



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร
ในรูปของแคลเซียมเพคตินเฮตเจลบีด

โดย

พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ และคณะ

มิถุนายน 2548

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร ในรูปของแคลเซียมเพคตินเจลบีด

คณะผู้วิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

รองศาสตราจารย์ ดร. สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร
ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยทบวงมหาวิทยาลัย และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย ทบวงฯ และสกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

สัญญาเลขที่ : MRG4680120
ชื่อโครงการ : การพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดละลายตัวในกระเพาะอาหารในรูปแบบของแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีต
ชื่อนักวิจัย : พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ และ สาธิต พุทธิพิพัฒน์จร
ระยะเวลาดำเนินงาน : 2 ปี (1 กรกฎาคม 2546 ถึง 30 มิถุนายน 2548)

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดละลายตัวเพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารในรูปแบบของแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีต โดยใช้แนวทางการลดความหนาแน่นของระบบโดยใช้น้ำมันหรือสารสร้างแก๊สผสมเข้าในสูตรตำรับ

การเตรียมเป็นแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีตชนิดที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบอาศัยวิธีการเกิดเป็นอิมัลชันและการเกิดเป็นเจลซึ่งได้พัฒนาและเสนอขึ้นมาใหม่ และได้ศึกษาผลของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อรูปร่างลักษณะของเมตบีดและการละลายตัว เช่น ชนิดและปริมาณของน้ำมันที่ใช้ และชนิดของเพคติน เป็นต้น นอกจากนั้นยังได้ศึกษาผลของการปรับสูตรตำรับวิธีต่างๆ ต่อการปลดปล่อยตัวยาเมโทรนิดาโซลอีกด้วย ภาพถ่ายอิเล็กตรอนแสดงให้เห็นโครงสร้างของเมตบีดซึ่งมีรูขนาดเล็กสำหรับบรรจุน้ำมันอยู่ทั่วเมตบีด ผลการศึกษาการละลายตัวและการปลดปล่อยยาพบว่าการใช้ไขมันในปริมาณที่เหมาะสมช่วยให้เมตบีดละลายตัวได้ในสภาวะที่ทดสอบ การเพิ่มอัตราส่วนของยาต่อเพคตินมีผลชะลอการปลดปล่อยยาออกจากเมตบีด อย่างไรก็ตามการปลดปล่อยยาออกจากเมตบีดยังคงค่อนข้างเร็ว การปรับอัตราส่วนการปลดปล่อยยาโดยการปรับสูตรตำรับด้วยวิธีต่างๆ พบว่าการเติมสารชะลอการปลดปล่อยยาทั้งที่เป็นสารพอลิเมอร์ สารจำพวกแก๊สทั้งที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ มีผลชะลอการปลดปล่อยยาไม่แตกต่างจากระบบที่ไม่ได้ปรับสูตรตำรับอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่การแช่เมตบีดในสารเพิ่มความแข็ง (กลูตารัลดีไฮด์) มีผลทำให้การปลดปล่อยยาช้าลงประมาณ 2 เท่า ส่วนวิธีการเคลือบเมตบีดด้วยพอลิเมอร์ชนิดไม่ละลายน้ำทำให้มีการปลดปล่อยยาช้าลงอย่างมีนัยสำคัญโดยที่เมตบีดยังคงสามารถละลายตัวได้

งานวิจัยนี้ยังได้พัฒนาวิธีการเตรียมแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีตชนิดละลายตัวในกระเพาะอาหารโดยใช้สารกลุ่มคาร์บอเนตซึ่งเป็นสารสร้างแก๊ส และได้ศึกษาผลของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อรูปร่างลักษณะของเมตบีด การละลายตัวและการปลดปล่อยยาจากเมตบีด เช่น ชนิดและปริมาณของสารคาร์บอเนต ชนิดของเพคติน ชนิดของสารตัวกลางก่อเจลและวิธีการทำให้แห้ง เป็นต้น ผลการศึกษาพบว่าเมตบีดที่ผสมโซเดียมไบคาร์บอเนตและแคลเซียมคาร์บอเนตมีโครงสร้างเป็นรูพรุนและละลายตัวได้ การเลือกใช้สารตัวกลางก่อเจลที่มีความเป็นกรดทำให้โครงสร้างมีรูพรุนมากขึ้น และยังพบว่าการทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็งทำให้ได้เมตบีดที่มีโพรงขนาดใหญ่และทำให้เมตบีดละลายตัวได้ดีกว่าวิธีการทำให้แห้งโดยการอบแห้ง นอกจากนั้นยังพบว่าปัจจัยต่างๆ ที่ศึกษามีผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากเมตบีดแตกต่างกันไป

ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่าแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีตชนิดที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบและชนิดที่ใช้สารกลุ่มคาร์บอเนตเป็นระบบที่สามารถพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาชนิดละลายตัวในกระเพาะอาหารได้ ซึ่งคุณสมบัติของเมตบีดที่ละลายตัวได้สามารถพัฒนาให้เป็นระบบที่ชะลอการปลดปล่อยตัวยาหรือเป็นระบบที่เจาะจงเป้าหมายที่บริเวณเยื่อในกระเพาะอาหารได้

คำสำคัญ: เพคติน แคลเซียมเพคตินเนต ระบบนำส่งยาชนิดละลายตัวในกระเพาะอาหาร บีด

Abstract

Contract No. : MRG4680120
 Project Title : Development of intragastric floating drug delivery system using calcium pectinate gel beads
 Researchers : Pornsak Sriamornsak and Satit Puttipipatkachorn
 Research Duration : 2 years (1 July 2003 – 30 June 2005 2004)

This research was aimed to develop the intragastric floating drug delivery system using calcium pectinate gel (CaPG) beads as carriers. The approach to make the bead afloat is adding the oils or gas-forming excipients in the formulations to reduce the density of the beads.

A new emulsion-gelation method to prepare oil-entrapped CaPG beads capable of floating in the gastric condition was designed and tested. Scanning electron photomicrographs demonstrated very small pores dispersed all over the beads. The effect of selected factors, such as type of oil, percentage of oil, and type of pectin on morphology and floating properties was investigated. The effect of various release modification methods on metronidazole (MZ) release was also investigated. The oil-entrapped CaPG beads floated if a sufficient amount of oil was used. Increasing the drug to pectin ratio in the beads decreased the release rate of the drug from oil-entrapped CaPG beads. However, the drug release from these beads was rapid. The attempts to modify the drug release were made by adding some additives into starting solution prior to bead formation, hardening with glutaraldehyde, or coating with polymer. The results demonstrated that addition of additives insignificantly changed the release profiles while using a hardening agent prolonged the drug release about 2-fold. Coating the beads significantly sustained the drug release and the beads still floated.

A new intragastric floating drug delivery system using CaPG beads containing carbonate salts, as gas-forming agents, was designed and tested. The effect of selected factors, such as type of carbonates, percentage of carbonates, type of pectin, type of gelation medium and drying condition, on morphology, buoyancy and drug release properties was investigated. Incorporation of NaHCO_3 or CaCO_3 into pectin solution resulted in porous structured beads. Acidity of gelation medium increased the pores in the structure. The lyophilized beads gave superporous structure and increased buoyancy when compared to air-dried beads since the structure of lyophilized beads remained the same as wet beads. All factors investigated have influenced the drug release from the CaPG beads containing carbonate salts.

The results suggested that oil-entrapped CaPG beads and CaPG beads containing carbonate salts were promising as a carrier for intragastric floating drug delivery. These properties are applicable not only to the sustained release of drugs but also to the targeting of the gastric mucosa.

Key words: pectin, calcium pectinate, intragastric floating drug delivery system, beads

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณทบวงมหาวิทยาลัยและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ที่สนับสนุนเงินทุนวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร นักวิจัยที่ปรึกษาในโครงการวิจัยนี้ ซึ่งได้ให้คำปรึกษา คำแนะนำ และให้การสนับสนุนในการทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณภาควิชาเทคโนโลยี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่อำนวยความสะดวกในการใช้สถานที่เพื่อทำการวิจัย และบริษัท Food & Cosmetic Systems ที่เอื้อเฟื้อตัวอย่างเฟดทีเนตที่ผลิตโดย CP Kelco (ประเทศเดนมาร์ก) ที่ใช้ในการทำวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบคุณ ภาณุ.นาคยา ถิระวงษ์ ที่ช่วยเหลือในการทำวิจัยบางส่วนในห้องปฏิบัติการ และคุณวิฑูร แซ่โจ้ว นักวิทยาศาสตร์ประจำศูนย์เครื่องมือทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่ช่วยเหลือในการถ่ายภาพ SEM และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศรีสกุล สังข์ทองจีน ที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัย รวมทั้งครอบครัวและเพื่อนร่วมงานทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนและกำลังใจจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

สารบัญ

บทคัดย่อ	1
Abstract	2
กิตติกรรมประกาศ	3
สารบัญ	4
หน้าสรุปรายงานวิจัย	5
เนื้อหางานวิจัย	8
ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย	8
ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (literature review)	9
วัตถุประสงค์ของโครงการ	10
ผลงานวิจัยที่ได้รับ	11
1. ศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีดโดยใช้เพคตินชนิดต่างๆ	11
2. เตรียมแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีดชนิดละลายตัวที่ยังไม่ได้บรรจุยาโดยใช้เทคนิคต่างๆ	11
3. ศึกษาคุณสมบัติของแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีดที่เตรียมได้	14
4. เตรียมตำรับยา metronidazole โดยเลือกใช้แคลเซียมเพคตินเนตเจลบีดที่มีสารสร้างแก๊สซึ่งเป็นสารกลุ่มคาร์บอเนต สูตรที่สามารถละลายตัวได้	24
5. เตรียมตำรับยา metronidazole โดยเลือกใช้แคลเซียมเพคตินเนตเจลบีดที่มีสารลดความหนืดของระบบ เช่น edible oil สูตรที่สามารถละลายตัวได้	34
สรุปผลการวิจัย	48
เอกสารอ้างอิง	49
Output ที่ได้จากโครงการ	51
ภาคผนวก	53

หน้าสรุปรายงานวิจัย (Executive Summary)

สัญญาเลขที่ MRG4680120

โครงการ: การพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดละลายตัวในกระเพาะอาหารในรูปแบบของแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีด

หัวหน้าโครงการ : รองศาสตราจารย์ ดร. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์
หน่วยงาน : ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
ระยะเวลาดำเนินงาน : 2 ปี (1 กรกฎาคม 2546 ถึง 30 มิถุนายน 2548)
งบประมาณ : 480,000.00 บาท

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ปัจจุบันในประเทศไทยสามารถผลิตยาสามัญ (generic drug) เพื่อใช้ในการรักษาโรคสำหรับผู้ป่วยทั้งในประเทศและบางส่วนสามารถส่งไปจำหน่ายยังต่างประเทศได้ ปัจจุบันสถานพยาบาลต่างๆ หันมาใช้ยาสามัญที่ผลิตในประเทศแทนยาต้นแบบ (original drug) ของต่างประเทศเพิ่มมากขึ้น เพื่อลดค่าใช้จ่ายและต้นทุนในการรักษา แต่ในบางครั้งอาจมีคำถามเกี่ยวกับคุณภาพของยาสามัญที่ผลิตเองในประเทศว่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคได้เหมือนกับยาต้นแบบของต่างประเทศหรือไม่ เนื่องจากระบบการพัฒนาและการผลิตยาในประเทศส่วนใหญ่เป็นการนำยาสามัญที่หมดความคุ้มครองจากสิทธิบัตรมาเตรียมเป็นรูปแบบยาโดยไม่ได้มีการวิจัยและพัฒนาอย่างจริงจัง ในบางครั้งจึงอาจมีปัญหาด้านประสิทธิภาพการรักษาทั้งจากคุณสมบัติของตัวยาเอง จากรูปแบบยา และจากปัจจัยทางสรีรวิทยาของผู้ป่วยที่ใช้ยา

การออกแบบและพัฒนาระบบนำส่งยาที่ให้โดยการรับประทานมักมีวัตถุประสงค์เพื่อให้สามารถทำนายอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากระบบนำส่งยาได้และเพื่อเพิ่มชีวประสิทธิภาพ (bioavailability) ของตัวยา อย่างไรก็ตามขั้นตอนการพัฒนากระบวนการนำส่งยามักมีปัญหาดัดขัดที่ระบบสรีรวิทยา เช่น ไม่สามารถทำให้ระบบนำส่งยาหยุดอยู่ในทางเดินอาหารเฉพาะในบริเวณที่ยาดูดซึมได้ดีหรือมีความคงตัวดี หรือมีความแตกต่างของระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาอยู่ในกระเพาะอาหารในระหว่างบุคคลมาก เป็นต้น นอกจากนั้นระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาผ่านกระเพาะอาหารในมนุษย์ค่อนข้างสั้น (เฉลี่ยประมาณ 2-3 ชั่วโมง) ทำให้ยาปลดปล่อยออกมาจากระบบนำส่งยาสู่กระเพาะอาหารได้ไม่สมบูรณ์ มีผลลดประสิทธิภาพของระบบนำส่งยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ดูดซึมได้ดีในสภาวะที่เป็นกรด ดังนั้นการควบคุมให้ระบบนำส่งยาอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานจึงช่วยเพิ่มการดูดซึมยาและเพิ่มชีวประสิทธิภาพของยา ซึ่งมีประโยชน์สำหรับยาที่ดูดซึมได้น้อย ยาที่ดูดซึมได้ดีเฉพาะในสภาวะที่เป็นกรดในกระเพาะอาหารและยาที่เสื่อมสลายได้ง่ายในสภาวะที่มี pH สูงของลำไส้เล็ก เป็นต้น การยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารของระบบนำส่งยาที่ให้โดยการรับประทานอาจทำได้โดยการใช้ระบบนำส่งยาชนิดละลายตัว ซึ่งมีความถ่วงจำเพาะต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหารทำให้ยังคงลอยตัวในกระเพาะอาหารได้โดยไม่ถูกบีบไล่ออกจากกระเพาะเป็นระยะเวลานาน ในขณะที่ระบบลอยตัวอยู่ในของเหลวในกระเพาะตัวยาก็จะปลดปล่อย

ออกมาอย่างช้าๆ จากกระบัง และระบบจะถูกบีบไล่จากกระเพาะหลังจากที่ยาปลดปล่อยออกมาหมดแล้ว ซึ่งการที่ระบบลอยตัวได้ทำให้ระยะเวลาที่คงอยู่ในกระเพาะอาหารนานขึ้น สามารถควบคุมระดับยาในเลือด ให้มีความสม่ำเสมอได้ดีขึ้น

อย่างไรก็ตาม เทคนิควิธีการเตรียมที่เกิดจากการพัฒนาส่วนใหญ่เป็นงานของต่างประเทศและได้รับการคุ้มครองจากสิทธิบัตรทำให้การนำเอาเทคนิควิธีการมาใช้ต้องเสียค่าใช้จ่ายที่สูง การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดใหม่โดยใช้พอลิเมอร์จากธรรมชาติมาใช้ในการพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร เพื่อแก้ปัญหาการดูดซึมยาได้น้อยไม่คงตัวในลำไส้ของอาสาสมัครบางตัวรับ โดยเตรียมในรูปแบบของแคลเซียมเพคตินเจลบีด โดยจะทำการศึกษาและพัฒนาเทคนิคการเตรียมให้ได้ระบบที่ลอยตัวได้ในของเหลวในกระเพาะอาหาร รวมถึงการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อขั้นตอนการเตรียมระบบนำส่งยาดังกล่าว

2. วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารโดยใช้เพคติน เพื่อให้สามารถใช้ได้กับยาที่ต้องการให้มีฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร
2. เพื่อศึกษาและพัฒนาเทคนิคการผลิตให้ได้ระบบที่ลอยตัวได้ และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อขั้นตอนการเตรียมระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวที่ใช้เพคติน

3. ผลการวิจัย

ผู้วิจัยได้ดำเนินการตามระเบียบวิธีวิจัยตามที่เสนอไว้ในข้อเสนอโครงการ เพื่อให้บรรลุตามวัตถุประสงค์ของโครงการ คือ การพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารโดยใช้เพคติน รวมถึงการศึกษาและพัฒนาเทคนิคการผลิตให้ได้ระบบที่ลอยตัวได้และการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อขั้นตอนการเตรียมระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวที่ใช้เพคติน

โดยผู้วิจัยได้ศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีด โดยใช้เพคตินชนิด low methoxy ที่มี degree of esterification (DE) แตกต่างกัน 2 ชนิด ได้แก่ เพคติน LM-101 AS (มีค่า DE 36%) และ LM-104 AS-FS (มีค่า DE 28%) หลังจากที่ได้สภาวะที่เหมาะสมแล้วได้เตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีดชนิดลอยตัวที่ยังไม่ได้บรรจุยาโดยใช้เทคนิคต่างๆ ได้แก่ การเตรียมโดยวิธี ionotropic gelation การเตรียมโดยการเติมสารที่ลดความหนาแน่นของระบบ เช่น edible oil และการเตรียมโดยการเติมสารสร้างแก๊ส (gas forming agent) โดยได้ศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเตรียมเจลบีด เช่น ชนิดของเพคติน ชนิดของน้ำมันที่ใช้ ความเข้มข้นของน้ำมันที่ใช้ ชนิดของสารสร้างแก๊ส ปริมาณของสารสร้างแก๊สที่ใช้ การเติมและชนิดของสารเร่งการเกิดแก๊ส วิธีการทำให้แห้ง เป็นต้น ผลการศึกษาคุณสมบัติของแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่เตรียมได้ (เช่น ลักษณะโครงสร้างทางกายภาพ (โดยใช้ scanning electron microscope) และคุณสมบัติการลอยตัว (buoyancy properties) เป็นต้น) พบว่าแคลเซียมเพคตินเจลบีดชนิดลอยตัวที่ยังไม่ได้บรรจุยาซึ่งเตรียมโดยใช้สารต่างชนิดกัน หรือมีปริมาณแตกต่างกัน หรือใช้วิธีการเตรียมที่แตกต่างกัน มีความแตกต่างกันในเชิงโครงสร้างของเจลบีดและมีคุณสมบัติการลอยตัวที่ต่างกันด้วย

หลังจากที่ได้ศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อคุณสมบัติของแคลเซียมเพคตินเจลบีดชนิดลอยตัวที่เตรียมได้แล้ว ได้เลือกบางสูตรตำรับทั้งที่ใช้น้ำมันและสารสร้างแก๊สเป็นสารที่ลดความหนาแน่นของระบบ

เพื่อเตรียมตำรับยา โดยเลือกใช้ metronidazole เป็นตัวยาต้นแบบ รวมถึงได้ศึกษาปัจจัยบางประการที่มีผลต่อคุณสมบัติของบีดที่เตรียมได้ ศึกษาลักษณะและโครงสร้างของบีดที่เตรียมได้ ศึกษาคุณสมบัติการละลายตัวของบีดที่เตรียมได้เปรียบเทียบกับบีดที่ไม่ได้บรรจุยา และศึกษาการปลดปล่อยยาในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหาร ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่ศึกษามีผลต่อลักษณะ โครงสร้าง คุณสมบัติการละลายตัว และการปลดปล่อยยาออกจากเจลบีด ผู้วิจัยยังได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมจากที่เสนอไว้ในข้อเสนอโครงการเพื่อสังเกตผลของการเติมสารพอลิเมอร์หรือสารบางชนิดในสูตรตำรับต่อการปลดปล่อยยา พบว่าการแช่เม็ดบีดที่บรรจุยาและมีน้ำมันเป็นส่วนประกอบในสารเพิ่มความแข็ง (glutaraldehyde) ทำให้การปลดปล่อยยาช้าลงประมาณ 2 เท่า การเติมสารพอลิเมอร์ (Eudragit® L) สารจำพวกแว็กซ์ เช่น glyceryl monostearate และสารกลุ่ม polyethylene glycol มีผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากเม็ดบีดเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญในบางสูตรตำรับ การเคลือบเม็ดบีดด้วยพอลิเมอร์ชนิดที่ไม่ละลายน้ำ (Eudragit® RL) มีผลชะลอการปลดปล่อยยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดละลายตัวเพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารโดยใช้เพคตินและสามารถพัฒนาต่อไปเพื่อใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยา

4. Output จากงานวิจัย

ผลงานวิจัยที่ได้จากการดำเนินโครงการวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยได้เผยแพร่ผลงานวิจัยสู่วงการวิชาการและสาธารณชนทั้งในและต่างประเทศ ในรูปแบบต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1. ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ 3 เรื่อง

ตีพิมพ์แล้ว 2 เรื่อง

- AAPS Journal 2004, 6(3), article 24 (impact factor 2003 = 1.558)
- European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005, 24(4), 363-373.
(impact factor 2003 = 2.250)

กำลังอยู่ในระหว่างการเตรียมต้นฉบับ 1 เรื่อง

2. ประชุมวิชาการระดับนานาชาติ 6 ครั้ง

3. ประชุมวิชาการในประเทศ 4 ครั้ง

ผลงานวิจัยที่ได้ยังมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอนด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม การผลิตยาและการออกแบบระบบนำส่งยา รวมถึงการพัฒนาผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติเพื่อประยุกต์ใช้ในทางอุตสาหกรรมยาทั้งในระดับปริญญาบัณฑิตและบัณฑิตศึกษา

เนื้อหางานวิจัย

ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ปัจจุบันในประเทศไทยสามารถผลิตยาสามัญ (generic drug) เพื่อใช้ในการรักษาโรคสำหรับผู้ป่วยทั้งในประเทศและบางส่วนสามารถส่งไปจำหน่ายยังต่างประเทศได้ จากนโยบายของรัฐบาลชุดปัจจุบันที่มี "โครงการ 30 บาท รักษาทุกโรค" ทำให้สถานพยาบาลต่างๆ หันมาใช้ยาสามัญที่ผลิตในประเทศแทนยาต้นแบบ (original drug) ของต่างประเทศเพิ่มมากขึ้น เพื่อลดค่าใช้จ่ายและต้นทุนในการรักษา แต่ในบางครั้งอาจมีคำถามเกี่ยวกับคุณภาพของยาสามัญที่ผลิตเองในประเทศว่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคได้เหมือนกับยาต้นแบบของต่างประเทศหรือไม่ เนื่องจากระบบการพัฒนาและการผลิตยาในประเทศส่วนใหญ่เป็นยาสามัญที่หมดความคุ้มครองจากสิทธิบัตรมาเตรียมเป็นรูปแบบยาโดยไม่ได้มีการวิจัยและพัฒนาอย่างจริงจัง ในบางครั้งจึงอาจมีปัญหาด้านประสิทธิภาพการรักษาทั้งจากคุณสมบัติของตัวยาเอง จากรูปแบบยา และ จากปัจจัยทางสรีรวิทยาของผู้ป่วยที่ใช้ยา

การออกแบบและพัฒนาระบบนำส่งยาที่ให้โดยการรับประทานมักมีวัตถุประสงค์เพื่อให้สามารถทำนายอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากระบบนำส่งยาได้และเพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของตัวยา อย่างไรก็ตามขั้นตอนการพัฒนาระบบนำส่งยามักมีปัญหาดัดขัดที่ระบบสรีรวิทยา เช่น ไม่สามารถทำให้ระบบนำส่งยาหยุดอยู่ในทางเดินอาหารเฉพาะในบริเวณที่ต้องการได้ หรือมีความแตกต่างของระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาอยู่ในกระเพาะอาหารในระหว่างบุคคลมาก เป็นต้น ระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาอยู่ในกระเพาะอาหารอาจจะสั้นเพียงไม่กี่นาทีหรือยาวนานถึง 12 ชั่วโมงขึ้นกับการทำงานในร่างกายของแต่ละคนและการออกแบบระบบนำส่งยาด้วย ความแตกต่างนี้อาจทำให้ไม่สามารถทำนายค่าชีวประสิทธิผลของยาและเวลาที่มียาระดับยาในเลือดสูงสุดได้ถูกต้องเนื่องจากยาส่วนใหญ่สามารถดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหารส่วนต้น (Rouge et al., 1996) นอกจากนั้นการที่ระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาผ่านทางเดินอาหารส่วนต้นในมนุษย์ค่อนข้างสั้น (เฉลี่ยประมาณ 2-3 ชั่วโมง ในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น) ทำให้ยาปลดปล่อยออกมาจากระบบนำส่งยาได้ไม่สมบูรณ์ มีผลลดประสิทธิภาพของระบบนำส่งยาและทำให้ได้รับยาไม่ครบตามขนาดที่ต้องการ การควบคุมให้ระบบนำส่งยาอยู่เฉพาะในบริเวณที่ต้องการ (เช่น ในกระเพาะอาหาร) เป็นเวลานานจึงมีข้อดีหลายประการ เช่น ลดผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ เพิ่มความคงตัวของยาบางชนิด เพิ่มการดูดซึมยาและเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา เป็นต้น (Alvisi et al., 1996) และมีประโยชน์สำหรับยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร (เช่น เพื่อใช้ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร) ยาที่มีปัญหาเรื่องความคงตัวในทางเดินอาหาร (เช่น ยาที่ไม่คงตัวในสภาวะของลำไส้เล็ก) และยาที่ดูดซึมได้ดีเฉพาะในสภาวะที่เป็นกรด เป็นต้น แนวทางที่ใช้ในการยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารของระบบนำส่งยาที่ให้โดยการรับประทานอาจทำได้ทั้งการใช้ระบบลอยตัว ระบบที่มีการพองตัวและขยายตัว ระบบที่ยึดเกาะกับเยื่อบุกระเพาะอาหาร หรือรูปแบบอื่นๆ ที่ใช้ชะลอการบีบไล่จากกระเพาะอาหาร (Deshpande et al., 1993; Rouge et al., 1996; Singh & Kim, 2000) ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเป็นระบบที่อาศัย hydrodynamic balance โดยมีความถ่วงจำเพาะของระบบต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหารทำให้ยังคงลอยตัวในกระเพาะอาหารได้โดยไม่ถูกบีบไล่ออกจากกระเพาะเป็นระยะเวลา นาน ในขณะที่ระบบลอยตัวอยู่ในช่องเหลวในกระเพาะตัวยาค่อยๆ ปลดปล่อยออกมาช้าๆ จากระบบใน

