

# ผลของฟิล์มอัลจิเนตต่อคุณลักษณะการปลดปล่อยของยาเม็ดไดโคลฟีแนค ที่เตรียมโดยใช้สารยึดเกาะที่ไม่ละลายน้ำ

## Effect of Alginate Film on Release Characteristics of Diclofenac Tablets Prepared using Non-aqueous Binder

ธเนศ พงศ์จรรยากุล (Thaned Pongjanyakul)<sup>a\*</sup>

สงกรานต์ แสงแก้ว (Songkran Saengkaco)<sup>b</sup>

<sup>a</sup> คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand)

<sup>b</sup> คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อุบลราชธานี 39000

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Rajathanee University, Ubon Rajathanee 39000, Thailand)

### บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้ เพื่อศึกษาผลของฟิล์มอัลจิเนตต่อคุณลักษณะการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดไดโคลฟีแนคโซเดียมที่เตรียมโดยใช้สารยึดเกาะที่ไม่ละลายน้ำ ยาเม็ดไดโคลฟีแนคโซเดียมมีส่วนผสมของแคลเซียมกลูโคเนตเตรียมด้วยวิธีแกรนูลเปียกและเคลือบด้วยสารกระจายตัวโซเดียมอัลจิเนตโดยใช้การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ผิวประจันที่ควบคุมด้วยการแพร่เพื่อทำให้เกิดฟิล์มอัลจิเนตที่ไม่ละลายน้ำ และได้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณตัวยาในยาเม็ดและการปลดปล่อยตัวยา เช่น เวลาในการเคลือบ ความเข้มข้นของสารกระจายตัวโซเดียมอัลจิเนตและการทำให้ฟิล์มแข็งแรง ปริมาณตัวยาในยาเม็ดเคลือบไม่มีความแตกต่างกับปริมาณยาในยาเม็ดแกน อัตราการปลดปล่อยและการปลดปล่อยในช่วงต้นจากยาเม็ดเคลือบจะน้อยกว่าการปลดปล่อยของยาเม็ดแกนอย่างมีนัยสำคัญ ดัชนีชี้วัดทั้งสองลดลงเมื่อเพิ่มเวลาในการเคลือบและความเข้มข้นของโซเดียมอัลจิเนต นอกจากนี้ การทำให้ฟิล์มแข็งแรงสามารถลดการปลดปล่อยตัวยาได้เช่นกัน จากผลการทดลองนี้ชี้ให้เห็นว่ายาเม็ดที่เตรียมด้วยสารยึดเกาะที่ไม่ละลายน้ำสามารถเคลือบด้วยฟิล์มอัลจิเนตโดยใช้การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ผิวประจันที่ควบคุมด้วยการแพร่ ฟิล์มอัลจิเนตที่เกิดขึ้นสามารถชะลอการปลดปล่อยในช่วงต้นและอัตราการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดได้

คำสำคัญ : ฟิล์มอัลจิเนต, ไดโคลฟีแนคโซเดียม, การเคลือบ

### Abstract

This study investigated the effect of alginate film on the release characteristics of sodium diclofenac tablets prepared using non-aqueous binder. The diclofenac sodium tablets with calcium gluconate were

\* ผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ : โทรศัพท์ 0-4336-2092, โทรสาร 0-4336-2092

Corresponding author : Tel: +66 43 362092, Fax: +66 43 362092, Email: thaned@kku.ac.th

prepared using the wet granulation method and coated with sodium alginate dispersion using a diffusion-controlled interfacial complexation technique, to form insoluble alginate films. Factors affecting the drug content and drug release, such as coating time, concentration of sodium alginate dispersion, and hardening, were investigated. The drug content in the coated tablets was not significantly difference to that of the uncoated tablet. The release rate and initial burst release from the coated tablets were statistically lower than those from the core tablets. Both release parameters decreased with increasing coating time and concentration of sodium alginate. Moreover, the hardening process also caused a slower drug release from the coated tablets. This finding indicated that the tablets prepared using non-aqueous binder could be coated with alginate film using diffusion-controlled interfacial complexation technique. The alginate film formed could retard initial burst release and release rate of drug from the tablets.

**Keywords :** alginate film, diclofinac sodium, coating

## บทนำ

อัลจินตพอลิเมอร์ ประกอบด้วย  $\beta$ -D -mannuronopyranosyl และ  $\alpha$ -L-guluronopyranosyl ในสายของพอลิเมอร์ ซึ่งมีคุณสมบัติสามารถเกิดการเชื่อมข้าม (cross linking) ได้เมื่อมีอออน บวกหลายประจุ เช่น แคลเซียมและอะลูมิเนียมอออน ทำให้เกิดเป็นเจลขึ้น (Clare, 1993; Wade and Weller, 1994) อัลจินตเป็นพอลิเมอร์ที่นำมาใช้เพื่อพัฒนาและวิจัยระบบนำส่งยาแบบต่างๆ เช่น ยาเม็ด (Efentakis and Buckton, 2002) ยาเม็ดเคลือบฟิล์มโดยการตอก (Sirkia et al., 1994) บีค (Hwang et al., 1995) และเพลเลต (Rubio and Ghaly, 1994) จากคุณสมบัติการเกิดการเชื่อมข้ามของอัลจินตกับอออนบวกหลายประจุทำให้เกิดเจลที่ไม่ละลายน้ำ ทำให้มีการพยายามประยุกต์การก่อเจลนี้ให้เกิดเป็นฟิล์มบนยาเม็ด เพื่อใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ด Bhagat และคณะได้ใช้วิธีที่เรียกว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ผิวประจันที่ควบคุมด้วยการแพร่ (diffusion-controlled interfacial complexation) ในการเคลือบฟิล์มบนผิวของยาเม็ดแกน โดยในยาเม็ดแกนจะมีส่วนผสมของแคลเซียมอออน จากนั้นนำยาเม็ดแกนแช่ในสารละลายตัวไอเดียมอัลจินต แคลเซียมอออนจะละลาย

