

การพัฒนาตำรับพาราอะมิโนซาลิไซลิกโซเดียมควบคุม

การออกฤทธิ์แบบหลายหน่วย

จอมใจ พื้พัฒนา^{1*}, วรินดา รักพาณิชย์², จินตนา นภาพร³

Received: 20 August 2013

Accepted: 30 July 2014

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาตำรับพาราอะมิโนซาลิไซลิกแอซิดโซเดียม (PAS) ควบคุมการออกฤทธิ์แบบหลายหน่วย เตรียมแกรนูล PAS ด้วยวิธีแกรนูลเปียก ศึกษาคุณลักษณะของแกรนูล ได้แก่ ขนาดและการกระจายขนาด ความกร่อน และความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญ จากนั้นเคลือบร่องพื้นแกรนูลด้วย HPMC E50 ให้มีปริมาณเพิ่มขึ้น 1, 3 และ 5% (w/w) แล้วนำไปเคลือบเอนเทอริกด้วย Eudragit® L 30D-55 ให้มีปริมาณเพิ่มขึ้น 10, 20 และ 30% (w/w) โดยใช้เครื่องเคลือบระบบลอยตัวชนิดสเปรย์ล่าง นำแกรนูลที่เคลือบแล้วไปทดสอบการปลดปล่อยตัวยาในสภาวะกรด (0.1 N HCl) เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และในสภาวะบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 6.8) เป็นเวลา 1 ชั่วโมง พบว่า ตำรับที่ผ่านมาตรฐานตามเกณฑ์ตำรับกำหนดสำหรับการทดสอบการละลายรูปแบบยาออกฤทธิ์นาน ได้แก่ ตำรับที่ 18-9 (3% HPMC + 30% Eudragit®) และตำรับที่ 18-11 (5% HPMC + 20% Eudragit®) นั่นคือปริมาณตัวยาปลดปล่อยสะสมไม่เกิน 10% ในตัวกลาง 0.1 N HCl ภายใน 2 ชั่วโมง และไม่น้อยกว่า 80% ใน phosphate buffer pH 6.8 ภายใน 45 นาที

คำสำคัญ: วัณโรค, แกรนูล, การเคลือบเอนเทอริก

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2557; 10(2): 147-160

¹ ปร.ด., รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40000

² ภ.บ., นักศึกษาปริญญาโท คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40000

³ ปร.ด., อาจารย์ สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี 34190

* **ติดต่อผู้พิมพ์:** รองศาสตราจารย์ ดร. จอมใจ พื้พัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40000

โทรศัพท์ 043-362092 โทรสาร 043-362092 อีเมล: jomsuj@kku.ac.th

The Development of Para-Aminosalicylic Acid Sodium Multiple Units Controlled Release Dosage Forms

Jomjai Peerapattana^{1*}, Warinda Rakpanich², Jintana Napaporn³

Abstract

The objective of this study was to develop para-aminosalicylic acid sodium (PAS) multiple units controlled release dosage forms. PAS granules were prepared by wet granulation method. The characteristics of these granules were studied i.e. size and size distribution, friability and content uniformity. PAS granules were subcoated with HPMC E50 1, 3 and 5% loading (w/w) and then enteric coated with Eudragit® L 30D55 10, 20 and 30% loading (w/w) by using fluidized bed bottom spray coater. In vitro drug release studies of coated PAS granules were performed in 0.1 N HCl for 2 hours and replaced with phosphate buffer pH 6.8 for 1 hour. It was found that, formula 18-9 (3% HPMC + 30% Eudragit®) and 18-11 (5% HPMC + 20% Eudragit®) met the acceptance criteria of dissolution of delayed release dosage forms. Those are no individual unit dissolved more than 10% within 2 hrs in 0.1 N HCl and not less than 80% of labeled amount of drug is dissolved in phosphate buffer pH 6.8 within 45 minutes.

Keywords: tuberculosis, granules, enteric coated

IJPS 2014; 10(2): 147-160

¹ Ph.D., Associate Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University 40000

² B.Pharm., Pharmacist, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University 40000

³ Ph.D., Lecturer, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University 34190

* **Corresponding author:** Jomjai Peerapattana Faculty of Pharmaceuticals Sciences Khon Kaen University 40000
Tel. 043-362092, Fax. 043-362092 E-mail: jomsuj@kku.ac.th

บทนำ

วัณโรค (tuberculosis, TB) เป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขของคนไทยและคนทั่วโลกมาช้านาน ก่อให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจทั้งต่อประเทศและครอบครัวของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ปัจจุบันประชากรมากกว่าหนึ่งในสามของโลกกำลังติดเชื้อวัณโรค ทั้งนี้เนื่องจากการอนามัยโลกได้จัดให้ประเทศไทยอยู่ในลำดับที่ 17 จากประเทศที่มีอัตราการเกิดการเกิดวัณโรคสูงที่สุด และได้มีการคาดการณ์ไว้ว่า ปี พ.ศ. 2554 คนไทยจะมีเชื้อวัณโรคแอบแฝง

สูงถึง 20 ล้านคน เป็นผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 94,000 ราย ในจำนวนนี้ร้อยละ 50 อยู่ในระยะแพร่เชื้อ และร้อยละ 16 ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ร่วมด้วย (WHO, 2011) วัณโรคสามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยการกินยาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ นาน 6-8 เดือน แต่ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา พบว่ามีสถานการณ์การดื้อยารักษาวัณโรคเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ดื้อยาวัณโรคหลายขนาน (multiple drug resistance tuberculosis, MDR-TB) จะพบ

การดื้อยาอันดับแรก (first line drugs) เพิ่มขึ้นจากเดิมเป็นอย่างมาก จากการศึกษาของ Umubyeyi และคณะ (2008) เกี่ยวกับการดื้อยารักษาวัณโรค พบว่าผู้ป่วยที่ดื้อยาอันดับแรกจะพบการดื้อยาอันดับรองค่อนข้างต่ำ โดยเฉพาะในผู้ป่วย MDR-TB จากการศึกษานี้จึงทำให้เห็นแนวโน้มในการนำยาอันดับรองมาใช้รักษาวัณโรคในผู้ป่วยที่ดื้อยาอันดับแรกเพิ่มมากขึ้น

พาราอะมิโนซาลิไซลิก (PAS) เป็นยาปฏิชีวนะสำหรับรักษาวัณโรค ซึ่งจัดเป็นยาอันดับรอง (second line drugs) นิยมนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคชนิดดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ที่ขนาดการใช้สูง 8-12 กรัมต่อวัน สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *M. tuberculosis* แบบ tuberculostatic ดังนั้น ระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดที่มีความสม่ำเสมอจะทำให้ยาเกิดประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี (Peloquin et al., 1994) เมื่อยาสัมผัสกับกรดในทางเดินอาหารจะทำให้ร้อยละ 10 ของยามีการสลายตัวเปลี่ยนเป็นสารชื่อ 3-aminophenol ซึ่งเป็นพิษต่อดับ (Lacy et al., 2011) และการให้ยาโดยการรับประทานจะทำให้ระคายเคืองกระเพาะอาหารเป็นอย่างมาก เนื่องจากยามีคุณสมบัติเป็นกรด ดังนั้น อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย และอ่อนเพลีย เป็นต้น (Akhtar et al., 1969)

