

การศึกษาสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอรัของคลอเฟนิรามีน มาลีเอท ที่มีต่ออุณหภูมิ
กลาสทรานซิชันของอครีลเลทพอลิเมอร์ ตามหลักการของกอร์ดอน-เทลเลอร์

๕๑ ก.ย. ๒๕๕๘



ปริญญานิพนธ์
ของ
วราพร เชี่ยวงาม

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

พฤษภาคม ๒๕๕๘

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

A399462 อ

การศึกษสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอรัของคลอเฟนิรามีน มาลีเอท ที่มีต่ออุณหภูมิ
กลาสทรานซิชันของอครีเลทพอลิเมอร์ ตามหลักการของกอร์ดอน-เทลเลอร์



บทคัดย่อ
ของ
วราพร เขียวงาม

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

พฤษภาคม 2558

วราพร เขียวงาม. (2558). การศึกษาสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอร์ของคลอเฟนิรามีน มาลีเอท ที่มีต่ออุณหภูมิกลาสทรานซิชันของอครีลเลทพอลิเมอร์ตามหลักการของกอร์ดอน-เทลเลอร์. ปรินซิเพน วท.ม.(วิทยาการเภสัชภัณฑ์). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัย ศรีนครินทรวิโรฒ. คณะกรรมการควบคุม: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชุติมา วีรนิชพงศ์, อาจารย์ ดร.จิตติมา มานะกิจ, อาจารย์ ดร.วฐุ พรหมพิทยารัตน์.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายพฤติกรรมการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิกลาสทรานซิชัน (T_g) ของสารผสมที่ประกอบด้วยคลอเฟนิรามีน มาลีเอท (CPM) กระเจยตัวใน Eudragit® RL (ERL) สัดส่วนต่างๆ โดยประยุกต์ใช้สมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ และสมการของ Kwei ซึ่งเป็นสมการอนุพันธ์ในการทำนายการลดลงของค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนต่างๆ ในการพัฒนาแผ่นฟิล์มควบคุมการปลดปล่อยยาที่มีสมบัติเชิงกลที่เหมาะสมโดยไม่ต้องใช้พลาสติกไฮเซอร์ชนิดอื่นเป็นส่วนประกอบในตำรับ ทำการศึกษาโดยใช้ Differential Scanning Calorimetry (DSC) วิเคราะห์ค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM ความเข้มข้น 0 – 100 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างค่า T_g ที่ได้จากการทดลองกับค่า T_g ที่ได้จากการทำนายด้วยสมการกอร์ดอน-เทลเลอร์ และสมการของ Kwei โดยใช้ non-linear regression พบว่าค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์มีค่า 0.9606 และ 0.9881 ตามลำดับ ค่า T_g ที่ได้จากการทดลองมีค่าไม่แตกต่างจากค่า T_g ที่ทำนายได้จากสมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ (P-value = 0.06667) และสมการของ Kwei (P-value = 0.2619) แสดงว่าสมการของ Kwei สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลง T_g ของ ERL เมื่อมี CPM ผสมในสัดส่วนต่างๆ ได้ดีกว่าสมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ แต่ residual plot ของค่า T_g ที่ได้จากการทดลองกับที่ได้จากสมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ และสมการของ Kwei มีการกระจายข้อมูลไม่เป็นอิสระ แสดงว่าทั้งสมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ และสมการของ Kwei ยังไม่สามารถอธิบายพฤติกรรมการเปลี่ยนแปลง T_g ของ ERL เมื่อมี CPM ผสมอยู่ในสัดส่วนต่างๆ ได้อย่างสมบูรณ์ นอกจากนี้ พบว่าค่า T_g ของ ERL ที่ลดลงเมื่อสัดส่วนของ CPM สูงขึ้น มีความสัมพันธ์กับการลดลงของค่า modulus of elasticity แสดงถึงสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอร์ของ CPM ที่มีต่อ ERL ศึกษาสมบัติเชิงกลของ ERL ฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 15 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักที่มี polyethylene glycol 4000 (PEG) ความเข้มข้น 5 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักเปรียบเทียบกับ ERL ฟิล์มที่ไม่มี PEG พบว่าค่า modulus of elasticity ของแผ่นฟิล์มต่ำกว่า ERL ฟิล์มที่ไม่มี PEG และจากการศึกษาการปลดปล่อยยาด้วย Franz diffusion cell พบว่าเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL ฟิล์มที่มี PEG ณ เวลา 10 ชั่วโมง มีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL ฟิล์มสูงกว่า ERL ฟิล์มที่ไม่มี PEG

INVESTIGATION OF PLASTICIZING EFFECT OF CHLORPHENIRAMINE MALEATE ON
GLASS TRANSITION TEMPERATURE OF ACYLATE POLYMER BASED ON THE
PRINCIPLE OF GORDON-TAYLOR EQUATION.



AN ABSTRACT
BY
WARAPORN KIEONGARM

Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master of Science in Pharmaceutical Product Development
at Srinakharinwirot University

May 2015

Waraporn Kieongarm. (2015). *Investigation of Plasticizing Effect of Chlorpheniramine Maleate on Glass Transition Temperature of Acrylate Polymer Based on The Principle of Gordon-Taylor Equation*. Master thesis, M.S.(Pharmaceutical Product Development). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Asst. Prof. Dr. Chutima Wiranidchamong, Dr. Chittima Manakit, Dr. Watoo Phrompittayarat

The objectives of this study were to apply the Gordon-Taylor equation and modified version equation, Kwei equation, to explain the change in glass transition temperature (T_g) of the mixtures containing chlorpheniramine maleate (CPM) and Eudragit[®]RL (ERL) in a ratio of 0 – 100 % w/w; and to develop transdermal drug delivery system using CPM, acting as an active pharmaceutical ingredient and a non traditional plasticizer. The mixtures were analyzed via Differential Scanning Calorimetry (DSC), using the heating program; heating to 170 °C, 10 °C/min; cooling to -30 °C, -20 °C/min; finally heating to 170 °C, 5 °C/min. The T_g values of CPM in ERL mixture were fit to the Gordon-Taylor and Kwei equation by non-linear regression using Prism version 4.0. The correlation coefficient obtained from the Gordon-Taylor and Kwei fit were 0.9606 and 0.9881, respectively. The experimental T_g values were not significantly different from the estimated T_g obtained from of Gordon-Taylor equation (P-value = 0.06667) and Kwei equation (P-value = 0.2619). Kwei was better to be used to explain the T_g of CPM in ERL mixture, indications an interaction between CPM and ERL. The reduction of the T_g as the increase of CPM concentration was associated with the decrease of the modulus of elasticity. However, the modulus of elasticity of 15% w/w CPM in ERL film added polyethylene glycol 4000 (PEG) as a traditional plasticizer was lower than that of ERL film using CPM as a non traditional plasticizer alone. In addition, CPM release from ERL film with PEG at 10 hours was higher than that form ERL film without PEG.

เรื่อง
การศึกษาสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอร์ของคลอเฟนิรามีน มาลีเอท ที่มีต่ออุณหภูมิ
กลาสทรานซิชันของอครีลเลทพอลิเมอร์ ตามหลักการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์
ของ
วราพร เขียวงาม

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์
ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ



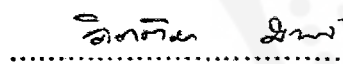
..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ ดร.สมชาย สันติวัฒนกุล)

วันที่ 18 เดือน พฤษภาคม พ.ศ. 25 58

อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์

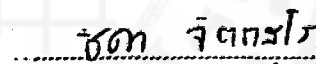
 ที่ปรึกษาหลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ซุติมา วีรินชพงศ์)

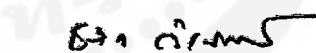
 ที่ปรึกษาร่วม
(อาจารย์ ดร.จิตติมา มานะกิจ)

 ที่ปรึกษาร่วม
(อาจารย์ ดร.วฐุ พรหมพิทยารัตน์)

คณะกรรมการสอบปากเปล่า

 ประธาน
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ร.ต.ท.วลัยศิริ ม่วงศิริ)

 กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชุตดา จิตตสุโก)

 กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ซุติมา วีรินชพงศ์)

 กรรมการ
(อาจารย์ ดร.จิตติมา มานะกิจ)

 กรรมการ
(อาจารย์ ดร.วฐุ พรหมพิทยารัตน์)

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี เพราะผู้วิจัยได้รับความกรุณาช่วยเหลือ พร้อมทั้งข้อเสนอแนะเพื่อแก้ปัญหา ปรับปรุงให้ปริญญานิพนธ์มีความสมบูรณ์และถูกต้อง ตลอดจนดูแลเอาใจใส่การดำเนินงานวิจัยทุกขั้นตอนอย่างยิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชุตินา วีรินชพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก และขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์.ดร.จิตตมา มานะกิจ และ อาจารย์.ดร.วฐุ พรหมพิทยารัตน์ ที่ให้ความกรุณาเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม พร้อมทั้งเป็นผู้ให้ความรู้ที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้อย่างยิ่ง ให้คำปรึกษาเพื่อนำไปพัฒนางานวิจัยให้มีความสมบูรณ์และทรงคุณค่าสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในสังคมได้ และผู้วิจัยขอขอบคุณศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ (เอ็มเทค) สำหรับความอนุเคราะห์ในการใช้ห้องปฏิบัติการของศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ (เอ็มเทค) (สวทช) ณ อุทยานวิทยาศาสตร์ประเทศไทย จ.ปทุมธานี ในการทำงานวิจัยครั้งนี้ด้วย ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงในความกรุณาของอาจารย์ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์ทั้งสองท่าน ที่ได้เสียสละเวลาอันมีค่าทุ่มเทให้กับงานด้านการวิจัยและพัฒนาอย่างไม่เหน็ดเหนื่อย ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งและขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ร.ต.ท.วัลย์ศิริ ม่วงศิริ ที่ให้ความกรุณาเป็นประธานการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชุตินา จิตตสุโก ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านที่ได้ประสิทธิประสาทวิชาความรู้แก่ผู้วิจัยในการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์ ซึ่งทำให้ผู้วิจัยมีความรู้อย่างเต็มเปี่ยม

ขอกราบขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการของศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ (เอ็มเทค) และบุคลากรในห้องปฏิบัติการทุกท่าน ที่เป็นกำลังใจและคอยช่วยเหลือมาโดยตลอด

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้โอกาส ให้การสนับสนุน ตลอดจนเป็นกำลังใจในการศึกษากับผู้วิจัยเป็นอย่างดีเสมอมา

วราพร เขียวงาม

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง.....	1
วัตถุประสงค์ สมมติฐานการวิจัย ปัจจัยและตัวแปรที่ศึกษา.....	3
ขอบเขตของงานวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
2 แนวคิด ทฤษฎี และ งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
ระบบการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง.....	6
พลาสติกไซเซอร์ (Plasticizer).....	7
สมบัติทางเคมีกายภาพของ Eudragit® RL (ERL)	12
สมบัติทางเคมีกายภาพของคลอเฟนิรามีน มาลีเอต (CPM).....	17
การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิกลาสทรานซิชันโดยใช้หลักการกอร์ดอน-เทลเลอร์ (GORDON-TAYLOR EQUATION).....	19
การเตรียมสารทางเภสัชกรรมในรูปอิมัลชัน.....	21
การวิเคราะห์อุณหภูมิกลาสทรานซิชันด้วย DSC.....	23
การวิเคราะห์อันตรกิริยาระหว่างยากับพอลิเมอร์ด้วย FTIR.....	24
การตรวจสอบภาวะพหุสัณฐาน (Polymorphism).....	25
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	28
อุปกรณ์ เครื่องมือและสารเคมี.....	28
วิธีการทดลอง	29
การศึกษาความเป็นพลาสติกไซเซอร์ของ CPM ใน ERL ที่มีต่ออุณหภูมิ กลาสทรานซิชัน ตามหลักการกอร์ดอน-เทลเลอร์ (Gordon-taylor equation).....	29
การศึกษาสมบัติทางความร้อนของ CPM, ERL และสารผสมของ CPM ใน ERL โดยใช้เทคนิค Differential Scanning Calorimeter (DSC).....	30
การศึกษาพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิผสมโดยใช้ตามหลักการ กอร์ดอน-เทลเลอร์ (Gordon-taylor equation).....	30

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3 (ต่อ)	
การวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง CPM กับ ERL โดยใช้ Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR).....	32
การประเมินระดับความเป็นผลึกของ CPM ด้วยเทคนิค X-ray Powder Diffraction (XRPD) ในแผ่นฟิล์มเปรียบเทียบกับ physical mixture.....	32
การพัฒนาแผ่นฟิล์ม CPM ที่ใช้ ERL เป็นสารควบคุมการปลดปล่อย	32
การหาปริมาณของ ERL ต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่.....	32
การพัฒนาแผ่นฟิล์ม CPM ที่ใช้ ERL เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยา ในตำรับที่ใช้ Traditional plasticizer.....	33
การประเมินสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่มี CPM ใน ERL เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยา.....	35
การประเมินสมบัติการดูดซับน้ำ (water absorption) ของแผ่นฟิล์ม.....	36
การวิเคราะห์แผ่นฟิล์มด้วยเทคนิคทางด้านจุลทรรศน์อิเล็กตรอนโดยใช้จุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope, SEM).....	36
การศึกษาการปลดปล่อย CPM ในแผ่นฟิล์ม ERL	36
การเตรียมสารละลายเพื่อใช้ในการวิจัย	37
4 ผลการทดลอง.....	39
ผลการศึกษาสมบัติทางความร้อนของ CPM, ERL และสารผสมของ CPM ใน ERL โดยใช้เทคนิค Differential Scanning Calorimeter (DSC).....	39
ผลการศึกษาพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิผสมโดยใช้ตามหลักการกอร์ดอน-เทลเลอร์ (GORDON-TAYLOR EQUATION).....	42
ผลการวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง CPM กับ ERL โดยใช้เทคนิค Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR).....	44
ผลการประเมินระดับความเป็นผลึกของ CPM ด้วยเทคนิค X-ray Powder Diffraction (XRPD) ในแผ่นฟิล์มเปรียบเทียบกับ Physical mixture.....	47

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4 (ต่อ)	
ผลการพัฒนาแผ่นฟิล์ม CPM ที่ใช้ ERL เป็นสารควบคุมการปลดปล่อย.....	49
ผลการหาปริมาณของ ERL ต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่.....	49
ผลการพัฒนาแผ่นฟิล์ม CPM ที่ใช้ ERL เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยา	
ในตำรับที่ใช้ Traditional plasticizer.....	50
ผลการประเมินสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่มี CPM ใน ERL.....	51
ผลการประเมินสมบัติการดูดซับน้ำ (Water absorption) ของแผ่นฟิล์ม.....	55
การวิเคราะห์แผ่นฟิล์มด้วยเทคนิคทางด้านจุลทรรศน์อิเล็กตรอนโดยใช้	
จุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope, SEM)..	57
การศึกษาการปลดปล่อย CPM ในแผ่นฟิล์ม ERL	60
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายและข้อเสนอแนะ.....	63
บรรณานุกรม.....	65
ภาคผนวก.....	70
ภาคผนวก ก.....	71
ภาคผนวก ข.....	78
ประวัติย่อผู้วิจัย.....	100

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 รายการพลาสติกไซเซออร์ ที่ระบุใน USP35- NF30	8
2 รายชื่อชนิดของพลาสติกไซเซออร์ที่มีการนำมาใช้ในระบบพอลิเมอร์.....	9
3 ประวัติการผลิตและถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมยา	14
4 สมบัติของพอลิเมอร์ ERL แต่ละชนิด	14
5 สมบัติทางเคมีและกายภาพของพอลิเมอร์ ERL แต่ละชนิด.....	15
6 สรุปรายชื่อชนิดของพลาสติกไซเซออร์ที่มีการนำมาใช้ในระบบพอลิเมอร์.....	17
7 น้ำหนักและอัตราส่วนของ CPM ต่อ ERL ที่ใช้ในการศึกษา.....	30
8 เปอร์เซนต์โดยน้ำหนักของ CPM ใน ERL ในรูป Physical mixture และ Melted mixture ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC.....	32
9 ปริมาณ ERL ต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่ในการพัฒนาแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์.....	33
10 ปริมาณ CPM และ ERL ในสัดส่วน 20, 30, 40, 60% ใน ERL	33
11 ปริมาณ CPM และ ERL ในสัดส่วน 5, 10, 15% ใน ERL ที่มีและไม่มี 5%PEG ในสูตรตำรับแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ตามลำดับ.....	35
12 ผลการศึกษา Thickness, Tensile strength, % Elongation at break, Modulus of elasticity ของ ERL ฟิล์มที่มี CPM สัดส่วนโดยน้ำหนักต่าง ๆ (n = 3)	51
13 เปอร์เซนต์การดูดซับน้ำ (Water absorption) ของแผ่นฟิล์มที่ 75 % RH ของ ERL ฟิล์มที่มี CPM สัดส่วนโดยน้ำหนักต่าง ๆ (n = 3)	55

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 โครงสร้างทางเคมีของ Eudragit® RL.....	13
2 โครงสร้างทางเคมีของ Chlorpheniramine maleate.....	17
3 กระบวนการเตรียมสารทางเภสัชกรรมในรูปออสติฐาน.....	22
4 DSC curve ของ CPM โดยให้ความร้อนจนถึง 170°C ด้วยอัตรา 10°C/min และทำให้เย็นลงจนถึง -30°C ด้วยอัตรา -20°C/min หลังจากนั้นให้ความร้อนกลับขึ้นไปจนถึง 170°C ด้วยอัตรา 5°C/min.....	40
5 DSC curve ของ ERL โดยให้ความร้อนจนถึง 170°C ด้วยอัตรา 10°C/minและทำให้เย็นลงจนถึง -30°C ด้วยอัตรา -20°C/min หลังจากนั้นให้ความร้อนกลับขึ้นไปจนถึง 170°C ด้วยอัตรา 5°C/min	41
6 DSC curve แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก 0-100 %w/w.....	42
7 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า T_g กับสัดส่วนโดยน้ำหนักของ ERL ในสารผสม; T_g ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC; T_g ที่ได้จากสมการของ Gordon-taylor; T_g ที่ได้จากสมการของ Kwei.....	43
8 Residual plot ที่ได้จากการวิเคราะห์การถดถอยแบบไม่เชิงเส้นของ ค่า T_g ที่ได้จากการทดลองกับสมการของ Gordon-taylor และสมการของ Kwei	44
9 FTIR spectra ของ CPM, ERL และสารผสมที่มี CPM ความเข้มข้น 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ใน ERL ในรูป Physical mixture.....	46
10 FTIR spectra ของ CPM, ERL และสารผสมที่มี CPM ความเข้มข้น 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักใน ERL ในรูป Melted mixture.....	46
11 XRPD pattern ของ CPM, ERL และสารผสม CPM ที่มีเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ที่สัดส่วนต่างๆ ใน ERL ในรูป Physical mixture	48
12 XRPD pattern ของ CPM, ERL และสารผสม CPM ที่มีเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ที่สัดส่วนต่างๆ ใน ERL พิล์ม	49
13 ลักษณะ ERL พิล์มที่มี CPM ความเข้มข้นเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักต่างๆ ที่สภาวะการเก็บรักษา ณ อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง.....	50
14 ลักษณะ ERL พิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักที่มีและไม่มี PEG ที่มีความเข้มข้น 10 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ที่สภาวะการเก็บรักษา ณ อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง.....	54

บัญชีภาพประกอบ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
15 ลักษณะ ERL फिल्मที่มี CPM ความเข้มข้น 15 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักที่มีและไม่มี PEG ที่มีความเข้มข้น 5 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักที่สภาวะการเก็บรักษา ณ อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง.....	55
16 ภาพถ่าย SEM ของ ERL फिल्मที่มี CPM ความเข้มข้น 40 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนัก ที่สภาวะการเก็บรักษา ณ อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 สัปดาห์ กำลังขยาย 5,000 เท่า	58
17 ภาพถ่าย SEM ของ ERL फिल्मที่มี CPM ความเข้มข้น 15 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนัก ที่สภาวะการเก็บรักษา ณ อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 สัปดาห์ กำลังขยาย 5,000 เท่า	59
18 การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL फिल्मที่มี CPM มี CPM ความเข้มข้น 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ที่มีและไม่มี PEG ที่มีความเข้มข้น 10 เปอร์เซ็นต์โดย น้ำหนัก ที่สภาวะการเก็บรักษา ณ อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 สัปดาห์	61
19 การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL फिल्मที่มี CPM มี CPM ความเข้มข้น 15 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ที่มีและไม่มี PEG ที่มีความเข้มข้น 5 เปอร์เซ็นต์โดย น้ำหนักที่สภาวะการเก็บรักษา ณ อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 สัปดาห์.....	62

บทที่ 1

บทนำ

ภูมิหลัง

ระบบนำส่งยาสู่ผิวหนัง (Transdermal drug delivery system) เป็นระบบนำส่งยาที่ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดต่อผู้ป่วยในการบริหารยา ได้รับการยอมรับจากผู้ป่วย เนื่องจากเป็นระบบที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยของยาได้ และเมื่อต้องการหยุดยา สามารถทำได้ง่ายเพียงดึง แผ่นแปะออกจากผิวหนัง อีกทั้งยังออกแบบระบบนำส่งให้สามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้น เช่น สามารถออกฤทธิ์ได้นาน หลายวันจากการติดแผ่นแปะ 1 ครั้ง สามารถลดการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้⁽¹⁾ การออกแบบระบบการนำส่งยาสู่ผิวหนังต้องตระหนักถึงสารช่วยในตำรับ เช่น สารพอลิเมอร์ สารช่วยยึดเกาะ สารช่วยเพิ่มการซึมผ่านและพลาสติกไซเซอร์ เป็นจุดสำคัญในการพิจารณาเพราะมีผลต่อการปลดปล่อยยา การซึมผ่าน ความคงตัวและส่งผลต่อสมบัติเชิงกลต่างๆที่จำเป็นต่อระบบการนำส่งยาสู่ผิวหนัง⁽²⁾

พลาสติกไซเซอร์ เป็นสารเรซินหรือเป็นของเหลวที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight, LMW) จึงทำให้สามารถเข้าไปแทรกตัวอยู่ระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์ โดยจะไปทำให้แรงพันธะที่ใช้ในการเชื่อมต่อกันของแต่ละพอลิเมอร์ (polymer chain secondary bonding) ส่งผลให้มีการเคลื่อนขยับหรือไถลตัวของสารโซ่พอลิเมอร์เกิดได้มากขึ้น ทำให้พอลิเมอร์สามารถเข้ามาเชื่อมหรือรวมตัวกันได้ จนได้แผ่นฟิล์มที่มีสมบัติทางเคมีกายภาพที่ดีได้ คือพอลิเมอร์มีความอ่อนตัวและยืดตัวได้ดีขึ้น⁽³⁾ สามารถทำให้พอลิเมอร์ในระบบมีความยืดหยุ่น (flexibility) มากขึ้น เพิ่มระยะของการดึงยืด (Elongation) ด้วยการลดความหนืดของพอลิเมอร์ที่หลอมเหลว (polymer melt viscosity) ลดค่าโมดูลัสความยืดหยุ่น (Modulus of elasticity)^(3, 4) ลดอุณหภูมิที่พอลิเมอร์เกิดการเปลี่ยนแปลงสถานะจากของแข็งคล้ายแก้วเป็นของยืดหยุ่นคล้ายยาง (glass transition temperature, T_g) จึงมีผลทำให้สามารถขึ้นรูปได้ตามต้องการ (Processibility)⁽⁵⁾ และ ข้อดีหนึ่งของพลาสติกไซเซอร์ในระบบการนำส่งยาสู่ผิวหนังอีกประการหนึ่งคือการนำมาเป็นสารช่วยในตำรับในการควบคุมการปลดปล่อยยาได้หากเลือกใช้ชนิดและความเข้มข้นของพลาสติกไซเซอร์ที่เหมาะสมในระบบได้ กล่าวถึงอริยเลทพอลิเมอร์ เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ โดยเป็น methacrylic amino acid copolymer ที่ใช้กันแพร่หลายในทางเภสัชกรรม เนื่องจากมีความปลอดภัยกับเนื้อเยื่อ มีพื้นที่ในการบรรจุยาได้สูง ทนต่อการเสื่อมสลายจากการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ และมีราคาไม่สูงมากนัก และยังสามารถใช้ร่วมกับพลาสติกไซเซอร์ทั้งชนิด hydrophilic และ hydrophobic จึงมีสูตรตำรับหรือเภสัชภัณฑ์หลายรูปแบบในท้องตลาดที่ใช้ Eudragit[®] เป็นพอลิเมอร์ในระบบ⁽⁶⁾ ดังตารางสรุปรายชื่อชนิดของพลาสติกไซเซอร์ที่มีการนำมาใช้ในระบบพอลิเมอร์ จากบทความ Pharmaceutical Applications of Plasticized Polymers⁽⁶⁾

Pharmaceutically Used Polymer	Plasticizer	Applied as
Blends of ethyl cellulose and Eudragit [®] L	dibutyl sebacate	enteric film coating
Copolymer of methacrylate ester ammoniated (Eudragit [®] E grades)	tributyl citrate, triacetin, PEG 200, secondary plasticizer (propylene glycol, diethyl phthalate, oleic acid)	moisture protection and odor/ taste masking coatings bioadhesive drug delivery system
Copolymer of ethyl acrylate and methyl methacrylate (Eudragit [®] RL and RS grades)	water, citric acid monohydrate, active ingredients (Metoprolol tartrate, Chlorpheniramine maleate), Auxiliary compounds (surfactants, preservative-methykpaben, solvent, cosolvent, desolvating and cocervating agent)	time-controlled drug release polymeric matrices

คลอเฟนิรามีน มาลีเอท (chlorpheniramine maleate; CPM) มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ขัดขวางการออกฤทธิ์ของฮีสตามีน (histamine type I) มีน้ำหนักโมเลกุล 390.86062 ใช้รักษา อาการแพ้ที่เกิดจากการหลั่งสารคัดหลั่งฮีสตามีน ชนิด H1 ที่ก่อให้เกิดอาการหลอดลมตีบได้ และ อาการแพ้ที่มีสาเหตุมาจากการแพ้สารพวกละอองเกสรดอกไม้ ฝุ่นละออง หรือสารในอากาศอื่นๆ เช่น ไข่ละอองฟาง อาการแพ้ที่มีสาเหตุมาจากการหวัด อาการจาม น้ำมูกไหล ตาแดง รวมทั้ง อาการแพ้ที่เกิดจากแมลงสัตว์กัดต่อยและอาการแพ้ชนิดเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ⁽⁷⁾ CPM เป็นยาที่มี คุณสมบัติทางเคมีอยู่ในกลุ่ม cationic amphiphilic amine drug (CAD) ประกอบด้วย aromatic hydrocarbon ซึ่งแสดงสมบัติที่ไม่ชอบน้ำ และ side chain เป็นส่วนที่ชอบน้ำ มีประจุบวก (cation) ของกลุ่ม amine ในโครงสร้างโมเลกุล^(7, 8)

มีการศึกษาพบว่า CPM^(7, 9) มีสมบัติเป็นพลาสติกไซเซอริ์ให้แก่ครีเอทพอลิเมอร์ โดยทำให้พอลิเมอร์มีความยืดหยุ่น (flexibility) มากขึ้น เพิ่มระยะของการดึงยืด (elongation) ลดความหนืด ของพอลิเมอร์ที่หลอมเหลว (polymer melt viscosity) ลดอุณหภูมิที่พอลิเมอร์เกิดการเปลี่ยนสถานะ จากของแข็งกลายเป็นของยืดหยุ่นคล้ายยาง (glass transition temperature, T_g) และลดค่า

โมดูลัสความยืดหยุ่น (modulus of elasticity) เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของตัวยาสำคัญที่ทำหน้าที่เป็นพลาสติกไซเซอร์^(9, 10)

มีการประยุกต์ใช้สมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ และสมการของ Kwei ซึ่งเป็นสมการอนุพันธ์ของกอร์ดอน-เทลเลอร์ ในการอธิบายการเปลี่ยนแปลง T_g ของสารผสมระหว่างพอลิเมอร์และยาที่อยู่ในรูป อัดแน่น^(11, 12) จากการศึกษาของ Claeys และคณะ⁽¹³⁾ พบว่า T_g ของพอลิเมทาครีเลทที่มี ibuprofen ผสมอยู่ในสัดส่วนต่างๆ มีค่าสูงกว่าค่าที่ทำนายจากสมการกอร์ดอน-เทลเลอร์ นอกจากนี้ มีการศึกษาเพื่ออธิบายการเปลี่ยนแปลง T_g ของสารผสม ibuprofen ใน Eudragit® RL (ERL) พบว่าสามารถอธิบายได้ด้วยสมการ Kwei ซึ่งเป็นสมการอนุพันธ์ของกอร์ดอน-เทลเลอร์⁽¹⁴⁾

จากสมบัติในการเป็นพลาสติกไซเซอร์ของ CPM ที่มีต่ออครีเลทพอลิเมอร์จึงมีความเป็นไปได้ที่การเปลี่ยนแปลง T_g ของสารผสมระหว่าง CPM ใน ERL ที่สัดส่วนต่างๆ จะอธิบายได้ด้วยทฤษฎีของกอร์ดอน-เทลเลอร์ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาเพื่ออธิบายการลดลงของ T_g ของ ERL เมื่อมี CPM อยู่ในสัดส่วนต่างๆ ด้วยสมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์หรือสมการอนุพันธ์ ถ้าผลการศึกษาพบว่า การลดลงของ T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนต่างๆ ผสมอยู่สามารถอธิบายได้ด้วยสมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ หรือสมการอนุพันธ์ จะมีประโยชน์ต่อการทำนายสถานะทางกายภาพของ ERL เมื่อมี CPM ผสมอยู่ในสัดส่วนต่างๆ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบ matrix diffusion controlled release ที่ใช้ ERL เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยา CPM ที่ผลิตด้วยวิธี hot-melt extrusion, film casting, และการเคลือบแบบ drug layering

ความมุ่งหมายของการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ตั้งความมุ่งหมายไว้ดังนี้

1. อธิบายพฤติกรรมของการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิกลาสทรานซิชันของสารผสมที่ประกอบด้วยคลอเฟนิรามีนกระจายตัวใน Eudragit® RL ในสัดส่วนต่างๆ โดยใช้สมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์และสมการอนุพันธ์
2. ประยุกต์ใช้การทำนายการลดลงของอุณหภูมิกลาสทรานซิชันของ Eudragit® RL เมื่อมีคลอเฟนิรามีนสัดส่วนต่างๆ ในการพัฒนาแผ่นฟิล์มที่มีสมบัติเชิงกลที่เหมาะสมต่อการพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนังโดยไม่ต้องใช้ traditional plasticizer ชนิดอื่นเป็นสารประกอบในตำรับ

ความสำคัญของงานวิจัย

สามารถอธิบายพฤติกรรมของการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิกลาสทรานซิชันของสารผสมที่ประกอบด้วยคลอเฟนิรามีนใน Eudragit® RL โดยใช้หลักการของ Gordon-Taylor มาอธิบายความสัมพันธ์เชิงปริมาณ (Quantitative way) ได้และประยุกต์ใช้ความสามารถในการทำนายอุณหภูมิกลาสทรานซิชันของสารผสมคลอเฟนิรามีนใน Eudragit® RL ในการพัฒนาแผ่นฟิล์ม

ควบคุมการปลดปล่อยยาที่มีสมบัติเชิงกลที่เหมาะสมโดยไม่ต้องใช้ traditional plasticizer เป็นส่วนประกอบในตำรับ

ขอบเขตของงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงทดลอง (Experimental research) มุ่งศึกษาการสมบัติการเป็นพลาสติกไซเซอ์ของคลอเฟนิรามีนที่มีต่อ Eudragit[®] RL ในด้านพฤติกรรมการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิกลาสทรานซิชันของสารผสมที่ประกอบด้วยคลอเฟนิรามีนใน Eudragit[®] RL ในสัดส่วนต่างๆ ตามหลักการของ Gordon-Taylor และประยุกต์ใช้ประโยชน์จากการทำนายอุณหภูมิกลาสทรานซิชันของสารผสมระหว่างคลอเฟนิรามีนใน Eudragit[®] RL ในการพัฒนาแผ่นฟิล์มควบคุมการปลดปล่อยยาให้มีสมบัติเชิงกลที่เหมาะสมต่อการนำส่งยาผ่านทางผิวหนังโดยไม่ต้องใช้ traditional plasticizer ในตำรับ

ตัวแปรที่ศึกษา

1. ตัวแปรอิสระ แบ่งเป็นดังนี้

1.1 สัดส่วนของคลอเฟนิรามีนต่อ Eudragit[®] RL ในสารผสมและในแผ่นฟิล์ม

พอลิเมอร์

1.2 แผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ของคลอเฟนิรามีนใน Eudragit[®] RL ($\pm$ traditional

plasticizer)

2. ตัวแปรตาม ได้แก่ อุณหภูมิกลาสทรานซิชันของสารผสมระหว่างคลอเฟนิรามีนใน

Eudragit[®] RL และ tensile strength, elongation ขณะฟิล์มขาด และการปลดปล่อยคลอเฟนิรามีนออกจากแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ การตรวจสอบภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism) ของคลอเฟนิรามีนโดยเทคนิค X-ray และการประเมินประสิทธิภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. พลาสติกไซเซอ์ (Plasticizer) หมายถึง เป็นสารเรซินหรือเป็นของเหลวที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight, LMW) เข้าไปแทรกตัวอยู่ระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์ โดยจะไปทำให้แรงพันธะที่ใช้ในการเชื่อมต่อกันของแต่ละพอลิเมอร์ (polymer chain secondary bonding) ส่งผลให้มีการเคลื่อนขยับหรือไถลตัวของสารโซ่พอลิเมอร์เกิดได้มากขึ้น ทำให้พอลิเมอร์สามารถเข้ามาเชื่อมหรือรวมตัวกันได้ จนได้แผ่นฟิล์มที่มีสมบัติทางเคมีกายภาพที่ดีได้

2. อครีเลทพอลิเมอร์ (Acrylate polymer) หมายถึง พอลิเมอร์สังเคราะห์ โดยเป็น methacrylic amino acid copolymer กล่าวถึง Eudragit[®] (ERL) ที่ใช้กันแพร่หลายในทางเภสัชกรรม เนื่องจากมีความปลอดภัยกับเนื้อเยื่อ มีพื้นที่ในการบรรจุยาได้สูง ทนต่อการเสื่อมสลายจากการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ สามารถใช้ร่วมกับพลาสติกไซเซอ์ทั้งชนิด hydrophillic และ hydrophobic

3. หลักการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ (Gordon-taylor theory) หมายถึง หลักการที่ใช้อธิบายการเปลี่ยนแปลง T_g ของสารผสมระหว่างพอลิเมอร์และยาที่อยู่ในรูปอสัณฐาน โดยการใช้สมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ และสมการของ Kwei ซึ่งเป็นสมการอนุพันธ์ของกอร์ดอน-เทลเลอร์

สมมติฐานการวิจัย

1. สมบัติความเป็นพลาสติกไซเซอ์ของคลอเฟนิรามีนที่มีผลต่อครีเอเลทพอลิเมอร์สามารถอธิบายได้โดยใช้หลักการของ Gordon-taylor
2. สัดส่วนที่เหมาะสมของคลอเฟนิรามีนที่ผสมอยู่ใน Eudragit[®] RL ส่งผลให้อุณหภูมิกลาสทรานซิชันของสารผสมมีความเหมาะสมต่อการเกิดแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่มีความสมดุลระหว่างความแข็งแรงและความยืดหยุ่น ซึ่งเป็นลักษณะที่สำคัญของระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง (Transdermal drug delivery system)



บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎี และ งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. ระบบการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง (Transdermal drug delivery system)
2. พลาสติไซเซอร์ (Plasticizer)
3. สมบัติทางเคมีกายภาพของ Eudragit® RL (ERL)
4. สมบัติทางเคมีกายภาพของคลอเฟนิรามีน มาลีเอต (CPM)
5. การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิกลาสทรานซิชันโดยใช้หลักการกอร์ดอน-เทลเลอร์ (Gordon-taylor equation)
6. การเตรียมสารทางเภสัชกรรมในรูปออสัณฐาน
7. การวิเคราะห์อุณหภูมิกลาสทรานซิชันด้วยเทคนิค Differential Scanning Calorimeter (DSC)
8. การวิเคราะห์อันตรกิริยาระหว่างยากับพอลิเมอร์ด้วย Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)
9. การตรวจสอบภาวะพหุสัณฐาน (Polymorphism)

1. ระบบนำส่งยาสู่ผิวหนัง (Transdermal drug delivery system)

ระบบนำส่งยาสู่ผิวหนัง เป็น ระบบนำส่งยาที่ได้รับความสนใจมากขึ้นเรื่อย ๆ ทั้งนี้การที่ transdermal drug delivery system ได้ ได้รับความนิยมเพิ่มมากขึ้นเนื่องจาก transdermal drug delivery system มีข้อดีหลายอย่างดังนี้ เป็นระบบนำส่งยาที่สามารถหลีกเลี่ยงการ ถูกทำลายของ ยาที่ทางเดินอาหาร ไม่ว่าจะเป็นจาก ความเป็นกรดของกระเพาะ หรือจากเอนไซม์ต่าง ๆ สามารถ หลีกเลี่ยงการเกิด first-pass metabolism ที่ตับได้ สามารถควบคุมการปลดปล่อยของยาได้ และเมื่อ ต้องการหยุดยา สามารถทำได้ง่ายเพียงดึง แผ่นแปะออกจากผิวหนัง สามารถทดแทนการให้ยาใน รูปแบบ รับประทานได้ดี โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการ อาเจียน หรือไม่สามารกลืนยาได้ สามารถ ทดแทนการให้ยาในรูปแบบฉีดได้ดี โดยไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วย และผู้ป่วย สามารถ บริหารยาด้วยตัวเองได้ สามารถออกแบบระบบนำส่งให้สามารถ ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น เช่น สามารถ ออกฤทธิ์ได้นาน หลายวันจากการติดแผ่นแปะ 1 ครั้ง สามารถลดการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา และเป็นระบบนำส่งยาที่ได้รับการยอมรับจากผู้ป่วย^(1, 15, 16)

2. พลาสติไซเซอร์ (plasticizer)

พลาสติไซเซอร์หรือสารเพิ่มความอ่อนนุ่ม (softeners) หมายถึงสารหรือวัสดุใดๆ ที่เติมลงไปในพอลิเมอร์เพื่อเข้าไปในระบบเกสรพันธะที่มีพอลิเมอร์เป็นส่วนประกอบมีคุณสมบัติทางเชิงกลที่ดีขึ้นคือสามารถทำให้พอลิเมอร์ในระบบมีความยืดหยุ่น (flexibility) มากขึ้น เพิ่มระยะของการดึงยืด (Elongation) ด้วยการลดความหนืดของพอลิเมอร์ที่หลอมเหลว (polymer melt viscosity) ลดอุณหภูมิที่พอลิเมอร์เกิดการเปลี่ยนสถานะจากของแข็งคล้ายแก้วเป็นของยืดหยุ่นคล้ายยาง (glass transition temperature, T_g) และลดค่าโมดูลัสความยืดหยุ่น (Modulus of elasticity)^(3, 4, 6)

พลาสติไซเซอร์ เป็นสารเรซินหรือเป็นของเหลวที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight, LMW) จึงทำให้สามารถเข้าไปแทรกตัวอยู่ระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์ โดยจะไปทำให้แรงพันธะที่ใช้ในการเชื่อมต่อกันของแต่ละพอลิเมอร์ (polymer chain secondary bonding) โดยฟิล์มพอลิเมอร์จะประกอบไปด้วยโมเลกุลของพอลิเมอร์ (polymer molecules) เชื่อมต่อกันด้วยพันธะ Vander Waal ส่งผลให้มีการเคลื่อนขยับหรือไถลตัวของสารโซ่พอลิเมอร์เกิดได้มากขึ้น ทำให้พอลิเมอร์สามารถเข้ามาเชื่อมหรือรวมตัวกันได้ จนได้แผ่นฟิล์มที่มีสมบัติทางเคมีกายภาพที่ดีได้ คือพอลิเมอร์มีความอ่อนตัวและยืดตัวได้ดีขึ้น⁽³⁾ ลดอุณหภูมิที่พอลิเมอร์เกิดการเปลี่ยนสถานะจากของแข็งคล้ายแก้วเป็นของยืดหยุ่นคล้ายยาง (glass transition temperature, T_g) จึงมีผลทำให้สามารถขึ้นรูปได้ตามต้องการ (Processability)⁽⁵⁾ และ ข้อดีหนึ่งของพลาสติไซเซอร์ในระบบการนำส่งยาสู่วิพพวงอีกประการหนึ่งคือ การนำมาเป็นสารช่วยในตำรับในการควบคุมการปลดปล่อยยาได้หากเลือกใช้ชนิดและความเข้มข้นของพลาสติไซเซอร์ที่เหมาะสมในระบบได้

ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Zhu และคณะ⁽¹⁷⁾ ได้ศึกษาสมบัติความเป็นพลาสติไซเซอร์ของไดเอทิล ซิเตรท และคลอเฟนิรามีนต่ออครีเลทพอลิเมอร์ พบว่าพลาสติไซเซอร์ สามารถเพิ่มความยืดหยุ่นของอครีเลทพอลิเมอร์ โดยการเพิ่มการเคลื่อนขยับหรือไถลตัวของสารโซ่พอลิเมอร์แต่ละโมเลกุล ซึ่งมีผลลดค่าโมดูลัสความยืดหยุ่น ค่า tensile strength ค่าความหนืดของพอลิเมอร์ที่หลอมเหลวและลดอุณหภูมิกลาสทรานซิชันของอครีเลทพอลิเมอร์ได้

การเลือกพลาสติไซเซอร์ที่เหมาะสมสำหรับใช้ทางการแพทย์และทางเภสัชกรรม มีข้อควรคำนึงถึงหลักๆ คือ ต้องมีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างกายและชนิดของพอลิเมอร์ มีผลต่อการปลดปล่อยยา มีผลต่อคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ สามารถมีสมบัติในการขึ้นรูปได้ตามต้องการ (processability) และมีความคุ้มค้ำคุ้มทุน⁽¹⁸⁾ พลาสติไซเซอร์ ซึ่งได้แนะนำไว้ในเภสัชตำรับ (The United States Pharmacopia, USP35, 2011) แบ่งตามสมบัติความชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ ดังตาราง⁽⁶⁾

ตาราง 1 ตารางแสดงรายการพลาสติกไฮเซออร์ ที่ระบุใน USP35- NF30

Hydrophilic	Hydrophobic
Glycerin	Acetyl Tributyl Citrate
Polyethylene Glycols	Acetyl Triethyl Citrate
Polyethylene Glycol Monomethyl Ether	Castor Oil
Propylene Glycol	Diacetylated Monoglycerides
Sorbitol Sorbitan Solution	Dibutyl Sebacate
	Diethyl Phthalate
	Triacetin
	Tributyl Citrate
	Triethyl Citrate

2.1 พลาสติกไฮเซออร์ที่ใช้ทางเภสัชกรรม จำแนกประเภทได้ดังนี้⁽⁶⁾

2.1.1 น้ำจัดเป็นพลาสติกไฮเซออร์โดยธรรมชาติ โดยปกติ น้ำเป็นตัวตั้งต้นในการสังเคราะห์อนุพันธ์ให้ได้เป็น biopolymer กึ่งสังเคราะห์หลายชนิดอีกด้วย

2.1.2 พลาสติกไฮเซออร์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic plasticizer) เช่น สารในกลุ่ม polyhydric alcohol ตัวอย่าง glycerol, propylene glycol, polyvinyl alcohol, sorbitol และ mannitol

2.1.3 พลาสติกไฮเซออร์ที่เข้ากับน้ำได้จำกัด (plasticizer with limited miscibility with water) คือเป็นพลาสติกไฮเซออร์ที่มีสมบัติอยู่ระหว่าง hydrophilic และ hydrophobic สารในกลุ่ม ได้แก่ diester and triester of acids เป็นพลาสติกไฮเซออร์ที่ค่อนข้างปลอดภัย สามารถเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างกาย (biocompatibility) อีกทั้งเป็นกลุ่มพลาสติกไฮเซออร์ที่ใช้มากในทางเภสัชกรรมและอุตสาหกรรมเครื่องสำอางค์⁽¹⁹⁾

ตัวอย่างของ diesters and trimer of acids ได้แก่ triethyl citrate (TEC), tributyl citrate (TBC), acetyl triethyl citrate (ATEC), dibutyl sebacate (DBS), diethyl phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP) และ ตัวอย่างของ diesters and trimer of alcohols ได้แก่ triacetin (TA), vegetable oil, fractionated coconut oil, acetylated monoglycerides

2.1.4 Oligomeric and polymeric plasticizer ข้อดีของพลาสติกไฮเซออร์ชนิดนี้คือ ลดหรือป้องกันการเคลื่อนย้ายอนุภาคภายในของระบบพอลิเมอร์ ตัวอย่างที่ใช้เช่น poly(lactic acid), poly(lactide-co-glycolide) เป็นต้น

2.1.5 Non-traditional plasticizer หรือมีชื่อเรียกอีกหลายชื่อ เช่น non-traditional, non-conventional หรือ multifunctional plasticizers ซึ่งสอดคล้องกับรายงานจากบทความวิชาการของ Snejdrova และคณะ⁽⁶⁾ ที่พบว่ามียาหรือสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ibuprofen, theophylline,

salts of metoprolol และ chlorpheniramin รวมทั้งสารช่วยทางเภสัชกรรมอื่นๆ เช่น สารลดแรงตึงผิว สารกันเสีย น้ำกระสายยา ว่าสามารถทำหน้าที่เป็นพลาสติกไฮเซอรัได้ โดยเกิดการลดแรงกระทำภายในโมเลกุล การลดแรงกระทำระหว่างเลกุล การเพิ่มการเคลื่อนขยับของโมเลกุลภายในระบบพอลิเมอร์โดยการใช้พลังงานเชิงกล และการกระตุ้นด้วยความร้อนเข้ามาเกี่ยวข้อง เป็นต้น มีการศึกษาของ Wu & McGinity⁽²⁰⁾ ที่รายงานว่า Ibuprofen ทำหน้าที่เป็นสารพลาสติกไฮเซอรัที่ดีต่อ Eudragit RS 30 D พอลิเมอร์ได้ คือสามารถลดอุณหภูมิกลาสทรานซิชันของ Eudragit RS 30 D พอลิเมอร์เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของอัยบรูโพรเฟน และการศึกษาของ Siepmann และคณะ⁽⁹⁾ ที่รายงานว่า Metoprolol tartrate, Chlorpheniramine maleate และ Ibuprofen ทำหน้าที่เป็นพลาสติกไฮเซอรัที่ดีเมื่อใช้ Eudragit RS เป็นพอลิเมอร์ได้

ตาราง 2 สรุปรายชื่อชนิดของพลาสติกไฮเซอรัที่มีการนำมาใช้ในระบบพอลิเมอร์ จากบทความ Pharmaceutical Applications of Plasticized Polymers⁽⁶⁾

Pharmaceutically used polymer	Plasticizer	Applied as
Cellulose nitrate	castor oil	historically the first plasticized polymer used as a medicinal preparation (wounds covering)
PVP	di(2-ethylhexyl) phthalate, diisononyl phthalate, diisodecyl phthalate, epoxidized triglyceride, vegetable oils from soybean oil, linseed oil, castor oil, sunflower oil, fatty acid esters	medical devices (bags, catheters, gloves, intravenous fluid containers, blood bags, medical tubings)
Ethyl cellulose	dibutyl sebacate	coatings free membranes
Cellulose acetate	dibutyl phthalate, PEG 600, propylene glycol, poly(caprolactone triol)	polymeric membranes for transdermal system

ตาราง 2 (ต่อ)

Pharmaceutically used polymer	Plasticizer	Applied as
Blends of hydroxypropyl methylcellulose and ethylcellulose	diethyl phthalate	microparticles
Blends of ethyl cellulose and Eudragit® L	dibutyl sebacate	enteric film coatings
Cellulose acetate phthalate	triacetin, acetylated	enteric or colonic drug delivery
Cellulose acetate trimellitate Hydroxypropyl methylcellulose phthalate	monoglyceride, diethyl phthalate	
Polyvinyl acetate phthalate		
Shellac		
Hydroxypropyl methylcellulose acetate	succinate triethyl citrate, triacetin, acetyltriethyl citrate	press-coated tablets for colon targeting
Chitosan salts (chloride, lactate, gluconate)	glycerol, ethylenglycol, propylenglycol, PEGs	free membrane
Blend of native rice starch and chitosan sorbitol,	glycerol, PEG 400	free membrane
hermoplastic starch Amylose	polyhydric alcohols	polymeric matrices
Cassava starch	(glycerol, xylitol, sorbitol), secondary plasticizers (stearic acid, sucrose, urea)	
Gelatin	glycerol, sorbitol, mannitol, sucrose, citric acid, tartaric acid, maleic acid, PEGs	free membranes
Kollicoat SR30D (aqueous colloidal dispersion of PVA)	triethyl citrate	polymeric matrices

ตาราง 2 (ต่อ)

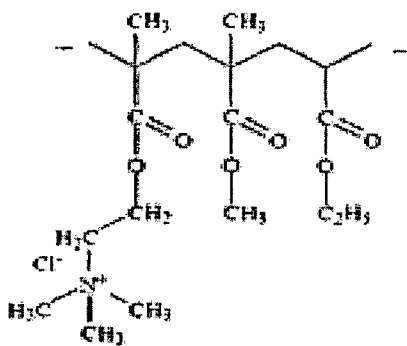
Pharmaceutically used polymer	Plasticizer	Applied as
Whey protein Sunflower	protein triethyl citrate, tributyl citrate, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, glycerol, ethylene glycol, propylene glycol, PEGs	particulate systems
Poly(lactic acid) Poly(lactide-co-glycolide)	oligoesters or low-molecular polyesters, polyesteramides, PEGs, polypropylene glycol, blend of triacetin and oligomeric poly(1,3-butanediol), active ingredients (ibuprofen, theophylline, salts of metoprolol and chlorpheniramine), ethanol, polysorbate 80, water, tricaprins, peanut oil, isopropyl myristate	free membranes polymeric matrices in situ forming systems microparticles
Star-like branched terpolymers of dipentaerythritol, D,L-lactic acid and glycolic acids bioadhesive	triethyl citrate, methyl salicylate, ethyl salicylate, hexyl salicylate, ethyl pyruvate	drug delivery systems
Copolymers of methacrylate esters ammoniated (Eudragit® E grades)	tributyl citrate, triacetin, PEG 200, secondary plasticizer (propylene glycol, diethyl phthalate, oleic acid)	moisture protection and odor/taste masking coatings bioadhesive drug delivery systems

ตาราง 2 (ต่อ)

Pharmaceutically used polymer	Plasticizer	Applied as
Copolymers of ethyl acrylate and methyl methacrylate (Eudragit® RL and RS grades)	water (relative humidity), citric acid monohydrate, active ingredients (metoprolol tartrate, chlorpheniramine maleate), auxiliary compounds (surfactants, preservatives-methylparaben, solvents, cosolvents and desolvating)	time-controlled drug release polymeric matrices
Poly(methyl methacrylate)	Triacetin, supercritical carbon dioxide, dibutyl phthalate	microparticles intraocular lenses hard contact lenses
Blend of polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone	glycerol, PEG 200 or 400	polymeric membranes for transdermal system
Various non-soluble polymers	benzyl alcohol, benzyl benzoate, ethyl heptanoate, propylene carbonate, triacetin, triethyl citrate	in situ implants

3. สมบัติทางเคมีกายภาพของ Eudragit® RL

Eudragit® RL เป็น copolymers ของ ethyl acrylate, methyl methacrylate และ methacrylic acid ester with quaternary ammonium groups (trimethylammonioethyl methacrylate chloride) โดยมีสัดส่วนของหมู่ carboxylic acid ต่อ ester เป็น 1:1 มีลักษณะทางกายภาพเป็นผงละเอียดสีขาว มีกลิ่นเฉพาะตัว สูตรโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูป 1



ภาพประกอบ 1 โครงสร้างทางเคมีของ Eudragit® RL⁽²⁰⁾

กล่าวถึงอครีเลทพอลิเมอร์ เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ โดยเป็น methacrylic amino acid copolymer ที่ใช้กันแพร่หลายในทางเภสัชกรรม เนื่องจากมีความปลอดภัยกับเนื้อเยื่อ มีพื้นที่ในการบรรจุยาได้สูง ทนต่อการเสื่อมสลายจากการเกิดปฏิกิริยาต่างๆ และมีราคาไม่สูงมากนัก และยังสามารถใช้ร่วมกับพลาสติกไฮดรอกซีทั้งชนิด hydrophilic และ hydrophobic จึงมีสูตรตำรับหรือเภสัชภัณฑ์หลายรูปแบบในท้องตลาดที่ใช้ Eudragit® เป็นพอลิเมอร์ในระบบ⁽⁶⁾ Eudragit ที่มีใช้ในปัจจุบันจะผลิตโดยบริษัทของ Evonik Industries และ Rohm GmbH & Co. KG. Darmstadt in Germany มีผลิตรั้งแรกในปีคริสต์ศักราช 1950 โดยได้จากการเตรียมจากกระบวนการ polymerization ของ acrylic และ methacrylic acids หรือ esters ยกตัวอย่างเช่น butyl ester หรือ dimethylaminoethyl ester ซึ่ง Eudragit มีประวัติการผลิตและถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมยาที่ยาวนาน⁽²¹⁾ ดังตารางที่ 3 แสดงประวัติการผลิตและถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมยา พอลิเมอร์ EUDRAGIT® (ERL) ต่างชนิดกันก็จะแสดงคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพที่ต่างกัน เช่น (aqueous dispersion, organic solution granules and powders) ตามหมู่ฟังก์ชัน(R) ความแตกต่างจะทำระหว่าง Poly(meth)acrylates ที่ละลายในของเหลวในทางเดินอาหารโดยการ form เกลือกับ EUDRAGIT® L, S, FS และ E polymer กับกลุ่มที่เป็นกรดหรือด่างของสารสำคัญในตำรับ ตาราง 4 และ 5 แสดงสมบัติของพอลิเมอร์ ERL แต่ละชนิด⁽²¹⁾

ตาราง 3 แสดงประวัติการผลิตและถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมยา

Years of Introduction	Eudragit Grade
1954	Eudragit L 12.5 Eudragit S 12.5
1959	Eudragit E 12.5
1961	Eudragit E 100
1968	Eudragit RL 100 Eudragit RS 100
1972	Eudragit NE 30 D (formerly Eudragit E 30 D) Eudragit L 30 D-55 (formerly Eudragit L 30 D) Eudragit RS PO Eudragit RL PO
1977	Eudragit L 100
1983	Eudragit NE 40 D
1985	Eudragit L 100-55
1986	Eudragit RL 30 D Eudragit RS 30 D
1999	Eudragit E PO Eudragit FS 30 D

ตาราง 4 แสดงสมบัติของพอลิเมอร์ ERL แต่ละชนิด

EUDRAGIT [®] Polymer	Availability	Dissolution Properties
L 30 D-55	30 % Aqueous Dispersion	Dissolution above pH 5.5
L 100-55	Powder	
L 100	Powder	Dissolution above pH 6.0
L 12,5	12.5 % Organic Solution	
S 100	Powder	
S 12,5	12.5 % Organic Solution	Dissolution above pH 7.0
FS 30 D	30 % Aqueous Dispersion	

ตาราง 5 แสดงสมบัติทางเคมีและกายภาพของพอลิเมอร์ ERL แต่ละชนิด

Trade Name	Solubility , Description	Applications
Eudragit E 100	Soluble in gastric fluid- to pH 5 Cationic, Yellow in Colour	Film coating
Eudragit E 12.5	Soluble in gastric fluid- to pH 5 Cationic, Yellow in Colour	Film coating
Eudragit NE 30 D	Swellable, permeable Cationic, Yellow in Colour	Sustained release
Eudragit L 100	Soluble in intestinal- fluid from pH 6 Anionic, white free flowing Powders	Enteric coatings
Eudragit L 12.5	Soluble in intestinal- fluid from pH 6 Anionic, white free flowing Powders	Enteric coatings
Eudragit L 12.5P	Soluble in intestinal- fluid from pH 6 Anionic, white free flowing Powders	Enteric coatings
Eudragit L 30 D- 55	Soluble in intestinal- fluid from pH 5.5 Anionic, white free flowing Powders	Enteric coatings
Eudragit L 100-55	Soluble in intestinal- fluid from pH 5.5 Anionic, white free flowing Powders	Enteric coating
Eastacryl 30D	Soluble in intestinal- fluid from pH 5.5	Enteric coating

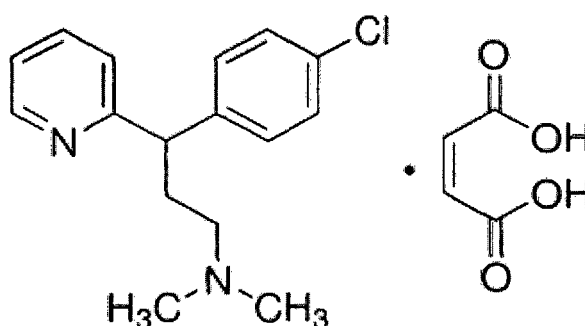
ตาราง 5 (ต่อ)

Trade Name	Solubility , Description	Applications
Kollicoat MAE 30 D	Soluble in intestinal- fluid from pH 5.5 Anionic, Milky White, Low Viscosity	Enteric coating
Kollicoat MAE 30 DP	Soluble in intestinal- fluid from pH 5.5	Enteric coating
Eudragit S 100	Soluble in intestinal-fluid from pH 7 Anionic, white free flowing Powders	Enteric coating
Eudragit S 12.5	Soluble in intestinal-fluid from pH 7 Anionic, white free flowing Powders	Enteric coating
Eudragit S 12.5 P	Soluble in intestinal- fluid from pH 7 Anionic, white free flowing Powders	Enteric coating
Eudragit RL PO	High permeability Cationic, nonbiodegradable	Sustained release
Eudragit RL 30 D	High permeability Cationic, nonbiodegradable	Sustained release
Eudragit RL 12.5	High permeability Cationic, nonbiodegradable	Sustained release
Eudragit RS 100	Low permeability Cationic, nonbiodegradable	Sustained release
Eudragit RS PO	Low permeability Cationic, nonbiodegradable	Sustained release
Eudragit RS 30 D	Low permeability Cationic, nonbiodegradable	Sustained release
Eudragit RS 12.5	Low permeability Cationic, nonbiodegradable	Sustained release

ตาราง 6 สรุปรายชื่อชนิดของพลาสติกไซเซอ์ที่มีการนำมาใช้ในระบบพอลิเมอร์ จากบทความ
Pharmaceutical Applications of Plasticized Polymers⁽⁶⁾

Pharmaceutically Used Polymer	Plasticizer	Applied as
Blends of ethyl cellulose and Eudragit [®] L	dibutyl sebacate	enteric film coating
Copolymer of methacrylate ester ammoniated (Eudragit [®] E grades)	tributyl citrate, triacetin, PEG 200, secondary plasticizer (propylene glycol, diethyl phthalate, oleic acid)	moisture protection and odor/ taste masking coatings bioadhesive drug delivery system
Copolymer of ethyl acrylate and methyl methacrylate (Eudragit [®] RL and RS grades)	water, citric acid monohydrate, active ingredients (Metoprolol tartrate, Chlorpheniramine maleate), Auxiliary compounds (surfactants, preservative-methykpaben, solvent, cosolvent, desolvating and cocervating agent)	time-controlled drug release polymeric matrices

4. สมบัติทางเคมีกายภาพของคลอเฟนิรามีน มาลีเอต



ภาพประกอบ 2 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ Chlorpheniramine maleate⁽²²⁾

คลอเฟนิรามีน มาลิเอต มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ น้ำหนักมวลโมเลกุล 390.86062 ซึ่งเป็นยาที่มีคุณสมบัติทางเคมีอยู่ในกลุ่ม cationic amphiphilic amine drug (CAD)⁽⁷⁾ ประกอบด้วย aromatic hydrocarbon ที่แสดงส่วนคุณสมบัติที่ไม่ชอบน้ำ มี side chain เป็นส่วนที่ชอบน้ำ มีประจุบวก (cation) อันเกิดจากของกลุ่ม amine ที่เป็นองค์ประกอบอยู่ในส่วนของโครงสร้างโมเลกุล⁽⁷⁾

คลอเฟนิรามีน มาลิเอตใช้ในการบำบัดปฏิบัติการแพ้ต่างๆ เช่น ไข้ละออง (มีสาเหตุจากการแพ้สารพวกละอองเกสรดอกไม้ ฝุ่นละออง หรือสารในอากาศอื่นๆ) อาการแพ้ และอาการหวัด อาการจาม น้ำมูกไหล ตาแดง รวมทั้งอาการแพ้ที่เกิดจากแมลงสัตว์กัดต่อย รวมทั้งอาการแพ้ที่เกิดจากการหลังสารคัดหลั่งฮีสตามีน ชนิด H1 ที่ก่อให้เกิดอาการหลอดลมตีบได้⁽⁸⁾ จากการคลอเฟนิรามีน มาลิเอตมีผลขัดขวางการออกฤทธิ์ของฮีสตามีน (histamine) มีกลไกเป็น Histamine H1 agonist โดยสาร ฮีสตามีน เป็นสารเคมีที่ร่างกายสังเคราะห์ขึ้นเมื่อมีอาการแพ้อย่างฉับพลันจากสิ่งแปลกปลอมต่างๆ และอาจทำให้มีการอักเสบเกิดขึ้นตามมาได้ เช่น เมื่อถูกยุงกัดหรือแมลงมีพิษต่อย ร่างกายจะปล่อยสาร "ฮีสตามีน" ขึ้นมาตอบสนองต่อสิ่งเหล่านั้น สังเกตได้ชัดจากเมื่อมีเม็ด ตุ่ม ผุดขึ้นบนผิวหนัง บวมแดงบริเวณนั้นๆ และมีอาการคันร่วมด้วย หรือที่เรามักเรียกกันว่าผื่นแพ้ เมื่อคลอเฟนิรามีน มาลิเอตมีฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของฮีสตามีน เพราะฉะนั้นจึงสามารถลดการระคายเคือง ผื่นแดง และอาการบวมและคันลงได้⁽²³⁾

มีการศึกษาพบว่า CPM^(7, 9) มีสมบัติเป็นพลาสติกไฮเซอริ์ให้แก่อครีเลทพอลิเมอร์ โดยการศึกษาของ Siepmann และคณะ⁽⁹⁾ พบว่า Ibuprofen , Metoprolol และ CPM แสดงสมบัติเป็นพลาสติกไฮเซอริ์ให้แก่อครีเลทพอลิเมอร์ โดยทำให้พอลิเมอร์มีความยืดหยุ่น (flexibility) มากขึ้น เพิ่มระยะของการดึงยืด (elongation) ลดความหนืดของพอลิเมอร์ที่หลอมเหลว (polymer melt viscosity) ลดอุณหภูมิที่พอลิเมอร์เกิดการเปลี่ยนสถานะจากของแข็งคล้ายแก้วเป็นของยืดหยุ่นคล้ายยาง (glass transition temperature, T_g) และลดค่าโมดูลัสความยืดหยุ่น (modulus of elasticity) เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของตัวยาสำคัญที่ทำหน้าที่เป็นพลาสติกไฮเซอริ์^(9, 10)

5. การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิกลาสทรานซิชันโดยใช้หลักการ GORDON-TAYLOR Equation

กลาสทรานซิชัน (glass Transition) เป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงสถานะลำดับที่สอง (second-order transition) ของวัสดุ ซึ่งพบได้ในวัสดุที่มีโครงสร้างเป็นอสัณฐานหรือกึ่งผลึก (amorphous or semi-crystalline material) โดยเมื่อวัสดุมีอุณหภูมิสูงกว่าอุณหภูมิที่เรียกว่า อุณหภูมิในการเกิดกลาสทรานซิชัน (glass transition temperature) ส่วนที่มีโครงสร้างเป็นอสัณฐานในวัสดุจะเปลี่ยนสถานะจากสถานะคล้ายแก้ว (solid-like glassy state) ซึ่งมีลักษณะแข็งเปราะกลายเป็นสถานะคล้ายยาง (liquid-like rubbery state) ซึ่งมีลักษณะเหนียวและยืดหยุ่น โดยอุณหภูมิในการเกิดกลาสทรานซิชันของวัสดุ ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ชนิดของวัสดุ น้ำหนักโมเลกุลของวัสดุ ความชื้นของวัสดุ เป็นต้น⁽²⁴⁾ โดยเฉพาะความชื้นของวัสดุ หรือปริมาณน้ำในวัสดุ เนื่องจาก น้ำสามารถทำหน้าที่เป็นพลาสติกไซเซอร์ (Plasticizer) ซึ่งมีหน้าที่ทำให้โครงสร้างของวัสดุนุ่ม และง่ายต่อการเกิดการทรานซิชันมากขึ้น วัสดุที่มีน้ำมากหรือมีความชื้นสูงจึงมีอุณหภูมิในการเกิดกลาสทรานซิชันต่ำลง

อุณหภูมิในการเกิดกลาสทรานซิชัน (glass transition temperature) เป็นสมบัติทางเคมีของสารพอลิเมอร์หนึ่ง ที่ใช้บ่งบอกส่วนประกอบของสารพอลิเมอร์บริสุทธิ์ในสารผสมชนิดสองเฟสได้ ซึ่งแสดงถึงความเข้ากันได้ในระบบพอลิเมอร์ผสม พบรายงานการศึกษาของ Brostow และคณะ⁽²⁵⁾ ที่ได้พยายามเสนอสมการใหม่ที่จะนำมาใช้ทำนาย อุณหภูมิในการเกิดกลาสทรานซิชันของสารผสมชนิดสองเฟสและสารพอลิเมอร์ร่วม เปรียบเทียบกับสมการเดิมที่มีอยู่ เช่น Gordon-taylor equation และ Kwei equation ซึ่งพบว่านอกจากสมการ 2 สมการข้างต้นดังกล่าวแล้ว ยังพบสมการใหม่ที่สามารถใช้ทำนายค่าอุณหภูมิในการเกิดกลาสทรานซิชัน (glass transition temperature) ได้สมการของ Gordon-Taylor ดังสมการที่ (1)

$$T_g = \frac{w_1 T_{g1} + k w_2 T_{g2}}{w_1 + k w_2} \quad (1)$$

โดย T_{g1} คือค่า glass transition temperature ของพอลิเมอร์ชนิดที่ 1

T_{g2} คือค่า glass transition temperature ของพอลิเมอร์ชนิดที่ 2

w_1 คือค่า weight fraction ของพอลิเมอร์ชนิดที่ 1

w_2 คือค่า weight fraction ของพอลิเมอร์ชนิดที่ 2

k คือค่าคงที่ เป็นค่าที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า density และ ค่า Glass transition temperature ของพอลิเมอร์ในระบบ

มีการประยุกต์ใช้หลักการของ Gordon-Taylor ในการอธิบายการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ กลาสทรานซิชันของ solid dispersion ที่มี 17 β -estradiol กระจายตัวอยู่ใน Eudragit[®] RS⁽¹¹⁾ พบว่า สามารถใช้สมการของ Kwei ซึ่งเป็นสมการอนุพันธ์ที่ดัดแปลงมาจากสมการ Gordon-Taylor ได้ ในการอธิบายการลดลงของอุณหภูมิกลาสทรานซิชันของ Eudragit RS พอลิเมอร์ได้ จึงได้มีความพยายามที่จะประยุกต์ใช้หลักการของ Gordon-Taylor ในการอธิบายการลดลงของอุณหภูมิ กลาสทรานซิชันในสารผสมของพอลิเมอร์ที่มียาซึ่งมีสมบัติเป็นพลาสติกไซเซอร์สัดส่วนต่างๆ ผสมอยู่ จากการศึกษาลดลงของอุณหภูมิกลาสทรานซิชันของสารผสมระหว่าง ibuprofen กับ Eudragit[®] RS⁽²⁶⁾ เมื่อสัดส่วนโดยน้ำหนักของ ibuprofen สูงขึ้น พบว่าค่า glass transition temperature ของสารผสมที่ได้จากการทดลองเปรียบเทียบกับที่คำนวณได้จากสมการของ Gordon-Taylor มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ค่า glass transition temperature ของสารผสมที่ได้จากการทดลอง เปรียบเทียบที่คำนวณได้จากสมการของ Kwei เป็นสมการอนุพันธ์ของสมการ Gordon-Taylor มีความสัมพันธ์ดังสมการที่ 2

$$T_g = \frac{w_1 T_{g1} + k w_2 T_{g2}}{w_1 + k w_2} + q w_1 w_2 \quad (2)$$

โดย T_{g1} คือค่า glass transition temperature ของพอลิเมอร์ชนิดที่ 1

T_{g2} คือค่า glass transition temperature ของพอลิเมอร์ชนิดที่ 2

w_1 คือค่า weight fraction ของพอลิเมอร์ชนิดที่ 1

w_2 คือค่า weight fraction ของพอลิเมอร์ชนิดที่ 2

k คือค่าคงที่ เป็นค่าที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า density และ ค่า Glass transition temperature ของพอลิเมอร์ในระบบ

q คือค่าคงที่ ที่แสดงความไวของการเปลี่ยนแปลงค่า T_g ที่ได้จากสมการ Gordon-Taylor

นั่นคือหลักการของ Gordon-Taylor สามารถอธิบายการลดลงของค่า glass transition temperature ของสารผสมระหว่าง ibuprofen และ Eudragit[®] RL เมื่อความเข้มข้นของ ibuprofen เพิ่มขึ้นได้^(25, 26)

