

อภิธานการ



สำนักหอสมุด



รายงานการวิจัย

ผลของพอลิแซคคาไรด์จากเมล็ดมะขามต่อการปลดปล่อยดิลิโธเซมจากยาเม็ดดกตรง
Effect of tamarind seed polysaccharide on diltiazem release from direct compressed tablets

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อัมภางค์ พลนอก

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากงบประมาณแผ่นดินปี 2550

มหาวิทยาลัยพระนคร

สำนักหอสมุด มหาวิทยาลัยพระนคร

วันลงทะเบียน... 5 JUL 2011
เลขทะเบียน... 15664020
เลขเรียกหนังสือ... TP

กันยายน 2551

๑๗๙.๕
- P6
๑ 5815
2551

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
สารบัญตาราง	ค
สารบัญภาพ	ง
1. บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์	3
1.3 ขอบเขตของการศึกษา	3
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
2. ปรัชศน์วรรณกรรม	5
3. วิธีการที่ใช้ในการศึกษา	16
3.1 การสกัดโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขาม	17
3.2 การศึกษาคุณสมบัติของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขาม	20
3.3 การตั้งตำรับ	20
3.4 การศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ด	21
4. รายงานผลและอภิปรายการศึกษา	22
5. สรุปผลและข้อเสนอแนะ	29
เอกสารอ้างอิง	31
ภาคผนวก ก ตำรับที่มีขายในท้องตลาด	33
ภาคผนวก ข บทคัดย่อที่ตีพิมพ์ใน 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 7th–10th April 2008, CCIB, Barcelona, Spain	35
ภาคผนวก ค โปสเตอร์แสดงผลงานใน 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 7th–10th April 2008, CCIB, Barcelona, Spain	38

ชื่อเรื่อง ผลของพอลิแซคคาไรด์จากเมล็ดมะขามต่อการปลดปล่อยดิลิไทแอมจากยาเม็ดดัดตรง
Effect of tamarind seed polysaccharide on diltiazem release from direct
compressed tablets

ผู้ศึกษา ผศ.ดร.อัมภางค์ พลนอก

ภาควิชา เทคโนโลยีเภสัชกรรม

ปีการศึกษา 2550

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อพัฒนา และประเมินตำรับยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่นดิลิไทแอม โดยใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส และโพลีแซคคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่สกัดจากอุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสและ 90 องศาเซลเซียส เป็นสารควบคุมการปลดปล่อย โดยนำผงแป้งเมล็ดมะขามมาสกัดไขมัน สี และกลิ่น ออกก่อนด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ และ 95 เปอร์เซ็นต์เอทานอลตามลำดับ จากนั้นนำผงแป้งมะขามมาสกัด แยกโพลีแซคคาไรด์ด้วยน้ำที่มีอุณหภูมิแตกต่างกัน สกัดด้วยน้ำที่อุณหภูมิ 5 องศาเซลเซียส 10 นาที และ บั่นตกตะกอนด้วยความเร็วรอบ 6000 รอบ/นาที สกัดน้ำที่อุณหภูมิ 25-30 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 45 นาที และบั่นตกตะกอนด้วยความเร็วรอบ 6000 รอบ/นาที ได้เป็นโพลีแซคคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่ 25 องศาเซลเซียส และสกัดด้วยน้ำ 80-90 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที ได้เป็นโพลีแซคคาไรด์จากเมล็ด มะขามที่ 90 องศาเซลเซียส จากนั้นนำน้ำสกัดไปพ่นแห้งจะได้โพลีแซคคาไรด์ออกมา ในตำรับยาออกฤทธิ์ เนิ่นดิลิไทแอมจะใช้วิธีการดัดตรงด้วยเครื่องดัดยาแบบอัดไฮดรอลิกส์ การตั้งตำรับประกอบด้วย 2 แบบ คือ แบบแรกจะเป็นชนิดของโพลีเมอร์คือไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส และโพลีแซคคาไรด์จากเมล็ด มะขาม ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส และ 90 องศาเซลเซียส แบบที่สองจะเป็นการปรับเปลี่ยนน้ำหนักของ เม็ดยา คือ 500, 650 และ 750 มิลลิกรัม ผลการศึกษา พบว่ายาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่นที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิล เซลลูโลส และโพลีแซคคาไรด์จากเมล็ดมะขามเป็นสารควบคุมการปลดปล่อยสามารถปลดปล่อยตัวยาที่ เวลา 12 ชั่วโมงได้สำเร็จ โดยสามารถปลดปล่อยตัวยาออกมา มากกว่า 70 เปอร์เซ็นต์ตามเป้าหมาย แสดง ว่า ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส, โพลีแซคคาไรด์จากเมล็ดมะขาม 25 องศาเซลเซียส และโพลีแซคคาไรด์ จากเมล็ดมะขาม 90 องศาเซลเซียสสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาดิลิไทแอมได้

Title: Effect of tamarind seed polysaccharide on diltiazem release from direct compressed tablets

