



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนประจุบวกเป็นสารช่วยควบคุม
การปลดปล่อยยาไโดเฟนไฮโดรไมน์ไฮโดรคลอไรด์ออกจากเมทริกซ์

รองศาสตราจารย์ ดร. ประเสริฐ อัครมงคลพร
รองศาสตราจารย์ ดร. วนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

15 มีนาคม 2554

สัญญาเลขที่ MRG5280242

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนประจุบวกเป็นสารช่วยควบคุม
การปลดปล่อยยาไโดเฟนไฮโดรไมน์ไฮโดรคลอไรด์ออกจากเมทริกซ์

1. รองศาสตราจารย์ ดร. ประเสริฐ อัครมงคลพร

2. รองศาสตราจารย์ ดร. ธนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกอย่างแรง sodium polystyrene sulfonate USP (Amberlite IRP69[®]) และเรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกอย่างอ่อน polacrillin potassium USP (Amberlite IRP64[®]) ในการดัดแปรการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ของยาต้นแบบ (ไดเฟนไฮดรามีนไฮโดรคลอไรด์) รวมทั้งศึกษาถึงผลของเรซินต่อสมบัติทางกายภาพของเมทริกซ์ด้วย เมทริกซ์ซึ่งมีเรซินปริมาณ 0-40 %w/w จะเตรียมจาก hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K4M[®]) ใช้เป็นตัวแทนของสารก่อเมทริกซ์ชนิดที่ชอบน้ำและพองตัว หรือ ethylcellulose (Ethocel 7cp[®]) ใช้เป็นตัวแทนของสารก่อเมทริกซ์ชนิดที่ไม่ชอบน้ำและไม่พองตัวโดยวิธีตอกตรง จากนั้นประเมินหาความหนา เส้นผ่านศูนย์กลาง ความแข็ง ความกรอบ การแตกตัว การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์และจลนศาสตร์ในตัวกลางชนิดต่างๆ ผลการวิจัยพบว่าในน้ำปราศจากไอออน เรซินสามารถดัดแปรการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ได้ โดยลักษณะของการดัดแปรการปลดปล่อยยาของเรซินจะขึ้นอยู่กับชนิดของสารก่อเมทริกซ์และของเรซิน เรซินทั้งสองจะควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ที่เตรียมจาก Methocel K4M[®] ให้ช้าลงได้ เนื่องจากสมบัติการพองตัวของ Methocel K4M[®] และสมบัติการแลกเปลี่ยนไอออนของเรซิน ในกรณีของเมทริกซ์ที่เตรียมจาก Ethocel 7cp[®] พบว่าการปลดปล่อยยาในช่วงแรกจะเร็วขึ้น เนื่องจากเรซินทำให้เมทริกซ์ของ Ethocel 7cp[®] ซึ่งไม่พองตัวเกิดการแตกตัว แต่หลังจากนั้นการปลดปล่อยยาจะลดลง เนื่องจากสมบัติการแลกเปลี่ยนไอออนของเรซิน นอกจากนี้เรซินยังทำให้จลนศาสตร์ของการปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารก่อเมทริกซ์ทั้งสองเปลี่ยนไปจาก Higuchi model โดยเรซิน Amberlite IRP69[®] จะทำให้เกิดผลการดัดแปรดังที่กล่าวมาทั้งหมดมากกว่า Amberlite IRP64[®] จากการทดสอบการปลดปล่อยยาในสารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) ความเข้มข้นต่างๆ พบว่าประสิทธิภาพในการดัดแปรการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ของเรซินจะลดลง (ยาปลดปล่อยออกมาเพิ่มขึ้น) เหตุผลเนื่องจากโพแทสเซียมไอออนซึ่งมีประจุบวกเช่นเดียวกับยาจะไปลดการแลกเปลี่ยนยาเข้าสู่เรซิน ทำให้มียาอิสระที่จะปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ได้เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้จลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์เปลี่ยนกลับเป็นไปตาม Higuchi model การใช้เรซินมีอิทธิพลต่อสมบัติทางกายภาพของเมทริกซ์ เรซิน Amberlite IRP69[®] ทำให้เมทริกซ์มีความแข็งลดลงและความกรอบเพิ่มขึ้น ในขณะที่เรซิน Amberlite IRP64[®] ทำให้เมทริกซ์มีความแข็งเพิ่มขึ้น ความกรอบลดลง และมีความหนาน้อยกว่า แสดงว่าเรซิน Amberlite IRP64[®] มีความสามารถในการดักอัด (compressibility) ดีกว่า Amberlite IRP69[®] จากผลการวิจัยนี้สรุปได้ว่า มีความเป็นไปได้ที่จะนำเรซินแลกเปลี่ยนไอออนมาประยุกต์ใช้เป็นสารช่วยดัดแปรการปลดปล่อยยาออกจากระบบนำส่งเมทริกซ์ที่เตรียมจากสารก่อเมทริกซ์ชนิดที่ชอบน้ำและพองตัว เช่น Methocel K4M[®] เป็นต้น

คำสำคัญ : เรซินแลกเปลี่ยนไอออน, เมทริกซ์, การดัดแปร, การปลดปล่อยยา

Abstract

This study was aimed at investigating the use of a strongly cationic exchange resin i.e. sodium polystyrene sulfonate USP (Amberlite IRP69[®]) and a weakly cationic exchange resin i.e. polacrillin potassium USP (Amberlite IRP64[®]) in modifying the release of a model drug i.e. diphenhydramine hydrochloride (DPH) from matrices. In addition, the effect of resin addition on the physical properties of matrices was investigated. The matrices containing 0-40 %w/w of each resin were prepared by direct compression using hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K4M[®]) or ethylcellulose (Ethocel 7cP[®]) as gelling hydrophilic and hydrophobic matrix formers, respectively. Thereafter, the produced matrices were evaluated for thickness, diameter, hardness, friability, disintegration, drug release and kinetics in various release media. In deionized water, the resins could differently modify the drug release from matrices, depending on the types of matrix formers and resins. For Methocel K4M[®]-based matrices, the resins retarded the DPH release due to the gelling property of the matrix former and the ion exchange property of the resins. In contrast, the DPH release from Ethocel 7cP[®]-based matrices, which did not swell but disintegrated, initially increased because of the disintegrating property of the resins, but thereafter declined due to the complex formation between released drug and dispersed resin via the ion exchange process. Moreover, the kinetics of drug release from the matrices changed from Higuchi model. Amberlite IRP69[®] was found to exert all above modifications in a greater extent than Amberlite IRP64[®]. In potassium chloride solutions, the resins modified the drug release in a lower extent than in deionized water. This was due to the potassium ion could compete and prevent the exchange and hence binding of drug with the resins. Therefore, there were high amounts of free drug which readily released from the matrices. Moreover, the kinetics of drug release returned to obey Higuchi model. The resins also affected some physical properties of matrices. Amberlite IRP69[®] caused a decrease in the hardness and an increase in the friability of the matrices. In contrast, the matrices containing Amberlite IRP64[®] had the increased hardness, decreased friability and a smaller thickness. These findings indicated that Amberlite IRP64[®] had a greater compressibility than Amberlite IRP69[®]. In conclusion, this research demonstrated that ion exchange resins could be used as a potential excipient in modifying the drug release for matrix drug delivery systems prepared from gelling hydrophilic matrix formers e.g. Methocel K4M[®].

Keyword : ion exchange resin, matrices, modification, drug release

Executive summary

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ระบบนำส่งเมทริกซ์แบบตอกตรงยังคงได้รับความสนใจมากในการใช้ควบคุมการปลดปล่อยยา เนื่องจากข้อดีคือ เตรียมได้ง่าย ไม่มีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์และความร้อน เพราะวิธีการเตรียม ประกอบด้วยการผสมตัวยาสสำคัญและสารก่อเมทริกซ์ จากนั้นนำไปตอกอัดเป็นเมทริกซ์ทันที สารก่อเมทริกซ์อาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ กลุ่มที่ไม่ชอบน้ำ ได้แก่พอลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic polymers) และแว็กซ์ (wax) และกลุ่มที่ชอบน้ำ ซึ่งมักเป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymers) การพัฒนาเมทริกซ์ของยาหนึ่งๆ เพื่อให้มีอัตราการปลดปล่อยยาตามที่ต้องการ มักใช้เทคนิคการเปลี่ยนแปลงชนิด (คุณสมบัติ) ของสารก่อเมทริกซ์ การเปลี่ยนแปลงสัดส่วนระหว่างยาและสารก่อเมทริกซ์ และการใส่สารช่วยอื่น เป็นต้น ซึ่งในการใช้เทคนิคดังกล่าวอาจใช้เพียงเทคนิคเดียวหรือหลายเทคนิคร่วมกันในการควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ สำหรับยาที่ละลายน้ำได้ดีกลไกการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์มักถูกควบคุมโดยกระบวนการแพร่ผ่านเมทริกซ์

เรซินแลกเปลี่ยนไอออน (ion exchange resin) เป็นอนุภาคโคพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำซึ่งสามารถแลกเปลี่ยนไอออนได้ เนื่องจากด้วยตัวยาต่าง ๆ เมื่อละลายน้ำจะอยู่ในรูปโมเลกุลที่มีประจุ (ionized molecule) จึงสามารถแลกเปลี่ยนเข้าสู่อนุภาคเรซินได้ มีการประยุกต์ใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนเพื่อนำส่งยา โดยเมื่อรับประทานเรซินที่บรรจุยา ไอออนในทางเดินอาหารจะไปแลกเปลี่ยนให้ยาปลดปล่อยออกมาและถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายต่อไป ในปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ยาที่อาศัยระบบนำส่งยาโดยใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนวางจำหน่ายอยู่หลายตำรับ ตัวอย่างเช่น Codipront[®], Delsym[®], Bronchopront[®], Rhinotussal[®] และ Rhinopront[®] เป็นต้น ซึ่งผลิตภัณฑ์เหล่านี้แสดงให้เห็นถึงความสำเร็จของการประยุกต์ใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้การที่ยาเมื่อบรรจุในเรซิน เวลารับประทานโมเลกุลยาจะไม่สัมผัสกับต่อมรับรสโดยตรง จึงมีการประยุกต์ใช้เรซินเป็นเทคนิคในการกลบรสไม่พึงประสงค์ (ขม) ของยาได้อีกด้วย

การปลดปล่อยยาออกจากระบบนำส่งเมทริกซ์ ยาจะต้องละลาย จากนั้นโมเลกุลยาจะแพร่ผ่านเมทริกซ์ออกไป จากคุณสมบัติการแลกเปลี่ยนไอออนของเรซินดังที่ได้กล่าวข้างต้น ถ้าในเมทริกซ์มีเรซินแลกเปลี่ยนไอออน โมเลกุลยาที่ละลายส่วนหนึ่งจะต้องเกิดการแลกเปลี่ยนไอออนกับเรซิน ผลคือจะทำให้พฤติกรรมของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม หรือในอีกแง่หนึ่งก็คือสามารถที่จะประยุกต์ใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนเป็นสารช่วยในการควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากระบบนำส่งเมทริกซ์ได้อีกเทคนิคหนึ่ง อย่างไรก็ตามการประยุกต์ใช้เรซินกับระบบนำส่งเมทริกซ์ยังไม่เป็นที่แพร่หลาย เนื่องจากจำนวนรายงานการศึกษาที่สนับสนุนยังมีน้อยมาก และองค์ความรู้ก็ยังไม่เคยมีรายงาน เช่น ผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของเมทริกซ์ และผลต่อจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ เป็นต้น

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาการใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนเป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ที่เตรียมโดยวิธีตอกตรง นอกจากนี้ยังศึกษาถึงผลของเรซินต่อคุณสมบัติทางกายภาพอื่นๆของเมทริกซ์ด้วย ได้แก่ ความหนา ความแข็ง ความกรอบ และการแตกตัว เป็นต้น ประโยชน์ที่ได้จากการวิจัยนี้คือองค์ความรู้ในการประยุกต์ใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนเป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาของระบบเมทริกซ์ และองค์ความรู้เกี่ยวกับผลของเรซินต่อคุณสมบัติต่างๆของเมทริกซ์ ซึ่งสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการพัฒนาระบบนำส่งเมทริกซ์ได้ เรซินต้นแบบที่ใช้ในการศึกษานี้มี 2 ชนิดคือ

sodium polystyrene sulfonate USP (Amberlite IRP69[®]) และ polacrilin potassium USP (Amberlite IRP88[®] หรือ IRP64[®]) ผลิตภัณฑ์ทั้งสองเป็นเรซินชนิดสำหรับใช้ในทางเภสัชกรรม ชนิดแรกเป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกอย่างแรงมีหมู่ sulfonic เป็นหมู่แลกเปลี่ยนไอออน ชนิดที่สองเป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกอย่างอ่อนมีหมู่ carboxylic เป็นหมู่แลกเปลี่ยนไอออน ยาต้นแบบที่เลือกใช้คือ diphenhydramine hydrochloride เป็นยาที่มีประจุบวก ละลายน้ำได้ดี ปลอดภัยและราคาไม่แพงมาก ในการวิจัยนี้เมทริกซ์จะเตรียมจาก hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K4M[®]; ความหนืด 4000 cps; ปริมาณ methoxyl และ hydroxypropyl เท่ากับ 22 และ 8 % ตามลำดับ) ซึ่งใช้เป็นตัวแทนของสารก่อเมทริกซ์ชนิดที่ชอบน้ำ หรือ ethylcellulose (Ethocel 7cp[®]; ความหนืด 7 cps; ปริมาณ ethoxyl เท่ากับ 48-49.5 %) ซึ่งใช้เป็นตัวแทนของสารก่อเมทริกซ์ชนิดที่ไม่ชอบน้ำ

งานวิจัยที่เสนอนี้แตกต่างจากงานวิจัยของคณะ Pongjanyakul, T. ใน AAPSPPharmSciTech 2005; 6(2) ในงานวิจัยของคณะ Pongjanyakul, T. เป็นการศึกษาการนำส่งยาโดยใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออน โดยจะมีการบรรจุยาเข้าไปในเรซินก่อน (เรียกว่าเรซินเท) ด้วยกระบวนการแลกเปลี่ยนไอออน จากนั้นนำเรซินเทไปตอกเป็นเม็ด (ใส่สารช่วยแตกตัวในยาเม็ด) เมื่อรับประทานต้องการให้ยาเม็ดแตกตัวแล้วเรซินเทจะกระจายออกและปลดปล่อยยา แต่ในโครงการวิจัยนี้จะศึกษาการประยุกต์ใช้เรซินเป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ (ไม่ใส่สารช่วยแตกตัว) โดยจะไม่มีกระบวนการบรรจุยาเข้าไปในเรซิน แต่จะผสมยาเรซินและสารก่อเมทริกซ์แล้วนำไปตอก เมื่อรับประทานไม่ต้องการให้เมทริกซ์แตกตัวแต่ให้ยาปลดปล่อยด้วยการแพร่ผ่านเมทริกซ์ โดยมีเรซินเป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยอีกกลไกหนึ่ง

2. วัตถุประสงค์

ศึกษาผลการใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออน เป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ของยาไโดเฟนไฮโดรามีนไฮโดรคลอไรด์

3. ระเบียบวิธีวิจัย

3.1. สืบค้นและศึกษาข้อมูลต่างๆ ของระบบนำส่งยาเมทริกซ์ คุณสมบัติของเรซินแลกเปลี่ยนไอออน (sodium polystyrene sulfonate USP และ polacrilin potassium USP) การประยุกต์ใช้เรซิน คุณสมบัติและความคงตัวของยาไโดเฟนไฮโดรามีนไฮโดรคลอไรด์

3.2. การเตรียมเมทริกซ์

เตรียมเมทริกซ์โดยวิธีตอกตรง สูตรตำรับประกอบด้วยตัวยา เรซินแลกเปลี่ยนไอออน (Amberlite IRP-69[®] หรือ Amberlite IRP-88[®] (หรือ Amberlite IRP64[®])) เปลี่ยนแปลงปริมาณ 5-6 ระดับอยู่ระหว่าง 0-40 %w/w magnesium stearate (เป็นสารหล่อลื่น ใช้ไม่เกิน 1 %w/w) และสารก่อเมทริกซ์ (Methocel K4M[®] หรือ Ethocel 7cp[®]) ผสมส่วนผสมต่างๆ ให้เข้ากันนาน 10 นาที จากนั้นชั่งสารผสมน้ำหนักแน่นอนนำไปตอกอัดโดยใช้เครื่องตอกอัดไฮดรอลิกด้วยสากสแตนเลสโดยให้แรงตอกอัดคงที่ทุกตำรับ เมทริกซ์ที่เตรียมได้เก็บในภาชนะปิดสนิทจนกว่าจะทำการประเมิน

3.3. การประเมินคุณสมบัติเมทริกซ์

3.3.1. น้ำหนักเมทริกซ์

สุมเมทริกซ์จำนวน 10 เม็ด ชั่งหาน้ำหนักของเมทริกซ์แต่ละเม็ด คำนวณค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ %CV

3.3.2. ความหนาและเส้นผ่าศูนย์กลาง

สุมเมทริกซ์จำนวน 10 เม็ด วัดความหนาและเส้นผ่าศูนย์กลางของเมทริกซ์แต่ละเม็ดด้วยไมโครมิเตอร์ คำนวณค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ %CV

3.3.3. ความแข็ง

สุมเมทริกซ์จำนวน 10 เม็ด วัดความแข็งของเมทริกซ์แต่ละเม็ดด้วยเครื่องวัดความแข็ง คำนวณค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ %CV

3.3.4. ความกร่อน

สุมเมทริกซ์จำนวน 20 เม็ด วัดความกร่อนของเมทริกซ์ด้วยเครื่องวัดความกร่อน (Roche friabilator) คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ความกร่อนของเมทริกซ์

3.3.5. การแตกตัว

สุมเมทริกซ์จำนวน 6 เม็ด ทดสอบการแตกตัวด้วยเครื่องทดสอบการแตกตัว (disintegration apparatus) หาระยะเวลาที่เมทริกซ์แตกตัวหมด

3.3.6. การปลดปล่อยยา

ทดสอบการปลดปล่อยยาด้วยเครื่องทดสอบการละลายแบบตะกร้า (basket dissolution apparatus) ในน้ำปราศจากไอออน (ตัวแทนตัวกลางไม่มีไอออน) และสารละลาย KCl (ตัวแทนตัวกลางที่มีไอออน) ที่ความเข้มข้น 0.05-0.4 N เป็นระยะเวลา 10 ชั่วโมง โดยทดสอบที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส ที่เวลาต่างๆทำการวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาด้วยวิธี UV spectrophotometer

3.3.7. ความคงตัวของยาในตัวกลาง

ซังยาใส่ในตัวกลางที่ใช้ในข้อ 3.3.6. ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง วิเคราะห์หาปริมาณยาที่เหลือด้วยวิธี high performance liquid chromatography

3.3.8. การศึกษาด้วย scanning electron microscope (SEM)

ถ่ายภาพเมทริกซ์ทั้งก่อนและหลังการศึกษการปลดปล่อยยา ด้วยเครื่อง SEM

3.3.9. วิเคราะห์จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา

หาจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาของเมทริกซ์ โดยนำค่าปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลาต่างๆ ทดสอบกับสมการจลนศาสตร์ที่ใช้อธิบายการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ เช่น Higuchi model, zero/first order model และ Korsmeyer and Peppas model เป็นต้น และทดสอบกับสมการจลนศาสตร์ที่ใช้อธิบายการปลดปล่อยยาออกจากเรซินแลกเปลี่ยนไอออน เช่น particle และ film diffusion controlled model วิเคราะห์ผลของเรซินต่อจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์

4. แผนการดำเนินงานวิจัยตลอดโครงการในแต่ละช่วง 6 เดือน

เดือนที่ 1-6:

- รวบรวมข้อมูล จัดซื้อสารเคมี
- ศึกษาและหาสภาวะที่เหมาะสมในการวิเคราะห์หาปริมาณยาโดยวิธี UV และ HPLC
- ศึกษาความคงตัวของยาในตัวกลางที่ใช้

เดือนที่ 7-12:

- การใช้เรซิน Amberlite IRP69[®] กับเมทริกซ์ของ hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K4M[®]) และของ ethylcellulose (Ethocel 7cp[®])
- เตรียมเมทริกซ์
- ประเมินคุณสมบัติต่างๆ
- วิเคราะห์และแปลผลข้อมูล
- เขียนและส่งผลงานวิจัยเพื่อตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ

เดือนที่ 13-18:

- การใช้เรซิน Amberlite IRP88[®] หรือ IRP64[®] กับเมทริกซ์ของ hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K4M[®]) และของ ethylcellulose (Ethocel 7cp[®])
- เตรียมเมทริกซ์
- ประเมินคุณสมบัติต่างๆ
- วิเคราะห์และแปลผลข้อมูล

เดือนที่ 19-24:

- วิเคราะห์และแปลผลข้อมูล
- สรุปและวิจารณ์ผล
- เขียนและส่งผลงานวิจัยเพื่อตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ
- เขียนรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

5. ผลงาน/หัวข้อเรื่องที่คาดว่าจะตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติในแต่ละปี

ปีที่ 1 : ชื่อเรื่องที่คาดว่าจะตีพิมพ์ : Effect of cationic exchange resins on the properties of controlled release diphenhydramine hydrochloride matrices

ชื่อวารสารที่คาดว่าจะตีพิมพ์ : AAPS PharmSciTech (impact factor 1.3)

ปีที่ 2 : ชื่อเรื่องที่คาดว่าจะตีพิมพ์ : Use of cationic exchange resins as an excipient for modifying the release of diphenhydramine hydrochloride from matrices

ชื่อวารสารที่คาดว่าจะตีพิมพ์ : International Journal of Pharmaceutics (impact factor 2.4)

หมายเหตุ: 1. หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุนเป็นชื่อแรกของบทความ

2. ระบุค่า impact factor ของวารสารที่คาดว่าจะตีพิมพ์

3. สำหรับสาขาสังคมศาสตร์ ผลงานอาจอยู่ในลักษณะบทความตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติหรือในประเทศ (ที่ไม่ใช่วารสารสถาบัน) หรือหนังสือเล่มเฉพาะเรื่องที่มี peer review อย่างเคร่งครัด

เนื้อหางานวิจัย

1. สารเคมีและเครื่องมือที่ใช้ทำการวิจัย

1.1. สารเคมี

- (1) Amberlite IRP69[®] (Dow Chemical Co., USA)
- (2) Amberlite IRP64[®] ใช้แทน IRP88[®] (Dow Chemical Co., USA)
- (3) Methocel K4M[®] (Dow Chemical Co., USA)
- (4) Ethocel 7cP or 7FP[®] (Dow Chemical Co., USA)
- (5) Diphenhydramine hydrochloride (Beijing Shuanglao Pharmaceutical Co., China และ Sigma Chemical Co., USA)
- (6) Magnesium stearate (BP grade)
- (7) Potassium chloride (analytical grade)
- (8) Potassium dihydrogen orthophosphate (analytical grade)
- (9) Orthophosphoric acid (analytical grade)
- (10) Acetonitrile (HPLC grade)
- (11) Triethylamine (analytical grade)

1.2. เครื่องมือวิทยาศาสตร์

- (1) High pressure liquid chromatography (Agilent 1100, USA)
- (2) Ultraviolet spectrophotometer (Perkin Elmer Lambda 2, Germany)
- (3) Roche friabilator (Yeo Heng Factory, Thailand)
- (4) Texture analyzer (Stable Micro Systems TA.XT Plus, UK)
- (5) Dissolution testing apparatus I (Dissolutest Prolabo, France)
- (6) Disintegration testing apparatus (Sotax DT3, Switzerland)
- (7) Scanning electron microscope (CamScan MX 2000, UK หรือ Jeol JSM 5400, Japan)
- (8) Hydraulic hand press machine (Specac P/N 15011/25011, UK)
- (9) Micrometer (Sylvac S229, Switzerland)
- (10) Digital camera and image analysis software (Digital Blue QX5, Taiwan หรือ Dino-Lite Digital AM-313T Plus, Taiwan)

2. ระเบียบวิธีการวิจัย

2.1. ศึกษาและหาสภาวะที่เหมาะสมในการวิเคราะห์หาปริมาณยาโดยวิธี UV และ HPLC

2.1.1. การวิเคราะห์ยาโดยวิธี ultraviolet spectroscopy

เตรียมสารละลายยาไดเฟนไฮโดรามีนไฮโดรคลอไรด์ (DPH) ในน้ำปราศจากไอออน (deionized water), 0.05, 0.1, 0.2 และ 0.4 N สารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) ให้มีความเข้มข้น 0, 5, 10, 15, 20 และ 25 µg/ml ตามลำดับ จากนั้นนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสง UV ที่ความยาวคลื่น 218 nm บันทึกค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายยาความเข้มข้นต่างๆ จากนั้นวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยาและค่าการดูดกลืนแสง โดยวิธีวิเคราะห์ความถดถอย (regression analysis) และหาค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (coefficient of determination หรือ R^2)

2.1.2. การวิเคราะห์ยาโดยวิธี high pressure liquid chromatography (HPLC)

หาสภาวะในการวิเคราะห์ยา DPH และตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ โดยเตรียมสารละลายยา DPH ความเข้มข้น 0, 5, 10, 20, 30 และ 40 µg/ml วิเคราะห์หาปริมาณยาโดยวิธี HPLC ตามสภาวะที่ได้ บันทึกค่าพื้นที่ใต้พีค (peak area) จากนั้นวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยาและพื้นที่ใต้พีค โดยวิธีวิเคราะห์ความถดถอยและหาค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ

คำนวณหา % relative standard deviation (RSD) จากการวิเคราะห์สารละลายยาในแต่ละความเข้มข้น (n=5) ด้วยความสัมพันธ์

$$\%RSD = \frac{S.D. \times 100}{\bar{A}}$$

เมื่อ

S.D. = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

$\bar{A}$ = ค่าเฉลี่ย (average) ของพื้นที่ใต้พีค

และคำนวณหาความสมมาตรของพีคยา (tailing factor) ด้วยความสัมพันธ์

$$T = \frac{W}{2f}$$

เมื่อ

T = Tailing factor

W = ความกว้างของพีคที่ความสูง 5 % จากฐาน

f = ระยะระหว่างจุดเริ่มเกิดพีคและจุดกึ่งกลางของพีคที่ความสูง 5 % จากฐาน

2.2. การศึกษาความคงตัวของยาในตัวอย่างที่ใช้

เตรียมสารละลายยาความเข้มข้น 30 µg/ml ในน้ำปราศจากไอออน, 0.05, 0.1, 0.2 และ 0.4 N สารละลาย KCl ตามลำดับ เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นวิเคราะห์หาปริมาณยาในสารละลายยาโดยวิธี HPLC และคำนวณหาปริมาณยาที่เหลืออยู่ในสารละลายยาที่เตรียมด้วยตัวอย่างชนิดต่างๆ

2.3. การเตรียมเมทริกซ์

เตรียมเมทริกซ์โดยวิธีตอกตรง สูตรตำรับแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งและผสมส่วนผสมต่างๆให้เข้ากันนาน 10 นาที จากนั้นซึ่งสารผสมน้ำหนักแน่นอน (100 mg) นำไปตอกอัดโดยใช้เครื่องตอกอัดไฮดรอลิกด้วยสากสแตนเลสหน้าเรียบ (เส้นผ่าศูนย์กลาง 6.35 mm) ใช้แรงตอกอัดคงที่ทุกตำรับ (5000 Kg) เก็บเมทริกซ์ที่เตรียมได้ไว้ในภาชนะปิดสนิทจนกว่าจะทำการประเมิน

ตารางที่ 1 ชื่อสูตรและองค์ประกอบในเมทริกซ์ที่เตรียม

ชื่อสูตร	HPMC หรือ EC/Am69 หรือ Am64/_					
	/0	/5	/10	/20	/30	/40
ส่วนประกอบ (%w/w)						
DPH	30	30	30	30	30	30
Amberlite IRP69 หรือ 64 ^a	0	5	10	20	30	40
Magnesium stearate	1	1	1	1	1	1
HPMC ^b หรือ EC ^c added to	100	100	100	100	100	100

^a Amberlite IRP64[®] ใช้แทน Amberlite IRP88[®] (ไม่สามารถหาซื้อได้ และมีสมบัติคล้ายกัน)

^b Methocel K4M[®]

^c Ethocel 7cP[®] หรือ 7FP[®]

2.4. การประเมินสมบัติต่างๆ

ประเมินสมบัติต่างๆของเมทริกซ์ที่เตรียมได้ดังนี้

2.4.1. น้ำหนักเมทริกซ์

สุ่มเมทริกซ์จำนวน 10 เม็ด ซึ่งหาน้ำหนักของเมทริกซ์แต่ละเม็ด คำนวณค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.4.2. ความหนาและเส้นผ่าศูนย์กลาง

สุ่มเมทริกซ์จำนวน 10 เม็ด วัดความหนาและเส้นผ่าศูนย์กลางของเมทริกซ์แต่ละเม็ดด้วยไมโครมิเตอร์ คำนวณค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.4.3. ความแข็ง

สุ่มเมทริกซ์จำนวน 10 เม็ด วัดความแข็งของเมทริกซ์แต่ละเม็ดด้วยเครื่องวัดความแข็ง texture analyzer คำนวณค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.4.4. ความกรอบ

สุ่มเมทริกซ์จำนวน 20 เม็ด ซึ่งหาน้ำหนักเริ่มต้น (W₁) นำเมทริกซ์ใส่ในเครื่องวัดความกรอบ (Roche friabilator) เปิดให้เครื่องทำงานด้วยอัตราเร็ว 25 รอบต่อนาที เป็นเวลา 4 นาที จากนั้น

นำเมทริกซ์ออกจากเครื่องวัดความร้อนและชั่งหาน้ำหนัก (W_2) คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ความร้อนของเมทริกซ์ด้วยความสัมพันธ์⁽¹⁾

$$= \left(\frac{W_1 - W_2}{W_1} \right) \times 100$$

2.4.5. การแตกตัว

สุมเมทริกซ์จำนวน 6 เม็ด ทดสอบการแตกตัวด้วยเครื่องทดสอบการแตกตัว (disintegration apparatus)⁽²⁾ หาระยะเวลาที่เมทริกซ์แตกตัวได้หมด คำนวณค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.4.6. การปลดปล่อยยา

ทดสอบการปลดปล่อยยาด้วยเครื่องทดสอบการละลายแบบตะกร้า (basket dissolution apparatus)⁽²⁾ ในน้ำปราศจากไอออน (ตัวแทนของตัวกลางที่ไม่มีไอออน) โดยทดสอบเป็นระยะเวลา 10 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ที่เวลาต่างๆ สุ่มเก็บตัวกลาง (5 ml) และทำการวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาด้วยวิธี UV spectroscopy ที่ความยาวคลื่น 218 นาโนเมตร เมทริกซ์บางสูตร ทดสอบการปลดปล่อยยาเพิ่มเติมในสารละลาย KCl (ตัวแทนของตัวกลางที่มีไอออน) ที่ความเข้มข้น 0.005-0.4 N โดยสภาวะการทดสอบอื่นๆ ให้เหมือนกับทดสอบในน้ำปราศจากไอออนข้างต้น

2.4.7. จลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยา

วิเคราะห์หาจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ โดยนำค่าปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลาต่างๆ ทดสอบกับสมการจลนศาสตร์ที่ใช้อธิบายการปลดปล่อยยารูปแบบต่างๆ ได้แก่⁽³⁻⁵⁾

(1) Higuchi model⁽³⁾

สมการความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ปลดปล่อยและเวลา เป็นดังนี้

$$Q_t = k_H t^{0.5}$$

เมื่อ

Q_t = ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลาใดๆ

k_H = Higuchi release rate constant

t = เวลา

จากข้อมูลของปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลาต่างๆ ถ้ากราฟระหว่าง Q_t และ $t^{0.5}$ เป็นเส้นตรง แสดงว่าจลนพลศาสตร์ของการปลดปล่อยยาเป็นแบบ Higuchi model

(2) Zero order model⁽³⁾

สมการความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ปลดปล่อยและเวลา เป็นดังนี้

$$Q_t = k_0 t$$

เมื่อ

k_0 = Zero order release rate constant

จากข้อมูลของปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลาต่างๆ ถ้ากราฟระหว่าง Q_t และ t เป็นเส้นตรง แสดงว่าจลนพลศาสตร์ของการปลดปล่อยยาเป็นแบบ Zero order model

(3) First order model⁽³⁾

สมการความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ปลดปล่อยและเวลา เป็นดังนี้

$$-\ln(1 - F_t) = k_1 t$$

$$F_t = \frac{Q_t}{Q_0}$$

เมื่อ

F_t = สัดส่วนของยาที่ปลดปล่อยที่เวลาใดๆ

Q_0 = ปริมาณยาเริ่มต้นในเมทริกซ์

k_1 = First order release rate constant

จากข้อมูลสัดส่วนของปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลาต่างๆ คำนวณหา $-\ln(1-F_t)$ ถ้ากราฟระหว่าง $-\ln(1-F_t)$ และ t เป็นเส้นตรง แสดงว่าจลนพลศาสตร์ของการปลดปล่อยยาเป็นแบบ first order model

