



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์รูปแบบสามมิติในการผลิตเภสัชภัณฑ์นำส่งยา
สู่ลำไส้ใหญ่

Application of Three-Dimensional Printing for Colon Targeted Drug
Delivery Systems

โดย

นสภ. อรุณลักษณ์	ตั้งปะณิธานนท์	รหัส 59210026
นสภ. เมธาวี	คำเทียนทอง	รหัส 59210059
นสภ. จินตนันท์	เจริญวัย	รหัส 59210097

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์รูปแบบสามมิติในการผลิตเภสัชภัณฑ์นำส่งยา
สู่ลำไส้ใหญ่

Application of Three-Dimensional Printing for Colon Targeted Drug
Delivery Systems

โดย

นสภ. อรุณลักษณ์	ตั้งปะณิธานนท์	รหัส 59210026
นสภ. เมธาวี	คำเทียนทอง	รหัส 59210059
นสภ. จินตนันท์	เจริญวัย	รหัส 59210097

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

โรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease หรือ IBD) เป็นกลุ่มโรคที่มีการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร สามารถรักษาภาวะการอักเสบด้วยยาต้านการอักเสบ โดยใช้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) เป็นทางเลือกแรก เช่น เพรดนิโซโลน (prednisolone) ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดผลข้างเคียงทางระบบร่างกายอื่น ๆ (systemic side effects) เพื่อเป็นการลดผลข้างเคียงของยา คณะผู้จัดทำจึงได้ทำการออกแบบการนำส่งยาเพื่อไปออกฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณลำไส้ใหญ่ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการดูดซึมน้อยกว่ากระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก และป้องกันการระคายเคืองกระเพาะอาหาร และเนื่องจากการเคลื่อนไหว (transit time) ของลำไส้ในแต่ละบุคคลไม่เท่ากัน จึงอาจส่งผลให้ยาเคลื่อนที่ไปลำไส้ใหญ่ได้ในเวลาที่แตกต่างกัน ส่งผลให้ยาไปถึงลำไส้ใหญ่ในเวลาที่ไม่เท่ากัน คณะผู้จัดทำจึงได้นำแนวคิดการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์เลเซอร์รูปแบบ 3 มิติ (3D printing technology) มาใช้ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์ เพื่อออกแบบการนำส่งตัวยาลำไส้ใหญ่ ด้วยกลไกที่ขึ้นกับเวลาเพื่อให้ยาสามารถถูกปลดปล่อยในลำไส้ใหญ่ได้ในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวของลำไส้ต่างกัน

งานวิจัยเล่มนี้เป็นส่วนหนึ่งของวิชา 791591 โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ Research Project in Pharmaceutical Sciences เรื่อง การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์รูปแบบสามมิติในการผลิตเภสัชภัณฑ์นำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ (application of three-dimensional printing for colon targeted drug delivery systems) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาจากเภสัชภัณฑ์ที่พิมพ์ในรูปแบบ 3 มิติ และเพื่อพัฒนาการนำส่งยา Prednisolone ให้ถูกปลดปล่อยที่บริเวณลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ

คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่ารายงานการวิจัยเล่มนี้จะมีประโยชน์กับผู้อ่าน หากมีข้อเสนอแนะหรือข้อผิดพลาดประการใด คณะผู้จัดทำขอน้อมรับและขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้จัดทำ

29 มีนาคม 2564

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2563

เรื่อง การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์รูปแบบสามมิติในการผลิตเภสัชภัณฑ์นำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่

คณะผู้ดำเนินการวิจัย

- | | | |
|--------------------|----------------|---------------|
| 1. นสภ. อรุณลักษณ์ | ตั้งปะณิธานนท์ | รหัส 59210026 |
| 2. นสภ. เมธาวี | คำเทียนทอง | รหัส 59210059 |
| 3. นสภ. จินตนันท์ | เจริญวัย | รหัส 59210097 |

อาจารย์ที่ปรึกษา

- | | |
|-----------------------|----------|
| 1. ภก.รศ.ดร. กัมปนาท | หวลบุตตา |
| 2. ภญ.ผศ.ดร. ธนิกานต์ | แสงนิม |

บทคัดย่อ

ระบบการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่มีความสำคัญต่อการรักษาโรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease หรือ IBD) ซึ่งเพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา และลดผลข้างเคียงที่เกิดจากยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบมีความแปรปรวนเกี่ยวกับระยะเวลาที่ใช้ในการบีบตัวของกระเพาะอาหารเพื่อนำส่งอาหารลงสู่ลำไส้เล็ก (gastric emptying time) และค่า pH ที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยของยาในระบบทางเดินอาหารทำให้ยากมีประสิทธิภาพลดลง ในการศึกษานี้ได้นำเทคโนโลยีการพิมพ์รูปแบบสามมิติมาประยุกต์ใช้ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์เพื่อนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ยาเพรดนิโซโลน (prednisolone) ถูกเลือกมาใช้ในการศึกษาเพื่อเตรียมเป็นเม็ดแกน พอลิเมอร์สำหรับใช้ในการพิมพ์สามมิติ คือ polylactic acid (PLA) และ polyvinyl alcohol (PVA) ใช้เป็นส่วนบรรจุตัวยา และส่วนควบคุมการปลดปล่อยยาตามลำดับ ออกแบบการทดลองแบบแฟกทอเรียลเต็มรูปแบบ (Full Factorial model) และ partial least square regression (PLS) เพื่อแสดงผลของปัจจัยของขนาด PVA ที่ควบคุมการปลดปล่อยยา และทำนายเวลาปลดปล่อยยาออกจากเภสัชภัณฑ์ ผลการทดลองพบว่า มีเพียงความหนาของส่วนควบคุมการปลดปล่อยตัวยาท่อนั้นที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยของยาออกจากเภสัชภัณฑ์อย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 5, 6, 10 และ 24 ชั่วโมง ความสัมพันธ์ระหว่างความหนาของส่วนควบคุมการปลดปล่อยตัวยา และการปลดปล่อยตัวยาออกจากเภสัชภัณฑ์เป็นแบบกำลังสอง (quadratic) และที่เวลา 24 ชั่วโมง ยาปลดปล่อยออกจากเภสัชภัณฑ์ไม่หมด เนื่องจากยาถูกเคลือบด้วยชั้นเจล PVA จากผลการทดลองและ PLS พบว่าสูตรที่ดีที่สุด คือ ความหนาของส่วนควบคุมการปลดปล่อยเป็น 0.8236 มิลลิเมตร มีการปลดปล่อยตัวยามากที่สุดที่เวลา 5 ชั่วโมง เป็นร้อยละ 62.9828 ผลการศึกษาทั้งหมดแสดงถึงความเป็นไปการใช้ PLS เพื่อนำมาใช้ในการปรับเปลี่ยนเวลาในการปลดปล่อยยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย อย่างไรก็ตาม อาจต้องเปลี่ยนพอลิเมอร์ส่วนควบคุมการปลดปล่อยตัวยาเพื่อให้ยาปลดปล่อยจากเภสัชภัณฑ์อย่างสมบูรณ์

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....



Senior Project Academic Year 2020

: Application of Three-Dimensional Printing for Colon Targeted Drug
Delivery Systems

By :

1. Miss. Arunlux Tangpanithanon ID 59210026
2. Miss. Maythawee Khamtheantong ID 59210059
3. Miss. Jintanan Charoenwai ID 59210097

Advisor :

1. Assoc. Prof. Dr. Kampanart Huanbutta
 2. Asst. Prof. Dr. Tanikan Sangnim
-

ABSTRACT

Colonic drug delivery systems (CDDS) show several advantages for treatment of inflammatory bowel disease such as improving the clinical outcomes and minimizing side effects of corticosteroids. However, variation of the patient's gastrointestinal tract (GIT) in terms of transit time and pH causes the fluctuation of the drug releasing site in the GIT resulting in low therapeutic efficiency. Consequently, 3D-printing techniques have been applied for preparation of personalized colonic drug delivery systems in this study. Prednisolone was selected as a model drug and prepared in the form of a core tablet. Polylactic acid (PLA) and polyvinyl alcohol (PVA) were printed as a tablet housing and a drug control release plug, respectively. Two-factors full factorial model was utilized to design the experiment and partial least square regression (PLS) models were generated to reveal and predict drug release time of the system. From the results, only thickness significantly affected the drug release at sampling time of 5, 6, 10 and 24 hours. The relation between thickness of the plug and drug releases are quadratic. The drug could not be completely released in 24 hour because the drug was entrapped by PVA gel. From all results and PLS model, the optimized formulation was calculated and prepared to test the prediction of the model. The optimized formulation, thickness of plug is 0.8236 millimeter and maximum drug release is 5 hour about 62.9828%. The search results show the possibility to utilize the PLS models to modify drug release time for individual patients. However, alteration of plug polymer is a suggestion to obtain complete drug release.

Major Advisor.....



กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาอย่างสูงจาก ภก.รศ.ดร.กัมปนาท หวลบุตตา อาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัย และภญ.ผศ.ดร.ธนิกันต์ แสงนิ่ม อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ให้คำแนะนำตลอดจนปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องด้วยความเอาใจใส่ คณะผู้จัดทำตระหนักถึงความดูแลเอาใจและความทุ่มเทของอาจารย์ คณะผู้จัดทำขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

ขอขอบพระคุณ ทีมนักวิทยาศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้ความอนุเคราะห์ตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ ซ่อมแซมเครื่องมือต่าง ๆ จนทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบคุณเพื่อน ๆ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพาทุกคนที่คอยเป็นกำลังใจ ให้คำปรึกษา ร่วมทุกข์ร่วมสุข และให้ความช่วยเหลือเกื้อกูลตลอดมา

คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่า งานวิจัยฉบับนี้จะมีประโยชน์อยู่ไม่น้อย สำหรับข้อบกพร่องต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นนั้น คณะผู้จัดทำขออภัยมา ณ ที่นี้ และยินดีที่จะรับฟังคำแนะนำจากทุกท่านที่ได้เข้ามาศึกษา เพื่อเป็นประโยชน์ในการพัฒนางานวิจัยต่อไป

คณะผู้จัดทำ

29 มีนาคม 2564

สารบัญ

คำนำ.....	ก
บทคัดย่อ.....	ข
ABSTRACT.....	ค
กิตติกรรมประกาศ.....	ง
สารบัญ.....	จ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ซ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
ที่มาและความสำคัญ.....	1
สมมติฐาน.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
บทที่ 2	4
วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	4
2.1 ระบบการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ (Colonic drug delivery)	4
2.2 การพิมพ์สามมิติ (3D Printing).....	6
2.3 วัสดุที่ใช้ในการพิมพ์ 3 มิติ (Materials).....	12
2.4 การออกแบบการทดลอง (Design of experiment, DOE).....	16
บทที่ 3	20
วิธีดำเนินการวิจัย	20
3.1 วัตถุดิบและสารเคมี.....	20
3.2 เครื่องมือที่ใช้.....	20
3.3 การออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์.....	21
3.4 การเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์.....	21
3.5 การประเมินยาเม็ดแกนและรูปแบบเภสัชภัณฑ์	23

3.5.1 การประเมินลักษณะทางกายภาพ (ยาเม็ดแกน)	23
3.5.2 การทดสอบการแตกตัวของยาเม็ดแกน	23
3.5.3 การวิเคราะห์การปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์	23
3.6 การออกแบบการทดลอง.....	25
บทที่ 4	28
ผลการวิจัย	28
4.1 การประเมินลักษณะทางกายภาพ	28
4.2 กราฟมาตรฐานความเข้มข้นของยาต่อค่าการดูดกลืนแสงของยา prednisolone.....	29
4.3 การทดสอบการละลาย (Dissolution test).....	32
4.4 การออกแบบการทดลอง (Design of experiment).....	39
บทที่ 5	50
สรุปผลการทดลอง.....	50
บรรณานุกรม.....	52
ภาคผนวก.....	55

สารบัญตาราง

ตารางที่ 2.1	แสดงการเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียของเครื่องแต่ละประเภท	11
ตารางที่ 2.2	แสดง Enteric polymers.....	13
ตารางที่ 3.1	การตั้งค่าเครื่อง 3D printing.....	22
ตารางที่ 3.2	แสดงส่วนประกอบและปริมาณสารในตำรับ	22
ตารางที่ 3.3	แสดงถึงปัจจัยและค่าจริงโดยกำหนดตัวแปรในแต่ละระดับเป็น -1, 0 และ 1 เป็น ตัวแทน.....	26
ตารางที่ 3.4	แสดงถึงสูตรทั้งหมดที่ใช้ในการทำในการทดลอง	26
ตารางที่ 3.5	แสดงถึงตัวแปรตาม	26
ตารางที่ 4.1	ค่าความเข้มข้นของสารละลาย prednisolone ที่ pH 1.2 และค่าการดูดกลืนแสง	29
ตารางที่ 4.2	ค่าความเข้มข้นของสารละลาย prednisolone ที่ pH 6.8 และค่าการดูดกลืนแสง	30
ตารางที่ 4.3	ค่าความเข้มข้นของสารละลาย prednisolone ที่ pH 7.4 และค่าการดูดกลืนแสง	31
ตารางที่ 4.4	แสดงการปลดปล่อยที่เวลาต่าง ๆ	33
ตารางที่ 4.5	ผลของตัวแปรตามทั้ง 9 รูปแบบการทดลอง	39
ตารางที่ 4.6	สมการ PLS ที่แสดงผลของความสัมพันธ์ของปัจจัย(X) และตัวแปรตาม(Y).....	40
ตารางที่ 4.7	ค่าของปัจจัยและตัวแปรตามจากการทำนายของรูปแบบที่มีความสามารถในการ ออกแบบ (desirability) เท่ากับ 0.890	47
ตารางที่ 4.8	ลักษณะของกราฟการปลดปล่อยตัวยา	48
ตารางที่ 4.9	แสดงการเปรียบเทียบค่าที่ได้จากการทดลองและค่าที่ได้จากการทำนาย	49

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 2.1 ภาพตัวอย่าง FDM	7
รูปที่ 2.2 ภาพตัวอย่าง SLA & DLP	8
รูปที่ 2.3 ภาพตัวอย่าง SLS	8
รูปที่ 2.4 ภาพตัวอย่าง PolyJet	9
รูปที่ 2.5 ภาพตัวอย่าง SLM/EBM	10
รูปที่ 2.6 ภาพตัวอย่าง Binder Jetting	10
รูปที่ 2.7 ภาพแสดงคุณสมบัติ Eudragit®	15
รูปที่ 2.8 แสดง Full Factorial Design ที่มี 3 ตัวแปร แต่ละปัจจัยมีการเปลี่ยนแปลงค่าได้ 3 ระดับ	17
รูปที่ 2.9 แสดงตัวอย่างของพื้นผิวตอบสนองแบบสามมิติ	19
รูปที่ 3.1 แบบจำลองเกาส์เซียน	21
รูปที่ 3.2 การประกอบเกาส์เซียน	23
รูปที่ 4.1 ลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน	28
รูปที่ 4.2 ลักษณะทางกายภาพของเกาส์เซียน	29
รูปที่ 4.3 กราฟมาตรฐานของยา prednisolone ที่ pH 1.2	30
รูปที่ 4.4 กราฟมาตรฐานของยา prednisolone ที่ pH 6.8	31
รูปที่ 4.5 กราฟมาตรฐานของยา prednisolone ที่ pH 7.4	32
รูปที่ 4.6 กราฟแสดงการเปรียบเทียบการปลดปล่อยของยาเม็ดแกน และเกาส์เซียนทั้ง 9 รูปแบบ	38
รูปที่ 4.7 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 2 ชั่วโมง (Y_2) ซึ่งมีผลมาจากความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1)	41
รูปที่ 4.8 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 2 ชั่วโมง (Y_2) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2)	41
รูปที่ 4.9 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 3 ชั่วโมง (Y_3) ซึ่งมีผลมาจากความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1)	42
รูปที่ 4.10 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 3 ชั่วโมง (Y_3) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2)	42
รูปที่ 4.11 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 5 ชั่วโมง (Y_4) ซึ่งมีผลมาจากความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1)	43
รูปที่ 4.12 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 5 ชั่วโมง (Y_4) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2)	43
รูปที่ 4.13 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 6 ชั่วโมง (Y_5) ซึ่งมีผลมาจากความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1)	44
รูปที่ 4.14 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 6 ชั่วโมง (Y_5) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2)	44

รูปที่ 4.16 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 10 ชั่วโมง (Y_6) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2).....	45
รูปที่ 4.17 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 24 ชั่วโมง (Y_7) ซึ่งมีผลมาจากความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1)	46
รูปที่ 4.18 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 24 ชั่วโมง (Y_7) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2).....	46
รูปที่ 4.19 กราฟแสดงการเปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยาที่เวลาต่าง ๆ ที่ได้จากการทดลองและการทำนาย	49

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญ

โรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease หรือ IBD) เป็นกลุ่มโรคที่มีการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร โดยแบ่งออกได้ 2 โรคคือ ulcerative colitis (UC) และ crohn's disease โดยทั้ง 2 โรค มีอาการบางอย่างคล้ายกัน เช่น ปวดเกร็งในช่องท้อง กดเจ็บ ท้องเสีย ถ่ายวันละหลายรอบ ในรายที่เป็นมาก อาจถ่ายมากกว่า 10 ครั้งต่อวัน รวมทั้งต้องตื่นมาถ่ายกลางดึก ในบางรายอาจมีเลือดปนมากับอุจจาระ มีไข้ เหนื่อย เพลีย โลหิตจาง และน้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ ความรุนแรงของอาการนั้นขึ้นอยู่กับความรุนแรง ของโรค ตำแหน่งที่มีการอักเสบ โดย UC เป็นโรคที่เกิดการอักเสบเฉพาะบริเวณลำไส้ใหญ่เท่านั้น ในระยะเฉียบพลันของโรค ผู้ป่วยจะมีอาการท้องเสียอย่างรุนแรง มีเลือดปนมากับอุจจาระ อาการขึ้นอยู่กับ ความรุนแรงของการอักเสบ และตำแหน่งของการอักเสบ หากมีอาการที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายจะมีอาการปวดท้องอยากถ่ายตลอดเวลา ส่วน crohn's disease เป็นโรคที่พบได้ทุกส่วนของทางเดินอาหาร ส่วนมากพบที่ลำไส้เล็กส่วนปลายและลำไส้ใหญ่ส่วนต้น ผังลำไส้อักเสบแบบคล้ายผี มีลักษณะตะปุ่มตะป่ำจนช่องภายในลำไส้แคบลง และอาจกลายเป็นลำไส้อุดตันได้ ในช่วงเริ่มต้นของโรค ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงเล็กน้อยหรือไม่มีเลย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในลำไส้ใหญ่ กรณีนี้ผู้ป่วยจะไม่มีอาการท้องเสียแต่อาจรู้สึกปวดท้อง และอาจเกิดผนังลำไส้อักเสบเป็นแผลลึกจนทะลุไปอวัยวะอื่นที่อยู่ติดกันเช่น ช่องคลอด กระเพาะปัสสาวะ หรือบริเวณผิวหนังรอบทวาร จะเห็นว่า crohn's disease และ UC มี ลักษณะทางคลินิก และความรุนแรงของโรคที่คล้ายกัน (1) ซึ่งการรักษาของกลุ่มโรคลำไส้อักเสบจะใช้การรักษาด้วยยาเป็นหลัก (2)

จุดมุ่งหมายของการรักษา IBD คือการลดภาวะการอักเสบด้วยยาต้านการอักเสบ (anti-inflammatory drugs) โดยยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) ทั้งรูปแบบเหน็บวาร์ และรูปแบบรับประทาน เป็นหนึ่งในทางเลือกในการรักษา และบรรเทาอาการในระยะรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยต้องใช้ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน (3) ซึ่งยากลุ่ม corticosteroid ที่กลุ่มผู้วิจัยใช้ในการศึกษาคือ เพรดนิโซโลน (Prednisolone) ซึ่งการบริหารยาทางการเหน็บทวารหนัก เป็นการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ด้วยระยะทางที่สั้นที่สุด แต่สามารถนำส่งยาได้ถึงแค่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย และการบริหารยาทำได้ยากทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยลดลง ยาในรูปแบบรับประทาน เป็นรูปแบบที่บริหารยาที่ง่ายที่สุดโดยที่ผู้ป่วยบริหารยาได้ด้วยตนเอง แต่ไม่สามารถหยุดยาได้ทันทีเมื่ออาการดีขึ้น ต้องค่อย ๆ ปรับลดขนาดยา (taper down) ครั้งละ 5 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์ และยาที่มีรูปแบบปลดปล่อยทันที (immediated release) สามารถถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้มาก ส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงทางระบบร่างกายอื่น ๆ (systemic side effects) เมื่อใช้ระยะยาว เช่น กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression), adrenal suppression, กลุ่มอาการคุชชิง (cushing's syndrome) และกระดูกพรุน (osteoporosis) เพื่อเป็นการลดผลข้างเคียงของยาจึงมีการออกแบบการนำส่งยาไปออกฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณลำไส้ใหญ่ ทำให้ความเข้มข้นของยาสูงบริเวณที่เกิดพยาธิสภาพ เนื่องจากยาถูก

ปลดปล่อยบริเวณลำไส้ใหญ่ทั้งหมด และไม่ถูกดูดซึมบริเวณลำไส้เล็ก ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงขึ้น

จากข้อจำกัดของการเกิดอาการข้างเคียงจากยา prednisolone ที่บริหารยาทางการรับประทาน การบริหารยาทางการเหน็บทวารนำส่งยาได้เพียงลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย ทั้งยังบริหารยาได้ยากทำให้ความร่วมมือในการบริหารยาในผู้ป่วยลดลง และการรับประทานยากลุ่ม corticosteroid ไม่สามารถหยุดยาได้ทันที เมื่ออาการดีขึ้น ต้องค่อย ๆ ลดขนาดยา ซึ่งระบบนำส่งยาลำไส้ใหญ่ในปัจจุบันที่ใช้เทคนิคการเคลือบไม่สามารถหักแบ่งเพื่อปรับลดขนาดยาได้ และปัจจัยในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันไม่ว่าจะเป็นน้ำหนักที่ส่งผลต่อขนาดยาที่ผู้ป่วยต้องได้รับ อายุ และเพศที่ทำให้ระยะเวลาที่ใช้ ในการบีบตัวของกระเพาะอาหารเพื่อนำส่งอาหารลงสู่ลำไส้เล็ก (gastric emptying time) ไม่เท่ากัน (4) ส่งผลให้ยาไปถึงลำไส้ใหญ่ในเวลาที่ไม่เท่ากัน รวมไปถึงโรคร่วมของผู้ป่วยที่อาจส่งผลต่อขนาดยา และการเคลื่อนไหวลำไส้ กลุ่มผู้วิจัยจึงได้นำแนวคิดการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์เลเซอร์รูปแบบ 3 มิติ (3D printing technology) มาใช้ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์นำส่งยาลำไส้ใหญ่ เป็นการออกแบบการนำส่งยาเพื่อไปออกฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณลำไส้ใหญ่ ซึ่งเป็นบริเวณที่เกิดพยาธิสภาพ เพื่อเป็นการลดผลข้างเคียงของยา จากการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด และป้องกันการระคายเคืองกระเพาะอาหาร เนื่องยากลุ่ม corticosteroid มีผลทำให้ผนังกระเพาะอาหารบางลง ส่งผลให้สูญเสียความสามารถในการป้องกันกรดในทางเดินอาหารที่หลั่งมาเพื่อย่อยอาหาร และด้วยกลไกของเภสัชภัณฑ์ที่ใช้เทคนิคการพิมพ์รูปแบบ 3 มิติ โดยใช้พอลิเมอร์ที่มีสมบัติการละลายขึ้นกับเวลา (time dependent) ซึ่งสามารถปรับเปลี่ยนเภสัชภัณฑ์ได้ตามความเหมาะสมของผู้ป่วยเฉพาะราย (personalized patient)

ยาสามารถถูกนำส่ง และปลดปล่อยในลำไส้ใหญ่ได้ในผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการเคลื่อนไหวนของลำไส้ต่างกัน สามารถปรับเปลี่ยนขนาดยาได้ตามความเหมาะสมต่อความรุนแรงของโรค และปรับขนาดยาได้เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้น เนื่องจากเภสัชภัณฑ์สามารถปรับเปลี่ยนตำรับ หรือขนาดยาได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาจากเภสัชภัณฑ์ที่พิมพ์ในรูปแบบ 3 มิติ
2. เพื่อพัฒนาการนำส่งยา prednisolone ให้ถูกปลดปล่อยที่บริเวณลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ

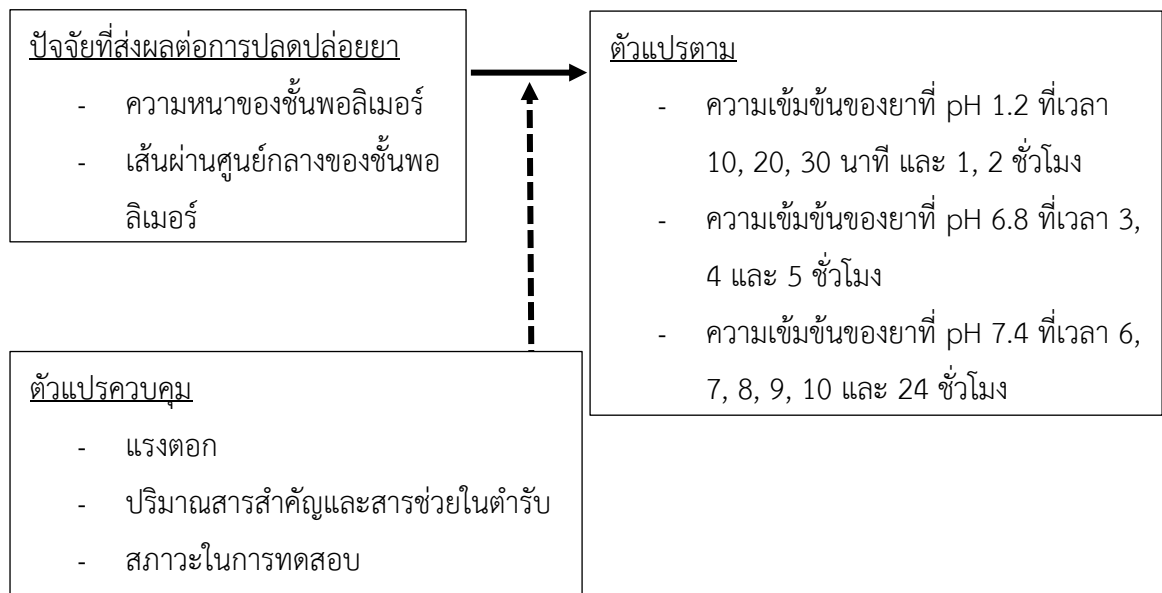
สมมติฐาน

1. ปัจจัยที่สำคัญของการทดลองนี้ คือ เส้นผ่านศูนย์กลาง และความหนาของพอลิเมอร์
2. เภสัชภัณฑ์ที่ได้จากการพิมพ์ในรูปแบบ 3 มิติ สามารถปลดปล่อยตัวยาที่บริเวณลำไส้ใหญ่ได้อย่างจำเพาะ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถผลิตเภสัชภัณฑ์ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะรายได้
2. ทราบปัจจัยที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยยาที่บริเวณลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ
3. สามารถนำความรู้ที่ได้จากการใช้เทคโนโลยีการพิมพ์ในรูปแบบ 3 มิติ ไปต่อยอดเพื่อใช้ในการผลิตยาในอนาคตได้

กรอบแนวคิด



นิยามศัพท์

ระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ (colonic drug delivery system) หมายถึง รูปแบบเภสัชภัณฑ์ ควบคุมการปลดปล่อยยา โดยตัวยาคจะถูกปลดปล่อยเมื่อเภสัชภัณฑ์เคลื่อนที่ไปอยู่ในลำไส้

การแพทย์แบบจำเพาะบุคคล (personalized medicine) หมายถึง เป็นการเลือกการรักษาทางการแพทย์ และการให้ยาในปริมาณที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแบบจำเพาะต่อบุคคล

การพิมพ์สามมิติ (3D printing) หมายถึง การขึ้นรูปชิ้นงานด้วยการเติมเนื้อวัสดุเป็นกระบวนการผลิตวัตถุสามมิติที่เป็นของแข็งจากไฟล์ดิจิทัล การผลิตวัตถุสามมิตินี้กระทำโดยใช้กระบวนการเติมแต่ง โดยกระบวนการนี้จะเป็นการวางแต่ละชั้นของวัตถุดิบซ้อนกันจนกว่าจะสำเร็จออกมาเป็นชิ้นงานวัตถุสามมิติ

Fused Deposition Modeling (FDM) หมายถึง เทคโนโลยีการพิมพ์ชิ้นงานแบบ 3 มิติด้วยวิธีการฉีดขึ้นรูปวัสดุ โดยวัตถุจะถูกสร้างขึ้นจากการที่วัสดุถูกละลายด้วยความร้อนจากหัวฉีด (nozzle) แล้วขึ้นรูปทีละชั้น ๆ

เส้นพลาสติก (filament) หมายถึง วัสดุสำหรับเครื่องพิมพ์ 3 มิติซึ่งจะอยู่ในรูปแบบเส้นพลาสติกทำจากวัสดุพอลิเมอร์ชนิดต่าง

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ระบบการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ (Colonic drug delivery)

ระบบการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ คือ ระบบนำส่งยาที่จะต้องปกป้องตัวยาไม่ให้ยาถูกปลดปล่อยและถูกย่อยหรือดูดซึมในบริเวณกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็ก แต่การปลดปล่อยตัวยาจะเกิดขึ้นเมื่อยาได้ผ่านไปถึงบริเวณลำไส้ใหญ่แล้วเท่านั้น (2) โดยหลักการของระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่มีดังต่อไปนี้

2.1.1. ความไวต่อการเป็นกรดหรือด่าง (pH sensitive) (5)

การใช้พอลิเมอร์ที่ปลดปล่อยตามสภาวะความเป็นกรดต่าง (pH dependent polymers) ของแต่ละบริเวณในทางเดินอาหาร โดยในช่วงที่ท้องว่าง กระเพาะอาหารมี pH 1-2 และจะมี pH เพิ่มขึ้นหลังจากมื้ออาหาร ลำไส้เล็กส่วนต้น (Duodenum) มี pH 6.5 ลำไส้เล็กส่วนกลาง (Jejunum) มี pH 7.5 ลำไส้เล็กส่วนปลาย (Ileum) มี pH ที่ไม่แน่นอน ลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (Cecum) มี pH 6.4 ลำไส้ใหญ่ส่วนขวาง (Transvers colon) มี pH 6.6 และลำไส้ใหญ่ส่วนลง (Descending colon) pH 7

การขนส่งยาไปที่ลำไส้ใหญ่ควรจะไม่ละลายใน pH ต่ำ และละลายเพิ่มขึ้นเมื่อ pH สูงขึ้น ถึงแม้ว่าพอลิเมอร์ จะสามารถป้องกันตัวยาในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นได้ แต่จะเริ่มละลายที่ลำไส้เล็กส่วนท้ายทำให้ตัวยาถูกนำส่งไปที่ลำไส้ใหญ่

2.1.2. การควบคุมระยะเวลาที่ยาปลดปล่อย (Time controlled release system) (5)

การควบคุมการปลดปล่อยยาแบบเนิ่น (Sustained release) หรือ ปลดปล่อยยาแบบช้า (delayed release) เป็นระบบการปลดปล่อยยาที่ดี แต่อย่างไรก็ตาม

ระยะเวลาการนำส่งยาจากกระเพาะไปลำไส้ (Gastric emptying time) ของแต่ละรูปแบบยา ในแต่ละคนมีค่าไม่เท่ากัน จึงไม่สามารถทำนายเวลาที่ยาถูกนำส่งไปที่ลำไส้ใหญ่ได้อย่างถูกต้อง และมีชีวประสิทธิภาพ (Bioavailability) ต่ำ สามารถนำไปใช้ในการนำส่งยาไปที่ลำไส้ใหญ่ โดยเพิ่มระยะเวลาเป็น 5-6 ชั่วโมง

ระยะเวลาการนำส่งยาจากกระเพาะไปลำไส้มีความหลากหลาย ขึ้นกับชนิดและปริมาณอาหารที่รับประทานเข้าไป ซึ่งการเคลื่อนที่ของลำไส้ หรือการบีบตัวของกระเพาะอาหารมีผลต่อการเดินทางผ่านของยา และความเร็วในการเดินทางผ่านของยาในแต่ละบริเวณของลำไส้ใหญ่ ในผู้ป่วยลำไส้อักเสบเรื้อรังมีความแตกต่างกัน ถึงแม้ว่าการควบคุมนำส่งยาด้วยเวลา ไม่ใช่วิธีที่เหมาะสมที่สุดในการนำส่งยาไปที่ลำไส้ใหญ่ แต่เมื่อใช้ร่วมกับหลักการความไวต่อการเป็นกรดหรือด่างจะช่วยทำให้การขนส่งยาที่มีความจำเพาะต่อลำไส้ใหญ่มากขึ้น

จากวิจัยของ Gazzaniga และคณะ มีการออกแบบการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่โดยใช้ระบบการปลดปล่อยตามเวลา (Time controlled release system) ควบคู่กับการปลดปล่อยตามสภาวะความเป็นกรด ต่าง (pH dependent system) โดยนำยาเม็ดแกน ห่อหุ้มด้วยพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ (Hydrophilic layer) และห่อหุ้มด้วยพอลิเมอร์ 2 ชนิดที่ละลายใน pH ที่แตกต่างกัน เพื่อปกป้องยาเม็ดแกนที่ pH ต่าง ๆ ในกระเพาะและลำไส้เล็ก ทำให้สามารถนำส่งยาเม็ดแกนสู่ลำไส้ใหญ่

ได้ โดยเมื่อยาถูกนำส่งผ่านกระเพาะ และลำไส้เล็กทำให้พอลิเมอร์ชั้นนอกสุดทั้ง 2 ชั้นละลาย เหลือชั้นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำจะค่อย ๆ พองตัวในลำไส้เล็กและสามารถปกป้องยาได้นานอย่างน้อย 3-4 ชั่วโมง ซึ่งเป็นเวลาในการเดินทางของยาจากลำไส้เล็กไปสู่ลำไส้ใหญ่ แล้วค่อยๆปลดปล่อยตัวยาออกมา (6)

2.1.3. การย่อยสลายโดยจุลินทรีย์ (Microbial degradable) (5)

จุลินทรีย์ประจำถิ่น (Microflora) ในลำไส้ใหญ่ส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียที่ไม่ต้องการอากาศ (Anaerobic bacteria) สร้างพลังงานจากการหมัก (Ferment) สารหลายชนิดที่ไม่ถูกย่อยในลำไส้เล็ก เช่น di-, tri-saccharide และ polysaccharides ฯลฯ เกิดเอนไซม์หลายชนิดจากการหมัก เช่น Glucuronidase, Xylosidase, Arabinosidase, Galactosidase, Nitroreductase, Azoreductase, Deaminase และ Urea dehydroxylase ซึ่งพบเฉพาะในลำไส้ใหญ่ จึงมีการใช้พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ทางชีวภาพ (Biodegradable polymers) ในการนำส่งยาไปที่ลำไส้ใหญ่

2.1.4. การควบคุมความดันในการขนส่งยา (Pressure controlled system) (5)

ผลของการหดตัวของกล้ามเนื้อทางเดินอาหารซึ่งหดตัวเป็นช่วงๆ ติดต่อกัน (Peristalsis) พบว่าความดันในลำไส้ใหญ่สูงกว่าในลำไส้เล็ก โดยมีการพัฒนาการควบคุมความดันในการขนส่งยาสู่ลำไส้ โดยการใช้แคปซูลที่ได้เตรียมจากเอทิลเซลลูโลส (Ethylcellulose) ที่ไม่ละลายน้ำ การปลดปล่อยของยาเกิดจากการสลายแคปซูลที่ทำจากพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ ซึ่งเกิดจากความดันในลูเมนของลำไส้ใหญ่ ความหนาของเอทิลเซลลูโลสเป็นปัจจัยสำคัญในการสลายตัวของแคปซูล ปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อการสลายตัวของแคปซูลด้วย คือ ขนาดของแคปซูล และ ความหนาแน่นของแคปซูล เนื่องจากการดูดซึมน้ำกลับของน้ำ และความหนืดภายในลำไส้ใหญ่สูงกว่าภายในลำไส้เล็ก ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการละลายของยาภายในลำไส้ใหญ่จะเกิดปัญหากับยาที่มีการขนส่งมาที่ลำไส้ใหญ่โดยตรง ในการควบคุมความดันของแคปซูล เอทิลเซลลูโลสจะอยู่ในรูปสารละลาย เวลาในการแตกตัวของพอลิเมอร์ใช้เวลา 3-5 ชั่วโมง ซึ่งสัมพันธ์กับเวลาที่ยาดูดซึม

2.1.5. ระบบการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่รูปแบบใหม่ (Novel colon targeted delivery system; CODESTM) (7)

การออกแบบการนำส่งยาเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาที่เกิดจากการปลดปล่อยยาที่ขึ้นกับความเป็นกรดหรือด่าง (pH) หรือ การปลดปล่อยยาที่ขึ้นกับเวลา (Time dependent systems) โดยใช้หลักการนำส่งยาแบบ pH dependent ร่วมกับการย่อยสลายโดยจุลินทรีย์จากพัฒนาสูตรตำรับใช้แล็กทูโลส (Lactulose) เป็นส่วนประกอบในเม็ดแกน (Core tablet) เคลือบด้วย Acid soluble material, Eudragit E และเคลือบอีกชั้นด้วย Enteric material, Eudragit L โดย Enteric material จะป้องกันตัวยาจากสภาวะกรดในกระเพาะอาหาร และจะละลายอย่างรวดเร็ว และ Acid soluble material จะป้องกันตัวยาจากสภาวะเบสในลำไส้เล็ก จนกระทั่งตัวยาถูกนำส่งถึงลำไส้ใหญ่ เอนไซม์ที่ผลิตจากจุลินทรีย์ (Microbial enzyme) จะสลายโพลีแซคคาไรด์ (Polysaccharide) หรือแล็กทูโลสได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นกรด ทำให้สภาวะในลำไส้ใหญ่มี pH ลดลง ทำให้สารเคลือบที่เป็น Acid soluble material ละลาย และปลดปล่อยยาออกมา

2.1.6. ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยความดัน (Osmotic controlled drug delivery; ORDS-CT) (7)

ORDS-CT สามารถใช้ในการนำส่งยาเฉพาะที่ไปลำไส้ใหญ่เพื่อรักษาโรค หรือเพื่อให้ยาดูดซึมไปทั่วร่างกาย โดย ORDS-CT จะใช้เพียง 1 หน่วย หรือจะใส่หลายหน่วยได้ถึง 5-6 หน่วย โดยทุกหน่วยจะอยู่ภายในแคปซูลเจลาตินแบบแข็ง แต่ละหน่วยจะต้องมีชั้นที่มีแรงดันออสโมติก และชั้นที่มียา ทั้ง 2 ชั้นจะถูกหุ้มด้วยเยื่อเลือกผ่าน รูเปิดจะถูกเจาะที่ชั้นถัดจากชั้นที่มียา เมื่อยาถูกกลืนกิน (Swallowed) แคปซูลเจลาตินจะละลาย เนื่องจากยาไม่สามารถผ่านชั้นที่เคลือบแบบเอนเทอริก (Enteric coated) ได้ แต่ละหน่วยจึงไม่ดูดซึมน้ำจากสภาพแวดล้อมที่เป็นกรดในกระเพาะอาหาร และด้วยเหตุนี้ทำให้ยาไม่ออกมา แต่ละหน่วยจะถูกนำส่งไปลำไส้เล็ก สารที่เคลือบอยู่จะละลายเมื่อ pH มากกว่า 7 น้ำจะเข้าไปในแต่ละหน่วย เนื่องจากชั้นที่มีแรงดันออสโมติกพองตัว และสร้างชั้นเจลที่ลอยได้ในบริเวณที่มียา จากการบวมของชั้นที่มีแรงดันออสโมติกจะเกิดแรงดันทำให้ยาออกมาจากรูในอัตราเร็วที่แน่นอน ควบคุมโดยอัตราการผ่านของน้ำในเยื่อผ่าน (4, 5)

2.2 การพิมพ์สามมิติ (3D Printing)

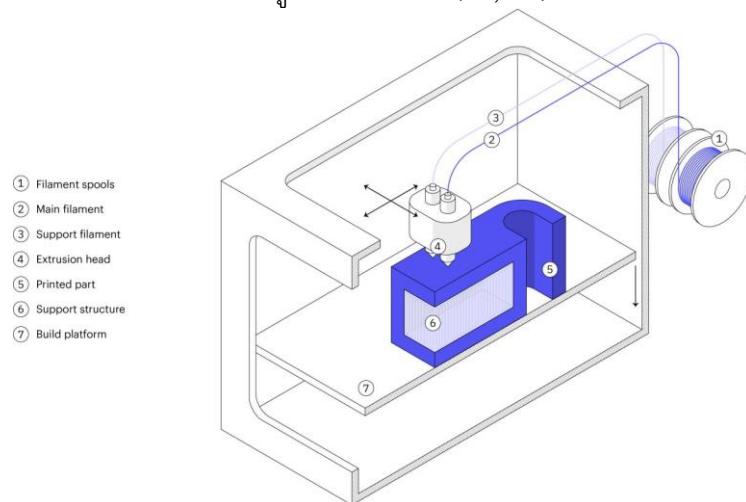
การพิมพ์สามมิติ มีชื่อเรียกอีกอย่างคือ Additive Manufacturing (AM) คือ การขึ้นรูปชิ้นงานด้วยการเติมเนื้อวัสดุเป็นกระบวนการผลิตวัตถุสามมิติที่เป็นของแข็งจากไฟล์ดิจิทัลโดยใช้โปรแกรม CAD (Computer Aided Design), 3D scan หรือ tomography data การผลิตวัตถุสามมิตินี้กระทำโดยใช้กระบวนการเติมแต่ง โดยกระบวนการนี้จะเป็นการวางแต่ละชั้นของวัตถุดิบซ้อนกันจนกว่าจะสำเร็จออกมาเป็นชิ้นงานวัตถุสามมิติ (8) ISO/ASTM 52900 standard ได้แบ่งประเภทของ 3D printing ไว้เป็น 7 ประเภท ได้แก่ (9)

1. Material Extrusion (FDM) การพิมพ์แบบใช้หัวฉีด
2. Vat Polymerization (SLA & DLP) การพิมพ์โดยยิงลำแสงอุลตราไวโอเล็ต
3. Powder Bed Fusion (SLS, DMLS & SLM) การยิงแสงเลเซอร์หลอมรวมอนุภาคขนาดเล็ก
4. Material Jetting (MJ) droplets ของวัสดุเกาะอย่างจำเพาะ
5. Binder Jetting (BJ) วัสดุถูกยึดกันด้วยพันธะของเหลว
6. Direct Energy Deposition (LENS, LBMD) การยิงแสงเลเซอร์
7. Sheet Lamination (LOM, UAM) แผ่นของวัสดุที่ถูกเชื่อมกันเป็นชั้น ๆ

2.2.1 Fused Deposition Modelling (FDM)

Fused deposition modeling (FDM) หรือการพิมพ์แบบใช้หัวฉีด เทคโนโลยีการพิมพ์แบบใช้หัวฉีดนี้ทำงานโดยใช้เส้นใยพลาสติกหรือลวดโลหะ และส่งผ่านวัสดุนี้ไปยังหัวฉีดที่สามารถเปิดปิดการไหลได้ หัวฉีดนี้จะให้ความร้อนเพียงพอที่จะหลอมละลายวัสดุและเคลื่อนย้ายได้ทั้งทิศทางแนวนอนและแนวตั้ง โดยควบคุมโดยตรงจากโปรแกรม Computer-aided manufacturing (CAM) วัสดุจะถูกผลิตขึ้นโดยที่หัวฉีดจะพ่นวัสดุที่ละลายออกมาเป็นชั้น ๆ โดยวัสดุที่ถูกพ่นออกมาจากหัวฉีดนั้นจะแข็งตัวทันที ดังรูปที่ 1

คำเรียกวิธีการ Fused deposition modeling และตัวย่อ FDM ถือเป็นเครื่องหมายการค้าของบริษัท Stratasys ดังนั้น คำที่เป็นทางเลือกได้แก่ Fused filament fabrication หรือตัวย่อ FFF จึงถูกนำมาใช้แทน (10, 11)

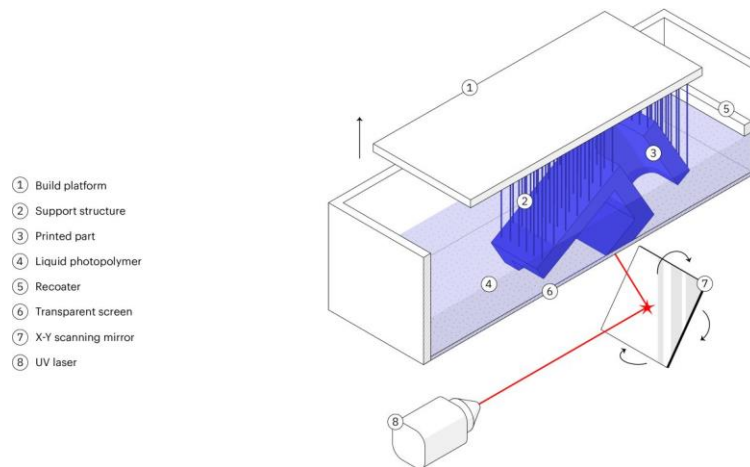


รูปที่ 2.1 ภาพตัวอย่าง FDM (10, 11)

2.2.2 Stereolithography and Digital Light Processing (SLA and DLP)

เทคโนโลยีหลักที่ใช้ในการผลิต photopolymerization เพื่อผลิตชิ้นงานของแข็งขึ้นจากวัสดุเหลวได้แก่เทคโนโลยี SLA เทคโนโลยีนี้ใช้วัสดุของเหลวแบบเรซินหรือ liquid ultraviolet curable photopolymer และใช้แสงเลเซอร์อัลตราไวโอเล็ตในการสร้างชั้นของวัตถุทีละชั้น ในแต่ละชั้น แสงเลเซอร์จะแทรกเข้าไปยังภาพตัดขวางของต้นแบบบนพื้นผิวของเรซินเหลว เมื่อสัมผัสกับแสงเลเซอร์ เรซินจะแข็งตัวและผนึกเข้ากับชั้นวัสดุด้านล่าง ดังรูปที่ 2

หลังจากต้นแบบได้รับแสงเลเซอร์แล้ว ภาตจะเคลื่อนที่ลงตามระยะเท่ากับความหนาของชั้นหนึ่งชั้น โดยทั่วไปจะอยู่ที่ 0.05 มิลลิเมตรถึง 0.15 มิลลิเมตร (0.002 นิ้วถึง 0.006 นิ้ว) หลังจากนั้น ใบมีดที่เคลือบเรซินเหลวจะเคลื่อนอย่างรวดเร็วทั่วภาพตัดขวางและเคลือบอีกชั้นด้วยวัตถุดิบเหลว พื้นผิวของเหลวชั้นใหม่จะสัมผัสกับแสงเลเซอร์และผนึกเข้ากับชั้นก่อนหน้าจนสำเร็จเป็นชิ้นงานสามมิติที่สมบูรณ์ (10, 11)

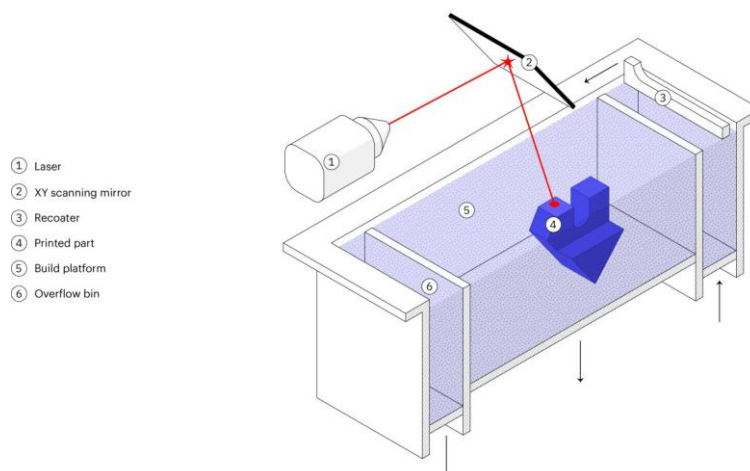


รูปที่ 2.2 ภาพตัวอย่าง SLA & DLP (10, 11)