รูปแบบยาที่ให้โดยการรับประทาน สามารถแบ่งตามจำนวนหน่วยที่ให้แต่ละครั้งออกเป็น 2 ชนิด คือ 1) รูปแบบยาสัณฐานหน่วยเดียว (single unit dosage forms, SUDFs) เป็นรูปแบบยาที่มีหนึ่งขนาดการใช้ประกอบด้วยยาเพียงหน่วยเดียว เมื่อเข้าสู่ทางเดินอาหารยาจะปลดปล่อยออกมาโดยไม่เกิดการแตกตัวออกเป็นหน่วยย่อยๆ ดังนั้น ยาจะยังคงความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยังอยู่ในสภาพที่สมบูรณ์ไม่แตกหัก และ 2) รูปแบบยาสัณฐานหลายหน่วย (multiple unit dosage forms, MUDFs) เป็นรูปแบบที่มีลักษณะเฉพาะ นั่นคือ ในหนึ่งหน่วยที่ใช้ใน

การรักษา ประกอบด้วยหน่วยย่อยๆ หลายหน่วยที่มีลักษณะแยกกันอย่างชัดเจน หน่วยย่อยเหล่านี้ อาจถูกบรรจุอยู่ในแคปซูล ตอกอัดเป็นเม็ด หรือบรรจุในซอง เป็นต้น เมื่อรับประทานยาเข้าสู่ทางเดินอาหาร ยาจะแตกตัวออกเป็นหน่วยย่อยเล็กๆ ซึ่งหน่วยย่อยแต่ละหน่วยจะมีคุณสมบัติในการควบคุมการปลดปล่อยในตัวเอง (Melia et al., 1994) ข้อดีของยาในรูปแบบหลายหน่วย ได้แก่ สามารถหักแบ่งรับประทานได้โดยไม่ทำให้คุณสมบัติควบคุมการปลดปล่อยเปลี่ยนแปลงไป ลดการเกิดการล้นทะลักของยา ลดการระคายเคืองเฉพาะที่ และลดความแปรปรวนของระดับยาในกระแสเลือด เป็นต้น (Bodmeier, 1997; Digraes et al., 1984; Edgar et al., 1984; Graffner et al., 1986; Josefsson et al., 1986; Sanghavi et al., 1995) ตัวอย่างยาในรูปแบบหลายหน่วย เช่น เฟลเลต แกรนูล มินิแท็บเล็ต เป็นต้น

เนื่องจาก PAS เป็นยาที่มีขนาดการใช้สูง การสลายตัวในสภาวะกรดจะทำให้เกิดสารที่เป็นพิษต่อดับ ความสม่ำเสมอของระดับยาในกระแสเลือดจะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ด้วยยาที่มีความเป็นกรดทำให้เกิดการระคายเคืองทางเดินอาหาร นอกจากนั้น PAS ที่จำหน่ายในท้องตลาดประเทศไทยเป็นยาในรูปแบบหน่วยเดียว คือ PAS enteric coated tablet ขนาด 1 กรัมต่อเม็ด ซึ่งมีขนาดใหญ่มาก เมื่อเทียบกับยารักษาวัณโรคชนิดอื่นๆ ที่ต้องรับประทานในครั้งเดียวกัน ทำให้ผู้ป่วยกลืนยาได้ยากลำบาก อีกทั้งยาสัณฐานนี้มีขนาดการใช้ 8-12 กรัมต่อวัน นั่นคือผู้ป่วยต้องกินยารั้ละ 4-6 เม็ด วันละ 2 ครั้ง จึงเป็นอีกสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาลดลง ดังนั้นการพัฒนา PAS ให้อยู่ในรูปแบบแกรนูล ซึ่งเป็นรูปแบบหลายหน่วย และเคลือบเอน เทอริกเพื่อควบคุมให้ออกฤทธิ์ที่ลำไส้ จะช่วยเพิ่มความสม่ำเสมอของระดับยาในกระแสเลือด ลดผลข้างเคียงจากยา และสามารถควบคุมตำแหน่งที่ยาไปออกฤทธิ์ได้ นอกจากนี้การรับประทานยาโดยนำ

ไปผสมกับเครื่องตีที่เป็นกรด เช่น น้ำส้ม น้ำมะนาว จะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยา และทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาได้ง่ายยิ่งขึ้นจึงส่งผลให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาเพิ่มขึ้นด้วย งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาตำรับยา PAS รูปแบบหลายหน่วย และควบคุมการออกฤทธิ์ที่ล่าช้า โดยเตรียมเป็นแกรนูลแล้วเคลือบแกรนูลแบบเอนเทอริก

วิธีดำเนินการวิจัย

1. วัสดุ อุปกรณ์ และสารเคมี

1.1 วัสดุ และอุปกรณ์

เครื่องฟั่นลมระบบบดลอยตัวชนิดสเปร์ย์ล่าง (Glatt, type GPCG-1, Germany), บั๊มดูดจ่ายสารละลาย (Watson Marlow, 101F/R, England), เครื่องโฮโมจีไนส์ (Heidolph, type RZRI, Germany), พีเอซีมิเตอร์ (Zeromatic, SS-3, Canada), แร่งมาตรฐานขนาดต่างๆ (Retsch, Germany), เครื่องเขย่าแรง (Retsch, Vibro, Germany), เครื่องชั่งระบบดิจิทัล (Satorius analytic, type BP210S), เครื่องมือทดสอบการละลาย (VanKel, VK 8000, USA), กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด (LEO, Leo 1450 VP, USA) และเครื่องวัดการดูดกลืนแสง (Shimadzu, UV-1700 pharماسpec, Japan)

1.2 สารเคมี

พาราอะมิโนซาลิไซลิก แอซิด โซเดียม (PAS, DSL Chemicals, China), แป้งมันสำปะหลัง (Siam starch, Thailand), แลกโตส (Gulf Exports, India), Microcrystalline cellulose (Avicel® PH101, FMC, Ireland), PVP K30 (BASF, China), HPMC (Methocel E5, England), Eudragit® L 30D55 (Evonik, Germany), Triethyl citrate (Sigma-Aldrich, Singapore), Talcum (Asian mineral,

Thailand), Erythrosine lake (Senstent Colors, UK) Simeticone emulsion (Chemsources, Thailand), Hydrochloric acid fuming 37% (Merck, Germany), Monobasic potassium phosphate (Arihant Bio-Fertichem, India), Sodium hydroxide (EKA chemical, China) และ 95% เอทานอล (Carlo Erba, Italy)

2. การศึกษาการเตรียมแกรนูล

2.1 ขั้นตอนการเตรียมแกรนูล

เตรียมแกรนูล PAS ด้วยวิธีการเตรียมแกรนูลแบบเปียก (wet granulation) โดยนำผงยา PAS มาผสมกับสารเพิ่มปริมาณ ผสมให้เข้ากัน เมื่อสารเข้ากันดีแล้วค่อยๆ เติมสารละลายยัดเกาะลงไป ผสมให้สารเข้ากันจนสังเกตเห็นว่าสารมีลักษณะเป็นมวลเปียก (damp mass) จากนั้นนำมวลเปียกไปผ่านแร้งเบอร์ 12 จะได้แกรนูลเปียก นำแกรนูลเปียกไปกระจายใส่ถาด แล้วนำไปอบในตู้อบลมร้อนที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง พลิกแกรนูลทุกๆ 30 นาที และเมื่อแกรนูลแห้งนำไปผ่านแร้งเบอร์ 14 อีกครั้ง จะได้แกรนูล PAS ขนาดที่ต้องการ

