

บทที่ 4

อภิปรายผลการทดลอง

การทดลองขึ้นพื้นฐานเพื่อหาสภาวะเหมาะสมในการเตรียมไมโครแคปซูล

จากผลการวิจัยพบว่า เจลละตินชนิด 250 bloom สามารถนำมาใช้เตรียมไมโครแคปซูลเป็นผงแห้งได้ตามต้องการ โดยใช้ในความเข้มข้น 2.0 % เท่ากับอาเคเซีย การปรับสภาพ pH เป็น 4.0 จะทำให้เกิดโคออลิเซชันของเจลละตินกับอาเคเซียอย่างสมบูรณ์และเกิดการห่อหุ้มรอบตัวยาเมื่อมีการคนตลอดเวลา เวลา 45 นาที เพียงพอสำหรับการเกิดโคออลิเซชันที่สมบูรณ์ การใช้สารละลายอีเอ็มตัวของฟอร์มัลดีไฮด์ (37 % w/w) ในความเข้มข้นอย่างต่ำ 2.5 % สามารถทำให้ผนังของไมโครแคปซูลแข็งตัวได้ดี ระยะเวลาในการแข็งตัวอย่างน้อย 1 ชั่วโมง จะทำให้ไมโครแคปซูลคงสภาพอยู่ได้ การแข็งตัวของผนังของไมโครแคปซูลเกิดจากการที่ฟอร์มัลดีไฮด์ ทำให้เกิดสะพานเชื่อม (cross linkage) ระหว่างโมเลกุลของเจลละติน เกิดการสานเป็นร่างแหด้วยกันไปมา^(1,18) ทำให้ผนังมีความคดโค้ง (Tortuosity) และมีความแข็งเกร็ง (rigid) ซึ่งลักษณะและคุณสมบัติเหล่านี้ที่เกิดขึ้นกับผนังจะทำให้ผนังมีบทบาทในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกจากไมโครแคปซูล^(18,21,22) การใช้สารละลายคอปเปอร์ซัลเฟต ในการทำให้ผนังแข็งตัวนั้น ไม่สามารถใช้กับโคออลิเซชันของเจลละตินได้ เนื่องจากคอปเปอร์ซัลเฟตสามารถแตกตัวให้อิออนที่มีประจุทางไฟฟ้าแรงกว่าประจุของเจลละตินหรืออาเคเซีย ดังนั้น ถึงแม้จะเติมคอปเปอร์ซัลเฟตลงไปภายหลังที่เกิดโคออลิเซชันของเจลละตินกับอาเคเซียแล้วก็ตาม ความเป็นประจุไฟฟ้าที่แรงนี้จะชนะแรงดึงดูดของอาเคเซียกับเจลละติน ทำให้โคออลิเซชันถูกทำลายลง การใช้กลีเซอรินช่วย กระจายตัวยาก่อนจะเตรียมไมโครแคปซูลได้ดีกว่าการใช้ เพราะกลีเซอริน ทำให้ตัวยาเปียกอย่างทั่วถึงและกระจายในสารละลายของอาเคเซียได้อย่างสม่ำเสมอ ไม่มีตัวยาบางส่วนเบาลอยอยู่ผิวหน้า การเกิดโคออลิเซชันรอบตัวยาจึงเป็นไปได้ดีกว่าและสม่ำเสมอ กว่า สำหรับการปรับสภาพ pH ให้เป็นด่างภายหลังการเกิดโคออลิเซชัน มีผู้ศึกษา พบว่า

จะช่วยทำให้การแข็งตัวของผนังดีขึ้น⁽⁵⁾ และช่วยทำให้ไมโครแคปซูลไม่เกิดการหดตัว เมื่อล้างด้วยไอโซโพรพานอล (isopropanol) จึงทำให้ขนาดของไมโครแคปซูลไม่เปลี่ยนแปลง⁽¹⁸⁾ และเพิ่มการซึมผ่านของตัวยาออกจากผนัง⁽¹⁾ แต่การทดลองเมื่อใช้กับตัวยาอินโดเมธาซินซึ่งละลายได้ดีในค่า^(8,50) จะใช้ไม่ได้ผล เพราะตัวยาเกิดการละลายออกมาที่ภูมิภาคภายนอกมาก และผนังของไมโครแคปซูลเกิดการสลายตัวด้วยอย่างรวดเร็ว