น้ำและแพร่ออกมาจากยาเม็ดแกน เกิดการเชื่อมข้ามกับอัลจินตได้แคลเซียมอัลจินตที่ไม่ละลายน้ำห่อหุ้มรอบยาเม็ด (Bhagat et al., 1991, 1994) วิธีนี้ทำให้ได้แผ่นฟิล์มที่สม่ำเสมอ ไม่ทำให้เกิดฟิล์มที่หนาหรือบางจนเกินไป ซึ่งเป็นการแก้ไขข้อบกพร่องของการเคลือบโดยการใช่มือเคลือบที่มักเกิดการเสียดสีระหว่างยาเม็ดในระหว่างที่ทำการเคลือบซึ่งอาจเป็นผลทำให้ฟิล์มที่เกิดขึ้นเสียหาย และทำให้มีการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเคลือบในปริมาณสูงกว่าที่ต้องการ (dose dumping) ได้ และบางครั้งอาจมียาเม็ดที่สัมผัสกับสารเคลือบได้ไม่เท่ากัน จึงเกิดฟิล์มที่หนามากไม่เท่ากัน ทำให้การปลดปล่อยยามีความแปรปรวนสูง

วิธีการเคลือบนี้ ยังสามารถประยุกต์ใช้ในการเคลือบเพลเลต โดยการเกิดการเชื่อมข้ามของแคลเซียมอออนกับเพกติน (Sriamornsak et al., 1997a, 1997b) อย่างไรก็ตาม การแช่เม็ดยาหรือเพลเลตในสารละลายตัวของพอลิเมอร์เป็นเวลานานๆ จะทำให้เกิดการสูญเสียตัวยาสำคัญซึ่งสามารถแพร่จากยาเม็ดหรือเพลเลตนั้น (Sriamornsak et al., 1997b) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การใช้ส่วนประกอบที่สามารถละลายน้ำของยาเม็ดหรือเพลเลต จะทำให้น้ำสามารถซึมเข้าเม็ดยาได้อย่างรวดเร็ว

นอกจากนี้ยังไม่มีรายงานการวิจัยคุณลักษณะของยาเม็ดที่ใช้สารยึดเกาะที่ไม่ละลายน้ำที่เคลือบฟิล์มอัลจินेटด้วยวิธีนี้ ดังนั้น วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาการเคลือบยาเม็ดไดโคลฟีแนคโซเดียมซึ่งเตรียมโดยใช้สารยึดเกาะที่ไม่ละลายน้ำ คือ เอธิลเซลลูโลส (ethylcellulose) และศึกษาปัจจัยต่างๆ เช่น เวลาที่ใช้ในการเคลือบ ความเข้มข้นของสารกระจายตัวโซเดียมอัลจินेटและการทำให้ฟิล์มแข็งแรง (Hardening) ที่มีผลต่อปริมาณตัวยาสำคัญในยาเม็ดแกนและคุณลักษณะของการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดเคลือบ

## วัสดุอุปกรณ์และวิธีการทดลอง

### วัสดุอุปกรณ์

สารเคมีที่ใช้ในการวิจัยนี้มีดังต่อไปนี้ Diclofenac sodium (Yung-zip Chemical ind. Co., Ltd., Taiwan), Sodium alginate NF17 (Srichard United Dispensary Co., Ltd., Thailand), Calcium gluconate (Fluka, Switzerland), Ethylcellulose (Rama Production Co, Thailand), Microcrystalline cellulose (Avicel® PH102, Asahi Chemical Industry Co, Japan), Polyvinyl pyrrolidone K30 (PVP K30) (K. Science Center and Medical, LTD., Thailand), magnesium stearate (Mallinckrodt Inc, USA), colloidal silicon dioxide (Acrosil® 200, Degussa Japan Co., Ltd., Japan), sodium dihydrogen phosphate, disodium hydrogen phosphate, และ methanol (Merck, Germany)

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่ USP dissolution apparatus I (basket method) (Hanson Research, Northridge, CA), UV-visible spectrophotometer (Model UV-1201, Shimadzu, Kyoto, Japan), single punch tableting machine (Yeo Heng Co., Ltd., Thailand), tablet hardness tester

(Model 40-2100, Vankel, Cary, NC), Micrometer (Model SM-112, Teclock Corporation, Japan) และ เครื่องชั่ง (Sartorius, Germany)

