



การเพิ่มการละลายของยามีล็กซีแคมด้วยเทคนิคของแข็งกระจายตัว
ที่เตรียมโดยวิธีการทำแห้งแบบพ่น

ENHANCING SOLUBILITY OF MELOXICAM USING SOLID DISPERSION
TECHNIQUE PREPARED BY SPRAY DRYING METHOD

วิชาญา ช้อสว้าง

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2565

การเพิ่มการละลายของยาที่มีลิกซิดแคมด้วยเทคนิคของแข็งกระจายตัว
ที่เตรียมโดยวิธีการทำแห้งแบบพ่น



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ENHANCING SOLUBILITY OF MELOXICAM USING SOLID DISPERSION
TECHNIQUE PREPARED BY SPRAY DRYING METHOD



WITCHAYA KOSAWANG

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of MASTER OF SCIENCE
(Pharmaceutical Product Development)
Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

2022

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การเพิ่มการละลายของยาเม็ดออกซิแคมด้วยเทคนิคของแข็งกระจายตัว

ที่เตรียมโดยวิธีการทำแห้งแบบพ่น

ของ

วิชา ยา ข้อส่วาง

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก ประธาน
(อาจารย์ ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล) (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐภูมิ เจริญไทย)

..... ที่ปรึกษาร่วม กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภิมน ตันวิเชียร) (รองศาสตราจารย์ ดร.สุวรรณา วรรัตน์)

ชื่อเรื่อง	การเพิ่มการละลายของยามีล็อกซีแคมด้วยเทคนิคของแข็งกระจายตัว ที่เตรียมโดยวิธีการทำแห้งแบบพ่น
ผู้วิจัย	วิชาญา ช้อย่าง
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2565
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ ดร. ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ศุภิมัน ตันวิเชียร

ยามีล็อกซีแคม เป็นยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำส่งผลให้ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยาลดลงได้ ดังนั้นจึงนำยามีล็อกซีแคมมาพัฒนาเป็นของแข็งกระจายตัวโดยวิธีการทำแห้งแบบพ่นเพื่อเพิ่มการละลายของยา โดยใช้ตัวพาที่แตกต่างกัน 3 ชนิด ทั้งตัวพาพอลิเมอร์เดี่ยวและพอลิเมอร์ผสม ได้แก่ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส, ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอลิออกซาเมอร์-188 และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน ในอัตราส่วนของยาต่อตัวพาเป็น 1:2, 1:3 และ 1:4 เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวด้วยวิธีการทำแห้งแบบพ่น โดยใช้ 40% เอทานอลเป็นตัวทำละลาย และนำอนุภาคของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้มาศึกษาผลของตัวพาต่อสมบัติทางเคมีกายภาพ สมบัติเชิงความร้อน สมบัติความเป็นผลึก ค่าการละลาย และความคงสภาพเป็นระยะเวลา 3 เดือน ผลการทดลองพบว่า การเตรียมของแข็งกระจายตัวสามารถเพิ่มการละลายของยามีล็อกซีแคมได้ 41-123 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับยามีล็อกซีแคมเดี่ยว โดยของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้มีรูปทรงกลมและมีผิวเรียบ ขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 9.07-47.21 ไมโครเมตร รูปผลึกของยาที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวมีการเปลี่ยนแปลงรูปผลึกเป็นแบบอสัณฐาน ซึ่งอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับพอลิเมอร์ผ่านพันธะไฮโดรเจน ขนาดของอนุภาคที่เล็กลงและการเปลี่ยนแปลงรูปผลึกส่งผลให้การละลายของยาดีขึ้น การเตรียมของแข็งกระจายตัวด้วยตัวพาชนิดพอลิเมอร์ผสมทำให้ตัวยามีล็อกซีแคมละลายได้มากกว่าการใช้พอลิเมอร์เดี่ยว เนื่องด้วยมีกลไกช่วยเพิ่มการละลายมากขึ้น โดยตัวพาผสมไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอลิออกซาเมอร์-188 ในอัตราส่วนของยาต่อตัวพาเป็น 1:2 สามารถเพิ่มการละลายของยามีล็อกซีแคมได้สูงสุด และมีความคงตัวดีที่ระยะเวลา 3 เดือน ดังนั้นการเตรียมยามีล็อกซีแคมเป็นของแข็งกระจายตัวด้วยวิธีการทำแห้งแบบพ่น ใช้ตัวพาเป็นพอลิเมอร์เดี่ยวและพอลิเมอร์ผสมช่วยเพิ่มการละลายได้ดี และสามารถนำไปพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่างๆ ต่อไปเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยา

คำสำคัญ : ยามีล็อกซีแคม, ของแข็งกระจายตัว, การละลาย, การทำแห้งแบบพ่น

Title	ENHANCING SOLUBILITY OF MELOXICAM USING SOLID DISPERSION TECHNIQUE PREPARED BY SPRAY DRYING METHOD
Author	WITCHAYA KOSAWANG
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2022
Thesis Advisor	Duangratana Shuwisitkul , Ph.D.
Co Advisor	Assistant Professor Sujimon Tunvichien , Ph.D.

Meloxicam is a poor water-soluble drug that is widely used for reducing pain and inhibiting inflammation. The poor water-soluble property can cause the slow onset of pharmacological effects. To overcome the drawbacks of meloxicam solubility, the amorphous solid dispersion was developed by using the spray drying method. The various type of polymers either one polymer or polymer blend, including Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Hydroxypropyl methylcellulose/Poloxamer-188 (HPMC/PLX-188), and Hydroxypropyl methylcellulose/beta-cyclodextrin (HPMC/beta-CD) were used as a polymeric carrier. The formulations were prepared into three different ratios of drug to polymer (1:2, 1:3, and 1:4) and 40% ethanol was used as a solvent to dissolve drugs and polymers for spray drying. SEM, XRD, DSC, UV/Vis spectrophotometer and FT-IR were used to determine the physicochemical properties of solid state of solid dispersion. The stability of solid state of solid dispersion was evaluated for three months. The results showed that the solid dispersion of meloxicam exhibited 41-123 times more water soluble than free meloxicam. The characteristics of solid dispersion were spherical and smooth surface with particle size smaller than free meloxicam and physical mixture (9.07-47.21 μ m). Additionally, XRD and DSC indicated that the crystalline form of meloxicam was changed into amorphous form. The FTIR suggested that there are some interactions between polymer and drug via H-bond. Therefore, the smaller size and amorphous form of particle play an important role to improve the solubility of meloxicam. The preparation of solid dispersion by the polymer blend helped improve meloxicam solubility better than HPMC alone due to more involved mechanism. The formulation of drug and HPMC/PLX-188 1:2 showed highest solubility with good stability for 3 months. In conclusion, the solubility of meloxicam can be increased by solid dispersion prepared by spray drying. HPMC and the polymer blend improved meloxicam solubility. The solid dispersion will be useful for preparation of meloxicam in dosage forms with therapeutic benefit.

Keyword : meloxicam, solid dispersion, solubility, spray drying

กิตติกรรมประกาศ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความสามารถช่วยเหลือ ความเอาใจใส่อย่าง
ดีตลอดจนการให้คำแนะนำ และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ สำหรับการปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องจาก
คณะกรรมการสอบปริญญานิพนธ์ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ

อาจารย์ ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภิม
ตันวิเชียร อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ให้ความเมตตากรุณาเป็นที่ปรึกษา ให้ความรู้ ให้คำแนะนำ
แนวทางในการดำเนินงานวิจัย ให้ความช่วยเหลือติดต่อประสานงานกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง และ
อำนวยความสะดวกตลอดการทำวิจัย ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอกราบขอบพระคุณ คณาจารย์ สาขาวิทยาการเภสัชภัณฑ์ คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒทุกท่าน ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ต่าง ๆ ให้แก่ผู้วิจัย ตลอดจน
ให้คำแนะนำ และความช่วยเหลือในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ นักวิทยาศาสตร์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิ
โรฒทุกท่าน ให้ความช่วยเหลือ จัดหาสารเคมี จัดหาอุปกรณ์การทำวิจัย ช่วยให้คำแนะนำการใช้
งานเครื่องมือในการทำวิจัย และ เจ้าหน้าที่ นักวิทยาศาสตร์ของสถาบันเทคโนโลยีนิวเคลียร์แห่งชาติ
สำหรับความช่วยเหลือติดต่อประสานงาน อำนวยความสะดวกในการเข้าไปใช้งานเครื่องมือของ
สถาบันเทคโนโลยีนิวเคลียร์แห่งชาติ และช่วยให้คำแนะนำการใช้งานเครื่องมือในการทำวิจัย

ขอขอบคุณทุนอุดหนุนการวิจัยจากสถาบันเทคโนโลยีนิวเคลียร์แห่งชาติ ที่ทำให้งานวิจัย
สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณครอบครัว เพื่อน ที่ให้ความช่วยเหลือ สนับสนุน และเป็นกำลังใจที่ดีตลอดการ
ทำวิจัย

สุดท้ายนี้ ขอกราบขอบพระคุณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ให้การ
สนับสนุน สถานที่ อุปกรณ์ และเครื่องมือในการทำวิจัยครั้งนี้

วิชญา ข้อสว่าง

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์.....	2
สมมติฐาน.....	2
ปัจจัย และตัวแปรที่ศึกษา	2
กรอบแนวคิดการวิจัย	3
ขอบเขตการวิจัย	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....	5
ยามี่ลือกซีแคม.....	6
วิธีการเพิ่มการละลายของยามี่ลือกซีแคม	7
ของแข็งกระจายตัว	9
วิธีการเตรียมของแข็งกระจายตัว	10
การทำแห้งแบบพ่น	14
ตัวพา.....	16

ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส	16
พอลิออกซาเมอร์-188.....	18
เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน	20
การประเมินคุณลักษณะของของแข็งกระจายตัว	22
Scanning electron microscopy	22
Fourier transform infrared spectrometer	23
Differential scanning calorimeter	23
Powder X-ray diffractometer	23
การละลายและอัตราการละลาย	23
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	24
อุปกรณ์เครื่องมือ	24
สารเคมี.....	24
วิธีการทดลอง	25
บทที่ 4 ผลและอภิปรายผลการศึกษา.....	29
การศึกษาขนาดและสัณฐานวิทยา	30
การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและตัวพา	35
การศึกษาสมบัติเชิงความร้อน	42
การศึกษาสมบัติความเป็นผลึก	46
การศึกษาค่าการละลายของยา.....	49
การศึกษาความคงสภาพของตำรับ.....	52
บทที่ 5 ข้อสรุป และข้อเสนอแนะ	60
ข้อเสนอแนะ	60
บรรณานุกรม	61

ภาคผนวก..... 68

ประวัติผู้เขียน..... 75



สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 แสดงค่าการละลายของยามีล็คซึแคมที่ pH ต่างๆ.....	7
ตาราง 2 แสดงตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายและใช้การเตรียมของแข็งกระจายตัวด้วยเทคนิคต่างๆ ในระดับอุตสาหกรรม	12
ตาราง 3 แสดงอัตราการละลายของยาวาลซาร์ทานที่เตรียมของแข็งกระจายตัว	21
ตาราง 4 แสดงส่วนประกอบในสูตรตำรับของแข็งกระจายตัว.....	25
ตาราง 5 แสดงสภาวะการศึกษาความคงสภาพและเวลาสุ่มตัวอย่าง	28
ตาราง 6 แสดงร้อยละผลผลิต	29
ตาราง 7 แสดงค่าความหนืดของสารละลายสูตรตำรับของแข็งกระจายตัว.....	31
ตาราง 8 แสดงขนาดอนุภาคของยามีล็คซึแคมในแต่ละสูตรตำรับ.....	34
ตาราง 9 แสดงหมู่ฟังก์ชันของยามีล็คซึแคมและตัวพาในตัวอย่างของแข็งกระจายตัว	36
ตาราง 10 แสดงหมู่ฟังก์ชันของยามีล็คซึแคมและตัวพาในตัวอย่าง physical mixture	37
ตาราง 11 แสดงปริมาณความเป็นผลึกของยามีล็คซึแคม.....	49

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพประกอบ 1 แสดง BCS class และวิธีการเพิ่มการละลายของยา	5
ภาพประกอบ 2 แสดงสูตรโครงสร้างของยามีล็กซีแคม.....	6
ภาพประกอบ 3 แสดงการเกิด amorphous solid dispersion	9
ภาพประกอบ 4 แสดงวิธีการเตรียมของแข็งกระจายตัวด้วยเทคนิคต่างๆ.....	11
ภาพประกอบ 5 แสดงกระบวนการทำงานของเครื่องทำแห้งแบบพ่น	14
ภาพประกอบ 6 แสดงโครงสร้างของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส.....	17
ภาพประกอบ 7 แสดง ก) การละลายของยาอะทอร์วาสแตติน ในสูตรตำรับต่างๆ และ ข) อัตรา การละลายของยาอะทอร์วาสแตติน รูปแบบของแข็งกระจายตัว (F2).....	18
ภาพประกอบ 8 แสดงโครงสร้างของพอลิออกซาเมอร์-188.....	18
ภาพประกอบ 9 แสดงอัตราการละลายของยาซีลีค็อกซิบที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัว ใน อัตราส่วนต่างๆ เปรียบเทียบกับยาซีลีค็อกซิบรูปแบบปกติ	19
ภาพประกอบ 10 แสดงอัตราการละลายของยาไบคาลูตาไมด์ รูปแบบของแข็งกระจายตัว	20
ภาพประกอบ 11 แสดงโครงสร้างของไซโคลเด็กซ์ทริน	20
ภาพประกอบ 12 แสดงภาพตัวอย่างของอนุภาคที่ทำการวิเคราะห์ ด้วยวิธีการ scanning electron microscopy	22
ภาพประกอบ 13 แสดงลักษณะสัณฐานวิทยาของยามีล็กซีแคม	31
ภาพประกอบ 14 แสดงลักษณะสัณฐานวิทยาของ solid dispersion	32
ภาพประกอบ 15 แสดงลักษณะสัณฐานวิทยาของ physical mixture	33
ภาพประกอบ 16 แสดง FT-IR spectrum ของยาและตัวพา	38
ภาพประกอบ 17 แสดง FT-IR spectrum ของสูตรตำรับ F1, F2 และ F3	39
ภาพประกอบ 18 แสดง FT-IR spectrum ของสูตรตำรับ F4, F5 และ F6	40

ภาพประกอบ 19 แสดง FT-IR spectrum ของสูตรตำรับ F7, F8 และ F9	41
ภาพประกอบ 20 แสดง DSC thermogram ของยาและตัวพา	43
ภาพประกอบ 21 แสดง DSC thermogram ของ solid dispersion ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC	43
ภาพประกอบ 22 แสดง DSC thermogram ของ physical mixture ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC	44
ภาพประกอบ 23 แสดง DSC thermogram ของ solid dispersion ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC/PLX-188	44
ภาพประกอบ 24 แสดง DSC thermogram ของ physical mixture ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC/PLX-188	45
ภาพประกอบ 25 แสดง DSC thermogram ของ solid dispersion ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC/ β -CD	45
ภาพประกอบ 26 แสดง DSC thermogram ของ physical mixture ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC/ β -CD	46
ภาพประกอบ 27 แสดง XRD pattern ของยาและตัวพา	47
ภาพประกอบ 28 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion	48
ภาพประกอบ 29 แสดง XRD pattern ของ physical mixture	48
ภาพประกอบ 30 แสดงค่าการละลายของ meloxicam	51
ภาพประกอบ 31 แสดงค่าการละลายของ solid dispersion ที่เวลา 3 เดือน	54
ภาพประกอบ 32 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F1	55
ภาพประกอบ 33 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F2	55
ภาพประกอบ 34 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F3	56
ภาพประกอบ 35 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F4	56
ภาพประกอบ 36 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F5	57
ภาพประกอบ 37 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F6	57
ภาพประกอบ 38 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F7	58

ภาพประกอบ 39 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F8	58
ภาพประกอบ 40 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F9	59
ภาพประกอบ 41 แสดงค่าการละลายของ physical mixture ที่เวลา 3 เดือน.....	69
ภาพประกอบ 42 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F1	70
ภาพประกอบ 43 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F2	70
ภาพประกอบ 44 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F3	71
ภาพประกอบ 45 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F4	71
ภาพประกอบ 46 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F5	72
ภาพประกอบ 47 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F6	72
ภาพประกอบ 48 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F7	73
ภาพประกอบ 49 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F8	73
ภาพประกอบ 50 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F9	74

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันยาในรูปแบบรับประทาน เช่น ยาเม็ด ยาแคปซูล และยาน้ำ เป็นรูปแบบยาที่นิยมใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจากวิธีการบริหารยาทำได้ง่าย รูปแบบยาทำให้สะดวกในการพกพา และผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยาดี แต่ 90% ของยาใหม่ที่อยู่ในขั้นตอนการวิจัยพัฒนาเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อย (Kalepu & Nekkanti, 2015) ส่งผลให้การดูดซึมยาในระบบทางเดินอาหารและชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยาด่ำ นอกจากนี้ 40% ของยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อยเช่นกัน ปัญหาการละลายน้ำน้อยของยาทำให้ยาในรูปแบบรับประทานมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคลดลง ผู้ป่วยต้องรับประทานยาในขนาดที่สูงขึ้นและได้รับผลข้างเคียงจากการใช้ยามากขึ้น

ยามีล๊อกซิแคม (meloxicam, MEL) เป็นยาต้านการอักเสบชนิดไม่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ออกฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส 2 (cyclooxygenase 2, COX 2) มีฤทธิ์บรรเทาอาการปวด บวม อักเสบของโรคข้อเข่าเสื่อม โรครูมาตอยด์ โดยไม่ทำให้เกิดอาการระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร ยามีล๊อกซิแคมจัดอยู่ใน biopharmaceutical classification system (BCS) class 2 โดยเป็นยาที่มีความสามารถในการดูดซึมผ่านเซลล์ในทางเดินอาหารได้ดีแต่ความสามารถในการละลายน้ำต่ำทำให้ยามีล๊อกซิแคมรูปแบบรับประทานละลายในกระเพาะอาหารได้น้อย อัตราเร็วในการออกฤทธิ์ของยาช้าทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดอักเสบลดลงโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารช้ากว่าปกติ (impaired gastric motility) ร่วมด้วย (Suzuki et al., 2018) โดยการเตรียมยามีล๊อกซิแคมให้อยู่ในรูปเกลือ เช่น เกลือเอทานอลามีน (ethanolamine) สามารถเพิ่มอัตราการละลายของยามีล๊อกซิแคมได้ดี แต่การรับประทานเอทานอลามีนเป็นเวลานานทำให้เกิดการสะสมที่ตับและเป็นสารก่อมะเร็งตับได้ (Masanori Ochi, Inoue, Yamauchi, Yamada, & Onoue, 2013)

การเตรียมยามีล๊อกซิแคมเป็นของแข็งกระจายตัว (solid dispersion, SD) เป็นวิธีการเพิ่มการละลายของยาวิธีหนึ่งที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย และมีการใช้มายาวนาน การเตรียมของแข็งกระจายตัวจะช่วยเพิ่มพื้นที่ผิวของอนุภาค เพิ่มการละลาย และการปลดปล่อยยา (Tran et al., 2019) การเตรียมของแข็งกระจายตัวสามารถเตรียมได้หลายเทคนิค เช่น เทคนิคการใช้ตัวทำละลาย (solvent method) เตรียมโดยใช้ตัวทำละลายละลายตัวยาและตัวพาทำให้เกิดเป็น

ของแห้งกระจายตัว วิธีการทำแห้งแบบพ่น (spray drying technique) เป็นกระบวนการผลิตแบบต่อเนื่อง รวดเร็ว เป็นระบบปิด และสามารถขยายขนาดการผลิต (scale up) สู่ระดับอุตสาหกรรม วิธีการทำแห้งแบบพ่นจึงเป็นวิธีที่น่าสนใจในการนำมาใช้เตรียมของแห้งกระจายตัว เพื่อเพิ่มการละลายของยามีล็ดอกซีแคมซึ่งใช้เป็นยาต้นแบบของยาที่ละลายน้ำน้อย และมีจุดหลอมเหลวสูง และเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรค เพิ่มอัตราเร็วในการออกฤทธิ์ของยา และเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาอีกด้วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเพิ่มการละลายของยามีล็ดอกซีแคมด้วยการเตรียมเป็นของแห้งกระจายตัวโดยวิธีการทำแห้งแบบพ่น
2. เพื่อศึกษาผลของตัวพาเดี่ยว และตัวพาผสมต่อสมบัติทางเคมีกายภาพของยามีล็ดอกซีแคมที่เตรียมเป็นของแห้งกระจายตัวด้วยวิธีการทำแห้งแบบพ่น

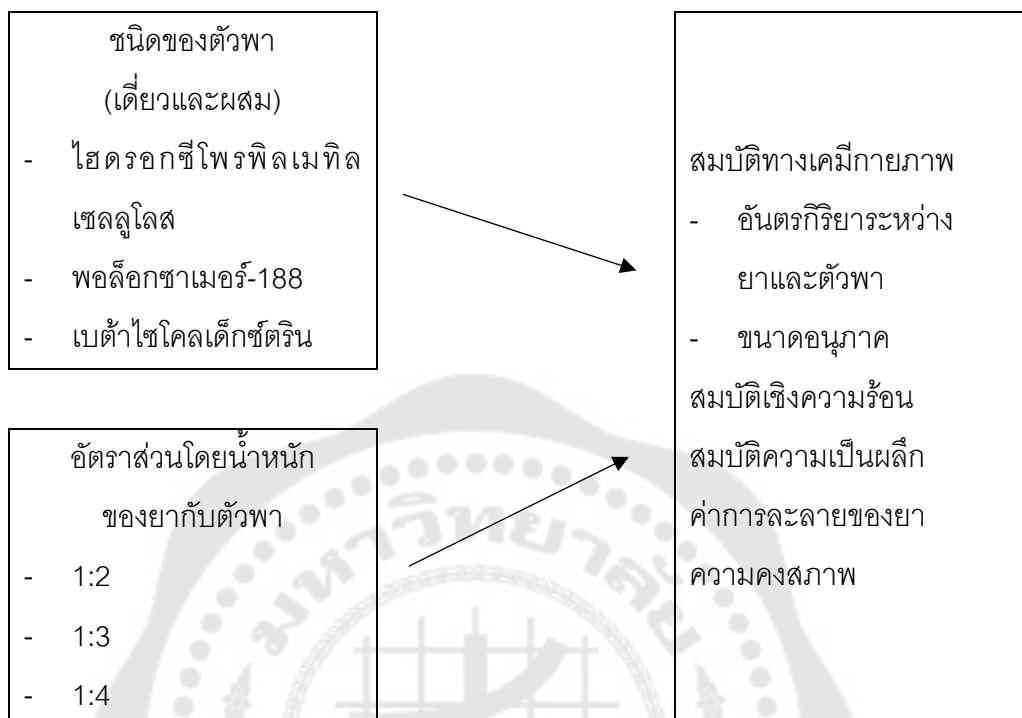
สมมติฐาน

การเตรียมของแห้งกระจายตัวสามารถเพิ่มการละลายของยามีล็ดอกซีแคม ชนิดของตัวพาเดี่ยวและตัวพาผสม ตลอดจนอัตราส่วนของยาและตัวพามีผลต่อสมบัติทางเคมีกายภาพของยามีล็ดอกซีแคมที่เตรียมเป็นของแห้งกระจายตัวด้วยวิธีการทำแห้งแบบพ่น ชนิดของตัวพา และอัตราส่วนของยาและตัวพามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยามีล็ดอกซีแคมให้อยู่ในรูปอสัณฐานจึงสามารถเพิ่มการละลายของยามีล็ดอกซีแคม

ปัจจัย และตัวแปรที่ศึกษา

ตัวแปรต้น	:	ชนิดของตัวพา อัตราส่วนของยาและตัวพา
ตัวแปรตาม	:	สมบัติทางเคมีกายภาพ สมบัติเชิงความร้อน สมบัติความเป็นผลึก ค่าการละลายของยา ความคงสภาพ

กรอบแนวคิดการวิจัย



ขอบเขตการวิจัย

ศึกษาผลของชนิดตัวพา 3 ชนิด ได้แก่ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC), พอล็อกซาเมอร์-188 (Poloxamer-188, PLX-188) และเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน (β -cyclodextrin, β -CD) โดยใช้ตัวพาเดี่ยว คือ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส และการผสมตัวพาระหว่างไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสกับพอล็อกซาเมอร์-188 และไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน อัตราส่วนโดยน้ำหนักเป็น 1:1 ศึกษาผลของอัตราส่วนโดยน้ำหนักของยากับตัวพาที่อัตราส่วน 1:2, 1:3 และ 1:4 เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวด้วยวิธีการทำแห้งแบบพ่นโดยใช้ 40% เอทานอลในน้ำเป็นตัวทำละลาย ศึกษาขนาดอนุภาค และสัณฐานวิทยาโดยใช้ particle size analyzer และ scanning electron microscope ศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและตัวพาโดยใช้ Fourier transform infrared spectrometer ศึกษาสมบัติเชิงความร้อนโดยใช้ differential scanning calorimeter ศึกษาสมบัติความเป็นผลึกโดยใช้ powder X-ray diffractometer ศึกษาค่าการละลาย และศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่ง (40°C , 75% RH), สภาวะที่อุณหภูมิ 30°C , 75% RH และสภาวะที่อุณหภูมิ 25°C , 75% RH

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถเพิ่มการละลายของยามีสลือกซีแคมซึ่งใช้เป็นยาต้นแบบของยาที่มีค่าจุดหลอมเหลวสูงและการละลายน้ำต่ำ ซึ่งอาจส่งผลทำให้ลดปริมาณการใช้ยา และลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาปริมาณสูงได้



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

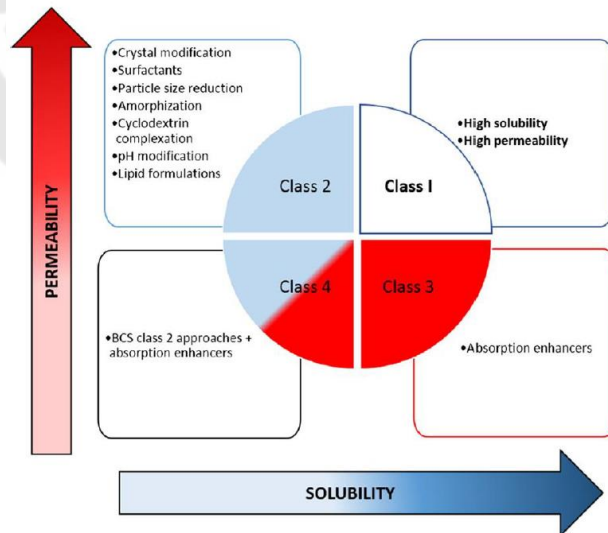
ในปัจจุบันยาประมาณ 90% ของยาใหม่ที่อยู่ในขั้นตอนการวิจัยพัฒนา และ 40% ของยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อย (Kalepu & Nekkanti, 2015) ส่งผลให้การดูดซึมยาในระบบทางเดินอาหาร และชีวประสิทธิผลของยาด่ำ ปัญหาการละลายและการดูดซึมยาจึงเป็นความท้าทายของการวิจัยพัฒนายาและสารออกฤทธิ์ในร่างกาย โดยในทางเภสัชกรรมมีระบบ BCS ใช้ในการจำแนกประเภทของสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมหรือตัวยาสำคัญตามความสามารถในการละลายน้ำและการซึมผ่านเซลล์ในทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลต่ออัตราเร็วและปริมาณการดูดซึมยาของผลิตภัณฑ์รูปแบบรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันที (immediate release) โดยแบ่งสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม ออกเป็น 4 ประเภท (ภาพประกอบ 1) ดังนี้

