



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาระบบนำส่งยาแบบลอยตัวปลดปล่อยยาด้วยจลนศาสตร์อันดับศูนย์
ที่เตรียมด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์แบบสามมิติ

(Development of zero order kinetics drug release floating system fabricated
by 3D printing technology)

โดย

นสภ. ธนยศ	กฤตธนาพนธ์	58210138
นสภ. กิตติภักดิ์	สุวรรณพิทักษ์	58210152
นสภ. ณัฐดนัย	กลั่นเกษร	58210265

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2562

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาระบบนำส่งยาแบบลอยตัวปลดปล่อยยาด้วยจลนศาสตร์อันดับศูนย์
ที่เตรียมด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์แบบสามมิติ

(Development of zero order kinetics drug release floating system fabricated
by 3D printing technology)

โดย

นสภ. ธนยศ	กฤตธนาพนธ์	58210138
นสภ. กิตติภัก	สุวรรณพิทักษ์	58210152
นสภ. ณัฐดนัย	กลั่นเกษร	58210265

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2562

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

โรคแผลในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารอักเสบ เป็นโรคที่มักพบได้บ่อยครั้งจากการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) การรักษาจำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพ ซึ่งมีการรับประทานยาหลายขนาด และมีความถี่ในการบริหารยาหลายครั้งต่อวัน ส่งผลให้เกิดความไม่ร่วมมือในการรักษาจากผู้ป่วย อาจทำให้เกิดภาวะดื้อต่อยาต้านจุลชีพ กลุ่มผู้วิจัยจึงมีแนวคิดในการออกแบบระบบนำส่งยาแบบลอยตัว โดยประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติในการเตรียม ซึ่งการใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติในการเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์มีข้อดีคือสามารถปรับขนาดยาที่เหมาะสมในแต่ละบุคคลได้ และสามารถออกแบบลักษณะการปลดปล่อยตัวยาได้ โดยใช้โพลิเมอร์ในการพิมพ์เป็นโพลีแลคติกแอซิด (Polylactic acid; PLA) เป็นโพลิเมอร์ที่ปลอดภัยต่อการรับประทาน และใช้ตัวยาสำคัญคือ เมโทรนิดาโซล (Metronidazole) ซึ่งเป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกระเพาะอาหารที่เกิดจากเชื้อ *H. pylori*

งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนารูปแบบเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบยาเม็ดลอยตัวที่มีการควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยอัตราคงที่และสร้างระบบลอยตัวที่เสถียรบนของเหลวในกระเพาะอาหาร

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2562

เรื่อง การพัฒนาระบบนำส่งยาแบบลอยตัวปลดปล่อยยาด้วยจลนศาสตร์อันดับศูนย์ ที่เตรียมด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์แบบสามมิติ

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ. ธนยศ กฤตธนาพนธ์ รหัส 58210138
2. นสภ. กิตติภักดิ์ สุวรรณพิทักษ์ รหัส 58210152
3. นสภ. ณัฐดนัย กลิ่นเกษร รหัส 58210265

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภก.รศ.ดร. กัมปนาท หวลบุตรตา
2. ภญ.อ.ดร. ธนิกานต์ แสงน้อม

บทคัดย่อ

การรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารจากการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* จะใช้ยาต้านจุลชีพ ซึ่งมีการรับประทานยาหลายขนาด และมีความถี่ในการบริหารยาหลายครั้งต่อวัน ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการรักษา กลุ่มผู้วิจัยมีแนวคิดในการนำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาใช้ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์แบบลอยตัวที่เสถียรบนของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยนำเทคโนโลยีนี้มาผลิตเภสัชภัณฑ์ที่ปลดปล่อยยาด้วยอัตราคงที่เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาทำให้ผลการรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น ใช้ตัวยาสำคัญในงานวิจัยนี้คือเมไทรนิดาโซล และวัสดุพิมพ์คือ Polylactic acid (PLA) เป็นเปลือกหุ้มช่วยลอย การเตรียมเริ่มจากการออกแบบและพิมพ์เปลือกหุ้มช่วยลอยสามมิติ จากนั้นเตรียมยาเม็ดแกนด้วยวิธีตอกโดยตรง บรรจุยาเม็ดแกนลงในเปลือกหุ้มช่วยลอย โดยใช้ Box-Behnken design ช่วยในการออกแบบการทดลอง ศึกษาผลของแรงตอก พื้นที่รูเปิดในการปลดปล่อยยาและปริมาตรอากาศภายในเปลือกหุ้มช่วยลอย จากผลการทดลองและ Partial least squares regression สูตรตำรับที่ดีที่สุดจะมีพื้นที่รูเปิดปลดปล่อยยา 23.10 มม.² ความสูงของช่องอากาศ 2 มม. แรงตอกเม็ดแกน 3.63 ตัน สูตรที่ดีที่สุดมีการปลดปล่อยยาแบบจลนศาสตร์อันดับศูนย์ (r^2 เฉลี่ยเท่ากับ 0.9920) เม็ดยาไม่พริ้วคว่ำและยาปลดปล่อยได้หมดภายใน 12 ชั่วโมง

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2019

: Development of zero order kinetics drug release floating system fabricated by 3D printing technology

By:

1. Mr. Thanayoth Kittanaphon ID 58210138
2. Mr. Kittipat Suwanpitak ID 58210152
3. Mr. Natdanai Klinkesorn ID 58210265

Advisor:

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

ABSTRACT

Infection of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is common cause of peptic ulcer disease. Medications for *H. pylori* infection need to treated with various type of antibiotic drug, different dose and frequency of administration a day. This makes low compliance from patients causing antibiotic resistance. The researchers have the idea of using 3D printing technology in preparing of anti-flipping floating drug delivery systems. The 3D design aimed to fabricate constant drug release for better therapeutic outcomes. The model drug in this work was metronidazole. And the printing material was polylactic acid (PLA) which used for preparing of tablet floating housing. The core tablet was prepared by direct compression and it was assembled to the middle of the housing. The experiment was designed by Box-Behnken model to observe to effects of drug release orifice, air volume and compression force of core tablet. From all results and the partial least squares regressions the optimized formulation was calculated and prepared to test the prediction efficiency of the model. The optimized formulation, drug release orifice of 23.10 mm², 2.0 mm high of air volume, and 3.63 tons of compression force, offered constant drug release for 12 hr with average r^2 of 0.9920. Lastly, the anti-flip up design was successful due to the optimized tablets were not flip-up during the test.

Major Advisor.....

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ดี เนื่องจากได้รับความกรุณา จาก
เภสัชกร รศ.ดร. กัมปนาท หวลบุตตา และเภสัชกร อาจารย์ ดร.ธนิกานต์ แสงนิ่ม ซึ่งเป็นอาจารย์ที่
ปรึกษาโครงการวิจัยคอยให้คำปรึกษาตลอดระยะเวลาในการทำโครงการวิจัยครั้งนี้ จึงขอกราบ
ขอบพระคุณท่านอาจารย์ทั้งสองเป็นอย่างสูง และกราบขอบพระคุณ ศ.ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรรัตน์ และ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากรที่กรุณาให้ใช้เครื่องมือในการวัดแรงลอยตัวและสมทบทุนค่า
สารเคมี และขอขอบคุณ คุณสุณัฐฐา วิงวอน ผู้ช่วยอาจารย์ที่ปรึกษา ที่กรุณาให้คำปรึกษาในการ
ทำงานวิจัยครั้งนี้จนสำเร็จลุล่วงด้วยดี

คณะผู้จัดทำโครงการวิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ที่ให้ความเอื้อเฟื้อในการใช้อุปกรณ์
และเครื่องมือตลอดระยะเวลาการทำโครงการวิจัยครั้งนี้ ทำให้สามารถดำเนินงานวิจัยได้อย่างสะดวก

คณะผู้วิจัย

นสภ. ธนยศ กฤตธนาพนธ์

นสภ. กิตติภักดิ์ สุวรรณพิทักษ์

นสภ. ณัฐดนัย กลิ่นเกษร

(18/11/2562)

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
วัตถุประสงค์	3
สมมติฐาน	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
กรอบแนวคิด	4
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	5
2.1 การควบคุมการปลดปล่อยยา (Control drug release)	5
2.2 การพิมพ์แบบสามมิติ (3D-printing)	8
2.3 แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนบน (Gastric ulcer)	16
2.4 ระบบการนำส่งยาแบบลอยตัว (Floating drug delivery systems)	18
2.5 การออกแบบการทดลอง (Design of Experiment, DOE)	24
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย	28
3.1 วัตถุประสงค์และสารเคมี	28
3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์	28
3.3 การออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์และยาเม็ด	29
3.4 การเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical dosage form Preparation)	32
3.5 การเตรียมยาเม็ดแกน	33
3.6 การประเมินรูปแบบเภสัชภัณฑ์และยาเม็ดแกน	33
3.7 การออกแบบการทดลอง	36
บทที่ 4 ผลงานวิจัย	40
4.1 การประเมินลักษณะทางกายภาพ	40
4.2 กราฟมาตรฐานของยา Metronidazole	41
4.3 การทดสอบการละลาย	43
4.4 แรงลอยตัว	49
4.5 การออกแบบการทดลอง (Design of experiment)	50
4.6 Optimized formulation	57

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง	65
อ้างอิง	66
ภาคผนวก	70

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 2.1 เครื่องพิมพ์สามมิติยี่ห้อ UP mini 2	9
รูปที่ 2.2 เครื่องพิมพ์สามมิติระบบ FDM	9
รูปที่ 2.3 FDM 3D Printer ชนิด Cartesian ยี่ห้อ Ultimaker	10
รูปที่ 2.4 FDM 3D Printer ชนิด Delta	10
รูปที่ 2.5 เครื่องพิมพ์ระบบลาดเรชัน	11
รูปที่ 2.6 Powder 3D Printer	12
รูปที่ 2.7 SLS Printer	12
รูปที่ 2.8 เครื่องพิมพ์ Poly Jet	13
รูปที่ 2.9 Laminated Object Manufacturing (LOM)	13
รูปที่ 2.10 แพลเปิดที่เยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น	16
รูปที่ 2.11 สูตรโครงสร้างยาเมโทรนิดาโซล (metronidazole)	17
รูปที่ 2.12 Hydrodynamically balanced system (HBS)	20
รูปที่ 2.13 ส่วนประกอบของ low-density floating matrix tablet	21
รูปที่ 2.14 (a) Microballoons low-density core, (b) foam-particles	21
รูปที่ 2.15 (a) monolayer floating tablets, (b) bilayer floating tablets, (c) bilayer floating tablets with semipermeable membrane	22
รูปที่ 2.16 กลไกการลอยตัวของ pellet ที่เคลือบด้วยชั้นฟองฟู	23
รูปที่ 2.17 การพองตัวของเม็ดยา pregabalin เมื่อเวลาผ่านไป	23
รูปที่ 2.18 แบบจำลองกระบวนการหรือระบบ	25
รูปที่ 2.19 การออกแบบ Box-Behnken สำหรับ 3 ตัวแปร	27
รูปที่ 3.1 การร่างรูปแบบเภสัชภัณฑ์เป็นรูปภาพ	29
รูปที่ 3.2 โมเดลจากโปรแกรม Shapr 3D	32
รูปที่ 3.3 การทดสอบแรงลอยตัวของเภสัชภัณฑ์ด้วยเครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส	34
รูปที่ 3.4 ศึกษากลไกการปลดปล่อยของรูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบเต็มเม็ด	39
รูปที่ 3.5 ศึกษากลไกการปลดปล่อยของรูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบครึ่งเม็ด	39
รูปที่ 4.1 ลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน	40
รูปที่ 4.2 ลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้	41
รูปที่ 4.3 กราฟมาตรฐานของยา metronidazole	42

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 4.4 พื้นที่การตอบสนองของค่า R^2 ของการเปรียบเทียบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ (Y_1) ที่เป็นผลของขนาดของรูเปิด (X_1) และแรงตอก (X_3)	52
รูปที่ 4.5 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่ 8 ชั่วโมง (Y_2) ที่เป็นผลมาจากขนาดของรูเปิด (X_1)	52
รูปที่ 4.6 พื้นที่ผิวการตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่ 12 ชั่วโมง (Y_3) ที่เป็นผลมาจากขนาดของรูเปิด (X_1) และแรงตอกยาเม็ดแกน (X_3)	53
รูปที่ 4.7 กราฟปริมาตรของยาเม็ด (Y_5) ที่เป็นผลมาจากขนาดของปริมาตรอากาศ ในเปลือกหุ้มช่วยลอย (X_2)	54
รูปที่ 4.8 พื้นที่ผิวการตอบสนองของค่าความชันของสมการจลศาสตร์ลำดับศูนย์ (Y_6) ที่เป็นผลมาจากขนาดของรูเปิด (X_1) และความสูงของปริมาตรอากาศภายใน เปลือกหุ้มช่วยลอย (X_2) ณ จุดที่ขนาดแรงตอก (X_3) ที่จุด 0	55
รูปที่ 4.9 พื้นที่ผิวการตอบสนองของค่าความชันของสมการจลศาสตร์ลำดับศูนย์ (Y_6) ที่เป็นผลมาจากขนาดของรูเปิด (X_1) และแรงตอก (Y_3) ณ จุดที่ปริมาตรอากาศของ เปลือกหุ้มช่วยลอย (X_2) จุดที่ 0	55
รูปที่ 4.10 การทดสอบการพลิกคว่ำด้วยขวดสปีดฟาสนิท	58
รูปที่ 4.11 การทดสอบการพลิกคว่ำด้วยเครื่องเขย่าสาร (Shaker)	59
รูปที่ 4.12 ผลการศึกษากลไกการปลดปล่อยยาและการแพร่ของน้ำในเม็ดยาโดยการใช้ ระบบช่วยลอยตัวครึ่งเม็ด	63
รูปที่ 4.13 การศึกษากลไกการปลดปล่อยยาของรูปแบบเภสัชภัณฑ์	64

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 แสดงการเปรียบเทียบชนิดของเครื่องพิมพ์แบบ 3 มิติ	14
ตารางที่ 2.2 การออกแบบ Box-Behnken แบบ 3 ตัวแปร	26
ตารางที่ 3.1 แสดงถึงการตั้งค่าสภาวะของการเตรียมรูปแบบเภสัฃภัณฑ์	32
ตารางที่ 3.2 แสดงถึงปัจจัยและค่าจริงเมื่อใช้รหัสเป็นตัวแทน	37
ตารางที่ 3.3 แสดงถึงสูตรทั้งหมดที่ทำการทดลอง	37
ตารางที่ 3.4 แสดงถึงตัวแปรตาม	38
ตารางที่ 4.1 ค่าความเข้มข้นของสารละลาย metronidazole และค่าการดูดกลืนแสง	41
ตารางที่ 4.2 การทดสอบการละลายของแต่ละสูตรในช่วงการปลดปล่อยยาร้อยละ 20 ถึง 80 เทียบกับรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์	43
ตารางที่ 4.3 แรงลอยตัวของรูปแบบเภสัฃภัณฑ์	49
ตารางที่ 4.4 ผลของแต่ละตัวแปรตาม (Y) 15 สูตร	50
ตารางที่ 4.5 สมการ PLS ที่แสดงผลของความสัมพันธ์ของปัจจัยและตัวแปรตาม	51
ตารางที่ 4.6 ค่าของปัจจัยและตัวแปรตามจากการทำนายของรูปแบบที่มีความสามารถในการออกแบบ (desirability) เท่ากับ 0.957	56
ตารางที่ 4.7 ผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน	57
ตารางที่ 4.8 การประเมินลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัฃภัณฑ์	57
ตารางที่ 4.9 แสดงผลการประเมินความสามารถในการลอยของรูปแบบเภสัฃภัณฑ์	57
ตารางที่ 4.10 แรงลอยตัวของรูปแบบเภสัฃภัณฑ์	58
ตารางที่ 4.11 ผลการทดสอบการพลิกคว่ำด้วยขวดไสปีดฝาสนิท	58
ตารางที่ 4.12 ผลการทดสอบการพลิกคว่ำด้วยเครื่องเขย่าสาร	59
ตารางที่ 4.13 ลักษณะของกราฟการปลดปล่อยตัวยาคือเป็นเส้นตรงซึ่งเป็นการปลดปล่อยตัวยาคือรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์	60
ตารางที่ 4.14 การเปรียบเทียบค่าที่ได้จากการทำนายและค่าจริงที่ได้จากการทดลอง	61

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

โรคแผลในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารอักเสบ (Peptic ulcer) เป็นการอักเสบของเยื่อภายในกระเพาะอาหารบางบริเวณ โดยแบ่งออกเป็นสองประเภทตามระยะเวลาการเกิดได้ดังนี้ ประเภทแรกคือ โรคกระเพาะอาหารอักเสบชนิดเฉียบพลัน (Acute peptic ulcer) หมายถึงโรคกระเพาะอาหารอักเสบที่มีอาการแสดงในระยะสั้นๆ ไม่เกิน 1-2 สัปดาห์ ประเภทที่สองคือโรคกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง (Chronic peptic ulcer) หมายถึง โรคกระเพาะอาหารอักเสบที่มีระยะเวลาของอาการแสดงนานเป็นเดือนหรือเป็นปี โดยผู้ป่วยมักไม่มีอาการ นอกจากอาการแน่นท้องเท่านั้น^[1]

อาการที่มักพบได้บ่อยครั้งในโรคแผลในกระเพาะอาหารคืออาการปวดจุกแน่นท้องบริเวณใต้ลิ้นปี่ หรือหน้าท้องช่วงบน อาการปวดจะเป็นๆ หายๆ และเป็นเรื้อรัง ซึ่งเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น การใช้ยาที่มีฤทธิ์แก้ปวดต้านการอักเสบ (Non-steroidal anti-inflammatory drug) เป็นเวลานาน การสูบบุหรี่ ความเครียด หรือการติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยของโรคแผลในกระเพาะอาหาร มะเร็งกระเพาะอาหาร และแผลที่ลำไส้เล็กส่วนต้น การติดเชื้อ *H. pylori* แบบเฉียบพลัน ไม่สามารถตรวจพบเชื้อได้ ดังนั้นอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ *H. pylori* จึงถูกกำหนดจากการศึกษาทางระบาดวิทยา ในประเทศที่ประกอบอุตสาหกรรมเป็นหลักซึ่งมีประมาร้อยละ 0.5 ของประชากรที่มีความไวต่อการติดเชื้อ *H. pylori* ในแต่ละปี เมื่อเวลาผ่านไปพบว่ามีอุบัติการณ์การติดเชื้อลดลง ปัจจุบันผู้ใหญ่มีแนวโน้มที่จะติดเชื้อ *H. pylori* ได้มากกว่าในเด็ก ส่วนในประเทศที่กำลังพัฒนาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ *H. pylori* ยังคงสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง (ระหว่างร้อยละ 3 ถึง 10 ต่อปี) อุตการณ์ทั่วโลกของการติดเชื้อ *H. pylori* ในเด็กนั้นสูงกว่าผู้ใหญ่ อาจเป็นเพราะมีมาตรฐานด้านสุขอนามัยที่ต่ำในประชากรอายุน้อย^[2] ซึ่งการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารจากเชื้อ *H. pylori* จะใช้ยาในกลุ่มของยาต้านจุลชีพ (Antibacterial drug) เช่น amoxicillin, clarithromycin และ metronidazole^[3]

โดยจากการศึกษาผลของการรักษาพบว่าการใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* นั้นมีการรับประทานยาหลายขนาด และมีความถี่ในการบริหารยาหลายครั้งต่อวัน เช่น ยา metronidazole มีขนาดการรับประทานยาตั้งแต่ 250-750 มิลลิกรัม และมีการแบ่งรับประทานยาหลายครั้งต่อวัน จึงส่งผลให้เกิดความไม่ร่วมมือในการรักษาจากผู้ป่วย และอาจทำให้เกิดภาวะดื้อต่อยาต้านจุลชีพ^[4] ด้วยสาเหตุดังกล่าวทางผู้วิจัยจึงมีแนวคิดและงานวิจัยในการลดความถี่ในการบริหารยาด้วยการออกแบบเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบปลดปล่อยเนิ่น (Extended drug release)

เภสัชภัณฑ์ในรูปแบบปลดปล่อยเนิ่นคือ ระบบนำส่งยาที่มีรูปแบบของอัตราการปลดปล่อยตัวยาวอย่างคงที่และสม่ำเสมอ สามารถปลดปล่อยยาได้เป็นเวลานาน ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดจึงคงที่ตลอดช่วงระยะเวลาที่ยาปลดปล่อย ทำให้สามารถลดความถี่การบริหารยาลงได้สำหรับยาที่เหมาะสมกับระบบนำส่งยาแบบ Controlled-releases คือ ยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (Narrow therapeutic index), ยาที่ต้องใช้ในการรักษาระยะยาว, ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น, ยาที่สามารถละลายน้ำได้, ยาที่คงตัวในทางเดินอาหารได้นาน และมีการดูดซึมที่ดี^[5,6] อย่างไรก็ตามระบบการนำส่งยาแบบ Controlled-releases มีข้อจำกัด คือ ตัวยาคงจะปลดปล่อยเข้าสู่ระบบไหลเวียนทั้งหมด ทำให้ต้องใช้ยาความเข้มข้นสูงในการรักษาโรคเฉพาะที่ ดังนั้นจึงต้องพัฒนาระบบนำส่งยาแบบเฉพาะให้ดีขึ้น

โดยเภสัชภัณฑ์ที่มีระบบนำส่งยาแบบลอยตัว (Floating drug delivery system) เป็นหนึ่งในรูปแบบของเภสัชภัณฑ์ที่ได้รับความสนใจ เนื่องจากเภสัชภัณฑ์แบบลอยตัวถูกออกแบบมาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาในกระเพาะอาหาร ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้ตรงจุด ส่งผลให้ประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้น มีผลข้างเคียงจากยาลดลง เกิดความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามเภสัชภัณฑ์แบบลอยตัวมีข้อจำกัดในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม เนื่องจากยาถูกเตรียมในปริมาณที่กำหนดในขั้นตอนการผลิตระดับอุตสาหกรรมแล้ว นอกจากนี้รูปแบบในการปลดปล่อยยายังไม่คงที่ซึ่งอาจส่งผลให้ระดับยาสูงหรือต่ำไปสำหรับการรักษา^[7]

จากข้อจำกัดต่างๆของเภสัชภัณฑ์แบบลอยตัว กลุ่มผู้วิจัยจึงมีแนวคิดในการประยุกต์นำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติ (3D-printing technology) มาใช้ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์แบบลอยตัว เนื่องจากข้อได้เปรียบของการพิมพ์สามมิติที่สามารถผลิตชิ้นงานสามมิติที่มีความซับซ้อนได้ จึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาผลิตเภสัชภัณฑ์ที่สามารถปรับขนาดยาโดยให้เหมาะสมกับแต่ละบุคคลได้ (Personalized medicine) นอกจากนี้จากการออกแบบและการเลือกใช้วัสดุพิมพ์

ที่เหมาะสม การพิมพ์สามมิติยังสามารถสร้างระบบลอยตัวที่เสถียรบนของเหลวในกระเพาะอาหาร (Gastric fluid) พร้อมทั้งปลดปล่อยยาด้วยอัตราคงที่ (Zero-order kinetics) เพื่อให้ความเข้มข้นของยาคงตลอดการรักษา

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาปัจจัยของการพิมพ์สามมิติของเภสัชภัณฑ์ที่มีผลต่ออัตราการควบคุมการปลดปล่อยยาและความสามารถในการลอยตัวของเม็ดยา
2. เพื่อพัฒนาเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบควบคุมการปลดปล่อยยาแบบลอยตัว (Floating sustained-release) ที่บรรจุยา Metronidazole จากการเตรียมด้วยเทคนิคการพิมพ์ภาพสามมิติ ให้สามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาให้อยู่ในรูปแบบจลศาสตร์อันดับศูนย์ (Zero-order kinetics model)

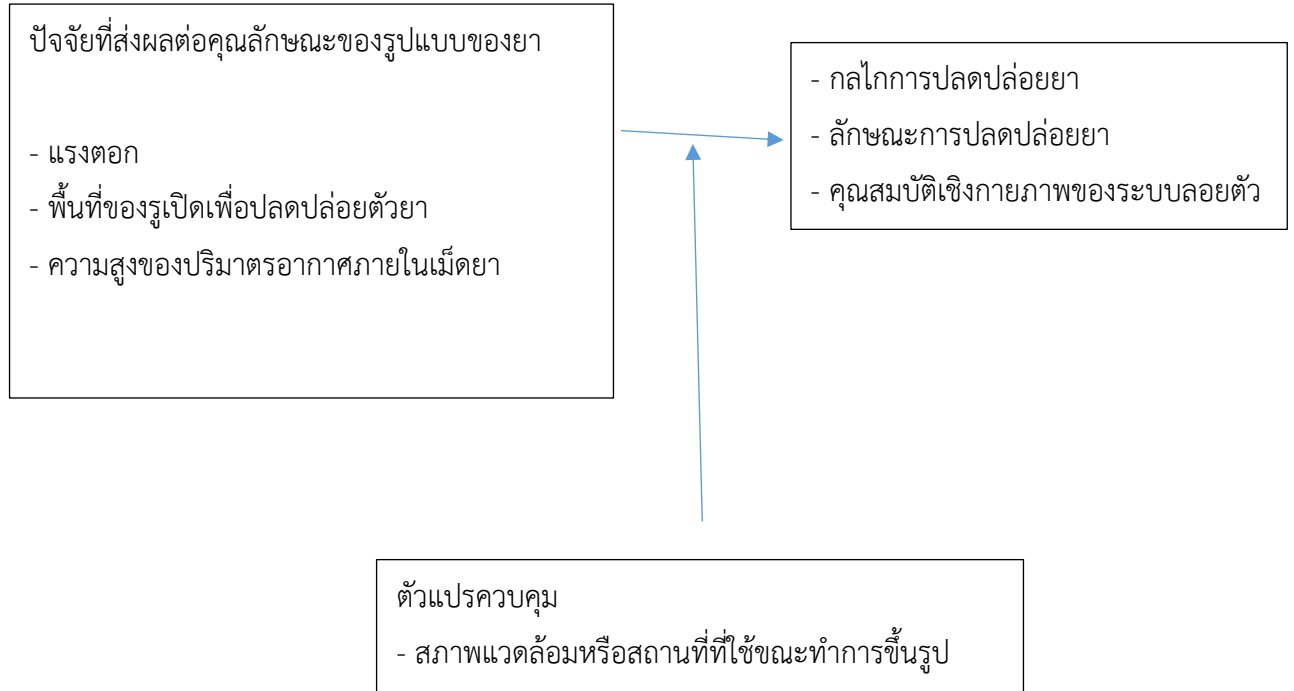
สมมติฐาน

1. ปัจจัยที่สำคัญ ได้แก่ แรงตอก, ขนาดรูเปิด และความสูงของปริมาตรอากาศภายในเม็ดยา
2. รูปแบบยาที่เตรียมจากเทคนิคการพิมพ์ภาพสามมิติ (3D-printing) สามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาแบบคงที่ได้ (Zero-order kinetics)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถผลิตและออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เหมาะสมกับแต่ละบุคคลได้
2. นำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาปรับปรุงข้อจำกัดด้านคุณสมบัติของยาที่ผลิตในรูปแบบเดิม
3. ทราบปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการควบคุมการปลดปล่อยยาที่ดี
4. สามารถเพิ่มประสิทธิภาพผลการรักษาจากความร่วมมือในการใช้ยาได้ดีขึ้น
5. นำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติไปต่อยอดทางด้านอุตสาหกรรมการผลิตยาในอนาคตได้

กรอบแนวคิด



บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 การควบคุมการปลดปล่อยยา (Control drug release)

ปัจจุบันผู้ป่วยมีความต้องการบริหารเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบการรับประทานมากกว่าเภสัชภัณฑ์ที่บริหารในรูปแบบอื่นๆ อาทิเช่น การฉีด การทา หรือการสูดพ่น เนื่องจากง่ายต่อการรับประทาน สำหรับการบริหารเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบรับประทานที่นิยมมักเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบเม็ด เพราะสามารถพกพาสะดวก เภสัชภัณฑ์รูปแบบเม็ดบางชนิดรับประทานวันละ 3-4 ครั้ง แต่บางชนิดรับประทานเพียงวันละ 1-2 ครั้ง หรือ สัปดาห์ละครั้ง ความหลากหลายในการรับประทานยาดังกล่าวเกิดจากปัญหาของตัวยา เช่น ยามีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายสั้น หรือถูกทำลายด้วยกรดหรือน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร จึงเกิดการพัฒนเภสัชภัณฑ์รูปแบบเม็ดในรูปแบบการปลดปล่อยดัดแปร (modified-release dosage form) จุดประสงค์ในการออกแบบยาในกลุ่มนี้คือ เพิ่มช่วงเวลาออกฤทธิ์ (duration of action) ให้ยาวนานขึ้น ทำให้รักษาระดับยาในร่างกายได้คงที่และเพียงพอต่อการออกฤทธิ์ จึงลดความถี่ในการบริหารยารวมถึงเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาจากผู้ป่วย และทำให้ยาแตกตัวในบริเวณที่เฉพาะเจาะจงในทางเดินอาหาร^[8] ตามนิยามในเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (United States Pharmacopeia; USP) แบ่งรูปแบบการปลดปล่อยดัดแปรได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ดังนี้^[9]

