

การพัฒนา Theophylline ชนิดผงฟูด้วยเทคนิคพ่นแห้งเพื่อนำส่งยาทางปอด

ธีระวุฒิ สีตะวัน¹, รัชพล ธารสุวรรณ¹, วัชร จันทรเขียว¹, จินตนา นภาพร¹

บทคัดย่อ

การพัฒนา Theophylline ชนิดผงฟูด้วยเทคนิคพ่นแห้งเพื่อนำส่งยาทางปอด

ธีระวุฒิ สีตะวัน¹, รัชพล ธารสุวรรณ¹, วัชร จันทรเขียว¹, จินตนา นภาพร¹

บทนำ: การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนา Theophylline ในรูปแบบผงฟูเพื่อนำส่งยาทางปอดโดยตรง โดยใช้เทคนิคพ่นแห้งร่วมกับเตรียมในรูปแบบผงฟูการปรับปรุงการละลายของตัวยา โดยได้พัฒนาตำรับทั้งหมดดังนี้ Conventional Theophylline Powder (CTP), Effervescent Base Powder (EBP), Theophylline Effervescent Powder (TEP) และ Theophylline Effervescent Powder+PEG (TEP+PEG) แล้ววิเคราะห์คุณสมบัติการดูดความชื้น การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างพหุสัณฐาน การละลายและปริมาณ Theophylline ในตำรับ **ผลการศึกษาวิจัย:** พบว่าการเตรียมตำรับด้วยเทคนิคพ่นแห้งร่วมกับเตรียมในรูปแบบผงฟู จะได้ผงยาที่มีลักษณะสีขาว เป็นผงละเอียด แต่ดูดความชื้นได้ง่าย เมื่อผสม PEG 1500 ที่ความเข้มข้น 5% และ 10% จะได้ผงยาที่ได้ดูดความชื้นน้อยกว่า เมื่อประเมินการละลายเบื้องต้น พบว่า Theophylline Effervescent Powder ละลายเร็วที่สุด และ Theophylline Effervescent Powder+ PEG ใช้เวลาในการละลายนานที่สุด เมื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างพหุสัณฐาน พบว่าทุกตำรับที่เตรียมด้วยวิธีพ่นแห้งได้ลักษณะการจัดเรียงแบบอสัณฐานทั้งหมด ส่วนการวิเคราะห์ปริมาณ Theophylline ในตำรับมีปริมาณยาอยู่ในช่วง 95.40-104.51% **สรุปผลศึกษา:** การเตรียม Theophylline ชนิดผงฟูด้วยเทคนิคพ่นแห้ง ผงยาที่ได้มีการจัดเรียงโครงสร้างแบบอสัณฐาน และช่วยเพิ่มละลายของ Theophylline ได้ และการเติม PEG ในตำรับสามารถช่วยลดการดูดความชื้นลงได้และสามารถนำไปพัฒนาเพื่อนำส่งยาทางปอดต่อไปได้ในอนาคต

คำสำคัญ: Theophylline ผงฟู การนำส่งยาทางปอด เทคนิคพ่นแห้ง

Abstract

Development of Theophylline Effervescent Powder for Pulmonary Drug Delivery

Theerawoot Seetawan¹, Pratchapon Tarnsuwan¹, Wutchara Junkheiw¹, Jintana Napaporn¹

Introduction: The objective of this current study was to develop theophylline effervescent powder for pulmonary drug delivery. The spray-drying technique combined with effervescence technique was utilized as the means to improve water solubility and hygroscopic properties of theophylline. There were formulations developed in this study, i.e. Conventional Theophylline Powder, Effervescent Base Powder, Theophylline Effervescent Powder and Theophylline Effervescent Powder +PEG. The hygroscopic properties, polymorphism change, water solubility and content analysis of those formulations were assessed. **Result:** The spray-drying technique combined with effervescence technique proved to be able to produce dry powder for inhalers. However the characteristics of those spray-dried powders showed to be very hygroscopic. When incorporated PEG 1500 (5 and 10%) into formulations was effective to reduce its hygroscopicity. The preliminary solubility test had shown that Theophylline Effervescent Powder dissolved fastest in water and Theophylline Effervescent Powder+PEG dissolved slowest. The polymorphism

¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

*Corresponding author: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190 โทรศัพท์ 045-353600 e-mail: jintannan@yahoo.com

of all formulations prepared by spray-drying technique was amorphous form. Content analysis of theophylline in those formulations was in the range of 95.40 – 104.51%. **Conclusion:** The spray-drying technique combined with effervescence technique proved to be able to produce dry powder for inhalers, which powder had amorphous form, improve dissolved water solubility of theophylline and PEG were incorporated that can be reduce its hygroscopicity. This results can develop for pulmonary drug delivery in the future.

Keywords: Theophylline, Effervescent dry powder, Pulmonary drug delivery, Spray-drying

บทนำ

Theophylline ถูกใช้รักษาโรคหืดเป็นเวลานานกว่า 65 ปี โดยใช้อย่างแพร่หลายในช่วงกลางทศวรรษที่ 1960 และต้นทศวรรษที่ 1970 แต่เนื่องจาก Theophylline มีช่วงการรักษาแคบที่ 5-20 mg/mL แต่เมื่อระดับยาในเลือดสูงกว่า 20 mg/mL จะเริ่มเกิดผลข้างเคียงต่อร่างกาย และอาจรุนแรงจนถึงระดับเสียชีวิตได้ ด้วยเหตุนี้จึงทำให้มีการสั่งใช้ Theophylline ลดลง ประกอบกับการใช้ Inhaled corticosteroids มาใช้ในการรักษาโรคหืด ทำให้ปัจจุบันมีการใช้ Theophylline ลดลงเป็นอย่างมาก

อย่างไรก็ตาม Theophylline จัดเป็นยาที่มีราคาถูกเมื่อเทียบกับยาตัวอื่นที่ใช้รักษาโรคหืด ไม่ก่อให้เกิดเชื้อราในปาก เสียงแหบ หรือมีผลข้างเคียงต่อการทำงานของ Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis ในเด็ก เหมือนที่เกิดขึ้นกับ Inhaled corticosteroids ขนาดปานกลางและขนาดสูง ข้อดีที่เหนือกว่าทำให้ Theophylline จึงเป็นยาที่น่าสนใจที่จะนำมาพัฒนา ประกอบกับมีเฉพารูปแบบรับประทาน ปัญหาการละลายน้ำต่ำ จึงมักเกิดผลข้างเคียงต่อร่างกายง่าย ดังนั้นหากพัฒนารูปแบบรับประทานใหม่ ให้มีคุณสมบัติการละลายที่ดีขึ้น และนำส่งยาในรูปแบบอื่น อาจทำให้มีการนำ Theophylline กลับมาใช้อย่างแพร่หลายได้อีกครั้ง

คณะผู้วิจัยจึงได้ศึกษางานวิจัยต่างๆเพิ่มเติมพบว่า มีการใช้เทคนิคพ่นแห้ง (Spray-drying) สามารถลดขนาดของอนุภาคผง Theophylline ที่ได้ให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมต่อการนำส่งยาทางปอดได้ (Asada *et al.*, 2004) การใช้เทคโนโลยีผงฟู (Effervescent) ร่วมกับการใช้เทคนิคพ่นแห้งในการลดขนาดอนุภาคเพื่อการบริหารยาทางปอด จะปลดปล่อยด้วยดีกว่ำรับประทานแบบดั้งเดิมซึ่งใช้ Lactose เป็นตัวพา (Ely *et al.*, 2007) จากงานวิจัยข้างต้นจึงนำไปสู่งานวิจัยระยะที่ 1 ที่ทดลองใช้ Ball mill ในการลดขนาดร่วมกับใช้เทคนิคผงฟู พบว่าการใช้ Ball mill สามารถลดขนาดผงยาให้อยู่ช่วงที่ออกฤทธิ์สู่เป้าหมายบริเวณ

