

การพัฒนายาเม็ดฟาวไมทีดินรูปแบบลอยตัว

Development of Famotidine Floating Tablets

ชวาลินี อัสวหาม *

Chawalinee Asawahame

Received: 24 March 2010

Accepted: 30 Aug 2010

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือการพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดฟาวไมทีดินรูปแบบลอยตัวเพื่อให้เม็ดยาคงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานาน โดยศึกษาถึงผลของปริมาณไฮดรอกซีโพลฟิล เมทิลเซลลูโลส (20 และ 30 เปอร์เซ็นต์ของตำรับ) ชนิดของสารเพิ่มปริมาณ (สเปรย์ดราย แลคโตสและไมโครคริสตัลไลน์ เซลลูโลส พีเอช102) และค่าแรงตอกอัดที่ใช้ในสูตรตำรับ (2000 และ 4000 ปอนด์) ว่าส่งผลถึงการปลดปล่อยตัวยาและคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่ได้ที่ใช้กรรมวิธีการตอกอัดโดยตรงอย่างไร โดยทำการศึกษาถึงคุณสมบัติของยาเม็ดรูปแบบลอยตัวในหัวข้อคุณสมบัติทางกายภาพ คุณสมบัติด้านการลอยตัวของเม็ดยา รวมทั้งศึกษาคุณสมบัติการปลดปล่อยตัวยาออกจากสูตรตำรับ จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าองค์ประกอบภายในเม็ดยาและความแข็งแรงของเม็ดยาเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อคุณสมบัติด้านการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยา การใช้ไฮดรอกซีโพลฟิล เมทิลเซลลูโลส 4000 ปริมาณ 30 เปอร์เซ็นต์ในสูตรตำรับจะให้เม็ดยาที่มีคุณสมบัติการลอยตัวที่ดีและสามารถควบคุมให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาอย่างช้าๆได้จนถึงชั่วโมงที่ 8 ที่ทำการศึกษา การใช้ค่าแรงตอกอัดที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้เวลาที่เม็ดยาใช้ในการลอยตัวมีค่าเพิ่มขึ้น พบว่าการใช้สารเพิ่มปริมาณที่ต่างกันแสดงถึงกลไกการปลดปล่อยตัวยาที่แตกต่างกันด้วย

คำสำคัญ: ฟาโมทีดิน, ยาเม็ดลอยตัว

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2553; 6(2): 74-83

Abstract

The purpose of this research was to develop famotidine floating tablet by study the influence of different amount of hydroxypropyl methylcellulose 4000 (20 % and 30%), type of fillers (spray dried lactose and microcrystalline cellulose PH102) and compression force (2000 pound and 4000 pound) on its release rate and physical property. The floating tablets of famotidine were prepared by direct compression method.

เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต เภสัชอุตสาหกรรม อาจารย์กลุ่มวิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
Division of Pharmaceutical Industry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Huachiew Chalermprakiet University

* Corresponding author: Chawalinee Asawahame, Division of Pharmaceutical Industry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Huachiew Chalermprakiet University, Samutprakarn 10540 Tel. + 66 2 3126300 ext 1161 Fax. + 66 2 3126416
Email: chawalinee_a@hotmail.com

The prepared tablets were evaluated for physical properties, floating properties (floating lag time, floating time and matrix integrity) and drug release properties. The results shows that tablet composition and mechanical strength have the greatest influence on the floating properties and drug release. Famotidine tablets contains 30% of HPMC 4000 was found to achieve optimum floating properties and the drug release from those tablets was sufficiently sustained (more than 8 hours). Increase in the compression force increased the floating lag time. It was found that using difference filler in this study showed the difference in the mechanism of drug release.

Keywords: famotidine, floating tablet

IJPS 2010; 6(2): 74-83

บทนำ

ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว (floating drug delivery system) เป็นรูปแบบหนึ่งของระบบนำส่งยาคงค้างในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน (gastroretentive drug delivery system) เป็นระบบนำส่งยาที่มีการออกแบบให้สามารถคงอยู่ได้ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานานตามที่ต้องการโดยอาศัยคุณสมบัติของการลอยตัวอยู่ได้เหนือผิวหน้าของของเหลวในกระเพาะอาหาร (Gambhire et al., 2007) ทั้งยังสามารถออกแบบให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาในรูปแบบเนิ่นช้าได้ จึงทำให้เกิดการดูดซึมยาหรือการออกฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณทางเดินอาหารได้อย่างมีประสิทธิภาพ ยาเม็ดรูปแบบลอยตัวมักเตรียมในรูปแบบเมทริกซ์โดยใช้โพลิเมอร์ที่พองตัวได้ ตัวอย่างเช่น มีการศึกษาถึงการใช้ hydroxypropyl methylcellulose และ carbopol ในสูตรตำรับยาเม็ด captopril รูปแบบลอยตัวเพื่อศึกษาถึงคุณสมบัติการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (Nur and Zhang, 2000) หรือการใช้ hydroxypropyl methylcellulose และ sodium alginate ร่วมกับสารก่อพองฟู คือ sodium bicarbonate หรือ calcium carbonate ในสูตรตำรับยาเม็ด ciprofloxacin hydrochloride รูปแบบลอยตัว ที่ให้เม็ดยาที่มีคุณสมบัติการลอยตัวรวมทั้งสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ตามต้องการ (Tadros, 2010) ฟาโมทีดีน (famotidine) เป็นตัวยาที่ใช้รักษาอาการแผลในกระเพาะอาหาร แผลในลำไส้เล็ก หรืออาการกรดไหลย้อนในกลุ่มของ H_2 -receptor antagonist มีการศึกษาพบว่า การให้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับยาลดกรดจะส่งเสริมให้เกิดการนำส่งยาเฉพาะที่ไปยังตัวรับบริเวณพื้นผิวที่ผนังกระเพาะอาหาร จึงสามารถส่งผลให้เกิดประสิทธิภาพการรักษาจากตัวยาที่

เพิ่มขึ้นได้จากการหลังกรดที่ลดน้อยลง (Dave et al., 2004) การพัฒนาระบบนำส่งยาให้อยู่ในรูปแบบยาเม็ดลอยตัวที่เม็ดยาสามารถลอยตัวอยู่เหนือสารละลายในกระเพาะอาหารได้จะทำให้เพิ่มระยะเวลาที่ระบบยาจะคงค้างอยู่ในทางเดินอาหารได้ยาวนานขึ้น จึงสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาและเพิ่มการดูดซึมยาได้อย่างสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น (Singh and Kim, 2000) ดังนั้น วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้ เพื่อศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดฟาโมทีดีนในรูปแบบลอยตัว โดยทำการศึกษาถึงปริมาณของโพลิเมอร์ ชนิดของสารเพิ่มปริมาณ และแรงตอกอัดเม็ดยาที่เหมาะสม

