



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์
กับการพัฒนาเยื่อลอยตัวหรือเยื่อคั่วควบคุมเวลา
การปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์สไทล์

โดย

ศรียศกุล สังข์ทองจีน และคณะ

กรกฎาคม 2552

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์กับ
การพัฒนาเยื่อถลุงตัวหรือเยื่อถลุงควบคุมเวลา
การปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์

คณะผู้วิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร. ศรีสกุล สังข์ทองจีน

สังกัดภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

รองศาสตราจารย์ ดร. สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร

สังกัดภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG5080162
ชื่อโครงการ : คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์กับการพัฒนาเม็ดลอยตัวหรือยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไหล์
ชื่อนักวิจัย : รศ.ดร.ศรีสกุล สังข์ทองจีน¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
รศ.ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร² คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
E-mail Address : ¹ sungts2000@yahoo.com, ² pyspt@mahidol.ac.th
ระยะเวลาโครงการ : 2 ปี (2 กรกฎาคม 2550 ถึง 1 กรกฎาคม 2552)

ยาเม็ดลอยตัวและยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไหล์ถูกพัฒนาขึ้นในการศึกษานี้ มีการทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ acrylic (Eudragit[®] RL 30D, RS 30D, NE 30D) และ ethylcellulose โดยใช้ puncture test เพื่อหาฟิล์มพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับแต่ละระบบ ชั้นเคลือบพอลิเมอร์ที่มีความยืดหยุ่นสูงและยอมให้น้ำผ่านได้ดี (Eudragit[®] RL 30D) ถูกเลือกเป็นเมมเบรนกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลอยตัวเพื่อให้เกิดปฏิกิริยาฟองฟูและกระบวนการลอยตัวได้รวดเร็ว ethylcellulose ถูกเลือกใช้เป็นชั้นเคลือบแตกได้สำหรับยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไหล์เนื่องจากมีคุณสมบัติเชิงกลอ่อนและมีความยืดหยุ่นต่ำ คุณสมบัตินี้ช่วยให้ยาเม็ดพัลส์ไหล์สามารถแตกได้สมบูรณ์หลัง lag time ที่กำหนด ยาเม็ดลอยตัวประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายในเคลือบด้วยชั้นเคลือบป้องกัน (hydroxypropyl methylcellulose) ชั้นสารฟองฟู (sodium bicarbonate) และเมมเบรนกักเก็บแก๊สตามลำดับ ขณะที่ยาเม็ดพัลส์ไหล์ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายในเคลือบด้วยชั้นเคลือบสองชั้นของชั้นเคลือบฟองตัวได้ (croscarmellose sodium) และชั้นเคลือบแตกได้ สำหรับยาเม็ดลอยตัวมีการศึกษาผลของตัวแปรในดำรับต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยา ยาเม็ดลอยตัวที่ใช้เม็ดแกนที่เตรียมโดยการตอกลงมี time to float สั้นกว่าและการปลดปล่อยตัวยารวดเร็วยากว่ายาเม็ดลอยตัวที่ใช้เม็ดแกนเตรียมโดยการทำแกรนูลเปียก การเพิ่มปริมาณสารฟองฟูไม่มีผลต่อ time to float แต่เพิ่มการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดลอยตัว ขณะที่การเพิ่มระดับชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สเพิ่ม time to float และทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้าลงเล็กน้อย การศึกษานี้ได้ยาเม็ดลอยตัวที่มีความสามารถในการลอยตัวที่ดีและปลดปล่อยตัวยาช้าๆ ระบบนี้มีแนวโน้มที่จะนำไปใช้สำหรับระบบนำส่งยาคงค้างในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานานได้ สำหรับยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไหล์ มีการศึกษาผลของระดับชั้นเคลือบแตกได้และตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา การเพิ่มระดับชั้นเคลือบแตกได้ทำให้การดูดน้ำช้าลงและทำให้ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไหล์ยาวนานขึ้น lag time ของยาเม็ดพัลส์ไหล์ในกรด 0.1 N HCl ยาวกว่าใน pH 6.8 phosphate buffer เล็กน้อยเนื่องจาก superdisintegrant มีความดันจากการฟองตัวน้อยกว่าในตัวกลางที่เป็นกรด การศึกษานี้ได้พัฒนาเม็ดพัลส์ไหล์ที่มีการปลดปล่อยตัวยาได้อย่างรวดเร็วหลังจาก lag time ที่กำหนด ผลการศึกษานี้บ่งบอกว่าระบบนี้มีศักยภาพในการปลดปล่อยยาแบบพัลส์ไหล์สำหรับยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในเวลาที่ต้องการ

คำหลัก: ยาเม็ดลอยตัว ยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไหล์ คุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ การปลดปล่อยตัวยา ความสามารถในการลอยตัว

Abstract

Project Code : MRG5080162
 Project Title : Physical properties of polymeric films and development of floating tablets or time-controlled pulsatile release tablets
 Investigator : Assoc.Prof.Dr.Srisagul Sungthongjeen¹
 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
 Assoc.Prof.Dr.Satit Puttipipatkachorn²
 Faculty of Pharmacy, Mahidol University
 E-mail Address : ¹ sungts2000@yahoo.com, ² pyspt@mahidol.ac.th
 Project Period : 2 years (July 2, 2007 – July 1, 2009)

The floating tablet and the time-controlled pulsatile release tablet were developed in this study. The mechanical properties of acrylic polymers (Eudragit[®] RL 30D, RS 30D, NE 30D) and ethylcellulose were characterized by the puncture test in order to screen a suitable polymeric film for each system. The polymer coating with a high flexibility and high water permeability (Eudragit[®] RL 30D) was selected as a gas-entrapped membrane for the floating tablet in order to initiate effervescent reaction and floating process rapidly. Ethylcellulose was selected as a rupturable coating for the time-controlled pulsatile release tablet according to its mechanically weak and low flexibility. These properties help the pulsatile tablet to obtain complete rupture after a certain lag time. The floating tablet consisted of a drug-containing core tablet coated with a protective layer (hydroxypropyl methylcellulose), an effervescent layer (sodium bicarbonate) and a gas-entrapped membrane, respectively, while the pulsatile tablet consisted of a drug-containing core tablet coated with two layers of a swelling (croscarmellose sodium) and a rupturable coatings. For the floating tablet, the effect of formulation variables on floating abilities and drug release was investigated. The floating tablet using direct-compressed core had shorter time to float and faster drug release than that using wet-granulated core. The increased amount of an effervescent agent did not affect time to float but increased the drug release from the floating tablet while increasing coating-level of a gas-entrapped membrane increased time to float and slightly retarded drug release. The floating tablet with good floating abilities and sustained drug release was achieved in this study. This system seems to be a promising gastroretentive drug delivery system. For the time-controlled pulsatile release tablet, the effect of rupturable coating level and dissolution media on lag time and drug release was investigated. Increasing rupturable coating level retarded water uptake and thus prolonged lag time of the pulsatile tablet. The slightly longer lag time of pulsatile tablet was observed in 0.1 N HCl than in pH 6.8 phosphate buffer due to the lower swelling pressure of the superdisintegrant in acidic medium. Rapid release after the predetermined lag time was obtained in the pulsatile release tablets developed in this study. The results indicated that this system has the potential to produce the desired pulsatile release for various drugs which address the chronopharmacological needs of certain diseases.

Keywords: floating tablets, time-controlled pulsatile release tablets, mechanical properties of polymeric films, drug release, floating abilities

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ที่สนับสนุนเงินทุนวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร นักวิจัยที่ปรึกษาในโครงการวิจัยนี้ ซึ่งได้ให้คำปรึกษา คำแนะนำ และให้การสนับสนุนในการทำวิจัยเป็นอย่างดีตลอดมา

ขอขอบคุณภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่อำนวยความสะดวกในการใช้สถานที่เพื่อทำการวิจัย และขอขอบคุณครอบครัวและเพื่อนร่วมงานทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนและกำลังใจจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

บทคัดย่อ	1
Abstract	2
กิตติกรรมประกาศ	3
สารบัญ	4
หน้าสรุปรายงานวิจัย	5
เนื้อหาทางานวิจัย	9
ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย	9
ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (literature review)	11
วัตถุประสงค์ของโครงการ	14
วิธีทดลองและผลงานวิจัยที่ได้รับ	15
1. การศึกษาข้อมูลเบื้องต้นและการเตรียมแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์	17
2. การศึกษาคุณสมบัติเชิงกล (mechanical properties) ของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์	17
3. การเตรียมและประเมินคุณสมบัติยาเม็ดลอยตัวที่อาศัยสารพองฟู	21
3.1. การเตรียมยาเม็ดแกน	21
3.2. การเคลือบยาเม็ดแกนด้วยชั้นเคลือบสารพองฟูและชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส	21
3.3. การประเมินระบบนำส่งยาลอยตัวชนิดหน่วยเดียว	23
3.4. คุณสมบัติของยาเม็ดแกน	24
3.5. ศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดลอยตัวที่อาศัยสารพองฟู และปัจจัยที่มีผลต่อ	25
ความสามารถในการลอยตัว (floating abilities) และการปลดปล่อยตัวยา	
4. การเตรียมและประเมินยาเม็ดแกนสำหรับยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยา	36
แบบพัลส์ไทล์	
4.1. การเตรียมยาเม็ดแกน	36
4.2. การเคลือบยาเม็ดแกนด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้และชั้นเคลือบแตกได้	36
4.3. การประเมินคุณสมบัติยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์	37
4.4. คุณสมบัติของยาเม็ดแกน	39
4.5. ศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์	40
และปัจจัยที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา	
สรุปผลการวิจัย	45
เอกสารอ้างอิง	46
Output ที่ได้จากโครงการ	48
ภาคผนวก	50

หน้าสรุปรายงานวิจัย (Executive Summary)

สัญญาเลขที่ MRG5080162

โครงการ: คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์กับการพัฒนยาเม็ดลอยตัวหรือยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์

หัวหน้าโครงการ : รองศาสตราจารย์ ดร.ศรีสกุล สัมพันธ์ทอง
หน่วยงาน : ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
ระยะเวลาดำเนินงาน : 2 ปี (2 กรกฎาคม 2550 ถึง 1 กรกฎาคม 2552)

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยได้โดยทั่วไปมักออกแบบรูปแบบยาให้ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกมาช้าๆ และสม่ำเสมอตลอดระยะเวลาที่ต้องการ ระบบนำส่งยาเหล่านี้มีข้อดีในแง่ของการปลดปล่อยยาออกมาคงที่และสม่ำเสมอ ทำให้มีผลออกฤทธิ์ในการรักษาเป็นระยะเวลายาวนานขึ้น ตลอดจนลดอาการข้างเคียงและลดความถี่ในการใช้ยาทำให้เพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามข้อจำกัดในเรื่องปัจจัยทางสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะเรื่องความแปรปรวนของ gastric emptying time ระหว่างบุคคล ระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาผ่านทางเดินอาหารแต่ละตำแหน่ง อาจทำให้ระบบนำส่งยาถูกขับออกจากร่างกายก่อนที่จะถูกปลดปล่อยออกมาได้หมด ทำให้ลดค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของตัวยาสำคัญ รวมทั้งประสิทธิภาพในการรักษา ดังนั้นการทำให้ระบบนำส่งยาอยู่ในบริเวณใดบริเวณหนึ่งในทางเดินอาหารที่ตัวยาดูดซึมได้ดีขึ้น จะทำให้ยามีระยะเวลาที่จะถูกดูดซึมเพิ่มขึ้น และเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญ

ระบบนำส่งยาลอยตัวเป็นระบบนำส่งยาในรูปแบบหนึ่งที่สามารถทำให้ระบบนำส่งยาคงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน ทำให้สามารถเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของตัวยาจากการเพิ่ม gastric residence time (GRT) ให้ยาวนานกว่าเภสัชภัณฑ์ทั่วไป ทำให้สามารถเพิ่มความเข้มข้นของยาในบริเวณเฉพาะที่หรือเพิ่มการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้ คุณสมบัตินี้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งโดยเฉพาะกรณีที่ตัวยาสำคัญถูกดูดซึมได้ดีที่กระเพาะอาหาร (แต่ดูดซึมได้น้อยลงหรือไม่ได้เลยเมื่อผ่านไปถึงลำไส้เล็ก) เช่น furosemide, theophylline ยาบางชนิดที่ต้องการผลการออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร เช่น ยารักษาแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากเชื้อ *Helicobacter pylori* รวมทั้งตัวยาที่เสื่อมสลายได้ง่ายในสภาวะ pH สูงที่ลำไส้เล็ก เช่น captopril ระบบนำส่งยาลอยตัวสามารถเตรียมได้โดยอาศัยหลักการทำให้ระบบนำส่งยามีความหนาแน่นน้อยกว่ากรดในกระเพาะอาหารทำให้สามารถลอยตัวได้และคงค้างในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน พร้อมกับค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมา ระบบนำส่งยาคอนกรีตที่มีทั้งแบบที่ต้องอาศัยแก๊ส (effervescent systems) และแบบที่ไม่ต้องอาศัยแก๊ส (non-effervescent systems)

อย่างไรก็ตามสำหรับยาบางกลุ่มที่ถูกดูดซึมได้ดีเฉพาะบางตำแหน่งในทางเดินอาหาร, ยาที่มีค่าอัตราการเสื่อมสลายของตัวยาที่ต่ำสูง เช่น β -blockers, ยาที่เกิดการดื้อยาได้ง่ายกรณีให้ยาอย่างช้าๆ คงที่และต่อเนื่อง หรือยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคที่ขึ้นอยู่กับจังหวะการทำงานของร่างกาย เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคหอบหืด ซึ่งมักเกิดอาการรุนแรงในตอนเช้ามืด ตัวยาเหล่านี้จำเป็นต้องใช้ระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ซึ่งเป็นระบบนำส่งยาที่ปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) และระบบนำส่งยาจะไม่มี การปลดปล่อยตัวยาออกมาก่อนระยะเวลาที่กำหนด โดยทั่วไประบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ชนิดรับประทาน แบ่งได้

เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ชนิดกำหนดตำแหน่งในการปลดปล่อยตัวยา (site-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาชนิดนี้อาจอาศัยความเป็นกรด-ด่าง หรือเอนไซม์ในทางเดินอาหารเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์อีกกลุ่มได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ชนิดกำหนดเวลาในการปลดปล่อยตัวยา (time-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาชนิดนี้การปลดปล่อยตัวยาไม่ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมของทางเดินอาหาร แต่จะขึ้นอยู่กับระบบนำส่งยาเอง ระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ส่วนใหญ่มักประกอบด้วยส่วนกักเก็บยา (reservoir) แล้วเคลือบด้วยชั้นแบ่งกั้น (barrier) ซึ่งชั้นแบ่งกั้นนี้สามารถละลาย กร่อน หรือแตกตัวเมื่อถึงเวลาที่กำหนด แล้วปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็ว

การศึกษาต้องการพัฒนยาเม็ดลอยตัวที่อาศัยสารพองฟูและยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์ด้วยการแตกของชั้นเคลือบชนิด reservoir-type รูปแบบใหม่ ยาเม็ดลอยตัวที่จะพัฒนาเป็นชนิดที่ต้องอาศัยสารพองฟูในการทำให้เกิดแก๊สที่จะถูกกักเก็บไว้ในระบบด้วยชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สเพื่อทำให้ระบบมีความหนาแน่นต่ำกว่ากรดในกระเพาะอาหารทำให้สามารถลอยตัวได้และค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมา ส่วนยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์เป็นชนิดที่ต้องอาศัยความดันที่เกิดขึ้นภายในระบบทำให้ชั้นเคลือบชั้นนอกแตกออกและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด การเลือกชนิดของชั้นเคลือบพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับระบบนำส่งยาทั้งสองเป็นสิ่งที่จำเป็นต้องศึกษาและพิจารณา โดยเฉพาะคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ แผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่จะนำมาใช้สำหรับกักเก็บแก๊สในระบบนำส่งยาลอยตัวควรมีคุณสมบัติที่ยอมให้ตัวกลางคือกรดผ่านได้ดีเพื่อให้เกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์จากปฏิกิริยาระหว่างกรดในตัวกลางกับชั้นต่างในระบบนำส่งยาได้อย่างรวดเร็วและควรสามารถกักเก็บแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นได้เพื่อให้ความหนาแน่นของระบบต่ำกว่ากรดในกระเพาะอาหารทำให้ระบบนำส่งยาลอยตัวอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้แผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่เลือกใช้ควรมีความยืดหยุ่นเพียงพอในสภาวะเปียกเพื่อป้องกันการแตกของชั้นเคลือบที่เกิดจากความดันของแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้น ส่วนแผ่นฟิล์มที่นำมาเตรียมเป็นชั้นเคลือบแตกได้ของยาเม็ดพัลส์ไทล์ควรมีคุณสมบัติเชิงกลที่อ่อนและความยืดหยุ่นต่ำเพื่อให้แผ่นฟิล์มแตกได้ง่ายและสมบูรณ์เมื่อความดันในระบบของยาเม็ดพัลส์ไทล์มากพอและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด นอกจากนี้ในการพัฒนยาเม็ดลอยตัวต้องศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยา เช่น วิธีเตรียมยาเม็ดแกน ปริมาณสารพองฟู ปริมาณของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส ขณะที่การพัฒนยาเม็ดพัลส์ไทล์ต้องศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาเพื่อให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการรักษา เช่น ความหนาหรือปริมาณชั้นเคลือบแตกได้ชนิดของตัวกลางที่ใช้ทดสอบ เป็นต้น

ปัจจุบันการพัฒนาระบบนำส่งยาลอยตัวและระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ การศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับเตรียมระบบนำส่งยาทั้งสอง รวมทั้งการศึกษาความสัมพันธ์ของคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์กับคุณสมบัติของระบบนำส่งยามีน้อยมากโดยเฉพาะในประเทศไทย ขณะที่ระบบนำส่งยาเหล่านี้ที่พัฒนาขึ้นในต่างประเทศส่วนใหญ่ใช้วิธีที่ยุ่งยากซับซ้อนทำให้โอกาสที่จะพัฒนาเพื่อการผลิตจริงในระดับอุตสาหกรรมทำได้ยาก ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้จะเป็นประโยชน์อย่างมากในการนำความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์มาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาระบบนำส่งยารูปแบบใหม่ซึ่งจะมีประโยชน์อย่างมากต่ออุตสาหกรรมยาของประเทศไทยในแง่ของการเพิ่มศักยภาพในการแข่งขันของประเทศ และเนื่องจากวิธีเตรียมยาเม็ดลอยตัวและยาเม็ดพัลส์ไทล์ที่พัฒนาขึ้นยังเป็นกรรมวิธีที่ง่าย ไม่ซับซ้อน และเป็นเทคนิคที่ใช้กันทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยา ได้แก่ เทคนิคการตอกยาเม็ด และเคลือบยาเม็ด ตลอดจนเลือกใช้พอลิเมอร์และวัตถุดิบที่ใช้ทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยาซึ่งมีความปลอดภัยและราคาไม่สูง ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้สูงที่จะสามารถผลิตยาเม็ดลอยตัวและยาเม็ดพัลส์ไทล์ในระดับอุตสาหกรรมต่อไป นอกจากนี้ผลงานวิจัยที่ได้จะมีผลส่งเสริม/สนับสนุนความก้าวหน้าในเชิงวิชาการของสาขาเทคโนโลยีเภสัชกรรมโดยสามารถ

สร้างแนวทางในการเลือกใช้พอลิเมอร์ที่เหมาะสมในการออกแบบระบบนำส่งยาลอยตัวหรือระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ต่อไปในอนาคต

2. วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนายาเม็ดลดยตัวที่อาศัยสารพองฟูและยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์ ด้วยการแตกของชั้นเคลือบรูปแบบใหม่
2. เพื่อศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ โดยเฉพาะคุณสมบัติเชิงกล เพื่อเลือกพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับยาเม็ดลดยตัวและยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์
3. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการลดยตัวและการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดลดยตัวชนิดที่อาศัยสารพองฟู เช่น วิธีเตรียมยาเม็ดแกน, ปริมาณสารพองฟู, ความหนาหรือปริมาณของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส
4. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์ด้วยการแตกของชั้นเคลือบ เช่น ความหนาหรือปริมาณชั้นเคลือบแตกได้ ชนิดของตัวกลางที่ใช้ทดสอบ

3. ผลการวิจัย

ผู้วิจัยได้ดำเนินการตามระเบียบวิธีวิจัยตามที่เสนอไว้ในข้อเสนอโครงการ เพื่อให้บรรลุตามวัตถุประสงค์ของโครงการ คือ เพื่อพัฒนายาเม็ดลดยตัวหรือยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์ (ยาเม็ดพัลส์ไทล์) โดยทำการศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์เพื่อเลือกพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับแต่ละระบบ รวมทั้งศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อคุณสมบัติของระบบนำส่งยาที่พัฒนาขึ้น เช่น ความสามารถในการลดยตัว และการปลดปล่อยตัวยาสำหรับยาเม็ดลดยตัว lag time และการปลดปล่อยตัวยาสำหรับยาเม็ดพัลส์ไทล์ เพื่อให้ได้ระบบนำส่งยาที่มีคุณสมบัติที่ดีตามต้องการ

ผู้วิจัยได้ศึกษาความสามารถในการเกิดแผ่นฟิล์มของพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ และคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ก่อนเพื่อคัดเลือกพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับยาเม็ดลดยตัวและยาเม็ดพัลส์ไทล์ ชั้นเคลือบพอลิเมอร์ที่มีความยืดหยุ่นสูงและยอมให้น้ำผ่านได้ดี (Eudragit® RL 30D) ถูกเลือกเป็นเมมเบรนกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลดยตัวเพื่อให้เกิดปฏิกิริยาพองฟูและกระบวนการลดยตัวได้รวดเร็ว ขณะที่ ethylcellulose ถูกเลือกใช้เป็นชั้นเคลือบแตกได้สำหรับยาเม็ดพัลส์ไทล์เนื่องจากมีคุณสมบัติเชิงกลอ่อนและมีความยืดหยุ่นต่ำ คุณสมบัตินี้ช่วยให้ยาเม็ดพัลส์ไทล์สามารถแตกได้สมบูรณ์หลัง lag time ที่กำหนด จากนั้นทำการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมระบบนำส่งยาทั้งสองชนิด โดยใช้ theophylline เป็นยาต้นแบบสำหรับยาเม็ดลดยตัว และใช้ propranolol HCl เป็นยาต้นแบบสำหรับยาเม็ดพัลส์ไทล์ ยาเม็ดลดยตัวประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายในเคลือบด้วยชั้นเคลือบป้องกัน (hydroxypropyl methylcellulose) ชั้นเคลือบสารพองฟู (sodium bicarbonate) และเมมเบรนกักเก็บแก๊สตามลำดับ ขณะที่ยาเม็ดพัลส์ไทล์ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายในเคลือบด้วยชั้นเคลือบสองชั้นของชั้นเคลือบพองตัวได้ (croscarmellose sodium) และชั้นเคลือบแตกได้ หลังจากได้สภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมระบบนำส่งยาแล้ว ผู้วิจัยได้เตรียมยาเม็ดลดยตัวและยาเม็ดพัลส์ไทล์ขึ้น และทำการศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อระบบนำส่งยาทั้งสอง เช่น ความสามารถในการลดยตัว และการปลดปล่อยตัวยาสำหรับยาเม็ดลดยตัว lag time และการปลดปล่อยตัวยาสำหรับยาเม็ดพัลส์ไทล์ ผลการศึกษาปัจจัยต่างๆ พบว่าความสามารถในการลดยตัว การปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดลดยตัว และ lag time การปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดพัลส์ไทล์ สามารถปรับเปลี่ยนให้มีคุณสมบัติตามต้องการได้จากการปรับเปลี่ยนตัวแปรในตำรับ การศึกษานี้ได้พัฒนาลดยตัวและยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์ที่มีคุณลักษณะดีตาม

ต้องการ กล่าวคือยาเม็ดลอยตัวสามารถลอยตัวได้อย่างรวดเร็วและปลดปล่อยตัวยาเนิ่นนาน จึงมีแนวโน้มที่จะสามารถนำไปใช้สำหรับระบบนำส่งยาคงค้างในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานานได้ ขณะที่ยาเม็ดพัลส์ไทล์ที่พัฒนาขึ้นมีการปลดปล่อยตัวยาได้อย่างรวดเร็วหลังจาก lag time ที่กำหนด ซึ่งบ่งบอกว่าระบบนี้มีศักยภาพในการปลดปล่อยยาแบบพัลส์ไทล์สำหรับยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในเวลาที่ต้องการ

4. Output จากงานวิจัย

ผลงานวิจัยที่ได้จากการดำเนินโครงการวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยได้เผยแพร่ผลงานวิจัยสู่วงการวิชาการและสาธารณชนทั้งในและต่างประเทศ ในรูปแบบต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

- **Sungthongjeen S, Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S.** Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008; 69: 255-263. (impact factor 2008 = 3.344)

หมายเหตุ ผลงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ชิ้นนี้เป็น Top 25 Hottest Articles ของ *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2 ครั้ง คือ

ประจำเดือน October – December 2007 และ April - June 2008

กำลังอยู่ในระหว่างการเตรียมต้นฉบับ 1 เรื่อง

2. ประชุมวิชาการระดับนานาชาติ 2 ครั้ง

3. ประชุมวิชาการในประเทศ (ระดับชาติ) 2 ครั้ง

4. ส่วนหนึ่งของงานวิจัยชิ้นนี้ได้รับรางวัลรางวัลสภาวิจัยแห่งชาติ: รางวัลผลงานวิจัย ระดับชมเชย

ประจำปี 2551 (สาขาวิทยาศาสตร์เคมีและเภสัช) โดยสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช.)