### วิธีทดลอง

#### 1. การเตรียมยาเม็ดไดโคลฟีแนคโซเดียม

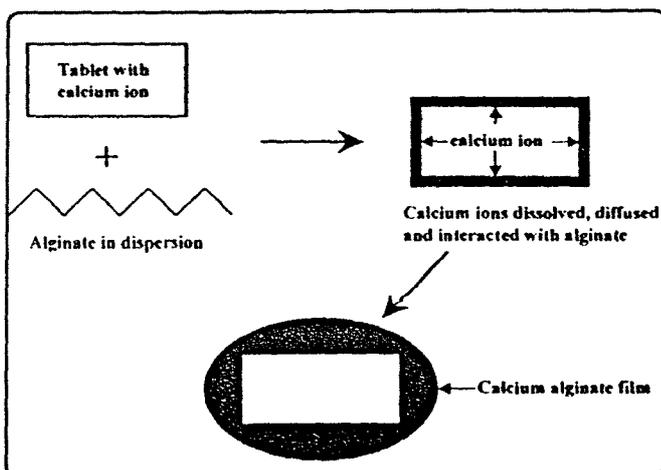
ยาเม็ดไดโคลฟีแนคโซเดียมในการทดลองนี้เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก ซึ่งส่วนประกอบต่างๆ ในยาเม็ดแสดงในตารางที่ 1 ด้วยไดโคลฟีแนคโซเดียม calcium gluconate ethylcellulose PVP K30 และ microcrystalline cellulose ผสมในโถรงกระเบื้องให้เข้ากัน โดยใช้เทคนิคการเจือจางแบบเรขาคณิต จากนั้นเติมอัลกอสอลล์ลงบดผสมจนได้สารผสมที่ขึ้นพอเหมาะ ทำการแรงเปียกด้วยแรงเบอร์ 16 และอบให้แห้งที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นแรงแห้งด้วยแรงเบอร์ 18 นำแกรนูลที่ได้ผสมกับ magnesium stearate และ Colloidal silicon dioxide โดยใช้ rotomixer เป็นเวลา 5 นาที จากนั้น นำแกรนูลไปตอกด้วยเครื่องตอกแบบตอกเดี่ยวควบคุมการตอกโดยใช้มอเตอร์ ซึ่งใช้สายเส้นผ่านศูนย์กลางขนาด 6 มิลลิเมตร ยาเม็ดที่ได้ต้องผ่านการประเมินน้ำหนักยาเม็ด ความหนาของยาเม็ด และความแข็งของยาเม็ด

#### ตารางที่ 1 ส่วนประกอบของยาเม็ดแกน

ส่วนประกอบ	ปริมาณ (%)
Diclofenac sodium	10.0
Calcium gluconate	20.0
Ethyl cellulose (viscosity grade 10 cps)	8.0
Polyvinyl pyrrolidone K30	5.0
Microcrystalline cellulose	54.5
Colloidal silicon dioxide	0.5
Magnesium stearate	2.0

## 2. การเคลือบยาเม็ดแกนด้วยฟิล์มแคลเซียมอัลจิเนต

การเคลือบยาเม็ดโคโลฟีแนคโซเดียมด้วยฟิล์มแคลเซียมอัลจิเนตใช้เทคนิคที่เรียกว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ผิวประจันที่ควบคุมด้วยการแพร่ ซึ่งทำได้โดยการแช่ยาเม็ดที่มีส่วนประกอบของแคลเซียมอออนลงในสารกระจายของโซเดียมอัลจิเนต แคลเซียมอออนในยาเม็ดจะละลายและแพร่ออกสู่ภายนอก ทำให้เกิดการเชื่อมข้ามของอัลจิเนตได้เจลที่ไม่ละลายน้ำเคลือบอยู่บนผิวของยาเม็ด ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งในการทดลองนี้ทำการเคลือบยาเม็ดโดยศึกษาปัจจัย 3 ปัจจัย คือ การทำให้ฟิล์มแข็งแรง (Hardening) ด้วย 5%w/v อลูมิเนียมคลอไรด์ เป็นเวลา 1 นาที หลังการเคลือบยาเม็ดแกน ความเข้มข้นของสารกระจายตัวอัลจิเนต โดยใช้สารกระจายตัวโซเดียมอัลจิเนตความเข้มข้น 1, 2 และ 3%w/v และเวลาที่ใช้ในการเคลือบยาเม็ด คือ 5, 10, 20 และ 30 นาที ด้วย 2 %w/v โซเดียมอัลจิเนต (ดังแสดงในตารางที่ 2) หลังจากการเคลือบนำยาเม็ดที่ได้ล้างด้วยน้ำกลั่น 50 มิลลิลิตร และตามด้วยการทำให้ฟิล์มที่เคลือบแข็งแรงด้วย 5%w/v อลูมิเนียมคลอไรด์ เป็นเวลา 1 นาที จากนั้นล้างด้วยน้ำกลั่นอีกครั้ง และผึ่งให้แห้งที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง



รูปที่ 1 กระบวนการเคลือบฟิล์มอัลจิเนตด้วยเทคนิคการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ผิวประจันที่ควบคุมด้วยการแพร่

## 3. การวิเคราะห์ปริมาณโคโลฟีแนคโซเดียมในยาเม็ด

การวิเคราะห์ปริมาณโคโลฟีแนคโซเดียมในยาเม็ดก่อนและหลังทำการเคลือบ จะวิเคราะห์โดยใช้ UV-visible spectrophotometry โดยการนำยาเม็ดมาบดให้ละเอียด แล้วชั่งผงยา 50 มิลลิกรัมอย่างแม่นยำลงใน volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายผสมฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ความเป็นกรดต่าง 6.8 และ methanol ในอัตราส่วน 80:20 โดยปริมาตร นำไปเร่งการละลายโดยใช้คลื่นเสียง (sonication) และทิ้งไว้ 24 ชั่วโมงเพื่อให้ตัวยาละลายสมบูรณ์ จากนั้นปรับปริมาตรและกรองด้วยกระดาษกรอง นำสารละลายไปวิเคราะห์ด้วย UV-visible spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 254 นาโนเมตร จากนั้นคำนวณหาปริมาณตัวยาโคโลฟีแนคโซเดียมในยาเม็ด

