

อิทธิพลของอันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญ  
กับฟิล์มพอลิเมอร์ต่อรูปแบบการปลดปล่อยยา

นาย สุรชัย พรหมนิล  
นาย อภิรักษ์ ปัญญาดี

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ. 2549

INFLUENCE OF DRUG-POLYMERIC FILM  
INTERACTION ON DRUG RELEASE  
CHARACTERISTICS

Mr.SURACHAI PROMMANIL

Mr.APIRAK PANYADEE

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT  
OF THE REQUIREMENT FOR  
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY  
FACULTY OF PHARMACY  
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ

เรื่อง อิทธิพลของอันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับฟิล์มพอลิเมอร์  
ต่อรูปแบบการปลดปล่อยยา

.....

(นาย สุรัชย์ พรหมนิล)

.....

(นาย อภิรักษ์ ปัญญาดี)

.....

(ศ.ดร.ณรงค์ สาริสุต)

อาจารย์ที่ปรึกษา

## บทคัดย่อ

# อิทธิพลของอันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับฟิล์มโพลีเมอร์

## ต่อรูปแบบการปลดปล่อยยา

สุรัชชัย พรหมนิล, อภิรักษ์ ปัญญาดี

อาจารย์ที่ปรึกษา: ณรงค์ สารีสุต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**คำสำคัญ:** อันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับฟิล์มโพลีเมอร์, ทีโอฟิลลิน, โพรพาโนลอล, ไอบูโพรเฟน, Eudragit® L100, ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส, รูปแบบการปลดปล่อยยา

อันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับฟิล์มโพลีเมอร์ที่ใช้ในสูตรตำรับยาอาจส่งผลต่างๆ ต่อการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากระบบนำส่งยา ระดับยาในกระแสเลือด การออกฤทธิ์ของยา และความเป็นพิษของยา เป็นต้น จึงทำการศึกษาโดยเตรียมส่วนผสมระหว่างยากับโพลีเมอร์ด้วยวิธีการผสมทางกายภาพ และการกระจายตัวของของแข็งในสัดส่วนต่างๆ ได้แก่ ส่วนผสมของทีโอฟิลลินกับ Eudragit® L100 โพรพาโนลอลกับ Eudragit® L100 และไอบูโพรเฟนกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส นำส่วนผสมที่เตรียมได้ดังกล่าวไปตรวจสอบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับโพลีเมอร์โดยใช้นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี และนำไปศึกษาการปลดปล่อยตัวยาโดยใช้เครื่อง หากการละลายเป็นเวลา 6 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับโพลีเมอร์มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ดมาทริกซ์ โดยการเกิดอันตรกิริยาระหว่างทีโอฟิลลินกับ Eudragit® L100 เป็นแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลมีขั้ว โดยอาจเกิดที่ตำแหน่ง N1 ของทีโอฟิลลินกับกลุ่ม CO-O ของ Eudragit® L100 มีผลทำให้การปลดปล่อยยาออกจากมาทริกซ์เพิ่มขึ้น การเกิดอันตรกิริยาระหว่างโพรพาโนลอลกับ Eudragit® L100 เป็นแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลมีขั้ว โดยอาจเกิดที่ตำแหน่ง -O- ของโพรพาโนลอลกับกลุ่ม CO-O ของ Eudragit® L100 ผลของอันตรกิริยานี้ทำให้มีตัวยาบางส่วนจับอยู่ในสายโพลีเมอร์และมีปริมาณยาบางส่วนไม่ถูกปลดปล่อยออกมา อย่างไรก็ตาม ในกรณีของส่วนผสมระหว่างไอบูโพรเฟนกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ไม่พบความผิดปกติของรูปแบบการปลดปล่อยยาออกจากมาทริกซ์ โดยยาสามารถถูกปลดปล่อยออกมาได้ทั้งหมด ซึ่งบ่งชี้ว่าไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยากับโพลีเมอร์

## Abstract

# Influence of Drug-Polymer Film Interaction on Drug Release Characteristics

Surachai Prommanil, Apirak Panyadee

Project advisor: Narong Sarisuta\*

\*Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Keyword:** Drug-polymer interaction, theophylline, propranolol, ibuprofen, Eudragit<sup>®</sup>L100, hydroxypropylmethylcellulose, release characteristics

Interaction between drug and polymeric film used in formulations could affect the drug release characteristics, plasma level, pharmacological and toxic effects, etc. In this study drug-polymer mixtures were prepared by physical mixing and solid dispersion methods at various ratios of theophylline and Eudragit<sup>®</sup>L100, propranolol and Eudragit<sup>®</sup>L100 and ibuprofen and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). These mixtures were characterized for drug-polymer interaction by the use of nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), and their release characteristics were studied using dissolution apparatus for 6 hours. The results indicated that the drug-polymer interactions could significantly influence the release of drugs from matrix tablets. The interaction between theophylline and Eudragit<sup>®</sup>L100 would be the type of dipole-dipole interaction through the N1 position of theophylline and CO-O group of Eudragit<sup>®</sup>L100, resulting in an enhancement of drug release from matrix. The interaction between propranolol and Eudragit<sup>®</sup>L100 would be the type of dipole-dipole interaction through the -O- position of propranolol and CO-O group of Eudragit<sup>®</sup>L100, resulting in binding of certain amount of drug to polymer chain without being released. However, there was no unusual drug release characteristics in the case of ibuprofen-HPMC mixture, from which the drug was completely released, indicating no drug-polymer interaction.

## กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ด้วยความช่วยเหลือและคำแนะนำจาก อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการคือ ศ.ดร.ณรงค์ สาริสุต ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม จึงขอกราบ ขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณเป็นอย่างยิ่งสำหรับ คุณ กวีวุฒิ กนกแก้ว ที่ให้ความรู้และคำแนะนำ เกี่ยวกับการใช้อุปกรณ์และเครื่องมือต่างๆ ตลอดจนเจ้าหน้าที่ศึกษาปริญญาโท และ ปริญญาเอก ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ทุกท่านที่ให้ความรู้และคำแนะนำ รวมไปถึงบุคคลที่เกี่ยวข้องที่มีได้กล่าวถึง ณ ที่นี้ที่ ทำให้การวิจัยดำเนินลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุรัชย์ พรหมนิล

อภิรักษ์ ปัญญาดี

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	ฉ
สารบัญรูป	ณ
สัญลักษณ์และคำย่อ	ท
บทนำ	1
ทบทวนวรรณกรรม	2
วัตถุประสงค์	7
ประโยชน์ที่ได้รับ	7
วัสดุและวิธีการวิจัย	8
เคมีภัณฑ์	8
เครื่องมือและอุปกรณ์	9
วิธีการวิจัย	10
การเตรียมยาเม็ดมาทริกซ์	10
การเตรียมยาเม็ดมาทริกซ์โดยการผสมทางกายภาพ	10
การเตรียมยาเม็ดมาทริกซ์โดยวิธีการกระจายตัวของของแข็ง	10
ตำรับของยาเม็ดมาทริกซ์	11
การเตรียมกราฟมาตรฐานสำหรับศึกษาการปลดปล่อยตัวยา	11
การเตรียม phosphate buffer 7.2 USP 25	12
การศึกษาการปลดปล่อยยา	12
การศึกษาการปลดปล่อยยา theophylline anhydrous จากยาเม็ดมาทริกซ์	12
การศึกษาการปลดปล่อยยา propranolol hydrochloride จากยาเม็ดมาทริกซ์	12
การศึกษาการปลดปล่อยยา ibuprofen จากยาเม็ดมาทริกซ์	12
การวิเคราะห์และการแปลผลข้อมูล	13
ผลการวิจัย	14

## สารบัญ(ต่อ)

	หน้า
กราฟมาตรฐานของ theophylline anhydrous, propranolol hydrochloride และ ibuprofen	14
การศึกษาวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา theophylline anhydrous กับ Eudragit® L100 โดยใช้ NMR	21
การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous	21
การศึกษาวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา propranolol hydrochloride กับ Eudragit® L100 โดยใช้ NMR	42
การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride	42
การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen	65
วิจารณ์ผลการทดลอง	74
การศึกษาวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยา theophylline anhydrous กับ Eudragit® L100 โดยใช้ NMR	74
การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous	74
การวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยา propranolol hydrochloride กับ Eudragit® L100 โดยใช้ NMR	76
การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride	76
การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen	80
สรุปผลการทดลอง	81
เอกสารอ้างอิง	82
ภาคผนวก	85



## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและค่าการดูดกลืนแสงของ theophylline anhydrous ใน 0.1 N HCl ที่ความยาวคลื่น 269 นม.	15
2	ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและค่าการดูดกลืนแสงของ propanolol Hydrochloride ใน HCl (1 in 100) ที่ความยาวคลื่น 288 นม.	17
3	ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและค่าการดูดกลืนแสงของ ibuprofen ใน phosphate buffer ที่ความยาวคลื่น 221 นม.	19
4	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของ ยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพ โดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w	23
5	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของ ยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพ โดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w	24
6	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของ ยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพ โดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w	25
7	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของ ยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w	26
8	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของ ยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w	27
9	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของ ยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w	28
10	แสดงค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w เมื่อการปลดปล่อยตัวยาเป็น	41

## สารบัญตาราง(ต่อ)

ตารางที่	หน้า
	ไปตาม zero order, first order และ Higuchi's model
11	44
	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆ ของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w
12	45
	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆ ของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w
13	46
	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆ ของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w
14	47
	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆ ของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w
15	48
	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆ ของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w
16	49
	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆ ของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w
17	62
	แสดงค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol Hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w เมื่อการปลดปล่อยตัวยาเป็นไปตาม zero order, first order และ Higuchi's model
18	63
	แสดงปริมาณของตัวยาสำคัญในหน่วยมิลลิกรัมที่คงเหลือในเวลาต่างๆ ของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w

## สารบัญตาราง(ต่อ)

ตารางที่		หน้า
19	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆ ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w	66
20	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆ ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w	67
21	ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆ ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w	68
22	แสดงค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w เมื่อการปลดปล่อยตัวยาเป็นไปตาม zero order, first order และ Higuchi's model	73
23	แสดง $^1\text{H-NMR}$ spectrum assignments ของ theophylline anhydrous	75
24	แสดง $^1\text{H-NMR}$ spectrum assignments ของ propranolol hydrochloride	78

## สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	กราฟมาตรฐานของ theophylline anhydrous ใน 0.1 N HCl ที่ความยาวคลื่น 269 นม.	16
2	กราฟมาตรฐานของ propranolol hydrochloride ใน HCl (1 in 100) ที่ความยาวคลื่น 269 นม.	18
3	กราฟมาตรฐานของ ibuprofen ใน phosphate buffer pH 7.2 ที่ความยาวคลื่น 221 นม.	20
4	<sup>1</sup> H-NMR spectra ของ theophylline, Eudragit <sup>®</sup> L100 และ theophylline-Eudragit <sup>®</sup> L100 mixture ที่มีความเข้มข้นของ theophylline 25%	22
5	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w	29
6	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w	30
7	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w	31
8	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w	32
9	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้น	33

## สารบัญรูป(ต่อ)

รูปที่		หน้า
	ของตัวยาสำคัญ 10% w/w	
10	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดยา theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w	34
11	กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดยา theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w	35
12	กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดยา theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w	37
13	กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดยา theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w	38
14	กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดยา theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w	39
15	กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดยา theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w	40
16	<sup>1</sup> H-NMR spectra ของ propanolol, Eudragit <sup>®</sup> L100 และ propanolol-Eudragit <sup>®</sup> L100 mixture ที่มีความเข้มข้นของ propanolol 25%	43

## สารบัญรูป(ต่อ)

รูปที่		หน้า
17	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w	50
18	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w	51
19	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w	52
20	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w	53
21	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w	54
22	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w	55
23	กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้น	56

## สารบัญรูป(ต่อ)

รูปที่	หน้า
	ของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 5% w/w
24	58
	กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อย สะสมกับเวลา (ชม.) ( cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ด มาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของ ของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w
25	59
	กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสม กับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการ กระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w
26	60
	กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสม กับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการ กระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w
27	61
	กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสม กับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการ กระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w
28	64
	กราฟเปรียบเทียบปริมาณของตัวยาสำคัญในหน่วยมิลลิกรัมที่คงเหลือใน ยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัว ของของแข็งกับเวลา (ชั่วโมง) (amount of drug remaining in tablet (mg) with time (hr)) ที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10%, และ 25% w/w
29	69
	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสม กับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของ ตัวยาสำคัญ 5% w/w
30	70
	กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen

## สารบัญรูป(ต่อ)

รูปที่	หน้า
31	71
<p>ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w            กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)            (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen</p>	
32	72
<p>ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w            กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสม            กับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์            ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ            5%, 10% และ 25% w/w</p>	
33	77
<p>แสดงกลไกการเกิดอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นระหว่าง theophylline anhydrous กับ            Eudragit<sup>®</sup> L100</p>	
34	79
<p>แสดงกลไกการเกิดอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นระหว่าง propanolol hydrochloride            กับ Eudragit<sup>®</sup> L100 ตรงตำแหน่ง *</p>	



## สัญลักษณ์และคำย่อ

มก.	=	มิลลิกรัม
กก.	=	กิโลกรัม
มล.	=	มิลลิลิตร
ซม.	=	เซนติเมตร
ซ <sup>๐</sup>	=	องศาเซลเซียส
ชม.	=	ชั่วโมง
มคก.	=	ไมโครกรัม
นม.	=	นาโนเมตร
น.	=	นาที
mm	=	millimeter
No	=	Number
N	=	Normality
HCl	=	Hydrochloric acid
USP	=	United Stated Parmacopoeia
pH	=	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
M	=	Molar
UV	=	ultraviolet
%	=	percent
hr	=	hour
mg	=	milligram
R <sup>2</sup>	=	coefficient of determination
<sup>1</sup> H-NMR	=	proton nuclear magnetic resonance
<sup>13</sup> C-NMR	=	carbon nuclear magnetic resonance
w/w	=	weight by weight
DMSO-d6	=	Deuterated Dimethyl Sulphoxide
ppm	=	part per million
mcg	=	microgram
ml	=	milliliter

**สัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)**

FTIR	=	Fourier-transform infrared spectroscopy
SD	=	standard deviation
DTA	=	Differential thermal analysis
pKa	=	the negative logarithm of the dissociation constant
°C	=	degree Celsius

## บทนำ

ในปัจจุบันมีการนำพอลิเมอร์มาใช้ในรูปแบบต่างๆ เช่น ยาเม็ด ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ยาเม็ดออกฤทธิ์นาน ยาเม็ดควบคุมการปลดปล่อย แผ่นฟิล์มปิดผิวหนัง ฯลฯ พอลิเมอร์ที่นำมาใช้มีทั้งที่มาจากธรรมชาติ กิ่งสังเคราะห์ และสังเคราะห์ มีรายงานการศึกษาพบว่าตัวยาสำคัญกับพอลิเมอร์อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันได้ ตัวอย่างเช่น salicylic acid กับ chitosan (1) acetaminophen, naproxen, salicylamide, cabamazepine, propranolol กับ PVP (2) theophylline กับ Eudragit<sup>®</sup> L 100 (3) procaine hydrochloride กับ polyacrylic acid (4) erythromycin กับ Eudragit<sup>®</sup> L 100 หรือ hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) (5) และ ibuprofen กับ PVP (6) โดยอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นอาจส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากรบบนำส่งยา ระดับยาในกระแสเลือด การออกฤทธิ์ของยา ระดับความเป็นพิษของยา เป็นต้น

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับพอลิเมอร์ มีกระบวนการการศึกษาวิเคราะห์ที่นิยมใช้ได้แก่ infrared spectroscopy (IR), powder X-ray diffraction (PXRD) analysis, thermal analysis และ nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) (7-12) และในการเตรียมตัวอย่างเพื่อนำไปศึกษาวิเคราะห์ นิยมเตรียมในรูปแบบยาเม็ดมาทริกซ์ ซึ่งเป็นหนึ่งในรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการเตรียมสูตรตำรับยาเม็ดควบคุมการปลดปล่อยหรือยาเม็ดออกฤทธิ์นาน ในการผลิตยาเม็ดมาทริกซ์นั้นมีอยู่หลายวิธี แต่วิธีที่สะดวกและมีรูปแบบการปลดปล่อยยาที่ดีนิยมใช้วิธีการกระจายตัวของของแข็ง (solid dispersion) โดยการทำให้อนุภาคของยาเข้าไปกระจายตัวอยู่ในโครงร่างของพอลิเมอร์ที่มีตัวทำละลาย จากนั้นทำการระเหยเอาตัวทำละลายออก

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาและทดลอง โดยใช้ตัวยาสำคัญ คือ theophylline, propranolol, ibuprofen และพอลิเมอร์ คือ Eudragit<sup>®</sup> L 100 กับ HPMC ซึ่งเตรียมตัวอย่างโดยใช้วิธีการผสมทางกายภาพ และวิธีการกระจายตัวของของแข็ง จากนั้นนำไปศึกษาหาตำแหน่งที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยา โดยใช้ NMR และนำไปศึกษาหารูปแบบการปลดปล่อยยาจากเครื่องหาละลาย เพื่อดูอิทธิพลจากอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นต่อรูปแบบการปลดปล่อยยา

## ทบทวนวรรณกรรม

### อันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับพอลิเมอร์

อันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับพอลิเมอร์ (drug-polymer interactions) อาจแบ่งได้เป็น 1. Chemical interactions เช่น redox reaction, acid-base reaction, hydrolysis ฯลฯ 2. Physical interaction เช่น การเปลี่ยนแปลง solubility, phase transition, polymorphic transition, adsorption ฯลฯ (2-6, 13-20) ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับพอลิเมอร์ตัวอย่างเช่น

Sarisuta และคณะ (3) ทำการศึกษาอันตรกิริยาระหว่าง erythromycin กับ พอลิเมอร์หลายชนิดคือ Eudragit® L100, shellac, polyvinyl acetate phthalate (PVAP), cellulose acetate phthalate (CAP), hydroxypropyl methylcellulose acetate phthalate (HPMCP), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ทำการทดลองโดยเตรียมแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่มีส่วนผสมของตัวยาสำคัญ erythromycin แล้วศึกษาวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาโดยใช้ Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy, powder X-ray diffraction (PXRD) analysis, differential scanning calorimetry (DSC), thin layer chromatography (TLC) และ nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) ผลการศึกษาพบว่า มีการกระจายตัวของโมเลกุล erythromycin ในพอลิเมอร์ทั้ง 6 ชนิด และผลการวิเคราะห์โดยใช้ NMR พบว่า เกิดเกลือของ amine ขึ้น จากการทำปฏิกิริยากันของหมู่ carboxyl ของพอลิเมอร์ กับ N อะตอมของ erythromycin

Aceves และคณะ (16) ทำการศึกษาอันตรกิริยาระหว่าง furosemide กับ Eudragit® RL หรือ Eudragit® RS ทำการทดลองโดย เตรียมตัวอย่างขึ้น 2 วิธี คือ วิธีการกระจายตัวของของแข็ง (solid dispersion) และ วิธีการผสมทางกายภาพ (physical mix) แล้วนำไปศึกษาวิเคราะห์โดย PXRD, FTIR และ electron microscopy ผลการวิเคราะห์จาก infrared spectroscopy พบว่า มีอันตรกิริยาที่แข็งแรงเกิดขึ้นระหว่างหมู่ amine กับหมู่ carbonyl ของยากับพอลิเมอร์ แต่การศึกษาไม่ได้อธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่าง การเกิดอันตรกิริยากับรูปแบบการปลดปล่อยยาของสารตัวอย่าง

Lee และคณะ (20) ทำการศึกษาโดยใช้ methacrylic acid copolymer เช่น Eudragit® L100 กับ propanolol แล้วทำการศึกษาวิเคราะห์โดยใช้ FTIR พบว่า ส่วนผสมของยา

กับพอลิเมอร์ปรากฏแถบดูดกลืนพลังงาน (absorption band) แถบใหม่ขึ้นเมื่อเทียบกับส่วนผสมยากับพอลิเมอร์แบบกายภาพ (physical mixture) ซึ่งอาจสรุปได้ว่าการสร้างสารประกอบเกิดขึ้น และจากการวิเคราะห์โดยใช้ differential thermal analysis (DTA) ให้ผลสรุปว่าส่วนผสมมีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพแตกต่างไปจากส่วนผสมทางกายภาพ physical mixture

Tros de llarduya (21) และคณะรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง sulindac กับ PVP K30 ทั้งสถานะที่เป็นของแข็งและสารละลาย การทดลองเตรียมตัวอย่างขึ้นโดยใช้วิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยใช้ ethanol เป็นตัวทำละลาย ผลการทดลองสรุปได้ว่า PVP K30 สามารถยับยั้งการตกผลึกของ sulindac และมีผลต่ออัตราการปลดปล่อยยา