By: Assadang Polnok

Department: Pharmaceutical Technology

Academic Year: 2007

Abstract

This study was aimed to develop and *in vitro* dissolution test of diltiazem sustained release tablet formulation using Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), Tamarind seed polysaccharide 25°C (TSP25) and Tamarind seed polysaccharide 90°C (TSP90) as control release agents. The tamarind kernel powder (TKP) was defatted, decolorized and deodorized using petroleum ether and 95% ethanol, respectively. During the production process the obtained TKP was then extracted 3 times with difference of temperature water, (I) extracted with 10 times of 5°C water for 10 minutes and then centrifuged at the speed of 6000 rpm for 10 minutes, (II) extracted with 20 times of 25-30°C water for 45 minutes and then centrifuged at the speed of 6000 rpm for 10 minutes, (III) extracted with 40 times of 80-90°C water for 30 minutes and then centrifuged at the speed of 6000 rpm for 10 minutes. After that the clear supernatant liquid from the centrifugation process of (II) and (III) was then spray dried to TSP. Then diltiazem sustained release tablets were prepared by direct compression technique by Hydraulic press. The formulations were consisted of two variations. One is type of polymer; HPMC, TSP25 and TSP90 and another one is weight of tablet; 500 (W1), 650 (W2) and 750 mg (W3). The results indicated that HPMC, TSP25 and TSP90 in the sustained release tablets have less different release rate and are promising as control release agent in the design of oral control drug delivery systems for diltiazem. HPMC-W2, TSP25-W2 and TSP90-W2 are providing release rate at 3 hours, 9 hours and 12 hours of 10-25, 45-85 and more than 70% respectively, which are the required release rate according to USP28. Eventually, HPMC-W1, HPMC-W3, TSP25-W1, TSP25-W3, TSP90-W1 and TSP90-W3 don't provide the required release rate.

สารบัญตาราง

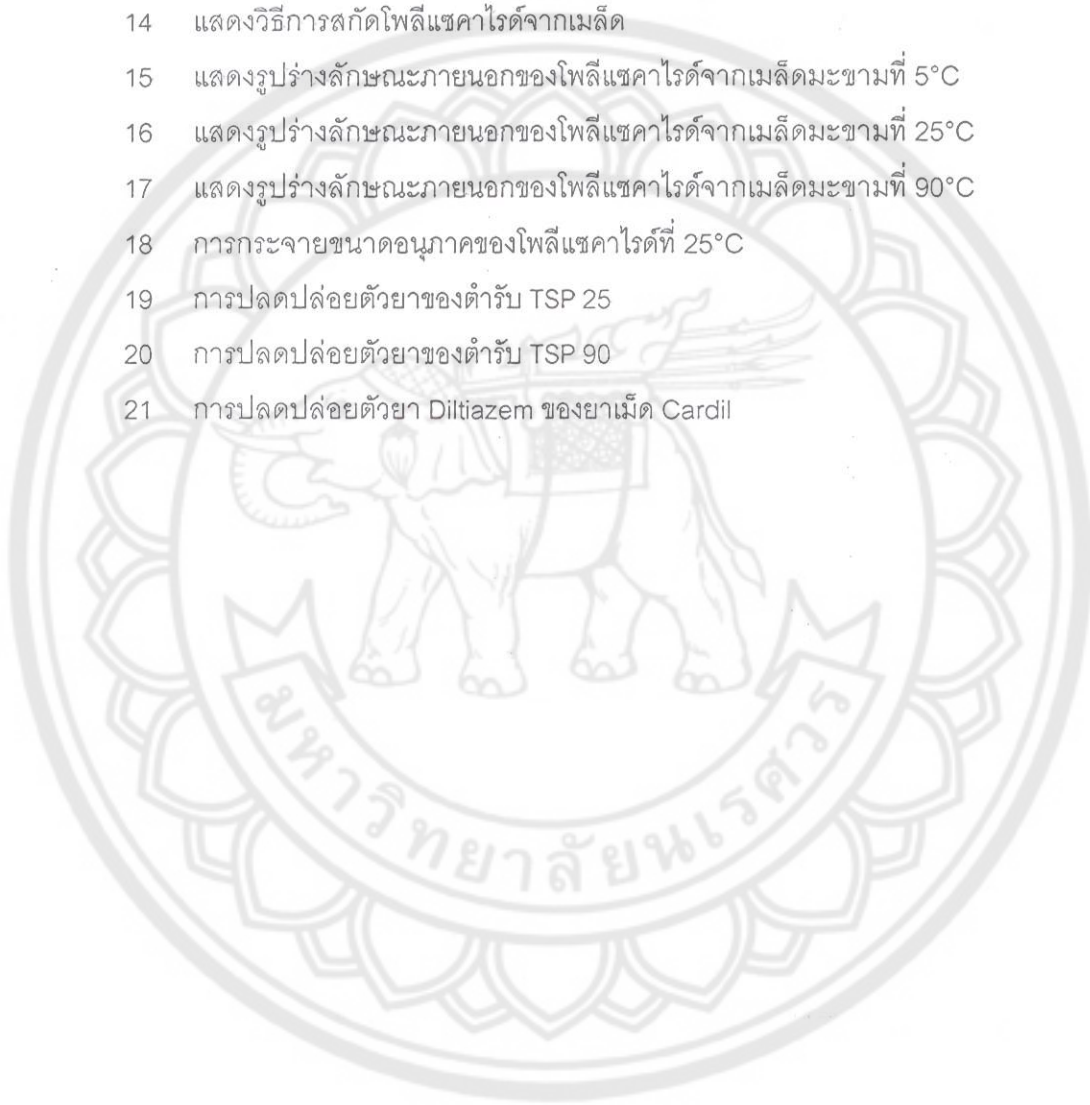
ตาราง		หน้า
1	Mean body weights and food, tamarind seed polysaccharide and water intake data for th	6
2	Final body and relative organ weights (mean \pm SD) of mice treated with tamarind seed polysaccharide in the carcinogenicity study	7
3	List of model drugs used for preparation of matrix tablet	11
4	different saccharose-polysaccharide concentrations used for tamarind gels preparation (S/P) = saccharose-polysaccharide	13
5	สูตรตำรับยา diltiazem ที่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดและปริมาณของโพลีแซคคาไรด์	20
6	มุม α ของโพลีแซคคาไรด์	25
7	ค่า Bulk density และ Tapped density ของโพลีแซคคาไรด์	26
8	ความต่างของน้ำหนักเฉลี่ย, ความแข็ง, ความหนา, ความกร่อน และลักษณะเม็ดยาแต่ละตำรับ	26
9	การปลดปล่อยตัวยา diltiazem ของยาเม็ดแต่ละตำรับ	27
10	การปลดปล่อยตัวยาของตำรับที่ผ่านมาตรฐาน USP	28
11	ผลการทดสอบทางกายภาพ และการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ด Cardil	33