ระบบทางเดินหายใจส่วนล่างได้ และการเตรียม Theophylline ในรูปแบบผงฟูสามารถละลายได้ดีกว่ารูปแบบดั้งเดิม (Pritawin, Chomchalaow, Saneha., 2008) ต่อมางานวิจัยระยะที่ 2 จึงได้ทำการทดลองลดขนาดด้วยเทคนิคพ่นแห้ง พบว่าตำรับผงฟูที่เตรียมด้วยเทคนิคพ่นแห้งมีการละลายน้ำได้ดีกว่าตำรับผงฟูที่เตรียมด้วย ball mill (Tithong, Phunawan, Sinsuwan., 2010) แต่การเตรียมด้วยเทคนิคพ่นแห้งทำให้ตำรับดูดความชื้นได้ง่าย จึงมักมีปัญหาในการเก็บรักษา ในงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์มุ่งที่จะแก้ไขปัญหาดังกล่าว เพื่อให้ได้ตำรับ Theophylline ในรูปแบบผงฟูที่มีความคงตัวในการเก็บรักษาสำหรับนำส่งยาทางปอด

วิธีการดำเนินการวิจัย

1. การพัฒนาสูตรตำรับ Theophylline

ในการวิจัยนี้ได้เตรียมตำรับทั้งหมด 9 ตำรับเพื่อหาสูตรที่เหมาะสมสำหรับ Theophylline effervescent powder ดังแสดงในตารางที่ 1

2. ขั้นตอนการเตรียมตำรับ

ผสมส่วนประกอบทั้งหมดด้วยวิธี Geometric dilution แบบ dry mixing จนส่วนประกอบกระจายสม่ำเสมอ จากนั้นนำส่วนผสมที่ได้ไปละลายในสารละลายเจือจางของ 30% ammonium chloride solution เพื่อเป็นการยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาฟองฟู แล้วนำสารละลายที่ได้ไปทำให้เป็นผงแห้งด้วยเทคนิคพ่นแห้ง โดย Buchi Mini Spray dryer B-290 (open cycle) กำหนด Inlet temperature 160°C, Outlet temperature 100°C, Flow rate 12mL/min

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบในตำรับ

Compositions	Theophylline	Citric acid	Sodium carbonate	PEG1500	PEG4000	Lactose	30% ammonium solution	PW qs to
Effervescence Base Powder (EBP)	-	0.6 g	0.5 g	-	-	48.9 g	5 mL	500 mL
Conventional Theophylline Powder (CTB)	0.2 g	-	-	-	-	49.8 g	5 mL	500 mL
Theophylline Effervescence (TEP)	0.2 g	0.6 g	0.5 g	-	-	48.7 g	5 mL	500 mL
TEP+5%PEG1500	0.2 g	0.6 g	0.5 g	2.5 g	-	46.2 g	5 mL	500 mL
TEP+10%PEG1500	0.2 g	0.6 g	0.5 g	5.0 g	-	43.7 g	5 mL	500 mL
TEP+15%PEG1500	0.2 g	0.6 g	0.5 g	7.5 g	-	41.2 g	5 mL	500 mL
TEP+5%PEG4000	0.2 g	0.6 g	0.5 g	-	2.5 g	46.2 g	5 mL	500 mL
TEP+10%PEG4000	0.2 g	0.6 g	0.5 g	-	5.0 g	43.7 g	5 mL	500 mL
TEP+15%PEG4000	0.2 g	0.6 g	0.5 g	-	7.5 g	41.2 g	5 mL	500 mL

3. วิธีทำการวิจัย

วิธีการวิจัยดำเนินการโดยอ้างอิงจาก Pritawin K, Chomchalaow A, Saneha A. (2008) และ Tithong P, Phunawan W, Sinsuwan S. (2010)

1) การวิเคราะห์ผลผลิตร้อยละที่ได้จากการพัฒนาตำรับ (% yield)

ซึ่งน้ำหนักของสารด้วยการชั่งน้ำหนักโดยตรง แล้วบันทึกผลต่างน้ำหนักภาชนะเปล่า และน้ำหนักภาชนะหลังบรรจุสาร นำไปหาผลผลิตร้อยละจากสมการ

$$\text{ผลผลิตร้อยละ} = \frac{\text{ผลผลิตจริง}}{\text{ผลผลิตทางทฤษฎี}} \times 100$$