Takka และคณะ (22) รายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง propranolol hydrochloride กับ anionic polymer เช่น Eudragit®S100, Eudragit®L100-55 ผลการศึกษาวิเคราะห์โดยใช้ FTIR พบว่า มีอันตรกิริยาเกิดขึ้น โดยอาจเป็นพันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่ amino ของ propranolol hydrochloride กับหมู่ carboxylic ของพอลิเมอร์ อย่างไรก็ตาม สภาพความเป็นกรด-ด่าง ของการทดลองอาจมีผลต่อการเกิดอันตรกิริยาได้

Hsiue และคณะ (23) และ Lin และคณะ (24) รายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง theophylline กับ Eudragit®L100 ผลจากการศึกษาวิเคราะห์โดยใช้ FTIR พบว่ามีการสร้างพันธะไฮโดรเจนขึ้นระหว่างยากับพอลิเมอร์ Hsiue และคณะ พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอันตรกิริยากับอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ โดยพบว่าถ้ามีการสร้างพันธะไฮโดรเจนเพิ่มขึ้น จะทำให้ตัวยาสำคัญมีการผสมและกระจายตัวได้มากขึ้น ซึ่งจะส่งผลให้อัตราการปลดปล่อยตัวยามีเพิ่มขึ้นด้วย

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์

Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) เป็นวิธีการหนึ่งทาง spectroscopy โดยจะให้ข้อมูลของอะตอมที่มีคุณสมบัติหมุนรอบตัวเองได้ในสนามแม่เหล็ก ข้อมูลที่ได้จะบอกถึงลักษณะการจัดเรียงตัวของอะตอมและสภาพแวดล้อมของอะตอมนั้น การใช้ข้อมูลของ NMR ร่วมกับ FTIR และ mass spectroscopy (MS) จะช่วยให้การหาโครงสร้างทางเคมีของสารสมบูรณ์ยิ่งขึ้น นิวเคลียสที่นิยมใช้ใน NMR คือ นิวเคลียสของโปรตอน ( $^1\text{H}$ ) และของ carbon ( $\text{C-13}$ ) Proton NMR spectrum มีความไว (sensitivity) ในการตรวจสอบมากกว่า

carbon NMR spectrum เนื่องจากในธรรมชาติมีปริมาณของ C-13 น้อยมากคือประมาณ 1.08 % เมื่อเทียบกับโปรตอน ( $^1\text{H}$ ) ที่มีถึง 99.98% ดังนั้นปริมาณของ C-13 ภายในโมเลกุลจึงมีโอกาสพบได้ยากเช่นกัน นอกจากนี้ค่า magnetogyric ratio ของ C-13 มีปริมาณน้อยกว่าของโปรตอน เป็นผลทำให้สัญญาณที่วัดได้จากการเกิด resonance จึงมีปริมาณน้อยกว่าเมื่อเทียบกับโปรตอนถึง 6000 เท่า

คุณสมบัติประการหนึ่งที่ใช้กำหนดลักษณะของนิวเคลียสคือ spin quantum number ( $I$ ) ซึ่งเป็นค่าคงที่ทางฟิสิกส์ของแต่ละนิวเคลียส ซึ่งจะมีค่าเท่ากับศูนย์หรือมากกว่าโดยมีค่าเป็นเลขจำนวนเต็มหรือเศษส่วนที่เป็นจำนวนเท่าของ  $\frac{1}{2}$  นิวเคลียสของอะตอมที่มีค่า mass number หรือ atomic number ค่าใดค่าหนึ่งหรือทั้งสองค่าเป็นเลขคี่จะมีค่า  $I$  มากกว่า 0 การที่นิวเคลียสของอะตอมใดอะตอมหนึ่งมีค่า  $I$  มากกว่า 0 เมื่ออยู่ในสนามแม่เหล็กจะเกิดการหมุนรอบตัวเอง (spin) ซึ่งสามารถตรวจวัดโดย NMR ได้ ในขณะที่นิวเคลียสที่มีค่า  $I$  เท่ากับ 0 จะไม่เกิดการหมุนรอบตัวเองทำให้ตรวจวัดโดย NMR ไม่ได้ (25)

ในการวิจัยทางเภสัชกรรม นำ NMR มาใช้ประโยชน์ต่างๆ เช่น การหาโครงสร้างของสารประกอบ การศึกษาโปรตีน การวิเคราะห์หาสารเจือปนในโครงสร้าง การประยุกต์ใช้ในงานวิเคราะห์ต่างๆ เป็นต้น

**Infrared spectroscopy (IR)** เป็นเทคนิคที่ศึกษาการดูดกลืนคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในช่วงคลื่นอินฟราเรดของสารซึ่งเกิดอันตรกิริยาระหว่างคลื่นอินฟราเรดและโมเลกุลของสาร โดยที่สารอาจอยู่ในสถานะของแข็งของเหลวหรือแก๊สก็ได้ การดูดกลืนคลื่นอินฟราเรดดังกล่าวก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพลังงานการสั่น (vibration energy) และพลังงานการหมุน (rotational energy) ของโมเลกุลของสาร ซึ่งเป็นเทคนิคที่มีประโยชน์ในการหาโครงสร้างของโมเลกุล ใช้พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารทั้งสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ นอกจากนี้ยังสามารถนำไปใช้ประยุกต์ใช้สำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณสารได้ อย่างไรก็ตามนิยมใช้เทคนิคนี้ในการวิเคราะห์เชิงคุณภาพมากกว่าการวิเคราะห์เชิงปริมาณ

คลื่นอินฟราเรดเป็นช่วงคลื่นหนึ่งของแม่เหล็กไฟฟ้าที่อยู่ตรงกลางระหว่างช่วงคลื่นวิสิเบิลและคลื่นไมโครเวฟหรือคลื่นวิทยุซึ่งมีจำนวนคลื่นในช่วง  $12,800 - 10$  เซนติเมตร $^{-1}$  หรือความยาวคลื่นในช่วง  $0.78 - 1000$  ไมโครเมตร แบ่งคลื่นอินฟราเรดออกเป็น 3 ช่วงคือ

1. อินฟราเรดย่านใกล้ (near or overtone IR region) เป็นช่วงที่อยู่ใกล้ช่วงคลื่นวิสิเบิล การดูดกลืนคลื่นอินฟราเรดในช่วงความยาวคลื่นนี้ในส่วนใหญ่เกิดจากโอเวอร์โทน (overtone)

ของการสั่นแบบยืดหดของไฮโดรเจน (hydrogen stretching vibration) ซึ่งมีประโยชน์สำหรับการวิเคราะห์เชิงปริมาณของหมู่ฟังก์ชันต่างๆ เช่น  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-OH}$  เป็นต้น

2. อินฟราเรดย่านกลาง (middle or fundamental IR region) ซึ่งแบ่งออกได้ดังนี้

2.1 Group – frequency region เป็นช่วงคลื่นระหว่าง  $4,000 - 1,300$  เซนติเมตร<sup>-1</sup> หรือความยาวคลื่นในช่วง  $2.5 - 8$  ไมโครเมตร สเปกตรัมที่ได้ในช่วงคลื่นนี้ได้จากหมู่ฟังก์ชันในโมเลกุลแต่จะไม่ให้สเปกตรัมของโครงสร้างที่สมบูรณ์

2.2 Finger print region เป็นช่วงคลื่นที่อยู่ระหว่าง  $1,300 - 650$  เซนติเมตร<sup>-1</sup> สเปกตรัมที่ได้ในช่วงคลื่นนี้ส่วนใหญ่เกิดโครงสร้างของโมเลกุลที่สมบูรณ์ สเปกตรัมที่ได้ค่อนข้างซับซ้อนและต้องเปรียบเทียบกับสเปกตรัมของสารที่ทราบโครงสร้างแล้ว

2.3 อินฟราเรดย่านไกล (far IR region) เป็นช่วงคลื่นที่ไม่นิยมใช้วิเคราะห์เนื่องจากสเปกตรัมในช่วงคลื่นนี้มักเกิดการสั่นหรือเกิดการหมุนของโมเลกุล

ช่วงคลื่นที่ถูกนำมาใช้วิเคราะห์คือช่วงคลื่นอินฟราเรดย่านกลางเป็นส่วนใหญ่คือ จาก  $4,000 - 400$  เซนติเมตร<sup>-1</sup> หรือความยาวคลื่นในช่วง  $2.5 - 25$  ไมโครเมตร

คลื่นอินฟราเรดมีพลังงานไม่มากนักเมื่อเปรียบเทียบกับคลื่นอัลตราไวโอเล็ตและวิสิเบิล แต่ก็มีพลังงานมากพอที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับพลังงานการสั่นในโมเลกุลได้

เมื่อโมเลกุลของสารอินทรีย์ดูดกลืนคลื่นอินฟราเรดโมเลกุลจะมีพลังงานเพิ่มขึ้นประมาณ  $2-10$  กิโล แคลอรี /โมล ทำให้โมเลกุลเปลี่ยนจากพลังงานการสั่นระดับหนึ่งไปยังอีกระดับหนึ่งซึ่งมักมีการเปลี่ยนระดับพลังงานของการหมุนร่วมด้วยเสมอ อย่างไรก็ตามโมเลกุลยังคงอยู่ในสถานะพื้นโมเลกุลที่สามารถดูดกลืนคลื่นอินฟราเรด ได้ต้องมีการเปลี่ยนแปลงโมเมนต์ขั้วคู่ หลังจากโมเลกุลนั้นเกิดอันตรกิริยากับคลื่นอินฟราเรด เรียกโมเลกุลนั้นว่า IR active แต่ถ้าโมเลกุลเกิดการสั่นแต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงโมเมนต์ขั้วคู่โมเลกุลนั้นจะไม่ดูดกลืนคลื่นอินฟราเรด เรียกโมเลกุลประเภทนี้ว่า IR inactive นอกจากนั้นพบว่าไม่มีสารสองชนิดใด ๆ ที่มีโครงสร้างต่างกันจะมีสเปกตรัมอินฟราเรดที่เหมือนกันทั้งหมด ยกเว้นสารไอโซเมอร์ที่เป็นกระจกเงาซึ่งกันและกัน (optical isomers) ถ้าโมเลกุลดูดกลืนคลื่นอินฟราเรดแล้วมีการเปลี่ยนโมเมนต์ขั้วคู่มากจะได้ IR absorption peak ที่มีความเข้มสูง ส่วนถ้าโมเลกุลมีการเปลี่ยนโมเมนต์ขั้วคู่น้อยจะได้ IR absorption peak ที่มีความเข้มต่ำ

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) เป็นเครื่องสเปกโทรมิเตอร์ที่ใช้หลักการวัดความเข้มคลื่นอินฟราเรดที่ความยาวคลื่นต่างๆ อย่างต่อเนื่องเทียบกับเวลา เรียก

หลักการนี้ว่า Time – Domain Spectroscopy ซึ่งจะได้ time – Domain Spectrum ออกมาจากนั้น time- Domain spectrum จะถูกเปลี่ยนเป็น frequency - domain spectrum ด้วย fourier transform จากการใช้ดิฟิฟัลคอมพิวเตอรืทำให้ FTIR วิเคราะห์สารตัวอย่างได้อย่างรวดเร็ว พืดต่างๆ แยกจากกันดีขึ้นและมีสัญญาณที่บันทึกได้ต่อสัญญาณรบกวน [signal to noise ratio] สูงขึ้น เครื่อง FTIR ที่พัฒนาขึ้นใช้ในช่วงแรกๆ ประกอบด้วยตัวตรวจวัดที่มีสภาพไม่เหมาะสมคือใช้เวลาในการตอบสนองนานมากจึงจำเป็นต้องปรับให้คลื่น อินฟราเรดที่ผ่านมายังตัวตรวจวัด มีความถี่ที่เหมาะสมเสียก่อน โดยใช้ Michelson Interferometer

**Thermal analysis และ Differential scanning calorimetry (DSC)** การวิเคราะห์โดยการใช้ความร้อน (thermal analysis) เป็นเทคนิคการวิเคราะห์ชนิดหนึ่งที่วัดคุณสมบัติทางกายภาพ (physical properties) ของสารต่างๆเปรียบเทียบกับอุณหภูมิหรือเวลา เทคนิคที่ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรม ได้แก่ differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry (TG) หรือ thermogravimetric analysis (TGA) และ thermomechanical analysis (TMA) United State Pharmacopia (USP) ตั้งแต่เล่มที่ 23 เป็นต้นมา ได้บรรจุวิธีการวิเคราะห์โดยใช้ความร้อนในการศึกษาวิจัย ยา และสารช่วยในตำหรับ (28)

DSC เป็นเทคนิคที่ถูกแนะนำให้ใช้ในการศึกษาวิจัย การเกิดอันตรกิริยา ระหว่างตัวยาลำคัญ กับสารช่วยในตำหรับยา (7) โดยจะทำหน้าที่ในการวัดอุณหภูมิ และ heat flow จากการเปลี่ยนแปลงความร้อน (thermal transition) ของวัตถุเปรียบเทียบกับอุณหภูมิหรือเวลา ทำให้ได้ข้อมูลทั้งทางด้านคุณภาพ (qualitative) และปริมาณ (quantitative) ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ และเคมี การเปลี่ยนแปลงที่จะเกี่ยวข้องกับกระบวนการดูดหรือคายความร้อน (endothermic or exothermic process) หรือการเปลี่ยนแปลงความจุความร้อน (heat capacity changes) จึงนำมาใช้เพื่อศึกษาสมบัติที่เป็นลักษณะพิเศษของวัตถุต่างๆได้แก่ พอลิเมอร์ ยา อาหาร ตัวอย่างทางชีววิทยา วัตถุอินทรีย์ และ อนินทรีย์ สำหรับการวิจัย และพัฒนา การควบคุมคุณภาพและการผลิต

ปกติแล้วการเปลี่ยนแปลงที่วัดได้ ได้แก่ glass transition, Tg, การหลอมเหลว (melting), กระบวนการตกผลึก (crystallization process) การเกิดปฏิกิริยาทางเคมีของพลาสติกเทอร์โมเซตที่เปลี่ยนจากยาหรือของเหลว ไปเป็นของแข็งจากการเชื่อมโยงและการสร้างพันธะใหม่ตามระยะเวลาหรืออุณหภูมิที่เหมาะสม, ความจุความร้อน (heat capacity) เป็นต้น



## วัตถุประสงค์

1. เพื่อค้นหาและศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับฟิล์มพอลิเมอร์ 3 ชนิด
2. เพื่อศึกษาอิทธิพลของอันตรกิริยาต่อรูปแบบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบถึงคู่ของตัวยาสำคัญและสารพอลิเมอร์ที่สามารถเกิดอันตรกิริยากันได้
2. ทำให้ทราบถึงผลที่เกิดขึ้นจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับสารพอลิเมอร์ เช่น รูปแบบการปลดปล่อย ปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อย ฯลฯ
3. สามารถนำความรู้ไปพัฒนาตำรับยาเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับสารพอลิเมอร์ได้
4. ฝึกฝนการทดลอง การรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์แปลผลและแก้ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการทำโครงการพิเศษ

## วัสดุและวิธีการวิจัย

### เคมีภัณฑ์

1. Theophylline anhydrous (Lot No.00098820-1, BASF Aktiengesellschaft 67056 Ludwingshafen, Germany)
2. Propanolol hydrochloride (Lot No.8312560, Sigma-Aldrich Chemie, Germany)
3. Ibuprofen (Batch No.9302210, Sekhsaria Chemicals LTD.21-22, MIDC, Phase II, Sagaon, Dombivil(E), Germany)
4. Polymetacrylate (Eudragit<sup>®</sup> L100, Lot No.0490703116, Rohm Pharma, Germany)
5. Hydroxypropyl methylcellulose (Methocel<sup>®</sup> E4M Premium, No.PA05012N12, Dow chemicals, USA)
6. Acetone (Batch No.01071086, Labscan, Ireland)
7. Ethyl alcohol 95% v/v (Ayudhaya Liquor Factory, Thailand)
8. Hydrochloric acid 37% (Mallinckrod, USA)
9. Chloroform (J.T. Beaker, USA)
10. Monobasic potassium phosphate (Carlo Erba reagent, Italy)
11. Sodium hydroxide (Carlo Erba reagent, Italy)

## เครื่องมือและอุปกรณ์

1. Nuclear magnetic resonance spectroscopy (Bruker Advance, Karlsruhe, Germany)
2. Dissolution test apparatus (Model VK7000 Vankel, USA)
3. UV-Spectrophotometer (Model S1000PC, Seconam, France)
4. Hot air oven (Type U-40, Memmert, Germany)
5. Sieve (No.40, 80, 100)
6. Blender (EM-180, Sharp, Japan)
7. Sonic bath (Ultrasonic, Model 950 D, Crest Ultrasonic corp., USA)
8. Precision electronic balance (Model AA-200 Ds, Denver Instrument, USA)
9. Diametrical crushing strength (Model PTB 311, Pharmatest, Germany)
10. Single punch tablet machine (EKO, Yeo-Heng, Thailand)

## วิธีการวิจัย

### การเตรียมยาเม็ดมาทริกซ์

#### การเตรียมยาเม็ดมาทริกซ์โดยการผสมทางกายภาพ

บดผงยาและสารพอลิเมอร์ด้วยโกร่งและแรงผ่าน sieve No.80 ซึ่งผงยาและสารพอลิเมอร์ตามสูตรตำรับที่กำหนดไว้ จากนั้นทำการผสมสารทั้ง 2 ชนิดในโกร่งโดยใช้หลักของ geometric dilution ทำการชั่งสารผสมปริมาณ 350 มก. และตอกเม็ดโดยใช้เครื่องตอกยาเม็ดสากลเดี่ยว EKO และชุดสากลและแม่พิมพ์มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 9.5 มม. หน้าเรียบ กำหนดความแข็งให้อยู่ในช่วง 5-9 กก. นำเม็ดยาที่ตอกเสร็จแล้วไปเก็บใน desicator ที่มี silica gel อยู่ด้วย

#### การเตรียมยาเม็ดมาทริกซ์โดยวิธีการกระจายตัวของแข็ง

บดผงยาและสารพอลิเมอร์ด้วยโกร่งและแรงผ่าน sieve No.80 ซึ่งผงยาและสารพอลิเมอร์ตามสูตรตำรับที่กำหนดไว้ จากนั้นทำการผสมสารทั้ง 2 ชนิดในโกร่งโดยใช้หลักของ geometric dilution เทสารผสมลงใน beaker แล้วจึงเติม solvent ลงไป คนจนได้ smooth paste แบ่งสารละลายของยา-พอลิเมอร์มาประมาณ 25 มล. แล้วเทลงใน petridish ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 9 ซม. ปล่อยให้แห้งในอุณหภูมิห้องจน solvent ระเหยออกไปหมด นำ petridish ที่มีฟิล์มพอลิเมอร์ไปอบต่อใน hot air oven 40 °C นาน 22 ชม. จากนั้นนำแผ่นฟิล์มที่ได้มาบดโดยใช้ blender และแรงผ่าน sieve No.40 ซึ่งสารผสมปริมาณ 350 มก. และทำการตอกเม็ดโดยใช้เครื่องตอกยาเม็ดสากลเดี่ยว EKO และชุดสากลและแม่พิมพ์มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 9.5 มม. หน้าเรียบ กำหนดความแข็งให้อยู่ในช่วง 5-9 กก. นำเม็ดยาที่ตอกเสร็จแล้วไปเก็บใน desicator ที่มี silica gel อยู่ด้วย

### ตำรับของยาเม็ดมาทริกซ์

Ingredient	Formulation		
	1	2	3
Theophylline	5%	10%	25%
Eudragit® L100	95%	90%	75%
1:1 v/v-acetone:95% ethanol	qs	qs	qs
Propranolol	5%	10%	25%
Eudragit® L100	95%	90%	75%
1:1 v/v-acetone:95% ethanol	qs	qs	qs
Ibuprofen	5%	10%	25%
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)	95%	90%	75%

### การเตรียมกราฟมาตรฐานสำหรับศึกษาการปลดปล่อยตัวยา

1. ชั่งตัว theophylline anhydrous, propranolol hydrochloride และ ibuprofen ปริมาณ 50 มก. นำมาละลายใน 0.1 N HCl, diluted HCl (1 in 100) และ phosphate buffer pH 7.2 100 มล. ตามลำดับ จะเป็น stock solution (ความเข้มข้น = 0.5 มก./มล.)
2. ทำการเจือจาง stock solution จนได้สารละลายที่มีความเข้มข้นสุดท้ายอยู่ในช่วง 5-25 มคก./มล.
3. นำสารละลายที่เจือจางแล้วไปวัดหาค่าการดูดกลืนแสงโดยใช้เครื่อง UV-spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 269, 288 และ 221 นม. สำหรับสารละลายเจือจางของ theophylline anhydrous, propranolol hydrochloride และ ibuprofen ตามลำดับ (ค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ควรอยู่ในช่วง 0.2-0.8)
4. นำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ไปสร้างกราฟมาตรฐานโดยให้แกนนอนเป็นค่าความเข้มข้น (มคก./มล.) และแกนตั้งเป็นค่าการดูดกลืนแสง

### การเตรียม phosphate buffer 7.2 USP 25

ละลาย monobasic potassium phosphate ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) ปริมาณ 27.22 ก. ในน้ำและเติมน้ำจนครบปริมาตร 1000 มล. จะได้สารละลาย monobasic potassium phosphate ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 0.2 M นำสารละลายของ monobasic potassium phosphate ปริมาตร 50 มล. ใส่ใน volumetric flask ขนาด 200 มล. เติมสารละลาย sodium hydroxide 1 N ปริมาตร 34.7 มล. หลังจากนั้นจึงเติมน้ำลงไปจนถึงขีดบอกปริมาตรของ volumetric flask

### การศึกษาการปลดปล่อยยา

#### การศึกษาการปลดปล่อยยา theophylline anhydrous จากยาเม็ดมาทริกซ์

การศึกษาการปลดปล่อยยา theophylline anhydrous จากยาเม็ดมาทริกซ์จะใช้ USP 25 dissolution test apparatus 2 จาก monograph ให้ใช้ dissolution flask ที่บรรจุ 0.1 N HCl 900 มล. อุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  °C และใช้รอบการหมุนของ paddle 50 รอบ/นาที โดยจะทำการดูดสารละลายขึ้นมาวัดทุกๆ 15 น. ใน 1 ชม. แรกและทุกๆ 30 น. ในชั่วโมงถัดมาจนกระทั่งครบ 6 ชม. ทำการวัดหาความเข้มข้นของสารละลายโดยใช้เครื่อง UV-spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 269 นม.

