



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การออกแบบและพัฒนายาเม็ดรูปแบบลอยในกระเพาะอาหารที่สามารถควบคุมการ
ปลดปล่อยยาที่เตรียมโดยเทคนิคการพิมพ์สามมิติ
(Design and Development of The Gastric Floating Tablets for Controlled Drug Release
Prepared by 3D-Printing Technique)

โดย

นสภ. อีรพงษ์	ฐิติประยูรวงศ์	57210185
นสภ. นครินทร์	วิริยะพงษ์	57210187

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การออกแบบและพัฒนายาเม็ดรูปแบบลอยในกระเพาะอาหารที่สามารถควบคุม
การปลดปล่อยยาที่เตรียมโดยเทคนิคการพิมพ์สามมิติ
(Design and Development of The Gastric Floating Tablets for Controlled Drug
Release Prepared by 3D-Printing Technique)

โดย

นสภ. อีรพงษ์	ฐิติประยูรวงศ์	57210185
นสภ. นครินทร์	วิริยะพงษ์	57210187

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

การเกิดแผลในกระเพาะอาหาร ที่พบได้บ่อยส่วนหนึ่งจะเกิดจากเชื้อ *Helicobacter Pylori* มักจะทำการรักษาด้วยการใช้ยาในกลุ่มของยาต้านจุลชีพ เช่น amoxicillin, clarithromycin และ metronidazole ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีรูปแบบการให้อยู่หลายรูปแบบและหลายขนาดยาที่สามารถใช้ในการรักษาได้

ยา metronidazole มีลักษณะเภสัชภัณฑ์หลายรูปแบบ เช่น แคปซูล ยาเม็ด ยาเม็ดที่มีรูปแบบการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ (tablet-extended release) , infusion solution และขนาดการใช้แตกต่างกันไปตั้งแต่ 250-750 มิลลิกรัม ซึ่งแต่ละขนาดจะมีการบริหารยาที่แตกต่างกัน ซึ่งการบริหารยวันละหลายครั้งจะทำให้มีโอกาสที่สามารถเกิดเหตุการณ์ที่คนไข้รับประทานยาไม่ครบและไม่ถูกต้องตามที่ได้กำหนดไว้สิ่งเหล่านี้จึงเป็นเหตุผลของการศึกษาวิจัยพัฒนารูปแบบเภสัชภัณฑ์ของยา metronidazole ในโครงการวิจัยนี้ โดยรูปแบบของยาที่จะพัฒนานั้นจะเน้นให้ผู้ป่วยไม่ต้องรับประทานยาหลายครั้ง โดยการจะเตรียมยาให้อยู่ในรูปแบบลอยตัว แบบกำหนดอัตราการปลดปล่อยยา (floating sustained drug release) ที่ต้องการได้ตามความเหมาะสมของแต่ละบุคคล โดยการปลดปล่อยของยาจะมีเภสัชจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยแบบปฏิกิริยาอันดับศูนย์โดยจะสร้างรูปแบบเภสัชภัณฑ์ของยาจากเครื่องพิมพ์สามมิติที่ใช้โพลิเมอร์ที่สามารถรับประทานได้ เช่น polyvinyl alcohol (PVA) จะทำให้ผลการรักษาแผลในกระเพาะอาหารจากเชื้อ *Helicobacter pylori* เป็นไปได้ตามต้องการและผู้ป่วยมีจำนวนครั้งการรับประทานน้อยลงทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้น

การทดลองนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาและศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณลักษณะรูปแบบของยาที่เตรียมยาเม็ดลอยตัวในกระเพาะอาหารที่บรรจุยา metronidazole ที่เตรียมด้วยเทคนิคการพิมพ์แบบสามมิติโดยประเมินลักษณะเม็ดยาที่เตรียมได้ คุณสมบัติการลอยตัวและกลไกการปลดปล่อยยา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2561

เรื่อง การออกแบบและพัฒนายาเม็ดรูปแบบลอยในกระเพาะอาหารที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาที่เตรียมโดยเทคนิคการพิมพ์สามมิติ

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ. อีรพงษ์ จูติประยูรวงศ์ รหัส 57210185

2. นสภ. นครินทร์ วิริยะพงษ์ รหัส 57210187

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภก.ผศ.ดร. กัมปนาท หวลบุตรตา

2. ภญ.ดร. ธนิกันต์ แสงนัม

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันการพิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติ เป็นเทคโนโลยีนำมาใช้ในการแพทย์อย่างแพร่หลายเนื่องจาก สามารถปรับแต่งรูปแบบผลิตภัณฑ์ให้มีความจำเพาะของแต่ละบุคคลได้ การนำการพิมพ์สามมิติมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมจะช่วยให้สามารถผลิตเภสัชภัณฑ์ที่มีความหลากหลายและมีความซับซ้อนรวมถึง สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยเฉพาะรายได้ งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนารูปแบบเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบยาเม็ดลอยตัวที่มีการควบคุมการปล่อยยาจากการพิมพ์สามมิติโดยตัวยาสำคัญคือ metronidazole และวัสดุที่ใช้พิมพ์เปลือกหุ้มคือโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ การเตรียมเริ่มจากการออกแบบปลดกและพิมพ์หุ้มช่วยลอย จากนั้นเตรียมยาเม็ดแกนด้วยวิธีตอกโดยตรง นำเม็ดยาบรรจุลงในปลดกหุ้มช่วยลอย โดยศึกษาผลของรูปร่างของปลดกหุ้มช่วยลอย ขนาดรูในการปลดปล่อยยา และปริมาณอากาศภายในเพื่อช่วยลอย จากผลการทดลองพบว่า ลักษณะของปลดกหุ้มช่วยลอยในรูปแบบทรงกระบอกสามารถลอยได้โดยไม่คว่ำ เม็ดยาสามารถลอยได้ทันทีหลังจากลงน้ำและสามารถลอยได้นานกว่า 4 ชั่วโมง และปลดปล่อยยาได้ร้อยละ 88 ภายใน 8 ชั่วโมงขนาดรูปลดปล่อยยาที่ 2.0 มิลลิเมตร มีพื้นที่ของอากาศที่ 132 ลูกบาศก์มิลลิเมตร มีจลศาสตร์การปลดปล่อยยาแบบอันดับศูนย์โดยมีค่าความแปรปรวนของความสัมพันธ์ของตัวแปรของการปลดปล่อยยาเท่ากับ 0.9661

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2018

: Design and Development of The Gastric Floating Tablets for Controlled Drug Release Prepared by 3D-Printing Technique

By

- | | | | |
|------------------|------------------|----|----------|
| 1. Mr.Theerapong | Thitiprayoonwong | ID | 57210185 |
| 2. Mr.Nakarin | Virivapong | ID | 57210187 |

Advisor:

1. Assist.Prof.Dr. Kampanart Huanbutta, Ph.D
2. Dr. Tanikan Sangnim, Ph.D

ABSTRACT

Nowadays 3D printing technology is widely used in medical application due to its customization and personalization. Applying 3D printing in pharmaceutical manufacturing can promote variety and complexity of pharmaceutical dosage forms and platforms that conventional method can not. Moreover, 3D printing can be used for personal drug and dosage forms which can be available in the future. The purpose of this research is to develop a pharmaceutical formulation in the form of a floating controlled drug-release tablet fabricated by 3D printing loaded with metronidazole core. The shell or tablet floating housing was prepared by polyvinyl alcohol. Firstly, shape of tablet floating housings were designed and printed in several form including cylinder, spherical and cone shapes. Then, metronidazole tablets core prepared by direct compression were assembled into the printed tablet housing. The effect of the shape of tablet floating housing, pore size for drug release and the air volume for floating were monitored. The results reveal that the cylinder shape of tablet floating housing can stably float at the surface of water. Besides the tablets floated immediately and soared for more than 4 hours. The drug was released for more than 88 percent within 8 hours. The floating tablet with pore size of 2.0 mm and has 132 mm³ of air volume provided zero order drug release kinetic with the r^2 value of 0.9661.

Major Advisor.....

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณา จาก
เภสัชกร ผศ.ดร. กัมปนาท หวลบุตรตา และ เภสัชกร อาจารย์ ดร.ธนิกันต์ แสงนิ่ม ซึ่งเป็นอาจารย์ที่
ปรึกษาโครงการวิจัยคอยให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะตลอดระยะเวลาการทำโครงการวิจัยครั้งนี้ จึง
ขอกราบขอบพระคุณท่านอาจารย์ทั้งสองท่านเป็นอย่างสูง

ผู้จัดทำโครงการวิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ที่ให้ความเอื้อเฟื้อในการใช้อุปกรณ์ และ
เครื่องมือในการทำโครงการวิจัยในครั้งนี้ ให้สามารถดำเนินงานวิจัยได้อย่างสะดวก

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	2
วัตถุประสงค์	2
สมมติฐาน	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
กรอบแนวคิด	3
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	4
2.1 แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนบน (Gastric ulcer)	4
2.2 เกสซ์ภัณฑ์รูปแบบเม็ดยา	6
2.3 การผลิตยาโดยวิธีตอกโดยตรง	8
2.4 การพิมพ์แบบ 3 มิติ (3D printing)	8
2.5 โพลีเมอร์ที่ใช้ในการพิมพ์แบบ 3 มิติ (Polymer used in 3D printing)	13
2.6 ระบบขนส่งยาแบบลอยตัว (Floating drug delivery system)	15
2.7 เกสซ์จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา	18
บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย	20
3.1 วัตถุประสงค์และสารเคมี	20
3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์	20

3.3 การออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical dosage form Design)	21
3.4 การเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical dosage form Preparation)	22
3.5 การเตรียมยาเม็ด	24
3.6 การประเมินรูปแบบเภสัชภัณฑ์และยาเม็ด	26
3.7 การประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยา	29
บทที่ 4 ผลงานวิจัย	30
4.1 ผลการออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์	30
4.2 ผลการเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์	31
4.3 การเตรียมยาเม็ด	33
4.4 การประเมินเม็ดยารูปแบบเภสัชภัณฑ์	37
บทที่ 5 สรุปผลและวิจารณ์ผลงานวิจัย	45
5.1 ผลการเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์	45
5.2 การเตรียมยาเม็ด	46
5.3 การประเมินเม็ดยารูปแบบเภสัชภัณฑ์	47
5.4 การปลดปล่อยยา (Dissolution)	49
5.5 ข้อเสนอแนะ	51
เอกสารอ้างอิง	52
ภาผนวก ก	57
ภาคผนวก ข	64

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 2.1 แผลเปิดที่เกิดจากเยื่อภายในของกระเพาะอาหารและส่วนบนของลำไส้เล็ก	4
รูปที่ 2.2 สูตรโครงสร้างของยาเมโทรนิดาโซล Metronidazole	6
รูปที่ 2.3 เครื่องพิมพ์แบบ 3D ยี่ห้อ Up Mini 2	9
รูปที่ 2.4 กราฟแสดงอัตราการปลดปล่อยยาของรูปแบบยาที่ผลิตโดยเทคนิค การพิมพ์แบบ 3 มิติ	12
รูปที่ 2.5 อวัยวะเทียมจากเทคนิคการพิมพ์ สามมิติ	12
รูปที่ 2.6 การสังเคราะห์โพลีไวนิลแอลกอฮอล์	13
รูปที่ 2.7 ตำแหน่งของยาในกระเพาะอาหาร สำหรับ floating and non-floating units	17
รูปที่ 3.1 แสดงแผนภาพการออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์	21
รูปที่ 3.2 การร่างรูปแบบเภสัชภัณฑ์เป็นรูปภาพ	22
รูปที่ 3.3 การนำรูปภาพมาวาดในโปรแกรม Sketchup 2017	22
รูปที่ 3.4. แสดงแผนภาพการเตรียมเม็ดยา	25
รูปที่ 4.1 กราฟแสดงความแข็งของเม็ดยาในแรงตอกต่างๆที่ใช้ตอก	33
รูปที่ 4.2 กราฟแสดงความหนาของเม็ดยาในแรงตอกต่างๆที่ใช้ตอก	33
รูปที่ 4.3 กราฟแสดงความหนาของเม็ดยาในแรงตอกต่างๆที่ใช้ตอก	34
รูปที่ 4.4 กราฟแสดงความแข็งของเม็ดยาในแต่ละสูตรตำรับ	37
รูปที่ 4.5 แสดงกราฟมาตรฐานของยาเมโทรนิดาโซล	40

รูปที่ 4.6 กราฟแสดงการปลดปล่อยยาจากเมสซิงก์จากโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ของขนาดรูปลดปล่อยแต่ละขนาด และ การปลดปล่อยยาจากเมสซิงก์จากอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีนของขนาดรูปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร	41
รูปที่ 4.7 กราฟแสดงการปลดปล่อยยาจากเมสซิงก์จากโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ของขนาดรูปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร โดยปริมาณอากาศภายในที่แตกต่างกัน	42

สารบัญตาราง

ตารางที่ 3.1 แสดงถึงการตั้งค่าสภาวะของการเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์	23
ตารางที่ 3.2 แสดงสูตรตำรับยาเมโทรนิดาโซลบริสุทธิ์และเมโทรนิดาโซลผสมกับสารยึดเกาะ	26
ตารางที่ 4.1 แสดงลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์	30
ที่สามารถละลายได้แต่ละรูปทรงที่แตกต่างกัน	
ตารางที่ 4.2 แสดงลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้	31
ตารางที่ 4.3 แสดงผลของแรงที่เหมาะสมในการตอกของยาแต่ละสูตร	35
ตารางที่ 4.4 แสดงลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดที่เตรียมได้	36
ตารางที่ 4.5 แสดงการประเมินความหนา เส้นผ่านศูนย์กลางและความแข็ง	38
ของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้	
ตารางที่ 4.6 แสดงการประเมินความสามารถในการละลายของรูปแบบเภสัชภัณฑ์	39
ตารางที่ 4.7 แสดงค่า R2 ของการปลดปล่อยยาจากเภสัชภัณฑ์จากโพลีไวนิลแอลกอฮอล์	43
ของขนาดรูปปลดปล่อยแต่ละขนาดแต่ละปริมาณอากาศและการปลดปล่อยยา	
จากเภสัชภัณฑ์จากอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน	
ของขนาดรูปปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร	
ตารางที่ 5.1 แสดงสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์จากโพลิเมอร์ต่างๆ	45

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญ และที่มาของปัญหา

การเกิดแผลในกระเพาะอาหาร ที่พบได้บ่อยส่วนหนึ่งจะเกิดจากเชื้อ *Helicobacter Pylori* มักจะทำการรักษาด้วยการใช้ยาในกลุ่มของ ยาต้านจุลชีพ เช่น amoxicillin, clarithromycin และ metronidazole ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีรูปแบบการใช้ยู่หลายรูปแบบและหลายขนาดยาที่สามารถใช้ในการรักษาได้ แต่การรับประทานยาในแต่ละวันของสูตรการรักษานั้นผู้ป่วยต้องรับประทานยาเป็นจำนวนครั้งที่มากต่อวัน จึงมีส่วนทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาได้ตามที่แนะนำและทำให้การรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากเชื้อ *Helicobacter Pylori* ไม่ประสบผลสำเร็จตามแผนของการรักษาได้ จึงต้องทำการศึกษาเพื่อหารูปแบบของยาที่สามารถลดจำนวนครั้งการรับประทานยาของผู้ป่วยต่อวันให้น้อยที่สุด เพื่อลดปัจจัยที่ทำให้การรักษาไม่ได้ผลได้

รูปแบบเภสัชภัณฑ์ เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อรูปแบบของการปลดปล่อยยา การเลือกใช้ชนิดของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เหมาะสมขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยาที่ต้องการควบคุมการปลดปล่อยที่ต้องการ ซึ่งในปัจจุบันมีความต้องการการปลดปล่อยยาที่จำเพาะต่อลักษณะของบุคคลเป็นอย่างมาก จึงจำเป็นต้องทำการศึกษาเกี่ยวกับเทคโนโลยีในการสร้างรูปแบบเภสัชภัณฑ์ ที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ตามที่ต้องการและจำเพาะต่อลักษณะบุคคล สามารถทำได้โดยง่าย สะดวก และรวดเร็ว ปัจจุบันมีการพิมพ์สามมิตินั้นถูกนำมาใช้แพร่หลายมากขึ้น ทั้งในทางด้านอุตสาหกรรม ทาง การแพทย์และทางเภสัชกรรม เป็นต้น เนื่องจากการพิมพ์สามมิติมีคุณสมบัติในการพิมพ์รูปแบบเภสัช ภัณฑ์ได้ตามการออกแบบโดยใช้คอมพิวเตอร์ใช้การสั่งการ ซึ่งมีความแม่นยำ สะดวก และ รวดเร็ว โดยการพิมพ์สามมิติสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการผลิตรูปแบบเภสัชภัณฑ์ได้หลากหลาย โดยขึ้นอยู่กับ การออกแบบและโพลิเมอร์ที่ใช้ในการพิมพ์ ซึ่งการใช้การพิมพ์แบบสามมิติ

สามารถใช้ในการผลิตขนาดเล็กได้ ซึ่งบุคคล หรือ สถานพยาบาลต่างๆ สามารถเข้าถึงได้ง่าย และในการผลิตรูปแบบเภสัชภัณฑ์ของการพิมพ์สามมิติจะใช้โพลิเมอร์ในการผลิตน้อยมาก จึงมีข้อดีคือ ต้นทุนต่ำ และ ลดการใช้ทรัพยากรอย่างสิ้นเปลืองได้ จึงลดขยะแก่ธรรมชาติได้อย่างมาก

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณลักษณะรูปร่างของระบบปลดปล่อยตัวของยาที่เตรียมด้วยเทคนิค 3D Printing
2. เพื่อพัฒนายา metronidazole ในรูปแบบ floating sustained-release ที่เตรียมด้วยเทคนิค 3D Printing ที่สามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาให้มีการปลดปล่อยแบบคงที่ (zero order kinetics)

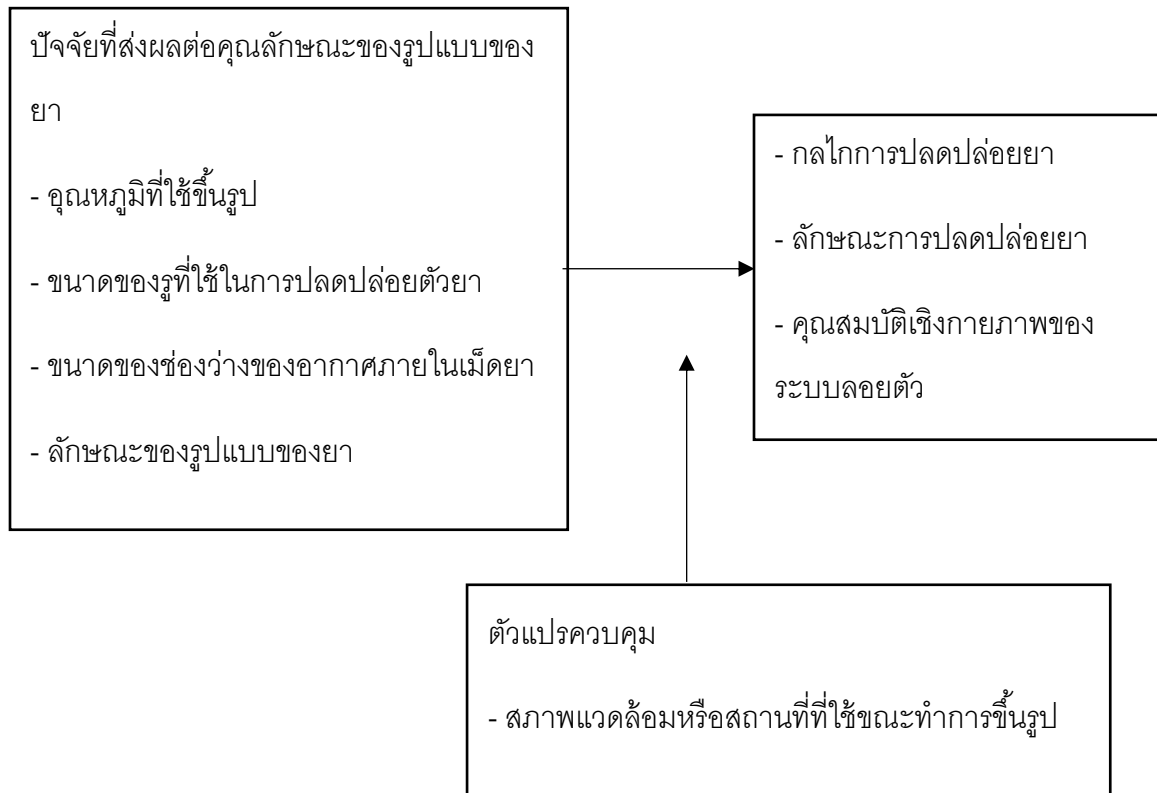
สมมติฐาน

1. ทราบปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณลักษณะของรูปแบบของยาที่เตรียมด้วยเทคนิค 3D Printing
2. สามารถพัฒนารูปแบบของยาที่เตรียมด้วยเทคนิค 3D Printing ที่มีคุณสมบัติควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาแบบคงที่ (zero order kinetics)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้วิธีการผลิตรูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบใหม่ ที่เป็นทางเลือกในการอุตสาหกรรมการผลิตยาเฉพาะบุคคล
2. ทราบผลของการเปลี่ยนแปลงสภาวะการพิมพ์สามมิติ เพื่อให้ได้รูปแบบทางเภสัชภัณฑ์ที่เหมาะสมในการทำงานได้ดีขึ้น
3. ทราบปัจจัยในการออกแบบเพื่อผลิตรูปแบบเภสัชภัณฑ์ เพื่อการควบคุมการปลดปล่อยยาที่ดี
4. สามารถนำเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการทั้งในหรือต่างประเทศได้
5. สามารถตีพิมพ์ผลงานในวารสารทางวิชาการและนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาคนไข้จริงได้