2) การวิเคราะห์คุณสมบัติการดูดความชื้น

ตักผงยามากองบนพื้นสีดำเป็นเวลา 10 นาที สังเกตและเปรียบเทียบลักษณะการเกาะกลุ่ม และการกระจายตัวของผงยาก่อนและหลัง โดยการสังเกตด้วยตาเปล่า

3) การวิเคราะห์อัตราการละลายน้ำเบื้องต้น

สังเกตลักษณะการละลายด้วยตาเปล่า โดยเทผงยา 2 g ใส่กระบอกตวงที่บรรจุน้ำ 50 mL บันทึกภาพและจับเวลาจนกระทั่งผงยาละลายหมด

4) การวิเคราะห์ลักษณะการจัดเรียงโครงสร้างพหุ

สัณฐานโดยใช้วิธี Differential scanning calorimetry

ซึ่งผงยา 3-5 mg ลงใน Aluminium crucible แล้วใส่ในเครื่อง Differential scanning calorimeter กำหนดอัตราการเพิ่มอุณหภูมิที่ 10 °C/min ให้ได้อุณหภูมิในช่วง 30 °C ถึง 300 °C นำ Thermogram ของผงยามาเปรียบเทียบกับ Thermogram ของสารที่ใช้เป็นส่วนประกอบในตำรับ

5) การวิเคราะห์ปริมาณ Theophylline โดยใช้เทคนิค UV-spectrophotometry

วิเคราะห์หาปริมาณ Theophylline ด้วยการวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่นที่ 289.4 nm บันทึกผลแล้วนำไปคำนวณหาปริมาณจากสมการเชิงเส้นตรงที่ได้จากกราฟมาตรฐาน ($y = 0.012x + 0.001$; $R^2 = 0.998$) จากนั้นนำไปคำนวณปริมาณยาที่เหลืออยู่ในตำรับหรือ %Label amount เพื่อประเมินความคงตัวของตัวยาโดยเทียบหน่วยเป็น mg ต่อตัวยา 50 g

ผลการศึกษาวิจัย

1. ผลผลิตร้อยละที่ได้จากการพัฒนาตำรับ

จากการเตรียมตำรับ พบว่า สูตรตำรับที่มี

PEG1500 ที่ความเข้มข้น 15 % และ PEG4000 ที่ความเข้มข้น 5%, 10% และ 15 % ไม่สามารถเตรียมออกมาในรูปของผงฟองฟูได้ ทำให้เหลือตำรับที่ผ่านเทคนิคพ่นแห้ง แล้วให้ผงยาที่สามารถประเมินผลผลิตร้อยละได้ คือ EBP, CTP, TEP, TEP+5% PEG 1500 และ TEP+10% PEG1500 เมื่อคำนวณผลผลิตร้อยละของสูตรตำรับอยู่ในช่วง 18.37 – 36.69% โดยผลการประเมินผลผลิตร้อยละในการพัฒนาตำรับ พบว่า TEP ได้ผลผลิตร้อยละมากที่สุดที่ 36.69% และ TEP+10%PEG1500 ได้ผลผลิตร้อยละน้อยที่สุดที่ 18.37 %

2. ผลการวิเคราะห์คุณสมบัติการดูดความชื้น

การศึกษาคุณสมบัติการดูดความชื้น ปริมาณผงที่ลดลงมาก เนื่องจากการดูดความชื้น คือ CTP (รูปที่ 1), TEP (รูปที่ 3) และ EBP (รูปที่ 2) ตามลำดับ ส่วนตำรับที่เติม PEG พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณของผงยา (รูปที่ 4 และ 5)

ผลการวิเคราะห์อัตราการละลายน้ำเบื้องต้น

ผลการวิเคราะห์อัตราการละลายน้ำเบื้องต้น โดยการสังเกตด้วยตาเปล่า พบว่า TEP ใช้เวลาในการละลายเฉลี่ย 35 วินาที รองลงมาคือ EBP และ CBP ใช้เวลาเฉลี่ย 46.22 และ 69.33 วินาที ตามลำดับ ส่วนตำรับ TEP+10%PEG1500 และ TEP+5%PEG1500 ใช้เวลาในการละลายนานที่สุดที่ 695.33 และ 709.78 วินาทีตามลำดับ