ผลงานวิจัยที่ได้ยังมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอนด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม เภสัชอุตสาหกรรม การผลิตยาและการออกแบบระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยรูปแบบใหม่ ทั้งในระดับปริญญาบัณฑิตและบัณฑิตศึกษา นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะสามารถพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ได้จริงเนื่องจากระบบนำส่งยาที่พัฒนาขึ้นนี้ใช้เทคนิคการเตรียมที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อนและเป็นเทคนิคที่ใช้กันทั่วไปอยู่แล้วในอุตสาหกรรมการผลิตยา ดังนั้นน่าจะเป็นประโยชน์ต่ออุตสาหกรรมยาของประเทศไทยได้ในอนาคต

เนื้อหาบทวิจัย

ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยได้โดยทั่วไปมักออกแบบรูปแบบยาให้ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกมาช้าๆ และสม่ำเสมอตลอดระยะเวลาที่ต้องการ ระบบนำส่งยาเหล่านี้มีข้อดีในแง่ของการปลดปล่อยยาออกมาคงที่และสม่ำเสมอ ทำให้มีผลออกฤทธิ์ในการรักษาเป็นระยะเวลายาวนานขึ้น ตลอดจนลดอาการข้างเคียงและลดความถี่ในการใช้ยาทำให้เพิ่มความร่วมมือในการรับประทายยาของผู้ป่วย (1) อย่างไรก็ตามข้อจำกัดในเรื่องปัจจัยทางสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะเรื่องความแปรปรวนของ gastric emptying time ระหว่างบุคคล ระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาผ่านทางเดินอาหารแต่ละตำแหน่ง อาจทำให้ระบบนำส่งยาถูกขับออกจากร่างกายก่อนที่จะยาจะถูกปลดปล่อยออกมาได้หมด ทำให้ลดค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของตัวยาสำคัญรวมทั้งประสิทธิภาพในการรักษา (2) ดังนั้นการทำให้ระบบนำส่งยาอยู่ในบริเวณใดบริเวณหนึ่งในทางเดินอาหารที่ตัวยาถูกดูดซึมได้ดีนานขึ้น จะทำให้ยามีระยะเวลาที่จะถูกดูดซึมเพิ่มขึ้น และเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญ

ระบบนำส่งยาลอยตัวเป็นระบบนำส่งยาแบบหนึ่งที่สามารถทำให้ระบบนำส่งยาคงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน ทำให้สามารถเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของตัวยาจากการเพิ่ม gastric residence time (GRT) ให้ยาวนานกว่าเภสัชภัณฑ์ทั่วไป ทำให้สามารถเพิ่มความเข้มข้นของยาในบริเวณเฉพาะที่หรือเพิ่มการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้ คุณสมบัติจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งโดยเฉพาะกรณีที่ตัวยาสำคัญถูกดูดซึมได้ดีที่กระเพาะอาหาร (แต่ดูดซึมได้น้อยลงหรือไม่ได้เลยเมื่อผ่านไปถึงลำไส้เล็ก) เช่น furosemide, theophylline (2) ยาบางชนิดที่ต้องการผลการออกฤทธิ์เฉพาะที่ (local effect) ในกระเพาะอาหาร เช่น ยารักษาแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากเชื้อ *Helicobacter pylori* (3) รวมทั้งตัวยาที่เสื่อมสลายได้ง่ายในสภาวะ pH สูงที่ลำไส้เล็ก เช่น captopril (4) ระบบนำส่งยาลอยตัวสามารถเตรียมได้โดยอาศัยหลักการหลายแบบทั้งแบบที่ต้องอาศัยแก๊ส (effervescent systems) และแบบที่ไม่ต้องอาศัยแก๊ส (non-effervescent systems) (2) ระบบนำส่งยาลอยตัวชนิดที่ต้องอาศัยแก๊สประกอบด้วยส่วนประกอบที่ทำให้เกิดแก๊ส เช่น sodium bicarbonate, citric/tartaric acid กับพอลิเมอร์ที่พองตัวและกักเก็บแก๊สได้ เมื่อระบบนำส่งยาสัมผัสกับกรดในกระเพาะอาหาร จะทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกรดและด่างเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้น แก๊สที่เกิดขึ้นจะถูกกักเก็บไว้ในฟิล์มที่เคลือบระบบนำส่งยาทำให้ความหนาแน่นของระบบนำส่งยาลดลงและลอยขึ้นสู่ผิวหน้าของของเหลวในกระเพาะอาหารและปลดปล่อยตัวยาออกมา ส่วนระบบนำส่งยาลอยตัวชนิดที่ไม่ต้องอาศัยแก๊ส ประกอบด้วยสารที่สามารถก่อเจลหรือพองตัวได้มาก ซึ่งจะกักเก็บอากาศไว้ในพอลิเมอร์ทำให้ระบบมีความหนาแน่นน้อยกว่ากรดในกระเพาะอาหารและสามารถลอยได้ ระบบนำส่งยาจะค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างช้าๆ ผ่านชั้นเจล

นอกจากนี้สำหรับยาบางกลุ่มที่ถูกดูดซึมได้ดีเฉพาะบางตำแหน่งในทางเดินอาหาร, ยาที่มีค่าอัตราการเสื่อมสลายของตัวยาที่ต่ำสูง เช่น β -blockers, ยาที่เกิดการดื้อยาได้ง่ายกรณีให้ยาอย่างช้าๆ คงที่และต่อเนื่อง หรือยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคที่ขึ้นอยู่กับจังหวะการทำงานของร่างกาย เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคหอบหืด ซึ่งมักเกิดอาการรุนแรงในตอนเช้ามืด ยาเหล่านี้จำเป็นต้องใช้ระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ซึ่งเป็นระบบนำส่งยาที่ปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) และระบบนำส่งยาจะไม่มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาก่อนระยะเวลาที่กำหนด (5, 6) โดยทั่วไประบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ชนิดรับประทานแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ชนิดกำหนดตำแหน่งในการปลดปล่อยตัวยา (site-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาคอนแทกต์อาจอาศัยความเป็นกรด-ด่าง หรือเอนไซม์ในทางเดินอาหารเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์อีกกลุ่มได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ชนิดกำหนดเวลาในการปลดปล่อยตัวยา (time-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาคอนแทกต์การปลดปล่อยตัวยาไม่ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมของทางเดินอาหาร แต่จะขึ้นอยู่กับระบบนำส่งยาเอง ระบบนำส่งยาพัลส์ไทล์ส่วนใหญ่มัก

ประกอบด้วยส่วนกักเก็บยา (reservoir) แล้วเคลือบด้วยชั้นแบ่งกัน (barrier) ซึ่งชั้นแบ่งกันนี้สามารถละลาย กร่อน หรือแตกตัวเมื่อถึงเวลาที่กำหนด แล้วปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็ว

การประยุกต์ใช้ฟิล์มพอลิเมอร์ในอุตสาหกรรมการผลิตยามีมานานหลายสิบปี โดยทำการเคลือบฟิล์มพอลิเมอร์ลงบนผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบต่างๆ โดยมีวัตถุประสงค์แตกต่างกัน เช่น ป้องกันระบบนำส่งยาจากสภาพแวดล้อมทำให้ตัวยามีความคงตัวมากขึ้น, ทำให้รูปแบบยามีลักษณะสวยงามน่าใช้, กลบกลิ่นรสที่ไม่พึงประสงค์ รวมทั้งการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ปัจจุบันฟิล์มพอลิเมอร์มีความสำคัญมากขึ้นในการพัฒนาระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยให้ได้รูปแบบการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกัน การศึกษาคุณสมบัติพื้นฐานของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์จะช่วยให้เกิดความเข้าใจพฤติกรรมของรูปแบบยาที่เคลือบด้วยแผ่นฟิล์มมากขึ้น (7) นอกจากนี้การเลือกแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ให้เหมาะสมกับระบบนำส่งยาเป็นสิ่งที่สำคัญและต้องคำนึงถึงเนื่องจากจะทำให้ได้ระบบนำส่งยาที่มีคุณสมบัติตามที่ต้องการและมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี

การศึกษานี้ต้องการพัฒนายาเม็ดลดยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์โดยใช้การแตกของชั้นเคลือบชนิด reservoir-type รูปแบบใหม่ ยาเม็ดลดยาที่จะพัฒนาเป็นชนิดที่ต้องอาศัยสารพองฟูในการทำให้เกิดแก๊สที่ถูกกักเก็บไว้ในระบบด้วยชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สเพื่อให้ระบบมีความหนาแน่นต่ำกว่ากรดในกระเพาะอาหารทำให้สามารถลดยาได้และค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมา ส่วนยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์เป็นชนิดที่ต้องอาศัยความดันที่เกิดขึ้นภายในระบบทำให้ชั้นเคลือบชั้นนอกแตกออกและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด การเลือกชนิดของชั้นเคลือบพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับระบบนำส่งยาทั้งสองเป็นสิ่งที่จำเป็นต้องศึกษาและพิจารณา โดยเฉพาะคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ แผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่จะนำมาใช้สำหรับกักเก็บแก๊สในระบบนำส่งยาลอยตัวควรมีคุณสมบัติที่ยอมให้ตัวกลางคือกรดผ่านได้ดีเพื่อให้สามารถเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์จากปฏิกิริยาระหว่างกรดในตัวกลางกับชั้นต่างในระบบนำส่งยาได้อย่างรวดเร็วและควรสามารถกักเก็บแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นได้เพื่อให้ความหนาแน่นของระบบต่ำกว่ากรดในกระเพาะอาหารทำให้ระบบนำส่งยาลอยตัวอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้แผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่เลือกใช้ควรมีความยืดหยุ่นเพียงพอในสภาวะเปียกเพื่อป้องกันการแตกของชั้นเคลือบที่เกิดจากความดันของแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้น (8, 9) ส่วนแผ่นฟิล์มที่นำมาเตรียมเป็นชั้นเคลือบแตกได้ของยาเม็ดพัลส์ควรมีความแข็งแรงและความยืดหยุ่นต่ำเพื่อให้แผ่นฟิล์มแตกได้ง่ายและสมบูรณ์เมื่อความดันในระบบของยาเม็ดพัลส์แตกออกและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (8, 10) นอกจากนี้ในการพัฒนายาเม็ดลดยาต้องศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อความสามารถในการลดยาและการปลดปล่อยตัวยา เช่น วิธีเตรียมยาเม็ดแกน, ปริมาณสารพองฟู, ความหนาหรือปริมาณของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส ขณะที่การพัฒนายาเม็ดพัลส์ต้องศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาเพื่อให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการรักษา เช่น ความหนาหรือปริมาณชั้นเคลือบแตกได้ ชนิดของตัวกลางที่ใช้ทดสอบ เป็นต้น

ปัจจุบันการพัฒนาระบบนำส่งยาลอยตัวและระบบนำส่งยาพัลส์ การศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับเตรียมระบบนำส่งยาทั้งสอง รวมทั้งการศึกษาความสัมพันธ์ของคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์กับคุณสมบัติของระบบนำส่งยามีน้อยมากโดยเฉพาะในประเทศไทย ขณะที่ระบบนำส่งยาเหล่านี้ที่พัฒนาขึ้นในต่างประเทศส่วนใหญ่ใช้วิธีที่ยุ่งยากซับซ้อนทำให้โอกาสที่จะพัฒนาเพื่อการผลิตจริงในระดับอุตสาหกรรมทำได้ยาก ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้จะเป็นประโยชน์อย่างมากในการนำความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์มาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาระบบนำส่งยาในรูปแบบใหม่ซึ่งจะมีประโยชน์อย่างมากต่ออุตสาหกรรมยาของประเทศไทยในแง่ของการเพิ่มศักยภาพในการแข่งขันของประเทศ และเนื่องจากวิธีเตรียมยาเม็ดลดยาและยาเม็ดพัลส์ที่พัฒนาขึ้นยังเป็นกรรมวิธีที่ง่าย ไม่ซับซ้อน และเป็นเทคนิคที่ใช้กันทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยา ได้แก่ เทคนิคการตอกยาเม็ด และเคลือบยาเม็ด ตลอดจนเลือกใช้

พอลิเมอร์และวัตถุดิบที่ใช้ทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยาซึ่งมีความปลอดภัยและราคาไม่สูง ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้สูงที่จะสามารถผลิตยาเม็ดลอยตัวและยาเม็ดพัลส์ไทม์ในระดับอุตสาหกรรมต่อไป นอกจากนี้ ผลงานวิจัยที่ได้จะมีผลส่งเสริม/สนับสนุนความก้าวหน้าในเชิงวิชาการของสาขาเทคโนโลยีเภสัชกรรมโดยสามารถสร้างแนวทางในการเลือกใช้พอลิเมอร์ที่เหมาะสมในการออกแบบระบบนำส่งยาลอยตัวหรือระบบนำส่งยาพัลส์ไทม์ต่อไปในอนาคต

ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (literature review)

ปัจจุบันการศึกษารูปแบบใหม่ๆ ของระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยได้มีเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว รวมถึงระบบนำส่งยาลอยตัวที่สามารถคงค้างในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานและระบบนำส่งยาพัลส์ไทม์ซึ่งเป็นระบบนำส่งยาที่ปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากเวลาที่กำหนด (lag time) (8) ระบบนำส่งยาทั้งสองจะช่วยเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลและประสิทธิภาพในการรักษาของตัวยา โดยระบบนำส่งยาลอยตัวคงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานมีประโยชน์สำหรับตัวยาสำคัญถูกดูดซึมได้ดีที่กระเพาะอาหาร (แต่ดูดซึมได้น้อยลงหรือไม่ได้เลยเมื่อผ่านไปถึงลำไส้เล็ก) เช่น furosemide, theophylline (2) ยาบางชนิดที่ต้องการผลการออกฤทธิ์เฉพาะที่ (local effect) ในกระเพาะอาหาร เช่น ยารักษาแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากเชื้อ *Helicobacter pylori* (3) รวมทั้งตัวยาที่เสื่อมสลายได้ง่ายในสภาวะ pH สูงที่ลำไส้เล็ก เช่น captopril (4) ขณะที่ระบบนำส่งยาพัลส์ไทม์เหมาะสำหรับกลุ่มยาที่ถูกดูดซึมได้ดีเฉพาะบางตำแหน่งในทางเดินอาหาร, ยาที่มีค่าอัตราการเสื่อมสลายของตัวยาที่ต่ำ เช่น β -blockers, ยาที่เกิดการดื้อยาได้ง่ายกรณีให้ยาอย่างซ้ำๆ คงที่และต่อเนื่อง หรือยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคที่ขึ้นอยู่กับจังหวะการทำงานของร่างกาย เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคหอบหืด ซึ่งมักเกิดอาการรุนแรงในตอนเช้ามีด (5, 6)

ระบบนำส่งยาที่สามารถคงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานสามารถพัฒนาได้โดยอาศัยหลักการต่างๆ กัน หนึ่งในหลักการที่น่าสนใจและมีผู้วิจัยศึกษากันมากคือระบบนำส่งยาลอยตัวโดยการทำให้ระบบนำส่งมีความหนาแน่นน้อยกว่ากรดในกระเพาะอาหาร (ประมาณ 1.004 g/cm^3) (11) ระบบนำส่งยาลอยตัวสามารถแบ่งออกเป็นระบบที่ไม่ต้องอาศัยแก๊ส (non-effervescent floating drug delivery systems) กับระบบที่ต้องอาศัยแก๊ส (effervescent floating drug delivery systems) (2) ระบบที่ไม่ต้องอาศัยแก๊สมักประกอบด้วยส่วนประกอบที่สามารถเกิดเจลได้ หรือพองตัวได้มากๆ อากาศจะถูกกักเก็บไว้ในพอลิเมอร์ที่พองตัวทำให้ระบบมีความหนาแน่นน้อยกว่ากรดในกระเพาะอาหารและสามารถลอยได้ ระบบนำส่งยาจะค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างช้าๆ ผ่านชั้นเจล สารช่วยที่ใช้ในระบบนี้มักเป็นสารไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) หรือโพลิแซคคาไรด์ที่ก่อเจลได้หรือพองตัวได้ดี (เช่น อนุพันธ์ของเซลลูโลส อัลจิเนต ไคโตแซน เป็นต้น) (11-14) สำหรับระบบนำส่งยาลอยตัวที่ต้องอาศัยแก๊ส ในระบบจะประกอบด้วยส่วนประกอบที่ทำให้เกิดแก๊ส เช่น sodium bicarbonate, citric/tartaric acid กับพอลิเมอร์ที่พองตัวและกักเก็บแก๊สได้ เมื่อระบบนำส่งยาสัมผัสกับกรดในกระเพาะอาหารจะทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกรด-ด่างเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้น แก๊สที่เกิดขึ้นจะถูกกักเก็บไว้โครงสร้างเจลมาทริกหรือฟิล์มที่เคลือบระบบนำส่งยาทำให้ความหนาแน่นของระบบนำส่งยาลดลงและลอยขึ้นสู่ผิวหน้าของของเหลวในกระเพาะอาหารและปลดปล่อยตัวยาออกมา

งานวิจัยที่พัฒนาระบบนำส่งยาลอยตัวโดยอาศัยหลักการการเกิดแก๊สเนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างกรด-ด่างมีทั้งระบบนำส่งยาหลายหน่วย (multiple-unit) และระบบนำส่งยาหน่วยเดียว (single-unit) Ichikawa และคณะ (15) พัฒนาระบบนำส่งยาลอยตัวชนิดหลายหน่วยโดยระบบประกอบด้วย nonpareil seed เคลือบด้วยตัวยา p-aminobenzoic acid จากนั้นเคลือบด้วยชั้นด่าง (sodium bicarbonate) ชั้นกรด (tartaric acid) และชั้นเคลือบพองตัวได้ซึ่งประกอบด้วย polyvinyl acetate และ purified shellac เมื่อระบบสัมผัสกับน้ำจะเกิดปฏิกิริยาระหว่าง tartaric acid กับ sodium bicarbonate เกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ทำให้ระบบนำส่งยาพองตัวคล้ายบอลลูนซึ่งมี

ความหนาแน่นน้อยกว่าสารละลายกรดในกระเพาะมากทำให้เกิดการลอยตัวของระบบนำส่งยา จากการศึกษพบว่า การปลดปล่อยตัวยาเป็นอันดับศูนย์ และอัตราการปลดปล่อยตัวยาจะลดลงเมื่อเพิ่มชั้นเคลือบพองได้ที่ระดับสูงกว่า 13 % อย่างไรก็ตามการเตรียมระบบนำส่งยาในการศึกษานี้ต้องเคลือบหลายชั้นตอนมาก (4 ชั้น) ทำให้ไม่สะดวกในการผลิตจริงในระดับอุตสาหกรรม Sungthongjeen และคณะ (9) ได้พัฒนาระบบนำส่งยาลอยตัวชนิดหลายหน่วยที่ซับซ้อนน้อยลงโดยระบบนำส่งยาประกอบด้วย core pellets ซึ่งเตรียมโดยวิธี extrusion-spheronization จากนั้นเคลือบด้วยชั้นต่างและชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สตามลำดับ จากการศึกษพบว่าความสามารถในการลอยตัวของระบบนำส่งยาและการปลดปล่อยตัวยาน้อยกว่าปริมาณที่เคลือบ core pellets ชนิดและความหนาของชั้นพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส นอกจากนี้ Choi และคณะ (14) เตรียมแคลเซียมอัลจิเนตเจลบีต โดยการหดยาสารละลายโซเดียมอัลจิเนตที่ผสมสารที่ทำให้เกิดแก๊สลงในสารละลาย calcium chloride ที่ผสมกับ acetic acid เพื่อทำให้เกิดเป็นเจลและสร้างแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้น การเพิ่มปริมาณสารที่ทำให้เกิดแก๊สทำให้ขนาดของบีตใหญ่ขึ้นและลอยตัวได้นานขึ้น สำหรับระบบนำส่งยาหน่วยเดียวอาจอยู่ในรูปยาเม็ดหรือแคปซูล Xiaoqiang และคณะ (16) พัฒนยาเม็ดมาทริกซ์ลอยตัวโดยอาศัยการเกิดแก๊สซึ่งมี phenoporlamine hydrochloride เป็นตัวยาสสำคัญ ระบบนำส่งยาประกอบด้วยตัวยาสสำคัญ ต่าง (sodium bicarbonate) พอลิเมอร์ (HPMC K4M และ Carbopol® 971 P) และสารช่วย นำส่วนผสมมาตอกเป็นยาเม็ดมาทริกซ์ จากการศึกษพบว่า การมีต่างในระบบนำส่งยาทำให้ยาเม็ดสามารถลอยตัวอยู่ได้นานกว่า 6 ชั่วโมง การปลดปล่อยของตัวยาคือแบบ non-Fickian diffusion และการปรับเปลี่ยนอัตราส่วนพอลิเมอร์มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยา Fukuda และคณะ (17) พัฒนยาเม็ดมาทริกซ์ที่เรียกว่า floating hot-melt extruded (HME) tablets ซึ่งเตรียมโดยผสมตัวยา acetohydroxamic acid หรือ chlorpheniramine maleate กับพอลิเมอร์ Eudragit® RS PO และ/หรือ Eudragit® EPO, ต่าง (sodium bicarbonate) และส่วนประกอบอื่นเข้าด้วยกันแล้วนำไปเตรียม extrudates ขนาดต่างๆ โดยผ่านกระบวนการ hot-melt extrusion จากนั้นนำ extrudates ที่ได้มาเตรียมเป็นเม็ดยา จากการศึกษพบว่ายาเม็ด HME สามารถลอยตัวอยู่ได้นานกว่า 24 ชั่วโมง และค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมาช้าๆ นอกจากนี้ยังพบว่าขนาดของเม็ดยา และปริมาณ Eudragit® ในตำรับมีผลต่ออัตราการปลดปล่อยตัวยา Stockwell และคณะ (18) เตรียมระบบนำส่งยาลอยตัวในรูปแคปซูลซึ่งบรรจุส่วนผสมของ sodium alginate และ sodium bicarbonate พบว่าในการทดสอบ in vitro ระบบนำส่งยาลอยตัวได้ เนื่องจากการเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์เมื่อต่างทำปฏิกิริยากับกรดในกระเพาะอาหารและถูกกักเก็บภายใต้โครงสร้างตาข่ายของเจล

ระบบนำส่งยาพัลส์ไธล์ เป็นระบบนำส่งยาซึ่งปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) และระบบนำส่งยาจะไม่มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาก่อนระยะเวลาที่กำหนด (5, 19) ระบบนำส่งยาพัลส์ไธล์อาจปลดปล่อยตัวยาออกมาครั้งเดียวหมด (single-pulse) หรือปลดปล่อยตัวยาออกมามากกว่าหนึ่งครั้ง (multiple-pulse) ก็ได้ โดยทั่วไปสามารถแบ่งระบบนำส่งยาพัลส์ไธล์ได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลส์ไธล์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยตำแหน่งจำเพาะในทางเดินอาหาร (site-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาชนิดนี้อาจอาศัยความเป็นกรด-ด่าง หรือเอนไซม์ในทางเดินอาหารเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ระบบนำส่งยาพัลส์ไธล์อีกกลุ่มได้แก่ ระบบนำส่งยาพัลส์ไธล์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยเวลา (time-controlled drug delivery system) ระบบนำส่งยาชนิดนี้การปลดปล่อยตัวยาไม่ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมของทางเดินอาหาร แต่จะขึ้นอยู่กับระบบนำส่งยาเอง เช่น ระบบนำส่งยาที่เคลือบด้วยชั้นแบ่งกัน (barrier) ที่กร่อนหรือละลายได้ ระบบนำส่งยารูปแบบนี้มักประกอบด้วยส่วนกักเก็บยา (reservoir) และเคลือบด้วยชั้นแบ่งกัน ชั้นแบ่งกันอาจกร่อนหรือละลายหลังช่วงเวลาที่กำหนด นอกจากการเคลือบโดยใช้เครื่องเคลือบแล้ว ชั้นแบ่งกันอาจเคลือบโดยการตอก (press-coated barrier) (20) อีกตัวอย่างของระบบนำส่งยาพัลส์ไธล์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยเวลา ได้แก่ ระบบนำส่งยาที่ประกอบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ ระบบนำส่งยาแบบนี้จะประกอบด้วยส่วนกักเก็บยากับชั้นเคลือบแตกได้ (rupturable coating) ความดันที่เกิดขึ้นภายในระบบ