1) รูปแบบยาปลดปล่อยแบบชะลอ (delayed release dosage form) เป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบที่จะปลดปล่อยตัวยาสำคัญหลังเข้าสู่ภายในร่างกายไปแล้วระยะหนึ่ง ไม่ปลดปล่อยตัวยาแบบทันที การปลดปล่อยของตัวยาอาจขึ้นกับระยะเวลา หรือสภาพแวดล้อมภายในทางเดินอาหาร เช่น ความเป็นกรดเบสของน้ำย่อย, การย่อยสลายด้วยเอนไซม์ของแบคทีเรียลำไส้ใหญ่

2) รูปแบบยาปลดปล่อยแบบทยอย (sustained release หรือ extended release dosage form) หรือ เภสัชภัณฑ์ออกฤทธิ์นาน เป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีการปลดปล่อยตัวยาในอัตราเร็ว ระยะเวลา ตำแหน่ง และระดับของยาในเลือดตามต้องการ เพื่อให้มีความเข้มข้นของยาอยู่ในช่วงให้ผลการรักษา เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ออกแบบให้มีช่วงเวลาออกฤทธิ์ยาวนานกว่ายาในรูปแบบอื่นๆ เช่น ออกฤทธิ์นาน 10-12 ชั่วโมง จึงรับประทานเพียงวันละ 1-2 ครั้ง

นอกจากนี้ในวงการพัฒนายา ผู้ประดิษฐ์หรือบริษัทยามักใช้อักษรย่อต่อท้ายเพื่อแสดงคุณสมบัติพิเศษของเภสัชภัณฑ์ เช่น CR (controlled release), ER หรือ XR (extended release),

TR (timed release), LA (long acting) โดยมีการบัญญัติคำศัพท์ต่างๆ เป็นคำไทยตามหนังสือศัพท์เภสัชศาสตร์ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ. 2551 ดังนี้^[9]

Sustained release (SR) บัญญัติว่า ปลดปล่อยแบบทยอย, ออกฤทธิ์นาน ใช้อธิบายเภสัชภัณฑ์ที่มีช่วงเวลาของการออกฤทธิ์นานกว่าเภสัชภัณฑ์รูปแบบทั่วไป เภสัชภัณฑ์รูปแบบนี้มักปลดปล่อยยาจำนวนหนึ่งในช่วงแรกก่อนเพื่อให้ได้ผลในการรักษาอย่างรวดเร็วเป็น loading dose จากนั้นตัวยาก็ส่วนหนึ่งจึงค่อยทยอยปลดปล่อยออกมา ทำให้มีระดับปริมาณของยาในเลือดที่ต่อเนื่อง

Extended release (ER) บัญญัติว่า ปลดปล่อยแบบทยอย, ออกฤทธิ์นาน (เหมือน sustained release) เป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบที่สามารถให้ระดับยาและผลการรักษาเป็นระยะเวลานาน เช่น ปลดปล่อยยาครอบคลุมช่วงเวลาออกฤทธิ์ 10-12 ชั่วโมง ทำให้ลดความถี่ของการบริหารยาได้ เมื่อเทียบกับเภสัชภัณฑ์รูปแบบธรรมดา

Repeated action เป็นเภสัชภัณฑ์ที่มีตัวยาสาคัญสองตัวหรือมากกว่าเป็นองค์ประกอบ โดยยาตัวแรกจะ ถูกปลดปล่อยทันที มีหน้าที่เป็น immediate release ส่วนอีกตัวหนึ่ง ทยอยปลดปล่อยอย่างช้าๆ ทำหน้าที่เป็น extended release ตัวอย่างเช่น ยาเม็ดสองชั้น (bilayer-tablet) มีตัวยาแบ่งออกเป็นสองส่วนในแต่ละชั้นเพื่อให้ปลดปล่อยออกมาในเวลาต่างกันและมีการปลดปล่อยแบบต่อเนื่อง

Controlled release (CR) บัญญัติว่า เป็นการปลดปล่อยแบบควบคุม ใช้อธิบายเภสัชภัณฑ์ที่มีรูปแบบการปลดปล่อยตัวยาสาคัญด้วยอัตราคงที่มีเภสัชจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ (zero-order kinetics) ทำให้ได้ระดับยาในเลือดคงที่มีช่วงเวลาออกฤทธิ์ยาวนานกว่าเภสัชภัณฑ์ธรรมดา

Targeted release เป็นเภสัชภัณฑ์ที่มีการปลดปล่อยตัวยาไปสู่ตำแหน่งบริเวณในร่างกายอย่างเจาะจงทำให้บริเวณเป้าหมายมีความเข้มข้นของยาสูงกว่าส่วนอื่นๆ ทำให้สามารถลดผลข้างเคียงจากยาต่ออวัยวะอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องได้

สิ่งสำคัญของการบริหารเภสัชภัณฑ์รูปแบบ modified release คือ การหัก ตัด แบ่ง บด เคี้ยว เมื่อยา ซึ่งเป็นปัญหาหลักของการบริหารยาในรูปแบบนี้ บางครั้งผู้ป่วยมีการใช้ยาอย่างไม่ถูกวิธี หากเมื่อยามีการหัก บด แบ่งหรือเคี้ยว อาจทำให้เภสัชภัณฑ์สูญเสียการควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากเมื่อยา และอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณยาเกินขนาดจนนำไปสู่อาการพิษหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรคำนึงถึงข้อจำกัดเมื่อบริหารเภสัชภัณฑ์ประเภทนี้^[3] ประเภทของเภสัชภัณฑ์ที่มีรูปแบบปลดปล่อยแบบดัดแปร (modified-release dosage form) แบ่งประเภทได้หลายแบบ ในแต่ละแบบนี้อาจมีความทับซ้อนหรือคาบเกี่ยวกัน ดังนี้^[9]

1. แบ่งตามรูปแบบการปลดปล่อยยา แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ รูปแบบยาปลดปล่อยแบบชะลอ (delayed release) และรูปแบบยาออกฤทธิ์นาน (sustained release)

2. แบ่งตามโครงสร้างและกลไกการปลดปล่อยยาแบ่งได้เป็นหลายชนิด เช่น ระบบเมทริกซ์ เช่น ยาเม็ดเมทริกซ์, ระบบควบคุมด้วยเมมเบรน เช่น ยาเม็ดเคลือบชนิดออกฤทธิ์นาน Osmotic pump
3. แบ่งตามหลักการควบคุมการปลดปล่อยยา แบ่งได้เป็นระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยยา โดยการแพร่ (diffusion controlled), โดยการละลาย (dissolution controlled), โดยทางเคมี (chemically controlled), โดยการเกิดไฮโดรเจล (hydrogel), โดยเรซินแลกเปลี่ยนไอออน (ion-exchange resin)
4. แบ่งตามทางให้ยา (route of administration) เช่น ระบบที่ให้ทางช่องปากโดยการรับประทาน, การซึมผ่านทางผิวหนัง, การฉีด, การฝังเข้าในส่วนต่างๆของร่างกาย หรือการสอดทางตา (ถุงเยื่อตา)
5. แบ่งตามจำนวนหน่วยการให้ยา แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ รูปแบบยาหน่วยเดียว (single-unit dosage form) เช่น ยาเม็ดเมทริกซ์ ยาเม็ดเคลือบเอนเทอริก, รูปแบบยาหลายหน่วย (multiple-unit dosage form) เช่น เพลเลตเคลือบ แล้วนำมาผ่านการตอกอัดเป็นเม็ดหรือบรรจุในแคปซูลแข็ง คือ multi-unit pellet systems (MUPS)

ข้อดีของเภสัชภัณฑ์รูปแบบออกฤทธิ์นาน^[10]

รูปแบบเภสัชภัณฑ์ออกฤทธิ์นานสามารถรักษาระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดให้อยู่ในช่วงการรักษาเป็นระยะเวลานาน และลดความถี่ในการบริหารยาลง เหลือเพียงวันละ 1-2 ครั้ง จึงเกิดความร่วมมือในการใช้ยาจากผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น อีกทั้งทำให้มีระดับยาในกระแสเลือดค่อนข้างคงที่ ลดความแปรผัน (fluctuation) ที่อาจเกิดขึ้นลงได้ ส่งผลให้ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา และความปลอดภัยของยาที่มีช่วงการรักษา (therapeutic index) แคบ ซึ่งเหมาะกับผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอเป็นเวลานาน เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวาน หัวใจ มะเร็ง หิด เป็นต้น

ข้อจำกัดของเภสัชภัณฑ์รูปแบบออกฤทธิ์นาน^[10]

ปริมาณยาในเภสัชภัณฑ์ต้องมีมากเพียงพอเพื่อให้สามารถออกฤทธิ์นานถึง 12-24 ชั่วโมง ซึ่งยาบางชนิดอาจทำให้เม็ดยามีขนาดใหญ่เกินไป จึงไม่สะดวกต่อการรับประทาน โดยทั่วไปมักจะออกแบบให้มีการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วในช่วงแรก จากนั้นส่วนที่เหลือจะปลดปล่อยตัวยาด้วยอัตราเร็วคงที่ ดังนั้นจึงมีโอกาสดังนั้นในช่วงแรกที่ระดับยาในเลือดสูงเกินจนอาจเกิดผลข้างเคียงได้ ส่วนใหญ่เภสัชภัณฑ์ประเภทนี้มักไม่สามารถหัก แบ่ง บด หรือเคี้ยวได้ เนื่องจากจะทำให้ระบบควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสลายหายไป หรือกรณียาที่ไม่ได้คุณภาพ มีระบบปลดปล่อยยาไม่ดี ซึ่งหากรับประทานไปจะทำให้ผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงกว่าปกติ (dose dumping) จนอาจเกิดความเป็นพิษจากยาได้

ในปัจจุบันจึงมีการวิจัยและพัฒนาารูปแบบเภสัชภัณฑ์โดยการนำเทคโนโลยีการพิมพ์แบบสามมิติ (3D-printing) มาปรับใช้เพื่อแก้ไขปัญหาคอขวดของเภสัชภัณฑ์ที่กล่าวไว้ข้างต้น เนื่องด้วยข้อได้เปรียบของการพิมพ์สามมิติที่สามารถผลิตงานสามมิติที่มีความซับซ้อนได้ตามต้องการ จึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาผลิตเภสัชภัณฑ์ที่สามารถปรับขนาดยาโดยให้เหมาะสมกับแต่ละบุคคลได้ (Personalized medicine)

2.2 การพิมพ์แบบสามมิติ (3D-printing)

การพิมพ์สามมิติ หรือการขึ้นรูปขึ้นงานด้วยการเติมเนื้อวัสดุ เป็นกระบวนการผลิตวัตถุสามมิติที่เป็นของแข็งจากไฟล์ดิจิทัล การผลิตวัตถุสามมิตินี้กระทำโดยใช้กระบวนการเติมแต่ง กระบวนการนี้จะเป็นการวางแต่ละชั้นของวัตถุดิบซ้อนกันจนกว่าจะสำเร็จออกมาเป็นชิ้นงานวัตถุสามมิติ สามารถมองเห็นแต่ละชั้นเป็นแนวนอนบางๆ ตลอดชั้นของวัตถุ^[11]

การผลิตชิ้นงานสามมิตินี้เริ่มต้นด้วยการออกแบบเสมือนจริงของชิ้นวัสดุที่ต้องการสร้าง การออกแบบเสมือนจริงนี้ทำโดยใช้โปรแกรม CAD (Computer aided design) เป็นโปรแกรมสร้างแบบจำลองสามมิติ (สำหรับการสร้างวัตถุขึ้นใหม่ทั้งหมด) หรือโดยใช้เครื่องสแกนสามมิติ (สำหรับการคัดลอกวัตถุที่มีอยู่แล้ว) สแกนเนอร์นี้จะทำสำเนาดิจิทัลสามมิติและส่งเข้าสู่โปรแกรมสร้างแบบจำลองสามมิติ แต่สำหรับในการศึกษานี้จะใช้โปรแกรม Shapr 3D ในการออกแบบ การเตรียมไฟล์ดิจิทัลที่สร้างขึ้นโดยโปรแกรมสร้างแบบจำลองสามมิตินั้น โปรแกรมจะแบ่งชิ้นงานเป็นชั้นๆ จำนวนหลายร้อยถึงหลายพันชั้น เมื่อไฟล์ที่เตรียมพร้อมนี้ได้ถูกนำขึ้นสู่เครื่องพิมพ์สามมิติ เครื่องพิมพ์จะสร้างวัตถุชั้นต่อชั้น โดยเครื่องพิมพ์สามมิตินี้จะอ่านชั้นทุกชั้น (ในรูปแบบภาพสองมิติ) และดำเนินการสร้างชั้นวัตถุแต่ละชั้นโดยไม่ทำให้เห็นช่องว่างของแต่ละชั้น จนสำเร็จออกมาเป็นวัตถุสามมิติในที่สุด^[11]

ปัจจุบันมีการนำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาประยุกต์ใช้เพิ่มมากขึ้นในการผลิตในด้านอุตสาหกรรมต่างๆ เช่น อุตสาหกรรมยานยนต์ อุตสาหกรรมการบินและอวกาศ รวมไปถึงอุตสาหกรรมด้านสุขภาพ และด้านอื่นๆ การศึกษานี้จะทำการออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์ชนิด Controlled-release floating tablet โดยใช้เครื่องพิมพ์แบบสามมิติในการพิมพ์ Polymer ที่สามารถรับประทานได้ จะพิมพ์ในรูปแบบของตัวต่อเพื่อให้สามารถบรรจุยาเม็ดแกนลงไปได้ ซึ่งเครื่องพิมพ์แบบสามมิติที่ใช้ในการศึกษานี้คือ UP mini 2 ดังรูปที่ 2.1



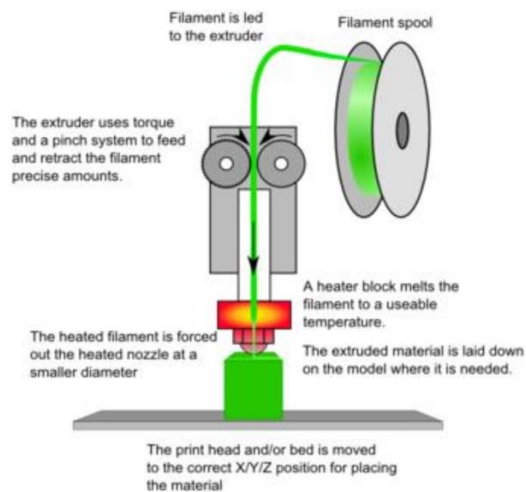
รูปที่ 2.1 เครื่องพิมพ์สามมิติยี่ห้อ UP mini 2

(Ref: <https://3dprintersuperstore.com.au/products/up-mini-2-es>)

ชนิดของเครื่องพิมพ์แบบ 3 มิติ แบ่งออกเป็น 6 ประเภทดังนี้^[12,13,14]

1. Fused Deposition Modeling (FDM)

FDM คือระบบฉีดเส้นพลาสติก มีหลักการทำงาน คือ หลอม Filament ให้กลายเป็นของเหลวแล้วรีดออกมาเป็นเส้นผ่านหัวฉีด (Nozzle) แล้วจึงทำการพิมพ์ทีละแนวระนาบซ้อนทับกันหลายๆชั้นจึงจะได้ชิ้นงานออกมา ก่อนนำชิ้นงานมาขัดแต่งให้ชิ้นงานเรียบร้อยสมบูรณ์ ซึ่งเครื่องพิมพ์สามมิติระบบ FDM จะแสดงดังรูปที่ 2.2

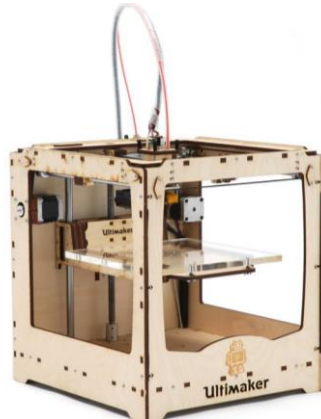


รูปที่ 2.2 เครื่องพิมพ์สามมิติระบบ FDM

(Ref: <https://felipecarlosrodriguez.wordpress.com/2014/03/16/primeras-impresiones-en-3d/400px-fff/>)

1.1 Cartesian

ตามทฤษฎีเครื่องพิมพ์ FDM ชนิด Cartesian จะพิมพ์ได้เสถียรกว่า FDM ชนิดอื่นเนื่องจาก หัวฉีดจะเคลื่อนที่เพียง 1 หรือ 2 แกนเท่านั้น ทำให้การพิมพ์ค่อนข้างนิ่ง เครื่องพิมพ์จะทำงานโดย Fix หัวฉีดให้เคลื่อนที่ในระนาบแกน X,Y และฐานพิมพ์จะเคลื่อนที่ในแกน Z เช่น ยี่ห้อ Ultimaker ที่แสดงดังรูปที่ 2.3



รูปที่ 2.3 FDM 3D printer ชนิด Cartesian ยี่ห้อ Ultimaker

(Ref: <http://lumen.be/MMLabKUL/machinesEN.html>)

1.2 Delta

เครื่องพิมพ์ Delta ที่แสดงดังรูปที่ 2.4 หัวฉีดจะเคลื่อนที่ได้อย่างอิสระตามแกน X, Y, Z โดยมอเตอร์ทั้งสามตัวทำงานสัมพันธ์กันบนแกนเสา 3 เสาและฐานพิมพ์อยู่กับที่ ซึ่งสามารถพิมพ์ชิ้นงานใหม่ๆได้ แต่ข้อเสียคือคุณภาพจะลดลงเมื่อพิมพ์ห่างจากจุดศูนย์กลาง



รูปที่ 2.4 FDM 3D printer ชนิด Delta

(Ref: <https://www.print3dd.com/fdmfff-3d-printer-คืออะไร/>)

วัสดุพิมพ์ (Printing materials) ของเครื่อง FDM/FFF 3D Printer ประกอบด้วย PLA (Polylactic Acid), ABS (Acrylonitrile Butadiene Styrene), Dissolvable filament และอื่นๆ

2. ระบบถาดเรซิน (Stereolithography : SLA)

เครื่องพิมพ์ระบบถาดเรซินจะฉายแสงไปตัวถาด ที่บรรจุเรซินความไวแสง (Photo Resin/ Photopolymer) แสงที่ฉายจะทำปฏิกิริยากับเรซินทำให้เรซินแข็งตัวเฉพาะจุดที่โดนแสง และชิ้นงานจะแข็งตัวขึ้นเรื่อยๆ เป็นชั้นๆ เครื่องพิมพ์ระบบถาดเรซินแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ระบบ SLA (Stereolithography) และระบบ DLP (Digital Light Processing) ซึ่งระบบ SLA ใช้แหล่งกำเนิดแสงด้วยการวาดเส้นเลเซอร์ไปเรื่อยๆ ไปยังเรซิน ส่วนระบบ DLP นั้นจะใช้โปรเจกเตอร์ฉายภาพ ซึ่งภาพที่ฉายนั้นจะครอบคลุมทั้งชิ้นของวัตถุที่จะพิมพ์ เครื่องพิมพ์ระบบถาดเรซินจะแสดงดังรูปที่ 2.5



รูปที่ 2.5 เครื่องพิมพ์ระบบถาดเรซิน

(Ref: <https://www.print3dd.com/2015/03/>)

วัสดุพิมพ์ของเครื่อง DLP/SLA 3D Printer มีหลายประเภทดังนี้

1. เรซินธรรมดา เป็นเรซินเหลวเมื่อแข็งตัวมีลักษณะคล้าย ABS มีทั้งแบบธรรมดา และแบบแข็งแรงพิเศษ
2. เรซินสำหรับหล่อ (Direct Cast Resin) เมื่อแข็งตัวมีลักษณะคล้าย Wax หรือขี้ผึ้ง สามารถใช้ความร้อนละลายออกได้ จึงเหมาะกับการผลิต Jewelry
3. เรซินอื่นๆ เช่น เรซินที่ยืดหยุ่นได้

3. ระบบผงยิปซัมและสี Ink Jet (Powder 3D Printer หรือ Color Jet Printing)

ระบบนี้จะพิมพ์ผงยิปซัมสี inkjet และ Blender เพื่อผสมผงเข้าด้วยกันเป็นรูปร่าง เมื่อพิมพ์เสร็จหนึ่งชั้นเครื่องจะเกลี่ยผงยิปซัมมาทับเป็นชั้นบางๆ ในชั้นถัดๆไป เครื่อง Powder 3D printer แสดงดังรูปที่ 2.6



รูปที่ 2.6 Powder 3D printer

(Ref: <http://3dprinting561611083.blogspot.com/2015/07/3d-printing.html>)

4. Selective Laser Sintering (SLS)

ระบบหลอมผงวัสดุ Selective Laser Sintering (SLS) ทำงานโดยใช้แสงเลเซอร์เพื่อเชื่อมวัสดุผง เช่น ผงไนลอนหรือโพลีสไตรีนให้จับตัวเป็นก้อน จากนั้นฐานพิมพ์ก็จะขยับลง และเลเซอร์ก็จะทำการเชื่อมผงวัสดุในชั้นต่อไป ข้อดีของกระบวนการนี้คือไม่จำเป็นต้องใช้ Support Structure เนื่องจากผงวัสดุที่อยู่รอบๆวัตถุทำหน้าที่รองรับให้อยู่แล้ว ทำให้พิมพ์รูปทรงซับซ้อนได้อย่างอิสระ ชิ้นงานมีความละเอียดสูงและมีความแข็งแรง เหมาะกับการใช้งานจริง ส่วนข้อเสียคือเครื่องพิมพ์มีราคาสูง และจำเป็นต้องมีอุปกรณ์เพื่อจัดการกับวัสดุผง เช่นระบบกรองอากาศและผสมวัสดุ SLS printer แสดงดังรูปที่ 2.7

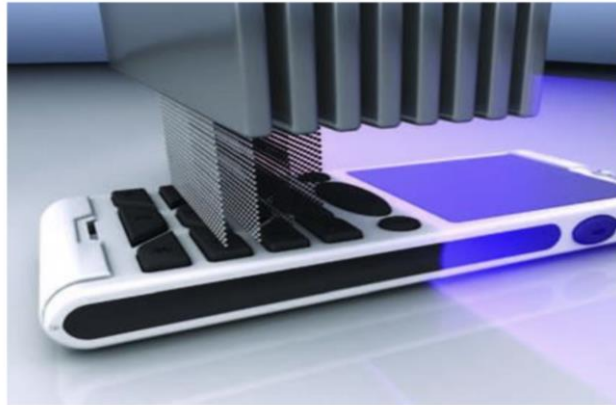


รูปที่ 2.7 SLS printer

(Ref: <https://www.electroworld.cz/3d-tiskarny>)

5. Poly Jet

ระบบ Poly Jet จะมีหัวฉีดเพื่อพ่นเรซินออกมาแล้วใช้แสง UV ทำให้เรซินแข็งตัว พิมพ์เป็นชั้นๆ จนเกิดขึ้นงาน เครื่องพิมพ์ Poly jet แสดงดังรูปที่ 2.8

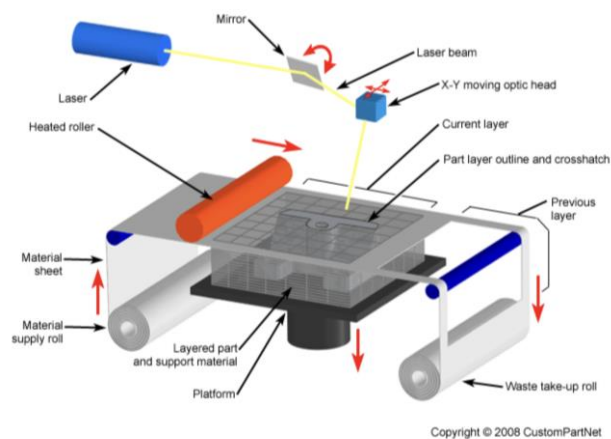


รูปที่ 2.8 เครื่องพิมพ์ Poly jet

(Ref: <https://m.indiamart.com/impcat/polyjet-3d-printing.html>)

6. Laminated Object Manufacturing (LOM)

เป็นการใช้เทอร์โมพลาสติกหรือโลหะที่เป็นเหล็กแผ่นบางๆและมีสารยึดติดที่หน้าหนึ่งของแผ่น โดยวิธีการพิมพ์จะดึงวัสดุเข้าสู่เครื่องตัดด้วยเลเซอร์เป็นชั้นต่อชั้นขึ้นไป เครื่องพิมพ์ระบบ Laminated object manufacturing แสดงดังรูปที่ 2.9



รูปที่ 2.9 Laminated object manufacturing (LOM)

(Ref: <https://www.makepartsfast.com/laminate-object-manufacturing-lom/>)

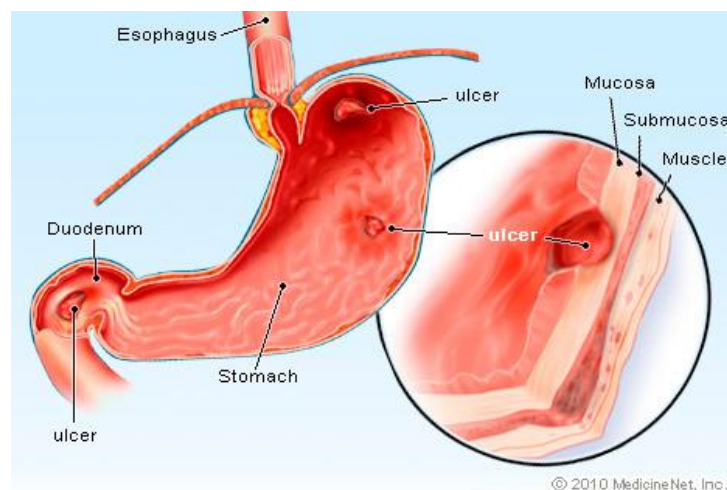
ตารางที่ 2.1 แสดงการเปรียบเทียบชนิดของเครื่องพิมพ์แบบ 3 มิติ

ชนิดของเครื่องพิมพ์แบบ 3 มิติ	ข้อดี	ข้อจำกัด
Fused Deposition Modeling (FDM)	1. สร้างชิ้นงานได้รวดเร็ว 2. ใช้งานง่าย สะดวก 3. ต้นทุนต่ำ 4. มีวัสดุให้เลือกใช้หลายชนิด เช่น ABS, PLA, Flexible, Nylon	1. คุณภาพงานพิมพ์ต่ำ ไม่เหมาะกับชิ้นงานที่ต้องการความละเอียดสูง 2. ต้องใช้ Support structure ในการพิมพ์รูปทรงซับซ้อน
Stereolithography (SLA)	1. ชิ้นงานมีความละเอียดสูง 2. งานพิมพ์ที่ได้เรียบเนียน ไม่เห็นเส้น layer เป็นชั้น	1. เครื่องพิมพ์มีราคาสูง 2. หลังพิมพ์ชิ้นงานมีขั้นตอน post-processing เช่น การล้างแอลกอฮอล์ และการอบแสง UV
Powder 3D Printer หรือ Color Jet Printing	1. พิมพ์สีได้สมจริง เหมาะกับงานศิลปะ โมเดลคนเสมือนจริงหุ่นจำลอง	1. ชิ้นงานที่ได้มีความเปราะ 2. มีฝุ่นผงจำนวนมาก ยากต่อการทำความสะอาด
Selective Laser Sintering (SLS)	1. ไม่ต้องใช้ support structure 2. พิมพ์รูปทรงซับซ้อนได้อย่างอิสระ 3. ชิ้นงานมีความละเอียดสูง 4. งานพิมพ์ที่ได้มีความแข็งแรง	1. เครื่องพิมพ์มีราคาสูง 2. จำเป็นต้องมีอุปกรณ์เพื่อจัดการกับวัสดุผง เช่น ระบบกรองอากาศและผสมวัสดุ