3. ผลการวิเคราะห์ลักษณะการจัดเรียงโครงสร้างพหุสัณฐานโดยใช้วิธี Differential scanning calorimetry

ผลการวิเคราะห์ลักษณะการจัดเรียงโครงสร้างพหุสัณฐาน โดยใช้วิธี Differential scanning calorimetry (DSC) ได้ผลดังรูปที่ 1 ซึ่งแสดงถึงการดูดความร้อนหรือ



รูปที่ 1 CTP ที่เวลา 0 นาที และที่เวลา 10 นาที



รูปที่ 2 EBP ที่เวลา 0 นาที และที่เวลา 10 นาที



รูปที่ 3 TEP ที่เวลา 0 นาที และที่เวลา 10 นาที

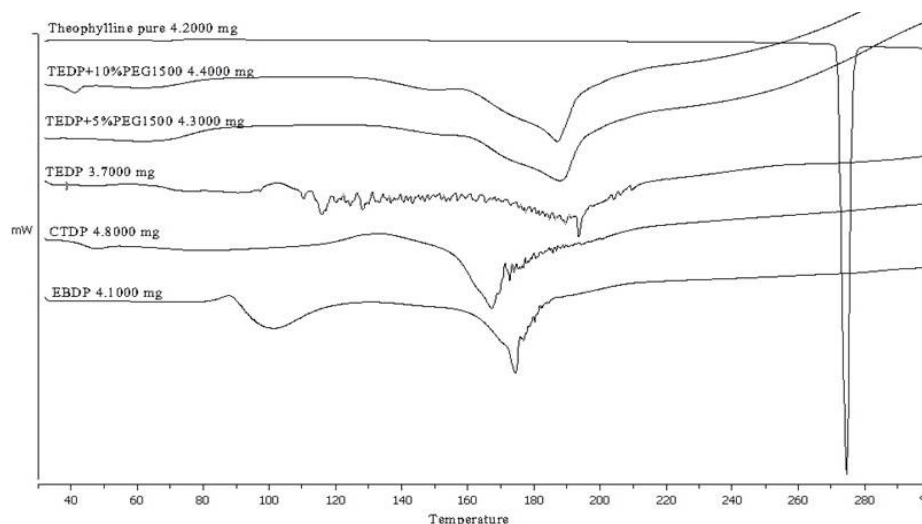


รูปที่ 4 TEP+5%PEG ที่เวลา 0 นาที และที่เวลา 10 นาที



รูปที่ 5 TEP+10%PEG ที่เวลา 0 นาที และที่เวลา 10 นาที





รูปที่ 6 เปรียบเทียบ Thermogram ของผงยาตัวอย่างและ Thermogram ของยา Theophylline

คายความร้อนของสาร โดยกราฟระหว่างการเปลี่ยนแปลง ความร้อน (mW) กับอุณหภูมิ (°C) จะเห็นได้ว่ายา Theophylline มี Endothermic peak ที่คมชัดอยู่ที่ 275 °C แสดงถึงลักษณะการเรียงตัวของโครงสร้างเป็นแบบผลึก ส่วนผงฟูที่เตรียมได้จากเทคนิคพ่นแห้งทำให้มีการเปลี่ยนแปลงผลึกเป็นแบบอสัณฐานเนื่องจากเทคนิคพ่นแห้ง มีการพ่นสารละลายของตำรับให้เป็นละอองฝอยและให้ความร้อนจึงทำให้มีการระเหยของน้ำอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้มีการจัดเรียงตัวของอนุภาคไม่สมบูรณ์เกิดการจัดเรียงโครงสร้างเป็นแบบอสัณฐานจึงได้ Peak ที่มีลักษณะเป็นพื้นเลื้อย

