

การพัฒนาการไปไฮเดรตจากเมล็ดมะขามเพื่อใช้เป็นสารตัดแปรการปลดปล่อย

นายณัฐวุฒิ	เหลียวอินทร์	513 65526 33
นายชัยพิสิษฐ์	จันทร์กิตติชัย	513 65738 33
นายหรรษธร	อุดมวุฒิทรัพย์	513 66934 33

โครงการปริญญาโทนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

เภสัชศาสตรบัณฑิต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

**Development of carbohydrate from tamarind kernel seed for
modified-release additive**

Mr. Nattawuth	Leawin	513 65526 33
Mr. Tanpisit	Junkittichai	513 65738 33
Mr. Hurstorn	Udomvutisup	513 66934 33

**A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement
for the Bachelor of Science Program in Pharmacy**

Chulalongkorn University

2012

บทคัดย่อปริญาานิพนธ์

- ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) : การพัฒนาคาร์โบไฮเดรตจากเมล็ดมะขามเพื่อใช้เป็นสารคัดแปรการปลดปล่อย
- ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ) : Development of carbohydrate from tamarind kernel seed for modified-release additive
- หัวหน้าโครงการ : นายณัฐวุฒิ เหลียวอินทร์ 513 65526 33
- ผู้ร่วมโครงการ : นายชัยพิศิษฐ์ จันทร์กิตติชัย 513 65738 33
: นายหรรษธร อุดมวุฒิทรัพย์ 513 66934 33
- อาจารย์ที่ปรึกษา : อ.ภญ. ดร. พรรณเพ็ญ วัฒนาอาษากิจ
- อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ภก. ดร. ชัยโย ชัยชาญทิพยุทธ อ.ภญ.ดร. จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธุ์
- ภาควิชา : วิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม

มะขามเป็นผลไม้ชนิดหนึ่งที่มีการปลูกกันอย่างแพร่หลายภายในประเทศไทย และมีการนำมะขามไปแปรรูปในอุตสาหกรรมต่างๆ ทำให้เมล็ดมะขามกลายเป็นสิ่งของเหลือทิ้งจากอุตสาหกรรม จึงมีการศึกษาการใช้ประโยชน์จากแป้งในเมล็ดมะขาม งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเมล็ดมะขามโดยวิธีตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1) และวิธีพ่นแห้ง (TSP-2) ศึกษาคุณสมบัติทางฟิสิกส์เคมีของผงแป้งจากเมล็ดมะขาม (TS) และคาร์โบไฮเดรตสกัดจากเมล็ดมะขาม (TSP) และศึกษาประสิทธิภาพการเป็นสารคัดแปรการปลดปล่อยยาของ TSP-1 โดยเตรียมเป็นยาเม็ดคั่นแบบ Doxazosin Mesylate ที่สมมูลกับเบส 4 มิลลิกรัม รูปแบบออกฤทธิ์ในระบบเมทริกซ์ โดยศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาคือเป็นเวลา 8 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับตำรับอ้างอิงมาตรฐาน จากการศึกษา Infrared spectrum ของ TS และ TSP-1 แสดง O-H stretching ที่ wave number ในช่วง 3400 ถึง 3430 cm^{-1} พบว่า TSP-1 จะมีสัญญาณที่คมชัดกว่า TS ผลการศึกษาเปรียบเทียบเม็ดยาที่มีปริมาณ TSP-1 ร้อยละ 40, 50, 60 พบว่าเม็ดยาที่มีปริมาณร้อยละ 50 มีประสิทธิภาพในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาใกล้เคียงกับยาอ้างอิงมาตรฐานมากที่สุด โดยมีค่า Different factor (f_1) และ Similarity factor (f_2) เท่ากับ 44.78 และ 37.46 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบเม็ดยาระหว่าง TS กับ TSP-1 พบว่า TSP-1 สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ใกล้เคียงกับยาต้นแบบมากกว่า โดยมีค่า f_2 เท่ากับ 20.12 และ 37.46 ตามลำดับ จากการศึกษาการใช้ TSP-1 ร่วมกับ HPMC E4M ในปริมาณรวมร้อยละ 50 พบว่า การใช้ TSP-1 : HPMC E4M ที่อัตราส่วน 20 : 30 มีประสิทธิภาพควบคุมการปลดปล่อยตัวยาใกล้เคียงกับยาอ้างอิงมาตรฐานมากที่สุด ($f_1 = 7.72$, $f_2 = 77.74$) ขณะที่อัตราส่วน 0 : 30 ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้น้อยกว่า การศึกษาความคงตัวของเม็ดยาที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส 75% RH เป็นเวลา 1 สัปดาห์ มีผลต่อความแข็งและการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาลดลง ($f_1 = 51.75$, $f_2 = 36.89$)

ฝ่ายวิชาการ คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

.....
อาจารย์ที่ปรึกษา

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาโครงการปริญญาโทขั้นนี้ คณะผู้วิจัยกราบขอบพระคุณ อ.ภญ.ดร. พรรณเพ็ญ วัฒนาอากิจ อาจารย์ที่ปรึกษา รศ.ภก.ดร. ชัยโย ชัยชาญทิพบุตร และ อ.ภญ.ดร. จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่กรุณาให้คำปรึกษาร่วมแนะนำและช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของโครงการนี้ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการดำเนินการศึกษาโครงการ

ขอขอบคุณ ภก. พีรชา ธนวัฒนาวณิช บริษัท ฟาร์มานูวาที่ให้คำแนะนำตลอดจนสนับสนุนเคมีภัณฑ์บริษัท ยี เอ็ม อีชีฮารา (ประเทศไทย) จำกัด สนับสนุนผงแป้งเมล็ดมะขามเจ้าหน้าที่ในภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาอาหารเคมีและเภสัชเคมี ภาควิชาเภสัชเวทและเภสัชพฤกษศาสตร์ ศูนย์เครื่องมือวิจัยเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ศูนย์เครื่องมือวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้การสนับสนุนสารเคมี เครื่องมือ ตลอดจนอำนวยความสะดวกในการทำโครงการนี้

คำนำ

โครงการปริญญานิพนธ์เรื่อง การพัฒนาคาร์โบไฮเดรตจากเมล็ดมะขามเพื่อใช้เป็นสารคัดแปรการปลดปล่อยได้จัดทำขึ้น โดยเนื้อหารายงานได้กล่าวถึง รายละเอียดเกี่ยวกับขั้นตอนกระบวนการทำวิจัยตั้งแต่เริ่มต้นทำการวิจัย จนกระทั่งการวิจัยเสร็จสมบูรณ์ ซึ่งในแต่ละขั้นตอนที่ได้ทำการทดลองนั้น ได้อธิบายไว้ในเนื้อหาของแต่ละบท ประกอบไปด้วย ส่วนของบทนำ ปรัชญ์วรรณกรรม วิธีการดำเนินการวิจัย ผลการทดลองอภิปรายผลการทดลองและสรุปผลการวิจัย ที่น่าจะเป็นประโยชน์ต่อผู้อ่าน หรือผู้ที่สนใจเพื่อใช้เป็นแนวทางในการนำไปศึกษาต่อยอดได้ไม่มากนักน้อย

รายงานโครงการปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ได้จัดทำขึ้นด้วยความตั้งใจของคณะผู้วิจัย ทางคณะผู้วิจัยจึงมีความคาดหวังว่า โครงการปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ จะเป็นประโยชน์แก่ผู้ที่สนใจในการนำคาร์โบไฮเดรตจากเมล็ดมะขามเพื่อใช้เป็นสารคัดแปรการปลดปล่อยในสูตรตำรับยา Doxazosin Mesylate หรือตัวยาอื่น ๆ ให้ดียิ่งขึ้น หากเกิดข้อผิดพลาดประการใดต้องกราบขออภัยเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้วิจัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
คำนำ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง	ญ
สารบัญรูปภาพ	ฎ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
ความเป็นมา.....	1
ความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์.....	2
ขอบเขตการวิจัย.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
2 ทัศนั้วรรณกรรม.....	5
ระบบนำส่งยา	5
เทคนิคที่ใช้ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์ที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยา.....	8
การเคลือบอนุภาค	8
ไมโครเอนแคปซูเลชัน	8
ระบบแลกเปลี่ยนไอออน	9
ระบบแรงดันออสโมติก	9
ระบบเมทริกซ์.....	10
Delivery rate.....	18
การทดสอบการละลาย.....	19
มะขาม	20

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

3	วิธีการดำเนินการวิจัย.....	27
	วิธีการวิจัย.....	27
	สารเคมี เครื่องมือ และอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง	27
	คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของส่วนประกอบในตำรับ.....	29
	วิธีการดำเนินการวิจัย	31
	วิธีสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม	31
	การทดสอบคุณสมบัติทางฟิสิกส์และเคมีของคาร์โบไฮเดรต ที่สกัดจากเมล็ดมะขาม.....	35
	ศึกษาความไม่เข้ากันของส่วนประกอบในสูตรตำรับ.....	41
	เตรียมยาเม็ดออกฤทธิ์นานระบบเมทริกซ์	41
	ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา.....	44
	ศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา.....	45
4	ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง.....	49
	การสกัดคาร์โบไฮเดรตจากผลแป้งเมล็ดมะขาม	49
	คุณสมบัติทางฟิสิกส์และเคมีของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม	52
	การศึกษาประโยชน์การเป็นสารดัดแปรการปลดปล่อย.....	62
	คุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา	62
	การศึกษาประโยชน์การเป็นสารดัดแปรการปลดปล่อย.....	64
	การทดลองการศึกษาความคงตัวของเม็ดยา	78
	Hardness	78
	Dissolution study	79
	ความไม่เข้ากันของตัวยาและสารช่วยอื่นๆ.....	81
5	สรุปผลการวิจัย.....	83
	รายการอ้างอิง.....	84

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก	87
ภาคผนวก ข	96

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1	ข้อดีและข้อเสียของการให้ยาแบบควบคุมการปลดปล่อย	7
ตาราง 2	แสดงการจำแนกกลไกของ Kormeyer-Peppas model.....	16
ตาราง 3	Parameter ของ Spray dryer	34
ตาราง 4	แสดงส่วนประกอบของสูตรตำรับที่ 1, 2, 3.....	42
ตาราง 5	แสดงส่วนประกอบของสูตรตำรับที่ 4, 5, 6, 7.....	42
ตาราง 6	แสดงส่วนประกอบของสูตรตำรับที่ 8, 9, 10.....	43
ตาราง 7	แสดงผลผลิตที่ได้จากวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์.....	49
ตาราง 8	แสดงผลผลิตที่ได้จากการลดขนาด.....	49
ตาราง 9	แสดงผลผลิตที่ได้จากวิธีการพ่นแห้ง.....	49
ตาราง 10	เปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพของคาร์โบไฮเดรต.....	57
ตาราง 11	แสดงน้ำหนักของอนุภาคที่ผ่านแรงขนาดต่างๆ	57
ตาราง 12	แสดงผลการวัดน้ำหนัก (weight), ความหนา (thickness), เส้นผ่านศูนย์กลาง (diameter) และความแข็ง (hardness) ของเม็ดยา	62
ตาราง 13	แสดงความเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยา (เซนติเมตร) กับ เวลา (นาทิจ).....	64
ตาราง 14	แสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารดัดแปรการปลดปล่อย ชนิด TSP-1 เพียงชนิดเดียว คือ F ₁ , F ₂ , F ₃	70
ตาราง 15	แสดงการเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างของกราฟความสัมพันธ์ของ ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาต่อหน่วยเวลา (t ₁ , t ₂) ของ F ₁ , F ₂ , F ₃	71
ตาราง 16	แสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารดัดแปรการปลดปล่อย ชนิด TSP-1 และ HPMC E4M ของ F ₂ , F ₄ , F ₅	72
ตาราง 17	แสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารดัดแปรการปลดปล่อย ชนิด TSP-1 และ HPMC E4M ของ F ₆ , F ₇ , F ₈ (ต่อ).....	72
ตาราง 18	แสดงการเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างของกราฟความสัมพันธ์ของ ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาต่อหน่วยเวลา (t ₁ , t ₂) ของ F ₂ , F ₄ , F ₅ , F ₆ , F ₇ , F ₈	73
ตาราง 19	แสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารดัดแปรการปลดปล่อย ชนิด TSP-1 และ HPMC E4M ของ F ₆ , F ₉	74

สารบัญตาราง (ต่อ)

หน้า

ตาราง 20	แสดงการเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างของกราฟความสัมพันธ์ของปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาต่อหน่วยเวลา (t_1, t_2) ของ F_6, F_9	74
ตาราง 21	แสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปรการปลดปล่อยชนิด TSP-1 และ HPMC E4M ของ F_2, F_8, F_{10}	76
ตาราง 22	การเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างของกราฟความสัมพันธ์ของปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาต่อหน่วยเวลา (t_1, t_2) ของ F_2, F_8, F_{10}	76
ตาราง 23	แสดงการประเมินความคงตัวในสภาวะเร่ง	78
ตาราง 24	แสดงความแข็งของเม็ดยา (k_p) เมื่อเก็บไว้ ณ อุณหภูมิ 40 °C ความชื้น 75 % RH ที่เวลาต่าง ๆ กัน	78
ตาราง 25	แสดง % Drug releae ของ F_6 ที่เวลาต่างกัน	79
ตาราง 26	แสดงผลการศึกษาความคงตัวของ F_6 ที่เวลาต่าง ๆ กัน	79

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูป 1	ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ได้จากการให้ยาในรูปแบบธรรมดา (Conventional dosage form) หลายๆ ครั้ง (multiple action product)	5
รูป 2	เปรียบเทียบระหว่างระดับความเข้มข้นของยาในเลือดในรูปแบบธรรมดา (Conventional dosage form) และ รูปแบบควบคุมการปลดปล่อย	6
รูป 3	แสดง Spansule® capsule ซึ่งบรรจุไปด้วย pellet และการปลดปล่อยด้วยสำคัญของ pellet ที่เกิดขึ้นใน gastric fluid	8
รูป 4	แสดงส่วนประกอบต่าง ๆ ของระบบแรงดันออสโมติก (Osmotic pump system)	10
รูป 5	แสดงความหนืดของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส แต่ละชนิดที่ความเข้มข้น 2% (w/v), 20°C	11
รูป 6	แสดงแผนภาพระบบนำส่งยา ที่ควบคุมการปลดปล่อยโดยอาศัยกลไกการแพร่ผ่าน	12
รูป 7	แสดงแผนภาพการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ของโมเดลฮิโกชิ (Higuchi's model)	13
รูป 8	แสดงแผนภาพระบบนำส่งยา ที่ควบคุมการปลดปล่อยโดยอาศัยกลไกการละลาย	14
รูป 9	แสดงแผนภาพการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ของ Noyes & Whitney Rule	15
รูป 10	แสดงแผนภาพการพองตัวของพอลิเมอร์ Soluble matrix system	17
รูป 11	แสดงเมล็ดมะขาม (Tamarind seed)	21
รูป 12	แสดง โครงสร้างทั่วไปของโพลีโอส (polyose)	22
รูป 13	แสดง Leucoanthocyanidin	22
รูป 14	แสดง Infrared Spectrum ของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม	23
รูป 15	แสดง DSC Thermogram ของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม	23
รูป 16	แสดงรูปแบบ X-ray diffraction ของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม	24
รูป 17	แสดง ¹³ C N.M.R spectrum ของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม	24
รูป 18	แสดงแผนภาพการปลดปล่อย Doxazosin mesylate GITS	26
รูป 19	Tamarind seed powder (TS)	27
รูป 20	Doxazosin Myselate	29
รูป 21	Slurry ที่ผ่านการแยกกากด้วยถุงผ้าฝ้าย	32
รูป 22	ลักษณะของ Slurry ที่ผ่านการตกตะกอนด้วย Acetone ก่อนนำเข้า Hot air oven	32
รูป 23	คาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้ด้วยวิธีการตกตะกอนด้วย	33
รูป 24	เครื่องปั่นรุ่น Retsch ZM 1000 ขนาดรูแรง 0.5 เซนติเมตร	33

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

หน้า

รูป 25	สภาวะของ Spray dryer ขณะทำการสเปรย์แห้ง	34
รูป 26	ผงคาร์โบไฮเดรตที่ติดอยู่ภายใน cyclone	35
รูป 27	Differential Scanning Calorimeter (DSC), Metler Toledo	36
รูป 28	Crucible handling set	36
รูป 29	Infrared spectrometer	37
รูป 30	อุปกรณ์สำหรับตอก KBr Disc	38
รูป 31	เครื่องตอกอัด KBr Disc แบบไฮโดรลิก	38
รูป 32	Sieve Shaker Filtra® 0-FT-200 M	40
รูป 33	ลักษณะเม็ดยาที่ตอกสูตรตำรับ 2	44
รูป 34	เครื่องวัดความแข็ง Schleuniger Tablet Hardness tester	45
รูป 35	Dissolution tester Vankel 7000	46
รูป 36	แสดงผงแป้งจากเม็ดยา (TS)	50
รูป 37	แสดงคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1)	50
รูป 38	แสดงคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1) และ ผ่านการลดขนาดด้วยเครื่อง Retsch Zm 1000 (0.5 mm)	51
รูป 39	แสดงคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการพ่นแห้ง (TSP-2) ด้วยเครื่อง Buchi Mini Spray Dryer B-29	51
รูป 40	แสดงขนาดและรูปร่างของผงแป้งมะขาม (TS) ด้วยกล้องจุลทรรศน์หัวกลับ Olympus รุ่น IX51 กำลังขยาย 40 เท่า	52
รูป 41	แสดงขนาดและรูปร่างของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลาย อินทรีย์ (TSP-1) ด้วยกล้องจุลทรรศน์หัวกลับ Olympus รุ่น IX51 กำลังขยาย 40 เท่า	53
รูป 42	แสดงขนาดและรูปร่างของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการพ่นแห้ง (TSP-2) ด้วยกล้อง จุลทรรศน์หัวกลับ Olympus รุ่น IX51 กำลังขยาย 40 เท่า	53
รูป 43	แสดงขนาดและรูปร่างของผงแป้งมะขาม (TS) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบ ส่องกราด กำลังขยาย 600 เท่า	54
รูป 44	แสดงขนาดและรูปร่างของผงแป้งมะขาม (TS) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบ ส่องกราด กำลังขยาย 3,000 เท่า	54

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

หน้า

รูป 45	แสดงขนาดและรูปร่างของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด กำลังขยาย 60 เท่า	55
รูป 46	แสดงขนาดและรูปร่างของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด กำลังขยาย 300 เท่า	55
รูป 47	ขนาดและรูปร่างของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการพ่นแห้ง (TSP-2) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด กำลังขยาย 1,000 เท่า	56
รูป 48	ขนาดและรูปร่างของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการพ่นแห้ง (TSP-2) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด กำลังขยาย 3,000 เท่า	56
รูป 49	แสดง DSC Thermogram ของ TS, TSP-1, TSP-2	58
รูป 50	Infrared Spectrum ของ TS [$3,409\text{ cm}^{-1}$ (O-H stretching), $2,925\text{ cm}^{-1}$ (C-H stretching), $1,658\text{ cm}^{-1}$ (CH=O stretching), 1037 cm^{-1} C-O-C stretching]	59
รูป 51	แผนภูมิรูปแท่งเปรียบเทียบความแข็ง (hardness) ของแต่ละสูตรตำรับ	63
รูป 52	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยาใน phosphate buffer pH 6.8 กับเวลา	65
รูป 53	แสดงการพองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F1 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)	66
รูป 54	แสดงการพองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F2 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)	66
รูป 55	แสดงการพองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F3 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)	67
รูป 56	แสดงการพองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F4 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)	67
รูป 57	แสดงการพองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F5 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)	67
รูป 58	แสดงการพองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F6 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)	68
รูป 59	แสดงการพองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F7 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)	68
รูป 60	แสดงการพองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F8 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)	68
รูป 61	แสดงการพองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F9 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)	69
รูป 62	แสดงการพองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F10 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)	69
รูป 63	กราฟแสดง % Drug Release ของสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปรการปลดปล่อยชนิด TSP-1 เพียงอย่างเดียว ในสัดส่วนที่ต่างกัน (40, 50, 60 %) ตามลำดับ	70
รูป 64	กราฟแสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปรการปลดปล่อยชนิด TSP-1 และ HPMC E4 ของ F ₂ , F ₄ , F ₅ , F ₆ , F ₇ , F ₈	73

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

หน้า

รูป 65	กราฟแสดงการเปรียบเทียบ % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปร การปลดปล่อยชนิด TSP-1 และ HPMC E4M ของ F ₆ , F ₉	75
รูป 66	กราฟแสดงการเปรียบเทียบ % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปร การปลดปล่อยชนิด TSP-1 และ HPMC E4M ของสูตรตำรับ F ₂ , F ₈ , F ₁₀	77
รูป 67	กราฟแสดงการเปรียบเทียบ % Drug Release ของสูตรตำรับ F ₆ ที่เวลา 0, 7 วัน หลังการผลิต..	80
รูป 68	แสดง DSC Thermogram ของ Doxazosin mesylate	81
รูป 69	แสดง DSC Thermogram ของ Doxazosin mesylate : TSP-1 เท่ากับ 1:1	81
รูป 70	แสดง DSC Thermogram ของ Doxazosin mesylate : TSP-1: HPMC E4M เท่ากับ 1:1:1	82

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมา

ในปัจจุบันนี้ มะขามจัดเป็นผลไม้ชนิดหนึ่งที่มีการนำมาทำการแปรรูปในแบบต่าง ๆ เช่น การดอง การแช่อิ่มในน้ำเชื่อม การกวน และอื่น ๆ เพื่อให้ผลไม้ดังกล่าวมีระยะเวลาสำหรับการเก็บรักษาได้นาน โดยไม่เน่าเสีย โดยส่วนของผลไม้ที่จะนำมาแปรรูป คือ ส่วนเนื้อผลไม้ซึ่งมนุษย์สามารถรับประทานได้ แต่ส่วนอื่น ๆ ของผลไม้ เช่น เมล็ด เปลือก จะกลายเป็นของเหลือทิ้งซึ่งไม่มีมูลค่าจากอุตสาหกรรมดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตาม มีผู้ศึกษาพบว่า ในเมล็ดของมะขามมีองค์ประกอบหนึ่ง คือ คาร์โบไฮเดรตจำพวกแป้ง ซึ่งจัดเป็นรูปแบบหนึ่งของพอลิเมอร์ และในอุตสาหกรรมการผลิตยาในปัจจุบัน ได้มีการพัฒนาสารจำพวกพอลิเมอร์เป็นจำนวนมาก เพื่อนำมาใช้เป็นสารช่วยในทางเภสัชกรรมรูปแบบต่าง ๆ เช่น ใช้เป็นฟิล์มเคลือบเม็ดยาให้ตัวยามีการปลดปล่อยตามที่เราต้องการ ใช้เป็นสารก่อเมทริกซ์เพื่อให้ตัวยาค่อย ๆ ปลดปล่อยอย่างช้า ๆ ในอัตราที่ต้องการ ใช้เป็นสารเพิ่มความหนืด สารช่วยแขวนตะกอน สารก่อเจล และอื่น ๆ อีกมาก รวมทั้งในประเทศไทยของเราก็มีการเพาะปลูกมะขามเป็นจำนวนมาก จึงทำให้เกิดแนวความคิดที่จะนำเอาสารจำพวกคาร์โบไฮเดรตในเมล็ดของมะขามมาประยุกต์ใช้เป็นสารช่วยทางเภสัชกรรมในแง่ของการเป็นสารคัดแปรการปลดปล่อย

ความสำคัญของปัญหา

เนื่องจากประเทศไทยเป็นประเทศเกษตรกรรม มีการเพาะปลูกผลไม้เป็นจำนวนมาก และผลไม้ต่าง ๆ ถ้าเก็บในรูปแบบผลสดจะมีอายุการเก็บสั้นมาก และผลไม้บางชนิดมีให้รับประทานเป็นเพียงบางช่วงเวลาของปีเท่านั้น ทำให้ต้องมีการแปรรูปผลไม้เพื่อให้สามารถเก็บผลไม้ได้เป็นระยะเวลานานโดยไม่เน่าเสีย หรือผลไม้เปลี่ยนสภาพจนไม่นำรับประทาน รวมทั้งมีผลไม้อีกหลายชนิดรับประทานได้ตลอดทั้งปี ทำให้อุตสาหกรรมการแปรรูปผลไม้เป็นที่นิยมทำกันมากในประเทศไทย แต่อย่างไรก็ตาม เมล็ดผลไม้เป็นสิ่งที่เหลือทิ้งจากอุตสาหกรรมดังกล่าว เนื่องจากเมล็ดผลไม้เป็นสิ่งที่มนุษย์รับประทานไม่ได้ ทำให้เกิดเป็นขยะจำนวนมากที่ไม่มีมูลค่าใด ๆ และเป็นปัญหาของผู้ที่รับผิดชอบในการกำจัดขยะดังกล่าวให้ถูกสุขอนามัย และไม่มีผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อม

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อศึกษากระบวนการพัฒนาสารคัดแปรการปลดปล่อยจากคาร์โบไฮเดรตในเมล็ดมะขาม

วัตถุประสงค์เฉพาะ

1. ศึกษาวิธีสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเมล็ดมะขาม
2. ศึกษาคุณสมบัติทางฟิสิกส์เคมีของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้
3. ศึกษาการนำคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้ ประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรมเป็นสารคัดแปรการปลดปล่อย

ขอบเขตการวิจัย

1. การศึกษาข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

- 1.1 ศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของมะขาม พันธุ์มะขามที่มีการปลูกในประเทศไทยของค์ประกอบในเมล็ดมะขาม วิธีการสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเมล็ดมะขาม
- 1.2 ศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับการทดสอบคุณสมบัติทางฟิสิกส์เคมีของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้จากเมล็ดมะขาม
- 1.3 ศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับระบบการควบคุมการปลดปล่อยด้วยยาแบบต่าง ๆ
- 1.4 ศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับสารช่วยทางเภสัชกรรมที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยด้วยยา
- 1.5 ศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับสารต่าง ๆ ที่ใช้ในการเตรียมเม็ดยารูปแบบออกฤทธิ์นานโดยใช้ระบบเมทริกซ์
- 1.6 ศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพ และวิธีการทดสอบประสิทธิภาพในการเป็นสารควบคุมการปลดปล่อยด้วยยาของสารก่อเมทริกซ์

2. การสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเมล็ดมะขาม

ในเมล็ดของผลไม้ชนิดต่าง ๆ มีองค์ประกอบของคาร์โบไฮเดรตที่แตกต่างกัน⁽¹⁾ โดยโครงสร้างทางเคมีของคาร์โบไฮเดรตในเมล็ดมะขาม คือ galactoxyloglucan ซึ่งมีองค์ประกอบของน้ำตาล glucose, galactose and xylose ในสัดส่วน 3:2:1 โดยโมล ซึ่งคุณสมบัติของคาร์โบไฮเดรตส่วนใหญ่ คือ มีความหนืดสูง, มีคุณสมบัติในการยึดเกาะได้ดี, ไม่ละลายในแอลกอฮอล์, พองตัวได้ในน้ำร้อน นอกจากนี้แล้ว ในเมล็ดของมะขาม มีสารจำพวกต่าง ๆ ผสมอยู่รวมกันเป็นจำนวนมาก จึงมีการจำเป็นต้องสกัดเอาสารจำพวกคาร์โบไฮเดรตเหล่านั้นออก

จากเมล็ดของมะขามออกมาจากสารอื่น ๆ ที่มีปนอยู่ก่อนที่จะนำเอาสารจำพวกคาร์โบไฮเดรตดังกล่าวมาพัฒนาเป็นสารคัดแปรการปลดปล่อย โดยในการวิจัยครั้งนี้ ได้รับความอนุเคราะห์เนื้อแป้งจากเมล็ดมะขามที่ผ่านการกะเทาะเปลือกออกแล้ว และได้นำเนื้อที่ได้ไปผ่านแรงเบอร์ 200 จนเป็นผงแป้งละเอียดจากบริษัท ซี เอ็ม อี ซิ ฮาร์วา (ประเทศไทย) จำกัด จากนั้นจึงนำเนื้อเมล็ดมะขามดังกล่าวมาทำการสกัดเอาคาร์โบไฮเดรตโดยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์และวิธีการปั่นแห้ง

3. การศึกษาคุณสมบัติทางฟิสิกส์เคมีของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดจากเมล็ดมะขาม⁽²⁾

หลังจากที่สามารถแยกเอาสารจำพวกคาร์โบไฮเดรตออกมาได้แล้ว ขั้นตอนต่อไปก่อนที่จะนำเอาคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้ไปประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรม คือ การหาคุณสมบัติทางฟิสิกส์และเคมีของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้ ซึ่งมีหลายการศึกษา ดังนี้

- 3.1 Scanning Electron Microscopy (SEM) เป็นการศึกษาลักษณะรูปร่างของเมล็ดคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด
- 3.2 Differential Scanning Calorimetry (DSC) เป็นเทคนิคที่ใช้วัดอุณหภูมิและปริมาณความร้อนที่วัสดุดูดหรือคายเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสมบัติทางกายภาพหรือทางเคมีภายใต้โปรแกรมการเพิ่มหรือลดอุณหภูมิ และยังสามารถศึกษาการเกิดปฏิกิริยาเคมีหรือการเปลี่ยนเฟสของวัสดุภายใต้การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิหรือเวลาได้อีกด้วย โดยนำสารตัวอย่าง ไปให้ความร้อนในบรรยากาศไนโตรเจน
- 3.3 Infrared Spectroscopy (IR) เป็นการศึกษาหมู่ฟังก์ชันในคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้ โดยการวัดการดูดกลืนคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในช่วงคลื่น Infrared
- 3.4 Particle Size and Size Distribution เป็นการศึกษาถึงขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาคของคาร์โบไฮเดรตที่ได้จากการสกัดและนำมาบดลดขนาด โดยใช้วิธี Sieve Analysis
- 3.5 Bulk density and tapped density เป็นการศึกษาความหนาแน่นจริงและความหนาแน่นปรากฏของคาร์โบไฮเดรต โดยใช้วิธีวิเคราะห์ของ USP 2011 Method I— Measurement in a Graduated Cylinder
- 3.6 Carr's consolidation (Compressibility index) เป็นการศึกษาถึงความสามารถในการตอกอัดของสาร
- 3.7 Moisture Content เป็นการศึกษาปริมาณความชื้นของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้ โดยการวัด % Loss On Drying (LOD)

3.8 Swelling Index เป็นการศึกษาความสามารถในการพองตัวของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้โดยการวัดปริมาตรคาร์โบไฮเดรตก่อนและหลังนำไปแช่น้ำที่เวลาต่าง ๆ

3.9 pH เป็นการศึกษาค่าความเป็นกรด-ด่าง ของสารละลายคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้ 1% ในน้ำ ด้วย pH meter

4. การศึกษาประโยชน์การเป็นสารตัดแปรการปลดปล่อย

4.1 สารตัดแปรการปลดปล่อยเป็นสารช่วยให้เกิดการปลดปล่อยยาอย่างช้า ๆ ในอัตราที่กำหนดไว้ ซึ่งมีหลายระบบ แต่ในการวิจัยนี้จะใช้สารตัดแปรการปลดปล่อยยาด้วยระบบเมทริกซ์ โดยเลือกใช้สารตัดแปรการปลดปล่อยที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic)

4.2 ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่เตรียมได้

4.2.1 Weight variation

4.2.2 Hardness test

4.2.3 Diameter test

4.2.4 Diameter change

4.2.5 Thickness test

4.3 การวัดประสิทธิภาพของการเป็นสารตัดแปรการปลดปล่อยยาเป็นการวัดการปลดปล่อยของตัวยาสำคัญออกจากระบบเมทริกซ์ที่เวลาต่าง ๆ กัน โดยใช้ Dissolution medium ที่เป็น Phosphate Buffer ที่มี pH 6.8 กัน ใน Dissolution Tester แล้วสุ่มตัวอย่างสารละลายที่เวลาต่าง ๆ กันไปทำการหาปริมาณของตัวยาสำคัญที่ถูกละลายออกมาโดยการวัดการดูดกลืนแสง UV หรือวิธีการอื่น ๆ ตามที่เภสัชตำรับกำหนด

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

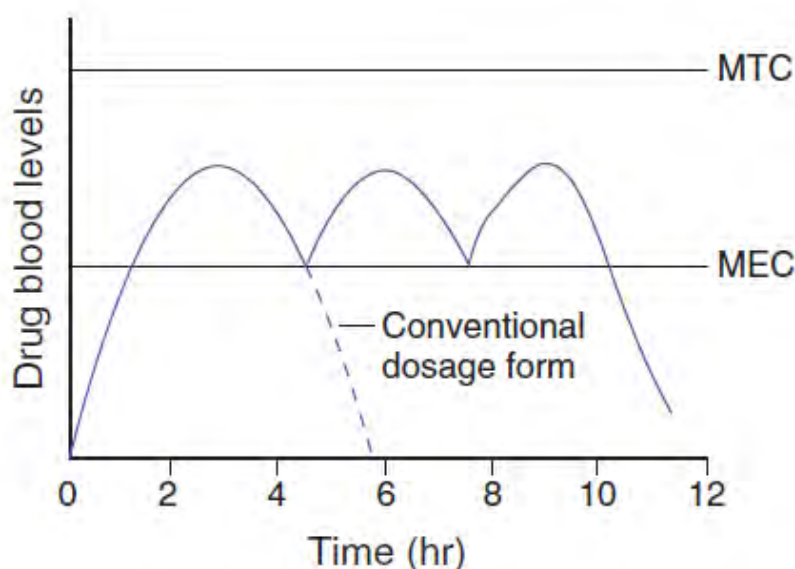
เม็ดยาเม็ดซึ่งเป็นที่มาของเหลือทิ้งจากอุตสาหกรรมแปรรูปกลายเป็นแหล่งที่มาของสารตัดแปรการปลดปล่อยยาแหล่งใหม่ ซึ่งจะเป็นการเพิ่มมูลค่าของผลไม้ และทำให้เกษตรกรมีชีวิตความเป็นอยู่ที่ดีกว่าในปัจจุบัน

บทที่ 2

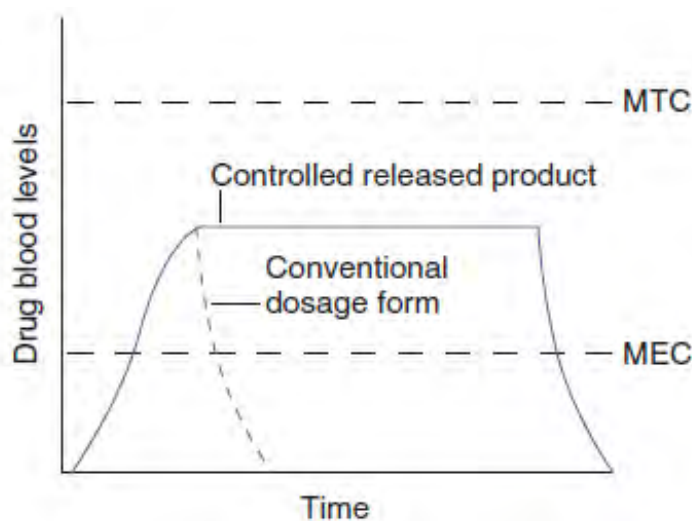
ปรีทัศน์วรรณกรรม

ระบบนำส่งยา (Modified Drug delivery system)