2.2.3 Selective Laser Sintering (SLS)

SLS จะเป็นการใช้แสงเลเซอร์ที่มีพลังงานสูงในการหลอมรวมอนุภาคขนาดเล็กของพลาสติก โลหะ ผงเซรามิก หรือผงแก้วเข้าด้วยกันจนกระทั่งกลายเป็นชิ้นงานวัสดุสามมิติที่ต้องการ โดยแสงเลเซอร์จะหลอมผงวัสดุโดยการสแกนแต่ละชั้นจากโปรแกรมสร้างแบบสามมิติบนพื้นผิวของแท่นผงวัสดุ หลังจากสแกนแต่ละชั้นแล้ว แท่นผงวัสดุจะลดระดับลงตามความหนาของชั้นวัสดุหนึ่งชั้น หลังจากนั้นชั้นวัสดุชั้นใหม่จะถูกพ่นไว้ด้านบนและขั้นตอนนี้จะถูกทำซ้ำ ๆ จนกระทั่งชิ้นงานสำเร็จ ดังรูปที่ 3

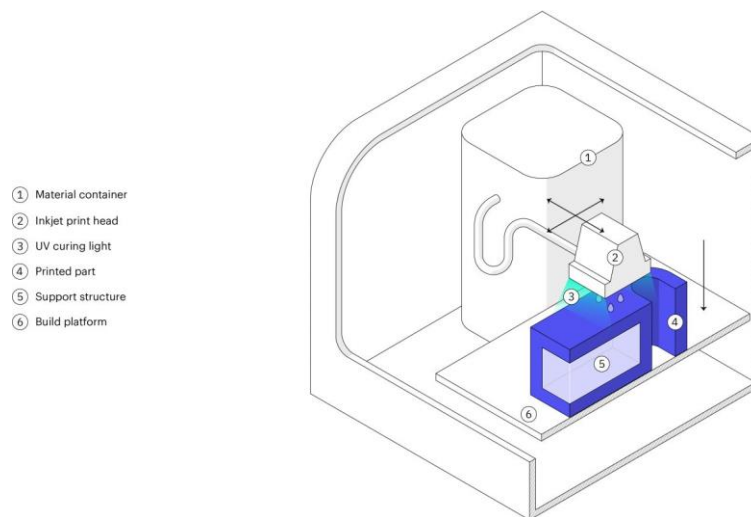
เนื่องจากผงวัสดุที่เหลือจากการผลิตชิ้นงานนี้จะไม่ถูกหลอม ดังนั้นจึงกลายเป็นข้อได้เปรียบเนื่องจากผงวัสดุที่ยังไม่ถูกใช้งานจะสามารถนำกลับมาใช้ได้ใหม่ในการพิมพ์ครั้งต่อไป (10, 11)



รูปที่ 2.3 ภาพตัวอย่าง SLS (10, 11)

2.2.4 Material Jetting (PolyJet)

เทคนิคการพิมพ์ 3 มิติที่มีความเหมือนจริงมากที่สุด ผิวชิ้นงานเรียบเนียน รายละเอียดคมชัดที่สุดเครื่องพิมพ์ระบบ Material jetting มีความคล้ายกับเครื่องพิมพ์ประเภท Inkjet ทำงานโดยการฉีดวัสดุโพลิเมอร์เจลลงบนฐานพิมพ์ทีละชั้น แล้วใช้แสง UV ทำให้แข็งตัวในทันที ดังรูปที่ 4 เป็นเทคโนโลยีที่ใช้ในเครื่องพิมพ์ระดับอุตสาหกรรม สามารถสร้างชิ้นงานที่มีคุณสมบัติหลายแบบ เช่นพลาสติกแข็ง วัสดุใส วัสดุยืดหยุ่น (หรือพิมพ์วัสดุหลายประเภทในชิ้นงานเดียว) ถือเป็นเครื่องพิมพ์ที่มีความละเอียดสูงที่สุด ใช้สำหรับทำชิ้นงานต้นแบบ ที่มีความเหมือนจริง สำหรับใช้ในการตลาดและการนำเสนอผลงาน (10, 11)

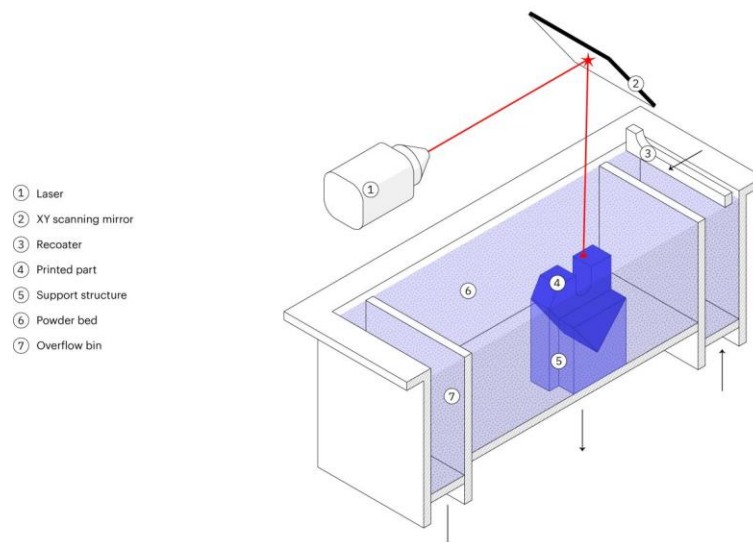


รูปที่ 2.4 ภาพตัวอย่าง PolyJet (10, 11)

2.2.5 Metal Printing SLM / EBM

เทคนิคการพิมพ์ 3 มิติ ระดับอุตสาหกรรม โดยใช้วัสดุโลหะและอัลลอยด์ หลากหลายชนิด Selective Laser Melting (SLM) และ Electron Beam Melting (EBM) เป็นเทคโนโลยีการพิมพ์ 3 มิติด้วยโลหะที่นิยมใช้ที่สุด มีหลักการทำงานเหมือน SLS คือขึ้นรูปชิ้นงานจากวัสดุผงทีละชั้น โดยใช้เลเซอร์พลังสูง (SLM) หรือลำแสงอิเล็กตรอน (EBM) เพื่อหลอมละลายโลหะ เนื่องจากโลหะมีจุดหลอมเหลวที่สูง จึงต้องใช้พลังงานสูงตามไปด้วย การพิมพ์ชิ้นงานโลหะทั้งแบบ SLM และ EBM จำเป็นต้องพิมพ์พยางค์ เพื่อยึดชิ้นงานกับฐานพิมพ์และเพื่อระบายความร้อนจากการหลอมโลหะ ดังรูปที่ 5

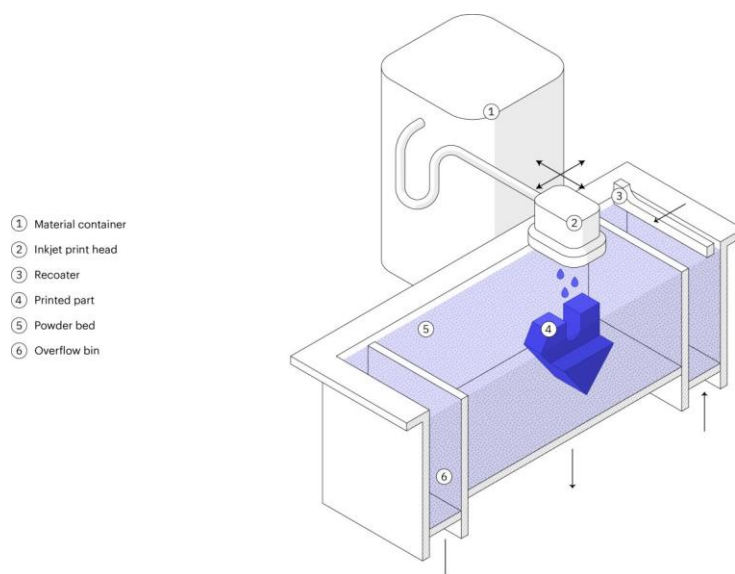
การพิมพ์ด้วยโลหะถือเป็นจุดสูงสุดของการพิมพ์ 3 มิติ มีการใช้งานอย่างกว้างขวางในอุตสาหกรรม High-tech สำหรับทำชิ้นงานที่มีมูลค่าสูง เช่น อวกาศยาน การบิน ยานยนต์ การแพทย์ การสร้างชิ้นงานโลหะด้วยการพิมพ์ 3 มิติสามารถช่วยลดจำนวนชิ้นส่วน ลดความซับซ้อนและลดน้ำหนักของเครื่องจักรต่าง ๆ โดยเทคโนโลยีนี้ได้พัฒนาไปถึงจุดที่สามารถสร้างชิ้นงานโลหะที่มีความแข็งแรงเทียบเท่ากับชิ้นงานโลหะหล่อ (10, 11)



รูปที่ 2.5 ภาพตัวอย่าง SLM/EBM (10, 11)

2.2.6 Binder Jetting

ระบบพิมพ์ชิ้นงาน 3 มิติแบบ Full-color สำหรับโมเดลเสมือนจริง เครื่องพิมพ์ระบบ Binder Jetting มีความคล้ายคลึงกับระบบ SLS เนื่องจากใช้วัสดุผงในการขึ้นรูปชิ้นงานเหมือนกัน แต่ไม่ได้ใช้ laser เชื่อมผงวัสดุ เครื่องพิมพ์จะใช้วิธีฉีด Binder ซึ่งเป็นสารเคมีทำหน้าที่เหมือนกาวเพื่อเชื่อมผงวัสดุเข้าด้วยกันเป็นรูปร่าง และยังพ่นสีลงไปได้ด้วย ดังรูปที่ 6 ทำให้ได้ชิ้นงานที่มีความละเอียด และยังมีสีเหมือนเครื่องพิมพ์ Inkjet ที่พิมพ์บนกระดาษ ชิ้นงานที่ออกจากเครื่องจะเปราะบาง ต้องนำไปเคลือบกาวเพื่อเสริมความแข็งแรง (10, 11)



รูปที่ 2.6 ภาพตัวอย่าง Binder Jetting (10, 11)

ตารางที่ 2.1 แสดงการเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียของเครื่องแต่ละประเภท (10, 11)

เทคนิคการพิมพ์ 3 มิติ	ข้อดี	ข้อเสีย
Fused Deposition Modelling (FDM)	ต้นทุนต่ำ ใช้งานง่ายและรวดเร็ว ประยุกต์ ใช้งานได้หลากหลาย มีวัสดุให้เลือกใช้หลายชนิด	ความแม่นยำค่อนข้างต่ำ ความละเอียดของงานต่ำ การทำงานของเครื่องไม่สม่ำเสมอ
Stereolithography & Digital Light Processing (SLA & DLP)	มีความแม่นยำและความละเอียด ของงานสูง ได้ชิ้นงานที่ราบเรียบไม่เป็นเส้น ใช้วัสดุได้หลากหลาย	ชิ้นงานที่ได้ค่อนข้างเปราะ ถูกทำลายได้ด้วยแสง
Selective Laser Sintering (SLS)	เหมาะกับการทำเป็นงานต้นแบบ สามารถพิมพ์ชิ้นงานที่มีความ ซับซ้อนได้ เหมาะกับการที่มีขนาดการผลิตน้อย (small batch)	แพงกว่า FDM และ SLA ทำการผลิตได้ช้า พื้นผิวงานที่ได้มีลักษณะเป็นเม็ด ๆ และงานที่ได้มีความพรุน
Material Jetting (PolyJet)	มีความละเอียดและความแม่นยำสูง ใช้วัสดุได้หลากหลายชนิดในงานชิ้น เดียว พิมพ์งานได้เร็ว	แพงที่สุดในเครื่องพิมพ์สามมิติ คุณสมบัติของชิ้นงานจะลดลงเมื่อ เวลาผ่านไป ชิ้นงานที่ได้มีความเปราะ
Direct Metal Laser Sintering & Selective Laser Melting (DMLS & SLM)	พิมพ์งานที่มีความซับซ้อน เชื่อม โลหะได้ เหมาะกับการใช้งานทางด้าน วิศวกรรม	ต้นทุนการผลิตสูง ต้องมีความเชี่ยวชาญเกี่ยวกับ CAD software จำกัดปริมาณการผลิต
Binder Jetting	ต้นทุนต่ำ สามารถผลิตงานจากสโอะคริลิคและ ทรายได้	วัสดุที่ใช้มีคุณสมบัติด้อยกว่า DMLS/SLM มีข้อจำกัดด้านการออกแบบ ไม่สามารถพิมพ์งานที่มีความ ละเอียดสูงได้

การประยุกต์ใช้การพิมพ์สามมิติในทางการแพทย์และเภสัชกรรม

การใช้งานทางการแพทย์ของวัตถุ 3 มิติ ถูกใช้ในทางการแพทย์ที่หลากหลาย การดูแลผู้ป่วยรายบุคคล การวิจัยและการศึกษา รวมถึงเป็นเครื่องมือการฝึกอบรม การดูแลผู้ป่วยเป็นรายบุคคล เช่น การวางแผนการผ่าตัด การศึกษาครั้งแรกในการผ่าตัดกระดูกเชิงกราน ระบบประสาท ศัลยกรรมกระดูกสันหลัง การผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือด และการผ่าตัดอวัยวะภายใน การออกแบบรากเทียม และเนื้อเยื่อ มีการสร้างต้นแบบมาใช้สร้างใหม่สำหรับโครงสร้างกายวิภาคต่าง ๆ โดยเฉพาะในการผ่าตัดใบหน้า เช่น ขากรรไกรเทียมที่ใช้สำหรับขากรรไกรล่าง และการซ่อมแซมฟัน สะโพก เส้นเลือด การฟื้นฟูข้อต่อเข่า วัสดุที่เข้ากันได้ ได้แก่ โลหะ เซรามิกและโพลิเมอร์ Bioceramics เช่น Hydroxyapatite ปัจจุบันเป็นวัสดุที่ต้องการสำหรับการฟื้นฟูกระดูก พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ทางชีวภาพนั้นอาจเป็นใช้สำหรับการซ่อมแซมกระดูกและกระดูกอ่อน โลหะเช่นไทเทเนียมสามารถใช้งานได้โดยเฉพาะในบริเวณที่รับน้ำหนักเช่นสำหรับการสร้างสะโพกใหม่ เทคนิคการสร้างต้นแบบนี้มีประโยชน์ไม่ใช่เพียงการสร้างกระดูกใหม่ แต่ยังรวมไปถึงการใช้แทนเนื้อเยื่ออ่อน เช่น การสร้างต้นแบบใบหู (12)

นอกเหนือจากการใช้งานทางการแพทย์ยังมีการนำเทคโนโลยีการพิมพ์รูปแบบ 3 มิติมาประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม เช่น การพิมพ์เภสัชภัณฑ์ที่มีระบบนำส่งยาหลากหลาย (Multifunctional drug delivery systems) ทั้งแบบปลดปล่อยยาแบบรวดเร็ว ปรับขนาดยาตามความต้องการของผู้ป่วย เป็นต้น (13)

2.3 วัสดุที่ใช้ในการพิมพ์ 3 มิติ (Materials)

วัสดุที่ใช้ในการพิมพ์สามมิติมีหลายชนิด เช่น PLA, ABS, PVA, Nylon, PET และอื่นๆอีกมากมาย มีทั้งวัสดุที่รับประทานได้และรับประทานไม่ได้ จึงสามารถผลิตงานได้หลากหลายรูปแบบจากการพิมพ์สามมิติ การเลือกวัสดุให้เข้ากับงานที่เราต้องการจึงเป็นสิ่งสำคัญ ในงานวิจัยนี้เลือกทำการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ ดังนั้นต้องเลือกใช้วัสดุที่สามารถรับประทานได้ และต้องไม่ปลดปล่อยในกระเพาะ และลำไส้เล็ก เพื่อที่จะได้นำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่เท่านั้นตัวอย่างของวัสดุที่สามารถรับประทานได้ เช่น PLA, PVA, PET, PETT, HIPS, TPE และTPUตัวอย่างของวัสดุที่เป็น Enteric polymers เช่น PVA, Eudragit L100, Eudragit S100, Eudragit L30D, HPMCP (14) ดังที่แสดงในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 แสดง Enteric polymers (15)

Enteric polymers	Optimum pH for dissolution (pH 6-8)
Cellulose acetate trimelitate (CAT)	5.5
Eudragit FS30D	>7.0
Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS)	≥6.0
Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP)	≥5.5
Methacrylic acid copolymer dispersion (Eudragit L30D-55)	>5
Methacrylic acid copolymer Type A	≥6.0
Methacrylic acid copolymer Type B	≥7.0
Methacrylic acid copolymer, Type C (Eudragit L100-55)	>6.0
Polyvinyl acetate phthalate (PVAP)	5.0
Shellac (MarCont125&125N)	7.0

Polyvinyl alcohol (PVA) เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ นอกจากนี้ยังเป็นเทอร์โมพลาสติกที่มีอุณหภูมิสภาพแก้ว (glass transition temperature ; T_g) 85 °C จุดหลอมเหลว 180-228 °C และมีความหนืด 3.4 ถึง 52 mPa·s PVA เหมาะกับการเตรียมเภสัชภัณฑ์ควบคุมการปลดปล่อยแบบปลดปล่อยทันที (immediate release) สำหรับยาเม็ดที่ไม่ทนต่อกรด (16)

Polylactic acid (PLA) เป็นพลาสติกชีวภาพ (bioplastic) สามารถย่อยสลายได้เป็นก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ และน้ำ ได้โดยจุลินทรีย์ในธรรมชาติภายหลังจากการใช้งาน ผลิตมาจากวัตถุดิบที่สามารถผลิตทดแทนขึ้นใหม่ได้ในธรรมชาติ (renewable resource) เช่น ผลิตมาจากพืช เช่น ข้าวโพด มันสำปะหลัง และอ้อย เป็นต้น โดยการบดหรือม่พืชนั้นให้ละเอียดเป็นแป้งแล้วใช้เอนไซม์ย่อยแป้งให้เป็นน้ำตาลกลูโคสผ่านกระบวนการหมัก (fermentation) โดยใช้แบคทีเรีย *Lactobacillus brevis* ได้ผลผลิตเป็นกรดแลคติก (lactic acid) ผ่านกระบวนการทางเคมีได้ lactide มีโครงสร้างทางเคมีเป็นวงแหวน แล้วจึงนำไปผ่านกระบวนการพอลิเมอร์ไรเซชัน (polymerization) กลับในระบบสุญญากาศเพื่อเปลี่ยนโครงสร้างได้เป็นพอลิเมอร์ (17)

Eudragit® polymers เป็น polymethacrylate ซึ่ง polymethacrylates คือพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่มีทั้งขั้วบวกและขั้วลบของ dimethylaminoethyl methacrylates, methacrylic acid

และ methacrylic acid esters ในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน สัดส่วนที่แตกต่างกันนี้ ส่งผลให้สารในกลุ่ม polymethacrylates มีคุณสมบัติที่หลากหลาย สามารถนำไปใช้ได้หลายหน้าที่ (18) ดังแสดงในตาราง Eudragit® polymers ไม่สามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ ไม่มีความสามารถในการดูดซับ ไม่เป็นพิษ และเป็น amorphous polymer Evonik กล่าวว่า Eudragit polymers ทั้งหมดมีคุณสมบัติของการเป็นเทอร์โมพลาสติก มี Tg อยู่ระหว่าง 9-150 °C ทนความร้อนสูง และเข้ากันได้ดีกับตัวยาสำคัญและสารเพิ่มปริมาณอื่น ๆ ดังนั้นจึงเหมาะสมสำหรับการนำมาขึ้นรูปสามมิติ ตัวอย่างเช่น Eudragit E series เหมาะกับยาที่ต้องการปลดปล่อยแบบปลดปล่อยทันทีที่สามารถละลายได้ในกระเพาะอาหาร Eudragit® L และ S series เหมาะกับยาที่ต้องการปลดปล่อยแบบชะลอ ทั้ง Eudragit® L และ S series ต่างกันที่ pH ในการละลายยา Eudragit® RL และ Eudgrait® RS เหมาะกับยาที่ต้องการควบคุมเวลาในการปลดปล่อย ไม่สามารถละลายใน pH การละลายขึ้นอยู่กับการบวม Eudragit® RL มีความสามารถในการซึมผ่านสูงในขณะที่ Eudragit® RS มีความสามารถในการซึมผ่านต่ำ การรวม Eudragit® RL และ Eudgrait® RS เข้าด้วยกัน ทำให้สามารถควบคุมเวลาการปลดปล่อยยาเองได้ นิยมใช้ในการทำ 3D printing แบบ FDM เพื่อสร้างเม็ดยาที่ปลดปล่อยแบบปลดปล่อยทันที (16)

Type	Supply form	Polymer dry weight content	Recommended solvents or diluents	Solubility/permeability	Applications
<i>Eudragit</i> (Röhm GmbH)					
<i>Eudragit E 12.5</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	Soluble in gastric fluid to pH 5	Film coating
<i>Eudragit E 100</i>	Granules	98%	Acetone, alcohols	Soluble in gastric fluid to pH 5	Film coating
<i>Eudragit E PO</i>	Powder	98%	Acetone, alcohols	Soluble in gastric fluid to pH 5	Film coating
<i>Eudragit L 12.5 P</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 6	Enteric coatings
<i>Eudragit L 12.5</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 6	Enteric coatings
<i>Eudragit L 100</i>	Powder	95%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 6	Enteric coatings
<i>Eudragit L 100-55</i>	Powder	95%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings
<i>Eudragit L 30 D-55</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings
<i>Eudragit S 12.5 P</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 7	Enteric coatings
<i>Eudragit S 12.5</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 7	Enteric coatings
<i>Eudragit S 100</i>	Powder	95%	Acetone, alcohols	Soluble in intestinal fluid from pH 7	Enteric coatings
<i>Eudragit FS 30D</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Soluble in intestinal fluid from pH 7	Enteric coatings
<i>Eudragit RL 12.5</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	High permeability	Sustained release
<i>Eudragit RL 100</i>	Granules	97%	Acetone, alcohols	High permeability	Sustained release
<i>Eudragit RD 100</i>	Powder	97%	Acetone, alcohols	High permeability	Rapid disintegrating Film
<i>Eudragit RL PO</i>	Powder	97%	Acetone, alcohols	High permeability	Sustained release
<i>Eudragit RL 30 D</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	High permeability	Sustained release
<i>Eudragit RS 12.5</i>	Organic solution	12.5%	Acetone, alcohols	Low permeability	Sustained release
<i>Eudragit RS 100</i>	Granules	97%	Acetone, alcohols	Low permeability	Sustained release
<i>Eudragit RS PO</i>	Powder	97%	Acetone, alcohols	Low permeability	Sustained release
<i>Eudragit RS 30 D</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Low permeability	Sustained release
<i>Eudragit NE 30 D</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Swellable, permeable	Sustained release, tablet matrix
<i>Eudragit NE 40 D</i>	Aqueous dispersion	40%	Water	Swellable, permeable	Sustained release, tablet matrix
<i>Eastacryl</i> (Eastman Chemical)					
<i>Eastacryl 30 D</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings
<i>Kollicoat</i> (BASF Fine Chemicals)					
<i>Kollicoat 30 D</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings
<i>Kollicoat 30 DP</i>	Aqueous dispersion	30%	Water	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings
<i>Acryl-EZE</i> (Colorcon)					
<i>Acryl-EZE</i>	Powder	95%	Water	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings
<i>Acryl-EZE MP</i>	Aqueous dispersion	95%	Water	Soluble in intestinal fluid from pH 5.5	Enteric coatings

รูปที่ 2.7 ภาพแสดงคุณสมบัติ Eudragit® (19)

2.4 การออกแบบการทดลอง (Design of experiment, DOE)

การออกแบบการทดลองเป็นการวิเคราะห์ผลกระทบจากหลายๆปัจจัย (factor, x) ที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ที่สนใจ (response, y) โดยใช้กระบวนการอย่างเป็นระบบ ซึ่งในแต่ละชุดของการทดลอง จะทำการปรับเปลี่ยนค่าของปัจจัย (input variables) ตามรูปแบบที่วางเอาไว้แล้วทำการบันทึกผลลัพธ์ที่ได้จากการทดลองแต่ละครั้ง เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ ของปัจจัยและผลลัพธ์ และตั้งค่าปัจจัยที่ทำให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุด

2.4.1 แนวทางการออกแบบการทดลอง

1) แผนการทดลองแบบสุ่มตลอด (Completely Randomized Design หรือ CRD)