อัตราที่ต้องการ (โดยอาจพัฒนาให้เป็นระบบที่ออกฤทธิ์นานได้) หลังจากที่ยาปลดปล่อยออกมาแล้วระบบจะถูกบีบไล่จากกระเพาะอาหาร ซึ่งการที่ระบบลอยตัวได้ทำให้ระยะเวลาที่คงอยู่ในกระเพาะอาหารนานขึ้น และในบางกรณีสามารถควบคุมระดับยาในเลือดให้มีความสม่ำเสมอได้ดีขึ้น

อย่างไรก็ตาม เทคนิควิธีการเตรียมที่เกิดจากการพัฒนาส่วนใหญ่เป็นงานของต่างประเทศและได้รับการคุ้มครองจากสิทธิบัตรทำให้การนำเอาเทคนิควิธีการมาใช้ต้องเสียค่าใช้จ่ายที่สูง การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดใหม่โดยใช้พอลิเมอร์จากธรรมชาติที่สามารถหาได้ง่ายในประเทศมาใช้ในการพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร เพื่อใช้ประโยชน์สำหรับยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร เช่น เพื่อใช้ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร (ในการศึกษานี้ใช้ยา metronidazole เป็นยาต้นแบบ) โดยเตรียมในรูปแบบของแคลเซียมเพคตินเจลบีด โดยจะทำการศึกษาและพัฒนาเทคนิคการเตรียมให้ได้ระบบที่ลอยตัวได้ในของเหลวในกระเพาะอาหาร รวมถึงการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อขั้นตอนการเตรียมระบบนำส่งยาดังกล่าว

ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (literature review)

แนวทางในการเตรียมระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวคือทำให้ระบบมีความหนาแน่นน้อยกว่า 1 กรัมต่อมิลลิลิตรเพื่อให้ลอยได้ในน้ำ ซึ่งสามารถทำได้โดยการใช้สารที่มีลักษณะรูพรุน การเก็บกักอากาศไว้ภายใน การใช้สารที่สามารถสร้างฟองฟูหรือแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ เป็นต้น (Deshpande et al., 1993; Singh & Kim, 2000) สารช่วยที่ใช้ในระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวมักเป็นสารไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) หรือโพลีแซคคาไรด์ที่ก่อเจลได้หรือพองตัวได้ดี (เช่น อนุพันธ์ของเซลลูโลส อัลจิเนต ไคโตซาน เป็นต้น) (Muller-Lissner et al., 1981; Inouye et al., 1989; Oth et al., 1992; Whitehead et al., 1998; Choi et al., 2002) การเตรียมรูปแบบยาชนิดลอยตัวอย่างง่าย ๆ ได้แก่ การเตรียมแคปซูลหรือยาเม็ดที่มีส่วนผสมของตัวยากับสารไฮโดรคอลลอยด์ซึ่งสามารถพองตัวเมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารหลังจากที่รับประทานยา โดยรูปแบบยาอย่างคงรูปได้อย่างค่อนข้างสมบูรณ์ อากาศที่ถูกจับอยู่ภายในรูปแบบยาที่พองตัวทำให้รูปแบบยานั้นลอยตัวได้ โครงสร้างของเจลที่เกิดขึ้นทำหน้าที่ชะลอการปลดปล่อยตัวยากรูปร่างยาเพราะว่าตัวยาคือต้องแพร่ผ่านชั้นเจลเหนียวที่เกิดขึ้นจากการพองตัวของสารไฮโดรคอลลอยด์อย่างช้า ๆ (Bogentoft, 1982) ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวอาจเตรียมเป็นยาเม็ดมาทริกซ์โดยใช้พอลิเมอร์ที่พองตัวได้ผสมรวมกับส่วนประกอบที่ทำให้เกิดฟองฟู (เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนตและ กรดซิตริกหรือกรดคาร์บาริก) (Rubinstein & Friend, 1994) หรือเป็นมาทริกซ์ที่มีช่องบรรจุของเหลวที่เปลี่ยนรูปเป็นแก๊สได้ที่อุณหภูมิของร่างกาย (Ritschel, 1991) ยาเม็ดมาทริกซ์ที่เตรียมเพื่อให้เดินทางมายังกระเพาะอาหารและเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์โดยอาศัยความเป็นกรดในกระเพาะอาหารและถูกจับอยู่ในไฮโดรคอลลอยด์ที่เกิดเป็นเจล ซึ่งวิธีนี้ทำให้รูปแบบยาลอยตัวขึ้นและยังคงลอยอยู่ได้ในกระเพาะอาหาร

ระบบลอยตัวที่มีการพัฒนาในยุคแรก ๆ ที่มีรายงานมักเตรียมเป็นระบบ single-unit ซึ่งมีข้อด้อยเนื่องจากการยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารไม่สม่ำเสมอเมื่อให้โดยการรับประทาน เนื่องจากการกระบวนกรบีบไล่ออกจากกระเพาะเป็นแบบที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ โดยอาจจะเกิดขึ้นหรือไม่ก็ได้ (all-or-nothing) (Kawashima et al., 1991) การเตรียมเป็นรูปแบบ multiple-unit จึงน่าจะเป็นรูปแบบที่ดีกว่าเพราะสามารถลดการแปรปรวนในการดูดซึมยาระหว่างบุคคลและมีโอกาสเกิด dose-dumping ต่ำกว่า (Rouge et al., 1996) การเตรียมระบบยาลอยตัวในรูปแบบ multiple-unit อาจเตรียมเป็นอนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่มีลักษณะกลวง (hollow microspheres) โดยใช้พอลิเมอร์ชนิดต่าง ๆ (Joseph et al., 2002; El-

Kamel et al., 2001) การเตรียมเป็นเจลบีด (gel beads) ซึ่งทำให้แห้งโดยวิธี freeze drying ซึ่งทำให้โครงสร้างของบีดมีความพรุนมาก (Whitehead et al., 1998) หรือเติมสารบางชนิดลงในตำรับ เช่น น้ำมันพืช สารลดแรงตึงผิว เป็นต้น (Murata et al., 2000; El-Gibaly, 2002) Choi และคณะ (2002) เตรียมเป็นแคลเซียมอัลจิเนตเจลบีด โดยการหยดสารละลายไฮโดรเจลอัลจิเนตที่ผสมสารที่เป็นแหล่งของแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ที่ผสมกับกรดอะซิติกเพื่อทำให้เกิดเป็นเจลและเพื่อสร้างแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ การเพิ่มปริมาณสารที่เป็นแหล่งของแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ทำให้ขนาดของบีดใหญ่ขึ้นและลอยตัวได้นานขึ้น

Sriamornsak และ Nunthanid (1998) นำเอาเพคตินซึ่งเป็นโพลีแซคคาไรด์จากธรรมชาติซึ่งมีคุณสมบัติใกล้เคียงกับสารไฮโดรคอลลอยด์ชนิดอื่น (เช่น อัลจิเนต) ที่มีการนำมาใช้เป็นระบบนำส่งชนิดลอยตัว มาใช้เตรียมเป็นแคลเซียมเพคตินเจลบีดโดยใช้เทคนิค ionotropic gelation ให้เจลบีดในลักษณะเดียวกัน ซึ่งวิธีนี้สามารถเตรียมได้ง่าย ไม่ต้องใช้อุปกรณ์ที่มีราคาแพง บีดที่เตรียมได้มีขนาดสม่ำเสมอและสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ดี (Sriamornsak & Nunthanid, 1998,1999) ในการศึกษาของ Sriamornsak (1998,1999) ซึ่งใช้ระบบแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่เตรียมโดยเทคนิคเดียวกันเพื่อนำส่งยาโปรตีนเพื่อให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในลำไส้ใหญ่ พบว่าบีดที่เตรียมได้สามารถนำส่งยาไปยังเป้าหมายที่ต้องการได้ โดยไม่ถูกละลายหรือสลายตัวในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กแต่ถูกย่อยได้โดยเอนไซม์จากจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่ การศึกษาผลของวิธีการทำให้แห้งพบว่าบีดที่ทำให้แห้งโดยอบแห้งที่อุณหภูมิสูงมีลักษณะเรียบที่บเนื่องจากการน้ำที่อยู่ภายในระเหยออก ส่วนบีดที่ทำให้แห้งโดยวิธี freeze drying มีลักษณะพรุนคล้ายรวงผึ้งและสามารถลอยได้ในของเหลวตัวกลาง (Sriamornsak, 1999) ดังนั้นการเตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีดจึงมีแนวโน้มที่จะสามารถนำมาใช้เพื่อพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวได้เช่นเดียวกัน โดยจะต้องมีการพัฒนาเทคนิคกระบวนการเตรียมเพิ่มเติม รวมถึงการเลือกใช้สารที่จะใส่เข้าไปในระบบเพื่อช่วยให้รูปแบบยาลอยตัวได้

นอกจากนั้นการเลือกใช้เพคตินยังมีข้อดีเนื่องจากเป็นสารจากธรรมชาติ มีราคาถูก และไม่เป็นพิษสามารถสกัดได้จากพืชชั้นสูงเกือบทุกชนิดโดยเฉพาะในพืชตระกูลส้ม ทำให้เพคตินมีศักยภาพในการนำมาใช้เพื่อพัฒนาเป็นระบบนำส่งยา Sriamornsak (2004) ได้ทบทวนงานวิจัยที่นำเอาเพคตินไปใช้ประโยชน์ทางเภสัชกรรม งานวิจัยส่วนใหญ่ทำการศึกษาและพัฒนากระบวนการนำส่งยาเพื่อให้ออกฤทธิ์นานในลำไส้เล็กหรือให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในลำไส้ใหญ่ นอกจากนี้เพคตินยังมีประโยชน์ในเชิงสุขภาพในการช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือด ลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือด ใช้ในการควบคุมน้ำหนักตัว และมีฤทธิ์ยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งบางชนิด (พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์, 2544-45)

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารโดยใช้เพคติน
2. เพื่อศึกษาและพัฒนาเทคนิคการผลิตให้ได้ระบบที่ลอยตัวได้
3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อขั้นตอนการเตรียมระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวที่ใช้เพคติน

ผลงานวิจัยที่ได้รับ

1. ศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีด โดยใช้เพคตินชนิดต่าง ๆ

เพคตินที่ใช้ในการศึกษามี 2 ชนิด ได้แก่ LM-101 AS และ LM-104 AS-FS (CP Kelco, Denmark) โดยได้ทำการศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมให้ได้เม็ดเจลบีดที่มีลักษณะกลม ซึ่งวิธีการเตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีดโดยวิธี ionotropic gelation มีขั้นตอนสรุปดังนี้ คือ ผสมสารละลายเพคตินความเข้มข้น 5% โดยน้ำหนัก หลังจากนั้นจึงหยดสารละลายเพคตินที่เตรียมได้ลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.3 โมลาร์ ผ่านเข็มฉีดยาเบอร์ 21G ปลายตัดตรง ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.8 มิลลิเมตร โดยปรับอัตราการหยดที่ประมาณ 50-60 หยดต่อนาที เป็นเวลา 5 นาที การเกิดแคลเซียมเพคตินเจลบีดจะเกิดขึ้นโดยอัตโนมัติ หลังจากนั้นแช่แคลเซียมเพคตินเจลบีดที่เกิดขึ้นในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ต่ออีก 20 นาที เพื่อให้ปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ยิ่งขึ้น บีดที่ได้มีลักษณะกลม สีเหลืองอ่อนใส จากนั้นจึงนำไปล้างด้วยน้ำกลั่นและนำไปอบแห้งที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 12 ชั่วโมง

2. เตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีดชนิดละลายตัวที่ยังไม่ได้บรรจุยาโดยใช้เทคนิคต่างๆ ได้แก่

2.1. การเตรียมโดยวิธี ionotropic gelation

เตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีดโดยวิธี ionotropic gelation ดังรายละเอียดที่กล่าวมาแล้วในข้อ 1 โดยได้ทำการศึกษาย่อยต่างๆ ได้แก่

2.1.1. ศึกษาผลของชนิดของเพคติน

เตรียมเจลบีดจากเพคตินชนิด low methoxy ที่มี degree of esterification (DE) แตกต่างกัน 2 ชนิด ได้แก่ เพคติน LM-101 AS (มีค่า DE 36%) และ LM-104 AS-FS (มีค่า DE 28%)

2.1.2. ศึกษาผลของวิธีการทำให้แห้ง

นำเจลบีดที่เตรียมได้จากเพคตินทั้ง 2 ชนิดไปทำให้แห้งโดยวิธีการอบแห้งที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง (freeze drying)

2.2. การเตรียมโดยการเติมสารที่ลดความหนืดของระบบ เช่น edible oil

เตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีดชนิดที่มีน้ำมันชนิดที่รับประทานได้เป็นสารที่ลดความหนืดของระบบ โดยวิธี emulsion-gelation ซึ่งเป็นวิธีที่ดัดแปลงมาจากวิธี ionotropic gelation โดยวิธีการเตรียมมีความแตกต่างจากการเตรียมเจลบีดธรรมดาเล็กน้อยคือ ผสมสารละลายเพคติน (ความเข้มข้น 5% w/w) กับน้ำมันความเข้มข้นต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 หากกวนผสมแบบธรรมดาจะเกิดการแยกชั้นของน้ำมันและสารละลายเพคติน จึงต้องใช้เครื่องปั่นผสม homogenizer ช่วยในการผสมให้เป็นเนื้อเดียวกัน โดยของเหลวที่ได้มีลักษณะเป็นอิมัลชันซึ่งคงตัว เนื่องจากเพคตินมีคุณสมบัติในการเป็นสารก่ออิมัลชัน หลังจากนั้นจึงหยดสารละลายเพคตินที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.3 โมลาร์ ผ่านเข็มเบอร์ 21G ปลายตัดตรง ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.8 มิลลิเมตร โดยปรับอัตราการหยดที่ประมาณ 50-60 หยดต่อนาที เป็นเวลา 5 นาที การเกิดแคลเซียมเพคตินเจลบีดจะเกิดขึ้นโดยอัตโนมัติ หลังจากนั้นแช่เจลบีดที่เกิดขึ้นในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ต่ออีก 20 นาที เพื่อให้ปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ยิ่งขึ้น แล้วจึงล้างด้วยน้ำกลั่นและนำไปอบแห้งที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 12 ชั่วโมง และได้ทำการศึกษาย่อยต่างๆ ได้แก่

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการคำนวณส่วนประกอบในตำรับการเตรียมแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีตชนิดที่มีน้ำมันชนิดที่รับประทานได้เป็นสารที่ลดความหนืดของระบบ

5% Pectin solution (กรัม)	น้ำมัน (กรัม)	น้ำหนักรวม (กรัม)	คิดเป็นเปอร์เซ็นต์น้ำมันในสูตร (%w/w)
25.0	0	25.0	0
25.0	1.3	26.3	5
25.0	2.8	27.8	10
25.0	6.3	31.3	20
25.0	10.7	35.7	30
25.0	16.7	41.7	40

2.2.1. ศึกษาผลของชนิดของเพคติน

เตรียมเจลบีตจากเพคตินชนิด low methoxy ที่มี DE แตกต่างกัน 2 ชนิด (เช่นเดียวกับ 2.1.1.)

2.2.2. ศึกษาผลของชนิดของน้ำมันที่ใช้

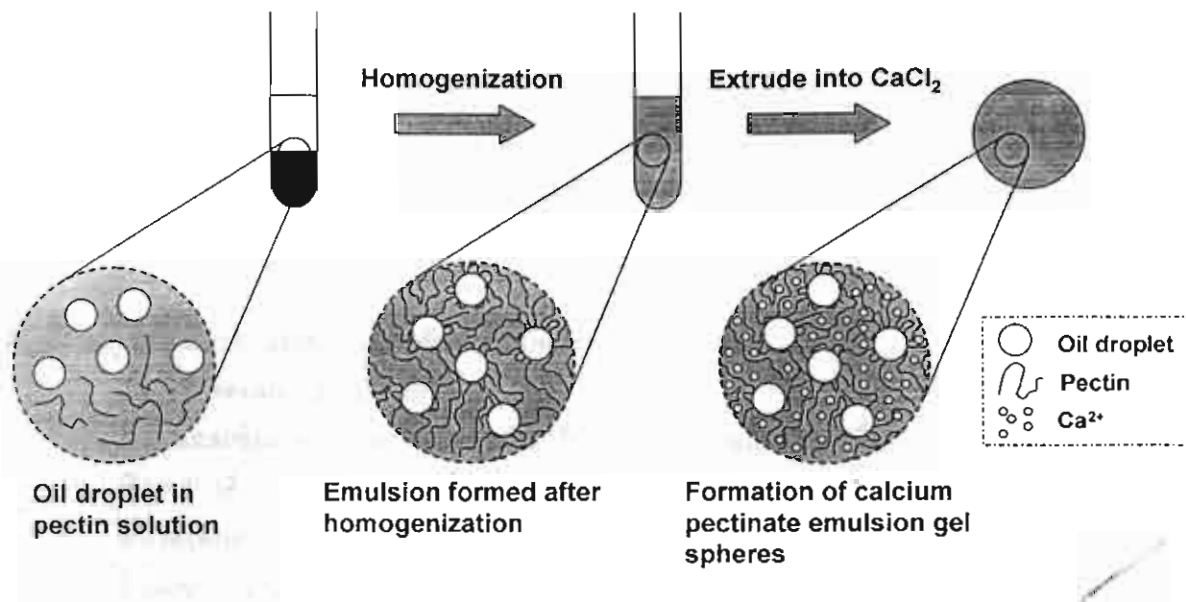
เลือกใช้น้ำมันที่ใช้ในทางเภสัชกรรมและที่ใช้ประกอบอาหารซึ่งสามารถรับประทานได้ รวมทั้งสิ้น 8 ชนิด ได้แก่ light mineral oil, olive oil, corn oil, soybean oil, rice oil, sesame oil, peppermint oil and sunflower oil

2.2.3. ศึกษาผลของความเข้มข้นของน้ำมันที่ใช้

ใช้น้ำมันในสูตรตำรับในปริมาณที่แตกต่างกัน ตั้งแต่ 5-40 % โดยน้ำหนัก

ในรูปที่ 1 แสดงแผนภาพกลไกการเกิดเป็นเม็ดเจลบีตด้วยวิธีการเกิดเป็นอิมัลชันก่อน แล้วจึงเกิดเป็นเจล (emulsion-gelation method) ซึ่งได้นำเสนอขึ้นใหม่เป็นครั้งแรก¹

¹ ตีพิมพ์ใน AAPS Journal 2004 ปีที่ 6 ฉบับที่ 3 บทความที่ 24 (<http://www.aapsj.org>)



รูปที่ 1 Diagram to illustrate the proposed model of emulsion gel spheres formation process by which the oil-entrapped calcium pectinate gel spheres is formed by ionotropic gelation.

2.3. การเตรียมโดยการเติมสารสร้างแก๊ส (gas forming agent)

เตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีดชนิดที่มีสารสร้างแก๊ส เช่น สารกลุ่มคาร์บอเนต เพื่อช่วยลดความหนาแน่นของระบบ โดยวิธี ionotropic gelation เช่นเดียวกัน โดยวิธีการเตรียมมีความแตกต่างจากเจลบีดธรรมดา คือ มีการเติมสารกลุ่มคาร์บอเนตลงในสารละลายเพคตินก่อนหยดลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ วิธีการเตรียมในขั้นตอนอื่นๆ คล้ายกับวิธีการที่กล่าวมาแล้วในข้อ 1 และได้ทำการศึกษาปัจจัยต่างๆ ได้แก่

2.3.1. ศึกษาผลของชนิดของเพคติน

เตรียมเจลบีดจากเพคตินชนิด low methoxy ที่มี DE แตกต่างกัน 2 ชนิด (เช่นเดียวกับ 2.1.1.)

2.3.2. ศึกษาผลของชนิดของสารสร้างแก๊ส

เลือกใช้สารกลุ่มคาร์บอเนตซึ่งสามารถแตกตัวให้แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ได้ เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนต (sodium bicarbonate) โซเดียมคาร์บอเนต (sodium carbonate) แคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate) และโปแตสเซียมคาร์บอเนต (potassium carbonate)

2.3.3. ศึกษาผลของปริมาณของสารสร้างแก๊สที่ใช้

ใช้สารกลุ่มคาร์บอเนตในสูตรตำรับในปริมาณที่แตกต่างกัน คือ 5 และ 10 % โดยน้ำหนักของสารผสมที่เตรียมได้

2.3.4. ศึกษาผลของการเติมและชนิดของสารเร่งการเกิดแก๊ส

ได้เลือกใช้กรดเกลือ (0.1 N HCl) และกรดน้ำส้ม (10% acetic acid) เติมลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์

ผลการศึกษาพบว่าสารละลายเพคตินที่ผสมโซเดียมคาร์บอเนตหรือโปแตสเซียมคาร์บอเนต ได้เป็นสารละลายที่มีลักษณะขุ่นหนืด ไม่สามารถหยดผ่านเข็มได้ จึงไม่สามารถเตรียมเป็นเม็ดเจลบีตได้ ในขณะที่สารละลายที่ผสมกับโซเดียมโบคาร์บอเนตหรือแคลเซียมคาร์บอเนต สามารถเตรียมเป็นเม็ดเจลบีตได้ โดยเม็ดบีตที่เตรียมได้มีลักษณะที่แตกต่างกันขึ้นกับชนิดของสารกลุ่มคาร์บอเนตและสารเร่งการเกิดแก๊สเป็นสำคัญ

3. ศึกษาคุณสมบัติของแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่เตรียมได้ ได้แก่

3.1. ขนาดเฉลี่ยของเม็ดเจลบีต

แคลเซียมเพคตินเจลบีตที่เตรียมได้ด้วยวิธีต่างกันมีขนาดเฉลี่ยของเม็ดเจลบีตที่แตกต่างกัน กล่าวคือเม็ดเจลบีตที่ไม่ได้เติมสารลดความหนาแน่นของระบบที่เตรียมโดยวิธีการอบแห้งมีขนาดเล็กกว่าที่ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง เนื่องจากการทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็งสามารถรักษารูปร่างเดิมของเม็ดเจลบีตไว้ได้ (ดังแสดงในตารางที่ 2)

ขนาดของแคลเซียมเพคตินเจลบีตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนของน้ำมันที่เพิ่มขึ้น (ดังตัวอย่างในรูปที่ 2) ซึ่งเพคตินทั้งสองชนิดให้ผลไม่แตกต่างกัน ส่วนความเข้มข้นของน้ำมันที่ใช้พบว่าหากใช้น้ำมันในสัดส่วนที่มากขึ้น เช่น 40 เปอร์เซ็นต์ หลังจากอบแห้งจะพบน้ำมันรั่วออกจากเม็ดบีตที่เตรียมได้

แคลเซียมเพคตินเจลบีตชนิดที่ใช้สารสร้างแก๊สกลุ่มคาร์บอเนตที่แตกต่างกัน มีขนาดเฉลี่ยที่แตกต่างกัน ปัจจัยที่มีผลเด่น คือ วิธีในการทำให้แห้ง ชนิดของสารคาร์บอเนตและการเติมสารเร่งการเกิดแก๊ส (ดังแสดงในตารางที่ 3)

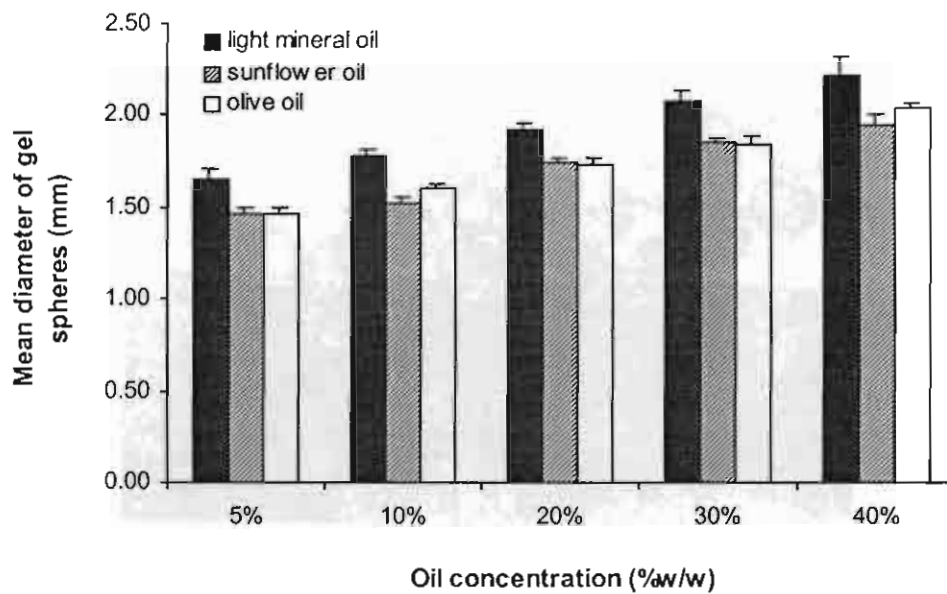
3.2. ลักษณะโครงสร้างทางกายภาพ

แคลเซียมเพคตินเจลบีตที่เตรียมได้ เมื่อผ่านการอบแห้งแล้ว พบว่าแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่เตรียมได้จากเพคตินทั้งสองชนิด มีลักษณะภายนอกที่ปรากฏไม่แตกต่างกัน โดยที่แคลเซียมเพคตินเจลบีตที่ไม่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ ขนาดจะเล็กลง แบน และยุบตัวลงมากหลังจากการอบแห้ง ส่วนแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบทุกชนิดและทุกความเข้มข้น มีลักษณะค่อนข้างกลม แบนลงเล็กน้อย แต่ไม่ยุบตัวหลังการอบแห้ง มีสีเหลืองอ่อน (รูปที่ 3) โดยเม็ดบีตที่มี olive oil และ sunflower oil เป็นส่วนประกอบ จะมีสีเหลืองเข้มกว่าเม็ดบีตที่เตรียมได้จาก light mineral oil ในขณะที่แคลเซียมเพคตินเจลบีตที่ไม่มีน้ำมันจะมีขนาดเล็กกว่า

ส่วนลักษณะโครงสร้างของแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่ศึกษาโดย SEM พบว่า แคลเซียมเพคตินเจลบีตที่เตรียมได้จากเพคตินทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน โดยที่แคลเซียมเพคตินเจลบีตที่ไม่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ จะมีลักษณะแบนเกิดจากการยุบตัวลงหลังการอบแห้ง พื้นผิวภายนอกค่อนข้างเรียบ ด้านข้างของโครงสร้างจะมีรอยหยักซึ่งเกิดจากเม็ดเจลบีตสูญเสียจากการอบแห้ง (รูปที่ 4a) ส่วนโครงสร้างภายในตามภาพตัดขวาง (รูปที่ 4b) พื้นผิวภายในยังคงเรียบ ไม่มีรูพรุน แต่จะพบรอยแตกเป็นร่องเล็กๆ จากด้านข้างตามแนวทรงกลม ส่วนแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ (รูปที่ 5-6) จะมีความกลมมากกว่า พื้นผิวภายนอกมีรูพรุน โครงสร้างภายในมีรูพรุนเช่นกันแต่ไม่พบร่องหรือรอยแตกภายใน

ตารางที่ 2 ขนาดเฉลี่ยของแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีต (เพคตินชนิด LM-104 AS-FS) ชนิดที่ไม่มีและชนิดที่มีน้ำมันชนิดรับประทานได้เป็นสารที่ลดความหนาแน่นของระบบ

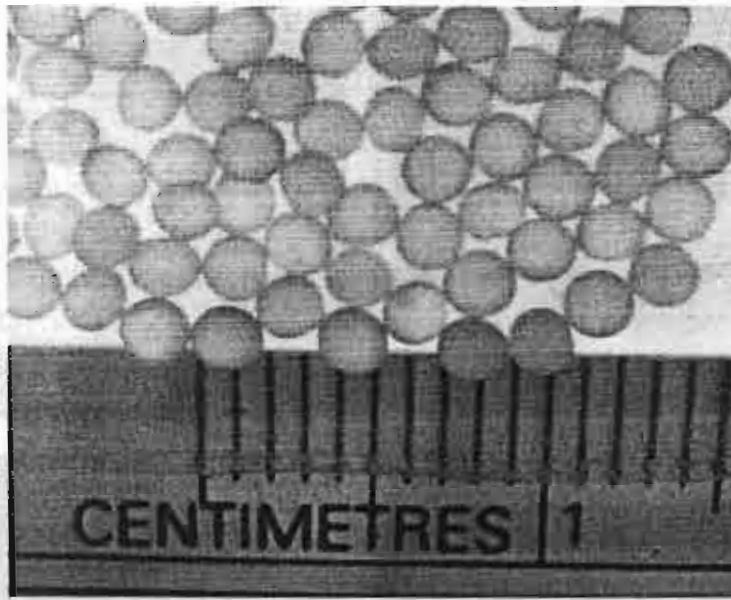
Formulation	Mean diameter, mm $\pm$ SD (n=50)
No oil (conventional) – air-dried	1.27 $\pm$ 0.08
No oil (conventional) – freeze-dried	1.58 $\pm$ 0.18
Mineral oil (relative density = 0.84)	
5%	1.65 $\pm$ 0.06
10%	1.78 $\pm$ 0.04
20%	1.92 $\pm$ 0.04
30%	2.08 $\pm$ 0.06
40%	2.22 $\pm$ 0.11
Olive oil (relative density = 0.91)	
5%	1.46 $\pm$ 0.04
10%	1.60 $\pm$ 0.02
20%	1.73 $\pm$ 0.03
30%	1.84 $\pm$ 0.05
40%	2.04 $\pm$ 0.03
Sunflower oil (relative density = 0.94)	
5%	1.46 $\pm$ 0.03
10%	1.52 $\pm$ 0.04
20%	1.75 $\pm$ 0.02
30%	1.85 $\pm$ 0.03
40%	1.95 $\pm$ 0.06
Soybean oil (relative density = 0.92)	
10%	1.65 $\pm$ 0.05
20%	1.82 $\pm$ 0.03
30%	1.91 $\pm$ 0.03
Corn oil (relative density = 0.92)	
10%	1.62 $\pm$ 0.05
20%	1.81 $\pm$ 0.07
30%	2.01 $\pm$ 0.04
Rice oil (relative density = 0.91)	
10%	1.62 $\pm$ 0.04
20%	1.84 $\pm$ 0.04
30%	1.93 $\pm$ 0.03
Sesame oil (relative density = 0.91)	
10%	1.60 $\pm$ 0.06
20%	1.73 $\pm$ 0.05
30%	1.85 $\pm$ 0.03
Peppermint oil (relative density = 0.90)	
10%	1.41 $\pm$ 0.07
20%	1.51 $\pm$ 0.04
30%	1.60 $\pm$ 0.03



รูปที่ 2 กราฟแสดงผลของความเข้มข้นของน้ำมันที่ใช้ต่อขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเฉลี่ยของเม็ดแกลเซียมเพคตินเนตเจลบีตที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบบางตำรับ (n=50).

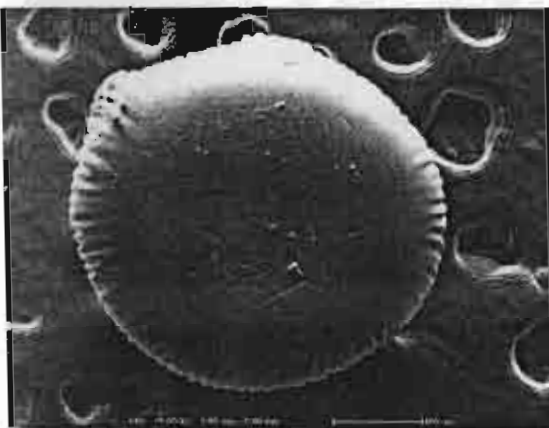
ตารางที่ 3 ขนาดเฉลี่ยของแกลเซียมเพคตินเนตเจลบีตชนิดที่ใช้สารสร้างแก๊สกลุ่มคาร์บอเนตเป็นสารที่ลดความหนาแน่นของระบบ

Formulation	Pectin LM-104 AS-FS		Pectin LM-101 AS	
	Air-dried	Freeze-dried	Air-dried	Freeze-dried
- / CaCl ₂ (control)	1.17 ± 0.09	1.58 ± 0.16	1.21 ± 0.08	1.58 ± 0.14
5% NaHCO ₃ / CaCl ₂	1.26 ± 0.11	1.87 ± 0.10	1.49 ± 0.13	2.04 ± 0.16
5% NaHCO ₃ / CaCl ₂ + acetic acid	irregular	irregular	irregular	irregular
5% NaHCO ₃ / CaCl ₂ + HCl	irregular	irregular	irregular	irregular
10% NaHCO ₃ / CaCl ₂	1.29 ± 0.10	2.17 ± 0.18	1.18 ± 0.10	2.00 ± 0.07
10% NaHCO ₃ / CaCl ₂ + acetic acid	irregular	irregular	irregular	irregular
10% NaHCO ₃ / CaCl ₂ + HCl	irregular	irregular	irregular	irregular
5% CaCO ₃ / CaCl ₂	1.23 ± 0.07	1.60 ± 0.16	1.32 ± 0.11	1.70 ± 0.15
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ + acetic acid	1.37 ± 0.10	1.91 ± 0.16	1.69 ± 0.18	2.09 ± 0.14
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ + HCl	1.38 ± 0.07	2.04 ± 0.17	1.68 ± 0.07	2.07 ± 0.16
10% CaCO ₃ / CaCl ₂	1.44 ± 0.06	1.73 ± 0.13	1.47 ± 0.11	1.56 ± 0.15
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ + acetic acid	1.51 ± 0.12	2.11 ± 0.16	1.29 ± 0.14	2.27 ± 0.11
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ + HCl	1.49 ± 0.06	2.02 ± 0.12	1.30 ± 0.17	2.30 ± 0.18

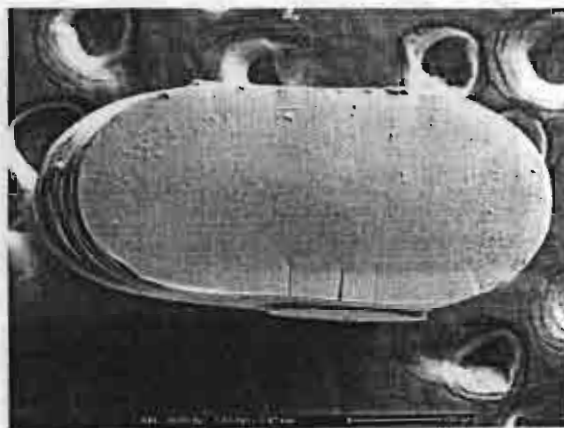


รูปที่ 3 ภาพถ่ายแสดงลักษณะแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีตที่ประกอบด้วย light mineral oil 30% ซึ่งเตรียมโดยวิธี emulsion-gelation

(a)

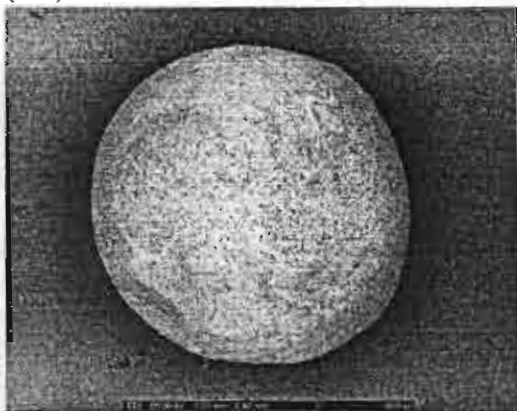


(b)

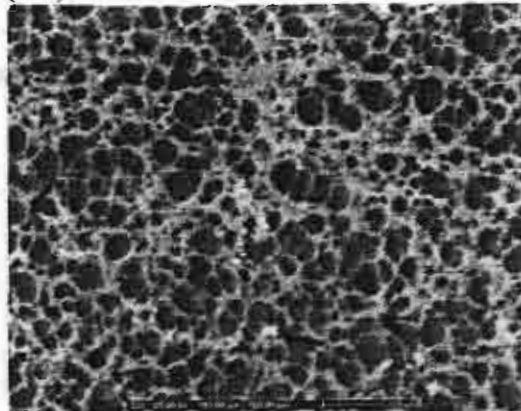


ปที่ 4 ภาพถ่าย scanning electron micrographs ของแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีตที่ไม่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ (a) แสดงโครงสร้างภายนอก และ (b) ภาพตัดขวางแสดงโครงสร้างภายใน

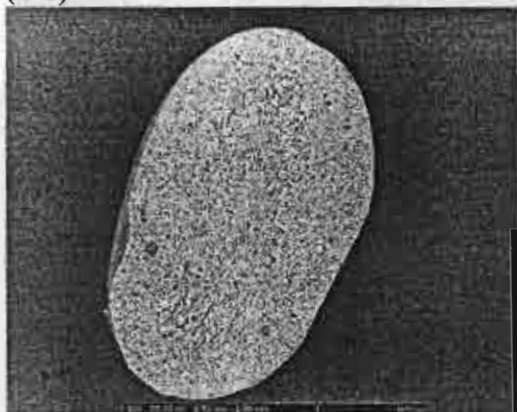
(a-1)



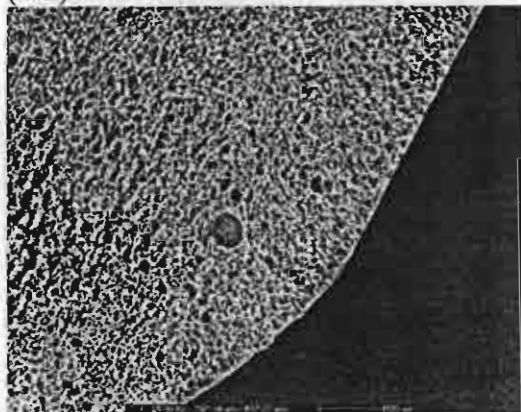
(a-2)



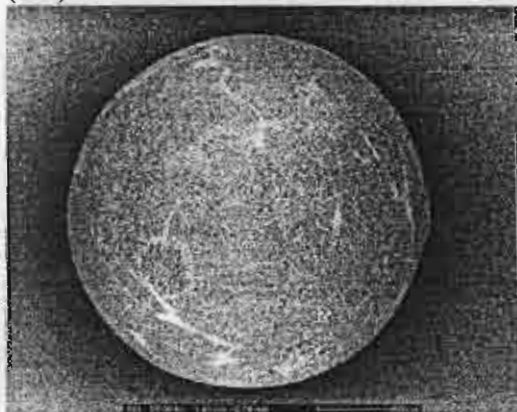
(b-1)



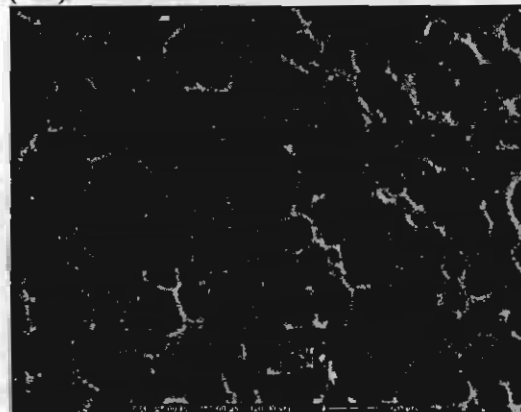
(b-2)



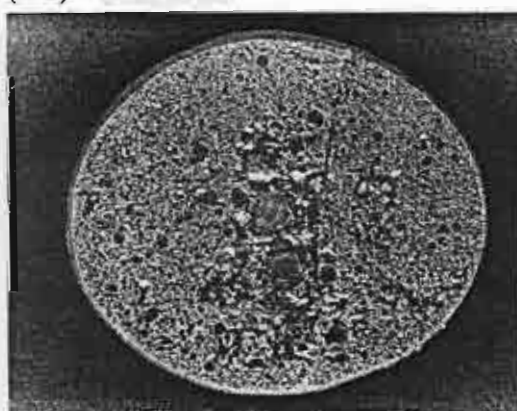
(c-1)



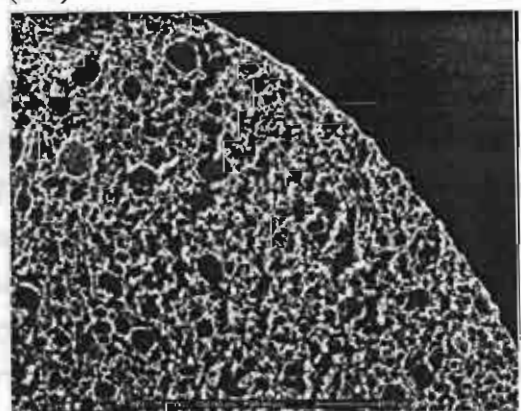
(c-2)



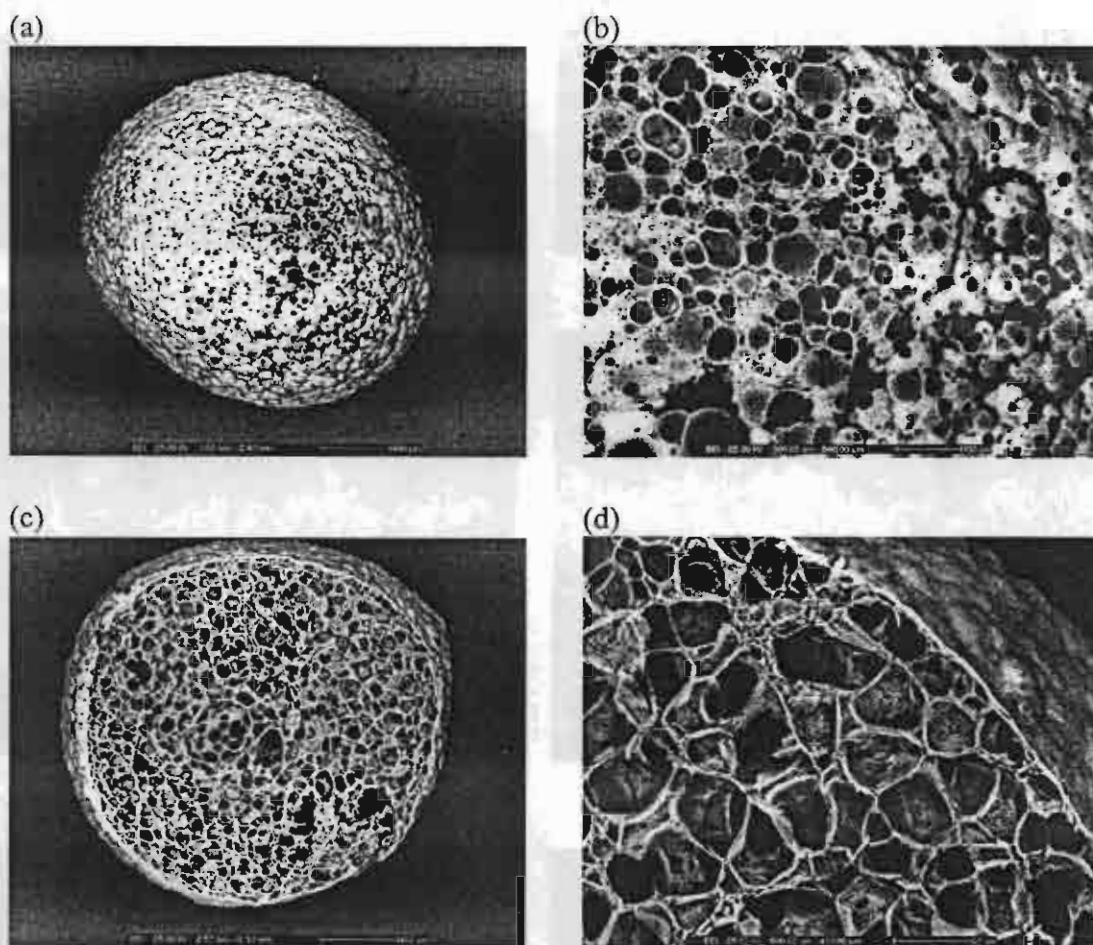
(d-1)



(d-2)

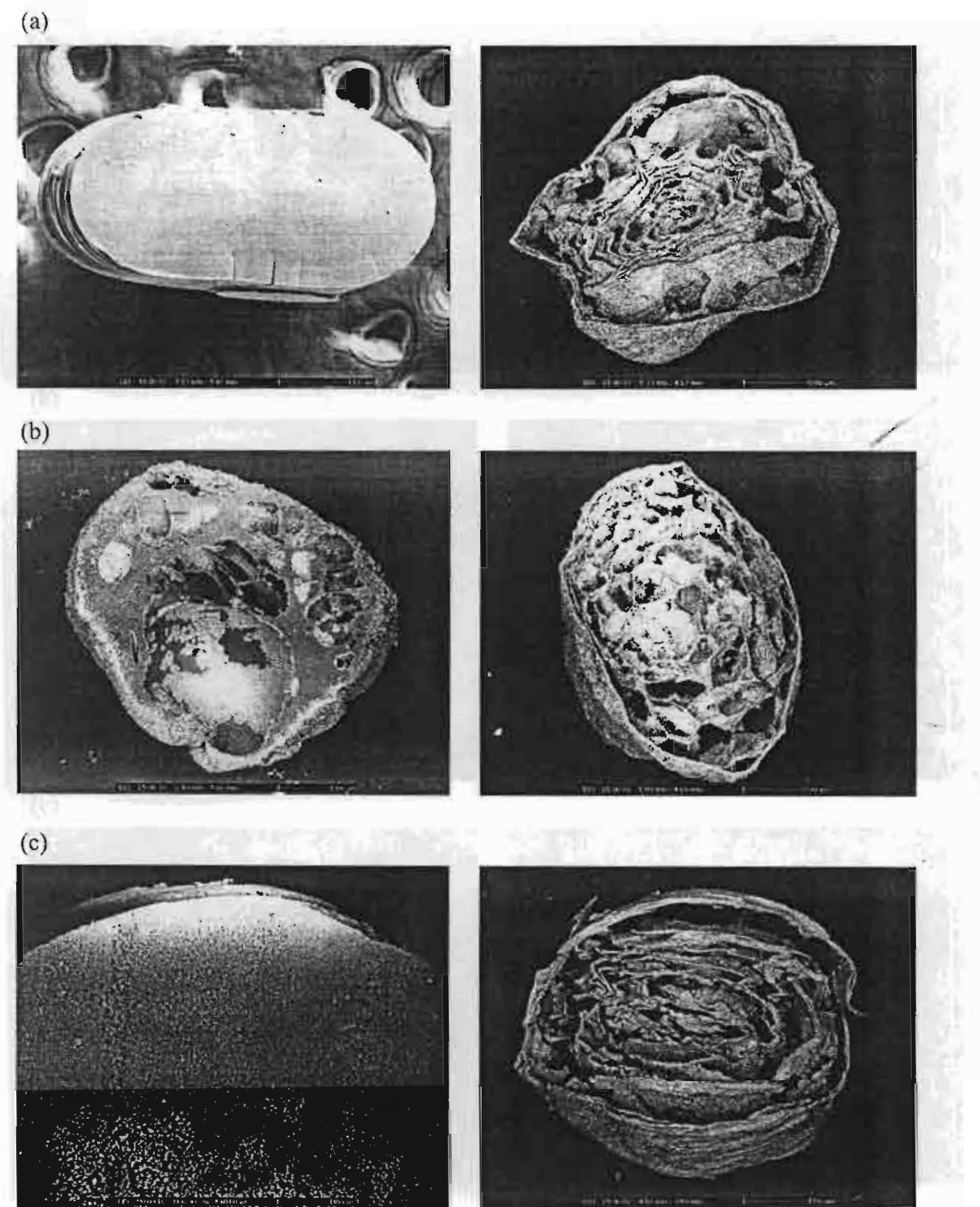


รูปที่ 5 ภาพถ่าย scanning electron micrographs แสดง (a) โครงสร้างภายนอก และ (b) ภาพตัดขวางแสดงโครงสร้างภายในของแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มี olive oil 5% เป็นส่วนประกอบ และ (c) โครงสร้างภายนอก และ (d) ภาพตัดขวางแสดงโครงสร้างภายในของแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มี olive oil 30% เป็นส่วนประกอบ



รูปที่ 6 ภาพถ่าย scanning electron micrographs แสดง (a และ b) โครงสร้างภายนอก และ (c และ d) ภาพตัดขวางแสดงโครงสร้างภายในของแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มี peppermint oil 30% เป็นส่วนประกอบ

ลักษณะโครงสร้างที่ศึกษาโดยเทคนิค SEM ของแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มีการเติมสารสร้างแก๊ส พบว่าบีตที่มีการเติมสารสร้างแก๊สต่างชนิดกันหรือเกิดเจลโดยใช้สารเร่งการเกิดแก๊สแตกต่างกัน มีลักษณะโครงสร้างที่แตกต่างกันไป (รูปที่ 7-8) เจลบีตที่ไม่ใส่สารสร้างแก๊สซึ่งทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็งมีลักษณะกลวง เป็นชั้นๆ ของแคลเซียมเพคติน ในขณะที่ยาล์ดแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มีสารสร้างแก๊สเป็นโซเดียมไบคาร์บอเนตมีลักษณะกลวง เป็นช่องอากาศที่เกิดจากฟองแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นในระหว่างการเตรียมเจลบีต กรณีที่ใช้สารสร้างแก๊สเป็นแคลเซียมคาร์บอเนตจะไม่เห็นเป็นช่องกลวงของฟองอากาศ แต่มีลักษณะเช่นเดียวกับแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่ไม่ใส่สารสร้างแก๊ส



รูปที่ 7 ภาพถ่าย scanning electron micrographs ของแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีตที่ทำให้แห้งด้วยวิธีอบแห้ง (left column) และวิธีเยือกแข็ง (right column) ซึ่งมีการเติมสารสร้างแก๊สต่างๆ กัน; (a) ไม่มีสารสร้างแก๊ส (b) 5% โซเดียมไบคาร์บอเนตและ (c) 10% แคลเซียมคาร์บอเนต

(a)



(b)



(c)



รูปที่ 8 ภาพถ่าย scanning electron micrographs ของแคลเซียมเพคตินเตเจลบีดแสดงโครงสร้างภายนอก (left column) และภาพตัดขวางแสดงโครงสร้างภายในของบีดที่ใช้ 10% แคลเซียมคาร์บอเนต (a) ก่อเจลในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ผสมกับกรดน้ำส้ม (acetic acid) ทำให้แห้งโดยวิธีอบแห้ง (b) ก่อเจลในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ผสมกับกรดน้ำส้ม ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง และ (c) ก่อเจลในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ผสมกับกรดเกลือ (hydrochloric acid) ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง

กรณีที่มีการเติมสารเร่งการเกิดแก๊สจำพวกกรดลงในสูตรตำรับที่ใช้แคลเซียมคาร์บอเนตช่วยให้เกิดฟองแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ในระหว่างการเกิดเป็นเม็ดเจลบีด ซึ่งแสดงในรูปที่ 8 ลักษณะโพรงอากาศภายในรวมถึงพื้นผิวภายนอกมีลักษณะสม่ำเสมอว่า เจลบีดที่ใช้โซเดียมไบคาร์บอเนต

3.3. คุณสมบัติการลอยตัว (buoyancy properties)

แคลเซียมเพคตินเจลบีดที่ผ่านการอบแห้งแล้วนำไปทดสอบการลอยตัวในตัวอย่าง 3 ชนิด ได้แก่ น้ำกลั่น สารละลายโซเดียมคลอไรด์ (0.9% w/v) และสารละลายเลียนแบบสภาวะในกระเพาะอาหาร [simulated gastric fluid USP without pepsin, pH 1.2] ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าเม็ดบีดที่เตรียมจากเพคตินทั้งสองชนิดให้ผลการพองตัวและการลอยตัวไม่แตกต่างกัน โดยเม็ดบีดจะมีการพองตัวขึ้นเล็กน้อยในน้ำกลั่นและสารละลายเลียนแบบสภาวะในกระเพาะอาหาร และยังคงสภาพของเม็ดบีดอยู่ในตัวอย่างทั้งสองนี้มากกว่า 6 ชั่วโมง เม็ดบีดมีการพองตัวอย่างมากในสารละลายโซเดียมคลอไรด์เนื่องจากมีการแลกเปลี่ยนไอออนกันระหว่างโซเดียมจากสารละลายโซเดียมคลอไรด์ และแคลเซียมที่อยู่ในโครงสร้างของแคลเซียมเพคตินเจลบีด ได้สารโซเดียมเพคตินซึ่งมีคุณสมบัติละลายน้ำได้ ทำให้มีการพองตัวมากและไม่คงสภาพของเม็ดเจลบีดเมื่อแช่ในสารละลายนี้เป็นระยะเวลานาน

ส่วนผลการศึกษาการลอยตัวพบว่าแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่ไม่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบไม่ลอยตัวในตัวอย่างทั้ง 3 ชนิด แต่เม็ดบีดที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบสามารถลอยตัวได้เมื่อมีความเข้มข้นหรือปริมาณของน้ำมันต่างๆ กันดังนี้ light mineral oil ตั้งแต่ 10 เปอร์เซ็นต์ขึ้นไป olive oil, soybean oil, corn oil, rice oil, sesame oil และ peppermint oil ตั้งแต่ 20 เปอร์เซ็นต์ขึ้นไป และ sunflower oil ตั้งแต่ 30 เปอร์เซ็นต์ขึ้นไป ดังตารางที่ 4 ซึ่งความแตกต่างของความเข้มข้นของน้ำมันที่ใช้กับผลการลอยตัว คาดว่าน่าจะสัมพันธ์กับความหนาแน่นของน้ำมัน (relative density) โดย light mineral oil มีความหนาแน่นน้อยที่สุด ส่วน sunflower oil มีความหนาแน่นมากที่สุดจึงต้องใช้ในปริมาณมากจึงจะเกิดการลอยตัว ส่วนลักษณะการลอยตัวนั้น พบว่าเม็ดบีดสามารถลอยได้ทันทีในตัวอย่างนั้นและยังคงลอยอยู่ได้นานหลายชั่วโมง

ผลการศึกษาการลอยตัวของแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่ใช้สารสร้างแก๊สในตัวอย่างต่างๆ ให้ผลคล้ายคลึงกัน (ตารางที่ 5) โดยบีดที่ทำให้แห้งด้วยการอบแห้งสามารถลอยตัวได้น้อยกว่าการเติมสารคาร์บอเนตต่างชนิดกันให้ผลการลอยตัวที่แตกต่างกัน เจลบีดที่ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็งสามารถลอยได้ดีเนื่องจากโพรงอากาศอยู่ในโครงสร้าง ส่วนกรณีที่ทำให้แห้งโดยการอบแห้งให้ผลแตกต่างกันคือ กรณีที่ใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตสามารถลอยได้บางส่วนเนื่องจากมีโพรงอากาศที่เกิดจากแก๊สที่เกิดขึ้น แต่ส่วนใหญ่ไม่ลอยในตัวอย่างที่ทดสอบ เมื่อใช้แคลเซียมคาร์บอเนตเป็นสารสร้างแก๊สเม็ดเจลบีดที่ได้ไม่ลอยในตัวอย่างในช่วง 5 นาทีแรกของการทดสอบเนื่องจากโครงสร้างที่ทึบ ไม่มีโพรงอากาศภายใน แต่เม็ดเจลบีดที่ทดสอบในตัวอย่างที่เป็นกรดสามารถลอยตัวได้หลังจาก 5 นาที เนื่องจากความเป็นกรดในตัวอย่างทดสอบ (SGF) ไปเร่งการเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ในเม็ดเจลบีดในระหว่างการทดสอบการลอยตัว ซึ่งปรากฏการณ์นี้ไม่พบในตัวอย่างอื่น (น้ำกลั่นและน้ำเกลือ)

ตารางที่ 4 ผลการลอยตัวของแคลเซียมเพคตินเจลบีด (เพคตินชนิด LM-104 AS-FS) ชนิดที่ไม่มีและชนิดที่มีน้ำมันชนิดรับประทานได้เป็นสารที่ลดความหนาแน่นของระบบในตัวยาลอยต่าง ๆ ได้แก่ น้ำกลั่น สารละลายโซเดียมคลอไรด์ (0.9%) และสารละลายเลียนแบบสภาวะในกระเพาะอาหาร (SGF)

	Buoyancy behavior (n=10)		
	in distilled water	in normal saline	in SGF ¹
No oil (conventional)	S	S	S
Mineral oil (relative density = 0.84)			
5%	S	S	S
10%	F	F	F
20%	F	F	F
30%	F	F	F
40%	F	F	F
Olive oil (relative density = 0.91)			
5%	S	S	S
10%	S	S	S
20%	F	F	F
30%	F	F	F
40%	F	F	F
Sunflower oil (relative density = 0.94)			
5%	S	S	S
10%	S	S	S
20%	S	S	S
30%	F	F	F
40%	F	F	F
Soybean oil (relative density = 0.92)			
10%	S	S	S
20%	F	F	F
30%	F	F	F
Corn oil (relative density = 0.92)			
10%	S	S	S
20%	F	F	F
30%	F	F	F
Rice oil (relative density = 0.91)			
10%	S	S	S
20%	F	F	F
30%	F	F	F
Sesame oil (relative density = 0.91)			
10%	S	S	S
20%	F	F	F
30%	F	F	F
Peppermint oil (relative density = 0.90)			
10%	S	S	S
20%	F	F	F
30%	F	F	F

S = sink, F = float (immediately, and still float for at least 6 hours)

¹ SGF = simulated gastric fluid USP without pepsin

ตารางที่ 5 ผลการลอยตัวของแคลเซียมเพคตินเจลบีด (เพคตินชนิด LM-104 AS-FS) ชนิดที่ใช้สารสร้างแก๊ส เป็นสารที่ลดความหนาแน่นของระบบบางตำรับ ในสารละลายเลียนแบบสภาวะในกระเพาะอาหาร

Formulation	Air-dried		Freeze-dried	
	5 min	6 h	5 min	6 h
control	S	S	S	S
5% NaHCO ₃ / CaCl ₂	S	S	F	F
10% NaHCO ₃ / CaCl ₂	S	S	S	S
5% CaCO ₃ / CaCl ₂	S	F	F	F
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ + acetic acid	F	F	F	F
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ + HCl	F	F	F	F
10% CaCO ₃ / CaCl ₂	S	S	S	S
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ + acetic acid	F	F	F	F
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ + HCl	F	F	F	F

S = sink, F = float (immediately, and still float for at least 6 hours)

การเติมสารเร่งการเกิดแก๊สทำให้ได้เม็ดยาลอยตัวได้ในตัวกลางทดสอบทุกชนิด ซึ่งให้ผลเหมือนกันทั้งที่ทำให้แห้งโดยวิธีอบแห้งและวิธีเยือกแข็ง (ตารางที่ 5) ผลการลอยตัวของเจลบีดที่ใช้กรดเกลือและกรดน้ำส้มเป็นสารเร่งการเกิดแก๊สให้ผลเหมือนกัน แม้ว่าลักษณะโครงสร้างจะมีความแตกต่างกันก็ตาม

4. เตรียมตำรับยา metronidazole (MZ) โดยเลือกใช้แคลเซียมเพคตินเจลบีดที่มีสารสร้างแก๊สซึ่งเป็นสารกลุ่มคาร์บอเนต สูตรที่สามารถลอยตัวได้

4.1. เตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีดชนิดลอยตัว โดยบรรจุตัวยาดันแบบลงในเม็ดยาลอยตัวในขั้นตอนการเตรียม

เตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีดชนิดที่มีสารสร้างแก๊สซึ่งเป็นสารกลุ่มคาร์บอเนต เพื่อช่วยลดความหนาแน่นของระบบ โดยวิธี ionotropic gelation เช่นเดียวกับที่กล่าวไว้ใน 2.3 โดยวิธีการเตรียมมีความแตกต่างเล็กน้อยโดยเติมตัวยาดันแบบ คือ metronidazole (MZ) ลงในสารละลายเพคตินก่อนเตรียมเจลบีด และได้ทำการศึกษาปัจจัยต่างๆ ได้แก่

4.1.1. ศึกษาผลของปริมาณยา MZ

เลือกใช้ปริมาณตัวยาลอยตัว 2 ความเข้มข้น ได้แก่ 2.5 และ 5 %w/w ในสารละลายก่อนเตรียมเจลบีด

4.1.2. ศึกษาผลของชนิดของเพคติน

เตรียมเจลบีดจากเพคตินชนิด low methoxy ที่มี DE แตกต่างกัน 2 ชนิด (เช่นเดียวกับ 2.1.1.)

4.1.3. ศึกษาผลของชนิดของสารสร้างแก๊ส

เลือกใช้สารกลุ่มคาร์บอเนตซึ่งสามารถแตกตัวให้แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ได้ โดยเลือกสูตรตำรับที่สามารถลอยตัวได้ (เลือกจากข้อ 3) เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนต และแคลเซียมคาร์บอเนต

4.1.4. ศึกษาผลของปริมาณของสารสร้างแก๊สที่ใช้

ใช้สารกลุ่มคาร์บอเนตในสูตรตำรับในปริมาณที่แตกต่างกัน คือ 5 และ 10 % โดยน้ำหนักของสารผสมที่เตรียมได้

4.1.5. ศึกษาผลของการเติมและชนิดของสารเร่งการเกิดแก๊ส

ได้เลือกใช้กรดเกลือ (0.1 N HCl) และกรดน้ำส้ม (10% acetic acid) เติมลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์

ผลการศึกษาพบว่าสารละลายเพคตินที่ผสมโซเดียมไบคาร์บอเนตหรือแคลเซียมคาร์บอเนต สามารถเตรียมเป็นเม็ดเจลบีดได้ โดยเม็ดบีดที่เตรียมได้มีลักษณะที่แตกต่างกัน ขึ้นกับชนิดของสารกลุ่มคาร์บอเนตและสารเร่งการเกิดแก๊สเป็นสำคัญ

แคลเซียมเพคตินเจลบีดที่เตรียมได้ด้วยวิธีต่างกันมีขนาดเฉลี่ยของเม็ดเจลบีดที่แตกต่างกัน กล่าวคือเม็ดเจลบีดที่ไม่ได้เติมสารลดความหนาแน่นของระบบที่เตรียมโดยวิธีการอบแห้งมีขนาดเล็กกว่าที่ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง เนื่องจากการทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็งสามารถรักษารูปร่างเดิมของเม็ดเจลบีดไว้ได้ นอกจากนั้นชนิดของสารคาร์บอเนตและการเติมสารเร่งการเกิดแก๊ส ก็มีผลสำคัญต่อขนาดของเจลบีด

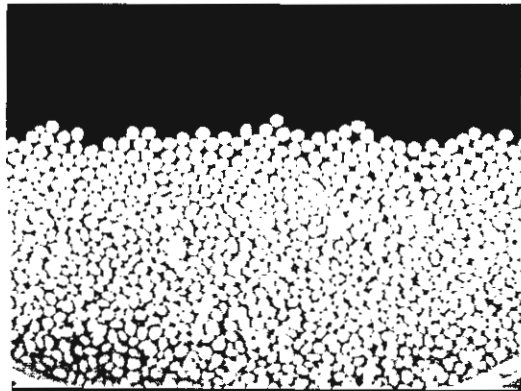
ตารางที่ 6 แสดงปริมาณยา (drug content) ที่มีในเม็ดเจลบีดและประสิทธิภาพการกักเก็บยา (entrapment efficiency) ในแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่ใช้สารสร้างแก๊สเป็นสารที่ลดความหนาแน่นของระบบ โดยปริมาณยาแตกต่างกันในแต่ละตำรับ ขึ้นกับสูตรตำรับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งความเข้มข้นเริ่มต้นของตัวยาคือเติมลงไป ซึ่งถ้าความเข้มข้นเริ่มต้นของตัวยาส่งกว่า ปริมาณยาที่มีอยู่ก็จะมากกว่า และเมื่อคำนวณหาประสิทธิภาพการกักเก็บกักยาเทียบกับปริมาณยาตามทฤษฎีแล้วพบว่าระบบที่ใช้ความเข้มข้นเริ่มต้นของตัวยาส่งกว่าจะมีประสิทธิภาพการกักเก็บกักยาสูงกว่าด้วย

นอกจากนั้นการที่สารสร้างแก๊สเกิดปฏิกิริยาในสารกึ่งเจลที่มีความเป็นกรด ทำให้เกิดเป็นแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์และถูกเก็บกักเอาไว้ภายในเม็ดบีดในระหว่างการเตรียม ซึ่งการเปลี่ยนสถานะจากของแข็งเป็นแก๊สนี้ก็อาจมีผลต่อการคำนวณปริมาณยาต่อหน่วยรวมถึงประสิทธิภาพการกักเก็บกักยาดังเช่นกัน

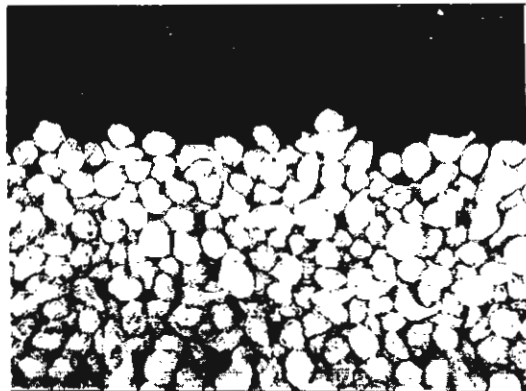
4.2. ศึกษาลักษณะของบีดโดยใช้ optical microscope

ลักษณะของแคลเซียมเพคตินเจลบีดซึ่งมีสารสร้างแก๊สเป็นองค์ประกอบ (รูปที่ 9) ซึ่งส่วนใหญ่มีลักษณะกลม ยกเว้นในบางตำรับที่มีลักษณะไม่เป็นทรงกลม (รูปที่ 10)

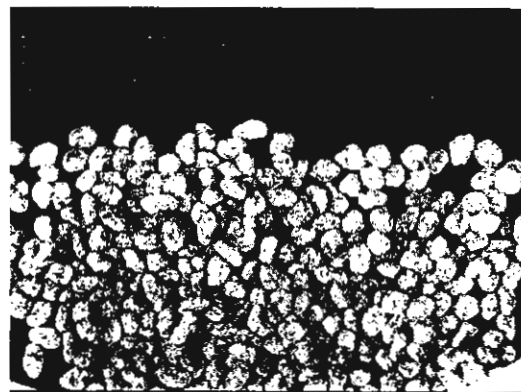
Formulation	Pectin LM-104 AS-FS (DE28%)		Pectin LM-101 AS (DE36%)	
	Drug content (%)	EE (%)	Drug content (%)	EE (%)
Air drying				
5% NaHCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	5.19 ± 0.61	15.57 ± 1.84	8.37 ± 1.11	25.11 ± 3.34
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	2.14 ± 0.06	6.41 ± 0.18	3.50 ± 0.08	10.50 ± 0.23
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +acetic acid / 2.5% MZ	7.98 ± 0.29	23.95 ± 0.87	7.42 ± 0.35	22.27 ± 1.06
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +HCl / 2.5% MZ	4.62 ± 0.61	13.87 ± 1.84	6.25 ± 1.43	18.74 ± 4.28
Freeze drying				
5% NaHCO ₃ / CaCl ₂ / 5% MZ	15.79 ± 0.03	31.57 ± 0.06	20.42 ± 1.65	40.84 ± 3.30
5% NaHCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	3.65 ± 0.45	10.95 ± 1.36	9.68 ± 0.31	29.05 ± 0.92
10% NaHCO ₃ / CaCl ₂ / 5% MZ	9.36 ± 0.25	28.09 ± 0.76	15.43 ± 0.59	46.29 ± 1.78
10% NaHCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	6.91 ± 0.27	34.56 ± 1.37	6.13 ± 0.27	30.65 ± 1.35
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ / 5% MZ	16.93 ± 0.40	33.86 ± 0.79	16.85 ± 0.37	33.69 ± 0.74
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	4.50 ± 0.47	13.49 ± 1.41	2.80 ± 0.12	8.39 ± 0.36
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ / 5% MZ	13.14 ± 0.26	39.43 ± 0.78	13.24 ± 0.48	39.72 ± 1.45
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	2.00 ± 0.19	9.98 ± 0.97	2.27 ± 0.21	11.36 ± 1.06
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +acetic acid / 5% MZ	26.37 ± 2.01	52.74 ± 4.01	16.45 ± 0.92	32.89 ± 1.83
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +acetic acid / 2.5% MZ	5.44 ± 0.05	16.32 ± 0.16	6.53 ± 0.04	19.59 ± 0.11
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ +acetic acid / 5% MZ	9.48 ± 0.51	28.43 ± 1.54	16.49 ± 0.89	49.46 ± 2.66
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ +acetic acid / 2.5% MZ	6.29 ± 0.34	31.46 ± 1.68	5.69 ± 0.33	28.47 ± 1.63
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +HCl / 5% MZ	5.96 ± 0.08	11.91 ± 0.15	11.45 ± 0.79	22.89 ± 1.58
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +HCl / 2.5% MZ	3.71 ± 0.22	11.14 ± 0.67	5.50 ± 1.23	16.51 ± 3.68
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ +HCl / 5% MZ	6.74 ± 0.88	20.23 ± 2.64	4.07 ± 1.43	12.21 ± 4.29
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ +HCl / 2.5% MZ	3.88 ± 0.23	19.42 ± 1.16	3.30 ± 0.34	16.48 ± 1.70



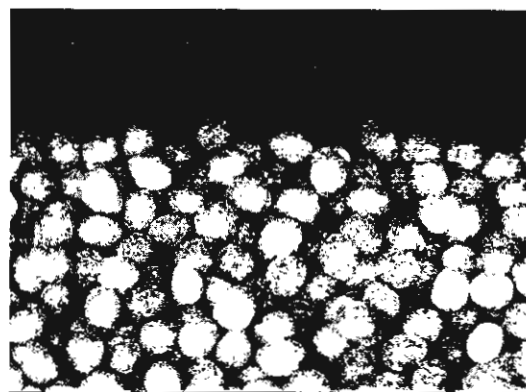
DE 28 + 2.5% MZ + 5% CaCO_3 ทนใน CaCl_2 , Hot air oven



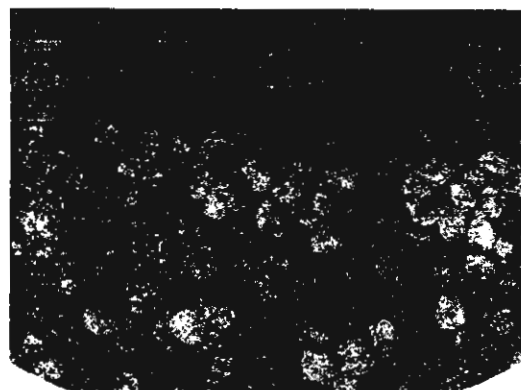
DE 28 + 2.5% MZ + 5% CaCO_3 ทนใน CaCl_2 , Freeze dry



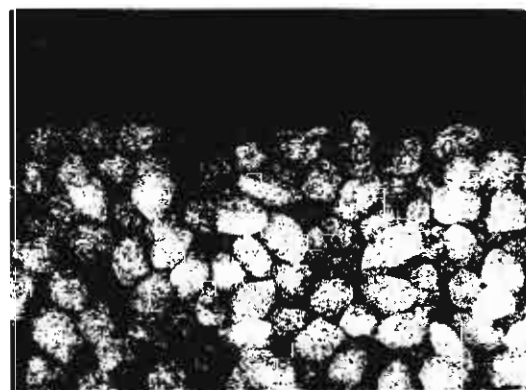
DE 28 + 2.5% MZ + 5% CaCO_3 ทนใน CaCl_2 + acetic acid, Hot air oven



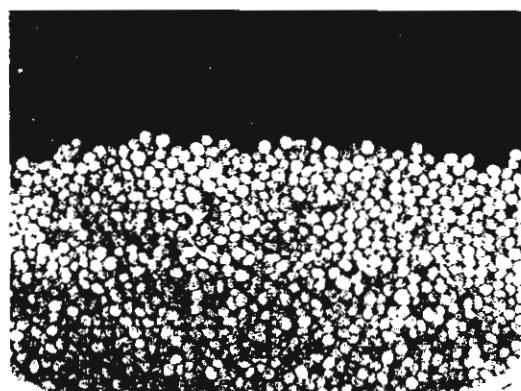
DE 28 + 2.5% MZ + 5% CaCO_3 ทนใน CaCl_2 + acetic acid, Freeze dry



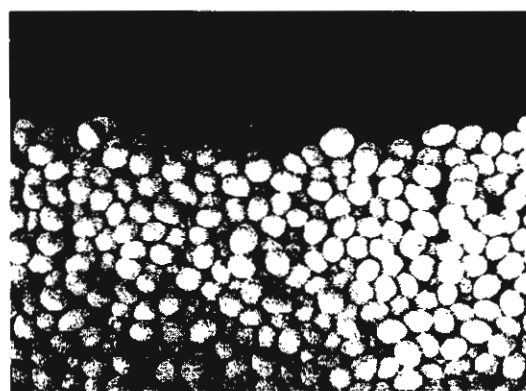
DE 28 + 2.5% MZ + 5% CaCO_3 ทนใน CaCl_2 + HCl, Hot air oven



DE 28 + 2.5% MZ + 5% CaCO_3 ทนใน CaCl_2 + HCl, Freeze dry

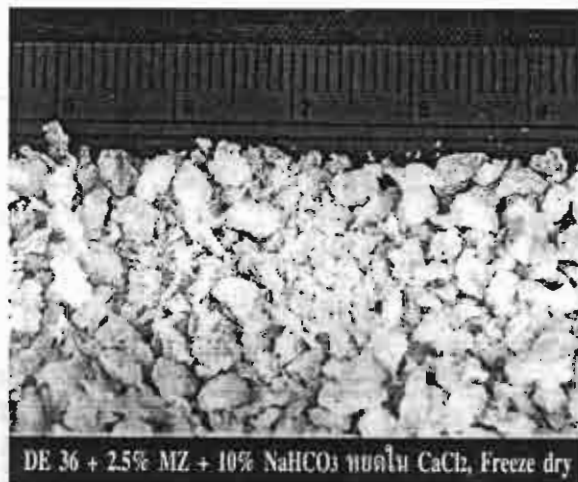


DE 28 + 2.5% MZ + 5% NaHCO_3 ทนใน CaCl_2 , Hot air oven



DE 28 + 2.5% MZ + 5% NaHCO_3 ทนใน CaCl_2 , Freeze dry

- รูปที่ 9 ภาพถ่ายของแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่มีสารสร้างแก๊สเป็นส่วนประกอบ และทำให้แห้งด้วยวิธีการอบแห้งหรือวิธีเยือกแข็ง (รายละเอียดแสดงในคำอธิบายใต้ภาพ)



- รูปที่ 10 ภาพถ่ายของแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่มีสารโซเดียมไบคาร์บอเนตเป็นส่วนประกอบ แสดงรูปร่างของเม็ดเจลบีดที่ไม่เป็นทรงกลม (รายละเอียดแสดงในคำอธิบายใต้ภาพ)

4.3. ศึกษาคุณสมบัติการลอยตัวของบีดที่เตรียมได้ เปรียบเทียบกับบีดที่ไม่ได้บรรจุยา

ผลการศึกษาการลอยตัวของแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่บรรจุยา MZ ซึ่งเตรียมโดยใช้สารสร้างแก๊ส ในตัวกลางต่าง ๆ ให้ผลคล้ายคลึงกัน (ตารางที่ 7) โดยดำรับของแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่ทำให้แห้งด้วยการอบแห้งที่ไม่ได้ใช้สารเร่งการเกิดแก๊สไม่ลอยตัวในตัวกลางที่ใช้ทดสอบเลย (0%) ในขณะที่ดำรับที่มีการใช้สารเร่งการเกิดแก๊สจะลอยตัวได้หมด (100%)

ดำรับของแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็งสามารถลอยได้ดีเนื่องจากโพรงอากาศอยู่ในโครงสร้าง แต่การใช้สารคาร์บอเนตต่างชนิดกันให้ผลการลอยตัวที่แตกต่างกันในบางกรณี เช่น การใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตปริมาณ 5% ทำให้ดำรับเจลบีดลอยตัวได้ แต่เมื่อเพิ่มปริมาณเป็น 10% ทำให้ดำรับเจลบีดลอยได้ลดลงในทุกตัวกลางที่ใช้ทดสอบ เมื่อใช้แคลเซียมคาร์บอเนตเป็นสารสร้างแก๊สดำรับเจลบีดที่ได้ไม่ลอยหรือลอยได้บางส่วนในตัวกลางทดสอบที่เป็นน้ำกลั่นและน้ำเกลือ ส่วนในสารละลายเลียนแบบสภาวะของกระเพาะอาหารนั้นดำรับเจลบีดที่ใช้แคลเซียมคาร์บอเนตเป็นสารสร้างแก๊สสามารถลอยได้เนื่องจากความเป็นกรดในตัวกลางทดสอบ ไปเร่งการเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ในเม็ดเจลบีดในระหว่างการทดสอบการลอยตัว

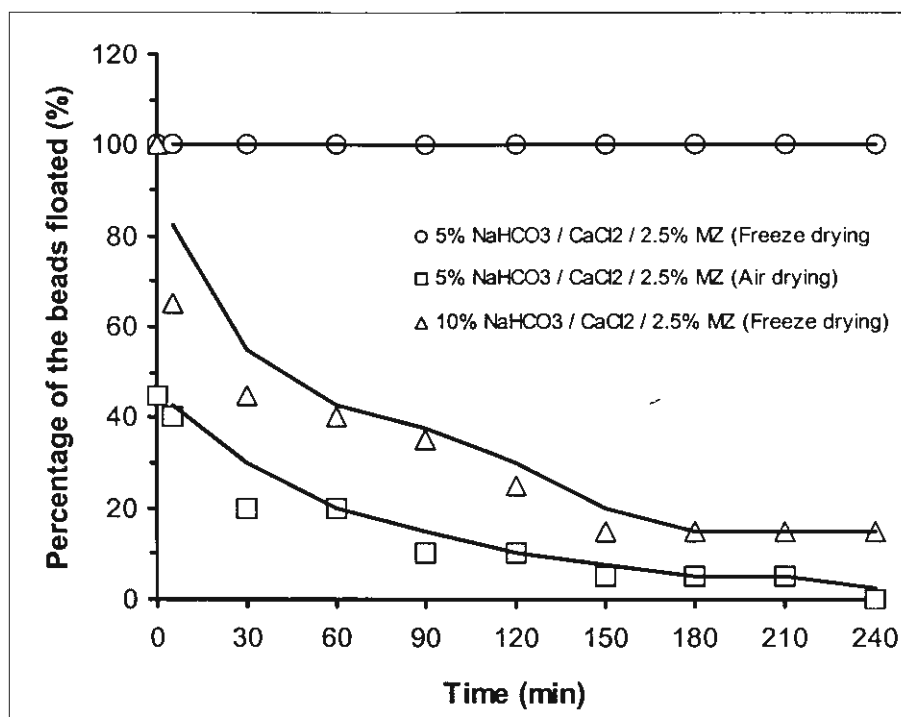
การเติมสารเร่งการเกิดแก๊สทำให้ได้เม็ดเจลบีดที่ลอยได้ในตัวกลางทดสอบทุกชนิด ซึ่งให้ผลเหมือนกันทั้งที่ทำให้แห้งโดยวิธีอบแห้งและวิธีเยือกแข็ง (ตารางที่ 7) ผลการลอยตัวของเจลบีดที่ใช้กรดเกลือและกรดน้ำส้มเป็นสารเร่งการเกิดแก๊สให้ผลเหมือนกัน แม้ว่าลักษณะโครงสร้างจะมีความแตกต่างกันก็ตาม

ตารางที่ 7 ผลการลอยตัวของแคลเซียมเพคตินเจลบีต (เพคตินชนิด LM-104 AS-FS) ที่บรรจุยา ซึ่งเตรียมโดยใช้สารสร้างแก๊สเป็นสารที่ลดความหนาแน่นของระบบ ในตัวกลางต่างๆ ได้แก่ น้ำกลั่น สารละลายโซเดียมคลอไรด์ (0.9%) และสารละลายเลียนแบบสภาวะในกระเพาะอาหาร (SGF)

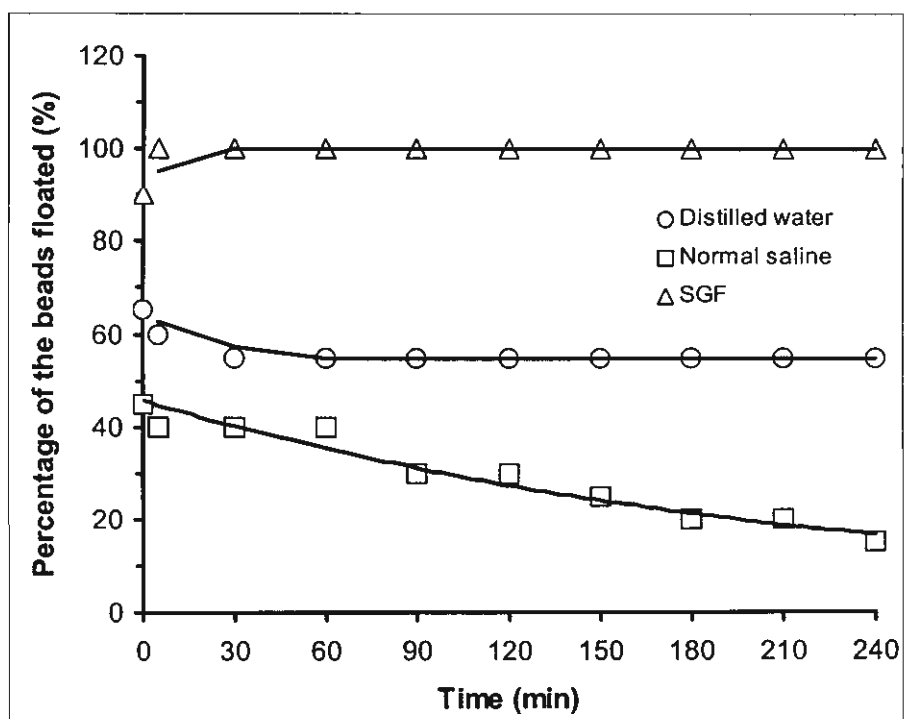
Formulation (LM-104)	Test media					
	Distilled water		Normal saline		SGF	
	5 min	6 h	5 min	6 h	5 min	6 h
Air drying						
5% NaHCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	0	0	0	0	10	0
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	0	0	0	0	0	0
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +acetic acid / 2.5% MZ	100	100	100	100	100	100
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +HCl / 2.5% MZ	100	100	100	100	100	100
Freeze drying						
5% NaHCO ₃ / CaCl ₂ / 5% MZ	100	100	100	100	100	100
5% NaHCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	100	100	100	100	100	100
10% NaHCO ₃ / CaCl ₂ / 5% MZ	10	10	15	0	65	15
10% NaHCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	10	10	15	0	60	40
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ / 5% MZ	100	100	90	95	100	100
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	35	35	35	30	100	100
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ / 5% MZ	85	85	85	85	100	100
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ / 2.5% MZ	60	55	40	15	100	100
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +acetic acid / 5% MZ	100	100	100	100	100	100
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +acetic acid / 2.5% MZ	100	100	100	100	100	100
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ +acetic acid / 5% MZ	100	100	100	100	100	100
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ +acetic acid / 2.5% MZ	100	100	100	100	100	100
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +HCl / 5% MZ	100	100	100	100	100	100
5% CaCO ₃ / CaCl ₂ +HCl / 2.5% MZ	100	100	100	100	100	100
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ +HCl / 5% MZ	100	100	100	100	100	100
10% CaCO ₃ / CaCl ₂ +HCl / 2.5% MZ	100	100	100	100	100	100

Note: The numbers presented in the table are the percentage of the beads floated at the time; the calculation is based on the beads of 20.

จลนศาสตร์การลอยตัวของแคลเซียมเพคตินเจลบีตตำรับต่างๆ ที่มีสารสร้างแก๊สเป็นส่วนประกอบแสดงในรูปที่ 11 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าตำรับที่ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็งและใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตปริมาณ 5% สามารถลอยได้ตั้งแต่เริ่มต้นจนสิ้นสุดการทดลอง (24 ชั่วโมง แต่แสดงในรูปเพียง 6 ชั่วโมง) แต่เมื่อเพิ่มปริมาณเป็น 10% ทำให้ตำรับเจลบีตลอยได้ลดลง ส่วนตำรับที่ทำให้แห้งโดยวิธีอบแห้งนั้นลอยตัวได้น้อยกว่า และปริมาณเม็ดเจลบีตที่ลอยได้ลดลงเมื่อเวลาเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากโครงสร้างบางส่วนของเม็ดบีตเกิดการยุบตัวลงได้เป็นโครงสร้างที่แน่นขึ้นเมื่อเทียบกับตำรับที่ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง



รูปที่ 11 กราฟแสดงจลนศาสตร์การลอยตัวของแคลเซียมเพคตินเจลบีดตำรับต่างๆ ที่มีสารสร้างแก๊สเป็นส่วนประกอบ



รูปที่ 12 กราฟแสดงจลนศาสตร์การลอยตัวในตัวอย่างต่างๆ ของแคลเซียมเพคตินเจลบีดตำรับที่ใช้พอลิเมอร์ LM-104 AS-FS และใช้ยา MZ 2.5% ใช้ 10% แคลเซียมคาร์บอเนตเป็นสารสร้างแก๊ส (ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง)

ผลของชนิดของตัวกลางที่ใช้ทดสอบต่อจลนศาสตร์การละลายตัวของแคลเซียมเพคตินเจลบีดตัวรับที่ใช้เพคติน LM-104 AS-FS ใช้ยา MZ 2.5% และใช้ 10% แคลเซียมคาร์บอเนตเป็นสารสร้างแก๊ส แสดงในรูปที่ 12 พบว่าตัวรับเจลบีดที่ได้อายุได้เพียงบางส่วนในตัวกลางทดสอบที่เป็นน้ำกลั่นและน้ำเกลือ ส่วนในสารละลายเลียนแบบสภาวะของกระเพาะอาหารนั้นเมื่อใช้แคลเซียมคาร์บอเนตเป็นสารสร้างแก๊สพบว่าเม็ดเจลบีดที่ได้ไม่ลอยในตัวกลางทันที (ในช่วง 5 นาทีแรกของการทดสอบ) เนื่องจากโครงสร้างที่ทึบ ไม่มีโพรงอากาศภายใน แต่ลอยตัวได้หลังจากระยะเวลาผ่านไป (5 นาที) เนื่องจากความเป็นกรดในตัวกลางทดสอบไปเร่งการเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ในเม็ดเจลบีดในระหว่างการทดสอบการละลาย

4.4. ศึกษาการปลดปล่อยยาในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหาร

การศึกษาการปลดปล่อยยา MZ ทำในเครื่องทดสอบการละลาย (dissolution apparatus) ตามข้อกำหนดของ US Pharmacopeia โดยใช้สารละลายตัวกลางที่ทดสอบเป็นสารละลายเลียนแบบสารละลายในกระเพาะอาหาร ไม่เติมเอนไซม์ (simulated gastric fluid without pepsin USP หรือ SGF)

ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยส่วนใหญ่ที่ทำการศึกษามีผลต่อการปลดปล่อยยา ดังนี้

4.4.1. ผลของชนิดของเพคติน

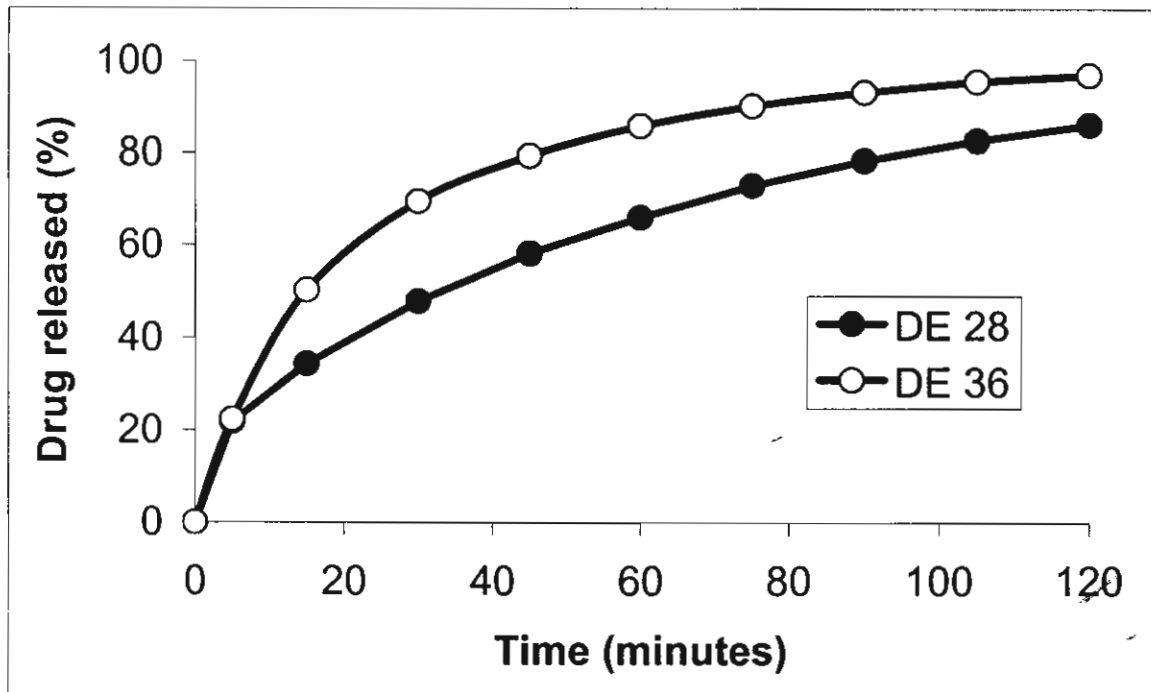
พบว่าเพคตินชนิด LM-104 AS-FS ซึ่งมีค่า DE ต่ำกว่า (28%) มีผลชะลอการปลดปล่อยยาได้มากกว่าเพคตินชนิด LM-101 AS ซึ่งมีค่า DE 36% (รูปที่ 13) ทั้งนี้เนื่องจากเพคตินที่มีค่า DE ต่ำกว่ามีหมู่คาร์บอกซิลอิสระในปริมาณที่มากกว่า จึงสามารถเกิดปฏิกิริยากับแคลเซียมในสารละลายขณะเตรียมเจลบีดได้มากกว่า และส่งผลให้ได้เม็ดเจลบีดที่น่าจะมีความแข็งแรงมากกว่า

4.4.2. ผลของปริมาณยา MZ

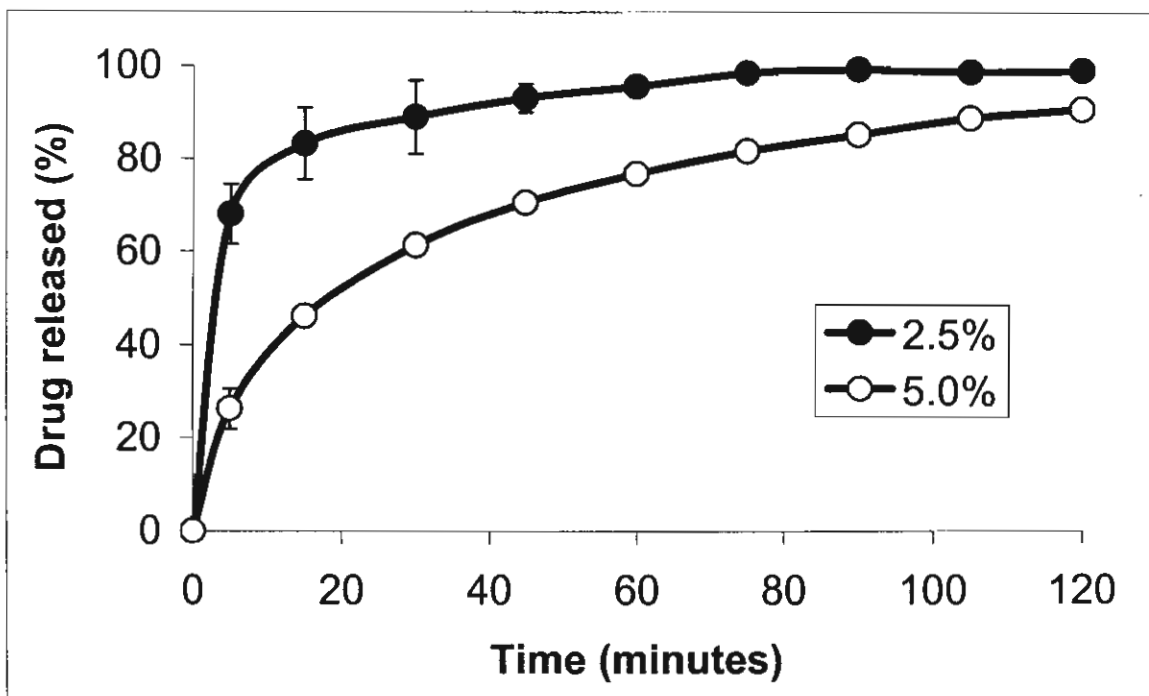
พบว่าปริมาณเริ่มต้นในสารละลายก่อนเตรียมเม็ดเจลบีดมีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดบีดเมื่อทดสอบการปล่อยยา (รูปที่ 14) โดยระบบที่มีปริมาณยาเมื่อเริ่มเตรียมน้อยกว่าจะมีการปลดปล่อยยาออกมาได้เร็วกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4.4.3. ผลของชนิดของสารสร้างแก๊ส

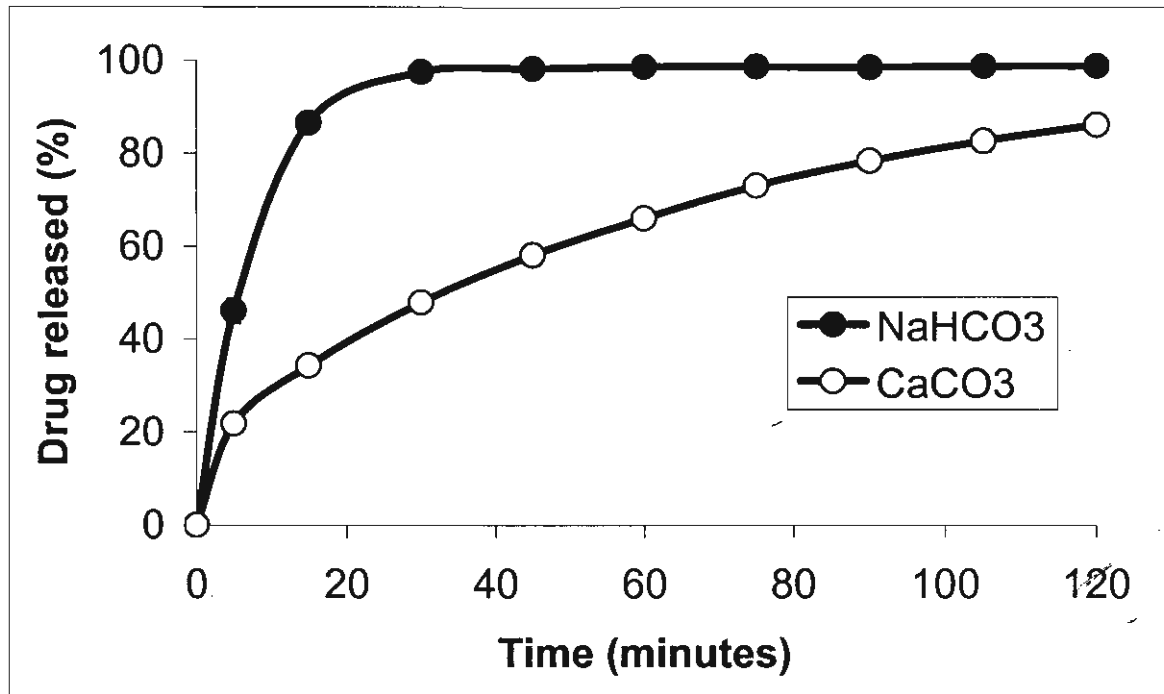
พบว่าสารสร้างแก๊สต่างชนิดกันมีผลให้การปลดปล่อยยาออกจากเม็ดเจลบีดแตกต่างกัน (รูปที่ 15) โดยเม็ดเจลบีดที่เตรียมโดยใช้แคลเซียมคาร์บอเนตเป็นสารสร้างแก๊สสามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดเจลบีดได้มากกว่า ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเม็ดเจลบีดที่ใช้แคลเซียมคาร์บอเนตมีลักษณะโครงสร้างที่ทึบ ไม่มีโพรงอากาศภายใน ในขณะที่เม็ดเจลบีดที่ใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตมีลักษณะพรุนหรือมีโพรงอากาศอยู่ภายในโครงสร้าง



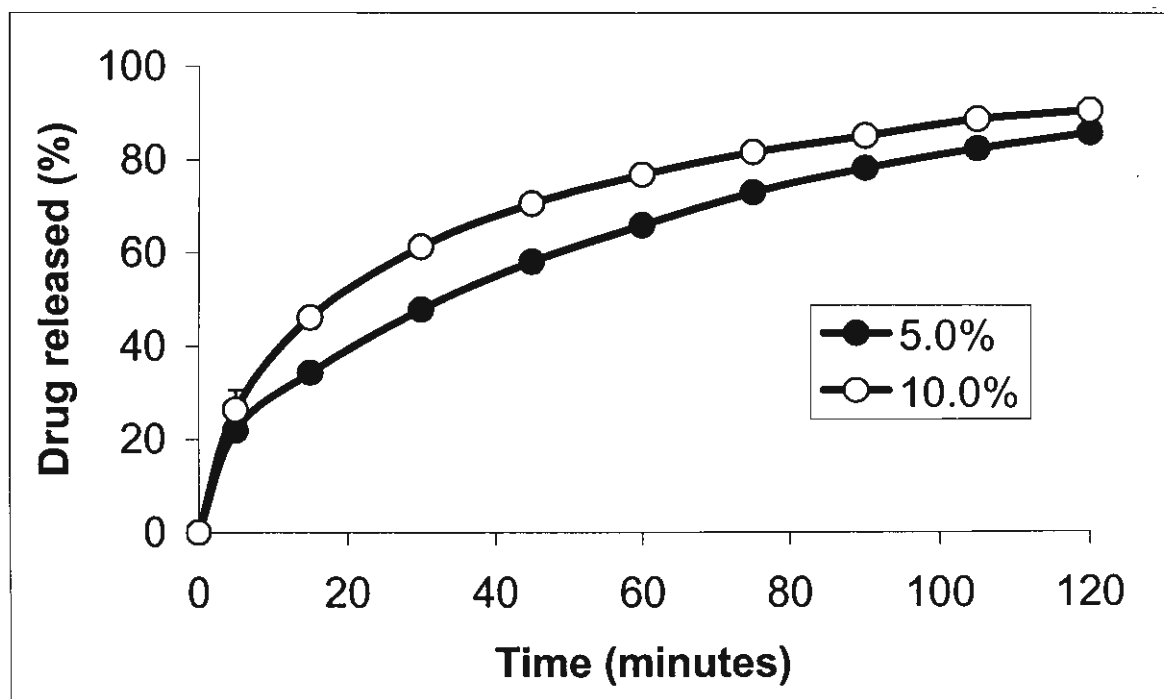
รูปที่ 13 ผลของชนิดของเพคตินต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีดที่ใช้ยา MZ 5% และใช้แคลเซียมคาร์บอเนต (5%) เป็นสารสร้างแก๊ส (DE28 = LM-104 AS-FS และ DE36 = LM-101 AS) ซึ่งทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง



รูปที่ 14 ผลของชนิดปริมาณยา MZ ในสารละลายเริ่มต้นต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีดที่ใช้เพคติน LM-104 AS-FS และใช้แคลเซียมคาร์บอเนต (10%) เป็นสารสร้างแก๊ส ซึ่งทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง



รูปที่ 15 ผลของชนิดของสารสร้างแก๊สที่ใช้ (ปริมาณ 5%) ต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีตที่ใช้เพคติน LM-104 AS-FS และมีตัวยา MZ 2.5% ซึ่งทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง



รูปที่ 16 ผลของปริมาณของแคลเซียมคาร์บอเนตที่ใช้ต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีตซึ่งใช้เพคติน LM-104 AS-FS และมีตัวยา MZ 5% ซึ่งทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง

4.4.4. ผลของปริมาณของสารสร้างแก๊ส

พบว่าปริมาณเริ่มต้นของสารสร้างแก๊สที่ใช้ต่างกันมีผลต่อการปลดปล่อยยาแตกต่างกัน (รูปที่ 16) โดยตำรับเจลบีตที่ใช้สารสร้างแก๊สเริ่มต้นมากกว่ามีการปลดปล่อยตัวยาวออกมาได้เร็วกว่า เนื่องจากเม็ดเจลบีตมีรูพรุนที่เกิดจากสารสร้างแก๊สมากกว่า

4.4.5. ผลของชนิดของสารเร่งการเกิดแก๊ส

พบว่าการเติมสารเร่งการเกิดแก๊สที่ใช้มีผลต่อการปลดปล่อยยา (รูปที่ 17) โดยตำรับที่เติมสารเร่งการเกิดแก๊สจะมีการปลดปล่อยยาออกมาได้เร็วกว่าตำรับที่ไม่ได้เติม เนื่องจากมีโพรงอากาศอยู่ในโครงสร้างของเจลบีต เป็นการเพิ่มพื้นที่ของการสัมผัสสารตัวกลางที่ใช้ทดสอบ นอกจากนี้ชนิดของสารเร่งการเกิดแก๊สที่แตกต่างกันก็มีผลต่อการปลดปล่อยยาเช่นเดียวกัน

4.4.6. ผลของวิธีการทำให้แห้ง

พบว่าตำรับที่ใช้วิธีการทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็งมีการปลดปล่อยยาออกมาได้เร็วกว่าตำรับที่ใช้วิธีอบแห้ง (รูปที่ 18) ทั้งนี้เนื่องมาจากโครงสร้างของเม็ดเจลบีตที่ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็งมีลักษณะเป็นรูพรุนมากกว่า ทำให้มีพื้นที่ผิวในการสัมผัสกับสารละลายตัวกลางได้มากขึ้น มีผลให้มีการปลดปล่อยตัวยาวได้เร็วขึ้น

5. เตรียมตำรับยา MZ โดยเลือกใช้แคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มีสารลดความหนาแน่นของระบบ เช่น edible oil สูตรที่สามารถละลายตัวได้

5.1. เตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีตชนิดละลายตัว โดยบรรจุตัวยาด้านแบบลงในเม็ดบีตในขั้นตอนการเตรียม

เตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีตชนิดที่มีสารลดความหนาแน่นของระบบ ซึ่งเป็นน้ำมันชนิดรับประทานได้ โดยวิธี emulsion-gelation เช่นเดียวกับที่กล่าวไว้ใน 2.2 โดยวิธีการเตรียมมีความแตกต่างเล็กน้อยโดยเติมตัวยา MZ ลงในสารละลายเพคตินก่อนเตรียมเจลบีต และได้ทำการศึกษาปัจจัยต่างๆ ได้แก่

5.1.1. ศึกษาผลของปริมาณยา MZ

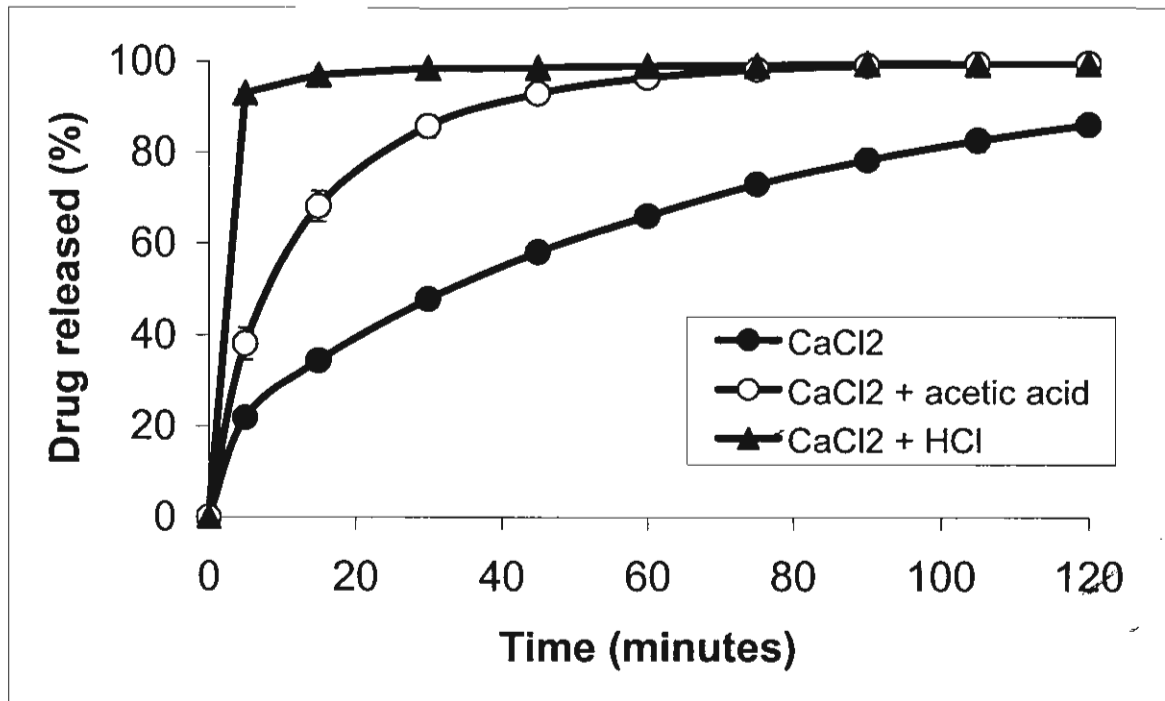
เลือกใช้ปริมาณตัวยา 3 ความเข้มข้น ได้แก่ 5, 7.5 และ 10 %w/w ในสารละลายเพคตินเข้มข้น 5 %w/w ก่อนเตรียมเจลบีต โดยมีอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างเพคตินต่อยาเป็น 1:1, 1:1.5 และ 1:2 ตามลำดับ

5.1.2. ศึกษาผลของชนิดของน้ำมันที่ใช้

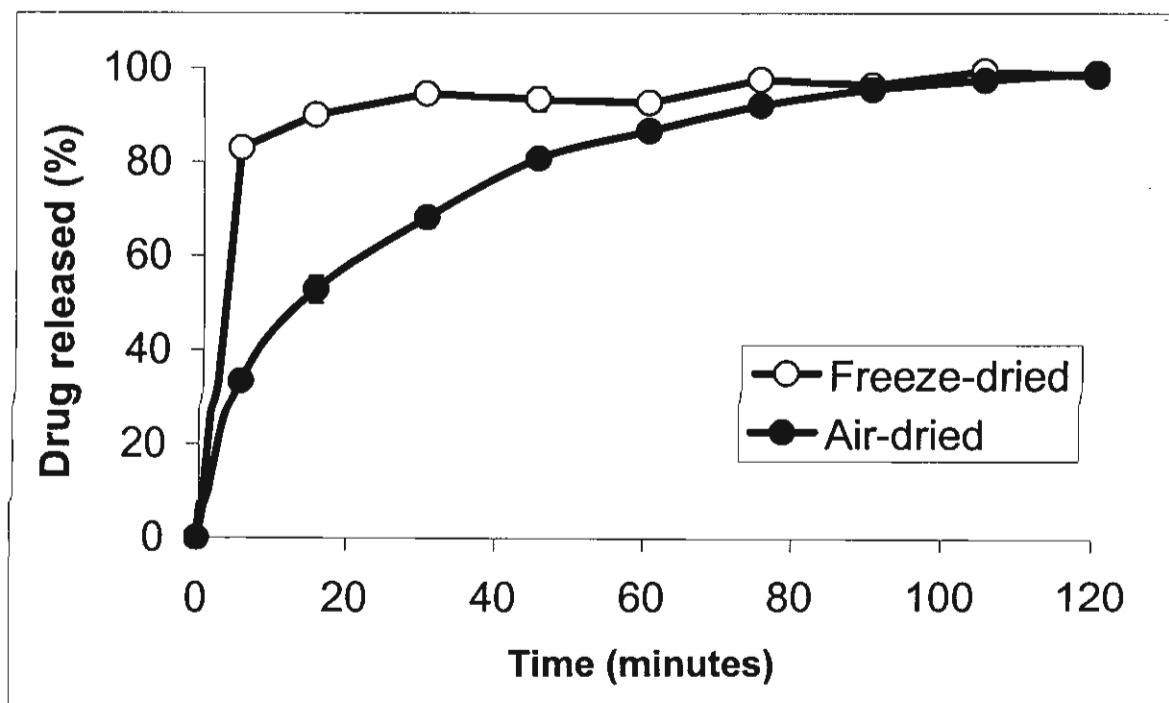
เลือกใช้น้ำมันที่ใช้ในทางเภสัชกรรมที่สามารถทำให้เม็ดบีตละลายได้ (ดูจากผลการศึกษาใน 2.2) จำนวน 3 ชนิด ได้แก่ light mineral oil, olive oil และ peppermint oil

5.1.3. ศึกษาผลของปริมาณของน้ำมันที่ใช้

ใช้น้ำมันในสูตรตำรับในปริมาณน้อยที่สุดที่จะสามารถทำให้เม็ดบีตละลายได้ คือประมาณ 10-30% โดยน้ำหนัก



รูปที่ 17 ผลของชนิดของสารเร่งการเกิดแก๊สที่ใช้ต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีดซึ่งใช้เพคติน LM-104 AS-FS มีตัวยา MZ 5% ใช้แคลเซียมคาร์บอเนต (5%) เป็นสารสร้างแก๊ส และทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง



รูปที่ 18 ผลของวิธีการทำให้แห้งที่ใช้ต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเนตเจลบีดซึ่งใช้เพคติน LM-104 AS-FS มีตัวยา MZ 2.5% และใช้แคลเซียมคาร์บอเนต (5%) เป็นสารสร้างแก๊ส

5.1.4. ศึกษาผลของการเติมสารเพิ่มความแข็งแรงของโครงสร้าง

ได้เลือกใช้ 2% glutaraldehyde เพื่อเป็นสารเพิ่มความแข็งแรงของโครงสร้าง (hardening agent) โดยใช้เวลาในการแช่ 2 ชั่วโมง ก่อนที่จะล้างและผ่านขั้นตอนการทำให้แห้ง

5.1.5. ศึกษาผลของการเติมสารอื่นในเม็บบีด

ได้เลือกใช้ glyceryl monostearate, polyethylene glycol (PEG) น้ำหนักโมเลกุล 10000 และ Eudragit® L100 เติมเข้าไปในเม็บบีด โดยกระจายตัวสารเหล่านี้ในสารผสมอิมัลชันของเพคติน น้ำมันและตัวยา MZ และผสมให้เข้ากันก่อนเตรียมเม็บบีดโดยวิธี emulsion-gelation เช่นเดียวกับที่กล่าวไว้ใน 5.1

5.1.6. ศึกษาผลของการเคลือบเม็บบีดด้วยพอลิเมอร์

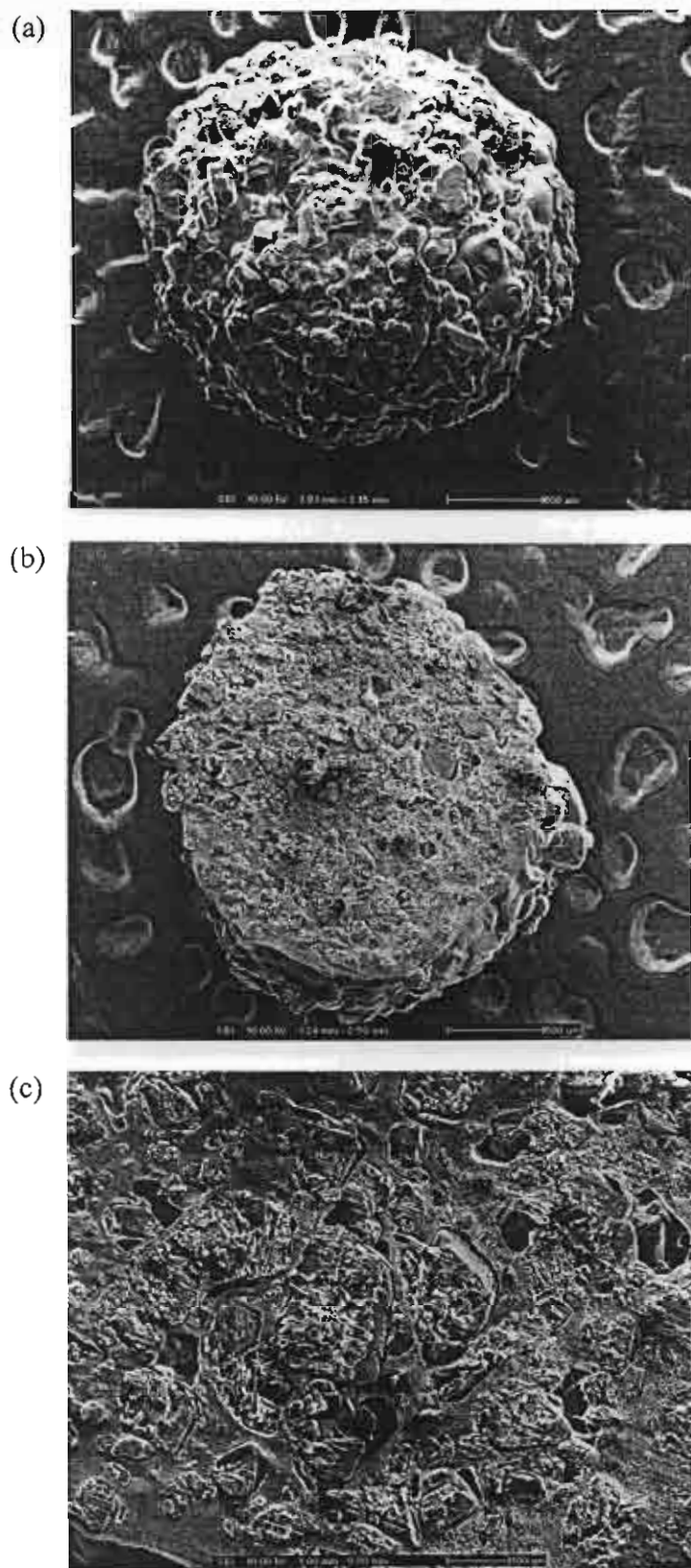
เคลือบเม็บบีดที่เตรียมได้ด้วย Eudragit® RL100 ด้วยเทคนิค air suspension โดยใช้สารละลายของ Eudragit® RL100 เข้มข้น 8%w/v ในแอลกอฮอล์บริสุทธิ์ เคลือบโดยการพ่นฝอยด้วยอัตราการพ่น 0.2 กรัมต่อนาที และเคลือบจนได้น้ำหนักเพิ่มสุทธิ 16% เม็บบีดที่เตรียมได้นำไปอบแห้งในตู้อบแห้งที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 12 ชั่วโมง

ผลการศึกษาพบว่า การเตรียมบีดชนิดละลายตัว ที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบเป็นสารลดความหนาแน่นของระบบ โดยบรรจุตัวยาต้นแบบลงในเม็บบีดในขั้นตอนการเตรียมนั้น สามารถเตรียมบีดได้ง่าย โดยอาศัยกลไกการเกิดเป็นเม็บบีดแบบ emulsion-gelation ดังที่กล่าวข้างต้น (รูปที่ 1)

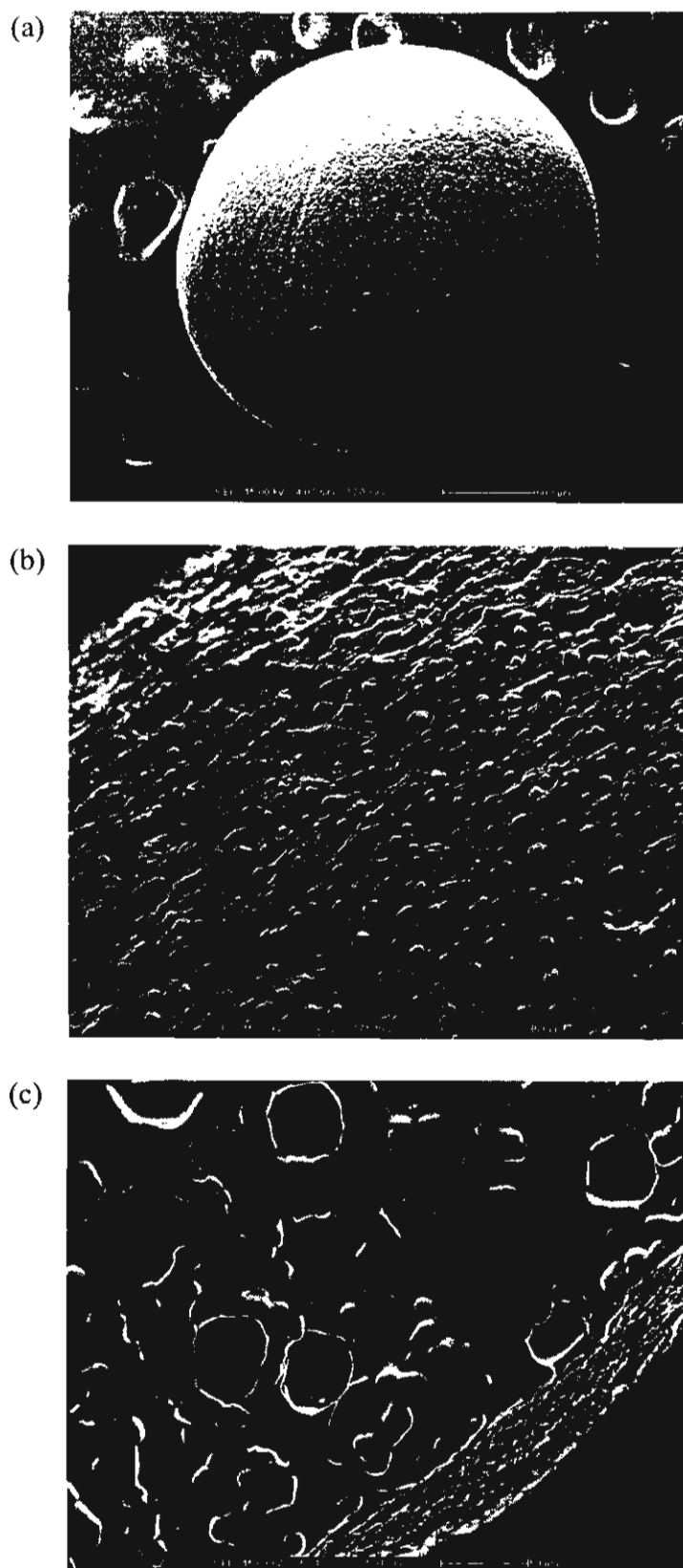
5.2. ศึกษาลักษณะของบีดโดยใช้ scanning electron microscope (SEM)

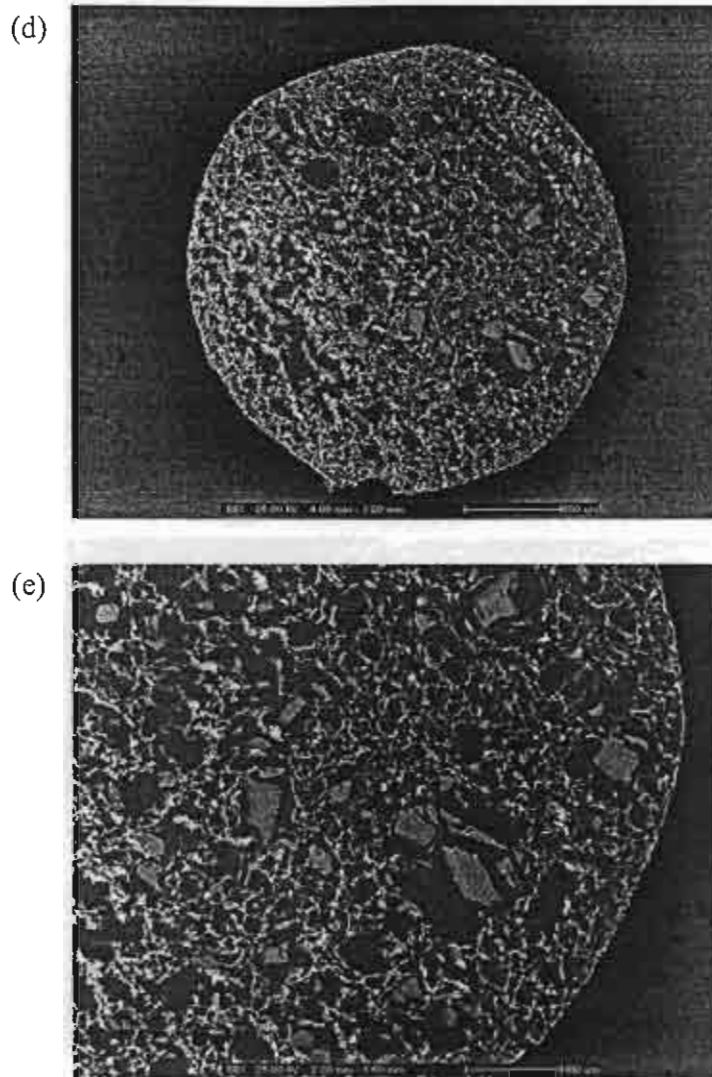
ลักษณะโครงสร้างของแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่มีตัวยา MZ บรรจุอยู่ ที่ศึกษาโดย SEM พบว่าแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่ไม่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ มีลักษณะกลม ผิวขรุขระมาก (รูปที่ 19a) เนื่องจากอนุภาคหรือผงยากระจายตัวอยู่ทั่วโครงสร้างบีด ซึ่งช่วยให้เม็บบีดไม่แบนจากการยุบตัวลงหลังการอบแห้งเหมือนเม็บบีดเปล่าที่ไม่ได้บรรจุยา ส่วนโครงสร้างภายในตามภาพตัดขวาง (รูปที่ 19b-19c) จะเห็นตัวยากระจายตัวอยู่สม่ำเสมอทั่วทั้งโครงสร้าง เห็นโครงสร้างของแคลเซียมเพคตินเจลบีดเป็นลักษณะคล้ายร่างแห

รูปที่ 20a-20c แสดงโครงสร้างภายนอกและภายในของบีดที่มี olive oil (30 %w/w) เป็นส่วนประกอบ โดยยังไม่ได้บรรจุตัวยาลงในเม็บบีด ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอของหยดน้ำมันทั่วเม็บบีดซึ่งสามารถมองเห็นได้ทั้งที่พื้นผิวด้านนอกและด้านใน พื้นผิวภายนอกมีความขรุขระน้อยกว่าเม็บบีดที่ไม่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ ส่วนรูปที่ 20d-20e แสดงให้เห็นโครงสร้างภายในของบีดที่มี olive oil (30 %w/w) เป็นสารประกอบ โดยบรรจุตัวยาลงในเม็บบีด ซึ่งจะเห็นผงยาและช่องสำหรับบรรจุหยดน้ำมันกระจายอยู่ทั่วโครงสร้างของเม็บบีด



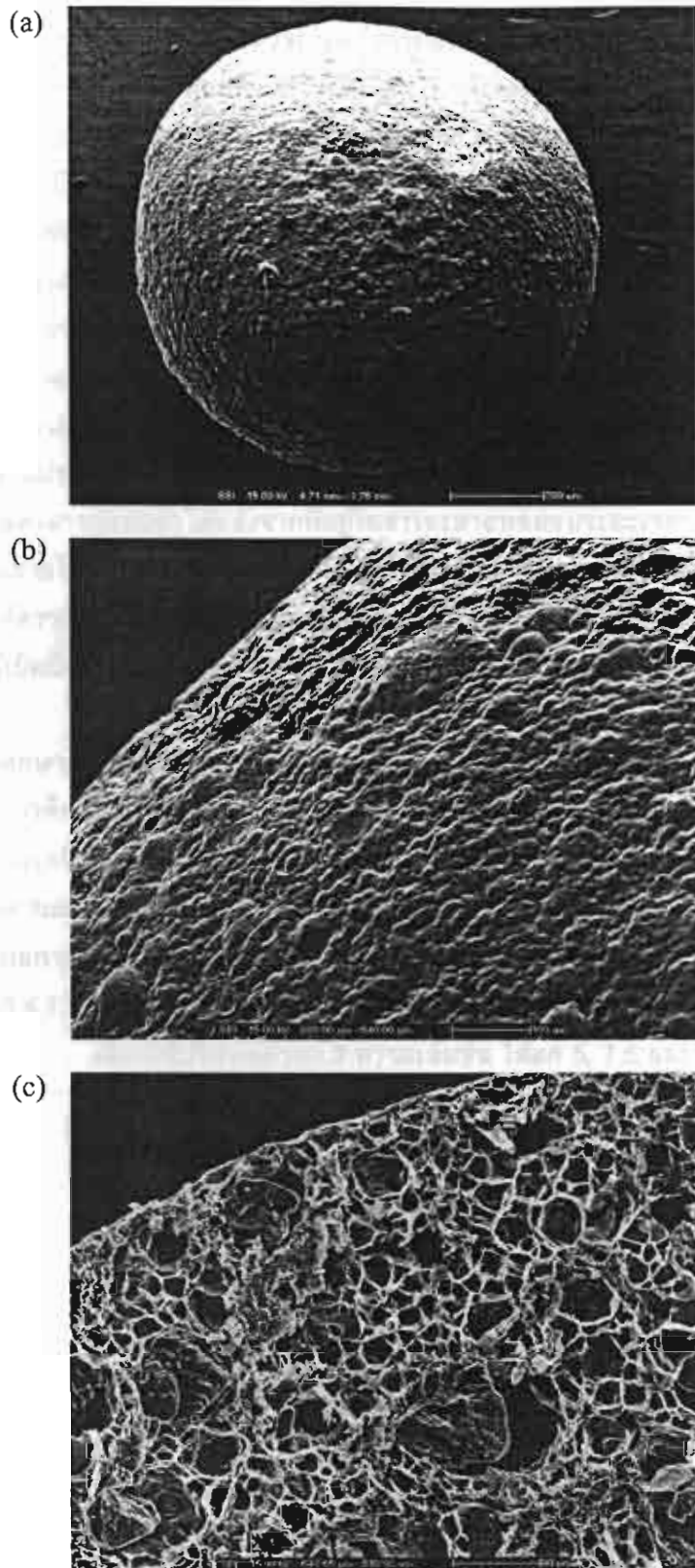
รูปที่ 19 ภาพถ่าย scanning electron micrographs แสดง (a) โครงสร้างภายนอก และ (b-c) ภาพตัดขวาง แสดงโครงสร้างภายในของแคปซูลเชื่อมเพคตินเจลบีดที่ไม่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ





รูปที่ 20 ภาพถ่าย scanning electron micrographs แสดง (a-b) โครงสร้างภายนอก และ (c) ภาพตัดขวาง แสดงโครงสร้างภายในของแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มี olive oil 30% เป็นส่วนประกอบ และ (d-e) ภาพตัดขวางแสดงโครงสร้างภายในของแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่บรรจุยา metronidazole และมี olive oil 30% เป็นส่วนประกอบ

รูปที่ 21 แสดงโครงสร้างภายนอกและภายในของบีตที่บรรจุยาและมี peppermint oil (30 %w/w) เป็นส่วนประกอบ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงพื้นผิวภายนอกมีความขรุขระน้อยกว่าเม็บบิตที่ไม่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบเช่นเดียวกับกรณีที่ใช้ olive oil แต่มีการกระจายของหยดน้ำมันที่พื้นผิวด้านหน้าหนาแน่นกว่า ทั้งนี้เนื่องจาก peppermint oil สามารถระเหยได้ ทำให้หยดน้ำมันเคลื่อนที่ออกมาอยู่ที่ผิวของเม็บบิตได้ โครงสร้างภายในแตกต่างจากกรณีที่ใช้ olive oil คือจะเห็นช่องว่างด้านในของโครงสร้างที่ใหญ่กว่า ลักษณะคล้ายฟองน้ำ ซึ่งช่องว่างขนาดใหญ่หรือรูพรุนที่เกิดในโครงสร้างอาจเกิดจากการระเหยของ peppermint oil ในระหว่างการทำให้เม็บบิตแห้ง นอกจากนี้ในรูปที่ 21 ยังแสดงให้เห็นการกระจายของอนุภาคยาทั่วโครงสร้างเม็บบิตด้วย



รูปที่ 21 ภาพถ่าย scanning electron micrographs แสดง (a-b) โครงสร้างภายนอก และ (c) ภาพตัดขวาง แสดงโครงสร้างภายในของแคลเซียมเพคตินेटเจลบีตที่บรรจุยา metronidazole และมี peppermint oil 30% เป็นส่วนประกอบ

5.3. ศึกษาคุณสมบัติการลอยตัวของบีดที่เตรียมได้ เปรียบเทียบกับบีดที่ไม่ได้บรรจุยา

ผลการศึกษาการลอยตัวของแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่บรรจุยา MZ ซึ่งเตรียมโดยใช้น้ำมันเป็นสารลดความหนาแน่นของระบบ ในสารละลายเลียนแบบสภาวะในกระเพาะอาหารพบว่าเม็ดบีดที่ไม่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบไม่ลอยในสารละลายทดสอบ เมื่อมีน้ำมันในปริมาณที่เหมาะสมทำให้เม็ดบีดลอยตัวได้ (20% สำหรับ mineral oil, 30% สำหรับ olive oil และสำหรับ peppermint oil) ดังแสดงในตารางที่ 8 ซึ่งปริมาณน้ำมันที่ใช้เพื่อให้เม็ดบีดลอยได้ทันทีในสารละลายทดสอบต้องเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากมีตัวยา MZ เป็นส่วนประกอบเพิ่มขึ้นมา ซึ่งมีผลให้ความหนาแน่นของระบบเพิ่มมากขึ้น โดยปริมาณน้ำมันที่ใช้สำหรับน้ำมันแต่ละชนิดแตกต่างกันขึ้นกับความหนาแน่นของน้ำมันที่ใช้ดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น อย่างไรก็ตามเม็ดเจลบีดที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ 10% สำหรับ mineral oil และ 20% สำหรับ olive oil และสำหรับ peppermint oil นั้นสามารถลอยตัวได้หลังจากที่อยู่ในสารละลายทดสอบระยะเวลาหนึ่ง เนื่องจากตัวยา MZ (ซึ่งละลายได้) ละลายออกมาจากเม็ดบีด ทำให้ความหนาแน่นของเม็ดบีดลดลง

อัตราส่วนของเพคตินต่อตัวยา และการเติมสารอื่นเข้าในเม็ดบีดรวมถึงการเคลือบไม่มีผลทำให้เม็ดบีดจม เม็ดบีดที่เตรียมได้ในตำรับต่างๆ สามารถลอยได้ในสารละลายทดสอบ

5.4. ศึกษาการปลดปล่อยยาในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหาร

การศึกษาการปลดปล่อยยา MZ ทำในเครื่องทดสอบการละลาย โดยใช้สารละลายตัวกลางที่ทดสอบเป็นสารละลายเลียนแบบสารละลายในกระเพาะอาหาร ไม่เติมเอนไซม์ (simulated gastric fluid without pepsin USP หรือ SGF)

ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยส่วนใหญ่ที่ทำการศึกษามีผลต่อการปลดปล่อยยา ดังนี้

5.4.1. ศึกษาผลของปริมาณยา MZ

เลือกใช้ปริมาณตัวยา 3 ความเข้มข้น ได้แก่ 5, 7.5 และ 10 %w/w ในสารละลายเพคตินเข้มข้น 5 %w/w ก่อนเตรียมเจลบีด โดยมีอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างเพคตินต่อยาเป็น 1:1, 1:1.5 และ 1:2 ตามลำดับ พบว่าปริมาณเริ่มต้นในสารละลายก่อนเตรียมเม็ดเจลบีดมีผลเล็กน้อยต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดบีดเมื่อทดสอบการปล่อยยา (รูปที่ 22) โดยทุกตำรับมีการปลดปล่อยยารวดเร็วคือสามารถปลดปล่อยยาออกมา 80% ในระยะเวลาน้อยกว่า 30 นาที ทั้งเนื่องจากตัวยา MZ สามารถละลายได้รวดเร็ว กรณีที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบมีการปลดปล่อยยาช้าลง (รูปที่ 23-24)

5.4.2. ศึกษาผลของชนิดและปริมาณของน้ำมันที่ใช้

เลือกใช้น้ำมันที่ใช้ในทางเภสัชกรรมที่สามารถทำให้เม็ดบีดลอยได้ (ดูจากผลการศึกษาใน 2.2) จำนวน 3 ชนิด ได้แก่ light mineral oil, olive oil และ peppermint oil โดยใช้น้ำมันในสูตรตำรับในปริมาณน้อยที่สุดที่จะสามารถทำให้เม็ดบีดลอยได้ คือประมาณ 10-30% โดยน้ำหนัก พบว่าชนิดน้ำมันที่ใช้ต่างชนิดกันมีผลให้การปลดปล่อยยาออกจากเม็ดเจลบีดแตกต่างกันเล็กน้อย (รูปที่ 23-24)

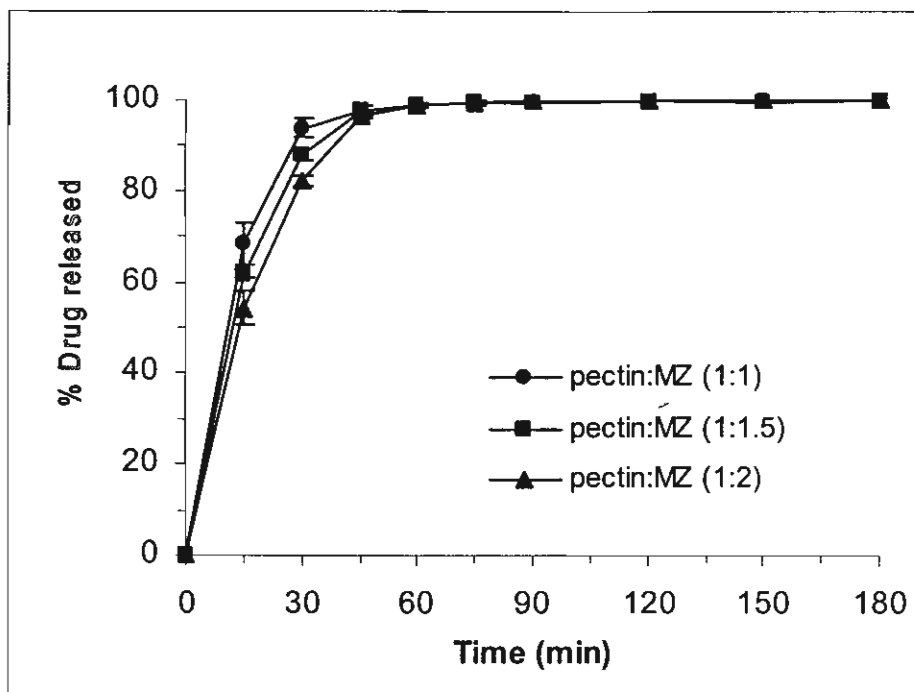
ตารางที่ 8 ผลการลอยตัว (n=20) ของแคลเซียมเพคตินเจลบีต (เพคตินชนิด LM-104 AS-FS) ที่บรรจุยา ซึ่งเตรียมโดยใช้น้ำมันเป็นสารที่ลดความหนาแน่นของระบบ และบีตที่มีการเติมสารอื่นหรือมีการเคลือบในสารละลายเลียนแบบสภาวะในกระเพาะอาหาร (SGF)

Formulation	Pectin:MZ ratio (by weight)		
	1:1	1:1.5	1:2
Conventional CaPG beads	S	S	S
CaPG beads containing oil			
10% mineral oil	S→F	S→F	S→F
20% mineral oil	F	F	F
10% olive oil	S	S	S
20% olive oil	S→F	S→F	S→F
30% olive oil	F	F	F
10% peppermint oil	S	S	S
20% peppermint oil	S→F	S→F	S→F
30% peppermint oil	F	F	F
CaPG beads containing oil + hardening with glutaraldehyde			
20% mineral oil	F	N/A	N/A
30% olive oil	F	N/A	N/A
30% peppermint oil	F	N/A	N/A
Additive-added CaPG beads containing 30% olive oil			
Eudragit : pectin = 0.5:1	F	N/A	N/A
Eudragit : pectin = 1:1	F	N/A	N/A
GMS : pectin = 0.25:1	F	N/A	N/A
GMS : pectin = 0.5:1	F	N/A	N/A
GMS : pectin = 1:1	F	N/A	N/A
PEG : pectin = 0.25:1	F	N/A	N/A
PEG : pectin = 0.5:1	F	N/A	N/A
PEG : pectin = 1:1	F	N/A	N/A
Polymer-coated CaPG beads containing 30% olive oil			
Eudragit RL (16% weight increase)	F	N/A	N/A

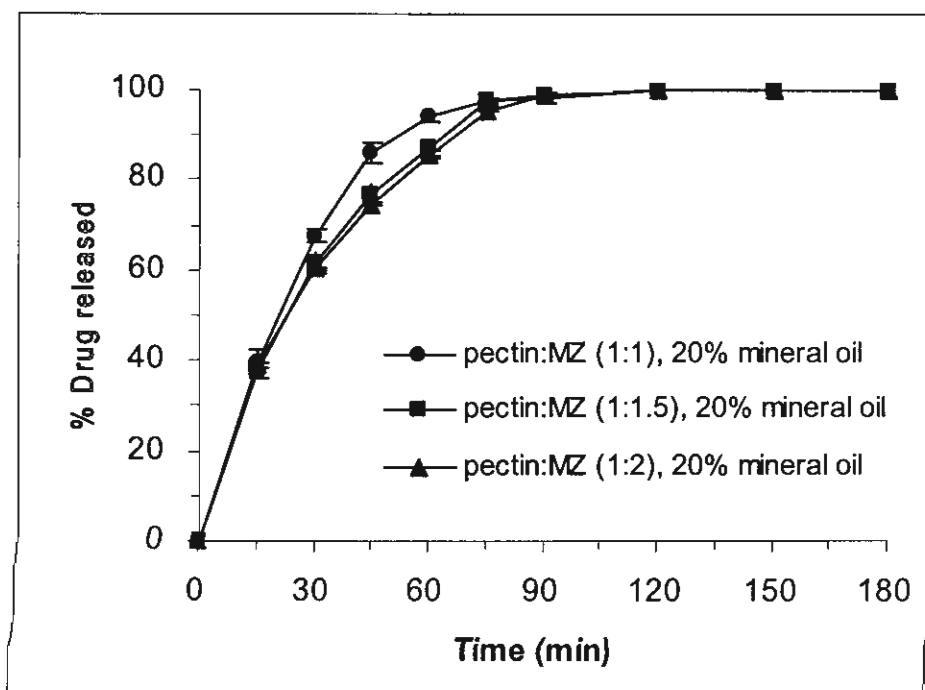
Abbreviation:

S = sink, F = float (immediately, and still afloat for at least 24 hours), S→F = sink immediately and then gradually float, N/A = not applicable

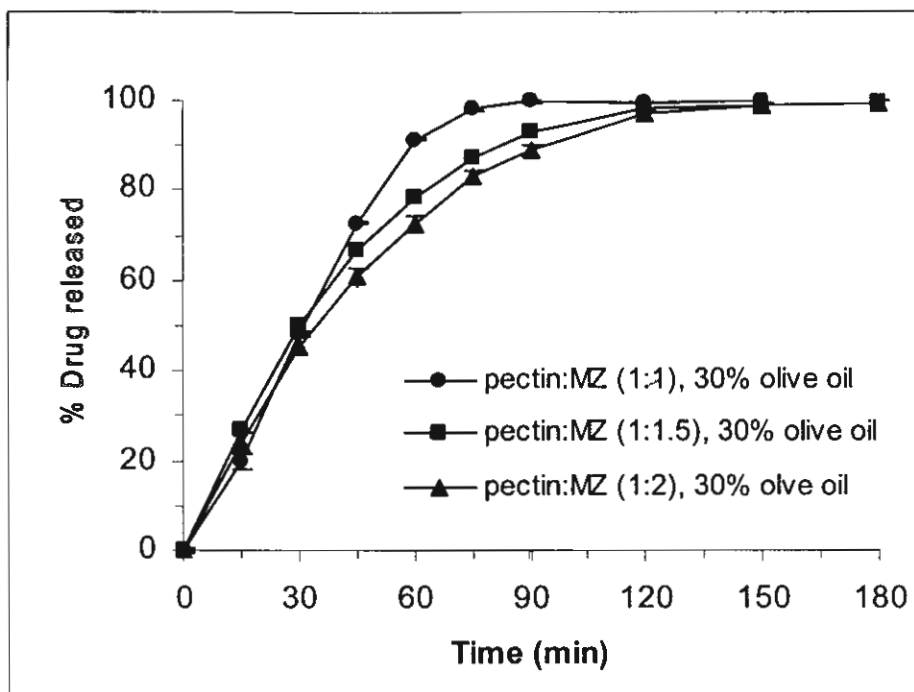
CaPG = calcium pectinate gel, GMS = glyceryl monostearate, PEG = polyethylene glycol



รูปที่ 22 ผลของปริมาณตัวยา MZ ในตำรับ (อัตราส่วนของเพคตินต่อตัวยา) ต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่ไม่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ



รูปที่ 23 ผลของปริมาณตัวยา MZ ในตำรับ (อัตราส่วนของเพคตินต่อตัวยา) ต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ (mineral oil, 20%)



รูปที่ 24 ผลของปริมาณตัวยา MZ ในตำรับ (อัตราส่วนของเพคตินต่อตัวยา) ต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ (olive oil, 30%)

5.4.3. ศึกษาผลของการเติมสารเพิ่มความแข็งแรงของโครงสร้าง

การใช้ 2% glutaraldehyde เพื่อเป็นสารเพิ่มความแข็งแรงของโครงสร้าง ทำให้การปลดปล่อยยาออกจากเม็บบิตที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบช้าลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 25) โดยสามารถชะลอการปลดปล่อยยาให้ช้าลงประมาณ 2 เท่า (เมื่อเทียบกับตำรับที่ไม่ได้ใช้สารเพิ่มความแข็งแรง (รูปที่ 23-24) ทั้งนี้เม็บบิตที่ใช้ peppermint oil มีการปลดปล่อยยาช้าลงไม่มากนัก ซึ่งอาจเนื่องมาจากโครงสร้างที่เป็นรูพรุน (ดังได้แสดงในรูปที่ 21c)

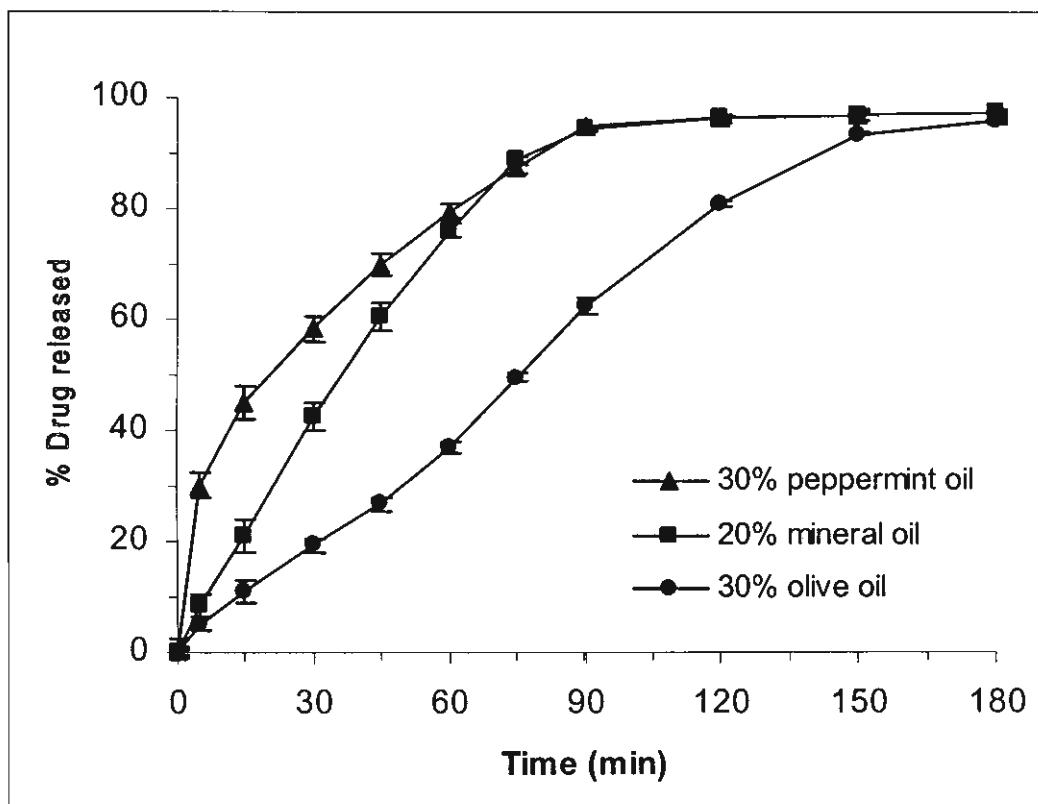
5.4.4. ศึกษาผลของการเติมสารอื่นในเม็บบิต

การเติม Eudragit® L (รูปที่ 26) glyceryl monostearate หรือ GMS (รูปที่ 27) และ polyethylene glycol หรือ PEG น้ำหนักโมเลกุล 10000 (รูปที่ 28) ในเม็บบิตที่มีน้ำมัน (30% olive oil) เป็นส่วนประกอบ มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็บบิตแตกต่างกัน กล่าวคือ เม็บบิตที่มีการเติม Eudragit® L มีการปลดปล่อยยาช้าลง แต่การเพิ่มปริมาณของ Eudragit® L ในอัตราส่วนของ Eudragit® L ต่อเพคตินเป็น 0.5:1 และ 1:1 โดยน้ำหนัก ไม่มีผลชะลอการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น อาจเป็นเพราะ Eudragit® L ไม่ได้เกิดอันตรกิริยาหรือช่วยเพิ่มความแข็งแรงของโครงสร้างเม็บบิต

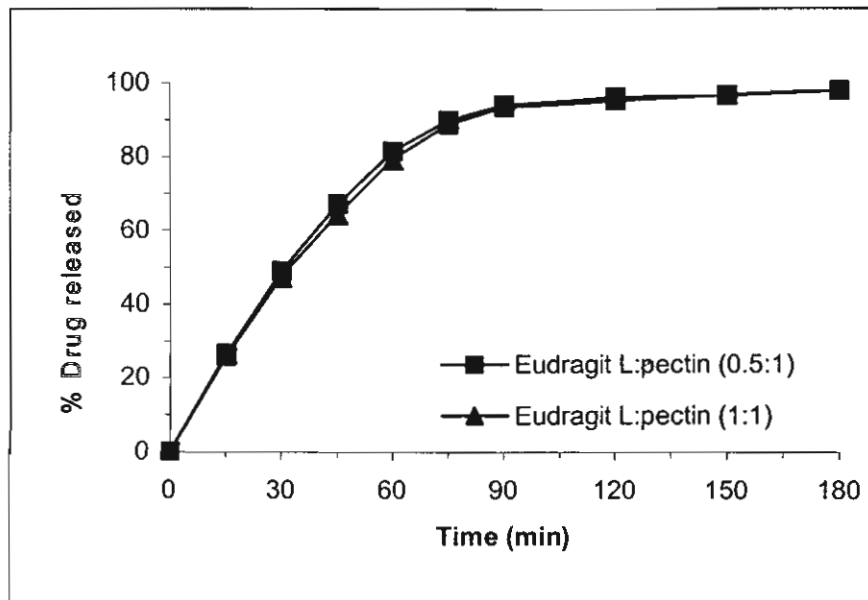
กรณีที่ใช้ glycerol monostearate หรือ GMS ซึ่งเป็นสารที่ไม่ชอบน้ำ พบว่าทำให้การปลดปล่อยยาช้าลงเฉพาะตัวที่ใช้ GMS ต่อเพคตินในอัตราส่วน 1:1 เท่านั้น โดยการปลดปล่อยยายังเกิดขึ้นค่อนข้างเร็ว เช่นเดียวกับการเติม polyethylene glycol หรือ PEG ซึ่งเป็นสารกลุ่มที่ละลายน้ำได้ง่าย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสารทั้งสองกลุ่มนี้เพียงแต่ไปกระจายตัวอยู่ในโครงสร้างแต่ไม่ได้ไปเกิดอันตรกิริยากับส่วนประกอบในโครงสร้างหรือตัวยา MZ

5.4.5. ศึกษาผลของการเคลือบเม็บบิดด้วยพอลิเมอร์

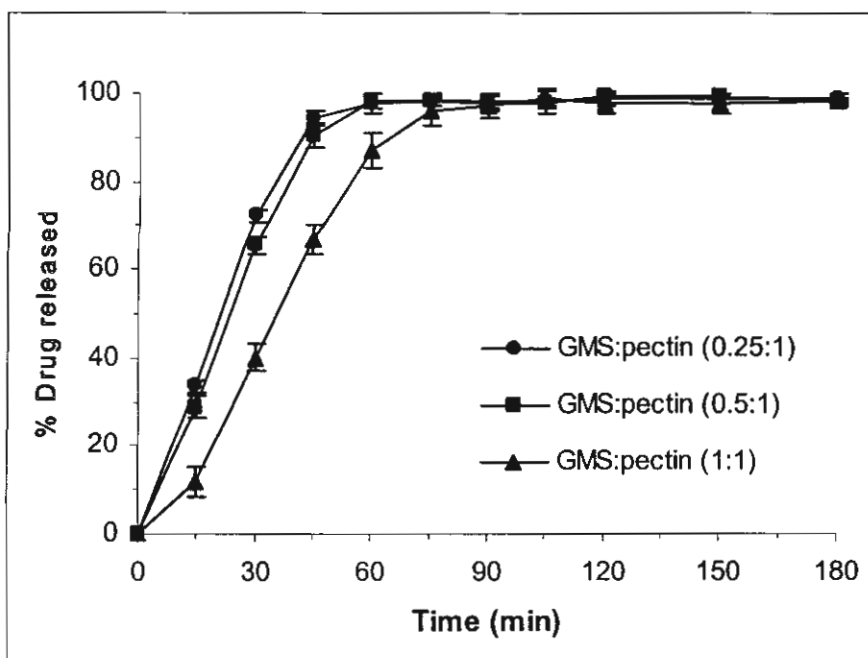
การเคลือบเม็บบิดด้วยพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำมีผลให้การปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็บบิดช้าลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 29) ทั้งนี้กลไกการปลดปล่อยยาออกจากเม็บบิดที่เคลือบต้องอาศัยการแพร่ของน้ำในตัวยาลงทดสอบผ่านทะลุชั้นฟิล์มเคลือบเข้าไปด้านในเพื่อละลายตัวยาก่อนที่ตัวยาจะแพร่ผ่านชั้นฟิล์มออกมาในตัวยาลงทดสอบ ซึ่งเป็นขั้นตอนที่จำกัดอัตราเร็วในการปลดปล่อยยา (rate-limiting step)



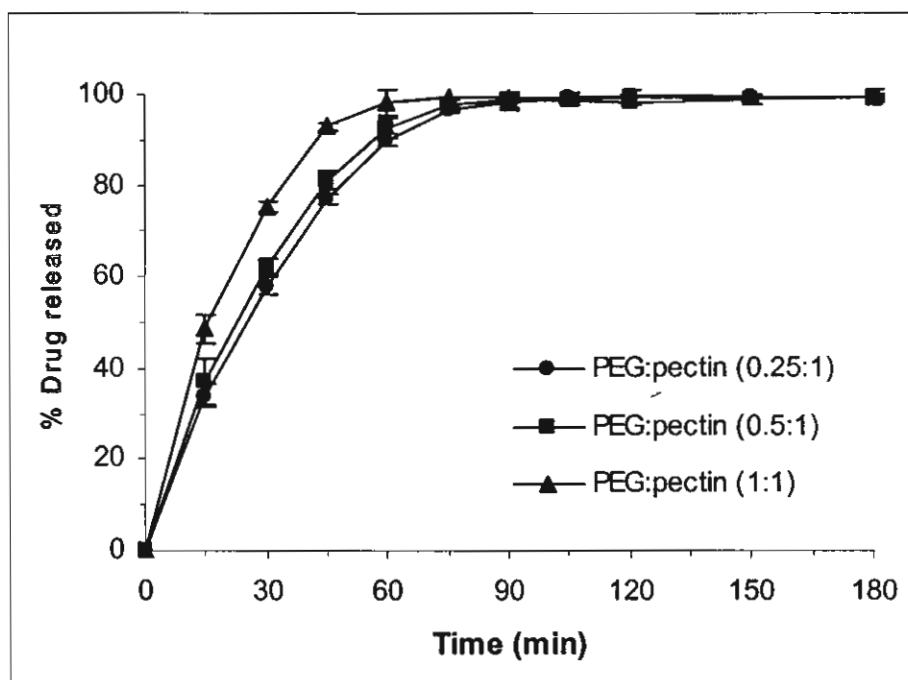
รูปที่ 25 ผลของการใช้ 2% glutaraldehyde ต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ



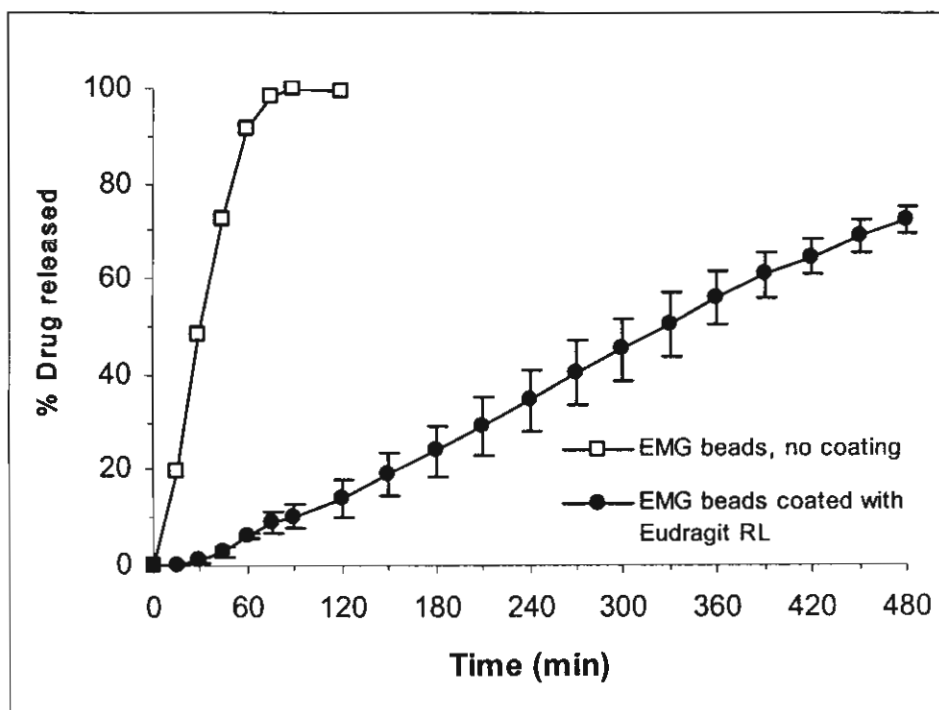
รูปที่ 26 ผลของการเติม Eudragit® L ในอัตราส่วนต่างๆ ในเม็ดเจลบีตต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ (olive oil, 30%)



รูปที่ 27 ผลของการเติม glycerol monosterate (GMS) ในอัตราส่วนต่างๆ ในเม็ดเจลบีตต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเจลบีตที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ (olive oil, 30%)



รูปที่ 28 ผลของการเติม polyethylene glycol (PEG) ในอัตราส่วนต่างๆ ในเม็ดเจลบีดต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ (olive oil, 30%)



รูปที่ 29 ผลของการเคลือบเม็ดบีดด้วย Eudragit® RL ต่อการปลดปล่อยยาออกจากแคลเซียมเพคตินเจลบีดที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ (olive oil, 30%)

สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้พัฒนาระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารในรูปของแคลเซียมเพคตินเจลบีด โดยใช้แนวทางการลดความหนาแน่นของระบบโดยใช้น้ำมันหรือสารสร้างแก๊สผสมเข้าในสูตรตำรับ และได้ศึกษาและพัฒนาเทคนิคการผลิตให้ได้ระบบที่ลอยตัวได้รวมถึงปัจจัยที่มีผลต่อขั้นตอนการเตรียมระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวที่ใช้เพคติน

งานวิจัยนี้ได้พัฒนาและเสนอหลักการใหม่ในการใช้วิธีการเกิดเป็นอิมัลชันและการเกิดเป็นเจลเพื่อใช้เตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีดชนิดที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบ และได้ศึกษาผลของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อรูปร่างลักษณะของเม็ดเจลบีดและการลอยตัว เช่น ชนิดและปริมาณของน้ำมันที่ใช้ และชนิดของเพคติน เป็นต้น นอกจากนี้ยังได้ศึกษาผลของการปรับสูตรตำรับวิธีต่างๆ ต่อการปลดปล่อยตัวยาลึกด้วยภาพถ่ายอิเล็กตรอนแสดงให้เห็นโครงสร้างของเม็ดบีดซึ่งมีรูขนาดเล็กสำหรับบรรจุน้ำมันอยู่ทั่วเม็ดเจลบีด ผลการศึกษาการลอยตัวและการปลดปล่อยยาพบว่าการใช้ไขมันในปริมาณที่เหมาะสมสามารถช่วยให้เม็ดบีดลอยตัวได้ในสภาวะที่ทดสอบ การเพิ่มอัตราส่วนของยาต่อเพคตินมีผลชะลอการปลดปล่อยยาออกจากเม็ดเจลบีด อย่างไรก็ตามการปลดปล่อยยาออกจากเม็ดบีดยังคงค่อนข้างเร็ว การปรับอัตราการผลิตปล่อยยาโดยการปรับสูตรตำรับด้วยวิธีต่างๆ พบว่าการเติมสารชะลอการปลดปล่อยยาทั้งที่เป็นสารพอลิเมอร์ สารจำพวกแว็กซ์ทั้งที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ มีผลชะลอการปลดปล่อยยาไม่แตกต่างจากระบบเดิมอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่การแช่เม็ดบีดในสารเพิ่มความแข็งมีผลทำให้การปลดปล่อยยาช้าลงประมาณ 2 เท่า ส่วนวิธีการเคลือบเม็ดบีดด้วยพอลิเมอร์ ชนิดไม่ละลายน้ำทำให้มีการปลดปล่อยยาช้าลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่เม็ดบีดยังคงสามารถลอยตัวได้

งานวิจัยนี้ยังได้พัฒนาวิธีการเตรียมแคลเซียมเพคตินเจลบีดชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารโดยใช้สารกลุ่มคาร์บอเนตซึ่งเป็นสารสร้างแก๊ส และได้ศึกษาผลของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อรูปร่างลักษณะของเม็ดเจลบีด การลอยตัวและการปลดปล่อยยาจากเม็ดเจลบีด เช่น ชนิดและปริมาณของสารคาร์บอเนต ชนิดของ เพคติน ชนิดของสารตัวกลางก่อเจลและวิธีการทำให้แห้ง ผลการศึกษาพบว่าเม็ดบีดที่ผสมโซเดียมไบคาร์บอเนตและแคลเซียมคาร์บอเนตมีโครงสร้างเป็นรูพรุน การเลือกใช้สารตัวกลางก่อเจลที่มีความเป็นกรดทำให้โครงสร้างมีรูพรุนมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าการทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็งทำให้ได้เม็ดบีดที่มีโพรงขนาดใหญ่และทำให้เม็ดเจลบีด ลอยตัวได้ดีกว่าวิธีการทำให้แห้งโดยการอบแห้ง นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยต่างๆ ที่ศึกษามีผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากเม็ดบีดแตกต่างกันไป

ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่าแคลเซียมเพคตินเจลบีดชนิดที่มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบและชนิดที่ใช้สารกลุ่มคาร์บอเนตเป็นระบบที่สามารถพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารได้ ซึ่งคุณสมบัติของเม็ดบีดที่ลอยตัวได้นี้สามารถที่จะพัฒนาให้เป็นระบบที่ชะลอการปลดปล่อยตัวยาหรือเป็นระบบที่เจาะจงเป้าหมายที่บริเวณเยื่อบุกระเพาะอาหารได้

เอกสารอ้างอิง

- Alvisi, V., Gasparetto, A., Dentale, A., Heras, H., Felletti-Spadazzi, A., D'Ambrosi, A. (1996). Bioavailability of a controlled release formulation of ursodeoxycholic acid in man. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 22, 29-33.
- Bogentoft, C. (1982). Oral controlled-release dosage forms in perspective. *Pharm. Int.*, 3, 366-369.
- Choi, B.Y., Park, H.J., Hwang, S.J., Park, J.B. (2002). Preparation of alginate beads for floating drug delivery system: effect of CO₂ gas forming agents. *Int. J. Pharm.*, 239, 81-91.
- Deshpande, A.A., Shah, N.H., Rhodes, C.T., Malick, A.W. (1997). Development of a novel controlled-release system for gastric retention. *Pharm. Res.*, 14, 815-819.
- El-Gibaly, I. (2002). Development and in vitro evaluation of novel floating chitosan microcapsules for oral use: comparison with non-floating chitosan microspheres. *Int. J. Pharm.*, 249, 7-21.
- El-Kamel, A.H., Sokar, M.S., Al-Gamel, S.S., Naggar, N.F. (2001). Preparation and evaluation of ketoprofen floating oral delivery system. *Int. J. Pharm.*, 220, 13-21.
- Inouye, K., Machida, Y., Sannan, T., Nagai, T. (1989). Buoyant sustained release granules based on chitosan. *Drug Des. Del.*, 4, 55-67.
- Joseph, N.J., Lakshmi, S., Jayakrishnan, A. (2002). A floating-type oral dosage form for piroxicam based on hollow polycarbonate microspheres: in vitro and in vivo evaluation in rabbits. *J. Control. Release*, 79, 71-79.
- Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Ito, Y., (1991). Preparation of multiple unit hollow microspheres (microballoons) with acrylic resin containing tranilast and their drug release characteristics (in vitro) and floating behavior (in vivo). *J. Control. Release*, 16, 279-290.
- Muller-Lissner, S.A., Will, N., Muller-Duysing, W., Heinzl, F., Blum, A.L. (1981). A floating capsule with slow release of drugs: new method of oral drug medication. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 106, 1143-1147.
- Murata, Y., Sasaki, N., Miyamoto, E., Kawashima, S. (2000). Use of floating alginate gel beads for stomach-specific drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 221-226.
- Nur, A.O., Zhang, J.S. (2000). Recent progress in sustained/controlled release oral drug delivery of captopril: an overview. *Int. J. Pharm.*, 194, 139-146.
- Oth, M., Franz, M., Timmermans, J., Moes, A. (1992). The bilayer floating capsule: a stomach-directed drug delivery system for misoprostol. *Pharm. Res.*, 9, 298-302.
- Ritschel, W.A. (1991). Targeting in the gastrointestinal tract: new approaches. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 13, 313-336.

- Rouge, N., Buri, P., Doelker, E. (1996). Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. *Int. J. Pharm.*, 136, 117-139.
- Rubinstein, A., Friend, D.R. (1994). Specific delivery to the gastrointestinal tract. In: A.J. Domb (Ed.), *Polymeric Site-Specific Pharmacotherapy*, Wiley, Chichester.
- Singh, B.N., Kim, K.H. (2000). Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J. Control. Release*, 63, 235-259.
- Sriamornsak, P. (1998). Investigation of pectin as a carrier for oral delivery of proteins: using calcium pectinate gel beads. *Int. J. Pharm.*, 169, 213-220.
- Sriamornsak, P. (1999). Effect of calcium concentration, hardening agent and drying condition on release characteristics of oral proteins from calcium pectinate gel beads. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 8, 221-227.
- Sriamornsak, P. (2004). Chemistry of pectin and its pharmaceutical uses. *Silpakorn Univ. Int. J.* (in press)
- Sriamornsak, P., Nunthanid, J. (1998). Calcium pectinate gel beads for controlled release drug delivery: I. Preparation and in-vitro release studies. *Int. J. Pharm.*, 160, 207-212.
- Sriamornsak, P., Nunthanid, J. (1999). Calcium pectinate gel beads for controlled release drug delivery: II. Effect of formulation and processing variables on drug release. *J. Microencapsul.*, 16, 303-313.
- Whitehead, L., Fell, J.T., Collett, J.H., Sharma, H.L., Smith, A.M. (1998). Floating dosage forms: an in-vivo study demonstrating prolonged gastric retention. *J. Control. Release*, 55, 3-12.
- พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ (2544-2545). เพคติน: บทบาทในเชิงสุขภาพ. *วารสารมหาวิทยาลัยศิลปากร*, 21-22(1), 60-77.

Output ที่ได้จากโครงการ

ผลงานวิจัยที่ได้จากการดำเนินโครงการวิจัยเรื่องการพัฒนาาระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหารในรูปของแคลเซียมเพคตินเจลบีดนี้ คณะผู้วิจัยได้เผยแพร่ผลงานวิจัยสู่วงการวิชาการและสาธารณชนทั้งในและต่างประเทศ ในรูปแบบต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ดูในภาคผนวก)

ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

1. Srimornsak P, Thirawong N and Puttipipatkachorn S. Morphology and buoyancy of oil-entrapped calcium pectinate gel beads. *AAPS Journal* 2004, 6(3), article 24. (<http://www.aapsj.org>) [impact factor 2003 = 1.558]
2. Srimornsak P, Thirawong N, Puttipipatkachorn S. Emulsion gel beads of calcium pectinate capable of floating on the gastric fluid: Effect of some additives, hardening agent or coating on release behavior of metronidazole. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005, 24(4), 363-373. [impact factor 2003 = 2.25]
3. Srimornsak P and Puttipipatkachorn S. Investigation of calcium pectinate gel beads containing carbonates as an intragastric floating drug delivery system. [กำลังเตรียม manuscript เพื่อส่งตีพิมพ์]

ประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

1. Srimornsak P, Thirawong N. Emulsion gel spheres: A novel floating system for intragastric drug delivery. *Proceedings of the 3rd Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences* 2003; 3: PP267-271. [Bangkok, 21-23 May 2003]
2. Srimornsak P, Thirawong N, Nunthanid J, Puttipipatkachorn S, Kasantikul V and Keokitichai S. Novel emulsion gel spheres for floating drug delivery: Effect of selected factors on floating and drug release properties. *The 1st European Federation in Pharmaceutical Science Conference on Optimising Drug Delivery and Formulation: New Challenges in Drug Delivery*, Versailles, 29 September – 1 October 2003.
3. Srimornsak P, Thirawong N, and Puttipipatkachorn S. A new intragastric floating system using calcium pectinate gel beads containing carbonates. *Proceedings of the Sixth NRCT-JSPS Joint Seminar on Natural Medicine in Pharmaceutical Sciences* 2003; 6: 224. [Bangkok, 2-4 December 2003]
4. Srimornsak P, Thirawong N and Puttipipatkachorn S. Superporous gel spheres of calcium pectinate: a novel floating drug delivery. *The 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress*, Kyoto, 29 May - 3 June 2004.

5. Sriamornsak P, Thirawong N and Puttipipatkachorn S. Investigation of calcium pectinate gel beads as an intragastric floating drug delivery system: Using carbonates as a gas-forming agent. *The 31st Annual Meetings of the Controlled Release Society*, Hawaii, 12-16 June 2004.
6. Sriamornsak P, Thirawong N and Puttipipatkachorn S. Oil-entrapped calcium pectinate gel beads capable of floating on the gastric fluid – effect of some additives on release behaviour of metronidazole. *Proceedings of the 20th Asian Congress of Pharmaceutical Sciences* 2004; 20: IP-P-22. [Bangkok, 30 November - 3 December 2004]

ประชุมวิชาการในประเทศ

1. Sriamornsak P, Thirawong N and Puttipipatkachorn S. Evaluation of oil-entrapped calcium pectinate gel spheres as gastro-retentive drug delivery system.* *The RGJ Seminar Series XXIV: Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Bangkok, 15-16 October 2003.
2. Sriamornsak P, Thirawong N and Puttipipatkachorn S. A novel floating emulsion gel sphere for stomach-specific drug delivery. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences* 2003; 27(supp): 21. (การประชุมเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ครั้งที่ 20, วันที่ 1 ธันวาคม 2546, คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)
3. Sriamornsak P. Use of citrus pectin in pharmaceutical production and drug delivery [Invited Lecture]. *Proceedings of the 30th Congress on Science and Technology of Thailand* 2004; 30: 31. [นำเสนอผลงานวิจัยเรื่องนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการบรรยาย]
4. Sriamornsak P, Thirawong N and Puttipipatkachorn S. Oil-entrapped calcium pectinate gel beads as a gastroretentive drug delivery system. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว., กาญจนบุรี, 14-16 มกราคม 2548.

ผลงานวิจัยที่ได้ยังมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอนด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม การผลิตยาและการออกแบบระบบนำส่งยา รวมถึงการพัฒนาผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติเพื่อประยุกต์ใช้ในทางอุตสาหกรรมยาทั้งในระดับปริญญาบัณฑิตและบัณฑิตศึกษา

* This research was awarded the TPEN Award 2003 (Best Poster Presentation) at the *RGJ Seminar Series XXIV: Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Bangkok, Thailand, on 15-16 October 2003.

ภาคผนวก

ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

Sriamornsak P, Thirawong N and Puttipipatkachorn S. Morphology and buoyancy of oil-entrapped calcium pectinate gel beads. *AAPS Journal* 2004, 6(3), article 24. (<http://www.aapsj.org>)

BackNav:

Home

Home

The AAPS Journal

Editorial Board

Special Issues

- [Theme Issues](#)
- [Special Features](#)
- [Pharmacogenetics-
Pharmacogenomics
Virtual Journal](#)
- [AAPS Annual
Meeting Abstracts](#)

Author Resources

Author's Instructions

Top Best Manuscript

Submission Practices

Contact The AAPS

Journal Editorial Office

FAQ

About The AAPS

Journal

AAPS

AAPS Pharmaceutica

AAPS Manuscript

Tracking System

Search:

Go

The AAPS Journal (ISSN 1550-7416) is a peer-reviewed online-only journal published by the American Association of Pharmaceutical Scientists. The journal covers all areas of pharmaceutical research, including drug discovery, development, and therapy. Our mission is to disseminate scientific information worldwide, taking full advantage of the electronic publication medium by offering 3-D graphics, video, interactive figures, ancillary databases, and sound. Indexed by PubMed/Medline, *Index Medicus*, Institute of Scientific Information's Science Citation Index and Chem Abstracts. *The AAPS Journal* is an Open Access publication and is freely accessible on the Web.

Editor-In-Chief, Wolfgang Sadée, Dr.rer.nat, leads an international editorial board of leading researchers in the pharmaceutical sciences. Dr. Sadée is Felts Mercer Professor of Medicine and Pharmacology, Chair of the Department of Pharmacology, Adjunct Professor of Pharmacy, and Director, Program in Pharmacogenomics, at Ohio State University, Columbus OH.

Volumes and Issues

AAPSJ 2004

Vol. 6 No. 4

Vol. 6 No. 3

AAPS

PharmSci

Back Issues

2004

Vol. 6 No. 2

Vol. 6 No. 1

2003

Vol. 5 No. 4

Vol. 5 No. 3

Vol. 5 No. 2

Vol. 5 No. 1

Vol. 5 No. S1

2002

Vol. 4 No. 4

Vol. 4 No. 3

Vol. 4 No. 2

Vol. 4 No. 1

Vol. 4 No. S1

2001

Vol. 3 No. 4

Vol. 3 No. 3

Vol. 3 No. 2

Vol. 3 No. 1

Vol. 3 No. S1

2000

Vol. 2 No. 4

Vol. 2 No. 3

Vol. 2 No. 2

QuickNav:

Home > Vol: 06, Issue 03 > Article: 24

Search:



[View PDF Version of this article](#)

Table of contents

Abstract Introduction Materials and Methods Results and Discussion Conclusion
Acknowledgements References

Sriamornsak P, Thirawong N, Puttipipatkachorn S. Morphology and Buoyancy of Oil-entrapped Calcium Pectinate Gel Beads.

AAPS J. 2004; 6 (3): article 24. DOI: 10.1208/aapsj060324

Morphology and Buoyancy of Oil-entrapped Calcium Pectinate Gel Beads

Pornsak Sriamornsak,¹ Nartaya Thirawong,¹ and Satit Puttipipatkachorn²

¹Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000, Thailand

²Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

Correspondence to:

Pornsak Sriamornsak

Tel: +66 34 255800

Fax: +66 34 255801

Email: pornsak@email.pharm.su.ac.th

Submitted: April 26, 2004; Accepted: July 20, 2004; Published: October 7, 2004

Keywords: calcium pectinate, pectin, oil, emulsion, gel beads, floating, gastro-retentive

Morphology and Buoyancy of Oil-entrapped Calcium Pectinate Gel Beads

Submitted: April 26, 2004; Accepted: July 20, 2004; Published: October 7, 2004.

Pomsak Sriamornsak,¹ Nartaya Thirawong,¹ and Satit Puttipatkhachorn²

¹Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000, Thailand

²Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

ABSTRACT

A new emulsion-gelation method to prepare oil-entrapped calcium pectinate gel (CaPG) beads capable of floating in the gastric condition was designed and tested. The gel beads containing edible oil were prepared by either being gently mixed or homogenized an oil phase and a water phase containing pectin, and then extruded into calcium chloride solution with gentle agitation at room temperature. The gel beads formed were then separated, washed with distilled water, and dried at 37°C for 12 hours. A model of the emulsion-gelation process to illustrate the formation of oil-entrapped CaPG beads was proposed. The effect of selected factors, such as type of oil, percentage of oil, and type of pectin on morphology and floating properties was investigated. The oil-entrapped calcium pectinate gel beads floated if a sufficient amount of oil was used. Scanning electron photomicrographs demonstrated very small pores, ranging between 5 and 40 μm , dispersed all over the beads. The type and percentage of oil play an important role in controlling the floating of oil-entrapped CaPG beads. The results suggested that oil-entrapped CaPG beads were promising as a carrier for intragastric floating drug delivery.

KEYWORDS: calcium pectinate, pectin, oil, emulsion, gel beads, floating, gastro-retentive.

INTRODUCTION

Gastro-retentive dosage forms (ie, those designed to exhibit prolonged gastric residence time) have been a topic of interest in terms of their potential for controlled drug delivery.^{1,2} These dosage forms are particularly appropriate for drugs (1) that are locally active to the gastric mucosa in the stomach, for example, antibiotic administration for *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of peptic ulcer disease³; (2) with an absorption window in the stomach or in the upper small intestine; (3) that are unstable in the intestine or colonic environment; and (4) with low solubility at high pH values.⁴ It is widely accepted that gastric empty-

ing of conventional dosage forms in humans is affected by numerous factors and the time taken shows wide inter- and intraindividual variation. This variability, in turn, can lead to unpredictable times to achieving peak plasma drug levels and bioavailability, since many drugs absorb to the greatest extent in the upper part of the small intestine.⁵ A drug that is released from a dosage form in a controlled manner in the stomach will empty together with fluids and will have the whole surface area of the small intestine available for absorption. Several approaches of gastro-retentive dosage forms have been proposed and investigated, such as bioadhesive delivery systems in which bioadhesive polymers adhere to the mucin-epithelial surfaces.⁶ Another approach is density-controlled delivery systems or floating dosage forms, which remain buoyant on gastric contents because they have a lower density than gastric fluids.⁷

Floating dosage forms can be made by a gelling process of hydrocolloid materials or by incorporating a vacuum or gas-filled flotation chamber.⁸ The most commonly used excipients are gel-forming or highly swellable cellulose-type hydrocolloids, polysaccharides, and matrix-forming polymers such as polycarbonate, polyacrylate, polymethacrylate, and polystyrene.² Highly porous carriers for intragastric floating drug delivery (eg, hollow polycarbonate microspheres,^{7,9} hydrophobic polypropylene foam powder with low density,⁴ coated calcium alginate beads containing air compartment¹⁰) have been developed. Floating properties of dosage form can also be fabricated using oils, for example, theophylline tablets are composed of mineral oil-entrapped agar for controlled drug release.¹¹

The polysaccharide pectin is an inexpensive, nontoxic product extracted from citrus peels or apple pomaces and has been used as a food additive, a thickening agent, and a gelling agent.¹² In addition, pectin can reduce interfacial tension between an oil phase and a water phase and is efficient for the preparation of emulsion.¹³ Pectin has a very complex structure that depends on both its source and the extraction process. Numerous studies contributed to elucidate the structure of pectin. Basically, it is a polymer of α -D-galacturonic acid with 1 $\rightarrow$ 4 linkages.¹² This chain is regularly interrupted by some rhamnogalacturonan segments that combine galacturonic acid residues and α -L-rhamnopyranose by a 1 $\rightarrow$ 2 linkage.¹⁴ The galacturonic acid of the backbone is partially methyl-esterified. Low-methoxy pectin with degree of esterification less than 50% can form rigid gels by the action of

Corresponding Author: Pomsak Sriamornsak,
Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of
Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000,
Thailand. Tel: +66 34 255800. Fax: +66 34 255801. Email:
pomsak@email.pharm.su.ac.th.

calcium ions or multivalent cations, which cross-link the polyelectrolytic acid chains. Calcium pectinate hydrogels are stable in low pH solution and are being investigated as a carrier material for different controlled release systems. In recent years, gel beads of calcium pectinate have been developed as a unique vehicle for drug delivery. The gel beads have been used in various ways in the gastrointestinal tract, for example, for sustained release of drugs¹⁵⁻¹⁶ or for targeting drugs to the colon.¹⁷ However, the floating properties of calcium pectinate gel (CaPG) beads and their potential as a gastro-retentive system has not yet been tested. The aims of this study were to develop the oil-entrapped CaPG beads using selected oils for a floating drug delivery system and to investigate their morphology and floating behavior. The effect of selected factors, such as type of oil, percentage of oil, and type of pectin on bead size, morphology, and floating properties was also investigated.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Low-methoxy pectin with degree of esterification (DE) of 2% (GENUpectin type LM-101 AS) and one with DE of 25% (GENUpectin type LM-104 AS-FS) were the generous gift of CP Kelco (Lille Skensved, Denmark) and are referred to as LM-101 and LM-104, respectively. Light mineral oil, olive oil, corn oil, soybean oil, rice oil, sesame oil, peppermint oil, and sunflower oil were standard pharmaceutical grade, and all chemical reagents used were analytical grade.

Methods

Preparation of Conventional Calcium Pectinate Gel Beads

Conventional CaPG beads were prepared by ionotropic gelation method, which was previously described.¹⁵⁻¹⁶ In brief, 5 g each of LM-101 and LM-104 was dissolved in water with agitation to make 100-g solutions. The solutions were extruded using a nozzle of 0.80-mm inner diameter into a 0.34 M calcium chloride solution with gentle agitation at room temperature. The distance from the nozzle to the calcium chloride solution was 5 cm. The gel beads formed were allowed to stand in the solution for 20 minutes, and then were separated and washed with distilled water. The beads were dried at 37°C for 12 hours.

Preparation of Oil-entrapped CaPG Beads by Emulsion-Gelation Method

The oil-entrapped CaPG beads were prepared by emulsion-gelation method. Either LM-101 or LM-104 (5 g) was dissolved in water with agitation. Different amounts (ie, 5-40 g) of selected oils were added to the solution to make a 100-g mixture as shown in Table 1. Either homogenized or nonho-

mogenized mixture was extruded using a nozzle of 0.80-mm inner diameter into a 0.34 M calcium chloride solution with gentle agitation at room temperature. The oil-entrapped CaPG beads formed were treated in the same manner as conventional CaPG beads.

Study of Particle Size and Morphology of Gel Beads

The mean diameter of 50 dried beads was determined by optical microscopy (BH-2, Olympus, Beijing, China). The microscope eyepiece was fitted with a micrometer by which the size of the beads could be determined. Analysis of variance (ANOVA) and Levene's test for homogeneity of variance were performed using SPSS Version 10.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Post hoc testing ($P < .05$) of the multiple comparisons was performed by either the Scheffé or Games-Howell test depending on whether Levene's test was insignificant or significant, respectively.

Morphological examination of the surface and internal structure of the dried beads was performed using a scanning electron microscope (SEM) (model Maxim-2000, CamScan Analytical, Cambridgeshire, UK) equipped with back-scattered electron detector at an accelerating voltage of 25 keV. The samples were not coated with gold, so that the difference in atomic number of elements (ie, the difference between calcium and carbon) could be detected by back-scattered electron detector.¹⁸ For examination of the internal structure of the beads, they were cut in half with a steel blade.

Buoyancy of Gel Beads

Specific gravity of the test solution (distilled water, USP simulated gastric fluid without pepsin (SGF) and normal saline solution, ie, 0.9% NaCl) previously measured using a standard pycnometer was 1.007, 1.013, and 1.014, respectively. The gel bead samples ($n = 20$) were steeped in 50 mL of each test solution, and their buoyancy (sink or float) was observed visually. The preparation was considered to have buoyancy in the test solution only when all of the gel beads floated in it.³

RESULTS AND DISCUSSION

Preparation of Gel Beads

Pectin with low DE can form gel by ionotropic gelation with divalent calcium ions. When either aqueous solution of pectin or emulsion of selected oils containing pectin was dropped into calcium chloride solutions, spherical gel beads were then formed instantaneously in which intermolecular cross-links were formed between the divalent calcium ions and the negatively charged carboxyl groups of the pectin molecules. The gel beads were easily manufactured without any sophisticated equipment.