



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับการพัฒนารูปแบบการปลดปล่อยของอัลจินตปิด
Preliminary Investigation on the Development of Modified-Release Alginate Beads

โดย

นสภ. ญาสุมินทร์	วิบูลศิลป์	รหัส 57210244
นสภ. ปาริชาติ	โชหนู	รหัส 57210251
นสภ. รสนันท์	พวงคุณานนท์	รหัส 57210255

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ก

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับการพัฒนารูปแบบการปลดปล่อยของอัลจินเตบีด
Preliminary Investigation on the Development of Modified-Release Alginate Beads

โดย

นสภ. ญาสุมินทร์	วิบูลศิลป์	รหัส 57210244
นสภ. ปาริชาติ	ไชหนู	รหัส 57210251
นสภ. รสนันท์	พวงคุณานนท์	รหัส 57210255

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

รูปแบบยาเตรียมแต่ละรูปแบบส่งผลต่อการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายแตกต่างกัน มีผลต่อความแตกต่างของชีวประสิทธิผลของยา ซึ่งระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastric residence time) ก็เป็นปัจจัยที่สำคัญอย่างหนึ่งที่มีผลต่อชีวประสิทธิผลเช่นกัน ระบบนำส่งยารูปแบบลอยตัว (floating drug delivery system) เป็นหนึ่งในรูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงตัวอยู่ในกระเพาะอาหารซึ่งเป็นวิธีที่ช่วยเพิ่ม gastric residence time (GRT) ทำให้ระบบนำส่งยาปลดปล่อยยาในทางเดินอาหารได้นานและสามารถทำนายการดูดซึมยาได้ง่าย โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์นี้ต้องการศึกษาการพัฒนาอัลจินตปิดชนิดลอยตัวด้วยแก๊สโดยเลือกใช้ diclofenac sodium เป็นแบบจำลองยา และมี sodium bicarbonate เป็นสารก่อแก๊สเมื่อปัดสัมผัสกับกรดไฮโดรคลอริกในกระเพาะอาหาร สารก่อแก๊สจะทำปฏิกิริยากับกรด ทำให้เกิด carbon dioxide อยู่ภายในปัด จึงทำให้รูปแบบยาสามารถลอยตัวอยู่เหนือของเหลวในกระเพาะอาหารได้ นอกจากนี้จะใช้สารก่อแก๊สช่วยให้ยาลอยตัวแล้ว การศึกษานี้จะใช้ sodium alginate เป็นพอลิเมอร์ และใช้ sodium carboxymethylcellulose (SCMC) เป็นพอลิเมอร์เสริมเพื่อดัดแปลงให้ตัวยาค่อยๆถูกปลดปล่อยออกมาจากเม็ดปัดในขณะที่ลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหาร จึงทำให้สามารถเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยาได้และเพื่อแสดงปัจจัยที่ส่งผลต่อความแตกต่างของชีวประสิทธิผลการศึกษานี้จึงเปรียบเทียบความเข้มข้นของ SCMC 3 ความเข้มข้น คือ 0.5, 1.0 และ 1.5 %w/v

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาระบบนำส่งอัลจินตปิดชนิดลอยตัวที่มีตัวยา diclofenac sodium โดยการใช้ SCMC ในการดัดแปลงการปลดปล่อยยา และประเมินคุณลักษณะของระบบนำส่งอัลจินตปิดชนิดลอยตัว ได้แก่ ขนาด (bead size) ประสิทธิภาพในการกักเก็บยา (drug encapsulation efficiency) และคุณสมบัติในการลอยตัว (floating properties)

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2561**เรื่อง** การศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับการพัฒนารูปแบบการปลดปล่อยของอัลจินตปิด**ผู้จัดทำวิจัยโครงการทางเภสัชศาสตร์**

1. นสภ. ญาสุมินทร์ วิบูลศิลป์ รหัส 57210244

2. นสภ. ปาริชาติ โชนู รหัส 57210251

3. นสภ. รสนันท์ พ่วงคุณานนท์ รหัส 57210255

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ญญ.อ. อาภา เพชรสัมฤทธิ์

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาระบบนำส่งอัลจินตปิดชนิดลอยตัวที่ใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตเป็นตัวก่อแก๊ส ปิดบรรจุด้วยยาไดโคลฟีแนค โซเดียม (diclofenac sodium) เป็นรูปแบบจำลองยา และดัดแปลงการปลดปล่อยยาด้วยโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่มีความเข้มข้นร้อยละ 0.5, 1.0 และ 1.5 โดยมวลต่อปริมาตร ปิดเตรียมโดยใช้เทคนิค ionotropic gelation ด้วยการผสมสารละลายยาไดโคลฟีแนค โซเดียม, โซเดียมไบคาร์บอเนต และโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสลงในสารละลายอัลจินต แล้วหยดลงในสารละลายที่เกิดการเชื่อมโยงข้าม (cross-linked) ของแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์กับโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสความเข้มข้นร้อยละ 0.3 โดยมวลต่อปริมาตร

จากผลการทดลองพบว่าปิดมีขนาดอยู่ในช่วง 0.11 ถึง 0.31 เซนติเมตร แต่ละความเข้มข้นของโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ร้อยละ 0.5, 1.0 และ 1.5 โดยมวลต่อปริมาตร มีปริมาณยา 2.92, 2.97 และ 3.06 มิลลิกรัม ตามลำดับ มีประสิทธิภาพในการกักเก็บยา 3.72, 5.17 และ 6.15% ตามลำดับ เวลาในการเริ่มลอยตัวอยู่ในช่วง 4.44 ถึง 14.35 นาที และสามารถลอยตัวอยู่ได้นานมากกว่า 8 ชั่วโมง จากการศึกษาพบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส ทำให้ขนาด ประสิทธิภาพในการกักเก็บยา และเวลาในการเริ่มลอยตัวเพิ่มขึ้น

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ญญ.อ. อาภา เพชรสัมฤทธิ์

Senior Project Academic Year 2018

Preliminary Investigation on the Development of modified-release

By:

- | | | | |
|-------------------|---------------|----|----------|
| 1. Miss. Yasumin | Wibunsin | ID | 57210244 |
| 2. Miss. Parichat | Chonu | ID | 57210251 |
| 3. Miss. Rossanan | Phoungkunanon | ID | 57210255 |

Advisor:

1. Dr. Arpa Petchsomrit
-

ABSTRACT

The objective of this research was to develop a floating-alginate beads delivery system that used sodium bicarbonate as gas forming agent. The prepared beads contained a model drug (diclofenac sodium) and 0.5, 1.0 and 1.5% w/v of sodium carboxymethylcellulose (SCMC) to modify drug release. The floating beads were prepared by ionotropic gelation technique by dispersing diclofenac sodium, sodium bicarbonate together with SCMC into a solution of sodium alginate and extruded into cross-linking solution containing 0.5 M calcium chloride and 0.03 % (w/v) SCMC.

Size of the beads ranged from 0.11 to 0.31 cm. The drug content of each concentration of SCMC (0.5, 1.0 and 1.5% w/v) were 2.92 mg, 2.97 mg and 3.06 mg, respectively. The drug encapsulation efficiency (%EE) were 3.72%, 5.17% and 6.15%, respectively. The floating lag time ranged from 4.44 to 14.35 minutes and remained floating over 8 h. This findings indicated that as the amount of SCMC increased, the size, drug encapsulation efficiency and floating lag time also increased.

Major Advisor Dr. Arpa Petchsomrit

กิตติกรรมประกาศ

จุลนิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลงได้ด้วยความกรุณาอย่างยิ่งจาก ภาณุ.อ. อาภา เพชรสัมฤทธิ์ อาจารย์ที่ปรึกษาจุลนิพนธ์ ผู้ซึ่งกรุณา อบรม สั่งสอน ให้คำปรึกษา และคำแนะนำในการจัดทำจุลนิพนธ์ฉบับนี้ ตั้งแต่กระบวนการเริ่มต้น การเขียนโครงร่างจุลนิพนธ์ ขั้นตอนและกระบวนการดำเนินงานต่าง ๆ ตลอดจนถึงการตรวจแก้ไขจุลนิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์ คณะวิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณ คณะเภสัชศาสตร์ และมหาวิทยาลัยบูรพาที่ได้สนับสนุนงบประมาณที่ใช้ในการดำเนินงานวิจัยจนจบโครงการนี้

ท้ายที่สุดนี้ หากมีสิ่งผิดพลาดหรือขาดตกบกพร่องประการใด คณะวิจัย ขอภัยเป็นอย่างสูงในข้อบกพร่องและความผิดพลาดนั้น และคณะผู้วิจัยหวังว่าจุลนิพนธ์นี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจ

นสภ. ญาสุมินทร์ วิบูลศิลป์	รหัส 57210244
นสภ. ปาริชาติ โขหนู	รหัส 57210251
นสภ. รสนันท์ พ่วงคุณานนท์	รหัส 57210255

29 พฤศจิกายน 2561

สารบัญ

หัวข้อ	หน้า
คำนำ	๗
บทคัดย่อ	๘
ABSTRACT	๙
กิตติกรรมประกาศ	๑๑
สารบัญ	๑๒
สารบัญตาราง	๑๓
สารบัญภาพ	๑๔
บทที่ 1 บทนำ	
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
วัตถุประสงค์	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
กรอบแนวคิด	4
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	
ความรู้เบื้องต้น	5
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	16
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	
วัตถุดิบและสารเคมี	19
เครื่องมือและอุปกรณ์	19
ขั้นตอนการเตรียม Sodium alginate beads	19
ขั้นตอนการเตรียม SCMC-alginate beads	20
การประเมิน	21
การสร้าง Calibration curve	23

สารบัญ (ต่อ)

หัวข้อ	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิจัย	
ลักษณะทางกายภาพของ Alginate beads	24
การเตรียม alginate beads	26
การวิเคราะห์ความเข้มข้นของ Diclofenac sodium ใน alginate beads (ใช้ beads หนัก 1 กรัม)	26
การทดสอบ Floating	29
บทที่ 5 สรุปผลและวิจารณ์ผลการวิจัย	
ลักษณะทางกายภาพของ Alginate beads	31
การเตรียม Alginate beads	31
การทดสอบขนาดของ Alginate beads	31
การวิเคราะห์ความเข้มข้นของ Diclofenac sodium ใน alginate beads	31
การทดสอบ Floating	32
เอกสารอ้างอิง	33
ภาคผนวก	36

สารบัญตาราง

หัวข้อ	หน้า
ตารางที่ 1 ลักษณะทางกายภาพ	24
ตารางที่ 2 ปริมาณสารที่ใช้	26
ตารางที่ 3 ขนาดของ Alginate	27
ตารางที่ 4 ค่าความเข้มข้นของ Diclofenac sodium ใน beads	28
ตารางที่ 5 Drug content (DC) ใน beads 1 g	28
ตารางที่ 6 %Encapsulation efficiency ใน beads ทั้งหมดของแต่ละความเข้มข้น	27
ตารางที่ 7 ปริมาณสารที่ใช้โดยเปรียบเทียบปริมาณ Diclofenac sodium	29
ตารางที่ 8 Floating time	29
ตารางที่ 9 ลักษณะทางกายภาพของสูตร G	39
ตารางที่ 10 ปริมาณสารที่ใช้ของสูตร G	39
ตารางที่ 11 ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายมาตรฐานที่ $\lambda_{\text{max}} = 276 \text{ nm}$	39
ตารางที่ 12 ค่าความเข้มข้นของ Diclofenac sodium ใน beads ของสูตร G	40
ตารางที่ 13 ค่า Drug content ใน beads 1 g ของสูตร G	40
ตารางที่ 14 %Encapsulation efficiency ใน beads ของสูตร G	41
ตารางที่ 15 Floating lag time ของสูตร G	41
ตารางที่ 16 % Floating ของสูตร G	41

สารบัญภาพ

หัวข้อ	หน้า
รูปที่ 1 โครงสร้างของระบบเมทริกซ์ (A) ยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดธรรมดา (B) ยาเม็ดเมทริกซ์ที่บรรจุ loading dose ไว้ในชั้นนอก	8
รูปที่ 2 โครงสร้างของ reservoir system ซึ่งมีลักษณะเป็น core-shell structure	10
รูปที่ 3 โครงสร้างของออสโมติกปั๊มชนิดพื้นฐาน (elementary osmotic pump)	11
รูปที่ 4 ลักษณะทางกายภาพของสูตร F1	24
รูปที่ 5 ลักษณะทางกายภาพของสูตร F2	25
รูปที่ 6 ลักษณะทางกายภาพของสูตร F3	25
รูปที่ 7 ลักษณะทางกายภาพของสูตร F4	25
รูปที่ 8 Projected area diameter	32
รูปที่ 9 Martin's diameter	33
รูปที่ 10 Feret's diameter	33
รูปที่ 11 Diclofenac sodium Calibration Curve โดยที่แกน X เป็น Concentration ($\mu\text{g/mL}$) และแกน Y เป็น Absorbance ทำให้ได้สมการเส้นตรง $y = 0.0022x - 0.156$ และมีค่า $R^2 = 0.9997$	40

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

รูปแบบยาเตรียมแต่ละรูปแบบมีการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายได้มากหรือน้อยแตกต่างกัน ทำให้ชีวประสิทธิผลของยามีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับรูปแบบยาเตรียมนั้น (3) ซึ่งมีอิทธิพลมาจากหลายปัจจัย ระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastric residence time) เป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญ โดยระยะเวลาที่กระเพาะอาหารบีบตัวเพื่อดันอาหารไปยังลำไส้เล็ก มักใช้เวลาตั้งแต่เวลาไม่กี่นาทีจนถึง 12 ชั่วโมง ซึ่งความแปรปรวนนี้อาจนำไปสู่ประสิทธิภาพในการดูดซึมยาที่ไม่สามารถทำนายได้ นอกจากนี้หากระยะเวลาที่กระเพาะอาหารใช้ในการบีบตัวเพื่อดันอาหารไปยังลำไส้เล็กสั้นอาจทำให้การปลดปล่อยยาออกจากรูปแบบยาไม่สมบูรณ์ (11)