ในอดีต ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโดยส่วนมากเป็นยาในรูปแบบธรรมดา (Conventional dosage form) ได้แก่ ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาน้ำใส ยาน้ำแขวนตะกอน อิมัลชัน ครีม จี๊จี้ เจล ยาเหน็บ ซึ่งยาในรูปแบบเหล่านี้ในบางกรณีจำเป็นต้องให้ยาหลายครั้งต่อวัน ซึ่งไม่สะดวกในการใช้ และทำให้ความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยาลดลง รวมทั้งการให้ยาหลายครั้งต่อวัน ตัวยาส่วนใหญ่จะถูกปลดปล่อยเข้าสู่ร่างกายในช่วงแรก ๆ ของการรับประทานยา ทำให้ระดับยาในเลือด ขึ้น ๆ ลง ๆ ไม่สม่ำเสมออยู่ตลอดเวลาทำให้ไม่อยู่ในช่วงการรักษา (Therapeutic level) โดยหากระดับยาในเลือดสูงเกิน Maximum therapeutic concentration (MTC) อาจทำให้เกิดพิษจากการรักษาได้ หรือหากระดับยาในเลือดต่ำกว่า Minimum effective concentration (MEC) อาจไม่ให้เกิดผลในการรักษาด้วยเช่นกัน เพื่อที่จะลดผลกระทบดังกล่าว จึงทำให้เกิดแนวคิดที่จะออกแบบและพัฒนายาเตรียมที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาให้ เป็นไปอย่างสม่ำเสมอ ตลอดระยะเวลาที่ต้องการ หรือที่เรียกว่า “ระบบนำส่งยา” โดยจะทำให้ระดับยาในเลือดอยู่ในระดับที่ให้ผลการรักษาตลอดระยะเวลาที่ต้องการ⁽³⁾



รูป 1 ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ได้จากการให้ยาในรูปแบบธรรมดา (Conventional dosage form) หลายๆ ครั้ง (multiple action product)



รูป 2 เปรียบเทียบระหว่างระดับความเข้มข้นของยาในเลือดในรูปแบบธรรมดา (Conventional dosage form) และรูปแบบควบคุมการปลดปล่อย

ระบบนำส่งยา (drug delivery system)⁽⁴⁾

เป็นรูปแบบของยาที่ได้รับการออกแบบและสร้างขึ้นเพื่อนำตัวยาสำคัญไปยังเนื้อเยื่อ หรือ อวัยวะเป้าหมายในร่างกาย และสามารถควบคุมหรือกำหนดให้ยาถูกปลดปล่อยออกมานานขึ้น โดยมีชื่อเรียกระบบนำส่งยาแบบนี้แตกต่างกันไป เช่น controlled release (CR), Sustained release (SA), prolong release (PR), extended release (ER), time release (TR), long acting (LA)

Modified release

เป็นรูปแบบยาเตรียมที่สามารถปลดปล่อยยาที่ขึ้นอยู่กับระยะเวลา หรือ อวัยวะเป้าหมาย เพื่อที่จะให้ระดับยาอยู่ใน Therapeutic level หรือเพื่อเพิ่มความสะดวกในการใช้ยา

Sustained release

เป็นรูปแบบยาที่มีการปลดปล่อยยาในช่วงแรกอย่างทันที (Immediate หรือ loading dose) เพื่อให้ระดับยาในเลือดขึ้นถึงระดับปกติที่ให้ผลในการรักษาอย่างรวดเร็ว จากนั้นตัวยาส่วนที่เหลือจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยในปริมาณที่ทำให้ระดับยาคงอยู่ในช่วงนี้ระยะหนึ่ง

Prolong release

ยาเตรียมรูปแบบนี้แตกต่างจาก Extended release ตรงที่ไม่มี loading dose ดังนั้นระดับยาจะถึงระดับที่ให้ในการรักษาช้ากว่า Sustained release แต่จุดมุ่งหมายเหมือน Sustained release คือให้ยาออกฤทธิ์นาน

Delayed release

เป็นรูปแบบยาเตรียมที่สามารถกำหนดการปลดปล่อยให้ขึ้นอยู่กับเวลา หรืออาจจะขึ้นอยู่กับสภาวะแวดล้อม เช่น pH ในกระเพาะอาหารโดยการใช้ polymer ที่ไม่ละลายน้ำแต่ละลายได้ที่สภาวะกรด เช่น Cellulose acetate phthalate , Methylacrylic acid copolymer ฯลฯ ตัวอย่าง ยาเตรียมในรูปแบบนี้ เช่น Prilosec[®] (Omeprazole), Asacol[®] (mesalamine)

Repeated action

เป็นรูปแบบยาเตรียมที่มีการปลดปล่อยด้วยยาใน dose แรกทันทีและจะทิ้งช่วงไว้ระยะหนึ่งก่อนที่จะปลดปล่อยด้วยยาใน dose ถัดไป ตัวอย่าง ยาเตรียมในรูปแบบนี้ เช่น Chlor-Trimeton[®] (Chlorphenramine maleate)

Targeted release

เป็นรูปแบบยาเตรียมที่มีจุดมุ่งหมายปลดปล่อยด้วยยา หรือทำให้มีระดับความเข้มข้นของยาเพื่อให้เกิดการดูดซึม ณ บริเวณที่เนื้อเยื่อ หรืออวัยวะเป้าหมายภายในร่างกาย โดยอาจเตรียมในรูปแบบ liposome เพื่อให้มีความจำเพาะกับอวัยวะเป้าหมายเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตัวยาตัวอย่างยาเตรียมรูปแบบนี้ เช่น Doxill[®] (Doxorubicin)

ตาราง 1 ข้อดีและข้อเสียของการให้ยาแบบควบคุมการปลดปล่อย

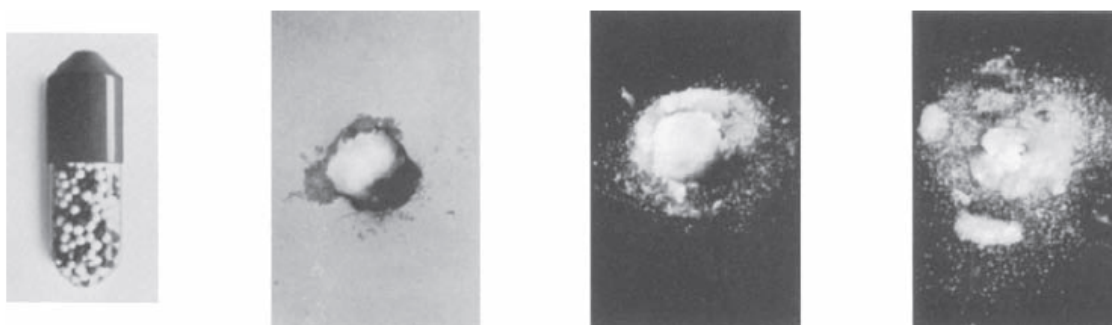
ข้อดี	ข้อเสีย
<ol style="list-style-type: none"> 1. สามารถลดความถี่ของการให้ยาได้ 2. เพิ่มความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยา 3. เหมาะกับผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, หอบหืด, ไชข้ออักเสบ 4. ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา เพราะสามารถควบคุมสภาวะในการรักษา เนื่องจากความเข้มข้นของยาในร่างกายจะคงที่ตลอด 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ระวังการเกิด Dose-dumping (ปรากฏการณ์ที่ยาทั้งหมดในระบบนำส่งยาถูกปลดปล่อยออกมาในคราวเดียว อาจทำให้เกิดอันตรายจากการใช้ยาได้) 2. การปรับขนาดยาให้กับผู้ป่วยทำได้ยากกว่า 3. ยาออกฤทธิ์ช้ากว่ายาในรูปแบบดั้งเดิม 4. เพิ่มโอกาสที่ยาจะถูกทำลายโดยกระบวนการ first-pass metabolism 5. ความเข้ากันไม่ได้ระหว่างสารที่ใช้ควบคุมการปลดปล่อยยากับเนื้อเยื่อในร่างกาย

เทคนิคที่ใช้ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์ที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยา (Technology manufacturing of controlled drug delivery system)

เทคนิคที่ใช้ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์ที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยสามารถเตรียมได้หลากหลายเทคนิค เช่น Coating, Microencapsulation, Ion exchange resin system, Osmotic pump system

การเคลือบอนุภาค (Coating)

เป็นเทคนิคที่ใช้เตรียมรูปแบบยาในการเคลือบอนุภาค beads, pellets หรือ granules โดยการใช้ conventional pan หรือ suspension coating pan หากด้วยยาสำคัญมีปริมาณมาก อาจผสมลงในการทำ beads, pellets หรือ granules แล้วเคลือบด้วยสารประกอบของไขมันอีกรอบ เช่น beeswax, carnauba wax, glyceryl monostearate, cetylalcohol หรือสารประกอบกลุ่ม cellulose เช่น ethyl cellulose (Aquacoat[®], Surelease[®]) อนุภาคที่ผ่านการเคลือบสามารถออกแบบให้มีความหนาแตกต่างกันและสัดส่วนของสารเคลือบที่แตกต่างกันเพื่อให้ปลดปล่อยตัวยาคนระยะเวลา หลังจากเคลือบด้วยยาสำคัญแล้วจะนำอนุภาคที่ได้ไปผ่านการผสมแล้วบรรจุลงแคปซูลเจลาตินเปลือกแข็ง เภสัชภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในรูปแบบนี้ เช่น Spansule[®] (Dextroamphetamine), Theo[®]-24 (Theophylline)



รูป 3 แสดง Spansule[®] capsule ซึ่งบรรจุไปด้วย pellet และการปลดปล่อยตัวยาคัญของ pellet ที่เกิดขึ้นใน gastric fluid

ไมโครเอนแคปซูลชัน (Microencapsulation)

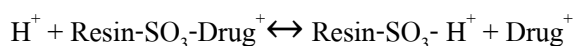
ไมโครเอนแคปซูลชัน เป็นเทคนิคการเคลือบอนุภาคของแข็ง ของเหลว หรือ ก๊าซด้วยพอลิเมอร์ที่เหมาะสมเพื่อห่อหุ้มตัวยาคัญนั้นไว้ พอลิเมอร์ที่นิยมใช้ในการทำไมโครเอนแคปซูลชัน คือ เจลาตินและพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น polyvinyl alcohol, ethylcellulose, polyvinyl chloride เป็นต้น สามารถเตรียมได้หลากหลายวิธี เช่น วิธี Coacervation เป็นการทำให้อนุภาคที่จะถูกไมโครเอนแคปซูลชัน มีลักษณะเป็น droplet เมื่อปะทะกับพอลิเมอร์เกิดเป็นฟิล์มหุ้มรอบอนุภาค หลังจากนั้นทำการแยกไมโครแคปซูลออกจากสารละลายและทำให้แห้ง ข้อดีของการทำ Microencapsulation คือ ตัวยาคัญ

จะถูกทำให้มีขนาดเล็ก จึงสามารถแพร่กระจายไปตลอดทางเดินอาหาร จึงทำให้สามารถดูดซึมได้มากขึ้น เกสซ์ภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในรูปแบบนี้ เช่น TheoDur® (Anhydrous theophylline)

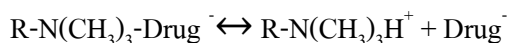
ระบบแลกเปลี่ยนไอออน (Ion exchange resin system)

ระบบนี้ใช้การจับกันของ electrolyte คือ ในระบบยาจะมี resin ซึ่งจับอยู่กับตัวยา เช่น ถ้าตัวยามีประจุลบ จะถูกนำไปผ่านคอลัมน์ซึ่งภายในบรรจุเรซินที่มีประจุตรงข้ามกับยา ทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนไอออนได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน ยา-เรซิน (resin-drug complex) เมื่อมีการแลกเปลี่ยนโดยสมบูรณ์แล้วจะถูกชะล้างออกมา จากนั้นยาที่ได้จะถูกนำไปตอกอัดเป็นเม็ดหรือนำไปห่อหุ้มหรือแขวนตะกอนในตัวกลาง เมื่อระบบนำส่งนี้เข้าสู่ร่างกาย ที่สภาวะพีเอชหรือมีอิเล็กโทรไลต์ ภายในทางเดินอาหารทำให้เกิดการแย่งจับกันของเรซินที่จับอยู่กับตัวยา ทำให้ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมา

สำหรับ Cation exchange (ตัวยามีประจุบวก เช่น เกลือของค่างอ่อน)

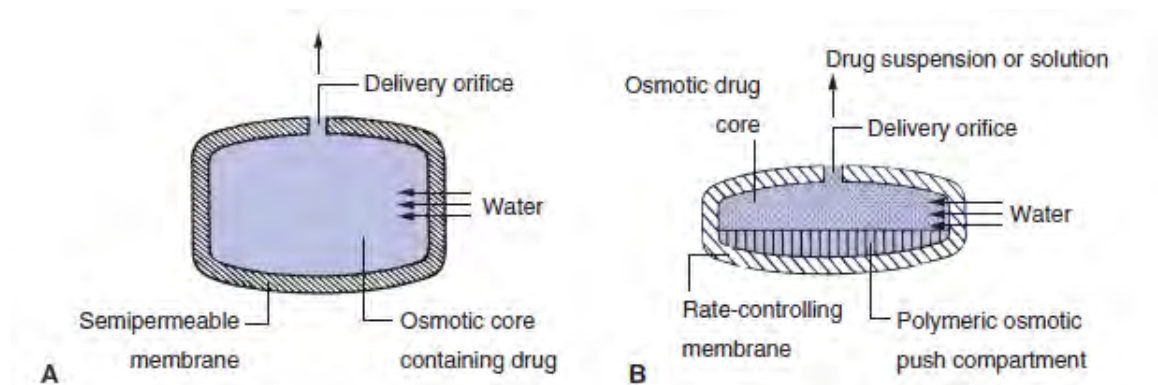


สำหรับ Anion exchange (ตัวยามีประจุลบ เช่น เกลือของกรดอ่อน)



ระบบแรงดันออสโมติก (Osmotic pump system)

ระบบนี้ประกอบด้วย แกนเม็ดยา (core tablet) ซึ่งภายในมี 2 ชั้น คือ ชั้นของยา (active layer) และชั้นของสารออสโมติก (osmotic agent) บริเวณรอบนอกของแกนเม็ดยาถูกเคลือบด้วยเยื่อกึ่งซึม (semipermeable membrane) โดยที่ผิวของเยื่อกึ่งซึมจะถูกเจาะด้วยแสงเลเซอร์เป็นรูเล็ก ๆ (orifice) ขนาดประมาณ 0.4 มิลลิเมตรเพียง 1 รู เพื่อใช้ในการปลดปล่อยตัวยา เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับน้ำในทางเดินอาหาร เยื่อกึ่งซึมจะทำหน้าที่ให้น้ำแพร่เข้ามายังแกนเม็ดยาเข้าไปละลายหรือแขวนลอยผงยาและสารออสโมติก ทำให้เกิดแรงดันขึ้นที่ชั้นสารออสโมติกดันสารละลายยาออกมาทางรู โดยที่อัตราการปลดปล่อยขึ้นอยู่กับสัดส่วนระหว่างชั้นของยากับชั้นสารออสโมติกและของเหลวภายในทางเดินอาหาร ข้อดีของระบบนี้ คือ สามารถปลดปล่อยตัวยาแบบคงที่ (True zero order release) และการปลดปล่อยไม่ขึ้นกับพีเอชหรือการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร เกสซ์ภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในรูปแบบนี้ เช่น Glucotrol XL® (glipizide), Procardia XL® (nifedipine), Cardula XL® (doxazosin)



รูป 4 แสดงส่วนประกอบต่าง ๆ ของระบบแรงดันออสโมติก (Osmotic pump system)

ระบบเมทริกซ์ (Matrix system, monolithic)

เป็นรูปแบบยาเตรียมที่ตัวยาสำคัญกระจายตัวอยู่ในเมทริกซ์ ในปริมาณที่สูงกว่าค่าการละลายของตัวยาสำคัญ ซึ่งทำได้โดยผสมตัวยาสำคัญในรูปของแข็งกับพอลิเมอร์ที่เป็นของเหลวหนืดหรือเป็นผงแห้ง หรืออาจเป็นการผสมระหว่างตัวยาสำคัญในรูปของแข็งกับพอลิเมอร์หรือไขมันที่หลอมละลายที่อุณหภูมิสูง แล้วนำไปผสมกับสารปรุงแต่งอื่น ๆ ตามต้องการ จากนั้นจึงนำไปตอกอัดให้เป็นเม็ดยา การปลดปล่อยตัวยาออกจากเมทริกซ์จะไม่ใช่ Zero Order แต่สามารถปรับปรุงระบบเมทริกซ์ให้มีการปลดปล่อยแบบ Zero Order โดยการใส่ตัวยาสำคัญในเมทริกซ์ในปริมาณที่แตกต่างเป็นชั้น ๆ โดยปริมาณตัวยาสำคัญจะเพิ่มขึ้นเป็นลำดับ จากชั้นนอกสุดเข้าไปในชั้นในสุด เพื่อให้สอดคล้องกับความหนาของเมทริกซ์ที่ตัวยาต้องแพร่ผ่านออกมา ระบบเมทริกซ์ สามารถแบ่งเป็น 2 ระบบย่อย ๆ ดังนี้

Hydrophobic matrix

เป็นระบบที่ใช้พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติในการเป็น hydrophobic membrane กลไกจะคล้ายกับ Hydrophilic matrix โดยที่น้ำจะแพร่ผ่านเข้าไปในเนื้อพอลิเมอร์จากนั้นจะเกิดการพองตัว ปลดปล่อยยาออกมาทางรูของ membrane แต่ต่างกันว่าระบบนี้พอลิเมอร์จะไม่ละลายน้ำ ตัวอย่างสารก่อเมทริกซ์ชนิดไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic materials) ไขมัน (lipid) เช่น Cetyl alcohol, Cetostearyl alcohol, Glyceryl Monostearate, Hydrogenated vegetable oil, Carnuaba wax

พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ (Inert, Insoluble) เช่น Ethylcellulose (EC), Polymethacrylates (Eudragit[®]) มีหลายกลุ่ม เช่น Methacrylic acid copolymer (Eudragit[®] E, R, S) ซึ่งเป็นที่นิยม ในการทำฟิล์มเคลือบเอนเทอริก (enteric coat), กลุ่ม Ammonium methacrylate copolymer (Eudragit[®] RL, RS, NE) นิยมนำมาใช้ในเป็นสารก่อเมทริกซ์หรือฟิล์มเคลือบเพื่อใช้ในการควบคุมการปลดปล่อย

Hydrophilic matrix

เป็นระบบที่อาศัยพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติในการเป็น hydrophilic membrane โดยที่น้ำจะแพร่ผ่านเข้าไปในเนื้อพอลิเมอร์เกิดเป็น Hydrated gel ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการพองตัว (swelling) ด้วยน้ำ จากนั้นพอลิเมอร์จะพองตัวอย่างสมบูรณ์และจะค่อย ๆ ละลาย พร้อมกับปลดปล่อยยาออกจากชั้นพอลิเมอร์

ตัวอย่างสารกึ่งเมทริกซ์ชนิดชอบน้ำ (Hydrophilic materials)

ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Hydroxypropylmethylcellulose)⁽⁵⁾ เป็นผงสีขาวถึงครีมอ่อน ไม่ละลายน้ำ แต่สามารถพองตัวและเกิดเป็นเจลได้เมื่อสัมผัสกับน้ำ มีหลายเกรด ซึ่งแต่ละเกรดจะมีมวลโมเลกุลและความหนืดที่แตกต่างกัน ส่วนเกรดที่สามารถกึ่งเมทริกซ์ที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ จะเป็นเกรดที่มีมวลโมเลกุลตั้งแต่ 4,000-100,000 ส่วนปริมาณที่ใช้ คือ 10-80% ของน้ำหนักเม็ดยาทั้งหมดขึ้นกับเกรดที่ใช้และระยะเวลาที่ต้องการให้เมทริกซ์สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้

Methocel and Metolose products	JP/PhEur/ USP designation	Nominal viscosity (mPa s)
Methocel K3 Premium LV	2208	3
Methocel K100 Premium LVEP	2208	100
Methocel K4M Premium	2208	4000
Methocel K15M Premium	2208	15000
Methocel K100M Premium	2208	100000
Methocel E3 Premium LV	2910	3
Methocel E5 Premium LV	2910	5
Methocel E6 Premium LV	2910	6
Methocel E15 Premium LV	2910	15
Methocel E50 Premium LV	2910	50
Methocel E4M Premium	2910	4000
Methocel E10M Premium CR	2910	10000
Methocel F50 Premium	2906	50
Methocel F4M Premium	2906	4000
Metolose 60SH	2910	50, 4000, 10 000
Metolose 65SH	2906	50, 400, 1500, 4000
Metolose 90SH	2208	100, 400, 4000, 15 000

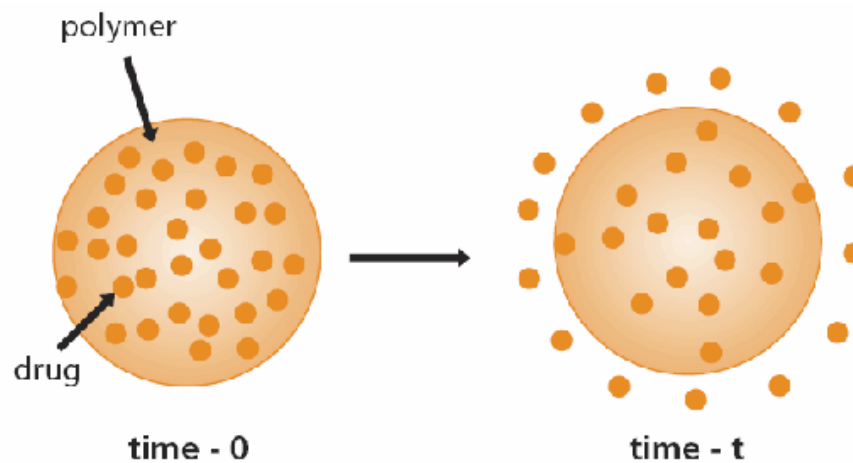
รูป 5 แสดงความหนืดของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส แต่ละชนิดที่ความเข้มข้น 2% (w/v), 20°C

กลไกการควบคุมการปลดปล่อยของระบบเมทริกซ์ (Controlled release mechanism of matrix system)

กลไกการควบคุมการปลดปล่อยของระบบเมทริกซ์ แบ่งออกเป็น 2 กลไก คือ การแพร่ผ่าน และ การละลาย⁽⁶⁾

1. การแพร่ผ่าน (diffusion)

เป็นกลไกที่ใช้อาศัยหลักการแพร่ของยาที่ละลายออกมาจากเมทริกซ์ซึ่งเป็นสารพอลิเมอร์หรือไขมันที่เฉื่อย ตัวยาจะกระจายอยู่ในเมทริกซ์ ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการแพร่ของยาออกสู่ภายนอก การปลดปล่อยยาอาจเกิดจากตัวยาถูกละลายและแพร่ผ่านร่างแหของพอลิเมอร์ หรือแพร่ผ่านช่องว่างรูพรุนภายในเม็ดยาหรือแกรนูล

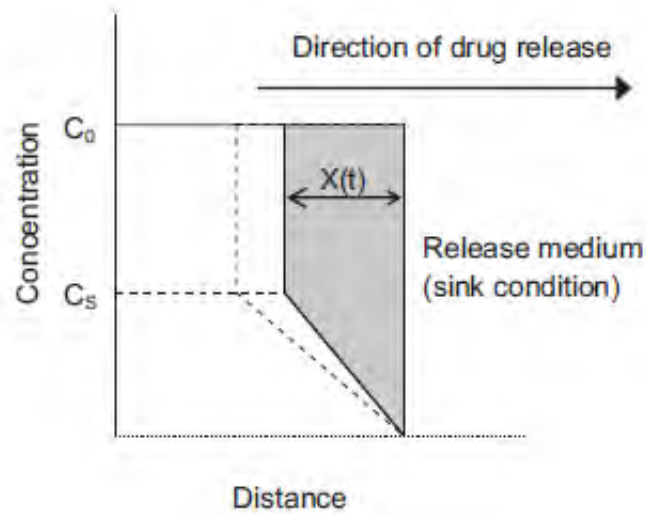


รูป 6 แสดงแผนภาพระบบนำส่งยา ที่ควบคุมการปลดปล่อยโดยอาศัยกลไกการแพร่ผ่าน

โมเดลที่นิยมนำมาใช้ในการอธิบายการปลดปล่อยแบบแพร่ผ่าน คือ โมเดลฮิโกชิ

(Higuchi model) และอาศัยข้อกำหนดสันนิษฐาน (assumption) ดังนี้

ความเข้มข้นของยาในเมทริกซ์สูงกว่าความเข้มข้นของยาที่ละลาย, ยามีการแพร่ผ่านทางมิติเดียว จึงถือว่าการปลดปล่อยยาตรงขอบด้านข้างของเมทริกซ์ (edge effect) น้อยมากจนตัดทิ้งได้, ขนาดของอนุภาคยาที่กระจายอยู่ในเมทริกซ์มีขนาดเล็กกว่าแผ่นฟิล์มของเมทริกซ์, ถือว่าไม่มีการพองตัวหรือการละลายของเมทริกซ์, ความเข้มข้นของตัวยาที่ตรงรอยต่อระหว่างผิวหน้าเมทริกซ์กับสารละลายที่ล้อมรอบจะต้องเป็นศูนย์ (sink condition), สภาวะการปลดปล่อยเป็นสภาวะคงตัว (pseudo-steady-state)



รูป 7 แสดงแผนภาพการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ของโมเดลฮิโงชิ (Higuchi's model)

เมื่อเมทริกซ์อยู่ในสารละลายหรือตัวกลางที่ละลายตัวยาได้ ตัวทำละลายจะซึมผ่านเข้าสู่เมทริกซ์และละลายยาที่กระจายอยู่ภายใน ทำให้ความเข้มข้นของยาที่ละลายในเมทริกซ์อยู่ในรูปสารละลายเข้มข้นเท่ากับค่าการละลาย (C_s , Solubility) และมีบางส่วนที่ยังอยู่ในรูปของแข็งต่อจากนั้นตัวยาในรูปสารละลายจะแพร่ผ่านเมทริกซ์ออกสู่ตัวกลางที่อยู่ภายนอก และเมื่อเวลาผ่านไปจะเกิดขอบเขตหรือบริเวณที่ตัวยาถูกเปลี่ยนจากอนุภาคของแข็งไปเป็นสารละลายและแพร่ออกสู่ภายนอก เป็นผลให้เกิดความลดหลั่นของความเข้มข้นในบริเวณนี้ ดังรูปที่ 7 ถ้าให้ $X(t)$ คือความหนาของบริเวณผิวหน้าของเมทริกซ์ลึกลงไปถึงรอยต่อระหว่างชั้นที่ตัวยาอยู่ในรูปสารละลายหมดแล้วกับชั้นที่ยังจะกระจายตัวเป็นของแข็ง ฉะนั้นความเข้มข้นของยาที่อยู่ระหว่างรอยต่อจะเท่ากับ C_s และปริมาณยาที่ปลดปล่อยมาจากเมทริกซ์ที่เวลาใด ๆ (Q) จะเท่ากับ ความเข้มข้นของยาทั้งหมดตั้งแต่เริ่มต้น ลบด้วยปริมาณยาในรูปสารละลายที่เหลืออยู่ในชั้น $X(t)$ ซึ่งเขียนเป็นสมการอธิบายได้ดังนี้

$$Q = A(2C_0 - C_s)C_s t^{1/2} \quad (1)$$

Q คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา t ใด ๆ ต่อพื้นที่ 1 หน่วย ของ A

A คือ พื้นที่ผิว t คือ เวลาใด ๆ

C_0 คือ ความเข้มข้นของยาดั้งแต่เริ่มต้น

C_s คือ ความเข้มข้นของยาที่ละลายในเมทริกซ์

เนื่องจากระดับความเข้มข้นของยาในเมทริกซ์ต่ำกว่าระดับความเข้มข้นของยาที่ละลายในเมทริกซ์ และเป็นระบบที่มีลักษณะเป็นรูพรุน (porous) หรือไม่เป็นเนื้อเดียวกัน (Heterogeneous matrix) จึงจำเป็นที่จะต้องนำค่าความพรุน (porosity: ϵ) และความคดเคี้ยว

(tortuosity: τ) มาพิจารณาด้วย ดังนั้นปริมาณการปลดปล่อยด้วยจากเมทริกซ์ลักษณะ เช่นนี้ สามารถอธิบายได้โดยสมการที่ (2)

$$Q = A(D\epsilon/\tau(2C_0 - \epsilon C_s)C_s t)^{1/2} \quad (2)$$

D คือ diffusion coefficient

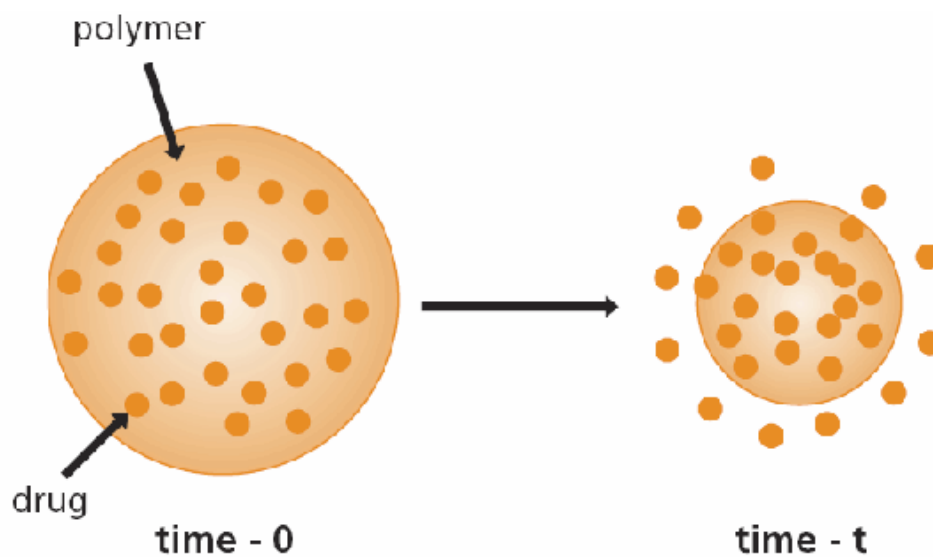
จากสมการที่ (2) สามารถแปลงให้อยู่ในรูปทั่วไปได้ดังนี้

$$Q = K_H t^{1/2} \quad (3)$$

K_H = Higuchi dissolution constant

2. การละลาย (dissolution)⁽⁷⁾

เป็นกลไกที่อาศัยหลักการละลายของยาที่ละลายออกมาจากเมทริกซ์ซึ่งเป็นสารพอลิเมอร์ชนิดที่ละลายน้ำ การปลดปล่อยด้วยจะเกิดขึ้นเมื่อพอลิเมอร์เริ่มมีการละลาย ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น 2 ระบบย่อย ดังนี้



รูป 8 แสดงแผนภาพระบบนำส่งยา ที่ควบคุมการปลดปล่อยโดยอาศัยกลไกการละลาย

Surface erodible matrix system

เป็นกลไกที่ใช้อธิบายระบบเมทริกซ์ที่มีอนุภาคของแข็งซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ไม่สามารถแตกกระจายตัวหรือพองตัวขณะละลาย แต่จะค่อย ๆ ละลายจากพื้นที่ผิวภายนอกที่สัมผัสกับตัวกลางไปยังภายใน โมเดลที่นิยมนำมาใช้ในการอธิบายการปลดปล่อยแบบ Surface erodible matrix system คือ Noyes & Whitney Rule สามารถอธิบายด้วยสมการที่ (4)

$$dM/dt = DS/h(C_s - C_b) \quad (4)$$

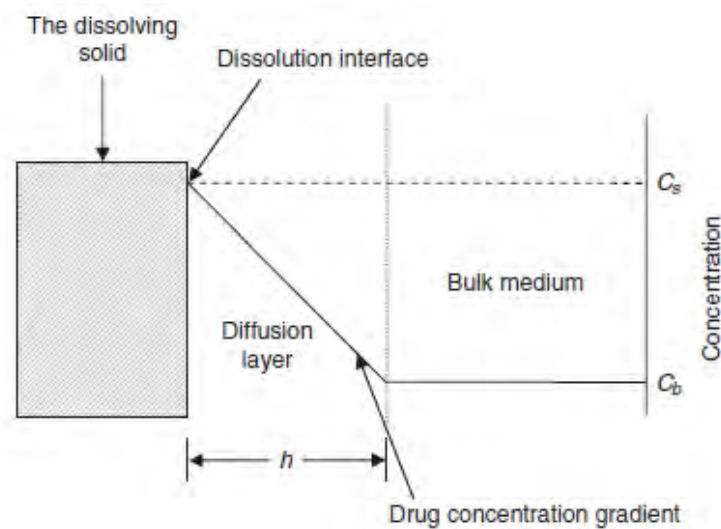
dM/dt คืออัตราการละลาย ($g \times cm^3 \times S^{-1}$)

S คือ พื้นที่ผิวของแข็ง (g/cm^3)

D คือ ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (cm^2/sec)

h คือ ความหนาของชั้น diffusion layer (cm)

C_s คือ ค่าการละลายของแข็ง (g/cm^3) , C_b คือ ค่าความเข้มข้นใน bulk phase (g/cm^3)



รูป 9 แสดงแผนภาพการปลดปล่อยจากเมทริกซ์ของ Noyes & Whitney Rule

ถ้าให้สัมประสิทธิ์การแพร่และพื้นที่ผิวของของแข็งคงที่ อัตราการละลายจะมีค่ามากที่สุดเมื่อความหนาของชั้น diffusion layer มีค่าน้อย และความแตกต่างระหว่างค่าการละลายของแข็งและค่าความเข้มข้นใน bulk phase ($C_s - C_b$) มีค่ามาก หรือความเข้มข้นใน bulk phase มีค่าน้อยมาก (เข้าใกล้ 0) สภาวะที่ C_b มีค่าน้อยมากจนทำให้ยาในชั้น saturated layer สามารถละลายออกมาเพิ่มขึ้นได้เรียกว่า “sink condition” จะเกิดขึ้นเมื่อปริมาตรของตัวทำละลายหรือ dissolution medium ที่ใช้มีปริมาณอย่างน้อย 3 เท่า ของปริมาตรทำให้เกิดสารละลายอิ่มตัวของยา หรือความเข้มข้นของยาใน bulk solution ต้องมีค่าน้อยกว่าความเข้มข้นของยาในชั้น saturated layer อย่างน้อย 10%

Soluble matrix system

เป็นโมเดลที่ใช้ในการอธิบายการปลดปล่อยของ พอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic polymer) ที่ละลายน้ำ เมื่อเมทริกซ์สัมผัสกับน้ำ น้ำจะค่อย ๆ ซึมผ่านเข้าไปยังภายในของเมทริกซ์ ทำให้พอลิเมอร์เกิดการพองตัวจากสถานะคล้ายแก้ว (glassy state) กลายเป็น สถานะคล้ายยาง (rubbery state) เกิดเป็นชั้นเจลห่อหุ้มเมทริกซ์ จากนั้นยาซึ่งอยู่ภายในเจลจะค่อย ๆ ละลาย และแพร่ผ่านเจลอย่างช้า ๆ ซึ่งโมเดลที่นิยมนำมาอธิบายกลไกของ Soluble matrix system คือ Kormeyer-Peppas model สามารถอธิบายด้วยสมการที่ (5)

$$M_t/M_\infty = Kt^n \quad (5)$$

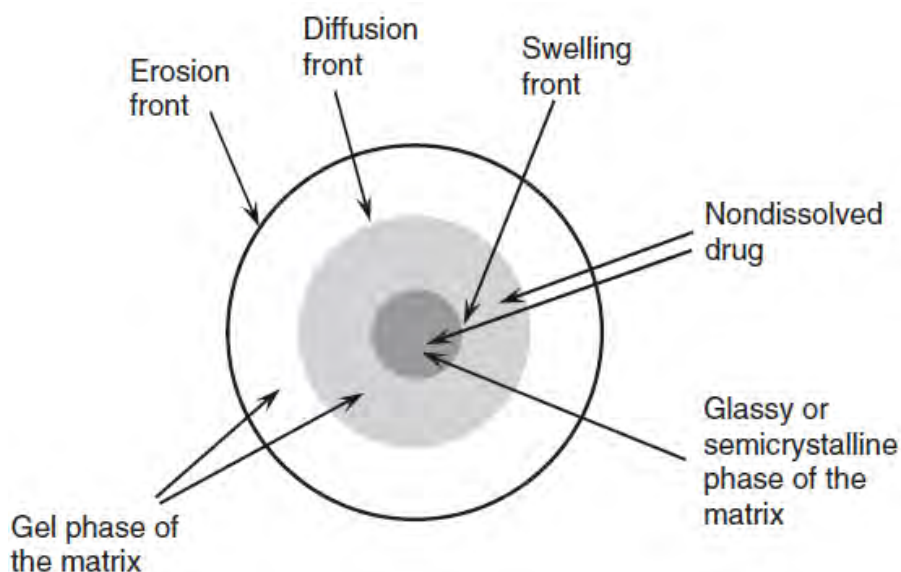
M_t/M_∞ = สัดส่วนยาที่ปลดปล่อยออกมา ณ เวลาใด ๆ