กรอบแนวคิด

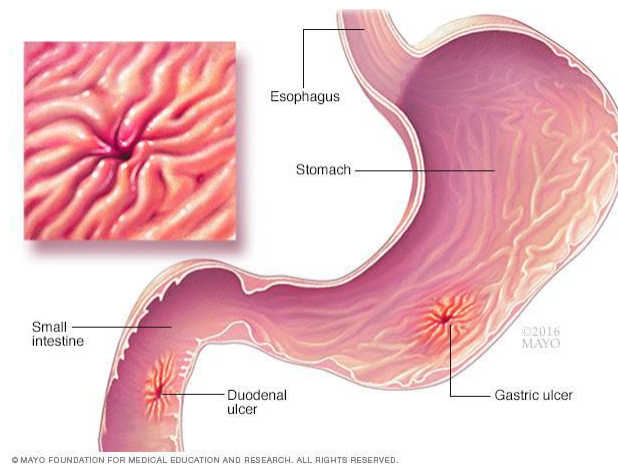


บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนบน (Gastric ulcer)

แผลในกระเพาะอาหารเป็นแผลเปิดที่เกิดจากเยื่อบุภายในของกระเพาะอาหารและส่วนบนของลำไส้เล็ก ดังรูปที่ 2.1 อาการที่พบบ่อยที่สุดของแผลในกระเพาะอาหารคืออาการปวดท้องส่วนบน แผลในกระเพาะอาหาร อาจเกิดได้จาก แผลในกระเพาะอาหารที่เกิดขึ้นที่ด้านในของกระเพาะอาหาร แผลที่ลำไส้เล็กส่วนต้นที่เกิดขึ้นที่ด้านในของลำไส้เล็กส่วนต้น การใช้ยาแอสไพรินในระยะยาวและยาแก้ปวดอื่น ๆ เช่น ibuprofen (Advil, Motrin อื่น ๆ) และ Naproxen sodium (Aleve, Anaprox, อื่น ๆ) อาหารที่มีความเค็มและเผ็ดไม่ก่อให้เกิดแผลใน กระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามพวกเขาสามารถทำให้อาการของผู้ป่วยแย่ลงได้ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของแผลในกระเพาะอาหารคือการติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* (H. pylori) [1]



รูป 2.1 แผลเปิดที่เกิดจากเยื่อบุภายในของกระเพาะอาหารและส่วนบนของลำไส้เล็ก

(ref. mayoclinic.org)

เป็นที่รู้กันมานานกว่าหนึ่งศตวรรษว่าแบคทีเรียมีอยู่ในกระเพาะอาหารของมนุษย์ [2] แบคทีเรียเหล่านี้ถูกคิดว่าเป็นสารปนเปื้อนจากอาหารที่ผ่านการย่อยสลายมากกว่าที่จะเป็นกลุ่มแบคทีเรียที่อยู่ในกระเพาะอาหารอย่างแท้จริง ในปี 1998 แบร์รีมาร์แชลล์และโรบินวอร์เรนอธิบายการมีอยู่ของแบคทีเรียชนิดเกลียวภายหลังเป็นที่รู้จักชื่อ *Helicobacter pylori* [3] ภายในกระเพาะอาหารของมนุษย์ การทดลองการกินอาหารด้วยตนเองของมาร์แชล [4] และมอริส [5] และการทดลองในภายหลังกับอาสาสมัคร [6] พบว่าแบคทีเรียเหล่านี้สามารถดำรงชีวิตอยู่ในกระเพาะอาหารของมนุษย์ และสามารถทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อเมือกในกระเพาะอาหาร มอริส ทดสอบโดยการรับประทานแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* ลงไป ผลหลังจากนั้นมอริสเป็นโรคกระเพาะบวมขึ้นซึ่งได้รับการรักษาตามลำดับโดยใช้ยาขึ้นตัวแรกและบิสมัททาลิไซเลท ข้อมูลเบื้องต้นเหล่านี้กระตุ้นการวิจัยต่อไปซึ่งแสดงให้เห็นว่าการมีอยู่ของ *H. pylori* ในกระเพาะอาหาร อาจทำให้เกิดความผิดปกติมากมายบริเวณทางเดินอาหารส่วนบนเช่นโรคแผลกระเพาะเรื้อรัง โรค gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma และมะเร็งในกระเพาะอาหาร ความรู้ที่ได้นี้มีผลกระทบทางคลินิกที่สำคัญเกี่ยวกับการจัดการโรคเหล่านี้ นอกจากนี้เชื้อโรคยังสามารถดำรงชีวิตอยู่ในสภาพแวดล้อมได้อย่างยาวนาน การค้นพบนี้ส่งผลให้เกิดข้อมูลเชิงลึกเกี่ยวกับการก่อโรคของโรคเรื้อรัง การค้นพบครั้งนี้ส่งผลให้ได้รับรางวัลโนเบลสาขาสรีรวิทยาหรือการแพทย์ประจำปี 2548 แบร์รีมาร์แชลล์และโรบินวอร์เรนสำหรับการค้นพบแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* และบทบาทในโรคกระเพาะและโรคกระเพาะอาหาร การเกิดแผลในกระเพาะอาหารจากเชื้อ *Helicobacter pylori* มักจะทำการรักษาด้วยการใช้ยาในกลุ่มของ antimicrobial drug เช่น amoxicillin, clarithromycin และ Metronidazole

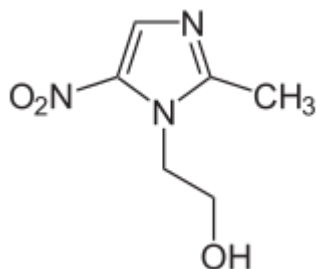
ยาเมโทรนิดาโซล โครงสร้างทางเคมีคือ 5-nitroimidazole ดังรูปที่ 2.2 ที่มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลินทรีย์ที่ไม่ใช้ออกซิเจนรวมถึงแบคทีเรียและโปรโตซัว เมื่อไม่นานมานี้ยา metronidazole ได้มีการพัฒนาเพื่อใช้ในการบริหารทางหลอดเลือดดำซึ่งได้รับการอนุมัติโดย องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ในการรักษาโรคติดเชื้ออย่างรุนแรง ยาเมโทรนิดาโซลออกฤทธิ์ โดยจะซึมเข้าผนังเซลล์

ของแบคทีเรีย Anaerobic bacteria และผนังเซลล์ของสัตว์เซลล์เดียวโปรโตซัว จากนั้นยาจะเข้าไปรบกวนการสร้างและการสังเคราะห์สารทางพันธุกรรม (DNA) ของเชื้อดังกล่าว ทำให้ไม่สามารถแพร่พันธุ์ได้

ยาเมโทรนิดาโซล มีคุณสมบัติในการบำบัดรักษาโรคที่มีสาเหตุจาก

- เชื้อ Trichomonas ที่ก่อโรคโดยเฉพาะในอวัยวะเพศ เช่น โรคพยาธิช่องคลอด
- การอักเสบและการติดเชื้อกลุ่มอะมีบาที่มีการติดเชื้อในตับ
- ใช้ป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย กลุ่ม Anaerobic หลังจากการผ่าตัดช่องท้อง หรือผ่า ตัดอวัยวะในระบบสืบพันธุ์

เนื่องจากยาเมโทรนิดาโซลมีการแบ่งรับประทานหลายครั้งต่อวัน จึงเกิดปัญหาที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาได้ตามที่กำหนดไว้ ตามแนวทางการรักษา จึงทำให้การรักษาด้วยยาเมโทรนิดาโซลนั้นไม่เป็นผลสำเร็จในผู้ป่วย ซึ่งในปัจจุบันสามารถแก้ปัญหาได้ โดยการใช้เมโทรนิดาโซลในรูปแบบปลดปล่อยเนิ่น ซึ่งไม่ได้มีจำหน่ายทั่วไป ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยารูปแบบนี้ได้ยาก



รูป 2.2 สูตรโครงสร้างของยาเมโทรนิดาโซล Metronidazole

(ref. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

2.2 เกสซ์ภัณฑ์รูปแบบยาเม็ด

ยาเม็ด เป็นรูปแบบที่ได้รับความนิยมมากที่สุดสำหรับใช้รักษาโรคในปัจจุบันเนื่องจากเป็นรูปแบบที่มีขั้นตอนการผลิตที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อน จุดคุ้มทุนต่ำ ตัวยามีความคงตัวสะดวกในการบรรจุ

การขนส่ง ตลอดจนการจ่ายยา ส่วนในด้านผู้บริโภคจะสามารถใช้ยาได้สะดวก พกพาได้ง่าย ได้รับยาในปริมาณที่แน่นอน ไม่มีปัญหาด้านรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ และมีราคาถูก [7] ส่วนประกอบของยาเม็ดนอกจากมีตัวยาสำคัญสำหรับออกฤทธิ์เพื่อป้องกันหรือรักษาโรคแล้ว ยังประกอบด้วยสารอื่นๆ เช่น สารเพิ่มปริมาณ สารยึดเกาะ สารหล่อลื่น และอื่นๆตามความจำเป็น ซึ่งเมื่อรับประทานยาเม็ดเข้าสู่ร่างกายแล้ว เกิดการแตกตัวของเม็ดยา และละลายของตัวยาสำคัญออกจากยาเม็ดอยู่ในรูปสารละลายก่อนการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด เพื่อกระจายไปสู่บริเวณออกฤทธิ์ของยา ให้เกิดผลในการรักษาต่อไป

คุณสมบัติโดยทั่วไปของยาเม็ดนั้น ยาเม็ดที่ดีควรมีคุณสมบัติดังนี้

1. มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดี ได้แก่ มีความแข็งที่เหมาะสม สามารถทนต่อแรงกระแทกโดยไม่เกิดการกร่อนมากเกินไป หรือแตกหักตั้งแต่ในระหว่างการบวนการผลิตจนกระทั่งถึงมือผู้บริโภค
2. มีความสม่ำเสมอในแต่ละหน่วยของเม็ดยา เพื่อให้คนไข้ได้รับยาในปริมาณที่ถูกต้องและสม่ำเสมอ ทุกครั้งที่รับประทานยา
3. มีความคงตัวทั้งด้านเคมีและกายภาพ เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษาตลอดอายุของยาตามที่ระบุไว้บนฉลากยา
4. มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability) สูง ซึ่งในยาเม็ดนั้นๆควรจะแตกตัวและตัวยาเกิดการละลายออกมาภายในเวลาที่เหมาะสม และดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้ดี เพื่อผลในการรักษาสูงสุดในระยะเวลาตามต้องการ ซึ่งยาส่วนใหญ่มักต้องการให้ออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว การพัฒนายาเม็ดจึงจำเป็นต้องคำนึงถึงส่วนประกอบของสูตรตำรับเพื่อให้สอดคล้องกับคุณสมบัติที่ดีของยาเม็ด และสิ่งที่สำคัญต้องคำนึงถึงการผลิต และราคาของเม็ดยา [8]

2.3 การผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง (Direct compression) [9]

การผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง เป็นวิธีที่ง่ายและประหยัด โดยเป็นการตอกอัดตัวยาที่อยู่ในรูปผงยาเดี่ยวๆ หรืออยู่ในรูปผสมการช่วยตัวอื่นๆ โดยตรงและไม่ต้องผ่านขั้นตอนการเตรียมให้ผงยาเหล่านั้นอยู่ในรูปแกรนูลเสียก่อน ซึ่งพบว่าข้อดีของการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง คือ

1. เป็นกระบวนการที่ใช้เวลาไม่มากเมื่อเปรียบเทียบกับกระบวนการผลิตยาเม็ดแบบอื่น
2. ค่าใช้จ่ายในการผลิตไม่สูง โดยเฉพาะการประหยัดพลังงานในการอบสารให้แห้ง
3. ส่วนประกอบที่เป็นตัวยาสำคัญในตำรับ ไม่สัมผัสกับความร้อนและความชื้น ดังนั้นวิธีนี้จึงเหมาะสมกับตัวยาสำคัญในตำรับ ไม่สัมผัสกับความร้อนและความชื้น ดังนั้นวิธีนี้จึงเหมาะสมกับตัวยาที่มีปัญหาเกี่ยวกับความคงตัวเมื่อถูกความร้อนหรือความชื้นด้วย เหตุผลดังกล่าวตัวยาหลายชนิดที่นำมาตอกโดยวิธีโดยตรงนี้สามารถคาดการณ์ได้ว่าจะมีความคงตัวอยู่ได้นานกว่า
4. มีขั้นตอนในการผลิตน้อยขั้นตอน และหลังจากตอกเป็นเม็ดแล้ว เม็ดยาที่ได้เมื่อมีการแตกตัวจะได้ขนาดของอนุภาคที่มีขนาดเล็ก ซึ่งเป็นผลดีต่อการละลายตัว (dissolution) ของตัวยา ทำให้เกิดละลายตัวได้เร็ว แต่ปัญหาที่พบได้บ่อย คือ ด้านความคงตัวทางกายภาพของเม็ดยาที่ได้การที่ผงยาที่จะนำไปตอกมีการไหลที่ไม่ดี ในตำรับมักประกอบด้วยสารช่วยยึดเกาะ (binding agent) ที่อยู่ในรูปผงแห้งในสัดส่วน ที่ค่อนข้างมาก จึงทำให้ไม่เหมาะสมกับผงยาที่มี bulk density ต่ำ

2.4 การพิมพ์แบบ 3 มิติ (3D printing)

เครื่องพิมพ์แบบ 3D เป็นวิธีการใหม่ที่ขยายตัวอย่างรวดเร็วในการผลิตที่พบการใช้งานจำนวนมากในอุตสาหกรรมการดูแลสุขภาพ อุตสาหกรรมยานยนต์ อุตสาหกรรมการบินและอวกาศ และในด้านอื่น ๆ [12] เครื่องพิมพ์แบบ 3D พัฒนาขึ้นเพื่อปรับเปลี่ยนเครื่องพิมพ์แบบเก่าซึ่งในปัจจุบันมีการขยายตัวอย่างรวดเร็วทั้งในด้านการดูแลสุขภาพ การรักษาโรคต่างๆรวมถึงใช้ในการศึกษาและทดลองด้านการรักษาอื่นๆด้วยซึ่งในการศึกษานี้ก็จะใช้เครื่องพิมพ์แบบ 3D พิมพ์เป็น polymer เคลือบ

ไปที่ตัวยาเพื่อทำเป็น sustained-release drug โดยจะพิมพ์ออกมาในรูปแบบของตัวต่อเพื่อที่จะสามารถใส่ตัวยาต่างๆลงไปได้สะดวกซึ่งเครื่องพิมพ์แบบ 3D ที่ใช้จะเป็นยี่ห้อ Up Mini 2 ดังรูปที่ 2.3



รูป 2.3 เครื่องพิมพ์แบบ 3D ยี่ห้อ Up Mini 2

(ref. <https://digital3d.com.au/products/up-mini-3d-printer>)

โดยเครื่องพิมพ์สามมิติจะมีระบบการทำงานแตกต่างกันหลายชนิดตัวอย่าง เช่น

Stereolithography (SLA) Production Printers เป็นเครื่องพิมพ์สามมิติชนิดที่ สร้างผลงานได้แม่นยำ โดยจะใช้ข้อมูลโดยตรงจากข้อมูล 3D CAD หลักการทำงานของเครื่องพิมพ์สามมิติชนิดนี้ทำได้โดยการแปลงพลาสติกเหลว (photopolymer) เป็นของแข็งโดยใช้เลเซอร์อัลตราไวโอเลตพิมพ์ออกมาในแนวตัดขวาง ผลิตรากขึ้นทีละชั้นโดยมีชั้นเรซินอยู่ด้านบนสุดของส่วนต่อไปจนกว่าส่วนจะเสร็จสมบูรณ์ กระบวนการนี้เรียกว่า photopolymerization เมื่อผลิตรากเสร็จสมบูรณ์จะได้รับการทำความสะอาดในสารละลายเพื่อลดเรซินเหลวที่เหลืออยู่บนผิวของผลิตราก ต่อจากนั้นนำส่วนที่ติดตั้งไว้ในเตาอบ UV เพื่อคงสภาพของผลิตรากไว้

Selective Laser Sintering (SLS) Technology เป็นเทคนิคการพิมพ์แบบสามมิติที่ใช้เลเซอร์ของคาร์บอนไดออกไซด์กำลังสูง เพื่อให้วัสดุโลหะที่เป็นผงหลอมรวมตัวกัน โดยการใช้วัสดุจาก ผงไนลอนขาว เซรามิค หรือ แม้แต่แก้วก็นำมาใช้พิมพ์ได้ โดยเครื่องพิมพ์จะมีหลักการทำงานดังนี้ คือ แผ่นรองผลิตรากจะเคลื่อนที่ลดลงเรื่อย ๆ โดยใช้เลเซอร์หลอมวัสดุไปเรื่อยๆ ในแต่ละชั้นของ

ผลิตภัณฑ์ ซึ่งระบบนี้ไม่จำเป็นต้องมีโครงสร้างสนับสนุนในระหว่างการพิมพ์ได้ แสดงว่าระบบการพิมพ์แบบ SLS มีความสามารถในการพิมพ์วัตถุที่มีลักษณะทรงภายในได้ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการพิมพ์แบบ SLS จะได้ผลิตภัณฑ์ที่ทนทาน มีความแม่นยำสูง และสามารถใช้วัสดุหลากหลายประเภทเป็นเทคโนโลยีที่สมบูรณ์แบบสำหรับผลิตภัณฑ์จากการพิมพ์สามมิติ SLS มีหลักการทำงานค่อนข้างคล้ายกับเทคโนโลยี SLA ในเรื่องของความเร็วและมีคุณภาพ แต่จะมีความแตกต่างที่สำคัญคือวัสดุ SLS ใช้สารที่เป็นผงในขณะที่ SLA ใช้เรซินเหลว ซึ่งวัสดุที่ใช้ในเครื่องพิมพ์ SLS จะมีความหลากหลายมากกว่าในระบบ