การใช้เจลละตินชนิด 140 bloom ไม่สามารถเตรียมไมโครแคปซูลตามต้องการได้ เพราะเจลละตินชนิด 140 bloom มีความแข็ง (gel strength) ไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดโคอาเซอร์เวทตามสภาวะที่ศึกษาได้ เนื่องจากโมเลกุลของเจลละตินชนิด 140 bloom มีอะมิโนกรุป (amino group) ซึ่งจะทำให้เกิดประจุบวกไม่เพียงพอ⁽⁵⁶⁾ จึงเกิดโคอาเซอร์เวทเชิงซ้อนกับอะเคเซีย น้อยมาก กล่าวคือไม่เกิดความสัมพันธ์ทางประจุ (equivalent charge) บนโมเลกุลทั้ง 2 ชนิด มีผู้ศึกษา⁽⁵⁾ พบว่า ธรรมชาติและปริมาณของเจลละติน มีผลต่อประจุสุทธิ (net charge) บนโมเลกุล และถ้าประจุสุทธิบนโมเลกุลมากหรือน้อยเกินไปอาจยังเกิดการเกิดโคอาเซอร์เวทได้ ซึ่งผลการทดลองที่ได้ก็สอดคล้องกัน และสอดคล้องกับความเห็นของ Veis⁽⁵⁷⁾ ซึ่งได้เน้นความสำคัญของน้ำหนักโมเลกุลและการกระจายน้ำหนัก (Weight and weight distribution) ที่มีผลต่อการเกิดโคอาเซอร์เวทเชิงซ้อน เขาทดลองพบว่า เจลละตินที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่าจะทำให้เกิดโคอาเซอร์เวท ในขณะที่เจลละติน ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ จะยังคงอยู่ในชั้นของ equilibrium liquid^(5,17)

การเตรียมไมโครแคปซูลตามผลการศึกษาในขั้นพื้นฐาน

การเตรียมไมโครแคปซูลตามวิธีที่ศึกษาในขั้นพื้นฐานจะเตรียมไมโครแคปซูลที่เป็นผงแห้งได้จะต้องทำให้เกิดการดึงน้ำออกจากผนังโดยใช้สารช่วยดึงน้ำ คือไอโซโพรพานอล ซึ่ง Bensusan ศึกษาพบว่า อำนาจในการตกตะกอนสารพวกเจลละตินนั้น ไอโซโพรพานอลจะมีอำนาจการดึงน้ำได้ดีที่สุด (methanol > ethanol > n-propanol > isopropanol) การใช้แอลกอฮอล์ (ethanol) จะทำให้เกิดการหดตัวและเกาะกันเป็นกลุ่มก้อน เนื่องจากอำนาจในการดึงน้ำที่แรงเกินไป การใช้ไอโซโพรพานอลจะทำให้ได้ไมโครแคปซูลที่ดีผนังไม่เกิดการแตกสลาย และไอโซโพรพานอลระเหยได้ดี การทำให้แห้งจึงง่ายขึ้น^(17,58) เนื่องจากตัวยาอินโดเมธาซินละลายได้ดีในแอลกอฮอล์จะมีการสูญเสียตัวยาไปบ้างระหว่างการล้างด้วยไอโซ-



โปรปานอลในแต่ละครั้ง ซึ่งการทดลองโคทาเปอร์เซนต์การสูญเสียด้วยยาเนื่องจากการล้างด้วย ไอโซโปรปานอลตลอด 5 ครั้ง พบว่าสูญเสียไม่เกิน 5.0 % ซึ่งถือว่าคุ้มค่าเมื่อเทียบกับการ ทำให้ไมโครแคปซูลแห้งโดยวิธีไลโอไฟไลเซชัน (lyophilization) เพราะวิธีนี้ราคาแพงมาก การเป่าด้วยไนโตรเจนภายหลังล้างด้วยไอโซโปรปานอลจะช่วยให้ไมโครแคปซูลทนต่อความชื้น ได้ดีกว่า และไมโครแคปซูลไม่เกาะกันเป็นกลุ่มก้อน เมื่อเทียบกับการปล่อยให้แห้งที่อุณหภูมิห้อง หรือการอบที่ 35°C เพราะกระแสของไนโตรเจนจะไปไล่ที่อากาศที่แทรกซึมอยู่ตามผนังของ ไมโครแคปซูล และความแรงของกระแสจะแยกมิให้ไมโครแคปซูลจับเกาะกันเป็นกลุ่มก้อนด้วย การประเมินคุณภาพของไมโครแคปซูล