ระบบนำส่งยารูปแบบลอยตัว (floating drug delivery system) จัดเป็นหนึ่งในรูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงตัวอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastroretentive dosage forms) ซึ่งเป็นวิธีที่ช่วยเพิ่ม gastric residence time (GRT) ทำให้ระบบนำส่งยาปลดปล่อยยาในทางเดินอาหารได้นานและสามารถทำนายการดูดซึมยาได้ง่าย การลอยตัวของรูปแบบยาชนิดลอยตัวเกิดจากระบบนำส่งยามีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยสามารถจำแนกออกได้เป็น 2 รูปแบบ คือ ชนิดลอยตัวด้วยแก๊สและชนิดลอยตัวแบบที่ไม่ใช้แก๊ส (2)

ยารูปแบบ multiple-unit pellet system หรือเรียกชื่อย่อว่า MUPS จัดเป็นรูปแบบยาหลายหน่วย (multiple-unit dosage form) ที่ประกอบด้วยเม็ดยาทรงกลมหรือที่เรียกว่าเพลเลตหรือปัดเป็นเม็ดเล็กๆ ซึ่งมีจำนวนมากบรรจุในแคปซูลแข็ง เมื่อยาสัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหารแล้วเปลือกแคปซูลจะละลาย เพลเลตที่บรรจุไว้ภายในจะกระจายตัวออกมาทั่วในทางเดินอาหาร ซึ่งยารูปแบบนี้มีข้อดีคือทำให้ความเข้มข้นยาในเลือดค่อนข้างคงที่กว่ายารูปแบบหน่วยเดียว (single-unit dosage form) และมีพื้นที่ผิวกว้าง จึงทำให้ยาถูกปลดปล่อยและออกฤทธิ์ในช่วงเวลาที่ยาวนานและต่อเนื่องได้ (4) ดังนั้นการทำรูปแบบยาที่เป็นปัดชนิดลอยได้จึงรวมข้อดีทั้งหมดไว้ด้วยกันคือเพื่อให้ตัวยาค่อยๆถูกปลดปล่อยออกมาและช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา

พอลิเมอร์ที่นำมาใช้สำหรับเตรียมปิดนั้นจะต้องมีความเข้ากันได้กับร่างกาย มีความเป็นพิษต่ำ ราคาไม่แพง และสามารถย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ นอกจากนี้ควรมีคุณสมบัติเพิ่มระยะเวลาในการคงอยู่ในกระเพาะอาหารให้นานขึ้น ในการศึกษาครั้งนี้จึงเลือกใช้โซเดียมอัลจิเนต (sodium alginate) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติที่สกัดได้จากสาหร่ายทะเลสีน้ำตาล มีความชอบน้ำ (hydrophilic polymer) สามารถกระจายตัวในน้ำ ทำให้เกิดสารกระจายแบบคอลลอยด์ (colloidal dispersions) จัดเป็นพอลิเมอร์ประเภทพอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide) ที่ประกอบด้วยกรดกลูโคนิก (guluronic acid) และกรดแมนนูโรนิก (mannuronic acid) จึงเป็นพอลิเมอร์ที่มีประจุเป็นลบ (polyanionic polymer) สามารถเกิดการเชื่อมโยงข้าม (cross-linked) ได้โดยการเติมสารประจุบวกลงไป เช่น Mg^{2+} และ Ca^{2+} เป็นต้น จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจากซอลลกลายเป็นเจลที่ไม่ละลายน้ำ (sol-gel transition) หรือเติมพอลิเมอร์ประจุบวก เช่น chitosan ทำให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนอิเล็กโทรไลต์ (polyelectrolyte complexes) ที่มีลักษณะเป็นเจล โดยเจลที่เกิดขึ้นมีคุณสมบัติละลายในภาวะเป็นเบส แต่ไม่ละลายในภาวะเป็นกรด (1)

การศึกษานี้ต้องการพัฒนาอัลจิเนตปิดชนิดลอยตัวด้วยแก๊ส เพื่อให้ตัวยาค่อยๆถูกปลดปล่อยออกมาในขณะที่ลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหาร จึงทำให้สามารถเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยาได้ โดยรูปแบบอัลจิเนต ปิด เตรียมได้โดยนำสารกระจายโซเดียมอัลจิเนตหยดผ่านรูเข็มหรือกระบอกฉีดยาลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ (calcium chloride) หยดโซเดียมอัลจิเนตจะถูกเชื่อมโยงข้ามโดยแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) ที่ผิวเมื่อสัมผัสกับสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ แคลเซียมไอออนสามารถแพร่เข้าสู่ภายในหยดโซเดียมอัลจิเนตเพื่อให้เกิดการเชื่อมโยงข้ามที่สมบูรณ์ เมื่อกระบวนการเชื่อมโยงข้ามเกิดขึ้นตามเวลาที่กำหนด สามารถเก็บปิดเปียกและล้างด้วยน้ำกลั่น อบให้แห้ง เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์อยู่ในรูปแบบปิดแคลเซียมอัลจิเนต ซึ่งเมื่อดึงที่ได้อาจมีลักษณะเป็นเจล ทรงกลม (1) การทำอัลจิเนตปิดชนิดลอยตัวด้วยแก๊สจะเติมโซเดียมคาร์บอเนต (sodium carbonate) เป็นสารก่อแก๊ส (gas-forming agent) เมื่อปิดสัมผัสกับกรดไฮโดรคลอริก (HCl) ในกระเพาะอาหาร สารก่อแก๊สจึงทำปฏิกิริยากับกรด ทำให้เกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) อยู่ภายในปิด จึงทำให้รูปแบบยาสามารถลอยตัวอยู่ในเนื้อหาของเหลวในกระเพาะอาหารได้ (18)

นอกจากนี้การดัดแปลงการปลดปล่อยยาเพื่อให้ตัวยาค่อยๆถูกปลดปล่อยออกจากปิดสามารถนำพอลิเมอร์เสริมมาช่วยได้ ซึ่งการศึกษาเกี่ยวกับปิดส่วนใหญ่ มักมีการผสมกับพอลิเมอร์อื่น เช่น carboxymethyl cellulose (5), methyl cellulose (5), hydroxypropyl Methylcellulose,

sodium carboxymethyl cellulose (6) เพื่อช่วยชะลอการปลดปล่อยตัวยา โดยพอลิเมอร์เหล่านี้มีคุณสมบัติเป็นไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) มีคุณสมบัติชอบน้ำ ได้มาจากพืช สัตว์ จุลินทรีย์ รวมถึงพอลิเมอร์ดัดแปรจากธรรมชาติหรือสังเคราะห์ แต่วิธีการในการผสมพอลิเมอร์เสริม เพื่อช่วยชะลอในการปลดปล่อยยาให้ยาวนานยิ่งขึ้น มีหลายแบบทั้งแบบผสมในขั้นตอนการเกิดเจลบีด (14) และแบบเคลือบเม็ดบีด (6) ในการศึกษาครั้งนี้จึงสนใจเลือก sodium carboxymethyl cellulose (SCMC) เป็นพอลิเมอร์เสริม และเลือกใช้ยา diclofenac sodium เป็นแบบจำลองยา ซึ่งเป็นยาแก้ปวดในกลุ่มยาต้านอักเสบชนิดไม่สเตียรอยด์ (Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: NSAIDs) เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตสั้นและอัตราการกำจัดยาเร็ว อาจทำให้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาลดลงและไม่สามารถปลดปล่อยยาได้ในปริมาณที่ต้องการ ซึ่งจะส่งผลต่อความถี่ของการบริหารยาของผู้ป่วย และทำให้การรักษาไม่มีประสิทธิภาพได้ (11)

ดังนั้นในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาระบบนำส่งอัลจินตปิดชนิดลอยตัวที่มีตัวยา diclofenac sodium และประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของอัลจินตปิดชนิดลอยตัว ได้แก่ ขนาด (beads size) ประสิทธิภาพในการกักเก็บยา (drug encapsulation efficiency) และคุณสมบัติในการลอยตัว (floating properties)

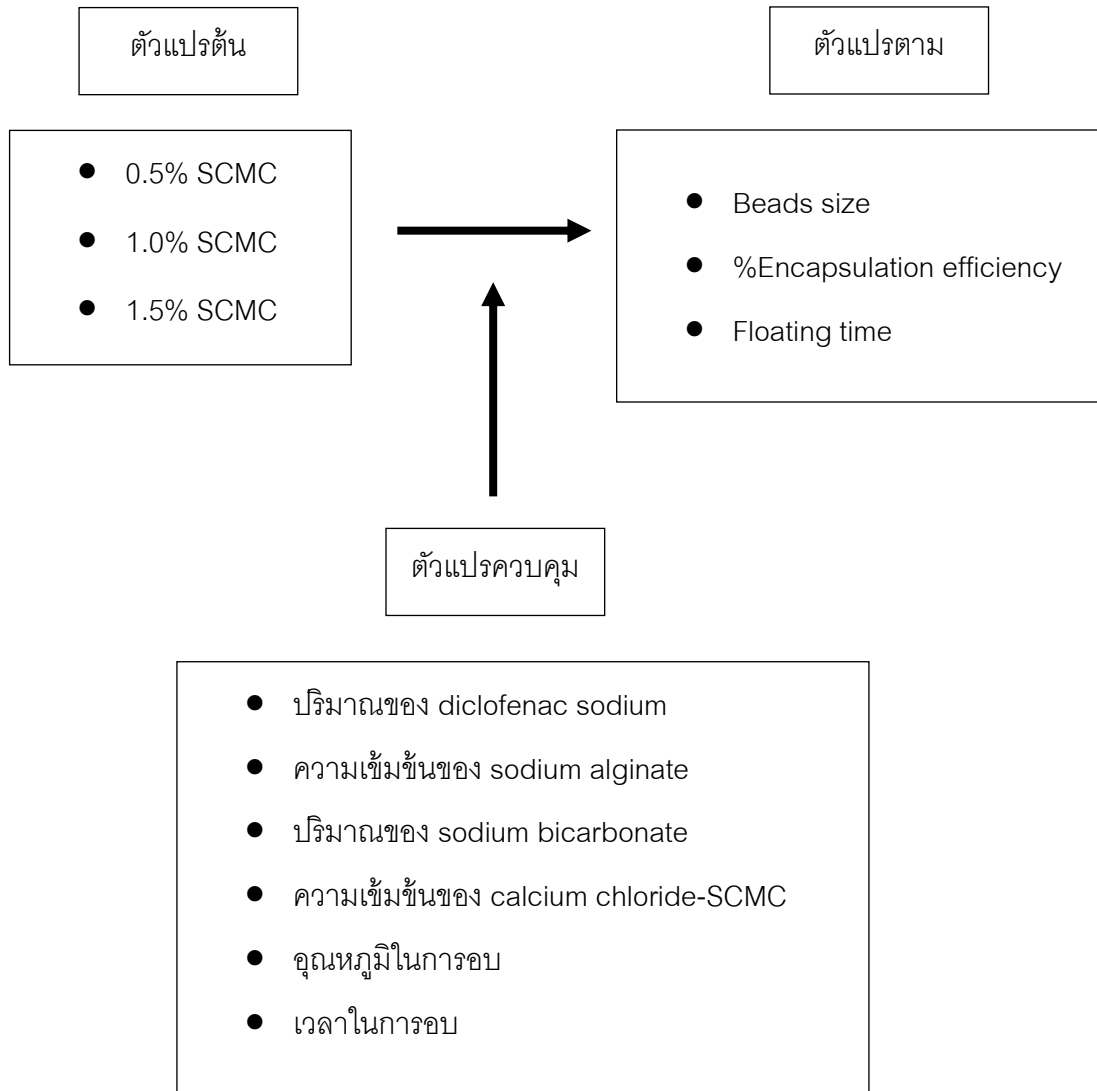
วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาระบบนำส่งอัลจินตปิดชนิดลอยตัวที่มีตัวยา diclofenac sodium โดยการใช้ SCMC ในการดัดแปลงการปลดปล่อยยา
2. ประเมินคุณลักษณะของระบบนำส่งอัลจินตปิดชนิดลอยตัว ได้แก่ ขนาด (beads size) ประสิทธิภาพในการกักเก็บยา (drug encapsulation efficiency) และคุณสมบัติในการลอยตัว (floating properties)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถพัฒนาสูตรตำรับในการเตรียมระบบนำส่งอัลจินตปิดชนิดลอยตัวที่ค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาได้

กรอบแนวคิด



บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

1. ความรู้เบื้องต้น

1.1 รูปแบบยาปลดปล่อยแบบดัดแปร (Modified release)

รูปแบบยาปลดปล่อยแบบดัดแปร หรือ Modified release (MR) หมายถึง ยาที่ได้รับการออกแบบโดยอาศัยเทคนิคทางเภสัชกรรมให้รูปแบบการปลดปล่อยยาต่างไปจากเดิม โดยมักมีจุดประสงค์ในการช่วยเพิ่มเวลาในการออกฤทธิ์ ลดความถี่ของการบริหารยา ดังนั้นจึงสามารถช่วยเพิ่มความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยาได้ ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1.1.1 รูปแบบชะลอการปลดปล่อย (Delayed release dosage form)

รูปแบบชะลอการปลดปล่อย หมายถึง เภสัชภัณฑ์ที่ไม่ถูกปลดปล่อยทันทีเมื่อเข้าสู่ร่างกาย แต่จะปลดปล่อยยาเมื่อเวลาผ่านไประยะหนึ่ง กลไกการปลดปล่อยยาอาจขึ้นกับเวลา (time-based) หรือขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมในทางเดินอาหาร เช่น ความเป็นกรด-เบสของน้ำย่อยในทางเดินอาหารหรือค่าพีเอช (pH) การย่อยสลายด้วยเอนไซม์จากแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ ตัวอย่างเช่น ยาเม็ดเคลือบชนิดแตกตัวในลำไส้หรือยาเม็ดเคลือบเอนเทอริก (enteric-coated tablet) ซึ่งชั้นเคลือบจะไม่ละลายในน้ำย่อยจากกระเพาะอาหารซึ่งมีความเป็นกรดสูง แต่จะละลายในลำไส้เล็กซึ่งมีความเป็นเบสอ่อน ยาเม็ดเคลือบชนิดแตกตัวในลำไส้หรือยาเม็ดเคลือบเอนเทอริกเป็นรูปแบบที่นิยมใช้กับตัวยาสำคัญที่ทำให้เกิดการระคายเคืองในกระเพาะอาหาร เช่น ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือตัวยาที่ไม่คงสภาพในสภาวะกรด โดยเทคนิคการเตรียมนิยมใช้การเคลือบฟิล์มด้วยพอลิเมอร์ เช่น cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, methacrylic acid copolymer บางชนิด ซึ่งโครงสร้างพอลิเมอร์ในกลุ่มนี้มีหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) จำนวนมากอยู่ในสายโซ่ จึงมีสมบัติไม่ละลายในสภาวะกรด แต่ละลายในเบสอ่อน

