กับชนิดของเกลือและระดับการเชื่อมโยง พอลิเมอร์ MAGD รูปกรด (ไฮโดรเจน) จะมีประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวน้อยกว่า (ยาเม็ดใช้เวลาแตกตัวนานกว่า) รูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียม ($p < 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับสมบัติการดูดน้ำและพองตัวของพอลิเมอร์รูปกรดที่ต่ำกว่ารูปเกลือโซเดียมและโพแทสเซียมดังที่กล่าวข้างต้น (รูปที่ 26 และ 27) ผลของระดับการเชื่อมโยงต่อประสิทธิภาพการแตกตัวระหว่างพอลิเมอร์รูปกรดและรูปเกลือมีความแตกต่างกัน ถ้าเป็นพอลิเมอร์รูปกรดจะมีประสิทธิภาพช่วยแตกตัวลดลงเมื่อระดับการเชื่อมโยงสูงขึ้น ($p < 0.05$) สัมพันธ์กับสมบัติการดูดน้ำ

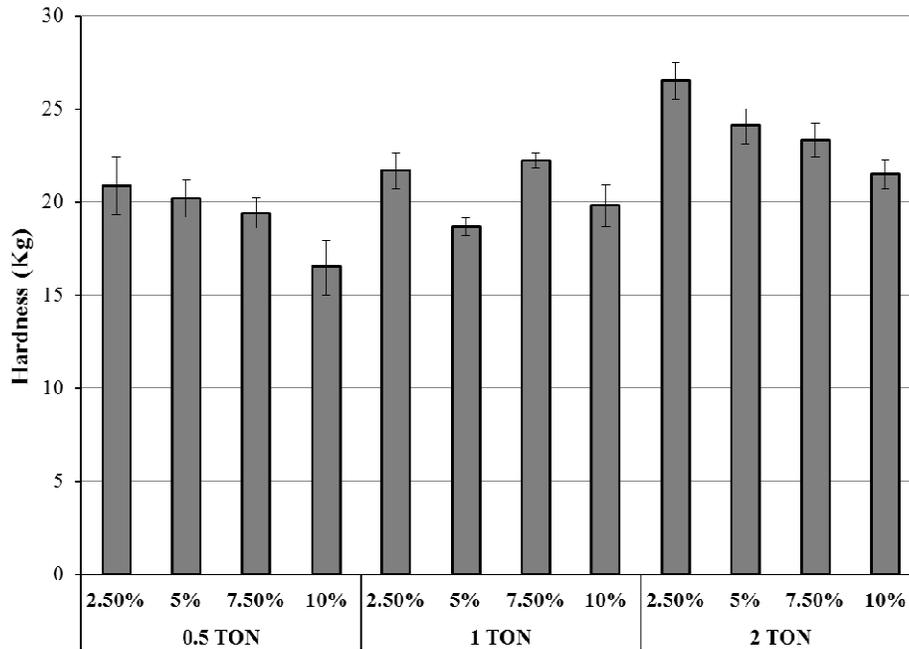
และพองตัวของพอลิเมอร์รูปทรงที่ลดลงเมื่อระดับการเชื่อมโยงสูงขึ้น แสดงว่าการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์รูปทรงมาจากกลไกการดูดน้ำและพองตัว (wicking/swelling) เป็นหลัก ในขณะที่พอลิเมอร์รูปเกลือโซเดียมและโพแทสเซียมกลับมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันเมื่อระดับการเชื่อมโยงสูงขึ้นหรือสมบัติการดูดน้ำและพองตัวลดลง (รูปที่ 26 และ 27) ซึ่งแสดงว่าการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์รูปเกลืออาจมาจากกลไกอื่นร่วมด้วยนอกจากการดูดน้ำและพองตัว จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าแรงผลักทางไฟฟ้าระหว่างอนุภาค (electric particle repulsion) เป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดการแตกตัวของสารช่วยแตกตัวได้ [22] เนื่องจากพอลิเมอร์รูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียมสามารถแตกตัวและเกิดแรงผลักทางไฟฟ้าระหว่างอนุภาคได้มาก [67] จึงสันนิษฐานได้ว่าแรงผลักทางไฟฟ้าระหว่างอนุภาคอาจเป็นอีกหนึ่งกลไกสำคัญที่อธิบายการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ในรูปเกลือ

ปัจจัยที่มีต่อสมบัติการช่วยแตกตัว

ประสิทธิภาพการช่วยแตกตัวขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ นอกจากชนิดของสารช่วยแตกตัวด้วย [42,44] ในการวิจัยนี้จึงได้ทำการศึกษาผลของปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ปริมาณสารช่วยแตกตัว (2.5-10 %w/w) แรงตอก (1-3 ตัน) ขนาดของเม็ดยา (100–500 มิลลิกรัม) ชนิดของสารช่วยตอก (ได้แก่ microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate และ spray dried lactose) และปริมาณสารหล่อลื่น magnesium stearate (0–1 %w/w) ต่อประสิทธิภาพการช่วยแตกตัว (เวลาที่ใช้ในการแตกตัว) และความแข็งของยาเม็ดหลอก โดยเลือกศึกษากับพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวสูง ทำให้ยาเม็ดหลอกแตกตัวเร็วกว่า SSG และ CCS (รูปที่ 30) รวมทั้งลดขนาดเป็นผงได้ง่ายที่สุด (รูปที่ 21) ผลการวิจัยนี้จะได้อะไรที่เป็นประโยชน์เมื่อมีการนำพอลิเมอร์ไปใช้ในการเตรียมยาเม็ด

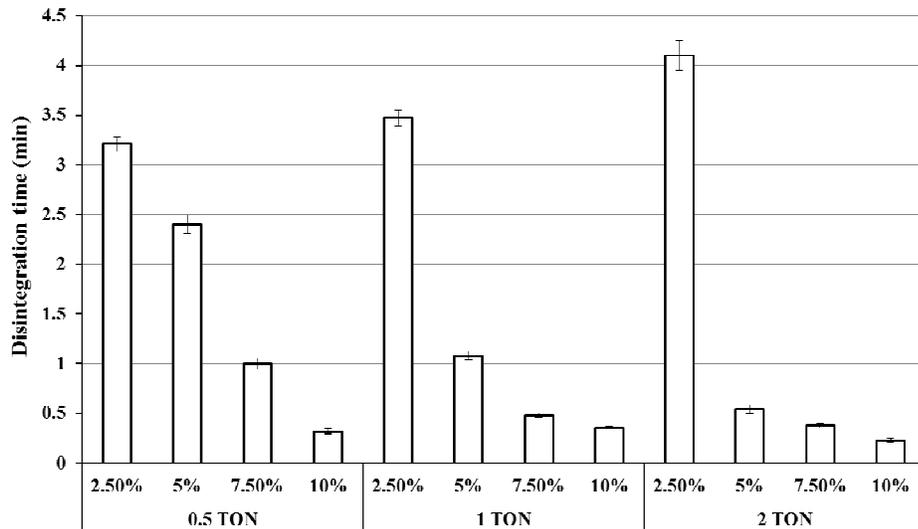
ผลของปริมาณพอลิเมอร์ MAGD และแรงตอก

รูปที่ 31 แสดงผลของปริมาณพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD และแรงตอกต่อความแข็งของยาเม็ดหลอกเตรียมจาก MCC พบว่าเมื่อปริมาณพอลิเมอร์ MAGD เพิ่มขึ้นจะทำให้ความแข็งลดลง ($p < 0.05$) ซึ่งแสดงว่าพอลิเมอร์ MAGD มีสมบัติการตอกอัดได้ (compactibility) ดีกว่า MCC อย่างไรก็ตามเม็ดยาที่มีพอลิเมอร์ 10 % ยังถือว่ามีค่าความแข็งสูงมาก (> 15 กิโลกรัม ที่แรงตอก 0.5 ตัน) เมื่อใช้แรงตอกเพิ่มขึ้นจะทำให้ยาเม็ดมีความแข็งเพิ่มขึ้น ($p < 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา [69] เนื่องจากการเพิ่มแรงตอกจะทำให้ผงยาใกล้ชิดกันและเกิดแรงดึงดูดระหว่างกันได้มากขึ้น



รูปที่ 31 ผลของปริมาณพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD และ แรงตอกต่อความแข็งของยาเม็ดหลอก MCC

ประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ขึ้นอยู่กับปริมาณที่ใส่ในยาเม็ด (รูปที่ 32) ที่แรงตอกหนึ่งๆ ประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์จะสูงขึ้น (เวลาที่ใช้ในการแตกตัวลดลง) เมื่อปริมาณพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ($p < 0.05$) สอดคล้องกับผลการศึกษาศึกษาของสารช่วยแตกตัวชนิดอื่นๆ [9,42] สำหรับผลของแรงตอก (หรือความแข็งของเม็ดยา) ต่อประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวจะขึ้นอยู่กับปริมาณพอลิเมอร์ในยาเม็ด ที่พอลิเมอร์ปริมาณ 2.5 %w/w เมื่อเพิ่มแรงตอกหรือยาเม็ดแข็งมากขึ้นจะทำให้ยาเม็ดใช้เวลาแตกตัวนานขึ้น ($p < 0.05$) ยาเม็ดที่มีความแข็งมากจะมีแรงระหว่างอนุภาคมาก รวมทั้งมีช่องว่างระหว่างอนุภาคน้อยทำให้น้ำเข้าไปในยาเม็ดเพื่อทำให้เกิดการแตกตัวได้ยาก [42,68,69] แต่ที่พอลิเมอร์ปริมาณ 5-10 % เมื่อเพิ่มแรงตอกหรือยาเม็ดแข็งมากขึ้นกลับจะทำให้ยาเม็ดใช้เวลาแตกตัวมีแนวโน้มเร็วขึ้น ($p < 0.05$) ในกรณีนี้อาจเนื่องจากมีอนุภาคของพอลิเมอร์จำนวนมากอยู่ในช่องว่างที่แคบลง จึงเกิดแรงผลักดันในช่องว่างสูงกว่าทำให้ยาเม็ดแตกตัวเร็วขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ [37,70]



รูปที่ 32 ผลของปริมาณพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD และแรงตอกต่อเวลาที่ใช้แตกตัวของยาเม็ดหลอก MCC

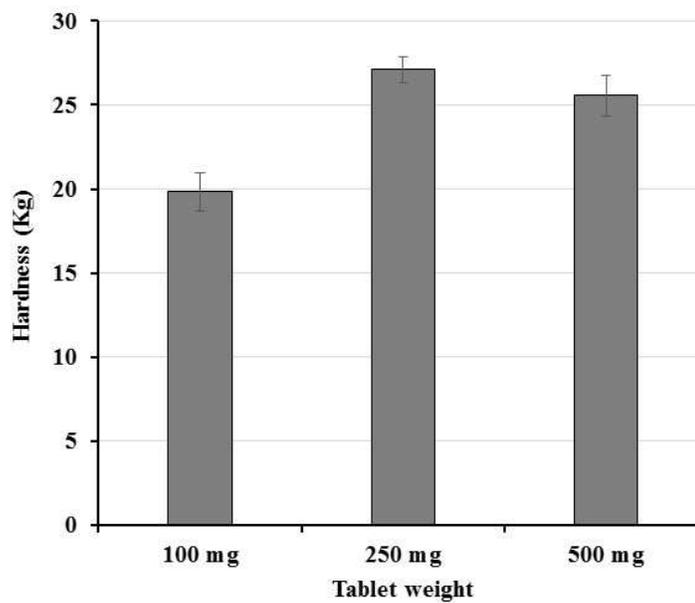
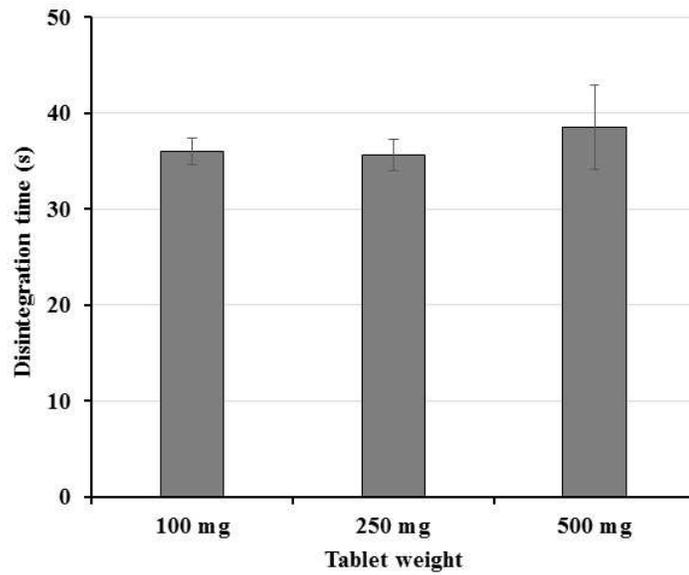
น้ำหนักเม็ดยา

ผลของน้ำหนักเม็ดยาต่อประสิทธิภาพของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ในการช่วยแตกตัวและความแข็งของยาเม็ดหลอกเตรียมจาก MCC แสดงในรูปที่ 33 พบว่าการเพิ่มน้ำหนักยาเม็ดตั้งแต่ 100 จนถึง 500 มิลลิกรัม แม้ว่าจะทำให้ความแข็งของยาเม็ดหลอกเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ($p < 0.05$) แต่ไม่มีผลต่อเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของพอลิเมอร์ ($p > 0.05$)