สารบัญรูปภาพ

รูป	หน้า
1 โครงสร้าง xyloglucan polysaccharide	5
2 โครงสร้าง xyloglucan polysaccharide ที่อาจพบในธรรมชาติ	5
3 Survival curves of (a) male and (b) female B6C3F ₁ mice treated with (—) 0% (—) 1.25%, (—) 5% tamarind seed polysaccharide in the carcinogenicity study	7
4 Body weight curves of (a) male and (b) female B6C3F ₁ mice treated with (—) 0%, (—) 1.25%, (—) 5% tamarind seed polysaccharide in the carcinogenicity study	8
5 The examples of decomposed scattering profile, according to Eq, at four temperatures. The circles denote the observed scattered intensities. A dotted line and a broken line represent the contributions from the aggregated domain model of Eq, and the broken rod model of Eq, respectively. The sum of the two contributions is shown as a solid line.	9
6 The cross-sectional radius R of a broken rod representing a single xyloglucan chain (a) and the measure a of a domain size composed of xyloglucan random aggregates (b) as a function of temperature	10
7 ¹³ C-N.M.R. spectrum of tamarind seed polysaccharide	11
8 X-ray diffraction pattern of tamarind seed polysaccharide	11
9 Release profile of drugs of different solubility from TSP tablets (mean \pm SD; n = 3)	12
10 Amplitude sweep on the storage moduli (G' , O) and loss moduli (G'' , \bullet) for gel 21 (60% of saccharose และ 1.5% of polysaccharide)	13
11 Effect of aging time on the storage moduli (G' , opened) and loss moduli (G'' , closed) for the gel 23. 24 h (O, \bullet), 48 h (□, \blacksquare) and 72 h (△, \blacktriangle).	14
12 2-12 Effect of polysaccharide concentration on the storage moduli (G' , opened) and loss moduli (G'' , closed) for the gels 11 (O, \bullet), 12 (□, \blacksquare), and 13 (△, \blacktriangle).	14

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูป		หน้า
13	Effect of saccharose concentration on the storage moduli (G' , opened) and loss moduli (G'' , closed) for the gels 13 (●), 23 (■) and 33 (▲).	15
14	แสดงวิธีการสกัดโพลีแซคาไรด์จากเมล็ด	19
15	แสดงรูปร่างลักษณะภายนอกของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่ 5°C	23
16	แสดงรูปร่างลักษณะภายนอกของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่ 25°C	24
17	แสดงรูปร่างลักษณะภายนอกของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่ 90°C	24
18	การกระจายขนาดอนุภาคของโพลีแซคาไรด์ที่ 25°C	25
19	การปลดปล่อยตัวยาของตำรับ TSP 25	28
20	การปลดปล่อยตัวยาของตำรับ TSP 90	29
21	การปลดปล่อยตัวยา Diltiazem ของยาเม็ด Cardil	34



บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันคนไทยป่วยเป็นโรคหัวใจ และหลอดเลือดมากขึ้น โดยมีอุบัติการณ์การเกิดโรคมากขึ้นทุกปีในคนสูงอายุ หากปล่อยไว้ไม่รักษาจนมีอาการรุนแรง อาจเป็นสาเหตุให้เกิดการตายได้ ซึ่งระหว่างพ.ศ. 2541-2545 คนไทยมีอัตราการตายด้วยโรคหัวใจ และหลอดเลือดสูงถึง 3.6-14.4 ต่อประชากรแสนคน และมีแนวโน้มว่าสูงขึ้นเรื่อย ๆ โดยการจะรักษา และบรรเทาอาการให้ได้ผลดีนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ ซึ่งความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยจึงเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างยิ่ง ยาที่ใช้ในการรักษามีหลายกลุ่มด้วยกัน เช่น Beta-blockers, diuretics หรือ Calcium-channel blockers เป็นต้น⁽¹⁾

Diltiazem เป็นยากลุ่ม non-dihydropyridine calcium-channel blocker ที่นิยมนำมาใช้กันมาก เนื่องจากมีการศึกษาว่าสามารถลดอัตราการกำเริบของโรค และอัตราการตายของผู้ป่วยได้ จึงมีการพัฒนาตำรับเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติด้านฟิสิกส์ และเคมี รวมทั้งคุณสมบัติด้านเภสัชจลนพลศาสตร์จนได้ยาที่ออกฤทธิ์นาน ทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น ซึ่งในปัจจุบันได้มีการผลิตในรูปของ Diltiazem extended-release tablets ออกจำหน่ายมากมาย เช่น Cartia XT, Cardizem LA, Taztia XT, Cardizem CD, Tiazac, Diltia XT, Dilt-XR, Cardizem, Dilt-CD, Dilacor XR, Cardizem SR แม้ว่ายานี้จะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงแต่ยังมีราคาสูงอยู่ เพราะต้องนำเข้าจากต่างประเทศ หากสามารถพัฒนา และอุตสาหกรรมการผลิตยาในประเทศได้ จะทำให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีคุณภาพดี และราคาที่ถูกลงกว่าใช้ เมื่อศึกษาคุณสมบัติด้านการละลาย พบว่า Diltiazem สามารถละลายได้ทั้งในน้ำ, methanol และ chloroform ซึ่งเหมาะกับการเตรียมเป็นยารูปแบบออกฤทธิ์นาน คณะผู้วิจัยจึงคิดว่าน่าจะเปลี่ยนสารที่ช่วยควบคุมการปลดปล่อยในตำรับยา Diltiazem เป็นสารที่มีราคาถูก และสามารถหาได้ง่ายในประเทศ⁽²⁾