1.1.2 รูปแบบทยอยการปลดปล่อย (Sustained release; extended release dosage form)

รูปแบบทยอยการปลดปล่อย หรือเรียกว่า เภสัชภัณฑ์ออกฤทธิ์นาน เนื่องจากได้รับการออกแบบให้มีช่วงเวลาออกฤทธิ์ยาวนานกว่ายาธรรมดา เช่น 10-12 ชั่วโมง อาจอยู่ในรูปยาเม็ดเมทริกซ์ เฟลเลตเคลือบ ยาเม็ดเคลือบ ส่วนใหญ่ใช้กินวันละ 1-2 ครั้ง ทั้งนี้เภสัชตำรับมักถือว่าคุณสมบัติ extended

release, prolonged release, sustained release มีความหมายใกล้เคียงกันและสามารถใช้แทนกันได้ตามแต่กรณี

Sustained release (SR) คือ การปลดปล่อยแบบทยอยเพื่อให้ยา มีช่วงเวลาการออกฤทธิ์ยาวนานกว่ารูปแบบยาธรรมดา โดยในช่วงต้นมักปลดปล่อยยาจำนวนหนึ่งเพื่อให้ได้ผลในการรักษาอย่างรวดเร็วเป็น loading dose จากนั้นยาอีกส่วนหนึ่งจึงทยอยถูกปลดปล่อยตามมา ทำให้ได้ระดับยาในเลือดที่ต่อเนื่อง

Extended release (ER) คือ การปลดปล่อยแบบทยอยเพื่อให้ยา มีช่วงเวลาการออกฤทธิ์นาน (เหมือน sustained release) ซึ่งรูปแบบยานี้สามารถช่วยลดปริมาณของการให้ยาลงได้อย่างน้อยสองเท่า เมื่อเทียบกับรูปแบบปลดปล่อยทันที คือ สามารถทำให้มีระดับยาและผลการรักษาเป็นระยะเวลายาวนานกว่าเภสัชภัณฑ์ที่มีการปลดปล่อยทันที เช่น ปลดปล่อยยาครอบคลุมช่วงเวลาออกฤทธิ์ 10-12 ชั่วโมง

Controlled release (CR) คือ การปลดปล่อยแบบควบคุม โดยปลดปล่อยยาด้วยอัตราคงที่ด้วยจลนศาสตร์ระดับศูนย์ (zero-order kinetics) ทำให้มีระดับยาในเลือดสม่ำเสมอ มีช่วงเวลาออกฤทธิ์ยาวนานกว่าเภสัชภัณฑ์ที่มีการปลดปล่อยทันที

Targeted release คือ การปลดปล่อยยาสู่เป้าหมาย โดยมีการนำส่งยาสู่อวัยวะ เนื้อเยื่อ หรือบริเวณใดบริเวณหนึ่งในร่างกายอย่างเฉพาะเจาะจง ระบบนำส่งจะปลดปล่อยยาเมื่อถูกกระตุ้นด้วยกลไกที่ได้รับการออกแบบไว้ ทำให้บริเวณเป้าหมายมีความเข้มข้นของยาสูงกว่าส่วนอื่น มีจุดเด่นคือสามารถลดผลข้างเคียงจากยาต่ออวัยวะอื่นที่ไม่เกี่ยวข้อง เพราะการปลดปล่อยยาเกิดเฉพาะในบริเวณหรืออวัยวะที่ต้องการ

Repeated action ใช้อธิบายเภสัชภัณฑ์ที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญสองขนาดยาหรือมากกว่า โดยตัวยาขนาดแรกถูกปลดปล่อยทันที ทำหน้าที่เป็น immediate release ส่วนอีกขนาดหนึ่งทยอยถูกปลดปล่อยในเวลาต่อมา ทำหน้าที่เป็น extended release ตัวอย่างเช่น ยาเม็ดสองชั้น (bilayered tablet) ซึ่งแบ่งยาออกเป็นสองส่วนในแต่ละชั้นเพื่อให้ปลดปล่อยออกมาในเวลาต่างกันอย่างต่อเนื่อง

1.2 ประเภทของรูปแบบยาปลดปล่อยแบบดัดแปร

เภสัชภัณฑ์ปลดปล่อยแบบดัดแปร แบ่งประเภทได้หลายแบบ ซึ่งการแบ่งแต่ละแบบนี้อาจมีความทับซ้อนหรือคาบเกี่ยวกัน ดังนี้

1.2.1 แบ่งตามรูปแบบการปลดปล่อยยา แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ รูปแบบชะลอการปลดปล่อย (delayed release) และรูปแบบยาออกฤทธิ์นาน (sustained release)

1.2.2 แบ่งตามหลักการควบคุมการปลดปล่อยยา แบ่งได้เป็น ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยยา โดยการแพร่ (diffusion controlled), โดยการละลาย (dissolution controlled), โดยทางเคมี (chemically controlled) โดยการเกิดไฮโดรเจล (hydrogel) โดยเรซินแลกเปลี่ยนไอออน (ion-exchange resin)

1.2.3 แบ่งตามวิธีการบริหารยา (route of administration) เช่น การรับประทาน การซึมผ่านทางผิวหนัง การฉีด การฝังในร่างกาย หรือการสอดทางตา (ถุงเยื่อตา)

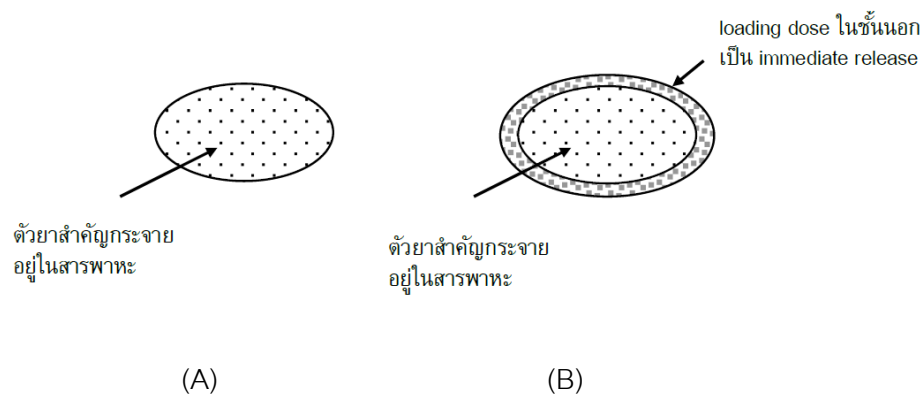
1.2.4 แบ่งตามจำนวนหน่วยการให้ยา แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ รูปแบบยาหน่วยเดียว (single-unit dosage form) เช่น ยาเม็ดเมทริกซ์ ยาเม็ดเคลือบเอนเทอริก รูปแบบยาลายหน่วย (multiple-unit dosage form) เช่น เพลเลตเคลือบ แล้วนำมาบรรจุในแคปซูลแข็ง ซึ่งรู้จักกันดีในนาม multi-unit pellet system (MUPS)

1.2.5 แบ่งตามโครงสร้างและกลไกการปลดปล่อยยา แบ่งได้หลายชนิด เช่น ระบบเมทริกซ์ รูปแบบยาเม็ดเมทริกซ์ ระบบควบคุมด้วยเมมเบรน เช่น ยาเม็ดเคลือบชนิดออกฤทธิ์นานและชนิดออสโมติกปั๊ม

เภสัชภัณฑ์ปลดปล่อยแบบดัดแปรในที่นี้จะแบ่งตามโครงสร้างและกลไกการปลดปล่อยยา ได้แก่ ระบบเมทริกซ์ ระบบควบคุมด้วยเมมเบรน และออสโมติกปั๊ม

1) ระบบเมทริกซ์ (matrix system; monolithic system)

ระบบเมทริกซ์ ได้แก่ ระบบที่มีโครงสร้างประกอบด้วยตัวยาที่ละลายหรือกระจายอย่างสม่ำเสมออยู่ในสารพาหะ (carrier) สารพาหะอาจเป็นพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ หรือสารไข (wax) การผลิตยาเม็ดเมทริกซ์ทำได้หลายวิธี เช่น การตอกอัดโดยตรง (direct compression) การทำแกรนูลเปียก (wet granulation) เป็นต้น ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมขึ้นจะมีโครงสร้างที่มีตัวยาสำคัญผสมกับสารพาหะอยู่ในเมทริกซ์อย่างสม่ำเสมอทั่วทั้งเม็ด ปัจจัยที่กำหนดอัตราการปลดปล่อยของยา ได้แก่ สมบัติการละลายของสารพาหะ และสัดส่วนของปริมาณตัวยาต่อสารพาหะ



รูปที่ 1 โครงสร้างของระบบเมทริกซ์ (A) ยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดธรรมดา (B) ยาเม็ดเมทริกซ์ที่บรรจุ loading dose ไว้ในชั้นนอก

จากรูปที่ 1 (A) แสดงโครงสร้างของยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดธรรมดา เมื่อยาเข้าสู่ร่างกาย สัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร น้ำจะซึมเข้าสู่ภายในเม็ดยา ตัวยาที่อยู่ในเม็ดยาจะเริ่มละลาย และแพร่ออกมาจากเม็ดยา ยาที่อยู่บริเวณส่วนผิวและส่วนรอบนอกจะละลายออกมาก่อน ยาที่อยู่ ส่วนในก็จะทยอยปลดปล่อยตามมา ส่วน (B) เป็นยาเม็ดเมทริกซ์ซึ่งเคลือบชั้นนอกไว้ด้วยตัวยาจำนวน หนึ่ง ซึ่งทำหน้าที่เป็น loading dose ทำให้ยาเม็ดชนิดนี้มี onset เร็วขึ้น (โดยไม่มี lag time เหมือน กรณิ (A)) ดังนั้นช่วงเวลาออกฤทธิ์จะเริ่มตั้งแต่เมื่อส่วน loading dose ถูกปลดปล่อยออกมาแบบทันที (immediate release) แล้วตามด้วยยาที่กักเก็บไว้ภายในเม็ดค่อยๆ ปลดปล่อยออกมา (sustained release) โดยทั้งสองส่วนทำให้การออกฤทธิ์ของยาต่อเนื่องอย่างกัน

รูปแบบการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์จะขึ้นอยู่กับสมบัติการละลายของสารพาหะ จึงสามารถแบ่งระบบเมทริกซ์ได้เป็น 2 ชนิดย่อยตามสมบัติการละลายของสารพาหะ คือ เมทริกซ์ละลายน้ำได้ และเมทริกซ์ละลายน้ำไม่ได้

(1) เมทริกซ์ละลายน้ำได้ (soluble matrix) เมทริกซ์กร่อนได้ (erodible matrix)

ยาเม็ดเมทริกซ์ประเภทนี้อาจเรียกว่า เมทริกซ์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic matrix) เนื่องจากใช้สารพหุซึ่งเป็นพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic polymer) ซึ่งละลายน้ำและ/หรือพองตัวในน้ำได้ เช่น hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose; HPMC), hydroxyl propyl cellulose (HPC), sodium carboxymethyl cellulose (SCMC), alginate, carbopol โดยมักใช้พอลิเมอร์เกรดที่มี

น้ำหนักโมเลกุลสูงกลไกการปลดปล่อยยาเริ่มจากการที่น้ำซึมเข้าสู่เม็ดยา พอลิเมอร์ดูดน้ำแล้วพองตัว เกิดเป็นชั้นเจลรอบเม็ดยา จากนั้นชั้นเจลโดยรอบเม็ดยาจะค่อยๆ ละลายหรือกร่อนออกทีละน้อย ยาจะค่อยๆ ถูกปลดปล่อยออกมาในขณะที่ชั้นเจลกร่อนหรือละลายจากส่วนนอกเข้าสู่ส่วนใน ดังนั้นเมื่อเวลาผ่านไปยาเม็ดยาชนิดนี้จะมีขนาดเล็กกลงๆ จนในที่สุดทั้งเม็ดยาก็จะกร่อนละลายไปจนหมดไม่เหลือกาก ซึ่งตัวยาก็จะถูกปลดปล่อยทีละน้อยจนละลายหมดไปพร้อมๆ กับสารพาหะ หลักการเดียวกันนี้ใช้ในการประดิษฐ์ยาเม็ดลอยตัว (floating tablet) โดยเลือกใช้สารพาหะที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าน้ำ หรือผสมสารก่อแก๊สเข้ากับสารพาหะ เมื่อยาสัมผัสกับน้ำยาจะเกิดฟองแก๊สก็กักอยู่ในเม็ดยา ยาเม็ดจึงลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้เป็นเวลานาน จัดเป็นวิธีการเพิ่ม gastric retention time ให้ระบบนำส่งยา เหมาะสำหรับกรณีที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน

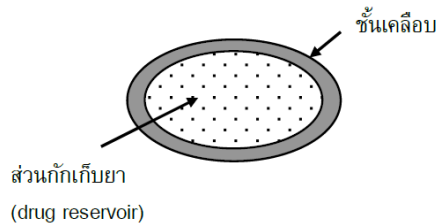
(2) เมทริกซ์ละลายน้ำไม่ได้ (insoluble matrix)

ในกรณีนี้พอลิเมอร์ที่ใช้เป็นสารพาหะ ได้แก่ วัสดุประเภทพลาสติกหรือพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ เช่น ethylcellulose, polyvinyl acetate หรืออาจเป็นสารไขซึ่งไม่หลอมเหลวที่อุณหภูมิร่างกายซึ่งเรียกว่า lipid matrix กลไกการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ประเภทนี้ต่างจากแบบเมทริกซ์ละลายน้ำอย่างสิ้นเชิง กล่าวคือ เมื่อยาสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร น้ำจะซึมเข้าสู่ภายในเม็ดยา ทำให้ยาละลายและแพร่ออกมาตามช่องว่างและรูพรุนในเมทริกซ์ โดยโครงร่างของตัวเมทริกซ์ยังคงอยู่เหมือนเดิมขณะปลดปล่อยยา ยาจะทยอยปลดปล่อยออกมาจากส่วนนอกเม็ดยาเข้าสู่ส่วนในจนกระทั่งหมด เมื่อยาถูกปลดปล่อยออกจนหมดแล้ว จะพบกากเมทริกซ์คงเหลืออยู่ เรียกว่า “ghost” ซึ่งถูกขับถ่ายออกมา กับอุจจาระ