นำส่งยาทำให้ชั้นเคลือบแตกได้เกิดการแตกหลังจากช่วงเวลาที่กำหนด ความดันภายในระบบที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากสารทำให้เกิดแก๊ส (8), สารทำให้เกิดความดันออสโมติก (21) หรือสารทำให้เกิดการพองตัว (22-24)

ระบบนำส่งยาพัลส์ไธล์ที่การปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมโดยเวลาชนิดที่ประกอบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ โดยทั่วไปจะเป็นระบบที่ประกอบด้วยส่วนกักเก็บยา (reservoir) และชั้นเคลือบแตกได้ การแตกของชั้นเคลือบแตกได้ซึ่งทำให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วตามมานั้นเกิดจากความดันที่เกิดขึ้นในระบบเมื่อมีการซึมผ่านของน้ำเข้าไป ระบบนำส่งยาระบบนี้อาจอยู่ในรูประบบนำส่งยาหลายหน่วย (multiple unit) หรือ หน่วยเดี่ยว (single unit) ก็ได้ Ueda และคณะ (25, 26) พัฒนาระบบ Time-Controlled Explosion System (TES) ซึ่งเป็นระบบนำส่งยาหลายหน่วย TES มีลักษณะเป็นทรงกลมซึ่งประกอบด้วยเม็ดแกนเคลือบด้วยชั้นของยา, ชั้นเคลือบพองตัวได้ (เช่น low-substituted hydroxypropylcellulose) และชั้นเคลือบที่ไม่ละลายน้ำ ระยะเวลาที่กำหนดให้ยาปลดปล่อยตัวยาสามารถควบคุมได้โดยความหนาของเมมเบรนชั้นนอกที่ไม่ละลายน้ำ นอกจากนี้ยังมีนักวิจัยกลุ่มอื่น เช่น Mohamad และ Dashevsky พัฒนาระบบนำส่งยาพัลส์ไธล์ชนิดหลายหน่วยโดยใช้หลักการที่คล้ายคลึงกันโดยใช้ cross-linked carboxymethyl cellulose เป็นชั้นเคลือบพองตัว และ aqueous dispersion Aquacoat[®] EDC เป็นชั้นเคลือบไม่ละลายน้ำ (27) ขณะที่ Schultz และ Kleinebudde (28, 29) และ Baker (30) พัฒนาระบบนำส่งยาหลายหน่วยโดยใช้ osmotic agent เช่น sodium chloride หรือ effervescent agent ซึ่งเป็นส่วนผสมของ sodium bicarbonate กับ citric acid เป็นตัวทำให้เกิดความดันทำให้ระบบนำส่งยาแตกตัวและปลดปล่อยตัวยาออกมา

Fan และคณะ (23) พัฒนาระบบนำส่งพัลส์ไธล์ซึ่งสามารถควบคุมไม่ให้ตัวยาปลดปล่อยตัวยาออกมาในกระเพาะอาหารแต่จะปลดปล่อยตัวยาหลังจากผ่านกระเพาะอาหารไปแล้วตามเวลาที่กำหนด ระบบนี้ประกอบด้วยเม็ดแกนซึ่งมีสารพองตัวได้ผสมอยู่ภายในและเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่เป็นส่วนผสมระหว่าง ethylcellulose และ Eudragit[®] L ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายในสภาวะกรดของกระเพาะอาหารแต่ละลายในสภาวะด่างของลำไส้เล็ก

Krögel และ Bodmeier (8) ศึกษาหาเม็ดซึ่งประกอบด้วยสารทำให้เกิดแก๊ส คือ ส่วนผสมของ citric acid กับ sodium bicarbonate โดยใช้พอลิเมอร์หลายชนิดในการเคลือบชั้นนอก เช่น Eudragit[®] RS, ethylcellulose พบว่าคุณภาพของการแตกของระบบนำส่งยาขึ้นอยู่กับชนิดของพอลิเมอร์ที่เคลือบภายนอก สารที่ให้ฟิล์มที่มีลักษณะยืดหยุ่นดี เช่น Eudragit[®] RS จะทำให้คุณภาพของการแตกของระบบนำส่งยาไม่ดีนัก เกิดรอยแตกเพียงเล็กน้อยทำให้ตัวยาไม่สามารถถูกปลดปล่อยออกมาได้รวดเร็วหลังจากการแตกของชั้นเคลือบ ดังนั้นจึงควรใช้พอลิเมอร์ที่ให้ฟิล์มที่ไม่ยืดหยุ่นและเปราะ เช่น ethylcellulose

นอกจากนี้ยังมีการเตรียมระบบนำส่งยาพัลส์ไธล์ในรูปแคปซูล ซึ่งโดยทั่วไประบบจะประกอบด้วย insoluble capsule body กับ plug ซึ่งปิดอยู่ที่ส่วนบนของ capsule body ก่อนที่จะปิดด้วย soluble cap อีกที plug สามารถหลุดออกมาจาก capsule body ด้วยกลไกหลายอย่าง เช่น การพองตัวของ plug เอง (31) การกร่อนของ plug ที่เตรียมจากพอลิเมอร์กับเอนไซม์ที่ย่อยพอลิเมอร์นั้น (32) ทำให้ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาจากแคปซูลอย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามการเตรียมระบบนำส่งยาพัลส์ไธล์ในรูปแคปซูลเหล่านี้ใช้วิธีที่ยุ่งยาก ซับซ้อน ทำให้ความเป็นไปได้ในการผลิตในระดับอุตสาหกรรมค่อนข้างน้อย

การประยุกต์ใช้ฟิล์มพอลิเมอร์ในอุตสาหกรรมการผลิตยามีมานานหลายสิบปี โดยทำการเคลือบฟิล์มพอลิเมอร์ลงบนผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบต่างๆ ซึ่งมีวัตถุประสงค์แตกต่างกัน เช่น ป้องกันระบบนำส่งยาจากสภาพแวดล้อมทำให้ตัวยามีความคงตัวดีขึ้น, ทำให้รูปแบบยามีลักษณะสวยงามน่าใช้, กลบกลิ่นรสที่ไม่พึงประสงค์ รวมทั้งการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ปัจจุบันฟิล์มพอลิเมอร์มีความสำคัญมากขึ้นในการพัฒนาระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยให้ได้รับรูปแบบการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกัน การศึกษาคูสมบัติพื้นฐานของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์จะช่วยให้เกิดความเข้าใจพฤติกรรมของรูปแบบยาที่เคลือบด้วยแผ่นฟิล์มมากขึ้น (7)

นอกจากนี้การเลือกแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ให้เหมาะสมกับระบบนำส่งยาเป็นสิ่งที่สำคัญและต้องคำนึงถึงเนื่องจากจะทำให้ได้ระบบนำส่งยาที่มีคุณสมบัติตามที่ต้องการและมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี การเลือกชนิดของชั้นเคลือบพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับระบบนำส่งยาทั้งสองเป็นสิ่งที่จำเป็นต้องศึกษาและพิจารณา โดยเฉพาะคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ แผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่จะนำมาใช้สำหรับกักเก็บแก๊สในระบบนำส่งยา ลอยตัวควรมีคุณสมบัติที่ยอมให้ตัวกลางคือกรดผ่านได้ดีเพื่อให้สามารถเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์จากปฏิกิริยาระหว่างกรดในตัวกลางกับชั้นต่างในระบบนำส่งยาได้อย่างรวดเร็วและควรสามารถกักเก็บแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้นได้เพื่อให้ความหนาแน่นของระบบต่ำกว่ากรดในกระเพาะอาหารทำให้ระบบนำส่งยา ลอยตัวอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้แผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่เลือกใช้ควรมีความยืดหยุ่นเพียงพอในสภาวะเปียกเพื่อป้องกันการแตกของชั้นเคลือบที่เกิดจากความดันของแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดขึ้น (8, 9) ส่วนแผ่นฟิล์มที่นำมาเตรียมเป็นชั้นเคลือบแตกได้ของยาเม็ดพัลส์ไธล์ควรมีคุณสมบัติเชิงกลที่อ่อนและความยืดหยุ่นต่ำเพื่อให้แผ่นฟิล์มแตกได้ง่ายและสมบูรณ์เมื่อความดันในระบบของยาเม็ดพัลส์ไธล์มากพอและปลดปล่อยตัวยาลอยออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (8, 10)

จากวิธีการเตรียมระบบนำส่งยาที่กล่าวมาแล้ว พบว่าระบบนำส่งยาหลายระบบมีวิธีการเตรียมที่ยุ่งยากหลายขั้นตอน ไม่เหมาะที่จะนำไปผลิตจริงในระดับอุตสาหกรรม ดังนั้นการพัฒนาระบบนำส่งยาแบบพัลส์ไธล์รูปแบบใหม่ที่มีวิธีการเตรียมที่ไม่ซับซ้อน ยุ่งยาก ใช้วัตถุดิบที่มีความปลอดภัยและใช้ทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยาจึงเป็นสิ่งจำเป็นและน่าสนใจเพราะมีแนวโน้มที่สามารถนำไปผลิตได้จริง การศึกษานี้ต้องการพัฒนายาเม็ดลดยาวที่อาศัยสารพองฟูและยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยด้วยแบบพัลส์ไธล์ด้วยการแตกของชั้นเคลือบชนิด reservoir-type รูปแบบใหม่ ยาเม็ดลดยาวที่จะพัฒนาเป็นชนิดที่ต้องอาศัยสารพองฟูในการทำให้เกิดแก๊สที่จะถูกกักเก็บไว้ในระบบด้วยชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สเพื่อทำให้ระบบมีความหนาแน่นต่ำกว่ากรดในกระเพาะอาหารทำให้สามารถลอยตัวได้และค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาลอยออกมา ส่วนยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยด้วยแบบพัลส์ไธล์เป็นชนิดที่ต้องอาศัยความดันที่เกิดขึ้นภายในระบบทำให้ชั้นเคลือบชั้นนอกแตกออกและปลดปล่อยตัวยาลอยออกมาอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด การเลือกชนิดของชั้นเคลือบพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับระบบนำส่งยาทั้งสองเป็นสิ่งที่จำเป็นต้องศึกษาโดยเฉพาะคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์รวมทั้งการศึกษาความสัมพันธ์ของคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์กับคุณสมบัติของระบบนำส่งยา นอกจากนี้ในการพัฒนายาเม็ดลดยาวต้องศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาว เช่น ชนิดและส่วนประกอบของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส ปริมาณของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส ขณะที่การพัฒนายาเม็ดพัลส์ไธล์ต้องศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาวเพื่อให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการรักษา เช่น ความหนาหรือปริมาณชั้นเคลือบแตกได้ ชนิดของตัวกลางที่ใช้ทดสอบ เป็นต้น

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เพื่อพัฒนายาเม็ดลดยาวที่อาศัยสารพองฟูและยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยด้วยแบบพัลส์ไธล์ด้วยการแตกของชั้นเคลือบรูปแบบใหม่
2. เพื่อศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ โดยเฉพาะคุณสมบัติเชิงกล เพื่อเลือกพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับยาเม็ดลดยาวและยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยด้วยแบบพัลส์ไธล์
3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาวของยาเม็ดลดยาวชนิดที่อาศัยสารพองฟู เช่น วิธีเตรียมยาเม็ดแกน, ปริมาณสารพองฟู, ความหนาหรือปริมาณของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส
4. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยาวของยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยด้วยแบบพัลส์ไธล์ด้วยการแตกของชั้นเคลือบ เช่น ความหนาหรือปริมาณชั้นเคลือบแตกได้ ชนิดของตัวกลางที่ใช้ทดสอบ

วิธีทดลองและผลงานวิจัยที่ได้รับ

สารเคมีและเครื่องมือ

สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง

1. Anhydrous theophylline (Lianyungang Foreign Trade Corp., China)
2. Propranolol hydrochloride BP 2005 (Batch No. M080311, P.C. Drug Center Co.,Ltd., Bangkok, Thailand)
3. Microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH101 or Avicel[®] PH102, FMC, Philadelphia, USA)
4. Lactose monohydrate (Flowlac[®] 100, Meggle GmbH, Wasserburg, Germany)
5. Hydrous lactose (20 mesh) (Wynddle brand, New Zealand)
6. Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol[®], Lot No. T603C, FMC biopolymer, c/o Lehmann & Voss, Hamburg, Germany)
7. Colloidal silicon dioxide (Aerosil[®] 200, Degussa-Hüls AG, Hanau, Germany)
8. Magnesium stearate (Peter Greven Nederland C.V., Venlo, Netherlands)
9. Povidone K90 หรือ PVP K90 (Kollidon[®] 90F, BASF, Ludwigshafen, Germany)
10. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) (Methocel[®] E15LV, Dow Chemical, USA)
11. Polyethylene glycol 6000 (PEG 6000, Fluka Chemie, Switzerland)
12. Sodium bicarbonate (NaHCO₃, Fisher Scientific, UK)
13. Aqueous colloidal polymethacrylate dispersions (Eudragit[®] RL 30D, RS 30D or NE 30D, Rohm Pharma, Darmstadt, Germany)
14. Ethylcellulose (Ethocel[®] Standard 10, Dow Chemical, Midland, MI, USA)
15. Diethyl phthalate (DEP) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Germany)
16. Dibutyl sebacate NF (DBS, Batch No. 0000046844, Morflex , North Carolina, USA)
17. Hydrochloric acid fuming 37% (Merck, Germany)
18. Sodium hydroxide (Lot No. 07030268, LAB-SCAN, Thailand)
19. Potassium dihydrogen phosphate (Lot No. A672173 617, Merck KGaA, Darmstadt, Germany)
20. แอลกอฮอล์ 95% (องค์การสุรา, กรมสรรพสามิต, จังหวัดฉะเชิงเทรา, ประเทศไทย)

เครื่องมือที่ใช้ทำการทดลอง

1. Thickness gauge (Minitest 600, Erichsen, Hemer, Germany)
2. Texture analyzer (TA.XT.plus Texture Analyzer, Stable Micro Systems, UK)
3. เครื่องตอกยาเม็ด (Serial no. 0021, Semco, Model YH06, Yeo Heng Co., Ltd., Thailand))
4. Kitchen Aid® (Model KPM5, United Instrument Co., Ltd., USA)
5. เครื่องเคลือบยาเม็ด (Perforated pan coater) (NR-COTA18®, N.R. Industries Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
6. Horizontal shaker (Model OS1473VBA, Revco Scientific Inc., USA)
7. USP dissolution apparatus II (Vankel Model VK-7000, Vankel, USA)
8. UV Visible Spectrophotometer (Varian, Switzerland)
9. Analytical balance (Model 300A, Precisa, Switzerland)
10. Magnetic stirrer (Model RCT-B, KIKA, Germany)
11. Hot air oven (Model 500, Memmert GmbH, Germany)
12. Hand-blender (Moulinex®, France)
13. pH meter (Diethelm Co., Ltd) (Model pH 537, WTW, Germany)
14. Thickness tester, micrometer caliper (Model 7301, Mitutoyo, Japan)
15. Stroke-Monsanto Hardness Tester (Vankel, USA)
16. Friabilator (Erweka Abrasion Tester) (Model 45-2200, Vankel, USA)
17. Feed pump (Serial no. 5100039, Watson-Marlow limited, England)
18. เครื่องแรงแกรนูล (ERWEKA® GmbH Heusenstamm, Germany)
19. Laboratory test sieve (Mesh No. 20 (Serial no. 473911) and 60 (Serial no. 185449), Haan, Germany)
20. เครื่องปั๊มลม (Certificated no. QSC-5454, Puma industrial co.,Ltd, Taiwan)
21. Kitchen Aid (Model KPM5, No. 97098, United instrument co.,Ltd, USA)
22. Environmental Shaker-Incubator ES-20 (S/N 400512004, Biosan, Gibthai Co., Ltd., Thailand)

1. การศึกษาข้อมูลเบื้องต้นและการเตรียมแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

ศึกษาทดลองเตรียมแผ่นฟิล์มชนิดต่างๆ เช่น Eudragit® RS 30D, Eudragit® RL 30D, Eudragit® NE 30D และ ethylcellulose (EC) พบว่าพอลิเมอร์ทั้งสี่ชนิดสามารถเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มได้ และการที่จะได้ฟิล์มที่เรียบและมีความหนาสม่ำเสมอ จำเป็นต้องมีการดัดแปลงจังก์ทอปกรณ์สำหรับเตรียมแผ่นฟิล์ม และอุปกรณ์ตั้งระดับแผ่นฟิล์ม แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก Eudragit® RS 30D, Eudragit® RL 30D และ ethylcellulose จะมีความเปราะและแตกง่ายมาก ไม่สามารถแกะออกมาจากอุปกรณ์ที่ใช้เตรียมแผ่นฟิล์มได้ จึงต้องมีการเติม plasticizer คือ diethyl phthalate (20 %w/w) เพื่อให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นมากขึ้น ขณะที่แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก Eudragit® NE 30D จะมีความยืดหยุ่นดีอยู่แล้วจึงไม่จำเป็นต้องเติม plasticizer ความหนาแผ่นฟิล์มที่เตรียมเพื่อนำไปศึกษาคุณสมบัติเชิงกลอยู่ระหว่าง 180-220 ไมโครเมตร

2. การศึกษาคุณสมบัติเชิงกล (mechanical properties) ของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

นำแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ซึ่งมีลักษณะเรียบและมีความหนาสม่ำเสมอไปวัดความหนาและศึกษาคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม (mechanical properties) ทั้งในสภาวะแห้งและเปียกที่เวลาต่างๆ โดยใช้เครื่อง Texture Analyser® ดังแสดงในรูปที่ 1 และ รูปที่ 2 ทำการวัด force at break (N) และ displacement (mm) แล้วนำค่าที่ได้ไปคำนวณเป็น puncture strength (MPa), elongation (%) และ energy at break (MJ/m³) โดยใช้สูตรต่อไปนี้ในการคำนวณ

$$Puncture\ strength = \frac{F}{A_{cs}}$$

เมื่อ F คือ load required for puncture

A_{cs} คือ cross-sectional area of the edge of the dry film located in the path of cylindrical opening of the film holder

$$A_{cs} = 2r\delta$$

เมื่อ r คือ the radius of the hole

δ คือ the thickness of the film

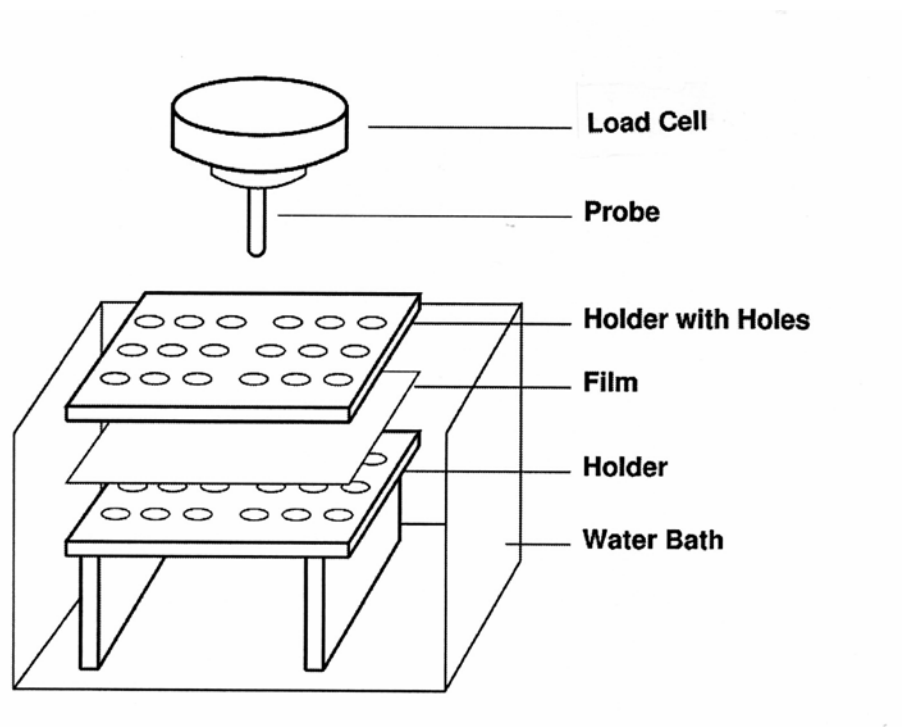
$$\%Elongation = \left[\frac{\{(r^2 + D^2)^{1/2} - r\}}{r} \right] \times 100$$

เมื่อ r คือ radius of the film exposed in the cylindrical hole of the film holder

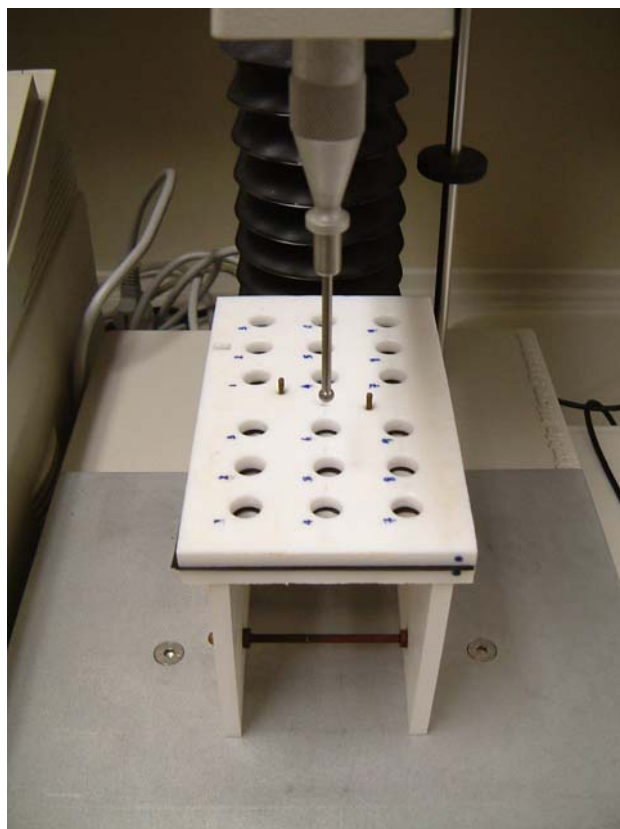
D คือ displacement of the probe from point of contact to point of film puncture

$$\text{Energy at break} = \frac{AUC}{V_c}$$

เมื่อ AUC คือ area under the force-displacement curve
 V_c คือ the volume of the film sample within the film holder
 $V_c = \pi r^2 \delta$



รูปที่ 1 แสดง diagram ของ puncture test device ซึ่งประกอบด้วย puncture probe และ film holder

