

สารผสมอัลจิเนต-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (Alginate-magnesium aluminum silicate composite)

รองศาสตราจารย์ ดร. ธเนศ พงศ์จรรยากุล*

*คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

อัลจิเนตและแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเป็นสารปรุงแต่งยาที่ใช้ในทางเภสัชกรรม สารกระจายผสมของอัลจิเนต-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตมีการไหลแบบ pseudoplastic ที่มีระบบคั่นรูปซ้ำ เนื่องจากการเกิดอันตรกิริยาของสารทั้งสอง ซึ่งนำไปสู่การเกิดสารผสมไมโครของฟิล์มผสม ฟิล์มผสมมีความต้านแรงดึงและการยืดที่มากกว่าและการซึมผ่านของตัวยาที่ต่ำกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับฟิล์มอัลจิเนต สารกระจายผสมสามารถใช้เป็นวัสดุตัวใหม่ที่ใส่เคลือบฟิล์มยาเม็ดเพื่อคัดแปรหรือชะลอการปลดปล่อยยาการผสมสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่ชอบน้ำในฟิล์มผสมสามารถลดการซึมผ่านของไอน้ำและไม่มีผลต่อการซึมผ่านของยา นอกจากนี้ สารผสมยังประยุกต์ใช้เตรียมบีดที่มีอนุภาคเล็กๆ ได้ ดังนั้น สารผสมอัลจิเนต-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเป็นวัสดุใหม่ที่ใช้เป็นตัวก่อฟิล์มและมาทริกซ์ในทางเภสัชกรรมได้

คำสำคัญ: อัลจิเนต, แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต, สารผสม

Abstract

Alginate and magnesium aluminum silicate have been used as excipients in pharmaceuticals. Alginate-magnesium aluminum silicate composite dispersions provided pseudoplastic flow with thixotropy because of an interaction of both materials. This led to a microcomposite formation of composite films. The composite films showed higher tensile strength and elongation, and lower drug permeability when compared with alginate films. The composite dispersions could be used as novel tablet coating material for modifying or sustaining drug release. Incorporation of hydrophilic plasticizers into the composite film could retard water vapor transmission and did not affect the drug permeability. Moreover, this composite could be applied to prepare small particle beads as well. Thus, alginate-magnesium aluminum silicate composite is a novel material to use as film and matrix former in pharmaceuticals.

Keywords: Alginate, Magnesium aluminum silicate, composite

บทนำ

อัลจินตเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ที่ได้จากสาหร่ายทะเลสีน้ำตาล ซึ่งมีโครงสร้างที่แสดงในรูปที่ 1ก อัลจินตใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด สารก่อเจล และสารช่วยแขวนตะกอนในทางเภสัชกรรม คุณสมบัติเด่นของอัลจินตคือ การเกิดการเชื่อมโยงข้ามได้เมื่อมีไอออนบวกหลายประจุ เช่น แคลเซียม และอะลูมิเนียมไอออน ทำให้เกิดเป็นเจลที่ไม่ละลายน้ำขึ้น (Clare, 1993; Wade and Weller, 1994) คุณสมบัตินี้นำไปสู่การพัฒนาและวิจัยระบบนำส่งยาแบบต่างๆ เช่น ยาเม็ด (Bhagat et al., 1991; Efentakis and Buckton, 2002) ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (Sirkia et al., 1994) บีด (Badwan et al., 1985; Østberg et al., 1993; Sugawara et al., 1994; Østberg and Graffner, 1994; Puttipatkhachorn et al., 2005; Pongjanyakul et al., 2006; Pongjanyakul and Puttipatkhachorn, 2006a) เฟลเลต (Rubio and Ghaly, 1994) และฟิล์ม (Al-Musa et al., 1999) จากคุณสมบัติการเกิดอันตรกิริยา (interaction) กับไอออนบวก ทำให้มีการศึกษา การเกิดอันตรกิริยาของอัลจินตกับพอลิเมอร์ที่มีประจุบวก เช่น ไคโตแซน (Fernandez-Hervas et al., 1998) ทำให้เกิดโครงสร้างตาข่ายของพอลิเมอร์ที่ซับซ้อนมากขึ้น ซึ่งส่งผลถึงการปลดปล่อยตัวยานอกจากระบบนั้นช้าลง

แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตเป็นสารอนินทรีย์ที่อยู่ในกลุ่มดินเหนียว (clay) ซึ่งในทางเภสัชกรรมใช้เป็นสารแขวนตะกอนในยาเตรียมที่ใช้ภายนอก และรับประทาน (Wade and Weller, 1994) แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตประกอบด้วยอะลูมิเนียมออกไซด์ และแมกนีเซียมออกไซด์ มีลักษณะเป็นชั้นซิลิเกตซ้อนกัน (รูปที่ 1ข) ซึ่งภายในชั้นจะมีประจุลบ ส่วนขอบของชั้นจะมีประจุบวก สารนี้สามารถใช้เพิ่มความหนืดของยาใช้ภายนอกและเครื่องสำอางจาก

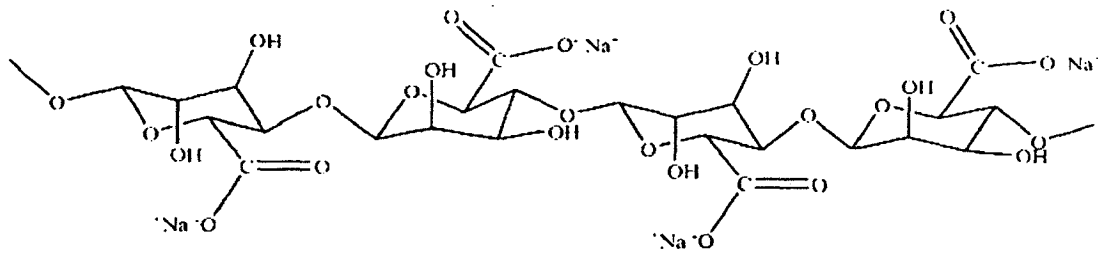
การที่สารนี้มีผลต่อความหนืดและรูปแบบการไหลของพอลิเมอร์ประจุลบ (Ciullo et al., 1981) การใช้แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตร่วมกับพอลิเมอร์มีข้อดีคือ เคลย์สามารถลดเซกเซกการสูญเสียความหนืดของพอลิเมอร์เมื่อใช้อุณหภูมิสูงๆ ในการเตรียม และยังสามารถลดความเหนียวของสารกระจายพอลิเมอร์ลงได้ นอกจากนี้ สารผสมพอลิเมอร์-เคลย์ยังสามารถประยุกต์ใช้ในเภสัชกรรมขั้นสูงได้ด้วย ซึ่งบทความนี้จะเน้นคุณสมบัติของสารผสมอัลจินตและแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตในรูปแบบเจล ฟิล์ม และระบบนำส่งยาในรูปแบบบีด

การเกิดอันตรกิริยา

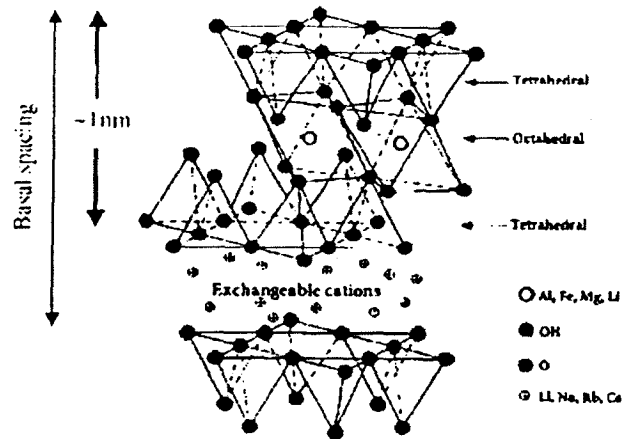
การศึกษาการเกิดอันตรกิริยาของอัลจินตและแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตในรูปฟิล์มผสม พบว่าประจุลบของหมู่คาร์บอกซิลของอัลจินตสามารถเกิดแรงไฟฟ้าสถิต (Electrostatic force) กับขอบของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตซึ่งมีประจุบวก นอกจากนี้ หมู่คาร์บอกซิลของอัลจินตยังสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับหมู่ไฮดรอกซิลของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต ซึ่งการเกิดพันธะเหล่านี้ทำให้คุณลักษณะของอัลจินตเปลี่ยนแปลงไป (Pongjanyakul et al., 2005a)