K = ค่าคงที่การปลดปล่อย

n = ค่าที่ใช้ในการจำแนกกลไกการปลดปล่อย มีค่าดังตาราง 2

ตาราง 2 แสดงการจำแนกกลไกของ Kormeyer-Peppas model

Release exponent (n)	Drug transport mechanism	Rate as function of time
0.5	Fickian diffusion	$t^{-0.5}$
$0.45 < n < 0.89$	Non -Fickian transport	t^{n-1}
0.89	Case II transport	Zero order release
Higher than 0.89	Super case II transport	t^{n-1}



รูป 10 แสดงแผนภาพการพองตัวของพอลิเมอร์ Soluble matrix system

จากรูป 10 สามารถอธิบายได้ดังนี้

1. ชั้นกร่อน (erosion front) คือ ชั้นที่อยู่ระหว่างตัวทำละลายกับผิวหน้าที่เกิดการกร่อน
2. ชั้นแพร่ผ่าน (diffusion front) คือ ชั้นที่อยู่ระหว่างยาที่ละลายกับไม่ละลายซึ่งเกิดขึ้นภายในเจล
3. ชั้นพองตัว (swelling front) คือ ชั้นที่อยู่ระหว่างเจลกับชั้นที่อยู่ในสถานะคล้ายแก้ว

ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยานอกจากระบบเมทริกซ์ ได้แก่

1. ชนิดและปริมาณของสารก่อเมทริกซ์ที่เลือกใช้ โดยคุณสมบัติที่เหมาะสมของสารก่อเมทริกซ์ คือ เป็นพอลิเมอร์ที่เฉื่อย (inert) ไม่ละลายน้ำ (insoluble) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติระหว่างการปลดปล่อยยาในทางเดินอาหาร สามารถชะลอการปลดปล่อยยาได้ในเวลาที่นานพอ, มีการปลดปล่อยตัวยาคือแบบ Higuchi's model คือ เมื่อ plot กราฟระหว่างปริมาณยาที่ปลดปล่อยกับรากที่สองของเวลาแล้วได้กราฟเป็นเส้นตรง
2. สัดส่วนของยาที่ผสมลงไปในระบบของเมทริกซ์ โดยถ้าเพิ่มสัดส่วนของตัวยาคือผสมลงไปในระบบเมทริกซ์ จะเพิ่มอัตราการปลดปล่อยตัวยาคือสำคัญ
3. ค่าการละลายของตัวยาคือสำคัญ โดยถ้าตัวยาคือสำคัญมีค่าการละลายในน้ำมาก ก็จะเพิ่มอัตราการปลดปล่อยของตัวยาคือสำคัญออกจากระบบเมทริกซ์ได้
4. สารช่วยอื่น ๆ ที่เติมลงไปในระบบเมทริกซ์ โดยเฉพาะสารกลุ่ม Lubricant จะมีผลลดอัตราการปลดปล่อยของตัวยาคือสำคัญออกจากระบบของเมทริกซ์

5. รูปร่างของเมทริกซ์ที่เตรียมได้ ถ้าปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องคงที่ รูปร่างของระบบเมทริกซ์ที่ต่างกันจะมีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากเมทริกซ์

6. อากาศที่ถูกกักอยู่ในเมทริกซ์ จะทำหน้าที่ในการกีดขวางการปลดปล่อยของตัวยาสำคัญออกจากระบบของเมทริกซ์ จึงทำให้ระบบเมทริกซ์ที่มีรูพรุนสูงจะมีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากเมทริกซ์ได้ช้ากว่าระบบเมทริกซ์ที่มีรูพรุนต่ำ

7. ความแข็งของเมทริกซ์ที่ตอกได้ โดยยิ่งเมทริกซ์มีความแข็งมากเท่าใด อัตราการปลดปล่อยตัวยาออกจากเมทริกซ์ก็จะยิ่งช้า

อัตราการปลดปล่อยยา (Delivery rate)

การควบคุมให้ระดับความเข้มข้นของยาคงที่อยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษาตลอดช่วงการรักษา ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากระบบนำส่งยาจะต้องมากพอเพื่อทดแทนปริมาณยาที่ถูกเมทาบอลไลต์และ/หรือ ถูกขับออกจากร่างกายในขณะเดียวกัน สิ่งเหล่านี้จะถูกกำหนดโดยอัตราการปลดปล่อยยาจากระบบนำส่งยา รูปแบบของการปลดปล่อยยาจากระบบนำส่งยาคือออกฤทธิ์นาน มีหลายแบบ ส่วนใหญ่แล้วจะแบ่งเป็น 3 แบบ คือ zero-order release, first-order release และ square-root of time release

1. Zero order release

รูปแบบการปลดปล่อยแบบนี้เป็นที่นิยมมากที่สุด คือ อัตราการปลดปล่อยยาจะคงที่จนกระทั่งยาหมดจากระบบนำส่ง

$$Q_0 - Q_t = K_0 t \quad (6)$$

จัดรูปแบบสมการได้ดังนี้

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

$$\frac{dQ_t}{dt} = K_0 \quad (7)$$

กำหนดให้

Q_t คือ ปริมาณยาที่ละลายออกมาที่เวลา (t) ใดๆ

Q_0 คือ ปริมาณยาที่ละลายออกมาที่เวลาเริ่มต้น ($Q_0=0$)

K คือ ค่าคงที่ของการปลดปล่อยแบบ zero order

$\frac{dQ_t}{dt}$ คือ อัตราเร็วในการปลดปล่อยยาจากระบบนำส่งยา

2. First-order release

อัตราการปลดปล่อยยาจะขึ้นอยู่กับปริมาณยาที่เหลืออยู่ในระบบนำส่งยา อัตราการปลดปล่อยยาจะลดลงแบบ exponential และเข้าใกล้ศูนย์เมื่อยาในระบบใกล้จะหมด

$$\frac{dC}{dt} = -KC \quad (8)$$

จัดรูปแบบสมการได้ดังนี้ $\log C = \log C_0 - K_t/2.303$ (9)

กำหนดให้

K_t คือ ค่าคงที่ของการปลดปล่อยแบบ First-order

C คือ ความเข้มข้นของยาที่เวลา (t) ใด ๆ

3. Square-root of time release

อัตราการปลดปล่อยยาจะแปรเป็นสัดส่วนผกผันกับ \sqrt{t} อัตราการปลดปล่อยยาแบบนี้จะแตกต่างจากการปลดปล่อยยาแบบ first order release ตรงที่การปลดปล่อยยาแบบนี้จะไม่เข้าใกล้ศูนย์แต่จะมียาเหลืออยู่ส่วนหนึ่งเมื่อยาในระบบนำส่งใกล้จะหมด

$$\frac{dQ_t}{dt} = K/\sqrt{t} \quad (10)$$

การทดสอบการละลาย (Dissolution test)

เป็นการทดสอบเพื่อประเมินหาอัตราการละลายและปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกจากสูตรตำรับยาเตรียม

ประโยชน์ของการทดสอบการละลาย

1. ใช้สำหรับช่วยยืนยันว่าแต่ละ batch ที่ผลิตขึ้นมีความเหมือนกัน
2. ใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาสูตรตำรับ
3. ใช้ช่วยกำหนดวันหมดอายุของผลิตภัณฑ์ยา และบ่งชี้ถึงความคงตัวของยา
4. ใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนให้กับองค์การอาหารและยาว่า ผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตขึ้น

ภายหลังการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการผลิตหรือสูตรตำรับ เช่น Scale up มีความเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาที่ได้ทำการขึ้นทะเบียนไว้

การเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างของกราฟความสัมพันธ์ของปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาต่อหน่วยเวลา สามารถทำได้โดยหาการคำนวณค่า different factor (f_1) และค่า similarity factor (f_2) ดังแสดงในสมการ ที่ 11 และ 12 ตามลำดับ

1. Different factor (f1)

$$f_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n R_t - T_t]}{[\sum_{t=1}^n R_t]} \right\} \times 100 \quad (11)$$

กำหนดให้

n คือ จำนวนจุดที่ทำการเก็บตัวอย่าง

R_t คือ ค่าการละลายของผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่เวลาใด ๆ

T_t คือ ค่าการละลายของผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบที่เวลาใด ๆ

f_1 ที่ได้ควรอยู่ในช่วง 0-15

2. Similarity factor (f2)

$$f_2 = 50 \times \log\{[1 + (1/n \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)]^{-0.5} \times 100\} \quad (12)$$

กำหนดให้

n คือ จำนวนจุดที่ทำการเก็บตัวอย่าง

R_t คือ ค่าการละลายของผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่เวลาใด ๆ

T_t คือ ค่าการละลายของผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบที่เวลาใด ๆ

มะขาม (Tamarind)⁽⁸⁾

มะขามมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Tamarindus indica* Linn. จัดอยู่ในวงศ์ Leguminosae⁽⁹⁾ เป็นพืชที่พบได้เขตร้อนชื้น โดยมีถิ่นกำเนิดอยู่ในทวีปแอฟริกาใต้ จากนั้นได้มีการแพร่กระจายมายังทวีปเอเชีย เช่น ประเทศอินเดียและไทยซึ่งเป็นแหล่งปลูกมะขามขนาดใหญ่ในระดับอุตสาหกรรม จึงนับได้ว่ามะขามเป็นผลไม้ที่มีค่าทางเศรษฐกิจในหลายภูมิภาค เนื่องจากมะขามนิยมปลูกกันมากในหลายพื้นที่จึงมีชื่อพื้นเมืองที่แตกต่างกันไป อาทิ asamjawa (Indoneasia), ambli (Hindu-India), magyee (Myanmar), Makhm (Thailand) เป็นต้น มะขามที่ปลูกในพื้นที่ประเทศไทยมีหลายสายพันธุ์มากมายสามารถจำแนกมะขามออกเป็นมะขามหวาน และมะขามเปรี้ยวสำหรับมะขามหวานที่พบเห็นและปรากฏอยู่ทุกวันนี้มีมากกว่า 20 พันธุ์บางพันธุ์อาจจะมีลักษณะและรูปร่างคล้ายคลึงกันเจ้าของมะขามจะตั้งชื่อขึ้นมาเองโดยเอาแหล่งปลูกหรือชื่อเจ้าของนั้นตั้งเป็นชื่อพันธุ์ แบ่งสายพันธุ์ของมะขามได้ดังนี้⁽¹⁰⁾ มะขามหวานพันธุ์หมื่นจงพันธุ์สีทอง พันธุ์ศรีชมพู พันธุ์น้ำผึ้ง พันธุ์น้ำดุก พันธุ์ขันดี พันธุ์อินทผลัม จ.เพชรบูรณ์ มะขามหวานพันธุ์เจ้าหมื่น (นายปิ่น) พันธุ์เจ้าหมื่น (ครูประชาสาร) จ.ลำปาง มะขามหวานพันธุ์มหาจตุร พันธุ์ครูอินทร์ พันธุ์ไฟใหญ่ พันธุ์พระโรจน์ พันธุ์ครูบัวพันธุ์ จ.อุบลราชธานี มะขามหวานพันธุ์ส้มป่อย พันธุ์นม

นวล พันธุ์นาศรีนวล พันธุ์นวลละออง จ.นครพนม นอกจากนี้ยังมีพันธุ์อื่น ๆ เช่น พันธุ์นากว้าง, กง สะเต็น, หลังแตก, เจ้าเนื้อเศรษฐกิจ (เมล็ดลีบ) เป็นต้น

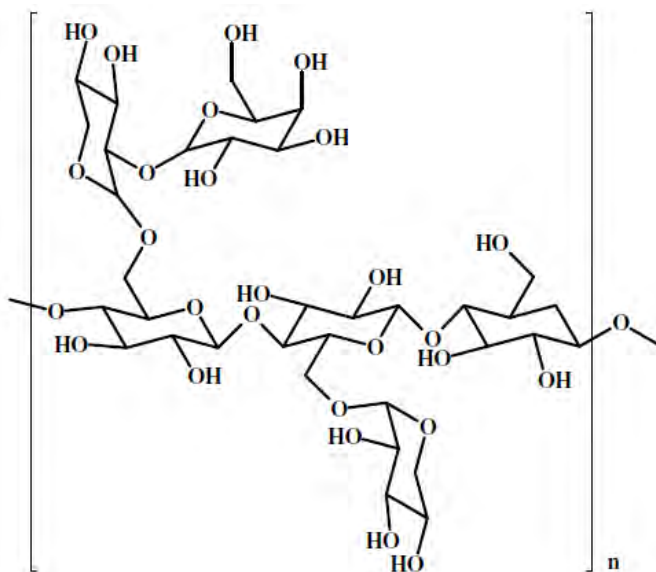


รูป 11 แสดงเมล็ดมะขาม (Tamarind seed)

สารที่พบและโครงสร้างภายในเมล็ดมะขาม⁽⁸⁾

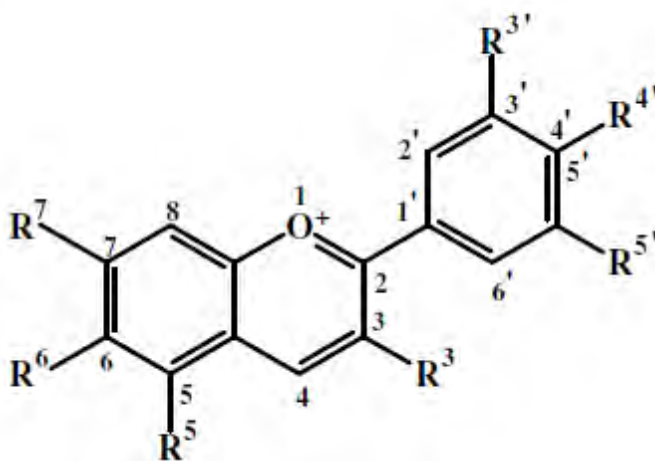
เมล็ดมะขามประกอบด้วยอัลบูมินอยด์ (albuminoids) โดยที่ปริมาณไขมัน 14-20% คาร์โบไฮเดรต 59-60% น้ำมันถูกทำให้แห้งบางส่วน (semidry fix oil) 3.9-20% น้ำตาลรีดิวซ์ (reducing sugar) 2.8% สารที่มีลักษณะเป็นเมือก (mucilaginous material) 60% ได้แก่ โพลีไอส (polyose) เมื่อศึกษาให้ละเอียดสามารถแบ่งองค์ประกอบต่างๆ ภายในเมล็ดมะขามได้ดังนี้

1. Tamarind seed powder (TSP): เป็นแป้งภายในเมล็ดมะขามที่มี Jellose หรือ polyose ซึ่งเป็น โพลีแซคคาไรด์ชนิด galactoxyloglucan ที่พบมากที่สุด(~60%) ประกอบไปด้วย D-glucose, D-xylose, D-galactose และ L-arabinose ในอัตราส่วน 8:4:2:1 xyloglucan มีโครงสร้างประกอบด้วยสายหลัก เป็น glucan ที่เชื่อมต่อกันด้วย (1-4)- β -D-glucan จากการศึกษาพบว่า polysaccharide ใน tamarind kernel powder สามารถนำมาใช้เป็นสารเพิ่มแรงยึดเกาะและสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยให้ออกฤทธิ์นานขึ้น รวมไปถึงยังสามารถใช้เป็นสารแขวนลอยในยาน้ำแขวนตะกอนได้อีกด้วย



รูป 12 แสดง โครงสร้างทั่วไปของโพลีโอส (polyose)

2. Seed testa: เป็นส่วนเปลือกของเมล็ดมะขามที่ได้จากส่วนที่เหลือของการเตรียม tamarind kernel seed powder บริเวณเปลือกของเมล็ดมะขามจะมีสีน้ำตาลเพราะมีสารLeucoanthocyanidin นอกจากนี้ภายใน seed testa ยังประกอบด้วย crude fiber (~21.6%), fiber (~7.4%), tannins (~20-24%) และ tannin สามารถสกัดเป็น antioxidant ได้



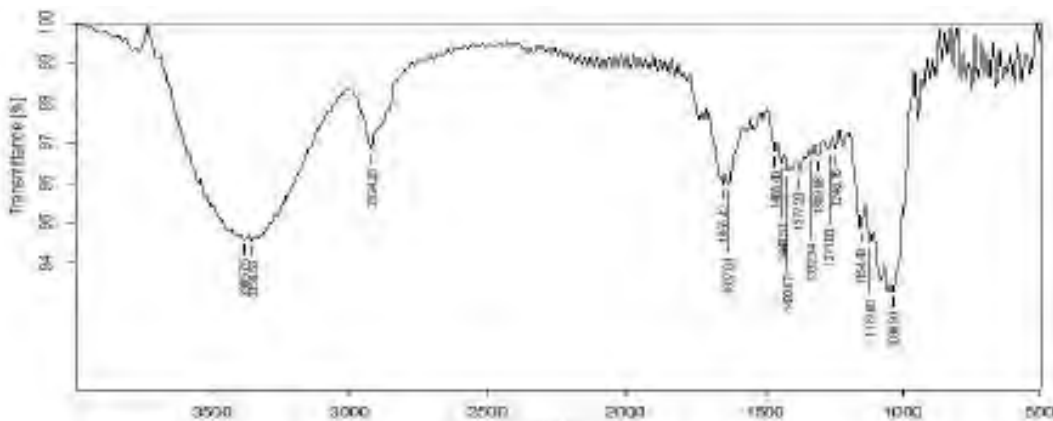
รูป 13 แสดง Leucoanthocyanidin

3. Kernel Oil : เป็นน้ำมันที่พบในเมล็ดมะขาม ประมาณ 6-8% ประกอบด้วย linoleic acid (46.4%), Oleic acid (27.2%), ไขมันอิ่มตัว (26.4%) นอกจากนี้ภายในน้ำมันยังประกอบด้วย sterol ชนิด

β -sitosterol (66-72%), campestral (16-19%) และ stigmasterol (11-14%) ซึ่งน้ำมันพวกนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้เป็น semisolid base ที่ใช้ในทางเภสัชกรรม

ลักษณะทางฟิสิกส์เคมีของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม

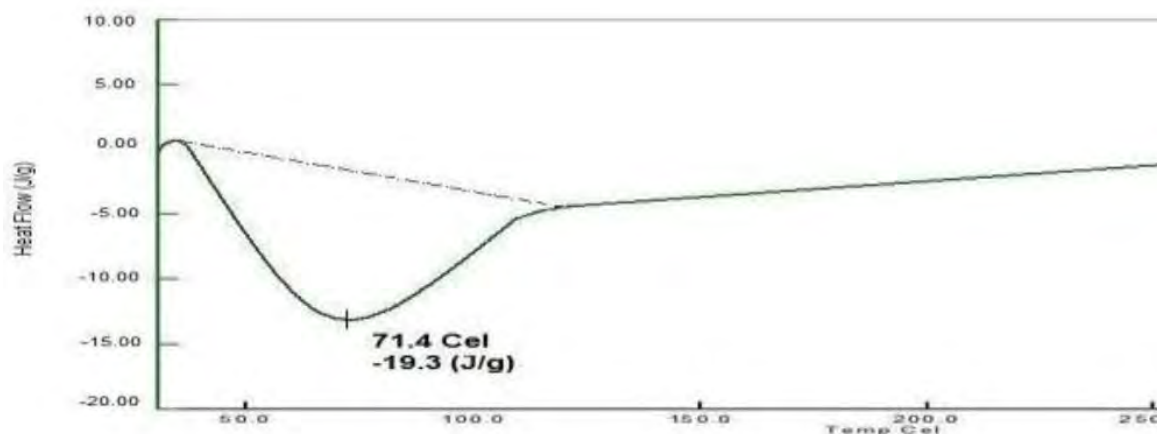
1. Transmission Infrared spectroscopy (FTIR)



รูป 14 แสดง Infrared Spectrum ของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม⁽⁹⁾

จากการศึกษาของ Kumar และคณะ (2011) พบสัญญาณการดูดกลืนรังสีอินฟราเรดที่เป็น C-O stretching ที่ wave number 1036 cm^{-1} C=O stretching ที่ 1635 cm^{-1} C-H stretching ที่ 2924 cm^{-1} O-H stretching ที่ 3356 ถึง 3358 cm^{-1}

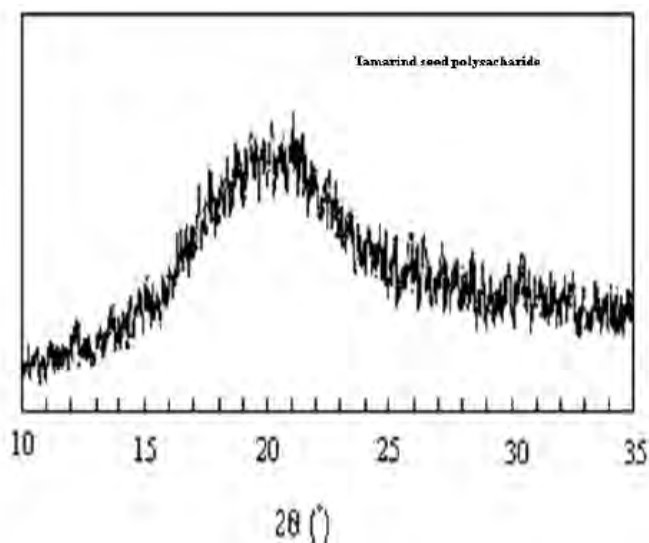
2. Differential Scanning Calorimetry (DSC)



รูป 15 แสดง DSC Thermogram ของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม⁽⁹⁾

จากการศึกษาของ Kumar และคณะ (2011) พบ endothermic peak ลักษณะกว้างที่ 71.4 C เนื่องมาจากคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้มีน้ำเป็นองค์ประกอบอยู่เป็นจำนวนมาก

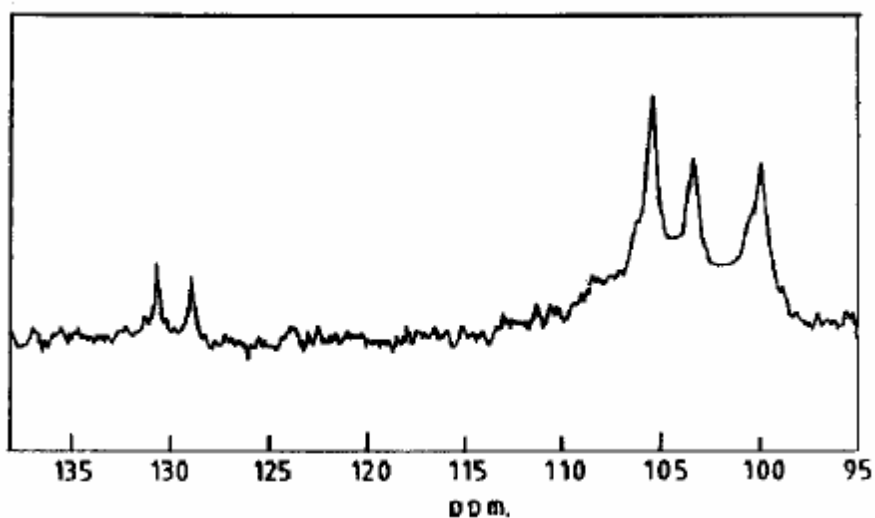
3. X-ray diffraction



รูป 16 แสดงรูปแบบ X-ray diffraction ของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม⁽¹⁰⁾

จากการศึกษาของ Sumathi และคณะ (2002) พบว่าไม่ปรากฏสัญญาณเด่นชัดจึงแสดงให้เห็นว่าคาร์โบไฮเดรตที่ได้มีลักษณะอสัณฐาน (amorphous)

4. ¹³C N.M.R: The ¹³C N.M.R spectrum



รูป 17 แสดง ¹³C N.M.R spectrum ของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม⁽¹¹⁾

จากการศึกษาของ Sumathi และคณะ (2002) พบสัญญาณ C-1 signals ที่ 105.4, 103.4 100.0 ppm แสดงให้เห็นถึงส่วนประกอบที่เป็น galactose, glucose และ xylose ตามลำดับ

วิธีสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม

เนื้อในเมล็ดมะขาม สามารถแยกแยกคาร์โบไฮเดรตได้ด้วยวิธีการตกตะกอน ซึ่งอาจทำได้ 2 วิธี ตกตะกอนด้วยเกลือซัลเฟต หรือตกตะกอนด้วยสารละลายอินทรีย์ เช่น แอลกอฮอล์ (Rao และคณะ, 1973) หรือ อะซิโตน (Kulkarni และคณะ, 2011) นอกจากนี้ในประเทศไทยยังมีการศึกษาการผลิตคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขามในชั้นอุตสาหกรรมนำร่อง (ธีระ ฤทธิรอด, 1991) พบว่า การสกัดโดยใช้ถัง (drum dried) ใช้ต้นทุนต่ำกว่าการทำให้แห้งโดยการเสปรัย (spray dried) และการตกตะกอนด้วยแอลกอฮอล์ ตามลำดับ ซึ่งทั้งสามวิธีให้ขนาดของคาร์โบไฮเดรตที่ได้ และความหนืดไม่แตกต่างกัน

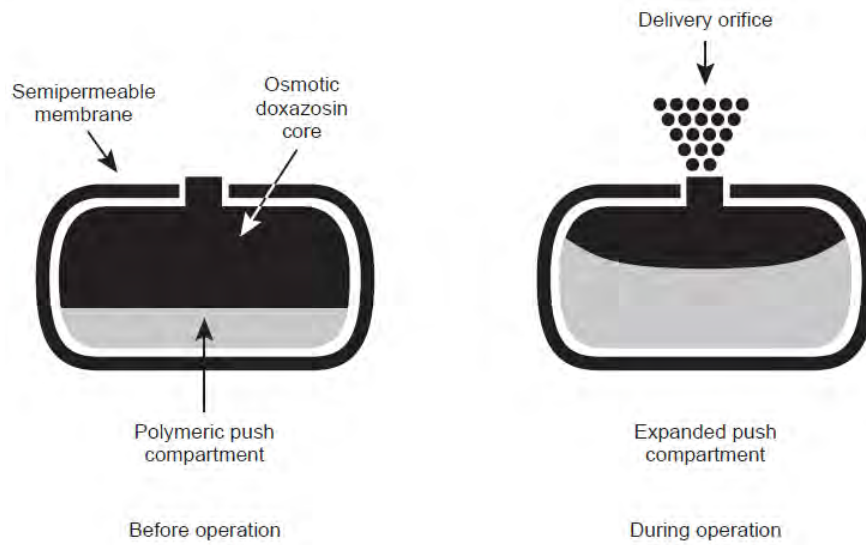
การประยุกต์ใช้คาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม

Kulkarni และคณะ (1998) ได้นำคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขามใช้เป็นสารยึดเกาะในสูตรตำรับด้วยวิธีตรงและแกรนูลเปียก⁽¹¹⁾ ผลปรากฏว่าสามารถยึดเกาะดอกอัดเป็นเม็ดได้อย่างดี Sumathi และคณะ (2003) ได้นำคาร์โบไฮเดรตมาใช้เป็นสารคัดแปรการปลดปล่อย⁽¹²⁾ ให้ออกฤทธิ์นานขึ้น โดยเทียบกับเอทิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ผลปรากฏว่าสามารถควบคุมการปลดปล่อยได้ใกล้เคียงกับตำรับอ้างอิง Mishra และคณะ (2007) ได้นำคาร์โบไฮเดรตไปใช้ในระบบนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่⁽¹³⁾ (colonic drug delivery system) โดยเตรียมในรูปแบบยาเม็ด ผลการศึกษาในหนูพบว่าโอบูโพรเฟนสามารถละลายและปลดปล่อยได้ที่ลำไส้ใหญ่ Datta และคณะ (2006) ได้ศึกษามีคุณสมบัติในการยึดเกาะ⁽¹⁴⁾ (bioadhesive) ของคาร์โบไฮเดรตพบว่าสามารถยึดติดอยู่ในช่องปากได้นานเมื่อเปรียบเทียบกับ แซนแทน กัม (xanthan gum) และคาร์บอกซีเซลลูโลส (carboxycellulose) นอกจากการประยุกต์ใช้คาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขามทางอุตสาหกรรมยาแล้ว ยังสามารถนำไปใช้ในอุตสาหกรรมอาหารได้โดยใช้เป็นสารเพิ่มความหนืด⁽¹⁵⁾ (thickening agent) สารเพิ่มความคงตัว (stabilizing agent) สารก่อเจล (gelling agent) เป็นต้น

Doxazosin Mesylate

Doxazosin Mesylate เป็นอนุพันธ์ของควินาโซลีน (quinazoline derivative) ใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูง และภาวะต่อมลูกหมากโต โดยการยับยั้งตัวรับ α_1 -adrenergic ทำให้หลอดเลือดไม่หดตัวจึงทำให้ความต้านทานของหลอดเลือดลดลง รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีจำหน่ายมีทั้งยาเม็ดออกฤทธิ์ทันที (immediate release) ขนาด 1 และ 2 มิลลิกรัม ยาเม็ดควบคุมการปลดปล่อย (extended release) ขนาด 4 และ 8 มิลลิกรัม⁽¹⁶⁾ ควบคุมการปลดปล่อยด้วยระบบ Gastro-Intestinal Therapeutic System⁽¹⁷⁾ (GITS) ซึ่งตัวแกนกลางของเม็ดยา (core tablet) ประกอบด้วยชั้นแรกซึ่งเป็นชั้นของ Doxazosin mesylate และสารออสโมติก เรียกว่า “pull layer” และชั้นสองมีเพียงสารออสโมติก เรียกว่า “push layer” ซึ่งหุ้มชั้นแรกไว้โดยการดอกอัดเป็นเม็ด จากนั้นเม็ดแกนกลางที่ได้จะนำมาเคลือบด้วยสาร

เคลือบกลุ่มเซลลูโลสเพื่อให้น้ำซึมผ่านได้ ที่บริเวณพื้นผิวของเม็ดยามีการเจาะรู (orifice) ด้วยเลเซอร์ความเร็วสูง เพื่อใช้เป็นช่องทางในการปลดปล่อยตัวยา



รูป 18 แสดงแผนภาพการปลดปล่อย Doxazosin mesylate GITS

บทที่ 3

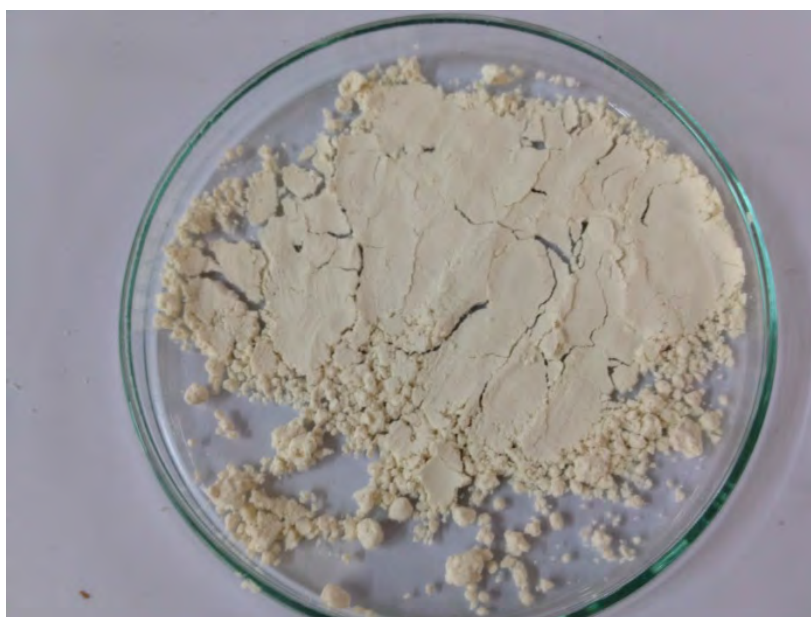
วิธีการดำเนินการวิจัย

1. วิธีการวิจัย

- 1.1 ศึกษาและรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยาและสารประกอบอื่นๆในสูตรตำรับ
- 1.2 ศึกษาวิธีการสกัดคาร์โบไฮเดรตจากผงแป้งเมล็ดมะขาม
- 1.3 ศึกษาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของคาร์โบไฮเดรต
- 1.4 เตรียมสูตรตำรับในรูปแบบยาเม็ดออกฤทธิ์นาน หลังจากนำไปศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา ศึกษาการปลดปล่อยตัวยา

2. สารเคมี เครื่องมือ และ อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง

- 2.1 วัสดุที่ใช้ในการสกัด Polysaccharides
 1. Tamarind seed powder (TS)
 2. Acetone



รูป 19 Tamarind seed powder (TS)

2.2 สารเคมีในสูตรตำรับ

1. Doxasozin mesylate (lot No. 0000005262 SIAM)
2. Lactose
3. Avicel PH 102
4. HPMC E4M
5. Tamarind Seed Polysaccharide Modified
6. Tamarind seed powder (TG 200)
7. PVP K-90
8. Talcum
9. Magnesium Stearate

2.3 เครื่องมือ

1. Punching machine ENRICO BEZZI
2. Schleuniger 2E/205 Tablet Hardness tester Switzerland
3. เครื่องชั่ง ADAM AFP 720 L
4. เครื่องวัดความชื้น % LODMETTLER TOLEDO HR 83 halogen
5. Tray drier โดยใช้เครื่อง Hot air oven Lytzen Oven Denmark
6. Spray drier โดยใช้เครื่อง BÜchi Mini spray Dryer B-290
7. Sieve เบอร์ 45 ขนาด 0.355 mm Filtra[®] Serail number 36432
8. เครื่องปั่น Retsch ZM 1000
9. เครื่องแรง Filtra[®] model 0-FT-200 M

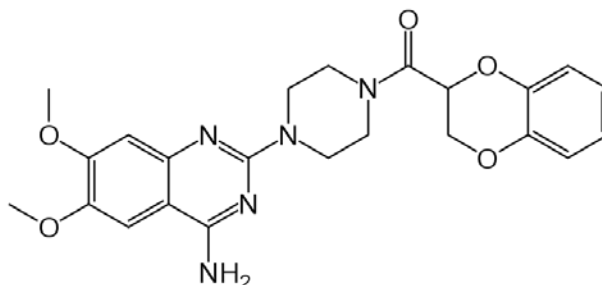
2.4 อุปกรณ์

1. Mortar and pestle
2. Stirring rod
3. Beaker ขนาด 100, 250, 600, 1000 ml
4. Cylinder 10, 25, 50, 100 ml
5. ถุงผ้ามัดสลิ้น
6. ถังอะลูมิเนียม
7. Desicator

3. คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของส่วนประกอบในตำรับ

3.1 ตัวยาสำคัญ Doxazosin Myselate⁽¹⁸⁾

สูตรโครงสร้าง : $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$



รูป 20 Doxazosin Myselate

ชื่อทางเคมี : (RS)-2-[4-[(2, 3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)carbonyl]piperazin-1-yl] 16-6,7-dimethoxyquinazolin-4-amine

มวล โมเลกุล : 547.58 g

พิถีพิถันความบริสุทธิ์ : Doxazosin Mesylate มีปริมาณ $C_{23}H_{23}N_3O_3CH_4O_3S$ ไม่น้อยกว่า 98.0% และมากกว่า 102% เมื่อคำนวณในสภาพแห้ง

ลักษณะ : ผลึกสีขาว

การละลาย : Slightly Soluble (ละลายน้ำได้น้อยมาก)

ผลทางการรักษา : High blood pressure and urinary retention associated with benign prostatic hyperplasia (BPH)

อาการข้างเคียง : Postural Hypotension, Dizziness, headache, drowsiness, fatigue, edema, nausea, dyspnea, somnolence, abdominal pain, diarrhea

รูปแบบยาเตรียม : ยาเม็ดปลดปล่อยเน้น 1, 2, 4, 8 mg

ขนาดการใช้ยา : ภาวะ Hypertension

ผู้ใหญ่: รับประทานวันละ 1 mg ก่อนนอนสามารถเพิ่มขนาดได้ถึง 2 - 16 mg ต่อวัน

ภาวะต่อมลูกหมากโต(BPH)

ผู้ใหญ่: รับประทานวันละ 1 mg ก่อนนอน.สามารถเพิ่มขนาดได้ถึง 8 mg/วัน.