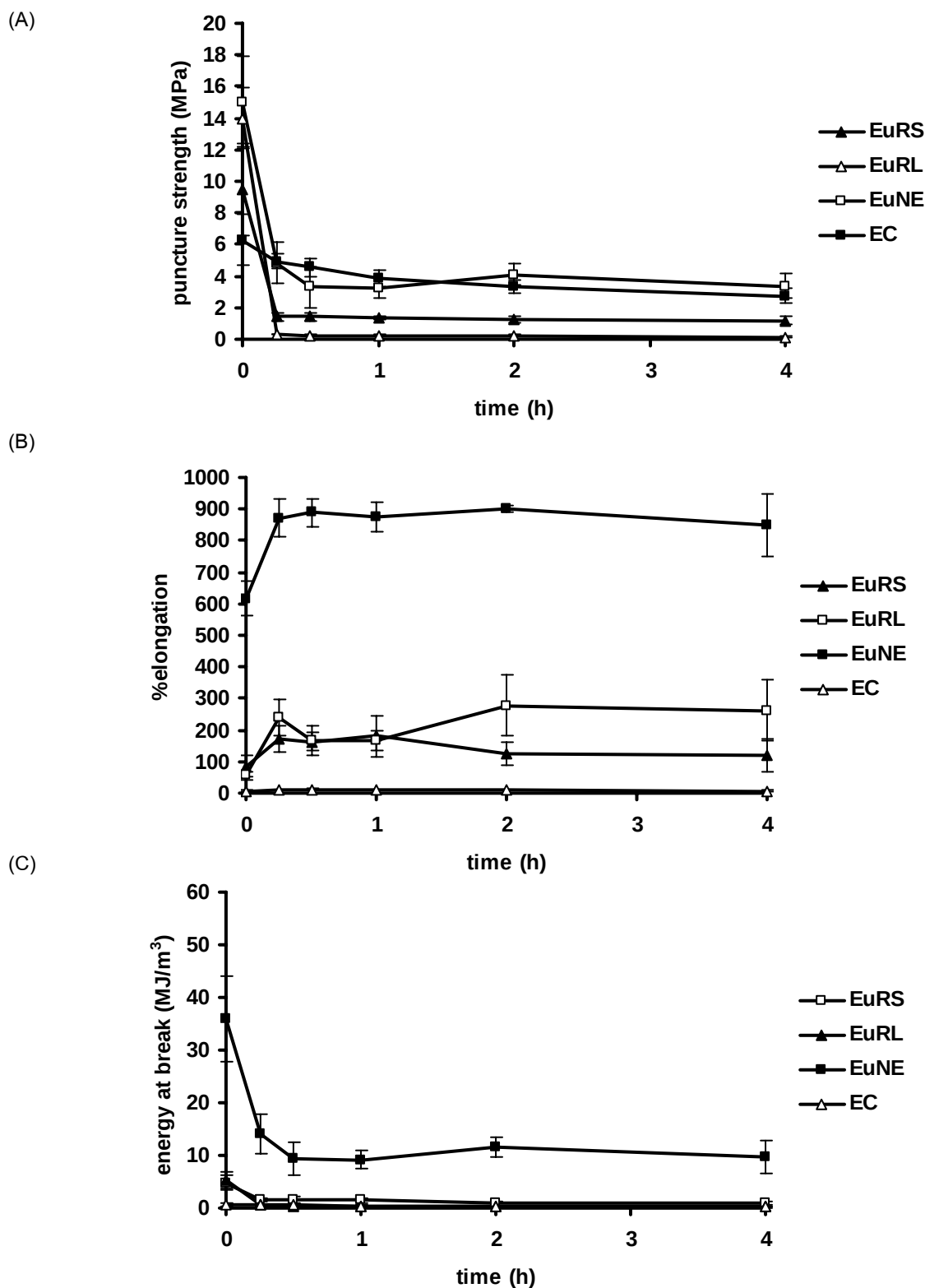


รูปที่ 2 แสดง puncture test device ซึ่งประกอบด้วย puncture probe และ film holder

จากผลการทดลองในรูปที่ 3 พบว่าค่า puncture strength ของแผ่นฟิล์มในสภาวะแห้งของพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ มีแนวโน้มดังนี้ $\text{Eudragit}^{\text{®}} \text{NE 30D} > \text{Eudragit}^{\text{®}} \text{RL 30D} > \text{Eudragit}^{\text{®}} \text{RS 30D} > \text{EC}$ ตามลำดับ ขณะที่ % elongation ซึ่งบ่งบอกความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มมีแนวโน้มทำนองเดียวกัน ดังนี้ $\text{Eudragit}^{\text{®}} \text{NE 30D} > \text{Eudragit}^{\text{®}} \text{RL 30D} > \text{Eudragit}^{\text{®}} \text{RS 30D} > \text{EC}$ ส่วนค่า energy at break ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงพลังงานที่ใช้ในการทำให้แผ่นฟิล์มแตกของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก $\text{Eudragit}^{\text{®}} \text{NE 30D}$ มีค่ามากที่สุด ส่วนแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก $\text{Eudragit}^{\text{®}} \text{RL 30D}$ และ $\text{Eudragit}^{\text{®}} \text{RS 30D}$ มีค่าใกล้เคียงกันในสภาวะแห้ง แต่ในสภาวะเปียกที่เวลาต่างๆ ค่า energy at break ของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก $\text{Eudragit}^{\text{®}} \text{RS 30D}$ มีค่าสูงกว่า energy at break ของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก $\text{Eudragit}^{\text{®}} \text{RL 30D}$ เล็กน้อย ขณะที่แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก EC มีค่า energy at break ต่ำที่สุด

ฟิล์มที่เตรียมจาก EC มีค่า % elongation และ energy at break ต่ำมากแสดงว่าเป็นฟิล์มที่มีความยืดหยุ่นต่ำ เปราะ และทนต่อแรงได้น้อย เป็นคุณสมบัติที่เหมาะสมสำหรับยาเม็ดพัลส์ไทล์ เนื่องจากลักษณะเช่นนี้น่าจะทำให้การแตกของฟิล์มเคลือบสมบูรณ์และสามารถปลดปล่อยตัวยาได้อย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด ขณะที่ฟิล์มอีก 3 ชนิด คือ $\text{Eudragit}^{\text{®}} \text{NE 30D}$, $\text{Eudragit}^{\text{®}} \text{RL 30D}$, $\text{Eudragit}^{\text{®}} \text{RS 30D}$ มีความแข็งแรงไม่เปราะ และยืดหยุ่นดี จึงน่าจะเหมาะสำหรับการเตรียมระบบนำส่งยาลอยตัว เพราะระบบนำส่งยาชนิดนี้ต้องการฟิล์มที่มีคุณสมบัติที่มีความยืดหยุ่นสูงและทนต่อแรงดันที่เกิดจากแก๊ส

จากการศึกษาคุณสมบัติเชิงกลในสภาวะเปียกพบว่าเมื่อแผ่นฟิล์มสัมผัสตัวกลาง (0.1 N HCl) ค่า puncture strength และ energy at break ต่ำกว่าแผ่นฟิล์มในสภาวะแห้ง ขณะที่ % elongation มีแนวโน้มที่จะสูงขึ้น เนื่องจากน้ำจะทำหน้าที่เป็น plasticizer ช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มด้วย



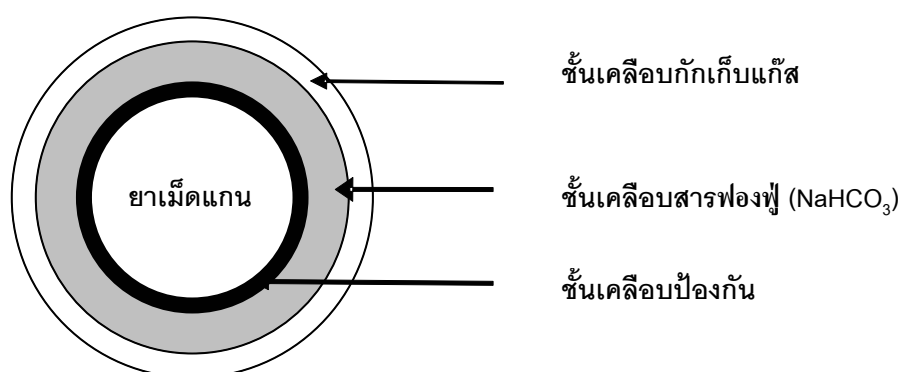
รูปที่ 3 แสดงคุณสมบัติเชิงกล (mechanical properties) ของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ ทั้งในสภาวะแห้งและเปียกที่เวลาต่างๆ (ใช้ 20%w/w diethyl phthalate (DEP) เป็น plasticizer ยกเว้นแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก Eudragit® NE30D ไม่จำเป็นต้องเติม plasticizer)

(A) puncture strength, (B) %elongation, (C) energy at break

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

3. การเตรียมและประเมินคุณสมบัติยาเม็ดลอยตัวที่อาศัยสารฟองฟู

ยาเม็ดลอยตัวที่พัฒนาในการศึกษานี้ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายใน แล้วเคลือบด้วยชั้นเคลือบป้องกัน (protective layer) ชั้นเคลือบสารฟองฟู (effervescent layer) หรือชั้นเคลือบต่าง และชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส (gas-entrapped membrane) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4 โดยตัวยาสำคัญที่ใช้เป็นยาต้นแบบคือ theophylline (20 mg/tablet) เนื่องจากยาตัวนี้ถูกดูดซึมได้ดีที่ทางเดินอาหารส่วนต้น (2) จึงเป็นยาที่เหมาะสมกับระบบนำส่งยาเม็ดลอยตัวซึ่งจะทำให้ระบบนำส่งยาอยู่ในทางเดินอาหารส่วนต้นเป็นระยะเวลานาน ทำให้มีระยะเวลาในการดูดซึมตัวยาเข้าสู่กระแสเลือดได้นานขึ้น และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาของตัวยาสำคัญ หลังจากเตรียมยาเม็ดลอยตัวเสร็จแล้วทำการศึกษาถึงคุณสมบัติต่างๆ ของยาเม็ดลอยตัวที่เตรียมได้ทั้งในเรื่องความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาของแต่ละตำรับ



รูปที่ 4 ส่วนประกอบของยาเม็ดลอยตัวที่อาศัยสารฟองฟู

3.1. การเตรียมยาเม็ดแกน

ยาเม็ดแกนของตำรับจะเตรียมโดยวิธีตอกตรง (direct compression) หรือวิธีการทำแกรนูลเปียก (wet granulation) โดยให้น้ำหนักต่อเม็ดประมาณ 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 เติมน้ำลงในส่วนผสมของผงยาจนได้เป็น damp mass แล้วนำไปผ่านแรงเตรียมเป็นแกรนูลก่อนที่จะตอกเป็นยาเม็ดแกนด้วยเครื่องตอกสากเดี่ยว ใช้ punch ขนาด 3/8 นิ้ว (ประมาณ 9.525 mm) convex shape และเตรียมเม็ดยาให้ได้ความแข็ง ประมาณ 8-10 kg แล้วนำยาเม็ดแกนไปประเมินคุณสมบัติทั่วไป เช่น ความแปรปรวนของน้ำหนัก ความแข็ง ความหนา ความกร่อน ก่อนนำไปเคลือบด้วยชั้นเคลือบป้องกัน ชั้นเคลือบสารฟองฟูหรือชั้นเคลือบต่างและชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สตามลำดับ เพื่อเตรียมเป็นยาเม็ดลอยตัวต่อไป

3.2. การเคลือบยาเม็ดแกนด้วยชั้นเคลือบสารฟองฟูและชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส

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

สารละลายที่ใช้เคลือบที่ความเข้มข้น 5% w/w และเคลือบยาเม็ดแกนให้ได้น้ำหนักเพิ่มขึ้นประมาณ 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 นาทีเพื่อให้เม็ดยาแห้งก่อนจะนำไปเคลือบด้วยชั้นเคลือบสารพองฟูต่อไป

ชั้นเคลือบสารพองฟูประกอบด้วย 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 และเคลือบยาเม็ดแกนให้ได้น้ำหนักเพิ่มขึ้นประมาณ 12 % ตามทฤษฎี โดยสภาวะเหมาะสมที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบสารพองฟูหรือชั้นเคลือบต่าง 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

หลังจากทำการเคลือบฟิล์มชั้นเคลือบสารพองฟูและทำให้แห้งแล้วก็ทำการเคลือบในชั้นต่อไป คือชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส สำหรับยาเม็ดลอยตัวจะใช้เฉพาะ Eudragit® RL30D เป็นสารก่อฟิล์มเนื่องจากเป็นพอลิเมอร์เพียงชนิดเดียวที่ทำให้ระบบนำส่งยาสามารถลอยตัวได้ (จากผลการศึกษาในระบบนำส่งยาลอยตัวชนิดหลายหน่วย) และใช้ 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 โดยสภาวะเหมาะสมที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส 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

3.3. การประเมินระบบนำส่งยาลอยตัวชนิดหน่วยเดียว

- *Floating abilities* 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 จนระบบนำส่งยาลอยขึ้นมาสู่ผิวน้ำ

- 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 270 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. คุณสมบัติของยาเม็ดแกน

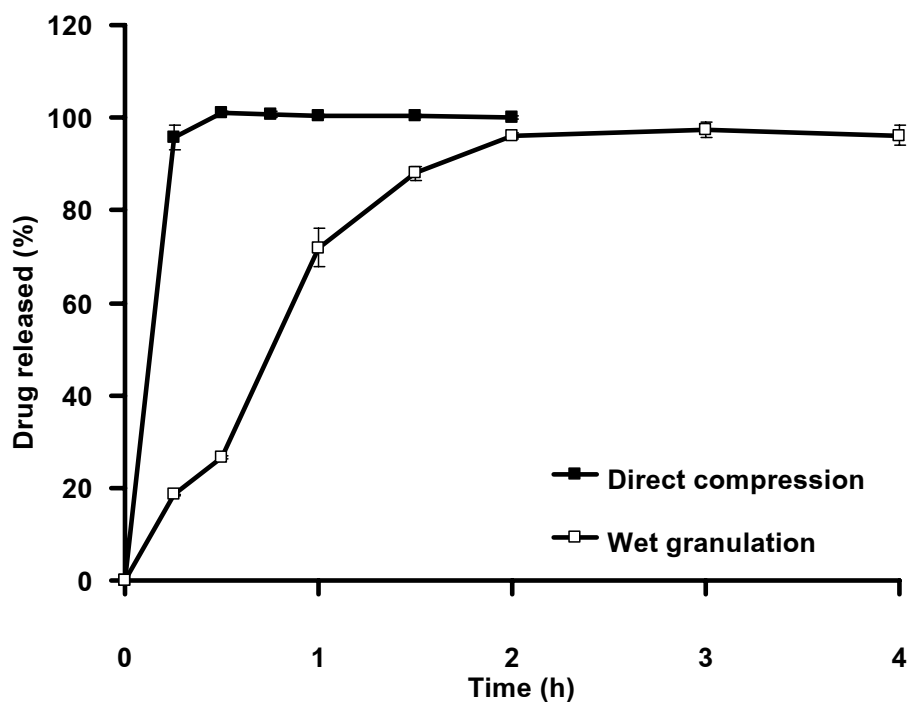
ยาเม็ดแกนที่ได้จากการเตรียมโดยวิธีตอกตรง (direct compression) และวิธีทำแกรนูลเปียก (wet granulation) ถูกนำมาประเมินคุณสมบัติทั่วไป ผลการทดลองแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของยาเม็ดแกน

คุณสมบัติของยาเม็ดแกน	วิธีเตรียม	
	วิธีตอกตรง	วิธีทำแกรนูลเปียก
น้ำหนักเม็ดยา (mg)	301.34 ± 6.81	302.22 ± 10.97
ความแข็ง (kg)	8.80 ± 0.71	7.95 ± 1.61
ความหนา (mm)	4.32 ± 0.06	4.26 ± 0.08
ความกร่อน (%)	0.15	0.45

จากตารางที่ 1 น้ำหนัก ความแข็ง และความหนาของยาเม็ดแกนที่เตรียมได้โดยวิธีตอกตรง (direct compression) และวิธีการทำแกรนูลเปียก (wet granulation) มีค่าใกล้เคียงกัน ส่วนความกร่อนของยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียกมีค่าสูงกว่าความกร่อนของยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีตอกตรง

นอกจากนี้ยังนำยาเม็ดแกนที่เตรียมได้ไปประเมินการปลดปล่อยตัวยา จากการศึกษาระบุว่ายาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการตอกตรงมีการปลดปล่อยตัวยาเร็วกว่ายาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียกเนื่องจากสารยึดเกาะซึ่งเป็นส่วนประกอบของตำรับที่เตรียมยาเม็ดแกนโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก จึงมีผลทำให้ตัวยาถูกปลดปล่อยช้ากว่าตำรับที่เตรียมยาเม็ดแกนโดยวิธีการตอกตรงซึ่งไม่มีสารยึดเกาะเป็นส่วนประกอบ

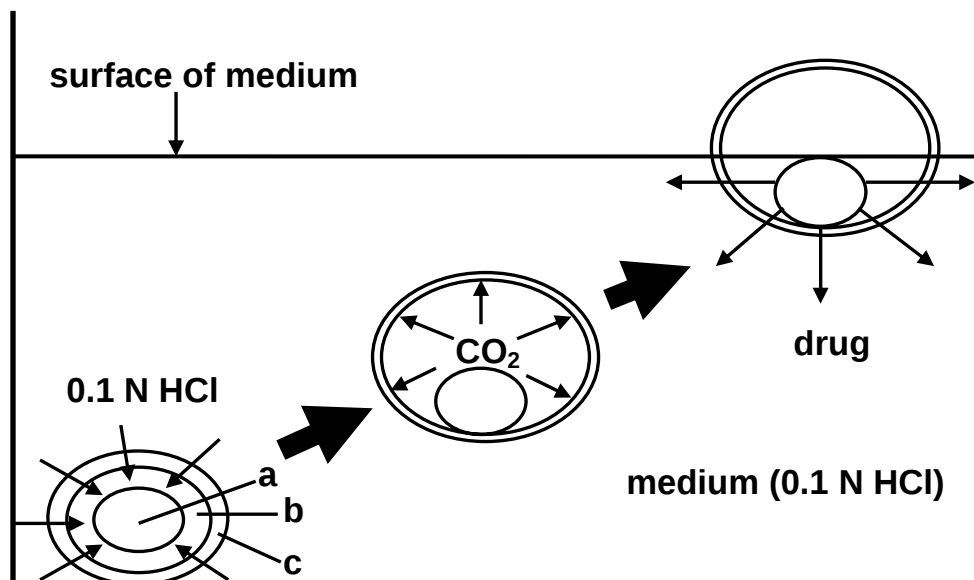


รูปที่ 5 ผลของวิธีเตรียมยาเม็ดแกนต่อการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดแกนใน 0.1 N HCl (pH 1.2)

3.5. ศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดลอยตัวที่อาศัยสารฟองฟู และปัจจัยที่มีผลต่อความสามารถในการลอยตัว (floating abilities) และการปลดปล่อยตัวยา

- กลไกการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัว

เมื่อยาเม็ดลอยตัวสัมผัสตัวกลางที่เป็นกรด (0.1 N HCl) หรือเมื่อรับประทานยาเข้าไปในร่างกายถึงกระเพาะอาหาร กรดจะซึมผ่านชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สเข้ามาทำปฏิกิริยากับต่างในชั้นเคลือบทำให้เกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้น แก๊สที่เกิดขึ้นจะถูกกักเก็บไว้ในระบบทำให้ความหนาแน่นของระบบน้อยกว่าตัวกลางหรือกรดในกระเพาะอาหารทำให้ระบบนำส่งยาลอยตัวขึ้นมาดังแสดงในรูปที่ 6 และคงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน รูปที่ 7 แสดงการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวที่เวลาต่างๆ

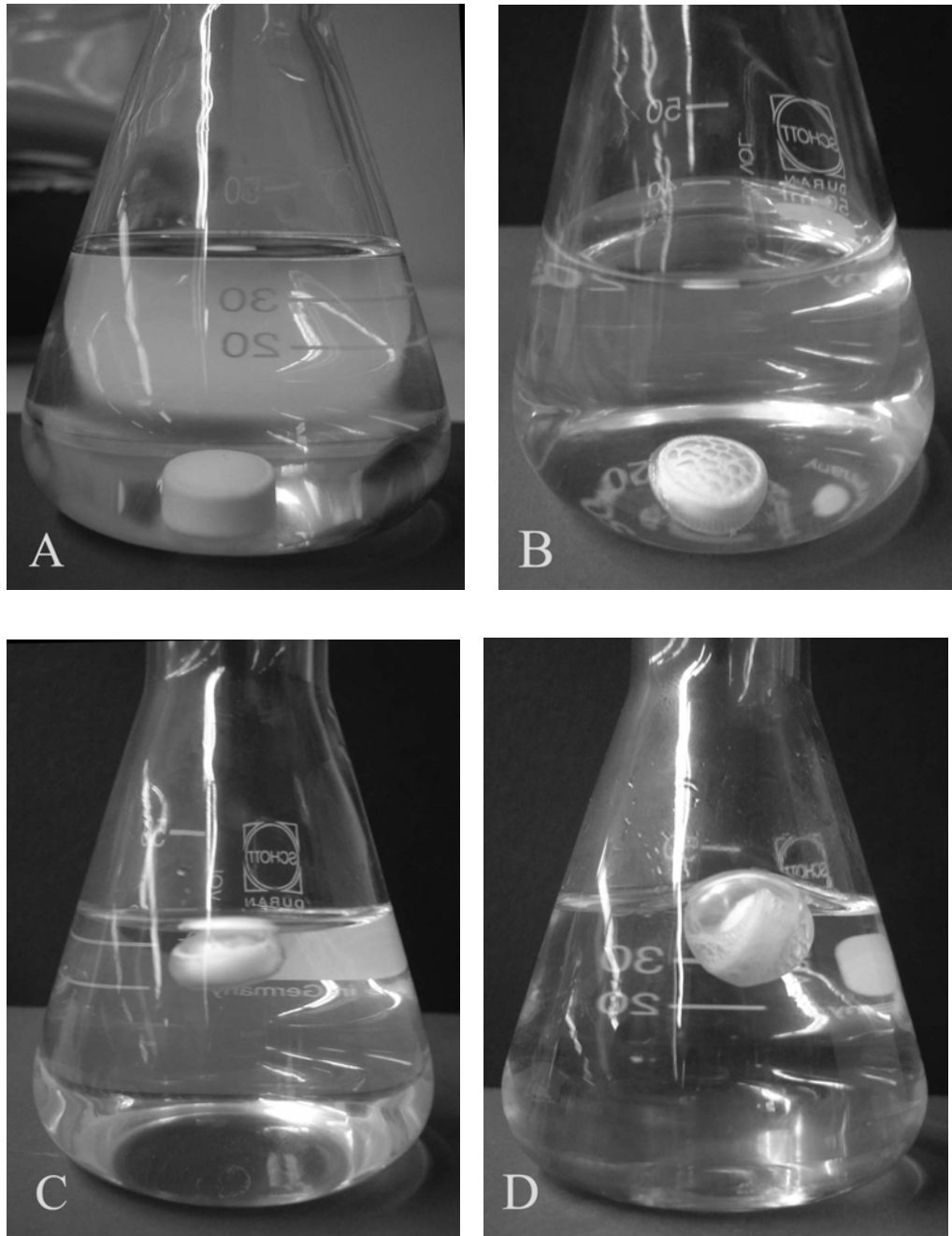


รูปที่ 6 แสดงกลไกการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวที่อาศัยสารฟองฟู

A) permeation of medium; B) gas (CO₂) formation and floating; C) drug release.