BCS class 1 คือ สารที่มีการละลายน้ำและการซึมผ่านเซลล์สูง

BCS class 2 คือ สารที่มีการละลายน้ำต่ำแต่การซึมผ่านเซลล์สูง

BCS class 3 คือ สารที่มีการละลายน้ำสูงแต่การซึมผ่านเซลล์ต่ำ

BCS class 4 คือ สารที่มีการละลายน้ำและการซึมผ่านเซลล์ต่ำ

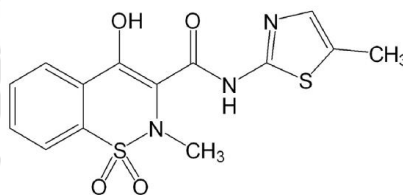


ภาพประกอบ 1 แสดง BCS class และวิธีการเพิ่มการละลายของยา

ที่มา: (Singh & Van den Mooter, 2016)

ยามีล็ดอกซีแคม

ยามีล็ดอกซีแคม หรือชื่อทางเคมี คือ 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide (ภาพประกอบ 2) เป็นยากลุ่ม NSAIDs ชนิดออกฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะการทำงานของเอนไซม์ COX 2 ยามีล็ดอกซีแคมนำมาใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคข้อเสื่อมกำเริบเฉียบพลัน และโรคกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด โดยในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด รับประทานยาขนาด 15 มิลลิกรัม (มก.) ต่อวัน วันละ 1 ครั้ง และในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมกำเริบเฉียบพลัน รับประทานยาขนาด 7.5 มก. ต่อวัน วันละ 1 ครั้ง ในเด็กมีการใช้ยามีล็ดอกซีแคมเพื่อรักษาโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก รับประทานยาขนาด 125 ไมโครกรัม (มคก.) ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (กก.) วันละ 1 ครั้ง โดยยามีล็ดอกซีแคมรูปแบบรับประทานมีผลระคายเคืองทางเดินอาหารน้อย และมีผลข้างเคียงต่อไตน้อยกว่า NSAIDs ชนิดอื่นๆ (Khalil & Aldosari, 2020)



ภาพประกอบ 2 แสดงสูตรโครงสร้างของยามีล็ดอกซีแคม

ที่มา: (Suzuki et al., 2018)

ยามีล็ดอกซีแคมจัดอยู่ในกลุ่ม BCS class 2 มีค่า pKa เท่ากับ 1.1 และ 4.2 ละลายในน้ำได้น้อย ละลายใน 96% เอทานอลได้เล็กน้อย และละลายได้ดีในไดเมทิลฟอรัมาไมด์ (dimethylformamide) ความสามารถในการละลายของยาเปลี่ยนแปลงตามค่า pH (ตาราง 1) ที่ pH ลดลงความสามารถในการละลายน้ำของยาลดลง ส่งผลให้ยามีล็ดอกซีแคมละลายในกระเพาะอาหารได้น้อย จุดหลอมเหลวของยาเท่ากับ 254°C โดยยามีล็ดอกซีแคมเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยาว มีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 20 ชั่วโมง ยาสามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ถึง 99.5% ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดภายใน 6 ชั่วโมง การกำจัดยาออกจากร่างกายเท่ากับ 0.42-0.48 ลิตรต่อชั่วโมง ค่าชีวประสิทธิผลของยาแตกต่างกันตามรูปแบบของผลิตภัณฑ์ โดยยามีล็ดอกซีแคม

รูปแบบรับประทานและเหน็บทวารมีค่าชีวประสิทธิผลเท่ากับ 89% และยามีล็คอกซีแคมรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีค่าชีวประสิทธิผลเท่ากับ 102% (Khalil & Aldosari, 2020)

ตาราง 1 แสดงค่าการละลายของยามีล็คอกซีแคมที่ pH ต่างๆ

ค่า pH เริ่มต้น	ความเข้มข้นของ ยามีล็คอกซีแคม ที่ใช้ทดสอบ (กรัม ต่อ 100 มิลลิลิตร)	ค่า pH ของ สารละลายที่ กรองได้	ค่าการละลายของ ยามีล็คอกซีแคม (มิลลิกรัม ต่อ 100 มิลลิลิตร)
1.0 (0.1 M HCl)	10	1.10	0.086
1.0 (buffer)	10	1.02	0.093
2.0 (buffer)	10	1.99	0.037
3.0 (buffer)	10	2.99	0.038
4.0 (buffer)	10	3.97	0.049
5.0 (buffer)	10	4.96	0.213
6.0 (buffer)	10	5.99	2.700
7.0 (buffer)	10	7.00	26.600
8.0 (buffer)	10	7.73	155
9.0 (buffer)	10	7.96	195
10.0 (buffer)	10	8.07	231

ที่มา: (Luger, Daneck, Engel, Trummlitz, & Wagner, 1996)

วิธีการเพิ่มการละลายของยามีล็คอกซีแคม

จากปัญหาเรื่องค่าการละลายของยามีล็คอกซีแคมที่ค่อนข้างต่ำส่งผลให้การดูดซึมและการออกฤทธิ์ยับยั้งความปวดเกิดขึ้นได้ช้า ดังนั้นการวิจัยเพื่อเพิ่มการละลายของตัวยาจึงเป็นหนทางหนึ่งที่จะเพิ่มประสิทธิภาพของการใช้ยามีล็คอกซีแคมให้ดีขึ้นได้ และสามารถลดขนาดการใช้ยาทำให้การระคายเคืองกระเพาะอาหารเกิดขึ้นได้น้อยลงโดยยังคงประสิทธิภาพการรักษาได้เช่นเดิม

วิธีการเพิ่มการละลายของยามีหลายวิธี ได้แก่ การทำให้ยาอยู่ในรูปโพรดรัก (prodrug) การทำให้ตัวยายอยู่ในรูปเกลือ การลดขนาดอนุภาค และของแข็งกระจายตัวรูปอสัณฐาน เป็นต้น

โดยในปี 2020 มีนักวิจัยทำการออกแบบยามีลิซอกซิแคมให้อยู่ในรูป solid nanoparticle โดยมี ไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin) และ เมทิลเซลลูโลส (methylcellulose) เป็นพอลิเมอร์ตัวพา ผลการศึกษาพบว่าขนาดของอนุภาคที่ได้อยู่ในช่วง 20-180 นาโนเมตร ซึ่งขนาดอนุภาคที่เล็กระดับนาโนเมตรส่งผลให้ค่าการละลายของตัวยาส่งขึ้นประมาณ 2.6 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ลดขนาดอนุภาค และทำการศึกษาในหนูทดลองพบว่าอัตราการดูดซึมยาดีขึ้น และปริมาณยาในเลือดเพิ่มขึ้นไวกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งสอดคล้องกับค่าการละลายของตัวยาส่งขึ้น (Nagai, Ogata, Otake, & Kawasaki, 2020) นอกจากนี้การพัฒนาตัวยาส่งขึ้นในรูปนาโนเจลเป็นอีกแนวทางหนึ่งในการพัฒนาสูตรตำรับเพื่อเพิ่มการละลายของตัวยาส่งสำคัญ ผลการศึกษากำหนดให้เกิดนาโนเจลของยามีลิซอกซิแคมโดยใช้ โพลีเอทิลีนไกลคอล 4000 (polyethylene glycol 4000) เป็นตัวพา พบว่าสามารถเพิ่มการละลายของยามีลิซอกซิแคมได้ประมาณ 36 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาแบบปกติ และเมื่อให้ยาโดยการรับประทานในสัตว์ทดลองไม่พบความเป็นพิษ (Khan et al., 2021)

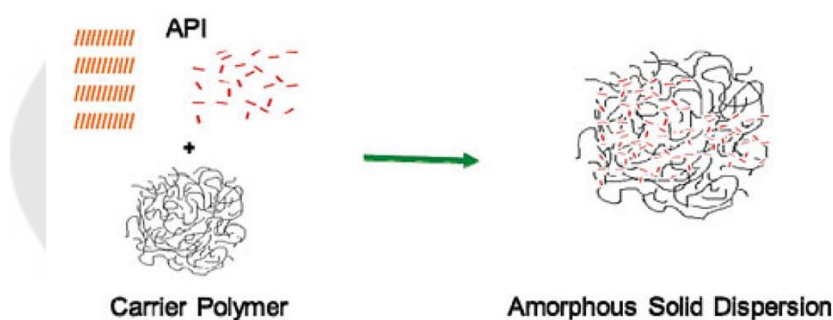
นาโนคริสตัล (nanocrystal) เป็นอีกหนึ่งเทคนิคในการเพิ่มการละลายของตัวยาส่งที่มีค่าการละลายต่ำ ในปี 2022 มีการศึกษาการเพิ่มการละลายของยามีลิซอกซิแคมโดยใช้นาโนคริสตัล พบว่าสามารถเพิ่มค่าการละลายและอัตราการละลายของยามีลิซอกซิแคมได้ ซึ่งเป็นผลมาจากขนาดอนุภาคของยาที่เล็กลงอยู่ในรูปนาโนคริสตัล มีค่าเฉลี่ยของขนาดอนุภาคประมาณ 349 นาโนเมตร ซึ่งมีขนาดเล็กกว่ายามีลิซอกซิแคมในรูปแบบปกติประมาณ 150 เท่า (Ambrus, Alshweiat, Szabó-Révész, Bartos, & Csóka, 2022)

การทำให้ยาอยู่ในรูปเกลือเป็นเทคนิคที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการเพิ่มค่าการละลายของยาที่ละลายต่ำ (Serajuddin, 2007) เช่น ยาอะริพิพราโซล (aripiprazole) (Afrooz et al., 2021), ยาเมเฟนามิค (mefenamic) (Bouanga Boudiombó & Jacobs, 2018) และ ยาซิลเดนาฟิล (sildenafil) (Sanphui, Tothadi, Ganguly, & Desiraju, 2013) โดยในยามีลิซอกซิแคมถูกนำมาเตรียมให้อยู่ในรูปเกลือกับกรดอะมิโน ได้แก่ อาร์จินีน (arginine), ซิสเทอีน (cysteine) และ ไกลซีน (glycine) ส่งผลให้ยามีลิซอกซิแคมมีอัตราการละลายเร็วขึ้นและละลายได้เพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยามีลิซอกซิแคมรูปแบบโมเลกุลปกติ (Eikholy, Sultan, Elosaily, & El Maghraby, 2020)

ของแข็งกระจายตัว

ของแข็งกระจายตัว เป็นการเตรียมสารผสมในลักษณะของแข็งกระจายตัว โดยกระจายตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย (hydrophobic drug) ในตัวพาที่ชอบน้ำ (hydrophilic carrier) อย่างน้อย 1 ตัว โดยใช้ตัวทำละลายหรือใช้ความร้อนหลอมเหลวผสมให้ยาและตัวพาเข้ากัน อนุภาคของยาจะเกิดการจัดเรียงตัวของโครงสร้างใหม่จากโครงสร้างผลึกซึ่งมีความสามารถในการละลายน้ำน้อยเป็นโครงสร้างที่ไม่เป็นระเบียบหรือรูปอสัณฐาน เรียกว่า amorphous solid dispersion (ASD) ซึ่งรูปอสัณฐานเป็นรูปที่ยามีความสามารถในการละลายน้ำดีขึ้น (ภาพประกอบ 3) (Tran et al., 2019; Vaka et al., 2014)

นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงรูปผลึกของยาแล้ว การทำของแข็งกระจายตัวยังช่วยลดขนาดอนุภาค เพิ่มความสามารถในการเปียกของยา และเพิ่มพื้นที่ผิวของยาในการสัมผัสตัวทำละลาย ส่งผลเพิ่มการละลาย และเพิ่มอัตราการปลดปล่อยยาให้ดีขึ้น (Tran et al., 2019)



ภาพประกอบ 3 แสดงการเกิด amorphous solid dispersion

ที่มา: (Vaka et al., 2014)

ของแข็งกระจายตัว แบ่งออกเป็น 4 ประเภท ตามชนิดของตัวพา

1. ยุคที่ 1 (First generation) ยุคแรกเกิดในปี 1961 จากแนวคิดของ Sekiguchi และ Obi ใช้ตัวพารูปแบบผลึก เช่น ยูเรีย (urea), น้ำตาล และแมนนิทอล (mannitol) โดยของแข็งกระจายตัว ในยุคแรกสามารถเพิ่มการละลายของยาได้จำกัด และมีความคงสภาพทางเทอร์โมไดนามิกส์ต่ำทำให้อัตราการปลดปล่อยยาช้า

2. ยุคที่ 2 (Second generation) ยุคนี้ใช้ตัวพาในรูปอสัณฐานเนื่องจากมีความคงสภาพทางเทอร์โมไดนามิกส์ดี ยาและตัวพาเข้ากันได้ดี นิยมใช้ตัวพาเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถละลายน้ำได้ โดยแบ่งประเภทของตัวพาออกเป็น 2 ชนิด คือ พอลิเมอร์ที่ได้จากการสังเคราะห์ เช่น

โพลีไวนิลไพโรลิโดน (polyvinylpyrrolidone), พอลิเอทิลีนไกลคอล (polyethylene glycol) และ พอลิเมทาคริเลต (polymethacrylates) พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ เช่น ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส เซลลูโลส และเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน โดยของแข็งกระจายตัวในยูนีฟิสิกส์อนุภาคขนาดเล็ก สามารถเพิ่มความสามารถในการเปียกของยาได้ ทำให้สามารถเพิ่มการละลายของยาได้ดี แต่ยามีความคงสภาพไม่ดี เนื่องจากพบว่าเกิดการตกตะกอนของยา และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างการจัดเรียงตัวของยากลับเป็นรูปผลึก

3. ยุคที่ 3 (Third generation) นิยมใช้ตัวพาที่มีสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิวเพื่อลดปัญหาการตกตะกอนของยา และการตกผลึกซ้ำ (recrystallization) โดยสารลดแรงตึงผิวช่วยลดแรงตึงผิวระหว่างตัวทำละลายกับยา ช่วยเพิ่มความสามารถในการเปียก เพิ่มความเข้ากันได้ของยากับตัวพา และป้องกันการตกตะกอนของยา โดยตัวพาที่นิยมใช้ เช่น อินูลิน (inulin), เจลูไซต์ 44/14 (Gelucire 44/14), พอล็อกซาเมอร์-188 และ พอล็อกซาเมอร์-407 เป็นต้น

4. ยุคที่ 4 (Fourth generation) เป็นการพัฒนาของแข็งกระจายตัวเป็นระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อยเพื่อเพิ่มอัตราการละลายของยา และควบคุมการปลดปล่อยยาให้สามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้น โดยใช้ตัวพาเป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำหรือพอลิเมอร์ที่สามารถพองตัวได้ในน้ำ (swellable polymer) เพื่อทำหน้าที่ควบคุมการปลดปล่อยยา พอลิเมอร์ที่ใช้ เช่น เอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose), ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส (hydroxypropyl cellulose) และ ยูดราจิดอาร์เอส (Eudragit RS) เป็นต้น (Tran et al., 2019; Vo, Park, & Lee, 2013)

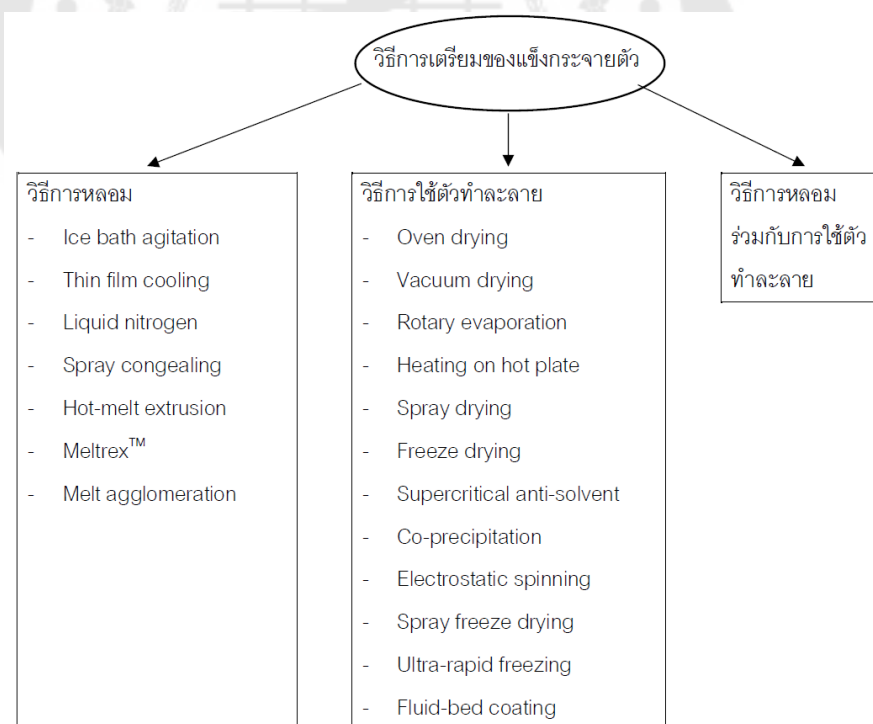
วิธีการเตรียมของแข็งกระจายตัว

วิธีการเตรียมของแข็งกระจายตัวแบ่งออกเป็น 3 วิธี คือ วิธีการหลอม (melting หรือ fusion method), วิธีการใช้ตัวทำละลาย (solvent method) และวิธีการหลอมร่วมกับใช้ตัวทำละลาย (melting solvent method) (ภาพประกอบ 4)

1. วิธีการหลอม เป็นการให้ความร้อนหลอมตัวพาและตัวยาคู่เข้าด้วยกัน และทำให้เย็นลงหรือทำให้เป็นของแข็งอย่างรวดเร็ว โดยใช้เทคนิคต่างๆ เช่น การแช่ในถังน้ำแข็งพร้อมคนผสม, การกระจายลงบนสแตนเลสแผ่นบางที่เย็น, การทำให้เย็นโดยใช้โถดูดความชื้น และการแช่ในไนโตรเจนเหลว เป็นต้น โดยของแข็งที่ได้จะถูกนำมาบดผ่านแรงเพื่อลดขนาดอนุภาค ข้อดีของวิธีการหลอม คือ ทำได้ง่าย ต้นทุนต่ำ และไม่ใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ ข้อจำกัดของวิธีการหลอม คือ ใช้คุณสมบัติในการผลิตสูงจึงไม่เหมาะกับยาหรือตัวพาที่เสื่อมสลายได้ง่ายที่อุณหภูมิสูง

2. วิธีการใช้ตัวทำละลาย เป็นการใช้ตัวทำละลายละลายทั้งยาและตัวพาให้ได้เป็นสารละลาย และระเหยตัวทำละลายออก โดยใช้เทคนิคต่าง ๆ เช่น การทำแห้งโดยใช้ตู้อบ, การทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง และการทำแห้งด้วยเครื่องทำแห้งแบบพ่น เป็นต้น ข้อดีของวิธีการใช้ตัวทำละลาย คือ อุณหภูมิที่ใช้ในกระบวนการผลิตไม่สูงมากนัก เหมาะกับยาและตัวพาที่เสื่อมสลายได้ง่ายที่อุณหภูมิสูง เหมาะกับตัวพาที่มีจุดหลอมเหลวสูงและไม่สามารถหลอมเหลวได้ ข้อจำกัดของวิธีการใช้ตัวทำละลาย คือ การหาตัวทำละลายที่ไม่เป็นพิษที่สามารถระเหยออกได้ง่าย และสามารถละลายได้ทั้งยาและตัวพา อีกทั้งในกระบวนการระเหยอาจมีตัวทำละลายเหลือตกค้างเป็นพิษอยู่ในผลิตภัณฑ์ได้

3. วิธีการหลอมร่วมกับการใช้ตัวทำละลาย เป็นการใช้ตัวทำละลายละลายตัวยา และนำมาผสมกับตัวพาที่ถูกหลอมเหลว จากนั้นระเหยตัวทำละลายและทำให้ได้อนุภาคของแข็ง โดยวิธีนี้ใช้อุณหภูมิและเวลาในการผสมน้อยกว่าวิธีการหลอม จึงเหมาะกับตัวยาที่เสื่อมสลายได้ง่ายที่อุณหภูมิสูง และตัวพาที่เมื่อหลอมเหลวแล้วสามารถละลายและกระจายในตัวทำละลายได้ดีกว่า (Tran et al., 2019; Vo et al., 2013)



ภาพประกอบ 4 แสดงวิธีการเตรียมของแข็งกระจายตัวด้วยเทคนิคต่างๆ

ที่มา: (Vo et al., 2013)

ตาราง 2 แสดงตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่จำหน่ายและใช้การเตรียมของแข็งกระจายตัวด้วยเทคนิคต่างๆ ในระดับอุตสาหกรรม

Product name	API	Carrier	Preparation method	Year of approval
Gris-PEG™	Griseofluvin	PEG	Melt extrusion	1975 (FDA)
Isoptin®	Verapamil	HPC/HPMC	N/A	1982
Nimotop	Nimopidine	PEG	N/A	1985
Casamet™ (US)/ Canemas® (Austria)	Nabilone	PVP	N/A	1985 (FDA)
Nivaidil®	Nivaldipine	HPMC	N/A	1989
Prograf™	Tacrolimus	HPMC	Spray drying	1994 (FDA/MHRA)
Nezulin®	Troglitazone	PVP	N/A	1997
Afeditab®	Nifedipine	PVP/poloxamer	N/A	2001
Cymbalta®	Duloxetine	HPMCAS	N/A	2004 (EMA/FDA)
Crestor®	Rosuvastatin	HPMC	Spray drying	2004 (EMA), 2002 (FDA)
Kaletra®	Lopinavir/ritonavir	PVP-VA	Melt extrusion	2005 (FDA), 2001 (EMA)
Eucreas® Galvumet™	Vildagliptin/metformin HCL	HPC	Melt extrusion (metformin)	2007 (EMA)
Fenoglide®	Fenofibrate	Poloxamer/PEG	N/A	2007
Intence®	Etravirine	HPMC	Spray drying	2008 (EMA/FDA)
Modigraf®	Tacrolimus	HPMC	Spray drying	2009 (EMA)
Samsca®	Tolvaptan	HPMC	Granulation	2009 (EMA/FDA)

ตาราง 2 (ต่อ)

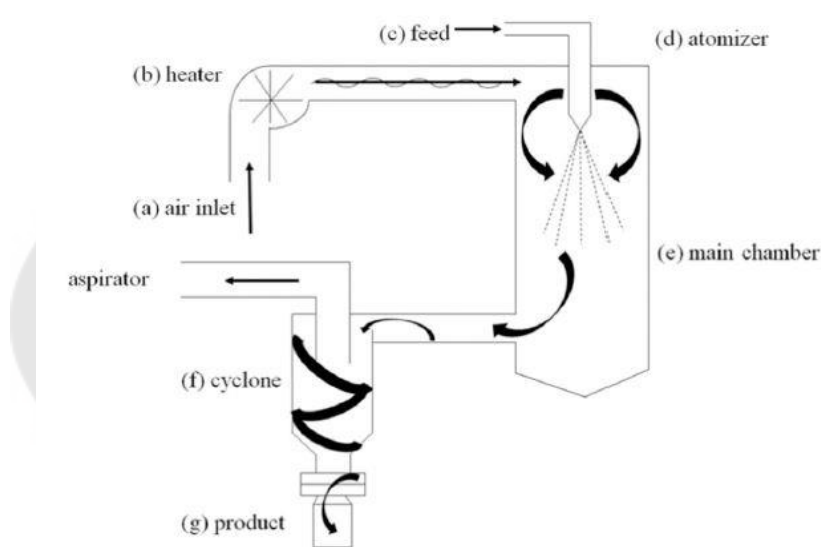
Product name	API	Carrier	Preparation method	Year of approval
Certican [®]	Everolimus	HPMC	N/A	2009
Zotress [™] (US) Certican [®] /Notubi [®] (EU)	Everolimus	HPMC	Spray drying	2010 (EMA/FDA)
Onmel [™]	Itraconazole	HPMC	Melt extrusion	2010 (FDA)
Fenoglide [™]	Fenofibrate	PEG/poloxamer 188	Spray melt	2010 (FDA)
Novir [®]	Ritonavir	PVP-VA	Melt extrusion	2010 (FDA) 2009 (EMA)
Incivek [™] (US)/Incivo [®] (EU)	Telaprevir	HPMCAS	Spray drying	2011 (EMA/FDA)
Kalydeco [®]	Ivacaftor	HPMCAS/SLS	Spray drying	2012 (EMA/FDA)
Zelboraf [®]	Vemurafenib	HPMCAS	Co-precipitation	2012 (EMA) 2011 (FDA)
Noxafil [®]	Posaconazole	HPMCAS	Melt extrusion	2014 (EMA) 2013 (FDA)
Viekira [™] (US)/Viekirax [®] (EU)	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	PVP-VA/TPGS	Melt extrusion	2014 (EMA/FDA)
Belsomra [®]	Suvorexant	PVP-VA	N/A	2014
Hravoni [®]	Ledipasvir/Sofosbuvir	PVP-VA	N/A	2014
Orkambi	Lumacaftor/Ivacaftor	HPMCAS/SLS	Spray drying	2015 (EMA/FDA)
Envarsus	Tacrolimus	Poloxamer/HPMC	N/A	2015

ที่มา: (Ziaee et al., 2019)

การทำแห้งแบบพ่น

การทำแห้งแบบพ่นเป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงสารที่อยู่ในสถานะของเหลว เช่น สารละลาย สารแขวนตะกอน หรือสารอิมัลชัน ให้อยู่ในสถานะของแข็งในลักษณะผงแห้งละเอียด ขนาดเล็กระดับไมโครเมตรถึงนาโนเมตร โดยอาศัยหลักการระเหยของตัวทำละลาย ออกอย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับลมร้อนภายในเครื่องทำแห้งแบบพ่น (spray dryer)

เครื่องทำแห้งแบบพ่น ประกอบด้วย 4 ส่วนหลักคือ ภาชนะทำแห้ง (chamber), หัวฉีดของเหลวและทำละของฝอย (nozzle และ atomizer), เครื่องสูบแก๊สเข้าเครื่อง (aspirator) และ อุปกรณ์ดักเก็บผงแห้ง (collection cyclone)



ภาพประกอบ 5 แสดงกระบวนการทำงานของเครื่องทำแห้งแบบพ่น

ที่มา: (Ziaee et al., 2019)

ขั้นตอนการทำแห้งแบบพ่น แบ่งเป็น 4 ขั้นตอน คือ

1. ขั้นตอนการพ่นละของฝอยของเหลว โดยสารละลายที่เตรียมไว้ถูกนำส่งเข้าเครื่องทำแห้งแบบพ่นไปยังหัวฉีดของเหลวด้วยการปั๊ม สารละลายจะถูกพ่นเป็นหยดละของฝอย โดยขนาดของหยดของเหลวที่ถูกพ่นออกมาขึ้นอยู่กับขนาดของหัวเข็มที่ใช้ฉีดพ่น ความหนืดของสารละลาย และอัตราเร็วในการพ่นละของฝอย

2. ขั้นตอนการผสมรวมกันระหว่างสารละลายและความร้อน โดยละอองฝอยของสารละลายที่ถูกพ่นออกมาจากหัวฉีดผสมรวมกับตัวกลางซึ่งเป็นแก๊สที่มีอุณหภูมิสูงภายในภาชนะทำแห้ง แก๊สที่นิยมใช้เป็นแก๊สออกซิเจน และแก๊สไนโตรเจน

3. ขั้นตอนการระเหยตัวทำละลาย โดยเมื่อละอองฝอยของสารละลายสัมผัสกับลมร้อนภายในภาชนะทำแห้ง ทำให้ตัวทำละลายระเหยออกอย่างรวดเร็วเกิดเป็นของแข็งในลักษณะผงแห้งละเอียด ขนาดเล็ก ในขั้นตอนนี้โครงสร้างผลึกของยาจะถูกเปลี่ยนเป็นรูปอสัณฐาน

4. ขั้นตอนการแยกอนุภาคผงแห้งออกจากลมร้อน โดยอนุภาคผงแห้งที่ได้จะถูกเก็บอยู่ในอุปกรณ์ดักเก็บผงแห้ง

ปัจจัยที่ส่งผลต่ออนุภาคที่ได้จากกระบวนการทำแห้งแบบพ่น

1. อัตราเร็วในการพ่นละอองฝอย (feed flow rate) โดยอัตราเร็วในการพ่นฝอยที่เหมาะสมจะทำให้สารละลายที่ถูกพ่นเป็นละอองฝอยสัมผัสกับความร้อนในระยะเวลาเพียงพอให้อนุภาคที่ได้แห้งสนิท ก่อนที่จะถูกแยกออกจากลมร้อน