เป็นการทดลองที่ง่ายที่สุด เหมาะกับการทดลองที่ไม่สามารถแยกได้ว่าหน่วยทดลองที่นำมาใช้มีลักษณะแตกต่างกันอย่างไรก่อนการทดลอง การวิเคราะห์ความแปรปรวนสามารถแยกสาเหตุของความผันแปรของข้อมูลว่ามาจากอิทธิพลของตัวแปรเดียว ไม่มีสาเหตุอื่น โดยหน่วยการทดลองควรมีลักษณะคล้ายกันให้มากที่สุด การออกแบบการทดลองแบบนี้มีข้อดี คือ วิเคราะห์ผลง่าย ในแต่ละตัวแปรไม่ทำให้การวิเคราะห์ซับซ้อน แต่มีข้อเสีย คือ การหาสิ่งทดลองที่มีลักษณะคล้ายกันทั้งการทดลองทำได้ยาก ไม่สามารถตรวจสอบอิทธิพลของกิริยาร่วมได้ เหมาะกับตัวแปรน้อย ๆ ตัวอย่างงานวิจัยที่ใช้แผนการทดลองแบบสุ่มตลอด (20, 21)

2) การทดลองแบบสุ่มภายในบล็อกสมบูรณ์ (Completely Randomized Complete Block หรือ RBD)

เนื่องจากความผันแปรของข้อมูลไม่ใช่ผลมาจากตัวแปรเพียงอย่างเดียว แต่ยังมาจากหน่วยทดลองร่วมด้วย ทำให้ยอดรวมของผลบวกของกำลังสองของการคลาดเคลื่อนมีค่าสูงขึ้น ทำการทดสอบผิดพลาดได้ โดยการทดลองแบบสุ่มภายในบล็อกสมบูรณ์จะมีหน่วยทดลองที่แตกต่างกัน 2 ลักษณะ มีหลักการ คือ พยายามจัดหน่วยทดลองที่มีความคล้ายกันอยู่กลุ่มเดียวกัน หรือเรียกสั้น ๆ ว่าบล็อก ทำให้ความแปรปรวนระหว่างหน่วยทดลองในกลุ่มเดียวกันมีค่าต่ำ และมีความแตกต่างระหว่างบล็อกสูง ในแต่ละบล็อกจะมีครบทุกตัวแปร การให้ตัวแปรแก่หน่วยทดลองแต่ละบล็อกจะทำโดยการสุ่ม ทำให้แยกความแตกต่างระหว่างบล็อกออกมาจากยอดรวมของผลบวกกำลังสองได้ การออกแบบการออกแบบทดลองแบบนี้มีข้อดี คือ ไม่มีข้อจำกัดเกี่ยวจำนวนตัวแปรหรือบล็อก หากจำเป็นต้องมีการทำซ้ำในตัวแปรใด ทำได้ง่ายโดยการเพิ่มหน่วยทดลอง แต่มีข้อเสีย คือ ถ้าหน่วยทดลองแต่ละบล็อกผันแปรมากทำให้ความผันแปรมากไปด้วย (21, 22)

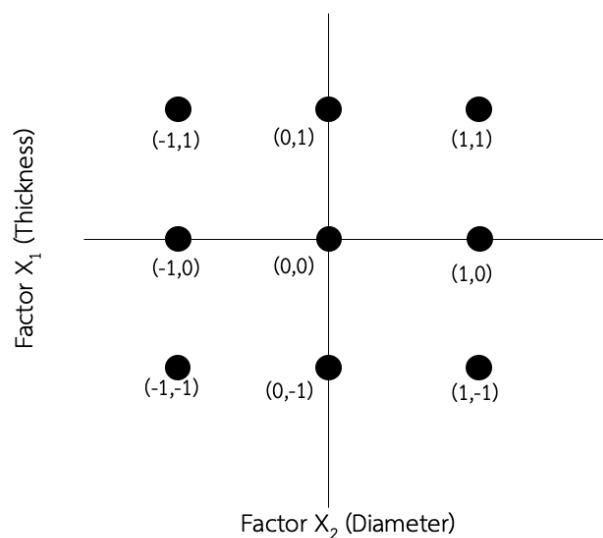
3) การทดลองแฟกทอเรียลเต็มรูปแบบ (Full Factorial Experiment)

เป็นการทดลองใช้ศึกษาปัจจัยตั้งแต่ 2 ปัจจัยขึ้นไป สามารถศึกษา ผลกระทบหลัก (Main Effect) ซึ่งเป็นผลกระทบของปัจจัยเดียว (Main Factors) และผลกระทบของปัจจัยร่วมระหว่างปัจจัย (อันตรกิริยา หรือ Interaction Factors) จำนวนวิธีปฏิบัติทั้งหมดที่เป็นไปได้ (จำนวนการทดลองโดยไม่ทำซ้ำ) มีค่า เท่า กับ a^k โดย a คือ จำนวนระดับแต่ละปัจจัย และ k คือ จำนวนปัจจัยในกรณีศึกษา) ตัวอย่างเช่น 2-Level Full

factorial design หมายถึงเมื่อใช้ Full factorial โดยแต่ละปัจจัยเปลี่ยนแปลงได้ 2 ระดับ เราจะต้องทำการทดลองทั้งหมดเท่ากับ 2^k การออกทดลองแบบนี้มีข้อดี คือ สามารถวิเคราะห์ผลกระทบหลัก และผลกระทบของปัจจัยร่วมระหว่างปัจจัยได้ทั้งหมด แต่มีข้อเสียคือ ต้องทำการทดลองให้ครบ ทำให้เปลืองงบประมาณ เปลืองเวลา และเมื่อจำนวนรันมากอาจเกิดปัญหาในการป้องกันการคลาดเคลื่อนของการปรับเปลี่ยนค่าปัจจัยได้ (23) ดังตารางที่ 2.3 และรูปที่ 2.8

ตารางที่ 2 3 แสดงตัวอย่างการเก็บข้อมูลของ Full Factorial Design สำหรับ 3 ปัจจัย แต่ละปัจจัยมีการเปลี่ยนแปลงค่าได้ 3 ระดับ (24)

A	B
-1	-1
-1	0
-1	1
1	-1
1	0
1	1
0	-1
0	0
0	1



รูปที่ 2.8 แสดง Full Factorial Design ที่มี 3 ตัวแปร แต่ละปัจจัยมีการเปลี่ยนแปลงค่าได้ 3 ระดับ (24)

4) การออกแบบการทดลองแบบส่วนประสมกลาง (Central composite design หรือ CCD)

เป็นการทดลองที่เหมาะสมกับใช้ในการศึกษา หรือสร้างตัวแบบในลักษณะของพอลิโนเมียลดีกรี 2 (Second-order or Quadratic Model) แผนการทดลองนี้จะมีคามยืดหยุ่นในการใช้งาน และมีประสิทธิภาพมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับแผนการทดลองอื่น ๆ ที่ใช้ศึกษาตัวแบบพอลิโนเมียลดีกรี 2 การ ออกแบบการทดลองแบบ CCD นี้สามารถแยกการทดลองออกเป็น ส่วน ๆ คือ ทดลองส่วนของแฟกทอเรียล (Factorial Portion) และจุดศูนย์กลาง (Center Point) ก่อน จากนั้นสร้างสมการตัวแบบเชิงเส้นตรง สำหรับกรณีศึกษาปัจจัย 2 ระดับ และพยากรณ์ ส่วนของจุดศูนย์กลาง (Center Point) ถ้าสมการในรูปเส้นตรงไม่เหมาะสมจึงทดลอง เพิ่มในจุดแกน (Axial Portion) จะได้สมการพอลิโนเมียลดีกรี 2 หรือ Quadratic Model การออกแบบทดลองแบบนี้มีข้อดี คือ เหมาะที่สุดใน การศึกษาสมการพอลิโนเมียลดีกรี 2 ในการศึกษาปัจจัยเชิงปริมาณ (Quantitative Factor) มีความยืดหยุ่นในการใช้งานสูง เนื่องจากมีค่า Resolution ให้เลือกได้ครอบคลุมทุกค่า เนื่องจากสามารถเลือกใช้ได้ทั้งส่วนที่เป็น การทดลองแบบแฟกทอเรียลเต็มรูปแบบ 2 ระดับ (2^k Full Factorial) และการทดลองแฟกทอเรียลบางส่วน (Fractional Factorial) แต่มีข้อเสียคือ คือเหมาะกับการศึกษาปัจจัยเชิงปริมาณ ในกรณี ที่มีปัจจัยเชิงคุณภาพ ต้องปรับแผนการทดลอง โดยเฉพาะกรณีที่มีปัจจัยเชิงคุณภาพมากกว่า 1 ปัจจัย (25)

5) การออกแบบบ็อกซ์-เบห์นเคน (Box-Behnken Design)

เป็นการออกแบบสามระดับ สำหรับพิตพื้นผิวผลตอบ โดยสร้างจากการรวม การออกแบบแฟกทอเรียล 2^k กับการออกแบบบล็อกไม่สมบูรณ์ ผลของการออกแบบมี ประสิทธิภาพในด้านจำนวนของการรันที่ต้องการ ทั้งยังมีความสามารถในการหมุน เนื่องจากกการออกแบบบ็อกซ์-เบห์นเคนเป็นการออกแบบรูปทรงกลมที่ทุกจุดวางอยู่บน รูปทรงกลมรัศมี 2 และไม่ได้รวมเอาจุดใด ๆ ที่เป็นจุดยอดของรูปลูกบาศก์ที่สร้างขึ้นจาก ขีดจำกัด บนและล่างของแต่ละตัวแปร การออกแบบการทดลองแบบนี้มีข้อดี คือ ช่วย ลดต้นทุนและของเสียในกระบวนการผลิต จำนวนรันไม่มาก ไม่มีการรวมปัจจัยสูงสุด หรือต่ำสุดพร้อมกัน แต่มีข้อเสียคือ ทำเฉพาะปัจจัยหลักที่เกี่ยวกับการทดลอง (Main factor) (26)

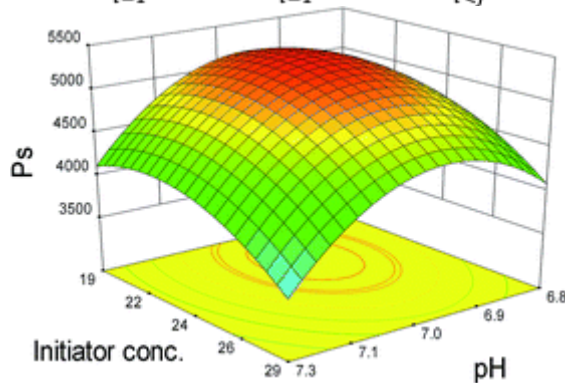
2.4.2 การหาค่าที่เหมาะสมที่สุด (Optimization process)

ในการศึกษานี้มีการนำตัวแปร และผลการตอบสนองที่ได้จากทดลองมาหาสูตรที่เหมาะสมที่สุด โดยวิธีการพื้นผิวตอบสนอง (Response Surface Methodology; RSM) คือ การเอาเทคนิคทางคณิตศาสตร์ และทางสถิติที่มีประโยชน์ ในการสร้างแบบจำลอง และการวิเคราะห์ปัญหา โดยผลตอบที่สนใจขึ้นกับหลาย- ตัวแปร และวัตถุประสงค์ที่จะ หาค่าที่ดีที่สุดของผลตอบ เนื่องจากพื้นผิวผลตอบมักจะไม่ทราบความสัมพันธ์ ระหว่าง ผลตอบ และตัวแปรอิสระ ดังนั้นจึงต้องหาค่าที่เหมาะสมที่จะเป็นตัวแทนของความสัมพันธ์ที่แท้จริง ระหว่างตัวแปรตาม (Y) และเซตตัวแปรอิสระ (X) โดยปกติจะใช้ฟังก์ชันพหุนามกำลังต่ำ ๆ ภายใต้ตัวแปร- อิสระ หากแบบจำลองมีความสัมพันธ์แบบเชิงเส้นกับตัวแปรอิสระ ฟังก์ชันที่ใช้ประมาณการจะเป็นแบบจำลอง กำลังหนึ่ง

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k + \beta$$

หากมีส่วนโค้งเข้ามาเกี่ยวในระบบ ฟังก์ชันพหุนามจะมีกำลังสูงขึ้น ลักษณะกราฟเป็นดังรูปที่ 2.9

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i < j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \varepsilon$$



รูปที่ 2 9 แสดงตัวอย่างของพื้นผิวตอบสนองแบบสามมิติ (27)

หลังจากได้สมการความสัมพันธ์ PLS และกราฟพื้นที่ผิวการตอบสนองแล้ว ต้องกำหนดเกณฑ์ของแต่ละปัจจัย (X) และตัวแปรตาม (Y) เพื่อทำนายสูตรที่ดีที่สุดของปัจจัย และใช้วัดความพึงพอใจโดยรวมของผลตอบ (composite desirability: D) ซึ่งค่าความพึงพอใจของ ผลตอบมีค่าอยู่ระหว่าง 0–1 ถ้า D มีค่าเท่ากับ 1 หมายถึง ผลตอบนั้นได้รับความพึงพอใจอย่างสมบูรณ์

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 วัตถุดิบและสารเคมี

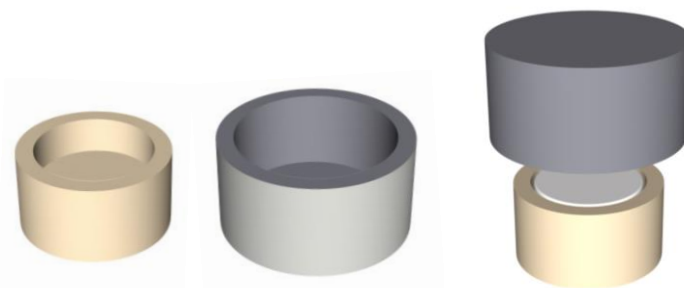
- 3.1.1 Prednisolone (Zhejiang Xianju Pharmaceutical, China, batch number X2-190702)
- 3.1.2 Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)
- 3.1.3 Microcrystalline cellulose (Avicel® PH200)
- 3.1.1 Croscarmellose sodium (Disolcel® (CCS), batch no. D2003101, Mingtai, China)
- 3.1.2 Magnesium stearate (Kemilub EM-F-V, batch no.67991, Undesa, Spain)
- 3.1.3 Polylactic acid (PLA) filament (Zhejiang Flashforge 3D Technology, China)
- 3.1.4 Poly vinyl alcohol (PVA) filament (Zhejiang Flashforge 3D Technology, China)

3.2 เครื่องมือที่ใช้

- 3.2.1 เครื่องพิมพ์ 3 มิติ (3D Printer, Original Prusa i3 MK3, Prague, Czech)
- 3.2.2 เครื่องชั่งน้ำหนักดิจิทัลชนิด 4 ตำแหน่ง (Analytical Balance, MS204, METTER-TOLEDO, Switzerland)
- 3.2.3 เครื่องตอกยาเม็ด แบบปากเดียว (Single punch tablet machine, CMT01, Thailand)
- 3.2.4 เครื่องวัดความหนา (Tablets Hardness Tester, THB 325TD, ERWEKA, Germany)
- 3.2.5 เครื่องวัดความแข็ง (Tablets Hardness Tester, THB 325TD, ERWEKA, Germany)
- 3.2.6 เครื่องปิเปตสาร ขนาด 100 ไมโครลิตร ถึง 5 มิลลิลิตร (Manual Pipettes, Lite™ XLSTM, METTLER-TOLEDO, Switzerland)
- 3.2.7 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer, 2J1-0004, Hitachi, Japan)
- 3.2.8 เครื่องทดสอบการแตกตัว (Disintegration Testers, ZT 320, ERWEKA, England)
- 3.2.9 เครื่องทดสอบการละลาย (Manual Dissolution Tester, DT 720, ERWEKA GmbH, Germany)

3.3 การออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์

เป้าหมายของการออกแบบเภสัชภัณฑ์ คือ สามารถนำส่งตัวยาสู่ลำไส้ใหญ่ และควบคุมการปลดปล่อยตัวยาแบบชะลอ (delayed release) ในลำไส้ใหญ่ จากรูปที่ 3.1 แบบจำลองเภสัชภัณฑ์ การนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ และปลดปล่อยตัวยา เมื่อของเหลวในลำไส้ใหญ่แทรกซึมผ่านพอลิเมอร์ที่ละลายที่ pH สูง ชั้นพอลิเมอร์จะละลายในลำไส้ใหญ่ส่วนต้นที่มี pH มากกว่า 7 และปลดปล่อยยาเม็ดแกนออกมา โดยใช้โปรแกรม Shapr3D ออกแบบเภสัชภัณฑ์ให้ส่วนบรรจุยาเม็ดแกนพอดีกับส่วนของชั้นพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายในสภาวะใด ๆ เพื่อให้ประกอบกันได้สนิทแน่นพอดี ทำให้ส่วนของพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำสัมผัสกับของเหลว และละลายเพียงด้านเดียว โดยรูปแบบเภสัชภัณฑ์ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ ยาเม็ดแกน, ชั้นพอลิเมอร์ที่ละลายที่ pH สูง ซึ่งเป็นส่วนที่ใช้บรรจุยาเม็ดแกน และชั้นพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายในสภาวะใด ๆ ดังรูปที่ 3.1



รูปที่ 3.1 แบบจำลองเภสัชภัณฑ์

3.4 การเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์

3.4.1 การเตรียมส่วนบรรจุยาเม็ดแกน

- 1) ออกแบบเภสัชภัณฑ์โดยโปรแกรม Shapr3D บันทึกเป็นไฟล์ประเภท STL ต่อเครื่อง 3D printer กับคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรม UP Studio ในการตั้งค่าการสั่งพิมพ์ จากนั้นวางเครื่อง 3D Printer บนพื้นที่ที่มั่นคง นำ polylactic acid filament และ polyvinyl alcohol filament มาต่อเข้ากับเครื่องพิมพ์
- 2) ตั้งค่าเครื่อง 3D printer ตามตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 การตั้งค่าเครื่อง 3D printing

รายการ	ตั้งค่า
ชนิดของพอลิเมอร์	polylactic acid หรือ polyvinyl alcohol
อุณหภูมิของหัวฉีด	210 – 220 °C
อุณหภูมิของฐานรองผลิตภัณฑ์	60 °C
ขนาดของเส้นที่รีด	0.15 mm
ความทึบ	99% infill
รูปร่าง	cylinder

- 3) เปิดไฟล์รูปภาพเภสัชภัณฑ์ที่ออกแบบไว้ในโปรแกรม UP studio และสั่งพิมพ์ผ่านเครื่อง พิมพ์ 3 มิติ

3.4.2 การเตรียมยาเม็ดแกน

สูตรตำรับของยาเม็ดแกน ใช้ magnesium stearate เป็นสารช่วยลื่น (lubricant) 1% ของตำรับ ใช้ avicel PH200 เป็นสารเพิ่มปริมาณที่มีคุณสมบัติในการแตกตัว (diluent) HPMC เป็นสารเพิ่มปริมาณ (diluent) และ croscarmellose sodium เป็นสารช่วยแตกตัว (disintegrant)

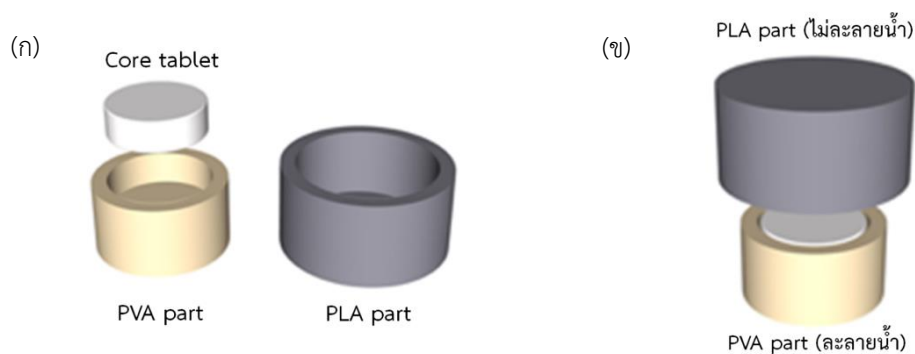
นำผงยา prednisolone, avicel PH200, HPMC และ croscarmellose sodium ผ่านร่อนเบอร์ 40 นำ magnesium stearate ไปผ่านร่อนเบอร์ 60 จากนั้นนำผงยา prednisolone, avicel PH200, HPMC และ croscarmellose sodium มาผสมให้เข้ากันในถังพลาสติกสะอาดแทนการใช้เครื่อง tumbler mixer แบบ cubic blender เป็นเวลา 10 นาที สุดท้ายนำ magnesium stearate มาผสม เป็นเวลา 1-2 นาที จากนั้นนำไปตอกโดยตรงด้วยเครื่อง single punch tablet

ตารางที่ 3.2 แสดงส่วนประกอบและปริมาณสารในตำรับ

ส่วนประกอบในตำรับ	ปริมาณ (mg)
Prednisolone	40
HPMC	6.5
Avicel PH200	1.5
Croscarmellose sodium	1.5
Magnesium stearate	0.5

3.4.3 ชั้นประกอบเภสัชภัณฑ์

- 1) บรรจุเม็ดแกนลงในส่วนบรรจุเม็ดแกนที่พิมพ์ขึ้นรูปสามมิติจาก PVA ดังรูปที่ 3.2 (ก)
- 2) นำส่วนแรกมาประกอบเข้ากับส่วนฝาปิดที่พิมพ์ขึ้นรูปสามมิติจาก PLA ดังรูปที่ 3.2 (ข)



รูปที่ 3.2 การประกอบเภสัชภัณฑ์

3.5 การประเมินยาเม็ดแกนและรูปแบบเภสัชภัณฑ์

3.5.1 การประเมินลักษณะทางกายภาพ (ยาเม็ดแกน)

- 1) การวัดความแข็ง ความหนา และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยา (uniformity of hardness thickness and diameter)

โดยใช้เครื่อง Tablets Hardness Tester (THB 325TD, ERWEKA, Germany) ในการวัดความแข็ง โดยสุ่มตัวอย่างมา 10 เม็ด ค่าที่ได้มีหน่วยเป็นนิวตัน (N) การวัดความหนา ค่าที่ได้มีหน่วยเป็นมิลลิเมตร (mm) และการวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง ค่าที่ได้มีหน่วยเป็นมิลลิเมตร (mm) นำมาหาค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานต้องไม่เกิน $\pm 5\%$

3.5.2 การทดสอบการแตกตัวของยาเม็ดแกน

ทดสอบการแตกตัวของยาเม็ดแกนโดยใช้เครื่อง disintegration tester ทดสอบการแตกตัวของยาเม็ดแกนในสภาวะจำลองภายในลำไส้ใหญ่ในเวลา 5 นาที โดยใช้สารละลาย pH 7.4 (ในหัวข้อ 5.3.2) ปริมาณ 800 มิลลิลิตร

3.5.3 การวิเคราะห์การปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์

- 1) การเตรียมสารละลายเพื่อจำลองสารละลายในกระเพาะอาหาร

เตรียมสารละลายไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.05 นอร์มอลิตี pH 1.2 เพื่อจำลองสารละลายในกระเพาะอาหาร โดยการตวงกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น (37% w/w HCl) 20.7 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นให้ครบ 5000 มิลลิลิตร

3.5.3.2 การเตรียมสารละลายเพื่อจำลองสารละลายในลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่

เตรียมสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟต ความเข้มข้น 1 โมลาริตี (1 M di-sodium hydrogen phosphate solution, Na_2HPO_4) โดยการชั่ง Na_2HPO_4 184.548 กรัม ละลายในน้ำกลั่น นำไปให้ความร้อน และปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นให้ครบ 1300 มิลลิลิตร สำหรับปรับ pH สารละลายให้เป็น 6.8 (จำลองสารละลายในลำไส้เล็ก) และ 7.4 (จำลองสารละลายในลำไส้ใหญ่)

ตวงสารละลาย HCl 600 มิลลิลิตร เพื่อทดสอบหาปริมาณสารละลาย Na_2HPO_4 ที่ต้องเติมเพื่อปรับ pH สารละลายจาก pH 1.2 เป็น pH 6.8 และ pH 7.4 โดยค่อย ๆ เติมสารละลาย Na_2HPO_4 จนได้ pH 6.8 ± 0.5 ตรวจสอบ pH ด้วยเครื่องวัด pH (pH meter) บันทึกปริมาณที่เติม และค่อย ๆ เติมสารละลาย Na_2HPO_4 ต่อจนได้ pH 7.4 ± 0.5 ตรวจสอบ pH ด้วยเครื่องวัด pH (pH meter) บันทึกปริมาณที่เติม