Key: (a) drug-containing core with protective layer; (b) gas forming layer (sodium bicarbonate);

(c) gas-entrapped membrane



รูปที่ 7 แสดงการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวที่เวลาต่างๆ ใน 0.1N HCl (pH 1.2)
(A: 0 นาที, B: 1 นาที, C: 4 นาที, D: 480 นาที)

- ผลของวิธีเตรียมยาเม็ดแกน

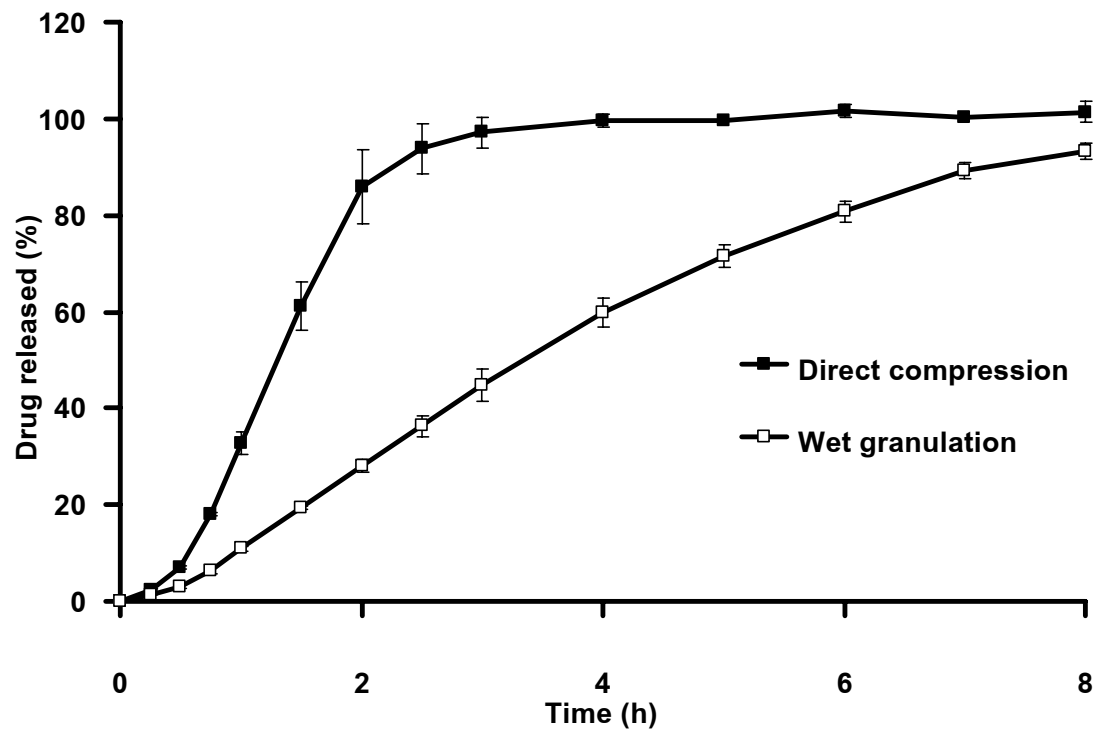
ผลของวิธีเตรียมยาเม็ดแกนต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวชนิดที่ต้องอาศัยสารพองฟูพบว่า ยาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการตอกตรงมีค่า time to float สั้นกว่ายาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% อาจเนื่องจากการเตรียมยาเม็ดแกนโดยวิธีการตอกตรงจะทำให้เม็ดยาที่ได้มีความหนาแน่นต่ำกว่าการเตรียมยาเม็ดแกนโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก นอกจากนี้ยังพบว่ายาเม็ดลอยตัวที่เตรียมจากยาเม็ดแกนทั้ง 2 วิธีมีระยะเวลาในการลอยตัว (floating time) นานกว่า 8 ชั่วโมง ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลของวิธีเตรียมยาเม็ดแกนต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวที่อาศัยสารพองฟู (NaHCO₃: HPMC; 8:2)

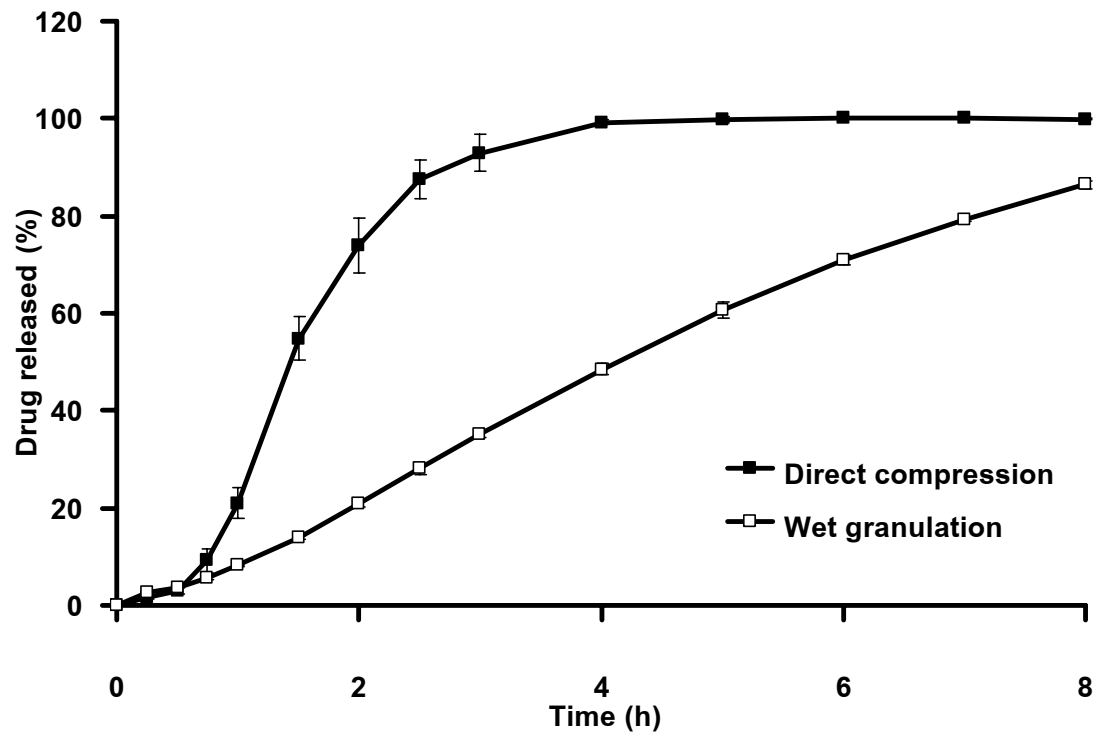
วิธีเตรียมยาเม็ดแกน	time to float (min $\pm$ SD)	floating time (h)
5% w/w Eudragit [®] RL30D		
Direct compression	3.631 $\pm$ 0.175*	> 8
Wet granulation	4.730 $\pm$ 0.360 *	> 8
10% w/w Eudragit [®] RL30D		
Direct compression	6.280 $\pm$ 0.187*	> 8
Wet granulation	6.911 $\pm$ 0.535*	> 8

* มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

จากการศึกษาผลของวิธีการเตรียมยาเม็ดแกนต่อการปลดปล่อยตัวยาพบว่า ยาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการตอกตรงมีการปลดปล่อยตัวยาเร็วกว่ายาเม็ดลอยตัวที่ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียกดังแสดงในรูปที่ 8 และ 9



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



รูปที่ 9 ผลของวิธีเตรียมยาเม็ดแกนต่อการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัวชนิดที่ต้องอาศัยสารพองฟูใน 0.1 N HCl (pH 1.2) (NaHCO₃: HPMC; 8:2, 10% w/w Eudragit[®] RL30D)

- ผลของความหนาของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส

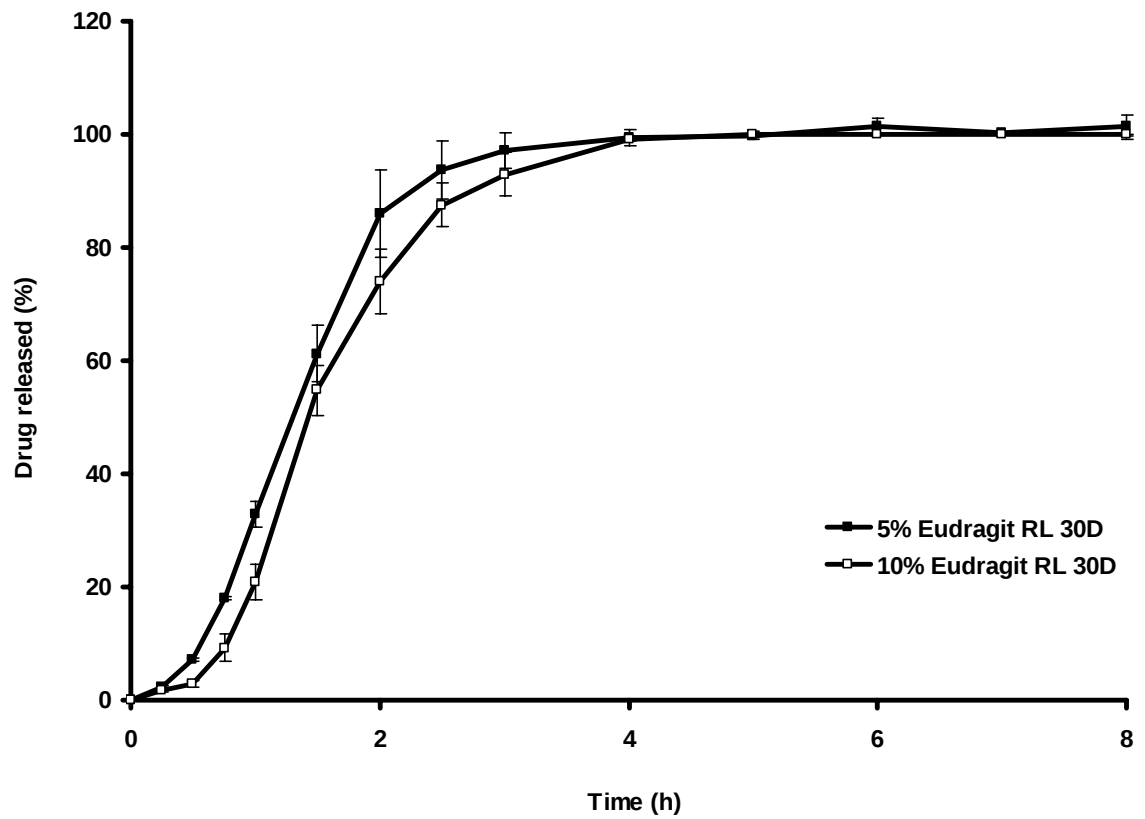
ผลของความหนาของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวชนิดที่ต้องอาศัยสารพองฟู แสดงในตารางที่ 3 พบว่าเมื่อเพิ่มความหนาของชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊สจะมีผลทำให้ค่า time to float ของยาเม็ดลอยตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นที่ 95% เนื่องจากการเพิ่มความหนาของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจะทำให้ตัวกลางใช้เวลาในการแพร่ผ่านถึงชั้นของสารพองฟูนานขึ้น ทำให้การเกิดปฏิกิริยาจนได้แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ซึ่งใช้ในการลอยตัวช้าลง นอกจากนี้ยังพบว่าทุกตำรับที่สามารถลอยได้มีระยะเวลาในการลอยตัว (floating time) นานกว่า 8 ชั่วโมง

ตารางที่ 3 ผลของความหนาของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวชนิดที่ต้องอาศัยสารพองฟู

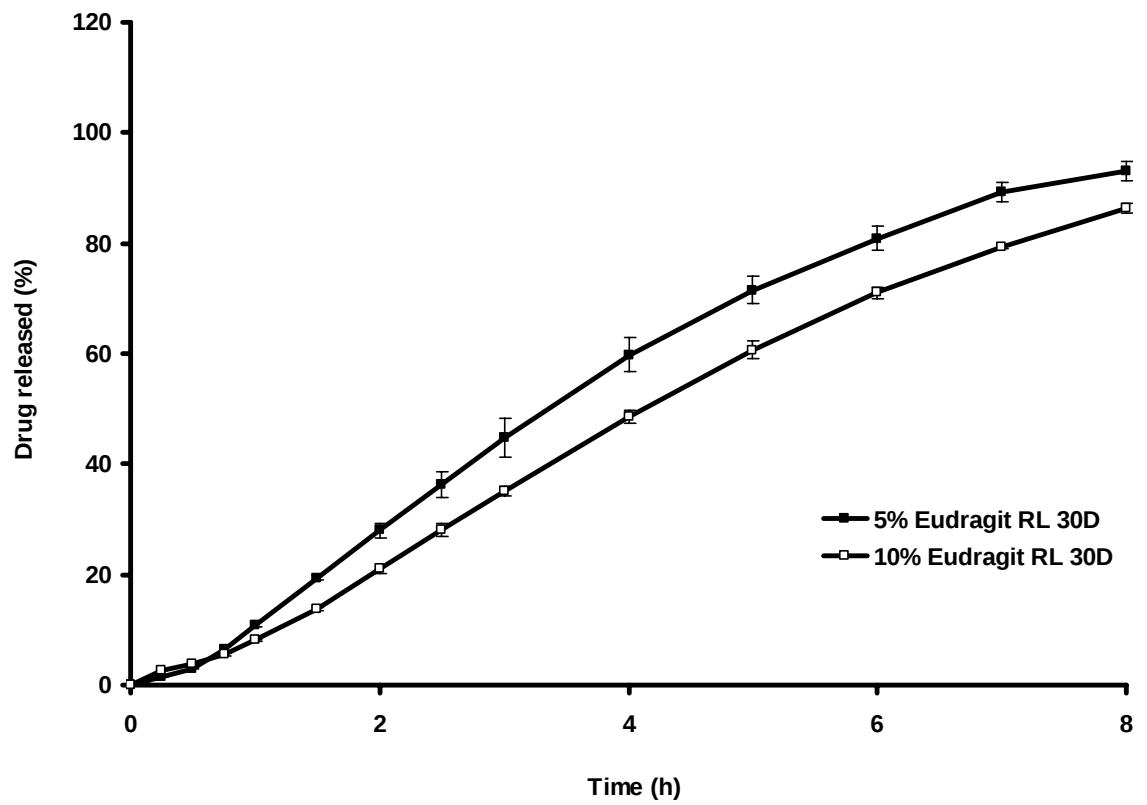
ความหนาชั้นเคลือบพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส	time to float (min $\pm$ SD)	floating time (h)
Direct compression		
NaHCO ₃ : HPMC; 8:2		
5% w/w Eudragit [®] RL30D	3.631 $\pm$ 0.175*	> 8
10% w/w Eudragit [®] RL30D	6.280 $\pm$ 0.187*	> 8
Wet granulation		
NaHCO ₃ : HPMC; 8:2		
5% w/w Eudragit [®] RL30D	4.730 $\pm$ 0.360*	> 8
10% w/w Eudragit [®] RL30D	6.911 $\pm$ 0.535*	> 8

* มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

จากการศึกษาผลของความหนาของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สต่อการปลดปล่อยตัวยาคพบว่า การเพิ่มความหนาของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส มีแนวโน้มทำให้ตัวยาลูกปลดปล่อยออกมาช้าลง เนื่องจากเมื่อเพิ่มความหนาของชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สจะทำให้ตัวกลางแพร่ผ่านเข้าไปถึงยาเม็ดแกนช้าลง จึงทำให้ตัวยาลูกปลดปล่อยออกมาได้ช้าลง ดังแสดงในรูปที่ 10 และ 11



รูปที่ 10 ผลของความหนาชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สต่อการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดลอยตัวชนิดที่ต้องอาศัยสารพองฟูใน 0.1 N HCl (pH 1.2) (direct compression, NaHCO₃: HPMC; 8:2)



รูปที่ 11 ผลของความหนาชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สต่อการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัวชนิดที่ต้องอาศัยสารพองฟูใน 0.1 N HCl (pH 1.2) (wet granulation, NaHCO₃: HPMC; 8:2)

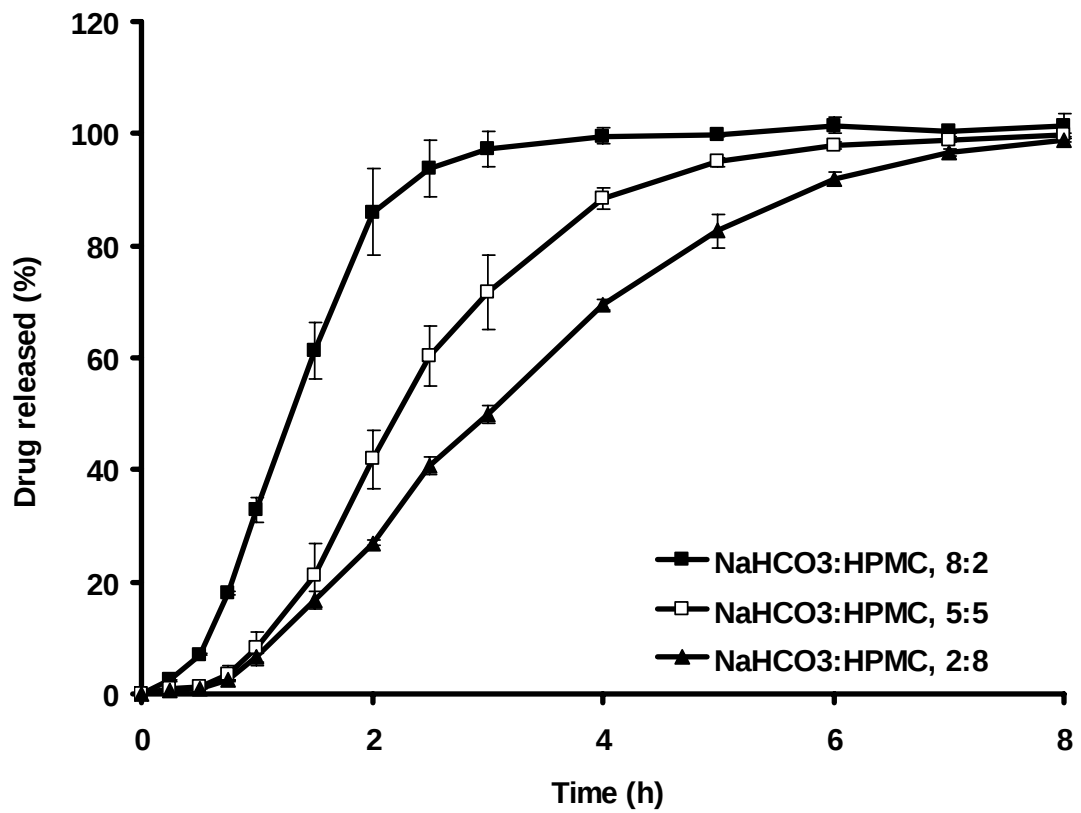
- ผลของปริมาณสารพองฟู

จากการศึกษาผลของปริมาณสารพองฟูต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวชนิดที่อาศัยสารพองฟู ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า ยาเม็ดแกนที่เคลือบด้วยชั้นสารพองฟูแต่ไม่ได้เคลือบชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส ไม่สามารถลอยตัวได้อย่างสมบูรณ์ ส่วนในยาเม็ดลอยตัวที่เคลือบด้วยชั้นเคลือบกักเก็บแก๊ส ปริมาณสารพองฟูมีผลต่อ time to float โดยเมื่อเพิ่มปริมาณสารพองฟูมีแนวโน้มทำให้ time to float ลดลง แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ยกเว้นในตำรับที่มีปริมาณสารพองฟู 80% (NaHCO₃: HPMC; 8:2) และทำการเคลือบด้วยชั้นพอลิเมอร์กักเก็บแก๊ส 10% พบว่าจะมี time to float ที่เร็วกว่าตำรับที่มีสารพองฟู 20% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% และพบว่าทุกตำรับมีระยะเวลาในการลอยตัว (floating time) นานกว่า 8 ชั่วโมง

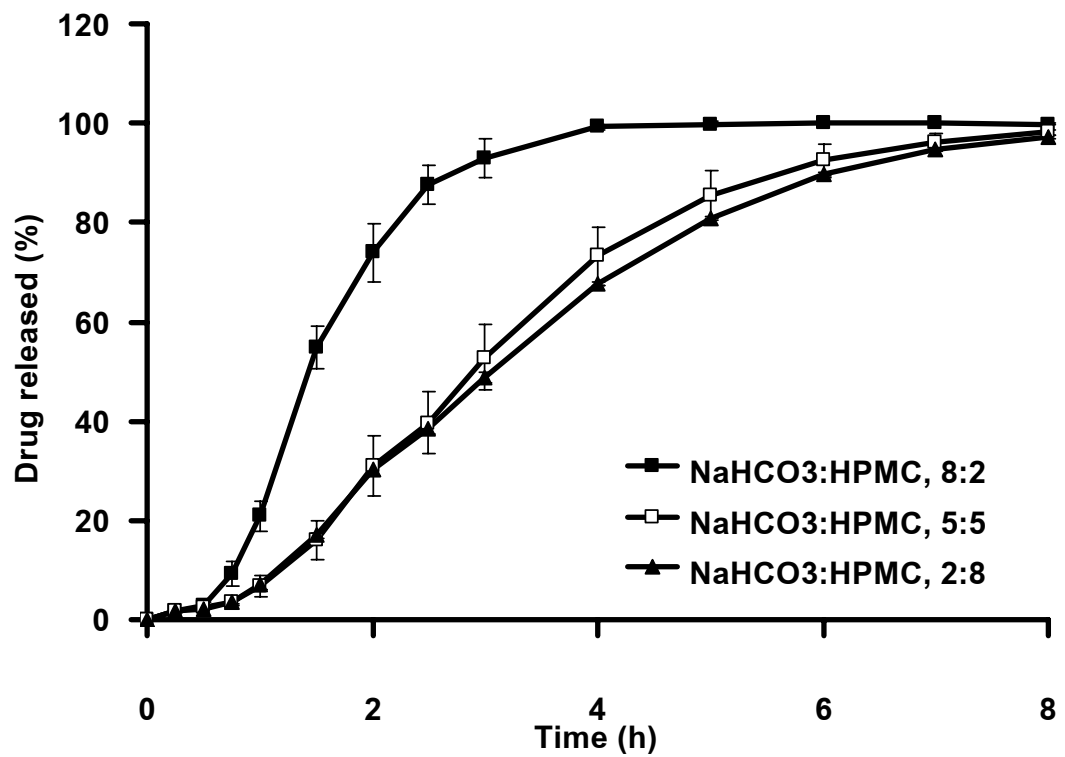
ตารางที่ 4 ผลของปริมาณสารพองฟูต่อความสามารถในการลอยตัวของยาเม็ดลอยตัวชนิดที่อาศัยพองฟู

ปริมาณสารพองฟู	time to float (min $\pm$ SD)	floating time (h)
no Eudragit [®] RL30D		
NaHCO ₃ : HPMC; 2:8	-	-
NaHCO ₃ : HPMC; 5:5	-	-
NaHCO ₃ : HPMC; 8:2	-	-
5% w/w Eudragit [®] RL30D		
NaHCO ₃ : HPMC; 2:8	3.70 $\pm$ 0.49	> 8
NaHCO ₃ : HPMC; 5:5	3.64 $\pm$ 0.31	> 8
NaHCO ₃ : HPMC; 8:2	3.63 $\pm$ 0.18	> 8
10% w/w Eudragit [®] RL30D		
NaHCO ₃ : HPMC; 2:8	6.83 $\pm$ 0.34	> 8
NaHCO ₃ : HPMC; 5:5	6.53 $\pm$ 0.31	> 8
NaHCO ₃ : HPMC; 8:2	6.28 $\pm$ 0.19	> 8

จากการศึกษาผลของปริมาณสารพองฟูต่อการปลดปล่อยตัวยา พบว่าเมื่อเพิ่มสัดส่วนของสารพองฟูต่อ HPMC ทำให้มีการปลดปล่อยตัวยาเร็วขึ้น เนื่องจากในตำรับที่มีปริมาณสารพองฟูเพิ่มมากขึ้นจะมีปริมาณของ HPMC ลดลง ซึ่ง HPMC ทำหน้าที่เป็นตัวป้องกันการซึมผ่านของน้ำสู่ยาเม็ดแกน ดังนั้น เมื่อมีปริมาณ HPMC ลดลง จึงทำให้ยาเม็ดแกนสัมผัสกับตัวกลางได้เร็วขึ้น ตัวยาจึงละลายและปลดปล่อยออกมาได้เร็วกว่าตำรับที่มีปริมาณของ HPMC มากกว่า (มีปริมาณสารพองฟูน้อยกว่า) ดังแสดงในรูปที่ 12 และ 13



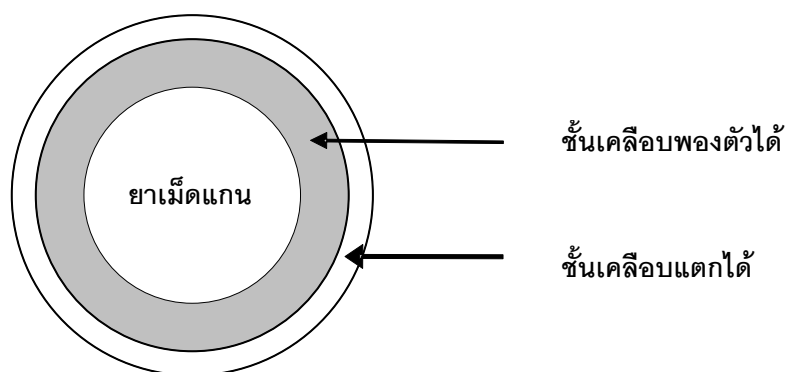
รูปที่ 12 ผลของปริมาณสารพองฟูต่อการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัวชนิดที่ต้องอาศัยสารพองฟูใน 0.1 N HCl (pH 1.2) (5% w/w Eudragit® RL30D)



รูปที่ 13 ผลของปริมาณสารพองฟูต่อการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดลอยตัวชนิดที่ต้องอาศัยสารพองฟูใน 0.1 N HCl (pH 1.2) (10 % w/w Eudragit® RL30D)

4. การเตรียมและประเมินยาเม็ดแกนสำหรับยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์

ยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์หรือยาเม็ดพัลส์ที่พัฒนาในการศึกษานี้ ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายใน แล้วเคลือบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้ (swellable layer) และชั้นเคลือบแตกได้ (rupturable layer) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 14 โดยตัวยาสำคัญที่ใช้เป็นยาต้นแบบคือ propranolol HCl (40 mg/tablet) เนื่องจากยาตัวนี้เป็นยารักษาโรคความดันโลหิตสูง ซึ่งความรุนแรงของอาการจะขึ้นอยู่กับการจะรุนแรงในตอนเช้า (19, 33) หลังจากเตรียมยาเม็ดพัลส์เสร็จแล้วทำการศึกษาถึงคุณสมบัติต่างๆ ของระบบนำส่งยาที่เตรียมได้ทั้งในเรื่อง lag time และการปลดปล่อยตัวยาของแต่ละตำรับ



รูปที่ 14 ส่วนประกอบของยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์หรือยาเม็ดพัลส์

4.1. การเตรียมยาเม็ดแกน

ยาเม็ดแกนของตำรับจะเตรียมโดยวิธีตอกตรง (direct compression) โดยให้มีน้ำหนักต่อเม็ดประมาณ 425 มิลลิกรัม ยาเม็ดแกน 1 เม็ดประกอบด้วย propranolol HCl 40 mg, microcrystalline cellulose (Avicel® PH102) 115.5 mg, spray dried lactose (Flowlac® 100) 269.5 mg, magnesium stearate 0.5 % และ Aerosil® 200 0.5% หลังจากผสมเข้ากันดีแล้วนำไปตอกเป็นยาเม็ดแกนด้วยเครื่องตอกสากลเดี่ยว ใช้ punch ขนาด 3/8 นิ้ว (ประมาณ 9.525 mm) convex shape และเตรียมเม็ดยาให้ได้ความแข็ง ประมาณ 8-10 kg แล้วนำยาเม็ดแกนไปประเมินคุณสมบัติทั่วไป เช่น ความแปรปรวนของน้ำหนัก ความแข็ง ความหนาและความกร่อน ก่อนนำไปเคลือบด้วยชั้นพองตัวได้และชั้นเคลือบแตกได้ตามลำดับ เพื่อเตรียมเป็นยาเม็ดพัลส์ต่อไป

4.2. การเคลือบยาเม็ดแกนด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้และชั้นเคลือบแตกได้