วิธีดำเนินการวิจัย

1. สารเคมี

Famotidine (Batch number FMK1BJA03A, Cadila Healthcare Limited, India ได้รับการอนุเคราะห์จากบริษัท บางกอกแล็บ แอนด์ คอสเมติก จำกัด, ประเทศไทย), Hydroxy propyl methylcellulose 4000 (Lot number QE26012406, เอกตรงเคมีภัณฑ์ (1995), ประเทศไทย), Spray dried lactose; Super - Tab[®] (Lot number FN250120J0393, NZMP Ltd. New Zealand), Microcrystalline cellulose PH102; Avicel PH102[®] (Lot number P208820049, FMC Biopolymer, USA), Sodium bicarbonate (ศรีจันทร์สหโอสถ, ประเทศไทย), Citric acid (ซัดเชส เคมีคอล, ประเทศไทย), Magnesium stearate (เอกตรงเคมีภัณฑ์ (1995), ประเทศไทย), Hydrochloric acid solution (NEUTRASORB[®], Thailand), Sodium hydroxide (Merck, Germany)

2. วิธีการทดลอง

2.1 การเตรียมยาเม็ดฟาโมทีดินรูปแบบลอยตัว

ส่วนประกอบในยาเม็ดจะประกอบด้วยฟาโมทีดิน 20 มิลลิกรัมต่อเม็ด ศึกษาเปรียบเทียบถึงการใช้สารเพิ่มปริมาณที่แตกต่างกันระหว่างสารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำได้ ได้แก่ spray dried lactose และสารเพิ่มปริมาณที่ไม่ละลายน้ำ ได้แก่ microcrystalline cellulose PH 102 และใช้ hydroxypropyl methyl cellulose 4000 (HPMC 4000) เป็นโพลิเมอร์สังเสริมให้เกิดการลอยตัวโดยศึกษาเปรียบเทียบในปริมาณ 20% และ 30% ของสูตรตำรับ เลือกใช้ sodium bicarbonate และ citric acid เป็นสารก่อฟองฟู และ magnesium stearate เป็นสารหล่อลื่นในสูตรตำรับ ดังตารางที่ 1

ที่แสดงถึงส่วนประกอบในสูตรตำรับต่างๆ ที่ทำการศึกษากรรมวิธีการดกอัดเม็ดยาที่ใช้ในการศึกษาวิจัยนี้คือวิธีการดกอัดโดยตรง (direct compression) โดยทำการชั่งส่วนผสมต่างๆตามสูตรและผสมส่วนผสมต่างๆทั้งหมด ยกเว้น magnesium stearate ใช้ระยะเวลาในการผสมเป็นเวลา 5 นาที แล้วจึงเติม magnesium stearate ทำการผสมต่อเป็นเวลา 1 นาที ชั่งน้ำหนักส่วนผสมที่ได้ปริมาณ ครั้งละ 250 mg เพื่อนำไปดกอัดเม็ดยาโดยเครื่อง hydraulic press (CARVER Model 3912) ที่ใช้ชุดปากหน้าเรียบลบขอบ ขนาด 10 มิลลิเมตร ทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงการใช้แรงดกอัดที่แตกต่างกัน 2 ค่า คือที่ 2000 pound และ 4000 pound เก็บรักษาเม็ดยาที่ดกอัดได้ในภาชนะบรรจุปิดสนิทและป้องกันความชื้น เพื่อใช้ในการศึกษาทดลองต่อไป

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบในสูตรตำรับต่างๆของยาเม็ดฟาโมทีดินรูปแบบลอยตัวที่ทำการศึกษา

ส่วนประกอบ (mg)	สูตรที่ 1 Rx 1	สูตรที่ 2 Rx 2	สูตรที่ 3 Rx 3	สูตรที่ 4 Rx 4	สูตรที่ 5 Rx 5	สูตรที่ 6 Rx 6	สูตรที่ 7 Rx 7	สูตรที่ 8 Rx 8
Famotidine	20	20	20	20	20	20	20	20
HPMC 4000	75 (30%)	75 (30%)	50 (20%)	50 (20%)	75 (30%)	75 (30%)	50 (20%)	50 (20%)
Sodium bicarbonate	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
Citric acid	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25
Spray dried lactose	133.75	133.75	158.75	158.75	-	-	-	-
Avicel PH 102	-	-	-	-	133.75	133.75	158.75	158.75
Magnesium stearate	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Total	250	250	250	250	250	250	250	250
Compression force* (pound)	2000	4000	2000	4000	2000	4000	2000	4000

การประเมินคุณสมบัติของยาเม็ดรูปแบบลอยตัว

2.2.1 การทดสอบค่าความแข็งของเม็ดยา
ทดสอบค่าความแข็งของเม็ดยา ($n = 10$) ด้วยเครื่อง Hardness tester (Erweka TBH20) บันทึกค่าความแข็งของเม็ดยาที่ได้ ค่าความแข็งที่วัดได้มีหน่วยเป็น kilopound (kP)

2.2.2 การทดสอบค่าความหนาของเม็ดยา
ทดสอบค่าความหนาของเม็ดยา ($n = 10$) ด้วยเครื่อง Thickness tester (Rhombold thickness tester)

2.2.3 การทดสอบค่าความกรอบของเม็ดยา
นำเม็ดยาที่ต้องการหาค่าความกรอบของเม็ดยา ($n = 20$) ไปชั่งน้ำหนัก บันทึกค่าน้ำหนักที่ได้ก่อนทำการทดสอบ (X_1) นำไปทดสอบความกรอบของเม็ดยาโดยใช้เครื่อง Friability tester ใช้อัตราเร็วการหมุน 25 รอบต่อนาที เป็นเวลา 4 นาที นำเม็ดยาที่ผ่านการทดสอบไปชั่งน้ำหนัก บันทึกค่าน้ำหนักหลังการทดสอบที่ได้ (X_2) นำไปคำนวณหาค่าเปอร์เซ็นต์ความกรอบของเม็ดยา (% friability) จากสูตร ค่าเปอร์เซ็นต์