(4) Korsmeyer and Peppas model⁽³⁾

สมการความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ปลดปล่อยและเวลา เป็นดังนี้

$$F_t = kt^n$$

เมื่อ

k = ค่าคงที่ของการแลกเปลี่ยน

n = Diffusion exponent

จากข้อมูลสัดส่วนของปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลาต่างๆ ถ้ากราฟระหว่าง F_t และ t^n (n ใดๆ) เป็นเส้นตรง แสดงว่าจลนพลศาสตร์ของการปลดปล่อยยาเป็นแบบ Korsmeyer and Peppas model

(5) Particle diffusion controlled model⁽⁴⁾

สมการความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ปลดปล่อยและเวลา เป็นดังนี้

$$-\ln(1 - F_t) = 1.59 \left(\frac{6}{d} \right)^{1.3} D_m^{0.65} t^{0.65}$$

เมื่อ

D_m = สัมประสิทธิ์การแพร่ (diffusion coefficient) ผ่านเมทริกซ์

d = เส้นผ่าศูนย์กลางของอนุภาคเรซิน

จากข้อมูลสัดส่วนของปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลาต่างๆ คำนวณหา $-\ln(1-F_t)$ ถ้ากราฟระหว่าง $-\ln(1-F_t)$ และ $t^{0.65}$ เป็นเส้นตรง แสดงว่าจลนพลศาสตร์ของการปลดปล่อยยาเป็นแบบ particle diffusion controlled model

(6) Film diffusion controlled model⁽⁵⁾

สมการความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ปลดปล่อยและเวลา เป็นดังนี้

$$-\ln(1 - F_t) = Pt$$

เมื่อ

P = สภาพให้ซึมผ่านได้ (permeability) ของฟิล์ม

จากข้อมูลสัดส่วนของปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลาต่างๆ คำนวณหา $-\ln(1-F_t)$ ถ้ากราฟระหว่าง $-\ln(1-F_t)$ และ t เป็นเส้นตรง แสดงว่าจลนพลศาสตร์ของการปลดปล่อยยาเป็นแบบ film diffusion controlled model

2.4.8. การศึกษาพื้นผิวเมทริกซ์ด้วย scanning electron microscope (SEM)

ศึกษาลักษณะพื้นผิวของเมทริกซ์ก่อนการศึกษาการปลดปล่อยยาด้วย SEM

2.4.9. การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเมทริกซ์ระหว่างการปลดปล่อยยา

ใช้สภาวะเหมือนกับการทดสอบการปลดปล่อยยาตามหัวข้อ 2.4.6 ที่เวลาต่างๆ นำเมทริกซ์ขึ้นมาและถ่ายภาพด้วยกล้องดิจิทัล

2.4.10. วิเคราะห์และแปลผลข้อมูล

3. ผลและวิจารณ์ผลการวิจัย

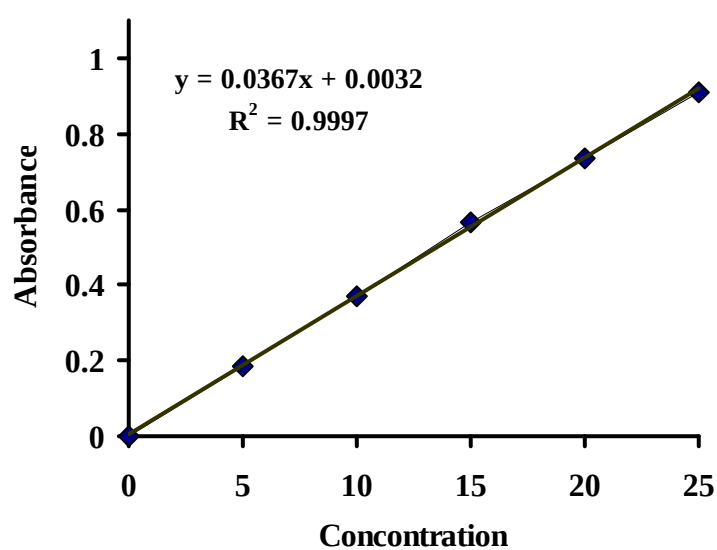
3.1. การวิเคราะห์ยาโดยวิธี UV

จากการวิเคราะห์สารละลายยา DPH ในตัวกลางชนิดต่างๆ ได้แก่ น้ำปราศจากไอออน, 0.05, 0.1, 0.2 และ 0.4 N KCl ช่วงความเข้มข้น 0-25 $\mu\text{g/ml}$ โดยวิธี UV spectroscopy ที่ความยาวคลื่น 218 nm พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยาและค่าการดูดกลืนแสงเป็นเส้นตรง (รูปที่ 1-5) โดยมีค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (coefficient of determination; R^2) ไม่น้อยกว่า 0.9995 สรุปได้ว่าสามารถใช้วิธี UV spectroscopy นี้ในการวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ได้จากการศึกษาการปลดปล่อยยาในตัวกลางชนิดต่างๆดังกล่าวได้

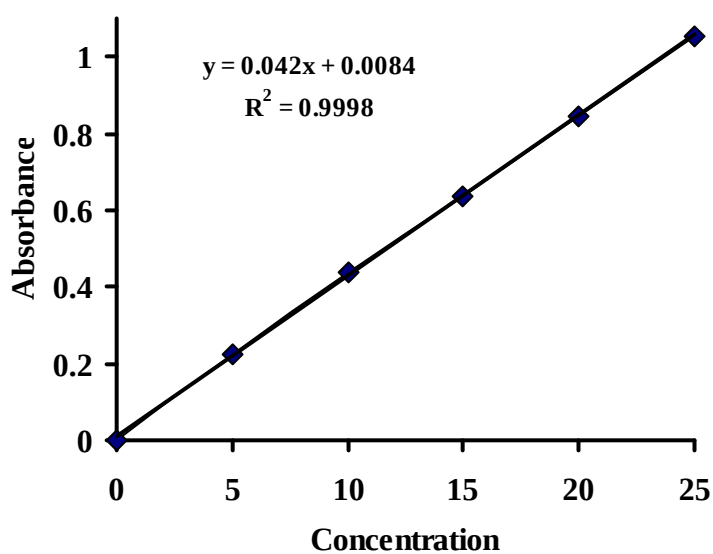
3.2. การวิเคราะห์หาปริมาณยา DPH โดยวิธี HPLC

จากผลการวิจัยได้สภาวะของการวิเคราะห์ยา DPH ดังนี้

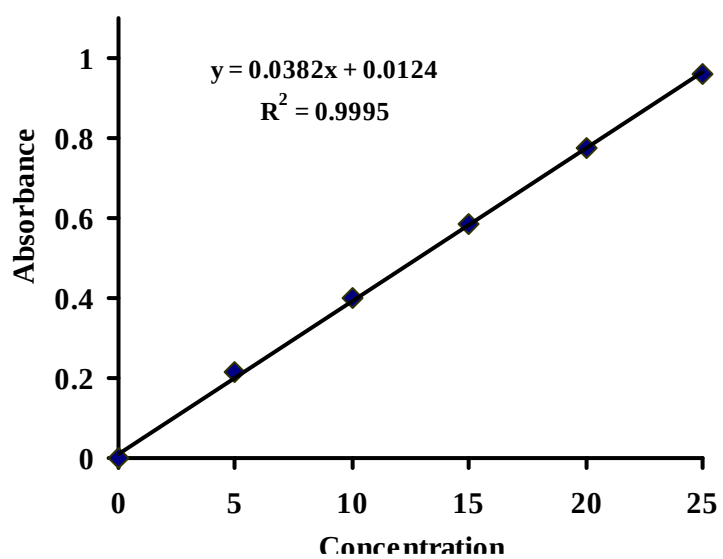
HPLC : Agilent 1100 (UV/VIS detector), USA
 Column (4×250 mm) : 5 μ m C8 (Betasil, UK)
 Mobile phase : 75 mM potassium dihydrogen orthophosphate (ปรับ pH ที่ 3.5 ด้วย orthophosphoric acid) : acetonitrile : triethylamine (65:35:0.003)
 Flow rate : 1 ml/min
 Injection volume : 20 μ l
 Temperature : Ambient
 Detector : UV at 257 nm
 Retention time : $\sim$ 7.5 min



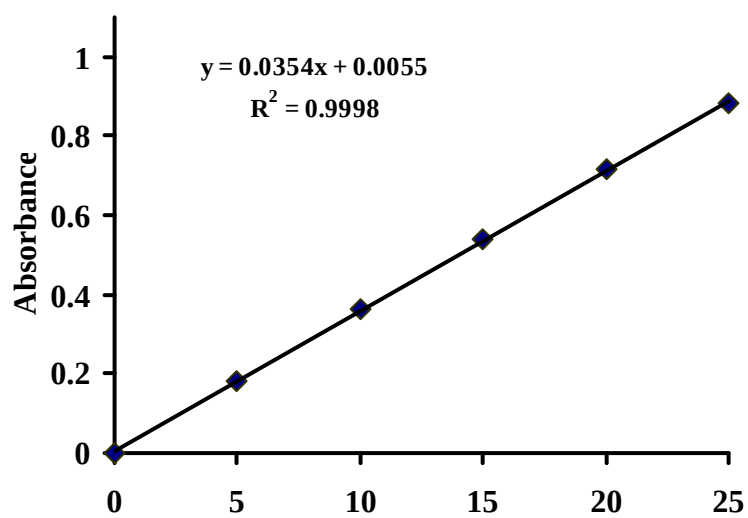
รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น (μ g/ml) ของสารละลายยา DPH ในน้ำและค่าการดูดกลืนแสง



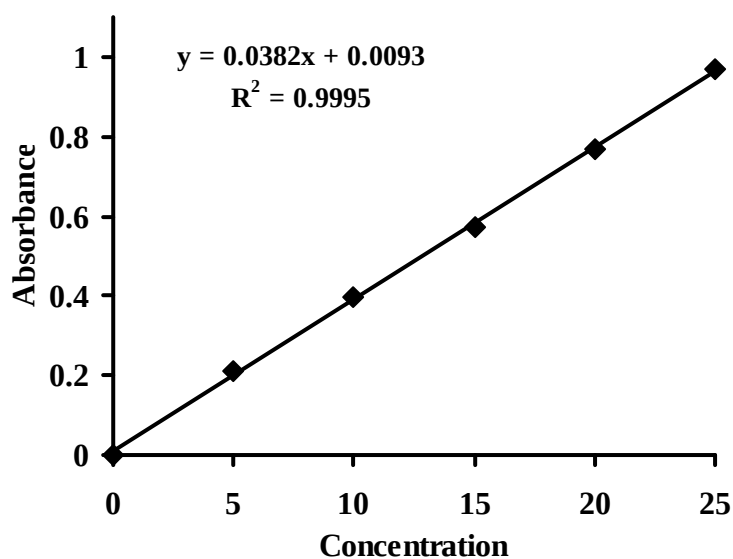
รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น (μ g/ml) ของสารละลายยา DPH ใน 0.05 N KCl และค่าการดูดกลืนแสง



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$) ของสารละลายยา DPH ใน 0.1 N KCl และค่าการดูดกลืนแสง

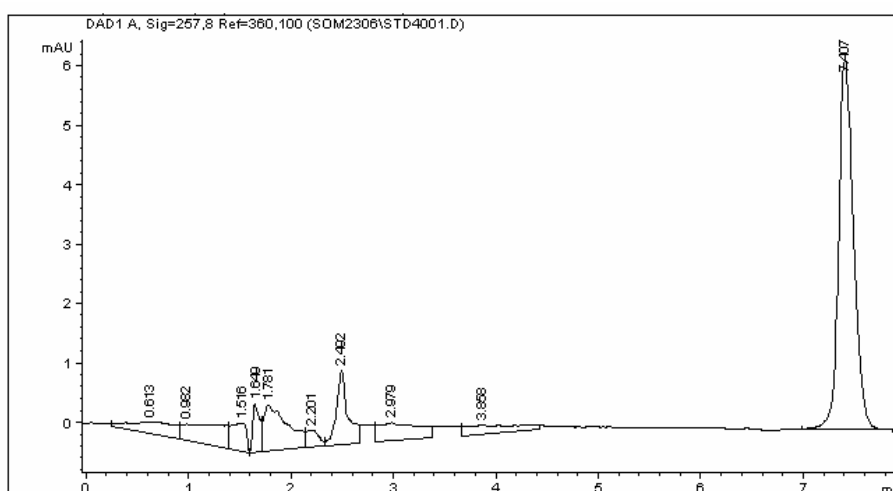


รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$) ของสารละลายยา DPH ใน 0.2 N KCl และค่าการดูดกลืนแสง



รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น (µg/ml) ของสารละลายยา DPH ใน 0.4 N KCl และค่าการดูดกลืนแสง

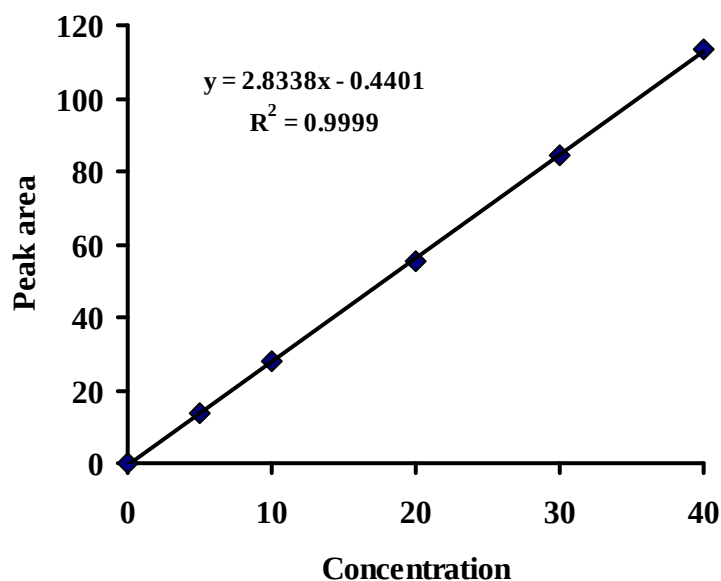
และได้ chromatogram ดังแสดงในรูปที่ 6 จากการวิเคราะห์สารละลายยา DPH ช่วงความเข้มข้น 0-40 µg/ml โดยวิธี HPLC ตามสภาวะข้างต้น พบว่าได้พีคเดียวของยาแยกออกจากสารอื่นๆอย่างสมบูรณ์ พีคของยามีความสมมาตรที่ยอมรับได้ (tailing factor < 1)¹ ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยาและพื้นที่ใต้พีค (peak area) เป็นเส้นตรง (รูปที่ 7) โดยมีค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (R^2) เท่ากับ 0.9999 และค่า RSD จากการวิเคราะห์หาปริมาณยาในช่วงความเข้มข้น 10-40 µg/ml น้อยกว่า 2 %² สรุปได้ว่าสามารถใช้วิธี HPLC นี้ในการวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ได้จากการศึกษาความคงตัวของยา DPH ในตัวกลางชนิดต่างๆได้



รูปที่ 6 Chromatogram ของการวิเคราะห์ยาด้วยวิธี HPLC

¹ USP24/NF19 กำหนดความสมมาตรของพีคสำหรับการวิเคราะห์ยา DPH โดยวิธี HPLC ต้องมี tailing factor < 2⁽²⁾

² USP24/NF19 กำหนด repeatability สำหรับการวิเคราะห์ยา DPH โดยวิธี HPLC ต้องมี %RSD < 2⁽²⁾



รูปที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น (μg/ml) ของสารละลายยา DPH และพื้นที่ใต้พีค

3.3. ความคงตัวของยาในตัวอย่างและสภาวะที่ใช้ศึกษาการปลดปล่อยยา

สารละลายยา DPH (30 μg/ml) ที่เตรียมด้วยตัวอย่างชนิดต่างๆ ได้แก่ น้ำปราศจากไอออน, 0.05, 0.1, 0.2 และ 0.4 N KCl หลังจากเก็บที่ 37°C นาน 24 ชั่วโมง พบว่าปริมาณยา DPH ไม่ได้ลดลงจากเดิม (ตารางที่ 2) ปริมาณยาที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (ประมาณ 2 %) สอดคล้องกับค่า %RSD (หรือความผิดพลาด) ของวิธีวิเคราะห์ สรุปได้ว่ายา DPH มีความคงตัวดีในตัวอย่างชนิดต่างๆและในสภาวะที่ใช้ศึกษาการปลดปล่อยยาในการวิจัยนี้

ตารางที่ 2 ความคงตัวของยา DPH ในตัวอย่างชนิดต่างๆ (37°C 24 ชั่วโมง)

ตัวอย่าง	1	2	ค่าเฉลี่ย	%*
ยาเริ่มต้น	30.0	30.1	30.0	-
ในน้ำ 37°C	30.5	30.1	30.3	100.7
0.05 N KCl	30.7	30.8	30.7	102.3
0.1 N KCl	30.8	30.7	30.8	102.3
0.2 N KCl	30.7	30.7	30.7	102.1
0.4 N KCl	30.6	30.8	30.7	102.2

* ค่าเฉลี่ย $\times 100 /$ ยาเริ่มต้น

3.4. ผลของเรซิน Amberlite IRP69[®] ต่อสมบัติต่างๆของเมทริกซ์

3.4.1. ผลต่อสมบัติกายภาพของเมทริกซ์

การเตรียมเมทริกซ์เกิดจากการซึ่งสารผสมให้ได้น้ำหนักแน่นอนแล้วนำไปตอกอัดโดยตรง ทำให้เมทริกซ์ที่ได้ของ HPMC หรือ EC ที่มีเรซิน Amberlite IRP69[®] ปริมาณต่างๆมีน้ำหนักเฉลี่ยใกล้เคียงกับน้ำหนักเป้าหมายที่ต้องการ⁽¹⁾ (100 mg ต่อเม็ด) ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4 เมทริกซ์ HPMC หรือ EC ที่มีเรซินปริมาณต่างๆมีความหนาเฉลี่ยอยู่ระหว่าง 2.80-2.98 mm และ 2.64-2.84 mm ตามลำดับ เมทริกซ์ EC มีความหนาเฉลี่ยต่ำกว่าเมทริกซ์ HPMC เล็กน้อย เนื่องจาก EC มีขนาดอนุภาคเล็กกว่า ทำให้มีความสามารถในการตอกอัด (compressibility) ดีกว่า HPMC (รายละเอียดอธิบายในหัวข้อถัดไป) อย่างไรก็ตามเมทริกซ์ HPMC หรือ EC ที่มีเรซินปริมาณต่างๆมีเส้นผ่าศูนย์กลางใกล้เคียงกัน (6.40-6.41 mm) ซึ่งพบว่าใหญ่กว่าขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของสากที่ใช้ตอกเล็กน้อย (6.35 mm) อาจเป็นผลจากเกิดการยืดตัวกลับ (elastic recovery) ของเมทริกซ์ภายหลังการตอก

เมทริกซ์ HPMC จะมีความแข็งแรงน้อยกว่าเมทริกซ์ EC (เมื่อไม่มีเรซิน) ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4 ซึ่งผลสอดคล้องกับภาพ SEM ของเมทริกซ์ ที่ปรากฏว่าพื้นผิวของเมทริกซ์ HPMC จะเรียบและอัดแน่นน้อยกว่าพื้นผิวของเมทริกซ์ EC (รูปที่ 8a และ 9a) จากรายงานที่ผ่านมามีพบว่าทั้ง HPMC และ EC เป็นสารก่อเมทริกซ์ที่มีความสามารถในการตอกอัดดี สามารถใช้เป็นสารก่อเมทริกซ์ด้วยวิธีตอกตรงได้ โดยระหว่างการตอกอัดเกิดการกลายรูปแบบพลาสติก (plastic deformation) อย่างไรก็ดีตามไม่พบรายงานการศึกษาเปรียบเทียบว่าชนิดใดมีความสามารถในการตอกอัดดีกว่ากัน ในทางทฤษฎีเป็นที่ยอมรับว่าความแข็งแรงของสารที่มีการกลายรูปแบบพลาสติกจะขึ้นอยู่กับขนาดอนุภาคของสารค่อนข้างมาก โดยความแข็งแรงจะเพิ่มขึ้นถ้าสารนั้นมีขนาดอนุภาคเล็กลง เนื่องจากมีพื้นที่ผิวในการเกิดแรงดึงดูดระหว่างอนุภาคของสาร (interparticular attraction) มากขึ้น⁽⁶⁻⁹⁾ จากภาพถ่าย SEM ของ HPMC และ EC (รูปที่ 10) จะพบว่า HPMC มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่า EC อย่างมาก ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เมทริกซ์ HPMC มีความแข็งแรงน้อยกว่าเมทริกซ์ EC

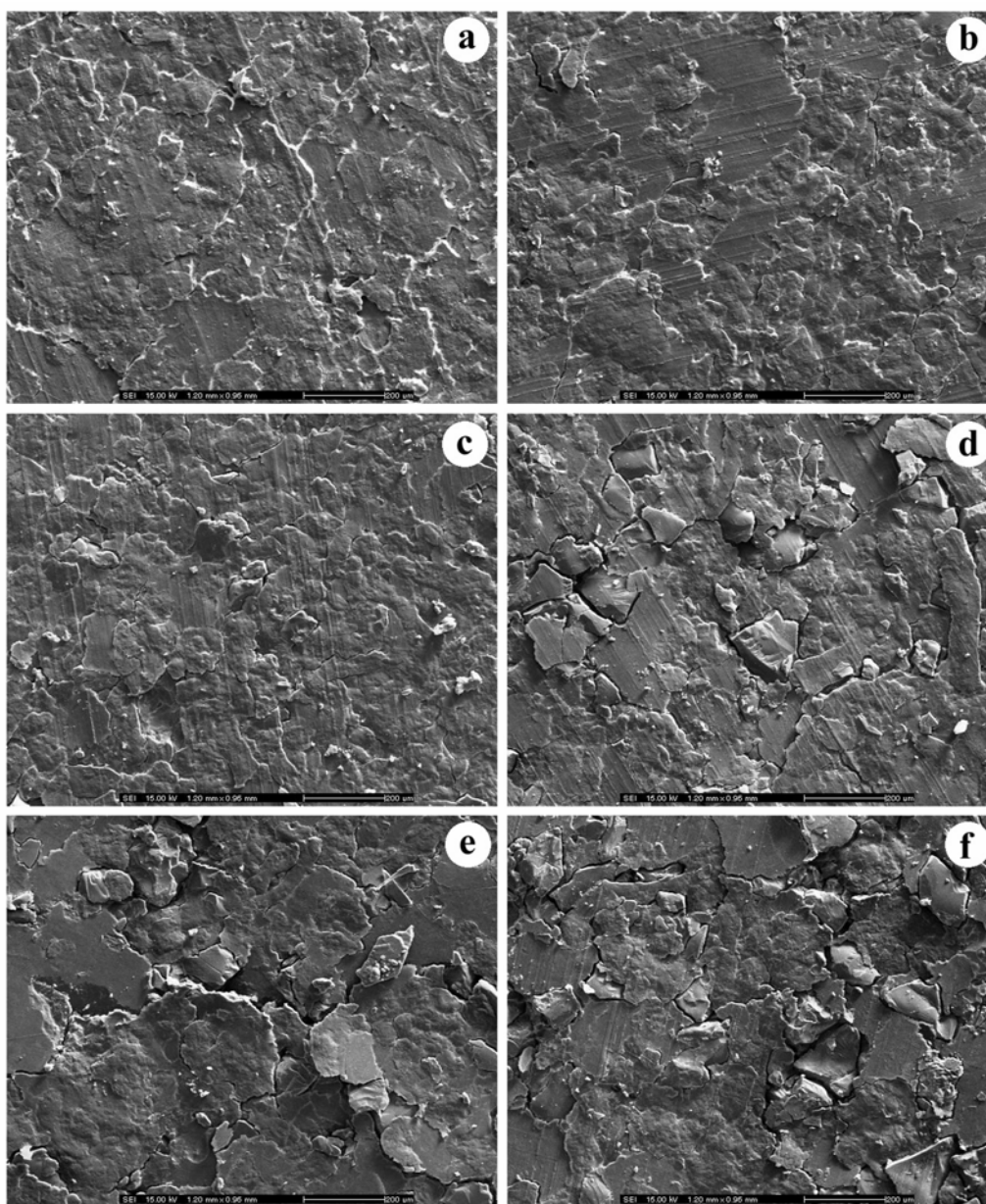
ความแข็งแรงของเมทริกซ์ HPMC หรือ EC ที่มีเรซินบรรจุอยู่ปริมาณต่างๆแสดงในตารางที่ 3 และ 4 พบว่าความแข็งแรงของเมทริกซ์จะลดลงเมื่อมีเรซินปริมาณเพิ่มขึ้น (รูปที่ 11) ซึ่งผลสอดคล้องกับภาพถ่าย SEM ของเมทริกซ์ ที่ปรากฏว่าพื้นผิวของเมทริกซ์จะขรุขระและมีรอยแตกกว้างเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณเรซินเพิ่มขึ้น (รูปที่ 8 และ 9) ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยการตอกอัดเรซิน Amberlite IRP69[®] เดี่ยวๆ พบว่าไม่สามารถตอกอัดเรซินให้เป็นเม็ดได้ แสดงว่าอนุภาคเรซินมีความสามารถในการยึดเกาะกันเอง (cohesive attraction) ที่ไม่ดี ยิ่งไปกว่านั้นเมื่อพิจารณาอย่างละเอียดจากภาพถ่าย SEM (รูปที่ 8b-f และรูปที่ 9b-f) จะพบว่ารอยแตกกว้างส่วนใหญ่เกิดรอบๆ (บางส่วนหรือทั้งหมด) อนุภาคเรซิน แสดงให้เห็นว่าการเกิดแรงระหว่างอนุภาคของเรซินและสารอื่นๆในเมทริกซ์ (adhesive attraction) ก็ไม่ดีด้วยเช่นกัน จากผลการวิจัยนี้จึงสามารถสรุปได้ว่า ความแข็งแรงที่ลดลงของเมทริกซ์ที่บรรจุเรซิน เป็นผลมาจากการที่เรซินมีความสามารถในการตอกอัดไม่ดี ซึ่งมีความสอดคล้องกับผลการวิจัยก่อนหน้านี้พบว่า ยาเม็ดที่บรรจุเรซิน (เรซินที่บรรจุยา) หรือเรซินเคลือบจะมีความแข็งแรงลดลง^(10,11)

ตารางที่ 3 สมบัติต่างๆของเมทริกซ์ HPMC ที่มีเรซิน Amberlite IRP69[®]

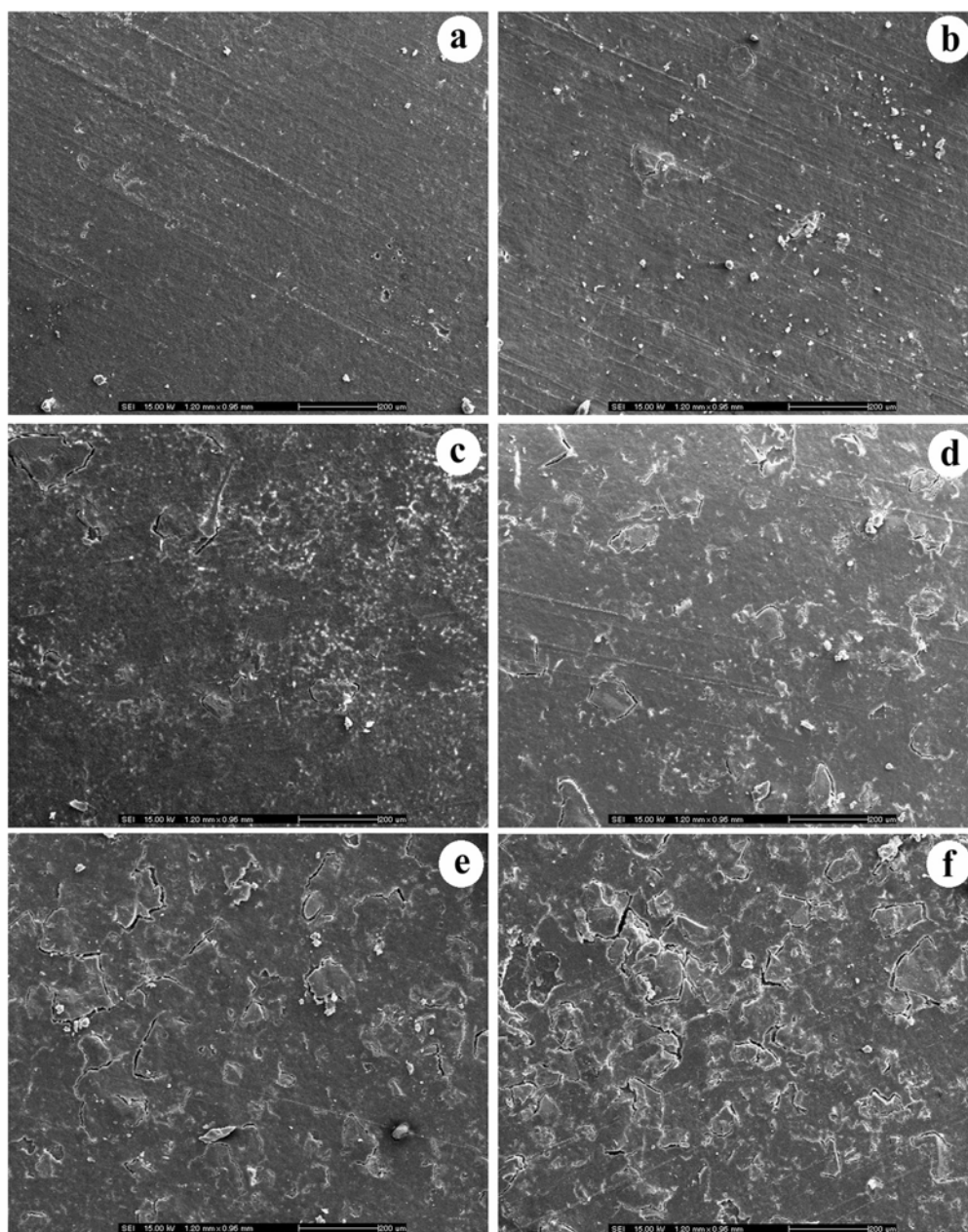
การประเมิน	สูตร (HPMC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
น้ำหนัก (mg)	100.3±0.4	99.8±0.9	99.7±0.8	100.4±0.7	100.5±0.9	100.2±1.5
ความหนา (mm)	2.98±0.02	2.87±0.10	2.80±0.03	2.81±0.06	2.84±0.03	2.88±0.04
เส้นผ่าศูนย์กลาง (mm)	6.41±0.02	6.41±0.01	6.40±0.00	6.40±0.00	6.40±0.00	6.40±0.00
ความแข็ง (N)	39.1±2.4	31.3±1.5	16.6±1.2	16.7±1.1	7.5±0.5	3.7±0.4
ความกร่อน (%)	0.88	1.64	3.91	3.94	12.90	92.13
เวลาการแตกตัว (min)	กลายเป็นเจล/ไม่แตกตัว					

ตารางที่ 4 สมบัติต่างๆของเมทริกซ์ EC ที่มีเรซิน Amberlite IRP69[®]

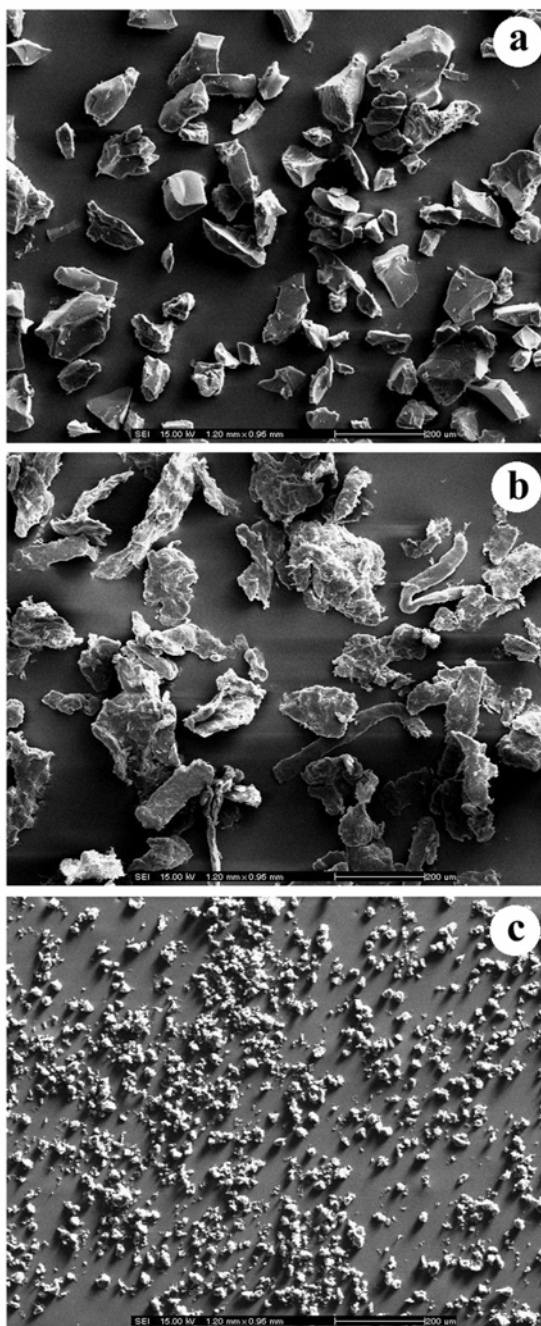
การประเมิน	สูตร (EC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
น้ำหนัก (mg)	100.6±0.5	100.8±1.0	101.1±0.5	100.8±0.6	100.6±0.7	100.5±0.8
ความหนา (mm)	2.84±0.03	2.79±0.03	2.78±0.02	2.71±0.02	2.65±0.02	2.64±0.02
เส้นผ่าศูนย์กลาง (mm)	6.40±0.00	6.40±0.00	6.40±0.00	6.40±0.00	6.40±0.00	6.40±0.00
ความแข็ง (N)	120.1±5.9	111.7±4.2	105.2±2.7	111.7±3.5	96.4±2.3	75.7±1.3
ความกร่อน (%)	0.21	0.24	0.27	0.24	0.27	0.45
เวลาการแตกตัว (min)	>60	46.02±0.70	28.63±1.01	9.08±0.86	4.47±0.65	2.82±0.31