2) ระบบควบคุมด้วยเมมเบรน (membrane-controlled system)

ระบบนำส่งยาประเภทนี้อาจเรียกว่า ระบบกักเก็บยา (reservoir system) มีลักษณะโครงสร้างเป็น core-shell structure (รูปที่ 2) ประกอบด้วยส่วนแกน (core) และชั้นเคลือบ (coating; shell) ส่วนแกนอาจมีขนาดและรูปร่างต่างๆ กันไป เช่น ยาเม็ด (tablet) ยาเม็ดขนาดเล็ก (minitabket) เพลเลต (pellet) หรือแกรนูล (granule) ส่วนแกนนี้บรรจุตัวยาสำคัญไว้ ในกรณียาเม็ดมักบรรจุตัวยาล้วนมากกว่าหนึ่งขนาด ซึ่งจะค่อยๆ ทยอยปลดปล่อยยาออกมาตามช่วงเวลาออกฤทธิ์ที่กำหนด โดยมีชั้นเคลือบทำหน้าที่เป็นชั้นควบคุมการปลดปล่อยยา (rate-controlling membrane) เมื่อระบบสัมผัสกับน้ำยาในทางเดินอาหาร น้ำจะซึมผ่านชั้นเคลือบเข้าสู่ภายใน ยาที่อยู่ภายในจะละลายแล้วจึงเกิดการแพร่ออกสู่ภายนอก โดยอัตราการปลดปล่อยยาถูกควบคุมโดยชั้นเคลือบ ซึ่งเป็นพอลิเมอร์

ชนิดละลายน้ำไม่ได้ เช่น ethylcellulose, acrylic polymer บางชนิด (กรณี sustained release) หรือ พอลิเมอร์ชนิดเอนเทอริกซึ่งละลายได้ในสภาวะที่เป็นเบสอ่อน (pH 5.5-7) ในลำไส้ (กรณี delayed release)



รูปที่ 2 โครงสร้างของ reservoir system ซึ่งมีลักษณะเป็น core-shell structure

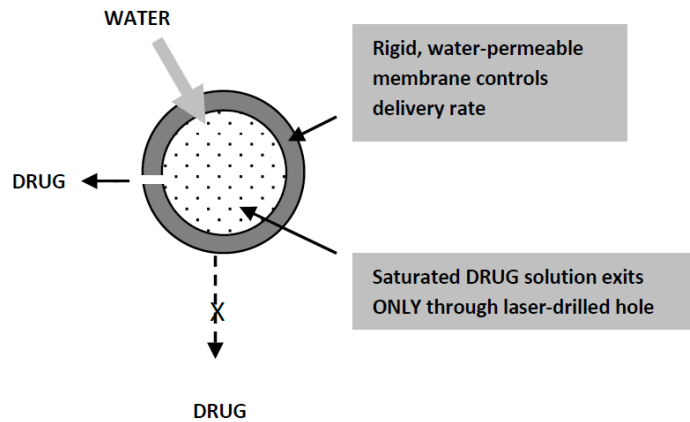
นอกจากรูปแบบยาเม็ดเคลือบแล้ว ระบบ reservoir system ยังนิยมใช้กับเภสัชภัณฑ์ประเภทระบบเพเลตหลายหน่วย (multiple-unit pellet system) ซึ่งรู้จักกันในนาม MUPS ประกอบด้วยเพเลตเม็ดเล็กๆ จำนวนมากบรรจุในแคปซูลแข็ง ในการผลิตจะนำเพเลตมาเคลือบด้วยพอลิเมอร์เพื่อให้ปลดปล่อยยาออกมาอย่างช้าๆ หรือเคลือบเพื่อให้แตกตัวในลำไส้ เมื่อยาสัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร เปลือกแคปซูลจะละลาย เพเลตที่บรรจุไว้ภายในจะกระจายตัวทั่วทางเดินอาหาร รูปแบบยาลายหน่วยมีข้อดีคือทำให้ระดับยาในเลือดสม่ำเสมอกว่ารูปแบบยาหน่วยเดียวและลดความระคายเคืองต่อทางเดินอาหารได้ดีกว่าเนื่องจากยามีหลายหน่วยจึงมีพื้นที่ผิวมาก

3) ออสโมติกปั๊ม (osmotic pump)

ออสโมติกปั๊มจัดเป็นระบบนำส่งยา reservoir system ชนิดหนึ่ง (รูปที่ 3) มีโครงสร้างแบบ core-shell ระบบอาศัยหลักการออสโมซิสในการปลดปล่อยยา แบ่งตามวิธีการบริหารยาได้เป็น 2 กลุ่ม คือ ชนิดรับประทาน (oral) และชนิดฝัง (implantable)

ยาเม็ดออสโมติกปั๊มเป็นยาเม็ดเคลือบที่เตรียมด้วยเทคนิคควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยแรงดันออสโมซิส ยาเม็ดแกนประกอบด้วยตัวยาคำคัญผสมกับสารก่อแรงดันออสโมซิส (osmotically active agent; osmotic agent) เคลือบด้วยชั้นพอลิเมอร์ซึ่งทำหน้าที่เป็นเยื่อเลือกผ่าน (semipermeable membrane) เช่น cellulose acetate ชั้นเคลือบนี้มีสมบัติพิเศษคือ ยอมให้โมเลกุลน้ำแพร่ผ่านเข้าสู่ภายในเม็ดยา แต่ไม่ยอมให้โมเลกุลขนาดใหญ่ผ่านออกได้ ทั้งตัวยาคือและสารก่อ

แรงดันออสโมซิสจึงถูกกักเก็บอยู่ภายใน เมื่อยาเม็ดเคลือบสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร น้ำจะถูกดูดเข้าสู่ภายในเม็ดยา สารก่อแรงดันออสโมซิสจะเริ่มละลายและทำให้เกิดแรงดันออสโมซิสขึ้นภายใน ตัวยาสำคัญจะถูกปลดปล่อยออกมาผ่านทางรูขนาดเล็กซึ่งเจาะด้วยแสงเลเซอร์ (4)



รูปที่ 3 โครงสร้างของออสโมติกปั๊มชนิดพื้นฐาน (elementary osmotic pump)

1.3 ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว (Floating Drug Delivery System; FDDS)

ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว (Floating Drug Delivery System) เป็นระบบนำส่งยาที่มีค่าความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร (ต่ำกว่า 1.004 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร) ดังนั้นยาจึงสามารถลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้ โดยไม่ขึ้นกับอัตราการบีบตัวของกระเพาะอาหารที่บีบไล่อาหารออกสู่ลำไส้เล็ก (gastric emptying rate) ทำให้ระบบนำส่งยาอยู่ในกระเพาะอาหารได้นาน และสามารถควบคุมให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาวอย่างช้าๆ ในระยะเวลาตามต้องการได้

รูปแบบของระบบนำส่งชนิดลอยตัว แบ่งตามกลไกที่ก่อให้เกิดการลอยตัวได้ 2 กลไก ดังนี้

1.3.1 รูปแบบยาชนิดลอยตัวโดยไม่ใช้แก๊ส (non-effervescent system)

ระบบนี้อาศัยสารช่วยจำพวกไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) หรือโพลีแซคคาไรด์ที่ก่อเจลได้หรือพองตัวได้ดี เช่น อนุพันธ์ของเซลลูโลส alginate chitosan เป็นต้น และพอลิเมอร์ที่เกิดเป็นเมทริกซ์ได้ เช่น Polycarbonate Polyacrylate และ Polystyrene เป็นต้น รวมถึงสารที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าน้ำ เช่น mineral oils, olive oil, sunflower oil, groundnut oil และ castor oil (14) การเตรียมรูปแบบยาชนิดลอยตัวแบบง่ายคือ การผสมตัวยากับสารดังกล่าว ซึ่งสามารถพองตัวได้เมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหาร และคงรูปอยู่ได้นอกจากนี้โครงสร้างของเจลที่เกิดขึ้นยังทำ

หน้าที่ชะลอการปลดปล่อยยาจากรูปแบบยา อากาศที่ถูกจับอยู่ภายในพอลิเมอร์ที่พองตัวทำให้รูปแบบยานั้นลอยตัวได้

1.3.2 รูปแบบยาชนิดลอยตัวโดยใช้แก๊สหรือแบบพองฟู (effervescent หรือ gas-generating system)

ระบบการลอยตัวแบบพองฟูมักเตรียมเป็นเมทริกซ์โดยใช้พอลิเมอร์ที่พองตัวได้ เช่น chitosan หรือ HPMC ผสมรวมกับสารที่ทำให้เกิดพองฟู เช่น sodium bicarbonate และ citric acid ทำปฏิกิริยาเคมีกับของเหลวในกระเพาะอาหารเกิดเป็นแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ ทำให้ความหนาแน่นลดลงและพองให้รูปแบบยาลอยตัวขึ้นหรือเป็นเมทริกซ์ที่มีช่องบรรจุของเหลวที่เปลี่ยนเป็นแก๊สที่อุณหภูมิร่างกาย ส่วนประกอบที่สร้างแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์อาจผสมรวมเข้าไปในเนื้อเมทริกซ์ของเม็ดยาที่เตรียมเป็นเม็ดยารวมดาหรืออาจผสมกับ hydrocolloid แล้วตอกเม็ดแยกจากชั้นของตัวยาลำคัญเป็นยาเม็ดสองชั้น (bilayer tablet) เช่น ยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดลอยตัวที่เตรียมจาก HPMC เม็ดยามีส่วนประกอบของสารที่ทำให้เกิดพองฟูสามารถลอยตัวได้ภายในเวลาประมาณ 30 วินาทีและลอยตัวได้นานกว่า 8 ชั่วโมงโดยสามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาด้านานกว่า 8 ชั่วโมง (2)

1.4 คุณสมบัติของโซเดียมอัลจิเนต

อัลจิเนต เป็นพอลิแซ็กคาไรด์ในสาหร่ายทะเลสีน้ำตาล ซึ่งมีประมาณมากถึงร้อยละ 40 ของน้ำหนักแห้ง พบมากในเมทริกซ์ของช่องว่างระหว่างเซลล์ของสาหร่ายในรูปเจลของเกลือโซเดียมแคลเซียม แมกนีเซียมและสตรอนเซียม อัลจิเนตในสาหร่ายอยู่ในรูปที่ไม่ละลายน้ำ เพราะอัลจิเนตเกิดการแลกเปลี่ยนไอออนกับไอออนในน้ำทะเลจนเกิดสมดุลของการแลกเปลี่ยน ดังนั้นขั้นตอนแรกของการผลิตอัลจิเนตคือการสกัดด้วยวิธีแลกเปลี่ยนไอออนของเกลืออัลจิเนตที่ไม่ละลายน้ำในเนื้อเยื่อของสาหร่าย โดยการใช้กรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1-0.2 โมลาร์ ซึ่งเป็นการให้โปรตอนแก่เกลืออัลจิเนตให้เปลี่ยนเป็นกรดอัลจินิก (alginate acid) ขั้นตอนที่สองการนำอัลจินิกที่ได้ไปผ่านกระบวนการทำให้เป็นกลาง โดยการเติมด่าง เช่น โซเดียมคาร์บอเนต (Na_2CO_3) หรือโซเดียมไฮดรอกไซด์ (NaOH) เพื่อให้ได้โซเดียมอัลจิเนตที่สามารถละลายน้ำได้ หลังจากนั้นทำการแยกกากของสาหร่ายออกโดยการกรองหรือการปั่นเหวี่ยง ในส่วนของโซเดียมอัลจิเนตที่ละลายน้ำจะถูกทำให้ตกตะกอนโดยตรงด้วยแอลกอฮอล์ แคลเซียมคลอไรด์ หรือกรดไฮโดรคลอริก จากนั้นทำการเก็บตะกอน ทำให้แห้งและลดขนาดอนุภาค นอกจากโซเดียมอัลจิเนต ยังมีอัลจิเนตรูปอื่นๆ ที่ละลายน้ำได้ เช่น เกลือของ

โพแทสเซียมและแอมโมเนีย อย่างไรก็ตามอัลจินเนตที่นิยมใช้มากที่สุด คือ โซเดียมอัลจินเนต ซึ่งการใช้คำว่า “อัลจินเนต (alginate)” ก็หมายถึงโซเดียมอัลจินเนต (sodium alginate) นั่นเอง

โซเดียมอัลจินเนต (sodium alginate) เป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติที่สกัดได้จากสาหร่ายทะเลสีน้ำตาล มีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic polymer) สามารถกระจายตัวในน้ำ ทำให้เกิดสารกระจายแบบคอลลอยด์ (colloidal dispersions) จัดเป็นพอลิเมอร์ประเภทพอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide) ที่ประกอบด้วยกรดกลูโคนิก (guluronic acid) และกรดแมนนูโรนิก (mannuronic acid) จึงเป็นพอลิเมอร์ที่มีประจุเป็นลบ (polyanionic polymer) สามารถเกิดการเชื่อมโยงข้าม (cross-linked) ได้โดยการเติมสารประจุบวกลงไป เช่น Mg^{2+} และ Ca^{2+} เป็นต้น จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจากซอลลกลายเป็นเจลที่ไม่ละลายน้ำ (sol-gel transition) หรือเติมพอลิเมอร์ประจุบวก เช่น chitosan ทำให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนอิเล็กโทรไลต์ (polyelectrolyte complexes) ที่มีลักษณะเป็นเจล โดยเจลที่เกิดขึ้นมีคุณสมบัติละลายในภาวะเป็นเบส แต่ไม่ละลายในภาวะเป็นกรด

โซเดียมอัลจินเนตสามารถเกิดเป็นเจลที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้น้อยในรูปของแคลเซียมอัลจินเนตและกรดอัลจินิก ซึ่งมีประโยชน์ในการเตรียมระบบนำส่งยา ดังนั้น การนำโซเดียมอัลจินเนตไปใช้ประโยชน์ต้องพิจารณาถึงจุลศาสตร์การก่อเจลที่เหมาะสม เนื่องจากการก่อเจลของโซเดียมอัลจินเนตไม่สามารถควบคุมได้ด้วยอุณหภูมิ นอกจากนี้ปัจจัยที่มีความสำคัญ คือ ความเข้มข้นและองค์ประกอบของอัลจินเนต ความเข้มข้นของไอออนที่ทำให้เกิดเจล และสารก่อสารเชิงซ้อน เช่น ฟอสเฟตและซิเตรท ไอออน เป็นต้น ซึ่งการเตรียมเจลอัลจินเนตสามารถเตรียมได้ 2 วิธี คือ