ชนิดของสารช่วยตอก

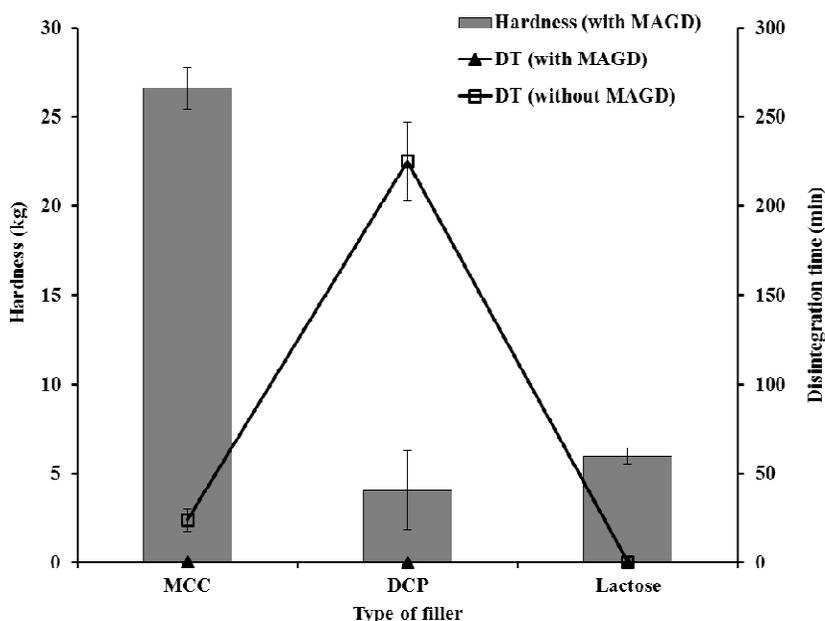
นอกเหนือจาก microcrystalline cellulose (MCC) ยังได้ทดสอบประสิทธิภาพการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD กับเม็ดยาหลอกเตรียมจาก dibasic calcium phosphate (DCP) หรือ spray dried lactose (SDL) ด้วย ปัจจุบันมีการใช้ DCP และ SDL เป็นสารช่วยตอกมากพอสมควรแม้ว่าความสามารถการตอกอัดจะดีกว่า MCC ค่อนข้างมาก DCP เป็นสารช่วยตอกที่ไม่ชอบน้ำและไม่ละลายน้ำ ในขณะที่ SDL เป็นสารช่วยตอกที่ละลายน้ำดี ส่วน MCC เป็นสารช่วยตอกที่ไม่ละลายน้ำแต่ชอบน้ำเนื่องจากมีหมู่ไฮดรอกซิลจำนวนมากในโครงสร้าง [1,71] ในการวิจัยส่วนนี้จะเตรียมยาเม็ดหลอกจากสารช่วยตอกชนิดต่างๆ น้ำหนัก 100 มิลลิกรัมที่ใส่พอลิเมอร์ปริมาณ 10 %w/w ตอกด้วยแรงเท่ากัน 1 ตัน จากนั้นประเมินความแข็งและเวลาการแตกตัว นอกจากนี้ได้เตรียมยาเม็ดหลอกที่เตรียมจากสารช่วยตอกข้างต้นที่ไม่

ใส่พอลิเมอร์ โดยตอกให้มีความแข็งเท่ากับยาเม็ดที่ใส่พอลิเมอร์ของสารช่วยตอกแต่ละชนิด จากนั้น ประเมินเวลาการแตกตัว



รูปที่ 33 ผลของน้ำหนักเม็ดยาต่อประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD (บน) และความแข็ง (ล่าง) ของยาเม็ดหลอก MCC

ความแข็งของยาเม็ดที่เตรียมจาก MCC, DCP และ SDL ซึ่งใส่พอลิเมอร์มีค่าเท่ากับ 26.61, 4.06 และ 5.98 กิโลกรัม (รูปที่ 34) และเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาดังกล่าวเท่ากับ 28.50, 1.67 และ 6.33 วินาที ตามลำดับ ส่วนยาเม็ดที่เตรียมจาก MCC, DCP และ SDL ที่ไม่ใส่พอลิเมอร์ซึ่งถูกเตรียมให้มีความแข็งเท่ากับยาเม็ดที่ใส่พอลิเมอร์ข้างต้นจะแตกตัวที่เวลา 1432, 13510 และ 16 วินาที ตามลำดับ แสดงให้เห็นชัดเจนว่าพอลิเมอร์มีประสิทธิภาพในการทำให้ยาเม็ดเตรียมจากสารช่วยตอกทั้งสามแตกตัวเร็วขึ้น ($p < 0.05$)



รูปที่ 34 ผลของชนิดสารช่วยตอกต่อความแข็งและเวลาการแตกตัวของยาเม็ดหลอกที่ใส่และไม่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD

เม็ดยาเตรียมจาก DCP ที่ไม่มีพอลิเมอร์แม้ว่ามีความแข็งน้อยที่สุด (~ 4.06 กิโลกรัม) แต่ใช้เวลาแตกตัวนานที่สุด (13510 วินาที) เนื่องจาก DCP ไม่ชอบน้ำและไม่ละลายน้ำ ส่วนเม็ดยาเตรียมจาก SDL ใช้เวลาการแตกตัวน้อยที่สุดเนื่องจาก SDL ละลายน้ำดี ดังนั้นกลไกการแตกตัวของเม็ดยาเตรียมจาก SDL อาจเกิดจากการละลายมากกว่าการแตกตัว เมื่อพิจารณาจากเวลาที่ลดลงในการแตกตัว (ยาเม็ด MCC ลดลงจาก 1432 เหลือ 26.61 วินาที ยาเม็ด DCP ลดลงจาก 13510 เหลือ 1.67 วินาที และยาเม็ด SDL ลดลงจาก 16 เหลือ 6.33 วินาที) อาจสรุปได้ว่าพอลิเมอร์ MAGD มีประสิทธิภาพช่วยแตกตัวกับยาเม็ดเตรียมจากสารช่วยตอกชนิดไม่ละลายน้ำมากกว่าชนิดที่ละลายน้ำดี

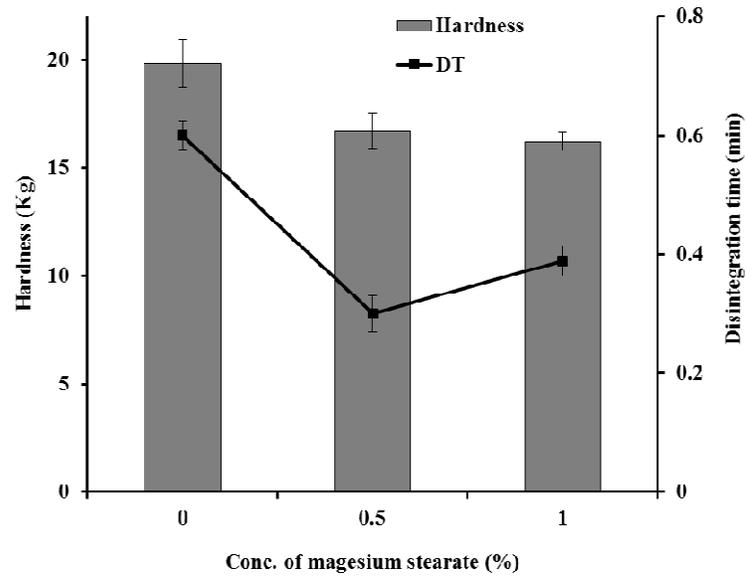
ปริมาณสารหล่อลื่น magnesium stearate

Magnesium stearate เป็นสารหล่อลื่นที่นิยมใช้ในการเตรียมยาเม็ด โดยทั่วไปใช้ปริมาณไม่เกิน 1 %w/w เนื่องจาก magnesium stearate เป็นสารที่มีสมบัติไม่ชอบน้ำสูงและไม่ละลายน้ำ จึงอาจส่งผลต่อการแตกตัวของยาเม็ดหรือประสิทธิภาพของสารช่วยแตกตัวที่ใช้ [1,10,11,44] การวิจัยนี้จึงทำการศึกษาผลของปริมาณสารหล่อลื่น magnesium stearate (0 - 1 %w/w) ต่อประสิทธิภาพการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณที่ใส่ 10 %w/w กับยาเม็ดหดรอกเตรียมจาก MCC ซึ่งมีรายงานว่า เป็นสารช่วยตกที่มีความไวสูงต่อ magnesium stearate [71]

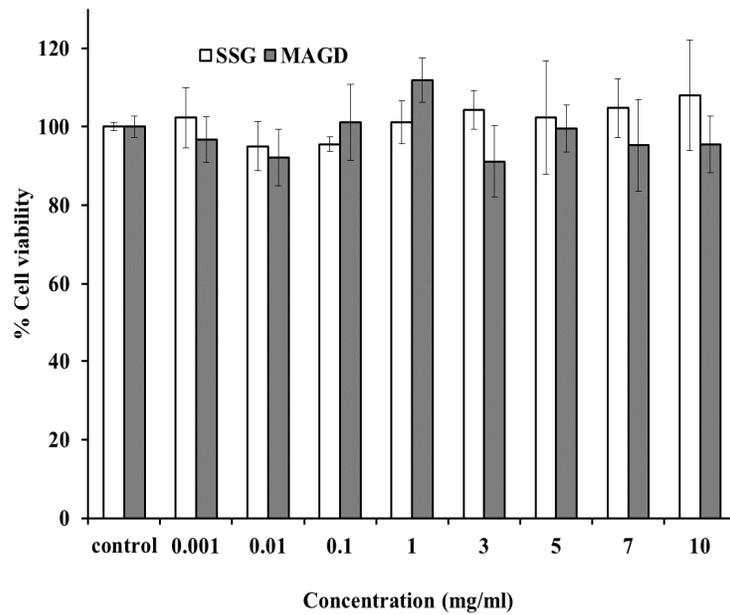
จากรูปที่ 35 พบว่าการใส่ magnesium stearate มีแนวโน้มทำให้เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาเร็วขึ้น ($p < 0.05$) ซึ่งไม่สอดคล้องกับความไม่ชอบน้ำ (hydrophobicity) ของ magnesium stearate ที่ควรจะส่งผลให้ยาเม็ดแตกตัวได้ช้าลง สาเหตุอาจเนื่องจากการใส่ magnesium stearate ทำให้ความแข็งของเม็ดยาลดลงดังรูปที่ 35 ($p < 0.05$) ยาเม็ดจึงแตกตัวได้ง่ายขึ้นเพราะแรงดึงดูดน้อยลงและช่องว่างระหว่างอนุภาคเพิ่มขึ้น [42,68,69] อาจเป็นไปได้ว่าการแตกตัวได้ง่ายเนื่องจากความแข็งที่ลดลงมีอิทธิพลมากกว่าการแตกตัวได้ยากเนื่องจากความไม่ชอบน้ำของสารหล่อลื่น จึงทำให้ยาเม็ดมีการแตกตัวเร็วขึ้นจากการใส่ magnesium stearate

ความเป็นพิษของพอลิเมอร์ต่อเซลล์ Caco-2

สารช่วยแตกตัวในยาเม็ดใช้สำหรับรับประทาน ควรต้องปลอดภัยและไม่เป็นพิษต่อเซลล์ ในการวิจัยนี้จึงได้ทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 (เป็นเซลล์มะเร็งเยื่อบุลำไส้ของมนุษย์ที่นำมาดัดแปลงทางพันธุกรรมเพื่อเพาะเลี้ยงในห้องทดลอง) ของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ 16 % EGD เปรียบเทียบกับ SSG (เป็นสารช่วยแตกตัวที่ยอมรับในเภสัชตำรับว่ามีความปลอดภัยและให้ใช้ในยาเม็ด [46]) ผลการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 ของพอลิเมอร์ที่ระดับความเข้มข้น 0-10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (0-1 %w/v) แสดงในรูปที่ 36 พบว่าพอลิเมอร์ MAGD และ SSG ไม่ได้ทำให้ความมีชีวิตของเซลล์ (cell viability) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (อาหารเลี้ยงเซลล์) และที่ความเข้มข้นหนึ่งๆ ความมีชีวิตของเซลล์ Caco-2 ที่บ่มเพาะระหว่างพอลิเมอร์ MAGD และ SSG ไม่มีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) จึงสรุปเบื้องต้นได้ว่าพอลิเมอร์ MAGD มีความปลอดภัยต่อเซลล์ Caco-2 เช่นเดียวกับ SSG นอกจากนี้ยังชี้ให้เห็นว่าสารตกค้างในพอลิเมอร์จากการสังเคราะห์ไม่มีหลงเหลืออยู่หรือมีน้อยจนไม่ส่งผลต่อเซลล์



รูปที่ 35 ผลของ magnesium stearate ต่อประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD และความแข็งของยาเม็ดหลอก MCC



รูปที่ 36 ผลของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD และ SSG ต่อการมีชีวิตของเซลล์ Caco-2

การประเมินสมบัติช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ในตำรับยาเม็ด

1. สมบัติช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ในยาเม็ด propranolol hydrochloride

ศึกษาประสิทธิภาพการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ที่ปริมาณ 2.5 และ 10 %w/w ในยาเม็ด propranolol hydrochloride 20 มิลลิกรัม โดยเตรียมตามสูตรตำรับดังแสดงในตารางที่ 1 ด้วยวิธีตอกตรง และประเมินสมบัติต่างๆ ของยาเม็ดที่เตรียมได้ดังนี้ ปริมาณตัวยาสำคัญ ความแข็ง ความกรอบ การแตกตัว และการละลายของตัวยาสำคัญ

ตารางที่ 1 สูตรตำรับยาเม็ด propranolol hydrochloride เตรียมโดยวิธีตอกตรง

องค์ประกอบ (มก)	สูตรที่				
	1	2	3	4	5
Propranolol hydrochloride	20	20	20	20	20
Sodium starch glycolate	0	2.5	0	10	0
MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD	0	0	2.5	0	10
Silicon dioxide	1	1	1	1	1
Magnesium stearate	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Microcrystalline cellulose qs.	100	100	100	100	100

ตารางที่ 2 แสดงสมบัติของยาเม็ด propranolol hydrochloride ทั้ง 5 สูตร ได้แก่ ปริมาณตัวยาสำคัญ ความแข็ง ความกรอบ เส้นผ่านศูนย์กลาง ความหนา และเวลาการแตกตัวของยาเม็ดที่เตรียมได้ พบว่ามีปริมาณยาอยู่ในช่วง 95.11-102.36 % ของปริมาณยาตามสูตรตำรับ ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์ตำรับกำหนดต้องมีตัวยาสำคัญอยู่ในช่วง 90-110 % ความแข็งของยาเม็ดที่ใส่สารช่วยแตกตัวมีแนวโน้มลดลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มีพอลิเมอร์ MAGD 10 %w/w ($p < 0.05$) อย่างไรก็ตามยาเม็ดดังกล่าวก็ยังถือว่ามีความแข็งแรงยอมรับได้ดังจะเห็นได้จากความกรอบของยาเม็ดมีค่าน้อยมาก (< 0.5 %) ในทุกตำรับ ยาเม็ดมีเส้นผ่านศูนย์กลาง (6.50-6.53 มม) และความหนา (2.36-2.37 มม) ใกล้เคียงกัน ยกเว้นยาเม็ดที่มี MAGD 10 % ที่มีความหนาเพิ่มขึ้นชัดเจน ($p < 0.05$) ซึ่งสัมพันธ์กับความแข็ง (11.64 กิโลกรัม) หรือแรงระหว่างอนุภาคของยาเม็ดที่มีค่าต่ำสุด เวลาในการแตกตัวของยาเม็ดที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัวเท่ากับ 5304.3 วินาที (~ 30 นาที) เมื่อใส่พอลิเมอร์ MAGD หรือ SSG ทำให้ยาเม็ดแตกตัวเร็วขึ้น ($p < 0.05$) ประสิทธิภาพในการทำให้แตกตัวของพอลิเมอร์ MAGD จะ