2.2 การศึกษาชนิดและปริมาณสารเพิ่มปริมาณ

ศึกษาชนิดและปริมาณของสารเพิ่มปริมาณที่เหมาะสม (ตารางที่ 1) สำหรับเตรียมแกรนูล PAS สารเพิ่มปริมาณที่ทำการศึกษา ได้แก่ แป้งมันสำปะหลัง แลกโตส และ microcrystalline cellulose (MCC) สารยัดเกาะที่ใช้ คือ 5% PVP K30 ในเอทานอล เตรียมแกรนูลตามวิธีในข้อ 2.1 จากนั้นนำแกรนูลที่เตรียมได้ไปหาค่า % yield และความกรอบเพื่อคัดเลือกตำรับที่ดีที่สุด (% yield สูง และความกรอบต่ำ) ไปศึกษาชนิดและความเข้มข้นของสารยัดเกาะต่อไป

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบของแกรนูลยา PAS, %yield และร้อยละความกร่อน (%friability) เมื่อเปลี่ยนแปลงชนิดและปริมาณสารเพิ่มปริมาณ

ตำรับที่	ส่วนประกอบในตำรับ (กรัม)					% Yield	% Friability	
	PAS	Starch	Lactose	MCC	PVP K30		ค่าเฉลี่ย	SD
1	80	20	-	-	0.60	48.05	0.85	0.070
2	80	-	20	-	0.60	56.20	0.78	0.061
3	80	-	-	20	0.70	38.55	31.80	1.682
4	70	30	-	-	1.00	72.54	5.54	0.250
5	70	-	30	-	1.00	68.07	5.17	0.183
6	70	-	-	30	1.15	54.73	68.95	0.709
7	70	15	15	-	0.75	49.60	14.35	0.482
8	70	-	15	15	0.90	41.19	23.81	0.360
9	70	15	-	15	0.90	46.54	26.47	0.917
10	70	10	10	10	0.85	48.20	54.03	1.219

2.3 การศึกษาชนิดและความเข้มข้นสารยึดเกาะ

นำตำรับที่ได้จากข้อ 2.2 มาศึกษาชนิดและความเข้มข้นของสารยึดเกาะที่เหมาะสม (ตารางที่ 2) สำหรับเตรียมแกรนูล PAS สารยึดเกาะที่ทำการศึกษา ได้แก่ สารละลาย PVP K30 ในน้ำและ

เอธานอล และสารละลาย HPMC ในน้ำ ส่วนความเข้มข้นของสารยึดเกาะที่ทำการศึกษา มี 3 ระดับ คือ 3, 5 และ 10% (w/w) จากนั้นนำแกรนูลที่เตรียมได้ไปหาค่า % yield และความกร่อน เพื่อเลือกตำรับที่ดีที่สุด (% yield สูง และความกร่อนต่ำ) ไปขยายขนาดการผลิต และทำการประเมินคุณสมบัติของแกรนูล

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบของแกรนูลยา PAS, %yield และร้อยละความกร่อน (%friability) เมื่อเปลี่ยนแปลงชนิดและปริมาณสารช่วยยึดเกาะ

ตำรับที่	ส่วนประกอบในตำรับ (กรัม)				% Yield	% Friability	
	PAS	Starch	Lactose	Binder		ค่าเฉลี่ย	SD
11	70	30	-	0.60 [*]	PVP K30 in water	16.39	1.110
12	70	30	-	0.60 ^{**}		12.14	1.389
13	70	30	-	0.60 ^{***}		1.89	0.125
14	70	-	30	0.60 [*]		14.18	0.339
15	70	-	30	0.60 ^{**}		13.86	0.318
16	70	-	30	0.60 ^{***}		1.94	0.130

ตำรับที่	ส่วนประกอบในตำรับ (กรัม)				% Yield	% Friability	
	PAS	Starch	Lactose	Binder		ค่าเฉลี่ย	SD
17	70	30	-	0.99 ⁺	61.75	17.95	0.396
18	70	30	-	1.00 ⁺⁺	72.83	6.07	0.151
19	70	30	-	1.00 ⁺⁺⁺	24.55	4.48	0.480
20	70	-	30	0.99 ⁺	63.28	16.88	0.475
21	70	-	30	1.00 ⁺⁺	69.01	6.24	0.331
22	70	-	30	1.00 ⁺⁺⁺	26.54	5.87	0.279
23	70	30	-	0.60 ⁺	70.36	14.95	0.191
24	70	30	-	0.60 ⁺⁺	56.19	18.71	0.763
25	70	30	-	0.60 ⁺⁺⁺	21.72	8.04	0.806
26	70	-	30	0.60 ⁺	68.61	15.53	1.034
27	70	-	30	0.60 ⁺⁺	54.86	17.33	1.877
28	70	-	30	0.60 ⁺⁺⁺	23.17	7.40	0.847

* 3% Polymer, ** 5% Polymer, *** 10% Polymer

2.4 การประเมินคุณสมบัติของแกรนูล

2.4.1 ขนาดและการกระจายขนาด

การกระจายขนาดของแกรนูล หาด้วยวิธีการร่อน (sieve analysis) การทดลองนี้ใช้ร่อนทั้งหมด 6 อัน ได้แก่ ร่อนเบอร์ 10, 12, 14, 16, 18 และ 20 ขั้นตอนการทดลอง เริ่มจากชั่งน้ำหนักร่อนเปล่าแต่ละอัน จากนั้นนำร่อนไปเรียงเป็นแถวโดยให้ร่อนที่มีรูขนาดใหญ่ไว้ด้านบน ส่วนร่อนที่มีรูขนาดเล็กที่สุดไว้ด้านล่าง ชั่งน้ำหนักแกรนูล 25 กรัม นำไปใส่ร่อนชั้นบนสุด ปิดฝาแล้วนำไปเขย่าในเครื่องเขย่าร่อน (sieve shaker) ที่ความเร็ว 60 รอบต่อนาที เป็นเวลา 5 นาที เพื่อแยกขนาดผ่านร่อนมาตรฐาน จากนั้นชั่งน้ำหนักแกรนูลที่ค้างอยู่บนร่อนในแต่ละชั้นแล้วนำไปคำนวณและสร้างกราฟการกระจายขนาด (USP 30) ขนาดของแกรนูล (Allagh et al., 2009) หาได้จากการคำนวณด้วยสมการ ดังนี้

$$\text{Mean granules size (MGS)} = \sum \frac{ws}{100}$$

MGS = ขนาดเฉลี่ยของแกรนูล

W = % weight retain

S = ขนาดของร่อน

2.4.2 ความกร่อน

ชั่งตัวอย่างแกรนูล 10 กรัม ใส่ในกระป๋องพลาสติกทรงกระบอก เส้นผ่านศูนย์กลาง 10 เซนติเมตร ยาว 18 เซนติเมตร ภายในบรรจุลูกปัดโลหะ เส้นผ่านศูนย์กลาง 4 มิลลิเมตร จำนวน 200 ลูก นำกระป๋องไปใส่ใน cube mixer หมุนด้วยความเร็ว 25 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที จากนั้นนำไปร่อนเพื่อเอาเศษผงออกด้วยร่อนเบอร์ 60 โดยใช้เครื่องเขย่าร่อน (sieve shaker) สั่นที่ความเร็ว 40 รอบต่อนาที เป็นเวลา 5 นาที แล้วนำแกรนูลที่เหลือไปชั่งน้ำหนักคำนวณหาเปอร์เซ็นต์ความกร่อน (Aleksandra et al., 2007)