ความกร่อนของเม็ดยา = $((X_1 - X_2) / X_1) \times 100$
โดยเกณฑ์มาตรฐานกำหนดให้ค่าเปอร์เซ็นต์ความกร่อน
ของเม็ดยา มีค่าไม่เกิน 1%

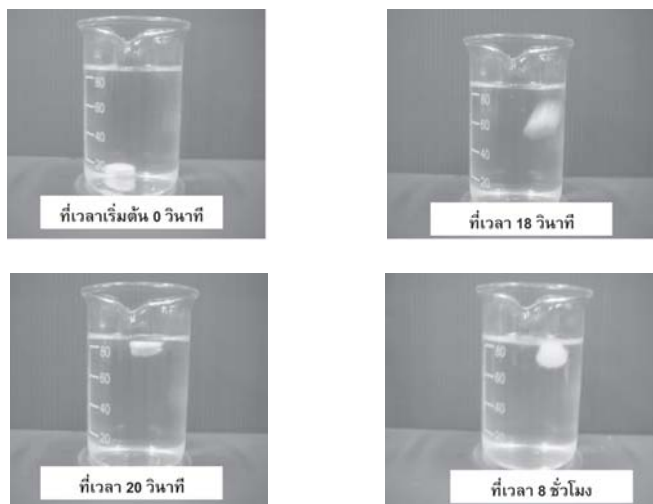
2.2.4 การทดสอบคุณสมบัติด้านการลอยตัว เป็นการทดสอบถึงเวลาที่เม็ดยาใช้ในการลอยตัวขึ้น (floating lag time, FLT) คือระยะเวลาตั้งแต่เม็ดยาสัมผัสกับสารละลาย 0.1N hydrochloric acid (HCl) (pH 1.2) จนกระทั่งเม็ดยาสามารถยกตัวและลอยขึ้นสู่ผิวของสารละลายได้ และเวลาที่เม็ดยาลอยตัวอยู่ได้ (floating time) คือระยะเวลาทั้งหมดที่เม็ดยาสามารถลอยตัวบนผิวของสารละลายที่ทำการทดสอบอยู่ได้ รวมทั้งสังเกตถึงลักษณะความสมบูรณ์ของเม็ดยา (matrix integrity) ตลอดระยะเวลาที่ทำการทดสอบ โดยทำการทดสอบคุณสมบัติทั้ง 3 หัวข้อนี้ขึ้นเดียวกับการทำการศึกษการปลดปล่อยตัวออกจากสูตรตำรับ

2.2.5 การศึกษาการปลดปล่อยตัวออกจากสูตรตำรับ (drug release) ทำการศึกษาการทดสอบการละลายของเม็ดยา (USP dissolution testing) โดยใช้ apparatus 2 (paddle method ; ERWEKA DT 80) และใช้ 0.1 N HCl (pH 1.2) ปริมาตร 900 mL อุณหภูมิ $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ เพื่อเป็นสารละลายจำลองสภาวะของของเหลวในกระเพาะอาหารในการทำการทดสอบ กำหนดใช้รอบการหมุน 50 rpm (Jaimini, 2007) สุ่มตัวอย่างสารละลายที่ทำการทดสอบการปลดปล่อยตัวออกจากเม็ดยาสูตรตำรับต่างๆ ($n = 3$) ปริมาตร 10 mL ที่เวลา 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 และ 8 ชั่วโมง และเติมสารละลาย 0.1 HCl (pH 1.2) ปริมาตร 10 mL ลงไปทดแทน กรองสารละลายตัวอย่างที่ได้และนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 265 nm โดยใช้เครื่อง UV/VIS spectrophotometer (VARIAN CARY 1E) นำค่าการดูดกลืนแสงที่วัดได้มาหาปริมาณการปลดปล่อยตัวยาที่เวลาต่างๆโดยใช้สมการที่ได้จากเส้นกราฟมาตรฐานของตัวยาฟาโมทีดีน จากข้อมูลการปลดปล่อยตัวยาที่ได้ นำมาศึกษาถึงกลไกการปลดปล่อยตัวยา (release kinetics) ทำการเปรียบเทียบโดยใช้สมการ zero order, first order, Korsemeyer - Peppas และ Higuchi (Costa and Lobo, 2001)

ผลการศึกษาวิจัยและอภิปรายผล

1. คุณสมบัติทางกายภาพและคุณสมบัติด้านการลอยตัวของเม็ดยาจากข้อมูลที่มีผู้ศึกษาทดลองพบว่าการใช้ปริมาณ sodium carbonate มากกว่า 5% เป็นสารก่อฟองฟูในยาเม็ดยาแบบลอยตัวส่งผลให้เม็ดยาเกิดการแตกกระจายตัวในระหว่างเกิดปฏิกิริยาการก่อฟองก๊าซ ดังนั้นจึงเลือกใช้ sodium bicarbonate 5% ร่วมกับ citric acid 2.5% ของสูตรตำรับเป็นสารก่อฟองฟูร่วม (อัตราส่วน sodium bicarbonate : citric acid 1 : 2) (Pare et al., 2008) ทำให้เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับสารละลาย 0.1 N HCl (pH 1.2) จะเกิดปฏิกิริยาระหว่าง sodium bicarbonate และ HCl โดยมี citric acid ร่วมด้วยนั้นก่อให้เกิดเป็นฟองก๊าซ carbon dioxide ซึ่งฟองก๊าซเหล่านี้จะถูกเก็บกักอยู่บนพื้นผิวของเม็ดยาที่เกิดการพองตัวของโพลิเมอร์ซึ่งในที่นี้คือ HPMC 4000 ได้เป็นชั้นเจลเกิดขึ้น จากการที่ฟองก๊าซแทรกตัวอยู่บนพื้นผิวเม็ดยาที่เป็นเจลนี้ส่งผลให้เม็ดยามีความหนาแน่นน้อยกว่าสารละลายส่งผลทำให้เม็ดยาสามารถลอยตัวขึ้นสู่ผิวหน้าของสารละลายได้ (Dave et al., 2004) ดังแสดงในรูปที่ 1