## 4. การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ด

การปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดได้ศึกษาโดยใช้เครื่อง Dissolution apparatus I (basket method) ตัวกลางการละลายที่ใช้คือ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ความเป็นกรดต่าง 6.8 โดยควบคุมอุณหภูมิที่  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส อัตราเร็วการหมุนของตะกร้าเท่ากับ 75 รอบต่อนาที ใน 1 ตัวอย่างใช้ยาเม็ดจำนวน 3 เม็ด จากนั้นเก็บสารละลายตัวอย่างครั้งละ 7 มิลลิลิตร ที่เวลา 20, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 และ 480 นาที ทุกครั้งที่เก็บสารละลายตัวอย่าง ต้องเติมฟอสเฟตบัฟเฟอร์เข้าไปทดแทนในปริมาตรเท่ากัน จากนั้นนำตัวอย่างไปวิเคราะห์ด้วย UV-visible spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 254 นาโนเมตร และคำนวณหาปริมาณตัวยาโคโลฟีแนคโซเดียมที่ปลดปล่อยออกจากยาเม็ด

ในการวิเคราะห์การปลดปล่อยของตัวยาออกจากยาเม็ด มีคชนี้ชีวิต คือ เปอร์เซนต์การปลดปล่อยตัวยาที่ 20 นาที ซึ่งแสดงถึงการปลดปล่อยตัวยาในช่วงดัน (burst effect) และค่า  $T_{25\%}$  เป็นเวลาที่ตัวยาปลดปล่อยตัวยามาได้ 25 เปอร์เซนต์ ซึ่งแสดงถึงอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ด

#### 5. การวิเคราะห์ทางสถิติ

ความแตกต่างของปริมาณตัวยาในยาเม็ด ปริมาณตัวยาที่ปลดปล่อยที่ 20 นาทีและค่า  $T_{25\%}$  ทดสอบความแตกต่างโดยใช้ Kruskal-Wallis test และทดสอบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่างโดยใช้ Mann-Whitney test ซึ่งการทดสอบทางสถิติทั้งหลายใช้โปรแกรม SPSS 10.0 ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกำหนดไว้ที่ค่า P น้อยกว่า 0.05

ตารางที่ 2 ปริมาณไดโคลฟีแนคของยาเม็ดแกนและยาเม็ดเคลือบในสภาวะการเคลือบต่างๆ

ยาเม็ด	ความเข้มข้นของโซเดียมอัลจินเต (เปอร์เซนต์น้ำหนัก/ปริมาตร)	เวลาเคลือบ (นาที)	การทำให้ฟิล์ม แข็งแรง	ปริมาณตัวยา (มก./เม็ด, n=3)
ยาเม็ดแกน	-	-	-	9.57±0.21
ยาเม็ดเคลือบ	1	20	+	9.30±0.17
		5	+	9.27±0.06
	2	10	-	9.30±0.10
		10	+	9.40±0.20
		20	+	9.40±0.20
		30	+	9.27±0.15
3	20	+	9.40±0.17	

### วิจารณ์และสรุปผล

#### 1. คุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแกน

ยาเม็ดแกนที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นเม็ดสีขาว ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 6 มิลลิเมตร คุณสมบัติของยาเม็ดแกนแสดงใน ตารางที่ 3 ยาเม็ดแกนที่ได้มีความแข็งที่ดี สามารถแช่ในสารกระจายตัวโซเดียมอัลจินเตได้นานมากกว่า 45 นาทีโดยยาเม็ดไม่แตกและยังคงรูปดี ซึ่งสามารถใช้ในการศึกษาการเคลือบฟิล์มด้วยวิธีนี้ได้

ตารางที่ 3 คุณลักษณะทางกายภาพของยาเม็ดแกน

คุณลักษณะ	ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
น้ำหนักยาเม็ด (มก./เม็ด) (n=20)	100.47±2.11
ความหนา (มม.) (n=20)	2.65±0.07
ความแข็ง (kp) (n=10)	9.02±0.75
ปริมาณตัวยา (มก./เม็ด) (n=3)	9.57±0.21

