

## แบบรายงานการวิจัย

### ทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่/นักวิจัยใหม่

เรื่อง การพิมพ์สามมิติของยาที่ปรับขนาดยาได้ และมีการปลดปล่อยตามต้องการ  
(3D printing of flexible-dose medicines with desired release profiles)

โดย

อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.วฤณ ฐิตาภวัฒน์กุล (หัวหน้าโครงการ)

และศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.กาญจน์พิมล ฤทธิเดช (อาจารย์ที่ปรึกษาอาวุโส)

ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## กิตติกรรมประกาศ

ในโครงการวิจัยนี้ ผู้ศึกษาขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ดร.กาญจน์พิมล ฤทธิเดช และผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ดร.จุฑารัตน์ กิจสงเสริมธน ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำและช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของโครงการนี้ ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้ ขอขอบคุณนิสิตเภสัชศาสตร์พุดินาถ ชั้นสุวรรณ และนิสิตเภสัชศาสตร์พรรณกาญจน์ เอี้ยวสังจานุรักษ์ สำหรับความตั้งใจและความพยายามเต็มที่ในการสนับสนุนการพัฒนางานวิจัย ซึ่งเป็นส่วนช่วยสำคัญทำให้การวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณคณาจารย์และเจ้าหน้าที่ในภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรมที่กรุณาให้ความอนุเคราะห์ด้านเครื่องมือ อุปกรณ์ สถานที่ และสารเคมีที่ใช้ในการทำโครงการนี้



# สารบัญ

หน้า

บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา .....	1
1.2 วัตถุประสงค์.....	2
บทที่ 2 ปรีทัศน์วรรณกรรม .....	3
2.1 เทคนิคการพิมพ์สามมิติ (3D printing).....	3
2.2 กระบวนการหลอมขึ้นรูปด้วยความร้อน (hot melt extrusion) .....	7
2.3 โซลิดดิสเพอร์ชัน (solid dispersion).....	9
2.4 อินโดเมทาซิน (indomethacin) .....	13
บทที่ 3 สารเคมี อุปกรณ์ เครื่องมือ และวิธีวิจัย .....	15
3.1 สารเคมี อุปกรณ์ เครื่องมือ .....	15
3.2 วิธีวิจัย .....	16
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลและอภิปรายผล .....	29
4.1 ผลการตรวจสอบคุณสมบัติทางกายภาพของเส้นยา .....	29
4.2 ผลการพิมพ์เส้นยาสามมิติ (3D printing) .....	47
4.3 ผลการศึกษาอัตราการละลายของเม็ดยาอินโดเมทาซินที่เตรียมได้จากการพิมพ์ .....	55
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง และข้อเสนอแนะ.....	60
บรรณานุกรม.....	62
ภาคผนวก ก	
ภาคผนวก ข	

## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 คุณสมบัติต่างๆ ของตัวพาที่ใช้ในการผลิตยาด้วยเทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชัน .....	11
ตารางที่ 3.1 ส่วนประกอบของสูตรตำรับและสภาวะในการหลอมอัดรีดที่นำมาทำการวิจัย .....	17
ตารางที่ 3.2 แสดงสภาวะที่ใช้ในการเตรียม .....	21
ตารางที่ 3.3 แสดงคุณลักษณะของเม็ดยาที่นำมาทดสอบหาอัตราการละลาย ครั้งที่ 1 .....	28
ตารางที่ 4.1 การปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ต่างๆ ที่ส่งผลต่อความเปราะของเส้นยาที่ใช้ Eudragit® EPO .....	37
ตารางที่ 4.2 การเปรียบเทียบชนิดของพอลิเมอร์ (HPC LF, Eudragit® RL PO, HPMC, PVA) ที่ผ่านการหลอมอัดรีดในช่วงอุณหภูมิต่างๆ ที่ความเร็วรอบการหมุน 40 รอบต่อนาทีที่ส่งผลต่อความเปราะของเส้นยา .....	38
ตารางที่ 4.3 การเปรียบเทียบพารามิเตอร์ที่ส่งผลต่อความเปราะของเส้นยาที่ใช้ HPC MF ที่ความเร็วรอบการหมุน 40 รอบต่อนาที .....	40
ตารางที่ 4.4 การเปรียบเทียบชนิดของพลาสติกไซเซออร์ที่ส่งผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาที่ใช้ Eudragit® EPO .....	41
ตารางที่ 4.5 การเปรียบเทียบอุณหภูมิที่ส่งผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาที่ใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซออร์และความเร็วรอบการหมุนของสกรูเท่ากับ 40 รอบต่อนาที .....	42
ตารางที่ 4.6 การเปรียบเทียบอุณหภูมิที่ส่งผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาที่ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซออร์และความเร็วรอบการหมุนของสกรูเท่ากับ 40 รอบต่อนาที .....	42
ตารางที่ 4.7 การเปรียบเทียบความเร็วรอบการหมุนของสกรูที่ส่งผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาที่ใช้พอลิเมอร์ต่างชนิดกัน .....	43
ตารางที่ 4.8 การเปรียบเทียบตัวแปรที่ส่งผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาที่ใช้ HPC MF ที่ความเร็วรอบการหมุนของสกรูเท่ากับ 40 รอบต่อนาที .....	43
ตารางที่ 4.9 การเปรียบเทียบชนิดของพอลิเมอร์ที่ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซออร์ และผ่านการหลอมอัดรีดในช่วงอุณหภูมิและความเร็วรอบการหมุนของสกรูต่างๆ ที่ส่งผลต่อความแข็งของเส้นยา .....	44

ตารางที่ 4.10 การเปรียบเทียบอุณหภูมิที่ส่งผลต่อความแข็งของเส้นยาที่ใช้ Eudragit® EPO และใช้ glycerin และ TEC เป็นพลาสติกไซเซอร์ ที่ใช้ความเร็วรอบการหมุนของสกรูในช่วง 40 รอบต่อนาทีถึง 55 รอบต่อนาที.....	45
ตารางที่ 4.11 การเปรียบเทียบชนิดของพลาสติกไซเซอร์ที่ส่งผลต่อความแข็งของเส้นยาที่ใช้ HPC LF ที่ใช้อุณหภูมิในการหลอมอัดรีด 120 องศาเซลเซียส และใช้ความเร็วรอบการหมุนของสกรู 40 รอบต่อนาที .....	46
ตารางที่ 4.12 การเปรียบเทียบชนิดของพลาสติกไซเซอร์ที่ส่งผลต่อความแข็งของเส้นยาที่ใช้ HPC MF ที่ความเร็วรอบการหมุนของสกรู 40 รอบต่อนาที .....	47
ตารางที่ 4.13 การใส่เส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่ได้จากการทดลองเข้าเครื่องพิมพ์ 3 มิติ .....	48
ตารางที่ 4.14 ค่าตัวแปรที่ใช้ในการขึ้นรูปเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติของแต่ละการทดลอง .....	53
ตารางที่ 4.15 ผลขนาดของเม็ดยาแต่ละเม็ดที่ผลิตได้.....	53
ตารางที่ 4.16 ผลการวิเคราะห์สารละลายอินโดเมทาซินมาตรฐานใน phosphate buffer pH 7.2 ที่ค่าการดูดกลืนแสง 318 นาโนเมตร.....	55
ตารางที่ 4.17 ผลการวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาอินโดเมทาซิน ที่ค่าการดูดกลืนแสง 318 นาโนเมตร.....	56

## สารบัญญภาพ

หน้า

รูปที่ 2.1 ส่วนประกอบของเครื่องพิมพ์สามมิติ (3D printer, MakerBot® Replicator™2X) .....	5
รูปที่ 2.2 โปรแกรม MakerBot Print .....	5
รูปที่ 2.3 โปรแกรม MakerBot Print .....	5
รูปที่ 2.4 ตัวอย่างการออกแบบเม็ดยาที่แตกต่างกันในการพิมพ์เม็ดยาสามมิติ .....	6
รูปที่ 2.5 ยาเม็ดผสมตัวยา 5 ชนิดในเม็ดยาหนึ่งเม็ดที่มีรูปแบบของการปลดปล่อยตัวยาใน ลักษณะที่แตกต่างกันไป .....	7
รูปที่ 2.6 เม็ดยาที่ถูกพิมพ์สามมิติให้มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกัน .....	7
รูปที่ 2.7 หลักการทำงานของกระบวนการหลอมขึ้นรูปด้วยความร้อน .....	7
รูปที่ 2.8 ลักษณะการกระจายตัวของตัวยาหรือสารสำคัญในตัวยา (☼) แทนตัวยา (☼) แทนตัวยาหรือ สารสำคัญที่อาจจะอยู่ในรูปผลึกหรือรูปสัณฐาน และ (☼) แทนตัวยาหรือสารสำคัญที่กระจายตัวยู่ภายในตัวยา .....	9
รูปที่ 2.9 โครงสร้างของอินโดเมทาซิน .....	13
รูปที่ 2.10 การสลายตัวของอินโดเมทาซินเมื่ออยู่ในตัวทำละลายที่เป็นต่างแก่ pH มากกว่าเท่ากับ 12 .....	14
รูปที่ 3.1 เครื่อง Noztek® extruder .....	20
รูปที่ 3.2 เวอร์เนียคาลิปเปอร์ (Vernier caliper) .....	21
รูปที่ 3.3 อุปกรณ์ที่ใช้วัดความยืดหยุ่นของเส้นยา .....	22
รูปที่ 3.4 อุปกรณ์ที่ใช้วัดความเปราะของเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซิน .....	22
รูปที่ 3.5 เครื่องวัดความแข็งแบบตั้งโต๊ะ (Schleuniger 2E hardness tester) .....	23
รูปที่ 3.6 เครื่องพิมพ์สามมิติ (3D printer, MakerBot® Replicator™2X) .....	24
รูปที่ 3.7 แสดงเครื่อง UV-Visible spectrophotometer, Shimadzu® UV-1800 .....	26
รูปที่ 3.8 เครื่องทดสอบอัตราการละลาย (dissolution tester) .....	27
รูปที่ 4.1 การเปรียบเทียบปริมาณของพลาสติกไซเซอร์ที่ส่งผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาที่หลอมอัดรีดที่ อุณหภูมิ 140 องศาเซลเซียส .....	29
รูปที่ 4.2 การเปรียบเทียบชนิดของพลาสติกไซเซอร์ที่ส่งผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาในแต่ละสภาวะ .....	30

รูปที่ 4.3 การเปรียบเทียบคุณสมบัติที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาเมื่อใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซออร์ ในพอลิเมอร์ Eudragit® EPO, HPC LF และ HPC MF และเมื่อไม่ใช้พลาสติกไซเซออร์ ในพอลิเมอร์ HPMC, HPC MF และ PVA.....	31
รูปที่ 4.4 การเปรียบเทียบคุณสมบัติที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาเมื่อใช้ HPC MF ในแต่ละสภาวะ .....	32
รูปที่ 4.5 การเปรียบเทียบความเร็วรอบการหมุนของสกรูที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาที่ใช้ HPC LF และ Eudragit® EPO ร่วมกับการไม่ใช้พลาสติกไซเซออร์ .....	33
รูปที่ 4.6 การเปรียบเทียบปริมาณของพลาสติกไซเซออร์ที่ส่งผลต่อความสามารถในการตีกลับของเส้นยาในแต่ละสภาวะ ที่ความเร็วรอบการหมุนของสกรู 40 รอบต่อนาที .....	34
รูปที่ 4.7 การเปรียบเทียบชนิดของพลาสติกไซเซออร์ที่ส่งผลต่อความสามารถในการตีกลับของเส้นยาในแต่ละสภาวะ .....	34
รูปที่ 4.8 การเปรียบเทียบคุณสมบัติที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อความสามารถในการตีกลับของเส้นยาเมื่อใช้ชนิดของพลาสติกไซเซออร์ที่ต่างกัน เมื่อใช้ HPC MF .....	35
รูปที่ 4.9 การเปรียบเทียบคุณสมบัติที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อความสามารถในการตีกลับของเส้นยาเมื่อใช้ Eudragit® EPO, HPC LF และ HPC MF โดยใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซออร์ .....	36
รูปที่ 4.10 การเปรียบเทียบความเร็วรอบการหมุนของสกรูที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อความสามารถในการโค้งงอของเส้นยา เมื่อใช้ HPC LF ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซออร์ และใช้อุณหภูมิที่ 120 องศาเซลเซียสในการหลอมอัดรีด .....	36
รูปที่ 4.11 ส่วนหัวพิมพ์ในเครื่องพิมพ์ 3 มิติ (1) เฟือง (Gear) (2) ตัวให้ความร้อน (Heater) (3) หัวฉีด (Nozzle) .....	48
รูปที่ 4.12 กราฟมาตรฐาน (standard curve) ของสารละลายอินโดเมทาซินมาตรฐานใน Phosphate buffer pH 7.2 .....	56
รูปที่ 4.13 ผลการประเมินเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวของยาอินโดเมทาซิน (%Drug release).....	58

## บทที่ 1 บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

เทคนิคการพิมพ์สามมิติ (3D printing) เป็นวิธีการผลิตที่ผสมวัสดุต่างๆ เช่น พลาสติก โลหะ กระเบื้อง เป็นต้น ในรูปแบบที่สารตั้งต้นเป็นผง สารกึ่งแข็ง หรือเส้น (filaments) และขึ้นรูปวัตถุเป็นชั้นๆ ตามแม่แบบซึ่งถูกออกแบบไว้ด้วยซอฟต์แวร์สามมิติ กระบวนการขึ้นรูปดังกล่าวถูกควบคุมผ่านระบบคอมพิวเตอร์และสามารถปรับตั้งค่าตัวแปรของเครื่องพิมพ์สามมิติได้ ทำให้สามารถออกแบบวัตถุสามมิติได้ตามต้องการ<sup>1</sup> ปัจจุบันมีการประยุกต์ใช้เทคนิคการพิมพ์สามมิติในอุตสาหกรรมอย่างแพร่หลาย ทั้งอุตสาหกรรมการก่อสร้าง ยานยนต์ ธุรกิจแฟชั่น รวมทั้งในทางการแพทย์ เช่น การผลิตอวัยวะเทียม วิศวกรรมเนื้อเยื่อ การผลิตยาและเครื่องมือแพทย์ เครื่องพิมพ์สามมิติแบ่งออกเป็น 5 ประเภทหลักๆ ได้แก่ stereolithography (SLA), powder based, selective laser sintering (SLS), extrusion based และ fused deposition modeling (FDM)<sup>1</sup>

การประยุกต์ใช้เทคนิคการพิมพ์สามมิติในการผลิตยา มีข้อดีเหนือกว่าการผลิตยาแบบดั้งเดิม (conventional method) ในแง่ของความยืดหยุ่นในการผลิตยา ซึ่งหมายถึงรวมถึงความยืดหยุ่นที่จะสามารถออกแบบรูปร่างลักษณะของเภสัชภัณฑ์ ปรับเปลี่ยนขนาดของยา (โดสยา) และ/หรือเภสัชภัณฑ์ได้อย่างถูกต้องแม่นยำ อีกทั้งยังสามารถออกแบบวัตถุที่มีความซับซ้อนได้ตามต้องการ เนื่องจากออกแบบแม่แบบ (template) ผ่านโปรแกรมซอฟต์แวร์สามมิติ จึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำเอาหลักการไปผลิตยาแก่ผู้ป่วยเฉพาะราย (personalized medicine) ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยเด็กที่ต้องได้รับยาขนาดเฉพาะตามน้ำหนัก หรือผู้ป่วยผู้สูงอายุที่มีความจำเป็นที่ต้องใช้ยาหลายขนาน เพื่อใช้รักษาโรคเรื้อรังต่างๆ ของผู้สูงอายุ เช่น ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิต เบาหวาน ซึ่งการที่ผู้ป่วยได้รับยาที่เหมาะสมจะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดผลข้างเคียงจากยาที่ใช้ไปพร้อมกันด้วย<sup>1</sup>

Fused deposition modeling (FDM) เป็นโมเดลที่ใช้ในโครงการนี้ FDM ใช้หลักการอัดรีดวัสดุที่เป็นเส้น (filaments) โดยหลอมผ่านหัวพิมพ์ที่มีความร้อนและขึ้นรูปเป็นชั้นๆ จนเป็นวัตถุสามมิติ FDM เป็นเครื่องพิมพ์สามมิติประเภทที่มีการใช้อย่างกว้างขวางที่สุด ต้นทุนต่ำ และมีวิธีการใช้ง่าย แต่มีข้อจำกัดเนื่องจากใช้ความร้อนมาเกี่ยวข้องในการผลิตวัตถุ<sup>1</sup>

เทคนิคที่มีการนำมาประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตยา ที่เรียกว่าโซลิดดิสเพอร์ชัน (solid dispersion) เป็นการกระจายตัวยาหรือสารสำคัญไปอยู่ในตัวพา (carrier) หรือเมทริกซ์ (matrix) เป็นเทคนิคที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางกายภาพของตัวยา ซึ่งจะช่วยให้ความสามารถในการละลายให้กับตัวยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำยาก เช่น อินโดเมทาซิน โดยปรับปรุงความสามารถในการเปียกของอนุภาค แปลงโครงสร้างผลึกของยาให้อยู่ในรูปแบบอสัณฐาน และปรับปรุงการปลดปล่อยยา<sup>3</sup> ในทางเภสัชกรรมจึงมีการพัฒนาสูตรตำรับด้วยการทำ

โซลิดิตีสเปอร์ชันเพื่อนำไปสู่การเพิ่มความสามารถในการดูดซึมหรือมีชีวประสิทธิผล (bioavailability) ที่ดีขึ้น<sup>2</sup> โดยอาศัยการหลอมพอลิเมอร์ ตัวยา และสารช่วยอื่นๆ เข้าด้วยกัน และอัดรีดด้วยความร้อนได้เป็นเส้น (filaments) ที่มีตัวยาและมีคุณลักษณะเฉพาะตัว ด้วยวิธี Hot melt extrusion ข้อดีของเทคนิคนี้คือไม่ต้องใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ แต่มีข้อจำกัดกรณีที่ตัวยาเสื่อมสลายเมื่อหลอมในอุณหภูมิสูง ขั้นตอนการผลิตทำโดยผสมและหลอมตัวยา ตัวพา (พอลิเมอร์) และสารช่วย ได้แก่ พลาสติกไซเซอร์ ผ่านเข้าเครื่องอัดรีดแบบสกรูเดี่ยว (single screw extruder) ที่อุณหภูมิเหมาะสม อัดผ่านหัวฉีด (die nozzle) และเย็นตัวอย่างรวดเร็วออกมาเป็นเส้น (filaments) ของสารผสมเนื้อเดียวกัน<sup>1</sup>

คุณสมบัติของเส้นยาที่ได้จาก hot melt extrusion เป็นปัจจัยสำคัญต่อการพิมพ์ยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติแบบ FDM จึงต้องพัฒนาสูตรตำรับที่เหมาะสม โดยการเลือกใช้พอลิเมอร์หรือตัวพา (carrier) ซึ่งใช้ควบคุมการปลดปล่อยของตัวยา และสารช่วย ได้แก่ พลาสติกไซเซอร์เพื่อเพิ่มความยืดหยุ่น เพิ่มความสามารถในการไหล (ลดความหนืด และลด glass transition temperature;  $T_g$ ) เพิ่มความอ่อนตัว (softness) เพิ่มความสามารถในการดึงให้ยืดออก (extensibility) และลดความทนแรงดึงและแรงอัด ตัวอย่างพลาสติกไซเซอร์ที่ใช้ในทางเภสัชกรรม เช่น polyethylene glycol molecular weight 400 (PEG400), polypropylene glycol (PPG), glycerin<sup>4</sup> การพัฒนาสูตรตำรับของเส้นยาซึ่งเป็นวัตถุประสงค์ เป็นปัจจัยสำคัญในการขึ้นรูปวัตถุด้วยการพิมพ์สามมิติด้วยเทคนิค fused deposition modeling (FDM) จึงต้องศึกษาเส้นยาที่มีส่วนผสมของยา พอลิเมอร์ และพลาสติกไซเซอร์ เพื่อให้ได้ตำรับที่เหมาะสมกับเครื่องพิมพ์สามมิติโมเดลนี้ โดยเส้นที่ได้ควรมีทั้งคุณสมบัติทางกายภาพ เช่น ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นเหมาะสม, คุณสมบัติทางเคมี เช่น การละลายของยาในพอลิเมอร์ควรมีค่าการละลายที่ดี, คุณสมบัติเชิงกล เช่น ความยืดหยุ่น แรงดึงเชิงกล ความแข็งแรงมีค่าเหมาะสม การไหล ณ อุณหภูมิสูงที่เหมาะสม, และสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ตามต้องการ

## 1.2 วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของชนิดของพอลิเมอร์ ชนิดของพลาสติกไซเซอร์ และกระบวนการหลอมอัดรีดด้วยความร้อนต่อลักษณะของเส้นที่มีตัวยา เพื่อผลิตเส้นที่มีคุณลักษณะเหมาะสมต่อการนำไปใช้ในการพิมพ์สามมิติ

## บทที่ 2 ทัศนวิศวกรรม

### 2.1 เทคนิคการพิมพ์สามมิติ (3D printing)

#### 2.1.1 นิยามของเทคนิคการพิมพ์สามมิติและหลักการทำงานพื้นฐาน

เทคนิคการพิมพ์สามมิติ (3D printing) เป็นวิธีการผลิตที่ผสมวัสดุต่างๆ เช่น พลาสติก โลหะ กระจก เป็นต้น ในรูปแบบที่สารตั้งต้นเป็นผง สารกึ่งแข็ง หรือเส้น (filaments) และขึ้นรูปวัตถุเป็นชั้นๆ ตามแม่แบบซึ่งถูกออกแบบไว้ด้วยซอฟต์แวร์สามมิติ กระบวนการขึ้นรูปดังกล่าวถูกควบคุมผ่านระบบคอมพิวเตอร์และสามารถปรับตั้งค่าตัวแปรของเครื่องพิมพ์สามมิติได้ ทำให้สามารถออกแบบวัตถุสามมิติได้ตามต้องการ<sup>1</sup> หลักการทำงานพื้นฐานของเครื่องพิมพ์สามมิติคือขึ้นรูปทรงตามแนวแกน X, Y และ Z เพื่อให้เป็นรูปทรงสามมิติที่มีด้านกว้าง ยาว และสูง ตามลำดับ โดยความสูงของรูปทรงสามมิติที่พิมพ์ขึ้นนี้จะเพิ่มขึ้นในลักษณะที่เป็นชั้นๆ (layer by layer) ตั้งแต่ด้านล่างสุดขึ้นไปเรื่อยๆ จนถึงด้านที่สูงที่สุด โดยการทำงานของเครื่องพิมพ์สามมิติจะเริ่มจากการพิมพ์ในแนวแกน X และ Y ในชั้นล่างสุดก่อนที่จะพิมพ์ในแนวแกน Z หรือชั้นถัดขึ้นไปเพื่อเพิ่มความสูงของรูปทรงสามมิติ

#### 2.1.2 ประเภทของเครื่องพิมพ์สามมิติ

เครื่องพิมพ์สามมิติมีระบบการทำงานปลีกย่อยที่แตกต่างกันไป โดยใช้สารตั้งต้นที่มีลักษณะแตกต่างกันไป ซึ่งแบ่งออกเป็น 5 ประเภทหลักๆ ได้แก่<sup>1</sup>

1) stereolithography (SLA) เป็นการขึ้นรูปชิ้นงานโดยการฉายแสง UV ฉายลงบนสารละลาย ทำให้เกิดปฏิกิริยาเคมี มีการสร้างพันธะระหว่างสารเคมีที่ละลายอยู่ในสารละลาย และเกิดการแข็งตัวขึ้นทีละชั้นจนได้เป็นวัตถุสามมิติของแข็งหรือของเหลวกึ่งแข็ง

2) powder based โปรแกรมคอมพิวเตอร์จะสั่งให้เครื่องพ่นสารละลายออกมา และพ่นลงไปในภาชนะที่มีผงวัสดุ ทำให้ผงของวัสดุเกิดการแข็งตัวในแต่ละชั้น และซ้อนทับกันขึ้นไปเกิดเป็นวัตถุสามมิติ

3) selective laser sintering (SLS) แสงเลเซอร์ฉายลงสารตัวอย่างในรูปแบบผง และเกิดปฏิกิริยาขึ้นระหว่างเลเซอร์กับผงสารตัวอย่างแล้วแข็งตัวขึ้นรูปเป็นชั้นๆ ซ้อนกันไปเกิดเป็นวัตถุสามมิติ

4) extrusion based เป็นการอัดรีดสารกึ่งแข็งให้ออกมาเป็นชั้นๆ ของวัตถุ โดยไม่จำเป็นต้องใช้อุณหภูมิสูงมาเกี่ยวข้อง

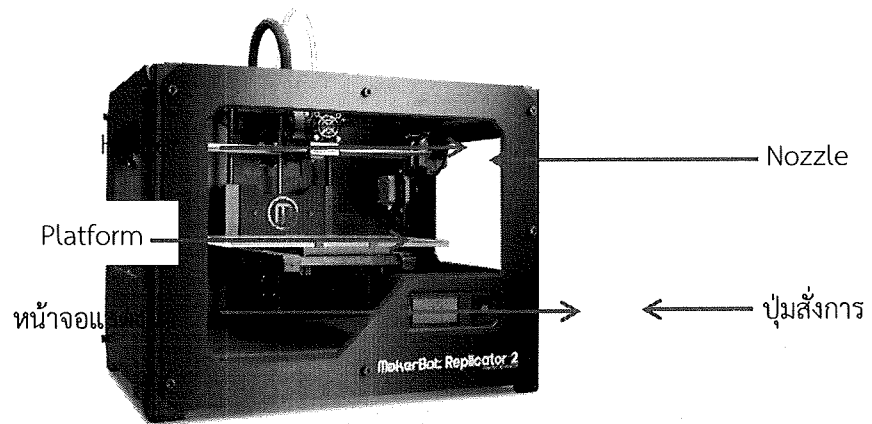
5) Fused deposition modeling (FDM) ใช้หลักการอัดรีดวัสดุที่เป็นเส้น (filaments) โดยหลอมผ่านหัวพิมพ์ที่มีความร้อนและขึ้นรูปเป็นชั้นๆ จนเป็นวัตถุสามมิติ



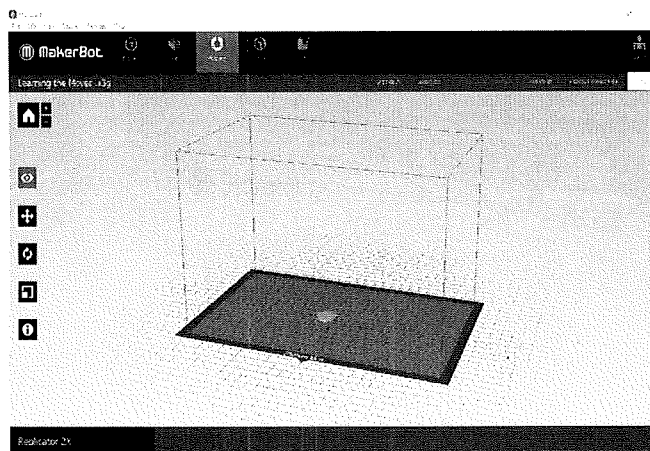
### 2.1.3 การพิมพ์สามมิติด้วยเทคนิค fused deposition modeling (FDM)

FDM เป็นเครื่องพิมพ์สามมิติ (รูปที่ 2.1) ประเภทที่มีการใช้อย่างกว้างขวางที่สุด ต้นทุนต่ำ และมีวิธีการใช้ง่าย แต่มีข้อจำกัดบางประการเนื่องจากใช้ความร้อนมาเกี่ยวข้องในการผลิตวัตถุ ปริมาณยาที่สามารถบรรจุได้มีจำกัด<sup>1</sup> การพิมพ์สามมิติด้วยเทคนิค FDM ต้องคำนึงถึงปัจจัยหลักที่เกี่ยวข้อง 3 ประการได้แก่

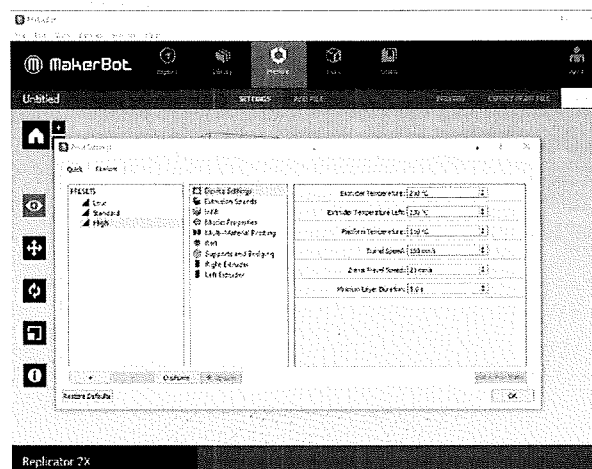
1. เส้นพอลิเมอร์ (filaments) เป็นสารตั้งต้นที่ใช้ในการขึ้นรูปสามมิติ สามารถเตรียมเส้นพอลิเมอร์ขึ้นด้วยกระบวนการหลอมขึ้นรูปด้วยความร้อน (hot melt extrusion) โดยนำพอลิเมอร์ผ่านเข้าเครื่อง extruder เพื่อให้ส่วนผสมถูกหลอมเป็นเนื้อเดียวกันด้วยอุณหภูมิที่เหมาะสม และถูกขึ้นรูปให้เป็นเส้นด้วยการอัดรีดผ่าน die nozzle ที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของรูเหมาะสม
2. แม่แบบ 3 มิติ (3 dimensional template) ซึ่งใช้ในการออกแบบรูปทรงสามมิติที่ต้องการพิมพ์ขึ้นรูปเป็น 3 มิติ สามารถออกแบบแม่แบบนี้โดยการใช้ซอฟต์แวร์ในคอมพิวเตอร์ กำหนดรูปร่างและขนาดของรูปทรงสามมิติตามที่ต้องการ โปรแกรมสร้างรูปสามมิติ เช่น โปรแกรม AutoCAD, SketchUp และ SolidWorks และแสดงโปรแกรม MakerBot Print เป็นต้น
3. โปรแกรมควบคุมการผลิตในการพิมพ์ขึ้นรูปวัตถุสามมิติ (รูปที่ 2.2 และ 2.3) ซึ่งจะควบคุมการนำเส้นพอลิเมอร์ผ่านเข้าเครื่องพิมพ์สามมิติ โดยผ่านเฟือง แทนให้ความร้อน และหัวฉีดเพื่อหลอมเส้นพอลิเมอร์ขึ้นรูปวัตถุที่แท่นวาง (platform) ซึ่งสามารถกำหนดค่าตัวแปรควบคุมต่างๆ ตามที่ต้องการ เช่น Extruder Temperature , Platform Temperature, Layer Height, Travel Speed, Z-axis Travel Speed, Minimum Layer Duration และ infill นอกจากนี้ในขั้นตอนการพิมพ์สามมิติควรคำนึงถึงคือ การใช้ tape layer สำหรับช่วยให้วัตถุที่ขึ้นเป็นรูปทรงยึดเกาะที่ platform ได้ดีขึ้น การตั้งอุณหภูมิของ platform ที่เหมาะสมสำหรับช่วยให้วัตถุที่ขึ้นเป็นรูปทรงสามารถยึดเกาะที่ platform ได้และค่อยๆ เย็นตัวลงมาในช่วงอุณหภูมิที่เหมาะสม การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมขณะทำการพิมพ์ ซึ่งจะส่งผลต่ออุณหภูมิของ nozzle เป็นส่วนสำคัญที่จะช่วยให้ของเหลวไหลผ่าน nozzle เพื่อมาขึ้นเป็นรูปทรงสามมิติตามที่ได้ออกแบบไว้ และช่วยให้การไหลของเส้นคงที่