ยาเม็ดพัลส์ที่พัฒนาในการศึกษานี้ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายใน แล้วเคลือบด้วยชั้นเคลือบพองตัวได้ (Ac-Di-Sol®) และชั้นเคลือบแตกได้ตามลำดับ ส่วนประกอบของชั้นเคลือบทั้งสองแสดงในสูตรต่อไปนี้

สูตรชั้นเคลือบพองตัวได้

Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol®)	15.25 % w/w
Povidone K90 (Kollidon® 90F)	2.55 % w/w
95% Ethanol	qs. to 100.00 % w/w

croscarmellose sodium ทำหน้าที่เป็นสารพองตัวทำให้เกิดความดันในระบบ ส่วน povidone K90 ทำหน้าที่สารยึดเกาะทำให้สารพองตัวสามารถยึดติดกับเม็ดแกนได้ ปริมาณชั้นเคลือบพองตัวได้ที่ใช้ในการศึกษานี้คือ 30 mg/cm²

สูตรชั้นเคลือบแตกได้

Ethylcellulose	3.5% w/w
DBS (dibutyl sebacate)	5% w/w based on polymer weight
95% Ethanol	qs.to 100.00 % w/w

ethylcellulose ทำหน้าที่เป็นพอลิเมอร์ของชั้นเคลือบแตกได้ ส่วน DBS ทำหน้าที่เป็น plasticizer ในตำรับ ปริมาณชั้นเคลือบแตกได้ที่ใช้ในการศึกษานี้คือ 6, 8, 10, 12 mg/cm²

เครื่องมือที่ใช้ในการเคลือบยาเม็ดแกนคือ perforated pan coater (NR-COTA18[®]) โดยสภาวะเหมาะสมที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบพองตัวได้ คือ

สูตรน้ำยาที่ใช้มี solid content เท่ากับ 17.8% w/w

- Preheat (40°C) 30 min (pan speed 5 rpm)
- Batch size 1.0 kg
- Pan speed 15 rpm
- Inlet temperature 38 - 39°C
- Outlet temperature 34 - 35°C
- Nozzle diameter 1 mm
- Atomizing air pressure 2.5 bar
- Spray rate 15 g/min

หลังจากเคลือบเสร็จแล้วลด pan speed ให้ต่ำลงและให้ความร้อนต่อไป (40°C) ในเครื่องเคลือบอีกประมาณ 30 นาทีเพื่อให้เม็ดยาแห้งก่อนจะนำไปเคลือบด้วยชั้นเคลือบแตกได้ต่อไป โดยสภาวะเหมาะสมที่ใช้ในการเคลือบชั้นเคลือบแตกได้ คือ

สูตรน้ำยาที่ใช้มี solid content เท่ากับ 3.5% w/w

- Preheat (40°C) 30 min (pan speed 5 rpm)
- Batch size 1.0 kg
- Pan speed 15 rpm
- Inlet temperature 38 - 39°C
- Outlet temperature 33 - 34°C
- Nozzle diameter 1 mm
- Atomizing air pressure 2.5 bar
- Spray rate 10 g/min

หลังจากเคลือบแล้วยาเม็ดพัลส์ไทล์จะถูกทำให้แห้งในเครื่องเคลือบที่ 40°C อีกเป็นเวลา 30 นาที เพื่อไล่ความชื้นที่เหลือก่อนที่จะนำไปเก็บในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทและประเมินคุณสมบัติต่างๆ ในขั้นต่อไป

4.3. การประเมินคุณสมบัติยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์

- *Rupture test* เป็นการทดสอบหา lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทล์ ซึ่งได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่เม็ดยาสัมผัสกับตัวกลางจนกระทั่งเม็ดยาแตกออก โดยทำการศึกษาในเครื่องวัดการละลาย (USP paddle apparatus) ที่ 50 rpm 37 °C ใน 0.1 N HCl หรือ pH 6.8 phosphate buffer USP 900 มิลลิลิตร (n = 6)

- *Dissolution study* ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญโดยใช้เครื่องวัดการละลาย (USP paddle apparatus) ที่ 50 rpm 37 °C ใน 0.1 N HCl หรือ pH 6.8 phosphate buffer USP 900 มิลลิลิตร (n = 3) ตัวอย่างจะถูกสุ่มในช่วงเวลาที่เหมาะสม และวัดค่าการดูดกลืนแสงโดยใช้เครื่อง spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 289 nm ใช้ cuvette (quartz cell) ขนาด 1 cm แล้วนำค่าที่ได้ไปเปรียบเทียบกับ standard curve เพื่อหาปริมาณตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา

- *Water uptake* ศึกษาการดูดน้ำของยาเม็ดพัลส์ไทล์จากตัวกลางจนกระทั่งเม็ดยาแตก โดยทำการทดสอบในเครื่อง Environmental Shaker-Incubator โดยใช้ 0.1 N HCl ปริมาณ 100 ml เป็น dissolution medium ที่อุณหภูมิ 37 °C ความเร็วรอบของเครื่อง 100 rpm (n = 3 – 6) และคำนวณ % water uptake จากสมการต่อไปนี้

$$\% \text{Water uptake} = \left[\left(\frac{W_t - W_0}{W_0} \right) \right] \times 100$$

เมื่อ W_t คือ น้ำหนักของเม็ดยาเปียกที่เวลาต่างๆ หลังจากแช่น้ำส่วนเกินที่ผิวเม็ดยาออก

W_0 คือ น้ำหนักของเม็ดยาแห้งก่อนสัมผัสตัวกลาง

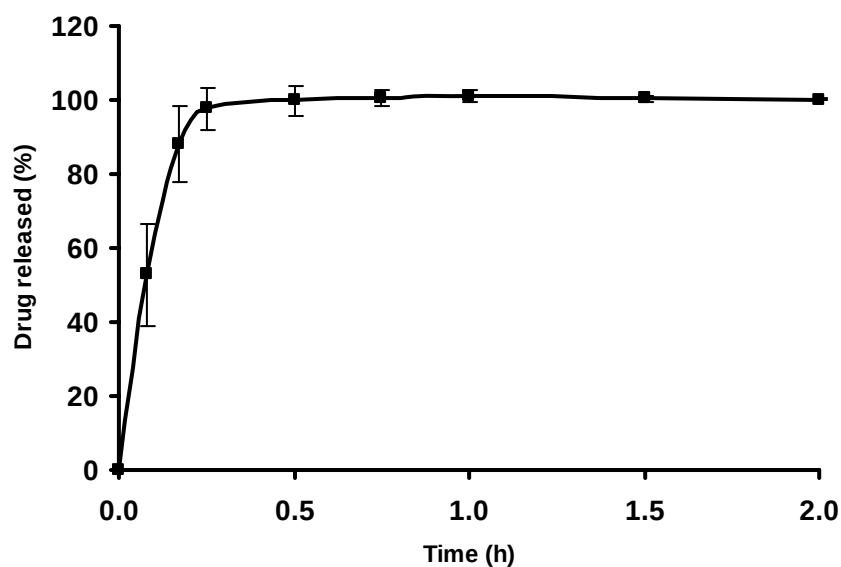
- การวิเคราะห์โดยใช้สถิติ ใช้ simple analysis of variance (One-Way ANOVA) และ Independent-Sample T-Test ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

4.4. คุณสมบัติของยาเม็ดแกน

คุณสมบัติของยาเม็ดแกนแสดงในตารางที่ 5 และเมื่อนำยาเม็ดแกนไปทดสอบการปลดปล่อยตัวยาพบว่า เม็ดแกนมีการปลดปล่อยตัวยาอย่างรวดเร็วตามต้องการ ดังแสดงในรูปที่ 15

ตารางที่ 5 คุณสมบัติของยาเม็ดแกน

น้ำหนักเม็ดยา (mg)	432.69 ± 0.93
ความแข็ง (kg)	8.2 ± 0.3
ความหนา (mm)	5.32 ± 0.01
ความกร่อน (%)	0.11

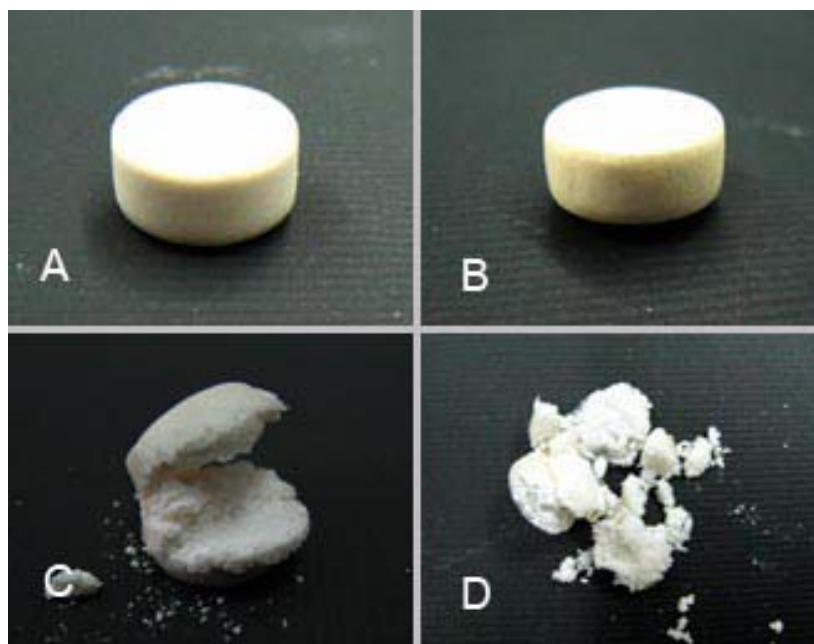


รูปที่ 15 รูปแสดงการปลดปล่อยตัวยานของยาเม็ดแกนใน 0.1 N HCl (pH 1.2)

4.5. ศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทม์ และปัจจัยที่มีผลต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา

- กลไกการแตกตัวของยาเม็ดพัลส์ไทม์

เมื่อรับประทานยาเม็ดพัลส์ไทม์เข้าไปในร่างกายหรือเมื่อยาเม็ดพัลส์ไทม์สัมผัสกับตัวกลาง ของเหลวในร่างกายหรือตัวกลางจะซึมผ่านชั้นเคลือบแตกได้เข้ามาทำให้เกิดความดันขึ้นภายในระบบ เมื่อความดันมากเพียงพอจะดันให้ชั้นเคลือบแตกได้แตกออกและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างรวดเร็วทันทีหลังจากระยะเวลาที่กำหนด ดังแสดงกลไกการแตกตัวในรูปที่ 16



รูปที่ 16 แสดงกลไกการแตกตัวของยาเม็ดพัลส์ไทม์ใน 0.1 N HCl (ชั้นเคลือบแตกได้ (EC) 6 mg/cm²); (A) t = 0 นาที, (B) t = 20 นาที (เม็ดยาเริ่มแตก), (C) t = 26 นาที (เม็ดยาแตก), (D) t = 30 นาที (เม็ดยาแตกสมบูรณ์)

- ผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้

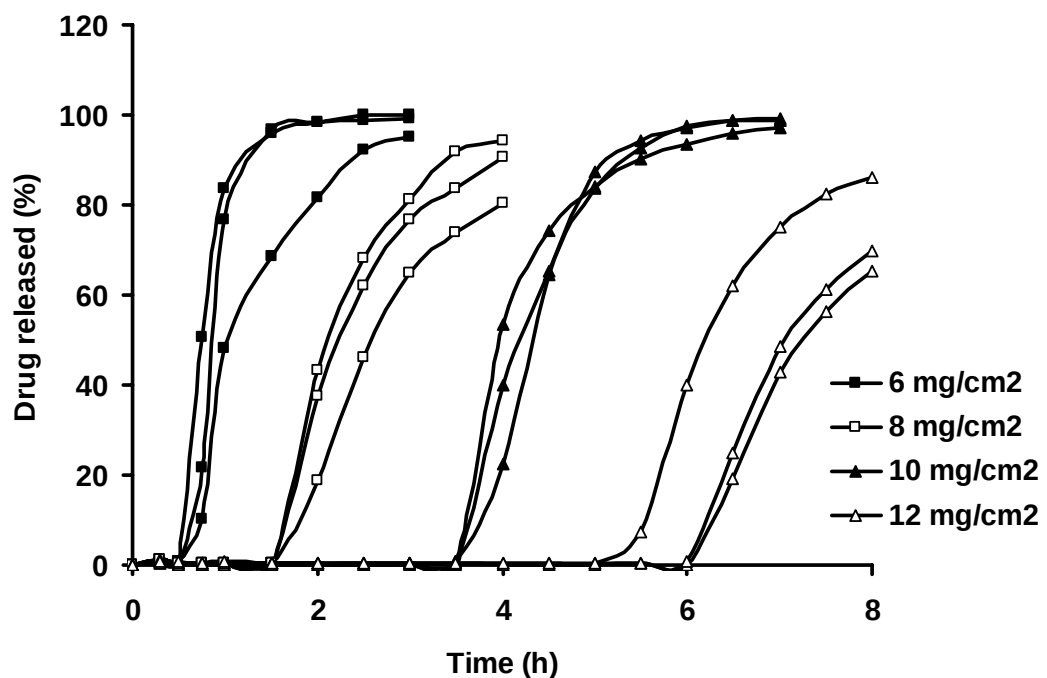
ผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา แสดงในตารางที่ 6 และ รูปที่ 17

จากผลการศึกษาพบว่า การเพิ่มความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ทำให้ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทม์ ยาวนานขึ้น เนื่องจากความหนาชั้นเคลือบที่มากขึ้นทำให้อัตราการซึมผ่านของตัวกลางผ่านชั้นเคลือบแตกได้ช้าลง ทำให้เกิดความดันจากการพองตัวของชั้นเคลือบพองตัวได้ช้าลง เป็นผลให้ lag time นานขึ้น

สำหรับการปลดปล่อยตัวยาพบว่าตัวยาปลดปล่อยอย่างรวดเร็วหลังจากระยะเวลาที่กำหนด (lag time) และก่อนถึงเวลาที่กำหนดไม่มีตัวยาปลดปล่อยออกมา การเพิ่มความหนาของชั้นเคลือบแตกได้มีแนวโน้มทำให้อัตราการปลดปล่อยตัวยาลดลง ซึ่งอาจเกิดจากคุณภาพหรือความสมบูรณ์ในการแตกของยาเม็ดพัลส์ไทม์ลดลง

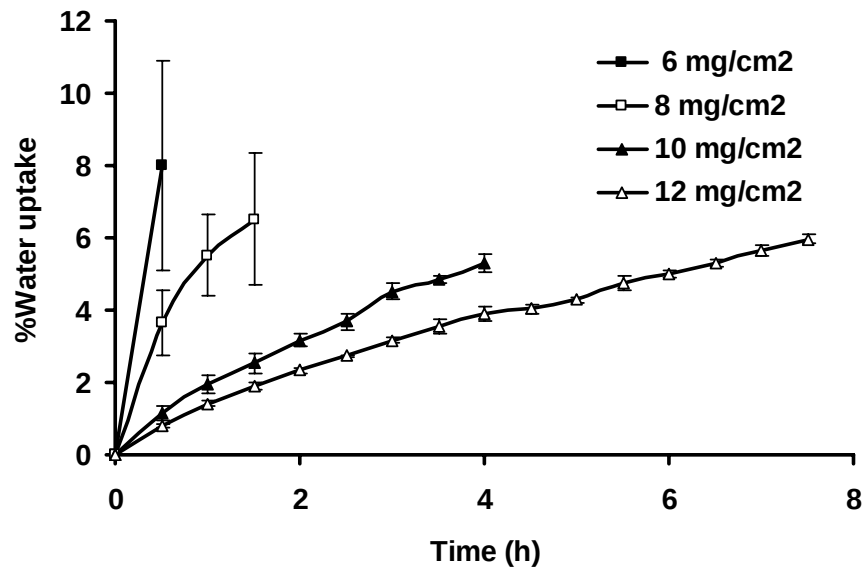
ตารางที่ 6 ผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ (EC) ต่อ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทม์ใน 0.1 N HCl (pH 1.2)

เม็ดที่	Lag time (นาทีก)			
	ความหนาชั้นเคลือบแตกได้ (EC) (mg/cm ²)			
	6	8	10	12
1	39	95	233	382
2	40	112	232	370
3	43	99	220	330
ค่าเฉลี่ย (SD)	40.67 (2.08)	102.00 (8.89)	228.33 (7.23)	360.67 (27.23)



รูปที่ 17 ผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ (EC) ต่อการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดพัลส์ไทม์ใน 0.1 N HCl (pH 1.2)

จากการศึกษา % water uptake ของยาเม็ดพัลส์ไธล์ที่ความหนาของชั้นเคลือบแตกต่างกัน พบว่า เมื่อความหนาชั้นเคลือบได้เพิ่มขึ้นจาก 6.0 mg/cm^2 เป็น 12.0 mg/cm^2 การดูดน้ำจะช้าลง ดังแสดงในรูปที่ 18 เนื่องจากชั้นฟิล์มที่หนาขึ้นจะไปลดอัตราการซึมผ่านของตัวกลางทำให้การพองตัวของชั้นเคลือบพองตัวได้ช้าลงด้วย ทำให้ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไธล์เพิ่มขึ้น



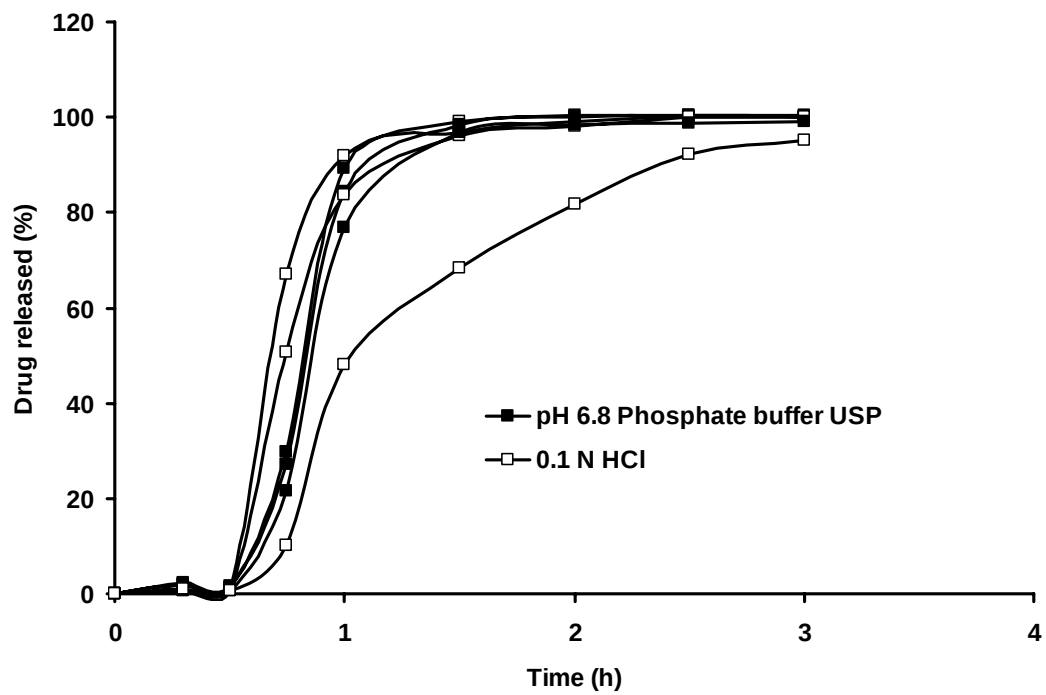
รูปที่ 18 ผลของความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ (EC) ต่อ water uptake ของยาเม็ดพัลส์ไธล์ใน 0.1 N HCl (pH 1.2)

- ผลของชนิดตัวกลาง

จากการศึกษาผลของชนิดของตัวกลางต่อ lag time (ตารางที่ 7) และการปลดปล่อยตัวยา (รูปที่ 19) พบว่าในสภาวะที่เป็นกรด (0.1 N HCl) lag time ของยาเม็ดพัลส์จะยาวกว่าในสภาวะต่าง (pH 6.8 phosphate buffer) เล็กน้อย อาจจะเนื่องจากการศึกษาครั้งนี้เราใช้ croscamellose sodium (Ac-Di-Sol[®]) เป็นสารพองตัวในชั้นเคลือบพองตัวได้ ในโครงสร้างของ Ac-Di-Sol[®] จะมีหมู่ carboxyl group จำนวนมาก ในสภาวะกรด carboxyl group จะถูก protonate เป็น carboxylic acid ทำให้ความชอบน้ำและความสามารถในการพองตัวลดลง (34) ทำให้ต้องใช้เวลานานกว่าในการเพิ่มความดันเพื่อทำให้ยาเม็ดพัลส์แตก (lag time เพิ่มขึ้น) ขณะที่ในสภาวะต่าง carboxyl group จะอยู่ในรูป ionized form ซึ่งมีความชอบน้ำและสามารถพองตัวได้ดีกว่าจึงทำให้ lag time สั้นลง

ตารางที่ 7 แสดงผลของตัวกลางต่อ lag time ของยาเม็ดพัลส์ที่ความหนาของชั้นเคลือบแตกได้ 6.0 mg/cm²

เม็ดที่	Lag time (นาที)	
	ตัวกลาง	
	0.1 N HCl	pH 6.8 Phosphate buffer
1	39	39
2	40	38
3	43	39
ค่าเฉลี่ย (SD)	40.67 (2.08)	38.67 (0.58)



รูปที่ 19 แสดงผลของชนิดตัวกลางต่อการปลดปล่อยตัวของยาเม็ดพัลส์ 6.0 mg/cm² ที่ความหนาของชั้นเคลือบแตกต่างกัน

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้ได้พัฒนายาเม็ดลอยตัวและยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์ มีการทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ acrylic (Eudragit® RL 30D, RS 30D, NE 30D) และ ethylcellulose โดยใช้ puncture test เพื่อหาฟิล์มพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับแต่ละระบบ พบว่า Eudragit® RL 30D เหมาะสำหรับเป็นเมมเบรนกักเก็บแก๊สของยาเม็ดลอยตัวเนื่องจากแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์มีความยืดหยุ่นสูงและยอมให้ผ่านได้ดี ทำให้การเกิดปฏิกิริยาพองฟูและกระบวนการลอยตัวเกิดขึ้นได้รวดเร็ว ส่วน ethylcellulose เหมาะสำหรับใช้เป็นชั้นเคลือบแตกได้สำหรับยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์เนื่องจากมีคุณสมบัติเชิงกลอ่อนและมีความยืดหยุ่นต่ำ คุณสมบัตินี้ช่วยให้ยาเม็ดพัลส์ไทล์สามารถแตกได้สมบูรณ์หลัง lag time ที่กำหนด ยาเม็ดลอยตัวประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายในเคลือบด้วยชั้นเคลือบป้องกัน (hydroxypropyl methylcellulose) ชั้นสารพองฟู (sodium bicarbonate) และเมมเบรนกักเก็บแก๊สตามลำดับ ขณะที่ยาเม็ดพัลส์ไทล์ประกอบด้วยยาเม็ดแกนที่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายในเคลือบด้วยชั้นเคลือบสองชั้นของชั้นเคลือบพองตัวได้ (croscarmellose sodium) และชั้นเคลือบแตกได้ สำหรับยาเม็ดลอยตัวมีการศึกษาผลของตัวแปรในตำรับต่อความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยา ยาเม็ดลอยตัวที่ใช้เม็ดแกนเตรียมโดยการตอกลงมี time to float สั้นกว่าและการปลดปล่อยตัวยารวดเร็วกว่ายาเม็ดลอยตัวที่ใช้เม็ดแกนเตรียมโดยการทำแกรนูลเปียก การเพิ่มปริมาณสารพองฟูไม่มีผลต่อ time to float แต่เพิ่มการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดลอยตัว ขณะที่การเพิ่มระดับชั้นเคลือบกักเก็บแก๊สเพิ่ม time to float และทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้าลงเล็กน้อย การศึกษานี้ได้ยาเม็ดลอยตัวที่มีความสามารถในการลอยตัวที่ดีและปลดปล่อยตัวยาช้าๆ ระบบนี้มีแนวโน้มที่จะนำไปใช้สำหรับระบบนำส่งยาอย่างกว้างในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานานได้ สำหรับยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์ มีการศึกษาผลของระดับชั้นเคลือบแตกได้และตัวกลางต่อ lag time และการปลดปล่อยตัวยา การเพิ่มระดับชั้นเคลือบแตกได้ทำให้การดูดน้ำช้าลงและทำให้ lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทล์ยาวนานขึ้น lag time ของยาเม็ดพัลส์ไทล์ในกรด 0.1 N HCl ยาวกว่าใน pH 6.8 phosphate buffer เล็กน้อย เนื่องจาก superdisintegrant (croscarmellose sodium) มีความดันจากการพองตัวน้อยกว่าในตัวกลางที่เป็นกรด การศึกษานี้ได้พัฒนายาเม็ดพัลส์ไทล์ที่มีการปลดปล่อยตัวยาได้อย่างรวดเร็วหลังจาก lag time ที่กำหนด ผลการศึกษานี้บ่งบอกว่าระบบนี้มีศักยภาพในการปลดปล่อยยาแบบพัลส์ไทล์สำหรับยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในเวลาที่ต้องการ

จากผลการศึกษาเราได้ยาเม็ดลอยตัวและยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์ที่มีคุณสมบัติที่ดีตามที่ต้องการ เราสามารถกำหนดความสามารถในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดลอยตัวและกำหนด lag time และการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์ไทล์ให้เหมาะสมตามที่ต้องการได้โดยการปรับเปลี่ยนตัวแปรในตำรับ รวมทั้งสามารถเลือกฟิล์มพอลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับระบบนำส่งยาแต่ละชนิดได้จากคุณสมบัติทางกายภาพหรือคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม และเนื่องจากระบบนำส่งยาทั้งสองชนิดที่พัฒนาขึ้นสามารถเตรียมได้โดยใช้เครื่องมือและเทคนิคที่ไม่ซับซ้อนและใช้กันทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตยา เช่น การตอกลงยาเม็ด 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. Bardonnnet PL, Faivre V, Pugh WJ, Piffaretti JC, Falson F. Gastrotentive dosage forms: Overview and special case of *Helicobacter pylori*. J Control Release 2006;111:1-18.
4. Rahman Z, Ali M, Khar R. Design and evaluation of bilayer floating tablets of captopril. Acta Pharm 2006;56:49-57.
5. Bussemer T, Bodmeier R. A review of pulsatile drug delivery. Am Pharm Rev 2001;4 (4):18– 24.
6. Lemmer B. Chronopharmacokinetics: implications for drug treatment. J Pharm Pharmacol 1999;51:887–890.
7. Deshpande AA, Shah NH, Rhodes CT, Malick W. Evaluation of films used in development of a novel controlled-release system for gastric retention. Int J Pharm 1997;159:255-258.
8. Krögel I, Bodmeier R. Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores. Int J Pharm 1999;187:175-184.
9. Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S and Puttipatkhachorn S. Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. Int J Pharm 2006;324:136-143.
10. Bussemer T, Peppas N, Bodmeier R. Time-dependent mechanical properties of polymeric coatings used in rupturable pulsatile release dosage forms. Drug Dev Ind Pharm 2003;29:623-630.
11. 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.
12. 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.
13. Inouye K, Machida Y, Sannan T, Nagai T. Buoyant sustained release granules based on chitosan. Drug Des Del 1989;4:55-67.
14. 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.
15. 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.
16. Xiaoqiang X, Minjie S, Feng Z, Yiqiao H. Floating matrix dosage form for phenoprolamine hydrochloride based on gas forming agent: In vitro and in vivo evaluation in healthy volunteers. Int J Pharm 2006;310:139-145.
17. Fukuda M, Peppas NA, McGinity JW. Floating hot-melt extruded tablets for gastrotentive controlled drug release system. J Control Release 2006;115:121–129.