ชนิดของเครื่องพิมพ์แบบ 3 มิติ	ข้อดี	ข้อจำกัด
Poly Jet	1. ใช้ในเครื่องพิมพ์ระดับอุตสาหกรรม 2. สร้างชิ้นงานที่มีคุณสมบัติหลายแบบ เช่นพลาสติกแข็ง วัสดุใส วัสดุยืดหยุ่น 3. พิมพ์วัสดุหลายประเภทในชิ้นงานเดียว 4. ชิ้นงานพิมพ์มีความละเอียดสูง ใช้สำหรับทำชิ้นงาน prototype	1. ต้นทุนสูงทั้งด้านวัสดุ เครื่องจักร ทักษะของแรงงานที่ใช้เครื่อง 2. เครื่องระดับล่าง วัสดุค่อนข้างมีจำกัด 3. ปัญหาการหดตัวของชิ้นงาน (warpage) ยังมีให้เห็นอยู่ในงานขนาดใหญ่
Laminated Object Manufacturing (LOM)	1. ไม่ต้องทำการบ่ม (post-curing) 2. ไม่ต้องใช้ support structure 3. ทำง่าย สะดวก รวดเร็ว	1. ชิ้นงานต้นแบบดูความชื้น 2. ผิวชิ้นงานพิมพ์ไม่เรียบ 3. มีข้อจำกัดในการสร้างต้นแบบที่ซับซ้อน หรือที่มีรูกลวง

2.3 แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนบน (Gastric ulcer)

โรคแผลในกระเพาะอาหาร หรือกระเพาะอาหารอักเสบ (Gastric ulcer) จะมีอาการที่พบได้บ่อย คือ ปวดจุกแน่นท้อง บริเวณใต้ลิ้นปี่หรือหน้าท้องช่วงบนส่วนใหญ่จะปวดเวลาท้องว่างหรือเวลาหิว อาหารปวดแน่นท้องจะบรรเทาได้ด้วยอาหารหรือยาลดกรด แต่บางครั้งมีอาการปวดมากขึ้นหลังอาหารโดยเฉพาะอาหารรสจัด อาการปวดเป็นๆ หายๆ และเป็นเรื้อรัง อาการอื่นๆอาจมีอาการแน่นท้องตอนกลางคืนหลังนอนหลับ ท้องอืด มีลมมาก ซึ่งเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น การใช้ยาแก้ปวดต้านการอักเสบ (Non-steroidal anti-inflammatory drug) เป็นเวลานาน เช่น Aspirin, Ibuprofen, Naproxen เป็นต้น การสูบบุหรี่ ความเครียด หรือการติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยของโรคแผลในกระเพาะอาหาร มะเร็งกระเพาะอาหาร และแผลที่ลำไส้เล็กส่วนต้น การดำเนินของโรคจะมีรูปแบบอาการและขอบเขตของโรคที่ชัดเจน^[15] แผลเปิดที่เยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นแสดงดังรูปที่ 2.10



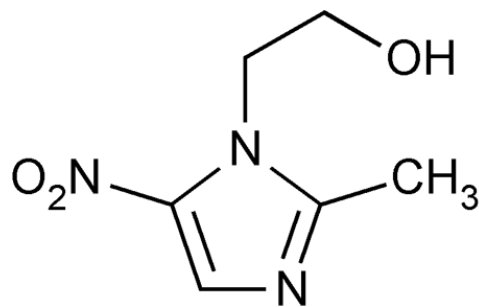
รูปที่ 2.10 แผลเปิดที่เยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น

(Ref. <https://adwan.ru/tr/hair-products/milk-thistle-as-a-powder-dosage-therapeutic-properties-of-milk-thistle-for-liver/>)

โรคแผลในกระเพาะอาหารเป็นที่รู้จักกันมานานหลายพันปี โดยทั่วไปการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจะไม่ส่งผลถึงชีวิต จนกระทั่งศตวรรษที่ 20 โรคเริ่มมีความยากต่อการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามเรายังสามารถอนุมานได้จากโรคที่มีอยู่ในปัจจุบัน ในศตวรรษที่ 19 โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นพบได้บ่อยขึ้นในยุโรป แสดงให้เห็นว่ามะเร็งกระเพาะอาหารและแผลในกระเพาะอาหารเริ่มพบในช่วงศตวรรษที่ 17 ถึง 19 ส่วนใหญ่การได้รับเชื้อ *H. pylori* มาจากการสุขาภิบาล

ที่ไม่ได้มาตรฐาน มาตรฐานการครองชีพต่ำ รวมถึงอาหารตามฤดูกาลนั้นๆ หลังศตวรรษที่ 19 มีการปรับปรุงมาตรฐานการครองชีพ สุขอนามัยและอาหาร ส่งผลให้การพัฒนาของโรคลดลงอย่างเห็นได้ชัด ต่อมาเมื่อมีคำแนะนำสำหรับการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารจากเชื้อ *H. pylori* มักทำการรักษาโดยใช้ยาในกลุ่มยาต้านจุลชีพ เช่น Amoxicillin, Clarithromycin และ Metronidazole^[16]

ยาเมโทรนิดาโซล (Metronidazole) เป็นอนุพันธ์ที่สังเคราะห์จากกลุ่ม Nitroimidazole มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 2.11 มีฤทธิ์ต้านโปรโตซัว (Antiprotozoa) และต้านเชื้อแบคทีเรีย (Antibacteria) ยาเมโทรนิดาโซลในรูปแบบไม่แตกตัวจะซึมผ่านเข้าผนังเซลล์ของสิ่งมีชีวิตแบบไม่ใช้ออกซิเจน ส่งผลให้โปรตีนที่ทำหน้าที่ในการขนส่งอิเล็กตรอนมีความต่างศักย์ของปฏิกิริยารีดอกซ์ลดลง (low-redox potential electron-transport proteins) ส่งผลให้สายดีเอ็นเอของโปรโตซัวและแบคทีเรียเกิดการแตกหัก ทำให้ยับยั้งการสังเคราะห์การสร้างดีเอ็นเอ และการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย^[17]



รูป 2.11 สูตรโครงสร้างยาเมโทรนิดาโซล (metronidazole)

(Ref : https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-metronidazole-1-Hydroxyethyl-2-methyl-5-nitroimidazole-CAS_fig6_299388511)

ยาเมโทรนิดาโซลมีข้อบ่งใช้ในการรักษาดังนี้ เช่น โรคติดเชื้อจากแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobic bacteria infections), โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (Sexual transmitted disease), การติดเชื้อทริโคโมแนส (Trichomoniasis), โรคบิดมีตัว (Amebiasis) เป็นต้น

การรักษานอกข้อบ่งใช้ เช่น การติดเชื้อจาก *H. pylori* ^[18]

เนื่องจากยาเมโทรนิดาโซลมีขนาดการรับประทานยาตั้งแต่ 250-750 มิลลิกรัม และมีการแบ่งการรับประทานหลายครั้งต่อวัน ส่งผลให้เกิดความไม่ร่วมมือในการรักษาจากผู้ป่วย และอาจทำให้เกิดภาวะดื้อต่อยาต้านจุลชีพ ซึ่งปัจจุบันมีการพัฒนายาในรูปแบบปลดปล่อยเนิ่น (Sustained-release drug) ทำให้สามารถแก้ปัญหาดังกล่าวได้

2.4 ระบบการขนส่งยาแบบลอยตัว (Floating drug delivery systems)

ในการเคลื่อนที่ของยาจากกระเพาะอาหารไปสู่ลำไส้มีกระบวนการแตกต่างออกไปในแต่ละรูปแบบยาที่ต่างกัน เช่น ระยะเวลาที่ยาอยู่ภายในกระเพาะอาหาร หรือความสามารถการควบคุมการปลดปล่อย ระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหารนั้นเป็นสิ่งสำคัญ ดังนั้นรูปแบบยาที่นำมาใช้ควรมีระยะเวลาอยู่ภายในกระเพาะอาหารที่นานกว่ารูปแบบยาอื่นๆ ซึ่งมีความยากในการออกแบบระบบควบคุมการปลดปล่อยเพื่อให้ยาสามารถดูดซึมได้ดี และมีชีวประสิทธิผลเพิ่มขึ้น หนึ่งในปัญหาดังกล่าวที่อาจเกิดขึ้นได้คือ ไม่สามารถคงรูปแบบยาไว้ได้ตามเดิมในบริเวณที่ต้องการภายในทางเดินอาหาร การดูดซึมยาในทางเดินอาหารมีความซับซ้อนและตัวแปรในการควบคุมอยู่หลายปัจจัย เป็นที่ทราบกันดีว่าการดูดซึมยาบริเวณทางเดินอาหารมีความสัมพันธ์กับเวลาที่สัมผัสกับเยื่อเมือกที่ลำไส้เล็ก ด้วยเหตุนี้ เวลาที่ใช้เพื่อขนส่งยาไปยังลำไส้เล็กจึงเป็นตัวแปรสำคัญที่ทำให้ยาถูกดูดซึมได้ไม่สมบูรณ์ พื้นฐานสรีรวิทยาของมนุษย์แต่ละบุคคลทำให้มีรูปแบบการเคลื่อนตัวในระบบทางเดินอาหารต่างกันออกไป ระบบ Gastroretentive เป็นระบบที่ทำให้ยาคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้เป็นเวลานานหลายชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญ การที่ยาคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานทำให้การดูดซึมยาเพิ่มขึ้น ลดการสูญเสียตัวยา และเพิ่มการละลายยาที่ละลายได้น้อยในสภาพแวดล้อมที่มีค่า pH สูง โดยนำระบบดังกล่าวมาใช้ในการขนส่งยาไปยังบริเวณที่ต้องการในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น และยังช่วยให้เกิดการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการรักษาแบบใหม่ซึ่งเป็นประโยชน์อย่างมากสำหรับผู้ป่วย การควบคุมระยะเวลาในกระเพาะอาหารของรูปแบบยาที่เป็นของแข็งอาจทำได้ด้วยกลไกของการยึดเกาะกับเยื่อเมือก การลอยตัว การตกตะกอน การขยายตัว การเปลี่ยนแปลงรูปร่างยา โดยการทำให้เกิดความล่าช้าของยาในการเคลื่อนที่ผ่านทางเดินอาหารไปนั้นถูกจัดเป็นประเภทของระบบขนส่งยาแบบลอยตัว (Floating drug delivery systems: FDDS)^[19]

FDDS เป็นรูปแบบหนึ่งของการนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร เป็นระบบนำส่งยาที่มีการออกแบบให้สามารถคงอยู่ได้ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานานตามต้องการ โดยอาศัยคุณสมบัติของการลอยตัวอยู่ได้ในของเหลวในกระเพาะอาหาร เพื่อส่งเสริมให้เกิดการดูดซึมยาหรือการออกฤทธิ์เฉพาะที่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวมีทั้งในรูปแบบระบบหนึ่งหน่วย และระบบหลายหน่วย หรือแบ่งตามกลไกในการส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวที่ใช้ ได้แก่ ระบบฟองฟู และระบบที่ไม่ใช่ฟองฟู ซึ่งแต่ละวิธีอาศัยหลักการและองค์ประกอบของระบบที่แตกต่างกัน^[19]

ประเภทของระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว

1. แบ่งตามหน่วยของระบบนำส่งยา สามารถแบ่งได้เป็นระบบหนึ่งหน่วย และระบบหลายหน่วย ดังนี้^[13]

1.1 ระบบหนึ่งหน่วย (Single-unit system) คือรูปแบบยาที่ประกอบด้วยหน่วยเดียวในระบบยา เช่น ยาเม็ด หรือยาแคปซูล มักใช้ระบบ Hydrodynamically balanced systems (HBS) ในการส่งเสริมให้รูปแบบยาสามารถเกิดการลอยตัวในกระเพาะอาหารได้ ทัวไปมักใช้สารกลุ่มไฮโดรคอลลอยด์ เพื่อก่อให้เกิดเป็นพื้นผิวที่มีการพองตัวเมื่อสัมผัสน้ำ และกักเก็บอากาศไว้เพื่อส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวได้ เป็นรูปแบบยาเม็ดหรือแคปซูลลอยตัว เช่น ยาเม็ดรูปแบบเมทริกซ์ โดยระบบเมทริกซ์ของเม็ดยาจะประกอบด้วย โพลีเมอร์ ตัวยา รวมถึงสารก่อกำเนิดฟองก๊าซ จะสามารถส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้ รูปแบบยาเม็ดหลายชั้น (Multiple-layers tablets) หรือแคปซูล 2 ชั้น (Bilayer capsules) ที่ประกอบด้วยชั้นลอยตัว (Floating layer) และชั้นปลดปล่อยตัวยา (Release layer) แต่ระบบหนึ่งหน่วยยังคงมีข้อด้อยในด้านความแปรปรวนในการคงอยู่ในกระเพาะอาหารที่สูง การยึดติดกัน หรือการปิดกั้นระบบทางเดินอาหารที่อาจส่งผลทำให้เกิดการระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร

1.2 ระบบหลายหน่วย (Multiple-unit system) คือรูปแบบยาที่ประกอบด้วยหน่วยย่อยจำนวนมากในหนึ่งขนาดยา เป็นระบบที่พัฒนาขึ้นเพื่อลดข้อเสียของระบบหนึ่งหน่วย พบว่ารูปแบบที่เป็นระบบหลายหน่วยจะมีความแปรปรวนต่ำ มีความสม่ำเสมอในการดูดซึมยาและป้องกันการเกิดการปลดปล่อยยาในขนาดสูงที่ก่อให้เกิดปัญหาการทะลักของยา (Dose dumping) ในร่างกายได้ดีกว่าระบบหนึ่งหน่วย เนื่องด้วยเป็นระบบที่ประกอบด้วยอนุภาคขนาดเล็ก แต่ละหน่วยย่อยนั้นจะกระจายและแขวนตัวอยู่ในของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยไม่เกิดการรวมตัว เช่น รูปแบบที่เป็นไมโครสเฟียส์ (Microspheres) หรือเพลเลท (Pellet) ที่มีความสามารถในการนำส่งยาได้ในปริมาณสูง หรือการพัฒนาให้เป็น microsphere มีรูกลวงภายในที่จะมีประสิทธิภาพในการลอยตัวได้ดี หรือในอีกรูปแบบหนึ่งที่พบได้คืออนุภาคทรงกลมที่มีโครงสร้างเป็นรูพรุน มีชื่อเรียกว่าไมโครบอลูน (Microballoons)

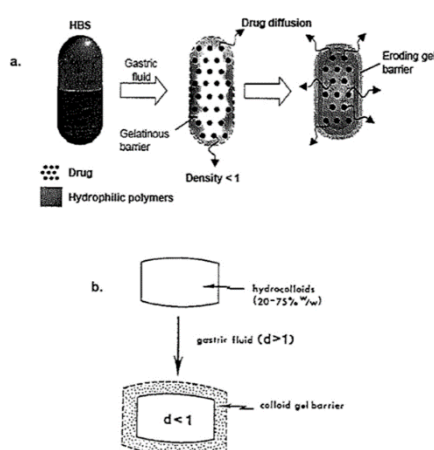
2. แบ่งตามกลไกที่ก่อให้เกิดการลอยตัว แบ่งได้เป็น 2 กลไก ได้แก่ ระบบที่ไม่ใช้ฟองฟู และระบบฟองฟู

2.1 ระบบที่ไม่ใช้ฟองฟู (Non-effervescent FDDS) แบ่งได้เป็น 2 ระบบ^[21,22]

2.1.1 Hydrodynamically balanced system (HBS) ระบบจะประกอบด้วย สารก่อเจล หรือสารที่มีประสิทธิภาพในการพองตัวได้สูง ทัวไปมักใช้สารจำพวกโพลีเมอร์ที่ชอบน้ำ (Hydrophillic polymer) พบว่าไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสเป็นโพลีเมอร์ที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายมากที่สุด

รวมถึงไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส และโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส เมื่อผสมตัวยาและสารก่อเจลไฮโดรคอลลอยด์จะเกิดการพองตัว เมื่อมีการสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร ทำให้สามารถคงสภาพและมีความหนาแน่นน้อย อีกทั้งยังเกิดกับการเก็บกักอากาศไว้ภายในชั้นโพลิเมอร์ที่พองตัว จึงทำให้เกิดการลอยตัวอยู่ได้ โครงสร้างเจลจะทำหน้าที่กักเก็บตัวยาไว้ภายใน และควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างช้าๆ โดยการแพร่ผ่านชั้นเจล จึงได้เป็นระบบนำส่งยา รูปแบบออกฤทธิ์นานได้ พบว่าอัตราส่วนของตัวยาต่อชนิดและปริมาณของโพลิเมอร์ที่เลือกใช้จะส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยา ตัวอย่างของแคปซูลที่บรรจุส่วนผสมของตัวยาและไฮโดรคอลลอยด์ เมื่อมีการสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร เปลือกแคปซูลเกิดการละลาย ส่วนผสมภายในสัมผัสกับของเหลวและเกิดการพองตัวได้เป็นชั้นเจล ทำให้สามารถเกิดการลอยตัวอยู่ได้ในที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 2.12a ส่วนในการพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ด จะทำการผสมตัวยาและสารช่วยประเภทไฮโดรคอลลอยด์ ตัวอย่างเช่น เมทิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส หรือโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส แล้วนำไปตอกอัด เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร และเกิดการซึมผ่านของน้ำ จะก่อให้เกิดชั้นเจลบริเวณพื้นผิวของเม็ดยา ดังรูปที่ 2.12b

2.1.2 ระบบที่มีความหนาแน่นต่ำ หากระบบนำส่งมีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร (<1 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร) จะสามารถเกิดการลอยตัวได้อย่างรวดเร็ว โดยในระบบอาจใช้สารที่มีความหนาแน่นต่ำเป็นส่วนประกอบ ตัวอย่างเช่น การนำผงโพลิโพรพิลีนความหนาแน่นต่ำผสมกับโพลิเมอร์ที่ก่อเมทริกซ์ เช่น HPMC โพลีอะคริเลต โซเดียมอัลจิเนต คาราจีแนน ร่วมกับตัวยาและสารช่วยอื่นก่อนนำไปตอกอัดเม็ดยา ดังแสดงในรูปที่ 2.13 ที่พบว่าระบบดังกล่าวสามารถลอยตัวอยู่ได้ในสภาวะจำลองของของเหลวในกระเพาะอาหาร^[23]

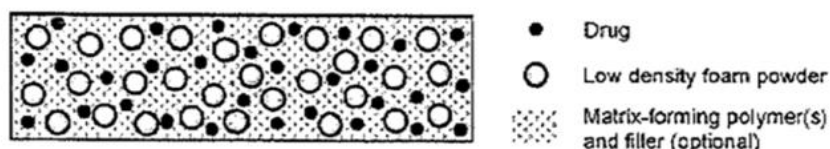


รูปที่ 2.12 Hydrodynamically balanced system (HBS)

(a) แคปซูลรูปแบบลอยตัว (Floating capsule)

(b) ยาเม็ดรูปแบบลอยตัว (Floating tablet)

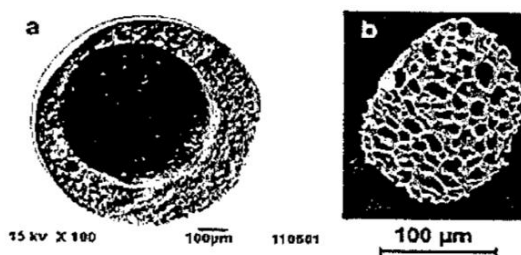
(Ref: http://www.prachanath.su.ac.th/tbps/tbps2010_1/tbps2010_1_164-177.pdf)



รูปที่ 2.13 ส่วนประกอบของ Low-density floating matrix tablet

(Ref: http://www.prachanath.su.ac.th/tbps/tbps2010_1/tbps2010_1_164-177.pdf)

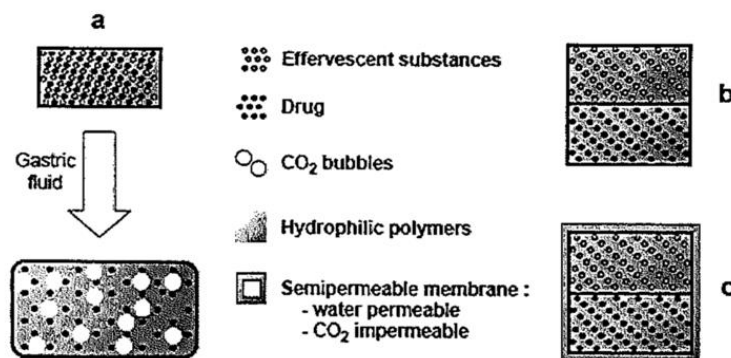
นอกจากนี้พบว่ามีการใช้เทคนิคที่ทำให้ระบบนำส่งยามีลักษณะเป็นรูกลวงหรือรูพรุนที่จะส่งผลทำให้ระบบนำส่งยามีความหนาแน่นต่ำ เช่น ระบบนำส่งยาแบบอนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่มีรูกลวง มักเตรียมขึ้นได้โดยอาศัยวิธีการแพร่ผ่านของสารละลาย (Solvent diffusion) หรือเทคนิคการระเหย (Evaporation method) ได้เป็นระบบหลายหน่วยที่เรียกว่า ไมโครบอลลูน ดังแสดงในรูปที่ 2.14a โพลีเมอร์ที่นิยมใช้คือ โพลีคาร์บอนेट Eudragit S เซลลูโลสอะซิเตต แคลเซียมอัลจิเนต ประสิทธิภาพในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาคจะขึ้นอยู่กับปริมาณโพลีเมอร์ อัตราส่วนระหว่าง Plasticizer และโพลีเมอร์ รวมถึงตัวทำละลายที่ใช้ นอกจากนี้ยังมีการใช้สารตัวพาที่มีรูพรุนขนาดเล็ก (Microporous foam carrier) ดังแสดงในรูปที่ 2.14b เช่น โฟมโพลีโพรพิลีนผสมกับตัวยาละลายอินทรีย์จากนั้นจึงทำให้แห้ง พบว่าจะได้ระบบนำส่งที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร จากการที่โครงสร้างของระบบนำส่งมีลักษณะเป็นรูพรุน ดังนั้นจึงมีประสิทธิภาพในการลอยตัวที่ดี และเกิดการลอยตัวได้อย่างรวดเร็ว



รูปที่ 2.14 (a) Microballoons low-density core, (b) foam-particles

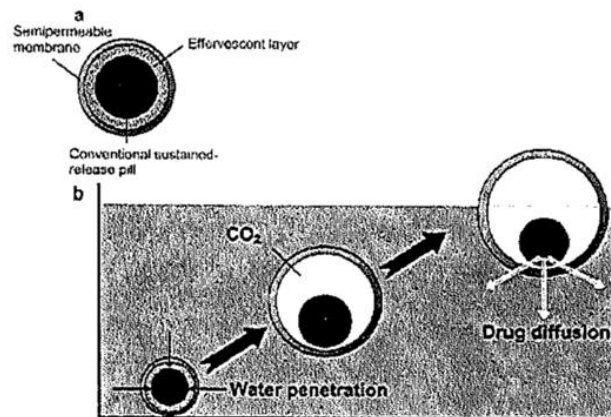
(Ref: http://www.prachanath.su.ac.th/tbps/tbps2010_1/tbps2010_1_164-177.pdf)

2.2 ระบบฟองฟู (Effervescent, Gas generating systems) เป็นการเตรียมระบบเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยโพลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ เช่น เมธิลเซลลูโลส หรือโพลิแซคคาไลน์ เช่น โคโคซานและสารก่อฟองฟู เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนต กรดทาร์ทริก หรือกรดซิตริก เมื่อระบบดังกล่าวสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารที่มีสภาวะเป็นกรด จะก่อให้เกิดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์และฟองก๊าซจะแทรกตัวอยู่ในส่วนเจลที่พองตัวของระบบ ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ยกตัวขึ้นสู่ผิวหน้าของของเหลวและลอยตัวอยู่ได้ ในระบบหนึ่ง เช่น ยาเม็ดลอยตัวจะผสมสารก่อฟองฟูเข้ากับโพลิเมอร์ที่ชอบน้ำแล้วตอกอัดให้เป็นเม็ดยา ดังแสดงในรูปที่ 2.15a รวมถึงได้มีการศึกษาและออกแบบเป็นยาเม็ด 2 ชั้น (bilayer tablet) ที่ประกอบด้วยชั้นควบคุมการปลดปล่อยยาที่เป็นชั้นของตัวยาและสารช่วย และชั้นส่งเสริมการลอยตัวที่จะเป็นชั้นของสารก่อฟองฟู ดังแสดงในรูปที่ 2.15b ตัวอย่างการศึกษาพัฒนายาเม็ด 2 ชั้นของตัวยา furosemide ที่เป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว พบว่าสามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานถึง 6 ชั่วโมง และแสดงถึงประสิทธิภาพของยาที่เพิ่มสูงขึ้นกว่ายาเม็ดรูปแบบปกติ นอกจากนี้สามารถทำการเคลือบเม็ดยาด้วยฟิล์มโพลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติให้น้ำซึมผ่าน แต่ไม่ยอมให้ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ผ่านไปได้ ดังแสดงในรูปที่ 2.15c กรณีของระบบหลายหน่วย ได้มีการศึกษาถึงการเคลือบ pellet 2 ชั้น ในชั้นแรกจะเป็นการเคลือบด้วยสารก่อฟองฟูที่ประกอบด้วยโซเดียมไบคาร์บอเนตและกรดทาร์ทริก และเคลือบชั้นนอกสุดด้วยโพลิเมอร์ที่พองตัวได้ ได้แก่ โพลีไวนิลอะซิเตต และแซลแลค ดังแสดงในรูปที่ 2.16 จากการศึกษา pellet ที่ได้พบว่าจะสามารถลอยตัวขึ้นภายใน 10 นาที และสามารถลอยตัวอยู่ได้มากกว่า 5 ชั่วโมง^[21]



รูปที่ 2.15 (a) Monolayer floating tablets, (b) Bilayer floating tablets, (c) Bilayer floating tablets with semipermeable membrane

(Ref: http://www.prachanath.su.ac.th/tbps/tbps2010_1/tbps2010_1_164-177.pdf)

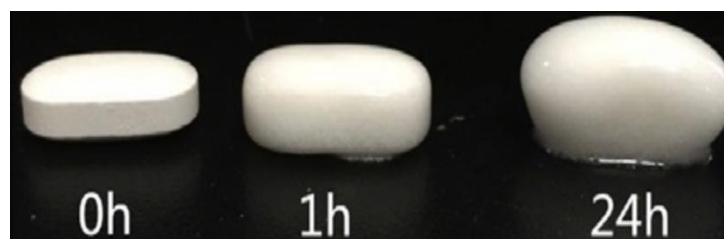


รูปที่ 2.16 กลไกการลอยตัวของ Pellet ที่เคลือบด้วยชั้นฟองฟู

(Ref: http://www.prachanath.su.ac.th/tbps/tbps2010_1/tbps2010_1_164-177.pdf)

ตัวอย่างงานวิจัย : Design and optimization of gastro-floating sustained-release tablet of pregabalin: In vitro and in vivo evaluation. [24]

Pregabalin ถูกจัดอยู่ใน BSC class I ซึ่งมีค่าการละลายและความสามารถในการซึมผ่านสูง แต่ตัวยามีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นจึงต้องได้รับการบริหารยา 2-3 ครั้งต่อวัน ทำให้ไม่สะดวกสำหรับผู้ป่วย และมีความเข้มข้นของยาในเลือดไม่คงที่ จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยา Pregabalin ทำให้ยาสามารถลอยตัวได้ในทางเดินอาหาร (Gastro-floating drug delivery systems) เพื่อยืดระยะเวลาอยู่ในทางเดินอาหารส่วนบนได้นานขึ้น ยาจะถูกเตรียมด้วย Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) เป็น Sustained-release matrix, Lipophilic cetyl alcohol เป็น Floating-assistance agent และสารเพิ่มปริมาณอื่น ๆ ที่ช่วยในการลอยตัวและเพิ่มประสิทธิภาพในการปลดปล่อยด้วยกลไกการแพร่ และการกร่อน ซึ่งการพองตัวของเม็ดยา Pregabalin จะแสดงดังรูปที่ 2.17



รูปที่ 2.17 การพองตัวของเม็ดยา Pregabalin เมื่อเวลาผ่านไป

(Ref: <https://www.semanticscholar.org/paper/Design-and-optimization-of-gastro-floating-tablet-Qin-Wu/eaaf52f807d90450f43ca5c5670723d253ef856>)

ข้อจำกัดของระบบนำส่งยาแบบลอยตัว^[19]

1. จำเป็นที่จะต้องมีความหนาแน่นของเหลวในกระเพาะอาหารที่มากพอ เพื่อให้ยาสามารถลอยตัวได้
2. เป็นรูปแบบที่ไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านค่าการละลายหรือความคงตัวในของเหลวในกระเพาะอาหาร
3. ไม่เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ก่อให้เกิดการระคายเคืองกระเพาะอาหาร
4. ยาบางชนิดสามารถเกิดการดูดซึมยาได้ตลอดทางเดินอาหาร ไม่เหมาะสำหรับรูปแบบนำส่งยาชนิดลอยตัวที่มีระยะเวลาการคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานาน ส่งผลให้ชีวประสิทธิผลของตัวยาลดลง

2.5 การออกแบบการทดลอง (Design of experiment, DOE)

การออกแบบการทดลองคือ กระบวนการในการวางแผนก่อนทำการทดลอง เพื่อทดสอบสมมติฐาน โดยการหาความสัมพันธ์ของตัวแปรต้นและตัวแปรตาม หรือความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้นกับตัวแปรตาม ความสัมพันธ์ที่ได้จะเป็นความสัมพันธ์เชิงคณิตศาสตร์ (Mathematic relation) ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ที่สามารถคำนวณได้ เมื่อทราบตัวแปรต้นแล้วจึงทำการหาค่าของตัวแปรที่เหมาะสมที่สุด (Optimization) เพื่อสามารถทำนายตัวแปรตามได้ตามที่ต้องการ^[25]

วัตถุประสงค์ของการออกแบบการทดลอง^[25]

2.5.1 Comparative objective : เปรียบเทียบตัวแปรต้นที่จะส่งผลต่อตัวแปรตาม

2.5.2 Screening objective : เพื่อหาตัวแปรหลักที่จะส่งผลต่อตัวแปรตามอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

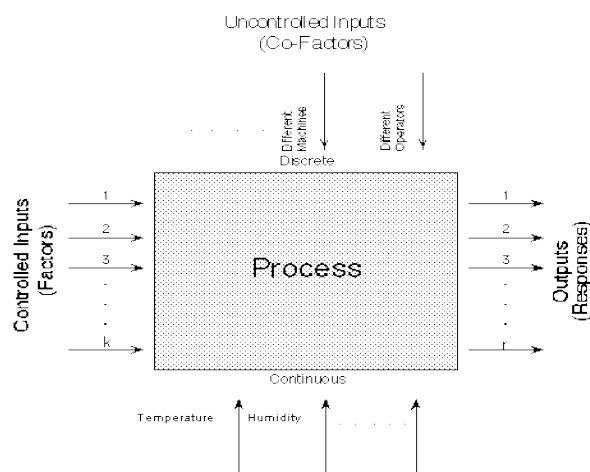
2.5.3 Response Surface objective : เพื่อหาความสัมพันธ์เชิง 3 มิติ ซึ่งเป็นความสัมพันธ์แบบ Quadratic effects ที่จะแสดงอยู่ในรูปกราฟ 3 มิติ

2.5.4 Optimizing responses : เพื่อหาตัวแปรที่จะทำให้เกิดจุดที่สูงที่สุดของตัวแปรตาม

2.5.5 Optimal fitting of a regression model object : การเลือกจุดที่ดีที่สุดไปทำการทดลองต่อไป

หลักการของการออกแบบการทดลองคือ การควบคุมปัจจัยต่างๆที่มีแนวโน้มจะส่งผลต่อตัวแปรตามเพื่อลดปัจจัยรบกวน (Confounding factors) ให้เกิดน้อยที่สุด โดยการลดปัจจัยรบกวนสามารถทำได้โดยการสุ่ม (Randomization) จากตัวอย่าง และ มีกระบวนการทำซ้ำ (Replication) ตลอดกระบวนการทดลองเพื่อลดข้อผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้น จึงทำให้ข้อมูลมีความน่าเชื่อถือมากขึ้น^[25]

องค์ประกอบของการออกแบบการทดลอง ประกอบด้วย ตัวแปรต้น (Factor, X), ระดับของตัวแปรต้น (Level) และตัวแปรตาม (Response, Y) ^[25] แสดงดังรูปที่ 2.18



รูปที่ 2.18 แบบจำลองกระบวนการหรือระบบ

(Ref: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/date>.)