HPMC เป็นโพลิเมอร์ที่มีหลายเกรดขึ้นอยู่กับความหนืด ซึ่งในทางเภสัชกรรมมีการนำมาใช้เตรียมตำรับยาเพื่อทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มความหนืด, สารก่อเจล, สารช่วยกระจายตัว, สารก่ออิมัลชัน, สารยึดเกาะ, สารหล่อลื่น และสารก่อกฟิล์ม เป็นต้น ซึ่ง HPMC เป็นสารที่มีมวลโมเลกุลสูง (10,000-1,500,000), มีขั้วสูง, ละลายได้ในน้ำเย็น, สารละลายผสมของ Methanol กับ Dichlorometane, สารละลายผสมของ Ethanol กับ Dichlorometane, และสารละลายผสมของน้ำ กับ Alcohol⁽³⁾, ไม่ละลายในน้ำร้อน⁽⁴⁾, Chloroform, 95% Ethanol และ Ether⁽³⁾ และในปี 2000 M. Helena Amaral, J.M. Sousa Lobo และ D.C. Ferreira ได้ทำการทดลองนำ HPMC มาใช้

ในปี 1997 อรรถวิทย์ สมศิริ และคณะ ได้ทดลองพัฒนาวิธีการสกัด พบว่า ได้ผลผลิตในปริมาณร้อยละ 30-50 ของเมล็ดมะขามวัลตฤติบ และมีคุณสมบัติทางกายภาพใกล้เคียงกับ TSP ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดเนื่องจากเมล็ดมะขามเป็นวัสดุเหลือใช้การผลิตมะขามเปียก ซึ่งมีอยู่ทั่วไปและมีปริมาณมาก การนำเอาเมล็ดมะขามมาเป็นแหล่งวัลตฤติบในการผลิตโพลีแซคคาไรด์ เพื่อใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในการผลิตยาเม็ด และสารเพิ่มความหนืดในตำรับยาเตรียมเพื่อนำมาใช้จึงมีความเป็นไปได้ นอกจากจะเป็นการใช้วัลตฤติบเหลือใช้ทางการเกษตรแล้ว ยังเป็นการนำมาเพิ่มมูลค่าทางเศรษฐกิจด้วย⁽¹³⁾

ด้วยเหตุนี้ คณะผู้ดำเนินงานวิจัยจึงมีวัตถุประสงค์ที่จะออกแบบตำรับยาเม็ด โดยนำเอาสารสกัดจากเมล็ดมะขามมาใช้เป็นส่วนประกอบในตำรับ โดยนำมาผสมกับสารอื่นๆ ที่จำเป็นในการผลิตยาเม็ด โดยผสมในอัตราส่วนต่างๆ กัน เพื่อทราบผลของ TSP ต่อคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด ได้แก่ ความแตกต่างของน้ำหนักเฉลี่ย, การทดสอบการแตกกระจายตัวของยาเม็ด, การละลายของตัวยา, ความกร่อนของยาเม็ด, ความหนา, ความแข็ง

วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาตำรับยาเตรียม Diltiazem ในรูปแบบยาเม็ดออกฤทธิ์นาน โดยใช้ HPMC และ TSP เป็นสารควบคุมการปลดปล่อย
2. เพื่อศึกษาอัตราการปลดปล่อยยาตัวยา Diltiazem โดยใช้ HPMC และ TSP เป็นสารควบคุมการปลดปล่อย

ขอบเขตของการศึกษา

การเตรียมยาเม็ด Diltiazem รูปแบบยาเม็ดออกฤทธิ์นานโดยจะปรับเปลี่ยน ชนิด และปริมาณของโพลิเมอร์ที่ทำหน้าที่เป็นสารควบคุมการปลดปล่อย และแรงตอก เพื่อให้ได้ตำรับที่เหมาะสม

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทางด้านเศรษฐศาสตร์

- สามารถลดต้นทุนการผลิตยาเม็ดได้ ทำให้รัฐบาลเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลลดลง จึงสามารถนำงบประมาณไปพัฒนาประเทศได้
- ลดความเสียหายเปรียบทางเศรษฐกิจของประเทศลงได้ เพราะวัลตฤติบที่นำมาใช้ทดแทนนั้นเป็นวัลตฤติบที่ประเทศของเรามีอยู่อย่างมากมายและยังไม่มีนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์

เป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยตัวยาในตำรับยา Naproxen พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของ HPMC ในตำรับจะทำให้อัตราการปลดปล่อยตัวยาช้าลง และเมื่อทดลองเปลี่ยนชนิดของสารเพิ่มปริมาณในตำรับพบว่าอัตราการปลดปล่อยตัวยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ด้วยเหตุนี้ทางผู้วิจัยจึงเห็นว่า HPMC มีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ทดแทนโพลิเมอร์ในการทำหน้าที่เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยตัวยาในยาเม็ดออกฤทธิ์นาน⁽⁵⁾

ในปี 2005 ชุตินา ทิพยกุล, สุนันท์ พงษ์สามารถ และมณีวรรณ สุขสมทิพย์ ได้ทำการทดลองสกัดโพลีแซคคาไรด์จากเปลือกของผลทุเรียนซึ่งเป็นผลผลิตจากธรรมชาติโดยสกัดจากเปลือกผลสดของทุเรียนด้วยน้ำร้อน จากนั้นทำให้ตกตะกอนด้วย Acid-ethanol ดังนั้นจึงทำให้เกิดแนวคิดของผู้วิจัยที่จะสกัดโพลิเมอร์จากแป้งเมล็ดมะขาม⁽⁶⁾