1. ปริมาณเนื้อยาในไมโครแคปซูล จากการกลั่นสกัดด้วยแอลกอฮอล์ พบว่า ไมโครแคปซูลที่เตรียมจากการใช้อัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ 1:1 มีเปอร์เซนต์เนื้อยา 60.17 % เมื่อใช้อัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ 1:2 มีเนื้อยา 43.46 % เมื่อใช้อัตรา ส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ 1:4 มีเนื้อยา 27.71 % และเมื่อใช้อัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ 1:8 มีเนื้อยา 15.69 % ทำให้ตั้งข้อสมมุติฐานได้ว่าผนังไมโครแคปซูลประกอบด้วยเจลละติน เป็นส่วนใหญ่ มีอาเคเซียอยู่บ้างในจำนวนน้อยมาก ซึ่งการเตรียมใช้ pH 4.0 ซึ่งถือว่าค่อนข้างสูง ทำให้ผนังมีอาเคเซียในปริมาณต่ำ⁽⁵⁾ ส่วนใหญ่จะถูกล้างออกเกือบหมดตอนล้าง ไมโครแคปซูลด้วยน้ำ⁽¹²⁾ เพราะแรงจับกันของอาเคเซียกับเจลละตินเป็นแรงอย่าง อ่อน ๆ^(5,9,16,18) และมีผู้ทดลองพบว่าที่ pH 4.0-4.5 ผนังของไมโครแคปซูลประกอบด้วยเจลละตินเป็นส่วนใหญ่มีอาเคเซียน้อยมาก และถ้า pH มากขึ้นไปอีกการเกิดโคอาเซอร์เวท จะลดลง ผนังจะมีเจลละตินน้อยลงอาเคเซียมากขึ้น⁽⁵⁾

2. ขนาดและการกระจายขนาดของไมโครแคปซูล ตามผลการทดลองในตาราง ที่ 3 และรูปที่ 12 ถึง 15 แสดงให้เห็นว่า การเพิ่มปริมาณฟอร์มัลดีไฮด์ไม่มีผลต่อการลด ขนาดของไมโครแคปซูล เมื่อใช้เวลาในการแข็งตัวเพียง 1 ชั่วโมง แต่ถ้าใช้เวลาในการแข็ง ตัวนาน 2 ชั่วโมง ตามรูปที่ 16 ถึง 19 พบว่า การเพิ่มปริมาณของฟอร์มัลดีไฮด์จะไปลดขนาด ของไมโครแคปซูลได้ สาเหตุที่เป็นไปได้คือ การทำให้แข็งตัวนาน ๆ ผนังของไมโครแคปซูลเกิด การหดตัวและอัดแน่นเข้า ขนาดจึงลดลงไปบ้าง และยิ่งเพิ่มปริมาณฟอร์มัลดีไฮด์ลงไป ยิ่งทำให้ เกิดการसानตัวมากขึ้นแน่นขึ้นขนาดจึง เล็กลง อย่างไรก็ตามความแตกต่างกันที่สำคัญของขนาด ของอนุภาคของไมโครแคปซูลขึ้นอยู่กับปริมาณของสารภายในที่เป็นแกน (core) มากกว่าผลของ

การเปลี่ยนปริมาณฟอร์มาลดีไฮด์หรือระยะเวลาในการแข็งตัว ซึ่งมีผลน้อยมาก ตามรูปที่ 9 และรูปที่ 10 แสดงให้เห็นว่าไมโครแคปซูลที่มีอัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ 1:1 มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่า 1:8 และมีผนังที่บางกว่า เพราะมีปริมาณสารที่เป็นแกนภายใน (core) มากกว่า และปริมาณสารเคลือบน้อยกว่านั่นเอง สำหรับรูปที่ 7 และรูปที่ 8 เมื่อใช้อัตราเร็วคงที่ในการคนคือ 350 รอบต่อนาที จะทำให้ขนาดของการเกิดโคอาเซอร์เวทรอบผงยา คงที่ โดยไม่คำนึงถึงปริมาณสารแกน แต่หลังจากการดึงน้ำออกจากไมโครแคปซูลตอนล้างด้วยไอโซโพรพานอล จะเป็นขั้นตอนสำคัญในการที่จะทำให้ขนาดอนุภาคของไมโครแคปซูลแห้งต่างจากตอนที่ยังอยู่ในสารละลายก่อนล้างให้แห้ง เพราะการหดตัวที่ไม่เท่ากัน เนื่องจากความหนาแน่นของปริมาณสารแกนไม่เท่ากัน