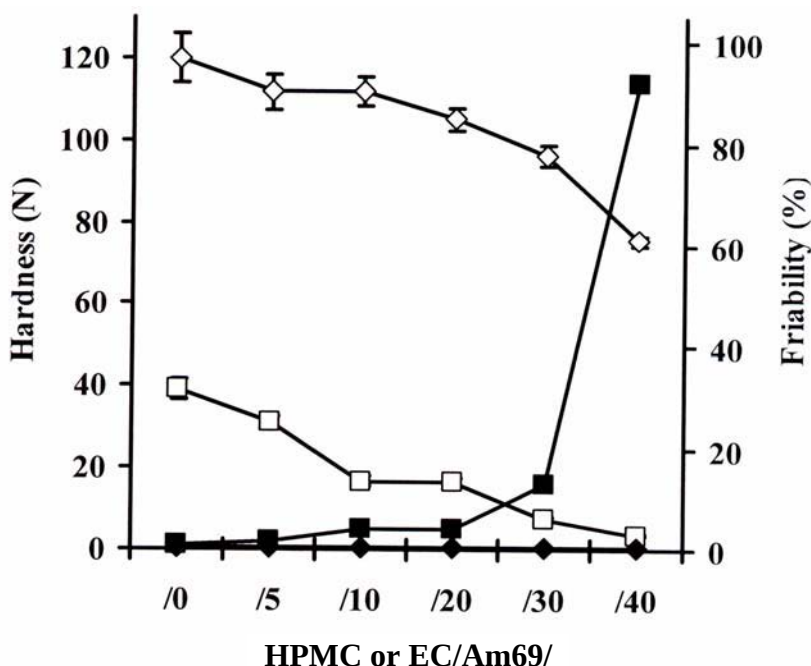
รูปที่ 8 ภาพถ่าย SEM ของพื้นผิวเมทริกซ์ (a) HPMC/Am69/0, (b) /5, (c) /10, (d) /20, (e) /30 และ 40 (f) /40 ตามลำดับ (CamScan MX 2000, UK)



รูปที่ 9 ภาพถ่าย SEM ของพื้นผิวเมทริกซ์ (a) EC/Am69/0, (b) /5, (c) /10, (d) /20, (e) /30 และ 40 (f) /40 ตามลำดับ (CamScan MX 2000, UK)



รูปที่ 10 ภาพถ่าย SEM ของ (a) Amberlite IRP69[®], (b) Methocel K4M[®] (HPMC) และ (c) Ethocel 7cP[®] (EC) (CamScan MX 2000, UK)

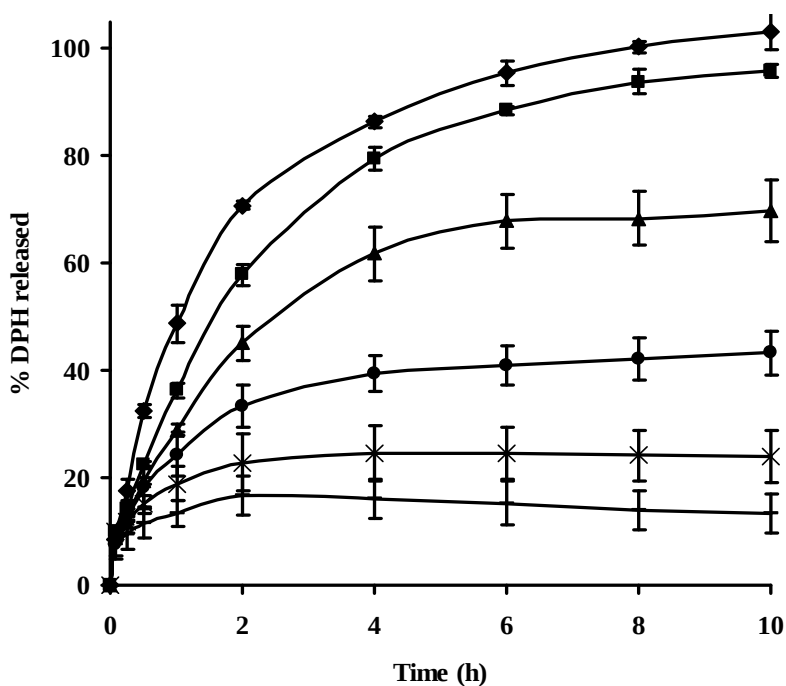


รูปที่ 11 ความแข็ง (สัญลักษณ์โป่ง) และความกร่อน (สัญลักษณ์ทึบ) ของเมทริกซ์ HPMC () และ EC (◇) ที่มีเรซินปริมาณต่างๆ

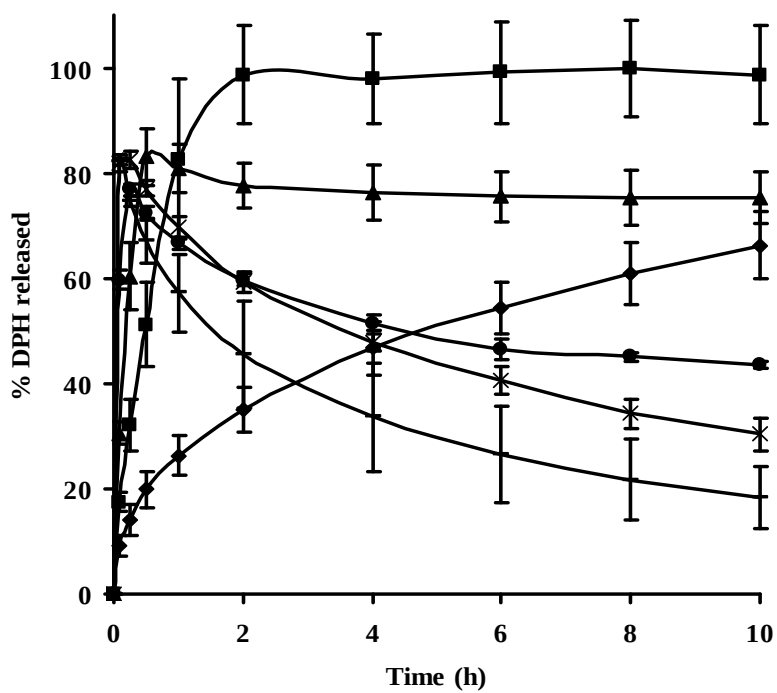
กรณีเมทริกซ์ HPMC พบว่าความกร่อนจะเพิ่มขึ้นเมื่อความแข็งของเมทริกซ์ลดลง โดยแบ่งได้เป็น 2 ช่วง ช่วงแรกเมื่อเมทริกซ์มีเรซินบรรจุจนถึง 20 %w/w ความแข็งของเมทริกซ์ลดลงจาก 39.1 เหลือ 16.7 N และความกร่อนค่อยๆเพิ่มขึ้นจาก 0.88 เป็น 3.94 % (รูปที่ 11) ช่วงที่สองเมื่อเมทริกซ์มีเรซินบรรจุมากกว่า 20 %w/w ความแข็งของเมทริกซ์ลดลงจาก 16.7 เหลือ 3.7 N ซึ่งลดลงน้อยกว่าในช่วงแรก แต่ความกร่อนเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจาก 3.94 เป็น 92 % จากผลที่ได้นี้สรุปได้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างความแข็งและความกร่อนของเมทริกซ์จะมีค่าวิกฤติหนึ่ง (critical matrix strength) ซึ่งถ้าความแข็งของเมทริกซ์ลดลงแต่ยังคงสูงกว่าความแข็งวิกฤติ จะทำให้ความกร่อนไม่เปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย แต่ถ้าความแข็งของเมทริกซ์ลดลงต่ำกว่าความแข็งวิกฤติ จะทำให้ความกร่อนเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งจากรูปที่ 11 ค่าความแข็งวิกฤติของเมทริกซ์ HPMC จะมีค่าประมาณ 16-17 N ในทางตรงกันข้ามพบว่าเมทริกซ์ EC มีความกร่อนค่อนข้างคงที่ (0.21-0.45 %) แม้ว่าความแข็งของเมทริกซ์จะลดลงจาก 120 เหลือ 76 N (รูปที่ 11) ที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องจากความแข็งของเมทริกซ์ EC ทุกตัวรับ ยังคงมีค่ามากกว่าความแข็งวิกฤติของมัน ดังจะเห็นได้จากความแข็งของเมทริกซ์ EC ที่บรรจุเรซิน 40 % ก็ยังมากกว่าของเมทริกซ์ HPMC ที่ไม่ได้บรรจุเรซิน รวมทั้งมากกว่าความแข็งวิกฤติของเมทริกซ์ HPMC ด้วย จึงทำให้ความกร่อนของเมทริกซ์ EC ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงตามความแข็งของเมทริกซ์ที่ลดลง ผลการวิจัยนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าอันหนึ่ง พบว่าความกร่อนของยาเม็ดไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก (0.6-1 %) แม้ว่าความแข็งจะลดลงจาก 105 เหลือ 60 N⁽¹²⁾

3.4.2 ผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ในน้ำปราศจากอ็อกโซน

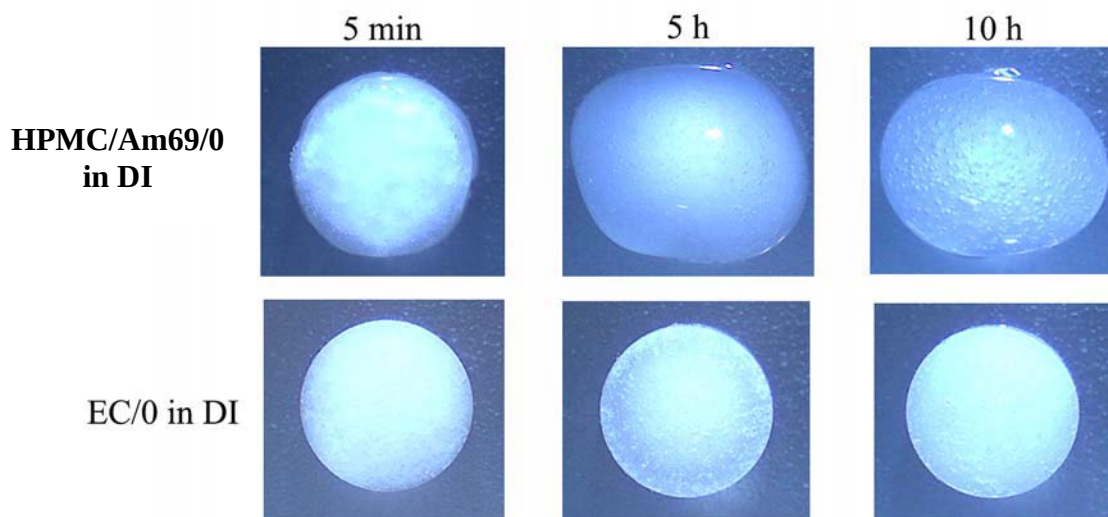
ยาไดเฟนไฮโดรามีนไฮโดรคลอไรด์ (DPH) เป็นยาที่มีการละลายน้ำดีมาก โดยมีขีดการละลายประมาณ 1 g/ml⁽¹³⁾ การพัฒนายา DPH เป็นระบบนำส่งเมทริกซ์โดยใช้ HPMC หรือ EC เป็นสารก่อเมทริกซ์ พบว่าสามารถควบคุมให้ยาปลดปล่อยหรือละลายออกมาอย่างช้าๆได้ (HPMC/Am69/0 ในรูปที่ 12 และ EC/Am69/0 ในรูปที่ 13) อย่างไรก็ตามกลไกการควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/0 และ EC/Am69/0 จะไม่เหมือนกัน เนื่องจากสมบัติที่ต่างกันของสารก่อเมทริกซ์ทั้งสอง HPMC เป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymer) จะพองตัวและเกิดเป็นเจลได้ ดังนั้นเมื่อสัมผัสกับน้ำ เมทริกซ์ HPMC/Am69/0 จะพองตัวและกลายเป็นเจล (รูปที่ 14) และยา DPH ที่ละลายจะแพร่ผ่านเจลเมทริกซ์ออกมา ส่วน EC เป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic polymer) จะไม่พองตัวและไม่เกิดเป็นเจล (รูปที่ 14) ดังนั้นยาจะปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/0 โดยการแพร่ผ่านเมทริกซ์ที่ไม่พองตัว เมื่อเปรียบเทียบอัตราการปลดปล่อยยาระหว่างเมทริกซ์ HPMC และ EC ที่ไม่มีเรซิน (HPMC/Am69/0 และ EC/Am69/0) พบว่ายา DPH จะปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/0 ได้รวดเร็วกว่าเมทริกซ์ EC/Am69/0 ที่เป็นเช่นนั้นเนื่องจาก HPMC มีสมบัติชอบน้ำและเกิดเป็นเจลได้อย่างรวดเร็ว ยา DPH ซึ่งละลายน้ำได้ดีและมีสมบัติชอบน้ำเช่นกัน จึงละลายและปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/0 ได้เร็วกว่าเมทริกซ์ EC/Am69/0 ซึ่งเตรียมจากพอลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำและไม่ละลายน้ำ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾



รูปที่ 12 การปลดปล่อยยา DPH ออกจากเมทริกซ์ (◆) HPMC/Am69/0, (■) /5, (▲) /10, (●) /20, (×) /30 และ (+) /40 ตามลำดับ ในน้ำ



รูปที่ 13 การปลดปล่อยยา DPH ออกจากเมทริกซ์ (◆) EC/Am69/0, (■) /5, (▲) /10, (●) /20, (×) /30 และ (—) /40 ตามลำดับ ในน้ำ



รูปที่ 14 ภาพถ่ายของเมทริกซ์ระหว่างการปลดปล่อยยาในน้ำ (Digital Blue QX5, Taiwan)

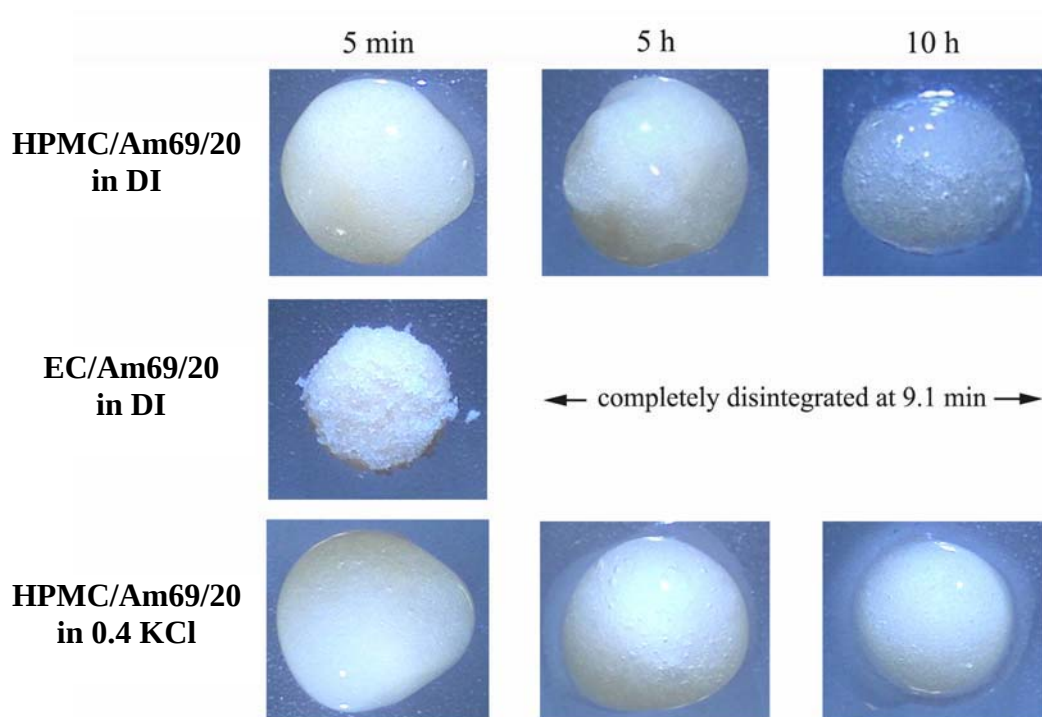
ผลของเรซินต่อการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ HPMC แสดงในรูปที่ 12 พบว่ายาจะปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ที่บรรจุเรซินช้าและน้อยกว่าที่ไม่ได้บรรจุเรซิน แสดงให้เห็นว่าเรซินสามารถควบคุมการปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ HPMC ให้ช้าลงได้ การควบคุมการปลดปล่อยยาของเรซินเกิดขึ้นจากสมบัติการพองตัวของ HPMC และสมบัติการแลกเปลี่ยนไอออนของเรซิน เมื่อเมทริกซ์สัมผัสกับน้ำจะพองตัวและกลายเป็นเจล (รูปที่ 15) และให้ยาที่ละลายแพร่และปลดปล่อยออกมา แต่เนื่องจากในเจลเมท

**EC/Am69/0
in DI**

ลายบางส่วนจะเกิดการแลกเปลี่ยนไอออนกับเรซินและเกิดเป็นสารเชิงซ้อน (drug resin (resinate))⁽¹⁷⁾ ดังปฏิกิริยา



ยาที่อยู่ในเรซินจะจับกับหมู่แลกเปลี่ยนไอออน (หมู่ซัลโฟนิค) ของเรซินด้วยแรงดึงดูดไฟฟ้าสถิต (electrostatic attraction) เนื่องจากในน้ำมีไอออนอยู่น้อยมาก จึงไม่มีไอออนไปแลกเปลี่ยนยาให้ออกจากเรซิน ดังนั้นการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ที่บรรจุเรซินจึงช้าและน้อยลง



รูปที่ 15 ภาพถ่ายของเมทริกซ์ที่มีเรซิน 20 %w/w (HPMC/Am69/20 และ EC/Am69/20) ระหว่างการปลดปล่อยยาในน้ำและใน 0.4 N KCl (Digital Blue QX5, Taiwan)

ประสิทธิภาพในการควบคุมให้ยาปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ HPMC จะสัมพันธ์กับปริมาณเรซิน เมื่อเรซินในเมทริกซ์เพิ่มขึ้นยาจะปลดปล่อยได้น้อยลง (รูปที่ 12) ซึ่งสามารถอธิบายได้โดยอาศัยหลักการสมดุล (equilibrium principle) ของปฏิกิริยาการแลกเปลี่ยนไอออน^(17,18) [Eqn.1] เมื่อมีปริมาณเรซิน (RSO_3Na) ในเมทริกซ์มากขึ้น เพื่อรักษาสมดุลของปฏิกิริยาให้คงที่ ปฏิกิริยาจะดำเนินจากซ้ายไปขวามากขึ้นหรือเกิดการแลกเปลี่ยนระหว่างยาและเรซินเพิ่มขึ้น (เกิดเป็นเรซินเทเพิ่มขึ้น) การเกิดปฏิกิริยาจากขวาไปซ้ายไม่น่าจะเกิดขึ้น เนื่องจากในน้ำมีไอออนอยู่น้อยมาก ดังนั้นจึงมียาที่ละลายเหลืออยู่ในเมทริกซ์น้อยลง ทำให้การปลดปล่อยยาออกเมทริกซ์ช้าและน้อยลง

ผลการศึกษาข้างต้นสอดคล้องเพียงบางส่วนกับผลการศึกษาก่อนหน้า⁽¹⁷⁾ ซึ่งในผลการศึกษาครั้งก่อนพบว่า การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์จะลดลงเมื่อปริมาณเรซินเพิ่มขึ้นถึงระดับหนึ่ง หลังจากนั้นการปลดปล่อยยาจะคงที่ไม่ขึ้นอยู่กับปริมาณเรซินที่เพิ่มขึ้นอีก แต่ในการศึกษานี้กลับพบว่าเมื่อปริมาณเรซินในเมทริกซ์เพิ่มขึ้น การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์จะยังคงลดลงอย่างต่อเนื่อง ยิ่งไปกว่านั้นในเมทริกซ์ที่มีเรซินบรรจุอยู่มากกว่า 30 % ยังพบว่าการลดลงของยาที่ได้ปลดปล่อยออกมาแล้ว ลักษณะเช่นนี้อธิบายได้ว่ายาที่ปลดปล่อยออกมาแล้วมีการแพร่กลับเข้าไปในเมทริกซ์และแลกเปลี่ยนกับเรซิน โดยเฉพาะกับเมทริกซ์ที่มีเรซินบรรจุ 40 % เนื่องจากเรซินยังมีพื้นที่สำหรับแลกเปลี่ยนยาที่เหลือจากการจับกับยาที่ละลายอยู่ในเมทริกซ์มากกว่า จึงสามารถทำให้เกิดการแพร่กลับและเกิดการแลกเปลี่ยนกับยาที่ได้ปลดปล่อยออกมาแล้วได้มากกว่า ในขณะที่เมทริกซ์ที่มีเรซินบรรจุน้อยกว่า 30 % (HPMC/Am69/5-/20) ไม่พบการลดลงของยาที่ได้ปลดปล่อยออกมาแล้ว เนื่องจากเรซินมีปริมาณน้อย จึงไม่มีพื้นที่สำหรับแลกเปลี่ยนยาเหลืออยู่

เมื่อสัมผัสกับน้ำเมทริกซ์ EC ที่ไม่มีเรซิน (EC/Am69/0) จะไม่เกิดเป็นเจลเมทริกซ์และไม่แตกตัวตลอดเวลาการทดสอบการปลดปล่อยยา (10 ชั่วโมง รูปที่ 14) แต่เมทริกซ์ EC ที่มีเรซิน (EC/Am69/5-/40) จะแตกตัว (รูปที่ 15) ทำให้พฤติกรรมการปลดปล่อยยาแตกต่างไปจากเมทริกซ์ HPMC ที่มีเรซิน (รูปที่ 13) การแตกตัวของเมทริกซ์ EC จะเร็วขึ้นเมื่อมีปริมาณเรซินมากขึ้น (ตารางที่ 3) การค้นพบนี้แสดงให้เห็นว่าเรซิน Amberlite IRP69[®] มีสมบัติเป็นสารช่วยแตกตัวเช่นเดียวกับเรซิน Amberlite IRP88[®] และ Indion 414[®] ดังที่ได้มีการรายงานอยู่ในผลการวิจัยก่อนหน้า^(19,20) เรซินทั้งสองนี้มีผลิตภัณฑ์ออกจำหน่ายเพื่อใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด ซึ่งกลไกการเป็นสารช่วยแตกตัวเกิดจากสมบัติการพองตัว (swelling property) ของเรซิน เมื่อเรซินในเมทริกซ์สัมผัสกับน้ำ เรซินจะพองตัวผลักดันและทำลายแรงดึงดูดระหว่างอนุภาค (inter-particulate binding) ทำให้เมทริกซ์แตกตัว ผลการศึกษานี้ทำให้ทราบว่าอาจไม่เหมาะสมในการใช้เรซินเป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาในเมทริกซ์ EC หรือของสารก่อเมทริกซ์ที่ไม่พองตัวชนิดอื่นๆ เนื่องจากอาจทำให้เมทริกซ์เกิดการแตกตัวและจะเกิดการปลดปล่อยยาออกมาในปริมาณสูงทันที (dose-dumping) ซึ่งจะเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้

การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC ที่มีเรซิน 5 % (EC/Am69/5) จะเร็วกว่าเมทริกซ์ EC ที่ไม่มีเรซิน (EC/Am69/0) เนื่องจากผลการเป็นสารช่วยแตกตัวของเรซินดังกล่าวข้างต้น ถึงกระนั้นจะพบว่าการถึงเวลาการแตกตัวของเมทริกซ์ (46 นาที) การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/5 ก็ยังเร็วกว่าเมทริกซ์ EC/Am69/0 (รูปที่ 13) อธิบายได้ว่าแม้ยังไม่แตกตัวหมดแต่เมทริกซ์ EC/Am69/5 จะ

กร่อนและเกิดรอยแยก ทำให้ยาปลดปล่อยออกมาได้เร็วขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/5 จะสมบูรณ์เมื่อเวลาผ่านไปหลังจากที่เมทริกซ์แตกตัวแล้วนาน 1-2 ชั่วโมง แสดงให้เห็นว่าเมทริกซ์จะแตกตัวเป็นชิ้นเล็กๆซึ่งยาจะยังคงปลดปล่อยออกมาได้อยู่

การแตกตัวอย่างรวดเร็วของเมทริกซ์ EC ที่มีเรซิน ไม่ได้ทำให้การปลดปล่อยยาออกมามากขึ้นเสมอไป พบว่าเมทริกซ์ที่มีเรซินตั้งแต่ 10 % ขึ้นไป (EC/Am69/10-/40) การปลดปล่อยยาจะแบ่งออกได้เป็นสองช่วง (biphasic release) ช่วงแรกการปลดปล่อยยาจะสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว จากนั้นการปลดปล่อยยาจะค่อยๆลดลง (รูปที่ 13) สาเหตุเนื่องจากสมบัติการแลกเปลี่ยนไอออนนอกเหนือจากสมบัติการเป็นสารช่วยแตกตัวของเรซิน การปลดปล่อยยาในช่วงแรกเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว เนื่องจากเรซินจะทำให้เมทริกซ์แตกตัวและเพิ่มพื้นที่ผิวให้ยาปลดปล่อยออกมา ซึ่งในช่วงนี้เมทริกซ์จะแตกตัวและปลดปล่อยยาเร็วขึ้นเมื่อปริมาณเรซินในเมทริกซ์เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามการปลดปล่อยยาไม่สมบูรณ์และจะค่อยๆลดลง เนื่องจากยาที่ปลดปล่อยออกมาจะแลกเปลี่ยนและจับกับเรซินที่กระจายอยู่ในตัวกลาง เกิดเป็นสารเชิงซ้อนระหว่างยาและเรซินหรือเรซินที่ขึ้น ยาที่อยู่ในเรซินจะไม่ได้ปลดปล่อยออกมา เนื่องจากตัวกลางที่ใช้ทดสอบการปลดปล่อยยาเป็นน้ำปราศจากไอออน จึงไม่มีไอออนที่จะไปแลกเปลี่ยนยาให้ออกจากเรซินได้ ในช่วงหลังนี้การลดลงของยาที่ปลดปล่อยออกมาจะมากขึ้น เมื่อปริมาณเรซินในเมทริกซ์มากขึ้น เพราะยาจะแลกเปลี่ยนและจับกับเรซินหรือเกิดเรซินที่เพิ่มขึ้น

3.4.3 ผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ในสารละลายไอออน

เป็นที่ทราบว่าการปลดปล่อยยาออกจากระบบนำส่งที่อาศัยเรซินแลกเปลี่ยนไอออนจะขึ้นอยู่กับปริมาณไอออนในตัวกลางที่ใช้ทดสอบการปลดปล่อยยา^(13,21) ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงได้ทำการทดสอบการปลดปล่อยยาเพิ่มเติมในสารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) ที่ความเข้มข้นต่างๆ (0.005-0.4 N) โดยศึกษาเฉพาะเมทริกซ์ที่มีเรซิน Amberlite IRP69[®] 20 % ดังที่ได้คาดการณ์ไว้พบว่าปริมาณ KCl มีผลอย่างมากต่อการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ของทั้ง HPMC และ EC ที่มีเรซิน (HPMC/Am69/20 ในรูปที่ 16 และ EC/Am69/20 ในรูปที่ 17) โดยการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ในสารละลาย KCl จะมากกว่าในน้ำปราศจากไอออน สาเหตุเนื่องจากไอออน K⁺ ในตัวกลางมีประจุบวกเหมือนกับประจุของยา DPH จึงเป็นเคาน์เตอร์ไอออน (counter ion) ที่สามารถแย่งยาแลกเปลี่ยนและจับกับเรซิน ทำให้ยาจับกับเรซินหรือเกิดเรซินที่ลดลง ดังปฏิกิริยา

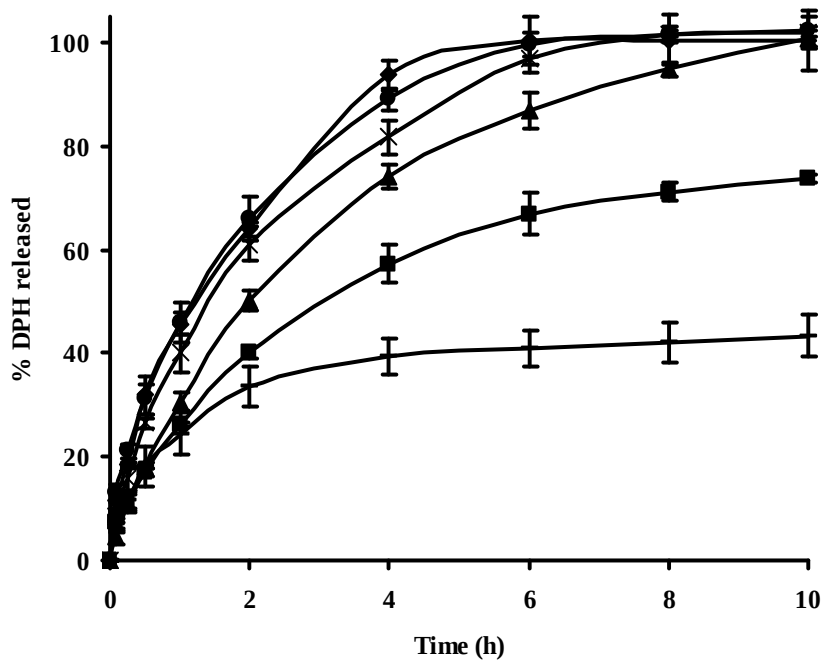


และแม้ว่ายาจะแลกเปลี่ยนและจับกับเรซินไปแล้วก็ตาม ไอออน K⁺ ในตัวกลางก็สามารถที่จะไปแลกเปลี่ยนยาที่จับกับเรซินให้เป็นยาอิสระและปลดปล่อยออกจากเรซินได้ ดังปฏิกิริยา

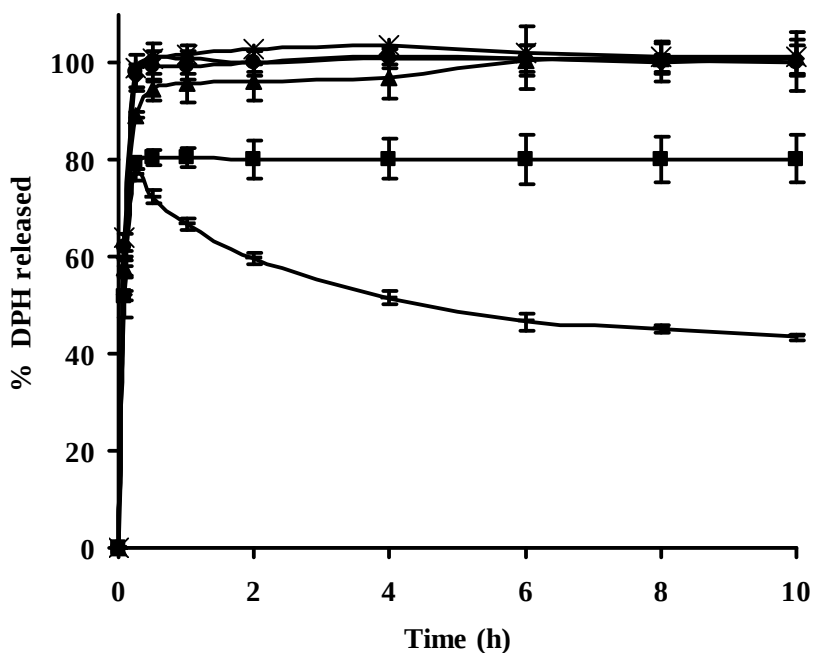


จากผลรวมกันของปฏิกิริยาที่ 2 และ 3 ข้างต้น ทำให้ยาปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ได้เพิ่มขึ้น ส่วนคลอไรด์ไอออน (Cl⁻) ในตัวกลางมีประจุลบซึ่งตรงข้ามกับประจุของยา DPH (แต่มีประจุ

