



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การเปรียบเทียบรูปแบบการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดโพรพราโนลอล
ไฮโดรคลอไรด์ ในรูปยาเม็ดเคลือบฟิล์ม และระบบยาเม็ดเมทริกซ์
เมื่อใช้น้ำยาธรรมชาติเป็นพอลิเมอร์ควบคุมการปลดปล่อย

โดย ผศ.ดร.วิวัฒน์ พิษณุกร และคณะ

ตุลาคม 2557

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การเปรียบเทียบรูปแบบการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดโพรพราโนลอล
ไฮโดรคลอไรด์ ในรูปยาเม็ดเคลือบฟิล์ม และระบบยาเม็ดเมทริกซ์
เมื่อใช้น้ำยางธรรมชาติเป็นพอลิเมอร์ควบคุมการปลดปล่อย

คณะผู้วิจัย

- | | |
|------------------|----------|
| 1. ผศ.ดร.วิวัฒน์ | พิชญากร |
| 2. รศ.ดร.ประภาพร | บุญมี |
| 3. ผศ.ดร.วิรัช | ทวีปรีดา |
| 4. นายกมล | पालรัตน์ |

สังกัด

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชุดโครงการวิจัยแห่งชาติ: ยางพารา

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

แบบสรุปย่อรายงานสำหรับผู้บริหาร (Executive Summary)

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) การเปรียบเทียบรูปแบบการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ในรูปยาเม็ดเคลือบฟิล์มและระบบยาเม็ดเมทริกซ์ เมื่อใช้น้ำยางธรรมชาติเป็นพอลิเมอร์ควบคุมการปลดปล่อย

(ภาษาอังกฤษ) Drug release study of propranolol hydrochloride tablets using natural rubber as release-controlling polymer: Comparison of film coated tablets and matrix tablets

ชื่อหัวหน้าโครงการ หน่วยงานสังกัด และที่อยู่

ชื่อ-สกุล: ผศ.ดร.วิวัฒน์ พิชญากร

หน่วยงาน: ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ที่อยู่: 15 ถนนกาญจนวนิชย์ ต.คอหงส์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90112

โทรศัพท์/โทรสาร: 074-288842 / 074-428148 E-mail address: wiwat.p@psu.ac.th

นักศึกษา/ผู้ร่วมวิจัย

- | | |
|-------------------------|-------------------|
| 1. รศ.ดร.ประภาพร บุญมี | ผู้ร่วมวิจัย |
| 2. ผศ.ดร.วิรัช ทวีปรีดา | ผู้ร่วมวิจัย |
| 3. นายกมล ปาลรัตน์ | นักศึกษาร่วมวิจัย |

ระยะเวลาดำเนินการ 18 เดือน ตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2553 ถึงวันที่ 29 กุมภาพันธ์ 2555
(และขอขยายเวลาดำเนินการอีก 6 เดือน ถึงวันที่ 31 สิงหาคม 2555)

ปัญหาที่ทำวิจัยและความสำคัญ

รูปแบบเภสัชภัณฑ์ชนิดยาเม็ดเมทริกซ์ เป็นอีกรูปแบบหนึ่งซึ่งสามารถเพิ่มความคงตัวให้กับตัวยา ป้องกันรสชาติที่ไม่ดีของตัวยา และสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาออกจากเภสัชภัณฑ์ได้ โดยสามารถเตรียมได้ง่ายและมีขั้นตอนการผลิตน้อยกว่าการเตรียมยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ดังนั้น การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นในการประยุกต์ใช้น้ำยางธรรมชาติมาใช้เป็นพอลิเมอร์ในการก่อเมทริกซ์สำหรับการเตรียมยาเม็ด Propranolol HCl ในรูปเมทริกซ์ และทำการเปรียบเทียบรูปแบบการปลดปล่อยยาในหลอดทดลองกับยาเม็ดเคลือบฟิล์มจากน้ำยางธรรมชาติ

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ในรูปเมทริกซ์ โดยใช้ยางธรรมชาติเป็นสารก่อเมทริกซ์ และสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้เช่นเดียวกับยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ผลการดำเนินการ

น้ำยางธรรมชาติประเภทน้ำยางชั้นที่เลือกใช้ในงานวิจัยนี้มีสมบัติที่ดี คือ มีความยืดหยุ่นสูง ปริมาณเนื้อยางแห้ง (DRC) มีค่าเท่ากับ 60.77 และปริมาณของแข็งทั้งหมดในน้ำยาง (TSC) มีค่าเท่ากับ 65.88 มีขนาดอนุภาคประมาณ 446.3 นาโนเมตร โดยมีการกระจายขนาดที่แคบ และกระจายขนาดเพียงช่วงเดียวเท่านั้น (Monodispersion) โดยมีค่า Polydispersity index เท่ากับ 0.252 และมีประจุที่ผิวของอนุภาคเป็นลบที่มากเพียงพอที่แสดงว่า น้ำยางชั้นดังกล่าวมีความคงตัวดีในสภาพเป็นคอลลอยด์ โดยไม่เกิดการรวมตัวกันของอนุภาค ($\zeta = -38.89$ mV) ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของน้ำยางชั้นมีค่าอยู่ในช่วงต่าง เนื่องจากในกระบวนการผลิตมีการกำจัดน้ำออกจากน้ำยางธรรมชาติ และมีการรักษาสภาพความคงตัวของน้ำยางชั้นโดยการเติมแอมโมเนียลงไป จึงส่งผลให้ค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ในช่วงต่าง (pH = 10.14) มีค่าความหนืดเท่ากับ 56.76 cps และมีรูปแบบการไหลแบบนิวโตเนียน ทำให้สามารถผสมเข้ากับสารอื่นๆ ได้ง่าย มีค่าอุณหภูมิแปลงแก้ว (T_g) ประมาณ -67.8 องศาเซลเซียส และไม่พบความเป็นพิษเฉียบพลันเมื่อให้ทางปาก โดยมีค่า LD_{50} มากกว่า 15,000 mg/kg

การเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์โดยการทำแกรนูลเปียกและการตอกเม็ด โดยใช้ น้ำยางชั้นเป็นสารยึดเกาะ ไม่สามารถเตรียมให้ได้ยาเม็ดที่ดี เนื่องจากพอลิเมอร์ยางมีการเกาะกันเป็นก้อนและติดแรงในระหว่างกระบวนการเตรียมแกรนูล จึงทำให้เม็ดยาที่ได้มีคุณสมบัติไม่เหมาะสมในการพัฒนาต่อ ผู้วิจัยจึงพิจารณาใช้วิธีการเตรียมโดยวิธีดั้งเดิมแทน ซึ่งสามารถเตรียมได้โดยใช้น้ำยางชั้นใน 4 ระดับ คือ 5%, 10%, 15% และ 20% CNRL และสามารถเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ที่มียาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ผสมอยู่ได้ พบว่ายาเม็ดที่ได้มีความหนา ความสม่ำเสมอของน้ำหนักยาเม็ดเมทริกซ์ที่ดี มีจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่สอดคล้องกับ Higuchi model จึงอาจสรุปได้ว่าการปลดปล่อยเป็นแบบการแพร่ผ่าน ซึ่งอาจเป็นผลมาจากคุณสมบัติที่ไม่ละลายน้ำของพอลิเมอร์ยางที่ใช้เป็นพอลิเมอร์หลักในการเตรียมยาเม็ดชนิดเมทริกซ์ เป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ด ซึ่งแตกต่างจากรูปแบบการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่ใช้น้ำยางชั้นร่วมกับ Ethyl cellulose เป็นพอลิเมอร์เคลือบฟิล์ม

สรุปผลการวิจัย

พอลิเมอร์ในน้ำยางธรรมชาติ มีความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญเมื่อนำมาเตรียมเป็นยาเม็ดเมทริกซ์ แต่อาจจะต้องมีการพัฒนาสูตรตำรับ และเทคนิคการเตรียมเพื่อให้สามารถนำไปพัฒนาต่อในอุตสาหกรรมต่อไปได้

ข้อเสนอแนะที่คาดว่าจะควรวิจัยเพิ่มเติม และวิธีการที่ควรพัฒนาต่อยอดสู่ภาคปฏิบัติจริง

- ถึงแม้ว่าผลการศึกษาได้แสดงความเป็นไปได้ในการควบคุมการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้น้ำยางชั้นเป็นสารยึดเกาะ แต่เนื่องจากในการศึกษานี้เลือกใช้ยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ซึ่งเป็นรูปเกลือกรด ซึ่งทำให้เกิดความไม่เข้ากันบางส่วนกับน้ำยาง จึงมีความ

ยุ่งยากในกระบวนการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ ดังนั้นหากนำแนวคิดนี้ไปใช้กับยาชนิดอื่นๆ ที่ไม่มีปัญหาเรื่องความเข้ากันได้กับน้ำยาง อาจทำให้ประสบความสำเร็จมากยิ่งขึ้น จึงขอแนะนำให้เลือกใช้น้ำยางธรรมชาติกับยาที่มีสมบัติเป็นเบส มากกว่ากรด เช่น Theophylline เป็นต้น

- ปรับปรุงเทคนิคในการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ให้สามารถใช้ได้กับเทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในอุตสาหกรรมยาตามปกติ จะทำให้เหมาะสมกับการใช้งานจริงในระดับอุตสาหกรรมมากขึ้น

ผลงานทางวิชาการที่คาดว่าจะเกิดขึ้น

การนำเสนอแบบโปสเตอร์ เรื่อง

1. Kamon Panrat, Prapaporn Boonme, Wirach Taweepreda, and Wiwat Pichayakorn, Propranolol Hydrochloride Extended-release Matrix Tablets Using Natural Rubber Latex as Binder, *The 4th International Conference on Multi-Functional Materials and Structures*, Jul 14-17, 2013, The Eastin Grand Hotel Sathorn, Bangkok, *Book of Abstracts & Program*, p.47.

การตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ เรื่อง

1. Kamon Panrat, Prapaporn Boonme, Wirach Taweepreda, and Wiwat Pichayakorn, Propranolol Hydrochloride Extended-release Matrix Tablets Using Natural Rubber Latex as Binder, ***Advanced Materials Research***, 747: 91-94 (2013), DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.747.91 (ISSN 1022-6680 print, ISSN 1662-8985 online, IF none) ฐานข้อมูล Scopus

สารบัญ

	หน้า
แบบสรุปย่อรายงานสำหรับผู้บริหาร (Executive Summary)	ก
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ฉ
บทคัดย่อ	1
Abstract	2
การเปรียบเทียบรูปแบบการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในรูปยาเม็ดเคลือบฟิล์มและระบบยาเม็ดเมทริกซ์ เมื่อใช้น้ำยางธรรมชาติเป็นพอลิเมอร์ควบคุมการปลดปล่อย	
บทนำ	3
วัตถุประสงค์	5
วิธีการวิจัย	6
ผลการวิจัยและวิจารณ์	9
สรุปผลการวิจัย	25
ข้อเสนอแนะ	26
คำขอบคุณ	27
เอกสารอ้างอิง	27
ภาคผนวก	
ตารางเปรียบเทียบผลการดำเนินงานในกิจกรรมต่างๆ	29
สรุปข้อคิดเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิต่อร่างรายงานของโครงการ	30
บทความวิชาการที่ตีพิมพ์เผยแพร่	31

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 เวลาในการแตกกระจายตัวของยาเม็ดแกนในน้ำที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส	17
ตารางที่ 2 ส่วนประกอบต่างๆ ในสูตรตำรับยาเม็ดที่เตรียมโดยการตอกเม็ด	18
ตารางที่ 3 ลักษณะของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้	19
ตารางที่ 4 ส่วนประกอบต่างๆ ในสูตรตำรับยาเม็ดที่เตรียมโดยการหลอมรวม	20
ตารางที่ 5 ส่วนประกอบของยาเม็ดเมทริกซ์ของยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์	20
ตารางที่ 6 จลนศาสตร์การปลดปล่อยยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์จากยาเม็ด	24

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของอนุภาคยาง cis-1,4-polyisoprene ในน้ำยางพารา	3
รูปที่ 2 รูปแบบการไหลของตัวอย่างน้ำยางข้น	10
รูปที่ 3 ขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของพอลิเมอร์ในน้ำยางข้น	10
รูปที่ 4 DSC thermograms ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้น และน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว	11
รูปที่ 5 DSC thermograms ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และมีการเติม TEC ในปริมาณ 10%, 15% และ 20% ของปริมาณเนื้อยาง	12
รูปที่ 6 DSC thermogram ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และมีการเติม TiO ₂ ในปริมาณ 1%, 2% และ 5% ของปริมาณเนื้อยาง	13
รูปที่ 7 DSC thermogram ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และมีการเติม Talcum ในปริมาณ 2%, 8% และ 15% ของปริมาณเนื้อยาง	13
รูปที่ 8 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้น และน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว	14
รูปที่ 9 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และมีการเติม TEC ในปริมาณ 10%, 15% และ 20% ของปริมาณเนื้อยาง	14
รูปที่ 10 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และมีการเติม TiO ₂ ในปริมาณ 1%, 2% และ 5% ของปริมาณเนื้อยาง	15
รูปที่ 11 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และมีการเติม Talcum ในปริมาณ 2%, 8% และ 15% ของปริมาณเนื้อยาง	15
รูปที่ 12 ความเป็นผลึกด้วยเทคนิค XRD ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว	16
รูปที่ 13 ลักษณะภายนอกของยาเม็ดแกนโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์	17
รูปที่ 14 ภาพถ่ายพื้นผิวและภาพตัดขวางของยาเม็ดเมทริกซ์สูตรต่าง ๆ โดย a และ b แสดงภาพพื้นผิวในสภาวะก่อน และหลังศึกษาการปลดปล่อยตัวยา c และ d แสดงภาพตัดขวางในสภาวะก่อนและหลังศึกษาการปลดปล่อยตัวยา ตามลำดับ	22
รูปที่ 15 การปลดปล่อยยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ออกจากยาเม็ด ในตัวกลาง Dilute HCl (1 in 100)	23

บทคัดย่อ

ยาเม็ดระบบเมทริกซ์ เป็นอีกรูปแบบหนึ่งของระบบนำส่งยาที่น่าสนใจ เนื่องจากสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้ตามต้องการ ยางธรรมชาติจากการกรีดเปลือกของต้นยางพารา (*Hevea brasiliensis*) ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีหน่วยย่อยเป็น cis-1,4-polyisoprene ซึ่งมีสมบัติทางกายภาพที่น่าสนใจ คือ ง่ายต่อการจัดการ ราคาถูก มีความทนทาน และไม่ละลายน้ำ การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ยางธรรมชาติเป็นสารยึดเกาะในการเตรียมยาเม็ดระบบเมทริกซ์ เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา โดยใช้ยางธรรมชาติ โซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส น้ำมันมะกอก ทวิน 80 และแลคโตส ทำหน้าที่เป็นพอลิเมอร์ ตัวดูดซับ สารเพิ่มความยืดหยุ่น สารลดแรงตึงผิว และสารเติมตามลำดับ และใช้โพพรานอลไฮโดรคอลลอยด์เป็นตัวยึดแบบ ทำการเตรียมยาเม็ดโพพรานอลไฮโดรคอลลอยด์เมทริกซ์ด้วยวิธีการหลอมรวมก่อนนำมาขึ้นรูป ทำการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ตามวิธีการศึกษาจากสูตรตำรับยาเม็ดโพพรานอลไฮโดรคอลลอยด์ อ้างอิงตามมาตรฐานเภสัชตำรับ USP30-NF25 สังเกตลักษณะของยาเม็ดก่อนและหลังการปลดปล่อยยา โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด พบว่ายาเม็ดเมทริกซ์สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ถึง 12 ชั่วโมง การปลดปล่อยยาเป็นไปตามอิทธิพลของโมเดล ซึ่งเป็นการปลดปล่อยในรูปแบบการแพร่ผ่านเนื้อเมทริกซ์ โดยมีรูปแบบการปลดปล่อยที่แตกต่างจากยาเม็ดเคลือบฟิล์มของยางธรรมชาติร้อยละ 5 ร่วมกับ Aquacoat ร้อยละ 2 ซึ่งมีการปลดปล่อยแบบจลนศาสตร์อันดับศูนย์ ปริมาณยางธรรมชาติมีผลกระทบต่อสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้ คือ หากเพิ่มปริมาณยางธรรมชาติจะทำให้อัตราการปลดปล่อยยาช้าลง และยังมีผลต่อจำนวน ขนาด การกระจายตัวของช่องภายในเม็ดยาด้วย จึงมีความเป็นไปได้ในการใช้ยางธรรมชาติเป็นสารยึดเกาะในยาเม็ดเมทริกซ์สำหรับการนำส่งยาโดยการรับประทาน

คำสำคัญ: น้ำยางธรรมชาติ, น้ำยางข้น, ยาเม็ดเมทริกซ์, โพพรานอลไฮโดรคอลลอยด์, จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา

Abstract

Matrix is one of the most interesting drug delivery systems to control drug release in pharmaceutical dosage forms. Natural rubber latex (NRL) from *Hevea brasiliensis* consists of *cis*-1,4-polyisoprene as the major polymer. It presents interesting physical properties such as easy to manipulate, low cost, high mechanical resistance, and insoluble in water. The aim of this study was to use the NRL as binder in matrix tablets for controlling the release rate of drug. NRL, sodium carboxymethylcellulose, olive oil, Tween 80, and lactose were used as polymer, adsorbent, plasticizer, surfactant, and diluent, respectively. Propranolol hydrochloride was used as a model drug. Propranolol hydrochloride matrix tablets were prepared by conventional heat-melting method. The *in vitro* release of drug from matrix tablets was determined by UV-Vis method according to dissolution test under Propranolol Hydrochloride Tablets USP30-NF25 monograph. Morphology of propranolol hydrochloride matrix tablet before and after the release study was observed by scanning electron microscopy (SEM). It was found that NRL matrix tablets could control the drug release up to 12 hours. The release profiles were best fitted with Higuchi model indicating the matrix diffusion mechanism of drug release. These were different from the release profile of drug from 5%NRL+2%Aquacoat coated tablets which was best fitted with zero order kinetics. NRL amounts affected the properties of the propranolol hydrochloride matrix tablets. Increasing the NRL quantity in the matrices provided the decrease of release rate of drug. SEM photographs showed the number, size, and distribution of pore in propranolol hydrochloride matrix tablets that depended on amount of NRL addition. These results confirmed that NRL was possible to use as binder for matrix tablets in oral drug delivery systems.