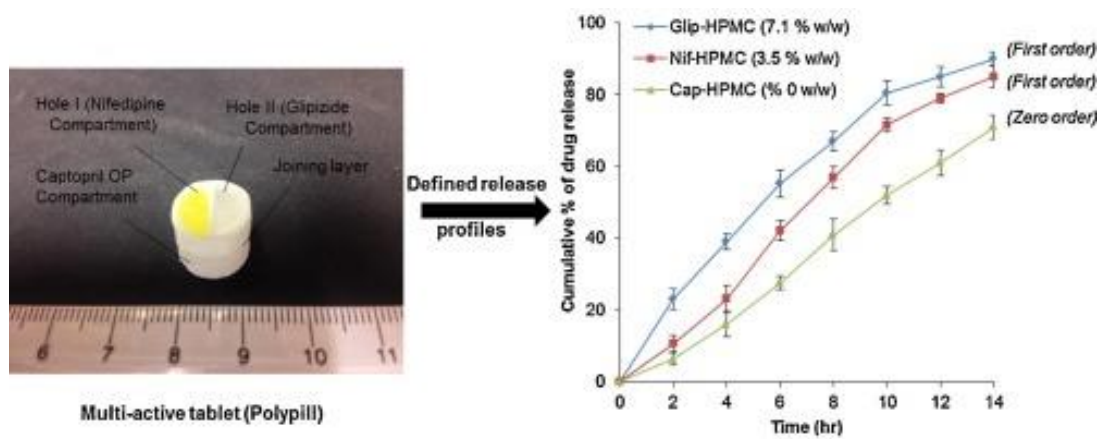
Fused Deposition Modeling (FDM) หรือ Filled Filament Fabrication (FFF) เป็นกระบวนการผลิตสารเติมแต่ง ใน FDM วัตถุที่ถูกสร้างขึ้นนั้นจะสร้างขึ้นโดยการเลือกวัสดุที่หลอมละลายไว้ในชั้นที่กำหนดไว้ล่วงหน้าตามชั้น ซึ่งวัสดุที่ใช้คือโพลิเมอร์เทอร์โมพลาสติกที่มาในรูปแบบเส้นใยในที่นี้คือ PVA FDM เป็นการพิมพ์ 3 มิติที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย: นักออกแบบควรคำนึงถึงขีดความสามารถและข้อ จำกัด ของเทคโนโลยีเมื่อสร้างส่วนหนึ่งกับ FDM เนื่องจากจะทำให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุด

หลักการหรือกลไกการทำงานของเครื่องมีดังนี้

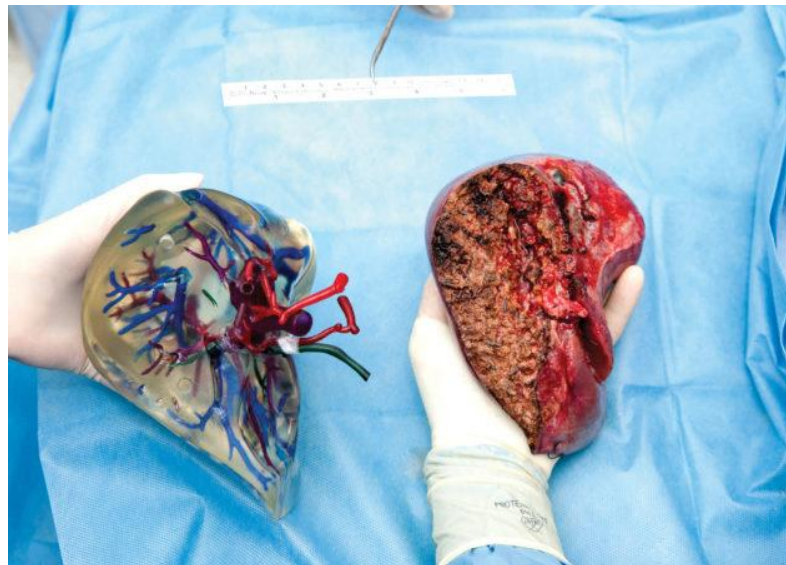
1. ทำการโหลด polymer เข้าไปที่ printer โดย เมื่อหัวฉีดถึงอุณหภูมิที่ต้องการแล้ว polymer ที่ละลายแล้วจะถูกป้อนเข้ากับหัวฉีดและในหัวฉีด
2. หัวฉีดจะทำงานปรีนในระบบ 3 แกนที่สามารถเคลื่อนที่ไปในทิศทาง X, Y และ Z ได้ วัสดุที่หลอมละลายจะถูกบีบอัดเป็นเส้นบาง ๆ และวางทับชั้นกันโดยเริ่มตั้งแต่ชั้นแรกสุดซึ่งจะถูกทำให้เย็นและแข็งตัวก่อน บางครั้งการระบายความร้อนของวัสดุจะถูกเร่งโดยใช้พัดลมระบายความร้อนที่แนบมากับหัวฉีด

3. ในการเติมพื้นที่ต้องใช้การส่งข้อมูลหลายครั้งจากเครื่องคอมพิวเตอร์ (คล้ายกับการระบายสีรูปสี่เหลี่ยมผืนผ้าที่มีการกำหนดพื้นที่อย่างชัดเจน) เมื่อเลเยอร์เสร็จสิ้นแพลตฟอร์ม จะเลื่อนลง และวางเลเยอร์ใหม่ไว้ กระบวนการนี้จะทำซ้ำจนกว่าจะเสร็จสิ้น

ในต่อๆมาก็ได้มีการนำเครื่อง 3D printer ไปใช้ในด้านเภสัชกรรมในหลายๆ ด้าน เช่น ใช้การพิมพ์แบบสามมิติ (3D) ผลิตเม็ดยาแบบหลายเม็ดที่มีรูปแบบการปลดปล่อยการควบคุมที่ชัดเจนและแยกอิสระสำหรับยาสามชนิดที่แตกต่างกันออกไป เรียกว่า 'polypill' ซึ่งผลิตโดยเทคนิคการผลิตสารเติมแต่งแบบ 3D แสดงให้เห็นว่าระบบยาที่ซับซ้อนสามารถนำมารวมกันในเม็ดยาเพียงอย่างเดียว เพื่อตอบสนองความต้องการเฉพาะของแต่ละบุคคลได้ เม็ดยาที่ใช้ในการแสดงแนวคิดนี้ประกอบด้วย บั้มออสโมซิสที่มียาเซฟติดและยาคุมโพรพิลและตัวยาที่ได้รับการปลดปล่อยอย่างยั่งยืนโดยใช้ยา nifedipine และ glipizide การรวมกันของยาเหล่านี้อาจถูกนำมาใช้เพื่อรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงได้สะดวกมากยิ่งขึ้น สูตรที่พิมพ์ได้รับการประเมินเพื่อการปลดปล่อยยา โดยใช้การทดสอบการละลายของ USP พบว่าส่วนของยาแคปซูลแสดงการปลดปล่อยยาแบบออปติคัลแบบไม่เป็นศูนย์และระบุว่าส่วนของ nifedipine และ glipizide มีการปลดปล่อยตัวยาแบบ Korsmeyer-Peppas ขึ้นอยู่กับอัตราส่วนของสารออกฤทธิ์ / สารที่ใช้ [13] และ การพิมพ์สามมิตียังสามารถประยุกต์ใช้ในด้านการศึกษา เช่น การพิมพ์อวัยวะเทียม



รูปที่ 2.4 กราฟแสดงอัตราการปลดปล่อยยาของรูปแบบยาที่ผลิตโดยเทคนิคการพิมพ์แบบ 3 มิติ [12]

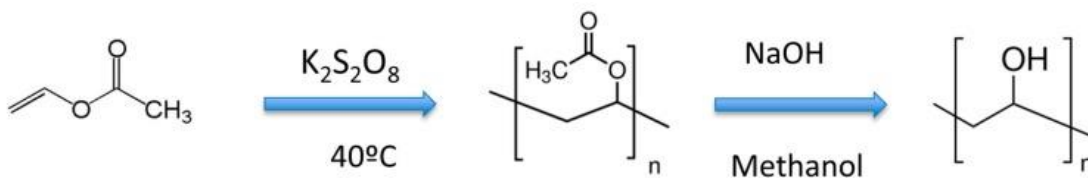


รูปที่ 2.5 อวัยวะเทียมจากเทคนิคการพิมพ์ สามมิติ

(ref. <https://www.indiatimes.com>)

2.5 โพลีเมอร์ที่ใช้ในการพิมพ์แบบ 3 มิติ (Polymer used in 3D printer)

การพิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ โพลีเมอร์ที่ใช้สำหรับการพิมพ์โดยเฉพาะบุคคล มักจะใช้เทอร์โมโพลีเมอร์ เช่น polylactic acid (PLA), acrylonitrile butadiene styrene (ABS) หรือ polyvinyl alcohol (PVA) ซึ่ง PVA จะมีคุณสมบัติที่ยืดหยุ่นและละลายน้ำได้ดีและนิยมนำมาใช้พิมพ์โดยเฉพาะบุคคล [14] โพลีไวนิลแอลกอฮอล์ (PVA) เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์เทอร์โมที่มีความสามารถในการละลายได้ดีในน้ำความสามารถในการละลายในเอทานอลต่ำและไม่ละลายในสารละลายอินทรีย์หลายชนิด ไม่มีกลิ่นและมีคุณสมบัติทางกลที่ดี ผลิตโดยการย่อยสลายของ polyvinyl acetate หรือบางส่วนโดยการกำจัดกลุ่ม acetate (รูปที่ 2.6) [15,16] ระดับของการเกิดไฮดรอกซีมีอิทธิพลต่อสมบัติทางกลทางเคมีและทางกายภาพของพอลิเมอร์ จุดหลอมเหลวของ PVA อยู่ที่ 180 องศาเซลเซียส (ไฮโดรไลซิสบางส่วน) ถึง 220 องศาเซลเซียส (ไฮโดรลิคเต็มที่) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระดับไฮโดรไลซิสของกลุ่มอะซิติก การศึกษาระดับไฮโดรไลซ์กำหนดระดับความหนืดของพอลิเมอร์ตั้งแต่ 3.4 ถึง 52 mPa · s สำหรับ PVA ที่มีการ hydrolyzed บางส่วน และ 4 ถึง 60 mPa · s สำหรับ PVA hydrolyzed อย่างเต็มที่ [17,15] การลดระดับของการย่อยและการทำให้เป็นโพลีเมโรเชชันของ PVA จะทำให้ความสามารถในการละลายน้ำได้ดีขึ้นและทำให้การตกผลึกง่ายขึ้น [15] นอกจากนี้น้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ยังสูงกว่าเมื่อระดับของไฮโดรไลซ์ลดลง [16] PVA มี glass transition temperature (Tg) ที่ 85 องศาเซลเซียสในขณะที่อุณหภูมิการย่อยสลายมีตั้งแต่ 350-450 องศาเซลเซียส



รูปที่ 2.6 การสังเคราะห์โพลีไวนิลแอลกอฮอล์ [16]

เนื่องจากความสามารถในการละลายน้ำของ PVA ต้องเชื่อมต่อกันเพื่อสร้างไฮโดรเจลเนื่องจากการเชื่อมต่อแบบเชื่อมขวางจะทำให้โครงสร้างของ hydrogel มีเสถียรภาพหลังจากบวมในน้ำหรือของเหลวในทางชีววิทยา ระดับของการเชื่อมขวางเป็นตัวกำหนดคุณสมบัติทางกายภาพและทาง

ชีววิทยาของพอลิเมอร์ PVA มีการดูดซึมในทางเดินอาหารที่ไม่ดีถูกจำแนกว่าเป็นโพลิเมอร์ปลอดสารพิษพร้อมกับมี LD50 ในการให้ผ่านทางกรีน (15-20 กรัม / กิโลกรัม) การย่อยสลายทางชีวภาพที่ดีและการได้รับผลกระทบจากสิ่งแวดล้อมต่ำทำให้มันเหมาะสำหรับการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์และทางเภสัชกรรม [15] หนึ่งในการใช้พอลิเมอร์ในการพิมพ์แบบ 3 มิติ PVA ถูกใช้ในการผลิตพอลิเมอร์หลายชั้นสำหรับการผลิตแบบเสริมด้วยวิธีการพิมพ์อิงค์เจ็ท (เครื่องพิมพ์ XYPrint100Z Hybrid ที่มีหัวพิมพ์ Konica Minolta KM512) สูตรของสารที่ใช้พิมพ์ประกอบด้วยสารละลายของแอนโดรมของ PVA พร้อมกับตัวดูดซับ (glycerine หรือ monopropylene glycol) เพื่อหลีกเลี่ยงการอุดตันของหัวฉีดและเม็ดสี (duasyn acid violet) หมึกพิมพ์อื่น ๆ จะถูกผลิตขึ้นจากใช้ PVA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงและต่ำ น้ำหนักโมเลกุลมีผลต่อความสามารถในการพิมพ์อิงค์เจ็ทเนื่องจากความหนืดของหมึก หมึกที่เตรียมจาก PVA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงไม่ได้รับสีใด ๆ และมีเสถียรภาพที่ดีในระยะเวลาก่อนเดือน ในทางตรงกันข้ามหมึกที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ PVA จะสร้างเจลที่มีลักษณะเหมือนนมหลังจากหกเดือน แสดงให้เห็นถึงข้อจำกัดที่ไม่เหมาะสมสำหรับการพิมพ์อิงค์เจ็ท สิ่งที่น่าสังเกตคือหมึกทั้งหมดแสดงให้เห็นว่ามีส่วนผสมของพฤติกรรมของ pseudoplastics และ thixotropic ที่อัตราการเฉือนต่ำและพฤติกรรมของนิวโตเนียนที่อัตราการเฉือนสูง [13] นอกเหนือจากการพิมพ์อิงค์เจ็ทแล้ว PVA ยังสามารถใช้ได้ใน Fused Deposition Modeling (FDM) เมื่อใช้เทคนิคนี้พารามิเตอร์ที่ต้องได้รับการควบคุมอย่างละเอียดคือความหนาแน่น infill (ซึ่งมีตั้งแต่ 0% สำหรับโครงสร้างแบบกลวงจนกระทั่ง 100% สำหรับแกนที่เป็นของแข็ง) ความเร็วของเครื่องอัดรีดความสูงของชั้นและอุณหภูมิ ของหัวฉีดและแผ่นรอง ความเร็วมาตรฐานสำหรับ FDM คือ 90 มม. / วินาทีและช่วงการเดินทางที่หนาดังแต่ 100 ถึง 400 ไมครอน [17] เครื่องพิมพ์ FDM ที่มีการตั้งค่าต่อไปนี้: ใช้อุณหภูมิการอัดขึ้นรูป 200 ° C, การเติมโพลิเมอร์อยู่ที่ 100% และความเร็วในการอัดขึ้นรูป 90 มม. / วินาทีเพื่อเตรียมรูปแบบยาที่เป็นของแข็ง [19]

2.6 ระบบการขนส่งยาแบบลอยตัว (Floating drug delivery system)

รูปแบบยาที่จะนำมาใช้ในกระเพาะอาหารจะมีตัวแปรที่จะทำให้เกิดปัญหาในการออกฤทธิ์ของยาเข้ามารบกวนมาก รูปแบบยาที่นำมาใช้ต้องมีระยะเวลาที่อยู่ในกระเพาะอาหารมากกว่ารูปแบบยาทั่วไป เวลาที่อยู่ในกระเพาะอาหารเป็นสิ่งที่สำคัญสำหรับรูปแบบยาที่อยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานานกว่าปกติ รูปแบบยาที่ใช้ในกระเพาะอาหารจะมีปัญหาหลายอย่างในการควบคุมการปลดปล่อยยาที่ดี เพื่อให้มีการเพิ่มขึ้นของการดูดซึมในกระเพาะอาหาร หนึ่งในปัญหาดังกล่าวคือไม่สามารถที่จะจำกัดรูปแบบยาในบริเวณที่ต้องการของทางเดินอาหาร การดูดซึมยาจากทางเดินอาหารเป็นขั้นตอนที่ซับซ้อนและขึ้นอยู่กับหลายตัวแปรเป็นที่ทราบกันดีว่าขอบเขตของระบบทางเดินอาหารการดูดซึมยาทางเดินจะสัมพันธ์กับเวลาในการคงอยู่กับเยื่อเมือกในลำไส้เล็ก [20] เพราะฉะนั้นการขนส่งยาไปยังลำไส้เล็ก เวลาจึงเป็นตัวแปรที่สำคัญที่จะทำให้ยาดูดซึมไม่สมบูรณ์ซึ่งจะมีผลเกี่ยวกับสรีรวิทยาพื้นฐานของมนุษย์รวมถึง gastric emptying, รูปแบบการเคลื่อนไหวในระบบทางเดินอาหาร Gastroretentive คือ ระบบยาที่สามารถทำให้ยาอยู่ในบริเวณกระเพาะอาหารได้เป็นเวลานานหลายชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญ การที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน จะทำให้การดูดซึมของยาดีขึ้น ลดของเสียของยา และช่วยเพิ่มความสามารถในการละลาย สำหรับยาที่ละลายในสภาพแวดล้อมที่มี pH สูง การทำให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานที่ควบคุมได้ในรูปแบบยาที่เป็นของแข็งอาจเป็นไปได้สามารถทำได้ด้วยกลไกของการยึดเกาะกับเยื่อเมือก, [21,22] การลอยตัว, [23] การตกตะกอน การทำให้เกิดล้าช้าในการที่ยาจะผ่านจากทางเดินอาหารออกไป วิธีการเหล่านี้การถูกจัดว่าเป็นประเภทการจัดส่งระบบยาลอยตัว (FDDS)

ตัวอย่างของยาในรูปแบบลอยตัวเช่น Captopril ทำการเตรียมโดย Captopril ที่ได้รับเป็นตัวอย่างจาก Torrent pharmaceuticals Ltd, Ahmadabad , Hydroxypropylmethylcellulose, K4M, K15M, K100M , Lactose, sodium bicarbonate, magnesium stearate, and talc จาก CDH (P) Ltd, New Delhi. การเตรียมยาเม็ดที่สามารถลอยตัวในน้ำย่อยของกระเพาะอาหาร ส่วนผสมต่างๆจะถูกชั่งน้ำหนักอย่างถูกต้องและผสมอย่างถี่ถ้วน องค์ประกอบทั้งหมดผสมผสานเข้าด้วยกันยกเว้น

magnesium stearate และ นำมาตอก องค์ประกอบในเครื่องตอกยาเม็ด ลดขนาดของ slug เพื่อให้ได้ยาออกมาเป็นเม็ด และ นำเม็ดที่ได้ผ่าน ตะแกรง 20 มิลลิเมตร หลังจากนั้นใส่ magnesium stearate ในเม็ดและตอกเพื่อสร้างเป็นเม็ดยาโดยใช้เครื่องตอกแบบเดี่ยว การออกแบบรูปแบบของยาลอยตัวจะใช้แนวทางต่อไปนี้ ในการออกแบบของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ทำให้ยาลอยตัว แบบ Single-Unit Dosage Forms [24]

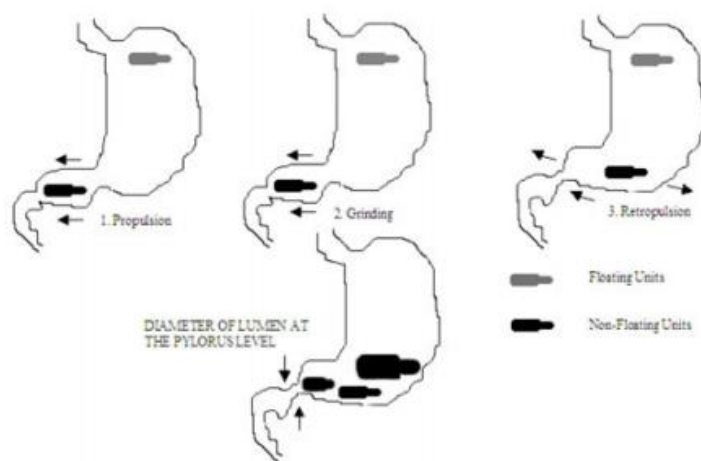
Single-Unit Dosage Forms

ทำให้วิธีการที่มีความหนาแน่นต่ำ 4 เปลือกของเม็ดยาที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหารสามารถนำมาใช้ขนส่งยาแบบ controlled release buoyant dosage form ยังสามารถใช้ fluid-filled system ที่ทำให้อยู่ในกระเพาะอาหารได้ ในการเคลือบโดย polystyrol ซึ่งเป็นตัวขนส่งยา และ sugar polymeric เช่น methacrylic polymer และ cellulose acetate phthalate ถูกนำมาใช้เพื่อรองรับเปลือกของยา