2.4.3 ความสม่ำเสมอของปริมาณ ตัวยาสาคัญ

สุ่มตัวอย่างแกรนูลจากตำแหน่ง
ต่างๆ ในภาชนะบรรจุ (ด้านบน 3 ตัวอย่าง ตรงกลาง
4 ตัวอย่าง และด้านล่าง 3 ตัวอย่าง) ตำแหน่งละ 6
กรัม บดให้เป็นผงละเอียด ชั่งสารตัวอย่างให้มีปริมาณ
ยา PAS 4 กรัม ใส่ในขวดวัดปริมาตร (volumetric
flask) ขนาด 100 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น
จนครบ กรองผ่านกระดาษกรอง นำสารละลายใส่
ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 298 นาโน
เมตร คำนวณหาปริมาณยา PAS จากกราฟมาตรฐาน
(USP30)

2.4.4 รูปร่างและพื้นผิว

นำตัวอย่างแกรนูล PAS ไปถ่ายภาพ
ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด
(scanning electron microscope, SEM) เพื่อสังเกต
ลักษณะรูปร่างและพื้นผิวของแกรนูล ซึ่งก่อนนำ
ตัวอย่างแกรนูลไปถ่ายภาพ จะต้องเตรียมตัวอย่าง
โดยนำแกรนูลไปเคลือบโลหะหนัก (ทองคำบริสุทธิ์)
ด้วยเครื่องเคลือบทอง ภายใต้สภาวะสุญญากาศ

3. การศึกษาการเคลือบแกรนูล

3.1 การเคลือบรองพื้น

สารเคลือบรองพื้น (subcoat) ที่ใช้ คือ
สารละลาย HPMC เตรียมโดยชั่ง HPMC E50 หนัก
50 กรัม โปรงลงในน้ำกลั่นแช่เย็น 950 กรัม บั่นผสม
ให้สารเป็นเนื้อเดียวกันด้วยตัวกวนแม่เหล็ก จากนั้น
ตั้งทิ้งไว้จนกว่าฟองอากาศจะหมด จะได้สารเคลือบ
รองพื้น 5% HPMC (w/w)

ศึกษาปริมาณสารเคลือบรองพื้น
ที่เหมาะสมสำหรับเคลือบรองพื้น PAS แกรนูล ด้วย
เครื่องเคลือบแบบลอยตัวชนิดสเปรย์ล่าง (fluidized
bed bottom spray coater) โดยให้มีปริมาณสาร
เคลือบเพิ่มขึ้น 1, 3 และ 5% (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ส่วนประกอบของสารเคลือบรองพื้น (HPMC) สารเคลือบเอนเทอริก (Eudragit® L 30D55) และความกร่อนของแกรนูล หลังเคลือบ

ตำรับ ที่	ปริมาณสารเคลือบ (% polymer loading)		ความกร่อน (%) (n=3)	
	HPMC	Eudragit® L 30D55	mean	SD
18-1	0	10	5.46	0.491
18-2	0	20	5.57	0.151
18-3	0	30	5.01	0.661
18-4	1	10	5.16	0.654
18-5	1	20	2.56	0.494
18-6	1	30	3.31	0.404
18-7	3	10	3.05	0.169
18-8	3	20	1.15	0.108
18-9	3	30	1.03	0.171
18-10	5	10	0.99	0.350
18-11	5	20	0.90	0.242
18-12	5	30	0.90	0.200

3.2 การเคลือบเอนเทอริก

สารเคลือบเอนเทอริกที่ใช้ (ตารางที่ 4)
คือ Eudragit® L 30D55 มีขั้นตอนการเตรียม ดังนี้
1) เตรียม excipient suspension โดยนำ talcum,
triethyl citrate และน้ำ มาบั่นผสมให้เข้ากันด้วยเครื่อง
homogenizer เป็นเวลา 10 นาที เมื่อผสมเข้ากันแล้ว
ใส่สี และ simethicone emulsion ลงไป แล้วบั่นผสม
อีก 1-2 นาที และ 2) เตรียม spray emulsion โดย
บั่นผสม Eudragit® emulsion อย่างช้าๆ ด้วยตัวกวน
แม่เหล็ก แล้วค่อยๆ เท excipient suspension ลงไป
บั่นผสมจนเข้ากัน ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นจนครบ
1000 มิลลิลิตร

ตารางที่ 4 ส่วนประกอบในตำรับสารเคลือบเอนเทอริก

ชื่อสาร	หน้าที่ในตำรับ	ปริมาณสาร (%)
Eudragit® L30D 55	เอนเทอริกพอลิเมอร์	41.67
Triethyl citrate	สารเพิ่มความยืดหยุ่น	1.25
Talcum	สารป้องกันการติด	6.25
Simethicone	สารช่วยลดการเกิดฟอง	0.2
Erythrosine	สี	0.2
Purified water	ตัวทำละลาย	50.43

ศึกษาปริมาณสารเคลือบเอนเทอริกที่เหมาะสม ด้วยเครื่องเคลือบระบบลอยตัวชนิดสเปรย์ล่าง (fluidized bed bottom spray coater) โดยให้มีปริมาณสารเคลือบเพิ่มขึ้น 10, 20 และ 30% (ตารางที่ 3)

3.3 การประเมินคุณสมบัติของแกรนูลหลังเคลือบ

3.3.1 ความกร่อน

ศึกษาความกร่อนของแกรนูลหลังเคลือบ ดังรายละเอียดในข้อ 2.4.2

3.3.2 ปริมาณตัวยาสสำคัญ

หาปริมาณตัวยาสสำคัญในแกรนูล หลังเคลือบตำรับที่ 18-4, 18-8 และ 18-12 โดยสุมตัวอย่างแกรนูลให้มีปริมาณยา PAS 4 กรัม ใส่ในขวดวัดปริมาตรขนาด 100 มิลลิลิตร ละลายด้วยสารละลายบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 6.8) กรองผ่านกระดาษกรอง นำสารละลายใส่ไปวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสด้วยเครื่อง UV-spectrophotometer เนื่องจาก แกรนูลก่อนเคลือบเป็นลวดเดียวกันทั้งหมด ระยะเวลาที่แกรนูลสัมผัสกับความร้อนตอนเคลือบใกล้เคียงกัน จึงหาปริมาณตัวยาสสำคัญหลังเคลือบเพียง 3 ตำรับ

3.3.3 การปลดปล่อยตัวยาสในหลอดทดลอง

ทดสอบการปลดปล่อยตัวยาส PAS ออกจากตำรับ (แต่ละตัวอย่างมีปริมาณ PAS 4 กรัม) ด้วยเครื่อง USP dissolution apparatus I (basket) หมุน