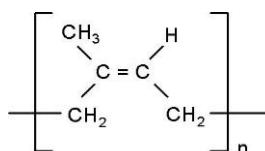
Keyword: Natural rubber latex, Concentrated latex, Matrix tablets, Propranolol hydrochloride, Kinetic drug release

**การเปรียบเทียบรูปแบบการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์
ในรูปยาเม็ดเคลือบฟิล์มและระบบยาเม็ดเมทริกซ์ เมื่อใช้น้ำยางธรรมชาติ
เป็นพอลิเมอร์ควบคุมการปลดปล่อย**

Drug release study of propranolol hydrochloride tablets using natural rubber as release-controlling polymer: Comparison of film coated tablets and matrix tablets

บทนำ

ยางธรรมชาติ (Natural rubber) เป็นยางที่ได้มาจากการกรีดเปลือกของต้นยางพารา (*Hevea brasiliensis*) ซึ่งเป็นพืชเศรษฐกิจที่สำคัญของประเทศไทยในปัจจุบัน มีลักษณะเป็นของเหลวสีขาว คล้ายน้ำมัน ประกอบด้วยส่วนที่เป็นอนุภาคยางประมาณ 35% สารอื่นๆ 5% เช่น โปรตีน ไขมัน คาร์โบไฮเดรต และน้ำอีก 60% โครงสร้างโมเลกุลประกอบด้วยหน่วยย่อยของ cis-1,4-polyisoprene ดังรูปที่ 1 (Blackley, 1997)



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของอนุภาคยาง cis-1,4-polyisoprene ในน้ำยางพารา

ในทางการค้า ยางพารามีจำหน่ายในรูป “น้ำยางข้น” (Concentrated natural rubber latex; CNRL) ซึ่งเป็นน้ำยางสดที่ทำให้เข้มข้น เนื่องจากน้ำยางสดมีปริมาณน้ำมากเกินไปไม่เหมาะที่จะนำไปผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการขนส่ง การเตรียมน้ำยางข้นที่นิยมใช้กันเป็นส่วนใหญ่ในประเทศไทย คือ การหมუნเหวียงหรือการแยกครีม เพื่อแยกส่วนที่เป็นเนื้อยางออกจากเซรัมและของเหลวอื่นๆ และเพิ่มความเข้มข้นของปริมาณเนื้อยางแห้งจาก 35% เป็น 60% (วารสารวิชาการไชยกุล, 2525)

ในปัจจุบัน มีการนำพอลิเมอร์จากยางพาราไปใช้เป็นวัตถุดิบในอุตสาหกรรมหลายชนิด เช่น ยางรัดของ สายยางยืด ยางล้อรถยนต์ ถุงมือ และกาว อย่างไรก็ตาม การใช้ยางพาราภายในประเทศเพื่อผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ยางรูปแบบต่างๆ เหล่านี้ เป็นปริมาณการใช้เพียงประมาณ 10% ของยางทั้งหมดที่ผลิตได้ภายในประเทศ ส่วนปริมาณยางที่เหลืออีกประมาณ 90% ถูกส่งออกในรูปยางดิบ คิดเป็นมูลค่าประมาณ 137,300 ล้านบาทต่อปี ซึ่งหากสามารถแปรรูปผลิตภัณฑ์ยางธรรมชาติภายในประเทศเองได้เพิ่มมากขึ้น จะเป็นการเพิ่มโอกาสในการสร้างงานให้กับแรงงานของภาคอุตสาหกรรมภายในประเทศ และสร้างรายได้ให้กับประเทศเพิ่มมากขึ้น มีรายงานการศึกษาว่า หากสามารถแปรรูปยางธรรมชาติได้เองภายในประเทศทั้งหมด จะเพิ่มรายได้สูงถึง 480,000 ล้านบาทต่อปี (ทัศนีย์ ลักษณะ, 2548)

ในทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ มีการพยายามใช้วัสดุจากยางธรรมชาติซึ่งมีราคาถูกและเป็นวัตถุดิบที่สามารถผลิตได้เองในประเทศมาใช้ในการเตรียมอุปกรณ์สื่อสารการสอนทางการแพทย์ เช่น ฟัน

คนหรือผู้ป่วย อวัยวะเทียมต่างๆ เพื่อใช้เป็นหุ่นในการฝึกนักศึกษาผู้ป่วยของนักศึกษาแพทย์ พยาบาล เช่น การฝึกหัดฉีดยา การเย็บแผล การสวนปัสสาวะ และการป้อนหัวใจ เป็นต้น (ขวัญตา ฮาเส็ม, 2534; มะลิ อิทธิฤทธิ์กุล, 2534; เครือวัลย์ กัลยาศิริ, 2547)

ยางธรรมชาติเป็นพอลิเมอร์ที่มีสมบัติที่ดี จึงมีความเป็นไปได้ในการนำมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมได้ ซึ่งทีมผู้วิจัยกำลังศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการนำมาประยุกต์ใช้ประโยชน์ในรูปแบบต่างๆ ทางเภสัชกรรม (โครงการวิจัย “การศึกษาความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้ยางธรรมชาติเป็นสารก่อฟิล์มในทางเภสัชกรรมและวิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง” โดยทุนสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ 2552-2553 ผ่านมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ สัญญาเลขที่ PHA5211990078S) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การใช้เป็นสารก่อฟิล์ม เช่น เตรียมเป็นผลิตภัณฑ์รูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง (Transdermal patches) และฟิล์มเคลือบยาเม็ด โดยผู้วิจัยมีการเริ่มต้นนำน้ำยางธรรมชาติมาใช้ในการเคลือบฟิล์มบนยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (Propranolol HCl) ซึ่งใช้เป็นตัวยาดต้นแบบสำหรับการศึกษา เพื่อเพิ่มความคงตัวให้กับตัวยา ป้องกันรสชาติที่ไม่ดีของตัวยา และสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาออกจากเภสัชภัณฑ์ตามต้องการได้ แต่การเตรียมยาเม็ดเคลือบฟิล์ม มีขั้นตอนการเตรียมหลายขั้น จึงต้องใช้เวลาในการผลิตนาน

รูปแบบเภสัชภัณฑ์ชนิดยาเม็ดในรูปเมทริกซ์ เป็นอีกรูปแบบหนึ่งซึ่งสามารถเพิ่มความคงตัวให้กับตัวยา ป้องกันรสชาติที่ไม่ดีของตัวยา และสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาออกจากเภสัชภัณฑ์ได้เช่นเดียวกัน โดยสามารถเตรียมได้ง่าย และมีขั้นตอนการผลิตน้อยกว่าการเตรียมยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ซึ่งในปัจจุบัน มีการนำพอลิเมอร์จากธรรมชาติหลายชนิดมาใช้เป็นพอลิเมอร์ก่อเมทริกซ์ สำหรับควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดเมทริกซ์ เช่น พอลิเมอร์จากธรรมชาติที่ละลายน้ำได้ (Sodium alginate, Chitosan, Pectin) รวมถึงพอลิเมอร์สังเคราะห์อื่นๆ ด้วย ทั้งชนิดที่สามารถละลายน้ำได้ (Methylcellulose, Hydroxypropyl methylcellulose) หรือชนิดที่ไม่ละลายน้ำ (Ethylcellulose) รวมถึงชนิดที่สามารถละลายได้ในช่วง pH จำกัด (Polyacrylate)

มีการศึกษาจำนวนมากที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับการใช้พอลิเมอร์ชนิดที่ไม่ละลายน้ำ เช่น Ethylcellulose มาใช้เป็นสารควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดในรูปเมทริกซ์ (Katikaneni et al., 1995; Dabbagh et al., 1996; Crowley et al., 2004) ซึ่งพบว่าสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ดี แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้พอลิเมอร์จากน้ำยางธรรมชาติ (cis-1,4-polyisoprene) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำเช่นเดียวกับ Ethylcellulose เป็นพอลิเมอร์ก่อเมทริกซ์ในยาเม็ดมาก่อนเลย ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะนำน้ำยางธรรมชาติ มาใช้เป็นสารก่อเมทริกซ์ในยาเม็ด เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกมาอย่างช้าๆ และสามารถกำหนดอัตราการปลดปล่อยได้

ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยจึงมุ่งเน้นในการประยุกต์ใช้น้ำยางธรรมชาติมาใช้เป็นพอลิเมอร์ในการก่อเมทริกซ์ สำหรับเตรียมยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในรูปเมทริกซ์ และทำการเปรียบเทียบรูปแบบการปลดปล่อยยาในหลอดทดลอง กับยาเม็ดเคลือบฟิล์มจากน้ำยางธรรมชาติ (ที่เคยศึกษามาก่อน) เพื่อประเมินความเหมือน ความแตกต่างของรูปแบบการปลดปล่อยยาออกจากยา

เม็ดทั้งสองระบบ และประเมินความเป็นไปได้ในการพัฒนาการใช้ยาอย่างธรรมชาติในการเป็นสารก่อเมทริกซ์สู่ระดับอุตสาหกรรมต่อไป โดยคาดว่าจะสามารถเตรียมเป็นผลิตภัณฑ์ยาเม็ดระบบเมทริกซ์โดยใช้ยาอย่างธรรมชาติเป็นสารก่อเมทริกซ์ ที่สามารถควบคุมและกำหนดอัตราการปลดปล่อยยาได้ ซึ่งเป็นการประยุกต์ใช้ยาอย่างธรรมชาติในทางอุตสาหกรรมยาอีกรูปแบบหนึ่งที่สามารถเตรียมได้ง่าย โดยเทคโนโลยีการผลิตภายในประเทศ และอาจสามารถพัฒนาสู่การผลิตจริงในอุตสาหกรรมยาภายในประเทศได้ต่อไป

ทางเลือกและแนวทางการแก้ปัญหา

ในการศึกษานี้ มุ่งเน้นในการประยุกต์ใช้ยาอย่างธรรมชาติมาใช้ในทางเภสัชกรรม โดยการใช้ยาอย่างชันเป็นวัตถุดิบในการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ด้วยวิธีการทำแกรนูลเปียก เพื่อให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ โดยทำการศึกษาคูณสมบัติเบื้องต้นของยาอย่างชัน และเลือกใช้สารช่วยในยาเม็ดที่เหมาะสม ที่จะทำให้สามารถตอกเป็นยาเม็ดเมทริกซ์ได้ ทำการศึกษาคูณสมบัติทางกายภาพ การปลดปล่อยตัวยา และศึกษาจลนศาสตร์ของรูปแบบการปลดปล่อยยา เปรียบเทียบกับยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่ใช้ยาอย่างชันที่มีคุณสมบัติเหมือนกันเป็นสารเคลือบฟิล์ม ศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันทางปาก และประเมินความเป็นไปได้ในการพัฒนาสู่ระดับอุตสาหกรรมต่อไป

ในการศึกษานี้ เลือกใช้ยาอย่างชันที่มีแอมโมเนียเป็นสารเพิ่มความคงตัว เป็นวัตถุดิบในการเตรียมเนื่องจากเป็นวัตถุดิบที่สามารถหาได้ง่าย และมีจำหน่ายอยู่แล้ว ถึงแม้ว่าในยาอย่างชันดังกล่าวจะมีแอมโมเนียเป็นส่วนประกอบ ซึ่งอาจทำให้เกิดอันตรายได้ แต่เนื่องจากในกระบวนการเตรียมยาเม็ด มีขั้นตอนการทำแห้ง ซึ่งใช้ความร้อนที่สามารถทำให้แอมโมเนียระเหยออกได้ จนมีปริมาณเหลืออยู่น้อย ไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษจากการรับประทานได้ โดยในการศึกษานี้ ทีมผู้วิจัยได้เลือกใช้ยาอย่างชันที่ได้จากแหล่งของวัตถุดิบเดียวกัน เพื่อให้มีความแปรปรวนของคุณสมบัติของยาอย่างชันน้อย และผู้วิจัยก็ได้ศึกษาคูณสมบัติเบื้องต้นของยาอย่างธรรมชาติที่ใช้ เช่น ปริมาณเนื้อยาง ความหนืด pH เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุดิบที่ใช้ในการเตรียมแต่ละครั้งมีคุณสมบัติไม่แตกต่างกัน

สมมติฐานการวิจัย คือ สามารถใช้ยาอย่างชัน เป็นวัตถุดิบในการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ของยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ (Propranolol HCl) และสามารถควบคุมการปลดปล่อยได้เช่นเดียวกับยาเม็ดเคลือบฟิล์ม หรือยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำชนิดอื่นๆ โดยผลการศึกษาจากการวิจัยนี้ น่าจะให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ว่า ยาอย่างชันสามารถใช้เป็นวัตถุดิบในการเตรียมยาเม็ดสำหรับรับประทานได้หรือไม่ และยาเม็ดในรูปแบบเมทริกซ์กับยาเม็ดเคลือบฟิล์มจะให้รูปแบบการปลดปล่อยที่แตกต่างกันอย่างไร ซึ่งจะนำไปสู่การพัฒนาใช้ยาอย่างชันเป็นวัตถุดิบในทางอุตสาหกรรมอย่างกว้างขวางต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบเมทริกซ์ โดยใช้ยาอย่างธรรมชาติเป็นสารก่อเมทริกซ์ และสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้เช่นเดียวกับยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

วิธีการวิจัย

1. การศึกษาสมบัติน้ำยางข้น

ก่อนการตั้งตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ ศึกษาสมบัติของน้ำยางข้น ที่ซื้อจากบริษัท ผลิตอุตสาหกรรมน้ำยางข้น จำกัด โดยเลือกใช้น้ำยางข้นที่มีแอมโมเนียเป็นสารกันเสีย ศึกษาสมบัติต่างๆ ได้แก่

ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของน้ำยางข้น

นำน้ำยางข้นปริมาตร 30 มิลลิลิตร วัด pH ด้วยเครื่อง SevenEasy S-20 pH meter (Mettler Toledo, Switzerland) บันทึกค่า pH ที่อ่านได้

ความหนืดและรูปแบบการไหล

นำน้ำยางข้นปริมาตร 10 มิลลิลิตร วัดความหนืดด้วยเครื่อง Brookfield DV-III ULTRA Programmable-Rheometer (Brookfield engineering laboratories, Inc., USA) ที่อุณหภูมิห้องโดยใช้ Spindle SC4-31 ความเร็วรอบ 50 - 250 rpm บันทึกผลจากเครื่องที่อ่านได้ แล้วนำค่า Rate of shear และ Shearing stress ที่ได้มาศึกษาการไหล

ขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของพอลิเมอร์ในน้ำยางข้น (Size analysis) และค่าประจุที่ผิวของอนุภาค (Zeta potential analysis)

เจือจางน้ำยางข้นในน้ำกลั่น นำไปวัดขนาดอนุภาคและประจุที่ผิวอนุภาคด้วยเครื่อง Zeta potential analyzer, Model ZetaPALS, Brookhaven ที่อุณหภูมิ 25°C เพื่อหาค่า Effective diameter, Polydispersity index (PI) และ Zeta potential (ζ)

ปริมาณเนื้อยางแห้ง (Dry Rubber Content; DRC) และปริมาณของแข็งทั้งหมด (Total Solid Content; TSC)

นำน้ำยางข้นมาทดสอบหาปริมาณเนื้อยางแห้งและของแข็งทั้งหมด โดยการศึกษาตามมาตรฐาน ASTM D1076 (2005)

การทำ DRC

ทำให้น้ำยางจับตัวด้วย Acetic acid ภายใต้การควบคุมสภาพการจับตัวอย่างสมบูรณ์ ซึ่งในการคำนวณปริมาณสารเติมจะคือน้ำหนักของเนื้อยางแห้ง ในการทดสอบให้ทำซ้ำ 2 ครั้ง โดยค่าน้ำหนักที่ได้ต้องมีค่าแตกต่างกันไม่เกิน 0.2% แล้วจึงนำค่าเฉลี่ยของน้ำหนักที่ได้มาคำนวณค่า DRC ดังสมการ

$$\text{Dry rubber content, \%} = \text{mass of dry coagulum} / \text{mass of sample} \times 100$$

การทำ TSC

นำน้ำยางข้นที่ซึ่งน้ำหนักอย่างถูกต้องแม่นยำ ไปอบแห้งเพื่อหาน้ำหนักแห้งของของแข็งทั้งหมด ในการทดสอบให้ทำซ้ำ 2 ครั้ง โดยค่าน้ำหนักที่ได้ต้องมีค่าแตกต่างกันไม่เกิน 0.15% แล้วจึงนำค่าเฉลี่ยของน้ำหนักที่ได้มาคำนวณค่า TSC ดังสมการ

$$\text{Total solid content, \%} = (\text{mass of dry sample} / \text{mass of sample}) \times 100$$

สมบัติเชิงความร้อน

โดยนำน้ำยางข้น และน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำให้เหลือความเข้มข้น 5% จากนั้นนำมาเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มแห้ง ก่อนนำไปทดสอบด้วยเครื่อง Differential scanning calorimeter (DSC) ที่สภาวะอุณหภูมิในช่วง -100°C ถึง 180°C ภายใต้สภาวะที่ควบคุมด้วยไนโตรเจนเหลว แล้ววิเคราะห์จาก DSC Thermogram ที่ได้ วัดค่าอุณหภูมิแปลงแก้ว (Glass transition temperature, T_g) ของการเปลี่ยนแปลงรูปเป็นฟิล์ม และการเปลี่ยนแปลงความร้อนอื่นๆ

2. การศึกษาความเข้ากันได้กับยาและสารอื่น ๆ ที่ใช้ในยาเม็ด

ทำการศึกษาความเข้ากันได้ของพอลิเมอร์จากยางพารา กับตัวยาสำคัญ (Propranolol HCl) และสารช่วยอื่นๆ ในยาเม็ด โดยการผสมน้ำยางข้น กับสารเหล่านี้ในอัตราส่วนต่างๆ ทำให้แห้ง และวิเคราะห์ความเข้ากันได้ด้วยเครื่องมือวิทยาศาสตร์ เช่น Infrared spectrometer (IR) ด้วยเทคนิค Attenuated Total Reflection FT-IR (ATR-FTIR), Differential scanning calorimeter (DSC) และ X-ray diffractometer (XRD)

3. การเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ และการศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อยาเม็ด

ทำการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ของยา Propranolol HCl ด้วยวิธีการทำแกรนูลแบบเปียก (Wet granulation) โดยเลือกใช้น้ำยางข้นเป็นสารยึดเกาะ แทนสารยึดเกาะที่ใช้โดยทั่วไปในการผลิตยา โดยทำการศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์ ได้แก่

- ปริมาณของน้ำยางข้น (คิดเป็นปริมาณเนื้อยางแห้ง)
- ลำดับชั้นในการเติมน้ำยางข้นลงในแกรนูลเปียก
- การเลือกใช้ ชนิดและปริมาณของสารช่วยอื่นๆ ในยาเม็ด เช่น สารเจือจางชนิดละลายน้ำได้ (Lactose)

นอกจากนี้ทำการเตรียมยาเม็ดโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ ในรูปยาเม็ดเคลือบฟิล์ม โดยการเตรียมยาเม็ดแกนด้วยวิธีการทำแกรนูลแบบเปียก (Wet granulation) และเคลือบฟิล์มด้วยน้ำยางข้น (ขั้นตอนนี้จะเลือกจากยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่มีผลการศึกษาคือดีที่สุดจากการศึกษาในโครงการ “การศึกษาความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้ยางธรรมชาติเป็นสารก่อฟิล์มในทางเภสัชกรรมและวิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง”) เพื่อใช้เป็นตำรับเปรียบเทียบกับสูตรในยาเม็ดเมทริกซ์ที่พัฒนาขึ้น

4. การประเมินสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์

โดยทำการประเมินลักษณะทางเคมีกายภาพ ประกอบด้วย

ความแข็ง

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้จำนวน 10 เม็ด นำมาวัดความแข็งของเม็ดยาด้วยเครื่อง Hardness shore A

ความหนา

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดเมทริกซ์จำนวน 20 เม็ด นำมาวัดความหนาของเม็ดยาด้วย Micrometer และรายงานเป็นความหนาเฉลี่ยของเม็ดยา

ความสม่ำเสมอของน้ำหนัก (Uniformity of weight)

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดเมทริกซ์จำนวน 20 เม็ด นำมาชั่งน้ำหนักเม็ดยา เพื่อคำนวณหาค่าน้ำหนักเม็ดยาเฉลี่ย และใช้พิจารณาความสม่ำเสมอของน้ำหนักเม็ดยา

ปริมาณตัวยาสำคัญ (Drug content)

สุ่มตัวอย่างยาเม็ดเมทริกซ์จำนวน 5 เม็ด นำแต่ละเม็ดมาเตรียมเป็นสารละลายเทียบกับสารละลายมาตรฐาน วัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 289 นาโนเมตร ด้วยเครื่อง Spectrophotometer และนำค่าที่ได้มาคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญ

ลักษณะเนื้อเมทริกซ์ (Matrix content)

นำตัวอย่างยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้มาศึกษาลักษณะพื้นผิว และภาพตัดขวาง ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope; SEM) โดยมีการพิจารณาเปรียบเทียบระหว่างตัวอย่างยาเม็ดเมทริกซ์ก่อนและหลังการศึกษากการปลดปล่อยตัวยาดัวย

การแตกกระจายตัว (Disintegration time)

นำตัวอย่างยาเม็ดเมทริกซ์ จำนวน 6 เม็ด มาทดสอบการแตกกระจายตัวของเม็ดยาด้วยเครื่อง disintegration tablet tester บันทึกเวลาที่เม็ดยาทั้ง 6 เม็ด สามารถแตกกระจายตัวได้หมด

การปลดปล่อยยา (Drug release)

ทำการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมจากน้ำยางชั้นสูตรต่างๆ ในหลอดทดลอง (*In vitro* release study) โดยใช้เครื่องมือทดสอบการละลายในรูปการปลดปล่อยตัวยากจากเม็ดยา (Dissolution: apparatus I (Basket method); USP monograph) และวิเคราะห์หาปริมาณยาสำคัญด้วยเทคนิคที่เหมาะสม โดยเลือกศึกษาในตัวอย่างที่เป็น Dilute hydrochloric acid (1 in 100); 1000 มิลลิลิตร (Dabbagh et al., 1996) เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบกับลักษณะการปลดปล่อยตัวยาโพรพาราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ออกจากยาเม็ดในรูปยาเม็ดเมทริกซ์ และยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่เตรียมจากน้ำยางธรรมชาติ

การศึกษากลศาสตร์การปลดปล่อยยา (Drug release kinetics)