การศึกษาลักษณะพื้นผิวของผนังของไมโครแคปซูลด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบว่า การเพิ่มปริมาณของฟอร์มาลดีไฮด์ ทำให้ลักษณะพื้นผิวหน้าของผนัง เปลี่ยนไปตามรูปที่ 20 ถึง 22 และรูปที่ 23 ถึง 25 พบว่า การเพิ่มฟอร์มาลดีไฮด์ทำให้ผนังมีความหนาแน่นและความคดโค้งมากขึ้น สำหรับไมโครแคปซูลที่มีผนังบาง เพราะฟอร์มาลดีไฮด์ทำให้เกิดสะพานเชื่อมระหว่างโมเลกุลของเจลาติน เกิดการก้ำกั้มากขึ้น แต่ไมโครแคปซูลที่มีผนังหนา ปฏิกริยาของฟอร์มาลดีไฮด์เกิดขึ้นได้ช้า ความแตกต่างของลักษณะพื้นผิวของผนังจึงเห็นไม่ชัดเจน ยกเว้น เมื่อใช้ฟอร์มาลดีไฮด์ในปริมาณสูงมาก ๆ (10 %) จะเห็นลักษณะพื้นผิวที่เปลี่ยนแปลงไปมากขึ้น ซึ่งลักษณะพื้นผิวที่เปลี่ยนแปลงไปนี้จะมีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากไมโครแคปซูลด้วย

3. อิทธิพลต่าง ๆ ที่มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากไมโครแคปซูล

3.1 ผลของอัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ จากรูปที่ 9 และ 10 พบว่า ปริมาณสารเคลือบเพิ่มขึ้น (เทียบกับตัวยา) ทำให้ไมโครแคปซูลมีผนังหนาขึ้น⁽²⁰⁾ และจากรูปที่ 27 ก็แสดงให้เห็นว่าปริมาณสารเคลือบที่เพิ่มขึ้น ทำให้อัตราการปลดปล่อยตัวยาในระยะที่ 2 (k_2) ลดลง และเวลาในการเริ่มต้นสู่การปลดปล่อยยาในระยะที่ 3 เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (ตามตารางที่ 6 ในแนวดิ่งแถวซ้าย) เนื่องจากผนังที่หนาขึ้น การซึมผ่านของสารละลายเข้าไปละลายตัวยาภายในแกนและการละลายตัวยาออกมาเกิดได้ช้าลง ผลต่อค่า k_1 นั้น เมื่อผนังมีความหนาเพิ่มขึ้น การซึมผ่านของสารละลาย (medium) เข้าไปน่าจะทำให้เกิดได้ช้าลงเช่นกัน

ค่า k_1 จึงควรลดลงด้วยตามความหนาที่เพิ่มขึ้น แต่ผลการวิจัยพบว่าค่า k_1 เพิ่มขึ้นตามลำดับ การที่เป็นเช่นนี้มีสาเหตุใหญ่ 2 ประการคือ

ประการที่หนึ่ง : ขนาดของอนุภาค จากผลการทดลองพบว่าไมโครแคปซูลที่มีอัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ 1:8 มีขนาดอนุภาคใกล้เคียง 1:4 และมีขนาดเล็กกว่า 1:1 ซึ่งใกล้เคียงกับ 1:2 และในการทดลองวัดอัตราการละลาย ซึ่งปริมาณไมโครแคปซูลคงที่เท่ากันตลอดคือ 200 มิลลิกรัม ดังนั้น ตำรับที่มีอนุภาคขนาดเล็กจะมีจำนวนไมโครแคปซูลมากกว่า พื้นที่ผิวทั้งหมด (Total surface area) ก็มากกว่า จึงมีเปอร์เซ็นต์การละลายตัวยามากกว่าด้วย^(27,43) ทำให้กราฟที่ได้แสดงค่า k_1 มากขึ้น (จาก 1:1 ถึง 1:8)

ประการที่สอง : การล้างไมโครแคปซูลด้วยไอโซโพรพานอล ทำให้ตัวยาซึ่งละลายได้ดีในแอลกอฮอล์ ละลายออกมาบ้างในช่วงของการล้างไมโครแคปซูล และเกาะติดอยู่ตามผิวและผนัง เมื่อไมโครแคปซูลถูกเป่าให้แห้ง ไอโซโพรพานอลระเหยไป ยาจำนวนหนึ่งจึงติดอยู่ที่ผิวนอก เมื่อนำมาทดสอบการละลายจะเกิดการละลายออกมาทันที ประกอบกับไมโครแคปซูล 1:8 มีขนาดเล็กกว่า พื้นที่ผิวการละลายทั้งหมดมากกว่าดังกล่าวนำมาแล้ว จึงมีเปอร์เซ็นต์การละลายมากกว่า 1:4, 1:2 และ 1:1 ตามลำดับ