มะขาม (*Tamarindus indica* L.) เป็นไม้ยืนต้นที่จัดอยู่ในวงศ์ Leguminosae มีขนาดกลางจนถึงขนาดใหญ่ เป็นพืชที่พบได้โดยทั่วไปในเขตร้อน สามารถทนอากาศแห้งแล้งและมลภาวะต่างๆ ได้ดี มะขามเป็นพืชที่ใช้ประโยชน์ได้เกือบทุกส่วน เช่นเนื้อมะขามใช้ประกอบอาหารใช้เป็นยาแก้ท้องผูก ใบอ่อนใช้ประกอบอาหาร ลำต้นหรือกิ่งใหญ่ๆ ใช้ทำเครื่องใช้ในครัวเรือน ในประเทศไทยปลูกกันมากในจังหวัด กาฬสินธุ์ ชัยภูมิ สุโขทัย และอุทัยธานี ในแต่ละปีจะมีเมล็ดมะขามที่เป็นผลพลอยได้จากผลิตผลทางด้านเกษตรกรรมประมาณ 1 แสนตัน⁽⁷⁾ ซึ่งหลังจากเอาเปลือกของเมล็ดออก นำเนื้อเมล็ดส่วนในมาบดจะได้แป้งมะขาม (Tamarind Kernel Power, TKP) เมื่อนำเอา TKP มาสกัดเอาไขมันออกด้วยสารละลายอินทรีย์จะได้ Tamarind Seed Polysaccharide (TSP) ซึ่งเป็นโพลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเป็นสารเพิ่มปริมาณในตำรับยาเม็ด และสารเพิ่มความหนืด^(8,9)

การสกัดโพลีแซคคาไรด์จากเมล็ดมะขาม โดยทั่วไป จะใช้น้ำเป็นตัวสกัดเบื้องต้น^(8,9) เนื่องจาก TSP มีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilicity) สูง และละลายได้ดีในน้ำ ได้มีการทดลองเตรียมโพลิเมอร์ TSP จากเมล็ดมะขามในระดับห้องปฏิบัติการ พบว่า ได้ผลผลิตถึงร้อยละ 30 ของน้ำหนักเมล็ดมะขามตั้งต้น⁽¹⁰⁾ โพลีแซคคาไรด์ที่ได้กระจายตัวได้ดีทั้งในน้ำร้อนและน้ำเย็น เป็นสารที่มีความหนืดสูง มีความคงทนต่อ pH ในช่วง 4-11 นอกจากนั้นยังได้มีการทดลองใช้โพลิเมอร์ TSP ดังกล่าวในการเตรียมตำรับยาแขวนตะกอนและยาอมัลชัน พบว่ายาเตรียมที่ได้มีลักษณะใกล้เคียงกับการใช้ acacia เป็นสารเพิ่มความหนืด⁽¹¹⁾

ในปี 1973 Rao และคณะ ได้ศึกษาวิธีการสกัดโพลีแซคคาไรด์จากเมล็ดมะขาม พบว่า นำแป้งมะขามมาสกัดด้วยน้ำเย็น และน้ำร้อนปริมาตร 10 และ 40 เท่าตามลำดับ นำตะกอนที่ได้ไปต้ม ในน้ำเดือดนาน 20 นาที ทิ้งไว้ข้ามคืน แล้วปั่นให้ตกตะกอนที่ความเร็ว 5,000 รอบต่อ นาที นาน 20 นาที นำส่วนที่ใสไปตกตะกอนด้วย alcohol นำตะกอนไปล้างด้วย diethyl ether และ petroleum ether แล้วทำให้แห้งภายใต้ความดันต่ำ 50-60°C⁽¹²⁾

ทางด้านสังคม

- ลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลให้กับประชาชน ทำให้ประชาชนมีกำลังทรัพย์ที่จะซื้อยามาทานได้มากขึ้นจึงทำให้มีสุขภาพที่ดีขึ้น

ทางด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม

- เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการพัฒนาตำรับยาเม็ดโดยการใช้โพลิเมอร์จากเมล็ดมะขาม ซึ่งจะเป็นประโยชน์อย่างมากสำหรับเทคโนโลยีเภสัชกรรม เพราะจะทำให้ได้โพลิเมอร์ชนิดใหม่ที่ใช้เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยในการผลิตยาเม็ด

- ได้ตำรับยาเตรียม Diltiazem ชนิดออกฤทธิ์นานที่มีประสิทธิภาพ



บทที่ 2

การปริทัศน์วรรณกรรม

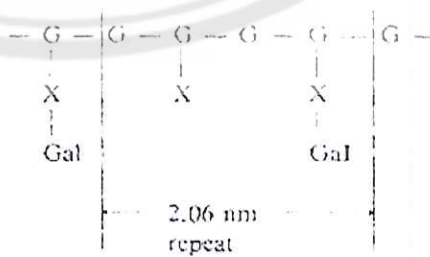
Review literature

ในปี 1984 Lain E.P. Taylor และ Edward D.T. Atkins ได้ทำการศึกษา xyloglucan polysaccharide จากเมล็ดมะขาม โดยใช้วิธี x-ray diffraction ที่ periodicities indexing 2.06 nm พบว่า basic polyglucose backbone มีลักษณะเป็น two fold helix คล้ายกับ cellulose โดย two fold helix นี้จะประกอบไปด้วย glucose ที่ต่อกันด้วย 1,4 diequatorially linked เกิดเป็น polysaccharide ที่มีลักษณะเป็น flat ribbon-like structures โดยแต่ละ glucose unit จะประกอบด้วย glucose 4 ตัว, xylose 3 ตัว ที่เกาะที่ hydroxymethyl groups ที่ตำแหน่งที่ 6 ของ glucose และมี galactose 1 ตัว มาเกาะที่ xylose อีกที เป็น molar ratio คือ 4:3:1 ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้าง xyloglucan polysaccharide

อย่างไรก็ตามในธรรมชาติลักษณะของโครงสร้างอาจไม่เป็นเช่นนั้นเสมอไป นั่นคือ ในแต่ glucose unit อาจไม่ได้มี xylose มาเกาะครบ 3 ตัว คือมี molar ratio เป็น 4:2:1 ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 โครงสร้าง xyloglucan polysaccharide ที่อาจพบในธรรมชาติ