เพิ่มขึ้น (เวลาที่ใช้แตกตัวลดลง) เมื่อปริมาณของพอลิเมอร์ในยาเม็ดเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกันกับของ SSG ยืนยันได้ว่าพอลิเมอร์ทำหน้าที่เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดตำรับนี้ได้

ตารางที่ 2 สมบัติของยาเม็ด propranolol hydrochloride เตรียมโดยวิธีตอกลง

สมบัติ	สูตรที่*				
	1	2	3	4	5
ปริมาณตัวยาสำคัญ (% เทียบปริมาณยาตามสูตร 20 มก)	99.82± 1.18	95.11± 1.06	96.60± 2.09	101.48± 0.66	99.21± 3.18
ความแข็ง (กก)	16.88± 0.36	16.27± 0.44	16.33± 0.44	15.61± 0.30	11.64± 0.47
ความกร่อน (%)	0.1999	0.2502	0.1509	0.3291	0.0202
เส้นผ่านศูนย์กลาง (มม)	6.50± 0.01	6.53± 0.01	6.52± 0.01	6.53± 0.02	6.53± 0.02
ความหนา (มม)	2.36± 0.01	2.36± 0.01	2.37± 0.02	2.37± 0.02	2.47± 0.02
เวลาการแตกตัว (วินาที)	5304.3	740.0	474.7	91.0	18.3

* สูตร 1 = ยาเม็ด propranolol hydrochloride ไม่มีสารช่วยแตกตัว

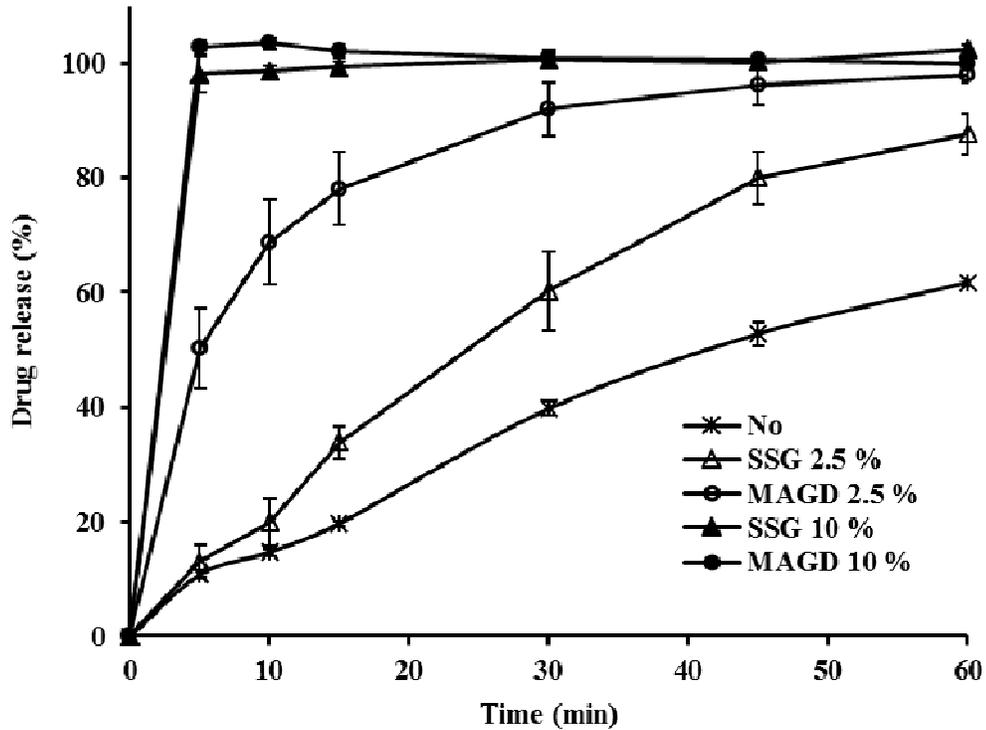
สูตร 2 = ยาเม็ด propranolol hydrochloride มี SSG ปริมาณ 2.5 % เป็นสารช่วยแตกตัว

สูตร 3 = ยาเม็ด propranolol hydrochloride มีพอลิเมอร์ MAGD รูปเกล็ดโซเดียมที่ 16 % EGD ปริมาณ 2.5 % เป็นสารช่วยแตกตัว

สูตร 4 = ยาเม็ด propranolol hydrochloride มี SSG ปริมาณ 10 % เป็นสารช่วยแตกตัว

สูตร 5 = ยาเม็ด propranolol hydrochloride มีพอลิเมอร์ MAGD รูปเกล็ดโซเดียมที่ 16 % EGD ปริมาณ 10 % เป็นสารช่วยแตกตัว

รูปที่ 37 แสดงการละลายของยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride พบว่าตัวยาละลายออกมาได้น้อยในยาเม็ดที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว (< 40 % ที่เวลา 30 นาที) เนื่องจากยาเม็ดมีการแตกตัวช้า (ตารางที่ 2) เมื่อใส่สารช่วยแตกตัวในปริมาณ 2.5 % ยาละลายออกมาได้รวดเร็วและมากขึ้น โดยพอลิเมอร์ MAGD รูปเกล็ดโซเดียมที่ 16 % EGD ให้การละลายของยาสูงกว่า SSG สอดคล้องกับการที่พอลิเมอร์ MAGD ทำให้อาบน้ำยาแตกตัวได้เร็วกว่า SSG จากข้อเท็จจริงที่ว่าเมื่อยาเม็ดแตกตัวเร็วขึ้น อนุภาคตัวยาก็สัมผัสของเหลวเร็วขึ้น ทำให้การละลายของตัวยามากขึ้น [32] ที่ปริมาณ 2.5 % ยาเม็ดที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกล็ดโซเดียมที่ 16 % EGD เท่านั้นที่มีปริมาณการละลายของยาเป็นไปตามเกณฑ์ตำรับสหรัฐอเมริกา ซึ่งมีข้อกำหนดว่าเปอร์เซ็นต์การละลายยาออกจากแต่ละเม็ดต้องไม่น้อยกว่า 80 % ภายในเวลา 30 นาที [46]



รูปที่ 37 การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride; (*) ไม่มีสารช่วยแตกตัว, มี (▲) SSG 2.5, (★) 10 %w/w, พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD (●) 2.5 และ (●) 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว

การเพิ่มปริมาณสารช่วยแตกตัวจาก 2.5 เป็น 10 % ทำให้การละลายของยามากขึ้น (รูปที่ 37) เนื่องจากยาเม็ดแตกตัวได้เร็วขึ้น (ตารางที่ 2) ที่ปริมาณ 10 % ทั้งยาเม็ดที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD และ SSG มีการละลายของยาอยู่ในช่วง 98.79 - 102.49 % ภายใน 5 นาที ผ่านเกณฑ์การละลายตามเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา ในขณะที่ยาเม็ดที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัวมีการละลายของยาเพียง 62 % หลังจากสิ้นสุดการทดสอบการละลาย (เวลา 60 นาที) ยาเม็ดที่ใส่สารช่วยแตกตัวจะมีการละลายยาออกจากยาเม็ดอย่างสมบูรณ์ (100 %) แสดงให้เห็นว่าพอลิเมอร์ MAGD ไม่เกิดการดูดซับตัวยาลงเช่นเดียวกับ SSG

2. สมบัติช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ในยาเม็ด paracetamol

Paracetamol นอกจากเป็นยาที่ละลายน้ำไม่ดีแล้ว ยังใช้ในขนาดยาสูง (≥ 325 มิลลิกรัมต่อเม็ด) และมีความสามารถในการแตกตัว รายงานการวิจัยที่ผ่านมาจะเตรียมยาเม็ด paracetamol โดยวิธีแกรนูลเปียก [72,73] ในการวิจัยนี้เมื่อศึกษาเบื้องต้นพบว่าไม่ประสบความสำเร็จในการเตรียมยาเม็ด paracetamol โดยวิธีตอกตรง (ยาเม็ดอ่อนแม่ใช้แรงตอกสูงถึง 3 ตัน) ดังนั้นจึงได้ประเมินประสิทธิภาพของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ในยาเม็ด paracetamol เตรียมด้วยวิธีแกรนูลเปียกแทน โดยใช้ DCP เป็นสารเพิ่มปริมาณ PVP-K 30 เป็นสารช่วยเกาะ และ magnesium stearate เป็นสารหล่อลื่น (ตารางที่ 3) ตอกด้วยแรง 1 ตัน

ตารางที่ 3 สูตรตำรับและสมบัติของยาเม็ด paracetamol ที่เตรียม

ที่	องค์ประกอบในยาเม็ด paracetamol							รวม (มก)	ความแข็ง (กก)	เวลา แตกตัว (นาท)
	Para* (มก)	DCP (มก)	MCC (มก)	PVP- K 90 (มก)	MgSt* (มก)	SSG (%)	MAGD (%)			
1	325	21	-	6.5	2.5	-	-	355	11.15± 0.87	>45
2	325	21	-	6.5	2.5	5	-	373	9.50± 0.76	1.14± 0.90
3	325	21	-	6.5	2.5	-	5	373	C/L*	N/A**
4	325	21	-	6.5	2.5	-	10	390	C/L	N/A
5	325	21	-	6.5	2.5	-	15	408	C/L	N/A
6	325	21	-	13	2.5	-	2.5	371	C/L	N/A
7	325	21	-	13	2.5	-	5	380	C/L	N/A
8	325	21	-	13	2.5	-	10	399	C/L	N/A
9	325	21	-	26	2.5	-	2.5	384	N/A	> 45
10	325	21	-	26	2.5	-	5	393	C/L	N/A
11	325	21	-	26	2.5	-	10	412	C/L	N/A
12	325	41	-	13	2.5	-	2.5	391	N/A	0.53- 14.19
13	325	41	-	13	2.5	-	5	400	C/L	N/A
14	325	41	-	13	2.5	-	10	420	C/L	N/A

ตาราง (ต่อ)

ที่	องค์ประกอบในยาเม็ด paracetamol							รวม (มก)	ความแข็ง (กก)	เวลา แตกตัว (นาที)
	Para* (มก)	DCP (มก)	MCC (มก)	PVP- K 90 (มก)	MgSt* (มก)	SSG (%)	MAGD (%)			
15	325	82	-	26	2.5	-	2.5	446	N/A	9.15- 35.14
16	325	82	-	26	2.5	-	5	457	C/L	N/A
17	325	82	-	26	2.5		10	480	C/L	N/A
18	325	-	75	6.5	2.5		2.5	419	ยาเม็ด อ่อน	N/A
19	325	-	75	6.5	2.5		5	429	ยาเม็ด อ่อน	N/A
20	325	-	75	6.5	2.5		10	450	C/L	N/A

* C = แยกฝา (capping)/L = แยกชั้น (laminating), para = paracetamol, MgSt = magnesium stearate

** N/A ไม่ได้ทำการประเมินเนื่องจากยาเม็ดหรือเวลาการแตกตัวไม่เหมาะสม

จากตารางที่ 3 ยาเม็ด paracetamol ที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว (สูตรที่ 1) มีลักษณะสมบูรณ์ความแข็ง 11.15 กิโลกรัม แต่พบว่าไม่สามารถแตกตัวได้ภายในเวลา 45 นาที ในสูตรที่ 2 เป็นยาเม็ดที่ใส่ SSG ปริมาณ 5 % มีลักษณะสมบูรณ์ความแข็ง 9.50 กิโลกรัม และแตกตัวที่เวลา 1.14 นาที อย่างไรก็ตามเมื่อใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 5-15 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว (สูตรที่ 3-5) พบว่ายาเม็ดเกิดการแยกฝา (capping) หรือแยกชั้น (laminating) ในทุกความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่ใส่

ปริมาณสารยึดเกาะน้อยเกินไปและปริมาณพอลิเมอร์มากเกินไปเป็นสาเหตุที่ทำให้ยาเม็ดเกิดการแยกฝาหรือแยกชั้นได้ [74] ดังนั้นได้เพิ่มปริมาณสารยึดเกาะ (PVP-K 30) ในยาเม็ดเป็นสองเท่า (PVP-K 30 จาก 6.5 เป็น 13 มิลลิกรัมต่อเม็ด ในสูตร 6-8) และลดความเข้มข้นของพอลิเมอร์ MAGD ลงอยู่ในช่วง 2.5-10 % พบว่ายังเกิดยาเม็ดแยกฝาหรือแยกชั้น และเมื่อเพิ่มปริมาณสารยึดเกาะขึ้นอีกเป็นสี่เท่า (PVP-K 30 จาก 6.5 เป็น 26 มิลลิกรัมต่อเม็ด ในสูตร 9-11) ยาเม็ดที่มีปริมาณพอลิเมอร์ 2.5 % (สูตร 9) ไม่เกิดการแยกฝาหรือแยกชั้นแต่จะไม่แตกตัวภายในระยะเวลาที่ทำการทดสอบ (45 นาที) ส่วนยาเม็ดที่มีปริมาณพอลิเมอร์ 5 และ 10 % (สูตร 10 และ 11) เกิดการแยกฝาและแยกชั้น

สูตรที่ 12-14 และ 15-17 เป็นยาเม็ด paracetamol ที่มีการใส่สารเพิ่มปริมาณ (DCP) ให้มากขึ้นสองเท่าจากสูตรที่ 6-8 และ 9-11 ตามลำดับ พบว่าการใส่สารเพิ่มปริมาณมากขึ้นไม่ช่วยทำให้ยาเม็ดเกิดการแยกฝาหรือแยกชั้นลดลง ยาเม็ดที่มีปริมาณพอลิเมอร์ 2.5 % (สูตรที่ 12 และ 15) แม้ไม่เกิดการแยกฝาหรือแยกชั้นแต่จะแตกตัวได้ช้าและเวลาในการแตกตัวมีความแปรปรวนสูงไม่เป็นที่ยอมรับ นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้เตรียมยาเม็ด paracetamol โดยใช้ MCC เป็นสารเพิ่มปริมาณแทน DCP (สูตรที่ 18-20) พบว่าได้ยาเม็ดอ่อนที่ปริมาณพอลิเมอร์ 2.5-5 % และยาเม็ดเกิดการแยกฝาหรือแยกชั้นที่ปริมาณพอลิเมอร์ 10 %