สำหรับค่า k_3 นั้น เป็นช่วงที่ตัวยาภายในไมโครแคปซูลที่ละลายแล้วซึมผ่านผนังออกมาข้างนอก ผลการทดลองในไมโครแคปซูลตำรับต่าง ๆ ไม่ค่อยแสดงค่า k_3 ที่ต่างกันมากนัก เนื่องจากว่า ช่วงนี้เป็นช่วงที่สารละลายของตัวยามีการซึมผ่านผนังออกมาค่อนข้างคงที่ผนังเองจะเป็นตัวกำหนดอัตราการซึมผ่าน การทดลองพบว่าความหนาที่เพิ่มขึ้นของผนัง (จาก 1:1 ถึง 1:8) ไม่ค่อยมีความสำคัญต่อ k_3 มากนัก กล่าวคือการเพิ่มความหนาของผนังไม่ได้ทำให้ค่า k_3 ลดลงตามลำดับ ดังนั้นคุณสมบัติอื่น ๆ เช่นลักษณะสภาพพรุน (porosity) จะเป็นตัวกำหนดค่า k_3 ได้ดีกว่า การทดลองใช้เจลละติน 2.0 % ตลอด อัตราเร็วการคนเท่ากันตลอด และอัตราเร็วในการทำให้แข็งตัวเท่ากันตลอด ดังนั้น ลักษณะสภาพพรุนของผนังจึงไม่ค่อยแตกต่างกัน⁽¹⁷⁾ จึงทำให้ค่า k_3 ไม่เปลี่ยนแปลงเด่นชัด อย่างไรก็ตาม ตามรูปที่ 27 และตารางที่ 6 ในแนวตั้งแถวซ้ายสุด พบว่า เมื่ออัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบลดลงเวลาการเริ่มต้นของการเข้าสู่การปลดปล่อยยาในระยะที่ 3 (time to maintenance release) ช้าลงถึงแม้จะไม่มากนัก

ก็เป็นที่ยืนยันอีกทางหนึ่งว่าความหนาของผนังเพิ่มขึ้น และมีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาให้ช้าลงได้ ถ้าการทดลองมีการเพิ่มอัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบให้มากกว่านี้ เช่น เพิ่มเป็น 1:20 ก็อาจจะทำให้เห็นผลการทดลองที่ชัดเจนกว่านี้

3.2 ผลของอัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ เมื่อมีการเพิ่มปริมาณพอร์มาลดีไฮด์
รูปที่ 28 และ 29 แสดงให้เห็นผลของการเพิ่มจำนวนพอร์มาลดีไฮด์เป็น 5.0 และ 10.0 % ตามลำดับ พบว่า การลดอัตราส่วนของตัวยาต่อสารเคลือบทำให้มีการปลดปล่อยตัวยาออกจากไมโครแคปซูลช้าลงเมื่อใช้พอร์มาลดีไฮด์ 5.0 % ค่า k_2 ลดลง และระยะเวลาเริ่มต้นของการเข้าสู่การปลดปล่อยยาในระยะที่ 3 เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (ตามตารางที่ 6) แต่เมื่อใช้พอร์มาลดีไฮด์ในความเข้มข้น 10.0 % ค่า k_2 ไม่ต่างกัน เพราะไมโครแคปซูล 1:1 และ 1:2 นั้น การใช้พอร์มาลดีไฮด์ในปริมาณมาก ๆ (10 %) ทำให้เกิดความคดโค้งของผนังเนื่องจากการสานตัวเป็นร่างแหที่มากเกินไป จึงทำให้ปริมาณตัวทำละลายซึมผ่านผนังเข้าไปละลายตัวยาได้น้อยลงและยากขึ้น และหลังจากที่ตัวยาละลายแล้ว สารละลายก็ซึมผ่านกลับออกมาได้ช้าลง ทำให้อัตราการแพร่กระจายของตัวยาที่ละลายแล้วภายในไมโครแคปซูลเกิดได้ช้าลง อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้อัตราการละลาย (k_2) ช้าลงได้ นอกจากนี้ การหดตัวเล็กน้อยของผนังทำให้ยาเกาะกันแน่นเข้า พื้นที่ผิวของตัวยาที่จะสัมผัสกับสารละลายลดลง ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่จะทำให้ k_2 ลดลงได้ด้วย แต่ไมโครแคปซูลที่มีผนังหนาขึ้นมา (1:4 และ 1:8) ผลจากปฏิกิริยาของพอร์มาลดีไฮด์เกิดได้ไม่สมบูรณ์ ทำให้การซึมผ่านเข้าออกของสารละลายไม่ต่างไปจากเดิมมากนัก k_2 จึงไม่ลดลงในลักษณะเดียวกับไมโครแคปซูลผนังบาง (1:1 และ 1:2) ทำให้ค่า k_2 ของไมโครแคปซูลทั้ง 4 คำรับ เมื่อใช้พอร์มาลดีไฮด์ในปริมาณสูงมีค่าใกล้เคียงกัน สำหรับเวลาในการเริ่มต้นเข้าสู่การปลดปล่อยตัวยาในระยะที่ 3 เร็วขึ้นแทนที่จะช้าลง เพราะมีผลของขนาดของไมโครแคปซูล และมีปริมาณพื้นที่ผิวทั้งหมดเข้ามาเกี่ยวข้องต่อการปลดปล่อยหรือการละลายของตัวยา