จากผลการทดลองพบว่า xyloglucan polysaccharide จากเมล็ดมะขามจะมีขนาดใหญ่กว่า cellulose 2-3 เท่า เนื่องจากการที่มี galactose และ xylose มาเกาะนั่นเอง

ในปี 1995 M. SANO และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ carcinogenicity ของ tamarind seed polysaccharide โดยทำการศึกษาในหนูพันธุ์ B6C3F₁ ซึ่งได้แบ่งหนูออกเป็น 2 กลุ่ม คือ หนูเพศผู้ 50 ตัว และ หนูเพศเมียอีก 50 ตัว และให้กิน tamarind seed polysaccharide ความเข้มข้น 0 (control), 1.25 และ 5% เป็นเวลา 78 สัปดาห์ หนูกลุ่มละ 10 ตัว จะได้รับ tamarind seed polysaccharide ความเข้มข้น 0, 0.625, 1.25 และ 5% เป็นเวลา 13 สัปดาห์ เพื่อศึกษา oral toxicity โดยเฝ้าสังเกตอาการผิดปกติของหนูประจำทุกวัน ชั่งน้ำหนักของหนูทุกสัปดาห์ และจะวัดการกินอาหารและน้ำของหนู 2 วันก่อนชั่งน้ำหนัก ผลการทดลองเป็นดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Mean body weights and food, tamarind seed polysaccharide and water intake data for th

Sex	Dose (%)	Body weight (g)		Food intake (g/mouse/day)	Tamarind seed polysaccharide intake (g/kg/day)	Water intake (g/mouse/day)
		Initial	Final			
Male	0	23.5 ± 1.1	32.8 ± 2.9	4.6	0.0	6.3
	0.625	23.8 ± 0.9	33.2 ± 2.5	4.7	1.0	6.0
	1.25	23.6 ± 0.9	32.8 ± 2.1	4.3	1.9	5.4
	2.5	23.3 ± 1.1	32.7 ± 2.2	4.5	3.9	5.9
	5	23.4 ± 1.0	32.6 ± 2.2	4.8	8.2	6.0
Female	0	18.8 ± 1.0	25.1 ± 1.5	4.9	0.0	5.0
	0.625	18.4 ± 0.8	24.1 ± 1.1	4.8	1.3	4.9
	1.25	18.6 ± 0.9	24.8 ± 1.3	5.0	2.7	4.8
	2.5	18.8 ± 0.9	25.4 ± 1.9	4.8	5.4	4.7
	5	18.2 ± 0.9	25.4 ± 1.6	4.8	10.6	4.8

พบว่า ไม่มีอาการผิดปกติหรือการตายเกิดขึ้นในช่วง 13 สัปดาห์นี้ รวมถึงการรับประทานอาหารและน้ำก็ไม่พบความผิดปกติเช่นกัน ส่วนผล hematology มีเพียง total protein level เท่านั้น ที่มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มหนูเพศผู้ที่ได้รับ 0.625, 1.25 และ 5% tamarind seed polysaccharide จากนั้นก็ยังคงได้รับการเฝ้าสังเกตอาการผิดปกติของหนูทุกวัน และชั่งน้ำหนักทุกสัปดาห์ จนในสัปดาห์ที่ 78 จึงทำ carcinogenicity study โดยหนูทุกตัวจะต้องอดอาหาร 1 คืน แล้วทำให้ตาย จากนั้นนำตัวอย่างเลือดของหนูมาทำ hematology และนำอวัยวะส่วนต่างๆมาชั่งน้ำหนัก ผลการทดลองเป็นดังตารางที่ 2

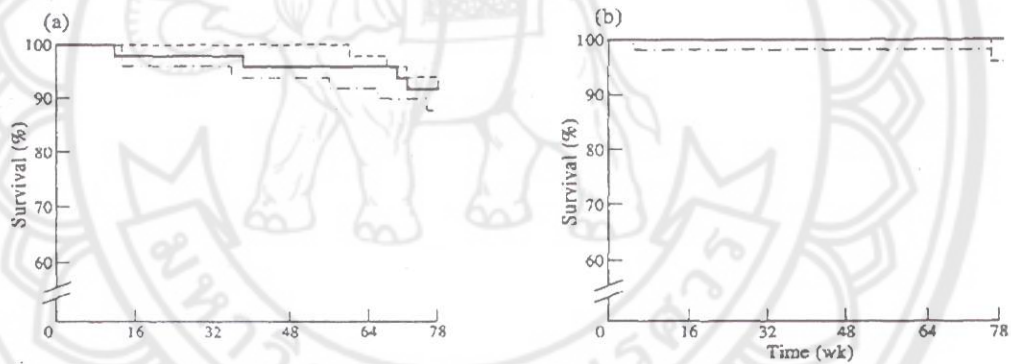
ตารางที่ 2 Final body and relative organ weights (mean \pm SD) of mice treated with tamarind seed polysaccharide in the carcinogenicity study

Sex	Dose (%)	No. of mice	Final body weight (g)	Relative organ weights (%)						
				Brain	Heart	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals	Ovaries/ testes
Male	0	46	38.8 \pm 3.3	1.28 \pm 0.12	0.56 \pm 0.07	4.4 \pm 1.3	0.27 \pm 0.12	1.71 \pm 0.14	0.016 \pm 0.006	0.53 \pm 0.05
	1.25	46	39.6 \pm 4.0	1.26 \pm 0.14	0.54 \pm 0.08	4.7 \pm 1.8	0.29 \pm 0.14	1.61 \pm 0.19**	0.015 \pm 0.006	0.51 \pm 0.06
	5	43	38.2 \pm 3.8	1.32 \pm 0.13	0.55 \pm 0.07	4.7 \pm 1.6	0.27 \pm 0.12	1.66 \pm 0.16	0.015 \pm 0.007	0.53 \pm 0.06
Female	0	50	43.1 \pm 7.0	1.25 \pm 0.22	0.36 \pm 0.06	2.5 \pm 0.4	0.27 \pm 0.08	0.97 \pm 0.15	0.019 \pm 0.007	0.044 \pm 0.03
	1.25	48	38.5 \pm 6.5**	1.41 \pm 0.24**	0.43 \pm 0.11**	3.5 \pm 0.9**	0.40 \pm 0.48	1.14 \pm 0.25**	0.021 \pm 0.009	0.126 \pm 0.38
	5	48	40.2 \pm 4.7*	1.33 \pm 0.17*	0.40 \pm 0.06**	3.6 \pm 0.4**	0.51 \pm 0.11*	1.04 \pm 0.11*	0.021 \pm 0.006	0.084 \pm 0.21