3) การสร้างกราฟมาตรฐานของยา prednisolone ที่ละลายในสารละลาย pH 1.2, 6.8 และ 7.4 ตามลำดับ

เตรียมสารละลายยา prednisolone ความเข้มข้น 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยชั่งผงยา prednisolone 5 มิลลิกรัม ใส่ขวดในขวดปรับปริมาตรขนาด 100 มิลลิลิตร ละลายด้วยเอทานอล (absolute ethanol) 5 มิลลิลิตร และปรับปริมาตรด้วยสารละลาย ที่ pH 1.2, 6.8 และ 7.4 นำสารละลายยา prednisolone ความเข้มข้น 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรที่ได้มาเจือจางให้ได้ความเข้มข้น 2, 4, 6, 8, 10, 12 และ 14 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยปิเปตสารละลาย 40, 80, 120, 160, 200, 240 และ 280 ไมโครลิตร ตามลำดับใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 10 มิลลิลิตร และปรับปริมาตรด้วยสารละลายที่ pH 1.2, 6.8 และ 7.4 จากนั้นนำสารละลายทั้ง 5 ความเข้มข้นไปวัดค่าดูดกลืนแสงที่ 247 นาโนเมตร โดยใช้เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer, 2J1-0004, Hitachi, Japan) นำค่าดูดกลืนแสง ที่ได้มาจากการสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าดูดกลืนแสง และความเข้มข้น สุดท้ายจะได้กราฟมาตรฐานทั้งหมด 3 กราฟ

4) การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์

การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ทำโดยใช้เครื่องทดสอบการละลายของยาแบบเก็บตัวอย่างเอง (DT 720, ERWEKA GmbH, Germany) ในการวัดการปลดปล่อยตัวยาที่สภาวะต่าง ๆ การทดสอบการละลายของตัวยา (dissolution) เป็นการวัดปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาในช่วงเวลาและสภาวะที่กำหนด โดยจำลองจากสภาวะในร่างกาย และใช้เครื่องมือทดสอบการละลาย (dissolution apparatus) ในการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาจากเภสัชภัณฑ์ (dissolution studies) โดยการทดสอบรูปแบบผลิตภัณฑ์แบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ จะทำการทดสอบโดย apparatus 1 (basket apparatus) อัตรารอบการหมุน 75 รอบต่อนาที ในการทดสอบการละลาย ทำการทดสอบซ้ำ เภสัชภัณฑ์ละ 3 ครั้ง

ในการทดลอง และใช้สารละลาย 3 ชนิด คือ สารละลาย HCl ความเข้มข้น 0.05 นอร์มอร์ติ pH 1.2 ปริมาณ 600 มิลลิลิตรต่อเวสเซล เป็นการจำลองสภาวะกรดในกระเพาะอาหารใช้เวลา 2 ชั่วโมง เก็บตัวอย่างที่นาที่ 10, 20 และ 30 ชั่วโมงที่ 1 และ 2 หลังจากนั้นทดสอบต่อใน สารละลายที่ 2 โดยการเติมสารละลาย Na_2HPO_4 57 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้สารละลาย pH 6.8 ± 0.5 เป็นการจำลองสภาวะลำไส้เล็ก เก็บตัวอย่างชั่วโมงที่ 3, 4 และ 5 ซึ่งเป็นเวลาที่ยาอยู่ในลำไส้เล็ก เนื่องจากเภสัชภัณฑ์เป็นรูปแบบการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ จึงต้องเพิ่มสารละลายที่ 3 เป็น pH 7.4 ± 0.5 ซึ่งเป็นการจำลองสภาวะของลำไส้ใหญ่ โดยการเติมสารละลาย Na_2HPO_4 89 มิลลิลิตร เก็บตัวอย่างที่ชั่วโมงที่ 6, 7, 8, 9, 10 และ 24 ทั้ง 3 สภาวะต้องมีอุณหภูมิ $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ เพื่อให้ใกล้เคียงกับอุณหภูมิในร่างกาย และทุก ๆ ครั้งก่อนการเก็บตัวอย่างจะมีการชะล้างท่อเก็บตัวอย่าง (sample probe) โดยการดูดสารละลายภายในเวสเซล 5 มิลลิลิตร โดยใช้เข็มฉีดยา (syringe) ออกก่อน จึงดูดสารละลายภายในเวสเซล 10 มิลลิลิตร เพื่อนำไปทดสอบความเข้มข้นของยาด้วยเครื่องวัดการดูดกลืนแสง ความยาวคลื่นเป็น 247 นาโนเมตร เทียบหาความเข้มข้นของยา prednisolone จากกราฟมาตรฐาน และดูดคืนสารละลายที่มี pH เท่ากับในเวสเซล ณ เวลานั้น ปริมาณ 15 มิลลิลิตร

3.6 การออกแบบการทดลอง

3.6.1 Full factorial design

ในงานวิจัยนี้ได้ใช้การออกแบบการทดลองโดยใช้ Full factorial design โดยจะใช้ทั้งหมด 9 รูปแบบการทดสอบ โดยปัจจัยที่ส่งผลหรือตัวแปรต้น (factors) ต่อระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ที่มีการปลดปล่อยแบบชะลอ ที่เตรียมด้วยการพิมพ์สามมิติ ทั้งหมด 2 คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และ เส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2) ซึ่งในงานวิจัยนี้จะกำหนดปัจจัยหรือตัวแปรต้นแต่ละตัวเป็นระดับ (levels) ตัวแปรละ 3 ระดับ ทำการกำหนดตัวแปรในแต่ละระดับเป็น -1, 0 และ 1 จากการที่มีตัวแปรต้น 3 ปัจจัยนี้ ทำให้มีการออกแบบการทดลอง 9 การทดลอง ดังตารางที่ 3.3 และ 3.4 จากนั้นทำการเก็บข้อมูลตัวแปรตาม (responses) โดยตัวแปรตามประกอบด้วย ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 10 นาที (Y_1), ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 2 ชั่วโมง (Y_2), ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา (Y_3), ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 5 ชั่วโมง (Y_4), ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 6 ชั่วโมง (Y_5), ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 10 ชั่วโมง (Y_6) และปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 24 ชั่วโมง (Y_7) ดังตารางที่ 3.5 หลังจากเก็บข้อมูลของตัวแปรตามจากการ ทดลองครบแล้ว จึงจะสามารถนำข้อมูลทั้งหมดมาทำการสร้างรูปแบบวิธีกำลังสองน้อยที่สุดบางส่วน (partial least squares models : PLS model) และพื้นที่ผิวการตอบสนอง (response surfaces) เพื่อหาผลของปัจจัยหลักหรือตัวแปรต้นที่ส่งผลต่อตัวแปรตาม และเพื่อดูผลของปัจจัยรบกวนที่ส่งผล

ตารางที่ 3.3 แสดงถึงปัจจัยและค่าจริงโดยกำหนดตัวแปรในแต่ละระดับเป็น -1, 0 และ 1 เป็นตัวแทน

ปัจจัย		หน่วย	ตัวแปร		
			-1	0	1
X_1	ความหนาของชั้นพอลิเมอร์	มิลลิเมตร	0.8	1.0	1.2
X_2	เส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์	มิลลิเมตร	8	9	10

จากตารางที่ 3.3 ค่า X_1 และ X_2 ได้จากการทดลอง โดยมีเพียง 2 ปัจจัย คือความหนา และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยเภสัชภัณฑ์

ตารางที่ 3.4 แสดงถึงสูตรทั้งหมดที่ทำการทดลอง

X_1	X_2
-1	-1
-1	1
-1	0
1	-1
1	1
1	0
0	-1
0	1
0	0

ตารางที่ 3.5 แสดงถึงตัวแปรตาม

ตัวแปรตาม		หน่วย
Y_1	ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 10 นาที	%
Y_2	ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 2 ชั่วโมง	%
Y_3	ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 3 ชั่วโมง	%
Y_4	ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 5 ชั่วโมง	%
Y_5	ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 6 ชั่วโมง	%
Y_6	ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 10 ชั่วโมง	%
Y_7	ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 24 ชั่วโมง	%

3.6.2 Optimization

ในการศึกษานี้มีการเอาตัวแปรตามมาหาสูตรที่เหมาะสม (optimization) ในการหาสูตรที่เหมาะสมจะได้สมการออกมาจาก Full factorial design ที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ปัจจัย และตัวแปรตามเพื่อหาสูตรที่ดีที่สุด (optimization formulation) โดยการออกแบบที่ต้องการ คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2) โดยทั้ง 2 ปัจจัยอยู่ในช่วงการออกแบบการทดลอง ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 10 นาที (Y_1), ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 2 ชั่วโมง (Y_2), ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา (Y_3), ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 5 ชั่วโมง (Y_4), ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 6 ชั่วโมง (Y_5), ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 10 ชั่วโมง (Y_6) และ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา 24 ชั่วโมง (Y_7) ซึ่งกระบวนการออกแบบการทดลองและการหาสูตรที่ดีที่สุดใช้โปรแกรม Design Expert 11

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 การประเมินลักษณะทางกายภาพ

ลักษณะของยาในงานวิจัยนี้แบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ ยาเม็ดแกนและเภสัชภัณฑ์ ซึ่งเภสัชภัณฑ์จะประกอบด้วย ส่วนบรรจุเม็ดแกนที่เป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ และส่วนห่อหุ้มที่เป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายในสภาวะใด ๆ เพื่อให้ส่วนของพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้สัมผัสกับสารละลายภายนอกเพียงด้านเดียว

4.1.1 ลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน

เม็ดยา 50 mg มีตัวยา prednisolone 40 มิลลิกรัม มีลักษณะเป็นเม็ด ทรงกลม ขอบมนโค้ง ขนาดเล็ก สีขาว แสดงดังรูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 ลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน

4.1.2 ลักษณะทางกายภาพของเภสัชภัณฑ์

เภสัชภัณฑ์ที่เป็นส่วนบรรจุเม็ดแกนที่เป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ เตรียมได้จาก poly vinyl alcohol ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีสีเหลืองใส ผิวค่อนข้างเรียบ และส่วนห่อหุ้มที่เป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายในสภาวะใด ๆ เตรียมได้จาก polylactic acid ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีสีขาว ผิวเรียบ ซึ่งทั้ง 2 พอลิเมอร์ เป็นพอลิเมอร์เส้นเล็กที่ถูกหลอมผ่านเครื่องพิมพ์สามมิติ และปรี้นออกมาเป็นลักษณะทรงกระบอกขนาดเล็ก มีรูตรงกลาง โดยส่วนของพอลิเมอร์ poly vinyl alcohol อยู่ส่วนล่าง บรรจุยาเม็ดแกนอยู่ภายใน และส่วนของพอลิเมอร์ polylactic acid ประกบพอลิเมอร์ส่วนล่าง มีบริเวณผิวด้านล่างของพอลิเมอร์ poly vinyl alcohol ที่สามารถสัมผัสกับสารละลายภายนอกเพียงด้านเดียว ดังรูปที่ 4.2



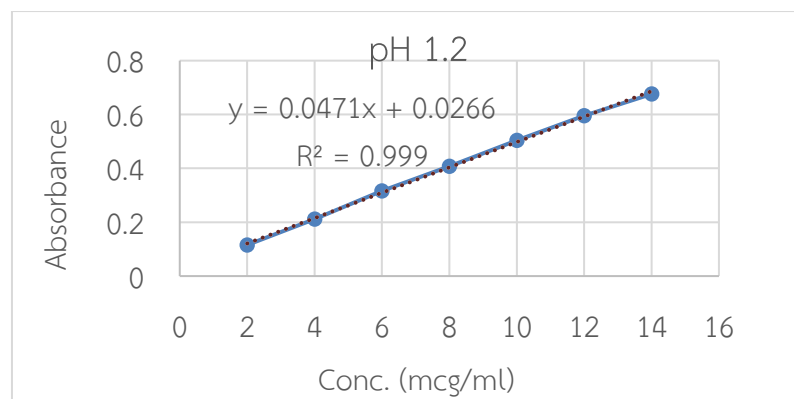
รูปที่ 4.2 ลักษณะทางกายภาพของเภสัชภัณฑ์

4.2 กราฟมาตรฐานความเข้มข้นของยาต่อค่าการดูดกลืนแสงของยา prednisolone

กราฟมาตรฐานของยา prednisolone ที่ความเข้มข้น 2, 4, 6, 8, 10, 12 และ 14 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ค่าการดูดกลืนแสง 247 นาโนเมตร ใน pH 1.2 มีค่าการดูดกลืนแสงเฉลี่ย เป็น 0.1155, 0.211, 0.316, 0.4075, 0.5035, 0.596 และ 0.676 ตามลำดับแสดงในตารางที่ 4.1 เมื่อนำไปสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา prednisolone ที่ pH 1.2 และค่าการดูดกลืนแสง ได้สมการแสดงความสัมพันธ์เป็น $y = 0.0471x + 0.0266$ มีค่าความชันของกราฟเป็น 0.0471 จุดตัดแกน y ที่ 0.0266 และค่า R^2 เท่ากับ 0.999 ดังรูปที่ 4.3

ตารางที่ 4.1 ค่าความเข้มข้นของสารละลาย prednisolone ที่ pH 1.2 และค่าการดูดกลืนแสง

ความเข้มข้น (mcg/ml)	ค่าการดูดกลืนแสง	ค่าการดูดกลืนแสงเฉลี่ย
2	0.115	0.1155
	0.116	
4	0.211	0.211
	0.211	
6	0.318	0.316
	0.314	
8	0.408	0.4075
	0.407	
10	0.502	0.5035
	0.505	
12	0.598	0.596
	0.594	
14	0.675	0.676
	0.677	

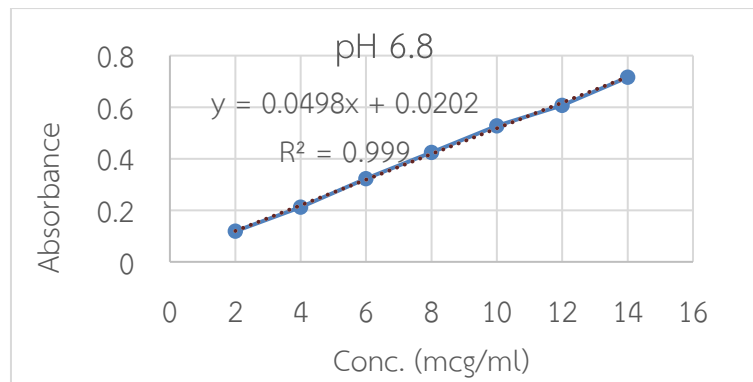


รูปที่ 4.3 กราฟมาตรฐานของยา prednisolone ที่ pH 1.2

กราฟมาตรฐานของยา prednisolone ที่ความเข้มข้น 2, 4, 6, 8, 10, 12 และ 14 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ค่าการดูดกลืนแสง 247 นาโนเมตร ใน pH 6.8 มีค่าการดูดกลืนแสงเฉลี่ยเป็น 0.1185, 0.2125, 0.3225, 0.4245, 0.5275, 0.6075 และ 0.716 ตามลำดับแสดงในตารางที่ 4.2 เมื่อนำไปสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา prednisolone ที่ pH 6.8 และค่าการดูดแสง ได้สมการแสดงความสัมพันธ์เป็น $y = 0.0498x + 0.0202$ มีค่าความชันของกราฟเป็น 0.0498 จุดตัดแกน y ที่ 0.0202 และค่า R^2 เท่ากับ 0.999 ดังรูปที่ 4.4

ตารางที่ 4.2 ค่าความเข้มข้นของสารละลาย prednisolone ที่ pH 6.8 และค่าการดูดกลืนแสง

ความเข้มข้น (mcg/ml)	ค่าการดูดกลืนแสง	ค่าการดูดกลืนแสงเฉลี่ย
2	0.120	0.1185
	0.117	
4	0.212	0.2125
	0.213	
6	0.321	0.3225
	0.324	
8	0.426	0.4245
	0.423	
10	0.527	0.5275
	0.528	
12	0.608	0.6075
	0.607	
14	0.715	0.716
	0.717	

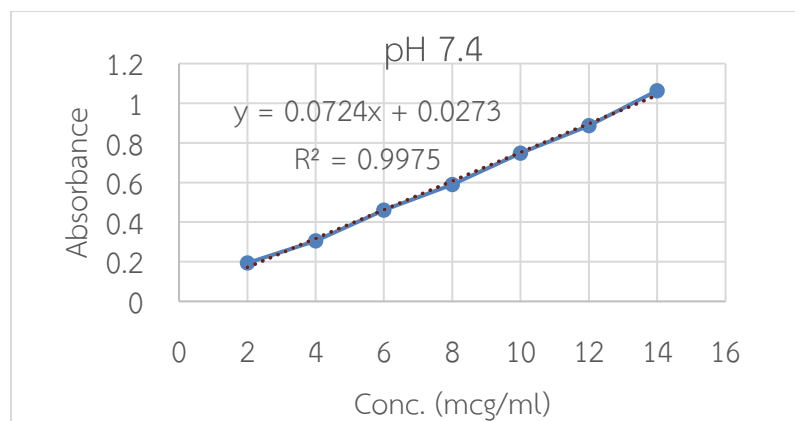


รูปที่ 4.4 กราฟมาตรฐานของยา prednisolone ที่ pH 6.8

กราฟมาตรฐานของยา prednisolone ที่ความเข้มข้น 2, 4, 6, 8, 10, 12 และ 14 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ค่าการดูดกลืนแสง 247 นาโนเมตร ใน pH 7.4 มีค่าการดูดกลืนแสงเฉลี่ย เป็น 0.1935, 0.306, 0.416, 0.590, 0.7475, 0.886 และ 1.0635 ตามลำดับแสดงในตารางที่ 4.3 เมื่อนำไปสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา prednisolone ที่ pH 1.2 และค่าการดูดแสง ได้สมการแสดงความสัมพันธ์เป็น $y = 0.0724x + 0.0273$ มีค่าความชันของกราฟเป็น 0.0724 จุดตัดแกน y ที่ 0.0273 และค่า R^2 เท่ากับ 0.9975 ดังรูปที่ 4.5

ตารางที่ 4.3 ค่าความเข้มข้นของสารละลาย prednisolone ที่ pH 7.4 และค่าการดูดกลืนแสง

ความเข้มข้น (mcg/ml)	ค่าการดูดกลืนแสง	ค่าการดูดกลืนแสงเฉลี่ย
2	0.203	0.1935
	0.184	
4	0.311	0.306
	0.301	
6	0.457	0.461
	0.465	
8	0.587	0.590
	0.593	
10	0.743	0.7475
	0.752	
12	0.886	0.886
	0.886	
14	1.056	1.0635
	1.071	

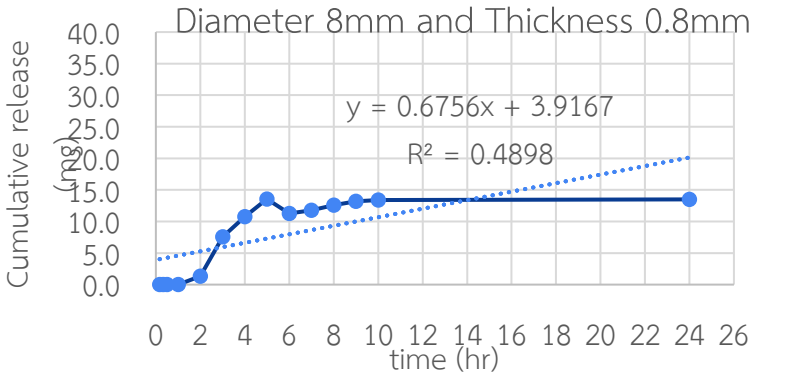
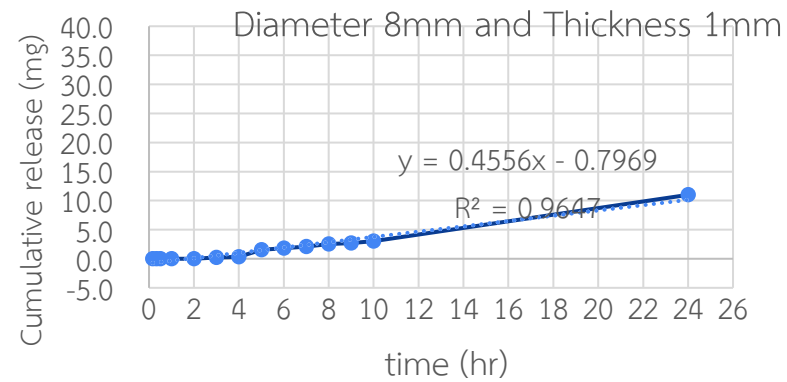


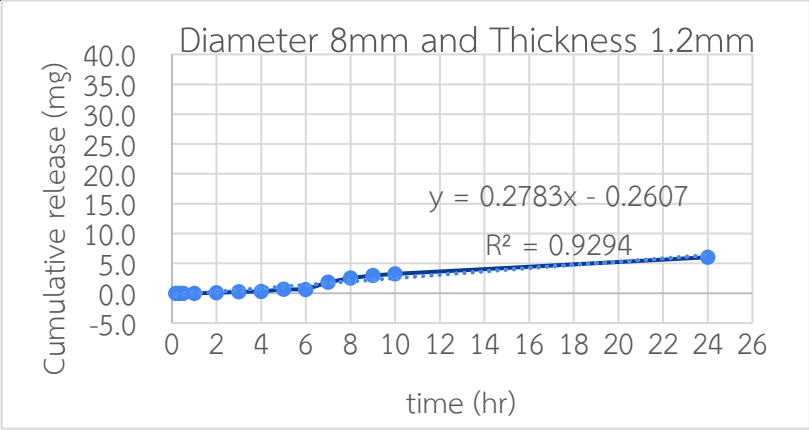
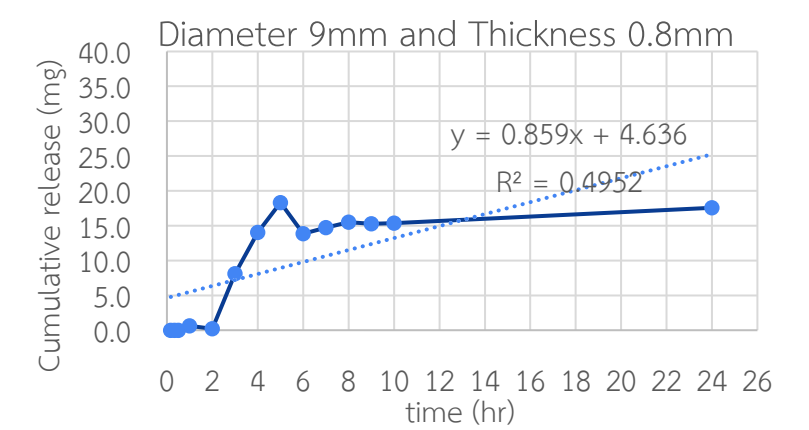
รูปที่ 4.5 กราฟมาตรฐานของยา prednisolone ที่ pH 7.4

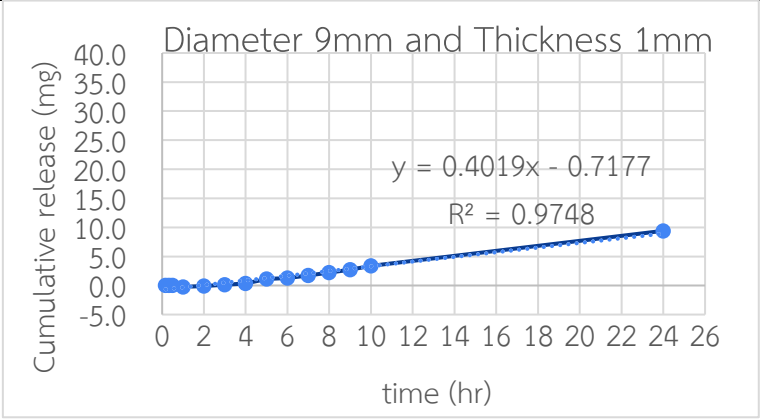
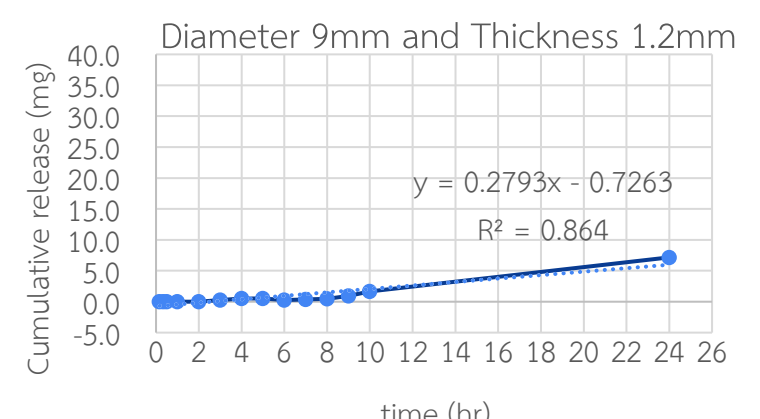
4.3 การทดสอบการละลาย (Dissolution test)