#### การศึกษาการปลดปล่อยยา propranolol hydrochloride จากยาเม็ดมาทริกซ์

การศึกษาการปลดปล่อยยา propranolol hydrochloride จากยาเม็ดมาทริกซ์จะใช้ USP 25 dissolution test apparatus 1 จาก monograph ให้ใช้ dissolution flask ที่บรรจุ diluted HCl (1 in 100) 900 มล. อุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  °C และใช้รอบการหมุนของ basket 100 รอบ/นาที โดยจะทำการดูดสารละลายขึ้นมาวัดทุกๆ 15 น. ใน 1 ชม. แรกและทุกๆ 30 น. ในชั่วโมงถัดมาจนกระทั่งครบ 6 ชม. ทำการวัดหาความเข้มข้นของสารละลายโดยใช้เครื่อง UV-spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 288 นม.

#### การศึกษาการปลดปล่อยยา ibuprofen จากยาเม็ดมาทริกซ์

การศึกษาการปลดปล่อยยา ibuprofen จากยาเม็ดมาทริกซ์จะใช้ USP 25 dissolution test apparatus 2 จาก monograph ให้ใช้ dissolution flask ที่บรรจุ phosphate buffer pH 7.2 900 มล. อุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  °C และใช้รอบการหมุนของ paddle 50 รอบ/นาที โดยจะทำการดูดสารละลายขึ้นมาวัดทุกๆ 15 น. ใน 1 ชม. แรกและทุกๆ 30 น. ในชั่วโมงถัดมาจนกระทั่งครบ 6 ชม.

ทำการวัดหาความเข้มข้นของสารละลายโดยใช้ใช้เครื่อง UV-spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 221 นม.

### การวิเคราะห์และการแปลผลข้อมูล

1. วิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับสารพอลิเมอร์โดยใช้เครื่อง Nuclear magnetic resonance spectroscopy
2. หารูปแบบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์โดยการทำการ dissolution test หลังจากนั้นทำการหาความเข้มข้นของตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยออกมาในเวลาต่างๆโดยวัดการดูดกลืนแสงจากเครื่อง UV-spectrophotometer นำค่าที่ได้ไปสร้างกราฟ
  - 2.1 ร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time(hr))
  - 2.2 release kinetic model แบ่งเป็น zero order, first order และ higuchi's model
  - 2.3 ปริมาณของตัวยาสำคัญในหน่วยมิลลิกรัมที่คงเหลือในเม็ดยาที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของแข็งกับเวลา (ชม.) (amount of drug remaining in tablet (mg) with time (hr))

## ผลการวิจัย

### กราฟมาตรฐานของ theophylline anhydrous, propranolol hydrochloride และ ibuprofen

จากการทดลองเตรียมกราฟมาตรฐาน (standard curve) ของ theophylline anhydrous ใน 0.1 N HCl โดยสแกนหาความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดด้วยเครื่อง UV-spectrophotometer พบว่าความยาวคลื่นที่ 269 นม. ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดและเมื่อหาค่าการดูดกลืนแสงของสารละลาย theophylline anhydrous ที่มีความเข้มข้น 5.0, 7.5, 10.0, 12.4, 14.9 และ 17.4 มก./มล. ที่ความยาวคลื่น 269 นม. จะได้ค่าดังแสดงในตารางที่ 1 และสามารถนำค่าที่ได้ไปพล็อตกราฟเป็นกราฟมาตรฐานดังแสดงในรูปที่ 1 โดยให้แกนนอนแทนความเข้มข้น (มก./มล.) และแกนตั้งแทนค่าการดูดกลืนแสง พบว่าได้กราฟเป็นเส้นตรงโดยให้ค่า absorptivity เท่ากับ 0.0538 มล./มก., intercept เท่ากับ -0.0070 และสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $R^2$ ) เท่ากับ 0.9993

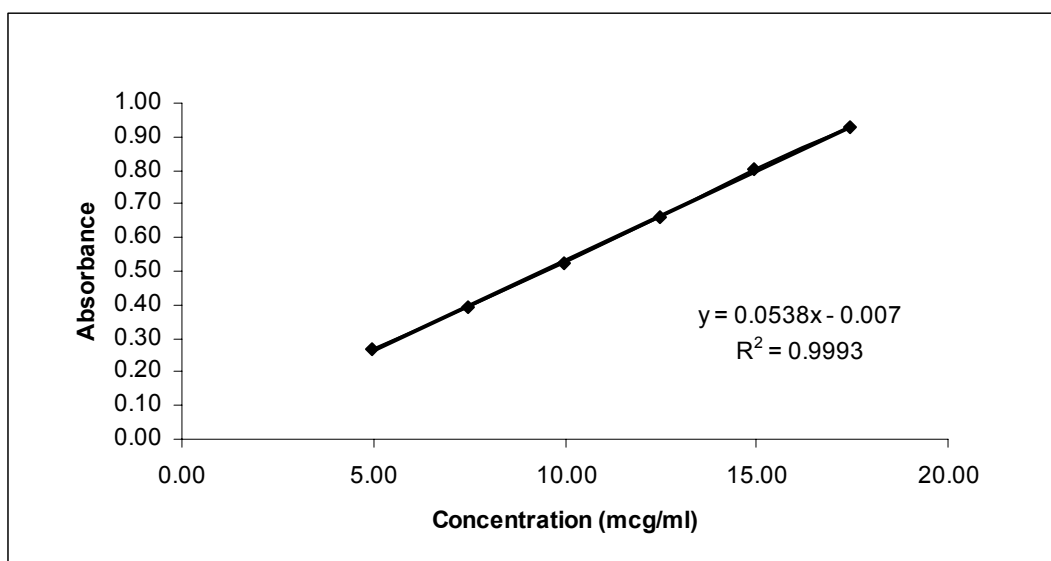
จากการทดลองเตรียมกราฟมาตรฐาน (standard curve) ของ propranolol hydrochloride ใน HCl (1 in 100) โดยสแกนหาความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดด้วยเครื่อง UV-spectrophotometer พบว่าความยาวคลื่นที่ 288 นม. ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดและเมื่อหาค่าการดูดกลืนแสงของสารละลาย propranolol hydrochloride ที่มีความเข้มข้น 5.0, 10.0, 15.0, 20.0 และ 24.9 มก./มล. ที่ความยาวคลื่น 288 นม. จะได้ค่าดังแสดงในตารางที่ 2 และสามารถนำค่าที่ได้ไปพล็อตกราฟเป็นกราฟมาตรฐานดังแสดงในรูปที่ 2 โดยให้แกนนอนแทนความเข้มข้น (มก./มล.) และแกนตั้งแทนค่าการดูดกลืนแสง พบว่าได้กราฟเป็นเส้นตรงโดยให้ค่า absorptivity เท่ากับ 0.0200 มล./มก., intercept เท่ากับ -0.0061 และสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $R^2$ ) เท่ากับ 0.9994

จากการทดลองเตรียมกราฟมาตรฐาน (standard curve) ของ ibuprofen ใน phosphate buffer pH 7.2 โดยสแกนหาความยาวคลื่นที่ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดด้วยเครื่อง UV-spectrophotometer พบว่าความยาวคลื่นที่ 221 นม. ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดและเมื่อหาค่าการดูดกลืนแสงของสารละลาย ibuprofen ที่มีความเข้มข้น 5.1, 7.7, 10.3, 12.8, 15.4, 18.0 และ 20.6 มก./มล. ที่ความยาวคลื่น 221 นม. จะได้ค่าดังแสดงในตารางที่ 3 และสามารถนำค่าที่ได้ไปพล็อตกราฟเป็นกราฟมาตรฐานดังแสดงในรูปที่ 3 โดยให้แกนนอนแทนความเข้มข้น (มก./มล.) และแกนตั้งแทนค่าการดูดกลืนแสง พบว่าได้กราฟเป็นเส้นตรงโดยให้ค่า absorptivity เท่ากับ 0.0428 มล./มก., intercept เท่ากับ -0.0070 และสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $R^2$ ) เท่ากับ 0.9994



ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและค่าการดูดกลืนแสงของ theophylline anhydrous ใน 0.1 N HCl ที่ความยาวคลื่น 269 นม.

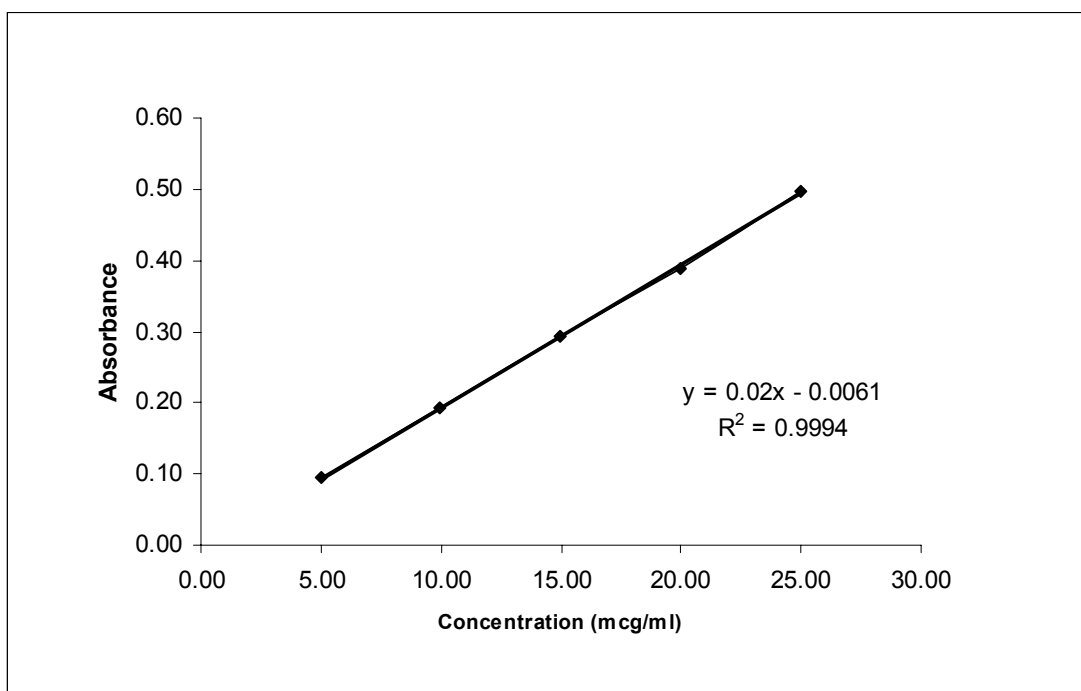
Concentration (mcg/ml)	Absorbance
5.0	0.2684
7.5	0.3901
10.0	0.5227
12.4	0.6589
14.9	0.8060
17.4	0.9296



รูปที่ 1 กราฟมาตรฐานของ theophylline anhydrous ใน 0.1 N HCl ที่ความยาวคลื่น 269 นม.

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและค่าการดูดกลืนแสงของ propranolol Hydrochloride ใน HCl (1 in 100) ที่ความยาวคลื่น 288 นม.

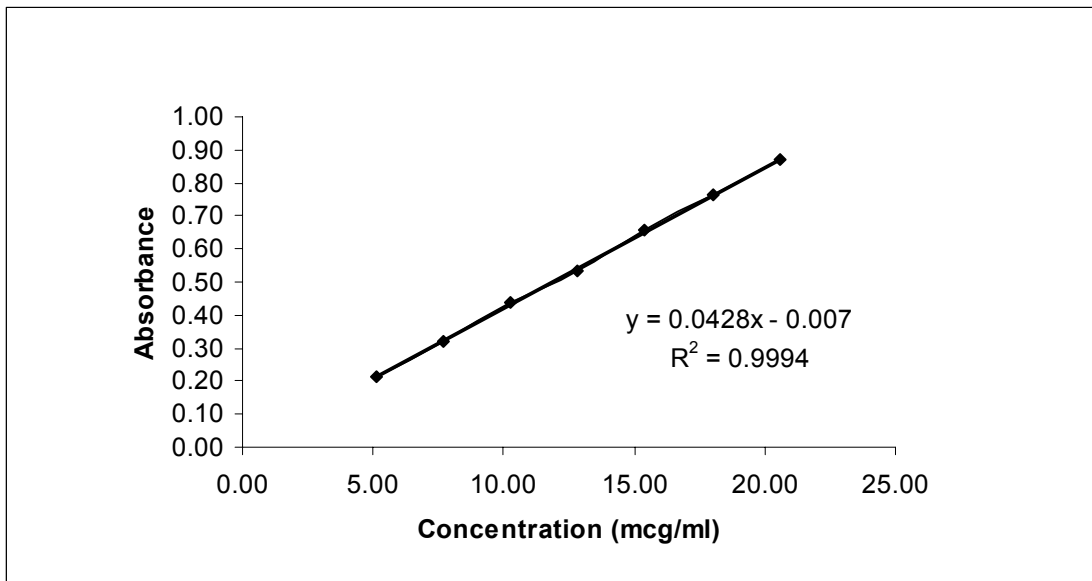
Concentration (mcg/ml)	Absorbance
5.0	0.0963
10.0	0.1921
15.0	0.2940
20.0	0.3883
24.9	0.4980



รูปที่ 2 กราฟมาตรฐานของ propanolol hydrochloride ใน HCl (1 in 100) ที่ความยาวคลื่น 269 นม.

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและค่าการดูดกลืนแสงของ ibuprofen  
ใน phosphate buffer ที่ความยาวคลื่น 221 นม.

Concentration (mcg/ml)	Absorbance
5.1	0.2146
7.7	0.3191
10.3	0.4400
12.8	0.5320
15.4	0.6572
18.0	0.7657
20.6	0.8708



รูปที่ 3 กราฟมาตรฐานของ ibuprofen ใน phosphate buffer pH 7.2 ที่ความยาวคลื่น 221 นม.

## การศึกษาวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา theophylline anhydrous กับ Eudragit® L100 โดยใช้ NMR

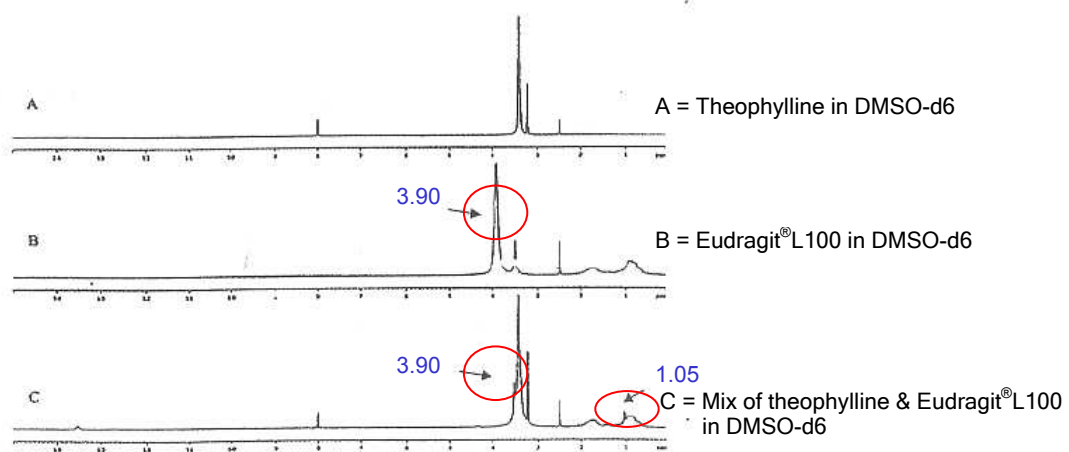
จากผลการศึกษาวิเคราะห์การศึกษาเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา theophylline anhydrous กับ Eudragit® L100 ในยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่มีความเข้มข้นของตัวยาลำคัญ 25% w/w โดยใช้ NMR ดังแสดงในรูปที่ 4 พบว่าใน <sup>1</sup>H-NMR spectrum ของ Eudragit® L100 ในส่วนผสม theophylline anhydrous กับ Eudragit® L100 มีความสูงของ peak ที่ chemical shift ประมาณ 3.48 ppm ลดลงอย่างมาก และ peak ที่ประมาณ 3.90 ppm หายไป เมื่อเทียบกับ <sup>1</sup>H-NMR spectrum ของสารเดี่ยวอีกทั้งยังเกิด peak เล็กๆ ขึ้นใหม่ที่ chemical shift ประมาณ 1.05 ppm ใน <sup>1</sup>H-NMR spectrum ของส่วนผสมนี้

## การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous

ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาลำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลา 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, 5.00 และ 6.00 ชม. ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาลำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในตารางที่ 4, 5 และ 6 ตามลำดับ ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาลำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลา 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, 5.00 และ 6.00 ชม. ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาลำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในตารางที่ 7, 8 และ 9 ตามลำดับ

จากตารางที่ 4, 5 และ 6 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาลำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาลำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในรูปที่ 5, 6 และ 7 ตามลำดับ จากตารางที่ 7, 8 และ 9 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาลำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาลำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในรูปที่ 8, 9 และ 10 ตามลำดับ

จากตารางที่ 4, 5 และ 6 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาลำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาลำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในรูปที่ 11 จากตารางที่ 7, 8 และ 9 นำข้อมูลมาพล็อต



รูปที่ 4 <sup>1</sup>H-NMR spectra ของtheophylline, Eudragit<sup>®</sup>L100 และtheophylline-Eudragit<sup>®</sup>L100 mixture ที่มีความเข้มข้นของ theophylline 25%



ตารางที่ 4 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w

Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	19.15	2.15
0.50	26.07	1.95
0.75	86.26	3.01
1.00	91.27	2.68
1.50	96.93	3.55
2.00	96.81	0.45
2.50	99.67	2.15
3.00	100.64	1.38
3.50	101.18	1.19
4.00	101.81	1.54
4.50	102.21	1.06
5.00	103.22	2.09
5.50	103.04	1.96
6.00	105.27	1.67

ตารางที่ 5 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w

Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	63.04	7.50
0.50	81.95	6.75
0.75	91.30	5.44
1.00	96.69	4.54
1.50	101.29	2.01
2.00	102.64	2.17
2.50	104.50	1.59
3.00	104.73	1.55
3.50	106.64	2.70
4.00	106.74	1.59
4.50	107.52	3.54
5.00	106.26	1.75
5.50	111.77	0.76
6.00	109.98	2.44

ตารางที่ 6 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w

Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	34.84	0.98
0.50	54.15	10.58
0.75	62.57	13.37
1.00	70.88	13.88
1.50	78.69	15.52
2.00	83.54	15.93
2.50	88.01	15.86
3.00	91.56	15.34
3.50	94.50	13.93
4.00	97.77	15.10
4.50	102.47	12.42
5.00	104.30	12.96
5.50	104.93	11.51
6.00	107.64	10.77

ตารางที่ 7 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w

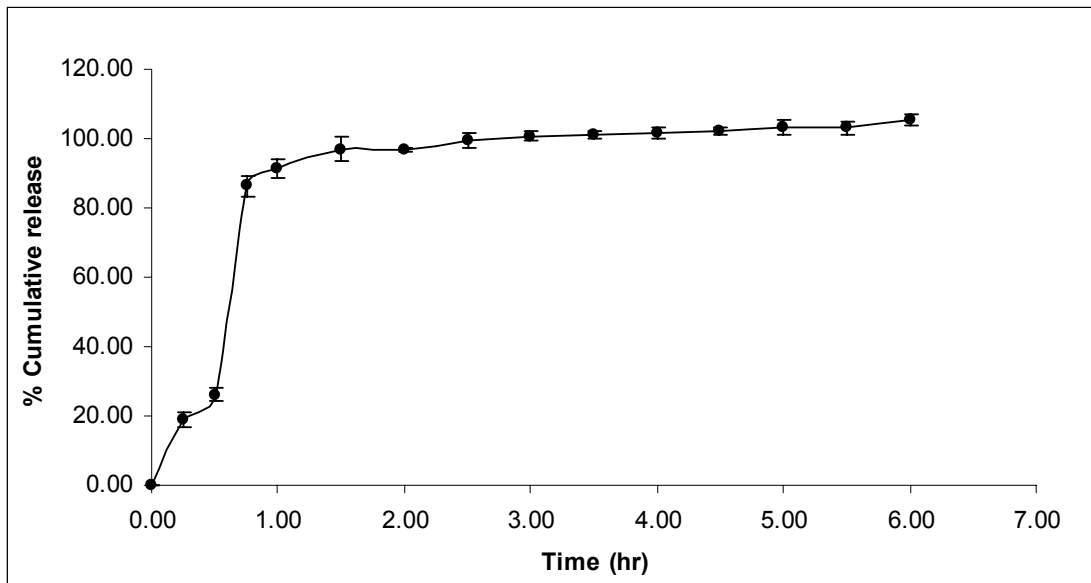
Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	17.16	0.56
0.50	23.43	1.13
0.75	28.81	2.65
1.00	31.18	0.76
1.50	40.93	2.53
2.00	39.77	1.49
2.50	40.54	2.78
3.00	42.52	2.21
3.50	44.85	2.81
4.00	45.16	1.33
4.50	48.84	2.37
5.00	49.27	1.89
5.50	50.99	2.07
6.00	51.16	2.24