จากภาพสามารถอธิบายได้ว่ากระบวนการคือ การรวมกันของวิธีการ บุคคล เครื่องจักร และทรัพยากรอื่นๆ เข้าด้วยกันเพื่อเปลี่ยนปัจจัยการผลิต (Inputs) ไปสู่ผลลัพธ์ (Output) ที่มีผลออกมาในรูปแบบหนึ่งหรือมากกว่า โดยที่ตัวแปรของกระบวนการบางตัวเป็นตัวแปรที่สามารถควบคุมได้ในขณะที่ตัวแปรอื่นเป็นตัวแปรที่ไม่สามารถควบคุมได้ ตัวแปรในกระบวนการผลิตสามารถแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะคือ ตัวแปรที่สามารถควบคุมได้หมายถึงสามารถกำหนดค่าของตัวแปรในการผลิตและตัวแปรที่ไม่สามารถควบคุมได้หมายถึงไม่สามารถกำหนดค่าของตัวแปรในการผลิต เนื่องจากไม่สามารถควบคุมสภาวะแวดล้อมในการผลิตได้หรือต้นทุนที่ใช้ในการควบคุมสูง ^[26]

ข้อดีของการออกแบบการทดลอง ทำให้สามารถลดต้นทุนหรือวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลองที่เป็นระบบปรับเปลี่ยนตัวแปรต้นเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ต้องการ ทำซ้ำได้ง่าย และยังสามารถทราบตัวแปรต้นส่งผลกลับตัวแปรตามนั้นจริงหรือไม่ ^[25]

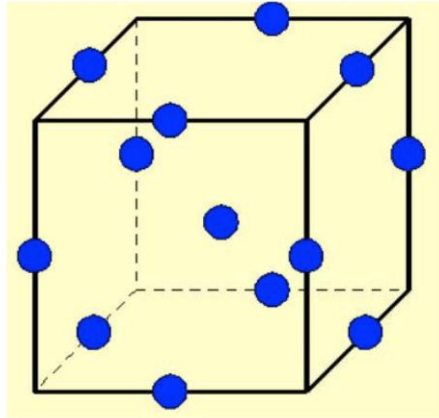
สำหรับงานวิจัยนี้จะใช้การออกแบบการทดลองแบบ Box-Behnken designs ซึ่งเป็นการออกแบบสมรรถนะสำหรับพิตพื้นผิว การออกแบบนี้ถูกสร้างขึ้นจากการรวมการออกแบบแฟกทอเรียล 2^k กับการออกแบบบล็อกไม่บริบูรณ์ ผลของการออกแบบมีประสิทธิภาพมากในด้านจำนวนการรันที่ต้องการ ทดลองแบบ Quadratic design เพื่อแก้ปัญหา Central composite designs ที่มีจำนวน Run ที่มากเกินไป ซึ่ง Box-Behnken designs จะออกแบบพื้นที่การทดลองโดยแต่

ละจุดของการทดลองจะกึ่งกลางระหว่างตัวแปรที่ประกอบไปด้วย 3 levels ข้อดีคือสามารถหาความสัมพันธ์แบบ Quadratic relation ได้ และสามารถหา Compounding factor ได้^[25]

ตารางที่ 2.2 แสดงให้เห็นถึงการออกแบบ Box-Behnken ที่มี 3 ตัวแปร รูปทรงเรขาคณิตของการออกแบบจะแสดงให้เห็นดังรูปที่ 2.19 ซึ่งสังเกตได้ว่าการออกแบบ Box-Behnken เป็นการออกแบบรูปทรงกลมที่ทุกจุดวางอยู่บนรูปทรงกลมที่มีรัศมีเท่ากับรากที่สองของ 2 และไม่มีการรวมเอาจุดใด ๆ ที่เป็นจุดยอดของรูปลูกบาศก์ที่สร้างขึ้นจากขอบบนและขอบล่างของแต่ละตัวแปรเอาไว้ จุดที่อยู่บนมุมของลูกบาศก์คือการรวมของปัจจัยระดับ (Factor-level combination) ที่ไม่สามารถทดลองได้เนื่องจากข้อจำกัดในด้านกายภาพของการทดลอง^[27]

ตารางที่ 2.2 การออกแบบ Box-Behnken แบบ 3 ตัวแปร

Box-behnken			
Rep	X ₁	X ₂	X ₃
1	-1	-1	0
1	+1	-1	0
1	-1	+1	0
1	+1	+1	0
1	-1	0	-1
1	+1	0	-1
1	-1	0	+1
1	+1	0	+1
1	0	-1	-1
1	0	+1	-1
1	0	-1	+1
1	0	+1	+1
3	0	0	0
Total Runs = 15			



รูปที่ 2.19 การออกแบบ Box-Behnken สำหรับ 3 ตัวแปร
(Ref: [http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/](http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/,),date.)

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 วัตถุดิบและสารเคมี

- 3.1.1 พงยาเมโทรนิดาโซล (Metronidazole)
- 3.1.2 พงโพลีไวนิลไพร์โพลิดอน (Polyvinylpyrrolidone K30, PVP K30)
- 3.1.3 เส้นโพลีแลคติก เอซิด (Polylactic acid ; PLA filament) จาก X3D Additive Manufacturing Technology
- 3.1.4 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 เครื่องตอกเม็ดยาโดยตรง (Atlas 15 ton Manual Hydraulic Press, GS15011, Specac LTD, UK)
- 3.2.3 เครื่องชั่งน้ำหนักดิจิทัลทศนิยม 4 ตำแหน่ง (Analytical Balance, MS204, METTER- TOLEDO, Switzerland)
- 3.2.4 เครื่องทดสอบการละลาย (Dissolution Tester,DT 728X, ERWEKA, Germany)
- 3.2.5 เครื่องพิมพ์สามมิติ (3D Printer, UP mini 2, Beijing Tier time Technology Limited (Tier time), China)
- 3.2.6 เครื่องปิเปตสารขนาด 100 ไมโครลิตร ถึง 1 มิลลิลิตร (Manual Pipettes,Lite™ XLS™, METTLER-TOLEDO,Switzerland)
- 3.2.7 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer, 2J1-0004, Hitachi, Japan)
- 3.2.8 เครื่องเขย่าสาร (Orbital shaker NB-101M, Germany)
- 3.2.9 เครื่องวัดเนื้อสัมผัส (Texture Analyzer, TA.XT plus, Stable Micro Systems, UK)

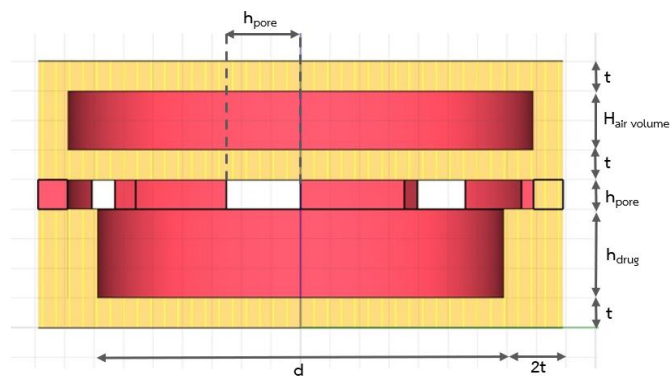
3.3 การออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical dosage form Design)

การออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์มีเป้าหมาย 2 ประการ คือ

3.3.1 เภสัชภัณฑ์สามารถละลายได้ในของเหลว

3.3.2 เภสัชภัณฑ์สามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้

แนวคิดของการออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์มาจากทฤษฎีการละลายน้ำซึ่งประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ ส่วนด้านบน เป็นลักษณะของถังเก็บปริมาตรอากาศ ทำให้วัตถุสามารถละลายในของเหลวได้^[28] และ ส่วนด้านล่าง มีไว้สำหรับถ่วงน้ำหนักทำให้วัตถุที่ลอยนั้นไม่พลิกคว่ำ^[29] จึงได้แบบจำลองในรูปแบบของตัวต่อซึ่งประกอบด้วย ส่วนฝาช่วยลอยและส่วนฐานสำหรับบรรจุยาเม็ดแกน รูปที่ 3.1



รูปที่ 3.1 การร่างรูปแบบเภสัชภัณฑ์เป็นรูปภาพ

กำหนดให้

t = ความหนาของเปลือกหุ้มช่วยลอย

d = เส้นผ่านศูนย์กลางของยาเม็ดแกน

h_{drug} = ความสูงของยาเม็ดแกน

l_{pore} = ความกว้างของรูเปิด

h_{pore} = ความสูงของรูเปิด

h_{air} = ความสูงของปริมาตรอากาศ

การหาปริมาตรของเปลือกหุ้มช่วยลอย (V_{device}) ของเภสัชภัณฑ์ที่ออกแบบสามารถหาได้จาก

สมการที่ 1

$$V_{device} = \pi \left(\frac{d + 4t}{2} \right)^2 (3t + h_{air} + h_{pore} + h_{drug}) \quad (\text{สมการที่ 1})$$

การหาปริมาตรของพอลิเมอร์ที่ใช้พิมพ์ ($V_{polymer}$) ของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ออกแบบดังสมการที่ 2

$$V_{polymer} = \pi \left(\frac{d + 4t}{2} \right)^2 (3t + h_{air} + h_{pore} + h_{drug}) - \pi \left(\frac{d + 2t}{2} \right)^2 h_{air} - \pi \left(\frac{d + 2t}{2} \right)^2 h_{pore} - 8h_{pore}l_{pore} - \pi \left(\frac{d}{2} \right)^2 h_{drug} \quad (\text{สมการที่ 2})$$

เนื่องจากการทราบถึงความสูงของปริมาตรอากาศภายในเปลือกหุ้มช่วยลอย (h_{air}) ที่มี ความสูงน้อยที่สุดที่จะทำให้เม็ดยานั้นสามารถลอยได้

และปริมาตรทั้งหมดจมในของเหลวพอลิ($V_{device \text{ in fluid}}$) จึงได้นำทฤษฎีของแรงลอยตัว (buoyant force : F_b) มาคำนวณในสมการที่ 5

$$F_b \geq (m_{polymer} + m_{core \text{ tablets}})g \quad (\text{สมการที่ 3})$$

$$\rho_{fluid} V_{device \text{ in fluid}} g \geq (m_{polymer} + m_{core \text{ tablets}})g \quad (\text{สมการที่ 4})$$

$$\rho_{fluid} V_{device \text{ in fluid}} \geq \rho_{polymer} V_{polymer} + m_{core \text{ tablets}} \quad (\text{สมการที่ 5})$$

กำหนดให้

$$m_{polymer} = \text{มวลของโพลิเมอร์ที่ใช้พิมพ์เปลือกหุ้มช่วยลอย (g)}$$

$$m_{core \text{ tablets}} = \text{มวลของยาเม็ดแกน (g)}$$

$$\rho_{fluid} = \text{ความหนาแน่นของของเหลว (g/ml)}$$

$$V_{device \text{ in fluid}} = \text{ปริมาตรของเปลือกหุ้มช่วยลอยที่จมในของเหลว (ml)}$$

$$g = \text{แรงโน้มถ่วง (m/s}^2\text{)}$$

เมื่อแทนค่าในสมการที่ 5 แล้วจึงจะสามารถหาความสูงของปริมาตรอากาศที่น้อยที่สุดที่สามารถทำให้เม็ดยาเริ่มลอยได้

การควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ โดยการออกแบบจะทำให้สอดคล้องกับทฤษฎี การละลายของของแข็งของ Noyes-Whitney equation^[30] ดังสมการที่ 6

$$\frac{dm}{dt} = DA \frac{(C_s - C_b)}{d} \quad (\text{สมการที่ 6})$$

กำหนดให้

$$\frac{dm}{dt} = \text{อัตราการละลาย (kg} \cdot \text{s}^{-1}\text{)}$$

m = มวลของสารที่ถูกละลาย (kg)

t = เวลา (s)

A = พื้นที่ผิวของสารที่ถูกละลาย (m^2)

D = สัมประสิทธิ์การแพร่ ($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)

d = ความหนาของการไล่ระดับความเข้มข้น (m)

C_s = ความเข้มข้นของพื้นที่ผิวการละลายหรือความเข้มข้นอิ่มตัว (kg หรือ *moles/L*)

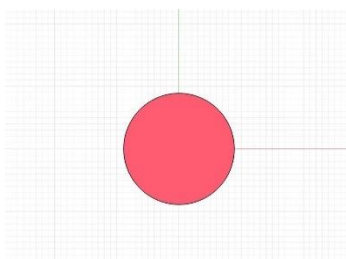
C_b = ความเข้มข้นของสารละลายในตัวทำละลาย (kg หรือ *moles/L*)

การละลายจะเกิดขึ้นเมื่อมวลของแข็ง (m) ที่มีพื้นที่ผิวการละลาย (A) สัมผัสกับสารละลาย ทำให้เกิดการละลายที่เข้มข้นอิ่มตัวบริเวณพื้นที่ผิวการละลาย (C_s) และไล่ระดับลดลงไปยังความเข้มข้นของสารละลายในตัวทำละลาย (C_b) ความหนาของการไล่ระดับความเข้มข้นหนึ่ง (d) ซึ่งการละลายนั้นจะขึ้นอยู่กับสัมประสิทธิ์การแพร่ (D) และเมื่อการละลายดำเนินไป พื้นที่ผิวการละลาย (A) จะลดลง รวมไปถึงการที่ความเข้มข้นของสารในตัวทำละลาย (C_b) จะเพิ่มมากขึ้น จึงทำให้อัตราการละลายนั้นเปลี่ยนแปลงไปตลอดเวลาการละลายของสารจึงไม่เป็นจลนศาสตร์ลำดับศูนย์

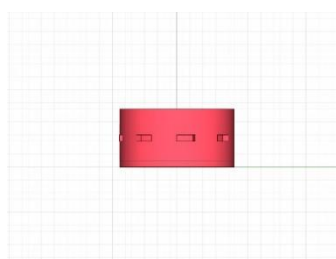
ดังนั้นการออกแบบเปลือกหุ้มช่วยลอยที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยา จะออกแบบให้ตัวทำละลายสามารถสัมผัสพื้นที่หน้าตัดของยาเม็ดแกนด้านแบนเพียงด้านเดียว ซึ่งจะทำให้พื้นที่ผิวการละลาย (A) คงที่ตลอดระยะเวลาของการละลาย การออกแบบให้มีรูเปิดจำนวน 8 ช่องอย่างสมมาตรจะทำให้กระจายการซึมผ่านของสารละลายภายนอกเข้าสู่เปลือกหุ้มช่วยลอยให้เปียก พื้นที่ผิวของการละลายได้อย่างสม่ำเสมอ ซึ่งแต่ละรูเปิดมีขนาด $l_{pore} \times h_{pore}$ สามารถควบคุมอัตราการไหลเข้า-ออกของสารละลายได้ รูเปิดนี้จะติดอยู่กับช่องว่างภายในระหว่างพื้นที่ผิวการละลายกับพื้นที่ผิวของเปลือกหุ้มช่วยลอยด้านใน การออกแบบให้มีช่องว่างนี้จะทำให้ยาที่ละลายแล้วถูกกักเก็บไว้ภายในก่อนปลดปล่อยออกตามช่องรูเปิด หากความเข้มข้นในช่องว่างนี้เข้าใกล้ความเข้มข้นอิ่มตัว (C_s) จะทำให้ผลต่างของความเข้มข้นอิ่มตัวกับความเข้มข้นของสารละลายในตัวทำละลาย ($C_s - C_b$) คงที่ ทำให้อัตราการละลายของตัวยานั้นเป็นค่าคงที่

หลังจากนั้นนำรูปแบบเกสรภัณฑ์ที่ร่างไว้ทั้งหมดมาวาดลงในโปรแกรม Shapr 3D ดังรูปที่ 3.2 การเตรียมรูปแบบเกสรภัณฑ์ที่ได้จากการออกแบบในโปรแกรม Shapr 3D เตรียมโดยใช้

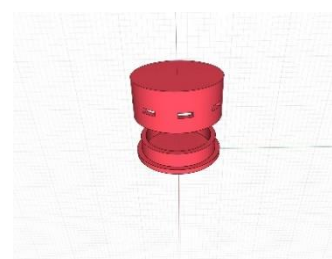
เครื่องพิมพ์สามมิติจากโปรแกรม UP studio โดยก่อนการพิมพ์จะต้องทำการตั้งค่าสภาวะการทำงานต่าง ๆ ให้เหมาะสมกับชนิดของโพลิเมอร์ที่ต้องการใช้ก่อน



มุมมองด้านบน



มุมมองด้านข้าง



โครงสร้างเมื่อประกอบเม็ดยา

รูปที่ 3.2 โมเดลจากโปรแกรม Shapr 3D

3.4 การเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical dosage form Preparation)

หลังการออกแบบรูปแบบเภสัชภัณฑ์ ขั้นตอนแรกของการเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์คือ การตั้งค่าต่าง ๆ ให้เหมาะสมกับชนิดโพลิเมอร์ที่ใช้ในการพิมพ์ ซึ่งจะเป็นไปตามดังตารางที่ 1 โดยใช้เครื่องพิมพ์สามมิติ (3D Printer, UP mini 2, Beijing Tier time Technology Limited (Tier time), China)

ตารางที่ 3.1 แสดงถึงการตั้งค่าสภาวะของการเตรียมรูปแบบเภสัชภัณฑ์

ปัจจัยต่างๆ	ช่วงค่าของการผลิต
ชนิดของพอลิเมอร์	Polylactic acid
อุณหภูมิของหัวฉีดพอลิเมอร์	210 – 220°C
อุณหภูมิของฐานรองผลิตภัณฑ์	60°C
Rate	Fine
ขนาดของเส้นที่รีด	0.2 mm
ความทึบ	99% infill
รูปร่าง	Cylinder
ขนาดรูเปิด	8 , 27.9714 , 47.9429 mm ²

จากนั้นทำการบันทึกไฟล์ที่ออกแบบเสร็จแล้วเป็นรูปแบบ .STL นำไฟล์เข้าโปรแกรม UP studio แล้วทำการสั่งพิมพ์จากเครื่องพิมพ์สามมิติด้วยโพลิเมอร์ Polylactic acid

3.5 การเตรียมยาเม็ดแกน

ซึ่งส่วนประกอบตามสูตรตำรับด้วยเครื่องชั่งน้ำหนักดิจิทัลชนิด 4 ตำแหน่ง (Analytical Balance , MS 204, METTER-TOLEDO, Switzerland) นำส่วนผสมมาบดในโกร่งกระเบื้องก่อนนำมาผสมกันด้วยวิธีการผสมแบบเรขาคณิต (Geometric dilution) สูตรตำรับ ผงยาเมโทรนิดาโซล 500 มก. + โพลีไวนิลไพโรไลไดน 25 มก. จากนั้นซึ่งผงยาตามน้ำหนักของเม็ดยา 1 เม็ด มีน้ำหนักผงยาเท่ากับ 525 มก. นำไปตอกเป็นเม็ดโดยใช้เครื่องตอกเม็ดยาโดยตรง (Atlas 15 ton Manual Hydraulic Press, GS15011, Specac LTD, UK) ที่แรงตอก 3, 4.5 และ 6 ตัน ระยะเวลาที่ใช้ในการตอก 5 วินาที

3.6 การประเมินรูปแบบเภสัชภัณฑ์และยาเม็ดแกน

3.6.1 การประเมินลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน

การประเมินลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกนที่เตรียมได้โดยทำการวัดน้ำหนัก โดยใช้เครื่องชั่งดิจิทัลชนิด 4 ตำแหน่ง ความหนา และความแข็งของยาเม็ดแกน ใช้เครื่องทดสอบความแข็ง (Tablets Hardness Tester, THB 325TD, ERWEKA , Germany)

3.6.2 การประเมินรูปแบบเภสัชภัณฑ์

3.6.2.1 การประเมินความสามารถในการลอยของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

นำรูปแบบเภสัชภัณฑ์มาทดสอบการลอยในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N และจับเวลาที่เม็ดยาใช้ในการลอย (Time to Float) และระยะเวลาของรูปแบบเภสัชภัณฑ์สามารถลอยอยู่ได้ (Floating time) ทดสอบทั้งในสภาวะคงที่ (Static test) และสภาวะเคลื่อนที่ (Dynamic test) โดยจะนำรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีปริมาตรของช่องว่างอากาศที่อยู่ภายในแตกต่างกัน การทดสอบในสภาวะคงที่จะทำโดยการนำรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้จาก polylactic acid โดยทดสอบขณะไม่บรรจุเม็ดยาและบรรจุเม็ดยา โดยการนำตัวอย่างที่จะนำมาทดสอบปล่อยลงในปิกรอร์ขนาด 1,000 มิลลิลิตร ที่มีกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N อยู่ภายใน 900 มิลลิลิตร และบันทึกผล ส่วนการทดสอบในสภาวะเคลื่อนที่จะทำโดยการนำรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้จาก polylactic acid โดยทดสอบขณะไม่บรรจุเม็ดยาและบรรจุเม็ดยา โดยการนำตัวอย่างที่จะนำมา

ทดสอบปล่อยลง vessel ของ Dissolution apparatus II 1,000 มิลลิลิตร ที่มีกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 N อยู่ภายใน 900 มิลลิลิตร และทดสอบที่แรงหมุน 50 รอบต่อนาที และบันทึกผล

3.6.2.2 การทดสอบแรงลอยตัว

นำรูปแบบเภสัชภัณฑ์มาทดสอบด้วยเครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส (Texture Analyzer, TA.XT plus, Stable Micro Systems, UK) โดยเลือกโปรแกรมในโหมด Compression เริ่มต้นโดยการนำหัววัดประกอบเข้ากับเครื่อง และนำตัวอย่างวางบนฐานของเครื่องวัด เติมสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N 7 มิลลิลิตร และใส่เภสัชภัณฑ์ลงในวัตถุทรงกระบอกซึ่งพิมพ์โดยเครื่องพิมพ์สามมิติ ดังรูปที่ 3.3 เมื่อเริ่มการทำงานของโปรแกรมหัววัดจะค่อยๆ กดเภสัชภัณฑ์ลงในของเหลว และบันทึกผลแรงลอยตัว มีสภาวะการทดสอบ ดังนี้

Probe : P/05R

Pretest speed : 1 mm/s

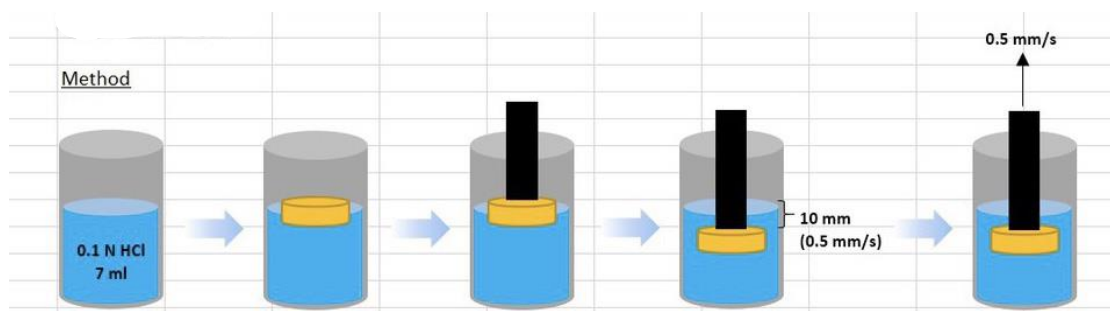
Test speed : 0.5 mm/s

Post test speed : 0.5 mm/s

Distance : 10 cm

Mode : Compression

Trigger force : 1 g



รูปที่ 3.3 การทดสอบแรงลอยตัวของเภสัชภัณฑ์ด้วยเครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส

3.6.2.3 การทดสอบการพลิกคว่ำ

1) การทดสอบการพลิกคว่ำด้วยขวดใสปิดฝาสนิท

นำรูปแบบเภสัชภัณฑ์มาทดสอบการพลิกคว่ำด้วยเครื่องเขย่าสารโดยเติมสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N ปริมาณ 900 มิลลิลิตร ลงในขวดใสปิดฝาสนิทพลิกขวดจำนวน 10 ครั้ง บันทึกผลการพลิกคว่ำของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

2) การทดสอบการพลิกคว่ำด้วยเครื่องเขย่าสาร (Shaker)

นำรูปแบบเภสัชภัณฑ์มาทดสอบการพลิกคว่ำด้วยเครื่องเขย่าสาร โดยเติมสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N ปริมาณ 900 มิลลิลิตร ลงในขวดใสปิดฝาสนิทตั้งค่าสภาวะในการทดสอบโดยให้มีรอบในการเขย่าด้วยอัตราการหมุน 50 รอบต่อนาที เขย่าเป็นเวลา 30 นาที บันทึกผลการพลิกคว่ำของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

3.6.3 การวิเคราะห์การปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์

การวิเคราะห์การปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (Dissolution test) ตามมาตรฐาน USP30 NF25 เภสัชภัณฑ์รูปแบบการปลดปล่อยแบบทยอย (Sustained-release) เป็นการทดสอบเพื่อใช้บ่งบอกถึงความสัมพันธ์ระหว่างการปลดปล่อยของยาที่เกิดขึ้นในร่างกายและที่การปลดปล่อยของยาเกิดขึ้นจากการทดลองภายนอกร่างกายจะแสดงให้เห็นว่าเมื่อเวลาผ่านไป จะมีปริมาณยาถูกปลดปล่อยออกมาเท่าใด