รูปที่ 2.1 ส่วนประกอบของเครื่องพิมพ์สามมิติ (3D printer, MakerBot® ReplicatorTM2X)



รูปที่ 2.2 โปรแกรม MakerBot Print

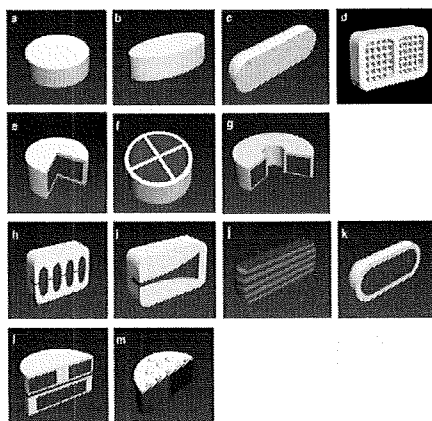


รูปที่ 2.3 โปรแกรม MakerBot Print

#### 2.1.4 การประยุกต์ใช้เทคนิคการพิมพ์สามมิติ

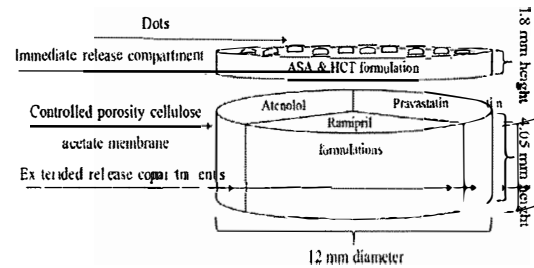
ปัจจุบันมีการประยุกต์ใช้เทคนิคการพิมพ์สามมิติในอุตสาหกรรมอย่างแพร่หลาย ทั้งอุตสาหกรรม การก่อสร้าง ยานยนต์ ธุรกิจแฟชั่น รวมทั้งในทางการแพทย์ เช่น การผลิตอวัยวะเทียม วิศวกรรมเนื้อเยื่อ การผลิตยาและเครื่องมือแพทย์

การประยุกต์ใช้เทคนิคการพิมพ์สามมิติในการผลิตยา มีข้อดีเหนือกว่าการผลิตยาแบบดั้งเดิม (conventional method) ในแง่ของความยืดหยุ่นในการผลิตยา ซึ่งหมายถึงรวมถึงความยืดหยุ่นที่จะสามารถออกแบบรูปร่างลักษณะของเภสัชภัณฑ์ ปรับเปลี่ยนขนาดของยา (โดสยา) และ/หรือเภสัชภัณฑ์ ได้อย่างถูกต้องแม่นยำ อีกทั้งยังสามารถออกแบบวัตถุที่มีความซับซ้อนได้ตามต้องการ เนื่องจากออกแบบแม่แบบ (template) ผ่านโปรแกรมซอฟต์แวร์สามมิติ จึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำเอาหลักการไปผลิตยาแก่ผู้ป่วยเฉพาะราย (personalized medicine) ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยเด็กที่ต้องได้รับขนาดเฉพาะตาม น้ำหนัก หรือผู้ป่วยสูงอายุที่มีความจำเป็นที่ต้องใช้ยาหลายขนาน เพื่อใช้รักษาโรคเรื้อรังต่างๆ ของ ผู้สูงอายุ เช่นการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิต เบาหวาน ซึ่งการที่ผู้ป่วยได้รับยาที่เหมาะสมจะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดผลข้างเคียงจากยาที่ใช้ไปพร้อมกันด้วย<sup>1</sup> นอกจากนี้สามารถนำข้อมูลจากเทคนิคต่างๆ เช่น x-rays, magnetic resonance imaging (MRI) หรือ computerized tomography (CT) scans ซึ่งเป็นภาพสองมิติมาเปลี่ยนเป็นสามมิติได้ ทำให้สามารถสร้างโครงสร้างที่ซับซ้อนทางยาหรือโครงสร้างทางกายภาพที่เหมือนจริงได้อีกด้วย

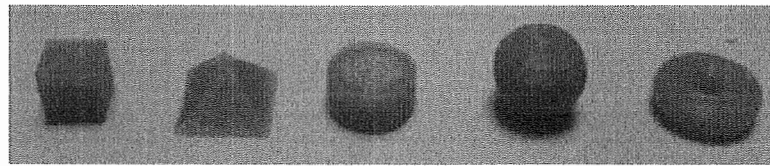


รูปที่ 2.4 ตัวอย่างการออกแบบเม็ดยาที่แตกต่างกันในการพิมพ์เม็ดยาสามมิติ<sup>5</sup>

กลุ่มนักวิจัยรายงานว่าสามารถผลิตยาเม็ดด้วยการพิมพ์สามมิติที่ผสมตัวยาได้มากถึง 5 ชนิดในเม็ดยาหนึ่งเม็ด ซึ่งผลิตเป็นเม็ดยาที่มีรูปแบบของการปลดปล่อยตัวยาในลักษณะที่แตกต่างกันไปทั้งในรูปแบบออกฤทธิ์เร็ว หรือออกฤทธิ์เนิ่น<sup>6</sup>



รูปที่ 2.5 ยาเม็ดผสมตัวยา 5 ชนิดในเม็ดยาหนึ่งเม็ดที่มีรูปแบบของการปลดปล่อยตัวยาในลักษณะที่แตกต่างกันไป<sup>6</sup>  
นอกจากนี้ยังมีกลุ่มวิจัยพบว่าเม็ดยาที่ถูกพิมพ์สามมิติให้มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกันไป มีการปลดปล่อยตัวยาต่างกัน<sup>7</sup>

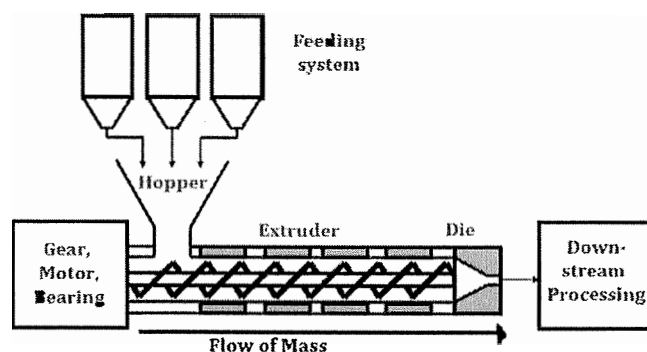


รูปที่ 2.6 เม็ดยาที่ถูกพิมพ์สามมิติให้มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกัน<sup>7</sup>

## 2.2 กระบวนการหลอมขึ้นรูปด้วยความร้อน (hot melt extrusion)<sup>8</sup>

เป็นกระบวนการที่ใช้ความร้อนในการหลอม อัดรีด และขึ้นรูปสารให้ออกมาเป็นเส้น (filaments) กระบวนการนี้มีการนำมาประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตยาตามหลักการของโซลิดดิสเฟออร์ชันที่เตรียมขึ้นจากวิธีการหลอม เป็นกระบวนการที่ถูกนำมาใช้เพื่อเพิ่มความสามารถในการดูดซึมหรือชีวประสิทธิภาพของสารที่ละลายน้ำยาก และเนื่องจากกระบวนการนี้เป็นกระบวนการที่ใช้ความร้อน สารที่จะนำมาใช้ควรจะมี ความคงตัวต่อความร้อนในช่วงระยะเวลาสั้นๆที่จะต้องสัมผัสกับความร้อนในกระบวนการได้

### 2.2.1 หลักการทำงาน



รูปที่ 2.7 หลักการการทำงานของกระบวนการหลอมขึ้นรูปด้วยความร้อน<sup>2</sup>

นำสารผสม (ตัวยาหรือสารสำคัญ ตัวพา และสารช่วย) เข้าสู่เครื่องอัดรีด(extruder) ผ่านทาง Hopper จากนั้นสารผสมจะถูกหลอมเหลว ผสมให้เป็นเนื้อเดียวกัน และเกิดลดขนาดของอนุภาคภายในเครื่องอัดรีดโดย

อาศัยความร้อน ความดัน และแรงเฉือนจากเกลียวสกรู(screw) เมื่อสารผสมหลอมจะถูกดันออกสู่ภายนอกผ่านทางหัวฉีด (die nozzle) และเมื่อเย็นตัวลงจะคงรูปเป็นเส้น (filaments) ของสารผสมเนื้อเดียวกัน เส้นที่ได้จาก extrusion จะเรียกว่า extrudate<sup>2</sup> หลักการทำงานของเครื่องดังแสดงในรูปที่ 2.7

## 2.2.2 พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้อง

2.2.2.1 อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมสารผสม (ตัวยาสำคัญ พอลิเมอร์ และพลาสติกไซเซอร์) : ต้องใช้อุณหภูมิที่สูงพอที่สารที่ใช้เป็นตัวพาสามารถหลอมเหลวได้ ซึ่งเครื่องอัดรีดที่ใช้ในการทดลองนี้จะมีตัวจ่ายความร้อน 2 ตัวช่วยกันจ่ายความร้อนไปยังสกรู เพื่อให้สารผสมสามารถหลอมได้อย่างต่อเนื่องตลอดทั้งช่วง จนดันสารออกจากหัวฉีด อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมสารนั้นจะส่งผลต่อความหนืดของพอลิเมอร์ โดยความหนืดของพอลิเมอร์ที่หลอมแล้วจะลดลงเมื่ออุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดสูงขึ้น เนื่องจากอุณหภูมิสูงขึ้นจะไปเพิ่มการเคลื่อนที่แบบบราวน์ (Brownian movement : การเคลื่อนที่แบบไม่มีระเบียบ ) ของโมเลกุล ส่งผลทำให้ความหนืดของสารหลอมลดลง<sup>9</sup> สามารถไหลออกจากช่องเปิดที่หัวฉีดได้ง่ายขึ้น ซึ่งความหนืดที่ลดลงนั้นจะส่งผลทำให้ขนาดของเส้นยาที่หลอมอัดรีดได้มีขนาดที่ลดลงด้วยในขณะที่พารามิเตอร์อื่นคงที่ นอกจากนี้มีงานวิจัยที่ได้ทำการทดลองหลอมอัดรีดเส้นแล้วพบความสัมพันธ์อุณหภูมิและขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นที่ได้จากการหลอมอัดรีด โดยพบว่าเมื่อเพิ่มอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดจะส่งผลให้ความหนืดของสารที่ใส่ใน extruder ลดลง ไหลผ่าน extruder ได้ง่ายขึ้น เนื่องจากแรงที่ต้องใช้ในการผลักดันลดลง จึงส่งผลให้พอลิเมอร์ขยายหรือพองตัวได้น้อยลง และมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นเล็กลง<sup>10</sup>

2.2.2.2 ความเร็วรอบการหมุนของสกรู: จะเป็นพารามิเตอร์ที่ทำให้ความดันภายในสกรูเพิ่มสูงขึ้น และทำให้เกิดแรงเฉือนระหว่างตัวของสารที่หลอมกับผิวของกระบอกสกรู ซึ่งความดันและแรงเฉือนที่เกิดขึ้นจะเป็นตัวที่ทำให้ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาเปลี่ยนแปลงไป ถ้าความเร็วรอบการหมุนของสกรูสูง จะส่งผลให้ได้เส้นยาที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเล็กลง และหากความเร็วรอบการหมุนของสกรูต่ำ จะส่งผลให้ได้เส้นยาที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางใหญ่ขึ้น<sup>11</sup> นอกจากนี้พบว่ามีงานวิจัยที่ได้ทำการทดลองหลอมอัดรีดแล้วพบว่าการเพิ่มความเร็วยรอบการหมุนของสกรูส่งผลให้อัตราการไหลของมวลสารที่ใส่ใน extruder เพิ่มขึ้น

12

2.2.2.3 ขนาดของช่องเปิดที่หัวฉีด (die nozzle): มีหลายขนาดจะต้องเลือกขนาดที่เหมาะสมเพื่อที่จะให้ได้ขนาดของเส้นยาที่สามารถนำไปใช้ต่อในขั้นตอนการพิมพ์เส้นยาสามมิติได้

### 2.2.3 ข้อดีของกระบวนการหลอมขึ้นรูปด้วยความร้อน<sup>2</sup>




- 2.2.3.1 ช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายและเพิ่มความสามารถในการดูดซึมหรือชีวประสิทธิผลของสารที่ละลายน้ำยาก
- 2.2.3.2 เป็นกระบวนการที่ไม่มีการใช้ตัวทำละลาย จึงช่วยป้องกันการสลายตัวของตัวยาบางตัวได้
- 2.2.3.3 เป็นกระบวนการที่มีขั้นตอนในการทำน้อย และเป็นกระบวนการที่ทำได้อย่างต่อเนื่อง จึงช่วยลดระยะเวลาของกระบวนการผลิตลงได้
- 2.2.3.4 สามารถผลิตยาที่ให้อยู่ในรูปแบบการดัดแปลงการปลดปล่อยได้ เช่น รูปแบบยาปลดปล่อยแบบทยอย (sustained release) และ รูปแบบยาปลดปล่อยยาสู่เป้าหมาย (Targeted release)
- 2.2.3.5 ทำให้เกิดการกระจายตัวที่สม่ำเสมอของอนุภาคยา ทำให้ได้เส้นยา (extrudate) ที่มีความสม่ำเสมอของตัวยา (content uniformity)
- 2.2.3.6 ช่วยในการกลบรสชาติของตัวยาหรือสารสำคัญได้

### 2.2.4 ข้อเสียของกระบวนการหลอมขึ้นรูปด้วยความร้อน

- 2.2.4.1 เป็นกระบวนการที่มีความร้อนเข้ามาเกี่ยวข้องจึงไม่เหมาะกับตัวยา พอลิเมอร์ และสารช่วยที่เสื่อมสลายได้เมื่อหลอมในอุณหภูมิสูง<sup>2</sup>
- 2.2.4.2 พอลิเมอร์ที่นำมาใช้ในกระบวนการนี้ต้องมีจำนวนจำกัด เนื่องจากพอลิเมอร์ที่จะนำมาใช้นั้น ควรจะต้องมีคุณสมบัติการไหลที่ดี<sup>2</sup>
- 2.2.4.3 ชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์และพลาสติกไซเซอร์ที่ใช้ อาจส่งผลต่อการละลายและความคงตัวของผลิตภัณฑ์ยาได้<sup>8</sup>
- 2.2.4.4 การทำความสะอาดเครื่องมือค่อนข้างยาก<sup>8</sup>

## 2.3 โซลิดดิสเพอร์ชัน (Solid dispersion)



รูปที่ 2.8 ลักษณะการกระจายตัวของตัวยาหรือสารสำคัญในตัวพา (  ) แทนตัวพา (  ) แทนตัวยาหรือสารสำคัญที่อาจจะอยู่ในรูปผลึกหรือรูปอสัณฐาน และ (  ) แทนตัวยาหรือสารสำคัญที่กระจายตัวอยู่ในตัวพา<sup>14</sup>

### 2.3.1 นิยามของโซลิดดิสเพอร์ชัน

### 2.3.2 วิธีการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน

โดยทั่วไปโซลิดดิสเพอร์ชันสามารถแบ่งวิธีเตรียมออกได้เป็น 3 วิธี คือ วิธีหลอมเหลว (melting or fusion method) วิธีใช้ตัวทำละลาย (solvent method) และวิธีใช้การหลอมเหลวร่วมกับตัวทำละลาย (Melting-solvent method)

### 2.3.3 ข้อดีของโซลิดดิสเพอร์ชัน<sup>16</sup>

- 2.3.3.1 ช่วยลดขนาดของอนุภาคตัวกลาง ทำให้อนุภาคของตัวยาสาคัญมีพื้นที่ผิวสัมผัส กับตัวทำละลายได้มากขึ้น ส่งผลให้ละลายน้ำได้ดีขึ้น
- 2.3.3.2 ช่วยเพิ่มความสามารถในการเปียกน้ำของอนุภาคตัวยาสาคัญให้ดีขึ้นได้ จากคุณสมบัติความชอบน้ำของตัวพา ส่งผลช่วยให้อนุภาคของตัวยาที่ละลายน้ำยากละลายน้ำได้ดีขึ้น
- 2.3.3.3 ช่วยให้อนุภาคของตัวยาสาคัญมีรูพรุนมากขึ้น จากคุณสมบัติของตัวพา ตัวอย่างเช่น การใช้พอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างเป็นเส้นตรง (linear polymers) เป็นตัวพา จะทำให้มีความพรุนมากกว่าการใช้พอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างเป็นแบบร่างแห (reticular polymers) ซึ่งจะส่งผลให้อัตราการละลายและการปลดปล่อยตัวยาดีขึ้น<sup>15</sup>
- 2.3.3.4 เทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชันจะทำให้สภาพของรูปผลึกของยาเปลี่ยนแปลงไปอยู่ในรูปอสัณฐาน ซึ่งยาที่อยู่ในรูปแบบอสัณฐานมีแนวโน้มที่จะมีความสามารถในการละลายได้ดีกว่ารูปผลึก เนื่องจากไม่ต้องใช้พลังงานในการทำลายผลึกของตัวยา

### 2.3.4 ข้อเสียของการทำโซลิดดิสเพอร์ชัน<sup>16</sup>

- 2.3.4.1 ตัวพาที่มีจุดหลอมเหลวสูงไม่สามารถนำมาใช้ในเทคนิคนี้ได้
- 2.3.4.2 เป็นเทคนิคที่มีความร้อนเข้ามาเกี่ยวข้องอาจจะทำให้ตัวยาและตัวพาเกิดการสลายตัวหรือเกิดความไม่คงตัวขึ้นได้ ซึ่งจะส่งผลต่อจุดหลอมเหลวของสาร
- 2.3.4.3 การสลายตัวของตัวยาและตัวพาอาจเกิดขึ้นได้ ขึ้นอยู่กับส่วนประกอบ ระยะเวลาที่ใช้ในการหลอมสาร และอัตราเร็วในการระบายความร้อน
- 2.3.4.4 การหลอมของผลึกอาจทำให้เกิดการจัดเรียงของโครงสร้างอย่างไม่เป็นระเบียบและไม่สามารถจัดการได้
- 2.3.4.5 พอลิเมอร์ส่วนใหญ่ที่ใช้เป็นตัวพามักมีคุณสมบัติดูดซับความชื้น อาจทำให้เกิดการโตขึ้นของผลึกหรือการเปลี่ยนจากรูปอสัณฐานกลับไปเป็นผลึกในระหว่างการจัดเก็บ ซึ่งจะส่งผลให้อัตราการละลายและการละลายของตัวยาลดลง
- 2.3.4.6 สำหรับในอุตสาหกรรมการทำโซลิดดิสเพอร์ชันนั้นยากที่จะทำการ scale up

### 2.3.5 ส่วนประกอบของตำรับที่ใช้เตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน

#### 2.3.5.1 พอลิเมอร์

พอลิเมอร์ ทำหน้าที่เป็นตัวพา (carrier) ช่วยในการควบคุมการปลดปล่อยของตัวยาในลักษณะที่แตกต่างกันไปทั้งในรูปแบบออกฤทธิ์เร็ว หรือออกฤทธิ์เนิ่น

พอลิเมอร์ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ ได้แก่ Eudragit® EPO, Eudragit® L100-55, Eudragit® RL PO, Glycerin, Hydroxypropylcellulose low-viscosity, Hydroxypropylcellulose medium-viscosity, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinyl alcohol, Polyvinylpyrrolidone molecular weight 40,000

#### 2.3.5.2 พลาสติกไซเซอร์

พลาสติกไซเซอร์เป็นสารที่เมื่อเติมลงในพอลิเมอร์แล้วจะทำให้พอลิเมอร์มีความยืดหยุ่นมากขึ้น เพิ่มความสามารถในการไหล (ลดความหนืด และลด  $T_g$ ) เพิ่มความอ่อนตัว (softness) เพิ่มความสามารถในการดึงให้ยืดออก (extensibility) และลดความทนแรงดึงและแรงอัด<sup>17</sup>

พลาสติกไซเซอร์ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ ได้แก่ polyethylene glycol molecular weight 400 (PEG400), Glycerin, triethyl citrate (TEC)

#### 2.3.5.3 สารช่วยอื่นๆ<sup>18</sup>

เนื่องจากในขั้นตอนการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน จะเป็นขั้นตอนที่ใช้ความร้อนในการเตรียม ซึ่งสารบางตัวอาจจะไม่ทนต่อความร้อนจึงต้องมีการใส่สารช่วยอื่นๆ เพื่อช่วยป้องกันการเสื่อมสลายของตัวยารวมทั้งพอลิเมอร์จากความร้อน สารช่วยที่นิยมใช้ในการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน เช่น

- สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants) จะทำหน้าที่ในการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของอนุมูลอิสระ ตัวอย่างสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น polyethylene oxide, ascorbic acid ทำหน้าที่เป็น reducing agents, edetate disodium (EDTA) ทำหน้าที่เป็น chelating agents, citric acid ทำหน้าที่เป็น chelating agents, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene และ d- $\alpha$ -tocopherol (vitamin E)
- สารช่วยหล่อลื่น (Thermal lubricants) จะช่วยในการหล่อลื่นสารระหว่างกระบวนการหลอมขึ้นรูปด้วยความร้อนให้สารไหลออกมาจากหัวฉีดได้ง่ายขึ้น ตัวอย่างสารช่วยหล่อลื่น มักเป็นสารที่เป็นไข เช่น glyceryl monostearate

ในปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ยาหลายชนิดที่นำเทคนิค solid dispersion มาใช้ในการช่วยเพิ่มการละลายของตัวยาสำคัญ และมีการนำตัวพาลายชนิดมาใช้ในการผลิต เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติในการปลดปล่อยสารที่ต่างกันออกไป ตัวอย่างตัวพาที่ใช้ในการผลิตยาด้วยเทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชันดังแสดงในตารางที่ 2.1

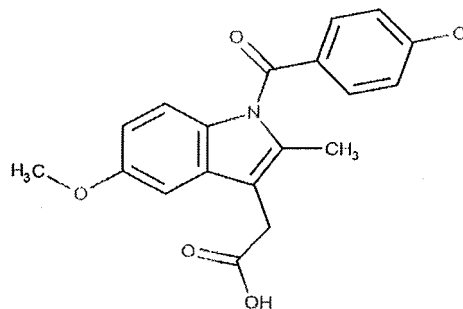
ตารางที่ 2.1 คุณสมบัติต่างๆ ของตัวพาที่ใช้ในการผลิตยาด้วยเทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชัน



พอลิเมอร์	Tg (°C)	ความสามารถในการละลาย	T <sub>degradation</sub> (°C)
HPC LF	105 <sup>19</sup>	ละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีขั้ว ตกตะกอน ในน้ำอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียสถึง 45 องศา เซลเซียส <sup>21</sup> ละลายได้ในน้ำเย็น, dehydrated alcohol, glacial acetic acid, methyl alcohol, propylene glycol และ สารผสมของ methyl alcohol กับ dichloromethane 10:90 ค่อนข้าง ไม่ละลายในน้ำร้อน, ethylene glycol และ toluene ละลายได้น้อยหรือน้อยมากใน acetone <sup>22</sup> ละลายได้ในน้ำเย็น, เอทานอล 96 เปอร์เซ็นต์ และ propylene glycol ค่อนข้างไม่ ละลายในน้ำร้อน <sup>23</sup>	320 <sup>20</sup>
HPC MF	105 <sup>19</sup>		
HPMC	180 <sup>24</sup>	ละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีขั้ว ละลายได้ช้า ในน้ำเย็น ไม่ละลายในน้ำร้อน, dehydrated alcohol, ether และ chloroform <sup>21</sup>	มากกว่า 250 <sup>25</sup>
Eudragit L100-55	110 <sup>26</sup>	ละลายได้ในสารละลายที่มี pH สูงกว่า 5.5 ตัวทำละลายที่แนะนำ : Acetone, alcohol <sup>27</sup>	176 <sup>28</sup>
Eudragit EPO	48 <sup>26</sup>	ละลายได้ใน gastric juice ที่มี pH สูงกว่า 5.0 สามารถพองตัวและตัวยาแพร่ผ่านออกมาได้เมื่อ pH สูงกว่า 5.0 ตัวทำละลายที่แนะนำ : Acetone, alcohol <sup>27</sup>	250 <sup>28</sup>
Eudragit RL PO	63 <sup>26</sup>	ไม่ละลายในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ มีความสามารถ ในการซึมผ่านสูงการพองตัวไม่ขึ้นกับค่า <sup>29</sup> ตัวทำละลายที่แนะนำ: Acetone, alcohol <sup>27</sup>	166 <sup>28</sup>
Eudragit RS PO	65 <sup>26</sup>	ไม่ละลายในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ มีความสามารถ ในการซึมผ่านสูงการพองตัวไม่ขึ้นกับค่า <sup>29</sup> ตัวทำละลายที่แนะนำ : Acetone, alcohol <sup>27</sup>	170 <sup>28</sup>
PVP K30	163 <sup>30</sup>	ละลายได้ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำและสารอินทรีย์ <sup>30</sup>	175 <sup>31</sup>

PVA	80 <sup>24</sup>	ละลายได้ดีในน้ำร้อนและน้ำเย็น ไม่ละลายในตัวทำละลายที่ได้จากการกลั่นน้ำมันปิโตรเลียม <sup>21</sup> ละลายได้ในน้ำ ละลายได้น้อยในเอทานอล ค่อนข้างไม่ละลายใน acetone <sup>23</sup>	200 <sup>21</sup>
-----	------------------	--	-------------------

## 2.4 อินโดเมทาซิน (Indomethacin)



รูปที่ 2.9 โครงสร้างของอินโดเมทาซิน<sup>32</sup>

ชื่อทางเคมี 1-(*p*-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid

สูตรทางเคมี  $C_{19}H_{16}ClNO_4$

### ข้อมูลทั่วไป

อินโดเมทาซิน (indomethacin) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ indole เป็นยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) มีฤทธิ์บรรเทาอาการอักเสบ ลดไข้ โดยไปยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นกระบวนการสังเคราะห์ prostaglandin ผ่าน arachidonic acid pathway<sup>32</sup> ขนาดยาอินโดเมทาซินที่ใช้ในการรับประทานสำหรับรักษาอาการปวด และบรรเทาอาการอักเสบ มีการใช้ทั้งในผู้ป่วยเด็ก ผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ โดยในผู้ใหญ่มีขนาดยาที่ใช้ในการรักษาอยู่ในช่วง 25-200 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>33</sup> รูปแบบที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ได้แก่ ยาเม็ด 25 มิลลิกรัม, ยาเม็ดแบบปลดปล่อยเนิ่น (extended release tablet) 75 มิลลิกรัม, ยาแคปซูลเปลือกแข็ง 20, 25, 40 และ 50 มิลลิกรัม, ยาแคปซูลแบบปลดปล่อยเนิ่น 75 มิลลิกรัม

อินโดเมทาซินมีลักษณะเป็นผลึกของแข็ง สีเหลืองซีด ไม่มีกลิ่น รสชาติค่อนข้างขม มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 357.79 กรัมต่อโมล จุดหลอมเหลว 158-162 องศาเซลเซียส<sup>34</sup> ความสามารถในการละลายในน้ำค่อนข้างต่ำโดย 0.937 มิลลิกรัมของอินโดเมทาซินสามารถละลายได้ในน้ำ 1 มิลลิลิตรที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส และ 33.33 มิลลิกรัมของอินโดเมทาซินสามารถละลายได้ใน chloroform ประมาณ 1 มิลลิลิตร และสามารถละลายได้



## บทที่ 3 วิธีการวิจัย

### 3.1 สารเคมี อุปกรณ์ เครื่องมือ

#### 3.1.1 สารเคมี

- Deionized water
- Ethanol (Lot No. D2C170207)
- Eudragit® EPO (Evonik Lot No. G110931200)
- Eudragit® L100-55
- Eudragit® RL PO (Röhm GmbH Lot No. 0491136153)
- Glycerin (Thai Oleochemical Company Limited Lot No. 1802190013)
- Hydroxypropylcellulose low-viscosity (HPC LF) (Lot No. NEL-0701)
- Hydroxypropylcellulose medium-viscosity (HPC MF)
- Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) (Colorcon Lot No. RK11012401)
- Indoman® (Indomethacin 25 มิลลิกรัม) (T. MAN Lot No. 9315902 ผลิต: 24/06/16 สิ้นอายุ 24/06/20)
- Indomethacin powder (Taicang Pharmaceutical Factory Lot No. T12-123)
- Monobasic Potassium Phosphate (Ajax Finechem Lot No. 1512210045)
- Polyethylene glycol 400 (PEG 400) (Petronas Chemicals Lot No. X15228)
- Polyvinyl alcohol (PVA) (Merck Lot No. K37394751)
- Polyvinylpyrrolidone molecular weight 40,000 (PVP K30) (Nanhang Industrial Lot No. 20160205)
- Sodium hydroxide (Fisher Scientific Lot No. 15896)
- Triethyl citrate (TEC) (Merck Lot No. 56820051)

#### 3.1.2 อุปกรณ์

- ปีกเกอร์ขนาด 50, 100, 250 และ 1000 มิลลิลิตร
- Volumetric flask ขนาด 100 และ 1,000 มิลลิลิตร

- แท่งแก้ว (Stirring rods)
- Pipette แก้ว ขนาด 1 และ 5 มิลลิลิตร
- หลอดแก้ว (Tube)
- ที่วางหลอดแก้ว (Rack)
- หลอดบรรจุตัวอย่าง (Cuvette)
- Vernier caliper
- แผ่นวงกลม
- Magnetic stirrer และ Magnetic bar
- USP Dissolution Apparatus 1 (Rotating basket)
- Syringe ขนาด 10 มิลลิลิตร

### 3.1.3 เครื่องมือ

- Extruder, Noztek®
- Sonicator, GT sonic
- UV-Visible spectrophotometer, Shimadzu® UV-1800, JP
- pH meter, Mettler Toledo SevenCompact™ pH/Ion S220, UK
- Varian VanKel VK 7000 Dissolution System* (SN 1-6650-0503)
- Schleuniger 2E hardness tester
- 3D printer, MakerBot® Replicator™2X

## 3.2 วิธีวิจัย

### 3.2.1 การตั้งสูตรตำรับของเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซิน

#### สูตรตำรับที่ประกอบด้วย

ตัวยาสำคัญ (ยาอินโดเมทาซิน)	90 ส่วน
พอลิเมอร์	10 ส่วน
พลาสติกไซเซอร์	5 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณพอลิเมอร์หรือไม่ใส่

ตารางที่ 3.1 ส่วนประกอบของสูตรตำรับและสภาวะในการหลอมอัดรีดที่นำมาทำการวิจัย

สูตรตำรับที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ยาอินโดเมทาซิน	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
<b>พอลิเมอร์</b>											
Eudragit® EPO	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Eudragit® L100-55											√
<b>พลาสติกไซเซอร์</b>											
TEC	√		√	√	√						
Glycerin		√					√		√	√	√
PEG400							√				
<b>สภาวะที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเส้นยา</b>											
อุณหภูมิ	120	150	170	160	150	150	159	140	130	120	150
ความเร็วรอบของสกรู (rpm)	60	60	60	60	55	55	55	40	40	40	40