เหมือนกับประจุของเรซิน) จึงเป็นโคอออน (co-ion) มีรายงานว่าไม่สามารถแลกเปลี่ยนและจับกับเรซินแลกเปลี่ยนไอออนประจุบวกได้ (เรซินมีประจุลบ) ดังนั้นจึงไม่น่ามีผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์⁽²²⁾



รูปที่ 16 การปลดปล่อยยา DPH ออกจากเมทริกซ์ HPMC ที่มีเรซิน 20 %w/w (HPMC/Am69/20) ในสารละลายต่างๆ (—) DI, (■) 0.005, (▲) 0.05, (×) 0.1, (●) 0.2 และ (◆) 0.4 N KCl ตามลำดับ

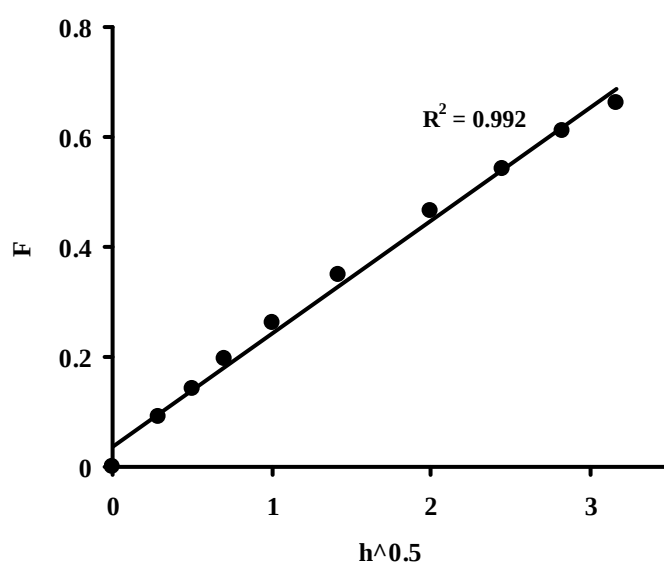


รูปที่ 17 การปลดปล่อยยา DPH ออกจากเมทริกซ์ EC ที่มีเรซิน 20 %w/w (EC/Am69/20) ในสารละลายต่างๆ (—) DI, (■) 0.005, (▲) 0.05, (×) 0.1, (●) 0.2 และ (◆) 0.4 N KCl ตามลำดับ

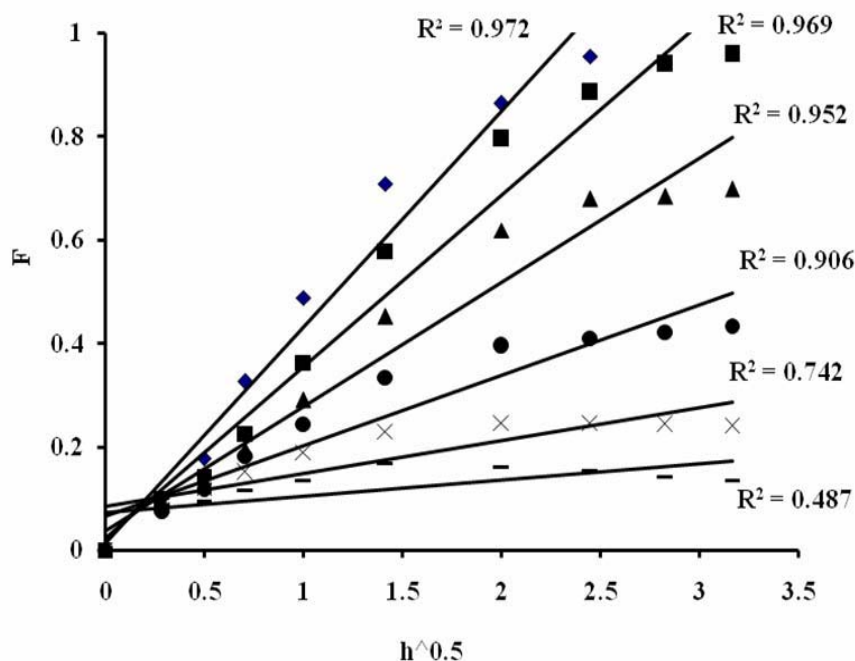
การพองตัวของเมทริกซ์ HPMC ที่มีเรซิน 20 % (HPMC/Am69/20) ในสารละลาย KCl แสดงในรูปที่ 15 พบว่าเมทริกซ์ HPMC/Am69/20 ยังคงพองตัวและเกิดเป็นเจลตั้งเช่นที่พบในน้ำปราศจากไอออน การเกิดเจลค่อนข้างรวดเร็ว (ภายใน 5 นาที) และเจลเมทริกซ์ยังคงอยู่จนกระทั่งสิ้นสุดการทดสอบการปลดปล่อยยา (10 ชั่วโมง) ถึงแม้ว่าจะมีการกร่อนของเมทริกซ์ไปบ้าง ในสารละลาย KCl ที่มีความเข้มข้นสูง เช่น สารละลาย 0.4 N KCl มีแนวโน้มว่าเมทริกซ์ HPMC/Am69/20 จะเกิดเป็นเจล พองตัว และกร่อนหายไปช้าและน้อยกว่าในน้ำปราศจากไอออนและสารละลาย KCl ที่มีความเข้มข้นต่ำ (0.005-0.2 N) สาเหตุอาจเป็นเพราะผล salting out ต่อพอลิเมอร์ HPMC⁽²³⁾ ถึงกระนั้นการที่ยาปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์เพิ่มขึ้นในสารละลาย KCl ที่มีความเข้มข้นสูงขึ้น (การกร่อนของเมทริกซ์ลดลง) จึงเป็นการสนับสนุนว่า กระบวนการแพร่ของยาและการแลกเปลี่ยนไอออนของเรซินเป็นปัจจัยควบคุม (determining factor) การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์เหล่านี้มากกว่ากระบวนการกร่อน (erosion) สำหรับเมทริกซ์ EC ที่มีเรซิน 20 % (EC/Am69/20) ยังคงแตกตัวได้ดีในสารละลาย KCl ความเข้มข้นต่างๆ โดยมีเวลาการแตกตัวใกล้เคียงกับในน้ำปราศจากไอออน คืออยู่ในช่วง 8.2-11.8 นาที

3.4.4 จลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ที่มีเรซิน

เมื่อทดสอบการปลดปล่อยยาในน้ำปราศจากไอออนด้วยความสัมพันธ์จลนศาสตร์รูปแบบต่างๆ พบว่าจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ HPMC และ EC ที่ไม่มีเรซินจะเป็นไปตาม Higuchi model ($R^2 = 0.992$ สำหรับ EC/Am69/0 ในรูปที่ 18 และ $R^2 = 0.972$ สำหรับ HPMC/Am69/0 ในรูปที่ 19) การบรรจุเรซินจะมีผลกระทบอย่างมากต่อรูปแบบจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ของทั้ง HPMC และ EC เมทริกซ์ EC ที่บรรจุเรซินจะแตกตัว ทำให้ยาไม่ถูกควบคุมด้วยกระบวนการแพร่ผ่านเมทริกซ์อีกต่อไป (R^2 ลดลงจาก 0.992 เหลือ 0.232 ดังตารางที่ 46 ในภาคผนวก) ส่วนเมทริกซ์ HPMC ที่บรรจุเรซิน (HPMC/Am69/5-/40) การแพร่ของยาผ่านเจลเมทริกซ์ที่พองตัวจะถูกรบกวนจากกระบวนการแลกเปลี่ยนไอออนของเรซิน ทำให้รูปแบบจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์เบี่ยงเบนไปจาก Higuchi model (R^2 ลดลงจาก 0.972 เหลือ 0.487 ดังรูปที่ 19)

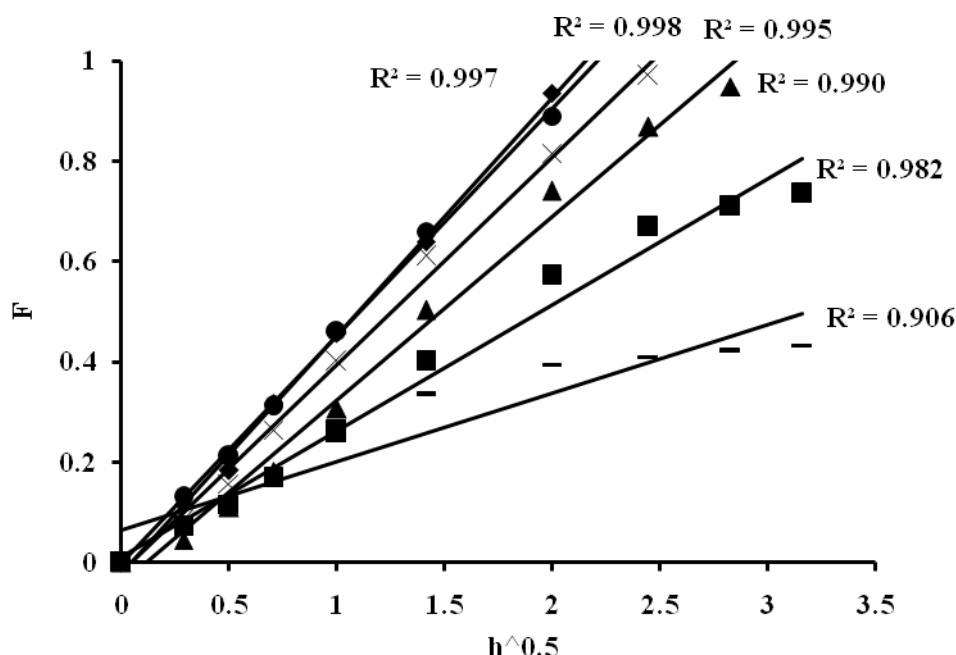


รูปที่ 18 เส้นแนวโน้มจากการ plot ตาม Higuchi model ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC ที่ไม่มีเรซิน (EC/Am69/0)



รูปที่ 19 เส้นแนวโน้มจากการ plot ตาม Higuchi model ของการปลดปล่อยยา
ออกจากเมทริกซ์ (◆) HPMC/Am69/0, (■) /5, (▲) /10, (●) /20,
(×) /30 และ (—) /40 ตามลำดับ ในน้ำ

รูปที่ 20 แสดงผลของโพแทสเซียมไอออนต่อจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ HPMC (ศึกษาเฉพาะที่มีเรซินปริมาณ 20 % หรือ HPMC/Am69/20) พบว่าจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาจะกลับเป็นไปตาม Higuchi model ตามเดิม (ค่า R^2 เพิ่มขึ้น) เหตุผลเนื่องจากไอออนในตัวยาลงจะไปแย่งยาจับกับเรซิน ทำให้ยาไม่ถูกแลกเปลี่ยนเข้าไปในเรซินและปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ด้วยกระบวนการแพร่ พฤติกรรมนี้ยืนยันว่าการปลดปล่อยยาที่ช้าลงของเมทริกซ์ที่มีเรซินเกิดจากกลไกการแลกเปลี่ยนไอออน ผลของโพแทสเซียมไอออนต่อจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC (ศึกษาเฉพาะที่มีเรซินปริมาณ 20 % หรือ EC/Am69/20) พบว่าไม่มีรูปแบบแน่นอน (ค่า R^2 ไม่มีแนวโน้มไปทางใดทางหนึ่งชัดเจน ดังตารางที่ 48 ในภาคผนวก) เนื่องจากเมทริกซ์เกิดการแตกตัว



รูปที่ 20 เส้นแนวโน้มจากการ plot ตาม Higuchi model ของการปลดปล่อยยา

ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/20 ในสารละลายต่างๆ (—) DI, (■) 0.005, (▲) 0.05, (×) 0.1, (●) 0.2 และ (◆) 0.4 N KCl ตามลำดับ

3.5. ผลของเรซิน Amberlite IRP64[®] ต่อสมบัติต่างๆของเมทริกซ์

3.5.1. ผลต่อสมบัติกายภาพของเมทริกซ์

คล้ายกับในกรณีของเมทริกซ์ที่มีเรซิน Amberlite IRP69[®] เมทริกซ์ที่ได้ของ HPMC หรือ EC ที่มีเรซิน Amberlite IRP64[®] ปริมาณต่างๆ มีน้ำหนักเฉลี่ยใกล้เคียงกับน้ำหนักเป้าหมายที่ต้องการ (100 mg ต่อเม็ด %RSD < 1) เนื่องจากการเตรียมเมทริกซ์เกิดจากการชั่งให้น้ำหนักแน่นอนแล้วนำไปตอกอัดโดยตรงทำให้ได้น้ำหนักเมทริกซ์ใกล้เคียงกัน⁽¹⁾ (ตารางที่ 5 และ 6) เมทริกซ์ HPMC หรือ EC ที่มีเรซินปริมาณต่างๆ มีความหนาเฉลี่ยอยู่ในช่วง 2.70-2.90 mm และมีเส้นผ่าศูนย์กลางเฉลี่ยอยู่ในช่วง 6.38-6.40 mm ตามลำดับ ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเฉลี่ยของเมทริกซ์ใหญ่กว่าขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของซากที่ใช้ตอกเล็กน้อย (6.35 mm) อาจเนื่องมาจากการยืดตัวกลับ (elastic recovery) ของเมทริกซ์ภายหลังการตอก

ตาราง 5 สมบัติต่างๆของเมทริกซ์ HPMC ที่มีเรซิน Amberlite IRP64[®]

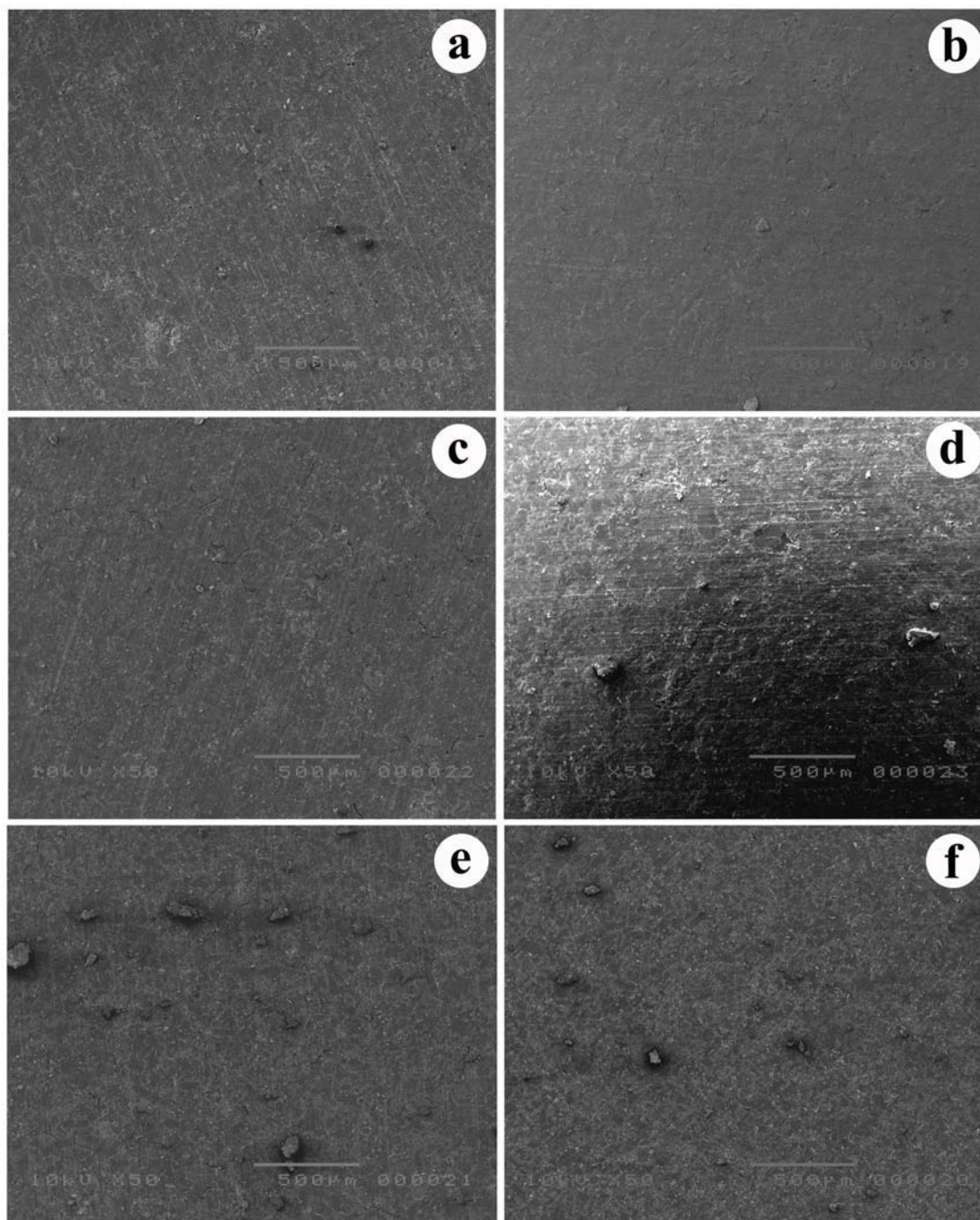
การประเมิน	สูตร (HPMC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
น้ำหนัก (mg)	100.0±0.5	100.1±0.5	99.9±0.4	100.5±0.3	100.3±0.3	100.5±0.4
ความหนา (mm)	2.73±0.01	2.82±0.03	2.82±0.02	2.83±0.01	2.83±0.01	2.71±0.01
เส้นผ่าศูนย์กลาง (mm)	6.39±0.01	6.40±0.00	6.40±0.00	6.40±0.00	6.38±0.00	6.40±0.01
ความแข็ง (N)	55.6±2.6	72.2±1.6	59.4±1.4	88.0±1.1	76.6±7.0	90.8±3.8
ความกร่อน (%)	0.31	0.17	0.10	0.01	0.12	0.01
เวลาการแตกตัว (min)	กลายเป็นเจล/ไม่แตกตัว					

ตาราง 6 สมบัติต่างๆของเมทริกซ์ EC ที่มีเรซิน Amberlite IRP64[®]

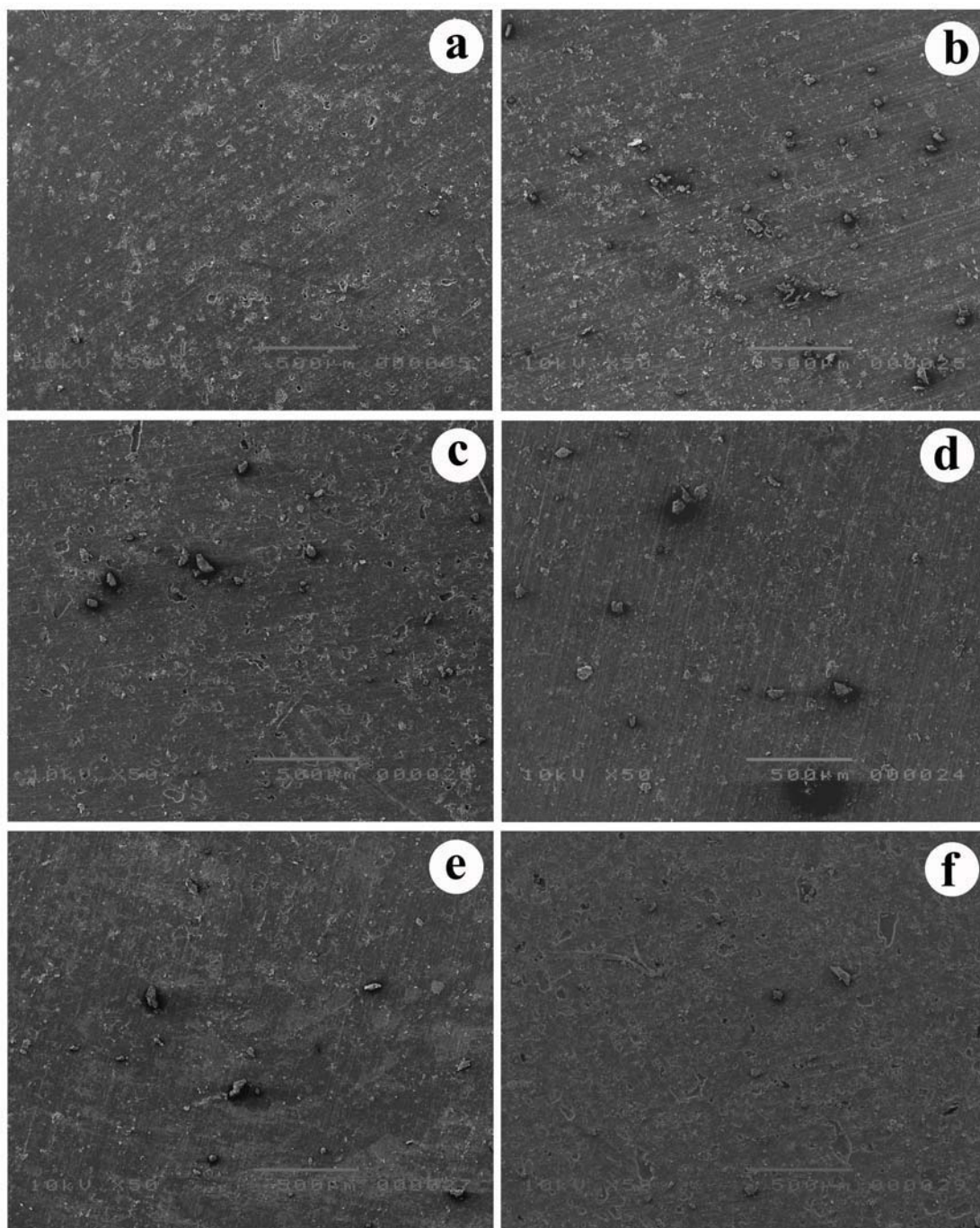
การประเมิน	สูตร (EC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
น้ำหนัก (mg)	100.1±0.3	99.7±0.3	100.0±0.4	100.2±0.6	100.3±0.4	100.5±0.2
ความหนา (mm)	2.80±0.01	2.90±0.01	2.90±0.02	2.87±0.02	2.83±0.01	2.70±0.01
เส้นผ่าศูนย์กลาง (mm)	6.39±0.01	6.40±0.01	6.39±0.01	6.38±0.00	6.38±0.01	6.40±0.00
ความแข็ง (N)	114.0±3.5	119.2±2.7	126.2±3.9	129.7±5.3	137.2±3.9	135.5±5.2
ความกร่อน (%)	0.007	0.19	0.26	0.28	0.03	0.099
เวลาการแตกตัว (min)	>60	>60	>60	>60	>60	>60 (กร่อน)

ความแข็งของเมทริกซ์ HPMC หรือ EC ที่มีเรซิน Amberlite IRP64[®] บรรจุอยู่ปริมาณต่างๆ แสดงในตารางที่ 5 และ 6 พบว่าความแข็งของเมทริกซ์จะเพิ่มขึ้นเมื่อมีปริมาณเรซินเพิ่มขึ้น ซึ่งผลสอดคล้องกับภาพ SEM ของเมทริกซ์ที่ปรากฏว่าพื้นผิวของเมทริกซ์ทุกสูตรมีความเรียบแน่น (รูปที่ 21 และ 22) ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยการดักอัดเรซิน Amberlite IRP64[®] เดี่ยวๆ พบว่าได้เมทริกซ์ที่มีความแข็งสูงมาก แสดงว่าเรซินชนิดนี้มีความสามารถในการดักอัด (compressibility) ที่ดี ซึ่งจะตรงกันข้ามกับเรซิน Amberlite IRP69[®] ที่มีความสามารถในการดักอัดที่ไม่ดี เรซิน Amberlite IRP64[®] และ IRP69[®] มีชนิดของโคพอลิเมอร์แตกต่างกัน เรซิน Amberlite IRP64[®] มีโคพอลิเมอร์เป็น crosslinked methacrylic acid-divinylbenzene ส่วนเรซิน Amberlite IRP69[®] มีโคพอลิเมอร์เป็น crosslinked styrene-

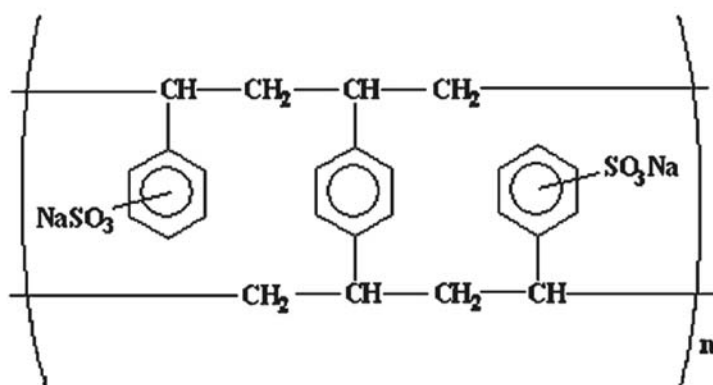
divinylbenzene (รูปที่ 23) จากผลการวิจัยนี้ชี้ให้เห็นว่าโครงสร้างเคมีของโคพอลิเมอร์อาจมีอิทธิพลต่อความสามารถในการตอกอัดของเรซิน เรซินที่มีโคพอลิเมอร์เป็น crosslinked methacrylic acid-divinylbenzene จะมีความสามารถในการตอกอัดดีกว่าเรซินที่มีโคพอลิเมอร์เป็น crosslinked styrene-divinylbenzene



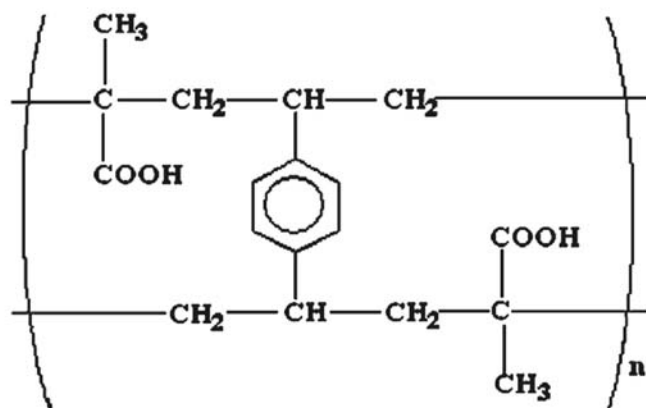
รูปที่ 21 ภาพถ่าย SEM ของพื้นผิวเมทริกซ์ (a) HPMC/Am64/0, (b) /5, (c) /10, (d) /20, (e) /30 และ (f) /40 ตามลำดับ (Jeol JSM 5400, Japan)



รูปที่ 22 ภาพถ่าย SEM ของพื้นผิวเมทริกซ์ (a) EC/Am64/0, (b) /5, (c) /10, (d) /20, (e) /30 และ (f) /40 ตามลำดับ (Jeol JSM 5400, Japan)



(a)



(b)

รูปที่ 23 โครงสร้างเคมีของเรซิน Amberlite IRP69[®] (a) และ Amberlite IRP64[®] (b) ตามลำดับ

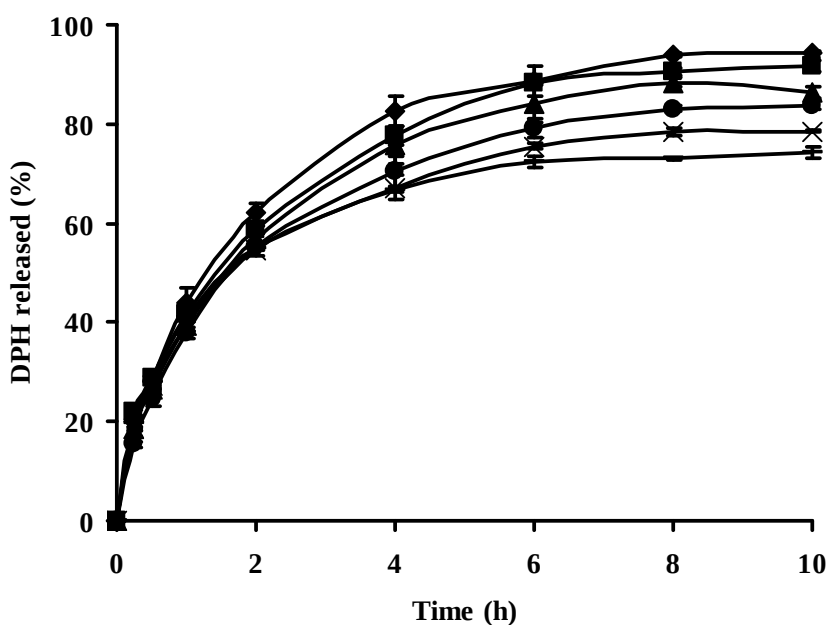
ความกร่อนของเมทริกซ์ HPMC หรือ EC ที่บรรจุเรซิน Amberlite IRP64[®] จะต่ำ (<1 %) ดังแสดงในตารางที่ 5 และ 6 ตามลำดับ สาเหตุเนื่องจากเรซินชนิดนี้มีความสามารถในการดกอดดี ทำให้เมทริกซ์มีความแข็งแรงเพิ่มขึ้น จึงมีความกร่อนต่ำ ซึ่งผลจะตรงกันข้ามกับเมทริกซ์ที่บรรจุเรซิน Amberlite IRP69[®] ที่มีความกร่อนสูง เพราะความแข็งแรงของเมทริกซ์ลดลงจากการที่เรซิน Amberlite IRP69[®] มีความสามารถในการดกอดที่ไม่ดี

3.5.2 ผลต่อการปลดปล่อยยาของออกจากเมทริกซ์ในน้ำปราศจากไอออน

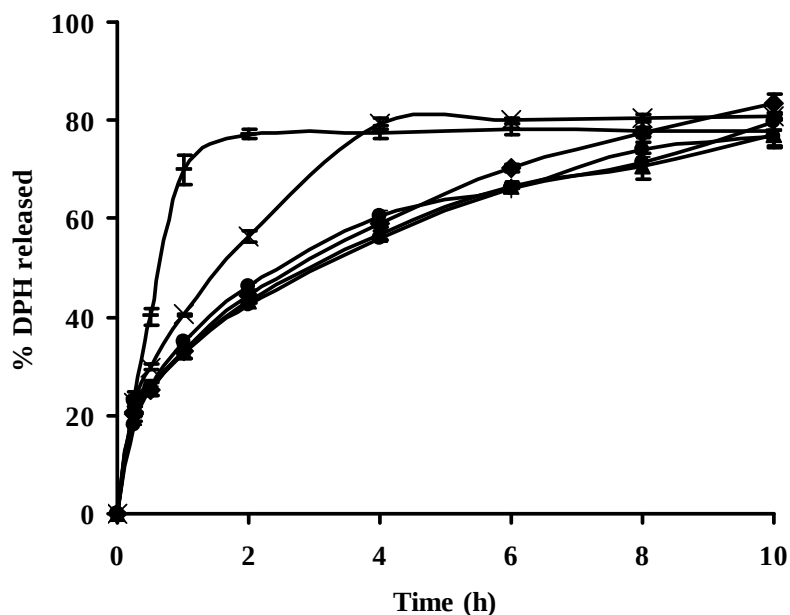
ยาไดเฟนไฮโดรามีนไฮโดรคลอไรด์ (DPH) เป็นยาที่มีการละลายน้ำดีมาก โดยมีขีดการละลายประมาณ 1 g/ml⁽¹³⁾ การพัฒนายา DPH เป็นระบบนำส่งเมทริกซ์โดยใช้ HPMC หรือ EC เป็นสารก่อเมทริกซ์ สามารถควบคุมยาให้ปลดปล่อยหรือละลายออกมาอย่างช้าๆได้ (HPMC/Am64/0 ในรูปที่ 24

และ EC/Am64/0 ในรูปที่ 25) อย่างไรก็ตามกลไกควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/0 และ EC/Am64/0 จะไม่เหมือนกัน เนื่องจากสมบัติที่ต่างกันของสารก่อเมทริกซ์ทั้งสอง HPMC เป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymer) และเกิดเป็นเจลได้ ดังนั้นเมื่อสัมผัสกับน้ำ เมทริกซ์ HPMC/Am64/0 จะเกิดเป็นเจล (รูปที่ 26a) และยา DPH ที่ละลายจะแพร่ผ่านเจลเมทริกซ์ออกมา ส่วน EC เป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic polymer) ไม่พองตัว และไม่เกิดเป็นเจล (รูปที่ 26b) ดังนั้นยาจะปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/0 โดยการแพร่ผ่านเมทริกซ์ที่ไม่พองตัว เมื่อเปรียบเทียบอัตราการปลดปล่อยยาระหว่างเมทริกซ์ HPMC/Am64/0 และ EC/Am64/0 จะพบว่ายา DPH ปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/0 ได้รวดเร็วกว่าเมทริกซ์ EC/Am64/0 สาเหตุเนื่องจาก HPMC มีสมบัติชอบน้ำ และเกิดเจลได้รวดเร็ว ยา DPH ละลายน้ำได้ดีและมีสมบัติชอบน้ำเช่นกัน จึงละลายและปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/0 ได้เร็วกว่าเมทริกซ์ EC/Am64/0 ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำและไม่ละลายน้ำ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