จากผลข้างต้นเมื่อใช้ paracetamol เป็นต้นแบบของยาที่มีความสามารถในการตอกอัดต่ำและมีขนาดยาสูง พบว่าพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลียวโซเดียมที่ 16 % EGD จะทำให้ยาเม็ดเกิดการแยกฝาหรือแยกชั้น สาเหตุเนื่องจากพอลิเมอร์มีความสามารถในการตอกอัดต่ำกว่า SSG ทำให้แรงดึงดูดระหว่างอนุภาคพอลิเมอร์น้อยจนไม่สามารถต้านแรงที่ทำให้เกิดการแยกฝาหรือแยกชั้นได้ โดยปรากฏผลชัดเจนเมื่อมีปริมาณพอลิเมอร์ตั้งแต่ 5 % ขึ้นไป ที่พอลิเมอร์ปริมาณ 2.5 % แม้ยาเม็ด paracetamol ไม่เกิดการแยกฝาหรือแยกชั้น แต่ปริมาณก็น้อยเกินไปที่จะทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้ตามมาตรฐานที่กำหนด

บทที่ 5 บทสรุป

การวิจัยนี้สามารถสังเคราะห์พอลิเมธาคริลิกแอสซิดโคเอธิลีนไกลคอลดีเมธาคริลเลท (MAGD) ที่ระดับการเชื่อมโยง 0.25-16 % EGD ในรูปกรด (H) รูปเกลือโซเดียม (Na) และรูปเกลือโพแทสเซียม (K) ขึ้นได้โดยยืนยันโครงสร้างด้วยฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (FTIR) พอลิเมอร์ MAGD ที่ได้จากการสังเคราะห์เป็นของแข็งสีขาว โดยพอลิเมอร์ที่มีระดับการเชื่อมโยง (% EGD) ต่ำจะแข็งและเหนียว แต่ที่มีระดับการเชื่อมโยงสูงจะแข็งเปราะและบดเป็นผงละเอียดได้ง่าย เมื่อสัมผัสน้ำพอลิเมอร์ MAGD ไม่ละลายแต่จะดูดน้ำและพองตัวได้ซึ่งขึ้นอยู่กับระดับการเชื่อมโยงและรูปเกลือ โดยเมื่อระดับการเชื่อมโยงเพิ่มขึ้นพอลิเมอร์ MAGD จะดูดน้ำและพองตัวได้ลดลง พอลิเมอร์รูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียมจะมีความสามารถในการดูดน้ำและพองตัวมากกว่ารูปกรดเนื่องจากเกิดการแตกตัวได้มากกว่า

เมื่อทดสอบกับยาเม็ดหลอกเตรียมจาก MCC พบว่าพอลิเมอร์ MAGD มีประสิทธิภาพทำให้ยาเม็ดแตกตัวเร็วขึ้นได้ โดยพอลิเมอร์รูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียมช่วยให้ยาเม็ดแตกตัวเร็วกว่ารูปกรดเนื่องจากดูดน้ำและพองตัวได้มากกว่า พอลิเมอร์รูปกรดเมื่อมีระดับการเชื่อมโยงมากขึ้น การดูดน้ำและพองตัวจะลดลงทำให้ประสิทธิภาพในการเป็นสารช่วยแตกตัวลดลง ในขณะที่ประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์รูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียมไม่ขึ้นกับระดับการเชื่อมโยงมากนัก เนื่องจากการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์รูปเกลือโซเดียมและเกลือโพแทสเซียมอาจไม่ได้เกิดจากกลไกการดูดน้ำและพองตัว (wicking/swelling) เท่านั้น แต่ยังเกิดจากแรงผลักระหว่างประจุของอนุภาคพอลิเมอร์ (electric particle repulsion) ด้วย

นอกจากนี้ได้ศึกษาผลของปัจจัยในการเตรียมยาเม็ด ได้แก่ ปริมาณพอลิเมอร์ แรงที่ใช้ตอกน้ำหนักยาเม็ด ชนิดของสารช่วยตอก และปริมาณสารหล่อลื่น magnesium stearate ต่อประสิทธิภาพในการเป็นสารช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ด้วย โดยเลือกศึกษาที่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวสูงและลดขนาดเป็นผงได้ง่าย พบว่าประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ MAGD ขึ้นกับปริมาณพอลิเมอร์ แรงที่ใช้ตอก และชนิดของสารช่วยตอก ในขณะที่น้ำหนักยาเม็ดและปริมาณสารหล่อลื่น magnesium stearate ไม่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการเป็นสารช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์เท่าใดนัก

เมื่อทดสอบการเป็นสารช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD กับยาเม็ด propranolol hydrochloride 20 มิลลิกรัม พบว่าได้เม็ดยาสมบูรณ์ มีความแข็งสูง (> 11.64 กิโลกรัม) และความกร่อนต่ำ (< 0.5 %) ปริมาณพอลิเมอร์ในช่วง 2.5-10 % เพียงพอที่จะทำให้ยาเม็ด propranolol hydrochloride แตกตัว (น้อยกว่า 5 นาที) และมีการ

ละลายของยาตามที่กำหนดในเภสัชตำรับ (ทุกเม็ดมีการละลายยาไม่น้อยกว่า 80 % ในเวลา 30 นาที) อย่างไรก็ตามเมื่อทดสอบกับยาเม็ด paracetamol 375 มิลลิกรัม พบว่าได้ยาเม็ดที่มีความแข็งต่ำและความกร่อนสูง หรือเกิดการแยกฝาและแยกชั้น นอกจากนี้มีแนวโน้มว่าประสิทธิภาพในการช่วยแตกตัวของพอลิเมอร์ในยาเม็ด paracetamol จะต่ำกว่ายาเม็ด propranolol hydrochloride

พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมที่ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD มีความปลอดภัยต่อเซลล์ Caco-2 เช่นเดียวกับ SSG ซึ่งเป็นสารช่วยแตกตัวที่ปลอดภัยและใช้กันอย่างแพร่หลาย จึงสรุปได้ว่าพอลิเมอร์ MAGD มีศักยภาพในการใช้เป็นสารช่วยแตกตัวที่ปลอดภัยชนิดใหม่ในตำรับยาเม็ด

เอกสารอ้างอิง

1. Rudnic, E.M. and Kottke, M.K. (1996). Tablet dosage forms. In: Banker SG, Rhodes CT, editors. Modern pharmaceuticals, Third edition, revised and expanded. New York: Marcel Dekker, USA.
2. Swarbrick, J. and Boylan, J.C. (1988). Encyclopedia of pharmaceutical technology Vol. 4. Marcel Dekker, USA.
3. Chitu, T.M., Oulahna, D. and Hemati, M. (2011). Rheology, granule growth and granule strength: Application to the wet granulation of lactose-MCC mixtures. *Powder Technol.*, 208(2), 441-453.
4. Jivraj, M., Martini, L.G. and Thomson, C.M. (2000). An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. & Tech. Today*, 3(2), 58-63.
5. Information on <http://www.pharmainfo.net/tablet-ruling-dosage-form-years/manufacturing-methods-tablets>.
6. Ahuja, M., et al. (2013). Mimosa pudica seed mucilage: Isolation; characterization and evaluation as tablet disintegrant and binder. *Int. J. Biol. Macromol.*, 57, 105-110.
7. Mesnier, X., et al. (2002). A novel method to quantify tablet disintegration. *Powder Technol.*, 238, 27-34.
8. Gopinath, H., et al. (2012). A brief review on disintegrants. *J. Chem. Pharm. Sci.*, 5(3), 105-112.
9. Odeku, O.A. and Akinwande, B.L. (2012). Effect of the mode of incorporation on the disintegrant properties of acid modified water and white yam starches. *Saudi Pharm. J.*, 20(2), 171-175.
10. Rizk, S., et al. (1995). Influence of lubricant properties on compression behaviour and drug dissolution rate of scleroglucan hydrophilic matrix. *Int. J. Pharm.*, 126(1-2), 57-63.

11. Otsuka, M., Yamane, I. and Matsuda, Y. (2004). Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Adv. Powder Technol.*, 15(4), 477-493.
12. Lieberman, I., Herbert, A. and Lachman, L. (1980). *Pharmaceutical dosage forms : tablets*, Vol. 1. Marcel Dekker, New York, USA.
13. Faure, A., York, P. and Rowe, R.C. (2001). Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. *Eur. J. Pharm. Bio.*, 52(3), 269-277.
14. Cai, L., et al. (2013). A new methodology for high drug loading wet granulation formulation development. *Int. J. Pharm.*, 441(1-2), 790-800.
15. Kayrak-Talay, D., et al. (2013). Quality by design for wet granulation in pharmaceutical processing: assessing models for a priori design and scaling. *Powder Technol.*, 240, 7-18.
16. Shotton, E. and Rees, J.E. (1996). The compaction properties of sodium chloride in the presence of moisture. *J. Pharm. Pharmacol.*, 18, 160S-167S.
17. Villanova, J.C.O., et al. (2011). Design of prolonged release tablets using new solid acrylic excipients for direct compression. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 79(3), 664-673.
18. Yuan, J., et al. (2013). Enabling direct compression of formulated danshen powder by surface engineering. *Powder Technol.*, 241, 211-218.
19. Hsu, S.H., Reklaitis G.V. and Venkatasubramanian, V. (2010). Modeling and control of roller compaction for pharmaceutical manufacturing. part I: process dynamics and control framework. *J. Pharm. Innov.*, 5(1-2), 14-23.
20. Herting, M.G. and Kleinebudde, P. (2007). Roll compaction/dry granulation: effect of raw material particle size on granule and tablet properties. *Int. J. Pharm.*, 338(1-2), 110-118.
21. Bacher, C., et al. (2008). Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. *Int. J. Pharm.*, 358(1-2), 69-74.
22. Guyot-Hermann, A.M. (1992). Tablet disintegration and disintegrant agents. *S.T.P. Pharm. Sci.*, 2(6), 445-462.

23. Bolhuis, G.K., et al. (1984). Effect of variation of degree of substitution, crosslinking and purity on the disintegration efficiency of sodium starch glycolate. *Act. Pharm.Tech.*, 30(1), 24-32.
24. Gebre-Mariam, T., et al. (1996). An evaluation of the disintegration efficiency of a sodium starch glycolate prepared from enset starch in compressed tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 43(2), 124-132.
25. Adebayo, S.A. and Brown-Myrie, E.I.A. (2008). Comparative disintegrant activities of breadfruit starch and official corn starch. *Powder Technol.*, 181, 98-103.
26. Information on <http://www.qsstudy.com/biology/discuss-structure-usage-starch>.
27. Zarpia, P., et al. (2017). Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 111, 1-15.
28. Pesonen, T., et al. (1989). Disintegrant properties of an agglomerated cellulose powder. *Int. J. Pharm.*, 57(2), 139-147.
29. Bozic, D.Z., Dreu, R. and Vrecer, F. (2008). Influence of dry granulation on compactibility and capping tendency of macrolide antibiotic formulation. *Int. J. Pharm.*, 357(1-2), 44-54.
30. Information on <http://www.easychem.com.au/production-of-materials/biomass-research/cellulose>
31. Lucy, S.C.W. and Kanneganti, P.P. (1989). Uptake of water into tablets with low-substituted carboxymethyl cellulose sodium as disintegrant. *Int. J. Pharm.*, 55, 115-121.
32. Shah, N.H., et al. (1981). Carboxymethyl cellulose: effect of degree of polymerization and substitution on tablet disintegration and dissolution. *J. Pharm. Sci.*, 70, 611-613.
33. Information on <http://www.hitachi-hightech.com>.
34. Pifferi, G., et al. (1999). Quality and functionality of excipients. *Farm.*, 54(1-2), 1-14.
35. Bele, M.H. and Derle, D.V. (2012). Mechanism of disintegrant action of polacrillin potassium: Swelling or wicking?. *Act. Pharm. Sin. B.*, 2(1), 70-76.

36. Akkaramongkolporn, P., et al. (2010). Comparison between the effect of strongly and weakly cationic exchange resins on matrix physical properties and the controlled release of diphenhydramine hydrochloride from matrices. *AAPS PharmSciTech*, 11(3), 1104-1114.
37. Akkaramongkolporn, P., et al. (2014). Evaluation of some anionic exchange resins as potential tablet disintegrants. *Trop. J. Pharm. Res.*, 13(10), 1585-1592.
38. Information on <https://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/2012/1001943306.htm>.
39. Mangal, M., et al. (2012). Superdisintegrants: An updated review. *Int. J. Pharm. and Pharm.Sci. Res.*, 2(2), 26-35.
40. Fragiadaki, E., et al. (2012). Characterization of porous media by dynamic wicking combined with image analysis. *Col. Sur. A: Phy. Eng. Asp.*, 413, 50-57.
41. Gopinath, H., et al. (2012). A brief review on disintegrants. *J. Chem. Pharm. Sci.*, 5(3), 105-112.
42. Marais, F.A., et al. (2003). Effect of compression force, humidity and disintegrant concentration on the disintegration and dissolution of directly compressed furosemide tablets using croscarmellose sodium as disintegrant. *Trop. J. Pharm. Res.*, 2(1), 125-135.
43. Chang, R.K., et al. (1998). Evaluation of the disintegrant properties for an experimental, crosslinked polyalkylammonium polymer. *Int. J. Pharm.*, 173(1-2), 87-92.
44. Proost, J.H., et al. (1983). The effect of the swelling capacity of disintegrants on the in vitro and in vivo availability of diazepam tablets, containing magnesium stearate as a lubricant. *Int. J. Pharm.*, 13(3), 287-296.
45. Fukami, J., et al. (2006). Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose. *Int. J. Pharm.*, 310, 101-109.
46. The United States Pharmacopeia 39th and National Formulary 34th, (2016). United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, USA.
47. Information on <http://www.labhut.com>.
48. Sunada, H. and Bi, Y. (2002). Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. *Powder Technol.*, 122(2-3), 188-198.