การเคลือบด้วยส่วนผสมของยา - โพลิเมอร์

พอลิเมอร์ที่เลือกใช้ได้คือ ethylcellulose หรือ hydroxypropyl cellulose ขึ้นอยู่กับชนิดของสารที่ต้องการ สูดทำยผลิตภัณฑ์จะลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหาร ขณะที่ปล่อยยาที่ขนส่งมาอย่างค่อยเป็นค่อยไปในช่วงเวลาที่นานกว่าปกติ ประเภทของรูปแบบการให้ยาลอยตัวที่ประกอบด้วยของไหลจะประกอบด้วย การลอยตัวของช่องเต็มไปด้วยแก๊ส จะมีรูหรือช่องเปิดอยู่ด้านบนและด้านล่างผนังที่ยาผ่านเข้าไปในระบบทางเดินอาหารเพื่อที่จะละลายยาออกมา อีกสองผนังที่สัมผัสกับของเหลวถูกปิดผนึกไว้เพื่อให้ยาไม่ละลาย ของเหลวอาจเป็นอากาศภายใต้สุญญากาศบางส่วนหรือของเหลวที่เหมาะสมอื่น ๆ ที่มีแรงโน้มถ่วงเฉพาะที่เหมาะสมและพฤติกรรมที่เป็นสารเชื่อม รูปแบบที่มีขนาดกลืนได้ยังคงลอยอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานและหลังจากที่ปล่อยสมบูรณ์ เปลือกหดรตัวส่งผ่านไปยังลำไส้และถูกกำจัดได้ การออกแบบ Hydrodynamically balanced systems (HBS) เพื่อยืดอายุของรูปแบบยาในระบบทางเดินอาหาร ลำไส้และช่วยในการเพิ่มการดูดซึม อย่างเช่น ระบบที่เหมาะสมที่สุดสำหรับยาที่มีความสามารถในการละลายได้ดีขึ้น สภาพแวดล้อมที่เป็นกรดและสำหรับยาที่มีเฉพาะ

สถานที่ดูดซึมในส่วนบนของลำไส้เล็ก และจะทำให้คงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานาน รูปแบบของยาที่ทำออกมาจะต้องมีความหนาแน่นไม่มากเท่ากับ 1 , ยาควรอยู่ในกระเพาะอาหาร, รักษาความสมบูรณ์ของโครงสร้าง,และปล่อยยาอย่างต่อเนื่อง จากการประสบความสำเร็จของรูปแบบแคปซูลด้วยการออกแบบโดยใช้ HBS รูปแบบแคปซูลจึงที่เป็นระบบตัวอย่างที่ดีที่สุด ด้วย chlordiazepoxide hydrochloride ยาเก่าที่มีตัวอย่างของปัญหาการละลายที่มีการจัดแสดง ความแตกต่างของความสามารถในการละลายได้ถึง 4000 เท่าจาก pH 3 ถึง 6 (ความสามารถในการละลายของ chlordiazepoxide hydrochloride คือ 150 mg / mL และเป็น 0.1 mg / mL ที่ pH เป็นกลาง) HBS ของ chlordiazepoxide hydrochloride [10] มีค่า blood level time profile ใกล้เคียงกับ 10-mg commercial capsules 3 แคปซูล หลักการ HBS สามารถใช้ได้ทั้งเป็นเม็ดลอยน้ำหรือแคปซูลก็ได้ การพอลิเมอร์ต่างๆ และการใช้พอลิเมอร์ร่วมกับการทำ wet granulation เป็นเทคนิคการผลิตได้รับการสำรวจแล้ว ว่าสามารถทำให้ได้เม็ดยาแบบลอยตัวได้ชนิดต่างๆ(bilayered และ matrix) โดยใช้พอลิเมอร์เป็น hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl ethylcellulose, crosspovidone, sodium carboxymethyl cellulose และethyl cellulose



รูปที่ 2.7 ตำแหน่งของยาในกระเพาะอาหาร สำหรับ floating and non-floating units.

2.7 เกสซ์จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา

จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา คือ การศึกษาอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยา ซึ่งการศึกษานี้จะทำให้รู้ถึง ความคงตัวของยา ซึ่งสามารถนำไปใช้ในการพัฒนารูปแบบเม็ดยา กำหนดสภาวะที่เหมาะสมในการผลิตได้

$$\text{Zero-order model : } M_t / M_{\text{inf}} = kt$$

$$\text{First-order model : } \ln(1 - (M_t / M_{\text{inf}})) = -kt$$

$$\text{Higuchi equation : } M_t / M_{\text{inf}} = kt^{1/2}$$

$$\text{Korsmeyer – Pappas model : } M_t / M_{\text{inf}} = kt^n$$

ปฏิกิริยาอันดับศูนย์ (Zero-order model) เป็นการปลดปล่อยตัวยาที่มีอัตราการปลดปล่อยคงที่เสมอในทุกช่วงเวลาของการปลดปล่อยซึ่งปฏิกิริยาลำดับศูนย์นี้สามารถควบคุมถึง rate ในการปลดปล่อยตัวยาได้ทำให้โมเดลนี้เป็นเหมือนรูปแบบของการปลดปล่อยยาในอุดมคติซึ่งการพัฒนายาในอนาคตควรจะเป็น

ปฏิกิริยาอันดับที่หนึ่ง (First-order model) เป็นการดูถึงการปลดปล่อยของยาซึ่งขึ้นกับความเข้มข้นยิ่งเวลาผ่านไปการปลดปล่อยของยาก็จะค่อยๆลดลงจนกระทั่งหยุดการปลดปล่อย

Higuchi equation เป็นปฏิกิริยาที่พูดถึงการปลดปล่อยของยาที่อยู่ใน Matrix โดยจะมีความคล้ายเคียงกับปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (First-order model) คือเมื่อเวลาผ่านไปเรื่อยๆการปลดปล่อยของยาก็จะลดลงจนกระทั่งหยุดปลดปล่อย

Korsmeyer – Pappas model เป็นปฏิกิริยาที่อธิบายถึงรูปแบบของการปลดปล่อยตัวยาใน polymeric system โดยจะทำโดยการนำข้อมูลช่วง 60% แรกของการปลดปล่อยยามาวิเคราะห์เพื่อหาถึงรูปแบบของการปลดปล่อยนั้นๆ จากสมการ $M_t / M_{\text{inf}} = kt^n$ ซึ่งรูปแบบดังกล่าวจะขึ้นอยู่กับค่า n ดังนี้

ตารางแสดงรูปแบบและกลไกในการปลดปล่อยยา

Release exponent (n)	Drug transport mechanism	Rate as a function of time
0.5	Fickian diffusion	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1$	Non Fickian diffusion	t^{n-1}
1	Case II transport	Zero order release
Higher than 1	Super Case II transport	t^{n-1}

M_t / M_{inf} ซึ่งเป็นส่วนของยาที่ปลดปล่อยออกมา มีลักษณะทางโครงสร้างและทางเรขาคณิตที่คงที่ในรูปแบบของยาและมีการกระจายตัวของค่าดีฟิฟิชั่น [25-27]

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 วัตถุดิบและสารเคมี

3.1.1. ผงยาเมโทรนิดาโซล (Methronidazole)

3.1.2 ผงโพลีไวนิลไพร์โรลิโดน (Polyvinylpyrrolidone K30)

3.1.3 เส้นโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol (PVA) filament) จาก X3D Additive Manufacturing Technology

3.1.4 เส้นอะคริโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน (Acrylonitrile butadiene styrene (ABS) filament) จาก X3D Additive Manufacturing Technology

3.1.5 กรดไฮโดรคลอริก (Hydrochloric acid, CARLO ERBA,ISO-for analysis,Thailand)

3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์

3.2.1 เครื่องทดสอบความแข็ง (Tablets Hardness Tester, THB 325TD,ERWEKA,Germany)

3.2.2 เครื่องปิเปตสารขนาด 100 ไมโครลิตรถึง 1 มิลลิลิตร (Manual Pipettes,Lite™ XLS™, METTLER-TOLEDO,Switzerland)

3.2.3 เครื่องวัด pH (Professional pH meter, SevenMulti™ S40,METTLER-TOLEDO,Switzerland)

3.2.4 เครื่องตอกเม็ดยาโดยตรง (Atlas 15 ton Manual Hydraulic Press,GS15011,Specac LTD,UK)

3.2.5 เครื่องชั่งน้ำหนักดิจิทัลอัตโนมัติ 4 ตำแหน่ง (Analytical Balance ,MS 204,METTER-TOLEDO,Switzerland)

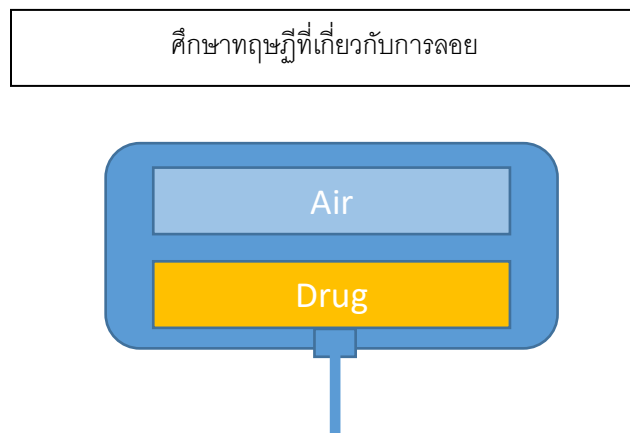
3.2.6 เครื่องทดสอบการละลาย (Dissolution Tester,DT 728X, ERWEKA, Germany)

3.2.7 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer, 2J1-0004, Hitachi, Japan)

3.2.8 เครื่องพิมพ์สามมิติ (3D Printer, UP mini 2, Beijing Tiertime Technology Limited (Tiertime), China)

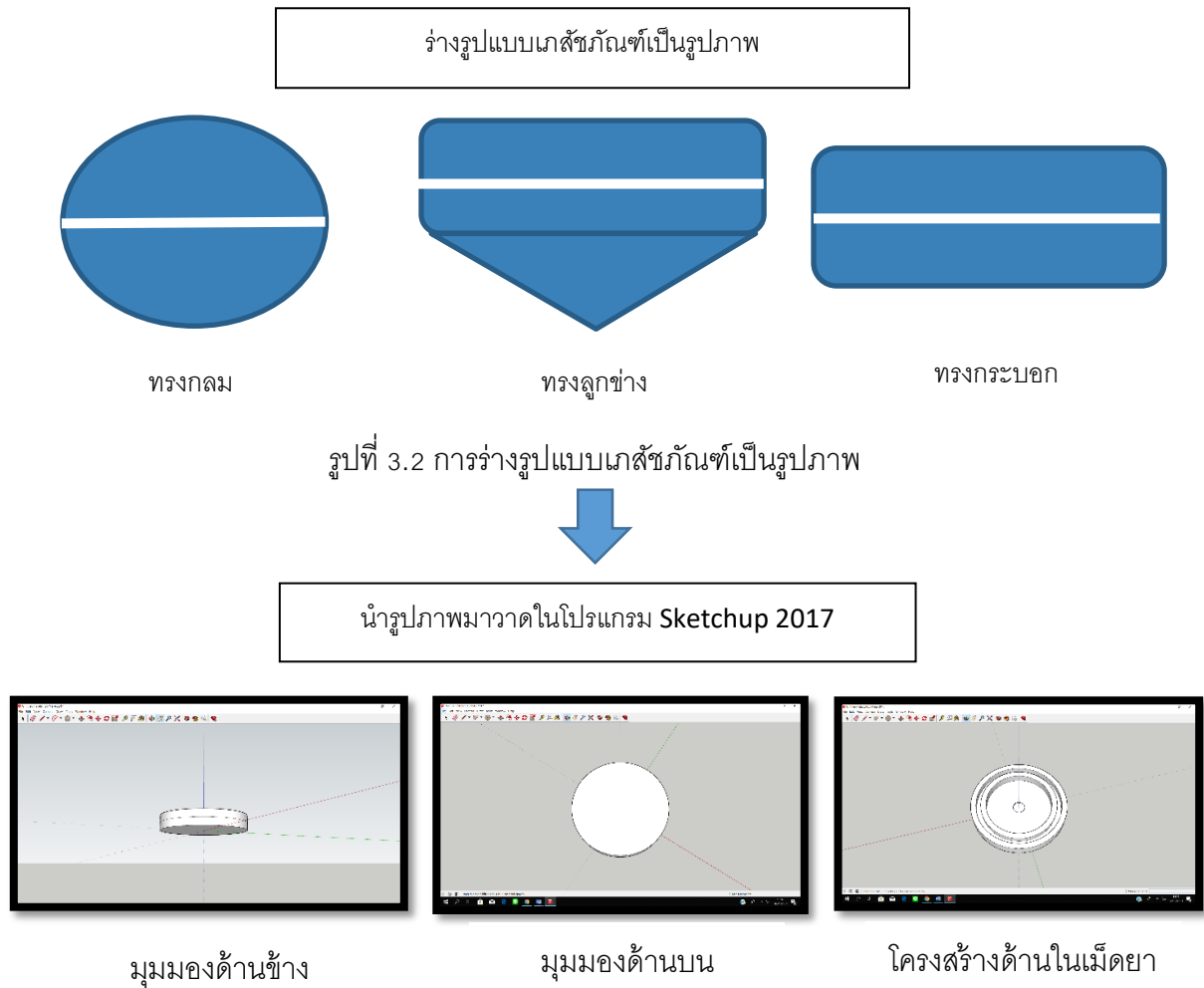
3.3 การออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical dosage form Design)

การออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์ ดังแสดงในรูปที่ 3.1 โดยเริ่มจากการการศึกษาทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับการลอย และ นำมาร่างเป็นรูปภาพ ดังรูปที่ 3.2 โดย ใช้หลักการตามทฤษฎีที่ศึกษามา และ กำหนดขนาดของรูที่ใช้ในการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกัน เพื่อให้ยาที่มีอัตราการปลดปล่อยที่แตกต่างกัน หลังจากนั้นนำรูปแบบที่สามารถทำได้ทั้งหมดมาวาดใน โปรแกรม Sketchup 2017 ดังรูปที่ 3.3



รูปที่ 3.1 แสดงแผนภาพการออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์





รูปที่ 3.3 การนำรูปภาพมาวาดโปรแกรม Sketchup 2017

3.4 การเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical dosage form Preparation)

การเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์จากการออกแบบ เตรียมโดยใช้เครื่องพิมพ์สามมิติ โดยจะสั่งพิมพ์จากโปรแกรม UPstudio ก่อนการพิมพ์จะต้องทำการตั้งค่าต่างๆให้เหมาะสมกับชนิดโพลิเมอร์ที่ต้องการใช้ โดย จะมีการตั้งค่า ดังตารางที่ 3.1

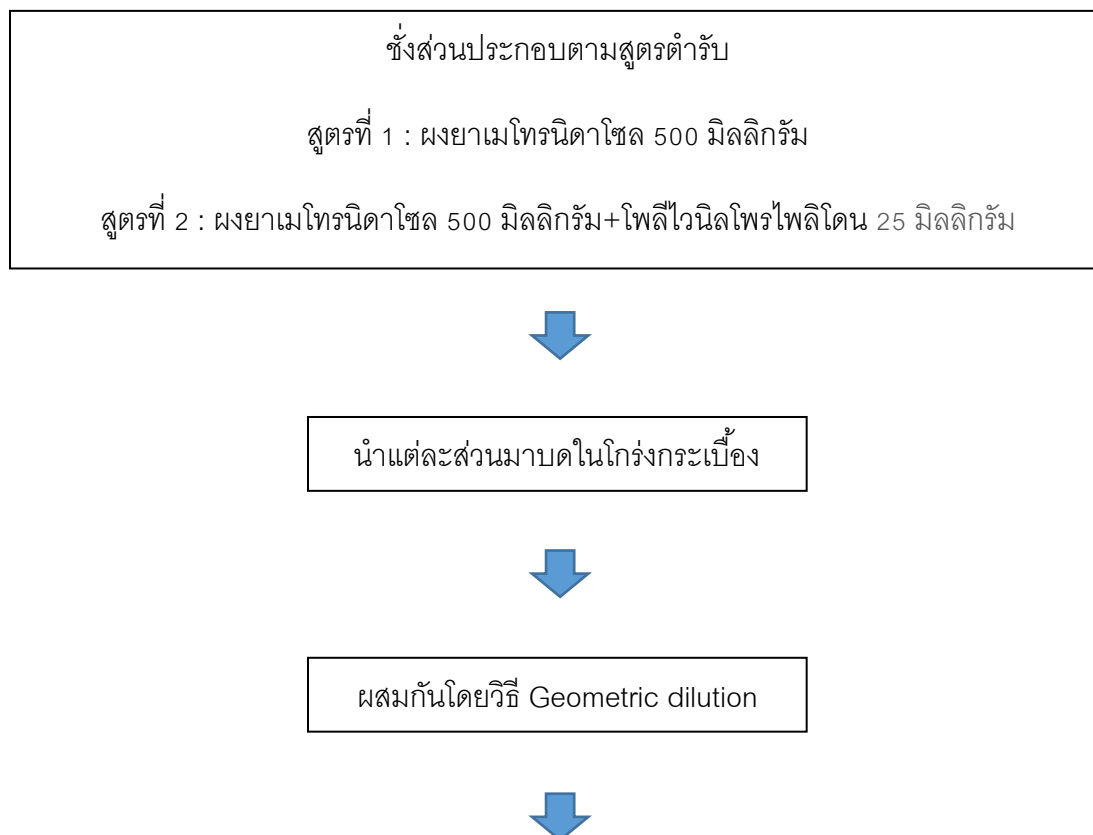
ตารางที่ 3.1 แสดงถึงการตั้งค่าสภาวะของการเตรียมรูปแบบเถ้าชัณท์

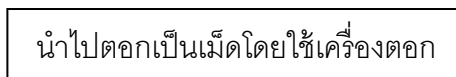
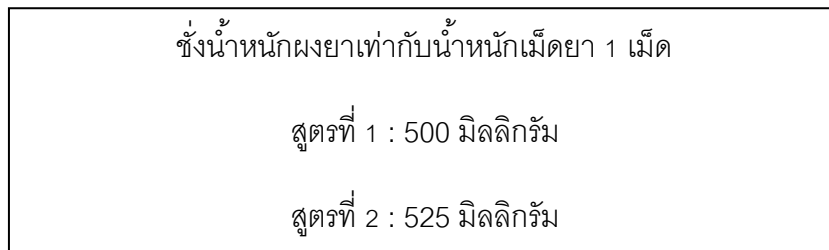
ปัจจัยต่างๆ	ช่วงค่าของการผลิต	
ชนิดของโพลิเมอร์	Polyvinyl alcohol	Acrylonitrile butadiene styrene
อุณหภูมิของหัวฉีดโพลิเมอร์	190 - 210°C	270°C
อุณหภูมิของฐานรอง ผลิตเถ้าชัณท์	60°C	85°C
Rate	Fine	Fine
ขนาดของเส้นที่รีด	0.15 mm	0.15 mm
ความทึบ	99% infill	99% infill
รูปร่าง	ทรงกลม , ทรงลูกข้าง , ทรงกระบอก	ทรงกระบอก
ขนาดรู	1.5 – 2.0 มิลลิเมตร	1.5 – 2.0 มิลลิเมตร

เมื่อตั้งค่าเสร็จแล้ว จะนำรูปแบบเถ้าชัณท์ที่ออกแบบได้จากโปรแกรม Sketchup 2017 โดยบันทึกเป็นไฟล์รูปแบบ .STL และ นำไฟล์เข้าไปในโปรแกรม UPstudio และ สั่งพิมพ์รูปแบบเถ้าชัณท์ที่ได้จากโพลิเมอร์โพลิไวนิลแอลกอฮอล์ และ อะคริไนด์ไตรลบีทาไดอินส์ไดรีนออกมา