1.4.1 การเชื่อมโยงข้ามด้วยไอออน (Ionic cross-linking)

เนื่องจากโซเดียมอัลจินเนตสามารถเกิดปฏิกิริยากับแคลเซียมไอออนหลายวาเลนซ์ได้อย่างรวดเร็ว จึงมีการประยุกต์ใช้แคลเซียมไอออนวาเลนซ์สองมาเป็นสารเชื่อมโยงข้าม (cross-linking agent) การเชื่อมโยงข้ามด้วยแคลเซียมไอออนมีลักษณะคล้ายกระบวนการแลกเปลี่ยนไอออน ซึ่งโซเดียมอัลจินเนตสามารถแลกเปลี่ยนกับแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) เพื่อให้อัลจินเนตอยู่ในรูปสารกระจายเป็นเจลไม่ละลายน้ำ ซึ่งเรียกว่าการเปลี่ยนสภาพสภาพซอล-เจล (sol-gel transition) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้สามารถเกิดย้อนกลับได้ เมื่อเจลแคลเซียมอัลจินเนตอยู่ในภาวะที่มีโซเดียมไอออน รูปแบบเจลก็จะเปลี่ยนเป็นซอลของสารกระจาย โซเดียมอัลจินเนตสามารถเกิดปฏิกิริยากับแคลเซียมไอออนวาเลนซ์สองได้อย่างรวดเร็ว การผสมกันของสารทั้งสองทำให้เกิดการรวมกลุ่มเป็นก้อนและทำให้เป็นเนื้อเดียวกันได้ยาก ดังนั้นจึงจำเป็นต้องควบคุมการเติมสารเชื่อมโยงข้ามในสารกระจายอัลจินเนต ซึ่งวิธีการพื้นฐานที่

ใช้ในการควบคุมการก่อเจลมี 2 วิธี คือ วิธีการแพร่ (diffusion method) และการก่อเกิดเจลภายใน (internal gelation)

1) การแพร่ (diffusion method)

การเตรียมแคลเซียมอัลจิเนตด้วยวิธีนี้ สารกระจายอัลจิเนตถูกให้ความดันผ่านช่องเปิดเล็กๆ ลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ซึ่งการกวนในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ด้วยแท่งแม่เหล็กเป็นสิ่งจำเป็น เมื่อหยดสารกระจายอัลจิเนตสัมผัสกับสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ สายโซ่อัลจิเนตจะถูกเชื่อมโยงข้ามด้วยแคลเซียมไอออนเกิดเจลแคลเซียม อัลจิเนตบริเวณผิวของหยดสารกระจายอัลจิเนต ทำให้เกิดอนุภาคขนาดเล็กของเจลแคลเซียมอัลจิเนตที่ไม่ละลายน้ำขึ้น วิธีการนี้เจลที่ได้จะมีการกระจายของอัลจิเนตไม่สม่ำเสมอ คืออัลจิเนตมีความเข้มข้นสูงสุดที่บริเวณผิวของอนุภาค และลดลงเรื่อยๆ ไปจนถึงแกนกลาง เพราะในขณะที่เกิดเจลบริเวณแกนกลางยังคงมีอัลจิเนตในรูปของสารกระจาย ทำให้อัลจิเนตสามารถแพร่ไปที่บริเวณผิวอนุภาค ส่งผลให้บริเวณผิวของอนุภาคมีอัลจิเนตหนาแน่นกว่าบริเวณกลาง

2) การก่อเกิดเจลภายใน

วิธีการนี้เป็นการเติมสารเชื่อมโยงข้ามในรูปแบบที่ไม่ทำงาน (inactive) ลงในสารกระจายอัลจิเนต เช่น การเติมแคลเซียมคาร์บอเนตที่ไม่ละลายน้ำ หลังจากนั้นก็กระตุ้นการละลายแคลเซียมคาร์บอเนตโดยการปรับ pH ให้เป็นกรดด้วยการเติมกรดอินทรีย์หรือแลคโตน (lactones) ซึ่งเป็นการปลดปล่อยแคลเซียมไอออนออกมา เพื่อเกิดการเชื่อมโยงข้ามกับอัลจิเนต (2)

1.4.2 เจลกรดอัลจิินิก

จากคุณสมบัติของอัลจิเนตที่เกิดการตกตะกอนเมื่อ pH ต่ำกว่าค่า pKa อย่างไรก็ตาม ภายใต้ภาวะควบคุม อัลจิเนตอาจเกิดเจลกรดอัลจิินิกที่ pH ต่ำได้ ซึ่งสามารถทำได้โดยการควบคุม pH ให้ต่ำลงอย่างช้าๆ ด้วยการเติม Glucono delta-lactone (GDL) ในรูปแบบผงในสารกระจายอัลจิเนต จากนั้น GDL จะเกิดการสลายตัวอย่างช้าๆ แล้วให้ไฮโดรเจนไอออนและแลคโตน ซึ่งไฮโดรเจนไอออนทำให้อัลจิเนตเปลี่ยนเป็นกรดอัลจิินิก และการเปลี่ยนสภาพซอล-เจลจะเกิดภายในเวลา 30-60 นาที นอกจากนี้มีอีกวิธีที่สามารถเตรียมกรดอัลจิินิกได้ คือ เติมกรดไฮโดรคลอริกเจือจางไปในสารกระจายอัลจิเนต แต่วิธีนี้มีข้อเสียคือ pH ของสารกระจายอัลจิเนตลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้อัลจิเนตตกตะกอนได้

1.5 สารกระจายโซเดียมอัลจิเนต

เนื่องจากโซเดียมอัลจิเนตเป็นพอลิเมอร์ชอบน้ำ ดังนั้นการเตรียมสารกระจายโซเดียมอัลจิเนตสามารถนำผงโซเดียมอัลจิเนตไปรยลงน้ำ และในการกวนช่วยในการกระจายให้ผงโซเดียมอัลจิเนตพองตัว อย่างไรก็ตามในการเตรียมแบบนี้พอลิเมอร์สามารถเกิดการรวมกลุ่มเป็นก้อน เรียกว่า lump เพราะโซเดียมอัลจิเนตที่พองตัวมีความหนืดสูงในช่วงต้นของการสัมผัสน้ำจะห่อหุ้มผงโซเดียมอัลจิเนตไว้ภายใน ซึ่งอาจเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า lumping การลดปริมาณก้อนพอลิเมอร์สามารถทำได้โดยการกวน ทำให้โซเดียมอัลจิเนตที่พองตัวกร่อนออกไปและน้ำจากภายนอกสามารถแพร่ภายในก้อนพอลิเมอร์ได้รวดเร็วขึ้น ในการเตรียมสารกระจายโซเดียมอัลจิเนตไม่ควรใช้ความร้อนหรือคลื่นเสียงความถี่สูง เพราะเป็นการเพิ่มการสลายพอลิเมอร์ (depolymerization) ของโซเดียมอัลจิเนต ทำให้ความหนืดหรือคุณสมบัติอื่นๆของโซเดียมอัลจิเนตเปลี่ยนแปลงไป

วิธีที่สามารถทำให้ผงโซเดียมอัลจิเนตพองตัวได้อย่างรวดเร็ว คือการใช้สารช่วยกระจาย (dispersing agent) ซึ่งสารช่วยกระจายมีหน้าที่ในการกระจายอนุภาคของผงออกโซเดียมอัลจิเนตจากกัน ทำให้อนุภาคผงโซเดียมอัลจิเนตสัมผัสน้ำอย่างทั่วถึง ทำให้การรวมกลุ่มเป็นก้อนของพอลิเมอร์น้อยลง ดังนั้นคุณสมบัติเด่นของสารช่วยกระจาย คือ เข้ากับน้ำได้ดีแต่ไม่ทำให้โซเดียมอัลจิเนตพองตัว

1.6 อัลจิเนตปิด

การเตรียมแคลเซียมอัลจิเนตปิด ทำได้โดยอาศัยการแพร่ (diffusion) เตรียมได้โดยนำสารกระจายโซเดียมอัลจิเนตหยดผ่านรูเข็มหรือกระบอกฉีดยาลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ (calcium chloride) หยดโซเดียมอัลจิเนตจะถูกเชื่อมโยงข้ามโดยแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) ที่ผิวเมื่อสัมผัสกับสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ แคลเซียมไอออนสามารถแพร่เข้าสู่ภายในหยดโซเดียมอัลจิเนตเพื่อให้เกิดการเชื่อมโยงข้ามที่สมบูรณ์ เมื่อกระบวนการเชื่อมโยงข้ามเกิดขึ้นตามเวลาที่กำหนดสามารถเก็บปิดเปียกและล้างด้วยน้ำกลั่น อบให้แห้ง เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์อยู่ในรูปแบบปิดแคลเซียมอัลจิเนต ซึ่งเม็ดปิดที่ได้จะมีลักษณะเป็นเจล ทรงกลม

ส่วนการเตรียมแคลเซียมอัลจิเนตปิดที่บรรจุยา สามารถเตรียมได้ 2 วิธี คือ

1.6.1 การเติมยาลงในสารกระจายโซเดียมอัลจิเนตก่อนกระบวนการเชื่อมโยงข้าม ซึ่งยาอาจอยู่ในรูปของสารละลายหรือสารแขวนตะกอนในสารกระจายโซเดียมอัลจิเนตขึ้นอยู่กับค่าการละลาย

ของยานั้นๆ วิธีการนี้นิยมใช้กันมากเนื่องจากแคลเซียมอัลจิเนตที่เชื่อมโยงข้ามสามารถกักเก็บยาได้ดี ซึ่งอาจอยู่ในรูปผลึกหรือโมเลกุลยากระจายอยู่ในเมทริกซ์เจลของปืด

1.6.2 การบรรจุยาโดยอาศัยกระบวนการดูดซับ (absorption) โดยการนำปืดเปียกที่เตรียมเสร็จแล้วไปแช่ในสารละลายยา ยาสามารถแพร่เข้าไปในปืดและถูกดูดซับไว้ในเมทริกซ์ปืดจนถึงสมดุล จากนั้นเก็บปืดแล้วทำให้แห้ง การเตรียมแบบนี้ การบรรจุยาได้มากหรือน้อยขึ้นอยู่กับความชอบจับของยากับแคลเซียมอัลจิเนตและความเข้มข้นยาที่ใช้ ถ้าใช้ความเข้มข้นยามากยาจะมีเกรเดียนต์ความเข้มข้น (concentration gradient) สูง ทำให้ยาสามารถแพร่เข้าสู่ภายในปืดได้ (1)

2. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Abou El Ela Ael และคณะ (5) ใช้ sodium alginate ทำเป็นเม็ดปืดบรรจุ Ketorolac tromethamine โดยใช้ calcium carbonate เป็นสารก่อแก๊ส ซึ่งได้เปรียบเทียบกับ copolymer แต่ละชนิดในความเข้มข้นต่างๆ ได้แก่ methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose และ pectin จากผลการทดลองพบว่า ตำรับที่มี 2.5% w/w sodium alginate และมี 0.5% w/w hydroxypropyl cellulose เป็น copolymer มีการปลดปล่อยยาที่เหมาะสมและสามารถปลดปล่อยยาได้นานมากกว่า 8 ชั่วโมง

Sriamornsak และคณะ (14) ใช้ pectin ทำเป็นเม็ดปืดบรรจุ Metronidazole ซึ่งได้เปรียบเทียบกับ pectin ที่มี degree of methylesterification ที่ต่างกัน ได้แก่ LM-101 และ LM-104 โดยใช้ carbonate salts ที่ความเข้มข้นต่างๆ เป็นสารก่อแก๊ส ได้แก่ sodium bicarbonate, sodium carbonate, calcium carbonate และ potassium carbonate จากการทดลองผู้วิจัยได้สรุปว่า ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระยะเวลาในการปลดปล่อย คือ degree of methylesterification เมื่อ degree of methylesterification ยิ่งต่ำจะทำให้ระยะเวลาในการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น

Angadi และคณะ (6) ใช้ sodium alginate ทำเป็นเม็ดปืด โดยใช้ sodium carboxymethyl cellulose เป็นพอลิเมอร์เสริม และใช้ magnesium aluminium silicate เป็นสารเติมเต็ม เมื่อได้เม็ดปืดแล้วจะนำมาเคลือบด้วย chitosan จากการทดลองพบว่ายาสามารถถูกปลดปล่อยได้ถึง 41% ภายใน 8 ชั่วโมง ผู้วิจัยจึงสรุปได้ว่า การปลดปล่อยยาขึ้นอยู่กับพอลิเมอร์เสริมที่ใช้เป็นส่วนประกอบ, ความเข้มข้นของ magnesium aluminium silicate และสารที่ใช้เคลือบ (chitosan) เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ magnesium aluminium silicate หรือ chitosan จะทำให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาได้น้อยลง

Singh และคณะ (14) ใช้ sodium alginate ทำเป็นเม็ดยืด โดยใช้ calcium carbonate เป็นสารก่อแก๊ส ซึ่งในการทดลองจะเปรียบเทียบความเข้มข้นของ sodium alginate และความเข้มข้นของ calcium chloride จากการทดลองพบว่าความเข้มข้นที่เหมาะสม คือ 2% w/v sodium alginate และ 0.1 M calcium chloride ซึ่งผู้วิจัยสรุปได้ว่า การลอยของเม็ดยืดทำให้ยาสามารถอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น และค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาลงออกจากเม็ดยืด จึงช่วยเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) และประสิทธิภาพของยาให้ดีขึ้น

Rasel และคณะ (11) ใช้ sodium alginate ทำเป็นเม็ด ซึ่งในการทดลองได้เปรียบเทียบปริมาณของ sodium alginate และใช้ calcium carbonate เป็นสารก่อแก๊ส จากการทดลองพบว่าทุกตำรับมี lag time ที่สั้น และสามารถลอยได้นานถึง 24 ชั่วโมง นอกจากนี้ผู้วิจัยยังสรุปได้ว่า ปริมาณของ sodium alginate ที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การปลดปล่อยยาลดลง