ด้วยความเร็ว 100 รอบต่อนาที ที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส โดยสุมตัวอย่างแกรนูลตำรับละ 6 ตัวอย่าง มาทำการทดสอบการปลดปล่อยในสภาวะกรดเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตัวกลางที่ใช้ในการทดสอบ คือ 0.1 N HCl จำนวน 900 มิลลิลิตร และทดสอบการปลดปล่อยในสภาวะบัฟเฟอร์เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตัวกลางที่ใช้ในการทดสอบ คือ phosphate buffer pH 6.8 จำนวน 900 มิลลิลิตร (USP30) วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสที่ละลายออกมาด้วย UV-spectrophotometer

3.3.4 รูปร่างและพื้นผิว

นำตัวอย่างแกรนูล PAS หลังเคลือบไปถ่ายภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด โดยเตรียมตัวอย่างแกรนูลตามวิธีที่ได้กล่าวมาแล้วในข้อ 2.4.4 เพื่อสังเกตลักษณะรูปร่างและพื้นผิวของแกรนูลหลังเคลือบ

ผลการศึกษาวิจัยและอภิปรายผล

1. ผลการศึกษาการเตรียมแกรนูล

1.1 ผลการศึกษาชนิดและปริมาณสารเพิ่มปริมาณ

ผลการศึกษาชนิดและปริมาณสารเพิ่มปริมาณที่เหมาะสมสำหรับเตรียมแกรนูล PAS ด้วยวิธี wet granulation แสดงในตารางที่ 1 สารเพิ่มปริมาณที่ศึกษาทั้ง 3 ชนิดเป็นสารที่นิยมใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณ ได้แก่ แป้งมันสำปะหลัง แล็กโตส และ microcrystalline cellulose (MCC) สารยึดเกาะที่ใช้ คือ 5% PVP K30 (ใน 95% เอทานอล) แป้งมันสำปะหลังเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ คงตัว ราคาถูก แล็กโตสเป็นสารที่ละลายน้ำได้ดี มีรสหวาน ราคาถูก และเมื่อผสมเข้าไปในตำรับจะทำให้แกรนูลแห้งง่าย MCC เป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ ความสามารถในการยึดเกาะสูง เมื่อผสมในตำรับจะทำให้มวลเปียกผ่านแรงได้ง่าย และช่วยทำให้อนุภาคกลม แต่ราคาแพง (Shi et al., 2011) แกรนูลทั้ง 10 ตำรับมีลักษณะคล้ายตัวหนอนขนาดเล็ก สีขาวนวล ขนาด 1-2 มิลลิเมตร พื้น

ผิวค่อนข้างขรุขระ ตำรับที่มีความกร่อนน้อยที่สุดคือ ตำรับที่ 2 (% friability = 0.78) มีแล็กโทสเป็นสารเพิ่มปริมาณ รองลงมาคือตำรับที่ 1 (% friability = 0.85) มีแป้งมันสำปะหลังเป็นสารเพิ่มปริมาณ แต่มวลเปียกจากตำรับทั้งสองมีลักษณะเหนียวมาก เมื่อนำไปผ่านแรง มีสารติดค้างบนแรงเป็นจำนวนมาก ส่งผลให้ได้ปริมาณแกรนูล (% yield) ค่อนข้างต่ำ ดังนั้นจึงพิจารณาเลือกตำรับที่มีความกร่อนสูงกว่าเล็กน้อย แต่ % yield มากกว่า คือตำรับที่ 4 มีแป้งมันสำปะหลังเป็นสารเพิ่มปริมาณ (% friability = 5.54, % yield = 72.54) และตำรับที่ 5 มีแล็กโทสเป็นสารเพิ่มปริมาณ (% friability = 5.17, % yield = 68.07) ไปศึกษาต่อในการเตรียมแกรนูลตำรับที่ 4 และ 5 ได้มวลเปียกที่เหนียวพอเหมาะ ผ่านแรงได้ง่าย มีสารติดค้างอยู่บนแรงเล็กน้อย จึงได้ปริมาณแกรนูลที่มากกว่าสองตำรับแรก นอกจากนั้นยังพบว่าตำรับที่มี MCC เป็นส่วนประกอบ (ตำรับที่ 3, 6 และ 8-10) จะได้แกรนูลที่มีความกร่อนสูงกว่าตำรับที่มีแป้งมันสำปะหลังและแล็กโทสเป็นส่วนประกอบ ทั้งนี้อาจมีสาเหตุจากปริมาณ MCC ที่ใส่ในตำรับมีปริมาณไม่เพียงพอ (ปริมาณที่ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มปริมาณ คือ ร้อยละ 20-90) จึงทำให้ MCC ไม่สามารถแสดงคุณสมบัติการเป็นสารเพิ่มปริมาณและสารยึดเกาะออกมาได้อย่างเต็มที่ แม้จะใส่สารยึดเกาะมากกว่าตำรับที่ใช้แป้งมันสำปะหลังและแล็กโทสเป็นส่วนประกอบ ผลที่ได้นี้สอดคล้องกับงานวิจัยอื่นที่ใช้ MCC เป็นส่วนประกอบในตำรับ พบว่าปริมาณสาร MCC ที่ใช้ค่อนข้างสูงคือตั้งแต่ร้อยละ 60 ขึ้นไปจึงจะทำให้สารสามารถแสดงคุณสมบัติการเป็นสารช่วย (สารเพิ่มปริมาณ, สารยึดเกาะ และสารช่วยแตกตัว) ออกมาได้เต็มที่ (Ancuta et al., 2011; Lakshmi et al., 2012; Pandey et al., 2009)

1.2 ผลการศึกษาชนิดและความเข้มข้นสารยึดเกาะ

ผลการศึกษาชนิดและความเข้มข้นสารยึดเกาะที่เหมาะสมสำหรับเตรียมแกรนูล PAS ด้วยวิธี wet granulation แสดงในตารางที่ 2 สารเพิ่มปริมาณ