ตารางที่ 8 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ดมา  
ทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความ  
เข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w

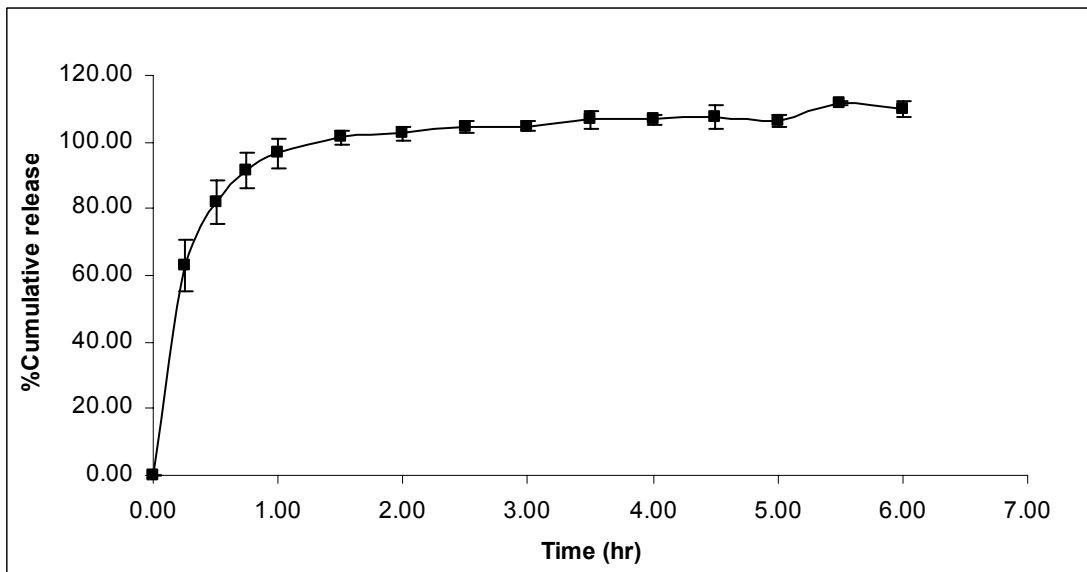
Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	16.53	1.81
0.50	25.05	0.23
0.75	29.34	0.32
1.00	32.38	0.35
1.50	37.38	0.41
2.00	40.24	0.69
2.50	43.41	0.81
3.00	45.86	1.03
3.50	47.98	0.57
4.00	49.49	0.83
4.50	51.30	0.99
5.00	53.42	1.00
5.50	54.09	0.74
6.00	56.57	0.96

ตารางที่ 9 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ดมา  
ทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความ  
เข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w

Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	2.07	0.03
0.50	3.68	0.17
0.75	4.87	0.23
1.00	5.96	0.20
1.50	27.36	1.32
2.00	28.91	1.09
2.50	30.15	1.18
3.00	33.07	1.12
3.50	36.73	1.74
4.00	40.05	2.03
4.50	42.48	2.30
5.00	44.47	1.98
5.50	46.78	2.41
6.00	49.61	2.88

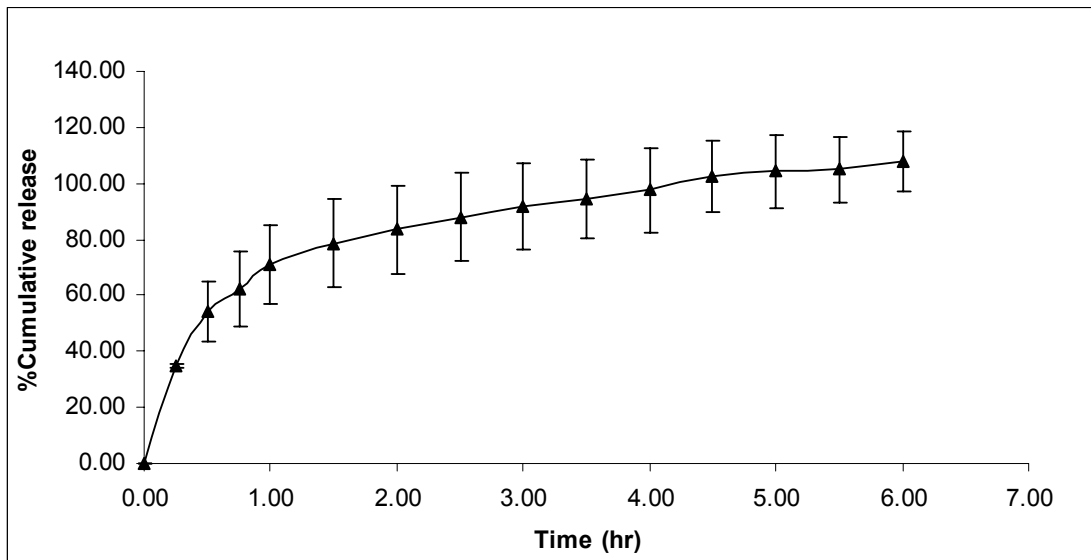


รูปที่ 5 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)  
(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous  
ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w

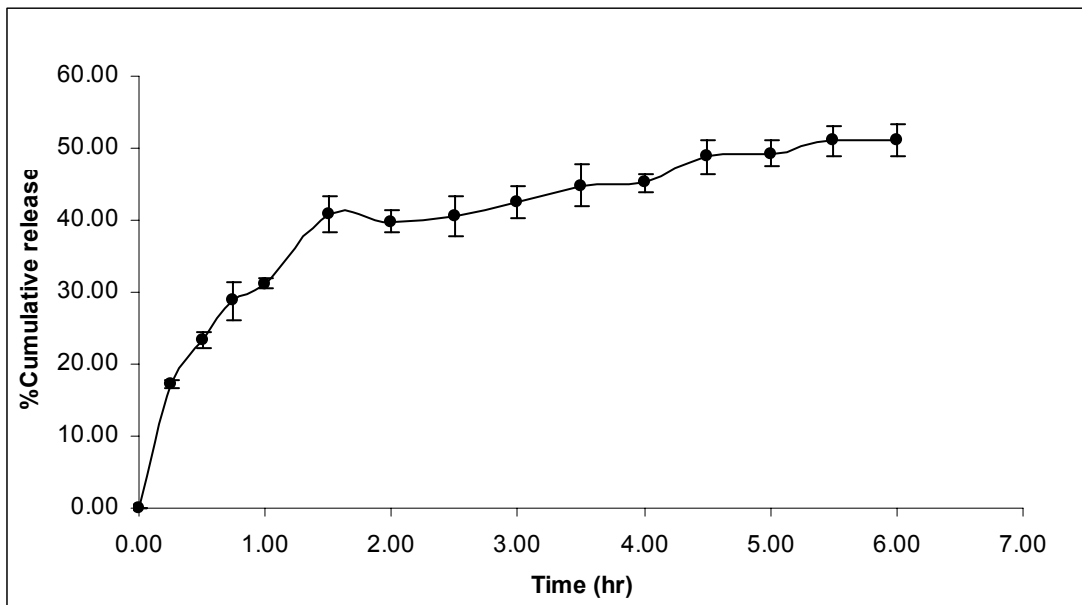


รูปที่ 6 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)  
(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous  
ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w

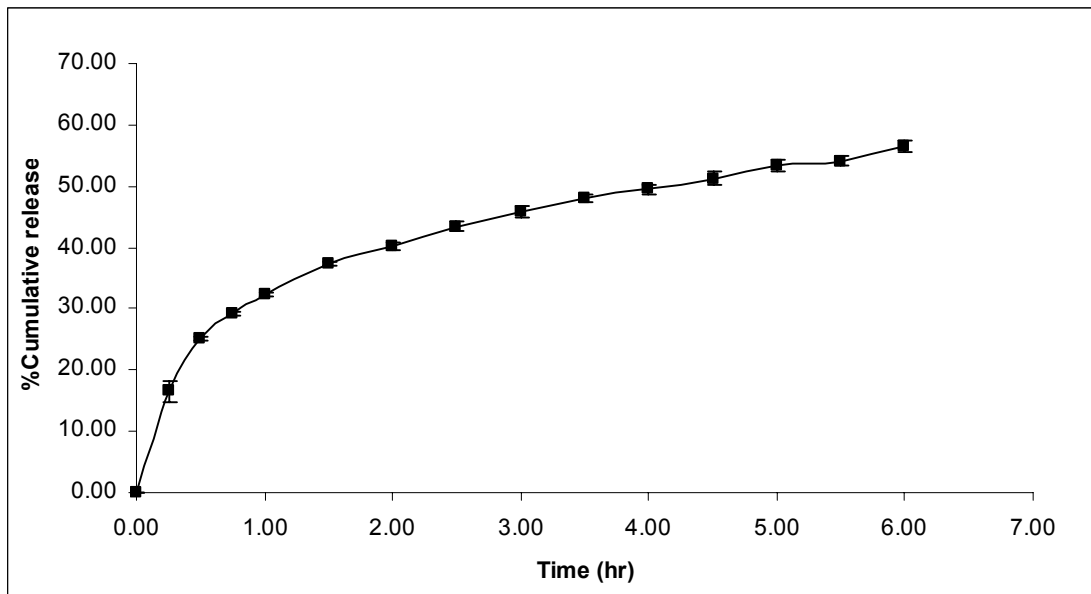




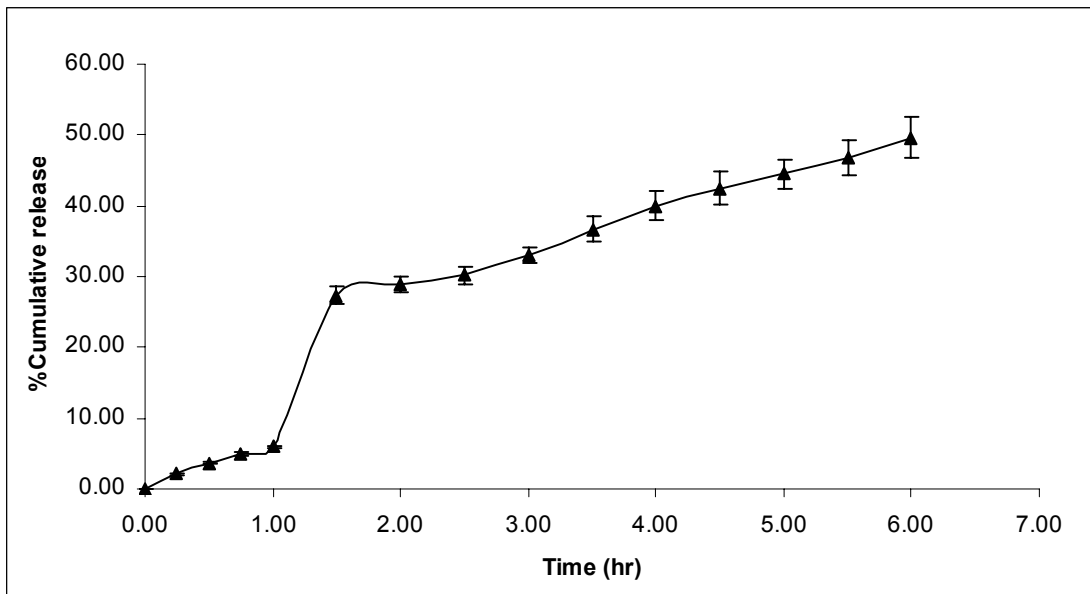
รูปที่ 7 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)  
(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous  
ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w



รูปที่ 8 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)  
(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous  
ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w

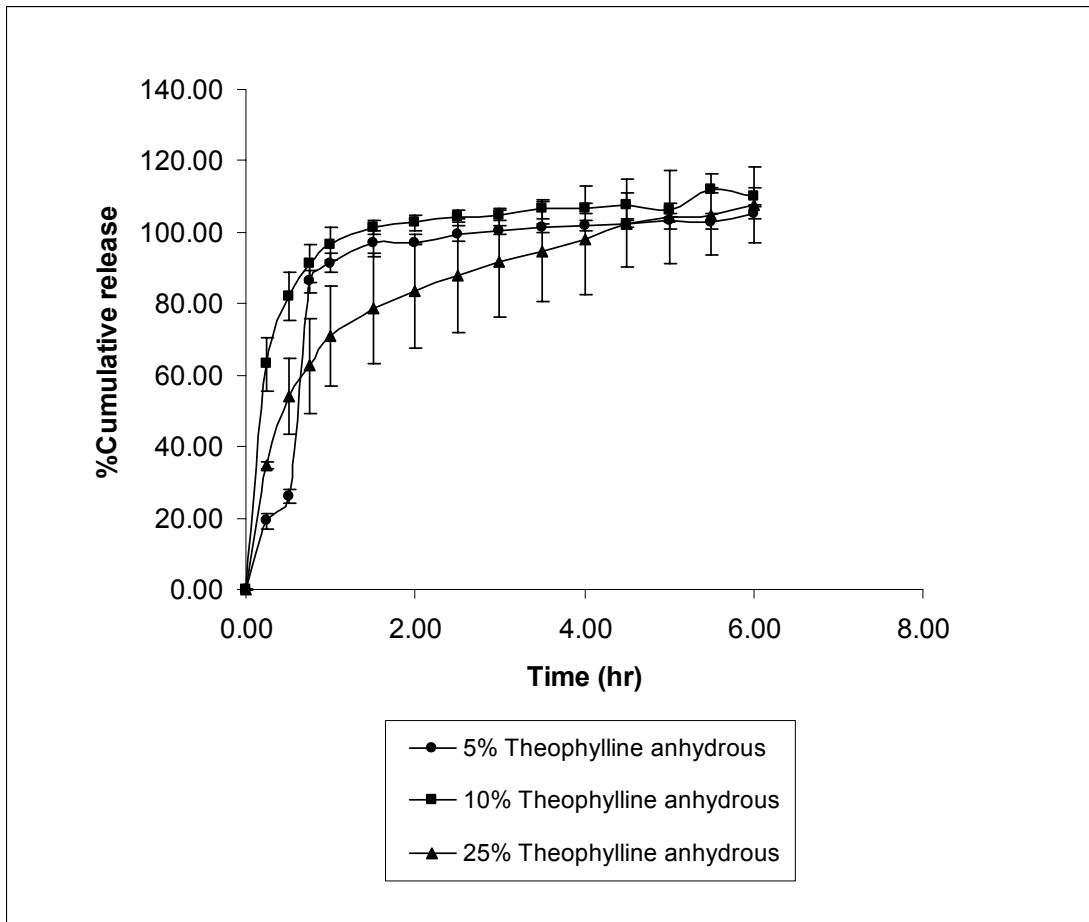


รูปที่ 9 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)  
(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous  
ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w



รูปที่ 10 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)

(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w

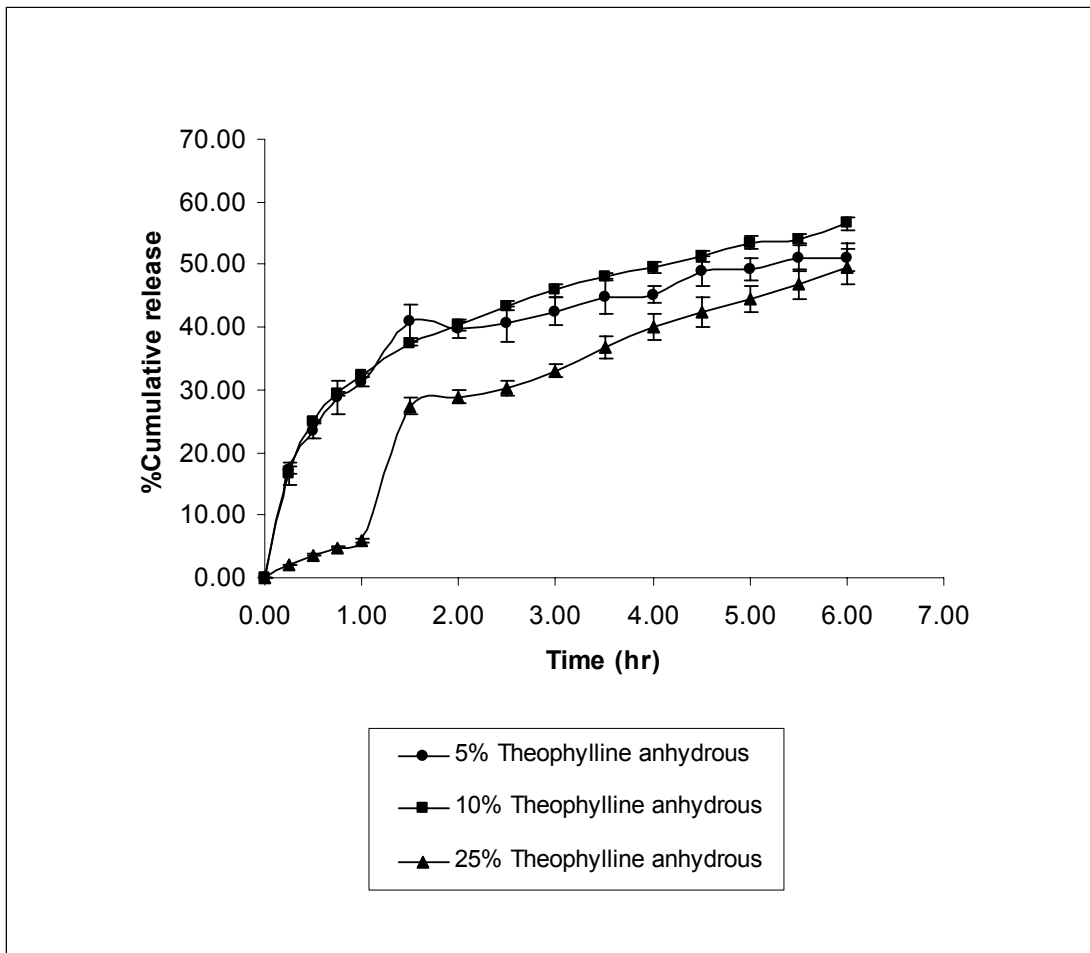


รูปที่ 11 กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w

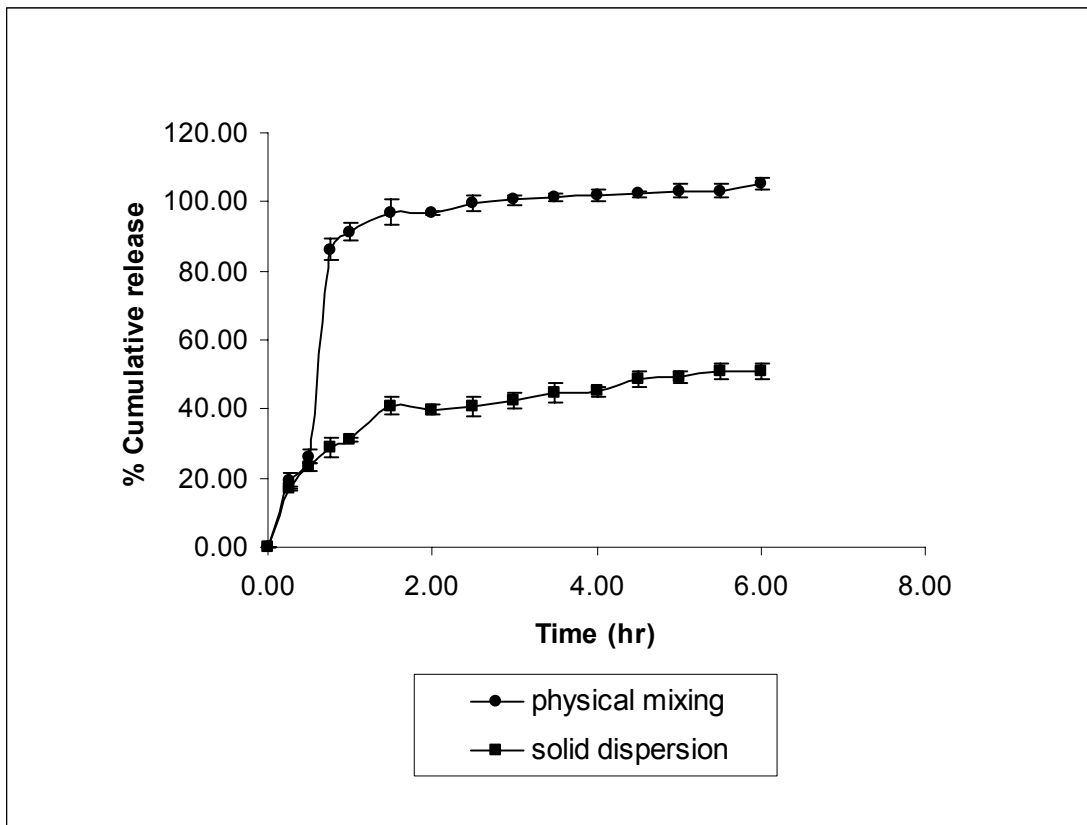
กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่มีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในรูปที่ 12