Sriraksa (14) ได้ทำการทดลองพัฒนาอัลจินเตปิดชนิดลอยบรรจุ tetrahydrocurcumin self-microemulsifying (THC-SME) ใช้ calcium carbonate เป็นสารก่อแก๊ส และมี Kollicoat® IR เป็นสารก่อรูพรุน พบว่าเม็ดยืด ที่ประกอบด้วย 2% sodium alginate, 0.05 M calcium chloride และ 3% Kollicoat® IR เป็นสูตรตำรับที่เหมาะสมสามารถควบคุมการปลดปล่อย THC ออกมาได้ 80% ภายในเวลา 8 ชั่วโมงและลอยตัวได้นานมากกว่า 8 ชั่วโมง และยังได้ทำการทดลองพัฒนาอัลจินเตปิดบรรจุ curcumin self-microemulsifying (curcumin-SME) แบบผสม chitosan กับแบบผสม chitosan และเคลือบด้วย chitosan พบว่าเม็ดยืดที่ประกอบด้วย 2.5% sodium alginate, 0.1 M calcium chloride และ 0.25% chitosan เป็นสูตรตำรับที่เหมาะสมสามารถควบคุมการปลดปล่อย curcumin ได้ 70% ภายในเวลา 10 ชั่วโมง

Petchsomrit และคณะ (10) ได้ทดลองเตรียม alginate ปิดชนิดลอยตัวที่มี mineral oil เป็นส่วนประกอบที่ช่วยให้เม็ดลอยตัว และใช้สารลดแรงตึงผิว ช่วยเพิ่มการละลายของยา ซึ่งเตรียมโดยวิธี emulsion gelation โดยที่ drug content และ % encapsulation ลดลงเมื่ออัตราส่วนของ surfactant เพิ่มขึ้น curcumin ถูกปลดปล่อย จาก alginate 1% ได้มากกว่า alginate 2% ยาที่ปลดปล่อยจากเม็ดที่มี Tween 80 25% อยู่ที่ประมาณ 70% ในขณะที่เม็ดที่มี Cremophor EL หรือ Cremophor RH มีประมาณ 90% โดยเม็ดที่มีสารลดแรงตึงผิวปลดปล่อยยาได้ดีกว่าไม่มีสารลดแรงตึงผิว โดยยาที่ละลายน้ำได้ไม่ดีเมื่อสารลดแรงตึงผิวเป็นส่วนประกอบ จะเพิ่มการละลายของตัวยาก็ได้

Torre และคณะ (18) ได้ทดลองการเตรียมและศึกษาคุณลักษณะของ calcium alginate ที่มี ampicillin โดยสารละลายของยาและ sodium alginate ถูกหยดลงในสารละลาย calcium chloride เกิดเป็นเม็ดปิด ทางสัณฐานวิทยาและ drug contents การปลดปล่อยยาในหลอดทดลองและการทดสอบการสีกกร่อนเพื่อหาลักษณะของปิดที่เตรียม ปิดแห้งถูกจำแนกตามรูปร่างที่ไม่สม่ำเสมอและลักษณะพื้นผิวเรียบหรือหยาบขึ้นอยู่กับระดับความหนืดของ alginate ที่ใช้ โดยจะมีพื้นผิวเรียบเมื่อใช้ alginate ความหนืดต่ำ การควบคุมการปลดปล่อยยาขึ้นอยู่กับความหนืดหรือความเข้มข้นของ alginate โดยความหนืดต่ำจะปลดปล่อยยาออกได้มาก หากเพิ่มความหนืดจะทำให้ปลดปล่อยยาได้ช้าขึ้น

Patel และคณะ (8) ได้ทดลองเพื่อพัฒนาระบบ multiparticulate ที่ใช้ประโยชน์จากค่าความเป็นกรด – ด่างและการสลายตัวของชีวภาพของ calcium alginate beads เพื่อนำส่ง ceftriaxone sodium (CS) ในลำไส้ ปิดที่บรรจุ CS ที่ทำจาก sodium alginate โดยใช้ polymer คือ SCMC, Acacia, HPMC K4M และ HPMC K15M เพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยา โดยใช้ calcium chloride เป็น cross-linking agent จากนั้นทำการหาค่า entrapment efficiency โดยใช้ HPLC วิเคราะห์หาปริมาณยา การทดสอบการปลดปล่อยยาในหลอดทดลองที่ตรวจสอบใน stimulate gastric fluid (pH 1.2) และ stimulate intestinal fluid (pH 6.8) ความสามารถในการบวม (swellability) ขนาดอนุภาค (particle size) ประสิทธิภาพในการกักเก็บยา (drug entrapment efficiency) โดยผลการศึกษาพบว่า เมื่อใช้ Sodium alginate 1.25% w/v, Calcium chloride 3.75% w/v, SCMC 4.25% w/v และ Cellulose acetate phthalate 5% w/v ยาจะถูกปลดปล่อยได้ดีที่สุด 100% ใน 18 ชั่วโมง มี %Yield มากที่สุดคือ 93.6% มี drug entrapment efficiency มากที่สุดคือ $74.7 \pm 5.0\%$ โดยมีค่า swelling index เท่ากับ 2.1 (ค่า swelling index อยู่ในช่วง 0.9-3.4)

Saha และคณะ (12) ใช้ sodium alginate ทำเป็นเม็ดปิดบรรจุ diclofenac sodium โดยใช้ chitosan และ sodium carboxymethylcellulose เป็นพอลิเมอร์เสริม จากการทดลองพบว่า ในสารละลาย 0.1 N HCl pH 1.2 diclofenac sodium สามารถถูกปลดปล่อยได้ 4-16% ภายในเวลา 2 ชั่วโมง และในสารละลาย phosphate buffer pH 7.4 diclofenac sodium ถูกปลดปล่อยอย่างต่อเนื่องได้ 84-97% ภายในเวลา 9 ชั่วโมง ผู้วิจัยได้สรุปว่า เมื่อความเข้มข้นของ sodium carboxymethylcellulose มากขึ้นจะทำให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาได้ช้าลง

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

1. วัสดุดิบและสารเคมี

- 1.1 Sodium alginate (CT chemical Co., Ltd., Bangkok)
- 1.2 Sodium carboxymethylcellulose (สารตัวอย่างได้รับจาก T.Man Pharmaceutical Co.,Ltd., Bangkok)
- 1.3 Sodium bicarbonate (CT chemical Co., Ltd., Bangkok)
- 1.4 Diclofenac sodium (P.C. drug center Co., Ltd., Bangkok)
- 1.5 Hydrochloric acid (CT chemical Co., Ltd., Bangkok)
- 1.6 Calcium chloride (Carlo erba reagents Co., Ltd.)

2. เครื่องมือและอุปกรณ์

- 2.1 Magnetic stirrer (IKA[®] C-MAG HS 7)
- 2.2 Flask shaker (Orbital shaker NB-101M, N-BIOTEK, Korea)
- 2.3 UV-Vis spectrophotometer (2J1-0004, Hitachi, Japan)
- 2.4 Hot air oven (Memmert, Becthai Bangkok Equipment&Chemical Co., Ltd., Bangkok)
- 2.5 Vernier caliper (VC1502-4, AM-Tool)
- 2.6 pH meter (Professional pH meter, SevenMulti[™]S40, METTLER-TOLEDO, Switzerland)
- 2.7 Analytical balance (MS 204, METTER TOLEDO, Switzerland)

3. ขั้นตอนการเตรียม Sodium alginate beads

- 3.1 ขั้นตอนการเตรียมสารละลาย 0.5 M calcium chloride จำนวน 100 mL โดยชั่ง calcium chloride 5.55 g ละลายด้วยน้ำกลั่น ปริมาตรจนครบ 100 mL (14) และเติม sodium carboxymethylcellulose (SCMC) 0.3 g
- 3.2 ขั้นตอนการเตรียมสารละลาย alginate ความเข้มข้น 1 %w/v โดยชั่ง sodium alginate 1 g ละลายด้วยน้ำกลั่น 100 mL เติม sodium bicarbonate 3 g และ diclofenac sodium 0.35 g ผสมสารละลายให้เข้ากันด้วย

3.3 ขั้นตอนการเตรียม alginate beads

3.3.1 กลุ่มควบคุม

- 1) นำ clamp ประกอบเข้ากับ stand จากนั้นนำ syringe ขนาด 5 mL ใส่เข้ากับ clamp
- 2) เติมสารละลายผสม alginate, sodium bicarbonate และ diclofenac sodium ลงใน syringe
- 3) หยดสารละลายผสมลงในสารละลาย 0.5 M calcium chloride-SCMC ที่วางอยู่บนเครื่อง magnetic stirrer (14) นำเม็ดปิดที่ได้แยกออกจากสารละลาย calcium chloride-SCMC ทุก 5 นาที
- 4) นำเม็ดปิดที่แยกออกมาล้างด้วยน้ำกลั่น 1 รอบ ซับน้ำส่วนเกินออกจากเม็ดปิด
- 5) นำเม็ดที่ได้มาทำให้แห้งด้วยตู้อบที่อุณหภูมิ 50°C เป็นเวลา 8 ชั่วโมง (14)

4. ขั้นตอนการเตรียม SCMC-alginate beads

4.1 ขั้นตอนการเตรียมสารละลาย 0.5 M calcium chloride-SCMC

4.1.1 ชั่ง calcium chloride 5.55 g ละลายด้วยน้ำกลั่นและปรับปริมาตรจนครบ 100 mL (14)

4.1.2 เติม SCMC 0.3 g ลงในสารละลาย calcium chloride ผสมให้เข้ากัน

4.2 ขั้นตอนการเตรียมสารละลาย SCMC-alginate

4.2.1 กลุ่ม 0.5% sodium carboxymethylcellulose

- 1) ชั่ง sodium alginate 1 g ละลายด้วยน้ำกลั่น 100 mL และเติม sodium bicarbonate 3 g ผสมสารละลายให้เข้ากันด้วยเครื่อง magnetic stirrer
- 2) เติม SCMC 0.5 g และ diclofenac sodium 0.35 g ลงในสารละลายผสม alginate และ sodium bicarbonate ผสมสารละลายให้เข้ากันด้วยเครื่อง magnetic stirrer

4.2.2 กลุ่ม 1% sodium carboxymethylcellulose

- 1) ชั่ง sodium alginate 1 g ละลายด้วยน้ำกลั่น 100 mL และเติม sodium bicarbonate 3 g ละลายสารผสมให้เข้ากันด้วยเครื่อง magnetic stirrer
- 2) เติม SCMC 1 g และ diclofenac sodium 0.35 g ลงในสารละลายผสม alginate และ sodium bicarbonate ละลายสารผสมให้เข้ากันด้วยเครื่อง magnetic stirrer

4.2.3 กลุ่ม 1.5% sodium carboxymethylcellulose

- 1) ชั่ง sodium alginate 1 g ละลายด้วยน้ำกลั่น 100 mL และเติม sodium bicarbonate 3 g ละลายสารผสมให้เข้ากันด้วยเครื่อง magnetic stirrer
- 2) เติม SCMC 1.5 g และ diclofenac sodium 0.35 g ลงในสารละลายผสม alginate และ sodium bicarbonate ละลายสารผสมให้เข้ากันด้วยเครื่อง magnetic stirrer

4.3 ขั้นตอนการเตรียม SCMC-Alginate beads

- 4.3.1 นำ clamp ประกอบเข้ากับ stand จากนั้นนำ syringe ขนาด 5 mL ใส่เข้ากับ clamp
- 4.3.2 เติมสารละลายสารละลาย alginate-SCMC ลงใน syringe
- 4.3.3 หยดสารละลายผสมลงในสารละลาย calcium chloride-SCMC ที่วางอยู่บนเครื่อง stirrer (14) นำเม็ดบีดที่ได้แยกออกจากสารละลาย calcium chloride-SCMC ทุก 5 นาที
- 4.3.4 นำเม็ดบีดออกมาล้างด้วยน้ำกลั่น 1 รอบ
- 4.3.5 นำเม็ดบีดที่ได้มาทำให้แห้งด้วยตู้อบที่อุณหภูมิ 50°C เป็นเวลา 8 ชั่วโมง (14)
- 4.3.6 นำเม็ดบีดแต่ละกลุ่มไปทดสอบหา drug content และเลือกกลุ่มที่มี % encapsulation efficiency มากที่สุดไปเคลือบด้วยสารละลาย SCMC 3 ความเข้มข้น (0.5, 1.0 และ 1.5%)
- 4.3.7 นำเม็ดบีดไปผสมกับสารละลาย SCMC 200 mL (ความเข้มข้น 0.5, 1.0 และ 1.5%) คนเม็ดบีดกับสารละลายด้วยเครื่อง magnetic stirrer เป็นเวลา 10 นาที (14)
- 4.3.8 นำเม็ดบีดที่แยกออกมาล้างด้วยน้ำกลั่น 1 รอบ ซับน้ำส่วนเกินออกจากเม็ดบีด
- 4.3.9 นำเม็ดบีดที่ได้มาทำให้แห้งด้วยตู้อบที่อุณหภูมิ 50°C เป็นเวลา 8 ชั่วโมง (14)

5. การประเมิน

5.1 ขนาด (Bead size)

- 5.1.1 นำเม็ดบีด 50 เม็ด มาวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางด้วย Vernier caliper
- 5.1.2 หาค่าเฉลี่ยเส้นผ่านศูนย์กลางและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

5.2 คุณสมบัติการลอยตัว (Floating properties) (5)

- 5.2.1 เตรียมสารละลาย 0.1 N HCl pH 1.2 อุณหภูมิ 37±0.5°C
- 5.2.2 นำเม็ดบีด 10 เม็ด ใส่ลงในสารละลาย 0.1 N HCl 100 mL เป็นเวลา 8 ชั่วโมง
- 5.2.3 จับเวลาตั้งแต่เม็ดบีดอยู่ที่ก้นปิกเกอร์จนลอยขึ้นมาที่ผิวของสารละลาย 0.1 N HCl

pH 1.2 (lag time)

5.2.4 หาค่าเฉลี่ย lag time และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

5.3 ปริมาณยา (Drug content) (12)

5.3.1 ชั่ง SCMC-alginate beads 1 g ลงใน volumetric flask ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นจนครบ 100 mL นำ flask ไปเขย่าด้วยเครื่อง flask shaker 200 rpm เป็นเวลา 2 ชั่วโมง

5.3.2 กรองสารละลายด้วย membrane filter 0.45 µm

5.3.3 นำสารละลายที่กรองได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วย UV-Vis spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 276 nm ใช้ 0.1 N HCl pH 1.2 เป็น blank