4. การวิเคราะห์ปริมาณ Theophylline โดยใช้ วิธีUV spectrophotometry

ผลการวิเคราะห์ปริมาณ Theophylline โดยใช้วิธี UV spectrophotometry ที่ความยาวคลื่นที่ 289.4 nm พบว่า CEP, TEP, TEP+5%PEG1500 และ TEP+10%PEG1500 มีปริมาณ Theophylline เฉลี่ยอยู่ที่ 200.761, 204.813, 202.845 และ 199.895 mg/50g คิดเป็น %Label amount อยู่ที่ 100.38, 102.41, 101.42 และ 99.95% ตามลำดับ โดยทุกตำรับมีปริมาณยาที่ใกล้เคียงกับปริมาณยาเมื่อแรกเริ่มเตรียมตำรับ และทุกตำรับเข้าตามข้อกำหนดของ Content uniformity ของ USP26/NF31 และ Uniformity of content ของ BP2013 โดยกำหนดปริมาณ Theophylline ไว้ที่ 95%-105 แสดงว่าการเตรียมผงฟูด้วยเทคนิคพ่น

แห้งโดยใช้ Inlet temperature ที่ 160°C ไม่มีผลต่อความคงตัวของ Theophylline ปริมาณยาที่ได้รับจึงเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดและยังคงมีความคงตัวดี

สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการพัฒนา Theophylline ชนิดผงฟูด้วยเทคนิคพ่นแห้งเพื่อนำส่งยาทางปอด มีวัตถุประสงค์เพื่อปรับปรุงการละลายและแก้ไขปัญหาการดูดความชื้นของผงฟูที่เตรียมด้วยเทคนิคพ่นแห้ง ผลการวิจัยพบว่า การเตรียมตำรับในรูปแบบผงฟูรวมกับการใช้เทคนิคพ่นแห้งได้ผงยาที่มีลักษณะการจัดเรียงโครงสร้างแบบอสัณฐานและสามารถปรับปรุงการละลายของยา Theophylline ให้ดีขึ้นได้ แต่ผงฟูที่ได้จากตำรับ Conventional theophylline powder, Effervescent base powder และ Theophylline effervescent powder มีปัญหาเรื่องการดูดความชื้น การเติม PEG ในตำรับจะช่วยลดปัญหาการดูดความชื้นได้ แต่ใช้เวลาในการละลายยาวนานขึ้นกว่าเดิม จึงไม่เหมาะสมต่อการพัฒนาตำรับที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ทันที (Immediate release) แต่หากต้องการตำรับที่มีการควบคุมการปลดปล่อย (Controlled Release) การเติม PEG เข้าไปใน

ตำรับอาจจะเป็นตัวเลือกที่น่าสนใจในการพัฒนา
Theophylline เพื่อนำส่งยาทางปอดต่อไปในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ตลอดจนบุคลากรประจำ
ห้องปฏิบัติการทุกท่านที่อำนวยความสะดวกต่างๆ จนทำให้
งานวิจัยนี้สำเร็จลงไปด้วยดี

References

- Asada M, Takahashi H, Okamoto H, Tanino H, Danjo
K. Theophylline particle design using chitosan by
the spray drying. *Int J Pharm.* 2004 Feb 11;
270(1-2):167-74. PubMed PMID: 14726132
- Britist Pharmacopoeia Commission Office. Britist
Pharmacopoeia 2013 volume III. London: The
stationery office; 2012. p.3450
- Ely L, Roa W, Finlay WH, Löbenberg R. Effervescent
dry powder for respiratory drug delivery. *Eur J
Pharm Biopharm.* 2007 Mar; 65(3):346-53.
PubMed PMID: 17156987
- Kastrup EK, Editor. *Drug Fact & Comparisons*® 2012
Edition. Las Vegas, Nevada: Wolters Kluwer
Health;
- Pritawin K, Chomchalaow A, Saneha A. Development
of theophylline effervescent dry powder for
pulmonary drug delivery [dissertation]. Ubon
Ratchathani: Ubon Ratchathani University; 2008
- Tithong P, Phunawan W, Sinsuwan S. Development of
theophylline effervescent dry powder for
pulmonary drug delivery phase II [dissertation].
Ubon Ratchathani: Ubon Ratchathani University;
2010.
- The United states Pharmacopieal Convention.
USP26/NF31. Baltimore: United Book Press;
2012. P.535