การคำนวณค่าพารามิเตอร์ Solubility และ Molar Volumes of Liquids⁽²⁷⁾

Chlorpheniramine Maleate: $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$; Molecular weight = 390.86

ERL (Poly(ethyl acrylate-(0-methyl methacrylate-co-trimethylammonioethyl methacrylate chloride(1:2:0.2)) ; Molecular weight = approx. 32000 [g/mol]

6. การเตรียมสารทางเภสัชกรรมในรูปอสัณฐาน

การเตรียมสารทางเภสัชกรรมในรูปอสัณฐาน^(28, 29) มีวิธีการเตรียมดังนี้

1. Vapor condensation
2. Super cooling of liquid
3. Precipitation from solution
 - 3.1 Solvent evaporation
 - 3.2 Freeze drying
 - 3.3 Spray drying
 - 3.4 Wet granulation
 - 3.5 Drying
 - 3.6 Polymer film coating
4. Disruption of crystalline lattice
 - 4.1 Grinding
 - 4.2 Desolvation
 - 4.3 Compaction

โดยเงื่อนไขวิธีที่เลือกใช้จะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของสารที่จะนำมาเตรียมให้อยู่ในรูปอสัณฐาน เช่น หากนำมาเตรียมโดยวิธี Melt quench สารนั้นจะต้องเป็นสารประกอบที่สามารถทนความร้อนได้ การเตรียมโดยวิธี Grinding สารประกอบจะต้องมีลักษณะทางกายที่สามารถต่อการเสื่อมสลายทางกายภาพได้ ด้านวิธี Precipitation หรือ spray drying สารประกอบนั้นจะต้องมีความทนต่อสารละลายที่ใช้ในกระบวนการทำให้ตกผลึก และวิธี Freeze-drying สารประกอบนั้นจะต้องสามารถละลายน้ำได้ เป็นต้น

วิธีตรวจสอบสารทางเภสัชกรรมในรูปอสัณฐาน (Amorphous Screening) ดังนี้

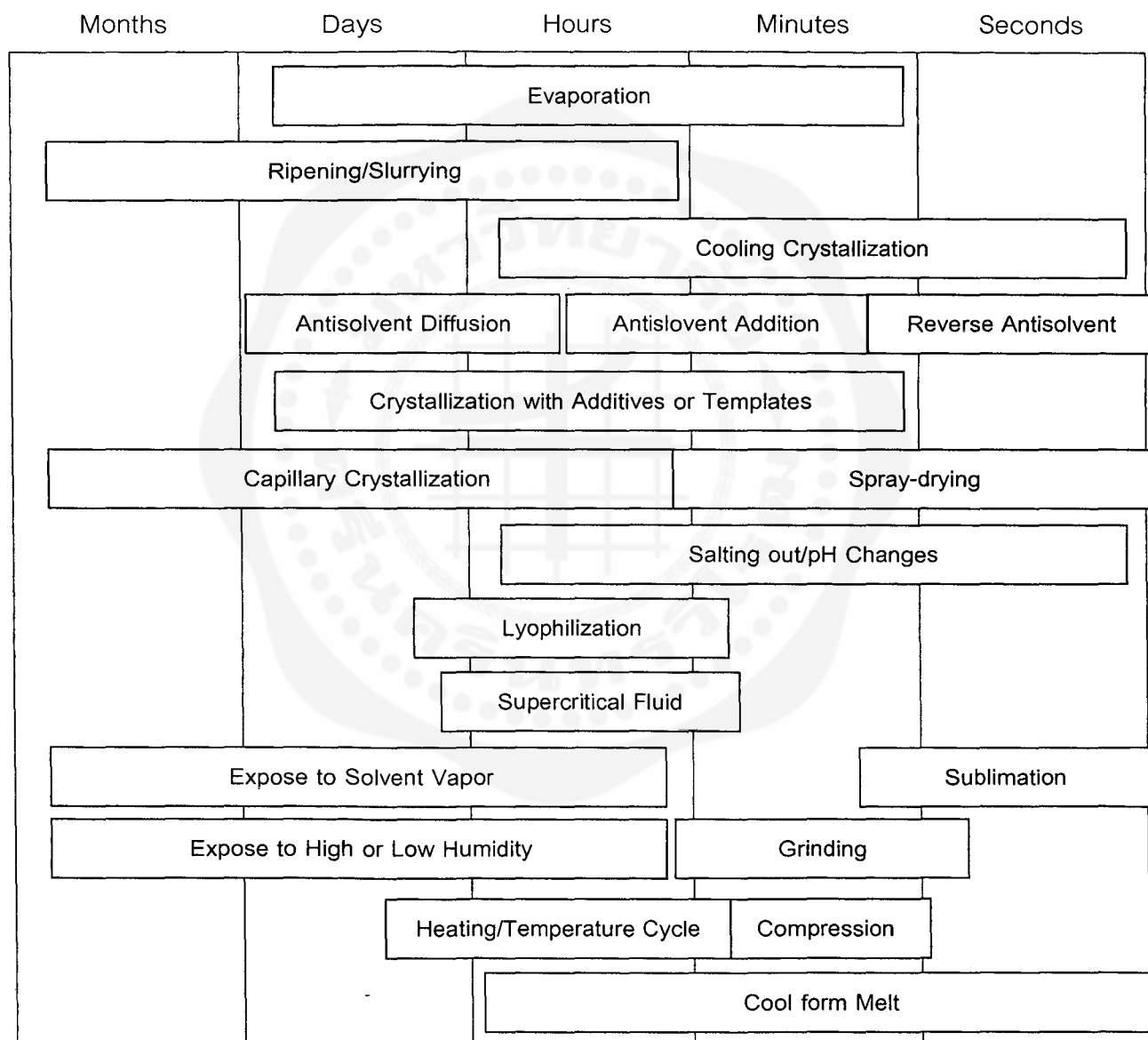
วิธีการที่มีการใช้สารละลาย

1. Evaporation
2. Cooling
3. Antisolvent addition
4. Lyophilization
5. Supercritical fluid

โดยสังเกตค่าพารามิเตอร์ เช่น Solvent, concentration, cooling rates, evaporation rates, addition rates เป็นต้น

วิธีการที่ไม่มีการใช้สารละลาย

1. Melt quench
2. Grinding
3. Desolvation
4. Compression



ภาพประกอบ 3 แสดงกระบวนการเตรียมสารทางเภสัชกรรมในรูปออสันฐาน⁽²⁸⁾

7. การวิเคราะห์อุณหภูมิกลาสทรานซิชันด้วยเทคนิค Differential Scanning Calorimeter (DSC)⁽³⁰⁾

Differential scanning calorimeter (DSC) เป็นเทคนิคที่สามารถวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางความร้อน (thermal transition) ของสารตัวอย่าง ที่ใช้วัดการเปลี่ยนแปลงพลังงาน อาจเนื่องมาจากกระบวนการดูดความร้อน (endothermic process) การคายความร้อน (exothermic process) ของสารตัวอย่าง เมื่อถูกเพิ่ม (หรือลด) อุณหภูมิ ในบรรยากาศที่ถูกควบคุม หรือการเปลี่ยนแปลงความจุความร้อน (heat capacity changes) ของสารเมื่อได้รับพลังงานความร้อนในอัตราและปริมาณที่จำเพาะ จึงสามารถใช้ในการวิเคราะห์คุณสมบัติทางกายภาพ (physical properties) ของสารที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อได้รับพลังงานความร้อนในอัตราและปริมาณที่จำเพาะ เทคนิคนี้ถูกแนะนำให้ใช้ในการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยาสำคัญกับสารช่วยในตำรับ

หลักพื้นฐานของ differential scanning calorimeter (DSC) คือ นำถาดมา 2 ถาด คือถาดที่บรรจุสารตัวอย่าง (sample pan) และถาดอ้างอิง (reference pan) ซึ่งเป็นถาดเปล่าวางอยู่ข้างกัน ไปวางอยู่บนอุปกรณ์ให้ความร้อน (heater) ชนิดเดียวกัน เมื่อเริ่มการทดลองอุปกรณ์ให้ความร้อน จะเริ่มให้ความร้อนแก่ถาดทั้งสอง โดยเครื่อง DSC จะควบคุมอัตราการเพิ่มอุณหภูมิให้คงที่ (เช่น 10 องศาเซลเซียส ต่อ 1 นาที) โดย จะควบคุมให้ความร้อนถาดทั้งสองที่วางแยกกัน ด้วยอัตราการเพิ่มความร้อนที่เท่ากันตลอดทั้งการทดลองหลังการให้ความร้อน อุณหภูมิของถาดทั้งสองจะเพิ่มด้วยอัตราที่ไม่เท่ากัน เนื่องจาก sample pan มีตัวอย่างอยู่ข้างใน แต่ reference pan ไม่มี การมีสารตัวอย่างอยู่ข้างในทำให้ sample pan มีสารในปริมาณที่มากกว่า reference pan นั้นหมายความว่า furnace ต้องให้ความร้อน sample pan มากกว่าที่ให้ reference pan เพื่อที่จะคงอัตราการเพิ่มอุณหภูมิให้เท่ากัน ดังนั้น furnace ที่อยู่ใต้ sample pan จะต้องทำงานหนักกว่า furnace ที่อยู่ใต้ reference pan คือมันต้องให้ความร้อนมากกว่า และการวัดความแตกต่างของปริมาณความร้อนจาก furnace ทั้งสองนี้ คือหน้าที่หลักของเครื่อง DSC และจะมีการประมวลผลเป็นแผนภาพโดยสร้างกราฟ มีแกน X เป็นค่าของอุณหภูมิ และแกน Y เป็นค่าของความแตกต่างของปริมาณความร้อนของ furnace ทั้งสอง ณ อุณหภูมิใดอุณหภูมิหนึ่ง

ความร้อนที่ให้สารตัวอย่าง (heat flow) มีค่าสอดคล้องกับพลังงานที่ให้สารตัวอย่าง และถูกวัดในหน่วยมิลลิวัตต์ (milliwatts, mW) เมื่อนำค่าพลังงานมาคูณด้วยเวลา ผลลัพธ์ที่ได้คือปริมาณพลังงานที่ถูกแสดงในหน่วย มิลลิวัตต์วินาที (mW.s) หรือ มิลลิจูลล์ (mJ) พลังงานที่ให้สารตัวอย่างมีค่าสอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปี (Enthalpy) ของสารตัวอย่าง เมื่อสารตัวอย่างดูดพลังงาน เราเรียกว่า Enthalpy มีการเปลี่ยนแปลงแบบ Endothermic และเมื่อสารตัวอย่างคายพลังงาน เราเรียกว่า Enthalpy มีการเปลี่ยนแปลงแบบ Exothermic เมื่อสารตัวอย่างมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ เช่น การหลอมเหลว (melting) furnace ต้องให้ความร้อน sample pan มากกว่าที่ให้ reference pan เพื่อที่จะคุมอุณหภูมิของ sample pan และ reference pan ให้เท่ากัน

ความร้อนจะถูกส่งผ่านไปยัง sample pan มากกว่าหรือน้อยกว่าที่ถูกส่งผ่านไปยัง reference pan นั้น ขึ้นอยู่กับว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนั้นเป็นแบบ Exothermic หรือแบบ Endothermic

ตัวอย่างข้อมูลที่สามารถวัดได้จากการใช้เครื่อง DSC เช่น จุดหลอมเหลว (melting point) อุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (Glass Transition Temperature, T_g) ความเสถียรต่อปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation stability) จลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยา (reaction kinetics) และความบริสุทธิ์ (purity) ดังนั้น differential scanning calorimeter (DSC) จึงเป็นเครื่องมือวิเคราะห์ที่ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลาย ตั้งแต่ในอุตสาหกรรมเคมี พลาสติก อิเล็กทรอนิกส์ ยานยนต์ อากาศยาน ไปจนถึงอาหารและยา โดยถูกนำไปประยุกต์ใช้ ทั้งสำหรับการวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์และสำหรับงานวิจัย

ซึ่งพบการศึกษาหลายการศึกษาที่มีการนำเทคนิค differential scanning calorimeter (DSC) เป็นเทคนิคที่สามารถวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางความร้อน (thermal transition) ของสารตัวอย่าง เช่น การศึกษาของ Wu & McGinity⁽²⁰⁾ ที่รายงานว่า Ibuprofen ทำหน้าที่เป็นสารพลาสติกไซเซอร์ที่ดีต่อ Eudragit RS 30 D พอลิเมอร์ได้ คือสามารถลดอุณหภูมิกลาสทรานซิชันของ Eudragit RS 30 D พอลิเมอร์ จากการใช้เทคนิค differential scanning calorimeter (DSC) ในการรายงานผลเป็นค่า Glass Transition Temperature, T_g เช่นเดียวกับ การศึกษาของ Brostow และคณะ⁽²⁵⁾ ที่ได้พยายามเสนอสมการใหม่ที่จะนำมาใช้ทำนาย อุณหภูมิในการเกิดกลาสทรานซิชันของสารผสมชนิดสองเฟสและสารพอลิเมอร์ร่วม โดยใช้เทคนิคในการวิเคราะห์ค่า Glass Transition Temperature, T_g ได้เช่นกัน^(16, 31)

8. การวิเคราะห์อันตรกิริยาระหว่างยากับพอลิเมอร์ด้วย FTIR⁽³²⁾

Infrared spectroscopy (IR) เป็นเทคนิคที่ศึกษาการดูดกลืนคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในช่วงคลื่นอินฟราเรดของสารซึ่งเกิดอันตรกิริยาระหว่างคลื่นอินฟราเรดและโมเลกุลของสาร โดยที่สารอาจอยู่ในสถานะของแข็ง ของเหลว หรือแก๊ส การดูดกลืนคลื่นอินฟราเรดดังกล่าวก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพลังงานการสั่น (vibration energy) และพลังงานการหมุน (rotational energy) ของโมเลกุลของสาร ซึ่งเป็นเทคนิคที่มีประโยชน์ในการหาโครงสร้างของโมเลกุล ใช้พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารทั้งสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ นอกจากนี้ยัง สามารถนำไปใช้ประยุกต์ใช้สำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณสารได้ คลื่นอินฟราเรดเป็นช่วงคลื่นหนึ่งของแม่เหล็กไฟฟ้าที่อยู่ตรงกลางระหว่างช่วงคลื่นวิสิเบิล (visible wave) และ คลื่นไมโครเวฟ (microwave) หรือคลื่นวิทยุ

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) เป็นเครื่องสเปกโตรมิเตอร์ที่ใช้หลักการวัดความเข้มคลื่นอินฟราเรดที่ความยาวคลื่นต่างๆ อย่างต่อเนื่องเทียบกับเวลา เรียกหลักการนี้ว่า time – domain spectroscopy ซึ่งจะได้ time – domain spectrum ออกมา จากนั้น time- domain spectrum จะถูกเปลี่ยนเป็น frequency - domain spectrum ด้วย fourier transform

จากการใช้ระบบบิติจิตอลคอมพิวเตอร์ทำให้ FTIR วิเคราะห์สารตัวอย่างได้อย่างรวดเร็ว พิกัดต่างๆ แยกจากกันดีขึ้น และมีสัญญาณที่บันทึกได้ต่อสัญญาณรบกวน [signal to noise ratio] สูงขึ้น

พบการศึกษาของ Rajan และคณะ⁽³³⁾ ที่มีการนำเทคนิค FITR มาวิเคราะห์อันตรกิริยาระหว่างคลอเฟนิรามีน มาลีเอตกับอครีเลทพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ ในแต่ละตำรับที่เช่น Eudragit® RS-100 และ Eudragit® RL-100 และพลาสติกไซเซอรคือ polyvinyl pyrrolidone (PVP) และ dibutyl phthalate (DBP) ซึ่งผลการศึกษารายงาน ไม่พบการเคลื่อนขยับของพิกัดที่แสดงหมู่ฟังก์ชันหลักของยาและพอลิเมอร์ในทุกๆ สูตรตำรับแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ

9. การตรวจสอบภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism)

ภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism) เป็นปรากฏการณ์ธรรมชาติที่สารตัวเดียวกันมีการจัดเรียงตัวของโมเลกุลของสารในสถานะของแข็งที่แตกต่างกันได้หลายรูป (form) โดยพหุสัณฐานที่ต่างกันจะอยู่ในรูปผลึกต่างกัน หรือตกผลึกเป็นรูปผลึกที่ต่างกัน พหุสัณฐานที่ต่างกันจะมีโครงสร้างภายในที่แตกต่างกันส่งผลให้มีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (physicochemical properties) ต่างกันด้วย เช่น คุณสมบัติการละลาย, จุดหลอมเหลว, ความหนาแน่น, ความแข็ง, ความดันไอ และ IR spectrum เป็นต้น อันจะส่งผลกระทบต่อชีวประสิทธิผล (bioavailability) และประสิทธิภาพของยาในการรักษา มียาหลายตัวที่มีหลายพอลิเมอร์ และมียาบางตัวที่มีเฉพาะบางพหุสัณฐานเท่านั้นที่มีประสิทธิภาพในการรักษา หรือมีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการผลิตยา ดังนั้นในการผลิตยาที่มีพหุสัณฐานจำเป็นต้องรักษาคุณสมบัติของพหุสัณฐานแต่ละรูปไว้ เพื่อจะได้ทราบว่ารูปใดออกฤทธิ์และมีความคงตัวสูงสุด เพื่อให้ยาที่ผลิตออกมายังคงอยู่ในรูปที่มีประสิทธิภาพสูงสุด⁽³⁴⁾

วิธีที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพของยาที่มีพหุสัณฐานวิธีที่จะบอกความแตกต่างของพหุสัณฐานของสารมีหลายวิธี ซึ่งวิธีที่ใช้ในการศึกษามีดังต่อไปนี้⁽³⁵⁾

1. Crystallography : X-Ray Diffraction เป็นเทคนิคใช้ตรวจสอบโครงสร้างของตัวอย่าง โดยผิวภายนอกผลึกประกอบด้วยหน้าตัดหลายด้านซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะภายในผลึกแต่ละชนิดซึ่งเกิดจากการเรียงโครงสร้างในระดับอะตอมหรือโมเลกุล

1.1 Single Crystal X-Ray Diffraction เป็นเทคนิคการตรวจสอบลักษณะโครงสร้างภายในหรือการจัดเรียงโมเลกุลของผลึกเดี่ยว (single crystal) โดยแสดงข้อมูลเป็นความเข้มของรูปแบบการเลี้ยวเบนแสง (diffraction pattern) ของผลึก เหมาะกับการใช้ในงานวิจัยเพื่อหาพหุสัณฐานของยาต่างๆ และศึกษาลักษณะโครงสร้างของพหุสัณฐานแต่ละรูป

1.2 X-Ray Powder Diffraction ใช้ตรวจสอบวัตถุดิบที่อยู่ในรูป microcrystalline powder ว่าเป็นพหุสัณฐานรูปใด และพิสูจน์ว่าเป็นสารที่ต้องการหรือไม่ โดยแสดงข้อมูลเป็น scattering angle ของผลึก เป็น XRPD pattern เหมาะกับการปฏิบัติงานประจำที่ต้องตรวจสอบลักษณะของพหุสัณฐาน และยังเป็นเทคนิคที่มีระบุในข้อกำหนดมาตรฐานการวิเคราะห์ยาในเภสัชตำรับ (USP) หัวข้อ X-Ray Diffraction ที่กำหนดว่า ตัวอย่างที่นำมาตรวจสอบจะมีลักษณะ

ตรงกับ reference ก็ต่อเมื่อมุมกระเจิงของแสงตัวอย่างวัตถุแตกต่างจาก reference ไม่เกิน ± 0.20 องศา และความเข้มข้นของ peak ต่างกันไม่เกิน 20%

2. Polarizing Optical Microscopy ให้ข้อมูลลักษณะเฉพาะและค่าคงที่ของผลึกทำให้ทราบลักษณะรูปผลึก โดยกล้องจุลทรรศน์ที่ใช้ในเทคนิคนี้ ได้แก่ กล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง (optical microscope)

3. Phase Transition : Thermal Method of Analysis เทคนิค Thermal analysis มีวัตถุประสงค์สำหรับประเมินการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพและเคมีเมื่อตัวอย่างได้รับความร้อนโดยข้อมูลที่ได้อาจอยู่ในรูป thermogram ที่แสดงถึงขั้นตอนของการเกิดปฏิกิริยา ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิอาจเป็นได้ทั้งดูดกลืนความร้อน (endothermic) เช่น การหลอมเหลว การเดือด การระเหิด การกลายเป็นไอ การสลายตัวทางเคมี เป็นต้น หรือการคายความร้อน (exothermic) เช่น crystallization เป็นต้น เทคนิคนี้ได้ถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมอย่างกว้างขวางโดยใช้ในการตรวจสอบความบริสุทธิ์ของสารการเกิดพหุสัณฐานโดยเทคนิคที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมคุณภาพยาที่มีพหุสัณฐานได้แก่

3.1 Thermogravimetry (TG) แสดงข้อมูลเป็น TG thermogram ซึ่งแสดงการเปลี่ยนแปลงมวลของสารเมื่อได้รับความร้อนสามารถนำไปใช้ได้ทั้งงานประจำและงานวิจัย โดยในงานประจำใช้ในการตรวจสอบเอกลักษณ์ของวัตถุดิบ ส่วนในงานวิจัยใช้ในการศึกษาลักษณะเฉพาะของพหุสัณฐานว่าเป็นรูป hydrate หรือ anhydrous ได้ ซึ่ง thermogram ของพหุสัณฐานแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน

3.2 Differential Thermal Analysis (DTA) เป็นการวัดความร้อนที่ถูกดูดกลืนหรือปลดปล่อยออกมาจากสารเมื่อเกิดปฏิกิริยา เนื่องจากอุณหภูมิที่เปลี่ยนไป โดยแสดงข้อมูลเป็น DTA thermogram ให้ข้อมูลอุณหภูมิที่สารเกิด typical solid-stage change ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของสารแต่ละชนิดเหมาะกับการศึกษาวิจัย เพราะให้ข้อมูลเฉพาะที่จำเป็นในการศึกษาลักษณะเฉพาะของพหุสัณฐาน

3.3 Differential Scanning Calorimetry (DSC) แสดงข้อมูลเป็น DSC thermogram ที่สามารถนำไปคำนวณหาค่าพลังงานที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงสถานะของแข็ง (solid stage transition) ได้อย่างแม่นยำ เหมาะกับงานประจำเพราะใช้งานง่ายกว่า DTA และเหมาะกับการศึกษาวิจัยเป็นอย่างยิ่งเพราะให้ข้อมูลที่มีความแม่นยำกว่า DTA และยังเป็นเทคนิคที่มีระบุในข้อกำหนดมาตรฐานการวิเคราะห์ยาในเภสัชตำรับ (USP) เช่นเดียวกับเทคนิค X-Ray Powder Diffraction (XRPD)

4. Vibrational Spectroscopy พลังงานที่เกี่ยวข้องในการสั่นสะเทือนโมเลกุลแล้วทำให้โมเลกุลเกิดการเคลื่อนที่อยู่ในช่วง $400 - 4,000 \text{ cm}^{-1}$ จะสามารถแสดงการดูดกลืนในช่วงอินฟราเรดสเปกตรัม หรือ การกระเจิงของแถบสเปกตรัมในช่วงพลังงานต่ำ เมื่อแสงที่มีความเข้มสูง

ผ่านไปยังสารตัวอย่างทำให้เกิดเป็น Raman spectra เป็นสเปกตรัมที่แสดงการสั่นสะเทือนโมเลกุลของของแข็งจะแสดงรายละเอียด

4.1 Infrared Absorptions Spectroscopy นิยมใช้ตรวจสอบและศึกษาโมเลกุลของสารในสถานะของแข็ง ของเหลว แก๊ส โดยวัดการดูดกลืนแสงของสารตัวอย่างเทียบกับอากาศ เมื่อโมเลกุลของสารดูดกลืนแสงอินฟราเรดจะถูกกระตุ้น (excite) จากสภาวะพื้น (ground state) เป็นโมเลกุลที่มีพลังงานสูงทำให้เกิดการสั่น (vibration) หรือการหมุน (rotation) ขึ้น อินฟราเรดสเปกตรัมมีการวัดการดูดกลืนรังสีในรูปสเปกตรัมที่แสดงรายละเอียดของโครงสร้างผลึกเหมาะสมในการศึกษาพหุสัณฐานซึ่งวิธีที่ให้สเปกตรัมที่เหมาะสมในการศึกษาคือ Fourier transform infrared methodology (FTIR) เพราะสามารถวิเคราะห์ได้รวดเร็ว มีความไวสูงจึงสามารถใช้สารตัวอย่างในการวิเคราะห์น้อยๆ ได้ และมีความสามารถในการแยกสูง (high resolution) เนื่องจากตำแหน่งของ wave number แน่นนอน เป็นเทคนิคที่มีระบุในข้อกำหนดมาตรฐานการวิเคราะห์ยาในเภสัชตำรับ (USP และ BP) หัวข้อการตรวจสอบเอกลักษณ์โดยการเปรียบเทียบสเปกตรัมของสารตัวอย่างกับ reference standard

4.2 Raman Spectroscopy เป็นการใช้ลำแสงโมโนโครมาติกที่มีความเข้มสูงผ่านเข้าไปยังตัวกลางโปร่งใส แสงส่วนใหญ่จะผ่านทะลุไปได้แต่จะมีแสงส่วนน้อยเกิดการกระเจิงไปทุกทิศทาง และเกิดการชนแบบยืดหยุ่น (elastic collision) หรือแบบไม่ยืดหยุ่น (inelastic collision) กับโมเลกุลของสาร เมื่อโฟตอนผ่านเข้าไปในโมเลกุลสารจะมีการดูดกลืนพลังงานเข้าไป ซึ่งพลังงานที่เหลือจะให้สเปกตรัมออกมา ลักษณะสเปกตรัมจะเป็น peak แหลม และให้สเปกตรัมที่ซ้อนกันน้อยกว่าสเปกตรัมที่ได้จากอินฟราเรด

5. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR) เป็นเทคนิคหนึ่งที่มีความสำคัญในการศึกษาคุณลักษณะของวัตถุ โดยการศึกษาความแตกต่างของพหุสัณฐานที่เกิดการเปลี่ยนแปลงสมบัติทางแม่เหล็กของ nuclei ของธาตุที่มีสมบัติทางแม่เหล็ก ใน nonequivalent magnetic environment ในโครงสร้างผลึก ตัวอย่างของอะตอมที่ใช้ในการศึกษาได้แก่ ^{13}C , ^1H , ^{19}F , ^{29}S เป็นต้น สำหรับเทคนิคที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพยาที่มีพหุสัณฐานถึงแม้จะไม่มีกำหนดวิธีการตรวจสอบเอกลักษณ์ไว้ในเภสัชตำรับอย่างชัดเจน แต่ก็ได้มีการกำหนดให้ตรวจสอบเอกลักษณ์ของยา ซึ่งวิธีที่ใช้บางวิธีสามารถตรวจสอบโพลิเมอร์ฟได้ คือ X-Ray powder Diffraction (XRPD), Differential Scanning Calorimetry (DSC) และ Infrared Absorption Spectroscopy (IR)⁽³⁶⁾

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

1. อุปกรณ์ เครื่องมือและสารเคมี (Materials, Instrument and Reagents)

1.1 สารเคมี

1.1.1 สารมาตรฐาน

Eudragit® RL (Lot No.G10023645)
Dramstadt, Germany)

Evonik Rohm GmbH,

1.1.2 สารเคมีอื่นๆ ที่ใช้

Chlorpheniramine maleate (Lot No.CPM/026/05/2003)
CO.LTD, Thailand

PC Drug centre

Methanol (Lot No. 12 10 0123)

RCI Labscan Limited

Buffering agent : Phosphate buffer saline pH 7.4

Sodium hydroxide (AR grade)

QReC New Zealand

Potusstuim Dihydrogen orthophosphate
(AR grade)391-500G

Ajax Finechem Rty Ltd

Polyethylene glycol (Lot N.A7)

Uniqema, France

Cremophor RH 40 (Lot N.05586924UO)
CO.,LTD

The sun chemical

Methanol (AR grade) (lot no. 12 10 0123)

RCI Labscan Limited

น้ำ (Purified water)

1.2 อุปกรณ์ และเครื่องมือ

Differential scanning calorimeter (DSC)
with a refrigerated cooling system and
nitrogen as a purge gas
standard indium

Mettler Toledo

823e,Switzerland

standard aluminium pan ขนาด 40 µl

Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

Perkin-Elmer

FTIR Spectrum One

UV spectrophotometer (UV-1601 PC version, SV-100/2001)

SHIMADZA

Franz diffusion cell

Thermal scientific

Haake

S5P

Snake Skin[®] Dialysis Tubing (Lot NK 176444)

Thermal scientific Prod

68100

Universal Testing Machine

Instron Model

55R4502

Scanning Electron Microscope

S-3400N Hitachi

เครื่องชั่งทศนิยม 2 ตำแหน่ง)

Sartorius, Germany

เครื่องชั่งทศนิยม 5 ตำแหน่ง

Sartorius, Germany

เครื่องวัดความเป็นกรด-ด่าง

CHOTT/Schott-

GerateggbbH,

Germany

Digital micrometer

Desicator

Autopipette

2. วิธีทำการทดลอง (methods)

การศึกษาสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอรัของคลอเฟนิรามีน มาลิเอต (CPM) ใน Eudragit[®] RL (ERL) ที่มีต่ออุณหภูมิกลาสทรานซิชัน ตามหลักการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ (Gordon-Taylor equation)

2.1 การเตรียมสาร physical mixing ของ CPM ใน ERL

ซึ่งคลอเฟนิรามีน มาลิเอต (CPM) และ Eudragit[®] RL (ERL) ให้มีน้ำหนักดังในตาราง หลังจากนั้นบดผสมให้สารทั้ง 2 ชนิด กระจายตัวอย่างสม่ำเสมอโดยใช้โกร่งกับลูกโกร่ง ด้วยเทคนิค geometric dilution บรรจุสารผสมไว้ในภาชนะบรรจุป้องกันแสง เก็บไว้ใน dessicator ที่อุณหภูมิห้องเพื่อนำไปวิเคราะห์ในขั้นตอนการศึกษาต่างๆ ต่อไป

ตาราง 7 น้ำหนักและอัตราส่วนของ CPM ต่อ ERL ที่ใช้ในการศึกษา

ชื่อสาร	เปอร์เซ็นต์โดย น้ำหนักของ CPM (%w/w)	น.น ของ CPM (mg)	น.น ของ ERL (mg)
CPM	100	1000.00	0.00
ERL	0	0.00	1000.00
CPM:ERL(90:10)	90	904.00	100.44
CPM:ERL(80:20)	80	807.90	201.97
CPM:ERL(70:30)	70	699.80	299.91
CPM:ERL(60:40)	60	597.00	398.00
CPM:ERL(50:50)	50	500.10	500.10
CPM:ERL(40:60)	40	413.22	619.83
CPM:ERL(30:70)	30	299.82	699.58
CPM:ERL(20:80)	20	207.56	830.24
CPM:ERL(10:90)	10	105.23	947.07

2.2 การศึกษาสมบัติทางความร้อนของ CPM, ERL และสารผสมของ CPM ใน ERL โดยใช้เทคนิค differential scanning calorimetry (DSC)

นำ CPM, ERL และ physical mixture ของ CPM ใน ERL อัตราส่วน 10 – 90 % w/w มาชั่งน้ำหนักที่แน่นอน ใส่ aluminium pan ปิดฝา และนำมาวิเคราะห์ ผ่านเครื่อง DSC โดยใช้ heating program: heating to 170 °C at 10 °C/min; cooling to -30 °C at -20 °C/min; finally heating to 170 °C at 5 °C/min นำ DSC curve ที่ได้จาก second heating scan มาวิเคราะห์ อุณหภูมิกลาสทรานซิชัน (T_g)

2.3 การศึกษาพฤติกรรมการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิผสมโดยใช้หลักการของ Gordon-Taylor⁽¹²⁾

นำค่า glass transition temperature (T_g) ของสารผสม CPM ใน ERL อัตราส่วน 0 – 100 % w/w ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC เปรียบเทียบกับที่ทำนายได้จากสมการของ Gordon-Taylor และสมการของ Kwei ด้วยวิธี non-linear regression analysis โดยใช้โปรแกรม Graph Pad Prism version 4.0 ซึ่ง

การทำนายค่า T_g ของสาร CPM ใน ERL สัดส่วนต่างๆ ด้วยสมการของ Gordon-Taylor ตามความสัมพันธ์ ดังนี้

$$T_g = \frac{w_1 T_{g1} + k w_2 T_{g2}}{w_1 + k w_2} \quad (1)$$

โดย T_{g1} คือค่า Glass transition temperature ของ CPM

T_{g2} คือค่า Glass transition temperature ของ ERL

w_1 คือค่า weight fraction ของ CPM

w_2 คือค่า weight fraction ของ ERL

k คือค่าคงที่ เป็นค่าที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า density และ ค่า glass transition temperature ขององค์ประกอบในระบบ มีค่าเท่ากับ [เมื่อ $K = (\rho_1 T_{g1})/(\rho_2 T_{g2})$]