คำเตือน : ห้ามหัก บด เคี้ยว ยา

ให้ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการทำงานของไตและตับ ลดลง รวมถึงผู้ป่วย Heart failure

ให้ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ให้ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรืออยู่ในช่วงกำลังให้นมบุตร

3.2 ส่วนประกอบในสูตรตำรับ

3.2.1 Lactose

ลักษณะเป็นรูปผลึก ผงสีขาวหรือไม่ขาว ไม่มีกลิ่น มีรสหวานเล็กน้อย นิยมใช้เป็น diluents ในรูปแบบยาเม็ด

จุดหลอมเหลว: 201-202 °C ในรูป α - lactose monohydrate, 223 °C ในรูป anhydrous α -lactose, 252.2 °C ในรูป anhydrous β - lactose

เกิดความไม่เข้ากันกับ amino acid, aminophylline และ amphetamine เกิดปฏิกิริยากับตัวยาสำคัญค่อนข้างน้อย (ยกเว้น Maillard Reaction กับสารที่มีหมู่ Primary Amine)

3.2.2 Avicel PH 102 (Microcrystalline cellulose)

ลักษณะเป็นผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่นและรส นิยมเป็นสารช่วยตอกในยาเม็ด, สารช่วยแตกตัว, สารดูดซับความชื้น, สารช่วยแขวนตะกอน

3.2.3 PVP K -90

ลักษณะเป็นเกล็ดสีขาว ละลายได้ดีใน กรด Chloroform แอลกอฮอล์ Ketone และ น้ำ นิยมใช้เป็นสารยึดเกาะในยาเตรียมรูปแบบของแข็ง ในปริมาณร้อยละ 0.5-5 ของน้ำหนักเม็ดยาทั้งหมด

3.2.4 HPMC E4M

ลักษณะผงสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาตินิยมใช้เป็นสารยึดเกาะ และเป็นสารละลายเคลือบฟิล์มเพื่อควบคุมการปลดปล่อย ใช้เป็นสารก่อเมทริคส์ละลายได้ในน้ำเย็น ไม่ละลายในน้ำร้อนและ Ethanol (95%) มีลักษณะขุ่นหนืดเมื่อละลายน้ำ

3.2.5 Tamarind Seed Polysaccharide

Tamarind kernel powder (TKP): เป็นแป้งภายในเมล็ดมะขามที่มี Jellose ซึ่งเป็น polysaccharide ชนิด xyloglucan ที่พบมากที่สุด (~60%) ประกอบไปด้วย D-glucose, D-xylose, D-galactose และ L-arabinose ในอัตราส่วน 8:4:2:1 xyloglucan มีโครงสร้างประกอบด้วยสายหลัก เป็น glucan ที่เชื่อมต่อกันด้วย (1-4)- β -D-glucan ซึ่งสามารถนำมาใช้เป็นสารเพิ่มแรงยึดเกาะและสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยให้ออกฤทธิ์นานขึ้นได้

3.2.6 Talcum

ลักษณะเป็นผงละเอียดสีขาวละเอียด นิยมใช้เป็นสารช่วยไหล (Glidant), Antitacking agent

3.2.7 Magnesium stearate

ลักษณะเป็นผงละเอียดที่ได้จากการบดหรือตกระกอน สีขาว มีความหนาแน่นต่ำ มีกลิ่นเฉพาะตัวอ่อน ๆ สัมผัสผิวแห้งและเป็นมัน นิยมใช้เป็นสารช่วยหล่อลื่นในยาเม็ดและยาแคปซูล โดยให้ความเข้มข้น 0.25-5.0%

4. วิธีการดำเนินการวิจัย

4.1 วิธีสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม

ในส่วนเนื้อในเมล็ดมะขามสามารถแยกคาร์โบไฮเดรตได้ด้วยวิธีการตกระกอน จะได้สารละลายที่ความหนืดสูง แล้วนำไปทำให้แห้ง

4.1.1 การสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเมล็ดมะขามด้วยวิธีการตกระกอน โดยตัวทำละลายอินทรีย์ คัดแปลงมาจากวิธีของ Phani และคณะ (2011)⁽²⁾, Sumathi และคณะ (2002)⁽¹²⁾

1. นำผงแป้งเมล็ดมะขามที่ผ่านการบด (Tamarind kernel powder) ไปแช่ในน้ำกลั่นในสัดส่วน น้ำหนักของผงเมล็ดมะขาม: น้ำกลั่น เป็น 1:10 จนได้ของเหลวข้น (Slurry)
2. นำของเหลวข้น (Slurry) ในข้อ 1 ไปต้มให้เดือดเป็นเวลา 1 ชม. คนของเหลวเป็นระยะ เพื่อให้ความร้อนกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ จากนั้นตั้งทิ้งไว้ให้เย็นเป็นเวลา 1 วัน
3. นำของเหลวข้นที่ได้ ไปกรองและคั้นแยกกาก ด้วยถุงผ้ามีสลิ้น
4. นำเอาส่วนที่เป็นของเหลวจากข้อ 3 มาทำการเติม Acetone ปริมาตรเป็น 2 เท่าของปริมาตรของน้ำทั้งหมดที่ใช้ แล้วคนให้เข้ากันตลอดเวลา จนไม่มีการตกระกอนของสารเพิ่มเติม
5. นำเอาตะกอนมาอบให้แห้งที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสด้วย Hot air oven เป็นเวลา 1 คืน เพื่อให้ตะกอนแห้งสนิท
6. นำตะกอนที่ผ่านการทำให้แห้งไปบดด้วยเครื่องบดให้เป็นผงด้วยเครื่องปั่น Retsch ZM 1000- โดยผ่านแรงขนาด 0.5 เซนติเมตร
7. นำเอาผงแห้งมาแรง (No. 45) โดยให้อุณหภูมิที่ได้มีขนาดอยู่ระหว่าง 300-350 ไมโครเมตร



รูป 21 Slurry ที่ผ่านการแยกกากด้วยถุงผ้ามีสติลีน



รูป 22 ลักษณะของ Slurry ที่ผ่านการตกตะกอนด้วย Acetone ก่อนนำเข้า Hot air oven



รูป 23 คาร์บอนไฟเบอร์ที่สกัดได้ด้วยวิธีการตกตะกอนด้วย



รูป 24 เครื่องปั่นร่อน Retsch ZM 1000 ขนาดรูแรง 0.5 เซนติเมตร

4.1.2 การสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเมล็ดมะขามด้วยวิธีพ่นแห้ง (Spray dryer)⁽¹⁹⁾

1. นำผงแป้งเมล็ดมะขามที่ผ่านการบด (Tamarind seed powder) ที่ได้ไปแช่ในน้ำกลั่น ในสัดส่วนน้ำหนักของผงเมล็ดมะขาม: น้ำกลั่น เป็น 1: 100 จำนวน 50 mg และเติมน้ำร้อน ปริมาตร 500 ml จนได้ของเหลวข้น (Slurry)

2. นำของเหลวข้น (Slurry) ในข้อ 1 ไปปั่นด้วย Homogenizer เติมน้ำธรรมดา 1500 ml คนให้เข้ากันดีโดยคุมอุณหภูมิให้อยู่ที่ 80-90°C เป็นเวลา 2-3 ชั่วโมง แล้วตั้งทิ้งไว้ 1 คืน ซึ่งจะได้ความเข้มข้นของ slurry 2.5% w/w

3. ทำการตกไขมันและส่วนของของแข็งออก ได้ supernatant 1800 ml แบ่ง supernatant 200 ml

4. นำ slurry ที่ได้ในข้อ 3 มาเจือจางด้วยน้ำ 200ml

$$C_1V_1 = C_2V_2$$

$$2.5 \times 200 = C_2 \times 400$$

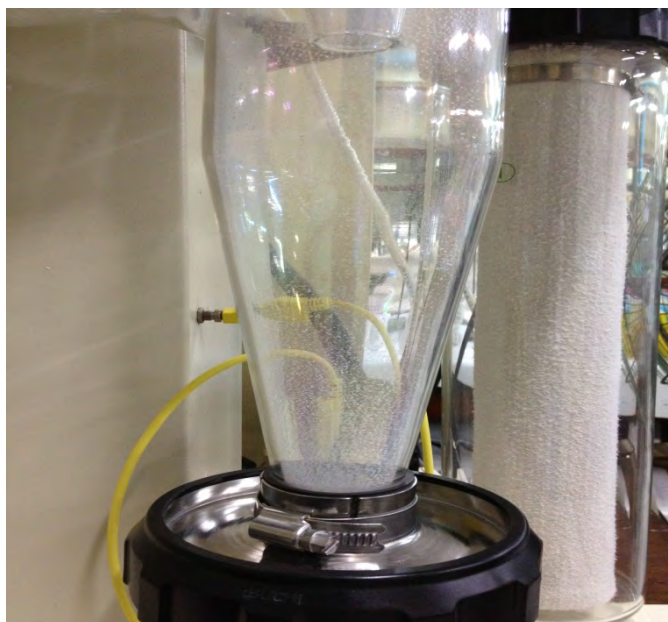
$$C_2 = 1.25\%$$

5. นำ slurry ความเข้มข้น 1.25% ไป spray dried ด้วย Condition ดังแสดงในตาราง 3 ตาราง 3 Parameter ของ Spray dryer

Inlet temperature °C	Aspirator %	Pump%	Nozzle Cleaner
135	100	27	0



รูป 25 สถานะของ Spray dryer ขณะทำการสเปรย์แห้ง



รูป 26 ผงคาร์โบไฮเดรตที่ติดอยู่ภายใน cyclone

4.2 การทดสอบคุณสมบัติทางฟิสิกส์และเคมีของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดจากเมล็ดมะขาม

4.2.1. Microscopy analysis⁽²⁾

เป็นวิธีการศึกษาลักษณะและรูปร่าง ขนาด พื้นผิว โดยการนำ TSP-1, TSP-2 และ TS มาเปรียบเทียบกัน โดยใช้ Scanning Electron Microscope (SEM)

4.2.2 Differential Scanning Calorimetry (DSC)⁽²⁾

เป็นการศึกษาปริมาณความร้อนและการเปลี่ยนแปลงความร้อนที่เกี่ยวข้องกับอุณหภูมิของคาร์โบไฮเดรตในสูตรตำรับ โดยการนำตัวอย่างทั้งหมด 2 ตัวอย่างคือ

1. TSP-1

2. HPMC

ขั้นตอนการเตรียมสารตัวอย่าง

1. เตรียมสารตัวอย่างหนัก 5-10 mg บรรจุลงใน Al-Crucibles pan ขนาด 40 μL

2. เจาะฝาปิด pan ด้วย pin นำฝาปิดมาครอบตัว pan

3. นำ pan พร้อมฝาปิดไปใส่ ยิง die แล้วประกอบเข้ากับ plunger เข้าเครื่องอัด

4. อัดฝาครอบให้ติดกับ pan โดยหมุนเครื่องอัด 2 รอบ

5. ได้ sample ที่บรรจุเรียบร้อยแล้วใน Al-Crucibles pan ขนาด 40 μL พร้อมนำไปทดสอบด้วยเครื่อง DSC

6. Condition: Heating rate 10°C/min ด้วยอุณหภูมิเริ่มต้น 25°C - 300°C ด้วยบรรยากาศไนโตรเจน 60 ml/min



รูป 27 Differential Scanning Calorimeter (DSC), Metler Toledo



รูป 28 Crucible handling set

4.2.3 Infrared Spectroscopy⁽²⁾

เป็นวิธีวิเคราะห์ตรวจสอบเกี่ยวกับ โมเลกุลของสาร โดยการวัดค่าการดูดกลืนแสงที่อยู่ในช่วง Infrared โดยสารตัวอย่างที่นำมาตรวจสอบจะมี 3 ตัวอย่าง TSP-1, TSP-2 และ TS โดยมีขั้นตอนดังนี้

1. บดสารตัวอย่าง 2mg รวมกับผง KBr 200mg
2. ค่อยๆบดลงใน die cell แล้วนำเข้าเครื่องตอกอัด KBr Disc แบบไฮดรอลิกจนได้แผ่นกลมใสคล้ายแก้ว
3. นำ KBr disc ใส่ที่ยึดแล้ววางบนถ้ำรังสี IR
4. กำหนด Condition ดังนี้ wave number (λ^{-1}) 500- 6000 cm^{-1}



รูป 29 Infrared spectrometer



รูป 30 อุปกรณ์สำหรับตอก KBr Disc



รูป 31 เครื่องตอกอัด KBr Disc แบบไฮดรอลิก

4.2.4 Particle size and size distribution

เป็นวิธีการวิเคราะห์ขนาดของอนุภาคของแข็ง หรือความละเอียด (fineness) โดยการร่อนผ่านของแข็งที่ทราบน้ำหนักไปบนชุดตะแกรงทดสอบ (test sieves) ซึ่งมีช่องขนาดต่าง ๆ กัน โดยจัดเรียงตะแกรงตามลำดับช่องตามขนาดความถี่กว้างไปแคบ (บนไปล่าง) ของแข็งที่มีขนาดใหญ่เกินขนาด (oversize) จะค้างอยู่บนตะแกรง ส่วนของแข็งที่เล็กเกินขนาด (undersize) จะลอดผ่านช่องตะแกรงไปได้ การใช้เครื่องมือช่วยให้ตะแกรงเคลื่อนไหวหรือสั่น (sieve shaker) จะช่วยให้การร่อนมีประสิทธิภาพดีขึ้นและในเวลาที่น้อยลงโดยใช้ 2 ตัวอย่าง คือ TG 200, TSP-1 โดยมีวิธีการทำดังนี้

1. เตรียมแรงที่ทำความสะอาดแล้วขนาดความถี่ของตะแกรง 0.71, 0.5, 0.355, 0.3mm เรียงจากบนไปล่าง
2. ชั่งสารตัวอย่าง (TSP-M) จำนวน 100g
3. ประกอบตะแกรงเข้ากับเครื่อง sieve shaker โดยใส่ฐานรอง sieve ก่อน
4. นำสารตัวอย่างใส่ลงไป sieve ชั้นบนสุด (0.71 mm)
5. ปิดฝาครอบ sieve ขึ้นตัวยึดให้แน่น
6. Set Condition ดังนี้ power 8, cycle 0 timer 20 นาที
7. หลังจากเครื่อง sieve shaker หยุดทำงานนำ sieve แต่ละชั้น ไปชั่งหาน้ำหนักสารที่ค้างอยู่ในแต่ละชั้น รวมถึงสารที่ขนาดเล็กกว่า 0.3mm ที่ค้างอยู่ในชั้นฐาน



รูป 32 Sieve Shaker Filtra® 0-FT-200 M

4.2.5 Bulk density and trapped density⁽¹⁸⁾

เป็นการศึกษาความหนาแน่นปรากฏและความหนาแน่นจริงของ TS, TSP-1 โดยศึกษาด้วยวิธีวิเคราะห์ของ USP 2012 Method I—Measurement in a Graduated Cylinder โดยใช้ Cylinder 100 ml ใส่สารลงไป 70 g วัดปริมาตร เข้าเครื่อง Tapped Machine ด้วยอัตรา 1 tap/s วัดปริมาตรที่ 1750 taps แล้วนำไปคำนวณ โดยการคำนวณ จากสูตร

$$\text{Carr's Index} = (\text{Tapped density} - \text{Bulk density}) / \text{Tapped density} \times 100$$

4.2.6 Moisture Content

เป็นการวิเคราะห์หาปริมาณความชื้นของ TS, TSP-1 ด้วยเครื่องวัดความชื้น % LOD โดยใช้ เครื่องชั่ง METTLER TOLEDO โดยมีขั้นตอนดังนี้

1. เปิดเครื่อง กด Tare น้ำหนัก
2. กดปุ่มให้ถาดอะลูมิเนียมเลื่อนออกมา ตักผงสารตัวอย่างกระจายให้ทั่วถาดด้วยน้ำหนัก 1g
3. กดปุ่มให้ถาดอะลูมิเนียมเลื่อนกลับ และกดปุ่ม Start
4. เมื่อเครื่องทำงานเสร็จจะมีเสียงเตือน บันทึกค่า

4.2.7 Swelling Index⁽²⁰⁾

เป็นการศึกษาการพองตัวของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดจากเมล็ดมะขาม โดยมีวิธีดังนี้

1. นำแป้งตัวอย่างหนัก 1 กรัม ใส่ลงไปใน Cylinder ขนาด 25 ml บันทึกปริมาตรของแป้ง
2. เติม Alcohol 1 ml แล้วปรับปริมาตรด้วยน้ำให้ครบ 25 ml
3. เขย่า ทุกๆ 10 นาที จนครบ 1 ชั่วโมง ตั้งทิ้งไว้ 30 นาที รินน้ำส่วนใสออกให้หมด แล้วตั้งทิ้งไว้ 3 ชั่วโมง
4. บันทึกปริมาตรของแป้ง หลังตั้งทิ้งไว้ครบ 3 ชั่วโมง นำค่าไปคำนวณหา %การพองตัว

4.2.8 pH

เป็นการศึกษาความเป็นกรด-ด่างของสารละลายคาร์โบไฮเดรต โดยการนำ 1% solution TS และ 1% solution TSP-1 มาวัด pH ของสารละลายด้วย pH meter โดยขั้นตอนการเตรียม ชั่งผงตัวอย่าง 1 g มากระจายตัวในน้ำบางส่วนและปรับปริมาตรด้วยน้ำร้อนจนได้ 100 ml แล้วจึงค่อย ๆ คนจนได้สารละลาย

4.3 ศึกษาความไม่เข้ากันของส่วนประกอบในสูตรตำรับ (Incompatibility)

เป็นการศึกษาความไม่เข้ากันของส่วนประกอบในสูตรตำรับก่อนการเตรียมตำรับ โดยศึกษาปริมาณความร้อนและการเปลี่ยนแปลงความร้อนที่เกี่ยวข้องด้วยวิธีการ Differential Scanning Calorimetry (DSC) โดยมีตัวอย่าง คือ ยา Doxazosin, Doxazosin+HPMC E4M, Doxazosin+ TSP-1 และ Doxazosin+HPMC E4M+TSP-1

4.4 เตรียมยาเม็ดออกฤทธิ์นานระบบเมทริกซ์

4.4.1 ตั้งสูตรตำรับยาเม็ด Doxazosin Mesylate 5 mg equivalent 4 mg โดยใช้สารก่อเมทริกซ์เพียงชนิดเดียว คือ TSP-1 ด้วยอัตราส่วน 40, 50, 60 % ในสูตรตำรับ 1, 2, 3 ตามลำดับ สูตรตำรับ 4, 5, 6, 7, 8 ใช้สารก่อเมทริกซ์ คือ TSP-1 และ HPMC E4M และสูตรตำรับ 9 และ 10 ใช้สารก่อเมทริกซ์ HPMC E4M และ TS เพียงชนิดเดียว ตามลำดับ

ตาราง 4 แสดงส่วนประกอบของสูตรตำรับที่ 1, 2, 3

Ingredient	weight (mg)		
	F1	F2	F3
Doxazosin Mesylate	5	5	5
Avicel PH 102TSP	30	30	30
TSP-1	120	150	180
Lactose	115	88	58
PVP K90	10.5	15	15
Talcum	9	9	9
Mg stearate	3	3	3
Total	300	300	300

ตาราง 5 แสดงส่วนประกอบของสูตรตำรับที่ 4, 5, 6, 7

Ingredient	weight (mg)			
	F4	F5	F6	F7
Doxazosin Mesylate	5	5	5	5
Avicel PH 102TSP	30	30	30	30
TSP-1	120	90	60	30
HPMC E4M	30	60	90	120
Lactose	88	88	88	88
PVP K90	15	15	15	15
Talcum	9	9	9	9
Mg stearate	3	3	3	3
Total	300	300	300	300

ตาราง 6 แสดงส่วนประกอบของสูตรตำรับที่ 8, 9, 10

Ingredient	weight (mg)		
	F8	F9	F10
Doxazosin Mesylate	5	5	5
Avicel PH 102TSP	30	30	30
TSP-1	0	0	0
HPMC E4M	150	90	0
TS	0	0	150
Lactose	115	148	58
PVP K90	10.5	15	15
Talcum	9	9	9
Mg stearate	3	3	3
Total	300	300	300

4.4.2 การเตรียมยาเม็ดออกฤทธิ์นาน โดยวิธีแกรนูลเปียก (wet granulation)

1. ชั่งตัวยาสำคัญและสารประกอบอื่นๆในสูตรตำรับตามที่คำนวณไว้
2. เตรียม PVP-K90 binding solution ความเข้มข้น 10% โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลายแล้วอุ่นให้ความร้อนจนได้สารละลายใส
3. ผสม Doxazosin, Avicel PH 102, HPMC E4M, Lactose ในโถรงตามลำดับผสมจนเข้ากันดีด้วยลูกโถรง หลังจากนั้นค่อยๆเติม Binding Solution ลงไป ผสมเข้าด้วยกันจนเกิด wet mass
4. นำ wet mass ที่ได้ผ่าน sieve เบอร์ 16 แล้วนำไปอบที่อุณหภูมิ 60°C ใช้เวลาประมาณ 30 นาที นำ Dried Granule ไปวัด %LOD ให้ได้ประมาณ 2-3% ถ้าไม่ได้ให้นำไปอบแห้งซ้ำประมาณ 10 นาที จน %LOD อยู่ในช่วง 2-3
5. นำ Dried granule ผ่าน Sieve เบอร์ 16 อีกครั้ง นำ granule ไปชั่งน้ำหนัก คำนวณ Talcum และ Mg stearate ตามน้ำหนัก granule จริง โดยนำไปผสมตามลำดับ ครั้งละ 2 นาที
6. นำ granule มา ตอก ให้ได้น้ำหนักเม็ดละ 300 mg ความแข็งประมาณ 4-5 kp



รูป 33 33 ลักษณะเม็ดยาที่ตอกสูตรตำรับ 2

4.5 ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา^{(21), (22)}

4.5.1 Weight Variation

โดยการสุ่มตัวอย่างเม็ดยามา 20 เม็ด จากนั้นนำไปชั่งน้ำหนักเม็ดยาของแต่ละเม็ด หาน้ำหนักเฉลี่ยของเม็ดยา น้ำหนักสูงสุด น้ำหนักต่ำสุดของเม็ดยา จากนั้นนำไปประเมินความสม่ำเสมอของน้ำหนักเม็ดยาที่เตรียมได้

4.5.2 Hardness Test

โดยการสุ่มตัวอย่างเม็ดยามา 6 เม็ดในแต่ละสูตรตำรับ นำไปวัดความแข็งของเม็ดยาด้วยเครื่อง Schleuniger 2E/205 Tablet Hardness tester



รูป 34 เครื่องวัดความแข็ง Schleuniger Tablet Hardness tester

4.5.3 Swelling test

Dimension change ที่ pH 6.8 โดยการวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยาก่อนนำไปจุ่มในสารละลาย Phosphate Buffer pH 6.8 กับหลังนำเม็ดยาไปจุ่มในสารละลาย Buffer pH 6.8 ที่เวลา 30, 60, 120, 240, 360, 480 นาที แล้วสังเกตและบันทึกการเปลี่ยนแปลงของเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยาที่จุ่มลงในน้ำเทียบกับเวลาในช่วงเวลาต่างๆ

4.6 ศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยด้วยยา Doxazosin⁽²⁾

4.6.1 วิธีวิเคราะห์หาค่าการปลดปล่อยด้วยยา Doxazosin

Medium: Phosphate buffer 0.5M pH 6.8

Apparatus 2: 75 รอบต่อนาที

Times: 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 ชั่วโมง

Test preparation: วางเม็ดยาลงใน vessels ที่มี medium Phosphate buffer ปริมาตร 900ml เก็บตัวอย่างสารละลายตามช่วงเวลาที่กำหนด

Procedure: วัดปริมาณตัวยา Doxazosin mesylate ที่ละลายออกมาตามหัวข้อ Assay



รูป 35 Dissolution tester Vankel 7000

4.6.2 วิธีวิเคราะห์หาปริมาณตัวยา Doxazosin

4.6.2.1 การเตรียม Phosphate buffer solution (ปริมาตร 6 ลิตร)

4.6.2.1.1 บด KH_2PO_4 ในโถงกระเบื้องแล้วชั่งมา 40.83g

4.6.2.1.2 นำ KH_2PO_4 ในข้อ 1 มาละลายในน้ำกลั่นปริมาตรประมาณ 1 ลิตร จนได้สารละลายใส

4.6.2.1.3 เติมน้ำกลั่นจนครบปริมาตร 6 ลิตร แล้วคนผสมให้เข้ากัน

4.6.2.1.4 นำสารละลายที่ได้ไปวัด pH ถ้าสารละลายมี pHต่ำกว่า 6.8 ให้ปรับ pH ด้วย NaOH solution จนได้ pH6.8 (range 6.75-6.85)

4.6.2.1.5 การเตรียม NaOHsolution (5% w/v)

บด NaOH(s) ในโถงแล้วชั่งมา 5g แล้วนำมาละลายในน้ำกลั่น 20ml จนได้สารละลายใสปรับปริมาตรให้ครบ 100ml

4.6.2.2 การเตรียม Standard stock preparation

ชั่ง Doxazosin mesylate อย่างแม่นยำหนัก 21mg นำมาละลาย Phosphate buffer solution ปริมาตร 1000 ml จนได้สารละลายใสที่มีความเข้มข้น 0.0210 mg/ml

4.6.2.3 การเตรียม Standard preparation

เจือจาง Standard stock preparationจนได้สารละลาย ที่มีความเข้มข้น 0.0021, 0.0042, 0.0063, 0.0084, 0.0105 mg/ml

4.6.2.4 การตั้งค่า UV-spectrophotometer

กำหนด λ_{\max} 247 nm ตั้งการ scanwavelength ในช่วง 200-400 nm

ด้วยอัตราเร็วการ Scan ระดับ fast

4.6.3 ขั้นตอนการศึกษา

4.6.3.1 สุ่มตัวอย่างเม็ดยาในแต่ละสูตรตำรับมา 6 เม็ด เพื่อทำการทดสอบค่าการละลาย (Dissolution tester Vankel 7000) Apparatus 2 จำนวน 6 vessels โดยใช้ Phosphate buffer 0.05M pH 6.8 เป็น Medium ปริมาตร 900 ml โดยสุ่มตัวอย่างสารละลายที่เวลา 30, 60, 120, 240, 360, 480 นาที 4.6.3.2 สารละลายที่สุ่มมาในแต่ละช่วงเวลา จะถูกนำมาทำการวิเคราะห์หาปริมาณด้วยยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยออกมา โดยใช้เครื่อง UV-Spectrophotometer วัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 247nm โดยใช้ Phosphate buffer เป็น Blank โดยในแต่ละครั้ง จะมีการเตรียม Standard Solution เพื่อจัดทำ Standard Curve ก่อน

4.6.3.2 Rinse Cuvette ด้วย Phosphate buffer ของตัวยา 2 ครั้ง และ sample solution 1 ครั้ง ก่อนที่จะวัด sample จริง บันทึกกราฟของ sample แรกจากทั้งหมดทุกตัวอย่างที่เวลาเดียวกัน

4.6.3.4 นำค่าที่ได้จากการวิเคราะห์หาค่าเฉลี่ย แล้วนำมาคำนวณย้อนกลับหาเป็น % Label amount โดยเปรียบเทียบกับข้อมูลการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาจากตัวยาอ้างอิงมาตรฐาน (แปลผลจากค่า f_1 และ f_2 ที่คำนวณได้

4.6.4 การเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างของกราฟความสัมพันธ์ของปริมาณยา Doxazosin ที่ถูกปลดปล่อยออกมาต่อหน่วยเวลา เทียบกับตำรับตัวยาอ้างอิงมาตรฐาน

4.6.4.1 Different factor (f_1)

$$F_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n R_t - T_t]}{[\sum_{t=1}^n R_t]} \right\} \times 100$$

กำหนดให้

n คือ จำนวนจุดที่ทำการเก็บตัวอย่าง

R_t คือ ค่าการละลายของผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่เวลา t ใดๆ

T_t คือ ค่าการละลายของผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบที่เวลา t ใดๆ

F_1 ที่ได้ควรอยู่ในช่วง 0-15

4.6.4.2 Similarity factor (f_2)

$$F_2 = 50 \times \log\{[1 + (1/n \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)]^{-0.5} \times 100\}$$

กำหนดให้

n คือ จำนวนจุดที่ทำการเก็บตัวอย่าง

R_t คือ ค่าการละลายของผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่เวลา = t

T_t คือ ค่าการละลายของผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบที่เวลา = t

F_2 ที่ได้ควรอยู่ในช่วง 50-100

บทที่ 4

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

1. การสกัดคาร์โบไฮเดรตจากผงแป้งเมล็ดมะขาม

1.1 วิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (Precipitated with organic solvent)

ตาราง 7 แสดงผลผลิตที่ได้จากวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์

ครั้งที่	น้ำหนักผงแป้ง (weight of tamarind seed powder)	น้ำหนักคาร์โบไฮเดรตที่ได้จากการสกัด (weight of tamarind seed polysaccharide)	% ผลผลิตที่ได้ (% yield)
1	500 g	280 g	56 %
2	500 g	440 g	88 %

1.1.1 ลดขนาดด้วยเครื่องบด

ตาราง 8 แสดงผลผลิตที่ได้จากการลดขนาด

ครั้งที่	น้ำหนักก่อนบด	น้ำหนักหลังบด	น้ำหนักหลังผ่านร่อนขนาด 0.355 มิลลิเมตร
1	280 g	275 g	251 g
2	440 g	398 g	277 g

1.2 วิธีการพ่นแห้ง (spray dried)

ตาราง 9 แสดงผลผลิตที่ได้จากวิธีการพ่นแห้ง

ครั้งที่	น้ำหนักผงแป้ง (weight of tamarind seed powder)	น้ำหนักผงแป้งที่ได้จากการสกัด (weight of tamarind seed polysaccharide)	% ผลผลิตที่ได้ (% yield)
1	5.56 g	0.01 g	0.178%



รูป 36 แสดงผงแป้งจากเมล็ดมะขาม (TS)



รูป 37 แสดงคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1)



รูป 38 แสดงคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการตกะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1) และผ่านการลดขนาดด้วยเครื่อง Retsch Zm 1000 (0.5 mm)

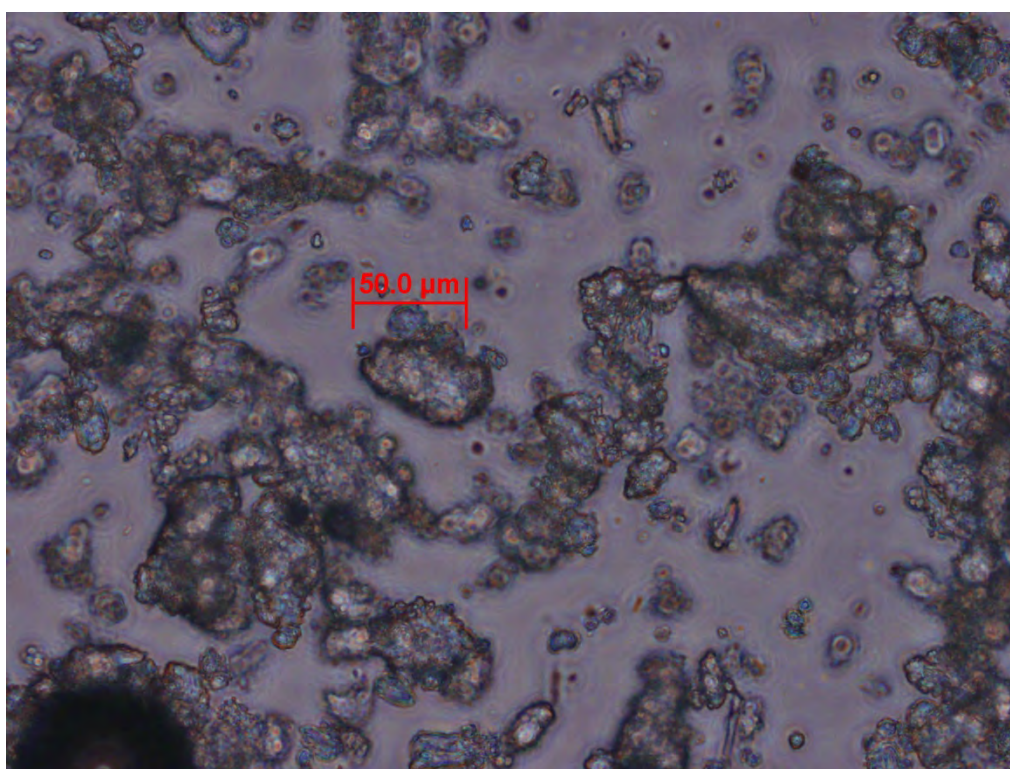


รูป 39 แสดงคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการพ่นแห้ง (TSP-2) ด้วยเครื่อง Buchi Mini Spray Dryer B-29

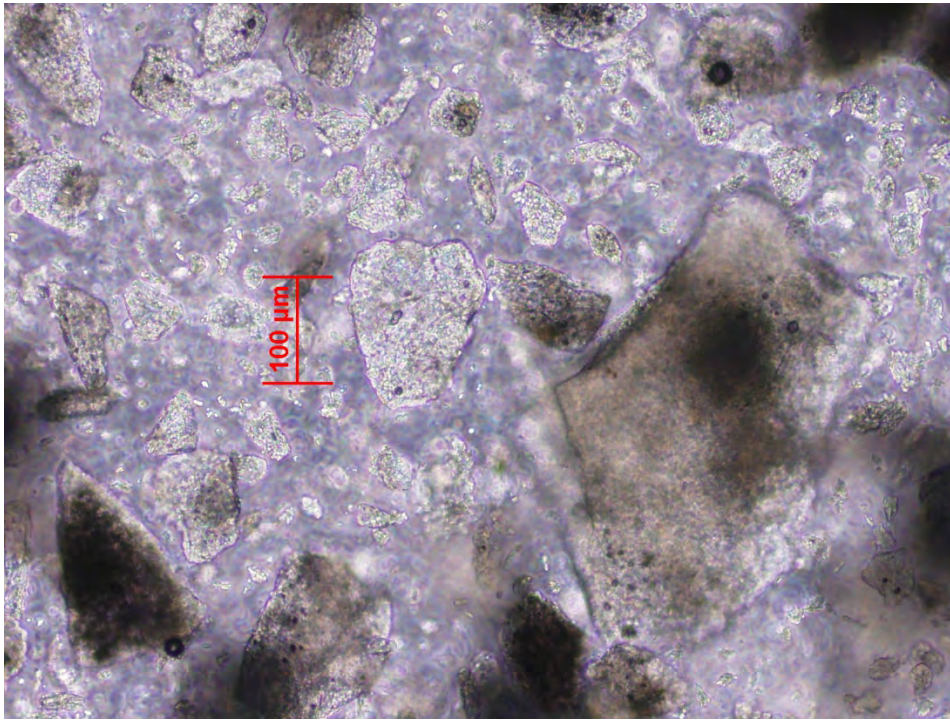
2. คุณสมบัติทางฟิสิกส์และเคมีของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม

2.1 ลักษณะทางกายภาพ (physical appearance)