49. Bi, Y., et al. (1996). Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. *Chem. Pharm. Bull.*, 44(11), 2121–2127.
50. Morita, Y., et al. (2002). Evaluation of the disintegration time of rapidly disintegrating tablets via a novel method utilizing a CCD camera. *Chem. Pharm. Bull.*, 50(9), 1181–1186.
51. El-Arini S.K. and Clas, S.D. (2002). Evaluation of disintegration testing of different fast dissolving tablets using the texture analyzer. *Pharm Dev Technol.*, 7, 361–371.
52. Bose Corporation. Evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) using precision compressive loading. <http://www.tainstruments.com/pdf/literature/EF019.pdf>
53. Narazaki, R., et al. (2004). A new method for disintegration studies of rapid disintegrating tablet. *Chem. Pharm. Bull.*, 52(6), 704–707.
54. Harada, T., et al. (2006). Evaluation of the disintegration properties of commercial famotidine 20 mg orally disintegrating tablets using a simple new test and human sensory test. *Chem. Pharm. Bull.*, 54, 1072–1075.
55. Hussain M.A., et al. (2003). Evaluation of the in vivo disintegration of solid dosage forms of a bile acid sequestrant in dogs using gamma-scintigraphy and correlation to in vitro disintegration. *Pharm Res.*, 20(3), 460-464.
56. Gao J.Z.H., et al. (2007). Investigation of human pharmacoscintigraphic behavior of two tablets and a capsule formulation of a high dose, poorly water soluble/highly permeable drug (efavirenz). *J Pharm Sci.*, 96(11), 2970-2977.
57. Ibrahim, M.A. and Ela, A.S.A. (2017). Optimized furosemide taste masked orally disintegrating tablets. *Saudi Pharm J.*, 25, 1055–1062.
58. Amelian, A., et al. (2017). Taste-masking assessment of orally disintegrating tablets and lyophilisates with cetirizine dihydrochloride microparticles.. *Saudi Pharm J.*, 25, 1144–1150.
59. Rashid, I., et al. (2011). A novel multifunctional pharmaceutical excipient: Modification of the permeability of starch by processing with magnesium silicate. *Int. J. Pharm.*, 411(1-2), 18-26.
60. Derle, D., et al. (2009). Formulation and evaluation of buccoadhesive bi-layer tablet of propranolol hydrochloride. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 1(1), 206-212.

61. Khandai, M., et al. (2006). Development of propranolol hydrochloride matrix tablets: an investigation on effects of combination of hydrophilic and hydrophobic matrix formers using multiple comparison analysis. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 1(2), 1-7.
62. Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Meth.*, 65, 55-63.
63. Woraphatphadung, T., et al. (2016). pH-Responsive polymeric micelles based on amphiphilic chitosan derivatives: Effect of hydrophobic cores on oral meloxicam delivery. *Int. J. Pharm.*, 497, 150–160.
64. Silverstein, R.M., Bassler, G.C. and Morrill, T.C. (1991). Spectrometric identification of organic compounds. 5th ed; John Wiley & Sons, Canada.
65. Garcia, D.M., et al. (2004). Synthesis and characterization of poly(methacrylic acid) hydrogels for metoclopramide delivery. *Eur. Polym. J.*, 40, 1637-1643.
66. Garcia, D.M., et al. (2004). Timolol maleate release from pH-sensible poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-methacrylic acid) hydrogels. *Eur. Polym. J.*, 40, 1683-1690.
67. Martin, A., Swarbrick, J. and Cammarata A. (1983). Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences. 3rd ed. Lea&Febiger, Philadelphia, USA.
68. Ingram, J.T. and Lowenthal, W. (1996). Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant: 3 factors affecting starch grain damage and their effect on swelling of starch grains and disintegration of tablets at 37 degrees. *J. Pharm. Sci.*, 55(6), 614-617.
69. Riippi, M., et al. (1998). The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin acistrate tablets. *Eur J Pharm Biopharm.*, 46, 339-345.
70. Khan, K.A. and Rhodes, C.T. (1975). Disintegration properties of calcium phosphate dibasic dihydrate tablets. *J. Pharm. Sci.*, 64, 166-168.
71. Thoorens, G., et al. (2014). Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review. *Int. J. Pharm.*, 473(1–2), 64–72.

72. Fachaux, J.M., et al. (1995). Pure paracetamol for direct compression part I. development of sintered-like crystals of paracetamol. *Powder Technol.*, 82 123-128.
73. Fichtner, F., et al. (2007). Effect of preparation method on compactability of paracetamol granules and agglomerates. *Int. J. Pharm.*, 336, 148–158.
74. Siddhi, M., et al. (2017). To study capping or lamination tendency of tablets through evaluation of powder rheological properties and tablet mechanical properties of directly compressible blends. *AAPS PharmSciTech*, 18(4), 1177-1189.

ภาคผนวก

ตารางที่ 4 การดูดน้ำของ MAGD รูปกรด

Concentration of EGD	Water uptake (%w/w)				
	1	2	3	AV	SD
0.25%	1007.00	978.40	916.20	967.20	46.42
2%	318.72	308.90	322.90	316.84	7.19
8%	264.74	274.60	272.36	270.57	5.17
16%	192.50	219.06	234.10	215.22	21.06

ตารางที่ 5 การดูดน้ำของ MAGD รูปเกลือโซเดียม

Concentration of EGD	Water uptake (%w/w)				
	1	2	3	AV	SD
0.25%	9742.00	9074.00	9432.00	9416.00	334.29
2%	719.66	698.60	667.06	695.11	26.47
8%	361.40	349.60	411.39	374.13	32.80
16%	256.30	244.41	256.64	252.45	6.96

ตารางที่ 6 การดูดน้ำของ MAGD รูปเกลือโพแทสเซียม

Concentration of EGD	Water uptake (%w/w)				
	1	2	3	AV	SD
0.25%	9953.00	9896.00	9952.00	9933.67	32.62
2%	767.60	827.40	820.70	805.23	32.76
8%	405.60	350.80	355.10	370.50	30.47
16%	310.79	295.00	288.12	297.97	11.62

ตารางที่ 7 การพองตัวของ MAGD รูปกรด

Concentration of EGD	Swelling property (% v/v)				
	1	2	3	AV	SD
0.25%	722.22	626.32	688.89	679.14	48.69
2%	111.11	111.11	111.11	111.11	0.00
8%	77.78	60.00	66.67	68.15	8.98
16%	50.00	38.88	33.33	40.74	8.49

ตารางที่ 8 การพองตัวของ MAGD รูปเกลือโซเดียม

Concentration of EGD	Swelling property (% v/v)				
	1	2	3	AV	SD
0.25%	13900.00	14500.00	14300.00	14233.33	305.51
2%	475.00	452.94	462.50	463.48	11.06
8%	225.00	212.50	229.41	222.30	8.77
16%	125.00	87.50	112.50	108.33	19.09

ตารางที่ 9 การพองตัวของ MAGD รูปเกลือโพแทสเซียม

Concentration of EGD	Swelling property (% v/v)				
	1	2	3	AV	SD
0.25%	12900.00	13300.00	13600.00	13266.67	351.19
2%	286.36	300.00	280.00	288.79	10.22
8%	187.50	212.50	187.50	195.83	14.43
16%	116.67	111.76	100.00	109.48	8.57

ตารางที่ 10 ความแข็งของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD ชนิดต่างๆเปรียบเทียบกับที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว

No.	No DTs	SSG	CCS	พอลิเมอร์ MAGD											
				H form				Na form				K form			
				0.25%	2%	8%	16%	0.25%	2%	8%	16%	0.25%	2%	8%	16%
1	24.77	22.94	20.84	20.18	18.86	20.90	20.08	25.08	19.78	19.88	18.33	18.14	22.43	20.29	17.43
2	27.12	21.20	20.04	21.10	19.57	21.41	21.71	28.64	18.55	21.20	18.35	17.13	21.30	20.80	17.13
3	27.10	22.83	19.58	20.39	21.30	19.57	21.92	28.54	18.76	18.45	18.45	17.43	20.18	20.08	17.13
4	27.73	23.85	20.84	19.78	20.59	21.10	20.39	26.14	18.45	20.29	18.86	18.93	21.20	20.18	16.72
5	27.42	22.63	19.58	20.59	21.00	20.18	21.51	27.09	19.27	18.25	18.65	20.01	21.00	20.90	16.51
6	28.13	22.32	20.50	20.49	18.76	22.02	21.71	25.33	19.88	19.67	18.94	19.17	22.02	22.22	18.55
7	24.85	22.43	20.38	20.59	19.47	20.90	21.51	25.34	18.86	19.47	17.11	18.64	22.22	18.96	17.74
8	25.99	22.73	20.04	19.67	19.67	20.29	20.18	26.15	19.16	21.10	17.92	18.93	22.02	19.28	16.72
9	25.71	22.32	20.38	20.39	20.29	19.06	21.41	28.17	19.57	18.76	17.84	19.70	19.98	20.90	17.33
10	27.23	22.53	20.04	21.41	20.59	19.88	21.30	26.24	20.29	21.10	19.57	18.18	21.51	20.80	16.92
AV	26.61	22.58	20.22	20.46	20.01	20.53	21.17	26.67	19.26	19.82	18.40	18.63	21.39	20.44	17.22
SD	1.19	0.66	0.45	0.53	0.87	0.90	0.69	1.36	0.61	1.11	0.68	0.92	0.83	0.92	0.60

ตารางที่ 11 เส้นผ่านศูนย์กลาง (มิลลิเมตร) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD ชนิดต่างๆ
 เปรียบเทียบที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว

No.	No DTs	SSG	CCS	พอลิเมอร์ MAGD											
				H form				Na form				K form			
				0.25%	2%	8%	16%	0.25%	2%	8%	16%	0.25%	2%	8%	16%
1	6.51	6.50	6.47	6.54	6.53	6.53	6.51	6.51	6.52	6.51	6.52	6.53	6.51	6.52	6.53
2	6.49	6.51	6.46	6.53	6.53	6.50	6.48	6.53	6.53	6.51	6.52	6.48	6.51	6.52	6.50
3	6.48	6.51	6.46	6.54	6.50	6.52	6.48	6.52	6.50	6.51	6.53	6.52	6.51	6.52	6.52
4	6.48	6.52	6.46	6.51	6.54	6.52	6.51	6.50	6.48	6.52	6.51	6.51	6.51	6.51	6.53
5	6.47	6.48	6.46	6.53	6.50	6.53	6.52	6.51	6.52	6.52	6.53	6.51	6.49	6.52	6.53
6	6.47	6.48	6.48	6.54	6.54	6.53	6.52	6.51	6.51	6.51	6.51	6.51	6.52	6.52	6.52
7	6.48	6.51	6.48	6.54	6.54	6.52	6.51	6.49	6.52	6.51	6.52	6.48	6.52	6.51	6.54
8	6.49	6.52	6.45	6.54	6.50	6.52	6.51	6.48	6.52	6.51	6.53	6.49	6.51	6.51	6.53
9	6.48	6.50	6.48	6.53	6.50	6.52	6.52	6.52	6.52	6.50	6.52	6.52	6.51	6.51	6.53
10	6.48	6.53	6.46	6.52	6.50	6.52	6.52	6.52	6.51	6.49	6.53	6.50	6.52	6.52	6.52
AV	6.48	6.51	6.47	6.53	6.52	6.52	6.51	6.51	6.51	6.51	6.52	6.51	6.51	6.52	6.53
SD	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01

ตารางที่ 12 ความหนา (มิลลิเมตร) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD ชนิดต่างๆ
 เปรียบเทียบที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว

No.	No DTs	SSG	CCS	พอลิเมอร์ MAGD											
				H form				Na form				K form			
				0.25%	2%	8%	16%	0.25%	2%	8%	16%	0.25%	2%	8%	16%
1	2.24	2.25	2.22	2.31	2.30	2.28	2.33	2.33	2.26	2.33	2.33	2.32	2.35	2.32	2.42
2	2.21	2.26	2.19	2.36	2.37	2.29	2.35	2.31	2.28	2.31	2.30	2.35	2.28	2.29	2.44
3	2.22	2.32	2.22	2.32	2.32	2.37	2.35	2.34	2.28	2.34	2.32	2.36	2.26	2.30	2.49
4	2.23	2.34	2.27	2.33	2.25	2.28	2.38	2.31	2.35	2.30	2.33	2.31	2.32	2.29	2.46
5	2.19	2.27	2.25	2.34	2.24	2.26	2.28	2.30	2.27	2.33	2.33	2.32	2.24	2.30	2.42
6	2.25	2.30	2.19	2.28	2.25	2.29	2.26	2.30	2.26	2.31	2.34	2.31	2.33	2.32	2.51
7	2.20	2.31	2.20	2.32	2.22	2.37	2.39	2.31	2.26	2.33	2.33	2.28	2.22	2.33	2.47
8	2.26	2.25	2.21	2.31	2.25	2.26	2.34	2.32	2.36	2.29	2.35	2.34	2.34	2.30	2.40
9	2.24	2.24	2.24	2.34	2.30	2.27	2.26	2.31	2.31	2.32	2.33	2.32	2.36	2.34	2.38
10	2.23	2.29	2.22	2.36	2.32	2.35	2.32	2.31	2.42	2.34	2.36	2.30	2.22	2.30	2.51
AV	2.23	2.28	2.22	2.33	2.28	2.30	2.33	2.31	2.31	2.32	2.33	2.32	2.29	2.31	2.45
SD	0.02	0.03	0.03	0.02	0.05	0.04	0.05	0.01	0.05	0.02	0.02	0.02	0.05	0.02	0.05

ตารางที่ 13 เวลาการแตกตัว (วินาที) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD ชนิดต่างๆ
 เปรียบเทียบที่ใช้ SSG หรือ CCS 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว

No.	No DTs	SSG	CCS	พอลิเมอร์ MAGD											
				H form				Na form				K form			
				0.25%	2%	8%	16%	0.25%	2%	8%	16%	0.25%	2%	8%	16%
1	1069	57	144	78	117	796	644	133	26	48	34	38	44	30	45
2	1092	66	145	79	118	828	1012	134	27	48	35	40	44	30	46
3	1237	66	144	80	119	937	1015	135	27	49	36	41	45	31	47
4	1405	71	146	80	119	946	1038	135	27	50	36	41	45	31	47
5	1857	81	145	82	120	961	1067	137	28	50	37	42	45	32	47
6	1934	82	145	83	121	1052	1099	138	28	51	38	43	46	33	48
AV	1432.33	70.50	144.6	80.33	119.00	920.00	979.17	135.33	27.17	49.33	36.00	40.83	44.83	31.17	46.67
SD	379.14	9.65	0.6	1.86	1.41	93.71	167.47	1.86	0.75	1.21	1.41	1.72	0.75	1.17	1.03

ตารางที่ 14 ผลของความเข้มข้นและแรงตอกต่อความแข็ง (กิโลกรัม) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลียวโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD

No.	0.5 Ton				1 ton				2 ton			
	2.5%	5%	7.5%	10%	2.5%	5%	7.5%	10%	2.5%	5%	7.5%	10%
1	20.49	18.86	19.57	15.29	21.30	18.25	22.02	19.88	24.87	22.22	23.85	22.32
2	22.12	20.69	20.39	18.04	20.59	18.04	22.12	21.20	26.61	23.65	23.75	22.02
3	17.29	19.37	19.47	18.45	20.80	18.55	22.73	18.45	25.99	24.06	24.26	22.12
4	21.04	21.00	19.57	14.78	21.51	18.86	22.43	20.29	25.59	25.48	23.14	22.32
5	22.12	21.10	19.88	18.96	20.49	19.16	22.53	18.25	26.61	24.16	23.04	21.61
6	21.92	21.00	19.16	16.11	22.22	18.86	22.02	19.67	26.50	23.45	23.45	21.30
7	19.57	19.57	18.45	14.78	23.04	18.96	22.22	19.47	27.83	23.75	23.24	20.59
8	22.32	19.57	17.74	16.31	21.71	18.14	22.02	21.10	27.22	25.28	24.77	20.69
9	20.49	21.71	19.98	16.31	22.02	18.76	21.61	18.76	28.13	24.06	22.53	21.92
10	21.30	19.06	20.18	16.00	23.24	19.47	22.94	21.10	25.99	24.77	21.51	20.18
AV	20.87	20.19	19.44	16.50	21.69	18.71	22.26	19.82	26.53	24.09	23.35	21.51
SD	1.54	1.01	0.81	1.49	0.96	0.46	0.39	1.11	1.00	0.94	0.91	0.78

ตารางที่ 15 ผลของความเข้มข้นและแรงตอกต่อเส้นผ่านศูนย์กลาง (มิลลิเมตร) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD

No.	0.5 Ton				1 ton				2 ton			
	2.5%	5%	7.5%	10%	2.5%	5%	7.5%	10%	2.5%	5%	7.5%	10%
1	6.50	6.50	6.50	6.50	6.50	6.49	6.52	6.51	6.52	6.51	6.50	6.50
2	6.48	6.51	6.50	6.49	6.49	6.48	6.52	6.51	6.52	6.52	6.51	6.50
3	6.48	6.51	6.52	6.49	6.49	6.49	6.47	6.51	6.52	6.50	6.51	6.50
4	6.47	6.58	6.52	6.48	6.48	6.50	6.51	6.52	6.49	6.48	6.50	6.49
5	6.48	6.58	6.52	6.49	6.49	6.49	6.51	6.52	6.51	6.50	6.51	6.50
6	6.50	6.58	6.48	6.50	6.49	6.50	6.51	6.51	6.49	6.51	6.50	6.50
7	6.47	6.58	6.52	6.50	6.50	6.50	6.52	6.51	6.49	6.48	6.50	6.50
8	6.47	6.51	6.52	6.50	6.49	6.49	6.49	6.51	6.51	6.48	6.50	6.49
9	6.51	6.50	6.46	6.50	6.48	6.50	6.52	6.50	6.52	6.48	6.48	6.49
10	6.51	6.51	6.47	6.50	6.50	6.48	6.51	6.49	6.51	6.50	6.50	6.50
AVG	6.49	6.54	6.50	6.50	6.49	6.49	6.51	6.51	6.51	6.50	6.50	6.50
SD	0.02	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.00

ตารางที่ 16 ผลของความเข้มข้นและแรงต่อความหนา (มิลลิเมตร) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้
พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD

No.	0.5 Ton				1 ton				2 ton			
	2.5%	5%	7.5%	10%	2.5%	5%	7.5%	10%	2.5%	5%	7.5%	10%
1	2.35	2.39	2.43	2.41	2.33	2.38	2.32	2.33	2.35	2.25	2.38	2.52
2	2.38	2.38	2.41	2.50	2.35	2.35	2.41	2.31	2.32	2.26	2.37	2.45
3	2.40	2.37	2.42	2.50	2.32	2.42	2.39	2.34	2.33	2.38	2.27	2.47
4	2.40	2.40	2.38	2.46	2.38	2.37	2.40	2.30	2.26	2.39	2.34	2.49
5	2.37	2.43	2.44	2.47	2.30	2.44	2.34	2.33	2.25	2.32	2.30	2.46
6	2.36	2.35	2.38	2.43	2.33	2.47	2.42	2.31	2.36	2.21	2.40	2.51
7	2.33	2.40	2.36	2.44	2.33	2.35	2.30	2.33	2.33	2.32	2.47	2.50
8	2.38	2.32	2.36	2.45	2.29	2.37	2.33	2.29	2.31	2.24	2.36	2.42
9	2.30	2.40	2.40	2.42	2.31	2.35	2.33	2.32	2.36	2.27	2.31	2.50
10	2.34	2.37	2.44	2.49	2.34	2.34	2.33	2.34	2.24	2.38	2.29	2.48
AV	2.36	2.38	2.40	2.46	2.33	2.38	2.36	2.32	2.31	2.30	2.35	2.48
SD	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04	0.02	0.05	0.07	0.06	0.03

ตารางที่ 17 ผลของความเข้มข้นและแรงต่อเวลาการแตกตัว (วินาที) ของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้
พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD

No.	0.5 Ton				1 ton				2 ton			
	2.5%	5%	7.5%	10%	2.5%	5%	7.5%	10%	2.5%	5%	7.5%	10%
1	192	147	52	28	217	61	45	34	234	48	36	21
2	196	151	55	30	219	65	46	35	237	50	36	21
3	199	161	60	31	224	67	47	36	242	53	37	22
4	202	162	61	33	231	68	48	36	258	56	38	23
5	207	166	63	34	232	70	49	37	261	59	40	24
6	212	172	66	35	238	74	51	38	270	60	41	26
AV	201.33	159.83	59.50	31.83	226.83	67.50	47.67	36.00	250.33	54.33	38.00	22.83
SD	7.31	9.33	5.17	2.64	8.18	4.42	2.16	1.41	0.15	4.84	2.10	1.94

ตารางที่ 18 ผลของน้ำหนักเม็ดต่อสมบัติต่างๆของยาเม็ดหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลียว
โซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD

Weight (mg)	Physical properties	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AV	SD
100	Hardness (kg)	19.88	21.20	18.45	20.29	18.25	19.67	19.47	21.10	18.76	21.10	19.82	1.11
	Diameter (mm)	6.51	6.51	6.51	6.52	6.52	6.51	6.51	6.51	6.50	6.49	6.51	0.01
	Thickness (mm)	2.33	2.31	2.34	2.30	2.33	2.31	2.33	2.29	2.32	2.34	2.32	0.02
	Disintegration time (s)	34	35	36	36	37	38	-	-	-	-	36.00	1.41
250	Hardness (kg)	25.69	26.10	27.52	27.22	27.12	27.93	26.50	27.62	27.83	27.62	27.12	0.77
	Diameter (mm)	9.56	9.55	9.54	9.56	9.54	9.54	9.55	9.56	9.56	9.56	9.55	0.01
	Thickness (mm)	2.77	2.77	2.76	2.78	2.78	2.76	2.76	2.79	2.78	2.77	2.77	0.01
	Disintegration time (s)	34	34	35	36	37	38	-	-	-	-	35.67	1.63
500	Hardness (kg)	23.65	24.87	26.30	24.97	25.59	27.93	25.18	24.57	26.91	25.59	25.56	1.23
	Diameter (mm)	12.76	12.76	12.76	12.75	12.75	12.74	12.75	12.76	12.75	12.75	12.75	0.01
	Thickness (mm)	3.33	3.32	3.27	3.31	3.30	3.27	3.30	3.31	3.26	3.27	3.29	0.02
	Disintegration time (s)	33	35	36	41	42	44	-	-	-	-	38.50	4.42

ตารางที่ 19 สมบัติต่างๆของเม็ดยาหลอกที่เตรียมจากสารช่วยตอกชนิดต่างๆ (MCC, DCP และ SDL)

Filler	Physical properties	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AV	SD
MCC	Hardness (kg)	24.77	27.12	27.10	27.73	27.42	28.13	24.85	25.99	25.71	27.23	26.61	1.19
	Diameter (mm)	6.51	6.49	6.48	6.48	6.47	6.47	6.48	6.49	6.48	6.48	6.48	0.01
	Thickness (mm)	2.24	2.21	2.22	2.23	2.19	2.25	2.20	2.26	2.24	2.23	2.23	0.02
	Disintegration time (s)	1069	1092	1237	1405	1857	1934	-	-	-	-	1432.33	379.14
DCP	Hardness (kg)	3.98	6.83	2.34	3.98	7.44	4.49	2.09	1.83	6.42	1.22	4.06	2.23
	Diameter (mm)	6.53	6.53	6.53	6.54	6.53	6.53	6.54	6.54	6.54	6.54	6.54	0.01
	Thickness (mm)	1.64	1.67	1.64	1.67	1.67	1.64	1.68	1.64	1.64	1.64	1.65	0.02
	Disintegration time (s)	11400	12600	13380	14400	14400	14880	-	-	-	-	13510.00	1323.50
SDL	Hardness (kg)	6.22	6.22	5.28	6.28	6.52	5.46	5.22	6.10	6.22	6.25	5.98	0.47
	Diameter (mm)	6.53	6.53	6.53	6.54	6.54	6.54	6.53	6.54	6.53	6.53	6.53	0.01
	Thickness (mm)	2.18	2.20	2.18	2.18	2.20	2.18	2.19	2.18	2.18	2.18	2.19	0.01
	Disintegration time (s)	14	15	15	17	17	17	-	-	-	-	15.83	1.33

ตารางที่ 20 ผลของชนิดสารช่วยตอกต่อสมบัติต่างๆของเม็ดยาหลอกที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลียว
โซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD

Filler	Physical properties	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AV	SD
MCC	Hardness (kg)	19.88	21.20	18.45	20.29	18.25	19.67	19.47	21.10	18.76	21.10	19.82	1.11
	Diameter (mm)	6.51	6.51	6.51	6.52	6.52	6.51	6.51	6.51	6.50	6.49	6.51	0.01
	Thickness (mm)	2.33	2.31	2.34	2.30	2.33	2.31	2.33	2.29	2.32	2.34	2.32	0.02
	Disintegration time (s)	34	35	36	36	37	38	-	-	-	-	36.00	1.41
DCP	Hardness (kg)	2.85	2.96	3.26	3.26	2.85	2.75	3.67	2.75	3.26	3.77	3.14	0.37
	Diameter (mm)	6.52	6.52	6.52	6.54	6.54	6.54	6.52	6.52	6.54	6.48	6.52	0.02
	Thickness (mm)	1.83	1.85	1.85	1.85	1.85	1.88	1.85	1.86	1.86	1.86	1.85	0.01
	Disintegration time (s)	1	1	2	2	2	2	-	-	-	-	1.67	0.52
SDL	Hardness (kg)	1.63	1.83	2.14	1.83	1.73	2.04	1.83	1.73	1.83	1.83	1.84	0.15
	Diameter (mm)	6.58	6.55	6.52	6.57	6.59	6.56	6.52	6.57	6.56	6.53	6.56	0.02
	Thickness (mm)	2.39	2.40	2.38	2.40	2.42	2.40	2.39	2.41	2.41	2.40	2.40	0.01
	Disintegration time (s)	5	5	6	6	7	8	-	-	-	-	6.17	1.17

ตารางที่ 21 ผลของ magnesium stearate ต่อสมบัติต่างๆของเม็ดยาหลอก MCC ที่ใช้พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD

Mg stearate (%)	Physical properties	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AV	SD
0	Hardness (kg)	19.88	21.20	18.45	20.29	18.25	19.67	19.47	21.10	18.76	21.10	19.82	1.11
	Diameter (mm)	6.51	6.51	6.51	6.52	6.52	6.51	6.51	6.51	6.50	6.49	6.51	0.01
	Thickness (mm)	2.33	2.31	2.34	2.30	2.33	2.31	2.33	2.29	2.32	2.34	2.32	0.02
	Disintegration time (s)	34	35	36	36	37	38	-	-	-	-	36.00	1.41
0.5	Hardness (kg)	17.43	17.84	16.41	15.60	16.92	15.80	17.23	15.49	17.33	16.92	16.70	0.83
	Diameter (mm)	6.50	5.47	6.46	6.50	6.50	6.50	6.50	6.48	6.47	6.50	6.39	0.32
	Thickness (mm)	2.45	2.47	2.46	2.42	2.42	2.44	2.43	2.47	2.45	2.44	2.45	0.02
	Disintegration time (s)	16	17	17	18	19	21	-	-	-	-	18.00	1.79
1	Hardness (kg)	16.21	16.31	16.62	16.41	15.49	16.41	15.49	16.72	16.21	16.31	16.22	0.42
	Diameter (mm)	6.52	6.49	6.49	6.50	6.52	6.52	6.52	6.52	6.52	6.52	6.51	0.01
	Thickness (mm)	2.47	2.48	2.47	2.50	2.47	2.48	2.48	2.48	2.47	2.50	2.48	0.01
	Disintegration time (s)	22	22	23	23	24	26	-	-	-	-	23.33	1.51

ตารางที่ 22 ผลการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 ระหว่าง SSG และพอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD

สาร	เปอร์เซ็นต์การมีชีวิตของเซลล์ที่บ่มเพาะด้วยสารความเข้มข้นต่างๆ (มก/มล)*								
	control	0.001	0.01	0.1	1	3	5	7	10
SSG	100.00±	102.30±	94.99±	95.56±	101.11±	104.32±	102.39±	104.78±	107.99±
	1.05	7.68	6.25	1.83	5.49	4.99	14.46	7.44	14.10
Polym er**	100.00±	96.78±	92.16±	101.06±	111.87±	91.16±	99.59±	95.25±	95.50±
	2.70	5.83	7.13	9.68	5.66	9.04	5.98	11.67	7.23

* AV ± SD

** MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD

ตารางที่ 23 สมบัติต่างๆของยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลียวโซเดียม ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 2.5 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับ SSG และที่ไม่ใส่ สารช่วยแตกตัว

Type of DTs	Physical properties	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AV	SD
No DTs	Hardness (kg)	16.82	16.72	16.51	16.92	16.72	16.72	17.33	16.92	16.51	17.64	16.88	0.36
	Diameter (mm)	6.51	6.49	6.49	6.49	6.49	6.49	6.49	6.51	6.51	6.51	6.50	0.01
	Thickness (mm)	2.36	2.36	2.36	2.36	2.37	2.36	2.36	2.37	2.36	2.38	2.36	0.01
	Disintegration time (s)	5132	5294	5312	5341	5363	5384	-	-	-	-	5304.33	90.55
SSG	Hardness (kg)	15.49	16.00	16.72	16.62	15.90	16.21	15.90	16.82	16.41	16.62	16.27	0.44
	Diameter (mm)	6.53	6.53	6.52	6.50	6.53	6.52	6.53	6.53	6.53	6.53	6.53	0.01
	Thickness (mm)	2.35	2.34	2.38	2.36	2.34	2.36	2.37	2.37	2.36	2.36	2.36	0.01
	Disintegration time (s)	730	733	737	743	746	751	-	-	-	-	740.00	8.05
MAGD	Hardness (kg)	16.62	15.90	16.21	15.90	16.00	16.41	16.82	16.11	17.23	16.11	16.33	0.44
	Diameter (mm)	6.52	6.52	6.52	6.52	6.50	6.52	6.52	6.52	6.52	6.52	6.52	0.01
	Thickness (mm)	2.36	2.40	2.38	2.38	2.37	2.38	2.36	2.38	2.35	2.34	2.37	0.02
	Disintegration time (s)	469	474	474	474	478	479	-	-	-	-	474.67	3.56