จากการศึกษาเบื้องต้นก่อนทำการวิจัยถึงผลของโพลิเมอร์ที่ส่งเสริมการลอยตัว พบว่าปริมาณ HPMC 4000 ที่น้อยกว่า 15% ของสูตรตำรับไม่สามารถส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวของเม็ดยาขึ้นสู่ผิวของสารละลาย 0.1 N HCl (pH 1.2) ได้ ในขณะที่เมื่อใช้ปริมาณของ HPMC 4000 ที่สูงถึง 40% ของสูตรตำรับนั้นกลับพบว่าเมื่อเม็ดยาสัมผัสกับสารละลายและเกิดการพองตัวเป็นชั้นเจลเกิดขึ้นนั้นจะส่งผลทำให้เม็ดยายึดติดอยู่กับกันภาชนะ ทำให้ไม่สามารถลอยตัวขึ้นสู่ผิวของสารละลายได้ ในงานวิจัยนี้จึงเลือกทำการศึกษาที่ปริมาณ HPMC 4000 20% และ 30% ของสูตรตำรับ ซึ่งพบว่าสามารถดกอัดได้เป็นเม็ดยาที่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดี สามารถเกิดการลอยตัวขึ้นสู่ผิวของสารละลายได้อย่างรวดเร็ว (ใช้เวลาน้อยกว่า 1 นาที) แต่ในทุกสูตรตำรับที่มีปริมาณ HPMC 4000 20% (สูตรตำรับที่ 3, 4, 7 และ 8) เม็ดยาไม่สามารถคงสภาพที่ดีของเม็ดยาไว้ได้ พบว่าเม็ดยาเกิดการพองตัวเมื่อสัมผัสกับสารละลายแล้วเกิดการฉีกขาดแตกออกเป็นชิ้นภายในชั่วโมงที่ 1 ที่ทำการศึกษแตกต่างจากสูตรตำรับที่มีปริมาณ HPMC 4000 30%



รูปที่ 1 การลอยตัวของยาเม็ดรูปแบบลอยตัวในสารละลาย 0.1N HCl (pH 1.2) (สูตรตำรับที่ 2)

ในสูตรตำรับ (สูตรตำรับที่ 1, 2, 5 และ 6) ที่ลักษณะของเม็ดยาที่ลอยตัวมีความสมบูรณ์จนถึงชั่วโมงที่ 8 ที่ทำการศึกษา (ตารางที่ 2) ทำให้สามารถสรุปได้ว่าปริมาณ HPMC 4000 ที่น้อยเกินไป (ปริมาณ 20 % ของสูตรตำรับ) ไม่สามารถก่อให้เกิดโครงสร้างชั้นเจลที่มีความแข็งแรงมากพอที่จะรักษาสภาพเม็ดยาไว้ได้ และเมื่อทำการเปรียบเทียบค่าความแข็งแรงของเม็ดยา พบว่าในสูตรตำรับที่ใช้แรงตอกอัดเท่ากับสูตรตำรับที่มีปริมาณ HPMC 4000 ที่สูงกว่า (30% ของสูตรตำรับ) มีผลทำให้ความแข็งแรงของเม็ดยาเพิ่มสูงขึ้น และหากทำการ

เปรียบเทียบสูตรตำรับที่มีปริมาณ HPMC 4000 เท่ากัน พบว่าการเพิ่มแรงตอกอัดจาก 2000 pound เป็น 4000 pound ที่ทำให้ค่าความแข็งแรงของเม็ดยาเพิ่มสูงขึ้น มีผลทำให้ค่าเวลาที่เม็ดยาใช้ในการลอยตัวขึ้นมีค่าเพิ่มขึ้นเช่นกัน การใช้ค่าแรงตอกอัดเม็ดยาสูงๆ ทำให้ความหนาแน่นของเม็ดยาเพิ่มสูงขึ้น ความมีรูพรุนของเม็ดยาลดลง (Martinez, 2008) ซึ่งเม็ดยาที่มีความแข็งแรงมากกว่าจะใช้เวลาในการลอยตัวขึ้นสู่ผิวสารละลายที่มากกว่าเป็นผลมาจากอัตราการซึมผ่านของสารละลายเข้าสู่เม็ดยาที่น้อยลง (Tadros, 2010)

ตารางที่ 2 ผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพและคุณสมบัติด้านการลอยตัวของยาเม็ดฟาร์มาโมทีดินรูปแบบลอยตัวในสูตรตำรับต่างๆ

สูตรตำรับ	Hardness ± SD (kP)	Thickness ± SD (mm)	% Friability (%)	Floating lag time ± SD (sec)	Floating time (hr)	Matrix integrity*
Rx1	6.41±0.45	2.700±0.03	0.12	12.62 ± 0.27	> 8	/
Rx2	9.27±0.26	2.607±0.03	0.16	20.95 ± 0.89	> 8	/
Rx3	4.66±0.17	2.687±0.04	0.28	7.99 ± 0.53	> 8	X
Rx4	7.42±0.43	2.549±0.04	0.12	17.34 ± 3.91	> 8	X
Rx5	13.95±0.60	2.599±0.02	0.04	23.75 ± 3.64	> 8	/
Rx6	15.95±0.73	2.540±0.01	0.08	33.84 ± 1.99	> 8	/
Rx7	14.34±0.72	2.562±0.01	0.20	17.22 ± 2.81	> 8	X
Rx8	15.70±0.51	2.485±0.02	0.04	30.06 ± 2.40	> 8	X

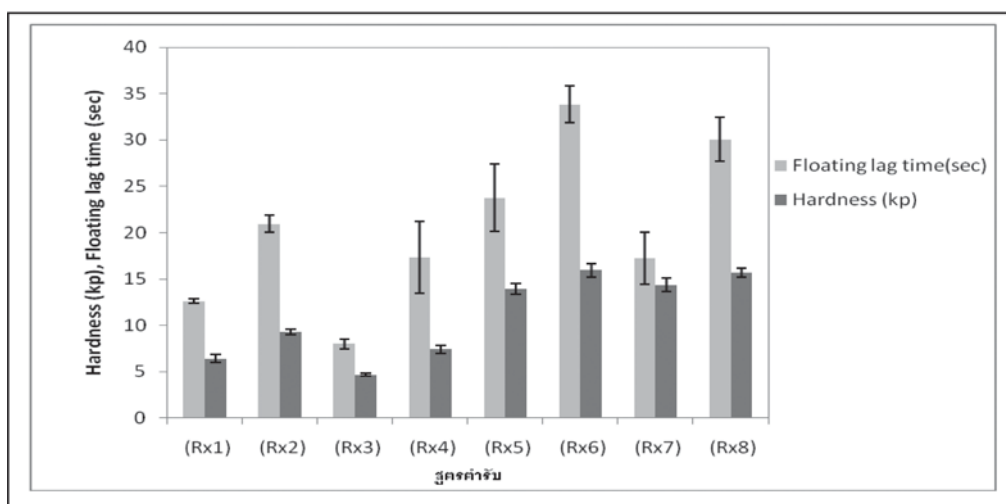
* Matrix integrity คือ ความสมบูรณ์ของลักษณะเม็ดยาขณะลอยตัว