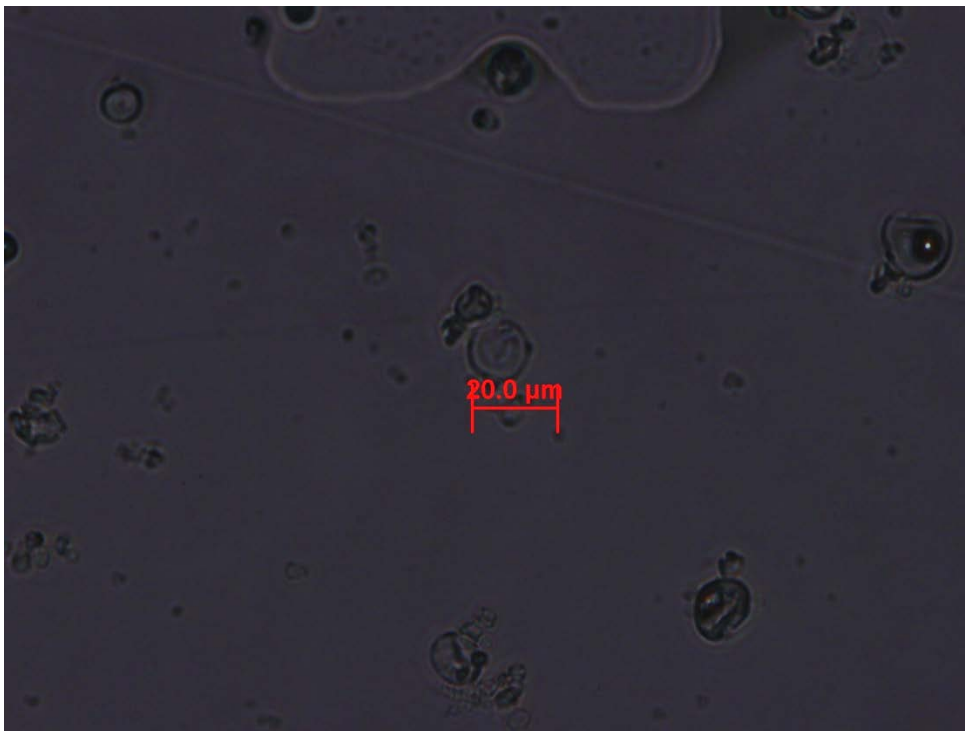
คาร์โบไฮเดรตที่ได้จากวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1) มีลักษณะผงสีเหลืองซีด รูปร่างไม่แน่นอน มีกลิ่นเล็กน้อย ส่วนคาร์โบไฮเดรตที่ได้จากวิธีการพ่นแห้ง (TSP-2) มีลักษณะเป็นผงสีขาวละเอียดแต่เกาะกลุ่มกันเป็นก้อน อาจเกิดจากไฟฟ้าสถิตย์ (electrostatic charge) ส่วนผงแป้งที่ยังไม่ได้สกัด (TS) มีลักษณะเป็นผงสีขาวเหลือง มีกลิ่นคล้ายถั่ว



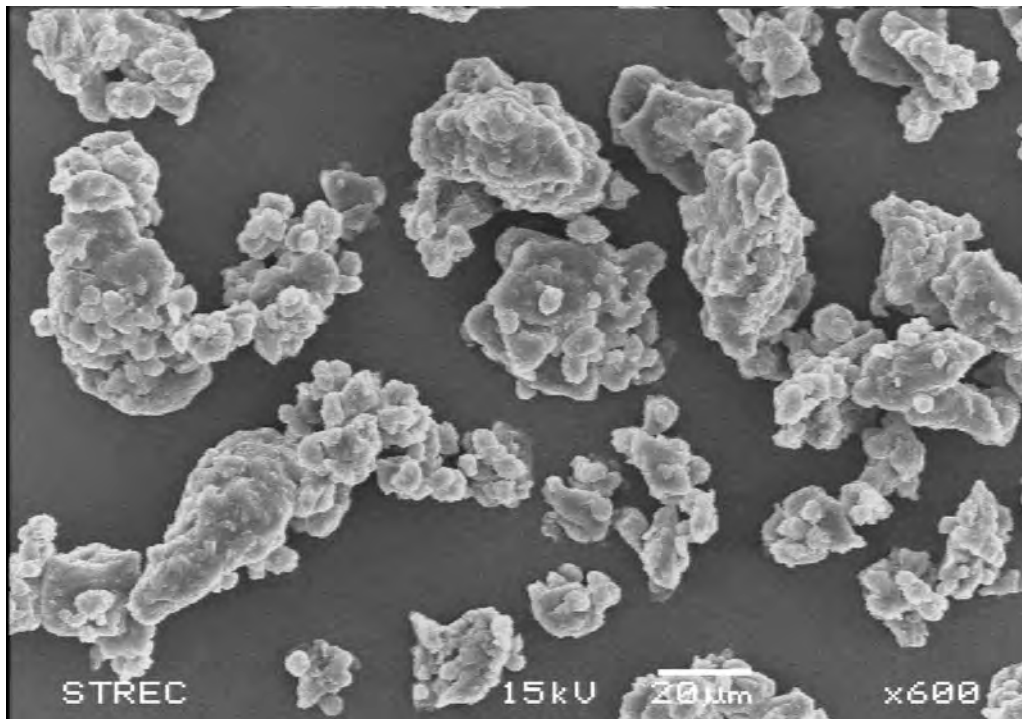
รูป 40 แสดงขนาดและรูปร่างของผงแป้งมะขาม (TS) ด้วยกล้องจุลทรรศน์หัวกลับ Olympus รุ่น IX51 กำลังขยาย 40 เท่า



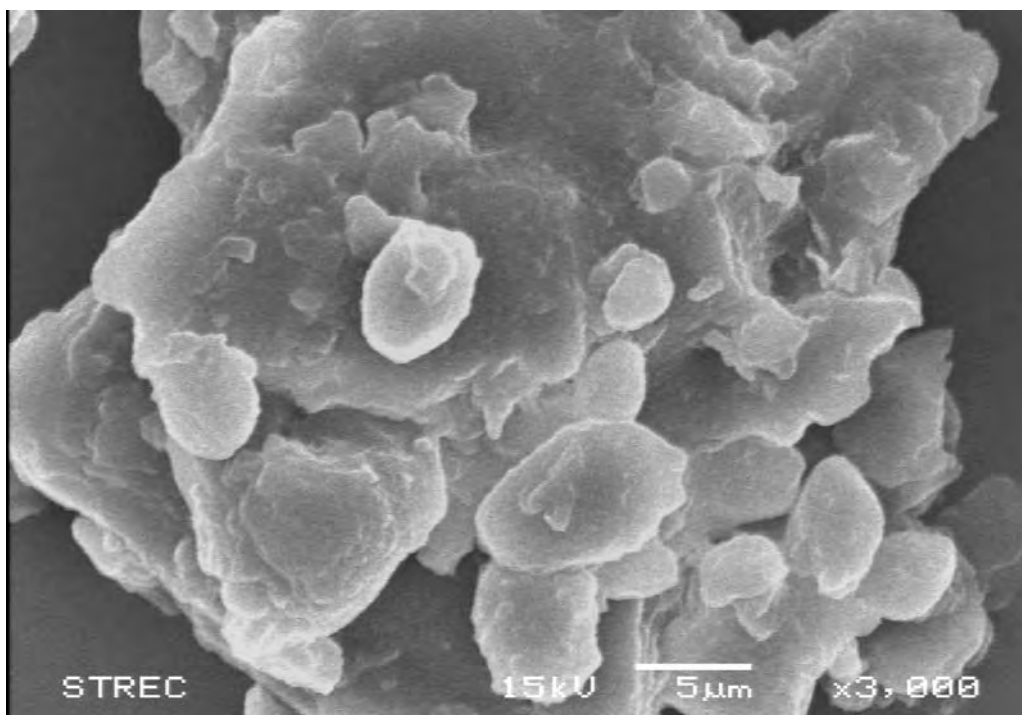
รูป 41 แสดงขนาดและรูปร่างของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1) ด้วยกล้องจุลทรรศน์หัวกลับ Olympus รุ่น IX51 กำลังขยาย 40 เท่า



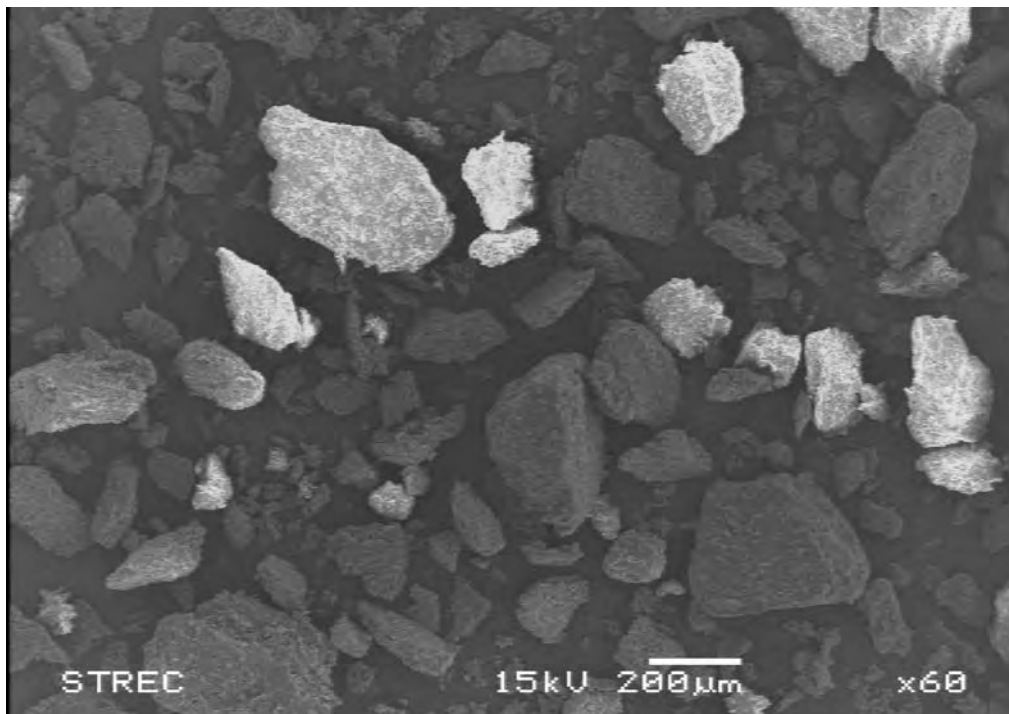
รูป 42 แสดงขนาดและรูปร่างของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการพ่นแห้ง (TSP-2) ด้วยกล้องจุลทรรศน์หัวกลับ Olympus รุ่น IX51 กำลังขยาย 40 เท่า



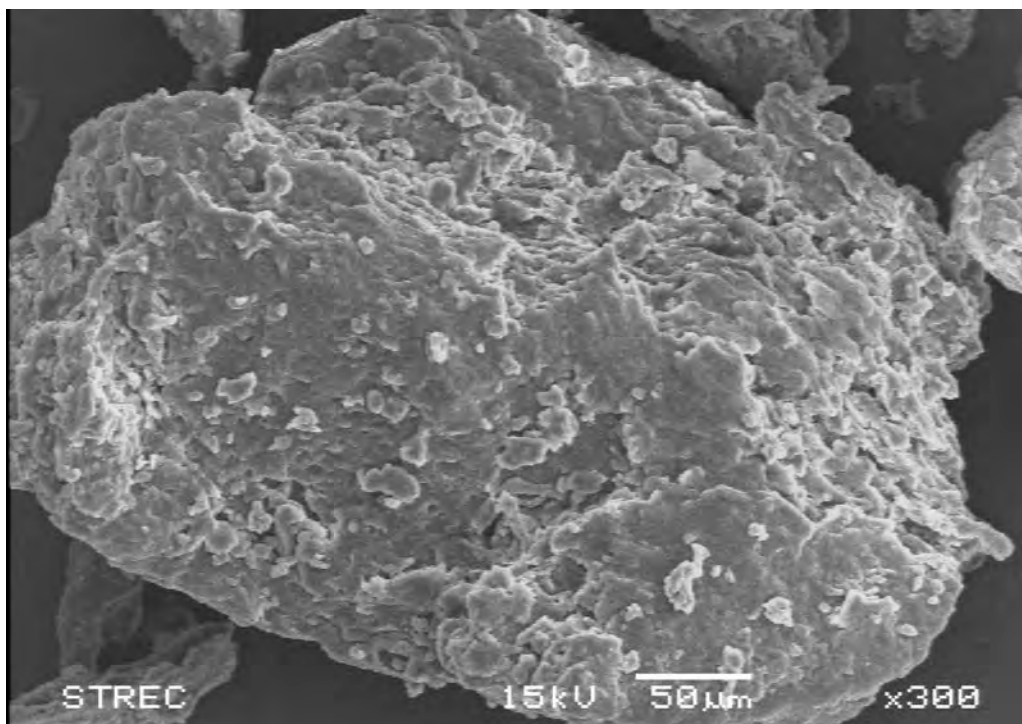
รูป 43 แสดงขนาดและรูปร่างของผงแป้งมะขาม (TS) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบ
ส่องกราด กำลังขยาย 600 เท่า



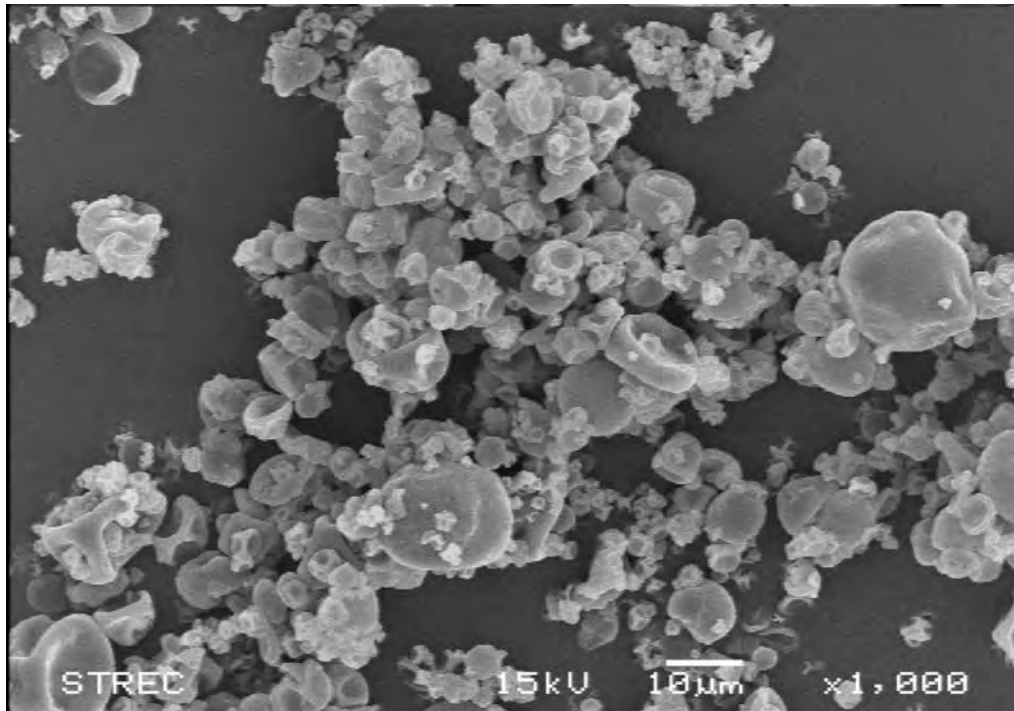
รูป 44 แสดงขนาดและรูปร่างของผงแป้งมะขาม (TS) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบ
ส่องกราด กำลังขยาย 3,000 เท่า



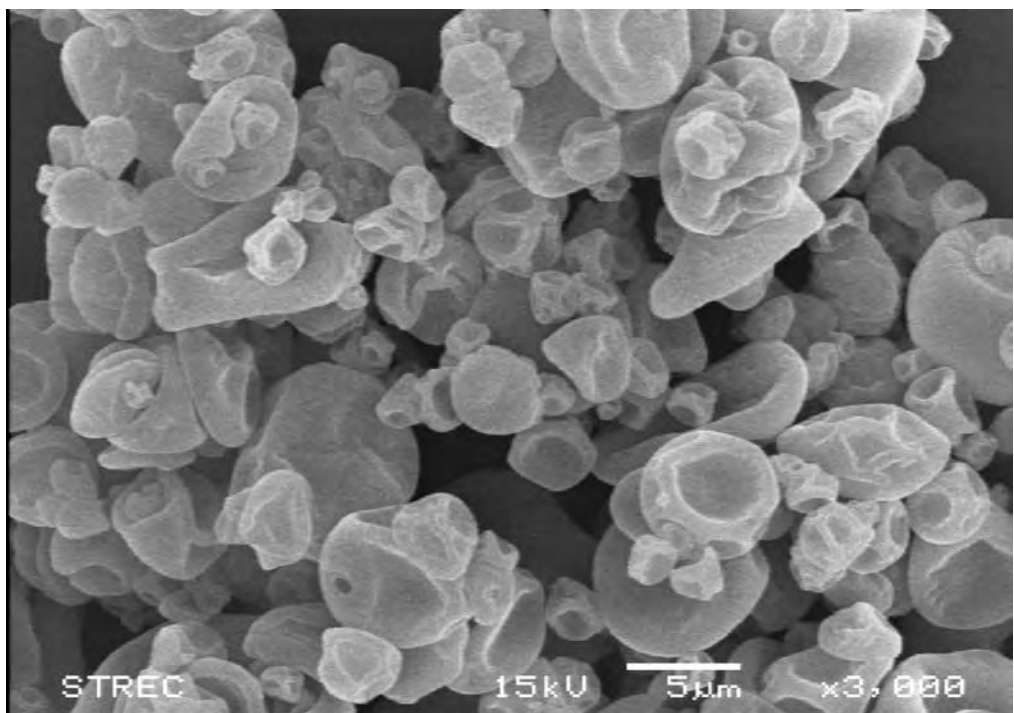
รูป 45 แสดงขนาดและรูปร่างของคาร์บอนไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด กำลังขยาย 60 เท่า



รูป 46 แสดงขนาดและรูปร่างของคาร์บอนไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด กำลังขยาย 300 เท่า



รูป 47 ขนาดและรูปร่างของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการพ่นแห้ง (TSP-2) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด กำลังขยาย 1,000 เท่า



รูป 48 ขนาดและรูปร่างของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดด้วยวิธีการพ่นแห้ง (TSP-2) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด กำลังขยาย 3,000 เท่า

ตาราง 10 เปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพของคาร์โบไฮเดรต

คุณสมบัติ	ชนิด	TS*	TSP-1*
Bulk Density (g/ml)		0.396 ± 0.01	0.546 ± 0.03
Tapped Density (g/ml)		0.530 ± 0.00	0.698 ± 0.01
Carr's Index (%)		25.40 ± 1.39	20.32 ± 5.87
LOD (%)		3.02 ± 0.04	7.49 ± 0.22
Swelling index (%)		55.56 ± 15.44	51.30 ± 6.21
pH		6.42 ± 0.14	6.16 ± 0.02

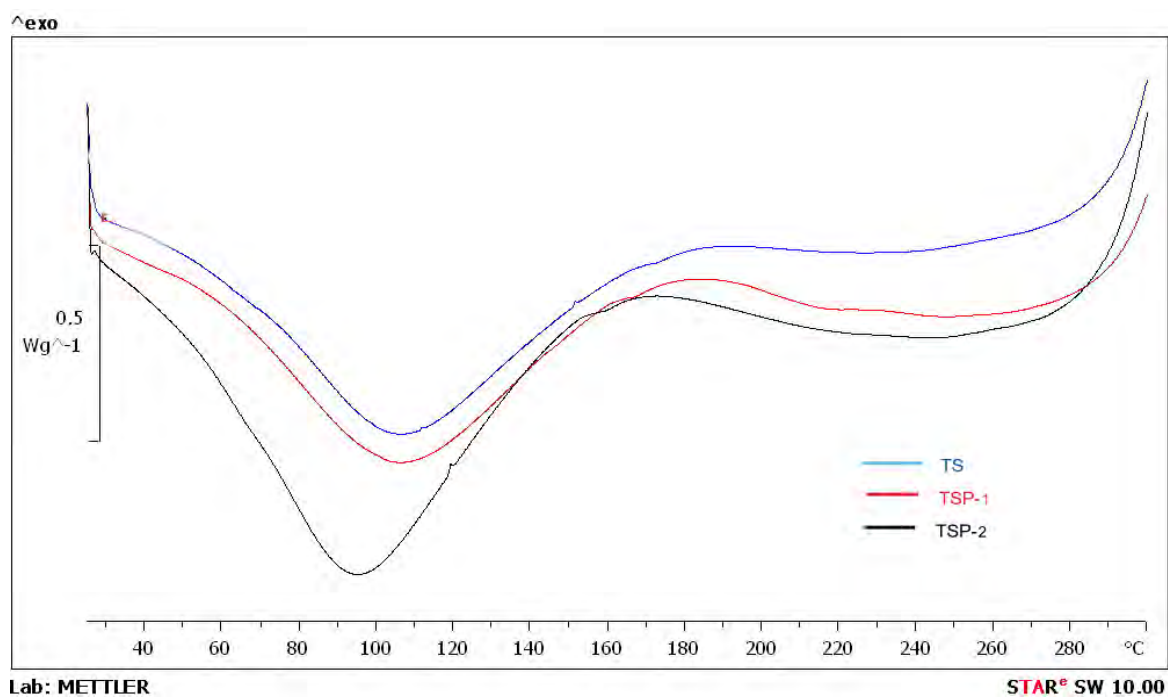
*Mean ± S.D, n = 3

2.2 ขนาดอนุภาคของคาร์โบไฮเดรตที่ผ่านการสกัดด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1)

ใช้คาร์โบไฮเดรตทดสอบน้ำหนัก = 103.56 กรัม ได้ผลการทดสอบดังตารางที่ 11
ตาราง 11 แสดงน้ำหนักของอนุภาคที่ผ่านร่ต่างขนาดต่างๆ

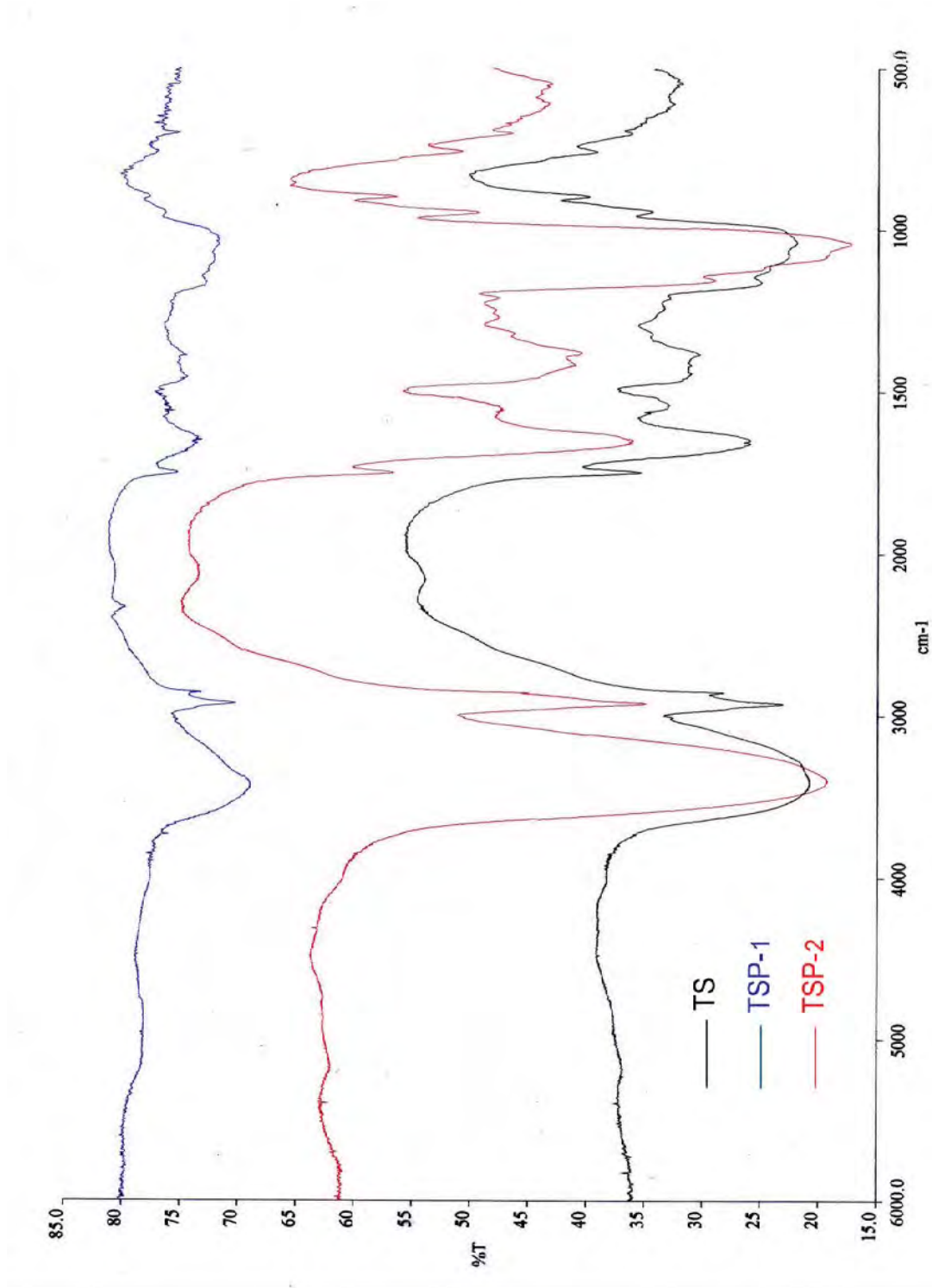
Sieve size	น้ำหนักแรง (g)	น้ำหนักแรง + แป้ง (g)	น้ำหนักแป้ง (g)	คิดเป็นร้อยละ
1 mm	486.74	486.74	0.00	0.00
0.71mm	473.46	473.56	0.10	0.10
0.5 mm	454.11	454.28	0.17	0.16
0.355 mm	436.68	444.02	7.34	7.09
0.3 mm	435.71	440.74	5.03	4.86
ฐาน	407.54	498.46	90.92	87.79
รวม			103.56	100.00

2.3 Endothermic energy



รูป 49 แสดง DSC Thermogram ของ TS, TSP-1, TSP-2

2.4 Infrared Spectroscop



ຮູບ 50 Infrared Spectrum ທີ່ 50 ຂອງ TS [$3,409 \text{ cm}^{-1}$ (O-H stretching), $2,925 \text{ cm}^{-1}$ (C-H stretching), $1,658 \text{ cm}^{-1}$ (CH=O stretching), 1037 cm^{-1} C-O-C stretching]

1. การสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม (Extraction of Tamarind seed polysaccharide)

จากผลการทดลองการสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม พบว่า วิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (Precipitated with organic solvent) ให้ % ผลผลิตที่ได้ (% yield) มากกว่าวิธีการสกัดโดยวิธีการพ่นแห้ง (spray dried) เนื่องจากเมื่อทำการพ่นแห้งสารแขวนลอยคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดจะปะทะกับลมร้อน ทำให้น้ำระเหยออกอย่างรวดเร็ว คาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมีความหนืดสูง จึงเกาะติดอยู่ข้าง drying chamber เป็นจำนวนมาก ไม่สามารถที่จะเคลื่อนที่ผ่านไปยัง cyclone และตกไปยัง product vessel ได้ แต่ถึงอย่างไรก็ตามวิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์จำเป็นต้องใช้อะซิโตนซึ่งเป็น organic solvent จำนวนมากซึ่งถ้าหากสุกคุดเป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทได้ และยังเป็นกรการสิ้นเปลืองกว่าวิธีการทำให้แห้งโดยการพ่นแห้งเพราะต้องใช้ปริมาณอะซิโตนเป็นจำนวนมากในการสกัดคาร์โบไฮเดรต นอกจากนี้วิธีการทำให้แห้งด้วยแดดใช้ระยะเวลานาน เพราะต้องรอให้คาร์โบไฮเดรตแห้งพอประมาณจึงจะสามารถนำไปทดลองขนาดอนุภาคได้

2. คุณสมบัติทางฟิสิกส์และเคมีของคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขาม (Physicochemical of Tamarind seed polysaccharide)

จากการสกัดผงแป้งจากเมล็ดมะขาม (tamarind seed polysaccharide) พบว่า วิธีการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (Precipitated with organic solvent) และวิธีพ่นแห้ง (Spray dry) ได้คาร์โบไฮเดรตที่มีลักษณะที่คล้ายกันโดยสังเกตจาก Infrared Spectrum ของ TSP-1 และ TSP-2 ซึ่งปรากฏสัญญาณที่คมชัดของ O-H stretching ที่ wave number ในช่วง 3400 ถึง 3430 cm^{-1} และ C-H stretching ที่ wave number ในช่วง 2924 ถึง 2925 cm^{-1} รวมทั้ง C-O stretching ที่ wave number ในช่วง 1020 ถึง 1040 cm^{-1} นอกจากนี้ยังมีลักษณะใกล้เคียงกับ Infrared Spectrum ของคาร์โบไฮเดรตที่ได้สืบค้นตามวารสารปริทัศน์ (Sahoo และคณะ, 2010 Kumar และคณะ, 2011) แต่ควรทำการศึกษา ^{13}C -NMR หรือ ^1H -NMR Spectroscopy เพื่อยืนยันเพิ่มเติมว่าคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้เป็นสารจำพวก galactoxyloglucan ส่วน DSC Thermogram ที่ได้ปรากฏ endothermic peak ที่ประมาณ 105 °C และมีลักษณะเป็น broad peak ซึ่งอาจเกิดจากการมีน้ำหลงเหลืออยู่ใน TS, TSP-1, TSP-2 ก็เป็นไปได้ แต่เป็นที่น่าสังเกตเพราะเมื่อทำการเปรียบเทียบ Thermogram ระหว่างคาร์โบไฮเดรตจากเนื้อในเมล็ดมะขามกับที่ได้จากการสืบค้นตามวารสารปริทัศน์ปรากฏ endothermic peak อยู่ที่ประมาณ 70 ถึง 71 °C อาจเกิดจากความแปรผันของแหล่งวัตถุดิบก็เป็นได้

เมื่อเปรียบเทียบรูปร่างลักษณะ โดยใช้กล้องจุลทรรศน์หัวกลับและกล้องจุลทรรศน์ชนิดส่องกราด พบว่า TS มีลักษณะอนุภาคส่วนใหญ่เป็นก้อนทรงรี หลากหลายรูปร่าง TSP-1 มีลักษณะอนุภาคส่วนใหญ่ซ้อนกันเป็นแผ่นหลายชั้น ส่วน TSP-2 มีลักษณะอนุภาคเป็นทรงกลม บุ่มเล็กน้อย เนื่องมาจากการระเหยของน้ำอย่างรวดเร็วในขั้นตอนการสกัดด้วยวิธีการปั่นแห้ง

เมื่อเปรียบเทียบขนาดและการกระจายของอนุภาคโดยวิธี sieve analysis พบว่า TS ไม่สามารถทำการแรงได้เพราะ TS มีขนาดอนุภาคเล็กจึงทำเกาะกลุ่มกันได้ง่ายเวลาแรงแล้วจับกันเป็นก้อนไม่สามารถตกลงมาข้างแรงชั้นถัดไปได้ แต่ข้อมูลจากบริษัท ซี เอ็ม อีชีอรา (ประเทศไทย) จำกัด อ้างอิงว่า TS มีขนาดอนุภาคเล็กกว่า 0.075 mm เพราะได้ผ่านการแรงด้วยแรงเบอร์ 200 TSP-1 ขนาดของอนุภาคหลังทำการแรงประมาณ 87% จะมีขนาดน้อยกว่า 0.300 mm แต่ TSP-2 ไม่สามารถทำการวัดขนาดและการกระจายของอนุภาคโดยวิธี sieve analysis ได้เนื่องจากตัวอย่างมีจำนวนน้อย

*ไม่สามารถทำการวิเคราะห์ขนาดอนุภาคการกระจายของอนุภาคได้ด้วยเครื่อง Mastersizer ซึ่งใช้หลักการเลี้ยวเบนของแสงเนื่องจากตัวอย่างจะพองตัวเมื่อถูกน้ำจึงทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ได้

เมื่อเปรียบเทียบ pH, Bulk Density, Tapped Density, Carr's Index, LOD, Swelling index ระหว่าง TS และ TSP-1 ได้ผลดังตาราง 10 โดยที่ pH ของคาร์โบไฮเดรตทั้งสองอยู่ในช่วงเป็นกรดเล็กน้อย Bulk Density Tapped Density ของคาร์โบไฮเดรตทั้งสองมีค่ามาก แสดงถึงความมีรูพรุนของคาร์โบไฮเดรตทั้งสองอาจทำให้ตอกอัดเป็นเม็ดยาได้ยาก Carr's Index ของคาร์โบไฮเดรตทั้งสองมีค่ามากกว่า 15% (ปกติ Carr's Index ควรน้อยกว่า 15%) จึงส่งผลต่อการทนต่อแรงตอกอัดได้น้อย ตอกขึ้นรูปเป็นเม็ดได้ยาก หรือตอกแล้วได้เม็ดยาที่มีความแข็งน้อย LOD ของคาร์โบไฮเดรตทั้งสองมากกว่า 1-2% และ TSP-1 มีค่า LOD มากกว่า TS เนื่องจากยังคงมีน้ำหลงเหลืออยู่หลังจากการทำแห้งโดยใช้ถาด นอกจากนี้เมื่อตั้งทิ้งไว้คาร์โบไฮเดรตทั้งสองสามารถดูดความชื้นได้ Swelling index ของคาร์โบไฮเดรตมีค่ามากกว่า 50% แสดงถึงความสามารถในการพองตัวได้สูง

3.การศึกษาประโยชน์การเป็นสารคัดแปรการปลดปล่อย

3.1 คุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา

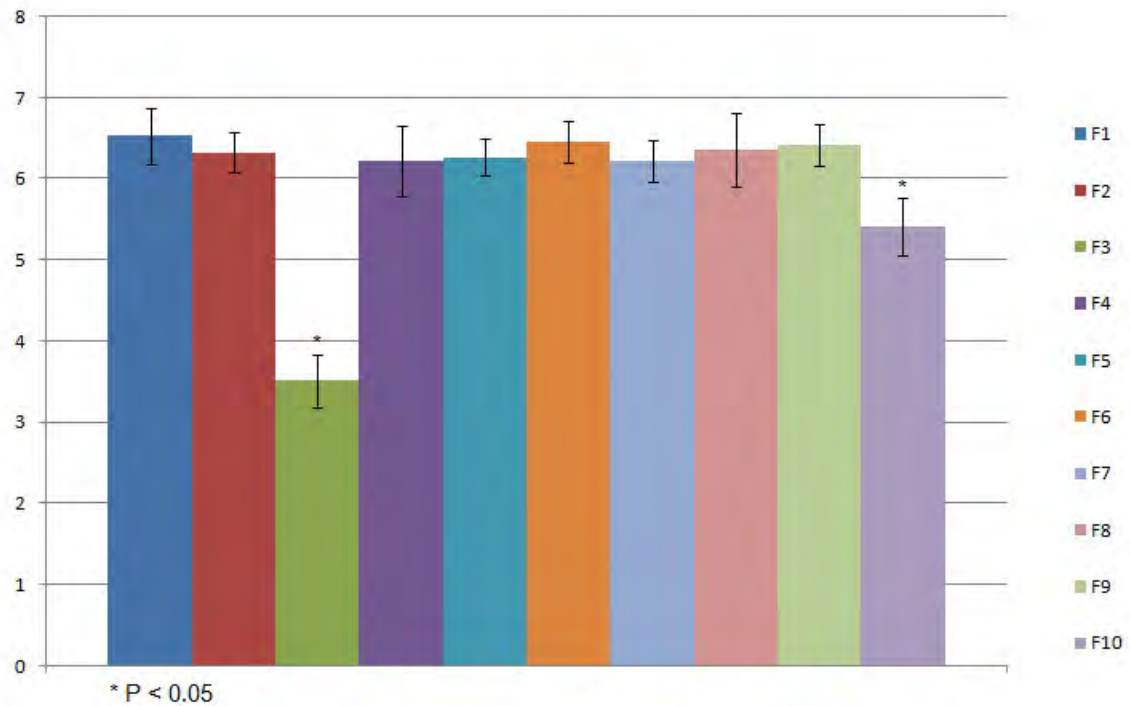
จากการเตรียมยาเม็ด Doxazosin mesylate XL 5 mg (equivalent to base 4 mg) ตามสูตรตำรับที่ได้ตั้งไว้ตามคุณสมบัติของสารคัดแปรการปลดปล่อยในปริมาณต่างๆ กัน และทำการประเมินคุณสมบัติของเม็ดยาก่อนที่จะทำการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญ คือการผันแปรของน้ำหนัก (weight variation), เส้นผ่านศูนย์กลาง (diameter), ความหนา (Thickness), ความแข็ง (Hardness) ผลการทดสอบดังตารางที่ 12

ตาราง 12 แสดงผลการวัดน้ำหนัก (weight), ความหนา (thickness), เส้นผ่านศูนย์กลาง (diameter) และความแข็ง (hardness) ของเม็ดยา