ตารางที่ 24 สมบัติต่างๆของยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียม ระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับ SSG และที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว

Type of DTs	Physical properties	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AV	SD
No DTs	Hardness (kg)	16.82	16.72	16.51	16.92	16.72	16.72	17.33	16.92	16.51	17.64	16.88	0.36
	Diameter (mm)	6.51	6.49	6.49	6.49	6.49	6.49	6.49	6.51	6.51	6.51	6.50	0.01
	Thickness (mm)	2.36	2.36	2.36	2.36	2.37	2.36	2.36	2.37	2.36	2.38	2.36	0.01
	Disintegration time (s)	5132	5294	5312	5341	5363	5384	-	-	-	-	5304.33	90.55
SSG	Hardness (kg)	15.70	15.49	15.19	15.70	16.21	15.60	15.19	15.70	15.80	15.47	15.61	0.30
	Diameter (mm)	6.54	6.54	6.51	6.50	6.54	6.53	6.50	6.54	6.54	6.54	6.53	0.02
	Thickness (mm)	2.36	2.36	2.37	2.41	2.40	2.35	2.37	2.36	2.36	2.37	2.37	0.02
	Disintegration time (s)	88	91	91	92	92	92	-	-	-	-	91.00	1.55
MAGD	Hardness (kg)	12.23	11.21	11.31	11.62	11.72	11.82	12.03	12.33	11.21	10.91	11.64	0.47
	Diameter (mm)	6.57	6.51	6.54	6.54	6.54	6.54	6.54	6.50	6.53	6.52	6.53	0.02
	Thickness (mm)	2.46	2.47	2.47	2.43	2.48	2.47	2.48	2.46	2.46	2.49	2.47	0.02
	Disintegration time (s)	18	18	18	18	19	19	-	-	-	-	18.33	0.52

ตารางที่ 25 ปริมาณยาในยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลียว
โซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 2.5 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับ
SSG และที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว

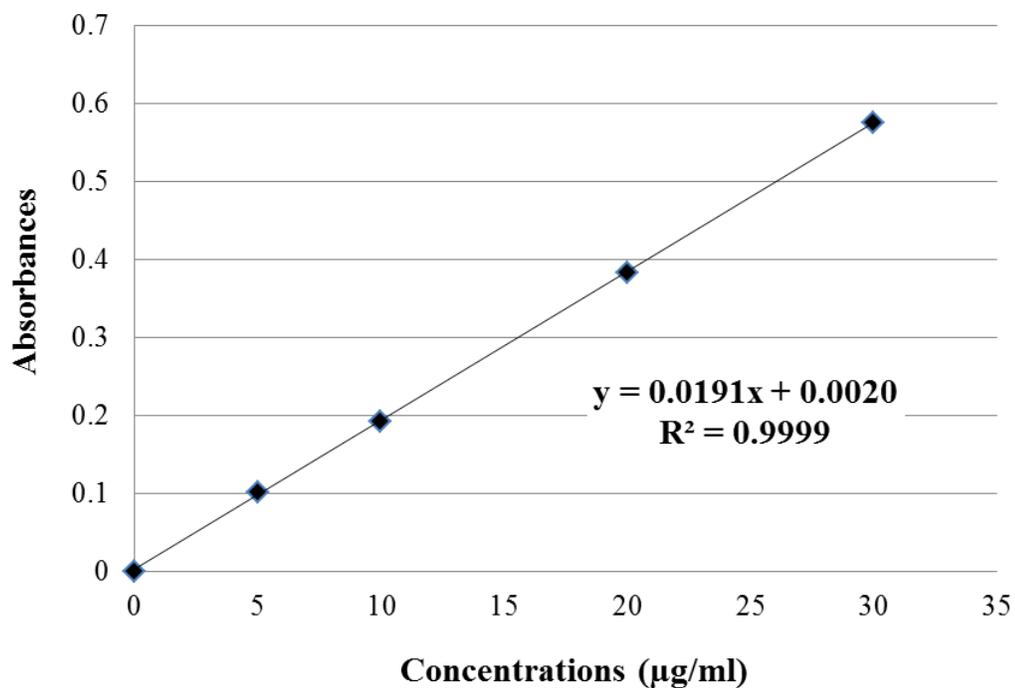
Type of DTs	Absorbance			Conc. ($\mu\text{g/ml}$)			% Drug content			AV	SD
	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
No DTs	0.383	0.379	0.388	19.948	19.738	20.209	99.738	98.691	101.047	99.825	1.180
SSG	0.361	0.369	0.366	18.796	19.215	19.058	93.979	96.073	95.288	95.113	1.058
MAGD	0.371	0.363	0.379	19.319	18.901	19.738	96.597	94.503	98.691	96.597	2.094

ตารางที่ 26 ปริมาณยาในยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลียว
โซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับ SSG
และที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว

Type of DTs	Absorbance			Conc. ($\mu\text{g/ml}$)			% Drug content			AV	SD
	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
No DTs	0.383	0.379	0.388	19.948	19.738	20.209	99.738	98.691	101.047	99.825	1.180
SSG	0.390	0.387	0.392	20.314	20.157	20.419	101.571	100.785	102.094	101.483	0.659
MAGD	0.367	0.387	0.389	19.110	20.157	20.262	95.550	100.785	101.309	99.215	3.185

ตารางที่ 27 ค่าการดูดกลืนแสงยูวีของ propranolol hydrochloride ที่ความเข้มข้นต่างๆ

Conc.	Absorbance			AV	SD
	1	2	3		
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
5	0.101	0.102	0.099	0.101	0.002
10	0.193	0.192	0.191	0.192	0.001
20	0.391	0.378	0.377	0.382	0.008
30	0.577	0.581	0.567	0.575	0.007



รูปที่ 38 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ propranolol hydrochloride และค่าการดูดกลืนแสงยูวี

ตารางที่ 28 เปรูเซ็นต์การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว

Time (min)	% Cumulative release of propranolol HCl						AV	SD
	1	2	3	4	5	6		
5	10.70	10.77	11.78	10.41	11.26	9.80	10.79	0.68
10	15.69	14.28	15.03	14.09	14.99	14.28	14.73	0.62
15	20.71	19.20	19.63	19.30	19.63	19.75	19.70	0.54
30	40.29	38.74	40.15	41.82	38.97	38.55	39.75	1.25
45	52.40	51.63	53.13	56.83	51.91	51.08	52.83	2.08
60	61.07	61.85	62.89	61.07	61.85	62.16	61.82	0.69

ตารางที่ 29 เปรูเซ็นต์การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่ SSG ปริมาณ 2.5 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว

Time (min)	% Cumulative release of propranolol HCl						AV	SD
	1	2	3	4	5	6		
5	11.26	11.73	18.00	12.63	10.58	14.61	13.14	2.76
10	12.23	18.10	22.93	22.76	22.41	20.57	19.83	4.15
15	29.74	34.19	35.58	36.71	35.98	30.73	33.82	2.92
30	49.67	59.38	63.34	69.09	64.23	55.80	60.25	6.87
45	76.08	75.92	80.51	87.63	82.73	77.64	80.09	4.55
60	81.90	86.12	90.93	90.65	90.08	86.47	87.69	3.53

ตารางที่ 30 เปรูเซ็นต์การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลือโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 2.5 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว

Time (min)	% Cumulative release of propranolol HCl						AV	SD
	1	2	3	4	5	6		
5	46.98	54.64	51.48	61.31	44.91	42.25	50.26	7.02
10	69.18	75.05	70.52	77.12	63.50	57.54	68.82	7.30
15	78.23	82.94	80.37	85.39	74.06	67.86	78.14	6.37
30	92.13	95.19	95.64	95.48	89.51	83.95	91.98	4.61
45	97.50	99.72	98.21	97.12	95.05	89.66	96.21	3.55
60	98.30	99.55	98.82	97.48	97.74	95.52	97.90	1.39

ตารางที่ 31 เปรูเซ็นต์การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่ SSG ปริมาณ 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว

Time (min)	% Cumulative release of propranolol HCl						AV	SD
	1	2	3	4	5	6		
5	102.29	96.49	98.23	99.34	99.69	92.81	98.14	3.23
10	100.35	97.88	97.60	98.92	98.87	98.28	98.65	0.99
15	100.87	99.03	98.44	98.92	98.70	100.24	99.37	0.96
30	100.31	99.46	102.90	100.19	98.80	102.33	100.66	1.62
45	101.88	99.69	99.67	99.25	98.87	101.86	100.20	1.33
60	103.91	101.93	102.24	102.57	101.60	102.71	102.49	0.80

ตารางที่ 32 เปรูเซ็นต์การละลายยาออกจากยาเม็ด propranolol hydrochloride ที่ใส่พอลิเมอร์ MAGD รูปเกลียวโซเดียมระดับการเชื่อมโยง 16 % EGD ปริมาณ 10 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัว

Time (min)	% Cumulative release of propranolol HCl						AV	SD
	1	2	3	4	5	6		
5	101.81	102.21	103.02	103.53	101.48	104.81	102.81	1.24
10	102.52	103.49	103.86	104.69	102.21	104.41	103.53	1.00
15	100.09	103.13	102.87	102.07	101.81	102.78	102.13	1.12
30	100.80	102.29	99.86	101.65	100.73	100.64	100.99	0.85
45	101.08	100.85	99.93	100.52	100.54	101.55	100.75	0.55
60	100.47	101.01	99.41	99.20	100.05	100.02	100.03	0.67

ผลงานตีพิมพ์เผยแพร่

Siraprapa Chansatidkosol, Praneet Opanasopit, Tanasait Ngawhirunpat, Sontaya Limmatvapirat, Prasert Akkaramongkolporn. (2018) Preparation and assessment of poly(methacrylic acid-co-ethylene glycol dimethacrylate) as a novel and efficient disintegrant. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 17(8): 1475-1482. (Scopus/ISI impact factor 0.569)

ประวัติผู้วิจัย

1. รศ.ดร. ประเสริฐ อัครมงคพล
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
เลขที่ 6 ถ. ราชมรรคาใน อ.เมือง จ.นครปฐม 73000
โทรศัพท์ 0-3425-5800 โทรสาร 0-3425-5801
Email: akkaramongkol_p@su.ac.th

ผลงานตีพิมพ์เผยแพร่

1. Chinatangkula N., Tubtimsri S., Panchapornpon D., Akkaramongkolporn P., Limmatvapirat C., Limmatvapirat S. (2019) Design and characterisation of electrospun shellac-polyvinylpyrrolidone blended micro/nanofibres loaded with monolaurin for application in wound healing. *International Journal of Pharmaceutics*. 562, 258-270.
2. Tonglairoum P., Pitaktunskul B., Ngawhirunpat T., Akkaramongkolporn P., Opanasopit P., Nattapulwat N. (2019) Effect of polyethylene glycol on cellulose acetate films designed for controlled porosity osmotic pump systems. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Jan-Feb., 117-123.
3. Chansatidkosol S., Opanasopit P., Ngawhirunpat T., Limmatvapirat S., Akkaramongkolporn P. (2018) Preparation and assessment of poly(methacrylic acid-co-ethylene glycol dimethacrylate) as a novel and efficient disintegrant. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 17(8), 1475-1482.
4. Samprasita W., Akkaramongkolporn P., Jaewjira S., Opanasopit P. (2018) Design of alpha mangostin-loaded chitosan/alginate controlled-release nanoparticles using genipin as crosslinker. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 46, 312-321.
5. Rangsimawong W., Wattanasri P., Tonglairoum P., Akkaramongkolporn P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2018) Development of

- microemulsions and microemulgels for enhancing transdermal delivery of *Kaempferia parviflora* extract. *AAPS PharmSciTech.* 19(5), 2058–2067
6. Samprasit W., Akkaramongkolporn P., Kaomongkolgit R., Opanasopit P. (2018) Cyclodextrin-based oral dissolving films formulation of taste-masked meloxicam. *Pharmaceutical Development and Technology.* 23(5), 530–539.
 7. Woraphatphadung T., Sajomsang W., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2017) Preparation and characterization of N-benzyl-N,O-succinyl chitosan polymeric micelles for solubilization of poorly soluble non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 16(10), 2349-2357.
 8. Tonglairoum P., Ngawhirunpat T., Akkaramongkolporn P., Opanasopit P., Nattawat N. (2017) Effect of particle size and diluent type on critical parameters for disintegration of tablets containing croscarmellose sodium as a disintegrant. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 16(6), 1215-1221.
 9. Tonglairoum P., Woraphatphadung T., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Sajomsang W., Opanasopit P. (2017) Development and evaluation of N-naphthyl-N,O-succinyl chitosan micelles containing clotrimazole for oral candidiasis treatment. *Pharmaceutical Development and Technology.* 6, 1-7.
 10. Woraphatphadung T., Sajomsang W., Gonil P., Treetong A., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2016) pH-Responsive polymeric micelles based on amphiphilic chitosan derivatives: Effect of hydrophobic cores on oral meloxicam delivery. *International Journal of Pharmaceutics.* 497, 150–160.
 11. Samprasit W., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Kaomongkolgit R., Opanasopit P. (2015). Fabrication and in vitro/in vivo performance of mucoadhesive electrospun nanofiber mats containing α -mangostin. *AAPS PharmSciTech.* 16(5), 1140-1152.
 12. Samprasit W., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Kaomongkolgit R., Opanasopit P. (2015). Fast releasing oral electrospun PVP/CD nanofiber mats of taste-masked meloxicam. *International Journal of Pharmaceutics.* 487, 213–222.