รูปที่ 24 แสดงผลของเรซิน Amberlite IRP64[®] ต่อการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ HPMC จะพบว่าเรซินทำให้การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ลดลงกว่าเมทริกซ์ที่ไม่มีเรซิน แสดงให้เห็นว่าเรซินสามารถควบคุมการปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ HPMC ให้ช้าลงได้ การควบคุมการปลดปล่อยยาของเรซินเกิดขึ้นจากสมบัติการพองตัวของสารก่อเมทริกซ์ (HPMC) และสมบัติการแลกเปลี่ยนไอออนของเรซินในเจลเมทริกซ์ เมื่อเมทริกซ์สัมผัสกับน้ำจะเกิดเป็นเจล (รูปที่ 27a) และให้ยาที่ละลายแพร่และปลดปล่อยออกมา แต่เนื่องจากในเจลเมทริกซ์มีเรซินอยู่ ยาที่ละลายบางส่วนจะเกิดการแลกเปลี่ยนไอออนกับเรซิน และเกิดเป็นสารเชิงซ้อนกับเรซินหรือเรซินเนท (resinate)⁽¹⁷⁾ ดังปฏิกิริยา



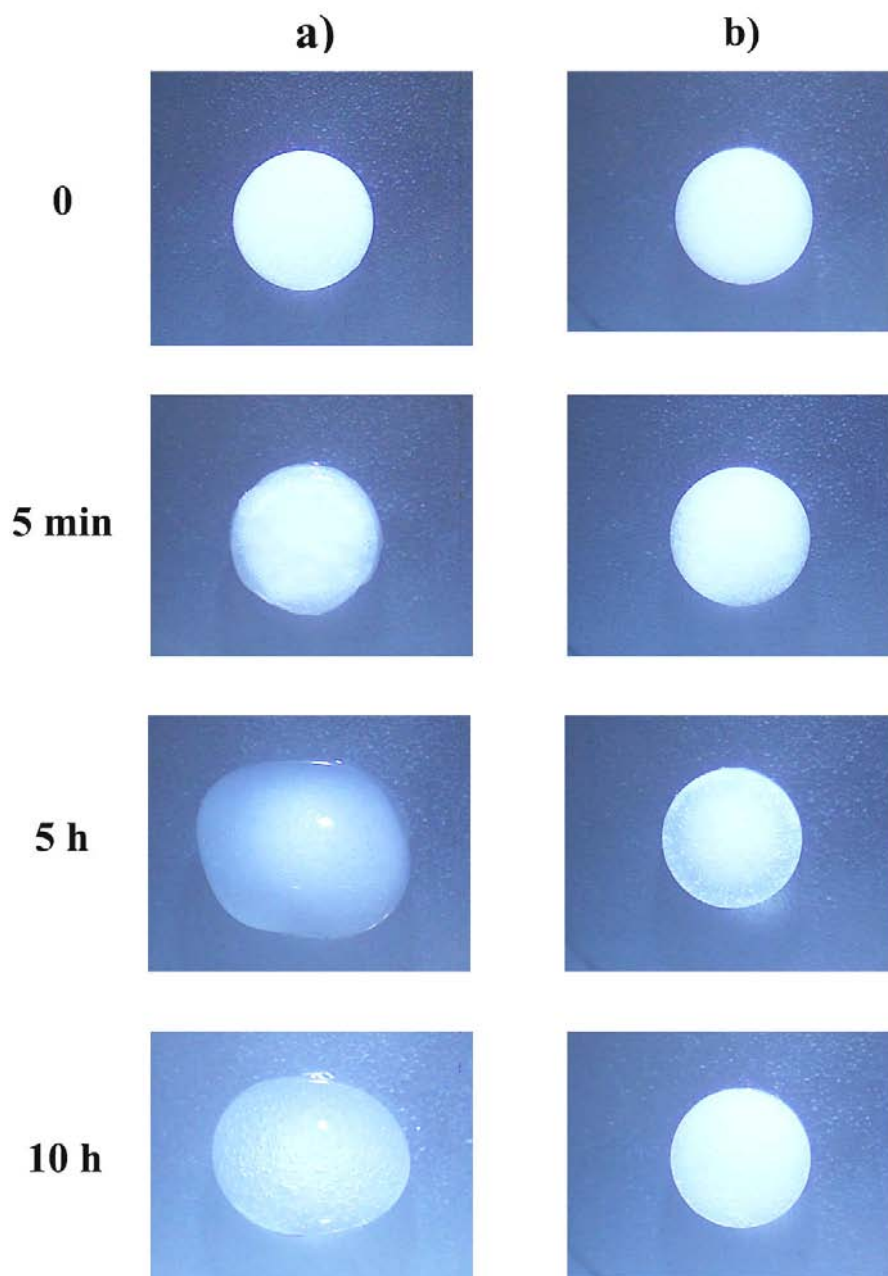
รูปที่ 24 การปลดปล่อยยา DPH ออกจากเมทริกซ์ (◆) HPMC/Am64/0, (■) /5, (▲) /10, (●) /20, (×) /30 และ (—) /40 ตามลำดับ ในน้ำ



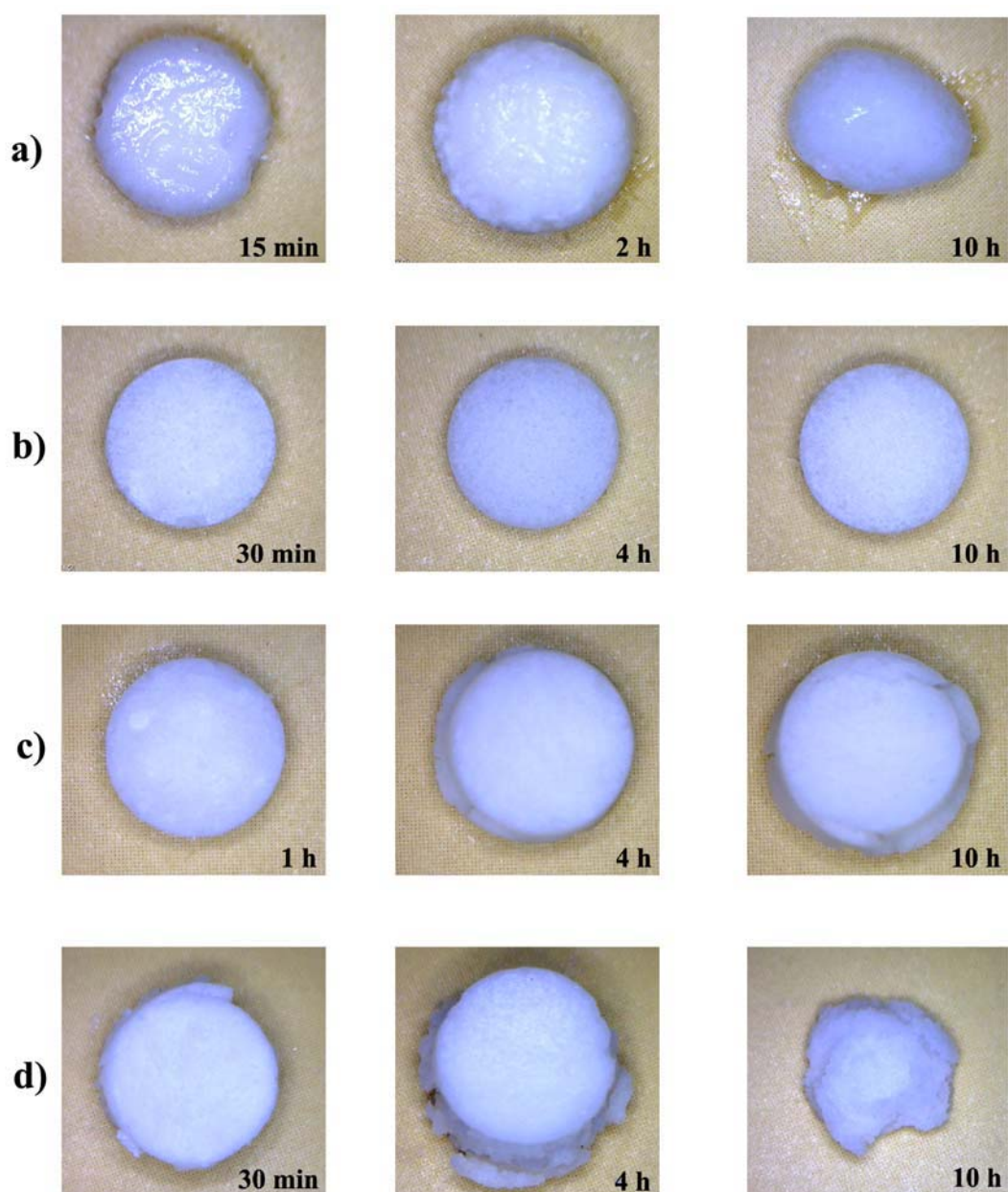
รูปที่ 25 การปลดปล่อยยา DPH ออกจากเมทริกซ์ (◆) EC/Am64/0, (■) /5, (▲) /10, (●) /20, (×) /30 และ (—) /40 ตามลำดับ ในน้ำ

ยาที่อยู่ในเรซินจะจับกับหมู่แลกเปลี่ยนอออน (หมู่คาร์บอกซิลิก) ของเรซินด้วยแรงดึงดูดไฟฟ้าสถิต (electrostatic attraction) เนื่องจากในน้ำมีอออนอยู่น้อยมาก จึงไม่มีอออนไปแลกเปลี่ยนยาให้ออกจากเรซิน ดังนั้นการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ที่บรรจุเรซินจึงช้าและน้อยลง

ประสิทธิภาพในการควบคุมให้ยาปลดปล่อยออกจากเมทริกซ์ HPMC ช้าลงขึ้นอยู่กับปริมาณเรซิน (รูปที่ 24) ซึ่งสามารถอธิบายได้โดยอาศัยหลักการรักษาสสมดุล (equilibrium treatment) ของปฏิกิริยาการแลกเปลี่ยนอออน^(17,18) [Eqn. 4] เมื่อปริมาณเรซิน (RCOOH) ในเมทริกซ์มากขึ้น เพื่อรักษาสสมดุลของปฏิกิริยาให้คงที่ ปฏิกิริยาจะดำเนินไปทางขวามากขึ้นหรือเกิดการแลกเปลี่ยนยาและเรซินเพิ่มขึ้น (เกิดเป็นเรซินเพิ่มขึ้น) การเกิดปฏิกิริยาจากขวาไปซ้ายน่าจะเกิดขึ้นน้อยกว่า เนื่องจากในน้ำมีอออนอยู่น้อยมาก ดังนั้นจึงมียาที่ละลายในเมทริกซ์และไม่ได้จับกับเรซิน (ยาอิสระ) เหลืออยู่น้อยลง ทำให้การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ช้าและน้อยลง



รูปที่ 26 ภาพถ่ายของเมทริกซ์ (a) HPMC/Am64/0 และ (b) EC/Am64/0 ในระหว่างการปลดปล่อยยาที่เวลาต่างๆ (Dino-Lite Digital AM-313T Plus, Taiwan)



รูปที่ 27 ภาพถ่ายของเมทริกซ์ (a) HPMC/Am64/20, (b) EC/Am64/10, (c) /20 และ (d) /40 ตามลำดับ ในระหว่างการปลดปล่อยยาที่เวลาต่างๆ (Dino-Lite Digital AM-313T Plus, Taiwan)

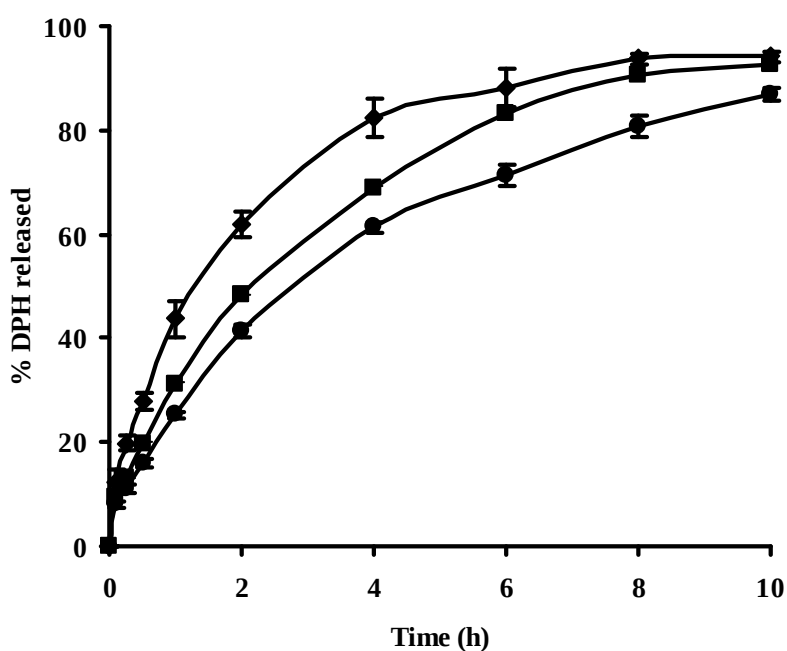
อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับเรซิน Amberlite IRP69[®] จะพบว่าเรซิน Amberlite IRP64[®] ควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ให้ช้าลงได้น้อยกว่า สาเหตุอาจเนื่องจากเรซิน Amberlite IRP64[®] เป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกอย่างอ่อน มีค่าคงที่การแตกตัว (pK_a) ของหมู่คาร์บอกซิลิคประมาณ 5-6 ในขณะที่เรซิน Amberlite IRP69[®] เป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกอย่างแรง มีค่าคงที่การแตกตัว

(pK_a) ของหมู่ซัลโฟนิคประมาณ 1-2 ในสารละลายยาซึ่งมี pH ประมาณ 5-6 ทำให้เรซิน Amberlite IRP64[®] แยกตัวได้น้อย จึงแลกเปลี่ยนและจับกับยาได้น้อยกว่าเรซิน Amberlite IRP69[®] ซึ่งแยกตัวได้สมบูรณ์^(24,25)

ผลของเรซิน Amberlite IRP64[®] ต่อการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC แสดงในรูปที่ 25 เมื่อเมทริกซ์มีเรซินน้อยกว่า 20 % เมทริกซ์จะแตกตัวน้อยมาก (รูปที่ 27b,c) และการปลดปล่อยยาจะไม่แตกต่างจากเมทริกซ์ที่ไม่มีเรซิน แสดงว่าการปลดปล่อยยาที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากการแตกตัวของเมทริกซ์เท่ากับการปลดปล่อยยาที่ลดลงเนื่องจากการแลกเปลี่ยนไอออนของเรซิน เมื่อเมทริกซ์มีเรซินบรรจุมากกว่า 20 % พบว่าการแตกตัวจะมากขึ้น (รูปที่ 27d) และการปลดปล่อยยาจะรวดเร็วกว่าเมทริกซ์ที่ไม่มีเรซิน (รูปที่ 25) การแตกตัวของเมทริกซ์ทำให้มีพื้นที่ผิวสัมผัสกับตัวกลางเพิ่มขึ้น การปลดปล่อยยาจึงรวดเร็วขึ้น อย่างไรก็ตามปริมาณการปลดปล่อยยาไม่ได้เพิ่มขึ้นตามไปด้วย เนื่องจากยาที่ปลดปล่อยออกมาแล้วในเวลาต่อมาจะแลกเปลี่ยนและจับกับเรซินซึ่งกระจายอยู่ในสารละลายตัวกลาง โดยการปลดปล่อยยาจะลดลงมากขึ้นเมื่อเรซินในเมทริกซ์มีปริมาณเพิ่มขึ้น

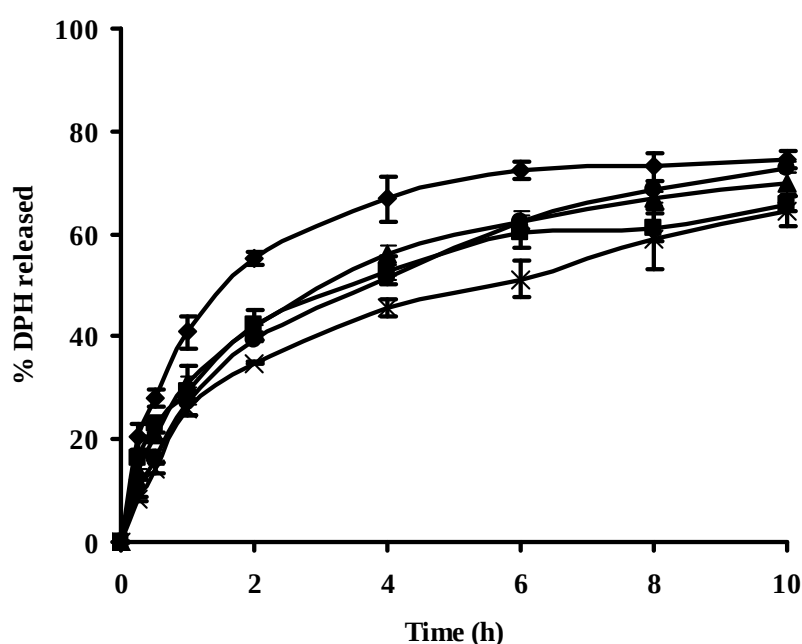
3.5.3 ผลต่อการปลดปล่อยยาของออกจากเมทริกซ์ในสารละลายไอออน

การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ HPMC ที่ไม่มีเรซินในสารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) ความเข้มข้น 0.1 และ 0.4 N KCl แสดงในรูปที่ 28 พบว่าการปลดปล่อยยาในสารละลาย KCl จะน้อยกว่าในน้ำปราศจากไอออน มีรายงานผลการวิจัยก่อนหน้านี้ที่พบว่าการพองตัวและการกร่อนของ HPMC จะลดลงในสารละลาย KCl เนื่องจากเกิด salting-out effect⁽²³⁾ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้การแพร่ของยาผ่านเมทริกซ์ลดลง และจากรูปที่ 28 ผลของ salting-out effect จะมากขึ้น (การปลดปล่อยยาลดลง) เมื่อความเข้มข้นของ KCl สูงขึ้น



รูปที่ 28 การปลดปล่อยยา DPH ออกจากเมทริกซ์ (◆) HPMC/Am64/0 ในน้ำ, (■) 0.1 และ (●) 0.4 N KCl ตามลำดับ

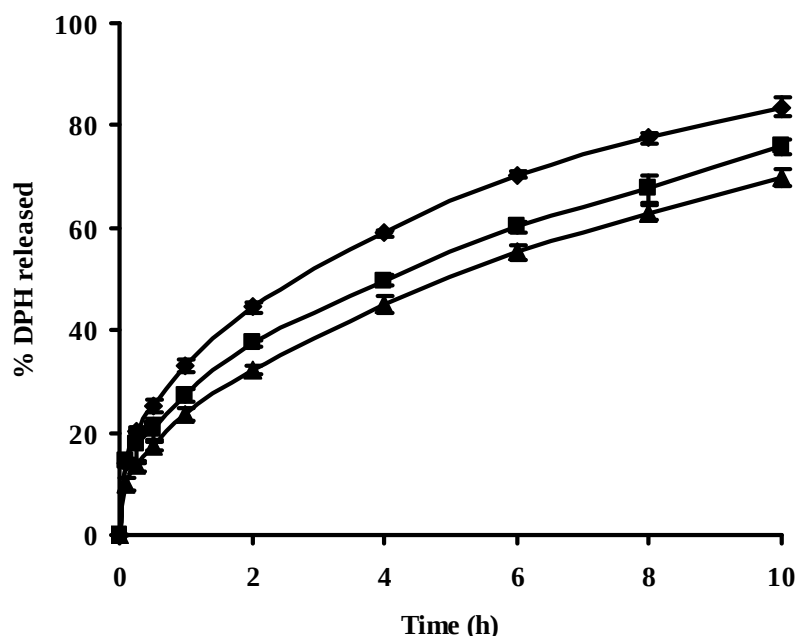
การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ HPMC ที่มีเรซิน Amberlite IRP64[®] 40 % (HPMC/Am64/40) ในสารละลาย 0.05-0.4 N KCl แสดงในรูปที่ 29 พบว่าการปลดปล่อยยาในสารละลาย KCl ทุกความเข้มข้นจะน้อยกว่าในน้ำปราศจากไอออนเช่นกัน แสดงว่าโพแทสเซียมไอออนซึ่งเป็นแคตไอออนจะแข่งขันและยับยั้งยาจับกับเรซินชนิดนี้ [Eqn. 5] ได้เพียงเล็กน้อย ทำให้ผลเนื่องจาก salting-out effect มีอิทธิพลมากกว่า การปลดปล่อยยาจึงลดลง อย่างไรก็ตามการปลดปล่อยยาที่ลดลงไม่มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของสารละลาย KCl



รูปที่ 29 การปลดปล่อยยา DPH ออกจากเมทริกซ์ (◆) HPMC/Am64/40 ในน้ำ, (■) 0.05, (▲) 0.1, (×) 0.2 และ (●) 0.4 N KCl ตามลำดับ

การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC ที่ไม่มีเรซิน (EC/Am64/0) ในน้ำและสารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) ความเข้มข้น 0.1 และ 0.4 N KCl แสดงในรูปที่ 30 พบว่าการปลดปล่อยยาในสารละลาย KCl จะน้อยกว่าในน้ำปราศจากไอออนเช่นเดียวกับกรณีของเมทริกซ์ HPMC ที่ไม่มีเรซิน (HPMC/Am64/0) อย่างไรก็ตามสาเหตุที่ทำให้การปลดปล่อยยาลดลงไม่น่าจะเกิดจาก salting-out effect ดังเช่นที่เกิดกับเมทริกซ์ HPMC เนื่องจาก EC เป็นพอลิเมอร์ที่ไม่พองตัวและไม่ละลายน้ำ และเมทริกซ์ EC/Am64/0 ไม่เกิดการกร่อนและคงรูปตลอดระยะเวลาที่ทดสอบการปลดปล่อยยา (10 ชั่วโมง รูปที่ 26b) สำหรับสาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด และจากการสืบค้นในการศึกษาที่ผ่านมาไม่พบรายงานผลของไอออนต่อการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC ถึงกระนั้นเมื่อพิจารณาจากหลักของการเปียก (wettability) และการดูดซับน้ำเข้าไปในรูพรุนภายในเมทริกซ์ (matrix pore) จะพบว่าเมทริกซ์ EC ซึ่งเป็น

พอลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำ น้ำที่จะเปื่อยและดูดซับสารละลาย KCl (แตกตัวได้) เข้าไปในรูพรุนภายในเมทริกซ์ได้ยากกว่าน้ำ (มีขี้้วแต่ไม่แตกตัว) ทำให้การปลดปล่อยยาในสารละลาย KCl น้อยกว่าในน้ำ



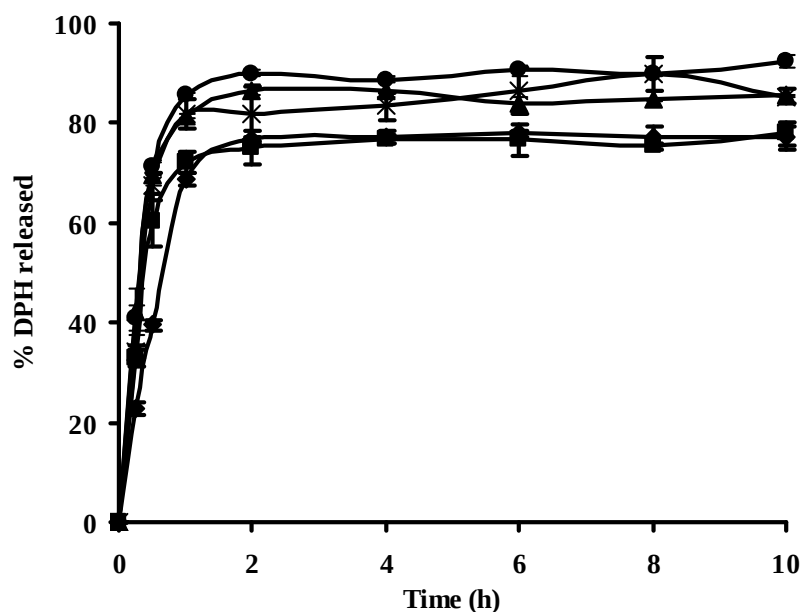
รูปที่ 30 การปลดปล่อยยา DPH ออกจากเมทริกซ์ (◆) EC/Am64/0 ในน้ำ, (■) 0.1 และ (●) 0.4 N KCl ตามลำดับ

ในทางตรงกันข้ามเมทริกซ์ EC ที่มีเรซิน Amberlite IRP64[®] 40 % (EC/Am64/0) พบว่าเมทริกซ์จะแตกตัวและการปลดปล่อยยาในสารละลาย 0.05-0.4 N KCl จะมากกว่าในน้ำ (รูปที่ 31) ในกรณีนี้เมทริกซ์จะแตกตัว ทำให้ตัวกลาง (น้ำและสารละลาย KCl) สัมผัสกับยาและละลายได้ทันที แต่ในตัวกลางที่เป็นสารละลาย KCl จะมีโพแทสเซียมไอออนซึ่งมีประจุบวกเช่นเดียวกับยา จึงเป็นเคาน์เตอร์ไอออนที่สามารถแข่งขันและยับยั้งยาจับกับเรซินได้ [Eqn. 5] ทำให้มียาอิสระเหลืออยู่มากกว่า ยาจึงปลดปล่อยออกมามากกว่าในน้ำ จากรูปที่ 31 มีแนวโน้มว่าการปลดปล่อยยาจะมากขึ้นเมื่อความเข้มข้นของสารละลาย KCl สูงขึ้น เนื่องจากเกิดการแข่งขันและยับยั้งยาจับกับเรซิน [Eqn. 5] มากขึ้น

3.5.4 จลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ที่มีเรซิน

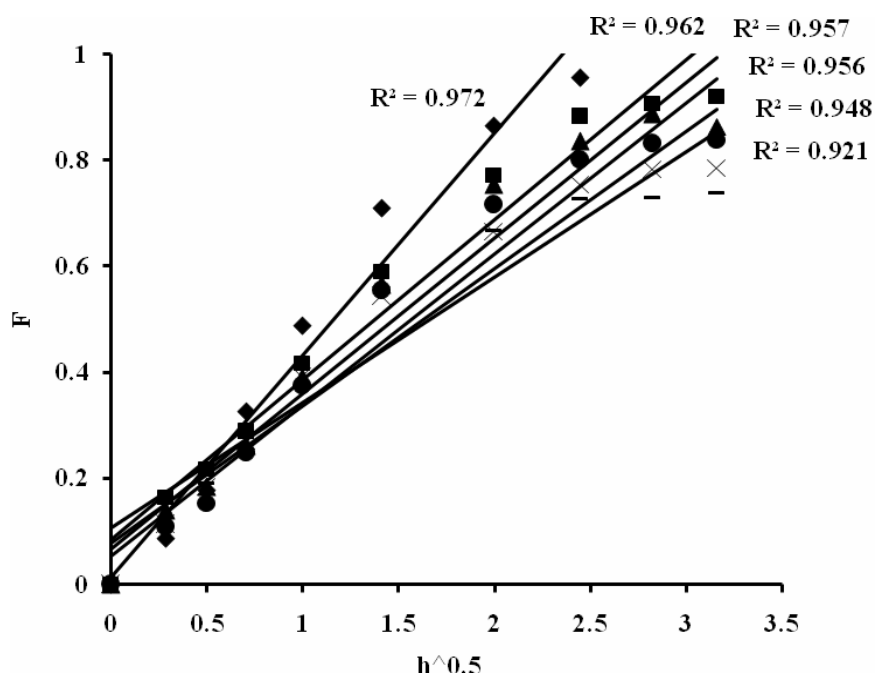
จะพบว่าเรซิน Amberlite IRP64[®] ทำให้จลนศาสตร์การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์เบี่ยงเบนไปจาก Higuchi model (R^2 ลดลงจาก 0.972 เหลือ 0.921 สำหรับเมทริกซ์ HPMC ดังรูปที่ 32 และ R^2 ลดลงจาก 0.991 เหลือ 0.731 สำหรับเมทริกซ์ EC ดังตารางที่ 83 ในภาคผนวก) สาเหตุเนื่องจากสมบัติการแลกเปลี่ยนไอออนและการทำให้เมทริกซ์แตกตัวของเรซิน อย่างไรก็ตามผลของเรซิน Amberlite IRP64[®] ต่อการเปลี่ยนแปลงจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์จะน้อยกว่าเรซิน Amberlite IRP69[®] ทั้งนี้เพราะเรซิน Amberlite IRP64[®] มีความสามารถในการแลกเปลี่ยนไอออนและการทำให้เมทริกซ์

ริกซ์แตกตัวน้อยกว่า Amberlite IRP69[®] สมบัติในการทำให้เมทริกซ์แตกตัวของเรซินเกิดจากกลไกหลายอย่างร่วมกัน ได้แก่ การดูดซับน้ำ การพองตัว และการลดความแข็งแรงของเมทริกซ์

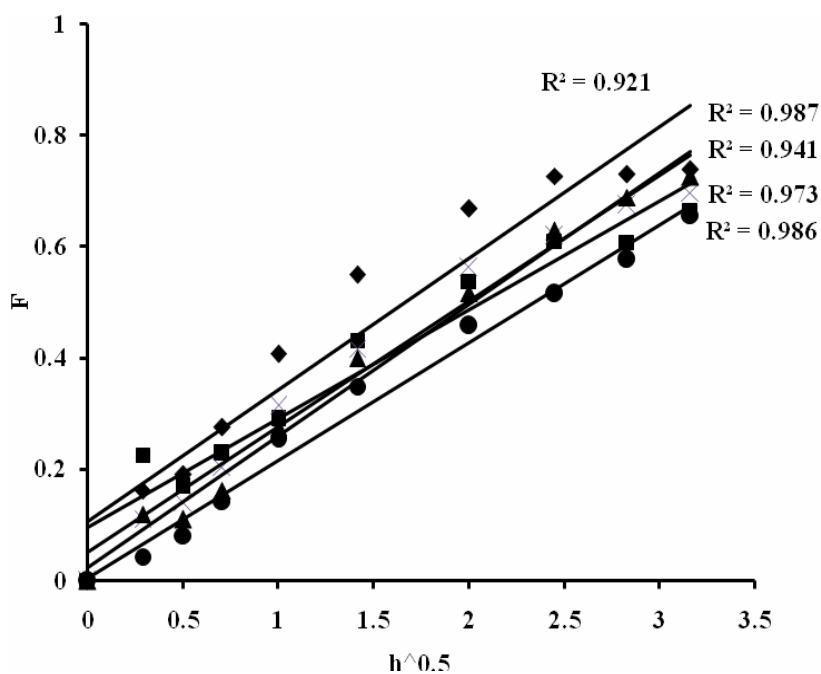


รูปที่ 31 การปลดปล่อยยา DPH ออกจากเมทริกซ์ (◆) EC/Am64/40 ในน้ำ, (■) 0.05, (▲) 0.1, (×) 0.2 และ (●) 0.4 N KCl ตามลำดับ

ผลของโพแทสเซียมไอออนต่อจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ที่มีเรซิน Amberlite IRP64[®] (ศึกษาเฉพาะที่มีเรซินปริมาณ 40 %) คล้ายกับกรณีของเมทริกซ์ที่มีเรซิน Amberlite IRP69[®] สำหรับเมทริกซ์ HPMC ที่มีเรซิน 40 % (HPMC/Am64/40) พบว่าค่า R^2 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น (รูปที่ 33) แสดงว่าจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาในสารละลาย KCl เปลี่ยนกลับเป็นไปตาม Higuchi model เช่นเดิม เหตุผลเนื่องจาก salting-out effect ซึ่งทำให้เมทริกซ์ HPMC พองตัวน้อยลง⁽²³⁾ กระบวนการแพร่ของยาผ่านเมทริกซ์จึงเกิดได้ยากขึ้นและเป็นขั้นตอนควบคุมอัตรา (rate determining step) สำหรับเมทริกซ์ EC ที่มีเรซิน 40 % (EC/Am64/40) พบว่าผลของโพแทสเซียมไอออนต่อจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาไม่มีรูปแบบแน่นอน (ค่า R^2 ไม่มีแนวโน้มไปทางใดทางหนึ่งชัดเจน ดูตารางที่ 85 ในภาคผนวก) เนื่องจากเมทริกซ์เกิดการแตกตัว



รูปที่ 32 เส้นแนวโน้มจากการ plot ตาม Higuchi model ของการปลดปล่อยยา
ออกจากเมทริกซ์ (◆) HPMC/Am64/0, (■) /5, (▲) /10, (●) /20,
(×) /30 และ (—) /40 ตามลำดับ ในน้ำ



รูปที่ 33 เส้นแนวโน้มจากการ plot ตาม Higuchi model ของการปลดปล่อยยา
ออกจากเมทริกซ์ (◆) HPMC/Am64/40 ในน้ำ, (■) 0.05, (▲) 0.1,
(×) 0.2 และ (●) 0.4 N KCl ตามลำดับ ในน้ำ

เอกสารอ้างอิง

1. M. Ozyazici, E.H. Gokce, and G. Ertan. Release and diffusional modeling of metronidazole lipid matrices. *Eur J Pharm Biopharm.* 63:331-339 (2006).
2. The United States Pharmacopeia 24 and The National Formulary 19, The United States Pharmacopeial Convention, USA, 2000.
3. P. Costa and J.M.S. Lobo. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci.* 12:123-133 (2001).
4. R. Bhaskar, R.S.R. Murthy, B.D. Miglani, and K. Viswanathan. Novel method to evaluate diffusion controlled release of drug from resinate. *Int J Pharm.* 28:59-66 (1986).
5. G.E. Boyd, A.W. Adamson, and L.S. Myers. The exchange adsorption of ions from aqueous solutions by organic zeolites. II. *J Am Chem Soc.* 69:2836-2848 (1947).
6. M.A. Dabbagh, J.L. Ford, and M.H. Rubinstein. Effects of polymer particle size, compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethylcellulose. *Int J Pharm.* 140:85-95 (1996).
7. P.R. Katikaneni, S.M. Upadrashta, S.H. Neau, and A.K. Mitra. Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug. *Int J Pharm.* 123:119-125 (1995).
8. A. Nokhodchi, M.H. Rubinstein, and J.L. Ford. The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208. *Int J Pharm.* 126:189-197 (1995).
9. G. Alderbon. Particle dimensions. In G. Alderborn and C. Nystrom (eds), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, New York, 1996, pp. 245-282.
10. T. Pongjanyakul, A. Priprem, P. Chitropas, and S. Puttipatkhachorn. Effect of polysulfonate resins and direct compression fillers on multiple-unit sustained-release dextromethorphan resinate tablets. *AAPS PharmSciTech.* 6:article 28 (2005).
11. W. Prapaitrakul and C.W. Whitworth. Compression of microcapsule II: Effect of excipients and pressure on physical properties. *Drug Dev Ind Pharm.* 16:1427-1434 (1990).
12. M. Riippi, O. Antikainen, T. Niskanen, and J. Yliruusi. The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration เวลา of erythromycin acistrate tablets. *Eur J Pharm Biopharm.* 46:339-345 (1998).
13. P. Akkaramongkolporn, P. Kulvanich, and M. Pathipvanich. Preparation and in vitro release of dual-drug resins containing equivalent content dextromethorphan and diphenhydramine. *Drug Dev Ind Pharm.* 32:483-496 (2006).
14. R.V. Nellore, G.S. Rekhi, A.S. Hussain, L.G. Tillman, and L.L. Augsburger. Development of metoprolol tartrate extended-release matrix tablet formulations for regulatory policy consideration. *J Control Release.* 50:247-256 (1998).
15. A.R. Rajabi-Siahboomi, R.W. Bowtell, P. Mansfield, A. Henderson, M.C. Davies, and C.D. Melia. Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained-release dosage forms: 2. NMR-

imaging studies of dimensional changes in the gel layer and core of HPMC tablets undergoing hydration. *J Control Release*. 31:121-128 (1994).