สูตร ตำรับ	คุณสมบัติทางกายภาพ			
	น้ำหนัก** (mg)	ความหนา* (cm)	เส้นผ่านศูนย์กลาง* (cm)	ความแข็ง* (kp)
F ₁	297.80 ± 3.68	4.2232 ± 0.0507	0.92 ± 0.01	6.53 ± 0.35
F ₂	297.45 ± 4.16	4.3345 ± 0.0450	0.93 ± 0.01	6.33 ± 0.25
F ₃	299.25 ± .60	4.3219 ± 0.0497	0.93 ± 0.01	3.51 [†] ± 0.32
F ₄	300.20 ± 6.03	4.2749 ± 0.0611	0.93 ± 0.01	6.22 ± 0.43
F ₅	301.50 ± 6.14	4.3363 ± 0.0529	0.92 ± 0.01	6.27 ± 0.23
F ₆	298.55 ± 5.36	4.3584 ± 0.0668	0.92 ± 0.01	6.46 ± 0.25
F ₇	297.75 ± 5.21	4.5198 ± 0.0503	0.92 ± 0.01	6.22 ± 0.26
F ₈	298.90 ± 5.84	4.5002 ± 0.0384	0.92 ± 0.00	6.36 ± 0.45
F ₉	300.50 ± 5.87	4.3105 ± 0.0332	0.92 ± 0.01	6.42 ± 0.26
F ₁₀	302.05 ± 5.21	4.2194 ± 0.0739	0.92 ± 0.01	5.41 [†] ± 0.36

*mean ± SD, n= 10, ** mean ± SD, n=20 [†](p < 0.05)

จากตาราง 12 พิจารณาน้ำหนักของยาเม็ดทุกสูตรตำรับสามารถควบคุม weight variation ให้อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ (mean ± 5 %) ผ่านเกณฑ์ของ B.P.คือ ไม่มีเม็ดยาเกิน 2 เม็ดที่มีน้ำหนักผันแปรจากน้ำหนักเฉลี่ยมากกว่า 5% และไม่มีเม็ดใดเลยที่มีน้ำหนักผันแปรจากน้ำหนักเฉลี่ยเกิน 2 เท่าของ 5%



รูป 51 แผนภูมิรูปแท่งเปรียบเทียบความแข็ง (hardness) ของแต่ละสูตรตำรับ

เมื่อพิจารณาความแข็ง (kp) พบว่า เมื่อทำการเพิ่มปริมาณ TSP-1 ตั้งแต่ 40% (F₁) , 50% (F₂) , 60% (F₃) พบว่า ที่สูตรตำรับ F₃ ค่าความแข็งที่ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) นอกจากนี้ สูตรตำรับ F₁₀ (TS 50%) ก็มีความแข็งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากสูตรตำรับอื่น ๆ เช่นกัน อาจเป็นเพราะปริมาณ TSP-1, TS ที่มากเกินไปในสูตรตำรับ และการที่ TSP-1, TS มีคุณสมบัติในการเป็นสารช่วยยึดเกาะน้อย มีความสามารถในการตอกอัดที่ไม่ดี (พิจารณาได้จาก Carr's Index บ่งบอกถึง compressibility) เมื่อทำการตอกเป็นเม็ดยาจึงทำให้ค่าความแข็งที่ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

3.2 การศึกษาประโยชน์การเป็นสารคัดแปรการปลดปล่อย

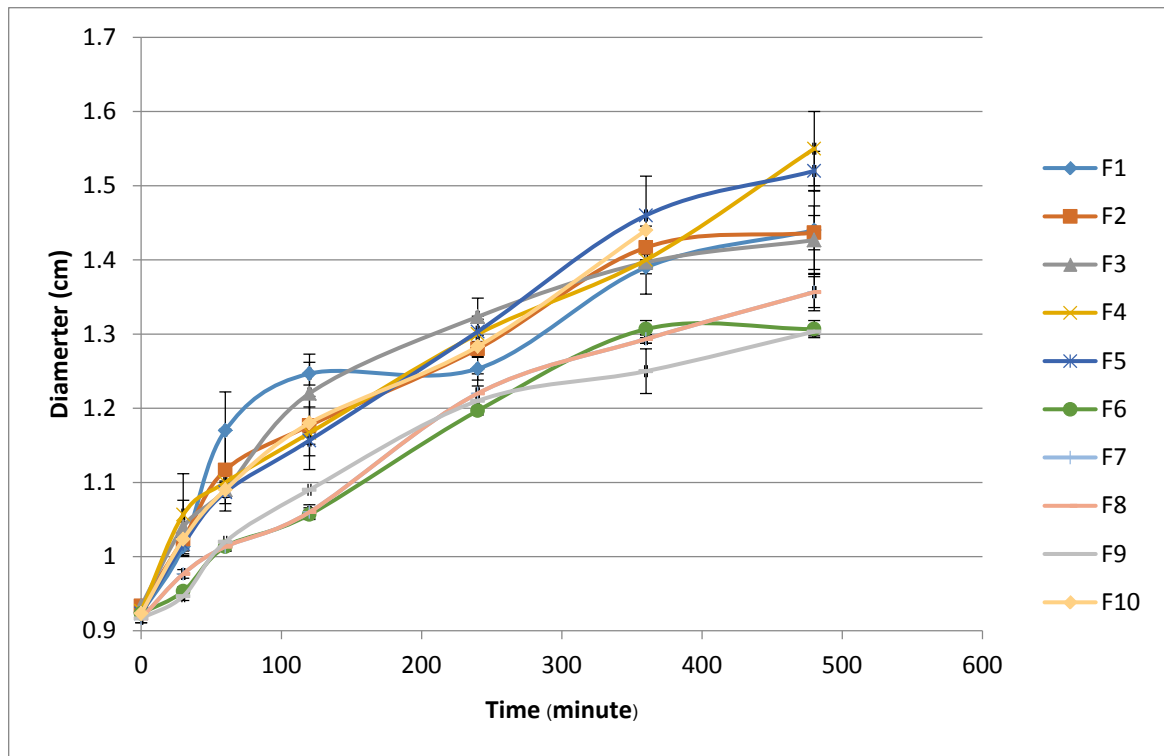
3.2.1 Rate of diameter change

เมื่อเม็ดยาสัมผัสน้ำจะเกิดการพองตัวและขยายตัวออกเป็นเจลหุ้มรอบเม็ดยาสามารถวัดค่าระหว่างความยาวเส้นผ่านศูนย์กลาง กับระยะเวลาได้ ดังตารางที่ 13 และ รูปที่52

ตาราง 13 แสดงความเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยา (เซนติเมตร) กับ เวลา (นาที)

ระยะเวลา (นาที)	0	30	60	120	240	360	480
ความยาวเส้นผ่านศูนย์กลาง*							
F ₁	0.92 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.17 ± 0.05	1.25 ± 0.02	1.25 ± 0.02	1.39 ± 0.04	1.44 ± 0.05
F ₂	0.93 ± 0.01	1.02 ± 0.02	1.12 ± 0.06	1.18 ± 0.03	1.28 ± 0.01	1.42 ± 0.03	1.44 ± 0.02
F ₃	0.93 ± 0.01	1.04 ± 0.04	1.09 ± 0.01	1.18 ± 0.05	1.32 ± 0.03	1.40 ± 0.02	1.43 ± 0.05
F ₄	0.93 ± 0.01	1.06 ± 0.06	1.10 ± 0.02	1.17 ± 0.05	1.30 ± 0.02	1.40 ± 0.00	1.55 ± 0.05
F ₅	0.92 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.09 ± 0.02	1.16 ± 0.02	1.30 ± 0.02	1.46 ± 0.05	1.52 ± 0.03
F ₆	0.92 ± 0.02	0.95 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.06 ± 0.01	1.20 ± 0.01	1.31 ± 0.01	1.31 ± 0.01
F ₇	0.92 ± 0.01	0.98 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.06 ± 0.01	1.22 ± 0.03	1.29 ± 0.01	1.36 ± 0.02
F ₈	0.92 ± 0.00	0.95 ± 0.00	1.01 ± 0.01	1.10 ± 0.01	1.21 ± 0.01	1.29 ± 0.01	1.32 ± 0.03
F ₉	0.92 ± 0.01	0.95 ± 0.01	1.02 ± 0.00	1.09 ± 0.00	1.21 ± 0.01	1.25 ± 0.03	1.30 ± 0.01
F ₁₀	0.92 ± 0.01	1.02 ± 0.03	1.09 ± 0.01	1.18 ± 0.03	1.28 ± 0.02	1.44 ± 0.05	N/A

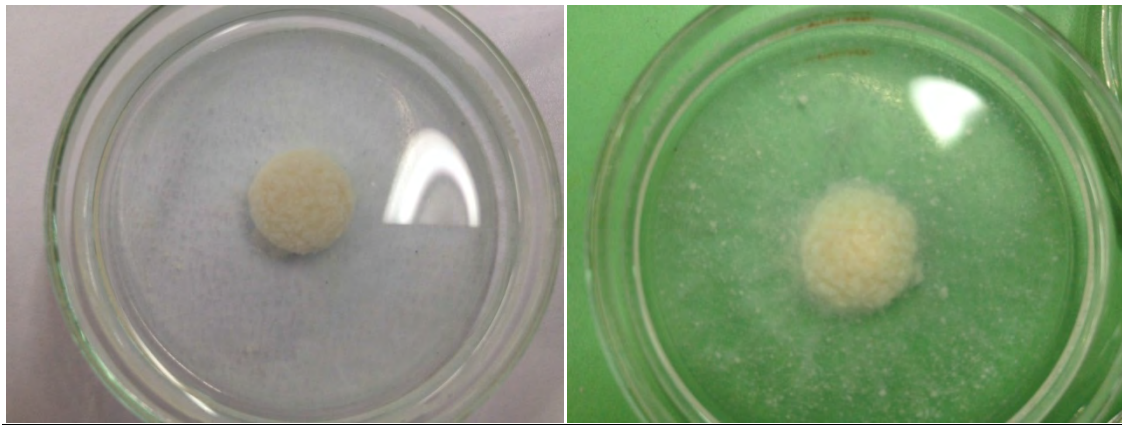
**mean ± SD, n= 3 N/A = ไม่สามารถวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางได้เนื่องจากเม็ดยากร่อนหมดแล้ว



รูป 52 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยาใน phosphate buffer pH 6.8 กับเวลา

จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่า เมื่อเม็ดยาแต่ละสูตรสัมผัสน้ำจะทำให้เม็ดยาค่อยๆ พองตัวและกร่อนไปเรื่อย ๆ ตามระยะเวลา จะเห็นได้ว่าที่เวลา 480 นาที สูตรตำรับ F₄ (TSP-1 40% : HPME4M 10%) มีการเส้นผ่านศูนย์กลางมากที่สุด อาจเป็นเพราะ TSP-1 มีความสามารถในการพองตัวได้สูง เมื่อผสมร่วมกับ HPMC E4M จึงทำให้สามารถพองตัวได้สูงขึ้น ส่วนสูตรตำรับ F₉ (TSP-1 0% : HPMC E4M 30%) มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยที่สุด อาจเป็นเพราะไม่มีปริมาณ TSP-1 ในสูตรตำรับเลย แต่อย่างไรก็ตามสูตรตำรับ F₁₀ ไม่สามารถหา diameter change ได้ที่เวลา 480 นาที เนื่องจากตัวยากร่อนหมด ไม่มีรูปทรงดังรูปที่ 62 เพราะสูตรตำรับนี้ประกอบด้วย 50% TS จึงสามารถสรุปได้ว่า TSP-1 มีความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยด้วยได้ดีกว่า TS เพราะได้การสกัดนำเอาไขมันและโปรตีนออกจึงทำให้มีความบริสุทธิ์ของคาร์โบไฮเดรตมากขึ้น

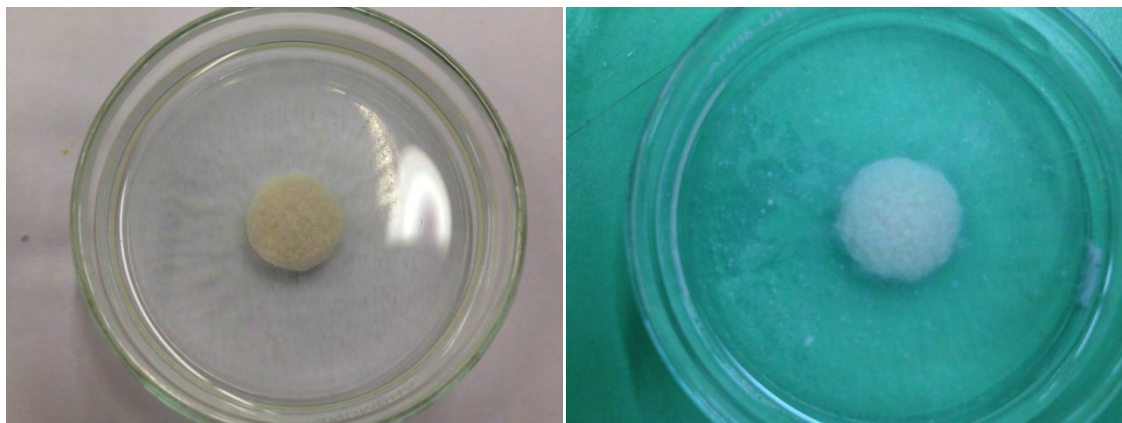
ส่วนกลไกที่ใช้ในการปลดปล่อย คือ Soluble Matrix system เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับน้ำจะค่อย ๆ ซึมผ่านเข้าไปยังภายในของเมทริกซ์ ทำให้คาร์โบไฮเดรตพองตัว แล้วเปลี่ยนสถานะเกิดเป็นชั้นเจลห่อหุ้มรอบเมทริกซ์ จากนั้นตัวยาซึ่งอยู่ภายในเจลจะค่อย ๆ ละลายและแพร่ผ่านเจลอย่างช้า ๆ



A

B

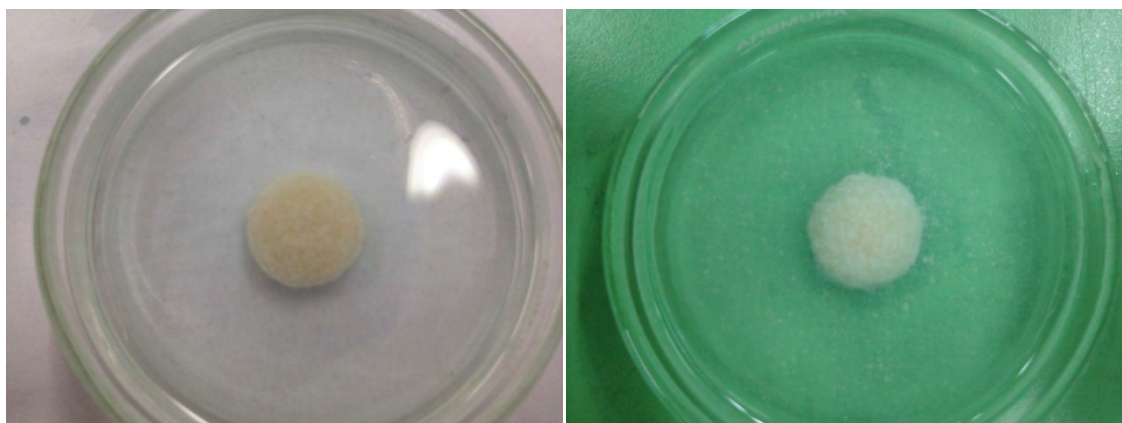
รูป 53 แสดงการฟองตัวของเม็ดยาสูตรดำรับ F1 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)



A

B

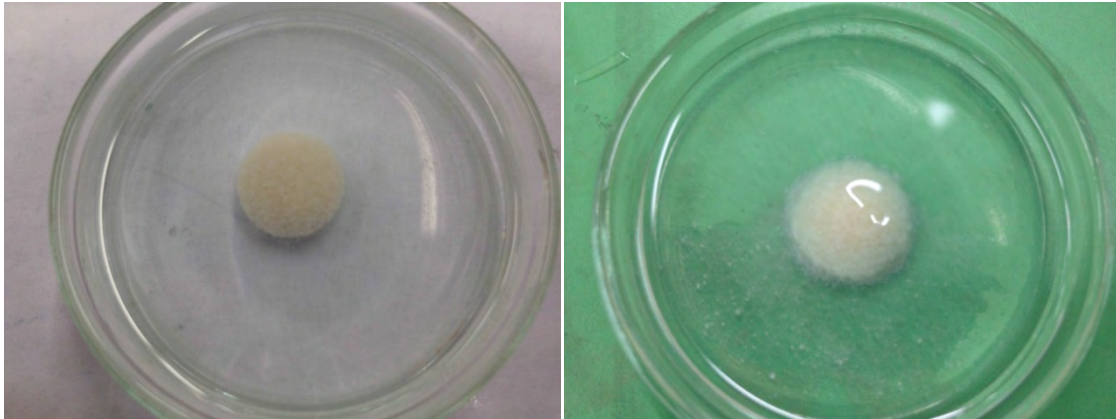
รูป 54 แสดงการฟองตัวของเม็ดยาสูตรดำรับ F2 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)



A

B

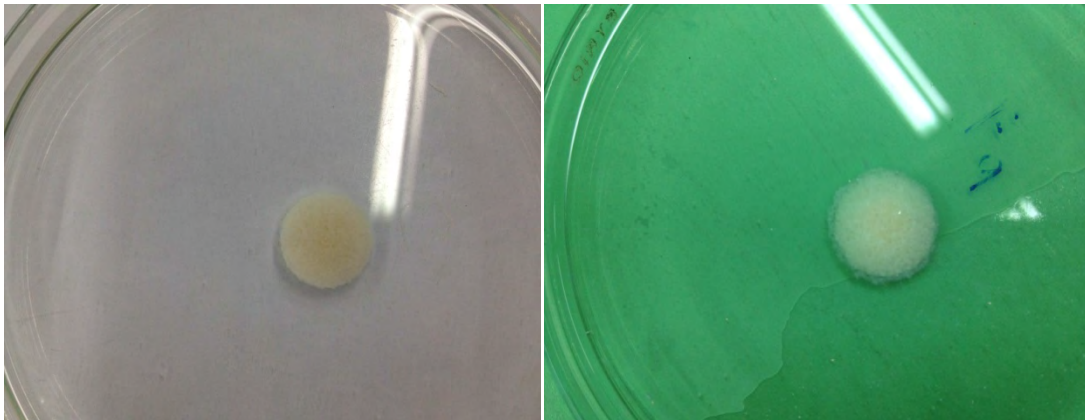
รูป 55 แสดงการฟองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F3 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)



A

B

รูป 56 แสดงการฟองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F4 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)



A

B

รูป 57 แสดงการฟองตัวของเม็ดยาสูตรตำรับ F5 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)



A

B

รูป 58 แสดงการฟองตัวของเม็ดยีสูตรดำรับ F6 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)



A

B

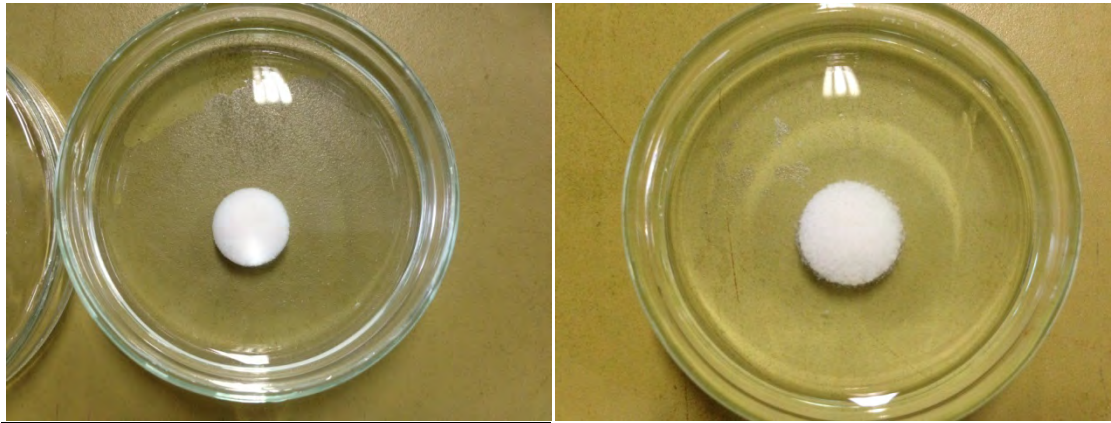
รูป 59 แสดงการฟองตัวของเม็ดยีสูตรดำรับ F7 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)



A

B

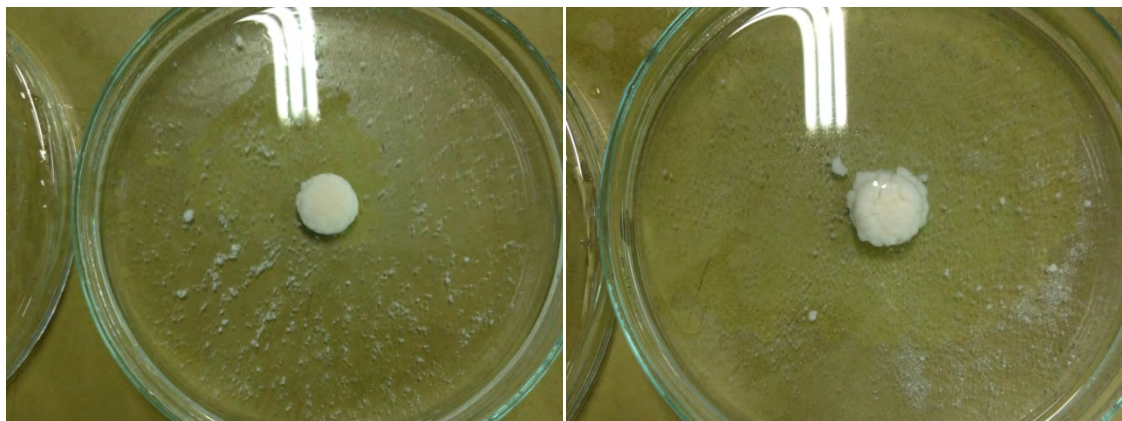
รูป 60 แสดงการฟองตัวของเม็ดยีสูตรดำรับ F8 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)



A

B

รูป 61 แสดงการพองตัวของเม็ดยีสต์ดำรับ F9 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)



A

B

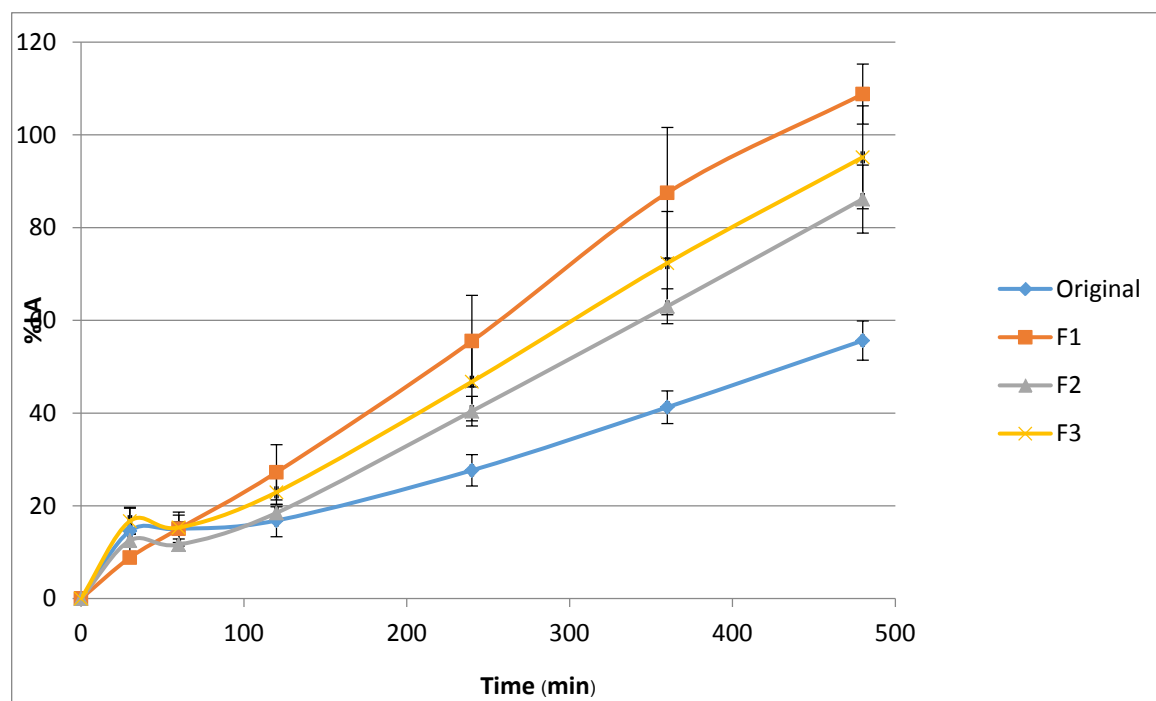
รูป 62 แสดงการพองตัวของเม็ดยีสต์ดำรับ F10 (A; t = 240 นาที, B; t = 480 นาที)

3.2.2 Dissolution study

3.2.2.1 ศึกษาผลของปริมาณ TSP-1 ต่อความสามารถในการเป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยา ตาราง 14 แสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปรการปลดปล่อยชนิด TSP-1 เพียงชนิดเดียว คือ F₁, F₂, F₃

Time (min)	% Drug Release			
	ตำรับอ้างอิง มาตรฐาน*	F ₁ *	F ₂ *	F ₃ *
60	15.00 ± 3.64	15.05 ± 2.94	11.64 ± 1.21	16.71 ± 2.79
120	16.84 ± 3.50	27.23 ± 5.96	18.47 ± 1.79	15.32 ± 1.21
240	27.66 ± 3.39	55.52 ± 9.87	40.42 ± 3.20	46.76 ± 3.12
360	41.26 ± 3.52	87.49 ± 14.11	63.02 ± 3.76	72.34 ± 11.13
480	55.63 ± 4.24	108.79 ± 6.46	86.16 ± 7.33	95.16 ± 11.10

* Mean ±SD, n = 6



รูป 63 กราฟแสดง % Drug Release ของสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปรการปลดปล่อยชนิด TSP-1 เพียงอย่างเดียว ในสัดส่วนที่ต่างกัน (40, 50, 60 %) ตามลำดับ

ตาราง 15 แสดงการเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างของกราฟความสัมพันธ์ของ ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาต่อหน่วยเวลา (f_1, f_2) ของ F_1, F_2, F_3

Formula	Portion of modified material in tablet			Result	
	HPMC E4M	TSP-1	TS	f_1 (60-480 min)	f_2 (60-480 min)
F_1	0	40	0	88.03	23.30
F_2	0	50	0	44.78	37.46
F_3	0	60	0	61.46	30.78

จากผลการศึกษาผลของปริมาณ TSP-1 ต่อความสามารถในการเป็นสารควบคุมการปลดปล่อย ด้วยพบว่าในช่วง 30 นาทีแรกมีการปลดปล่อยตัวออกอย่างรวดเร็ว ซึ่งเกิดจากเม็ดยาที่เตรียมได้มีความกร่อนสูง เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับน้ำทำให้ผิวยากร่อนออกไป ทำให้ปลดปล่อยยาได้เร็วกว่าที่ควรจะเป็น ร่วมกับอาจเกิดจากความผิดพลาดในการสุ่มตัวอย่าง รวมถึงความสะอาดของชุดกรองที่ใช้กรองในการสุ่มตัวอย่างทำให้มีปริมาณหนึ่งหลงเหลืออยู่ภายในตัวกรองเมื่อนำสารละลายที่ 30 นาทีแรกไปวัด จึงมีปริมาณตัวยาสำคัญสูงกว่าที่ 60 นาทีอย่างผิดปกติ การประเมิน f_1, f_2 จะเห็นได้ว่า ค่า f_1, f_2 ของทั้ง 3 สูตรตำรับไม่อยู่ในช่วงที่ยอมรับ คือ $f_1(0-15), f_2(50-100)$ อาจเป็นเพราะความสามารถในการเป็นสารตัดแปรการปลดปล่อยของคาร์โบไฮเดรตในเม็ดยา (TSP-1) ยังไม่ดีเพียงพอจึงอาจต้องเพิ่มสารตัดแปรการปลดปล่อยชนิดอื่นเพื่อให้ค่า f_1, f_2 อยู่ในช่วงที่ยอมรับ แต่อย่างไรก็ตามสัดส่วนของสารตัดแปรการปลดปล่อยที่จะนำไปพัฒนาสูตรตำรับคือ 50 % ของสูตรตำรับ เพราะจากสูตรตำรับ F_2 ให้ค่า f_1, f_2 ที่ดีที่สุด และได้ค่าความแข็ง (6.33 ± 0.25 kp) อยู่ในช่วงที่ต้องการ (6-7 kp) ส่วนสูตรตำรับ F_3 นั้นถึงแม้ว่าจะมีปริมาณของ TSP-1 มากกว่า F_2 แต่ความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยด้วยกลับลดลง เนื่องจาก TSP-1 มีคุณสมบัติในการเป็นสารช่วยยึดเกาะน้อย มีความสามารถในการตอกอัดที่ไม่ดี ทำให้เมทริกซ์ที่ตอกได้มีความแข็งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยได้ค่าความแข็ง (3.51 ± 0.32 kp) ซึ่งส่งผลทำให้ความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยตัวของสารตัดแปรการปลดปล่อยลดลง จึงเกิดแนวความคิดนำโพลีเมอร์ชนิดชอบน้ำมาใช้ร่วมกับ TSP-1 เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมการปลดปล่อย

3.2.1.2. ศึกษาผลของสัดส่วน TSP-1: HPMC E4M ในสูตรตำรับต่อความสามารถในการเป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยา

ตาราง 16 แสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปรการปลดปล่อยชนิด

TSP-1 และ HPMC E4M ของ F₂, F₄, F₅

Time (min)	% Drug Release			
	ตำรับอ้างอิง มาตรฐาน*	F ₂ *	F ₄ *	F ₅ *
60	15.00 ± 3.64	11.64 ± 1.21	14.48 ± 1.97	13.71 ± 1.70
120	16.84 ± 3.50	18.47 ± 1.79	23.65 ± 3.87	17.04 ± 1.59
240	27.66 ± 3.39	40.42 ± 3.20	37.58 ± 3.48	32.12 ± 12.75
360	41.26 ± 3.52	63.02 ± 3.76	59.76 ± 6.57	49.17 ± 4.22
480	55.63 ± 4.24	86.16 ± 7.33	80.33 ± 9.91	65.33 ± 6.89

* Mean ± SD, n = 6

ตาราง 17 แสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปรการปลดปล่อยชนิด

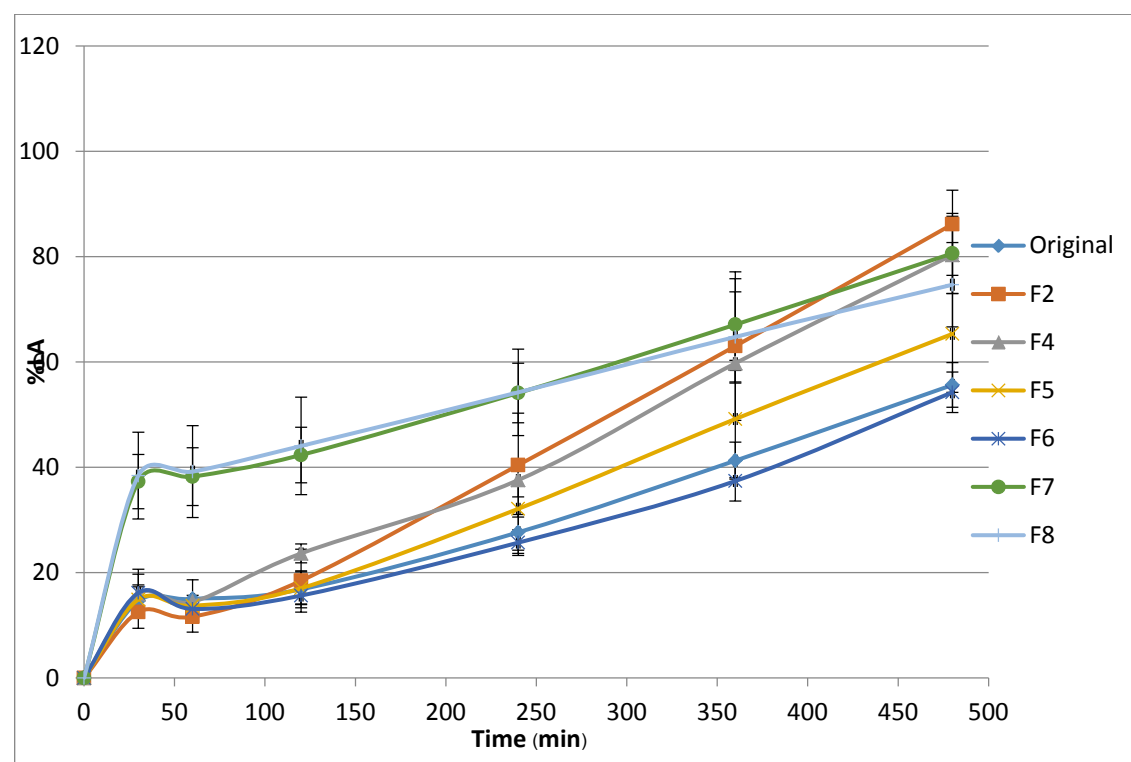
TSP-1 และ HPMC E4M ของ F₆, F₇, F₈ (ต่อ)

Time (min)	% Drug Release			
	ตำรับอ้างอิง มาตรฐาน*	F ₆ *	F ₇ *	F ₈ *
60	15.00 ± 3.64	13.11 ± 1.64	38.22 ± 5.49	39.18 ± 8.72
120	16.84 ± 3.50	15.65 ± 1.60	42.34 ± 5.23	44.06 ± 9.25
240	27.66 ± 3.39	25.70 ± 2.42	54.11 ± 5.66	54.24 ± 8.20
360	41.26 ± 3.52	37.40 ± 3.81	67.09 ± 8.71	64.76 ± 8.55
480	55.63 ± 4.24	52.46 ± 3.85	80.62 ± 7.60	74.67 ± 7.99

* Mean ±SD, n = 6

ตาราง 18 แสดงการเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างของกราฟความสัมพันธ์ของปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาต่อหน่วยเวลา (f_1 , f_2) ของ F_2 , F_4 , F_5 , F_6 , F_7 , F_8

Formula	Portion of modified material in tablet			Result	
	HPMC E4M	TSP-1	TS	f_1 (60-480 min)	f_2 (60-480 min)
F_2	0	50	0	44.78	37.46
F_4	10	40	0	38.65	41.42
F_5	20	30	0	15.07	60.89
F_6	30	20	0	7.72	77.74
F_7	40	10	0	80.56	29.89
F_8	50	0	0	77.07	30.72



รูป 64 กราฟแสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารตัดแปรการปลดปล่อยชนิด TSP-1 และ HPMC E4 ของ F_2 , F_4 , F_5 , F_6 , F_7 , F_8

จากผลการทดลองการศึกษาผลของสัดส่วน TSP-1 : HPMC E4M ในสูตรตำรับต่อความสามารถในการเป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยาพบว่า F_5 , F_6 ให้ค่า f_1 , f_2 อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ นั่นคือ F_5 มีค่า $f_1 = 14.85$, $f_2 = 61.18$ และ F_6 มีค่า $f_1 = 7.72$, $f_2 = 77.74$ ดังนั้นปริมาณของสารคัดแปรการปลดปล่อยที่มีความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยยาให้มีความใกล้เคียงกับยาตำรับอ้างอิงมาตรฐาน คือการใช้ TSP-1: HPMC E4M ในสัดส่วนร้อยละ 20: 30 หรือการใช้ TSP-1: HPMC E4M ในสัดส่วนร้อยละ 30: 20 โดยสัดส่วนของ TSP-1: HPMC E4M = 30: 20 จะมีความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาให้มีความใกล้เคียงกับยาตำรับอ้างอิงมาตรฐานมากกว่า (พิจารณาจากค่า f_1 ที่ต่ำกว่า และ f_2 ที่สูงกว่าการใช้ TSP-1: HPMC E4M ในสัดส่วนร้อยละ 30: 20)