เจลอัลจินต-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต

การผสมแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตในเจลอัลจินตทำให้ความหนืดของเจลเพิ่มขึ้นและพฤติกรรม การไหลเปลี่ยนจาก Newtonian เป็น pseudoplastic ที่มีระบบคั่นรูปช้า (thixotropy) (ดังแสดงในรูปที่ 2) โดยมีการเพิ่มขึ้นของพื้นที่ระหว่างกราฟขาขึ้นและกราฟขาลง การปลดปล่อยตัวยานอกจากเจลผสมจะช้าลงเมื่อเปรียบเทียบกับเจลอัลจินต เนื่องจากความหนืด

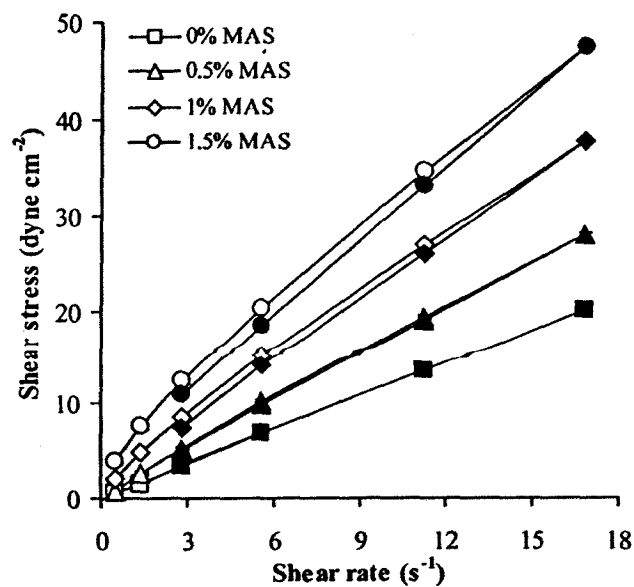


(ก)