จากตารางที่ 4 และ 7 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w แสดงในรูปที่ 13 จากตารางที่ 5 และ 8 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w แสดงในรูปที่ 14 จากตารางที่ 6 และ 9 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w แสดงในรูปที่ 15

จากตารางที่ 10 แสดง release kinetics model (zero order, first order และ Higuchi,s model) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25%

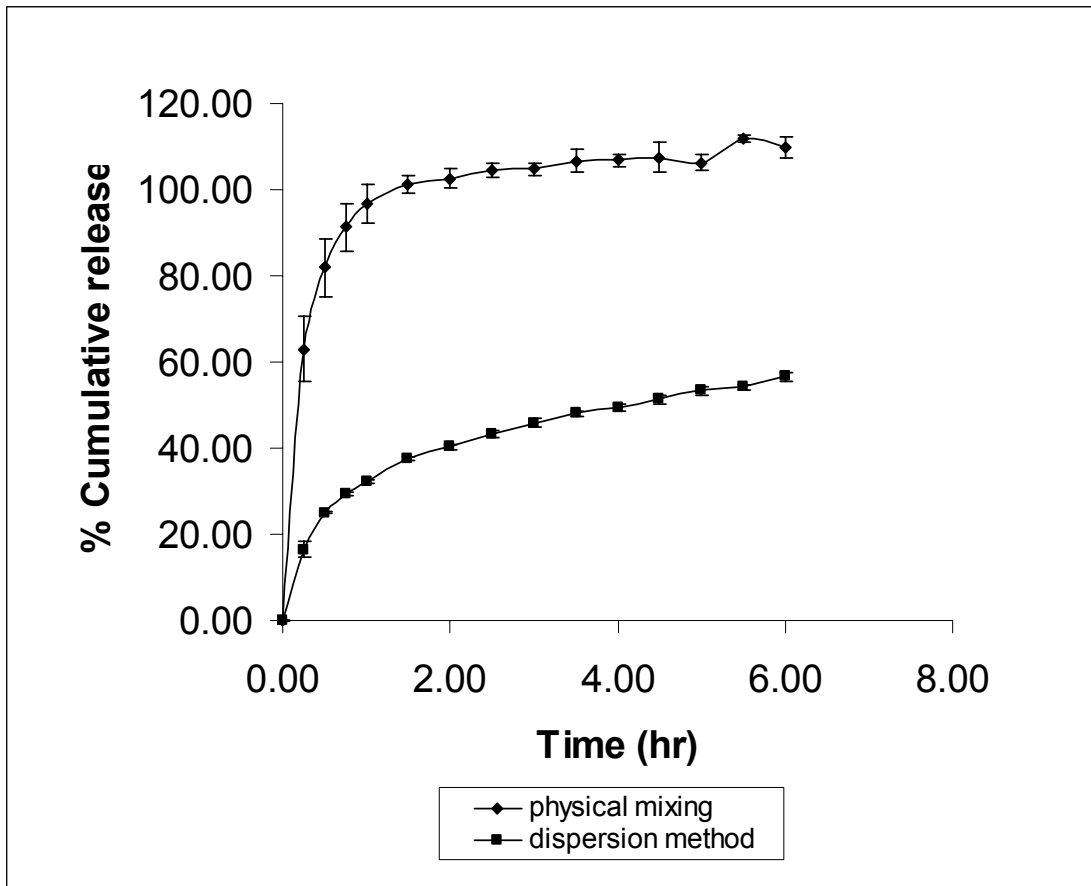


รูปที่ 12 กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w

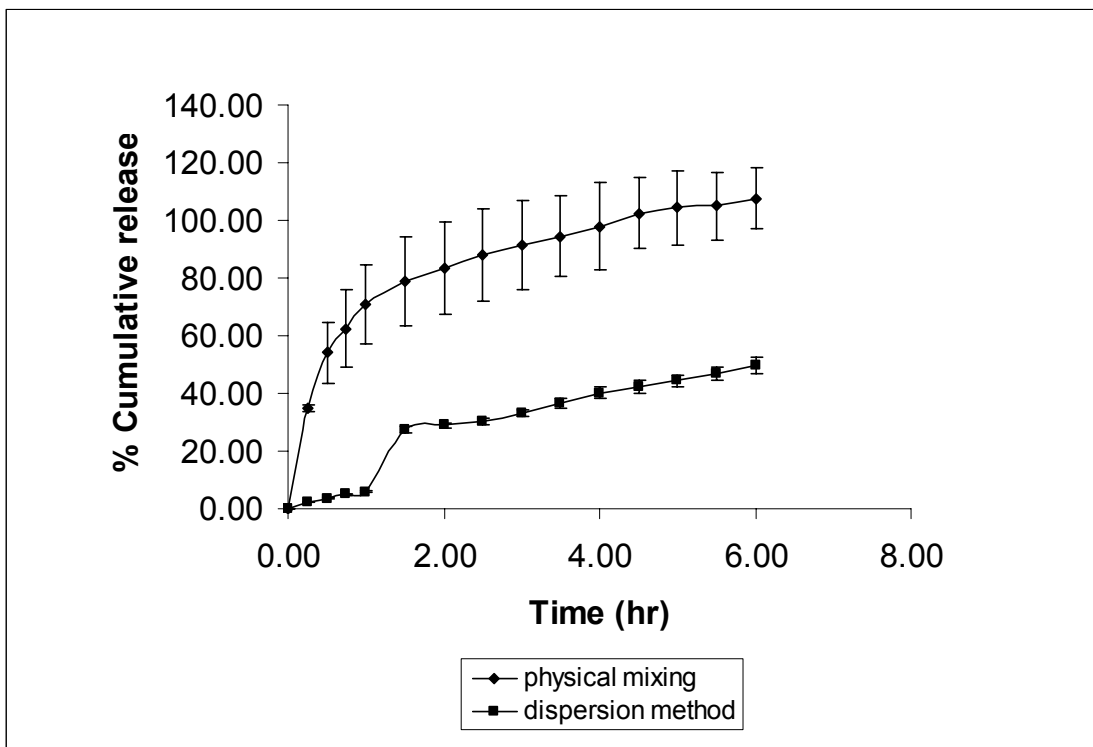


รูปที่ 13 กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w





รูปที่ 14 กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w



รูปที่ 15 กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w

ตารางที่ 10 แสดงค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w เมื่อการปลดปล่อยตัวยาเป็นไปตาม zero order, first order และ Higuchi's model

Formulation	First-order			Higuchi's			Zero-order		
	slope	intercept	r <sup>2</sup>	slope	intercept	r <sup>2</sup>	slope	intercept	r <sup>2</sup>
Physical mixing tablets									
5% w/w drug	0.1545	1.3639	0.3279	40.6250	22.5220	0.7115	12.5800	48.6900	0.5073
10% w/w drug	0.1160	1.5519	0.2016	31.7050	46.4010	0.6625	9.2878	68.2360	0.4228
25% w/w drug	0.1421	1.4008	0.3131	39.1670	20.8200	0.9189	12.8450	44.1380	0.7350
Solid dispersion tablets									
5% w/w drug	0.1284	1.1315	0.3602	18.8470	9.2724	0.9207	6.2137	20.4050	0.7443
10% w/w drug	0.1355	1.1300	0.3860	21.0690	7.9002	0.9590	7.0738	19.9930	0.8050
25% w/w drug	0.2421	0.5579	0.7322	23.7620	-8.5162	0.9351	8.6102	3.4513	0.9131

## การศึกษาวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา propanolol hydrochloride กับ Eudragit® L100 โดยใช้ NMR

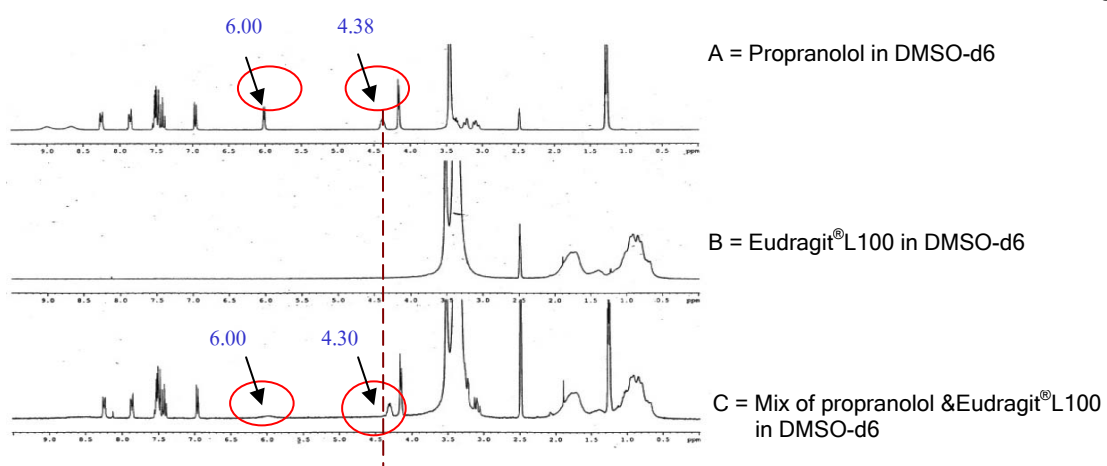
จากผลการวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา propanolol hydrochloride กับ Eudragit® L100 ในยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่มีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w โดยใช้ NMR ดังแสดงในรูปที่ 16 พบว่าใน  $^1\text{H-NMR}$  spectrum ของ propanolol hydrochloride ในส่วนผสมระหว่าง propanolol hydrochloride กับ Eudragit® L100 มีการ shift ของ peak ที่ chemical shift ประมาณ 4.38 ppm ไปเป็น peak ที่มี chemical shift ประมาณ 4.30 ppm และความสูงของ peak ที่ chemical shift ประมาณ 6 ppm มีค่าลดลงอย่างมากเมื่อเทียบกับ  $^1\text{H-NMR}$  spectrum ของสารเดี่ยว

## การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride

ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลา 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, 5.00 และ 6.00 ชม. ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในตารางที่ 11, 12 และ 13 ตามลำดับ ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลา 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, 5.00 และ 6.00 ชม. ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในตารางที่ 14, 15, และ 16 ตามลำดับ

จากตารางที่ 11, 12 และ 13 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในรูปที่ 17, 18 และ 19 ตามลำดับ จากตารางที่ 14, 15 และ 16 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในรูปที่ 20, 21 และ 22 ตามลำดับ

จากตารางที่ 11, 12 และ 13 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในรูปที่ 23 จากตารางที่ 14, 15 และ 16 นำข้อมูลมา



รูปที่ 16  $^1\text{H-NMR}$  spectra ของ propranolol, Eudragit<sup>®</sup>L100 และ propranolol-Eudragit<sup>®</sup>L100 mixture ที่มีความเข้มข้นของ propranolol 25%

ตารางที่ 11 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ด  
มาพริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมี  
เข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w

Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	20.45	0.83
0.50	102.0	3.86
0.75	102.32	3.36
1.00	102.01	3.42
1.50	102.89	3.62
2.00	103.56	3.59
2.50	101.17	4.16
3.00	104.06	3.08
3.50	106.14	3.53
4.00	106.95	3.84
4.50	107.26	4.31
5.00	108.08	4.50
5.50	105.90	3.93
6.00	106.29	4.00

ตารางที่ 12 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ด  
มาพริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมี  
เข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w

Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	20.43	0.67
0.50	101.98	2.80
0.75	101.41	3.47
1.00	101.47	3.05
1.50	101.85	3.23
2.00	102.51	3.98
2.50	101.08	3.81
3.00	104.48	5.35
3.50	104.51	4.58
4.00	106.08	5.59
4.50	106.99	5.50
5.00	107.00	5.71
5.50	105.30	5.76
6.00	104.55	4.99

ตารางที่ 13 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ด  
มาพริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมี  
เข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w

Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	21.30	0.29
0.50	105.95	0.89
0.75	104.96	1.67
1.00	104.88	1.36
1.50	105.76	0.86
2.00	105.46	1.79
2.50	106.66	0.92
3.00	106.27	2.24
3.50	107.45	2.46
4.00	106.65	2.16
4.50	105.78	1.66
5.00	105.89	1.53
5.50	106.78	1.02
6.00	104.98	1.62



ตารางที่ 14 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ด  
 มาพริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็ง  
 โดยมีเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w

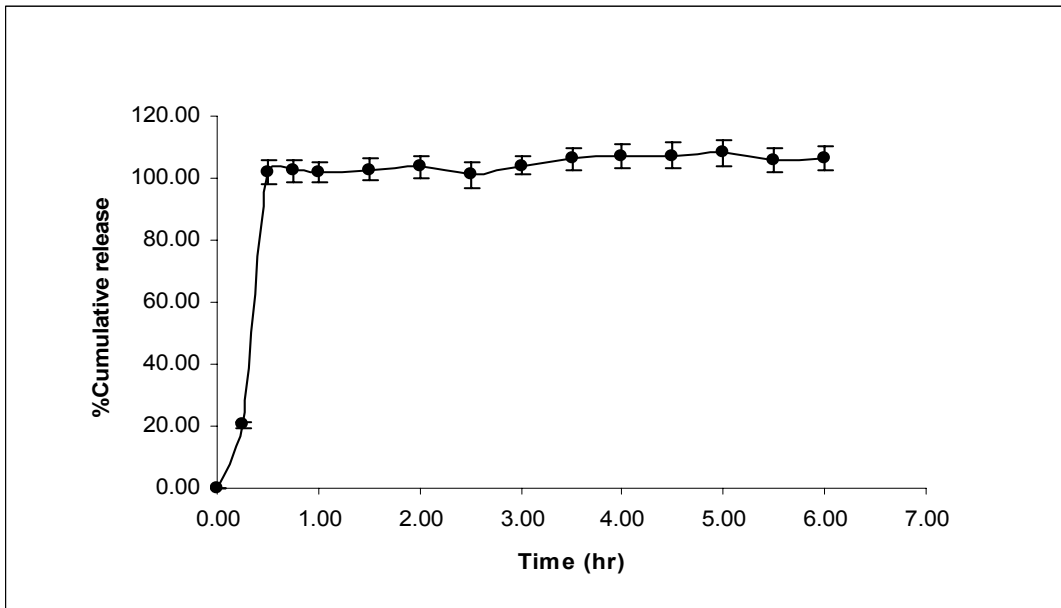
Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	6.33	0.30
0.50	37.19	2.10
0.75	44.01	1.16
1.00	46.31	1.61
1.50	48.82	1.38
2.00	51.72	0.33
2.50	52.98	1.81
3.00	55.67	0.96
3.50	57.68	1.57
4.00	56.74	0.81
4.50	57.68	1.24
5.00	57.84	0.58
5.50	58.48	1.03
6.00	58.44	0.08

ตารางที่ 15 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ด  
 มาพริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็ง  
 โดยมีเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w

Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	9.15	0.19
0.50	52.07	1.47
0.75	55.69	1.17
1.00	57.90	1.35
1.50	60.50	2.14
2.00	62.62	1.46
2.50	64.81	1.70
3.00	66.06	1.62
3.50	66.38	1.05
4.00	67.29	1.42
4.50	67.16	1.06
5.00	67.77	2.19
5.50	69.47	1.61
6.00	73.48	2.30

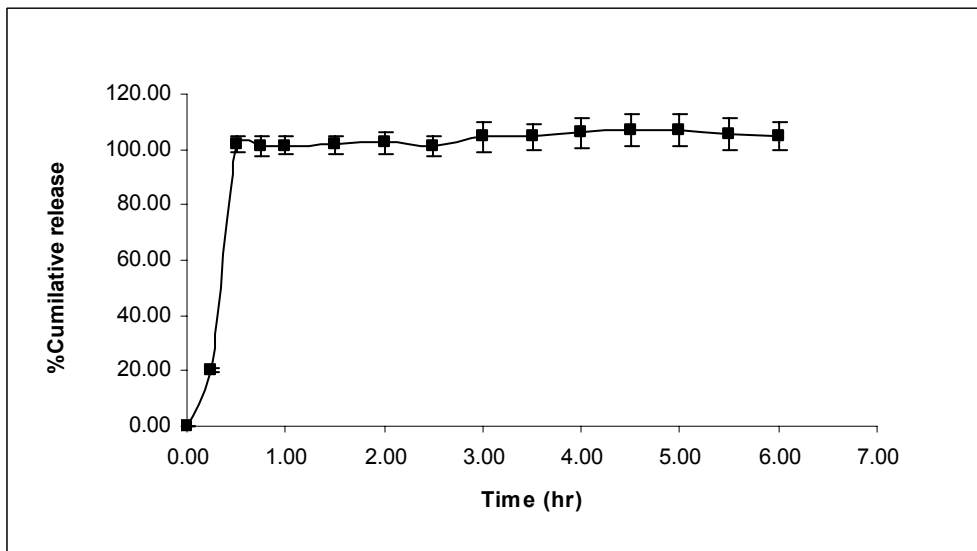
ตารางที่ 16 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ด  
 มาพริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็ง  
 โดยมีเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w

Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	15.70	0.18
0.50	87.37	2.77
0.75	91.31	0.85
1.00	92.48	0.62
1.50	92.74	1.68
2.00	94.26	0.96
2.50	94.68	1.13
3.00	97.61	0.60
3.50	94.20	0.60
4.00	93.39	0.39
4.50	93.14	0.63
5.00	93.22	3.24
5.50	93.77	1.62
6.00	94.64	2.18

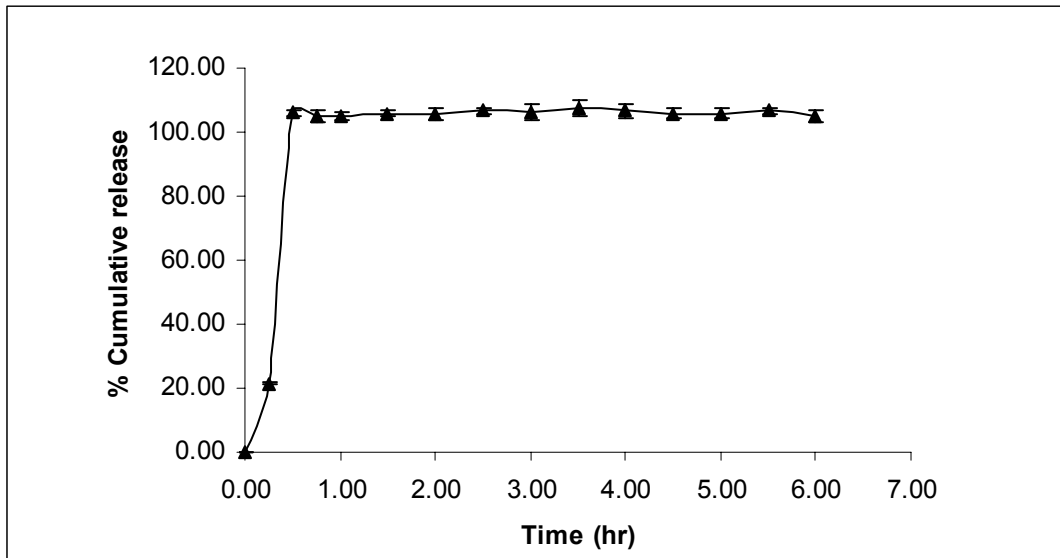


รูปที่ 17 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)

(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w



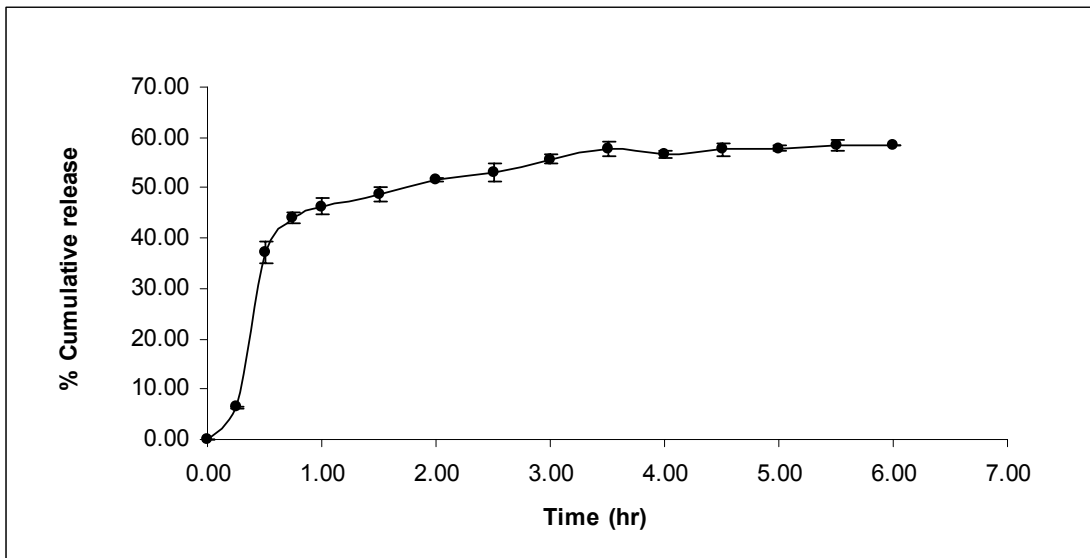
รูปที่ 18 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w