3.3 ผลของอัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ เมื่อมีการเพิ่มปริมาณพอร์มาลดีไฮด์
และมีการเพิ่มระยะเวลาในการแข็งตัว จากรูป 30, 31, 32 เป็นการปลดปล่อยตัวยาออกจากไมโครแคปซูล เมื่อเพิ่มเวลาในการแข็งตัวเป็น 2 ชั่วโมง พบว่า เมื่อใช้พอร์มาลดีไฮด์ 2.5 % การเปลี่ยนอัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบจาก 1:2, 1:4 และ 1:8 ทำให้ค่า k_2



ที่ได้ลดลง ซึ่งทำให้อัตราการละลายของตัวยาภายในไมโครแคปซูลลดลง เวลาเริ่มต้นเข้าสู่การปลดปล่อยตัวยาในระยะที่ 3 ช้าลง (ตารางที่ 7) ยกเว้น อัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ 1:1 ซึ่งจะมีอัตราการละลายภายในไมโครแคปซูลน้อย (k_2 น้อย) และตัวยาซึมผ่านออกมาช้า อาจจะเนื่องจากพื้นที่ผิวทั้งหมดของไมโครแคปซูลมีน้อย (อนุภาคขนาดใหญ่, รูปตารางที่ 3 ประกอบ) ทำให้การปลดปล่อยตัวยาหรือการละลายช้าลง เวลาในการเข้าสู่การปลดปล่อยยาในระยะที่ 3 จึงนานขึ้น (ตารางที่ 7) ส่วนการเพิ่มความเข้มข้นของพอร์มาลดีไฮด์เป็น 5.0 และ 10.0 % ตามลำดับนั้น ไม่มีผลต่ออัตราการละลายตัวยาภายในไมโครแคปซูล รวมทั้งไม่มีผลต่อเวลาเริ่มต้นของการปลดปล่อยตัวยาในระยะที่ 3 ด้วย เนื่องจากเมื่อใช้ระยะเวลาแข็งตัว 2 ชั่วโมง ความเข้มข้นของพอร์มาลดีไฮด์เพียง 5 % ก็จะทำให้ค่า k_2 ไม่ต่างกันไม่ว่าจะใช้อัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบเท่าใด ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะเหตุผลท่านองเดียวกับข้อ 3.2 นั่นคือ ไมโครแคปซูลที่มีผนังบางนั้นผนังเกิดการสานเป็นร่างแหได้สมบูรณ์ขึ้น (เนื่องจากเวลาที่นานขึ้น) ทำให้ค่า k_2 ช้าลงจนมีค่าเท่า ๆ กับ k_2 ของไมโครแคปซูลที่มีผนังหนา

3.4 ผลของการเพิ่มปริมาณพอร์มาลดีไฮด์ รูปที่ 33, 34 แสดงการปลดปล่อยตัวยาออกจากไมโครแคปซูลที่มีผนังบาง (อัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ 1:1 และ 1:2) พบว่า การเพิ่มปริมาณของพอร์มาลดีไฮด์จาก 2.5, 5.0 และ 10.0 % ตามลำดับนั้น ทำให้ค่า k_2 ลดลง (รูปตารางที่ 4 แนวนอนประกอบกัน) และเวลาเริ่มต้นเข้าสู่การปลดปล่อยยาในระยะที่ 3 เพิ่มนานขึ้น ตามลำดับ (ตารางที่ 6) แสดงว่า การเพิ่มความเข้มข้นของพอร์มาลดีไฮด์ทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้าลง เนื่องจากพอร์มาลดีไฮด์ไปเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของผนังทำให้มีความหนาแน่นและความคงตัวมากขึ้น เนื่องจากการสานกันเป็นร่างแหของเจลละตินมากขึ้น ยาจึงซึมผ่านผนังได้ช้าลง⁽²²⁾ นอกจากนี้พิจารณาค่า k_1 ซึ่งลดลงตามลำดับนั้น เพราะว่าไมโครแคปซูลที่มีขนาดอนุภาคใกล้เคียงกัน (อัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบเดียวกัน) มีพื้นที่ผิวในการละลายทั้งหมดเกือบเท่ากัน ดังนั้นการเพิ่มพอร์มาลดีไฮด์ ซึ่งทำให้โครงสร้างของผนังเปลี่ยนแปลงนั้น ผนังจะยอมให้ตัวกลางซึมผ่านเข้าไปละลายตัวยาได้ช้าลง ยาที่เกาะตามผิวของผนังจึงละลายออกมาได้ช้าลง ค่า k_1 จึงลดลงตามลำดับ และยังเป็นที่ยืนยันได้อีกว่าไมโครแคปซูลที่มีอัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ 1:8 มีค่า k_1 มากกว่า 1:4, 1:2 และ 1:1 ตามลำดับนั้น เป็นสาเหตุมาจากขนาดของอนุภาคมากกว่าสาเหตุอื่น สำหรับค่า k_3 นั้น