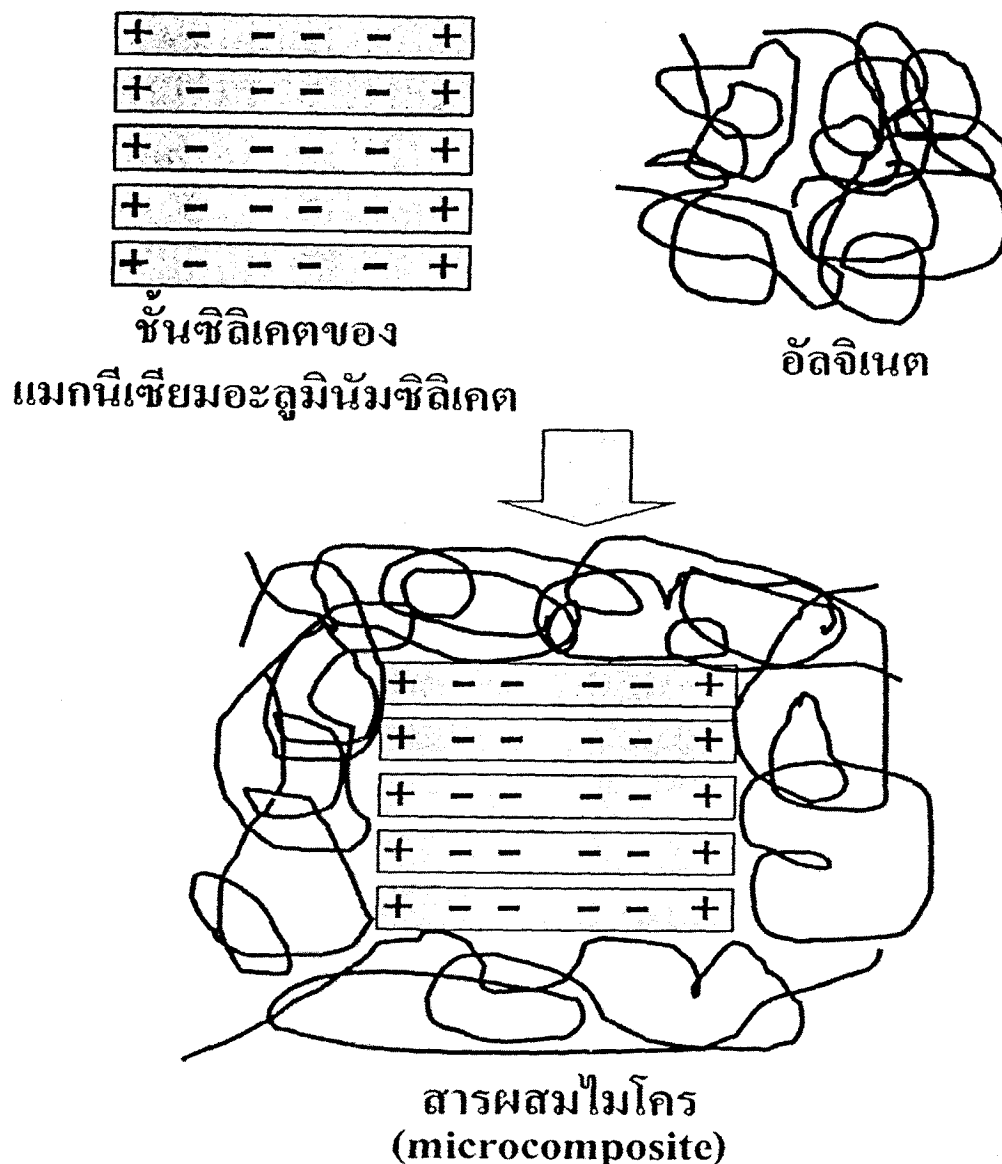


(ข)

รูปที่ 1 (ก) โครงสร้างของอัลจิเนต (Pongjanyakul and Puttipipatkachorn, 2006a) และ (ข) แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (Ray and Okamoto, 2003)



รูปที่ 2 กราฟการไหลของสารกระจายอัลจิเนตเกรดความหนืดสูงที่เติมแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (MAS) โดยสัญลักษณ์โปร่งคือกราฟขาขึ้น ส่วนสัญลักษณ์ทึบคือกราฟขาลง (Pongjanyakul et al., 2005b)

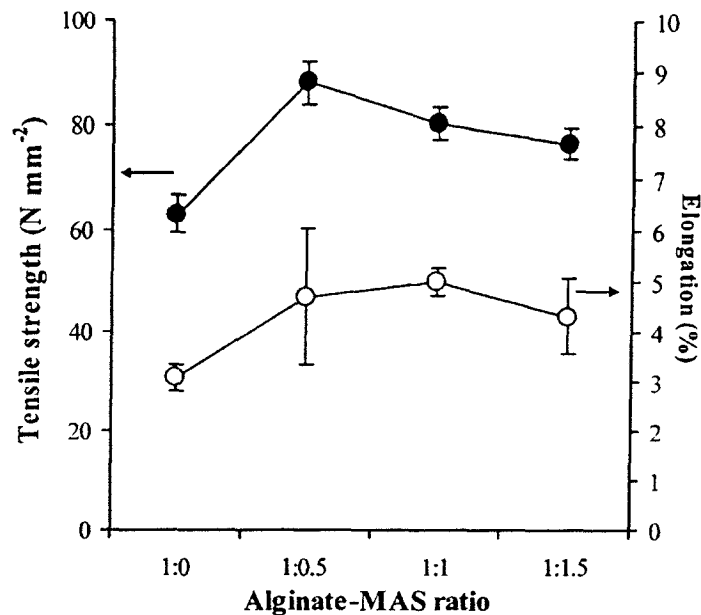


รูปที่ 3 แบบจำลองการเกิดสารผสมไมโครของอัลจิเนตและแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิติลเคต

ที่เพิ่มขึ้นและการดูดซับยาโดยอนุภาคของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิติลเคต ส่วนกลไกการปลดปล่อยยาจะควบคุมโดยการแพร่และการพองตัวของเจล ซึ่งการพองตัวของเจลผสมจะลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับเจลอัลจิเนต เนื่องจากการเกิดอันตรกิริยาของสารทั้งสอง นอกจากนี้การผสมแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิติลเคตทำให้เวลาทิ้งช่วง (lag time) เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลต่ออัตราการซึมผ่านผิวหนังของยา (Pongjanyakul et al., 2005b)

ฟิล์มผสมอัลจิเนต-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิติลเคต

การเกิดอันตรกิริยาของอัลจิเนตกับแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิติลเคตในฟิล์มผสมทำให้เกิดสารผสมไมโคร (microcomposite) เมื่อทดสอบโดยใช้ powder x-ray diffractometer ซึ่งแสดงว่าอัลจิเนตไม่สามารถแทรกเข้าไปในชั้นซิติลเคตของแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิติลเคตได้ ดังแสดงแบบจำลองในรูปที่ 3 อย่างไรก็ตาม แม้ว่า

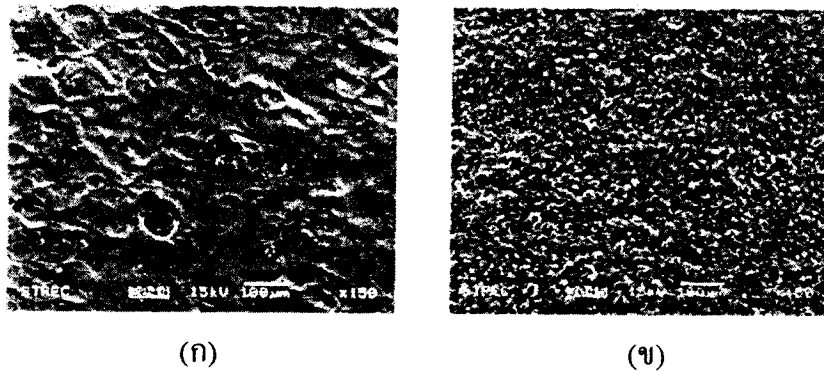


รูปที่ 4 ความต้านแรงดึงและการยืดของฟิล์มอัลจินตเมื่อเพิ่มสัดส่วนแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต (เขียนกราฟจากข้อมูลในเอกสารอ้างอิง Pongjanyakul et al., 2005a)