รูปที่ 19 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)

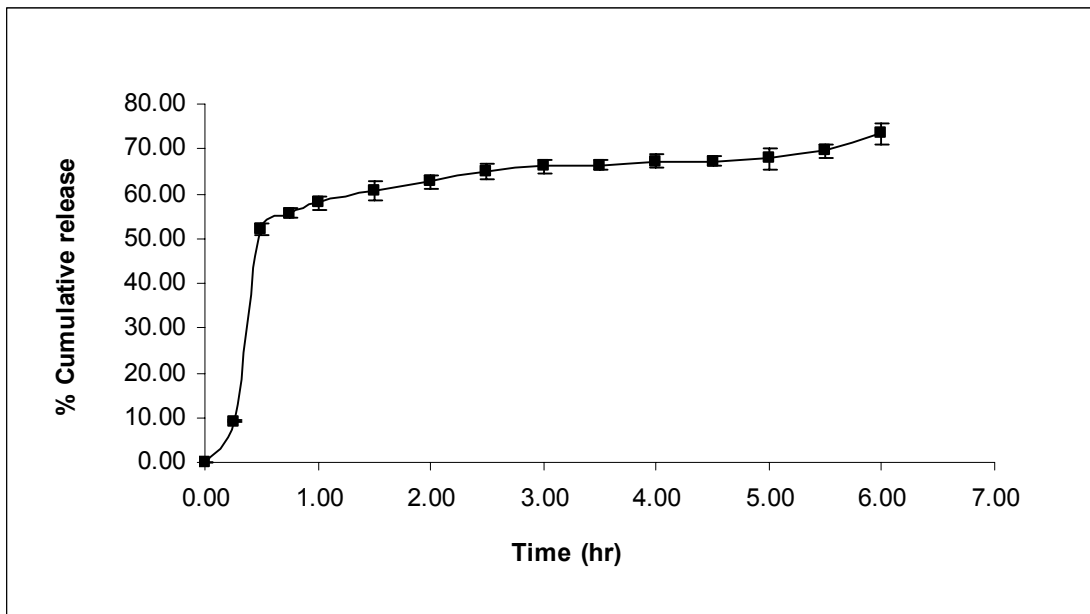
(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride

ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w



รูปที่ 20 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)

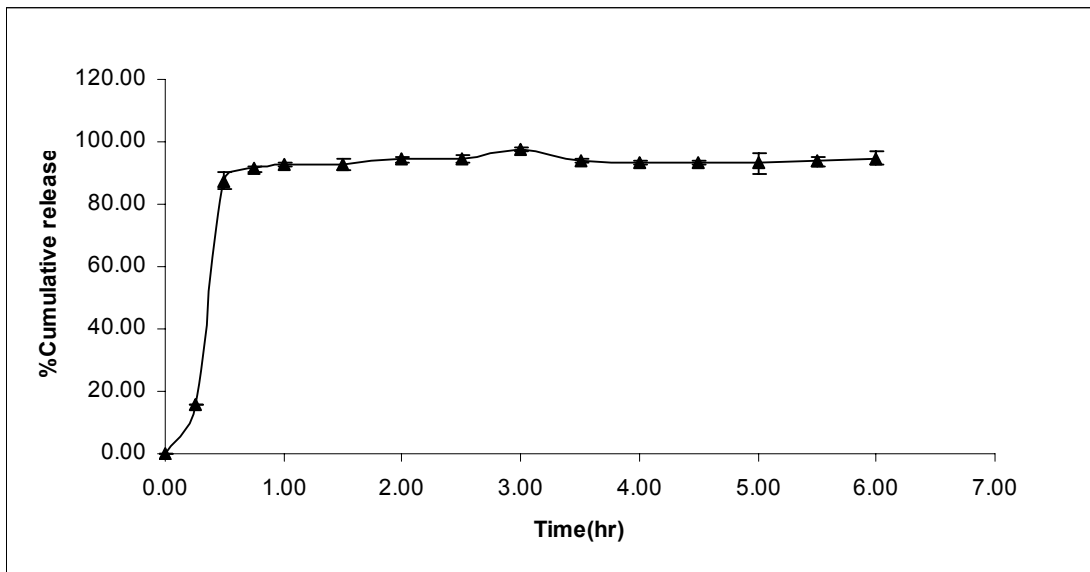
(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w



รูปที่ 21 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)

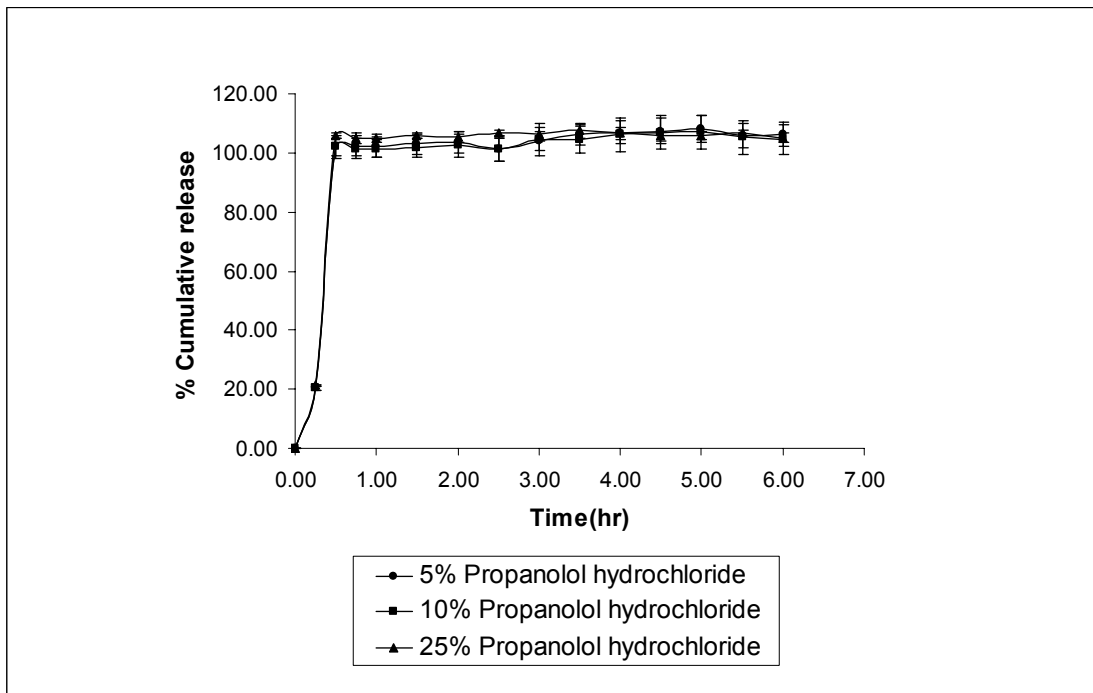
(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w





รูปที่ 22 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)

(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w



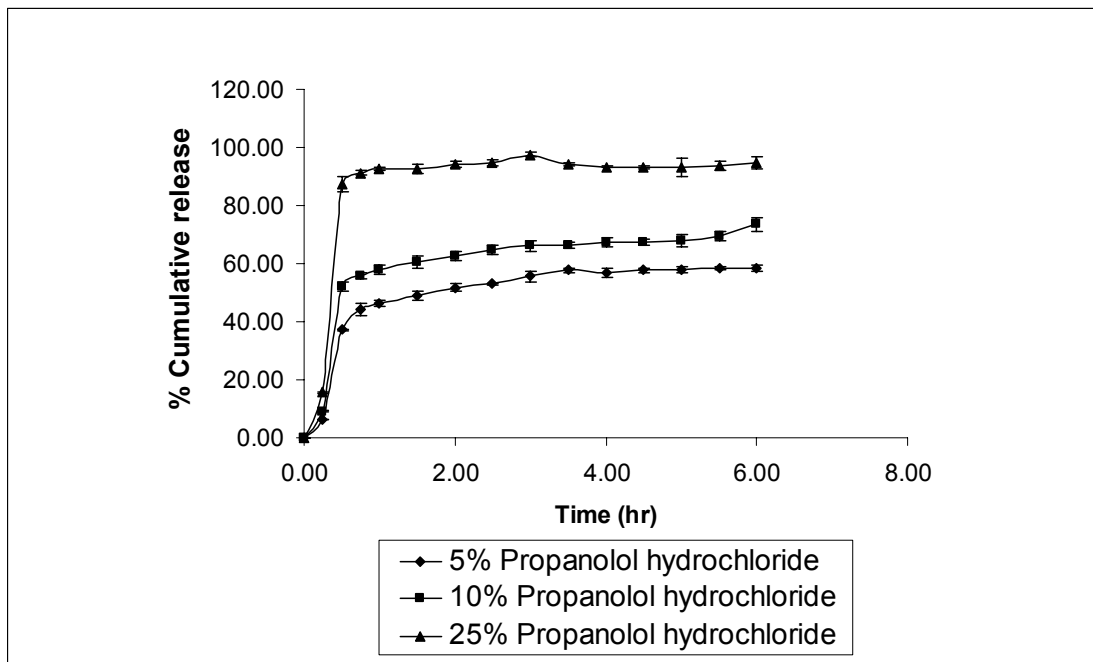
รูปที่ 23 กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w

พล็อตกราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในรูปที่ 24

จากตารางที่ 11 และ 14 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w แสดงในรูปที่ 25 จากตารางที่ 12 และ 15 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w แสดงในรูปที่ 26 จากตารางที่ 13 และ 16 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w แสดงในรูปที่ 27

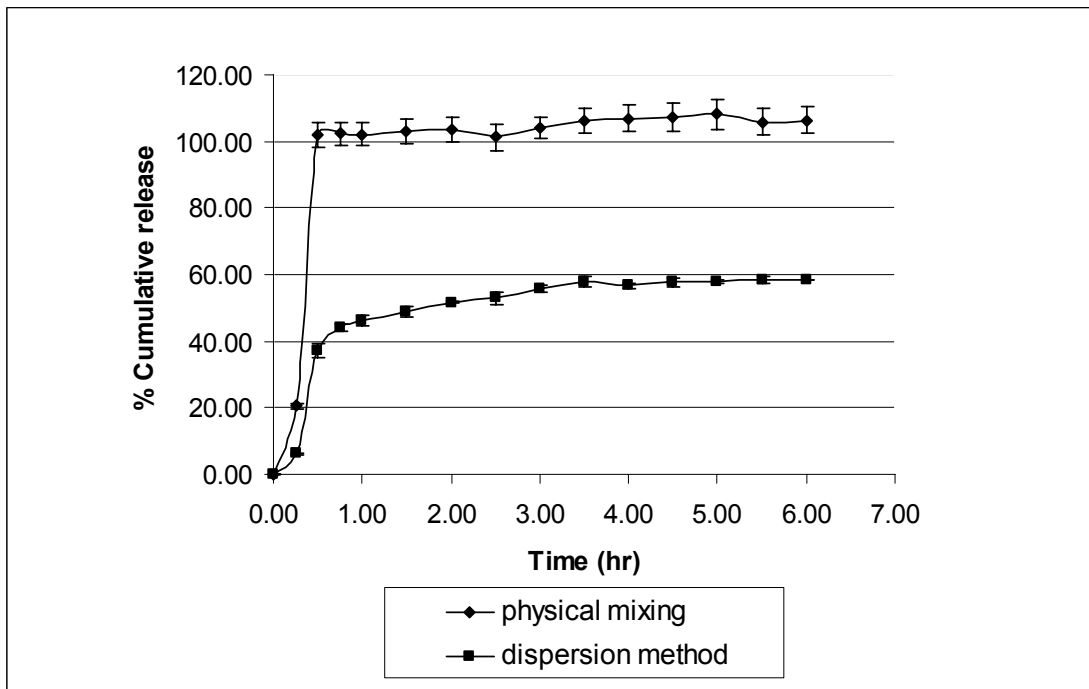
ตารางที่ 17 แสดง release kinetics model (zero order, first order และ Higuchi,s model) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25%

ตารางที่ 18 แสดงปริมาณของตัวยาสำคัญในหน่วยมิลลิกรัมที่คงเหลือในเม็ดยาที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่เวลา 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, 5.00 และ 6.00 ชม. โดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w จากตารางที่ 18 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟเปรียบเทียบปริมาณของตัวยาสำคัญในหน่วยมิลลิกรัมที่คงเหลือในเม็ดยาที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งกับเวลา (ชั่วโมง) (amount of drug remaining in tablet (mg) with time (hr)) ที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10%, และ 25% w/w แสดงในรูปที่ 28



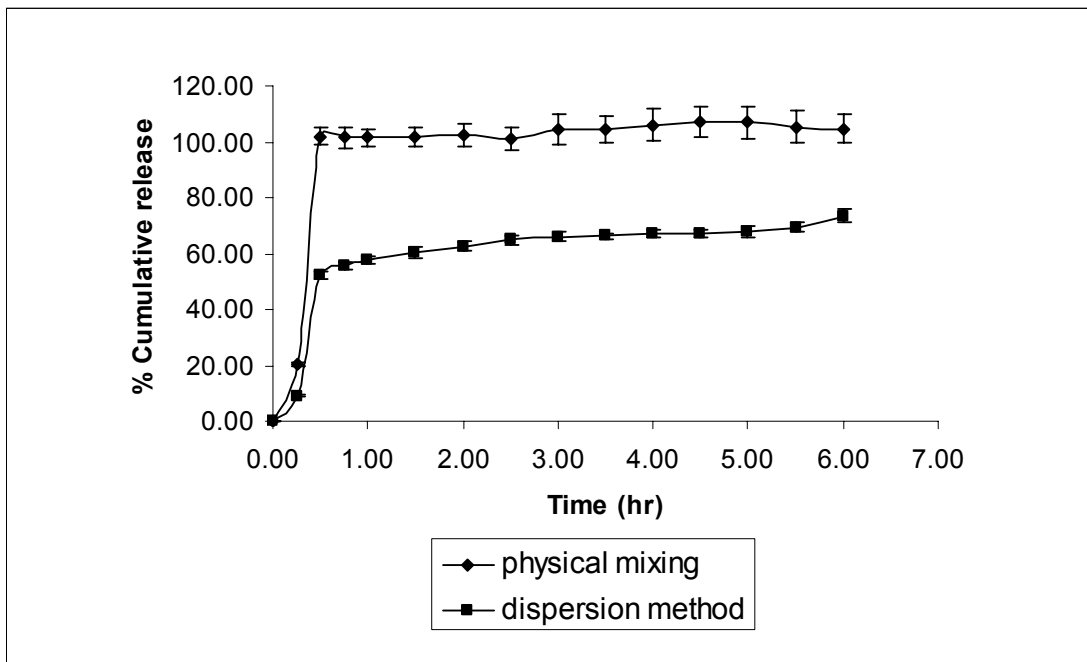
รูปที่ 24 กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)

(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w



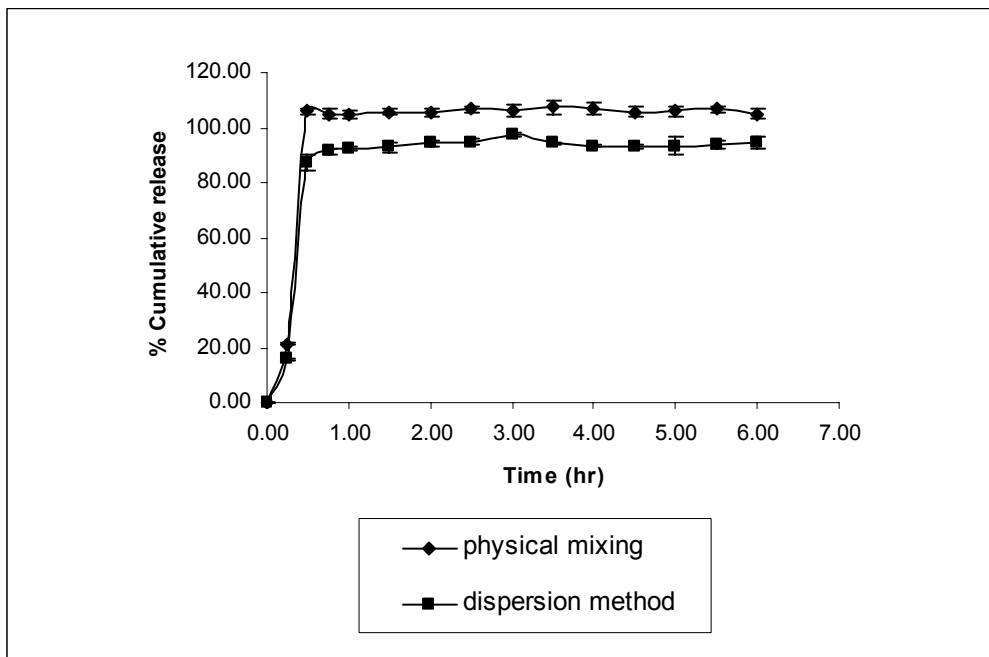
รูปที่ 25 กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)

(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w



รูปที่ 26 กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)

(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w



รูปที่ 27 กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)

(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w

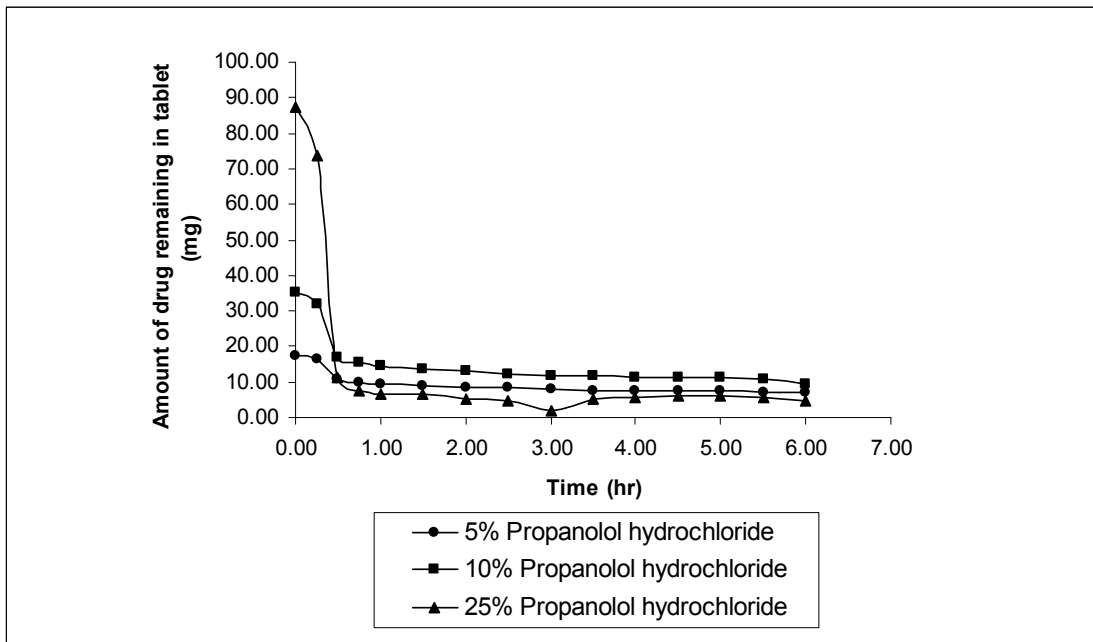
ตารางที่ 17 แสดงค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของยาเม็ดมาทริกซ์ propranolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของแข็งที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w เมื่อการปลดปล่อยตัวยากลับไปไปตาม zero order, first order และ Higuchi's model

Formulation	First-order			Higuchi's			Zero-order		
	slope	intercept	r2	slope	intercept	r2	slope	intercept	r2
Physical mixing tablets									
5% w/w drug	0.1290	1.4933	0.2299	32.7900	43.7410	0.5205	9.3233	67.0760	0.3129
10% w/w drug	0.1284	1.4922	0.2287	32.3850	43.7090	0.5156	9.1787	66.8350	0.3080
25% w/w drug	0.1258	1.5081	0.2185	31.5820	46.8280	0.4739	8.7177	70.0040	0.2685
Solid dispersion tablets									
5% w/w drug	0.1410	1.1657	0.3330	21.9110	13.7870	0.7604	6.8339	27.7700	0.5501
10% w/w drug	0.1367	1.2629	0.2999	24.7030	19.7120	0.7043	7.5945	35.7700	0.4950
25% w/w drug	0.1283	1.4447	0.2336	29.2210	38.9490	0.5048	8.1786	60.0910	0.2941