5.3.4 คำนวณ drug content (9) โดยแทนด้วยค่า absorbance ลงในสมการเส้นตรงที่ได้จากการสร้าง calibration curve และ %encapsulation efficiency ตามสมการ (6)

$$\text{Drug content} = \text{concentration} \times \text{dilution factor}$$

$$\% \text{ Encapsulation efficiency} = \left(\frac{\text{Actual drug loading}}{\text{Theoretical drug loading}} \right) \times 100$$

5.3.5 หาค่าเฉลี่ย drug content, %encapsulation efficiency และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

5.4 การปลดปล่อยยา (Drug release) (12)

5.4.1 เตรียมสารละลาย 0.1 N HCl pH 1.2

5.4.2 ทดสอบโดยใช้ USP dissolution apparatus II ที่ 50 rpm อุณหภูมิ $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ เทียบกับ sodium alginate beads

5.4.3 นำสารละลาย 0.1 N HCl 900 mL ใส่ลงใน vessels

5.4.4 ใส่แคปซูล diclofenac sodium ลงใน vessel โดยใส่ vessel ละ 2 แคปซูล

5.4.5 สุ่มตัวอย่างสารละลาย 5 mL ทุก 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 และ 480 นาที ในการสุ่มตัวอย่างสารละลายออกมาแต่ละครั้งจะเติมสารละลาย 0.1 N HCl pH 1.2 5 mL ลงไปแทนที่สารละลายที่สุ่มออกมา

5.4.6 กรองสารละลายตัวอย่างด้วย membrane filter 0.45 µm

5.4.7 นำตัวอย่างสารละลายที่สุ่มได้มาวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วย UV-Vis

spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 276 nm ใช้ 0.1 N HCl pH 1.2 เป็น blank

5.4.8 คำนวณหาความเข้มข้นของ diclofenac sodium จากสมการเส้นตรงที่ได้จาก calibration curve

5.4.9 หาค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ diclofenac sodium และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

6. การสร้าง Calibration curve (7)

6.1 ขั้นตอนการเตรียมสารละลายมาตรฐาน diclofenac sodium

6.1.1 ชั่ง diclofenac sodium 100 mg ลงใน volumetric flask

6.1.2 เติมน้ำกลั่นลงใน volumetric flask แล้วปรับปริมาตรจนครบ 250 mL (stock solution)

6.1.3 นำ stock solution มาเตรียมสารละลายมาตรฐาน 5 ความเข้มข้น คือ 160, 200, 240, 280 และ 320 $\mu\text{g/mL}$

6.2 การสร้าง calibration curve (12)

6.2.1 นำสารละลายมาตรฐาน diclofenac sodium แต่ละความเข้มข้นมาวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วย UV-Vis spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 276 nm ใช้ 0.1 N HCl pH 1.2 เป็น blank

6.2.2 plot กราฟระหว่างความเข้มข้นของสารละลาย (concentration) กับค่าการดูดกลืนแสง (absorbance) เพื่อหาสมการเส้นตรง โดยให้แกน X เป็นความเข้มข้น และแกน Y เป็นค่าการดูดกลืนแสง

บทที่ 4

ผลการวิจัย

1. ลักษณะทางกายภาพของ Alginate beads

ตารางที่ 1 ลักษณะทางกายภาพของเม็ดปิดแต่ละสูตร

สูตร	ลักษณะทางกายภาพ
F1	Beads มีลักษณะกลม
F2	Beads มีลักษณะกลม
F3	Beads มีลักษณะมีหาง
F4	Beads มีลักษณะมีหางยาว

การศึกษาลักษณะทางกายภาพโดยสังเกตจากลักษณะภายนอกของ beads พบว่าเมื่อความเข้มข้นของ SCMC เพิ่มขึ้น ทำให้สารละลายมีความหนืดมากขึ้น ส่งผลให้ beads มีลักษณะเม็ดไม่กลมและมีหางยาวมากขึ้น



รูปที่ 4 ลักษณะทางกายภาพของสูตร F1



รูปที่ 5 ลักษณะทางกายภาพของสูตร F2



รูปที่ 6 ลักษณะทางกายภาพของสูตร F3



รูปที่ 7 ลักษณะทางกายภาพของสูตร F4

2. การเตรียม alginate beads

จากการเตรียม alginate beads โดยชั่ง alginate พองตัวในน้ำกลั่น จากนั้นเติม NaHCO_3 , diclofenac sodium และ SCMC ตามลำดับ แล้วใช้เครื่องปั่นผสมสารผสมให้เข้ากัน ตารางที่ 2 ปริมาณสารที่ใช้

สูตร	Alginate (g)	SCMC (g)	Diclofenac sodium (mg)	NaHCO_3 (g)	DI water to (mL)
F1	1	0	350	3	100
F2	1	0.5	350	3	100
F3	1	1.0	350	3	100
F4	1	1.5	350	3	100

การเตรียม alginate beads หากเพิ่มความเข้มข้นของ SCMC จาก 0.5, 1.0 และ 1.5%w/v จะทำให้ความหนืดของสารละลายเพิ่มขึ้นตามลำดับ

3. การทดสอบขนาดของ Alginate beads

ตารางที่ 3 ขนาดของ Alginate beads

สูตร	ขนาดเฉลี่ยของ Alginate beads (cm $\pm$ SD)
F1	0.11 $\pm$ 0.010
F2	0.16 $\pm$ 0.030
F3	0.22 $\pm$ 0.030
F4	0.31 $\pm$ 0.020

การทดสอบขนาดโดยวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของ alginate beads โดยใช้วิธี Martin's diameter พบว่าเมื่อปริมาณของ SCMC มากขึ้นขนาดของ alginate beads จะเพิ่มมากขึ้นโดยมีขนาด 0.11 $\pm$ 0.020 ถึง 0.31 $\pm$ 0.020 เซนติเมตร

4. การวิเคราะห์ความเข้มข้นของ Diclofenac sodium ใน alginate beads

จากการวิเคราะห์ความเข้มข้นของ diclofenac sodium โดยนำ beads ที่เตรียมได้ 1 กรัม ใส่ flask 100 mL ปรับปริมาตรด้วย 0.1 N HCl จนครบ 100 mL แล้วนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสง จากนั้นนำค่า absorbance แทนในสมการมาตรฐาน หาค่าความเข้มข้นของ diclofenac sodium แล้วนำไปคำนวณจะได้ค่า drug content (ตารางที่ 5) และ %encapsulation efficiency (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 4 ค่าความเข้มข้นของ Diclofenac sodium ใน beads 1 g

สูตร	Absorbance			Concentration ($\mu\text{g/mL}$)			Average Concentration (mg/mL)
	1	2	3	1	2	3	
F1	0.099	0.100	0.100	115.909	116.364	116.364	0.116
F2	0.104	0.099	0.100	118.182	115.909	116.364	0.117
F3	0.105	0.107	0.104	118.636	119.545	118.182	0.119
F4	0.111	0.113	0.116	121.364	122.272	123.636	0.122

จากการทดลองหาค่า drug content ได้จากการหาน้ำหนักยาเฉลี่ย ซึ่งได้ผลดังตารางที่ 6

ตารางที่ 5 Drug content (DC) ใน beads 1 g

สูตร	น้ำหนักยา (mg)			Average DC (mg)	DC (mg $\pm$ SD)
	1	2	3		
F1	2.8977	2.9091	2.9091	2.9053	2.90 $\pm$ 0.010
F2	2.9545	2.8977	2.9091	2.9204	2.92 $\pm$ 0.020
F3	2.9659	2.9886	2.9545	2.9700	2.97 $\pm$ 0.010
F4	3.0341	3.0568	3.0909	3.0606	3.06 $\pm$ 0.020

จากการทดลอง หาค่า %Encapsulation efficiency โดยแทนค่าในสมการดังนี้

$$\% \text{ Encapsulation efficiency} = \left(\frac{\text{Actual drug loading}}{\text{Theoretical drug loading}} \right) \times 100$$

ตารางที่ 6 %Encapsulation efficiency ใน beads ทั้งหมดของแต่ละความเข้มข้น

สูตร	น้ำหนักยาเริ่มต้น (mg)	น้ำหนักยาใน beads ทั้งหมด (mg)			% EE
		1	2	3	
F1	350	11.1251	11.1689	11.1689	3.18±0.010
F2	351	16.8211	11.1251	11.1689	3.72±0.760
F3	350	18.7187	18.8619	16.8211	5.17±0.270
F4	350	21.4326	21.5929	21.6198	6.15±0.020

จากการทดลองพบว่าความเข้มข้นของ SCMC ที่เพิ่มขึ้นทำให้ความเข้มข้นของ diclofenac sodium ใน beads, drug content และ %encapsulation efficiency เพิ่มมากขึ้นตามลำดับ และเนื่องจากการวิเคราะห์หาปริมาณ diclofenac sodium ใน beads ที่เตรียมพบว่ามีความเข้มข้นยา (drug content) และประสิทธิภาพในการกักเก็บยา (%EE) น้อย จึงได้เตรียมอีกหนึ่งความเข้มข้น (G) โดยเปรียบเทียบกับสูตร diclofenac sodium 0.35 กรัม (F2) ที่มี SCMC เท่ากัน (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 ปริมาณสารที่ใช้โดยเปรียบเทียบปริมาณ Diclofenac sodium

สูตร	Alginate (g)	SCMC (g)	Diclofenac sodium (mg)	NaHCO ₃ (g)	DI water (mL)
F2	1	0.5	350	3	100
G	1	0.5	2500	3	100

จากการทดลองผลที่ได้มีค่า drug content เท่ากับ 2.95 ± 0.005 มิลลิกรัม ซึ่งมีค่าเพิ่มมากขึ้น และมีค่า %encapsulation efficiency เท่ากับ 0.83 ± 0.001 โดยมีค่าน้อยลง เมื่อเตรียมโดยใช้ SCMC ที่เท่ากันแต่ปริมาณ diclofenac เพิ่มมากขึ้น

5. การทดสอบ Floating

การทดสอบการ floating โดยนำ beads ที่เตรียมได้ ความเข้มข้นละ 10 เม็ด ใส่ใน beakers ที่มีสารละลาย HCl แล้วจับเวลาหาค่า floating lag time และ floating time ตารางที่ 8 Floating time

สูตร	Floating lag time (min $\pm$ SD)	Floating time (h)
F1	14.35 ± 11.640	>8
F2	4.71 ± 4.230	>8
F3	4.44 ± 2.690	>8
F4	7.45 ± 5.170	>8

จากการทดสอบพบว่า beads ที่เตรียมได้มีค่า Floating lag time อยู่ในช่วง 4.44 ± 2.690 นาที จนถึง 14.35 ± 11.640 นาที โดยมีค่า Floating time มากกว่า 8 ชั่วโมง เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ SCMC ทำให้ floating lag time มีค่าเพิ่มขึ้น

บทที่ 5

สรุปผลและวิจารณ์ผลการวิจัย

1. ลักษณะทางกายภาพของ Alginate beads

การศึกษาลักษณะทางกายภาพโดยสังเกตจากลักษณะภายนอกของ beads พบว่าเมื่อความเข้มข้นของ SCMC มากขึ้น ทำให้สารละลายมีความหนืดมากขึ้น ส่งผลให้ beads มีลักษณะเม็ดไม่กลมและมีหางยาวมากขึ้น ซึ่งลักษณะทางของ beads ขึ้นกับความเข้มข้นของ SCMC และเมื่อใส่ diclofenac sodium เพิ่มมากขึ้น beads จะมีสีขาวขุ่นมากเกิดจากสีขาวของ diclofenac sodium

2. การเตรียม Alginate beads

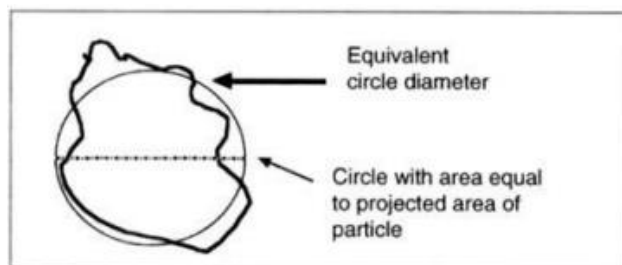
การเตรียม alginate beads ทั้งหมด 4 ความเข้มข้นของ SCMC พบว่าสารที่ได้จะมีความหนืดเพิ่มขึ้นเนื่องจาก SCMC เป็นพอลิเมอร์ที่มีความหนืด ดังนั้นเมื่อปริมาณ SCMC มากขึ้นสารจะมีความหนืดมากขึ้น

3. การทดสอบขนาดของ Alginate beads

จากการทดสอบวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ alginate beads พบว่า alginate beads มีขนาดเพิ่มมากขึ้น โดยมีขนาด 0.11 ± 0.020 ถึง 0.31 ± 0.020 เซนติเมตร สอดคล้องกับการศึกษาของ Saha และคณะ (12) ที่เมื่อใส่ SCMC มากขึ้น alginate beads มีขนาดใหญ่ขึ้น

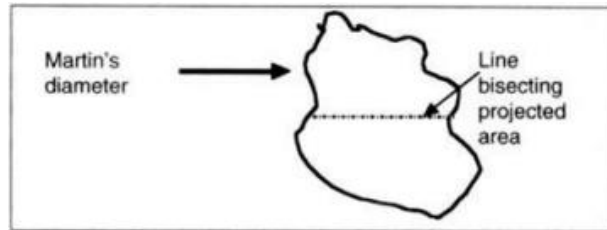
โดยการวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมีดังนี้

- 1.) Projected area diameter



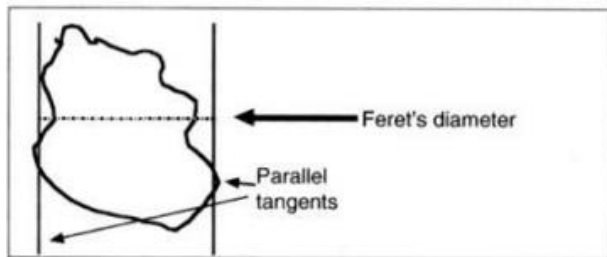
รูปที่ 8 Projected area diameter

2.) Martin's diameter



รูปที่ 9 Martin's diameter

3.) Feret's diameter



รูปที่ 10 Feret's diameter

โดยการทดลองนี้ใช้การวัดแบบ Martin's diameter ซึ่งไม่เหมาะสมเนื่องจากการวัดโดยเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคที่เท่ากับความยาวของเส้นที่ลากแบ่งครึ่งอนุภาค เส้นที่ลากเป็นในทิศทางใดก็ได้ แต่เป็นในทิศทางเดียวกันสำหรับอนุภาคที่วัดทั้งหมด ควรใช้การวัดแบบ Feret's diameter เนื่องจากการวัดโดยใช้เส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคที่เท่ากับระยะระหว่างเส้นสัมผัสผิวอนุภาคสองเส้นที่ตรงข้ามและขนานกัน ทำให้มีความแม่นยำมากกว่า