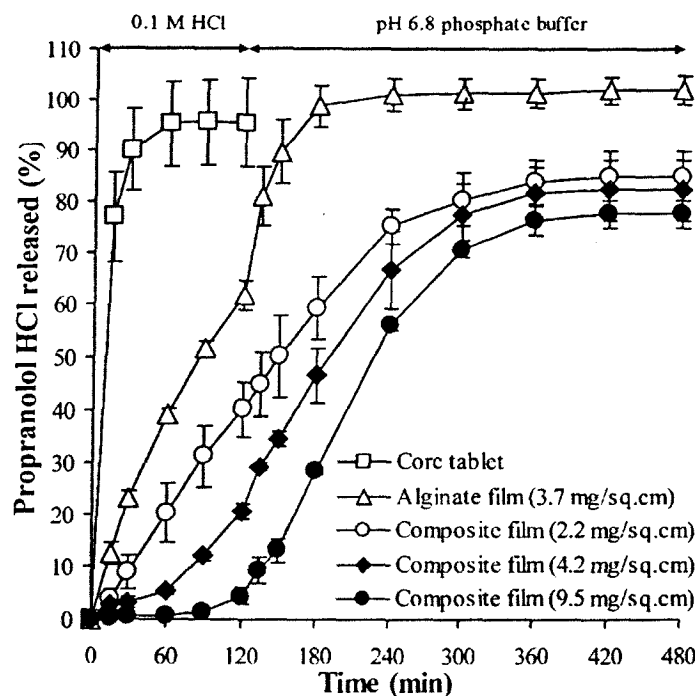
ฟิล์มผสมเป็นไมโครคอมพอสิตแต่มีคุณสมบัติเชิงกลของฟิล์มผสมโดดเด่นขึ้น คือทั้งความต้านแรงดึงและการยืดเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับฟิล์มอัลจินต (รูปที่ 4) นอกจากนี้การผสมแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตลงในฟิล์มอัลจินต ยังทำให้คุณสมบัติด้านความร้อนเปลี่ยนแปลงไป การดูดซับน้ำในตัวอย่างที่เป็นกรดลดลง อัตราการซึมผ่านของตัวยา paracetamol และ propranolol HCl ในตัวอย่างที่เป็นกรดลดลง แต่เวลาทั้งช่วงยาวนานขึ้นเมื่อเพิ่มสัดส่วนแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตในฟิล์มผสม โดยเฉพาะตัวยา propranolol HCl จะมีเวลาทั้งช่วงยาวนานกว่า paracetamol เนื่องจากการดูดซับ propranolol HCl ซึ่งเป็นประจุบวกโดยแมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกต การศึกษาความเป็นไปได้ของการนำสารกระจายผสมอัลจินต-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตมาใช้เป็นสารก่อฟิล์มในการเคลือบยาเม็ดพบว่ายาเม็ดเคลือบฟิล์มผสมมีลักษณะผิวที่เรียบและเป็นเนื้อเดียว ขณะที่ยาเม็ดเคลือบฟิล์มอัลจินต

มีรู (pinholing) ซึ่งส่งผลให้การปลดปล่อยยารวดเร็วกว่ายาเม็ดเคลือบฟิล์มผสม (รูปที่ 5) ยาเม็ดเคลือบฟิล์มผสมสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาในกรดได้ เนื่องจากอัลจินตสามารถเปลี่ยนเป็นกรดอัลจินิกที่ไม่ละลายในกรดและส่งผลคือได้เมมเบรนที่ไม่ละลายน้ำ จากนั้นเมื่อยาเม็ดเคลือบฟิล์มสัมผัสกับตัวกลางการละลายที่เป็นกลาง กรดอัลจินิกจะเปลี่ยนเป็นโซเดียมอัลจินตอีกครั้งและฟิล์มจะเกิดการพองตัวและกร่อนไปพร้อมๆกับการปลดปล่อยตัวยา ยาเม็ดเคลือบฟิล์มผสมที่ระดับการเคลือบที่แตกต่างกันทำให้การปลดปล่อยตัวยาเปลี่ยนแปลงไป โดยระดับการเคลือบสูงทำให้เวลาทั้งช่วงในสภาวะกรดเพิ่มขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 6 (Pongjanyakul et al., 2005a)

การเติมสารเพิ่มความยืดหยุ่น คือ glycerin และ polyethylene glycol400 (PEG400) ลงในฟิล์มผสมทำให้เกิดอันตรกิริยาของสารเพิ่มความยืดหยุ่นกับสารทั้งสองในฟิล์มผสม และเกิดการเปลี่ยนแปลง



รูปที่ 5 ลักษณะของผิวยาเม็ดเคลือบฟิล์มอัลจิเนต (ก) และฟิล์มผสม (ข) ศึกษาโดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Pongjanyakul et al., 2005a)