ที่ใช้คือแป้งมันสำปะหลัง (ตำรับที่ 4) และแล็กโทส (ตำรับที่ 5) (จากผลการทดลองข้อ 1.1) สารยึดเกาะที่ศึกษา 2 ชนิด คือ PVP K30 และ HPMC ซึ่งเป็นสารยึดเกาะที่นิยมใช้ทั่วไป PVP K30 เป็นสารที่ละลายได้ทั้งในน้ำและเอทานอล ให้แรงยึดเกาะสูง แกรนูลแห้งง่าย ละลายได้เร็ว ราคาไม่แพงมาก จึงเตรียมเป็นสารละลาย PVP K30 ในน้ำและในเอทานอล HPMC เป็นสารที่ละลายได้ดีในน้ำ แกรนูลแตกตัวและละลายช้า จึงเตรียมเป็นสารละลาย HPMC ในน้ำ (Raymond et al., 2009) ความเข้มข้นของสารยึดเกาะที่ศึกษามี 3 ระดับ คือ 3, 5 และ 10% (w/w) จากผลการศึกษาสารยึดเกาะพบว่า ตำรับที่มี % yield มากที่สุด คือ ตำรับที่ 18 (72.83) ใช้ 5% PVP K30 ในเอทานอลเป็นสารยึดเกาะ และรองลงมาคือ ตำรับที่ 23 (70.36) ใช้ 3% HPMC ในน้ำเป็นสารยึดเกาะ ส่วนตำรับที่มีความกร่อนน้อยที่สุด คือ ตำรับที่ 13 (% friability = 1.89) รองลงมา คือ ตำรับที่ 16 ทั้งสองตำรับใช้ 10% PVP K30 ในน้ำเป็นสารยึดเกาะ แต่เนื่องจากทั้งตำรับที่ 13 และ 16 มี % yield ที่ค่อนข้างต่ำ เป็นเพราะใช้น้ำเป็นตัวทำละลายสารยึดเกาะ ด้วยยา PAS เมื่อละลายน้ำจะได้มวลเปียกที่มีลักษณะเหนียวมาก จึงผ่านแรงได้ยาก มีสารติดค้างอยู่บนแรงเป็นจำนวนมาก ได้ปริมาณแกรนูลต่ำ อีกทั้งตัวยาสสำคัญสามารถละลายน้ำได้ และสารละลาย PAS ในน้ำมีความไม่คงตัว (Moffat et al., 2004) การใช้น้ำเป็นตัวทำละลายสารยึดเกาะอาจเป็นสาเหตุทำให้ยาบางส่วนเกิดการละลายแล้วเสื่อมสภาพ ส่งผลให้ผลการรักษาลดลง ดังนั้นจึงพิจารณาเลือกตำรับที่มีความกร่อนสูงขึ้นเล็กน้อย แต่มี % yield สูง คือตำรับที่ 18 (% yield = 72.83, % friability = 6.07) ซึ่งใช้ 5% PVP K30 ในเอทานอลเป็นสารยึดเกาะไปทำการศึกษาการเคลื่อนต่อไป โดยตำรับนี้ประกอบด้วย ตัวยาสสำคัญ PAS ร้อยละ 69.3 สารเพิ่มปริมาณ แป้งมันสำปะหลัง ร้อยละ 29.70 และสารยึดเกาะ คือ 5% PVP K30 ในเอทานอล ซึ่งคิดเป็น PVP K30 ร้อยละ 0.99

1.3 ผลการประเมินคุณสมบัติของ แกรนูล

นำแกรนูลตำรับที่ 18 มาศึกษา
คุณสมบัติต่างๆดังนี้

1.3.1 ขนาดและการกระจายขนาด

แกรนูลมีขนาดอยู่ระหว่าง 0.84 ถึง 2.00 มิลลิเมตร ขนาดเฉลี่ย 1.15 มิลลิเมตร งานวิจัยนี้ใช้แกรนูลที่มีขนาดอนุภาคอยู่ระหว่าง 1.00 ถึง 1.41 มิลลิเมตร ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 87.62 ของจำนวนแกรนูลทั้งหมด เนื่องจากเป็นช่วงที่แกรนูลมีการกระจายขนาดที่ใกล้เคียงกัน อีกทั้งยังมีปริมาณค่อนข้างมาก จึงเป็นช่วงที่เลือกนำไปศึกษาการเคลือบต่อไป

1.3.2 ความกร่อน

การทดลองหาความกร่อนของ แกรนูลจำนวน 3 ตัวอย่าง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย พบว่าแกรนูลมีความกร่อนเฉลี่ยร้อยละ 6.07 ± 0.151

1.3.3 ความสม่ำเสมอของปริมาณ ตัวยาสสำคัญ

สุ่มตัวอย่างแกรนูล 10 ตัวอย่างจากตำแหน่งต่างๆ ในภาชนะบรรจุ นำไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสสำคัญด้วยเครื่อง UV-visible spectrophotometer วัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 298 นาโนเมตร พบว่าตัวอย่างที่สุ่มมาทั้งหมดมีปริมาณตัวยาสสำคัญอยู่ในช่วงร้อยละ 95-105 ทุกตัวอย่าง (ปริมาณตัวยาส PAS เฉลี่ยร้อยละ 99.73 ± 1.315 , %RSD 1.32) ดังนั้น จึงสรุปได้ว่าแกรนูล PAS มีปริมาณตัวยาสสำคัญสม่ำเสมอผ่านมาตรฐาน USP 30

1.3.4 รูปร่างและพื้นผิว

เมื่อนำแกรนูลที่ยังไม่เคลือบไปถ่ายภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบว่า

ตัวอย่างแกรนูลแต่ละเม็ดตั้งแต่ในขั้นตอนการเคลือบทองภายใต้สภาวะสุญญากาศ ทั้งนี้อาจมีสาเหตุจากการระเหยตัวของน้ำออกอย่างรวดเร็ว ประกอบกับแกรนูลไม่แข็งแรงมากพอจึงทำให้แกรนูลแตกละเอียด จึงไม่สามารถถ่ายภาพแกรนูลก่อนเคลือบด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนได้

2. การเคลือบแกรนูล

2.1 การเคลือบร่องพื้นและเคลือบ เอนเทอริก

เนื่องจากแกรนูลก่อนเคลือบมีลักษณะพื้นผิวขรุขระ การนำแกรนูลที่มีพื้นผิวขรุขระไปเคลือบเอนเทอริกจะทำให้เคลือบได้ไม่สม่ำเสมอ ส่งผลให้มีตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาในสภาวะกรดเกินกว่าที่เภสัชตำรับกำหนดไว้ ดังนั้นในการศึกษานี้จึงทำการเคลือบร่องพื้นก่อน เพื่อลดความขรุขระของพื้นผิวแกรนูล ลง แล้วจึงเคลือบเอนเทอริกอีกครั้ง สารที่นำมาใช้เคลือบร่องพื้น คือ HPMC สารเคลือบเอนเทอริกพอลิเมอร์ คือ Eudragit® L30D55 ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ละลายในสารละลายที่มีพีเอช 5.5 ขึ้นไป ใช้เครื่องเคลือบระบบลอยตัวชนิดสเปรย์ล่าง (fluidized bed bottom spray) การเคลือบด้วยเครื่องนี้จะทำให้แกรนูลถูกเคลือบได้อย่างทั่วถึงและสม่ำเสมอว่าการใช้เครื่องแบบอื่นๆ สังเกตจากความสม่ำเสมอของสีบนผิวแกรนูล พื้นผิวของแกรนูลขรุขระน้อยลงมาก สภาวะที่เหมาะสมในการเคลือบร่องพื้นและเคลือบเอนเทอริกแสดงไว้ใน (ตารางที่ 5) ซึ่งเป็นสภาวะที่ทำให้แกรนูลถูกเคลือบได้อย่างต่อเนื่อง และสม่ำเสมอไม่ทำให้แกรนูลติดกันเป็นก้อนหรือไปติดที่ขอบเครื่อง สภาวะนี้จะถูกนำไปใช้ตลอดการศึกษาการเคลือบแกรนูล

ตารางที่ 5 สภาวะที่ใช้ในการเคลือบแกรนูล

สภาวะในการเคลือบ	การเคลือบ รองพื้น	การเคลือบ เอนเทอริก
อุณหภูมิเข้าเครื่อง	35 °C	35 °C
อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์	26 °C	26 °C
อุณหภูมิออกเครื่อง	26 °C	26 °C
อัตราเร็วในการฉีดพ่น	14 รอบ ต่อนาที	12 รอบต่อ นาที
ปริมาตรลมลอยตัว	50%	45%
ความดันลมในการฉีดพ่น	2 บาร์	2 บาร์
เส้นผ่านศูนย์กลางท่อจ่าย	4.8 มิลลิเมตร	4.8 มิลลิเมตร