16. O. Chambin, D. Champion, C. Debray, M.H. Rochat-Gonthier, M.L. Meste, and Y. Pourcelot. Effects of different cellulose derivatives on drug release mechanism studied at a preformulation stage. *J Control Release*. 95:101-108 (2004).

17. M. Sriwongjanya and R. Bodmeier. Effect of ion exchange resins on the drug release from matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm*. 46:321-327 (1998).

18. P. Akkaramongkolporn, K. Terada, and E. Yonemochi. Molecular properties of propranolol hydrochloride prepared as drug-resin complexes. *Drug Dev Ind Pharm*. 27:359-364 (2001).

19. K.A. Khan and C.T. Rhodes. Water-sorption properties of tablet disintegrants. *J Pharm Sci*. 64:447-451 (1975).

20. A. Purnima, P. Namita, and W. Anita. Indion 414 as superdisintegrant in formulation of mouth dissolve tablets. *Indian J Pharm Sci*. 68:117-119 (2006).

21. K.E. Ogger, C. Noory, J. Gabay, V.P. Shah, and J.P. Skelly. Dissolution profiles of resin-based oral suspensions. *Pharm Technol*. 9:84-91 (1991).

22. P. Russel. *An Introduction to Ion-exchange Resin*, Heyden & Son, London, 1970.

23. N. Kavanagh and O.I. Corrigan. Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) matrices-influence of agitation rate and dissolution medium composition. *Int J Pharm*. 279:141-152 (2004).

24. CE. Harland *Ion exchange: Theory and practice*. UK: Royal Society of Chemistry; 1994.

25. C.J. Kim *Controlled release dosage form design*. USA: Technomic Publishing Company; 2000.

Output ที่ได้จากโครงการ

1. Akkaramongkolporn, P.; Ngawhirunpat, T.; Nunthanid, J.; Opanasopit, P. (2008) Effect of a pharmaceutical cationic exchange resin on the properties of controlled release diphenhydramine hydrochloride matrices using methocel K4M or Ethocel 7cP as matrix formers. AAPSP PharmSciTech. 9(3): 899-908. (ผลงานชิ้นนี้ผู้วิจัยขออนุญาตให้รวมไว้ เพราะมีเนื้อหาเกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ แม้ สกว. จะไม่นับเป็น output ของโครงการเนื่องจากตีพิมพ์ก่อนได้รับทุน ผู้วิจัยดำเนินการวิจัยบางส่วนและได้รับการตีพิมพ์ในระหว่างขอและพิจารณาทุน)
2. Akkaramongkolporn, P.; Ngawhirunpat, T.; Opanasopit, P. (2009) Preparation and evaluation of differently sulfonated styrene-divinylbenzene cross-linked copolymer cationic exchange resins as novel carriers for drug delivery. AAPSP PharmSciTech. 10(2): 641-648.
3. Akkaramongkolporn, P.; Wongsermsin, K.; Opanasopit, P.; Ngawhirunpat, T. (2010) Comparison between the effect of strongly and weakly cationic exchange resins on matrix physical properties and the controlled release of diphenhydramine hydrochloride from matrices. AAPSP PharmSciTech;11(3):1104-14.

ภาคผนวก

ข้อมูลผลการวิจัย

ตารางที่ 7 ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายยา DPH ในน้ำความเข้มข้นต่างๆ

ความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$)	การดูดกลืนแสงที่ 218 nm		
	1	2	ค่าเฉลี่ย
0	0	0	0
5	0.183	0.183	0.183
10	0.371	0.372	0.372
15	0.563	0.565	0.564
20	0.736	0.738	0.737
25	0.915	0.909	0.912

ตารางที่ 8 ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายยา DPH ใน 0.05 N KCl ความเข้มข้นต่างๆ

ความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$)	การดูดกลืนแสงที่ 218 nm		
	1	2	ค่าเฉลี่ย
0	0	0	0
5	0.225	0.221	0.223
10	0.435	0.436	0.436
15	0.636	0.640	0.638
20	0.848	0.846	0.847
25	1.053	1.055	1.054

ตารางที่ 9 ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายยา DPH ใน 0.1 N KCl ความเข้มข้นต่างๆ

ความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$)	การดูดกลืนแสงที่ 218 nm		
	1	2	ค่าเฉลี่ย
0	0	0	0
5	0.216	0.210	0.213
10	0.402	0.399	0.401
15	0.587	0.587	0.587
20	0.773	0.774	0.774
25	0.961	0.962	0.962

ตารางที่ 10 ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายยา DPH ใน 0.2 N KCl ความเข้มข้นต่างๆ

ความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$)	การดูดกลืนแสงที่ 218 nm		
	1	2	ค่าเฉลี่ย
0	0	0	0
5	0.184	0.184	0.184
10	0.362	0.364	0.363
15	0.539	0.539	0.539
20	0.718	0.718	0.718
25	0.883	0.883	0.883

ตารางที่ 11 ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายยา DPH ใน 0.4 N KCl ความเข้มข้นต่างๆ

ความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$)	การดูดกลืนแสงที่ 218 nm		
	1	2	ค่าเฉลี่ย
0	0	0	0
5	0.211	0.215	0.213
10	0.394	0.399	0.397
15	0.575	0.575	0.575
20	0.768	0.773	0.771
25	0.966	0.970	0.968

ตารางที่ 12 ผลการวิเคราะห์สารละลายยา DPH ความเข้มข้นต่างๆโดยวิธี HPLC

ความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$)	พื้นที่ใต้พีค					ค่าเฉลี่ย	S.D.	%RSD
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5			
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	14.582	12.980	13.364	13.271	13.625	13.564	0.614	4.526
10	28.559	28.028	28.598	27.358	27.823	28.073	0.521	1.857
20	55.885	55.892	55.204	55.307	55.675	55.593	0.322	0.579
30	84.318	82.962	84.657	84.236	84.609	84.156	0.692	0.822
40	113.451	113.236	113.079	114.328	113.542	113.527	0.483	0.425

ตารางที่ 13 ความสมมาตรของพีค (tailing factor) ยา DPH ความเข้มข้นต่างๆ

ความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$)	พื้นที่ใต้พีค					ค่าเฉลี่ย	S.D.	%RSD
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5			
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.920	0.888	0.920	0.906	0.909	0.909	0.013	1.467
10	0.849	0.858	0.857	0.848	0.847	0.852	0.005	0.624
20	0.752	0.751	0.744	0.745	0.747	0.748	0.004	0.489
30	0.660	0.660	0.659	0.662	0.662	0.661	0.001	0.176
40	0.589	0.585	0.588	0.585	0.591	0.587	0.003	0.448

ตารางที่ 14 ผลการประเมินน้ำหนักของเมทริกซ์ HPMC ที่มี Amberlite IRP69[®]

เม็ดที่	สูตร (HPMC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
1	99.7*	98.1	98.8	99.4	100.7	101.3
2	99.9	99.6	100.2	100.1	99.2	101.6
3	100.3	99.4	100.1	100.9	99.8	101.4
4	100.8	100.0	98.7	100.7	100.5	102.0
5	100.4	100.2	99.6	99.7	101.5	98.9
6	99.9	99.8	98.9	101.1	101.5	100.5
7	100.7	98.8	99.1	99.2	100.0	98.0
8	100.5	100.5	100.6	100.8	99.2	98.6
9	100.3	100.8	100.7	101.3	101.2	98.9
10	100.5	100.7	100.1	100.5	101.1	100.7
ค่าเฉลี่ย	100.3	99.8	99.7	100.4	100.5	100.2
S.D.	0.4	0.9	0.8	0.7	0.9	1.5

* มิลลิกรัม

ตารางที่ 15 ผลการประเมินความหนาของเมทริกซ์ HPMC ที่มี Amberlite IRP69[®]

เม็ดที่	สูตร (HPMC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
1	2.97*	2.95	2.73	2.81	2.79	2.89
2	2.96	2.80	2.77	2.88	2.86	2.91
3	3.00	2.81	2.80	2.79	2.86	2.88
4	3.01	2.76	2.78	2.79	2.83	2.92
5	2.98	2.77	2.82	2.79	2.81	2.85
6	2.97	2.82	2.76	2.91	2.86	2.85
7	2.96	3.02	2.83	2.81	2.82	2.96
8	2.97	2.99	2.81	2.71	2.88	2.84
9	3.00	2.97	2.84	2.78	2.88	2.91
10	2.96	2.78	2.81	2.84	2.81	2.84
ค่าเฉลี่ย	2.98	2.87	2.80	2.81	2.84	2.88
S.D.	0.02	0.10	0.03	0.06	0.03	0.04

* มิลลิเมตร

ตารางที่ 16 ผลการประเมินเส้นผ่าศูนย์กลางของเมทริกซ์ HPMC ที่มี Amberlite IRP69[®]

เม็ดที่	สูตร (HPMC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
1	6.40*	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
2	6.38	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
3	6.40	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
4	6.38	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
5	6.38	6.40	6.40	6.40	6.38	6.42
6	6.40	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
7	6.40	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
8	6.38	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
9	6.40	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
10	6.38	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
ค่าเฉลี่ย	6.39	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
S.D.	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01

* มิลลิเมตร

ตารางที่ 17 ผลการประเมินความแข็งของเมทริกซ์ HPMC ที่มี Amberlite IRP69[®]

เม็ดที่	สูตร (HPMC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
1	38.7*	32.7	18.3	16.0	7.7	4.1
2	35.7	30.0	18.4	17.2	7.8	4.1
3	37.0	32.1	17.0	15.4	7.8	3.5
4	40.0	33.8	17.3	15.9	8.1	4.3
5	40.7	31.9	15.3	18.4	7.0	3.9
6	40.6	31.2	14.9	16.1	7.3	3.4
7	37.2	30.5	16.0	15.8	8.2	3.8
8	41.2	29.2	17.3	16.5	7.0	3.7
9	43.1	32.5	16.4	17.2	7.7	3.5
10	36.8	29.5	15.6	18.4	6.9	3.0
ค่าเฉลี่ย	39.1	31.3	16.6	16.7	7.5	3.7
S.D.	2.4	1.5	1.2	1.1	0.5	0.4

* นิวตัน

ตารางที่ 18 ผลการประเมินน้ำหนักของเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite IRP69[®]

เม็ดที่	สูตร (EC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
1	99.8*	99.5	99.9	99.8	100.0	100.6
2	100.1	99.4	99.8	100.6	100.8	100.3
3	100.5	99.4	99.7	100.4	99.6	100.6
4	100.4	99.6	100.7	100.8	100.8	100.1
5	100.3	99.6	99.9	99.5	100.5	100.8
6	99.9	99.4	99.6	99.4	100.5	100.4
7	100.2	100.2	100.1	100.6	99.9	100.4
8	99.6	100.3	99.9	100.8	99.9	100.7
9	99.9	99.6	100.6	100.6	100.2	100.6
10	100.0	99.5	100.1	99.3	100.8	100.2
ค่าเฉลี่ย	100.1	99.7	100.0	100.2	100.3	100.5
S.D.	0.3	0.3	0.4	0.6	0.4	0.2

* มิลลิกรัม

ตารางที่ 19 ผลการประเมินความหนาของเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite IRP69[®]

เม็ดที่	สูตร (EC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
1	2.85*	2.79	2.81	2.74	2.65	2.64
2	2.86	2.82	2.78	2.73	2.64	2.61
3	2.82	2.76	2.80	2.72	2.68	2.64
4	2.84	2.82	2.79	2.68	2.66	2.64
5	2.85	2.82	2.79	2.71	2.68	2.62
6	2.85	2.78	2.76	2.70	2.61	2.61
7	2.77	2.80	2.73	2.70	2.67	2.66
8	2.86	2.79	2.78	2.71	2.64	2.66
9	2.83	2.81	2.81	2.71	2.67	2.63
10	2.85	2.74	2.76	2.71	2.66	2.65
ค่าเฉลี่ย	2.84	2.79	2.78	2.71	2.65	2.64
S.D.	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02

* มิลลิเมตร

ตารางที่ 20 ผลการประเมินเส้นผ่าศูนย์กลางของเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite IRP69[®]

เม็ดที่	สูตร (EC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
1	6.40*	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40
2	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40
3	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40
4	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40
5	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40
6	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40
7	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40
8	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40
9	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40
10	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40
ค่าเฉลี่ย	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40	6.40
S.D.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

* มิลลิเมตร

ตารางที่ 21 ผลการประเมินความแข็งของเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite IRP69[®]

เม็ดที่	สูตร (EC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
1	123.7*	112.1	106.4	114.7	98.8	73.2
2	126.0	113.7	104.0	108.7	96.6	75.9
3	113.1	116.3	106.7	113.5	97.0	74.7
4	125.9	104.1	104.0	105.1	99.1	76.8
5	110.3	109.9	108.6	112.9	92.5	76.8
6	127.7	114.0	102.8	117.2	92.5	75.3
7	116.1	115.0	110.2	113.1	96.1	75.4
8	118.6	105.4	104.9	111.7	97.9	77.4
9	117.5	115.8	102.0	108.2	96.5	77.1
10	121.9	110.9	102.5	112.5	96.8	74.4
ค่าเฉลี่ย	120.1	111.7	105.2	111.7	96.4	75.7
S.D.	5.9	4.2	2.7	3.5	2.3	1.3

* นิวตัน

ตารางที่ 22 ผลการประเมินเวลาการแตกตัวของเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite IRP69[®]

เม็ดที่	สูตร (EC/_)					
	AM69/0*	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
1	>60**	45.5	29.10	10.15	4.55	2.49
2	>60	45.5	27.59	8.30	5.20	3.10
3	>60	46.5	29.45	8.35	4.00	3.15
4	>60	47.2	29.20	9.18	3.45	2.54
5	>60	45.5	29.32	10.07	4.58	2.58
6	>60	45.9	27.10	8.42	5.04	3.05
ค่าเฉลี่ย	>60	46.02	28.63	9.08	4.47	2.82
S.D.	-	0.70	1.01	0.86	0.65	0.31

* ไม่แตกตัวแม้เวลาผ่านไป 10 h

** นาที

ตารางที่ 23 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/0 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	8.8	8.9	8.6	8.8	0.1
0.3	17.0	20.0	17.7	18.3	1.6
0.5	31.9	33.8	32.5	32.7	1.0
1.0	50.5	51.1	48.8	50.1	1.2
2.0	71.1	71.6	70.9	71.2	0.4
4.0	85.5	87.5	86.4	86.5	1.0
6.0	93.2	95.4	95.5	94.7	1.3
8.0	100.3	101.5	100.3	100.7	0.7
10.0	103.9	106.4	103.3	104.5	1.6

ตารางที่ 24 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/5 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	10.1	10.4	10.0	10.2	0.2
0.3	14.1	14.2	14.2	14.2	0.1
0.5	21.8	22.4	22.4	22.2	0.4
1.0	34.6	36.8	36.3	35.9	1.1
2.0	55.7	58.8	57.8	57.5	1.6
4.0	77.2	80.7	79.5	79.1	1.8
6.0	87.7	88.8	88.5	88.3	0.5
8.0	95.6	94.7	93.9	94.7	0.9
10.0	95.0	95.2	95.9	95.4	0.4

ตารางที่ 25 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/10 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	9.1	8.7	8.9	8.9	0.2
0.3	12.3	12.2	12.4	12.3	0.1
0.5	18.7	19.4	19.4	19.1	0.4
1.0	27.9	29.5	29.0	28.8	0.8
2.0	41.6	46.2	45.1	44.3	2.4
4.0	56.1	65.2	61.8	61.1	4.6
6.0	62.2	71.1	67.9	67.1	4.5
8.0	62.6	71.8	68.3	67.6	4.6
10.0	63.3	73.1	69.8	68.7	5.0

ตารางที่ 26 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/20 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	5.2	9.4	7.5	7.4	2.1
0.3	9.9	13.8	11.6	11.8	1.9
0.5	14.6	22.2	18.3	18.3	3.8
1.0	20.3	28.5	24.4	24.4	4.1
2.0	30.6	37.8	33.4	34.0	3.6
4.0	39.2	43.0	39.5	40.5	2.1
6.0	41.3	44.3	41.0	42.2	1.8
8.0	43.0	45.5	42.2	43.6	1.8
10.0	44.1	47.0	43.3	44.8	1.9

ตารางที่ 27 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/30 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	9.5	10.2	10.1	9.9	0.4
0.3	10.7	11.8	11.9	11.5	0.6
0.5	13.7	17.1	15.1	15.3	1.7
1.0	15.8	21.9	18.9	18.9	3.1
2.0	16.9	26.0	22.9	21.9	4.6
4.0	19.0	26.4	24.6	23.3	3.9
6.0	19.0	26.1	24.6	23.2	3.7
8.0	19.1	25.1	24.2	22.8	3.2
10.0	19.1	24.3	24.1	22.5	2.9

ตารางที่ 28 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/40 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	9.4	4.4	7.7	7.2	2.5
0.3	10.7	6.1	9.3	8.7	2.3
0.5	13.5	8.4	11.5	11.2	2.5
1.0	14.7	10.7	13.4	12.9	2.0
2.0	16.5	13.1	16.6	15.4	2.0
4.0	15.9	12.4	15.9	14.7	2.1
6.0	15.4	11.2	15.3	14.0	2.4
8.0	13.9	10.5	14.1	12.8	2.0
10.0	13.3	9.6	13.4	12.1	2.1

ตารางที่ 29 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/0 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	7.0	9.7	9.2	8.6	1.4
0.3	10.9	14.7	14.0	13.2	2.0
0.5	16.1	20.5	19.8	18.8	2.4
1.0	22.8	26.0	26.3	25.0	2.0
2.0	31.6	33.6	35.0	33.4	1.8
4.0	43.2	44.3	46.7	44.7	1.8
6.0	51.8	51.1	54.3	52.4	1.7
8.0	57.3	57.9	61.0	58.7	2.0
10.0	62.9	62.3	66.3	63.8	2.1

ตารางที่ 30 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/5 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	16.1	19.5	17.4	17.7	1.7
0.3	27.1	37.0	32.0	32.0	5.0
0.5	42.8	58.5	51.2	50.8	7.9
1.0	65.9	95.8	82.7	81.4	15.0
2.0	88.9	107.7	98.6	98.4	9.4
4.0	88.7	105.4	97.9	97.3	8.4
6.0	88.3	107.0	99.1	98.1	9.4
8.0	89.7	107.2	99.9	99.0	8.8
10.0	87.8	105.1	98.7	97.2	8.7

ตารางที่ 31 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/10 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	32.7	28.4	30.5	30.5	2.2
0.3	67.6	57.9	60.3	61.9	5.0
0.5	88.7	82.7	83.1	84.8	3.3
1.0	85.8	80.0	80.9	82.2	3.1
2.0	82.1	77.1	77.6	78.9	2.7
4.0	81.7	76.0	76.4	78.0	3.2
6.0	80.3	75.2	75.5	77.0	2.9
8.0	80.3	75.4	75.3	77.0	2.9
10.0	80.0	75.5	75.3	76.9	2.6

ตารางที่ 32 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/20 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	60.4	57.8	59.7	59.3	1.4
0.3	75.7	77.0	76.9	76.5	0.7
0.5	71.0	72.9	72.4	72.1	1.0
1.0	65.4	66.8	66.6	66.3	0.8
2.0	58.5	60.2	59.7	59.5	0.9
4.0	49.9	52.5	51.5	51.3	1.3
6.0	44.4	47.8	46.6	46.3	1.7
8.0	44.2	45.8	45.1	45.0	0.8
10.0	42.7	44.1	43.4	43.4	0.7

ตารางที่ 33 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/30 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	79.8	82.8	81.7	81.5	1.5
0.3	81.5	84.4	82.6	82.8	1.4
0.5	75.9	78.6	77.0	77.2	1.3
1.0	68.1	71.9	69.8	69.9	1.9
2.0	57.5	61.4	59.2	59.4	2.0
4.0	46.1	49.3	47.7	47.7	1.6
6.0	38.2	43.3	40.5	40.7	2.6
8.0	31.7	37.3	34.3	34.4	2.8
10.0	27.4	33.6	30.4	30.5	3.1

ตารางที่ 34 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/40 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	82.3	81.6	82.2	82.0	0.4
0.3	75.7	74.8	74.7	75.0	0.5
0.5	70.4	68.7	67.2	68.7	1.6
1.0	61.8	61.2	57.2	60.1	2.5
2.0	51.9	50.8	45.5	49.4	3.4
4.0	40.0	39.1	33.6	37.5	3.5
6.0	32.4	31.3	26.5	30.0	3.1
8.0	27.5	24.6	21.7	24.6	2.9
10.0	23.2	20.0	18.3	20.5	2.5

ตารางที่ 35 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/20 ใน 0.005 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	7.0	8.1	7.2	7.4	0.6
0.3	12.6	12.5	11.7	12.3	0.5
0.5	16.1	17.0	16.9	16.7	0.5
1.0	26.8	26.0	26.4	26.4	0.4
2.0	41.1	40.7	40.2	40.6	0.4
4.0	58.8	59.8	57.3	58.6	1.3
6.0	67.8	70.3	66.9	68.3	1.8
8.0	70.5	73.0	71.1	71.5	1.3
10.0	73.3	74.4	73.6	73.8	0.6

ตารางที่ 36 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/20 ใน 0.05 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	4.1	6.0	4.5	4.9	1.0
0.3	13.1	10.4	11.1	11.5	1.4
0.5	18.8	18.6	18.3	18.6	0.3
1.0	32.1	30.9	30.6	31.2	0.8
2.0	51.9	50.8	50.3	51.0	0.8
4.0	76.2	74.4	74.1	74.9	1.2
6.0	89.7	87.7	86.8	88.1	1.5
8.0	96.4	94.6	94.8	95.3	1.0
10.0	99.5	99.9	100.6	100.0	0.6

ตารางที่ 37 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/20 ใน 0.1 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	9.5	7.7	8.5	8.6	0.9
0.3	17.5	13.0	15.8	15.4	2.3
0.5	27.5	25.6	26.5	26.5	0.9
1.0	44.0	37.0	40.1	40.3	3.5
2.0	64.7	60.2	61.0	62.0	2.4
4.0	85.4	79.2	81.6	82.1	3.1
6.0	100.4	94.6	97.1	97.4	2.9
8.0	100.7	100.5	101.6	101.0	0.6
10.0	101.3	99.1	102.0	100.8	1.5

ตารางที่ 38 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/20 ใน 0.2 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	13.5	14.5	13.1	13.7	0.8
0.3	20.2	22.7	21.2	21.4	1.3
0.5	29.3	34.6	31.2	31.7	2.7
1.0	46.9	49.3	46.0	47.4	1.7
2.0	66.0	70.4	66.1	67.5	2.5
4.0	90.0	90.5	89.0	89.9	0.7
6.0	99.4	102.0	99.5	100.3	1.5
8.0	101.5	102.2	101.6	101.8	0.3
10.0	103.0	102.4	102.1	102.5	0.4

ตารางที่ 39 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am69/20 ใน 0.4 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	10.3	11.1	11.6	11.0	0.6
0.3	18.8	18.7	18.4	18.6	0.2
0.5	34.9	27.7	31.9	31.5	3.6
1.0	44.1	44.9	45.7	44.9	0.8
2.0	64.8	62.5	64.0	63.8	1.2
4.0	96.2	94.3	93.6	94.7	1.3
6.0	103.5	102.2	100.3	102.0	1.6
8.0	104.3	102.2	100.5	102.4	1.9
10.0	104.7	94.0	100.5	99.7	5.4

ตารางที่ 40 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/20 ใน 0.005 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	56.7	49.2	51.8	52.6	3.8
0.3	80.5	79.5	79.5	79.9	0.6
0.5	82.0	80.8	80.6	81.1	0.8
1.0	82.9	79.5	80.7	81.0	1.7
2.0	84.7	78.8	80.2	81.2	3.1
4.0	84.9	78.3	80.2	81.1	3.4
6.0	85.8	78.0	80.1	81.3	4.1
8.0	85.5	77.8	80.1	81.1	4.0
10.0	85.9	78.1	80.3	81.4	4.0

ตารางที่ 41 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/20 ใน 0.05 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	57.3	56.2	57.9	57.2	0.9
0.3	88.9	89.8	89.3	89.4	0.5
0.5	92.5	96.8	94.5	94.6	2.1
1.0	91.9	99.5	95.8	95.7	3.8
2.0	92.2	99.7	96.2	96.0	3.7
4.0	92.7	101.5	97.0	97.1	4.4
6.0	97.8	104.0	100.7	100.8	3.1
8.0	97.6	104.2	101.0	100.9	3.3
10.0	97.0	104.7	101.2	101.0	3.9

ตารางที่ 42 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/20 ใน 0.1 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	63.3	64.9	64.1	64.1	0.8
0.3	98.2	98.1	99.1	98.5	0.5
0.5	100.9	100.6	100.9	100.8	0.2
1.0	101.3	102.6	101.9	101.9	0.7
2.0	102.9	103.6	102.8	103.1	0.4
4.0	104.1	104.5	103.6	104.0	0.5
6.0	101.9	101.3	102.1	101.8	0.4
8.0	98.1	102.5	101.4	100.7	2.3
10.0	98.2	103.1	101.2	100.9	2.4

ตารางที่ 43 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/20 ใน 0.2 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	59.0	62.3	61.9	61.1	1.8
0.3	94.4	98.1	98.1	96.9	2.1
0.5	96.0	99.7	99.4	98.4	2.1
1.0	96.5	102.4	99.5	99.5	3.0
2.0	97.0	101.2	100.1	99.4	2.2
4.0	100.3	100.5	101.5	100.8	0.6
6.0	94.8	100.9	101.1	98.9	3.6
8.0	95.9	101.4	100.5	99.3	2.9
10.0	93.5	101.8	100.2	98.5	4.4

ตารางที่ 44 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am69/20 ใน 0.4 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	53.1	51.8	52.1	52.3	0.7
0.3	100.1	96.8	97.5	98.1	1.8
0.5	104.7	99.1	101.1	101.6	2.8
1.0	104.4	98.8	100.8	101.3	2.8
2.0	102.6	99.9	100.3	100.9	1.5
4.0	103.0	100.9	100.9	101.6	1.2
6.0	103.5	101.1	101.0	101.9	1.4
8.0	100.1	101.9	100.1	100.7	1.0
10.0	101.3	103.7	100.9	102.0	1.5

ตารางที่ 45 การทดสอบจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ HPMC ที่มีเรซิน
Amberlite IRP69[®] ในน้ำ

ตำรับ	สูตร (HPMC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
Zero order model						
R ²	0.796	0.847	0.810	0.721	0.513	0.261
Slope (mg.h ⁻¹)	9.758	9.496	6.786	3.724	1.628	0.700
y-int	25.338	19.611	16.649	14.254	12.460	9.493
First order และ film diffusion controlled model						
R ²	0.994	0.992	0.879	0.769	0.538	0.263
Slope (h ⁻¹)	0.332	0.326	0.125	0.051	0.019	0.008
y-int	-0.097	0.118	0.185	0.160	0.136	0.102
Higuchi model						
R ²	0.972	0.969	0.952	0.906	0.742	0.487
Slope (h ^{-1/2})	0.338	0.332	0.240	0.136	0.064	0.031
y-int	-0.035	0.022	0.038	0.065	0.085	0.072
Korsmayer and Peppas model						
n*	0.42	0.41	0.38	0.29	0.17	0.11
R ²	0.979	0.977	0.969	0.967	0.955	0.877
Slope (h ⁻ⁿ)	0.495	0.421	0.332	0.248	0.181	0.124
y-int	-0.039	-0.040	-0.027	-0.016	-0.005	-0.001
Bhaskar หรือ particle diffusion controlled model						
R ²	0.984	0.992	0.955	0.884	0.681	0.398
Slope (h ^{-0.65})	0.724	0.735	0.293	0.124	0.049	0.021
y-int	-0.330	-0.154	0.060	0.102	0.110	0.088

* Best fitted

ตารางที่ 46 การทดสอบจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC ที่มีเรซิน Amberlite IRP69[®] ในน้ำ

ตัวรับ	สูตร (EC/_)					
	AM69/0	Am69/5	Am69/10	Am69/20	Am69/30	Am69/40
Zero order model						
R ²	0.893	0.526	0.190	0.036	0.206	0.318
Slope (mg.h ⁻¹)	5.959	7.757	3.233	-1.122	-3.326	-4.183
y-int	14.297	43.054	53.184	55.779	62.907	55.999
First order และ film diffusion controlled model						
R ²	0.962	0.700	0.152	0.129	0.335	0.361
Slope (h ⁻¹)	0.101	0.582	0.062	-0.041	-0.096	-0.093
y-int	0.142	0.927	0.989	0.950	1.202	0.980
Higuchi model						
R ²	0.992	0.750	0.371	0.002	0.112	0.232
Slope (h ^{-1/2})	0.205	0.303	0.148	-0.008	-0.080	-0.117
y-int	0.038	0.243	0.423	0.534	0.638	0.594
Korsmayer and Peppas model						
n*	0.41	0.22	0.08	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
R ²	1.000	0.881	0.809	0.717	0.472	0.306
Slope (h ⁻ⁿ)	0.260	0.709	0.690	0.580	0.581	0.474
y-int	0.000	-0.061	-0.012	0.000	0.000	0.000
Bhaskar หรือ particle diffusion controlled model						
R ²	0.997	0.786	0.244	0.089	0.304	0.355
Slope (h ^{-0.65})	0.233	1.391	0.177	-0.077	-0.206	-0.209
y-int	0.050	0.303	0.871	0.956	1.264	1.055

* Best fitted

ตารางที่ 47 การทดสอบจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ HPMC ที่มีเรซิน
Amberlite IRP69[®] 20 % (HPMC/Am69/20) ในตัวกลางชนิดต่างๆ