รูปที่ 6 รูปแบบการปลดปล่อยยาของยาเม็ดเคลือบฟิล์มอัลจิเนตและฟิล์มผสมที่ระดับการเคลือบต่างๆ (เขียนกราฟจากข้อมูลในเอกสารอ้างอิง Pongjanyakul et al., 2005a)

คุณลักษณะของฟิล์มผสม คือ คุณสมบัติด้านความร้อนเปลี่ยนแปลง ความต้านแรงดึงลดลงและการยึดของฟิล์มเพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงถึงฟิล์มผสมมีความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น ในขณะที่การดูดซับน้ำในตัวอย่างที่เป็นกรดจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเมื่อเพิ่มปริมาณของสารเพิ่มความยืดหยุ่นในฟิล์ม ซึ่งส่งผลให้การซึมผ่านของตัวยา paracetamol เพิ่มขึ้นเล็กน้อยเช่นกัน ส่วนอัตราการ

ซึมผ่านของไอน้ำจะลดลงมากและเพิ่มขึ้นเมื่อเติมสารเพิ่มความยืดหยุ่นในปริมาณ 50% ของพอลิเมอร์ การเติมสารเพิ่มความยืดหยุ่นทำให้ความหนาของชั้นซิลิเกตเพิ่มขึ้น ตามปริมาณของสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่เพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารเพิ่มความยืดหยุ่นสามารถแทรกเข้าไปในชั้นซิลิเกตได้ การใช้สารกระจายผสมอัลจิเนต-แมกนีเซียมอะลูมิเนียมซิลิเกตที่

เติมสารเพิ่มความยืดหยุ่น เพื่อเป็นสารก่อฟิล์มของยาเม็ด ทำให้ได้ฟิล์มที่มีความเรียบและไม่มีรูกลายกับยาเม็ดเคลือบฟิล์มผสม นอกจากนี้ การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเคลือบฟิล์มผสมที่เติมสารเพิ่มความยืดหยุ่น จะมีเวลาทั้งช่วงที่สั้นลง แต่อัตราการปลดปล่อยยาไม่เปลี่ยนแปลง (Pongjanyakul and Puttipipatkachorn, 2006b)

ปิดแคลเซียมอัลจิเนตที่ผสมแมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกต

การผสมแมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตลงในปิดแคลเซียมอัลจิเนต ทำให้ประสิทธิภาพการกักเก็บยา (drug entrapment efficiency) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ การดูดซับน้ำและการพองตัวของปิดที่ผสมแมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกตจะลดลง ซึ่งส่งผลให้การปลดปล่อยตัวยาลงช้าลงด้วย ทั้งนี้เป็นผลมาจากการเกิดอันตรกิริยาของอัลจิเนตกับแมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกต ทำให้เกิดโครงสร้างตาข่ายที่ซับซ้อนมากขึ้น จึงทำให้คุณลักษณะของปิดเปลี่ยนแปลงไป (Puttipipatkachorn et al., 2005)

บทสรุป

การผสมอัลจิเนตและแมกนีเซียมอะลูมินัมซิลิเกต ทำให้ได้สารผสมที่มีคุณสมบัติเคมีฟิสิกส์ที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม เป็นแนวทางในการพัฒนาสารผสมตัวใหม่ที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาพาหะนำส่ง และการเคลือบฟิล์มยาเม็ดที่สามารถคัดแปรและชะลอการปลดปล่อยตัวยาโดยให้ยาไปปลดปล่อยในลำไส้เล็ก หรือคัดแปรการปลดปล่อยตัวยาเพื่อลดระดับยาในเลือดไม่ให้สูงถึงระดับที่เป็นพิษ นอกจากนี้ สารผสมที่ได้ยังสามารถพัฒนาต่อออกให้เป็นวัสดุเพื่อใช้ควบคุมการปลดปล่อยยาในระบบนำส่งยาได้

เอกสารอ้างอิง

- Al-Musa S., Fara D.A., Badwan A.A. (1999). Evaluation of parameters involved in preparation and release of drug loaded in crosslinked matrices of alginate. *J. Control. Release* 57: 223-232.
- Badwan A.A., Abumaloooh A., Sallam E., Abukalaf A., Jawan O. (1985). A sustained release drug delivery system using calcium alginate beads. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11: 239-256.
- Bhagat H.R., Mendes R.W., Mathiowitz E., Bhargava H.N. (1991). A novel self-correcting membrane coating technique. *Pharm. Res.* 8: 576-583.
- Ciullo P.A. (1981). Rheological properties of magnesium aluminum silicate/xanthan gum dispersion. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 32: 275-285.
- Clare K. (1993). Algin. In Whistler R.L., Bemiller J.N., editors. *Industrial gums: Polysaccharides and their derivatives*, 3rd ed., New York: Academic Press. p105-143.
- Efentakis M., Buckton G. (2002). The effect of erosion and swelling on the dissolution of theophylline from low and high viscosity sodium alginate matrices. *Pharm. Dev. Technol.* 7: 69-77.
- Fernandez-Hervas M.J., Holgado M.A., Fini A., Fell J.T. (1998). In vitro evaluation of alginate beads of a diclofenac salt. *Int. J. Pharm.* 163: 23-34.

- Østberg T., Graffner C. (1994). Calcium alginate matrices for oral multiple unit administration:III. Influence of calcium concentration, amount of drug added and alginate characteristics on drug release. *Int. J. Pharm.* 111: 271-282.
- Østberg T., Vesterhus L., Graffner C. (1993). Calcium alginate matrices for oral multiple unit administration: II. Effect of process and formulation factors on matrix properties. *Int. J. Pharm.* 97: 183-193.
- Pongjanyakul T., Pripem A., Puttipipatkachorn S. (2005b). Influence of magnesium aluminium silicate on rheological, release and permeation characteristics of diclofenac sodium aqueous gels in-vitro. *J. Pharm. Pharmacol.* 57(4): 429-434.
- Pongjanyakul T., Pripem A., Puttipipatkachorn S. (2005a). Investigation of novel alginate-magnesium aluminum silicate microcomposite films for modified-release tablets. *J. Control. Release* 107(2): 343-356.
- Pongjanyakul T., Puttipipatkachorn S. (2006b). Alginate-magnesium aluminum silicate films: effect of plasticizers on film properties, drug permeation, and drug release from coated tablets. *Int. J. Pharm.* (in press).
- Pongjanyakul T., Puttipipatkachorn S. (2006a). Xanthan-alginate composite gel beads: molecular interaction and in vitro characterization. *Int. J. Pharm.* (in press).
- Pongjanyakul T., Sungthongjeen S., Puttipipatkachorn S. (2006). Modulation of drug release from glyceryl palmitostearate-alginate beads via heat treatment. *Int. J. Pharm.* 319: 20-28.
- Puttipipatkachorn S., Pongjanyakul T., Pripem A. (2005). Molecular interaction in alginate beads reinforced with sodium starch glycolate or magnesiumaluminum silicate, and their physical characteristics. *Int. J. Pharm.* 293:51-62
- Ray S.S., Okamoto M. (2003). Polymer/layered silicate nanocomposites: a review from preparation to processing. *Prog. Polym. Sci.* 28: 1539-1641.
- Rubio M.R., Ghaly E.S. (1994). In vitro release of acetaminophen from sodium alginate controlled release pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20: 1239-1251.
- Sirkia T., Salonen H., Veski P., Jurjenson H., Marvola M. (1994). Biopharmaceutical evaluation of new prolonged-release press-coated ibuprofen tablets containing sodium alginate to adjust drug release. *Int. J. Pharm.* 107: 179-187.
- Sugawara S., Imai T., Otagiri M. (1994). The controlled release of prednisolone using alginate gel. *Pharm. Res.* 11: 272-277.
- Wade A., Weller P.J. (1994). Handbook of pharmaceutical excipients, 2nd ed., London: The Pharmaceutical Press. p269-273, 428-430.