/ ลักษณะเม็ดยาสมบูรณ์ ไม่เกิดการฉีกขาดตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

X ลักษณะเม็ดยาเกิดการฉีกขาด หลุดเป็นชิ้น ไม่คงสภาพเป็นเม็ดยา

ผลของการใช้สารเพิ่มปริมาณในสูตรตำรับที่แตกต่างกัน ศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง spray dried lactose ซึ่งเป็นสารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำได้ และ microcrystalline cellulose PH102 ซึ่งเป็นสารเพิ่มปริมาณที่ไม่ละลายน้ำ พบว่าค่าความแข็งของเม็ดยาที่ใช้ microcrystalline cellulose PH102 (13.95 - 15.95 kP) จะมีค่าที่สูงกว่าสูตรตำรับที่ใช้ spray dried lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ (4.66 - 9.27 kP) ซึ่งส่งผลทำให้ค่าเวลาที่เม็ดยาใช้ในการลอยตัวในสูตรตำรับเหล่านี้มีค่าสูงขึ้นเช่นกัน ทั้งนี้เนื่องจาก spray dried lactose มีคุณสมบัติที่ละลายน้ำได้ดี ดังนั้นเมื่อเม็ดยาสัมผัสกับสารละลายจึงเกิดการละลายออกจากเม็ดยาและดึงให้สารละลายเข้าสู่

เม็ดยาได้ง่ายขึ้นและสามารถเกิดปฏิกิริยาให้เกิดฟองก๊าซเพื่อส่งเสริมในการลอยตัวเกิดขึ้น ในขณะที่สารในกลุ่ม microcrystalline cellulose เป็นสารที่ไม่ละลาย อีกทั้งด้วยคุณสมบัติด้านการดกอัดที่ทำให้เม็ดยามีความแข็งที่มากกว่า ถือเป็นปัจจัยที่ส่งผลขัดขวางการซึมผ่านของสารละลายที่มีการสัมผัสกับเม็ดยาจึงทำให้เวลาที่ใช้ในการลอยตัวของเม็ดยามีค่าสูงมากกว่า ดังนั้นความแข็งของเม็ดยาไม่ว่าจะเป็นอิทธิพลจากค่าแรงดกอัดหรือชนิดและปริมาณสารที่ใช้เป็นองค์ประกอบในสูตรตำรับมีความสัมพันธ์กับค่าเวลาที่ใช้ในการลอยตัวของเม็ดยา เม็ดยาที่มีความแข็งเพิ่มมากขึ้น จะส่งผลให้เวลาที่ใช้ในการลอยตัวมีค่ามากขึ้นด้วย ดังแสดงในรูปที่ 2



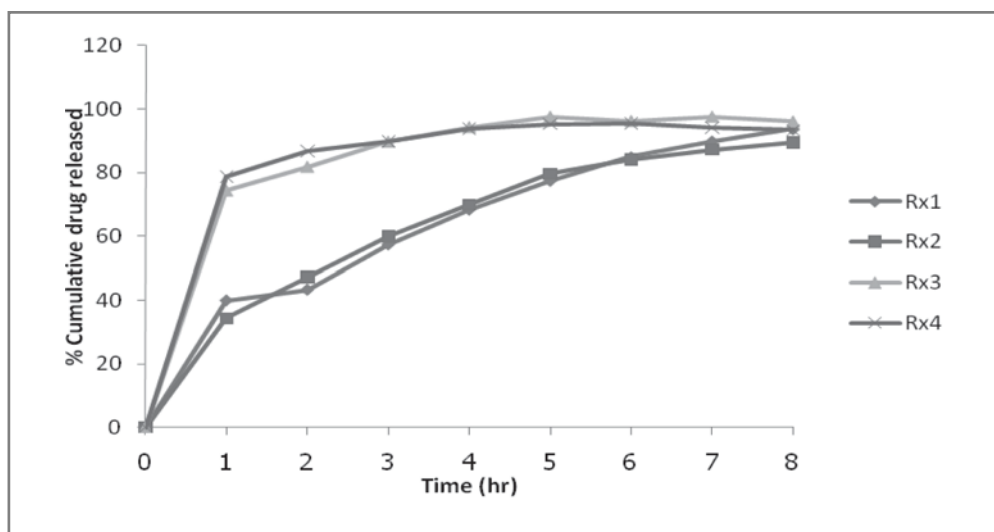
รูปที่ 2 เวลาที่เม็ดยาใช้ในการลอยตัวขึ้น (floating lag time) และค่าความแข็งของเม็ดยาสูตรตำรับต่างๆ

2. คุณสมบัติในการปลดปล่อยตัวยา พบว่าในทุกสูตรตำรับที่ประกอบด้วย HPMC 4000 ปริมาณ 20% ของสูตรตำรับ ทั้งสูตรตำรับที่ใช้แรงดกอัด 2000 pound และ 4000 pound ไม่ว่าจะเป็นสูตรตำรับที่ใช้ spray dried lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ (สูตรตำรับที่ 3 และ 4) (รูปที่ 3) และสูตรตำรับที่ใช้ microcrystalline cellulose PH102 เป็นสารเพิ่มปริมาณ (สูตรตำรับที่ 7 และ 8) (รูปที่ 4) ไม่สามารถคงสภาพเม็ดยาที่สมบูรณ์ได้ภายในชั่วโมงแรกของการทดสอบ พบว่าเม็ดยาฟองตัวและแตกออกเป็นส่วนใหญ่แล้วลอยอยู่บนผิวสารละลาย เมื่อศึกษาถึงการปลดปล่อยตัวยาของสูตรตำรับต่างๆเหล่านี้ พบว่ามีการปลดปล่อยตัวยากออกมาอย่างรวดเร็ว แสดงให้เห็นว่าไม่สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาที่