ตารางที่ 18 แสดงปริมาณของตัวยาสำคัญในหน่วยมิลลิกรัมที่คงเหลือในเวลาต่างๆของยาเม็ด  
 มาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็ง  
 โดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w

Time (hr)	Amount of drug remaining in tablet (mg)		
	5%	10%	25%
0.00	17.50	35.00	87.50
0.25	16.39	31.80	73.76
0.50	10.99	16.78	11.05
0.75	9.80	15.51	7.60
1.00	9.40	14.74	6.58
1.50	8.96	13.82	6.35
2.00	8.45	13.08	5.02
2.50	8.23	12.32	4.65
3.00	7.76	11.88	2.09
3.50	7.41	11.77	5.07
4.00	7.57	11.45	5.78
4.50	7.40	11.49	6.00
5.00	7.38	11.28	5.93
5.50	7.26	10.69	5.45
6.00	7.27	9.28	4.69



รูปที่ 28 กราฟเปรียบเทียบปริมาณของตัวยาสำคัญในหน่วยมิลลิกรัมที่คงเหลือในยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของแข็งกับเวลา (ชั่วโมง) (amount of drug remaining in tablet (mg) with time (hr)) ที่ความเข้มข้นของตัวยา สำคัญ 5%, 10%, และ 25% w/w

### การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen

ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลา 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, 5.00 และ 6.00 ชม. ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในตารางที่ 19, 20 และ 21 ตามลำดับ

จากตารางที่ 19, 20 และ 21 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในรูปที่ 29, 30 และ 31 ตามลำดับ

จากตารางที่ 19, 20 และ 21 นำข้อมูลมาพล็อตกราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w แสดงในรูปที่ 32

ตารางที่ 22 แสดง release kinetics model (zero order, first order และ Higuchi, s model) ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25%

ตารางที่ 19 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ด  
มาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยา  
สำคัญ 5% w/w

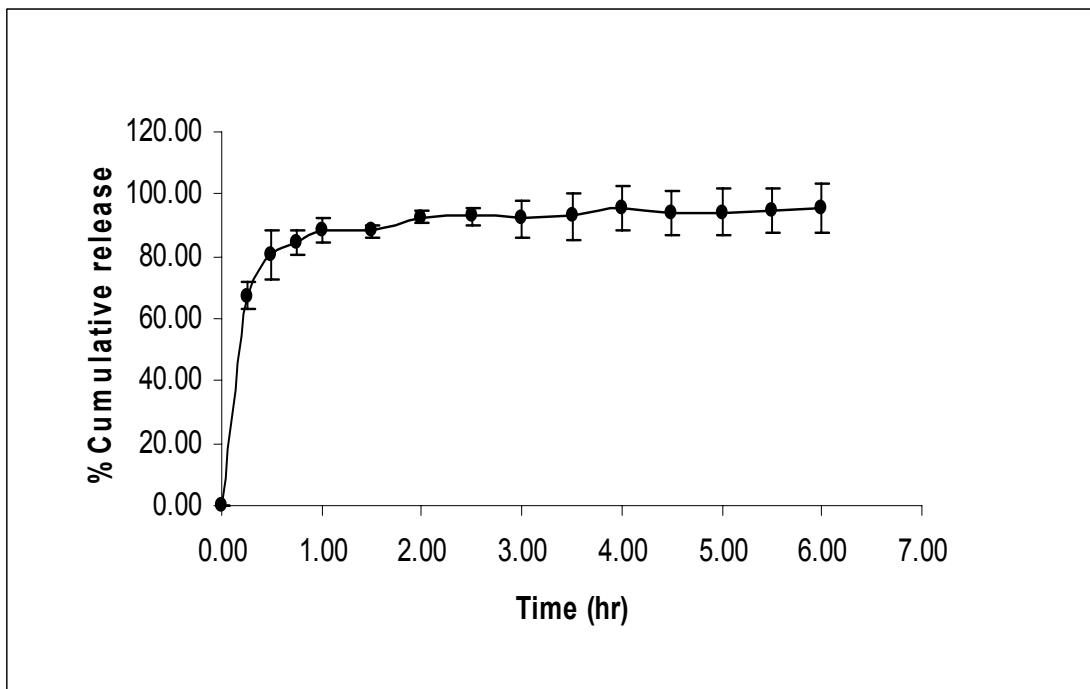
Time (hr)	Percent Cumulative Release	SD
0.00	0	0
0.25	67.27	4.41
0.50	80.62	7.73
0.75	84.61	4.11
1.00	88.45	3.79
1.50	88.16	2.14
2.00	92.67	2.07
2.50	92.78	3.10
3.00	92.09	5.71
3.50	92.91	7.49
4.00	95.44	7.26
4.50	93.95	6.84
5.00	94.23	7.63
5.50	94.80	7.18
6.00	95.80	8.01

ตารางที่ 20 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ด  
มาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยา  
สำคัญ 10% w/w

Time (hr)	Percent Cumulative release	SD
0.00	0	0
0.25	56.69	27.18
0.50	63.83	21.42
0.75	71.03	15.49
1.00	77.40	16.05
1.50	83.56	5.22
2.00	89.06	1.06
2.50	95.92	6.81
3.00	98.72	5.15
3.50	99.96	2.57
4.00	103.99	1.25
4.50	103.24	2.84
5.00	105.06	0.45
5.50	103.73	0.24
6.00	105.77	0.76

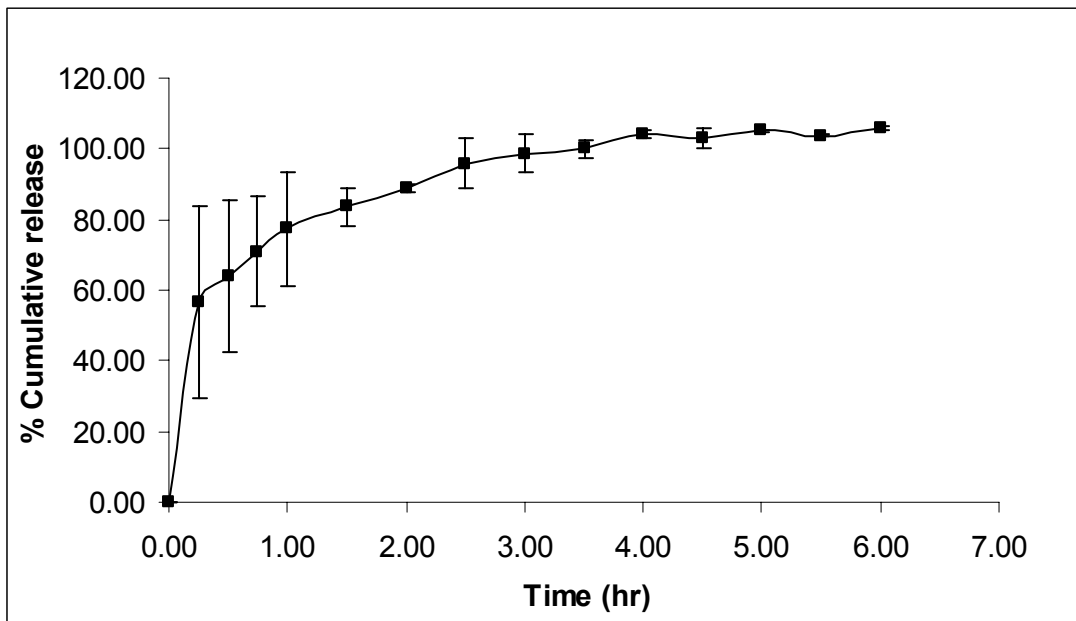
ตารางที่ 21 ผลของร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมที่เวลาต่างๆของยาเม็ด  
มาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยา  
สำคัญ 25% w/w

Time (hr)	Percent Cumulative release	SD
0.00	0	0
0.25	86.16	12.70
0.50	92.88	13.42
0.75	98.56	12.86
1.00	102.22	11.95
1.50	106.81	10.47
2.00	109.75	7.98
2.50	112.50	2.01
3.00	114.21	3.09
3.50	113.15	2.14
4.00	112.32	2.45
4.50	111.33	1.47
5.00	112.39	3.08
5.50	112.86	1.87
6.00	114.01	0.98



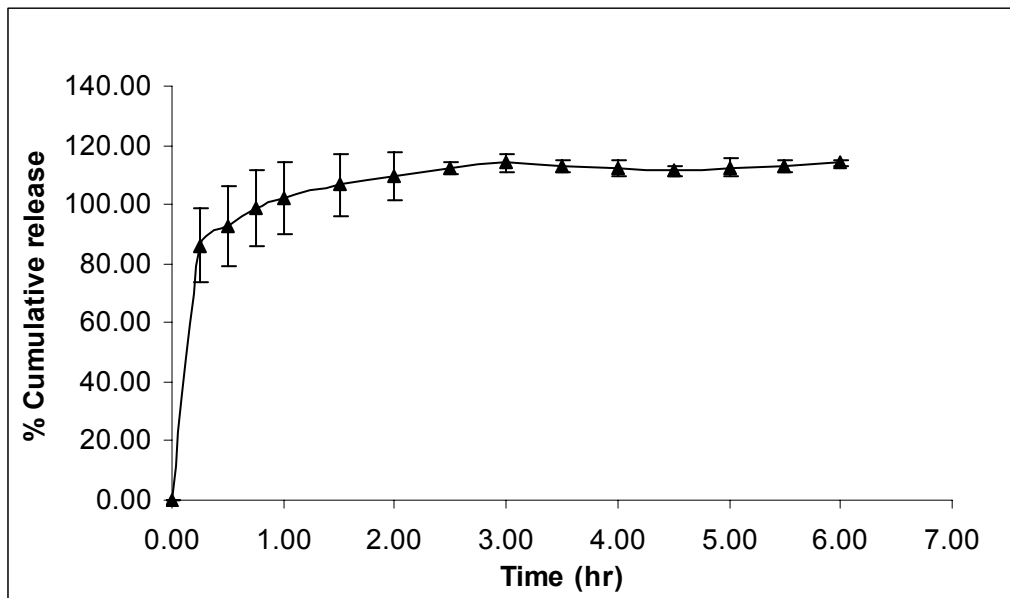
รูปที่ 29 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.)

(% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดย  
วิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% w/w

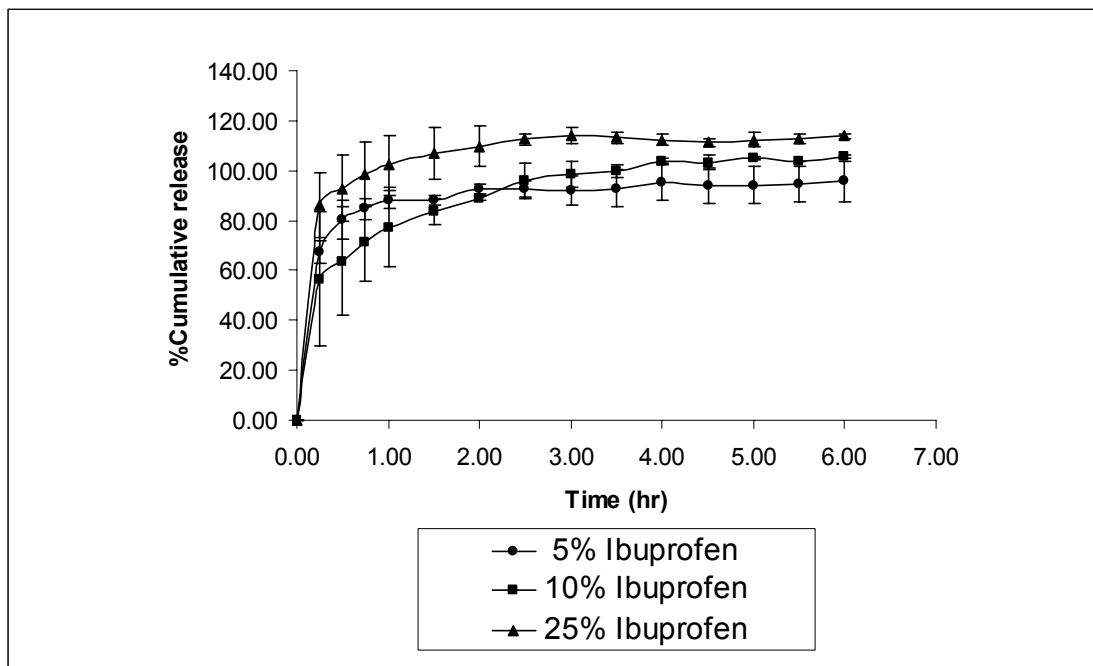


รูปที่ 30 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 10% w/w





รูปที่ 31 กราฟแสดงร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% w/w



รูปที่ 32 กราฟเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา (ชม.) (% cumulative release with time (hr)) ของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพโดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w

ตารางที่ 22 แสดงค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen ที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w เมื่อการปลดปล่อยตัวยาคือไปตาม zero order, first order และ Higuchi's model

Formulation	First-order			Higuchi's			Zero-order		
	slope	intercept	r <sup>2</sup>	slope	intercept	r <sup>2</sup>	slope	intercept	r <sup>2</sup>
Solid dispersion tablets									
5% w/w drug	0.1057	1.5385	0.1766	24.5510	47.5000	0.5533	6.8812	65.2360	0.3233
10% w/w drug	0.1270	1.4772	0.2505	34.9770	32.4520	0.8341	11.0240	54.4660	0.6162
25% w/w drug	0.1091	1.6021	0.1742	29.2720	56.9170	0.5520	8.2008	78.0750	0.3241

## วิจารณ์ผลการทดลอง

### การศึกษาวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยา theophylline anhydrous กับ Eudragit® L100 โดยใช้ NMR

จากการพิจารณาเปรียบเทียบ  $^1\text{H-NMR}$  spectrum assignments ของ theophylline anhydrous ในตารางที่ 23 และ  $^1\text{H-NMR}$  spectrum assignments ของส่วนผสมระหว่าง theophylline anhydrous กับ Eudragit® L100 ในรูปที่ 4 พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่ง peak ของ theophylline anhydrous ดังนั้นเมื่อพิจารณาจากโครงสร้างของ theophylline anhydrous ตำแหน่งที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยามากที่สุดน่าจะเป็นตำแหน่ง N-1 เนื่องจากตำแหน่งนี้มีอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวที่สามารถ shift ไปยังพันธะคู่ที่อยู่ทั้ง 2 ข้างได้ แต่ตำแหน่งนี้เป็นตำแหน่งที่ไม่เห็นการเปลี่ยนแปลง peak ของ  $^1\text{H-NMR}$  spectrum ของ theophylline anhydrous เนื่องจากไม่มีโปรตอน ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้มากที่สุดว่าอาจเกิดแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลมีขั้ว (dipole-dipole interaction) ขึ้นระหว่างโมเลกุลของ theophylline anhydrous กับ Eudragit® L100 โดยอาจเกิดขึ้นที่ตำแหน่ง N-1 ของ theophylline anhydrous กับหมู่ C=O ของ Eudragit® L100 ดังแสดงในรูปที่ 33

### การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ theophylline anhydrous

จากรูปที่ 11, 12, 13, 14 และ 15 พบว่าอัตราการปลดปล่อยยาของยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพจะปลดปล่อยด้วยอัตราที่เร็วและปลดปล่อยได้หมดสมบูรณ์ (ร้อยละของการปลดปล่อยสะสมสูงสุดประมาณ 100%) กว่ายาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็ง นอกจากนี้ยาเม็ดที่มีความเข้มข้นของตัวยาสาคัญน้อยกว่า อัตราการปลดปล่อยยาจะมากกว่ายาเม็ดที่มีความเข้มข้นของตัวยาสาคัญมากกว่า ซึ่งพบได้ในยาเม็ดที่เตรียมขึ้นทั้ง 2 วิธี ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่าในยาเม็ดที่มีสัดส่วนของตัวยาสาคัญอยู่น้อยและมีพอลิเมอร์อยู่มาก จะมีการกระจายตัวของยาอยู่ในรูปโมเลกุลได้ดีและสามารถสร้างพันธะเป็นแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลมีขั้ว (dipole-dipole interaction) ได้มากกว่ายาเม็ดที่มีสัดส่วนของตัวยาสาคัญอยู่มากและมีพอลิเมอร์น้อย มีรายงานการศึกษา (58, 82) พบว่าถ้ามีแรงดึงดูดที่เป็นพันธะไฮโดรเจนระหว่างตัวยาสาคัญกับพอลิเมอร์มากขึ้นจะทำให้ตัวยาสาคัญมีการผสมและกระจายตัวได้ดีในพอลิเมอร์ ส่งผลให้มีค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (diffusion coefficient) เพิ่มมากขึ้นด้วย สรุปคืออัตราการปลดปล่อยยา theophylline anhydrous ในยาเม็ดมาทริกซ์ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งจะมีค่า

ตารางที่ 23 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  spectrum assignments ของ theophylline anhydrous

Proton assignment	Chemical shift (ppm)
N-CH (position 3)	3.41 (singlet)
N-CH (position 1)	3.59 (singlet)
8-H	8.00 (singlet)
Nk-H	13.40 (broad)
impurity	2.45

เพิ่มขึ้น เมื่อลดสัดส่วนของ theophylline anhydrous ในยาเม็ดลง ทั้งนี้เนื่องจากเพิ่มการเกิดแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลมีขั้วระหว่าง theophylline anhydrous กับ Eudragit® L100

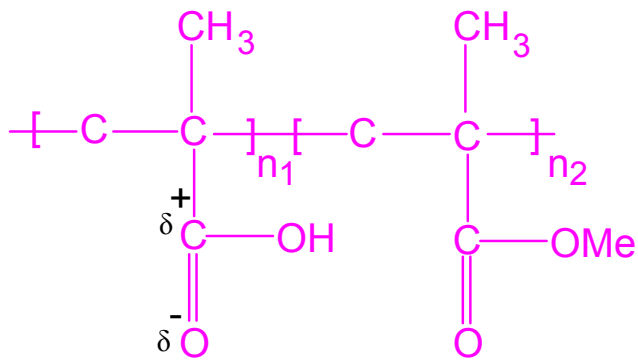
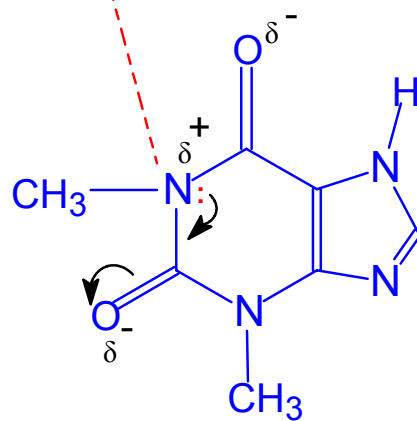
จากตารางที่ 10 พบว่า release kinetic model ของยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและการกระจายตัวของของแข็งน่าจะมีลักษณะเป็น Higuchi's model มากกว่าที่จะเป็น zero order หรือ first order โดยพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $R^2$ ) ที่มากกว่า

### การวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยา propanolol hydrochloride กับ Eudragit® L100 โดยใช้ NMR

จากการพิจารณาเปรียบเทียบ  $^1\text{H-NMR}$  spectrum assignments ของ propanolol hydrochloride ในตารางที่ 24 และ  $^1\text{H-NMR}$  spectrum ของส่วนผสมระหว่าง propanolol hydrochloride กับ Eudragit® L100 ในรูปที่ 16 บ่งชี้ว่าเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยา propanolol hydrochloride กับ Eudragit® L100 ในส่วนผสมที่มีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 25% โดยโมเลกุลของ propanolol hydrochloride กับ Eudragit® L100 น่าจะจับกันด้วยแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลมีขั้ว (dipole-dipole interaction) ซึ่งเป็นพันธะที่แข็งแรงพอสมควร โดยกลไกของการเกิดอันตรกิริยาที่น่าจะเป็นไปได้มากที่สุดจะเกิดตรงตำแหน่ง -O- ของ propanolol hydrochloride กับหมู่ CO-O ของ Eudragit® L100 ดังแสดงในรูปที่ 34

### การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ propanolol hydrochloride

จากรูปที่ 23, 24, 25, 26, และ 27 พบว่ายาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและวิธีการกระจายตัวของของแข็งมีอัตราการปลดปล่อยยาแตกต่างกันอย่างชัดเจน โดยอัตราการปลดปล่อยยาในยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพจะปลดปล่อยด้วยอัตราที่มากกว่า และร้อยละของการปลดปล่อยสะสมสูงสุดเท่ากับ 100% อีกทั้งอัตราการปลดปล่อยยาในแต่ละความเข้มข้นมีอัตราที่เท่ากันโดยตลอด ในขณะที่ยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งถึงแม้ว่าในช่วงเวลาเริ่มต้นจะมีอัตราการปลดปล่อยยาใกล้เคียงกันแต่เมื่อครบ 6 ชม. พบว่าร้อยละของการปลดปล่อยสะสมสูงสุดของยาเม็ดแต่ละความเข้มข้นจะมีค่าแตกต่างกันอย่างชัดเจน โดยร้อยละของการปลดปล่อยยาสะสมสูงสุดจะขึ้นกับความเข้มข้นของตัวยาสำคัญในยาเม็ดมาทริกซ์ นั่นคือยิ่งยาเม็ดมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญสูงเท่าใด ร้อยละของการปลดปล่อยยาสะสมสูงสุดยิ่งมากขึ้นเท่านั้น ซึ่งในยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งที่มีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5%, 10% และ 25% w/w จะมีร้อยละการปลดปล่อยยาสะสมสูงสุดเท่ากับ 58.44, 73.48 และ 94.64 % ตามลำดับ

Eudragit<sup>®</sup> L100

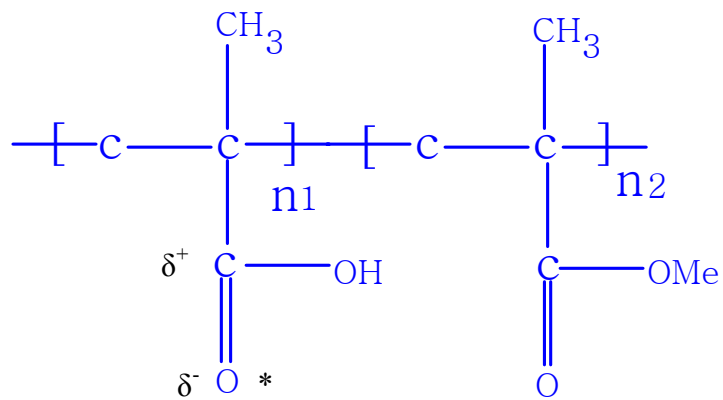
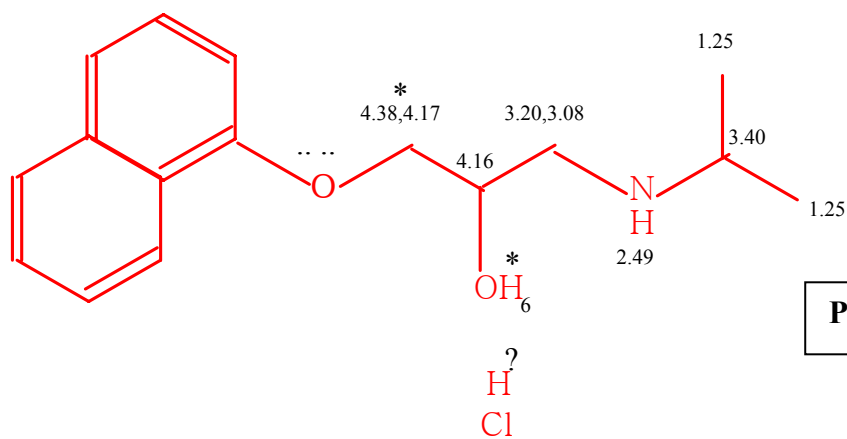
Theophylline anhydrous

รูปที่ 33 แสดงกลไกการเกิดอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นระหว่าง theophylline anhydrous กับ Eudragit<sup>®</sup> L100

ตารางที่ 24 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  spectrum assignments ของ propanolol hydrochloride

Proton assignment	Chemical shift (ppm)	Comment
H	?	Not estimated
CH <sub>3</sub>	1.25	methyl
CH <sub>3</sub>	1.25	methyl
NH	2.49	amine
CH <sub>2</sub>	3.20,3.08	methylene
CH	3.40	methine
CH <sub>2</sub>	4.38,4.17	methylene
CH	4.16	methine
OH	6	alcohol
นอกจากนี้ยังเป็น peak ของ 1-naphthalene (CH)		



Eudragit<sup>®</sup> L100

Propranolol hydrochloride

รูปที่ 34 แสดงกลไกการเกิดอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นระหว่าง propranolol hydrochloride กับ Eudragit<sup>®</sup> L100 ตรงตำแหน่ง \*

จากตารางที่ 17 พบว่า release kinetic model ของยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพ และการกระจายตัวของของแข็งน่าจะมีลักษณะเป็น Higuchi's model มากกว่าที่จะเป็น zero order หรือ first order โดยพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $R^2$ ) ที่มากกว่า

จากรูปที่ 28 พบว่ามีปริมาณตัวยาสำคัญที่คงเหลือโดยไม่ถูกปลดปล่อยออกมาเกือบเท่ากันในยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวของของแข็งทุกความเข้มข้น นั่นคือประมาณ 7 มก. ถึงแม้ว่าอัตราการปลดปล่อยยาของยาเม็ดแต่ละความเข้มข้นจะมีค่าแตกต่างกัน แต่ปริมาณตัวยาสำคัญที่คงเหลือในยาเม็ดโดยไม่ถูกปลดปล่อยออกมามีค่าใกล้เคียงกัน ดังนั้นปริมาณตัวยาสำคัญที่คงเหลือในยาเม็ดแต่ละความเข้มข้นน่าจะถูกกักเก็บไว้ในสายโซ่พอลิเมอร์ของ

Eudragit<sup>®</sup> L100 โดยจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง propanolol hydrochloride กับ Eudragit<sup>®</sup> L100

### **การละลายของยาเม็ดมาทริกซ์ ibuprofen**

จากรูปที่ 32 พบว่าในช่วงเวลาเริ่มต้นอัตราการปลดปล่อยยาของยาเม็ดทุกความเข้มข้นมีค่าเกือบเท่ากันโดยตลอด และร้อยละการปลดปล่อยยาสะสมสูงสุดของยาเม็ดทุกความเข้มข้นจะใกล้เคียง 100% โดยไม่พบความผิดปกติของรูปแบบการปลดปล่อยยา ดังนั้นจึงอาจสันนิษฐานได้ว่าไม่น่าเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญ ibuprofen กับสารพอลิเมอร์ HPMC ดังนั้นจึงไม่ได้ทำการศึกษาวิเคราะห์การศึกษาก่อเกิดอันตรกิริยาระหว่าง ibuprofen กับ HPMC โดย NMR

จากตารางที่ 22 พบว่า release kinetic model ของยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการผสมทางกายภาพและการกระจายตัวของของแข็งน่าจะมีลักษณะเป็น Higuchi's model มากกว่าที่จะเป็น zero order หรือ first order โดยพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $R^2$ ) ที่มากกว่า

## สรุปผลการทดลอง

1. การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง theophylline anhydrous กับ Eudragit<sup>®</sup> L100 เป็นแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลมีขั้ว (dipole-dipole interaction) โดยอาจเกิดที่ตำแหน่ง N-1 ของ theophylline anhydrous กับหมู่ CO-O ของ Eudragit<sup>®</sup> L100 มีผลทำให้การปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากยาเม็ดมาทริกซ์เพิ่มขึ้น
2. การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง propranolol hydrochloride กับ Eudragit<sup>®</sup> L100 เป็นแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลมีขั้ว (dipole-dipole interaction) โดยอาจเกิดที่ตำแหน่ง -O- ของ propranolol hydrochloride กับหมู่ CO-O ของ Eudragit<sup>®</sup> L100 มีผลทำให้มีปริมาณตัวยาสำคัญบางส่วนจับอยู่ในสายพอลิเมอร์และไม่ถูกปลดปล่อยออกมา
3. ไม่พบการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง ibuprofen กับ HPMC เนื่องจากไม่พบความผิดปกติของรูปแบบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากยาเม็ดมาทริกซ์ นั่นคือปริมาณตัวยาสำคัญถูกปลดปล่อยออกมาได้หมดสมบูรณ์

## เอกสารอ้างอิง

1. Puttipipatkachon S, Nunthanid J, Yamamoto K, Peck GE. Drug physical state and drug-polymer interaction on drug release form chitosan matrix films. *J Con Release* 2001;75:143-53.
2. Nair R, Nyamweya N, Gonen S, Martinez-Miranda LJ, Hoag SW. Influence of various drug on the glass transition temperature of poly(vinylpyrrolidone) a thermodynamic and spectroscopic investigation. *Int J Pharm* 2001;255:83-96.
3. Sarisuta N, Kumpugdee M, Lawanprasert P. Physical structure characterization of theophylline in some acidic film-forming polymers. *Drug Dev Ind Pharm* 2000;26(6):687-91.
4. Govender T, Ehtezazi T, Stolnik S, Illum L, Davis SS. Complex formation between the anionic polymer (PPA) and a cationic drug (Procaine HCl): characterization by microcalorimetric studies. *Pharm Res* 1999;16(7):1125-31.
5. Sarisuta N, Kumpugdee M, Muller BW, Puttipipatkachon s. Physical-chemical characterization of interaction between erythromycin and various film polymers. *Int J Pharm* 1999;186:109-18.
6. Sekizaki N, Donjo K, Eguchi H, Yonezawa Y, Sunada H, and et.al. Solid-state interaction of ibuprofen with polyvinylpyrrolidone. *Chem Pharm Bull* 1995;43(6)988-93.
7. Mura P, Manderioli A, Bramanti G, Furlanetto S, Pinzauti S. Utilization of differential scanning calorimetry as screening to determine the compatibility of ketoprofen with excipient. *Int J Pharm* 1995;119:71-9.
8. Shan Y L, Chao ML, Ging HH, Run CL. Study of a theophylline-Eudragit L mixture a combined system of microscopic Fourier-transform infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry. *Therm Acta* 1995;245:153-66.
9. Hartauer KJ, Guillory JK. A comparison of diffuse reflectance FTIR spectroscopy and DSC in the characterization of a drug-excipient interaction. *Drug Dev Ind Pharm* 1991;17(4):617-30.

10. Botha SA, Lötter AP. Compatibility study between atenolol and tablet excipient using differential scanning calorimetry. *Drug Dev Ind Pharm* 1990;16(12):1954-54.
11. Manmed H, Shattawy E, Peck GE, Kildsig DO. Aspartame-direct compression excipient: preformulation stability screening using differential scanning calorimetry. *Drug Dev Ind Pharm* 1981;7(5):606-19.
12. Okhamafe AO, York P. Thermal characterization of drug/polymer and excipient/polymer interaction in some film coating formulation. *J Pharm Pharmacol* 1989;41:1-6.
13. Kushida I, Ichikawa M, Asakawa N. Improvement of dissolution and absorption of ER-34122, a poorly water-soluble dual 5 lipoxygenase inhibitor with anti-inflammatory activity by preparing solid dispersion. *J Pharm Sci* 2002;91(1):285-66.
14. Khougaz K, Clas SD. Crystallization inhibition in solid dispersions of MK-0591 and poly(vinylpyrrolidone) polymers. *J Pharm Sci* 2000;89(10):1325-34.
15. Chen D, Tsay R J, Lin H I, Chen H, Chao S C, and et.al. Stabilization and sustained-release effect of misoprostol with methacrylate copolymer. *Int J Pharm* 2000;203:141-8.
16. Aceves JM, Cruz R, Hernandez E, Preparation and characterization of furosemide-Eudragit controlled release systems. *Int J Pharm* 2000;195:45-53.
17. Holgado MA, Fernandez-Arevola M, Alvarez-Fuentes J, Caraballo I, Llera JM, Rabasco AM. Physical characterization of carteolol: Eudragit<sup>®</sup>L binding interaction. *Int J Pharm* 1995;114:13-21
18. Jenquin MR, McGinity JW. Characterization of acyclic resin matrix film and mechanisms of drug-polymer interactions. *Int J Pharm* 1994;101:23-34.
19. Lin SY, Perng RI, Cheng CI. Solid state interaction studies between drug and polymer: Piroxicam- Eudragit<sup>®</sup>E, RL or resins. *Eur J Pharm Biopharm* 1996;42(1):62-6.
20. Lee HK, Hajda J, McGoff P. Propranolol: methacrylic acid copolymer binding interaction. *J Pharm Sci* 1991;80(2):178-80.

21. Tros de llaeuya MC, Martin C, Goni M, Martinez-Ohariz MC. Solubilization and interaction of sulindac with polyvinylpyrrolidone K30 in the solid state and in aqueous solution. *Drug Dev Ind Pharm* 1998;24(3):295-300.
22. Takka s. Propranolol hydrochloride-anionic polymer binding interaction. *IL Farm* 2003:1-6
23. Hsiue GH, Liao CM, Lin SY. Effect of drug-polymer interaction on the release characteristics of methacrylic acid copolymer microcapsules containing theophylline. *Artificial Organs* 1998;22(8):651-56.
24. 24. Lin SY, Liao CM, Hsiue GH, Liang RC. Study of a theophylline Eudragit®L mixture using a combined system of microscopic Fourier-transform infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry. *Therm Acta* 1995;245:153-66.
25. Sripha K. Nuclear magnetic resonance. *Practice medicinal chemistry I*. Bangkok: Faculty of pharmacy Mahidol university;2005:1-3.
26. Cohen JL. Theophylline. In: Florey K, editor. *Analytical Profile of drug substances*. New York: Academic press; 1975. Vol.4 p. 466-93
27. McEvoy AH, editor. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3<sup>rd</sup> ed. London: American pharmaceutical association and pharmaceutical Press; 2000
28. Authority of the United States Pharmacopoeial Convention, Inc. *Thermal analysis The United States Pharmacopoeial (USP 23)/ The National Formulation (NF 18)*. USA: United States Pharmacopoeial Convention Inc., 1995.

## ภาคผนวก

### คุณสมบัติของสาร

Theophylline anhydrous

#### 1. ชื่อ

1.1 ชื่อทางเคมี : 3,7-Dihydro-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6-dione or  
1,3-dimethylxanthine

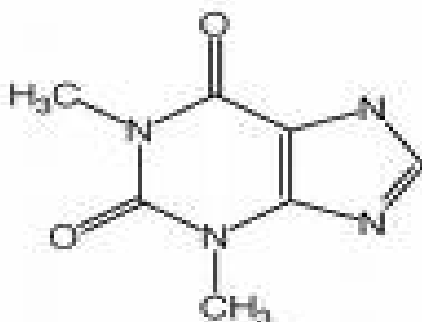
1.2 ชื่อสามัญ : Theophylline

#### 2. สูตรโมเลกุล สูตรโครงสร้าง และน้ำหนักโมเลกุล

2.1 สูตรโมเลกุล  $C_7H_8N_4O_2$

2.2 น้ำหนักโมเลกุล 180.17

2.3 สูตรโครงสร้าง



#### 3. ลักษณะทางกายภาพ

ผงผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น มีรสขม

#### 4. คุณสมบัติทางกายภาพ

4.1 จุดหลอมเหลว : 271 ถึง 274 °C

4.2 pKa : 8.6

4.3ขีดการละลาย : 8.3 mg/ml ในน้ำ ,12.5 mg/ml ในเอทานอล,11.6 mg/ml ใน chloroform,sparingly solution ใน ether ,ละลายได้ใน alkali hydroxides,aqueous ammonia,mineral acid

#### 5.ประโยชน์ในการรักษา

ใช้เป็นยาขยายหลอดลม (bronchodilator) ในการรักษาโรคหอบหืด มีทั้งตำหรับที่เป็นยาเม็ดและยาน้ำ



## Propranolol hydrochloride

### 1. ชื่อ

1.1 ชื่อทางเคมี: 2-propanol,1-[(1-methylethyl)amino]-3-(1-naphtalenyloxy)-,hydrochloride

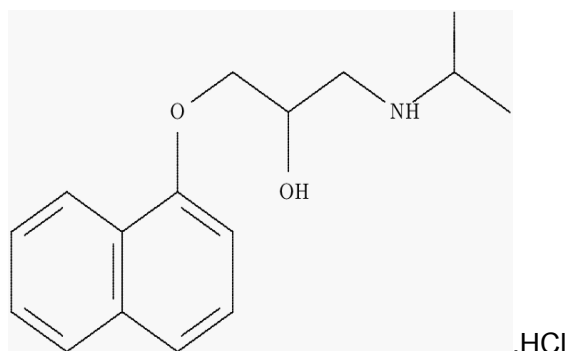
1.2 ชื่อสามัญ : propranolol hydrochloride

### 2. สูตรโมเลกุล สูตรโครงสร้าง และน้ำหนักโมเลกุล

2.1 สูตรโมเลกุล:  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

2.2 น้ำหนักโมเลกุล: 295.81

2.3 สูตรโครงสร้าง



### 3. ลักษณะทางกายภาพ

ผงสีขาว ไม่มีกลิ่น มีรสขม ทนความร้อน ไม่ทนแสง และไม่ดูดความชื้น

### 4. คุณสมบัติทางกายภาพ

4.1 จุดหลอมเหลว :  $161^{\circ}C$

4.2 pKa : 9.45

4.3 ขีดการละลาย : 1 กรัมละลายได้ในน้ำ 20 มล., แอลกอฮอล์ 20 มล.

ละลายได้บ้างใน chloroform ไม่ละลายใน อีเธอร์

### 5. ประโยชน์ในการรักษา

Vasodilator Agents, Anti-anxiety Agents, Antihypertensive Agents, Antiarrhythmic Agents, Adrenergic Agents, prophylaxis of migraine.

## Ibuprofen

## 1. ชื่อ

1.1 ชื่อทางเคมี : 2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid

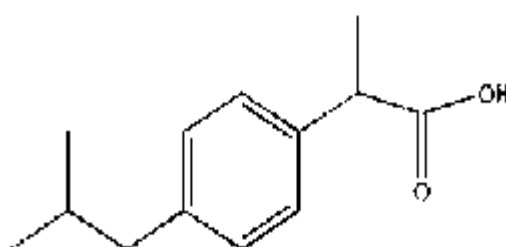
1.2 ชื่อสามัญ : Ibuprofen

## 2. สูตรโมเลกุล สูตรโครงสร้าง และน้ำหนักโมเลกุล

2.1 สูตรโมเลกุล:  $C_{13}H_{18}O_2$

2.2 น้ำหนักโมเลกุล: 206.281

2.3 สูตรโครงสร้าง



## 3. ลักษณะทางกายภาพ

ผงผลึก สีขาวถึงขาวที่บ (white to off white) มีกลิ่นและรสเฉพาะตัว

## 4. คุณสมบัติทางกายภาพ

4.1 จุดหลอมเหลว : 75 - 77 °C

4.2 pKa : 5.2

4.3 ขีดการละลาย : ละลายในน้ำได้บ้าง ละลายได้ดีมากในแอลกอฮอล์

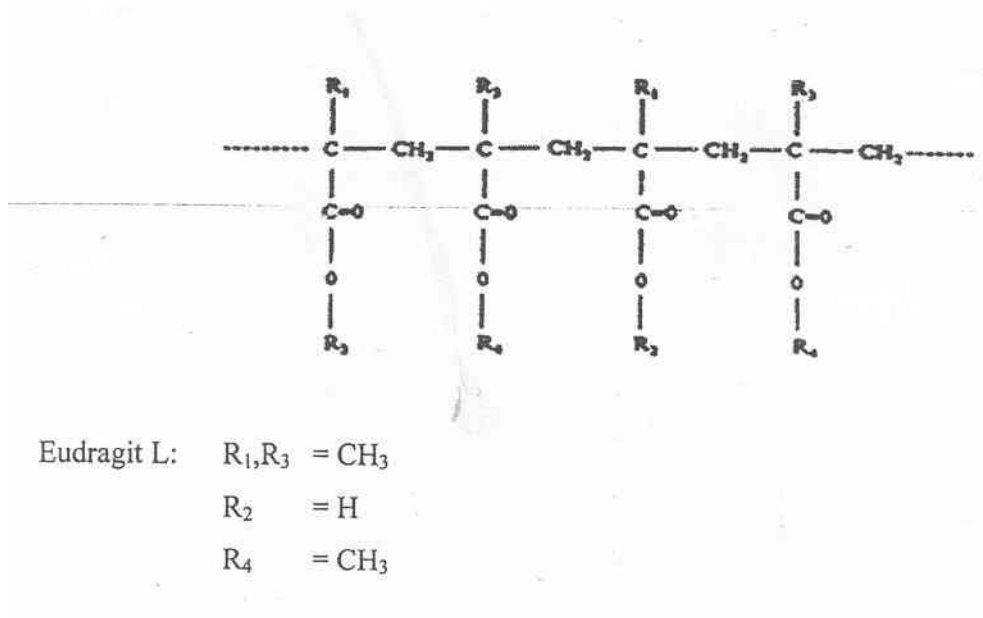
และตัวทำละลายอินทรีย์

## 5. ประโยชน์ในการรักษา

ใช้รักษาอาการอักเสบ ปวด

Eudragit® L100

## 1. สูตรโครงสร้าง



## 2. องค์ประกอบ

Eudragit® L100 คือ anionic polymer ของ methacrylic acid และ methacrylic acid ester โดยมีสัดส่วนของหมู่ carboxylic acid ต่อ ester เป็น 1:1

## 3. ลักษณะทางกายภาพ

ผงสีขาวละเอียด มีกลิ่นเฉพาะตัว

## 4. ขีดการละลาย

ละลายได้ดีในทางเดินอาหารและสารอินทรีย์ที่มีขั้ว ได้แก่ alcohol (ethanol, isopropanol), acetone Eudragit® L100 1 กรัม ละลายใน methanol, ethanol และ isopropanol acetone 7 กรัม และละลายได้ใน 1N NaOH แต่ไม่ละลาย น้ำ ปิโตรเลียม ซีเธอร์

## 5. ประโยชน์ในทางเภสัชกรรม

ใช้เป็นสารก่อฟิล์มในตำรับยาเม็ดเคลือบฟิล์ม