3.5 การเตรียมยาเม็ดแกน

ซึ่งส่วนประกอบตามสูตรตำรับ โดยนำแต่ละส่วนมาบดในโถงกระเบื้องก่อนที่จะนำมาผสมกันโดยวิธี Geometric dilution และ ชั่งยาออกมาโดย เครื่องชั่งน้ำหนักดิจิทัลทศนิยม 4 ตำแหน่ง (Analytical Balance ,MS 204,METTER-TOLEDO,Switzerland) จากนั้นจึงผงยาตามน้ำหนักของ เม็ดยา 1 เม็ด นำไปตอกเป็นเม็ดโดยใช้เครื่องตอกเม็ดยาโดยตรง (Atlas 15 ton Manual Hydraulic Press,GS15011,Specac LTD,UK) มีกระบวนการเตรียมดังนี้ ซึ่งส่วนประกอบตามสูตรตำรับ สูตรที่ 1 : ผงยาเมโทรนิดาโซล 500 มิลลิกรัม สูตรที่ 2 : ผงยาเมโทรนิดาโซล 500 มิลลิกรัม+โพลีไวนิลไพโรไลโดน 25 มิลลิกรัม นำแต่ละส่วนมาบดในโถงกระเบื้องผสมกันโดยวิธี Geometric dilution ซึ่งน้ำหนักผงยาเท่ากับน้ำหนักเม็ดยา 1 เม็ด สูตรที่ 1 : 500 มิลลิกรัม สูตรที่ 2 : 525 มิลลิกรัม นำไปตอกเป็นเม็ดโดยใช้เครื่องตอกเม็ด โดยใช้เครื่องตอกเม็ดยาโดยตรง (Atlas 15 ton Manual Hydraulic Press,GS15011,Specac LTD,UK) ดังแสดงในรูปที่ 3.4





รูปที่ 3.4. แสดงแผนภาพการเตรียมเม็ดยา

3.5.1 การหาสภาวะที่เหมาะสมในการตอกเม็ดยา

ชั่งผงยาที่เตรียมได้ตามสูตรตำรับตามน้ำหนักของเม็ดยา 1 เม็ด (500 มิลลิกรัม และ 525 มิลลิกรัม กรณีผสมการช่วยยัดเกาะ) นำไปตอกเป็นเม็ดโดยใช้เครื่องตอกเม็ดยาโดยตรง (Atlas 15 ton Manual Hydraulic Press, GS15011, Specac LTD, UK) โดยใช้เวลาตอก 10 วินาที ที่แรงตอกต่างๆ กัน ดังนี้ 1 , 2 , 3 , 4 , 5 ตัน บันทึกความหนาของเม็ดยา ความแข็ง และ เม็ดยาที่สามารถนำเข้าไปในรูแบบ แก๊สซิกันท์ที่เตรียมไว้ได้

3.5.2 การเตรียมตำรับยา

การเตรียมตำรับยาโดยใช้ผงยาเมโทรนิดาโซลบริสุทธิ์ และ ผงยาเมโทรนิดาโซลผสมกับผงโพลีไวนิลไพร์โรลิโดน (Polyvinylpyrrolidone K30) ที่ทำหน้าที่เป็นสารยัดเกาะในตำรับ โดยผสมสารยัดเกาะตามสัดส่วน ผงยาเมโทรนิดาโซล ปริมาณ 100 มิลลิกรัม ต่อ ผงโพลีไวนิลไพร์โรลิโดนปริมาณ 5 กรัม โดยชั่งน้ำหนัก 500 มิลลิกรัมต่อเม็ด และ 525 มิลลิกรัมต่อเม็ด กรณีผสมการช่วยยัดเกาะ เพื่อตอกเป็นเม็ดยา โดยใช้เครื่องตอกเม็ดยาโดยตรง (Atlas 15 ton Manual Hydraulic Press, GS15011, Specac LTD, UK) โดยกำหนดสภาวะการตอกคือ แรงตอก 5 ตัน นาน 10 วินาที

ตารางที่ 3.2 แสดงสูตรตำรับยาเมโทรนิดาโซลบริสุทธิ์ และ เมโทรนิดาโซลผสมกับสวาร์ยี้ดเกาะ

Ingredient Formulation	Metronidazole powder (mg)	Polyvinylpyrrolidone K30 (mg)
F1	500	-
F2	500	25

3.6 การประเมินรูปแบบเภสัชภัณฑ์และยาเม็ด

3.6.1 การประเมินลักษณะทางการภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

การประเมินลักษณะทางการภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้จาก การวัดความแข็งแรง ความหนา และเส้นผ่านศูนย์กลางของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ โดยใช้เครื่องทดสอบความแข็ง (Tablets Hardness Tester, THB 325TD, ERWEKA, Germany) ซึ่งความแข็งแรงของเม็ดยา (Hardness) ไม่มีข้อกำหนดในเภสัชตำรับ ความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลางของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ขึ้นอยู่กับค่าที่ตั้งค่าที่เหมาะสม การควบคุมให้รูปแบบเภสัชภัณฑ์มีขนาดที่สม่ำเสมอ โดยความหนาและขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางจะบ่งบอกถึงความสามารถในการละลายของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้

วิเคราะห์การวัดความแข็งแรง ความหนา และ เส้นผ่านศูนย์กลางของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ โดยการนำรูปแบบเภสัชภัณฑ์ตัวอย่างที่ผลิตได้มาวางให้พอดีกับเครื่องมือเพื่อวัดความแข็งแรง ความหนา และเส้นผ่านศูนย์กลางของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ เครื่องมือจะอ่านค่าที่ได้ บันทึกค่าที่ได้หาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.6.2 การประเมินลักษณะทางกายภาพของยาเม็ด

การประเมินยาเม็ดที่เตรียมได้โดย การวัดความแข็ง ความหนา และเส้นผ่านศูนย์กลางของยาเม็ดโดยใช้เครื่องทดสอบความแข็ง (Tablets Hardness Tester, THB 325TD, ERWEKA, Germany) ซึ่งความแข็งของเม็ดยา (Hardness) ไม่มีข้อกำหนดในเภสัชตำรับ แต่ต้องมีการควบคุมมาตรฐานของยาเม็ดด้านความแข็ง เพื่อให้ยาเม็ดที่ตอกออกมาสามารถนำไปใส่ในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมไว้ได้ ความหนาของยาเม็ดขึ้นกับน้ำหนักของยาเม็ด แรงตอก และ ความหนาแน่นของผงยาก่อนตอกยาเม็ด การควบคุมให้ยาเม็ดมีความหนาที่สม่ำเสมอ โดยความหนาและน้ำหนักของยาเม็ดจะมีผลต่อความสามารถในการละลายของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้

3.6.3 การประเมินความสามารถในการละลายของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

นำรูปแบบเภสัชภัณฑ์มาทดสอบการละลายในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 N และ จับเวลาที่เม็ดยาใช้ในการลอย (Time to Float) และ ระยะเวลาของรูปแบบเภสัชภัณฑ์สามารถลอยอยู่ได้ (Floating time) โดย จะทดสอบทั้งในสภาวะคงที่ (Static test) สภาวะเคลื่อนที่ (Dynamic test) โดย จะนำรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีปริมาณอากาศที่อยู่ภายในแตกต่างกัน โดย จะมีพื้นที่ของอากาศอยู่ที่ 132 , 264 , 396 mm² การทดสอบในสภาวะคงที่ จะทำโดยการนำรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้จากโพลิไวนิลแอลกอฮอล์ โดยทดสอบขณะไม่บรรจุเม็ดยาและบรรจุเม็ดยา โดยการนำตัวอย่างที่จะนำมาทดสอบปล่อยลงใน ปีกเกอร์ขนาด 1,000 มิลลิลิตร ที่มี กรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 N อยู่ภายใน 900 มิลลิลิตร และบันทึกผล ส่วนการทดสอบในสภาวะเคลื่อนที่จะทำโดยการนำรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้จากโพลิเมอร์ทั้ง 2 ชนิด โดยทดสอบขณะไม่บรรจุเม็ดยาและบรรจุเม็ดยา โดยการนำตัวอย่างที่จะนำมาทดสอบปล่อยลง vessel ของ Dissolution apparatus II 1,000 มิลลิลิตร ที่มี กรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 N อยู่ภายใน 900 มิลลิลิตร และทดสอบที่แรงหมุน 75 rpm และบันทึกผล

3.6.4 การวิเคราะห์การปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์

การวิเคราะห์การปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Dissolution) ตามมาตรฐาน USP30NF25 ผลิตภัณฑ์รูปแบบปลดปล่อยยาวนาน (sustained - release) เป็นการทดสอบเพื่อใช้

เป็นตัวแทนบ่งบอกถึงความสัมพันธ์ระหว่างการปลดปล่อยของยาที่เกิดขึ้นในร่างกายและที่เกิดขึ้นโดยการทดลองภายนอกร่างกายจะแสดงให้เห็นว่าเมื่อเวลาผ่านไปจะมีปริมาณยาถูกปลดปล่อยออกมาเท่าใด

1) การสร้างกราฟมาตรฐานยาเมโทรนิดาโซล

เตรียมสารละลาย ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยชั่งผงยาเมโทรนิดาโซล 100 มิลลิกรัม ใส่ในขวดปริมาตร ขนาด 100 มิลลิลิตร ละลายและปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น ปิดฝาสารละลายที่ได้มาจากนั้นแต่ละอัน ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นให้ได้ความเข้มข้น 2, 4, 6, 8, 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 277 นาโนเมตร นำค่าที่ได้มาสร้างกราฟมาตรฐานระหว่างความเข้มข้นของสารกับค่าการดูดกลืนแสง เพื่อหาสมการมาตรฐาน

2) การเตรียมสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 1 N

ตวงสารละลาย Conc. HCl 8.5 มิลลิลิตร จากนั้นนำไปเจือจางด้วยน้ำกลั่นให้ได้ปริมาตร 1000 มิลลิลิตร แล้วทำการวัดค่า pH

3) การทดสอบการปลดปล่อยตัวยานอกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์

เตรียมเครื่องมือ Dissolution apparatus II (Paddle apparatus) และ เตรียมสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 1 N ประมาณ 900 มิลลิลิตร ลงใน Vessel 6 อัน กำหนดอุณหภูมิ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส และ ความเร็วการหมุนใบพัด 75 rpm จากนั้นใส่รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มียาเม็ดตัวอย่าง 1 เม็ด ลงใน vessel แต่ละอัน ทำการดูดสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 1 N ปริมาณ 5 มิลลิลิตร ณ จุดเวลาต่างๆ คือ นาทีที่ 5 , 10 , 15 , 30 , 60 , 120 , 180 , 240 , 300 , 480 แล้วนำไปวัดการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer, 2J1-0004, Hitachi, Japan) เพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญที่ความยาวคลื่นที่ 277 นาโนเมตร และ คำนวณหาเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยานอกจากเม็ดยา

3.7 การประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยา

การประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยา โดยการนำค่าของตัวยาที่ปลดปล่อยในแต่ละช่วงเวลาที่ได้ผลที่ได้จากการทดสอบการปลดปล่อยตัวยานอกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Dissolution) มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม KinetDS3.0 เพื่อดูผลว่าการปลดปล่อยตัวยาของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้มีการปลดปล่อยที่สามารถเข้ากันได้กับรูปแบบเภสัชจลนศาสตร์แบบใดมากที่สุด โดยสามารถวิเคราะห์จากค่า r^2 หากรูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ใดที่มีค่า r^2 ใกล้เคียง 1 มากที่สุด จะถือว่าการปลดปล่อยยาของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้มีรูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ใกล้เคียงกับรูปแบบนั้นมากที่สุด และ เพื่อดูว่าค่า r^2 ของ zero-order model ของรูปแบบของเภสัชภัณฑ์ใด ที่มีการปลดปล่อยใกล้เคียง zero-order model มากที่สุด

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ผลการออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์

4.1.1 ลักษณะของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่สามารถละลายได้

ตารางที่ 4.1 แสดงลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่สามารถละลายได้แต่ละรูปทรงที่แตกต่างกัน

ภาพรูปแบบเภสัชภัณฑ์	ลักษณะทางกายภาพ
	มีลักษณะทรงกระบอก เป็น 2 ชิ้น ประกบกัน ผิวเรียบ มีรูอยู่ด้านล่าง
	มีลักษณะทรงกลม เป็น 2 ชิ้น ประกบกัน ผิว เรียบ มีรูอยู่ด้านล่าง

	มีลักษณะทรงลูกข้าง เป็น 2 ชิ้น ประกบกัน ผิวเรียบ มีรูอยู่ด้านล่าง
---	--

4.2 ผลการเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์

ผลจากการออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีความเป็นไปได้ที่จะสามารถลอยได้ จากทฤษฎีที่ใช้ในการลอย จะได้รูปแบบเภสัชภัณฑ์ 3 รูปแบบ ที่มีความเป็นไปได้ที่จะสามารถลอยได้ และ เครื่องสามารถพิมพ์ได้ คือ ทรงกระบอก ทรงกลม และ ทรงลูกข้าง

4.2.1 ลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical dosage form)

ตารางที่ 4.2 แสดงลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้

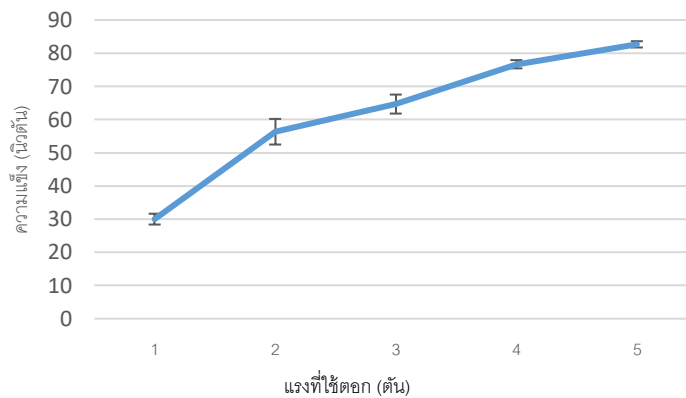
ภาพรูปแบบเภสัชภัณฑ์	ลักษณะทางกายภาพ
	<u>PVA</u> มีลักษณะทรงกระบอก สีเหลือง ลักษณะผิวเรียบ เป็นเส้นโพลิเมอร์เล็กๆ เตรียมที่สภาวะที่อุณหภูมิของหัวฉีดโพลิเมอร์ 227 °C

	<u>PVA</u> มีลักษณะทรงกระบอก สีเหลือง ลักษณะผิวเรียบ เป็นเส้นโพลิเมอร์เล็กๆ เรียงต่อกัน เป็น 2 ชั้น ประกบกัน มีรูอยู่ด้านล่าง เตรียมที่ สภาวะที่ อุณหภูมิของหัวฉีดโพลิเมอร์ 210 °C
	<u>PVA</u> มีลักษณะทรงกระบอก สีเหลือง ลักษณะผิวเรียบ เป็นเส้นโพลิเมอร์เล็กๆ เรียงต่อกัน เป็น 2 ชั้น ประกบกัน มีรูอยู่ด้านล่าง เตรียมที่ สภาวะที่ อุณหภูมิของหัวฉีดโพลิเมอร์ 190 °C
	<u>PVA</u> มีลักษณะทรงลูกข้าง สีเหลือง ลักษณะผิวเรียบ เป็นเส้นโพลิเมอร์เล็กๆ เรียงต่อกัน เป็น 2 ชั้น ประกบกัน มีรูอยู่ด้านล่าง เตรียมที่ สภาวะที่ อุณหภูมิของหัวฉีดโพลิเมอร์ 210 °C
	<u>ABS</u> มีลักษณะทรงกระบอก สีเขียว ลักษณะผิวเรียบ เป็นเส้นโพลิเมอร์เล็กๆ เรียงต่อกัน เป็น 2 ชั้น ประกบกัน มีรูอยู่ด้านล่าง เตรียมที่ สภาวะที่ อุณหภูมิของหัวฉีดโพลิเมอร์ 270 °C

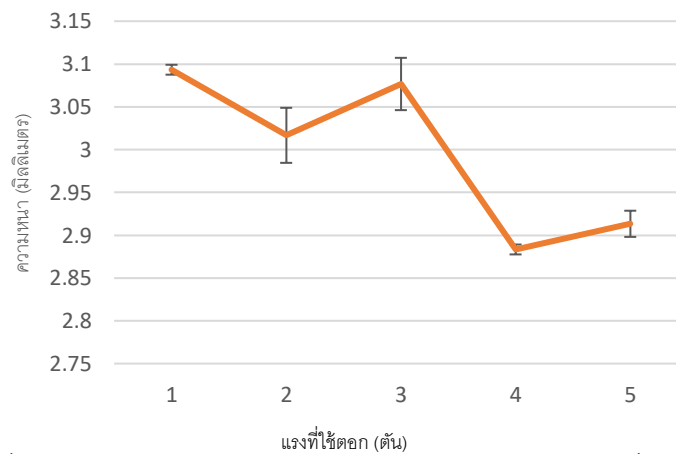
4.3 การเตรียมยาเม็ด

4.3.1 การหาสภาวะที่เหมาะสมของการตอก

1) การหาสภาวะที่เหมาะสมของการตอกของเม็ดยาเมโทรนิดาโซล
ผสมกับสารยึดเกาะเมื่อตอกด้วยระยะเวลา 10 วินาที

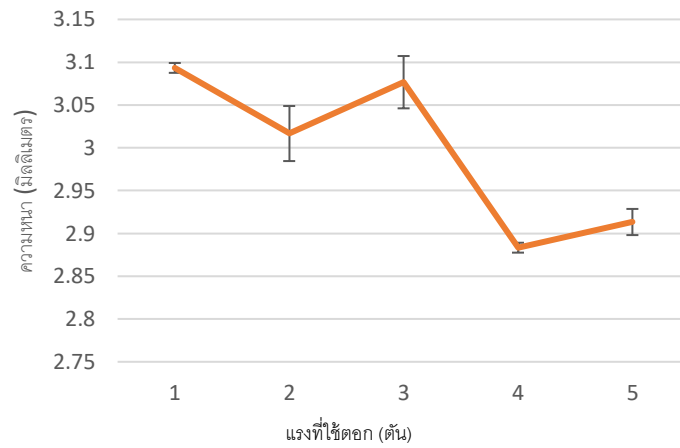


รูปที่ 4.1 กราฟแสดงความแข็งของเม็ดยาในแรงตอกต่างๆที่ใช้ตอก



รูปที่ 4.2 กราฟแสดงความหนาของเม็ดยาในแรงตอกต่างๆที่ใช้ตอก

2) การหาสภาวะที่เหมาะสมของการดกของเมล็ดยาเมโทรนิดาโซล



รูปที่ 4.3 กราฟแสดงความหนักของเมล็ดยาในแรงดกต่างๆที่ใช้ดก

4.3.2 ผลของแรงที่เหมาะสมในการตอก

ตารางที่ 4.3 แสดงผลของแรงที่เหมาะสมในการตอกของยาแต่ละสูตร

สูตรเม็ดยาเมโทรนิดาโซล 500 มิลลิกรัม	
แรงที่ใช้ตอก (ตัน)	ความสามารถในการบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้
1	ไม่สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ มีการแตกหักระหว่างการบรรจุ
2	ไม่สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ มี การแตกหักระหว่างการบรรจุ
3	ไม่สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ มีการแตกหักระหว่างการบรรจุ
4	ไม่สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ มีการแตกหักระหว่างการบรรจุ
5	ไม่สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ มีการแตกหักระหว่างการบรรจุ
สูตรเม็ดยาเมโทรนิดาโซลผสมกับสาร์ยิดเกาะ 525 มิลลิกรัม	
แรงที่ใช้ตอก (ตัน)	ความสามารถในการบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้
1	ไม่สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ มีการแตกหักระหว่างการบรรจุ
2	ไม่สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ มีการแตกหักระหว่างการบรรจุ
3	ไม่สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ มีการแตกหักระหว่างการบรรจุ
4	สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ แต่ขอบมีการบิ่นแตกหัก
5	สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้