นำข้อมูลการปลดปล่อยยาที่ได้ มาศึกษารูปแบบของกลศาสตร์การปลดปล่อยยา โดยใช้กลศาสตร์ที่เคยมีผู้ทำการศึกษามาก่อนแล้ว เช่น Zero order kinetics, First order kinetics, Higuchi model หรือกลศาสตร์อื่นๆ ที่เข้ากับข้อมูลได้ดีที่สุด เพื่อให้สามารถอธิบายรูปแบบการปลดปล่อย และสามารถทำนายการปลดปล่อยยาที่เวลาต่างๆ ได้แม่นยำที่สุด (Costa et al., 2001)

Zero order kinetics

$$Q_1 = Q_0 + K_0 t$$

เมื่อ Q_1 คือ ปริมาณตัวยาสำคัญที่ปลดปล่อยออกมา ณ เวลา (t)
 Q_0 คือ ปริมาณตัวยาสำคัญที่ปลดปล่อยออกมา ณ จุดเริ่มต้น
 K_0 คือ ค่าคงที่ของการปลดปล่อยแบบ Zero order

First order kinetics

$$\log Q_t = \log Q_0 + \frac{K_1 t}{2.303}$$

เมื่อ	Q_t	คือ ปริมาณตัวยาสำคัญที่ปลดปล่อยออกมา ณ เวลา (t)
	Q_0	คือ ปริมาณตัวยาสำคัญที่ปลดปล่อยออกมา ณ จุดเริ่มต้น
	K_1	คือ ค่าคงที่ของการปลดปล่อยแบบ First order

Higuchi model

$$Q_t = K_H \sqrt{t}$$

เมื่อ	Q_t	คือ ปริมาณตัวยาสำคัญที่ปลดปล่อยออกมา ณ เวลา (t)
	K_H	คือ ค่าคงที่ของการปลดปล่อยแบบ Higuchi

5. การศึกษาความคงตัวของยาเม็ดเมทริกซ์

เก็บยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้ในภาชนะปิดสนิท ภายใต้การควบคุมสภาวะปราศจากความชื้น (ใน Dessiccator) และในอุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 6 เดือน สังเกตลักษณะทางกายภาพ

6. การศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันทางปากในสัตว์ทดลอง

ทำการทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลันทางปาก (Acute oral toxicity) ในหนูขาว (Rat) และหาค่าความเป็นพิษ (LD_{50}) โดยวิธีดัดแปลงจาก OECD Guideline for Testing of Chemical: Test Guideline No.423 (Acute oral toxicity-Acute toxic class method OECD, 2001) โดยทำการทดสอบในหนูขาวจำนวน 20 ตัว แบ่งเป็นกลุ่มทดสอบ 2 กลุ่มที่ให้ขนาดสารตัวอย่างต่างกัน (เพศผู้กลุ่มละ 5 ตัว และเพศเมียกลุ่มละ 5 ตัว) ทำการป้อนสารตัวอย่างทางปากในขนาด 2,000 และ 15,000 mg/kg ทำการสังเกตผลความเป็นพิษที่เวลา 0.5, 1 และ 3 ชั่วโมง และทุกๆ วันเป็นเวลา 14 วัน หลังจากที่ได้รับสารตัวอย่าง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งทำการป้อนน้ำกลั่น และสังเกตผลในลักษณะเดียวกัน เพื่อศึกษาความเป็นพิษเฉพาะส่วนของเนื้อเยื่อเท่านั้น เนื่องจากเป็นส่วนที่ใช้เป็นพอลิเมอร์ควบคุมการปลดปล่อยในตำรับระบบยาเม็ดเมทริกซ์

ผลการวิจัยและวิจารณ์

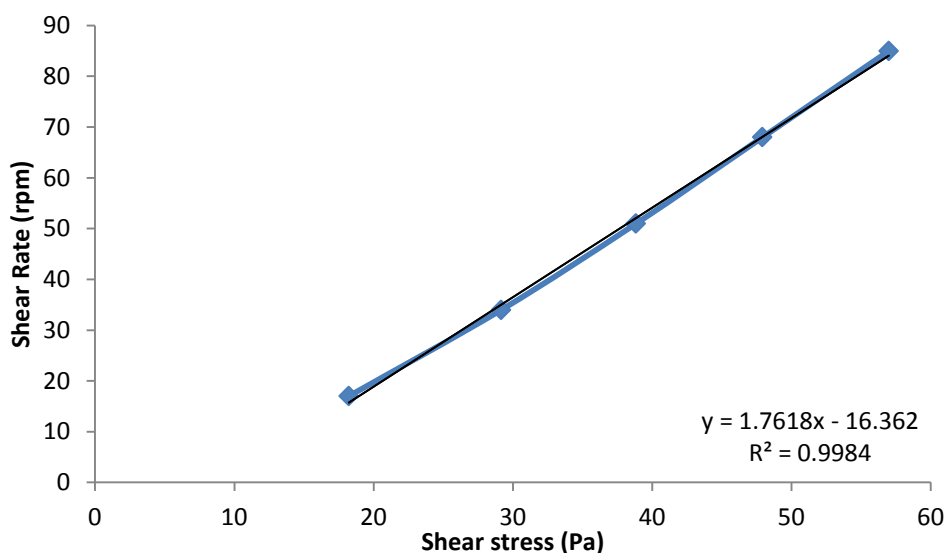
1. สมบัติน้ำยางชั้น

ค่าความเป็นกรด-ด่าง ของน้ำยางชั้น

ค่า pH ของน้ำยางชั้น มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 10.14 (ข้อมูลดิบคือ 10.19, 10.13, 10.09) แต่เมื่อเจือจางน้ำยางชั้นด้วยน้ำกลั่นให้มีปริมาณเนื้อเยื่อเหลือเพียง 5% จะมีค่า pH เฉลี่ยเท่ากับ 9.75 (ข้อมูลดิบคือ 9.76, 9.76, 9.72) ซึ่งค่า pH ของน้ำยางมีความเป็นด่าง เนื่องจากแอมโมเนียที่เติมเพื่อเป็นสารรักษาสภาพน้ำยางนั่นเอง ถึงแม้ว่ามีการเจือจางด้วยน้ำก็ไม่สามารถลดค่า pH ลงได้มากนัก ดังนั้น จึงควรระวังในการใช้ร่วมกับยาที่ไม่คงตัวในด่าง

ความหนืดและรูปแบบการไหล

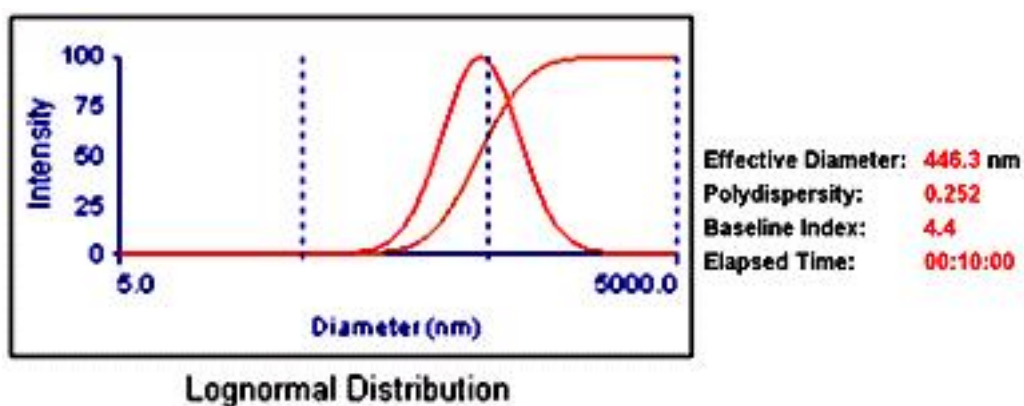
พบว่าเมื่อให้แรงที่มากขึ้น ค่า Shear stress ก็จะมีมากขึ้นตามไปด้วย ความหนืดของตำรับค่อนข้างคงที่ ไม่เปลี่ยนแปลงตามขนาดของแรงที่ได้รับ โดยมีค่าความหนืดเท่ากับ 56.76 cps และมีรูปแบบการไหลแบบนิวโตเนียน (รูปที่ 2) แสดงให้เห็นว่าน้ำยางข้นมีความหนืดไม่มากนัก สามารถผสมเข้ากับสารอื่นๆ ได้ไม่ยากนัก โดยการให้แรงกระทำในกระบวนการผสมจะไม่มีผลต่อความหนืดที่เปลี่ยนแปลงไป



รูปที่ 2 รูปแบบการไหลของตัวอย่างน้ำยางข้น

ขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของพอลิเมอร์ในน้ำยางข้น และค่าประจุที่ผิวของอนุภาค

น้ำยางข้น มีขนาดอนุภาคประมาณ 446.3 นาโนเมตร โดยมีการกระจายขนาดที่แคบ และกระจายขนาดเพียงช่วงเดียวเท่านั้น (Monodispersion) (รูปที่ 3) โดยมีค่า Polydispersity index เท่ากับ 0.252 และมีประจุที่ผิวของอนุภาคเป็นลบที่มากเพียงพอที่แสดงว่าน้ำยางข้นดังกล่าวมีความคงตัวดีในสภาพเป็นคอลลอยด์ โดยไม่เกิดการรวมตัวกันของอนุภาค ($\zeta = -38.89$ mV)



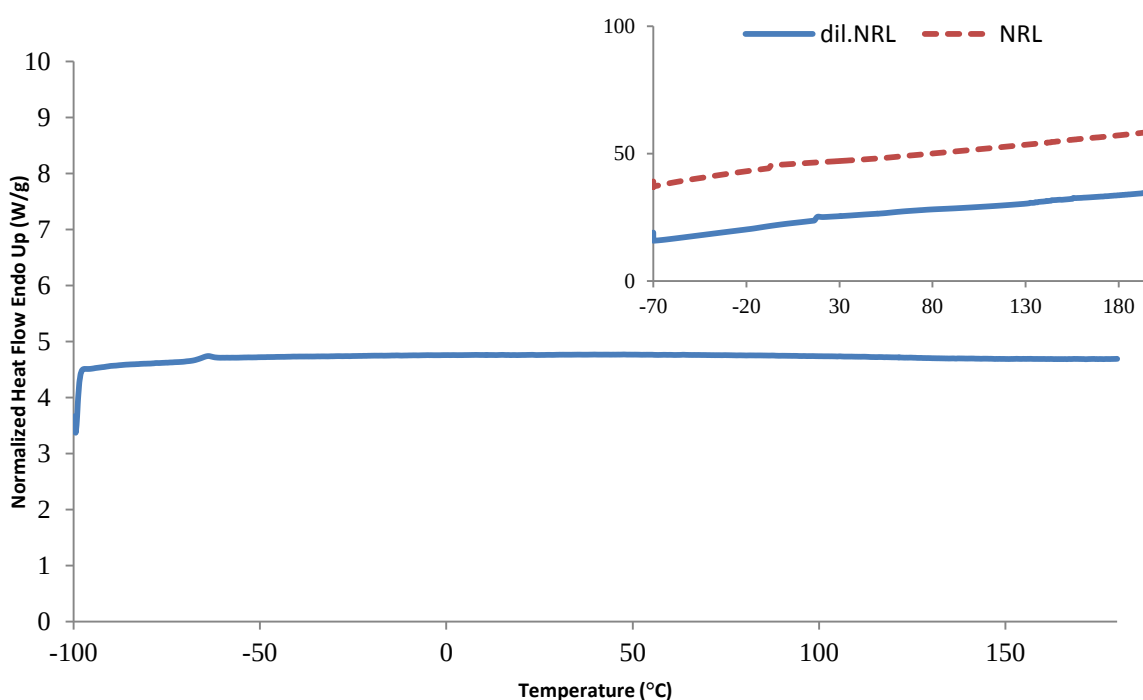
รูปที่ 3 ขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของพอลิเมอร์ในน้ำยางข้น

ปริมาณเนื้อยางแห้ง (DRC) และของแข็งทั้งหมด (TSC)

น้ำยางชั้นที่นำมาวิจัยมีค่าปริมาณเนื้อยางแห้งเฉลี่ยเท่ากับ ร้อยละ 60.77 และมีปริมาณของแข็งทั้งหมดเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 65.88 ซึ่งค่าปริมาณเนื้อยางแห้งนี้จะนำมาใช้ในการคำนวณปริมาณของเนื้อยางที่จะเติมลงในขั้นตอนการเตรียมยาเม็ดต่อไป

สมบัติเชิงความร้อน

ในการศึกษาเบื้องต้น จากการศึกษาจากอุณหภูมิห้องลงไปที่ -70 องศาเซลเซียสแล้วให้ความร้อนเพิ่มถึง 200 องศาเซลเซียส ด้วยอัตรา 10 องศาเซลเซียสต่อนาที ยังไม่พบค่าอุณหภูมิแปลงแก้ว (T_g) ของพอลิเมอร์ในน้ำยางชั้น โดยในกรณีของน้ำยางชั้นจะพบการเปลี่ยนแปลงการหลอมเหลว (Melting endotherm) ของพอลิเมอร์ ที่อุณหภูมิประมาณ -6.1 องศาเซลเซียส และในกรณีของน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว จะพบการเปลี่ยนแปลงการหลอมเหลวของพอลิเมอร์ ที่อุณหภูมิประมาณ 18.5 องศาเซลเซียส (รูปที่ 4 เล็ก) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการเปลี่ยนแปลงเชิงความร้อนของยางธรรมชาติที่สามารถเกิดการหลอมเหลวได้ที่อุณหภูมิแปลงแก้ว ซึ่งโดยทั่วไปมีรายงานว่าอุณหภูมิแปลงแก้วของยางธรรมชาติอยู่ที่ประมาณ -75 ถึง -70 องศาเซลเซียส (Naskar and De, 2010) และเมื่อทำการตรวจสอบซ้ำโดยการเพิ่ม-ลด-เพิ่ม อุณหภูมิในตัวอย่างเดิมซ้ำ พบว่าสามารถสังเกตเห็นค่าอุณหภูมิแปลงแก้ว ของน้ำยางชั้นที่ประมาณ -67.8 องศาเซลเซียส (รูปที่ 4 ใหญ่)



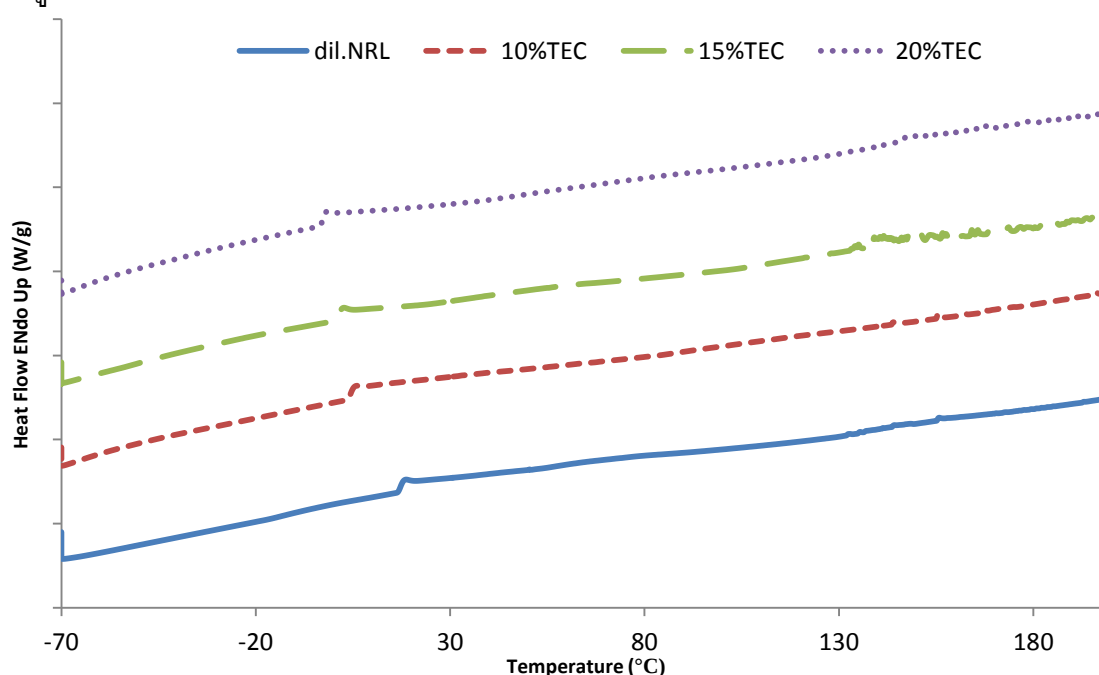
รูปที่ 4 DSC thermograms ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางชั้น และน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว

2. ความเข้ากันได้กับยาและสารอื่นๆ ที่ใช้ในยาเม็ด

จากการศึกษาในขั้นก่อนการทดลอง (Preliminary study) พบว่าน้ำยางธรรมชาติสามารถผสมกับ Triethyl citrate (TEC) แล้วสามารถทำให้ลดความเหนียวของยางเมื่อโดนความร้อนได้

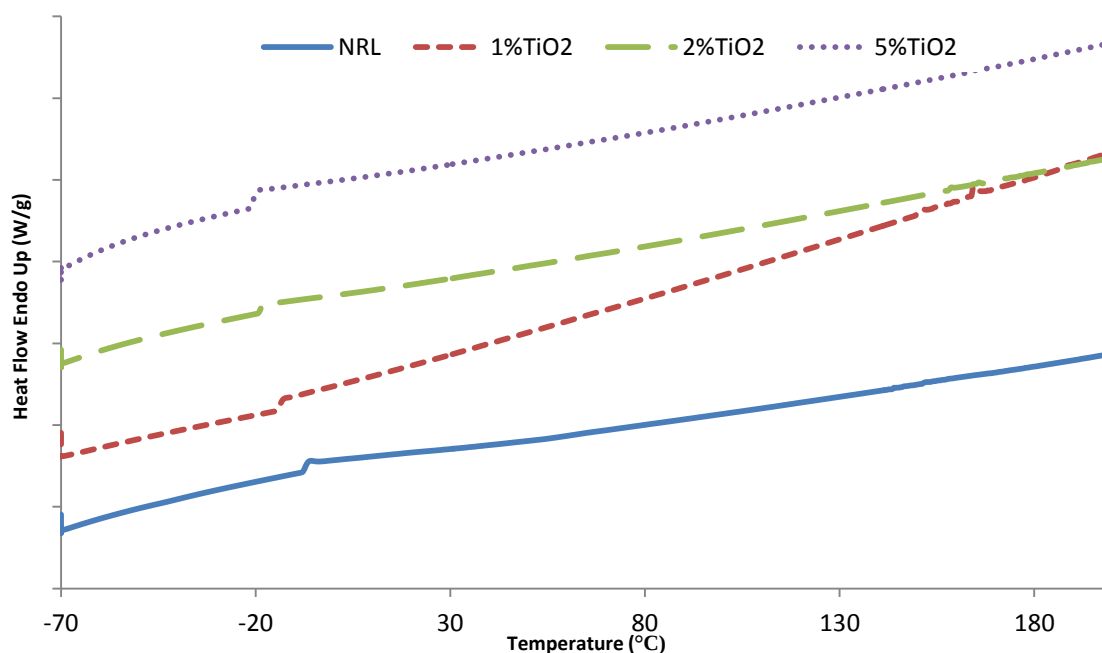
ดังนั้น จึงทำการศึกษาความเข้ากันได้ของน้ำยางชั้นกับ TEC พบว่า TEC สามารถผสมเข้ากันเป็นเนื้อเดียวได้กับน้ำยางชั้น (ที่มีการเจือจางด้วยน้ำ) เช่นเดียวกัน โดยเมื่อเติม TEC 10% ของปริมาณเนื้อยาง ลงไปในน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว จะทำให้ pH ของสารละลายผสมมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 8.39 (ข้อมูลดิบคือ 8.39, 8.39, 8.38)

อย่างไรก็ตาม การเติม TEC ลงในน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว ในปริมาณต่างๆ จะทำให้การเปลี่ยนแปลงความร้อนของพอลิเมอร์ในน้ำยางชั้นเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย ในตำแหน่งการหลอมเหลวของพอลิเมอร์ โดยทำให้อุณหภูมิลดลงจาก 18.5 องศาเซลเซียส เป็น 5.7, 2.5, และ -1.5 องศาเซลเซียส เมื่อมีการเติม TEC ในปริมาณ 10%, 15% และ 20% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ ดังรูปที่ 5