3.6.3.1 การสร้างกราฟมาตรฐานของยาเมโทรนิดาโซล

เตรียมสารละลายความเข้มข้น 2,000 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยชั่งผงยาเมโทรนิดาโซล 200 มิลลิกรัม ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 100 มิลลิลิตร ละลายและปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น จากนั้นเตรียมสารละลายความเข้มข้น 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยปิเปตสารละลายที่ได้มา 0.5 มิลลิลิตร ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 100 มิลลิลิตร ละลายและปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น นำสารละลายมาปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นในขวดปรับปริมาตรขนาด 10 มิลลิลิตร ให้ได้ความเข้มข้น 2, 4, 6, 8, 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จากนั้นนำสารละลายทั้ง 5 ความเข้มข้นไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 275 นาโนเมตร นำค่าที่ได้มาสร้างกราฟมาตรฐานระหว่างความเข้มข้นของสารกับค่าการดูดกลืนแสงเพื่อหาสมการมาตรฐาน

3.6.3.2 การเตรียมสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N

ตวงสารละลาย Conc. HCl (37% w/w) 9 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นให้เป็น 900 มิลลิลิตร จะได้สารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N นำไปใส่ลงใน vessel แต่ละอัน

3.6.3.3 การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์

เตรียมเครื่องมือ Dissolution apparatus II (Paddle apparatus) และเติมสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N ปริมาตร 900 มิลลิลิตร ลงใน Vessel 6 อัน กำหนดอุณหภูมิ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส จากนั้นใส่สารตัวอย่างปริมาณ 5 มิลลิลิตร ณ จุดเวลาต่างๆ คือ นาทีที่ 10, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660 และ 720 แล้วนำไปวัดการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer, 2J1-0004, Hitachi, Japan) เพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญที่ความยาวคลื่นที่ 275 นาโนเมตร และคำนวณหาร้อยละการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดยา เมื่อค่าได้ค่าการปลดปล่อยตัวยาสำคัญมาแล้วจะนำค่าการปลดปล่อยตัวยาช่วงร้อยละ 20 ถึง 80 มาหาค่า R-square เมื่อเทียบกับรูปแบบการปลดปล่อยยา รูปแบบ จล ศาส ตร์ ลำ ดับ ศูนย์ ด้วยโปรแกรม KinetDS[®] (Version3.0, Aleksander Mendyk, rev.2010)

3.7 การออกแบบการทดลอง

3.7.1 Box-Behnken Design

ในงานวิจัยนี้ได้ใช้การออกแบบการทดลองโดยใช้ Box-Behnken design (12 การทดสอบ และ 3 จุดกึ่งกลางการทดลอง) เพื่อลดระยะเวลาและลดต้นทุนของงานวิจัย โดยปัจจัยที่ส่งต่อระบบนำส่งยาแบบลอยตัวปลดปล่อยยาด้วยจลนศาสตร์อันดับศูนย์ที่เตรียมด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์แบบสามมิติ ประกอบด้วย พื้นที่ของรูเปิดในการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (X_1), ความสูงของปริมาตรอากาศภายในเปลือกหุ้มช่วยลอย (X_2), แรงตอกของยาเม็ดแกน (X_3) ซึ่งแต่ละปัจจัยจะถูกกำหนดระดับ 3 ระดับ ทำการกำหนดรหัสในแต่ละระดับเป็น -1,0,1 ในการออกแบบการทดลองนี้จึงประกอบไปด้วย 12 การทดสอบ และ 3 จุดกึ่งกลางการทดลอง ดังตารางที่ 3.2 และ 3.3 จากนั้นทำการเก็บข้อมูลตัวแปรตามโดยประกอบไปด้วย ค่า R-Square จากการทดสอบการละลายช่วงการปลดปล่อยตัวยาที่ร้อยละ 20 ถึง 80 เทียบกับรูปแบบจลนศาสตร์อันดับศูนย์ (Y_1), การปลดปล่อยตัวยาที่ 8 ชั่วโมง (Y_2), การปลดปล่อยตัวยาที่ 12 ชั่วโมง (Y_3), แรงลอยตัว (Y_4), ปริมาตรของยาเม็ด (Y_5) และความชันของกราฟการปลดปล่อยตัวยา (Y_6) ตารางที่ 3.4 เมื่อเก็บตัวแปรตามครบแล้วจะทำการสร้างรูปแบบวิธีกำลังสองน้อยที่สุดบางส่วน (Partial least squares models : PLS) และพื้นที่ผิวการตอบสนอง (Response surfaces) เพื่อหาผลของปัจจัยหลักและผลของปัจจัยรบกวนที่ส่งผลต่อปัจจัยหลัก

ตารางที่ 3.2 แสดงถึงปัจจัยและค่าจริงเมื่อใช้รหัสเป็นตัวแทน

Factors		Unit	Code		
			-1	0	1
X ₁	Pore area	mm ²	8	27.9714	47.9429
X ₂	High of air volume	mm	2	3.5	5
X ₃	Compress force	Ton	3	4.5	6

ตารางที่ 3.3 แสดงถึงสูตรทั้งหมดที่ทำการทดลอง

Formulation No.	X ₁	X ₂	X ₃
1	1	0	1
2	0	-1	-1
3	1	-1	0
4	-1	0	1
5	1	1	0
6	0	1	1
7	0	-1	1
8	1	0	-1
9	-1	1	0
10	0	0	0
11	0	1	-1
12	0	0	0
13	-1	-1	0
14	-1	0	-1
15	0	0	0

ตารางที่ 3.4 แสดงถึงตัวแปรตาม

	Response	Unit
Y ₁	R ² of zero order model	
Y ₂	Drug release at 8 hr	%
Y ₃	Drug release at 12 hr	%
Y ₄	Floating force	N
Y ₅	Total volume of tablets	mm ³
Y ₆	Slope	%/min

3.7.2 Optimization

ในการศึกษานี้จะนำตัวแปรตามที่ได้มาทำการหาสูตรที่เหมาะสม (Optimization) ในกระบวนการหาสูตรที่เหมาะสมจะได้เป็นสมการพหุนาม (Polynomial equations) จาก Box-Behnken design ที่แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยและตัวแปรตามเป็นสมการพหุนามเพื่อหาสูตรที่ดีที่สุด (Optimized formulation) โดยทำการหาระดับในแต่ละปัจจัยตามเงื่อนไขของทุกตัวแปรตามที่ต้องการและเพื่อให้ได้ค่าความสามารถในการออกแบบ (desirability) มากที่สุด โดยการออกแบบที่ต้องการของงานวิจัยนี้คือ ขนาดของรูเปิด (X₁) ที่อยู่ในช่วงของการออกแบบการทดลอง, ความสูงของปริมาตรอากาศ (X₂) ที่น้อยที่สุดที่ยาเม็ดแกนสามารถลอยตัวได้และเม็ดยาขนาดเล็กที่สุด, แรงตอกของยาเม็ดแกน (X₃) อยู่ในช่วงของการออกแบบการทดลอง, ค่า R-square ของการปลดปล่อยตัวยาเมื่อเทียบกับจลศาสตร์อันดับศูนย์ (Y₁) กำหนดเป้าหมายให้เข้าใกล้หนึ่ง, กำหนดให้การปลดปล่อยยาที่ 12 ชั่วโมง (Y₃) เป็นร้อยละ 100, ปริมาตรสุทธิของเม็ดยา (Y₅) มีปริมาตรน้อยที่สุด และกำหนดเป้าหมายของความชันของกราฟ (Y₆) การปลดปล่อยตัวยาเท่ากับ 0.1389 เพื่อให้การปลดปล่อยตัวยาเป็นจลศาสตร์ลำดับศูนย์ตลอด 12 ชั่วโมง ซึ่งได้จากการคำนวณดังสมการที่ 7

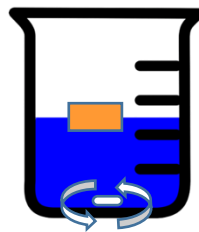
$$\begin{aligned}\text{Slope} &= \frac{\Delta\% \text{ Drug release}}{\Delta\text{Time}} \\ \text{Slope} &= \frac{100\% - 0\%}{720 \text{ min} - 0 \text{ min}} \\ \text{Slope} &= 0.1389 \text{ \%/min} \quad (\text{สมการที่ 7})\end{aligned}$$

ซึ่งกระบวนการออกแบบการทดลองและการหาสูตรที่ดีที่สุดทำโดยโปรแกรม Design Expert® (Version 11, Stat-Ease Ins, USA)

3.7.3 การศึกษาการปลดปล่อยของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

3.7.3.1 ศึกษาการปลดปล่อยของรูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบเต็มเม็ด

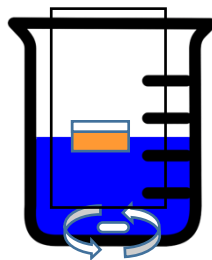
นำรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ตามข้อ 3.4 มาบรรจุยาเม็ดแกนที่ผสมกับสีผสมอาหาร (Orange Red 735 by Adinop Co.,Ltd ซึ่งมีส่วนประกอบคือ 45.5% Sunset yellow FCF, 6.5% Ponceau 4R และ Powder salt) จากนั้นนำมาใส่ในบีกเกอร์ที่มีสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 N ปริมาณ 900 มิลลิลิตรแล้วนำมาวางลงบนเครื่อง magnetic stirrer (Magnetic stirrer MS7-H550-Pro) โดยปรับความเร็วในการหมุนต่ำที่สุด แสดงดังรูปที่ 3.4 สังเกตและบันทึกผลการปลดปล่อยยาด้วยกล้องวิดีโอานาน 12 ชั่วโมง



รูปที่ 3.4 ศึกษาการปลดปล่อยของรูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบเต็มเม็ด

3.7.3.2 ศึกษาการปลดปล่อยของรูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบครึ่งเม็ด

นำรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ตามข้อ 3.4 ในรูปแบบครึ่งเม็ด มาบรรจุยาเม็ดแกนที่ผสมกับสีผสมอาหาร (Orange Red 735 by Adinop Co.,Ltd ซึ่งมีส่วนประกอบ คือ 45.5 % Sunset yellow FCF, 6.5% Ponceau 4R และ Powder salt) ฝาคัครึ่งยาเม็ดแล้วนำไปใส่ในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ จากนั้นนำรูปแบบเภสัชภัณฑ์ติดกับแผ่นกระจกสไลด์ แล้วนำมาติดในบีกเกอร์ ที่มีสารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 N ปริมาณ 900 มิลลิลิตร จากนั้นนำมาวางลงบนเครื่อง magnetic stirrer (Magnetic stirrer MS7-H550-Pro) โดยปรับความเร็วในการหมุนต่ำที่สุด แสดงดังรูปที่ 3.5 สังเกตและบันทึกผลการปลดปล่อยยาด้วยกล้องวิดีโอานาน 12 ชั่วโมง



รูปที่ 3.5 ศึกษาการปลดปล่อยของรูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบครึ่งเม็ด

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 การประเมินลักษณะทางกายภาพ

ลักษณะของเม็ดยาในการทดลองนี้จะประกอบไปด้วย 2 ส่วน คือ ส่วนของยาเม็ดแกนและรูปแบบเภสัชภัณฑ์ ซึ่งรูปแบบเภสัชภัณฑ์จะประกอบไปด้วยส่วนฝาที่มีปริมาตรอากาศภายในและช่องเปิดสำหรับให้น้ำซึมผ่านเข้ามาละลายยาและปลดปล่อยตัวยา ส่วนที่สองคือฐานสำหรับบรรจุยาเม็ดแกนที่ตอกขึ้น ซึ่งจะบังคับให้มีพื้นที่หน้าตัดของเม็ดยาเพียงด้านบนด้านเดียวที่จะสัมผัสกับของเหลวแล้วละลายไป ทำให้พื้นที่หน้าตัดในการละลายของยาเม็ดแกนเป็นไปอย่างคงที่ ในรูปแบบเภสัชภัณฑ์จะมีบริเวณช่องว่างให้ยาเม็ดแกนที่ถูกละลายมีความเข้มข้นที่กักเก็บอยู่ภายในก่อนจะแพร่ออกจากรูเปิดจากความเข้มข้นมากไปยังความเข้มข้นน้อย

4.1.1 ลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน

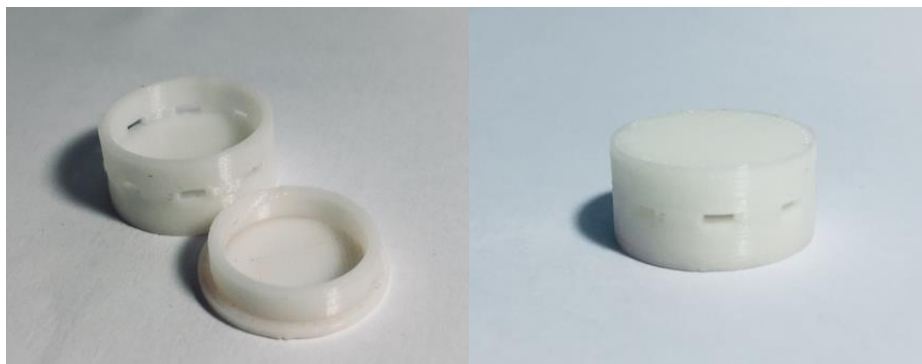
ยาเม็ดเมโทรนิดาโซลผสมกับโพลีนิลโพรพิลไโดน 525 มิลลิกรัม มีลักษณะเป็นทรงกระบอก สีขาวอมเหลืองอ่อน ผิวเรียบเนียน แสดงดังรูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 ลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน

4.1.2 ลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้

รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้จาก Polylactic acid เป็นโพลีเมอร์เส้นเล็กๆ หลอมรวมกันเรียงเป็นชั้น มีลักษณะทรงกระบอก สีขาว ผิวเรียบ เป็นชั้นส่วน 2 ชั้นประกบกัน มีรูอยู่ด้านข้างของทรงกระบอก แสดงดังรูปที่ 4.2



รูปที่ 4.2 ลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้

4.2 กราฟมาตรฐานความเข้มข้นของยาต่อค่าการดูดกลืนแสงของยา Metronidazole

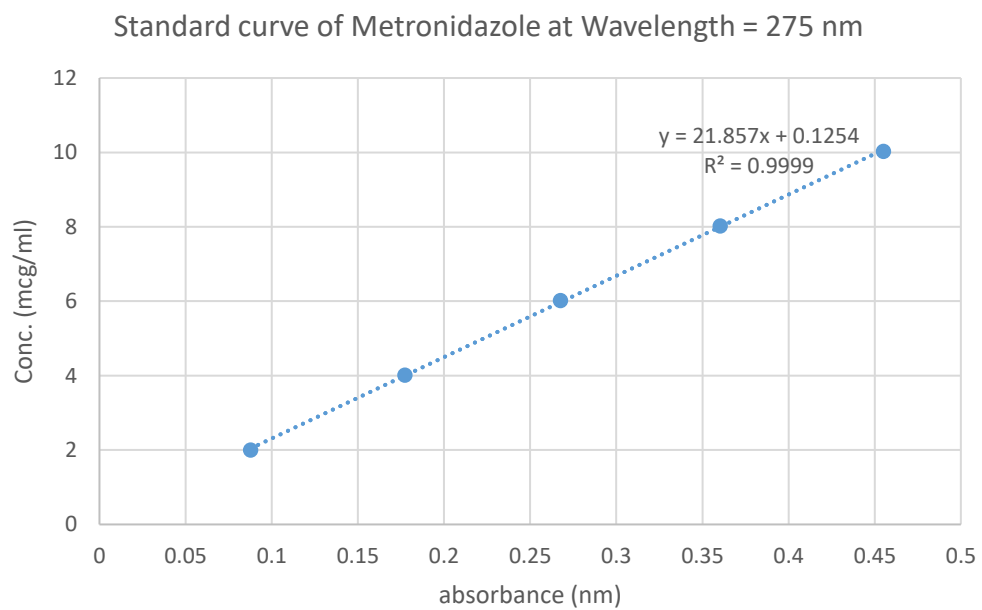
กราฟมาตรฐานของยา Metronidazole ที่เตรียมด้วยความเข้มข้น 2.006, 4.012, 6.018, 8.024 และ 10.03 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่าการดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่นที่ 275 นาโนเมตร เท่ากับ 0.0876, 0.1773, 0.2677, 0.3603 และ 0.4550 ตามลำดับ สมการความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา metronidazole และค่าการดูดกลืนแสง $y = 21.857x + 0.1254$ ค่าความชัน เท่ากับ 21.857 จุดตัดแกน y ที่ 0.1254 และค่า R^2 เท่ากับ 0.9999 แสดงในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ค่าความเข้มข้นของสารละลาย metronidazole และค่าการดูดกลืนแสง

Concentration (mcg/ml)	Absorbance	Mean absorbance
2.006	0.088	0.087667
	0.087	
	0.088	
4.012	0.177	0.177333
	0.178	
	0.177	
6.018	0.268	0.267667
	0.268	
	0.267	

ตารางที่ 4.1 ค่าความเข้มข้นของสารละลาย metronidazole และค่าการดูดกลืนแสง

Concentration (mcg/ml)	Absorbance	Mean absorbance
8.024	0.36	0.360333
	0.36	
	0.361	
10.03	0.455	0.455
	0.455	
	0.455	



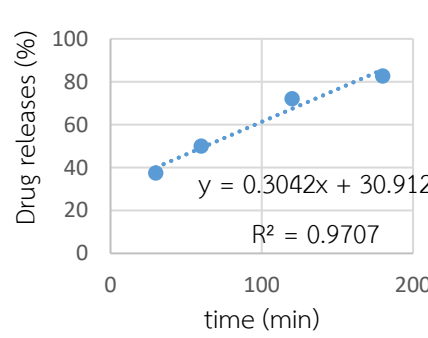
รูปที่ 4.3 กราฟมาตรฐานของยา metronidazole

4.3 การทดสอบการละลาย (Dissolution test)

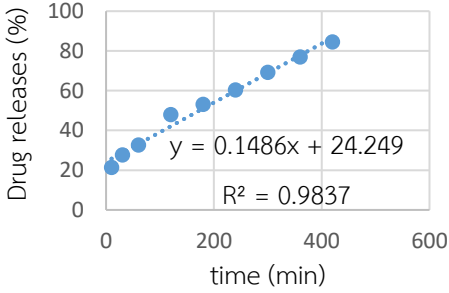
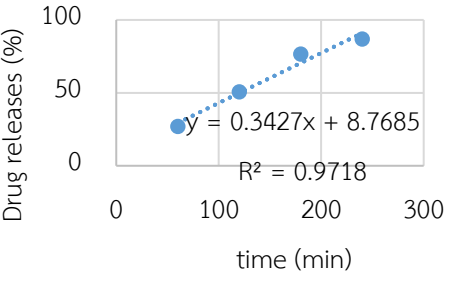
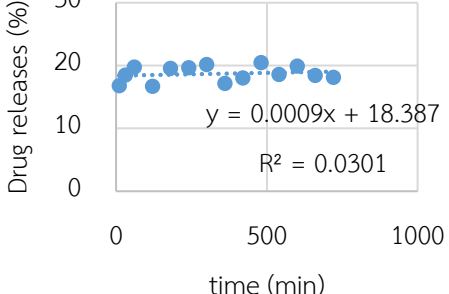
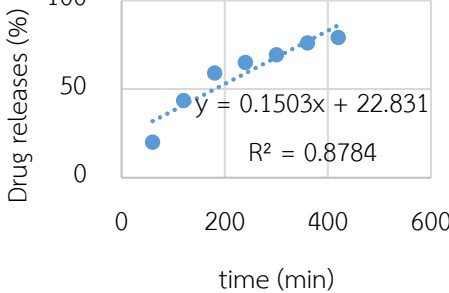
กราฟการปลดปล่อยตัวยาทั้ง 15 สูตรที่ออกแบบด้วย Box-Behnken design แสดงในตารางที่ 4.2 โดยที่จะนำจุดที่มีการปลดปล่อยตัวยาดังแต่ร้อยละ 20 ถึง 80 มาเทียบกับรูปแบบการปลดปล่อยยาจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเกือบทุกสูตรมีอัตราการปลดปล่อยตัวยาเป็นแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ ซึ่งมีค่า R-square เข้าใกล้ 1 เมื่อเทียบกับรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ และมีความชันที่แตกต่างกัน ยกเว้นสูตรที่ 4 ที่มีการปลดปล่อยตัวยาไม่ถึงร้อยละ 20 ในช่วงแรก และกราฟคงที่ซึ่งแสดงให้เห็นว่าไม่มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาหลังจากนั้นเนื่องจากมีฟองอากาศปิดบังรูเปิดทำให้ยาไม่สามารถปลดปล่อยตัวยาได้

สูตรที่มีช่องเปิดเล็กที่สุดช่องละ 1 ตารางมิลลิเมตร จำนวน 8 ช่อง รวมพื้นที่รูเปิด 8 ตารางมิลลิเมตร มีการปลดปล่อยตัวยาประมาณครึ่งหนึ่งของการปลดปล่อยยาทั้งหมดเนื่องจากการที่มีขนาดรูเปิดเล็กกว่าสูตรอื่นซึ่งทำให้การซึมผ่านของสารละลายมีการแพร่ผ่านเข้าออกน้อยกว่าช่องที่มีขนาดใหญ่กว่า ทำให้อัตราการปลดปล่อยน้อยกว่าช่องเปิดที่มีขนาดเพิ่มขึ้นซึ่งจะทำให้การปลดปล่อยตัวยาเพิ่มขึ้น

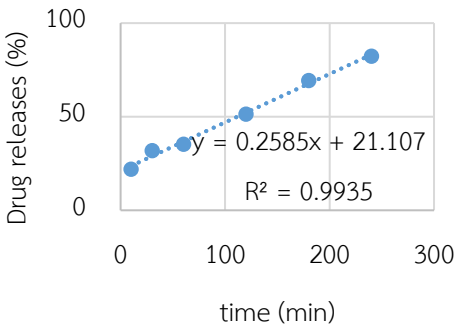
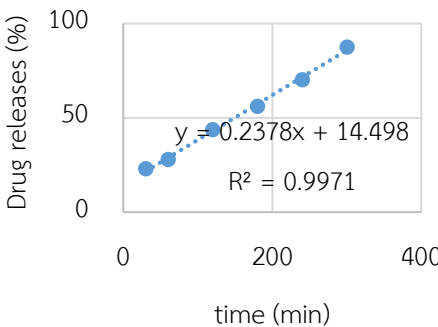
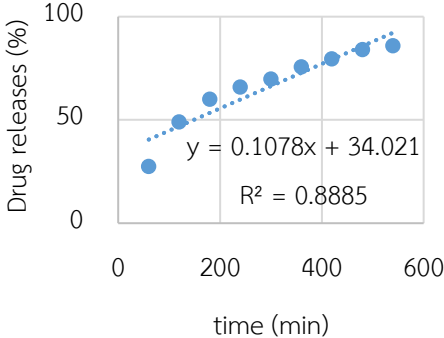
ตารางที่ 4.2 การทดสอบการละลายของแต่ละสูตรในช่วงการปลดปล่อยยาร้อยละ 20 ถึง 80 เทียบกับรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์

Run	Drug release profiles	R ²	Drug released at 8 hr	Drug released at 12 hr	Slope
1		0.9707	105.61	116.67	0.3042

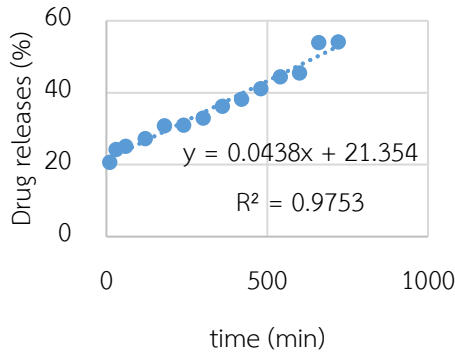
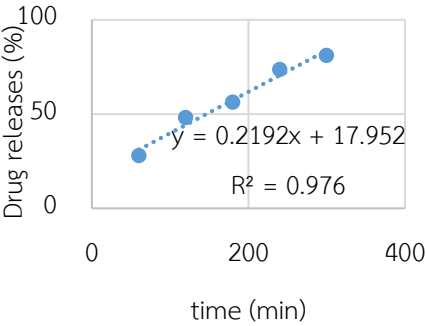
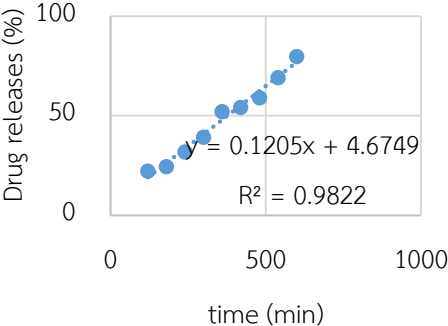
ตารางที่ 4.2 การทดสอบการละลายของแต่ละสูตรในช่วงการปลดปล่อยยาร้อยละ 20 ถึง 80 เทียบกับรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์

Run	Drug release profiles	R ²	Drug released at 8 hr	Drug released at 12 hr	Slope
2		0.9837	88.09	97.35	0.1486
3		0.9718	93.27	94.32	0.3427
4		0.0301	20.47	18.11	0.0009
5		0.8784	97.93	90.98	0.1503

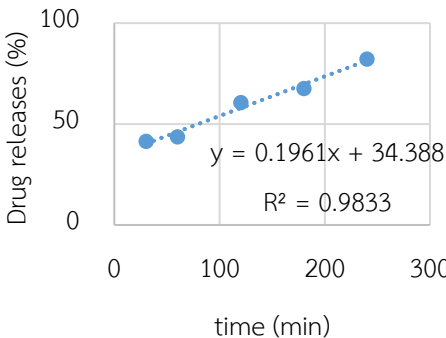
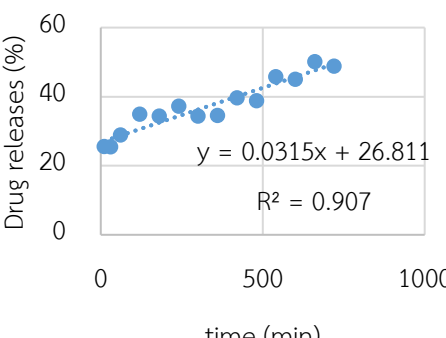
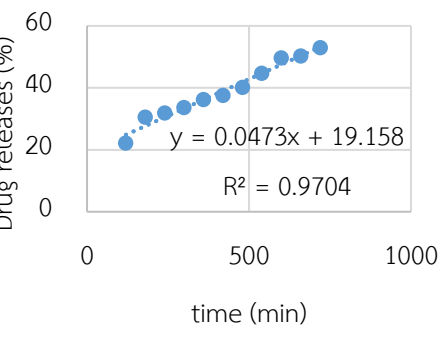
ตารางที่ 4.2 การทดสอบการละลายของแต่ละสูตรในช่วงการปลดปล่อยยาร้อยละ 20 ถึง 80 เทียบกับรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์

Run	Drug release profiles	R ²	Drug released at 8 hr	Drug released at 12 hr	Slope
6		0.9935	98.13	105.01	0.2585
7		0.9971	104.66	113.23	0.2378
8		0.8885	79.05	88.61	0.1078

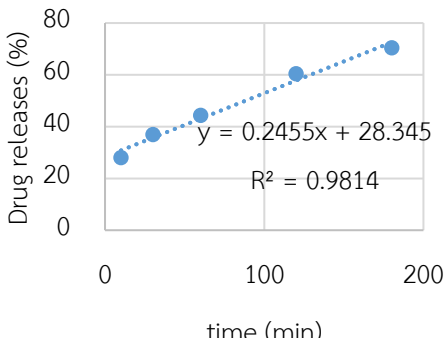
ตารางที่ 4.2 การทดสอบการละลายของแต่ละสูตรในช่วงการปลดปล่อยยาร้อยละ 20 ถึง 80 เทียบกับรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์

Run	Drug release profiles	R ²	Drug released at 8 hr	Drug released at 12 hr	Slope
9		0.9753	41.12	54.12	0.0438
10		0.97	82.37	89.35	0.2192
11		0.9822	59.01	83.72	0.1205

ตารางที่ 4.2 การทดสอบการละลายของแต่ละสูตรในช่วงการปลดปล่อยยาร้อยละ 20 ถึง 80 เทียบกับรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์

Run	Drug release profiles	R ²	Drug released at 8 hr	Drug released at 12 hr	Slope
12	 Drug releases (%) time (min) $y = 0.1961x + 34.388$ $R^2 = 0.9833$	0.9833	99.75	112.64	0.1961
13	 Drug releases (%) time (min) $y = 0.0315x + 26.811$ $R^2 = 0.907$	0.907	38.87	48.67	0.0315
14	 Drug releases (%) time (min) $y = 0.0473x + 19.158$ $R^2 = 0.9704$	0.9704	40.09	52.89	0.0473