18. 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.
19. Bussemer T, Otto I, Bodmeier R. Pulsatile drug-delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2001;18(5):433-458.
20. Korsatko-Wabnegg B, Korsatko W, Wegleitner K. Pharmaceutical preparation with delayed drug release. EP Patent 0,450,262. Oct 9, 1991.
21. Amsden B, Cheng YL. A generic protein delivery system based on osmotically rupturable monoliths. *J Control Release* 1995;33:99-105.
22. Gazzaniga A, Iamartino P, Maffione G, Sangalli ME. Oral delayed-release system for colonic specific delivery. *Int J Pharm* 1994;108:77-83.
23. Fan TY, Wei SL, Yan WW, Chen DB, Li J. An investigation of pulsatile release tablets with ethylcellulose and Eudragit L as film coating materials and cross-linked polyvinylpyrrolidone in the core tablets. *J Control Release* 2001;77:245-251.
24. Morita R, Honda R, Takahashi Y. Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS) I. Design of SCRS and its release controlling factor. *J Control Release* 2000;63:297-304.
25. Ueda S, Hata T, Asakura S, Yamaguchi H, Kotani M, Ueda Y. Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). I. Concept and design. *J Drug Targeting* 1994;2:35-44.
26. Ueda S, Yamaguchi H, Kotani M, Kimura S, Tokunaga Y, Kagayama A, et al. Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). II. Design of multiparticulate TES and in vitro drug release properties. *Chem Pharm Bull* 1994;42:359-363.
27. Mohamad A, Dashevsky A. Development of pulsatile multiparticulate drug delivery system coated with aqueous dispersion Aquacoat[®] EDC. *Int J Pharm* 2006;318:124-131.
28. Schultz P, Kleinebudde P. A new multiparticulate delayed release system. Part I: Dissolution properties and release mechanism. *J Control Release* 1997;47:181-189.
29. Schultz P, Tho I, Kleinebudde P. A new multiparticulate delayed release system. Part II: Coating formulation and properties of free films. *J Control Release* 1997;47:191-199.
30. Baker RW. Controlled release delivery system by an osmotic bursting mechanism. US Patent 3,952,741. Apr 27, 1976.
31. McNeill ME, Rashid A, Stevens HNE. Dispensing device. WO Patent 90/09168. Aug 23, 1990.
32. Krögel I, Bodmeier R. Evaluation of an enzyme-containing capsular shaped pulsatile drug delivery system. *Pharm Res* 1999;16(9):1424-1429.
33. Lemmer B. Circadian rhythms and drug delivery. *J Control Release* 1991;16:63-74.
34. Khare AR, Peppas NA, Massimo G, Colombo P. Measurement of the swelling force in ionic polymeric networks. I. Effect of pH and ionic content. *J Control Release* 1992;22:239-44.

Output ที่ได้จากโครงการ

ผลงานวิจัยที่ได้จากการดำเนินโครงการวิจัยเรื่องคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์กับการพัฒนยาเม็ดลอยตัวหรือยาเม็ดควบคุมเวลาการปลดปล่อยตัวยาแบบพัลส์นี้ คณะผู้วิจัยได้เผยแพร่ผลงานวิจัยสู่วงการวิชาการและสาธารณชนทั้งในและต่างประเทศ ในรูปแบบต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ดูในภาคผนวก)

ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

1. **Sungthongjeen S**, Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2008; 69: 255-263. (impact factor 2008 = 3.344)

หมายเหตุ - ผลงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ชิ้นนี้เป็น Top 25 Hottest Articles ของ European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2 ครั้ง คือ

ประจำเดือน October – December 2007 และ April - June 2008

- ส่วนหนึ่งของงานวิจัยชิ้นนี้ได้รับรางวัลรางวัลสภานักวิจัยแห่งชาติ: รางวัลผลงานวิจัยระดับชมเชย ประจำปี 2551 (สาขาวิทยาศาสตร์เคมีและเภสัช) โดยสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช.)

2. **Sungthongjeen S**, Puttipipatkachorn P. Design and evaluation of time-controlled pulsatile release tablets with rupturable coating. [กำลังเตรียม manuscript].

ประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

1. **Sungthongjeen S**, Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S. Development of floating tablets based on gas formation. Poster presentation at 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2008), April 7-10, 2008, Barcelona, Spain.
2. **Sungthongjeen S**, Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S. Mechanical properties of free films and design of effervescent floating tablets. Poster presentation at 22nd Federation of Asian Pharmaceutical Associations Congress (FAPA 2008), November 7-10, 2008, Grand Copthorne Waterfront Hotel, Singapore.

ประชุมวิชาการในประเทศ (ระดับชาติ)

1. **Sungthongjeen S**, Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S. Effect of formulation variables on floating properties and drug release of effervescent floating tablets. Poster presentation at 4th Thailand Pharmacy Congress: Better Health Through Pharmacy Network, December 6-7, 2007, BITEC, Bangkok, Thailand.
2. **Sungthongjeen S**, Sriamornsak P, Puttipipatkachorn S. Floating properties and drug release of floating tablets based on gas formation. การประชุมนักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว. ประจำปี 2551 ระหว่างวันที่ 16-18 ตุลาคม 2551, โรงแรมฮอลิเดย์อินน์ รีสอร์ท รีเจนท์ บีช ชะอำ จังหวัดเพชรบุรี ประเทศไทย.

ผลงานวิจัยที่ได้ยังมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอนด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม เภสัชอุตสาหกรรม การผลิตยาและการออกแบบระบบนำส่งยาควบคุมการปลดปล่อยรูปแบบใหม่ ทั้งในระดับปริญญาบัณฑิตและบัณฑิตศึกษา นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะสามารถพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ได้จริงเนื่องจากระบบนำส่งยาที่พัฒนาขึ้นนี้ใช้เทคนิคการเตรียมที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อนและเป็นเทคนิคที่ใช้กันทั่วไปอยู่แล้วในอุตสาหกรรมการผลิตยา ดังนั้น น่าจะเป็นประโยชน์ต่ออุตสาหกรรมยาของประเทศไทยได้ในอนาคต

ภาคผนวก

ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

Sungthongjeen S, Srimornsak P, Puttipipatkachorn S. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2008; 69: 255-263.
(impact factor 2008 = 3.344)

หมายเหตุ

- ผลงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ชิ้นนี้เป็น Top 25 Hottest Articles ของ European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2 ครั้ง คือ ประจำเดือน October – December 2007 และ April - June 2008
- ส่วนหนึ่งของงานวิจัยชิ้นนี้ได้รับรางวัลรางวัลสภาวิจัยแห่งชาติ: รางวัลผลงานวิจัย ระดับชมเชย ประจำปี 2551 (สาขาวิทยาศาสตร์เคมี และเภสัช) โดยสำนักงานคณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ (วช.)

Research paper

Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation

Srisagul Sungthongjeen ^{a,*}, Pornsak Sriamornsak ^b, Satit Puttipipatkachorn ^c^a Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand^b Department of Pharmaceutical Technology, and Pharmaceutical Biopolymer Group (PBiG), Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand^c Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Received 11 August 2007; accepted in revised form 25 September 2007

Available online 1 October 2007

Abstract

Floating multi-layer coated tablets were designed based on gas formation. The system consists of a drug-containing core tablet coated with a protective layer (hydroxypropyl methylcellulose), a gas forming layer (sodium bicarbonate) and a gas-entrapped membrane, respectively. The mechanical properties of acrylic polymers (Eudragit[®] RL 30D, RS 30D, NE 30D) and ethylcellulose were characterized by the puncture test in order to screen a suitable film for the system. Eudragit[®] RL 30D was chosen as a gas-entrapped membrane due to its high flexibility and high water permeability. The obtained tablets enabled to float due to the CO₂-gas formation and the gas entrapment by polymeric membrane. The effect of formulation variables on floating properties and drug release was investigated. The floating tablets using direct-compressed cores had shorter time to float and faster drug release than those using wet-granulated cores. The increased amount of a gas forming agent did not affect time to float but increased the drug release from the floating tablets while increasing coating level of gas-entrapped membrane increased time to float and slightly retarded drug release. Good floating properties and sustained drug release were achieved. These floating tablets seem to be a promising gastroretentive drug delivery system.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Floating tablets; Gastroretentive drug delivery system; Gas formation; Gas-entrapped membrane; Sustained release

1. Introduction

The drug bioavailability of pharmaceutical dosage forms is influenced by various factors. One of the important factors is the gastric residence time (GRT) of these dosage forms [1]. The gastric emptying process from the stomach to small intestine generally lasts from a few minutes to 12 h. This variability leads to an unpredictable bioavailability of an orally administered dosage form. Furthermore, the relatively short gastric emptying time can result in an incomplete release of drug from the drug

delivery system, leading to a diminished efficacy of the administered dose [2]. Therefore, an effective control of the placement of a delivery system in a specific region of the gastrointestinal (GI) tract offers numerous advantages, especially for the drugs with specific absorption site in the GI tract or the drugs with stability problem. These considerations have led to the development of the controlled release dosage forms that possess gastric retention capability. Floating drug delivery system (FDDS) is one of gastroretentive dosage forms that could prolong GRT to obtain sufficient drug bioavailability [3–6]. 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 such as furosemide and theophylline [4,7,8]. It is also useful for drugs that act locally in the proximal part of GI tract such as antibiotic admin-

* Corresponding author. Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok-Nakhonsawan Road, Phitsanulok 65000, Thailand. Tel.: +6655261000x3619; fax: +6655261057.

E-mail address: sungts2000@yahoo.com (S. Sungthongjeen).

istration for *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of peptic ulcer [6,9–11], for drugs that are unstable in the intestinal fluid such as captopril [4,12,13], and for drugs that exhibit poor solubility in the intestinal tract such as diazepam [14] and verapamil HCl [15].

Several approaches of non-effervescent and effervescent systems have been used to achieve FDDS to increase GRT. Streubel et al. [16] prepared floating matrix tablets using a low density polypropylene foam powder and matrix-forming polymers. They also developed microparticles based on low density foam powder [17,18]. The incorporation of low density materials, such as edible oils, in the dosage forms has been also reported recently [19,20]. Fukuda et al. [21] investigated floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system. The influence of sodium bicarbonate on physicochemical properties of the hot-melt extruded tablets was determined. The porous internal tablet morphology that contributed to buoyancy was formed by using evolution of CO₂ gas. Wei et al. [22] studied the properties of floating tablets containing hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and sodium bicarbonate. When the tablets were immersed in simulated gastric fluid, the CO₂ gas generated and rendered the tablets buoyant. Xiaoqiang et al. [23] developed floating matrix tablets based on a gas forming agent. HPMC K4M and Carbopol 971P NF were used as hydrogel polymers. These floating tablets consisting of drug, sodium bicarbonate with combined hydrogel polymers were prepared by wet granulation and their properties *in vitro* and *in vivo* were evaluated. The use of reservoir-type delivery system of swellable polymers and effervescent compounds is another approach for preparing FDDS. Ichikawa et al. [24] developed FDDS by coating the sustained release 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 [25]. Recently, Sungthongjeen et al. [26] developed a multiple-unit FDDS consisting of the drug-loaded core pellets prepared by extrusion-spheronization and then coated with double layers of an inner gas forming layer (sodium bicarbonate) and an outer gas-entrapped membrane of an aqueous colloidal polymer dispersion. Immediate floating and buoyancy over a period of 24 h with sustained drug release was achieved.

In this study, a new reservoir-type, multi-layer coated tablet was designed as a FDDS based on gas formation. The drug-loaded core tablets were prepared by direct compression or wet granulation method and consecutively coated with a protective layer of HPMC, a gas forming layer of sodium bicarbonate using HPMC as binder and a gas-entrapped membrane. Anhydrous theophylline, which is predominantly absorbed in the upper part of GI tract [4], was used as a model drug. The mechanical properties of different polymer films in both dry and wet state were evaluated to obtain a suitable polymer film for the floating tablets. The effect of the preparative parameters, e.g., core

tablet preparation methods, amount of the gas forming agent layered onto the core tablets, and coating level of the gas-entrapped membrane, on the floating properties and drug release of the floating tablets were evaluated.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Anhydrous theophylline (Lianyungang Foreign Trade Corp., China) was used as a model drug. Microcrystalline cellulose (Avicel® PH101 or Avicel® PH102, FMC, Philadelphia, USA) and lactose monohydrate (Flowlac® 100, Meggle GmbH, Wasserburg, Germany) were used as components of the core tablets. Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200, Degussa-Hüls AG, Hanau, Germany) and magnesium stearate (Peter Greven Nederland C.V., Venlo, Netherlands) were used as glidant and lubricant, respectively. Povidone K90 or PVP K90 (Kollidon® 90F, BASF, Ludwigshafen, Germany) was used as binder for the core tablets prepared by wet granulation method. HPMC (Methocel® E15LV, Dow Chemical, USA) plasticized with polyethylene glycol 6000 (PEG 6000, Fluka Chemie, Switzerland) was used as protective layer and also binder of sodium bicarbonate (NaHCO₃, Fisher Scientific, UK), a gas forming agent, in gas forming layer. The gas-entrapped membrane used was aqueous colloidal polymethacrylate dispersions (Eudragit® RL 30D, RS 30D or NE 30D, Rohm Pharma, Darmstadt, Germany) or ethylcellulose (Ethocel® Standard 10, Dow Chemical, Midland, MI, USA) plasticized with diethyl phthalate (DEP), a water insoluble plasticizer (Sigma–Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Germany). All other reagents were of an analytical grade.

2.2. Study on free films

2.2.1. Preparation of polymeric films

An aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit® RL 30D or RS 30D) was plasticized with 20% w/w DEP (based on polymer solids) and gently agitated for at least 30 min prior to an appropriate dilution with purified water to achieve 15% w/w solid content. Eudragit® NE 30D can form film without a plasticizer and thus diluted with water without the incorporation of a plasticizer. To prepare ethylcellulose solution, ethylcellulose was dissolved in 95% v/v ethanol at a concentration of 12.5% w/w and plasticized with 20% w/w DEP (based on polymer solids). The polymeric films were prepared by casting the resulting dispersions/solutions onto the Teflon sheets mounted on a leveled glass plate (area of casting: 14 × 14 cm²). The films were dried for 24 h at room temperature under a special cover with reduced solvent evaporation to ensure smooth homogeneous films. The dried films were peeled from the Teflon surface, cut into 6.5 × 6.7 cm² test sections, incubated in the oven at 40 °C for 24 h and kept in a desiccator overnight prior to further investigations. The thickness of dry films (180–220 μm) was

determined in five positions with a thickness gauge (Mini-test 600, Erichsen, Hemer, Germany).

2.2.2. Evaluation of mechanical properties

The mechanical properties of the films in the dry or wet state were measured by a puncture test with a texture analyzer (TA.XT.plus Texture Analyzer, Stable Micro Systems, UK) which was previously described [27,28]. A stainless puncturing probe with a spherical end (diameter 5 mm) was driven through the dry film with a speed of 0.1 mm/s. Force–displacement curves were recorded with a 50-N load cell. The holder with the film was immersed into 0.1 N HCl at 37 °C and further puncture test was performed with the wet films at 4 h. The load at break and the maximum displacement of the film samples were measured, and then converted to puncture strength (MPa) and elongation at puncture (%). The puncture strength and %elongation were calculated using the following equations:

$$\text{Puncture strength} = \frac{F}{A_{cs}} \quad (1)$$

where F is the load required for puncture, A_{cs} is cross-sectional area of the edge of the dry film located in the path of cylindrical opening of the film holder ($A_{cs} = 2r\delta$, where r is the radius of the hole, δ is the thickness of the film).

$$\% \text{ Elongation} = \frac{\sqrt{r^2 + D^2} - r}{r} \times 100 \quad (2)$$

where r is the radius of the film exposed in the cylindrical hole of the film holder, D is the displacement of the probe from point of contact to the point of film puncture.

2.3. Preparation of the floating tablets

2.3.1. Preparation of core tablets

The core tablets were prepared by a direct compression or a conventional wet granulation method. The core components consist of a drug (anhydrous theophylline 20 mg per tablet), spray dried lactose monohydrate (Flowlac® 100) (140 mg per tablet) and microcrystalline cellulose (Avicel® PH101 or Avicel® PH102) (140 mg per tablet). For direct compression, the core tablet excipients were mixed in a cube mixer (Type AR400ES, Erweka® GmbH, Germany) for 10 min, followed by the addition of magnesium stearate (0.5% w/w) and Aerosil® 200 (0.5% w/w). The powder mixture was further mixed for 5 min and was compressed into tablets (diameter, 9.53 mm; biconvex; hardness, 80–90 N; average tablet weight, 303 mg) using a single punch tableting machine (Model YH06, Yeo Heng Co., Ltd., Thailand). For wet granulation, the core tablet excipients were sieved and mixed in a mortar by geometric dilution technique. The mixtures were placed in a Kitchen Aid® (model KPM5, United Instrument Co., Ltd., USA) and mixed with PVP K90 solution as a binder (10% w/w in distilled water) to obtain damp mass. The damp mass was gran-

ulated through sieve No. 14 (mesh size 1.41 mm) and dried at 50 °C in an incubator for 8 h. The dried granules were passed through sieve No. 18 (mesh size 1.00 mm) again and mixed with magnesium stearate (0.5% w/w) and Aerosil® 200 (0.5% w/w) in the cube mixer for 5 min. The core tablets (diameter, 9.53 mm; biconvex; hardness, 80–90 N; average tablet weight, 303 mg) were compressed using a single punch tableting machine.

2.3.2. Coating of the core tablets

The core tablets were coated with three successive layers; an inner protective layer (HPMC), a gas forming layer (sodium bicarbonate) and a gas-entrapped membrane layer (aqueous colloidal polymethacrylate dispersion, Eudragit® RL 30D), respectively. The protective layer was 5% w/w HPMC solution plasticized with PEG 6000 (10% w/w based on the solid content of HPMC). The coating level of protective layer was 2% w/w. For gas forming layer, sodium bicarbonate was incorporated into HPMC solution plasticized with PEG 6000 (10% w/w based on the solid content of HPMC) and then layered onto the core tablets. 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 gas forming layer was 12% weight gain and the solid content of coating solution was kept constant at 10% w/w.

The coating solution was sprayed onto the core tablets in a perforated pan coater (NR-COTA18®, N.R. Industries Co., Ltd., Bangkok, Thailand). The conditions for layering protective and gas forming layers were given as follows: batch size, 1 kg; preheating temperature, 50 °C; preheating time, 30 min; inlet temperature, 48–50 °C; outlet temperature, 38–40 °C; atomizing air pressure, 1.1 bar; spray rate, 5–10 mL/min. The layered tablets were further dried in the coating chamber for additional 30 min at 50 °C to evaporate the residual moisture. The prepared tablets were then removed from the coating chamber and stored in a closed container for further experiments.

The two-layer coated tablets were subsequently coated with aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit® RL 30D) to achieve a weight gain of 5% and 10% w/w to obtain the complete floating tablets. A plasticizer (DEP; 20% w/w based on polymer solids) was added into the colloidal polymer dispersions and the dispersions were gently stirred for at least 30 min prior to an appropriate dilution with purified water and subsequent coating. The solid content of the coating dispersions was 15% w/w. The coating conditions were as follows: batch size, 1 kg; preheating temperature, 50 °C; preheating time, 30 min; inlet temperature, 48–50 °C; outlet temperature, 39–41 °C; atomizing air pressure, 2.5 bar; spray rate, 5–8 mL/min. The floating tablets 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.

Table 1

Mechanical properties of different polymeric films in the dry and wet state using diethyl phthalate as a plasticizer (20%w/w based on polymer weight) (S.D. in parentheses; $n = 3-6$) (film thickness 180–220 μm)

Film	Puncture strength (MPa)		Elongation (%)	
	Dry	Wet	Dry	Wet
Eudragit [®] RL30D	5.82 (0.25)	0.15 (0.02)	96.98 (17.72)	103.64 (11.84)
Eudragit [®] RS30D	5.58 (0.33)	1.64 (0.27)	69.94 (26.91)	84.39 (27.01)
Eudragit [®] NE30D*	5.85 (0.15)	4.17 (0.32)	266.16 (27.06)	358.73 (143.58)
Ethylcellulose	4.84 (0.55)	4.60 (0.94)	2.86 (0.33)	5.07 (0.33)

* Without plasticizer.

2.4. Evaluation of the floating tablets

2.4.1. Floating properties

The floating properties of the floating tablets were determined in the closed medium-filled flasks placed in a horizontal shaker (model OS1473VBA, Revco Scientific Inc., USA) (medium; 150 mL of 0.1 N HCl, 37 °C, 50 rpm). Ten floating tablets were placed in the medium and the time to float and duration of floating (floating time) were determined by visual observation.

2.4.2. Drug release studies

The drug release studies were carried out using USP dissolution apparatus II (Vankel Model VK-7000, Vankel, USA) equipped with paddles which was operated at the speed of 50 rpm. Nine hundred milliliters of 0.1 N HCl (pH 1.2), as the dissolution medium, was placed in the glass vessel, assembled the apparatus, and equilibrated the dissolution medium to 37 ± 0.5 °C. The amount of drug release was measured at predetermined time intervals and was then assayed with UV/visible spectrophotometer (Varian, Australia) at a wavelength of 270 nm using a 1.0 cm quartz cell. Each *in vitro* release study was performed in triplicate.

2.5. 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. Mechanical properties of free polymeric films

To develop the floating multi-layer coated tablets based on gas formation, 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 action. The effect of the preparative parameters such as a core preparation method, an amount of the gas forming agent layered onto the core tablets, and a coating level of the gas-entrapped membrane, on the floating prop-

erties and the drug release of the floating tablets were evaluated. The mechanical properties of free polymeric films were also investigated to get the suitable gas-entrapped membrane.

Concerning mechanical properties of the gas-entrapped membrane for FDDS, the polymer films should be flexible enough in a wet state to withstand CO₂ pressure of the system and avoid rupture of the coating. The widely used polymers in coating of solid dosage forms such as aqueous colloidal polymethacrylate dispersions (Eudragit[®] RL 30D, RS 30D and NE 30D) and ethylcellulose were investigated in this study. The puncture strength and elongation of dry and wet polymeric films were determined by puncture test and the results are shown in Table 1. In dry state, films prepared from ethylcellulose showed slightly lower puncture strength and much lower elongation value when compared to the aqueous colloidal polymethacrylate dispersions (Eudragit[®] RL 30D, RS 30D and NE 30D). This indicated that ethylcellulose was a mechanically weak and brittle polymer. It was not flexible and could be easily ruptured under pressure according to CO₂ formation. The bubble would release rapidly after the burst of the coat. According to the results, ethylcellulose was not a suitable candidate for floating drug delivery system.