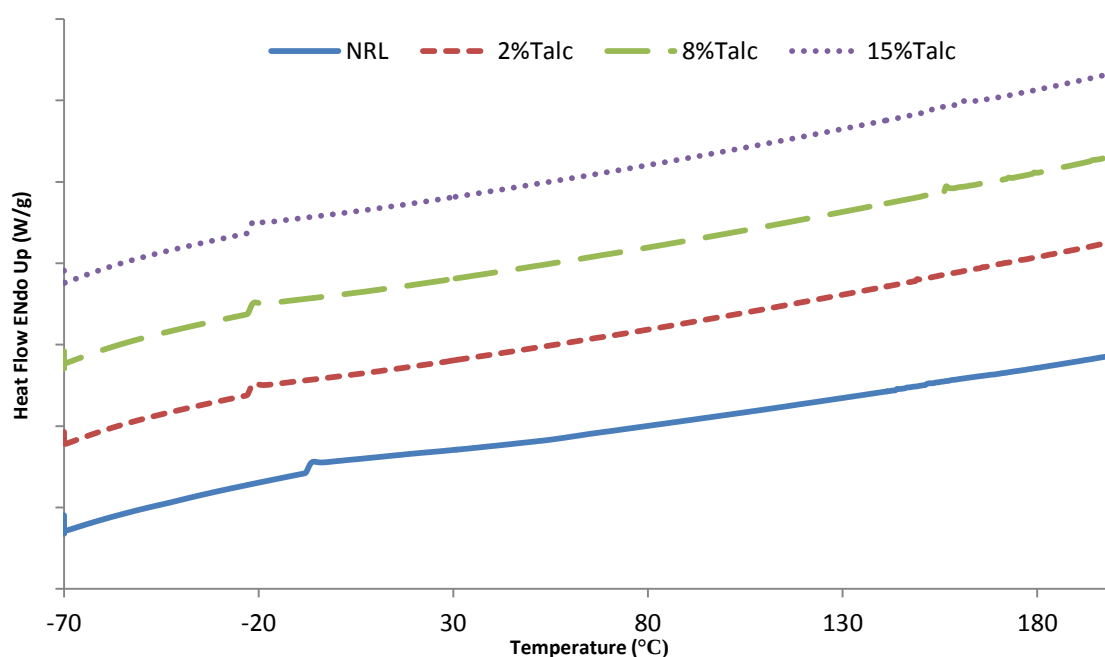


รูปที่ 5 DSC thermograms ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และมีการเติม TEC ในปริมาณ 10%, 15% และ 20% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ

นอกจากนั้น ได้ทำการศึกษาความเข้ากันได้ของ Titanium dioxide (TiO_2) และ Talcum ในน้ำยางชั้น พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการหลอมเหลวของพอลิเมอร์เล็กน้อย ดังรูปที่ 6 และ 7 ตามลำดับ โดยเมื่อผสม TiO_2 ในน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว จะทำให้การเปลี่ยนแปลงความร้อนของพอลิเมอร์ในน้ำยางชั้นเปลี่ยนแปลง ในตำแหน่งการหลอมเหลวของพอลิเมอร์ โดยทำให้อุณหภูมิลดลงจาก -6.1 องศาเซลเซียส เป็น -14.6, -17.5, และ -19.1 องศาเซลเซียส เมื่อมีการเติม TiO_2 ในปริมาณ 1%, 2% และ 5% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ (รูปที่ 6) ในขณะที่เมื่อผสม Talcum ในน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว จะทำให้การเปลี่ยนแปลงความร้อนของพอลิเมอร์ในน้ำยางชั้นเปลี่ยนแปลง ในตำแหน่งการหลอมเหลวของพอลิเมอร์ โดยทำให้อุณหภูมิลดลงจาก -6.1 องศาเซลเซียส เป็น -21.1, -21.1, และ -21.1 องศาเซลเซียส เมื่อมีการเติม Talcum ในปริมาณ 2%, 8% และ 15% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ (รูปที่ 7)

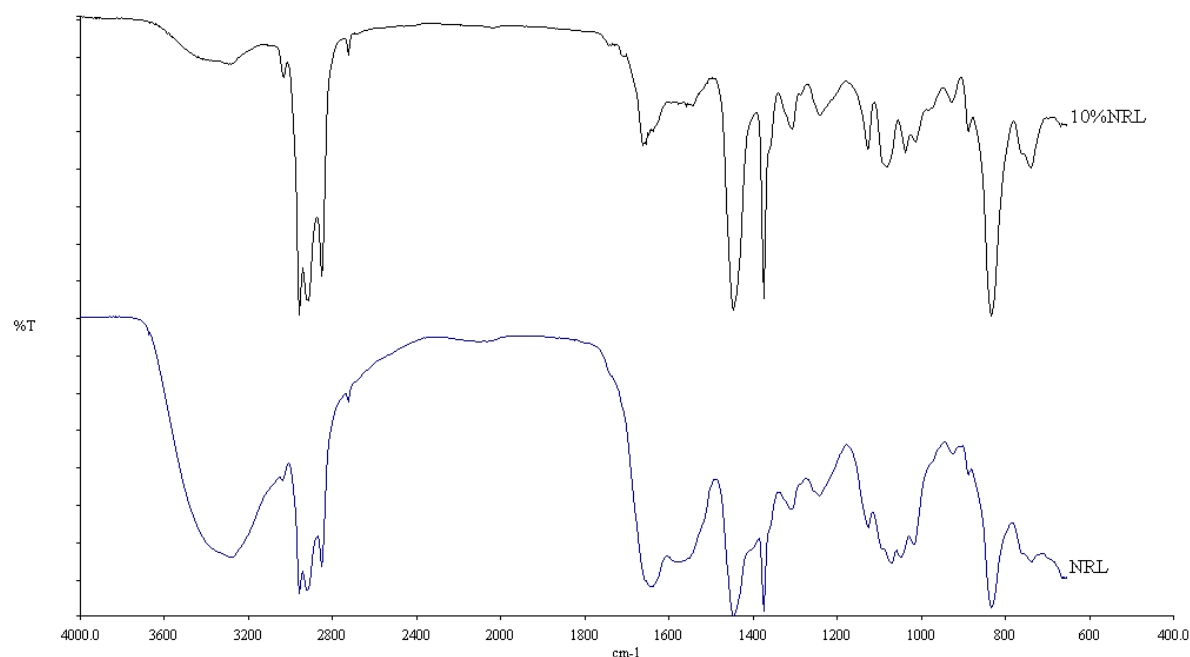


รูปที่ 6 DSC thermogram ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และ มีการเติม TiO_2 ในปริมาณ 1%, 2% และ 5% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ

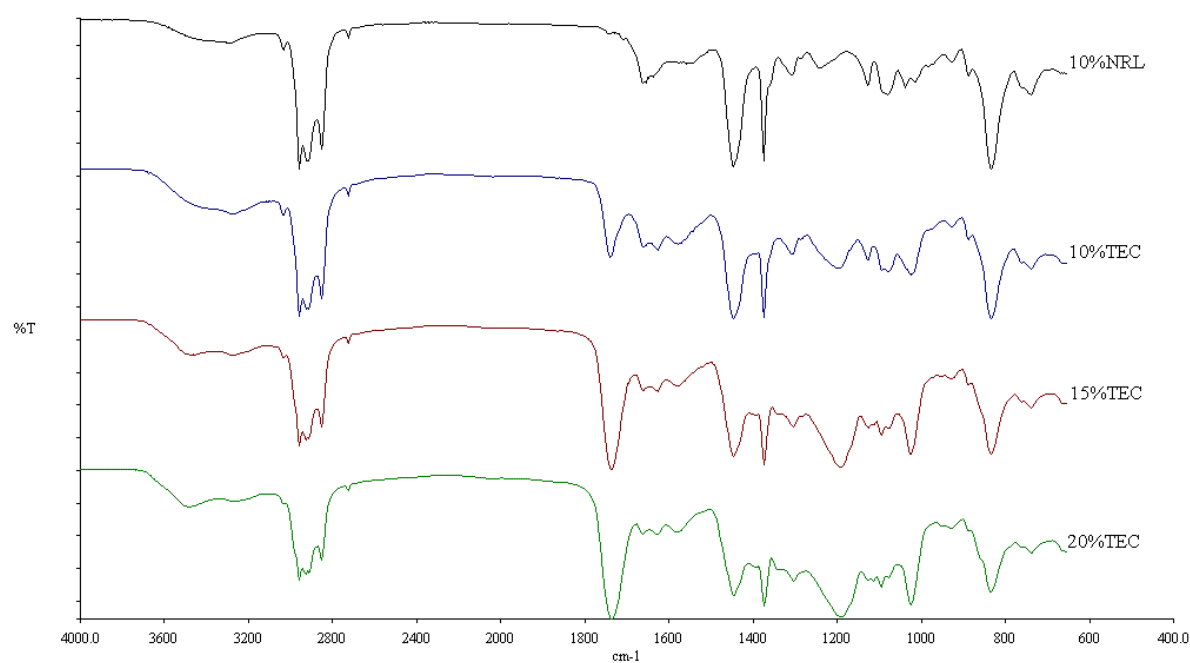


รูปที่ 7 DSC thermogram ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และ มีการเติม Talcum ในปริมาณ 2%, 8% และ 15% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ

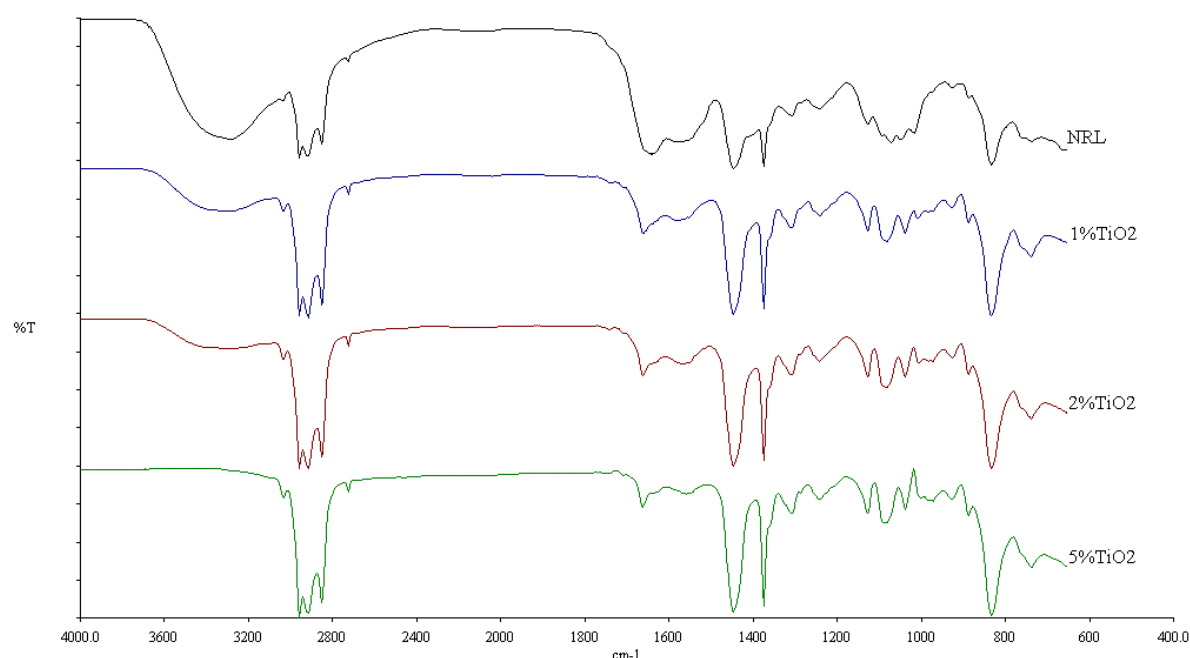
การศึกษาการเปลี่ยนแปลงหมู่ฟังก์ชันเมื่อทำการผสมน้ำยางชั้นกับสาร TEC, TiO_2 และ Talcum พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของหมู่ฟังก์ชันหลัก ดังรูปที่ 8-11 และเมื่อทำการศึกษาความเป็นผลึกของเนื้อยางเมื่อเตรียมเป็นแผ่นฟิล์ม พบว่าไม่มีการแสดงความเป็นผลึกของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากเนื้อยาง ดังรูปที่ 12



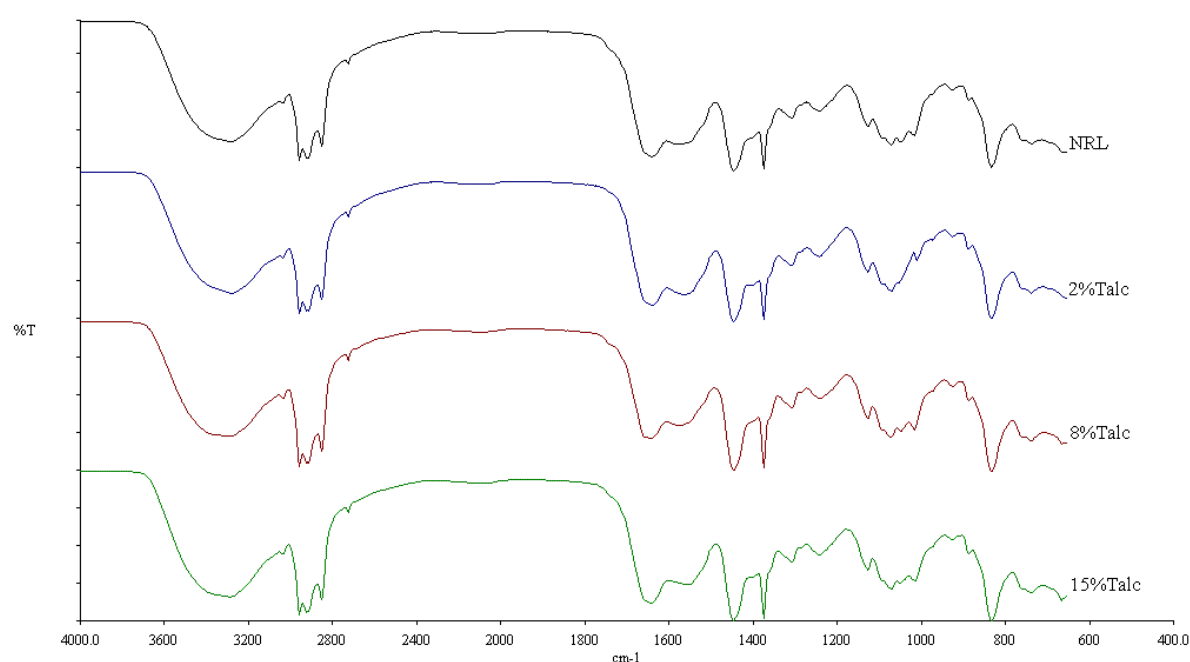
รูปที่ 8 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้น และน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว



รูปที่ 9 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางข้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และ มีการเติม TEC ในปริมาณ 10%, 15% และ 20% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ

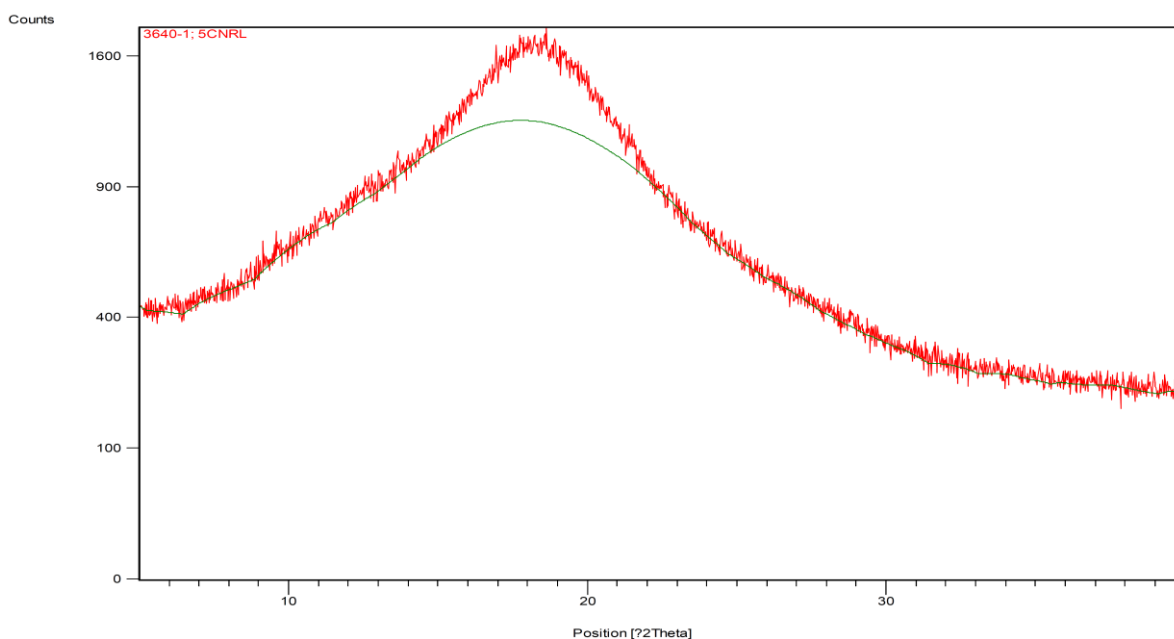


รูปที่ 10 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และมีการเติม TiO_2 ในปริมาณ 1%, 2% และ 5% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ



รูปที่ 11 ATR-FTIR spectra ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว และมีการเติม Talcum ในปริมาณ 2%, 8% และ 15% ของปริมาณเนื้อยาง ตามลำดับ

การศึกษาในส่วนนี้ แสดงให้เห็นว่า พอลิเมอร์มีการเปลี่ยนแปลงน้อยมากเมื่อเติมสารเติมชนิดอื่นๆ ที่ใช้ในยาเม็ดทั่วๆ ไป แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาในส่วนนี้อาจไม่ได้มาใช่สำหรับการศึกษาในการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ในขั้นตอนต่อไป เนื่องจากมีความจำเป็นต้องปรับปรุงสูตรในระหว่างการศึกษารายการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป



รูปที่ 12 ความเป็นผลึกด้วยเทคนิค XRD ของฟิล์มแห้งที่เตรียมจากน้ำยางชั้นที่เจือจางด้วยน้ำเป็น 10% แล้ว

3.การเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ และการศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อยาเม็ด

ทำการเตรียมยาเม็ดโพรปราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ใน 2 รูปแบบ คือ ยาเม็ดแกน (Core tablets) เพื่อทำการเคลือบฟิล์ม และยาเม็ดในรูปเมทริกซ์

รูปแบบที่ 1 การเตรียมยาเม็ดแกนเพื่อทำการเคลือบฟิล์ม สามารถเตรียมได้โดยวิธีการทำแกรนูลเปียก โดยมีส่วนประกอบในสูตรตำรับดังนี้ (Phaeachamud *et al.*, 2000)

	mg/Tab	%per Tab
Propranolol HCl	40	13.33 (13.5%)
Lactose	233	77.67
PVP K30	12	4
Ac-Di-Sol	9	3
Magnesium stearate	6	2

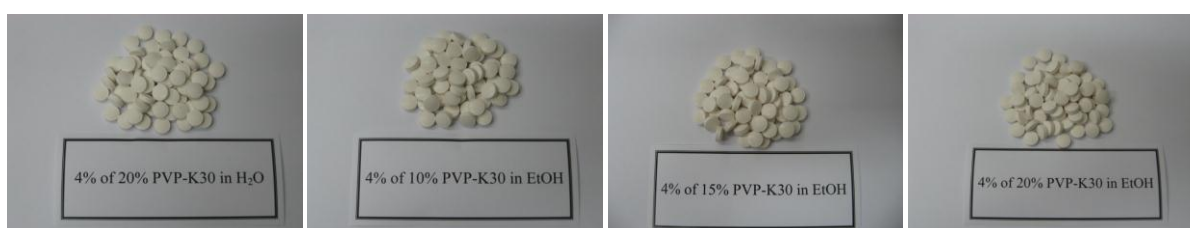
สามารถเตรียมยาเม็ดแกนของโพรปราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ได้ตามสูตรที่กำหนด โดยทำการผสมผงยา และ Lactose ให้เข้ากัน แล้วทำการเติมสารละลายยัดเกาะเข้าไป นวดผสมให้เข้ากัน แล้วทำการกดผ่านแรงเป็นแกรนูล อบแห้งที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 60 นาที หรือจนแกรนูลแห้ง นำมาผ่านแรงเบอร์ 16 อีกครั้ง จากนั้นผสมกับ Ac-di-sol และ Magnesium stearate ก่อนนำไปตอกเป็นเม็ดด้วยเครื่องตอกยา โดยใช้ขนาดของสาก-เบ้า 3/8 นิ้ว และมีน้ำหนักต่อเม็ด 300 มิลลิกรัม พบว่าสามารถเตรียมสารละลายยัดเกาะได้ใน 4 ลักษณะ คือ