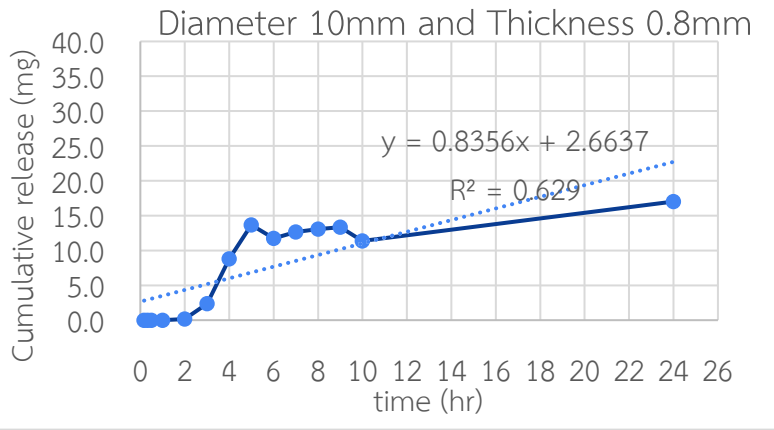
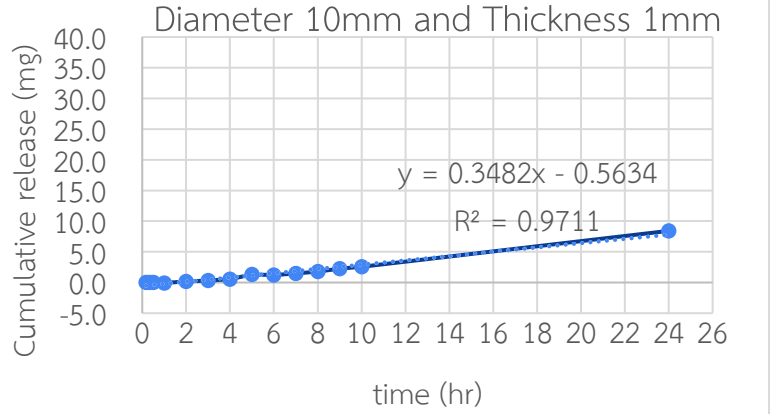
จากการทดสอบการละลายใน 3 สภาวะที่ต่างกัน คือ สภาวะจำลองกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ต่อเนื่องกัน พบว่ากราฟการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 10, 20, 30 นาที 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 และ 24 ชั่วโมง จากเภสัชภัณฑ์ทั้ง 9 รูปแบบจากการออกแบบการทดลองแบบ full-factorial design มีการปลดปล่อยตัวยาแบบ delayed release ซึ่งมีอัตราการปลดปล่อยตัวยาแบบจลศาสตร์ลำดับศูนย์ (zero-order kinetics) ในช่วง 5 ชั่วโมงของการทดลอง เภสัชภัณฑ์สามารถกักเก็บยาได้ โดยยาไม่ถูกปลดปล่อยหรือปลดปล่อยออกจากเภสัชภัณฑ์ได้เล็กน้อย และที่เวลา 6 ชั่วโมง เภสัชภัณฑ์รูปแบบที่ 6 มีปลดปล่อยน้อยที่สุด และรูปแบบที่ 4 มีการปลดปล่อยมากที่สุด เป็นร้อยละ 0.5973 และ 34.6639 ตามลำดับ ที่เวลา 10 ชั่วโมง เภสัชภัณฑ์รูปแบบที่ 9 มีปลดปล่อยน้อยที่สุด และรูปแบบที่ 4 มีการปลดปล่อยมากที่สุด เป็นร้อยละ 3.2488 และ 38.4596 ตามลำดับ และที่เวลา 24 ชั่วโมง เภสัชภัณฑ์รูปแบบที่ 3 มีปลดปล่อยน้อยที่สุด และรูปแบบที่ 4 มีการปลดปล่อยมากที่สุด เป็นร้อยละ 15.0742 และ 43.9561 ตามลำดับ ดังตารางที่ 4.4 และรูปที่ 4.6 เป็นการเปรียบเทียบการละลายของยาเม็ดแกนและเภสัชภัณฑ์ทั้ง 9 รูปแบบ

ตารางที่ 4.4 แสดงการปลดปล่อยที่เวลาต่าง ๆ

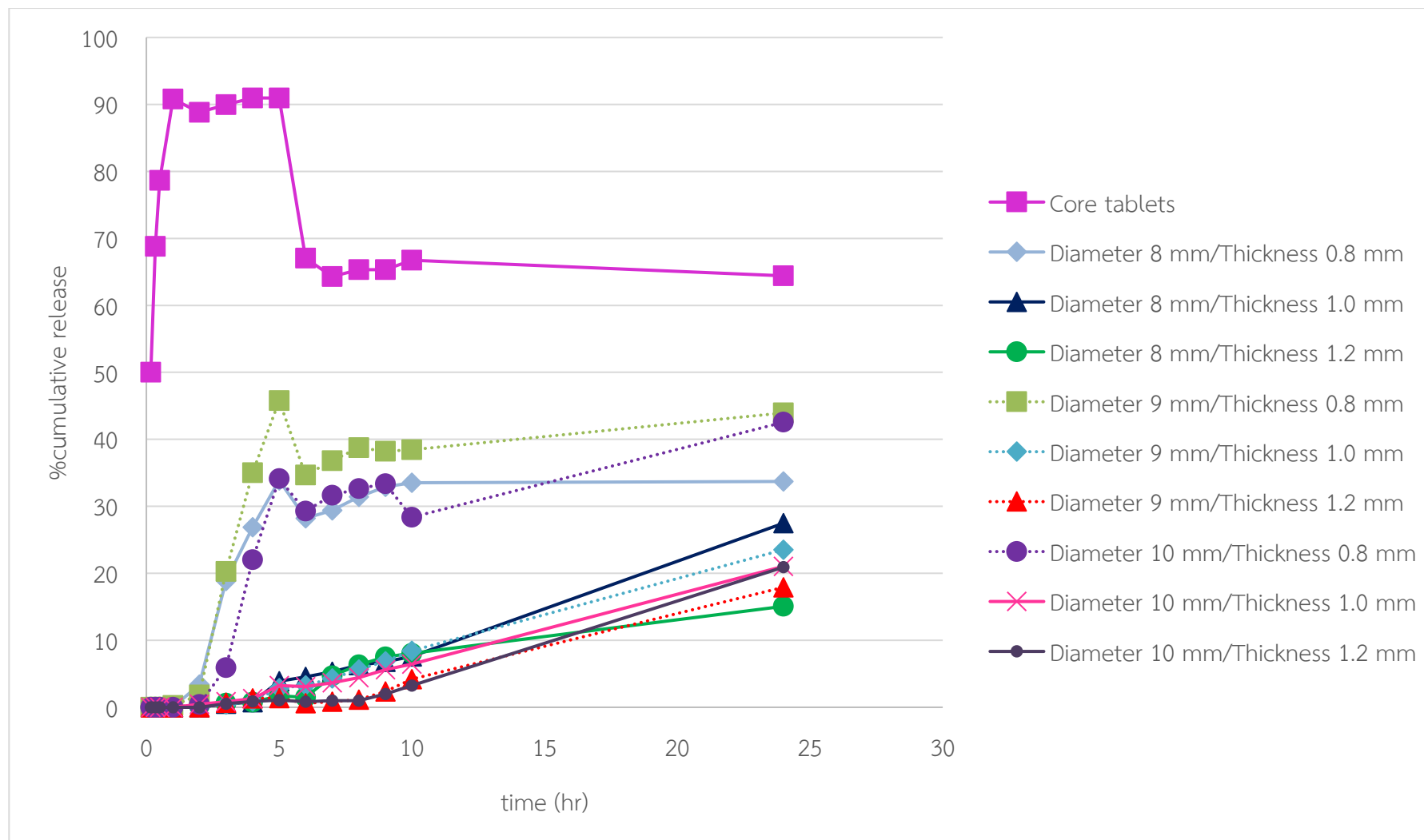
Run	การละลายของยา	ยาเริ่ม ปลดปล่อยที่ เวลา (ชั่วโมง)	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 6 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 10 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 24 ชั่วโมง	Slope	R ²
1	 Diameter 8mm and Thickness 0.8mm Cumulative release (mg) time (hr) $y = 0.6756x + 3.9167$ $R^2 = 0.4898$	2	28.2166 ± 8.1410	33.5107 ± 7.4586	33.6985 ± 8.6014	0.6756	0.4898
2	 Diameter 8mm and Thickness 1mm Cumulative release (mg) time (hr) $y = 0.4556x - 0.7969$ $R^2 = 0.9647$	3	4.5579 ± 1.4938	7.5826 ± 1.6728	27.4815 ± 7.5230	0.4556	0.9647

Run	การละลายของยา	ยาเริ่ม ปลดปล่อยที่ เวลา (ชั่วโมง)	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 6 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 10 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 24 ชั่วโมง	Slope	R ²
3	 Diameter 8mm and Thickness 1.2mm Cumulative release (mg) time (hr) $y = 0.2783x - 0.2607$ $R^2 = 0.9294$	2	1.4972 ± 0.4074	8.0574 ± 4.5225	15.0742 ± 6.0972	0.2783	0.9294
4	 Diameter 9mm and Thickness 0.8mm Cumulative release (mg) time (hr) $y = 0.859x + 4.636$ $R^2 = 0.4952$	2	34.6639 ± 3.9808	38.4596 ± 2.9757	43.9561 ± 2.6247	0.859	0.4952

Run	การละลายของยา	ยาเริ่ม ปลดปล่อยที่ เวลา (ชั่วโมง)	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 6 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 10 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 24 ชั่วโมง	Slope	R ²
5	 Diameter 9mm and Thickness 1mm Cumulative release (mg) time (hr) $y = 0.4019x - 0.7177$ $R^2 = 0.9748$	3	3.2632 ± 1.2932	8.4004 ± 2.0519	23.5135 ± 5.9053	0.4019	0.9748
6	 Diameter 9mm and Thickness 1.2mm Cumulative release (mg) time (hr) $y = 0.2793x - 0.7263$ $R^2 = 0.864$	2	0.5973 ± 0.0785	4.1817 ± 1.6050	17.9216 ± 5.3212	0.2793	0.864

Run	การละลายของยา	ยาเริ่ม ปลดปล่อยที่ เวลา (ชั่วโมง)	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 6 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 10 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 24 ชั่วโมง	Slope	R ²
7	 Diameter 10mm and Thickness 0.8mm Cumulative release (mg) time (hr) $y = 0.8356x + 2.6637$ $R^2 = 0.629$	2	29.295 ± 17.0262	28.3663 ± 8.6560	42.5541 ± 21.5842	0.8356	0.629
8	 Diameter 10mm and Thickness 1mm Cumulative release (mg) time (hr) $y = 0.3482x - 0.5634$ $R^2 = 0.9711$	2	3.0912 ± 1.0159	6.4376 ± 1.0956	21.039 ± 1.6320	0.3482	0.9711

Run	การละลายของยา	ยาเริ่ม ปลดปล่อยที่ เวลา (ชั่วโมง)	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 6 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 10 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 24 ชั่วโมง	Slope	R ²
9	Diameter 10mm and Thickness 1.2mm time (hr)	3	0.8484 ± 0.0769	3.2488 ± 1.3182	20.9162 ± 10.0155	0.3244	0.8339



รูปที่ 4.6 กราฟแสดงการเปรียบเทียบการปลดปล่อยของยาเม็ดแกน และเมสซิงก์ทั้ง 9 รูปแบบ

4.4 การออกแบบการทดลอง (Design of experiment)

4.4.1 Full factorial design

ผลการทดลองที่ได้จากเกสซ์ภัณฑ์ทั้ง 9 รูปแบบจากการออกแบบการทดลองแบบ Full-factorial design เมื่อนำผลการทดลองมาแทนที่ตัวแปรตาม (Y) เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ และแสดงผลความสัมพันธ์ของปัจจัย (X) และตัวแปรตาม (Y) ให้อยู่ในรูปแบบสมการ partial least square regression (PLS) ดังตารางที่ 4.5 และ 4.6

ตารางที่ 4.5 ผลของตัวแปรตามทั้ง 9 รูปแบบการทดลอง

Run	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇
1	-1	-1	0	3.3885	18.8558	33.8820	28.2166	33.5107	33.6985
2	0	-1	0	0	0.5431	3.8821	4.5579	7.5826	27.4815
3	1	-1	0	0.2144	0.6256	1.7310	1.4972	8.0574	15.0742
4	-1	0	0	0.5614	20.2632	45.7830	34.6639	38.4596	43.9561
5	0	0	0	0	0.3834	2.8278	3.2632	8.4004	23.5135
6	1	0	0	0.0127	0.6856	1.3540	0.5973	4.1817	17.9216
7	-1	1	0	0.4055	5.9121	34.1348	29.2950	28.3663	42.5541
8	0	1	0	0.4433	0.8506	3.2344	3.0912	6.4376	21.0390
9	1	1	0	0	0.5375	1.0484	0.8484	3.2488	20.9162

ตารางที่ 4.6 สมการ PLS ที่แสดงผลของความสัมพันธ์ของปัจจัย (X) และตัวแปรตาม (Y)

Response variables	PLS models	P-Value	F-value	R ²	Adjusted R ²	Predicted R ²
Drug release at 10 min (Y ₁)	Not available	0.000	-	N/A	N/A	N/A
Drug release at 2 hours (Y ₂)	$Y_2 = -0.69X_2 + 0.56$	0.1252	3.03	0.3022	0.2026	-0.2936
Drug release at 3 hours (Y ₃)	$Y_3 = -7.20X_2 + 5.41$	0.0179*	9.48	0.5752	0.5145	0.2695
Drug release at 5 hours (Y ₄)	$Y_4 = -18.27X_2 + 16.34X_2^2 + 3.31$	<0.0001*	81.66	0.9646	0.9528	0.9203
Drug release at 6 hours (Y ₅)	$Y_5 = -14.87X_2 + 12.21X_2^2 + 3.63$	<0.0001*	190.72	0.9845	0.9794	0.9652
Drug release at 10 hours (Y ₆)	$Y_6 = -14.14X_2 + 11.83X_2^2 + 7.47$	<0.0001*	67.37	0.9574	0.9432	0.9041
Drug release at 24 hours (Y ₇)	$Y_7 = -11.05 X_2 + 27.35$	0.0006*	34.13	0.8298	0.8055	0.7140

หมายเหตุ : * คือค่า p-value ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

4.4.2 การวิเคราะห์ตัวแปรตาม

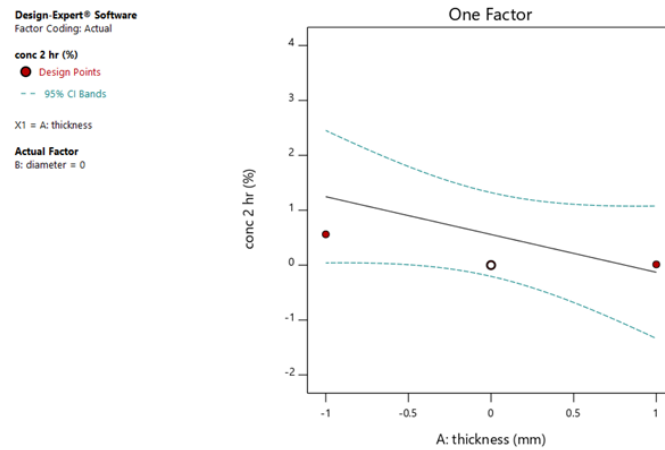
1) ความเข้มข้นของยาที่เวลา 10 นาที

ความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 10 นาที (Y₁) ไม่สามารถหาความสัมพันธ์ได้ เนื่องจากที่เวลา 10 นาที ไม่มีตัวยาถูกปลดปล่อยออกมา

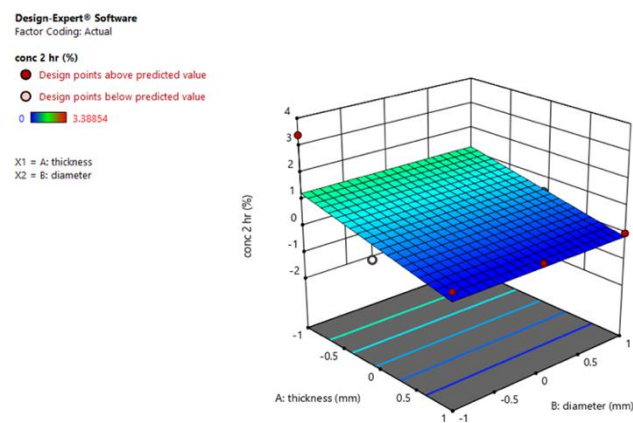
4.4.2.2 ความเข้มข้นของยาที่เวลา 2 ชั่วโมง

ความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 2 ชั่วโมง (Y₂) มีรูปแบบความสัมพันธ์แบบ 2FI อย่างไม่มีความสัมพันธ์ทางสถิติ (p-value = 0.1252) โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อความเข้มข้นของตัวยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลา 2 ชั่วโมง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X₁) (p-value = 0.1252) ได้สมการความสัมพันธ์ PLS model คือ $Y_2 = -0.69X_1 + 0.56$ และกราฟพื้นที่การตอบสนองดังรูปที่ 4.7 และรูปที่ 4.8 ซึ่งจากรูปแสดงให้เห็นว่ามีเพียงปัจจัยความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X₁) เท่านั้นที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 2 ชั่วโมง (Y₂) โดยความเข้มข้นของยา

ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจะแปรผกผันกับความหนาของชั้นพอลิเมอร์ กล่าวคือที่ความหนาของชั้นพอลิเมอร์น้อย ยาจะถูกปลดปล่อยออกมา



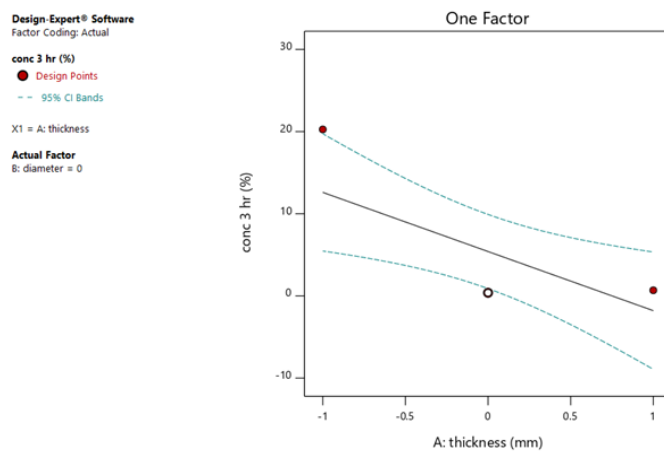
รูปที่ 4.7 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 2 ชั่วโมง (Y_2) ซึ่งมีผลมาจากความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1)



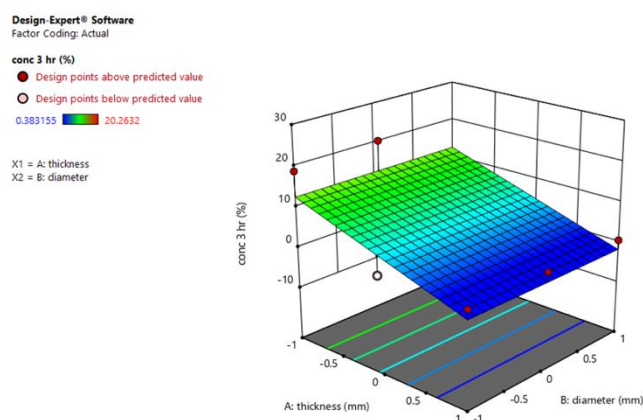
รูปที่ 4.8 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 2 ชั่วโมง (Y_2) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2)

3) ความเข้มข้นของยาที่เวลา 3 ชั่วโมง

ความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 3 ชั่วโมง (Y_3) มีรูปแบบความสัมพันธ์แบบ linear อย่างมีความสัมพันธ์ทางสถิติ (p-value = 0.0179) โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อความเข้มข้นของตัวยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลา 3 ชั่วโมง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) (p-value = 0.0179) ได้สมการความสัมพันธ์ PLS model คือ $Y_3 = -7.20X_1 + 5.41$ และกราฟพื้นที่การตอบสนองดังรูปที่ 4.9 และรูปที่ 4.10 ซึ่งจากรูปแสดงให้เห็นว่ามีเพียงปัจจัยความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) เท่านั้นที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 3 ชั่วโมง (Y_3) โดยความเข้มข้นของยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจะแปรผกผันกับความหนาของชั้นพอลิเมอร์ กล่าวคือ ที่ความหนาของชั้นพอลิเมอร์น้อย ยาจะถูกปลดปล่อยออกมามาก



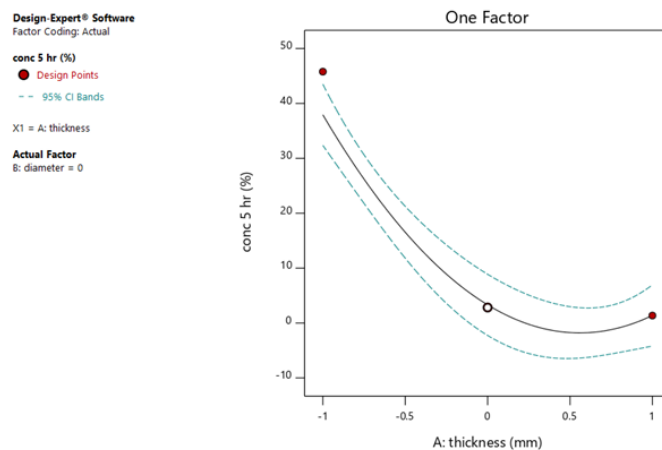
รูปที่ 4.9 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 3 ชั่วโมง (Y_3) ซึ่งมีผลมาจากความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1)



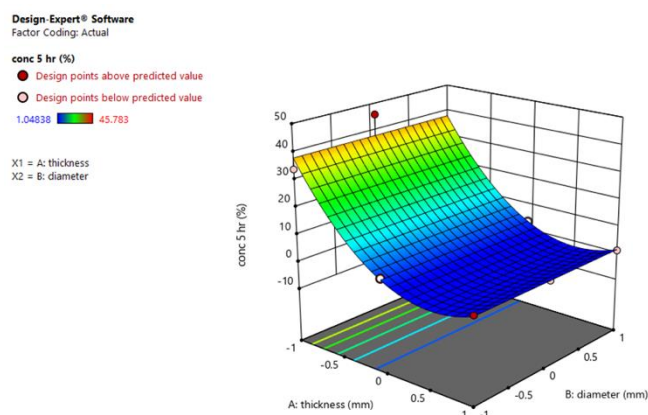
รูปที่ 4.10 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 3 ชั่วโมง (Y_3) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2)

4) ความเข้มข้นของยาที่เวลา 5 ชั่วโมง

ความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 5 ชั่วโมง (Y_4) มีรูปแบบความสัมพันธ์แบบ quadratic อย่างมีความสัมพันธ์ทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.0001^*$) โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อความเข้มข้นของตัวยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลา 5 ชั่วโมง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) ($p\text{-value} < 0.0001^*$) ได้สมการความสัมพันธ์ PLS model คือ $Y_4 = -18.27X_1 + 16.34 X_1^2 + 3.31$ และกราฟพื้นที่การตอบสนองดังรูปที่ 4.11 และรูปที่ 4.12 ซึ่งจากรูปแสดงให้เห็นว่ามีเพียงปัจจัยความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) เท่านั้นที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 5 ชั่วโมง (Y_4) โดยความเข้มข้นของยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจะแปรผกผันกับความหนาของชั้นพอลิเมอร์ กล่าวคือที่ความหนาของชั้นพอลิเมอร์น้อย ยาจะถูกปลดปล่อยออกมามาก