การทำนายค่า T_g ของสารผสม CPM ใน ERL สัดส่วนต่างๆ ด้วยสมการของ Kwei ตามความสัมพันธ์ ดังนี้

$$T_g = \frac{w_1 T_{g1} + k w_2 T_{g2}}{w_1 + k w_2} + q w_1 w_2 \quad (2)$$

โดย T_{g1} คือค่า Glass transition temperature ของ CPM

T_{g2} คือค่า Glass transition temperature ของ ERL

w_1 คือค่า weight fraction ของ CPM

w_2 คือค่า weight fraction ของ ERL

k คือค่าคงที่ เป็นค่าที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า density และ ค่า glass transition temperature ขององค์ประกอบในระบบที่ได้จากสมการ Gordon-Taylor

q คือค่าคงที่ ที่แสดงความแข็งแรงของการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่าง CPM และ ERL

ทดสอบ goodness of fit ระหว่างค่า T_g ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC กับค่า T_g ที่ทำนายได้จากสมการของ Gordon-Taylor และสมการของ Kwei จากการวิเคราะห์ค่า coefficient of determination (R^2) และการทำ residual plot

2.4 การวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง CPM กับ ERL โดยใช้ fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

นำสารผสมระหว่าง CPM และ ERL ที่มีอัตราส่วนดังตารางที่ 7 ทั้งในรูป physical mixture และที่ผ่านการวิเคราะห์ด้วย DSC มาวิเคราะห์โดยใช้เครื่อง FTIR (Perkin-Elmer FTIR Spectrum One) ด้วยเทคนิค KBr disks

ตาราง 8 เปรอ์เซ็นต์โดยน้ำหนักของ CPM ใน ERL ในรูป physical mixture และ melted mixture ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC

ชื่อสาร	รูปแบบการผสม (mixing)	
	physical mixture	melted mixture (DSC: 25 - 170 °C, 10 °C/min; 170 - (-30) °C, 20 °C/min; (-30) - 170 °C, 5 °C/min.)
	(%w/w)	(%w/w)
CPM	100:0	100:0
CPM:ERL	80:20	80:20
CPM:ERL	60:40	60:40
CPM:ERL	40:60	40:60
CPM:ERL	30:70	30:70

2.5 การประเมินระดับความเป็นผลึกของ CPM ด้วยเทคนิค X-ray Powder Diffraction (XRPD) ในแผ่นฟิล์มเปรียบเทียบกับ physical mixture

ศึกษาความเป็นผลึกของ CPM ใน physical mixture และในแผ่นฟิล์ม ด้วยเทคนิค XRPD โดยใช้เครื่อง x-ray diffractometer วิเคราะห์ที่สภาวะ: generator operating voltage 40 KV, current voltage 40 mA, scanning speed 2°/min; 2θ; scanning range 5° -50°

2.6 การพัฒนาแผ่นฟิล์ม CPM ที่ใช้ ERL เป็นสารควบคุมการปลดปล่อย

2.6.1 การหาปริมาณของ ERL ต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่ในการพัฒนาแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

ชั่ง ERL สัดส่วนดังในตาราง 7 ละลายด้วย methanol ปริมาตร 15 ml จนได้สารละลายใสเป็นเนื้อเดียวกัน เทใส่ petri dish ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 9 cm ที่รองพื้นด้วยกระดาษกาวเคลือบมันทิ้งไว้ในตู้ดูดอากาศ ณ อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง สังเกตลักษณะแผ่นฟิล์มดังตารางแสดงปริมาณ ERL ต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่ในการพัฒนาแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

ตาราง 9 ปริมาณ ERL ต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่ในการพัฒนาแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

สัดส่วนของ ERL ต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่ (mg/cm^2)	ปริมาณ ERL ที่ใช้เตรียมแผ่นฟิล์ม ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 9 cm (mg)
30 mg/cm^2	1909.20
40 mg/cm^2	2545.60
50 mg/cm^2	3182.00

2.6.2 การพัฒนาแผ่นฟิล์ม CPM ที่ใช้ ERL เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยาใน ตำรับที่ใช้ traditional plasticizer

เตรียมแผ่นฟิล์ม CPM ที่กระจายตัวใน ERL และ Polyethylene glycol (PEG) เป็นพลาสติกไฮเซอรในสัดส่วน 10 %w/w โดยละลาย ERL ใน methanol คนจนได้เป็นสารละลายใส เติม PEG และ CPM ที่กำหนด ลงละลายผสม คนจนได้เป็นสารละลายใส หลังจากนั้น เทสารละลายที่ได้ ใส่ใน petri dish ที่รองพื้นด้วยกระดาษแก้วเคลือบมัน ตั้งทิ้งไว้ในตู้ดูดอากาศ ณ อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อได้แผ่นฟิล์ม CPM ที่ใช้ PEG เป็นพลาสติกไฮเซอรแล้ว นำมาศึกษาเปรียบเทียบกับตำรับที่ดีที่สุดในข้อ 2.5.2 ซึ่งมี CPM ในสัดส่วนที่เท่ากัน ดังตาราง 10 แสดงปริมาณ CPM และ ERL ในสัดส่วน 20, 30, 40, 60% ใน ERL ตามลำดับ และสูตรตำรับคลอเฟนิรามีน มาลีเอต 40% ใน ERL ที่มี 10%PEG ในสูตรตำรับแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

ตาราง 10 แสดงปริมาณ CPM และ ERL ในสัดส่วน 20, 30, 40, 60% ใน ERL ตามลำดับ

สูตรตำรับ	Chlorpheniramine (g)	Eudragit® RL (g)	PEG (g)	Methanol (ml)
20%CPM	0.768	3.84	-	15
30%CPM	1.152	3.84	-	15
40%CPM	1.536	3.84	-	15
60%CPM	2.304	3.84	-	15
40%CPM+PEG	1.536	3.84	0.384	15

จากการทดลองในข้อ 2.6.1 พบว่าปริมาณ ERL ที่เหมาะสมในการก่อให้เกิดแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่คงรูปอยู่ได้คือ $40 - 50 \text{ mg/cm}^2$ และจากผลการวิจัยด้านในตำรับ 60%CPM มีค่าสมบัติเชิงกลไม่เป็นตามทฤษฎีนั้นเป็นเพราะจากการพบการตกผลึกของ CPM ในแผ่นฟิล์ม ERL ซึ่งแสดงว่า CPM ไม่สามารถแสดงสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอรัได้ และเหตุผลหนึ่งคือความสามารถในการละลายของ CPM ที่มีปริมาณมากเกินไปในสูตรตำรับของแผ่นฟิล์ม ERL จากการศึกษาของ Siepmann และคณะ⁽⁹⁾ ที่ได้เสนอว่า CPM สามารถแสดงสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอรัได้ โดยมีสัดส่วนโดยน้ำหนักระหว่างยาและพอลิเมอร์ 7.5 - 30% จึงทำให้ได้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะแข็งไม่ยืดหยุ่น สูญเสียสมบัติเชิงกลที่เหมาะสมของของแผ่นฟิล์ม และเมื่อศึกษาเทียบสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มในตำรับ 40%CPM ที่มีและไม่มี PEG พบว่า ตำรับที่มี PEG (other plasticizer) ซึ่งอาจเกิดการเหตุผลที่คล้ายกัน ดังที่แสดงในสูตรตำรับ 60%CPM คือ CPM ไม่สามารถแสดงสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอรั และความสามารถในการละลายของ CPM และ PEG โดยการศึกษาของ Shari-Yang และคณะ⁽³⁷⁾ ที่ได้เสนอว่ามีการใช้ secondary plasticizers (PEG) โดยมีสัดส่วนโดยน้ำหนักระหว่าง plasticizer และพอลิเมอร์อยู่ที่ 1.43-5.48 แล้วได้ฟิล์มที่มี ERL เป็นพอลิเมอร์ที่สมบัติเชิงกลที่ดีและเหมาะสม ตำรับที่มี PEG (other plasticizer) ที่มีปริมาณ 10% พบว่า ปริมาณที่มากเกินไปในสูตรตำรับของแผ่นฟิล์ม ERL จนเกินที่จะแทรกตัวในแผ่นฟิล์ม ERL ทำให้เห็นเป็นแผ่นฟิล์มที่เป็นแผ่นสีขาวขุ่น มีความแข็ง ไม่ยืดหยุ่น แต่ทั้งตำรับ 40%CPM ที่มีและไม่มี PEG ยังไม่สามารถทำให้เกิดแผ่นฟิล์ม CPM ใน ERL ที่ดีได้โดยดูจากค่า tensile strength ที่มีค่าน้อยกว่า 4 ซึ่งจากการสร้างแผ่นฟิล์มโดยทั่วไปควรมีค่าความยืดหยุ่นและความเป็นพลาสติก (tensile strength > 4.0 MPa)

ดังนั้นในการพัฒนาแผ่นฟิล์ม ERL ให้มีอัตราการปลดปล่อยยาและสมบัติเชิงกลที่เหมาะสม โดยมี CPM เป็นตัวยาสำคัญและทำหน้าที่เป็นพลาสติกไฮเซอรัให้แก่ตำรับ จึงทำการศึกษาโดยลดความเข้มข้นของ CPM ใน ERL ในสูตรตำรับทั้งที่มีและไม่มี PEG ดังตาราง 11 แสดงปริมาณ CPM และ ERL ในสัดส่วน 5, 10, 15% ใน ERL ที่มี/ไม่มี 5%PEG ในสูตรตำรับแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ตามลำดับ ในสูตรตำรับแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ ดังแสดงในตาราง 11

ตาราง 11 แสดงปริมาณ CPM และ ERL ในสัดส่วน 5, 10, 15% ใน ERL ที่มี/ไม่มี 5%PEG ในสูตรตำรับแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ตามลำดับ

สูตรตำรับ	Chlorpheniramine (g)	Eudragit® RL (g)	PEG (g)	Methanol (ml)
5%CPM	0.192	3.84	-	15
10%CPM	0.384	3.84	-	15
15%CPM	0.676	3.84	-	15
5%CPM+PEG	0.192	3.84	0.192	15
10%CPM+PEG	0.384	3.84	0.192	15
15%CPM+PEG	0.676	3.84	0.192	15

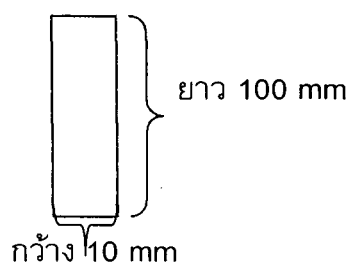
ละลาย ERL ใน methanol คนจนได้เป็นสารละลายใส เติม CPM ลงละลายผสม เติม ERL คนจนได้เป็นสารละลายใส หลังจากนั้น เทสารละลายที่ได้ใส่ใน petri dish ที่รองพื้นด้วยกระดาษแก้วเคลือบมัน ตั้งทิ้งไว้ในตู้ดูดอากาศ ณ อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

2.6.3 การประเมินสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์^(3, 23)

2.6.3.1 ความหนา (thickness) ของแผ่นฟิล์ม โดยการวัดความหนาของแผ่นฟิล์มจำนวน 6 จุด โดยใช้ digital micrometer แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย (mm)

2.6.3.2 ความทนต่อแรงดึง (tensile strength)⁽³⁸⁾

ทำการทดสอบโดยใช้เครื่อง Instron Model 55R4502 ใช้แรงกระทำที่ 50 KN มี extension speed ที่ 5 mm/min ตามมาตรฐานของ (American society for testing materials, ASTM) D882 at $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$; $56 \pm 2\%\text{RH}$ ⁽³⁾ โดยการตัดชิ้นทดสอบดังแสดงในรูป ใช้ความเร็วในการทดสอบ 500 mm/min ตัวอย่างหนึ่งสูตรจะใช้ชิ้นทดสอบ 3 ชิ้น หาค่าเฉลี่ย รายงานค่าความทนต่อแรงดึง (tensile strength) ภาพแสดง ตัวอย่างลักษณะของชิ้นทดสอบแรงดึงแบบแผ่น⁽³⁸⁾



2.6.3.3 ค่าระยะยืด ณ จุดขาด (elongation at break)

ทำการทดสอบเหมือนการทดสอบความทนต่อแรงดึง (tensile strength) ค่าที่ได้จะวัดโดยการอ่านค่าระยะที่ขึ้นทดสอบสามารถยืดตัวได้จนขาด รายงานผลเป็นเปอร์เซ็นต์ความสามารถในการยืดตัว จากสมการ ดังนี้

$$\text{elongation at break (\%)} = \{(L - L_0) / L_0 \times 100$$

เมื่อ L คือ ระยะที่ขึ้นทดสอบยืดขาด

L₀ คือ ระยะกำหนดก่อนทำการทดสอบ

2.6.4 การประเมินสมบัติการดูดซับน้ำ (water absorption) ของแผ่นฟิล์ม

ทำการศึกษา water absorption ตามที่การศึกษาของ Rajan⁽³⁾ ที่แนะนำวิธีการศึกษาสมบัติการดูดซับน้ำ (water absorption) ของแผ่นฟิล์ม โดย ทำการชั่งน้ำหนักที่แน่นอนของแผ่นฟิล์มแต่ละสูตรตำรับที่เตรียมได้จากข้อ 2.6.2 ที่ถูกนำมาตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ใน 2 สภาวะที่ความชื้นสัมพัทธ์ 75% (ที่มีสารละลายอิมัลชันของโซเดียมคลอไรด์) ใน desiccators ที่เตรียมไว้ โดยสมบัติการดูดซับน้ำ (water absorption) ของแผ่นฟิล์มจะถูกวัดจากค่าเปอร์เซ็นต์ที่เพิ่มขึ้นจากน้ำหนักเริ่มแรกของน้ำหนักของแผ่นฟิล์ม (%wt) โดยทำการชั่งน้ำหนักที่แน่นอน รายงานเป็นค่าเฉลี่ยที่ได้จากการชั่งน้ำหนักจำนวน 3 ครั้ง

2.6.5 การวิเคราะห์แผ่นฟิล์มด้วยเทคนิคทางด้านจุลทรรศน์อิเล็กตรอนโดยใช้

จุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope, SEM)

ศึกษาลักษณะของพื้นผิวของแผ่นฟิล์ม CPM ใน ERL ในสูตรตำรับที่± PEG และ ที่± Cremophor RH 40 ที่สภาวะการเก็บรักษาที่อุณหภูมิห้อง ดูลักษณะของพื้นผิวของแผ่นฟิล์มโดยใช้ SEM รุ่น S-3400N Hitachi (Tokyo, Japan)

2.5.6 การศึกษาการปลดปล่อยยาออกจากแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์⁽⁸⁾

การศึกษาการปลดปล่อยของตัวยาภายนอกร่างกาย (In vitro drug release studies) ศึกษาโดยใช้ Franz cell diffusion ซึ่งประกอบด้วย donor กับ receptor ที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 15 mm และใช้ phosphate buffer pH 7.4 เป็น receptor solution ปริมาตร 15 มิลลิลิตรในแต่ละ diffusion cell โดยมี magnetic stirrer เป็นตัวช่วยควบคุมการเคลื่อนที่ของ medium ในอัตราความเร็วรอบ 50 รอบต่อนาที ทำการศึกษาที่อุณหภูมิ 37±2 °C ควบคุมอุณหภูมิด้วย water bath โดยนำแผ่นฟิล์ม CPM ที่พัฒนาขึ้นขนาด 6.25 cm² วางบน Snake Skin[®] Dialysis Tubing ในส่วน donor ซึ่งต่อกับ receptor ที่บรรจุ phosphate buffer pH 7.4 ดูดสารละลาย CPM ใน receptor ออกมาปริมาตร 5 ml ใส่ลงใน tube ที่เตรียมไว้ปิดด้วย พาราฟิน ดูดสารละลาย phosphate buffer pH 7.4 ปริมาตร 5 ml แทนที่สารละลายที่ดูดออกมาทันที (ในการเก็บสารละลายแต่ละครั้งจะทำการ

แทนที่ปริมาตรของ phosphate buffer pH 7.4 ให้คงที่ โดยรักษาให้อยู่ในสภาวะ sink condition (สภาวะที่ตัวกลางมีปริมาตรมากกว่า 3 เท่าของปริมาตรที่ใช้ในการทำให้เกิดสารละลายอิ่มตัวของยา)) ตลอดช่วงของการศึกษา ทำการเก็บสารละลายตัวอย่างปริมาตร 5 มิลลิลิตร ที่เวลา 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 และ 24 ชั่วโมงตามลำดับ นำสารละลายตัวอย่างที่ได้มาวัดการปลดปล่อยยาของ CPM เป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำสารละลายที่ได้มาวิเคราะห์ด้วย UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 262 นาโนเมตร

3. การเตรียมสารละลายเพื่อใช้ในงานวิจัย

3.1 การเตรียมสารละลายมาตรฐานของ CPM

เตรียม Stock solution ของ CPM ที่ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยปริมาตร 100.0 มิลลิลิตร โดยชั่ง CPM น้ำหนัก 1.0004 กรัม ละลายด้วย phosphate buffer pH 7.4 และปรับปริมาตรให้ครบ 100.0 มิลลิลิตร ในขวดปรับปริมาตรจากนั้น จะได้สารละลายของ CPM ที่ความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรใน phosphate buffer pH 7.4 (สารละลาย A) ทำการ dilution ลง 10 เท่า โดยการปิเปตสารละลาย A มา 1 มิลลิลิตรละลายด้วย phosphate buffer pH 7.4 และปรับปริมาตรให้ครบ 10.0 มิลลิลิตร ในขวดปรับปริมาตร

เตรียมสารมาตรฐานของ CPM ที่ความเข้มข้น 8, 24, 40, 56 และ 72 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เพื่อนำไปใช้ในการสร้างกราฟมาตรฐาน สำหรับทำชุดตัวอย่างควบคุมคุณภาพ โดยทำ Serial dilution ดังนี้

1. ปิเปต Stock solution ของ CPM ที่ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มา 80 ไมโครลิตร ใส่ในขวดปรับปริมาตร แล้วปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.4 จนครบ 10.0 มิลลิลิตร จะได้ความเข้มข้น 80 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

2. ปิเปต Stock solution ของ CPM ที่ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มา 240 ไมโครลิตร ใส่ในขวดปรับปริมาตร แล้วปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.4 จนครบ 10.0 มิลลิลิตร จะได้ความเข้มข้น 240 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

3. ปิเปต Stock solution ของ CPM ที่ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มา 400 ไมโครลิตร ใส่ในขวดปรับปริมาตร แล้วปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.4 จนครบ 10.0 มิลลิลิตร จะได้ความเข้มข้น 400 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

4. ปิเปต Stock solution ของ CPM ที่ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มา 560 ไมโครลิตร ใส่ในขวดปรับปริมาตร แล้วปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.4 จนครบ 10.0 มิลลิลิตร จะได้ความเข้มข้น 560 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

5. ปิเปต Stock solution ของ CPM ที่ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มา 720 ไมโครลิตร ใส่ในขวดปรับปริมาตร แล้วปรับปริมาตรด้วย phosphate buffer pH 7.4 จนครบ 10.0 มิลลิลิตร จะได้ความเข้มข้น 720 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

3.2 การเตรียมสารละลาย phosphate buffer pH 7.4 ⁽³⁹⁾

สารละลาย phosphate buffer pH 7.4 ปริมาตร 200 มิลลิลิตร เตรียมจาก monobasic potassium solution (KH_2PO_4) 50 มิลลิลิตร และ 0.2 M sodium solution (NaOH) ปริมาตร 39.1 มิลลิลิตร

ชั่ง KH_2PO_4 น้ำหนัก 27.22 กรัม และ NaOH น้ำหนัก 8 กรัม ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 1000 มิลลิลิตร ละลายด้วยน้ำและปรับปริมาตรจนครบ 1000.0 มิลลิลิตร นำ ปรับพีเอชด้วย o-Phosphoric acid หรือ NaOH ให้ได้พีเอชตามต้องการ 2.6 การเตรียมสารละลายโซเดียมคลอไรด์ ที่ความเข้มข้นสัมพัทธ์ 75% (ที่มีสารละลายอิมิตัวของ NaCl)

ชั่ง NaCl น้ำหนัก 35 กรัม ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 100 มิลลิลิตร ละลายด้วยน้ำ กั่นและปรับปริมาตรจนครบ 100.0 มิลลิลิตร



บทที่ 4

ผลการศึกษา

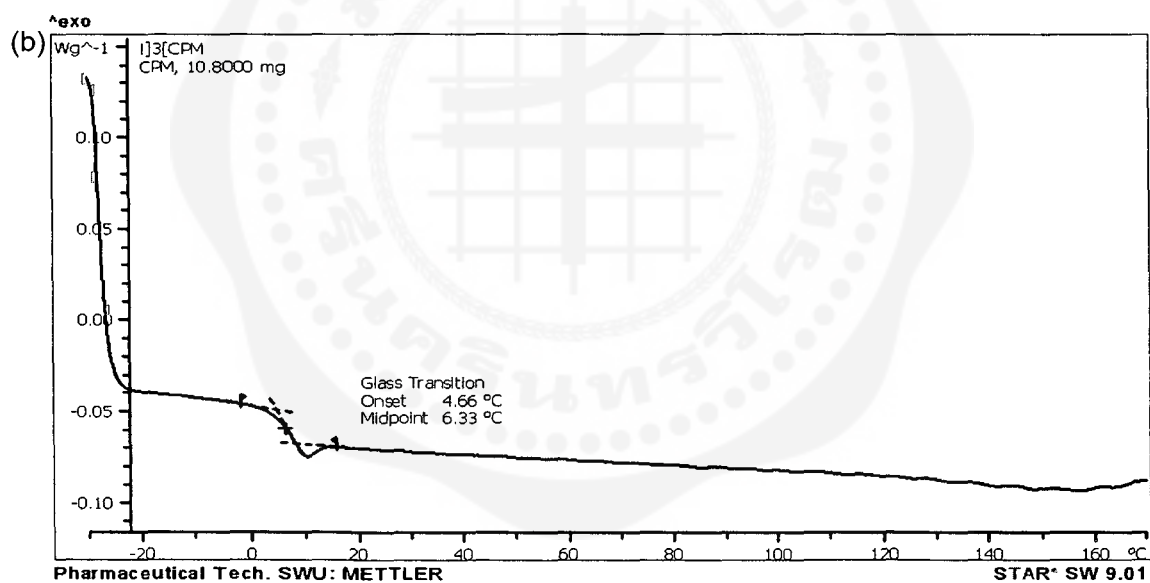
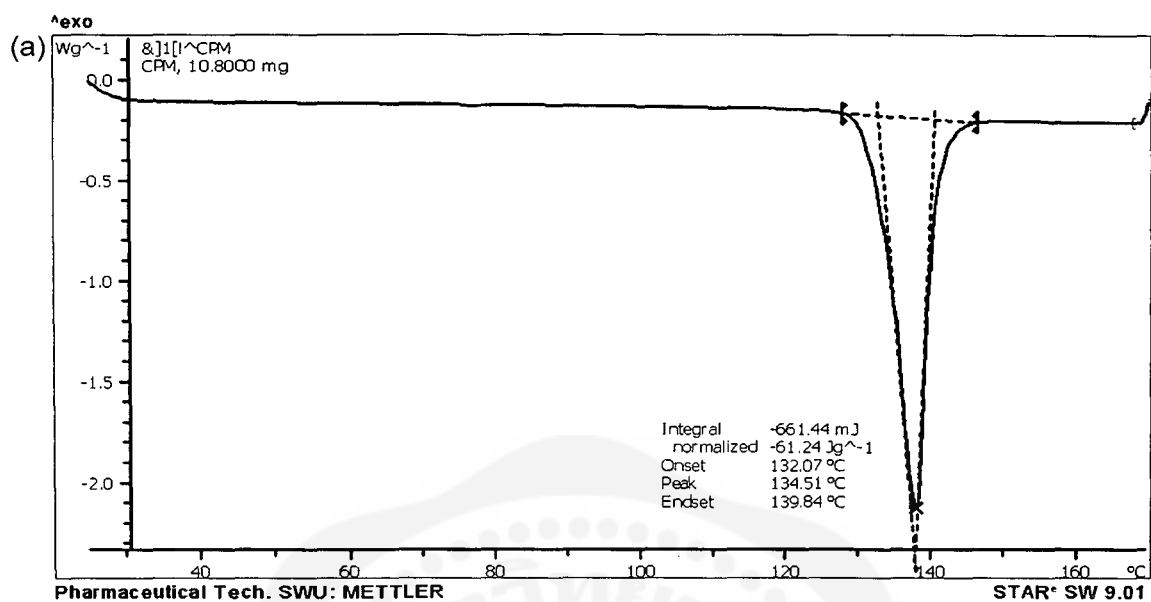
1. การศึกษาสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอร์ของคลอเฟนิรามีน มาลีเอต

1.1 การศึกษาสมบัติทางความร้อนของคลอเฟนิรามีน มาลีเอต, Eudragit® RL และสารผสมของคลอเฟนิรามีน มาลีเอต ใน Eudragit® RL โดยใช้เทคนิค differential scanning calorimetry (DSC)

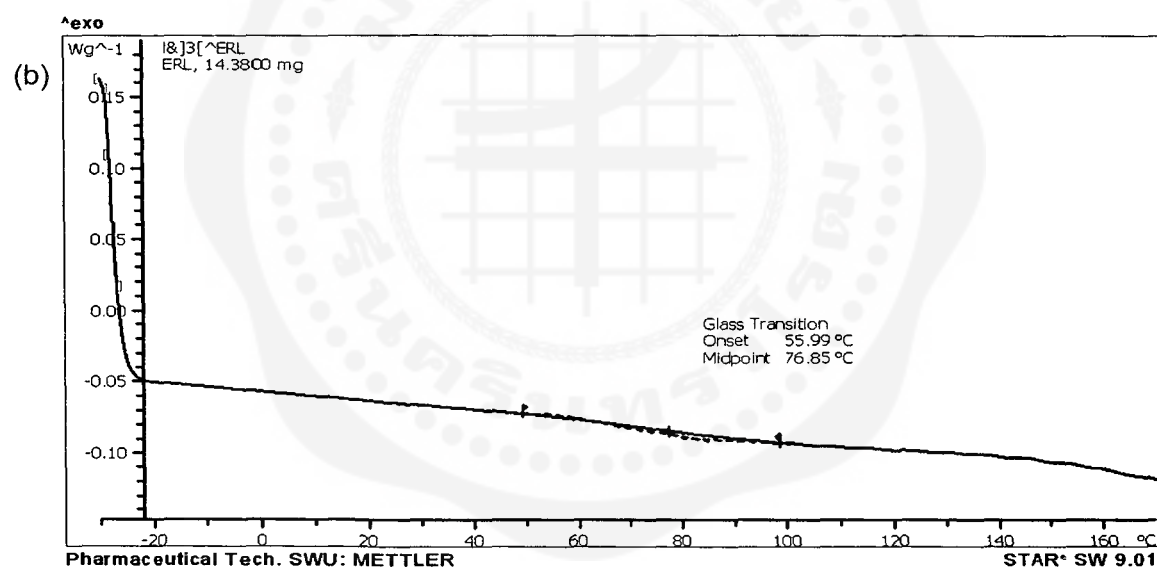
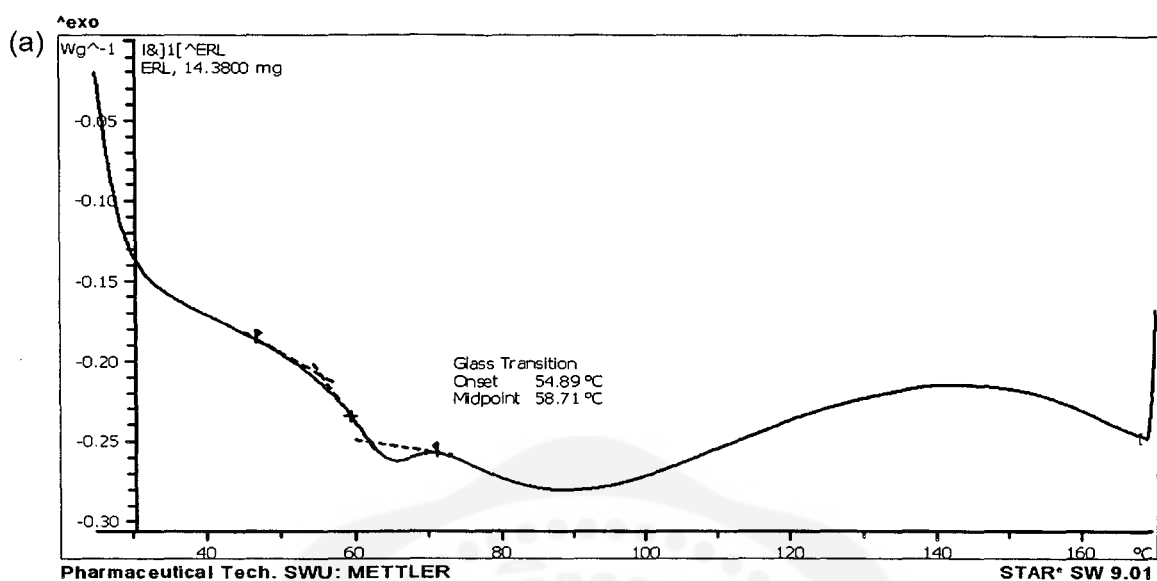
DSC curve ในช่วงที่ให้ความร้อนจาก 25 – 170 °C ด้วยอัตรา 10 °C/min ในครั้งแรก พบจุดหลอมเหลวของคลอเฟนิรามีน มาลีเอต (CPM) ที่ 134.51 °C ซึ่งไม่ปรากฏอุณหภูมิกลาสทรานซิชัน (T_g) ของ CPM ซึ่งบ่งชี้ว่าในสภาวะปกติ คือ CPM อยู่ในสถานะผลึก (crystalline form) ดังแสดงในรูป 4(a) โดยค่า T_g ของ CPM ที่วิเคราะห์ได้จาก DSC curve ในช่วงให้ความร้อนจาก -30 – 170 °C, 5 °C/min ซึ่งเป็นการให้ความร้อนในครั้งที่ 2 มีค่า 6.33 °C ดังแสดงในรูป 4(b) ไม่ปรากฏจุดหลอมเหลวของ CPM แสดงว่า CPM เปลี่ยนสถานะจากผลึกไปอยู่ในรูปอสัณฐาน ภายหลังจากได้รับความร้อนจนเกิดการเปลี่ยนสถานะจากของแข็งไปเป็นของเหลวแล้วถูกทำให้เย็นตัวลงอย่างรวดเร็ว

สำหรับการให้ความร้อนในครั้งแรก ERL ปรากฏค่า T_g ที่ 58.71 °C และไม่ปรากฏจุดหลอมเหลวของ ERL ซึ่งบ่งชี้ว่าในสภาวะปกติ คือ ERL อยู่ในสถานะอสัณฐาน (Amorphous form) ดังแสดงในรูป 5(a) สำหรับ T_g ของสารผสม CPM ใน ERL ที่สัดส่วนต่างๆ มีค่าอยู่ระหว่าง 60.58 – 63.02 °C ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับ T_g ของ ERL แสดงว่า T_g ของสารผสม CPM ใน ERL ที่วิเคราะห์ได้จากการให้ความร้อนในครั้งแรกเป็นค่า T_g ของ ERL

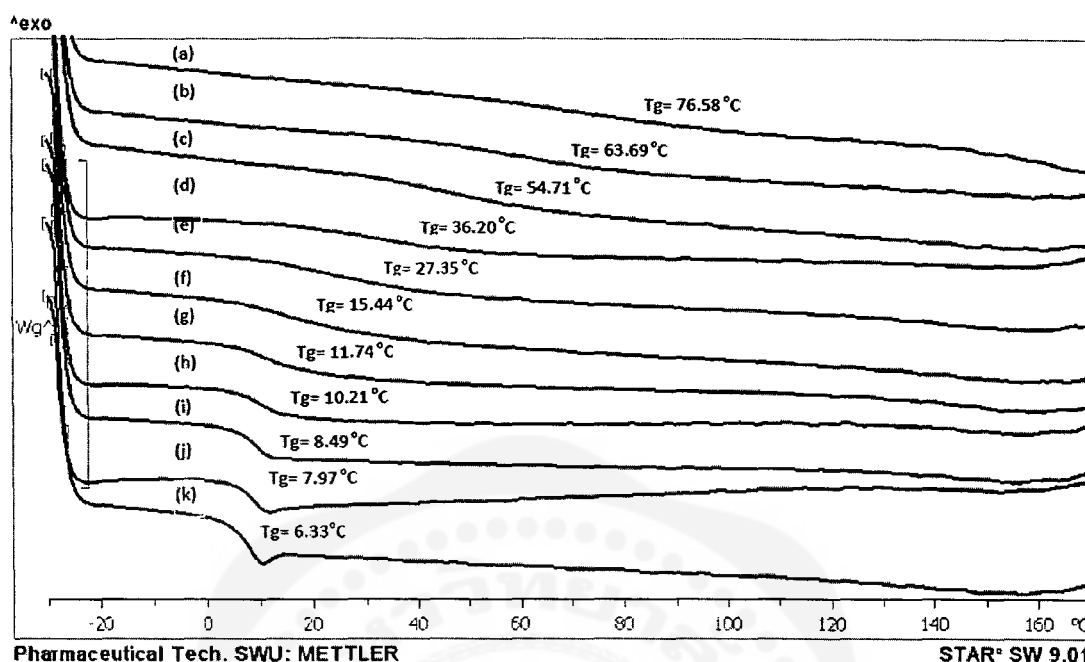
สำหรับ ERL เมื่อได้รับความร้อนในครั้งที่ 2 แสดงค่า T_g ที่ 76.85 °C ดังแสดงในรูป 5(b) และค่า T_g ของสารผสม CPM ใน ERL ที่ความเข้มข้น 10 – 90 % w/w มีค่าอยู่ในช่วง 7.97 – 63.69 °C ดังแสดงในรูปที่ 6 พบว่าค่า T_g ของสารผสมของ CPM ในรูปอสัณฐานผสมกับ ERL มีค่าลดลงเมื่อความเข้มข้นของ CPM ในรูปอสัณฐานในพอลิเมอร์เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งมีพฤติกรรมคล้ายกับการเปลี่ยนแปลงค่า T_g ของพอลิเมอร์ผสมตามทฤษฎีของกอร์ดอน-เทลเลอร์



ภาพประกอบ 4 DSC curve ของ CPM โดยให้ความร้อนจนถึง 170 °C ด้วยอัตรา 10 °C/min และทำให้เย็นลงจนถึง -30 °C ด้วยอัตรา -20 °C/min หลังจากนั้นให้ความร้อนกลับขึ้นไปจนถึง 170 °C ด้วยอัตรา 5 °C/min; (a) การให้ความร้อนในครั้งที่ 1; (b) การให้ความร้อนในครั้งที่ 2