ไม่แตกต่างกันสำหรับไมโครแคปซูล 1:1 แสดงว่า การเพิ่มปริมาณฟอร์มาลดีไฮด์ไม่มีผลต่อ อัตราการปลดปล่อยยาในระยะที่ 3 คือว่า การปลดปล่อยยาในระยะที่ 3 นั้นช้าลง เพราะการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของผนังให้มีความหนาแน่นขึ้น แต่ไมโครแคปซูล 1:2 การเพิ่มฟอร์มาลดีไฮด์มีผลต่อ k_3 เพราะผนังหนาขึ้นมา ฟอร์มาลดีไฮด์เกิดปฏิกิริยามากขึ้น อาจไม่ทั่วถึง k_3 จึงเพิ่มบ้างลดบ้าง

รูปที่ 35, 36 แสดงการปลดปล่อยตัวยาออกจากไมโครแคปซูลที่มีผนังหนา (อัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ 1:4 และ 1:8) พบว่า การเพิ่มปริมาณฟอร์มาลดีไฮด์แสดงค่า k_1 หรือ k_2 ไม่แตกต่างกัน (ดูตารางที่ 4 แนวนอนประกอบกัน) เวลาเริ่มต้นเข้าสู่การปลดปล่อยยาในระยะที่ 3 ก็ไม่ต่างกัน (ตารางที่ 6) k_3 ก็เปลี่ยนอย่างไม่แน่นอน จึงไม่ทำให้การปลดปล่อยตัวยาออกมาช้าลง สาเหตุอธิบายได้ว่า ผนังที่หนาอยู่แล้ว การเกิดปฏิกิริยาของฟอร์มาลดีไฮด์เกิดได้น้อย ความหนาแน่นและความคงตัวของผนัง เนื่องจากฟอร์มาลดีไฮด์จึงมีน้อย ดังนั้นการเพิ่มฟอร์มาลดีไฮด์จึงไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยาผลต่อ k_3 ก็อธิบายเช่นเดียวกับไมโครแคปซูล 1:2

3.5 ผลการเพิ่มปริมาณฟอร์มาลดีไฮด์ เมื่อมีการเพิ่มเวลาในการแข็งตัว

รูปที่ 37, 38, 39, 40 แสดงการปลดปล่อยตัวยาไมโครแคปซูลที่มีอัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบ 1:1, 1:2, 1:4 และ 1:8 ตามลำดับ เมื่อเพิ่มเวลาในการแข็งตัวเป็น 2 ชั่วโมง พบว่าสำหรับไมโครแคปซูลที่มีผนังบาง การเพิ่มปริมาณฟอร์มาลดีไฮด์ทำให้ค่า k_1 และ k_2 ลดลงอย่างชัดเจน (ดูตารางที่ 5 แนวนอนประกอบกัน) เวลาเริ่มต้นสู่การปลดปล่อยยาในระยะที่ 3 เพิ่มนานขึ้น (ตารางที่ 7) k_3 มีแนวโน้มในการเพิ่มขึ้น อธิบายได้เช่นเดียวกับการใช้เวลาแข็งตัวนาน 1 ชั่วโมง ส่วนผลที่เกิดกับ k_3 ซึ่งต่างจากการใช้เวลา 1 ชั่วโมงนั้น อาจเป็นเพราะว่า การเพิ่มเวลาในการแข็งตัวนานขึ้น ผนังเกิดการหดตัวมากขึ้น และการหดตัวในแต่ละคำรับไม่เท่ากัน จึงมีผลทำให้ผนังอัดกันแน่นเข้าอย่างไม่เท่ากัน กล่าวคือผนังแต่ละพื้นที่เกิดการหดตัวที่ไม่เท่ากัน จึงทำให้บางจุดอัดแน่น การเพิ่มฟอร์มาลดีไฮด์ลงไปอีกจึงมีผลทำให้ค่า k_3 เปลี่ยนแปลงได้ บางจุดที่หดตัวมากไม่เกิดปฏิกิริยากับฟอร์มาลดีไฮด์ ค่า k_3 จึงเพิ่มขึ้นแทนที่จะเท่าเดิมหรือลดลง การปลดปล่อยตัวยาสำหรับไมโครแคปซูลที่มีผนังหนา (1:4 และ 1:8) ต่างจากเมื่อใช้เวลาแข็งตัว 1 ชั่วโมง กล่าวคือการเพิ่มเวลาทำให้ผนังหนาแสดงความแตกต่างในการปลดปล่อยยาเมื่อมีการเพิ่มปริมาณ