√ = ประกอบอยู่ในสูตรตำรับ

ตารางที่ 3.1 ส่วนประกอบของสูตรตำรับและสภาวะในการหลอมอัดรีดที่นำมาทำการวิจัย (ต่อ)

สูตรตำรับที่	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
ยาอินโดเมทาซิน	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
<b>พอลิเมอร์</b>											
Eudragit® EPO		√	√							√	√
Eudragit® L100-55	√										
HPC LF				√	√	√	√	√	√		
<b>พลาสติกไซเซอร์</b>											
TEC		√	√								
Glycerin	√			√	√	√	√				
<b>สภาวะที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเส้นยา</b>											
อุณหภูมิ	160	140	140	170	140	130	120	120	120	120	120



Eudragit EPO											
<b>พลาสติกไซเซอร์</b>											
TEC					√					√	
Glycerin			√								
PEG400						√	√	√		√	√
<b>สภาวะที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเส้นยา</b>											
อุณหภูมิ	180	170	140	170	140	170	160	150	170	140	130
ความเร็วรอบของสกรู (rpm)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40

√ = ประกอบอยู่ในสูตรตำรับ

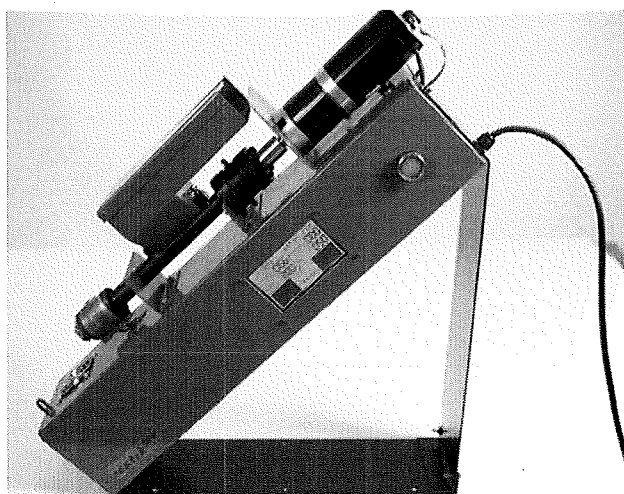
ตารางที่ 3.1 ส่วนประกอบของสูตรตำรับและสภาวะในการหลอมอัดรีดที่นำมาทำการวิจัย (ต่อ)

สูตรตำรับที่	45	46	47	48	49	50	51	52
ยาอินโดเมทาซิน	√	√	√	√	√	√	√	√
<b>พอลิเมอร์</b>								
HPC MF	√	√	√					
HPMC				√				
HPC LF					√	√	√	
Eudragit EPO								√
<b>พลาสติกไซเซอร์</b>								
TEC		√	√	√				
Glycerin								√
PEG400	√							
<b>สภาวะที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเส้นยา</b>								
อุณหภูมิ	120	130	120	170	120	120	120	130
ความเร็วรอบของสกรู (rpm)	40	40	40	40	40	30	40	40

√ = ประกอบอยู่ในสูตรตำรับ



### 3.2.2 การเตรียมเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินด้วยวิธีการหลอมอัดรีด (Hot melt extrusion)



รูปที่ 3.1 เครื่อง Noztek<sup>®</sup> extruder

1. เปิดเครื่อง extruder ตั้งสภาวะตามที่กำหนดไว้ในตารางที่ 3.1-3.4 และสั่งการวอร์มเครื่องเพื่อให้ อุณหภูมิถึงตามที่ตั้งไว้
2. ชั่งสารเคมีแต่ละชนิดตามปริมาณที่กำหนดไว้ในวิธีการคำนวณ
3. ค่อยๆ ผสมสารเคมีแต่ละชนิดที่ชั่งแล้วโดยใช้โกร่งกระเบื้องและลูกโกร่งตามหลัก geometric dilution
4. บันทึกลักษณะของผสมที่ได้
5. สั่งการเครื่อง extruder ที่อุณหภูมิถึงตามที่ตั้งไว้แล้ว สั่งการให้เครื่องหมุนสกรูในความเร็วตามที่ตั้งไว้ในสภาวะ
6. นำส่วนผสมของสารเคมีที่เข้ากันเรียบร้อยแล้วใส่เข้าเครื่อง extruder เพื่อให้ได้เส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินออกมาผ่านทางหัวฉีดและเก็บเส้นยาที่ได้โดยวางถาดที่ระดับความสูงจากพื้น 45 เซนติเมตร
7. บันทึกลักษณะของเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่ได้ และเก็บเส้นยาที่ได้ในถุงซิปลาสติก พร้อมทั้งระบุชื่อการทดลอง วันที่ทำการทดลอง สูตรตำรับ และสภาวะที่ใช้ในการหลอมอัดรีด
8. ทำความสะอาดเครื่องมือและอุปกรณ์หลังจากใช้เสร็จเรียบร้อยแล้วอย่างถูกวิธี (เช่นในสารละลายที่สามารถทำลายพอลิเมอร์ได้ อาจใช้วิธีการ sonicate ช่วยหากพอลิเมอร์ติดอุปกรณ์แน่น แขนานจนกว่าจะสามารถล้างพอลิเมอร์ที่ติดกับสกรูออกจนหมด) รวมถึงเก็บให้เรียบร้อย

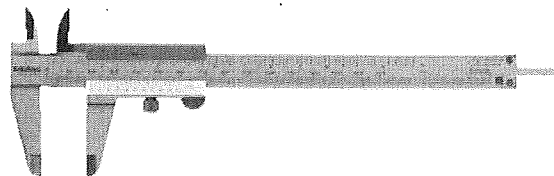
ตารางที่ 3.2 แสดงสภาวะที่ใช้ในการเตรียม

parameter	สภาวะ	หมายเหตุ
อุณหภูมิที่ใช้หลอมอัดรีด	120°C ถึง 190°C	ขึ้นอยู่กับ Tg ของแต่ละพอลิเมอร์ โดยกำหนดให้มีค่าใกล้เคียงหรือสูงกว่า Tg ของพอลิเมอร์นั้นๆ ประมาณไม่เกิน 20 °C <sup>37</sup>
รอบหมุนของสกรู	30 rpm ถึง 55 rpm	ขึ้นอยู่กับความหนืดของสาร โดยหากสารมีความหนืดมาก จะกำหนดให้รอบการหมุนของสกรูมากขึ้นตามเพื่อให้ผลึกสารให้ไหลออกมาได้
ระยะเก็บเส้นยา	45 เซนติเมตร	-

### 3.2.3 การประเมินคุณสมบัติพื้นฐานของเส้นที่มีตัวยานินโดเมทาซินก่อนนำไปพิมพ์เป็นเม็ดยา

#### 3.2.3.1 เส้นผ่านศูนย์กลางกลางของเส้นยา (Diameter)

- นำเส้นที่มีตัวยานินโดเมทาซินที่หลอมอัดรีดขึ้นรูปได้มาวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นที่มีตัวยานินโดเมทาซินด้วยเวอร์เนียคาลิปเปอร์ (Vernier caliper)

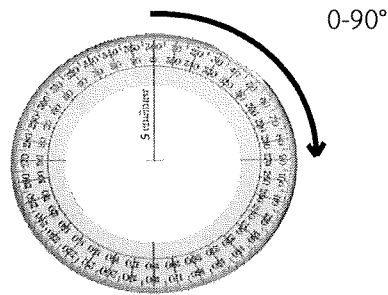


รูปที่ 3.2 เวอร์เนียคาลิปเปอร์ (Vernier caliper)

- วัดเส้นผ่านศูนย์กลางจำนวน 3 ตำแหน่งบนเส้นที่มีตัวยานินโดเมทาซินที่ขึ้นรูปได้ โดยจุดแรกวัดจากปลายของเส้นยาที่ออกมาตอนแรกเข้ามา 15 เซนติเมตร ส่วนจุดที่สองวัดจากส่วนกลางของเส้นยา และจุดที่สามวัดจากปลายสุดท้ายของเส้นยาเข้ามา 15 เซนติเมตร
- คำนวณค่าเฉลี่ยและค่าความแปรปรวนส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

#### 3.2.3.2 ความยืดหยุ่น (Flexibility)

- ตัดเส้นที่มีตัวยานินโดเมทาซินที่หลอมขึ้นรูปมาได้ให้มีความยาว 5 เซนติเมตร จำนวน 1 เส้น
- นำเส้นที่มีตัวยานินโดเมทาซินที่ตัดแล้ว มาวางบนแผ่นรูปร่างกลมที่มีขีดระบุตั้งแต่ 0-90 องศา แบ่งเป็นช่องๆ ช่องละ 5 องศา ทั้งหมด 18 ช่อง

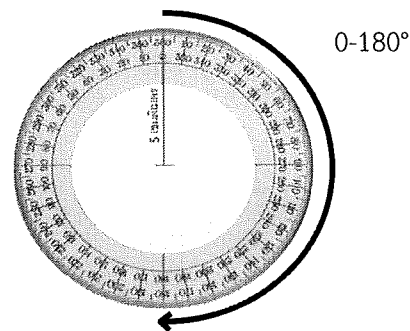


รูปที่ 3.3 อุปกรณ์ที่ใช้วัดความยืดหยุ่นของเส้นยา

3. วางปลายด้านหนึ่งของเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่จุดศูนย์กลางของแผ่นวงกลม
4. ดึงปลายอีกด้านหนึ่งของเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินให้โค้งลงไปถึง 90 องศา
5. จากนั้นปล่อยเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินให้ติดกลับได้อย่างอิสระเป็นเวลา 2 นาที
6. อ่านค่าและบันทึกผล โดยระบุผลเป็นค่าองศาที่เส้นสามารถติดกลับมาได้

### 3.2.3.3 วัดความเปราะ (Brittleness)

1. ตัดเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่หลอมขึ้นรูปมาได้ให้มีความยาว 5 เซนติเมตร จำนวน 1 เส้น
2. นำเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่ตัดแล้ว มาวางบนแผ่นรูปวงกลมที่มีขีดระบุตั้งแต่ 0-180 องศา แบ่งเป็นช่องๆ ช่องละ 5 องศา ทั้งหมด 36 ช่อง



รูปที่ 3.4 อุปกรณ์ที่ใช้วัดความเปราะของเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซิน

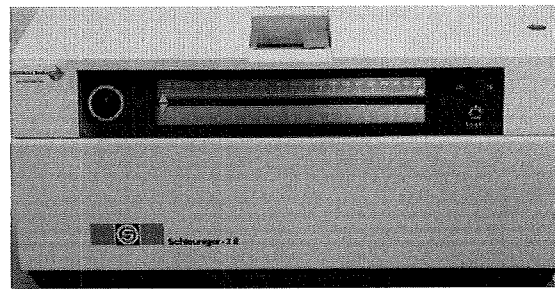
3. วางปลายด้านหนึ่งของเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่จุดศูนย์กลางของแผ่นวงกลม
4. ดึงปลายอีกด้านหนึ่งของเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินให้โค้งลงไปที่ละ 5 องศาแล้วค้างไว้ 20 วินาที
5. ทำดังขั้นตอนที่ 4 ไปเรื่อยๆ จนถึงองศาที่โค้งอ้อมไปถึงแล้วเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินหัก
6. เมื่อเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินหัก ให้อ่านค่าและบันทึกผล โดยระบุผลเป็นค่าองศาที่ทำให้เส้นโค้งจนเกิดการหัก

### 3.2.3.4 ฟองอากาศภายในเส้นยา

1. ตัดเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่หลอมขึ้นรูปมาได้ให้มีความยาว 5 เซนติเมตร จำนวน 3 เส้น
2. นับจำนวนฟองอากาศที่อยู่ภายในเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินทั้ง 3 เส้น
3. นำจำนวนฟองอากาศที่นับได้ มาคำนวณหาค่าเฉลี่ย
4. บันทึกผลเป็นตัวเลขตามจำนวนของฟองอากาศที่นับได้ โดยหากมีจำนวนฟองมากกว่า 20 ฟองใน 5 เซนติเมตรให้บันทึกผลว่า มากกว่า 20ฟอง/5cm และหากน้อยกว่า 20 ฟองใน 5 เซนติเมตร ให้บันทึกค่าตามจำนวนฟองอากาศที่มีอยู่ภายในเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซิน

### 3.2.3.5 ความแข็ง (Hardness)

1. ตัดเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่หลอมขึ้นรูปมาได้ให้มีความยาว 0.5 เซนติเมตร จำนวน 5 เส้น
2. นำมาวัดโดยใช้เครื่องวัดความแข็งแบบตั้งโต๊ะ (Schleuniger 2E hardness tester) ซึ่งวัดค่าความแข็งได้ในช่วง 0-20 kp หรือ 0-28 Sc



รูปที่ 3.5 เครื่องวัดความแข็งแบบตั้งโต๊ะ (Schleuniger 2E hardness tester)

3. อ่านค่าและบันทึกผลความแข็งที่วัดได้และลักษณะของเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่เปลี่ยนไป (แตกหักหรืองอ) หรือหากไม่สามารถวัดค่าได้ ให้บันทึกว่าไม่สามารถวัดค่าได้
4. คำนวณค่าเฉลี่ยและค่าความแปรปรวนส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

### 3.2.4 การคัดเลือกเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินมาทำการพิมพ์สามมิติ

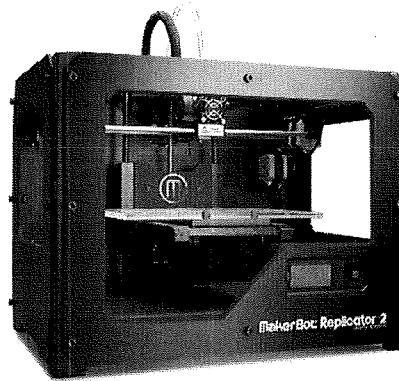
จากการประเมินคุณสมบัติพื้นฐานของเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซิน จะทำการคัดเลือกเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินเพื่อนำมาทำการทดลองต่อในขั้นตอนการพิมพ์เม็ดยาสามมิติ โดยจะเลือกเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่มีคุณสมบัติดังนี้

- เส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ในช่วง 1.45-1.55 มิลลิเมตร
- ไม่มีฟองอากาศเกิดขึ้นภายในเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซิน
- เส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินต้องสามารถโค้งงอได้โดยไม่เปราะแตกหรือขาดออกจากกัน


- เส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินต้องมีความยืดหยุ่นอยู่ในช่วงที่เหมาะสมคือ เส้นสามารถดึงกลับมาได้อยู่ในช่วง 25-30 องศา

### 3.2.5 การพิมพ์เส้นยาสามมิติ

#### 3.2.5.1 การพิมพ์เส้นยาสามมิติ (3D printing)



รูปที่ 3.6 เครื่องพิมพ์สามมิติ (3D printer, MakerBot® Replicator™2X)

1. เปิดเครื่องพิมพ์ 3 มิติ (3D printer, MakerBot® Replicator™2X)
2. เปิดโปรแกรม  MakerBot กำหนดรูปร่าง ขนาด และค่าพารามิเตอร์ ตามที่ต้องการทำการทดลอง
3. ทำการวอร์มเครื่องพิมพ์ 3 มิติ และรอจนเครื่องพร้อมใช้งาน
4. ใส่เส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่ได้จากการทดลองเข้าเครื่องพิมพ์ 3 มิติ จากนั้นสั่งพิมพ์
5. บันทึกผลที่ได้จากการพิมพ์ และสังเกตสิ่งที่ได้จากการพิมพ์ 3 มิติ ในหัวข้อต่อไปนี้
  - ความสามารถในการผ่านเข้าเฟืองของเครื่องพิมพ์ 3 มิติ
  - ความสามารถในการผ่านเข้าตัวให้ความร้อน (heater) ของเครื่องพิมพ์ 3 มิติ
  - ความสามารถในการผ่านออกมาจากหัวฉีด (nozzle) ของเครื่องพิมพ์ 3 มิติ
  - ลักษณะของเส้นที่ผ่านออกมาจากหัวฉีด (nozzle) ของเครื่องพิมพ์ 3 มิติ
  - ความสามารถในการพิมพ์เป็นรูปทรงสามมิติ และลักษณะของรูปทรงสามมิติที่พิมพ์ได้
6. นำเส้นยาออก ทำความสะอาดเครื่อง และเก็บเข้าที่ให้เรียบร้อย

### 3.2.6 การศึกษาอัตราการละลาย (Dissolution) ของเม็ดยาอินโดเมทาซินที่เตรียมได้จากการพิมพ์

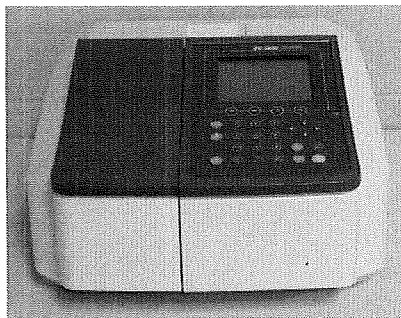
#### 3.2.6.1 การเตรียมกราฟความเข้มข้นมาตรฐานของยาอินโดเมทาซินใน Phosphate buffer pH7.2

##### 3.2.6.1.1 การเตรียมสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซิน

1. วิธีเตรียม Phosphate buffer pH 7.2

- 1.1 เตรียม Potassium Phosphate, monobasic 0.2 M ชั่ง monobasic Potassium Phosphate 27.22 กรัม ละลายในน้ำ และปรับปริมาตรให้ได้ 1 ลิตร
- 1.2 เตรียม Sodium Hydroxide 0.2 M ชั่ง sodium hydroxide 8.16 กรัม ละลายในน้ำ และปรับปริมาตรให้ได้ 1 ลิตร
- 1.3 ตวงสารละลาย Potassium Phosphate, monobasic 0.2 M ที่ได้จากข้อ 1.1 มา 50 มิลลิลิตร และตวงสารละลาย sodium hydroxide ที่ได้จากข้อ 1.2 มา 34.7 มิลลิลิตร ใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 200 มิลลิลิตร จากนั้นปรับปริมาตรด้วยน้ำจนได้ ปริมาตร 200 มิลลิลิตร
- 1.4 นำไปวัด pH ด้วย pH meter และปรับ pH ด้วยสารละลาย sodium hydroxide หาก สารละลายที่ได้มี pH เกิน และปรับ pH ด้วยสารละลาย monobasic Potassium Phosphate หากมี pH ต่ำกว่าที่ต้องการจนได้สารละลายที่มี pH 7.2
2. เตรียมสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซิน 250 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
  - 2.1 ชั่งอินโดเมทาซินบนกระดาษชั่งยาให้ได้ 25 มิลลิกรัม
  - 2.2 นำอินโดเมทาซินที่ชั่งเรียบร้อยแล้วใส่ใน volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร
  - 2.3 ปรับปริมาตรให้ได้ 100 มิลลิลิตรด้วย Ethanol จะได้สารละลายที่มีความเข้มข้น 250 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
3. เตรียมสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซินความเข้มข้น 2.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
  - 3.1 ปิเปตสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซิน 250 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มา 1 มิลลิลิตร ใส่ ใน volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร
  - 3.2 ปรับปริมาตรให้ได้ 100 มิลลิลิตรด้วย Phosphate buffer pH 7.2 จะได้สารละลายที่มี ความเข้มข้น 2.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
4. เตรียมสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซินความเข้มข้น 3.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
  - 4.1 ปิเปตสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซิน 250 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มา 1.4 มิลลิลิตร ใส่ ใน volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร
  - 4.2 ปรับปริมาตรให้ได้ 100 มิลลิลิตรด้วย Phosphate buffer pH 7.2 จะได้สารละลายที่มี ความเข้มข้น 3.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
5. เตรียมสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซินความเข้มข้น 4.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
  - 5.1 ปิเปตสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซิน 250 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มา 1.8 มิลลิลิตร ใส่ ใน volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร

- 5.2 ปรับปริมาตรให้ได้ 100 มิลลิลิตรด้วย Phosphate buffer pH 7.2 จะได้สารละลายที่มีความเข้มข้น 4.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
6. เตรียมสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซินความเข้มข้น 5.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
- 6.1 ปิเปตสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซิน 250 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มา 2.2 มิลลิลิตร ใส่ใน volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร
- 6.2 ปรับปริมาตรให้ได้ 100 มิลลิลิตรด้วย Phosphate buffer pH 7.2 จะได้สารละลายที่มีความเข้มข้น 5.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
7. เตรียมสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซินความเข้มข้น 6.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
- 7.1 ปิเปตสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซิน 250 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มา 2.6 มิลลิลิตร ใส่ใน volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร
- 7.2 ปรับปริมาตรให้ได้ 100 มิลลิลิตรด้วย Phosphate buffer pH 7.2 จะได้สารละลายที่มีความเข้มข้น 6.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
- 3.2.6.1.2 การวัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซิน

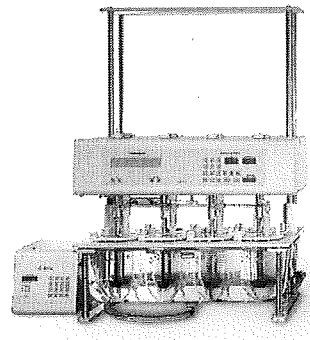


รูปที่ 3.7 แสดงเครื่อง UV-Visible spectrophotometer, Shimadzu® UV-1800

1. เปิดเครื่อง UV-1800 รอจนเครื่อง initialize เสร็จ แล้ว log in เข้าสู่หน้า mode menu
2. เปิดคอมพิวเตอร์ แล้วกด F4 ที่เครื่อง UV-1800 จนขึ้น PC control แล้วเปิดโปรแกรมจากคอมพิวเตอร์
3. เลือก connect เพื่อให้ปั๊มต่างๆ active
4. เลือก window แล้วกด photometric
5. กด method ตั้งค่า  $\lambda$  เท่ากับ 318 nm เลือก raw data เลือก repeat 3 ครั้ง แล้วเลือก folder indomethacin 3D print
6. เตรียม blank โดยใช้ Phosphate buffer pH 7.2 เป็น blank ใส่ใน cuvette ทั้งในช่อง sample และ reference

7. กด set zero โดยการกด auto zero
8. นำ cuvette ในช่อง sample ออกมาเปลี่ยนเป็นสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซิน โดยเริ่มจากความเข้มข้น 2.5, 3.5, 4.5, 5.5 และ 6.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ
9. ใส่ cuvette ของสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซินในข้อ 8. ลงในช่อง sample แล้วกด read unknown
10. นำ cuvette ในช่อง sample ออกมาเปลี่ยน เป็นสารละลายมาตรฐานอินโดเมทาซินที่มีความเข้มข้นสูงขึ้นจนครบ 5 ความเข้มข้น
11. เมื่อวัดค่าการดูดกลืนแสง (Absorbance) แล้ว นำ cuvette ทั้งหมดมาล้างทำความสะอาด
12. บันทึกข้อมูลที่วัดค่าได้ จากนั้นปิดโปรแกรม ปิดคอมพิวเตอร์ และปิดเครื่อง UV-1800
13. นำค่าการดูดกลืนแสงที่วัดได้จากสารละลายอินโดเมทาซินมาตรฐานที่ทราบความเข้มข้น ไปสร้างเป็นกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน

### 3.2.6.2 การวิเคราะห์หาอัตราการละลายและปริมาณสารสำคัญของสูตรตำรับที่เตรียมขึ้น



รูปที่ 3.8 เครื่องทดสอบอัตราการละลาย (dissolution tester)

#### 3.2.6.2.1 สภาวะที่ใช้ในการทดสอบ<sup>38</sup>

Dissolution tester	: USP Apparatus 1 (Rotating basket)
ตัวกลางทำละลาย (medium)	: 1 ส่วนของ Phosphate buffer pH 7.2 ผสมกับ 4 ส่วนของน้ำ
ปริมาตรตัวกลางทำละลาย	: 750 มิลลิลิตร
ความเร็วรอบการหมุน	: 100 rpm
อุณหภูมิที่ใช้ในการทดลอง	: 37.5 องศาเซลเซียส
เวลาที่เก็บตัวอย่าง	: 20, 40, 60, 120, 240, 360 นาที

#### 3.2.6.2.2 เม็ดยาที่นำมาใช้ในการทดสอบหาอัตราการละลาย



ตารางที่ 3.3 แสดงคุณลักษณะของเม็ดยาที่นำมาทดสอบหาอัตราการละลาย ครั้งที่ 1

เม็ดยา	ที่มา	น้ำหนักเม็ดยา (กรัม)	ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง (diameter)	ความหนา (thickness)
1	ผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในร้านยา	ยาเม็ดรูปแบบแคปซูล สีขาว-ฟ้า Indoman®		
2		(Indomethacin 25 มิลลิกรัม)		
3	เม็ดยาที่พิมพ์ได้จากสูตรที่ 51	0.512	15 มิลลิเมตร	3.0 มิลลิเมตร
4	เม็ดยาที่พิมพ์ได้จากสูตรที่ 51	0.507	15 มิลลิเมตร	3.0 มิลลิเมตร
5	เส้นยาที่ได้จากการทดลองที่ 51	0.515	-	-
6	เส้นยาที่ได้จากการทดลองที่ 51	0.505	-	-

- เตรียม deionized water ลงในอ่างควบคุมอุณหภูมิจนถึงระดับสูงสุด
- เสียบปลั๊ก และเปิดเครื่อง
- นำ vessel ใส่หลุม 6 หลุม และประกอบ basket เข้ากับเครื่อง จากนั้นปรับระดับของ basket ให้อยู่ในระดับเหมาะสม
- ปรับตั้งค่าพารามิเตอร์ตามสภาวะที่ใช้ในการทดสอบที่กำหนดไว้ในข้างต้น
- นำเม็ดยาอินโดเมทาซินทั้ง 2 ตำรับ จำนวนตำรับละ 3 เม็ด มาใส่ใน basket แล้วประกอบเข้ากับเครื่อง
- เติมตัวกลางทำละลายลงใน vessel เลื่อน basket ให้จุ่มลงใน vessel และเริ่มการทดสอบ
- ใช้ syringe ดูดเก็บสารละลายตัวอย่างขึ้นมาตามเวลาที่กำหนด (20, 40, 60, 120, 240, 360 และ 480 นาที)
- ดูดตัวกลางทำละลายเท่ากับปริมาตรที่เก็บไป เติมกลับลงใน vessel ที่เก็บสารละลายตัวอย่างไปทดสอบ
- นำสารละลายตัวอย่างไปวัดค่าการดูดกลืนแสงโดยใช้ เครื่อง UV-Visible spectrophotometer เช่นเดียวกับหัวข้อ 3.2.6.1.1
- นำค่าการดูดกลืนแสงที่วัดได้ไปคำนวณค่าความเข้มข้นจากกราฟความเข้มข้นมาตรฐานของยาอินโดเมทาซินที่เตรียมไว้

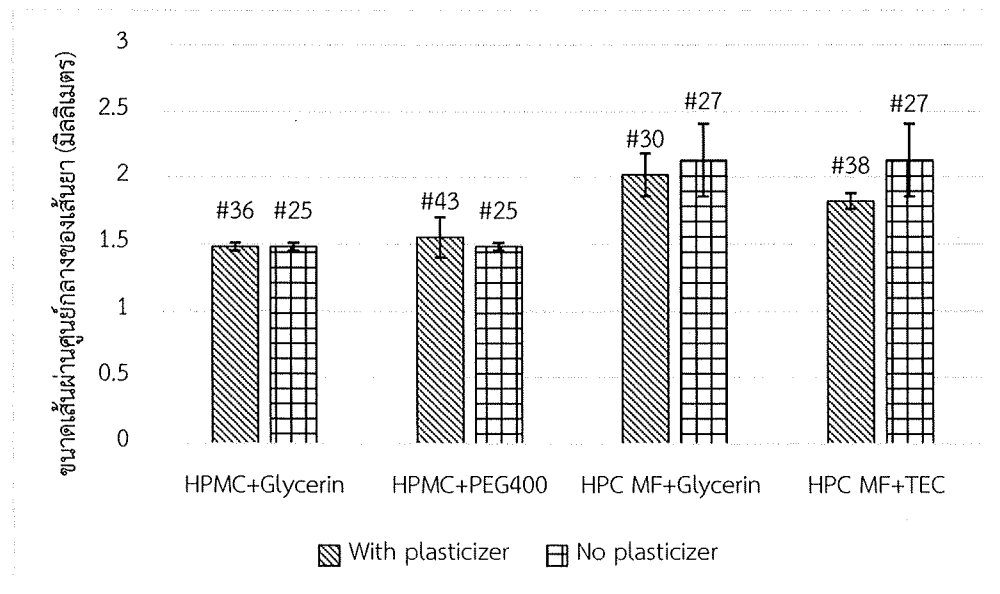
## บทที่ 4 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

### 4.1 ผลการตรวจสอบคุณสมบัติทางกายภาพของเส้นยา

#### 4.1.1 ผลการวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยา (Diameter)

##### 4.1.1.1 การใช้หรือไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์

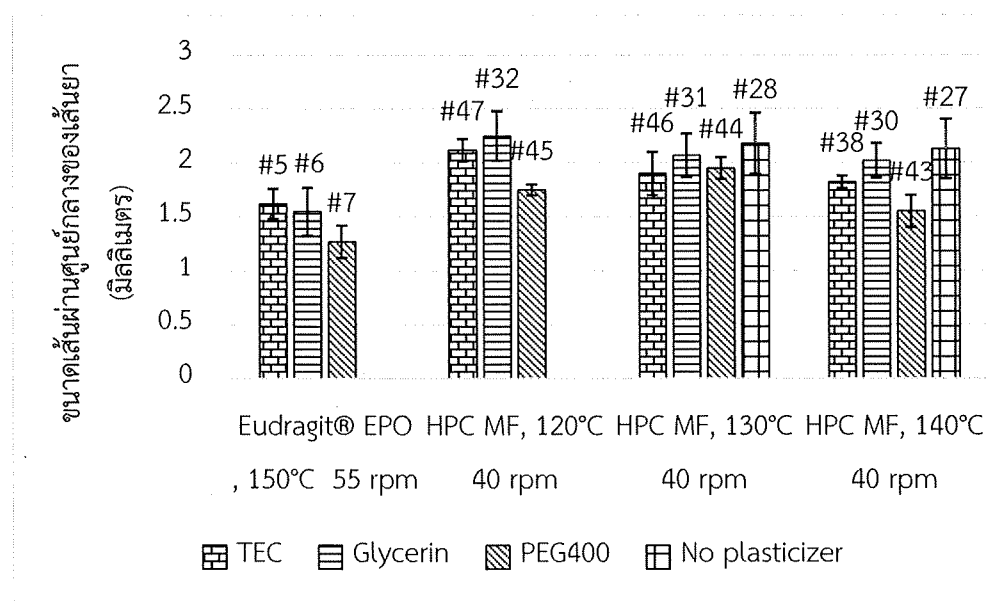
การใช้ HPC MF กรณีที่หลอมอัดรีดที่อุณหภูมิ 140 องศาเซลเซียส เส้นยาที่ไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์จะให้เส้นยาที่ได้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยามากกว่าสูตรตำรับที่ใช้ glycerin และ TEC เป็นพลาสติกไซเซอร์ตามลำดับ จะเห็นว่าในสูตรตำรับที่มีการใช้พลาสติกไซเซอร์เป็นส่วนประกอบนั้น มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาน้อยกว่าสูตรตำรับที่ไม่มีส่วนประกอบของพลาสติกไซเซอร์ ที่เกิดเช่นนี้เป็นผลมาจากคุณสมบัติของพลาสติกไซเซอร์ที่จะไปเพิ่มความสามารถในการไหล (ลดความหนืด และลด glass transition temperature;  $T_g$ ) และช่วยเพิ่มความอ่อนตัว (softness) ของพอลิเมอร์<sup>17</sup> ทำให้สูตรตำรับที่มีพลาสติกไซเซอร์เป็นส่วนประกอบนั้นหลอมเหลวได้ดีกว่าสูตรตำรับที่ไม่มีส่วนประกอบของพลาสติกไซเซอร์ที่อุณหภูมิเดียวกัน จึงไหลออกมาได้เร็วพร้อมกับมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาที่น้อยกว่าสูตรที่ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซอร์ อย่างไรก็ตามกรณีที่ใช้ HPMC ร่วมกับการใช้ PEG400 เป็นพลาสติกไซเซอร์และหลอมอัดรีดที่อุณหภูมิ 140 องศาเซลเซียสพบว่าให้ผลในทางกลับกัน ซึ่งอาจเกิดจากการประพฤติตัวเป็น external plasticizer ของ PEG400<sup>39</sup> หรือการสร้างพันธะที่ไม่แข็งแรงกับพอลิเมอร์ จึงส่งผลให้พลาสติกไซเซอร์กระจายตัวในพอลิเมอร์ได้อย่างไม่ทั่วถึง ส่วนกรณีที่ใช้ HPMC ร่วมกับ glycerin การใช้หรือไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์นั้นไม่มีผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยา ดังรูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 การเปรียบเทียบปริมาณของพลาสติกไซเซอร์ที่ส่งผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาที่หลอมอัดรีดที่อุณหภูมิ 140 องศาเซลเซียส

#### 4.1.1.2 ผลของชนิดของพลาสติกไซเซอร์ต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยา

ชนิดของพลาสติกไซเซอร์ส่งผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาที่แตกต่างกัน โดยจะเห็นได้ว่าการใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซอร์จะส่งผลให้เส้นยาที่ได้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยามากกว่าเส้นยาที่ได้จากสูตรตำรับที่ใช้ TEC หรือ PEG400 เป็นพลาสติกไซเซอร์ เมื่อใช้ HPC MF ซึ่งอาจเกิดจากการประพฤติตัวเป็น internal plasticizer ของ glycerin<sup>39</sup> หรือการสร้างพันธะที่แข็งแรงกับพอลิเมอร์ จึงส่งผลให้พลาสติกไซเซอร์กระจายตัวในพอลิเมอร์ได้อย่างทั่วถึงมากขึ้น และเมื่อใช้ Eudragit® EPO เส้นยาที่ใช้ PEG400 เป็นพลาสติกไซเซอร์จะให้เส้นยาที่ได้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาเล็กกว่าการใช้ glycerin และ TEC เป็นพลาสติกไซเซอร์ตามลำดับ ซึ่งอาจเกิดจากการประพฤติตัวเป็น external plasticizer ของ PEG400<sup>39</sup> ตามที่อธิบายไว้ข้างต้น ดังรูปที่ 4.2



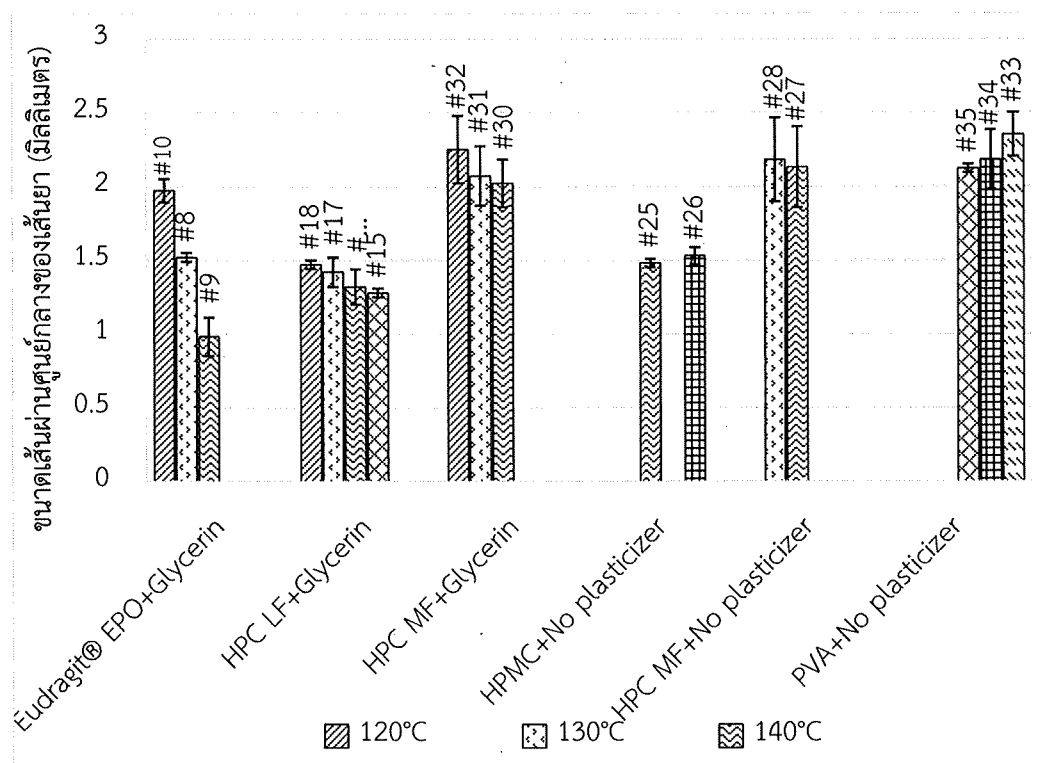
รูปที่ 4.2 การเปรียบเทียบชนิดของพลาสติกไซเซอร์ที่ส่งผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาในแต่ละสภาวะ

#### 4.1.1.3 ผลของอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยา

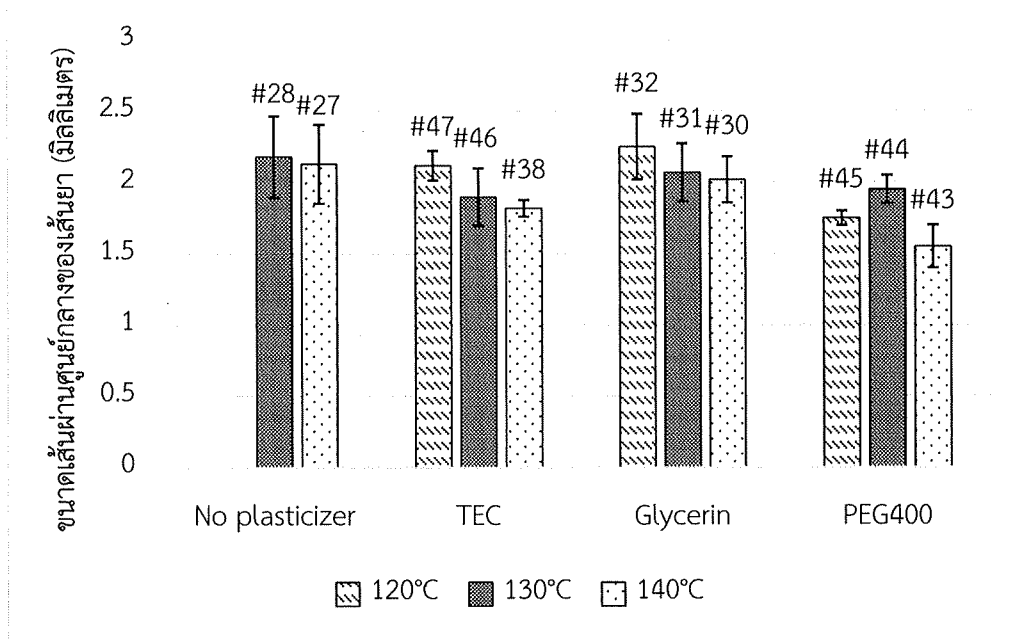
การใช้อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ต่างกันจะส่งผลต่อการได้ขนาดของเส้นยาที่ต่างกัน โดยตามทฤษฎีแล้วในการทำการทดลองที่ใช้อุณหภูมิที่สูงขึ้นนั้นจะส่งผลทำให้ขนาดเส้นยาที่ได้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาที่ลดลง เนื่องจากการใช้อุณหภูมิที่สูงขึ้นจะส่งผลให้สารที่ใส่ลงไปมีความหนืดลดลง<sup>40</sup> จึงผ่านทางหัวฉีดออกมาได้เร็วขึ้น ส่งผลให้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาที่เล็กลง<sup>41</sup> ดังนั้นอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดสัมพันธ์กับขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาในเชิงแปรผกผันกัน จะเห็นว่าการใช้พอลิเมอร์ Eudragit® EPO, HPC LF และ HPC MF ร่วมกับการใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซอร์ และการใช้พอลิเมอร์ HPC MF ร่วมกับการไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์ให้ผลเป็นไปตามทฤษฎี คือการใช้อุณหภูมิที่สูงขึ้นนั้นจะส่งผลทำให้ขนาดเส้นยาที่ได้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง

ของเส้นยาที่ลดลง ซึ่งสามารถอธิบายได้ตามเหตุผลข้างต้น อย่างไรก็ตามกรณีที่ใช้ HPMC และ PVA ร่วมกับการไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์นั้นให้ผลที่ไม่เป็นไปตามทฤษฎี ซึ่ง PVA มี peak of crystallization ที่ประมาณ 190 องศาเซลเซียส<sup>42</sup> จึงอาจส่งผลให้ช่วงอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดอยู่ในช่วงเดียวกันกับที่พอลิเมอร์เปลี่ยนรูปร่าง ทำให้ผลไม่เป็นไปตามทฤษฎี ดังรูปที่ 4.3

เมื่อใช้ HPC MF จะเห็นว่าเส้นที่ไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์ เส้นที่ใช้ TEC และ glycerin เป็นพลาสติกไซเซอร์ ให้ผลเป็นไปตามทฤษฎี ส่วนเส้นที่ใช้ PEG400 เป็นพลาสติกไซเซอร์นั้นให้ผลที่ไม่เป็นไปตามทฤษฎี ซึ่งอาจเกิดจากการประพุดิตัวเป็น external plasticizer ของ PEG400<sup>39</sup> หรือการสร้างพันธะที่ไม่แข็งแรงกับพอลิเมอร์ จึงส่งผลให้พลาสติกไซเซอร์กระจายตัวในพอลิเมอร์ได้อย่างไม่ทั่วถึง ดังรูปที่ 4.4



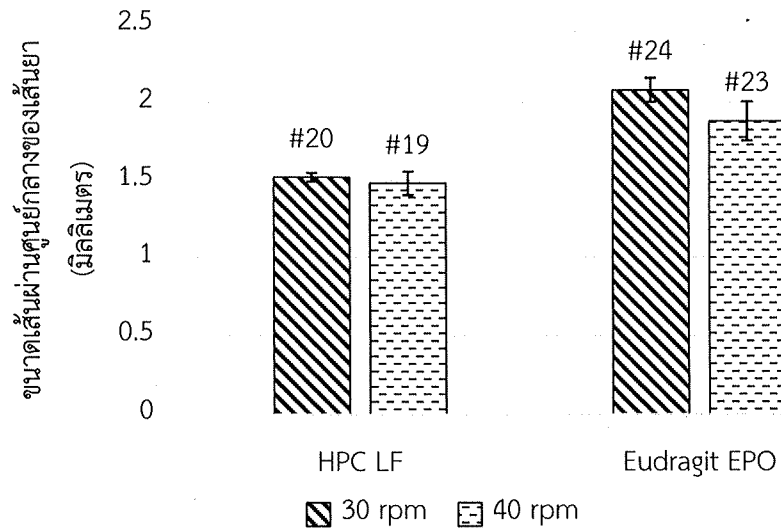
รูปที่ 4.3 การเปรียบเทียบอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาเมื่อใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซอร์ ในพอลิเมอร์ Eudragit® EPO, HPC LF และ HPC MF และเมื่อไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์ ในพอลิเมอร์ HPMC, HPC MF และ PVA



รูปที่ 4.4 การเปรียบเทียบอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาเมื่อใช้ HPC MF ในแต่ละสภาวะ

#### 4.1.1.4 ผลของความเร็วยรอบการหมุนของสกรูที่ใช้ในการหลอมอัดรีดต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยา

ความเร็วยรอบการหมุนของสกรูที่ลดลงจะส่งผลให้ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยามีขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากการใช้ความเร็วยรอบที่ลดลงนั้นจะส่งผลให้มีแรงผลักดันภายในสกรูออกมาได้น้อยลง สารที่มีความหนืดมากก็จะถูกอัดผ่านหัวฉีดออกมาได้ยากขึ้น<sup>41</sup> ดังนั้นความเร็วยรอบการหมุนของสกรูสัมพันธ์กับขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาในเชิงแปรผกผันกัน ดังรูปที่ 4.5

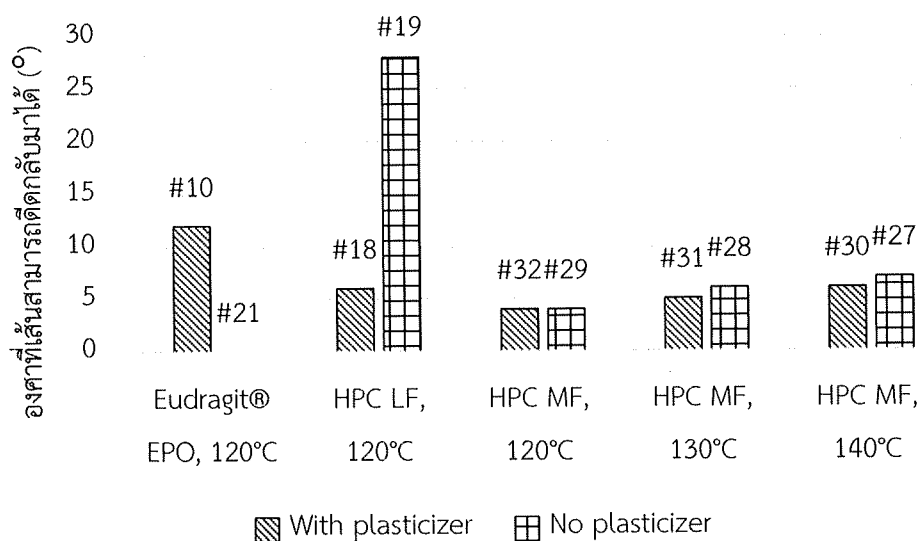


รูปที่ 4.5 การเปรียบเทียบความเร็วรอบการหมุนของสกรูที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาที่ใช้ HPC LF และ Eudragit® EPO ร่วมกับการไม่ใช้พลาสติกไซเซออร์

#### 4.1.2 ผลการวัดความยืดหยุ่น (Flexibility)

##### 4.1.2.1 การใช้หรือไม่ใช้พลาสติกไซเซออร์

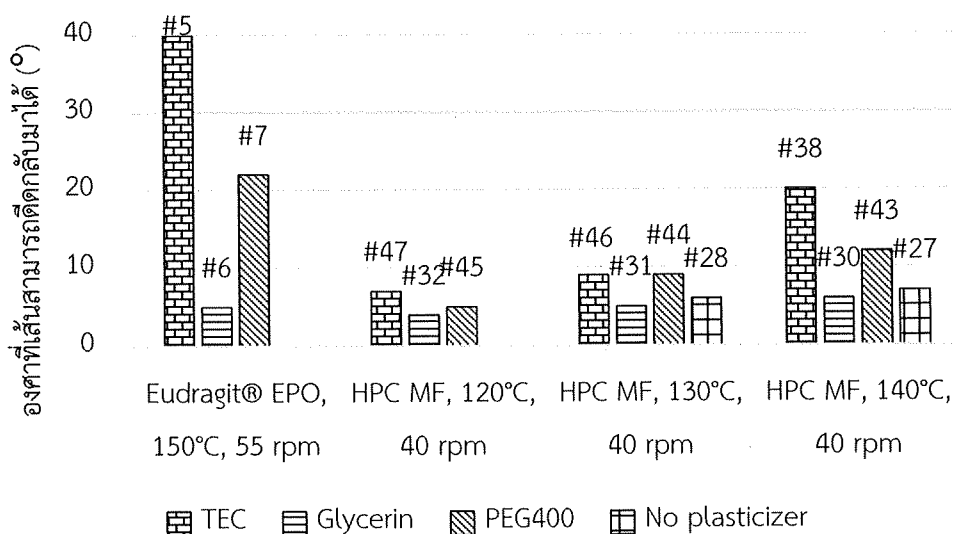
เส้นยาที่มีความยืดหยุ่นมากจะมีองศาที่เส้นสามารถดีดกลับมามีได้น้อย จากคุณสมบัติของพลาสติกไซเซออร์ที่จะไปเพิ่มความสามารถในการไหล (ลดความหนืด และลด  $T_g$ ) และช่วยเพิ่มความอ่อนตัว (softness) ของพอลิเมอร์<sup>17</sup> ทำให้สูตรตำรับที่มีพลาสติกไซเซออร์ชนิด glycerin เป็นส่วนประกอบนั้นจะมีความยืดหยุ่นที่มากกว่าสูตรตำรับที่ไม่มีส่วนประกอบของพลาสติกไซเซออร์ จากรูปที่ 4.6 จะเห็นได้ว่าการทดลองที่ใช้ HPC LF และ HPC MF สูตรตำรับที่มีพลาสติกไซเซออร์เป็นส่วนประกอบนั้นจะมีความยืดหยุ่นที่มากกว่าสูตรตำรับที่ไม่มีส่วนประกอบของพลาสติกไซเซออร์ โดยจะเห็นความแตกต่างขององศาที่เส้นยาสามารถดีดกลับมานี้ได้อย่างชัดเจนในสูตรตำรับที่ใช้ HPC LF และพบความแตกต่างระหว่างสูตรตำรับที่มีการใช้พลาสติกไซเซออร์และไม่ใช้พลาสติกไซเซออร์มากถึง 22 องศา ทั้งนี้ HPC LF และ HPC MF เป็นสารเคมีกลุ่มเดียวกันแต่มีค่าความหนืดแตกต่างกัน โดยความหนืดของสารเคมีนั้นจะขึ้นกับขนาดของอนุภาค (particle size) สารชนิดที่มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่าจะมีความหนืดมากกว่าสารชนิดที่มีขนาดอนุภาคเล็ก และขึ้นกับมวลโมเลกุล (molecular mass) สารที่มีมวลโมเลกุลมากจะมีความหนืดมากกว่าสารที่มีมวลโมเลกุลน้อย นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างกันที่จำนวนโมลที่ถูกแทนที่ (moles of substitution) และเปอร์เซ็นต์ของ hydroxypropoxy groups<sup>43</sup> ซึ่งอธิบายได้ตามเหตุผลข้างต้น อย่างไรก็ตามไม่สามารถอธิบายได้ในกรณีที่ใช้ Eudragit® EPO ดังนั้นปัจจัยที่ส่งผลต่อความสามารถในการดีดกลับของเส้นยาได้แก่ ชนิดของพอลิเมอร์ ชนิดของพลาสติกไซเซออร์ ปริมาณของพลาสติกไซเซออร์ และอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเส้นยา ซึ่งจะทำให้การอธิบายเปรียบเทียบในส่วนถัดไป



รูปที่ 4.6 การเปรียบเทียบปริมาณของพลาสติกไซเซอร์ที่ส่งผลต่อความสามารถในการดึงกลับของเส้นยาในแต่ละสภาวะ ที่ความเร็วรอบการหมุนของสกรู 40 รอบต่อนาที

#### 4.1.2.2 ผลของชนิดของพลาสติกไซเซอร์ต่อความสามารถในการดึงกลับของเส้นยา

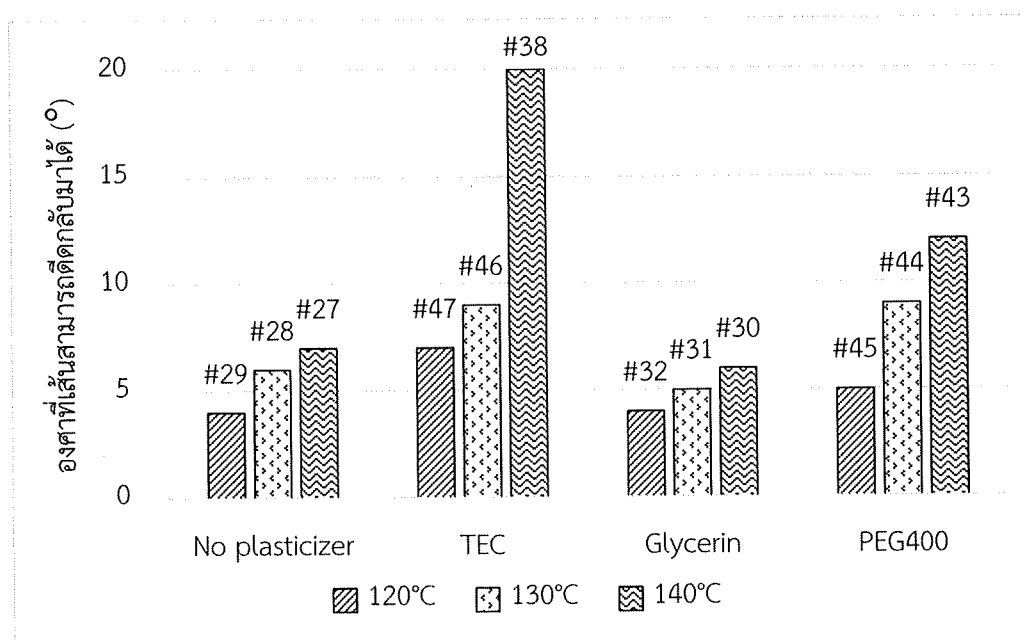
การใช้พลาสติกไซเซอร์เป็น glycerin จะทำให้เส้นยาที่ได้มีความยืดหยุ่นที่มากที่สุด รองมาคือการไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์ และการใช้พลาสติกไซเซอร์เป็น PEG400 และ TEC ตามลำดับ ซึ่งพบทั้งในพอลิเมอร์ Eudragit® EPO และ HPC MF ที่สภาวะอุณหภูมิในการหลอมอัดรีด 120 องศาเซลเซียสถึง 150 องศาเซลเซียส และมีความเร็วรอบการหมุนของสกรู 40 รอบต่อนาทีถึง 55 รอบต่อนาที ดังนั้นความสามารถในการดึงกลับของเส้นยาของพลาสติกไซเซอร์ชนิดต่างๆ คือ glycerin > ไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์ > PEG400 > Eudragit® EPO ดังรูปที่ 4.7



รูปที่ 4.7 การเปรียบเทียบชนิดของพลาสติกไซเซอร์ที่ส่งผลต่อความสามารถในการดึงกลับของเส้นยาในแต่ละสภาวะ

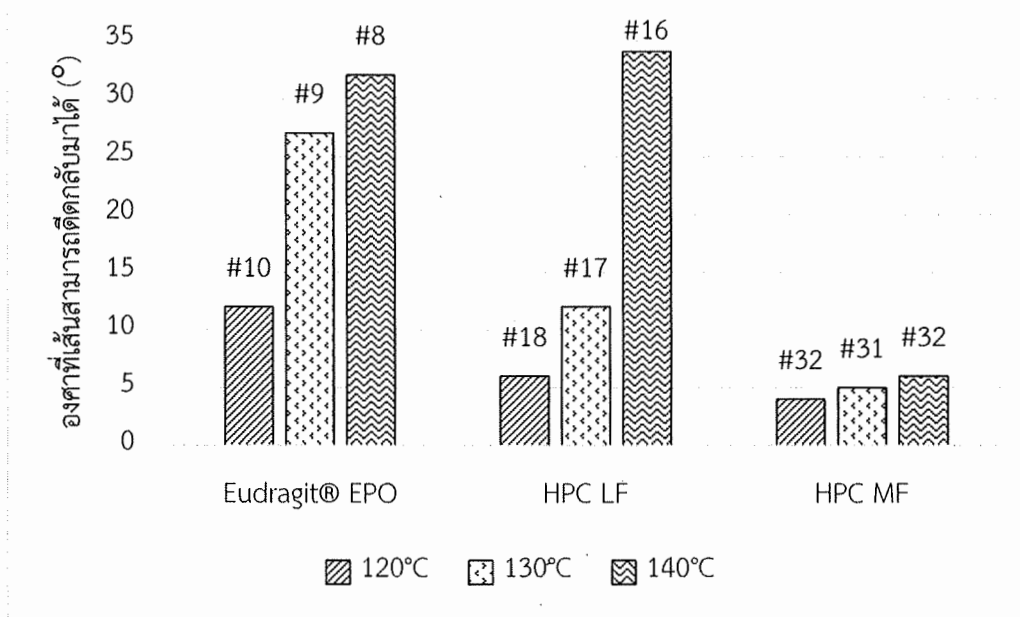
#### 4.1.2.3 ผลของอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดต่อความสามารถในการติดกลับของเส้นยา

การใช้อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่สูงขึ้นจะส่งผลให้องศาที่เส้นสามารถติดกลับมาได้เพิ่มมากขึ้นเสมอ ซึ่งหมายถึงการใช้อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่สูงขึ้นจะส่งผลให้เส้นยาที่ได้มีความยืดหยุ่นน้อยลง ไม่ว่าจะมีการใช้หรือไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์ก็ตาม ดังนั้นอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดจึงมีความสัมพันธ์กับความสามารถในการติดกลับของเส้นยาในเชิงแปรผกผันกัน เมื่อใช้ HPC MF และไม่วิเคราะห์ปริมาณและชนิดของพลาสติกไซเซอร์ ดังรูปที่ 4.8 เช่นเดียวกับการใช้ Eudragit® EPO, HPC LF และ HPC MF เมื่อใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซอร์ ดังรูปที่ 4.9 ทั้งนี้จากรูปที่ 4.8 และรูปที่ 4.9 เป็นการยืนยันว่าการใช้อุณหภูมิในการหลอมอัดรีดที่ 120 องศาเซลเซียส ทำให้ได้เส้นยาที่มีความยืดหยุ่นดีกว่าที่อุณหภูมิ 130 องศาเซลเซียสและ 140 องศาเซลเซียสตามลำดับ โดยไม่ขึ้นกับปัจจัยของชนิดพอลิเมอร์และชนิดพลาสติกไซเซอร์



รูปที่ 4.8 การเปรียบเทียบอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อความสามารถในการติดกลับของเส้นยาเมื่อใช้ชนิดของพลาสติกไซเซอร์ที่ต่างกัน เมื่อใช้ HPC MF

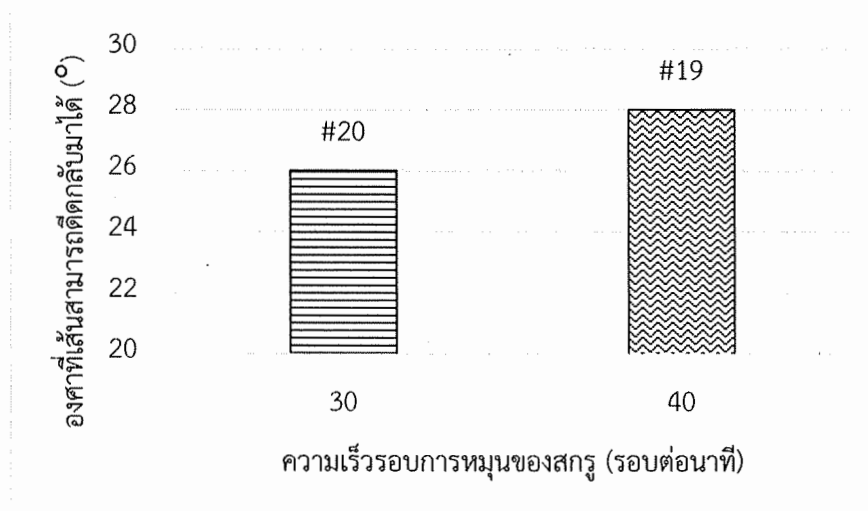




รูปที่ 4.9 การเปรียบเทียบอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อความสามารถในการดึงกลับของเส้นยาเมื่อใช้ Eudragit® EPO, HPC LF และ HPC MF โดยใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซอร์

#### 4.1.2.4 ผลของความเร็วรอบการหมุนของสกรูที่ใช้ในการหลอมอัดรีดต่อความสามารถในการดึงกลับของเส้นยา

การเพิ่มความเร็วยรอบการหมุนของสกรูที่ใช้ในการหลอมอัดรีดจะส่งผลให้เส้นยาที่ได้มีองศาที่เส้นสามารถดึงกลับมาได้เพิ่มขึ้นบางส่วน ดังนั้นการเพิ่มความเร็วยรอบการหมุนของสกรูที่ใช้ในการหลอมอัดรีดอาจส่งผลให้เส้นยาที่ได้มีความยืดหยุ่นลดลงได้บ้างหรืออาจไม่ส่งผลเลย เนื่องจากค่าความแตกต่างขององศาที่เส้นยาสามารถดึงกลับมาได้มีค่าเพียง 2 องศา จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันปัจจัยดังกล่าว



รูปที่ 4.10 การเปรียบเทียบความเร็วรอบการหมุนของสกรูที่ใช้ในการหลอมอัดรีดที่ส่งผลต่อความสามารถในการโค้งงอของเส้นยา เมื่อใช้ HPC LF ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซอร์ และใช้อุณหภูมิที่ 120 องศาเซลเซียสในการหลอมอัดรีด

#### 4.1.3 ผลการวัดความเปราะ (Brittleness)

##### 4.1.3.1 เส้นยาจากพอลิเมอร์ Eudragit® EPO

ตารางที่ 4.1 การปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ต่างๆ ที่ส่งผลต่อความเปราะของเส้นยาที่ใช้ Eudragit® EPO

พารามิเตอร์ \ สูตรตำรับ	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#14	#21
พลาสติกไซเซอร์	TEC	glyc erin	PEG 400	glyc erin	glyc erin	glyc erin	TEC	-
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอม อัดรีด (องศาเซลเซียส)	150	150	150	140	130	120	140	120
ความเร็วรอบการหมุน ของสกรู (รอบต่อนาที)	55	55	55	40	40	40	40	40
องศาที่สามารถโค้งงอไป ถึง	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก							งอเส้นมาได้ ประมาณ 5° แล้วเส้นหัก

จากผลการปรับเปลี่ยนปริมาณของพลาสติกไซเซอร์ตามตารางที่ 4.1 เมื่อเปรียบเทียบสูตรตำรับที่ 10 ที่มีการใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซอร์กับสูตรตำรับที่ 21 ที่ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซอร์ ผลของการใช้หรือไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์นั้น ส่งผลต่อความเปราะของเส้นยาคือ สูตรตำรับที่มีการใช้พลาสติกไซเซอร์สามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก ส่วนสูตรตำรับที่ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซอร์นั้น จะทำให้ได้เส้นยาที่มีความเปราะมาก โดยเส้นยาสามารถงอมาได้ประมาณ 5 องศาแล้วเส้นยาหัก ดังนั้นการใช้หรือไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์ในเส้นยาจากพอลิเมอร์ Eudragit® EPO มีผลต่อความเปราะของเส้นยา

ผลของการปรับเปลี่ยนชนิดของพลาสติกไซเซอร์ตามตารางที่ 4.1 พบว่าสูตรตำรับที่ 5 สูตรตำรับที่ 6 สูตรตำรับที่ 7 (TEC, glycerin, PEG 400) และสูตรตำรับที่ 8 สูตรตำรับที่ 14 (glycerin, TEC) นั้น เส้นยาของทั้ง 5 สูตรตำรับนั้นสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก ดังนั้นชนิดของพลาสติกไซเซอร์จึงไม่มีผลต่อความเปราะของเส้นยาจากพอลิเมอร์ Eudragit® EPO

ผลของการปรับเปลี่ยนอุณหภูมิที่ใช้ในการอัดรีดเส้นยาตามตารางที่ 4.1 พบว่าสูตรตำรับที่ 8 สูตรตำรับที่ 9 และสูตรตำรับที่ 10 นั้น ทั้ง 3 สูตรตำรับสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก ดังนั้นอุณหภูมิที่ใช้ในการอัดรีดเส้นยาจึงไม่มีผลต่อความเปราะของเส้นยาจากพอลิเมอร์ Eudragit® EPO

ผลของการปรับเปลี่ยนอุณหภูมิในการหลอมอัดรีดและความเร็วรอบการหมุนของสกรูเมื่อใช้ TEC เป็นพลาสติกไซเซอร์ในสูตรตำรับที่ 5 สูตรตำรับที่ 14 และเมื่อใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซอร์ในสูตรตำรับที่ 6 สูตรตำรับที่ 8 ตามตารางที่ 4.1 นั้น พบว่าเส้นยาของทั้ง 4 สูตรตำรับสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก

ดังนั้นจากตารางที่ 4.1 แสดงการปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ ชนิดของพลาสติกไซเซออร์ (สูตรตำรับที่ 5 สูตรตำรับที่ 6 สูตรตำรับที่ 7 และสูตรตำรับที่ 8 สูตรตำรับที่ 14) การปรับเปลี่ยนอุณหภูมิ (สูตรตำรับที่ 8 สูตรตำรับที่ 9 และสูตรตำรับที่ 10) การปรับเปลี่ยนปริมาณของพลาสติกไซเซออร์ (สูตรตำรับที่ 10 และสูตรตำรับที่ 21) และการปรับเปลี่ยนอุณหภูมิและความเร็วรอบการหมุนของสกรู (สูตรตำรับที่ 5 สูตรตำรับที่ 14 และสูตรตำรับที่ 8) พบว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้ได้เส้นยาที่มีคุณสมบัติที่แข็งแรง สามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก แม้ว่ามีการปรับให้โค้งถึง 180 องศา กล่าวได้ว่าพอลิเมอร์ Eudragit® EPO ที่ผสมพลาสติกไซเซออร์และผ่านการหลอมอัดรีดด้วยความร้อนในช่วงอุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียสถึง 150 องศาเซลเซียส ให้เส้นยาที่มีความแข็งแรงไม่เปราะ และในการพัฒนาเส้นยาที่ใช้ Eudragit® EPO อาจจำเป็นต้องใช้พลาสติกไซเซออร์ เพื่อลดปัญหาความเปราะ<sup>17</sup> ดังที่อภิปรายไว้ข้างต้น เพื่อให้เส้นยาที่มีความแข็งแรงและสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก

#### 4.1.3.2 ผลของชนิดของพอลิเมอร์ต่อความเปราะของเส้นยา

ตารางที่ 4.2 การเปรียบเทียบชนิดของพอลิเมอร์ (HPC LF, Eudragit® RL PO, HPMC, PVA) ที่ผ่านการหลอมอัดรีดในช่วงอุณหภูมิต่างๆ ที่ความเร็วรอบการหมุน 40 รอบต่อนาทีที่ส่งผลต่อความเปราะของเส้นยา

พารามิเตอร์	สูตรตำรับ	HPC LF					Eudragit® RL PO
		#15	#16	#17	#18	#19	#23
พลาสติกไซเซออร์		glycerin					-
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด (องศาเซลเซียส)		170	140	130	120	120	120
องศาที่สามารถโค้งงอไปถึง		เส้นสามารถโค้งงอได้โดยมีรอยแตกแต่ไม่ขาดออกบริเวณจุดวางที่ปลายเส้น					งอเส้นมาได้ประมาณ 5° แล้วเส้นหัก

ตารางที่ 4.2 การเปรียบเทียบชนิดของพอลิเมอร์ (HPC LF, Eudragit® RL PO, HPMC, PVA) ที่ผ่านการหลอมอัดรีดในช่วงอุณหภูมิต่างๆ ที่ความเร็วรอบการหมุน 40 รอบต่อนาทีที่ส่งผลต่อความเปราะของเส้นยา (ต่อ)

พารามิเตอร์	สูตรตำรับ	HPMC			PVA		
		#26	#25	#36	#33	#34	#35
พลาสติกไซเซออร์		-	-	glycerin	-	-	-
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด (องศาเซลเซียส)		180	140	140	190	180	170

องศาที่สามารถโค้งงอไปถึง	งอเส้นมาได้ประมาณ 5° แล้ว เส้นหัก	ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากเส้นมี ความแข็งมาก สามารถงอได้ เพียงเล็กน้อย
--------------------------	--------------------------------------	--

จากตารางที่ 4.2 แสดงให้เห็นว่าชนิดของพอลิเมอร์ส่งผลโดยตรงต่อลักษณะความเปราะของเส้นยาที่แตกต่างกันไป เส้นยาจาก HPC LF สามารถโค้งงอได้โดยบริเวณจุดวางที่ปลายเส้นยามีรอยแตกแต่ไม่ขาดออก แม้จะมีการปรับเปลี่ยนอุณหภูมิที่ใช้ในช่วง 120 องศาเซลเซียสถึง 170 องศาเซลเซียส ดังสูตร (สูตรตำรับที่ 15 สูตรตำรับที่ 16 สูตรตำรับที่ 17 และสูตรตำรับที่ 18) หรือปรับเปลี่ยนการใช้หรือไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์ (สูตรตำรับที่ 18 และสูตรตำรับที่ 19) กล่าวได้ว่าการใช้อุณหภูมิที่แตกต่างกันไม่ส่งผลต่อความเปราะของเส้นยาที่ใช้ HPC LF และใช้พลาสติกไซเซอร์เป็น glycerin และการปรับเปลี่ยนการใช้หรือไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์ไม่ส่งผลต่อความเปราะของเส้นยาที่ใช้ HPC LF ที่ใช้อุณหภูมิในการหลอมอัดรีดที่ 120 องศาเซลเซียส ทั้งนี้เส้นยาที่ได้ยังมีคุณสมบัติความเปราะที่เหมาะสมต่อการนำไปพิมพ์เป็นเม็ดยา คือ เส้นยาสามารถโค้งงอได้โดยมีรอยแตกแต่ไม่ขาดออกบริเวณจุดวางที่ปลายเส้น

เมื่อเปลี่ยนชนิดของพอลิเมอร์เป็น Eudragit® RL PO ผ่านการหลอมอัดรีดด้วยความร้อนที่อุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียส (สูตรตำรับที่ 23) พบว่าเส้นยามีความเปราะมาก โดยเส้นยาสามารถงอมาได้ประมาณ 5 องศาแล้วเส้นหัก ซึ่งพบความเปราะในลักษณะเดียวกันเมื่อใช้พอลิเมอร์ HPMC ในการผลิตเส้นยาที่หลอมอัดรีดในช่วงอุณหภูมิ 140 องศาเซลเซียสถึง 180 องศาเซลเซียส (สูตรตำรับที่ 25 และสูตรตำรับที่ 26) และไม่มีการใช้พลาสติกไซเซอร์ จึงทำการพัฒนาสูตรตำรับโดยใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซอร์ (สูตรตำรับที่ 36) อย่างไรก็ตามพบว่าเส้นยาที่ได้มีคุณสมบัติด้านความเปราะเช่นเดียวกันกับการไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์ คือ เส้นยาที่ได้จะมีความเปราะเนื่องจากงอได้เพียงประมาณ 5 องศาแล้วเส้นหัก

ในการพัฒนาสูตรตำรับเส้นยาที่ใช้ PVA (สูตรตำรับที่ 33 สูตรตำรับที่ 34 และสูตรตำรับที่ 35) พบว่าผลของการปรับเปลี่ยนอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเส้นยาในช่วงอุณหภูมิ 170 องศาเซลเซียสถึง 190 องศาเซลเซียส ทำให้ได้เส้นยาที่มีความแข็งมาก สามารถงอได้เพียงเล็กน้อยเหมือนกันทั้ง 3 สูตรตำรับ

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นถึงพอลิเมอร์ทั้ง 4 ชนิด ในตารางที่ 4.2 สามารถกล่าวโดยนัยว่า ลักษณะความเปราะของเส้นยาขึ้นตรงกับชนิดของพอลิเมอร์เป็นสำคัญ ซึ่งได้รับการชี้แจงยืนยันได้ชัดเจนในตารางที่ 4.3 พบว่าเส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC MF ที่มีการปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ ได้แก่ การปรับเปลี่ยนอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเส้นยาในช่วง 120 องศาเซลเซียสถึง 140 องศาเซลเซียส (สูตรตำรับที่ 27 สูตรตำรับที่ 28 สูตรตำรับที่ 29 และสูตรตำรับที่ 30 สูตรตำรับที่ 31 สูตรตำรับที่ 32 และสูตรตำรับที่ 38 สูตรตำรับที่ 46 สูตรตำรับที่ 47 และสูตรตำรับที่ 43 สูตรตำรับที่ 44 สูตรตำรับที่ 45) พบว่าสามารถโค้งงอได้โดยมีรอยแตกแต่ไม่ขาดออกบริเวณจุดวางที่ปลายเส้น และการปรับเปลี่ยนชนิดของพลาสติกไซเซอร์ ทั้ง TEC, glycerin, PEG 400 ที่ช่วงอุณหภูมิในการหลอมอัดรีดเดียวกันที่ 120 องศาเซลเซียสถึง 140 องศาเซลเซียส (สูตรตำรับที่ 27 สูตรตำรับที่ 30 สูตรตำรับที่ 38 สูตร

ตำรับที่ 43 และสูตรตำรับที่ 28 สูตรตำรับที่ 31 สูตรตำรับที่ 44 สูตรตำรับที่ 46 และสูตรตำรับที่ 29 สูตรตำรับที่ 32 สูตรตำรับที่ 45 สูตรตำรับที่ 47) ให้เส้นยาที่มีลักษณะความเปราะเป็นไปในทิศทางเดียวกัน คือ เส้นยาสามารถโค้งงอได้โดยมีรอยแตกแต่ไม่ขาดออกบริเวณจุดวางที่ปลายเส้น

ดังนั้นสรุปได้ว่าเมื่อใช้ HPC MF และควบคุมอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด รวมทั้งความเร็วรอบการหมุนของสกรูให้อยู่ในสภาวะเดียวกัน ชนิดของพลาสติกไซเซออร์ไม่มีผลต่อความเปราะของเส้นยา และไม่ว่าจะใช้หรือไม่ใช้พลาสติกไซเซออร์ เส้นยาที่ได้จะมีคุณสมบัติความเปราะที่เหมาะสมต่อการนำไปพิมพ์เป็นเม็ดยา คือ เส้นยาสามารถโค้งงอได้โดยมีรอยแตกแต่ไม่ขาดออกบริเวณจุดวางที่ปลายเส้นยา

ตารางที่ 4.3 การเปรียบเทียบพารามิเตอร์ที่ส่งผลต่อความเปราะของเส้นยาที่ใช้ HPC MF ที่ความเร็วรอบการหมุน 40 รอบต่อนาที

สูตรตำรับ	#27	#28	#29	#30	#31	#32
พารามิเตอร์						
พลาสติกไซเซออร์	-	-	-	glycerin	glycerin	glycerin
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด (องศาเซลเซียส)	140	130	120	140	130	120
องศาที่สามารถโค้งงอไปถึง	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยมีรอยแตกแต่ไม่ขาดออกบริเวณจุดวางที่ปลายเส้น					

ตารางที่ 4.3 การเปรียบเทียบพารามิเตอร์ที่ส่งผลต่อความเปราะของเส้นยาที่ใช้ HPC MF ที่ความเร็วรอบการหมุน 40 รอบต่อนาที (ต่อ)

สูตรตำรับ	#43	#44	#45	#38	#46	#47
พารามิเตอร์						
พลาสติกไซเซออร์	PEG 400	PEG 400	PEG 400	TEC	TEC	TEC
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด (องศาเซลเซียส)	140	130	120	140	130	120
องศาที่สามารถโค้งงอไปถึง	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยมีรอยแตกแต่ไม่ขาดออกบริเวณจุดวางที่ปลายเส้น					

#### 4.1.4 ผลการวัดฟองอากาศภายในเส้นยา

##### 4.1.4.1 ผลของชนิดของพลาสติกไซเซอ์ต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยา

จากตารางที่ 4.4 เมื่อใช้ Eudragit® EPO ชนิดของพลาสติกไซเซอ์ที่ใช้จะมีผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยา โดยเมื่อใช้ TEC เป็นพลาสติกไซเซอ์ และใช้อุณหภูมิในการหลอมอัดรีดเส้นยา 150 องศาเซลเซียส จะมีฟองอากาศเกิดขึ้นจำนวน 2 ฟอง (สูตรตำรับที่ 5) แต่สามารถกำจัดฟองอากาศภายในเส้นยาได้โดยการลดอุณหภูมิในการหลอมอัดรีดเส้นยาลงร่วมกับการลดความเร็วรอบการหมุนของสกรู (สูตรตำรับที่ 14)

ในสูตรตำรับที่ใช้ PEG 400 เป็นพลาสติกไซเซอ์ ที่ความเร็วรอบการหมุนของสกรู 55 รอบต่อนาที และอุณหภูมิของการหลอมอัดรีดเส้นยาที่ 150 องศาเซลเซียส พบว่ามีฟองอากาศเกิดขึ้นจำนวน 1 ฟอง (สูตรตำรับที่ 7)

ในสูตรตำรับที่ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซอ์เลย ที่ความเร็วรอบการหมุนของสกรูเท่ากับ 40 รอบต่อนาที และอุณหภูมิของการหลอมอัดรีดเส้นยาที่ 120 องศาเซลเซียส พบว่ามีฟองอากาศเกิดขึ้นจำนวน 1 ฟอง (สูตรตำรับที่ 21)

และในสูตรตำรับที่ใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซอ์จะไม่ทำให้เกิดฟองอากาศขึ้นภายในเส้นยา เมื่อตั้งอุณหภูมิในการหลอมอัดรีดเส้นยาในช่วง 140 องศาเซลเซียสถึง 150 องศาเซลเซียส ดังนั้น glycerin จึงน่าจะเป็นพลาสติกไซเซอ์ที่เหมาะสมต่อการหลอมอัดรีดเส้นยา เนื่องจากไม่ทำให้เกิดฟองอากาศขึ้นภายในเส้นยา (สูตรตำรับที่ 6 สูตรตำรับที่ 8) จึงเลือกนำไปพัฒนาสูตรตำรับร่วมกับพอลิเมอร์ชนิดอื่นๆ ดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.4 การเปรียบเทียบชนิดของพลาสติกไซเซอ์ที่ส่งผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาที่ใช้ Eudragit® EPO

สูตรตำรับ	#5	#6	#7	#8	#14	#21
พลาสติกไซเซอ์	TEC	glycerin	PEG 400	glycerin	TEC	-
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด (องศาเซลเซียส)	150	150	150	140	140	120
ความเร็วรอบการหมุนของสกรู (รอบต่อนาที)	55	55	55	40	40	40
จำนวนฟองอากาศ/ 5 เซนติเมตร	2	0	1	0	0	1

##### 4.1.4.2 ผลของอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยา

ผลของการปรับเปลี่ยนอุณหภูมิที่ใช้ในการอัดรีดเส้นยาเป็นไปตามตารางที่ 4.5 คือทั้ง 7 สูตรตำรับไม่มีฟองอากาศภายในเส้นยา ดังนั้นสรุปได้ว่าเมื่อใช้ Eudragit® EPO และ HPC LF และใช้พลาสติกไซเซอ์เป็น glycerin ที่ความเร็วรอบการหมุนของสกรูเท่ากับ 40 รอบต่อนาที อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดไม่ส่งผลต่อการเกิดฟองอากาศภายในเส้นยา โดยสามารถใช้อุณหภูมิในการหลอมอัดรีดเส้นยาที่ใช้พอลิเมอร์ Eudragit® EPO ได้

ในช่วง 120 องศาเซลเซียสถึง 140 องศาเซลเซียส และในช่วง 120 องศาเซลเซียสถึง 170 องศาเซลเซียสในการหลอมอัดรีดเส้นยาที่ใช้พอลิเมอร์ HPC LF

ตารางที่ 4.5 การเปรียบเทียบอุณหภูมิที่ส่งผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาที่ใช้ glycerin เป็นพลาสติกไซเซอร์และความเร็วรอบการหมุนของสกรูเท่ากับ 40 รอบต่อนาที

สูตรตำรับ	Eudragit® EPO			HPC LF			
	#8	#9	#10	#15	#16	#17	#18
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด (องศาเซลเซียส)	140	130	120	170	140	130	120
จำนวนฟองอากาศ/5เซนติเมตร	0	0	0	0	0	0	0

นอกจากนี้จากการการปรับเปลี่ยนอุณหภูมิที่ใช้ในการอัดรีดเส้นยาตามตารางที่ 4.6 พบว่าอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดไม่ส่งผลต่อการเกิดฟองอากาศภายในเส้นยา เมื่อใช้ HPMC โดยสามารถใช้อุณหภูมิในการหลอมอัดรีดได้ในช่วง 140 องศาเซลเซียสถึง 180 องศาเซลเซียส ในทางกลับกันอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเส้นยาจะแปรผันตรงกับจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาเมื่อใช้พอลิเมอร์ชนิด PVA โดยถ้าผ่านการหลอมอัดรีดที่อุณหภูมิสูง 180 องศาเซลเซียส จะเกิดฟองอากาศมากถึง 10 ฟอง และพบจำนวนฟองอากาศลดน้อยลงเมื่อลดอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด

ตารางที่ 4.6 การเปรียบเทียบอุณหภูมิที่ส่งผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาที่ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซอร์และความเร็วรอบการหมุนของสกรูเท่ากับ 40 รอบต่อนาที

สูตรตำรับ	HPMC		PVA		
	#25	#26	#33	#34	#35
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด (องศาเซลเซียส)	140	180	190	180	170
จำนวนฟองอากาศ/5เซนติเมตร	0	0	10	9	2

#### 4.1.4.3 ผลของความเร็วยรอบการหมุนของสกรูที่ใช้ในการหลอมอัดรีดต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยา

โดยทั่วไปการปรับเปลี่ยนความเร็วยรอบการหมุนของสกรูที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเส้นยาที่ใช้ HPC LF หรือ Eudragit®RL PO โดยไม่ใช้พลาสติกไซเซอร์นั้น ในช่วงความเร็วยรอบการหมุนของสกรู 30 รอบต่อนาทีถึง 40 รอบต่อนาที จะไม่ทำให้เกิดฟองอากาศภายในเส้นยา เมื่อตั้งอุณหภูมิของการหลอมอัดรีดเส้นยาที่ 120 องศาเซลเซียส ดังตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 การเปรียบเทียบความเร็วรอบการหมุนของสกรูที่ส่งผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาที่ใช้พอลิเมอร์ต่างชนิดกัน

สูตรตำรับ	HPC LF		Eudragit®RL PO	
	#19	#20	#23	#24
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด (องศาเซลเซียส)	120	120	120	120
ความเร็วรอบการหมุนของสกรู (รอบต่อนาที)	40	30	40	30
จำนวนฟองอากาศ/5เซนติเมตร	0	0	0	0

4.1.4.4 ผลของชนิดของพลาสติกไซเซออร์และอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยา

จากการพัฒนาสูตรตำรับเส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC MF โดยใช้พลาสติกไซเซออร์ชนิดต่างๆ พบว่าโดยทั่วไปการไม่ใช้พลาสติกไซเซออร์และการใช้พลาสติกไซเซออร์ (glycerin, PEG 400) ไม่ทำให้เกิดฟองอากาศ เมื่อตั้งอุณหภูมิในการหลอมอัดรีดเส้นยาในช่วง 120 องศาเซลเซียสถึง 140 องศาเซลเซียส ยกเว้นเมื่อใช้ TEC เป็นพลาสติกไซเซออร์และใช้อุณหภูมิในการหลอมอัดรีดเส้นยาสูงถึง 140 องศาเซลเซียส พบว่ามีฟองอากาศเกิดขึ้นจำนวน 10 ฟอง (สูตรตำรับที่ 38) แต่สามารถกำจัดฟองอากาศภายในเส้นยาได้โดยการลดอุณหภูมิในการหลอมอัดรีดเส้นยาลง (สูตรตำรับที่ 46 สูตรตำรับที่ 47) ดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.8 การเปรียบเทียบตัวแปรที่ส่งผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาที่ใช้ HPC MF ที่ความเร็วรอบการหมุนของสกรูเท่ากับ 40 รอบต่อนาที

สูตรตำรับ	#27	#28	#29	#30	#31	#32
พลาสติกไซเซออร์	-	-	-	glycerin	glycerin	glycerin
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด (องศาเซลเซียส)	140	130	120	140	130	120
จำนวนฟองอากาศ/5เซนติเมตร	0	0	0	0	0	0

ตารางที่ 4.8 การเปรียบเทียบตัวแปรที่ส่งผลต่อจำนวนฟองอากาศภายในเส้นยาที่ใช้ HPC MF ที่ความเร็วรอบการหมุนของสกรูเท่ากับ 40 รอบต่อนาที (ต่อ)

สูตรตำรับ	#38	#46	#47	#43	#44	#45
พลาสติกไซเซออร์	TEC	TEC	TEC	PEG 400	PEG 400	PEG 400



อุณหภูมิที่ใช้ในการ หลอมอัดรีด (องศา เซลเซียส)	140	130	120	140	130	120
จำนวนฟองอากาศ/5 เซนติเมตร	10	0	0	0	0	0

#### 4.1.5 ผลการวัดความแข็ง (Hardness)

##### 4.1.5.1 ผลของชนิดของพลาสติกไซเซออร์ต่อความแข็งของเส้นยา

ตารางที่ 4.9 การเปรียบเทียบชนิดของพอลิเมอร์ที่ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซออร์ และผ่านการหลอมอัดรีดที่ช่วงอุณหภูมิและความเร็วรอบการหมุนของสกรูต่างๆ ที่ส่งผลต่อความแข็งของเส้นยา

สูตรตำรับ	#25	#26	#33	#34	#35
พารามิเตอร์					
ชนิดพอลิเมอร์	HPMC			PVA	
อุณหภูมิที่ใช้ในการ หลอมอัดรีด (องศา เซลเซียส)	140	180	190	180	170
ความเร็วรอบการ หมุนของสกรู (รอบ ต่อนาที)	40	40	40	40	40
ความแข็ง (กิโล ปอนด์)	6.9 ±1.26 (แตก)	6.8±1.92 (แตก)	16.49±3.32 (แตก)	14.29±4.13 (แตก)	15.54±2.26 (แตก)

ตารางที่ 4.9 การเปรียบเทียบชนิดของพอลิเมอร์ที่ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซออร์ และผ่านการหลอมอัดรีดที่ช่วงอุณหภูมิและความเร็วรอบการหมุนของสกรูต่างๆ ที่ส่งผลต่อความแข็งของเส้นยา (ต่อ)

สูตรตำรับ	#19	#20	#23	#24
พารามิเตอร์				
ชนิดพอลิเมอร์	HPC LF		Eudragit® RL PO	
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัด รีด (องศาเซลเซียส)	120	120	120	120
ความเร็วรอบการหมุนของสกรู (รอบต่อนาที)	40	30	40	30
ความแข็ง (กิโลปอนด์)	2.49±0.23 (งอ)	2.99±0.41 (งอ)	10.40±2.58 (แตก)	10.15±2.25 (แตก)

จากตารางที่ 4.9 แสดงให้เห็นว่าชนิดของพอลิเมอร์ส่งผลโดยตรงต่อค่าความแข็งของเส้นยา โดยพอลิเมอร์ PVA (ประมาณ 15 กิโลปอนด์) มีความแข็งมากกว่าพอลิเมอร์ Eudragit® RL PO (ประมาณ 10 กิโลปอนด์) พอลิเมอร์ HPMC (ประมาณ 7 กิโลปอนด์) และพอลิเมอร์ HPC LF (ประมาณ 2 กิโลปอนด์) ตามลำดับ พบว่าการปรับเปลี่ยนอุณหภูมิในการหลอมอัดรีดพอลิเมอร์ HPMC ในช่วง 140 องศาเซลเซียสถึง 180 องศาเซลเซียส (สูตรตำรับที่ 25 และสูตรตำรับที่ 26) และสำหรับพอลิเมอร์ PVA ในช่วง 170 องศาเซลเซียสถึง 190 องศาเซลเซียส (สูตรตำรับที่ 33 สูตรตำรับที่ 34 และสูตรตำรับที่ 35) ไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความแข็งอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การปรับเปลี่ยนความเร็วรอบการหมุนของสกรูจาก 40 รอบต่อนาทีเป็น 30 รอบต่อนาที ดังในสูตรตำรับเส้นยา HPC LF (สูตรตำรับที่ 19 และสูตรตำรับที่ 20) และเส้นยา Eudragit® RL PO (สูตรตำรับที่ 23 และสูตรตำรับที่ 24) ไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความแข็งของเส้นยาเช่นเดียวกัน กล่าวคือค่าความแข็งขึ้นตรงกับชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้เป็นสำคัญ ในกรณีที่ไม่มีการใช้พลาสติกไซเซอร์ในตำรับ

ตารางที่ 4.10 การเปรียบเทียบอุณหภูมิที่ส่งผลต่อความแข็งของเส้นยาที่ใช้ Eudragit® EPO และใช้ glycerin และ TEC เป็นพลาสติกไซเซอร์ ที่ใช้ความเร็วรอบการหมุนของสกรูในช่วง 40 รอบต่อนาทีถึง 55 รอบต่อนาที

สูตรตำรับ	#5	#6	#8	#9	#10
พารามิเตอร์					
ชนิดพลาสติกไซเซอร์	TEC	glycerin	glycerin	glycerin	glycerin
อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด (องศาเซลเซียส)	155	155	140	130	120
ความเร็วรอบการหมุนของสกรู (รอบต่อนาที)	55	55	40	40	40
ความแข็ง (กิโลปอนด์)	2.88±0.34 (งอ3, แตก2)	2.67±0.27 (งอ)	1.47±0.24 (งอ)	3.76±0.71 (งอ4, แตก1)	6.52±0.99 (งอ4, แตก1)

#### 4.1.5.2 เส้นยาจากพอลิเมอร์ Eudragit® EPO

ในทางกลับกันการใช้พลาสติกไซเซอร์ TEC, PEG 400, glycerin ร่วมกับการใช้ Eudragit® EPO (ตารางที่ 4.10) ทำให้ได้ค่าความแข็งของเส้นยาที่แตกต่างกันไป เมื่อปรับเปลี่ยนอุณหภูมิในการหลอมอัดรีด โดยหากใช้อุณหภูมิต่ำลงทุกช่วงอุณหภูมิ 10 องศาเซลเซียส (140, 130, 120 องศาเซลเซียส ตามลำดับ) ดังสูตรตำรับที่ 8 สูตรตำรับที่ 9 และสูตรตำรับที่ 10 จะให้ค่าความแข็งของเส้นยาที่เพิ่ม (1.5, 3.8, 6.5 กิโลปอนด์ ตามลำดับ) ดังนั้นอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดมีผลต่อความแข็งของเส้นยา โดยมีความสัมพันธ์กันเชิงผกผัน เป็นที่น่าสังเกตว่าการเปลี่ยนพลาสติกไซเซอร์เป็น TEC และ glycerin ผ่านอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด 155 องศาเซลเซียส ที่

ความเร็วรอบการหมุนของสกรู 55 รอบต่อนาที ให้ค่าความแข็งที่ไม่สัมพันธ์กับข้างต้น แต่มีความสัมพันธ์กันโดยให้ค่าความแข็งในช่วง 2.7 กิโลปอนด์เหมือนกัน (สูตรตำรับที่ 5 และสูตรตำรับที่ 6) ดังนั้นชนิดของพลาสติกไซเซออร์อาจไม่มีผลต่อความแข็งของเส้นยาจากพอลิเมอร์ Eudragit® EPO

#### 4.1.5.3 เส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC LF

การใช้หรือไม่ใช้พลาสติกไซเซออร์ในสูตรตำรับเส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC LF จะให้เส้นยาที่มีค่าความแข็งที่ต่างกัน ดังตารางที่ 4.11 โดยผลของการใช้พลาสติกไซเซออร์ glycerin (สูตรตำรับที่ 18) คือ เส้นยาไม่สามารถวัดค่าความแข็งได้ เนื่องจากการใช้พลาสติกไซเซออร์จะส่งผลให้พอลิเมอร์มีความยืดหยุ่นหรือมีความอ่อนนุ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับการไม่ใช้พลาสติกไซเซออร์<sup>1</sup> ส่วนสูตรตำรับที่มีการใช้พลาสติกไซเซออร์ (สูตรตำรับที่ 19 สูตรตำรับที่ 49 สูตรตำรับที่ 50 และสูตรตำรับที่ 51) นั้น สามารถวัดค่าความแข็งของเส้นยาได้อยู่ในช่วง 2.21-2.49 กิโลปอนด์ กล่าวคือการวัดค่าความแข็งด้วยวิธีการทดลอง in-house นี้ สามารถประเมินค่าความแข็งเบื้องต้นของเส้นยาได้

ตารางที่ 4.11 การเปรียบเทียบชนิดของพลาสติกไซเซออร์ที่ส่งผลต่อความแข็งของเส้นยาที่ใช้ HPC LF ที่ใช้อุณหภูมิในการหลอมอัดรีด 120 องศาเซลเซียส และใช้ความเร็วรอบการหมุนของสกรู 40 รอบต่อนาที

สูตรตำรับ	#18	#19	#49	#50	#51
พารามิเตอร์					
ชนิดพลาสติกไซเซออร์	glycerin	-	-	-	-
ความแข็ง (กิโลปอนด์)	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมีความเหนียวไม่แตกหัก	2.49±0.23 (งอ)	2.48±0.24 (งอ)	2.32±0.17 (งอ)	2.21±0.32 (งอ)

#### 4.1.5.4 เส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC MF

อย่างไรก็ตามการวัดค่าความแข็งด้วยวิธี in-house ยังพบข้อจำกัดอยู่บ้างจากการศึกษาเส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC MF (ตารางที่ 4.12) เมื่อใช้พลาสติกไซเซออร์เป็น glycerin ในสูตรตำรับที่ใช้อุณหภูมิในการหลอมอัดรีด 120 องศาเซลเซียสถึง 140 องศาเซลเซียส พบว่าได้ค่าความแข็งที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน จาก 3 กิโลปอนด์ เมื่อผ่านอุณหภูมิในการหลอมอัดรีด 140 องศาเซลเซียส (สูตรตำรับที่ 30) เพิ่มขึ้นมากกว่า 20 กิโลปอนด์ เมื่อผ่านอุณหภูมิในการหลอมอัดรีด 120 องศาเซลเซียส และ 130 องศาเซลเซียส (สูตรตำรับที่ 31 และสูตรตำรับที่ 32) ซึ่งความสัมพันธ์ของค่าความแข็งที่เพิ่มขึ้นเมื่อลดอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับผลการทดลองในเส้นยาที่ใช้ Eudragit® EPO (สูตรตำรับที่ 8 สูตรตำรับที่ 9 และสูตรตำรับที่ 10 ดังตารางที่ 4.10) แต่ไม่สามารถวัดค่าความแข็งในสูตรตำรับที่ใช้พลาสติกไซเซออร์เป็น TEC และ PEG 400 ในช่วงอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเดียวกัน (120 องศาเซลเซียสถึง 140 องศาเซลเซียส) พบว่าเส้นยาที่ได้มีความเหนียว ไม่แตกหักทั้งหมด จึงไม่สามารถจำแนกค่าความแข็งของเส้นยาทั้ง 6 สูตรตำรับด้วยการทดสอบแบบ in-house

ดังนั้นค่าความแข็งของเส้นยาสามารถเปลี่ยนแปลงได้จากการปรับเปลี่ยนชนิดของพลาสติกไซเซอร์ อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงค่าความแข็งของเส้นยานี้กับความเร็รรอบการหมุนของสกรู

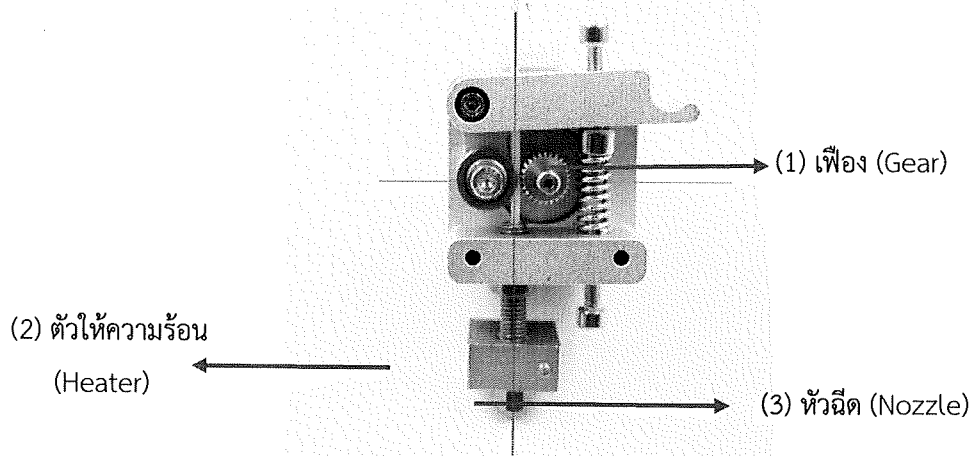
ตารางที่ 4.12 การเปรียบเทียบชนิดของพลาสติกไซเซอร์ที่ส่งผลต่อความแข็งของเส้นยาที่ใช้ HPC MF ที่ความเร็รรอบการหมุนของสกรู 40 รอบต่อนาที

สูตรตำรับ พารามิเตอร์	#30	#31	#32	#43	#44	#45	#38	#46	#47
ชนิดพลาสติกไซเซอร์	glycerin	glyc erin	glyc erin	PEG 400	PEG 400	PEG 400	TEC	TEC	TEC
อุณหภูมิที่ใช้ในการ หลอมอัดรีด (องศา เซลเซียส)	140	130	120	140	130	120	140	130	120
ความแข็ง (กิโล ปอนด์)	2.90 ± 0.31 (งอ)	>20	>20	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมีความเหนียว ไม่แตกหัก					

## 4.2 ผลการพิมพ์เส้นยาสามมิติ (3D printing)

### 4.2.1 ผลการทดลองการใส่เส้นที่มีตัวยอนโดเมทาซินที่ได้จากการทดลองเข้าเครื่องพิมพ์ 3 มิติ

การใส่เส้นที่มีตัวยอนโดเมทาซินที่ได้จากการทดลองเข้าเครื่องพิมพ์ 3 มิติ จะถูกจำกัดใน 3 ส่วนของส่วนประกอบของเครื่องพิมพ์ ดังที่เห็นในรูปที่ 4.11 คือ 1. เฟือง (gear) 2. ตัวให้ความร้อน (heater) และ 3. หัวฉีด (nozzle) ของเครื่องพิมพ์ 3 มิติ จึงทำการประเมินและบันทึกผลที่ได้จากการพิมพ์ในหัวข้อความสามารถในการผ่านเข้า-ออกบริเวณ 3 ส่วนดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้ระดับความร้อนบริเวณหัวฉีดซึ่งควบคุมโดยการตั้งค่าอุณหภูมิช่วงต่างๆ ยังส่งผลต่อความสามารถในการผ่านเข้า-ออกของเส้นยา เนื่องจากความร้อนที่เหมาะสมจะหลอมเส้นยาให้เหลวและสามารถไหลผ่านหัวฉีด เพื่อมาขึ้นรูป 3 มิติบริเวณ platform ได้



รูปที่ 4.11 ส่วนหัวพิมพ์ในเครื่องพิมพ์ 3 มิติ (1) เฟือง (Gear) (2) ตัวให้ความร้อน (Heater) (3) หัวฉีด (Nozzle)

ตารางที่ 4.13 การใส่เส้นที่มีด้วยอินโดเมทาซินที่ได้จากการทดลองเข้าเครื่องพิมพ์ 3 มิติ

เส้นยาที่ได้จากการทดลองที่	อุณหภูมิหัวฉีด (องศาเซลเซียส)	หัวข้อ		
		ผ่านเข้าเฟือง	ผ่านเข้าตัวให้ความร้อน	ผ่านออกมาจากหัวฉีด
15	180	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
	190	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
	200	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
16	180	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
	190	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
	200	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
17	180	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
	190	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
	200	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
18	190	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
	200	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
	250	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน (5 เซนติเมตร)
19	150	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน (2 มิลลิเมตร)
	155	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน

				(25 เซนติเมตร)
	160	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
20	150	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน (1 เซนติเมตร)
	155	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน (50 เซนติเมตร)
	160	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
21	150	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	155	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	160	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
23	150	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	155	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	160	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
24	150	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	155	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	160	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
25	150	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	155	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	160	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
26	150	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	155	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	160	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
27	150	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	160	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	170	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
28	150	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	160	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	170	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
30	150	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน



45	150	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
	160	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
	170	ผ่าน	ผ่าน	ไม่ผ่าน
	230	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน (9 เซนติเมตร)
46	150	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	160	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	170	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
47	150	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	160	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
	170	ผ่าน	ไม่ผ่าน	ไม่ผ่าน
49	160	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
50	160	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
51	160	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
52	200	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
	210	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
	220	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน
	240	ผ่าน	ผ่าน	ผ่าน

จากข้อมูลสูตรตำรับที่ 18 เส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC LF ในตารางที่ 4.13 ชี้ให้เห็นว่าการเพิ่มอุณหภูมิบริเวณหัวฉีดจาก 150 องศาเซลเซียสเป็น 250 องศาเซลเซียส สามารถช่วยให้เส้นยาไหลผ่านหัวฉีดออกมาได้ ส่วนสูตรตำรับที่ 19 และสูตรตำรับที่ 20 เส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC LF พบว่าการเพิ่มอุณหภูมิบริเวณหัวฉีดที่ละ 5 องศาเซลเซียส จาก 150 องศาเซลเซียสเป็น 160 องศาเซลเซียส ช่วยให้เส้นยาไหลผ่านหัวฉีดได้ดีขึ้น แต่ในสูตรตำรับที่ 45 เส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC MF ต้องเพิ่มอุณหภูมิบริเวณหัวฉีดมากถึง 80 องศาเซลเซียส จาก 150 องศาเซลเซียสเป็น 230 องศาเซลเซียส จึงทำให้เส้นยาไหลออกมาได้ ข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าพอลิเมอร์แต่ละชนิดต้องการความร้อนเพื่อใช้ในการหลอมเส้นยาต่างกัน ทั้งนี้จากการสังเกตพบว่าพอลิเมอร์ที่มีค่าความหนืดมาก ต้องตั้งค่าอุณหภูมิบริเวณหัวฉีดสูงกว่าพอลิเมอร์ที่มีค่าความหนืดน้อย ดังเช่น สูตรตำรับที่ 18 สูตรตำรับที่ 19 และสูตรตำรับที่ 20 เส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC LF เป็นพอลิเมอร์ที่มีค่าความหนืดเท่ากับ 126 มิลลิปาสคาลวินาที<sup>1</sup> จึงใช้อุณหภูมิบริเวณหัวฉีดต่ำกว่าในสูตรตำรับที่ 45 ซึ่งเป็นเส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC MF ที่พอลิเมอร์มีค่าความหนืดเท่ากับ 6300 มิลลิปาสคาลวินาที<sup>43</sup>



อย่างไรก็ตามมีหลายสูตรตำรับไม่สามารถผ่านเข้า-ออกจากเครื่องพิมพ์ 3 มิติได้ เนื่องจากเส้นยาที่ได้จากสูตรตำรับนั้นๆ มีคุณสมบัติที่ไม่เหมาะสม ได้แก่ ขนาดของเส้นยามีขนาดใหญ่เกินกว่าที่จะผ่านเพียงลงไปยังตัวให้ความร้อนได้หรือขนาดของเส้นยาเล็กเกินที่เส้นยาจะไปสัมผัสกับตัวให้ความร้อน ทำให้เส้นยาไม่เกิดการหลอม เส้นยาที่มีความเปราะแตกหักง่าย มีความแข็งที่ไม่เหมาะสม และเส้นยาไม่มีความยืดหยุ่น



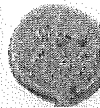
จากการทำการทดลองการใส่เส้นที่มีตัวยาเข้าเครื่องพิมพ์ 3 มิติ (ตารางที่ 4.13) พบว่าเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่สามารถถูกใส่ผ่านเฟือง ผ่านเข้าตัวให้ความร้อน และผ่านหัวฉีดออกมาได้อย่างต่อเนื่อง มี 5 สูตรตำรับคือเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินที่ได้จากการทดลองสูตรตำรับที่ 19 สูตรตำรับที่ 20 สูตรตำรับที่ 49 สูตรตำรับที่ 51 ที่ใช้พอลิเมอร์ HPC LF และสูตรตำรับที่ 52 ที่ใช้พอลิเมอร์ Eudragit® EPO โดยสูตรตำรับที่ 19 สูตรตำรับที่ 20 สูตรตำรับที่ 49 และสูตรตำรับที่ 51 เส้นยาจะถูกหลอมแล้วฉีดออกมาได้อย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิ 160 องศาเซลเซียส ลักษณะเส้นที่ได้มีสีเหลืองใส ลักษณะเป็นฟองเดือดตลอดทั้งเส้น ส่วนในสูตรตำรับที่ 52 เส้นยาจะถูกหลอมแล้วฉีดออกมาได้อย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิตั้งแต่ 200 องศาเซลเซียสถึง 240 องศาเซลเซียส การตั้งค่าอุณหภูมิบริเวณหัวฉีดที่เหมาะสมจึงเป็นปัจจัยสำคัญในการควบคุมความสามารถในการพิมพ์เส้นยา

สรุปจากเส้นยาทั้ง 5 สูตรตำรับที่สามารถผ่านเข้าเครื่องพิมพ์สามมิติและสามารถหลอมแล้วฉีดออกมาได้ว่าเส้นยาควรมีคุณสมบัติพื้นฐานคือ มีเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ในช่วง 1.45 มิลลิเมตรถึง 1.57 มิลลิเมตร สามารถโค้งงอได้โดยไม่เปราะแตกหรือขาดออกจากกัน มีความยืดหยุ่นอยู่ในช่วงที่เหมาะสมคือ เส้นสามารถติดกลับมาได้อยู่ในช่วง 25 องศาถึง 40 องศา ภายในเส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซินต้องไม่มีฟองอากาศเกิดขึ้น และมีความแข็งแรงของเส้นยาอยู่ในช่วง 2.21 กิโลปอนด์ ถึง 6.60 กิโลปอนด์ นอกจากนี้สูตรตำรับที่ 19 สูตรตำรับที่ 20 สูตรตำรับที่ 49 สูตรตำรับที่ 51 เป็นสูตรตำรับที่มีสัดส่วนพอลิเมอร์ ยา และพลาสติกไซเซอร์ที่เหมือนกัน คือ HPC LF 90 ส่วน ตัวยาอินโดเมทาซิน 10 ส่วน และไม่มีการใช้พลาสติกไซเซอร์ อีกทั้งผลิตเป็นเส้นยาได้ในสภาวะเดียวกันทั้งอุณหภูมิในการหลอมอัดรีดที่ 120 องศาเซลเซียส และความเร็วรอบการหมุนของสกรูเท่ากับ 40 รอบต่อนาที แสดงถึงความสามารถในการผลิตซ้ำที่ทำให้ได้เส้นยาที่มีความสามารถในการผ่านเข้า-ออกผ่านเครื่องพิมพ์สามมิติได้ เส้นยาที่สามารถถูกหลอมและผ่านออกมาจากหัวฉีดได้ทั้ง 5 สูตรตำรับนี้จึงถูกคัดเลือกเพื่อนำมาทำการศึกษาต่อในขั้นตอนการพิมพ์เม็ดยาสามมิติ


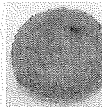
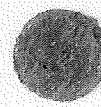
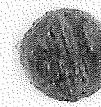
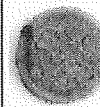
#### 4.2.2 ผลการขึ้นรูปเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติ

ในกระบวนการขึ้นรูปเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติสามารถตั้งค่าตัวแปรของเครื่องพิมพ์สามมิติ ได้แก่ อุณหภูมิของหัวฉีด (extruder temperature) อุณหภูมิของแท่นวาง (platform temperature) ความสูงของแต่ละชั้นที่มีการขึ้นรูป (layer height) อัตราเร็วการเคลื่อนที่ของหัวพิมพ์ (travel speed) อัตราเร็วการเคลื่อนที่ของหัวพิมพ์ในแนวแกน Z (Z-axis travel speed) ความแน่นของวัตถุ (Infill) เป็นต้น จากตารางที่ 4.14 ได้ทำการศึกษาปัจจัยของอุณหภูมิของหัวฉีดเป็นหลัก และทำการคงค่าของตัวแปรอื่นไว้ที่ค่าคงที่ทุกการทดลองกับเส้นยาที่ได้จากการทดลองที่ 49 การทดลองที่ 51 ซึ่งเป็นเส้นยาจากพอลิเมอร์ HPC LF ที่ผ่านกระบวนการอัดรีดภายใต้การควบคุมพารามิเตอร์เดียวกัน

ตารางที่ 4.14 ค่าตัวแปรที่ใช้ในการขึ้นรูปเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติของแต่ละการทดลอง

เส้นยาจากการทดลองที่	49				51
การทดลองที่	# 1	#2	#3	#4	#5
พารามิเตอร์					
Extruder Temperature (°C)	160	200	230	240	240
Platform Temperature (°C)	90	90	90	90	90
Layer Height (mm)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Travel Speed (mm/s)	150	150	150	150	150
Z-axis Travel Speed (mm/s)	23	23	23	23	23
Minimum Layer Duration (s)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Infill (%)	100	100	100	100	100
เม็ดยาที่พิมพ์ขึ้นรูปได้	-	-			

ตารางที่ 4.14 ค่าตัวแปรที่ใช้ในการขึ้นรูปเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติของแต่ละการทดลอง(ต่อ)

เส้นยาจากการทดลองที่	51				
การทดลองที่	#6	#7	#8	#9	#10
พารามิเตอร์					
Extruder Temperature (°C)	240	220	240	240	240
Platform Temperature (°C)	90	90	90	90	90
Layer Height (mm)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Travel Speed (mm/s)	150	150	150	150	150
Z-axis Travel Speed (mm/s)	23	23	23	23	23
Minimum Layer Duration (s)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Infill (%)	100	100	100	100	100
เม็ดยาที่พิมพ์ขึ้นรูปได้					

ตารางที่ 4.15 ผลของขนาดเม็ดยาแต่ละเม็ดที่ผลิตได้

การทดลอง ที่	น้ำหนักเม็ดยา (กรัม)	ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง (มิลลิเมตร)	ความหนา (มิลลิเมตร)

1	-	15	3.0
2	-	15	3.0
3	0.498	15	3.0
4	0.460	15	3.0
5	0.456	15	3.0
6	0.430	15	3.0
7	0.152	15	0.9
8	0.499	15	3.0
9	0.507	15	3.0
10	0.512	15	3.0

การทดลองการพิมพ์เส้นยาที่ได้จากการทดลองที่ 49 พบว่าในการทดลองขึ้นรูปเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติครั้งที่ 1 และการทดลองครั้งที่ 2 สามารถนำเส้นยาเข้าเครื่อง 3D print ได้ แต่ไม่สามารถพิมพ์ออกมาเป็นเม็ดยาได้ เนื่องจากอุณหภูมิสูงไม่พอที่จะหลอมสารให้ฉีดออกมาจากหัวฉีดได้ทัน ทำให้ไม่สามารถปฏิบัติการได้สำเร็จ จึงมีการปรับอุณหภูมิที่ใช้ในการทำการทดลองขึ้นในการทำการทดลองครั้งที่ 3 และการทดลองครั้งที่ 4 ซึ่งในการทดลองที่ 3 ใช้อุณหภูมิของหัวฉีด 230 องศาเซลเซียส ให้ผลคือสามารถพิมพ์เส้นยาให้ออกมาอยู่ในรูปยาเม็ดได้ ลักษณะของเม็ดยาที่ได้มีลักษณะกลม ภายในตัน เม็ดยาที่ได้มีสีเหลืองขุ่น สารที่ถูกฉีดออกมาจากหัวฉีดออกมาค่อนข้างต่อเนื่อง ขนาดช่วงบางเล็กน้อย ทำให้ผิวของเม็ดยาที่ได้มีลักษณะที่ไม่ค่อยเรียบ มีช่องว่างเกิดขึ้นบ้างเล็กน้อย จึงทำการเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้นอีก 10 องศาเซลเซียสในการทดลองครั้งที่ 4 โดยใช้อุณหภูมิของหัวฉีด 240 องศาเซลเซียส ให้ผลคือสามารถพิมพ์เส้นยาให้ออกมาอยู่ในรูปยาเม็ดได้ ลักษณะของเม็ดยาที่ได้มีลักษณะกลม ภายในตัน เม็ดยาที่ได้มีสีเหลืองขุ่น สีเข้มกว่าการทดลองครั้งที่ 3 สารที่ถูกฉีดออกมาจากหัวฉีดออกมาค่อนข้างต่อเนื่องกว่าการทดลองครั้งที่ 3 เนื่องจากการปรับอุณหภูมิให้สูงขึ้นสามารถช่วยให้สารหลอมและไหลออกมาได้ดีขึ้น แต่ผิวของเม็ดยาที่ได้ยังคงมีลักษณะไม่ค่อยเรียบ ยังมีช่องว่างที่เกิดจากการที่สารไหลออกมาไม่ต่อเนื่องอยู่บ้างเล็กน้อย

จากการทดลองการพิมพ์เส้นยาที่ได้จากการทดลองที่ 51 พบว่าในการทดลองขึ้นรูปเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติครั้งที่ 5 สามารถพิมพ์เส้นยาให้ออกมาอยู่ในรูปยาเม็ดได้ ลักษณะของเม็ดยาที่ได้มีลักษณะกลม ภายในตัน เม็ดยาที่ได้มีสีเหลืองขุ่น สีเข้ม มีบางส่วนเป็นสีน้ำตาลเข้ม สีของเม็ดยามีสีเข้มกว่าการทดลองครั้งที่ 4 ที่ใช้เส้นยาจากการทดลองที่ 49 สารสามารถหลอมและไหลออกมาได้ แต่มีขนาดช่วงบางบางช่วง ทำให้ผิวของเม็ดยาที่ได้มีลักษณะไม่ค่อยเรียบ และมีช่องว่างที่เกิดจากการที่สารไหลออกมาไม่ต่อเนื่องอยู่บ้างเล็กน้อย และเมื่อทำการทดลองซ้ำในการทดลองขึ้นรูปเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติครั้งที่ 6 ใช้สภาวะเดิมในการพิมพ์สามมิติ พบว่าสามารถพิมพ์เส้นยาให้ออกมาอยู่ในรูปยาเม็ดได้ ลักษณะของเม็ดยาที่ได้มีลักษณะกลม ภายในตัน เม็ดยาที่ได้มีสีเหลืองขุ่น

สีเข้ม มีบางส่วนเป็นสีน้ำตาลเข้ม สีของเม็ดยามีสีอ่อนกว่าการทดลองที่ 5 สารสามารถหลอมและไหลออกมาได้ แต่มีขาดช่วงบ้างบางช่วง ทำให้ผิวของเม็ดยาที่ได้มีลักษณะไม่ค่อยเรียบ และมีช่องว่างที่เกิดจากการที่สารไหลออกมาไม่ต่อเนื่องอยู่บ้างเล็กน้อย ส่วนเม็ดยาที่ได้จากการทดลองครั้งที่ 8 ครั้งที่ 9 และครั้งที่ 10 นั้นจะมีลักษณะเหมือนกับเม็ดยาที่ได้จากการทดลองขึ้นรูปเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติครั้ง 5

อย่างไรก็ตามการทดลองการพิมพ์เส้นยาที่ได้จากการการทดลองที่ 51 ในครั้งที่ 7 พบว่าสามารถขึ้นรูปเม็ดยาโดยพิมพ์เส้นยาให้ออกมาจากหัวฉีดได้ แต่ไม่สามารถพิมพ์เป็นเม็ดยาได้สำเร็จ พิมพ์เม็ดยาได้ประมาณ 30 เปอร์เซนต์ของเม็ดยา เนื่องจากเส้นยาหลอมไม่ดีพอ ทำให้เกิดการตันที่หัวฉีด ลักษณะของเม็ดยาที่ได้มีลักษณะกลม เป็นสีเหลืองขุ่น สีเข้ม มีบางส่วนเป็นสีน้ำตาลเข้ม

เม็ดยาที่ผ่านการขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติโดยใช้รูปแบบเม็ดยาที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเท่ากับ 15 มิลลิเมตร และความหนา 3 มิลลิเมตร มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางและความหนาคงที่และเป็นไปตามค่าที่ตั้งไว้บนรูปแบบที่สร้างไว้ พบไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดไม่ว่าจะเป็นการหดหรือขยายขนาดจากค่าที่ตั้งไว้ แต่น้ำหนักของเม็ดยาที่พิมพ์ได้มีการเปลี่ยนแปลงบ้างเล็กน้อย เนื่องจากความไม่สม่ำเสมอระหว่างการขึ้นรูปเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติ ดังแสดงในตารางที่ 4.15 จึงนำเม็ดยาที่ผลิตได้ไปทำศึกษาการปลดปล่อยตัวยาต่อไป

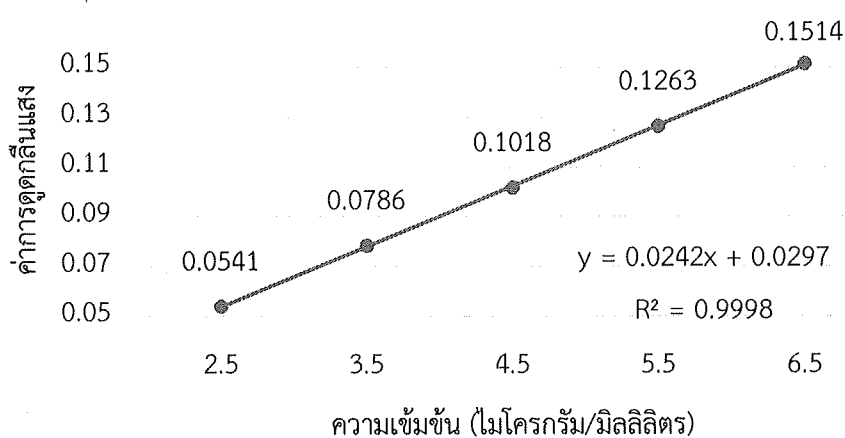
#### 4.3 ผลการศึกษาอัตราการละลาย (Dissolution) ของเม็ดยาอินโดเมทาซินที่เตรียมได้จากการพิมพ์

##### 4.3.1 กราฟมาตรฐานของสารละลายอินโดเมทาซินมาตรฐานใน Phosphate buffer pH 7.2 ที่ค่าการดูดกลืนแสง 318 นาโนเมตร

ตารางที่ 4.16 ผลการวิเคราะห์สารละลายอินโดเมทาซินมาตรฐานใน Phosphate buffer pH 7.2 ที่ค่าการดูดกลืนแสง 318 นาโนเมตร

ครั้งที่	ความเข้มข้น (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)				
	2.5	3.5	4.5	5.5	6.5
1	0.0541	0.0788	0.1019	0.1263	0.1514
2	0.0541	0.0785	0.1018	0.1262	0.1515
3	0.0542	0.0785	0.1019	0.1263	0.1512
เฉลี่ย	0.0541	0.0786	0.1018	0.1263	0.1514

เมื่อนำข้อมูลที่ได้ไปพล็อตกราฟระหว่างค่าการดูดกลืนแสง (แกน y) และความเข้มข้นของสารละลายอินโดเมทาซิน (แกน x) จะได้กราฟความเข้มข้นมาตรฐานของสารละลายอินโดเมทาซินใน Phosphate buffer pH 7.2 ดังแสดงในรูปที่ 4.12 และเมื่อนำผลที่ได้มาหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงด้วยวิธี linear regression analysis จะได้ว่าที่ค่าการดูดกลืนแสง 318 นาโนเมตร ได้สมการเส้นตรงคือ  $y = 0.0242x + 0.0297$  โดยมีค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ ( $R^2$ ) = 0.9998



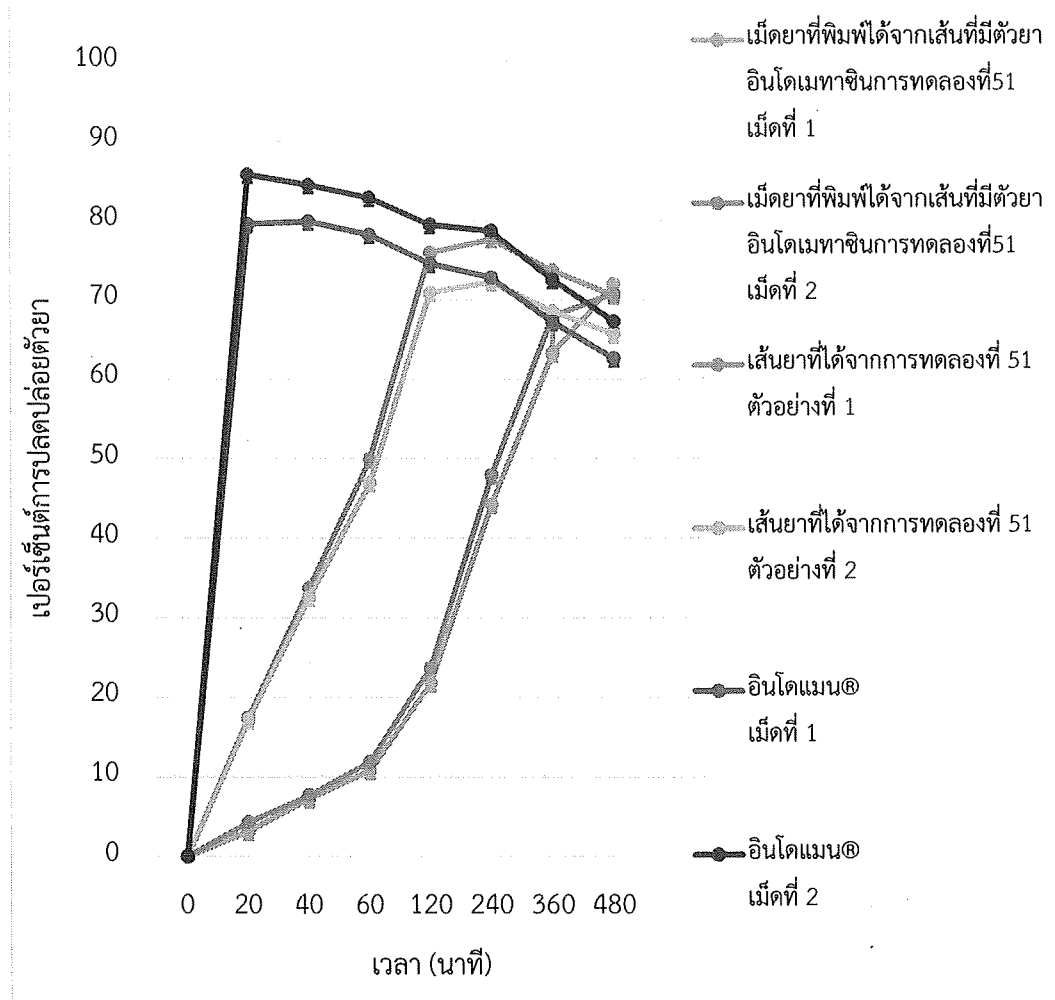
รูปที่ 4.12 กราฟมาตรฐาน (standard curve) ของสารละลายอินโดเมทาซินมาตรฐานใน Phosphate buffer pH 7.2

#### 4.3.2 ทดสอบการละลายของเม็ดยาอินโดเมทาซินที่พิมพ์สามมิติ เส้นที่มีตัวยาอินโดเมทาซิน และยาแคปซูลอินโดแมน®

ตารางที่ 4.17 ผลการวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาอินโดเมทาซิน ที่ค่าการดูดกลืนแสง 318 นาโนเมตร

ที่มา	นาที่ที่สุ่มตัวอย่าง	ค่าการดูดกลืนแสง	ความเข้มข้น (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยา (%)
อินโดแมน® เม็ดที่ 1	20 นาที	0.6717	26.529	79.59
	30 นาที	0.6743	26.636	79.91
	40 นาที	0.6606	26.070	78.21
	120 นาที	0.6310	24.847	74.54
	240 นาที	0.6168	24.260	72.78
	360 นาที	0.5712	22.376	67.13
	480 นาที	0.5341	20.843	62.523
อินโดแมน® เม็ดที่ 2	20 นาที	0.7221	28.611	85.83
	40 นาที	0.7116	28.178	84.53
	60 นาที	0.6985	27.636	82.91
	120 นาที	0.7221	26.496	79.49
	240 นาที	0.7116	26.231	78.69
	360 นาที	0.6145	24.165	72.50
	480 นาที	0.5720	22.409	67.23

เม็ดยาที่พิมพ์ได้ จากเส้นที่มีตัวยา อินโดเมทาซิน การทดลองที่ 51 เม็ดยี่ 1	20 นาที	0.0814	2.136	3.16
	40 นาที	0.1479	4.884	7.22
	60 นาที	0.2069	7.322	10.83
	120 นาที	0.3861	14.727	21.77
	240 นาที	0.7549	29.967	44.31
	360 นาที	1.0646	42.764	63.23
	480 นาที	1.2074	48.665	71.95
เม็ดยาที่พิมพ์ได้ จากเส้นที่มีตัวยา อินโดเมทาซิน การทดลองที่ 51 เม็ดยี่ 2	20 นาที	0.1003	2.917	4.27
	40 นาที	0.1564	5.236	7.67
	60 นาที	0.2258	8.103	11.86
	120 นาที	0.4214	16.186	23.70
	240 นาที	0.8228	32.773	47.98
	360 นาที	1.1516	46.360	67.87
	480 นาที	1.1997	48.347	70.78
เส้นยาที่ได้จาก การทดลองที่ 51 ตัวอย่างที่ 1	20 นาที	0.3133	11.719	17.40
	40 นาที	0.5798	22.731	33.74
	60 นาที	0.8439	33.645	49.94
	120 นาที	1.2676	51.153	75.93
	240 นาที	1.2954	52.302	77.63
	360 นาที	1.2309	49.636	73.68
	480 นาที	1.1784	47.467	70.46
เส้นยาที่ได้จาก การทดลองที่ 51 ตัวอย่างที่ 2	20 นาที	0.3146	11.773	17.14
	40 นาที	0.5705	22.347	32.53
	60 นาที	0.8102	32.252	46.94
	120 นาที	1.2081	48.694	70.88
	240 นาที	1.2306	49.624	72.23
	360 นาที	1.1684	47.054	68.49
	480 นาที	1.1209	45.091	65.63



รูปที่ 4.13 ผลการประเมินเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวของยาอินโดเมทาซิน (%Drug release)

จากผลการทดลองประเมินอัตราการละลายของยาอินโดเมทาซินด้วยวิธี UV spectrophotometry พบว่าเม็ดยาอินโดเมทาซินอินโดแมน® สามารถปลดปล่อยตัวยาอินโดเมทาซินออกมาได้มากที่สุดที่ความเข้มข้นเฉลี่ย 82.71 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณตัวยาอินโดเมทาซินที่ควรจะมีเมื่อคำนวณจากน้ำหนักทั้งหมดของเม็ดยาที่น้ำหนักที่ 20 หลังจากนั้นอัตราการละลายเริ่มลดลงตั้งแต่นาทีที่ 40-480

ส่วนเม็ดยาอินโดเมทาซินที่ได้จากการพิมพ์ 3 มิติโดยใช้เส้นยาที่มีตัวยาอินโดเมทาซินตำรับที่ 51 มีอัตราการละลายที่ค่อยๆ เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องตั้งแต่นาทีที่ 20-360 และเริ่มเพิ่มขึ้นอย่างช้าลงในช่วงเวลา 360-480 นาที โดยเม็ดยาอินโดเมทาซินที่ได้จากการพิมพ์ 3 มิติที่ใช้เส้นยาที่มีตัวยาอินโดเมทาซินตำรับที่ 51 สามารถปลดปล่อยตัวยาอินโดเมทาซินออกมาได้มากที่สุดที่ความเข้มข้นเฉลี่ย 71.37 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณตัวยาอินโดเมทาซินที่ควรจะมีเมื่อคำนวณจากน้ำหนักทั้งหมดของเม็ดยาที่น้ำหนักที่ 480

และเส้นยาที่ได้จากการทดลองที่ 51 มีอัตราการละลายที่ค่อยๆ เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องตั้งแต่นาทีที่ 20-120 และเริ่มมีอัตราการละลายที่คงที่ ณ ช่วงเวลา 120-240 นาที จากนั้นอัตราการละลายเริ่มลดลงตั้งแต่นาทีที่ 240-

480 โดยเส้นยาที่ได้จากการทดลองที่ 51 สามารถอัตราการละลายมาได้มากที่สุดที่ความเข้มข้นเฉลี่ย 74.93 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณตัวยาอินโดเมทาซินที่ควรจะมีเมื่อคำนวณจากน้ำหนักทั้งหมดของเส้นยาที่น้ำหนักที่ 240

การที่อัตราการปลดปล่อยตัวยาของเม็ดยาอินโดเมทาซินที่ได้จากการพิมพ์ 3 มิติและเส้นยาที่ได้จากการทดลองที่ 51 มีรูปแบบการปลดปล่อยที่คล้ายกัน โดยมีลักษณะเป็นแบบค่อยๆ เพิ่มขึ้น แต่ต่างกันที่เส้นยามีอัตราการปลดปล่อยตัวยาออกมาได้รวดเร็วกว่าเม็ดยาอินโดเมทาซิน เนื่องจากเส้นยาถูกตัดเป็นท่อนสั้นๆ ทำให้มีพื้นที่ผิวสัมผัสกับตัวกลางทำละลายที่มากกว่าเม็ดยาอินโดเมทาซินที่ได้จากการพิมพ์ 3 มิติ และเมื่อหลังจากที่เส้นยาปลดปล่อยตัวยาออกมาสูงสุด ปริมาณของตัวยาอินโดเมทาซินที่วัดผลได้จะมีค่าลดลง เกิดจากตัวยาอินโดเมทาซินเกิดการสลายตัว ผลดังกล่าวเป็นไปในทางเดียวกันกับงานวิจัยของ Panigrahy RN และคณะ ที่มีผลการวิจัยคือยาอินโดเมทาที่อยู่ในรูปแบบของโซลิดดิสเพอร์ชันจะทนต่อการสลายตัวของตัวยาเมื่อตัวยาละลายอยู่ใน Phosphate buffer pH7.2 ที่ใช้เป็นตัวกลางทำละลายในการทดสอบการละลาย<sup>44</sup>

นอกจากนี้การที่เม็ดยาอินโดเมทาซินที่ได้จากการพิมพ์ 3 มิติและอินโดแมน® มีอัตราการละลายที่ไม่สัมพันธ์กัน โดยที่เม็ดยาอินโดเมทาซินจะปริมาณของตัวยาที่ปลดปล่อยออกมาเพิ่มขึ้นอย่างช้า ส่วนอินโดแมน® จะวัดปริมาณของตัวยาที่ปลดปล่อยออกมาได้ค่อยๆ ลดลง ที่ผลเป็นเช่นนี้เพราะเม็ดยาอินโดเมทาซินที่ได้จากการพิมพ์ 3 มิติ เป็นเม็ดยารูปแบบเมทริกซ์ ซึ่งเป็นรูปแบบที่ได้รับการออกแบบมาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา ทำให้ตัวยาสำคัญค่อย ๆ ปลดปล่อยออกมาอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเวลาที่ยาวนานกว่ายารูปแบบธรรมดา<sup>45</sup> ส่วนอินโดแมน® เป็นยาเม็ดแคปซูลที่มีรูปแบบการปลดปล่อยเป็นแบบปลดปล่อยทันที ทำให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาสูงสุดตั้งแต่ 20 นาทีแรกของการทำการทดลอง



## บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง และข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาพบว่าชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์ ชนิดและปริมาณของพลาสติกไซเซอร์ และสถานะที่ใช้ในการหลอมอัดรีดเส้นยา ได้แก่ อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมอัดรีด และความเร็วรอบในการหมุนของสกรู มีผลต่อลักษณะของเส้นยาที่ผลิตได้อย่างชัดเจน ทั้งในแง่ขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยา ความยืดหยุ่น ความเปราะ จำนวนฟองอากาศที่เกิดขึ้นในเส้น และความแข็ง โดยจากการตรวจสอบพบว่าเส้นยาที่มีคุณสมบัติเหมาะสมต่อการนำไปพิมพ์ขึ้นรูปเป็นยาเม็ดโดยเครื่องพิมพ์สามมิติ ควรมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. มีเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นยาอยู่ในช่วง 1.45 ถึง 1.55 มิลลิเมตร
2. มีความยืดหยุ่น สามารถดัดกลับมาได้อยู่ในช่วง 25 ถึง 30 องศา
3. มีความเปราะที่เหมาะสม เส้นสามารถโค้งงอได้โดยมีรอยแตกแต่ไม่ขาดออกบริเวณจุดวางที่ปลายเส้น
4. ไม่มีฟองอากาศเกิดขึ้นภายในเส้นที่มีตัวยา
5. มีความแข็งที่เหมาะสมอยู่ในช่วง 2.21 ถึง 2.49 กิโลปอนด์

นอกจากนี้พบว่าสัดส่วนของสารในสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สามารถนำไปพิมพ์ขึ้นรูปสามมิติได้มีสัดส่วนตัวยาและพอลิเมอร์เป็น ตัวยาอินโดเมทาซิน 10 ส่วน HPC LF 90 ส่วน และไม่มีการใช้พลาสติกไซเซอร์ ผลิตขึ้นภายใต้สถานะในการหลอมอัดรีดเป็นเส้นที่มีอุณหภูมิในการหลอมอัดรีดเท่ากับ 120 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบการหมุนของสกรูเท่ากับ 40 รอบต่อนาที ได้เป็นเส้นที่มีคุณลักษณะเฉพาะดังกล่าวข้างต้น เมื่อนำเส้นยาจากสูตรตำรับที่เหมาะสมไปทดสอบการพิมพ์ขึ้นรูปเป็นเม็ดยา พบว่าเส้นยาต้องสามารถผ่านเข้าเครื่องพิมพ์สามมิติได้ทั้งสามส่วนของหัวพิมพ์ ซึ่งได้แก่ เฟือง ตัวให้ความร้อน และหัวฉีดของเครื่องพิมพ์ ทั้งนี้พบว่าอุณหภูมิของหัวพิมพ์คือตัวแปรที่สำคัญในการพิมพ์เม็ดยา อุณหภูมิของหัวฉีดของเครื่องพิมพ์ ที่เหมาะสมกับการพิมพ์เป็นยาเม็ดจากเส้นยาคือ ที่อุณหภูมิ 240 องศาเซลเซียส ซึ่งทำให้เส้นยาหลอมและไหลผ่านหัวฉีดของเครื่องพิมพ์มาได้อย่างต่อเนื่อง พบว่าเม็ดยาที่ได้มีลักษณะกลม ภายในตัน ตามที่ได้ออกแบบไว้ในโปรแกรมซอฟต์แวร์ เม็ดยามีสีเหลืองขุ่น ผิวเม็ดยาไม่ค่อยเรียบ

การศึกษาลักษณะของการปลดปล่อยตัวยาและอัตราการละลายของเม็ดยาอินโดเมทาซินที่เตรียมได้จากการพิมพ์สามมิติ เทียบกับเส้นยาและยาที่จำหน่ายในท้องตลาดพบว่ามีลักษณะการปลดปล่อยที่แตกต่างกันชัดเจน โดยการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดยาที่ขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติมีอัตราการปลดปล่อยช้าที่สุด เม็ดยาสามารถปลดปล่อยตัวยาอินโดเมทาซินได้ 71.37 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณตัวยาอินโดเมทาซินทั้งหมดที่ 8 ชั่วโมง

งานวิจัยนี้ทำให้ทราบคุณสมบัติเบื้องต้นของเส้นยา และแนวทางการควบคุมตัวแปรต่างๆที่เกี่ยวข้องกับขั้นตอนการผลิตเม็ดยาด้วยการพิมพ์ขึ้นรูปสามมิติ ซึ่งเป็นประโยชน์ในการพัฒนายา รวมทั้งพอลิเมอร์และสารช่วยในตำรับชนิดอื่นในการนำส่งยาในรูปแบบเมทริกซ์ (matrix) ต่อไป ในการพัฒนาต่อยอดควรทำการศึกษาความคงตัวของเส้นยาเพิ่มเติม และเพิ่มการทดสอบคุณสมบัติเชิงกล และคุณสมบัติการไหลภายใต้อุณหภูมิสูงของเส้นยาให้มีความชัดเจนมากขึ้น โดยใช้เครื่องมือหรือเทคนิคมาตรฐานที่มีภาระบุไว้ในเกสซ์ตำรับ อีกทั้งวิเคราะห์หาปริมาณ

ตัวยาทั้งหมดที่มีอยู่ในเม็ดยา และเพิ่มระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาจากเม็ดยาที่ได้จากการพิมพ์  
สามมิติให้มากกว่า 8 ชั่วโมง เพื่อให้มั่นใจได้ว่าตัวยาได้ถูกปลดปล่อยออกมาจากเม็ดยาที่ได้จากการพิมพ์อย่าง  
สมบูรณ์

## บรรณานุกรม

1. Pietrzak K, Isreb A, Alhnan MA. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015; 96: 380-387.
2. Maniruzzaman M, Boateng JS, Snowden MJ, Douroumis D. A review of hot-melt extrusion: process technology to pharmaceutical products. *ISRN pharmaceutics*. 2012, 1-9.
3. Nikghalb LA, Singh G, Singh G, Kahkeshan KF. Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2012; 2(10): 170-175.
4. Snejdrova E, Dittrich M. Pharmaceutical applications of plasticized polymers. *Recent advances in plasticizers*. 2012, 69-84.
5. Alhnan M, Okwuosa T, Sadia M, Wan K, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research*. 2016; 33(8):1817-1832.
6. Khaled S, Burley J, Alexander M, Yang J, Roberts C. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *Journal of Controlled Release*. 2015; 217: 308-314.
7. Piriyaarasarth S, Sriamornsak P. Effect of source variation on drug release from HPMC tablets: Linear regression modeling for prediction of drug release. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 411(1-2): 36-42.
8. Bhairy SR, Habade BM, Gupta SK, Ghodke VR, Girkar YK, Kuchekar SK. *International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences*.
9. Chokshi R, Sandhu H, Iyer R, Shah N, Malick A, Zia H. Characterization of Physico-Mechanical Properties of Indomethacin and Polymers to Assess their Suitability for Hot-Melt Extrusion Process as a Means to Manufacture Solid Dispersion/Solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005; 94(11): 2463-2474.
10. Lindén M. Hot-melt extrusion of modified release pellets-influence of the formulation and extrusion process on extended-and enteric release profile. 2012.

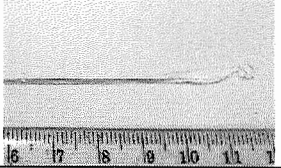
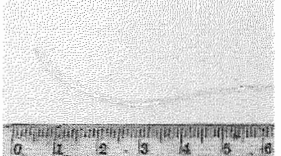
11. Hot melt extrusion [Internet]. Packaging industrial intelligence unit. [cited 25 August 2017]. Available from:  
[http://packaging.oie.go.th/new/admin\\_control/file\\_technology/7420563891.pdf](http://packaging.oie.go.th/new/admin_control/file_technology/7420563891.pdf)
12. Elmiawan P, Saryanto H, Sebayang D. The effect of screw rotating speed on mass flow rate, temperature, viscosity, mooney scorch time and die swell of cold feed rubber blending prepared by qsm 200 extruder machine. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2017; 204: 012020.
13. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. Journal of pharmaceutical sciences. 1971; 60(9): 1281-302.
14. Woraphatphadung T, Opanasopit P. Solid Dispersions: Technique to Enhance Solubility of Poorly Water Soluble Drug. Isan Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015; 11(2): 1-5
15. Dhananjay S Saindane et al. Enhancing Drug Solubility And Oral Bioavailability Using Solid Dispersions: A Review
16. Singh N, Mk S. Solid Dispersion-a Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System. Glob J Pharmaceu Sci. 2017; 3(2): 17.
17. Alperstein D, Knani D. Design of novel plasticizers for nylon: from molecular modeling to experimental verification. Polymers for Advanced Technologies. 2016; 28(1): 53-58.
18. Crowley M, Zhang F, Repka M, Thumma S, Upadhye S, Kumar Battu S et al. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2007; 33(9): 909-926.
19. Jadhav N, Gaikwad V, Nair K, Kadam H. Glass transition temperature: Basics and application in pharmaceutical sector. Asian Journal of Pharmaceutics. 2009; 3(2): 82.
20. Trivedi M. Influence of Biofield Treatment on Physicochemical Properties of Hydroxyethyl Cellulose and Hydroxypropyl Cellulose. Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research. 2015; 03 (02).
21. O'Neil M. The Merck index. 15th ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2013.
22. Coucil of Europe. European Pharmacopoeia. 4th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2002.
23. British pharmacopoeia 2016. London: Stationery Office; 2015.

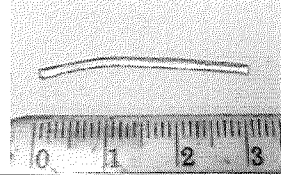
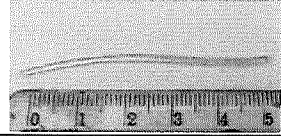
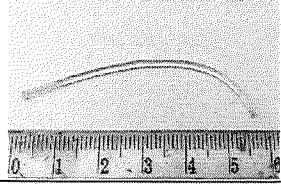
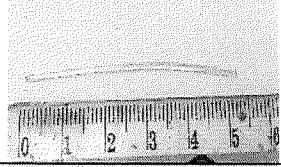
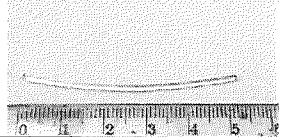
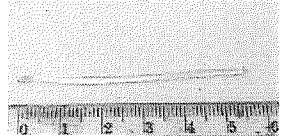
24. Glass Transition Temperatures [Internet]. Polymerdatabase. 2015 [cited 31 May 2017]. Available from: [http://polymerdatabase.com/polymer\\_physics/Polymer Tg C.html](http://polymerdatabase.com/polymer_physics/Polymer_Tg_C.html)
25. AFFINISOL™ HPMC HME for Hot Melt Extrusion [Internet]. Dow. [cited 31 May 2017]. Available from: [http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh\\_0954/0901b803809543f4.pdf?](http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_0954/0901b803809543f4.pdf?)
26. Gupta P, Kumar M, Sachan N. An overview on polymethacrylate polymers in gastroretentive dosage forms. *Open Pharmaceutical Sciences Journal*. 2015; 9(1).
27. Patra C, Priya R, Swain S, Kumar Jena G, Panigrahi K, Ghose D. Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017; 3(1): 33-45.
28. Gupta S, Solanki N, Serajuddin A. Investigation of Thermal and Viscoelastic Properties of Polymers Relevant to Hot Melt Extrusion, IV: Affinisol™ HPMC HME Polymers. *AAPS PharmSciTech*. 2015; 17(1): 148-157.
29. Evonik Eudragit brochure [Internet]. Evonik. [cited 31 May 2017]. Available from: [http://healthcare.evonik.com/sites/lists/NC/DocumentsHC/Evonik-Eudragit\\_brochure.pdf](http://healthcare.evonik.com/sites/lists/NC/DocumentsHC/Evonik-Eudragit_brochure.pdf)
30. PVP K-30 polymer [Internet]. Ashland; 2013 [cited 31 May 2017]. Available from: [https://www.brenntag.com/media/documents/bsi/product\\_data\\_sheets/material\\_science/ashland\\_polymers/pvp\\_k-30\\_polymer\\_pds.pdf](https://www.brenntag.com/media/documents/bsi/product_data_sheets/material_science/ashland_polymers/pvp_k-30_polymer_pds.pdf)
31. LaFontaine J, Prasad L, Brough C, Miller D, McGinity J, Williams R. Thermal Processing of PVP- and HPMC-Based Amorphous Solid Dispersions. *AAPS PharmSciTech*. 2015; 17(1): 120-132.
32. Indomethacin - DrugBank [Internet]. Drugbank.ca. 2017 [cited 13 February 2017]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00328>
33. Ali KF, Albakaa RM, Ali ZH. New assay method UV spectroscopy for determination of Indomethacin in pharmaceutical formulation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015; 7: 1591-1596.
34. *British Pharmacopoeia 2017*. Volume 1. London: Stationery Office; 2016. St. John's Wort; p. 1246-1248
35. Indomethacin | C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub> - PubChem [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 22 April 2017]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/indomethacin#section=Identification>

36. Rusu M, Olea M, Rusu D. Kinetic study of the indomethacin synthesis and thermal decomposition reactions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2000; 24(1): 19-24.
37. Chokshi R, Sandhu H, Iyer R, Shah N, Malick A, Zia H. Characterization of Physico-Mechanical Properties of Indomethacin and Polymers to Assess their Suitability for Hot-Melt Extrusion Processes as a Means to Manufacture Solid Dispersion/Solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005; 94(11): 2463-2474.
38. U.S. Pharmacopoeia-National Formulary [USP 29 NF 24]. Rockville, Md: United States Pharmacopoeial Convention, Inc; 2005. Official Monographs; p. 1125.
39. Domján A, Bajdik J, Pintye-Hódi K. Understanding of the Plasticizing Effects of Glycerol and PEG 400 on Chitosan Films Using Solid-State NMR Spectroscopy. *Macromolecules*. 2009; 42(13): 4667-4673.
40. Liang J. Effects of Extrusion Rate, Temperature, and Die Diameter on Melt Flow Properties During Capillary Flow of Low-Density-Polyethylene. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 2007; 46(3): 245-249.
41. Carley J, Mallouk R, McKelvey J. Simplified Flow Theory for Screw Extruders. *Industrial & Engineering Chemistry*. 1953; 45(5): 974-978.
42. Wu W, Tian H, Xiang A. Influence of Polyol Plasticizers on the Properties of Polyvinyl Alcohol Films Fabricated by Melt Processing. *Journal of Polymers and the Environment*. 2011; 20(1): 63-69.
43. Talík P, Hubická U. The DSC approach to study non-freezing water contents of hydrated hydroxypropylcellulose (HPC). *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2017; 132(1): 445-451.
44. Panigrahy RN, Chinnala KM. Formulation and evaluation of indomethacin solid dispersion by using hydrophilic polymers. *Int J Pharm Res Health Sci*. 2014; 2(1): 87-95.
45. Patel H, Panchal DR, Patel U, Brahmhatt T, Suthar M. Matrix type drug delivery system: A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences Research and Bioscientific Research*. 2011 Nov; 1(3): 143-51.

ภาคผนวก ก

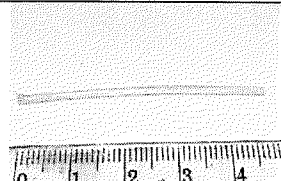
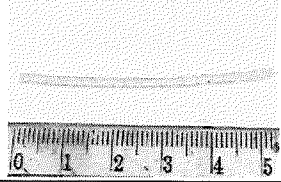
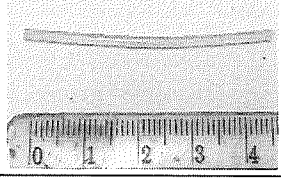
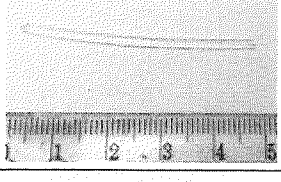
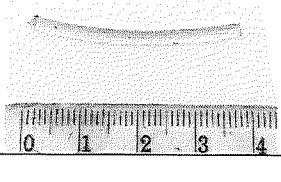
ตารางแสดงพารามิเตอร์ คุณสมบัติ และลักษณะของเส้นยาที่ได้จากการหลอมอัดรีดของการทดลองที่ 1 -52

สูตร ตำรับ	พอลิเมอร์	พลาสติก ไซเซอร์	อุณหภูมิ	รอบการ หมุนของ สกรู	ขนาดเส้น ผ่าน ศูนย์กลาง	พองอากาศ	ความ ยืดหยุ่น	ความเปราะ	ความแข็ง	รูปแสดง
1	Eudragit EPO	TEC 5%	120 °C	60 rpm	-	-	-	-	-	-
2	Eudragit EPO	Glycerin 5%	150 °C	60 rpm	-	-	-	-	-	-
3	Eudragit EPO	TEC 15%	170 °C	60 rpm	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นหลอมรวมกัน					
4	Eudragit EPO	TEC 10%	160 °C	60 rpm	1.02±0.13 cm	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นหลอมรวมกัน				

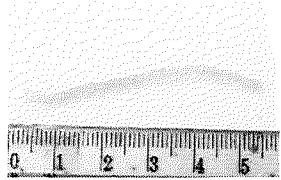
5	Eudragit EPO	TEC 5%	150 °C	55 rpm	1.62±0.14 cm	2ฟอง/5cm	40°	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก	2.88±0.34 kp (งอ3,แตก2)	
6	Eudragit EPO	Glycerin 5%	150 °C	55 rpm	1.55±0.22 cm	0ฟอง/5cm	5°	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก	2.67±0.27 kp (งอ)	
7	Eudragit EPO	PEG400 5%	150 °C	55 rpm	1.27±0.15 cm	1ฟอง/5cm	22°	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก	ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากเส้นมีความเหนียวไม่แตกหัก	
8	Eudragit EPO	Glycerin 5%	140 °C	40 rpm	0.98±0.13 cm	0ฟอง/5cm	32°	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก	1.47±0.24 kp (งอ)	
9	Eudragit EPO	Glycerin 5%	130 °C	40 rpm	1.52±0.03 cm	0ฟอง/5cm	27°	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก	3.76±0.71 kp (งอ4,แตก1)	
10	Eudragit EPO	Glycerin 5%	120 °C	40 rpm	1.97±0.08 cm	0ฟอง/5cm	12°	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก	6.52±0.99 kp (งอ4,แตก1)	

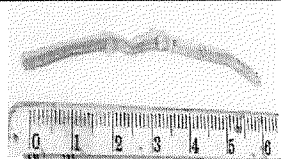
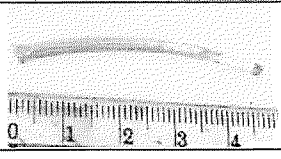
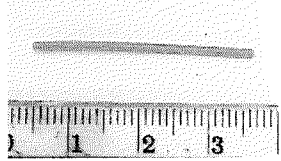
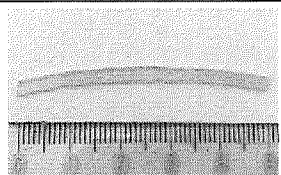


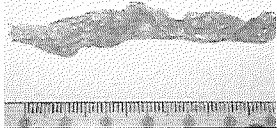
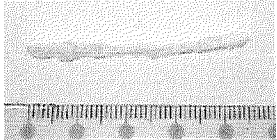
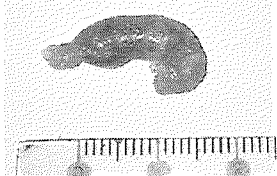
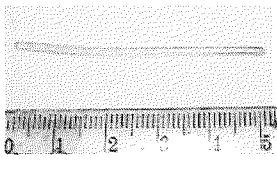
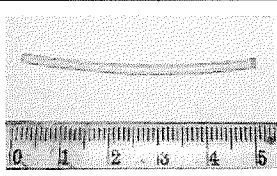
11	Eudragit L100-55	Glycerin 5%	150 °C	40 rpm	-	-	-	-	-	-
12	Eudragit L100-55	Glycerin 5%	160 °C	40 rpm	-	-	-	-	-	
13	Eudragit EPO	TEC 5%	140 °C	40 rpm	1.3±0.13 cm	2ฟอง/5cm	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากความยาวเส้นในแต่ละช่วงไม่ถึง 5 cm		ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมีความเหนียวไม่แตกหัก	
14	Eudragit EPO	TEC 5%	140 °C	40 rpm	1.4±0.09 cm	0ฟอง/5cm	47°	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก	3.02±0.48 kp (งอ)	
15	HPC-L	Glycerin 5%	170 °C	40 rpm	1.28±0.03 cm	0ฟอง/5cm	30°	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมีความเหนียวไม่แตกหัก	
16	HPC-L	Glycerin 5%	140 °C	40 rpm	1.32±0.12 cm	0ฟอง/5cm	34°	เส้นสามารถโค้งงอได้โดยไม่หัก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมีความเหนียวไม่แตกหัก	

17	HPC-L	Glycerin 5%	130 °C	40 rpm	1.42±0.1 cm	0ฟอง/5cm	12°	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย ไม่หัก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมี ความเหนียวไม่ แตกหัก	
18	HPC-L	Glycerin 5%	120 °C	40 rpm	1.47±0.028 cm	0ฟอง/ 5cm*	6°	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย ไม่หัก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมี ความเหนียวไม่ แตกหัก	
19	HPC-L	-	120 °C	40 rpm	1.48±0.076 cm	0ฟอง/5cm	28°	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	2.49±0.23 kp (งอ)	
20	HPC-L	-	120 °C	30 rpm	1.52±0.029 cm	0ฟอง/5cm	26°	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	2.99±0.41 kp (งอ)	
21	Eudragit EPO	-	120 °C	40 rpm	2.23±0.104 cm	1ฟอง/5cm	ไม่สามารถ วัดได้*	งอเส้นมาได้ ประมาณ 5° แล้วเส้นหัก	16.13±2.81 kp (แตก)	
22	Eudragit EPO	-	120 °C	30 rpm	-	-	-	-	-	-

23	Eudragit RL PO	-	120 °C	40 rpm	1.88±0.126 cm	0ฟอง/5cm	ไม่สามารถ วัดได้*	งอเส้นมาได้ ประมาณ 5° แล้วเส้นหัก	10.40±2.58 kp (แตก)	
24	Eudragit RL PO	-	120 °C	30 rpm	2.08±0.076 cm	0ฟอง/5cm	ไม่สามารถ วัดได้*	งอเส้นมาได้ ประมาณ 5° แล้วเส้นหัก	10.15±2.25 kp (แตก)	
25	HPMC	-	140 °C	40 rpm	1.48± 0.0289cm	0ฟอง/5cm	ไม่สามารถ วัดได้*	งอเส้นมาได้ ประมาณ 5° แล้วเส้นหัก	6.9 ±1.26 kp (แตก)	
26	HPMC	-	180 °C	40 rpm	1.53±0.057	0ฟอง/5cm	ไม่สามารถ วัดได้*	งอเส้นมาได้ ประมาณ 5° แล้วเส้นหัก	6.8± 1.92 kp (แตก)	
27	HPC MF	-	140 °C	40 rpm	2.13±0.275	0ฟอง/5cm	7°	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย ไม่หัก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมี ความเหนียวไม่ แตกหัก	

28	HPC MF	-	130 °C	40 rpm	2.18±0.284	0ฟอง/5cm	6 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	4.51± 0.55 kp (งอ)	
29	HPC MF	-	120 °C	40 rpm	1.97±0.161	0ฟอง/5cm	4 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นที่ได้ ออกมายาวไม่ เพียงพอต่อการวัด	
30	HPC MF	Glycerin	140 °C	40 rpm	2.02±0.161	0ฟอง/5cm	6 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	2.90± 0.31 kp (งอ)	
31	HPC MF	Glycerin	130 °C	40 rpm	2.067±0.202	0ฟอง/5cm	5 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมี ความแข็งมากกว่า ค่าที่เครื่องจะวัด ได้ (>20kp)	
32	HPC MF	Glycerin	120 °C	40 rpm	2.25±0.229	0ฟอง/5cm	4 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมี ความแข็งมากกว่า ค่าที่เครื่องจะวัด ได้ (>20kp)	

33	Polyvinyl Alcohol	-	190 °C	40 rpm	2.35±0.15	10ฟอง/ 5cm	ไม่สามารถ วัดได้*	16.49±3.32 kp (แตก)			
34	Polyvinyl Alcohol	-	180 °C	40 rpm	2.18±0.202	9ฟอง/5cm	ไม่สามารถ วัดได้*	14.29±4.13 kp (แตก)			
35	Polyvinyl Alcohol	-	170 °C	40 rpm	2.12±0.029	2ฟอง/5cm	ไม่สามารถ วัดได้*	15.54±2.26 kp (แตก)			
36	HPMC	Glycerin	140 °C	40 rpm	1.48±0.029	0ฟอง/5cm	ไม่สามารถ วัดได้*	งอเส้นมาได้ ประมาณ 5° แล้วเส้นหัก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นที่ได้ ออกมายาวไม่ เพียงพอต่อการวัด		
37	PVP K30	-	170 °C	40 rpm	-	-	-	-	-	-	
38	HPC MF	TEC	140 °C	40 rpm	1.82±0.058	10ฟอง/ 5cm	20 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย ไม่หัก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมี ความเหนียวไม่ แตกหัก		
39	PVP K30	PEG 400	170 °C	40 rpm	ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากเส้นที่ได้ออกมายาวไม่เพียงพอต่อการวัด						

40	PVP K30	PEG 400	160 °C	40 rpm	ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากเส้นที่ได้ออกมายาวไม่เพียงพอต่อการวัด					
41	PVP K30	PEG 400	150 °C	40 rpm	ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากเส้นที่ได้ออกมายาวไม่เพียงพอต่อการวัด					
42	PVP K30	TEC	170 °C	40 rpm	ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากคุณลักษณะของเส้นยาที่ได้ไม่เหมาะสม					
			160 °C	40 rpm	ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากคุณลักษณะของเส้นยาที่ได้ไม่เหมาะสม					
			150 °C	40 rpm	ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากคุณลักษณะของเส้นยาที่ได้ไม่เหมาะสม					
43	HPC MF	PEG400	140 °C	40 rpm	1.55±0.15	0ฟอง/5cm	12 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย ไม่หัก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมี ความเหนียวไม่ แตกหัก	
44	HPC MF	PEG400	130 °C	40 rpm	1.95±0.1	0ฟอง/5cm	9 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย ไม่หัก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมี ความเหนียวไม่ แตกหัก	

45	HPC MF	PEG400	120 °C	40 rpm	1.75±0.05	0ฟอง/5cm	5 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย ไม่หัก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมี ความเหนียวไม่ แตกหัก	
46	HPC MF	TEC	130 °C	40 rpm	1.9±0.2	0ฟอง/5cm	9 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมี ความเหนียวไม่ แตกหัก	
47	HPC MF	TEC	120 °C	40 rpm	2.12±0.104	0ฟอง/5cm	7 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากเส้นมี ความเหนียวไม่ แตกหัก	
48	HPMC	TEC	170 °C	40 rpm	1.45±0	0ฟอง/5cm	ไม่สามารถ วัดได้*	งอเส้นมาได้ ประมาณ 5 ° แล้วเส้นหัก	7.34±1.30 kp (แตก)	
49	HPC L	-	120 °C	40 rpm	1.53±0.028	0ฟอง/5cm	30 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	2.478±0.244 kp (งอ)	

50	HPC L	-	120 °C	40 rpm	1.63±0.057	0ฟอง/5cm	33 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	2.723±0.17 kp (งอ)	
51	HPC L	-	120 °C	40 rpm	1.53±0.028	0ฟอง/5cm	27 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย มีรอยแตกแต่ ไม่ขาดออก	2.21±0.32 kp (งอ)	
52	Eudragit EPO	Glycerin 5%	130 °C	40 rpm	1.57±0.076 cm	0ฟอง/5cm	40 °	เส้นสามารถ โค้งงอได้โดย ไม่หัก	6.60±1.03 kp (แตก 2, งอ 3)	
*ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากเส้นมีความเปราะบางเล็กน้อยก็หัก										

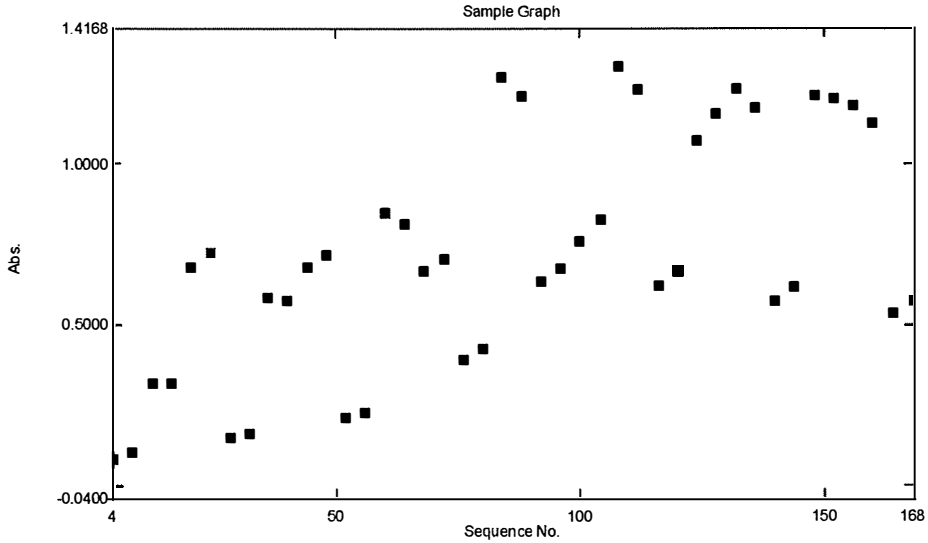


ภาคผนวก ข

Sample Table Report

05/01/201 01:34:57 PM

File Name: C:\Documents and Settings\hp\Desktop\indomethacin3D\0504611NDnew.unk



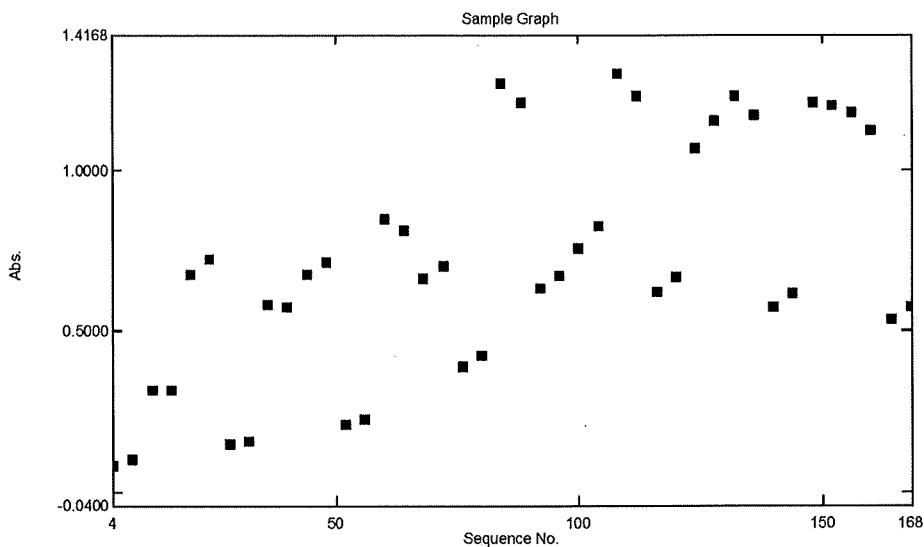
Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	WL318.0	Comments
1	20.1	Unk-Repeat		0.0814	
2	20.1-2	Unk-Repeat		0.0815	
3	20.1-3	Unk-Repeat		0.0814	
4	20.1-Avg	Average		0.0814	Avg of preceding 3 Samples
5	20.2	Unk-Repeat		0.1003	
6	20.2-2	Unk-Repeat		0.1003	
7	20.2-3	Unk-Repeat		0.1003	
8	20.2-Avg	Average		0.1003	Avg of preceding 3 Samples
9	20.3	Unk-Repeat		0.3134	
10	20.3-2	Unk-Repeat		0.3135	
11	20.3-3	Unk-Repeat		0.3132	
12	20.3-Avg	Average		0.3133	Avg of preceding 3 Samples
13	20.4	Unk-Repeat		0.3144	
14	20.4-2	Unk-Repeat		0.3148	
15	20.4-3	Unk-Repeat		0.3145	
16	20.4-Avg	Average		0.3146	Avg of preceding 3 Samples
17	20.5	Unk-Repeat		0.6713	
18	20.5-2	Unk-Repeat		0.6720	

# Sample Table Report

05/01/201 01:34:57 PM

File Name: C:\Documents and Settings\hp\Desktop\indomethacin3D\050461INDnew.unk



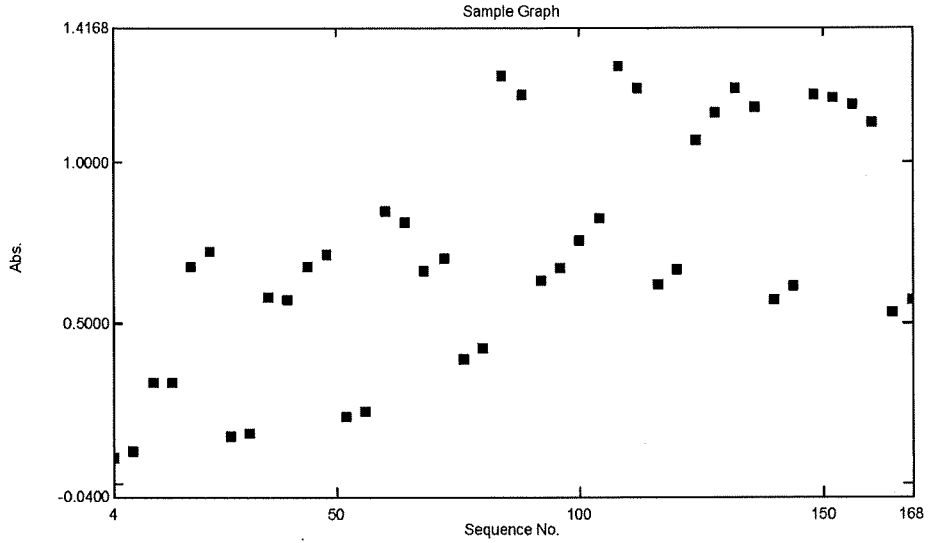
Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	WL318.0	Comments
19	20.5-3	Unk-Repeat		0.6718	
20	20.5-Avg	Average		0.6717	Avg of preceding 3 Samples
21	20.6	Unk-Repeat		0.7218	
22	20.6-2	Unk-Repeat		0.7225	
23	20.6-3	Unk-Repeat		0.7221	
24	20.6-Avg	Average		0.7221	Avg of preceding 3 Samples
25	40.1	Unk-Repeat		0.1479	
26	40.1-2	Unk-Repeat		0.1479	
27	40.1-3	Unk-Repeat		0.1478	
28	40.1-Avg	Average		0.1479	Avg of preceding 3 Samples
29	40.2	Unk-Repeat		0.1563	
30	40.2-2	Unk-Repeat		0.1565	
31	40.2-3	Unk-Repeat		0.1564	
32	40.2-Avg	Average		0.1564	Avg of preceding 3 Samples
33	40.3	Unk-Repeat		0.5800	
34	40.3-2	Unk-Repeat		0.5801	
35	40.3-3	Unk-Repeat		0.5793	
36	40.3-Avg	Average		0.5798	Avg of preceding 3 Samples

# Sample Table Report

05/01/201 01:34:57 PM

File Name: C:\Documents and Settings\hp\Desktop\indomethacin3D\050461INDnew.unk



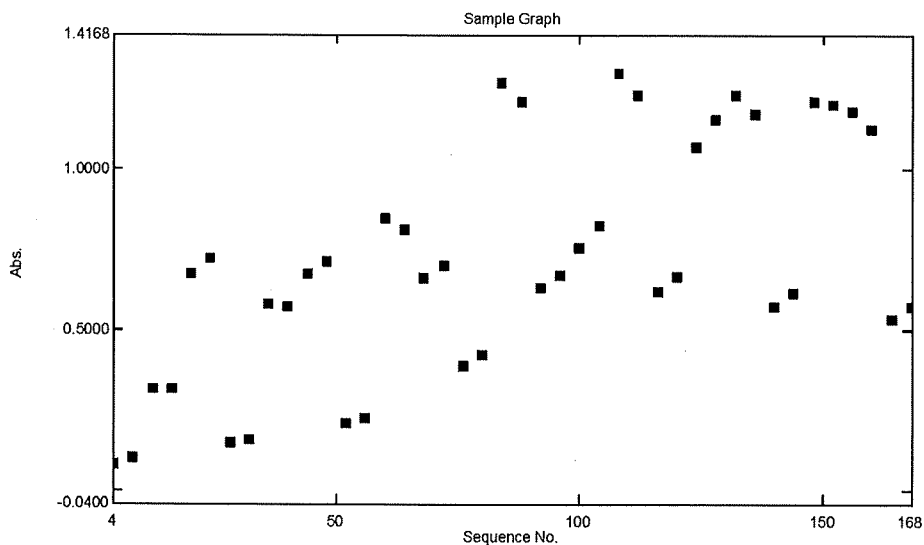
Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	WL318.0	Comments
37	40.4	Unk-Repeat		0.5700	
38	40.4-2	Unk-Repeat		0.5705	
39	40.4-3	Unk-Repeat		0.5709	
40	40.4-Avg	Average		0.5705	Avg of preceding 3 Samples
41	40.5	Unk-Repeat		0.6746	
42	40.5-2	Unk-Repeat		0.6740	
43	40.5-3	Unk-Repeat		0.6744	
44	40.5-Avg	Average		0.6743	Avg of preceding 3 Samples
45	40.6	Unk-Repeat		0.7112	
46	40.6-2	Unk-Repeat		0.7116	
47	40.6-3	Unk-Repeat		0.7121	
48	40.6-Avg	Average		0.7116	Avg of preceding 3 Samples
49	60.1	Unk-Repeat		0.2068	
50	60.1-2	Unk-Repeat		0.2068	
51	60.1-3	Unk-Repeat		0.2071	
52	60.1-Avg	Average		0.2069	Avg of preceding 3 Samples
53	60.2	Unk-Repeat		0.2259	
54	60.2-2	Unk-Repeat		0.2258	

# Sample Table Report

05/01/201 01:34:57 PM

File Name: C:\Documents and Settings\hp\Desktop\indomethacin3D\050461INDnew.unk



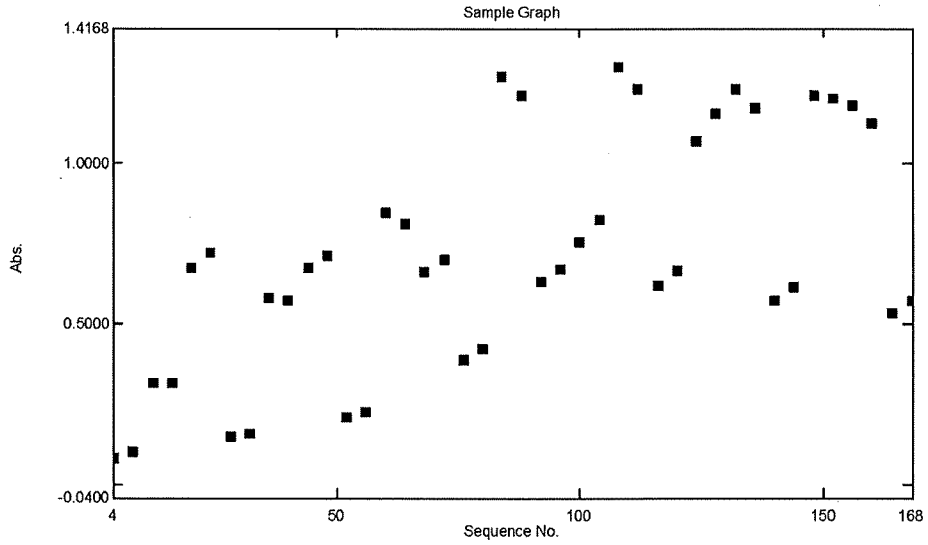
Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	WL318.0	Comments
55	60.2-3	Unk-Repeat		0.2258	
56	60.2-Avg	Average		0.2258	Avg of preceding 3 Samples
57	60.3	Unk-Repeat		0.8441	
58	60.3-2	Unk-Repeat		0.8434	
59	60.3-3	Unk-Repeat		0.8443	
60	60.3-Avg	Average		0.8439	Avg of preceding 3 Samples
61	60.4	Unk-Repeat		0.8109	
62	60.4-2	Unk-Repeat		0.8100	
63	60.4-3	Unk-Repeat		0.8098	
64	60.4-Avg	Average		0.8102	Avg of preceding 3 Samples
65	60.5	Unk-Repeat		0.6612	
66	60.5-2	Unk-Repeat		0.6606	
67	60.5-3	Unk-Repeat		0.6600	
68	60.5-Avg	Average		0.6606	Avg of preceding 3 Samples
69	60.6	Unk-Repeat		0.6985	
70	60.6-2	Unk-Repeat		0.6986	
71	60.6-3	Unk-Repeat		0.6984	
72	60.6-Avg	Average		0.6985	Avg of preceding 3 Samples

# Sample Table Report

05/01/201 01:34:57 PM

File Name: C:\Documents and Settings\hp\Desktop\indomethacin3D\050461INDnew.unk



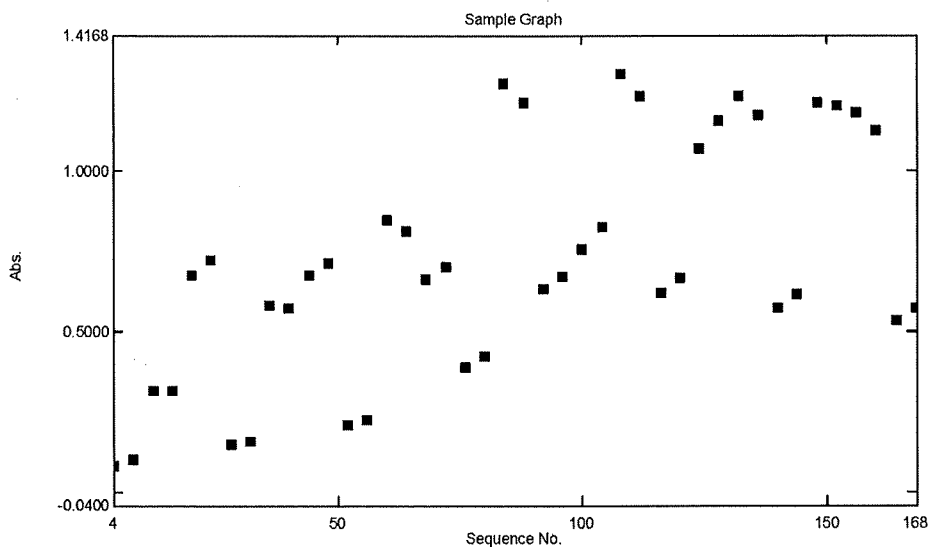
Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	WL318.0	Comments
73	120.1	Unk-Repeat		0.3860	
74	120.1-2	Unk-Repeat		0.3861	
75	120.1-3	Unk-Repeat		0.3861	
76	120.1-Avg	Average		0.3861	Avg of preceding 3 Samples
77	120.2	Unk-Repeat		0.4213	
78	120.2-2	Unk-Repeat		0.4213	
79	120.2-3	Unk-Repeat		0.4215	
80	120.2-Avg	Average		0.4214	Avg of preceding 3 Samples
81	120.3	Unk-Repeat		1.2680	
82	120.3-2	Unk-Repeat		1.2676	
83	120.3-3	Unk-Repeat		1.2671	
84	120.3-Avg	Average		1.2676	Avg of preceding 3 Samples
85	120.4	Unk-Repeat		1.2093	
86	120.4-2	Unk-Repeat		1.2075	
87	120.4-3	Unk-Repeat		1.2074	
88	120.4-Avg	Average		1.2081	Avg of preceding 3 Samples
89	120.5	Unk-Repeat		0.6311	
90	120.5-2	Unk-Repeat		0.6310	

# Sample Table Report

05/01/201 01:34:57 PM

File Name: C:\Documents and Settings\hp\Desktop\indomethacin3D\050461INDnew.unk



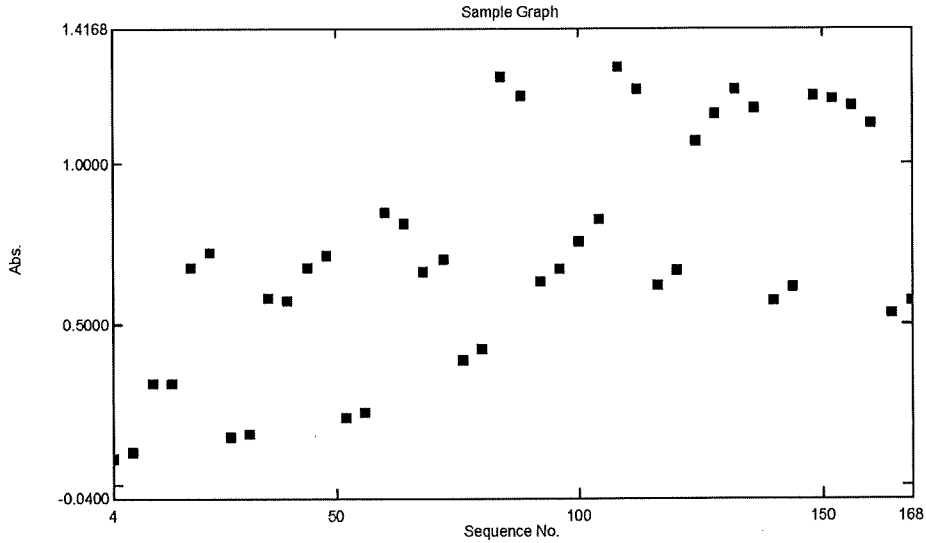
Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	WL318.0	Comments
91	120.5-3	Unk-Repeat		0.6311	
92	120.5-Avg	Average		0.6310	Avg of preceding 3 Samples
93	120.6	Unk-Repeat		0.6709	
94	120.6-2	Unk-Repeat		0.6706	
95	120.6-3	Unk-Repeat		0.6712	
96	120.6-Avg	Average		0.6709	Avg of preceding 3 Samples
97	240.1	Unk-Repeat		0.7552	
98	240.1-2	Unk-Repeat		0.7548	
99	240.1-3	Unk-Repeat		0.7547	
100	240.1-Avg	Average		0.7549	Avg of preceding 3 Samples
101	240.2	Unk-Repeat		0.8230	
102	240.2-2	Unk-Repeat		0.8228	
103	240.2-3	Unk-Repeat		0.8227	
104	240.2-Avg	Average		0.8228	Avg of preceding 3 Samples
105	240.3	Unk-Repeat		1.2969	
106	240.3-2	Unk-Repeat		1.2943	
107	240.3-3	Unk-Repeat		1.2950	
108	240.3-Avg	Average		1.2954	Avg of preceding 3 Samples

# Sample Table Report

05/01/201 01:34:57 PM

File Name: C:\Documents and Settings\hp\Desktop\indomethacin3D\050461INDnew.unk



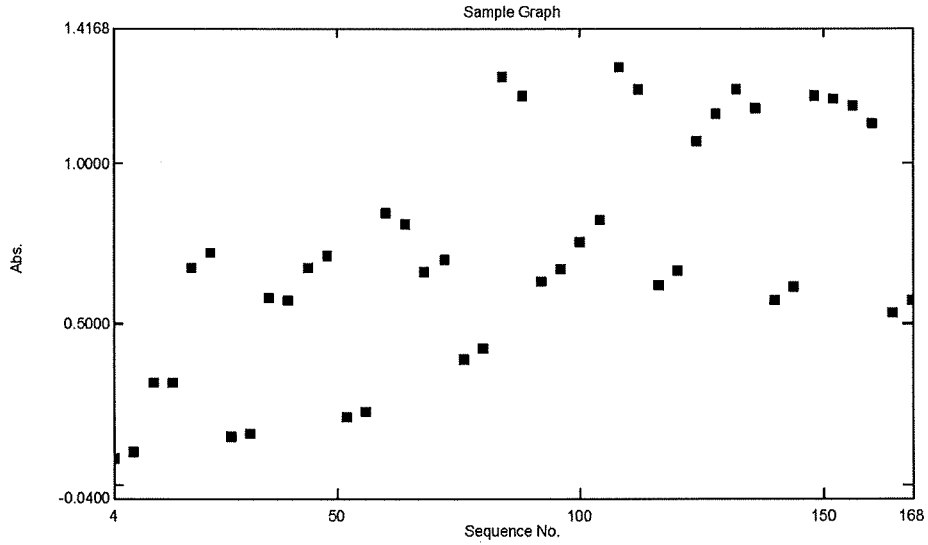
Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	WL318.0	Comments
109	240.4	Unk-Repeat		1.2304	
110	240.4-2	Unk-Repeat		1.2309	
111	240.4-3	Unk-Repeat		1.2305	
112	240.4-Avg	Average		1.2306	Avg of preceding 3 Samples
113	240.5	Unk-Repeat		0.6167	
114	240.5-2	Unk-Repeat		0.6173	
115	240.5-3	Unk-Repeat		0.6165	
116	240.5-Avg	Average		0.6168	Avg of preceding 3 Samples
117	240.6	Unk-Repeat		0.6648	
118	240.6-2	Unk-Repeat		0.6645	
119	240.6-3	Unk-Repeat		0.6643	
120	240.6-Avg	Average		0.6645	Avg of preceding 3 Samples
121	360.1	Unk-Repeat		1.0651	
122	360.1-2	Unk-Repeat		1.0635	
123	360.1-3	Unk-Repeat		1.0653	
124	360.1-Avg	Average		1.0646	Avg of preceding 3 Samples
125	360.2	Unk-Repeat		1.1514	
126	360.2-2	Unk-Repeat		1.1506	

# Sample Table Report

05/01/201 01:34:57 PM

File Name: C:\Documents and Settings\hp\Desktop\indomethacin3D\050461\INDnew.unk



Sample Table

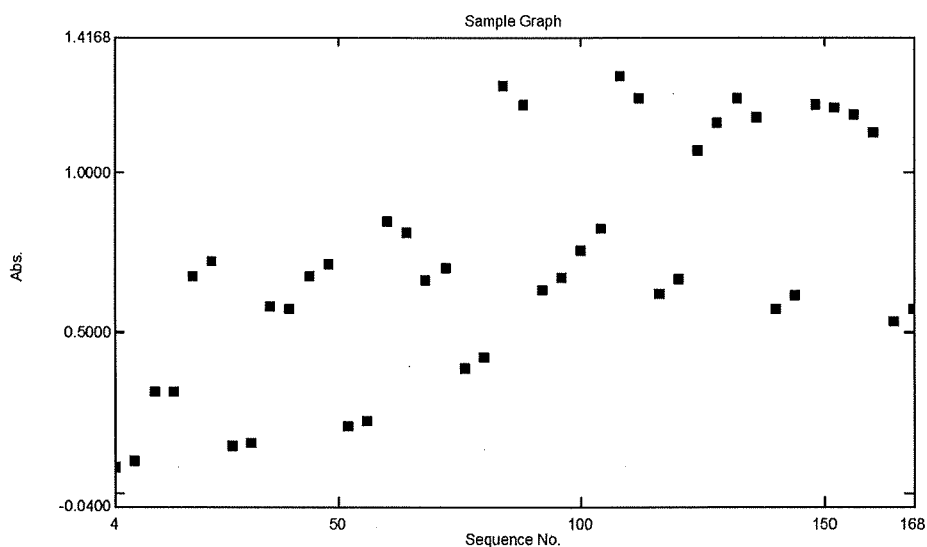
	Sample ID	Type	Ex	WL318.0	Comments
127	360.2-3	Unk-Repeat		1.1527	
128	360.2-Avg	Average		1.1516	Avg of preceding 3 Samples
129	360.3	Unk-Repeat		1.2302	
130	360.3-2	Unk-Repeat		1.2309	
131	360.3-3	Unk-Repeat		1.2314	
132	360.3-Avg	Average		1.2309	Avg of preceding 3 Samples
133	360.4	Unk-Repeat		1.1681	
134	360.4-2	Unk-Repeat		1.1697	
135	360.4-3	Unk-Repeat		1.1675	
136	360.4-Avg	Average		1.1684	Avg of preceding 3 Samples
137	360.5	Unk-Repeat		0.5710	
138	360.5-2	Unk-Repeat		0.5711	
139	360.5-3	Unk-Repeat		0.5715	
140	360.5-Avg	Average		0.5712	Avg of preceding 3 Samples
141	360.6	Unk-Repeat		0.6141	
142	360.6-2	Unk-Repeat		0.6147	
143	360.6-3	Unk-Repeat		0.6147	
144	360.6-Avg	Average		0.6145	Avg of preceding 3 Samples



# Sample Table Report

05/01/201 01:34:57 PM

File Name: C:\Documents and Settings\hp\Desktop\indomethacin3D\050461INDnew.unk



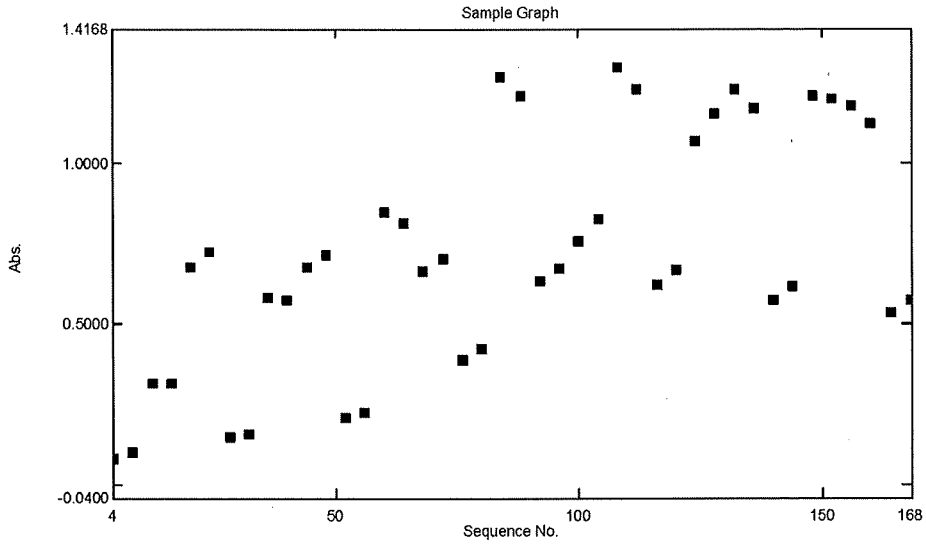
Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	WL318.0	Comments
145	480.1	Unk-Repeat		1.2068	
146	480.1-2	Unk-Repeat		1.2059	
147	480.1-3	Unk-Repeat		1.2074	
148	480.1-Avg	Average		1.2067	Avg of preceding 3 Samples
149	480.2	Unk-Repeat		1.2007	
150	480.2-2	Unk-Repeat		1.2009	
151	480.2-3	Unk-Repeat		1.1974	
152	480.2-Avg	Average		1.1997	Avg of preceding 3 Samples
153	480.3	Unk-Repeat		1.1780	
154	480.3-2	Unk-Repeat		1.1793	
155	480.3-3	Unk-Repeat		1.1778	
156	480.3-Avg	Average		1.1784	Avg of preceding 3 Samples
157	480.4	Unk-Repeat		1.1205	
158	480.4-2	Unk-Repeat		1.1205	
159	480.4-3	Unk-Repeat		1.1217	
160	480.4-Avg	Average		1.1209	Avg of preceding 3 Samples
161	480.5	Unk-Repeat		0.5341	
162	480.5-2	Unk-Repeat		0.5341	

# Sample Table Report

05/01/201 01:34:57 PM

File Name: C:\Documents and Settings\hp\Desktop\indomethacin3D\050461INDnew.unk



Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	WL318.0	Comments
163	480.5-3	Unk-Repeat		0.5342	
164	480.5-Avg	Average		0.5341	Avg of preceding 3 Samples
165	480.6	Unk-Repeat		0.5718	
166	480.6-2	Unk-Repeat		0.5722	
167	480.6-3	Unk-Repeat		0.5721	
168	480.6-Avg	Average		0.5720	Avg of preceding 3 Samples
169					

ลงชื่อ ..... วฤณ จิตตวิวัฒน์กุล ..... ผู้รับทุน

(อาจารย์ เกษัชกรหญิง ดร.วฤณ จิตตวิวัฒน์กุล)

ลงชื่อ .....  ..... อาจารย์ที่ปรึกษาอาวุโส

(ศาสตราจารย์ เกษัชกรหญิง ดร.กาญจน์พิมล ฤทธิเดช)