



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการเตรียม Naproxen ชนิดเคลือบเอนเทอริกแบบ
หลายหน่วยโดยวิธีพ่นแห้ง

โดย ผศ. เจนจิรา เรืองชยจตุพร
 ศ. อำพล ไมตรีเวช

ตุลาคม 2548

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการเตรียม Naproxen ชนิดเคลือบเอนเทอริกแบบหลาย
หน่วยโดยวิธีพ่นแห้ง

คณะผู้วิจัย

ผศ. เจนจิรา เรืองชัยจตุพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ศ. อัมพล ไผ่ตรีเวช คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

คำนำ

รายงานการวิจัยนี้ เป็นการศึกษาวิจัยเรื่อง การเตรียม Naproxen ชนิดเคลือบเอนเทอริกแบบหลายหน่วยโดยวิธีพ่นแห้ง เป็นการศึกษาการเคลือบผงยา Naproxen ด้วยวิธีพ่นแห้ง โดยใช้สารเคลือบชนิดเอนเทอริก และนำไปตอกเป็นยาเม็ดที่แบ่งรับประทานได้ โดยคงคุณสมบัติเป็นเอนเทอริก ทำการศึกษาผลของปริมาณสารเคลือบ และแรงตอกต่อการปลดปล่อยตัวยา ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า รายงานการวิจัยนี้จะเป็ประโยชน์ต่อผู้อ่าน และเป็นแนวทางในการพัฒนาการเคลือบสารด้วยวิธีพ่นแห้งต่อไป

คณะผู้วิจัย

ผศ. เจนจิรา เรืองชัยจุฑพร

ศ. อัมพล ไมตรีเวช

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยโครงการเตรียม Naproxen ชนิดเคลือบเอนเทอริกแบบหลายหน่วยโดยวิธีพ่นแห้งนี้ ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา (สกอ.) และ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ภายใต้โครงการทุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ สัญญาเลขที่ MRG4680017 คณะผู้ทำการวิจัยใคร่ขอขอบคุณ ณ ที่นี้ และขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ความอนุเคราะห์สถานที่ และเครื่องมือในการทำวิจัย คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ความอนุเคราะห์ใช้เครื่องมือ powder X-ray diffraction รวมทั้งบุคคลที่มีส่วนช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการดำเนินการวิจัยนี้

คณะผู้วิจัย

ผศ. เจนจิรา เรืองชัยจุฑพร

ศ. อัมพล ไมตรีเวช

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	I
กิตติกรรมประกาศ	II
สารบัญ	III
บทคัดย่อภาษาไทย	IV
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	V
Executive summary	VI
บทนำ	1
ระเบียบวิธีวิจัย	5
วิธีการทดลอง	6
ผลการทดลองและวิจารณ์ผล	10
สรุปผลการทดลอง	25
เอกสารอ้างอิง	26
ภาคผนวก	28

บทคัดย่อ

การเตรียม Naproxen ชนิดเคลือบเอนเทอริกแบบหลายหน่วยโดยวิธีพ่นแห้ง

การศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์ เพื่อพัฒนาการเตรียมยาชนิดเคลือบเอนเทอริก แบบหลายหน่วย โดยวิธีพ่นแห้ง (spray-drying method) และ นำไปตอกเป็นยาเม็ดที่แบ่งรับประทานได้ โดยยังคงคุณสมบัติเป็นเอนเทอริก การวิจัยนี้ใช้ยานาโปรเซนเป็นยาต้นแบบและ Kollidon[®] CL เป็นสารช่วยแตกตัวในตำรับยาเม็ด เอนเทอริกพอลิเมอร์ที่ใช้เคลือบคือ methacrylic acid copolymer (Kollicoat[®] MAE 30 DP) ทำการเคลือบผงยาโดยการพ่นแห้งสารผสมของยา และพอลิเมอร์ในอัตราส่วนต่างๆกัน 3 ระดับ คือ 1:0.25, 1:0.5 และ 1:0.75 จากนั้นนำผงยาเคลือบที่ได้จากการพ่นแห้ง (Enteric coated spary dried naproxen, EC-SDN) ไปประเมินคุณสมบัติทางเคมี และกายภาพ ด้วยเครื่อง SEM, DSC, PXRD และ TGA รวมทั้งศึกษาผลของปริมาณพอลิเมอร์ และแรงตอกต่อการปลดปล่อยตัวยา โดยนำสาร EC-SDN ผสมกับ 20% Kollidon[®] CL แล้วนำไปตอกที่แรงตอกต่างกัน 3 ระดับ คือ 20, 40 และ 60 kgf/cm² จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (Scanning Electron Microscope, SEM) พบว่าสาร EC-SDN ที่ได้จากการพ่นแห้ง มีลักษณะเป็นอนุภาคที่ถูกเคลือบและเกาะกลุ่มกันเป็นอนุภาคกลมใหญ่ ตำรับที่มีพอลิเมอร์มากกว่า จะให้กลุ่มอนุภาคที่มีลักษณะกลม และผิวเรียบกว่า จากการศึกษาคุณสมบัติการไหล พบว่า EC-SDN มีการไหลไม่ดี การปลดปล่อยตัวยานาโปรเซนจาก EC-SDN และ ที่นำ EC-SDN ไปตอกเป็นเม็ดในสารละลายกรด และต่าง พบว่า ที่เวลา 120 นาที ยาเม็ดให้การปลดปล่อยตัวยาน้อยกว่า 4% ในสภาวะที่เป็นกรด ถึงแม้ว่าเม็ดยาจะแตกเป็นชิ้นเล็กๆในสภาวะกรด และปล่อยยาอย่างรวดเร็วในสารละลายต่าง (phosphate buffer pH 7.4) โดยปล่อยตัวยามากกว่า 80% ที่เวลา 30 นาที นอกจากนี้พบว่าเมื่อแรงตอกเพิ่มขึ้น การปลดปล่อยตัวยาช้าลง และคุณสมบัติในการทนต่อสภาวะกรดขึ้นกับปริมาณพอลิเมอร์ในตำรับ โดยยาเม็ดมีการปลดปล่อยตัวยาในสภาวะกรดช้ากว่าผงยาเคลือบ EC-SDN และปล่อยตัวยาอย่างรวดเร็วในสารละลาย pH 7.4 ดังนั้นสามารถสรุปได้ว่า การเคลือบเอนเทอริกแบบหลายหน่วยโดยวิธีพ่นแห้ง สามารถนำไปตอกอัดเป็นยาเม็ดเอนเทอริกที่หักแบ่งได้