- (1) เมื่อใช้สารละลายยัดเกาะที่เป็น PVP-K30 ที่ละลายในน้ำ ในความเข้มข้น 20%

- (2) เมื่อใช้สารละลายยิดเกาะที่เป็น PVP-K30 ที่ละลายใน Ethyl alcohol ในความเข้มข้น 10%
 (3) เมื่อใช้สารละลายยิดเกาะที่เป็น PVP-K30 ที่ละลายใน Ethyl alcohol ในความเข้มข้น 15%
 (4) เมื่อใช้สารละลายยิดเกาะที่เป็น PVP-K30 ที่ละลายใน Ethyl alcohol ในความเข้มข้น 20%

ในกรณีที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลายสารยิดเกาะ พบว่าหากเตรียมสารละลายยิดเกาะที่มีความเข้มข้นต่ำกว่า 20% จะทำให้ไม่สามารถเติมสารละลายยิดเกาะได้ครบ 4% ตามที่กำหนดในสูตรยาเม็ดแกน เพราะจะทำให้ได้สารที่เปียกเกินไป จนไม่สามารถแรงออกมาเป็นแกรนูลที่สวยงามได้ แต่ในกรณีที่ใช้ Ethyl alcohol เป็นตัวทำละลายสารยิดเกาะ สามารถเตรียมเป็นแกรนูลที่สวยงามได้เมื่อเตรียมสารละลายยิดเกาะที่มีความเข้มข้น 10-20%

ยาเม็ดแกนทั้ง 4 สูตร มีลักษณะดังรูปที่ 13



รูปที่ 13 ลักษณะภายนอกของยาเม็ดแกนโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์

ซึ่งยาเม็ดแกนทั้ง 4 สูตรนี้ ได้ทำการทดสอบการแตกกระจายตัวในน้ำ โดยใช้เครื่องทดสอบการแตกกระจายตัวของยาเม็ด (Disintegration tablet tester) พบว่าได้ผลดังตารางที่ 1 พบว่า ยาเม็ดแกนที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลายสารยิดเกาะ ทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้ดี มีความปลอดภัย และประหยัดมากกว่าการใช้ Ethyl alcohol ดังนั้น ในการเตรียมยาเม็ดแกนปริมาณมากเพื่อใช้ในการทดลองขั้นต่อไป จึงเลือกใช้น้ำเป็นตัวทำละลายสารยิดเกาะ

ตารางที่ 1 เวลาในการแตกกระจายตัวของยาเม็ดแกนในน้ำที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส

Binder in core tablets	Results
4% of 20% PVP-K30 in H ₂ O	1 min 0 sec
4% of 10% PVP-K30 in EtOH	8 min 32 sec
4% of 15% PVP-K30 in EtOH	4 min 38 sec
4% of 20% PVP-K30 in EtOH	1 min 25 sec

จากนั้นจึงนำยาเม็ดแกนที่เตรียมได้นี้ ไปเคลือบด้วยน้ำยาเคลือบฟิล์มที่มีน้ำยางชันเป็นส่วนประกอบหลัก โดยสูตรตำรับน้ำยาเคลือบฟิล์ม ประกอบด้วยส่วนประกอบ ดังนี้

CNRL (60%DRC)	5%
Aquacoat [®] ECD	2%
Talcum	8%

TiO ₂	2%
Aerosil [®]	1%
Water qs to	100%

ทำการเคลือบโดยใช้เครื่องเคลือบเม็ดยาแบบดั้งเดิม (Conventional coating pan) โดยทำการปรับอัตราในการพ่นสารเคลือบให้เหมาะสม เนื่องจากเครื่องมือเคลือบที่ใช้ไม่สามารถปรับอุณหภูมิของลมร้อนที่เป่าเม็ดยาได้

หลังจากทำการเคลือบพบว่าได้ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีขาว ผิวค่อนข้างเรียบ และมีร้อยละของการเคลือบ (คำนวณจากน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น) คิดเป็นร้อยละ 3 ของน้ำหนักเม็ดยา ซึ่งยาเม็ดดังกล่าวจะถูกนำไปศึกษาการปลดปล่อยยาและรูปแบบการปลดปล่อยในขั้นตอนต่อไป (สมบัติอื่นๆของยาเม็ดเคลือบฟิล์มนี้ จะไม่ถูกรายงานไว้ในรายงานฉบับนี้ เนื่องจากเป็นส่วนของโครงการวิจัยในโครงการอื่นแล้ว)

รูปแบบที่ 2 การเตรียมยาเม็ดในรูปเมทริกซ์ ทำได้โดยใช้น้ำยางข้นเป็นสารยึดเกาะ (Binder) ซึ่งขั้นตอนนี้ทำการทดลองโดยยังไม่ใช่ยาโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ (Propranolol HCl) เป็นส่วนประกอบ เพื่อความประหยัดผงยา จึงเริ่มต้นทำโดยซึ่ง Lactose, Corn starch ตามปริมาณที่กำหนดในสูตรตำรับดังตารางที่ 2 ผสมให้เข้ากันในโถรง เติมน้ำยางข้นลงผสมทีละน้อย นวดผสมให้เข้ากันดีทุกครั้ง จนผงยาจับตัวกันเป็นก้อนเปียก (Damp mass) กดผ่านแร้งเบอร์ 14 จะได้เป็นแกรนูล เปียกลักษณะคล้ายตัวหนอนเล็กๆ กระจายแกรนูลให้แผ่เป็นชั้นบางๆ นำเข้าตู้อบที่อุณหภูมิประมาณ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 60 นาที หรือจนแกรนูลแห้ง นำมาผ่านแร้งเบอร์ 16 อีกครั้ง จากนั้นเติม Talcum 2% และ Magnesium stearate 0.5% (คิดเทียบกับน้ำหนักของแกรนูลแห้ง) ก่อนนำไปตอกเป็นเม็ดโดยใช้เครื่องตอกยาเม็ด

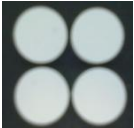
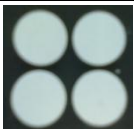
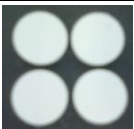
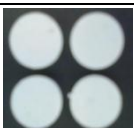
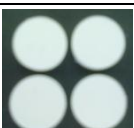
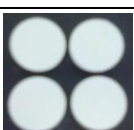
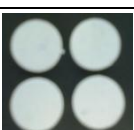
ตารางที่ 2 ส่วนประกอบต่างๆ ในสูตรตำรับยาเม็ดที่เตรียมโดยการตอกเม็ด

ตำรับ	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Lactose (g)	20	20	20	20	20	20	20	20
Corn starch (g)	10	10	10	10	10	10	10	10
CNRL (g)	6.66	1.10	1.41	1.85	2.15	2.09	1.91	1.86
น้ำกลั่น (g)	0.00	5.46	5.64	5.55	4.31	6.27	7.65	9.28
Talcum (g)	2 %w/w of dried granule							
Magnesium stearate (g)	0.5 %w/w of dried granule							

ลักษณะของยาเม็ดเมทริกซ์ ที่เตรียมได้ โดยวิธีการทำแกรนูลเปียกที่ใช้น้ำยางข้นเป็นสารยึดเกาะ และทำการตอกเม็ด พบว่ามีลักษณะดังตารางที่ 3 ซึ่งเมื่อนำน้ำยางข้นมาเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ โดยการทำแกรนูลเปียกและการตอกเม็ด โดยใช้น้ำยางที่ไม่ได้เจือจางด้วยน้ำกลั่น (สูตร T1) พบว่า

เกิดการจับตัวเป็นก้อนของน้ำยางและผงบางส่วนจนเหนียวมาก ไม่สามารถผสมเข้ากันได้ดี และไม่สามารถนำมาตอกอัดเป็นเม็ดได้ จึงแก้ไขโดยการเจือจางน้ำยางด้วยน้ำกลั่น และทำการเปลี่ยนแปลงปริมาณของเนื้อยางและความเข้มข้นของน้ำยางที่ใช้ ผลที่ได้คือสามารถเตรียมเป็นแกรนูลได้ เมื่อใช้ปริมาณเนื้อยางน้อยเกินไป (สูตร T2) จะได้แกรนูลที่ร่วนมาก เมื่อเพิ่มปริมาณเนื้อยางขึ้น (สูตร T3, T4, T5) จะมีเนื้อยางบางส่วนติดแรงในขณะเตรียมแกรนูลเปียก แต่สามารถปรับปรุงให้ดีขึ้นได้โดยลดความเข้มข้นของน้ำยางลงด้วยการเพิ่มปริมาณน้ำ (สูตร T6, T7, T8) แต่อย่างไรก็ตาม ยาเม็ดเมทริกซ์ที่ตอกอัดเป็นเม็ดได้ มีลักษณะที่แข็ง ไม่ยืดหยุ่น ประกอบกับในกระบวนการเตรียมมีปริมาณเนื้อยางส่วนหนึ่งติดได้แรงและไม่สามารถผ่านแรงได้ ทำให้มีการสูญเสียปริมาณเนื้อยางไปในระหว่างกระบวนการเตรียม ปริมาณเนื้อยางที่ยังคงเหลือในตำรับก่อนนำไปตอกเม็ดจึงมีปริมาณน้อย และแรงตอกเป็นเม็ดที่มากเกินไป จึงทำให้เม็ดยาที่ได้มีคุณสมบัติไม่เหมาะสมในการพัฒนาต่อ ผู้วิจัยจึงพิจารณาใช้วิธีการเตรียมโดยวิธีดั้งเดิม (Conventional method) แทน

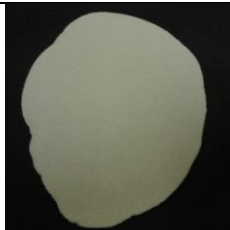
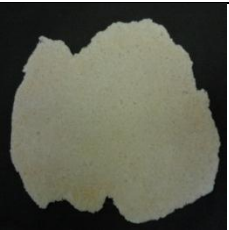
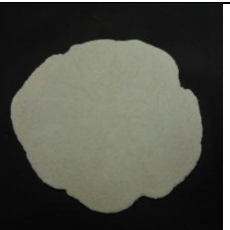
ตารางที่ 3 ลักษณะของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้

ตำรับ	ลักษณะแกรนูล	ลักษณะยาเม็ด	ตำรับ	ลักษณะแกรนูล	ลักษณะยาเม็ด
T1	จับตัวเป็นก้อนเหนียวมาก ไม่สามารถผ่านแรงเบอร์ 14 ได้	-	T5	มีลักษณะเหมือนผงแป้ง ส่วนเนื้อยางส่วนใหญ่ติดได้แรง	
T2	ค่อนข้างร่วน		T6	มีลักษณะเหมือนผงแป้ง ส่วนเนื้อยางส่วนใหญ่ติดได้แรง	
T3	มีลักษณะเหมือนผงแป้ง ส่วนเนื้อยางส่วนใหญ่ติดได้แรง		T7	มีลักษณะเหมือนผงแป้ง ส่วนเนื้อยางส่วนใหญ่ติดได้แรง	
T4	มีลักษณะเหมือนผงแป้ง ส่วนเนื้อยางส่วนใหญ่ติดได้แรง		T8	มีลักษณะเป็นตัวหนอนสวย	

แนวทางในการปรับปรุงโดยเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ของยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ โดยวิธีดั้งเดิม โดยการหลอมส่วนประกอบต่างๆ รวมกับน้ำยางข้น ก่อนทำการรีดเป็นแผ่นแบนให้ได้ความหนาตามต้องการ แล้วจึงใช้เบ้าโลหะในการตอกขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายในท่อ 1 เซนติเมตร ให้ได้เป็นยาเม็ดรูปทรงกระบอกแบนที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางตามขนาดของเบ้า และมีความหนาตามที่รีดแผ่นแบนดังกล่าวข้างต้น ซึ่งวิธีนี้สามารถเตรียมให้ได้ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เข้ากันได้ดี โดยการเตรียมได้พัฒนาต่อจากวิธีการเตรียมตำรับหมากฝรั่งอบุหรี่ที่ได้มีการเตรียมมาก่อนหน้านี้ พบว่าสามารถนำมาพัฒนาต่อเป็นการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ได้ โดยในการพัฒนาสูตรตำรับจะพิจารณาส่วนที่มีความจำเป็นน้อยสำหรับยาเม็ดเมทริกซ์ออกจากตำรับ คือ สารแต่งรส และสารแต่งกลิ่น ก่อนนำไปพัฒนาต่อเพื่อใช้งานจริง ดังตารางที่ 4 และ 5

ลักษณะตัวอย่างที่เตรียมได้ทั้ง 4 ระดับความเข้มข้น คือ ใช้น้ำยางชันในปริมาณ 5%, 10%, 15% และ 20% ของตำรับ สามารถเตรียมเป็นแผ่นได้ดี และรีดเป็นแผ่นได้ความหนาตามความต้องการได้ จึงพิจารณาใช้น้ำยางชันในการเตรียม matrix base ในปริมาณ 5%, 10%, 15% และ 20% เพื่อใช้ในการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ของยาโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ สำหรับศึกษาสมบัติด้านอื่นๆ ต่อไป

ตารางที่ 4 ส่วนประกอบต่างๆ ในสูตรตำรับยาเม็ดที่เตรียมโดยการหลอมรวม

ตำรับ	5%CNRL	10%CNRL	15%CNRL	20%CNRL
CNRL (g)	5	10	15	20
SCMC (g)	0.5	0.5	0.5	0.5
Olive oil (g)	12.5	12.5	12.5	12.5
Tween 80 (g)	1.25	1.25	12.5	1.25
Lactose (g)	80.75	75.75	70.75	65.75
ลักษณะ				
	สามารถเตรียมเป็นแผ่นได้ง่าย ผิวเรียบ	สามารถเตรียมเป็นแผ่นได้ง่าย ผิวเรียบ	สามารถเตรียมเป็นแผ่นได้ง่าย ผิวเรียบ	สามารถเตรียมเป็นแผ่นได้ง่าย ผิวเรียบ

ตารางที่ 5 ส่วนประกอบของยาเม็ดเมทริกซ์ของยาโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์

ตำรับ	P-5%CNRL	P-10%CNRL	P-15%CNRL	P-20%CNRL
Propranolol HCl (g)	7.27	7.27	7.27	7.27
CNRL (g)	5	10	15	20
SCMC (g)	0.5	0.5	0.5	0.5
Olive oil (g)	12.5	12.5	12.5	12.5
Tween 80 (g)	1.25	1.25	12.5	1.25
Lactose (g)	73.48	68.48	63.48	58.48
ลักษณะ				

4.การประเมินสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์

ความแข็ง

เนื่องจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่ใช้พอลิเมอร์จากยางพาราเป็นสารยึดเกาะนี้ มีความยืดหยุ่นสูงมาก จึงไม่สามารถใช้เครื่องวัดความแข็งที่ใช้โดยทั่วไปในการทำให้อายาเม็ดแตกได้ ในการศึกษาจึงเลือกใช้เครื่องวัดความแข็ง Shore A ในการทดสอบแทน ซึ่งการวัดความแข็งโดยเครื่อง Hardness Shore A ยังมีค่ามาก แสดงให้เห็นว่าเข็มของเครื่องที่ใช้ทดสอบสามารถกดลงไปได้ลึกกว่า หมายความว่ายังมีค่าความแข็ง Shore A มาก เมื่อยาก็จะมีความอ่อนนุ่มที่มาก จากการศึกษาความแข็งของยาเม็ดเมทริกซ์ที่ไม่มียา พบว่าค่ารับ 5%CNRL, 10%CNRL, 15%CNRL และ 20%CNRL มีค่าความแข็ง Shore A เป็น 60.0 ± 9.9 , 49.5 ± 13.0 , 45.2 ± 7.3 และ 22.1 ± 2.1 Shore A ตามลำดับ ส่วนในยาเม็ดเมทริกซ์ที่มียา พบว่าค่ารับ P-5%CNRL, P-10%CNRL, P-15%CNRL และ P-20%CNRL มีค่าความแข็ง Shore A เป็น 78.1 ± 3.9 , 28.3 ± 2.9 , 54.9 ± 6.9 และ 17.4 ± 1.0 Shore A ตามลำดับ ซึ่งจากผลการวัดอาจพิจารณาในภาพรวมได้ว่า เมื่อปริมาณน้ำยาในตำรับเพิ่มขึ้น ความแข็งของเมทริกซ์มีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นโดย $20\%CNRL > 15\%CNRL > 10\%CNRL > 5\%CNRL$ แต่ในส่วนของยาเม็ดเมทริกซ์ที่มีตัวยาสมออยู่ด้วย มีแนวโน้มที่เปลี่ยนไป โดยความแข็งของเมทริกซ์ $P-20\%CNRL > P-10\%CNRL > P-15\%CNRL > P-5\%CNRL$

ความหนา

เมื่อวัดค่าความหนาของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้ พบว่ายาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้ทั้ง 4 สูตรคือ P-5%CNRL, P-10%CNRL, P-15%CNRL และ P-20%CNRL มีความหนาของเมื่อยาอยู่ในช่วง 5.33 ± 0.18 , 5.36 ± 0.11 , 5.35 ± 0.10 และ 5.30 ± 0.06 มิลลิเมตร ตามลำดับ ซึ่งแสดงว่าเมื่อยาเมทริกซ์ที่เตรียมได้มีความหนาที่ใกล้เคียงกัน สามารถนำไปศึกษาในส่วนอื่น ๆ ได้ต่อไป

ความสม่ำเสมอของน้ำหนักเมื่อยา

เมื่อนำตัวอย่างยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้ตำรับละ 20 เม็ด มาชั่งน้ำหนักเพื่อศึกษาความสม่ำเสมอของน้ำหนักเมื่อยาที่เตรียมได้ พบว่ายาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้ทั้ง 4 สูตรตำรับคือ P-5%CNRL, P-10%CNRL, P-15%CNRL และ P-20%CNRL มีน้ำหนักอยู่ในช่วง 0.561 ± 0.032 , 0.555 ± 0.030 , 0.556 ± 0.022 และ 0.556 ± 0.022 กรัม ตามลำดับ และมีค่า %RSD เท่ากับ 5.62, 5.35, 3.89 และ 3.89% ตามลำดับ ซึ่งแสดงว่ายาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้มีความสม่ำเสมอของน้ำหนักเมื่อยาที่ดี คือมีค่า %RSD ค่าน้อยกว่า 6.5% และมีค่าน้ำหนักเมื่อยาเฉลี่ยประมาณ 0.560 กรัม

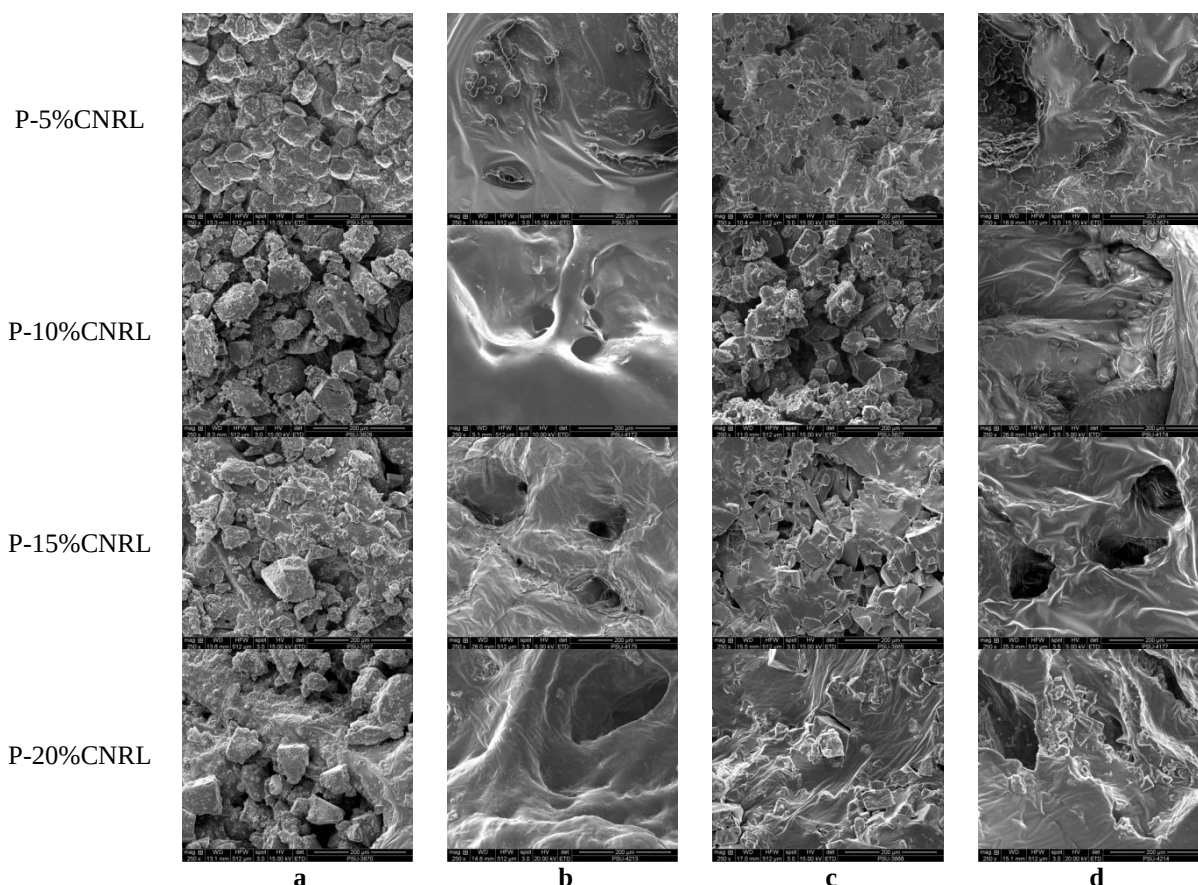
ปริมาณตัวยาสาคัญ

ตัวอย่างยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้ทั้ง 4 สูตรตำรับ P-5%CNRL, P-10%CNRL, P-15%CNRL และ P-20%CNRL มีปริมาณตัวยาสาคัญเฉลี่ยเท่ากับ 44.03 ± 1.36 , 33.66 ± 3.50 , 38.77 ± 1.47 และ 27.81 ± 1.82 มิลลิกรัม/เม็ด ตามลำดับ