13. Samprasit W., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2015). Reused cyclodextrin as a new way to deliver and enhance drug loading onto ion exchange resin. *Pharmaceutical Development and Technology*. 20(7), 827-838.
14. Samprasit W., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Opanasopit P. (2015) Formulation and evaluation of meloxicam oral disintegrating tablet with dissolution enhanced by combination of cyclodextrin and ion exchange resins. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 41(6), 1006-1016.
15. Akkaramongkolporn P., Pattarakan N., Opanasopit P., Ngawhirunpat T., Rojanarata T. (2014). Evaluation of some anionic exchange resins as potential tablet disintegrants. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 13(10), 1585-1592.
16. Chansatidkosol S., Opanasopit P., Ngawhirunpat T., Akkaramongkolporn P. (2014) Polacrilin resin as multifunctional direct compression filler for paracetamol tablets optimized by Box-Behnken design. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6 (2), 804-807.
17. Nitana T., Akkaramongkolporn P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2014) Fabrication of cationic exchange polystyrene nanofibers for drug delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 13(2), 191-197.
18. Samprasit W., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Opanasopit P. (2013) Meloxicam Taste-masked oral disintegrating tablet with dissolution enhanced by ion exchange resins and cyclodextrin. *AAPS PharmSciTech*. 14, 1118-27.
19. Tonglairoom P., Chaijaroenluk W., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Akkaramongkolporn P., Opanasopit P. (2013) Development and characterization of propranolol selective molecular imprinted polymer composite electrospun nanofiber membrane. *AAPS PharmSciTech*. 11, 1104-14.
20. Nitana T., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Opanasopit P. (2013) Fabrication and evaluation of cationic exchange nanofibers for controlled drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 450(1-2), 345-353.
21. Nitana T., Akkaramongkolporn P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2013) Neomycin-loaded poly(styrene sulfonic acid-co-maleic acid) (PSSA-

- MA)/polyvinyl alcohol (PVA) ion exchange nanofibers for wound dressing materials. *International Journal of Pharmaceutics*. 448 (1), 71-78.
22. Nitanana T., Akkaramongkolporn P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2013) Thermally crosslinkable poly(styrene sulfonic acid-co-maleic acid) (PSSA-MA)/polyvinyl alcohol (PVA) ion-exchange fiber. *Polymer Bulletin*. 70(3), 1431-1444.
23. Samprasit W., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Sila-On W., Opanasopit P. (2013) Improvement of drug loading onto ion exchange resin by cyclodextrin inclusion complex. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 39(11), 1672-80.
24. Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2012) Evaluation of a weakly cationic exchange poly(methacrylic acid-co-divinylbenzene) resin as filler-binder for direct compression tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(3), 371-378.
25. Samprasit W., Opanasopit P., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Wongsermsin K., Panomsuk S. (2012) Preparation and evaluation of taste masked dextromethorphan oral disintegrating tablet. *Pharmaceutical Development and Technology*. 17(3), 315-320.
26. Nitanana T., Opanasopit P., Akkaramongkolporn P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Supaphol P. (2012) Effects of processing parameters on morphology of electrospun polystyrene nanofibers. *Korean Journal of Chemical Engineering*. 29(2), 173-181.
27. Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2012) Evaluating polarcrilix resin as direct compression filler for theophylline tablets. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(1), 478-481.
28. Akkaramongkolporn P., Wongsermsin K., Opanasopit P., Ngawhirunpat T. (2010) Comparison between the effect of strongly and weakly cationic exchange resins on matrix physical properties and the controlled release of diphenhydramine hydrochloride from matrices. *AAPS PharmSciTech*. 11, 1104-14.
29. Ngawhirunpat T., Goegebakan E., Duangjit S., Akkaramongkolporn P., Kumpugdee-Vollrath M. (2010) Controlled release of chlorpheniramine from resins through

- surface coating with Eudragit RS100. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2(2), 107-112.
30. Viriyaroj A., Ngawhirunpat T., Sukma M., Akkaramongkolporn P., Ruktanonchai U., Opanasopit P. (2009) Physicochemical properties and antioxidant activity of gamma-oryzanol-loaded liposome formulations for topical use. *Pharmaceutical Development and Technology*. 14(6), 665-671.
31. Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2009) Preparation and evaluation of differently sulfonated styrene-divinylbenzene cross-linked copolymer cationic exchange resins as novel carriers for drug delivery. *AAPS PharmSciTech*. 10(2), 641-648.
32. Ngawhirunpat T., Opanasopit P., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Ruktanonchai U., Supaphol P. (2009) Development of meloxicam-loaded electrospun polyvinyl alcohol mats as a transdermal therapeutic agent. *Pharmaceutical Development and Technology*. 14, 70-79.
33. Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Numthanid J., Opanasopit P. (2008) Effect of a pharmaceutical cationic exchange resin on the properties of controlled release diphenhydramine hydrochloride matrices using methocel K4M or Ethocel 7cP as matrix formers. *AAPS PharmSciTech*. 9(3), 899-908.
34. Akkaramongkolporn P., Kulvanich P., Pathipvanich M. (2006) Preparation and in vitro release of dual-drug resins containing equivalent content dextromethorphan and diphenhydramine. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 32(4), 483-496.
35. Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T. (2003) Dual ambroxal and chlorpheniramine resinate as an alternative carrier in concurrent resinate administration. *Pharmazie*. 58, 195-199.
36. Akkaramongkolporn P., Terada K., Yonemochi E. (2001) Molecular properties of propranolol hydrochloride prepared as drug-resin complexes. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 27, 359-364.
37. Akkaramongkolporn P., Yonemochi E., Terada K. (2000) Molecular state of chlorpheniramine in resins. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 48(2), 231-234.

38. Akkaramongkolporn P. (1997) Kinetics of drug loading onto cation exchange resins and effect of concurrent counter Thai Journal of Pharmaceutical Sciences. 21(1), 33-42.
39. ประเสริฐ อัครมงคลพร และ ชนะเศรษฐ์ ง้าวหิรัญพัฒน์ ปฏิบัติการของการปลดปล่อยยาภายนอก ร่างกายเมื่อให้ยาอยู่ในรูปเรซินทวารสารศิลปากร ปีที่ 18 ฉบับที่ 1 พ.ศ. 2541 หน้า 65-78.
40. ประเสริฐ อัครมงคลพร พฤติกรรมการนำยาเข้าสู่เรซินแลกเปลี่ยนไอออนประจุบวกโดยวิธีการเกิด สมดุลพร้อมกันหลายครั้ง วารสารไทยเภสัชสาร ปีที่ 21 ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2540 หน้า 99-106.

2. ศ.ดร. ประณีต โอปณะโสภิต
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
เลขที่ 6 ถ. ราชพรรคาใน อ.เมือง จ.นครปฐม 73000
โทรศัพท์ 0-3425-5800 โทรสาร 0-3425-5801
Email: opanasopit_p@su.ac.th

ผลงานตีพิมพ์เผยแพร่ที่สำคัญ

1. Tonglairoum P., Pitaktunskul B., Ngawhirunpat T., Akkaramongkolporn P., Opanasopit P., Nattapulwat N. (2019) Effect of polyethylene glycol on cellulose acetate films designed for controlled porosity osmotic pump systems. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Jan-Feb., 117-123.
2. Chansatidkosol S., Opanasopit P., Ngawhirunpat T., Limmatvapirat S., Akkaramongkolporn P. (2018) Preparation and assessment of poly(methacrylic acid-co-ethylene glycol dimethacrylate) as a novel and efficient disintegrant. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 17(8), 1475-1482.
3. Samprasita W., Akkaramongkolporn P., Jaewjira S., Opanasopit P. (2018) Design of alpha mangostin-loaded chitosan/alginate controlled-release nanoparticles using genipin as crosslinker. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 46, 312-321.
4. Trummer R., Rangsimawong W., Sajomsang W., Kumpugdee-Vollrath M., Opanasopit P., Tonglairoum P. (2018) Chitosan-based self-assembled nanocarriers coordinated to cisplatin for cancer treatment. *RSC Advances*. 8, 22967–22973.
5. Rangsimawong W., Obata Y., Opanasopit P., Ngawhirunpat T., Takayama K. (2018) Enhancement of Galantamine HBr Skin Permeation Using Sonophoresis and Limonene-Containing PEGylated Liposomes. *AAPS PharmSciTech*. 19(3):1093-1104.
6. Rojanarata T., Laiwattanapaisal W., Ngawhirunpat T., Opanasopit P., Worrathanakul K., Chantadee T., Fuangwattana T. (2018) Fast, affordable and eco-friendly enzyme kinetic method for the assay of α -ketoglutaric acid in medical product and sports supplements. *Enzyme and Microbial Technology*. 116, 72–76.

7. Samprasita W., Akkaramongkolporn P., Jaewjira S., Opanasopit P. (2018) Design of alpha mangostin-loaded chitosan/alginate controlled-release nanoparticles using genipin as crosslinker. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Available online 22 May 2018.
8. Rangsimawong W., Wattanasri P., Tonglairoum P., Akkaramongkolporn P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2018) Development of microemulsions and microemulgels for enhancing transdermal delivery of *Kaempferia parviflora* extract. *AAPS PharmSciTech*. 19(5), 2058–2067
9. Samprasit W., Akkaramongkolporn P., Kaomongkolgit R., Opanasopit P. (2018) Cyclodextrin-based oral dissolving films formulation of taste-masked meloxicam. *Pharmaceutical Development and Technology*. 23(5), 530–539.
10. Woraphatphadung T., Sajomsang W., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2017) Preparation and characterization of N-benzyl-N,O-succinyl chitosan polymeric micelles for solubilization of poorly soluble non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 16(10), 2349-2357.
11. Tonglairoum P., Ngawhirunpat T., Akkaramongkolporn P., Opanasopit P., Nattawat N. (2017) Effect of particle size and diluent type on critical parameters for disintegration of tablets containing croscarmellose sodium as a disintegrant. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 16(6), 1215-1221.
12. Tonglairoum P., Woraphatphadung T., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Sajomsang W., Opanasopit P. (2017) Development and evaluation of N-naphthyl-N,O-succinyl chitosan micelles containing clotrimazole for oral candidiasis treatment. *Pharmaceutical Development and Technology*. 6, 1-7.
13. Woraphatphadung T., Sajomsang W., Gonil P., Treetong A., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2016) pH-Responsive polymeric micelles based on amphiphilic chitosan derivatives: Effect of hydrophobic cores on oral meloxicam delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 497, 150–160.
14. Samprasit W., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Kaomongkolgit R., Opanasopit P. (2015). Fabrication and in vitro/in vivo

- performance of mucoadhesive electrospun nanofiber mats containing α -mangostin. *AAPS PharmSciTech.* 16(5), 1140-1152.
15. Samprasit W., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Kaomongkolgit R., Opanasopit P. (2015). Fast releasing oral electrospun PVP/CD nanofiber mats of taste-masked meloxicam. *International Journal of Pharmaceutics.* 487, 213–222.
 16. Samprasit W., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2015). Reused cyclodextrin as a new way to deliver and enhance drug loading onto ion exchange resin. *Pharmaceutical Development and Technology.* 20(7), 827-838.
 17. Samprasit W., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Opanasopit P. (2015) Formulation and evaluation of meloxicam oral disintegrating tablet with dissolution enhanced by combination of cyclodextrin and ion exchange resins. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 41(6), 1006-1016.
 18. Akkaramongkolporn P., Pattarakan N., Opanasopit P., Ngawhirunpat T., Rojanarata T. (2014). Evaluation of some anionic exchange resins as potential tablet disintegrants. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 13(10), 1585-1592.
 19. Chansatidkosol S., Opanasopit P., Ngawhirunpat T., Akkaramongkolporn P. (2014) Polacrilin resin as multifunctional direct compression filler for paracetamol tablets optimized by Box-Behnken design. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 6 (2), 804-807.
 20. Nitana T., Akkaramongkolporn P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T. Opanasopit P. (2014) Fabrication of cationic exchange polystyrene nanofibers for drug delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 13(2), 191-197.
 21. Samprasit W., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Opanasopit P. (2013) Meloxicam Taste-masked oral disintegrating tablet with dissolution enhanced by ion exchange resins and cyclodextrin. *AAPS PharmSciTech.* 14, 1118-27.
 22. Tonglairoom P., Chaijaroenluk W., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Akkaramongkolporn P., Opanasopit P. (2013) Development and characterization

- of propranolol selective molecular imprinted polymer composite electrospun nanofiber membrane. *AAPSP PharmSciTech*. 11, 1104-14.
23. Nitanana T., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Opanasopit P. (2013) Fabrication and evaluation of cationic exchange nanofibers for controlled drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 450(1-2), 345-353.
24. Nitanana T., Akkaramongkolporn P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2013) Neomycin-loaded poly(styrene sulfonic acid-co-maleic acid) (PSSA-MA)/polyvinyl alcohol (PVA) ion exchange nanofibers for wound dressing materials. *International Journal of Pharmaceutics*. 448 (1), 71-78.
25. Nitanana T., Akkaramongkolporn P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2013) Thermally crosslinkable poly(styrene sulfonic acid-co-maleic acid) (PSSA-MA)/polyvinyl alcohol (PVA) ion-exchange fiber. *Polymer Bulletin*. 70(3), 1431-1444.
26. Samprasit W., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Sila-On W., Opanasopit P. (2013) Improvement of drug loading onto ion exchange resin by cyclodextrin inclusion complex. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 39(11), 1672-80.
27. Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2012) Evaluation of a weakly cationic exchange poly(methacrylic acid-co-divinylbenzene) resin as filler-binder for direct compression tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(3), 371-378.
28. Samprasit W., Opanasopit P., Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Wongsermsin K., Panomsuk S. (2012) Preparation and evaluation of taste masked dextromethorphan oral disintegrating tablet. *Pharmaceutical Development and Technology*. 17(3), 315-320.
29. Nitanana T., Opanasopit P., Akkaramongkolporn P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Supaphol P. (2012) Effects of processing parameters on morphology of electrospun polystyrene nanofibers. *Korean Journal of Chemical Engineering*. 29(2), 173-181.

30. Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2012) Evaluating polarcrlx resin as direct compression filler for theophylline tablets. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(1), 478-481.
31. Akkaramongkolporn P., Wongsermsin K., Opanasopit P., Ngawhirunpat T. (2010) Comparison between the effect of strongly and weakly cationic exchange resins on matrix physical properties and the controlled release of diphenhydramine hydrochloride from matrices. *AAPSP PharmSciTech*. 11, 1104-14.
32. Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Opanasopit P. (2009) Preparation and evaluation of differently sulfonated styrene-divinylbenzene cross-linked copolymer cationic exchange resins as novel carriers for drug delivery. *AAPSP PharmSciTech*. 10(2), 641-648.
33. Ngawhirunpat T., Opanasopit P., Rojanarata T., Akkaramongkolporn P., Ruktanonchai U., Supaphol P. (2009) Development of meloxicam-loaded electrospun polyvinyl alcohol mats as a transdermal therapeutic agent. *Pharmaceutical Development and Technology*. 14, 70-79.
34. Akkaramongkolporn P., Ngawhirunpat T., Numthanid J., Opanasopit P. (2008) Effect of a pharmaceutical cationic exchange resin on the properties of controlled release diphenhydramine hydrochloride matrices using methocel K4M or Ethocel 7cP as matrix formers. *AAPSP PharmSciTech*. 9(3), 899-908.