Abstract

Fabrication of multiunit enteric-coated naproxen by spray-drying technique

This study was to develop enteric-coated microcapsules and compressed into dividable tablet using naproxen as a model drug and 20% Kollidol[®] CL as an external disintegrant. Microcapsules were prepared by a spray-drying technique using methacrylic acid copolymer, Kollicoat[®] MAE 30 DP, as coating polymer. The drug-polymer suspensions at three ratios, 1:0.25, 1:0.5 and 1:0.75 were spray-dried. Then, the spray dried products were compressed at three compaction forces, 20, 40 and 60 kgf/cm². The morphology, micromeritic properties and drug release from enteric-coated spray-dried naproxens (EC-SDN) were investigated. Physicochemical properties of EC-SDN were also investigated using differential scanning calorimetry, powder x-ray diffraction, FTIR spectroscopy and thermogravimetric analysis. The influence of coating polymer and compaction force on drug release were also evaluated. Photomicrographs illustrated that the EC-SDNs were spherical aggregated microcapsules. The higher coating polymer content resulted in the more spherical and smoother surface. EC-SDN possessed poor flowability. The dissolution of naproxen from EC-SDNs and EC-SDN tablets were less than 4% at 120 min in 0.1 N HCl and more than 80% at 30 min in pH 7.4 phosphate buffer. In addition, the EC-SDN tablets disintegrated into small flakes in 0.1 N HCl. The dissolution rates decreased with increased compaction pressure. The enteric-coating action depended on the amount of coating polymer. The EC-SDN tablets showed a slower drug release in acidic medium than EC-SDN and then a rapid release in phosphate medium. It was concluded that the dividable tablet could be made from these enteric-coated microcapsules.

Executive Summary

โครงการเตรียม Naproxen ชนิดเคลือบเอนเทอริกแบบหลายหน่วยโดยวิธีพ่นแห้ง

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการเตรียม multiunit enteric-coated naproxen โดยวิธี Spray drying, ผลของปริมาณสารเคลือบและ ความหนาของฟิล์มต่อการปลดปล่อยยา, ผลของแรงตอกต่อการปลดปล่อยตัวยาจาก ยาเม็ดที่เตรียมจากผงยาเคลือบ และศึกษาความคงสภาพของผงยาเคลือบที่เตรียมได้

การดำเนินงานวิจัย: เตรียม enteric-coated naproxen powder โดยวิธี Spray drying ใช้ความเข้มข้นของ naproxen และ methacrylic acid copolymers (Kollicoat[®] MAE 30 DP) ในอัตราส่วน 1:0.25, 1:0.5 และ 1:0.75 จากนั้นทำการประเมินคุณสมบัติของสารที่เตรียมได้โดย differential scanning calorimetry (DSC), Thermogravimetric analysis (TGA), Powder X-ray diffractometry (PXRD), Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy ศึกษาขนาดและรูปร่างโดย scanning electron microscope (SEM), ศึกษาคุณสมบัติในการไหล, ความหนาแน่นทั้ง bulk density, tap density และ true density, ศึกษาการปลดปล่อยยาจาก enteric-coated naproxen powder ในตัวกลางกรด และ buffer pH 7.4 จากนั้นนำ spray dried product ที่เตรียมจากอัตราส่วน 1:0.75 ไปตอกเป็นเม็ดที่แรงตอกต่างกัน 3 ระดับคือ 20, 40 และ 60 kgf/cm² นำเม็ดยาที่ได้ไปศึกษาการปลดปล่อยตัวยาในตัวกลางกรดและ buffer ทำการศึกษาความคงตัวของ spray dried product (1:0.75) โดยเก็บไว้ที่สภาวะปกติ (อุณหภูมิ 25°C, ความชื้นสัมพัทธ์ 60%) และที่สภาวะเร่ง (อุณหภูมิ 40°C, ความชื้นสัมพัทธ์ 75%) จากนั้นสุ่มตัวอย่างเป็นประจำมาศึกษาคุณสมบัติโดย differential scanning calorimetry (DSC), Thermogravimetric analysis (TGA), Powder X-ray diffractometry (PXRD), Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy และศึกษาการปลดปล่อยตัวยาในตัวกลางกรด และ buffer pH 7.4

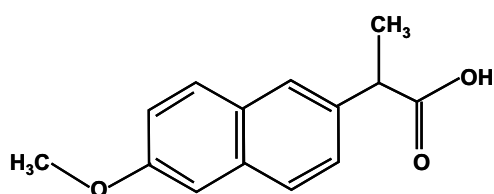
ผลงานวิจัยที่ได้รับ: จากการศึกษาโดย SEM พบว่า spray dried product (EC-SDN) จะให้อนุภาคใหญ่ที่มีลักษณะที่ค่อนข้างกลม เกิดจากการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคเล็กๆ หลายอนุภาค สูตรตำรับที่มีสารเคลือบในปริมาณมากจะให้อนุภาคที่ค่อนข้างกลมกว่าและ ผิวเรียบกว่าสูตรตำรับที่มีสารเคลือบน้อย ทุกสูตรตำรับมีคุณสมบัติการไหลไม่ดี ปริมาณตัวยาใน spray dried naproxen ลดลงตามปริมาณสารเคลือบที่เพิ่มขึ้น และปริมาณตัวยาค่อนข้างสม่ำเสมอโดยสังเกตจากค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (% relative standard deviation, %RSD) ที่น้อยกว่า 0.2% จากการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาพบว่า spray dried product ทุกตำรับจะให้การปลดปล่อยยาในกรดน้อยกว่า 6% ที่เวลา 2 ชั่วโมง และน้อยกว่าสารตั้งต้นที่ไม่ได้เคลือบ และเมื่อเปลี่ยนเป็นสารละลาย buffer pH 7.4 พบว่ามีการปล่อย