Asterisks indicate significant differences from controls (* P < 0.05; ** P < 0.01, Student's t -test).

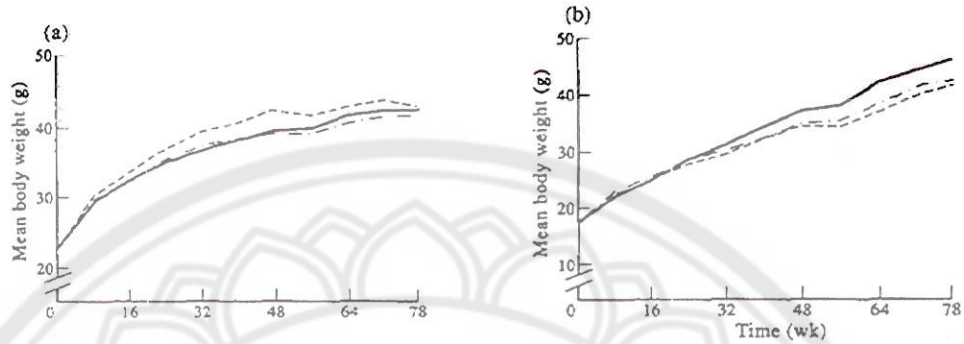
พบว่าไม่มีอาการผิดปกติใดเกิดขึ้น นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างของอัตราการตายระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ดังรูปที่ 3

รูปที่ 3 Survival curves of (a) male and (b) female B6C3F₁ mice treated with (—) 0%, (---) 1.25%, (— · —) 5% tamarind seed polysaccharide in the carcinogenicity study.



และพบว่าน้ำหนักของหนูเพศผู้นั้นไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง แต่พบว่าหนูเพศเมียกลุ่มทดลอง มีน้ำหนักน้อยกว่าหนูกลุ่มควบคุมตั้งแต่สัปดาห์ที่ 34 จนกระทั่งสิ้นสุดระยะเวลาการศึกษา ดังรูปที่ 4

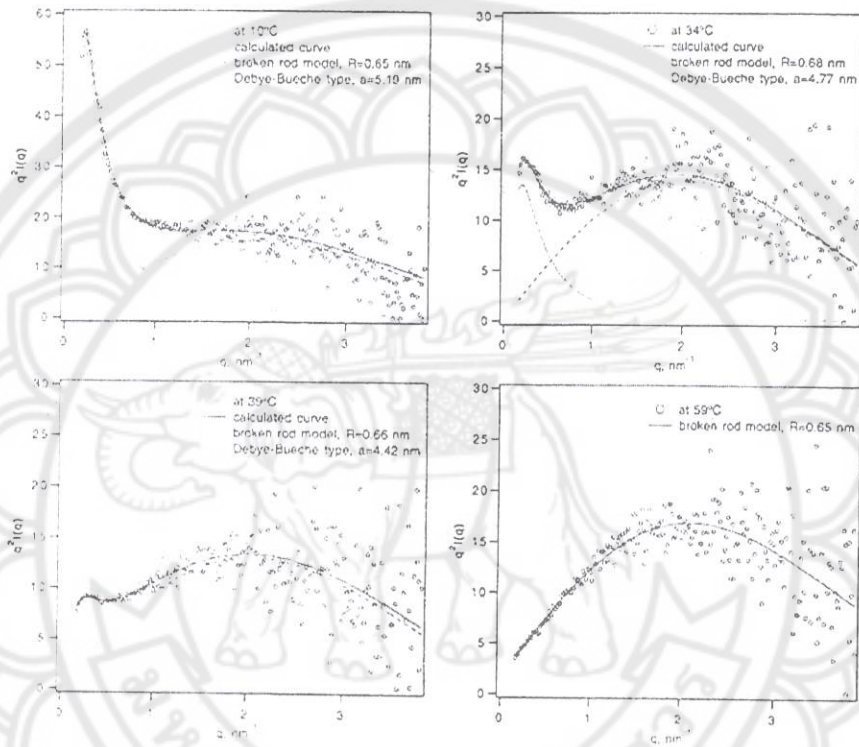
รูปที่ 4 Body weight curves of (a) male and (b) female B6C3F₁ mice treated with (—) 0%, (---) 1.25%, (· · ·) 5% tamarind seed polysaccharide in the carcinogenicity study.