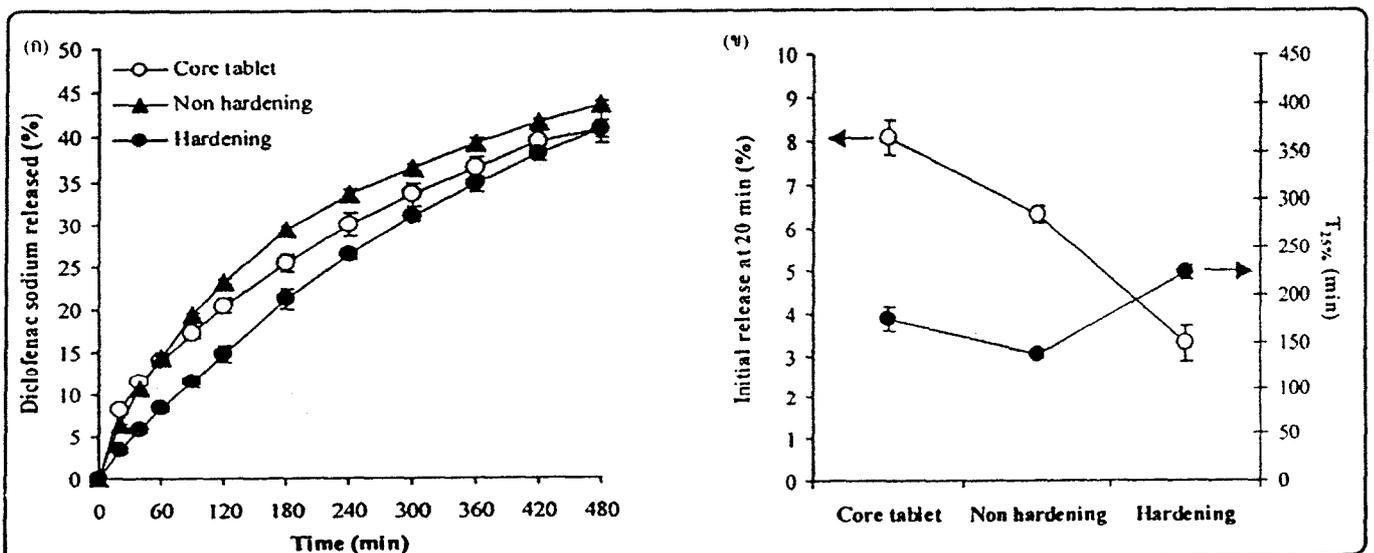
## 2. การเคลือบฟิล์มอัลจินต

ในการเคลือบเม็ดยาเม็ดแกนสัมผัสกับสารกระจายตัวโซเดียมอัลจินตนั้น แคลเซียมกลูโคเนตในยาเม็ดแกนจะละลายและแตกตัว แคลเซียมไอออนซึ่งจะแพร่ออกจากยาเม็ดแล้วเกิดการเชื่อมข้าม (Cross-linked) ระหว่างแคลเซียมไอออนกับอัลจินต เกิดเป็นเจลของแคลเซียมอัลจินตซึ่งไม่ละลายน้ำแต่น้ำสามารถแพร่ผ่านได้ การทำให้ฟิล์มแข็งแรงจะทำให้ฟิล์มติดกับยาเม็ดได้ดีขึ้น เมื่อทำให้แห้งจะเกิดเป็นฟิล์มแคลเซียมอัลจินตหุ้มรอบยาเม็ด ลักษณะยาเม็ดหลังการเคลือบจะมีสีออกเหลือง ผิวไม่เรียบเนื่องจากการหดตัวของฟิล์มแคลเซียมอัลจินตเมื่อทำให้แห้ง

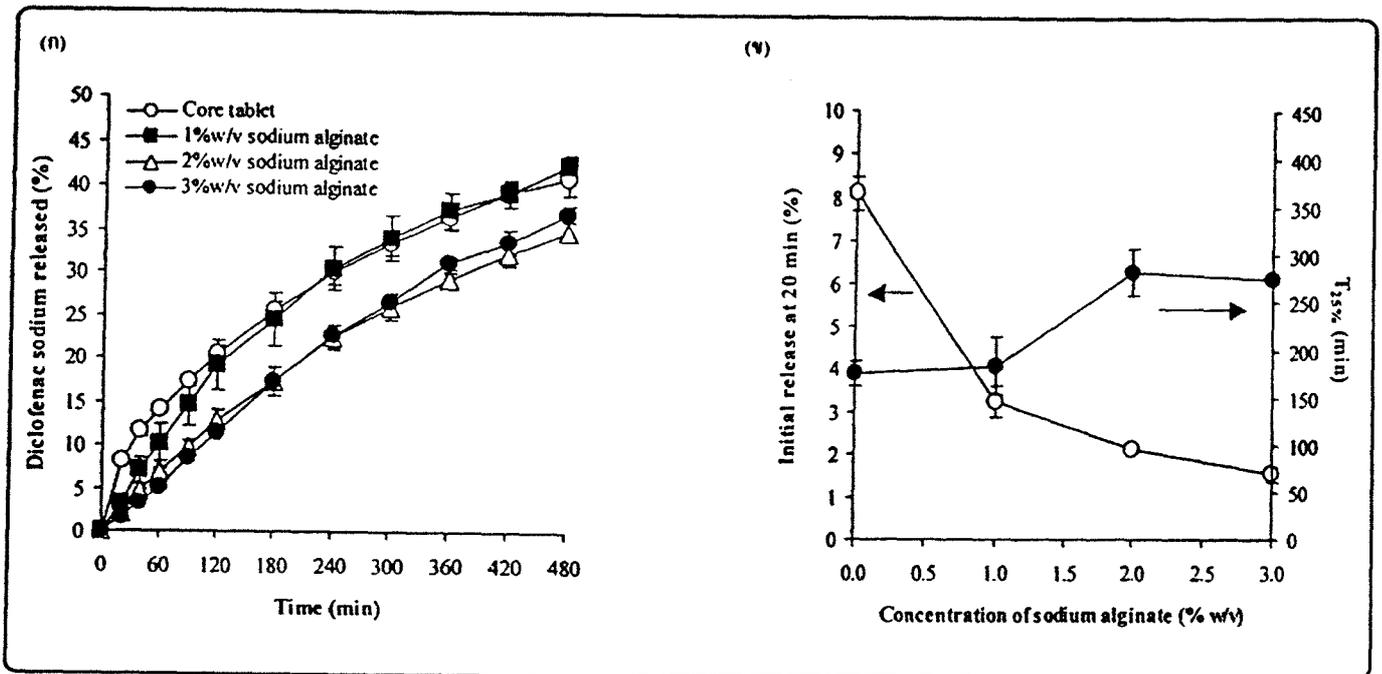
## 3. ปริมาณตัวยาในยาเม็ดเคลือบ

ปริมาณตัวยาในยาเม็ดแกนและยาเม็ดเคลือบในสถานะต่างๆ แสดงในตารางที่ 2 จากผลการทดลองพบว่าปริมาณตัวยาในยาเม็ดเคลือบจะลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดแกน แต่การลดลงของปริมาณตัวยาไม่มีนัย