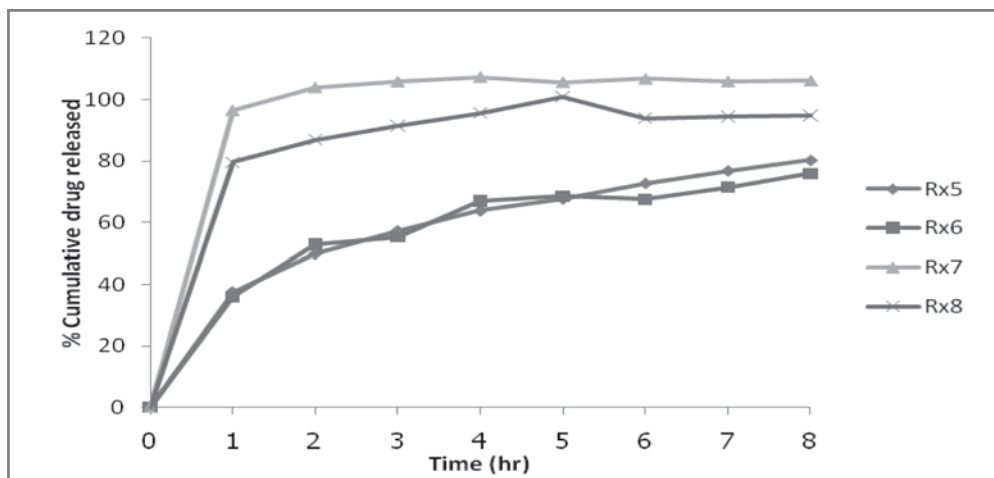
เกิดขึ้นได้ (เกิดการปลดปล่อยตัวยามากกว่า 70 % ในชั่วโมงที่ 1) ดังนั้น ปริมาณ HPMC 4000 20% ในสูตรตำรับนั้นแม้ว่าจะให้ลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาที่ดี แต่ไม่สามารถคงสภาพเม็ดยาขณะที่เกิดการลอยตัวไว้ได้ ทำให้ไม่สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาให้เป็นไปตามต้องการได้ แต่พบว่าการขึ้นของสูตรตำรับที่ประกอบด้วย HPMC 4000 ปริมาณ 30% ของสูตรตำรับ (สูตรตำรับที่ 1, 2, 5 และ 6) ที่พบว่าเม็ดยาที่ลอยตัวอยู่ได้นั้นมีความคงสภาพของเม็ดยาที่ดีตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา เมื่อพิจารณาถึงการปลดปล่อยตัวยาพบว่าในสูตรตำรับเหล่านี้สามารถควบคุมให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาวางช้าๆดังแสดงค่าการปลดปล่อยตัวยาที่ชั่วโมงที่ 8 ของสูตรตำรับที่ 1, 2, 5 และ 6 มีค่าเท่ากับ 93.71%,

89.40%, 80.24% และ 75.94% ตามลำดับ ดังที่แสดงข้อมูลการปลดปล่อยตัวยาพาราโมทีดินจาก ยาเม็ดรูปแบบลอยตัวสูตรตำรับต่างๆในรูปที่ 3 และ 4 ผลการศึกษาเปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยาระหว่าง สูตรตำรับที่ใช้ spray dried lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ (สูตรตำรับที่ 1 และ 2) และ สูตรตำรับที่ใช้ microcrystalline cellulose PH102 (สูตรตำรับที่ 5 และ 6) พบว่าในช่วงเวลาที่ 1 - ชั่วโมงที่ 4 ทั้ง 4 สูตรตำรับดังกล่าวนี้ แสดงการปลดปล่อยตัวยาที่ไม่แตกต่างกัน แต่ภายหลังจากชั่วโมงที่ 4 พบว่าในสูตรตำรับที่ใช้ microcrystalline cellulose PH102 มีการปลดปล่อยตัวยาที่ช้ากว่าสูตรตำรับที่ใช้ spray dried lactose ดังแสดงในรูปที่ 5 อธิบายจากกลไกการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดรูปแบบลอยตัว ลักษณะนี้ จากการที่ HPMC 4000 ที่เลือกใช้ในงานวิจัยนี้จัดเป็นโพลิเมอร์ที่ชอบน้ำที่มีความสามารถในการพองตัวและเกิดเป็นชั้นเจลได้ดี (Baumgartner et al., 2000) ดังนั้นเมื่อเม็ดยาสัมผัสกับสารละลายและเกิดการซึมผ่านเข้าไปในเครือข่ายของ HPMC 4000 ทำให้เกิดการพองตัวได้เป็นชั้นเจลหุ้มรอบเม็ดยา จากการที่ในสูตรตำรับมีส่วนประกอบเป็น

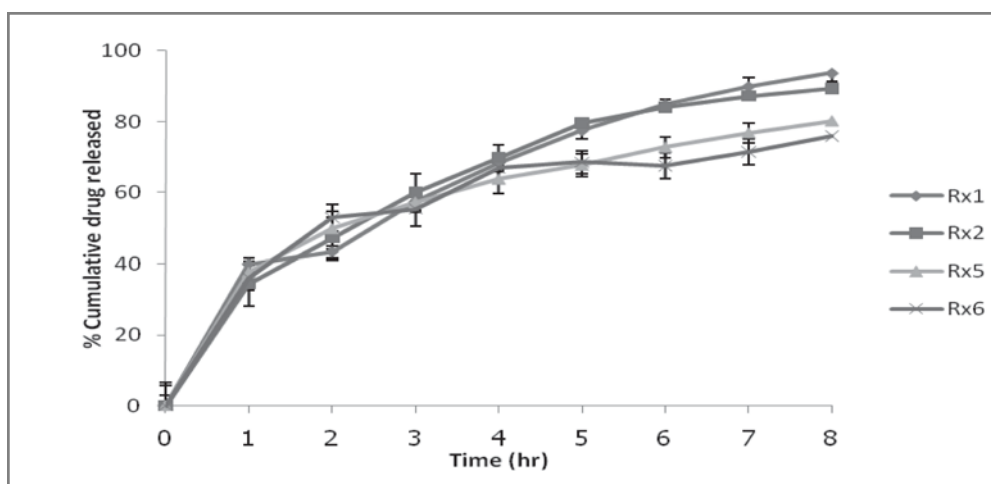
สารที่ละลายน้ำได้ดี เช่น spray dried lactose เมื่อเกิดการสัมผัสกับสารละลายที่ซึมผ่านเข้าไปในเม็ดยาจะเกิดการละลายและเกิดเป็นช่องทางให้สารละลายสามารถเคลื่อนที่ซึมผ่านไปยังพื้นผิวด้านในของเม็ดยาต่อไป จึงส่งผลส่งเสริมให้เกิดการละลายและปลดปล่อยตัวยาที่เร็วขึ้น ในขณะที่ microcrystalline cellulose PH102 เป็นสารในกลุ่มเซลลูโลสที่มีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ ดังนั้นเมื่อเม็ดยาสัมผัสกับสารละลายและเกิดการพองตัวเป็นชั้นเจลและไม่มียองค์ประกอบที่ละลายได้ที่จะส่งเสริมให้สารละลายซึมผ่านเข้าสู่เม็ดยาด้านในต่อไป ดังสังเกตได้จากเมื่อครบเวลาในการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาในช่วงชั่วโมงที่ 8 พบว่าเม็ดยาที่ได้จากสูตรตำรับที่ใช้ microcrystalline cellulose PH102 เป็นสารเพิ่มปริมาณนั้น บริเวณแกนกลางด้านในของเม็ดยาที่มีชั้นเจลหุ้มรอบนั้น ยังไม่เกิดการสัมผัสกับสารละลายอย่างชัดเจน ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลที่ในสูตรตำรับที่ใช้ microcrystalline cellulose PH102 เป็นสารเพิ่มปริมาณมีการปลดปล่อยตัวยาที่น้อยกว่าสูตรตำรับที่ใช้ spray dried lactose ในช่วงชั่วโมงท้ายๆของการทดสอบ และในสูตรตำรับต่างๆ เหล่านี้พบว่าผลของการใช้แรงตอกอัดที่แตกต่างกันที่ 2000 pound และ 4000 pound นั้นไม่ทำให้การปลดปล่อยตัวยาแตกต่างกันได้อย่างชัดเจน