ตัวยา มากกว่า 80% ที่เวลา 30 นาที นอกจากนี้ยังพบว่า ปริมาณยาที่ปล่อยออกมาในกรดขึ้นกับปริมาณของสารเคลือบ กล่าวคือ ปริมาณสารเคลือบมาก จะให้การปลดปล่อยตัวยาน้อย เมื่อนำ spray dried product ไปตอกเป็นเม็ดที่แรงตอก 20, 40 และ 60 kgf/cm² พบว่าเม็ดยาทั้ง 3 แรงตอกให้การปลดปล่อยตัวยาช้ากว่ารูปแบบที่ยังไม่ตอกโดยที่แรงตอกมาก (60 kgf/cm²) จะให้การปลดปล่อยตัวยาช้าที่สุด และเม็ดยาทั้ง 3 แรงตอกละลายในสารละลาย buffer pH 7.4 ไม่หมดภายในเวลาที่กำหนด รวมทั้งปล่อยยาออกมาน้อยกว่าที่มาตรฐานเภสัชตำรับ BP2002 กำหนด จึงได้ทำการตอกยาเม็ดโดยใช้ Kollidol[®] CL 20% w/w เป็นสารช่วยแตกตัว และตอกที่แรงตอก 3 ระดับพบว่า เม็ดยาทั้ง 3 แรงตอกให้การปลดปล่อยตัวยาน้อยกว่า 4% ในสภาวะที่เป็นกรด ถึงแม้ว่าเม็ดยาจะแตกเป็นชิ้นเล็กๆในสภาวะกรด และปล่อยยาอย่างรวดเร็วในสารละลายต่าง (phosphate buffer pH 7.4) โดยปล่อยตัวยา มากกว่า 80% ที่เวลา 30 นาที ซึ่งผ่านมาตรฐานเภสัชตำรับ BP2002 จากการศึกษาความคงตัวที่สภาวะทั้ง 2 พบว่า ความชื้นของสารเพิ่มขึ้น โดยที่สภาวะเร่ง (อุณหภูมิ 40°C, ความชื้นสัมพัทธ์ 75%) พบการจับกันเป็นก้อนใหญ่ของผงยาเคลือบ ในขณะที่สภาวะปกติ (อุณหภูมิ 25°C, ความชื้นสัมพัทธ์ 60%) ไม่สังเกตพบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ แต่อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้นเล็กน้อย เมื่อเทียบกับ EC-SDN เริ่มต้น คือเพิ่มขึ้นจาก 42 ไมครอนเป็น 48 ไมครอน และจากการศึกษาด้วย DSC พบว่า ผงยาเคลือบที่เก็บที่ อุณหภูมิ 25°C, ความชื้นสัมพัทธ์ 60% เกิด peak เล็กๆในช่วงอุณหภูมิ 50-80°C ซึ่งน่าจะเกิดจากการสูญเสียน้ำในสาร ด้านการปลดปล่อยตัวยา พบว่าทั้ง 2 สภาวะให้การละลายที่ใกล้เคียงกัน และใกล้เคียงกับสารเริ่มต้น ดังนั้นการเก็บรักษา EC-SDN ควรเก็บที่อุณหภูมิต่ำ และที่ความชื้นต่ำ และสรุปได้ว่า การเคลือบเอนเทอริกโดยวิธีพ่นแห้ง สามารถนำไปตอกอัดเป็นยาเม็ดเอนเทอริกที่หักแบ่งได้

บทนำ

การทำ enteric coating เป็นการเคลือบเพื่อป้องกันไม่ให้ยาเม็ดแตกตัวและละลายในกระเพาะอาหารแต่ให้ไปแตกตัวและปลดปล่อยยาในลำไส้ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดการระคายเคืองเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารที่เกิดจากยา และป้องกันยาถูกทำลายโดยกรดหรือเอนไซม์ในกระเพาะอาหาร (1) โดยอาศัยคุณสมบัติของสารที่ไม่ละลายในสภาวะที่เป็นกรดแต่สามารถละลายได้ในสภาวะที่เป็นด่าง (enteric coating material) ไปห่อหุ้มตัวยา ควบคุมไม่ให้ยาเกิดการแตกตัวหรือละลายในกระเพาะอาหาร

นาโปรเซน (naproxen) เป็นยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (รูปที่ 1) และอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ นิยมให้โดยการรับประทาน มักใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของข้อ (joint disorder) เช่น ผู้ป่วย osteoarthritis , ผู้ป่วย rheumatoid arthritis และผู้ป่วยที่มีอาการปวดตั้งแต่ระดับอ่อนถึงปวดปานกลาง เช่น การปวดศีรษะจากไมเกรน ยานี้มีผลข้างเคียงเหมือนกับยาตัวอื่นๆในกลุ่มยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ คือระคายเคืองกระเพาะอาหาร และทำให้เกิดเลือดออกในกระเพาะอาหาร (gastric bleeding) ซึ่งสามารถลดผลข้างเคียงดังกล่าวได้โดยการทำเป็นยาเม็ดเคลือบเอนเทอริก (enteric coated tablets) (2) ปัจจุบันการเตรียม enteric coated tablet ทำโดยการตอกยาเป็นเม็ดแล้วเคลือบด้วย enteric coating polymer โดยใช้เครื่อง conventional coating pan หรือ perforated pan ทำให้ไม่สามารถแบ่งรับประทานได้ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องการยาในขนาดเฉพาะตัวผู้ป่วย



Naproxen

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของนาโปรเซน

สูตรโครงสร้างอย่างง่าย คือ $C_{14}H_{14}O_3$ น้ำหนักโมเลกุล 230.3

ผลิตภัณฑ์เคลือบเอนเทอริก (enteric coated product) อาจอยู่ในรูปแบบชนิดหน่วยเดียว (single-unit dosage forms) หรือ ชนิดหลายหน่วย (multiunit dosage forms) ชนิดหน่วยเดียวจะอยู่ในรูปยาเม็ดเคลือบ ซึ่งมีข้อเสียคือ ทำให้เกิดความแปรปรวนของเวลาว่างของกระเพาะอาหารสูง (high variation in gastric emptying time) ทำให้ยาออกฤทธิ์ช้า (prolonged lag time) และทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการระคายเคืองเฉพาะที่ (local irritation) หรือปัญหาความคงตัวของยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากการปลดปล่อยตัวยานอกจากนี้เพียงอย่างเดียว (3-5) ผลิตภัณฑ์ชนิดหลายหน่วยประกอบด้วยหน่วยย่อยๆหลาย