Films prepared from the aqueous colloidal polymethacrylate dispersions (Eudragit[®] RL 30D, RS 30D and NE 30D) showed comparable puncture strength in dry state. The Eudragit[®] NE 30D films had the highest elongation values in both the dry and wet state. This polymer dispersion has a low minimum film formation temperature and does not require plasticizers, resulting in flexible films [29]. The films prepared from Eudragit[®] RL 30D or RS 30D also had a high elongation value indicating their good flexibility. In wet state, the puncture strength of Eudragit[®] NE 30D films decreased less than those of the films prepared by Eudragit[®] RL 30D or RS 30D. This could be explained by the hydrophobic character of Eudragit[®] NE, when compared to Eudragit[®] RL 30D or RS 30D [30]. Another interesting finding was observed when comparing the dry and wet properties of the prepared films. In the wet state, the values of puncture strength were lower but the values of elongation were higher when compared to those of the dry state. A possible explanation could be the additional plasticizer effect of water when the films were hydrated. The hydration of the polymer and the resulting

interference of water with the interchain hydrogen bonding were responsible for the decrease in puncture strength and the increase in flexibility [30]. According to these results, the high flexibility polymer, an aqueous colloidal polymethacrylate dispersion (Eudragit® RL 30D, RS 30D, or NE 30D), was interesting candidate to use as a gas-entrapped membrane.

3.2. Design and floating mechanism of floating tablets

The floating tablets composed of drug-loaded core tablets coated with a protective layer, a gas forming layer and a gas-entrapped membrane, respectively (Fig. 1A). In this study, the protective layer was used to retard drug release and protect direct contact of drug with gas forming agent. Since sodium bicarbonate itself could not adhere onto the core tablets, HPMC was used as a binder in the gas forming layer. The gas-entrapped membrane was used to entrap the generated CO_2 gas. The ideal membrane should be highly water permeable in order to facilitate the effervescent reaction and the floating process. The wet or hydrated coatings should also be impermeable to the generated CO_2 so as to promote and maintain floatation. 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 [29].

The systems coated with Eudragit® RS 30D and NE 30D as a gas-entrapped membrane did not float even when high amount of gas forming agent (12% weight gain of HPMC: NaHCO_3 , 2:8 w/w) and low coating level (5% weight gain) were used [26]. Eudragit® RS 30D and NE 30D was low water permeable which permit low amount of dissolution medium to induce the effervescent reaction and generate sufficient amount of CO_2 to make the systems float. Eudragit® RL 30D is a highly water permeable polymer according to its hydrophilic content and quaternary

ammonium groups in the structure [31,32]. It has twice as many quaternary ammonium groups and is more hydrophilic than Eudragit® RS. It therefore hydrated faster and resulted in a faster gas generation [29]. Therefore, only Eudragit® RL 30D was chosen as gas-entrapped membrane in this study.

Fig. 1 shows floating mechanism of the floating multi-layer coated tablets. Upon contact with the acidic medium (i.e. 0.1 N HCl), the fluid permeated into the gas forming layer through the outer gas-entrapped membrane. Carbon dioxide was liberated via neutralization reaction and was entrapped in the polymeric membrane. Consequently, the swollen tablets with a density less than 1.0 g/mL floated and maintained the buoyancy; therefore, the drug was released from the system. The floating sequence of the floating tablet at different times is shown in Fig. 2.

3.3. Effect of formulation variables on floating properties and drug release

Ideally, the floating system should float in a few minutes after contact with a gastric fluid to prevent the dosage forms from transiting into the small intestine [33]. In our preliminary study, the gas forming agent-layered tablets could not float although gas formation was observed. This is due to dissolution of HPMC membrane and no polymeric membrane to entrap the generated CO_2 gas, left on the tablet surface. Therefore, the further coating of gas-entrapped membrane was needed. Eudragit® RL 30D was used as gas-entrapped membrane according to the results and reason described above. To obtain the floating tablets which can float in a few minutes after contact with gastric fluid and maintain the buoyancy for a long period with sustained release action, effect of formulation variables on the floating properties and the drug release such as a core preparation method (Section 3.3.1), an amount of gas forming agent (Section 3.3.2) and a level of gas-entrapped polymeric coating (Section 3.3.3) was investigated in this study.

3.3.1. Core preparation method

The drug-containing cores were prepared by either a direct compression or a wet granulation method. The core tablets were coated with a protective layer, a gas forming layer and a gas-entrapped membrane, respectively. The floating tablets using direct-compressed cores significantly showed shorter time to float (Table 2) and faster drug release (Fig. 3). It might be explained by the different properties of the cores. The direct-compressed cores had very short disintegration time (less than 1 min) whereas the wet-granulated cores had long disintegration time (about 85 min). The rapid disintegration of the direct-compressed cores was due to the presence of disintegrating direct compression filler, microcrystalline cellulose [34]. The slow disintegration of the wet-granulated cores was attributable to the presence of binder (PVP K90). The results suggested that the dissolution medium could penetrate into the wet-

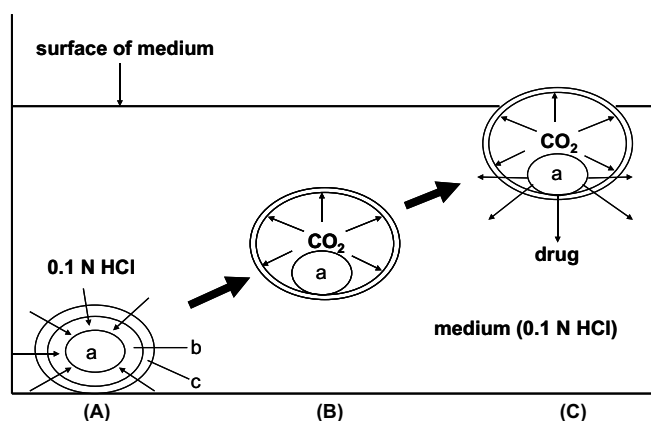


Fig. 1. Floating mechanism of a floating multi-layer coated tablet: (A) permeation of medium; (B) gas (CO_2) formation and floating; (C) drug release. Key: (a) a drug-containing core with a protective layer; (b) a gas forming layer (sodium bicarbonate); (c) a gas-entrapped membrane (Adapted from Ichigawa et al. [24]).

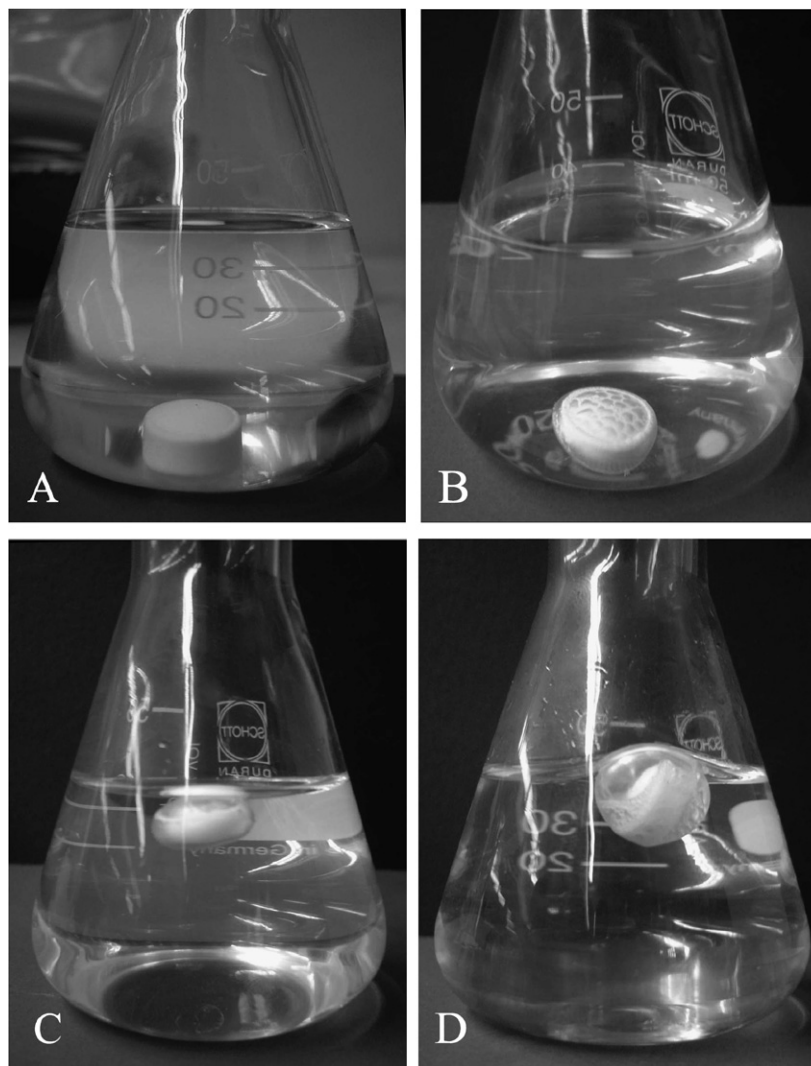


Fig. 2. Floating sequence in 0.1 N HCl of a floating multi-layer coated tablet using direct compressed core, NaHCO_3 :HPMC; 8:2 w/w and 5% Eudragit® RL 30D. (A: 0 min, B: 1 min, C: 4 min, D: after 480 min).

granulated cores more hardly than the direct-compressed cores, leading to slower gas formation and thus longer time to float (Table 2). Additionally, the slower penetration of dissolution medium led to slower dissolution of drug within the wet-granulated cores and subsequent slower diffusion of drug through polymeric membrane to the bulk medium (Fig. 3). It was also reported that the slower release of theophylline from the wet-granulated pellets resulted from the transformation of anhydrous theophylline to theophylline monohydrate [35]. Thus, the slower release may not be only from the core preparation method but also from the transformation of the drug polymorphic forms.

3.3.2. Amount of gas forming agent

Increasing the amount of gas forming agent (NaHCO_3) from 20% to 80% (w/w) did not significantly affect time to float (Table 2) although a faster and higher CO_2 generation was expected to occur. The drug release, however, increased with increasing ratio of gas forming agent to

HPMC (Fig. 4). HPMC seemed to play an important role to retard drug release. The higher drug release from the floating tablets coated with higher amount of gas forming agent and lower amount of HPMC resulted from the easier and faster water penetration through the tablets [26]. A faster and higher CO_2 generation caused by increasing of the level of effervescent [29,36] resulted in higher swelling of polymeric membrane according to a higher gas pressure and subsequent faster drug release. Additionally, the faster drug release from the floating tablets with higher amount of gas forming agent is probably explained by their higher porosity or volume inside the polymeric membrane. This may allow the liquid to dissolve the drug more easily, compared to the lower porosity generated from the tablets with low amount of a gas forming agent.

3.3.3. Level of gas-entrapped membrane coating

As expected, the time to float was longer with increased coating level of gas-entrapped membrane (Table 2) and was

Table 2

Floating properties of floating multi-layer coated tablets using different cores, levels of gas forming agent and levels of gas-entrapped coating in 0.1 N HCl ($n = 10$)

Formulation	Time to float (min $\pm$ SD)	Floating time (h)
<i>Direct-compressed core</i>		
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
<i>Wet-granulated core</i>		
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

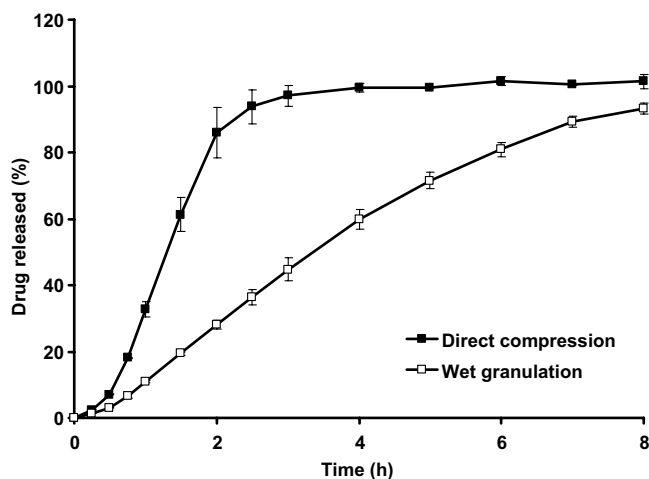


Fig. 3. Effect of the core preparation method on drug release from floating tablets in 0.1 N HCl (NaHCO₃:HPMC; 8:2 w/w, 5% Eudragit® RL 30D).

in agreement with the previous studies [26,29]. The effect of gas-entrapped membrane coating level on the drug release from the floating tablets coated with different coating levels is shown in Fig. 5. The higher level of membrane coating represented the higher thickness of the membrane and caused the lower water permeability of the film. This resulted in the retarded water penetration and slightly decreased drug release. A correlation between level of membrane coating and lag time was observed in the floating tablets containing gas forming agent to HPMC; 8:2 w/

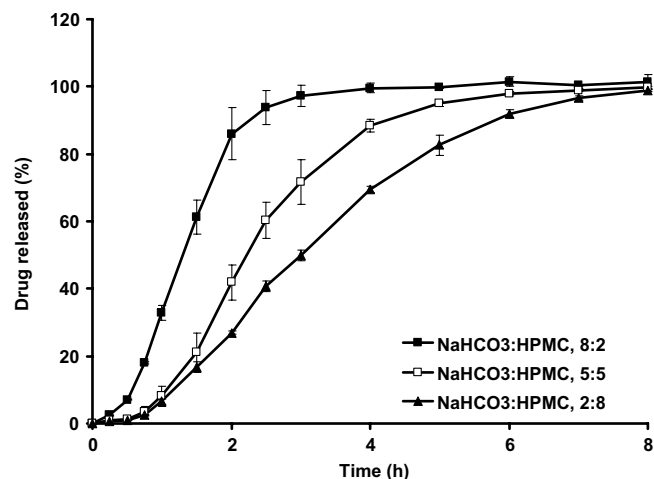


Fig. 4. Effect of amount of NaHCO₃ layered onto the core tablets on drug release from floating tablets in 0.1 N HCl (direct compressed core, 5% Eudragit® RL 30D).

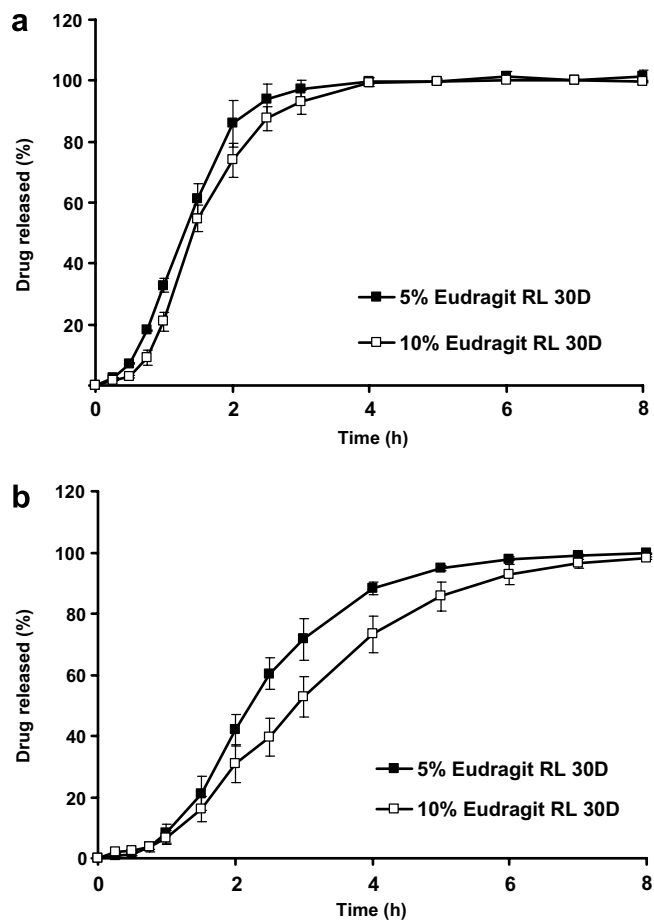


Fig. 5. Effect of gas-entrapped membrane coating level on drug release from floating tablets in 0.1 N HCl (direct compressed core). (a) NaHCO₃:HPMC; 8:2 w/w, (b) NaHCO₃:HPMC; 5:5 w/w.

w (Fig. 5a). The lag time slightly increased with increasing level of membrane coating which indicated the thickness of the coat. After the lag time, the drug released from the

coated tablets in the different extent. This result agreed with that reported by Beckert et al. [37] who observed the correlation of film thickness and lag time of drug release from pellets that were coated using Eudragit RS 30D.

The obtained results suggested that Eudragit® RL 30D, a highly permeable polymer, has a major influence on the floating properties of the coated tablets and indicated the low CO₂ permeability as gas could be entrapped for longer than 8 h, in all cases. However, the effect of the coating level on the drug release was less obvious than the amount of gas forming agent but the time of float depended significantly on the coating level.

4. Conclusions

The floating multi-layer coated tablets were developed. The system consists of drug-containing core tablets coated with a protective layer, a gas forming layer and a polymeric membrane, respectively. The data on mechanical properties of the free polymeric film provided an insight into the selection of gas-entrapped membrane for the FDDS. The polymeric film with high flexibility (Eudragit® RL30D) had high capability to entrap generated CO₂ and subsequent good floating properties. These tablets enable to float due to the formation of CO₂ and the entrapment of generated CO₂ by the outer polymeric membrane. The floating properties and the drug release from the floating tablets were dependent on the core preparation method, the amount of a gas forming agent (ratio of NaHCO₃ to HPMC) and the level of gas-entrapped membrane. The tablets with good floating properties (time to float less than 7 min, floating time more than 8 h) and sustained drug release were obtained. These floating multi-layer coated tablets seem to be a promising gastroretentive drug delivery system.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge JJ-Degussa Chemicals (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. MRG5080162).

References

- [1] S. Desai, S. Bolton, A floating controlled-release drug delivery systems: in vitro–in vivo evaluation, *Pharm. Res.* 10 (1993) 1321–1325.
- [2] H.R. Chueh, H. Zia, C.T. Rhodes, Optimization of sotalol floating and bioadhesive extended release tablet formulations, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (15) (1995) 1725–1747.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] S. Arora, J. Ali, A. Ahuja, R.K. Khar, S. Baboota, Floating drug delivery systems: a review, *AAPS Pharm. Sci. Technol.* 6 (2005) 47, article.
- [6] P.L. Bardonnet, V. Faivre, W.J. Pugh, J.C. Piffaretti, F. Falson, Gastroretentive dosage forms: overview and special case of *Helicobacter pylori*, *J. Control. Release* 111 (2006) 1–18.
- [7] N. Rouge, P. Buri, E. Doelker, Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery, *Int. J. Pharm.* 136 (1996) 117–139.
- [8] Y. Sato, Y. Kawashima, H. Takeuchi, H. Yamamoto, In vitro and in vivo evaluation of riboflavin-containing microballoons for a floating controlled drug delivery system in healthy humans, *Int. J. Pharm.* 275 (2004) 97–107.
- [9] M.P. Cooreman, P. Krausgrill, K.J. Hengels, Local gastric and serum amoxicillin concentrations after different oral application forms, *Antimicrob. Agents Chemother.* 37 (1993) 1506–1509.
- [10] L. Yang, J. Eshraghi, R. Fassihi, A new intragastric delivery system for the treatment of *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: in vitro evaluation, *J. Control. Release* 57 (1999) 215–222.
- [11] R.B. Umamaheshwari, S. Jain, D. Bhadra, N.K. Jain, Floating microspheres bearing acetohydroxamic acid for the treatment of *Helicobacter pylori*, *J. Pharm. Pharmacol.* 55 (2003) 1607–1613.
- [12] Y. Seta, F. Higuchi, Y. Kawahara, K. Nishimura, R. Okada, Design and preparation of captopril sustained-release dosage forms and their biopharmaceutical properties, *Int. J. Pharm.* 41 (1988) 245–254.
- [13] S.K. Jain, A.M. Awasthi, N.K. Jain, G.P. Agrawal, Calcium silicate based microspheres of repaglinide for gastroretentive floating drug delivery: preparation and in vitro characterization, *J. Control. Release* 107 (2005) 300–309.
- [14] D.E. Wurster, K.A. Alkhamis, L.E. Matheson, Prediction of the adsorption of diazepam by activated carbon in aqueous media, *J. Pharm. Sci.* 92 (2003) 2008–2016.
- [15] D.L. Munday, Film coated pellets containing verapamil hydrochloride: enhanced dissolution into neutral medium, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29 (2003) 575–583.
- [16] A. Streubel, J. Siepmann, R. Bodmeier, Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release, *Eur. J. Pharm. Sci.* 18 (2003) 37–45.
- [17] A. Streubel, J. Siepmann, R. Bodmeier, Floating microparticles based on low density foam powder, *Int. J. Pharm.* 241 (2002) 279–292.
- [18] A. Streubel, J. Siepmann, R. Bodmeier, Multiple unit gastroretentive drug delivery systems: a new preparation method for low density microparticles, *J. Microencapsul.* 20 (2003) 329–347.
- [19] P. Sriamornsak, N. Thirawong, S. Puttipatkhachorn, Morphology and buoyancy of oil-entrapped calcium pectinate gel beads, *APPS J.* 6 (2004) article 24. (<<http://www.aapsj.org>>).
- [20] P. Sriamornsak, N. Thirawong, S. Puttipatkhachorn, 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 (2005) 363–373.
- [21] M. Fukuda, N.A. Peppas, J.W. McGinity, Floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system, *J. Control. Release* 115 (2006) 121–129.
- [22] Z. Wei, Z. Yu, D. Bi, Design and evaluation of a two-layer floating tablet for gastric retention using cisapride as a model drug, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27 (2001) 469–474.
- [23] X. Xiaoqiang, S. Minjie, Z. Feng, H. Yiqiao, Floating matrix dosage form for phenoprolamine hydrochloride based on gas forming agent: In vitro and in vivo evaluation in healthy volunteers, *Int. J. Pharm.* 310 (2006) 139–145.
- [24] 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 (1991) 1062–1066.

- [25] F. Atiyabi, H.L. Sharma, H.A.H. Mohammad, J.T. Fell, Controlled drug release from coated floating ion exchange resin beads, *J. Control. Release* 42 (1996) 25–28.
- [26] S. Sungthongjeen, O. Paeratakul, S. Limmatvapirat, S. Puttipatkhachorn, Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique, *Int. J. Pharm.* 324 (2006) 136–143.
- [27] R. Bodmeier, O. Paeratakul, Dry and wet strengths of polymeric films prepared from an aqueous colloidal polymer dispersion, Eudragit RS 30D, *Int. J. Pharm.* 96 (1993) 129–138.
- [28] S. Sungthongjeen, S. Puttipatkhachorn, O. Paeratakul, A. Dashevsky, R. Bodmeier, Development of pulsatile release tablets with swelling and rupturable layers, *J. Control. Release* 95 (2004) 147–159.
- [29] I. Krögel, R. Bodmeier, Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores, *Int. J. Pharm.* 187 (1999) 175–184.
- [30] R. Bodmeier, O. Paeratakul, 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.* 11 (6) (1994) 882–888.
- [31] I. Ghebre-Sellassie, R.U. Nesbitt, J. Wang, Eudragit aqueous dispersions as pharmaceutical controlled release coatings, in: J.W. McGinity (Ed.), *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, second ed., Marcel Dekker, New York, 1997, pp. 267–286.
- [32] K.H. Bauer, K. Lehmann, H.P. Osterwald, G. Rothgang, *Coated Pharmaceutical Dosage Forms*, Medpharm Scientific Publishers., Stuttgart, 1998.
- [33] V. Iannuccelli, G. Coppi, M.T. Bernabei, R. Cameroni, Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part I. Formulation study, *Int. J. Pharm.* 174 (1998) 47–54.
- [34] F. Ferrari, M. Bertoni, M.C. Bonferoni, S. Rossi, C. Caramella, C. Nyström, Investigation on bonding and disintegration properties of pharmaceutical materials, *Int. J. Pharm.* 136 (1996) 71–79.
- [35] J. Herman, N. Visavarungroj, J.P. Remon, Instability of drug release from anhydrous theophylline-microcrystalline cellulose formulations, *Int. J. Pharm.* 55 (1989) 143–146.
- [36] P. Sriamornsak, S. Sungthongjeen, S. Puttipatkhachorn, Use of pectin as a carrier for intragastric floating drug delivery: carbonate salt contained beads, *Carbohydr. Polym.* 67 (2007) 436–445.
- [37] T.E. Beckert, K. Pogarell, I. Hack, H.U. Petereit, Pulsed drug release with film coatings of Eudragit® RS 30D, *Proc. Int. Symp. Control. Release Bioact. Mater.* 26 (1999) 533–534.