ตัวกลาง	น้ำ	สารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) ความเข้มข้น				
		0.005 N	0.05 N	1.0 N	2.0 N	4.0 N
Zero order model						
R ²	0.721	0.877	0.920	0.913	0.886	0.928
Slope (mg.h ⁻¹)	3.724	7.269	12.004	15.493	15.582	21.737
y-int	14.254	13.975	12.059	14.527	18.818	13.571
First order และ film diffusion controlled model						
R ²	0.769	0.950	0.996	0.968	0.997	0.980
Slope (h ⁻¹)	0.051	0.137	0.356	0.540	0.531	0.654
y-int	0.160	0.136	0.001	-0.027	0.072	-0.004
Higuchi model						
R ²	0.906	0.983	0.991	0.995	0.998	0.997
Slope (h ^{-1/2})	0.136	0.251	0.366	0.414	0.453	0.473
y-int	0.065	0.010	-0.043	-0.020	-0.002	-0.021
Korsmayer and Peppas model						
n*	0.29	0.42	0.48	0.47	0.47	0.51
R ²	0.967	0.987	0.990	0.995	0.998	0.998
Slope (h ⁻ⁿ)	0.248	0.310	0.383	0.440	0.475	0.466
y-int	-0.016	-0.030	-0.054	-0.037	-0.017	-0.016
Bhaskar หรือ particle diffusion controlled model						
R ²	0.884	0.991	0.962	0.913	0.970	0.921
Slope (h ^{-0.65})	0.124	0.317	0.733	1.000	0.874	1.058
y-int	0.102	0.009	-0.223	-0.279	-0.117	-0.220

* Best fitted

ตารางที่ 48 การทดสอบจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC ที่มีเรซิน Amberlite IRP69[®] 20 % (EC/Am69/20) ในตัวกลางชนิดต่างๆ

ตัวกลาง	น้ำ	สารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) ความเข้มข้น				
		0.005 N	0.05 N	1.0 N	2.0 N	4.0 N
Zero order model						
R ²	0.036	0.162	0.246	0.671	0.315	0.745
Slope (mg.h ⁻¹)	-1.122	2.858	7.872	175.224	29.884	185.419
y-int	55.779	60.240	65.312	29.508	57.396	24.042
First order และ film diffusion controlled model						
R ²	0.129	0.186	0.468	0.985	0.712	0.979
Slope (h ⁻¹)	-0.041	0.066	0.636	19.085	5.115	15.176
y-int	0.950	1.159	1.566	-0.227	1.190	-0.212
Higuchi model						
R ²	0.002	0.320	0.463	0.904	0.755	0.935
Slope (h ^{-1/2})	-0.008	0.131	0.276	1.483	0.980	1.516
y-int	0.534	0.505	0.500	0.105	0.229	0.060
Korsmayer and Peppas model						
n*	< 0.0001	0.05	0.08	0.09	0.09	0.31
R ²	0.717	0.929	0.944	0.939	0.940	0.964
Slope (h ⁻ⁿ)	0.580	0.750	0.909	1.037	1.018	1.330
y-int	0.000	0.002	-0.005	-0.019	-0.020	-0.012
Bhaskar หรือ particle diffusion controlled model						
R ²	0.089	0.280	0.635	0.912	0.844	0.900
Slope (h ^{-0.65})	-0.077	0.182	1.236	11.512	5.760	9.118
y-int	0.956	1.044	1.170	-0.428	0.482	-0.364

* Best fitted

ตารางที่ 49 ผลการประเมินน้ำหนักของเมทริกซ์ HPMC ที่มี Amberlite IRP64[®]

เม็ดที่	สูตร (HPMC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
1	99.8*	100.5	99.6	100.4	100.2	99.8
2	100.0	100.5	99.8	99.9	100.4	100.6
3	100.7	100.6	100.1	100.2	99.9	100.8
4	100.1	100.2	100.0	100.8	100.2	100.7
5	100.7	99.2	100.0	100.6	100.0	100.6
6	100.6	100.1	99.6	100.8	100.7	100.6
7	99.4	100.4	99.4	100.8	100.7	100.7
8	99.2	99.4	100.8	100.7	100.3	100.6
9	99.5	99.8	99.8	100.3	99.8	100.8
10	99.7	99.8	100.0	100.6	100.5	99.9
ค่าเฉลี่ย	100.0	100.1	99.9	100.5	100.3	100.5
S.D.	0.5	0.5	0.4	0.3	0.3	0.4

* มิลลิกรัม

ตารางที่ 50 ผลการประเมินความหนาของเมทริกซ์ HPMC ที่มี Amberlite IRP64[®]

เม็ดที่	สูตร (HPMC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
1	2.74*	2.84	2.81	2.83	2.84	2.72
2	2.72	2.83	2.82	2.84	2.82	2.71
3	2.73	2.82	2.85	2.83	2.84	2.71
4	2.73	2.83	2.83	2.83	2.83	2.71
5	2.73	2.86	2.82	2.83	2.82	2.71
6	2.74	2.86	2.81	2.84	2.81	2.69
7	2.72	2.77	2.81	2.81	2.83	2.70
8	2.73	2.83	2.81	2.82	2.82	2.72
9	2.72	2.80	2.82	2.82	2.82	2.70
10	2.73	2.80	2.85	2.82	2.83	2.71
ค่าเฉลี่ย	2.73	2.82	2.82	2.83	2.83	2.71
S.D.	0.01	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01

* มิลลิเมตร

ตารางที่ 51 ผลการประเมินเส้นผ่านศูนย์กลางของเมทริกซ์ HPMC ที่มี Amberlite IRP64[®]

เม็ดที่	สูตร (HPMC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
1	6.40*	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
2	6.38	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
3	6.40	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
4	6.38	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
5	6.38	6.40	6.40	6.40	6.38	6.42
6	6.40	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
7	6.40	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
8	6.38	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
9	6.40	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
10	6.38	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
ค่าเฉลี่ย	6.39	6.40	6.40	6.40	6.38	6.40
S.D.	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01

* มิลลิเมตร

ตารางที่ 52 ผลการประเมินความแข็งของเมทริกซ์ HPMC ที่มี Amberlite IRP64[®]

เม็ดที่	สูตร (HPMC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
1	59.8*	71.7	60.3	89.6	68.1	90.7
2	54.2	74.7	60.1	88.8	69.8	87.2
3	60.8	73.9	60.2	87.2	83.5	89.8
4	53.6	73.1	59.9	88.1	69.6	92.0
5	55.2	70.7	59.1	88.6	79.9	89.5
6	54.2	71.4	59.1	86.1	75.3	95.5
7	55.4	70.4	57.2	89.2	70.3	92.2
8	53.9	74.0	56.9	87.6	85.8	83.1
9	54.6	72.0	59.2	88.2	78.0	92.1
10	54.1	70.5	61.8	86.8	85.5	95.8
ค่าเฉลี่ย	55.6	72.2	59.4	88.0	76.6	90.8
S.D.	2.6	1.6	1.4	1.1	7.0	3.8

* นิวตัน

ตารางที่ 53 ผลการประเมินน้ำหนักของเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite IRP64®

เม็ตที่	สูตร (EC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
1	99.8*	99.5	99.9	99.8	100.0	100.6
2	100.1	99.4	99.8	100.6	100.8	100.3
3	100.5	99.4	99.7	100.4	99.6	100.6
4	100.4	99.6	100.7	100.8	100.8	100.1
5	100.3	99.6	99.9	99.5	100.5	100.8
6	99.9	99.4	99.6	99.4	100.5	100.4
7	100.2	100.2	100.1	100.6	99.9	100.4
8	99.6	100.3	99.9	100.8	99.9	100.7
9	99.9	99.6	100.6	100.6	100.2	100.6
10	100.0	99.5	100.1	99.3	100.8	100.2
ค่าเฉลี่ย	100.1	99.7	100.0	100.2	100.3	100.5
S.D.	0.3	0.3	0.4	0.6	0.4	0.2

* มิลลิกรัม

ตารางที่ 54 ผลการประเมินความหนาของเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite IRP64®

เม็ตที่	สูตร (EC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
1	2.79*	2.91	2.93	2.90	2.83	2.71
2	2.79	2.88	2.87	2.83	2.83	2.69
3	2.77	2.89	2.90	2.89	2.82	2.70
4	2.79	2.92	2.90	2.86	2.83	2.72
5	2.81	2.90	2.90	2.86	2.85	2.72
6	2.78	2.90	2.93	2.90	2.83	2.69
7	2.79	2.90	2.89	2.85	2.82	2.69
8	2.81	2.89	2.89	2.88	2.83	2.67
9	2.82	2.88	2.89	2.88	2.84	2.71
10	2.81	2.90	2.89	2.89	2.83	2.69
ค่าเฉลี่ย	2.80	2.90	2.90	2.87	2.83	2.70
S.D.	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01

* มิลลิเมตร

ตารางที่ 55 ผลการประเมินเส้นผ่านศูนย์กลางของเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite IRP64[®]

เม็ดที่	สูตร (EC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
1	6.40*	6.38	6.38	6.38	6.40	6.40
2	6.40	6.40	6.38	6.38	6.38	6.40
3	6.40	6.40	6.40	6.38	6.38	6.40
4	6.38	6.40	6.40	6.38	6.38	6.40
5	6.40	6.40	6.40	6.38	6.38	6.40
6	6.38	6.40	6.40	6.38	6.38	6.40
7	6.38	6.40	6.40	6.38	6.38	6.40
8	6.38	6.40	6.38	6.38	6.38	6.40
9	6.38	6.40	6.40	6.38	6.38	6.40
10	6.40	6.40	6.40	6.38	6.38	6.40
ค่าเฉลี่ย	6.39	6.40	6.39	6.38	6.38	6.40
S.D.	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.00

* มิลลิเมตร

ตารางที่ 56 ผลการประเมินความแข็งของเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite IRP64[®]

เม็ดที่	สูตร (EC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
1	116.8*	118.0	120.7	122.8	141.0	143.5
2	116.1	122.8	128.4	125.0	139.4	134.3
3	111.5	116.7	125.0	133.3	128.6	139.0
4	110.1	122.4	127.1	133.1	137.9	143.3
5	116.9	116.8	132.1	133.5	139.8	131.9
6	118.2	119.6	125.2	120.9	137.4	136.8
7	117.5	115.8	120.3	130.9	132.6	129.7
8	111.1	121.9	128.4	136.8	136.7	129.0
9	108.7	121.2	130.6	128.0	141.0	132.0
10	113.1	116.8	124.6	132.4	138.1	135.6
ค่าเฉลี่ย	114.0	119.2	126.2	129.7	137.2	135.5
S.D.	3.5	2.7	3.9	5.3	3.9	5.2

* นิวตัน

ตารางที่ 57 ผลการประเมินเวลาการแตกตัวของเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite IRP64[®]

เม็ดที่	สูตร (EC/_)					
	Am64/0*	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
1	>60**	>60	>60	>60	>60	>60
2	>60	>60	>60	>60	>60	>60
3	>60	>60	>60	>60	>60	>60
4	>60	>60	>60	>60	>60	>60
5	>60	>60	>60	>60	>60	>60
6	>60	>60	>60	>60	>60	>60
ค่าเฉลี่ย	>60	>60	>60	>60	>60	>60
S.D.	-	-	-	-	-	-

* ไม่แตกตัวและไม่กร่อนแม้เวลาผ่านไป 10 h

** นาที่

ตารางที่ 58 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/0 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	8.0	8.2	7.9	8.1	0.1
0.3	15.4	18.3	16.2	16.6	1.5
0.5	28.7	30.8	29.5	29.7	1.1
1.0	45.4	46.5	44.2	45.4	1.1
2.0	63.9	65.1	64.2	64.4	0.6
4.0	76.9	79.7	78.4	78.3	1.4
6.0	83.8	86.9	86.7	85.8	1.7
8.0	90.1	92.4	91.0	91.2	1.2
10.0	93.4	96.9	93.8	94.7	1.9

ตารางที่ 59 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/5 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	15.0	18.2	16.4	16.5	1.6
0.3	21.3	22.1	22.0	21.8	0.4
0.5	28.8	28.4	28.9	28.7	0.3
1.0	41.5	42.0	41.5	41.7	0.3
2.0	58.5	59.7	58.8	59.0	0.6
4.0	78.0	75.7	77.8	77.2	1.2
6.0	88.1	88.2	88.2	88.2	0.1
8.0	90.6	91.2	90.4	90.7	0.4
10.0	91.8	92.6	91.6	92.0	0.6

ตารางที่ 60 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/10 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	13.8	14.3	13.7	13.9	0.3
0.3	18.2	18.2	18.4	18.3	0.1
0.5	26.1	25.7	26.4	26.1	0.3
1.0	38.5	38.9	39.3	38.9	0.4
2.0	56.6	56.0	56.9	56.5	0.5
4.0	71.4	78.7	75.6	75.3	3.7
6.0	79.6	86.7	84.1	83.5	3.6
8.0	88.1	89.4	88.3	88.6	0.7
10.0	85.1	87.4	86.3	86.3	1.1

ตารางที่ 61 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/20 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	11.2	10.2	11.0	10.8	0.5
0.3	15.9	14.9	15.4	15.4	0.5
0.5	26.3	23.3	24.7	24.8	1.5
1.0	37.7	36.6	37.8	37.4	0.7
2.0	55.2	55.3	55.4	55.3	0.1
4.0	72.2	72.1	70.3	71.5	1.0
6.0	80.4	80.3	79.2	79.9	0.7
8.0	83.7	82.7	83.0	83.1	0.6
10.0	84.7	82.9	83.8	83.8	0.9

ตารางที่ 62 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/30 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	9.8	12.4	11.8	11.3	1.4
0.3	18.8	18.2	18.5	18.5	0.3
0.5	27.3	26.7	27.1	27.0	0.3
1.0	38.1	39.5	39.3	39.0	0.8
2.0	53.4	54.8	54.5	54.2	0.7
4.0	64.3	68.3	67.2	66.6	2.1
6.0	75.6	75.1	75.5	75.4	0.3
8.0	77.7	78.7	78.5	78.3	0.5
10.0	78.6	78.4	78.6	78.5	0.2

ตารางที่ 63 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/40 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	16.9	14.9	16.9	16.2	1.2
0.3	21.2	16.6	19.7	19.1	2.3
0.5	28.7	26.3	28.0	27.6	1.2
1.0	41.1	40.1	40.8	40.7	0.5
2.0	55.3	54.4	55.1	54.9	0.5
4.0	67.1	66.3	66.9	66.8	0.4
6.0	73.0	72.9	72.3	72.7	0.4
8.0	73.0	72.9	73.0	73.0	0.1
10.0	74.0	73.5	74.4	73.9	0.4

ตารางที่ 64 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/0 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	14.9	14.1	14.1	14.4	0.5
0.3	20.1	20.1	20.2	20.1	0.1
0.5	25.7	23.7	25.3	24.9	1.0
1.0	34.4	31.8	32.9	33.0	1.3
2.0	45.3	43.5	44.5	44.4	0.9
4.0	59.5	58.7	58.9	59.1	0.4
6.0	69.7	70.5	70.4	70.2	0.4
8.0	77.3	78.6	77.5	77.8	0.7
10.0	82.0	83.3	83.6	83.0	0.9

ตารางที่ 65 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/5 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	21.1	19.3	20.8	20.4	1.0
0.3	23.6	21.9	23.1	22.9	0.8
0.5	25.6	24.5	25.4	25.1	0.6
1.0	32.6	32.2	32.6	32.5	0.2
2.0	42.4	43.0	42.6	42.7	0.3
4.0	55.9	56.0	55.9	55.9	0.1
6.0	66.2	67.0	66.3	66.5	0.4
8.0	70.0	72.5	71.3	71.3	1.3
10.0	80.1	80.5	79.8	80.1	0.4

ตารางที่ 66 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/10 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	16.8	16.3	16.0	16.4	0.4
0.3	20.5	18.9	19.5	19.6	0.8
0.5	27.4	24.4	25.5	25.8	1.5
1.0	34.9	32.2	33.2	33.4	1.4
2.0	43.7	42.7	43.2	43.2	0.5
4.0	55.6	57.5	56.6	56.6	0.9
6.0	66.1	67.2	66.6	66.6	0.5
8.0	67.8	72.0	70.6	70.1	2.1
10.0	80.6	75.0	77.2	77.6	2.8

ตารางที่ 67 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/20 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	14.5	11.8	13.0	13.1	1.4
0.3	19.5	17.3	18.2	18.3	1.1
0.5	27.0	24.4	25.7	25.7	1.3
1.0	36.2	33.5	34.8	34.8	1.3
2.0	47.0	45.8	46.2	46.3	0.6
4.0	61.7	59.8	60.4	60.6	0.9
6.0	67.4	64.1	66.0	65.8	1.6
8.0	74.8	71.5	74.1	73.5	1.8
10.0	75.0	77.7	76.7	76.5	1.3

ตารางที่ 68 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/30 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	14.8	15.4	15.6	15.3	0.4
0.3	22.0	23.2	22.5	22.6	0.6
0.5	29.9	30.6	29.9	30.1	0.4
1.0	40.5	40.2	40.5	40.4	0.2
2.0	57.8	55.7	56.5	56.6	1.1
4.0	80.6	78.3	79.3	79.4	1.1
6.0	80.5	80.2	80.2	80.3	0.2
8.0	80.0	80.4	80.6	80.3	0.3
10.0	80.9	81.1	80.7	80.9	0.2

ตารางที่ 69 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/40 ในน้ำ

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	16.2	16.0	16.9	16.4	0.5
0.3	23.9	21.6	23.3	22.9	1.2
0.5	40.1	38.3	40.1	39.5	1.0
1.0	69.0	67.3	69.8	68.7	1.3
2.0	76.4	77.2	77.2	76.9	0.5
4.0	76.0	78.6	77.6	77.4	1.3
6.0	77.1	78.4	78.3	77.9	0.7
8.0	75.3	79.1	77.8	77.4	1.9
10.0	74.6	78.9	77.7	77.1	2.2

ตารางที่ 70 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/0 ใน 0.1 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	10.1	8.6	9.4	9.4	0.7
0.3	13.1	13.1	13.1	13.1	0.0
0.5	19.9	20.1	19.8	20.0	0.1
1.0	31.4	31.1	31.0	31.2	0.2
2.0	48.5	48.2	48.3	48.4	0.2
4.0	69.0	69.0	69.0	69.0	0.0
6.0	82.7	83.0	83.1	82.9	0.2
8.0	90.9	90.5	90.7	90.7	0.2
10.0	92.5	92.4	92.6	92.5	0.1

ตารางที่ 71 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/0 ใน 0.4 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	8.6	8.0	8.0	8.2	0.3
0.3	11.7	11.1	10.9	11.2	0.4
0.5	16.5	16.3	15.9	16.2	0.3
1.0	25.5	25.6	25.3	25.5	0.2
2.0	41.2	42.8	41.4	41.8	0.9
4.0	61.0	62.4	61.3	61.6	0.8
6.0	70.4	73.8	71.3	71.8	1.8
8.0	79.8	83.3	80.9	81.3	1.8
10.0	86.3	88.2	86.8	87.1	1.0

ตารางที่ 72 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/40 ใน 0.05 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	19.9	26.1	21.5	22.5	3.2
0.3	13.1	21.2	16.3	16.9	4.0
0.5	21.5	24.3	22.9	22.9	1.4
1.0	24.2	33.5	29.4	29.0	4.6
2.0	41.4	45.4	42.3	43.1	2.1
4.0	54.1	54.5	52.8	53.8	0.9
6.0	60.3	62.6	60.1	61.0	1.4
8.0	58.2	63.0	61.2	60.8	2.4
10.0	65.4	67.4	65.8	66.2	1.0

ตารางที่ 73 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/40 ใน 0.1 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	10.0	12.5	10.6	11.1	1.3
0.3	13.9	14.2	13.8	14.0	0.2
0.5	20.0	20.6	20.7	20.4	0.4
1.0	32.4	30.6	31.1	31.4	0.9
2.0	41.1	42.4	41.7	41.7	0.7
4.0	54.5	58.1	56.0	56.2	1.8
6.0	63.2	60.3	62.5	62.0	1.5
8.0	67.5	67.8	67.1	67.5	0.4
10.0	67.5	71.8	69.7	69.7	2.1

ตารางที่ 74 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/40 ใน 0.2 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	3.7	5.0	4.2	4.3	0.7
0.3	8.2	7.8	8.3	8.1	0.2
0.5	15.3	13.3	14.3	14.3	1.0
1.0	25.6	24.7	26.0	25.4	0.7
2.0	35.3	34.6	34.9	34.9	0.4
4.0	47.5	44.4	45.5	45.8	1.6
6.0	55.4	48.3	51.2	51.6	3.5
8.0	52.1	61.9	59.0	57.7	5.0
10.0	65.1	67.3	64.6	65.7	1.4

ตารางที่ 75 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ HPMC/Am64/40 ใน 0.4 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	9.1	15.6	11.0	11.9	3.3
0.3	11.3	11.2	10.5	11.0	0.4
0.5	15.7	16.4	16.4	16.2	0.4
1.0	27.5	27.8	27.2	27.5	0.3
2.0	38.7	42.0	39.3	40.0	1.8
4.0	50.3	53.2	51.5	51.7	1.4
6.0	63.6	62.5	62.4	62.8	0.7
8.0	70.0	68.1	68.5	68.9	1.0
10.0	70.7	74.2	73.0	72.6	1.7

ตารางที่ 76 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/0 ใน 0.1 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	14.5	14.9	14.6	14.7	0.2
0.3	15.7	21.8	17.7	18.4	3.1
0.5	19.1	23.1	20.6	21.0	2.0
1.0	27.8	28.4	27.4	27.9	0.5
2.0	38.1	37.5	37.5	37.7	0.4
4.0	50.2	50.5	49.8	50.1	0.3
6.0	59.3	61.3	60.2	60.3	1.0
8.0	65.8	70.7	67.7	68.1	2.5
10.0	74.4	77.0	76.0	75.8	1.3

ตารางที่ 77 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/0 ใน 0.4 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	9.7	8.8	9.9	9.5	0.6
0.3	12.6	14.4	13.5	13.5	0.9
0.5	16.3	17.5	17.2	17.0	0.7
1.0	22.2	24.2	23.6	23.3	1.0
2.0	31.1	32.5	32.1	31.9	0.7
4.0	43.2	46.3	45.0	44.8	1.5
6.0	53.7	56.1	55.2	55.0	1.2
8.0	61.6	64.1	63.0	62.9	1.3
10.0	68.0	70.8	69.9	69.6	1.4

ตารางที่ 78 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/40 ใน 0.05 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	24.3	22.1	22.5	23.0	1.1
0.3	33.7	34.0	33.0	33.6	0.5
0.5	65.7	60.4	60.4	62.2	3.1
1.0	74.6	71.1	72.1	72.6	1.8
2.0	78.6	75.0	75.1	76.2	2.0
4.0	77.6	76.4	76.7	76.9	0.6
6.0	77.2	79.3	76.6	77.7	1.4
8.0	74.7	76.0	75.5	75.4	0.6
10.0	80.0	78.4	77.9	78.8	1.1

ตารางที่ 79 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/40 ใน 0.1 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	20.8	16.8	18.7	18.8	2.0
0.3	47.0	37.5	42.3	42.2	4.7
0.5	71.8	67.4	69.7	69.7	2.2
1.0	81.7	81.1	81.5	81.5	0.3
2.0	87.0	87.3	86.6	87.0	0.4
4.0	87.8	83.0	86.4	85.7	2.5
6.0	85.6	82.6	83.8	84.0	1.5
8.0	84.8	84.6	84.7	84.7	0.1
10.0	85.5	85.7	85.6	85.6	0.1

ตารางที่ 80 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/40 ใน 0.2 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	10.7	17.1	12.3	13.4	3.4
0.3	33.7	33.5	34.3	33.8	0.4
0.5	70.4	66.4	67.3	68.0	2.1
1.0	85.3	79.4	81.8	82.2	3.0
2.0	88.1	80.2	81.8	83.4	4.2
4.0	86.4	80.8	83.5	83.6	2.8
6.0	88.6	89.7	86.5	88.2	1.6
8.0	93.1	86.3	89.9	89.8	3.4
10.0	86.7	83.5	85.4	85.2	1.6

ตารางที่ 81 การปลดปล่อยยา (%w/w) ออกจากเมทริกซ์ EC/Am64/40 ใน 0.4 N KCl

เวลา (h)	1	2	3	ค่าเฉลี่ย	S.D.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	23.5	15.3	20.2	19.6	4.1
0.3	41.8	40.0	40.9	40.9	0.9
0.5	71.9	67.5	71.2	70.2	2.4
1.0	83.2	87.6	85.6	85.5	2.2
2.0	90.6	91.6	90.0	90.7	0.8
4.0	90.9	93.2	88.5	90.9	2.4
6.0	90.8	93.4	90.6	91.6	1.6
8.0	88.5	89.3	89.8	89.2	0.7
10.0	92.5	92.5	92.4	92.5	0.1

ตารางที่ 82 การทดสอบจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ HPMC ที่มี Amberlite
IRP64[®] ในน้ำ

ตัวรับ	สูตร (HPMC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
Zero order model						
R ²	0.838	0.821	0.814	0.813	0.792	0.746
Slope (mg.h ⁻¹)	15.189	8.522	8.277	8.023	7.234	6.506
y-int	18.782	24.451	22.391	20.659	21.851	23.781
First order และ film diffusion controlled model						
R ²	0.994	0.960	0.924	0.927	0.903	0.847
Slope (h ⁻¹)	0.500	0.262	0.219	0.191	0.157	0.133
y-int	0.095	0.236	0.236	0.221	0.247	0.287
Higuchi model						
R ²	0.972	0.962	0.957	0.957	0.949	0.922
Slope (h ^{-1/2})	0.419	0.301	0.293	0.284	0.259	0.236
y-int	0.013	0.083	0.067	0.054	0.078	0.106
Korsmayer and Peppas model						
n*	0.42	0.42	0.52	0.40	0.36	0.33
R ²	0.979	0.990	0.994	0.984	0.987	0.979
Slope (h ⁻ⁿ)	0.495	0.401	0.385	0.398	0.403	0.405
y-int	-0.039	0.004	0.007	-0.027	-0.025	-0.015
Bhaskar หรือ particle diffusion controlled model						
R2	0.984	0.990	0.973	0.981	0.972	0.938
Slope (h-0.65)	0.949	0.601	0.507	0.444	0.368	0.315
y-int	-0.165	0.001	0.030	0.040	0.093	0.148

* Best fitted

ตารางที่ 83 การทดสอบจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite
IRP64[®] ในน้ำ

ตัวรับ	สูตร (EC/_)					
	Am64/0	Am64/5	Am64/10	Am64/20	Am64/30	Am64/40
Zero order model						
R ²	0.892	0.885	0.869	0.843	0.748	0.506
Slope (mg.h ⁻¹)	7.430	6.694	6.658	6.804	7.331	5.968
y-int	19.037	20.431	19.736	19.802	25.253	34.423
First order และ film diffusion controlled model						
R ²	0.985	0.975	0.964	0.947	0.830	0.566
Slope (h ⁻¹)	0.167	0.142	0.135	0.138	0.172	0.131
y-int	0.173	0.199	0.200	0.208	0.314	0.535
Higuchi model						
R ²	0.991	0.980	0.982	0.974	0.920	0.731
Slope (h ^{-1/2})	0.256	0.230	0.231	0.239	0.266	0.234
y-int	0.060	0.087	0.077	0.072	0.105	0.198
Korsmayer and Peppas model						
n*	0.41	0.20	0.34	0.37	0.35	0.25
R ²	1.000	0.986	0.994	0.996	0.973	0.8776
Slope (h ⁻ⁿ)	0.260	0.310	0.334	0.350	0.434	0.5444
y-int	0.000	0.001	0.002	-0.006	-0.016	-0.0326
Bhaskar หรือ particle diffusion controlled model						
R ²	0.996	0.986	0.993	0.993	0.917	0.705
Slope (h ^{-0.65})	0.378	0.321	0.310	0.319	0.408	0.330
y-int	0.030	0.078	0.079	0.079	0.135	0.364

* Best fitted

ตารางที่ 84 การทดสอบจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ HPMC ที่มี
Amberlite IRP64[®] 40 % (HPMC/Am64/40) ในตัวกลางชนิดต่างๆ

ตัวกลาง	น้ำ	สารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) ความเข้มข้น			
		0.05 N	1.0 N	2.0 N	4.0 N
Zero order model					
R ²	0.746	0.808	0.845	0.889	0.893
Slope (mg.h ⁻¹)	6.506	5.541	6.440	6.137	6.883
y-int	23.781	19.982	16.900	11.245	14.349
First order และ film diffusion controlled model					
R ²	0.847	0.894	0.929	0.956	0.966
Slope (h ⁻¹)	0.133	0.098	0.117	0.100	0.128
y-int	0.287	0.223	0.179	0.108	0.137
Higuchi model					
R ²	0.922	0.941	0.974	0.986	0.987
Slope (h ^{-1/2})	0.236	0.195	0.226	0.211	0.236
y-int	0.106	0.096	0.050	0.005	0.023
Korsmayer and Peppas model					
n*	0.31	0.30	0.40	0.45	0.46
R ²	0.971	0.898	0.992	0.986	0.991
Slope (h ⁻ⁿ)	0.403	0.312	0.308	0.242	0.272
y-int	-0.014	0.007	-0.008	-0.017	-0.002
Bhaskar หรือ particle diffusion controlled model					
R ²	0.938	0.958	0.986	0.992	0.996
Slope (h ^{-0.65})	0.315	0.229	0.273	0.231	0.292
y-int	0.148	0.127	0.067	0.017	0.022

* Best fitted

ตารางที่ 85 การทดสอบจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาออกจากเมทริกซ์ EC ที่มี Amberlite
IRP64[®] 40 % (EC/Am64/40) ในตัวกลางชนิดต่างๆ

ตัวกลาง	น้ำ	สารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) ความเข้มข้น			
		0.05 N	1.0 N	2.0 N	4.0 N
Zero order model					
R ²	0.506	0.410	0.379	0.427	0.416
Slope (mg.h ⁻¹)	5.968	4.972	5.401	6.073	6.079
y-int	34.423	41.813	46.725	43.426	47.760
First order และ film diffusion controlled model					
R ²	0.566	0.498	0.454	0.556	0.554
Slope (h ⁻¹)	0.131	0.113	0.145	0.174	0.207
y-int	0.535	0.668	0.864	0.781	0.937
Higuchi model					
R ²	0.731	0.636	0.604	0.650	0.643
Slope (h ^{-1/2})	0.234	0.202	0.223	0.245	0.247
y-int	0.198	0.286	0.319	0.276	0.317
Korsmayer and Peppas model					
n*	0.23	0.57	0.34	0.18	0.22
R ²	0.867	0.997	0.940	0.849	0.851
Slope (h ⁻ⁿ)	0.535	0.258	0.667	0.677	0.648
y-int	-0.029	0.002	-0.011	-0.028	-0.028
Bhaskar หรือ particle diffusion controlled model					
R ²	0.705	0.637	0.595	0.692	0.692
Slope (h ^{-0.65})	0.330	0.289	0.376	0.438	0.521
y-int	0.364	0.514	0.658	0.555	0.667

* Best fitted

Research Article

Effect of a Pharmaceutical Cationic Exchange Resin on the Properties of Controlled Release Diphenhydramine Hydrochloride Matrices Using Methocel K4M or Ethocel 7cP as Matrix Formers

Prasert Akkaramongkolporn,^{1,2} Tanasait Ngawhirunpat,¹ Jurairat Nunthanid,¹ and Praneet Opanasopit¹

Received 11 March 2008; accepted 17 June 2008; published online 31 July 2008

Abstract. This work was aimed at evaluating the effect of a pharmaceutical cationic exchange resin (Amberlite IRP-69) on the properties of controlled release matrices using Methocel K4M (HPMC) or Ethocel 7cP (EC) as matrix formers. Diphenhydramine hydrochloride (DPH), which was cationic and water soluble, was chosen as a model drug. HPMC- and EC-based matrices with varying amounts (0–40%w/w) of resin incorporation were prepared by a direct compression. Matrix properties including diameter, thickness, hardness, friability, surface morphology and drug release were evaluated. The obtained matrices were comparable in diameter and thickness regardless of the amount of resin incorporation. Increasing the incorporated resin decreased the hardness of HPMC- and EC-based matrices, correlating with the degree of rupturing on the matrix surfaces. The friability of HPMC-based matrices increased with increasing the incorporated resin, corresponding to their decreased hardness. In contrast, the EC-based matrices showed no significant change in friability in spite of decreasing hardness. The incorporated resin differently influenced DPH release from HPMC- and EC-based matrices in deionized water. The resin further retarded DPH release from HPMC-based matrices due to the gelling property of HPMC and the ion exchange property of the resin. In contrast, the release from EC-based matrices initially increased because of the disintegrating property of the resin, but thereafter declined due to the complex formation between released drug and dispersed resin via the ion exchange process. The release in *ionic solutions* was also described. In conclusion, the incorporated resin could alter the release and physical properties of matrices.