4.3.3 ลักษณะทางกายภาพของยาเม็ด

ตารางที่ 4.4 แสดงลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดที่เตรียมได้

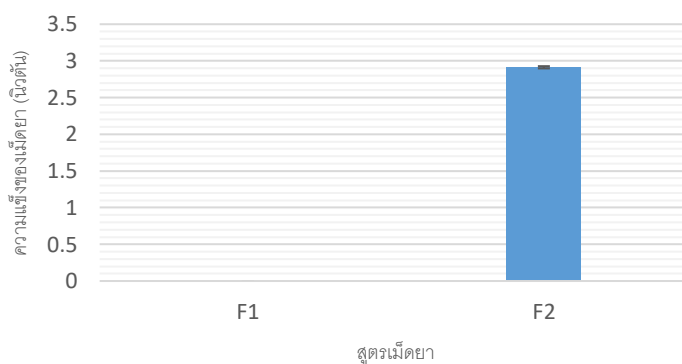
ภาพยาเม็ด	ลักษณะทางกายภาพ
	<u>ยาเม็ดเมโทรนิดาโซล 500 มิลลิกรัม</u> มีลักษณะทรงกระบอก สีเหลืองอ่อน มีผิวเรียบ
	<u>ยาเม็ดเมโทรนิดาโซล ผสมกับสารยึดเกาะ 525 มิลลิกรัม</u> มีลักษณะทรงกระบอก สีขาวอมเหลืองอ่อน มีผิวเรียบ

4.4 การประเมินเม็ดยาและรูปแบบเภสัชภัณฑ์

4.4.1 การประเมินเม็ดยา

1) ความแข็ง (Hardness)

การประเมินความแข็งของเม็ดยาสูตร F1 และ F2 ประเมินได้จาก เครื่องทดสอบความแข็ง (Tablets Hardness Tester, THB 325TD, ERWEKA, Germany)



รูปที่ 4.4 กราฟแสดงความแข็งของเม็ดยาในแต่ละสูตรตำรับ

4.4.2 การประเมินรูปแบบเภสัชภัณฑ์

ประเมินได้จากจากความหนา เส้นผ่านศูนย์กลาง และความแข็งของ รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ ด้วยเครื่องทดสอบความแข็ง (Tablets Hardness Tester, THB 325TD, ERWEKA, Germany)

ตารางที่ 4.5 แสดงการประเมินความหนา เส้นผ่านศูนย์กลาง และความแข็งของ รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้

ความหนา (มิลลิเมตร)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มิลลิเมตร)	ความแข็ง (นิวตัน)
รูปแบบเภสัชภัณฑ์จากโพลีไวนิลแอลกอฮอล์		
7.073±0.10599	19.34±0.319687	32.66667±2.86744
รูปแบบเภสัชภัณฑ์จากโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ ขนาดบรรจุเม็ดยา		
7.073±0.10599	19.34±0.319687	331±8.60233
รูปแบบเภสัชภัณฑ์จากอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน		
6.50±0.07211	18.96±0.099331	448.6667±19.4822
รูปแบบเภสัชภัณฑ์จากอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน ขนาดบรรจุเม็ดยา		
6.50±0.07211	18.96±0.099331	774±10.0333

4.4.3 การประเมินความสามารถในการลอยของรูปแบบเกสซ์ภัณฑ์

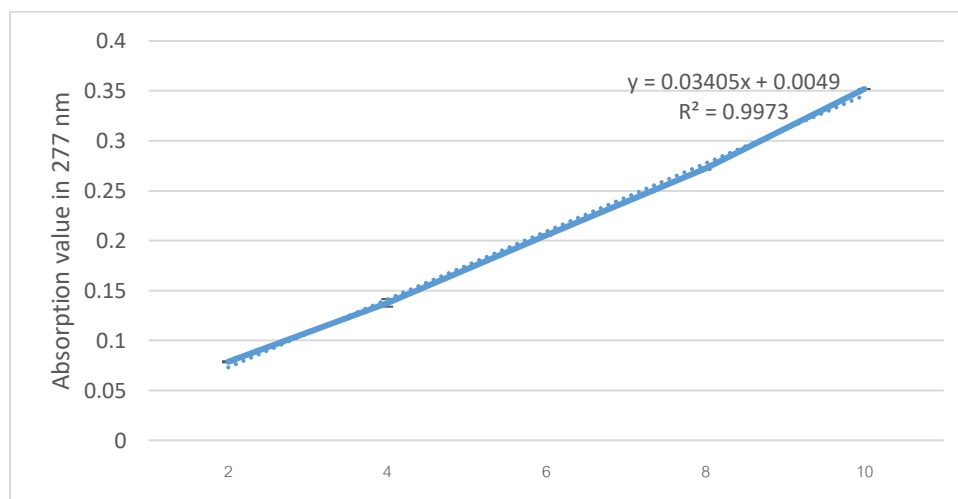
ตารางที่ 4.6 แสดงการประเมินความสามารถในการลอยของรูปแบบเกสซ์ภัณฑ์

ชนิดของรูปแบบเกสซ์ ภัณฑ์	ปริมาณของอากาศ ภายในรูปแบบเกสซ์ ภัณฑ์ (mm ²)	เวลาที่ทำให้รูปแบบ เกสซ์ภัณฑ์ลอยได้ (Time to float)	เวลาที่รูปแบบเกสซ์ ภัณฑ์ลอยได้ (Floating time)
การทดสอบในสภาวะคงที่ (Static test)			
โพลีไวนิลแอลกอฮอล์	132	0	>4 ชั่วโมง
	264	0	>4 ชั่วโมง
	396	0	>4 ชั่วโมง
โพลีไวนิลแอลกอฮอล์ ขณะบรรจุเม็ดยา	132	0	>4 ชั่วโมง
	264	0	>4 ชั่วโมง
	396	0	>4 ชั่วโมง
อะครีโลไนไตรล์บิวทา ไดอินสไตรีน	132	0	>4 ชั่วโมง
	264	0	>4 ชั่วโมง
	396	0	>4 ชั่วโมง
อะครีโลไนไตรล์บิวทา ไดอินสไตรีน ขณะ บรรจุเม็ดยา	132	0	>4 ชั่วโมง
	264	0	>4 ชั่วโมง
	396	0	>4 ชั่วโมง
การทดสอบในสภาวะเคลื่อนที่ (Dynamic test)			
โพลีไวนิลแอลกอฮอล์	132	0	>4 ชั่วโมง
	264	0	>4 ชั่วโมง
	396	0	>4 ชั่วโมง
โพลีไวนิลแอลกอฮอล์ ขณะบรรจุเม็ดยา	132	1 ชั่วโมง	>4 ชั่วโมง
	264	22 นาที	>4 ชั่วโมง
	396	0	>4 ชั่วโมง

อะคริโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน	132	0	>4 ชั่วโมง
	264	0	>4 ชั่วโมง
	396	0	>4 ชั่วโมง
อะคริโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน ขณะบรรจุเม็ดยา	132	1 ชั่วโมง	>4 ชั่วโมง
	264	13 นาที	>4 ชั่วโมง
	396	0	>4 ชั่วโมง

4.4.4 ผลการปลดปล่อยยา (Dissolution)

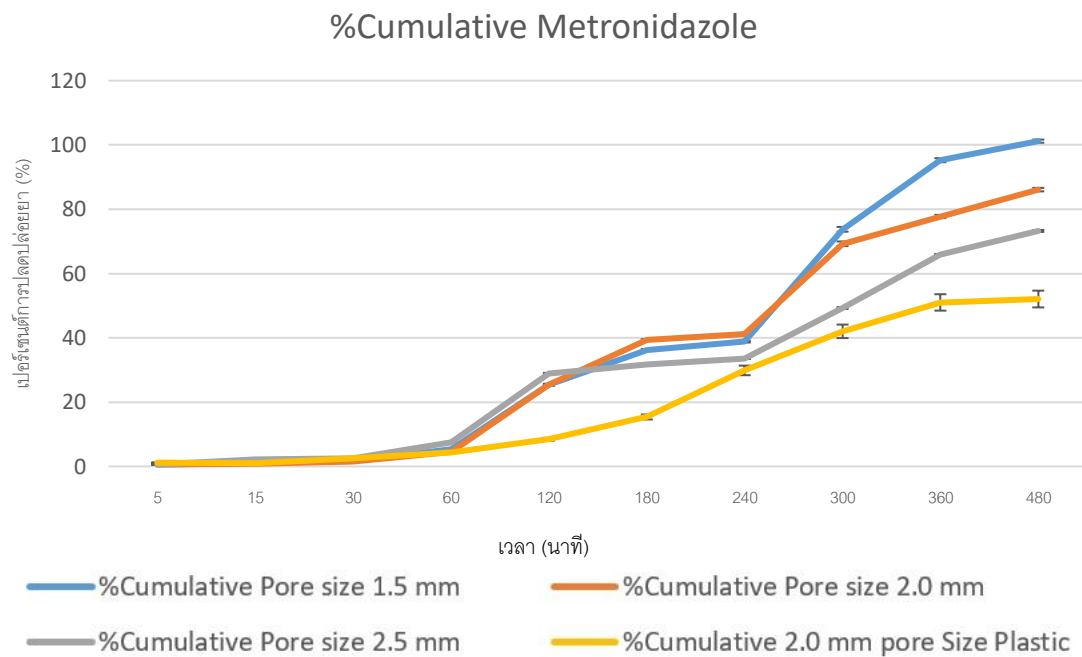
4.4.4.1 ผลของการสร้างกราฟมาตรฐานยาเมโทรนิดาโซล



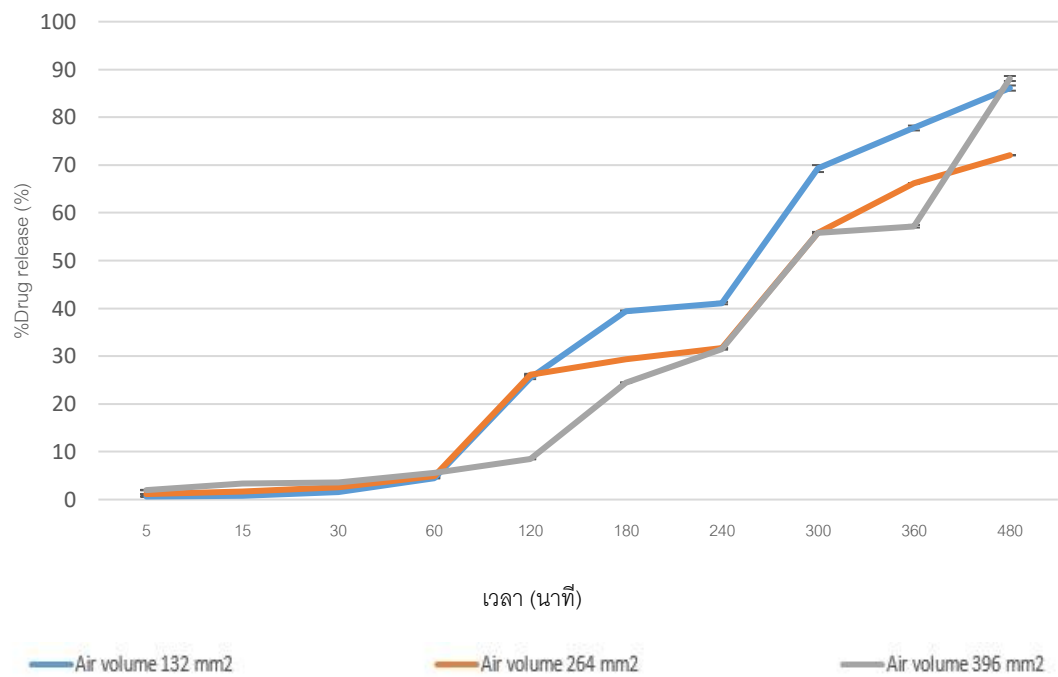
ความเข้มข้นของยาเมโทรนิดาโซล (mcg/ml)

รูปที่ 4.5 แสดงกราฟมาตรฐานของยาเมโทรนิดาโซล

4.4.2.2 ผลของการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์



รูปที่ 4.6 กราฟแสดงการปลดปล่อยยาจากเภสัชภัณฑ์จากโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ของขนาดรูปลดปล่อยแต่ละขนาด และ การปลดปล่อยยาจากเภสัชภัณฑ์จากอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน ของขนาดรูปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร



รูปที่ 4.7 กราฟแสดงการปลดปล่อยยาจากเม็ลชั้กัณฑ์จากโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ของขนาดรูปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร โดยปริมาณอากาศภายในที่แตกต่างกัน

4.4.5 การประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยา

ตารางที่ 4.7 แสดงค่า R^2 ของการปลดปล่อยยาจากเภสัชภัณฑ์จากโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ของขนาดรูปลดปล่อยแต่ละขนาด แต่ละปริมาณอากาศ และ การปลดปล่อยยาจากเภสัชภัณฑ์จากอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน ของขนาดรูปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร

รูปแบบเภสัช ภัณฑ์	R^2 ของเภสัชจลนศาสตร์					
	Zero-order	First-order	Higuchi	Korsmeyer-Pappas		
				r^2	n	Drug transport mechanism
D1	0.9582	0.7978	0.0427	0.9655	1.28	Super case II transport
D2	0.9661	0.7784	0.0478	0.9505	1.27	Super case II transport
D3	0.9671	0.7472	0.3080	0.9791	1.09	Super case II transport
D4	0.9601	0.8042	0.2942	0.9493	1.04	Super case II transport
D5	0.9638	0.9263	0.3491	0.9017	0.86	Non – Fickian transport
D6	0.9498	0.8644	0.2960	0.9339	0.98	Super case II transport

D1 : รูปแบบเกสรตัวผู้โพลิไวนิลแอลกอฮอล์ขนาดรูปลดปล่อย 1.5 มิลลิเมตร

D2 : รูปแบบเกสรตัวผู้โพลิไวนิลแอลกอฮอล์ขนาดรูปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร

D3 : รูปแบบเกสรตัวผู้โพลิไวนิลแอลกอฮอล์ขนาดรูปลดปล่อย 2.5 มิลลิเมตร

D4 : รูปแบบเกสรตัวผู้โพลิไวนิลแอลกอฮอล์ขนาดรูปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร ที่มีปริมาณอากาศ 264 mm^3

D5 : รูปแบบเกสรตัวผู้โพลิไวนิลแอลกอฮอล์ขนาดรูปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร ที่มีปริมาณอากาศ 396 mm^3

D6 : รูปแบบเกสรตัวผู้อะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีนขนาดรูปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร

บทที่ 5

สรุปผลและวิจารณ์ผลการวิจัย

5.1 ผลการเตรียมรูปแบบเกสรชัณฑ์

5.1.1 ลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเกสรชัณฑ์

เครื่องพิมพ์สามารถเตรียมรูปแบบเกสรชัณฑ์ที่มีรูปร่างแตกต่างกันตามทีออกแบบ ทั้ง 3 แบบ ซึ่งเครื่องพิมพ์ที่ใช้เป็นชนิด Fused Deposition Modeling (*FDM*) จึงไม่สามารถที่จะเตรียมเป็นรูปแบบเกสรชัณฑ์ขึ้นเดียวที่มีเม็ดยาอยู่ภายในได้ จึงต้องเตรียมทั้ง 3 รูปแบบ เป็น 2 ส่วนแยกกัน โดยแบ่งเป็นส่วนฝาและและส่วนที่บรรจุและควบคุมการปลดปล่อยเม็ดยา และสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมรูปแบบเกสรชัณฑ์จากโพลิเมอร์ต่างๆ คือ

ตารางที่ 5.1 แสดงสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมรูปแบบเกสรชัณฑ์จากโพลิเมอร์ต่างๆ

ปัจจัยต่างๆ	ช่วงค่าของการผลิต	
ชนิดของโพลิเมอร์	Polyvinyl alcohol	Acrylonitrile butadiene styrene
อุณหภูมิของฐานรองผลิตภัณฑ์	60°C	85°C
Rate	Fine	Fine
ขนาดของเส้นที่รีด	0.15 mm	0.15 mm
ความทึบ	99% infill	99% infill
รูปร่าง	ทรงกลม ทรงลูกข้าง ทรงกระบอก	ทรงกระบอก
ขนาดรู	1.5 – 2.0 มิลลิเมตร	1.5 – 2.0 มิลลิเมตร

จากการเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์ด้วยสภาวะที่เหมาะสมดังกล่าวพบว่าทั้ง 3 รูปแบบที่เตรียมมีความสามารถในการลอยได้ แต่มีลักษณะการลอยที่แตกต่างกัน โดยทรงกลมจะมีการลอย โดยรูปที่ปลดปล่อยยาหันออกทางด้านข้างทำให้ไม่สามารถปลดปล่อยยาได้ตามที่ต้องการ ทั้งนี้อาจเกิดจากความสมมาตรของรูปทรงและความเสถียรในการลอยให้ด้านที่ต้องการปลดปล่อยหันไปในทิศทางที่ถูกต้องของทรงกลมนั้นมีน้อยกว่าทรงอื่นๆ และ ทรงลูกข้างและทรงกระบอกสามารถลอยได้ และมีทิศทางในการปลดปล่อยยาได้ถูกต้องเหมือนกัน แต่ผลของลักษณะการลอยและการปลดปล่อยไม่ต่างกัน จึงเลือกพิมพ์ลักษณะที่เป็นทรงกระบอกเพื่อลดวัตถุดิบที่ใช้ และ ขนาดของรูปแบบเภสัชภัณฑ์เพื่อให้เกิดการใช้งานที่ง่ายมากขึ้น เมื่อเทียบกับแบบลูกข้าง

5.2 การเตรียมยาเม็ด

5.2.1 การหาสภาวะที่เหมาะสมของการตอก

1) การหาสภาวะที่เหมาะสมของการตอกของเม็ดยาเมโทรนิดาโซล

ผสมกับสารยึดเกาะ

ผลจากการหาสภาวะที่เหมาะสมของการตอกของเม็ดยาเมโทรนิดาโซล ผสมกับสารยึดเกาะพบว่าเมื่อใช้ระยะเวลาในการตอก 10 วินาทีเท่ากัน แรงที่ทำให้ยามีความแข็งมากที่สุดคือ แรงขนาด 5 ตัน และ แรงที่ทำให้ความหนาของเม็ดยาน้อยที่สุดคือ แรงขนาด 4 ตัน จากผลการทดสอบการนำเม็ดยามาบรรจุใส่รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้พบว่าเม็ดยาที่ตอกด้วยแรงตอก 1 ถึง 3 ตัน ไม่สามารถจะบรรจุในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ได้ โดยเม็ดยาจะเกิดการแตกหักขณะที่บรรจุลงรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมไว้ และ เม็ดยาที่ใช้แรงตอก 4 ตัน สามารถบรรจุลงรูปแบบเภสัชภัณฑ์ ได้ แต่จะพบการบิ่นหรือแตกหักของขอบเม็ดยา ซึ่งจะทำให้ขนาดยาที่เตรียมไว้ มีการสูญหายไปไม่ได้ขนาดยาตามที่ต้องการ และหากตอกด้วยแรงที่มากกว่า 5 ตัน จะเกิดการนำเม็ดยาออกจากเบ้าตอกได้ยาก และ หากใช้แรงในการเอาออกมากเกินไปจะทำให้เม็ดยามีการแตกหักระหว่างเอาออกได้ หากใช้สารช่วยที่ทำให้เม็ดยานั้นออกจากเบ้าได้ง่ายมากขึ้นจะทำให้ ปริมาณสารใน 1 เม็ดยามากขึ้นและความหนาของเม็ดยาจะมากขึ้นทำให้ รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ต้องเตรียมมีขนาดใหญ่ขึ้นและใช้งานได้ยากขึ้น จึงสรุปจากผลการหาสภาวะที่

เหมาะสมในการตอกเม็ดยาเคมีโพรนิดาโซล ผสมกับสารยึดเกาะได้ว่า การใช้แรงตอกขนาด 5 ตัน และระยะเวลาตอก 10 วินาที เป็นสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมเม็ดยาเคมีโพรนิดาโซล ผสมกับสารยึดเกาะที่สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ได้โดยไม่แตกหัก หรือ บิ่น ไปจากเดิมได้

2) การหาสภาวะที่เหมาะสมของการตอกของเม็ดยาเคมีโพรนิดาโซล

ผลจากการหาสภาวะที่เหมาะสมของการตอกของเม็ดยาเคมีโพรนิดาโซล ที่ได้คือ เมื่อใช้ระยะเวลาในการตอกเม็ดยา 10 วินาที ที่แรง 1 ถึง 5 ตัน ความหนาของเม็ดยาใกล้เคียงกับผลของการตอกของเม็ดยาเคมีโพรนิดาโซล ผสมกับสารยึดเกาะมาก แต่เมื่อเม็ดยาที่ได้ทดสอบด้วยเครื่องวัดความแข็งของเม็ดยา (Tablets Hardness Tester, THB 325TD, ERWEKA, Germany) จะได้ค่าความแข็งของเม็ดยาเคมีโพรนิดาโซลที่ทุกแรงตอกคือ NA เพราะเม็ดยาเคมีโพรนิดาโซลไม่สารทนแรงในการทดสอบได้ เมื่อได้รับแรงจะทำให้เม็ดยาแตกเป็นผง จึงไม่สามารถทนต่อแรงกดเพื่อนำเม็ดยาเข้าไปบรรจุในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมไว้ได้ เนื่องจากผงยาเคมีโพรนิดาโซลไม่สามารถยึดเกาะกันตัวเอง จึงต้องมีการพิจารณาการใช้สารช่วยยึดเกาะในการตอกเม็ดยา เพื่อให้ผงยามีการยึดเกาะกันมากขึ้น และสามารถตอกเป็นเม็ดยาที่สามารถบรรจุลงในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ได้

5.3 การประเมินเม็ดยาและรูปแบบเภสัชภัณฑ์

5.3.1 การประเมินรูปแบบเภสัชภัณฑ์

จากผลการประเมินรูปแบบเภสัชภัณฑ์ คือ ความหนา เส้นผ่านศูนย์กลาง และ ความแข็ง เพื่อทดสอบความสม่ำเสมอของการพิมพ์รูปแบบเภสัชภัณฑ์ ได้ผลว่า การพิมพ์จากเส้นอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน จะได้รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ใกล้เคียงที่ออกแบบไว้มากกว่า คือ ความหนาใกล้เคียงกับ 6 มิลลิเมตร เส้นผ่านศูนย์กลางใกล้เคียง 19 มิลลิเมตร มากกว่ารูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่พิมพ์จากเส้นโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ และ รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่พิมพ์จากเส้นโพลีไวนิลแอลกอฮอล์จะมีความแข็งน้อยกว่า รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่พิมพ์จากเส้นอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน และมีความยืดหยุ่นมากกว่า จะสังเกตได้ว่าโพลีไวนิลแอลกอฮอล์มีความยืดหยุ่นมากกว่า ในขั้นตอนการพิมพ์เมื่อสัมผัสความร้อนและการพองตัวหรือหดตัวของโพลิเมอร์ในสภาวะภายนอกของการพิมพ์ที่เหมือนกัน ทำให้ส่งผลต่อการขึ้น

รูปของรูปแบบเกสรชัณท์ มีค่าของความหนา เส้นผ่านศูนย์กลาง ใกล้เคียงกับรูปแบบเกสรชัณท์ที่ ออกแบบไว้น้อยกว่า รูปแบบเกสรชัณท์ที่พิมพ์จากเส้นอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน จึงส่งผลกระทบต่อ ความสม่ำเสมอในการพิมพ์ สังเกตได้จากค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการพิมพ์ด้วยโพลิเมอร์ทั้ง 2 แบบ จะได้ผลว่าค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของรูปแบบเกสรชัณท์ที่พิมพ์จากเส้นอะครีโลไนไตรล์บิวทา ไดอีนสไตรีน จะมีค่าน้อยกว่า รูปแบบเกสรชัณท์ที่พิมพ์จากเส้นโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ จึงสรุปได้ว่าการ พิมพ์ด้วยโพลิเมอร์ที่มีความคงตัวมากกว่าจะทำให้การพิมพ์เกิดความสม่ำเสมอมากกว่า

5.3.2 การประเมินเมื่อยา

จากผลการประเมินความแข็งแรงพบว่าสูตรยา F1 มีความแข็งแรงน้อยกว่าสูตรยา F2 โดยเมื่อยาสูตร F1 นั้นไม่สามารถวัดความแข็งแรงได้เนื่องจากเมื่อเมื่อยาถูกแรงกระทำที่ไม่มากเมื่อยาจะแตกเป็นผงทันที ส่วนเมื่อยาสูตร F2 นั้นมีความแข็งแรงอยู่ที่ 82 – 24 นิวตัน ที่แรงตอก 5 ตัน ระยะเวลาตอก 10 วินาที เท่ากันทั้งสองสูตร จึงทำให้เมื่อยาสูตร F1 ไม่สามารถนำไปบรรจุในรูปแบบเกสรชัณท์ที่เตรียมไว้ได้ จึงเลือกใช้สูตรยา F2 คือ ผงยาเมโทรนิดาโซล 100 มิลลิกรัม ต่อ โพลีไวนิลไพโรไลโดน 5 มิลลิกรัม ในการตอกเมื่อยาเพื่อนำไปบรรจุในรูปแบบเกสรชัณท์

5.3.3 การประเมินความสามารถในการลอยของรูปแบบเกสรชัณท์

จากผลของการประเมินความสามารถในการลอยของรูปแบบเกสรชัณท์ พบว่าในการ ทดสอบในสภาวะคงที่ เวลาที่ทำให้รูปแบบเกสรชัณท์ลอยได้มีค่าเท่ากับ 0 วินาที คือ รูปแบบเกสรชัณท์ เมื่อปล่อยลงสู่ 0.1 N กรดไฮโดรคลอริก ปริมาตร 900 มิลลิลิตรจะสามารถลอยได้ทันที และ เวลาที่ รูปแบบเกสรชัณท์ลอยได้ก็คือ มากกว่า 4 ชั่วโมง ซึ่งได้ผลเหมือนกันของรูปแบบเกสรชัณท์ที่พิมพ์ จากโพลิเมอร์ทั้ง 2 ชนิด ส่วนในการทดสอบการลอยในสภาวะเคลื่อนที่พบว่า ผลของการลอยขณะไม่มี เมื่อยาบรรจุภายในรูปแบบเกสรชัณท์ไม่มีข้อแตกต่างกับการทดสอบในสภาวะคงที่ ส่วนผลของ การลอยขณะมีเมื่อยาบรรจุในรูปแบบเกสรชัณท์พบว่ามีความสามารถในการลอยที่แตกต่างกัน ซึ่ง สัมพันธ์กับปริมาณอากาศในรูปแบบเกสรชัณท์ โดยเมื่อมีปริมาณอากาศในรูปแบบเกสรชัณท์มาก จะทำให้ใช้เวลาที่ทำให้รูปแบบเกสรชัณท์ลอยได้ น้อยกว่ารูปแบบเกสรชัณท์ที่มีปริมาณอากาศ

ภายในน้อยกว่า ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีเม็ดยาบรรจุอยู่ภายใน ในสภาวะเคลื่อนที่ รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีปริมาณอากาศมากกว่าจะทำให้เกิดการลอยตัวขึ้นมาอยู่ที่ผิวน้ำได้ไวกว่า รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีปริมาณอากาศน้อยกว่า ดังนั้น เวลาที่ทำให้รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีเม็ดยาบรรจุอยู่ลอยได้ ขึ้นอยู่กับปริมาณอากาศในเภสัชภัณฑ์ และ มีความสัมพันธ์กันแบบแปรผกผันกัน

5.4 การปลดปล่อยยา (Dissolution)

จากผลของการทำกราฟมาตรฐานของเมโทรนิดาโซล จะได้สมการมาตรฐานความเข้มข้นของเมโทรนิดาโซล คือ $y = 0.03405x + 0.0049$; Y = ค่าการดูดกลืนแสง , X = ความเข้มข้น (mcg/ml) ซึ่งนำไปใช้ในการแปลผลของการทดสอบของการปลดปล่อยของยาต่อไป รูปที่ 4.6 พบว่า ร้อยละ การปลดปล่อยยาของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีรูขนาดเล็กจะปลดปล่อยได้ไวกว่ารูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีรูขนาดใหญ่ เนื่องจากรูขนาดใหญ่อาจเกิดฟองน้ำบริเวณรูที่ใช้ในการปลดปล่อยจึงทำให้การปลดปล่อยของยาออกมาช้ากว่ารูขนาดเล็กและลักษณะกราฟมีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของความเข้มข้นอย่างรวดเร็วในช่วงเวลา 60 ถึง 120 นาที อันเนื่องมาจากโพลิไวนิลแอลกอฮอล์ด้านใต้ที่สัมผัสกับ กรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N ถูกย่อยสลายโดยกรดทำให้เกิดโพรงขึ้น จึงทำให้มีอัตราการปลดปล่อยที่เร็วขึ้นกว่าเดิม ต่อมา ณ จุดเวลาที่ 240 นาที มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการปลดปล่อยเป็นจำนวนมาก เนื่องจาก ที่เวลา 240 นาทีโพลิเมอร์ถูกกรดย่อยสลายทั่วทั้งรูปแบบเภสัชภัณฑ์ จึงทำให้โพลิเมอร์เกิดการอ่อนตัว หรือ ฉุดขาด ทำให้มีอัตราการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้นอย่างมาก เพราะเม็ดยาที่อยู่ภายในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ได้สัมผัสกับกรดมากขึ้น เมื่อเทียบกับรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่พิมพ์จากเส้นอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน จะพบว่ารูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่พิมพ์จากเส้นอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีนไม่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการปลดปล่อยของยาอย่างรวดเร็ว เนื่องจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่พิมพ์จากเส้นอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีนสามารถทนต่อ กรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N ได้ จึงทำให้มีการปลดปล่อยของยาออกทางรูที่กำหนดไว้เท่านั้น อัตราการปลดปล่อยจึงมีค่าคงที่มากกว่ารูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่พิมพ์จากเส้นโพลิไวนิลแอลกอฮอล์ ดังนั้น รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่พิมพ์จากเส้นโพลิไวนิลแอลกอฮอล์ ที่สามารถย่อยได้ในทางเดินอาหาร ไม่สามารถควบคุมการ

ปลดปล่อยให้เป็นรูปแบบการปลดปล่อยแบบเนิ่น (Sustain-release form) ได้อย่างที่คาดการณ์ไว้ ซึ่งลักษณะผลของการปลดปล่อยที่ได้ จะคล้ายคลึงกับรูปแบบของการปลดปล่อยยาแบบชลอ (Delay-release form) มากกว่ารูปแบบการปลดปล่อยแบบเนิ่น ดังนั้นหากต้องการการรูปแบบการปลดปล่อยแบบเนิ่น จำเป็นต้องใช้โพลิเมอร์ที่สามารถย่อยได้ในกระเพาะอาหาร แต่สามารถทนต่อสภาวะกรดในกระเพาะอาหารได้นานกว่า 8 ชั่วโมงขึ้นไป และเมื่อนำผลของการปลดปล่อยยามาประเมินเกสซ์จลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยา ด้วยโปรแกรม KinaseDS3.0 พบว่า ลักษณะการปลดปล่อยยาส่วนใหญ่จะมีความเข้ากันได้กับ Korsmeyer-Pappas Model ซึ่งมีค่า r^2 ใกล้เคียง 1 มากที่สุดและมีค่า $n > 0.89$ จึงจัดเป็นกลไกการขนส่งยาแบบ Super case II transport ยกเว้น รูปแบบเกสซ์จลนศาสตร์โพลีไวนิลแอลกอฮอล์ขนาดรูปปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร ที่มีปริมาณอากาศ 396 mm^3 ที่มีค่า n เท่ากับ 0.86 จึงจัดเป็น Non – Fickian transport แต่รูปแบบเกสซ์จลนศาสตร์โพลีไวนิลแอลกอฮอล์ขนาดรูปปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร และ รูปแบบเกสซ์จลนศาสตร์โพลีไวนิลแอลกอฮอล์ขนาดรูปปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร ที่มีปริมาณอากาศ 396 mm^3 มีความเข้ากันได้กับ Zero-order model มากกว่า Korsmeyer-Pappas Model โดยค่า R^2 ของ Zero-order model มีค่าเข้าใกล้ 1 มากที่สุด โดยรูปแบบของเกสซ์จลนศาสตร์ที่มีความเข้ากันได้กับ Zero-order model ตามที่ต้องการมากที่สุด คือ รูปแบบเกสซ์จลนศาสตร์โพลีไวนิลแอลกอฮอล์ขนาดรูปปลดปล่อย 2.0 มิลลิเมตร มีปริมาณอากาศ 132 mm^2 ดังนั้น การจะเตรียมรูปแบบเกสซ์จลนศาสตร์โดยเครื่องพิมพ์สามมิติ จะเตรียมได้โดยเตรียมจาก โพลิเมอร์ที่สามารถย่อยได้ในกระเพาะอาหาร แต่สามารถทนต่อสภาวะกรดในกระเพาะอาหารได้นานกว่า 8 ชั่วโมงขึ้นไป โดยเตรียมให้มีขนาดรูปปลดปล่อยที่ 2.0 มิลลิเมตร และ มีปริมาณอากาศ 132 mm^3

5.5 ข้อเสนอแนะ

5.5.1 อาจจะปรับปรุงรูปแบบเภสัชภัณฑ์ โดยการใช้เส้นโพลิเมอร์ชนิดอื่น ที่สามารถทนต่อสภาวะกรดในกระเพาะอาหารได้นานกว่า 8 ชั่วโมง และ สามารถย่อยในทางเดินอาหารได้

5.5.2 นำไปใช้กับเครื่องพิมพ์สามมิติชนิดอื่นที่สามารถพิมพ์ขึ้นรูปทรงโดยที่ข้างในกรวงเป็นโพรงอากาศได้โดยการพิมพ์เป็นชั้นเดียวปิดสนิท และ ยังสามารถออกแบบเภสัชภัณฑ์ที่ซับซ้อนและอิสระได้มากกว่าเดิม

5.5.3 ค้นหาวิธีการทำเม็ดยาที่อยู่ภายในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ใหม่ เช่น การอัดแน่นผงเข้าไปในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ การทำ เม็ด pellet ให้ขนาดของยาที่จะบรรจุใส่เข้าไปในรูปแบบเภสัชภัณฑ์มีขนาดเล็กลงกว่าเดิม เพื่อลดขนาดรูปแบบเภสัชภัณฑ์ทำให้สามารถนำไปใช้ในผู้ป่วยได้ง่ายขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- [1] Peptic ulcer - Symptoms and causes [Internet]. Mayo Clinic. 2018 [cited 22 March 2018]. Available from : <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/peptic-ulcer/symptoms-causes/syc-20354223>
- [2] Bizzozero G. Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Archiv für Mikroskopische Anatomie. 1892;40(1):325-375.
- [3] Robin Warren, Barry Marshall. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. The Lancet. 1983;321 (8336):1273-1275.
- [4] Pyloric Campylobacter finds a volunteer. The Lancet. 1985;325(8436):1021-1022.
- [5] Morris A, McIntyre D, Rose T, Nicholson G. Rapid diagnosis of *Campylobacter pyloridis* infection. The Lancet. 1986;327(8473):149.
- [6] Morris A. Long-Term Follow-up of Voluntary Ingestion of *Helicobacter pylori*. Annals of Internal Me.
- [7] Jones D. Pharmaceuticas-Dosage Form and Design. London: Pharmaceutical Press; 2008.
- [8] กล้าณรงค์ ศิริรอด และเกื้อกุล ปิยะจอมขวัญ. เทคโนโลยีของแป้ง. กรุงเทพฯ; มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์; 2543.

[9] Alekha Dash SS, Justin Tolman. Pharmaceutics Basic principles and application to pharmacy practice. 3, editor. American: Elsevier; 2013.

[10] กรมส่งเสริมอุตสาหกรรม. ยุทธศาสตร์กับการพัฒนาอุตสาหกรรมจังหวัดเพชรบูรณ์ [Online]. 2553; เข้าถึงได้จาก: URL:<http://www.ssmwiki.org/index.php/ยุทธศาสตร์กับการพัฒนาอุตสาหกรรมจังหวัดเพชรบูรณ์>

[11] [Internet]. Pdfs.semanticscholar.org. 2018 . Available from : <https://pdfs.semanticscholar.org/385b/b58adc731f29bce7e054e2b2a9c274503c91.pdf>

[12] Helena Dodziuk, Applications of 3D printing in healthcare, Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2016 Sep; 13(3): 283–293.

[13] Shaban A.Khaled , Jonathan C.Burley , Morgan R.Alexander , JingYang , Clive J.Roberts , 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles , International Journal of Pharmaceutics Volume 494, Issue 2, 30 October 2015, Pages 643-650.

[14] Prasad L, Smyth H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2015;42(7):1019-1031.

[15] Baker M, Walsh S, Schwartz Z, Boyan B. A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2012;100B(5):1451-1457.

[16] Ghandehari H. Recombinant Biomaterials for Pharmaceutical and Biomedical Applications. Pharmaceutical Research. 2007;25(3):672-673.

[17] Goole J, Amighi K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;499(1-2):376-394.

[18] Salaoru I, Zhou Z, Morris P, Gibbons G. Inkjet printing of polyvinyl alcohol multilayers for additive manufacturing applications. *Journal of Applied Polymer Science*. 2016;133(25).

[19] Goyanes A, Kobayashi M, Martínez-Pacheco R, Gaisford S, Basit A. Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;514(1):290-295.

[20] Hirtz J. The gastrointestinal absorption of drugs in man: a review of current concepts and methods of investigation. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1985;19(S2):77S-83S.

[21] Ponchel G. Specific and non-specific bioadhesive particulate systems for oral delivery to the gastrointestinal tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1998;34(2-3):191-219.

[22] Williams M. The process of new drug discovery and development. Charles G. Smith, CRC Press, Boca Raton. *Drug Development Research*. 1993;29(3):249-250.

[23] Deshpande A, Shah N, Rhodes C, Malick W. Evaluation of films used in development of a novel controlled-release system for gastric retention. *International Journal of Pharmaceutics*. 1997;159(2):255-258.

- [24] [Internet]. Sphinxsai.com. 2018 [cited 22 March 2018]. Available from:
[http://sphinxsai.com/Vol.3No.1/pharm_jan-mar11/pdf/JM11\(PT=58\)%20pp%20333-341.pdf](http://sphinxsai.com/Vol.3No.1/pharm_jan-mar11/pdf/JM11(PT=58)%20pp%20333-341.pdf)
- [25] Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm* 1983;15(1):25–35.
- [26] Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci* 1963;52(12):1145–1149.
- [27] Srimornsak P, Nunthanid J, Luangtana-anan M, et al. Alginate-based pellets prepared by extrusion/spheronization: effect of the amount and type of sodium alginate and calcium salts. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69(1):274–284.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ข้อมูลการทดลอง

ก.1 การหาสภาวะที่เหมาะสมของการตอกของเม็ดยาเมโทรนิดาโซล ผสม
กับสารยัดเกาะ

แรงที่ใช้ตอก (ตัน)	เม็ดยาที่ 1		เม็ดยาที่ 2		เม็ดยาที่ 3		ค่าเฉลี่ย ของ ความ แข็งของ เม็ดยา (นิวตัน)	ค่าเฉลี่ย ของความ หนาของ เม็ดยา (มิลลิเมตร)
	ความ แข็ง (นิว ตัน)	ความหนา (มิลลิเมตร)	ความ แข็ง (นิว ตัน)	ความหนา (มิลลิเมตร)	ความ แข็ง (นิว ตัน)	ความหนา (มิลลิเมตร)		
1	32	3.09	30	3.10	28	3.09	30	3.093
2	60	3.03	58	3.04	51	2.98	56.3333	3.017
3	68	3.11	61	3.05	65	3.07	64.6667	3.077
4	77	2.88	75	2.89	78	2.88	76.6667	2.883
5	82	2.91	82	2.93	84	2.90	82.6667	2.913

ก.2 การหาสภาวะที่เหมาะสมของการตอกของเม็ดยาเมโทรนิดาโซล

แรงที่ใช้ตอก (ตัน)	เม็ดยาที่ 1		เม็ดยาที่ 2		เม็ดยาที่ 3		ค่าเฉลี่ย ของ ความ แข็งของ เม็ดยา (นิวตัน)	ค่าเฉลี่ย ของความ หนาของ เม็ดยา (มิลลิเมตร)
	ความ แข็ง (นิว ตัน)	ความหนา (มิลลิเมตร)	ความ แข็ง (นิว ตัน)	ความหนา (มิลลิเมตร)	ความ แข็ง (นิว ตัน)	ความหนา (มิลลิเมตร)		
1	NA	3.05	NA	3.04	NA	3.07	NA	3.093
2	NA	3.02	NA	3.02	NA	3.01	NA	3.017
3	NA	3.08	NA	3.06	NA	3.05	NA	3.077
4	NA	2.85+	NA	2.90	NA	2.84	NA	2.883
5	NA	2.90	NA	2.95	NA	2.91	NA	2.913

ก.3 การประเมินรูปแบบเภสัชภัณฑ์

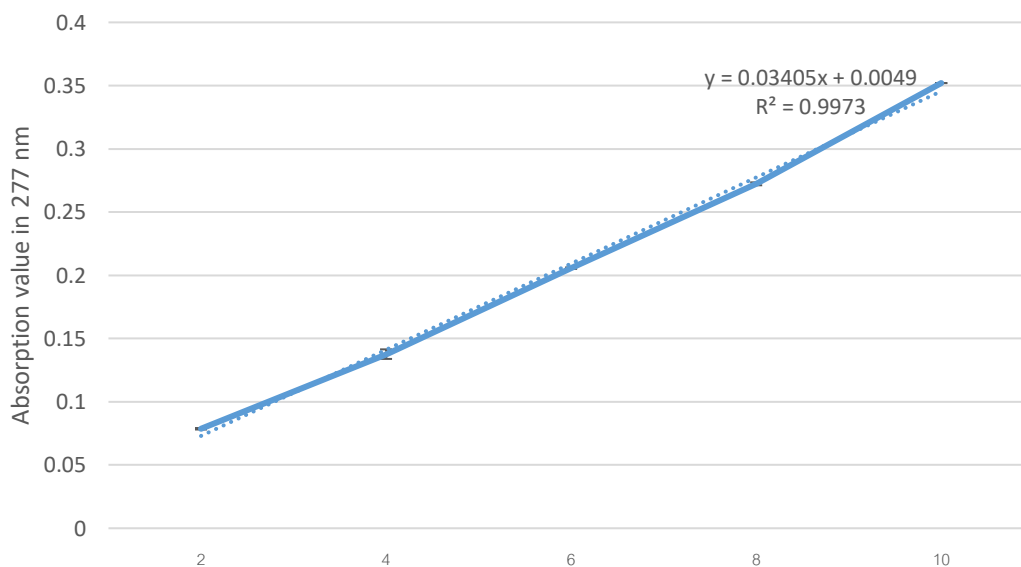
ความหนา (มิลลิเมตร)				เส้นผ่านศูนย์กลาง (มิลลิเมตร)				ความแข็ง (นิวตัน)			
เม็ต ที่ 1	เม็ต ที่ 2	เม็ต ที่ 3	ค่าเฉลี่ย ของความ หนา (มิลลิเมตร)	เม็ตที่ 1	เม็ตที่ 2	เม็ตที่ 3	ค่าเฉลี่ย ของเส้น ผ่าน ศูนย์กลาง (มิลลิเมตร)	เม็ต ที่ 1	เม็ต ที่ 2	เม็ต ที่ 3	ค่าเฉลี่ย ของ ความ แข็ง (นิว ตัน)
รูปแบบเภสัชภัณฑ์จากโพลีไวนิลแอลกอฮอล์											
7.09	7.17	6.96	7.073	19.71	18.93	19.38	19.34	36	29	33	32.6667
รูปแบบเภสัชภัณฑ์จากโพลีไวนิลแอลกอฮอล์ ชนิดบรรจุเม็ดยา											
7.09	7.17	6.96	7.073	19.71	18.93	19.38	19.34	320	341	332	331
รูปแบบเภสัชภัณฑ์จากอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน											
6.44	6.58	6.48	6.5	18.9	19.1	18.88	18.96	422	468	456	448.667
รูปแบบเภสัชภัณฑ์จากอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน ชนิดบรรจุเม็ดยา											
6.44	6.58	6.48	6.5	18.9	19.1	18.88	18.96	760	779	783	774

ก.4 การปลดปล่อยยา (Dissolution)

ก.4.1 การสร้างกราฟมาตรฐานยาเมโทรนิดาโซล

ความเข้มข้น (mcg/ml)	ค่าการดูดกลืนแสง	ค่าเฉลี่ยการดูดกลืนแสง
2	0.079	0.07866667
	0.078	
	0.079	
4	0.142	0.13766667
	0.136	
	0.135	
6	0.206	0.20566667
	0.206	
	0.205	

ความเข้มข้น (mcg/ml)	ค่าการดูดกลืนแสง	ค่าเฉลี่ยการดูดกลืนแสง
8	0.271	0.27233333
	0.273	
	0.273	
10	0.352	0.352
	0.352	
	0.352	



ความเข้มข้นของยาเมโทรนิดาโซล (mcg/ml)

กราฟมาตรฐานของยาเมโทรนิดาโซล

สมการมาตรฐานที่ได้จากกราฟมาตรฐานของยาเมโทรนิดาโซล คือ

$$y = 0.03405x + 0.0049$$

โดย Y = ค่าการดูดกลืนแสง

X = ความเข้มข้นของสารละลายยา (mcg/ml)

ก.4.2 การปลดปล่อยของตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Dissolution)

Dosage form pore size 1.5 mm by PVA									
@Min	Abs 1	Abs 2	Abs 3	a-Abs	Conc. (mcg/ml)	Conc.*5 (mcg/ml)	Conc.*900 (mcg/ml)	%Release	%Release (Mean)
10	0.035	0.032	0.023	0.03	73.7151	368.576	66343.6	1.32687	0.67724
10	0.015	0.015	0.016	0.01533	30.6412	153.206	27577.1	0.55154	
10	0.002	0.002	0.002	0.002	8.51689	42.5844	7665.2	0.1533	
15	0.061	0.04	0.029	0.04333	112.873	564.366	101586	2.03909	1.10391
15	0.018	0.027	0.028	0.02433	57.0729	285.365	51365.6	1.03038	
15	0.003	0.005	0.003	0.00367	3.62212	18.1106	3259.91	2.4226	
30	0.071	0.06	0.026	0.05233	139.305	696.525	125374	2.52615	1.69472
30	0.034	0.043	0.056	0.04433	115.81	579.05	104229	2.09335	
30	0.015	0.008	0.008	0.01033	15.9569	79.7846	14361.2	0.46465	
60	0.198	0.138	0.027	0.121	340.969	1704.85	306872	6.17003	5.45706
60	0.109	0.179	0.261	0.183	523.054	2615.27	470749	9.43533	
60	0.018	0.012	0.018	0.016	32.5991	162.996	29339.2	0.76581	
120	0.777	0.768	0.291	0.612	1782.97	8914.83	1604670	32.1601	25.4341
120	0.584	0.596	0.621	0.60033	1748.7	8743.51	1573833	31.5493	
120	0.363	0.133	0.223	0.23967	689.476	3447.38	620529	12.5929	
180	1.013	0.931	0.163	0.70233	2048.26	10241.3	1843436	37.1137	36.3296
180	0.630	0.640	0.666	0.64533	1880.86	9404.31	1692775	34.103	
180	0.548	0.536	1.06	0.71467	2084.48	10422.4	1876035	37.7719	
240	1.091	1.018	1.001	1.03667	3030.15	15150.8	2727137	54.9925	45.9984
240	0.598	0.629	0.642	0.623	1815.27	9076.36	1633744	35.4717	
240	0.489	0.555	0.558	0.534	1553.89	7769.46	1398502	47.531	
300	2.41	2.39	2.03	2.27667	6671.86	33359.3	6004670	120.846	80.9783
300	0.71	1.4	1.44	1.18333	3460.89	17304.5	3114802	65.2744	
300	0.74	0.6	0.78	0.70667	2060.99	10304.9	1854890	56.8142	
360	1.81	1.82	1.81	1.81333	5311.11	26555.6	4780000	146.007	

360	0.41	0.41	0.50	0.44	1211.83	6389.13	1150044	104.916	102.824
360	0.78	0.61	0.73	0.71667	2090.36	10451.8	1881322	57.5489	

Dosage form pore size 1.5 mm by PVA									
@Min	Abs 1	Abs 2	Abs 3	a-Abs	Conc. (mcg/ml)	Conc.*5 (mcg/ml)	Conc.*900 (mcg/ml)	%Release	%Release (Mean)
480	1.75	1.75	1.48	1.66	4860.79	24304	4374714	154.644	114.156
480	0.91	0.44	0.45	0.6	1747.72	8738.62	1572952	113.502	
480	0.93	1.08	1.08	1.03	3010.57	15052.9	2709515	74.3218	

Dosage form pore size 2.0 mm by PVA									
@Min	Abs 1	Abs 2	Abs 3	a-Abs	Conc. (mcg/ml)	Conc.*5 (mcg/ml)	Conc.*900 (mcg/ml)	%Release	%Release (Mean)
5	0.023	0.028	0.035	0.028667	69.79931	348.9966	62819.38	1.256388	0.69486
5	0.013	0.021	0.023	0.019	41.41969	207.0485	37268.72	0.745374	
5	0.003	0.002	0.005	0.003333	4.601077	23.00538	4140.969	0.082819	
15	0.024	0.025	0.042	0.030333	74.69408	373.4704	67224.67	1.351473	0.959514
15	0.005	0.011	0.003	0.006333	4.209496	21.04748	3788.546	1.419119	
15	0.005	0.006	0.007	0.006	3.230543	16.25272	2907.489	0.107949	
30	0.026	0.031	0.102	0.053	141.2628	706.3142	121736.6	2.557181	1.690592
30	0.017	0.032	0.014	0.021	47.28341	236.417	4255.07	2.19487	
30	0.015	0.008	0.007	0.01	14.97797	74.88987	13480.18	0.319726	
60	0.026	0.028	0.225	0.093	258.7372	1293.686	232863.4	4.685844	4.651855
60	0.072	0.108	0.101	0.093667	260.6951	1303.475	234625.6	6.041008	
60	0.122	0.059	0.014	0.065	176.5051	882.5257	158854.6	3.228713	
120	0.163	0.2	0.916	0.426333	1237.69	6188.448	1113921	22.33286	25.63247
120	0.582	0.68	0.629	0.630333	1836.809	9184.043	1653128	34.41712	
120	0.541	0.47	0.142	0.384333	1114.342	5571.708	1002907	20.12742	
180	0.892	0.973	1.006	0.957	2796.182	13980.91	2516564	50.5095	39.55183
180	0.664	0.691	0.777	0.710667	2072.736	10363.68	1865463	38.8675	
180	0.563	0.557	0.546	0.555333	1616.544	8082.721	1454890	29.2785	
240	1.058	1.111	1.113	1.094	3198.532	15992.66	2878678	58.0314	43.08666
240	0.667	0.65	0.67	0.662333	1930.788	9653.94	1737709	41.62984	

240	0.519	0.585	0.553	0.552333	1607.734	8038.669	1446960	29.59875	
300	2.01	2.07	2.61	2.23	6534.802	32674.01	5881322	118.4041	71.23487
300	0.65	0.86	0.9	0.803333	2344.885	11724.42	2110396	49.2766	
300	0.88	0.93	0.77	0.86	2511.307	12556.53	2260176	46.02384	
360	1.68	1.75	1.97	1.8	5271.953	26359.77	4744758	141.7889	79.7203
360	0.79	0.9	0.64	0.776667	2266.569	11332.84	2039912	50.92084	
360	0.74	0.81	1.02	0.856667	2501.517	12507.59	2251366	46.45118	

Dosage form pore size 2.0 mm by PVA									
@Min	Abs 1	Abs 2	Abs 3	a-Abs	Conc. (mcg/ml)	Conc.*5 (mcg/ml)	Conc.*900 (mcg/ml)	%Release	%Release (Mean)
480	1.64	1.64	1.72	1.666667	4880.372	24401.86	4392355	149.3645	88.07846
480	0.38	0.83	0.334	0.514667	1497.112	7485.56	1347401	64.99772	
480	0.89	0.85	0.65	0.796667	2325.306	11626.53	2092775	49.87314	

Dosage form pore size 2.5 mm by PVA									
@Min	Abs 1	Abs 2	Abs 3	a-Abs	Conc. (mcg/ml)	Conc.*5 (mcg/ml)	Conc.*900 (mcg/ml)	%Release	%Release (Mean)
5	0.015	0.015	0.016	0.015333	30.64121	153.2061	27577.09	0.551542	0.622026
5	0.016	0.017	0.023	0.018667	40.43074	202.1537	36387.67	0.727753	
5	0.002	0.021	0.025	0.016	32.59912	162.9956	29339.21	0.586784	
15	0.018	0.027	0.28	0.108333	303.769	1518.845	273392.1	5.470906	2.322986
15	0.015	0.021	0.014	0.016667	34.55702	172.7851	31101.32	0.837523	
15	0.011	0.017	0.016	0.014667	28.68331	143.4165	25814.98	0.660529	
30	0.034	0.043	0.056	0.044333	115.8101	579.0504	104229.1	8.884542	4.261798
30	0.017	0.047	0.041	0.035	88.39941	441.9971	79559.47	1.810142	
30	0.028	0.05	0.047	0.041667	107.9785	539.8923	97180.62	2.09071	
60	0.109	0.179	0.261	0.183	523.0543	2615.272	470748.9	16.22652	9.270736
60	0.048	0.172	0.134	0.118	332.1586	1660.793	298942.7	6.206647	
60	0.083	0.125	0.103	0.103667	290.0336	1450.318	261057.3	5.379041	
120	0.584	0.596	0.621	0.600333	1745.703	8743.514	1573833	38.3405	30.67161
120	0.282	0.602	0.662	0.515333	1499.07	7495.35	1349163	27.24427	
120	0.315	0.583	0.606	0.501333	1457.954	7289.77	1312159	26.43007	
180	0.63	0.64	0.666	0.645333	1880.861	9404.307	1692775	40.89422	33.37766
180	0.579	0.598	0.518	0.565	1644.934	8224.67	1480441	30.01973	
180	0.541	0.566	0.547	0.551333	1604.797	8023.984	1444317	29.21904	

240	0.598	0.642	0.629	0.623	1815.272	9076.358	1633744	42.26293	36.00677
240	0.557	0.67	0.645	0.624	1818.209	9091.043	1636388	33.30316	
240	0.534	0.653	0.642	0.609667	1776.114	8880.568	1598502	32.46322	
300	0.71	1.44	1.4	1.183333	3460.891	17304.45	3114802	72.0656	51.75543
300	0.71	0.93	0.79	0.81	2364.464	11822.32	2128018	43.31758	
300	0.76	0.79	0.69	0.746667	2178.463	10892.32	1960617	39.88312	
360	0.45	0.44	0.5	0.163333	1346.353	6731.767	1211718	110.4734	68.46863
360	0.57	0.63	0.86	0.686667	2002.252	10011.26	1802026	50.07385	
360	0.75	0.65	0.57	0.656667	1914.146	9570.729	1722731	44.85868	
480	0.41	0.41	0.37	0.396667	1150.563	5752.814	1035507	114.1322	75.75125
480	0.36	0.42	0.33	0.37	1072.247	5361.233	965022	67.01417	
480	1.25	0.31	0.35	0.636667	1855.409	9277.044	1669868	46.10736	

Dosage form pore size 2.0 mm by ABS					
@Min	Abs	Conc. (mcg/ml)	Conc.*5 (mcg/ml)	Conc.*900 (mcg/ml)	%Release
5	0.027	64.9046	324.523	58414.1	1.16828
15	0.024	56.094	280.47	50484.6	1.33336
30	0.054	144.2	720.999	129780	2.92488
60	0.088	244.053	1220.26	219648	4.73665
120	0.165	470.191	2350.95	423172	8.83154
180	0.296	854.919	4274.6	769427	15.8037
240	0.57	1659.62	8298.09	1493656	30.3737
300	0.80	2335.1	11675.5	2101586	42.6983
360	0.97	2834.36	14171.8	2550925	51.9186
480	0.99	2893.1	14465.5	2603789	53.2593

F2 Tablet					
@Min	Abs	Conc. (mcg/ml)	Conc.*5 (mcg/ml)	Conc.*900 (mcg/ml)	%Release
5	0.121	340.969	1704.85	306872	6.13744
15	0.249	716.887	3584.43	645198	12.9381
30	0.48	1395.3	6976.51	1255771	25.2212
60	0.57	1659.62	8298.09	1493656	30.1184
120	0.586	1706.61	8533.04	1535947	31.1302
180	0.586	1706.61	8533.04	1535947	31.3009

ภาคผนวก ข.

ตัวอย่างการคำนวณ

ข.1 การคำนวณร้อยละการปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์

สมการมาตรฐานที่ได้จากกราฟมาตรฐานของยาเมโทรนิดาโซล คือ

$$Y = 0.03405x + 0.0049$$

โดย Y = ค่าการดูดกลืนแสง

X = ความเข้มข้นของสารละลายยา (mcg/ml)

เวลา (นาทีก)	ค่าการ ดูดกลืนแสง	ความ เข้มข้นของ ยา (mcg/ml)	ปริมาณยา ใน 5 ml (mcg)	ปริมาณยาใน 900 ml (mcg)	ปริมาณยาที่ ปลดปล่อย สะสม (mcg)	ปริมาณยาที่ถูก ปลดปล่อย (%)
5	Y1	X1	$X1 \cdot 5 = t1$	$X1 \cdot 900 = r1$	$r1 = E1$	$(E1/5000000) \cdot 100$
15	Y2	X2	$X2 \cdot 5 = t2$	$X2 \cdot 900 = r2$	$ r3 - r2 + t2 + r2 = E2$	$(E2/5000000) \cdot 100$
30	Y3	X3	$X3 \cdot 5 = t3$	$X3 \cdot 900 = r3$	$ r4 - r3 + t3 + r3 = E3$	$(E3/5000000) \cdot 100$
60	Y4	X4	$X4 \cdot 5 = t4$	$X4 \cdot 900 = r4$	$ r5 - r4 + t4 + r4 = E4$	$(E4/5000000) \cdot 100$
...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...

ตัวอย่างการคำนวณร้อยละการปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์จากอะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอินสไตรีน ขนาดรู 2.0 มิลลิเมตร

Dosage form pore size 1.5 mm by ABS						
เวลา (นาที)	ค่าการ ดูดกลืนแสง	ความ เข้มข้นของ ยา (mcg/ml)	ปริมาณยา ใน 5 ml (mcg)	ปริมาณยาใน 900 ml (mcg)	ปริมาณยาที่ ปลดปล่อย สะสม (mcg)	ปริมาณยาที่ถูก ปลดปล่อย (%)
5	0.027	64.9046	324.523	58414.1	58414.1	1.16828
15	0.024	56.094	280.47	50484.6	66668.1	1.33336
30	0.054	144.2	720.999	129780	146244	2.92488
60	0.088	244.053	1220.26	219648	236833	4.73665
120	0.165	470.191	2350.95	423172	441577	8.83154
180	0.296	854.919	4274.6	769427	790184	15.8037