ลักษณะภายนอกของเนื้อเมทริกซ์

เนื้อเมทริกซ์ของยาเม็ดโพรพาราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมได้ทั้ง 4 สูตรตำรับคือ P-5%CNRL, P-10%CNRL, P-15%CNRL และ P-20%CNRL มีลักษณะใกล้เคียงกัน (รูปที่ 14) คือ

มีลักษณะเป็นผลึกของสารที่เกาะอยู่ด้วยกันแน่น โดยอาจมีช่องว่างอยู่ภายในเนื้อเมทริกซ์บ้าง ซึ่งคาดว่าส่วนผลึกต่าง ๆ นั้นคือส่วนผงยาและเนื้อสารอื่นๆ ที่เกาะอยู่ด้วยกันโดยมีพอลิเมอร์ยางเป็นตัวประสานให้สามารถยึดเกาะกันได้ดี และหลังจากทำการศึกษาการปลดปล่อยยาในตัวกลางแล้วนั้น ส่วนของผลึกจะหายไปเป็นจำนวนมาก เหลือเพียงส่วนเนื้อที่ค่อนข้างเป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งก็คือส่วนพอลิเมอร์เนื้อยางที่ไม่สามารถละลายในตัวกลางนั้นเอง โดยอาจเห็นช่องว่างของเนื้อพอลิเมอร์หลังจากส่วนที่ละลายน้ำได้ละลายหายไปในตัวกลางแล้วได้บ้าง



รูปที่ 14 ภาพถ่ายพื้นผิวและภาพตัดขวางของยาเม็ดเมทริกซ์สูตรต่าง ๆ โดย a และ b แสดงภาพพื้นผิวในสภาวะก่อน และหลังศึกษาการปลดปล่อยตัวยา c และ d แสดงภาพตัดขวางในสภาวะก่อนและหลังศึกษาการปลดปล่อยตัวยา ตามลำดับ

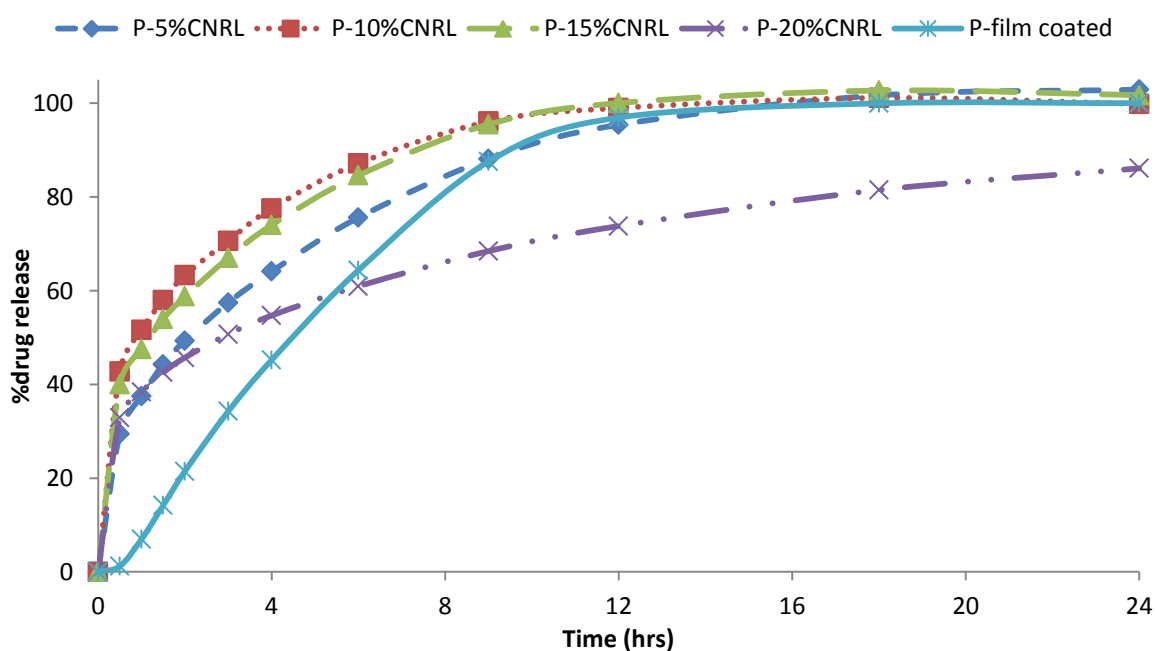
การแตกกระจายตัว

เมื่อนำตัวอย่างยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้ตำรับละ 6 เม็ด มาทดสอบการแตกกระจายตัวในน้ำ โดยใช้เครื่องทดสอบการแตกกระจายตัวของยาเม็ด พบว่ายาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้ทั้ง 4 สูตรตำรับ คือ P-5%CNRL, P-10%CNRL, P-15%CNRL และ P-20%CNRL ไม่สามารถแตกตัวหมดได้ภายในเวลา 30 นาทีที่ทำการทดสอบ ซึ่งเป็นผลมาจากคุณสมบัติของพอลิเมอร์จากยางน้ำยางที่ไม่สามารถละลายน้ำได้ และสอดคล้องกับการทดสอบการปลดปล่อยยาที่ได้กล่าวต่อไป

การปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดเมทริกซ์

จากผลการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของยาเม็ดเมทริกซ์ทั้ง 4 สูตร คือ P-5%CNRL, P-10%CNRL, P-15%CNRL และ P-20%CNRL เมื่อเทียบกับสูตรตำรับที่เตรียมในรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (ซึ่งเป็นผลการศึกษาจากโครงการวิจัยเรื่องอื่น ที่ทำโดยผู้วิจัยทีมเดียวกัน) พบว่า ยาเม็ดในรูปแบบเคลือบฟิล์ม ไม่มีการแตกออกถึงแม้ว่าจะมีสารช่วยแตกกระจายตัวเป็นส่วนประกอบอยู่ในยาเม็ดแกนก็ตาม แต่อย่างไรก็ตาม ตัวยาสามารถถูกปลดปล่อยออกจากเม็ดยาได้ โดยสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาได้ใน 12 ชั่วโมง และมีการปลดปล่อยออกมาด้วยอัตราคงที่ (กราฟค่อนข้างเป็นเส้นตรง) ส่วนการควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ จะมีรูปแบบที่แตกต่างออกไป คือ จะมีการปลดปล่อยเร็วในช่วงแรก และค่อยๆ ปลดปล่อยอย่างช้าๆ ในช่วงเวลาต่อมา โดยไม่มีการแตกออกของเม็ดยาเช่นกัน แต่จากการพิจารณาความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาของการเตรียมในรูปแบบเมทริกซ์ ก็ยังมีความสามารถในการควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาได้ดีพอสมควร ซึ่งอาจจะใช้ในการพัฒนากระบวนการเตรียมได้ต่อไปในอนาคต

อย่างไรก็ตาม จะเห็นได้ว่าการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ P-20%CNRL มียาปลดปล่อยออกมาเพียงประมาณ 80% ภายในเวลา 24 ชั่วโมงเท่านั้น แสดงให้เห็นว่ามีบางส่วนหนึ่งถูกกักเก็บไว้อย่างแข็งแรงภายในเมทริกซ์ของพอลิเมอร์ยาง เมื่อมีปริมาณเนื้อยางมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการหาปริมาณยาในยาเม็ดเมทริกซ์ที่สามารถวิเคราะห์ได้น้อยที่สุด ทั้งนี้เนื่องจากยาไม่สามารถถูกสกัดออกมาได้หมดในกระบวนการทดสอบหาปริมาณยาในยาเม็ด แสดงให้เห็นว่าหากมีปริมาณของเนื้อพอลิเมอร์ยางมากเกินไป อาจทำให้ยาถูกกักเก็บไว้ในเนื้อพอลิเมอร์เมทริกซ์อย่างแข็งแรงได้ จึงเป็นปัญหาในการปลดปล่อยยาออกมาได้ทั้งหมด



รูปที่ 15 การปลดปล่อยยาไพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ออกจากยาเม็ด ในตัวกลาง Dilute HCl (1 in 100)

จลนศาสตร์การปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ด

จากผลการศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดชนิดเมทริกซ์นั้น พบว่า สอดคล้องกับ Higuchi model มากกว่า Zero order และ First order ดังตารางที่ 6 ซึ่งอาจสามารถสรุปกลไกการปลดปล่อยตัวยาได้ว่า ยาเม็ดเมทริกซ์ทั้ง 4 สูตร คือ P-5%CNRL, P-10%CNRL, P-15%CNRL และ P-20%CNRL มีรูปแบบการปลดปล่อยยาเป็นแบบการแพร่ผ่าน (Diffusion) โดยตัวยาจะแพร่ผ่านชั้นเมทริกซ์ของพอลิเมอร์ออกมาสู่ตัวกลางภายนอก โดยที่โครงสร้างของพอลิเมอร์เมทริกซ์ยังคงอยู่ ไม่ละลายออกมาพร้อมกับยาและสารละลายน้ำอื่นๆ ซึ่งอาจเป็นผลมาจากคุณสมบัติที่ไม่ละลายน้ำของพอลิเมอร์ที่ใช้เป็นพอลิเมอร์หลักในการเตรียมยาเม็ดชนิดเมทริกซ์นั่นเอง ซึ่งสอดคล้องกับผลด้านการแตกกระจายตัวและลักษณะของเนื้อเมทริกซ์ก่อนและหลังการศึกษการละลายที่กล่าวมาแล้วข้างต้น โดยการปลดปล่อยจะออกเร็วในช่วงแรกเนื่องจากยาและสารอื่นๆ ที่ละลายน้ำได้จากส่วนภายนอกของเมทริกซ์ จะเคลื่อนที่ผ่านเมทริกซ์ออกมาจนได้อย่างรวดเร็ว แต่ส่วนที่อยู่ลึกเข้าไปในเนื้อเมทริกซ์จะต้องใช้ระยะทางในการแพร่ออกมาที่มากกว่า จึงแพร่ออกมาได้ช้าลงในช่วงเวลาต่อมานั่นเอง

ส่วนจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่ประกอบด้วยน้ำยางชั้น 5% ร่วมกับ Aquacoat 2% ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ชนิด Ethyl cellulose ที่ไม่ละลายน้ำเช่นเดียวกัน พบว่ามีกลไกการปลดปล่อยแบบ Zero order เป็นหลัก ซึ่งจะสามารถควบคุมการปลดปล่อยได้ดีกว่ารูปแบบการปลดปล่อยแบบอื่นๆ โดยสามารถปลดปล่อยได้ในอัตราคงที่ภายในเวลาประมาณ 10 ชั่วโมง แสดงให้เห็นว่ามีกลไกการปลดปล่อยที่แตกต่างกันออกไปจากยาเม็ดเมทริกซ์ ซึ่งคาดว่าเป็นการปลดปล่อยผ่านกลไกการแพร่ผ่านชั้นบางๆ ของฟิล์มเคลือบที่มีความหนาคงที่ตลอดเวลาเป็นหลัก จึงทำให้อัตราการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดคงที่ตลอดเวลา

ตารางที่ 6 จลนศาสตร์การปลดปล่อยยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์จากยาเม็ด

Formulations	Coefficient of determination (R^2)		
	Zero order kinetics	First order kinetics	Higuchi model
P-5%CNRL	0.8203	0.9179	0.9858
P-10%CNRL	0.8146	0.8847	0.9720
P-15%CNRL	0.7842	0.8671	0.9633
P-20%CNRL	0.6620	0.8017	0.9056
P-film coated	0.9879	0.9561	0.9474

5.ความคงตัวของยาเม็ดเมทริกซ์

พบว่าเมื่อเก็บยาเม็ดเมทริกซ์ทั้ง 4 ตำรับ ไว้ในนานประมาณ 1-2 เดือน ยาเม็ดจะเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน คือ มีสีที่เข้มขึ้นอย่างชัดเจน และมีสีเข้มขึ้นเรื่อยๆ เมื่อเก็บไว้นานขึ้น โดยยาเม็ดที่มีปริมาณเนื้อพอลิเมอร์อย่างมาจะมีสีที่เข้มขึ้นมากกว่ายาเม็ดที่มีปริมาณเนื้อพอลิเมอร์อย่าง

น้อยกว่า แสดงให้เห็นว่ายามีเมตเมทริกซ์ไม่คงตัวทางกายภาพ จึงไม่ได้ทำการศึกษาความคงตัวทางเคมีในขั้นตอนต่อไป ทั้งนี้ การที่ยามีเมตเมทริกซ์มีสีเข้มขึ้น อาจเป็นเพราะพอลิเมอร์ยางเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสี ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยต่างๆ หลายประการ เช่น ความเป็นกรดของเกลือไฮโดรคลอไรด์ของยา และสารเติมอื่นๆ ในตำรับยาเมตเมทริกซ์ ซึ่งจำเป็นต้องหาสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน และหาทางแก้ไขปัญหาดังกล่าวต่อไป

6.ความเป็นพิษเฉียบพลันทางปากในสัตว์ทดลอง

พบว่า น้ำยางที่ทำการทดสอบ ไม่มีความเป็นพิษเฉียบพลันเมื่อให้ทางปาก โดยมีค่า LD_{50} มากกว่า 15,000 mg/kg และไม่ทำให้เกิดอาการผิดปกติอื่นๆ เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองที่ใช้ทดสอบแต่อย่างใด ดังนั้น น้ำยางที่ใช้ในการศึกษานี้จึงไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อสัตว์ทดลองแต่อย่างใด

เนื่องจากพอลิเมอร์จากยางพารา อาจเกิดการย่อยสลายได้ค่อนข้างยากในระบบทางเดินอาหารของคน แต่ผู้วิจัยยังคิดว่าสามารถใช้สำหรับการเตรียมยาสำหรับรับประทานได้ เนื่องจากหลังจากเกิดการปลดปล่อยยาหมดแล้ว พอลิเมอร์ที่เหลือก็สามารถถูกกำจัดออกมาพร้อมอุจจาระได้ ซึ่งก็เหมือนกับพอลิเมอร์อื่นๆ อีกหลายชนิดที่ไม่สามารถย่อยในระบบทางเดินอาหารของคนได้ แต่ก็ยังสามารถนำมาใช้เป็นวัตถุเติมในการเตรียมผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้โดยการรับประทานได้ โดยไม่ต้องก่อให้เกิดการย่อยสลายภายในระบบทางเดินอาหารของคน

และถึงแม้ว่าจะมีรายงานว่า ผลิตภัณฑ์ยางพาราอาจก่อให้เกิดอาการแพ้ทั้งในระดับรุนแรงและระดับไม่รุนแรงได้ โดยสาเหตุของการแพ้เกิดจากโปรตีนหลายชนิดที่อยู่ในน้ำยางธรรมชาติ แต่อย่างไรก็ตาม การเตรียมในรูปแบบยาเม็ดเพื่อรับประทานนั้น โปรตีนก่อแพ้จะถูกทำลายไปในระหว่างกระบวนการผลิตเมื่อโดนความร้อน และหลังจากรับประทานเข้าไปในระบบทางเดินอาหารแล้ว กรดในกระเพาะอาหารและเอนไซม์ต่างๆ ก็สามารถย่อยโปรตีนต่างๆ ทำให้ความสามารถในการก่อแพ้ลดลงหรือหมดไปได้ แต่อย่างไรก็ตาม โอกาสในการก่อแพ้อาจจะยังคงมีอยู่บ้าง ซึ่งก็เหมือนกับผลิตภัณฑ์อื่นๆ ที่อาจต้องมีคำแนะนำแก่ผู้บริโภคว่า ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวอาจทำให้เกิดอาการแพ้ได้ในบางราย

อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยยังคงมีความเห็นว่า ควรจะได้รับการศึกษาด้านความเป็นพิษแบบเรื้อรังเมื่อให้ทางปากแก่สัตว์ทดลองอีกขั้นหนึ่ง เพื่อให้มั่นใจได้ว่า ยางพาราจะไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษแม้ให้เป็นระยะเวลานานแก่สัตว์ทดลองด้วย

สรุปผลการวิจัย

น้ำยางธรรมชาติประเภทน้ำยางชั้นที่เลือกใช้ในงานวิจัยนี้มีสมบัติที่ดี คือ มีความยืดหยุ่นสูง ปริมาณเนื้อยางแห้ง (DRC) มีค่าเท่ากับ 60.77 และปริมาณของแข็งทั้งหมดในน้ำยาง (TSC) มีค่าเท่ากับ 65.88 มีขนาดอนุภาคประมาณ 446.3 นาโนเมตร โดยมีการกระจายขนาดที่แคบ และกระจายขนาดเพียงช่วงเดียวเท่านั้น (Monodispersion) โดยมีค่า Polydispersity index เท่ากับ 0.252 และมีประจุผิวของอนุภาคเป็นลบที่มากเพียงพอที่แสดงว่า น้ำยางชั้นดังกล่าวมีความคงตัวดีในสภาพเป็น

คอลลอยด์ โดยไม่เกิดการรวมตัวกันของอนุภาค ($\zeta = -38.89$ mV) ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของน้ำยางข้น มีค่าอยู่ในช่วงต่างเนื่องจากในกระบวนการผลิตมีการกำจัดน้ำออกจากน้ำยางธรรมชาติ และมีการรักษาสภาพความคงตัวของน้ำยางข้นโดยการเติมแอมโมเนียลงไป จึงส่งผลให้ค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ในช่วงต่าง (pH = 10.14) มีค่าความหนืดเท่ากับ 56.76 cps และมีรูปแบบการไหลแบบนิวโตเนียน ทำให้สามารถผสมเข้ากับสารอื่นๆ ได้ง่าย มีค่าอุณหภูมิแปลงแก้ว (T_g) ประมาณ -67.8 องศาเซลเซียส และไม่พบความเป็นพิษเฉียบพลันเมื่อให้ทางปาก โดยมีค่า LD_{50} มากกว่า 15,000 mg/kg

การเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์โดยการทำแกรนูลเปียกและการตอกเม็ด โดยใช้ น้ำยางข้นเป็นสารยึดเกาะ ไม่สามารถเตรียมให้ได้ยาเม็ดที่ดี เนื่องจากพอลิเมอร์ยางมีการเกาะกันเป็นก้อนและติดแรงในระหว่างกระบวนการเตรียมแกรนูล จึงทำให้เม็ดยาที่ได้มีคุณสมบัติไม่เหมาะสมในการพัฒนาต่อผู้วิจัยจึงพิจารณาใช้วิธีการเตรียมโดยวิธีดั้งเดิมแทน ซึ่งสามารถเตรียมได้โดยใช้น้ำยางข้นใน 4 ระดับ คือ 5%, 10%, 15% และ 20% CNRL และสามารถเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ที่มียาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ผสมอยู่ได้ พบว่า ยาเม็ดที่ได้มีความหนา ความสม่ำเสมอของน้ำหนักยาเม็ดเมทริกซ์ที่ดี มีจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดเมทริกซ์ที่สอดคล้องกับ Higuchi model จึงอาจสรุปได้ว่าการปลดปล่อยเป็นแบบการแพร่ผ่าน ซึ่งอาจเป็นผลมาจากคุณสมบัติที่ไม่ละลายน้ำของพอลิเมอร์ยางที่ใช้เป็นพอลิเมอร์หลักในการเตรียมยาเม็ดชนิดเมทริกซ์ เป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ด ซึ่งแตกต่างจากรูปแบบการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่ใช้น้ำยางข้นร่วมกับ Ethyl cellulose เป็นพอลิเมอร์เคลือบฟิล์ม ที่มีรูปแบบการปลดปล่อยยาคงที่ตลอดช่วงการปลดปล่อยในรูปแบบ Zero order kinetics ซึ่งเป็นผลมาจากการปลดปล่อยผ่านกลไกการแพร่ผ่านชั้นบางๆ ของฟิล์มเคลือบที่มีความหนาคงที่ตลอดเวลาเป็นหลัก จึงทำให้อัตราการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดคงที่ตลอดเวลา

โดยสรุป พอลิเมอร์ในน้ำยางธรรมชาติมีความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญเมื่อนำมาเตรียมเป็นยาเม็ดเมทริกซ์ แต่อาจจะต้องมีการพัฒนาสูตรตำรับ และเทคนิคการเตรียมเพื่อให้สามารถนำไปพัฒนาต่อในอุตสาหกรรมต่อไปได้

ข้อเสนอแนะ

ในการเลือกยาที่ใช้ในการเตรียมยาเม็ดชนิดเมทริกซ์ หรือยาเตรียมรูปแบบอื่นๆ ควรหลีกเลี่ยงยาที่มีสมบัติเป็นกรด เนื่องจากมีโอกาสที่ยาจะทำให้ น้ำยางจับตัวเป็นก้อนได้ง่าย ใน การศึกษานี้ เลือกใช้ยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ซึ่งเป็นรูปเกลือกรดของโพรพราโนลอล ก็ประสบปัญหานี้เช่นเดียวกัน แต่สามารถแก้ไขปัญหานั้นได้ โดยการเตรียมด้วยวิธีการหลอมรวมและการบดผสมกับสารอื่นๆ ก่อนผสมตัวยา ก็สามารถป้องกันการจับตัวเป็นก้อนระหว่างพอลิเมอร์ยางกับยาได้ในระดับหนึ่ง แต่หากใช้ยาชนิดอื่นๆ ที่ไม่เป็นกรด ก็อาจสามารถเตรียมได้ง่ายกว่านี้ และอาจสามารถเตรียมได้ด้วยวิธีอื่นๆ ที่มีความซับซ้อนน้อยกว่าได้ ซึ่งเป็นประเด็นที่ควรทำการศึกษาต่อไป

คำขอบคุณ (Acknowledgements)

ผู้เขียนขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ที่ให้ทุนสนับสนุนการวิจัย ภายใต้โครงการวิจัยขนาดกลางเรื่องยางพารา (หมายเลขสัญญา RDG5350065)

เอกสารอ้างอิง

- ขวัญตา ฮาเล็ม. การผลิตและการศึกษาสมบัติของยางเหลวที่เตรียมจากยางแห้ง. วิทยานิพนธ์ สาขาเทคโนโลยียาง ภาควิชาเทคโนโลยียางและพอลิเมอร์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. 2534.
- เครือวัลย์ กัลยาศิริ. การพัฒนาวัสดุช่วยสอนทางการแพทย์จากน้ำยางธรรมชาติ. วิทยานิพนธ์ สาขาเทคโนโลยียาง ภาควิชาเทคโนโลยียางและพอลิเมอร์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. 2547.
- ทัศนีย์ ลักษณะ. ยางพารา. วารสารเศรษฐกิจการเกษตร. 2548; 51(582):35-36.
- มะลิ อิทธิฤทธิ์กุล. การผลิตและการศึกษาสมบัติของยางเหลวที่เตรียมจากน้ำยาง. วิทยานิพนธ์ สาขาเทคโนโลยียาง ภาควิชาเทคโนโลยียางและพอลิเมอร์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. 2534.
- วรารณณ์ ขจรไชยกูล. น้ำยาง (Polymer lattices). 2525 (เอกสารประกอบการบรรยาย)
- ASTM, Standard test methods for vulcanized rubber and thermoplastic elastomers-tension D412, 2005.
- ASTM, Standard Specification for Rubber-Concentrated, Ammonium Preserved, Creamed, and Centrifuged Natural Latex D1076, 2005.
- ASTM, Standard test methods for loop tack D6195, 2005.
- Blackley D.C. Polymer lattices science and technology. 2nd ed. London: Chapman & Hall, 1997:78-82.
- Costa P. and Sousa J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles. Eur. J. Pharm.Sci. 2001: 13, 123-133.
- Crowley M.M., Schroeder B., Fredersdorf A., Obara S., Talarico M., Kucera S., McGinity J.W. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. Int. J. Pharm. 2004: 269, 509–522.
- Dabbagh M.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., Hogan J.E. Effects of polymer particle size, compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethylcellulose. Int. J. Pharm. 1996: 140, 85-95.
- Katikaneni P.R., Upadrashta S.M., Neau S.H., Mitra A.K. Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug. Int. J. Pharm. 1995: 123, 119-125.

- Naskar A.K., and De P.P., Applications of DSC and TGA for the characterization of rubbers and rubbery materials, in Choudhury N.R., De P.P. and Dutta N.K. (eds.), Thermal Analysis of Rubbers and Rubbery Materials, Smithers Rapra Technology, Shropshire, 2010, pp.65-148.
- Phaechamud T., Koizumi T., Ritthidej G.C. Chitosan citrate as film former: compatibility with water-soluble anionic dyes and drug dissolution from coated tablet. Int. J. Pharm. 2000: 198, 97-111.

ภาคผนวก

ตารางเปรียบเทียบผลการดำเนินงานในกิจกรรมต่าง ๆ

Output		
กิจกรรมในข้อเสนอโครงการ /หรือจากการปรับแผน	ผลสำเร็จ (%)	สาเหตุในกรณีล่าช้า (ผลสำเร็จไม่ถึง 100%) และการแก้ไขที่ดำเนินการ
1. การศึกษาคุณสมบัติน้ำยางชัน	100%	-
2. การศึกษาความเข้ากันได้กับยาและสาร อื่นๆ ที่ใช้ในยาเม็ด	100%	-
3. การเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ และการศึกษา ปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อยาเม็ด	100%	-
4. การประเมินคุณสมบัติของยาเม็ดเมทริกซ์	100%	-
5. การศึกษาการปลดปล่อยยาออกจากยา เม็ดเมทริกซ์	100%	-
6. การศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยยา ออกจากยาเม็ดเมทริกซ์	100%	-
7. การศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันทาง ปากในสัตว์ทดลอง	100%	-
8. การศึกษาความคงตัวทางกายภาพและ ทางเคมีของยาเม็ดเมทริกซ์	100%	-
9. การประเมินความเป็นไปได้ และกำหนด คุณสมบัติของน้ำยางธรรมชาติ	100%	-

สาเหตุที่งานวิจัยล่าช้ากว่าแผน เนื่องจากนักศึกษาที่เป็นผู้ช่วยวิจัย จำเป็นต้องกลับไปทำงานประจำหลังจากครบกำหนดเวลาในการลาศึกษาต่อ จึงไม่สามารถทำงานได้อย่างเต็มที่ จึงดำเนินการปิดโครงการได้ล่าช้า ซึ่งผู้วิจัยต้องขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

ลงนาม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิวัฒน์ พิษณุการ)

(หัวหน้าโครงการ)

วันที่ 27 ตุลาคม 2557

ชั้นที่เจือจางนั้น ปรากฏการเปลี่ยนแปลงในรูป Endothermic นักวิจัยจึงคาดเดาว่าน่าจะเป็น Melting endotherm ของตัวอย่างดังกล่าว ซึ่งได้อธิบายพร้อมเอกสารอ้างอิงเพิ่มเติมแล้ว

4. หน้า 18 บรรทัดที่ 4-5 ควรเพิ่มผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลองการทดสอบสมบัติของยาเม็ดที่เคลือบฟิล์มที่มีน้ำยางชั้น

คำชี้แจง ในรายงานฉบับนี้ จะกล่าวถึงผลการทดลองในส่วนของยาเม็ดเคลือบฟิล์ม เฉพาะส่วนของการปลดปล่อยยาและรูปแบบการปลดปล่อย เพื่อเปรียบเทียบกับรูปแบบการปลดปล่อยยาที่ได้จากยาเม็ดในรูปเมทริกซ์เท่านั้น เนื่องจากได้กำหนดวัตถุประสงค์ของการศึกษาไว้เพียงเท่านี้ และได้แจ้งไว้ในการเสนอโครงร่างวิจัยแล้วว่า จะใช้สูตรและผลการศึกษาจากโครงการที่ได้ศึกษาไว้ก่อนหน้าแล้ว ซึ่งได้เคยรายงานไว้ในรายงานผลการศึกษาในโครงการดังกล่าวแล้ว และไม่เกี่ยวข้องกับโครงการนี้ อย่างไรก็ตาม ได้เพิ่มเติมข้อความชี้แจงไว้ในหน้า 18 ของรายงานฉบับนี้แล้วด้วย

5. หน้า 25-26 ควรเพิ่มผลการสรุปผลการวิจัยเกี่ยวกับยาเม็ดที่เคลือบฟิล์มที่มีน้ำยางชั้น

คำชี้แจง มีการเพิ่มเติมผลการวิจัยของยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่มีน้ำยางชั้น ในหน้า 23 และ 26 แล้ว โดยสรุปเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ที่ต้องการเปรียบเทียบรูปแบบการปลดปล่อยยาเท่านั้น

6. เหตุใดจึงไม่ทำการประเมินยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก ซึ่งการศึกษาการปลดปล่อยยาควรศึกษาว่าได้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติที่ดีหรือไม่ และควรประเมินลักษณะแกรนูลที่ได้ด้วย

คำชี้แจง ในการศึกษาได้ทำการประเมินสมบัติของยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลเปียกแล้ว โดยการสังเกตดูจากลักษณะภายนอกในเบื้องต้น ซึ่งพบว่าแกรนูลที่ได้จากการเตรียมแกรนูลเปียกมีลักษณะไม่เหมาะสม เนื่องจากการกระจายตัวของสารในแกรนูลไม่สม่ำเสมอ และบางสูตรที่ทำการตอกก็มีลักษณะไม่เหมาะสม เนื่องจากต้องใช้แรงตอกสูงมาก มีความเสี่ยงในการทำให้เครื่องตอกเสียหายได้ จึงไม่ได้ทำการศึกษาต่อไปและไม่ได้ทำการประเมินสมบัติอื่นๆ เพิ่มเติม

ข้อเสนอแนะ

1. น้ำยางพาราเป็นสารช่วยในเภสัชภัณฑ์ชนิดควบคุมการปลดปล่อย อย่างไรก็ตามผลงานที่ได้จำเป็นต้องใช้วิธีการหลอมเหลวในการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ ซึ่งเป็นข้อจำกัดที่ไม่สามารถประยุกต์ใช้ได้ในอนาคต

คำชี้แจง นักวิจัยเห็นด้วยกับข้อเสนอแนะของผู้ทรงคุณวุฒิว่า เทคนิคการหลอมเหลวในการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ เป็นข้อจำกัดที่ไม่สามารถประยุกต์ใช้ได้ในอนาคต

ซึ่งการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ด้วยวิธีการหลอมเหลว เป็นการแก้ไขปัญหาของนักวิจัยในระหว่างดำเนินการวิจัย โดยไม่ได้เป็นวิธีที่ได้มีการวางแผนมาก่อน โดยเริ่มต้นนักวิจัยได้วางแผนที่จะเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ด้วยวิธีการทำแกรนูลเปียก ซึ่งเป็นวิธีที่นิยมใช้ในการเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ แต่เกิดปัญหาเรื่องการจับตัวเป็นก้อนของพอลิเมอร์ยางพารา ติดแรงในระหว่างกระบวนการเตรียมแกรนูล และการกระจายตัวได้ไม่ทั่วถึง ทำให้ได้ยาเม็ดที่ไม่เหมาะสม

แบบสรุปโครงการวิจัย

สัญญาเลขที่ RDG5350065 ชื่อโครงการ การเปรียบเทียบรูปแบบการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ ในรูปยาเม็ดเคลือบฟิล์ม และระบบยาเม็ดเมทริกซ์เมื่อใช้น้ำยางธรรมชาติเป็นพอลิเมอร์ควบคุมการปลดปล่อย

หัวหน้าโครงการ ผศ.ดร.วิวัฒน์ พิชญากร หน่วยงาน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

โทรศัพท์ 074-288842 โทรสาร 074-428148 E-mail wiwat.p@psu.ac.th

ความสำคัญ/ความเป็นมา

รูปแบบเภสัชภัณฑ์ชนิดยาเม็ดเมทริกซ์ เป็นอีกรูปแบบหนึ่งซึ่งสามารถเพิ่มความคงตัวให้กับตัวยา ป้องกันรสชาติที่ไม่ดีของตัวยา และสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยาออกจากเภสัชภัณฑ์ได้ โดยสามารถเตรียมได้ง่ายและมีขั้นตอนการผลิตน้อยกว่าการเตรียมยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ดังนั้น การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นในการประยุกต์ใช้น้ำยางธรรมชาติมาเป็นพอลิเมอร์ในการก่อเมทริกซ์ สำหรับการเตรียมยาเม็ด Propranolol HCl ในรูปเมทริกซ์ และทำการเปรียบเทียบรูปแบบการปลดปล่อยยาในหลอดทดลองกับยาเม็ดเคลือบฟิล์มจากน้ำยางธรรมชาติ

วัตถุประสงค์โครงการ

1. เพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาเม็ดโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ในรูปเมทริกซ์ โดยใช้ยางธรรมชาติเป็นสารก่อเมทริกซ์ และสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้เช่นเดียวกับยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ผลที่ได้รับ	บรรลุวัตถุประสงค์ข้อที่....	โดยทำให้....
สามารถเตรียมยาเม็ดโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ในรูปเมทริกซ์ โดยใช้ยางธรรมชาติเป็นสารก่อเมทริกซ์ และสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้เช่นเดียวกับยาเม็ดเคลือบฟิล์ม	1	เห็นแนวทางการเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้น้ำยางธรรมชาติเป็นวัตถุดิบในการเตรียมยาเม็ดควบคุมการปลดปล่อยยา

การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ (ถ้ามีการนำไปใช้)

ยังไม่มีผลการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ เนื่องจากจำเป็นต้องมีการพัฒนาต่อไป

การประชาสัมพันธ์ (รวมทั้งการนำเสนอผลงานทางวิชาการ)

1. การนำเสนอแบบโปสเตอร์ เรื่อง Kamon Panrat, Prapaporn Boonme, Wirach Taweepreda, and Wiwat Pichayakorn, Propranolol Hydrochloride Extended-release Matrix Tablets Using Natural Rubber Latex as Binder, *The 4th International Conference on Multi-Functional Materials and Structures*, Jul 14-17, 2013, The Eastin Grand Hotel Sathorn, Bangkok, *Book of Abstracts & Program*, p.47.
2. การตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ เรื่อง Kamon Panrat, Prapaporn Boonme, Wirach Taweepreda, and Wiwat Pichayakorn, Propranolol Hydrochloride Extended-release Matrix Tablets Using Natural Rubber Latex as Binder, ***Advanced Materials Research***, 747: 91-94 (2013), DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.747.91 (ISSN 1022-6680 print, ISSN 1662-8985 online, IF none) ฐานข้อมูล Scopus

Propranolol Hydrochloride Extended-release Matrix Tablets Using Natural Rubber Latex as Binder

Kamon Panrat^{1,a}, Prapaporn Boonme^{1,b}, Wirach Taweepreda^{2,c},
and Wiwat Pichayakorn^{1,d*}

¹Department of Pharmaceutical Technology Faculty of Pharmaceutical Sciences, and

²Department of Materials Science and Technology, Faculty of Science,
Prince of Songkla University, Songkhla 90112, THAILAND

^a kamon@pharmacy.psu.ac.th, ^b prapaporn.b@psu.ac.th, ^c wirach.t@psu.ac.th,
^d wiwat.p@psu.ac.th, * Corresponding author

Keywords: Natural Rubber Latex, Matrix tablets, Propranolol Hydrochloride, Drug Release, Heat-melting method

Abstract. Matrix is one of the most interesting drug delivery systems to control drug release in pharmaceutical dosage forms. Natural rubber latex (NRL) from *Hevea brasiliensis* consists of *cis*-1,4-polyisoprene as the major polymer. It presents interesting physical properties such as easy to manipulate, low cost, high mechanical resistance, and insoluble in water. The aim of this study was to use the NRL as binder in matrix tablets for controlling the release rate of drug. NRL, sodium carboxymethylcellulose, olive oil, Tween 80, and lactose were used as polymer, adsorbent, plasticizer, surfactant, and diluent, respectively. Propranolol hydrochloride was used as a model drug. Propranolol hydrochloride matrix tablets were prepared by conventional heat-melting method. The *in vitro* release of drug from matrix tablets was determined by UV-Vis method according to dissolution test under Propranolol Hydrochloride Tablets USP30-NF25 monograph. Morphology of propranolol hydrochloride matrix tablet before and after released study was observed by scanning electron microscopy (SEM). It was found that NRL matrix tablets could control the drug release up to 12 hours. The release profiles were best fitted with Higuchi model. NRL amounts affected the properties of the propranolol hydrochloride matrix tablets. Increasing the NRL quantity in the matrices provided the decrease of release rate of drug. SEM photographs showed the number, size, and distribution of pore in propranolol hydrochloride matrix tablets that depended on amount of NRL addition. These results confirmed that NRL was possible to use as binder for matrix tablets in oral drug delivery systems.

Introduction

Oral controlled drug delivery systems based on matrix tablets are generally prepared by blending drug and carrier materials [1]. Matrix tablets have often proven popular among the oral controlled drug delivery systems because of their simplicity, ease in manufacturing, high level of reproducibility, stability of the raw materials and dosage form, and ease of scale-up and process validation [2]. Matrix forming materials can be of hydrophilic, hydrophobic, inert, and biodegradable type. The choice of materials in dosage formulation depends on drug properties and desired drug release profile [3].

Natural rubber latex (NRL), a milky fluid from *Hevea brasiliensis* bark, consists of *cis*-1,4-polyisoprene as the major polymer. It presents interesting physical properties related to this work such as easy to manipulate, low cost, high mechanical resistance, and insoluble in water [4,5]. From these properties, NRL is possible to apply to matrix systems for controlling the release rate of drug. This study focused on the use of NRL as major polymer for preparing matrix tablets. The aim of this study was to investigate the effects of NRL amount on the release properties of matrix tablets prepared by conventional heat-melting method. Propranolol hydrochloride, non-selective beta blocker mainly used in the treatment of hypertension, was used as a model drug. Morphology of matrix tablets before and after *in vitro* drug release study was investigated.

Materials and Methods

Materials

Commercially concentrated high ammonia NRL (with 60% dry rubber content) was obtained from Chalong Latex Industry, Thailand. Propranolol hydrochloride was supplied from Changzhou Yabang Pharmaceutical, China, which was distributed by Bang Trading 1992, Thailand. Sodium carboxymethylcellulose (SCMC) was supplied from Srichand United Dispensary, Thailand. Tween80 was supplied from Sigma-Aldrich, USA. Olive oil and lactose were supplied from P.C. Drug Center, Thailand. The other chemicals were of analytical grade and used as received.

Tablet preparations

Propranolol hydrochloride matrix tablets were produced by mixing the drug powder with NRL, SCMC, olive oil, Tween80, and lactose with different amount of NRL from 5% to 20%. The formulations were prepared by convention hot-melting method, kneading, spreading into a thin sheet, and the tablets were constructed by manually cutting into cylindrical shape with 1 cm diameter and 550 mg weight. Each tablet contained 40 mg propranolol hydrochloride.

Tablet evaluations

Physical appearances, thickness, and uniformity of weight were evaluated. Tablet disintegration was determined in distilled water using disintegrator apparatus (Hanson Research, model no. 39-400-461, USA.). Drug content in each tablet was extracted from matrix tablets in water under sonication, and the solutions were analyzed for propranolol hydrochloride content using a UV-Vis Spectrophotometer (Techcomp, model UV 2300, Hong Kong) at 289 nm, and mean of five determinations was calculated.