KEYWORDS: diphenhydramine hydrochloride; ethylcellulose; hydroxypropylmethylcellulose; ion exchange resin; matrix properties.

INTRODUCTION

Manipulation of polymers as matrices has been a popular mean to control release of drugs (1,2). Matrices can be prepared via direct compression or a wet granulation process (2–7). Materials generally used in forming matrices are polymers, which can be organized into hydrophobic and hydrophilic groups. Drug release from matrices using hydrophobic (water insoluble) polymers such as ethylcellulose derivatives proceeds via diffusion through an almost intact matrix (3). On the other hand, matrices made of hydrophilic polymers such as hydroxypropylmethylcellulose derivatives swell and form a gelled matrix upon contact with water, and thus drug release is primarily governed by diffusion through the gelled matrix (4). Polymers selected from either the same or different groups can be admixed to modify the rate and mechanism of drug release from matrices (2,3). In addition, drug release from matrices may be tuned by adjustment of polymer concentration or/and addition of other excipients (3–8).

Aside from the desired release, the physical properties of matrices are also of great importance. Finished matrices must have acceptable physical properties, typically hardness and friability, which can withstand impacts and abrasions during storage, transportation and handling. Matrices failing to meet the physical requirements could break or partially disintegrate, which may cause dose-dumping after administration (9). Using the above techniques to modify the drug release may also alter the physical properties of matrices (1).

Ion exchange resins are swellable crosslinked copolymers which can reversibly adsorb ionized drugs via ion exchange. The resins have been primarily used as drug carriers for the development of controlled release systems, and as taste maskers in preparations of suspensions and chewing gums of bitter drugs. Furthermore, resins with a high propensity for swelling can act like a disintegrant, usable in tablet formulations (10,11). Recently, it was found that the direct compression of some resins with other matrix components can modify drug release from matrices without need for prior formation of resinate (4). Nevertheless, knowledge of this extended use of resins remains scant, and must be further investigated not only with regard to the modification of the drug release but also the alteration of the physical properties of matrices. Therefore this study was aimed at investigating the effect of a

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

²To whom correspondence should be addressed. (e-mail: prasert@email.pharm.su.ac.th)

pharmaceutical cationic exchange resin (Amberlite IRP-69) on the physical and release properties of controlled release matrices using Methocel K4M (HPMC) or Ethocel 7cP (EC), which represents hydrophobic and hydrophilic polymers respectively, as matrix formers. In this work, diphenhydramine hydrochloride (DPH), an antihistamine agent, was chosen as a model drug. It is well absorbed from the gastrointestinal tract. Because of its short half life (approximately 5–6 h), the usual dose of DPH (10–50 mg) is orally taken four times daily (12,13). The drug therefore could potentially be prepared in controlled-release matrices which provided better convenience and patient compliance.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Amberlite IRP-69 (Sigma Chemical Co., USA), Diphenhydramine hydrochloride (Beijing Shuanglao Pharmaceutical Co., China) and Potassium chloride (Ajax Finechem, Australia) were purchased from various suppliers. Methocel K4M and Ethocel 7cP were kindly donated from Colorcon Ltd., UK. Magnesium stearate (BP grade) was a gift from Glaxo Wellcome Vidhyasom, Thailand. Deionized water (DI) prepared by a water purifier (Barnstead/Thermolyne D 4745, USA) was used entirely in this work.

Methods

Preparation of Matrices by Direct Compression

The formulations and compositions of prepared matrices are presented in Table I. Required compositions were blended together for 10 min, and then each portion (100 mg) was weighed accurately and fed into a hydraulic hand press machine (Specac P/N 15011/25011, UK). All matrices were compressed using stainless steel flat-circular punches (6.35 mm in diameter) with a constant force of 5 tons for 5 s of dwelling time. One hundred matrices were prepared for each batch of the formulations. The matrices obtained were kept in tight containers until used.

Diameter and Thickness of Matrices

Ten matrices of each formulation were randomly selected and then measured for their diameter and thickness using a micrometer (S229, Sylvac, Switzerland).

Table I. Formulations and Compositions of Prepared Matrices

Formulations	HPMC or EC					
Compositions (%w/w)	/0	/5	/10	/20	/30	/40
DPH	30	30	30	30	30	30
Amberlite IRP-69 ^a	0	5	10	20	30	40
Magnesium stearate	1	1	1	1	1	1
HPMC ^b or EC ^c added to	100	100	100	100	100	100

^a The resin incorporated

^b Methocel K4M

^c Ethocel 7cP

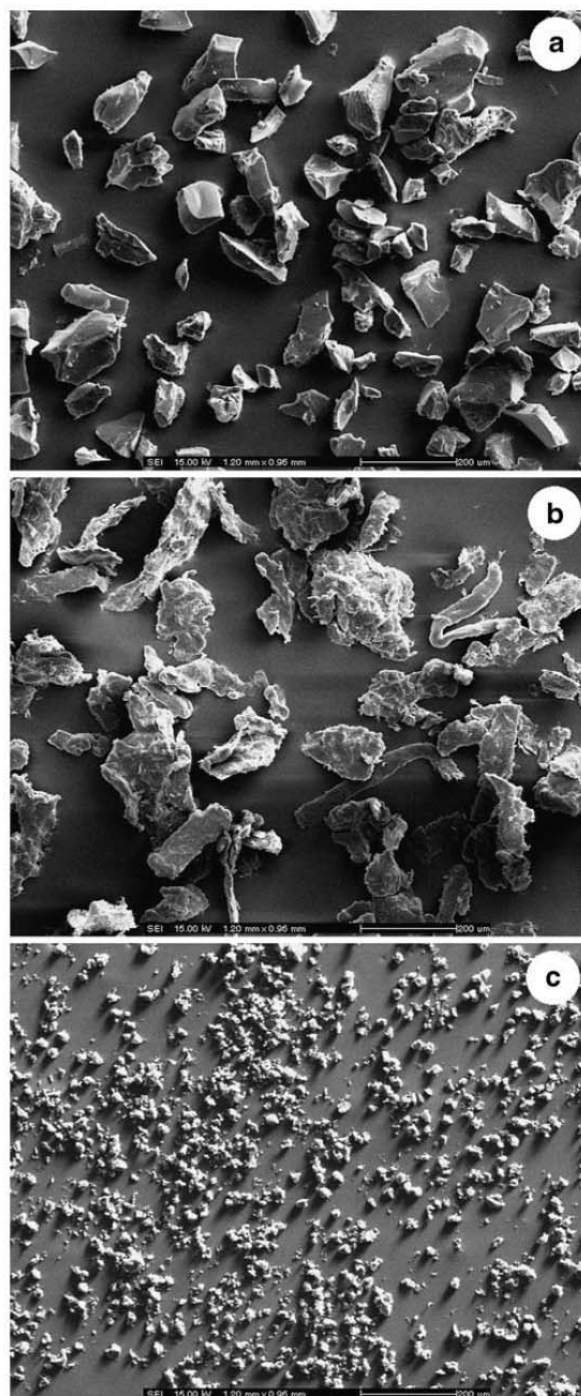


Fig. 1. Scanning electron micrograph of a Amberlite IRP-69, b Methocel K4M (HPMC) and c Ethocel 7cP (EC)

Hardness of Matrices

The hardness of ten matrices was measured using a texture analyzer (Stable Micro Systems TA.XT plus, UK). The measurement was carried out in a manner that the matrices were pressed by a stainless steel flat-face (6 mm in diameter)

cylindrical probe moving at a predetermined speed (1 mm/s). The hardness value, directly read from the instrument, was the maximum force that caused a diametrical crush of matrices.

Friability of Matrices

Twenty matrices were weighed (W_1) and rotated for 100 revolutions in 4 min in a Roche friabilator. The matrices were then weighed (W_2) again, and the friability was calculated as the percent weight loss of tested matrices using (14,15).

$$\left(\frac{W_1 - W_2}{W_1} \right) \times 100 \quad (1)$$

Drug Release

Drug release was investigated in triplicate using a USP release testing apparatus I (Prolabo Dissolutest, France) (16). The release medium was 900 ml of deionized water or ionic solutions (i.e. KCl solutions (0.005–0.4 M), simulated gastric (SGF) and intestinal fluids USP without enzyme (SIF)), as indicated. The rotation and temperature were maintained at 50 rev/min and $37 \pm 1^\circ\text{C}$, respectively, throughout testing. At predetermined times, small portions (5 ml) of medium were withdrawn through a filter and assayed by an ultraviolet spectrophotometer (Lambda 2, Perkin-Elmer, Germany) at a wavelength of 218 nm. The same volume of fresh medium was returned into the vessels to keep the volume constant. Photoimages of matrices during the release test were also determined. The matrices were conducted in the same condition of the release test. At predetermined times, the matrices were taken out and then viewed using a digital camera and associated image analysis software (QX5, Digital Blue, China) under a fixed magnification.

Disintegration Test

The disintegration time was measured using a USP disintegration testing apparatus (Sotax DT3, Switzerland) (16). Six matrices were placed into a basket-rack assembly at the start of each test. The medium used for this test was deionized water or the ionic solutions, as indicated, which were maintained at $37 \pm 1^\circ\text{C}$ throughout testing. The disintegration time, defined as the point at which matrices disintegrated and passed through the screen of the assembly, was recorded.

Scanning Electron Microscopy (SEM)

The resin, polymers and surface morphology of produced matrices were viewed by an electron scanning electron microscope (CamScan MX 2000, UK). Prior to testing, samples were fixed on stubs and sputter coated with gold in a vacuum evaporator (Cressington Sputter Coater 108, UK). Visualization was performed at a fixed magnification (shown in SEM pictures).

RESULTS AND DISCUSSION

Amberlite IRP-69

This resin is a strongly cationic exchange resin commercially produced in plate-like particles (Fig. 1a) with a reported

average diameter of $165 \mu\text{m}$ (17). The resin structure is a crosslinked styrene-divinylbenzene copolymer carrying many fixed salts of sodium sulfonate (RSO_3Na ; R is the copolymer). Though completely water-insoluble, when placed in aqueous solutions the resin hydrates and swells considerably due to the hydrophilicity and dissociation of the sodium sulfonate salts. The sodium ion of the sulfonate salt is able to be exchanged for, or be replaced by, a counter-ion or a cationic drug in the external solution.

Effect on Physical Properties

Direct compression was used to prepare matrices due to ease of production and to avoid using solvents and heat (15,18). All matrices obtained were of fairly uniform weight ($\%CV \leq 1$), since the blended compositions were weighed and then carefully fed to the compress (15). In each polymer-based system, the matrices were comparable in diameter and thickness regardless of the amount of resin incorporated. The average diameter of each formulation was in the range of 6.40–6.41 ($\%CV \leq 1.59$) for HPMC- and 6.40 ($\%CV \leq 0.00$) mm for EC-based matrices, respectively. The diameter was slightly larger than that of the punches used (6.35 mm), probably due to the elastic recovery of matrices (19). The average thickness of each formulation was in the range of 2.80–2.98 ($\%CV \leq 2.54$) for HPMC- and 2.64–2.84 ($\%CV \leq 0.96$) mm for EC-based matrices, respectively. The diameter of matrices using EC was slightly lower than those using HPMC, which might be attributed to the smaller particle size and hence greater compressibility of EC.

With regard to matrices without the resin, the hardness of HPMC/0 was much lower than that of EC/0 (Fig. 2). In SEM pictures, HPMC/0 (Fig. 3a) had a lesser compact surface than EC/0 (Fig. 4a), in agreement with the observed hardness. This was attributed to the fact that EC had a much smaller particle size than HPMC (Fig. 1b,c). Particle size was one of the most important factors controlling the hardness of compressed tablets or matrices, especially when plastic materials were used as tablet fillers or matrix formers. A smaller particle size was associated with a greater bonding surface area and hence

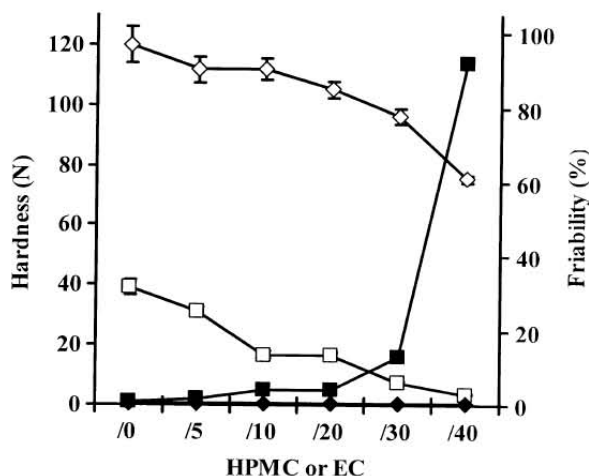


Fig. 2. Hardness (opened symbols) and friability (closed symbols) of various (square) HPMC- and (diamond) EC-based matrices

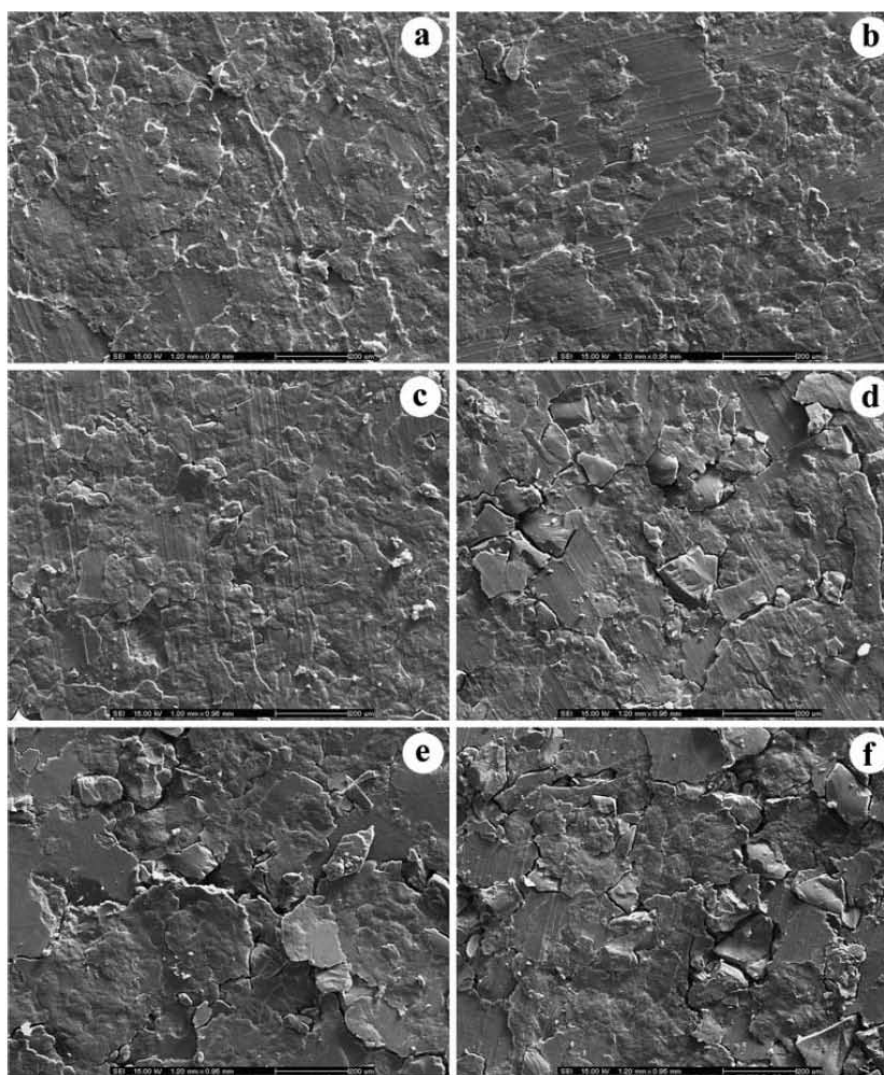


Fig. 3. Surface morphology of HPMC-based matrices; **a** HPMC/0, **b** /5, **c** /10, **d** /20, **e** /30 and **f** /40, respectively

numbers of interparticular attractions among contacting excipients, thus providing greater compact and hardness of tablets or matrices (3,20). HPMC and EC could be used as directly compressible matrix formers for preparing controlled release matrices. Previous investigations reported that both polymers had good compressibility without mention of which was superior. During compression, the polymers primarily underwent plastic deformation, forming matrices whose hardness increased with decreasing particle size (3,18,19).

Resin incorporation significantly reduced the hardness of HPMC- and EC-based matrices. The reduction of hardness increased with increasing amounts of resin incorporation (Fig. 2). This finding agreed with the SEM results in which ruptures on the surface of matrices appeared progressively in proportion with increasing resin incorporation (Fig. 3b–f and Fig. 4b–f). This could be explained by the results of further study. For these experiments, direct compression of the resin alone was performed, in which it was found that the resin

could not form matrices due to extremely low hardness. This demonstrated the poor cohesive attraction and hence poor compressibility of the resin. From careful consideration of Fig. 3b–f and Fig. 4b–f, it could be seen that partial or total ruptures occurred along interfaces of the incorporated resin. This evidence could also imply the poor adhesive attraction between the resin and other components. Therefore, the hardness of matrices would decrease as the incorporated resin was increased. This finding was similar to previous works in which the incorporation of resins (dextromethorphan-loaded resins) or cellulose acetate butyrate coated resins (phenylpropanolamine-loaded resins) resulted in a dramatic decrease in the hardness of matrices (17,21).

An increase in friability was one of the most common consequences of decreasing the hardness of tablets. With HPMC-based systems, the friability increased with increasing amounts of resin incorporation in a manner that could be divided into two phases. In the first phase, the friability

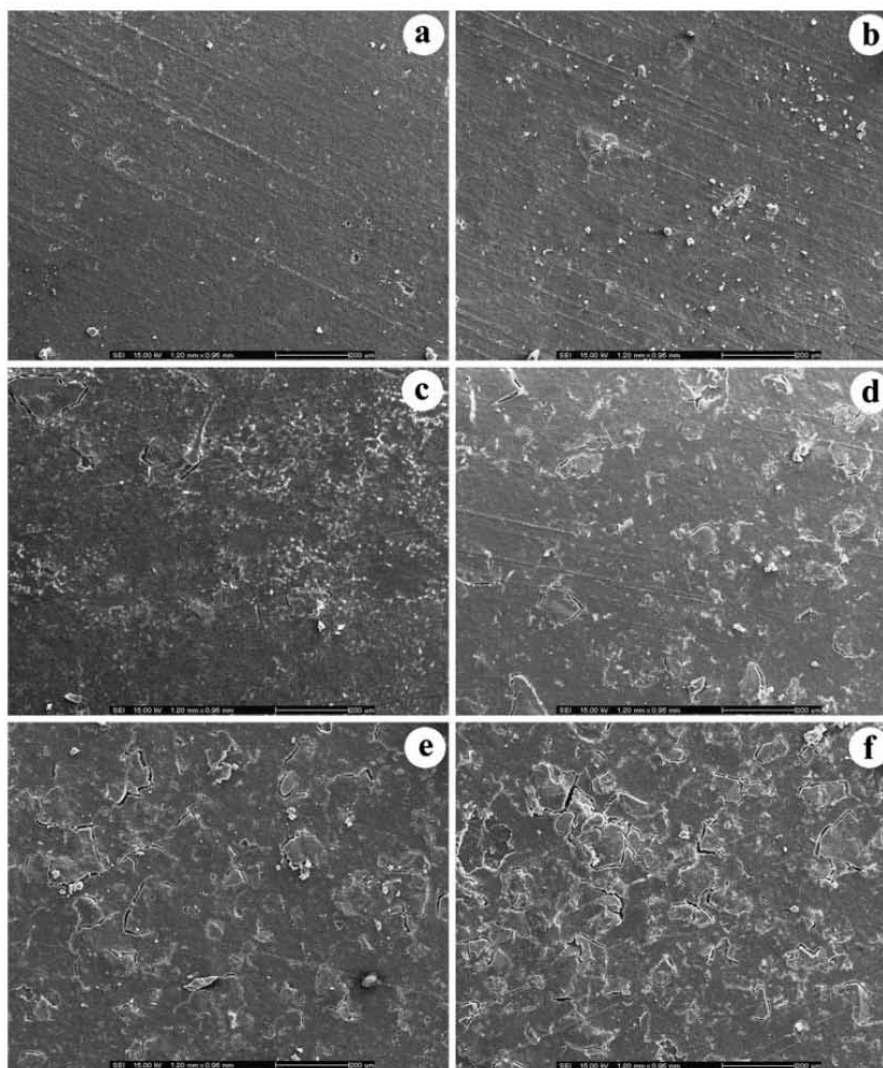


Fig. 4. Surface morphology of EC-based matrices; a EC/0, b /5, c /10, d /20, e /30 and f /40, respectively

increased gradually from 0.88 to 3.94% as the matrices contained up to 20% resin, corresponding to a decrease in hardness from 39.1 to 16.7 N (Fig. 2). The friability increased quickly (from 3.94 to 92%) in the second phase, in which the hardness of matrices containing 20 to 40% resin dropped from 16.7 to 3.7 N. In contrast, the friability of EC-based matrices containing up to 40% incorporated resin was totally unchanged (0.21–0.45%) although their hardness decreased from 120 to 76 N (Fig. 2). It should be noted that all matrices using EC had greater hardness than those using HPMC. The results suggested that there was a critical matrix strength under which the friability would increase in relation to the decreased hardness, otherwise remaining unchanged. The critical matrix strength of HPMC-based matrices might be about 16–17 N, below which the friability increased greatly. With EC-based matrices, the friability was considerably unchanged because the hardness might be above their critical matrix strength. Our findings were in agreement with a previous result in which the friability of matrices (0.6–1%)

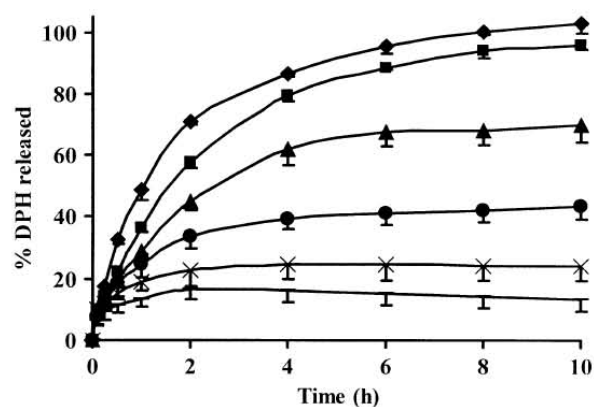


Fig. 5. DPH release from (filled diamond) HPMC/0, (filled square) /5, (filled upright triangle) /10, (filled circle) /20, (ex symbol) /30 and (horizontal bar) /40, respectively. One-side error bars were presented for clarification, and some were hidden by bigger symbols

did not considerably change in spite of a dramatic decrease in hardness from 105 to 60 N (22).

Effect on Drug Release in DI

DPH was very soluble in water (1 g/ml), dissolving very fast (<1 min) (23). Without the resin, development into matrices using either HPMC or EC retarded *in-vitro* release of DPH (HPMC/0 in Fig. 5 and EC/0 in Fig. 6). The mechanism of DPH release from these two matrices was different because of the distinct natures of the matrix formers. HPMC was a hydrophilic gelling polymer. Upon contact with water, HPMC/0 formed a gelled matrix through which DPH diffused (Fig. 7). The gelled matrices still persisted after 100% release reached, demonstrating that the DPH release from HPMC/0 was predominantly governed by drug diffusion through rather than erosion of the gelled matrix (4). On the other hand, EC/0 provided a non-gelling matrix that remained intact throughout the release test (Fig. 7) due to the hydrophobicity of the matrix former (EC). Therefore, the DPH release from EC/0 proceeded via diffusion through water-filled pores created by the leaching out of dissolved drug (3). Though governed by different mechanisms, it could be clearly seen that HPMC/0 provided faster DPH release than EC/0 (Fig. 5 and Fig. 6). The hydration and gelling of HPMC was quite fast, resulting in the rapid gelling formation of HPMC/0 (8,24). As mentioned earlier, DPH dissolved freely in water, allowing it to diffuse and be rapidly released from the gelled matrix of HPMC/0. In contrast, EC/0 had a lower affinity for water, thus resulting in the slower rate of DPH release (25).

The influence of the resin on DPH release from HPMC-based matrices is shown in Fig. 5. In comparison with the matrices without the resin (HPMC/0), the incorporation of the resin further lowered DPH release. This was due to both the gelling effect of the polymer and the ion exchange effect of the resin (4). Upon contact with DI, the matrices quickly formed the gelled matrix (Fig. 7) in which DPH simultaneously dissolved and then diffused out. During diffusion through the gelled matrix containing the resin, the dissolved drug (DPH) was partly released but was also exchanged for

sodium ions (Na) in the resin, forming a drug–resin complex by the following exchange reaction:



In the complex, the drug bound with the sulfonic group of the resin by electrostatic attraction, and was not liberated unless it was replaced by another counter ion (11). Since there were no counter ions in DI, only the limited amount of drug remaining unbound was available for release, thus explaining the lesser amount of released drug.

As shown in Fig. 5, the DPH release decreased with increasing amounts of resin incorporation. This could be explained by applying equilibrium principles to Eq. 2 (26). As the amount of the resin was increased, the reaction was driven to the right. This reaction was unlikely to reverse in this situation because of the lack of counter ions in DI, resulting in a more formation of the drug–resin complex and hence a lesser DPH release. Indeed, this finding partly agreed with a previous result (4). In that case, drug release was found to decrease as resins were added to a certain point, beyond which it remained unchanged. In this study, the DPH release continuously decreased with increasing amounts of the incorporated resin due to increased complex formation, as described above. Moreover, the DPH release from matrices containing more than 30% resin (HPMC/30 and /40) decreased considerably from the plateau it had reached. Qualitatively speaking, the post-plateau release of HPMC/40 also appeared to decrease more quickly than that of HPMC/30. This finding suggested that some of the drug released in the medium was diffused back, exchanged for Na in the resin and then formed the drug–resin complex in the gelled matrix. This phenomenon occurred because the amount of incorporated resin, especially in HPMC/40, was excessive for the dissolved drug not yet released from the gelled matrix. Therefore, it was able to bind the released drug returning into the gelled matrix via diffusive gradient created by the exhaust of drug due to earlier complex formation. The matrices containing less than 30% resin (HPMC/5-/20) showed no decline in the plateau of drug release because the amount of incorporated resin was low, and thus reached equilibrium without needing to bind the released drug from the medium further.

As observed in Fig. 7, the gel formation, at least in the initial phase (e.g. 5 min), of the matrices with the resin (e.g. HPMC/20) appeared faster than that without the resin (HPMC/0). This was probably resulted from the hydrophilic property of the incorporated resin promoting the matrix hydration. However, the release from the matrices with the resin was lower than that without the resin, as shown in Fig. 5. This suggested that the effect of such different gelling, on the release, was minor compared with that of the ion exchange.

The EC-based matrices without the resin (EC/0) did not form the gelled matrix, and remained intact throughout the release test. The incorporation of the resin caused EC-based matrices to disintegrate (Fig. 7), resulting in completely different DPH release profiles compared to HPMC-based systems (Figs. 5 and 6). The matrix disintegration time decreased as the resin incorporation increased (Fig. 8). This finding demonstrated that the resin (Amberlite IRP-69) could act as a disintegrant, as previously found with other resins, e.g. Amberlite IRP-88 and Indion 414 (4,10,27). The disintegration

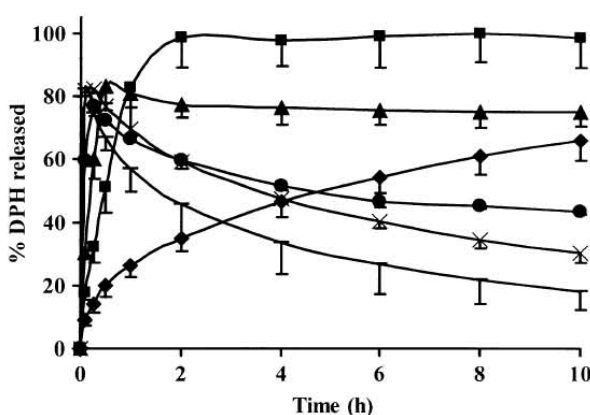


Fig. 6. DPH release from (filled diamond) EC/0, (filled square) /5, (filled upright triangle) /10, (filled circle) /20, (ex symbol) /30 and (horizontal bar) /40, respectively. One-side error bars were presented for clarification, and some were hidden by bigger symbols

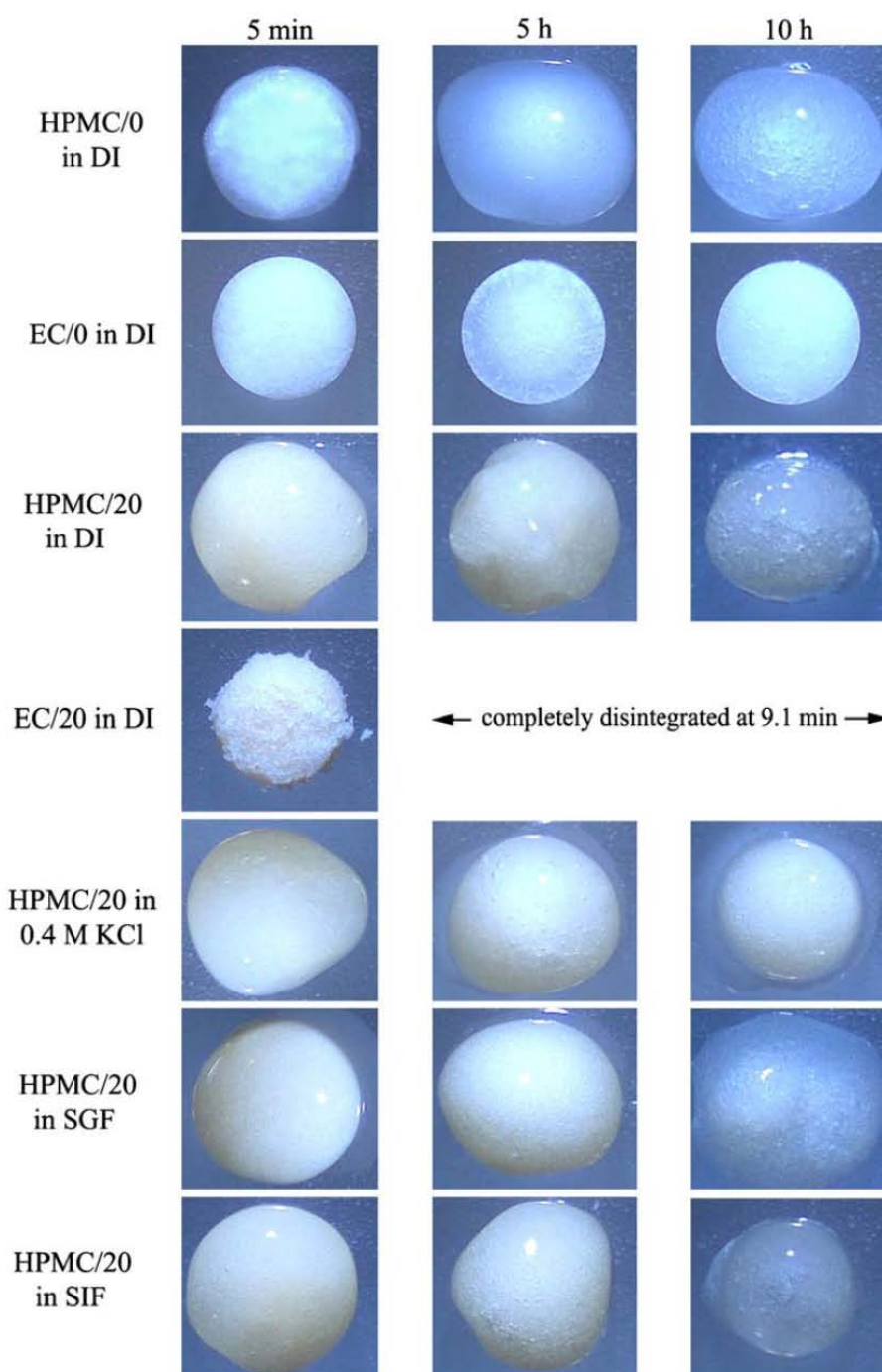


Fig. 7. Photoimages of matrices during the release test in different media

mechanism for these resins was associated with their swelling ability. Upon exposure to water, the resins first swelled and then expanded, disintegrating the matrices they incorporated. This study informed that it should be aware of the propensity for disintegration and hence dose-dumping prior to incorporation of a resin in matrices designed to control drug release from a wholly single unit in the gastrointestinal tract.

In the matrices with 5% resin (EC/5), the DPH release was higher than that from the matrices without the resin (EC/0). This was attributed to the disintegration of matrices via swelling of the incorporated resin. It was observed that the rate of DPH release before its disintegration time (46 min) was also faster, indicating the occurrence of ruptures promoting drug release before complete disintegration of the matrices.