3.2.1.3 ศึกษาผลของ TSP-120% ร่วมกับ HPMC E4M30% และ HPMC E4M เดี่ยว ๆ 30%

ต่อการช่วยเป็นสารควบคุมการปลดปล่อย

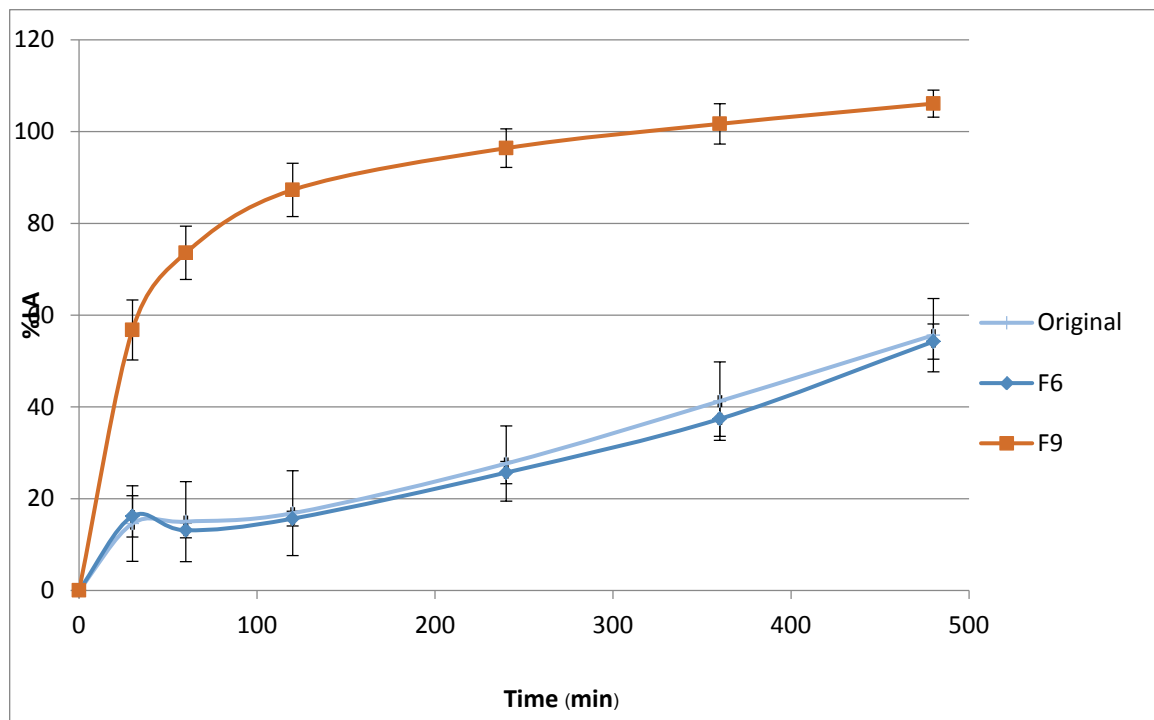
ตาราง 19 แสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปรการปลดปล่อยชนิด TSP-1 และ HPMC E4M ของ F_6 , F_9

Time (min)	% Drug Release		
	ตำรับอ้างอิงมาตรฐาน*	F_6 *	F_9 *
60	15.00 ± 3.64	13.11 ± 1.64	73.57 ± 5.81
120	16.84 ± 3.50	15.65 ± 1.60	87.31 ± 5.81
240	27.66 ± 3.39	25.70 ± 2.42	96.40 ± 4.20
360	41.26 ± 3.52	37.40 ± 3.81	101.69 ± 4.39
480	55.63 ± 4.24	52.46 ± 3.85	106.11 ± 2.95

* Mean ±SD, n = 6

ตาราง 20 แสดงการเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างของกราฟความสัมพันธ์ของปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาต่อหน่วยเวลา (f_1 , f_2) ของ F_6 , F_9

Formula	Portion of modified material in tablet			Result	
	HPMC E4M	TSP-1	TS	f_1 (60-480 min)	f_2 (60-480 min)
F_6	30	20	0	7.72	77.74
F_9	30	0	0	197.39	10.32



รูป 65 กราฟแสดงการเปรียบเทียบ % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปร การปลดปล่อยชนิด TSP-1 และ HPMC E4M ของ F₆, F₉

จากผลการทดลองเปรียบเทียบ % drug release ของ F₆ และ F₉ พบว่า F₆ มีค่า t_1, t_2 อยู่ในช่วงที่ยอมรับ คือ $t_1 = 7.72$, $t_2 = 77.74$ ส่วน F₉ มีค่า $t_1 = 197.39$, $t_2 = 10.32$ แสดงให้เห็นว่าสูตรตำรับ F₆ ที่มีปริมาณ HPMC E4M : TSP-1 = 30 : 20 เป็นสารคัดแปรการปลดปล่อยตัวยา สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ดีกว่า F₉ ที่มีเพียงแต่ HPMC E4M ในสัดส่วน 30% เป็นสารคัดแปรการปลดปล่อยตัวยาเพียงอย่างเดียว จึงสามารถสรุปได้ว่าความสามารถควบคุมการปลดปล่อยของ F₆ ไม่ได้มาจากความสามารถของ HPMC E4M เพียงอย่างเดียวแต่เป็นความสามารถของ TSP-1 ร่วมด้วยเช่นกัน ส่วนการที่ความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาของ F₉ ต่างจาก F₆ มาก อาจเนื่องมาจากแกรนูลที่ได้หลังจากการแรงแห้งจะมีลักษณะเป็นผงละเอียด ทำให้อาเม็ดที่ตอกได้มีความกร่อนสูง ทำให้ความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาดำกว่าที่ควรจะเป็น

3.2.1.4 ศึกษาผลของ HPMC E4M, TSP-1, TG 200 อย่างละ 50% ของสูตรตำรับต่อการเป็นสารควบคุมการปลดปล่อย

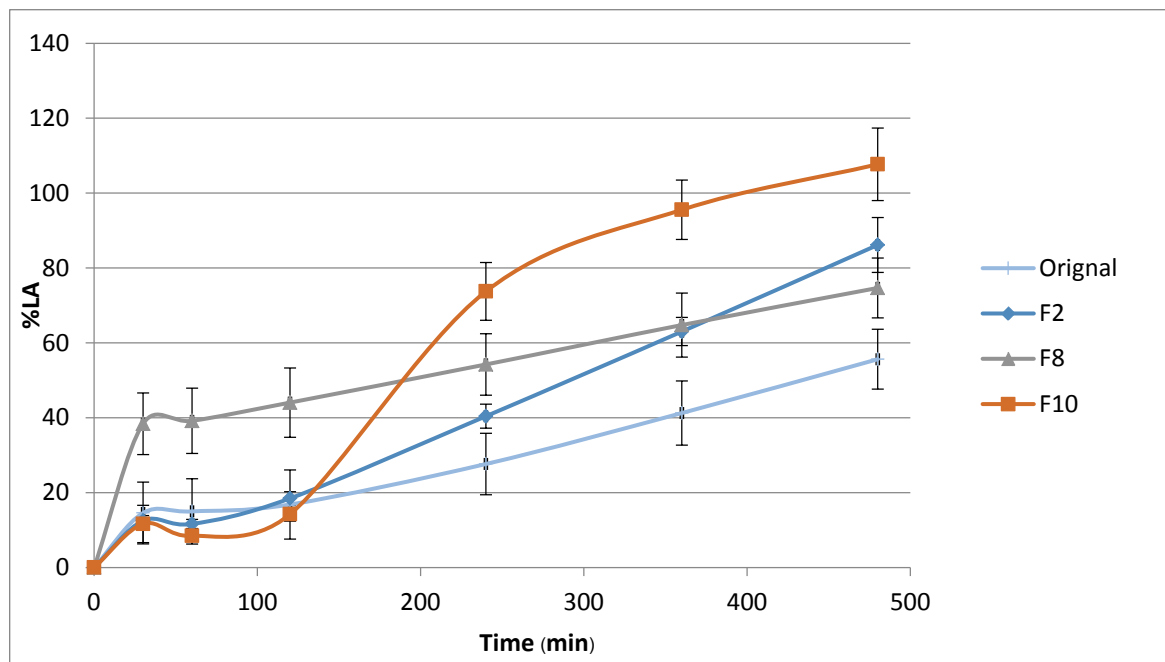
ตาราง 21 แสดง % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารคัดแปรการปลดปล่อยชนิด TSP-1 และ HPMC E4M ของ F_2 , F_8 , F_{10}

Time (min)	% Drug Release			
	ตำรับอ้างอิง มาตรฐาน*	F_2^*	F_8^*	F_{10}^*
60	15.00 ± 3.64	11.64 ± 1.21	39.18 ± 8.72	8.48 ± 1.01
120	16.84 ± 3.50	18.47 ± 1.79	44.06 ± 9.25	14.25 ± 1.84
240	27.66 ± 3.39	40.42 ± 3.20	54.24 ± 8.20	73.75 ± 7.71
360	41.26 ± 3.52	63.02 ± 3.76	64.76 ± 8.55	95.54 ± 7.92
480	55.63 ± 4.24	86.16 ± 7.33	74.67 ± 7.99	107.69 ± 9.70

* Mean ± SD, n = 6

ตาราง 22 การการเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างของกราฟความสัมพันธ์ของปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาต่อหน่วยเวลา (f_1 , f_2) ของ F_2 , F_8 , F_{10}

Formula	Portion of modified material in tablet			Result	
	HPMC E4M	TSP-1	TS	f_1 (60-480 min)	f_2 (60-480 min)
F_2	0	50	0	44.78	37.46
F_8	50	0	0	77.07	30.72
F_{10}	0	0	50	103.28	20.12



รูป 66 กราฟแสดงการเปรียบเทียบ % Drug Release ของแต่ละสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารตัดแปรการปลดปล่อยชนิด TSP-1 และ HPMC E4M ของสูตรตำรับ F₂, F₈, F₁₀

จากผลการทดลองการเปรียบเทียบการใช้ HPMC E4M, TSP-1, TS อย่างละ 50% ของสูตรตำรับต่อการเป็นสารควบคุมการปลดปล่อยตัวยาพบว่า สูตรตำรับ F₂(50%TSP-1)มีค่า f_1 , f_2 เข้าใกล้ช่วงที่ยอมรับมากที่สุด คือ $f_1 = 44.78$ และ $f_2 = 37.46$ เพราะฉะนั้นสรุปได้ว่าการใช้ TSP-1 เดี่ยว ๆ มีความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยได้ดีกว่าการใช้ HPMC E4M เดี่ยว ๆ และ TS เดี่ยว ๆ ในสัดส่วน 50% เนื่องจากสูตรตำรับที่ใช้ HPMC E4M เป็นสารตัดแปรการปลดปล่อยนั้น แกรนูลที่ได้หลังจากการแรงแห้งจะมีลักษณะเป็นผงละเอียด ทำให้ยาเม็ดที่ดอกได้มีความกรอบสูง ทำให้ความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยต่ำกว่าที่ควรจะเป็น สูตรตำรับที่ใช้ TS เป็นสารตัดแปรการปลดปล่อยนั้นมีค่า f_1 , f_2 อยู่ในช่วงที่ไม่ยอมรับ เนื่องจาก TS มีสารชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรตปะปนอยู่เป็นจำนวนมากกว่า ทำให้ความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยต่ำกว่าการใช้ TSP-1 เป็นสารตัดแปรการปลดปล่อย แต่อย่างไรก็ตามในช่วง 2 ชั่วโมงแรกความสามารถในการเป็นสารตัดแปรการปลดปล่อยของ TS และ TSP-1 มีความใกล้เคียงกัน จึงอาจเป็นไปได้ว่าการสกัดเอาสารอื่นที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรตออกจาก TS ทำให้ความสามารถในการปลดปล่อยตัวยาได้อย่างสม่ำเสมอมากขึ้น

4. การศึกษาความคงตัวของเม็ดยา

เนื่องจากตาม ASEAN guideline on stability study of drug product, 22 February 2005.⁽²³⁾ ได้ให้
ข้อแนะนำในการทดสอบผลิตภัณฑ์ยาเม็ด ดังแสดงในตาราง 23

ตาราง 23 แสดงการประเมินความคงตัวในสภาวะเร่ง

Type of container/study	Storage condition	Testing Frequency	Evaluation
Accelerated studies	40° C ± 2°C/75%/RH ± 5% RH	0, 3, 6 months	Appearance, odor, color, assay , degradation product, dissolution, moisture hardness/friability

ในการศึกษาครั้งนี้ขอศึกษาการประเมินความคงตัวในสภาวะเร่ง เพียง 2 สัปดาห์ คือ 0, 1, 2 สัปดาห์ และประเมินเพียง hardness และ dissolution ได้ผลการทดลองดังนี้

4.1 Hardness

ตาราง 24 แสดงความแข็งของเม็ดยา (kp) เมื่อเก็บไว้ใน อุณหภูมิ 40 °C ความชื้น 75 % RH ที่เวลาต่างกัน

เม็ดที่	ความแข็งเมื่อเวลาผ่านไป		
	0 วัน (21/12/12)	7 วัน (28/12/12)	14 วัน (04/01/13)
1	6.4	2.2	N/A
2	6.6	3.0	N/A
3	6.4	2.8	N/A
4	6.0	3.6	N/A
5	6.4	3.2	N/A
6	6.6	3.2	N/A
7	6.2	3.2	N/A
8	6.4	3.2	N/A
9	6.8	2.0	N/A
10	6.8	3.4	N/A

ความแข็งเฉลี่ย	6.46	2.98	N/A
เม็คท์	ความแข็งเมื่อเวลาผ่านไป		
	0 วัน (21/12/12)	7 วัน (28/12/12)	14 วัน (04/01/13)
ความแข็งมากที่สุด	6.8	3.6	N/A
ความแข็งน้อยที่สุด	6.0	2.0	N/A
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.25	0.51	N/A
สัมประสิทธิ์การแปรผัน (ร้อยละ)	3.88	17.62	N/A

4.2 Dissolution study

ตาราง 25 แสดง % Drug release ของ F6 ที่เวลาต่าง ๆ กัน

Time (min)	% Drug Release			
	Original	F ₆		
		21/12/12	28/12/12	04/01/13
60	15.00 ± 3.64	13.11 ± 1.64	22.46 ± 2.63	N/A
120	16.84 ± 3.50	15.65 ± 1.60	26.57 ± 2.59	N/A
240	27.66 ± 3.39	25.70 ± 2.42	40.92 ± 3.97	N/A
360	41.26 ± 3.52	37.40 ± 3.81	60.75 ± 3.97	N/A
480	55.63 ± 4.24	52.46 ± 3.85	86.63 ± 4.94	N/A

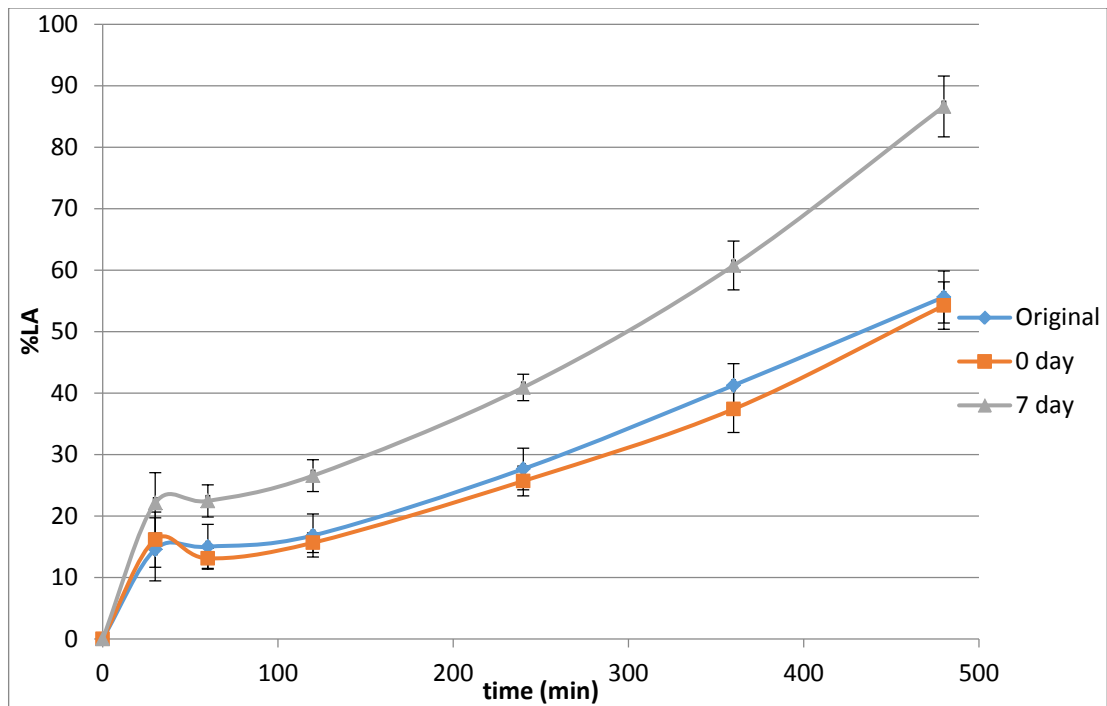
ด

ตาราง 26 แสดงผลการศึกษาคงตัวของ F6 ที่เวลาต่าง ๆ กัน

วันที่ทำการทดสอบ	ความแข็งเฉลี่ย (kp)	Result	
		f ₁ (60-480 min)	f ₂ (60-480 min)
21/12/12	6.46 [†]	7.72	77.74
28/12/12	2.98 [†]	51.75	36.89
04/01/13	N/A	N/A	N/A

[†] มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$), ข้อมูลของวันที่ 21/12/12 อ้างอิงจากข้อมูลของวันที่ 04/12/12

ไม่มีข้อมูลของวันที่ 04/01/13 เนื่องจากพบว่าข้อมูลของวันที่ 27/12/12 ที่ได้พบว่าเม็ดยามีความไม่คงตัวเกิดขึ้น จึงไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาความคงตัวต่อ

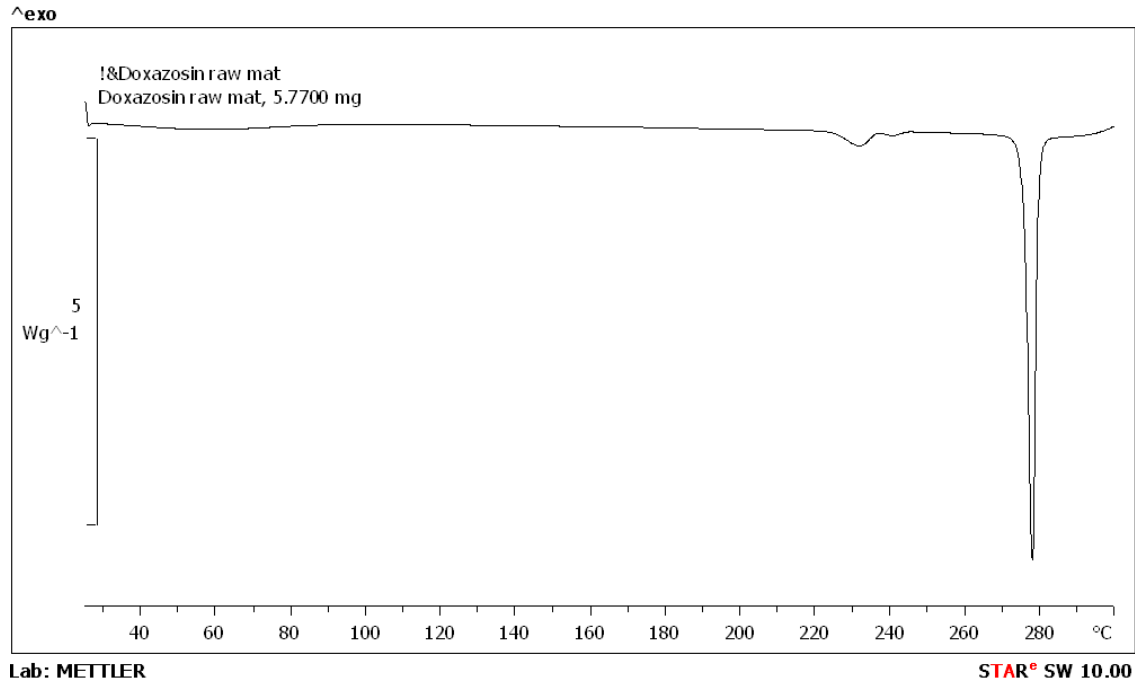


รูป 67 กราฟแสดงการเปรียบเทียบ % Drug Release ของสูตรตำรับ F6 ที่เวลา 0, 7 วัน หลังการผลิต

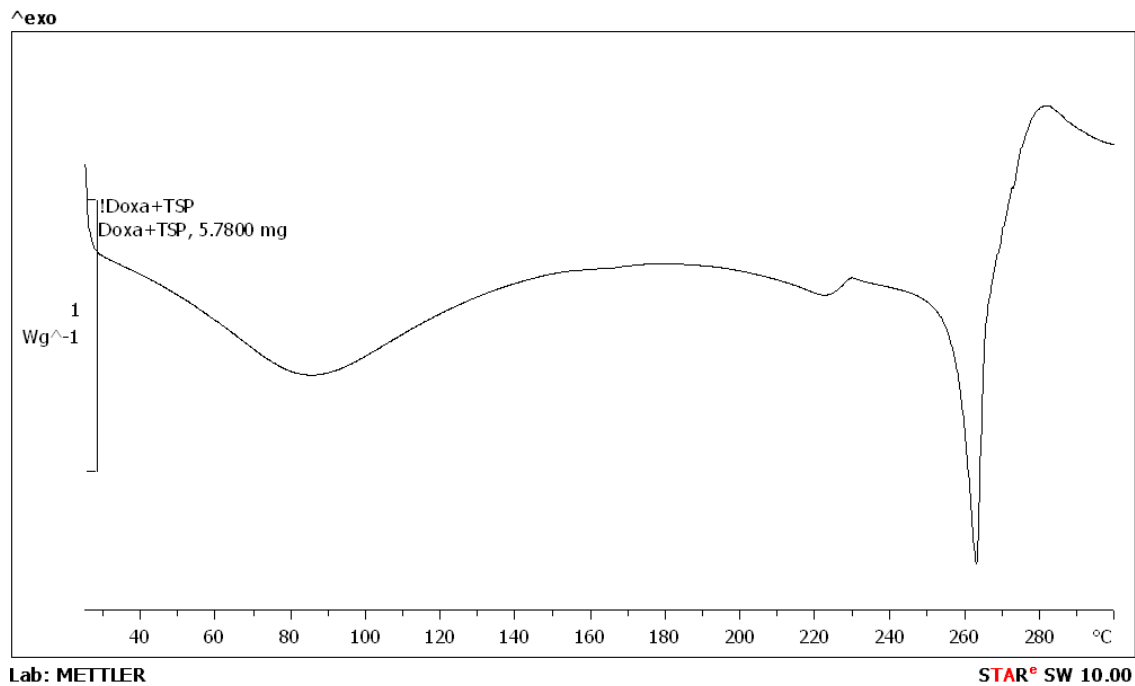
จากผลการทดลองพบว่า เมื่อเก็บตัวยาไว้ในสภาวะเร่งเป็นเวลา 7 วัน ค่าความแข็งที่ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ ตอนแรก นอกจากนี้ ค่า f_1 , f_2 ที่ได้มีความแตกต่างจากตอนแรกและตำรับอ้างอิงมาตรฐานอย่างมาก ทั้งนี้จะเป็นเพราะสารที่ใช้ในการดัดแปรการปลดปล่อยเป็นคาร์โบไฮเดรตธรรมชาติ ซึ่งมีลักษณะคล้ายยาง เมื่อถูกความร้อนสูงถึง 40°C จึงทำให้มีลักษณะอ่อนตัวลง และการที่สารหลายตัวที่เป็นองค์ประกอบในสูตรตำรับสามารถดูดความชื้นได้ดี ก็เป็นสาเหตุให้ความแข็งจึงลดลง ซึ่งทำให้ความสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาของสารดัดแปรการปลดปล่อยลดลง

4.3 ความไม่เข้ากันของตัวยาและสารช่วยอื่นๆ

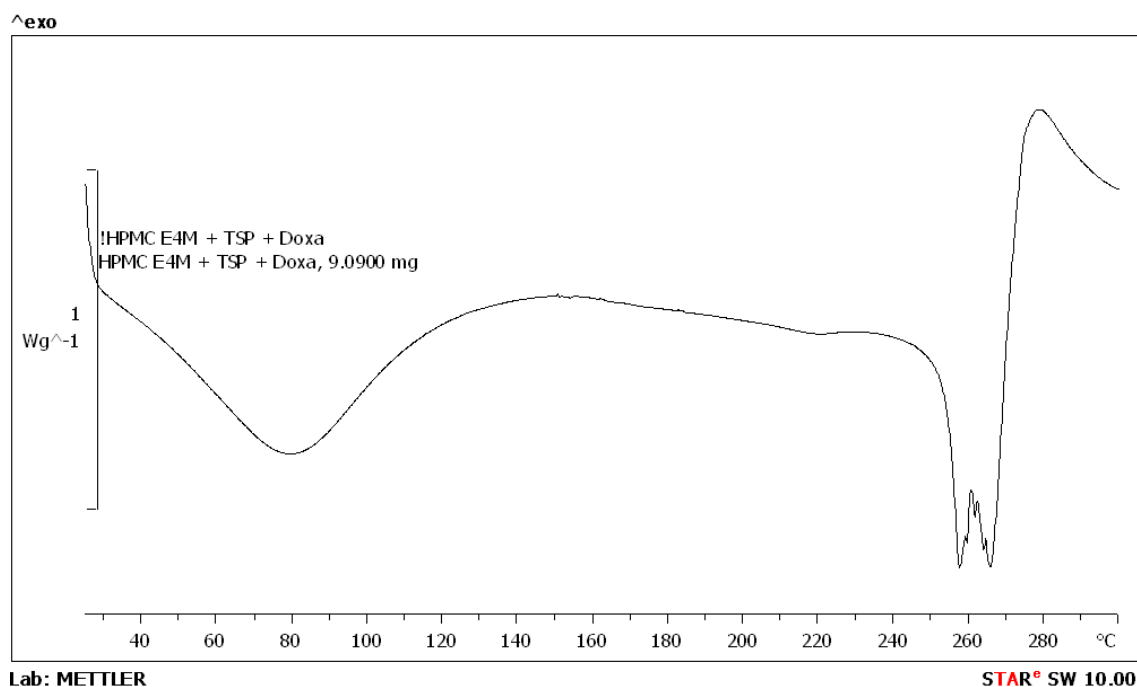
เป็นการทดสอบความไม่เข้ากันของตัวยาและสารช่วยอื่นๆ ในสูตรตำรับ โดยใช้การวิเคราะห์ด้วย Differential scanning calorimetry (DSC) ได้ผลการทดลองดังนี้



รูป 68 แสดง DSC Thermogram ของ Doxazosin mesylate



รูป 69 แสดง DSC Thermogram ของ Doxazosin mesylate : TSP-1 เท่ากับ 1:1



รูป 70 แสดง DSC Thermogram ของ Doxazosin mesylate : TSP-1: HPMC E4M เท่ากับ 1:1:1

จากรูปที่ 68 แสดง DSC Thermogram ของ Doxazosin mesylate ปรากฏ endothermic peak อยู่ที่ประมาณ 279 °C จากนั้นเมื่อทำการผสม Doxazosin mesylate ร่วมกับ TSP-1 ในอัตราส่วน 1:1 แล้ววิเคราะห์ด้วย DSC อีกครั้งพบว่าได้ผลการทดลองดังรูปที่ 69 แต่ endothermic peak ของตัวของ Doxazosin mesylate เลื่อนมาทางซ้ายกลายเป็น 262 °C สามารถอธิบายได้ด้วยการที่เมื่อเพิ่มพลังงานความร้อนเข้าไป TSP-1 เกิดการหลอมเหลวหลังจากนั้นส่วนที่เป็นของแข็งที่เหลือของ TSP-1 อยู่ล้อมรอบตัวยา Doxazosin mesylate ช่วยส่งผ่านพลังงานความร้อนทำให้สามารถหลอมเหลวได้เร็วกว่าจุดหลอมเหลวปกติจึงปรากฏ peak ออกมาก่อนที่จะถึง endothermic peak ของ Doxazosin mesylate หรืออาจเกิดอันตรกิริยากันระหว่าง Doxazosin mesylate กับ TSP-1 ส่วนรูป 70 แสดง DSC Thermogram ของ Doxazosin mesylate : TSP-1: HPMC E4M เท่ากับ 1:1:1 ก็สามรถอธิบายได้ในลักษณะเดียวกัน

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย

การสกัดเอาคาร์โบไฮเดรตจากผงแป้งในเมล็ดมะขาม โดยวิธีตกตะกอนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (TSP-1) และวิธีพ่นแห้ง (TSP-2) มีคุณสมบัติทางฟิสิกส์เคมีใกล้เคียงกัน แต่ลักษณะอนุภาคที่ได้มีความแตกต่างกัน อนุภาคที่ผ่านการพ่นแห้งจะมีลักษณะกลมเล็กกว่า แต่ได้ร้อยละของผลผลิตน้อย จึงศึกษาเฉพาะ TSP-1 ในการเป็นสารคัดแปรการปลดปล่อยตัวยา Doxazosin mesylate พบว่าปริมาณ TSP-1 ที่เหมาะสมสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ใกล้เคียงกับตำรับอ้างอิงมาตรฐาน และเมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดยาที่ใช้ผงแป้งที่ไม่ได้สกัดคาร์โบไฮเดรต (TS) ความแข็งของเม็ดยาที่ตอกได้ต่ำกว่าและไม่สามารถคงรูปร่างได้ในการทดสอบการพองตัว ซึ่งอาจเกิดจากองค์ประกอบของสารอื่นที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรตปนเปื้อน นอกจากนี้การใช้ TSP-1 ร่วมกับ HPMC E4M เป็นสารคัดแปรการปลดปล่อยในสัดส่วนที่เหมาะสมจะทำให้มีประสิทธิภาพการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาคีขึ้น เม็ดยามีความสามารถในการพองตัวเป็นเจลเมื่อสัมผัสกับน้ำและยังคงรูปร่างของเม็ดยาได้ดี เมื่อเปรียบเทียบกับ การใช้ HPMC E4M ในสูตรตำรับเพียงอย่างเดียว การสกัดคาร์โบไฮเดรตจากเมล็ดมะขามเพื่อเป็นสารช่วยทางเภสัชกรรม จึงเป็นอีกทางเลือกในการศึกษาและพัฒนาศักยภาพการเป็นสารคัดแปรการปลดปล่อยต่อไป

รายการอ้างอิง

1. Mirhosseini H, Amid BT. A review study on chemical composition and molecular structure of newly plant gum exudates and seed gums. *Food Research International*. 2012;46(1):387-98.
2. Kumar GKP, Gangarao B, Kotha NSLR. Isolation and Evaluation of Tamarind Seed Polysaccharide being used as a Polymer in Pharmaceutical Dosage Forms. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2011;2(2):274-90.
3. ณรงค์ สาริสุต. การผลิตยาออกฤทธิ์เนื้่น และระบบนำส่งยาแบบต่าง ๆ. พิมพ์ครั้งที่ 1 ed. กรุงเทพมหานคร: หจก. ไทยมิตรการพิมพ์; 2535. หน้า 135-7.
4. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. *Ansel's Pharmaceutical dosage form and drug delivery system*. 9 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 257-67 p.
5. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6 ed. Avenue: Pharmarceutical Press and American Pharmacists Association; 2009.
6. Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on durg release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2010;67(3):217-33.
7. Wang Z, Shmeis RA. *Dissolution Controlled Drug Delivery Systems*. In: Li X, Jasti BR, editors. *Design of Controlled Release Drug Delivery systems*. New York: McGraw-Hill. p. 139-68.
8. RASALA TM, KALE VV, LOHIYA GK, MOHARIR KS, ITTADWAR AM, AWARI JG. Chemistry and Pharmaceutical Applications of Excipients Derived from Tamarind. *Asian Journal of Chemistry*. 2011;23(4):1421-3.
9. Siddig KE, H.P.M.Gunasena, B.A.Prasad, D.K.N.G.Pushpakumara, Ramana KVR, P.Vijayanand, et al. Tamarind, Tamarindus indica L. *Fruits for the Future* 1. 2006.
10. กรมส่งเสริมการเกษตร กระทรวงเกษตรและสหกรณ์. การปลูกมะขาม 2010 [7/8/2012]. Available from: <http://www.doae.go.th/library/html/detail/tamarind>
11. Kulkarni D, Dwivedi AK, Sarin JPS, Singh S. Tamarind Seed Polyose : A Potential Polysaccharide For Sustained Release Of Verapamil Hydrochloride As a Model Drug. *Indian J Pharm Sci*. 1997;59(1):1-7.
12. Sumathi S, Alok RR. Role of Modlating factors on release of cafeine from tamarind seed polysaccharide tablets. *Trends Biomater Artif Organs*.17(1):41-6.

13. Mishra M, Khandare J. Tamarind seed polysaccharides: biodegradable polymer for colonic drug delivery. Second International Conference and Indo-Canadian Satellite Symposium on Pharmaceutical Science, Technology, Practice and Natural Products, Conference Chronicle 2007.
14. Datta R, Bandyopadhyay A. A new nasal drug delivery system for diazepam using natural mucoadhesive polysaccharide obtained from tamarind seeds. Saudi Pharm Journal. 2006;14:115-9.
15. Jania GK, Shahb DP, Prajapatia VD, Jainb VC. Gums and mucilages: versatile excipients for pharmaceutical formulations. Gums and mucilages/Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009;4(5):308-3322.
16. U.S. national Library of Medicine. CARDURA XL (doxazosin mesylate) tablet, multilayer, extended release 2012 [9/8/2012].
17. Chung M, Vashi V, Puente J, Sweeney M, Meredith P. Clinical pharmacokinetics of doxazosin in a controlled-release gastrointestinal therapeutic system (GITS) formulation. Blackwell Science. 1999;48:678-87.
18. Pharmacopeia TUS. The United States Pharmacopeia 35
The National Formulary 30. Rockville MD: United State Pharmacopeia Convection; 2012.
19. ชีระ ฤทธิรอด. การผลิตโพลีแซคคาไรด์จากเนื้อในเมล็ดมะขามในชั้นอุตสาหกรรมนำร่อง. 1991.
20. Europe Co. Swelling Index. European Pharmacopoeia. 4 ed. Strassbourg Cedex: The Directorate for the Quality of Medicine & of the Healthcare; 2002. p. 181.
21. คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. คู่มือปฏิบัติการเภสัชอุตสาหกรรม 1. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม; 2554.
22. Kathiresan K, Kiran K, Vijin P, Sreenu V, Manavalan R. Formulation and Delvolpment of Indomethacin sustained release tablets. International Journal of PharmTech Research. 2010:794-7.
23. Asean guideline on Stabily of drug product. 9th ACCSQ-PPWG Meeting; Philippines 21-24 February 2005.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก.