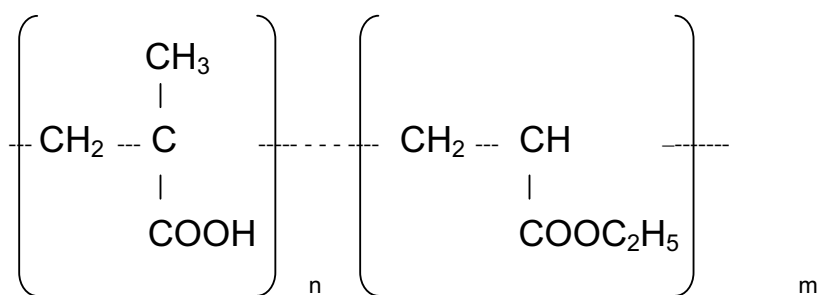
หน่วยบรรจุในแคปซูล หรือตอกเป็นเม็ด ซึ่งหน่วยย่อยทุกหน่วยถูกเคลือบด้วย enteric polymer และกระจายออกในลำไส้เป็นอนุภาคเล็ก ซึ่งอนุภาคที่เล็กกว่า 2 มม. จะมีคุณสมบัติคล้ายของเหลวคือ เดินทางผ่านกระเพาะอาหารภายในระยะเวลาอันสั้น ทำให้การระคายเคืองเฉพาะที่ลดลง ชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) ของยาดีขึ้น และการปลดปล่อยยามีความแปรปรวนน้อยลง ลดการปลดปล่อยตัวยากออกมาทีเดียวทั้งหมด (dose dumping) (6-11)

เครื่องมือที่นิยมใช้ในการทำ enteric coating ได้แก่ conventional coating pan และ perforated pan ซึ่งใช้เคลือบเฉพาะยาเม็ดดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ส่วน granules หรือ pellets จะเคลือบโดยใช้เครื่อง fluid-bed dryer วิธีเคลือบเหล่านี้ มีลักษณะเป็นการพ่นสารเคลือบ ไปบนเม็ดยาหรือแกรนูลของยา ซึ่งอาจเกิดการไม่สม่ำเสมอของ film ที่เคลือบได้ และอาจมีตัวยาที่ไม่ถูกเคลือบปนอยู่ด้วย ยาเม็ด enteric coated ในทางการค้าจะมีความแปรปรวนระหว่างรุ่นที่ผลิตสูง (large batch-to-batch variations) ทั้งนี้เนื่องจากความแปรปรวนในกระบวนการผลิต (1)

Spray drying technique เป็นกระบวนการพ่นสารและทำให้แห้ง โดยสารที่ต้องการทำให้แห้งจะถูกพ่นเข้าไปในกระแสมที่มีความเร็วสม่ำเสมอ หยดของสารที่พ่นจะประกอบด้วยสารแขวนลอยในตัวกลางที่เป็นของเหลว และสารที่แขวนลอยจะถูกเคลือบด้วยสารที่ละลายในตัวกลาง อนุภาคจะถูกห่อหุ้มอย่างสม่ำเสมอและสมบูรณ์ อนุภาคที่ได้จากการ spray drying จะมีรูปร่าง (configuration), ส่วนประกอบ (composition) และขนาดอนุภาค (size) ค่อนข้างคงที่ หลีกเลี่ยงปัญหาความไม่สม่ำเสมอของการเคลือบและส่วนประกอบได้ นอกจากนี้การทำ microencapsulation ยังสามารถใช้เทคนิค spray drying ในการเตรียมได้ โดยพ่นสารเริ่มต้นในรูป emulsions หรือ suspensions จากนั้นของเหลวหรือของแข็งจะถูกห่อหุ้มด้วยสารเคลือบ วิธีนี้ใช้ในการกลบกลืนที่ไม่ต้องการของวิตามินต่างๆ หรือใช้ในการป้องกันตัวยาจากการเกิด oxidation ได้ วิธี spray drying มีข้อดีคือ อนุภาคที่ได้มีขนาดกลม และมีความสม่ำเสมอเหมาะกับยาที่ไม่ทนต่อความร้อน และเป็นกระบวนการต่อเนื่อง (continuous process) ซึ่งสามารถผลิตได้อย่างต่อเนื่องในปริมาณมาก ทำให้ปัญหาเกี่ยวกับความแปรปรวนของการผลิตลดน้อยลง ใช้เวลาสั้นในการทำให้แห้ง แต่มีข้อเสียคือ ใช้พลังงานสูง และเหมาะกับสารที่มีลักษณะเป็นของเหลวเท่านั้น เช่น สารละลายหรือของเหลวที่มีลักษณะเหนียวข้น สารแขวนตะกอน เป็นต้น (1)

ปัจจุบันมีการพัฒนา enteric coating polymer ที่ละลายในน้ำ มาใช้แทนชนิดที่ไม่ละลายน้ำ polymer ชนิดละลายน้ำได้ (aqueous polymers) ที่นิยมใช้ในการทำ enteric coated ได้แก่ methacrylic acid copolymers, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate และ hydroxypropyl methylcellulose phthalate (12) polymer เหล่านี้จะไม่ละลายในตัวกลางที่เป็นกรดแต่ละลายอย่างรวดเร็ว

เร็วในตัวกลางที่เป็นกลางหรือเป็นด่าง (1) ทำให้มีความเป็นไปได้ที่จะเคลือบตัวยาโดย ละลาย polymer ในตัวกลางก่อนการพ่นแห้ง Kollicoat[®] MAE 30 DP เป็น methacrylic acid copolymer ที่มีประจุบวก (anionic) มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 250,000 และมีคุณสมบัติเป็น enteric polymer ที่ไม่ละลายในกรด แต่ละลายที่ pH สูงกว่า 5.5 อยู่ในรูปสารแขวนตะกอน กระจายตัวอยู่ในของเหลว พอลิเมอร์ประกอบไปด้วย Methacrylic Acid และ Ethyl Acrylate ในอัตราส่วนเท่ากันคือ 1:1 (ดังแสดงในรูปที่ 2) โดยจะมีปริมาณ พอลิเมอร์กระจายตัวอยู่ 30 %w/w นอกจากนี้ยังประกอบด้วย 0.7% Sodium Lauryl Sulphate และ 2.3% Polysorbate 80 เป็นสารก่อกอิมัลชัน (emulsifiers)