In vitro drug release properties

The release of propranolol hydrochloride from matrix tablets was performed according to the dissolution test under Propranolol Hydrochloride Tablets USP30-NF25 monograph, Apparatus 1: 100 rpm [6]. Three propranolol hydrochloride matrix tablets were placed into dissolution medium (1:100 dilute hydrochloric acid; 1000 mL). Samples were removed at specified time point of 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 18, and 24 hours with media replacement. These sampling solutions were analyzed for propranolol hydrochloride content using a UV-Vis Spectrophotometer at 289 nm and mean of three determinations was used to calculate the drug release from each of the formulations.

Microscopic morphology

Surface morphologies before and after release study of propranolol hydrochloride matrix tablets and their cross-sectional morphologies were photographed with scanning electron microscopy (SEM; model Quanta 400, FEI, Czech Republic) at an appropriate magnification.

Kinetics of drug release

To investigate the mechanism of drug released, the release profiles of propranolol hydrochloride matrix formulations were drawn. The percentage of drug release versus time profiles was fitted with well-known kinetic models, i.e. zero order, first order, and Higuchi models to explain the mechanism of propranolol hydrochloride release from NRL matrix tablets.

Results and Discussion

Tablet preparations and evaluations

All preparations had good physical appearance with high uniformity in thickness and weight. Drug content could be well controlled into the specified range. These results indicated that hot-melting technique was an acceptable method to prepare the propranolol hydrochloride matrix tablets. According to the expectation, these matrix tablets did not disintegrate within 30 minutes of experiments.

In vitro drug release properties

Fig. 1 presents the release profiles of propranolol hydrochloride from NRL matrix tablets. It was found that NRL matrix tablets could control the drug release up to 12 hours. Increase the NRL amounts slightly retarded the release rate of propranolol hydrochloride from matrix tablets.

However, the 5%NRL formulation revealed the slow release rate than 10-15% NRL formulations. This might be due to the effect of SCMC which be dominant parameter to retard the drug release in the low NRL amount.

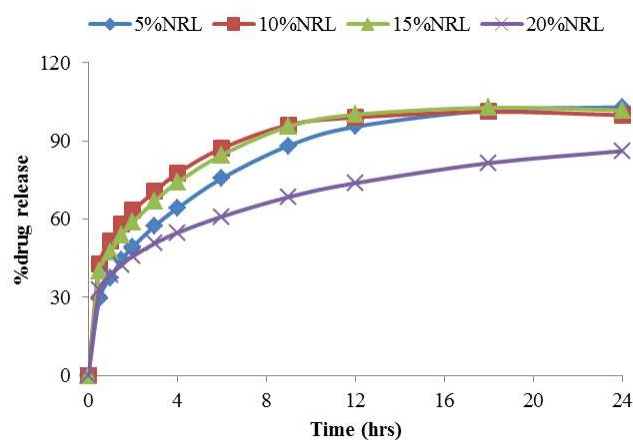


Figure 1. Release profiles of propranolol hydrochloride from matrix tablets in formulations with different NRL content (5, 10, 15, and 20%) (n=3)

Microscopic morphology

SEM photographs of NRL matrix tablets (Fig.2) show the composite character of ingredients in both surface and cross-sectional morphologies. Increase NRL content revealed more particle fusions to form dense matrices. However, the 5%NRL formulation also presented the fusion matrix which might be due to binder effect of co-ingredient SCMC. These results related to their release profiles. After drug release within 24 hours, the morphologies of released matrices were re-photographed. More fusion of polymer matrix with some pores or channels was found in all matrix formulations. The number, size, and distribution of pore in different NRL matrix tablets were not significant difference. These pores or channels were the way to release the drug from NRL matrix tablets. Some fusion of polymer matrix indicated the erosion phenomenon of some ingredients from matrix tablets which also increased the release rate from the systems.

Kinetics of drug release

The linear regressions of several kinetic models were fitted, and their coefficients of determination were calculated as shown in Table 1. The best correlation of kinetic models was Higuchi model for all NRL matrix formulations. This indicated the diffusion mechanism of propranolol hydrochloride released from NRL matrix tablets [7] which be consistent with the other results of this experiment.

Table 1. The *in vitro* release kinetics of NRL matrix tablets

Formulations	Coefficient of determination (R^2)		
	Zero order kinetics	First order kinetics	Higuchi model
5%NRL	0.8203	0.9179	0.9858
10%NRL	0.8146	0.8847	0.9720
15%NRL	0.7842	0.8671	0.9633
20%NRL	0.6620	0.8017	0.9056

Conclusions

The heat-melting method was suitable to produce propranolol hydrochloride matrix tablets with appropriate physicochemical properties using NRL as binder. NRL amount affected to retard the rate of propranolol hydrochloride release. Mechanism of drug release was diffusion dominant.

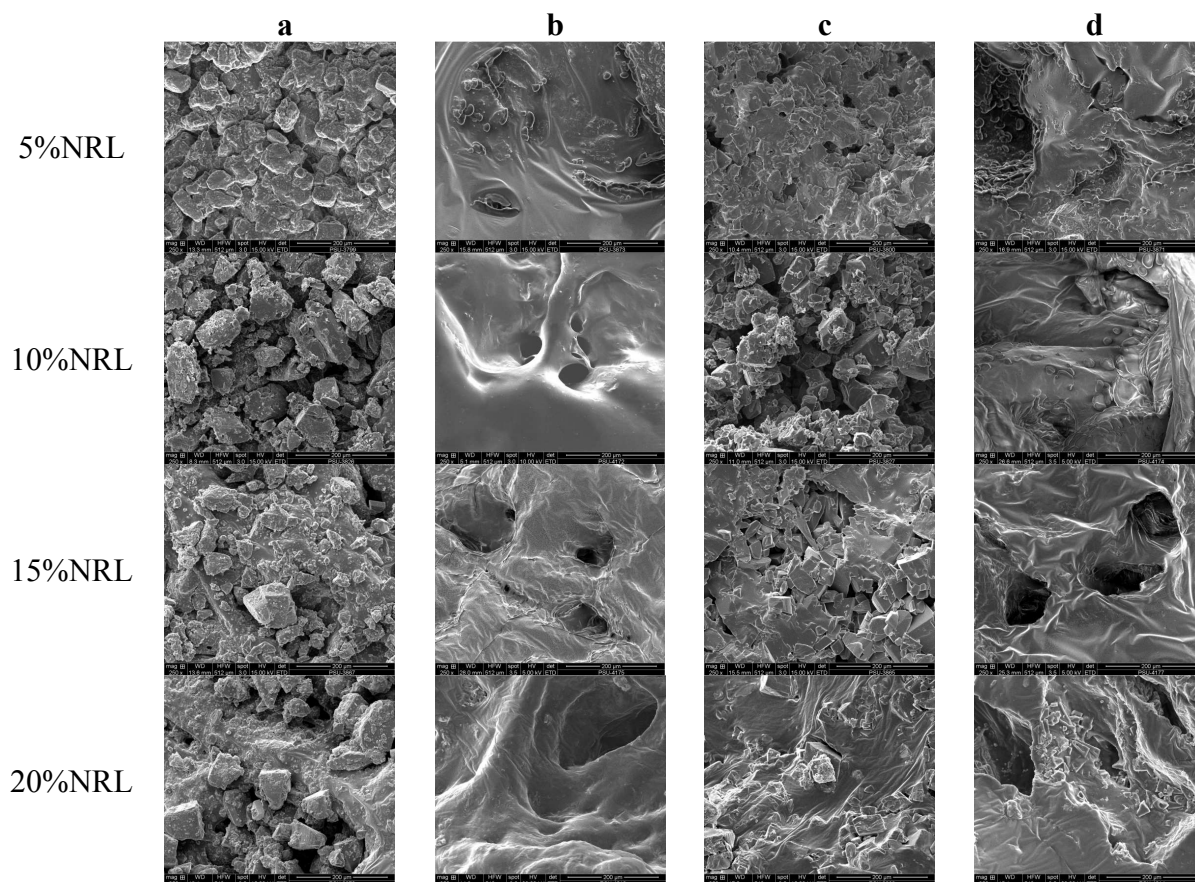


Figure 2. SEM photomicrographs of 5%NRL, 10%NRL, 15%NRL, and 20%NRL matrix tablets. (a and b: surface morphologies before and after release studying, c and d: cross-section morphologies before and after release studying, respectively).

Acknowledgements

This research was granted by the Medium Projects on Rubber (MPR) of the Thailand Research Fund (TRF) (grant No. RDG5350065).

References

- [1] M. Sriwongjanya, and R. Bodmeier, Effect of ion exchange resins on the drug release from matrix tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 46 (1998) 321-327.
- [2] P.S. Hiremath, and R.N. Saha, Oral matrix tablet formulations for concomitant controlled release of anti-tubercular drugs: Design and in vitro evaluations, *Int. J. Pharm.* 362 (2008) 118-125.
- [3] J. Petrovic, S. Ibric, G. Betz, and Z. Duric, Optimization of matrix tablets controlled drug release using Elman dynamic neural networks and decision trees, *Int. J. Pharm.* 428 (2012) 57-67.
- [4] J. Suksaeree, P. Boonme, W. Taweepreda, G.C. Ritthidej, and W. Pichayakorn, Characterization, *in vitro* release and permeation studies of nicotine transdermal patches prepared from deproteinized natural rubber latex blends, *Chem. Eng. Res. Des.* 90 (2012) 906-914.
- [5] R.D. Herculano, S.A.C. Guimaraes, G.C. Belmonte, M.A.H. Duarte, J.O.N.D. Oliveira, A. Kinoshita, and C.F.D.O. Graeff, Metronidazole release using Natural Rubber Latex as matrix, *Mater. Res.* 13 (2010) 57-61.
- [6] S. Ramakrishna, Propranolol Hydrochloride Tablets, in: D.R. Abernethy, *USP30-NF25*, Baltimore, 2007, pp. 3059.
- [7] P. Costa, and J.M.S. Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001) 123-133.



ABSTRACT
P-02-005

Propranolol Hydrochloride Extended-release Matrix Tablets Using Natural Rubber Latex as Binder

Kamon Panrat^{1,a}, Prapaporn Boonme^{1,b}, Wirach Taweepreda^{2,c} and Wiwat Pichayakorn^{1,d*}

¹Department of Pharmaceutical Technology Faculty of Pharmaceutical Sciences, and

²Department of Materials Science and Technology, Faculty of Science,
Prince of Songkla University, Songkhla 90112, Thailand

^akamon@pharmacy.psu.ac.th, ^bprapaporn.b@psu.ac.th, ^cwirach.t@psu.ac.th, ^d*wiwat.p@psu.ac.th

Abstract. Matrix is one of the most interesting drug delivery systems to control drug release in pharmaceutical dosage forms. Natural rubber latex (NRL) from *Hevea brasiliensis* consists of *cis*1-,4polyisoprene as the major polymer. It presents interesting physical properties such as easy to manipulate, low cost, high mechanical resistance, and insoluble in water. The aim of this study was to use the NRL as binder in matrix tablets for controlling the release rate of drug. NRL, sodium carboxymethylcellulose, olive oil, Tween 80, and lactose were used as polymer, adsorbent, plasticizer, surfactant, and diluent, respectively. Propranolol hydrochloride was used as a model drug. Propranolol hydrochloride matrix tablets were prepared by conventional heat-melting method. The *in vitro* release of drug from matrix tablets was determined by UV-Vis method according to dissolution test under Propranolol Hydrochloride Tablets USP-30NF 25monograph. Morphology of propranolol hydrochloride matrix tablet before and after released study was observed by scanning electron microscopy (SEM). (It was found that NRL matrix tablets could control the drug release up to 12hours. The release profiles were best fitted with Higuchi model. NRL amounts affected the properties of the propranolol hydrochloride matrix tablets. Increasing the NRL quantity in the matrices provided the decrease of release rate of drug. SEM photographs showed the number, size, and distribution of pore in propranolol hydrochloride matrix tablets that depended on amount of NRL addition. These results confirmed that NRL was possible to use as binder for matrix tablets in oral drug delivery systems.

Keywords: Natural Rubber Latex, Matrix tablets, Propranolol hydrochloride, Drug Release, Heat-melting method



ABSTRACT
O-02-007

Preparation of Peel-off Mask from Deproteinized Natural Rubber Latex

Wiwat Pichayakorn^{1,a*}, Prapaporn Boonme^{1,b} and Wirach Taweepreda^{2,c}

¹Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences and

²Department of Materials Science and Technology, Faculty of Science,
Prince of Songkla University, Songkhla 90112, Thailand

^a*wiwat.p@psu.ac.th, ^bprapaporn.b@psu.ac.th, ^cwirach.t@psu.ac.th

Abstract. The aim of this research was to develop the peel-off mask in paste form which can be applied to the face and then formed removable thin film. Deproteinized natural rubber latex (DNRL) from *Hevea brasiliensis* was used as the major film former. After deproteinization by alcalase enzyme treatment, the protein amount was 0.257% that reduced from the initial amount of 1.531%. The appropriate types and amounts of additives were studied by optimization design. The product compatibility and stability were evaluated. The addition of active ingredients for skin nourishing was also investigated. The suitable formulation composed of DNRL, polyvinyl alcohol (PVA) and methylcellulose (MC) as film formers, propylene glycol (PG) and glycerin as plasticizer, Tween 80 as stabilizer, Paraben concentrate as preservative, and other active ingredients including tocopherol acetate, aloe vera, jojoba oil, and tamarind extract. The product was white viscous paste with the pH of 5.69, viscosity of 28,100 cps as pseudoplastic flow behavior, and stable when kept in well-close container at room temperature for more than 1 month. The product *in situ* film was good elasticity indicated by initial modulus (0.96 MPa), tensile strength (0.208 MPa) and elongation at break (105.6%). Skin irritation in rabbit skin was very slightly which showed the small rash skin but could recover soon. The complacency test in 50 healthy volunteers showed the good results with no irritation effect. In conclusions, DNRL could be prepared peel-off mask product with good properties.

Keywords: Deproteinized natural rubber latex, Peel-off mask, Skin, Cosmetic

Propranolol Hydrochloride Extended-Release Matrix Tablets Using Natural Rubber Latex as Binder

Kamon Panrat^a, Prapaporn Boonme^a, Wirach Taweepreda^b and Wiwat Pichayakorn^{a*}

^aDepartment of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences

^bDepartment of Materials Science and Technology, Faculty of Science
Prince of Songkla University, Songkhla 90112, Thailand

* Corresponding author. Tel.: +66-74-288-842; Fax: +66-74-288-965
E-mail address: wiwat.p@psu.ac.th



Introduction

Matrix tablet is one of the most interesting drug delivery system to control drug release in pharmaceutical dosage forms. Natural rubber latex (NRL) from *Hevea brasiliensis* consists of *cis*-1,4-polyisoprene as the major polymer. It presents interesting physical properties such as easy to manipulate, low cost, high mechanical resistance, and insoluble in water.

The aim of this study was to use the NRL as binder in matrix tablets for controlling the release rate of drug. NRL, sodium carboxymethylcellulose (SCMC), olive oil, Tween 80, and lactose were used as polymer, adsorbent, plasticizer, surfactant, and diluent, respectively. Propranolol hydrochloride was used as a model drug.

Methods

Propranolol hydrochloride matrix tablets were produced by mixing the drug powder with NRL, SCMC, olive oil, Tween 80, and lactose with different amount of NRL from 5% to 20%. The formulations were prepared by convention hot-melting method, kneading, spreading into a thin sheet, and the tablets were constructed by manually cutting into cylindrical shape with 1 cm diameter and 550 mg weight. Each tablet contained 40 mg propranolol hydrochloride. The *in vitro* release of drug from matrix tablets was determined by UV-Vis method according to dissolution test under Propranolol Hydrochloride Tablets USP34-NF29 monograph. Morphology of propranolol hydrochloride matrix tablets before and after released study was observed by scanning electron microscopy (SEM).

Results and Discussion

All preparations had good physical appearance with high uniformity in thickness and weight. Drug content could be well controlled into the specified range. These results indicated that hot-melting technique was an acceptable method to prepare the propranolol hydrochloride matrix tablets. According to the expectation, these matrix tablets did not disintegrate within 30 minutes of experiments.

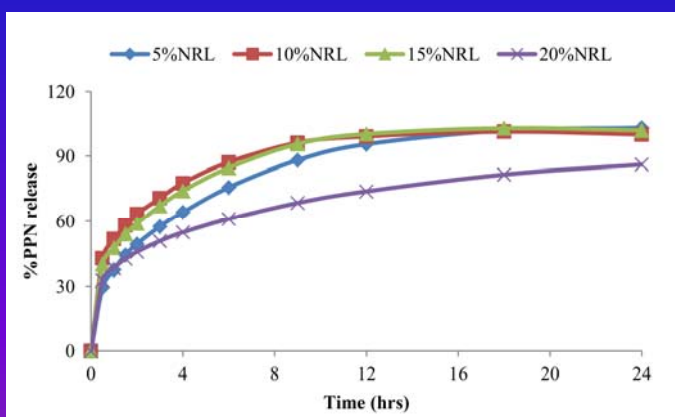


Fig.1. Release profiles of propranolol hydrochloride from matrix tablets in formulations with different NRL content (5, 10, 15, and 20%) (n=3)

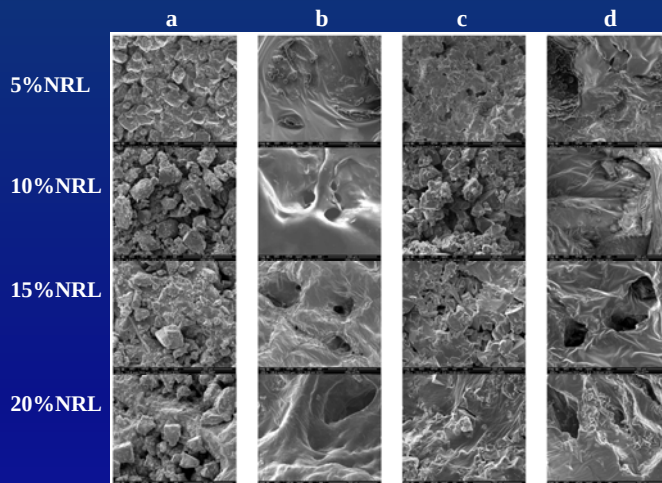


Fig.2. SEM photomicrographs of 5%NRL, 10%NRL, 15%NRL, and 20%NRL matrix tablets. (a and b: surface morphologies before and after studying, c and d: cross-section morphologies before and after release studying, respectively).

Table 1. The *in vitro* release kinetics of NRL matrix tablets

Formulations	Coefficient of determination (R^2)		
	Zero order kinetics	First order kinetics	Higuchi model
5%NRL	0.8203	0.9179	0.9858
10%NRL	0.8146	0.8847	0.9720
15%NRL	0.7842	0.8671	0.9633
20%NRL	0.6620	0.8017	0.9056

It was found that NRL matrix tablets could control the drug release up to 12 hours. The release profiles were best fitted with Higuchi model. NRL amounts affected the properties of the propranolol hydrochloride matrix tablets. Increasing the NRL amounts in the matrices provided the decrease of release rate of drug. SEM photographs showed the number, size, and distribution of pore in propranolol hydrochloride matrix tablets that depended on amount of NRL addition. These results confirmed that NRL was possible to use as binder for matrix tablets in oral drug delivery systems.

Acknowledgements

This research was granted by the Medium Projects on Rubber (MPR) of the Thailand Research Fund (TRF) (grant No. RDG5350065) and Prince of Songkla University, Thailand.

Selected References

- [1] J. Suksaeree, P. Boonme, W. Taweepreda, G.C. Ritthidej, and W. Pichayakorn, Chem. Eng. Res. Des. 90 (2012) 906-914.
- [2] P. Costa and J.M.S. Lobo, Eur. J. Pharm. Sci. 13 (2001) 123-133.
- [3] Propranolol Hydrochloride Tablets, in: T.R. Franson, USP34-NF29, Baltimore, 2011, pp. 4064.
- [4] P.S. Hiremath, and R.N. Saha, Int. J. Pharm. 362 (2008) 118-125.
- [5] R.D. Herculano, S.A.C. Guimaraes, G.C. Belmonte, M.A.H. Duarte, J.O.N.D. Oliveira, A. Kinoshita, and C.F.D.O. Graeff, Mater. Res. 13 (2010) 57-61.