ตารางที่ 4.2 การทดสอบการละลายของแต่ละสูตรในช่วงการปลดปล่อยยาร้อยละ 20 ถึง 80 เทียบกับรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์

Run	Drug release profiles	R^2	Drug released at 8 hr	Drug release d at 12 hr	Slope
15	 Drug releases (%) time (min) $y = 0.2455x + 28.345$ $R^2 = 0.9814$	0.9814	108.96	104.99	0.2455

4.4 แรงลอยตัว

ตารางที่ 4.3 แรงลอยตัวของรูปแบบเกสซ์กัณฑ์

Test	Force (mN)		
	N1	N2	N3
0.1 N HCl	-19.554	-19.266	-19.652
Run 1	-30.115	-31.159	-30.322
Run 2	-29.279	-32.622	-32.622
Run 3	-30.638	-28.336	-30.427
Run 4	-31.056	-33.668	-31.427
Run 5	-28.756	-30.218	-29.381
Run 6	-28.024	-31.995	-31.159
Run 7	-33.148	-30.113	-31.681
Run 8	-29.279	-31.368	-32.1
Run 9	-30.429	-31.118	-29.59
Run 10	-29.383	-33.459	-33.354
Run 11	-30.429	-30.322	-30.949
Run 12	-24.155	-27.92	-30.008
Run 13	-26.037	-27.917	-28.963
Run 14	-26.874	-28.649	-28.858
Run 15	-30.011	-30.008	-26.767

4.5 การออกแบบการทดลอง (Design of experiment)

4.5.1 Box-Behnken design

ผลการทดลองที่ได้ในแต่ละสูตรที่เตรียมขึ้นทั้ง 15 สูตรที่ได้จากการออกแบบการทดลองโดยใช้ Box-Behnken design แสดงผลของแต่ละตัวแปรตาม (Y) ในตารางที่ 4.4 จากนั้นข้อมูลที่ได้นำมาสร้างสมการ Partial least square regression (PLS) (ตารางที่ 4.5) ที่แสดงผลของความสัมพันธ์ของปัจจัยและตัวแปรตาม

ตารางที่ 4.4 ผลของแต่ละตัวแปรตาม (Y) 15 สูตร

Run	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆
1	1	0	1	0.9707	105.61	116.67	-11.0413	2364.98	0.3042
2	0	-1	-1	0.9837	88.09	97.35	-12.0170	1991.57	0.1486
3	1	-1	0	0.9718	93.27	94.32	-10.3097	1991.57	0.3427
4	-1	0	1	0.0301	20.46	18.11	-12.5747	2364.98	0.0009
5	1	1	0	0.8784	97.93	90.98	-9.9610	2738.4	0.1503
6	0	1	1	0.9935	98.13	105.01	-10.9020	2738.4	0.2585
7	0	-1	1	0.9971	104.66	113.23	-12.1566	1991.57	0.2378
8	1	0	-1	0.8885	79.05	88.61	-11.4249	2364.98	0.1078
9	-1	1	0	0.9753	41.12	54.12	-10.8883	2738.4	0.0438
10	0	0	0	0.97	82.37	89.35	-12.5748	2364.98	0.2192
11	0	1	-1	0.9822	59.01	83.72	-11.0760	2738.4	0.1205
12	0	0	0	0.9833	99.75	112.64	-7.8703	2364.98	0.1961
13	-1	-1	0	0.907	38.87	48.67	-8.1484	1991.57	0.0315
14	-1	0	-1	0.9704	40.09	52.89	-8.6362	2364.98	0.0473
15	0	0	0	0.9814	108.96	104.99	-9.4379	2364.98	0.2455

ตารางที่ 4.5 สมการ PLS ที่แสดงผลของความสัมพันธ์ของปัจจัยและตัวแปรตาม

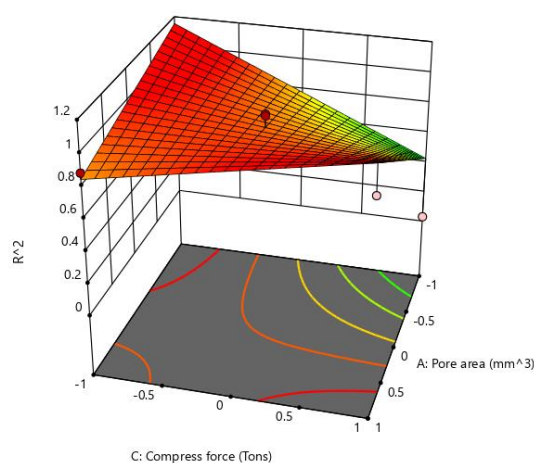
Partial least square regression (PLS) model	p-value	R-square
$Y_1 = 0.2556X_1X_3 + 0.8989$	0.0370*	0.5233
$Y_2 = -27.02X_1^2 + 29.42X_1 + 91.57$	< 0.0001*	0.8005
$Y_3 = -30.35X_1^2 + 27.10X_1 + 15.71X_1X_3 + 100.90$	< 0.0001*	0.9098
Y_4 , not significant	0.1724	0.2539
$Y_5 = 373.42X_2 + 2364.98$		1.0000
$Y_6 = -0.0752X_1^2 - 0.0512X_1X_2 + 0.0607X_1X_3 + 0.0977X_1 + 0.0472X_3 + 0.2037$	0.0002*	0.9382

หมายเหตุ : * คือค่า p-value ของรูปแบบที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

4.5.2 การวิเคราะห์ตัวแปรตาม

4.5.2.1 R-square

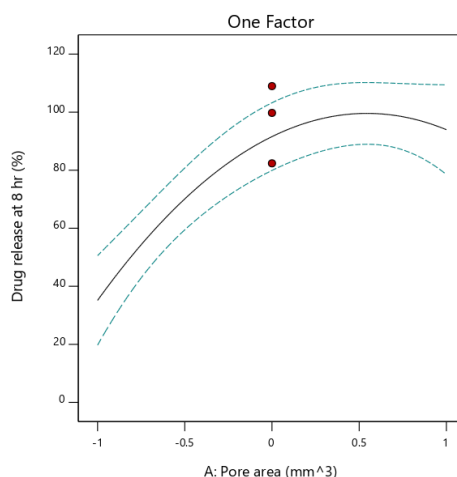
ความสัมพันธ์ของค่า R^2 ของการเปรียบเทียบกับรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ (Y_1) เป็นได้ในรูปแบบ 2FI model อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.0370) โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อค่า R^2 ประกอบด้วยผลระหว่างขนาดรูเปิดและแรงตอกอัดนาเม็ดแกนที่ส่งผลต่อกัน (X_1X_2) (p-value = 0.0207) ได้สมการความสัมพันธ์ PLS ตามตารางที่ 4.5 และกราฟพื้นที่การตอบสนองดังรูปที่ 4.4 ซึ่งจะมีค่า X_1 และ X_2 ค่าหนึ่งที่จะทำให้ค่า R^2 เข้าใกล้ 1 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการปลดปล่อยด้วยยานี้มีความสอดคล้องกับการปลดปล่อยด้วยแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์



รูปที่ 4.4 พื้นที่การตอบสนองของค่า R^2 ของการเปรียบเทียบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ (Y_1) ที่เป็นผลของขนาดของรูเปิด (X_1) และแรงตอก (X_3)

4.5.2.2 การปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 8 ชั่วโมง

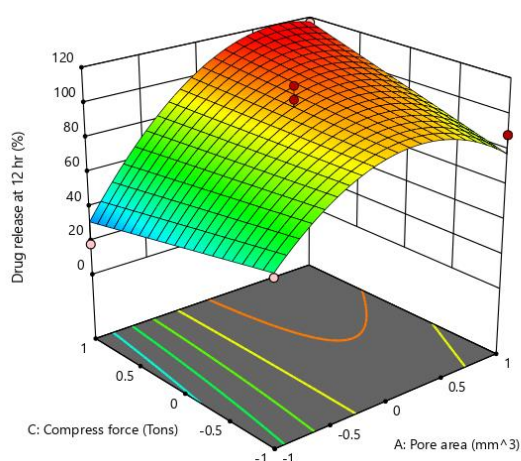
ความสัมพันธ์การปลดปล่อยตัวยาที่ 8 ชั่วโมง (Y_2) เป็นไปในรูปแบบความสัมพันธ์แบบ Quadratic model อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.0001$) โดยปัจจัยที่ส่งผลกับค่าการปลดปล่อยตัวยาที่ 8 ชั่วโมงประกอบด้วยขนาดของรูเปิด (X_1) ($p\text{-value} < 0.0001$) และขนาดของรูเปิดยกกำลังสอง (X_1^2) ($p\text{-value} = 0.0031$) ได้สมการความสัมพันธ์ PLS ตามตารางที่ 4.5 และกราฟพื้นที่การตอบสนองดังรูปที่ 4.5 ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีแค่ขนาดรูเปิดเพียงปัจจัยเดียวที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาที่ 8 ชั่วโมง โดยที่การปลดปล่อยตัวยานั้นจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีขนาดของรูเปิดเพิ่มขึ้น และมีการปลดปล่อยยามากที่สุดในขนาดรูเปิดค่าหนึ่ง



รูปที่ 4.5 พื้นที่การตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่ 8 ชั่วโมง (Y_2) ที่เป็นผลมาจากขนาดของรูเปิด (X_1)

4.5.2.3 การปลดปล่อยตัวยาที่เวลา 12 ชั่วโมง

ความสัมพันธ์การปลดปล่อยตัวยาที่ 12 ชั่วโมง (Y_3) เป็นไปในรูปแบบความสัมพันธ์แบบ Quadratic model อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.0001$) โดยปัจจัยที่ส่งผลกับค่าการปลดปล่อยตัวยาที่ 12 ชั่วโมงประกอบด้วยขนาดของรูเปิด (X_1) ($p\text{-value} < 0.0001$) , ขนาดของรูเปิดยกกำลังสอง (X_1^2) ($p\text{-value} = 0.0002$) และผลระหว่างขนาดรูเปิดและแรงตอกยาเม็ดแกนที่ส่งผลต่อกัน (X_1X_3) ($p\text{-value} = 0.0114$) ได้สมการความสัมพันธ์ PLS ตามตารางที่ 4.5 และกราฟพื้นที่การตอบสนองดังรูปที่ 4.6 ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีแค่ขนาดรูเปิดและแรงตอกยาเม็ดแกนส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาที่ 12 ชั่วโมง โดยที่อัตราการปลดปล่อยตัวยานั้นจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีขนาดของรูเปิดเพิ่มขึ้นซึ่งจะสัมพันธ์กับแรงตอกยาเม็ดแกนที่น้อยจะทำให้อัตราการปลดปล่อยตัวยาเร็วกว่าแรงตอกที่เพิ่มขึ้น^[31]



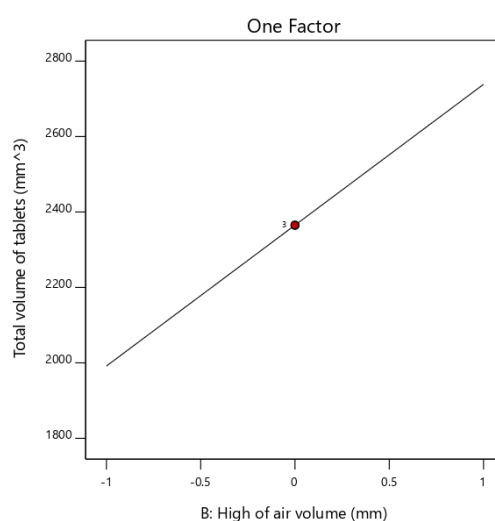
รูปที่ 4.6 พื้นที่ผิวการตอบสนองของการปลดปล่อยตัวยาที่ 12 ชั่วโมง (Y_3) ที่เป็นผลมาจากขนาดของรูเปิด (X_1) และแรงตอกยาเม็ดแกน (X_3)

4.5.2.4 แรงลอยตัว (Floating force)

ความสัมพันธ์ของแรงลอยตัว (Y_4) เมื่อทำการหาความสัมพันธ์แบบ Quadratic model แล้วพบว่าตัวแปรต้น (X) ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}=0.1724$) แต่ตามทฤษฎีแรงลอยตัวนั้นแรงลอยตัวจะมากขึ้นเมื่อวัตถุที่ลอยนั้นมีมวลมากขึ้น^[29] มวลที่เพิ่มขึ้นในรูปแบบเภสัชภัณฑ์นี้จะเพิ่มขึ้นจากการที่มีการพิมพ์ polymer ที่จะมีการพิมพ์เพิ่มขึ้นเมื่อรูปแบบมีรูเปิดที่เล็กลงหรือเมื่อความสูงของปริมาตรช่องอากาศภายในเปลือกหุ้มช่วยลอยเพิ่มขึ้น

4.5.2.5 ปริมาตรอากาศทั้งหมด (Total air volume)

ความสัมพันธ์ของขนาดเม็ดยา (Y_5) เป็นความสัมพันธ์แบบ linear model ($R^2=1$) โดยปัจจัยที่ส่งผลกับขนาดเม็ดยา คือ ความสูงของช่องปริมาตรอากาศภายในเม็ดยา (X_2) ได้สมการความสัมพันธ์ PLS ตามตารางที่ 4.5 และกราฟพื้นที่การตอบสนองดังรูปที่ 4.7 เมื่อความสูงของปริมาตรอากาศในเปลือกหุ้มช่วยลอยเพิ่มขึ้นจะทำให้ปริมาตรของเม็ดยาเพิ่มขึ้น^[30]



รูปที่ 4.7 กราฟปริมาตรของยาเม็ด (Y_5) ที่เป็นผลมาจากขนาดของปริมาตรอากาศในเปลือกหุ้มช่วยลอย (X_2)

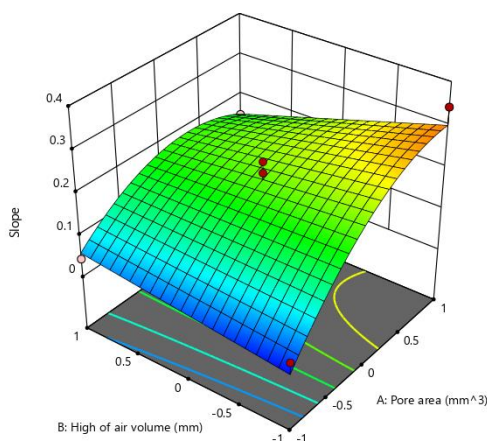
4.5.2.6 ความชัน (Slope)

ความสัมพันธ์ของค่าความชันของสมการจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ (Y_6) เป็นความสัมพันธ์แบบ Quadratic model อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.0002) โดยปัจจัยที่ส่งผลกับค่าความชันประกอบไปด้วยขนาดของรูเปิด (X_1) (p -value < 0.0001), แรงตอกยาเม็ดแกน (X_3), ขนาดของรูเปิดยกกำลังสอง (X_1^2) (p -value = 0.0030), ผลระหว่างขนาดรูเปิดและความสูงของปริมาตรอากาศที่ส่งผลต่อกัน (X_1X_2) (p -value = 0.0181) และผลระหว่างขนาดรูเปิดและแรงตอกอัดยาเม็ดแกนที่ส่งผลต่อกัน (X_1X_3) (p -value = 0.0079) ได้สมการความสัมพันธ์ PLS ตามตารางที่ 4.5 และกราฟพื้นที่การตอบสนองดังรูปที่ 4.8 และ 4.9

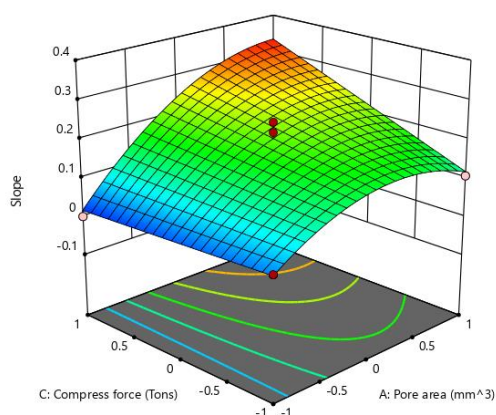
ความความสูงของปริมาตรอากาศภายในยาเม็ดแกนจะส่งต่อความสามารถในการลอย ยิ่งความสูงของปริมาตรอากาศภายในเปลือกหุ้มช่วยลอยสูงขึ้นจะส่งผลทำให้การลอยของเม็ดยาที่สูงขึ้นทำให้บริเวณของรูเปิดที่จะทำให้ยาถูกปลดปล่อยลอยตัวสูงขึ้นในรูปแบบเกสซ์กัณฑ์นี้จะมี

การปลดปล่อยตัวยาได้ช้ากว่าเปลือกหุ้มช่วยลอยที่มีความสูงของปริมาตรอากาศที่น้อยกว่าที่มีรูเปิดที่จมในสารละลายที่มากกว่าทำให้น้ำสามารถซึมผ่านเข้าไปในยาเม็ดแกนได้ง่ายขึ้น ความสูงของปริมาตรอากาศที่เพิ่มสูงขึ้นจนรูเปิดอยู่บริเวณผิวของสารละลายทำให้การปลดปล่อยตัวยาเป็นไปได้ช้ากว่าอาจเกิดมาจากการที่ฟองอากาศไปปิดกั้นช่องเปิดหรือจากการที่รูเปิดอยู่บริเวณผิวของสารละลายทำให้เกิดแรงตึงผิวที่ช่องเปิดทำให้เกิดการต้านการซึมผ่านของสารละลายเข้าไปละลายยาเม็ดแกน^[32]

ผลของแรงตอกยาเม็ดแกนกับการปลดปล่อยตัวยาที่เกิดขึ้นพบว่าแรงตอกที่เพิ่มขึ้นมีการปลดปล่อยตัวยาที่เร็วกว่าแรงตอกที่น้อยกว่าเนื่องมาจากการที่การใช้แรงตอกที่น้อยกว่าจะมีช่องว่างอากาศภายในเม็ดยา (air trapping) ที่มากกว่าซึ่งจะขัดขวางการที่จะให้สารละลายซึมผ่านไปละลายยาเม็ดแกนทำให้การปลดปล่อยตัวยาที่แรงตอกที่มากกว่าถึงช้ากว่าแรงตอกที่น้อยกว่า^[33]



รูปที่ 4.8 พื้นที่ผิวการตอบสนองของค่าความชันของสมการจลศาสตร์ลำดับศูนย์ (Y_6) ที่เป็นผลมาจากขนาดของรูเปิด (X_1) และความสูงของปริมาตรอากาศภายในเปลือกหุ้มช่วยลอย (X_2) ณ จุดที่ขนาดแรงตอก (X_3) ที่จุด 0



รูปที่ 4.9 พื้นที่ผิวการตอบสนองของค่าความชันของสมการจลศาสตร์ลำดับศูนย์ (Y_6) ที่เป็นผลมาจากขนาดของรูเปิด (X_1) และแรงตอก (Y_3) ณ จุดที่ปริมาตรอากาศของเปลือกหุ้มช่วยลอย (X_2) จุดที่ 0

4.5.3 Optimization

หลังจากสมการความสัมพันธ์ PLS และกราฟพื้นที่ผิวการตอบสนองแล้ว จะกำหนดเกณฑ์ของแต่ละปัจจัย (X) และตัวแปรตาม (Y) เพื่อทำนายสูตรที่ดีที่สุดซึ่งได้ผลทั้งหมด 41 แบบ แล้วเมื่อเลือกรูปแบบที่มีความสามารถในการออกแบบ (desirability) มากที่สุดซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.957 ซึ่งค่าของปัจจัยและตัวแปรตามจากการทำนายของรูปแบบนี้ตามตารางที่ 4.8 แล้วจึงนำค่าโค้ดที่ได้คำนวณกลับเป็นค่าที่แท้จริงได้ค่า X_1 , X_2 และ X_3 มีค่าเท่ากับ 23.1005 mm², 2 mm และ 3.3633 Tons ตามลำดับ ก่อนทำการวาดเปลือกหุ้มช่วยลอยสูตรที่ดีที่สุด (optimized formulation) ด้วยโปรแกรมวาดสามมิติแล้วพิมพ์เปลือกหุ้มช่วยลอยด้วยวิธีการเดิมตามข้อ 3.4 และตอกยาเม็ดแกนตามแรงตอกที่ทำนายได้

ตารางที่ 4.6 ค่าของปัจจัยและตัวแปรตามจากการทำนายของรูปแบบที่มีความสามารถในการออกแบบ (desirability) เท่ากับ 0.957

Factor	Constraint	Predicted value
X_1	$-1 < X_1 < 1$	-0.243896
X_2	Minimize, $-1 < X_2 < 1$	-1
X_3	$-1 < X_3 < 1$	-0.758512
Y_1	Is target, $Y_1 = 1$	1
Y_2	$20.4564 < Y_2 < 108.962$	82.7863
Y_3	Is target, $Y_3 = 100$	92.5037
Y_4	$-32.0652 < Y_4 < -27.361$	-27.91778
Y_5	Minimize, $1991.57 < Y_5 < 2738.4$	1991.57
Y_6	Is target, $Y_6 = 0.1389$	0.161867

4.6 สูตรที่ดีที่สุด (Optimized formulation)

4.6.1 การประเมินลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน

ผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกนและรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้โดยทำการวัดน้ำหนัก ด้วยเครื่องชั่งดิจิตอลทศนิยม 4 ตำแหน่ง ความหนา และความแข็งของยาเม็ดแกน ใช้เครื่องทดสอบความแข็ง (Tablets Hardness Tester, THB 325TD, ERWEKA , Germany) ดังตารางที่ 4.7 และตารางที่ 4.8 พบว่าความหนาจริงของเปลือกหุ้มช่วยลอยมีความหนาเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.1 ของค่าที่ได้จากการวาดด้วยโปรแกรม ส่วนค่าจริงของเส้นผ่านศูนย์กลางจะน้อยกว่าค่าที่วาดจากโปรแกรมร้อยละ 4.3708 เนื่องจาก PLA ที่ถูกพิมพ์ขึ้นหัดตัวหลังจากที่พิมพ์เล็กน้อย

ตารางที่ 4.7 ผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน

น้ำหนัก (กรัม)	ความหนา (มิลลิเมตร)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มิลลิเมตร)	ความแข็ง (นิวตัน)
527.751±1.26798	3.066±0.02065	12.966±0.01354	19.4±1.17378

ตารางที่ 4.8 ผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

น้ำหนัก (กรัม)	ความหนา (มิลลิเมตร)	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มิลลิเมตร)	ความแข็ง (นิวตัน)
1.28576±0.00344	9.099±0.00737	17.022±0.00918	N/A

4.6.2 การประเมินความสามารถในการลอยของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

ตารางที่ 4.9 แสดงผลการประเมินความสามารถในการลอยของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

การทดสอบ		เวลาที่ใช้ในการลอย (วินาที)	เวลาที่สามารถลอยได้ (นาท)
สภาวะคงที่ (Static test)	ไม่บรรจุเม็ดยา	ทันที	>720
	ขณะบรรจุเม็ดยา	ทันที	>720
สภาวะเคลื่อนที่ (Dynamic test)	ไม่บรรจุเม็ดยา	ทันที	>720
	ขณะบรรจุเม็ดยา	ทันที	>720

4.6.3 การทดสอบแรงลอยตัว

ตารางที่ 4.10 แรงลอยตัวของรูปแบบเกล็ดชัณฆ์

Test	Force (mN)		
	N1	N2	N3
0.1 N HCl	-19.554	-19.266	-19.652
Optimized	-25.514	-28.858	-29.381

4.6.4 การทดสอบการพลิกคว่ำของเกล็ดชัณฆ์

4.6.4.1 การทดสอบการพลิกคว่ำด้วยขวดใสปิดฝาสนิท

การทดสอบการพลิกคว่ำที่ศทางแกนตั้งด้วยขวดใสปิดฝาสนิทพบว่าเมื่อมีการพลิกคว่ำของขวดใสเมื่อยานั้นจะลอยกลับถูกที่ศทางเสมอแสดงผลดังตารางที่ 4.11 โดยที่ทางด้านบนที่เป็นปริมาตรอากาศจะอยู่ด้านบนและด้านล่างที่บรรจุเมื่อยาเสมอ ดังแสดงในรูปที่ 4.10

ตารางที่ 4.11 ผลการทดสอบการพลิกคว่ำด้วยขวดใสปิดฝาสนิท

จำนวนครั้งที่พลิกขวด (ครั้ง)	จำนวนครั้งที่เกล็ดชัณฆ์พลิกคว่ำ (ครั้ง)
10	0



รูปที่ 4.10 การทดสอบการพลิกคว่ำด้วยขวดใสปิดฝาสนิท

4.6.4.2 การทดสอบการพลิกคว่ำด้วยเครื่องเขย่าสาร (Shaker)

ผลการทดสอบการพลิกคว่ำทิศทางแกนนอนด้วยเครื่องเขย่าสารแสดงดังตารางที่ 4.12 พบว่า เมื่อยาลอยถูกทิศทางเสมอไม่มีการพลิกคว่ำของเม็ดยาแสดงดังรูปที่ 4.11

ตารางที่ 4.12 ผลการทดสอบการพลิกคว่ำด้วยเครื่องเขย่าสาร

ระยะเวลา (นาทื)	จำนวนครั้งที่เภสัชภัณฑ์พลิกคว่ำ (ครั้ง)
30	0

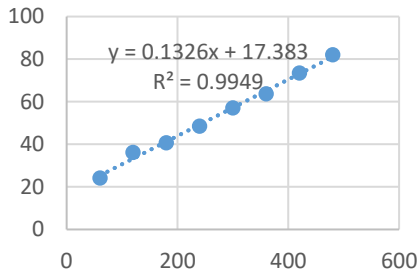
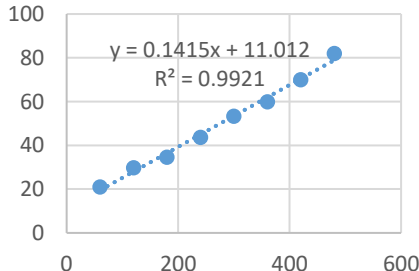
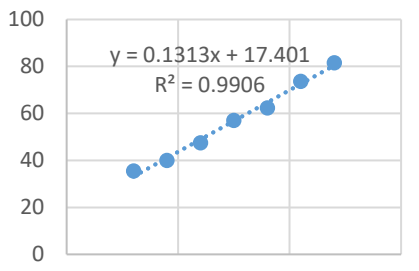


รูปที่ 4.11 การทดสอบการพลิกคว่ำด้วยเครื่องเขย่าสาร (Shaker)

4.6.5 การทดสอบการละลาย

การปลดปล่อยตัวยาของสูตรที่ดีที่สุดช่วงร้อยละ 20 ถึง 80 เมื่อเทียบกับจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ได้ค่า R^2 เท่ากับ 0.9949, 0.9921 และ 0.9906 ตามลำดับ และได้ค่าความชันเท่า 0.1326, 0.1415 และ 0.1313 ตามลำดับ ลักษณะของกราฟการปลดปล่อยตัวยาเป็นเส้นตรงซึ่งเป็นการปลดปล่อยตัวยาแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ แสดงในตารางที่ 4.13

ตารางที่ 4.13 ลักษณะของกราฟการปลดปล่อยตัวยาเป็นเส้นตรงซึ่งเป็นการปลดปล่อยตัวยาแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์

Optimized formulation	Dissolution profiles	R^2	Drug release at 8 hr	Drug release at 12 hr	Slope
1		0.9949	81.97	84.07	0.1326
2		0.9921	81.87	87.23	0.1415
3		0.9906	81.60	84.60	0.1313

4.6.6 การเปรียบเทียบค่าที่ได้จากการทำนายและค่าจริงที่ได้จากการทดลอง

ค่าที่ได้จริงจากการทดลองใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากการทำนาย แสดงดังตารางที่ 4.14