ฟอร์มัลดีไฮด์ (เวลา 1 ชั่วโมง ไม่แสดงความแตกต่าง) อธิบายได้ว่า การเพิ่มเวลานานขึ้น ทำให้ฟอร์มัลดีไฮด์มีโอกาสเกิดปฏิกิริยากับผนังได้ดีขึ้น จึงเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของผนัง เช่น ความหนาแน่นและความคงตัวได้ดีขึ้น ยาจึงปลดปล่อยช้าลงและการเพิ่มเวลา ทำให้ผนังมีโอกาสหดตัวมากขึ้น ร้างแหที่สานกันจะอัดกันแน่นขึ้น ซึ่งผลของการหดตัวของผนังนี้ ทำให้ค่า k_3 ผิดไปจากเดิมด้วยดังได้กล่าวมาแล้ว

3.6 ผลของการเพิ่มเวลาในการแข็งตัว จากตารางที่ 4 เทียบกับตารางที่ 5 ในแนวนอน และตารางที่ 6 เทียบกับตารางที่ 7 พบว่า การเพิ่มเวลาในการแข็งตัว จะมีผลทำให้ไมโครแคปซูลที่มีผนังบางมาก (1:1) มีการปลดปล่อยยาออกมาช้าลง ส่วนไมโครแคปซูลตัวรับอื่น ๆ การเพิ่มเวลาในการแข็งตัว ไม่ทำให้เห็นความแตกต่างที่เด่นชัดที่จะทำให้การปลดปล่อยตัวยายออกมาช้าลง อธิบายได้ว่า การเพิ่มเวลาในการแข็งตัวนั้นจะทำให้ไมโครแคปซูลเกิดการหดตัว ซึ่งผลการหดตัวของผนังนี้ ทำให้ผนังที่บางมาก ๆ เกิดการอัดแน่นเข้ายาจึงซึมผ่านออกมาช้าลง แต่ถ้าผนังหนาขึ้นมา การหดตัวและการอัดแน่นเข้านี้ไม่สม่ำเสมอทุกพื้นที่บนผนัง ซึ่งมีผลทำให้ค่า k_3 ไม่คงที่ นอกจากนี้จะมีการหดตัวได้น้อยกว่าผนังที่บาง จึงไม่เกิดการอัดแน่น การซึมผ่านของยาจึงไม่ช้าลง แต่บางครั้งจะเร็วขึ้นเนื่องจากว่า การหดตัวที่ไม่สม่ำเสมอนี้ ทำให้บางพื้นที่บนผนังไม่เกิดปฏิกิริยากับฟอร์มัลดีไฮด์ คุณสมบัติของผนังในการกั้นการปลดปล่อยตัวยายจึงเปลี่ยนไป เช่น แทนที่จะช้าลง บางครั้งกลับเร็วขึ้น หรือบางทีการแช่ไมโครแคปซูลไว้นาน ๆ ทำให้ยามีโอกาสซึมออกมาอยู่ที่ผนังมากขึ้น จึงทำให้การทดลองวัดอัตราการละลายของยา แสดงค่าการปลดปล่อยตัวยารวดเร็วขึ้น มากขึ้นกว่าที่ควรจะเป็น นอกจากนี้ การหดตัวยังทำให้ขนาดอนุภาคเล็กลง พื้นที่ผิวทั้งหมดในการละลายเพิ่มขึ้น ก็อาจแสดงค่าการปลดปล่อยตัวยารวดเร็วขึ้นกว่าควรจะเป็นได้ด้วย ดังนั้นการเพิ่มเวลาในการแข็งตัว ไม่ได้ให้ผลดีกับการที่จะทำให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาช้าลง เพราะทำให้ผลการทดลองเปลี่ยนไปจากที่ควรเป็นและ เป็นการสิ้นเปลืองเศรษฐกิจด้วย