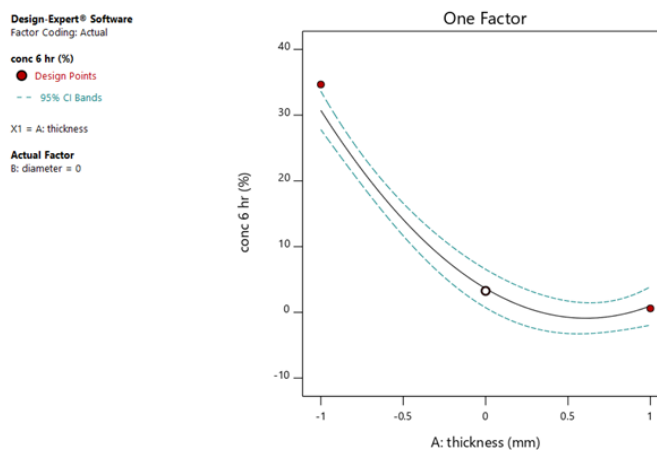
รูปที่ 4.11 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 5 ชั่วโมง (Y_4) ซึ่งมีผลมาจากความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1)



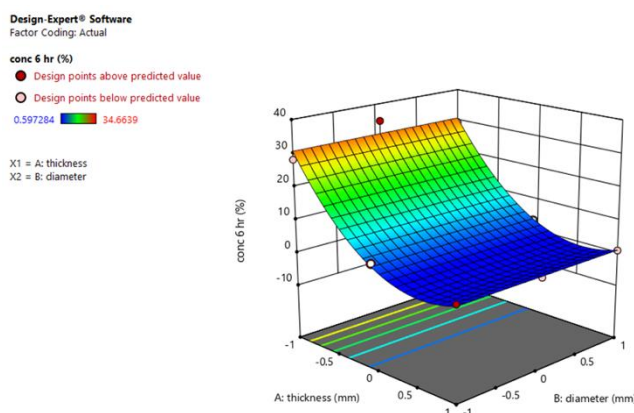
รูปที่ 4.12 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 5 ชั่วโมง (Y_4) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2)

5) ความเข้มข้นของยาที่เวลา 6 ชั่วโมง

ความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 6 ชั่วโมง (Y_5) มีรูปแบบความสัมพันธ์แบบ quadratic อย่างมีความสัมพันธ์ทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.0001$) โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อความเข้มข้นของตัวยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลา 6 ชั่วโมง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) ($p\text{-value} < 0.0001$) ได้สมการความสัมพันธ์ PLS model คือ $Y_5 = -14.87X_1 + 12.21X_1^2 + 3.63$ และกราฟพื้นที่การตอบสนองดังรูปที่ 4.13 และรูปที่ 4.14 ซึ่งจากรูปแสดงให้เห็นว่ามีเพียงปัจจัยความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) เท่านั้นที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 6 ชั่วโมง (Y_5) โดยความเข้มข้นของยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจะแปรผกผันกับความหนาของชั้นพอลิเมอร์ กล่าวคือที่ความหนาของชั้นพอลิเมอร์น้อย ยาจะถูกปลดปล่อยออกมามาก



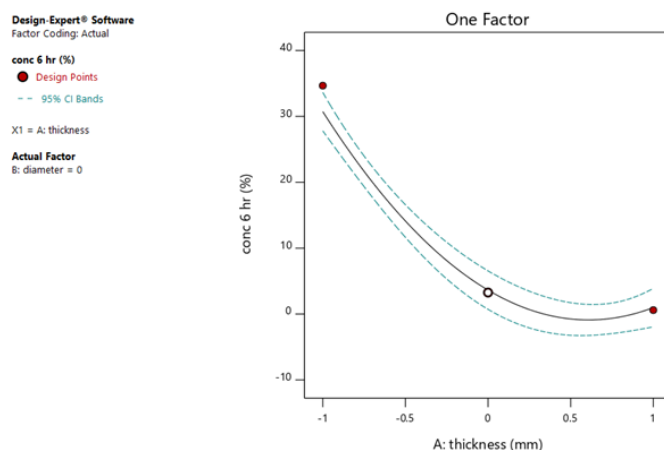
รูปที่ 4.13 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 6 ชั่วโมง (Y_5) ซึ่งมีผลมาจากความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1)



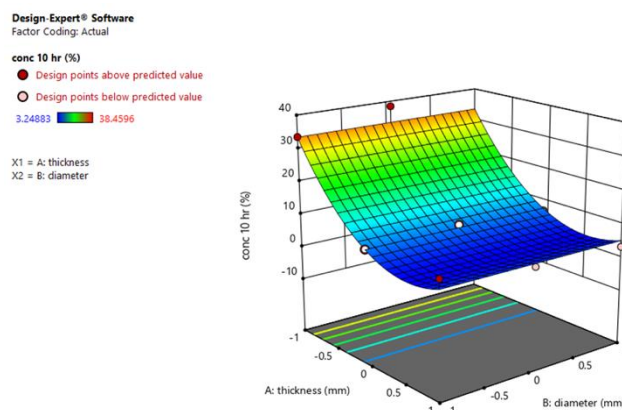
รูปที่ 4.14 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 6 ชั่วโมง (Y_5) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2)

6) ความเข้มข้นของยาที่เวลา 10 ชั่วโมง

ความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 10 ชั่วโมง (Y_6) มีรูปแบบความสัมพันธ์แบบ quadratic อย่างมีความสัมพันธ์ทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.0001$) โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อความเข้มข้นของตัวยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลา 6 ชั่วโมง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) ($p\text{-value} < 0.0001$) ได้สมการความสัมพันธ์ PLS model คือ $Y_6 = -14.14X_1 + 11.83X_1^2 + 7.47$ และกราฟพื้นที่การตอบสนองดังรูปที่ 4.13 และรูปที่ 4.14 ซึ่งจากรูปแสดงให้เห็นว่ามีเพียงปัจจัยความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) เท่านั้นที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 10 ชั่วโมง (Y_6) โดยความเข้มข้นของยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจะแปรผกผันกับความหนาของชั้นพอลิเมอร์ กล่าวคือที่ความหนาของชั้นพอลิเมอร์น้อย ยาจะถูกปลดปล่อยออกมามาก



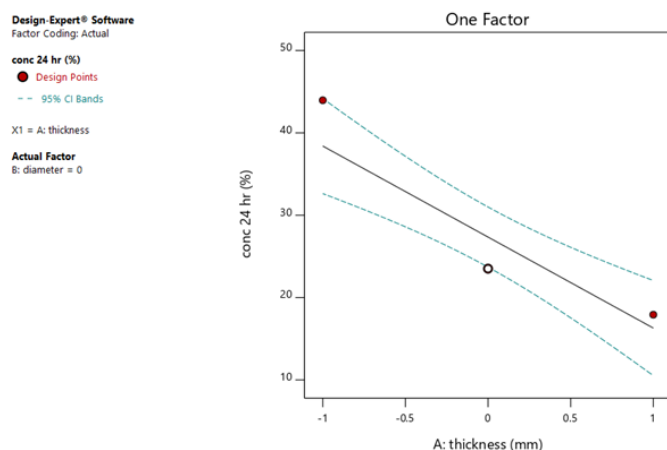
รูปที่ 4.15 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 10 ชั่วโมง (Y_6) ซึ่งมีผลมาจากความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1)



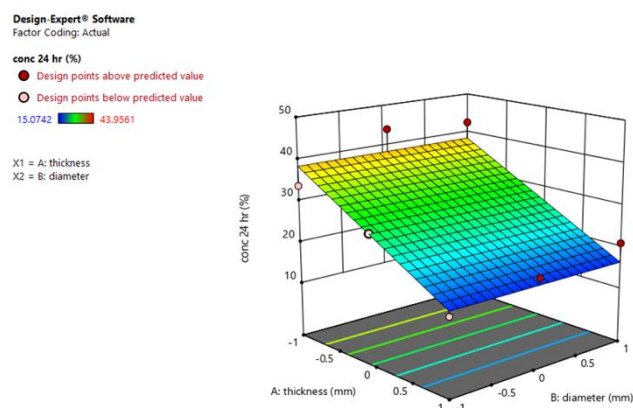
รูปที่ 4.156 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 10 ชั่วโมง (Y_6) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2)

7) ความเข้มข้นของยาที่เวลา 24 ชั่วโมง

ความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 24 ชั่วโมง (Y_7) มีรูปแบบความสัมพันธ์แบบ linear อย่างมีความสัมพันธ์ทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.0006$) โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อความเข้มข้นของตัวยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลา 24 ชั่วโมง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) ($p\text{-value} = 0.0006$) ได้สมการความสัมพันธ์ PLS model คือ $Y_7 = -11.05X_1 + 27.35$ และกราฟพื้นที่การตอบสนองดังรูปที่ 4.15 และรูปที่ 4.16 ซึ่งจากรูปแสดงให้เห็นว่ามีเพียงปัจจัยความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) เท่านั้นที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 24 ชั่วโมง (Y_7) โดยความเข้มข้นของยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจะแปรผกผันกับความหนาของชั้นพอลิเมอร์ กล่าวคือ ที่ความหนาของชั้นพอลิเมอร์น้อย ยาจะถูกปลดปล่อยออกมามาก



รูปที่ 4.167 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 24 ชั่วโมง (Y_7) ซึ่งมีผลมาจากความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1)



รูปที่ 4.178 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 24 ชั่วโมง (Y_7) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง คือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ (X_1) และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ (X_2)

4.4.3 Optimization

จากการศึกษาสมการความสัมพันธ์ PLS และกราฟพื้นที่ผิวการตอบสนองของความสัมพัทธ์ระหว่างปัจจัย (X) และตัวแปรตาม (Y) เพื่อทำนายสูตรที่ดีที่สุด ซึ่งได้ผลลัพธ์ทั้งหมด 4 รูปแบบ โดยรูปแบบที่มีความสามารถในการออกแบบ (desirability) สูงสุดมีค่าเท่ากับ 0.890 ซึ่งการทำนายค่าปัจจัยและตัวแปรตามของรูปแบบนี้ได้ผลตามตารางที่ 4.7 หลังจากนั้นนำค่าตัวแปรที่ได้มาคำนวณเป็นค่าจริง ปัจจัย X_2 ได้ค่าเท่ากับ -0.882 นำมาคำนวณได้ค่าจริงเท่ากับ 0.8236 mm เมื่อได้ค่าตัวแปรต้นจากการทำนายสูตรที่ดีที่สุดแล้วจึงนำไปพิมพ์เป็นเอกสารพิมพ์ และทดสอบการละลายต่อไป

ตารางที่ 4.7 ค่าของปัจจัยและตัวแปรตามจากการทำนายของรูปแบบที่มีความสามารถในการออกแบบ (desirability) เท่ากับ 0.890

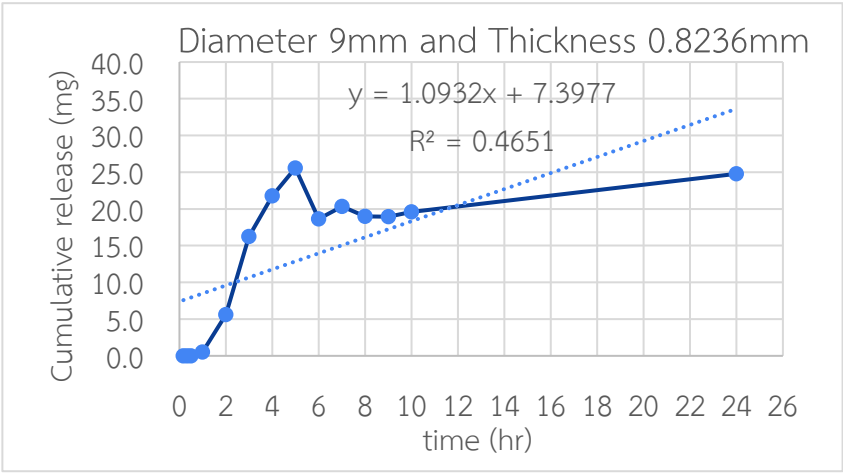
Factor	Requirement	Constraint	Predicted value
X_1	is equal to 0	$-1 < X_2 < 1$	0.000
X_2	is in range	$-1 < X_1 < 1$	-0.882
Y_1	none	0	0.000
Y_2	minimize	$0 < Y_2 < 3.38854$	1.165
Y_3	minimize	$0.383155 < Y_3 < 20.2632$	11.752
Y_4	minimize	$1.04838 < Y_4 < 45.783$	32.133
Y_5	maximize	$0.597284 < Y_5 < 100$	26.246
Y_6	maximize	$3.24883 < Y_6 < 100$	29.139
Y_7	maximize	$15.0742 < Y_7 < 100$	37.093

4.5 สูตรที่ดีที่สุด (optimized formulation)

4.5.1 การทดสอบการละลาย

การปลดปล่อยตัวยาของสูตรที่ดีที่สุดได้ค่า R^2 เท่ากับ 0.04644 มีค่าความชันเท่ากับ 1.1035 ลักษณะของกราฟมีการปลดปล่อยตัวยาส่งสูตรที่ชั่วโมงที่ 5 แสดงผลดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.8 ลักษณะของกราฟการปลดปล่อยตัวยา

Run	การละลายของยา	ยาเริ่ม ปลดปล่อยที่ เวลา (ชั่วโมง)	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 6 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 10 ชั่วโมง	ร้อยละการ ปลดปล่อยของ ยาที่เวลา 24 ชั่วโมง	Slope	R ²
1	 Diameter 9mm and Thickness 0.8236mm Cumulative release (mg) time (hr) $y = 1.0932x + 7.3977$ $R^2 = 0.4651$	1	45.9055 ± 1.9021	48.2390 ± 2.7937	61.0612 ± 1.4896	0.6756	0.4651

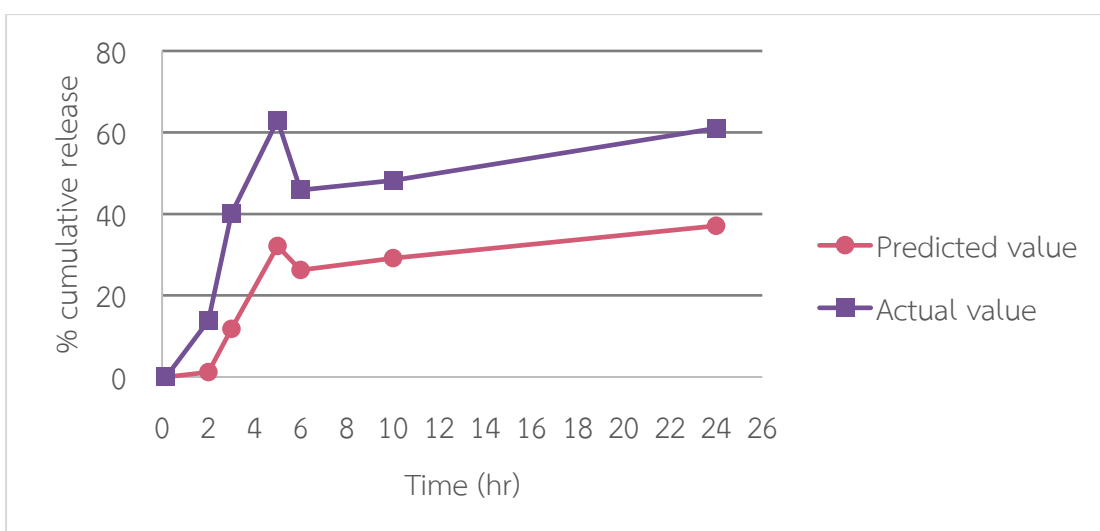
4.5.2 การเปรียบเทียบค่าที่ได้จากการทำนายและค่าจริงที่ได้จากการทดลอง

ค่าที่ได้จริงจากการทดลองเปรียบเทียบกับค่าที่ได้จากการทำนาย แสดงดังตาราง

4.9

ตารางที่ 4.9 แสดงการเปรียบเทียบค่าที่ได้จากการทดลองและค่าที่ได้จากการทำนาย

factor	ค่าที่ได้จากการทำนาย	ค่าที่ได้จากการทดลอง	% predict
Y_1	0.000	0.000	0
Y_2	1.165	13.8611	1089.79%
Y_3	11.752	40.0455	240.75%
Y_4	32.133	62.9828	96.01%
Y_5	26.246	45.9055	74.90%
Y_6	29.139	48.2390	65.55%
Y_7	37.093	61.0612	64.62%



รูปที่ 4.189 กราฟแสดงการเปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยาที่เวลาต่าง ๆ ที่ได้จากการทดลองและการทำนาย

บทที่ 5

สรุปผลการทดลอง

จากการทดลองพบว่าเกสรเพศผู้ที่ถูกออกแบบ และพิมพ์โดยใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติ เป็นไปตามสมมติฐาน โดยสูตรที่ดีที่สุดมีร้อยละปริมาณการปลดปล่อยตัวยาที่เวลาต่าง ๆ ที่ได้จากการ ทำนายของปัจจัย และตัวแปรตามดังตารางที่ 4.9 พบว่าเกสรเพศผู้สามารถปลดปล่อยตัวยาที่บริเวณ ลำไส้ใหญ่ได้อย่างจำเพาะ เนื่องจากตัวยาไม่ถูกปลดปล่อยออกจากเกสรเพศผู้ในช่วง 2 ชั่วโมงแรก ของการทดสอบการละลาย และปลดปล่อยมากในช่วง 6 ชั่วโมงเป็นต้นไป ซึ่งเป็นเวลาที่เกสรเพศผู้ เคลื่อนที่ไปถึงลำไส้ใหญ่ โดยมีปัจจัยที่สำคัญต่อการปลดปล่อยตัวยาอยู่ 2 ปัจจัย คือ ความหนาของ ชั้นพอลิเมอร์ และเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์

ปัจจัยที่สำคัญและส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาในการทดลองนี้ คือ ความหนาของชั้นพอลิ เมอร์ ดังนั้นการทดลองของ Aoi A. (28) ที่กล่าวว่า ร้อยละการปลดปล่อยของยาขึ้นอยู่กับความหนาของ ชั้นพอลิเมอร์ กล่าวคือ ความหนาของชั้นพอลิเมอร์ที่มากขึ้นส่งผลให้การปลดปล่อยยาออกจากเกสร เพศผู้ลดลง เนื่องจากชั้นพอลิเมอร์ที่หนากว่าทำให้สารละลายที่ใช้ทดสอบการละลายสามารถแทรก ซึมเข้าถึงได้ส่วนที่มีเม็ดแกนอยู่ข้างกว่าพอลิเมอร์ที่บางกว่า ส่วนปัจจัยที่ไม่ส่งผลต่อการทดลองนี้คือ เส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ ดังผลการวิเคราะห์ที่ได้จากโปรแกรม Design Expert 11 และ จากการทดลองในห้องปฏิบัติการ พบว่าเส้นผ่านศูนย์กลางของชั้นพอลิเมอร์ที่แตกต่างกัน คือ 8, 9 และ 10 มิลลิเมตร และความหนาของชั้นพอลิเมอร์ที่เท่ากัน มีร้อยละการปลดปล่อยของตัวยาที่ แตกต่างกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการทดลองสูตรที่ดีที่สุด พบว่าที่ความหนา 0.8236 มิลลิเมตร เป็นค่าเหมาะสมที่สุด มีการ ปลดปล่อยยาออกจากเกสรเพศผู้เป็นไปตามผลลัพธ์ที่ต้องการ คือ ไม่มีการปลดปล่อยยา หรือ ปลดปล่อยยาได้น้อยที่สุดในช่วง 5 ชั่วโมง และปลดปล่อยยามากในช่วง 6 ชั่วโมงเป็นต้นไป เนื่องจาก สูตรที่ดีที่สุดมีค่าความพึงพอใจเป็น 0.890 ซึ่งมีค่าใกล้ 1 โดยหากค่าความพึงพอใจมีค่าเท่ากับ 1 หมายถึงผลตอบนั้นได้รับความพึงพอใจอย่างสมบูรณ์ และมีการปลดปล่อยยาที่ชั่วโมงที่ 6 สูงที่สุดใน ทุกรูปแบบของการทดลอง (29)

จากผลการทดลองทั้งหมด พบว่าไม่มีเกสรเพศผู้รูปแบบใดที่สามารถปลดปล่อยได้ร้อยละ 100 ที่เวลา 24 ชั่วโมง เนื่องจากเม็ดแกนถูกเคลือบด้วยชั้นเจลของ PVA จากงานวิจัยของ Dongzhi Y. (30) กล่าวว่าที่ pH 4.8-7 มีการปลดปล่อยยาที่น้อยกว่าที่ pH 1 เนื่องจากที่ pH ของสารละลายมี ที่ค่าน้อยกว่าจุดไอโซอิเล็กทริก (isoelectric point หรือ pI) ของเจลซึ่งอยู่ที่ 7-9 ทำให้กรดอะมิโนมี ประจุรวมเป็นบวก มีการผลักกันของประจุภายในโมเลกุล ทำให้ชั้นเจลมีความคลายตัวง่าย และเกิด การปลดปล่อยยาไปสู่สารละลายได้มากกว่าที่ pH ที่มีค่าใกล้เคียงกับค่า pI ในช่วงนี้จะมีประจุบวก และลบที่เท่ากัน ซึ่งจะมีการละลายที่น้อยที่สุดทำให้ PVA ไปเคลือบอยู่กับตัวยาเม็ดแกน ทำให้ ปลดปล่อยยาถึงร้อยละ 100 ที่ pH 7.4

ในอนาคตอาจมีการพัฒนาเกสรเพศผู้ โดยการพัฒนาพอลิเมอร์ให้สามารถย่อยสลายได้ใน ร่างกาย และสามารถรับประทานได้ เช่น พอลิเมอร์ชนิดที่สามารถย่อยสลายได้ด้วยแบคทีเรียในลำไส้ ใหญ่ ทำให้เกสรเพศผู้สามารถปลดปล่อยยาที่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ และย่อยสลายได้ในร่างกายเพื่อ

รักษาภาวะการอักเสบในลำไส้ทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะรุนแรงปานกลาง รุนแรงมาก ไปจนถึงผู้ป่วยที่มีภาวะ
ลำไส้อุดตัน

การทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าการออกแบบเภสัชภัณฑ์ และพิมพ์โดยใช้เทคโนโลยีการพิมพ์
สามมิติสามารถแก้ไขปัญหาเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยา และการบริหารยาที่กล่าวไว้ข้างต้น และมี
ประโยชน์ต่อการผลิตเภสัชภัณฑ์เพื่อนำส่งสู่ลำไส้ใหญ่ได้อย่างจำเพาะต่อไป

บรรณานุกรม

1. สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี. กุมารเวชสารปีที่ 17 ฉบับที่ 2 (เดือน พฤษภาคม-สิงหาคม 2553). 2010.
2. Ratithammatorn T. Development Approaches for Colon-Specific Starch Delivery System as Nutraceutical Product/แนวทางการพัฒนาระบบนำส่งแป้งสาลีให้ใหญ่เพื่อเป็นอาหารเสริมสุขภาพ. Naresuan University Journal: Science and Technology (NUJST). 2014;22(3):14-28.
3. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004;53(suppl 5):v1-v16.
4. Gupta A, Mittal A, Gupta AK. Colon targeted drug delivery systems—a review. Asian Journal of Pharmaceutical Research. 2011;1(2):25-33.
5. Philip AK, Philip B. Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches. Oman medical journal. 2010;25(2):79.
6. Gazzaniga A, Iamartino P, Maffione G, Sangalli M. Oral delayed-release system for colonic specific delivery. International journal of pharmaceutics. 1994;108(1):77-83.
7. Amidon S, Brown JE, Dave VS. Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches. Aaps Pharmscitech. 2015;16(4):731-41.
8. Ligon SC, Liska R, Stampfl Jr, Gurr M, Mülhaupt R. Polymers for 3D printing and customized additive manufacturing. Chemical reviews. 2017;117(15):10212-90.
9. Standard A. ISO/ASTM 52900: 2015 Additive manufacturing-General principles-terminology. ASTM F2792-10e1. 2012.
10. Insider D. Available from: <https://3dinsider.com/3d-printer-types/>.
11. Redwood B, Schffer F, Garret B. The 3D printing handbook: technologies, design and applications: 3D Hubs; 2017.
12. Rengier F, Mehndiratta A, Von Tengg-Kobligh H, Zechmann CM, Unterhinninghofen R, Kauczor H-U, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. International journal of computer assisted radiology and surgery. 2010;5(4):335-41.
13. Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D printing in pharmaceutical and medical applications—recent achievements and challenges. Pharmaceutical research. 2018;35(9):176.
14. Chourasia M, Jain S. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. J Pharm Pharm Sci. 2003;6(1):33-66.