4. การวิเคราะห์ความเข้มข้นของ Diclofenac sodium ใน alginate beads

จากการทดลองพบว่าความเข้มข้นของ SCMC ที่เพิ่มขึ้นทำให้ความเข้มข้นของ diclofenac sodium ใน beads, drug content และ % encapsulation efficiency เพิ่มขึ้นตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษาของ Patel และคณะ (8) เนื่องจากเกิดการซึมผ่าน ของ diclofenac sodium ระหว่างการเกิด cross-link solution ระหว่างกันเนื่องจากความพรุนสูงของ alginate และ SCMC ทำให้สูญเสีย diclofenac sodium ในระหว่างการเตรียม beads และเนื่องจากการวิเคราะห์หาปริมาณ diclofenac sodium ใน beads ที่เตรียมพบว่ามียา (drug content) และประสิทธิภาพในการกักเก็บยา (%EE) น้อย จึงได้เตรียมอีกหนึ่งความเข้มข้น (G) โดยเปรียบเทียบกับสูตร diclofenac

sodium 0.35 กรัม (F2) ที่มี SCMC เท่ากันพบว่ามี %EE น้อยลงเนื่องจาก beads มีขีดจำกัดในการกักเก็บยาทำให้ไม่สามารถกักเก็บยาได้เพิ่มขึ้น

และจากการทดลองค่า drug content และ %EE มีค่าน้อยมาก ซึ่งอาจจะไม่ได้เกิดจากการสูญเสีย diclofenac sodium จากการเกิด cross-link solution เพียงอย่างเดียว แต่คาดว่าเกิดจากขั้นตอนการเตรียมสารละลายเพื่อวัดค่าการดูดกลืนแสง เนื่องจาก fast shaker อาจเป็นเครื่องมือที่ไม่เหมาะสมในการสกัดตัวยาออกจากเม็ดบีดแต่จากการศึกษาของ Petchsomrit และคณะ (9) ใช้ sonicator ในการสกัดสารสำคัญออกจากบีด พบว่าบีดสามารถกักเก็บสารสำคัญได้มากถึง 46% ดังนั้นจึงควรใช้ sonicator เพื่อช่วยให้สารสำคัญละลายออกจากเม็ดบีดได้มากที่สุด หรือควรเลือกใช้น้ำเป็นตัวทำละลายเพื่อให้เม็ดบีดละลายได้หมดก็จะสามารถหาปริมาณยาได้แม่นยำมากยิ่งขึ้น

5. การทดสอบ Floating

จากการทดสอบพบว่า beads ที่เตรียมได้มีค่า floating lag time อยู่ในช่วง 4.44 ± 2.69 นาที จนถึง 14.35 ± 11.64 นาที โดยมีค่า floating time มากกว่า 8 ชั่วโมง จากการศึกษานี้ของ Abou El Ela Ael และคณะ (5) พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ SCMC ทำให้ floating lag time มีค่าเพิ่มขึ้น ซึ่งในการศึกษานี้พบว่า การเพิ่ม SCMC มีผลให้ floating lag time เพิ่มขึ้นเช่นกัน เนื่องจาก beads จะต้องเกิดการแพร่ผ่านของสารละลาย โดยสารละลายที่ใช้คือ HCl โดยสารจะต้องแพร่ผ่าน SCMC ที่มีความหนืดเพื่อไปละลาย NaHCO_3 ทำให้เกิดเป็นแก๊สแล้วลอยตัว ดังนั้นการที่ SCMC เข้มข้นมากสารก็ผ่านไปละลาย NaHCO_3 ได้ยากทำให้มีค่า floating lag time มาก แต่ในสูตร F1 มีค่า floating lag time สูง คาดว่าเกิดจาก alginate beads แช่ใน solution นาน และจากการทดลองจะพบว่า floating lag time มีค่า SD ที่กว้าง คาดว่าเกิดจากการทดลองที่แต่ละสูตรใช้บีดเพียงแค่ 10 เม็ด และไม่ได้มีการทดสอบซ้ำ ทำให้ผลที่ได้อาจผิดพลาดได้ ควรทำการทดลองเพิ่ม โดยทดสอบด้วยบีดจำนวน 10 เม็ดและทำซ้ำ 3 ครั้ง เพื่อให้ผลที่ได้มีความแม่นยำ

จากการทดลอง SCMC ส่งผลให้ alginate beads มีขนาด ประสิทธิภาพในการกักเก็บยา คุณสมบัติในการลอยตัวมีมากขึ้น เนื่องจาก SCMC เป็นพอลิเมอร์ที่มีความหนืดละลายได้ดีในน้ำและสามารถเกิดเจลได้ ทำให้เพิ่มความคงตัวช่วยชะลอการปลดปล่อยของยาได้

เอกสารอ้างอิง

1. ธเนศ วงศ์จรยากุล. อัลจีเนต : พอลิเมอร์ธรรมชาติสู่ระบบนำส่งยา. ขอนแก่น: โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา, 2555.
2. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ และนายถิระวงษ์. รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (Gastroretentive Dosage Forms) [อินเทอร์เน็ต]. นครปฐม: ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร; 2547 [เข้าถึงเมื่อ 21 ก.พ. 2561]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.tcithaijo.org/index.php/TBPS/article/download/33142/28175/>.
3. เพียรกิจ แดงประเสริฐ. การดูดซึมและการเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาเตรียมที่ให้ทางปาก (Absorption and Bioavailability Enhancement of Pharmaceutical Oral Dosage Forms) [อินเทอร์เน็ต]. ปทุมธานี: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต; 2559 [เข้าถึงเมื่อ 17 มี.ค. 2561]. เข้าถึงได้จาก: <http://ccpe.pharmacycouncil.org/showfile.php?file=87>.
4. อรลักษณ์า แพรัตกุล. บูรณาการเทคโนโลยีเภสัชกรรมในการบริหารทางเภสัชกรรม: บทเรียน และโอกาส* (Integrating Pharmaceutical Technology in Pharmaceutical Care: Lessons and Opportunities) [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สาขาวิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์; 2560 [เข้าถึงเมื่อ 17 ก.พ. 2561]. เข้าถึงได้จาก: <http://ccpe.pharmacycouncil.org/showfile.php?file=299>
5. Abou el Ela A, Hassan M, El- Maraghy D. Ketorolac tromethamine floating beads for oral application: Characterization and in vitro/in vivo evaluation. Saudi Pharmaceutical Journal. 2014;22(4):349-359.
6. Angadi S, Manjeshwar L, Aminabhavi T. Novel composite blend microbeads of sodium alginate coated with chitosan for controlled release of amoxicillin. International Journal of Biological Macromolecules. 2012;51(1-2):45-55.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

7. Mehmood Y. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF UV-VIS SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE ESTIMATION OF DICLOFENAC SODIUM INJECTIONS [Internet]. Academia.edu.2018 [cited 20 February 2018]. Available from: http://www.academia.edu/11113284/DEVELOPMENT_AND_VALIDATION_OF_UVVIS_SPECTROPHOTOMETRIC_METHOD_FOR_THE_ESTIMATION_OF_DICLOFENAC_SODIUM_INJECTIONS.
8. Patel, N., Lalwani, D., Gollmer, S., Injeti, E., Sari, Y., & Nesamony, J. Development and evaluation of a calcium alginate based oral ceftriaxone sodium formulation. Progress in Biomaterials. 2016; 5(2), 117–133. doi:10.1007/s40204-016-0051-9.
9. Pavan M, VV P, Sharma A, Chauhan A, Mathappan R, Mathew S. Formulation and Evaluation of Dicloxacillin Sodium Floating Tablets. Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences [Internet]. 2014 [cited 13 December 2018];3(2):10. Available from: <http://www.rroij.com/open-access/formulation-and-evaluation-of-dicloxacillin-sodium-floating-tablets-7-15.pdf>
10. Petchsomrit A, Sermkaew N, Wiwattanapatapee R. Alginate-based composite sponges as gastroretentive carriers for curcumin-Loaded self-microemulsifying drug delivery systems. scientia pharmaceutica. 2017;85(1):11.
11. Rasel M, Hasan M. Formulation and evaluation of floating alginate beads of diclofenac sodium. Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012;11(1).
12. Saha A, Ray S. Effect of cross-linked biodegradable polymers on sustained release of sodium diclofenac-loaded microspheres. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013;49(4):873-888.
13. Shekunov BY, Chattopadhyay P, Tong HH, Chow AH. Particle size analysis in pharmaceuticals: principles, methods and applications. Pharmaceutical research. 2007;24(2):203-227.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

14. Singh B, Sharma V, Chauhan D. Gastroretentive floating sterculia–alginate beads for use in antiulcer drug delivery. *Chemical engineering research and design*. 2010;88(8):997-1012.
15. Sriamornsak P, Sungthongjeen S, Puttipipatkachorn S. Use of pectin as a carrier for intragastric floating drug delivery: Carbonate salt contained beads. *Carbohydrate polymers*. 2007;67(3):436-445.
16. Sriraksa S, Sermkaew N, Setthacheewakul S, Wiwattanapatapee R. Floating alginate beads as carriers for self-emulsifying system containing tetrahydrocurcumin. *Advanced materials research*. 2012;506:517-520.
17. Tadros, M. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and in vitro–in vivo evaluation in healthy humanvolunteers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010;74(2), pp.332-339.
18. Torre M, Giunchedi P, Maggi L, Stefli R, Machiste E, Conte U. Formulation and characterization of calcium clginate beads containing ampicillin. *Pharmaceutical development and technology*. 1998;3(2):193-198.

ภาคผนวก

1. ลักษณะทางกายภาพของ Alginate beads

ตารางที่ 9 ลักษณะทางกายภาพของสูตร G

สูตร	ลักษณะทางกายภาพ
G	Beads มีลักษณะกลม แต่ขาวขุ่นมากขึ้น

2. การเตรียม alginate beads

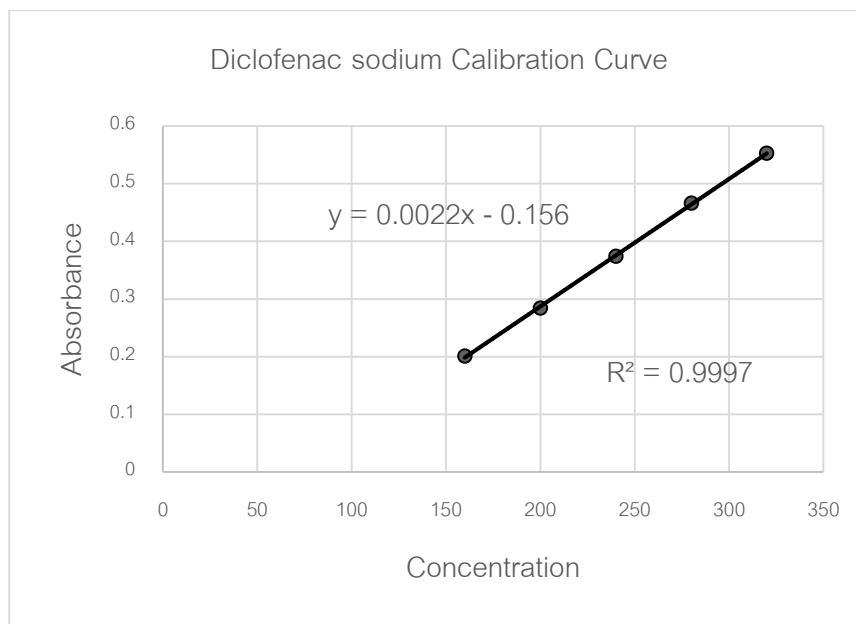
ตารางที่ 10 ปริมาณสารที่ใช้ของสูตร G

สูตร	Alginate (g)	SCMC (%w/v)	Diclofenac sodium (g)	NaHCO ₃ (g)	DI water (mL)
G	1	0.5	2.50	3	100

3. การวิเคราะห์ความเข้มข้นของ Diclofenac sodium ใน alginate beads (ใช้ beads หนัก 1 กรัม)

ตารางที่ 11 ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายมาตรฐานที่ $\lambda_{\text{max}} = 276 \text{ nm}$

Standard	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbance
1	160	0.201
2	200	0.284
3	240	0.374
4	280	0.466
5	320	0.553



รูปที่ 11 Diclofenac sodium Calibration Curve โดยที่แกน X เป็น Concentration (μg/mL) และแกน Y เป็น Absorbance ทำให้ได้สมการเส้นตรง $y = 0.0022x - 0.156$ และมีค่า $R^2 = 0.9997$

ตารางที่ 12 ค่าความเข้มข้นของ Diclofenac sodium ใน beads ของสูตร G

สูตร	Absorbance			Concentration (μg/mL)		
	1	2	3	1	2	3
G	0.104	0.104	0.103	118.182	118.182	117.727

ตารางที่ 13 ค่า Drug content ใน beads 1 g ของสูตร G

สูตร	Concentration (mg/mL)			Average DC (mg)	SD	DC (mg±SD)
	1	2	3			
G	2.9545	2.9545	2.9432	2.9507	0.0053	2.95±0.005

ตารางที่ 14 %Encapsulation efficiency ใน beads ของสูตร G

สูตร	น้ำหนักยาเริ่มต้น (g)	น้ำหนักยาใน beads 1 g (mg)	น้ำหนักยาใน beads ทั้งหมด (mg)	% EE
G	2.5085	2.9507	20.9553	0.83±0.001

4. การทดสอบ Floating

ตารางที่ 15 Floating lag time ของสูตร G

สูตร	จำนวน beads ที่ใช้	Beads (min)									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
G	10	0.20	1.32	2.07	3.50	4.36	5.14	6.35	8.03	12.24	15.10

ตารางที่ 16 % Floating ของสูตร G

สูตร	Average Floating lag time (min)	SD	Floating lag time (min±SD)	Floating time (h)	% Floating (2 h)
G	5.83	4.5428	5.83±4.543	>2	100%