2. อุณหภูมิลมขาเข้า และลมขาออก (inlet temperature and outlet temperature) อุณหภูมิที่ใช้ในกระบวนการผลิตส่งผลต่อลักษณะของอนุภาค โดยอุณหภูมิที่ต่ำส่งผลให้อนุภาคที่ได้มีความชื้นสูง และเกิดการตกผลึกซ้ำได้ง่าย อุณหภูมิในการผลิตที่สูงสามารถป้องกันการเกิดการตกผลึกซ้ำได้ แต่อนุภาคที่ได้จะมีขนาดใหญ่ และมีลักษณะเป็นโพรงภายในอนุภาค

3. อัตราการไหลของแก๊ส (flow rate) เป็นอัตราเร็วในการแลกเปลี่ยนแก๊สแห้งภายในภาชนะทำแห้ง โดยอัตราการไหลของแก๊สที่ช้าทำให้อนุภาคอยู่ในภาชนะทำแห้งนานขึ้นส่งผลให้ปริมาณตัวทำละลายเหลือตกค้างอยู่ในอนุภาคน้อยลง ในขณะที่อัตราการไหลของแก๊สที่สูงส่งผลให้ขนาดอนุภาคเล็กลง เนื่องจากเกิดการเสียดสีระหว่างอนุภาคและแก๊สสูง

4. หัวฉีดของเหลว รูปแบบของหัวฉีดของเหลวส่งผลต่อการกระจายขนาดอนุภาค โดยหัวฉีดที่นิยมใช้ในการทำของแข็งกระจายตัวทางเภสัชกรรมจะนิยมใช้หัวฉีดของเหลวแบบ bi-fluid nozzle

ข้อดีของวิธีการทำแห้งแบบพ่น

1. อนุภาคที่ได้มีขนาดเล็ก รูปร่างสม่ำเสมอ การกระจายขนาดของอนุภาคใกล้เคียงกัน
2. อนุภาคที่ได้มีความชื้นต่ำ และมีความบริสุทธิ์สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีบดผสม
3. สามารถออกแบบและควบคุมลักษณะของอนุภาคได้ เช่น ขนาดอนุภาค พื้นที่ผิว ลักษณะพื้นผิว ความหนาแน่น และรูพรุนของอนุภาค
4. เหมาะกับสารที่ไม่ทนความร้อน เนื่องจากอุณหภูมิที่ใช้ในกระบวนการผลิตไม่สูงมาก และในระหว่างกระบวนการผลิตสารจะสัมผัสความร้อนภายในระยะเวลาสั้น
5. การผลิตเป็นกระบวนการผลิตแบบต่อเนื่องภายในเครื่องเดียว สามารถผลิตได้ต่อเนื่อง รวดเร็ว และสามารถควบคุมพารามิเตอร์ของเครื่องมือในการผลิตได้
6. สามารถขยายขนาดการผลิตสู่ระดับอุตสาหกรรมได้ โดยให้ผลผลิตที่มีความสม่ำเสมอในแต่ละรุ่นการผลิต

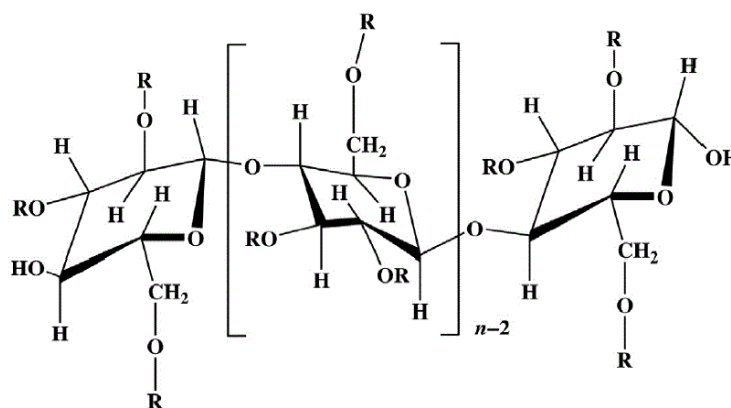
ข้อเสียของการทำแห้งแบบพ่น

1. เมื่อใช้ตัวทำละลายอินทรีย์จะมีความเป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม
2. อนุภาคผงแห้งที่ได้บางชนิดมีความชื้นสูง ต้องผ่านกระบวนการอบแห้งเพิ่มเติม (Paudel, Worku, Meeus, Guns, & Van den Mooter, 2013; Salama, 2020; Wang et al., 2021)

ตัวพา

ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส

ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เป็นพอลิเมอร์ในกลุ่มเซลลูโลสอีเทอร์ โดยหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) บนวงแหวนเซลลูโลส อย่างน้อย 1 หมู่ ถูกแทนที่ด้วยหมู่เมทิล (-CH₃) หรือหมู่ไฮดรอกซีโพรพิล $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_x\text{OH}$ (ภาพประกอบ 6)



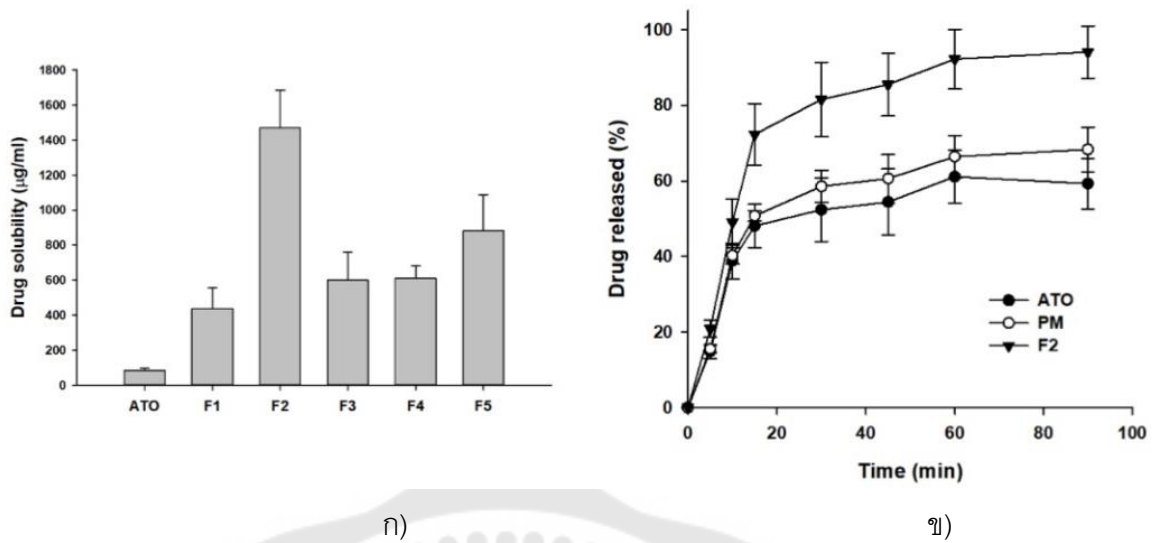
ภาพประกอบ 6 แสดงโครงสร้างของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส

(R=H, -CH₃ หรือ -(OCH₂CHCH₃)OH)

ที่มา: (Deshmukh et al., 2017)

ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส มีลักษณะเป็นผงสีขาว สามารถละลายได้ดีในน้ำ และตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีขั้ว โดยไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสมีการนำมาใช้เป็นสารช่วยในทางเภสัชกรรมอย่างแพร่หลาย เช่น ใช้เป็นสารยึดเกาะ (binder), สารเพิ่มความหนืด (thickening agent) และสารก่อฟิล์ม (film forming agent) เป็นต้น ในการทำของแข็งกระจายตัว นิยมนำไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสมาใช้เป็นตัวพา เนื่องจากสามารถเพิ่มการละลายของยาได้ดี มีความเป็นพิษต่ำ สามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ (biodegradable) และสามารถเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างกาย (biocompatibility) (Deshmukh et al., 2017; Kaur et al., 2018)

การศึกษาวิจัยนำไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสมาใช้เป็นตัวพาในระบบของแข็งกระจายตัวเพื่อเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำน้อย เช่น ยาอะทอร์วาสแตติน (atorvastatin) เตรียมของแข็งกระจายตัวด้วยวิธีการทำแห้งแบบพ่น โดยใช้ตัวพาผสมระหว่างไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสร่วมกับสารลดแรงตึงผิวโซเดียมลอริลซัลเฟต (sodium lauryl sulfate) ศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนของตัวพาต่ออัตราการละลายของยา พบว่าอัตราส่วนของยาต่อตัวพาและสารลดแรงตึงผิว เป็น 1:1:0.1 (สูตรตำรับ F2) สามารถเพิ่มการละลายของยาอะทอร์วาสแตตินได้สูงสุด โดยอัตราการละลายของยาสูงถึง 70% ภายในเวลา 15 นาที และ 90% ที่เวลา 1 ชั่วโมง (ภาพประกอบ 7) (Kwon et al., 2019)

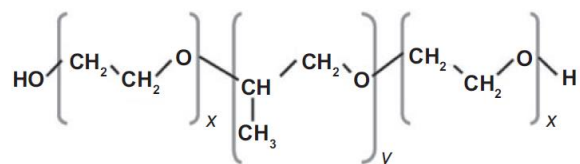


ภาพประกอบ 7 แสดง ก) การละลายของยาอะทอร์วาสแตติน ในสูตรตำรับต่างๆ และ ข) อัตราการละลายของยาอะทอร์วาสแตติน รูปแบบของแข็งกระจายตัว (F2)

ที่มา: (Kwon et al., 2019)

พอลิออกซาเมอร์-188

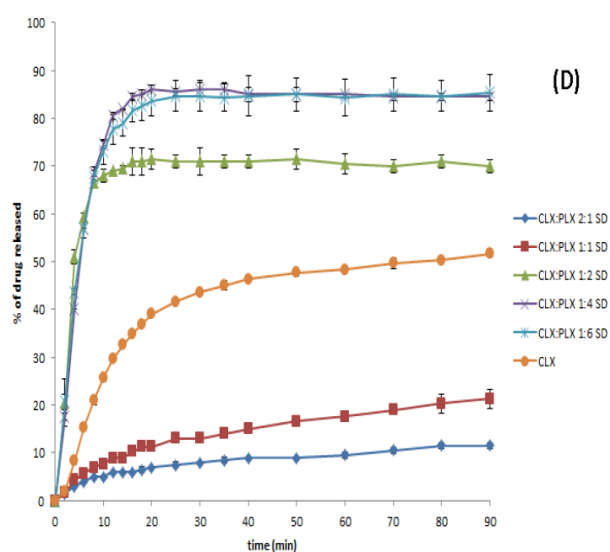
พอลิออกซาเมอร์-188 เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ชนิดโคพอลิเมอร์แบบบล็อก ประกอบด้วยมอนอเมอร์ 3 กลุ่มต่อกัน คือ พอลิออกซีเอทิลีนออกไซด์ (polyoxyethylene oxide) และพอลิออกซีโพรพิลีนออกไซด์ (polyoxypropylene oxide) ต่อกันแบบพอลิออกซีเอทิลีนออกไซด์-พอลิออกซีโพรพิลีนออกไซด์-พอลิออกซีเอทิลีนออกไซด์ (ภาพประกอบ 8) โดยพอลิออกซาเมอร์แต่ละชนิดแตกต่างกันตามสัดส่วนของพอลิออกซีเอทิลีนออกไซด์และพอลิออกซีโพรพิลีนออกไซด์ ที่เป็นองค์ประกอบ (Bahman, Elkaissi, Greish, & Taurin, 2019)



ภาพประกอบ 8 แสดงโครงสร้างของพอลิออกซาเมอร์-188

ที่มา: (P. Karekar, V. Vyas, M. Shah, P. Sancheti, & Y. Pore, 2009)

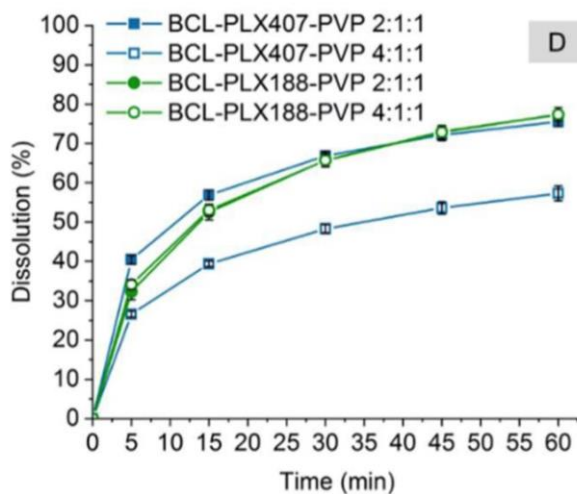
พอล็อกซาเมอร์-188 ถูกนำมาใช้เป็นตัวพาเดี่ยวหรือตัวพาผสมเพื่อเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อย ตัวอย่างเช่น ยาซีลีค็อกซิบ (celecoxib, clx) เตรียมของแข็งกระจายตัวด้วย 2 วิธี คือ วิธีการหลอมและวิธีการใช้ตัวทำละลาย โดยพบว่าที่อัตราส่วนของยาต่อพอล็อกซาเมอร์-188 เป็น 2:1 และ 1:1 อัตราการละลายของยาซีลีค็อกซิบลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับยาซีลีค็อกซิบรูปแบบปกติ แต่ที่อัตราส่วนของยาต่อพอล็อกซาเมอร์-188 เป็น 1:2, 1:4 และ 1:6 สามารถเพิ่มการละลายของยาซีลีค็อกซิบได้ (ภาพประกอบ 9) (Homayouni, Sadeghi, Nokhodchi, Varshosaz, & Garekani, 2014)



ภาพประกอบ 9 แสดงอัตราการละลายของยาซีลีค็อกซิบที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวในอัตราส่วนต่างๆ เปรียบเทียบกับยาซีลีค็อกซิบรูปแบบปกติ

ที่มา: (Homayouni, Sadeghi, et al., 2014)

ยาไบคาลูตาไมด์ (bicalutamide) เตรียมของแข็งกระจายตัวด้วยวิธีการทำแห้งแบบพ่น ใช้ตัวพาผสมระหว่างพอล็อกซาเมอร์-188 กับพอลิไวนิลไพโรลิโดน (polyvinylpyrrolidone) อัตราส่วนของยาต่อพอล็อกซาเมอร์-188 และพอลิไวนิลไพโรลิโดน เป็น 2:1:1 และ 4:1:1 สามารถเพิ่มอัตราการละลายของยาไบคาลูตาไมด์ได้ โดยที่เวลา 60 นาที อัตราการละลายของยาเป็น 77% และ 78% ตามลำดับ (ภาพประกอบ 10) (Szafraniec et al., 2019) และ ยาเอทอริคอกซิบ (etoricoxib) เตรียมของแข็งกระจายตัวโดยวิธีการหลอม ใช้อัตราส่วนของยาต่อพอล็อกซาเมอร์-188 เป็น 1:0.5, 1:1.5 และ 1:2.5 สามารถเพิ่มการละลายของยาเอทอริคอกซิบได้ 61.01%, 102.46% และ 153.01% ตามลำดับ (P. Karekar et al., 2009)

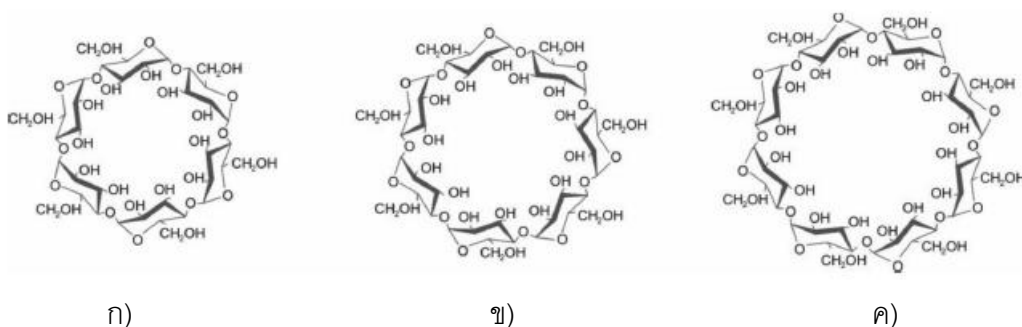


ภาพประกอบ 10 แสดงอัตราการละลายของยาไปคาลูตาไมด์ รูปแบบของแข็งกระจายตัว

ที่มา: (Szafranec et al., 2019)

เบต้าไซโคลเด็กซ์ตริน

ไซโคลเด็กซ์ตรินเป็นไซคลิกโอลิโกแซ็กคาไรด์ประกอบด้วยดี-กลูโคไพราโนไซด์ (D-glucopyranoside) เชื่อมต่อกันด้วยพันธะไกลโคไซด์ แบ่งออกเป็น 3 ประเภท ตามจำนวน ดี-กลูโคไพราโนไซด์ในโครงสร้าง โดยแอลฟาไซโคลเด็กซ์ตริน (α -cyclodextrin, α -CD), เบต้าไซโคลเด็กซ์ตริน (β -cyclodextrin, β -CD) และแกมมาไซโคลเด็กซ์ตริน (γ -cyclodextrin, γ -CD) มีดี-กลูโคไพราโนไซด์ จำนวน 6, 7 และ 8 ตามลำดับ (ภาพประกอบ 8)



ภาพประกอบ 11 แสดงโครงสร้างของไซโคลเด็กซ์ตริน โดย ก) α -CD ข) β -CD และ ค) γ -CD

ที่มา: (Miranda, Martins, Veiga, & Ferraz, 2011)

ตัวอย่างการเตรียมของแข็งกระจายตัวโดยใช้เบต้าไฮโคลเด็กซ์ตรินเป็นตัวพา เช่น ยาวาลซาร์ทาน (valsartan) เตรียมของแข็งกระจายตัวด้วยวิธีการใช้ตัวทำละลายในอัตราส่วนของยาต่อเบต้าไฮโคลเด็กซ์ตริน เป็น 1:1 (VSD1), 1:2 (VSD2), 1:3 (VSD3) และ 1:4 (VSD4) พบว่าของแข็งกระจายตัวสามารถเพิ่มการละลายของยาวาลซาร์ทานได้เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการผสมทางกายภาพ และที่อัตราส่วนของยาต่อเบต้าไฮโคลเด็กซ์ตริน เป็น 1:4 (VSD4) เพิ่มอัตราการละลายของยาได้เหมาะสมที่สุด โดยยาวาลซาร์ทานสามารถละลายได้ 48% ภายใน 10 นาที และละลายได้สูงสุด 92% ในเวลา 90 นาที (ตาราง 3) (Sapkal, Shinde, Ra, & Vn, 2018)

ตาราง 3 แสดงอัตราการละลายของยาวาลซาร์ทานที่เตรียมของแข็งกระจายตัว

เวลา (นาที)	อัตราการละลายของยา (%)			
	VSD1	VSD2	VSD3	VSD4
0	0	0	0	0
5	29.8±2	31.3±2	28.3±3	29.4±2
10	40.3±2	46.9±1	47.2±1	48.8±2
20	56.5±3	54.5±2	56.3±2	59.5±1
30	69.5±3	68.2±2	72.1±2	72.8±1
45	74.5±1	78.5±2	82.2±1	77.5±1
60	80.9±3	87.3±2	91.5±3	81.9±1
90	90.4±1	91.5±2	93.8±3	92.2±1

ที่มา: (Sapkal et al., 2018)

เบต้าไฮโคลเด็กซ์ตรินสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบ ternary complex เพื่อเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำน้อยได้ โดยใช้ตัวพาผสมระหว่างเบต้าไฮโคลเด็กซ์ตรินและพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ เช่น ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส, เมทิลเซลลูโลส และพอลิไวนิลไพโรลิโดน เป็นต้น โดยการผสมตัวพา 2 ชนิดจะช่วยเสริมฤทธิ์ (synergistic effect) ในการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำน้อยได้ดีขึ้น (Saraf, Tripathi, Pandey, Preeti, & Saraf, 2011)

การประเมินคุณลักษณะของของแข็งกระจายตัว

Scanning electron microscopy

Scanning electron microscopy (SEM) ใช้ในการตรวจสอบลักษณะทางสัณฐานวิทยา ลักษณะพื้นผิวอนุภาค ขนาดของอนุภาค การเกาะกลุ่มกันของอนุภาค และการกระจายขนาดของอนุภาค (Mir & Khan, 2017) โดยทฤษฎีในการกำเนิดภาพของ SEM นั้นเกิดจากการสร้างลำแสงอิเล็กตรอนขึ้นมาจากแหล่งกำเนิด จากนั้นลำแสงจะถูกเร่งให้มีพลังงานสูงขึ้นผ่านเลนส์แม่เหล็กไฟฟ้าทำให้ลำแสงมีขนาดเล็กลง และส่องกราดไปยังตัวอย่างที่ต้องการ เมื่อลำแสงกระทบเข้ากับตัวอย่างจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างลำแสงอิเล็กตรอนและตัวอย่าง เกิดเป็นการปลดปล่อยอิเล็กตรอนออกมา 2 ชนิดหลัก ได้แก่ backscattered electron (BSE) และ secondary electron (SE) จากนั้นจะมีตัวตรวจจับสัญญาณอิเล็กตรอนที่ปลดปล่อยออกมา และแสดงเป็นภาพให้เห็นออกมาดังภาพประกอบ 12 (Goldstein et al., 2018)



ภาพประกอบ 12 แสดงภาพตัวอย่างของอนุภาคที่ทำการวิเคราะห์ด้วยวิธีการ scanning electron microscopy

ที่มา: (Goldstein et al., 2018)

Fourier transform infrared spectrometer

Fourier transform infrared spectrometer (FT-IR) เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชัน การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและตัวพา เพื่อดูความเข้ากันได้ของยาและตัวพา ความคงสภาพของยาเมื่อเตรียมของแข็งกระจายตัว โดยยาและตัวพาแต่ละชนิดจะมีการดูดซับรังสีอินฟราเรดในตำแหน่งเลขคลื่นที่จำเพาะ เมื่อยาและตัวพาเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันจะเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเลขคลื่น (shift wavenumber) (Vo et al., 2013)

Differential scanning calorimeter

Differential scanning calorimeter (DSC) เป็นเครื่องมือวัดการเปลี่ยนแปลงทางพลังงานความร้อน (การดูดและคายพลังงานความร้อน) โดยสามารถบอกอุณหภูมิจุดหลอมเหลว และอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass transition temperature, Tg) ของยา ตัวพา และของแข็งกระจายตัว โดยอุณหภูมิจุดหลอมเหลวของยาที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อเตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวแสดงถึงยาเกิดอันตรกิริยากับตัวพา และเกิดการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงตัวของโครงสร้างเป็นแบบอสัณฐาน (Vo et al., 2013)

Powder X-ray diffractometer

Powder X-ray diffractometer (PXRD) เป็นเครื่องมือที่นิยมใช้มากที่สุดในการตรวจสอบลักษณะความเป็นผลึกของยาโดยอาศัยการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ ผลวิเคราะห์ทั่วไปของยาที่มีโครงสร้างเป็นผลึกจะมีลักษณะของพีคที่แหลม (sharp diffraction peak) และมีรูปแบบของพีคที่เฉพาะเจาะจง เมื่อเตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวลักษณะพีคของยาที่เปลี่ยนแปลงไปแสดงถึงยาเกิดการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงตัวของโครงสร้างใหม่ (Vo et al., 2013)

การละลายและอัตราการละลาย

การหาค่าการละลายและอัตราการละลายของยาที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวเปรียบเทียบกับยารูปแบบปกติ (conventional drug) และยารูปแบบผสมทางกายภาพ (physical mixture) เพื่อประเมินค่าการละลายและอัตราการละลายของยาที่เพิ่มขึ้น โดยทำการทดสอบในตัวทำละลายต่างๆ เช่น น้ำ, กรดไฮดรอกลอลริก pH 1-2 หรือ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 (Deshmane, 2014)

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

อุปกรณ์เครื่องมือ

Differential scanning calorimeter (DSC) (DSC832^e, Mettler-Toledo, Switzerland)

Electronic analytical balance (Mettler-Toledo, Switzerland)

Fourier transform infrared spectrophotometer (FT-IR) (Perkin Elmer Scientific, USA)

Incubator shaker (IKA[®] KS 4000 i control, IKA[®] Works (Thailand), Thailand)

Particle size analyzer (Malvern Mastersizer 3000, United Kingdom)

Powder X-ray diffractometer (Bruker, D8 Advance, Karlsruhe, Germany)

Refrigerated incubator (Mettler, Netherlands)

Scanning electron microscope (SEM) (SEM JSM-5410LV, JEOL, Japan)

Spray dryer (BÜchi Mini Spray Dryer B-290, Switzerland)

Ultraviolet-Visible (UV-Vis) spectrophotometer (Shimadzu UV-1800, Japan)

สารเคมี

β -cyclodextrin (Lot no. 090821, SL Quality Supply, Thailand)

HPMC E15 premium LV type 2910 (Lot no. 20201003, Shin-Etsu Chemical, Japan)

Meloxicam (Lot no. GEPUO-CA, Tokyo Chemical Industry, Japan)

95% Ethanol (Lot no. K53045383, Merck, Germany)

Poloxamer-188 (Lot no. J62581, cosmetic grade, MySkinRecipes[®], Thailand)

Purified water

Sodium hydroxide (Lot no. A285421912, Loba Chemical, India)

วิธีการทดลอง

การเตรียมของแข็งกระจายตัว

วิธีการเตรียมสารละลาย

1. ชั่งยาและตัวพา โดยใช้อัตราส่วนโดยน้ำหนักของยาและตัวพาเป็น 1:2, 1:3 และ 1:4 ดังแสดงในตาราง 4
2. กระจายผงยาและตัวพาในบีกเกอร์ที่เหมาะสม โดยใช้ตัวทำละลายเป็น 40% เอทานอลในน้ำ ปริมาตร 500 มิลลิลิตร (มล.) สารละลายของยามีความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยมวลต่อปริมาตร (A. Ainurofiq & Choiri, 2018; Sipos et al., 2020)
3. คนผสมให้สารต่าง ๆ เข้ากันได้ดี
4. ปรับความเป็นกรดต่างด้วยโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 1 นอร์มอล ให้สารผสมมีค่า pH เท่ากับ 7 (Sipos et al., 2020)
5. คนผสมเป็นเวลา 30 นาที

ตาราง 4 แสดงส่วนประกอบในสูตรตำรับของแข็งกระจายตัว

สูตรตำรับ	ส่วนประกอบ (กรัม)			
	ยามีล็กซีแคม	ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส	พอลิออกซาเมอร์-188	เบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน
F1	1	2	-	-
F2	1	3	-	-
F3	1	4	-	-
F4	1	1	1	-
F5	1	1.5	1.5	-
F6	1	2	2	-
F7	1	1	-	1
F8	1	1.5	-	1.5
F9	1	2	-	2

การเตรียมของแข็งกระจายตัวด้วยวิธีการทำแห้งแบบพ่น

นำสายยางของเครื่องทำแห้งแบบพ่นจุ่มลงในสารละลายที่เตรียมได้ จากนั้นเปิดเครื่องทำแห้งแบบพ่น ตั้งค่าสภาวะการทำแห้งแบบพ่น ดังนี้

สูตรตำรับ F1-F3

Inlet temperature: 130°C

Aspirator: 100%

%Pump: 20%

Nozzle cleaner: 2 ครั้งต่อนาที

สูตรตำรับ F4-F6

Inlet temperature: 120°C

Aspirator: 90%

%Pump: 20%

Nozzle cleaner: 2 ครั้งต่อนาที

สูตรตำรับ F7-F9

Inlet temperature: 140°C

Aspirator: 50%

%Pump: 10%

Nozzle cleaner: 2 ครั้งต่อนาที

จากนั้นทำการพ่นละอองฝอยภายในเครื่องจนได้ของแข็งกระจายตัว (Pomazi, Ambrus, Sipos, & Szabo-Revesz, 2011)