สำคัญทางสถิติ ( $P>0.05$ ) ซึ่งความเข้มข้นของโซเดียมอัลจินตและเวลาที่ใช้ในการเคลือบไม่มีผลต่อปริมาณตัวยาในยาเม็ด ทั้งนี้เนื่องจากยาเม็ดแกนใช้สารยึดเกาะที่มีคุณสมบัติที่ไม่ละลายน้ำ ทำให้การซึมผ่านของน้ำเข้าสู่ยาเม็ดได้ช้าในขณะที่แช่ในสารกระจายตัวโซเดียมอัลจินต นอกจากนี้การเกิดแคลเซียมอัลจินตเจลบนผิวของยาเม็ด ทำหน้าที่ในการชะลอการปลดปล่อยตัวยาได้อีกด้วย อีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลทำให้ปริมาณยาในยาเม็ดลดลงน้อย คือ ความเป็นกรดต่างของสารกระจายตัวโซเดียมอัลจินตที่ใช้ในการเคลือบ มีค่าเท่ากับ  $4.2 \pm 0.1$  ( $n=3$ ) ทำให้ไดโคฟีแนคโซเดียมซึ่งเป็นเกลือของกรดอ่อนละลายน้ำได้น้อย ผลการทดลองนี้มีความแตกต่างจากการศึกษาการเคลือบ calcium pectinate gel บนเพลเลตที่ใช้สารยึดเกาะที่ละลายน้ำ ทำให้ปริมาณของตัวยา theophylline ในเพลเลตซึ่งสามารถละลายน้ำได้ลดลงกว่า 30-40 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณเริ่มต้น (Sriamornsak et al., 1997b)



รูปที่ 2 ผลของการทำให้ฟิล์มแข็งแรงต่อ (ก) รูปแบบการปลดปล่อยตัวยาและ (ข) ปริมาณการปลดปล่อยตัวยาในช่วง 20 นาทีแรกและค่า  $T_{25\%}$  แต่ละจุดคือค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจากการทดสอบ 3 ตัวอย่าง



รูปที่ 3 ผลของระยะเวลาในการเคลือบต่อ (ก) รูปแบบการปลดปล่อยตัวยาและ (ข) ปริมาณการปลดปล่อยตัวยาในช่วง 20 นาทีแรกและค่า  $T_{25\%}$  แต่ละจุดคือค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจากการทดสอบ 3 ตัวอย่าง

**4. การปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดเคลือบ**

รูปแบบการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดแกนและยาเม็ดเคลือบที่ใช้สภาวะการเคลือบต่างๆ แสดงในรูปที่ 2ก-4ก การปลดปล่อยตัวยาเกิดขึ้นไม่สมบูรณ์ในเวลาที่ใช้ในการทดสอบ 8 ชั่วโมง ซึ่งเป็นคุณสมบัติของยาเม็ดที่ใช้สารยึดเกาะที่ไม่ละลายน้ำ ทำให้น้ำซึมเข้าเม็ดยาได้ช้าและส่งผลให้การปลดปล่อยของตัวยาช้า (Agrawal, 2003) นอกจากนี้ การปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดเป็นเส้นโค้ง ซึ่งบ่งบอกถึงการปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยมาทริกซ์ของยาเม็ดแกนเป็นหลัก ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการใช้พอสเฟต บัฟเฟอร์ ความเป็นกรดต่าง 6.8 ซึ่งประกอบด้วยโซเดียมออลิอนามากมาย ออลิอนเหล่านี้สามารถแลกเปลี่ยนกับแคลเซียมออลิอนในฟิล์ม ทำให้เกิดฟิล์มโซเดียมออลิเจนต (Remuñán-López and Bodmeier, 1997) ซึ่งฟิล์มโซเดียมออลิเจนตนี้สามารถกร่อนได้ง่าย อย่างไรก็ตาม จากการสังเกตยาเม็ดที่ผ่านการทดสอบการปลดปล่อย 8 ชั่วโมงแล้ว พบว่า

ยังมีแผ่นฟิล์มเคลือบเม็ดยา ซึ่งแสดงให้เห็นว่าฟิล์มที่เคลือบเม็ดยายังสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ตลอดการทดสอบการปลดปล่อยตัวยา