* สายยางเส้นผ่านศูนย์กลางภายใน 4.8 มิลลิเมตร

2.2 การประเมินคุณสมบัติของแกรนูล หลังเคลือบ

2.2.1 ความกร่อน

การทดลองหาความกร่อนของแกรนูลหลังเคลือบ (n=3) พบว่า แกรนูลทุกตำรับมีความกร่อนน้อยกว่าแกรนูลก่อนเคลือบ (ตำรับที่ 18) (ตารางที่ 3) ทั้งนี้จะเป็นเพราะมีสารมาเคลือบแกรนูลไว้ จึงทำให้แกรนูลแตกหักลดลง จะสังเกตเห็นได้ว่าความกร่อนลดลงมากเมื่อปริมาณสารเคลือบเพิ่มขึ้น

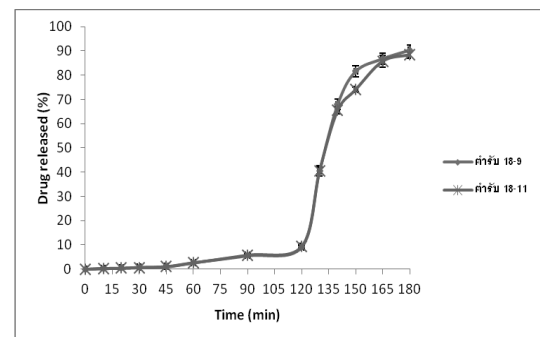
2.2.2 ปริมาณตัวยาสสำคัญ

ปริมาณยา PAS ในตำรับ 18-4, 18-8 และ 18-12 อยู่ในช่วงร้อยละ 100.88±0.80, 100.36±1.40 และ 99.05±1.38 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับปริมาณตัวยาในแกรนูลก่อนเคลือบ คือ ร้อยละ 99.73±1.32 แสดงว่ากระบวนการเคลือบที่ใช้ในการทดลองนี้ไม่มีผลต่อปริมาณตัวยาสสำคัญ

2.2.3 การปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง

ผลการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาจาก 12 ตำรับที่เคลือบรองพื้นและเคลือบเอนเทอริกด้วยพอลิเมอร์ ปริมาณแตกต่างกัน พบว่าตำรับที่

ผ่านมาตรฐาน USP 30 มีทั้งหมด 2 ตำรับ (รูปที่ 1) ได้แก่ ตำรับที่ 18-9 (3% HPMC + 30% Eudragit® L 30D55) และตำรับที่ 18-11 (5% HPMC + 20% Eudragit® L 30D55) นั่นคือในสภาวะกรดมีตัวยากถูกปลดปล่อยออกมาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 เปอร์เซ็นต์ภายในเวลา 2 ชั่วโมง และในสภาวะบัฟเฟอร์มีตัวยากถูกปลดปล่อยออกมาไม่น้อยกว่า 80 เปอร์เซ็นต์ภายในเวลา 45 นาที

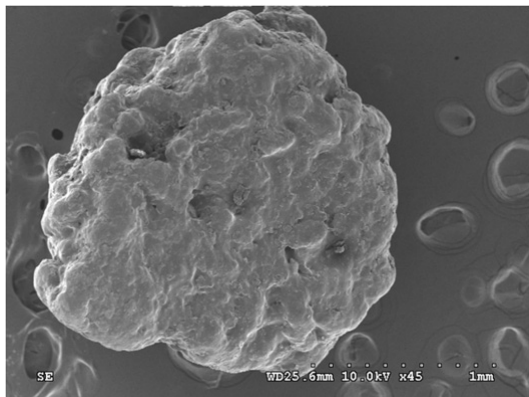


รูปที่ 1 การปลดปล่อยตัวยา PAS (ร้อยละ) จากตำรับที่เวลาต่างๆ (เฉพาะตำรับที่ผ่านมาตรฐาน)

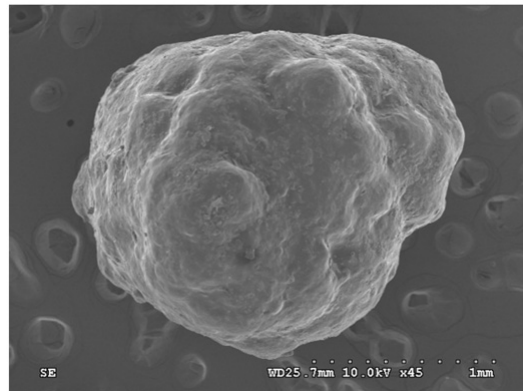
2.2.4 รูปร่างและพื้นผิว

นำแกรนูลทั้งหมด 12 ตำรับที่ศึกษาการเคลือบไปถ่ายภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) พบว่าแกรนูลมีลักษณะรูปร่างไม่แน่นอน และมีพื้นผิวด้านข้างขรุขระ (รูปที่ 2) ยกเว้นตำรับที่ 18-9 (3% HPMC + 30% Eudragit® L 30D55) ตำรับที่ 18-11 (5% HPMC + 20% Eudragit® L 30D55) และตำรับที่ 18-12 (5% HPMC + 30% Eudragit® L 30D55) ที่มีลักษณะพื้นผิวของแกรนูลที่เรียบกว่าตำรับอื่นๆ (รูปที่ 3) ทั้งนี้เกิดจากปริมาณพอลิเมอร์ในการเคลือบรองพื้นและเคลือบเอนเทอริกมีความเหมาะสมเพียงพอ จึงเคลือบแกรนูลได้อย่างทั่วถึงและสม่ำเสมอ ซึ่งผลการทดลองนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาการปลดปล่อยตัวยา นั่นคือเมื่อสามารถเคลือบได้ทั่วถึงสม่ำเสมอจะทำให้ตัว

ยาไม่ถูกปลดปล่อยออกมาในสภาวะกรด แต่จะค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมาเมื่ออยู่ในสภาวะที่ค่าพีเอชสูงกว่า 5.5 ตามคุณสมบัติการละลายของเอนเทอริกพอลิเมอร์ที่ทำการศึกษา สำหรับตำรับที่ 18-12 ถึงจะมีลักษณะพื้นผิวของแกรนูลที่เรียบ แต่พบว่าการปลดปล่อยตัวยานในสภาวะบัฟเฟอร์ต่ำกว่า 80% ซึ่งน่าจะเป็นเพราะชั้นเคลือบเอนเทอริกมีความหนาเกินไป ส่วนตำรับที่เคลือบไม่ทั่วถึง จะมีบางจุดที่น้ำสามารถซึมเข้าไปละลายตัวยาออกมาได้ตั้งแต่ชั่วโมงแรก จึงปลดปล่อยตัวยาออกมามากกว่าขีดกำหนดของเภสัชตำรับ ทั้งนี้อาจมีสาเหตุจากการเคลือบชั้นผิวของแกรนูลด้วยเอนเทอริกพอลิเมอร์มีความหนาไม่เพียงพอ หรือชั้นสารเคลือบร่องพื้นมีความหนาน้อยเกินไป ทำให้ผิวของแกรนูลยังขรุขระจึงส่งผลให้การเคลือบเอนเทอริกไม่สม่ำเสมอเท่าที่ควร