การประเมินสมบัติทางเคมีกายภาพและสมบัติเชิงความร้อน

การศึกษาขนาดและสัณฐานวิทยา

ศึกษาขนาดของอนุภาคของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้ในแต่ละสูตรตำรับด้วยเครื่อง particle size analyzer (Malvern Mastersizer 3000, United Kingdom) โดยตีกมของแข็งกระจายตัวในปริมาณที่เหมาะสมใส่ลงในช่องวัดแบบแห้งของเครื่อง particle size analyzer และรายงานผลขนาดอนุภาค

ศึกษารูปร่างและลักษณะพื้นผิวของอนุภาคของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้ด้วยเครื่อง SEM (SEM JSM-5410LV, JEOL Ltd., Tokyo, Japan) โดยนำผงของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้เคลือบทอง และส่องดูลักษณะของอนุภาคภายใต้กล้องจุลทรรศน์ SEM กำลังขยาย 1000 เท่า (Setyawan, Dewi, & Isadiartuti, 2019)

การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและตัวพา

นำผงของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้ศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและตัวพาด้วยเครื่อง FT-IR (Perkin Elmer Scientific, USA) โหมด ATR เลขคลื่น (wave number) อยู่ระหว่างช่วง 550-4000 ต่อเซนติเมตร ความละเอียด 4 ต่อเซนติเมตร วิเคราะห์ข้อมูลและแปลผลผ่านโปรแกรม PerkinElmer spectrum

การศึกษาสมบัติเชิงความร้อน

นำผงของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้ศึกษาสมบัติเชิงความร้อนของยาและตัวพา ด้วยเครื่อง DSC (DSC832^o, Mettler-Toledo, Switzerland) โดยนำผงของแข็งกระจายตัวประมาณ 3-5 มก. ใส่ลงใน aluminum pan เพิ่มอุณหภูมิแก่สารตัวอย่างในอัตราเร็ว 10^oC ต่อนาที ในช่วงอุณหภูมิ 10^oC-280^oC (Setyawan et al., 2019)

การศึกษาสมบัติความเป็นผลึก

นำผงของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้ศึกษาสมบัติความเป็นผลึกของยาและตัวพาด้วยเครื่อง PXRD (Bruker, D8 Advance, Karlsruhe, Germany) โดยใส่ผงของแข็งกระจายตัวลงในแผ่นบรรจุสารตัวอย่าง และใส่ลงในแท่นวางสารตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์ผลในช่วง 5^o-50^o scanning rate ที่ 0.0297^oต่อวินาที (Setyawan et al., 2019)

การศึกษาค่าการละลายของยา

1. ชั่งผงของแข็งกระจายตัวปริมาณ 200 มก.
2. เติมน้ำปริมาตร 2 มล. เขย่าสารละลายตัวอย่างด้วยเครื่อง incubator shaker (IKA[®] KS 4000 i control, IKA[®] Works (Thailand), Thailand) ที่ อุณหภูมิ 37.5^oC ความเร็วรอบ 100 รอบต่อนาที เป็นเวลา 48 ชั่วโมง
3. เก็บสารละลายตัวอย่างปริมาตร 1 มล. นำสารละลายตัวอย่างไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง centrifuge ความเร็วรอบ 13500 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที
4. เก็บส่วนใสของสารละลายตัวอย่าง จากนั้นเจือจางด้วยไซโตเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล ให้ได้ dilution factor 1600 เท่า

5. วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาด้วยเครื่อง UV-Vis spectrophotometer (Shimadzu UV-1800 UV-Vis Spectrophotometer, Japan) ความยาวคลื่น 362 นาโนเมตร (Salunkhe, Jadhav, More, & Jadhav, 2018; Setyawan et al., 2019; Vijaya Kumar & Mishra, 2006)

การศึกษาความคงสภาพ

ทำการศึกษาความคงสภาพของของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้ โดยสภาวะการจัดเก็บตามแนวทางปฏิบัติของการศึกษาความคงสภาพตามข้อแนะนำของ ICH Q1 (ICH guideline on stability) ศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่ง (40°C, 75% RH), สภาวะที่อุณหภูมิ 30°C, 75% RH และสภาวะที่อุณหภูมิ 25°C, 75% RH เป็นเวลา 3 เดือน ทำการสุ่มตัวอย่าง (ตาราง 5) เพื่อศึกษาสมบัติความเป็นผลึกด้วยเครื่อง PXRD ศึกษาค่าการละลายของยาเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น (M. Ochi et al., 2016)

ตาราง 5 แสดงสภาวะการศึกษาความคงสภาพและเวลาสุ่มตัวอย่าง

สภาวะการเก็บ	ระยะเวลาทดสอบ	เวลาสุ่มตัวอย่างทดสอบ
40°C, 75% RH	3 เดือน	1, 2 และ 3 เดือน
30°C, 75% RH	3 เดือน	1, 2 และ 3 เดือน
25°C, 75% RH	3 เดือน	1, 2 และ 3 เดือน

บทที่ 4

ผลและอภิปรายผลการศึกษา

สารผสมของยามีลือกซีแคมที่กระจายในตัวพาต่างกัน 3 ชนิด คือ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส, ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอล็อกซาเมอร์-188 และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน ในอัตราส่วนของยาและตัวพาต่างๆ กัน และเตรียมให้ได้อนุภาคของแข็งกระจายตัวด้วยวิธีการทำแห้งแบบพ่น พบว่าอนุภาคของแข็งกระจายตัวของยามีลือกซีแคมที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นผงแห้งละเอียด ขนาดเล็ก สีเหลืองอ่อน ร้อยละผลผลิต (% yield) ของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้อยู่ในช่วง 41.7-68.3% โดยสูตรตำรับ F1 ใช้ตัวพาเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสได้ร้อยละผลผลิตสูงสุด (68.3%) (ตาราง 6) หลังจากนั้นนำอนุภาคของแข็งกระจายตัวของยามีลือกซีแคมที่เตรียมได้ศึกษาสมบัติทางเคมีกายภาพ สมบัติเชิงความร้อน สมบัติความเป็นผลึกของยา การละลายของยา ตลอดจนศึกษาความคงสภาพเป็นเวลา 3 เดือน

ตาราง 6 แสดงร้อยละผลผลิต

Formulation	Yield (%)
F1	68.3
F2	45.0
F3	50.3
F4	41.7
F5	51.0
F6	55.4
F7	64.8
F8	48.0
F9	49.4

การศึกษาขนาดและสัณฐานวิทยา

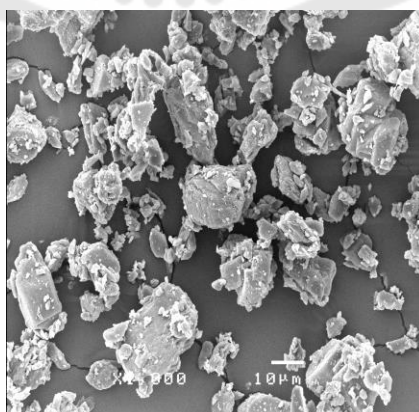
การศึกษาขนาดอนุภาคและสัณฐานวิทยาของยามี่ล็กซีแคมและของแข็งกระจายตัวด้วยเครื่อง particle size analyzer และ SEM ผลการทดลองพบว่าอนุภาคของยามี่ล็กซีแคมเดี่ยว มีขนาดอนุภาค 26.04 ± 0.16 ไมโครเมตร สัณฐานวิทยาของยาพบว่าภายนอกเป็นรูปทรงเหลี่ยม พื้นผิวของอนุภาคเรียบ (ภาพประกอบ 13) เช่นเดียวกับอนุภาคผงยาและตัวพาที่ได้จากการผสมแบบหยาบ อนุภาคของยายังคงอยู่ในรูปทรงเหลี่ยม (ภาพประกอบ 15) อนุภาคพอลิเมอร์มีขนาดใหญ่ ขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 64.82-152.62 ไมโครเมตร แตกต่างกับอนุภาคผงยาที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวด้วยกระบวนการทำแห้งแบบพ่น พบว่าสัณฐานวิทยาของอนุภาคมีลักษณะเป็นรูปทรงกลม และมีอนุภาคที่เกิดการยุบตัวปนอยู่เล็กน้อย (ภาพประกอบ 14) ซึ่งเป็นลักษณะเด่นของอนุภาคที่ได้จากกระบวนการทำแห้งแบบพ่นโดยใช้เครื่องทำแห้งแบบพ่น (Ousset et al., 2019; Vicente, Pinto, Menezes, & Gaspar, 2013) ลักษณะพื้นผิวของอนุภาคมีผิวเรียบและบางส่วนผิวอนุภาคเป็นรอยย่น ลักษณะพื้นผิวของอนุภาคที่เป็นรอยย่นเกิดจากกระบวนการทำแห้งแบบพ่นโดยสารละลายที่มีความหนืดสูง และอุณหภูมิที่ใช้ในกระบวนการทำแห้งแบบพ่นที่ต่ำ ส่งผลให้น้ำระเหยออกจากอนุภาคได้ช้า อนุภาคที่ได้เกิดการ collapse และเกิดเป็นรอยย่นที่พื้นผิวอนุภาค (Alamilla-Beltrán, Chanona-Pérez, Jiménez-Aparicio, & Gutiérrez-López, 2005; Muqtader Ahmed et al., 2020; Yu, Kim, Joung, Ko, & Park, 2020)

ขนาดอนุภาคของแข็งกระจายตัว มีขนาดอนุภาคเล็กเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดอนุภาคของยามี่ล็กซีแคมเดี่ยวและอนุภาคที่ได้จากการผสมแบบหยาบ โดยอนุภาคของแข็งกระจายตัวที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเป็นตัวพา มีขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 9.07-14.46 ไมโครเมตร อนุภาคของแข็งกระจายตัวที่ใช้ตัวพาผสมเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/เบต้าไซโคลเดกซ์ตริน มีขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 14.63-16.29 ไมโครเมตร ซึ่งขนาดอนุภาคใหญ่กว่าการเตรียมด้วยตัวพาไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเดี่ยวเล็กน้อย และอนุภาคของแข็งกระจายตัวที่ใช้ตัวพาผสมเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอลิแลกซามเมอร์-188 อนุภาคที่ได้มีขนาดอนุภาคใหญ่ที่สุด ขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 26.64-47.21 ไมโครเมตร และมีการกระจายตัวของขนาดอนุภาคกว้างที่สุด ดังแสดงในตาราง 8 โดยขนาดอนุภาคของแข็งกระจายตัวอาจขึ้นกับความหนืดของสารละลาย เมื่อความหนืดของสารละลายเพิ่มขึ้นทำให้อนุภาคของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้มีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเพิ่มสัดส่วนของตัวพาในแต่ละสูตรตำรับ โดยที่อัตราส่วนของยาต่อตัวพาเป็น 1:2, 1:3 และ 1:4 จะทำให้อนุภาคที่ได้จากกระบวนการทำแห้งแบบพ่นมีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้นตามลำดับ (ตาราง 7) ดังเช่นสูตรตำรับ F6 ที่มีอัตราส่วนของยาต่อตัว

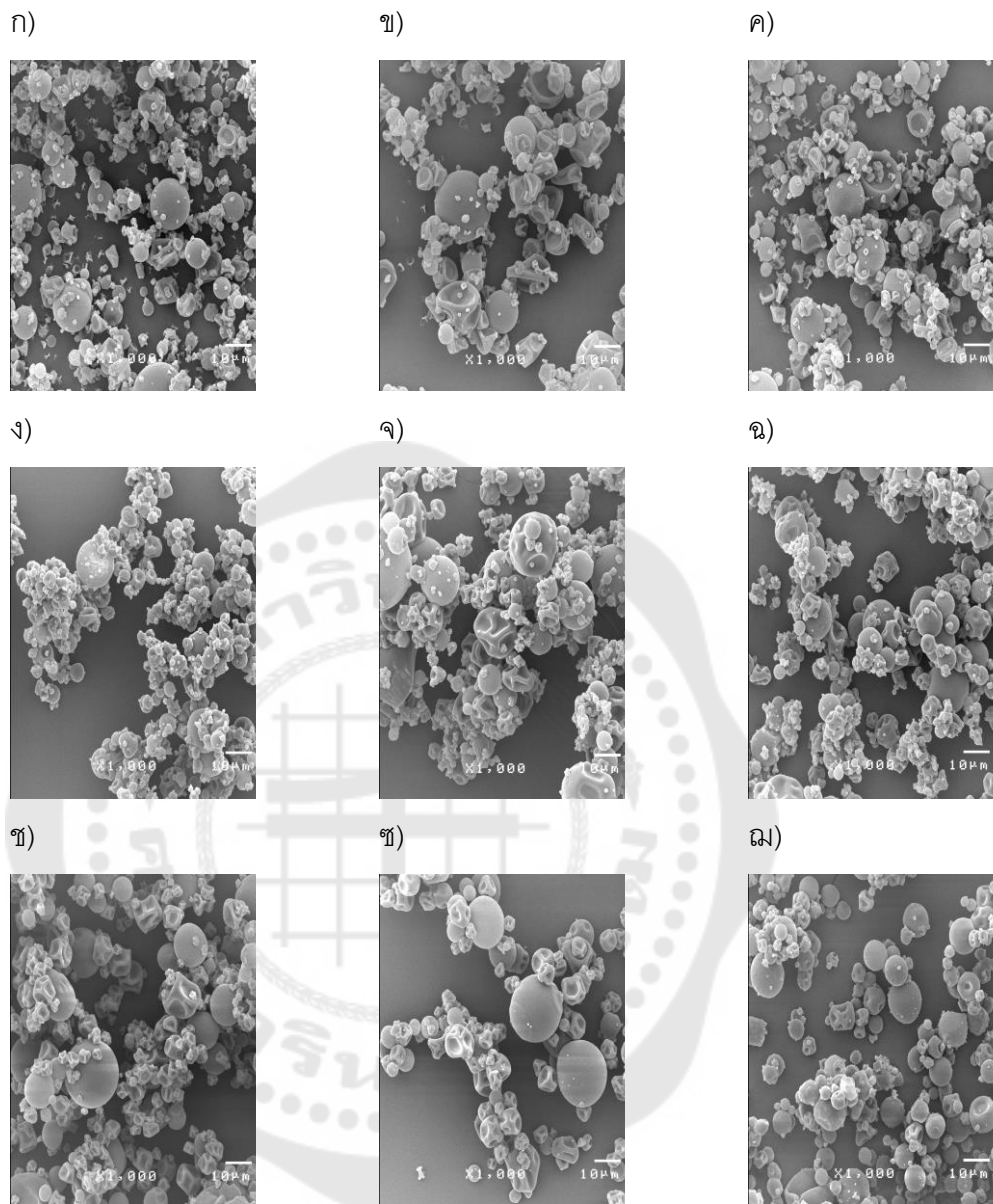
พาเป็น 1:4 มีขนาดอนุภาคใหญ่ที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับสูตรตำรับ F5 และ F4 (1:3 และ 1:2) ตามลำดับ (Patel, Patel, Chakraborty, & Shukla, 2015) ซึ่งขนาดอนุภาคของแข็งกระจายตัวส่งผลต่อการละลายของยา โดยขนาดอนุภาคที่เล็กส่งผลให้การละลายของยามีลักษณะดีขึ้นเนื่องจากมีพื้นที่ผิวของอนุภาคเพิ่มขึ้น และลดการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคระหว่างการละลาย (Craig, 2002)

ตาราง 7 แสดงค่าความหนืดของสารละลายสูตรตำรับของแข็งกระจายตัว

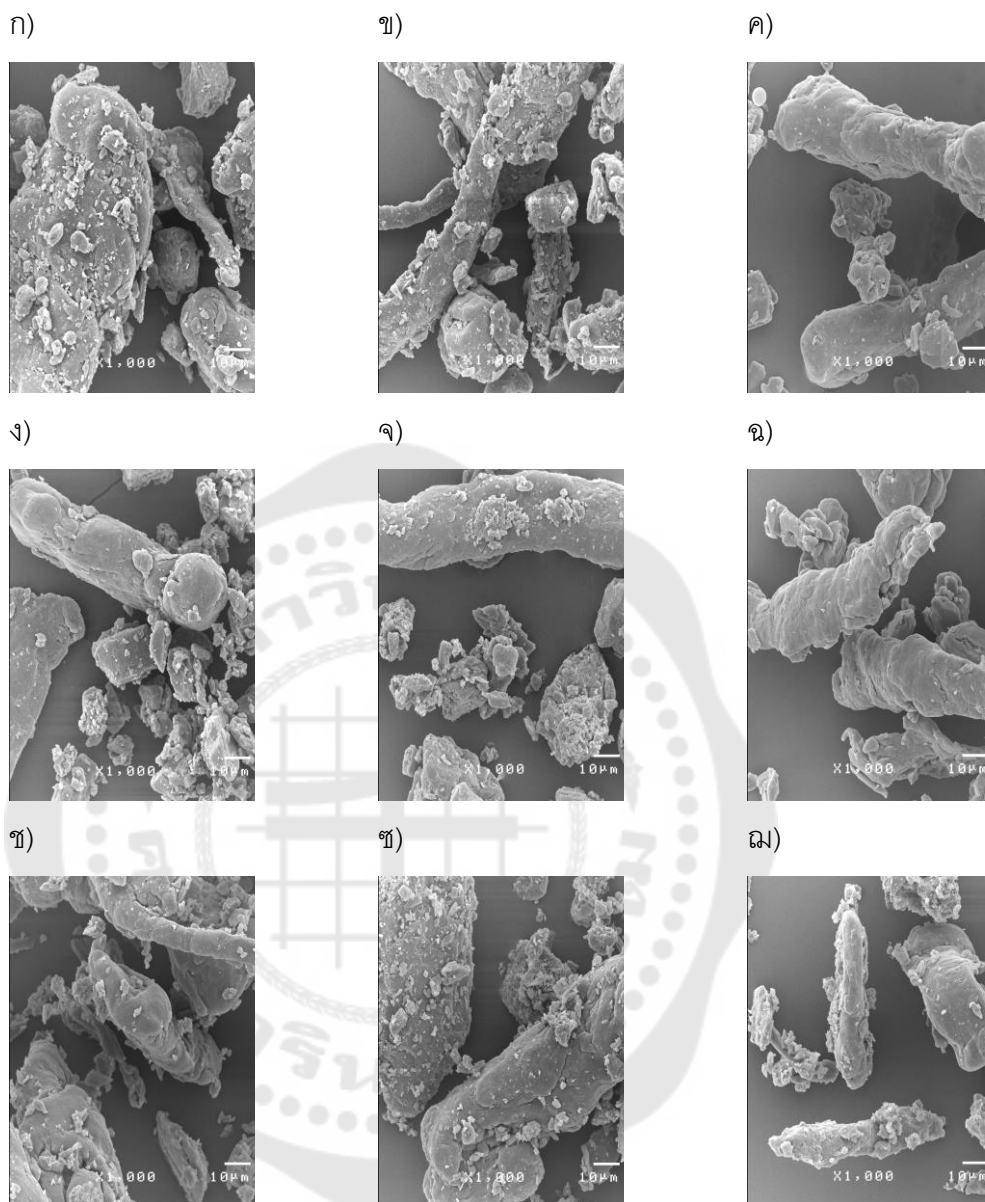
Formulation	Viscosity of polymer solution (cPs) at shear rate 10 s^{-1}
F1	23.55
F2	62.60
F3	141.12
F4	10.09
F5	16.60
F6	29.53
F7	8.85
F8	15.77
F9	27.99



ภาพประกอบ 13 แสดงลักษณะสัณฐานวิทยาของยามีลืออกซีแคม



ภาพประกอบ 14 แสดงลักษณะสัณฐานวิทยาของ solid dispersion โดย ก) สูตรตำรับ F1, ข) สูตรตำรับ F2, ค) สูตรตำรับ F3, ง) สูตรตำรับ F4, จ) สูตรตำรับ F5, ฉ) สูตรตำรับ F6, ช) สูตรตำรับ F7, ช) สูตรตำรับ F8 และ ฉ) สูตรตำรับ F9



ภาพประกอบ 15 แสดงลักษณะสัณฐานวิทยาของ physical mixture โดย ก) สูตรตำรับ F1, ข) สูตรตำรับ F2, ค) สูตรตำรับ F3, ง) สูตรตำรับ F4, จ) สูตรตำรับ F5, ฉ) สูตรตำรับ F6, ช) สูตรตำรับ F7, ซ) สูตรตำรับ F8 และ ฉ) สูตรตำรับ F9

ตาราง 8 แสดงขนาดอนุภาคของยามีล็ดอกทิแคมีในแต่ละสูตรตำรับ

Formulation	Particle size (μm)								
	solid dispersion				physical mixture				
	Dv (10)	Dv (50)	Dv (90)	D [4,3]	Dv (10)	Dv (50)	Dv (90)	D [4,3]	D [4,3]
meloxicam									
F1	2.45±0.01	6.71±0.02	19.11±0.17	9.07±0.04	5.15±0.18	23.63±0.46	48.68±0.90	26.04±0.16	26.04±0.16
F2	3.19±0.12	11.62±0.07	30.45±1.83	14.46±0.52	15.54±1.32	65.30±0.29	213.92±1.16	95.46±0.66	95.46±0.66
F3	2.52±0.02	6.83±0.15	21.26±1.68	10.59±1.50	19.49±0.24	68.85±0.05	217.15±0.81	98.73±0.26	98.73±0.26
F4	2.85±0.49	9.77±2.03	50.66±2.43	26.64±0.09	12.02±0.40	75.84±0.41	344.77±1.10	133.84±0.68	133.84±0.68
F5	8.35±0.11	26.19±0.17	76.20±6.80	34.69±0.09	17.96±1.01	103.27±3.80	365.65±0.61	152.62±1.47	152.62±1.47
F6	7.36±0.38	22.35±0.16	99.22±8.80	47.21±1.56	23.88±0.60	104.21±7.54	352.10±13.93	150.40±7.05	150.40±7.05
F7	3.68±0.15	10.45±0.28	30.70±0.42	14.63±0.03	6.64±0.13	40.31±0.23	151.26±0.80	64.82±0.26	64.82±0.26
F8	4.53±0.03	11.31±0.14	32.26±0.62	16.29±0.01	6.41±0.04	43.86±0.43	158.67±0.48	68.40±0.18	68.40±0.18
F9	4.72±0.14	12.07±0.40	29.67±0.77	15.31±0.62	8.15±1.09	47.85±1.76	163.51±1.61	72.28±1.53	72.28±1.53

การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและตัวพา

จากการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและตัวพาโดยใช้เครื่อง FT-IR พบว่า FT-IR spectrum ของยามีล็กซีแคม (ภาพประกอบ 16ก) ปรากฏพีคที่ตำแหน่งเลขคลื่น 3282 cm^{-1} ซึ่งเป็น N-H stretching vibration พีคที่ตำแหน่งเลขคลื่น 1615 cm^{-1} ของ C=N stretching vibration และพีคที่ตำแหน่งเลขคลื่น 1118 cm^{-1} จาก S=O stretching vibration (Issa, Marchidan, Cojocar, & Anuta, 2013) ในขณะที่ FT-IR spectrum ของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (ภาพประกอบ 16ข) ปรากฏพีคที่ตำแหน่งเลขคลื่น 3444 cm^{-1} ซึ่งเป็น O-H stretching vibration และพีคที่ตำแหน่งเลขคลื่น 1319 cm^{-1} จาก C-O stretching vibration (Yu et al., 2020) FT-IR spectrum ของ พอลิออกซาเมอร์-188 (ภาพประกอบ 16ค) ปรากฏพีคที่ตำแหน่งเลขคลื่น 3500 cm^{-1} (O-H stretching vibration), 2881 cm^{-1} (C-H stretching vibration) และ 1114 cm^{-1} (C-O stretching vibration) (Poonam Karekar, Vikrant Vyas, Manali Shah, Pankajkumar Sancheti, & Yogesh Pore, 2009) FT-IR spectrum ของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (ภาพประกอบ 16ง) ปรากฏพีคที่ตำแหน่งเลขคลื่น 3306 cm^{-1} (O-H stretching vibration) และ 998 cm^{-1} (O-H bending vibration) (Ahmad Ainurofiq et al., 2016) ดังตาราง 9 และ 10

FT-IR spectrum ของแข็งกระจายตัวของยามีล็กซีแคมในตัวพาชนิดต่างๆ ทั้ง 9 สูตรตำรับ (ภาพประกอบ 17ก-19ก) พบว่าพีคของยาและตัวพาบางพีคไม่ปรากฏ บางพีคเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเลขคลื่น โดยพีคของยามีล็กซีแคมที่ตำแหน่งเลขคลื่น 3282 cm^{-1} (N-H stretching vibration), 1615 cm^{-1} (C=N stretching vibration) และ 1118 cm^{-1} (S=O stretching vibration) เกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเลขคลื่น เช่นเดียวกันในตัวพาทั้งสามชนิด พบว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเลขคลื่นของ O-H vibration แสดงให้เห็นว่าของแข็งกระจายตัวมีการเกิดอันตรกิริยาผ่านพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) ระหว่างยาและตัวพา (Lavra, Pereira de Santana, & Ré, 2017; Poudel & Kim, 2021) ดังแสดงในตาราง 9 อย่างไรก็ตาม พบว่า FT-IR spectrum ของ physical mixture ของยามีล็กซีแคมในตัวพาชนิดต่างๆ (ภาพประกอบ 17ข-19ข) พีคของยาที่ตำแหน่งเลขคลื่นของ N-H stretching vibration, C=N stretching vibration และ S=O stretching vibration และตัวพาที่ตำแหน่งเลขคลื่นของ O-H vibration ยังปรากฏเด่นชัดในตำแหน่งเลขคลื่นเดิม (ตาราง 10) แสดงให้เห็นว่า physical mixture ทั้ง 9 สูตรตำรับ ไม่มีการเกิดอันตรกิริยาผ่านพันธะไฮโดรเจนระหว่างยาและตัวพา (Fathanah, Setyawan, & Sari, 2019) และปริมาณสัดส่วนของตัวพาที่สูงขึ้นส่งผลให้ intensity ของพีคที่ได้สูงขึ้น

ตาราง 9 แสดงหมู่ฟังก์ชันของยามีล็คอกซีแคมและตัวพาในตัวอย่างของแข็งภาวะฉายตัว

MEL	HPMC	PLX-188	β -CD	Solid dispersion									Peak assignment		
				F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9			
3500				-	-	-	3458	3459	3458	-	-	-	-	-	O-H stretching vibration
3444				3436	3440	3436	3458	3459	3458	3458	3285	3368	3268	3268	O-H stretching vibration
			3306	-	-	-	-	-	-	-	3285	3368	3268	3268	O-H stretching vibration
3282				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	N-H stretching vibration
			2881	-	-	-	2874	2876	2876	2876	-	-	-	-	C-H stretching vibration
1615				1621	1621	1621	1626	1629	1632	1632	1615	1614	1615	1615	C=N stretching vibration
		1319		1328	1329	1329	1302	1331	1331	1331	1326	1326	1327	1327	C-O stretching vibration
1118				1186	1186	1186	1187	1100	1100	1100	1152	1153	1152	1152	S=O stretching vibration
			1114	-	-	-	X	X	X	X	-	-	-	-	C-O stretching vibration
			998	-	-	-	-	-	-	-	940	945	945	945	O-H bending vibration

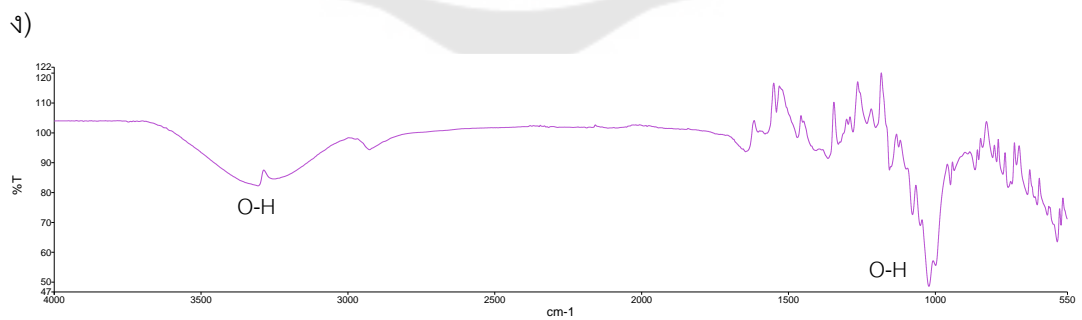
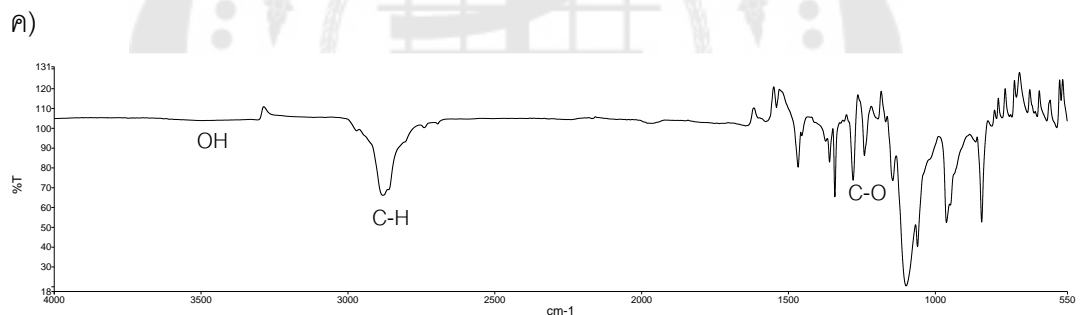
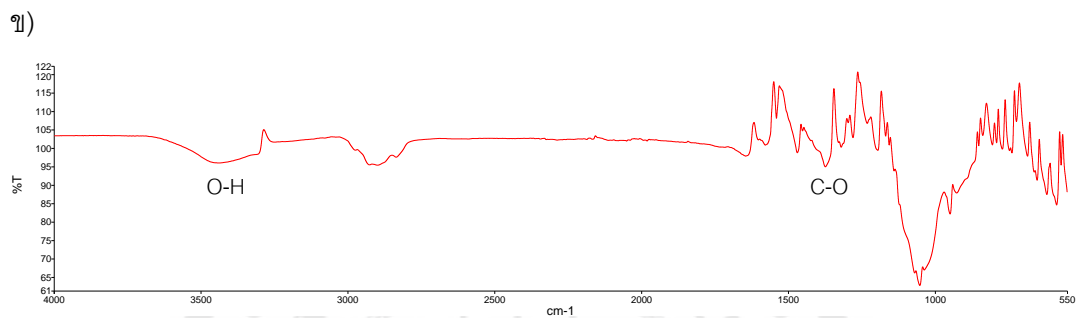
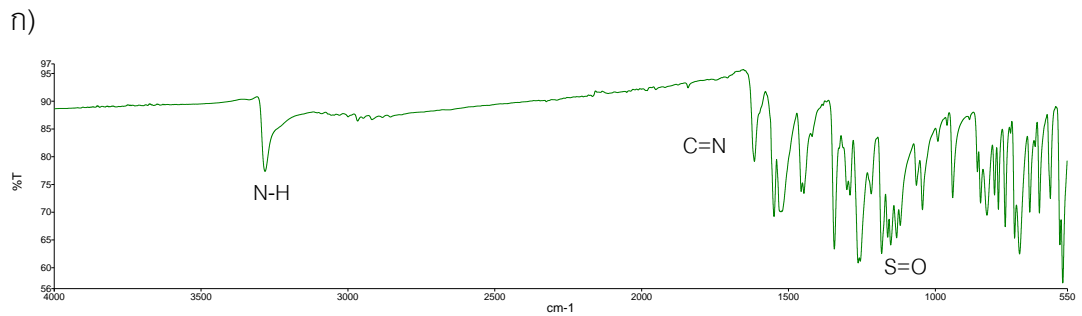
X คือ ไม่ปรากฏพีคที่ตำแหน่งเลขคลื่น

ที่มา: (Fathanah et al., 2019; Issa et al., 2013; Poonam Karekar et al., 2009; Yu et al., 2020)

ตาราง 10 แสดงหมู่ฟังก์ชันของยามิล็อกซีแคมและตัวพลาในตัวอย่าง physical mixture

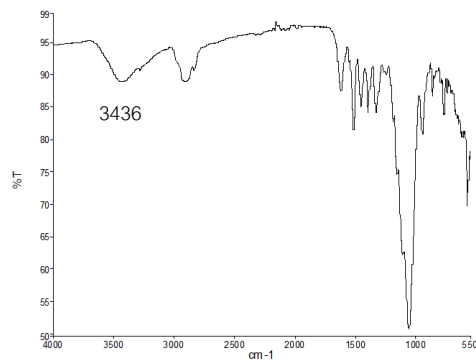
MEL	HPMC	PLX-188	β -CD	Physical mixture									Peak assignment		
				F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9			
		3500		-	-	-	3459	3460	3459	-	-	-	-	-	O-H stretching vibration
	3444			3459	3459	3443	3459	3460	3459	3459	broad	broad	broad	broad	O-H stretching vibration
			3306	-	-	-	-	-	-	-	broad	broad	broad	broad	O-H stretching vibration
3282				3286	3287	3287	3287	3287	3287	3287	3287	3287	3287	3286	N-H stretching vibration
	2881			-	-	-	2883	2883	2883	2883	-	-	-	-	C-H stretching vibration
1615				1618	1618	1618	1618	1618	1618	1619	1619	1619	1619	1619	C=N stretching vibration
	1319			1301	1301	1301	1301	1301	1301	1301	-	-	-	-	C-O stretching vibration
1118				1118	1117	1117	1130	1150	1150	1150	1113	1078	1118	1118	S=O stretching vibration
	1114			-	-	-	1104	1103	1101	1101	-	-	-	-	C-O stretching vibration
			998	-	-	-	-	-	-	-	959	940	940	940	O-H bending vibration

ที่มา: (Fathanah et al., 2019; Issa et al., 2013; Poonam Karekar et al., 2009; Yu et al., 2020)

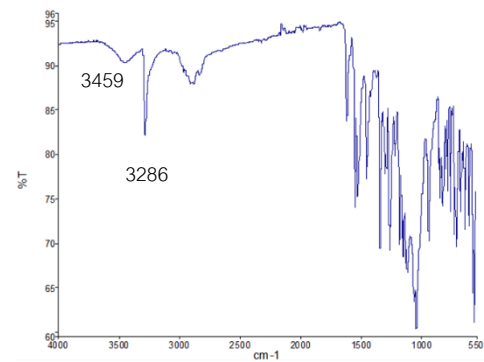


ภาพประกอบ 16 แสดง FT-IR spectrum ของยาและตัวพา
โดย ก) meloxicam, ข) HPMC, ค) PLX-188 และ ง) β -CD

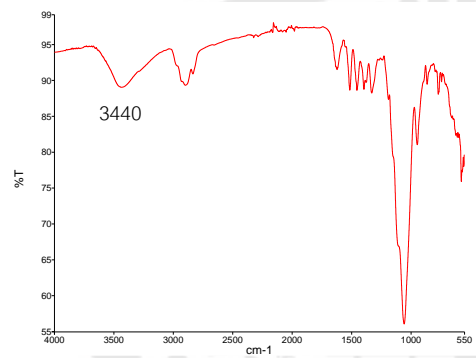
ก1)



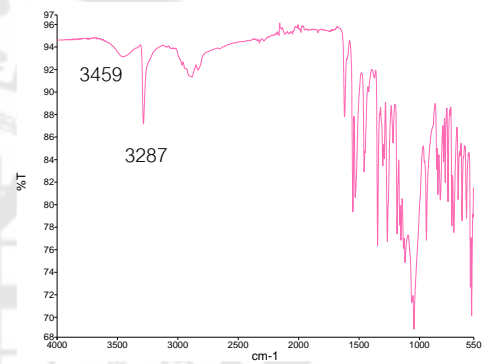
ก2)



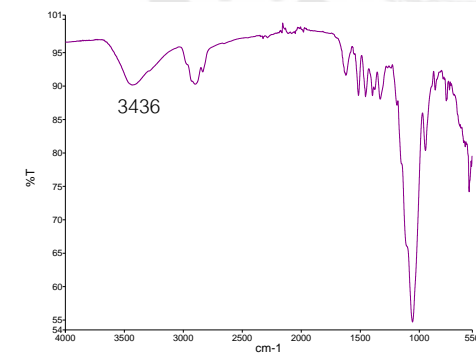
ข1)



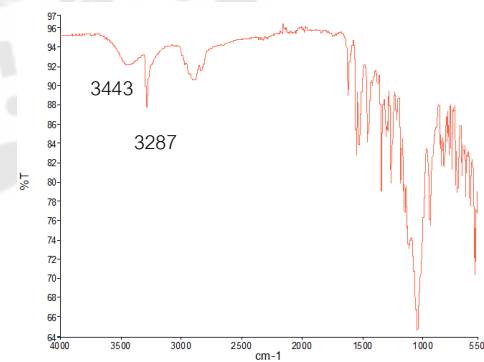
ข2)



ค1)

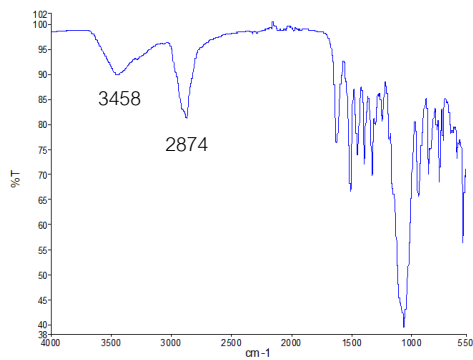


ค2)

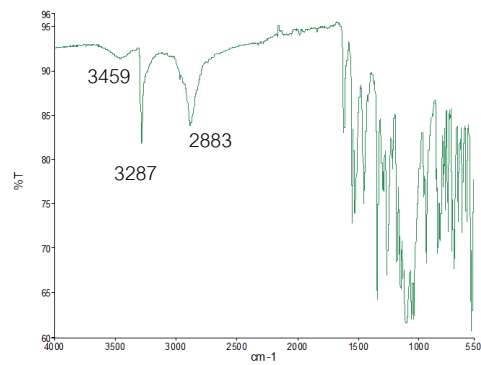


ภาพประกอบ 17 แสดง FT-IR spectrum ของสูตรตำรับ F1, F2 และ F3 โดย ก1) solid dispersion สูตรตำรับ F1, ก2) physical mixture สูตรตำรับ F1, ข1) solid dispersion สูตรตำรับ F2, ข2) physical mixture สูตรตำรับ F2, ค1) solid dispersion สูตรตำรับ F3 และ ค2) physical mixture สูตรตำรับ F3

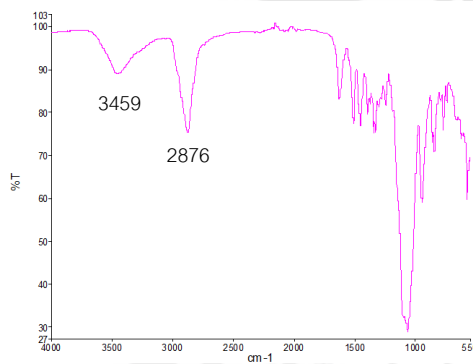
ก1)



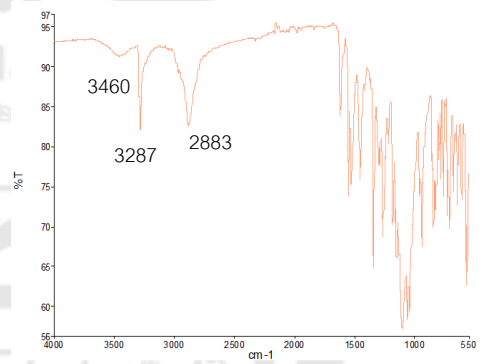
ก2)



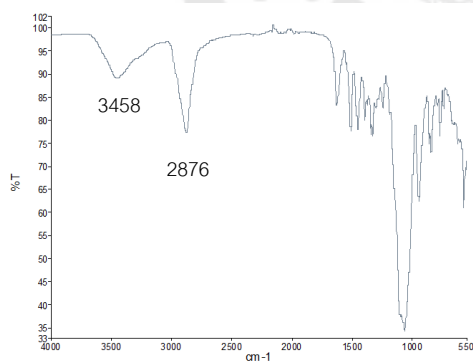
ข1)



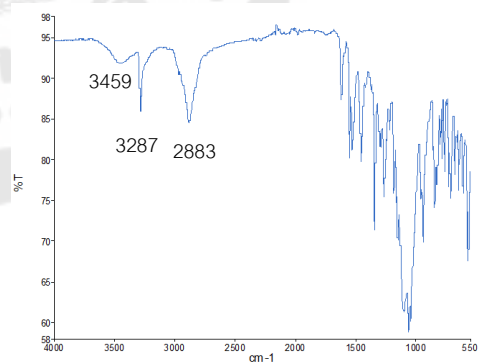
ข2)



ค1)

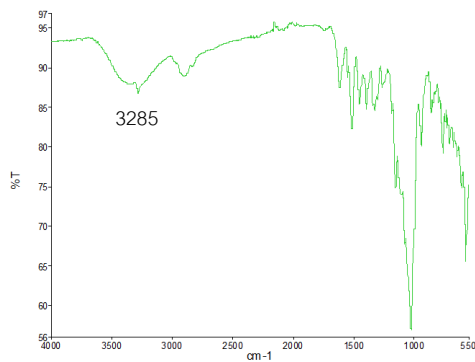


ค2)

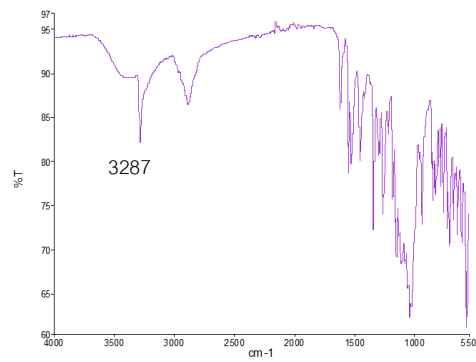


ภาพประกอบ 18 แสดง FT-IR spectrum ของสูตรตำรับ F4, F5 และ F6 โดย ก1) solid dispersion สูตรตำรับ F4, ก2) physical mixture สูตรตำรับ F4, ข1) solid dispersion สูตรตำรับ F5, ข2) physical mixture สูตรตำรับ F5, ค1) solid dispersion สูตรตำรับ F6 และ ค2) physical mixture สูตรตำรับ 6

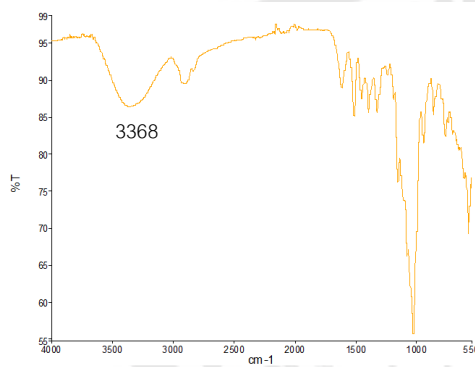
ก1)



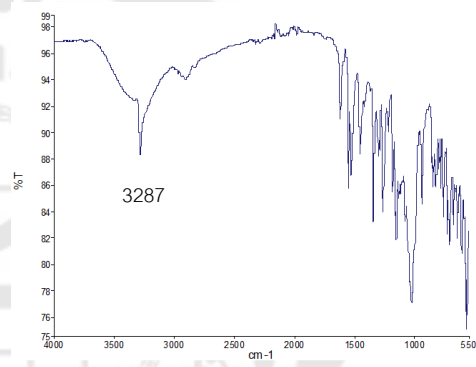
ก2)



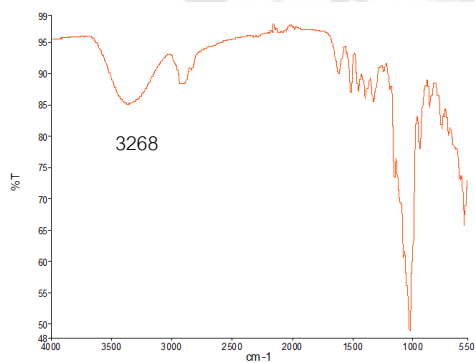
ข1)



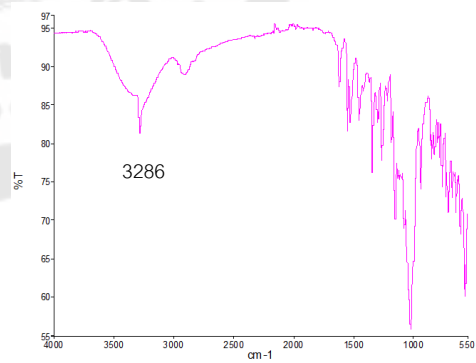
ข2)



ค1)



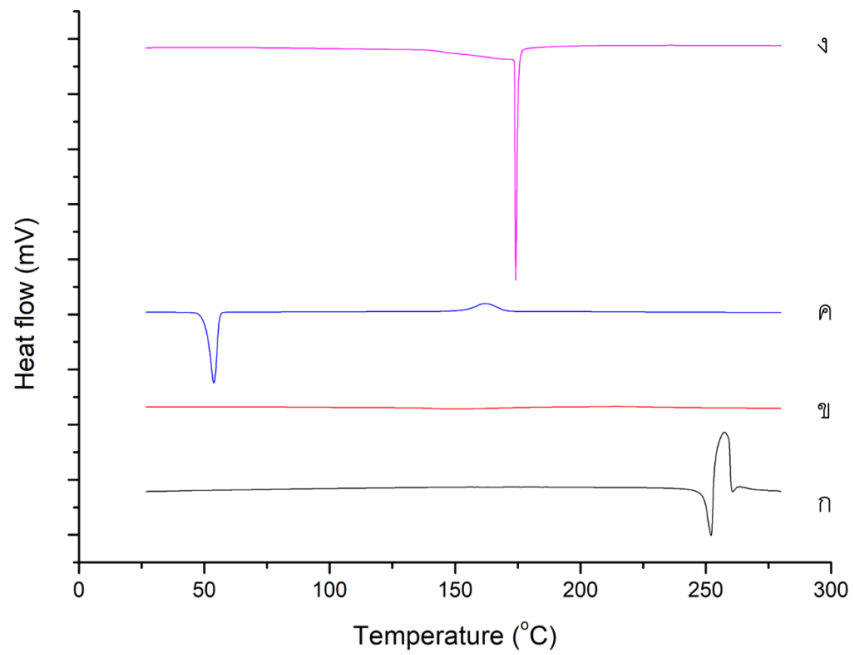
ค2)



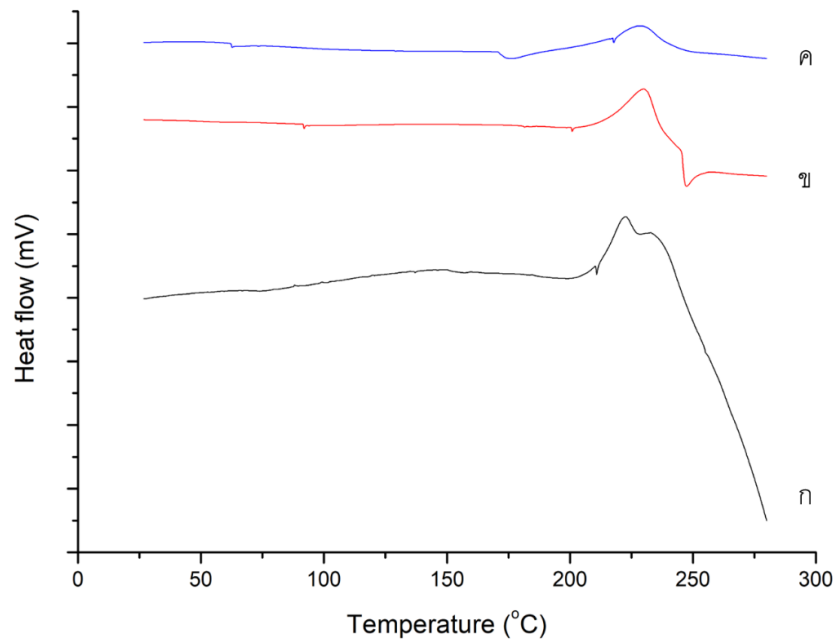
ภาพประกอบ 19 แสดง FT-IR spectrum ของสูตรตำรับ F7, F8 และ F9 โดย ก1) solid dispersion สูตรตำรับ F7, ก2) physical mixture สูตรตำรับ F7, ข1) solid dispersion สูตรตำรับ F8, ข2) physical mixture สูตรตำรับ F8, ค1) solid dispersion สูตรตำรับ F9 และ ค2) physical mixture สูตรตำรับ 9

การศึกษาสมบัติเชิงความร้อน

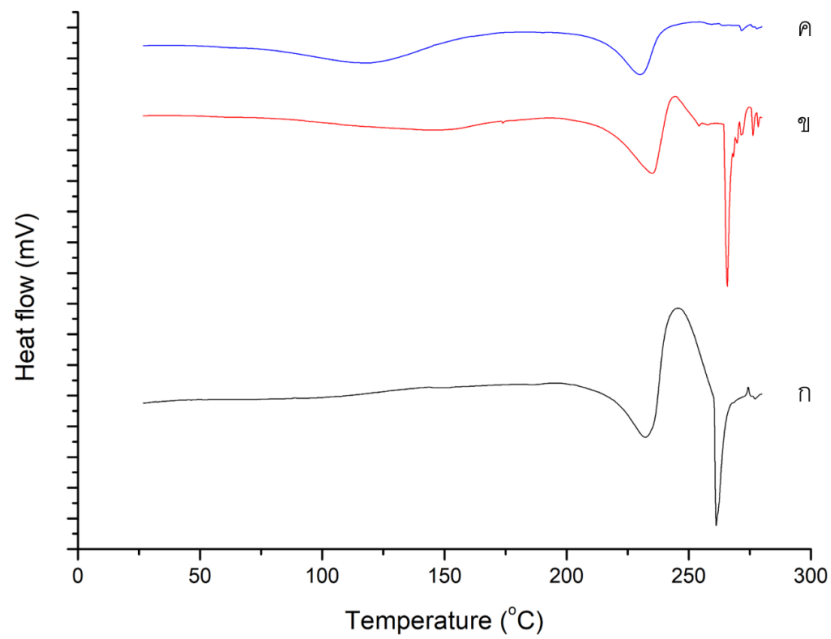
จากการศึกษาสมบัติเชิงความร้อนโดยใช้เครื่อง DSC พบว่า DSC thermogram ของยามีล็คอกซีแคม (ภาพประกอบ 20ก) แสดงค่าพีคแหลม (sharp endothermic peak) ที่อุณหภูมิ 250°C สอดคล้องกับจุดหลอมเหลวของยามีล็คอกซีแคม (Khalil & Aldosari, 2020) และแสดงให้เห็นว่ายามีล็คอกซีแคมอยู่ในรูปผลึก และ exothermic peak ที่อุณหภูมิ 260°C แสดงถึงยามีล็คอกซีแคมเกิดการหลอมเหลวและสลายตัว (Todoran et al., 2018) สำหรับ DSC thermogram ของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (ภาพประกอบ 20ข) พบพีคกว้าง (broad endothermic peak) ช่วงอุณหภูมิ 30-100 °C แสดงถึงน้ำของโมเลกุลของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Yu et al., 2020) ในขณะที่ DSC thermogram ของพอล็อกซาเมอร์-188 (ภาพประกอบ 20ค) แสดงพีค (endothermic peak) ที่อุณหภูมิ 53°C สอดคล้องกับจุดหลอมเหลวของพอล็อกซาเมอร์-188 (Homayouni, Nokhodchi, Varshosaz, & Afrasiabi Garekani, 2014) และ DSC thermogram ของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (ภาพประกอบ 20ง) แสดงพีค (endothermic peak) ที่อุณหภูมิ 175°C สอดคล้องกับอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วของเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (Bouchal et al., 2015) เมื่อเตรียมยาและตัวพาเป็น physical mixture (ภาพประกอบ 22, 24, 26) พบว่า DSC thermogram ของ physical mixture ทั้ง 9 สูตรตำรับ ปรากฏพีคของตัวพาและพีคของยามีล็คอกซีแคม แสดงให้เห็นว่ายายังคงอยู่ในรูปผลึก และไม่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและตัวพา อย่างไรก็ตามพบว่า DSC thermogram ของอนุภาคของแข็งกระจายตัวทั้ง 9 สูตรตำรับ (ภาพประกอบ 21, 23, 25) พีคของยามีล็คอกซีแคมเกิดการ shift ออกจากตำแหน่งเดิมและลด intensity ลง ในบางสูตรตำรับไม่ปรากฏพีคของยามีล็คอกซีแคม และยังคงพบพีคกว้างของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส พบพีคของพอล็อกซาเมอร์-188 และเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่ลด intensity ลง แสดงให้เห็นว่าของแข็งกระจายตัวของยามีล็คอกซีแคมทุกสูตรตำรับ ยาบางส่วนมีการเปลี่ยนแปลงรูปผลึกเป็นรูปอสัณฐาน (Ahmad Ainurofiq et al., 2016)



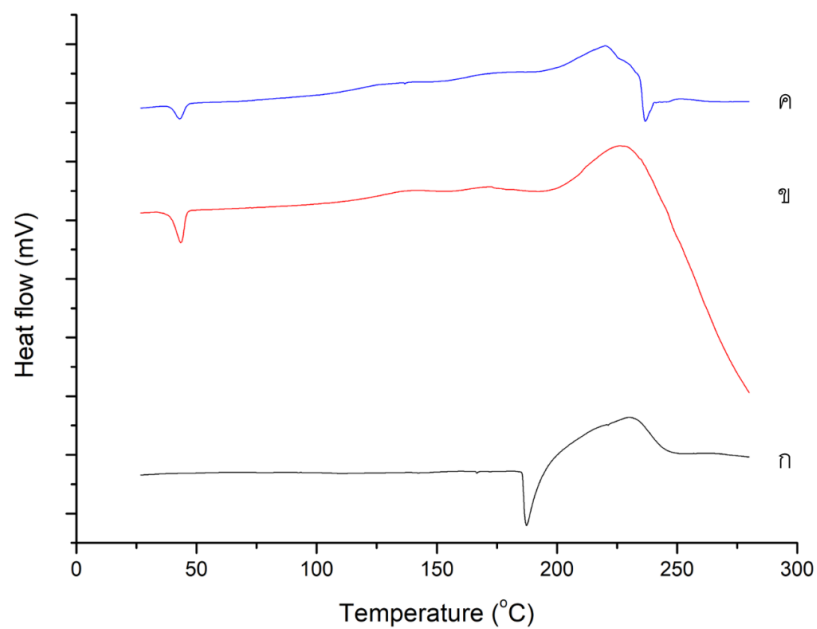
ภาพประกอบ 20 แสดง DSC thermogram ของยาและตัวพา โดย ก) meloxicam, ข) HPMC, ค) PLX-188 และ ง) β -CD



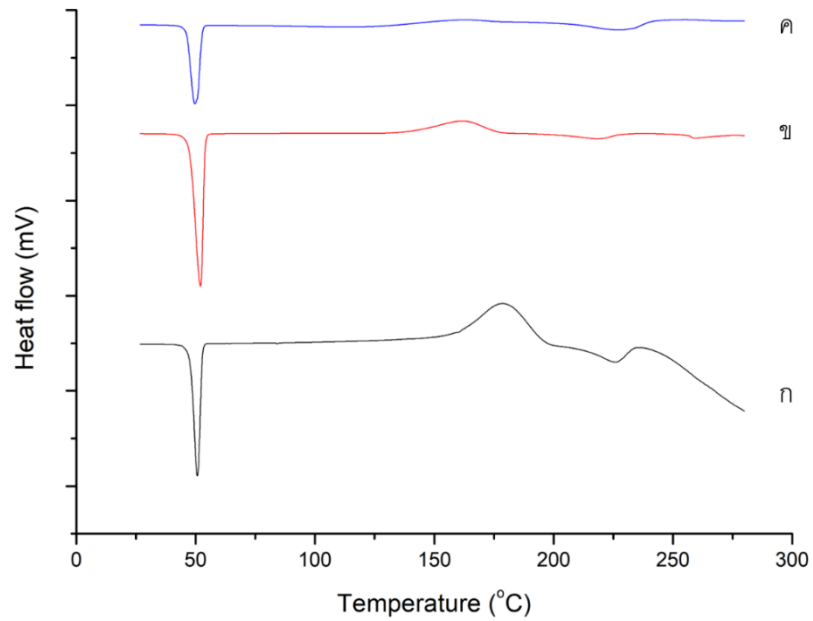
ภาพประกอบ 21 แสดง DSC thermogram ของ solid dispersion ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC โดย ก) สูตรตำรับ 1, ข) สูตรตำรับ 2 และ ค) สูตรตำรับ 3



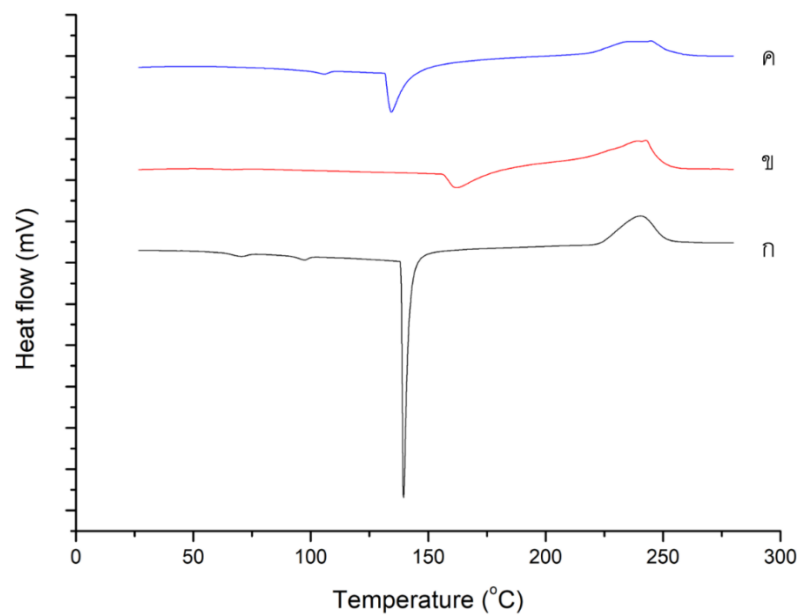
ภาพประกอบ 22 แสดง DSC thermogram ของ physical mixture ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC โดย ก) สูตรตำรับ 1, ข) สูตรตำรับ 2 และ ค) สูตรตำรับ 3



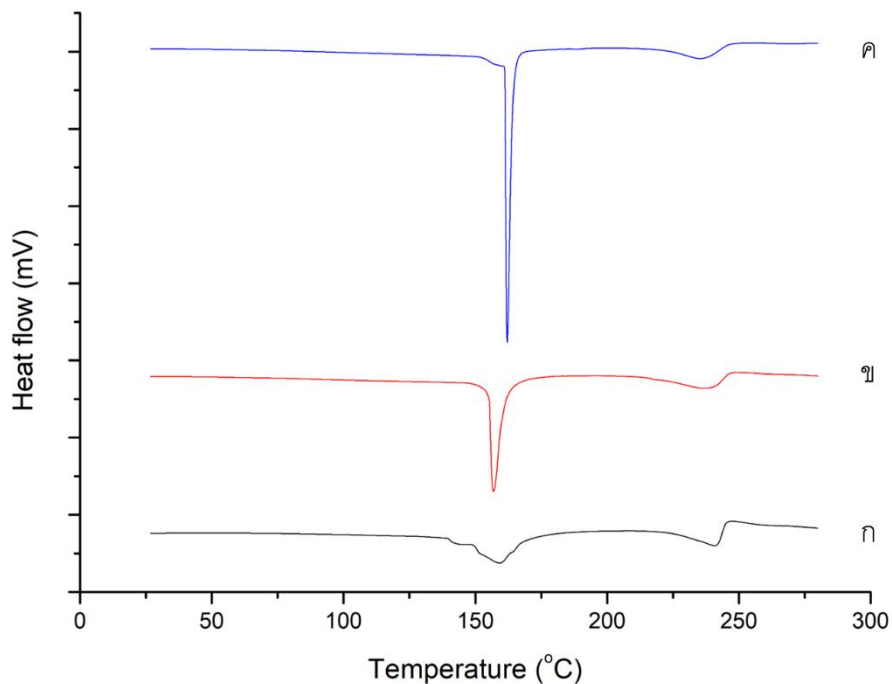
ภาพประกอบ 23 แสดง DSC thermogram ของ solid dispersion ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC/PLX-188 โดย ก) สูตรตำรับ 4, ข) สูตรตำรับ 5 และ ค) สูตรตำรับ 6



ภาพประกอบ 24 แสดง DSC thermogram ของ physical mixture ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC/PLX-188 โดย ก) สูตรตำรับ 4, ข) สูตรตำรับ 5 และ ค) สูตรตำรับ 6



ภาพประกอบ 25 แสดง DSC thermogram ของ solid dispersion ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC/ β -CD โดย ก) สูตรตำรับ 7, ข) สูตรตำรับ 8 และ ค) สูตรตำรับ 9

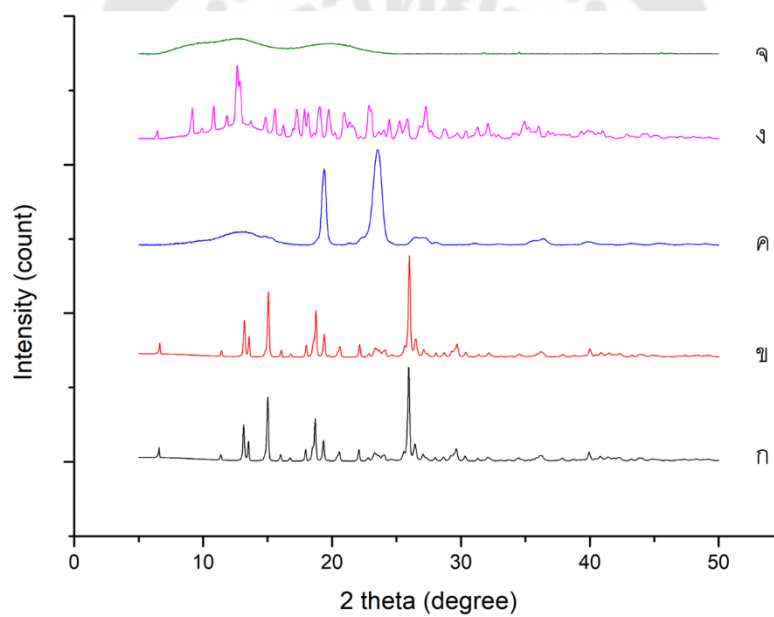


ภาพประกอบ 26 แสดง DSC thermogram ของ physical mixture ที่ใช้ตัวพาเป็น HPMC/ β -CD โดย ก) สูตรตำรับ 7, ข) สูตรตำรับ 8 และ ค) สูตรตำรับ 9

การศึกษาสมบัติความเป็นผลึก

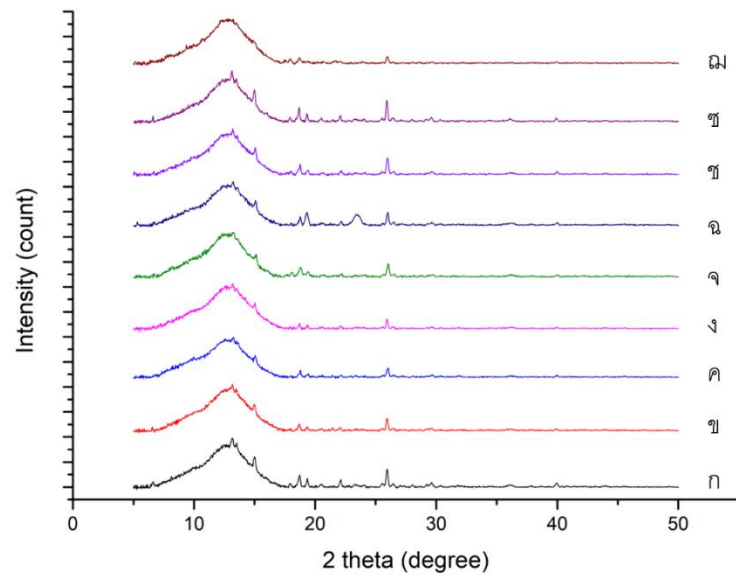
จากการศึกษาสมบัติความเป็นผลึกของยามีล็กซีแคมด้วยเครื่อง PXRD พบว่า XRD pattern ของยามีล็กซีแคมเดี่ยวและยามีล็กซีแคมเดี่ยวที่ผ่านการทำแห้งแบบพ่น (spray-dried meloxicam) (ภาพประกอบ 27ก และ 27ข) ปรากฏพีกแหลม (sharp peak) ที่ diffraction angle (2θ) ที่ตำแหน่ง 13° , 15° , 18° และ 25° แสดงให้เห็นว่ายามีล็กซีแคมอยู่ในรูปผลึก ในขณะที่ XRD pattern ของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (ภาพประกอบ 27จ) มีลักษณะเป็น halo pattern แสดงลักษณะความเป็นอสัณฐาน สำหรับ XRD pattern ของพอลิล็อกซาเมอร์-188 (ภาพประกอบ 27ค) ปรากฏพีกแหลมที่ตำแหน่ง 19° และพีกกว้างช่วงตำแหน่ง 22° - 24° แสดงลักษณะความเป็นผลึก และ XRD pattern ของเบต้าไซโคลเดกซ์ตริน (ภาพประกอบ 27ง) ปรากฏพีกในช่วง 9° - 35° แสดงลักษณะความเป็นผลึก เช่นเดียวกันในยามีล็กซีแคมที่เตรียมเป็น physical mixture พบว่า XRD pattern ของ physical mixture ทั้ง 9 สูตรตำรับ (ภาพประกอบ 29) ปรากฏพีกของยาที่ตำแหน่ง 13° , 15° , 18° และ 25° เช่นเดียวกับยาเดี่ยว โดยพีกของยามีนขนาดเล็กลงเมื่อเปรียบเทียบกับยามีล็กซีแคมเดี่ยว เนื่องจากเกิดการเจือจาง (dilution effect) ด้วย

พอลิเมอร์ (Shoormeij, Taheri, & Homayouni, 2018) โดยปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้พีคของยาที่มีขนาดลดลง อย่างไรก็ตามพบว่า XRD pattern ของยาที่มีลิกซิดแคมที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัว ทั้ง 9 สูตรตำรับ (ภาพประกอบ 28) พีคของยาที่มีขนาดเล็กลง และไม่ปรากฏพีคของยาในบางตำแหน่ง โดยปริมาณความเป็นผลึก (% crystallinity) ของของแข็งกระจายตัว อยู่ในช่วง 5.3-12.2% เมื่อเปรียบเทียบกับยาที่มีลิกซิดแคมเดี่ยว พบว่าความเป็นผลึกของยาลดลง 80.9-91.7% แสดงให้เห็นว่าอนุภาคของยาส่วนใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงรูปผลึกเป็นแบบอสัณฐาน และมีอนุภาคของยาบางส่วนยังอยู่ในรูปผลึก โดยสูตรตำรับ F4 ที่ใช้ตัวพาผสมเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอลิออกซาเมอร์-188 ในอัตราส่วนของยาต่อตัวพาเป็น 1:2 มีปริมาณความเป็นผลึกต่ำสุด ที่ 5.3% (ตาราง 11)

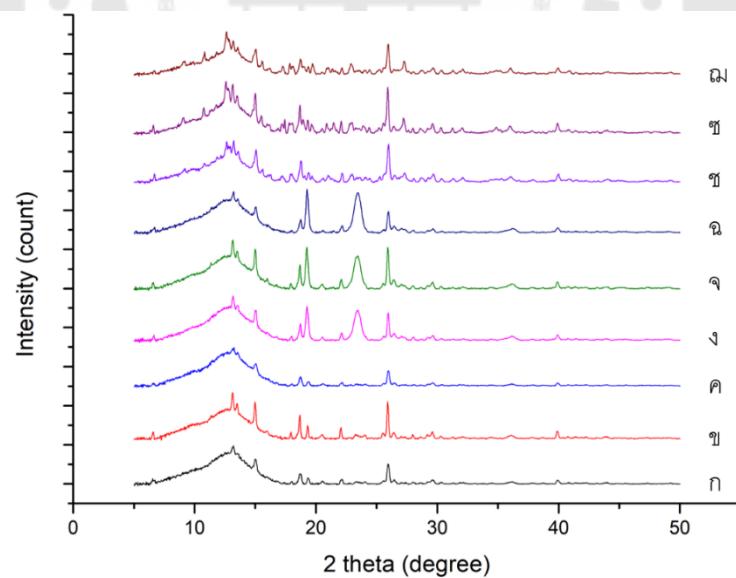


ภาพประกอบ 27 แสดง XRD pattern ของยาและตัวพา

โดย ก) meloxicam, ข) spray-dried meloxicam, ค) PLX-188, ง) β -CD และ จ) HPMC



ภาพประกอบ 28 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion โดย ก) สูตรตำรับ F1, ข) สูตรตำรับ F2, ค) สูตรตำรับ F3, ง) สูตรตำรับ F4, จ) สูตรตำรับ F5, ฉ) สูตรตำรับ F6, ช) สูตรตำรับ F7, ซ) สูตรตำรับ F8 และ ฅ) สูตรตำรับ F9



ภาพประกอบ 29 แสดง XRD pattern ของ physical mixture โดย ก) สูตรตำรับ F1, ข) สูตรตำรับ F2, ค) สูตรตำรับ F3, ง) สูตรตำรับ F4, จ) สูตรตำรับ F5, ฉ) สูตรตำรับ F6, ช) สูตรตำรับ F7, ซ) สูตรตำรับ F8 และ ฅ) สูตรตำรับ F9

ตาราง 11 แสดงปริมาณความเป็นผลึกของยามีล็กซีแคม

Formulation	Crystallinity (%)
meloxicam	64.2
F1	10.5
F2	7.0
F3	7.0
F4	5.3
F5	10.5
F6	12.2
F7	8.9
F8	10.9
F9	6.2

การศึกษาค่าการละลายของยา

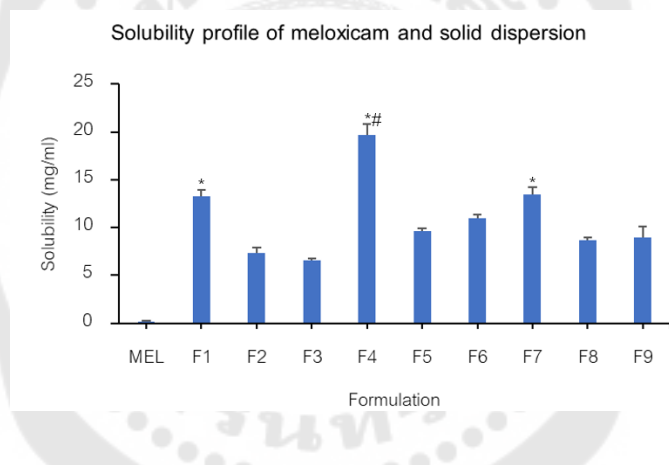
จากการศึกษาค่าการละลายของยามีล็กซีแคมที่อุณหภูมิ 37.5°C พบว่ายามีล็กซีแคมที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวทำให้การละลายของยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P value = 0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับยามีล็กซีแคมเดี่ยวและยามีล็กซีแคมที่เตรียมแบบ physical mixture โดยยามีล็กซีแคมเดี่ยวมีค่าการละลายเท่ากับ 0.16 มก./มล. ยามีล็กซีแคมที่เตรียมแบบ physical mixture มีค่าการละลายของยาไม่แตกต่างจากยาเดี่ยว โดยมีค่าการละลายอยู่ในช่วง 0.10-0.33 มก./มล. (ภาพประกอบ 30ข) ในขณะที่ยามีล็กซีแคมที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัว การละลายของยาเพิ่มขึ้นโดยค่าการละลายของยาอยู่ในช่วง 6.5-19.7 มก./มล. (ภาพประกอบ 30ก) ซึ่งผลการเพิ่มการละลายของยาเมื่อเตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวสอดคล้องกับผลการศึกษาสัณฐานวิทยา (ภาพประกอบ 14) และสมบัติความเป็นผลึกของยา (ภาพประกอบ 28) แสดงให้เห็นว่าการละลายของยามีล็กซีแคมที่เพิ่มขึ้นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงรูปร่างผลึกของยาเป็นแบบอสัณฐาน อีกทั้งการเตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวด้วยกระบวนการทำแห้งแบบพ่นโดยใช้ตัวพาเป็นพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic polymer) ทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดเล็ก ช่วยเพิ่มพื้นที่ผิวของอนุภาค และภาวะการเปียกของอนุภาคดีขึ้น

ของแข็งกระจายตัวสูตรตำรับที่ใช้อัตราส่วนของยาต่อตัวพาเป็น 1:2 ในแต่ละชนิดของตัวพาให้การละลายของยาเพิ่มขึ้นสูงสุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P value = 0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรตำรับที่ใช้ตัวพาชนิดเดียวกัน แสดงถึงการเป็นอัตราส่วนที่เหมาะสมในการผสมยากับตัวพาให้เข้ากันได้ดี (Poonam Karekar et al., 2009) โดยสูตรตำรับ F4 ใช้ตัวพาผสมเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอล็อกซาเมอร์-188 ในอัตราส่วนของยาต่อตัวพาเป็น 1:2 ให้ค่าการละลายของยาเพิ่มขึ้นสูงสุดที่ 19.7 มก./มล. (P value = 0.05) สูตรตำรับ F5 และ F6 ที่ใช้ตัวพาผสมชนิดเดียวกัน ในอัตราส่วนของยาต่อตัวพาเพิ่มขึ้นเป็น 1:3 และ 1:4 ให้ค่าการละลายของยาลดลงเป็น 9.6 มก./มล. และ 10.9 มก./มล. ตามลำดับ เนื่องจากพอล็อกซาเมอร์-188 ในสัดส่วนที่สูงขึ้นสามารถเกิดชั้นเจลรอบอนุภาคส่งผลลดการละลายของยา (Szafraniec et al., 2019) เช่นเดียวกับสูตรตำรับ F1, F2 และ F3 ใช้ตัวพาเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ในอัตราส่วนของยาต่อตัวพาเป็น 1:2, 1:3 และ 1:4 ตามลำดับ พบว่าสูตรตำรับ F1 การละลายของยาเพิ่มขึ้นสูงสุดเมื่อเปรียบเทียบกับตัวพาชนิดเดียวกัน ค่าการละลายของยาเท่ากับ 13.2 มก./มล. (P value = 0.05) สูตรตำรับ F2 และ F3 ให้ค่าการละลายของยาลดลง เป็น 7.3 มก./มล. และ 6.5 มก./มล. ตามลำดับ และสูตรตำรับ F7, F8 และ F9 ใช้ตัวพาผสมเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน ในอัตราส่วนของยาต่อตัวพาผสมเป็น 1:2, 1:3 และ 1:4 ค่าการละลายของยาเป็น 13.4 มก./มล. (P value = 0.05), 8.6 มก./มล. และ 8.9 มก./มล. ตามลำดับ

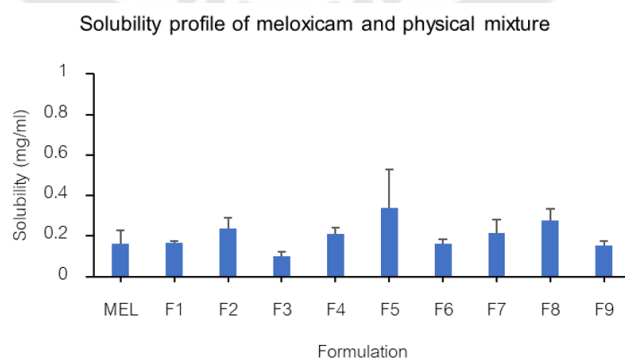
เมื่อเปรียบเทียบตามชนิดของตัวพา พบว่าของแข็งกระจายตัวที่ใช้ตัวพาผสมเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอล็อกซาเมอร์-188 สามารถเพิ่มการละลายของยามีล็กซีแคมได้สูงสุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P value = 0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรตำรับที่ใช้ตัวพาเดี่ยวเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส และตัวพาผสมเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน ในอัตราส่วนของยาต่อตัวพาเป็น 1:2 เนื่องจากมีกลไกในการเพิ่มการละลายเพิ่มขึ้น โดยพอล็อกซาเมอร์-188 มีสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ เมื่อกระจายตัวอยู่ในตำรับของแข็งกระจายตัวจะสามารถเพิ่มการละลายของตัวยาได้ โดยการเพิ่มภาวะการเปียกของอนุภาค จากการลดแรงตึงระหว่างผิว (interfacial tension) ระหว่างอนุภาคผงยากับตัวทำละลาย (Szafraniec et al., 2019) ทำให้ยามีล็กซีแคมที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวโดยใช้ตัวพาผสมเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอล็อกซาเมอร์-188 ละลายได้เพิ่มขึ้นสูงกว่าสูตรตำรับที่ใช้ตัวพาชนิดอื่น สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้มีการใช้โซเดียมลอริลซัลเฟต (sodium lauryl sulfate) ร่วมกับโพลีเอธิลีนไกลคอลในการเตรียมของแข็งกระจายตัวของยานาพรอกเซน

(naproxen) พบว่าสามารถเพิ่มการละลายของยานาพรอกเซนได้มากกว่าการใช้โพลีเอธิลีนไกลคอลเดี่ยว (Mura, Faucci, Manderioli, Bramanti, & Parrini, 1999) นอกจากนี้มีการศึกษาผลของตัวพาสสมในยากริซีโอฟูลวิน (griseofulvin) ที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวโดยการผสมตัวพาระหว่างโซเดียมลอริลซัลเฟตและโซลูพลัส (Soluplus) พบว่าค่าการละลายของยากริซีโอฟูลวินในตัวพาสสมสูงกว่าสูตรตำรับที่ใช้พอลิเมอร์เดี่ยว ซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มภาวะการเปียกของอนุภาคจากโซเดียมลอริลซัลเฟตในสูตรตำรับ และปริมาณความเป็นผลึกของยาลดลง (Rahman, Ahmad, Tarabokija, Parker, & Bilgili, 2020) การศึกษาการเตรียมของแข็งกระจายตัวของยาไบคาลูตาไมด์ โดยใช้ตัวพาสสมระหว่างพอลิออกซาเมอร์-188 กับพอลิไวนิลไพโรลิโดน พบว่าอัตราการละลายของยาไบคาลูตาไมด์เพิ่มขึ้นกว่าใช้ตัวพาสเป็นพอลิออกซาเมอร์-188 เดี่ยว (Szafraniec et al., 2019)

ก)



ข)



ภาพประกอบ 30 แสดงค่าการละลายของ meloxicam โดย ก) solid dispersion และ ข) physical mixture *เปรียบเทียบระหว่างตัวพาสชนิดเดียวกันในอัตราส่วนของตัวพาสที่ต่างกัน #เปรียบเทียบระหว่างตัวพาสต่างชนิดกัน ที่อัตราส่วนของยาต่อตัวพาสเป็น 1:2 โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ ที่ค่า P value = 0.05

การศึกษาความคงสภาพของตำรับ

การพัฒนาตำรับของแข็งกระจายตัว โดยการทำให้ตัวยายอยู่ในรูปอสังฐานมีความเสี่ยงเรื่องความคงตัวของตำรับ เนื่องจากรูปอสังฐานนั้นมีค่าอุณหภูมิศาสตร์ที่สูงทำให้ยาที่อยู่ในรูปอสังฐานจะเกิดการเปลี่ยนแปลงกลับเป็นรูปผลึกได้ง่ายในระหว่างการเก็บรักษา (Giri et al., 2021) ดังนั้นจึงออกแบบการศึกษาความคงตัวของตำรับของแข็งกระจายตัวของยามีล็คอกซีแคม โดยการเก็บตัวอย่างของแข็งกระจายตัว ใน 3 สภาวะ ได้แก่ ที่อุณหภูมิ 25°C ความชื้น 75% RH, ที่อุณหภูมิ 30°C ความชื้น 75% RH และที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้น 75% RH เป็นระยะเวลา 3 เดือน โดยติดตามการเปลี่ยนแปลงสมบัติทางเคมีกายภาพ รูปร่างผลึกของยา และค่าการละลายของยาเปรียบเทียบกับจุดเวลาเริ่มต้น

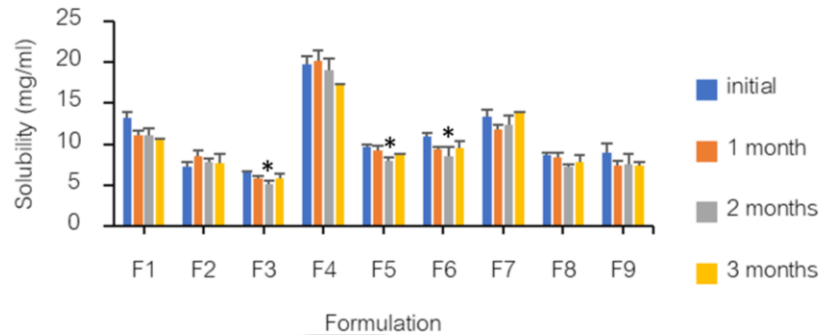
ผลการศึกษาความคงสภาพของตำรับพบว่าที่เวลา 3 เดือน ของแข็งกระจายตัวของยามีล็คอกซีแคมทุกสูตรตำรับที่เตรียมได้ยังคงอยู่ในสถานะของแข็ง ลักษณะภายนอกและสีของผงยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบค่าการละลายของยากับที่เวลาเริ่มต้น พบว่าในสภาวะการเก็บทั้ง 3 สภาวะ ของแข็งกระจายตัวสูตรตำรับ F2, F4, F7, F8 และ F9 ค่าการละลายของยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งเป็นสูตรตำรับที่เตรียมของแข็งกระจายตัวด้วยอัตราส่วนและชนิดตัวพาแตกต่างกัน 3 ชนิด คือ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเดี่ยวในอัตราส่วนของยาและตัวพาเป็น 1:2 ตัวพาผสมไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอลีล็กซามาเมอร์-188 ที่อัตราส่วนของยาและตัวพาเป็น 1:2 และตัวพาผสมไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน ที่อัตราส่วนของยาและตัวพาเป็น 1:2, 1:3 และ 1:4 ตามลำดับ ในขณะที่สูตรตำรับ F1, F3, F5 และ F6 ค่าการละลายของยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P value = 0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าการละลายของยาที่เวลาเริ่มต้น (ภาพประกอบ 31) จากผลการศึกษาความคงสภาพ พบว่าของแข็งกระจายตัวที่ใช้ตัวพาเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเดี่ยว ตำรับที่ได้มีความคงสภาพไม่ด้อยดล้องกับการเตรียมของแข็งกระจายของยา คีโตโคนาโซล (ketoconazole) ที่ใช้ตัวพาเป็นไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้มีความคงตัวที่ไม่ดี ยา คีโตโคนาโซลเกิดการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างผลึกได้ง่ายเมื่อเก็บในสภาวะที่มีความชื้นสูง แต่เมื่อนำไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสมาผสมกับพอลีอะคริลิกแอซิด (polyacrylic acid) พบว่าของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้มีความคงตัวดีขึ้น เนื่องจากพอลีอะคริลิกแอซิดสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาได้ดีกว่าไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเดี่ยว (Sarpal, Tower, & Munson, 2020) การผสมตัวพาระหว่างพอลีล็กซามาเมอร์-188 หรือเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน ร่วมกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสจะ

สามารถเพิ่มความคงตัวของตำรับได้ โดยการเกิดอันตรกิริยาระหว่างพอลิออกซาเมอร์-188 หรือ เบต้าไซโคลเดกซ์ทรินกับโมเลกุลของยาที่ดีกว่าไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเดี่ยว

การศึกษาสมบัติความเป็นผลึกของยาด้วยเครื่อง PXRD พบว่า XRD pattern ของยามีล็กซีแคมที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัวทั้ง 9 สูตรตำรับ (ภาพประกอบ 32-40) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มต้น โดยปริมาณความเป็นผลึกของยามีล็กซีแคมที่เวลา 3 เดือน ในสภาวะการเก็บทั้ง 3 สภาวะ มีค่าใกล้เคียงกับปริมาณความเป็นผลึกของยาที่เวลาเริ่มต้น และของแข็งกระจายตัวสูตรตำรับ F4 ซึ่งเป็นสูตรตำรับที่เตรียมของแข็งกระจายตัวด้วยตัวพาสสมไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอลิออกซาเมอร์-188 ในอัตราส่วนของยาต่อตัวพาสสมเป็น 1:2 และให้ค่าการละลายของยาสูงสุด พบว่าที่เวลา 3 เดือน ตำรับยังคงมีความคงสภาพดี ไม่เกิดการตกผลึกซ้ำในสภาวะการเก็บทั้ง 3 สภาวะ ซึ่งอาจเป็นผลจากตัวพาสสมไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอลิออกซาเมอร์-188 ชัดขวางการเคลื่อนที่และการรวมกลุ่มกันของโมเลกุลยา จึงสามารถลดการเกิดนิวเคลียส (nucleation) และลดการเพิ่มขนาดของผลึก (crystal growth) ได้ (Mukesh et al., 2021) อย่างไรก็ตามสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิเพิ่มขึ้นอาจส่งผลต่อความคงสภาพของของแข็งกระจายตัว ทำให้การละลายของยามีค่าลดลง และปริมาณความเป็นผลึกของยาเพิ่มขึ้นได้

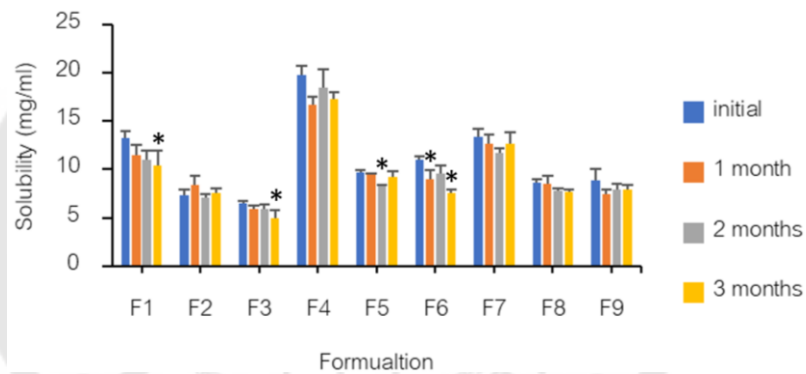
ก)

Solubility profile of solid dispersion
(storage condition: 25°C, 75 %RH)



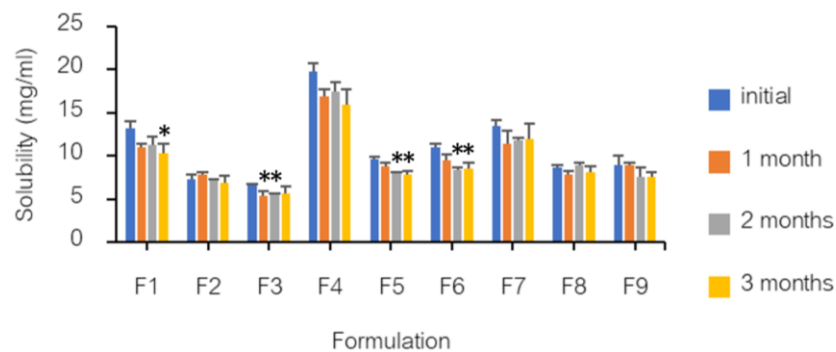
ข)

Solubility profile of solid dispersion
(storage condition: 30°C, 75 %RH)

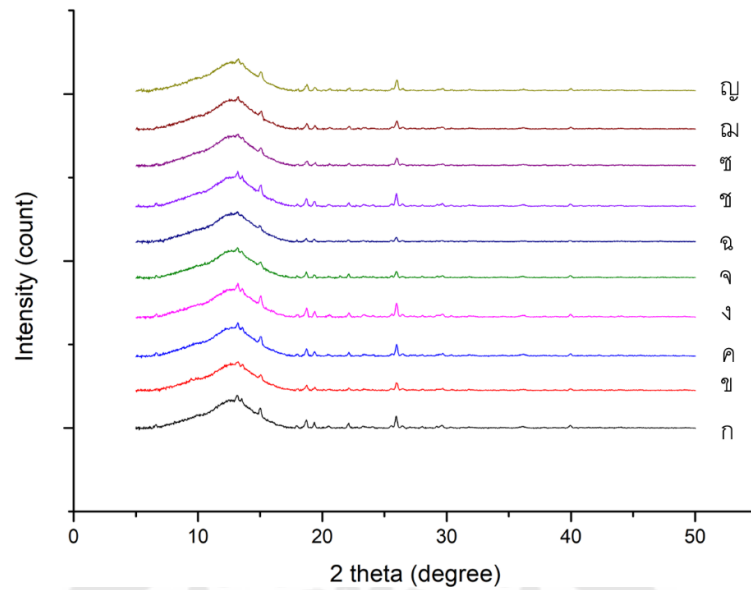


ค)

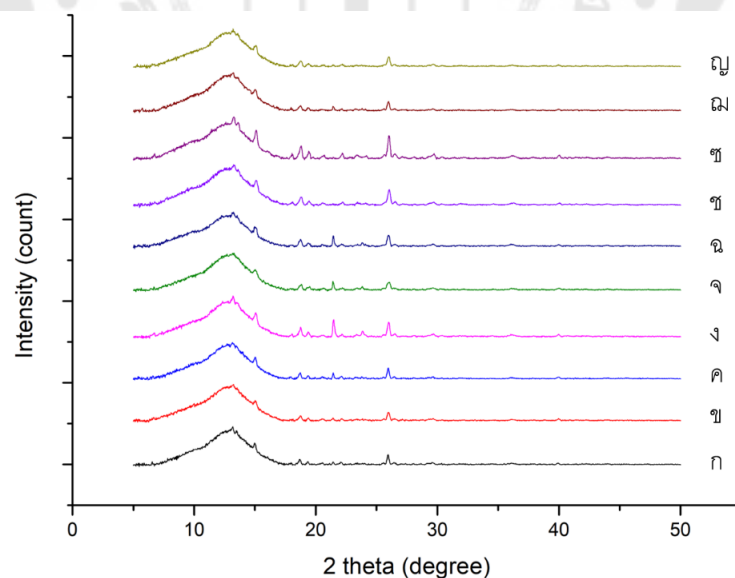
Solubility profile of solid dispersion
(storage condition: 40°C, 75 %RH)



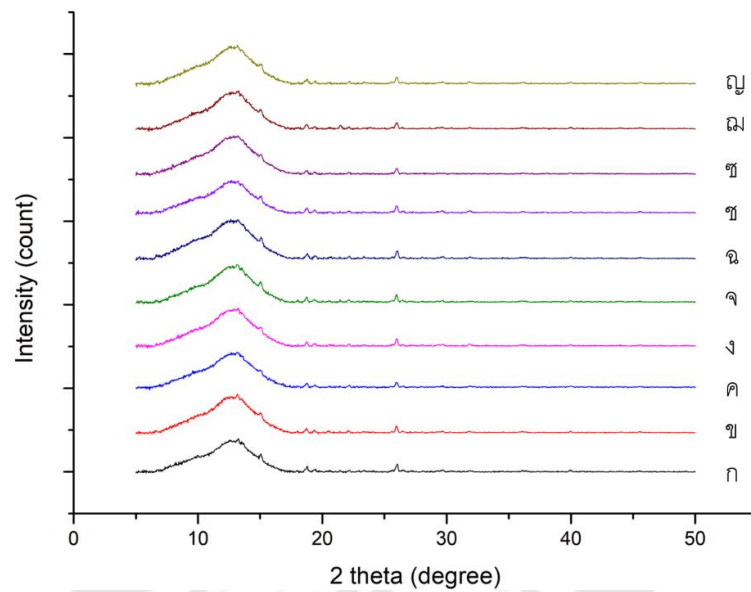
ภาพประกอบ 31 แสดงค่าการละลายของ solid dispersion ที่เวลา 3 เดือน โดย ก) อุณหภูมิ 25°C, 75%RH ข) อุณหภูมิ 30°C, 75%RH และ ค) อุณหภูมิ 40°C, 75%RH *เปรียบเทียบกับค่าการละลายของยาที่เวลาเริ่มต้น



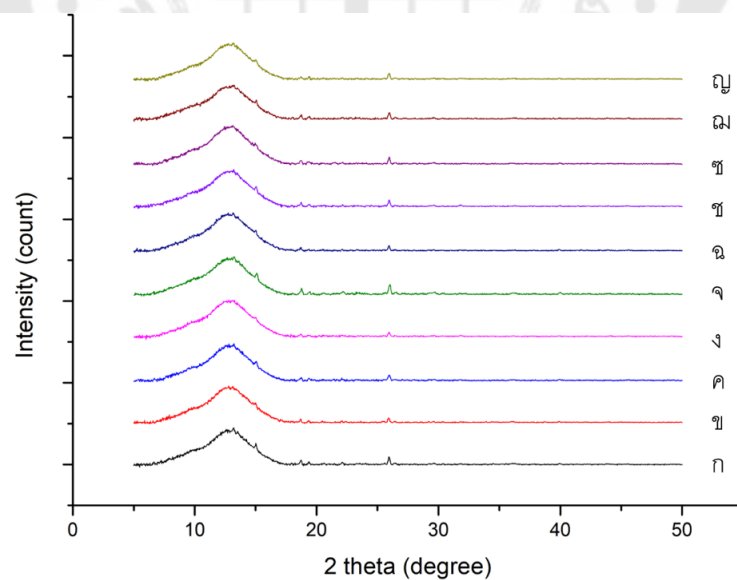
ภาพประกอบ 32 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F1 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH), ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH), ซ) 3 เดือน (25°C, 75%RH), ฅ) 3 เดือน (30°C, 75%RH) และ ญ) 3 เดือน (40°C, 75%RH)



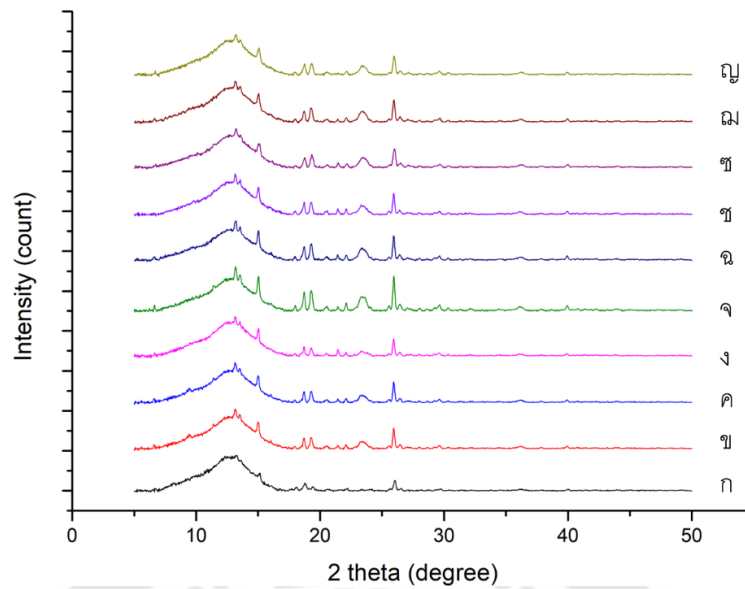
ภาพประกอบ 33 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F2 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH), ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH), ซ) 3 เดือน (25°C, 75%RH), ฅ) 3 เดือน (30°C, 75%RH) และ ญ) 3 เดือน (40°C, 75%RH)



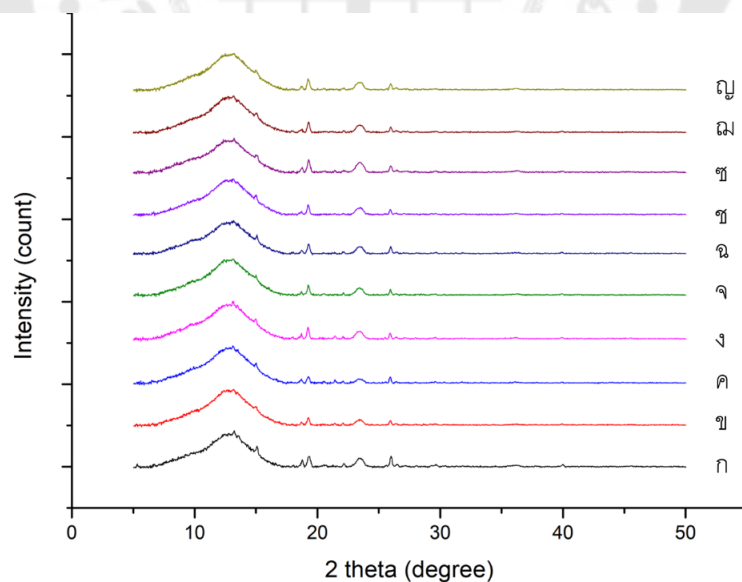
ภาพประกอบ 34 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F3 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH), ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH), ซ) 3 เดือน (25°C, 75%RH), ฅ) 3 เดือน (30°C, 75%RH) และ ญ) 3 เดือน (40°C, 75%RH)



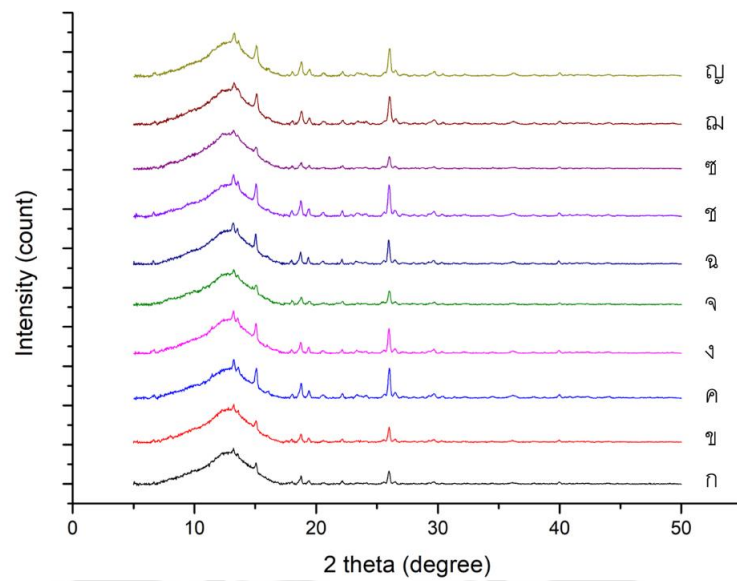
ภาพประกอบ 35 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F4 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH), ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH), ซ) 3 เดือน (25°C, 75%RH), ฅ) 3 เดือน (30°C, 75%RH) และ ญ) 3 เดือน (40°C, 75%RH)



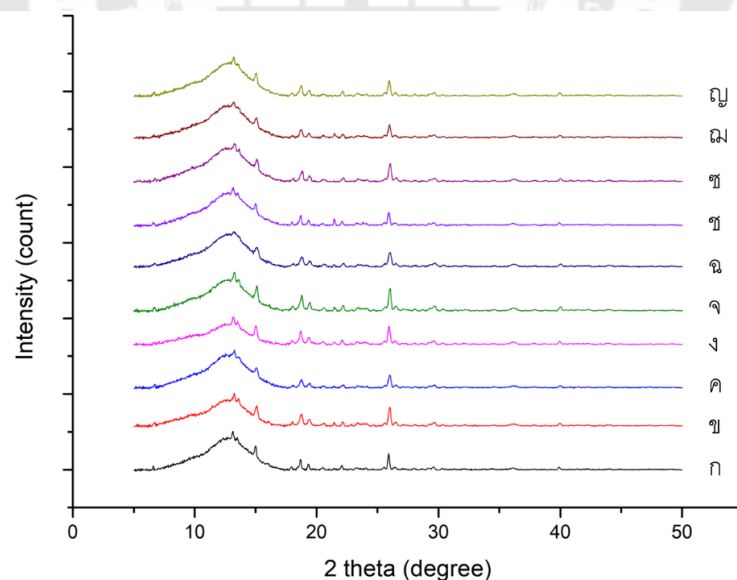
ภาพประกอบ 36 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F5 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH), ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH), ซ) 3 เดือน (25°C, 75%RH), ฌ) 3 เดือน (30°C, 75%RH) และ ญ) 3 เดือน (40°C, 75%RH)



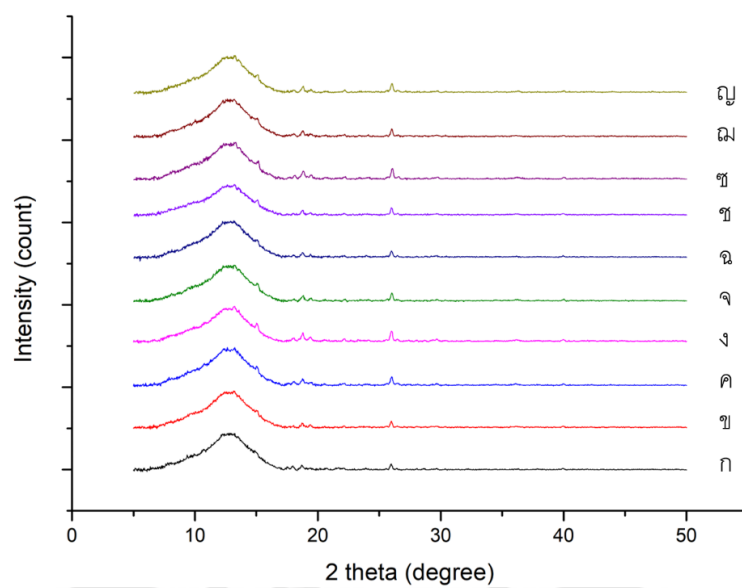
ภาพประกอบ 37 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F6 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH), ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH), ซ) 3 เดือน (25°C, 75%RH), ฌ) 3 เดือน (30°C, 75%RH) และ ญ) 3 เดือน (40°C, 75%RH)



ภาพประกอบ 38 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F7 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH), ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH), ซ) 3 เดือน (25°C, 75%RH), ฅ) 3 เดือน (30°C, 75%RH) และ ญ) 3 เดือน (40°C, 75%RH)



ภาพประกอบ 39 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F8 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH), ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH), ซ) 3 เดือน (25°C, 75%RH), ฅ) 3 เดือน (30°C, 75%RH) และ ญ) 3 เดือน (40°C, 75%RH)



ภาพประกอบ 40 แสดง XRD pattern ของ solid dispersion สูตรตำรับ F9 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH), ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH), ซ) 3 เดือน (25°C, 75%RH), ฅ) 3 เดือน (30°C, 75%RH) และ ฉ) 3 เดือน (40°C, 75%RH)

บทที่ 5

ข้อสรุป และข้อเสนอแนะ

การพัฒนาขามีล็กซีแคมให้อยู่ในรูปของแข็งกระจายด้วยวิธีการทำแห้งแบบพ่นสามารถเพิ่มการละลายของขามีล็กซีแคมได้ โดยตัวพาผสมระหว่างไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอล็อกซาเมอร์-188 ในอัตราส่วนของยาต่อตัวพาผสมเป็น 1:2 ทำให้ขามีล็กซีแคมมีค่าการละลายเพิ่มขึ้นสูงสุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P \text{ value} = 0.05$) เนื่องด้วยการทำงานของแข็งกระจายตัวทำให้ยาบางส่วนอยู่ในรูปอสัณฐาน ร่วมกับขนาดของอนุภาคที่เล็กลงทำให้การละลายของยาเพิ่มขึ้น ผลการศึกษาสมบัติเชิงความร้อน การศึกษาสมบัติความผลึก และการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและตัวพา ยืนยันว่าเทคนิคการทำของแข็งกระจายตัวสามารถเปลี่ยนแปลงรูปผลึกของขามีล็กซีแคมให้อยู่ในรูปอสัณฐาน (amorphous form) ได้ โดยยาและตัวพาเกิดอันตรกิริยาผ่านพันธะไฮโดรเจนระหว่างกัน และการใช้ตัวพาผสมไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอล็อกซาเมอร์-188 ช่วยเพิ่มการละลายของยาด้วยสมบัติความเป็นพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำและสมบัติความแข็งแรงตึงผิวของตัวพา และการผสมพอลิเมอร์ทำให้ของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้มีความคงสภาพดี โดยการใช้ตัวพาผสมไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส/พอล็อกซาเมอร์-188 ในอัตราส่วนของยาและตัวพาผสมเป็น 1:2 ทำให้ของแข็งกระจายตัวที่เตรียมได้มีความคงสภาพดีเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 25°C , 30°C และ 40°C ความชื้น 75% RH เป็นระยะเวลา 3 เดือน

ข้อเสนอแนะ

1. ศึกษาความคงสภาพของตำรับในระยะเวลาที่นานขึ้น เพื่อดูความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ในระยะยาว
2. ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างค่าการละลายและการออกฤทธิ์ของยาที่เตรียมเป็นของแข็งกระจายตัว

บรรณานุกรม

- Afrooz, H., Mohamed, E. M., Barakh Ali, S. F., Dharani, S., Nutan, M. T. H., Khan, M. A., & Rahman, Z. (2021). Salt Engineering of Aripiprazole with Polycarboxylic Acids to Improve Physicochemical Properties. *AAPS PharmSciTech*, 22(1), 31, 1-10.
- Ainurofiq, A., & Choiri, S. (2018). Development and optimization of a meloxicam/beta-cyclodextrin complex for orally disintegrating tablet using statistical analysis. *Pharm Dev Technol*, 23(5), 464-475.
- Ainurofiq, A., Choiri, S., Azhari, M. A., Siagian, C. R., Suryadi, B. B., Prihapsara, F., & Rohmani, S. (2016). Improvement of Meloxicam Solubility Using a β -Cyclodextrin Complex Prepared via the Kneading Method and Incorporated into an Orally Disintegrating Tablet. *Adv Pharm Bull*, 6(3), 399-406.
- Alamilla-Beltrán, L., Chanona-Pérez, J. J., Jiménez-Aparicio, A. R., & Gutiérrez-López, G. F. (2005). Description of morphological changes of particles along spray drying. *J Food Eng*, 67(1), 179-184.
- Ambrus, R., Alshweiat, A., Szabó-Révész, P., Bartos, C., & Csóka, I. (2022). Smartcrystals for Efficient Dissolution of Poorly Water-Soluble Meloxicam. *Pharmaceutics*, 14(2), 245, 1-13.
- Bahman, F., Elkaissi, S., Greish, K., & Taurin, S. (2019). Polymeric Micelles in Management of Lung Cancer. In *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer* (pp. 193-216).
- Bouanga Boudiombo, J. S., & Jacobs, A. (2018). Salts of Mefenamic Acid With Amines: Structure, Thermal Stability, Desolvation, and Solubility. *J Pharm Sci*, 107(12), 3014-3021.
- Bouchal, F., Skiba, M., Chaffai, N., Hallouard, F., Fatmi, S., & Lahiani-Skiba, M. (2015). Fast dissolving cyclodextrin complex of piroxicam in solid dispersion Part I: Influence of β -CD and HP β -CD on the dissolution rate of piroxicam. *Int J Pharm*, 478(2), 625-632.
- Craig, D. Q. M. (2002). The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int J Pharm*, 231(2), 131-144.

- Deshmane, S. (2014). CHARACTERIZATION OF SOLID DISPERSION: A REVIEW. *Advance reserach in pharmaceuticals and Biologicals*, 4, 584-589.
- Deshmukh, K., Basheer Ahamed, M., Deshmukh, R. R., Khadheer Pasha, S. K., Bhagat, P. R., & Chidambaram, K. (2017). Biopolymer Composites With High Dielectric Performance: Interface Engineering. In *Biopolymer Composites in Electronics* (pp. 27-128).
- Elkholy, N. E., Sultan, A. A., Elosaily, G. H., & El Maghraby, G. M. (2020). Acetone-assisted co-processing of meloxicam with amino acids for enhanced dissolution rate. *Pharm Dev Technol*, 25(7), 882-891.
- Fathanah, A., Setyawan, D., & Sari, R. (2019). Improving solubility and dissolution of meloxicam by solid dispersion using hydroxypropyl methylcellulose 2910 3 cps and nicotinamide. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 30(6), 1-8.
- Giri, B. R., Kwon, J., Vo, A. Q., Bhagurkar, A. M., Bandari, S., & Kim, D. W. (2021). Hot-Melt Extruded Amorphous Solid Dispersion for Solubility, Stability, and Bioavailability Enhancement of Telmisartan. *Pharmaceuticals*, 14(1), 73, 1-18.
- Goldstein, J. I., Newbury, D. E., Michael, J. R., Ritchie, N. W. M., Scott, J. H. J., & Joy, D. C. (2018). Scanning Electron Microscope (SEM) Instrumentation. In J. I. Goldstein, D. E. Newbury, J. R. Michael, N. W. M. Ritchie, J. H. J. Scott, & D. C. Joy (Eds.), *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis* (pp. 65-91). New York, NY: Springer New York.
- Homayouni, A., Sadeghi, F., Nokhodchi, A., Varshosaz, J., & Garekani, H. A. (2014). Preparation and characterization of celecoxib solid dispersions; comparison of poloxamer-188 and PVP-K30 as carriers. *Iran J Basic Med Sci*, 17(5), 322-331.
- Issa, A., Marchidan, D., Cojocar, V., & Anuta, V. (2013). Preparation and evaluation of meloxicam solid dispersion by melting method. *Farmacia*, 61, 1216-1232.
- Kalepu, S., & Nekkanti, V. (2015). Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm Sin B*, 5(5), 442-453.
- Karekar, P., Vyas, V., Shah, M., Sancheti, P., & Pore, Y. (2009). Physicochemical investigation of the solid dispersion systems of etoricoxib with poloxamer 188.

Pharm Dev Technol, 14(4), 373-379.

- Kaur, G., Grewal, J., Jyoti, K., Jain, U. K., Chandra, R., & Madan, J. (2018). Oral controlled and sustained drug delivery systems. In *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems* (pp. 567-626).
- Khalil, N. Y., & Aldosari, K. F. (2020). Meloxicam. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 45, 159-197.
- Khan, K. U., Minhas, M. U., Sohail, M., Badshah, S. F., Abdullah, O., Khan, S., Suhail, M. (2021). Synthesis of PEG-4000-co-poly (AMPS) nanogels by cross-linking polymerization as highly responsive networks for enhancement in meloxicam solubility. *Drug Dev Ind Pharm*, 47(3), 465-476.
- Kwon, J., Giri, B. R., Song, E. S., Bae, J., Lee, J., & Kim, D. W. (2019). Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions of Atorvastatin Calcium for Improved Supersaturation and Oral Bioavailability. *Pharmaceutics*, 11(9), 1-13.
- Lavra, Z. M. M., Pereira de Santana, D., & Ré, M. I. (2017). Solubility and dissolution performances of spray-dried solid dispersion of Efavirenz in Soluplus. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(1), 42-54.
- Luger, P., Daneck, K., Engel, W., Trummlitz, G., & Wagner, K. (1996). Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. *Eur J Pharm Sci*, 4(3), 175-187.
- Mir, K., & Khan, N. (2017). Solid dispersion: overview of the technology. *Int. J Pharm Sci*, 8, 2378-2387.
- Miranda, J., Martins, T., Veiga, F., & Ferraz, H. (2011). Cyclodextrins and ternary complexes: Technology to improve solubility of poorly soluble drugs. *Braz J Pharm Sci*, 47, 665-681.
- Mukesh, S., Joshi, P., Bansal, A. K., Kashyap, M. C., Mandal, S. K., Sathe, V., & Sangamwar, A. T. (2021). Amorphous Salts Solid Dispersions of Celecoxib: Enhanced Biopharmaceutical Performance and Physical Stability. *Mol Pharm*, 18(6), 2334-2348.
- Muqtader Ahmed, M., Fatima, F., Abul Kalam, M., Alshamsan, A., Soliman, G. A., Shaikh, A. A., Khalid Anwer, M. (2020). Development of spray-dried amorphous solid

- dispersions of tadalafil using glycyrrhizin for enhanced dissolution and aphrodisiac activity in male rats. *Saudi Pharm J*, 28(12), 1817-1826.
- Mura, P., Faucci, M. T., Manderioli, A., Bramanti, G., & Parrini, P. (1999). Thermal Behavior and Dissolution Properties of Naproxen From Binary and Ternary Solid Dispersions. *Drug Dev Ind Pharm*, 25(3), 257-264.
- Nagai, N., Ogata, F., Otake, H., & Kawasaki, N. (2020). Oral Administration System Based on Meloxicam Nanocrystals: Decreased Dose Due to High Bioavailability Attenuates Risk of Gastrointestinal Side Effects. *Pharmaceutics*, 12(4), 313, 1-15.
- Ochi, M., Inoue, R., Yamauchi, Y., Yamada, S., & Onoue, S. (2013). Development of Meloxicam Salts with Improved Dissolution and Pharmacokinetic Behaviors in Rats with Impaired Gastric Motility. *Pharm Res*, 30(2), 377-386.
- Ochi, M., Kimura, K., Kanda, A., Kawachi, T., Matsuda, A., Yuminoki, K., & Hashimoto, N. (2016). Physicochemical and Pharmacokinetic Characterization of Amorphous Solid Dispersion of Meloxicam with Enhanced Dissolution Property and Storage Stability. *AAPS PharmSciTech*, 17(4), 932-939.
- Ousset, A., Bassand, C., Chavez, P.-F., Meeus, J., Robin, F., Schubert, M. A., Dodou, K. (2019). Development of a small-scale spray-drying approach for amorphous solid dispersions (ASDs) screening in early drug development. *Pharm Dev Technol*, 24(5), 560-574.
- Patel, B. B., Patel, J. K., Chakraborty, S., & Shukla, D. (2015). Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. *Saudi Pharm J*, 23(4), 352-365.
- Paudel, A., Worku, Z. A., Meeus, J., Guns, S., & Van den Mooter, G. (2013). Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations. *Int J Pharm*, 453(1), 253-284.
- Pomazi, A., Ambrus, R., Sipos, P., & Szabo-Revesz, P. (2011). Analysis of co-spray-dried meloxicam-mannitol systems containing crystalline microcomposites. *J Pharm Biomed Anal*, 56(2), 183-190.
- Poudel, S., & Kim, D. W. (2021). Developing pH-Modulated Spray Dried Amorphous Solid

- Dispersion of Candesartan Cilexetil with Enhanced In Vitro and In Vivo Performance. *Pharmaceutics*, 13(4), 497, 1-18.
- Rahman, M., Ahmad, S., Tarabokija, J., Parker, N., & Bilgili, E. (2020). Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions of Griseofulvin in HPC/Soluplus/SDS: Elucidating the Multifaceted Impact of SDS as a Minor Component. *Pharmaceutics*, 12(3), 197, 1-22.
- Salama, A. H. (2020). Spray drying as an advantageous strategy for enhancing pharmaceuticals bioavailability. *Drug Deliv Transl Res*, 10(1), 1-12.
- Salunkhe, N. H., Jadhav, N. R., More, H. N., & Jadhav, A. D. (2018). Screening of drug-sericin solid dispersions for improved solubility and dissolution. *Int J Biol Macromol*, 107, 1683-1691.
- Sanphui, P., Tothadi, S., Ganguly, S., & Desiraju, G. R. (2013). Salt and Cocrystals of Sildenafil with Dicarboxylic Acids: Solubility and Pharmacokinetic Advantage of the Glutarate Salt. *Molecular Pharmaceutics*, 10(12), 4687-4697.
- Sapkal, S., Shinde, S., Ra, D., & Vn, S. (2018). Solid dispersion of valsartan for solubility improvement using β -cyclodextrin. *MOJ bioequiv. bioavailab*, 5, 313-319.
- Saraf, S., Tripathi, G., Pandey, M., Preeti, Y., & Saraf, S. (2011). Development of meloxicam formulations utilizing ternary complexation for solubility enhancement. *Pak J Pharm Sci*, 24, 533-538.
- Sarpal, K., Tower, C. W., & Munson, E. J. (2020). Investigation into Intermolecular Interactions and Phase Behavior of Binary and Ternary Amorphous Solid Dispersions of Ketoconazole. *Mol Pharm*, 17(3), 787-801.
- Serajuddin, A. T. M. (2007). Salt formation to improve drug solubility. *Adv Drug Deliv Rev*, 59(7), 603-616.
- Setyawan, D., Dewi, M. Y., & Isadiartuti, D. (2019). Ternary solid dispersion to improve solubility and dissolution of meloxicam. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 30(6), 1-8.
- Shoormeij, Z., Taheri, A., & Homayouni, A. (2018). Preparation and physicochemical characterization of meloxicam orally fast disintegration tablet using its solid dispersion. *Braz J Pharm Sci*, 53, 1-9.
- Singh, A., & Van den Mooter, G. (2016). Spray drying formulation of amorphous solid

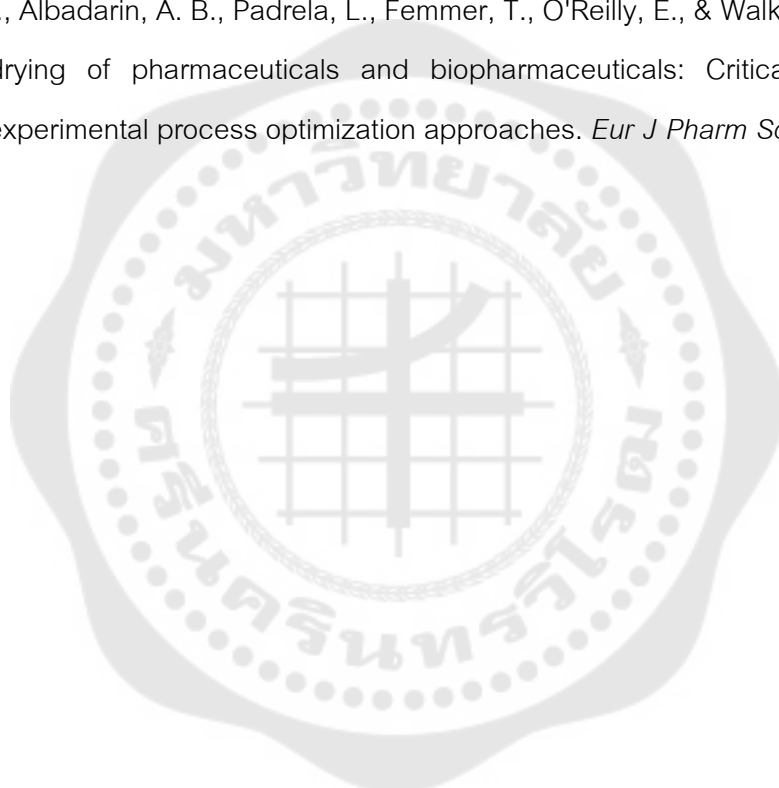
- dispersions. *Adv Drug Deliv Rev*, 100, 27-50.
- Sipos, B., Szabo-Revesz, P., Csoka, I., Pallagi, E., Dobo, D. G., Belteky, P., Katona, G. (2020). Quality by Design Based Formulation Study of Meloxicam-Loaded Polymeric Micelles for Intranasal Administration. *Pharmaceutics*, 12(8), 1-29.
- Suzuki, H., Yakushiji, K., Matsunaga, S., Yamauchi, Y., Seto, Y., Sato, H., & Onoue, S. (2018). Amorphous Solid Dispersion of Meloxicam Enhanced Oral Absorption in Rats With Impaired Gastric Motility. *J Pharm Sci*, 107(1), 446-452.
- Szafraniec, J., Antosik, A., Knapik-Kowalczyk, J., Chmiel, K., Kurek, M., Gawlak, K., Jachowicz, R. (2019). The Self-Assembly Phenomenon of Poloxamers and Its Effect on the Dissolution of a Poorly Soluble Drug from Solid Dispersions Obtained by Solvent Methods. *Pharmaceutics*, 11(3), 1-22.
- Todoran, N., Antonoaea, P., Rusu, A., Ciurba, A., Birsan, M., & Redai, E. (2018). DSC and FT-IR Analysis for the Formulation of Dermal Films with Meloxicam in Bioadhesive Polymeric Matrices. *Revista de Chimie*, 69, 3692-3697.
- Tran, P., Pyo, Y. C., Kim, D. H., Lee, S. E., Kim, J. K., & Park, J. S. (2019). Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*, 11(3), 1-26.
- Vaka, S. R. K., Bommana, M. M., Desai, D., Djordjevic, J., Phuapradit, W., & Shah, N. (2014). Excipients for Amorphous Solid Dispersions. In N. Shah, H. Sandhu, D. S. Choi, H. Chokshi, & A. W. Malick (Eds.), *Amorphous Solid Dispersions: Theory and Practice* (pp. 123-161). New York, NY: Springer New York.
- Vicente, J., Pinto, J., Menezes, J., & Gaspar, F. (2013). Fundamental analysis of particle formation in spray drying. *Powder Technol*, 247, 1-7.
- Vijaya Kumar, S. G., & Mishra, D. N. (2006). Preparation, Characterization and In vitro Dissolution Studies of Solid Dispersion of Meloxicam with PEG 6000. *Yakugaku Zasshi*, 126(8), 657-664.
- Vo, C. L., Park, C., & Lee, B. J. (2013). Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm*, 85(3 Pt

B), 799-813.

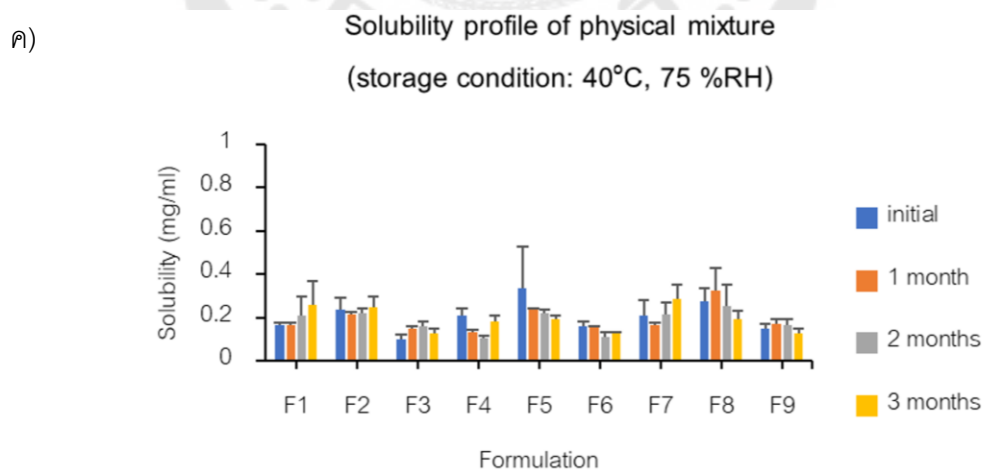
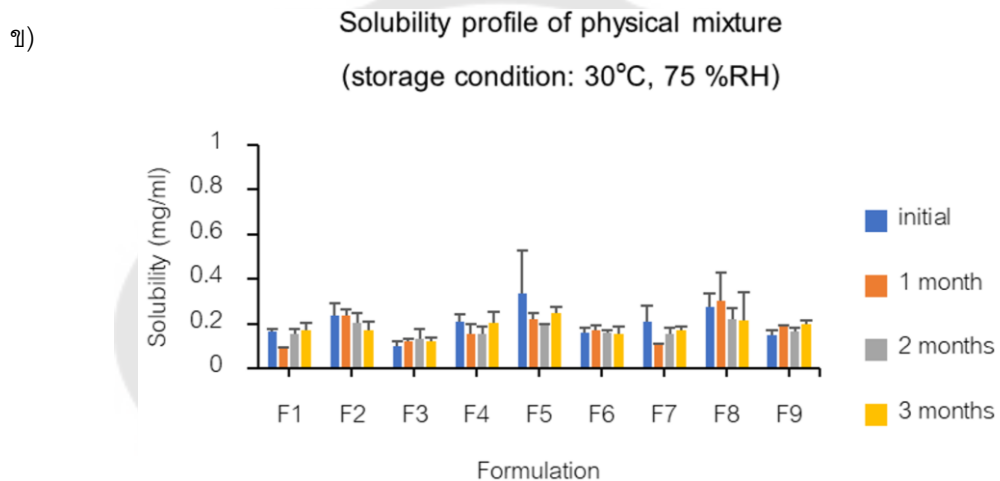
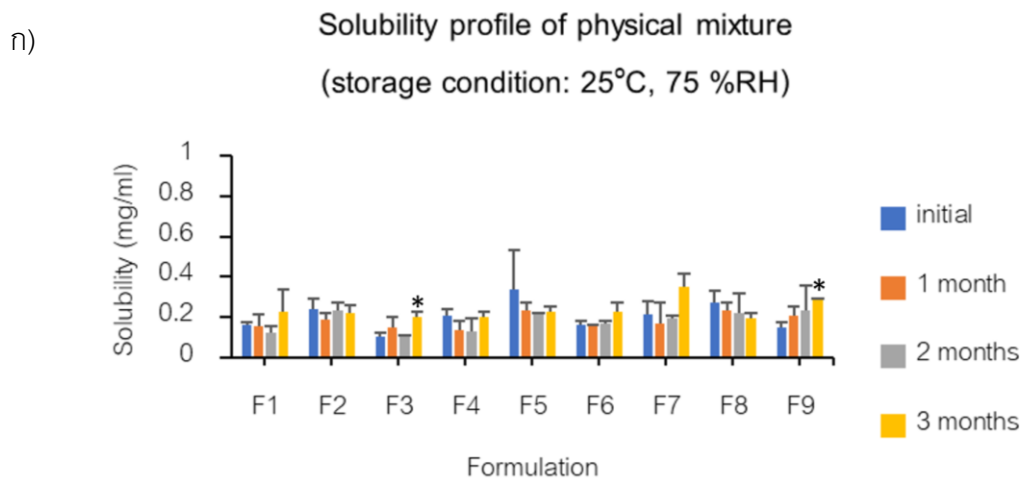
Wang, B., Liu, F., Xiang, J., He, Y., Zhang, Z., Cheng, Z., Tan, S. (2021). A critical review of spray-dried amorphous pharmaceuticals: Synthesis, analysis and application. *Int J Pharm*, 594, 120165, 1-9.

Yu, J. Y., Kim, J. A., Joung, H. J., Ko, J. A., & Park, H. J. (2020). Preparation and characterization of curcumin solid dispersion using HPMC. *J Food Sci*, 85(11), 3866-3873.

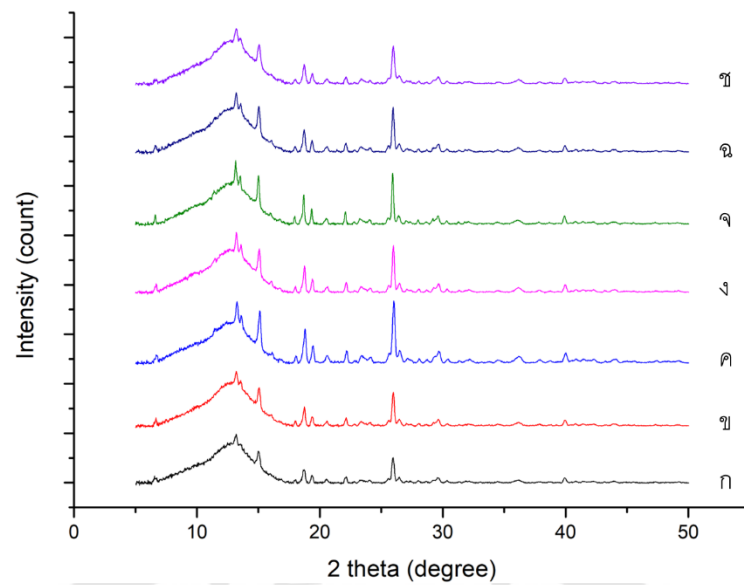
Ziaee, A., Albadarin, A. B., Padrela, L., Femmer, T., O'Reilly, E., & Walker, G. (2019). Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: Critical parameters and experimental process optimization approaches. *Eur J Pharm Sci*, 127, 300-318.



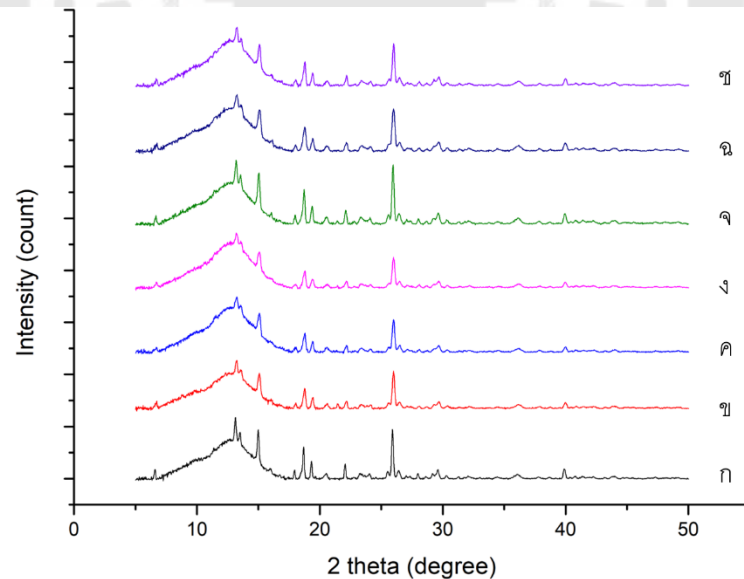




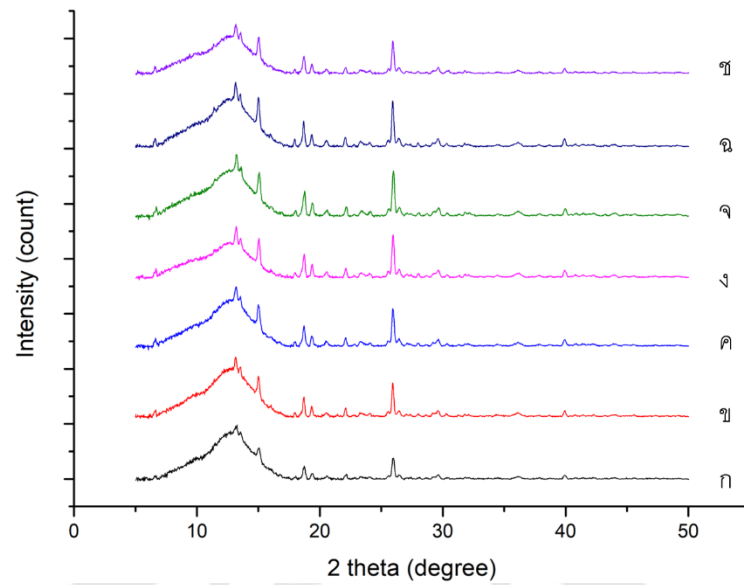
ภาพประกอบ 41 แสดงค่าการละลายของ physical mixture ที่เวลา 3 เดือน
 ก) อุณหภูมิ 25°C, 75%RH ข) อุณหภูมิ 30°C, 75%RH และ ค) อุณหภูมิ 40°C, 75%RH
 *เปรียบเทียบค่าการละลายของยาที่เวลาเริ่มต้น



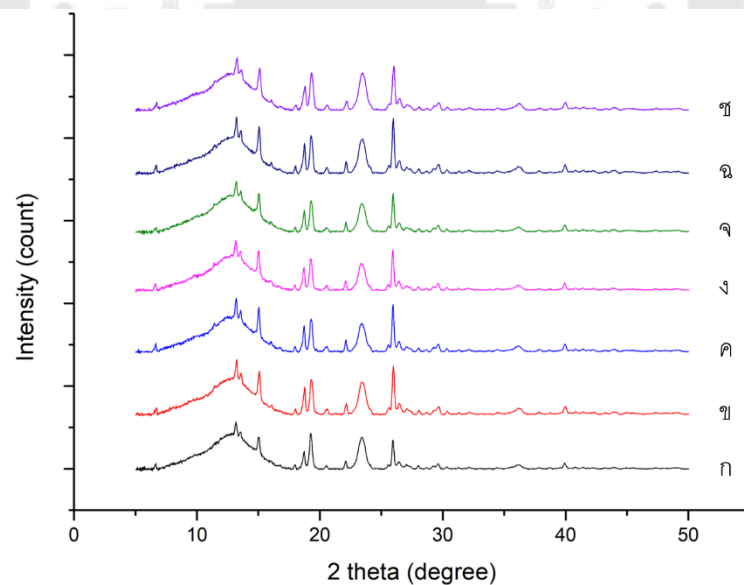
ภาพประกอบ 42 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F1 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH) และ ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH)



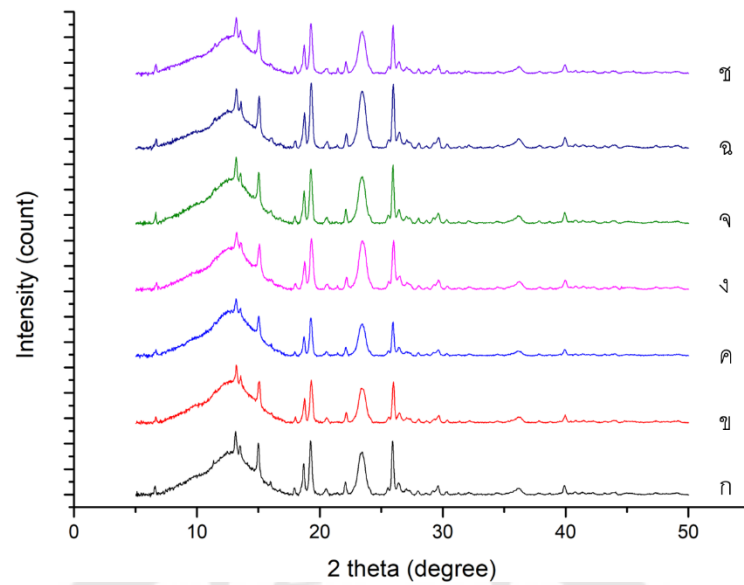
ภาพประกอบ 43 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F2 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH) และ ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH)



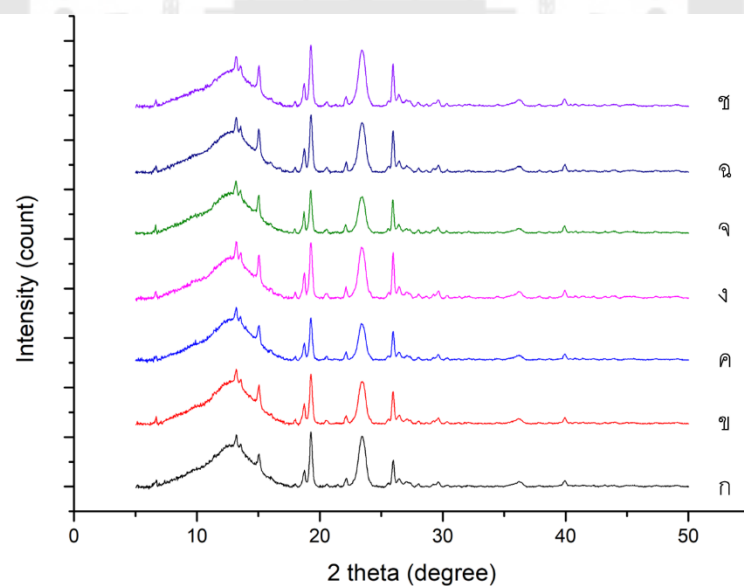
ภาพประกอบ 44 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F3 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH) และ ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH)



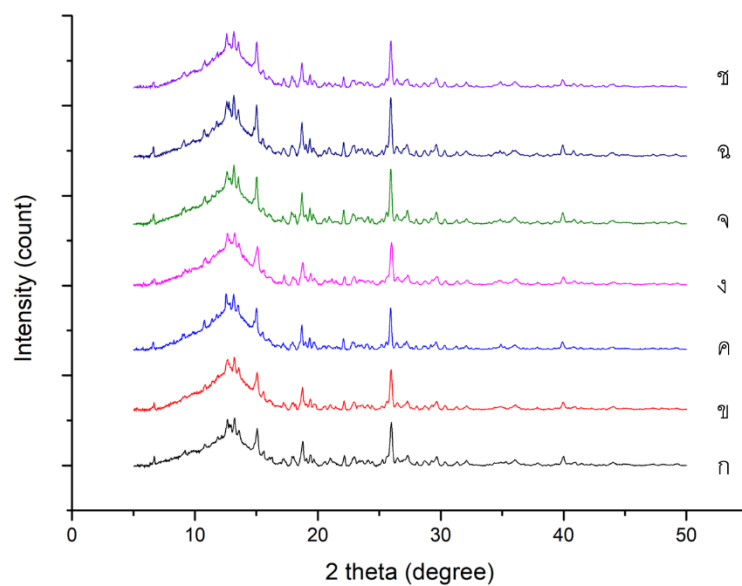
ภาพประกอบ 45 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F4 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH) และ ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH)



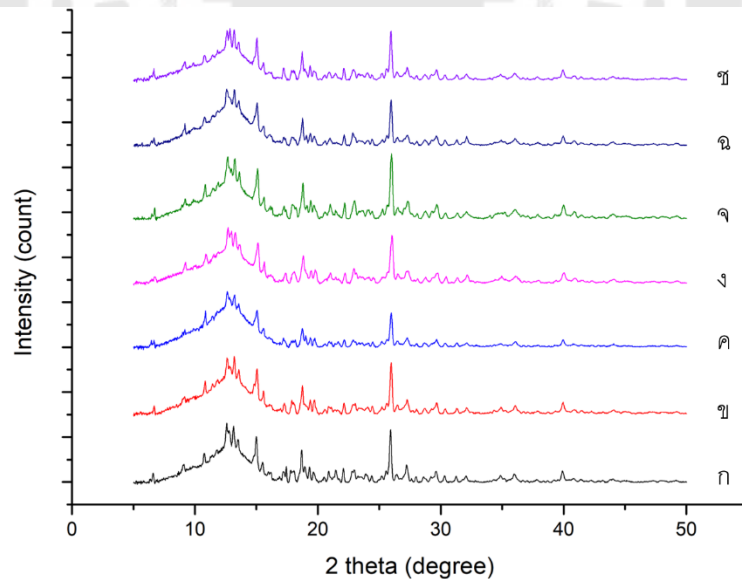
ภาพประกอบ 46 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F5 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH) และ ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH)



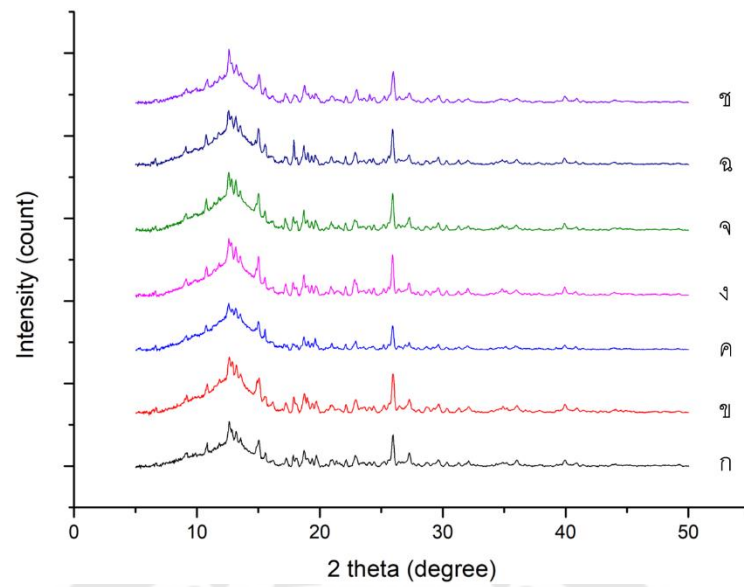
ภาพประกอบ 47 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F6 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH) และ ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH)



ภาพประกอบ 48 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F7 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH) และ ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH)



ภาพประกอบ 49 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F8 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH) และ ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH)



ภาพประกอบ 50 แสดง XRD pattern ของ physical mixture สูตรตำรับ F9 โดย ก) initial, ข) 1 เดือน (25°C, 75%RH), ค) 1 เดือน (30°C, 75%RH), ง) 1 เดือน (40°C, 75%RH), จ) 2 เดือน (25°C, 75%RH), ฉ) 2 เดือน (30°C, 75%RH) และ ช) 2 เดือน (40°C, 75%RH)

ประวัติผู้เขียน