**4.1 ผลของการทำให้ฟิล์มแข็งแรง**

ในการศึกษาการทำให้ฟิล์มแข็งแรงด้วย 5%w/v อลูมิเนียมคลอไรด์ เป็นเวลา 1 นาที ได้ทำการศึกษาในสภาวะการเคลือบที่ใช้ 2%w/v โซเดียมออลิเจนต เป็นเวลา 10 นาที การทำให้ฟิล์มแข็งแรงมีผลทำให้รูปแบบการปลดปล่อยตัวยาเปลี่ยนแปลงไป ดังแสดงในรูปที่ 2ก การปลดปล่อยตัวยาในช่วง 20 นาทีแรกลดลงและค่า  $T_{25\%}$  มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับ การปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดที่เคลือบโดยปราศจากการทำให้ฟิล์มแข็งแรง (รูปที่ 2ข) ซึ่งแสดงว่าการทำให้ฟิล์มแข็งแรงด้วยอลูมิเนียมออลิอนจะทำให้ฟิล์มมีโครงสร้างที่แน่นซึ่งสามารถชะลอการปลดปล่อยยาในช่วงต้นและอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยานอกจากยาเม็ดเคลือบ

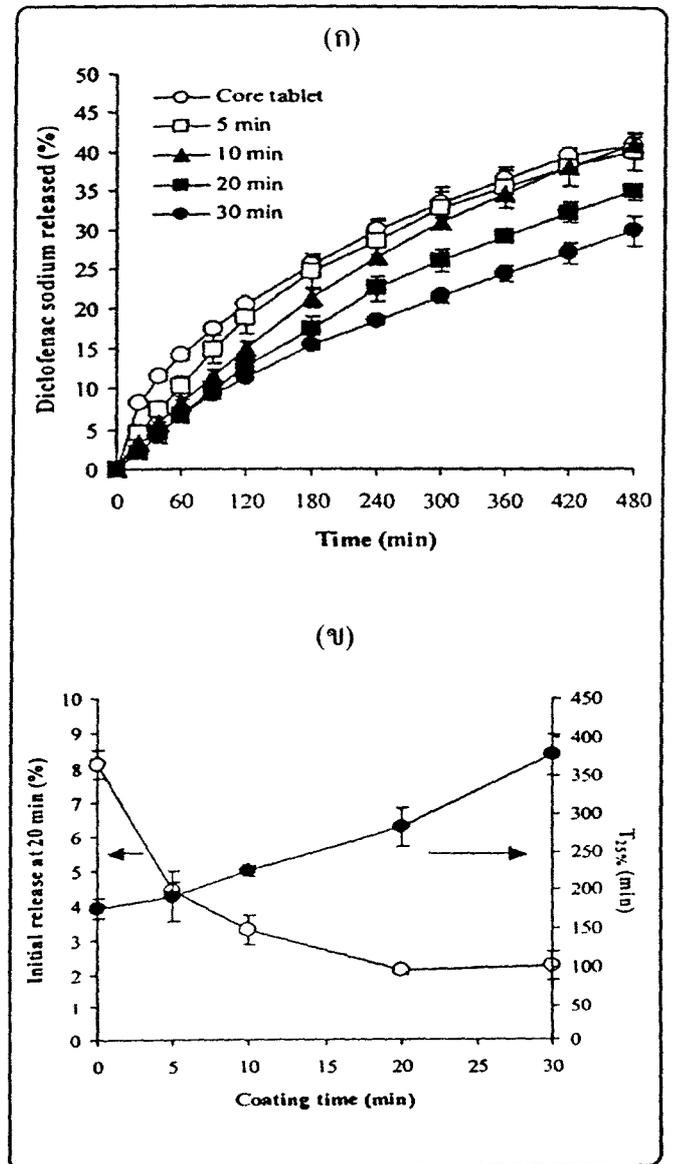
4.2 ผลของความเข้มข้นโซเดียมอัลจิเนต

ผลของความเข้มข้นของสารกระจายตัวอัลจิเนตทำให้การปลดปล่อยด้วยซ้ำลง (รูปที่ 3ก) ความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของพอลิเมอร์จะทำให้ปริมาณตัวยาที่ปลดปล่อยในช่วงต้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ในขณะที่ค่า  $T_{25\%}$  จะเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ 2%w/v โซเดียมอัลจิเนตในการเคลือบ ส่วนการใช้ 3%w/v โซเดียมอัลจิเนตให้ค่า  $T_{25\%}$  ใกล้เคียงกับการใช้ 2%w/v โซเดียมอัลจิเนต (รูปที่ 3ข) จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่า ความเข้มข้นของอัลจิเนตที่ใช้ในการเคลือบมีผลต่อการปลดปล่อยด้วยจากยาเม็ดเคลือบ การเพิ่มความเข้มข้นของสารกระจายตัวโซเดียมอัลจิเนต จะทำให้อัตราการปลดปล่อยด้วยการปลดปล่อยไดโคโลฟีแนคโซเดียมลดลงซึ่งอาจเนื่องมาจากเมื่อเคลือบอิมูนที่แพร่จากยาเม็ดสัมผัสกับโซเดียมอัลจิเนต และเกิดการเชื่อมขั้วได้มากขึ้น ทำให้ได้ฟิล์มที่มีความหนาแน่นเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของโซเดียมอัลจิเนตเป็น 3%w/v ทำให้อัตราการปลดปล่อยไม่แตกต่างจากการใช้ 2%w/v โซเดียมอัลจิเนต ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการเพิ่มความเข้มข้นของโซเดียมอัลจิเนตทำให้ความหนืดของสารกระจายตัวเพิ่มขึ้น ทำให้น้ำซึมเข้าเม็ดยาได้น้อยลง นอกจากนี้การเกิดฟิล์มอาจจะมีขั้นตอนจำกัดคืออัตราการแพร่ของแคลเซียมอิมูนออกจากยาเม็ด ซึ่งทำให้การเพิ่มความเข้มข้นของโซเดียมอัลจิเนตไม่มีผลต่อการเกิดฟิล์ม