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของ Kollicoat[®] MAE 30 DP

การศึกษาดังเทคนิคการเคลือบสารเอนเทอริกโดยวิธี spray drying จะทำให้สามารถนำไปใช้ในการผลิตวัตถุบดยาที่จำเป็นต้องทำให้อยู่ในรูป enteric coated เป็นการเพิ่มมูลค่าของวัตถุบดยา และทำให้ต้นทุนในการผลิตต่ำ นอกจากนี้ยังทำให้ได้ enteric-coated products ที่มีคุณภาพดี และสามารถแบ่งขนาดในการรับประทานได้เนื่องจากเป็นการเคลือบแต่ละอนุภาคเดี่ยวๆซึ่ง enteric coated tablets ไม่สามารถทำได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาการเตรียม multiunit enteric-coated naproxen ด้วยวิธี Spray drying โดยใช้ naproxen เป็นยาต้นแบบ
2. เพื่อศึกษาผลของปริมาณสารเคลือบต่อการปลดปล่อยยาแบบ enteric coated ที่เตรียมโดยวิธี Spray drying
3. ศึกษาความคงสภาพของ enteric-coated microcapsules ที่เตรียมโดยวิธี spray drying
4. เพื่อศึกษาผลของแรงตอกต่อ enteric-coated microcapsules ที่เตรียมโดยวิธี spray drying
5. เพื่อศึกษาผลของปริมาณสารเคลือบ ต่อการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดที่เตรียมจาก enteric-coated microcapsules

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถทำการเคลือบแบบเอนเทอริกด้วยวิธีพ่นแห้ง
2. ทราบถึงผลของความเข้มข้นของ polymer ต่อการปลดปล่อยยาจากยาเม็ด
3. ทราบถึงผลของแรงตอกต่อ enteric-coated microcapsules
4. นำไปใช้พัฒนาเป็นยาเม็ด enteric coated ที่สามารถแบ่งรับประทานได้

ระเบียบวิธีวิจัย

สารเคมี

1. Naproxen (Lot no. 020704, Zhejiang Xianju Charioteer, China)
2. Methacrylic acid copolymers (Kollicoat[®] MAE 30 DP, Lot no. 22854988Q0, BASF, Germany)
3. Triethyl acetate (Aldrich)
4. Talcum (Haicheng, China)
5. Hydrochloric acid (Merck)
6. Sodium dihydrogen orthophosphate monohydrate (Carlo Erba)
7. Disodium hydrogen orthophosphate anhydrous (Carlo Erba)
8. Kollidon[®] CL (BASF, Germany)
9. Stearic acid
10. Absolute ethyl alcohol
11. Ammonia solution

เครื่องมือและอุปกรณ์

1. Spray dryer (Niro, Mobile Minor, Model H, Denmark)
2. Dissolution apparatus II (Hanson research, USA)
3. Scanning electron microscope (JEOL, Model JSM-4510LV, Japan)
4. UV-VIS spectrophotometer (UV-1201, Shimadzu, Japan)
5. เครื่องตอก IR ที่วัดแรงตอกได้ (Shimadzu, Japan)
6. Tablet Hardness Analyzer VK 2000
7. Differential scanning calorimeter (DSC822, Mettler Toledo, Switzerland)
8. X-ray diffractometer (Philip PW1830)
9. Mastersizer particle size analysis (Mastersizer 2000, Malvern. UK)
10. Hot air oven
11. Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy (Spectrum One, Perkin Elmer, Norwalk, CT)
12. Helium air pycnometer (Accpyc 1330, Micromeritics, USA)

วิธีการทดลอง

1. การเตรียม Enteric coated spray dried naproxen (EC-SDN)

ทำการเคลือบผงยา naproxen ด้วยพอลิเมอร์ Kollicoat® MAE 30 DP โดยใช้อัตราส่วนยาต่อพอลิเมอร์ 3 ระดับคือ 1:0.25 (ตำรับ A), 1:0.5 (ตำรับ B) และ 1:0.75 (ตำรับ C) ตามสูตรตำรับในตารางที่ 1 โดยการชั่ง Kollicoat® MAE 30 DP ผสมกับน้ำให้เข้ากัน ปรับ pH ของสารผสมให้ได้ 5.5 ด้วย 30% strong ammonium solution จากนั้นใส่ Triethyl citrate, Talcum และ Naproxen (ผ่านร่อนเบอร์ 140 mesh) ผสมให้เข้ากัน ทำการพ่นแห้ง (spray dry) สารแขวนตะกอนที่เตรียมได้ โดยควบคุมสภาวะดังนี้

Inlet temperature	160 ± 5 °C
Outlet Temperature	90 ± 5 °C
Feed rate	32 ml/min
Pressure pump	0.9 bar

ตารางที่ 1 สูตรตำรับที่ใช้เตรียมสารแขวนตะกอนสำหรับการพ่นแห้ง

ส่วนประกอบ	สูตรตำรับ (%W/W)		
	ตำรับ A	ตำรับ B	ตำรับ C
Naproxen	12	12	12
Kollicoat® MAE 30 DP (dry weight)	3	6	9
Triethyl citrate (TEC, 10% of polymer)	0.3	0.6	0.9
Talcum	1.34	1.34	1.34
Distilled water qs. to	100	100	100

2. การประเมินคุณสมบัติของ EC-SDN

2.1 ศึกษาลักษณะรูปร่างโดยเครื่อง Scanning Electron Microscope

นำผงยาไปโปรยลงบน Stub ทำการเคลือบด้วยทอง นำไปส่องกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ทำการถ่ายภาพที่กำลังขยายที่เหมาะสม

2.2 Content Uniformity

ชั่ง EC-SDN ที่เตรียมได้ 80 mg ละลายใน methanol ปรับปริมาตรจนครบใน volumetric flask 100 มิลลิลิตร. กรองสารละลายด้วยกระดาษกรองเบอร์ 1 บีบอัดสารละลายที่กรองได้ 10 มิลลิลิตร เจือ

จางด้วย methanol จนครบ 50 มิลลิลิตร นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 331 นาโนเมตร คำนวณหาปริมาณตัวยาโดยเทียบกับกราฟมาตรฐาน ทำซ้ำรับละ 10 ตัวอย่าง หาค่าเฉลี่ยทั้ง 10 ตัวอย่าง และคำนวณค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (Relative standard deviation, RSD) ตาม USP 28 ดังสมการข้างล่างนี้

$$\% \text{ RSD} = 100s/X$$

เมื่อ s คือ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

X คือ ค่าเฉลี่ย

2.3 Differential scanning calorimetry (DSC)

ศึกษาคุณสมบัติของตัวอย่างด้วยเครื่อง DSC (DSC822, Mettler Toledo, Switzerland) และเทียบมาตรฐานเครื่องด้วยสารมาตรฐาน indium ทำการทดลองโดยชั่งน้ำหนักตัวอย่าง 3-4 mg ใส่ใน aluminium pan ขนาด 40- μ l พร้อมปิดฝา ทำการทดสอบในช่วงอุณหภูมิ 30-180°C โดยเพิ่มความร้อนด้วยอัตรา 10°C/min ทำซ้ำตัวอย่างละ 3 ครั้ง