ตารางที่ 4.14 การเปรียบเทียบค่าที่ได้จากการทำนายและค่าจริงที่ได้จากการทดลอง

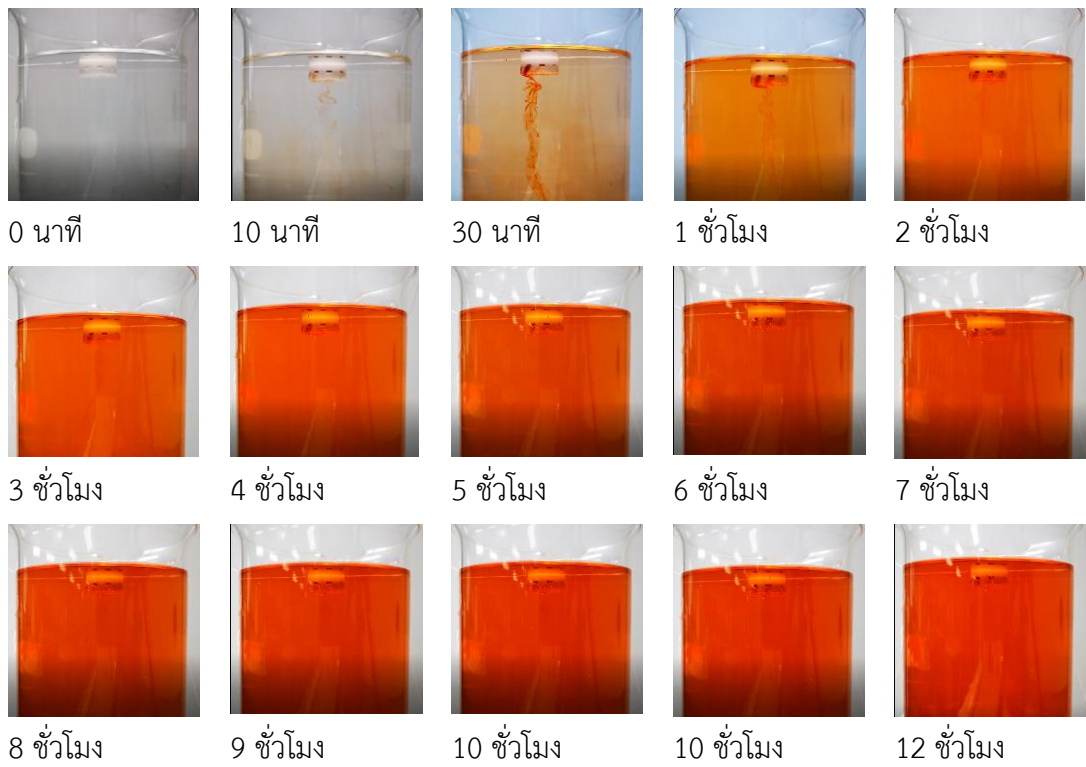
	ค่าที่ได้จากการทำนาย	ค่าจริง	% ความแตกต่างต่าง
Y_1	1	0.9925 ± 0.0022	0.75%
Y_2	82.7863	81.8135 ± 0.1931	1.1890%
Y_3	92.5037	85.3043 ± 1.6930	7.7828%
Y_4	-29.8122	-27.91778	6.3545%
Y_5	1991.57	1991.57	0%
Y_6	0.1619	0.1351 ± 0.0056	16.5535

4.6.7 การศึกษากลไกการปลดปล่อยของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

กลไกการปลดปล่อยตัวยาที่แสดงจากรูปที่ 4.13 แสดงถึงกลไกการปลดปล่อยตัวยา โดยสารละลายจะแพร่ผ่านเข้าสู่เปลือกหุ้มช่วยลอยตามรูเปิด แล้วทำการละลายยาบริเวณหน้าตัดที่สัมผัสกับสารละลายทำให้ความเข้มข้นภายในเปลือกหุ้มช่วยลอยสูงขึ้นสังเกตจากสีของสารละลายที่เข้มข้นภายในช่องว่างของเปลือกหุ้มช่วยลอย เมื่อความเข้มข้นถึงจุดหนึ่งจะมีการปลดปล่อยตัวยาออกมาสู่สารละลายภายนอกสังเกตจากเส้นสีที่แพร่ออกจากรูเปิดและเมื่อระยะเวลาผ่านไปจะสังเกตเห็นได้ว่าสารละลายมีความเข้มข้นที่สูงขึ้นจากสีของสารละลายที่เข้มข้น ซึ่งการละลายของเม็ดยาเป็นไปในทิศทางเดียว โดยมีการละลายจากด้านบนลงสู่ด้านล่างทำให้ความหนาของเม็ดยาลดลงไปเรื่อยๆ พื้นที่ผิวในการละลายเม็ดยานั้นมีการเปลี่ยนแปลงที่น้อยหรือไม่เปลี่ยนแปลงจึงทำให้การละลายนี้เป็นไปในรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ การละลายต่อเนื่องจนสมบูรณ์และมองไม่เห็นเม็ดยาภายในเปลือกหุ้มช่วยลอย จากรูปที่ 4.12 แสดงถึงกลไกการปลดปล่อยตัวยา โดยสารละลายจะแพร่ผ่านเข้าสู่เปลือกหุ้มช่วยลอยตามรูเปิด แล้วทำการละลายยาบริเวณหน้าตัดที่สัมผัสกับสารละลายทำให้ความเข้มข้นภายในเปลือกหุ้มช่วยลอยสูงขึ้นสังเกตจากสีของสารละลายที่เข้มข้นภายในช่องว่างของเปลือกหุ้มช่วยลอย เมื่อความเข้มข้นถึงจุดหนึ่งจะมีการปลดปล่อยตัวยาออกมาสู่สารละลายภายนอกสังเกตจากเส้นสีที่แพร่ออกจากรูเปิดและเมื่อระยะเวลาผ่านไปจะสังเกตเห็นได้ว่าสารละลายมีความเข้มข้นที่สูงขึ้นจากสีของสารละลายที่เข้มข้น ซึ่งการละลายของเม็ดยาเป็นไปในทิศทางเดียว โดยมีการละลายจากด้านบนลงสู่ด้านล่างทำให้ความหนาของเม็ดยาลดลงไปเรื่อยๆ พื้นที่ผิวในการละลายเม็ดยานั้นมีการเปลี่ยนแปลงที่น้อยหรือไม่เปลี่ยนแปลงจึงทำให้การละลายนี้เป็นไปในรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ การละลายต่อเนื่องจนสมบูรณ์และมองไม่เห็นเม็ดยาภายในเปลือกหุ้มช่วยลอย สำหรับการศึกษา กลไกการปลดปล่อยยาและการแพร่ของน้ำในเม็ดยาโดยใช้ระบบช่วยลอยตัวครึ่งเม็ดตัวยาจะเริ่มปลดปล่อยที่เวลา 10 นาที จนกระทั่งปลดปล่อยยาหมดที่เวลา 8 ชั่วโมง ส่วนผลการศึกษาระบบช่วยลอยตัวเต็มเม็ดตัวยาจะเริ่มปลดปล่อยที่เวลา 10 นาที จนกระทั่งปลดปล่อยยาหมดที่เวลา 12 ชั่วโมง



รูปที่ 4.12 ผลการศึกษากลไกการปลดปล่อยยาและการแพร่ของน้ำในเม็ดยาโดยใช้ระบบช่วย
ลอยตัวครึ่งเม็ด



รูปที่ 4.13 การศึกษากลไกการปลดปล่อยยาของรูปแบบเกสซ์กัณฑ์

บทที่ 5

สรุปผลการทดลอง

จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่ารูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ถูกออกแบบและพิมพ์ด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์แบบสามมิตินี้ประสบความสำเร็จ โดยสูตรที่ดีที่สุดมีร้อยละของค่าที่ได้จากการทำนายของแต่ละปัจจัยและตัวแปรตามที่ได้มีค่าดังตารางที่ 4.14 การออกแบบให้มีลักษณะเหมือนฟุนลอยสามารถลอยในของเหลวได้โดยที่ไม่มีการจมและไม่พลิกคว่ำทั้งสภาวะที่มีการพลิกคว่ำในแกนตั้งและแกนนอน ซึ่งเภสัชภัณฑ์นี้สามารถลอยกลับได้ถูกทิศทางเสมอ และการออกแบบการปลดปล่อยตัวยาสามารถออกแบบโดยใช้ทฤษฎีของ Noyes-Whitney เพื่อให้กลไกการปลดปล่อยตัวยามีรูปแบบจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ จากการออกแบบให้มีพื้นที่กักเก็บของสารละลายยาภายในเภสัชภัณฑ์และกำหนดพื้นที่ของรูเปิดทำให้ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกจากเภสัชภัณฑ์ได้ซึ่งปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาประกอบด้วยแรงตอก พื้นที่ของรูเปิดในการปลดปล่อยยา และปริมาตรอากาศภายในเปลือกหุ้มช่วยลอย อย่างไรก็ตามก็ยังมีย่อจำกัดของรูปแบบเภสัชภัณฑ์นี้มาจากเครื่องตอกที่ใช้ในการเตรียมมีขนาดสากให้เลือกจำกัดจึงการทำให้การออกแบบเม็ดยาอาจมีขนาดใหญ่เกินไปซึ่งอาจจะยากต่อการกลืน และ Polylactic acid ซึ่งเป็น biodegradable polymer ที่ใช้ในการพิมพ์นั้น ไม่สามารถละลายหรือย่อยสลายในทางเดินอาหาร ร่วมกับการลอยที่นานกว่า 720 นาที ซึ่งอาจจะทำให้ยาค้างอยู่ในทางเดินอาหารได้ การแก้ปัญหาของรูปแบบเภสัชภัณฑ์นี้อาจทำได้โดยการออกแบบช่องเปิดให้น้ำซึมผ่านเข้าปริมาตรช่องเปิดซึ่งต้องควบคุมอัตราการไหลเข้าให้มากกว่าน้ำหนักของ ยา เม็ดหลังจากการปลดปล่อยปล่อยตัวยาเสร็จสิ้นเม็ดยานั้นถึงจะจมและเคลื่อนที่ต่อไปในทางเดินอาหาร หรือใช้โพลิเมอร์ที่สามารถทนต่อกรดในกระเพาะอาหารได้เป็นเวลานานโดยผลของกรดนั้น ไม่ไปรบกวนโพลิเมอร์ซึ่งจะส่งผลต่อปัจจัยของเภสัชภัณฑ์และหลังจากเม็ดยาจมและเคลื่อนตัวเข้าสู่ลำไส้เล็ก โพลิเมอร์นี้สามารถละลายได้ในสภาวะที่เป็นด่างจึงทำให้เมื่อขับถ่ายจะไม่พบเภสัชภัณฑ์ดังกล่าว ซึ่งต้องใช้การพัฒนาวิทยาศาสตร์โพลิเมอร์ต่อไปในอนาคต

การทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าเทคนิคการออกแบบเภสัชภัณฑ์เชิงวิศวกรรมโดยใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติทำให้เห็นถึงการใช้การออกแบบและการพิมพ์ด้วยเทคนิคการพิมพ์สามมิติที่สามารถแก้ปัญหาของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่กล่าวไว้ข้างต้น และมีประโยชน์ต่อการผลิตเภสัชภัณฑ์ในอนาคต

อ้างอิง

- [1] Clin. Prof. Udom Kachintorn. Faculty of Medicine Siriraj Hospital. Gastrointestinal diseases [internet]. 2010 [cited 2019 Mar 18]. Available form: <http://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articledetail.asp?id=359>
- [2] Parsonnet J. The incidence of Helicobacter pylori infection. Aliment pharmacotherapy. [internet] 1995 [cited 2019 Mar 19]Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/8547528/>
- [3] นพ.ธรณีสัถย์ กระจ่างทอง,พญ.จันทร์รุ่ง สิริพิพิงศ์,พญ.สุทธธีรา เลิศอมรพงษ์. แผลในกระเพาะอาหาร [internet].2018 [cited 2019 Feb 10]. Available form: <http://paolohospital.com/phahol/gi-liver/5warning-stomach/>
- [4] Medscape. Metronidazole(Rx) [internet]. 2017 [cited 2019 Feb 10]. Available form: <https://reference.medscape.com/drug/flagyl-metronidazole-342566>
- [5] Jones D. Pharmaceuticas-Dosage Form and Design. London: Pharmaceutical Press; 2008.
- [6] Alekha Dash SS, Justin Tolman. Pharmaceutics Basic principles and application to pharmacy practice. 3, editor. American: Elsevier; 2013.
- [7] Shweta Arora,et al.Floating Drug Delivery Systems.AAPS PharmSciTech [internet].2005[cited 2019 Mar 19]Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750381/pdf/12249_2008_Article_63372.pdf
- [8] อรรถลักษณะ แพทย์ดกุล. เกล็ดสัณฐานที่ปลดปล่อยแบบดัดแปร (modified-release dosage form). ใน: อรรถลักษณะ แพทย์ดกุล, บรรณาธิการ. เทคโนโลยีเภสัชกรรม 3, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ วิฑูรย์การปก; 2553, p.209-34.
- [9] Gowan J. What happens when medications are crushed: some examples. Division News 2006;16(2):18.
- [10] จุฑาณี เขมมาวาสณ์, ประภัทร์ เปรมกิจวนิชกุล, จันทนา ห่วงสายทอง. เกล็ดสัณฐานที่ให้ทางปากรูปแบบบอออกฤทธิ์นาน, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล[internet]. 2016 [cited 2019 Aug 30]. Available form: https://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/cpe/img_for_cpepdf/67-1.pdf

[11] การพิมพ์สามมิติ (3D) คืออะไร (What is 3D printing) [internet]. 2015 [cited 2019 Sep 1]. Available form: <http://www.pim3d.com/uncategorized/ระบบการพิมพ์แบบ-3d-คืออะไร/>

[12] Type of 3D printing. Fablab Arnhem [internet]. 2018 [cited 2019 Sep 1]. Available form: <http://www.fablabarnhem.nl/fabmoment/het-fablab-arnhem-werkt-met-de-ultimaker-3d-printer>

[13] Neotech Co.,Ltd. ประเภทของเครื่อง 3D printer 3D scanner. [internet]. 2019 [cited 2019 Sep 11]. Available form: <http://www.print3dd.com/what-is-3d-printer-how-many-type/>

[14] ชนิดเครื่องพิมพ์สามมิติ [internet]. 2019 [cited 2019 Sep 12]. Available form: <http://www.vcharkarn.com/varicle/57825>

[15] โรงพยาบาลเปาโล. แผล...ในกระเพาะอาหาร. ทางเดินอาหารและตับ [internet]. 2019 [cited 2019 Sep 12]. Available form: <http://paolohospital.com/phahol/gi-liver/peptic-ulcer/>

[16] David Y Graham, et al. History of Helicobacter pylori , duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. World Journal of Gastroenterology [internet]. 2014 [cited 2019 Sep 12]. Available form: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017034/pdf/WJG-20-5191pdf>

[17] Pubchem. Metronidazole (compound). Mechanism of action [internet]. [cited 2019 Sep 13]. Available form: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/metronidazole#section=FDA-Pharmacological-Classification>

[18] Medscape. Metronidazole. Drug and diseases [internet]. 2019 [cited 2019 Sep 31]. Available form: <https://reference.medscape.com/drug/flagyl-metronidazole-342566>

[19] ขวาลินี อัสวเหม. ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว (Floating drug delivery system). คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ [internet]. 2010 [cited 2019 Sep 16]. Available form: http://www.prachanath.su.ac.th/tbps/tbps2010_1/tbps2010_1_164-177.pdf

[20] Arora S, Ali J, Ahuja A, et al. Floating drug delivery systems: A review. *AAPS pharmSciTech* 2005; 6(3): E372-E389.

[21] Ozdemir N, Ordu S, Ozkan Y. Studies of floating dosage form of furosemide: In vitro and in vivo evaluations of bilayer tablet formulations. *Drug development and industrial pharmacy* 1996; 22(6): 531-9.

[22] Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention: *Journal of controlled release* 2000; 63: 235-59.

[23] Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release: *European journal of pharmaceutical sciences* 2003; 18: 37-45.

[24] Chao qin, et al. Design and optimization of gastro-floating sustained-release tablet of pregabalin: In vitro and in vivo evaluation. *Semantic scholar* [internet]. 2018 [cited 2019 Sep 20]. Available form:

<https://www.semanticscholar.org/paper/Design-and-optimization-of-gastro-floating-tablet-Qin-Wu/eeaaf52f807d90450f43ca5c5670723d253ef856>

[25] *NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods* [internet]. 2018 [cited 2019 Oct 20]. Available form: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/date>.

[26] สถาพร หมื่นสิน.การเพิ่มประสิทธิภาพการออกแบบแผ่นความร้อนเครื่องอบชิ้นงานพรมในรถยนต์.ภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหกรรมและการจัดการ มหาวิทยาลัยศิลปากร [internet] 2014 [cited 2019 Oct 20]. Available form:

http://www.thapra.lib.su.ac.th/objects/thesis/fulltext/snamcn/Sathaporn_Meunsin/fulltext.pdf

[27] จีรวัดน์ แท่งไทย.การลดสัดส่วนของเสียที่เกิดจากโพรงอากาศในกระบวนการขึ้นรูปไมโครชิป.ภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์ [internet] 2013 [cited 2019 Oct 23]. Available form:

<http://cuir.chula.ac.th/bitstream/123456789/61042/1/Jirawat%20Taengthai.pdf>

[28] Chassignet, Eric P., Claudia Cenedese, and Jacques Verron, eds. *Buoyancy-driven flows*. Cambridge University Press, 2012.

[29] Strange, Joseph L., and Richard Iron. *Center of gravity: what Clausewitz really meant*. MARINE CORPS WAR COLL QUANTICO VA, 2004.

[30] Y. Chen, J. Wang, D. R. Flanagan. Chapter 9 Fundamental of Diffusion and Dissolution. Developing Solid Oral Dosage Forms. Elsevier, 2017

[31] Rao, B. Prakash, et al. "Optimization and development of swellable controlled porosity osmotic pump tablet for theophylline." *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 8.3 (2009).

[32] Najib, N., and M. S. Suleiman. "The kinetics of drug release from ethylcellulose solid dispersions." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 11.12 (1985): 2169-2181.]

[33] Korsmeyer, R. W., et al. "Mechanisms of potassium chloride release from compressed, hydrophilic, polymeric matrices: effect of entrapped air." *Journal of pharmaceutical sciences* 72.10 (1983): 1189-1191.]

ภาคผนวก

ตารางที่ 1 ผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน

เม็ดที่	น้ำหนัก (กรัม)	ความหนา (มิลลิเมตร)	เส้นผ่าน ศูนย์กลาง (มิลลิเมตร)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	525.4	3.09	12.96	20
2	526.8	3.08	12.98	20
3	529.1	3.06	12.97	18
4	528.5	3.02	12.96	21
5	528.0	3.07	12.97	19
6	526.2	3.09	12.94	18
7	528.9	3.07	12.96	21
8	527.3	3.05	12.96	18
9	528.8	3.07	12.99	19
10	528.5	3.06	12.96	20
Mean	527.751	3.066	12.966	19.4
SD	1.26798572	0.020655911	0.013540064	1.173787791

ตารางที่ 2 ผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

เม็ดที่	น้ำหนัก (กรัม)	ความหนา (มิลลิเมตร)	เส้นผ่าน ศูนย์กลาง (มิลลิเมตร)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	1.2843	9.10	17.03	N/A
2	1.2850	9.09	17.01	N/A
3	1.2854	9.11	17.03	N/A
4	1.2843	9.10	17.03	N/A
5	1.2847	9.10	17.02	N/A
6	1.2955	9.10	17.03	N/A
7	1.2850	9.11	17.01	N/A
8	1.2844	9.09	17.02	N/A

ตารางที่ 3 ผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของรูปแบบเภสัชภัณฑ์

เม็ดที่	น้ำหนัก (กรัม)	ความหนา (มิลลิเมตร)	เส้นผ่าน ศูนย์กลาง (มิลลิเมตร)	ความแข็ง (นิวตัน)
9	1.2843	9.10	17.03	N/A
10	1.2847	9.09	17.01	N/A
Mean	1.28576	9.099	17.022	N/A
SD	0.003442286	0.007378648	0.009189366	N/A

ตารางที่ 4 แสดงค่า Dissolution profile

Run	Pore area (mm ²)	High of air volume (mm)	Compress force (Tons)	Time (min)	Abs.	Mean Abs.	SD	Dilution factor	Conc. (mcg/ml)	Medium	Sampling 5 ml	Cumulative amount	Initial drug (mg)	Metronidazole (mg)	%Drug releases
1	1	0	1	10	0.01	0.01	0	100	34.397	30.9573	0.171985	30.9573	522	497.1429	6.227043
					0.01										
					0.01										
				30	0.089	0.089	1.7E-17	100	207.0673	186.3606	1.035337	186.532555	522	497.1429	37.52092
					0.089										
					0.089										
				60	0.12	0.12	0	100	274.824	247.3416	1.37412	248.5489215	522	497.1429	49.99547
					0.12										
					0.12										
				120	0.175	0.175	3.4E-17	100	395.0375	355.5338	1.975188	358.1151915	522	497.1429	72.03466
					0.175										
					0.175										
				180	0.201	0.201	3.4E-17	100	451.8657	406.6791	2.259329	411.235759	522	497.1429	82.71984
					0.201										
					0.201										
				240	0.218	0.218	0	100	489.0226	440.1203	2.445113	446.9362975	522	497.1429	89.90098
					0.218										
					0.218										
				300	0.25	0.250667	0.000577	100	560.4221	504.3799	2.802111	513.6409905	522	497.1429	103.3186
					0.251										

					0.251												
				360	0.268												
					0.268												
					0.268												
					0.268	0.268	0	100	598.3076	538.4768	2.991538	550.5400212	522	497.1429	110.7408		
				420	0.268												
					0.268												
					0.268												
					0.268	0.268	0	100	598.3076	538.4768	2.991538	553.5315592	522	497.1429	111.3426		
				480	0.252												
					0.252												
					0.252												
					0.252	0.252	0	100	563.3364	507.0028	2.816682	525.0490172	522	497.1429	105.6133		
				540	0.266												
					0.267												
					0.266												
					0.266	0.266333	0.000577	100	594.6648	535.1983	2.973324	556.0612292	522	497.1429	111.8514		
				600	0.253												
					0.253												
					0.253												
					0.253	0.253	0	100	565.5221	508.9699	2.827611	532.806153	522	497.1429	107.1737		
				660	0.276												
					0.276												
					0.276												
					0.276	0.276	0	100	615.7932	554.2139	3.078966	580.8777535	522	497.1429	116.8432		
				720	0.274												
					0.274												
					0.274												
					0.274	0.274	0	100	611.4218	550.2796	3.057109	580.0224595	522	497.1429	116.6712		
2	0	-1	-1	10	0.042												
					0.042												
					0.043	0.042333	0.000577	100	105.068	94.56117	0.52534	94.56117	522.2	497.3333	19.01364		

				30	0.058	0.058	0	100	139.3106	125.3795	0.696553	125.9048798	522.2	497.3333	25.31599
					0.058										
					0.058										
				60	0.071	0.071	0	100	167.7247	150.9522	0.838624	152.1741228	522.2	497.3333	30.59801
					0.071										
					0.071										
				120	0.109	0.109	0	100	250.7813	225.7032	1.253907	227.7636863	522.2	497.3333	45.79699
					0.109										
					0.109										
				180	0.122	0.122333	0.000577	100	279.924	251.9316	1.39962	255.2459928	522.2	497.3333	51.32292
					0.122										
					0.123										
				240	0.14	0.14	0	100	318.538	286.6842	1.59269	291.3982427	522.2	497.3333	58.59214
					0.14										
					0.14										
				300	0.162	0.162333	0.000577	100	367.352	330.6168	1.83676	336.9235027	522.2	497.3333	67.74601
					0.162										
					0.163										
				360	0.181	0.181	3.4E-17	100	408.1517	367.3365	2.040759	375.4800225	522.2	497.3333	75.49866
					0.181										
					0.181										
				420	0.2	0.2	3.4E-17	100	449.68	404.712	2.2484	414.896251	522.2	497.3333	83.42418
					0.2										
					0.2										
				480	0.208	0.208	0	100	467.1656	420.449	2.335828	432.881691	522.2	497.3333	87.04055

					0.208										
					0.208										
				540	0.228	0.228	0	100	510.8796	459.7916	2.554398	474.560119	522.2	497.3333	95.42094
					0.228										
					0.228										
					0.228										
				600	0.229	0.229	0	100	513.0653	461.7588	2.565327	479.081647	522.2	497.3333	96.33009
					0.229										
					0.229										
					0.229										
				660	0.225	0.225	0	100	504.3225	453.8903	2.521613	473.7784535	522.2	497.3333	95.26376
					0.225										
					0.225										
					0.225										
				720	0.229	0.229	0	100	513.0653	461.7588	2.565327	484.168586	522.2	497.3333	97.35293
					0.229										
					0.229										
					0.229										
3	1	-1	0	10	0.026	0.026	0	100	69.3682	62.43138	0.346841	62.43138	524.5	499.5238	12.49818
					0.026										
					0.026										
					0.026										
				30	0.038	0.038	0	100	95.5966	86.03694	0.477983	86.383781	524.5	499.5238	17.29323
					0.038										
					0.038										
					0.038										
				60	0.062	0.062	0	100	148.0534	133.2481	0.740267	134.072884	524.5	499.5238	26.84014
					0.062										
					0.062										
					0.062										
				120	0.122	0.122	0	100	279.1954	251.2759	1.395977	252.840951	524.5	499.5238	50.6164
					0.122										
					0.122										
					0.122										

				660	0.245	0.245667	0.000577	100	549.4936	494.5443	2.747468	516.8877432	524.5	499.5238	103.4761
					0.246										
					0.246										
				720	0.221	0.221	0	100	495.5797	446.0217	2.477899	471.1126713	524.5	499.5238	94.31236
					0.221										
					0.221										
				10	0.037	0.037	0	100	93.4109	84.06981	0.467055	84.06981	525.4	500.381	16.80116
					0.037										
					0.037										
				30	0.041	0.041	0	100	102.1537	91.93833	0.510769	92.4053845	525.4	500.381	18.46701
					0.041										
					0.041										
4	-1	0	1	60	0.044	0.044	8.5E-18	100	108.7108	97.83972	0.543554	98.817543	525.4	500.381	19.74846
					0.044										
					0.044										
				120	0.036	0.036	0	100	91.2252	82.10268	0.456126	83.624057	525.4	500.381	16.71208
					0.036										
					0.036										
				180	0.043	0.043	8.5E-18	100	106.5251	95.87259	0.532626	97.850093	525.4	500.381	19.55512
					0.043										
					0.043										
				240	0.043	0.043	8.5E-18	100	106.5251	95.87259	0.532626	98.3827185	525.4	500.381	19.66156
					0.043										
					0.043										
				300	0.044	0.044	8.5E-18	100	108.7108	97.83972	0.543554	100.882474	525.4	500.381	20.16113

					0.044											
					0.044											
				360	0.036											
					0.036											
					0.036	0.036	0	100	91.2252	82.10268	0.456126	85.688988	525.4	500.381	17.12475	
					0.036											
				420	0.038											
					0.038											
					0.038	0.038	0	100	95.5966	86.03694	0.477983	90.079374	525.4	500.381	18.00216	
					0.038											
				480	0.044											
					0.044											
					0.044	0.044	8.5E-18	100	108.7108	97.83972	0.543554	102.360137	525.4	500.381	20.45644	
					0.044											
				540	0.039											
					0.039											
					0.039	0.039	0	100	97.7823	88.00407	0.488912	93.068041	525.4	500.381	18.59944	
					0.039											
				600	0.042											
					0.042											
					0.042	0.042	0	100	104.3394	93.90546	0.521697	99.4583425	525.4	500.381	19.87652	
					0.042											
				660	0.038											
					0.038											
					0.038	0.038	0	100	95.5966	86.03694	0.477983	92.1115195	525.4	500.381	18.40828	
					0.038											
				720	0.037											
					0.037											
					0.037	0.037	0	100	93.4109	84.06981	0.467055	90.6223725	525.4	500.381	18.11068	
					0.037											
5	1	1	0	10	0.006											
					0.006	0.006	1.06E-18	100	25.6542	23.08878	0.128271	23.08878	523	498.0952	4.635415	

				480	0.211	0.211	0	100	473.7227	426.3504	2.368614	437.996229	523	498.0952	87.93423
					0.211										
					0.211										
				540	0.209	0.209	0	100	469.3513	422.4162	2.346757	436.4305825	523	498.0952	87.61991
					0.209										
					0.209										
				600	0.207	0.207	0	100	464.9799	418.4819	2.3249	434.843079	523	498.0952	87.30119
					0.207										
					0.207										
				660	0.2	0.2	3.4E-17	100	449.68	404.712	2.2484	423.3980685	523	498.0952	85.00344
					0.2										
					0.2										
				720	0.214	0.214	0	100	480.2798	432.2518	2.401399	453.1862885	523	498.0952	90.98386
					0.214										
					0.214										
6	0	1	1	10	0.05	0.05	8.5E-18	100	121.825	109.6425	0.609125	109.6425	523.5	498.5714	21.99133
					0.05										
					0.05										
				30	0.074	0.074667	0.000577	100	175.7389	158.165	0.878695	158.774165	523.5	498.5714	31.84582
					0.075										
					0.075										
				60	0.083	0.083	0	100	193.9531	174.5578	0.969766	176.0456097	523.5	498.5714	35.31001
					0.083										
					0.083										
				120	0.123	0.123	0	100	281.3811	253.243	1.406906	255.7005752	523.5	498.5714	51.28665