ตารางที่ 1ก แสดงความแข็งเม็ดยา (kp) ของเม็ดยาที่ตอกได้ในแต่ละสูตรตำรับ

เม็ดยาที่	สูตรตำรับ	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅
	1	6.2	6.8	3.6	6.4	6.0
	2	6.8	6.4	3.8	6.2	6.6
	3	6.4	6.6	3.6	5.8	6.0
	4	6.6	6.4	3.0	6.4	6.0
	5	6.5	6.4	3.8	5.2	6.2
	6	6.3	6.2	3.7	6.3	6.3
	7	5.9	6.0	2.9	6.7	6.4
	8	6.8	6.3	3.4	6.4	6.2
	9	7.1	6.2	3.6	6.4	6.4
	10	6.7	6.0	3.7	6.6	6.6
	ความแข็งเฉลี่ย	6.53	6.33	3.51	6.22	6.27
	ความแข็งมากที่สุด	7.1	6.8	3.8	6.7	6.6
	ความแข็งน้อยที่สุด	5.9	6.0	2.9	5.2	6.0
	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.35	0.25	0.32	0.43	0.23
	สัมประสิทธิ์การแปรผัน (ร้อยละ)	5.31	3.94	9.05	6.98	3.68

ตารางที่ 2ก แสดงความแข็งเม็ดยา (kp) ของเม็ดยาที่ตอกได้ในแต่ละสูตรตำรับ

เม็ดยาที่	สูตรตำรับ	F ₆	F ₇	F ₈	F ₉	F ₁₀
	1	6.4	6.0	6.0	6.0	5.8
	2	6.6	6.2	6.2	6.7	6.0
	3	6.4	6.6	6.4	6.2	5.7
	4	6.0	5.8	6.8	6.5	5.4
	5	6.4	6.2	6.4	6.4	5.6
	6	6.6	6.6	7.0	6.3	5.3
	7	6.2	6.2	5.8	6.7	5.2
	8	6.4	6.2	7.0	6.8	4.9
	9	6.8	6.0	6.2	6.4	5.0
	10	6.8	6.4	5.8	6.2	5.2

ความแข็งเฉลี่ย	6.46	6.22	6.36	6.42	5.41
ความแข็งมากที่สุด	6.8	6.6	7.0	6.8	6.0
ความแข็งน้อยสุด	6.0	5.8	5.8	6.0	4.9
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.25	0.26	0.45	0.26	0.36
สัมประสิทธิ์การแปรผัน (ร้อยละ)	3.88	4.14	7.08	4.01	6.60

ตารางที่ 3ก แสดงความหนาเม็ดยา (mm) ของเม็ดยาที่ตอกได้ในแต่ละสูตรตำรับ

เม็ดที่ \ สูตรตำรับ	F ₁₀	F ₁₁	F ₁₂	F ₁₇	F ₁₈
1	4.211	4.342	4.287	4.209	4.307
2	4.189	4.282	4.361	4.370	4.258
3	4.171	4.421	4.357	4.342	4.420
4	4.205	4.358	4.249	4.272	4.300
5	4.217	4.307	4.401	4.202	4.332
6	4.284	4.328	4.368	4.270	4.432
7	4.157	4.283	4.311	4.332	4.328
8	4.208	4.391	4.257	4.198	4.345
9	4.288	4.310	4.307	4.301	4.324
10	4.302	4.323	4.321	4.253	4.317
ความหนาเฉลี่ย	4.2232	4.3345	4.3219	4.2749	4.3363
ความหนามากสุด	4.302	4.421	4.401	4.370	4.432
ความหนาน้อยสุด	4.157	4.282	4.249	4.198	4.258
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.0507	0.0450	0.0497	0.0611	0.0529
สัมประสิทธิ์การแปรผัน (ร้อยละ)	1.20	1.04	1.15	1.43	1.22

ตารางที่ 4ก แสดงความหนาเม็ดยา (mm) ของเม็ดยาที่ตอกได้ในแต่ละสูตรตำรับ

เม็ดที่ \ สูตรตำรับ	F ₁₉	F ₂₀	F ₂₁	F ₂₂	F ₂₃
1	4.402	4.428	4.522	4.260	4.182
2	4.278	4.432	4.520	4.320	4.362
3	4.270	4.551	4.490	4.283	4.198
4	4.361	4.510	4.410	4.342	4.211
5	4.418	4.542	4.462	4.347	4.108
6	4.340	4.543	4.539	4.285	4.141
7	4.371	4.537	4.528	4.287	4.220
8	4.412	4.580	4.501	4.365	4.302
9	4.274	4.535	4.512	4.307	4.258
10	4.458	4.540	4.518	4.309	4.212
ความหนาเฉลี่ย	4.3584	4.5198	4.5002	4.3105	4.2194
ความหนามากสุด	4.458	4.580	4.539	4.365	4.362
ความหนาน้อยสุด	4.270	4.428	4.410	4.260	4.108
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.0668	0.0503	0.0384	0.0332	0.0739
สัมประสิทธิ์การแปรผัน (ร้อยละ)	1.53	1.11	0.85	0.77	1.75

ตารางที่ 5ก แสดงน้ำหนักเม็ดยา (mg) ของเม็ดยาที่ตอกได้ในแต่ละสูตรตำรับ

สูตรตำรับ เม็ดที่	F ₁₀	F ₁₁	F ₁₂	F ₁₇	F ₁₈
1	300	294	293	296	304
2	294	297	294	305	308
3	295	300	302	298	303
4	297	302	301	301	308
5	300	295	296	306	292
6	300	296	301	307	304
7	300	302	294	307	300
8	299	296	299	292	300
9	299	294	305	302	309
10	300	296	294	291	307
11	294	294	304	307	294
12	298	293	300	299	294
13	306	305	302	292	307
14	296	293	307	292	299
15	294	292	298	306	304
16	292	296	297	295	294
17	292	296	302	297	290
18	304	299	292	305	291
19	299	305	307	309	302
20	297	304	297	297	310
น้ำหนักเฉลี่ย	297.80	297.45	299.25	300.20	301.50
น้ำหนักมากที่สุด	306	305	307	309	310
น้ำหนักน้อยที่สุด	292	297	292	291	290
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	3.68	4.16	4.60	6.03	6.14
สัมประสิทธิ์การแปรผัน (ร้อยละ)	1.24	1.40	1.54	2.01	2.04

ตารางที่ 6 แสดงน้ำหนักเม็ดยา (mg) ของเม็ดยาที่ตอกได้ในแต่ละสูตรตำรับ

เม็ดยาที่	สูตรตำรับ	F ₁₉	F ₂₀	F ₂₁	F ₂₂	F ₂₃
1		302	293	298	301	299
2		302	299	306	298	300
3		308	308	296	310	301
4		307	292	297	298	309
5		292	292	297	304	297
6		298	299	297	291	307
7		298	297	291	290	309
8		299	305	305	302	304
9		294	296	298	297	300
10		298	297	302	307	306
11		292	297	299	292	294
12		303	296	307	310	305
13		303	290	297	303	306
14		292	308	304	310	305
15		292	290	310	301	304
16		294	298	292	302	297
17		305	299	292	300	308
18		297	302	294	299	297
19		292	296	290	297	300
20		303	301	306	298	291
	น้ำหนักเฉลี่ย	298.55	297.75	298.90	300.50	302.05
	น้ำหนักมากที่สุด	308	308	310	310	309
	น้ำหนักน้อยสุด	292	290	290	290	291
	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	5.36	5.21	5.84	5.87	5.21
	สัมประสิทธิ์การแปรผัน (ร้อยละ)	1.79	1.75	1.95	1.95	1.72

ตารางที่ 7ก แสดงผลการวัด pH ของคาร์โบไฮเดรตที่ 1% ที่กระจายตัวในน้ำ

สารที่วัด pH ที่วัดได้	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน
TG 200	6.27	6.47	6.53	6.42	0.14
TSP-1	6.18	6.15	6.14	6.16	0.02

Bulk & Tapped Density ของคาร์โบไฮเดรต

1. การหา Bulk Density ของคาร์โบไฮเดรตที่ยังไม่ได้สกัด (TS)

$$\text{ครั้งที่ 1: Bulk Density} = 30.0 \text{ g} / 74.7 \text{ ml} = 0.402 \text{ g/ml}$$

$$\text{ครั้งที่ 2: Bulk Density} = 30.0 \text{ g} / 74.7 \text{ ml} = 0.402 \text{ g/ml}$$

$$\text{ครั้งที่ 3: Bulk Density} = 30.0 \text{ g} / 74.7 \text{ ml} = 0.402 \text{ g/ml}$$

$$\text{ค่าเฉลี่ย} = (0.402 + 0.401 + 0.384) / 3 = 0.396 \text{ g/ml}$$

2. การหา Tapped Density ของคาร์โบไฮเดรตที่ยังไม่ได้สกัด (TS)

$$\text{ครั้งที่ 1: Tapped Density} = 30.0 \text{ g} / 56.2 \text{ ml} = 0.534 \text{ g/ml}$$

$$\text{ครั้งที่ 2: Tapped Density} = 30.0 \text{ g} / 56.5 \text{ ml} = 0.531 \text{ g/ml}$$

$$\text{ครั้งที่ 3: Tapped Density} = 30.0 \text{ g} / 57.0 \text{ ml} = 0.526 \text{ g/ml}$$

$$\text{ค่าเฉลี่ย} = (0.534 + 0.531 + 0.526) / 3 = 0.530 \text{ g/ml}$$

3. การหา Carr's Index ของคาร์โบไฮเดรตที่ยังไม่ได้สกัด (TS)

$$\text{ครั้งที่ 1: } (0.534 - 0.402) / 0.534 \times 100 = 24.72$$

$$\text{ครั้งที่ 2: } (0.531 - 0.401) / 0.531 \times 100 = 24.48$$

$$\text{ครั้งที่ 3: } (0.526 - 0.384) / 0.526 \times 100 = 27.00$$

$$\text{ค่าเฉลี่ย} = (24.72 + 24.48 + 27.00) / 3 = 25.40$$

ตารางที่ 8ก แสดงผลการวัด Bulk Density และ Tapped Density ของคาร์โบไฮเดรตที่ที่ยังไม่ได้สกัด (TS)

	Bulk Density (g/ml)	Tapped Density (g/ml)	Carr's Index
ครั้งที่ 1	0.402	0.534	24.72
ครั้งที่ 2	0.401	0.531	24.48
ครั้งที่ 3	0.384	0.526	27.00
ค่าเฉลี่ย	0.396	0.530	25.40

1. การหา Bulk Density ของคาร์โบไฮเดรตที่ผ่านการสกัดแล้ว (TSP-1)

$$\text{ครั้งที่ 1: Bulk Density} = 37.767 \text{ g}/70 \text{ ml} = 0.540 \text{ g/ml}$$

$$\text{ครั้งที่ 2: Bulk Density} = 40.175 \text{ g}/70 \text{ ml} = 0.578 \text{ g/ml}$$

$$\text{ครั้งที่ 3: Bulk Density} = 36.335 \text{ g}/70 \text{ ml} = 0.519 \text{ g/ml}$$

$$\text{ค่าเฉลี่ย} = (0.540 + 0.578 + 0.519) / 3 = 0.546 \text{ g/ml}$$

2. การหา Tapped Density คาร์โบไฮเดรตที่ผ่านการสกัดแล้ว (TSP-1)

$$\text{ครั้งที่ 1: Tapped Density} = 37.767 \text{ g}/54.0 \text{ ml} = 0.699 \text{ g/ml}$$

$$\text{ครั้งที่ 2: Tapped Density} = 40.175 \text{ g}/58.7 \text{ ml} = 0.684 \text{ g/ml}$$

$$\text{ครั้งที่ 3: Tapped Density} = 36.335 \text{ g}/51.2 \text{ ml} = 0.710 \text{ g/ml}$$

$$\text{ค่าเฉลี่ย} = (0.699 + 0.684 + 0.526) / 3 = 0.698 \text{ g/ml}$$

3. การหา Carr's Index คาร์โบไฮเดรตที่ผ่านการสกัดแล้ว (TSP-1)

$$\text{ครั้งที่ 1: } (0.699 - 0.540) / 0.699 \times 100 = 18.57$$

$$\text{ครั้งที่ 2: } (0.684 - 0.578) / 0.684 \times 100 = 15.52$$

$$\text{ครั้งที่ 3: } (0.710 - 0.519) / 0.710 \times 100 = 26.86$$

$$\text{ค่าเฉลี่ย} = (18.57 + 15.52 + 26.86) / 3 = 20.32$$

ตารางที่ 9ก แสดงผลการวัด Bulk Density และ Tapped Density ของคาร์โบไฮเดรตที่ผ่านการสกัดแล้ว (TSP-1)

	Bulk Density (g/ml)	Tapped Density (g/ml)	Carr's Index
ครั้งที่ 1	0.540	0.699	18.57
ครั้งที่ 2	0.578	0.684	15.52
ครั้งที่ 3	0.519	0.710	26.86
ค่าเฉลี่ย	0.546	0.698	20.32

ขนาดอนุภาคของแป้งที่ผ่านการสกัด

ใช้แป้งทดสอบน้ำหนัก = 103.56 กรัม ได้ผลการทดสอบดังตารางด้านล่าง

ตารางที่ 10ก แสดงผลการร่อน

Sieve size	น้ำหนักแรง (g)	น้ำหนักแรง + แป้ง (g)	น้ำหนักแป้ง (g)	คิดเป็นร้อยละ
1 mm	486.74	486.74	0.00	0.00
0.71mm	473.46	473.56	0.10	0.10
0.5 mm	454.11	454.28	0.17	0.16
0.355 mm	436.68	444.02	7.34	7.09
0.3 mm	435.71	440.74	5.03	4.86
ฐาน	407.54	498.46	90.92	87.79
รวม			103.56	100.00

ความชื้นในแป้ง: โดยการวัด LOD

ตารางที่ 11ก แสดงการวัดความชื้นของ polysaccharide โดยการวัด % Loss On Drying (LOD)

สารที่วัด	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย
LOD (%)				
TS	3.01	2.99	3.07	3.02
TSP-1	7.62	7.63	7.23	7.49

Swelling Index: ของคาร์โบไฮเดรต TS

การคำนวณ

$$\text{ครั้งที่ 1: Swelling Index} = (4.0 \text{ ml} - 2.9 \text{ ml}) / 2.9 \text{ ml} \times 100 = 37.93 \%$$

$$\text{ครั้งที่ 2: Swelling Index} = (4.7 \text{ ml} - 2.9 \text{ ml}) / 2.9 \text{ ml} \times 100 = 62.07 \%$$

$$\text{ครั้งที่ 3: Swelling Index} = (5.0 \text{ ml} - 3.0 \text{ ml}) / 3.0 \text{ ml} \times 100 = 66.67 \%$$

$$\text{ค่าเฉลี่ย} = (37.93 + 62.07 + 66.67) / 3 = 55.56 \%$$

ตารางที่ 12ก แสดงผลการวัด Swelling Index ของ TS

	ปริมาตรก่อนพองตัว	ปริมาตรหลังพองตัว	Swelling Index (%)
ครั้งที่ 1	2.9 ml	4.0 ml	37.93
ครั้งที่ 2	2.9 ml	4.7 ml	62.07
ครั้งที่ 3	3.0 ml	5.0 ml	66.67
ค่าเฉลี่ย	2.93 ml	4.57 ml	55.56

Swelling Index: ของคาร์โบไฮเดรต TSP-1

การคำนวณ

$$\text{ครั้งที่ 1: Swelling Index} = (2.55 \text{ ml} - 2.0 \text{ ml}) / 2.0 \text{ ml} \times 100 = 27.50 \%$$

$$\text{ครั้งที่ 2: Swelling Index} = (2.75 \text{ ml} - 2.0 \text{ ml}) / 2.0 \text{ ml} \times 100 = 37.50 \%$$

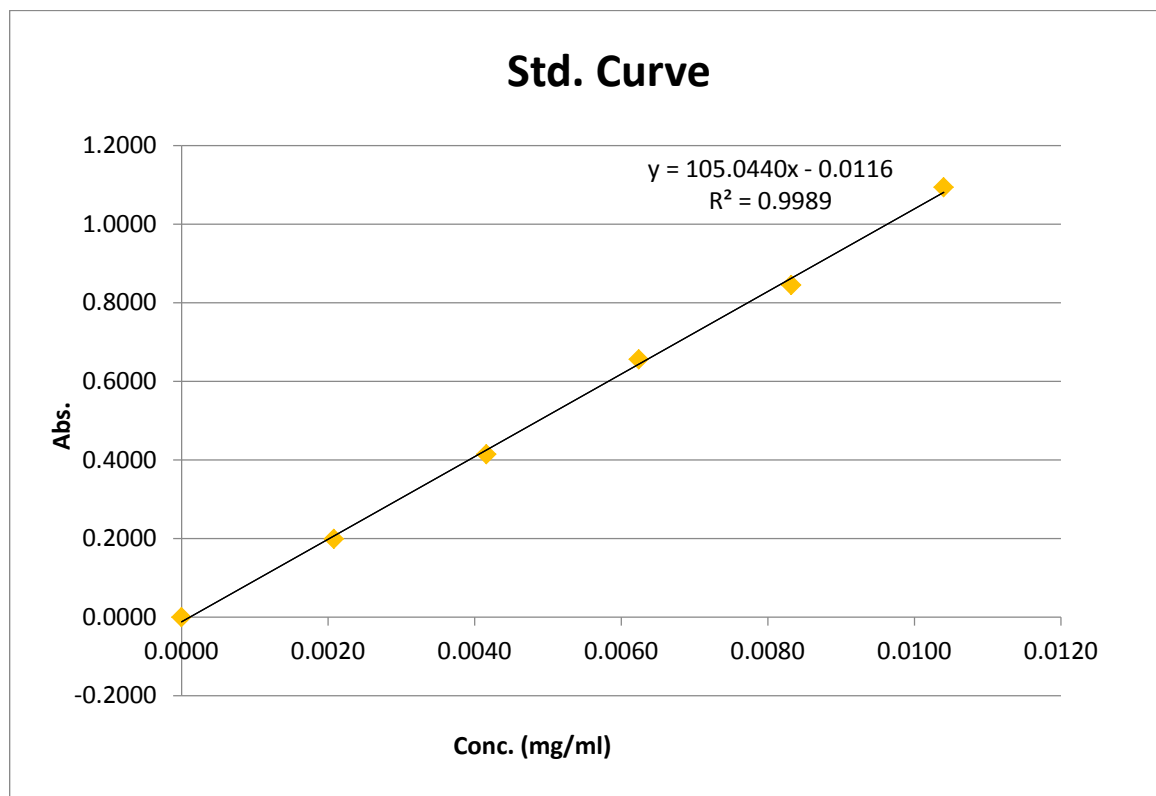
$$\text{ครั้งที่ 3: Swelling Index} = (2.5 \text{ ml} - 1.8 \text{ ml}) / 1.8 \text{ ml} \times 100 = 38.89 \%$$

$$\text{ค่าเฉลี่ย} = (27.50 + 37.50 + 38.89) / 3 = 34.63 \%$$

ตารางที่ 13ก แสดงผลการวัด Swelling Index ของ คาร์โบไฮเดรตที่ TSP-1

	ปริมาตรก่อนพองตัว	ปริมาตรหลังพองตัว	Swelling Index (%)
ครั้งที่ 1	2.0 ml	2.55 ml	27.50
ครั้งที่ 2	2.0 ml	2.75 ml	37.50
ครั้งที่ 3	1.8 ml	2.5 ml	38.89
ค่าเฉลี่ย	1.93 ml	2.60 ml	34.63

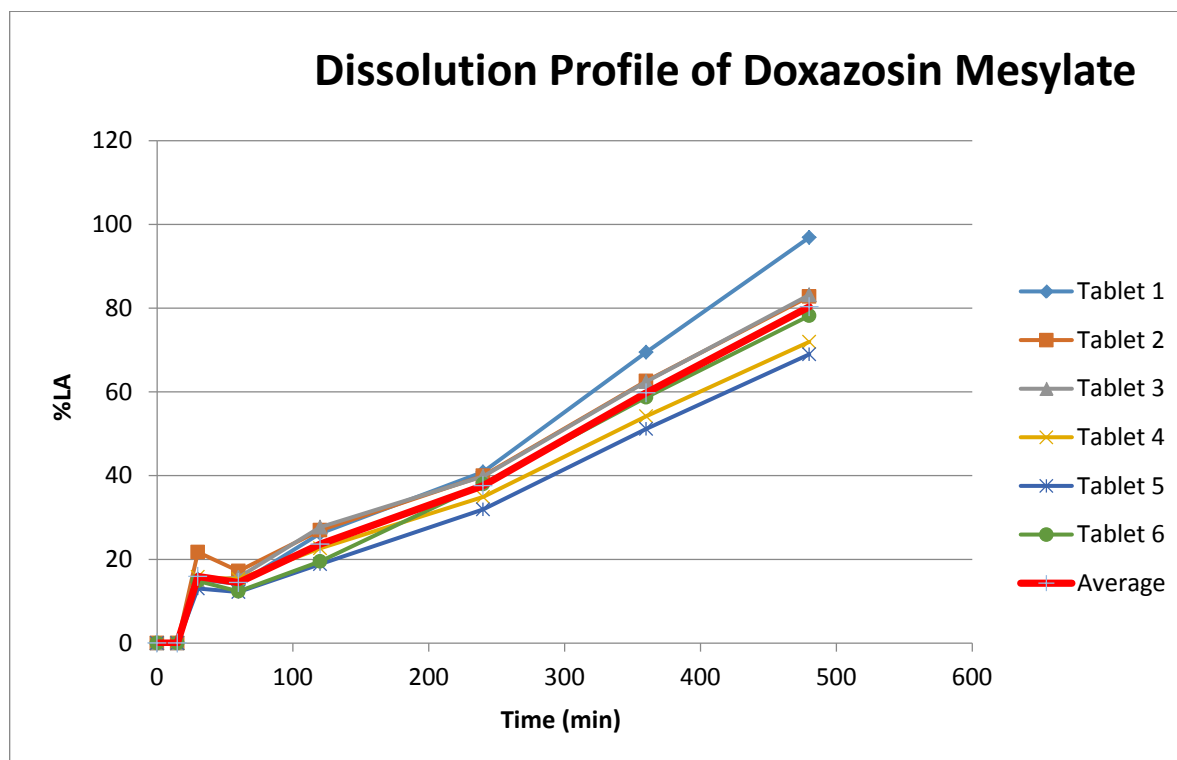
ภาคผนวก ข.



รูปที่ 1ข กราฟมาตรฐานของสารละลาย Doxasozin mesylate ในสารละลายบัฟเฟอร์ 0.05 M 6.8 pH

ตารางที่ 1ข แสดงปริมาณยาที่ออกมาในแต่ละเวลาของ F_1

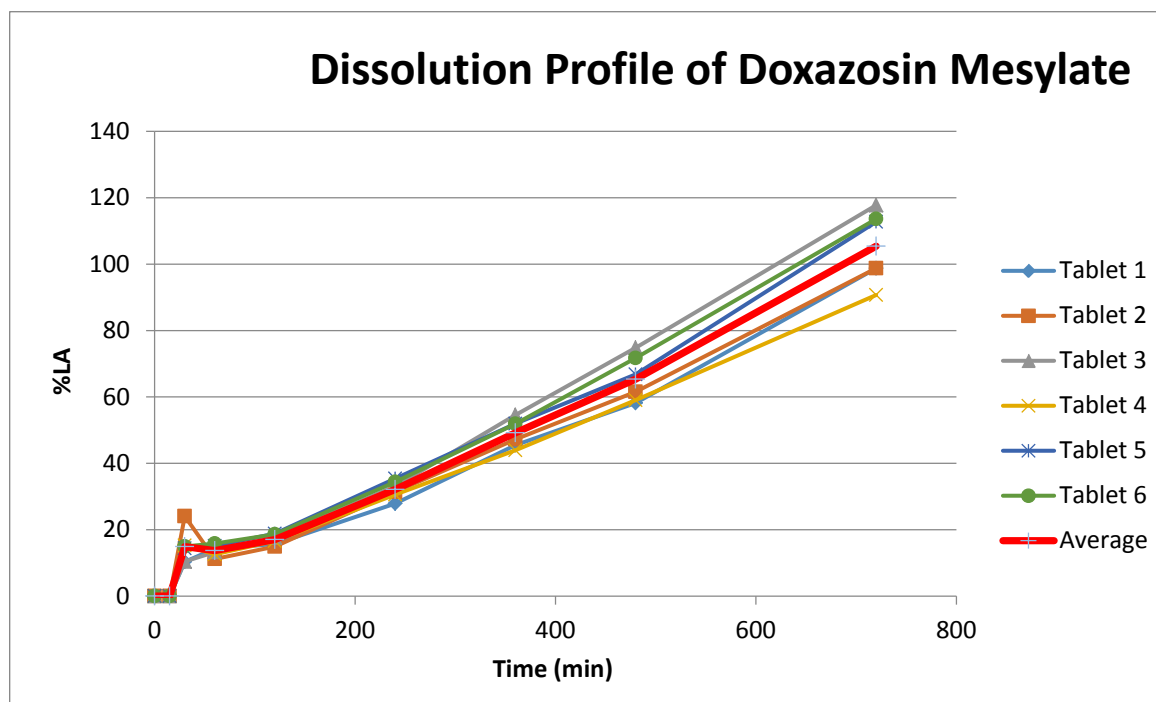
Time	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Mean	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
30	8.519763	8.715415	9.426877	8.252964	8.37747	9.675889	8.828063	0.586327
60	11.72708	15.39328	18.1581	12.98696	13.16621	18.85455	15.04769	2.935961
120	21.1587	26.92885	34.75791	21.72115	24.67708	34.11028	27.22566	5.963619
240	45.72332	55.61245	70.30474	45.70494	52.17984	63.5668	55.51535	9.867269
360	72.39032	82.10356	106.0111	72.46047	92.43577	99.51838	87.48659	14.10726
480	101.8915	114.4672	115.0166	99.73893	111.2196	110.3379	108.7786	6.462357



รูปที่ 5x กราฟแสดงปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาในแต่ละเวลา (% drug release) ของ F₄

ตารางที่ 5x ปริมาณยาที่ออกมาในแต่ละเวลาของ F₅

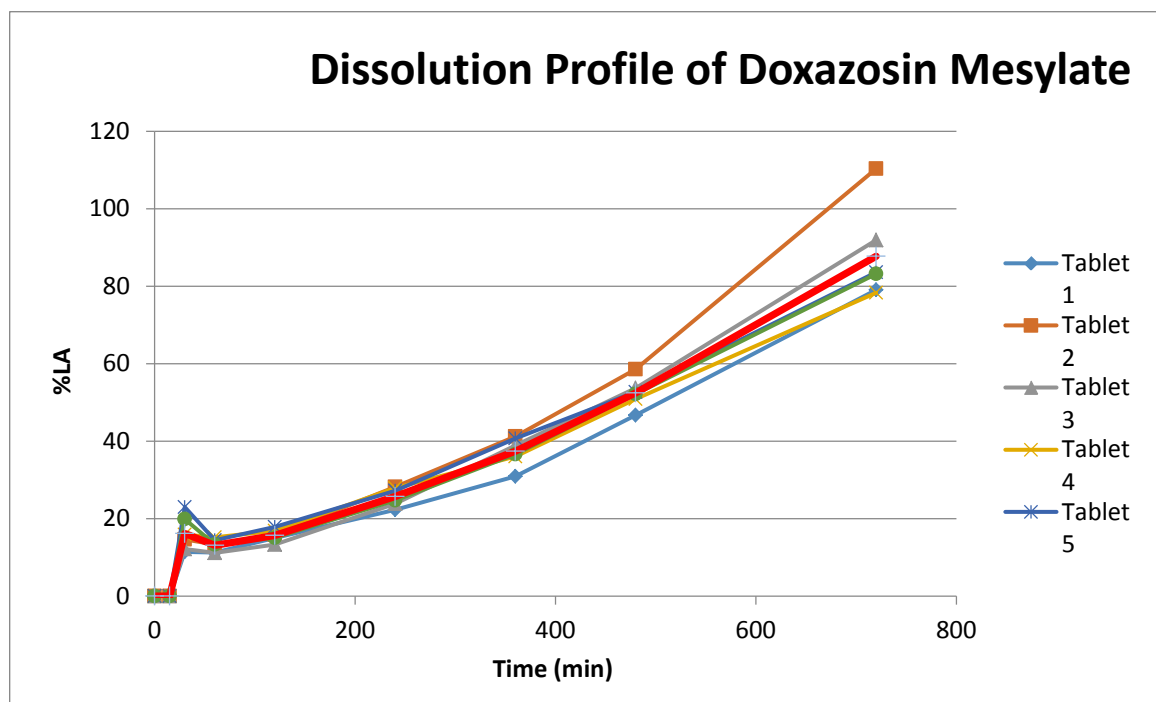
Time	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Mean	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
30	10.31568	24.05849	10.40136	15.23362	14.39397	14.95945	14.89376	5.010038
60	14.30296	11.19988	13.27577	12.59263	15.10224	15.82822	13.71695	1.703779
120	15.6601	14.90271	17.67164	16.60333	18.79822	18.62401	17.04333	1.591359
240	27.87746	31.37714	33.08157	30.57861	35.40231	34.40349	32.1201	2.750975
360	45.47218	47.22745	54.55523	43.93606	51.94871	51.88112	49.17013	4.216955
480	58.16972	61.51936	74.77267	59.03183	66.80686	71.72499	65.33757	6.894898
720	98.77975	98.73767	117.7587	90.72313	112.7651	113.631	105.3992	10.75506



รูปที่ 6x กราฟแสดงปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาในแต่ละเวลา (% drug release) ของ F₅

ตารางที่ 6x แสดงปริมาณยาที่ออกมาในแต่ละเวลาของ F₆

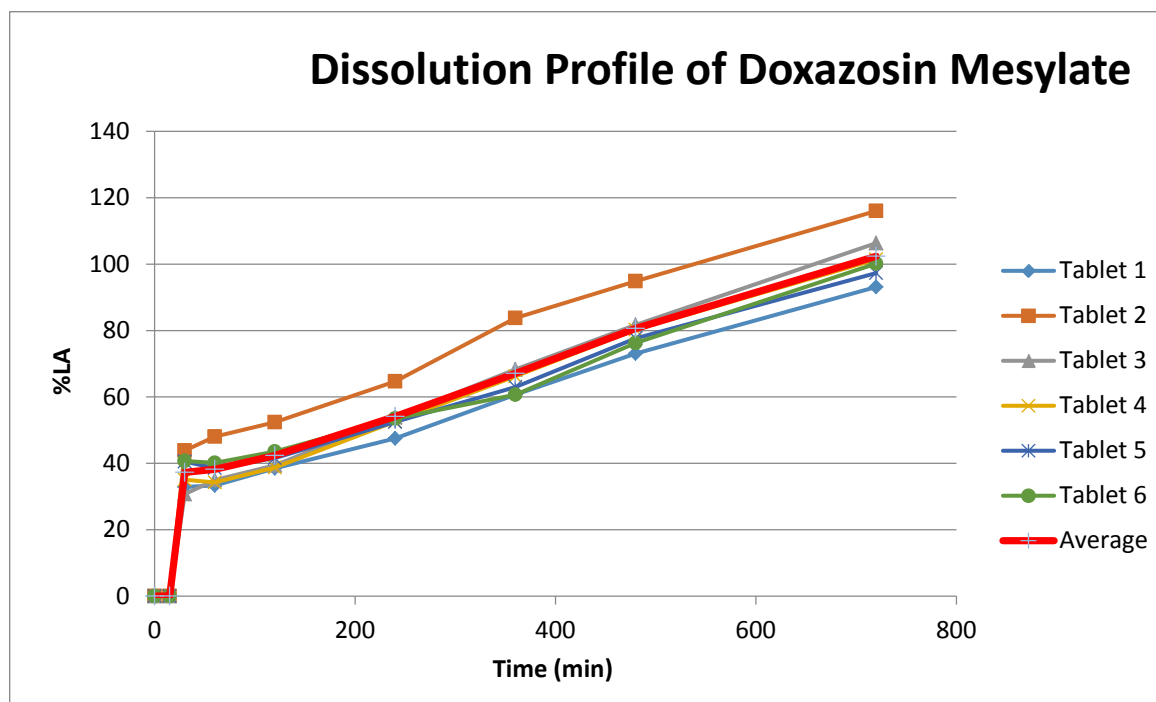
Time	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Mean	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
30	11.39522	14.651	12.16633	15.86764	22.99608	19.87738	16.15894	4.507015
60	11.24767	13.32299	11.17056	15.18716	14.44385	13.31252	13.11412	1.637666
120	15.02113	15.8168	13.29805	16.86189	17.87441	15.03446	15.65112	1.596906
240	22.29656	28.18971	23.86143	27.90945	27.21888	24.70774	25.6973	2.422213
360	30.90191	41.19512	38.91017	36.04471	40.72617	36.61152	37.39826	3.806066
480	46.72861	58.55699	53.6777	50.89848	52.7181	52.15738	52.45621	3.849709
720	79.07486	110.3781	91.94338	78.33632	83.60344	83.19085	87.7545	12.09522



รูปที่ 7 ข กราฟแสดงปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาในแต่ละเวลา (% drug release) ของ F₆

ตารางที่ 7 ข แสดงปริมาณยาที่ออกมาในแต่ละเวลาของ F₇

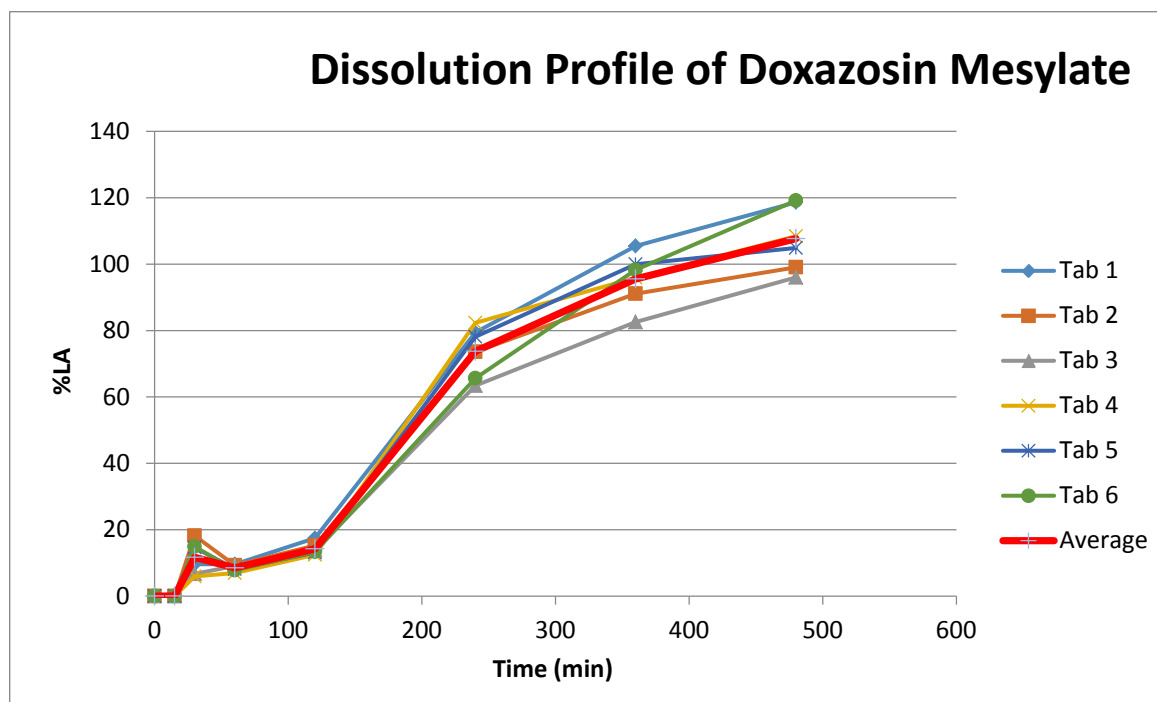
Time	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Mean	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
30	32.9005	43.83306	30.70713	35.04246	40.52587	40.69723	37.28438	5.148687
60	33.31747	48.05567	34.98953	34.26659	38.56003	40.10415	38.21557	5.486459
120	38.46445	52.35406	39.38426	38.73843	41.55383	43.5606	42.34261	5.274787
240	47.52009	64.67956	53.86505	52.61186	52.49286	53.49358	54.1105	5.664665
360	60.64716	83.75005	68.29633	66.20635	62.9658	60.68714	67.09214	8.709869
480	73.05758	94.85092	81.6991	80.23685	77.66136	76.23072	80.62275	7.603155
720	93.1383	116.038	106.3122	101.4066	97.30589	100.1649	102.3943	7.987651



รูปที่ 8ข กราฟแสดงปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาในแต่ละเวลา (% drug release) ของ F₇

ตารางที่ 8ข แสดงปริมาณยาที่ออกมาในแต่ละเวลาของ F₈

Time	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Mean	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
30	33.05472	42.75351	51.86969	30.09025	32.31789	40.40593	38.41533	8.234369
60	32.71943	43.93111	54.10818	31.19569	33.80793	39.3298	39.18203	8.715429
120	40.48151	48.78356	60.32348	36.04528	36.20159	42.50352	44.05649	9.252366
240	51.58162	59.6649	67.7836	45.76006	47.69963	52.95609	54.24098	8.200728
360	63.70835	68.75919	79.7403	57.24058	56.95632	62.18309	64.76464	8.550885
480	74.95259	77.10769	88.36031	68.05491	65.62469	73.92236	74.67042	7.994782
720	98.82316	98.87228	106.9538	86.62503	88.57165	90.7197	95.09428	7.774793



รูปที่ 11ข กราฟแสดงปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาในแต่ละเวลา (% drug release) ของ F₁₀