รูปที่ 3 การปลดปล่อยตัวยาจากสูตรตำรับที่ใช้ spray dried lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ



รูปที่ 4 การปลดปล่อยตัวยาจากสูตรตำรับที่ใช้ microcrystalline cellulose PH102 เป็นสารเพิ่มปริมาณ



รูปที่ 5 การปลดปล่อยตัวยาจากหลักสูตรตำรับที่เม็ตโพรลอลมีความคงสภาพและสามารถควบคุมการปลดปล่อยได้ถึง ชั่วโมงที่ 8 ที่ทำการศึกษา

เมื่อทำการศึกษาถึงกลไกการปลดปล่อยตัวยา (release kinetics) ของสูตรตำรับที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ถึงชั่วโมงที่ 8 ได้แก่ สูตรตำรับที่ 1, 2, 5 และ 6 ทำการเปรียบเทียบโดยใช้สมการ zero order, first order, Korsmeyer - Peppas และ Higuchi ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3 สูตรตำรับที่ 1 แสดงกลไกการปลดปล่อยแบบ Higuchi (R^2 0.9905) สูตรตำรับที่ 2 แสดงกลไกการปลดปล่อยแบบ first order (R^2 0.9928) ในขณะที่สูตรตำรับที่ 5 และ 6 แสดงกลไกการปลดปล่อยในรูปแบบ Korsmeyer and Peppas

(R^2 0.9980 และ 0.9427 ตามลำดับ) การที่ในเม็ตโพรลอลประกอบด้วย HPMC 4000 ที่ใช้เป็นโพลิเมอร์ที่ส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวนั้น เม็ตโพรลอลจะอยู่ในลักษณะของเมทริกซ์ คุณสมบัติหลักที่สำคัญที่เกี่ยวข้องถึงกลไกในการปลดปล่อยตัวยา คือคุณสมบัติด้านการพองตัว จากการที่เมื่อน้ำแพร่ซึมผ่านเข้าสู่ภายในเม็ตโพรลอล สายเครือข่ายของโพลิเมอร์เกิดการพองตัวและส่งผลทำให้ตัวยาเกิดการแพร่ผ่านออกมาในที่สุด จึงเป็นเหตุผลที่นอกจาก HPMC 4000 จะทำหน้าที่เป็นโพลิเมอร์ที่ส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวแล้ว HPMC 4000 ที่ใช้ยังสามารถควบคุม

การปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดยาได้ โดยมีกลไกที่เกี่ยวข้องในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา คือ การแพร่ผ่าน การพองตัว และการกีดขวางเชิงกลของระบบ (Siepmann and Peppas, 2001) และเมื่อพิจารณาถึงค่า value of release exponent (n) จากสมการ Korsmeyer and Peppas พบว่าในสูตรตำรับที่ 1 และ 2 มีค่า value of release exponent 0.46 และ 0.48 ตามลำดับ ซึ่งแสดงกลไกการปลดปล่อยในรูปแบบ Anomalous transport ($0.45 < n < 0.89$) แสดงถึงกลไกการปลดปล่อยตัวยาที่ประกอบด้วย การแพร่ผ่านร่วมกับการกีดขวางเชิงกล อธิบายได้ว่าจากการที่สูตรตำรับดังกล่าวนี้ใช้ spray dried lactose เป็นสาร

เพิ่มปริมาณ ดังนั้นเมื่อเม็ดยาสัมผัสน้ำและเกิดการละลายของสารเพิ่มปริมาณจึงเป็นโอกาสให้น้ำซึมผ่านเข้าเม็ดยาได้ง่ายขึ้น ส่งผลทำให้โครงสร้างของโพลิเมอร์มีความแข็งแรงลดน้อยลงอันเป็นสาเหตุให้เกิดการสีกกร่อนของเม็ดยาเกิดขึ้นร่วมด้วยเล็กน้อยขณะมีการปลดปล่อยตัวยา ในขณะที่สูตรตำรับที่ 5 และ 6 มีค่า value of release exponent 0.36 และ 0.33 ตามลำดับนั้น แสดงถึงกลไกการปลดปล่อยในรูปแบบ Fickian diffusion อย่างเด่นชัด ($n < 0.45$) ที่แสดงให้เห็นว่ากลไกในการปลดปล่อยตัวยาจากสูตรตำรับเหล่านี้ใช้การแพร่ผ่านออกจากเม็ดยาเป็นกลไกหลัก (Merchant et al., 2006)

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบข้อมูลการปลดปล่อยตัวยาโดยใช้สมการรูปแบบต่างๆ สูตรตำรับ

สูตรตำรับ	Drug release kinetic					
	Zero order (R^2)	First order (R^2)	Higuchi (R^2)	Korsmeyer and Peppas (R^2)	Korsmeyer and Peppas (n)	Best fit
Rx 1	0.9018	0.9819	0.9905	0.9571	0.46	Higuchi
Rx 2	0.8755	0.9928	0.9910	0.9892	0.48	First order
Rx 5	0.8143	0.9616	0.9774	0.9980	0.36	Korsmeyer and Peppas
Rx 6	0.7448	0.8804	0.9410	0.9427	0.33	Korsmeyer and Peppas

สรุปผลการวิจัย

องค์ประกอบในสูตรตำรับยาเม็ดฟอไมทีนรูปแบบลอยตัวประกอบด้วย HPMC 4000 เป็นโพลิเมอร์ส่งเสริมการลอยตัวที่พบว่าปริมาณของ HPMC 4000 มีผลต่อคุณสมบัติด้านการลอยตัวและการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ปริมาณ HPMC 30% ในสูตรตำรับเป็นปริมาณที่เหมาะสมสำหรับยาเม็ดฟอไมทีนรูปแบบลอยตัวที่ทำการศึกษา ขณะที่การใช้สารเพิ่มปริมาณที่มีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน ได้แก่ spray dried lactose และ microcrystalline cellulose PH102 จะส่งผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา ทั้งค่าความแข็งของเม็ดยาที่จะสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับระยะเวลาที่เม็ดยาลอยตัวขึ้น และพบว่ากลไกที่ใช้ในการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดยาจะแตกต่างกันด้วย โดย microcrystalline

สูงขึ้น ทำให้เม็ดยาใช้เวลาในการลอยตัวมากขึ้นและจะอาศัยกลไก Fickian diffusion คือการแพร่ผ่านในการปลดปล่อยตัวยา ขณะที่เม็ดยาในสูตรตำรับที่ใช้ spray dried lactose จะมีค่าความแข็งของเม็ดยาที่น้อยกว่า ใช้เวลาในการลอยตัวเร็วขึ้น และกลไกการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดยาจะอาศัยกลไก anomalous (non - fickian) transport คือการแพร่ผ่านร่วมกับการเกิด การกีดขวางเชิงกลของเม็ดยาที่เกิดขึ้นร่วมด้วย จากการศึกษพบว่าค่าแรงตึงผิวที่เพิ่มสูงขึ้น ทำให้เม็ดยามีความแข็งแรงมากขึ้นส่งผลให้ค่าเวลาที่เม็ดยาใช้ในการลอยตัวมีค่าเพิ่มขึ้น แต่ไม่ส่งผลทำให้การปลดปล่อยตัวยาแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับสูตรตำรับที่มีองค์ประกอบในเม็ดยาเหมือนกัน ส่วนสารก่อพองฟูที่ใช้ในตำรับร่วมกันคือ sodium bicarbonate และ citric acid จะทำหน้าที่ก่อให้เกิดฟองก๊าซเมื่อเม็ดยาสัมผัสกับ

สารละลายและฟองก๊าซนั้นจะถูกกักเก็บไว้ในชั้นเจลที่พองตัวของเม็ดยา จึงส่งเสริมให้เม็ดยาสามารถลอยตัวขึ้นสู่ผิวสารละลายได้ในที่สุด ยาเม็ดยาโมทีลินรูปแบบลอยตัวในสูตรตำรับที่ 1 และ 5 คือสูตรตำรับที่ให้เม็ดยาที่มีคุณสมบัติทางกายภาพ คุณสมบัติการลอยตัว และการปลดปล่อยตัวยาคือได้ตามต้องการ ซึ่งสามารถนำไปศึกษาพัฒนาต่อโดยอาจทำการศึกษาในกาย (in vivo) โดยให้อาสาสมัครรับประทานยาที่ต้องการศึกษา และทำการถ่ายภาพหรือการฉายรังสีที่ช่วงเวลาต่างๆเพื่อให้ทราบถึงตำแหน่งของยาเม็ดยาลอยตัวที่อยู่ในร่างกายภายหลังการบริหารยาได้โดยอาจศึกษาถึงการปลดปล่อยตัวยาละและประสิทธิผลในการออกฤทธิ์ในขั้นตอนต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ อุปกรณ์และเครื่องมือในการดำเนินการวิจัย ขอขอบคุณบริษัท บางกอก แล็บ แอนด์ คอสเมติก จำกัด ที่ให้ความอนุเคราะห์วัตถุดิบตัวยาฟาโมทีดินเพื่อทำการวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณนักศึกษาคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ ได้แก่ นศภ. ชมพูนุท วิบูลรังสรรค์ นศภ.ศิริรักษ์ พงศ์พิพัฒน์เจริญ และนศภ. ชิดใจ แทนรินทร์ ในการช่วยเหลือทำการทดลองเพื่อให้ได้ข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการวิจัย และขอบคุณผู้ช่วยวิจัย คุณจรรย์ย ถาวร สำหรับการช่วยเหลือตลอดการทำการวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

- Baumgartner S, Kristl J, Vrecer F, et al. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. *Int J Pharm* 2000; 195: 125 – 135.
- Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles, Review. *Eur J Pharm Sci* 2001; 13: 123 – 133.
- Dave BS, Amin AF, Patal MM, et al. Gastroretentive drug delivery system of ranitidine hydrochloride: formulation and *In vitro* evaluation. *AAPS PharmSciTech* 2004; 5(2) Article 34: 1 – 6.
- Gambhire MN, Ambade KW, Kurmi SD, et al.

Development and In Vitro Evaluation of an Oral Floating Matrix Tablet Formulation of Diltiazem Hydrochloride. *AAPS PharmSciTech* 2007; 8(3) : E1 – E9.

- Kulkarni A, Bhatia M. Development and evaluation of regioselective bilayer floating tablets of atenolol and lovastatin for biphasic release profile. *IJPR* 2009; 8(1): 15 – 25.
- Jaimini M, Rana AC, Tanwar YS. Formulation and evaluation of famotidine floating tablets. *Curr Drug Deliv* 2007; 4: 51 – 55.
- Martinez IJ, Barreda TQ, Robles LV. Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. *Int J Pharm* 2008; 362: 37 – 43.
- Merchant HA, Shoaib HM, Tazeen J, et al. Once daily tablet formulation and *In vitro* release evaluation of cefpodoxime using hydroxypropyl methylcellulose: A technical note. *AAPS PharmSciTech* 2006; 7(3) Article 78: E1 – E6.
- Nur AO, Zhang JS. Captopril floating and/or bioadhesive tablets: design and release kinetics. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26: 965 – 969.
- Pare A, Yadav SK, Patil UK. Formulation and evaluation of effervescent floating tablet of amlodipine besylate. *Research J Pharm And Tech* 2008; 1(4): Oct. – Dec. 526 – 530.
- Siepmann J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 139 – 157.
- Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J Controlled Release* 2000; 63: 235 – 259.
- Tadros MI. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and in vitro-in vivo evaluation in healthy human volunteers. *Eur J Pharm Biopharm* 2010;74: 332 – 339.