					0.123											
					0.123											
				180	0.168											
					0.168											
					0.168	0.168	0	100	379.7376	341.7638	1.898688	345.6283307	523.5	498.5714	69.32373	
					0.168											
				240	0.2											
					0.2											
					0.2	0.2	3.4E-17	100	449.68	404.712	2.2484	410.4751787	523.5	498.5714	82.33027	
					0.2											
				300	0.235											
					0.235											
					0.235	0.235	0	100	526.1795	473.5616	2.630898	481.5731287	523.5	498.5714	96.5906	
					0.235											
				360	0.233											
					0.233											
					0.233	0.233	0	100	521.8081	469.6273	2.609041	480.2697662	523.5	498.5714	96.32918	
					0.233											
				420	0.216											
					0.216											
					0.216	0.216	0	100	484.6512	436.1861	2.423256	449.4375967	523.5	498.5714	90.14508	
					0.216											
				480	0.235											
					0.235											
					0.235	0.235	0	100	526.1795	473.5616	2.630898	489.2363227	523.5	498.5714	98.12763	
					0.235											
				540	0.243											
					0.243											
					0.243	0.243	0	100	543.6651	489.2986	2.718326	507.6042602	523.5	498.5714	101.8117	
					0.243											
				600	0.237											
					0.237	0.237	0	100	530.5509	477.4958	2.652755	498.5198057	523.5	498.5714	99.98965	

					0.237										
				660	0.241										
					0.241										
					0.241	0.241	0	100	539.2937	485.3643	2.696469	509.0410802	523.5	498.5714	102.0999
					0.241	0.241	0	100	539.2937	485.3643	2.696469	509.0410802	523.5	498.5714	102.0999
				720	0.247										
					0.247										
					0.247	0.247	0	100	552.4079	497.1671	2.76204	523.5403287	523.5	498.5714	105.0081
					0.247	0.247	0	100	552.4079	497.1671	2.76204	523.5403287	523.5	498.5714	105.0081
					0.247	0.247	0	100	552.4079	497.1671	2.76204	523.5403287	523.5	498.5714	105.0081
7	0	-1	1	10	0.051										
					0.051										
					0.051	0.051	0	100	124.0107	111.6096	0.620054	111.60963	521.1	496.2857	22.48899
					0.051	0.051	0	100	124.0107	111.6096	0.620054	111.60963	521.1	496.2857	22.48899
				30	0.051										
					0.052										
					0.052	0.051667	0.000577	100	125.4678	112.9211	0.627339	113.5411035	521.1	496.2857	22.87817
					0.052	0.051667	0.000577	100	125.4678	112.9211	0.627339	113.5411035	521.1	496.2857	22.87817
				60	0.064										
					0.064										
					0.064	0.064	0	100	152.4248	137.1823	0.762124	138.4297127	521.1	496.2857	27.89315
					0.064	0.064	0	100	152.4248	137.1823	0.762124	138.4297127	521.1	496.2857	27.89315
				120	0.103										
					0.103										
					0.104	0.103333	0.000577	100	238.3957	214.5561	1.191978	216.5656167	521.1	496.2857	43.63729
					0.104	0.103333	0.000577	100	238.3957	214.5561	1.191978	216.5656167	521.1	496.2857	43.63729
				180	0.134										
					0.134										
					0.134	0.134	0	100	305.4238	274.8814	1.527119	278.082915	521.1	496.2857	56.03283
					0.134	0.134	0	100	305.4238	274.8814	1.527119	278.082915	521.1	496.2857	56.03283
				240	0.169										
					0.169										
					0.169	0.169	0	100	381.9233	343.731	1.909617	348.459584	521.1	496.2857	70.2135
					0.169	0.169	0	100	381.9233	343.731	1.909617	348.459584	521.1	496.2857	70.2135

				300	0.211	0.211667	0.000577	100	475.1798	427.6619	2.375899	434.3000805	521.1	496.2857	87.51009
					0.212										
					0.212										
				360	0.237	0.237	0	100	530.5509	477.4958	2.652755	486.5099397	521.1	496.2857	98.03021
					0.237										
					0.237										
				420	0.244	0.244	0	100	545.8508	491.2657	2.729254	502.9326042	521.1	496.2857	101.3393
					0.244										
					0.244										
				480	0.251	0.251	0	100	561.1507	505.0356	2.805754	519.4317682	521.1	496.2857	104.6639
					0.251										
					0.251										
				540	0.245	0.245	0	100	548.0365	493.2329	2.740183	510.4347417	521.1	496.2857	102.851
					0.245										
					0.245										
				600	0.246	0.246	0	100	550.2222	495.2	2.751111	515.1420542	521.1	496.2857	103.7995
					0.246										
					0.246										
				660	0.247	0.247	0	100	552.4079	497.1671	2.76204	519.8602952	521.1	496.2857	104.7502
					0.247										
					0.247										
				720	0.267	0.267	0	100	596.1219	536.5097	2.98061	561.9649347	521.1	496.2857	113.2342
					0.267										
					0.267										
8	1	0	-1	10	0.007	0.007	0	100	27.8399	25.05591	0.1392	25.05591	521.8	496.9524	5.041914

					0.007												
					0.007												
				30	0.02												
					0.02												
					0.02	0.02	0	100	56.254	50.6286	0.28127	50.7677995	521.8	496.9524	10.21583		
					0.02	0.02	0	100	56.254	50.6286	0.28127	50.7677995	521.8	496.9524	10.21583		
				60	0.05												
					0.051												
					0.051	0.050667	0.000577	100	123.2821	110.9539	0.616411	111.3743895	521.8	496.9524	22.41148		
					0.051	0.050667	0.000577	100	123.2821	110.9539	0.616411	111.3743895	521.8	496.9524	22.41148		
				120	0.105												
					0.105												
					0.105	0.105	0	100	242.0385	217.8347	1.210193	218.8715302	521.8	496.9524	44.04276		
					0.105	0.105	0	100	242.0385	217.8347	1.210193	218.8715302	521.8	496.9524	44.04276		
				180	0.132												
					0.132												
					0.132	0.132	0	100	301.0524	270.9472	1.505262	273.1942327	521.8	496.9524	54.97393		
					0.132	0.132	0	100	301.0524	270.9472	1.505262	273.1942327	521.8	496.9524	54.97393		
				240	0.146												
					0.146												
					0.146	0.146	0	100	331.6522	298.487	1.658261	302.2393147	521.8	496.9524	60.81857		
					0.146	0.146	0	100	331.6522	298.487	1.658261	302.2393147	521.8	496.9524	60.81857		
				300	0.155												
					0.155												
					0.155	0.155	0	100	351.3235	316.1912	1.756618	321.6017457	521.8	496.9524	64.7148		
					0.155	0.155	0	100	351.3235	316.1912	1.756618	321.6017457	521.8	496.9524	64.7148		
				360	0.169												
					0.169												
					0.169	0.169	0	100	381.9233	343.731	1.909617	350.8981832	521.8	496.9524	70.61002		
					0.169	0.169	0	100	381.9233	343.731	1.909617	350.8981832	521.8	496.9524	70.61002		
				420	0.178												
					0.178	0.178	3.4E-17	100	401.5946	361.4351	2.007973	370.5119697	521.8	496.9524	74.55684		

					0.178											
				480	0.188											
					0.188											
					0.189	0.188333	0.000577	100	424.1802	381.7622	2.120901	392.8469527	521.8	496.9524	79.05123	
				540	0.192											
					0.192											
					0.192	0.192	3.4E-17	100	432.1944	388.975	2.160972	402.1806635	521.8	496.9524	80.92942	
					0.197											
				600	0.197											
					0.197											
					0.197	0.197	3.4E-17	100	443.1229	398.8106	2.215615	414.1772855	521.8	496.9524	83.34346	
					0.206											
				660	0.205											
					0.205	0.205333	0.000577	100	461.3371	415.2034	2.306685	432.78565	521.8	496.9524	87.08795	
					0.208											
				720	0.208											
					0.208											
					0.208	0.208	0	100	467.1656	420.449	2.335828	440.3380153	521.8	496.9524	88.60769	
					0.037											
9	-1	1	0	10	0.037											
					0.037											
					0.037	0.037	0	100	93.4109	84.06981	0.467055	84.06981	523.6	498.6667	16.85892	
					0.046											
				30	0.046											
					0.046											
					0.046	0.046	8.5E-18	100	113.0822	101.774	0.565411	102.2410345	523.6	498.6667	20.50288	
					0.049											
				60	0.049											
					0.049											
					0.049	0.049	8.5E-18	100	119.6393	107.6754	0.598197	108.7078355	523.6	498.6667	21.7997	

				120	0.054	0.054	0	100	130.5678	117.511	0.652839	119.141682	523.6	498.6667	23.89205
					0.054										
					0.054										
				180	0.064	0.064	0	100	152.4248	137.1823	0.762124	139.465821	523.6	498.6667	27.96774
					0.064										
					0.064										
				240	0.064	0.064	0	100	152.4248	137.1823	0.762124	140.227945	523.6	498.6667	28.12058
					0.064										
					0.064										
				300	0.07	0.07	0	100	165.539	148.9851	0.827695	152.792849	523.6	498.6667	30.64028
					0.07										
					0.07										
				360	0.078	0.078	0	100	183.0246	164.7221	0.915123	169.357584	523.6	498.6667	33.96208
					0.078										
					0.078										
				420	0.084	0.084	0	100	196.1388	176.5249	0.980694	182.075487	523.6	498.6667	36.51246
					0.084										
					0.084										
				480	0.091	0.091	1.7E-17	100	211.4387	190.2948	1.057194	196.826091	523.6	498.6667	39.47047
					0.091										
					0.091										
				540	0.101	0.101	1.7E-17	100	233.2957	209.9661	1.166479	217.5545845	523.6	498.6667	43.62726
					0.101										
					0.101										
				600	0.103	0.103	0	100	237.6671	213.9004	1.188336	222.655323	523.6	498.6667	44.65013

11	0	1	-1	10	0.028												
					0.028												
					0.028	0.028	0	100	73.7396	66.36564	0.368698	66.36564	523	498.0952	13.32389		
				30	0.027												
					0.027												
					0.027	0.027	0	100	71.5539	64.39851	0.35777	64.767208	523	498.0952	13.00298		
				60	0.033												
					0.033												
					0.033	0.033	0	100	84.6681	76.20129	0.423341	76.9277575	523	498.0952	15.44439		
				120	0.05												
					0.05												
					0.05	0.05	8.5E-18	100	121.825	109.6425	0.609125	110.792308	523	498.0952	22.2432		
				180	0.055												
					0.055												
					0.056	0.055333	0.000577	100	133.4821	120.1339	0.66741	121.892793	523	498.0952	24.47178		
				240	0.074												
					0.074												
					0.074	0.074	0	100	174.2818	156.8536	0.871409	159.2799633	523	498.0952	31.97781		
				300	0.092												
					0.092												
					0.092	0.092	1.7E-17	100	213.6244	192.262	1.068122	195.5597123	523	498.0952	39.26151		
				360	0.124												
					0.124												
					0.124	0.124	0	100	283.5668	255.2101	1.417834	259.5759943	523	498.0952	52.11373		
				420	0.128	0.128667	0.000577	100	293.7667	264.3901	1.468834	270.1737683	523	498.0952	54.24139		

					0.129												
					0.129												
				480	0.14												
					0.14												
					0.14	0.14	0	100	318.538	286.6842	1.59269	293.936742	523	498.0952	59.01216		
				540	0.165												
					0.165												
					0.165	0.165	0	100	373.1805	335.8625	1.865903	344.707682	523	498.0952	69.20518		
				600	0.191												
					0.191												
					0.191	0.191	3.4E-17	100	430.0087	387.0078	2.150044	397.7189645	523	498.0952	79.84798		
				660	0.183												
					0.183												
					0.183	0.183	3.4E-17	100	412.5231	371.2708	2.062616	384.131968	523	498.0952	77.12018		
				720	0.198												
					0.199												
					0.199	0.198667	0.000577	100	446.7657	402.0892	2.233829	417.0129535	523	498.0952	83.72153		
12	0	0	0	10	0.039												
					0.039												
					0.039	0.039	0	100	97.7823	88.00407	0.488912	88.00407	522.7	497.8095	17.67826		
				30	0.099												
					0.099												
					0.099	0.099	1.7E-17	100	228.9243	206.0319	1.144622	206.5207815	522.7	497.8095	41.4859		
				60	0.104												
					0.104	0.104	0	100	239.8528	215.8675	1.199264	217.501053	522.7	497.8095	43.69162		

				600	0.266	0.266	0	100	593.9362	534.5426	2.969681	556.4262843	522.7	497.8095	111.7749
					0.266										
					0.266										
				660	0.235	0.235	0	100	526.1795	473.5616	2.630898	498.4149353	522.7	497.8095	100.1216
					0.235										
					0.235										
				720	0.265	0.265333	0.000577	100	592.4791	533.2312	2.962395	560.7154428	522.7	497.8095	112.6365
					0.265										
					0.266										
13	-1	-1	0	10	0.059	0.059333	0.000577	100	142.2249	128.0024	0.711124	128.00238	525.2	500.1905	25.59073
					0.059										
					0.06										
				30	0.059	0.059	0	100	141.4963	127.3467	0.707482	128.0577943	525.2	500.1905	25.60181
					0.059										
					0.059										
				60	0.067	0.067	0	100	158.9819	143.0837	0.79491	144.5023158	525.2	500.1905	28.88946
					0.067										
					0.067										
				120	0.082	0.082	0	100	191.7674	172.5907	0.958837	174.8041753	525.2	500.1905	34.94752
					0.082										
					0.082										
				180	0.08	0.08	0	100	187.396	168.6564	0.93698	171.8287523	525.2	500.1905	34.35266
					0.08										
					0.08										
				240	0.087	0.087	1.7E-17	100	202.6959	182.4263	1.01348	186.5356423	525.2	500.1905	37.29292

					0.087												
					0.087												
				300	0.079												
					0.079												
					0.079	0.079	0	100	185.2103	166.6893	0.926052	171.8120818	525.2	500.1905	34.34933		
					0.079	0.079	0	100	185.2103	166.6893	0.926052	171.8120818	525.2	500.1905	34.34933		
				360	0.079												
					0.079												
					0.079	0.079	0	100	185.2103	166.6893	0.926052	172.7381333	525.2	500.1905	34.53447		
					0.079	0.079	0	100	185.2103	166.6893	0.926052	172.7381333	525.2	500.1905	34.53447		
				420	0.091												
					0.092												
					0.092	0.091667	0.000577	100	212.8958	191.6063	1.064479	198.5811648	525.2	500.1905	39.70111		
					0.092	0.091667	0.000577	100	212.8958	191.6063	1.064479	198.5811648	525.2	500.1905	39.70111		
				480	0.089												
					0.089												
					0.089	0.089	1.7E-17	100	207.0673	186.3606	1.035337	194.399964	525.2	500.1905	38.86519		
					0.089	0.089	1.7E-17	100	207.0673	186.3606	1.035337	194.399964	525.2	500.1905	38.86519		
				540	0.106												
					0.106												
					0.106	0.106	0	100	244.2242	219.8018	1.221121	228.8765105	525.2	500.1905	45.75787		
					0.106	0.106	0	100	244.2242	219.8018	1.221121	228.8765105	525.2	500.1905	45.75787		
				600	0.103												
					0.104												
					0.104	0.103667	0.000577	100	239.1242	215.2118	1.195621	225.5076615	525.2	500.1905	45.08436		
					0.104	0.103667	0.000577	100	239.1242	215.2118	1.195621	225.5076615	525.2	500.1905	45.08436		
				660	0.116												
					0.116												
					0.116	0.116	0	100	266.0812	239.4731	1.330406	250.9645527	525.2	500.1905	50.1738		
					0.116	0.116	0	100	266.0812	239.4731	1.330406	250.9645527	525.2	500.1905	50.1738		
				720	0.112												
					0.112	0.112	0	100	257.3384	231.6046	1.286692	244.4264387	525.2	500.1905	48.86667		

					0.112										
14	-1	0	-1		0.01										
					0.01										
					0.01										
				10	0.01	0.01	0	100	34.397	30.9573	0.171985	30.9573	524.7	499.7143	6.195
				30	0.019										
					0.019										
					0.019	0.019	0	100	54.0683	48.66147	0.270342	48.833455	524.7	499.7143	9.772275
				60	0.034										
					0.034										
					0.034	0.034	0	100	86.8538	78.16842	0.434269	78.6107465	524.7	499.7143	15.73114
				120	0.05										
					0.05										
					0.05	0.05	8.5E-18	100	121.825	109.6425	0.609125	110.5190955	524.7	499.7143	22.11646
				180	0.071										
					0.071										
					0.071	0.071	0	100	167.7247	150.9522	0.838624	152.4379505	524.7	499.7143	30.50502
				240	0.074										
					0.074										
					0.074	0.074	0	100	174.2818	156.8536	0.871409	159.177964	524.7	499.7143	31.85379
				300	0.078										
					0.078										
					0.078	0.078	0	100	183.0246	164.7221	0.915123	167.917893	524.7	499.7143	33.60278
				360	0.084										
					0.084										
					0.084	0.084	0	100	196.1388	176.5249	0.980694	180.635796	524.7	499.7143	36.14782

				420	0.087	0.087	1.7E-17	100	202.6959	182.4263	1.01348	187.51788	524.7	499.7143	37.52502
					0.087										
					0.087										
				480	0.093	0.093	1.7E-17	100	215.8101	194.2291	1.079051	200.3341395	524.7	499.7143	40.08974
					0.093										
					0.093										
				540	0.104	0.104	0	100	239.8528	215.8675	1.199264	223.05162	524.7	499.7143	44.63583
					0.104										
					0.104										
				600	0.116	0.116	0	100	266.0812	239.4731	1.330406	247.856444	524.7	499.7143	49.59963
					0.116										
					0.116										
				660	0.117	0.117	0	100	268.2669	241.4402	1.341335	251.15398	524.7	499.7143	50.25952
					0.117										
					0.117										
				720	0.123	0.123	0	100	281.3811	253.243	1.406906	264.2980945	524.7	499.7143	52.88984
					0.123										
					0.123										
15	0	0	0	10	0.065	0.065	0	100	154.6105	139.1495	0.773053	139.14945	521.9	497.0476	27.99519
					0.065										
					0.065										
				30	0.087	0.087	1.7E-17	100	202.6959	182.4263	1.01348	183.1993625	521.9	497.0476	36.85751
					0.087										
					0.087										
				60	0.105	0.105333	0.000577	100	242.7671	218.4904	1.213835	220.276892	521.9	497.0476	44.31706

					0.105												
					0.106												
				120	0.145												
					0.145												
					0.146	0.145333	0.000577	100	330.1951	297.1756	1.650975	300.1759273	521.9	497.0476		60.39178	
				180	0.169												
					0.17												
					0.17	0.169667	0.000577	100	383.3804	345.0424	1.916902	349.6937327	521.9	497.0476		70.35417	
				240	0.21												
					0.21												
					0.21	0.21	0	100	471.537	424.3833	2.357685	430.9515448	521.9	497.0476		86.70227	
				300	0.214												
					0.214												
					0.214	0.214	0	100	480.2798	432.2518	2.401399	441.1777498	521.9	497.0476		88.75965	
				360	0.238												
					0.238												
					0.238	0.238	0	100	532.7366	479.4629	2.663683	490.7902688	521.9	497.0476		98.7411	
				420	0.259												
					0.259												
					0.259	0.259	0	100	578.6363	520.7727	2.893182	534.7636818	521.9	497.0476		107.588	
				480	0.261												
					0.261												
					0.261	0.261	0	100	583.0077	524.7069	2.915039	541.5911233	521.9	497.0476		108.9616	
				540	0.248												
					0.248	0.248	0	100	554.5936	499.1342	2.772968	518.9334718	521.9	497.0476		104.4032	

					0.248											
					0.287											
					0.287											
				600	0.287	0.287	0	100	639.8359	575.8523	3.19918	598.4245098	521.9	497.0476	120.3958	
					0.254											
					0.255											
				660	0.255	0.254667	0.000577	100	569.1649	512.2484	2.845825	538.0198193	521.9	497.0476	108.2431	
					0.245											
					0.245											
				720	0.245	0.245	0	100	548.0365	493.2329	2.740183	521.850054	521.9	497.0476	104.99	

ตารางที่ 5 แสดงค่า Coefficients

	Intercept	A	B	C	AB	AC	BC	A ²	B ²	C ²
R ²	0.8988	0.1033		-0.1042		0.2556				
p-values		0.1512		0.1482		0.0207				
Drug release at 8 hr	91.5681	29.4169						-27.0189		
p-values		< 0.0001						0.0031		
Drug release at 12 hr	100.9	27.0998		3.8065		15.7107		-30.3534		
p-values		< 0.0001		0.3143		0.0114		0.0002		
Floating force	-9.8843			-0.4401						-1.3442
p-values				0.3996						0.0934
Total volume of tablets	2364.98		373.4190							
p-values										
Slope	0.2037	0.0977	-0.0234	0.0472	-0.051175	0.0607		-0.0752		
p-values		< 0.0001	0.0913	0.0048	0.0181	0.0079		0.0030		

ตารางที่ 6 แสดงค่าการละลายของสูตรที่ดีที่สุด

Run	Abs.	Mean Abs.	SD	Dilution factor	Conc. (mcg/ml)	Medium	Sampling 5 ml	Cumerative amount	Initial drug (mg)	Metronidazole (mg)	% Drug releases
1	0.011	0.011	2.12E-18	100	36.5827	32.92443	0.182914	32.92443	521.8	496.9524	6.625269
	0.011										
	0.011										
	0.025	0.025	4.25E-18	100	67.1825	60.46425	0.335913	60.6471635	521.8	496.9524	12.20382
	0.025										
	0.025										
	0.055	0.055	0	100	132.7535	119.4782	0.663768	119.996976	521.8	496.9524	24.14657
	0.055										
	0.055										
	0.085	0.085	0	100	198.3245	178.4921	0.991623	179.6746435	521.8	496.9524	36.1553
	0.085										
	0.085										
	0.096	0.096	1.7E-17	100	222.3672	200.1305	1.111836	202.304696	521.8	496.9524	40.70907
	0.096										
	0.096										
	0.115	0.115	0	100	263.8955	237.506	1.319478	240.792002	521.8	496.9524	48.45374
	0.115										

	0.115										
	0.136										
	0.136										
	0.136	0.136	0	100	309.7952	278.8157	1.548976	283.4212095	521.8	496.9524	57.03186
	0.152										
	0.152										
	0.152	0.152	0	100	344.7664	310.2898	1.723832	316.4442655	521.8	496.9524	63.67698
	0.175										
	0.176										
	0.176	0.175667	0.000577	100	396.4946	356.8452	1.982473	364.7235075	521.8	496.9524	73.39204
	0.196										
	0.196										
	0.197	0.196333	0.000577	100	441.6658	397.4992	2.208329	407.3600007	521.8	496.9524	81.97164
	0.203										
	0.203										
	0.203	0.203	3.4E-17	100	456.2371	410.6134	2.281186	422.6825295	521.8	496.9524	85.05494
	0.213										
	0.213										
	0.213	0.213	0	100	478.0941	430.2847	2.390471	444.635015	521.8	496.9524	89.47236
	0.201										
	0.2	0.200333	0.000577	100	450.4086	405.3677	2.252043	422.1085055	521.8	496.9524	84.93943

	0.2										
	0.197	0.197	3.4E-17	100	443.1229	398.8106	2.215615	417.8034483	521.8	496.9524	84.07314
	0.197										
	0.197										
2	0.004	0.003333	0.000577	100	19.82567	17.8431	0.099128	17.8431	523	498.0952	3.582267
	0.003										
	0.003										
	0.009	0.009	0	100	32.2113	28.99017	0.161057	29.08929833	523	498.0952	5.840108
	0.009										
	0.009										
	0.017	0.017	0	100	49.6969	44.72721	0.248485	44.98739483	523	498.0952	9.031886
	0.017										
	0.017										
	0.046	0.046	8.5E-18	100	113.0822	101.774	0.565411	102.2826493	523	498.0952	20.53476
	0.046										
	0.046										
	0.068	0.068	0	100	161.1676	145.0508	0.805838	145.8647355	523	498.0952	29.28451
	0.068										
	0.068										
	0.123	0.123	0	100	281.3811	253.243	1.406906	255.1229083	523	498.0952	51.2197
	0.123										

	0.123										
	0.148										
	0.149										
	0.148	0.148333	0.000577	100	336.7522	303.077	1.683761	306.3637738	523	498.0952	61.50707
	0.16										
	0.16										
	0.16	0.16	0	100	362.252	326.0268	1.81126	330.9973847	523	498.0952	66.45263
	0.186										
	0.186										
	0.186	0.186	3.4E-17	100	419.0802	377.1722	2.095401	383.9540247	523	498.0952	77.08446
	0.193										
	0.193										
	0.194	0.193333	0.000577	100	435.1087	391.5978	2.175543	400.4750457	523	498.0952	80.4013
	0.199										
	0.199										
	0.199	0.199	3.4E-17	100	447.4943	402.7449	2.237472	413.797659	523	498.0952	83.07601
	0.201										
	0.201										
	0.201	0.201	3.4E-17	100	451.8657	406.6791	2.259329	419.9693905	523	498.0952	84.31508
	0.205										
	0.205	0.205	0	100	460.6085	414.5477	2.303043	430.097239	523	498.0952	86.34839

	0.205										
	0.206										
	0.206										
	0.206	0.206	0	100	462.7942	416.5148	2.313971	434.3674115	523	498.0952	87.20569
3	0.006										
	0.006										
	0.006	0.006	1.06E-18	100	25.6542	23.08878	0.128271	23.08878	525.8	500.7619	4.61073
	0.011										
	0.011										
	0.011	0.011	2.12E-18	100	36.5827	32.92443	0.182914	33.052701	525.8	500.7619	6.600482
	0.026										
	0.026										
	0.026	0.026	0	100	69.3682	62.43138	0.346841	62.7425645	525.8	500.7619	12.52942
	0.053										
	0.053										
	0.053	0.053	0	100	128.3821	115.5439	0.641911	116.2019155	525.8	500.7619	23.20502
	0.072										
	0.072										
	0.072	0.072	0	100	169.9104	152.9194	0.849552	154.219296	525.8	500.7619	30.79693
	0.109										
	0.109	0.109	0	100	250.7813	225.7032	1.253907	227.852658	525.8	500.7619	45.5012

	0.109										
	0.14										
	0.141										
	0.141	0.140667	0.000577	100	319.9951	287.9956	1.599976	291.3990145	525.8	500.7619	58.19113
	0.164										
	0.164										
	0.164	0.164	0	100	370.9948	333.8953	1.854974	338.8986902	525.8	500.7619	67.67661
	0.184										
	0.184										
	0.184	0.184	3.4E-17	100	414.7088	373.2379	2.073544	380.0962642	525.8	500.7619	75.90359
	0.195										
	0.195										
	0.196	0.195333	0.000577	100	439.4801	395.5321	2.1974	404.4639482	525.8	500.7619	80.76971
	0.198										
	0.198										
	0.198	0.198	3.4E-17	100	445.3086	400.7777	2.226543	411.9070285	525.8	500.7619	82.25606
	0.203										
	0.203										
	0.203	0.203	3.4E-17	100	456.2371	410.6134	2.281186	423.9692215	525.8	500.7619	84.66483
	0.206										
	0.206	0.206	0	100	462.7942	416.5148	2.313971	432.151797	525.8	500.7619	86.29886

	0.206										
	0.202	0.202	3.4E-17	100	454.0514	408.6463	2.270257	426.597248	525.8	500.7619	85.18964
	0.202										
	0.202										

รายงานสรุปการเงิน

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2562 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ การพัฒนาระบบนำส่งยาแบบปล่อยตัวปลดปล่อยยาด้วยจลนศาสตร์อันดับศูนย์ ที่เตรียมด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์แบบสามมิติ

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ภก.รศ.ดร. กัมปนาท หวลบุตรตา

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 21 ธันวาคม พ.ศ. 2561 **ถึงวันที่** 18 พฤศจิกายน พ.ศ. 2562

ระยะเวลาดำเนินการ 11 เดือน ตั้งแต่วันที่ 21 ธันวาคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 18 พฤศจิกายน พ.ศ. 2562

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%) 9,000 บาท เมื่อวันที่ 3 ตุลาคม พ.ศ. 2562

รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/เกิน
1. ค่าโปรแกรมออกแบบ	1,000	1,020	เกิน 20 บาท
2. ค่าวัสดุและสารเคมี	3,500	3,715	เกิน 215 บาท
3. ค่าเอกสาร	500	500	0 บาท
4. ค่าโปสเตอร์	500	300	เหลือ 200 บาท
5. ค่าวัสดุแรงลอยตัว	2,000	2,500	เกิน 500 บาท
6. ค่าการออกแบบ	1,500	1,500	0 บาท
รวม	9,000	9,535	เกิน 535 บาท

(.....)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย