



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการระบบนำส่งยาละลายตัวรูปแบบหลายหน่วย โดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊ส

โดย

ศรีสกุล สังกัทองจีน และคณะ

พฤษภาคม 2550

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการระบบนำส่งยาละลายตัวรูปแบบหลายหน่วย
โดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊ส

คณะผู้วิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ศรีสกุล สังข์ทองจีน
สังกัดภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

รองศาสตราจารย์ ดร. สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร
สังกัดภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

สัญญาเลขที่ : MRG4880132
 ชื่อโครงการ : ระบบนำส่งยาละลายตัวรูปแบบหลายหน่วยโดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊ส
 ชื่อนักวิจัย : ศรีสกุล สังข์ทองจีน และ สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร
 ระยะเวลาดำเนินงาน : 2 ปี (1 มิถุนายน 2548 ถึง 31 พฤษภาคม 2550)

ระบบนำส่งยาละลายตัวรูปแบบหลายหน่วยโดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊สถูกพัฒนาขึ้นเพื่อให้ระบบนำส่งยาคงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานและเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล ระบบนำส่งยาประกอบด้วยเม็ดแกนเพลเลตซึ่งมีตัวยายู่ภายในที่เตรียมโดยกระบวนการ extrusion-spheronization และเคลือบด้วยชั้นเคลือบสองชั้นโดยชั้นเคลือบที่ทำให้เกิดแก๊สซึ่งประกอบด้วย sodium bicarbonate อยู่ด้านในและชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สอยู่ด้านนอก ยาต้นแบบที่ใช้คือ theophylline มีการทดสอบคุณสมบัติเชิงกล (puncture strength และ elongation) ของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ acrylic (Eudragit® RL 30D, RS 30D, NE 30D) and ethylcellulose โดยใช้ puncture test ทั้งในสภาวะแห้งและเปียกเพื่อหาพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับระบบนำส่งยาละลายตัว ethylcellulose เป็นพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเชิงกลอ่อนและมีความยืดหยุ่นต่ำ อาจทำให้ฟิล์มเกิดการแตกเมื่อเกิดแก๊ส CO₂ พอลิเมอร์ acrylic ถูกเลือกใช้เป็นชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สเนื่องจากมีความยืดหยุ่นดี พบว่าเฉพาะระบบที่ใช้ Eudragit® RL 30D เป็นชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สที่สามารถลอยตัวได้ ระยะเวลาก่อนที่จะลอยตัว (time to float) ลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สและลดระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส ระบบนำส่งยาที่เหมาะสมสามารถลอยตัวได้สมบูรณ์ภายใน 3 นาทีและยังคงลอยตัวอยู่ได้นานกว่า 24 ชั่วโมง การปลดปล่อยตัวยาคือการปลดปล่อยแบบเนิ่นนานและเป็นเส้นตรงเมื่อวาดกราฟกับรากที่สองของเวลา การเพิ่มระดับชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สจะลดการปลดปล่อยตัวยาลง

ระบบนำส่งยาละลายตัวหน่วยเดียว (ยาเม็ด) ได้ถูกเตรียมขึ้นเช่นกัน ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสาคัญอยู่ภายใน และเคลือบด้วยชั้นเคลือบป้องกัน (hydroxypropyl methylcellulose) ชั้นเคลือบที่ทำให้เกิดแก๊ส (sodium bicarbonate) และชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส (Eudragit® RL 30D) ตามลำดับ และได้ศึกษาผลของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยยา เช่น วิธีการเตรียมยาเม็ดแกน ปริมาณของสารทำให้เกิดแก๊ส และระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส จากการศึกษาพบว่ายาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีดกตรงมีค่า time to float และการปลดปล่อยตัวยารวดเร็วยากว่ายาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก การเพิ่มปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สไม่มีผลต่อ time to float แต่ทำให้การปลดปล่อยตัวยารวดเร็วขึ้น ขณะที่การเพิ่มความหนาของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สจะไปเพิ่ม time to float และลดการปลดปล่อยตัวยาลง

จากผลการศึกษาพบว่าระบบนำส่งยาละลายตัวที่พัฒนาในการศึกษานี้สามารถลอยตัวได้อย่างรวดเร็วและปลดปล่อยตัวยานเนิ่นนาน จึงมีแนวโน้มที่จะสามารถใช้เป็นตัวพาสำหรับระบบนำส่งยาคงค้างในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานได้

คำสำคัญ: ระบบนำส่งยาละลายตัว, เพลเลต, ยาเม็ด, ชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊ส, ชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส, คุณสมบัติเชิงกล, การปลดปล่อยตัวยานเนิ่นนาน

Abstract

Contract No. : MRG4880132
Project Title : Multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique
Researchers : Srisagul Sungthongjeen and Satit Puttipipatkachorn
Research Duration : 2 years (1 June 2005 – 31 May 2007)

A multiple-unit floating drug delivery system (FDDS) based on gas formation technique was developed in order to prolong the gastric residence time and to increase the overall bioavailability of the dosage form. The system consists of the drug-containing core pellets prepared by extrusion-spheronization processes, which are coated with double layers of an inner gas generating layer (sodium bicarbonate) and an outer gas-entrapped polymeric membrane. Theophylline was used as a model drug. The mechanical properties (puncture strength and elongation) of acrylic polymers (Eudragit® RL 30D, RS 30D, NE 30D) and ethylcellulose were characterized with a puncture test in the dry and wet state for screening suitable films for the FDDS. Ethylcellulose was a mechanically weak and low flexible polymer. It might easily rupture upon CO₂ formation. The acrylic polymers were chosen as a gas-entrapped polymeric membrane according to their high flexibility. Only the system using Eudragit® RL 30D as a gas-entrapped polymeric membrane could float. The time to float decreased as amount of the gas generating agent increased and coating level of gas-entrapped polymeric membrane decreased. The optimum system could float completely within 3 minutes and maintained the buoyancy over a period of 24 hours. The drug release was sustained and linear with the square root of time. Increasing coating level of gas-entrapped polymeric membrane decreased the drug release.

The single-unit FDDS (tablets) was also prepared. The system consists of drug-containing core tablet which coated with protective layer, gas generating layer and gas-entrapped polymeric membrane, respectively. The effect of formulation variables such as method of core tablet preparation, amount of gas generating agent and gas-entrapped polymeric membrane level on floating abilities and drug release were investigated. The results demonstrated that the floating tablet containing core tablet prepared by direct compression had shorter time to float and faster drug release than that containing core tablet prepared by wet granulation. Increasing amount of gas generating agent did not affect time to float but increased drug release while increasing level of gas-entrapped polymeric membrane increased time to float and retarded drug release.

The results suggested that the FDDS developed in this study achieved both the rapid floating and the sustained drug release properties and were promising as a carrier for gastroretentive DDS.

Keywords: floating drug delivery system, pellets, tablets, gas generating layer, gas-entrapped polymeric membrane, mechanical properties, sustained drug release

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ที่สนับสนุนเงินทุนวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร นักวิจัยที่ปรึกษาในโครงการวิจัยนี้ ซึ่งได้ให้คำปรึกษา คำแนะนำ และให้การสนับสนุนในการทำวิจัยเป็นอย่างดีตลอดมา

ขอขอบคุณภาควิชาเทคโนโลยี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่อำนวยความสะดวกในการใช้สถานที่เพื่อทำการวิจัย และขอขอบคุณครอบครัวและเพื่อนร่วมงานทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนและกำลังใจจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

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. การศึกษาข้อมูลเบื้องต้นและการเตรียมแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์	12
2. การศึกษาคุณสมบัติเชิงกล (mechanical properties) ของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์	12
3. การเตรียมและประเมินคุณสมบัติระบบนำส่งยาโดยตัวชนิดหลายหน่วยโดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊ส	13
4. การเตรียมและประเมินคุณสมบัติระบบนำส่งยาโดยตัวชนิดหน่วยเดียวโดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊ส	23
สรุปผลการวิจัย	36
เอกสารอ้างอิง	37
Output ที่ได้จากโครงการ	39
ภาคผนวก	41

หน้าสรุปรายงานวิจัย (Executive Summary)

สัญญาเลขที่ MRG4880132

โครงการ: ระบบนำส่งยาลอยตัวรูปแบบหลายหน่วยโดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊ส

หัวหน้าโครงการ : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ศรีสกุล สังข์ทองจีน
หน่วยงาน : ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
ระยะเวลาดำเนินงาน : 2 ปี (1 มิถุนายน 2548 ถึง 31 พฤษภาคม 2550)
งบประมาณ : 480,000.00 บาท

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

การศึกษาวิจัยด้านเทคโนโลยีของระบบนำส่งยาชนิดรับประทาน (oral drug delivery systems) จากอดีตจนถึงปัจจุบันมีเป้าหมายหลักในการเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของตัวยาสำคัญ ทั้งโดยการควบคุมอัตราและปริมาณการปลดปล่อยตัวยาจากตัวระบบนำส่งยาเอง และ/หรือโดยการแก้ไข ปัญหาอุปสรรคที่เกี่ยวข้องกับสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหาร ในทางปฏิบัติ ปัจจัยประการหลังมักเป็น สาเหตุสำคัญที่ทำให้การดูดซึมของตัวยาเข้าสู่ร่างกายมีความแปรปรวนสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัญหาความ ไม่แน่นอนของ gastric emptying time ซึ่งส่งผลโดยตรงต่อระยะเวลาที่เภสัชภัณฑ์หรือระบบนำส่งยาจะ ยังคงอยู่ในกระเพาะอาหารก่อนที่จะผ่านต่อไปสู่ลำไส้เล็ก (gastric residence time; GRT) ระยะเวลาของ gastric emptying นี้อาจสั้นมากเพียงไม่กี่นาทีจนถึง 12 ชั่วโมง ขึ้นอยู่กับสภาวะแวดล้อมในทางเดินอาหาร เช่น จำนวนและประเภทของอาหารที่รับประทาน ผลข้างเคียงหรือโดยตรงของยาบางชนิด ฯลฯ สภาวะแวดล้อมเหล่านี้ล้วนมีอิทธิพลต่อ GRT ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่กำหนดทั้งอัตรา (rate) และปริมาณ (extent) ของการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย เภสัชจลนศาสตร์ของยา รวมถึงระดับการตอบสนองทางเภสัชวิทยาของผู้ป่วย จากเหตุผลดังกล่าว นักวิจัยเภสัชภัณฑ์จำนวนมากได้ริเริ่มนำกรรมวิธีและหลักการต่างๆ มาปรับใช้ ในการประดิษฐ์ระบบนำส่งยาชนิดรับประทาน ทั้งนี้ มีจุดประสงค์หลักที่จะยืดระยะเวลาให้ระบบนำส่งยา หรือเภสัชภัณฑ์นั้นๆ คงอยู่ในกระเพาะอาหารได้ยาวนานขึ้น

"Gastroretentive drug delivery systems" หรือระบบนำส่งยาที่สามารถค้างอยู่ในกระเพาะอาหาร เป็นระยะเวลานานนี้ มีข้อดีในแง่ที่ช่วยเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยาจากการที่มี GRT ยาวนานกว่าเภสัช ภัณฑ์ทั่วไป ซึ่งคุณสมบัตินี้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งโดยเฉพาะในกรณีที่ตัวยาสำคัญถูกดูดซึมได้ดีใน กระเพาะอาหาร (แต่ดูดซึมได้น้อยลงหรือไม่ได้เลยเมื่อผ่านไปถึงลำไส้เล็ก), ยาบางประเภทที่ต้องการผล การออกฤทธิ์เฉพาะที่ (local effect) ในกระเพาะอาหารเพื่อให้ได้ผลทางการรักษาที่ต่อเนื่องและยาวนาน เช่น ยาปฏิชีวนะบางชนิด (3,4) รวมทั้งตัวยาที่เสื่อมสลายได้ง่ายในสภาวะ pH สูงของลำไส้เล็ก ตัวอย่าง ระบบนำส่งยาที่สามารถค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานานได้แก่ ระบบนำส่งยาลอยตัว (floating devices or hydrodynamically balanced systems) ระบบนำส่งยาคิดติดกับเนื้อเยื่อ/เยื่อ เมือก (bioadhesive/mucoadhesive systems) ระบบนำส่งยาคิดพองตัวหรือขยายตัว (swelling or

expanding systems) ระบบนำส่งยาปรับเปลี่ยนรูปร่าง (modified shape systems) และระบบนำส่งยาความหนาแน่นสูง (high-density systems) จากการรวบรวมข้อมูลการวิจัยที่ผ่านมาพบว่าหลักการของสองระบบแรกเป็นที่นิยมหรือได้รับความสนใจมากกว่าระบบอื่นๆ

การศึกษานี้ต้องการพัฒนาระบบนำส่งยาละลายตัวโดยอาศัยหลักการการเกิดแก๊สเนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างกรดในกระเพาะกับด่างในระบบนำส่งยา แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นและถูกกักเก็บไว้ในระบบนำส่งยาทำให้ความหนาแน่นของระบบน้อยกว่าความหนาแน่นของกรดในการเพาะอาหาร (gastric fluid) มีผลทำให้ระบบนำส่งยาสามารถลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้ รูปแบบของระบบนำส่งยาที่ต้องการพัฒนาในการศึกษานี้จะเตรียมเป็นรูปแบบหลายหน่วย (multiple-unit dosage form or multiparticulates) ซึ่งประกอบด้วย core pellets ที่มีตัวยากระจายอยู่ภายใน (เตรียมโดยวิธี extrusion-spheronization) และเคลือบด้วยชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สหรือชั้นด่างและชั้นฟิล์มที่สามารถกักเก็บแก๊สได้ตามลำดับ สำหรับเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบหลายหน่วยพบว่ามีข้อดีกว่ายาเม็ดเดี่ยวหลายประการ เช่น การกระจายตัวในทางเดินอาหารมีความสม่ำเสมอและกระจายเป็นบริเวณกว้าง ทำให้ระดับยามีความต่อเนื่องและสม่ำเสมอ นอกจากนี้พบว่าความแปรปรวนของระดับยาระหว่างผู้ป่วย (patient-to-patient variability) ต่ำกว่าเภสัชภัณฑ์ที่เป็นรูปแบบหน่วยเดียว

ระบบนำส่งยารูปแบบนี้หากได้พัฒนาจนสำเร็จ มีแนวโน้มที่จะสามารถนำไปผลิตใช้ได้จริงเนื่องจากวิธีเตรียมและเครื่องมือไม่ซับซ้อนยุ่งยาก นอกจากนี้วัตถุดิบที่ใช้เตรียมก็เป็นวัตถุดิบที่ใช้ทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยา

2. วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาคงที่รับประทานที่มีระยะเวลาคงค้างในกระเพาะอาหารยาวนานกว่าเภสัชภัณฑ์ปกติ (gastroretentive drug delivery systems) โดยอาศัยหลักการลอยตัวในกระเพาะอาหาร
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยา เช่น ชนิดของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้เคลือบกักเก็บแก๊ส, ความหนาหรือปริมาณของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส และปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สหรือด่างที่ใช้
3. เพื่อเตรียมและศึกษาเปรียบเทียบระบบนำส่งยาคงที่หลายหน่วยและหน่วยเดียวในด้านต่างๆ เช่น การปลดปล่อยตัวยา คุณสมบัติการลอยตัว

3. ผลการวิจัย

ผู้วิจัยได้ดำเนินการตามระเบียบวิธีวิจัยตามที่เสนอไว้ในข้อเสนอโครงการ เพื่อให้บรรลุตามวัตถุประสงค์ของโครงการ คือ เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาคงที่รับประทานที่มีระยะเวลาคงค้างในกระเพาะอาหารยาวนานกว่าเภสัชภัณฑ์ปกติโดยอาศัยหลักการลอยตัวในกระเพาะอาหาร (ใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊ส) โดยจะทำการศึกษารูปแบบหลายหน่วยควบคู่ไปกับรูปแบบหน่วยเดียว รวมทั้งศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยา อย่างไรก็ตามเนื่องจากส่วนประกอบเม็ดแกนและเครื่องมือที่ใช้ในการเตรียมระบบนำส่งยาละลายตัวชนิดหลายหน่วยและหน่วยเดียวแตกต่างกันจึงไม่สามารถเปรียบเทียบระบบนำส่งยาทั้งสองชนิดได้

ผู้วิจัยได้ศึกษาความสามารถในการเกิดแผ่นฟิล์มของพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ และคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ก่อนเพื่อคัดเลือกพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับเตรียมเป็นชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สของระบบนำส่งยาละลายตัว กล่าวคือแผ่นฟิล์มที่ได้ต้องมีความยืดหยุ่นดีเพื่อให้สามารถทนต่อความดันที่

เกิดจากแก๊ส CO_2 ที่เกิดขึ้นได้ จากนั้นทำการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมระบบนำส่งยาละลายตัวทั้งรูปแบบหลายหน่วย (เพลเลต) และหน่วยเดี่ยว (ยาเม็ด) โดยใช้ตัวยา theophylline เป็นยาต้นแบบ ระบบนำส่งยาละลายตัวชนิดหลายหน่วยประกอบด้วยเพลเลตที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายใน เคลือบด้วยชั้นเคลือบที่ทำให้เกิดแก๊สและชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส ตามลำดับ ส่วนระบบนำส่งยาละลายตัวหน่วยเดี่ยวประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาอยู่ภายใน เคลือบด้วยชั้นเคลือบป้องกัน ชั้นเคลือบที่ทำให้เกิดแก๊ส และชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สตามลำดับ หลังจากได้สภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมระบบนำส่งยาแล้ว ผู้วิจัยได้เตรียมระบบนำส่งยาละลายตัวขึ้น และทำการศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อความสามารถในการลอยตัว (time to float, floating time) และการปลดปล่อยตัวยา เช่น ปริมาณสารทำให้เกิดแก๊ส ชนิดของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส ความหนาชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส และวิธีเตรียมยาเม็ดแกน เป็นต้น ผลการศึกษาปัจจัยต่างๆ พบว่าความสามารถในการลอยตัว และการปลดปล่อยตัวยาสามารถปรับเปลี่ยนได้จากการปรับเปลี่ยนตัวแปรในตำรับ และจากการศึกษาได้พัฒนาระบบนำส่งยาละลายตัวที่มีคุณลักษณะที่ต้องการได้ กล่าวคือสามารถลอยตัวได้อย่างรวดเร็วและปลดปล่อยตัวยาเนิ่นนาน จึงมีแนวโน้มที่จะสามารถใช้เป็นตัวพาสำหรับระบบนำส่งยาคงค้างในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานได้ในอนาคต

4. Output จากงานวิจัย

ผลงานวิจัยที่ได้จากการดำเนินโครงการวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยได้เผยแพร่ผลงานวิจัยสู่วงการวิชาการและสาธารณชนทั้งในและต่างประเทศ ในรูปแบบต่างๆ รวมทั้งได้รับรางวัลระดับชาติ ดังต่อไปนี้

1. ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ 2 เรื่อง
ตีพิมพ์แล้ว 1 เรื่อง

- International Journal of Pharmaceutics 2006, 324: 136-143. (impact factor 2006 = 2.156)

กำลังอยู่ในระหว่างการเตรียมต้นฉบับ 1 เรื่อง

2. ประชุมวิชาการระดับนานาชาติ 4 ครั้ง ทั้งนำเสนอในรูปแบบการบรรยาย และนำเสนอในรูปแบบโปสเตอร์

3. ประชุมวิชาการในประเทศ 2 ครั้ง

4. รางวัลเสนอผลงานวิจัยดีเด่น Poster Presentation Awards สาขา Pharmaceutical Sciences ในการประชุมเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ประจำปี 2548 (ครั้งที่ 22) ณ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย วันที่ 2 ธันวาคม 2548

ผลงานวิจัยที่ได้ยังมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอนด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม เภสัชอุตสาหกรรม การผลิตยาและการออกแบบระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยรูปแบบใหม่ ทั้งในระดับปริญญาบัณฑิตและบัณฑิตศึกษา นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะสามารถพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ได้จริงเนื่องจากระบบนำส่งยาละลายตัวที่พัฒนาขึ้นนี้ใช้เทคนิคการเตรียมที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อนและเป็นเทคนิคที่ใช้กันทั่วไปอยู่แล้วในอุตสาหกรรมการผลิตยา ดังนั้นน่าจะเป็นประโยชน์ต่ออุตสาหกรรมยาของประเทศไทยได้ในอนาคต

เนื้อหางานวิจัย

ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

การศึกษาวิจัยด้านเทคโนโลยีของระบบนำส่งยานิรภัยรับประทาน (oral drug delivery systems) จากอดีตจนถึงปัจจุบันมีเป้าหมายหลักในการเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของตัวยาสำคัญ ทั้งโดยการควบคุมอัตราและปริมาณการปลดปล่อยตัวยาจากตัวระบบนำส่งยาเอง และ/หรือโดยการแก้ไข ปัญหาอุปสรรคที่เกี่ยวข้องกับสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหาร ในทางปฏิบัติ ปัจจัยประการหลังมักเป็น สาเหตุสำคัญที่ทำให้การดูดซึมของตัวยาเข้าสู่ร่างกายมีความแปรปรวนสูง (1) โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัญหา ความไม่แน่นอนของ gastric emptying time ซึ่งส่งผลโดยตรงต่อระยะเวลาที่เภสัชภัณฑ์หรือระบบนำส่งยา จะยังคงอยู่ในกระเพาะอาหารก่อนที่จะผ่านต่อไปสู่ลำไส้เล็ก (gastric residence time; GRT) ระยะเวลา ของ gastric emptying นี้อาจสั้นมากเพียงไม่กี่นาทีจนถึง 12 ชั่วโมง ขึ้นอยู่กับสถานะแวดล้อมในทางเดิน อาหาร เช่น จำนวนและประเภทของอาหารที่รับประทาน ผลข้างเคียงหรือโดยตรงของยาบางชนิด ฯลฯ (1,2) สถานะแวดล้อมเหล่านี้ล้วนมีอิทธิพลต่อ GRT ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่กำหนดทั้งอัตรา (rate) และ ปริมาณ (extent) ของการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย เภสัชจลนศาสตร์ของยา รวมถึงระดับการตอบสนองทาง เภสัชวิทยาของผู้ป่วย จากเหตุผลดังกล่าว นักวิจัยเภสัชภัณฑ์จำนวนมากได้ริเริ่มนำกรรมวิธีและหลักการ ต่างๆ มาปรับใช้ในการประดิษฐ์ระบบนำส่งยานิรภัยรับประทาน ทั้งนี้ มีจุดประสงค์หลักที่จะยืดระยะเวลาให้ ระบบนำส่งยาหรือเภสัชภัณฑ์นั้นๆ คงอยู่ในกระเพาะอาหารได้ยาวนานขึ้น

"Gastroretentive drug delivery systems" หรือระบบนำส่งยาที่สามารถค้างอยู่ในกระเพาะอาหาร เป็นระยะเวลานานนี้ มีข้อดีในแง่ที่ช่วยเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยาจากการที่มี GRT ยาวนานกว่าเภสัช ภัณฑ์ทั่วไป ซึ่งคุณสมบัตินี้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งโดยเฉพาะในกรณีที่ตัวยาสำคัญถูกดูดซึมได้ดีใน กระเพาะอาหาร (แต่ดูดซึมได้น้อยลงหรือไม่ได้เลยเมื่อผ่านไปถึงลำไส้เล็ก), ยาบางประเภทที่ต้องการผล การออกฤทธิ์เฉพาะที่ (local effect) ในกระเพาะอาหารเพื่อให้ได้ผลทางการรักษาที่ต่อเนื่องและยาวนาน เช่น ยาปฏิชีวนะบางชนิด (3,4) รวมทั้งตัวยาที่เสื่อมสลายได้ง่ายในสถานะ pH สูงของลำไส้เล็ก ตัวอย่าง ระบบนำส่งยาที่สามารถค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานานได้แก่ ระบบนำส่งยานิรภัยลอยตัว (floating devices or hydrodynamically balanced systems) (3-8) ระบบนำส่งยานิรภัยติดกับเนื้อเยื่อ/ เยื่อเมือก (bioadhesive/mucoadhesive systems) (9-13) ระบบนำส่งยานิรภัยพองตัวหรือขยายตัว (swelling or expanding systems) (14,15) ระบบนำส่งยาปรับเปลี่ยนรูปร่าง (modified shape systems) (16-18) และระบบนำส่งยาความหนาแน่นสูง (high-density systems) (19,20) จากการรวบรวมข้อมูลการ วิจัยที่ผ่านมาพบว่าหลักการของสองระบบแรกเป็นที่นิยมหรือได้รับความสนใจมากกว่าระบบอื่นๆ

การศึกษานี้ต้องการพัฒนาระบบนำส่งยาละลายตัวโดยอาศัยหลักการการเกิดแก๊สเนื่องจากปฏิกิริยา ระหว่างกรดในกระเพาะกับด่างในระบบนำส่งยา แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นและถูกกักเก็บไว้ใน ระบบนำส่งยาทำให้ความหนาแน่นของระบบน้อยกว่าความหนาแน่นของกรดในกระเพาะอาหาร (gastric fluid) มีผลทำให้ระบบนำส่งยาสามารถลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้ รูปแบบของระบบนำส่งยาที่ ต้องการพัฒนาในการศึกษานี้จะเตรียมเป็นรูปแบบหลายหน่วย (multiple-unit dosage form or multiparticulates) ซึ่งประกอบด้วย core pellets ที่มีตัวยากระจายอยู่ภายใน (เตรียมโดยวิธี extrusion-spheronization) และเคลือบด้วยชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สหรือชั้นด่างและชั้นฟิล์มที่สามารถกักเก็บแก๊สได้

ตามลำดับ สำหรับเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบหลายหน่วยพบว่าข้อดีกว่ายาเม็ดเดี่ยวหลายประการ (21,22) เช่น การกระจายตัวในทางเดินอาหารมีความสม่ำเสมอและกระจายเป็นบริเวณกว้าง ทำให้ระดับยามีความต่อเนื่องและสม่ำเสมอ นอกจากนี้พบว่าความแปรปรวนของระดับยาระหว่างผู้ป่วย (patient-to-patient variability) ต่ำกว่าเภสัชภัณฑ์ที่เป็นรูปแบบหน่วยเดี่ยว (22) ในการศึกษาที่ใช้ยา theophylline เป็นตัวอย่างยาจำลองเนื่องจากเป็นยาที่สามารถดูดซึมได้ดีที่ทางเดินอาหารส่วนต้น (upper part of gastrointestinal tract) (2)

ระบบนำส่งยาในรูปแบบนี้หากได้พัฒนาจนสำเร็จ มีแนวโน้มที่จะสามารถนำไปผลิตใช้ได้จริง เนื่องจากวิธีเตรียมและเครื่องมือไม่ซับซ้อนยุ่งยาก นอกจากนี้วัตถุดิบที่ใช้เตรียมก็เป็นวัตถุดิบที่ใช้ทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยา

ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (literature review)

ระบบนำส่งยาที่สามารถค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานานสามารถพัฒนาได้โดยอาศัยหลักการต่างๆ กัน หนึ่งในหลักการที่น่าสนใจและมีผู้วิจัยศึกษากันมากคือระบบนำส่งยาละลายตัวโดยการทำให้ระบบนำส่งมีความหนาแน่นน้อยกว่า gastric fluid ในกระเพาะอาหาร (ประมาณ 1.004 g/cm^3) (5) ระบบนำส่งยาละลายตัวสามารถแบ่งออกเป็นระบบที่ไม่ต้องอาศัยแก๊ส (non-effervescent floating drug delivery systems) กับระบบที่ต้องอาศัยแก๊ส (effervescent floating drug delivery systems) (2) ระบบที่ไม่ต้องอาศัยแก๊สมักประกอบด้วยส่วนประกอบที่สามารถเกิดเจลได้ หรือพองตัวได้มากๆ การที่อากาศถูกกักเก็บไว้ในพอลิเมอร์ที่พองตัวจะทำให้ระบบสามารถลอยได้ นอกจากนี้โครงสร้างของเจลยังทำหน้าที่เป็น reservoir สำหรับควบคุมให้ปลดปล่อยตัวยาช้าๆ โดยกลไกการแพร่ผ่านชั้นเจล สารช่วยที่ใช้ในระบบนี้มักเป็นสารไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) หรือโพลิแซคคาไรด์ที่ก่อเจลได้หรือพองตัวได้ดี (เช่น อนุพันธ์ของเซลลูโลส อัลจิเนต ไคโตแซน เป็นต้น) (5,7,23-24) สำหรับระบบนำส่งยาละลายตัวที่ต้องการแก๊สในระบบจะประกอบด้วยส่วนประกอบที่ทำให้เกิดแก๊ส เช่น sodium bicarbonate, citric/tartaric acid เมื่อระบบสัมผัสกับ gastric fluid จะทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกรดต่างเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้น แก๊สที่เกิดขึ้นจะถูกกักเก็บไว้โครงสร้างเจลมาทริกซ์หรือฟิล์มที่เคลือบระบบนำส่งยาและทำให้เกิดการลอยตัวขึ้น

งานวิจัยที่พัฒนาระบบนำส่งยาละลายตัวโดยอาศัยหลักการการเกิดแก๊สเนื่องจากปฏิกิริยากรด-ด่าง มีทั้งระบบนำส่งยาหน่วยเดี่ยว (single-unit) และระบบนำส่งยาหลายหน่วย (multiple-unit) ระบบนำส่งยาละลายตัวที่มีการพัฒนาในสมัยแรกๆ มักเป็นระบบนำส่งยาหน่วยเดี่ยว โดยระบบนำส่งยาอาจเตรียมเป็นยาเม็ดมาทริกซ์ โดยใช้พอลิเมอร์ที่พองตัวได้ผสมรวมกับส่วนประกอบที่ทำให้เกิดแก๊ส เช่น sodium bicarbonate, citric/tartaric acid (2) นอกจากนี้ Stockwell และคณะ (25) ได้เตรียมระบบนำส่งยาละลายตัวในรูปแบบแคปซูลซึ่งบรรจุส่วนผสมของ sodium alginate และ sodium bicarbonate พบว่าในการทดสอบ in vitro ระบบนำส่งยาละลายตัวได้ เนื่องจากการเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์เมื่อต่างทำปฏิกิริยากับกรดในกระเพาะอาหารและถูกกักเก็บภายใต้โครงสร้างตาข่ายของเจล

การพัฒนากระบบนำส่งยาละลายตัวในระยะต่อมามีก็อยู่ในรูปแบบนำส่งยาละลายตัวหลายหน่วย เนื่องจากพบว่าข้อดีกว่าระบบนำส่งยาหน่วยเดี่ยวหลายประการ (21,22) เช่น การกระจายตัวในทางเดินอาหารมีความสม่ำเสมอและกระจายเป็นบริเวณกว้าง ทำให้ระดับยามีความต่อเนื่องและสม่ำเสมอ นอกจากนี้พบว่าความแปรปรวนของระดับยาระหว่างผู้ป่วย (patient-to-patient variability) ต่ำกว่าเภสัชภัณฑ์ที่เป็น single-unit (22) Ichikawa และคณะ (6) พัฒนาระบบนำส่งยาละลายตัวชนิดหลายหน่วยโดย

ระบบประกอบด้วย nonpareil seed เคลือบด้วยตัวยา p-aminobenzoic acid จากนั้นเคลือบด้วยชั้นต่าง (sodium bicarbonate) ชั้นกรด (tartaric acid) และชั้นเคลือบพองตัวได้ซึ่งประกอบด้วย polyvinyl acetate และ purified shellac เมื่อระบบสัมผัสกับน้ำจะเกิดปฏิกิริยาระหว่าง tartaric acid กับ sodium bicarbonate เกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ทำให้ระบบนำส่งยาพองตัวคล้ายบอลูนซึ่งมีความหนาแน่นน้อยกว่า สารละลายกรดในกระเพาะมากทำให้เกิดการลอยตัวของระบบนำส่งยา จากการศึกษาพบว่าการปลดปล่อย ตัวยาเป็น zero order และอัตราการปลดปล่อยตัวยาจะลดลงเมื่อเพิ่มชั้นเคลือบพองตัวได้ที่ระดับสูงกว่า 13 % อย่างไรก็ตามการเตรียมระบบนำส่งในการศึกษานี้ต้องเคลือบหลายชั้นค่อนข้างมาก (4 ชั้น) ทำให้ไม่สะดวก ในการผลิตจริงในระดับอุตสาหกรรม นอกจากนี้ Choi และคณะ (24) เตรียมเป็นแคลเซียมอัลจิเนตเจลบีต โดยการหยดสารละลายโซเดียมอัลจิเนตที่ผสมสารที่เป็นแหล่งของแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ลงใน สารละลาย calcium chloride ที่ผสมกับ acetic acid เพื่อทำให้เกิดเป็นเจลและเพื่อสร้างแก๊ส คาร์บอนไดออกไซด์ การเพิ่มปริมาณสารที่เป็นแหล่งของแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ทำให้ขนาดของบีตใหญ่ ขึ้นและลอยตัวได้นานขึ้น

นอกจากนี้การเตรียมระบบยาละลายตัวในรูปแบบหลายหน่วยอาจเตรียมโดยอาศัยหลักการอื่นๆ ที่ ไม่ใช่หลักการเกิดแก๊สจากปฏิกิริยาระหว่างกรด-ด่าง เช่น อาจเตรียมเป็นอนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่มี ลักษณะกลวง (hollow microspheres) โดยใช้พอลิเมอร์ชนิดต่างๆ (26,27) การเตรียมเป็นเจลบีต (gel beads) ซึ่งทำให้แห้งโดยวิธี freeze drying ซึ่งทำให้โครงสร้างของบีตมีความพรุนมาก (5) หรือเติมสาร บางชนิดลงในตำรับ เช่น น้ำมันพืช สารลดแรงตึงผิว เป็นต้น (28,29)

ในการศึกษานี้จึงสนใจพัฒนาระบบนำส่งยาละลายตัวหลายหน่วยโดยอาศัยปฏิกิริยาการเกิดแก๊ส ระหว่างกรดในกระเพาะอาหารกับด่างในระบบนำส่งยา ระบบประกอบด้วย core pellets ซึ่งมีตัวยากระจาย อยู่ (เตรียมโดยวิธี extrusion-spheronization) และเคลือบด้วยชั้นเคลือบเพียง 2 ชั้น คือชั้นเคลือบทำให้ เกิดแก๊สหรือชั้นด่างและชั้นเคลือบพอลิเมอร์สำหรับการกักเก็บแก๊ส การเตรียมไม่ซับซ้อนยุ่งยากเหมือน ระบบนำส่งยาละลายตัวที่มีการศึกษามาก่อนหน้านี้ ระบบนำส่งนี้หากได้พัฒนาจนสำเร็จ ก็จะเป็นพื้นฐานที่ สามารถนำไปประยุกต์ใช้ผลิตได้จริงเนื่องจากวิธีเตรียมและเครื่องมือไม่ซับซ้อนนอกจากนี้วัตถุดิบที่ใช้ เตรียมก็เป็นวัตถุดิบที่ใช้ทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยา

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดรับประทานที่มีระยะเวลาคงค้างในกระเพาะอาหารยาวนานกว่าแก๊ส ภัณฑ์ปกติ (gastroretentive drug delivery systems) โดยอาศัยหลักการลอยตัวในกระเพาะอาหาร
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยา เช่น ชนิดของฟิล์มพอลิเมอร์ที่ใช้ เคลือบกักเก็บแก๊ส, ความหนาหรือปริมาณของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส และปริมาณสารทำ ให้เกิดแก๊สหรือด่างที่ใช้
3. เพื่อเตรียมและศึกษาเปรียบเทียบระบบนำส่งยาชนิดหลายหน่วยและหน่วยเดียวในด้านต่างๆ เช่น การปลดปล่อยตัวยา คุณสมบัติการลอยตัว

ผลงานวิจัยที่ได้รับ

สารเคมีและเครื่องมือ

สารเคมี

1. Theophylline, anhydrous (Lianyungang Foreign Trade Corp., China)
2. Aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit[®] RL 30D, RS 30D, NE 30D. JJ-Degussa-Hüls, Thailand)
3. Ethylcellulose (Ethocel[®] Standard 10, Dow Chemical, Midland, MI, USA)
4. Hydroxypropyl methylcellulose (Methocel[®] E15LV, Dow Chemical Co., MI, USA)
5. Microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH101 or Avicel[®] PH102, FMC, Philadelphia, USA)
6. Lactose monohydrate (Flowlac[®] 100, Meggle GmbH, Wasserburg, Germany)
7. Sodium bicarbonate (Carlo Erba, Italy)
8. Diethyl phthalate (DEP, Sigma-Aldrich chemie GmbH, Steinheim, Germany)
9. Polyethylene glycol 6000 (PEG 6000, Fluka Chemie, Switzerland)
10. Hydrochloric acid (Merck, Darmstadt, Germany)

เครื่องมือ

1. Extruder (Caleva Model 25, G.B. Caleva, Dorset, England)
2. Spheronizer (Caleva Model 250, G.B. Caleva, Dorset, England)
3. Tumbling mixer (Rotomixer[®] Foster Equipment Co., England)
4. Fluidized-bed processor (Glatt[®] GPCG-1 or Uni-Glatt, Wurster insert, Glatt GmbH Process Technology, Germany)
5. Single punch tableting machine (Type YH06, Yeo Heng Co., Ltd., Thailand)
6. Perforated pan coater (NR-COTA18[®], N.R. Industries Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
7. Hot air oven (Kan Seng Lee, Thailand)
8. Sieve shaker (Retsch[®] Model AS 200 digit, Retsch, Germany)
9. Scanning electron microscope (Jeol[®] Model JSM-S410LV, Japan)
10. Dissolution test apparatus (Hanson Model SR8-plus Q-Pak[®], Hanson Research Co., USA)
11. UV/Visible spectrophotometer, Flow-through cell type (Beckman Model DU600 series, Beckman Coulter, Inc., USA)
12. Laboratory test sieve (Endecotts, England)
13. Electronic precision balance (Sartorius, Germany)
14. Peristaltic pump (Gilson, France)
15. Analytical Balance (Mettler Toledo, Switzerland)
16. Friabilator (Erweka, Germany)
17. pH meter (Mettler Toledo, Switzerland)

1. การศึกษาข้อมูลเบื้องต้น และการเตรียมแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

ศึกษาทดลองเตรียมแผ่นฟิล์มและดูความสามารถในการเกิดฟิล์มของพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ เช่น Eudragit® RS 30D, Eudragit® RL 30D, Eudragit® NE 30D และ ethylcellulose (EC) พบว่าพอลิเมอร์ทั้งสี่ชนิดสามารถเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มได้ แต่ได้ฟิล์มที่มีความหนาไม่สม่ำเสมอ จึงต้องมีการดัดแปลงจ้างทำอุปกรณ์สำหรับเตรียมแผ่นฟิล์มและอุปกรณ์ตั้งระดับแผ่นฟิล์มทำให้สามารถเตรียมแผ่นฟิล์มที่เรียบและมีความหนาสม่ำเสมอได้ แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก Eudragit® RS 30D, Eudragit® RL 30D และ EC จะมีความเปราะและแตกง่ายมากไม่สามารถแกะออกมาจากอุปกรณ์ที่ใช้เตรียมแผ่นฟิล์มได้ จึงต้องมีการเติม plasticizer คือ diethyl phthalate (DEP) ในปริมาณ 20 %w/w เพื่อให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นมากขึ้น ขณะที่แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก Eudragit® NE 30D จะมีความยืดหยุ่นดีอยู่แล้วจึงไม่จำเป็นต้องเติม plasticizer ความหนาแผ่นฟิล์มที่เตรียมเพื่อนำไปศึกษาคุณสมบัติเชิงกลอยู่ระหว่าง 180-220 μm

2. การศึกษาคุณสมบัติเชิงกล (mechanical properties) ของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

เตรียมแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์โดยผสมพอลิเมอร์และ plasticizer ในตัวกลางที่เหมาะสม จากนั้นเทลงไปใน Teflon sheet ซึ่งติดอยู่บนเพลทที่เรียบ ปล่อยให้แผ่นฟิล์มแห้งที่อุณหภูมิห้อง แล้วแกะแผ่นฟิล์มออก นำแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ซึ่งมีลักษณะเรียบและมีความหนาสม่ำเสมอไปวัดความหนาและศึกษาคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม โดยการวัด force at break (N) และ displacement (mm) ด้วยเครื่อง Texture Analyser® แล้วนำค่าที่ได้ไปคำนวณเป็น puncture strength, % elongation และ/หรือ energy at break ทั้งในสภาวะแห้งและเปียก ซึ่งผลที่ได้แสดงดังในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มในสภาวะแห้งและเปียกของฟิล์มชนิดต่างๆ ซึ่งใช้ diethyl phthalate (DEP) เป็น plasticizer (20%w/w)

(SD in parentheses; n = 3-6) (film thickness 180-220 μm)

Film	Puncture strength (MPa)		Elongation (%)		Energy at break (MJ/m ³)	
	Dry	Wet*	Dry	Wet*	Dry	Wet*
Eudragit® RL30D	5.82 (0.25)	0.15 (0.02)	96.98 (17.72)	103.64 (11.84)	3.37 (0.63)	0.10 (0.01)
Eudragit® RS30D	5.58 (0.33)	1.64 (0.27)	69.94 (26.91)	84.39 (27.01)	2.43 (0.97)	0.91 (0.26)
Eudragit® NE30D**	5.85 (0.15)	4.17 (0.32)	266.16 (27.06)	358.73 (143.58)	6.16 (0.80)	5.29 (1.90)
Ethylcellulose (EC), 10 cps	4.84 (0.55)	4.60 (0.94)	2.86 (0.33)	5.07 (0.33)	0.27 (0.05)	0.35 (0.07)

* สภาวะเปียกศึกษาใน horizontal shaker (100 rpm, 37 °C) เป็นระยะเวลา 4 ชั่วโมง

** ไม่มีการเติม plasticizer (DEP)

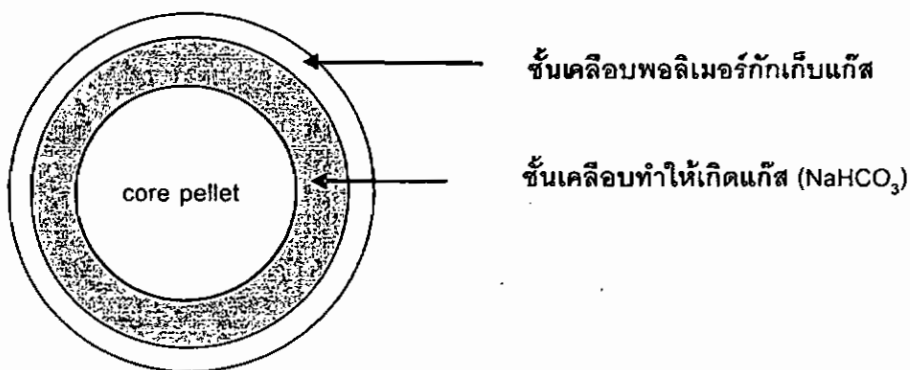
จากผลการทดลองในตารางที่ 1 พบว่าค่า puncture strength ของแผ่นฟิล์มในสภาวะแห้งมีค่าไม่แตกต่างกันมากนัก ยกเว้นแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก EC จะมีค่าต่ำกว่าเล็กน้อย ขณะที่ % elongation ซึ่งบ่งบอกความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มมีค่าเรียงตามลำดับดังนี้ Eudragit® NE 30D > Eudragit® RL 30D > Eudragit® RS 30D > EC ส่วนค่า energy at break ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงพลังงานที่ใช้ในการทำให้แผ่นฟิล์มแตก มีค่าเรียงลำดับดังนี้ Eudragit® NE 30D > Eudragit® RL 30D > Eudragit® RS 30D > EC

ฟิล์มที่เตรียมจาก EC มีค่า % elongation และ energy at break ต่ำมาก แสดงว่าเป็นฟิล์มที่มีความยืดหยุ่นต่ำ เปราะ และทนต่อแรงได้น้อย ขณะที่ฟิล์มอีก 3 ชนิดมีความแข็งแรงไม่เปราะ และยืดหยุ่นดี จึงเลือกใช้เฉพาะ Eudragit® NE 30D, RL 30D และ RS 30D ในการเตรียมระบบนำส่งยาลอยตัวเพราะระบบนำส่งยาชนิดนี้ต้องการฟิล์มที่มีคุณสมบัติที่มีความยืดหยุ่นสูงและทนต่อแรงดันที่เกิดจากแก๊ส

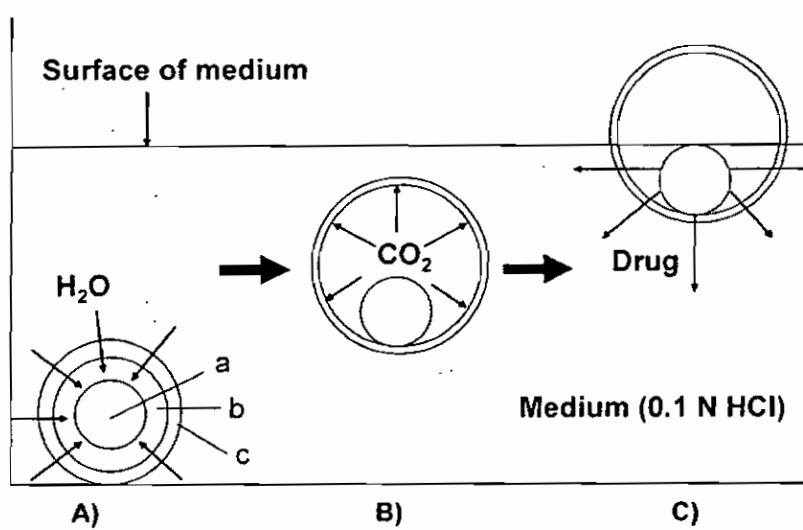
จากการศึกษาคุณสมบัติเชิงกลในสภาวะเปียกพบว่า แผ่นฟิล์มที่สัมผัสตัวกลาง (0.1 N HCl เป็นเวลา 4 ชั่วโมง) จะมีค่า puncture strength และ energy at break ต่ำกว่าแผ่นฟิล์มในสภาวะแห้ง ขณะที่ % elongation มีแนวโน้มที่จะสูงขึ้น เนื่องจากน้ำทำหน้าที่เป็น plasticizer เสริมด้วย (30)

3. การเตรียมและประเมินคุณสมบัติระบบนำส่งยาลอยตัวชนิดหลายหน่วยโดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊ส

ระบบนำส่งยาลอยตัวที่ต้องการพัฒนาในการศึกษานี้ประกอบด้วย core pellets ซึ่งประกอบด้วยตัวยายู่ข้างใน แล้วเคลือบด้วยชั้นเคลือบที่ทำให้เกิดแก๊ส (sodium bicarbonate) และชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส ดังแสดงในรูปที่ 1 เมื่อรับประทานยาเข้าไปในร่างกายถึงกระเพาะอาหาร กรดในกระเพาะอาหารจะซึมผ่านชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สเข้ามาทำปฏิกิริยากับด่างในชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้น แก๊สที่เกิดขึ้นจะถูกกักเก็บไว้ในระบบทำให้ความหนาแน่นของระบบน้อยกว่ากรดในกระเพาะอาหารทำให้ระบบนำส่งยาลอยตัวขึ้นมาและอยู่ในกระเพาะเป็นเวลานาน ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 1 แสดงส่วนประกอบของระบบนำส่งยาลอยตัวรูปแบบหลายหน่วยโดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊ส



รูปที่ 2 แสดงกลไกการลอยตัวของระบบนำส่งยาลอยตัวรูปแบบหลายหน่วยโดยใช้เทคนิคการทำให้เกิด

แก๊ส: A) permeation of medium; B) gas (CO_2) formation and floating; C) drug release.

Key: (a) drug-containing core pellets; (b) gas generating layer (sodium bicarbonate); (c) gas-entrapped polymeric membrane.

การศึกษานี้เลือกใช้ theophylline เป็นยาต้นแบบ (model drug) เนื่องจากยาดังกล่าวถูกดูดซึมได้ดีที่ทางเดินอาหารส่วนต้น (2) จึงเป็นยาที่เหมาะสมกับระบบนำส่งยาลอยตัวซึ่งจะทำให้ระบบนำส่งยาอยู่ในทางเดินอาหารส่วนต้นเป็นระยะเวลานาน ทำให้มีระยะเวลาในการดูดซึมตัวยาสู่กระแสเลือดได้นานขึ้น

3.1. การหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเตรียม core pellets โดยวิธี extrusion-spheronization สำหรับระบบนำส่งยาลอยตัวรูปแบบหลายหน่วย

ในการเตรียม core pellets จะต้องมีการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ core pellets ที่มีคุณสมบัติตามที่ต้องการ คือ มีลักษณะกลม มีขนาดอนุภาคสม่ำเสมอ และการกระจายของขนาดอนุภาคต่ำ การศึกษานี้มีการปรับปริมาณสารช่วยยึดเกาะให้เหมาะสม (ในการศึกษานี้ใช้น้ำกลั่นเป็นสารช่วยยึดเกาะ) เนื่องจากหากใช้ปริมาณน้ำสูงไปหรือต่ำไปจะได้ damp mass ที่ไม่เหมาะสมทำให้ไม่สามารถ extrude ผ่าน extruder ได้ นอกจากนี้ต้องมีการปรับสภาวะการเตรียมให้เหมาะสมเพื่อให้ได้ core pellets ที่มีรูปร่างกลมและมีการกระจายขนาด (size distribution) แคบ จากการศึกษาพบว่าในการเตรียม core pellets ซึ่งมี anhydrous theophylline เป็นยาต้นแบบผสมกับ microcrystalline cellulose (MCC) ในอัตราส่วน 40:60 w/w โดยใช้กระบวนการ extrusion-spheronization ปริมาณน้ำที่เหมาะสม คือ 900-920 ml/kg และเตรียมโดยนำ damp mass มาใส่ extruder ที่มีอัตราเร็วของการหมุน 15 rpm จากนั้นนำ extrudate ที่ได้ไปใส่ในเครื่อง spheronizer ที่อัตราเร็ว 1,500 rpm เป็นเวลา 15 นาที จะได้ core pellets ที่ได้มีลักษณะกลมดี และการกระจายขนาดค่อนข้างแคบ โดยมีขนาดส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 1.41-1.68 mm ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งเราจะใช้ core pellets นี้ในการเตรียมระบบนำส่งยาลอยตัวชนิดหลายหน่วยต่อไป

ตารางที่ 2 การกระจายตัวของขนาดอนุภาคของ core pellets ที่เตรียมได้จากกระบวนการ extrusion-spheronization

Size fraction (mm)	Percentage by weight of core pellets in each size fraction (SD)
< 0.84	0.00 (0.00)
0.84-1.00	0.00 (0.00)
1.00-1.19	0.01 (0.00)
1.19-1.41	2.17 (0.23)
1.41-1.68	86.83 (0.55)
1.68-2.00	10.78 (0.71)
2.00-2.38	0.19 (0.03)
>2.38	0.02 (0.00)

3.2. การเตรียมระบบนำส่งยาละลายตัวรูปแบบหลายหน่วย

ระบบนำส่งยาละลายตัวที่พัฒนาในการศึกษานี้ประกอบด้วย core pellets ซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญ คือ theophylline กับ MCC ในอัตราส่วน 40:60 w/w แล้วเคลือบด้วยชั้นเคลือบที่ทำให้เกิดแก๊ส และชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สตามลำดับ

ชั้นเคลือบที่ทำให้เกิดแก๊สประกอบด้วย sodium bicarbonate (0-80%w/w) กระจายตัวใน hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) (18-91%w/w) และใช้ PEG 6000 เป็น plasticizer (10%w/w ของน้ำหนัก HPMC ที่ใช้) โดยเตรียมสารละลายที่ใช้เคลือบที่มีความเข้มข้น 12% w/w และเคลือบ core pellets ให้ได้น้ำหนักเพิ่มขึ้น 12 % ตามทฤษฎี โดยสภาวะเหมาะสมที่ใช้ในการเคลือบชั้นต่าง คือ

Bead charge	500 g
Spray rate	8 –10 ml/min
Atomization air pressure	25 lb/in ²
Inlet temperature	50 °C
Outlet temperature	40-42 °C
Pre-heating time	20 min
Pre-heating temperature	50 °C

หลังจากเคลือบ core pellets ด้วยชั้นเคลือบที่ทำให้เกิดแก๊สแล้ว core pellets ที่ได้จะถูกทำให้แห้ง (50°C เป็นเวลา 30 นาทีในเครื่อง fluidized bed) และถูกเคลือบต่อด้วยชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส คือ Eudragit[®] RL 30D, RS 30D หรือ NE 30D ให้ได้ 5 และ 10 % weight gain โดยใช้ diethyl phthalate (DEP) เป็น plasticizer (20%w/w based on polymer solid) ยกเว้น Eudragit[®] NE 30D ที่ไม่ต้องใช้ plasticizer ในการเตรียมสารละลายเคลือบในขั้นตอนนี้ต้องเจือจาง Eudragit[®] RL 30D, RS 30D หรือ NE 30D ด้วยน้ำกลั่นหนึ่งเท่าตัวก่อน (หลังเติม plasticizer) จึงจะทำการเคลือบ โดยสภาวะเหมาะสมที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส คือ

Bead charge	500 g
Spray rate	3-5 ml/min
Atomization air pressure	25 lb/in ²
Inlet temperature	45 °C
Outlet temperature	40-42 °C
Pre-heating time	20 min
Pre-heating temperature	45 °C

หลังจากเคลือบแล้ว pellets จะถูกทำให้แห้งในเครื่อง fluidized bed อีกเป็นเวลา 30 นาที เพื่อให้ได้ความชื้นที่เหลือก่อนที่จะนำไปเก็บในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทและประเมินคุณสมบัติต่าง ๆ ในขั้นต่อไป

3.3. การประเมินระบบนำส่งยาละลายตัวรูปแบบหลายหน่วย

- *Morphology study* ศึกษาคุณลักษณะของพื้นผิวของระบบนำส่งยาจากการถ่ายรูปด้วยเครื่อง scanning electron microscope (SEM)

- *Floating ability* ศึกษาความสามารถในการลอยตัวของระบบนำส่งยาโดยศึกษาในเครื่องวัดการละลาย (USP paddle apparatus) ที่ 50 rpm 37 °C ใน 0.1 N HCl 900 มิลลิลิตร (n = 20) แล้วบันทึกเวลา time to float และ floating time ของระบบนำส่งยา (pellets) โดย

- time to float คือระยะเวลาตั้งแต่ใส่ระบบนำส่งยาลงไปใน dissolution medium จนระบบนำส่งยาลอยขึ้นมาสู่ผิวน้ำ

- floating time คือระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาสามารถคงสภาพการลอยตัวอยู่ได้ใน dissolution medium

- *Dissolution study* ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญโดยซึ่ง pellets ให้มีปริมาณด้วยยา theophylline ประมาณ 20 มิลลิกรัม แล้วนำมาทำการศึกษาโดยใช้เครื่องวัดการละลาย (USP paddle apparatus) ที่ 50 rpm 37 °C ใน 0.1 N HCl 900 มิลลิลิตร (n = 3) ตัวอย่างจะถูกสุ่มในช่วงเวลาที่เหมาะสม และวัดค่าการดูดกลืนแสงโดยใช้เครื่อง spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 269 nm ใช้ cuvette (quartz cell) ขนาด 1 cm แล้วนำค่าที่ได้ไปเปรียบเทียบกับ standard curve เพื่อหาปริมาณตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา

- *การวิเคราะห์โดยใช้สถิติ* ใช้ simple analysis of variance (One-Way ANOVA) และ Independent-Sample T-Test ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

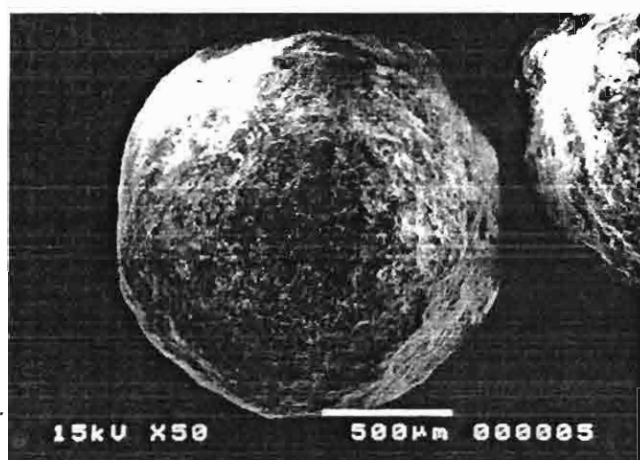
3.4. ศึกษาลักษณะภายนอกของระบบนำส่งยาละลายตัวรูปแบบหลายหน่วย

จากการศึกษาลักษณะภายนอก pellets โดยการถ่ายรูป SEM พบว่า core pellets ที่ถูกเคลือบด้วยชั้นต่างหรือชั้นทำให้เกิดแก๊สจะเรียบกว่า core pellets และ pellets ที่เคลือบเสร็จสมบูรณ์ด้วยชั้นต่างและชั้นเคลือบพอลิเมอร์ก็กักเก็บแก๊สจะมีลักษณะเรียบที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 3

A)



B)



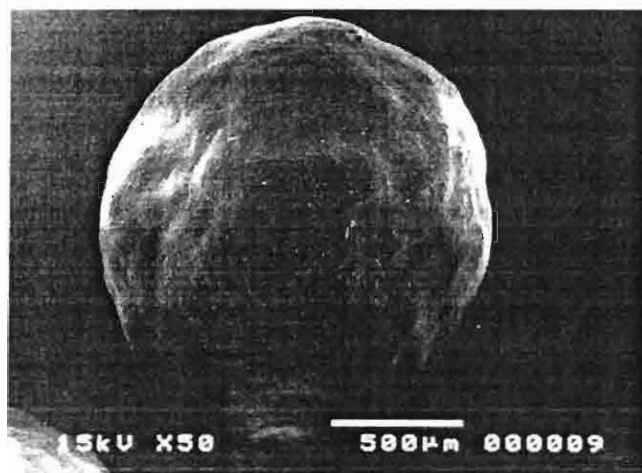
C)



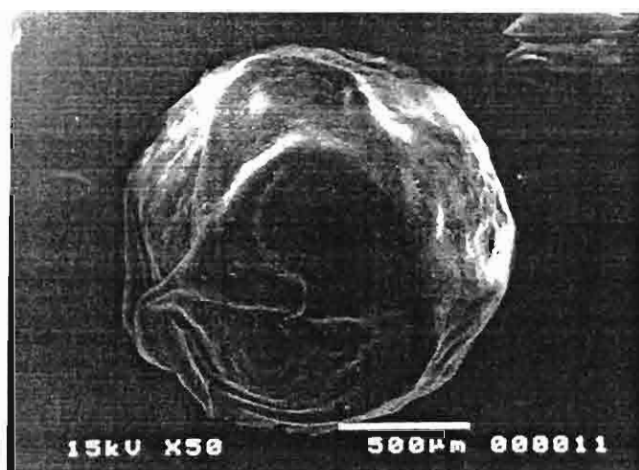
รูปที่ 3 รูป Scanning electron micrographs ของพื้นผิวของ core pellets (A), core pellets ที่เคลือบด้วยชั้นต่าง (HPMC:NaHCO₃; 2:8) (B) และเพลเลตที่เคลือบด้วยชั้นต่างและชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส (HPMC:NaHCO₃; 2:8, 5 % Eudragit[®] RL) (C) magnification 50x

นอกจากนี้ยังทำการศึกษาลักษณะภายนอกของระบบนำส่งยาละลายตัวชนิดหลายหน่วยก่อนและหลังทดสอบการปลดปล่อยตัวยา ดังแสดงในรูปที่ 4 พบว่าหลังทดสอบการปลดปล่อยตัวยาพอลิเมอร์เมมเบรนของชั้นเคลือบพอลิเมอร์ก็กักเก็บแก๊สจะมีการพองตัวเนื่องจากความดันที่เกิดจากแก๊ส CO_2 ที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตามจากรูปที่ 4B ซึ่งเป็นรูปของระบบนำส่งยาหลังทดสอบการปลดปล่อยตัวยาพบว่าฟิล์มมีลักษณะยุบลงเล็กน้อยเนื่องจากกระบวนการทำให้แห้งโดยสุญญากาศก่อนถ่ายภาพ SEM

A)



B)



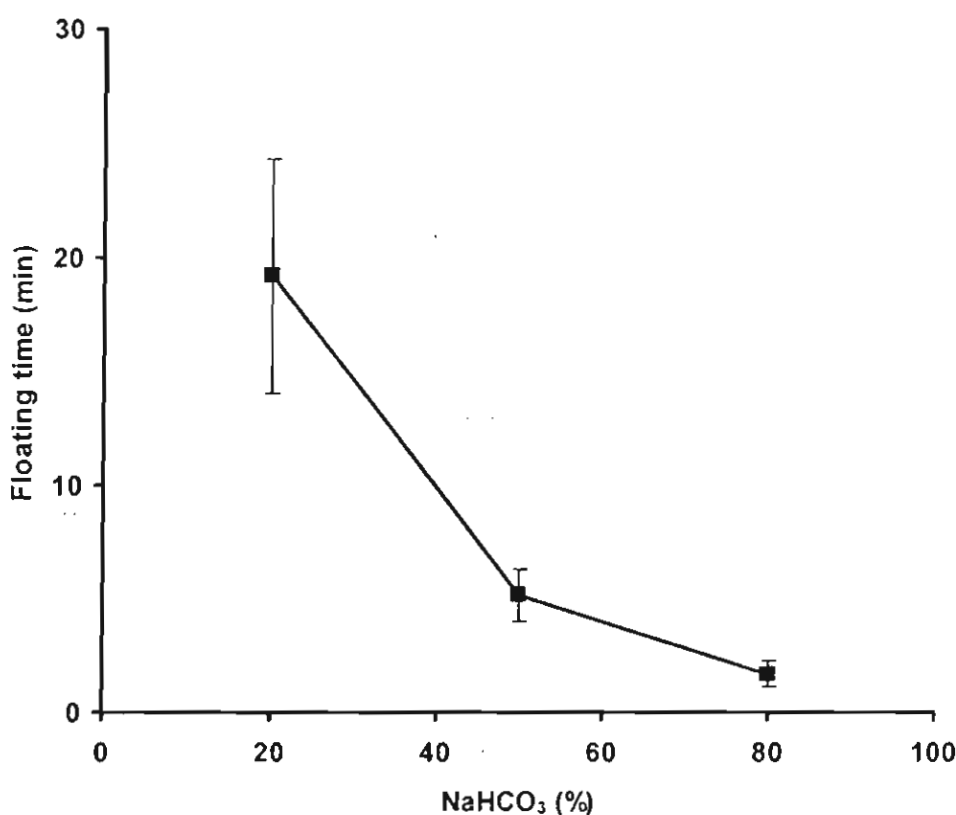
รูปที่ 4 ลักษณะพื้นผิวของระบบนำส่งยาละลายตัวรูปแบบหลายหน่วย (5% Eudragit[®] RL 30D (HPMC:NaHCO₃; 2:8 w/w)) ที่ถ่ายด้วยเครื่อง scanning electron microscope ก่อนและหลังทดสอบการปลดปล่อยตัวยาใน 0.1 N HCl

Key: (A) ก่อนทดสอบการปลดปล่อยตัวยา, magnification 50x,
(B) หลังทดสอบการปลดปล่อยตัวยา, magnification 50x

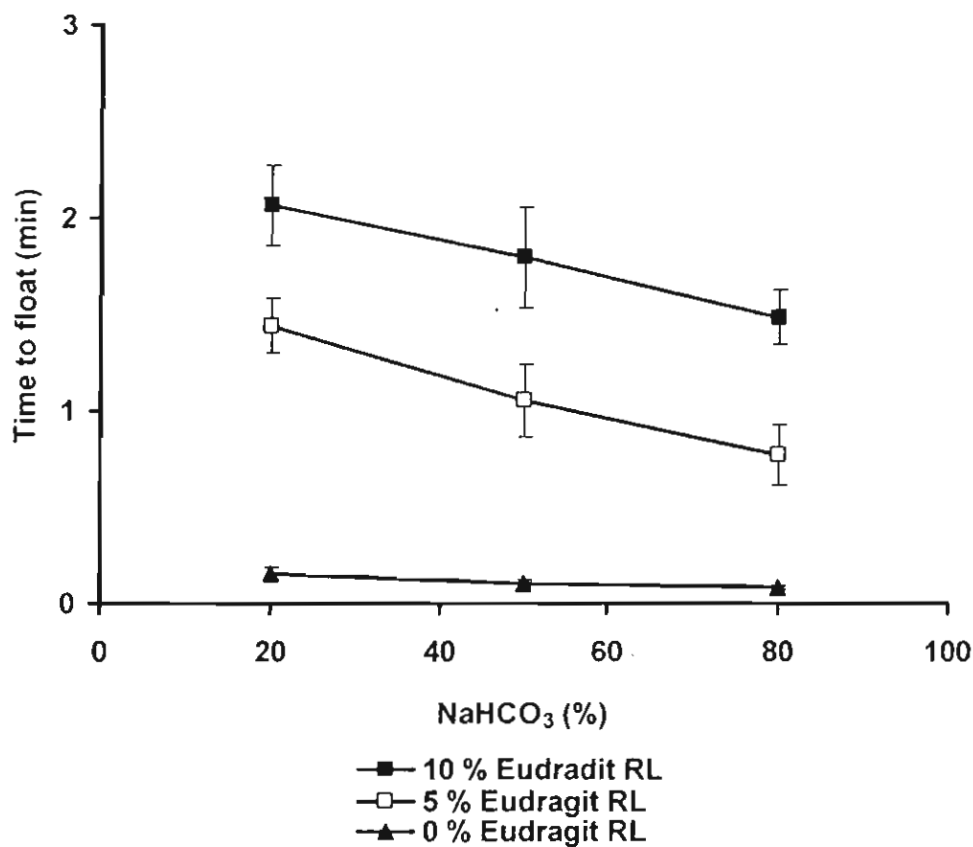
3.5. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาระบบนำส่งยาลอยตัวรูปแบบหลายหน่วย

จากการศึกษาพบว่าหลังจาก pellets สัมผัสกับตัวกลาง core pellets ที่ปราศจากการเคลือบจะจม ขณะที่ core pellets ที่เคลือบด้วยชั้นต่างจะลอยตัวอย่างรวดเร็วภายใน 5-10 วินาที แต่จะคงการลอยตัวอยู่ได้ (floating time) ไม่เกิน 30 นาที เนื่องจากไม่มีชั้นเคลือบกักแก๊สไว้ และจากการศึกษาพบว่าการเพิ่มปริมาณต่างจะทำให้ floating time สั้นลง (ดังแสดงในรูปที่ 5) เนื่องจากการเพิ่มปริมาณต่างจะไปลดปริมาณ HPMC ซึ่งเป็นตัวที่ทำให้การสูญเสียแก๊สที่เกิดขึ้นช้าลง ดังนั้นการที่จะทำให้ pellets ลอยตัวนานขึ้นจึงจำเป็นต้องเคลือบด้วยชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สอีกชั้นหนึ่ง ซึ่งในการศึกษานี้ใช้ Eudragit[®] RL 30D, RS 30D หรือ NE 30D ในปริมาณ 5 และ 10 % w/w

จากการศึกษาพบว่าเฉพาะตำรับที่เคลือบด้วย Eudragit[®] RL 30D เท่านั้นที่ระบบนำส่งยาสามารถลอยตัวได้ และพบว่าระยะเวลาที่ยาเริ่มลอยตัวหลังสัมผัสตัวกลาง (time to float) จะเร็วขึ้นเมื่อปริมาณต่างเพิ่มขึ้น (รูปที่ 6) และช้าลงเมื่อความหนาหรือปริมาณชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สมากขึ้น (รูปที่ 6) และระบบนำส่งยาที่เคลือบสมบูรณ์ด้วยชั้นต่าง และชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สสามารถลอยตัวได้นานกว่า 24 ชั่วโมง

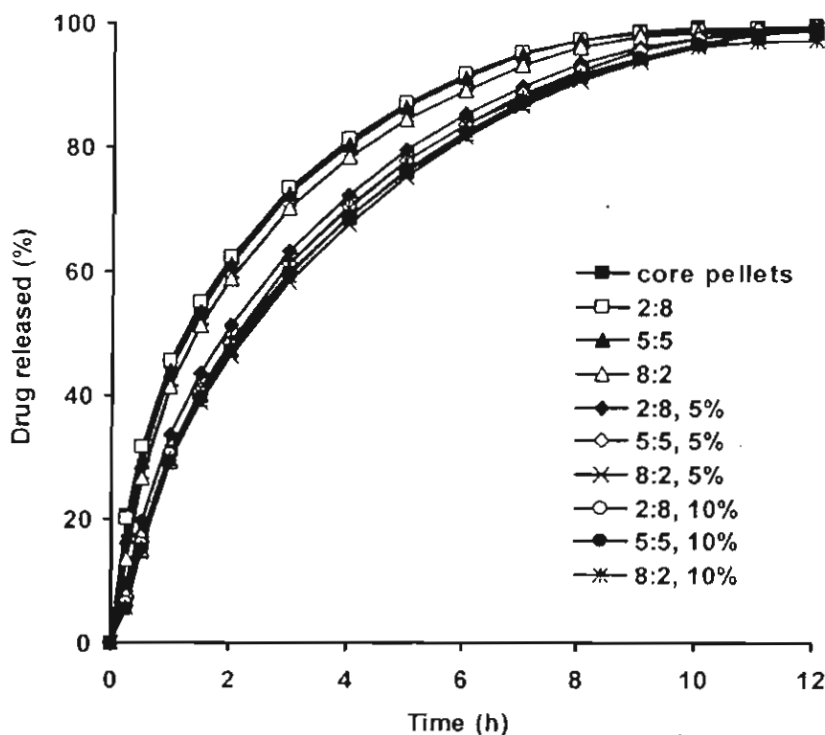


รูปที่ 5 ผลของปริมาณต่าง (% NaHCO₃) ที่เคลือบบน core pellets ต่อ floating time ของ pellets ที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊ส (ชั้นต่าง) โดยปราศจากชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส



รูปที่ 6 ผลของปริมาณชั้นต่าง (% NaHCO₃) ที่เคลือบบน core pellets ต่อ time to float ของ pellets ที่เคลือบสมบูรณ์ด้วยชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สและชั้นพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส (Eudragit® RL 30D)

เมื่อนำระบบนำส่งยาที่ลอยได้มาทดสอบการปลดปล่อยตัวยาซึ่งแสดงในรูปที่ 7 พบว่า core pellets และ core pellets ที่เคลือบด้วยชั้นต่างมีการปลดปล่อยตัวยาที่ไม่แตกต่างกันมากนัก แต่เมื่อเคลือบด้วยชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สการปลดปล่อยตัวยาจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าเมื่อปริมาณชั้นเคลือบ Eudragit® RL เพิ่มขึ้นการปลดปล่อยตัวยามีแนวโน้มที่จะช้าลง



รูปที่ 7 ผลของปริมาณต่าง (% NaHCO_3) ที่เคลือบบน core pellets และผลของการเคลือบและปริมาณชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส (Eudragit® RL) ต่อการปลดปล่อยตัวยา (HPMC: NaHCO_3 ; 12% weight gain)

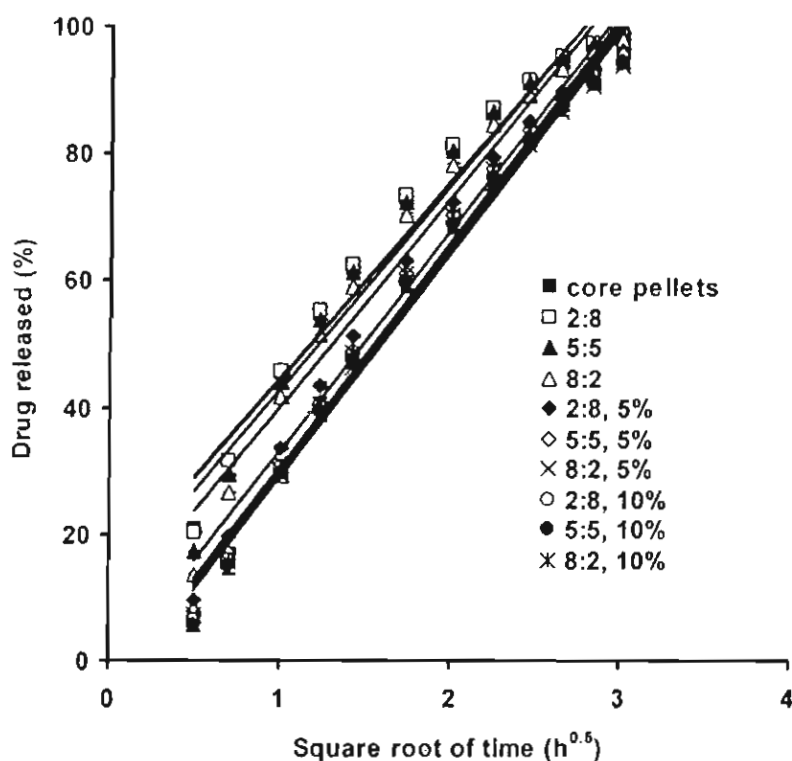
หมายเหตุ: ค่าที่แสดงอธิบายแต่ละสัญลักษณ์แสดงถึงอัตราส่วน HPMC: NaHCO_3 และระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส (Eudragit® RL) ตามลำดับ

เมื่อพลอตกราฟระหว่างเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยากับรากที่สองของเวลาพบว่าจะได้กราฟเส้นตรง ($r^2 > 0.97$) ดังแสดงในรูปที่ 8 แสดงว่ากลไกการปลดปล่อยตัวยาน่าจะเป็นการที่ตัวยาแพร่ผ่านน้ำที่อยู่ในช่องว่างของมาทริกซ์ ซึ่งสามารถอธิบายได้จากสมการต่อไปนี้

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^{1/2}$$

เมื่อ $\frac{M_t}{M_\infty}$ คือ ร้อยละการปลดปล่อยตัวยาที่เวลา t

k คือ ค่าคงที่การปลดปล่อยตัวยา

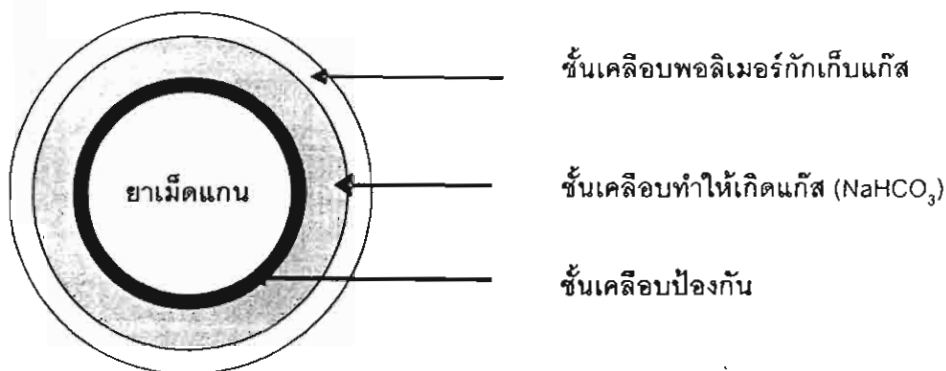


รูปที่ 8 การปลดปล่อยตัวยาจาก core pellets, pellets ที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊ส และ pellets ที่เคลือบสมบูรณ์ด้วยชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สและชั้นพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส ใน 0.1 N HCl โดยพลอตระหว่างเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยากับรากที่สองของเวลา ($n = 3$)

หมายเหตุ: ค่าที่แสดงอธิบายแต่ละสัญลักษณ์แสดงถึงอัตราส่วน HPMC:NaHCO₃ และระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส (Eudragit[®] RL) ตามลำดับ

4. การเตรียมและประเมินคุณสมบัติระบบนำส่งยาละลายตัวชนิดหน่วยเดียวโดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊ส

ยาเม็ดละลายตัวหน่วยเดียวชนิดที่ต้องอาศัยเทคนิคการทำให้เกิดแก๊สที่เตรียมขึ้นอาศัยหลักการเดียวกับระบบนำส่งยาละลายตัวชนิดหลายหน่วยดังอธิบายแล้วข้างต้น โดยระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกนซึ่งมีตัวยาสสำคัญ (theophylline) อยู่ภายใน และเคลือบด้วยชั้นเคลือบ 3 ชั้น คือ ชั้นเคลือบป้องกัน (protective layer), ชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊ส (gas generating layer) และชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส (gas-entrapped polymeric membrane) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 9 แล้วทำการศึกษาดังคุณสมบัติต่างๆ ของยาเม็ดละลายตัวทั้งในเรื่องความสามารถในการละลายและการปลดปล่อยตัวยาสของแต่ละตำรับ



รูปที่ 9 ส่วนประกอบของยาเม็ดละลายตัวโดยใช้เทคนิคทำให้เกิดแก๊ส

4.1. การเตรียมยาเม็ดแกน

ยาเม็ดแกนของตำรับจะเตรียมโดยวิธีตอกลง (direct compression) หรือวิธีการทำแกรนูลเปียก (wet granulation) โดยให้มีน้ำหนักต่อเม็ดประมาณ 300 มิลลิกรัม ยาเม็ดแกน 1 เม็ดประกอบด้วย anhydrous theophylline 20 mg, microcrystalline cellulose (Avicel® PH102) 140 mg, spray dried lactose (Flowlac® 100) 140 mg, magnesium stearate 0.5 % และ Aerosil® 200 0.5% กรณีเตรียมยาเม็ดแกนด้วยวิธีทำแกรนูลเปียกจะใช้ PVP K90 10% w/w เป็นสารช่วยยึดเกาะ เติมน้ำในส่วนผสมของผงยาจนได้เป็น damp mass แล้วนำไปผ่านแรงเตรียมเป็นแกรนูลก่อนที่จะตอกเป็นยาเม็ดแกนด้วยเครื่องตอกสากเดี่ยว ใช้ punch ขนาด 3/8 นิ้ว (ประมาณ 9.525 mm) convex shape และเตรียมเม็ดยาให้ได้ความแข็ง ประมาณ 8-10 kg แล้วนำไปเคลือบด้วยชั้นเคลือบป้องกัน ชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สและชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สตามลำดับ เพื่อเตรียมเป็นยาเม็ดละลายตัวต่อไป

4.2. การเคลือบยาเม็ดแกนด้วยชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สและชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส

เครื่องมือที่ใช้ในการเคลือบยาเม็ดแกนคือ perforated pan coater (NR-COTA18®) โดยทำการเคลือบฟิล์มทั้งหมด 3 ชั้น คือ ชั้นเคลือบป้องกันซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวชะลอการปลดปล่อยตัวยาสไม่ให้ตัวยาสถูกปลดปล่อยออกมาในอัตราที่รวดเร็วเกินไป ส่วนประกอบในชั้นนี้จะประกอบไปด้วย HPMC ทำหน้าที่เป็น film former และ PEG 6000 ทำหน้าที่เป็น plasticizer (10% based on polymer weight) มีตัวทำ

ละลายคือ น้ำ โดยเตรียมสารละลายที่ใช้เคลือบที่ความเข้มข้น 5% w/w และเคลือบยาเม็ดแกนให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นประมาณ 2 % ตามทฤษฎี โดยสภาวะเหมาะสมที่ใช้ในการเคลือบชั้นต่าง คือ

Preheat (50°C)	30 min (pan speed 5 rpm)
Batch size	1 kg
Pan speed	15 rpm
Inlet temperature	48 - 50°C
Outlet temperature	38 - 40°C
Nozzle diameter	1 mm
Atomizing air pressure	1.1 bar
Spray rate	5-10 ml/min

หลังจากเคลือบเสร็จแล้วลด pan speed ให้ต่ำลงและให้ความร้อนต่อไป (40°C) ในเครื่องเคลือบอีกประมาณ 30 นาทีเพื่อให้เม็ดยาแห้งก่อนจะนำไปเคลือบด้วยชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สต่อไป

ชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สประกอบด้วย sodium bicarbonate (NaHCO_3), HPMC เป็น binder และ PEG 6000 เป็น plasticizer โดยกำหนดให้มี NaHCO_3 3 อัตราส่วน คือ 20, 50 และ 80% w/w ของ solid content (HPMC: NaHCO_3 8:2, 5:5, 2:8) โดยเตรียมสารละลายที่ใช้เคลือบที่ความเข้มข้น 10% w/w และเคลือบยาเม็ดแกนให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นประมาณ 12 % ตามทฤษฎี โดยสภาวะเหมาะสมที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สหรือชั้นต่าง คือ

Preheat (50°C)	30 min (pan speed 5 rpm)
Batch size	1 kg
Pan speed	15 rpm
Inlet temperature	48 - 50°C
Outlet temperature	38 - 40°C
Nozzle diameter	1 mm
Atomizing air pressure	1.1 bar
Spray rate	5-10 ml/min

หลังจากทำการเคลือบฟิล์มชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สและทำให้แห้งแล้วก็ทำการเคลือบในชั้นต่อไปคือชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส สำหรับยาเม็ดละลายตัวจะใช้เฉพาะ Eudragit® RL30D เป็นสารก่อกฟิล์มเนื่องจากเป็นพอลิเมอร์เพียงชนิดเดียวที่ทำให้ระบบนำส่งยาสามารถละลายตัวได้ (จากผลการศึกษาในระบบนำส่งยาละลายตัวชนิดหลายหน่วย) และ ใช้ diethyl phthalate (DEP) เป็น plasticizer (20%w/w based on polymer solid) ซึ่งในขั้นนี้จะทำการเคลือบ 2 ระดับชั้นด้วยกัน คือ 5 และ 10% w/w ในการเตรียมสารละลายเคลือบในขั้นตอนนี้ต้องเจือจาง Eudragit® RL 30D ด้วยน้ำกลั่นหนึ่งเท่าตัวก่อน (หลังเติม plasticizer) (solid content เท่ากับ 15% w/w) จึงจะทำการเคลือบ โดยสภาวะเหมาะสมที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส คือ

Preheat (50°C)	30 min (pan speed 5 rpm)
Batch size	1 kg
Pan speed	15 rpm
Inlet temperature	48 - 50°C
Outlet temperature	39 - 41°C
Nozzle diameter	1 mm
Atomizing air pressure	2.5 bar
Spray rate	5-8 ml/min

หลังจากเคลือบแล้วยาเม็ดลอยตัวจะถูกทำให้แห้งในเครื่องเคลือบที่ 40°C อีกเป็นเวลา 30 นาที เพื่อไล่ความชื้นที่เหลือก่อนที่จะนำไปเก็บในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทและประเมินคุณสมบัติต่างๆ ในขั้นต่อไป

4.3. การประเมินระบบนำส่งยาละลายตัวชนิดหน่วยเดียว

- *Floating ability* ศึกษาความสามารถในการลอยตัวของระบบนำส่งยาโดยศึกษาในเครื่องวัดการละลาย (USP paddle apparatus) ที่ 50 rpm 37 °C ใน 0.1 N HCl 900 มิลลิลิตร (n = 10) แล้วบันทึกเวลา time to float และ floating time ของยาเม็ดลอยตัวโดย

- time to float คือระยะเวลาตั้งแต่ใส่ระบบนำส่งยาลงไปใน dissolution medium จนระบบนำส่งยาละลายขึ้นมาสู่ผิวน้ำ

- floating time คือระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาสามารถคงสภาพการลอยตัวอยู่ใน dissolution medium

- *Dissolution study* ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญโดยใช้เครื่องวัดการละลาย (USP paddle apparatus) ที่ 50 rpm 37 °C ใน 0.1 N HCl 900 มิลลิลิตร (n = 3) ตัวอย่างจะถูกสุ่มในช่วงเวลาที่เหมาะสม และวัดค่าการดูดกลืนแสงโดยใช้เครื่อง spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 269 nm ใช้ cuvette (quartz cell) ขนาด 1 cm แล้วนำค่าที่ได้ไปเปรียบเทียบกับ standard curve เพื่อหาปริมาณตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา

- *การวิเคราะห์โดยใช้สถิติ* ใช้ simple analysis of variance (One-Way ANOVA) และ Independent-Sample T-Test ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

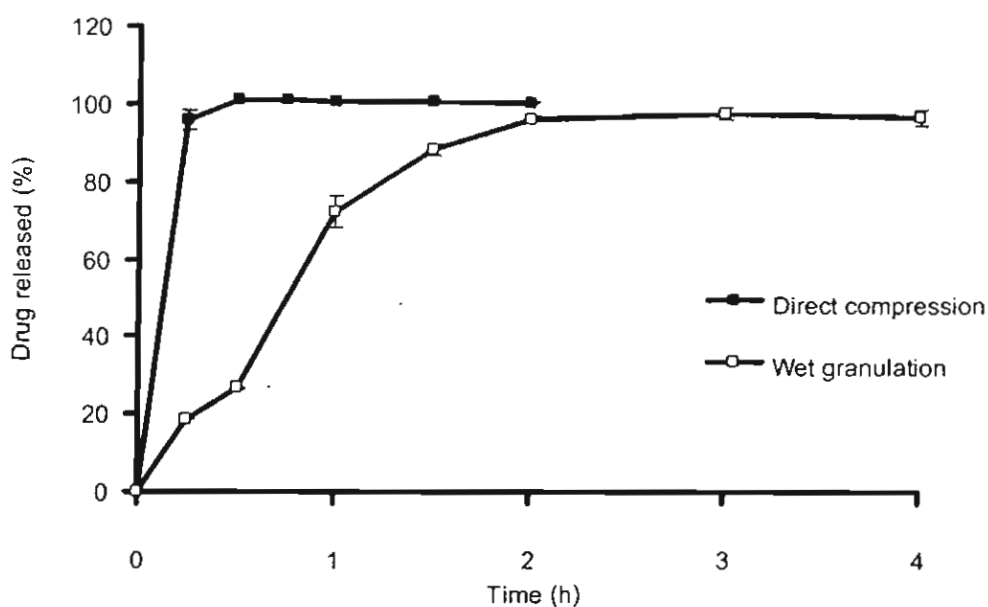
4.4. คุณสมบัติของยาเม็ดแกน

จากตารางที่ 3 น้าหนัก ความแข็ง และความหนาของยาเม็ดแกนที่เตรียมได้โดยวิธีตอกลง (direct compression) และวิธีการทำแกรนูลเปียก (wet granulation) มีค่าใกล้เคียงกัน ส่วนความกรอบของยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียกมีค่าสูงกว่าความกรอบของยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีตอกลง

ตารางที่ 3 คุณสมบัติทั่วไปของยาเม็ดแกน

คุณสมบัติของยาเม็ดแกน	Direct compression	Wet granulation
น้ำหนักเม็ดยา (mg $\pm$ SD)	301.34 $\pm$ 6.81	302.22 $\pm$ 10.97
ความแข็ง (kg $\pm$ SD)	8.80 $\pm$ 0.71	7.95 $\pm$ 1.61
ความหนา (mm $\pm$ SD)	4.32 $\pm$ 0.06	4.26 $\pm$ 0.08
ความกร่อน (%)	0.15	0.45

รูปที่ 10 เป็นรูปแสดงการปลดปล่อยตัวยาสัญสำคัญของยาเม็ดแกน พบว่ายาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการตอกลงมีการปลดปล่อยตัวยารวดเร็วกว่ายาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% เนื่องจากสารยึดเกาะ ซึ่งเป็นส่วนประกอบของตำรับที่เตรียมยาเม็ดแกนโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก จึงมีผลทำให้ตัวยาดูกปลดปล่อยช้ากว่าตำรับที่เตรียมยาเม็ดแกนโดยวิธีการตอกลงซึ่งไม่มีสารยึดเกาะเป็นส่วนประกอบ



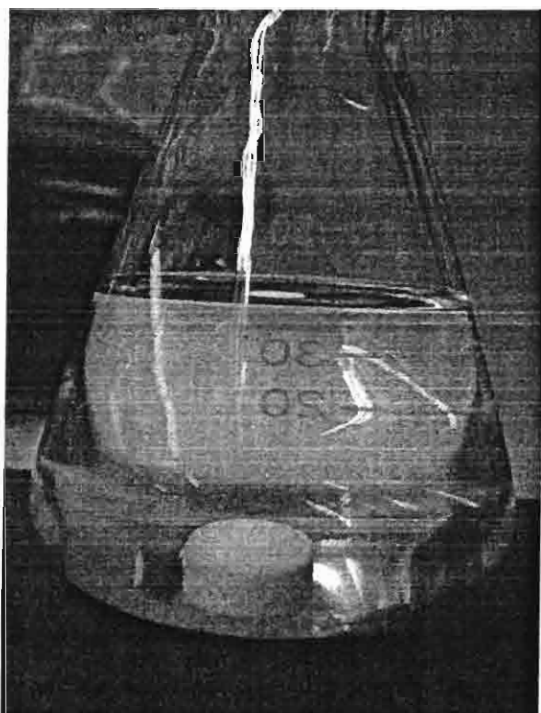
รูปที่ 10 ผลของวิธีเตรียมยาเม็ดแกนต่อการปลดปล่อยตัวยาสัญสำคัญของยาเม็ดแกนใน 0.1 N HCl (pH 1.2)

4.5. ศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดลอยตัว และปัจจัยที่มีผลต่อความสามารถในการลอยตัว (floating abilities) และการปลดปล่อยตัวยา

- กลไกการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัว

รูปที่ 11 แสดงกลไกในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวโดยใช้เทคนิคทำให้เกิดแก๊ส เมื่อระบบนำส่งยาสัมผัสกับตัวกลางที่เป็นกรด (0.1 N HCl) กรดจะซึมผ่านชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สเข้ามาทำปฏิกิริยากับตัวกลางในชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สทำให้เกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้น แก๊สที่เกิดขึ้นจะถูกกักเก็บไว้โดยชั้นพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สทำให้ความหนาแน่นของระบบน้อยกว่าตัวกลางทำให้ระบบนำส่งยาลอยตัวขึ้นมาและค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมา ดังแสดงในรูปที่ 11

A)



B)



รูปที่ 11 แสดงกลไกการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัว: A) เม็ดยาถูกหย่อนลงไปในตัวกลางที่เป็นกรด (0.1 N HCl) ที่เวลา $t = 0$, B) แสดงการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัว

- ผลของวิธีการเตรียมยาเม็ดแกน

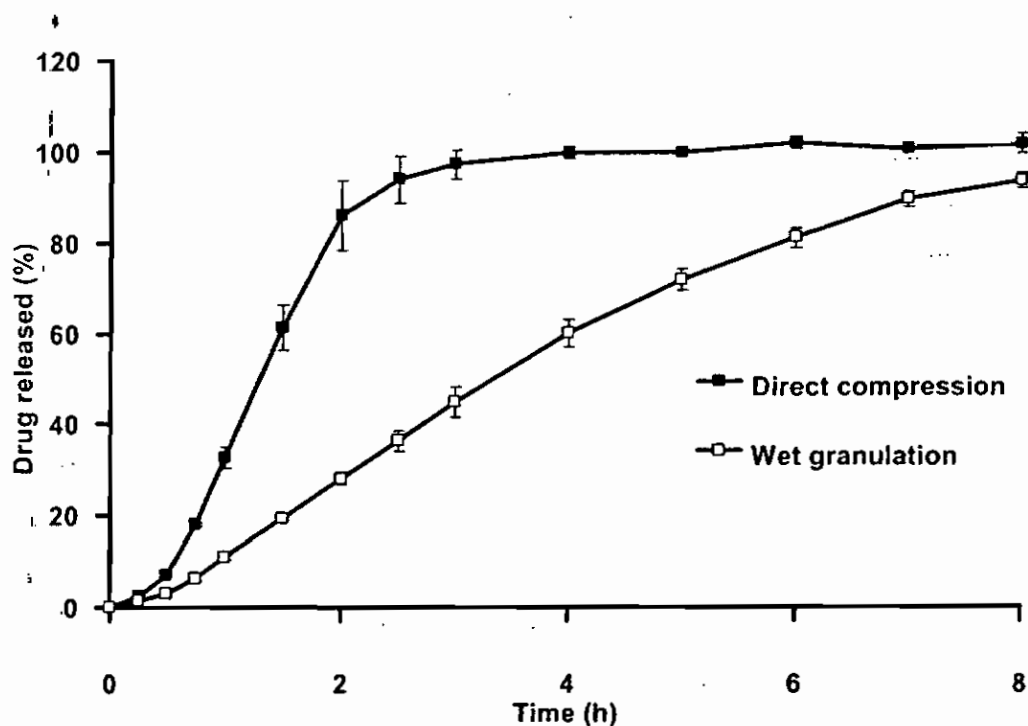
ผลของวิธีการเตรียมยาเม็ดแกนต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวโดยใช้เทคนิคทำให้เกิดแก๊ส พบว่ายาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการดกตรงมีค่า time to float เร็วกว่ายาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก อาจเนื่องจากการเตรียมยาเม็ดแกนโดยวิธีการดกตรงจะทำให้เม็ดยาที่ได้มีความหนาแน่นต่ำกว่าการเตรียมยาเม็ดแกนโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก นอกจากนี้ยังพบว่ายาเม็ดลอยตัวที่เตรียมจากยาเม็ดแกนทั้งสองวิธีมีระยะเวลาในการลอยตัว (floating time) นานกว่า 8 ชั่วโมง

ตารางที่ 4 ผลของวิธีการเตรียมยาเม็ดแกนต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอย (NaHCO₃: HPMC; 8:2)

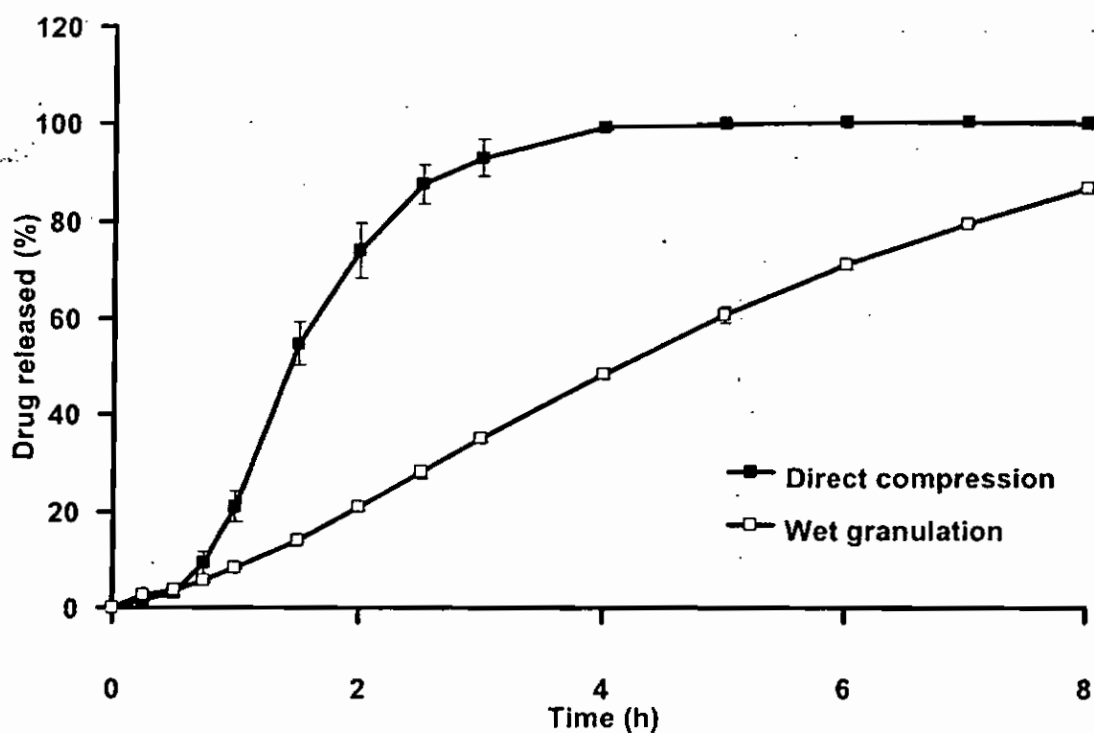
วิธีการเตรียมยาเม็ดแกน	time to float (min $\pm$ SD)	floating time (h)
5% w/w Eudragit[®] RL30D		
Direct compression	3.631 $\pm$ 0.175*	> 8
Wet granulation	4.730 $\pm$ 0.360 *	> 8
10% w/w Eudragit[®] RL30D		
Direct compression	6.280 $\pm$ 0.187*	> 8
Wet granulation	6.911 $\pm$ 0.535*	> 8

* มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

จากการศึกษาผลของวิธีการเตรียมยาเม็ดแกนต่อการปลดปล่อยตัวยา พบว่ายาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการดกตรงมีการปลดปล่อยตัวยาเร็วกว่ายาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก ดังแสดงในรูปที่ 12-13 เนื่องจากยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียกมีการใช้ PVP เป็นสารช่วยยึดเกาะทำให้มีผลไปลดการปลดปล่อยตัวยาให้ช้าลงด้วย



รูปที่ 12 ผลของวิธีการเตรียมยาเม็ดแกนต่อการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัวใน 0.1 N HCl (pH 1.2)
(HPMC:NaHCO₃; 2:8, 5% w/w Eudragit® RL30D)



รูปที่ 13 ผลของวิธีการเตรียมยาเม็ดแกนต่อการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัวใน 0.1 N HCl (pH 1.2)
(HPMC:NaHCO₃; 2:8, 10% w/w Eudragit® RL30D)

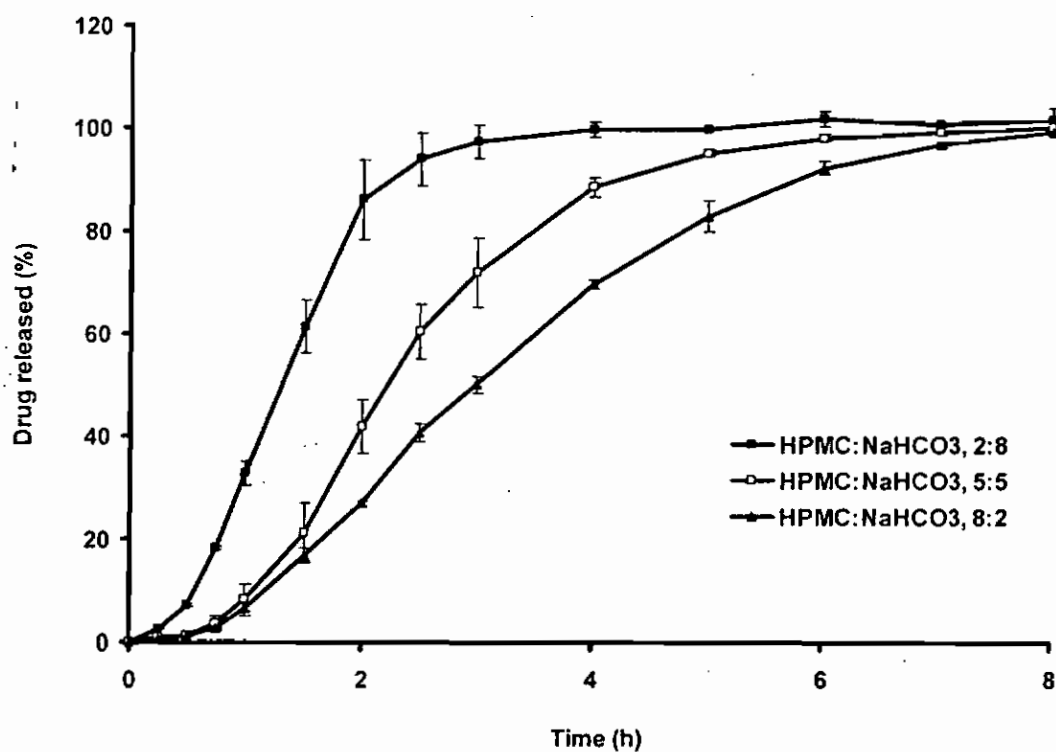
- ผลของปริมาณสารทำให้เกิดแก๊ส

จากการศึกษาผลของปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัว โดยใช้เทคนิคทำให้เกิดแก๊ส พบว่ายามีดแกนที่เคลือบด้วยชั้นสารทำให้เกิดแก๊สแต่ไม่ได้เคลือบชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส ไม่สามารถลอยตัวได้ ส่วนในยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส ปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สมีผลต่อ time to float โดยเมื่อเพิ่มปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สมีแนวโน้มทำให้ time to float ลดลง แต่ไม่แตกต่างกันมากนักและพบว่าทุกตำรับมีระยะเวลาในการลอยตัว (floating time) นานกว่า 8 ชั่วโมง ดังแสดงในตารางที่ 5

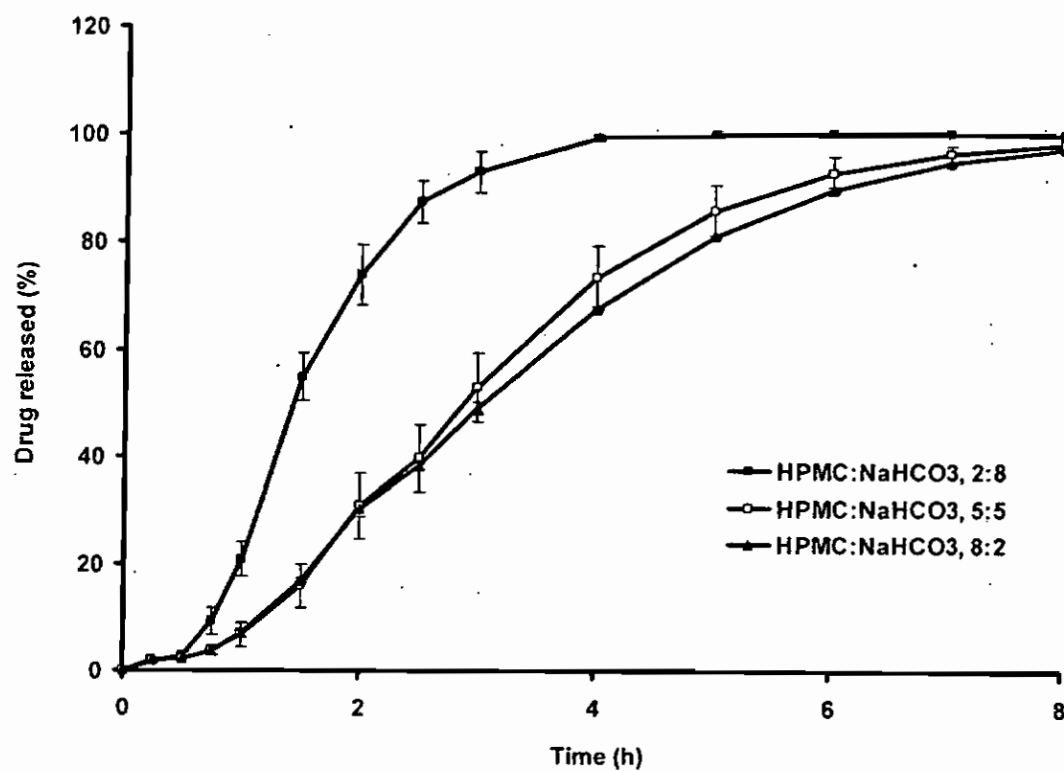
ตารางที่ 5 ผลของปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัว (direct compression)

ปริมาณสารทำให้เกิดแก๊ส	time to float (min $\pm$ SD)	floating time (h)
5% w/w Eudragit® RL30D		
NaHCO ₃ : HPMC; 2:8	3.697 $\pm$ 0.493	> 8
NaHCO ₃ : HPMC; 5:5	3.637 $\pm$ 0.313	> 8
NaHCO ₃ : HPMC; 8:2	3.631 $\pm$ 0.175	> 8
10% w/w Eudragit® RL30D		
NaHCO ₃ : HPMC; 2:8	6.831 $\pm$ 0.342	> 8
NaHCO ₃ : HPMC; 5:5	6.532 $\pm$ 0.307	> 8
NaHCO ₃ : HPMC; 8:2	6.280 $\pm$ 0.187	> 8

จากการศึกษาผลของปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สต่อการปลดปล่อยตัวยา (รูปที่ 14-15) พบว่า ปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สมีผลต่อการปลดปล่อยตัวยานของยาเม็ดลอยตัว โดยเมื่อเพิ่มปริมาณสารทำให้เกิดแก๊ส จะทำให้มีการปลดปล่อยตัวยาเร็วขึ้น เนื่องจากในตำรับที่มีปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สเพิ่มมากขึ้นจะทำให้มีสัดส่วนของ HPMC ลดลง ซึ่ง HPMC จะเป็นเสมือนตัวที่ทำให้การซึมผ่านของน้ำสู่ยาเม็ดแกนช้าลง ดังนั้นเมื่อมีปริมาณ HPMC ลดลง จึงทำให้ยาเม็ดแกนสัมผัสกับตัวกลางได้เร็วขึ้น ตัวยาจึงถูกละลายและถูกปลดปล่อยออกมาได้เร็วกว่าตำรับที่มีสัดส่วนของ HPMC มากกว่า (มีปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สน้อยกว่า)



รูปที่ 14 ผลของปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สต่อการปลดปล่อยตัวยานของยาเม็ดละลายตัวใน 0.1 N HCl (pH 1.2) (direct compression, 5% w/w Eudragit[®] RL30D)



รูปที่ 15 ผลของปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สต่อการปลดปล่อยตัวยานของยาเม็ดละลายตัวใน 0.1 N HCl (pH 1.2) (direct compression, 10% w/w Eudragit[®] RL30D)

- ผลของความหนาของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส

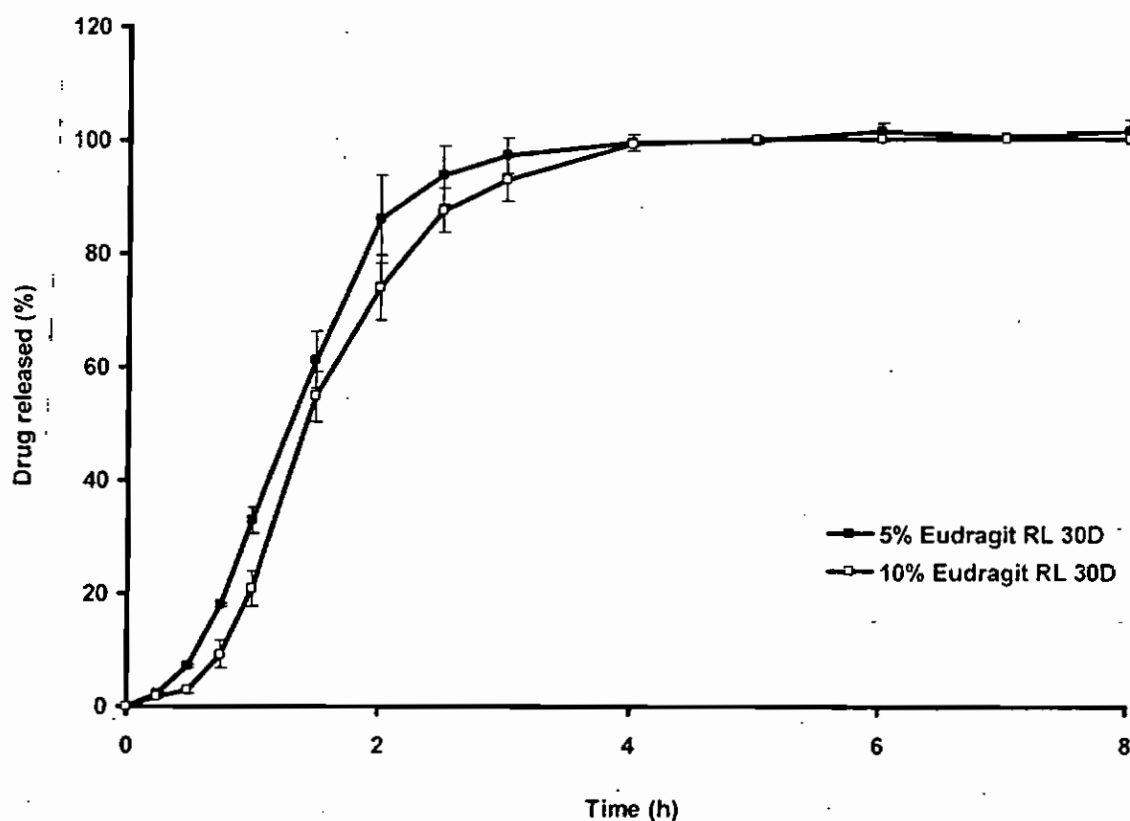
ผลของระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวโดยใช้เทคนิคทำให้เกิดแก๊ส แสดงในตารางที่ 6 พบว่าในตำรับที่มีการเคลือบด้วยชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สเมื่อเพิ่มระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สจะมีผลทำให้ค่า time to float เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นที่ 95% เนื่องจากเมื่อมีการเพิ่มระดับของชั้นพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สจะทำให้ตัวกลางใช้เวลาในการแพร่ผ่านถึงชั้นของสารทำให้เกิดแก๊สนานขึ้น ทำให้การเกิดปฏิกิริยาจนได้แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งใช้ในการลอยตัวช้าลง นอกจากนี้ยังพบว่าทุกตำรับมีระยะเวลาในการลอยตัว (floating time) นานกว่า 8 ชั่วโมง

ตารางที่ 6 ผลของระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัว

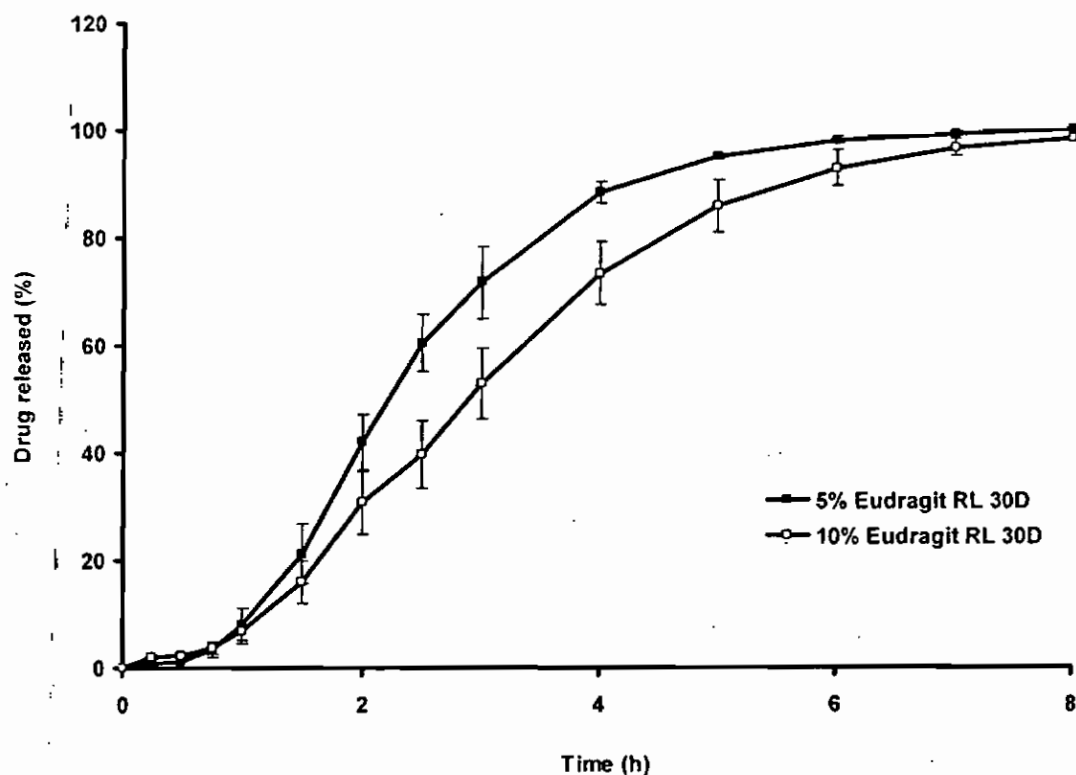
ระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส	time to float (min $\pm$ SD)	floating time (h)
direct compression		
NaHCO ₃ : HPMC; 8:2		
5% w/w Eudragit [®] RL30D	3.631 $\pm$ 0.175*	> 8
10% w/w Eudragit [®] RL30D	6.280 $\pm$ 0.187*	> 8
NaHCO ₃ : HPMC; 5:5		
5% w/w Eudragit [®] RL30D	3.637 $\pm$ 0.313*	> 8
10% w/w Eudragit [®] RL30D	6.532 $\pm$ 0.307*	> 8
NaHCO ₃ : HPMC; 2:8		
5% w/w Eudragit [®] RL30D	3.697 $\pm$ 0.493*	> 8
10% w/w Eudragit [®] RL30D	6.831 $\pm$ 0.342*	> 8
Wet granulation		
NaHCO ₃ : HPMC; 8:2		
5% w/w Eudragit [®] RL30D	4.730 $\pm$ 0.360*	> 8
10% w/w Eudragit [®] RL30D	6.911 $\pm$ 0.535*	> 8

* มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

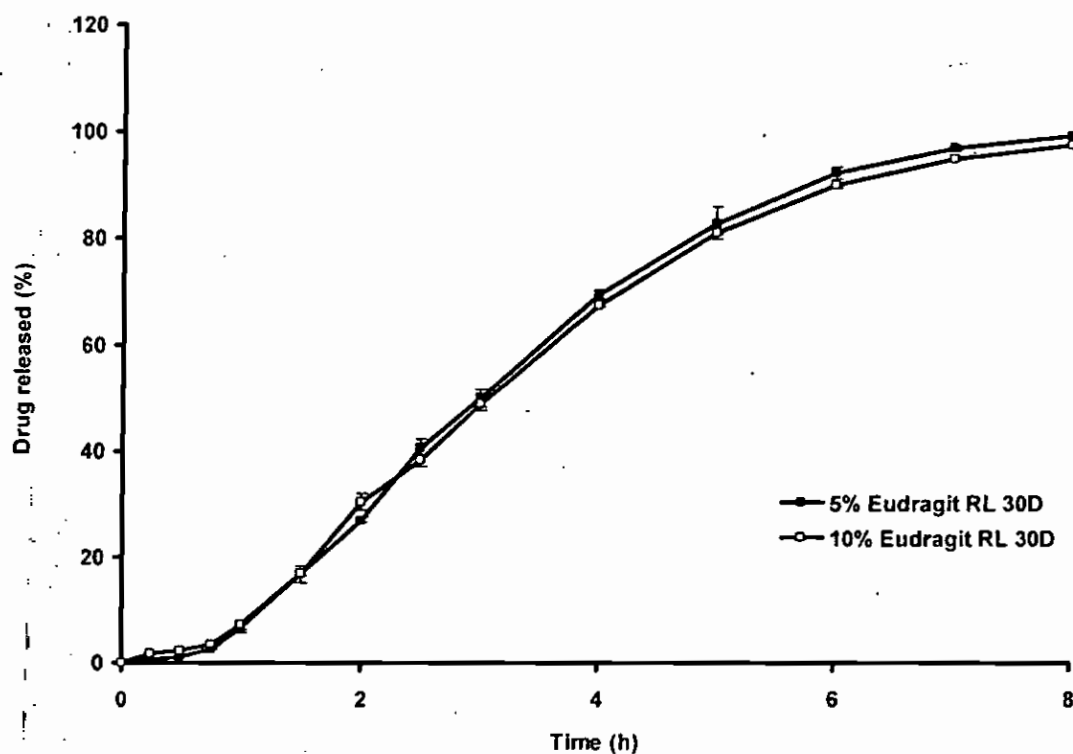
จากการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาพบว่า การเพิ่มระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส มีแนวโน้มทำให้ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาช้าลง ดังแสดงในรูปที่ 16-19 เนื่องจากเมื่อเพิ่มระดับของชั้นพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส จะทำให้ตัวกลางแพร่ผ่านเข้าไปถึงยาเม็ดแกนช้าลง จึงทำให้ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาได้ช้าลง



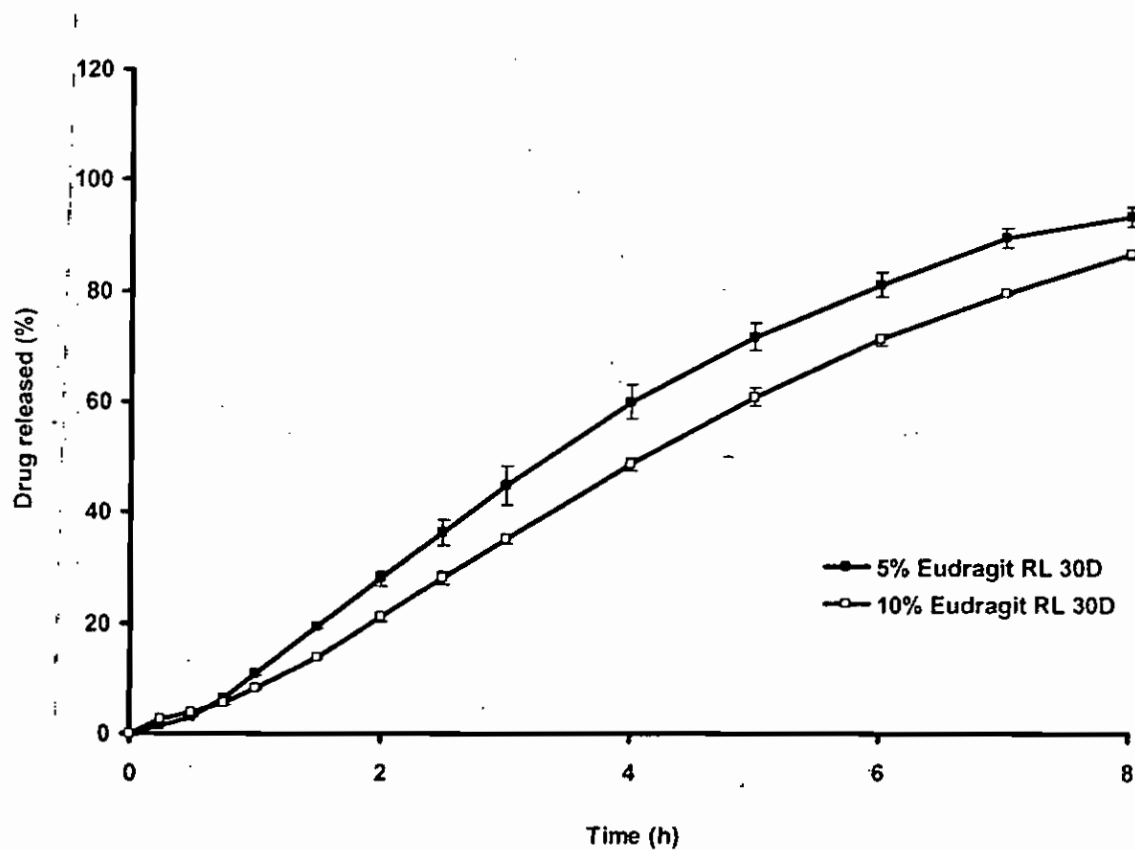
รูปที่ 16 ผลของระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สต่อการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดละลายตัวใน 0.1 N HCl (pH 1.2) (direct compression, NaHCO_3 :HPMC; 8:2)



รูปที่ 17 ผลของระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สต่อการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัวใน 0.1 N HCl (pH 1.2) (direct compression, NaHCO₃:HPMC; 5:5)



รูปที่ 18 ผลของระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สต่อการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัวใน 0.1 N HCl (pH 1.2) (direct compression, NaHCO₃:HPMC; 2:8)



รูปที่ 19 ผลของระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สต่อการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัวใน 0.1 N HCl (pH 1.2) (wet granulation, NaHCO_3 :HPMC; 8:2)

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาได้พัฒนาระบบนำส่งยาละลายตัวชนิดหลายหน่วยโดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊สขึ้น ระบบนำส่งยาประกอบด้วย core pellets ซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญคือ theophylline อยู่ภายในและเคลือบด้วยชั้นเคลือบที่ทำให้เกิดแก๊สหรือชั้นเคลือบต่างและชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สตามลำดับ จากการศึกษาพบว่าความสามารถในการละลายและการปลดปล่อยตัวยาระบบนำส่งยาขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สที่เคลือบบน core pellets ชนิดและความหนาของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส จากผลการทดลองพบว่าเฉพาะระบบนำส่งยาที่ใช้ Eudragit® RL เป็นชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สเท่านั้นที่สามารถละลายได้ ดังนั้น Eudragit® RL จึงเป็นพอลิเมอร์ที่เหมาะสมและถูกเลือกใช้สำหรับระบบนำส่งยาละลายตัวในการศึกษานี้ ระยะเวลาก่อนที่จะละลายตัว (time to float) จะลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สและลดระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส และระบบนำส่งยาละลายตัวที่พัฒนาขึ้นสามารถละลายได้ภายใน 3 นาทีหลังจากสัมผัสกับตัวกลาง (0.1 N HCl) และคงลอยตัวอยู่ได้นานกว่า 24 ชั่วโมง การปลดปล่อยตัวยาคือการปลดปล่อยแบบเนิ่นนานและเป็นเส้นตรงเมื่อพลอตกราฟกับรากที่สองของเวลา การเพิ่มระดับชั้นเคลือบชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สจะลดการปลดปล่อยตัวยา

นอกจากนี้ยังได้พัฒนาและเตรียมระบบนำส่งยาละลายตัวหน่วยเดียวในรูปแบบยาเม็ดโดยใช้หลักการเดียวกัน ระบบนำส่งยาประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายใน และเคลือบด้วยชั้นเคลือบป้องกัน (HPMC) ชั้นเคลือบที่ทำให้เกิดแก๊ส (sodium bicarbonate) และชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส (Eudragit® RL 30D) ตามลำดับ และได้ศึกษาผลของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อความสามารถในการละลายและการปลดปล่อยยา เช่น วิธีการเตรียมยาเม็ดแกน ปริมาณของสารทำให้เกิดแก๊ส และระดับของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส จากการศึกษาพบว่ายาเม็ดละลายตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีตอกตรงมีค่า time to float และการปลดปล่อยตัวยารวดเร็วกว่ายาเม็ดละลายตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก การเพิ่มปริมาณสารทำให้เกิดแก๊สไม่มีผลต่อ time to float แต่ทำให้การปลดปล่อยตัวยารวดขึ้น ขณะที่การเพิ่มความหนาของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สจะไปเพิ่ม time to float และลดการปลดปล่อยตัวยาให้ช้าลง

จากผลการศึกษาพบว่าระบบนำส่งยาละลายตัวที่พัฒนาในการศึกษานี้สามารถละลายได้อย่างรวดเร็วและปลดปล่อยตัวยาเนิ่นนาน เราสามารถกำหนดความสามารถในการละลายและการปลดปล่อยตัวยาให้เหมาะสมตามที่ต้องการได้โดยการปรับเปลี่ยนตัวแปรในตำรับ ดังนั้นระบบนำส่งยาที่พัฒนาขึ้นในการศึกษานี้จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่จะใช้เป็นตัวพาสำหรับระบบนำส่งยาคงค้างในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน เพื่อช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา โดยเฉพาะยาในกลุ่มที่ถูกดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหารหรือยาบางชนิดที่ต้องการผลการออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร เช่น ยาที่ใช้ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร รวมถึงยาที่ไม่คงตัวและเสื่อมสลายได้ง่ายในสภาวะ pH สูงในลำไส้เล็ก เป็นต้น และเนื่องจากระบบนำส่งยาละลายตัวที่พัฒนาขึ้นสามารถเตรียมได้โดยการใช้เครื่องมือและเทคนิคที่ไม่ซับซ้อนและใช้กันทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยา เช่น การตอกยาเม็ด การเคลือบยา ตลอดจนใช้วัตถุดิบที่มีความปลอดภัยสูง ราคาไม่แพง ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้สูงที่จะนำไปผลิตและใช้จริงในทางอุตสาหกรรมยา ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการพัฒนารูปแบบยาใหม่โดยประยุกต์ใช้เทคโนโลยีที่มีอยู่แล้วให้เกิดประโยชน์สูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Mayersohn M. Principles of drug absorption. In: Banker GS, Rhodes CT, eds. Modern pharmaceuticals. 3rd ed. New York:Marcel Dekker, Inc.,1996:21-73.
2. Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. J Control Release 2000;63:235-259.
3. Hilton AK, Deasy PB. In vitro and in vivo evaluation of an oral sustained-release floating dosage form of amoxycillin trihydrate. Int J Pharm 1992;86:79-88.
4. Yang L, Eshraghi J, Fassihi R. A new intragastric delivery system for the treatment of Helicobacter pylori associated gastric ulcer: in vitro evaluation. J Control Release 1999;57:215-222.
5. Whitehead L, Fell JT, Collett JH, Sharma HL, Smith AM. Floating dosage forms: an in vivo study demonstrating prolonged gastric retention. J Control Release 1998;55:3-12.
6. Ichigawa M, Watanabe S, Miyake Y. A new multiple-unit oral floating dosage system. I: preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics. J Pharm Sci 1991;80(11):1062-1066.
7. Oth M, Franz M, Timmermans J, Möes AJ. The bilayer floating capsule: a stomach-directed drug delivery system for misoprostol. Pharm Res 1992;9(3):298-302.
8. Krögel I, Bodmeier R. Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores. Int J Pharm 1999; 187: 175-184.
9. Tur KM, Ch'ng HS, Baie S. Use of bioadhesive polymer to improve the bioavailability of griseofulvin. Int J Pharm 1997;148:63-71., Achar L, Peppas NA. Preparation, characterization and mucoadhesive interactions of poly(methacrylic acid) copolymers with rat mucosa. J Control Release 1994;31: 271-276.
10. Achar L, Peppas NA. Preparation, characterization and mucoadhesive interactions of poly(methacrylic acid) copolymers with rat mucosa. J Control Release 1994;31: 271-276.
11. Peppas NA, Mongia NK. Ultrapure poly(vinyl alcohol) hydrogels with mucoadhesive drug delivery characteristics. Eur J Pharm Biopharm 1997;43: 51-58.
12. Santus G, Lazzarini C, Bottoni G, Sandefer EP, Page RC, Doll WJ, et al. An in vitro-in vivo investigation of oral bioadhesive controlled release furosemide formulations. Eur J Pharm Biopharm 1997;44:39-52.
13. Tobyn MJ, Johnson JR, Dettmar PW. Factors affecting in vitro mucoadhesion IV. Influence of tablet excipients, surfactants and salts on the observed mucoadhesion of polymers. Eur J Pharm Biopharm 1997;43: 65-71.
14. Urquhart J, Theeuwes F. Drug delivery system comprising a reservoir containing a plurality of tiny pills. US Patent 4,434,153. Feb 28, 1984.
15. Mamajek RC, Moyer ES. Drug-dispersing device and method. US Patent 4,207,890. Jun 17, 1980.

16. Cargill R, Caldwell LJ, Engle K, Fix JA, Porter PA, Gardner CR. Controlled gastric emptying. I. effect of physical properties on gastric residence times of nondisintegrating geometric shapes in beagle dogs. *Pharm Res* 1988;5:533-536.
17. Fix JA, Cargill R, Engle K. Controlled gastric emptying. III. gastric residence times of a nondisintegrating geometric shapes in human volunteers. *Pharm Res* 1993;10:1087-1089.
18. Kedzierewicz F, Thouvenot P, Lemut J, Etienne A, Hoffman M, Maincent P. Evaluation of peroral silicone dosage forms in human by gamma-scintigraphy. *J Control Release* 1999;58:195-205.
19. Bechgaard H, Ladefoged K. Distribution of pellets in the gastrointestinal tract. The influence on transit time exerted by the density or diameter of pellets. *J Pharm Pharmacol* 1978;30:690-692.
20. Davis SS, Stockwell AF, Taylor MJ, Hardy JG, Whalley DR, Wilson CG, et al. The effect of density on the gastric emptying of single- and multiple-unit dosage forms. *Pharm Res* 1986;3:208-213.
21. Bechgaard H, Nielson GH. Controlled release multiple units and single unit doses. *Drug Dev Ind Pharm* 1978;4:53-67.
22. Schultz P, Kleinebudde P. A new multiparticulate delayed release system. Part I Dissolution properties and release mechanism. *J Control Release* 1997;47:181-189.
23. Inouye K, Machida Y, Sannan T, Nagai T. Buoyant sustained release granules based on chitosan. *Drug Des Del* 1989;4:55-67.
24. Choi BY, Park HJ, Hwang SJ, Park JB. Preparation of alginate beads for floating drug delivery system: Effect of CO₂ gas forming agents. *Int J Pharm* 2002; 239:81-91.
25. Stockwell AF, Davis SS, Walker SE, In vitro evaluation of alginate gel systems as sustained release drug delivery system. *J Control Release* 1986;3:167-175.
26. Joseph NJ, Lakshmi S, Jayakrishnan A. A floating-type oral dosage form for piroxicam based on hollow polycarbonate microspheres: in vitro and in vivo evaluation in rabbits. *J Control Release* 2002;79:71-79.
27. El-Kamel AH, Sokar MS, Al-Gamel SS, Naggar NF. Preparation and evaluation of ketoprofen floating oral delivery system. *Int J Pharm* 2001;220:13-21.
28. Murata Y, Sasaki N, Miyamoto E, Kawashima S. Use of floating alginate gel beads for stomach-specific drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2000;50:221-226.
29. El-Gibaly I. Development and in vitro evaluation of novel floating chitosan microcapsules for oral use: Comparison with non-floating chitosan microspheres. *Int J Pharm* 2002;249:7-21.
30. Bodmeier R, Paeratakul O. Mechanical properties of dry and wet cellulosic and acrylic films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions used in the coating of solid dosage forms. *Pharm Res* 1994;11(6):882-888.

Output ที่ได้จากโครงการ

ผลงานวิจัยที่ได้จากการดำเนินโครงการวิจัยเรื่องระบบนำส่งยาละลายตัวรูปแบบหลายหน่วยโดยใช้เทคนิคการทำให้เกิดแก๊สนี้ คณะผู้วิจัยได้เผยแพร่ผลงานวิจัยสู่วงการวิชาการและสาธารณชนทั้งในและต่างประเทศ ในรูปแบบต่างๆ รวมทั้งได้รับรางวัลระดับชาติ ดังต่อไปนี้ (ดูในภาคผนวก)

ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

1. **Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and Puttipipatkachorn P.** Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. *International Journal of Pharmaceutics* 2006, 324: 136-143. (impact factor 2006 = 2.156)
2. **Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and Puttipipatkachorn P.** Effect of gas-entrapped polymeric membrane on floating ability and drug release of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. [กำลังเตรียม manuscript เพื่อส่งตีพิมพ์].

ประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

นำเสนอในรูปแบบการบรรยาย (oral presentation)

1. **Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and Puttipipatkachorn S.** Floating ability and drug release of multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. *The 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology* (2006), March 27-30, 2006, Geneva, Switzerland.

นำเสนอในรูปแบบโปสเตอร์ (poster presentation)

1. **Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S, Bodmeier R and Puttipipatkachorn S.** Multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. *The 32nd Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society* (2005), June 18-22, 2005, Miami Beach, Florida, USA.
2. **Sungthongjeen S and Puttipipatkachorn S.** Effect of formulation variables on floating ability and drug release of effervescent floating tablets. *The 21st Congress of Federation of Asian Pharmaceutical Associations* (2006), November 18-21, 2006, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.

3. **Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and Puttipipatkachorn S.** Mechanical properties evaluation of free polymeric films in development of multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. The 3rd *Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC)* (2007), April 22-25, 2007, RAI Congress Centre, Amsterdam, The Netherlands.

หมายเหตุ ผู้วิจัยได้รับ Travel grant จำนวน 829 Euro จาก PSWC สำหรับการนำเสนอผลงานวิจัยเรื่องนี้

ประชุมวิชาการในประเทศ

- นำเสนอในรูปแบบโปสเตอร์ (poster presentation)

1. **Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and Puttipipatkachorn S.** Effect of formulation variables on floating ability of multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. The 22nd *Pharmaceutical Science Meeting* (2005), Dec 2, 2005, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand. (Abstract was published in *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005; 29(supp): 69.)

หมายเหตุ งานวิจัยเรื่องนี้ได้รับรางวัลเสนอผลงานวิจัยดีเด่น *Poster Presentation Awards* สาขา *Pharmaceutical Sciences* ในการประชุมเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ประจำปี 2548 (ครั้งที่ 22) ณ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย วันที่ 2 ธันวาคม 2548

2. **Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and Puttipipatkachorn S.** Design and evaluation of multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว. ประจำปี 2549 ระหว่างวันที่ 12-14 ตุลาคม 2549, โรงแรมริเจนท์ ซะอ่า จังหวัดเพชรบุรี ประเทศไทย.

ผลงานวิจัยที่ได้ยังมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอนด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม เภสัชอุตสาหกรรม การผลิตยาและการออกแบบระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยรูปแบบใหม่ ทั้งในระดับปริญญาบัณฑิตและบัณฑิตศึกษา นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะสามารถพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ได้จริงเนื่องจากระบบนำส่งยาละลายตัวที่พัฒนาขึ้นนี้ใช้เทคนิคการเตรียมที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อนและเป็นเทคนิคที่ใช้กันทั่วไปอยู่แล้วในอุตสาหกรรมการผลิตยา ดังนั้นน่าจะเป็นประโยชน์ต่ออุตสาหกรรมยาของประเทศไทยได้ในอนาคต

ภาคผนวก

ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

**Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and
Puttipipatkachorn P. Preparation and in vitro evaluation of a
multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation
technique. International Journal of Pharmaceutics 2006, 324: 136-143.
(impact factor 2006 = 2.156)**

Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique

Srisagul Sungthongjeen^{a,*}, Ornlaksana Paeratakul^b,
Sontaya Limmatvapirat^c, Satit Puttipatkhachorn^d

^a Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University,
Phitsanulok-Nakhonsavan Road, Phitsanulok 65000, Thailand

^b Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Ongkharak, Nakhon Nayok 26120, Thailand

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

^d Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Sri-Ayudhya Road, Bangkok 10400, Thailand

Received 21 January 2006; received in revised form 2 June 2006; accepted 5 June 2006

Available online 9 June 2006

Abstract

A multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique was developed in order to prolong the gastric residence time and to increase the overall bioavailability of the dosage form. The system consists of the drug-containing core pellets prepared by extrusion-spheronization processes, which are coated with double layers of an inner effervescent layer (sodium bicarbonate) and an outer gas-entrapped polymeric membrane of an aqueous colloidal polymer dispersion (Eudragit® RL 30D, RS 30D, NE 30D). Only the system using Eudragit® RL 30D as a gas-entrapped polymeric membrane could float. The time to float decreased as amount of the effervescent agent increased and coating level of gas-entrapped polymeric membrane decreased. The optimum system could float completely within 3 min and maintained the buoyancy over a period of 24 h. The drug release was sustained and linear with the square root of time. Increasing coating level of gas-entrapped polymeric membrane decreased the drug release. Both the rapid floating and the sustained release properties were achieved in the multiple-unit floating drug delivery system developed in this present study.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Floating drug delivery system; Pellets; Effervescent agent; Polymeric membrane; Sustained release

1. Introduction

It is widely known that gastric residence time (GRT) is one of the important factors affecting the drug bioavailability of pharmaceutical dosage forms (Desai and Bolton, 1993). Variable and short gastric emptying time can result in incomplete drug release from the drug delivery system (DDS) above the absorption zone (stomach or upper part of small intestine), leading to a diminished efficacy of the administered dose (Chuch et al., 1995; Iannuccelli et al., 1998). Floating drug delivery system (FDDS) is one of gastroretentive dosage forms which could prolong GRT to obtain sufficient drug bioavailability (Whitehead et al., 1998; Singh and Kim, 2000; Arora et al., 2005; Bardonnnet et al., 2006). The system basically floats in the gastric fluid because of its lower bulk density compared to that of the aqueous medium.

FDDS is desirable for drugs with an absorption window in the stomach or in the upper small intestine (Rouge et al., 1996; Sato et al., 2004a). It is also useful for drugs that act locally in the proximal part of gastrointestinal (GI) tract such as antibiotic administration for *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of peptic ulcer (Cooreman et al., 1993; Yang et al., 1999; Umamaheshwari et al., 2003; Bardonnnet et al., 2006) and for drugs that are poorly soluble or unstable in the intestinal fluid (Singh and Kim, 2000; Jain et al., 2005).

Most of the floating systems previously reported are single-unit systems such as tablets and capsules. A drawback of these systems is the high variability of the GI transit time due to their all-or-nothing emptying processes (Ichigawa et al., 1991; Kawashima et al., 1991; Streubel et al., 2003; Umamaheshwari et al., 2003; Talukder and Fassihi, 2004; Jain et al., 2005). On the other hand, the multiple-unit dosage forms may be an attractive alternative since they have been shown to reduce the inter- and intra-subject variabilities in drug absorption as

* Corresponding author. Tel.: +66 55261000x3619; fax: +66 55261057.
E-mail address: sungts2000@yahoo.com (S. Sungthongjeen).

well as to lower the possibility of dose dumping (Bechgaard and Ladefoged, 1978; Bechgaard and Nielson, 1978; Vervaet et al., 1995). Various multiple-unit floating systems have been developed in different forms and principles such as air compartment multiple-unit system (Iannuccelli et al., 1998), hollow microspheres (microballoons) prepared by the emulsion solvent diffusion method (Sato et al., 2003, 2004a,b; Jain et al., 2005), microparticles based on low-density foam powder (Streubel et al., 2002, 2003), beads prepared by emulsion–gelation method (Talukder and Fassihi, 2004; Sriamornsak et al., 2005). Use of swellable polymers and effervescent compounds is another approach for preparing multiple-unit FDDS. Ichigawa et al. (1991) developed FDDS by coating the sustained release pills or granules with tartaric acid layer, sodium bicarbonate layer and polymeric film consisting of polyvinyl acetate and shellac. The floating system using ion exchange resin loaded with bicarbonate and then coated by a semipermeable membrane was also proposed (Atyabi et al., 1996). Recently, Choi et al. (2002) prepared floating alginate beads using gas forming agents (calcium carbonate and sodium bicarbonate).

In this study, a new multiple-unit FDDS based on gas formation technique was developed. The spherical drug-containing core pellets was prepared by extrusion–spheronization process followed by coating of the pellets with effervescent component (sodium bicarbonate) using hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) as a binder, and gas-entrapped polymeric membrane (Eudragit® RS 30D, RL 30D, NE 30D), respectively. Anhydrous theophylline, which is predominantly absorbed in the upper part of GI tract (Singh and Kim, 2000), was used as a model compound. The effect of the preparative parameters, e.g., amount of the effervescent agent layered onto the core pellets, and type and coating level of the gas-entrapped polymeric membrane, on the floating ability and drug release properties of the multiple-unit FDDS were evaluated.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Anhydrous theophylline (Lianyungang Foreign Trade Corp., China) was chosen as a model drug. Microcrystalline cellulose (Avicel® PH 101, FMC, USA) was used as a pelletization aid of the core pellets. Sodium bicarbonate (NaHCO₃, Carlo Erba, Italy) was used as an effervescent agent with HPMC (Methocel® E15LV, Dow Chemical, USA) plasticized with polyethylene glycol 6000 (PEG 6000, Fluka Chemie, Switzerland) as a binder. The gas-entrapped polymeric membrane used was aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit® RL 30D, RS 30D or NE 30D, Rohm Pharma, Darmstadt, Germany) plasticized with diethyl phthalate (DEP), a water insoluble plasticizer (Eastman Kodak Co., NY, USA). All other reagents were of analytical grade.

2.2. Preparation of the multiple-unit FDDS

2.2.1. Preparation of core pellets

Drug-containing core pellets were prepared by extrusion–spheronization process. The drug (theophylline; 40%, w/w) and

the pelletization aid (Avicel® PH 101; 60%, w/w) were mixed in a tumbling mixer (Rotomixer®, Foster Equipment Co., England) for 20 min. The dry powder mixture was then loaded into a mixing container. Sufficient amount of distilled water was slowly added in the powder mixture to achieve a consistency of the damp mass suitable for further extrusion–spheronization processes. The prepared damp mass was immediately passed through a radial basket extruder (Caleva Model 25, G.B. Caleva, England) using 2-mm diameter screen. The extrudate uniform in size was produced with the extruder speed set at 15 rpm. The extrudate was then spheronized in a spheronizer (Caleva Model 250, G.B. Caleva, England) with a rotation plate of regular cross-hatch geometry for 15 min at a rotation speed of 1500 rpm. The resultant pellets were dried at 50 °C in a fluidized bed apparatus (Uni-Glatt, Glatt, GmbH Process Technology, Germany) for 45 min.

2.2.2. Coating of the core pellets

The core pellets were coated with two successive layers; an effervescent substance (sodium bicarbonate) as an inner effervescent layer and aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit® RL 30D, RS 30D or NE 30D) as an outer gas-entrapped polymeric membrane. An effervescent agent was incorporated into HPMC solution plasticized with PEG 6000 (10%, w/w based on the solids content of HPMC) and then layered onto the core pellets. On a dry solid basis, the ratios of sodium bicarbonate to HPMC were 2:8, 5:5 and 8:2 w/w. The coating level of effervescent layer was 12% weight gain and the solids content of coating solution was kept constant at 12% (w/w).

The coating solution was sprayed onto the core pellets (1.41–1.68 mm) in a fluid bed coater (Uni-Glatt, Wurster insert, Glatt GmbH Process Technology, Germany). The conditions for layering were shown as follows: bead charge, 500 g; preheating temperature, 50 °C; preheating time, 20 min; inlet temperature, 50 °C; outlet temperature, 40–42 °C; atomizing air pressure, 25 lb/in.²; spray rate, 8–10 ml/min. The NaHCO₃-layered pellets were dried in the coating chamber for 30 min at 50 °C to evaporate the residual moisture. The prepared pellets were then removed from the coating chamber and stored in a closed container for further experiments.

The NaHCO₃-layered pellets were subsequently coated with an aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit® RL 30D, RS 30D, or NE 30D) to achieve a weight gain of 5 and 10% (w/w) to obtain the complete multiple-unit FDDS. A plasticizer (DEP; 20%, w/w based on polymer solids) was added into the colloidal polymer dispersions (Eudragit® RL 30D, RS 30D) and the dispersions were gently agitated for at least 30 min prior to an appropriate dilution with purified water and subsequent coating. Eudragit® NE 30D can form film without the need of a plasticizer and thus diluted with water without the incorporation of a plasticizer. The solids content of the coating dispersions was 15% (w/w). The coating conditions were as follows: bead charge, 500 g; preheating temperature, 45 °C; preheating time, 20 min; inlet temperature, 45 °C; outlet temperature, 40–42 °C; atomizing air pressure, 25 lb/in.²; spray rate, 3–5 ml/min. The pellets were further dried in the coating

chamber for 30 min after the coating was finished in order to evaporate the residual moisture in the polymeric coatings prior to storage.

2.3. Evaluation of the drug-containing core pellets and the multiple-unit FDDS

2.3.1. Particle size analysis and friability

The particle size distribution of core pellets was evaluated by sieve analysis. Two hundred grams of the core pellets were sieved through a nest of sieves (2.38–0.84 mm) on a vibratory sieve shaker (Retsch® Model AS 200 digit, Retsch, Germany) for 20 min, and the weight distribution was determined.

The friability of the core pellets was determined as the percentage of weight loss after 200 revolutions of 10 g of the core pellets in a friabilator (Erweka, Germany).

2.3.2. Determination of the drug content

The drug content in the drug-containing pellets was determined by extraction with methanol. The core pellets, effervescent-layered pellets or the effervescent-layered pellets coated with gas-entrapped polymeric membrane (complete multiple-unit FDDS) equivalent to about 20 mg of theophylline were accurately weighed, ground, and accurately transferred into a volumetric flask. Methanol was added into the flask and the mixture was stirred overnight to ensure a complete extraction. The solution was filtered through a filter paper, diluted with appropriate amount of methanol and assayed spectrophotometrically at 269 nm (Beckman Model DU600 series, Beckman Coulter, Inc., USA). The analysis was performed where Beer's Law was obeyed over the range of 0–25 µg/ml.

2.3.3. Scanning electron microscopy (SEM)

The dried pellets were mounted onto the stages prior to coating with gold to a thickness about 30 nm under vacuum. The morphology of the pellets was then observed under SEM (model JSM-5410 LV, Jeol, Japan).

2.3.4. Floating ability

The floating abilities of the effervescent-layered pellets and the coated effervescent-layered pellets (complete multiple-unit FDDS) were determined using USP paddle apparatus (50 rpm, $37 \pm 0.2^\circ\text{C}$, 900 ml, 0.1N HCl). Twenty pellets were placed in the medium; the time to float and duration of floating (floating time) were measured by visual observation. The percentage of floating pellets was calculated by the following equation:

$$\text{floating pellets (\%)} = \frac{\text{number of floating pellets at the measure time}}{\text{initial number of the pellets}} \times 100 \quad (1)$$

2.3.5. Dissolution study

The USP XXIV rotating paddle method ($37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 50 rpm, 900 ml, 0.1N HCl, $n=3$) was used to study the drug

release from the multiple-unit FDDS. The weight of pellets used was equivalent to about 20 mg of theophylline. An automated dissolution testing machine comprises a dissolution apparatus (Hanson Model SR8-plus Q-Pak®, Hanson Research Co., USA), eight-channel peristaltic pump (Gilson, France), an UV-vis spectrophotometer equipped with six 1.0 cm quartz cells (Beckman Model DU600 series, Beckman Coulter, Inc., USA). The instrument was programmed to draw the sample automatically at predetermined time intervals by means of a peristaltic pump which delivers the samples to the quartz flow cells of the spectrophotometer operated at 269 nm. The drawn samples are returned to the dissolution vessels.

2.4. Data analysis

The differences in average of data were compared by simple analysis of variance (one-way ANOVA) or independent sample *t*-test. The significance of the difference was determined at 95% confident limit ($\alpha=0.05$).

3. Results and discussion

3.1. Design of multiple-unit FDDS

Fig. 1 shows the design of multiple-unit FDDS. The system consisted of drug-containing core pellet coated with effervescent layer and gas-entrapped polymeric membrane, respectively. Since sodium bicarbonate itself could not adhere onto the core pellets, HPMC was used as a binder in the inner effervescent layer. An ideal coating material for a floating system should be highly water permeable in order to initiate the effervescent reaction and the floating process rapidly. However, the wet or hydrated coatings should also be impermeable to the generated CO_2 so as to promote and maintain floatation (Krögel and Bodmeier, 1999). Regarding their mechanical properties, the polymeric coatings should be sufficiently flexible in wet state to be able to withstand the pressure of the generated gas and to avoid rupturing. Krögel and Bodmeier (1999) reported that the cellulosic polymers were not suitable candidates for FDDS. Cellulose acetate was too rigid and did not expand sufficiently when in contact with dissolution media, while ethyl cellulose was not flexible and ruptured easily upon CO_2 formation. Gas bubbles were released rapidly after the burst of coating. According to

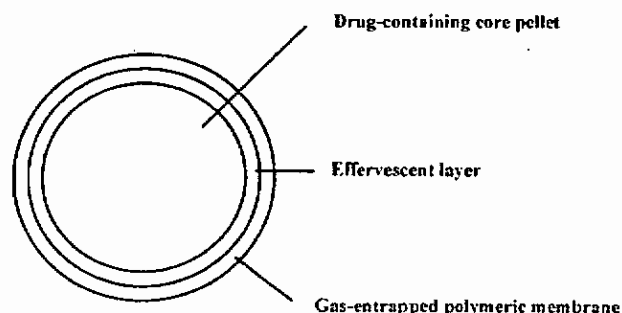


Fig. 1. Design of multiple-unit FDDS.

these reasons, the higher flexibility polymer, an aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit® RL 30D, RS 30D, or NE 30D), was chosen and investigated as a gas-entrapped polymeric membrane in this study.

Upon contact with the gastric fluid, the fluid permeated into the effervescent layer through the outer polymeric membrane. Carbon dioxide was liberated via neutralization reaction and was entrapped in the polymeric membrane. After that, the swollen pellets (like balloons) with a density less than 1.0 g/ml floated and maintained the buoyancy; therefore, the drug was released from the system for a long time.

To develop the multi-unit FDDS based on gas formation technique, several studies were necessary to identify the formulation variables providing the desired system properties, rapid expansion and formation of low-density system within minutes after contact with gastric fluids and maintaining the buoyancy in stomach with sustained release. The effect of the preparative parameters such as amount of the effervescent agent layered onto the core pellets, and type and coating level of the polymeric membrane, on the floating ability and drug release of the multiple-unit FDDS were evaluated.

3.2. Pellets characterization

The core pellets containing anhydrous theophylline were prepared by extrusion–spheronization using microcrystalline cellulose as a bulk excipient. The optimum volumes of water for damp mass were around 900–920 ml/kg of the powder mixtures (anhydrous theophylline:Avicel® PH 101, 40:60 w/w). The friability of the formulation was $0.17 \pm 0.04\%$. This indicated that the core pellets were quite hard and able to withstand the mechanical stresses of the subsequent coating process. The distribution of the size fractions, based on the sieve analysis is shown in Fig. 2. The drug-containing core pellets obtained by the extrusion–spheronization showed narrow size distribution and the dominant size fraction was 1.41–1.68 mm. Fig. 3A shows the appearance of the external morphology of the core pellet under SEM. The core pellets were spherical agglomerates with a slightly rough surface. The surface of the effervescent-layered pellet was slightly smoother (Fig. 3B) and the smoothest was the surface of effervescent-layered pellet coated with polymeric

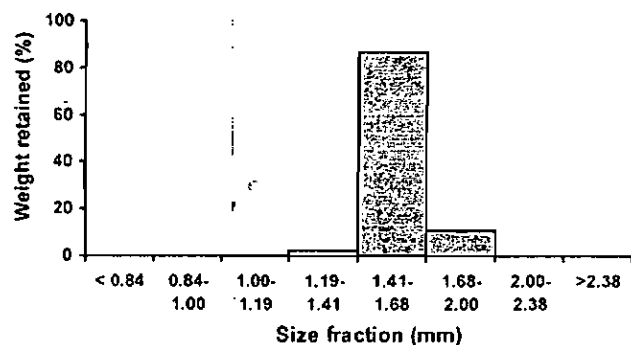


Fig. 2. The size distributions of the core pellets prepared by extrusion–spheronization (determined by sieve analysis).

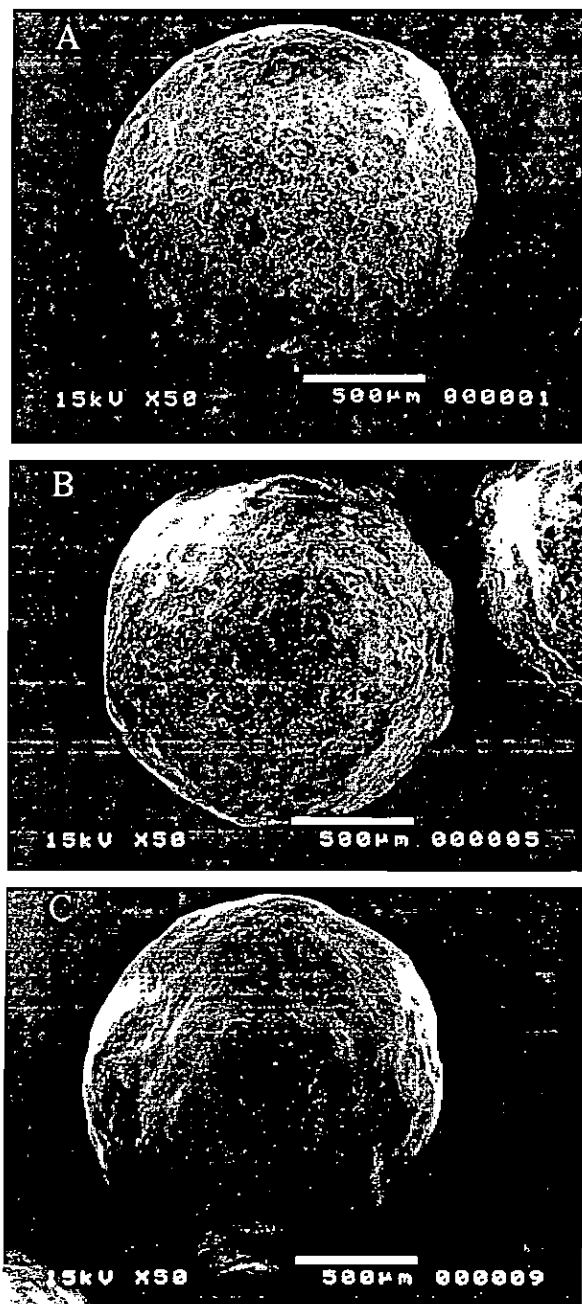


Fig. 3. Scanning electron micrographs of the surfaces of the core, effervescent-layered pellet, and effervescent-layered pellet coated with 5% Eudragit® RL 30D (HPMC:NaHCO₃: 2:8 w/w), magnification 50×. Key: (A) core pellet, (B) effervescent-layered pellet, and (C) effervescent-layered pellet coated with Eudragit® RL 30D.

membrane (Eudragit® RL 30D) (Fig. 3C). The surface morphology of the effervescent-layered pellets coated with Eudragit® RL 30D as polymeric membrane before and after dissolution test is shown in Fig. 4. After dissolution test, the polymeric membrane of the coated pellets was swelled due to the inner pressure of generated CO₂. However, the swelled membrane in Fig. 4B was collapsed slightly according to the drying process under vacuum before SEM observations.

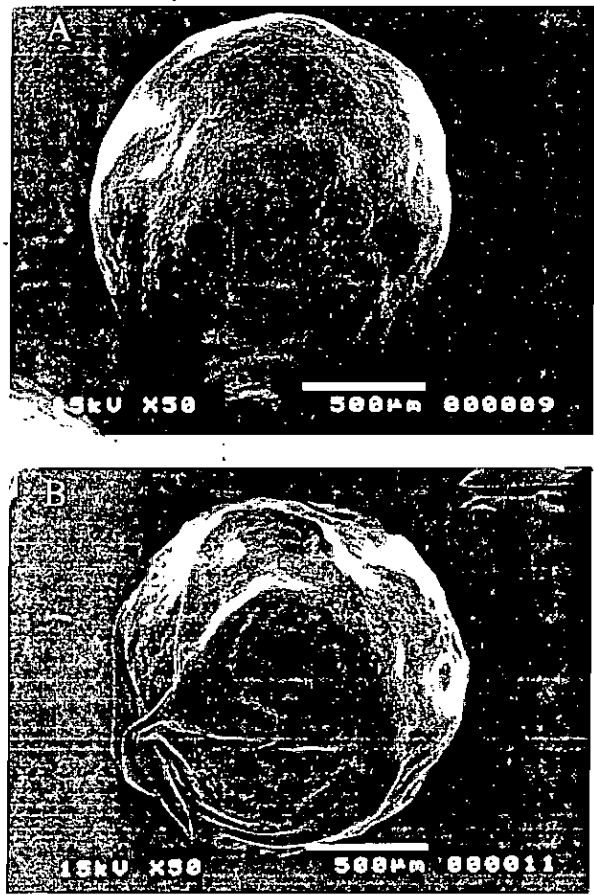


Fig. 4. Scanning electron micrographs of the surfaces of the effervescent-layered pellets coated with 5% Eudragit® RL 30D (HPMC:NaHCO₃; 2:8 w/w) before and after exposure to 0.1N HCl. Key: (A) surface before exposure to 0.1N HCl, magnification 50× and (B) surface after exposure to 0.1N HCl, magnification 50×.

3.3. Floating ability

The floating ability of the effervescent-layered pellets and the effervescent-layered pellets coated with polymeric membrane (complete multiple-unit FDDS) were investigated respected to amount of the effervescent agent (HPMC:NaHCO₃ ratio), and type and level of the polymeric coating. The system should float in a few minutes after contact with gastric fluid to prevent the dosage form from transiting into the small intestine together with food (Iannuccelli et al., 1998). The effervescent-layered pellets floated within 5–10 s after placed in 0.1N HCl. Higher amount of effervescent agent decreased floating time (duration of floating) of the effervescent-layered pellets (Fig. 5). As the coating level of effervescent layer was kept constant at 12% (w/w), amount of HPMC in this layer varied depending on the ratio of HPMC:NaHCO₃ used. The prolonged floating time in the pellets layered with lower amount NaHCO₃ was attributed to higher amount of HPMC which possessed higher entrapment capacity of the generated CO₂. The floating time of the effervescent-layered pellets was quite short (less than 0.5 h) because HPMC dissolved and there was no polymeric membrane which could entrap the generated CO₂ gas. Therefore, the com-

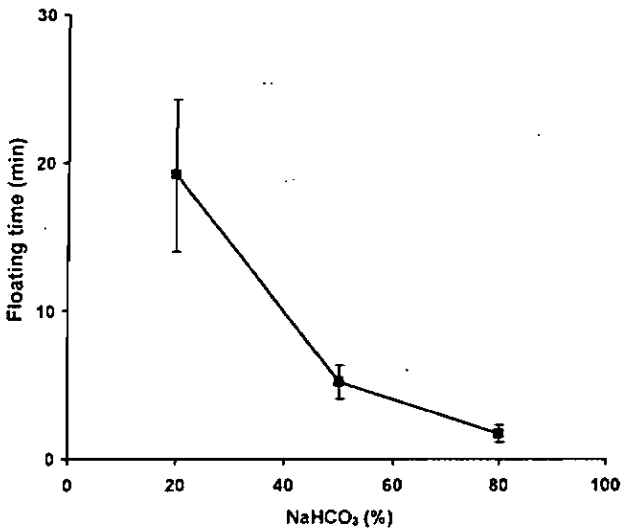


Fig. 5. Effect of % NaHCO₃ layered onto the core pellets on floating time of effervescent-layered pellets.

plete multiple-unit FDDS (effervescent-layered pellets coated with polymeric membrane) was prepared and evaluated for floating ability. Eudragit® RL 30D, RS 30D or NE 30D were used as polymeric membrane. The multiple-unit FDDS using Eudragit® RL 30D as a polymeric membrane floated completely within 3 min in all cases. The time to float of the systems decreased with increasing amount of effervescent agent and increased with increasing level of polymeric membrane coating (Fig. 6). The higher amount of effervescent agent caused faster and higher CO₂ generation (Krögel and Bodmeier, 1999). With increasing level of Eudragit® RL 30D, the floating started later due to the delayed water penetration through the thicker coating. This result was in consistent with the previous studies (Ichigawa et al., 1991; Krögel and Bodmeier, 1999). The duration of floating was longer than 24 h. It was indicated that Eudragit® RL 30D

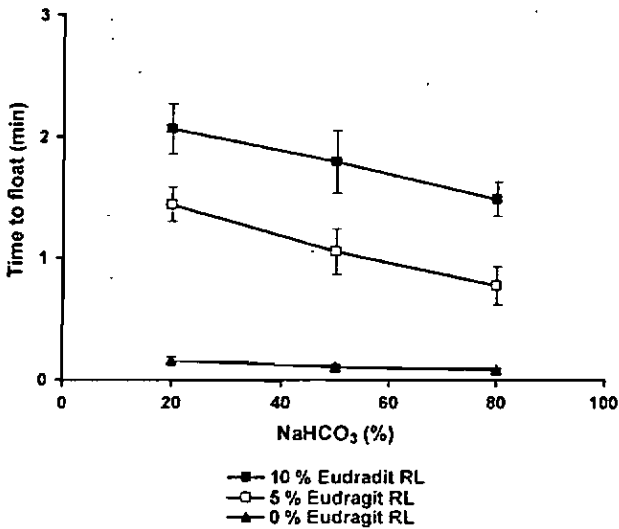


Fig. 6. Effect of % NaHCO₃ layered onto the core pellets and coating level of Eudragit® RL 30D on time to float of coated effervescent-layered pellets.

polymeric membrane was impermeable to the generated CO_2 and could maintain the floatation. The multiple-unit FDDS systems coated with Eudragit® RS 30D and NE 30D as polymeric membranes did not float even used high effervescent amount (HPMC: NaHCO_3 , 2:8 w/w) and low coating level (5% weight gain). The pellets swelled slightly after placed in the medium for 24 h. Eudragit® RS 30D and NE 30D might not be permeable enough for dissolution medium to induce the effervescent reaction and generate sufficient amount of CO_2 to make the pellets floated. Eudragit® RL 30D is a highly water permeable polymer according to its hydrophilic content, quaternary ammonium groups, in the structure (Ghebre-Sellassie et al., 1997; Bauer et al., 1998). It has twice as many quaternary ammonium groups and is more hydrophilic than Eudragit® RS. It therefore hydrated faster and resulted in a shorter time to float (Krögel and Bodmeier, 1999). Based on these results, Eudragit® RL 30D was the polymer of choice as gas-entrapped membrane in this multiple-unit FDDS.

3.4. In vitro drug release characteristics

The release of theophylline from the insoluble matrix core pellets may be described by the following equation:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^{1/2} \quad (2)$$

where M_t/M_∞ is the percentage of drug released at time t and k is a release constant which reflects: (a) the shape of the matrix, (b) the internal structure of the matrix as it affects the tortuosity and porosity of the matrix and (c) the drug concentration and solubility (Peppas, 1985; Ford et al., 1991; Sriamornsak et al., 1997). It is applicable if the release of drug is largely governed by diffusion through water-filled pores in the matrix. Fig. 7 shows that the release of theophylline from the core pellets, the effervescent-layered pellets and the effervescent-layered pellets coated with Eudragit® RL 30D as polymeric membrane conforms to Eq. (2) with the correlation coefficient (r^2) of more than 0.97 in each case.

The effect of effervescent level (% NaHCO_3) layered onto the core pellets on drug release from effervescent-layered pellets and effervescent-layered pellets coated with Eudragit® RL 30D were investigated. Fig. 8 shows that there is no significant difference in drug release between the core pellets and the effervescent-layered pellets. However, the release of the effervescent-layered pellets with 20% NaHCO_3 (HPMC: NaHCO_3 , 8:2 w/w) was slightly lowered according to the higher HPMC content in the effervescent layer. The drug release of the effervescent-layered pellets coated with Eudragit® RL 30D was lower than that of the uncoated effervescent-layered pellets because the polymeric membrane retarded the water penetration through the effervescent-layered cores. The drug release tended to increase with increasing amount of effervescent agent. However, no significant difference in drug release could be observed. A faster and higher CO_2 generation caused by increasing the level of effervescent (Krögel and Bodmeier, 1999) resulted in higher swelling of polymeric membrane and subsequent drug release. Additionally, the higher level of effervescent agent was corre-

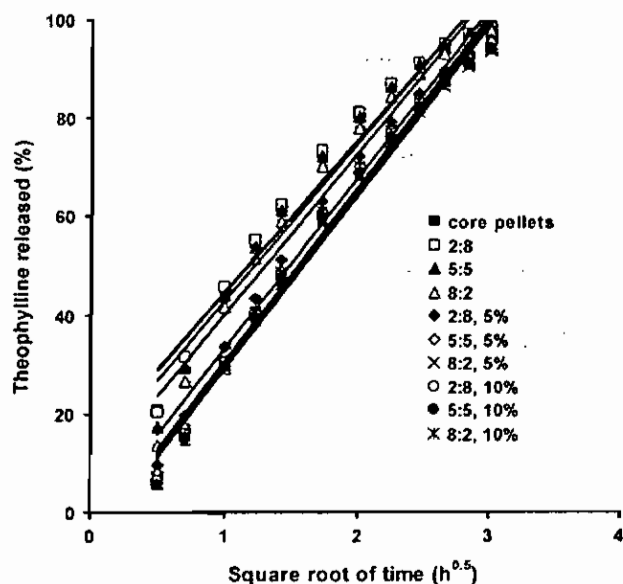


Fig. 7. The release of theophylline from uncoated cores, effervescent-layered pellets and effervescent-layered pellets coated with Eudragit® RL 30D as polymeric membrane in 0.1N HCl, plotted as the cumulative percentage of drug released vs. the square root of time. The means of triplicate data are plotted. Note: the value describing each symbol represents HPMC: NaHCO_3 ratio and coating level of Eudragit® RL 30D, respectively.

sponded to the lower level of HPMC and this may lead to an increase of drug release according to the easier and faster water penetration through the pellets.

Besides the effect of effervescent level, the effects of polymer type and coating level on drug release were also investigated. Since only the multiple-unit FDDS using Eudragit® RL 30D

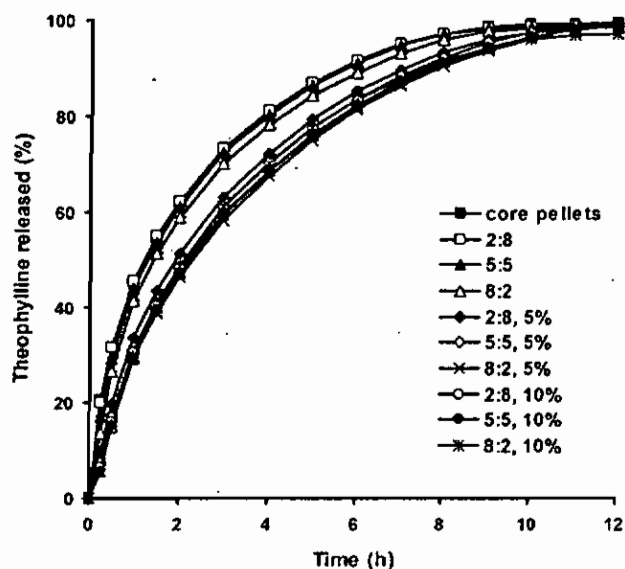


Fig. 8. Effect of % NaHCO_3 layered onto the core pellets on drug release of effervescent-layered pellets and effervescent-layered pellets coated with Eudragit® RL 30D as polymeric membrane (HPMC: NaHCO_3 , 12% weight gain). Note: the value describing each symbol represents HPMC: NaHCO_3 ratio and coating level of Eudragit® RL 30D, respectively.

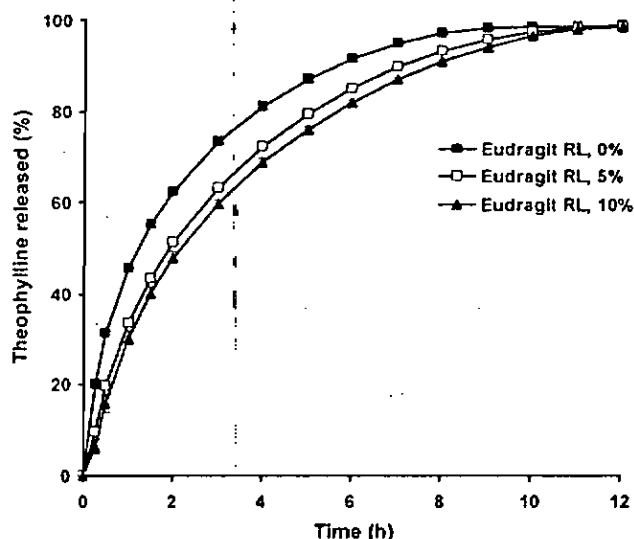


Fig. 9. Effect of gas-entrapped polymeric membrane (Eudragit® RL 30D) coating level on drug release from multiple-unit FDDS (HPMC:NaHCO₃, 2:8 w/w).

as a gas-entrapped polymeric membrane could float, the drug release of this system was investigated for further study. Fig. 9 shows drug release results of multiple-unit FDDS with 80% effervescent agent (HPMC:NaHCO₃, 2:8 w/w). The drug release decreased with increasing level of polymeric coating from 0 to 10%. The higher membrane thickness retarded water penetration, resulting in decreasing drug release (Ichigawa et al., 1991; Krögel and Bodmeier, 1999). The drug release from the system using Eudragit® RL 30D as gas-entrapped polymeric membrane was linear with the square root of time (as shown in Fig. 7). For high water permeability of Eudragit® RL, the release profile of the multiple-unit FDDS seems to be dominated by drug diffusion through the polymer matrix from the core pellets instead of drug diffusion through polymeric membrane of reservoir system.

4. Conclusions

The multiple-unit FDDS based on gas formation technique was developed. The system consists of drug-containing cores coated with effervescent layer and polymeric membrane. The floating ability and drug release of the system were dependent on amount of the effervescent agent layered onto the core pellets, and type and coating level of the polymeric membrane. Only the system using Eudragit® RL 30D as a polymeric membrane could float as Eudragit® RL 30D had high water- and low CO₂-permeabilities with high flexibility. The system could float completely within 3 min and maintain the buoyancy over a period of 24 h. The multiple-unit FDDS with rapid floating and sustained drug release was obtained and could be a promising gastroretentive DDS.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Prof. Dr. Roland Bodmeier for his kind advice and criticism and Assoc. Prof. Dr. Pornsak Sriamornsak for technical advice on pellet manufac-

ture. Thanks also go to JJ-Degussa-Hüls, Thailand for kindly supplying Eudragit® samples manufactured by Rohm Pharma, Germany. This work was financially supported by Commission on Higher Education, Ministry of Education, Thailand and The Thailand Research Fund (Grant no. MRG4880132).

References

- Arora, S., Ali, J., Ahuja, A., Khar, R.K., Baboota, S., 2005. Floating drug delivery systems: a review. *AAPS Pharm. Sci. Technol.* 6, article 47. <http://www.aapspharmstech.org>.
- Atyabi, F., Sharma, H.L., Mohammad, H.A.H., Fell, J.T., 1996. Controlled drug release from coated floating ion exchange resin beads. *J. Contr. Release* 42, 25–28.
- Bardonnnet, P.L., Faivre, V., Pugh, W.J., Piffaretti, J.C., Falson, F., 2006. Gastroretentive dosage forms: overview and special case of *Helicobacter pylori*. *J. Contr. Release* 111, 1–18.
- Bauer, K.H., Lehmann, K., Osterwald, H.P., Rothgang, G., 1998. Coated Pharmaceutical Dosage Forms. Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, pp. 63–119.
- Bechgaard, H., Ladefoged, K., 1978. Distribution of pellets in the gastrointestinal tract. The influence on transit time exerted by the density or diameter of pellets. *J. Pharm. Pharmacol.* 30, 690–692.
- Bechgaard, H., Nielson, G.H., 1978. Controlled release multiple units and single unit doses. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 4, 53–67.
- Choi, B.Y., Park, H.J., Hwang, S.J., Park, J.B., 2002. Preparation of alginate beads for floating drug delivery system: effects of CO₂ gas-forming agents. *Int. J. Pharm.* 239, 81–91.
- Chueh, H.R., Zia, H., Rhodes, C.T., 1995. Optimization of sotalol floating and bioadhesive extended release tablet formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21, 1725–1747.
- Cooreman, M.P., Krausgrill, P., Hengels, K.J., 1993. Local gastric and serum amoxycillin concentrations after different oral application forms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 1506–1509.
- Desai, S., Bolton, S., 1993. A floating controlled-release drug delivery systems: in vitro-in vivo evaluation. *Pharm. Res.* 10, 1321–1325.
- Ford, J.L., Mitchell, K., Rowe, P., Armstrong, D.J., Elliott, P.N.C., Rostrom, C., Hogan, J.E., 1991. Mathematical modeling of drug release from hydroxylpropyl-methylcellulose matrices: effect of temperature. *Int. J. Pharm.* 71, 95–104.
- Ghebre-Sellassie, I., Nesbitt, R.U., Wang, J., 1997. Eudragit aqueous dispersions as pharmaceutical controlled release coatings. In: McGinity, J.W. (Ed.), *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, 2nd ed. Marcel Dekker, New York, pp. 267–286.
- Iannuccelli, V., Coppi, G., Bernabei, M.T., Camerini, R., 1998. Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part I. Formulation study. *Int. J. Pharm.* 174, 47–54.
- Ichigawa, M., Watanabe, S., Miyake, Y., 1991. A new multiple-unit oral floating dosage system. I. Preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics. *J. Pharm. Sci.* 80, 1062–1066.
- Jain, S.K., Awasthi, A.M., Jain, N.K., Agrawal, G.P., 2005. Calcium silicate based microspheres of repaglinide for gastroretentive floating drug delivery: preparation and in vitro characterization. *J. Contr. Release* 107, 300–309.
- 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. Contr. Release* 16, 279–290.
- Krögel, I., Bodmeier, R., 1999. Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores. *Int. J. Pharm.* 187, 175–184.
- Peppas, N.A., 1985. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.* 60, 110–111.
- 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.
- Sato, Y., Kawashima, Y., Takeuchi, H., Yamamoto, H., 2003. Physicochemical properties to determine the buoyancy of hollow microspheres (microbal-

- loons) prepared by the emulsion solvent diffusion method. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55, 297–304.
- Sato, Y., Kawashima, Y., Takeuchi, H., Yamamoto, H., 2004a. In vitro and in vivo evaluation of riboflavin-containing microballoons for a floating controlled drug delivery system in healthy humans. *Int. J. Pharm.* 275, 97–107.
- Sato, Y., Kawashima, Y., Takeuchi, H., Yamamoto, H., 2004b. In vitro evaluation of floating and drug releasing behaviors of hollow microspheres (microballoons) prepared by the emulsion solvent diffusion method. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 57, 235–243.
- Singh, B.N., Kim, K.H., 2000. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J. Contr. Release* 63, 235–259.
- Sriamornsak, P., Prakongpan, S., Puttipipatkachorn, S., Kennedy, R.A., 1997. Development of sustained release theophylline pellets coated with calcium pectinate. *J. Contr. Release* 47, 221–232.
- Sriamornsak, P., Thirawong, N., Puttipipatkachorn, S., 2005. 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. *Eur. J. Pharm. Sci.* 24, 363–373.
- Streubel, A., Siepmann, J., Bodmeier, R., 2002. Floating microparticles based on low density foam powder. *Int. J. Pharm.* 241, 279–292.
- Streubel, A., Siepmann, J., Bodmeier, R., 2003. Multiple unit gastroretentive drug delivery systems: a new preparation method for low density microparticles. *J. Microencapsul.* 20, 329–347.
- Talukder, R., Fassihi, R., 2004. Gastroretentive delivery systems: hollow beads. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30, 405–412.
- Umamaheshwari, R.B., Jain, S., Bhadra, D., Jain, N.K., 2003. Floating microspheres bearing acetohydroxamic acid for the treatment of *Helicobacter pylori*. *J. Pharm. Pharmacol.* 55, 1607–1613.
- Vervaeke, C., Baert, L., Remon, J.P., 1995. Extrusion-spheronization: a literature review. *Int. J. Pharm.* 116, 131–146.
- 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. Contr. Release* 55, 3–12.
- Yang, L., Eshraghi, J., Fassihi, R., 1999. A new intragastric delivery system for the treatment of *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: in vitro evaluation. *J. Contr. Release* 57, 215–222.

การประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

**Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and
Puttipipatkachorn S. Floating ability and drug release of multiple-
unit floating drug delivery system based on gas formation technique.
The 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and
Pharmaceutical Technology (2006), March 27-30, 2006, Geneva,
Switzerland.**

**หมายเหตุ: ได้รับการคัดเลือกให้นำเสนอในรูปแบบการบรรยาย
(oral presentation)**

Meeting
of Biopharmaceuticals
and Pharmaceutical
Technology

GENEVA

Switzerland 27th -30th March 1994

Final Announcement

Approaching New Interfaces



YAHOO! MAIL

Print - Close Window

Date: Thu, 05 Jan 2006 13:37:43 +0100
From: "Petra Eberle" <eberle@apv-mainz.de>
To: sungts2000@yahoo.com
Subject: Congress Geneva 2006

Mr
Srisagul Sungthongjeen
Naresuan University
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Phitsanulok-Nakhonsawak Road
*65000 Phitsanulok***
Thailand

Mainz, 05 January 2006

*5th World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and
Pharmaceutical Technology*
27th to 30th March 2006, CICG, Geneva, Switzerland

Dear Mrs. Sungthongjeen,

We are pleased to inform you that your submitted paper entitled*
FLOATING ABILITY AND DRUG RELEASE OF MULTIPLE-UNIT FLOATING DRUG
DELIVERY SYSTEM BASED ON GAS FORMATION TECHNIQUE* has been accepted
for
an oral presentation.

Your presentation is scheduled for* 29th March 2006 *at* 16.20 h.* It
should last 15 minutes plus 5 minutes for discussion after the lecture.
The lecture room is evident from the time schedule which will be handed
over to you when registering on site.

Important information for speakers (oral presentations):
A beamer and a laptop will be available for the oral presentations.
Please bring a disk,
CD ROM or USB stick with you (resolution 1024 x 768 pixel). The
presentations should be handed in between 8.15 h and 9.00 h for the
morning sessions, and between 12.30 h and 13.15 h for the sessions in
the afternoon.

*/Please register for the congress using the online form on our
homepage
<http://www.pharma-worldmeeting.com/>*

Yours sincerely,
APV Headquarters

FLOATING ABILITY AND DRUG RELEASE OF MULTIPLE-UNIT FLOATING DRUG DELIVERY SYSTEM BASED ON GAS FORMATION TECHNIQUE

S. Sungthongjeen¹, O. Paeratakul², S. Limmatvapirat³, S. Puttipipatkachorn⁴

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000 Thailand

² Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakhon Nayok 26120 Thailand

³ Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000 Thailand

⁴ Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400 Thailand

INTRODUCTION

Floating drug delivery systems (FDDS) are designed to exhibit a prolonged gastric residence time (GRT) to obtain the sufficient bioavailability of drug from dosage forms [1]. The systems basically float in gastric contents because of their lower density than gastric fluids [2]. Floating dosage forms are advantageous for drugs having a limited absorption site in the gastrointestinal tract. They are also useful for drugs acting locally in the proximal part of GI tract and poorly soluble or unstable drugs in the intestinal fluid. In this study, a new multiple-unit FDDS based on gas formation technique was developed. The system consists of the core pellets coated with double layers of an inner effervescent layer and an outer gas-entrapped polymeric membrane. When the system was placed into the medium (0.1 N HCl), the fluid permeated into the effervescent layer. Carbon dioxide was liberated via neutralization reaction and was entrapped in the polymeric membrane [3]. The swollen pellets with a density less than 1.0 g/ml were then floated, maintained the buoyancy and released the drug.

The aim of this study was to investigate the effect of formulation variables e.g., amount of the effervescent agent layered onto the core pellets, and type and coating level of the polymeric membrane on floating ability and drug release of the multiple-unit FDDS.

EXPERIMENTAL METHODS

• Materials

Anhydrous theophylline was chosen as a model drug. Microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH101) was used as pelletization aid of the core pellets. The effervescent layer consisted of sodium bicarbonate using HPMC (Methocel[®] E15LV) as a binder and PEG 6000 as plasticizer.

The gas-entrapped polymeric membrane used was aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit[®] RL 30D, RS 30D or NE 30D) plasticized with diethyl phthalate (DEP).

• Preparation of multiple-unit FDDS

The drug-containing core pellets were prepared by extrusion-spheronization process. The pellets were then coated with double layers of an inner effervescent layer containing sodium bicarbonate and an outer polymeric membrane of an aqueous colloidal polymer dispersion using fluidized bed apparatus (Uni-Glatt).

• Evaluation of multiple-unit FDDS

Floating ability (time to float and floating time) and drug release of the multiple-unit FDDS were performed in USP paddle dissolution apparatus (900 ml of 0.1 N HCl; 37 °C, 50 rpm).

RESULTS AND DISCUSSION

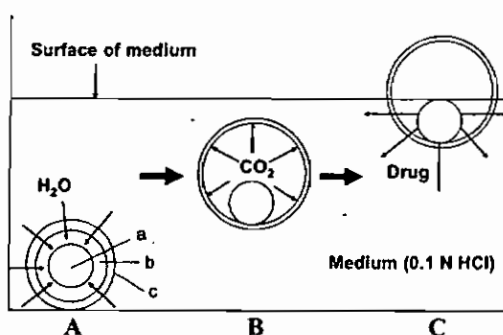


Figure 1: Floating mechanism of the multiple-unit FDDS: A) permeation of medium; B) gas (CO₂) formation and floating; C) drug release. Key: (a) drug-containing core pellets; (b) effervescent layer (sodium bicarbonate); (c) gas-entrapped polymeric membrane. (Adapted from Ref. 3.)

The drug-containing core pellets prepared by extrusion-spheronization showed narrow size distribution and the dominant size fraction was 1.41-1.68 mm (Table 1).

Table 1: The size distributions of the core pellets prepared by extrusion-spheronization (determined by sieve analysis).

Size fraction (mm)	% by weight of core pellets in size fraction (SD)
< 0.84	0.00 (0.00)
0.84-1.00	0.00 (0.00)
1.00-1.19	0.01 (0.00)
1.19-1.41	2.17 (0.23)
1.41-1.68	86.83 (0.55)
1.68-2.00	10.78 (0.71)
2.00-2.38	0.19 (0.03)
> 2.38	0.02 (0.00)

The floating ability and drug release of the multiple-unit FDDS were investigated with respect to amount/coating level of the effervescent agent, and type and coating level of the gas-entrapped polymeric coating. Since the floating time (duration of floating) of the effervescent-layered pellets without gas-entrapped polymeric membrane was quite short (less than 0.5 h). Therefore, the complete multiple-unit FDDS with gas-entrapped polymeric membrane was prepared and evaluated. Only the system using Eudragit® RL 30D as an outer polymeric membrane could float in a few minutes after contact with 0.1 N HCl. The time to float decreased with increasing amount of the effervescent agent (Fig. 2) and remained floating over a period of 24 h.

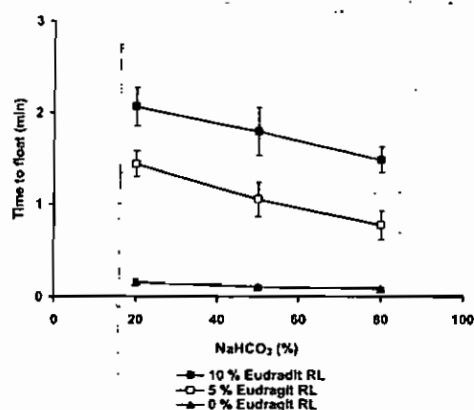


Figure 2: Effect of % NaHCO₃ and coating level of Eudragit® RL on time to float of the multiple-unit FDDS.

The sustained drug release of multiple-unit FDDS was obtained and the drug release profile was linear with the square root of time. Coating of gas-entrapped polymeric membrane decreased the drug release. However, the amount/coating level of the effervescent agent, coating level of the polymeric coating (Eudragit® RL 30D) did not affect drug release significantly (Fig. 3).

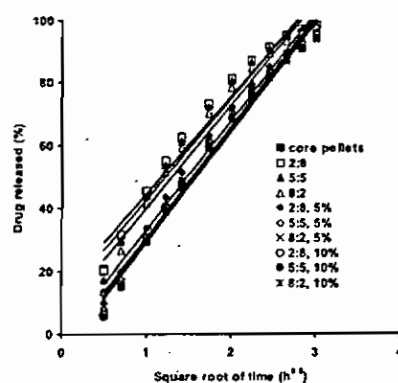


Figure 3: The drug release of uncoated cores, effervescent-layered pellets and effervescent-layered pellets coated with Eudragit® RL in 0.1 N HCl (n=3).

Note: The value describing each symbol represent HPMC:NaHCO₃ ratio and coating level of Eudragit® RL, respectively.

The multiple-unit FDDS based on gas formation technique was developed. The floating ability of the system was affected by formulation variables. Only the system using Eudragit® RL 30D as a gas-entrapped polymeric membrane could float. The system was float completely in a few minutes and remained floating over a period of 24 h. The sustained drug release was obtained and linear with the square root of time. The FDDS developed in this study was promising as a drug carrier for gastroretentive DDS.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was financially supported by The Thailand Research Fund (TRF) and Commission on Higher Education (CHE) (Grant No. MRG4880132). The authors wish to acknowledge Prof. Roland Bodmeier for his comments and JJ-Degussa-Hüls, Thailand who kindly provided the sample of Eudragit® (RL 30D, RS 30D, NE 30D) manufactured by Rohm Pharma, Germany.

REFERENCES

- [1] Whitehead L, Fell JT, Collett JH, Sharma HL, Smith AM. Floating dosage forms: an in vivo study demonstrating prolonged gastric retention. *Journal of Controlled Release* 55:3-12 (1998).
- [2] Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *Journal of Controlled Release* 63:235-259 (2000).
- [3] Ichigawa M, Watanabe S, Miyake Y. A new multiple-unit oral floating dosage system. I: preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 80(11):1062-1066 (1991).

การประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S, Bodmeier R and Puttipipatkachorn S. Multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. The 32nd Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society (2005), June 18-22, 2005, Miami Beach, Florida, USA.

Date: Fri, 22 Apr 2005 17:29:11 -0400 (EDT)
From: education@controlledrelease.org
To: sungts2000@yahoo.com
Subject: CRS 2005 Abstract Acceptance Confirmation

Dear Srisagul Sungthongjeen:

Abstract Final Number: 490

Abstract Title: Multiple-Unit Floating Drug Delivery System Based on Gas Formation Technique

This message is to confirm that your abstract listed above has been accepted for Poster presentation at the 32nd Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, Miami Beach, Florida, U.S.A., June 18-22, 2005. As the presenting author of this abstract you must register for the meeting.

As part of a pilot program to welcome members from economically emerging nations, we are pleased to offer a specially reduced registration fee for the 32nd Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society. If you would like to take advantage of this great offer, be one of the first 50 to visit

<http://www.controlledrelease.org/meetings/miami/registration.cgi> and print out a registration form and fax it in today. CRS Headquarters staff will gladly process your reduced registration by using your completed registration form. Instead of the regular member registration fee of \$675, we are offering registration for only \$475 to the first 50 Members who live in one of the following countries:

- Albania
- Algeria
- American Samoa
- Belarus
- Belize
- Bosnia and Herzegovina
- Botswana
- Brazil
- Bulgaria
- Cape Verde
- Chile
- China - People's Republic of,
- Colombia
- Costa Rica
- Croatia
- Dominica
- Dominican Republic
- Egypt, Arab Republic
- El Salvador
- Equatorial Guinea
- Fiji
- Gabon
- Grenada
- Guatemala
- Guyana
- Iran, Islamic Republic
- Jamaica
- Jordan
- Kazakhstan
- Kiribati
- Kosovo-UNMIK
- Latvia
- Lebanon
- Libyan Arab Jamahiriya
- Lithuania

Macedonia, FYR
Malaysia
Maldives
Man (Isle of)
Mexico
Micronesia
Morocco
Namibia
Panama
Paraguay
Peru
Philippines
Romania
Russian Federation
Samoa
Sri Lanka
St. Lucia
St. Vincent and the Grenadines
Suriname
Swaziland
Syrian Arab Republic
Thailand
Trinidad & Tobago
Tunisia
Turkey
Turkmenistan
Ukraine
Uruguay
Vanuatu
Venezuela RB
Yugoslavia

Visit <http://www.controlledrelease.org/meetings/miami/index.cgi?PreProg> to view the 2005 Preliminary Program with all of its information on Program Highlights, Plenary Speakers, Invited Speakers, Workshops, Abstract Sessions, Special Sessions, Exposition, Registration, Visibility Opportunities, Sponsors, and more.

Book your sleeping rooms now at the Fontainebleau Resort and Spa, the CRS Annual Meeting and Exposition host hotel. The Society has negotiated rates starting at only \$180 per night. Reservations must be made by May 13, 2005, to get the CRS rate. Visit

<http://www.controlledrelease.org/meetings/miami/accommodations.cgi> to make your reservation TODAY!

Thank you for submitting your abstract to this year's Annual Meeting; we look forward to seeing you in Miami Beach!

Sincerely,
CONTROLLED RELEASE SOCIETY
Educational Services

This is NOT spam: As a member of the Controlled Release Society or said person having expressed interest in the aforementioned organization, you are receiving this communication. If you would like to discontinue receiving electronic communications of this type from Controlled Release Society go to <http://www.ardel.com/campaignmanager/unsubscribe.cgi?sungts2000@yahoo.com&EdSAuth>

Multiple-Unit Floating Drug Delivery System Based on Gas Formation Technique

S. Sungthongjeen¹, O. Paeratakul², S. Limmatvapirat³, R. Bodmeier⁴ and S. Puttipipatkachorn⁵

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand
sungts2000@yahoo.com

²Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakhon -Nayok 26120, Thailand

³Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000, Thailand

⁴College of Pharmacy, Freie Universität Berlin, Kelchstr. 31, 12169 Berlin, Germany

⁵Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

ABSTRACT SUMMARY:

The multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique was developed. The system consists of core pellets coated with inner effervescent layer and outer polymeric membrane. The floating ability and drug release depended on amount of the effervescent agent, type and amount of the polymeric coating.

Keywords: floating, drug delivery system, pellets, effervescent

INTRODUCTION:

Floating drug delivery system (FDDS) is one of gastroretentive dosage forms which are designed to exhibit a prolonged gastric residence time (GRT) to obtain the sufficient bioavailability of drug from dosage forms¹. The system basically floats in gastric contents because of its lower density than gastric fluids². Floating dosage forms are advantageous for drugs having a limited absorption site in the intestinal tract. They are also useful for drugs act locally in the proximal part of gastrointestinal (GI) tract and poorly soluble or unstable drugs in the GI fluid. In this study, the multiple-unit FDDS based on gas formation technique was developed. The system consists of a drug-containing core pellets coated with effervescent component and gas-entrapped polymeric membrane. When the system is placed into the medium (0.1 N HCl), the fluid permeates into the effervescent layer. Carbon dioxide is liberated via neutralization reaction and is entrapped in the polymeric membrane³. The gas-entrapped pellets with a density less than 1.0 g/ml subsequently float, maintain the buoyancy and release the drug.

The aim of this study was to investigate the effect of the formulation variables, e.g., amount of the effervescent agent layered onto the core pellets, and type and coating level of the polymeric membrane on floating ability and drug release of the pellets.

EXPERIMENTAL METHODS:

• Materials:

Anhydrous theophylline was chosen as model drug. Microcrystalline cellulose (Avicel® PH101) was used as pelletization aid of the core pellets. Sodium bicarbonate as effervescent agent, hydroxypropyl methylcellulose (Methocel® E15LV) as a binder and PEG6000 as plasticizer were used in effervescent layer. The polymeric

membrane used was aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit® RL 30D, RS 30D or NE 30D) plasticized with diethyl phthalate.

• Preparation of multiple-unit FDDS

The drug-containing core pellets were prepared by extrusion-spheronization processes. The pellets were then coated with double layers of an inner effervescent layer containing sodium bicarbonate and an outer polymeric membrane of an aqueous colloidal polymer dispersion using fluidized bed apparatus (Uni-Glatt).

• Evaluation of multiple-unit FDDS

Floating ability (time to float and floating time) and drug release were performed in USP paddle dissolution apparatus (900 ml of 0.1 N HCl, 37 °C, 50 rpm).

RESULTS AND DISCUSSION:

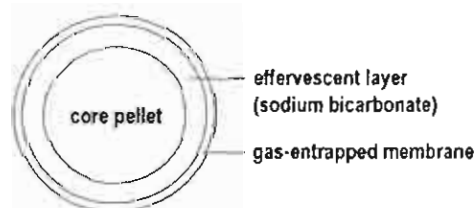


Fig. 1: The design of a multiple-unit FDDS.

The drug-containing core pellets prepared by extrusion-spheronization showed narrow size distribution and the dominant size fraction was 1.41-1.68 mm (Fig. 2).

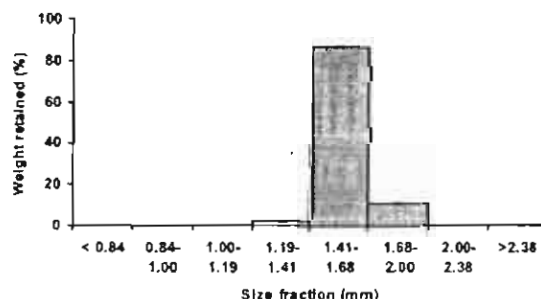


Fig. 2: The size distributions of the core pellets prepared by extrusion-spheronization (determined by sieve analysis).

Fig. 3a shows the appearance of the external morphology of the uncoated pellet under SEM. The core pellets were spherical agglomerates with a slightly rough surface. The surface of the effervescent-layered pellet was slightly smoother (Fig. 3b) and the smoothest surface was observed in the effervescent-layered pellet coated with polymeric membrane (Eudragit® RL) (Fig. 3c).

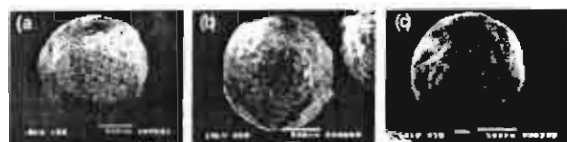


Fig. 3: SEM micrographs of surface of the core pellet (a), effervescent-layered pellet (b), and effervescent-layered pellet coated with Eudragit® RL (c)

The floating ability and drug release was investigated with respect to amount/coating level of the effervescent agent, and type and amount of the polymeric coating. Since the floating time (duration of floating) of the effervescent-layered pellets without polymeric membrane was quite short (less than 0.5 h). Therefore, the complete multiple-unit FDDS with polymeric membrane was prepared and evaluated. Only the system using Eudragit® RL 30D as an outer polymeric membrane could float in a few minutes after contacting with 0.1 N HCl. The time to float decreased with increasing amount of the effervescent agent (Fig. 4) and remained floating over a period of 24 h.

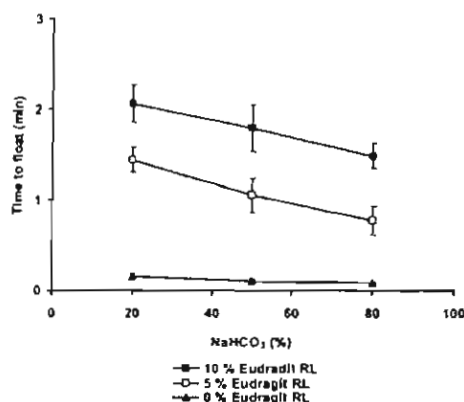


Fig. 4: Effect of % NaHCO₃ layered onto the core pellets and coating level of Eudragit® RL on time to float of coated effervescent-layered pellets.

The sustained drug release was obtained in this study. However, the amount/coating level of the effervescent agent, thickness of the polymeric coating (Eudragit® RL 30D) did not affect drug release significantly (Fig. 5).

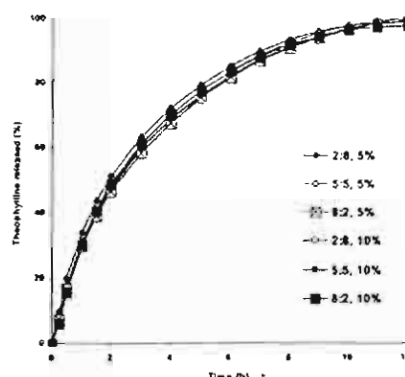


Fig. 5: Effect of % NaHCO₃ layered onto the core pellets and coating level of polymeric membrane on drug release of complete multiple-unit FDDS.

Note: The value describing each symbol represent HPMC:NaHCO₃ ratio and coating level of Eudragit® RL, respectively.

CONCLUSION:

The multiple-unit FDDS based on gas formation technique was developed. The floating ability of the system was affected by several factors such as amount of the effervescent agent layered onto the core pellets, type and coating level of the polymeric membrane. Only the system using Eudragit® RL 30D as a polymeric membrane could float. The time to float decreased with increasing amount of the effervescent agent. The system floated completely in a few minutes and remained floating over a period of 24 h. The sustained drug release was obtained. The multiple-unit FDDS developed in this study offers an alternative delivery system which remains buoyant in the GI fluids, thus potentially prolonging the GRT.

REFERENCES:

1. L. Whitehead, J.T. Fell, J.H. Collett, H.L. Sharma, A.M. Smith, Floating dosage forms: an in vivo study demonstrating prolonged gastric retention, *J. Control. Release* 55 (1998) 3-12.
2. B.N. Singh, K.H. Kim, Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention, *J. Control. Release* 63 (2000) 235-259.
3. M. Ichigawa, S. Watanabe, Y. Miyake, A new multiple-unit oral floating dosage system. I: preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics, *J. Pharm. Sci.* 80(11) (1991) 1062-1066.

ACKNOWLEDGEMENTS:

The authors wish to acknowledge JJ-Degussa-Hüls, Thailand for the samples of aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit® RL 30D, RS 30D, NE 30D) manufactured by Rohm Pharma, Germany. The financial support of the Thailand Research Fund (TRF) is also gratefully acknowledged.

การประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

Sungthongjeen S and Puttipipatkachorn S. Effect of formulation variables on floating ability and drug release of effervescent floating tablets. The 21st Congress of Federation of Asian Pharmaceutical Associations (2006), November 18-21, 2006, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.

FAPA
1964

The 21st



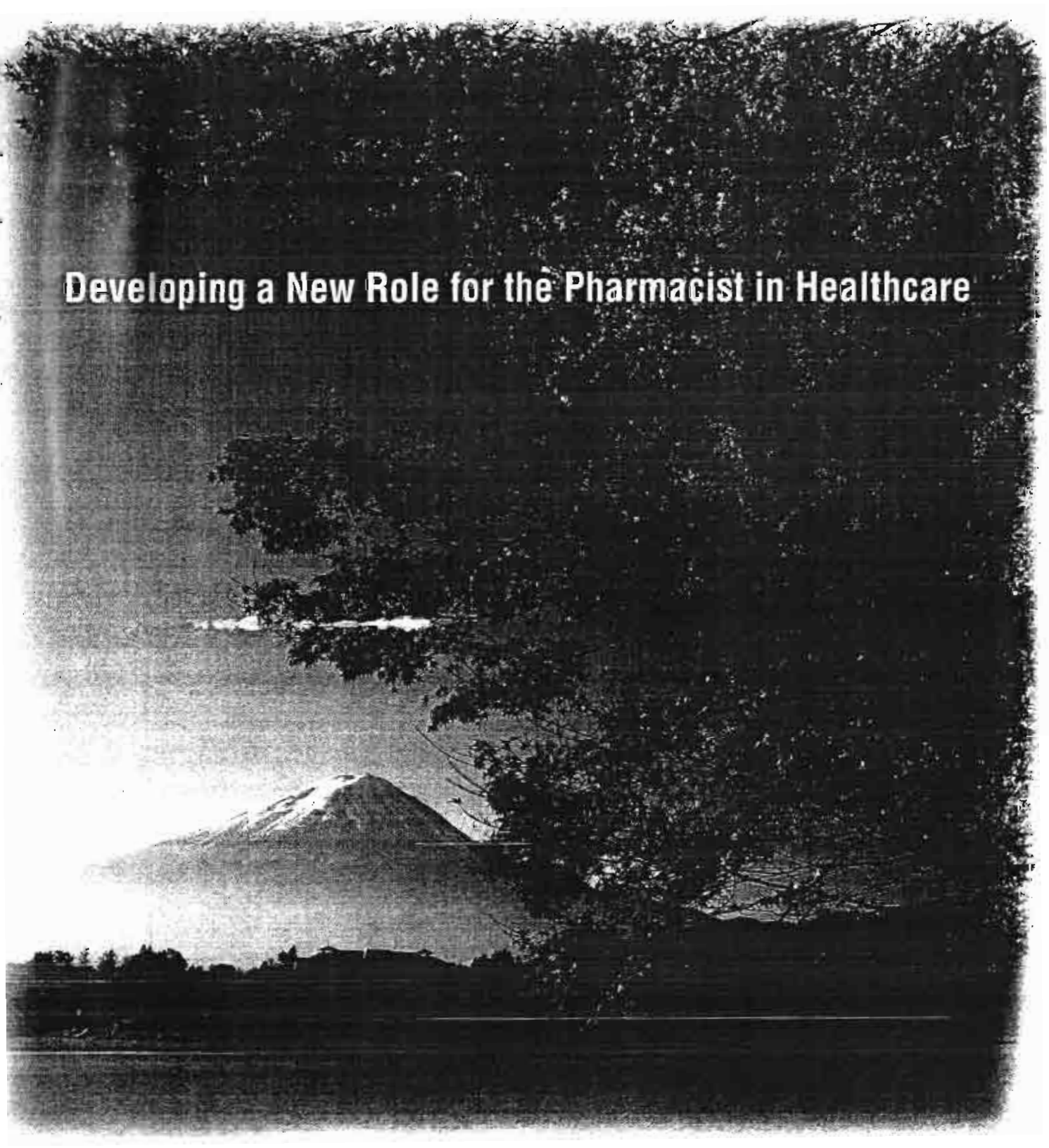
Congress of Federation of Asian Pharmaceutical Associations

November 18-21, 2006

Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan

Abstracts

Developing a New Role for the Pharmacist in Healthcare



Subject: FAPA2006: result of your abstract
Date: Fri, 1 Sep 2006 14:01:13 +0900
From: "fapa2006-p" <fapa2006-p@ics-inc.co.jp>
To: sungts2000@yahoo.com

Thank you for submitting your abstract to the FAPA2006.
We are pleased to announce that your abstract has been accepted for presentation at the congress by the Program Committee.
Please confirm the following for further details.

[Result]
Accepted

[Section]
4

[Type of Presentation]
Poster

[Presentation Title]
EFFECT OF FORMULATION VARIABLES ON FLOATING ABILITY AND DRUG
RELEASE OF EFFERVESCENT FLOATING TABLETS

Comment (if any):

* Change of sections (if any):

* Change of presentation types (if any):

Notice:
The presenting author should register and pay the registration fee by September 30, 2006. (If presenting authors are not registered by September 30, we cannot include their papers in the book of abstracts.)

<Oral Presentation>

- Allotted time for the oral presentation is scheduled to be 10 minutes and Q&A (2 minutes).
- The details will be announced later, including schedule, room and reception desk.

<Poster Presentation>

- Poster Presentations will be held on November 19 and November 20.
- The details will be announced later, including room and reception desk. (The board size is width: 0.9m / height: 2m. Each board will include a number label on the upper side.)

<Submission Information>

Reference No. : 00233
Submission Date: 2006/7/31

Presenting Author

Title: Dr.
Family Name: Sungthongjeen
Given Name: Srisagul
Middle Name:
Organization: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
Department: Department of Pharmaceutical Technology
Position: Lecturer (Assistant Professor)
Mailing Address: Office
Street: Phitsanulok-Nakhonsawan Road
City: Phitsanulok

State/Province/Region: Phitsanulok
ZIP/Postal Code: 65000
Country: Thailand
Phone: 6655261058
FAX: 6655261057

EFFECT OF FORMULATION VARIABLES ON FLOATING ABILITY AND DRUG RELEASE OF EFFERVESCENT FLOATING TABLETS

Srisagul Sungthongjeen^{1,*}, Satit Puttipipatkachorn^{2,**}

¹*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000 Thailand*

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

**Correspondence: sungts2000@yahoo.com, **Presenting author: pyspt@mahidol.ac.th*

An effervescent floating tablet was developed in order to prolong the gastric residence time (GRT) and to increase the overall bioavailability of the dosage form. The system consisted of a core tablet which was consecutively coated with a protective layer (hydroxypropyl methylcellulose), an effervescent layer (sodium bicarbonate) and a gas-entrapped polymeric membrane (aqueous colloidal polymer dispersion, Eudragit® RL 30D), respectively. The core tablets were prepared by direct compression method or wet granulation method and the coating was performed using a perforated pan coater. Theophylline was used as model drug. The floating ability (time to float and duration of flotation) and drug release of the prepared tablets were investigated in 0.1 N HCl with respect to some formulation variables such as core tablet preparation methods, amount of effervescent agent and amount of gas-entrapped polymeric membrane. The floating tablets with the cores prepared by direct compression method showed shorter time to float and faster drug release when compared to those with the cores prepared by the wet granulation method. Increasing the amount of effervescent agent did not affect the time to float of the floating tablets but increased drug release. Higher level of the gas-entrapped polymeric membrane increased time to float and prolonged drug release of the floating tablets. The floating tablets could float completely in 7 minutes and maintained their buoyancy longer than 8 hours. The results suggest that the effervescent floating tablets are promising candidates for a gastroretentive drug delivery system which would be advantageous for drugs with a limited absorption site in the gastrointestinal tract, drugs acting locally in the proximal part of the GI tract and poorly soluble or unstable drugs in the intestinal fluids.

Keywords: floating tablet, effervescent, coating, floating ability, drug release, theophylline

การประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and Puttipatkhachorn S. Mechanical properties evaluation of free polymeric films in development of multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. The 3rd Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC) (2007), April 22-25, 2007, RAI Congress Centre, Amsterdam, The Netherlands.

**หมายเหตุ ผู้วิจัยได้รับ Travel grant จำนวน 829 Euro จาก PSWC สำหรับ
การนำเสนองานวิจัยเรื่องนี้**

YAHOO! MAIL

Print - Close Window

Subject: PSWC 2007 Abstr. no.: 491
Date: Thu, 11 Jan 2007 22:42:32 +0100
From: "Registration" <registration@newbrooklyn.nl>
To: sungts2000@yahoo.com

Fact of Pharm Sci, Naresuan University
Mr Sungthongjeen

PHITSANULOK
Thailand

Date : 11/01/2007
Abstr. no. : 491
Concerns : PSWC 2007

Abstract : MECHANICAL PROPERTIES EVALUATION OF FREE POLYMERIC
FILMS IN
DEVELOPMENT OF MULTIPLE-UNIT FLOATING DRUG DELIVERY
SYSTEM BASED-ON
GAS FORMATION TECHNIQUE

Dear Mr Sungthongjeen,

This abstract has been reviewed.

We are very pleased to inform you that it is accepted for poster
presentation at PSWC 2007. This congress
will be held in Amsterdam RAI Congress Centre in Amsterdam, the
Netherlands, Sunday 22 - Wednesday
25 April, 2007.

Please note: the abstract can only be presented and posted on the PSWC
website if the presenting author
is registered for PSWC 2007 and has paid the registration fee before
Monday 29 January 2007.

On-line registration can be made via <http://www.pswc2007.org/>

1.
The poster board size is 1 meter wide x 2,5 meters high.
Please, use adequate letter type and size to ensure good readability.
Well-designed figures, graphs and tables will generally increase the
attractiveness of your poster.

2.
Poster titles should be identical to the title of the corresponding
abstract.

3.
Posters should show the names and affiliations of all contributing
authors.

4.
Any grants received in regard of the work described in the poster
should be acknowledged.

5.
Mounting materials will be made available by the local organizers. A
poster area attendant will be available
to provide instructions on the proper mounting of posters.

Before 1 April 2007 we will e-mail you:

- Your poster board number
- Your day(s) of presentation
- When to put up your poster
- When to remove your poster

On behalf of the organising committee, with kind regards,

Mariska van Megen
NewBrooklyn
Abstract handling

YAHOO! MAIL

Print - Close Window

Subject: PSWC 2007 - Travel grant
Date: Thu, 11 Jan 2007 21:58:07 +0100
From: "Registration" <registration@newbrooklyn.nl>
To: sungts2000@yahoo.com

Srisagul Sungthongjeen
Thailand

Your grant code: 829-598

Dear abstract author,

Your application for a travel grant has been considered.

We are very pleased to inform you that your application has been approved.
However, **you need to register for PSWC 2007** before Monday 29 January via the PSWC 2007 website:
<http://www.pswc2007.org/>

Extra registration instructions:

- Fill in your travel grant code **829-598** in the box 'group id' (first box on registration form)
- Payment: if we do NOT receive payment of registration fee before 1 April 2007, we will deduct the registration fee from your travel grant.

The maximum amount of travel grant reserved for you is **€ 829**.

This amount (minus registration fee if not paid before 1 April 2007) will be paid in cash to you in Amsterdam.

Kind regards,
On behalf of the Organizing Committee

Mariska van Megen

PSWC 2007

22-25 April 2007, Amsterdam, the Netherlands

Website: <http://www.pswc2007.org/>

NewBrooklyn

event and meeting registration & logistics

Tel: +31 346 263 851 & Fax: +31 346 263 308

E-mail: info@newbrooklyn.nl

Website: www.newbrooklyn.nl

Sent to sungts2000@yahoo.com

YAHOO! MAIL

Print - Close Window

Subject: PSWC travel grant
Date: Mon, 9 Apr 2007 10:34:39 +0200
From: "Info NewBrooklyn" <info@newbrooklyn.nl>
To: sungts2000@yahoo.com

Please bring this e-mail and your passport with you to the registration desk of PSWC 2007 in Amsterdam.

We advise you to collect your PSWC travel grant on:
Sunday 22 April 2007: 10:00-13:00 hrs or
Monday 23 April 2007: 10:00-13:00 hrs

Your registration number = 438
Your first name and family name: Srisagul Sungthongjeen
Your country: Thailand

Travel grant to receive in Amsterdam in cash
--

Euro 829

Kind regards,
On behalf of the Organizing Committee

Mariska van Megen

PSWC 2007

22-25 April 2007, Amsterdam, the Netherlands

Website: <http://www.pswc2007.org/>

NewBrooklyn

event and meeting registration & logistics

Tel: +31 346 263 851 & Fax: +31 346 263 308

E-mail: info@newbrooklyn.nl

Website: www.newbrooklyn.nl

[DD-W-075] MECHANICAL PROPERTIES EVALUATION OF FREE POLYMERIC FILMS IN DEVELOPMENT OF MULTIPLE-UNIT FLOATING DRUG DELIVERY SYSTEM BASED ON GAS FORMATION TECHNIQUE

Sungthongjeen Srisagul, Paeratakul Ornlaksana, Puttipipatkachorn Satit, Limmatvapirat Sontaya.
Fact of Pharm Sci, Naresuan University, PHITSANULOK, Thailand; Thailand; Faculty of Pharmacy,
Silpakorn Univ, NAKHON PATHOM, Thailand

A multiple-unit floating drug delivery system (FDDS) based on gas formation technique was developed in order to prolong the gastric residence time and to increase the overall bioavailability of the dosage form. The mechanical properties (puncture strength and elongation) of acrylic (Eudragit® RS30D, RL30D, NE30D) and cellulosic (ethylcellulose) polymers were evaluated in both dry and wet state with a puncture test using Texture Analyzer. Ethylcellulose was a mechanically weak and low flexible polymer. It might easily rupture upon CO₂ formation. Only highly flexible polymers (Eudragit® RS30D, RL30D, NE30D) were selected for the multiple-unit FDDS in order to avoid rupturing of the coating under the increasing CO₂ pressure. The multiple-unit FDDS consists of the core pellets prepared by extrusion-spheronization and coated with an inner effervescent layer containing sodium bicarbonate and an outer gas-entrapped polymeric membrane using fluidized bed apparatus, respectively. The floating ability of the system was investigated. Only the system using Eudragit® RL 30D as an outer gas-entrapped polymeric membrane could float in a few minutes after contacted with 0.1 N HCl. The time to float decreased as amount of the effervescent agent increased and coating level of gas-entrapped polymeric membrane decreased. The system could float completely within 3 minutes and maintained the buoyancy over a period of 24 h. Increasing coating level of gas-entrapped polymeric membrane decreased the drug release. Both rapid floating and sustained release properties were achieved in the multiple-unit FDDS developed in this present study. The results suggest that the multiple-unit FDDS is promising candidate for a gastroretentive drug delivery system which would be advantageous for drugs with an absorption window in the stomach or in the upper small intestine, drugs acting locally in the proximal part of the GI tract and poorly soluble or unstable drugs in the intestinal fluids.

Date: Wednesday, April 25, 2007

Session Info: Poster presentation: Formulation, Delivery, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology

Close Window

การประชุมวิชาการระดับชาติ

Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and Puttipipatkachorn S. Effect of formulation variables on floating ability of multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. The 22nd Pharmaceutical Science Meeting (2005), Dec 2, 2005, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand. (Abstract was published in Thai Journal of Pharmaceutical Sciences 2005; 29(supp): 69.)

หมายเหตุ งานวิจัยเรื่องนี้ได้รับรางวัลเสนอผลงานวิจัยดีเด่น Poster Presentation Awards สาขา Pharmaceutical Sciences ในการประชุมเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ประจำปี 2548 (ครั้งที่ 22) ณ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย วันที่ 2 ธันวาคม 2548



ไทยเภสัชสาร

The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences

Volume 29 Supplement Issue December 2005

กำหนดการและบทคัดย่อ

การประชุมเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ครั้งที่ 22

2 ธันวาคม 2548

Scientific Program and Abstract Supplement

The 22nd Annual Research Meeting in Pharmaceutical Sciences

December 2, 2005

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

EFFECT OF FORMULATION VARIABLES ON FLOATING ABILITY OF MULTIPLE-UNIT FLOATING DRUG DELIVERY SYSTEM BASED ON GAS FORMATION TECHNIQUE

Srisagul Sungthongieen¹, Ornlaksana Paeratakul², Sontaya Limmatvapirat³,
and Satit Puttipipatkachorn⁴

¹Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University,
Phitsanulok 65000, Thailand

²Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University,
Nakhon -Nayok 26120, Thailand

³Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University,
Nakhon Pathom 73000, Thailand

⁴Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University,
Bangkok 10400, Thailand

In order to prolong the gastric residence time (GRT) and to increase the overall bioavailability of the dosage form, a new multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique was developed. The system consists of the core pellets prepared by extrusion-spheronization processes coated with double layers of an inner effervescent layer and an outer gas-entrapped polymeric membrane using fluidized bed apparatus. Theophylline was selected as model drug. Floating ability (time to float and duration of flotation) of the system was investigated with respect to amount/coating level of the effervescent agent (sodium bicarbonate) including type and thickness of the gas-entrapped membrane (Eudragit® RL 30D, RS 30D, NE 30D). Without the outer gas-entrapped membrane, the effervescent-coated pellets floated immediately (less than 30 seconds) and sank within 20 minutes. Only the system using Eudragit® RL 30D as an outer gas-entrapped membrane could float in a few minutes (within 3 minutes) after contact with 0.1 N HCl. This system remained floating over a period of 24 hours. The time to float decreased with increasing amount of the effervescent agent and decreasing thickness of gas-entrapped membrane. The results demonstrated that floating ability of the system was affected by formulation variables and the multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique was promising as a carrier for gastroretentive drug delivery system.



EFFECT OF FORMULATION VARIABLES ON FLOATING ABILITY OF MULTIPLE-UNIT FLOATING DRUG DELIVERY SYSTEM BASED ON GAS FORMATION TECHNIQUE

Srisaql Sungthongjeen¹, Ornlaksana Paeratakul², Sontaya Limmatvapirat³ and Satit Puttipipatkachorn⁴

¹Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand

²Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakhon-Nayok 26120, Thailand

³Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000, Thailand

⁴Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Sri-Ayudhya Road, Bangkok 10400, Thailand

INTRODUCTION

In order to prolong the gastric residence time (GRT) and to increase the overall bioavailability of the dosage forms, floating drug delivery system (FDDS) has been developed (1). The system basically floats in gastric contents because of its lower density than gastric fluids (2). FDDS is advantageous for drugs having a limited absorption site in the gastrointestinal tract. They are also useful for drugs acting locally in the proximal part of GI tract and poorly soluble or unstable drugs in the intestinal fluid. In this study, a new multiple-unit FDDS based on gas formation technique was developed. The system consists of a drug-containing core pellets coated with double layers of an inner effervescent layer and an outer gas-entrapped polymeric membrane. When the system was placed into the medium (0.1 N HCl), the fluid permeates into the effervescent layer through the outer polymeric membrane. Carbon dioxide was liberated via neutralization reaction and was entrapped in the polymeric membrane (3, 4). The swollen pellets with a density less than 1.0 g/ml were then floated, maintained the buoyancy and released the drug.

OBJECTIVE

To investigate the effect of formulation variables on floating ability and drug release of the multiple-unit FDDS.

EXPERIMENTAL

Materials:

Core pellets

- microcrystalline cellulose (Avicel® PH 101)

Model drug

- anhydrous theophylline

Effervescent layer

- sodium bicarbonate
- hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) - binder

Gas-entrapped polymeric membrane

- Eudragit® RS 30D, RL 30D or NE 30D
- diethyl phthalate (DEP) - plasticizer

Methods:

Core pellets:

Extrusion-spheronization process

Coating:

Core tablets were coated with an inner effervescent layer and outer gas-entrapped membrane by using a fluidized bed apparatus (Uni-Glatt®). The coating levels were expressed in theoretical % weight gained.

Floating ability:

Time to float and floating time were observed in USP paddle dissolution apparatus (900 ml of 0.1 N HCl, 37 °C, 50 rpm, n = 20).

RESULTS

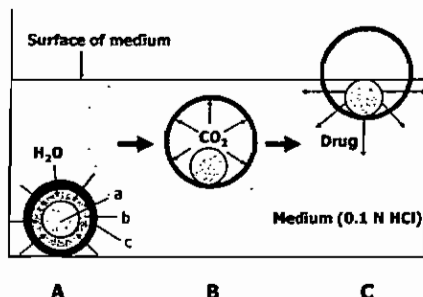


Fig.1 Floating mechanism of the multiple-unit FDDS: A) permeation of medium; B) gas (CO₂) formation and floating; C) drug release.

Key: (a) drug-containing core pellets; (b) effervescent layer (sodium bicarbonate); (c) gas-entrapped polymeric membrane. (Adapted from Ref. 3.)

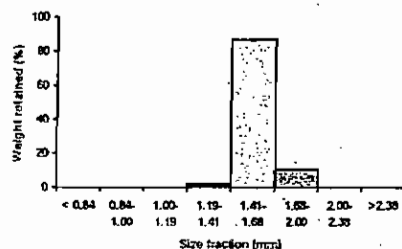


Fig.2 Size distribution of the core pellet determined by sieve analysis.



Fig.3 SEM micrographs of surface of the core pellet (a), effervescent-layered pellet (b), and effervescent-layered pellet coated with Eudragit® RL (c).

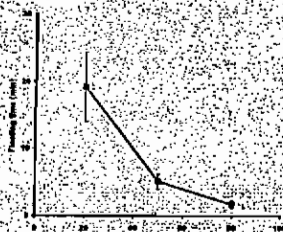


Fig.4 Effect of %NaHCO₃ layered onto the core pellets on floating time of effervescent-layered pellets.

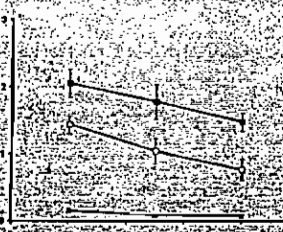


Fig.5 Effect of %NaHCO₃ layered onto the core pellets and coating level of Eudragit® RL on time to float of multiple-unit FDDS.

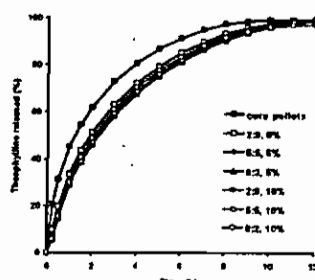


Fig.6 Drug release profiles of core pellets and multiple-unit FDDS.

CONCLUSIONS

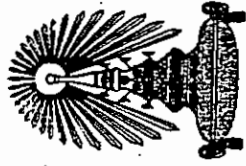
- The floating ability of the multiple-unit FDDS was affected by formulation variables.
- The time to float decreased with increasing amount of the effervescent agent and decreasing thickness of gas-entrapped membrane.
- Eudragit® RL 30D is the polymer of choice for gas-entrapped membrane in this study since only the system using this polymer could float.
- The system was floated completely within 3 minutes and remained floating over a period of 24 hours.
- The sustained drug release was obtained in this study.
- The multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique was promising as a carrier for gastroretentive drug delivery system.

Selected References

1. L. Whitehead, J.T. Fell, J.H. Collett, H.L. Sharma, A.M. Smith, Floating dosage forms: an in vivo study demonstrating prolonged gastric retention, *J. Control. Release* 55 (1998) 3-12.
2. B.N. Singh, K.H. Kim, Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention, *J. Control. Release* 63 (2000) 235-259.
3. M. Ichigawa, S. Watanabe, Y. Miyake, A new multiple-unit oral floating dosage system. I: preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics, *J. Pharm. Sci.* 80(11) (1991) 1062-1066.
4. I. Krögel, R. Bodmeier, Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores, *Int. J. Pharm.* 187 (1999) 175-184.

Acknowledgements

This work was financially supported by The Thailand Research Fund (TRF) and Commission on Higher Education (CHE) (Grant No. MRG4880132). The authors wish to acknowledge Prof. Dr. Roland Bodmeier for his comments and J. Degussa-Huls, Thailand who kindly provided the sample of aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit® RL 30D, RS 30D, NE 30D) manufactured by Rohm Pharma, Germany.



คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มอบประกาศนียบัตรฉบับนี้เพื่อเป็นเกียรติแก่

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศรีสกุล สังข์ทองเงิน

ในฐานะผู้เข้าร่วมเสนอผลงานวิจัยดีเด่น Poster Presentation Award 2005

สาขา Pharmaceutical Sciences

เรื่อง Effect of formulation variables on floating ability of multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique

การประชุมเสนอผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ประจำปี ๒๕๔๘ (ครั้งที่ ๒๒)

ณ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วันที่ ๒ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๔๘

(อาจารย์ ดร.คณิต สุวรรณบริรักษ์)

รองคณบดีฝ่ายวิจัย

M.S. W/11.

(รองศาสตราจารย์ ดร.บุญยงค์ ตันติสิริระ)

คณบดี

การประชุมวิชาการระดับชาติ

Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and
Puttipipatkachorn S. Design and evaluation of multiple-unit floating
drug delivery system based on gas formation technique. การประชุม
นักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว. ประจำปี 2549 ระหว่างวันที่ 12-14
ตุลาคม 2549, โรงแรมริเจนท์ ชะอำ จังหวัดเพชรบุรี ประเทศไทย

บทคัดย่อการเสนอผลงานแบบโปสเตอร์

“นักวิจัยรุ่นใหม่ พบ เมธีวิจัยอาวุโส สกว.”

วันพฤหัสบดีที่ 12 – วันเสาร์ที่ 14 ตุลาคม 2549

ณ โรงแรมรีเจนท์ ซะอ่า จังหวัดเพชรบุรี



สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
The Thailand Research Fund



สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา
Commission on Higher Education

Technical Program Summary : MRG, TRG

S1: Physical Sciences

Coordinator: Prof. Dr. Jumras Limtrakul

Assoc. Prof. Dr. Mongkol Sukwattanasinitt

Section A: Medicinal Chemistry and Pharmacology

Room: Grand Sema Hall

P-S1A-38	Theoretical investigations on potent HIV-1 reverse transcriptase inhibitors of efavirenz analogues by using conformational analysis, molecular docking and 3D-QSAR studies.	P. Pungpo	163
P-S1A-39	Chemical Constituents of <i>Maytenus Marcanii</i> and <i>Phyllanthus Pulcher</i> Stems and Their Biological Activities.	P. Khaomek	164
P-S1A-40	Flexible Docking Studies of HIV-1 Protease Inhibitors against SARS.	V. Nukoolkarn	165
P-S1A-41	Plaunotol biosynthesis during <i>Croton stellatopilosus</i> leaf development: regulatory role of 1-deoxy-D-xylose-5-phosphate synthase.	W. Sittithaworn	166
P-S1A-42	Anti-allergic activity of some selected plants in the Zingiberaceae.	S. Tewtrakul	167
P-S1A-43	The Antidepressant-like Action of Gamma-mangostin, A Xanthone Contained in Mangosteen.	M. Sukma	168
P-S1A-44	The Application of Zein as a Film Former for Chlorhexidine Varnish: Effects of Chlorhexidine Content and Plasticizer on Chlorhexidine Release.	N. Worakul	169
P-S1A-45	Facile synthesis of 6,7,14,15-tetrahydro-1SaH-azocino[1,2- α :6,5- β]diindole: The new skeleton of allosteric agents at muscarinic receptors.	K. Sripha	170
P-S1A-46	Design and evaluation of multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique.	S. Sungthongjeen	171
P-S1A-47	Effect of oral administration of <i>Kaempferia parviflora</i> on male reproduction and mating behaviour in adult male rats.	H. Trisomboon	172

Design and evaluation of multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique

Sunghongjeen, S.^a, Paeratakul, O.^b, Limmatvapirat, S.^c, Puttipipatkachorn, S.^d

^aDepartment of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand

^bDepartment of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakhon - Nayok 26120, Thailand

^cDepartment of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000, Thailand

^dDepartment of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

Abstract

Floating drug delivery systems are developed to prolong gastric residence time and to obtain sufficient drug bioavailability of the dosage forms. A new multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique was prepared and evaluated. The system consists of the core pellets prepared by extrusion-spheronization processes coated with double layers of an inner effervescent layer and an outer gas-entrapped polymeric membrane using fluidized bed apparatus. Theophylline was used as model drug. Floating ability and drug release of the system was investigated with respect to formulation variables such as amount of the effervescent agent (sodium bicarbonate), type and thickness of the gas-entrapped membrane (Eudragit® RL 30D, RS 30D, NE 30D). Without the outer gas-entrapped membrane, the effervescent-coated pellets floated immediately (less than 30 seconds) and sank within 20 minutes. Only the system using Eudragit® RL 30D as an outer gas-entrapped membrane could float in a few minutes after contact with the dissolution medium (0.1 N HCl). The time to float decreased with increasing amount of the effervescent agent and decreasing level of gas-entrapped membrane. The optimum system could float within 3 minutes and maintained buoyancy over a period of 24 hours. Increasing coating level of gas-entrapped membrane decreased the drug release. The drug release was sustained and linear with the square root of time. The multiple-unit floating drug delivery system developed in this study achieved both rapid floating and sustained release. The results suggested that this system is promising as a gastroretentive drug delivery system which would be advantageous for drugs with a limited absorption site in the gastrointestinal tract, drugs acting locally in the proximal part of GI tract and poorly soluble or unstable drugs in the intestinal fluid.

Keywords: Floating drug delivery system, Pellets, Coating, Effervescent agent, Sustained release

Outputs

1. Sunghongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S, Puttipipatkachorn S. Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. International Journal of Pharmaceutics 2006 (in press).

*Corresponding author.

Tel.:0-5526-1000 ext. 3619; Fax: 0-5526-1057

E-mail: sungts2000@yahoo.com