รูปที่ 2 รูปร่างและพื้นผิวของแกรนูลหลังเคลือบ (ตำรับที่ไม่ผ่านมาตรฐาน, ตำรับที่ 5) กำลังขยาย 45 เท่า



รูปที่ 3 รูปร่างและพื้นผิวของแกรนูลหลังเคลือบ (ตำรับที่ผ่านมาตรฐาน, ตำรับที่ 9) กำลังขยาย 45 เท่า

สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ศึกษาการเตรียมตำรับยา PAS ควบคุมการออกฤทธิ์แบบหลายหน่วย รูปแบบหลายหน่วยที่ศึกษา คือ แกรนูล โดยทำการเตรียมแกรนูลด้วยวิธีแกรนูลเปียก จากการศึกษา พบว่าตำรับที่เหมาะสมที่จะนำไปศึกษาต่อคือตำรับที่ 18 ประกอบด้วย PAS ร้อยละ 69.31 แป้งมันสำปะหลัง ร้อยละ 29.70 และ PVP K30 ร้อยละ 0.99 แกรนูลที่ได้มีลักษณะคล้ายตัวหนอนขนาดเล็ก สีขาวนวล พื้นผิวขรุขระ รูปร่างไม่แน่นอน มีเหลี่ยมมุมค่อนข้างมาก % yield เท่ากับ 72.83 ขนาดอนุภาคเฉลี่ย เท่ากับ 1.15 มิลลิเมตร การกระจายขนาดอยู่ระหว่าง 0.84 ถึง 2.00 มิลลิเมตร ความกร่อนเฉลี่ยร้อยละ 6.07 ± 0.15 ปริมาณตัวยาสัญเจือร้อยละ 99.73 ± 1.32 (%RSD 1.32) จากนั้นนำไปเคลือบร่องพื้นด้วย HPMC และเคลือบเอนเทอริกด้วย Eudragit® L 30D55 ที่ระดับความหนาต่างๆ ด้วยเครื่องเคลือบระบบลอยตัวชนิดสเปรย์ล่าง เมื่อศึกษาการปลดปล่อยตัวยานในหลอดทดลอง พบว่าตำรับที่ผ่านมาตรฐานตามที่ USP30 กำหนด มีเพียง 2 ตำรับ คือ ตำรับที่ 18-9 (3% HPMC + 30% Eudragit® L 30D55) และตำรับที่ 18-11

(5% HPMC + 20% Eudragit® L 30D55) นั่นคือในสภาวะกรด (0.1 N HCl) ภายในเวลา 2 ชั่วโมง มีตัวยา PAS ถูกปลดปล่อยออกมาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 เปอร์เซ็นต์ และในสภาวะบัฟเฟอร์ ภายในเวลา 45 นาที มีตัวยาถูกปลดปล่อยออกมามากกว่าหรือเท่ากับ 80 เปอร์เซ็นต์ เมื่อนำแกรนูลไปถ่ายภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด พบว่าแกรนูลมีรูปร่างไม่แน่นอนแตกต่างกันไป ตำรับที่ไม่ผ่านมาตรฐานมีพื้นผิวค่อนข้างขรุขระ ตำรับที่ผ่านมาตรฐานจะมีความเรียบมากกว่า เพราะพื้นผิวของแกรนูลถูกเคลือบอย่างสม่ำเสมอและปริมาณเหมาะสมเพียงพอ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณโครงการทุนวิจัยมหาบัณฑิต สกว. สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี (MAG window I) ที่สนับสนุนทุนการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณบริษัท แอดแลนติก แลบบอราทอรีส์ จำกัด ที่สนับสนุนสารเคมี และงบประมาณ (บางส่วน)

References

- Akhtar AJ, Crompton GK, Schonell ME. Malabsorption induce by PAS. *Br Med J* 1969; 17(2): 449.
- Aleksandra D, Raoul M, Peter A, Pual F, Jan G. Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 66(1): 83-94.
- Allagh TS, Ibrahim YKE, Ojile JE. Drug distribution in granules: Effect of diluents and granule size on the distribution of a hydrophilic low dose drug in granules. *Nig J Pharm Sci* 2009; 8(1): 32-40.
- Ancuta CF, Dumitru L, Teodora DB, Oana K, Emma B. The influence of some diluents on the release of metoprolol tartrate from prolonged release matrix tablets. *Prac Pharm* 2011; 4(3): 192-4.
- Bodmeier R. Tableting of coated pellets. *Eur J pharm Biopharm* 1997; 43(1): 1-8.
- Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Clarke EGC, editors. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2004.
- Digranes A, Josefsson K, Schreiner A. Influence of food on the absorption of erythromycin from enteric coated pellets and stearate tablets. *Curr Ther Res* 1984; 35(3): 313-20.
- Edgar B, Bogentoft C, Lagerstrom PO. Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine. *Biopharm Drug Dispos* 1984; 5(3): 251-60.
- Graffner C, Josefsson K, Stockman O. Intra- and intersubject variation of erythromycin absorption from single unit and multiple units enteric coated products. *Biopharm Drug Dispos* 1986; 7(3): 163-71.
- Joseffson K, Levitt MJ, Kann J, Bon C. Erythromycin absorption from enteric-coated pellets given in multiple doses to volunteers in comparison with enteric-coated tablets and film-coated stearate tablets. *Curr Ther Res* 1986; 39(1): 131-42.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, editors. *The drug information handbook*. 20th ed. Hudson: Lexi-Comp; 2011.

- Lakshmi PJ, Deepthi B, Rama R. Influence of diluents on diclofenac sodium release from gum kondagogu based matrix tablets. *IJPRR* 2012; 1(4): 12-20.
- Melia CD, Washington N, Wilson CG, editors. Multiparticulate controlled release oral dosage forms: technology and biopharmaceutics. Edinburgh: Scottish Academic Press; 1994.
- Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Clarke EGC, editors. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2004.
- Pandey VP, Reddy KV, Amarnath R. Studies on diluents for formulation of tablets. *Int J Chem Sci* 2009; 7(4): 2273-7.
- Peloquin CA, Henshaw TL, Huitt GA, Berning SE, Nitta AT, James GT. Pharmacokinetic evaluation of para-aminosalicylic acid granules. *Pharmacotherapy* 1994; 14(1): 40-6.
- Raymond CR, Paul JS, Marian EQ, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
- Sanghavi NM, Venkatesh H, Mahalaxmi D, Shiravadekar HS. In vivo evaluation of pindolol multi-unit dosage forms. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21(16): 1917-21.
- Shi L, Feng Y, Sun CC. Origin of profound changes in powder properties during wetting and nucleation stages of high-shear wet granulation of microcrystalline cellulose. *Powder Technol* 2011; 208: 663–668
- Umubyeyi A, Rigouts L, Shamputa IC, Dediste A, Struelens M, Portaels F. Low levels of second-line drug resistance among multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Rwanda. *Int J Infect Dis* 2008; 12(2): 152-6.
- United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia 30 The National Formulary 25*. Philadelphia: United States Pharmacopeial Convention; 2007.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed. Geneva: WHO; 2011.