4.3 ระยะเวลาในการเคลือบ

การใช้ระยะเวลาในการเคลือบเพิ่มขึ้นจะทำให้การปลดปล่อยด้วยซ้ำลง (รูปที่ 4ก) โดยการปลดปล่อยด้วยซ้ำในช่วง 20 นาทีแรกลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้ระยะเวลาในการเคลือบน้อยกว่า 20 นาที และมีค่าใกล้เคียงกันเมื่อใช้ระยะเวลา 20 และ 30 นาทีในการเคลือบ ส่วนค่า  $T_{25\%}$  จะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัย

สำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) เมื่อใช้เวลาในการเคลือบเพิ่มมากขึ้น (รูปที่ 4ข) เวลาในการเคลือบที่มากขึ้นจะทำให้อัตราการปลดปล่อยจากยาเม็ดเคลือบลดลงเนื่องมาจากเวลาที่ใช้ในการเคลือบมากขึ้นทำให้ความหนาของฟิล์มเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลให้อัตราการปลดปล่อยยาและปริมาณยาที่ปลดปล่อยช่วงต้นลดลง (Bhaget et al.,1991,1994)



รูปที่ 4 ผลของความเข้มข้นของโซเดียมอัลจิเนตต่อ (ก) รูปแบบการปลดปล่อยด้วยซ้ำและ (ข) ปริมาณการปลดปล่อยด้วยซ้ำในช่วง 20 นาทีแรกและค่า

T<sub>25%</sub> แต่ละจุดคือค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจากการทดสอบ 3 ตัวอย่าง

## สรุป

การเคลือบฟิล์มยาเม็ดโคโคลฟีแนคโซเดียมที่ใช้สารยัดเกาะที่ไม่ละลายน้ำด้วยวิธีการเกิดสาร

ประกอบแข็งชั้นที่ผิวประจันที่ควบคุมด้วยการแพร่จะได้ฟิล์มอัลจินเนตที่สามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาได้ปัจจัยต่างๆ เช่น ความเข้มข้นของอัลจินเนต ระยะเวลาที่ใช้เคลือบและการทำให้ฟิล์มแข็งแรง มีผลกระทบต่อ การลดลงของปริมาณตัวยาในยาเม็ดแกนน้อย แต่สามารถลดปริมาณการปลดปล่อยตัวยาในช่วงต้นและ อัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดเคลือบ

## เอกสารอ้างอิง

- Agrawal, A.M.; Neau, S.H.; Bonate, P.L. Wet granulation fine particle ethylcellulose tablets: effect of production variables and mathematical modeling of drug release. *AAPS PharmSci.* 2003, 5(2), E13.
- Bhagat, H.R.; Mendes, R.W.; Mathiowitz, E.; Bhargava, H.N. A novel, self-correcting membrane coating technique. *Pharm. Res.* 1991, 8, 576-583.
- Bhagat, H.R.; Mendes, R.W.; Mathiowitz, E.; Bhargava, H.N. Kinetics and mechanism of drug release from calcium alginate membrane coated tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1994, 20, 387-394.
- Clare, K. Algin. In: Whistler, R.L.; Bemiller, J.N., editors. *Industrial gums: Polysacchrides and their derivatives.* 3<sup>rd</sup> ed. Academic Press: New York, 1993, pp 105-143.
- Efentakis, M.; Buckton, G. The effect of erosion and swelling on the dissolution of theophylline from low and high viscosity sodium alginate matrices. *Pharm. Dev. Technol.* 2002, 7, 69-77.
- Fernandez-Hervas, M.J.; Holgado, M.A.; Fini, A.; Fell, J.T. In vitro evaluation of alginate beads of a diclofenac salt. *Int. J. Pharm.* 1998, 163, 23-34.
- Hwang, S.; Rhee, G.J.; Lee, K.M.; Oh, K.; Kim, C. Release characteristics of ibuprofen from excipient-loaded alginate gel beads. *Int. J. Pharm.* 1995, 116, 125-128.
- Remuñán-López, C.; Bodmeier, R. Mechanical, water uptake and permeability properties of crosslinked chitosan glutamate and alginate films. *J. Control. Release* 1997, 44, 215-225.
- Rubio, M.R.; Ghaly, E.S. In vitro release of acetaminophen from sodium alginate controlled release pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1994, 20, 1239-1251.
- Sirkia, T.; Salonen, H.; Veski, P.; Jurjenson, H.; Marvola, M. Biopharmaceutical evaluation of new prolonged-release press-coated ibuprofen tablets containing sodium alginate to adjust drug release. *Int. J. Pharm.* 1994, 107, 179-187.

Sriamornsak, S.; Prakongpan, S.; Puttipipatkachorn, S.; Kennedy, R.A. Development of sustained release theophylline pellets coated with calcium pectinate. *J. Control. Release* 1997a, 47, 221-232.

Sriamornsak, S.; Puttipipatkachorn, S.; Prakongpan, S. Calcium pectinate gel coated pellets as an alternative carrier to calcium pectinate beads. *Int. J. Pharm.* 1997b, 156, 189-194.

Wade, A.; Weller, P.J. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 2nd ed. The Pharmaceutical Press: London, 1994, pp 428-430.