ภาพประกอบ 5 DSC curve ของ ERL โดยให้ความร้อนจนถึง 170 °C ด้วยอัตรา 10 °C/min และทำให้เย็นลงจนถึง -30 °C ด้วยอัตรา -20 °C/min หลังจากนั้นให้ความร้อนกลับขึ้นไปจนถึง 170 °C ด้วยอัตรา 5 °C/min; (a) การให้ความร้อนในครั้งที่ 1; (b) การให้ความร้อนในครั้งที่ 2



ภาพประกอบ 6 DSC curve แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก:

(a) 0; (b) 10; (c) 20; (d) 30; (e) 40; (f) 50; (g) 60; (h) 70; (i) 80; (j) 90; (k) 100 ตามลำดับ

1.2 การศึกษาพฤติกรรมการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิกลาสทรานซิชันโดยใช้หลักการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์

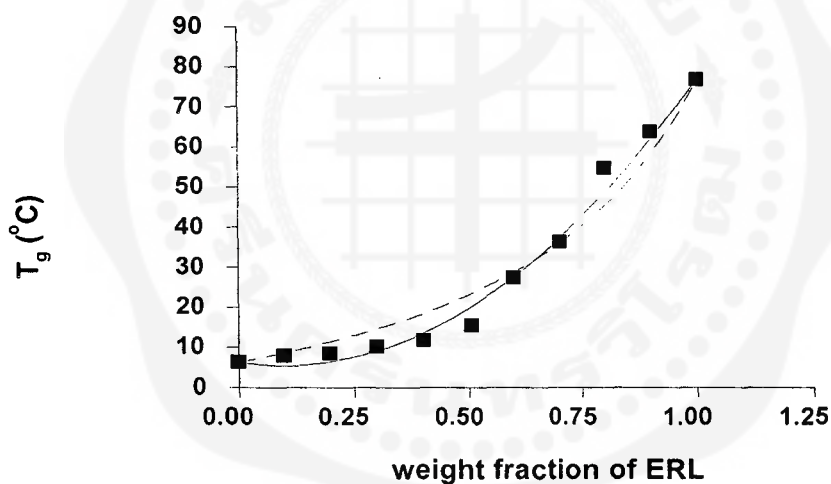
วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างค่า T_g ของ ERL ที่มี CPM ความเข้มข้น 0 – 100 % w/w ที่ได้จาก DSC กับค่า T_g ที่ได้จากการทำนายด้วยสมการกอร์ดอน-เทเลเลอร์ และสมการของ Kwei ซึ่งเป็นสมการอนุพันธ์ของสมการกอร์ดอน-เทเลเลอร์ โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยแบบไม่เชิงเส้น (non-linear regression) ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (coefficient of determination; R^2) ที่ได้จากการวิเคราะห์ค่า T_g ของสารผสม CPM ใน ERL ความเข้มข้น 0 – 100% w/w ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC กับค่า T_g ที่ได้จากสมการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์ และสมการของ Kwei มีค่าเท่ากับ 0.9606 และ 0.9881 ตามลำดับ (รูป 7) นั่นคือ สมการของ Kwei สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่า T_g ของสารผสม CPM ใน ERL ได้ดีกว่าสมการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์ แสดงว่าค่า T_g ของสารผสม CPM ใน ERL เป็นผลจากสัดส่วนโดยน้ำหนักของ CPM ใน ERL และอันตรกิริยาระหว่าง CPM กับ ERL

จากการทำ run test พบว่าค่า T_g ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC และค่า T_g ที่ได้จากการทำนายโดยใช้สมการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์ และสมการของ Kwei มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า P-value เท่ากับ 0.06667 และ 0.2619 ตามลำดับ แสดงว่า สมการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์ และสมการของ Kwei สามารถอธิบายการลดลงของค่า T_g ของสารผสมเมื่อ

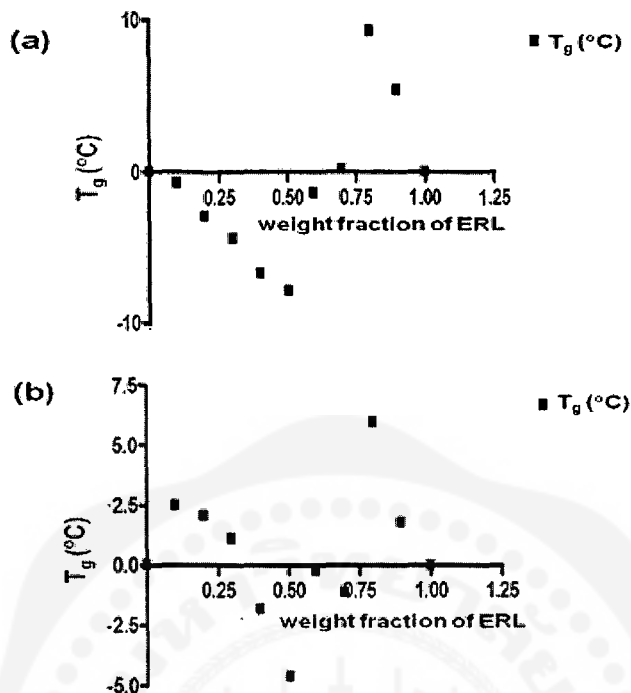
สัดส่วนของ CPM เพิ่มขึ้นได้ นั่นคือ สมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอร์ของ CPM ที่มีต่อ ERL สามารถอธิบายด้วยทฤษฎีของกอร์ดอน-เทเลเลอร์

อย่างไรก็ตาม จาก residual plot ของค่า T_g ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC กับที่ได้จากสมการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์ และสมการของ Kwei พบว่าไม่แสดงการกระจายอย่างอิสระของข้อมูล (non-randomness) ดังแสดงในรูป 8 แสดงว่าสมการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์ และสมการของ Kwei ยังไม่สามารถอธิบายพฤติกรรมการเปลี่ยนแปลง T_g ของสารผสม CPM ใน ERL ได้อย่างสมบูรณ์

จากการวิเคราะห์การถดถอยแบบไม่เชิงเส้นกับสมการของ Kwei พบว่าค่า K และค่า q ที่ได้จากการวิเคราะห์มีค่าเท่ากับ 1.008 และ -88.02 ตามลำดับ ซึ่งค่า q เป็นค่าที่แสดงความแข็งแกร่งของการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างสารที่เป็นองค์ประกอบในพอลิเมอร์ผสม การที่ q มีค่าติดลบ แสดงว่าพันธะที่เกิดขึ้นระหว่าง CPM กับ ERL เป็นพันธะที่มีความแข็งแกร่งน้อยกว่าพันธะที่เกิดขึ้นภายในโมเลกุลชนิดเดียวกัน



ภาพประกอบ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า T_g กับสัดส่วนโดยน้ำหนักของ ERL ในสารผสม: (■) T_g ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC; (----) T_g ที่ได้จากสมการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์; (○) T_g ที่ได้จากสมการของ Kwei



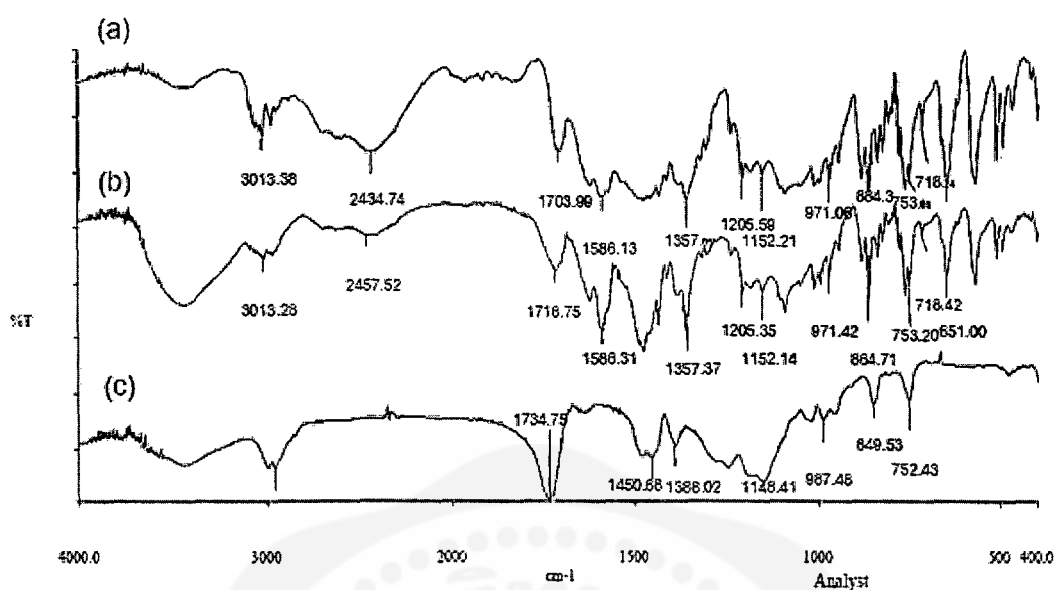
ภาพประกอบ 8 Residual plot ที่ได้จากการวิเคราะห์การถดถอยแบบไม่เชิงเส้นของค่า T_g ที่ได้จากการทดลองกับสมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ (a); และสมการของ Kwei (b)

1.3 การวิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างคลอเฟนิรามีน มาลีเอตกับ Eudragit® RL โดยใช้fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

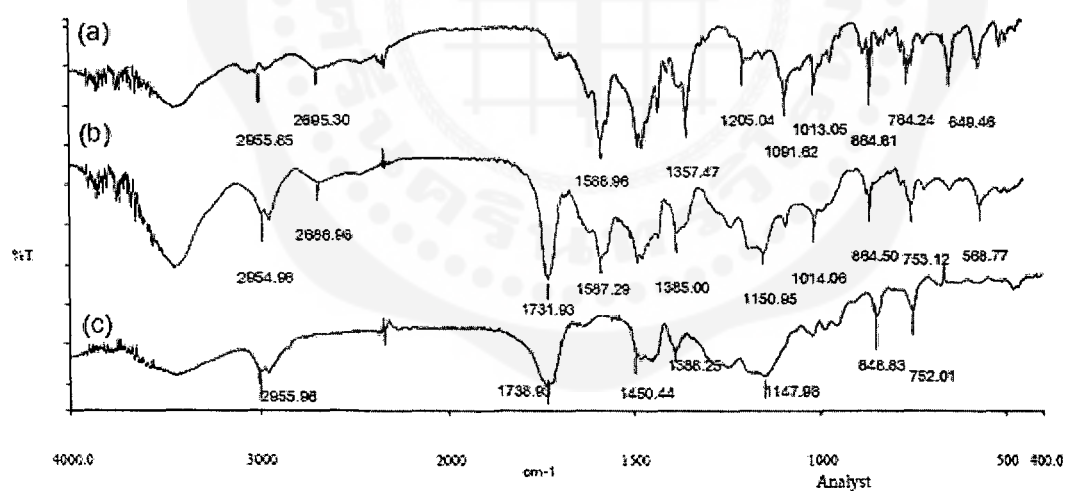
FTIR spectrum ของ CPM ปรากฏพีกที่ 3013 และ 2434 cm^{-1} ซึ่งเป็นพีกที่แสดงหมู่ฟังก์ชันของ C-H stretching vibration ของ aromatic hydrocarbon และ alkane ตามลำดับ การปรากฏพีกที่ 1703 cm^{-1} แสดงถึงหมู่ฟังก์ชันของ C-O stretching vibration ของ carboxylic acid ส่วน FTIR spectrum ของ ERL ปรากฏพีกที่ 1734 cm^{-1} ซึ่งเป็นพีกที่แสดงหมู่ฟังก์ชันของ RCOO-strong band of ester group^(3, 23) สำหรับ FTIR spectrum ของสารผสมในรูป physical mixture ของ CPM ใน ERL ที่ความเข้มข้น 40 % w/w พบว่าพีกของ carbonyl stretching vibration ของ

ester group มีการเคลื่อนที่จาก 1734 cm^{-1} มาที่ 1716 cm^{-1} แสดงว่ามีการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่าง carbonyl group ของ ERL กับ carboxylic acid group ของ CPM ดังแสดงในรูป 9

จาก FTIR spectra ของ ERL ที่ผ่านการหลอมเหลว ปรากฏพีกของ carbonyl stretching vibration ของ ester group ที่ 1739 cm^{-1} พบว่าในสารผสมของ CPM ใน ERL ความเข้มข้น 40 % w/w ในรูป melted mixture มีการเคลื่อนที่ของ carbonyl stretching vibration peak ของ ERL จาก 1739 cm^{-1} มาที่ 1731 cm^{-1} บ่งบอกถึงการเกิดอันตรกิริยาที่ไม่แข็งแรงระหว่าง CPM กับ ERL ดังแสดงในรูป 10 ซึ่งสอดคล้องกับการวิเคราะห์การถดถอยแบบไม่เชิงเส้น (non-linear regression) ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (coefficient of determination; R^2) ที่ได้จากการวิเคราะห์ค่า T_g ของสารผสม CPM ใน ERL ความเข้มข้น 0 – 100% w/w ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC กับที่พบค่า T_g ที่ได้จากการสมการของ Kwei มีค่าเท่ากับ 0.9881 ซึ่งสูงกว่าค่า T_g ที่ได้จากการสมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ นั่นคือ สมการของ Kwei สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่า T_g ของสารผสม CPM ใน ERL ได้ดีกว่าสมการของกอร์ดอน-เทลเลอร์ แสดงว่าค่า T_g ของสารผสม CPM ใน ERL เป็นผลจากสัดส่วนโดยน้ำหนักของ CPM ใน ERL และอันตรกิริยาระหว่าง CPM กับ ERL และสอดคล้องกับค่า q จากสมการของ Kwei ซึ่งมีค่าติดลบ



ภาพประกอบ 9 FTIR spectra: (a) CPM; (b) 40 % w/w CPM ใน ERL ในรูป physical mixture; (c) ERL



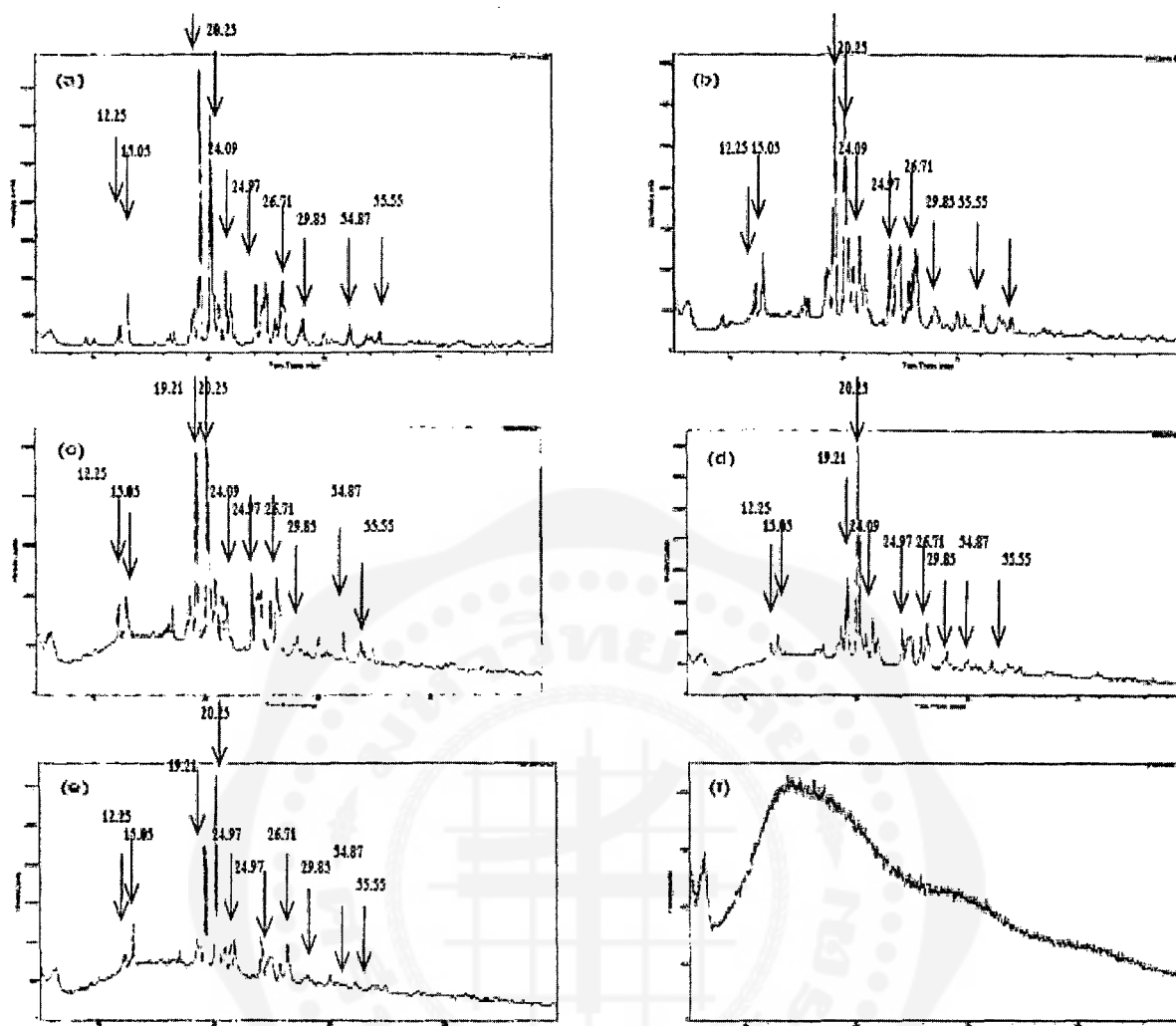
ภาพประกอบ 10 FTIR spectra ของสารที่ผ่านการหลอมเหลว: (a) CPM; (b) สารผสมระหว่าง CPM ใน ERL ความเข้มข้น 40 % w/w; (c) ERL

1.4 การประเมินระดับความเป็นผลึกของคลอเฟนิรามีน มาลิเอต ในแผ่นฟิล์ม เปรียบเทียบกับ physical mixture ด้วยเทคนิค XRPD

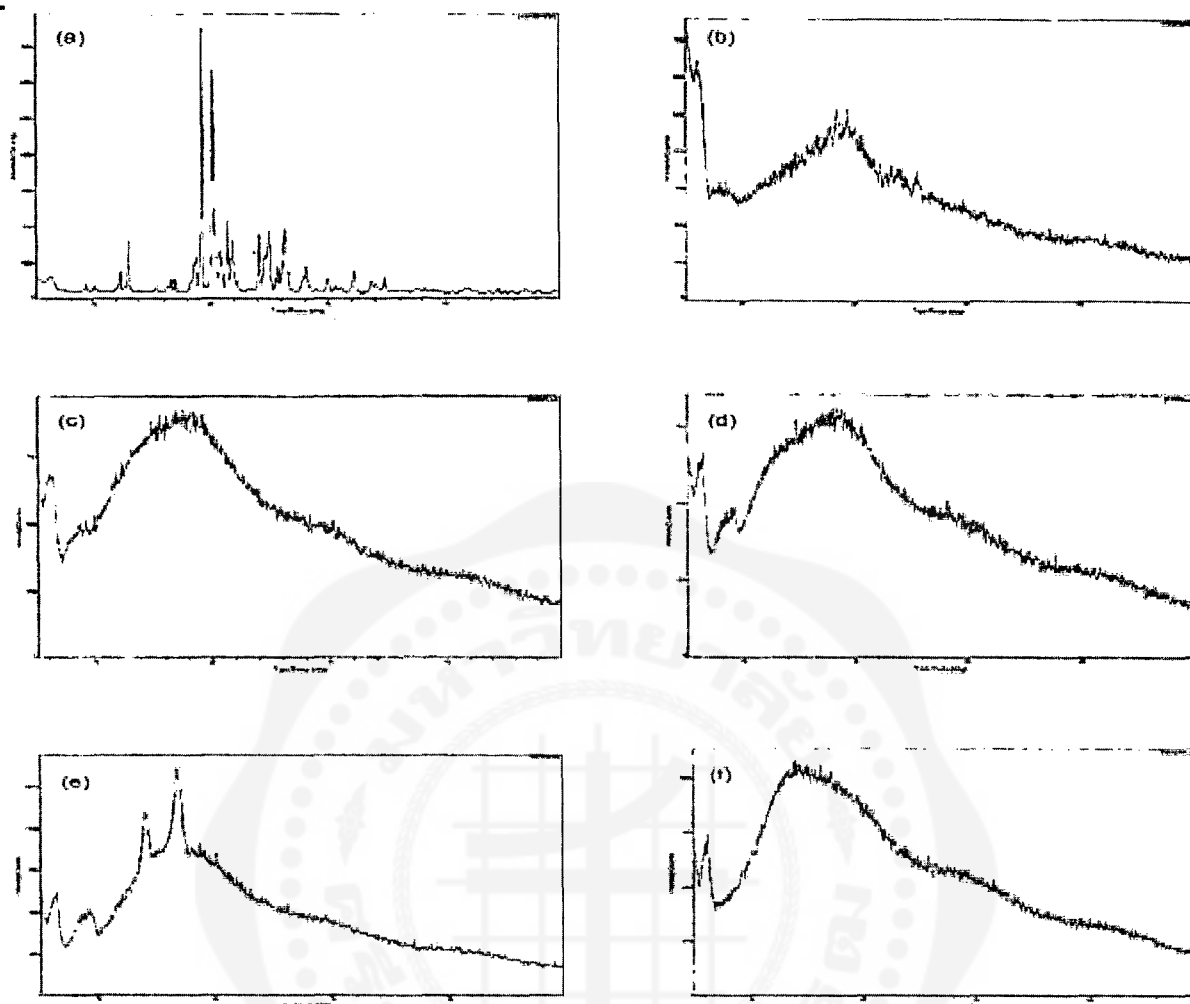
จากรูป 11 แสดง XRPD pattern ของ CPM, ERL ฟิล์มที่มี CPM สัดส่วนโดยน้ำหนัก ต่างๆ กัน พบว่า XRPD pattern ของ CPM ปรากฏ diffraction peak ที่ตำแหน่ง คือ 12.25, 13.03, 19.21, 19.29, 21.14, 24.09, 24.97, 26.71, 29.83, 34.07 และ 35.55 two theta(degree) ดังแสดงในรูป 11(a) ซึ่งสอดคล้องกับผลงานวิจัยของ Manjusha R และคณะ⁽⁴⁰⁾ ที่พบ diffraction peak ของ CPM ที่ตำแหน่ง 12 – 35 two theta(degree) แสดงถึงความเป็นผลึกของ CPM เมื่ออยู่ในสภาวะปกติทั่วไป เมื่อพิจารณา XRPD pattern ของสารผสม (physical mixture) เมื่อความเข้มข้นของ CPM ใน ERL ลดลง ในรูปแบบ physical mixture ที่ 60, 40, 30, 20% CPM ใน ERL พบว่า XRPD pattern ยังคงปรากฏ diffraction peak ที่ตำแหน่งที่ตำแหน่งเดิมแต่ลักษณะ diffraction peak มีความเข้ม (Intensity) ลดลง ตามลำดับ ดังแสดงในรูป 11(b-e) นั่นคือ CPM ที่กระจายใน ERL ฟิล์มอยู่ในรูปผลึก ขณะที่ XRPD pattern ของ ERL ฟิล์มปรากฏ halo pattern ซึ่งเป็นสมบัติของสารที่อยู่ในรูปอสัณฐานเช่นเดียวกับ XRPD pattern ของ ERL powder ดังแสดงในรูป 11(f) และ 12(f)

ในขณะที่เมื่อพิจารณา XRPD pattern ของ ERL ฟิล์มที่มี CPM สัดส่วนต่างๆ ซึ่งเตรียมเสร็จใหม่ๆ แสดงว่า CPM ใน ERL ฟิล์มที่เตรียมเสร็จใหม่ๆ อยู่ในรูป ออสัณฐาน (amorphous form) ดังแสดงในรูป 12(b-e) นั่นคือ CPM ที่กระจายใน ERL ฟิล์มอยู่ในรูปอสัณฐาน จากการศึกษาสมบัติทางความร้อนของ ERL ที่มี CPM ในรูปอสัณฐานสัดส่วนต่างๆ พบว่า T_g ของ ERL ลดลงเมื่อสัดส่วนโดยน้ำหนักของ CPM สูงขึ้น ดังนั้น ERL ฟิล์มที่มี CPM ในรูปอสัณฐานที่ความเข้มข้นสูงขึ้นย่อมมีค่า T_g ลดลงตามไปด้วย

ตามหลักการของ Gordon-taylor ที่ใช้ในการทำนายพฤติกรรมการเปลี่ยนแปลงของ T_g โดยพิจารณาตามความสัมพันธ์ระหว่างค่า T_g ของตัวอย่างระบบอสัณฐานผสม และสัดส่วนโดยน้ำหนักของของแข็งในระบบ จึงสามารถนำมาอธิบายพฤติกรรมการเปลี่ยนแปลงของ T_g ของ CPM ใน ERL เมื่อ CPM อยู่ในรูปอสัณฐาน ในการอธิบายความสัมพันธ์เชิงปริมาณ (Quantitative way) ได้



ภาพประกอบ 11 XRPD pattern: (a) CPM; ERL เตรียมเสร็จที่เวลา (1 สัปดาห์) ที่มี CPM เปรี่เซ็นต์โดยน้ำหนัก (physical mixture): (b) 60; (c) 40; (d) 30; (e) 20; (f) 0



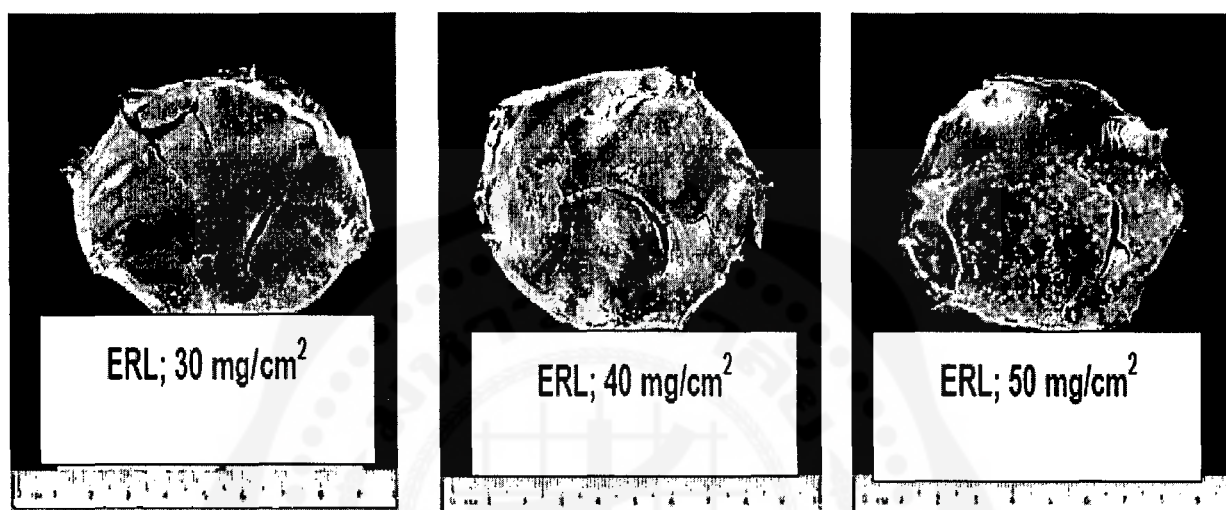
ภาพประกอบ 12 XRPD pattern: (a) CPM (physical mixture); ERL พิล์ม เตรียมเสร็จที่เวลา (1 สัปดาห์) ที่มี CPM เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก: (b) 60; (c) 40; (d) 30; (e) 20; (f) 0

2. การพัฒนาแผ่นฟิล์มคลอเฟนิรามัน มาลีเอตที่ใช้ Eudragit®RL เป็นสารควบคุมการปลดปล่อย

2.1 การหาปริมาณของ ERL ต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่ในการพัฒนาแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

จากรูป 13(a) แสดงลักษณะของแผ่นฟิล์มที่ใช้ ERL เป็นสารก่อก่อฟิล์มปริมาณ 30 mg/cm^2 มีลักษณะได้เนื้อฟิล์มใส เป็นแผ่น มีความหนาของแผ่นฟิล์มอยู่ในช่วง $0.37 \pm 0.08 \text{ mm}$ มีความบาง เปราะแตกง่าย เมื่อใช้ ERL ปริมาณ 40 และ 50 mg/cm^2 ดังแสดงในรูป 13(b) และ (c) ตามลำดับ พบว่าเนื้อฟิล์มที่ได้มีลักษณะแตกต่างกัน คือปริมาณ ERL 50 mg/cm^2 มีลักษณะได้เนื้อฟิล์มค่อนข้างขุ่น มีความเหนียว ยึดหยุ่นน้อย เป็นแผ่นหนา คือมีความหนาของแผ่นฟิล์มอยู่ในช่วง $0.67 \pm 0.05 \text{ mm}$ ซึ่งมีความหนามากที่สุดในทุกสูตรตำรับ โดยเมื่อเทียบกับแผ่นฟิล์มที่ใช้ ERL

แผ่นฟิล์มที่ใช้ ERL เป็นสารก่อฟิล์มปริมาณ 40 mg/cm^2 พิจารณาจากลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์ม ERL มีลักษณะเป็นแผ่นฟิล์มที่คงรูปอยู่ได้ ไม่กรอบแตกหักง่าย เนื้อฟิล์มใส ความหนาของแผ่นฟิล์มอยู่ในช่วง $0.48 \pm 0.03 \text{ mm}$ ดังแสดงในรูปที่ 13(b) จึงทำให้สรุปได้ว่าปริมาณของ ERL ต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่ในการพัฒนาแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่เหมาะสมในการก่อให้เกิดแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ที่คงรูปอยู่ได้คือ 40 mg/cm^2



ภาพประกอบ 13 แสดงลักษณะแผ่นอครีเลทฟิล์มที่เตรียมเสร็จ (48 ชั่วโมง) ที่ใช้ ERL เป็นสารก่อฟิล์มปริมาณต่างๆ ในหน่วย mg/cm^2 : (a) 30; (b) 40; (c) 50

2.2 การพัฒนาแผ่นฟิล์มคลอเฟนิรามีน มาลีเอตที่ใช้ Eudragit® RL เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยา

การเลือกสูตรตำรับ ERL ฟิล์มควบคุมการปลดปล่อย CPM จะพิจารณาจากความหนา (thickness) สมบัติเชิงกล ได้แก่ ความทนต่อแรงดึง (tensile strength) และค่าระยะยืด ณ จุดขาด (elongation at break) ของแผ่นฟิล์มที่ใช้ ERL เป็นสารก่อฟิล์มในปริมาณ 40 mg/cm^2 โดยมี CPM ความเข้มข้น 15, 20, 30, 40, 60 % w/w เปรียบเทียบกับ ERL ฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 40 % w/w ผสมรวมกับ PEG ความเข้มข้น 10 % w/w และ เปรียบเทียบกับ ERL ฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 15 % w/w ผสมรวมกับ PEG ความเข้มข้น 5 % w/w

โดยมีที่มาจากการศึกษาเทียบสมบัติเชิงกลของ ERL ฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 40 % w/w ในสูตรตำรับที่มีและไม่มี PEG ทำให้ทราบว่าความเข้มข้นของสารที่ทำหน้าที่เป็นพลาสติกไซเซอร์มีผลต่อสมบัติเชิงกลที่ดีของการพัฒนาแผ่นฟิล์มที่ใช้ในการนำส่งยา ดังนั้นในการพัฒนาแผ่นฟิล์ม ERL ให้มีสมบัติเชิงกลและการปลดปล่อยยาที่เหมาะสม โดยมี CPM เป็นตัวยาสำคัญและทำหน้าที่เป็นพลาสติกไซเซอร์ให้แก่ตำรับจึงทำการศึกษาโดยลดความเข้มข้นของ CPM ใน ERL ในสูตรตำรับ

ทั้งที่มีและไม่มี PEG ทำการศึกษาโดยผสม CPM กับ ERL ในสูตรตำรับทั้งที่มีและไม่มี PEG ในสูตรตำรับแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์จึงมีการประเมินสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ ความหนา (thickness) ของแผ่นฟิล์ม ความทนต่อแรงดึง (tensile strength) ค่าระยะยืด ณ จุดขาด (elongation at break) ของแผ่นฟิล์มของแผ่นฟิล์ม CPM ใน ERL

จากตาราง 12 แสดงผลการศึกษาความหนา (thickness) แรงสูงสุดที่ใช้ในการดึง (Maximum load) ความทนต่อแรงดึง (tensile strength) ค่าระยะยืด ณ จุดขาด (elongation at break) ของแผ่นฟิล์ม CPM ใน ERL เมื่อพิจารณาลักษณะของแผ่นฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้นต่างๆพบว่าที่ความเข้มข้น 15, 20, 30 และ 40% w/w มีลักษณะได้เนื้อฟิล์มที่คงรูปอยู่ได้ และคงความใส โดยแผ่นฟิล์มที่ความเข้มข้น 15% w/w จะมีความใสและมีความบางมากที่สุด มีความหนาของแผ่นฟิล์มอยู่ในช่วง 0.2495 ± 0.019 mm สำหรับแผ่นฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 60% w/w พบว่าลักษณะเป็นแผ่นฟิล์มที่มีความแข็ง ลักษณะขุ่นขาวอย่างชัดเจน ไม่มีความยืดหยุ่น กรอบแตกหักง่าย และมีความหนาของแผ่นฟิล์มอยู่ในช่วง 0.676 ± 0.058 mm

เมื่อเทียบแผ่นฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 40% w/w ที่เท่ากัน ระหว่างไม่มีและมี PEG ความเข้มข้น 10 % w/w พบว่าแผ่นฟิล์มที่มี PEG มีลักษณะขุ่นขาว มีความยืดหยุ่นน้อย และมีความหนาของแผ่นฟิล์มอยู่ในช่วง 0.860 ± 0.041 mm ซึ่งเป็นมากกว่าแผ่นฟิล์มที่ไม่มี PEG ดังแสดงในรูป 14(d) และ 15(b) ตามลำดับ

และเมื่อพิจารณาลักษณะของแผ่นฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้นต่างๆพบว่าที่ความเข้มข้น 15% w/w ที่มีและไม่มี PEG พบว่ามีลักษณะได้เนื้อฟิล์มที่คงรูปอยู่ได้ และคงความใส ทั้งคู่ มีความหนาของแผ่นฟิล์มอยู่ในช่วง 0.1523 ± 0.095 และ 0.2495 ± 0.019 mm ตามลำดับ ดังแสดงในรูป 14(a) และ 15(a) ตามลำดับ

ตาราง 12 ความหนา, tensile strength, % elongation at break และ modulus of elasticity ของ ERL ฟิล์มที่มี CPM สัดส่วนโดยน้ำหนักต่างๆ (n = 3) ที่เวลา 1 สัปดาห์

CPM:ERL	Maximum Load (N)	Thickness (mm)	Elongation at break (%)	Tensile strength (MPa)	Modulus of elasticity (MPa)
15%CPM	21.230 ± 11.114	0.275 ± 0.105	30.71 ± 0.766	3.76 ± 0.936	181.59 ± 17.602
20%CPM	18.486 ± 1.252	0.366 ± 0.080	202.84 ± 3.791	4.24 ± 0.035	62.77 ± 5.990
30%CPM	9.297 ± 0.258	0.560 ± 0.090	224.50 ± 18.45	3.30 ± 0.075	42.79 ± 5.610
40%CPM	2.623 ± 0.066	0.483 ± 0.035	249.54 ± 0.316	2.56 ± 0.051	32.49 ± 0.830
60%CPM	4.293 ± 0.783	0.676 ± 0.058	17.22 ± 1.01	1.08 ± 0.050	174.94 ± 51.050
15%CPM+PEG	14.486 ± 2.170	0.181 ± 0.005	94.58 ± 8.279	1.203 ± 0.030	29.58 ± 10.629
40%CPM+PEG	12.045 ± 1.690	0.860 ± 0.041	4.955 ± 1.32	2.37 ± 0.026	170.11 ± 26.440

สมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 15, 20, 30, 40 % w/w พบว่า ค่า elongation at break เพิ่มขึ้น ขณะที่ค่า modulus of elasticity และ tensile strength ลดลงเมื่อ สัดส่วนของ CPM เพิ่มขึ้น ซึ่งมีหลายการศึกษาพบว่า CPM ทำหน้าที่เป็นพลาสติกไซเซออร์และ สามารถช่วยปรับปรุงสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มได้^(8, 10, 41) จากการที่ CPM เป็นสารที่มีน้ำหนัก โมเลกุลต่ำ (low molecular weight, LMW) จึงสามารถเข้าไปแทรกตัวอยู่ระหว่างโมเลกุลของพอลิ เมอร์ โดยไปลดแรงของพันธะที่ใช้ในการเชื่อมต่อกันของสายพอลิเมอร์ (polymer chain secondary bonding)⁽¹⁸⁾ ส่งผลให้การเคลื่อนขยับหรือไถลตัวของสารไซโซพอลิเมอร์เกิดได้มากขึ้น ทำให้พอลิ เมอร์สามารถเข้ามาเชื่อมหรือรวมตัวกันได้ จนได้แผ่นฟิล์มที่มีสมบัติทางเคมีกายภาพที่ดีได้ คือพอลิ เมอร์มีความอ่อนตัวและยืดตัวได้ดีขึ้น⁽³⁾ สามารถทำให้พอลิเมอร์ในระบบมีความยืดหยุ่น (flexibility) มากขึ้น เพิ่มระยะของการดึงยืด (elongation) ด้วยการลดความหนืดของพอลิเมอร์ที่หลอมเหลว (polymer melt viscosity) ลดค่าโมดูลัสความยืดหยุ่น (modulus of elasticity)^(3, 4) สำหรับแผ่นฟิล์ม ที่มี CPM ความเข้มข้น 60 % w/w แสดงสมบัติเชิงกลไม่เป็นตามทฤษฎีนั้นเป็นเพราะพบการตก ผลึกของ CPM ในแผ่นฟิล์ม ERL ซึ่งแสดงว่า CPM ไม่สามารถแสดงสมบัติความเป็นพลาสติกไซ เซออร์ได้ และเหตุผลหนึ่งคือความสามารถในการละลายของ CPM ที่มีปริมาณมากเกินไปในสูตร ตำรับของแผ่นฟิล์ม ERL จึงทำให้ได้แผ่นฟิล์มที่มีสีขาวขุ่น ลักษณะแข็ง ไม่ยืดหยุ่น สูญเสียสมบัติ เชิงกลที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม

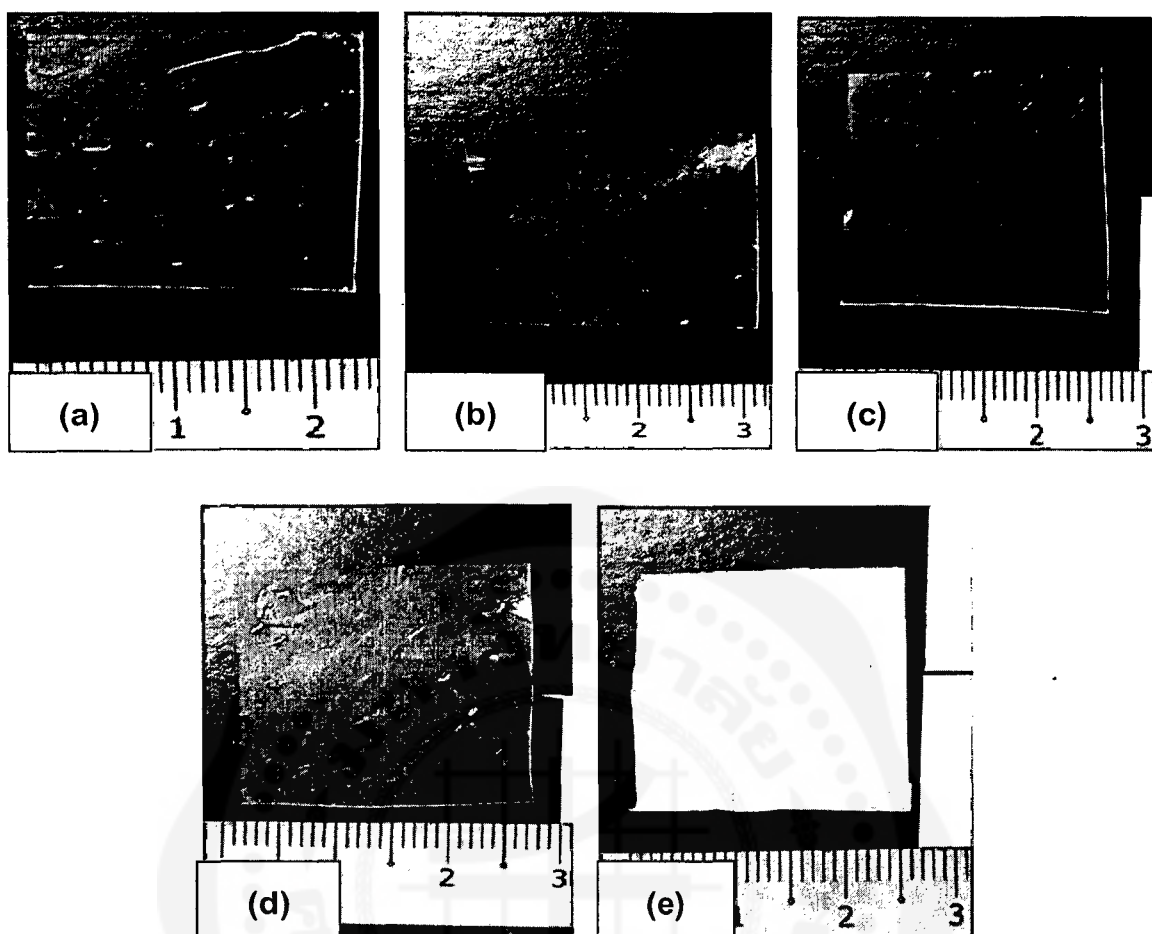
เมื่อศึกษาเปรียบเทียบสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มในตำรับที่มี CPM ความเข้มข้น 40 % w/w ที่มีและไม่มี PEG พบว่า ตำรับที่มี PEG มีค่า elongation at break ที่ต่ำมาก และมีค่า modulus of elasticity ที่สูง แสดงถึงการสูญเสียสมบัติเชิงกลที่เหมาะสมของของแผ่นฟิล์มที่ดี ซึ่ง อาจเกิดจากการตกผลึกของ CPM ในแผ่นฟิล์ม ERL ทำให้ CPM ไม่สามารถแสดงสมบัติความ เป็นพลาสติกไซเซออร์ได้ จึงไม่สามารถช่วยปรับปรุงคุณสมบัติเชิงกลของ ERL ฟิล์มได้ และอีกเหตุผล หนึ่งคือความสามารถในการละลายของ CPM และ PEG ซึ่งพบว่าทั้ง CPM และ PEG มีปริมาณ มากเกินไปในสูตรตำรับของแผ่นฟิล์ม ERL มีผลทำให้ค่า modulus และ tensile strength เพิ่มขึ้น elongation ลดลง⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

แต่ทั้งตำรับแผ่นฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 40 % w/w ที่มีและไม่มี PEG ยังไม่ก่อให้เกิด แผ่นฟิล์ม CPM ใน ERL ที่ดีได้ โดยพิจารณาจากค่า tensile strength ที่มีค่าน้อยกว่า 4 ซึ่งจากการ สร้างแผ่นฟิล์มโดยทั่วไปควรมีค่าความยืดหยุ่นและความเป็นพลาสติก (tensile strength > 4.0 MPa)⁽¹⁸⁾

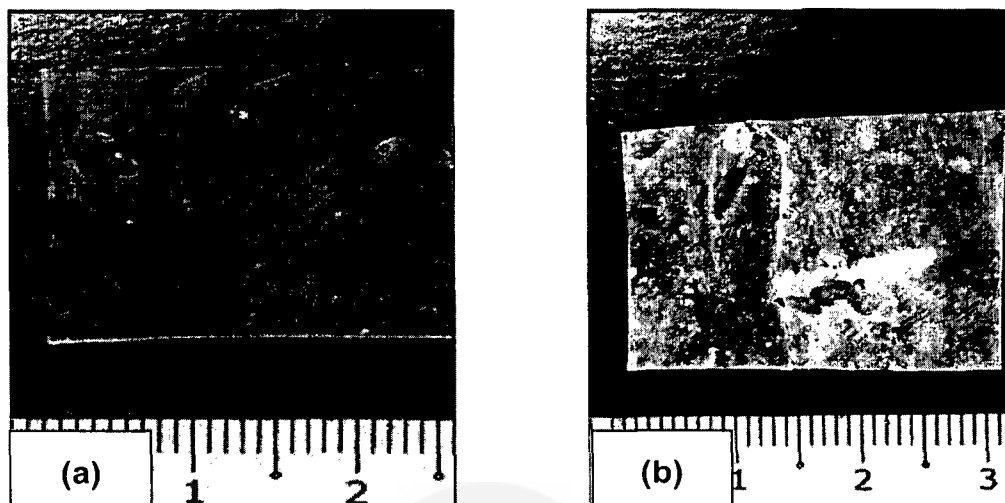
จากการศึกษาเทียบสมบัติเชิงกลของ ERL ฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 40 % w/w ใน สูตรตำรับที่มีและไม่มี PEG ทำให้ทราบว่าความเข้มข้นของสารที่ทำหน้าที่เป็นพลาสติกไซเซออร์ มีผล ต่อสมบัติเชิงกลที่ดีของการพัฒนาแผ่นฟิล์มที่ใช้ในการนำส่งยา ดังนั้นในการพัฒนาแผ่นฟิล์ม ERL ให้มีสมบัติเชิงกลและการปลดปล่อยยาที่เหมาะสม โดยมี CPM เป็นตัวยาสำคัญและทำหน้าที่เป็น

พลาสติกไฮเซอรให้แก่ตำรวจจึงทำการศึกษาโดยลดความเข้มข้นของ CPM ใน ERL ในสูตรตำรวจทั้งที่มีและไม่มี PEG ทำการศึกษาโดยผสม CPM กับ ERL ในสูตรตำรวจทั้งที่มีและไม่มี PEG ในสูตรตำรวจแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์จึงมีการประเมินสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ ความหนา (thickness) ของแผ่นฟิล์ม ความทนต่อแรงดึง (tensile strength) ค่าระยะยืด ณ จุดขาด (elongation at break) ของแผ่นฟิล์มของแผ่นฟิล์ม CPM ใน ERL

เมื่อประเมินสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 15% w/w ที่มีและไม่มี PEG พบว่า มีสมบัติเชิงกลคือความยืดหยุ่นและความเป็นพลาสติกได้ดีไม่แตกต่างกันโดยแสดงค่า tensile strength อยู่ที่ 20.18 ± 0.254 และ 6.043 ± 2.348 ตามลำดับ ซึ่งจากการสร้างแผ่นฟิล์มโดยทั่วไปควรมีค่าความยืดหยุ่นและความเป็นพลาสติก ($\text{tensile strength} > 4.0 \text{ MPa}$)⁽¹⁸⁾ แสดงว่าทั้ง 2 สูตรตำรวจแสดงสมบัติเชิงกลที่เหมาะสม เป็นผลมากจากการที่จากการที่ CPM ที่ทำหน้าที่เป็นพลาสติกไฮเซอร เข้าไปแทรกตัวอยู่ระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์ โดยจะไปทำให้แรงพันธะที่ใช้ในการเชื่อมต่อกันของแต่ละพอลิเมอร์ (polymer chain secondary bonding)⁽¹⁸⁾ ส่งผลให้มีการเคลื่อนขยับหรือไถลตัวของสารโซ่พอลิเมอร์เกิดได้มากขึ้น ทำให้พอลิเมอร์สามารถเข้ามาเชื่อมหรือรวมตัวกันได้ จนได้แผ่นฟิล์มที่มีสมบัติทางเคมีกายภาพที่ดีได้จึงให้สมบัติเชิงกลได้เช่นเดียวกับการใส่ PEG ซึ่งทำหน้าที่เป็นพลาสติกไฮเซอรอีกชนิดหนึ่ง ด้านกลการทำหน้าที่ของพลาสติกไฮเซอรนั้นพบว่าผลของการที่สารที่ทำหน้าที่เป็นพลาสติกไฮเซอรในพอลิเมอร์นั้นจะส่งเสริมหน้าที่ได้มากขึ้นหากมีสามารถมีปริมาณที่เหมาะสมและความเข้าเป็นเนื้อเดียวกันได้ดีกับพอลิเมอร์ที่เป็นองค์ประกอบ^(45, 46)



ภาพประกอบ 14 ลักษณะ ERL ฟิล์มที่เตรียมเสร็จ (48 ชั่วโมง) ที่มี CPM ความเข้มข้นเปอร์เซ็นต์
โดยน้ำหนัก: (a) 15 (b) 20; (c) 30; (d) 40; (e) 60



ภาพประกอบ 15 ลักษณะ ERL फिल्मที่เตรียมเสร็จ (48 ชั่วโมง) ของ CPM ใน ERL
ที่ (a) 15 %w/w of CPM + PEG และ (b) ที่ 40%w/w of CPM + PEG ตามลำดับ

2.3 การประเมินสมบัติการดูดซับน้ำ (water absorption) ของแผ่นฟิล์ม

ด้านสมบัติการดูดซับน้ำ (water absorption) ของแผ่นฟิล์ม จากตารางที่ 13 แสดงสมบัติการดูดซับน้ำของ ERL फिल्मที่มี CPM สัดส่วน 20, 30, 40, 60 % w/w ในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ 75% (ที่มีสารละลายอิ่มตัวของโซเดียมคลอไรด์)

ตาราง 13 water absorption ที่ 75 % RH ของ ERL फिल्मที่มี CPM สัดส่วนโดยน้ำหนักต่างๆ
(n = 3) ที่เวลา 1 สัปดาห์

CPM:ERL	Thickness (mm)	Water absorption (wt%)
20%CPM	0.366±0.080	4.39±0.828
30%CPM	0.560±0.090	4.72±2.906
40%CPM	0.483±0.035	5.41±0.639
60%CPM	0.676±0.058	2.57±0.342
40%CPM+PEG	0.860±0.041	0.97±0.387

พบว่า ERL พิล์มที่มี CPM สัดส่วน 30 % w/w ดูดซับน้ำได้มากที่สุด จากการศึกษานี้ของ Lin และคณะ⁽⁴⁷⁾ ที่กล่าวว่าสมบัติการดูดซับน้ำ (water absorption) ของแผ่นฟิล์ม ERL จะขึ้นอยู่กับชนิดของแผ่นฟิล์ม ERL และ plasticizers ที่ใช้ เมื่อเทียบ ERL พิล์มที่มี CPM สัดส่วน 20 , 30 และ 40% w/w พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ CPM ความสามารถในการดูดซับน้ำจึงเพิ่มขึ้น เนื่องจาก CPM ทำหน้าที่เป็นพลาสติกไฮโดรฟิลิกที่มีความชอบน้ำ (hydrophilic plasticizer) จึงมีความสามารถในการยอมให้น้ำซึมผ่านได้ดี แต่เมื่อพิจารณา ERL พิล์มที่มี CPM สัดส่วน 60% w/w กลับดูดซับน้ำได้ลดลง เป็นผลมาจากการตกผลึกของ CPM ดังแสดงในรูป 14(d) ที่เกิดจากการมีปริมาณมากเกินไปในแผ่นฟิล์ม ERL เกิดการแทรกตัวของ CPM ในระหว่างสายของพอลิเมอร์ ทำให้เกิดการเคลื่อนขยับของแต่ละโมเลกุลได้น้อยลง ไม่สามารถลด intermolecular force ของสายพอลิเมอร์ได้ โมเลกุลจึงยึดจับกันแน่นขึ้น ส่งผลให้สัมประสิทธิ์ในการแพร่ของน้ำนั้นลดลง ความสามารถในการดูดซับน้ำจึงลดลงตามไปด้วย

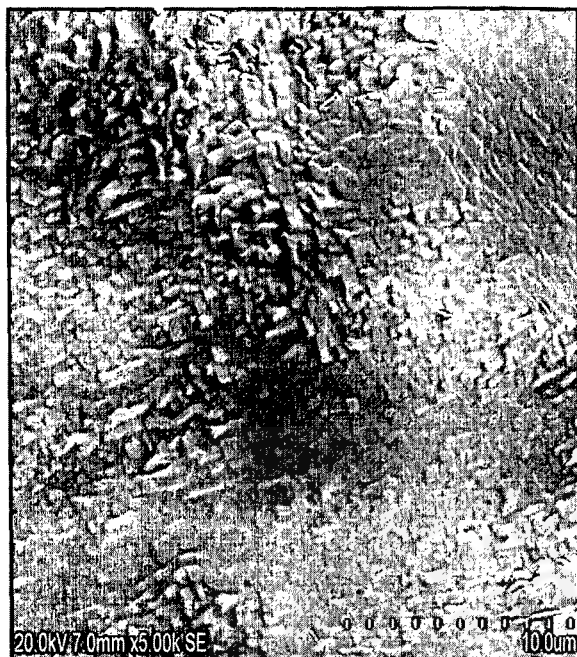
เมื่อเทียบสมบัติการดูดซับน้ำของแผ่นฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 40% w/w ที่เท่ากันระหว่างมีและไม่มี PEG ความเข้มข้น 10 % w/w แผ่นฟิล์มที่มี PEG พบว่าสมบัติการดูดซับน้ำจึงลดลงอย่างมาก เป็นเพราะการตกผลึกของ CPM ในแผ่นฟิล์ม ERL ทำให้ CPM ไม่สามารถแสดงสมบัติความเป็นพลาสติกไฮโดรฟิลิกได้ จึงไม่สามารถช่วยปรับปรุงคุณสมบัติเชิงกลของ ERL พิล์มได้ เรื่องความสามารถในการละลายของ CPM และ PEG ซึ่งพบว่าทั้ง CPM และ PEG พบการตกผลึกของทั้ง CPM และ PEG ที่มีปริมาณมากเกินไปในสูตรตำรับของแผ่นฟิล์ม ERL ซึ่งอาจทำให้เกิดผลทำให้โมเลกุลยึดจับกันแน่นขึ้น ส่งผลให้สัมประสิทธิ์ในการแพร่ของน้ำนั้นลดลง ความสามารถในการดูดซับน้ำจึงลดลงตามไปด้วย

2.4 การวิเคราะห์แผ่นฟิล์มด้วยจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope; SEM)

เมื่อส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด ERL ฟิล์มที่มี CPM ความเข้มข้น 40 % w/w พบว่ามีลักษณะเห็นอนุภาค ของ CPM (แท่งสี่เหลี่ยมผืนผ้ายาว) เป็นผลึกแทรกตัวอยู่ในแผ่นฟิล์ม ERL เกิดการเชื่อมรวมกันของอนุภาคพอลิเมอร์ (coalescence) ดังแสดงในรูป 16(a) และเมื่อพิจารณา ERL ฟิล์มที่มีความเข้มข้นของ CPM ที่เท่ากันแต่มี PEG ความเข้มข้น 10 % w/w พบว่ามีลักษณะเป็นผลึกที่ชัดเจนของอนุภาค ของ CPM (แท่งสี่เหลี่ยมผืนผ้ายาว) และ ผลึกของ PEG (สี่เหลี่ยมผืนผ้า) เป็นผลึกแทรกตัวรวมอยู่ในแผ่นฟิล์ม ERL อย่างชัดเจน ดังแสดงในรูป 16(c) จากการวิเคราะห์แผ่นฟิล์ม ERL จากภาพถ่าย SEM ทำให้เห็นผลึกของ CPM ที่ไม่สามารถละลายได้หมดในแผ่น ERL ฟิล์ม ที่ทำให้ส่งผลต่อสมบัติเชิงกลและความสามารถในการทำหน้าที่เป็นพลาสติกไฮเซออร์ของ CPM ได้ และยังเมื่อเพิ่ม PEG ความเข้มข้น 10% w/w ยิ่งพบการตกผลึกของทั้ง PEG และ CPM ที่มากขึ้น

ด้านการวิเคราะห์แผ่นฟิล์ม ERL ที่มี CPM ความเข้มข้น 15 % w/w ที่มีและไม่มี PEG ความเข้มข้น 5 % w/w พบว่าจากการลดความเข้มข้น ของ CPM แผ่นฟิล์ม ERL จาก 40% มาที่ความเข้มข้น 15 % ดังแสดงในรูป 17(a) แทบไม่พบผลึกของ CPM และ ERL แสดงถึงความเข้าเป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneous) และความสามารถในการละลายได้ดีของ CPM ในแผ่นฟิล์ม ERL และเมื่อมีการเติม PEG ความเข้มข้น 5 % w/w ดังแสดงในรูป 17(b) พบลักษณะเห็นอนุภาคซึ่งไม่สามารถระบุได้ว่าเป็น ของ CPM , ERL เกิดการเชื่อมรวมกันของอนุภาคพอลิเมอร์ (coalescence) เป็นผลึกที่แทรกตัวอยู่ในแผ่นฟิล์ม ERL ซึ่งนั่นเป็นผลจากการที่ CPM สามารถแสดงสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซออร์โดยกลไกไปลดแรงของพันธะที่ใช้ในการเชื่อมต่อกันของสายพอลิเมอร์ (polymer chain secondary bonding)⁽¹⁸⁾ ส่งผลให้การเคลื่อนขยับหรือไถลตัวของสารโพลีเมอร์เกิดได้มากขึ้น ทำให้พอลิเมอร์สามารถเข้ามาเชื่อมหรือรวมตัวกันได้

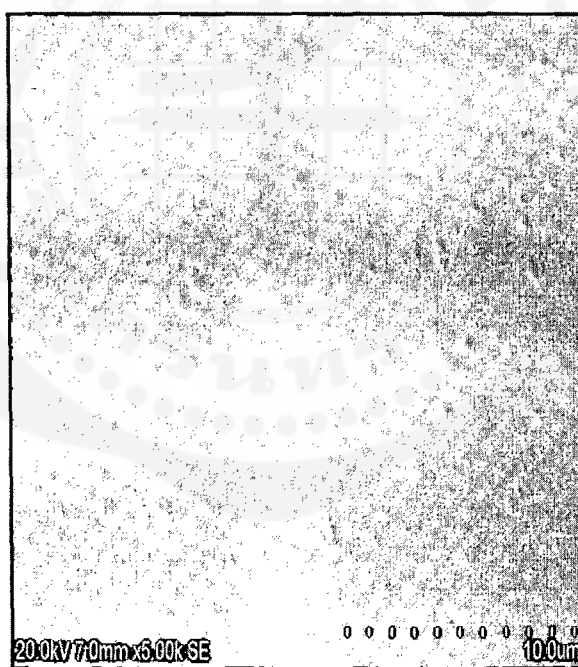
(a)



(b)

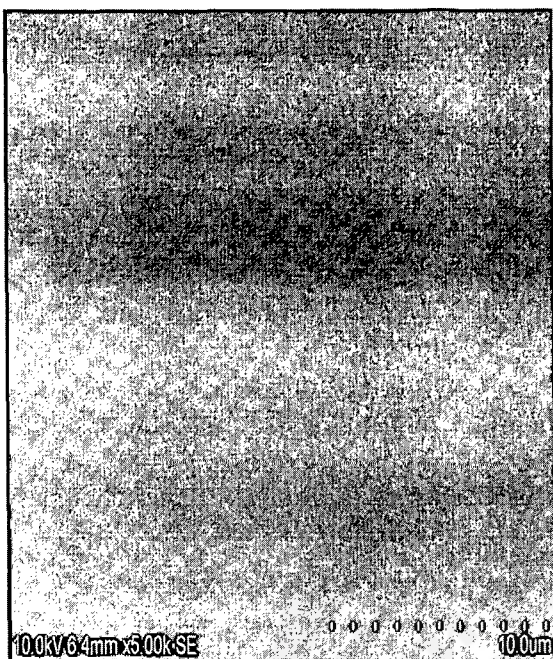


(c)

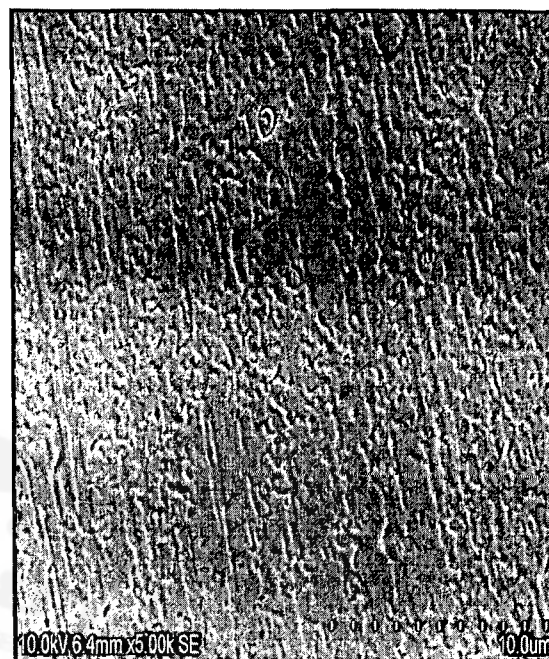


ภาพประกอบ 16 ภาพถ่าย SEM ของ ERL ฟิล์ม ที่เตรียมเสร็จเป็นเวลา 1 สัปดาห์ ที่มี CPM ความเข้มข้น % w/w: (a) 40; (b) 40 + PEG 10 % w/w; (c) 0 ที่สภาวะการเก็บรักษา ณ อุณหภูมิห้อง กำลังขยาย 5,000 เท่า

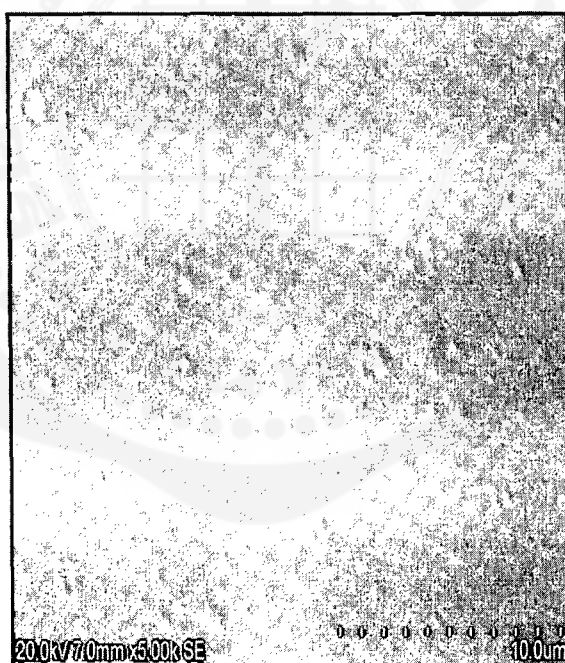
(a)



(b)



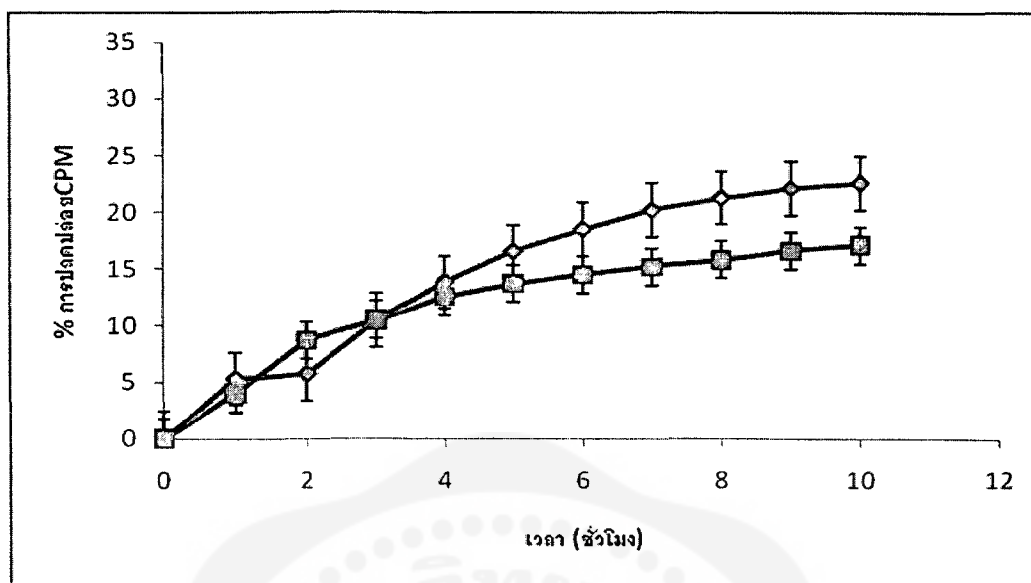
(c)



ภาพประกอบ 17 ภาพถ่าย SEM ของ ERL ฟิล์มที่เตรียมเสร็จเป็นเวลา 1 สัปดาห์ ที่มี CPM ความเข้มข้นเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก: (a) 15; (b) 15 + PEG 5 % w/w; (c) 0 ที่สภาวะการเก็บรักษา ณ อุณหภูมิห้อง กำลังขยาย 5,000 เท่า

2.5 การศึกษาการปลดปล่อยยาออกจากแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

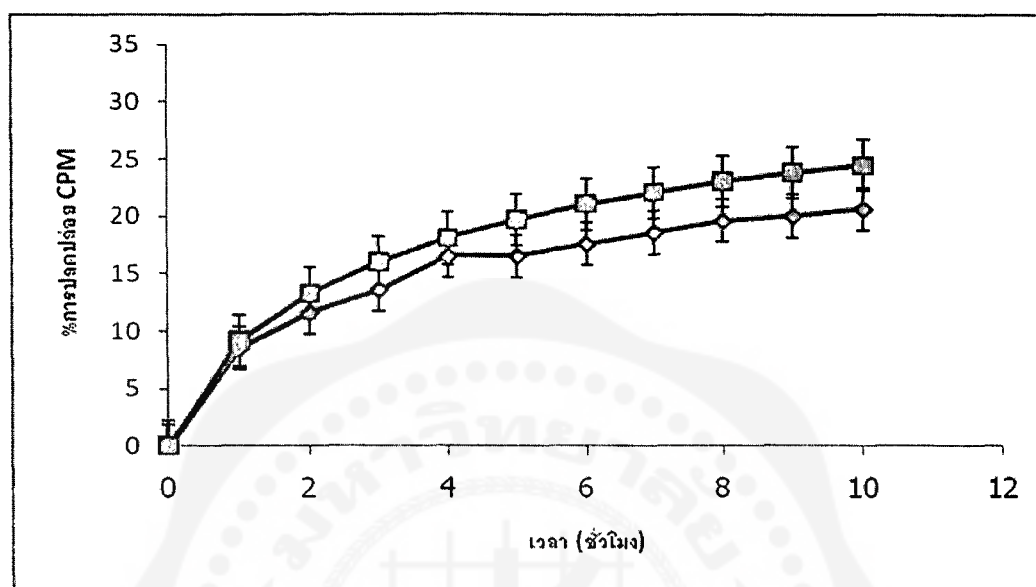
จากรูป 18 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ความเข้มข้น 40% w/w ออกจาก ERL ฟิล์มที่มีและไม่มี PEG ที่เวลาต่างๆ พบว่าสูตรตำรับที่ไม่มี PEG มีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL ฟิล์มเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป และที่เวลา 10 ชั่วโมง เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL มีค่าเท่ากับ 22.55 % เช่นเดียวกับสูตรตำรับที่มี PEG พบว่ามีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL ฟิล์มเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป และที่เวลา 10 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL มีค่าเท่ากับ 17.10 % ซึ่งน้อยกว่าสูตรตำรับที่ไม่มี PEG พบว่าปัจจัยของพลาสติกไซเซอร์ที่มีผลต่อการปลดปล่อยยามีหลายปัจจัยเช่น ชนิดและปริมาณของพลาสติกไซเซอร์ ความเข้ากันได้ของพลาสติกไซเซอร์กับพอลิเมอร์^(37, 48) ทำให้เมื่อพิจารณาสูตรตำรับ 40% CPM ที่มี PEG พบว่าทั้ง CPM และ PEG เป็นพลาสติกไซเซอร์ที่มีความชอบน้ำ (Hydrophillic plasticizer) ทั้งคู่ โดยทั่วไปการเพิ่มปริมาณพลาสติกไซเซอร์โดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นชนิดที่มีความชอบน้ำ ก็จะส่งผลเพิ่มความสามารถในการยอมให้น้ำซึมผ่านได้ดี⁽⁴⁹⁾ จากกลไกของพลาสติกไซเซอร์ที่เข้าไปลด intermolecular force ของสายพอลิเมอร์เพิ่มเกิดการเคลื่อนขยับของแต่ละโมเลกุล โมเลกุลจึงยึดจับกันแบบหลวมๆ ส่งผลให้สัมประสิทธิ์ในการแพร่มีมากขึ้น การซึมผ่านของยาก็มากขึ้น การปลดปล่อยยาจึงมากขึ้นตามไปด้วย แต่ผลการปลดปล่อย CPM จากสูตรตำรับ 40% CPM ที่มี PEG กลับในผลที่ตรงกันข้าม ซึ่งนั่นอาจเกิดจากการพบการตกผลึกของ ในแผ่นฟิล์ม ERL ทำให้ CPM ไม่สามารถแสดงสมบัติความเป็นพลาสติกไซเซอร์ได้ โดยการศึกษาสมบัติเชิงความร้อนของ CPM ที่ใช้เทคนิค DSC พบว่า CPM ในรูปอสัณฐานเท่านั้นที่จะสามารถลด T_g ของ ERL ได้ ดังนั้นการพบผลึกของ CPM ในแผ่นฟิล์ม ERL จึงไม่สามารถช่วยปรับปรุงคุณสมบัติเชิงกลของ ERL ฟิล์มได้ และอีกเหตุผลหนึ่งซึ่งส่งผลให้มีการปลดปล่อยยาที่ลดลงก็คือเรื่องความสามารถในการละลายของ CPM และ PEG ซึ่งพบว่าทั้ง CPM และ PEG พบการตกผลึกของทั้ง CPM และ PEG ที่มีปริมาณมากเกินไปในสูตรตำรับของแผ่นฟิล์ม ERL ซึ่งอาจทำให้เกิดผลทำให้โมเลกุลยึดจับกันแน่นขึ้น ส่งผลให้สัมประสิทธิ์ในการแพร่ของน้ำนั้นลดลงความสามารถในการดูดซับน้ำลดลง การซึมผ่านของยาจึงลดลง การปลดปล่อยยาจึงลดลงตามไปด้วย⁽⁵⁰⁾



ภาพประกอบ 18 การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL फिल्मที่เตรียมเสร็จ (1 สัปดาห์) ที่มี CPM ความเข้มข้น 40 % w/w: (◇) without PEG; (□) with PEG

จากรูป 19 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ความเข้มข้น 15% w/w ออกจาก ERL फिल्मที่มีและไม่มี PEG ที่เวลาต่างๆ พบว่าสูตรตำรับที่ไม่มี PEG มีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL फिल्मเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป และที่เวลา 10 ชั่วโมง เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL มีค่าเท่ากับ 20.64 % เช่นเดียวกับสูตรตำรับที่มี PEG พบว่ามีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL फिल्मเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป และที่เวลา 10 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL มีค่าเท่ากับ 24.45 % ซึ่งสูงกว่าสูตรตำรับที่ไม่มี PEG ซึ่งพบว่าทั้งสูตรตำรับที่มีและไม่มี PEG ที่ไม่พบผลึกของ CPM ที่ความเข้มข้น 15 % w/w นั้นหมายความว่า CPM อยู่ในรูป Amorphous form ซึ่งเป็นรูปแบบที่แสดงสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอรั จึงแสดงให้เห็นการเชื่อมรวมกันของอนุภาคพอลิเมอร์ (coalescence) ทำให้พบว่าเมื่อมีสัดส่วนของ CPM และ ERL พอลิเมอร์ ที่เหมาะสมซึ่งแสดงถึงความสามารถในการละลายได้หมดของ CPM ในแผ่นฟิล์ม ERL ในตำรับจะสามารถลด T_g ของ ERL फिल्मได้ เมื่อ T_g ของ ERL फिल्मลดลง ที่อุณหภูมิห้องพอลิเมอร์จึงเปลี่ยนสถานะจาก glassy ไปเป็น rubbery ส่งผลเพิ่มความสามารถในการยอมให้น้ำซึมผ่านได้ดี⁽⁴⁹⁾ จากกลไกของพลาสติกไฮเซอรัที่เข้าไปลด intermolecular force ของสายพอลิเมอร์ เพิ่มเกิดการเคลื่อนขยับของแต่ละโมเลกุล โมเลกุลจึงยึดจับกันแบบหลวมๆ ส่งผลให้สัมประสิทธิ์ในการแพร่มีมากขึ้น การซึมผ่านของยาก็มากขึ้น การปลดปล่อยยาจึงมากขึ้นตามไปด้วย ในขณะที่ ERL फिल्मที่มี CPM ความเข้มข้นเท่ากัน คือ 15 % w/w ที่มี PEG (plasticizer) มีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL फिल्मสูงกว่า เนื่องจาก

PEG สามารถแสดงสมบัติความเป็นพลาสติกไฮเซอรัชนิดที่ชอบน้ำ การเพิ่มปริมาณพลาสติกไฮเซอรั มักจะส่งผลให้เกิดการซึมผ่านได้มากขึ้น จากการที่เกิดการเคลื่อนขยับของแต่ละโมเลกุลในแผ่นพอลิเมอร์ ก็ยิ่งส่งผลต่อการปลดปล่อยยาที่เพิ่มมากขึ้น



ภาพประกอบ 19 การปลดปล่อย CPM ออกจาก ERL พิล์มที่เตรียมเสร็จ (1 สัปดาห์) ที่มี CPM ความเข้มข้น 15 % w/w: (◇) without PEG; (□) with PEG

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายและข้อเสนอแนะ

1. สรุปผลการวิจัย อภิปราย

การศึกษาสมบัติความเป็นพลาสติกไซเซอ์ของคลอเฟนิรามีน มาลีเอต ที่มีต่อ ERL โดยเทคนิค DSC พบว่า T_g ของ ERL ลดลงเมื่อความเข้มข้นของ CPM ในรูปอสัณฐานในพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ซึ่งมีพฤติกรรมคล้ายกับการเปลี่ยนแปลงค่า T_g ของพอลิเมอร์ผสมตามทฤษฎีของกอร์ดอน-เทเลเลอร์ จากการวิเคราะห์การถดถอยแบบไม่เชิงเส้นของค่า T_g ที่ได้จาก DSC กับ T_g ที่ทำนายได้จากสมการกอร์ดอน-เทเลเลอร์และสมการของ Kwei ซึ่งเป็นสมการอนุพันธ์ พบว่า R^2 มีค่าเท่ากับ 0.9606 และ 0.9881 ตามลำดับ นั่นคือ สมการของ Kwei สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่า T_g ของ ERL เมื่อความเข้มข้นของ CPM เพิ่มขึ้น ได้ดีกว่าสมการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์

จากการทำ run test พบว่าค่า T_g ที่ได้จากการทดลองมีค่าไม่แตกต่างจาก T_g ที่ได้จากการทำนายโดยสมการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์ (P-value = 0.06667) และสมการของ Kwei (P-value = 0.2619) นั่นคือ สมบัติความเป็นพลาสติกไซเซอ์ของ CPM ที่มีต่อ ERL สามารถอธิบายด้วยทฤษฎีของกอร์ดอน-เทเลเลอร์ อย่างไรก็ตาม residual plot ที่ได้จากการวิเคราะห์การถดถอยแบบไม่เชิงเส้นของค่า T_g ที่ได้จาก DSC กับ T_g ที่ทำนายได้จากสมการกอร์ดอน-เทเลเลอร์ และสมการของ Kwei มีการกระจายข้อมูลอย่างไม่เป็นอิสระ แสดงว่าทั้งสมการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์ และสมการของ Kwei ยังไม่สามารถอธิบายพฤติกรรมของการเปลี่ยนแปลง T_g ของสารผสม CPM ใน ERL ได้อย่างสมบูรณ์

เนื่องจากพฤติกรรมการเปลี่ยนแปลง T_g ของสารผสม CPM ใน ERL สามารถอธิบายด้วยสมการของ Kwei ได้ดีกว่าสมการของกอร์ดอน-เทเลเลอร์ บ่งชี้ถึงอันตรกิริยาระหว่าง CPM และ ERL ซึ่งสอดคล้องกับ FTIR spectra ของสารผสมของ CPM ใน ERL ความเข้มข้น 40 % w/w ในรูป melted mixture มีการเคลื่อนที่ของ carbonyl stretching vibration peak ของ ERL จาก 1739 cm^{-1} มาที่ 1731 cm^{-1} บ่งบอกถึงการเกิดอันตรกิริยาที่ไม่แข็งแรงระหว่าง CPM กับ ERL ซึ่งสอดคล้องกับค่า q จากสมการของ Kwei ซึ่งมีค่าติดลบ

จากการที่ CPM ในรูปอสัณฐานสามารถลด T_g ของ ERL นั่นคือ CPM ที่อยู่ในรูปอสัณฐานเท่านั้นที่ทำหน้าที่เป็นพลาสติกไซเซอ์ และสามารถช่วยปรับปรุงสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มได้ เนื่องจาก CPM เป็นสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight, LMW) จึงสามารถเข้าไปแทรกตัวอยู่ระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์ โดยไปลดแรงของพันธะที่ใช้ในการเชื่อมต่อกันของสายพอลิเมอร์ (polymer chain secondary bonding) ส่งผลให้มีการเคลื่อนขยับหรือไถลตัวของสายพอลิเมอร์เกิดได้มากขึ้น ทำให้พอลิเมอร์สามารถเข้ามาเชื่อมหรือรวมตัวกันได้ จนได้แผ่นฟิล์มที่มีสมบัติทางเคมีกายภาพที่ดีได้ คือพอลิเมอร์มีความอ่อนตัวและยืดตัวได้ดีขึ้น สามารถทำให้พอลิเมอร์

ในระบบมีความยืดหยุ่น (flexibility) มากขึ้น เพิ่มระยะของการดึงยืด (elongation) ด้วยการลดความหนืดของพอลิเมอร์ที่หลอมเหลว (polymer melt viscosity) ลดค่าโมดูลัสความยืดหยุ่น (modulus of elasticity)

การศึกษาการปลดปล่อยยาออกจาก ERL फिल्मที่มี CPM ความเข้มข้น 15 และ 40 % w/w ในสถานะที่มีและไม่มี PEG พบว่า ที่ความเข้มข้น 15 % w/w CPM อครีเลทฟิล์มที่มี PEG ในสูตรตำรับ มีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจากแผ่นฟิล์มสูงกว่าสูตรตำรับที่ไม่มี PEG มีค่าเท่ากับ 24.49% และ 20.64% ตามลำดับ แต่ที่ความเข้มข้น 40 % w/w CPM อครีเลทฟิล์มที่มี PEG ในสูตรตำรับ มีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย CPM ออกจากแผ่นฟิล์มต่ำกว่าสูตรตำรับที่ไม่มี PEG เหตุผลหลักๆอยู่ 2 ประการคือการตกผลึกของ ในแผ่นฟิล์ม ERL ทำให้ CPM ไม่สามารถแสดงสมบัติความเป็นพลาสติกไหลเซอร์ได้ โดยการศึกษาสมบัติเชิงความร้อนของ CPM ที่ใช้เทคนิค DSC พบว่า CPM ในรูปอสัณฐานเท่านั้นที่จะสามารถลด T_g ของ ERL ได้ ดังนั้นการพบผลึกของ CPM ในแผ่นฟิล์ม ERL จึงไม่สามารถช่วยปรับปรุงคุณสมบัติเชิงกลของ ERL फिल्मได้ และอีกเหตุผลหนึ่งซึ่งส่งผลให้มีการปลดปล่อยยาที่ลดลง ก็คือเรื่องความสามารถในการละลายของ CPM และ PEG ซึ่งพบว่าทั้ง CPM และ PEG พบการตกผลึกของทั้ง CPM และ PEG ที่มีปริมาณมากเกินไปในสูตรตำรับของแผ่นฟิล์ม ERL ซึ่งอาจทำให้เกิดผลทำให้โมเลกุลยึดจับกันแน่นขึ้น ส่งผลให้สัมประสิทธิ์ในการแพร่ของน้ำนั้นลดลง ความสามารถในการดูดซับน้ำลดลง การซึมผ่านของยาจึงลดลง การปลดปล่อยยาจึงลดลงตามไปด้วย

2. ข้อเสนอแนะ



บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Guy RH. Current status and future of transdermal drug delivery. *Pharm Res.* 1996;13(12):1765-9.
2. Quan D. Transdermal Drug Delivery Systems (TDDS): Challenges and Potential. *Transdermal Magazine.* 2011;3:6-12.
3. Rajan R, David SRN, Kajal G, Sanjoy Kumar D, Jasmina K, Arunabha N. Design and in vitro evaluation of chlorpheniramine maleate from different eudragit based matrix patches: Effect of plasticizer and chemical enhancers. *ARS Pharmaceutica* 2010;50(4):177-94.
4. Sevgi G, Sedef EM, Ozsoy Y. Plasticizer in Transdermal Drug Delivery Systems. In: Luqman DM, editor. *Recent Advances in Plasticizer.* Rijeka, Croatia: Intech; 2012.p. 91-112.
5. Senichev V.Y, Tereshatov V.V. Influence of plasticizer on the glass transition temperature of polymer. In: Wypych G, editor. *Handbook of Plasticizers.* New york, USA: ChemTec; 2004. p. 218-27.
6. Snejdova E, Dittrich M. Pharmaceutical Application of Plasticized Polymers. In: Luqman DM, editor. *Recent advances in Plasticizers.* Rijeka, croatia: InTech; 2012. p. 69-88.
7. Rani BS, Rao BL, Sowjanya DS, Rajasokhar D, Prasanthi M, Basha SB. Designing and characterization of chlorpheniramine maleate transdermal patches. *IJAPS.* 2013;4(2):254-69.
8. Andronis V, Messiha M, Plakoginnis F. Design and evaluation of transdermal chlorpheniramine maleate drug delivery system. *Pharm Acta Helv.* 1995;70(4):301-6.
9. Siepmann F, Brun VL, Siepmann J. Drugs acting as plasticizers in polymeric systems: A quantitative treatment. *J Control Release* 2006(115):298-306.
10. Ceschel GC, Maffei P, Gentile M. Design and evaluation of a new transdermal formulation containing chlorpheniramine maleate. *Drug Dev Ind Pharm* 1999;25(9):1035-9.
11. Wiranidchapong C, Tucker IG, Rades T, Kulvanich P. Miscibility and interactions between 17beta-estradiol and Eudragit RS in solid dispersion. *J Pharm Sci* 2008;97(11):4879-88.

12. Wiranidchapong C. Solid state and thermal behavior of 17beta-estradiol in ammonioethyl methacrylate ester copolymer. In: Raghvendra D, editor. Sex hormone. Rijeka: InTech; 2012. p. 403-30.
13. Claeys B, Coen RD, Geest BG, Rosa VR et al. Structural modifications of polymethacrylates: Impact on thermal behavior and release characteristics of glassy solid solutions. *Eur J Pharm Biopharm* 2013(85):1206-40.
14. Zhu Y. Properties of Polymeric Drug Delivery Systems Prepared by Hot-melt Extrusion. [dissertation]. Texas: Austin University; 2002.
15. Barry B. Structure, function, diseases, and topical treatment of human skin. In: Barry B, editor. Dermatological formulations. New York: Marcel Dekker; 1983. p. 1-48.
16. Jose JJ, Narayanacharyuiu R, Mathew M. Formulation and evaluation of felodipine transdermal patches. *Int J Pharm and Bio sci.* 2013;2(4):448-61.
17. Zhu Y, Shah, N.H., Malick, A.W., Infeld, M.H. & McGinity, J.W. Solid-state plasticization of an acrylic polymer with chlorpheniramine maleate and triethyl citrate. *Int J Pharm.* 2002;241(2):301-10.
18. Rahman M, Brazel C S. The Plasticizer market: an assessment of traditional plasticizer and research trend to meet new challenges. *Prog Polym Sci.* 2004;29(12):1223-48.
19. Clayton G. In: Clayton F, editor. Toxicology. 4 ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 1993-1994. p. 3042.
20. Wu C, McGinity JW. Influence of Ibuprofen as a Solid-State Plasticizer in Eudragit RS 30 D on the Physicochemical Properties of Coated Beads. *PharmSciTech.* 2001;4(7):35-43.
21. Nikam . EUDRAGIT A VERSATILE POLYMER. *Pharmacologyonline.* 2011;Sect. 152-64.
22. Chlorpheniramine - Compound Summary[Internet]. 2004 [cited 2005 Accessed March 2]; Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
23. Rajan RS, Rani ND, Jasmina K, Arunabha N. Studies on the effect of plasticizer on in vitro release and ex vivo permeation from Eudragit E 100 based chlorpheniramine maleate matrix type transdermal delivery system. *J Excipients and Food Chem.* 2010;1(2):1-12.
24. Rahul R, Amol VJ, Douglas EH. Poly(lactic acid) modifications. *Prog Polym Sci.* 2010;35(3):338-56.

25. Brostow W CR, Kalogeras IM , Vassilikou DA. Prediction of glass transition temperature: Binary blend and copolymers. *Material letter*. 2008;62:3152-5.
26. Wiranidchaphong C, Shuwisitku D , Tunvichien S. Prediction of glass transition temperature of Ibuprofen- Eudragit® RL blend by principle of Gordon-Taylor equation: Srinakharinwirot university; 2013.
27. Fedors RF. A method for estimating both the solubility parameter and molar volumes of liquids. *Polym EnggSci*. 1974;14(2):147-54.
28. Newman A. Making Amorphous API[Internet]. 2012[cited 2014 Accessed March 2]: Available from: www.seventhstreetdev.com.
29. Zografi HA. Making Amorphous Active Pharmaceutical Ingredient. *J Pharm Sci*. 1997;86:1-12.
30. Inc. MTI. Differential Scanning Calorimeter (DSC)[Internet]. 2015 [cited 2015]; Available from: us.mt.com/us/en/home/.../DSC.html.
31. Shinde AJ, Shinde AL, More HN. Design and evaluation of transdermal drug delivery system of gliclazide. *Asian J Pharm*. 2010;4:121-9.
32. Nicolet T. Introduction to Fourier Transform Infrared Spectrometry[Internet]. 2012[cited 2015]; Available from: www.thermonicolet.com.
33. Rajan RS, Rani ND, Jasmina K, Arunabha N. Effect of plasticizer on in vitro release and ex vivo permeation of chlorpheniramine maleate for ethyl cellulose polyvinyl prrolidone base matrix patches. *Farmacia*. 2013;61(5):975-90.
34. Harry GB. Polymorphism in pharmaceutical solid. 2nd ed. England: Wales. 2009.
35. Ammar HO, Salama HA, El-Nahhas SA, Elmotasem H. Design and evaluation of chitosan films for transdermal delivery of glimepiride. *Curr Drug Deliv*. 2008;5(4):290-8.
36. Haleblan J, McCrone W. Pharmaceutical applications of polymorphism. *J Pharm Sci*. 1969;58(8):911-29.
37. Shan YL, Chau JL, Yih-Yii L. Drug-polymer interaction affecting the mechanical properties, adhesion strength and release kinetics of piroxicam-loaded Eudragit E films plasticized with different plasticizers. *J Controlled Release*. 1995;33:375-81.
38. Thongsak K. Effect of epoxidized natural rubber on heat shrinkage and mechanical properties of poly(ethylene vinyl acetate). *Science and technology*. 2551.
39. United States Pharmacopeial Covention (USP). United States Pharmacopeia 32/National Formulary 27. Rockville; United States Pharmacopeial Covention: 2009.

40. Manjusha R, Anuja A, Yuvraj SN. Characterization and Biodegradation Studies for Interpenetrating Polymeric Network (IPN) of Chitosan-Amino Acid Beads. *SciRes*. 2011;2:71-84.
41. Repka MA, MiGinity W. Influence of Chlorpheniramine maleate on topical Hydroxypropylcellulose film produced by hot-melt extrusion. *Pharm Dev Technol*. 2001;6(3):297-304.
42. Jackson WJ, Caldwell Jr. Antiplasticization. II. Characteristics of antiplasticizers. *J. Appl. Polym. Sci*. 1967;11(2):211-26.
43. Anderson SL, Gruake EA, DeLassus PT, Kocher CW, Landes BG. A model for antiplasticization in polystyrene. *Macromolecules*. 1995;28:2944-54.
44. Michaelis M, Brummer R, Leopold CS. Plasticization and antiplasticization of an acrylic pressure sensitive adhesive by ibuprofen and their effect on the adhesion properties. *Eur J Pharm Biopharm*. 2014;86:234-43.
45. Gere JM, Timoshenko SP, editors. *Mechanics of materials*. Boston: PWS-KENT Publisher company; 1990.
46. Ngawhirunpat T, Worachun N, Opanasopit P, Rojanarata T, Panomsuk S. Cremophor RH40-PEG 400 microemulsions as transdermal drug delivery carrier for ketoprofen. *Pharm Dev Technol*. 2013;18(4):798-803.
47. Lin SY, Chen KS, Run-Chu L. Organic esters of plasticizers affecting the water absorption, adhesive property, glass transition temperature and plasticizer permanence of eudragit acrylic films. *J Control Release*. 2000;68(3):343-50.
48. Snejdrova E, Dittrich M. Pharmaceutically Used Plasticizers. In: Luqman DM, editor. *Recent advances in Plasticizers*. Rijeka, Croatia: InTech; 2012. p. 45-68.
49. Qussi B, Suess W. The influence of different plasticizers and polymers on the mechanical and thermal properties, porosity and drug permeability of free shellac film. *Drug Dev Ind Pharm*. 2006;32(4):403-12.
50. Ngai KL, Rendell RW, Yee AF, Plazek DJ. Antiplasticization effects on a secondary relaxation in plasticized glassy polycarbonates. *Macromolecules*. 1991;24(61-67).



ภาคผนวก

ภาคผนวก ก



ตารางแสดงหมู่ฟังก์ชันของ CPM, ERL และสารผสม CPM ใน ERL

สารตัวอย่าง	wave number (cm ⁻¹)		แสดงหมู่ฟังก์ชัน
	standard	test	
ERL	2962-2853	2955	C-H Stretching, alkane
	1750-1735	1734	RCOO - Strong band of ester group
	~1410	1450,1388	N-R quaternary amine salts
	1220-1020	1148	C-N Vibration, aliphatic
	800-600	752	C-Cl Vibration, aliphatic
CPM	~3030	3013	C-H Stretching aromatic vibration
	2760-2450	2434	C-H Stretching, alkane
	1800-1600	1703,1586	C-C Multiple bond stretching, aromatic
	1400-1300	1357	COOH carboxylate anion Stretching
	1350-1280	1205	C-N Vibration, aromatic 2° amine
	1220-1020	1152	C-N Vibration, aliphatic tertiary amine
	995-985	971	CH=CH Bending, alkene
	800-600	864	C-Cl Vibration, aliphatic
	~780	753	C-H Bending aromatic adjacent 3 hydrogen atom
40%CPM in	2962-2853	3013	C-H Stretching, alkane
ERL (physical Mixing)	1750-1735	1716	RCOO - Strong band of ester group
	1485-1445	1586	N-R quaternary amine salts
	1360-1310	1357	C-N Vibration, aromatic 2° amine
	1220-1020	1205	C-N Vibration, aliphatic
	1220-1020	1152	C-Cl Vibration, aliphatic
	800-600	753	C-H Bending aromatic 2 adjacent

ตารางแสดงหมู่ฟังก์ชันของ CPM, ERL และสารผสม CPM ใน ERL (ต่อ)

สารตัวอย่าง	wave number (cm ⁻¹)		แสดงหมู่ฟังก์ชัน
	standard	test	
40%CPM in	2962-2853	2954,2686	C-H Stretching, alkane
ERL (Melted)	1750-1735	1731	RCOO - Strong band of ester group
	1485-1445	1587	N-R quaternary amine salts
	1360-1310	1385	C-N Vibration, aromatic 2° amine
	1220-1020	1150	C-N Vibration, aliphatic
	1220-1020	1014	C-Cl Vibration, aliphatic
	800-600	753	C-H Bending aromatic 2 adjacent

(ดัดแปลงจากตารางของ Rajan⁽²³⁾)

ตารางแสดง Atom and Group Contribution to the Energy of Vaporization and
the Molar Volume at 25 °C

Atom or Group	Δe_i cal/ mole	Δv_i cm ³ /mole
CH ₃	1125	33.5
CH ₂	1180	16.1
CH	820	-1.0
C	350	-19.2
H ₂ C=	1030	28.5
-CH=	1030	13.5
C=	1030	-5.5
HC(triple bond)	920	27.4
-C(triple bond)	1690	6.5
Phenyl	7630	71.4
Phenylene (o,m,p)	7630	52.4
Phenyl (trisubstitued)	7630	33.4
Phenyl (tetrasubstitued)	7630	14.4
Phenyl (pentasubstitued)	7630	-4.6
Phenyl (hexasubstitued)	7630	-23.6
Ring Closure 5 or more atoms	250	16
Ring Closure 3 or 4 atoms	750	18
Conjugation in ring for each double bond	400	-2.2
Halogen attached to carbon atom with double bond	-20 percent of Δe_i of halogen	4.0
CO ₃ (carbonate)	4200	22.0
COOH	6600	28.5
CO ₂	4300	18.0
CO	4150	10.8

ตารางแสดง Atom and Group Contribution to the Energy of Vaporization and
the Molar Volume at 25 °C (ต่อ)

Atom or Group	Δe_i cal/ mole	Δv_i cm ³ /mole
CHO (aldehyde)	5100	22.3
CO ₂ CO ₂ (oxalate)	6400	37.3
C ₂ O ₃ (anhydride)	7300	30.0
HCOO (formate)	4300	32.5
CONH ₂	10000	17.5
CONH	8000	9.5
CON	7050	-7.7
HCON	6600	11.3
HCONH	10500	27.0
COCI	5000	38.0
NH ₂	3000	19.2
NH	2000	4.5
N	1000	-9.0
-N=	2800	5.0
CN	6100	24.0
NO ₂ (aliphatic)	7000	24.0
NO ₂ (aromatic)	3670	32.0
NO ₃	5000	33.5
NO ₂ (nitrite)	2800	33.5
SCN	4800	37.0
NCO	6800	35.0
NF ₂	1830	33.1
NF	1210	24.5
O	800	3.8
OH	7120	10.0

ตารางแสดง Atom and Group Contribution to the Energy of Vaporization and
the Molar Volume at 25 °C (ต่อ)

Atom or Group	Δe_i cal/ mole	Δv_i cm ³ /mole
OH (disubstituted or on adjacent C atoms)	5220	13.0
PO ₄	5000	28.0
PO ₃	3400	22.7
SH	3450	28.0
S	3380	12
S ₂	5700	23.0
SO ₃	4500	27.6
SO ₄	6800	31.5
F	1000	18.0
F (disubstituted)	850	20.0
F (trisubstituted)	550	22.0
CF ₂ (for perfluoro Compounds)	1020	23.0
CF ₃ (for perfluoro Compounds)	1020	57.5
Cl	2760	24.0
Cl (disubstituted)	2300	26.0
Cl (trisubstituted)	1800	27.3
Br	3700	30.0
Br (disubstituted)	2950	31.0
Br (trisubstituted)	2550	32.4
I	4550	31.5
I (disubstituted)	4000	33.3
I (trisubstituted)	3900	37.0

ตารางแสดง Atom and Group Contribution to the Energy of Vaporization and
the Molar Volume at 25 °C (ต่อ)

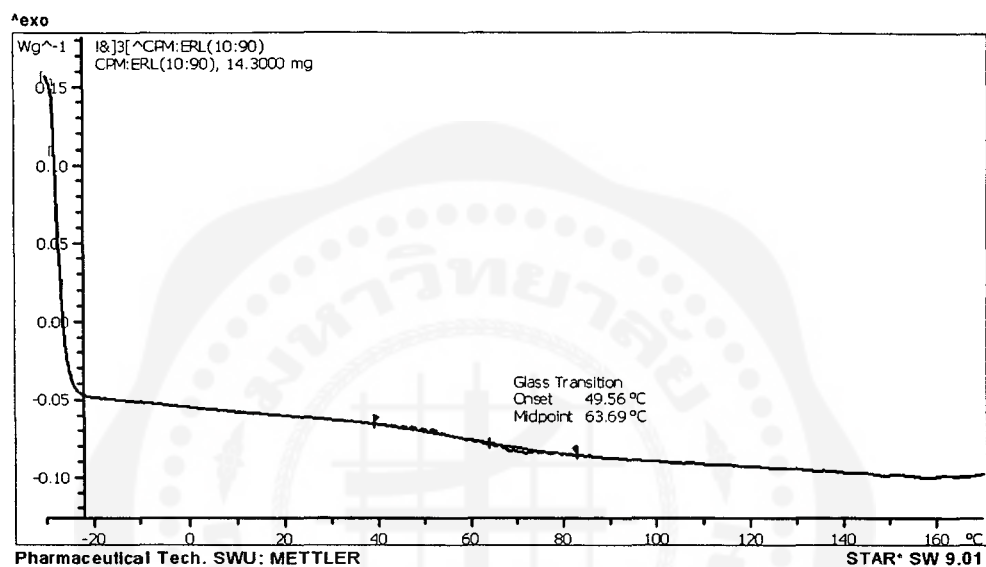
Atom or Group	Δe_i cal/ mole	Δv_i cm ³ /mole
B	3300	-2.0
Al	3300	-2.0
Ga	3300	-2.0
In	3300	-2.0
Ti	3300	-2.0
Si	810	0
Ge	1930	-1.5
Sn	2700	1.5
Pb	4100	2.5
P	2250	-1.0
As	3100	7.0
Sb	3900	8.9
Bi	5100	9.5
Se	4100	16.0
Te	4800	17.4
Zn	3460	2.5
Cd	4250	6.5
Hg	5450	7.5

(ดัดแปลงจากตารางของ Robert⁽²⁷⁾)

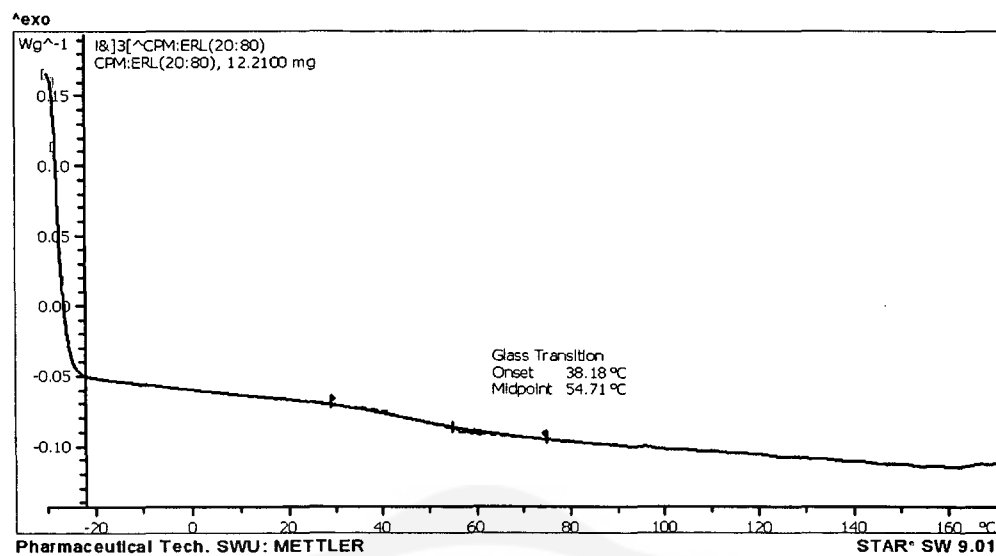
ภาคผนวก ข



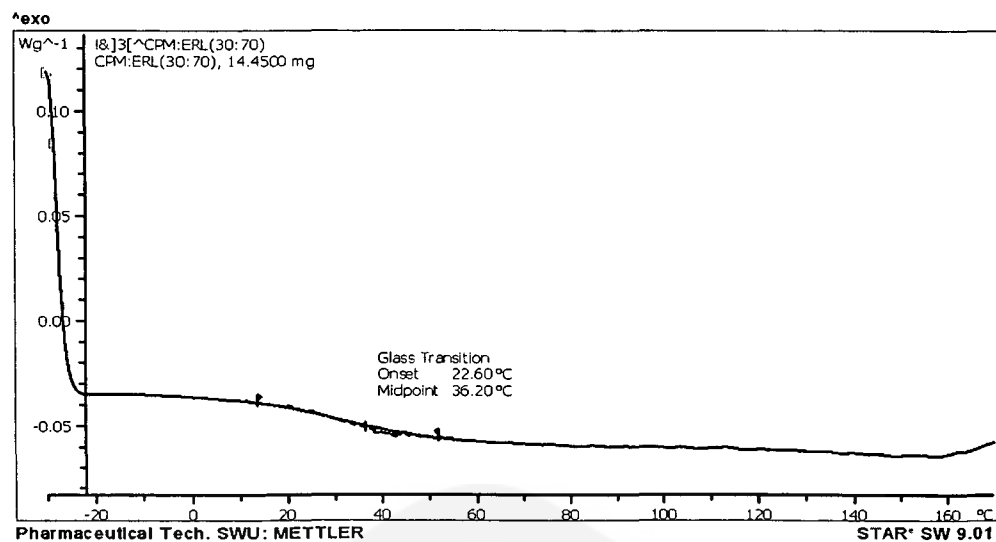
ภาพประกอบ DSC curve ของ CPM แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM
ในสัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักต่างๆ



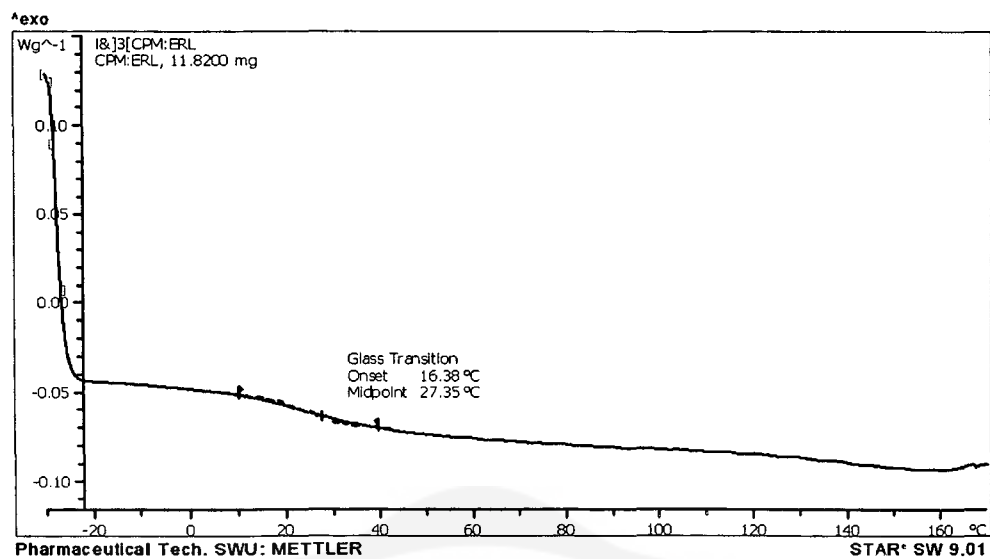
ภาพแสดง DSC curve แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก
(10%w/w)



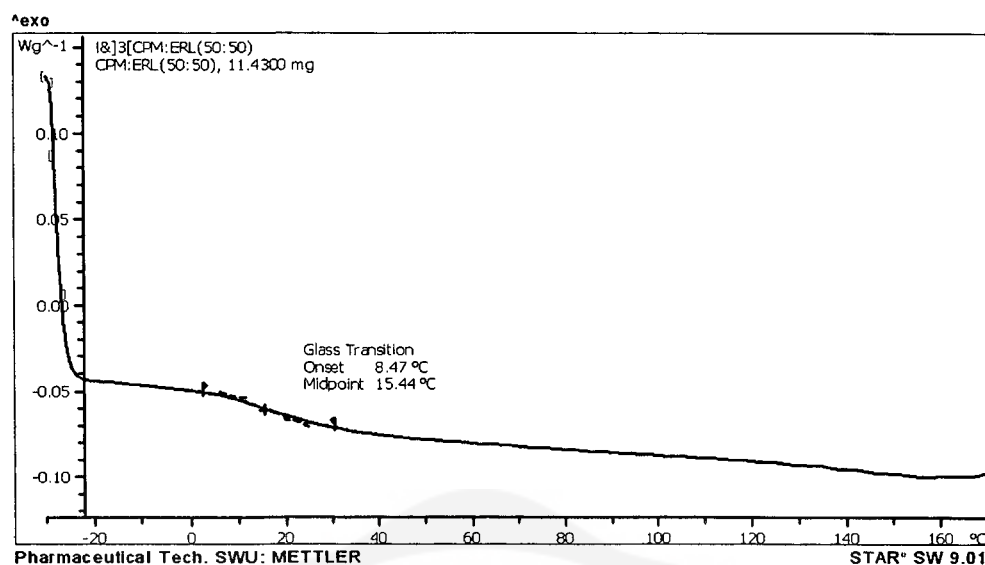
ภาพแสดง DSC curve แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก
(20%w/w)



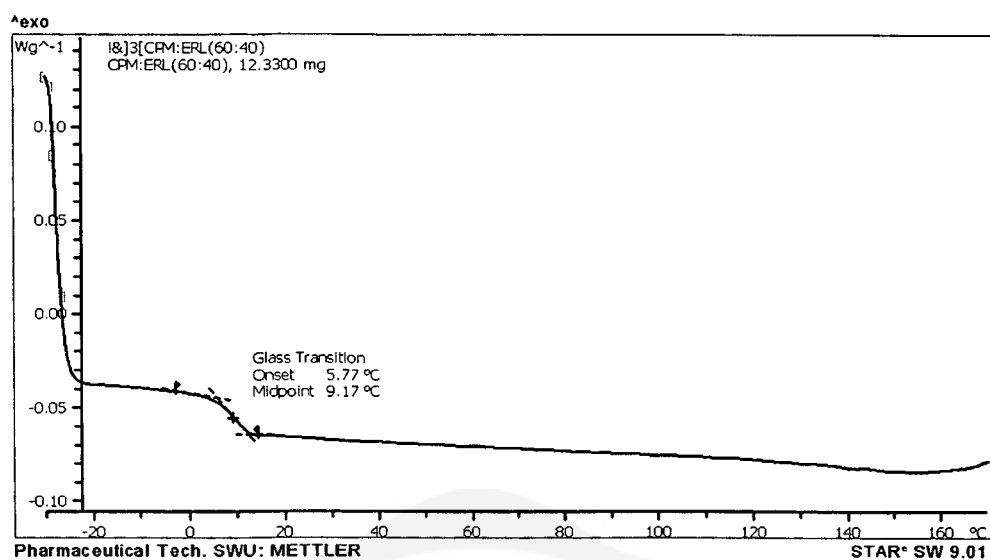
ภาพแสดง DSC curve แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (30%w/w)



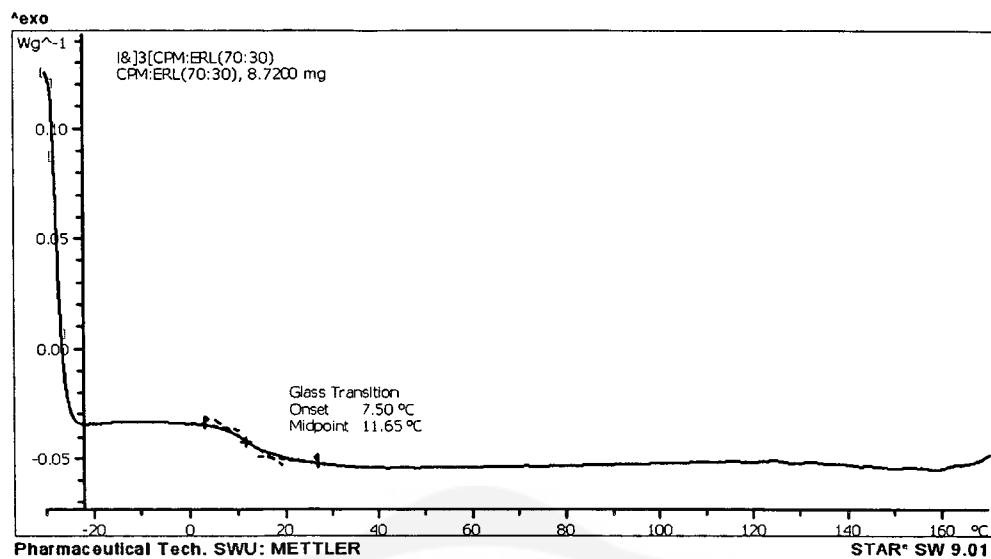
ภาพแสดง DSC curve แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก
(40%w/w)



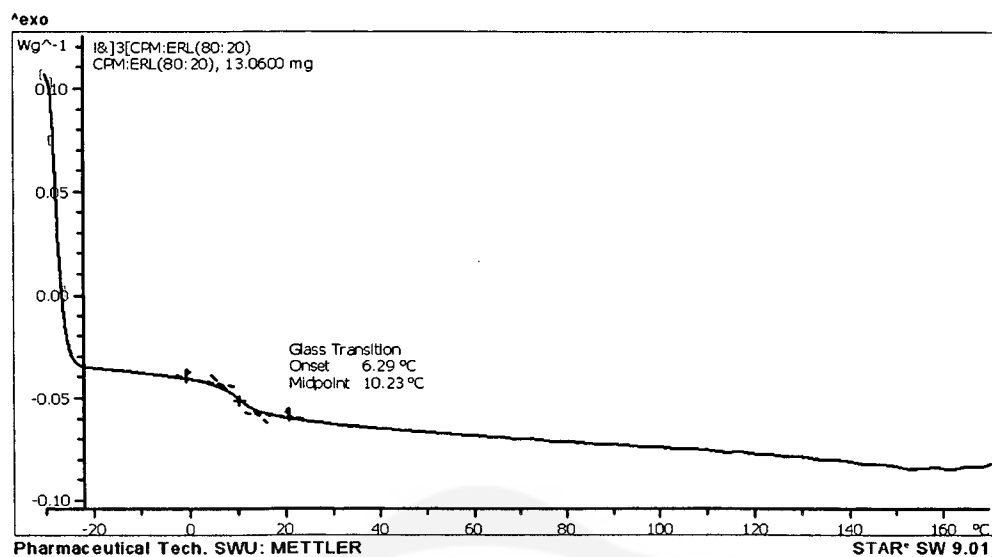
ภาพแสดง DSC curve แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก
(50%w/w)



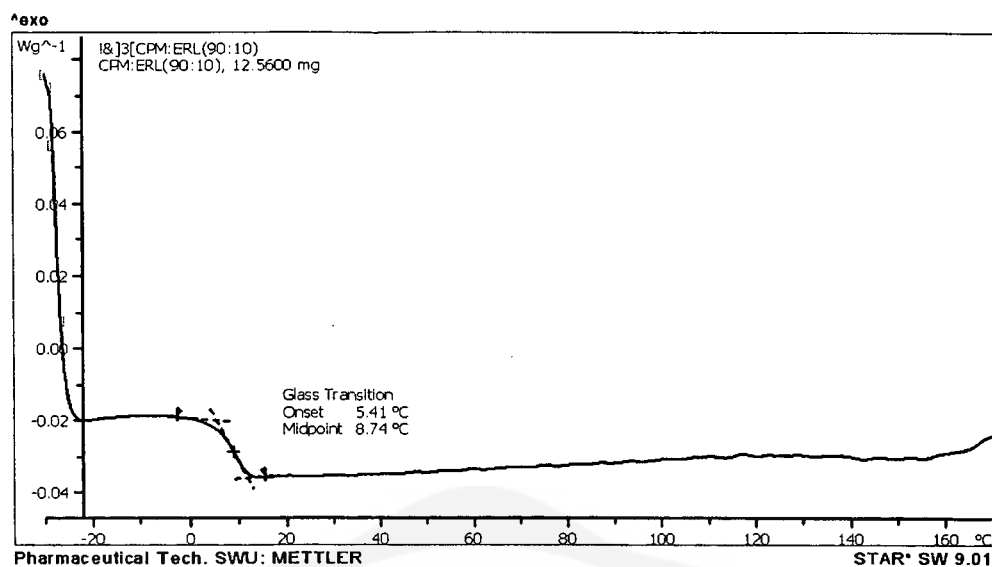
ภาพแสดง DSC curve แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก
(60%w/w)



ภาพแสดง DSC curve แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (70%w/w)

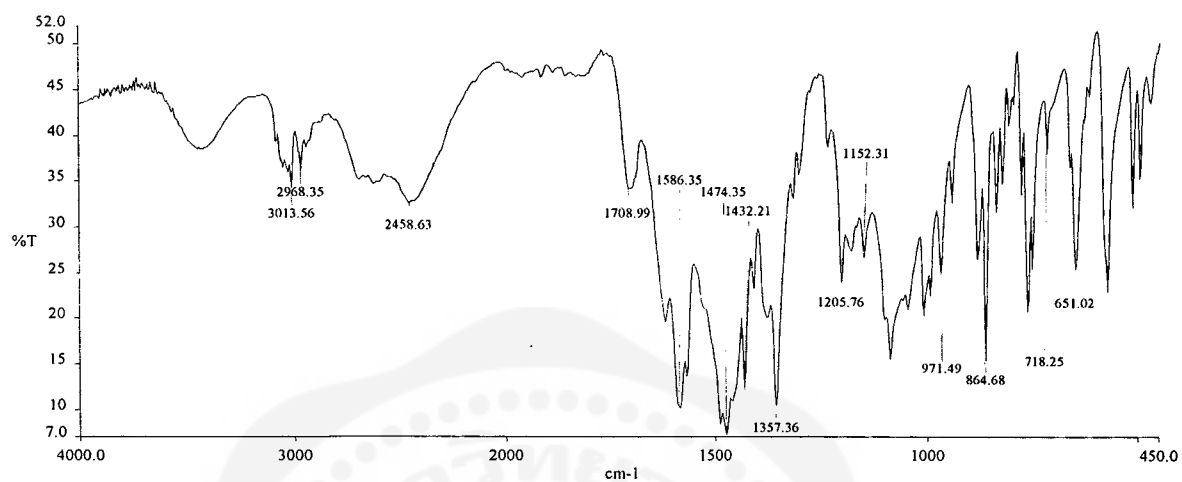


ภาพแสดง DSC curve แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (80%w/w)

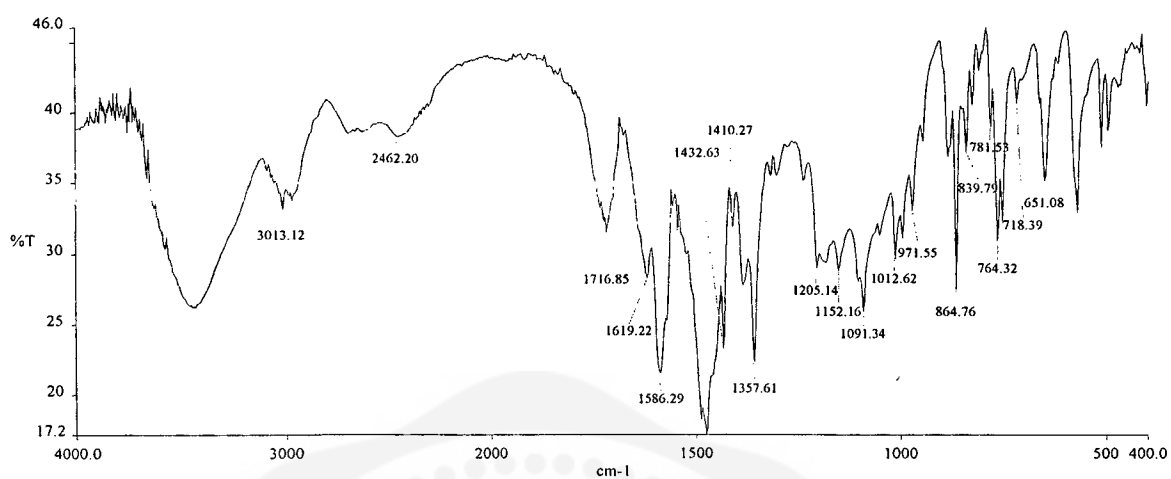


ภาพแสดง DSC curve แสดงค่า T_g ของ ERL เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (90%w/w)

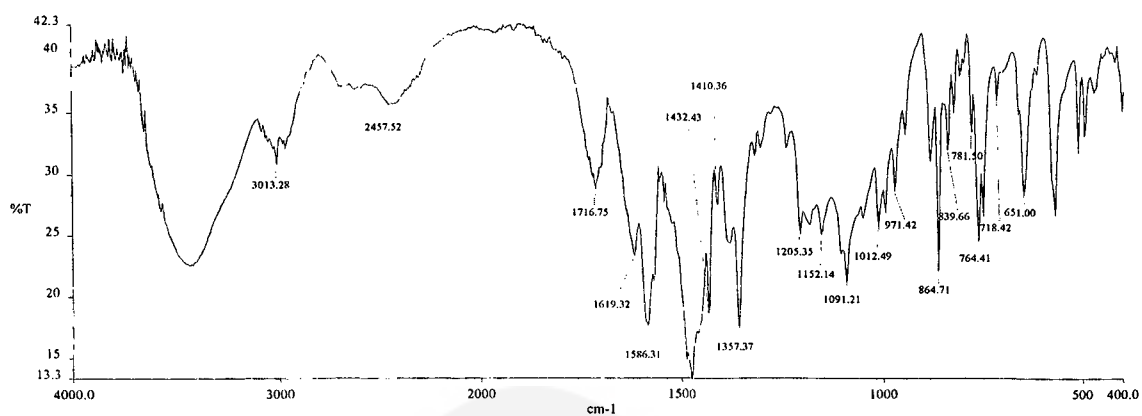
ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL และ CPM เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักต่างๆ ใน ERL ในรูป physical mixture



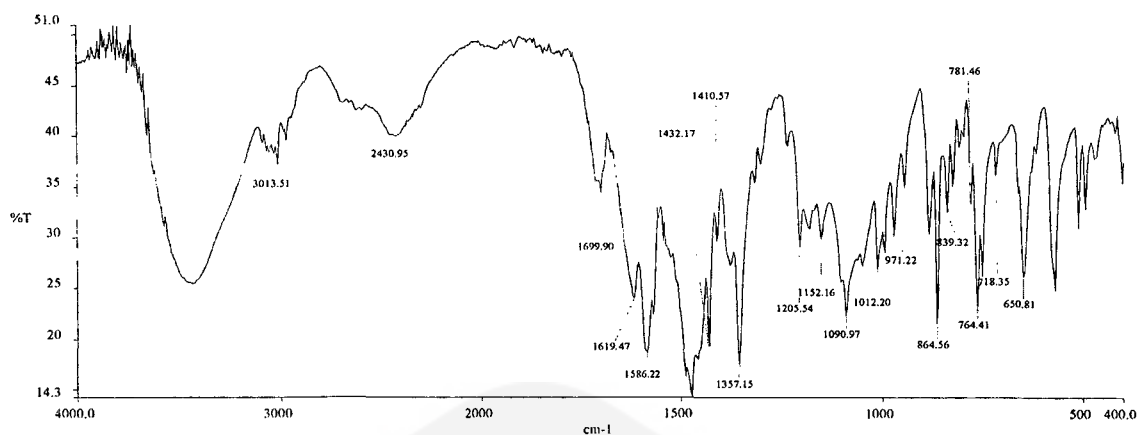
ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL สัตส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (100%w/w)
ในรูป physical mixture



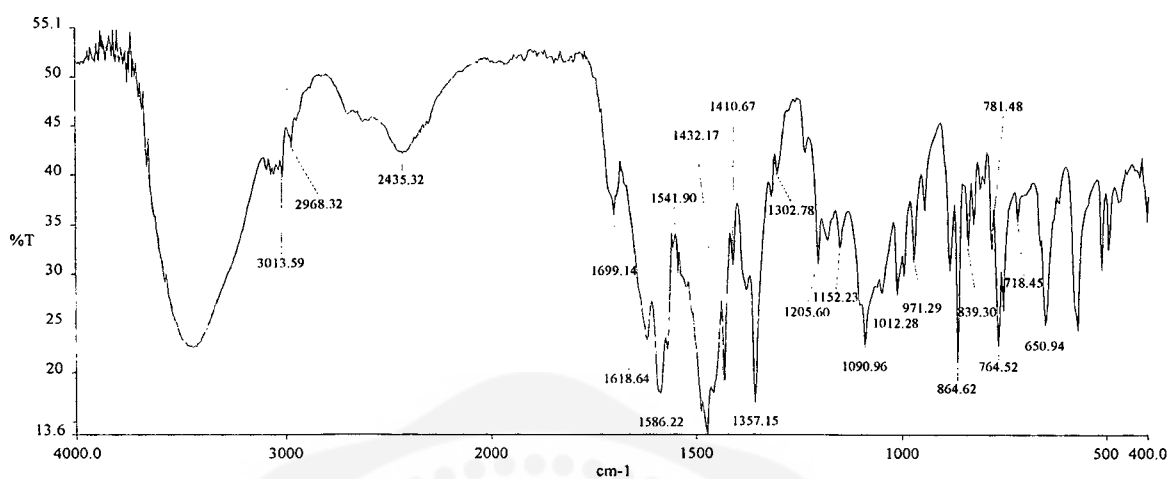
ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL และ CPM เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (30%w/w) ใน ERL ในรูป physical mixture



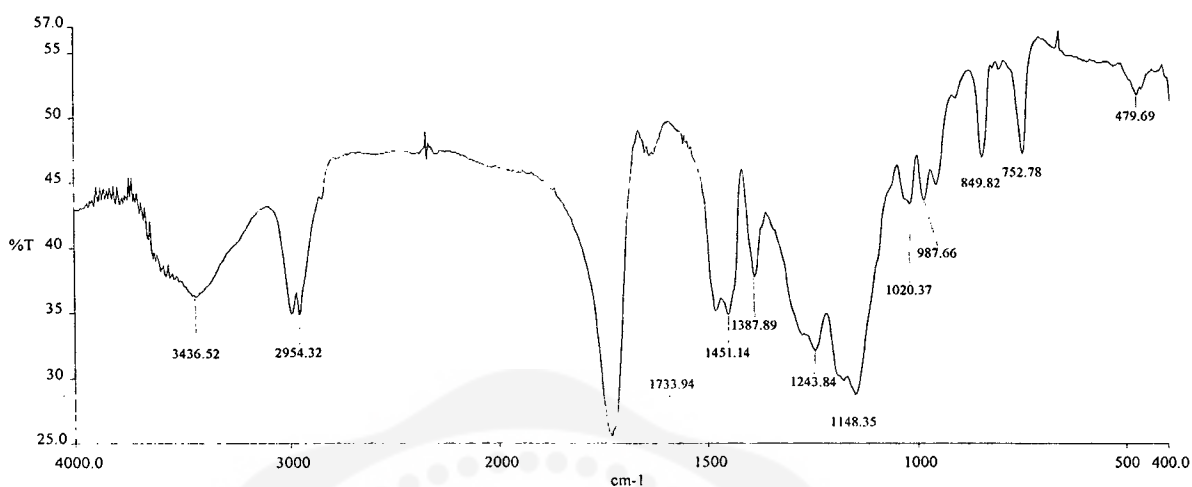
ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL และ CPM เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (40%w/w) ใน ERL ในรูป physical mixture



ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL และ CPM เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (60%w/w) ใน ERL ในรูป physical mixture

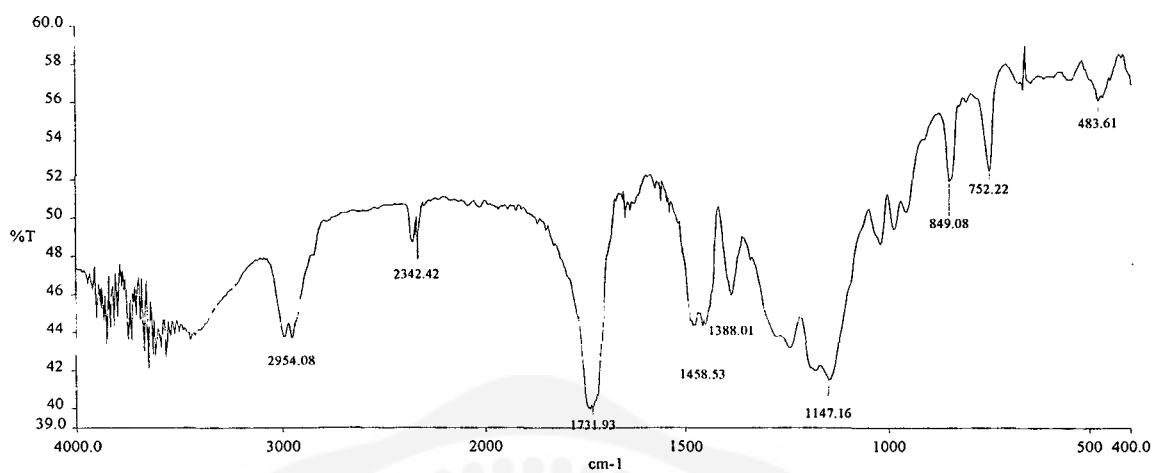


ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL และ CPM เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (80%w/w) ใน ERL ในรูป physical mixture

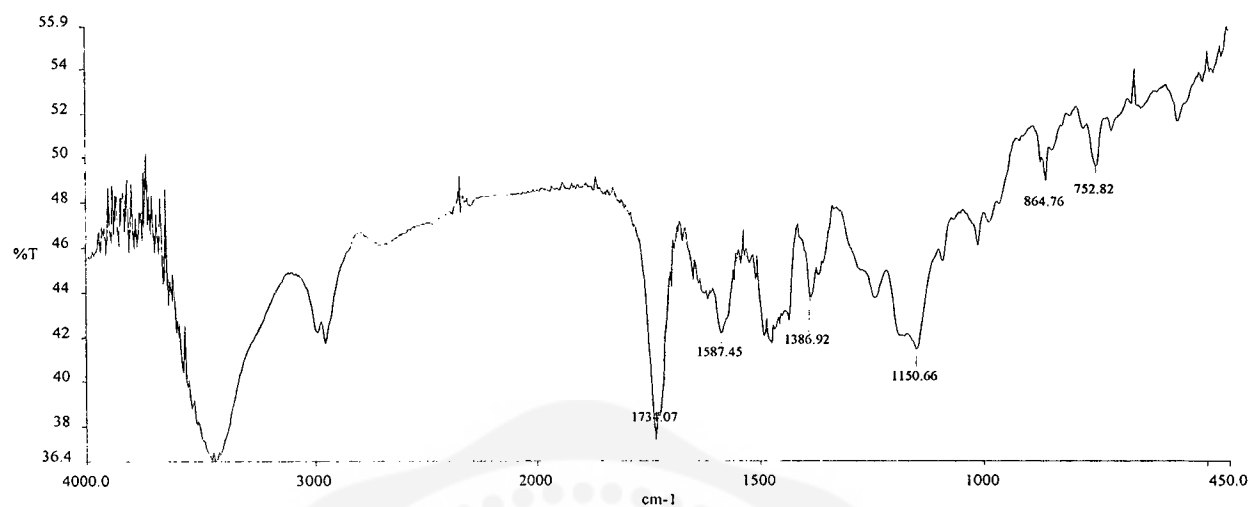


ภาพแสดง FTIR spectra ของ CPM สกัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (100%w/w) ในรูป physical mixture

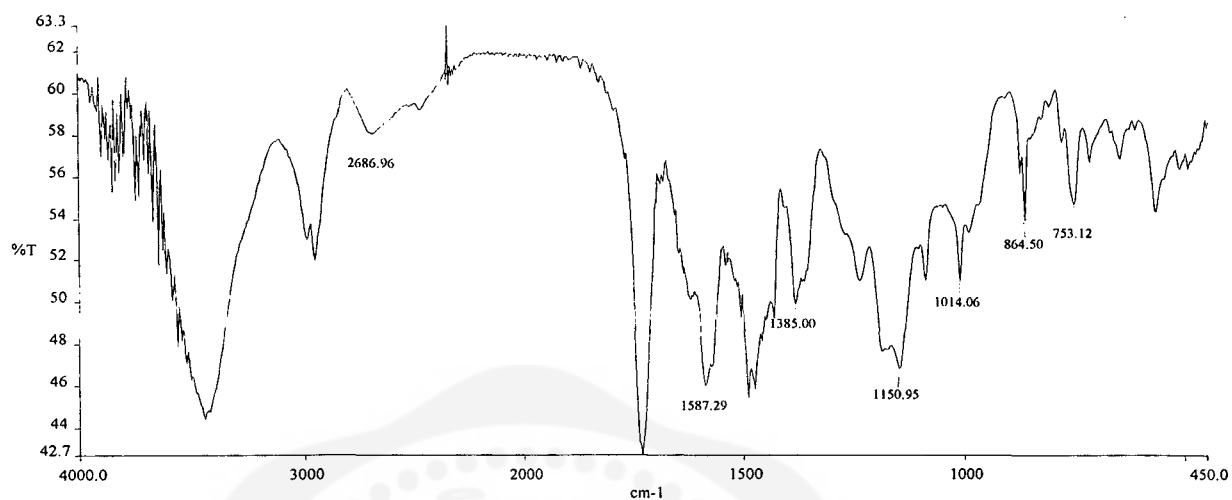
ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL และ CPM เมื่อมี CPM สกัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักต่างๆ ใน ERL ในรูป Melted



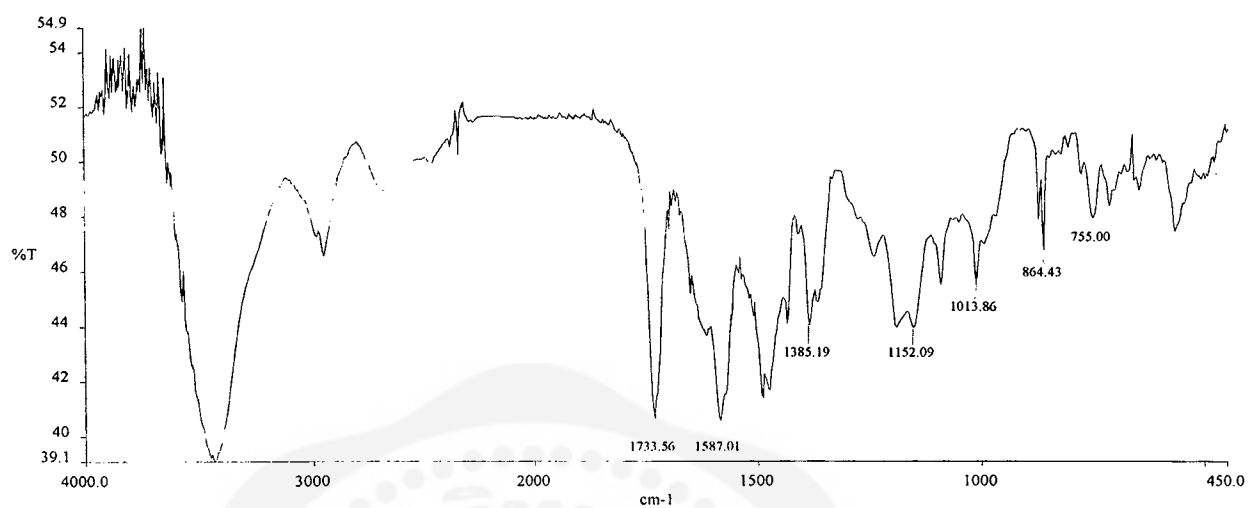
ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL สกัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (100%w/w) ในรูป Melted



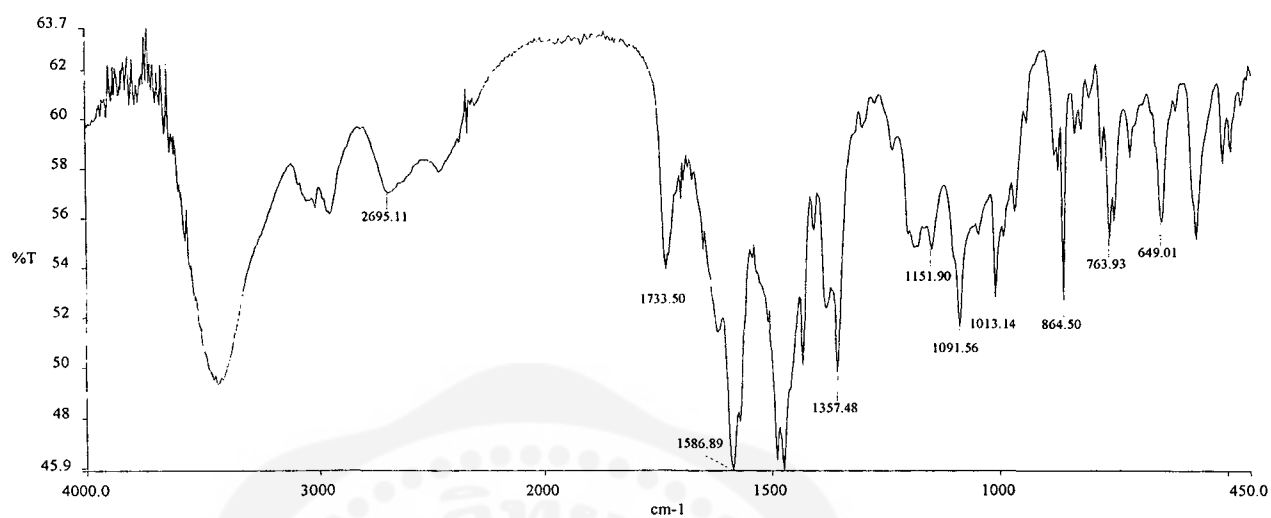
ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL และ CPM เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก
(30%w/w) ใน ERL ในรูป Melted



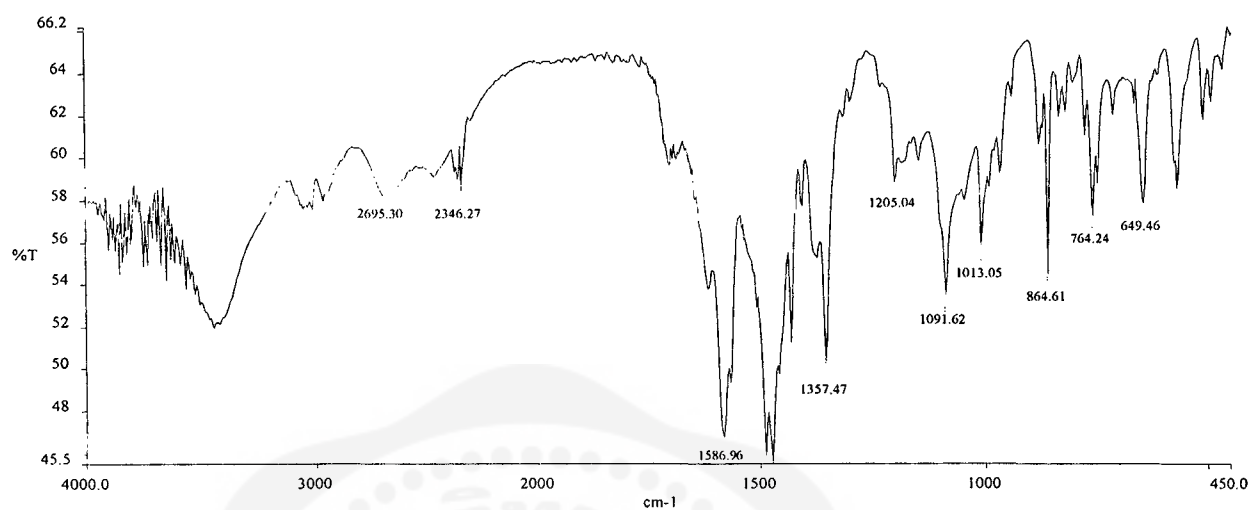
ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL และ CPM เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก
(40%w/w) ใน ERL ในรูป Melted



ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL และ CPM เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก
(60%w/w) ใน ERL ในรูป Melted



ภาพแสดง FTIR spectra ของ ERL และ CPM เมื่อมี CPM สัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (80%w/w) ใน ERL ในรูป Melted



ภาพแสดง FTIR spectra ของ CPM สกัดส่วนเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (100%w/w) ในรูป Melted

ประวัติย่อผู้วิจัย



ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล	นางสาววรพร เขียวงาม
วันเดือนปีเกิด	14 มกราคม 2529
สถานที่เกิด	อ.เมืองพิษณุโลก จ.พิษณุโลก
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	56/1 หมู่ 1 ซอย ทวีสุข ตำบลเนินมะกอก อำเภอบางมูลนาก จังหวัดพิจิตร 66120
ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน	เภสัชกรปฏิบัติการ
สถานที่ทำงานปัจจุบัน	ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลบางมูลนาก อำเภอบางมูลนาก จังหวัดพิจิตร
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2547	ชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 6 จาก โรงเรียนบางมูลนากภูมิวิทยาคม
พ.ศ. 2553	ปริญญาตรี เภสัชศาสตรบัณฑิต (ภ.บ.) จาก มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
พ.ศ. 2558	ปริญญาโท วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (วท.ม.) วิทยาการเภสัชภัณฑ์ จาก มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