2.4 Thermogravimetric analysis (TGA)

ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักสารโดยใช้เครื่อง Thermogravimetric analyzer (TGA/SDTA851, Mettler Toledo, Switzerland) ทำการทดลองโดยชั่งน้ำหนักตัวอย่าง 10-15 mg ใส่ใน alumina oxide crucible ขนาด 150- μ l ทำการทดสอบในช่วงอุณหภูมิ 30-180°C โดยเพิ่มความร้อนด้วยอัตรา 10°C/min และให้ความร้อนที่ 105°C เป็นเวลา 15 นาที เพื่อให้ น้ำระเหยออกหมด

2.5 Powder X-ray diffractometry (PXRD)

ทำการวิเคราะห์คุณสมบัติด้าน X-ray diffraction โดยใช้เครื่อง Philip PW1830 ($\text{CuK}\alpha$, 40kV, 35mA) และใช้ monochromator ร่วมด้วย ทำการเก็บข้อมูลอย่างต่อเนื่องโดยใช้ step size 0.02°(2 θ) ในช่วง 5-35°(2 θ)

2.6 Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy

ทำการวิเคราะห์สเปกตรัม FTIR (Spectrum One, Perkin Elmer, Norwalk, CT) ในช่วง 4000 ถึง 400 cm^{-1} ทำโดยผสมตัวอย่างกับ KBr และตอกด้วยแรง 10 ton โดยใช้เครื่อง Perkin-Elmer hydraulic press

2.7 Micromeritic study

ทำการหา bulk density โดยวิธี 3-tap method, true density โดยใช้ helium gas pycnometer (Accpyc 1330, Micromeritics, U.S.A.) และหาขนาดอนุภาคโดยใช้เครื่อง Mastersizer 2000 (Malvern, UK) ศึกษาความสามารถในการไหลจาก อัตราเร็วในการไหล (flow rate), angle of repose และ ค่า Carr's index เครื่องมือที่ใช้ในการหา flow rate และ angle of repose คือ เครื่องวัดการไหลอัตโนมัติ (flowmeter, Pharmatest type PTG) ส่วนค่า Carr's index หาได้จาก bulk density (ρ_{bulk}) และ tapped density (ρ_{tap}) ดังสมการข้างล่างนี้ (13).

$$\text{Carr's index} = [(\rho_{\text{tap}} - \rho_{\text{bulk}}) / \rho_{\text{tap}}] \times 100$$

2.8 การปลดปล่อยตัวยา

ศึกษารูปแบบการปลดปล่อยตัวยาจาก EC-SDN และการละลายของผงยา Naproxen ตามวิธีที่ระบุใน BP2002 โดยใช้เครื่องหาการละลายชนิดที่ 2 (paddle) ที่ความเร็ว 50 รอบต่อนาที ทำการศึกษาในสารละลาย 0.1 N. HCl จำนวน 750 มิลลิลิตร เป็นเวลา 2 ชม. จากนั้นศึกษาการละลายใน phosphate buffer pH 7.4 จำนวน 900 มิลลิลิตรเป็นเวลา 45 นาที โดยวิธีการเติมสารละลาย beffer จนครบปริมาตรที่ต้องการ ทำการสุ่มตัวอย่างเป็นระยะๆ วัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 331 นาโนเมตร และทำการคำนวณหาการปลดปล่อยตัวยาโดยเทียบกับกราฟของสารละลายมาตรฐาน

2.9 การศึกษาความคงตัวของ EC-SDN

ทำการเก็บ EC-SDN ตำรับ C ในถุงพลาสติกปิดสนิท (polypropylene bag) ที่ 2 สภาวะคือ ที่อุณหภูมิ 25°C ความชื้นสัมพัทธ์ 60% เป็นเวลา 12 เดือนและที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ 75% เป็นเวลา 6 เดือน โดยทำการสุ่มตัวอย่างที่เวลา 1, 3, 6, 9 และ 12 เดือน นำไปศึกษาคุณสมบัติของสารด้วยเครื่อง DSC, PXRD, TGA และศึกษาการปลดปล่อยตัวยา ดังวิธีการข้างต้น

3. การเตรียมยาเม็ดจาก EC-SDN

นำสารที่ได้จากการพ่นแห้ง (EC-SDN) ผสมกับสารช่วยแตกตัว Kollidon® CL ปริมาณ 20% w/w นำไปตอกโดยใช้ punch และ die ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 13 มม. ด้วยเครื่องตอก Automatic hydraulic press ที่แรงตอก 20 , 40 และ 60 kgf/cm² ตามลำดับ โดยใช้ 4%w/w stearic acid in absolute alcohol เป็นสารหล่อลื่น และคำนวณให้มีปริมาณตัวยานาโปรเซนเท่ากับ 250 มิลลิกรัมต่อเม็ด

4. การประเมินคุณสมบัติยาเม็ด (EC-SDN tablet)

4.1 ความแข็งของยาเม็ด

วัดความแข็งของยาเม็ดแต่ละตำรับ ที่ตอกด้วยแรงต่างๆกัน ตำรับละ 5 เม็ด ด้วยเครื่องวัดความแข็งอัตโนมัติ (Tablet Hardness Analyzer VK 2000, Venkel, German) คำนวณหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