15. Das S, Deshmukh R, Jha A. Role of Natural Polymers in the Development of Multiparticulate Systems for Colon Drug Targeting. *Systematic Reviews in pharmacy*. 2010;1(1).
16. Azad MA, Olawuni D, Kimbell G, Badruddoza AZM, Hossain M, Sultana T. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):124.
17. ยมาภัย น. พลาสติก PLA (Polylactic acid) 2012 [Available from: <https://enchemcom1po.wordpress.com/bioplastics%e0%b9%84%e0%b8%9a%e0%b9%82%e0%b8%ad%e0%b8%9e%e0%b8%a5%e0%b8%b2%e0%b8%aa%e0%b8%95%e0%b8%b4%e0%b8%81/%e0%b8%9e%e0%b8%a5%e0%b8%b2%e0%b8%aa%e0%b8%95%e0%b8%b4%e0%b8%81-pla-polylactic-acid/>].
18. กัมปนาท หวลบุตตา. การประยุกต์ใช้พอลิเมอร์ที่ได้จากทรัพยากรทางทะเลในทางเภสัชกรรม. *Burapha Science Journal (วารสาร วิทยาศาสตร์ บุรพา)*. 2015;18(2):263-73.
19. Raymond C Rowe PJS, Marian E Quinn. *Polymethacrylates. Handbook Pharmaceutical Excipients*. 6th edition. London: Pharmaceutical Press; 2009. p.525-526.
20. Goos P, Vandebroek M. Outperforming completely randomized designs. *DTEW Research Report 9933*. 1999:1-20.
21. ลากฐะศิริ. การประยุกต์ใช้การออกแบบการทดลองเพื่อการลดของเสีย กรณีศึกษา กระบวนการผลิตเพลากลาง Application of experimental design for defects reduction : case study of shaft propeller line production process [Thesis]: วิทยานิพนธ์ (วศ.ม.)--จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2544; 2544.
22. โสม. การจำลองแบบเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการวิเคราะห์ความแปรปรวน สำหรับข้อมูลจำแนกทางเดียวเทียบกับการวิเคราะห์ความแปรปรวนของข้อมูล จำแนกสองทางในแผนแบบการทดลองแบบบล็อกสุ่มสมบูรณ์: มหาวิทยาลัย ศิลปากร; 2011.
23. วิทยา, มะลิ . การลดของเสียในกระบวนการประกอบชิ้นส่วนหน้าจอตอร์คที่มีมือถือโดยเทคนิคการออกแบบการทดลอง: มหาวิทยาลัย เทคโนโลยี ราช มงคล ธัญบุรี. คณะ วิศวกรรมศาสตร์. สาขา วิชา วิศวกรรม อุตสาห การ.
24. ทรัพย์เสรี. DOE ตอน Central Composite Design. *For Quality Magazine*. 2009:72-4.
25. เสียงสืบชาติ. การออกแบบการทดลองแบบส่วนประสมกลาง (Central Composite Design) ในการหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเลี้ยงเห็ดนางรมฮังการี (*Pleurotus ostreatus*) โดยใช้ผักตบชวาเป็นส่วนผสม Central Composite Design Optimization for Oyster Mushroom-Hungary (*Pleurotus ostreatus*) Cultivation using Water Hyacinth (*Eichhornia crassipes*).
26. สุนทรชัยบุรณ์, พะวงศ์รัตน์. สภาวะที่เหมาะสมของการปรับสภาพฟางข้าวเพื่อการผลิตน้ำตาลรีดิวซ์โดยวิธี บ็อกซ์-เบห์นเคน. *Veridian E-journal Science and Technology Silpakorn University*. 2016;3(4):115-23.

27. Kaith BS, Sharma R, Kalia S, Bhatti MS. Response surface methodology and optimized synthesis of guar gum-based hydrogels with enhanced swelling capacity. *RSC advances*. 2014;4(76):40339-44.
28. Ariyasu A, Hattori Y, Otsuka M. Non-destructive prediction of enteric coating layer thickness and drug dissolution rate by near-infrared spectroscopy and X-ray computed tomography. *International journal of pharmaceutics*. 2017;525(1):282-90.
29. Gan C-Y, Latiff AA. Extraction of antioxidant pectic-polysaccharide from mangosteen (*Garcinia mangostana*) rind: Optimization using response surface methodology. *Carbohydrate Polymers*. 2011;83(2):600-7.
30. Yang D, Li Y, Nie J. Preparation of gelatin/PVA nanofibers and their potential application in controlled release of drugs. *Carbohydrate Polymers*. 2007;69(3):538-43.

ภาคผนวก

ตารางที่ 1 แสดงผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน prednisolone

เม็ดที่	hardness	thickness	diameter	Weight (mg)
1	23	1.9	6.24	49.3
2	20	1.91	6.24	47.2
3	38	1.95	6.25	51.4
4	53	2.05	6.26	56.5
5	21	1.91	6.25	48.7
6	31	1.96	6.26	51.3
7	22	1.92	6.24	48.6
8	23	1.94	6.21	47
9	49	2.14	6.28	51.8
10	30	1.94	6.21	50.4
mean	31	1.96	6.24	50.22
SD	11.96290563	0.07568942389	0.02170509413	2.784800013

ตารางที่ 2 แสดงผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของเกล็ดชัณฆ์ (ความหนา PVA)

run	ความหนา PVA			
	ตั้งค่าพิมพ์ (mm)	พิมพ์ได้จริง (mm)	เฉลี่ยความหนา PVA ที่พิมพ์ได้จริง	%ความแตกต่างจากการตั้งค่าและพิมพ์จริง
1,4,7	0.8	0.88	0.8933	11.6667
		1		
		0.8		
2,5,8	1	1.12	1.2400	24.0000
		1.2		
		1.4		
3,6,9	1.2	1.8	1.6000	33.3333
		1.4		
		1.6		

ตารางที่ 3 แสดงผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของเมสซ์ภัณฑ์ (เส้นผ่านศูนย์กลาง PVA)

run	เส้นผ่านศูนย์กลาง PVA			
	ตั้งค่าพิมพ์ (mm)	พิมพ์ได้จริง (mm)	เฉลี่ยเส้นผ่าน ศูนย์กลาง PVA ที่พิมพ์ได้จริง	%ความแตกต่างจาก การตั้งค่าและพิมพ์ จริง
1,2,3	0.8	0.844	0.8417	5.2083
		0.842		
		0.839		
4,5,6	0.9	0.934	0.932	3.5556
		0.933		
		0.929		
7,8,9	1	1.05	1.0367	3.6667
		1.02		
		1.04		

ตารางที่ 4 แสดงค่า dissolution profile ของยาเม็ดแกน

Time	Absorbance1	Absorbance2	Mean	Dilution factor	Drug release (mcg/ml)	15 mL	mg/600ml	Cumulative release	%cumulative release
0.167	0.788	0.841	0.8145	2	34.02123	0.51032	20.41274	20.41274	50.0312
0.333	0.546	0.549	0.5475	4	45.93206	0.68898	27.55924	28.06955	68.7979
0.5	0.608	0.618	0.613	4	51.49469	0.77242	30.89682	32.09611	78.6669
1	0.687	0.703	0.695	4	58.45860	0.87688	35.07516	37.04688	90.8012
2	0.718	0.606	0.662	4	55.65605	0.83484	33.39363	36.24223	88.8290
3	0.62	0.649	0.6345	4	50.55823	0.75837	33.01453	36.69797	89.9460
4	0.639	0.617	0.628	4	50.03614	0.75054	32.67360	37.11542	90.9692
5	0.611	0.616	0.6135	4	48.87149	0.73307	31.91308	37.10544	90.9447
6	0.542	0.526	0.534	4	29.12569	0.43689	21.43651	27.36194	67.0636
7	0.504	0.487	0.4955	4	26.99862	0.40498	19.87098	26.23330	64.2973
8	0.49	0.502	0.496	4	27.02624	0.40539	19.89131	26.65861	65.3397
9	0.485	0.487	0.486	4	26.47376	0.39711	19.48469	26.65737	65.3367
10	0.491	0.49	0.4905	4	26.72238	0.40084	19.66767	27.23746	66.7585
24	0.458	0.456	0.457	4	24.87155	0.37307	18.30546	26.27609	64.4022

ตารางที่ 5 แสดงค่า dissolution profile ของการทดลองทั้ง 9 รูปแบบการทดลอง

Run	Diameter (mm)	Thickness (mm)	Time	Absorbance 1	Absorbance 2	Absorbance 3	Mean	Dilution factor	Drug release (mcg/ml)	15 mL	Medium	Cumulative release	%cumulative release
1	8	0.8	0.167	0.004	0.006	0.006	0.0053	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.333	0.005	0.003	0.003	0.0037	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.5	0.009	0.006	0.009	0.0080	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			1	0.017	0.014	0.013	0.0147	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			2	0.028	0.019	0.352	0.1330	1	2.2590	0.0339	1.3554	1.3554	3.3885
			3	0.568	0.058	1.142	0.5893	1	11.4284	0.1714	7.5084	7.5423	18.8558
			4	0.89	0.142	1.428	0.8200	1	16.0602	0.2409	10.5516	10.7569	26.8922
			5	1.136	0.289	1.616	1.0137	1	19.9491	0.2992	13.1066	13.5528	33.8820
			6	1.192	0.403	1.556	1.0503	1	14.1303	0.2120	10.5412	11.2867	28.2166
			7	1.206	0.448	1.572	1.0753	1	14.4756	0.2171	10.7988	11.7562	29.3905
			8	1.274	0.491	1.636	1.1337	1	15.2813	0.2292	11.3999	12.5744	31.4360
			9	1.308	0.536	1.664	1.1693	1	15.7739	0.2366	11.7674	13.1711	32.9278
			10	1.322	0.569	1.616	1.1690	1	15.7693	0.2365	11.7639	13.4043	33.5107
			24	1.314	0.466	1.68	1.1533	1	15.5529	0.2333	11.6025	13.4794	33.6985

Run	Diameter (mm)	Thickness (mm)	Time	Absorbance 1	Absorbance 2	Absorbance 3	Mean	Dilution factor	Drug release (mcg/ml)	15mL	Medium	Cumulative release	%cumulative release
2	8	1	0.167	0.005	0.003	0.007	0.0050	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.333	0.005	0	0.001	0.0020	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.5	0.007	0.005	0.009	0.0070	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			1	0.018	0.006	0.006	0.0100	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			2	0.026	0.022	0.013	0.0203	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			3	0.039	0.041	0.03	0.0367	1	0.3307	0.0050	0.2172	0.2172	0.5431
			4	0.04	0.061	0.029	0.0433	1	0.4645	0.0070	0.3052	0.3102	0.7754
			5	0.197	0.094	0.12	0.1370	1	2.3454	0.0352	1.5409	1.5528	3.8821
			6	0.323	0.121	0.155	0.1997	1	2.3808	0.0357	1.7760	1.8232	4.5579
			7	0.358	0.131	0.186	0.2250	1	2.7307	0.0410	2.0371	2.1199	5.2997
			8	0.394	0.162	0.225	0.2603	1	3.2187	0.0483	2.4011	2.5249	6.3123
			9	0.405	0.176	0.241	0.2740	1	3.4075	0.0511	2.5420	2.7140	6.7851
			10	0.432	0.194	0.274	0.3000	1	3.7666	0.0565	2.8099	3.0330	7.5826
			24	0.606	0.927	1.668	1.0670	1	14.3605	0.2154	10.7129	10.9926	27.4815

Run	Diameter (mm)	Thickness (mm)	Time	Absorbance 1	Absorbance 2	Absorbance 3	Mean	Dilution factor	Drug release (mcg/ml)	15mL	Medium	Cumulative release	%cumulative release
3	8	1.2	0.167	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.333	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.5	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			1	0.029	0.019	0.024	0.0240	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			2	0.035	0.031	0.034	0.0333	1	0.1430	0.0021	0.0858	0.0858	0.2144
			3	0.041	0.033	0.042	0.0387	1	0.3708	0.0056	0.2481	0.2502	0.6256
			4	0.054	0.038	0.036	0.0427	1	0.4511	0.0068	0.3018	0.3095	0.7738
			5	0.092	0.067	0.053	0.0707	1	1.0134	0.0152	0.6780	0.6924	1.7311
			6	0.111	0.052	0.082	0.0817	1	0.7509	0.0113	0.5692	0.5989	1.4972
			7	0.131	0.06	0.417	0.2027	1	2.4222	0.0363	1.8360	1.8770	4.6924
			8	0.154	0.069	0.564	0.2623	1	3.2463	0.0487	2.4607	2.5380	6.3449
			9	0.165	0.093	0.649	0.3023	1	3.7988	0.0570	2.8795	3.0055	7.5136
			10	0.161	0.098	0.694	0.3177	1	4.0106	0.0602	3.0400	3.2230	8.0574
			24	0.262	0.394	1.084	0.5800	1	7.6340	0.1145	5.7866	6.0297	15.0742

Run	Diameter (mm)	Thickness (mm)	Time	Absorbance 1	Absorbance 2	Absorbance 3	Mean	Dilution factor	Drug release (mcg/ml)	15mL	Medium	Cumulative release	%cumulative release
4	9	0.8	0.167	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.333	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.5	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			1	0.026	0.051	0.028	0.035	1	0.17834	0.00268	0.10701	0.10701	0.2675
			2	0.031	0.173	0.047	0.083666667	1	1.21161	0.01817	0.72696	0.72964	1.8241
			3	0.192	0.767	0.907	0.6220	1	12.0843	0.1813	8.0844	8.1053	20.2632
			4	0.612	1.064	1.468	1.0480	1	20.6386	0.3096	13.8072	14.0093	35.0233
			5	1.076	1.254	1.706	1.3453	1	26.6091	0.3991	17.8015	18.3132	45.7830
			6	1.072	1.126	1.596	1.2647	1	17.0907	0.2564	12.9548	13.8656	34.6639
			7	1.162	1.158	1.644	1.3213	1	17.8734	0.2681	13.5480	14.7152	36.7880
			8	1.162	1.22	1.732	1.3713	1	18.5640	0.2785	14.0715	15.5068	38.7670
			9	1.212	1.18	1.58	1.3240	1	17.9102	0.2687	13.5759	15.2897	38.2242
			10	1.224	1.146	1.552	1.3073	1	17.6800	0.2652	13.4015	15.3839	38.4596
			24	1.496	1.3	1.68	1.4920	1	20.2307	0.3035	15.3348	17.5824	43.9561

Run	Diameter (mm)	Thickness (mm)	Time	Absorbance 1	Absorbance 2	Absorbance 3	Mean	Dilution factor	Drug release (mcg/ml)	15mL	Medium	Cumulative release	%cumulative release
5	9	1	0.167	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.333	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.5	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			1	0.006	0.009	0.009	0.0080	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			2	0.02	0.023	0.023	0.0220	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			3	0.03	0.03	0.036	0.0320	1	0.2369	0.0036	0.1607	0.1607	0.4016
			4	0.039	0.043	0.055	0.0457	1	0.5114	0.0077	0.3467	0.3503	0.8757
			5	0.141	0.05	0.118	0.1030	1	1.6627	0.0249	1.1273	1.1385	2.8463
			6	0.181	0.044	0.211	0.1453	1	1.6303	0.0245	1.2765	1.3127	3.2817
			7	0.213	0.092	0.24	0.1817	1	2.1321	0.0320	1.6695	1.7301	4.3252
			8	0.228	0.161	0.292	0.2270	1	2.7583	0.0414	2.1597	2.2523	5.6309
			9	0.267	0.239	0.3	0.2687	1	3.3338	0.0500	2.6104	2.7443	6.8608
			10	0.299	0.348	0.318	0.3217	1	4.0658	0.0610	3.1836	3.3675	8.4188
			24	0.86	0.95	0.815	0.8750	1	11.7086	0.1756	9.1678	9.4128	23.5319

Run	Diameter (mm)	Thickness (mm)	Time	Absorbance 1	Absorbance 2	Absorbance 3	Mean	Dilution factor	Drug release (mcg/ml)	15mL	Medium	Cumulative release	%cumulative release
6	9	1.2	0.167	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.333	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.5	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			1	0	0.015	0.018	0.0110	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			2	0.026	0.03	0.025	0.0270	1	0.0085	0.0001	0.0051	0.0051	0.0127
			3	0.037	0.043	0.041	0.0403	1	0.4043	0.0061	0.2741	0.2742	0.6856
			4	0.051	0.073	0.053	0.0590	1	0.7791	0.0117	0.5282	0.5344	1.3361
			5	0.053	0.065	0.058	0.0587	1	0.7724	0.0116	0.5237	0.5416	1.3540
			6	0.045	0.053	0.042	0.0467	1	0.2675	0.0040	0.2094	0.2389	0.5973
			7	0.049	0.058	0.06	0.0557	1	0.3918	0.0059	0.3068	0.3403	0.8507
			8	0.059	0.05	0.088	0.0657	1	0.5299	0.0079	0.4149	0.4543	1.1357
			9	0.102	0.078	0.151	0.1103	1	1.1469	0.0172	0.8980	0.9453	2.3633
			10	0.168	0.064	0.296	0.1760	1	2.0539	0.0308	1.6082	1.6727	4.1817
			24	0.57	0.364	1.11	0.6813	1	9.0336	0.1355	7.0733	7.1686	17.9216

Run	Diameter (mm)	Thickness (mm)	Time	Absorbance 1	Absorbance 2	Absorbance 3	Mean	Dilution factor	Drug release (mcg/ml)	15mL	Medium	Cumulative release	%cumulative release
7	10	0.8	0.167	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.333	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.5	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			1	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			2	0.044	0.031	0.043	0.0393	1	0.2703	0.0041	0.1622	0.1622	0.4055
			3	0.045	0.215	0.317	0.1923	1	3.4565	0.0518	2.3608	2.3648	5.9121
			4	0.477	0.564	0.934	0.6583	1	12.8139	0.1922	8.7519	8.8078	22.0195
			5	0.965	0.772	1.256	0.9977	1	19.6278	0.2944	13.4058	13.6539	34.1348
			6	1.05	0.776	1.26	1.0287	1	13.8310	0.2075	11.1755	11.7180	29.2950
			7	1.094	0.884	1.304	1.0940	1	14.7334	0.2210	11.9046	12.6546	31.6365
			8	1.136	0.874	1.322	1.1107	1	14.9636	0.2245	12.0906	13.0616	32.6540
			9	1.194	0.856	1.298	1.1160	1	15.0373	0.2256	12.1501	13.3456	33.3640
			10	1.226	0.87	0.654	0.9167	1	12.2841	0.1843	9.9255	11.3465	28.3663
			24	1.454	1.182	1.59	1.4087	1	19.0797	0.2862	15.4164	17.0216	42.5541

Run	Diameter (mm)	Thickness (mm)	Time	Absorbance 1	Absorbance 2	Absorbance 3	Mean	Dilution factor	Drug release (mcg/ml)	15mL	Medium	Cumulative release	%cumulative release
8	10	1	0.167	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.333	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.5	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			1	0.023	0.021	0.018	0.0207	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			2	0.047	0.039	0.036	0.0407	1	0.2987	0.0045	0.1792	0.1792	0.4480
			3	0.049	0.051	0.035	0.0450	1	0.4980	0.0075	0.3376	0.3421	0.8553
			4	0.061	0.051	0.06	0.0573	1	0.7456	0.0112	0.5056	0.5175	1.2937
			5	0.069	0.151	0.121	0.1137	1	1.8768	0.0282	1.2725	1.2956	3.2391
			6	0.054	0.199	0.148	0.1337	1	1.4692	0.0220	1.1871	1.2384	3.0959
			7	0.059	0.233	0.166	0.1527	1	1.7316	0.0260	1.3991	1.4724	3.6811
			8	0.07	0.273	0.188	0.1770	1	2.0677	0.0310	1.6707	1.7700	4.4250
			9	0.145	0.311	0.196	0.2173	1	2.6248	0.0394	2.1208	2.2511	5.6278
			10	0.221	0.331	0.177	0.2430	1	2.9793	0.0447	2.4073	2.5769	6.4424
			24	0.893	0.731	0.663	0.7623	1	10.1524	0.1523	8.2031	8.4175	21.0438

Run	Diameter (mm)	Thickness (mm)	Time	Absorbance 1	Absorbance 2	Absorbance 3	Mean	Dilution factor	Drug release (mcg/ml)	15mL	Medium	Cumulative release	%cumulative release
9	10	1.2	0.167	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.333	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			0.5	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			1	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			2	0.017	0.012	0	0.0097	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
			3	0.041	0.032	0.037	0.0367	1	0.3307	0.0050	0.2182	0.2182	0.5375
			4	0.055	0.042	0.044	0.0470	1	0.5382	0.0081	0.3552	0.3601	0.8870
			5	0.056	0.048	0.05	0.0513	1	0.6252	0.0094	0.4126	0.4256	1.0484
			6	0.058	0.051	0.062	0.0570	1	0.4102	0.0062	0.3220	0.3444	0.8484
			7	0.054	0.059	0.073	0.0620	1	0.4793	0.0072	0.3762	0.4048	0.9970
			8	0.057	0.077	0.05	0.0613	1	0.4701	0.0071	0.3690	0.4048	0.9969
			9	0.058	0.168	0.066	0.0973	1	0.9673	0.0145	0.7593	0.8021	1.9757
			10	0.101	0.253	0.077	0.1437	1	1.6073	0.0241	1.2617	1.3190	3.2488
			24	0.404	1.64	0.365	0.8030	1	10.7141	0.1607	8.4106	8.4920	20.9162

ตารางที่ 6 แสดงค่า dissolution profile ของรูปแบบเภสัชภัณฑ์สูตรที่ดีที่สุด

Diameter (mm)	Thickness (mm)	Time	Absorbance 1	Absorbance 2	Absorbance 3	Mean	Dilution factor	Drug release (mcg/ml)	15mL	Medium	Cumulative release	%cumulative release
9	0.8236	0.167	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		0.333	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		0.5	0	0	0	0.0000	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		1	0.093	0.085	0.026	0.0680	1	0.8790	0.0132	0.5274	0.5274	1.2990
		2	1.318	0.054	0.03	0.4673	1	9.3574	0.1404	5.6144	5.6276	13.8611
		3	1.679	1.366	0.689	1.2447	1	24.5877	0.3688	16.1049	16.2585	40.0455
		4	1.796	1.921	1.19	1.6357	1	32.4391	0.4866	21.2476	21.7700	53.6206
		5	1.886	2.174	1.603	1.8877	1	37.4993	0.5625	24.5621	25.5710	62.9828
		6	1.756	1.82	1.556	1.7107	1	23.2509	0.3488	17.0662	18.6376	45.9055
		7	1.684	2.084	1.764	1.8440	1	25.0925	0.3764	18.4179	20.3381	50.0939
		8	0.438	0.462	0.415	0.4383	4	22.7090	0.3406	16.6684	18.9650	46.7119
		9	0.422	0.47	0.397	0.4297	4	22.2302	0.3335	16.3170	18.9542	46.6852
		10	0.434	0.489	0.388	0.4370	4	22.6354	0.3395	16.6144	19.5850	48.2390
		24	0.526	0.575	0.57	0.5570	4	29.2652	0.4390	21.4807	24.7909	61.0612

รายการสรุปการเงิน

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2563 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์รูปแบบสามมิติในการผลิตเภสัชภัณฑ์นำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ภก.รศ.ดร. กัมปนาท หวลบุตรตา

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 13 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2563 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ.2564

ระยะเวลาการดำเนินการ 1 ปี 1 เดือน 15 วัน ตั้งแต่วันที่ 13 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2563

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%) 9,000 บาท เมื่อวันที่ 19 มกราคม พ.ศ.2564

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินที่เหลือ/เกิน
1. di-sodium hydrogen orthophosphate 6 กระปุก (กระปุกละ 620 บาท)	3,500	3,500	0
2. Potassium di-hydrogen phosphate 3 กระปุก (กระปุกละ 520 บาท)	1,400	1,400	0
3. Prednisolone 200 g	1,000	1,500	-500
4. Polylactic acid (PLA) filament 0.5 kg	800	700	100
5. Polyvinyl Alcohol (PVA) filament 0.5 kg	800	700	100
6. ค่าเช่าเล่ม	1,000	1,000	0
7. ค่าโปสเตอร์	500	200	300
รวม	9,000	9,000	0

()

ภก.รศ.ดร. กัมปนาท หวลบุตรตา
อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย