

การปลดปล่อยยาจากแคปซูลออสโมติกและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

Drug Release from Osmotic Capsule and the Involving Factors

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

ธาราตรี ศรีจันทร์^{1*} และ ธวัชชัย แพชมุด²

¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี 20131

² ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จ.นครปฐม 73000

* ติดต่อผู้พิมพ์: tharatree@go.buu.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2558;10(3):122-131

Tharatree Srichan^{1*} and Thawatchai Phaechamud²

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University, Chon Buri, 20131 Thailand

² Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhonpathom, 73000 Thailand

* Corresponding author: tharatree@go.buu.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2015;10(3):122-131

บทคัดย่อ

รูปแบบยาทั่วไปมักมีอัตราการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วและไม่สามารถรักษา ระดับความเข้มข้นของยาที่บริเวณเป้าหมายให้อยู่ในช่วงของการรักษาได้ยาวนานเพียงพอ นักวิจัยจึงพัฒนาการนำส่งยาแบบออสโมติกในรูปแบบรับประทานมา เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว ระบบนำส่งยาผ่านเยื่อเลือกผ่านด้วยความดันออสโมติกนี้มีการปลดปล่อยยาที่ไม่ขึ้นกับสภาวะในร่างกาย อัตราการปลดปล่อยยาเป็นรูปแบบอันดับศูนย์ (zero order) และสามารถทำนายได้อย่างถูกต้อง นอกจากนี้แคปซูลออสโมติกยังสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาที่มีค่าการละลายน้ำน้อยและมีความดันออสโมติกต่ำได้ เนื่องจากเยื่อหุ้มลักษณะอสมมาตรยอมให้น้ำผ่านเข้ามาในระบบได้ปริมาณมาก ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอัตราการปลดปล่อยยาจากระบบดังกล่าวนี้ ประกอบด้วย ค่าการละลายของยา ความดันออสโมติกในส่วนแกนพื้นที่ผิวของเยื่อเลือกผ่าน และความหนาของผนังแคปซูล

คำสำคัญ: แคปซูลออสโมติก เยื่อหุ้มลักษณะอสมมาตร กลไกการปลดปล่อย ยาที่มีค่าการละลายน้ำน้อย

Abstract

Conventional dosage forms normally release an active ingredient rapidly and cannot maintain the therapeutic concentration of drug at the target site for a long period. To overcome this problem, scientists therefore developed an osmotic drug delivery system in a controlled-release oral dosage form. The process of drug release through a semipermeable membrane of this form is forced by osmotic pressure which is independent from physiological conditions. The rate of drug release is the kind of zero order kinetics and able to be predicted accurately. Furthermore, an osmotic capsule is also capable to control the release of a poorly water-soluble and low osmotic pressure drug because its asymmetric membrane let a high volume of water fluxes in. The factor involving the rate of drug release from of this system includes of drug solubility, osmotic pressure in the core, surface area of semipermeable membrane and thickness of the capsule wall.

Keywords: osmotic capsule, asymmetric membrane, release mechanism, poorly water-soluble drug

บทนำ

การรักษาโรคเฉียบพลันหรือโรคเรื้อรังให้ประสบความสำเร็จนั้นจำเป็นต้องรักษาระดับยาที่บริเวณที่ยาออกฤทธิ์ให้นานเพียงพอ และรูปแบบยาที่ผู้ป่วยนิยมใช้มากที่สุดคือยาในรูปแบบรับประทาน การควบคุมระดับยาในกระแสเลือดหรือในบริเวณที่ยาออกฤทธิ์ต้องอาศัยการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาคือสำคัญจากเม็ดยาหรือจากแคปซูล แต่ระบบนำส่งยาทางรับประทานชนิดธรรมดาจะปลดปล่อยยาทันทีภายหลังจากรับประทานและทำให้ระดับยาในกระแสเลือดสูงขึ้นและลดลงอย่างรวดเร็ว แต่ทั้งนี้ก็ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ตัวอย่างเช่น สมบัติทางฟิสิกส์เคมีของตัวยาคือและสารช่วยที่มีในตำรับ นอกจากนี้ปัจจัยทางสรีรวิทยาของผู้ป่วยก็มีผลเช่นกัน ปัจจัยดังกล่าว เช่น ภาวะที่มีหรือไม่มีอาหารในทางเดินอาหาร ความเป็นกรดต่างของทางเดินอาหาร และการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร¹ และเมื่อไม่นานมานี้ นักวิจัยสามารถพัฒนาระบบนำส่งยาแบบใหม่ที่ทำให้สามารถออกฤทธิ์รักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยลดปัญหาด้านสมบัติทางฟิสิกส์เคมีและ/หรือคุณสมบัติทางสรีรวิทยาได้ อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์ที่ได้นอกจากความสามารถในการออกฤทธิ์ได้นานและมีระดับยาในเลือดสม่ำเสมอในช่วงออกฤทธิ์รักษาแล้ว ผลิตภัณฑ์นั้น

ควรสามารถเพิ่มชีวประสิทธิผล (bioavailability) ลดความแปรปรวนระหว่างผู้ป่วย ลดความถี่ในการบริหารยา เพิ่มความพึงพอใจแก่ผู้ป่วย ลดผลข้างเคียงของยา และต้องมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคได้ด้วย²

การควบคุมการปลดปล่อยยาสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การเตรียมระบบนำส่งยาให้อยู่ในรูปแบบเมตริกซ์ หรือการใช้หลักการออสโมติกในการเตรียมยาให้อยู่ในแคปซูล อย่างไรก็ตามยาในรูปแบบเมตริกซ์อาจมีค่าชีวประสิทธิผลแปรปรวนได้จากการเปลี่ยนแปลงของความเป็นกรดต่างภายในทางเดินอาหาร ค่าการละลายของตัวยาคือ และสภาพการไหลเวียนของหลอดเลือดในร่างกาย ส่วนระบบออสโมติกนั้นมีการปลดปล่อยยาที่เป็นอิสระจากปัจจัยดังกล่าว³ ดังนั้นการปลดปล่อยยาจึงอยู่ในรูปแบบสมการอันดับศูนย์ (zero order) ระบบนำส่งยาแบบแคปซูลออสโมติกเป็นระบบที่ถูกเคลือบด้วยเยื่อหุ้มลักษณะอสมมาตร (asymmetric membrane) แคปซูลยอมให้น้ำผ่านได้มากจึงสามารถนำส่งยาที่ละลายน้ำน้อยได้ดีกว่าระบบ elementary osmotic pump (EOP) ทั้งนี้ แคปซูลออสโมติกประกอบด้วยเยื่อหุ้มลักษณะอสมมาตรซึ่งมีรูพรุนที่เกิดขึ้นเองได้โดยไม่ต้องใช้

เครื่องมือจะเหมือนกับรูปแบบอื่น ๆ⁴ จึงทำให้ค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับเครื่องมือในการผลิตลดลง

$$\frac{dV}{dt} = \frac{A}{h} L_p \sigma \Delta \pi \quad \text{----- (สมการ 3)}$$

หลักการของออสโมซิส

ออสโมซิส (osmosis) หมายถึงกระบวนการที่โมเลกุลของตัวทำละลายเคลื่อนที่จากบริเวณที่มีความเข้มข้นสูง (สารละลายที่มีความเข้มข้นต่ำ) ไปสู่อบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำ (สารละลายที่มีความเข้มข้นสูง) โดยผ่านเยื่อเลือกผ่าน (semipermeable membrane) ออสโมซิสเป็นปรากฏการณ์ที่สามารถควบคุมการนำส่งยาได้ โดยเริ่มจากของเหลวจากสิ่งแวดล้อมภายนอกถูกเหนี่ยวนำให้ไหลเข้าสู่ระบบด้วยสารชนิดหนึ่งซึ่งทำให้เกิดความดันออสโมซิส (osmotic pressure) ต้านกับการไหลเข้ามาของของเหลว และในขณะเดียวกันก็ส่งผลให้ยาภายในระบบถูกผลักออกมาด้วย สารที่ทำให้เกิดความดันออสโมซิสดังกล่าวเรียกว่า osmogen⁵ ความดันออสโมซิสมีสมบัติคอลลิเกทีฟ (colligative properties) ซึ่งหมายถึงสมบัติที่ขึ้นอยู่กับปริมาณหรือจำนวนอนุภาคของตัวถูกละลายที่มีอยู่ในสารละลายเท่านั้น โดยไม่ขึ้นกับชนิดของตัวถูกละลาย ดังนั้นอัตราเร็วในการปลดปล่อยยาจากระบบออสโมซิสจึงขึ้นอยู่กับ osmogen⁶

การเกิดออสโมซิสถูกรายงานครั้งแรกปี ค.ศ. 1748 แต่การทดลองเพื่อวัดผลเชิงปริมาณเริ่มขึ้นในปี ค.ศ. 1877 โดยการนำเยื่อกั้นที่ยอมให้น้ำผ่านได้แต่ไม่ยอมให้น้ำตาลผ่านมาวางกั้นระหว่างสารละลายน้ำตาลและน้ำบริสุทธิ์ ซึ่งน้ำจะเคลื่อนที่เข้าสู่สารละลายน้ำตาล และพบว่าความดันออสโมซิสของสารละลายน้ำตาลเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของสารละลายและอุณหภูมิสัมบูรณ์ ต่อมา Van't Hoff ได้แสดงความสัมพันธ์ดังกล่าวกับกฎของก๊าซในอุดมคติ (ideal gas laws) ในรูปแบบสมการดังนี้

$$\pi = iMRT \quad \text{----- (สมการ 1)}$$

เมื่อ π คือความดันออสโมซิส i คือ dimensionless Van't Hoff factor, M คือความเข้มข้นของตัวถูกละลายในหน่วย molarity ส่วน R คือค่าคงที่ของก๊าซ และ T คืออุณหภูมิสัมบูรณ์

จากสมการ 1 เราสามารถทำการทดลองเพื่อหาค่าความดันออสโมซิสได้จากความดันไอของสารซึ่งแสดงความสัมพันธ์ในรูปแบบสมการดังนี้

$$\pi = \frac{\ln P_0/P}{v} RT \quad \text{----- (สมการ 2)}$$

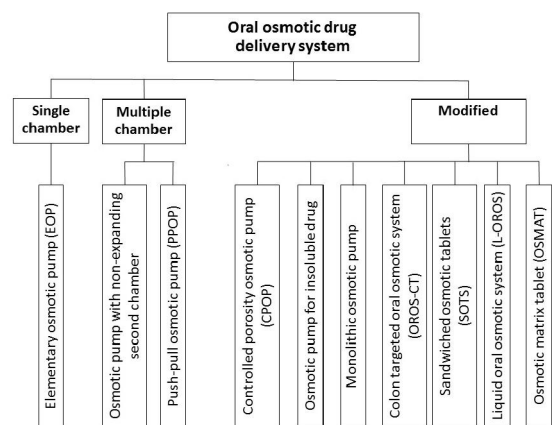
เมื่อ P_0 คือความดันไอของตัวทำละลายบริสุทธิ์ P คือความดันไอของสารละลาย และ v คือ molar volume ของตัวทำละลาย

นอกจากนี้อัตราการไหลของตัวถูกละลายจากความดันออสโมซิสที่เกิดจากการไหลของน้ำเข้าสู่ระบบสามารถแสดงความสัมพันธ์ในรูปแบบสมการได้ดังนี้

เมื่อ $\frac{dV}{dt}$ คืออัตราการไหลของน้ำเข้าสู่ระบบ A คือพื้นที่ผิวของเยื่อเลือกผ่าน h คือความหนาของเยื่อเลือกผ่าน L_p คือสัมประสิทธิ์การกรอง (filtration coefficient) หรือความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) σ คือสัมประสิทธิ์ของการสะท้อนกลับ (reflection coefficient) และ $\Delta \pi$ คือความแตกต่างของความดันออสโมซิสระหว่างสารละลายที่อยู่คนละด้านของเยื่อเลือกผ่าน⁷

ระบบนำส่งยาแบบออสโมติก

ระบบนำส่งยาแบบออสโมติก (Osmotic drug delivery systems, ODDS) คือระบบที่ใช้ความดันออสโมซิสเป็นแรงขับเคลื่อนให้เกิดการปลดปล่อยยาออกจากระบบ ระบบนี้พัฒนาครั้งแรกโดย Rose และ Nelson เพื่อนำส่งยาแบบฝังในลำไส้ของแกะและวัว และตั้งชื่อว่า Rose and Nelson pump⁸ ต่อมา ระบบนำส่งยาแบบออสโมติกในรูปแบบฝังชนิดอื่น ๆ ได้แก่ Higuchi Leeper pump, Higuchi Theuwes pump และ Implantable miniosmotic pump ถูกประดิษฐ์ขึ้นตามมาเรียงตามลำดับ และหลังจากนั้นจึงมีการพัฒนาให้สามารถรับประทานได้โดย Theuwes และคณะ โดยทำให้อยู่ในรูปแบบ elementary osmotic pump (EOP) ซึ่งเป็นรูปแบบพื้นฐานที่สุด และใช้วิธีการตอกอัดให้เป็นยาเม็ดที่ประกอบด้วยส่วนแกน (core) ที่มีตัวยาสำคัญและห่อหุ้มด้วยเยื่อเลือกผ่าน (semipermeable membrane) จากนั้นจึงทำการเจาะรูเพื่อให้เป็นทางออกของยา แต่รูปแบบนี้เหมาะสำหรับการนำส่งตัวยาที่ละลายน้ำได้ดีเท่านั้น⁴ ดังนั้นระบบนำส่งยาโดยใช้หลักการออสโมซิสจึงได้รับการพัฒนาและปรับปรุงต่อมาเรื่อย ๆ⁹ และสามารถแยกประเภทได้ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ประเภทของระบบนำส่งยาแบบออสโมติกชนิดรับประทาน

ข้อดีของระบบนำส่งยาแบบออสโมติก

ระบบนำส่งยาแบบออสโมติกมีจุดเด่นที่เหนือกว่าระบบควบคุมการปลดปล่อยยาชนิดอื่นหลายอย่าง ตัวอย่างเช่น อัตรา

การปลดปล่อยยาของระบบนี้เป็นแบบอันดับศูนย์ (zero order) ระบบสามารถถูกดัดแปลงให้ปลดปล่อยยาเป็นจังหวะ (pulsed drug delivery) หรือแบบเนิ่น (delayed drug delivery) ได้ อัตราการปลดปล่อยยาไม่ขึ้นกับความแตกต่างของความเป็นกรดต่างในสิ่งแวดล้อมรวมถึงภายในทางเดินอาหาร และไม่ขึ้นกับความแปรปรวนของสภาวะภายในร่างกาย (agitation) ไม่ขึ้นกับการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร อัตราการปลดปล่อยยาของระบบออสโมติกสามารถทำนายด้วย USP dissolution apparatus ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการปลดปล่อยยาในร่างกาย และถ้าเปรียบเทียบกับระบบนำส่งยาแบบแพร่ผ่าน (diffusion based system) อัตราการปลดปล่อยยาจากระบบออสโมติกมีค่ามากกว่าเมื่อยามีขนาดเท่ากัน และนอกจากนี้ระบบออสโมติกบางชนิดยังสามารถผลิตได้ในระดับอุตสาหกรรม^{10,11} อย่างไรก็ตามระบบนำส่งยาแบบออสโมติกมีข้อเสียบางอย่างที่จำเป็นต้องพิจารณา ตัวอย่างเช่น การผลิตมีต้นทุนสูง ถ้าการเคลื่อนระบบไม่ดีแล้วความเสี่ยงต่อการปลดปล่อยยาในปริมาณมากกว่าปกติ (dose dumping) จะเพิ่มขึ้น ขนาดของรูพรุนมีผลต่อการปลดปล่อยยาเป็นอย่างมาก และไม่สามารถคาดการณ์ถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้^{12,13}

ลักษณะของแคปซูลออสโมติก

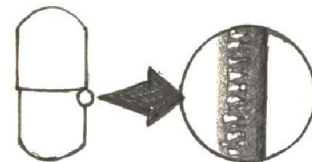
แคปซูลออสโมติกหรือแคปซูลที่เคลือบด้วยเยื่อหุ้มลักษณะอสมมาตร (asymmetric membrane capsule, AMC) เป็นระบบนำส่งยาแบบออสโมติกชนิดรับประทานที่ถูกจัดอยู่ในรูปแบบ controlled porosity osmotic pump (CPOP) และถูกสร้างขึ้นมาเพื่อแก้ปัญหาที่ยาเหนียวทำให้เกิดการระคายเคืองในกระเพาะอาหารบริเวณที่อยู่ใกล้ช่องหรือรูสำหรับการปลดปล่อยยา indomethacin ออกจากระบบ elementary osmotic pump (EOP) ในกรณีของผลิตภัณฑ์ Osmosin[®]¹⁴ การออกแบบของ AMC มีความคล้ายคลึงกับแคปซูลเจลลาตินแข็ง แต่รูพรุนของ AMC จะเกิดขึ้นได้เอง (in situ pore) โดยไม่ต้องใช้การเจาะรูด้วยแรงกลหรือแสงเลเซอร์เหมือนการผลิตในรูปแบบอื่น AMC มีส่วนประกอบหลัก 2 ส่วน ได้แก่ ส่วนแกนที่มีเพียง 1 แกนสำหรับบรรจุยา และส่วนผนังที่มีความแข็งแรงและไม่ละลายน้ำอย่างรวดเร็วและมีลักษณะเป็นเยื่อหุ้มอสมมาตร กล่าวคือบริเวณด้านในเป็นส่วนที่หนาและพรุน แต่บริเวณด้านนอกเป็นส่วนที่บางและ

แน่น โดยประมาณ 5 - 95% ของรูพรุนดังกล่าวมีขนาดอยู่ในช่วง 10 อังสตรอมถึง 100 ไมโครเมตร¹⁵⁻¹⁷ ดังแสดงในรูปที่ 2 - 3 ส่งผลให้อัตราการเคลื่อนที่ของน้ำผ่านเยื่อเลือกผ่านเข้าสู่ระบบ AMC สูงกว่าที่เกิดขึ้นในระบบนำส่งยาแบบออสโมติกชนิดอื่น ดังนั้น AMC จึงสามารถนำส่งยาที่ละลายน้ำน้อยได้ดีกว่า¹⁸

ข้อดีและข้อเสียของแคปซูลที่เคลือบด้วยเยื่อหุ้มลักษณะอสมมาตร

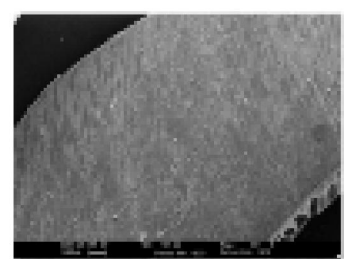
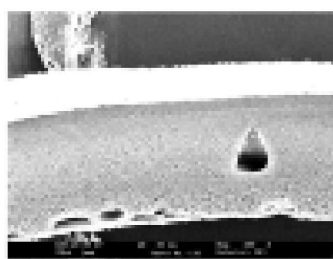
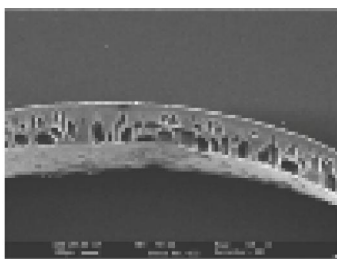
AMC มีข้อดีที่เหนือกว่าระบบนำส่งยาแบบออสโมติกชนิดรับประทานรูปแบบอื่นหลายประการ

1. ปัญหาการระคายเคืองกระเพาะอาหารของ AMC น้อยกว่า เนื่องจาก AMC มีรูพรุนจำนวนมากจึงช่วยกระจายปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาให้อยู่รอบๆ แทนการปลดปล่อยยาทั้งหมดที่บริเวณใดบริเวณหนึ่งซึ่งก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อเมือกได้มากกว่า¹⁹
 2. AMC สามารถนำส่งยาที่มีค่าการละลายน้ำต่ำได้ดีกว่า เนื่องจากรูพรุนของ AMC ช่วยให้ยาเคลื่อนผ่านเยื่อเลือกผ่านเข้าสู่ระบบได้เร็วกว่า และสามารถนำส่งยาที่มีความดันออสโมซิสได้²⁰
 3. อัตราการปลดปล่อยยาของ AMC ไม่ขึ้นกับขนาดของรูพรุน²¹
 4. การเตรียม AMC ทำได้ง่าย ไม่จำเป็นต้องใช้อุปกรณ์ในการผลิตเฉพาะ เช่น เลเซอร์สำหรับการเจาะรู²²
- อย่างไรก็ตาม AMC มีข้อเสียตรงที่อาหารอาจมีผลต่อการปลดปล่อยยา และไม่สามารถคาดการณ์ถึงผลข้างเคียงของ AMC



รูปที่ 2 ลักษณะผนังของ asymmetric membrane capsule

ดัดแปลงจาก: Kumar L, Shivani, Kumar A, Parashar D, Bhadra S. Asymmetric membrane capsule (AMC): an useful osmotic drug delivery system. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2012;4:54-59.



รูปที่ 3 ลักษณะผนังของ AMC ภายใต้ scanning electron microscope

ที่มา: Guarve K, Gupta GD. Asymmetric membrane capsules for extended delivery of the weakly basic drug carvedilol. *J Pharm.* 2010;2:199-208.

ที่อาจเกิดขึ้นจากการปลดปล่อยยาปริมาณมาก (dose dumping) อย่างรวดเร็วได้¹

ส่วนประกอบพื้นฐาน ของแคปซูลออสโมติก

1. ส่วนประกอบของผนัง

ส่วนประกอบหลักของผนังแคปซูลออสโมติกคือเยื่อหุ้มลักษณะอสมมาตร (asymmetric membrane) ที่เป็นตัวกำหนดการเกิดออสโมซิสในระบบ ลักษณะสำคัญของเยื่อหุ้มดังกล่าวประกอบด้วยการมีความคงตัวต่อสิ่งแวดล้อมทั้งภายในและภายนอกระบบสูง²³ และการเป็นเยื่อเลือกผ่าน โดยยอมให้น้ำซึมผ่านเพื่อสร้างความดันออสโมซิสภายในระบบได้เท่านั้น²⁴ นอกจากนี้เยื่อหุ้มยังมีความหนาเหมาะสม²⁵ และต้านทานความดันภายในระบบได้²⁶ เยื่อหุ้มลักษณะอสมมาตรตามที่กล่าวมานี้สามารถเตรียมได้จากพอลิเมอร์ สารก่อรูพรุน และตัวทำละลายโดยมีสัดส่วนขององค์ประกอบตามตารางที่ 1

1.1 พอลิเมอร์ (Polymer)

พอลิเมอร์ส่วนใหญ่ที่ใช้ในการเตรียมเยื่อหุ้มลักษณะอสมมาตรมีสมบัติไม่ละลายน้ำ ดังนั้นจึงไม่ละลายก่อนที่จะถูกปลดปล่อยออกมาจนหมด²⁷ โดยทั่วไปนิยมใช้อนุพันธ์ของเซลลูโลส เช่น cellulose acetate (CA), ethyl cellulose (EC) และ cellulose acetate butyrate (CAB) นอกจากนี้ยังสามารถนำพอลิเมอร์ดังกล่าวมาผสมกันเพื่อปรับความแข็งแรงและความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มได้ด้วย²³

1.2 ตัวทำละลาย (Solvent)

ตัวทำละลายที่ใช้ในการทำสารละลายพอลิเมอร์และสารก่อรูพรุนเป็นตัวทำละลายที่ระเหยได้ เนื่องจากสามารถทำให้แห้งได้ง่ายและรวดเร็ว โดยทั่วไปนิยมใช้ acetone ร่วมกับตัวทำละลายอื่นๆ เช่น ethanol, isopropyl alcohol, butyl alcohol และ water^{28,29}

1.3 สารก่อรูพรุน (Pore forming agent)

สารก่อรูพรุนเป็นส่วนประกอบหลักของ AMC และเป็นตัวควบคุมความพรุนของเยื่อหุ้มอสมมาตร สารก่อรูพรุนที่นิยมใช้ตัวอย่างเช่น glycerol, sorbitol, polyethylene glycol, polyglycolic acid และ polyactic acid³⁰

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบในผนังของ AMC นอกเหนือจากพอลิเมอร์^{31,32}

ส่วนประกอบ (Component)	ข้อกำหนด (Specification)
Plasticizers และ flux regulating agents	ระหว่าง 0.01-50 ส่วนใน 100 ส่วนของผนัง
สารลดแรงตึงผิว	ระหว่าง 0.001-40 ส่วนใน 100 ส่วนของผนัง
ความหนาของผนัง	ระหว่าง 20-500 ไมโครเมตร
สารก่อรูพรุน (microporous nature pore forming additives)	5-95% ของรูพรุนมีขนาดระหว่าง 10 อังสตรอมถึง 100 ไมโครเมตร และมีปริมาณ 0.1-60% โดยน้ำหนัก เมื่อคำนวณจากน้ำหนักทั้งหมดของสารช่วยและพอลิเมอร์

2. ส่วนประกอบของแกน

ส่วนแกนของ AMC ประกอบด้วยตัวยาสสำคัญ สารสร้างความดันออสโมซิส และสารเพิ่มค่าการละลายของตัวยาสสำคัญ และมีสัดส่วนองค์ประกอบตามตารางที่ 2

2.1 Active ingredient

ตัวยาสสำคัญที่เหมาะสมต่อการนำมาใช้กับ AMC ควรมีค่าครึ่งชีวิตสั้น มีความแรงสูง มีค่าการละลายที่ไม่สูงหรือต่ำมากเกินไป และเป็นตัวยาสที่มีความต้องการระยะเวลาของการปลดปล่อยที่ยาวนานเพื่อการออกฤทธิ์ที่ดี³³

2.2 Osmogen

Osmogen เป็นสารที่ใช้สร้างความดันออสโมซิสภายในระบบ เนื่องจากยาที่มีค่าการละลายต่ำจะมีรูปแบบการปลดปล่อยยาเป็นอันดับศูนย์ (zero order) แต่มีอัตราการปลดปล่อยที่ต่ำ ดังนั้นเมื่อใส่ osmogen อัตราเร็วในการปลดปล่อยยาของระบบจะเพิ่มขึ้น osmogen อาจเป็นเกลืออนินทรีย์ที่ละลายน้ำได้ เช่น sodium chloride, potassium chloride และ sodium phosphate หรืออาจเป็นสารกลุ่มพอลิเมอร์ เช่น sodium carboxymethylcellulose (SCMC), hydroxyl propyl methyl cellulose (HPMC) หรือสารลดแรงตึงผิว เช่น sodium lauryl sulphate (SLS) และนอกจากนี้ยังสามารถใช้สารกลุ่มคาร์โบไฮเดรต ตัวอย่างเช่น sucrose, mannitol, fructose และ lactose ได้ด้วย²¹

2.3 Solubilizing agent

Solubilizing agent เป็นสารที่ใช้สำหรับเพิ่มค่าการละลายของตัวยาสสำคัญที่อยู่ในส่วนแกน เมื่อสารช่วยละลายสัมผัสกับของเหลวในร่างกายจะเปลี่ยนแปลงค่า pH ในระบบเพื่อให้ยาละลายได้ดีขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากยาส่วนใหญ่มีสมบัติเป็นกรดอ่อนหรือด่างอ่อน ความสามารถในการละลายของยาจึงขึ้นกับค่า pH ตัวอย่างเช่น ยาที่มีสมบัติเป็นด่างอ่อน ความสามารถในการละลายของยาจะขึ้นกับความเป็นกรดต่างตามสมการของ Henderson-Hasselbalch และถ้าค่า pH มีค่าต่ำกว่า pKa มาก ยาจะอยู่ในรูปแตกตัวซึ่งเป็นรูปที่สามารถละลายน้ำได้ดี สารที่นิยมนำมาใช้เป็นสารช่วยละลาย ตัวอย่างเช่น fumaric acid, tartaric acid และ citric acid^{21,29,34}

ตารางที่ 2 ข้อกำหนดของส่วนประกอบในส่วนแกนของ AMC³²

ส่วนประกอบ (Component)	ข้อกำหนด (Specification)
ปริมาณสารภายในแกน	0.05 mg ถึง 5 g หรือมากกว่า (สำหรับคนและสัตว์)
ความดันออสโมติกจากสารละลายของแกน	8 - 500 atm (ที่สัมผัสกับยาละลายน้ำดีและสารช่วย)
ค่าการละลายของแกน/ความหนาแน่นของส่วนแกน (S/p)	0.1 หรือต่ำกว่า

วิธีการเตรียมแคปซูลออสโมติก

แคปซูลออสโมติกหรือแคปซูลที่มีเยื่อหุ้มอสมมาตร (AMC) สามารถเตรียมได้ด้วยเทคนิคการกลับวัฏภาค (phase inversion)

โดยใช้พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ เช่น cellulose acetate และ ethyl cellulose ร่วมกับสารก่อรูพรุน เช่น glycerin โดยทำให้พอลิเมอร์เปลี่ยนจากรูปสารละลายไปเป็นโครงสร้างต่อเนื่องด้วยการตกตะกอนตามหลัก like dissolve like (ตัวถูกละลายที่มีขั้วจะละลายในตัวทำละลายที่มีขั้ว แต่ไม่ละลายในตัวทำละลายที่ไม่มีขั้ว ส่วนตัวถูกละลายที่ไม่มีขั้วจะละลายในตัวทำละลายที่ไม่มีขั้ว แต่ไม่ละลายในตัวทำละลายที่มีขั้ว) และในขณะเดียวกันสารก่อรูพรุนจะเคลื่อนออกมาและทำให้เกิดรูพรุน^{6,30} ซึ่งสามารถเตรียมได้ทั้งวิธีการเตรียมแคปซูลแบบเปียกและวิธีการเตรียมแคปซูลแบบแห้ง

1. การเตรียมแคปซูลแบบเปียก (wet method)

วิธีการประกอบด้วย 4 ขั้นตอน^{3,22} ดังแสดงในรูปที่ 4

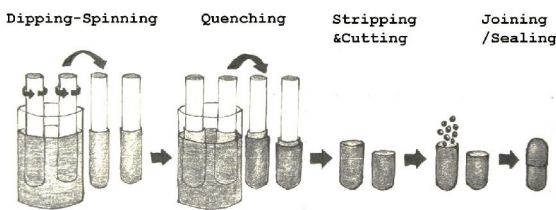
ขั้นที่ 1 dipping-spinning คือการจุ่มส่วนตัวและหัวของแคปซูลลงในสารละลายพอลิเมอร์ที่มีสารก่อรูพรุนแล้วเป่าให้แห้ง

ขั้นที่ 2 quenching คือการจุ่มส่วนตัวและหัวของแคปซูลลงใน quenching solution แล้วเป่าให้แห้ง

ขั้นที่ 3 stripping และ cutting เป็นการตัดแต่งแคปซูลให้มีขนาดตามกำหนดแล้วเก็บไว้ตู้ความชื้น

ขั้นที่ 4 joining หรือ sealing เป็นขั้นตอนปิดผนึกหลังจากการบรรจุยาและสารช่วยต่าง ๆ ลงในแคปซูลเรียบร้อยแล้ว ขั้นตอนนี้ทำด้วยการทา sealing solution ตรงรอยต่อระหว่างตัวและฝาของแคปซูล

ขั้นตอนต่อจากนี้จะเป็นขั้นตอนของการประเมินลักษณะทางกายภาพ



รูปที่ 4 การเตรียม AMC ด้วยวิธีการเตรียมแคปซูลแบบเปียก

ดัดแปลงจาก: Banala VT, Srinivasan B, Rajamanickam D, Veerbadraiah BB, Varadarajan M. Statistical optimization and in vitro evaluation of metformin hydrochloride asymmetric membrane capsules prepared by a novel semiautomatic manufacturing approach. *ISRN Pharm* 2013;2013:1-15.

2. การเตรียมแคปซูลแบบแห้ง (dry method)

วิธีการเตรียมแคปซูลแบบแห้งสามารถทำได้ด้วยการกลับวัฏภาคสารละลายพอลิเมอร์และสารก่อรูพรุนในตัวทำละลาย 2 ชนิด ตัวทำละลายชนิดแรกระเหยได้เร็วกว่า แต่สารก่อรูพรุนระเหยช้าหรือยังไม่ระเหย จึงก่อให้เกิดรูพรุนจำนวนมากในบริเวณนี้ ส่วนตัวทำละลายชนิดที่สองระเหยได้ช้ากว่าและมีความสามารถในการละลายต่ำจึงก่อให้เกิดผนังด้านนอกที่มีความหนาแน่นสูง³⁵ อย่างไรก็ตาม วิธีนี้สามารถระเหยตัวทำละลายออกไปได้อย่างสมบูรณ์³⁶

การประเมินแคปซูลออสโมติก

การประเมิน AMC คล้ายกับการประเมินแคปซูลเจลาตินแข็ง แต่มีพารามิเตอร์บางอย่างที่ต้องศึกษาเพิ่มเติมดังนี้

1. รูปร่างและลักษณะของเยื่อหุ้มออสโมมาตร การประเมินทำได้ด้วยการสังเกตผ่านกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (scanning electron microscopy, SEM) หรือส่องผ่าน (transmission electron microscopy, TEM) ซึ่งส่วนใหญ่นิยมใช้ SEM ที่มีกำลังขยายตั้งแต่ 300X ขึ้นไปเพื่อศึกษาความพรุนและโครงสร้างของเยื่อหุ้มลักษณะออสโมมาตร³⁷

2. กลไกการปลดปล่อยยาแบบออสโมซิส สามารถศึกษาได้ด้วยการใช้สีที่ละลายน้ำผสมกับ osmogen หรือ solubilizing agent แล้วบรรจุลงในแคปซูล จากนั้นนำแคปซูลออสโมติกที่ได้ใส่ลงในตัวกลางเพื่อสังเกตการปลดปล่อยสีออกจากส่วนแกนด้วยตาเปล่า¹¹

3. การปลดปล่อยยาในหลอดทดลอง (*in vitro*) สามารถศึกษาตามข้อกำหนดเกี่ยวกับการละลายของเภสัชตำรับ โดยใช้ USP dissolution apparatus I หรือ II และใช้ตัวกลางที่คล้ายกับของเหลวในกระเพาะอาหาร (simulated gastric fluid) จากนั้นทำการสูบลำตัวอย่างจากตัวกลางเพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณยา โดยการปลดปล่อยยาจาก AMC ควรอยู่ในรูปแบบอันดับศูนย์ (zero order)³⁸

หลักการที่เกี่ยวข้องกับการปลดปล่อยยาจากแคปซูลออสโมติก

ออสโมซิสเป็นกลไกการปลดปล่อยยาพื้นฐานของ AMC และตามที่กล่าวมาข้างต้น ออสโมซิสคือการเคลื่อนที่ของตัวทำละลายจากบริเวณสารละลายที่มีความเข้มข้นต่ำผ่านเยื่อเลือกผ่านไปสู่บริเวณสารละลายที่มีความเข้มข้นสูง จึงทำให้เกิดความสัมพันธ์ระหว่างความดันออสโมซิสและความเข้มข้นของตัวถูกละลาย หรือความดันออสโมซิสและความดันไอของสารตั้งสมการ 1 และ 2 ตามลำดับ และสามารถหาอัตราเร็วของปริมาตรน้ำที่ไหลผ่านเยื่อเลือกผ่านตั้งสมการ 3 ส่วนอัตราการปลดปล่อยยาจากระบบนำส่งยา อัตราการปลดปล่อยเริ่มต้นอยู่ในรูปแบบอันดับศูนย์ และแสดงความสัมพันธ์ได้ดังนี้

$$\frac{dM}{dt} = \frac{dV}{dt} S \text{ ----- (สมการ 4)}$$

เมื่อ $\frac{dM}{dt}$ คืออัตราการปลดปล่อยยา $\frac{dV}{dt}$ คืออัตราการไหลของน้ำผ่านเยื่อหุ้มลักษณะออสโมมาตร และ S คือความเข้มข้นของส่วนประกอบในของเหลวที่ถูกขับออก

ในกรณีนี้ที่แคปซูลมีเพียงส่วนแยกหนึ่งส่วน (one-compartment) ความแตกต่างของความดันออสโมซิสเกิดจากสารละลายอิมัลชันของส่วนแยกที่บริเวณด้านหนึ่งของผนังแคปซูล

และเกิด sink condition คนละด้านของผนังแคปซูล โดยกำหนดให้สภาวะดังกล่าวอยู่ในลักษณะอุดมคติ ความแตกต่างของความดันออสโมซิสสามารถแสดงได้ดังนี้

$$\Delta\pi = MRT = \frac{S}{M.W.} RT \text{ ----- (สมการ 5)}$$

เมื่อ R คือค่าคงที่ของก๊าซ T คืออุณหภูมิสัมบูรณ์ M คือความเข้มข้นของตัวถูกละลาย (molarity) M.W. คือน้ำหนักโมลโมเลกุล และ S คือค่าการละลายอิมตัวของยา

ถ้าหากแทนค่า $\frac{dV}{dt}$ ในสมการ 4 ด้วยค่าจากสมการ 3 และแทนค่า $\Delta\pi$ จากค่าในสมการ 5 จะได้สมการการปลดปล่อยยาดังนี้

$$\frac{dM}{dt} = \left(\frac{A}{h} L_p \sigma RT\right) \frac{S^2}{M.W.} \text{ ----- (สมการ 6)}$$

จากสมการ 6 แสดงให้เห็นว่ากราฟของความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการปลดปล่อยยาและค่า $\frac{S^2}{M.W.}$ ควรอยู่ในรูปสมการเชิงเส้นที่มีค่าความชันเท่ากับ $\frac{A}{h} L_p \sigma RT$ และสามารถคำนวณหาความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) หรือ $L_p \sigma$ ของผนัง AMC ได้จากสมการนี้ด้วยเช่นเดียวกัน³⁹

จากการทดลองของ Thombre และคณะ ซึ่งศึกษาระบบ AMC โดยใช้ส่วนผสมของ cellulose acetate และ glycerin เป็นส่วนผสมของระบบ สำหรับส่วนแกนของแต่ละแคปซูลนั้นถูกบรรจุด้วยยาเดี่ยวที่มีค่าการละลายน้ำแตกต่างกัน และกำหนดให้ค่า $\frac{S^2}{M.W.}$ เป็นตัวแปรต้น และกำหนดให้อัตราการปลดปล่อยยาเริ่มต้นเป็นตัวแปรตาม ต่อจากนั้นศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการปลดปล่อยยาเริ่มต้นและค่าการละลายของยาภายใน AMC ตามสมการ 6 ผลพบว่ากราฟที่ได้มีลักษณะเป็นเส้นตรง และความชันมีค่าเป็นบวก ซึ่งแสดงให้เห็นว่าตัวแปรทั้งสองมีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกัน หรือกล่าวได้ว่าอัตราการปลดปล่อยยาเริ่มต้นเพิ่มขึ้นเมื่อมีค่าการละลายเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยยังหาค่า $L_p \sigma$ โดยใช้สมการ 3 ทั้งนี้เพื่อเปรียบเทียบอัตราการไหลของน้ำที่เข้าสู่ระบบ AMC กับระบบอื่น ซึ่งได้แก่ elementary osmotic pump และ controlled porosity osmotic pump โดยกำหนดความดันออสโมซิสจากภายนอกกระบบด้วยสารละลายตัวกลาง dextrose และวัดอัตราการไหลเข้าของน้ำด้วยหลอดคาบิลลารี ต่อจากนั้นหาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการไหลเข้าของน้ำและความดันออสโมซิสภายนอก ผลพบว่ากราฟที่ได้มีลักษณะเป็นเส้นตรง ค่า $L_p \sigma$ ที่คำนวณได้จากระบบที่มี phenylpropanolamine HCl เป็นส่วนแกนมีค่าเท่ากับ $5.32 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{h atm}$ ซึ่งมากกว่าค่าในระบบ elementary osmotic pump ($2.8 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{h atm}$) และ controlled porosity osmotic pump ($7.9 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{h atm}$) จึง

แสดงให้เห็นว่ากลไกการปลดปล่อยยาในระบบ AMC เป็นไปตามหลักการออสโมซิส⁴⁰

นอกจากนี้ระบบ AMC ที่มี chitosan และ tripolyphosphate (TPP) เป็นส่วนผสมของแคปซูล (โดย TPP ทำหน้าที่เป็น crosslinking agent) ก็ให้ผลการทดลองที่มีความสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตามค่า $L_p \sigma$ ที่คำนวณได้จากระบบที่ใช้ TPP ปริมาณน้อยไปมากมีค่าเท่ากับ 1.56×10^{-6} และ $1.40 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{h atm}$ ตามลำดับ ซึ่งหมายความว่าระบบที่ใช้ TPP มากน่าจะซึมผ่านได้น้อยกว่า ทั้งนี้เนื่องจาก TPP สร้าง ionic crosslink กับ chitosan ทำให้เกิดโครงสร้างแน่นจึงขัดขวางการซึมผ่านของน้ำเข้าสู่ระบบ⁴¹

จากตัวอย่างการศึกษาที่กล่าวมา สรุปได้ว่า ถ้าความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการปลดปล่อยยาเริ่มต้นและค่าการละลายของยาภายใน AMC เป็นเส้นตรงตามสมการ 6 ระบบจะมีกลไกการปลดปล่อยยาตามหลักการออสโมซิส นอกจากนี้ความสัมพันธ์ดังกล่าวยังสามารถนำมาหาค่า $L_p \sigma$ ที่แสดงความสามารถในการซึมผ่านของน้ำเข้าสู่ระบบได้ ซึ่งหากมีค่านี้มากแสดงว่าน้ำสามารถเข้าระบบได้ดี และสามารถนำค่าดังกล่าวไปเปรียบเทียบกับกรนำส่งยาตามหลักออสโมซิสรูปแบบอื่นรวมถึงระบบที่มีองค์ประกอบของผนังที่แตกต่างกันได้ อย่างไรก็ตาม กลไกการปลดปล่อยยาของ AMC ไม่ได้มีเพียงออสโมซิส เนื่องจากในช่วงท้ายยาสามารถปลดปล่อยออกมาทั้งด้วยกลไกการแพร่ผ่านผนังและด้วยกลไกออสโมติกปั๊มผ่านรู ดังนั้นปริมาณยาที่ปลดปล่อยทั้งหมด ($\frac{dM}{dt}$)_t จาก AMC จึงแสดงได้ในรูปแบบสมการดังนี้

$$\left(\frac{dM}{dt}\right)_t = \left(\frac{dM}{dt}\right)_d + \left(\frac{dM}{dt}\right)_d \text{ ----- (สมการ 7)}$$

เมื่อ $\left(\frac{dM}{dt}\right)_t$ คือปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากกลไกออสโมซิส $\left(\frac{dM}{dt}\right)_d$ คือปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากกลไกการแพร่

กลไกการแพร่ดังกล่าวนี้เกิดจาก AMC ไม่ได้ทำหน้าที่เป็นเยื่อเลือกผ่านที่แท้จริง ดังนั้นยาจึงมีโอกาสปลดปล่อยออกมาทางรูโดยการแพร่ ซึ่งสามารถแสดงเป็นรูปแบบสมการได้ดังนี้

$$\left(\frac{dM}{dt}\right)_d = \frac{A}{h} P_d S \text{ ----- (สมการ 8)}$$

เมื่อ P_d คือการซึมผ่านของยาที่ละลายในเยื่อหุ้ม

ดังนั้นเมื่อรวมสมการ 6, 7 และ 8 เข้าด้วยกัน จะทำให้ได้สมการการปลดปล่อยยาทั้งหมดจาก AMC ดังนี้

$$\left(\frac{dM}{dt}\right)_t = \left(\frac{A}{h} L_p \sigma RT\right) \frac{S^2}{M.W.} + \frac{A}{h} P_d S \text{ ----- (สมการ 9)}$$

ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาจากแคปซูลที่มีเยื่อหุ้มลักษณะอสโมมาตร

เนื่องจาก AMC ประกอบด้วย 2 ส่วนหลักคือส่วนแกนและส่วนผนัง ดังนั้นปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาจึงแยกได้เป็น 2 ส่วนตามส่วนประกอบของ AMC ซึ่งได้แก่ ปัจจัยที่มีผลต่อส่วนแกนและปัจจัยที่มีผลต่อผนังแคปซูล⁴²

1. ปัจจัยที่มีผลต่อส่วนแกนของแคปซูล

1.1 ค่าการละลายของยา

สมบัติในการละลายของยาเป็นปัจจัยที่สำคัญมากต่อระบบออสโมซิส เนื่องจากค่าการละลายเป็นสัดส่วนโดยตรงกับจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยา (release kinetics) ของระบบนี้ ยาที่มีค่าการละลายน้ำสูงและต่ำไม่ใช่ตัวเลือกที่ดีสำหรับระบบนำส่งยาแบบออสโมซิส เพราะฉะนั้นจึงจำเป็นต้องปรับปรุงค่าการละลายของยาให้เหมาะสมเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา^{43,44} และถ้าสมมติให้ส่วนแกนประกอบด้วยตัวยาบริสุทธิ์ เศษส่วนของการปลดปล่อยด้วยรูปแบบอันดับศูนย์สามารถแสดงเป็นสมการได้ดังนี้

$$F(z) = 1 - \frac{S}{\sigma} \text{ ----- (สมการ 10)}$$

เมื่อ $F(z)$ คือเศษส่วนการปลดปล่อยยาด้วยรูปแบบอันดับศูนย์ S คือค่าการละลายของยา (g/cm^3) และ σ คือความหนาแน่นของแกนแคปซูล (g/cm^3)

จากสมการ 10 พบว่ายาที่มีค่าการละลายต่ำกว่า 0.05 g/cm^3 จะถูกปลดปล่อยได้มากกว่า 95% ในรูปแบบอันดับศูนย์ (zero order) และเมื่อนำสมการดังกล่าวมาประยุกต์ใช้เพื่อหาค่าการละลายของยาที่เหมาะสมต่อการปลดปล่อยแบบอันดับศูนย์ โดยศึกษาที่บยา flurbiprofen ซึ่งมีสมบัติเป็นกรดอ่อนและค่าการละลายขึ้นอยู่กับตัวกลางและจัดอยู่ใน BCS class 2 (ยาที่มีค่าการละลายต่ำ แต่มีความสามารถในการซึมผ่านสูง) การศึกษาทำการเตรียม flurbiprofen ให้อยู่ในรูปแบบ AMC ทั้งนี้เพื่อต้องการควบคุมการปลดปล่อยยา ต่อจากนั้นศึกษาค่าการละลายของยาในตัวกลาง 3 ชนิด ซึ่งได้แก่ 0.1 N HCl pH 1.2, น้ำกลั่น และ phosphate buffer pH 7.4 ผลพบว่าค่าการละลายที่ได้มีค่าเท่ากับ 8.9×10^{-6} , 8.665×10^{-3} และ $11.62 \times 10^{-3} \text{ g/cm}^3$ ตามลำดับ โดยค่าการละลายใน 0.1 N HCl pH 1.2 มีค่าน้อยที่สุดและน้อยกว่า 0.05 g/cm^3 และเมื่อนำมาคำนวณค่า $F(z)$ ค่าที่ได้มากกว่า 95% ซึ่งหมายความว่าในสภาวะดังกล่าวการปลดปล่อยยาจะอยู่ในรูปแบบอันดับศูนย์ และยาสามารถละลายได้มากขึ้นในน้ำกลั่นและ phosphate buffer pH 7.4 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าจะสามารถปลดปล่อยได้อย่างคงที่ในสภาวะ pH 1.2 แต่อัตราการปลดปล่อยดังกล่าวมีค่าต่ำ ซึ่งอาจทำให้ปริมาณยาที่อยู่ในบริเวณที่จะออกฤทธิ์มีไม่เพียงพอต่อการรักษาภายใน 1 ชั่วโมง ในขณะที่เดียวกันที่สภาวะ pH 7.4 ยาสามารถละลายได้ดีมากจนอาจ

ทำให้เกิดความแปรปรวนของระดับยาในกระแสเลือดในช่วงแรกของการปลดปล่อยได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงแก้ปัญหาดังกล่าวด้วยการเติม citric acid เพื่อเพิ่มค่า pH ของชั้นแพร่ผ่านคงที่ (stagnant diffusion layer) บริเวณรอบๆ อนุภาคของยาให้สูงขึ้น (pH ~4) และพบว่ายาสามารถละลายได้มากกว่าเดิมซึ่งจะส่งผลให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาในช่วงแรกที่สภาวะของเหลวที่มีค่า pH 1.2 ได้ดีกว่าเดิมด้วย⁴

1.2 ความดันออสโมซิส

อัตราการปลดปล่อยยาของระบบออสโมซิสแปรผันโดยตรงกับความดันออสโมซิสภายในส่วนแกนของระบบ⁵ ดังนั้นความดันออสโมซิสจึงเป็นปัจจัยที่คอยควบคุมอัตราการปลดปล่อยยา ในกรณีที่ยาไม่สามารถสร้างความดันออสโมซิสที่เหมาะสม เราสามารถใช้ osmogen เพื่อช่วยควบคุมการนำส่งยาได้ และวิธีที่สะดวกที่สุดคือการรักษาความแตกต่างของความดันออสโมซิสให้ค่อนข้างคงที่⁴⁵ ซึ่งทำได้โดยรักษาความเข้มข้นของ osmogen ให้อิ่มตัวภายในระบบ¹⁵ และการปรับเปลี่ยนปริมาณ osmogen (fructose) และสารควบคุมค่า pH (fumaric acid) สามารถควบคุมการปลดปล่อยยา (carvedilol) ที่มีค่าการละลายน้ำต่ำได้ โดยอัตราการปลดปล่อย carvedilol เพิ่มขึ้นตามปริมาณของ fructose และ fumaric acid เนื่องจากสารดังกล่าวทำให้ภายในระบบมีความดันออสโมซิสสูงขึ้นและยาสามารถละลายได้มากขึ้น ยาจึงถูกผลักออกมาได้มากขึ้น และเมื่อเปรียบเทียบกับระบบที่มี fructose เพียงอย่างเดียว พบว่าระบบที่มี fumaric acid อยู่ด้วยจะมีอัตราการปลดปล่อยยาที่สูงกว่า⁴⁶ ทั้งนี้ น่าจะเป็นผลมาจากค่า pH ภายในระบบลดลง ยาจึงละลายได้เร็วขึ้น

2. ปัจจัยที่มีผลต่อส่วนผนังแคปซูล

2.1 ความหนาของเยื่อหุ้มแคปซูล

ความหนาของเยื่อหุ้มแคปซูลจัดเป็นปัจจัยสำคัญในการควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาของระบบ AMC และเมื่อพิจารณาจากสมการ 3 จะเห็นว่า อัตราการปลดปล่อยเป็นส่วนกลับของความหนาเยื่อหุ้ม ดังนั้นหากระบบมีเยื่อหุ้มเลือกผ่านหน้าจะมีอัตราการปลดปล่อยยาช้า โดยทั่วไปเยื่อเลือกผ่านของระบบ AMC นิยมทำจาก cellulose esters เช่น cellulose acetate เยื่อหุ้มจาก cellulose acetate เป็นฟิล์มที่ไม่ละลายในน้ำแต่ยอมให้น้ำผ่านได้และการซึมผ่านแผ่นฟิล์มของน้ำขึ้นกับปริมาณและชนิดของ acetylation บนโครงสร้างหลักของ cellulose²² กล่าวคือเมื่อมีปริมาณ acetyl มากขึ้นจะส่งผลให้ 1) ความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) ลดลง 2) ความต้านทานต่อตัวทำละลาย (solvent resistance) เพิ่มขึ้น 3) อุณหภูมิในการเปลี่ยนแปลงเป็นแก้ว (glass transition temperature) เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ความหนาของเยื่อหุ้มควรอยู่ในช่วง 200 - 300 ไมโครเมตร เยื่อหุ้มจึงจะทนต่อความดันภายในระบบออสโมซิสได้³¹

2.2 รูพรุนบนผนังแคปซูล

รูพรุนที่เกิดขึ้นเองบนเยื่อหุ้มของระบบ AMC และเวลาเริ่มการปลดปล่อยยา (onset) ขึ้นกับความเข้มข้นของสารก่อรูพรุนใน coating solution⁴⁷ โดยเวลาที่เริ่มการปลดปล่อยจะลดลงเมื่อความเข้มข้นของสารก่อรูพรุนเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เป็นเพราะว่าเวลาที่เริ่มปลดปล่อยขึ้นกับเวลาที่ใช้ในการเกิดรูของระบบ AMC โดยสังเกตได้จากตัวอย่างการใช้ glycerin ในปริมาณที่สูงขึ้นทำให้สามารถลด lag time ของการปลดปล่อยยาได้ เนื่องจาก glycerin เป็นตัวทำให้เกิดรูพรุนบนเยื่อหุ้มอสมมาตร (asymmetric membrane) และก่อนการปลดปล่อยยาเนื้อเยื่อชั้นนอกจะมีลักษณะเรียงตัวอัดกันแน่นและไม่มีรูพรุน แต่ภายหลังการปลดปล่อยยาบริเวณดังกล่าวจะมีรูพรุนขนาดใหญ่จำนวนมาก และอย่างไรก็ตามเยื่อหุ้มของระบบไม่บวมพองหรือฉีกขาด⁴⁸

การปรับปรุงค่าการละลาย

การเพิ่มค่าการละลายของตัวยาสำคัญสามารถทำได้หลายวิธี ตัวอย่างเช่น

1. การใช้ effervescent mixtures โดยจากการใช้ส่วนผสมระหว่าง sodium bicarbonate และ citric acid พบว่าสามารถสร้างความดันในระบบของออสโมซิสและสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาได้¹⁵

2. การใช้สารช่วยปรับค่าการละลายหลายชนิดที่มีกลไกการทำงานแตกต่างกัน (Co-compression of drug with excipients) สารช่วยเหล่านี้ ได้แก่ organic acid และ buffering agent ตัวอย่างเช่น การใช้ citric acid เพื่อเพิ่มค่า pH (จาก pH 1.2 เป็น pH 4.0) ของชั้นแพร่ผ่านคงที่ (stagnant diffusion layer) ที่อยู่บริเวณรอบ ๆ อนุภาคตัวยา ทั้งนี้เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาที่มีความเป็นกรดอ่อนและมีค่าการละลายต่ำในสภาวะที่มีค่า pH 1.2 ผลพบว่ายาสามารถละลายได้มากกว่าเดิมจึงส่งผลให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาได้ดีกว่าเดิม นอกจากนี้สารช่วยยังทำให้เกิดความแตกต่างของความเข้มข้นซึ่งเสริมความดันออสโมซิสภายในระบบด้วย⁴

3. การเคลือบสารที่ช่วยปรับปรุงค่าการละลาย หรือกล่าวอีกอย่างว่าการใช้ encapsulated excipients การทำ encapsulation สารช่วยในระบบช่วยลดปัญหาการหลุดออกของสารช่วยจากส่วนแกนของแคปซูลก่อนที่การปลดปล่อยยาจะสมบูรณ์ ซึ่งโดยปกติเราต้องการให้ยาก่อย ๆ ถูกปลดปล่อยออกมาในระยะเวลาประมาณ 12-18 ชั่วโมง และการทดลองเคลือบ meglumine ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวปรับค่า pH ของระบบเพื่อเพิ่มการละลายของยา โดยเคลือบสารดังกล่าวด้วยส่วนผสมระหว่าง cellulose acetate และ PEG 1000 ผลพบว่าสูตรที่สารช่วยถูกเคลือบจะมี lag time เพิ่มขึ้นตามอัตราส่วนและความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่ใช้ ทั้งนี้เนื่องจากน้ำต้องแพร่ผ่านสารเคลือบให้ได้ก่อน ส่วนแกนของระบบ

ถึงจะมีค่า pH ที่เหมาะสมต่อการละลายของยาและสามารถปลดปล่อยยาออกจากระบบได้⁴⁹

4. การใช้ wicking agent เพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวของยาให้สัมผัสกับของเหลว ตัวอย่างสารในกลุ่มนี้ เช่น colloidal silicon dioxide และ sodium lauryl sulfate (SLS) ทั้งนี้ wicking agents หรือ solubilizing agents สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาที่มีค่าการละลายน้ำต่ำได้ โดย SLS สามารถเพิ่มการปลดปล่อย felodipine ได้มากขึ้น เนื่องจาก SLS สามารถทำหน้าที่เป็น osmotic agent ที่เพิ่มความดันออสโมซิสและขณะเดียวกันก็ทำหน้าที่เป็น solubilizer ซึ่งช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายของยาด้วย นอกจากนี้การเติม HPMC ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มความหนืดสามารถเพิ่มความหนืดในแกนและทำหน้าที่แขวนลอยยา nifedepine ให้อยู่ในรูป suspension ซึ่งเป็นการเพิ่มพื้นที่ผิวให้กับระบบและช่วยป้องกันไม่ให้ตัวยาคงตัวก่อน มีผลทำให้การปลดปล่อยยาดังกล่าวเพิ่มมากขึ้นด้วยเช่นกัน⁵⁰ และการศึกษาถัดมาพบว่า HPMC มีอิทธิพลต่อการปลดปล่อยยา valsartan ซึ่งการปลดปล่อยยาจากระบบนี้อยู่ในรูปแบบอันดับศูนย์ และระบบที่ใช้ HPMC มีแนวโน้มที่จะปลดปล่อยยาได้เร็วกว่าระบบที่ใช้ PEG-6000 และ potassium chloride⁵¹

สรุป

ระบบนำส่งยาที่ควบคุมการปลดปล่อยด้วยหลักการออสโมซิสมีศักยภาพด้านการรักษาที่น่าสนใจ และ AMC เป็นรูปแบบหนึ่งของการนำส่งยาด้วยหลักการนี้ที่สามารถนำส่งยาได้หลากหลายประเภทจุดเด่นของ AMC คือสามารถผลิตในระดับอุตสาหกรรมได้ และไม่ต้องใช้เครื่องเลเซอร์ในการเจาะรูบนแคปซูลเพื่อปลดปล่อยยา นอกจากนี้ยังสามารถนำส่งยาที่มีค่าการละลายน้ำต่ำได้โดยอาศัย osmogen และสารช่วยละลายเป็นตัวช่วย ระบบ AMC ปลดปล่อยยาด้วยอัตราคงที่หรืออันดับศูนย์ (zero order) ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยา ได้แก่ ค่าการละลายของตัวยาสำคัญ ความดันออสโมซิสในระบบ ความหนาของเยื่อหุ้ม และระดับความเข้มข้นของสารก่อรูพรุน นอกจากนี้ AMC ยังมีรูปแบบการปลดปล่อยยาในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในร่างกาย (*in vivo*) ที่สอดคล้องกันและสามารถทำนายได้ ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า AMC สามารถช่วยให้ระบบควบคุมการนำส่งยาชนิดรับประทานมีประสิทธิภาพมากขึ้น

References

1. Reddy PD, Swamalatha D. Recent advances in novel drug delivery systems. *Int J PharmTech Res* 2010;2:2025-2027.
2. Bhatt PP. *Osmotic drug delivery systems for poorly water soluble drugs*. Oxford. Pharmaventures Ltd, 2004.
3. Theeuwes F, Swanson DR, Guittard G, Ayer A, Khanna S. Osmotic delivery systems for the beta-adrenoceptor antagonists metoprolol and oxprenolol: design and evaluation for once-daily administration. *Br J*

4. Philip AK, Pathak K. Osmotic flow through symmetric membrane: a means for controlled delivery of drugs with varying solubility. *AAPS PharmSciTech* 2006;7:E1-E11.
5. Verma RK, Krishna DM, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J Control Release* 2002;79:7-27.
6. Gupta S, Singh RP, Sharma R, Kalyanwat R, Lokwani P. Osmotic pumps: a review. *Pharmacie Globale (IJCP)* 2011;6:1-8.
7. Srikond S, Kotamraj P, Barclay B. Osmotic controlled drug delivery systems. In: Li X, Jasti BR, eds. *Design of controlled release of drug delivery systems*. New York. McGraw Hill, 2006: pp.203-229.
8. Rose S, Nelson NF. A continuous long-term injector. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1955;33:415-419.
9. Wright JC, Johnoson RM, Yum SI. Duros[®] osmotic pharmaceutical systems for parenteral & site directed therapy. *Drug Deliv Technol* 2003;3(1):64-73.
10. Verma RK, Mishra B, Garg S. Osmotically controlled oral drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 2000;26:695-708.
11. Rastogi SK, Vaya N, Mishra B. Osmotic pump: A novel concept in rate controlled oral drug delivery. *Eastern Pharmacist* 1995;38:79-82.
12. Fix J. Oral drug delivery. In: Mathiowitz E (ed.). *Encyclopedia of controlled drug delivery*. Vol 2. 1st ed. New York. John Wiley and Sons, 1999: pp.698-728.
13. Kaushal AM, Garg S. An update on osmotic drug delivery patents. *Pharm Tech* 2003;27:38-44.
14. Ruilope LM. Long-term protection in at-risk hypertensive patients: a role for nifedipine GITS? *Blood Press* 2002;11:106-109.
15. Zentner GM, Rork GS, Himmelstein KJ, Inventors. Controlled porosity osmotic pump. 1990.
16. Cortese R, Theeuwes F. Osmotic device with hydrogel driving member. US Patent No. 4, 327,725 (1982).
17. Haslam JL, Rork GS. Controlled porosity osmotic pump. U.S. Patent No. 4880631 (1989).
18. Lin YK, Ho H. Investigation on the drug releasing mechanism from an asymmetric membrane coated capsule with an in situ formed delivery orifice. *J Control Release* 2003;89:57-69.
19. Kumaravelrajan R, Narayanan N, Suba V. Development and evaluation of controlled porosity osmotic pump for nifedipine and metoprolol combination. *Lipids Health Dis* 2011;10:1-13.
20. Makhija SN, Vavia PR. Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine including cellulose acetate as semipermeable membrane. *J Control Release* 2003;89:5-18.
21. Babu CA, Prasada MR, Vijaya R. Controlled porosity osmotic pump-an overview. *J Pharm Res Health Care* 2010;2:114-126.
22. Vyas SP, Khar RK. Controlled drug delivery concepts and advances, 2nd ed. New Delhi. Vallabh Prakashan, 2012.
23. Parmar NS, Vyas SK, Vaya N. Osmotic pump: a novel drug delivery system. In: Jain NK (ed.). *Advances in controlled and novel drug delivery*, 1st ed. New Delhi. CBS Publishers and Distributors, 2001: pp.18-39.
24. Philip AK, Pathak K, Shakya P. Asymmetric membrane in membrane capsules: a means for achieving delayed and osmotic flow of cefadroxil. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69:658-666.
25. Cardinal JR, Herbig SM, Korsmeyer RW, Smith KL, Thombre AG. Use of asymmetric membranes in delivery devices. US Patent 5,612,059 (1997).
26. Thombre AG, Cardinal JR, DeNoto AR, Herbig SM, Smith KL. Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery I: development of a manufacturing process. *J Control Release* 1999; 57:55-64.
27. Zentner GM, Rork GS, Himmelstein KJ. Osmotic flow through controlled porosity films: an approach to deliver water-soluble compounds. *J Control Release* 1985;2:217-229.
28. Herbig SM, Cardinal JR, Korsmeyer RW, Smith KL. Asymmetric membrane tablet coatings for osmotic drug delivery. *J Control Release* 1995;35:127-136.
29. Kenneth CW, Bruce CM, Michael CR. Extrudable core system: development of a manufacturing process. *J Control Release* 2009; 57:201-206.
30. Thakor RS, Majmudar FD, Patel JK, Rajaput GC. Review: osmotic drug delivery systems current scenario. *J Pharm Res* 2010;3:771-775.
31. Santus G, Baker WR. Osmotic drug delivery: a review of the patent literature. *J Control Release* 1995;35:1-21.
32. Lui L, Ku J, Khang G, Lee B, Rhee JM, Lee HB. Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system. *J Control Release* 2000; 68:145-156.
33. Sharma S. Osmotic controlled drug delivery system. *Latest Rev* 2008;6:3.
34. Chauhan M. Asymmetric membrane capsule: new prospect in osmotic delivery. *Int J Drug Dev* 2011;3:185-193.
35. Kesting RE. Synthetic polymeric membranes: a structural perspective, 2nd ed. New York. John Wiley and Sons, 1985.
36. McClelland GA, Sulton SC, Engle K, Zentner GM. The osmotic pump: in vitro release of nifedipine. *Pharm Res* 1993;9:78-84.
37. Philip AK, Pathak K. In situ formed phase transited drug delivery system of ketoprofen for achieving osmotic, controlled and level a in vitro in vivo correlation. *Indian J Pharm Sci* 2008;70:745-753.
38. Choudhury PK, Ranawat MS, Pillai MK, Chauhan CS. Asymmetric membrane capsule for osmotic delivery of flurbiprofen. *Acta Pharm* 2007;57:343-350.
39. Ying-Ku L, Hisu-O H. Investigations on the drug releasing mechanism from an asymmetric membrane-coated capsule with an in situ formed delivery orifice. *J Control Release* 2003;89:57-69.
40. Thombre AG, Cardinal JR, DeNoto AR, Gibbes DC. Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery II: in vitro and in vivo drug release performance. *J Control Release* 1999;57:65-73.
41. Wang GM, Chen CH, Ho HO, Wang SS, Sheu MT. Novel design of osmotic chitosan capsules characterized by asymmetric membrane structure for in situ formation of delivery orifice. *Int J Pharm* 2006; 319:71-81.
42. Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *Eur J Pharm Biopharm* 2009;73:311-323.
43. McClelland GA, Sutton SC, Engle K, Zentner GM. The solubility modulated osmotic pump: in vitro/in vivo release of diltiazem hydrochloride. *Pharm Res* 1991;8:88-92.
44. Zentner GM, McClelland GA, Sutton SC. Controlled porosity solubility and resin modulated osmotic drug delivery system for release of

diltiazem hydrochloride. *J Control Release* 1991;16:549-554.

45. Theeuwes F, Mefford WS, Saunders RJ. Process for forming outlet passageways in pills using a laser. US patent 4 088 864 (May 9, 1978).
46. Guarve K, Gupta GD. Asymmetric membrane capsules for extended delivery of the weakly basic drug carvedilol. *J Pharm* 2010;2:199-208.
47. Grag A, Gupta M, Bhargava HN. Effect of formulation parameters on the release characteristics of propranolol from asymmetric membrane coated tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2007;67:725-731.
48. Jain DK, Darwhekar G, Solanki SS, Sharma R. Osmotically regulated asymmetric capsular system for sustained delivery of indomethacin. *J Pharm Invest* 2013;43:27-35.
49. Thombre AG, DeNoto AR, Gibbes DC. Delivery of glipizide from asymmetric membrane capsules using encapsulated excipients. *J Control Release* 1999;60:333-341.
50. Wang CY, Ho HO, Lin LH, Lin YK, Sheu MT. Asymmetric membrane capsules for delivery of poorly water-soluble drugs by osmotic effects. *Int J Pharmaceut* 2005;297:89-97.
51. Kapoor D, Chauhan CS, Gupta AK. Formulation and evaluation of controlled porosity osmotic pump of valsartan. *Int J Pharm Biol Arch* 2011;2:967-972.

Editorial note

*Manuscript received in original form on April 1, 2015;
accepted in final form on July 2, 2015*