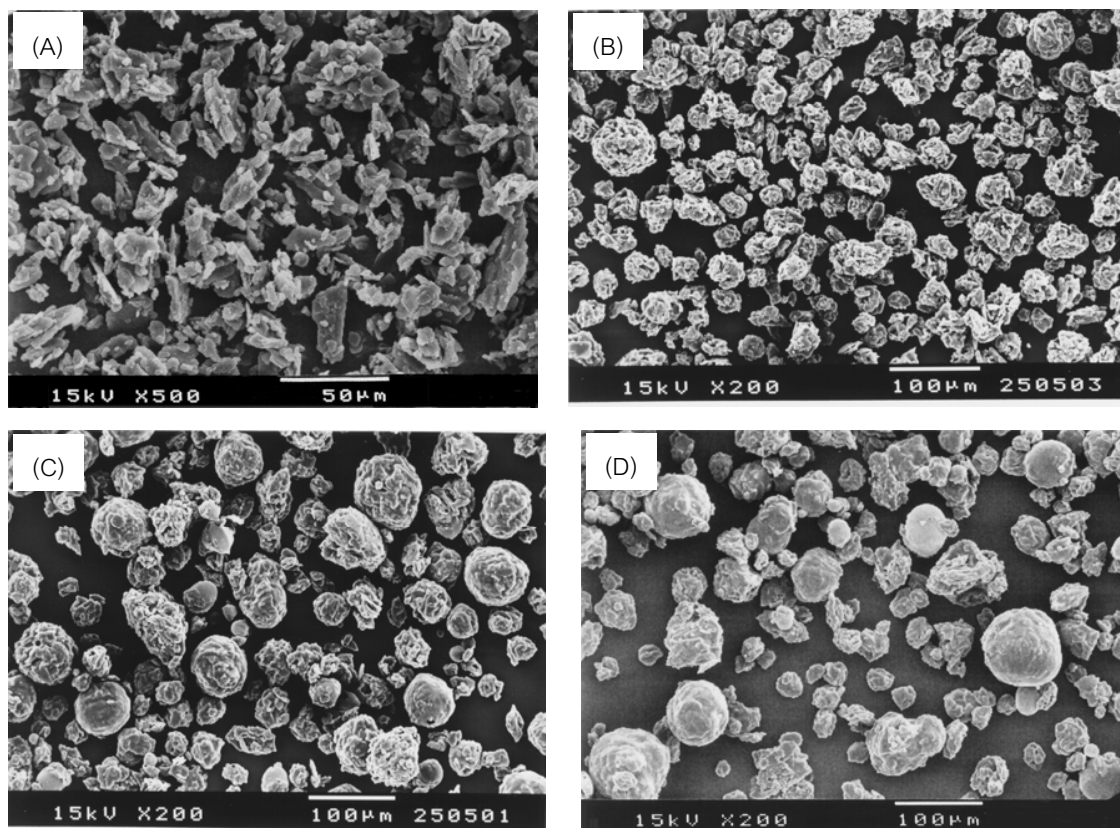
4.2 การปลดปล่อยตัวยาจาก EC-SDN tablets

ศึกษารูปแบบการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดที่ตอกด้วยแรงต่างๆกันในสารละลายกรด และต่างตามวิธีการข้างต้น

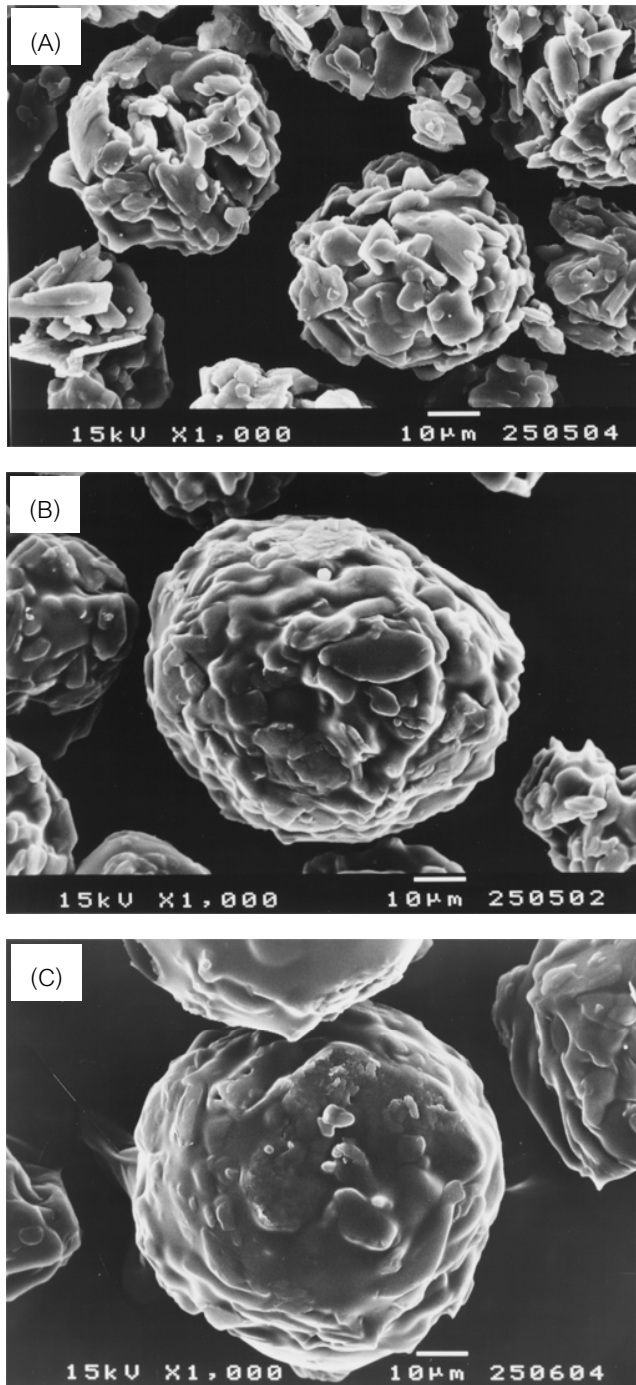
ผลการทดลองและวิจารณ์ผล

1. ลักษณะรูปร่างและพื้นผิวของอนุภาคโดยเครื่อง Scanning Electron Microscope (SEM)

จากการนำผงยานาโปรเซนที่ไม่ได้ทำการเคลือบไปถ่าย SEM กำลังขยาย 500 เท่า และผงยาที่ได้ทำการเคลือบด้วยพอลิเมอร์ดำรับ A, B และ C ไปถ่าย SEM ที่กำลังขยาย 200 เท่า (รูปที่ 3) พบว่าผงยาเคลือบจะให้อนุภาคใหญ่ที่มีลักษณะค่อนข้างกลม เกิดจากการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคเล็กที่ถูกเคลือบหลายๆอนุภาค และมีรูปร่างกลมเรียบกว่าผงยาที่ไม่ได้เคลือบ เมื่อทำการขยายมากขึ้นที่กำลังขยาย 1,000 เท่า (รูปที่ 4) ลักษณะพื้นผิวของอนุภาคผงยาเคลือบมีความกลมและเรียบเพิ่มมากขึ้นเมื่อปริมาณพอลิเมอร์เพิ่มมากขึ้น โดยดำรับ C ซึ่งมีพอลิเมอร์มากที่สุด จะให้อนุภาคที่กลมและมีผิวเรียบมากกว่าดำรับ A และ B ตามลำดับ



รูปที่ 3 รูปถ่าย SEM (A) naproxen (X500); (B) ผงยาเคลือบดำรับ A (X200); (C) ผงยาเคลือบดำรับ B (X200); (D) ผงยาเคลือบดำรับ C (X200);



รูปที่ 4 ภาพถ่าย SEM ของผงยาเคลือบตำรับ A,B,C กำลังขยาย 1,000 เท่า

2. ปริมาณ Naproxen ในผลิตภัณฑ์ และความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยา

จากการศึกษาหาปริมาณ Naproxen ใน EC-SDN พบว่ามีความสม่ำเสมอ โดยมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานน้อยกว่า 0.15 และ แต่ละตำรับมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (%RSD) น้อยกว่า 0.2 % (มาตรฐาน USP28 กำหนดให้ไม่เกิน 6%RSD) ดังแสดงในตารางที่ 2

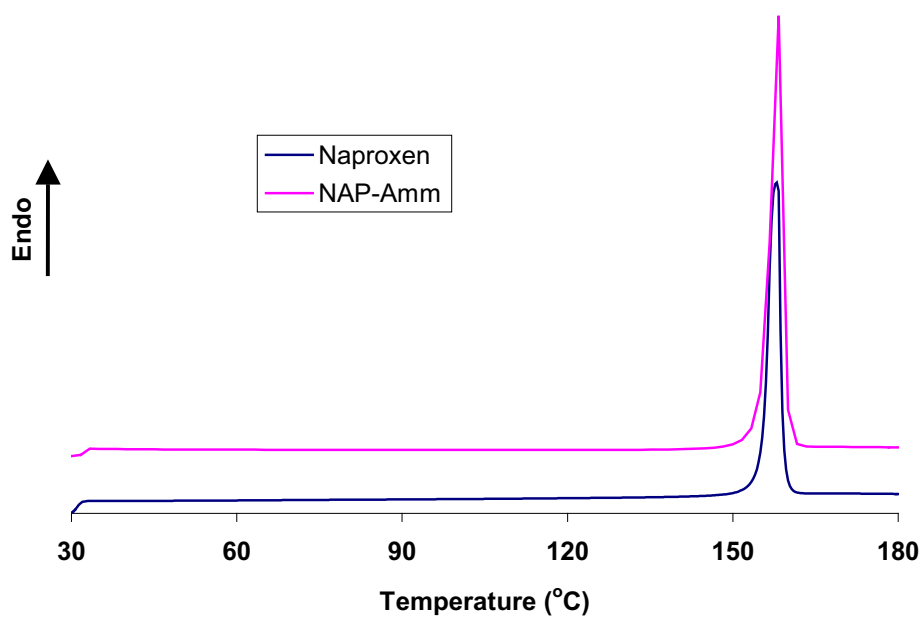
ตารางที่ 2 ปริมาณ Naproxen ใน EC-SDN และ micromeritic properties ของ EC-SDN

Parameters	Naproxen	A	B	C
Drug content (%)	100	79.77	66.04	58.00
% RSD of content uniformity	-	0.15	0.12	0.16
Particle size ($d_{0.5}$, μm)	10.11	27.68	39.36	41.76
True density (g/cm^3)	1.28	1.32	1.31	1.21
Bulk density (g/cm^3)	0.22	0.31	0.35	0.36
Tapped density (g/cm^3)	0.31	0.43	0.45	0.5
Carr's index (%)	29.0	27.1	23.0	27.6
Flow rate and angle of repose	NA ^a	NA	NA	NA

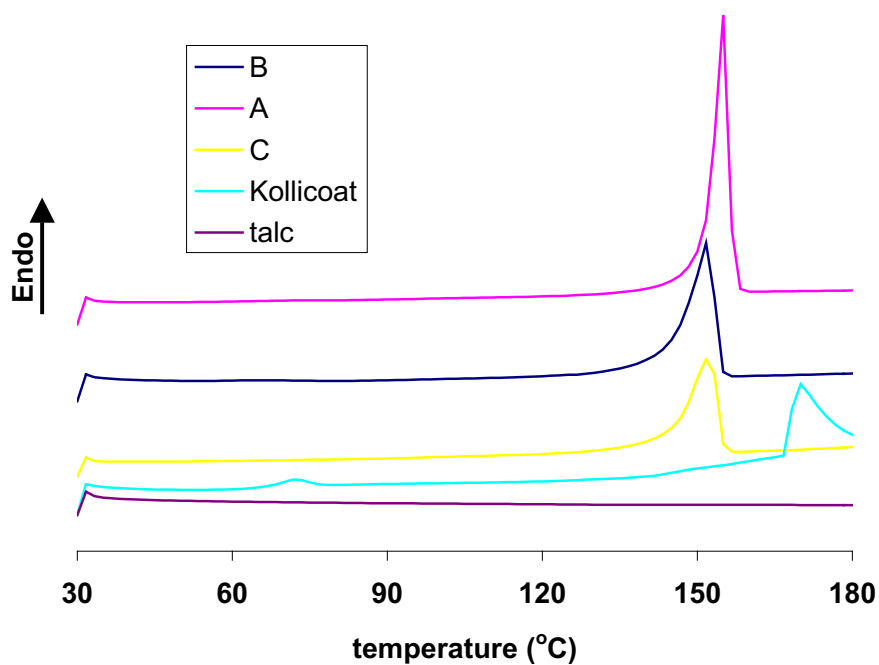
^a Flow rate and angle of repose could not be measured.

3. คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

จากการศึกษา DSC ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนของ Naproxen และ Naproxen ที่ใส่แอมโมเนีย พบว่า สารทั้ง 2 มีจุดหลอมเหลวที่ใกล้เคียงกัน คือ มี peak ที่ 159°C และมีค่าพลังงาน (ΔH) ใกล้เคียงกัน คือ ประมาณ 140 J/g ดังรูปที่ 5 แสดงว่า การใส่แอมโมเนียเพื่อละลายพอลิเมอร์ ไม่ทำให้ naproxen เกิดการเปลี่ยนแปลง จากกราฟ DSC (ไม่ใช่ไนโตรเจน) ของผงยาเคลือบทั้ง 3 ตำรับ (รูปที่ 6) พบว่า ตำรับที่มี naproxen ในสัดส่วนที่มากกว่า จะมีค่าพลังงานมากกว่าดังนี้ ตำรับ A มีค่า ΔH เท่ากับ 105.68 J/g , ตำรับ B 81.74 J/g และ ตำรับ C 60.00 J/g



รูปที่ 5 กราฟ DSC ของ naproxen และ naproxen ผสม ammonia (NAP-Amm)



รูปที่ 6 กราฟ DSC ของตำรับ A, B, C และ สารเริ่มต้น