จากผลการทดลองพบว่า tamarind seed polysaccharide ไม่มีผล carcinogenic ในหนู B6C3F₁ ทั้งเพศผู้และเพศเมีย

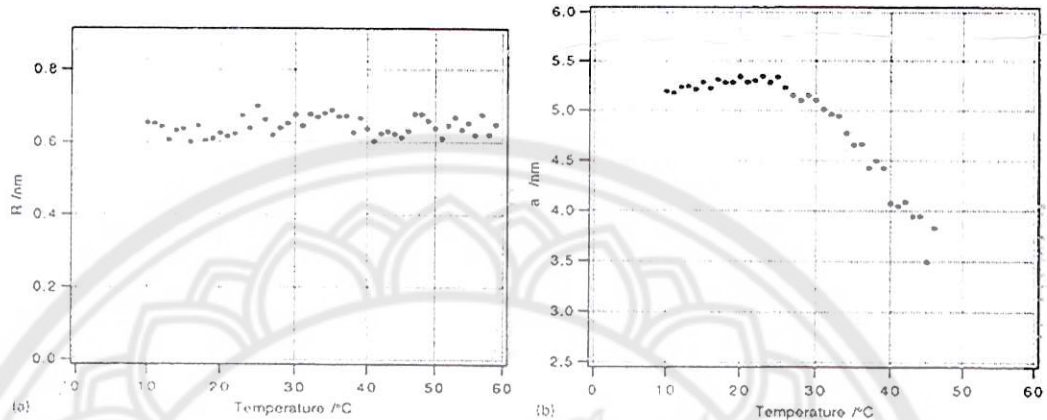
ในปี 1999 Yamanaka และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการเป็นเจลของ tamarind seed polysaccharide (TSP) xyloglucan ใน ethanol ซึ่งเตรียมสารละลายที่ใช้ในการทดสอบ โดย นำ 15%wt ของ xyloglucan solution มาละลายใน 15%wt ethanol ที่ 80 °C จากนั้นใช้เครื่องมือในการทดสอบ gel-sol transition process คือ Small-angle X-ray scattering (SAXS) โดยทำการเพิ่มอุณหภูมิจาก 10 °C จนถึง 60 °C ด้วยอัตรา 0.5 °C/min พบว่า gel-sol transition process เกิดขึ้นที่อุณหภูมิ 47 °C ในระหว่างการให้ความร้อนแก่ระบบที่ประกอบด้วย TSP xyloglucan ใน 15% ethanol โดยเจลเริ่มละลายที่อุณหภูมิ 45 °C และพบว่าที่อุณหภูมิต่ำลง ความสามารถในการละลายของ xyloglucan chain ลดลง และจะพบ random aggregates เกิดขึ้น ผลแสดงให้ดูที่ 4 อุณหภูมิดังรูปที่ 5

รูปที่ 5 The examples of decomposed scattering profile, according to Eq, at four temperatures. The circles denote the observed scattered intensities. A dotted line and a broken line represent the contributions from the aggregated domain model of Eq, and the broken rod model of Eq, respectively. The sum of the two contributions is shown as a solid line.



จากนั้นนำผลของ 2 phase มาวิเคราะห์ คือ random aggregates และ single chains ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 6

รูปที่ 6 The cross-sectional radius R of a broken rod representing a single xyloglucan chain (a) and the measure a of a domain size composed of xyloglucan random aggregates (b) as a function of temperature

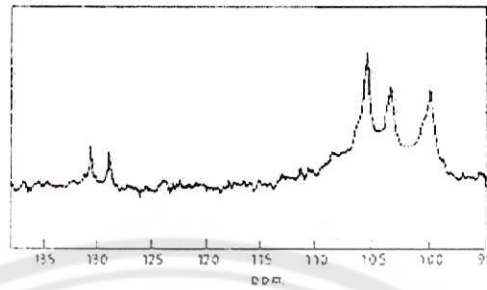


พบว่า cross-sectional radius R มีค่าไม่แตกต่างกันในแต่ละอุณหภูมิ ซึ่งโดยเฉลี่ยมีค่าประมาณ 0.65 nm และมี aggregation domain size a 5.3 nm ที่อุณหภูมิต่ำและจะมีค่าลดลงเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้นจากอุณหภูมิ 25 °C จนกระทั่งหายไปเมื่ออุณหภูมิเป็น 47 °C ซึ่งเรียกว่าเป็น gel point

จากผลการทดลองพบว่า gel-sol transition cross-linking domain จะเป็นแบบ random aggregate ไม่ใช่ ordered structure

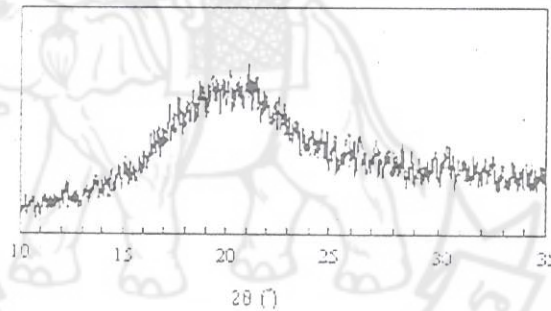
ในปี 2000 S. Sumathi และคณะ ได้ทำการศึกษาการปลดปล่อยตัวของ tamarind seed polysaccharide tablets ทั้งยาที่สามารถละลายน้ำได้ (acetaminophen, caffeine, theophylline and salicylic acid) และยาที่ไม่ละลายน้ำ โดยเริ่มจากการสกัด Tamarind seed polysaccharide (TSP) จาก Tamarind kernel powder (TKP) จากนั้น ทดสอบคุณสมบัติของ TSP ด้วย C^{13} NMR และ X-ray diffraction ได้ผลดังรูปที่ 7

รูปที่ 7 ¹³C-N.M.R. spectrum of tamarind seed polysaccharide



C-1 signals ที่ 105.4, 103.4 และ 100.0 ppm คือ galactose, glucose และ xylose ตามลำดับ

รูปที่ 8 X-ray diffraction pattern of tamarind seed polysaccharide



ไม่แสดงให้เห็น peak ใดๆ แสดงว่า โครงสร้างของ TSP เป็น completely amorphous จากนั้นนำ TSP มาเตรียมเป็นยาเม็ดขนาด 250 mg โดยมียา:พอลิเมอร์ ในอัตราส่วน 1:4 และ ยาเม็ดขนาด 300 mg มียา:พอลิเมอร์ ในอัตราส่วน 1:2 แล้วนำมาทดสอบการละลาย ได้ผลดังตารางที่ 3

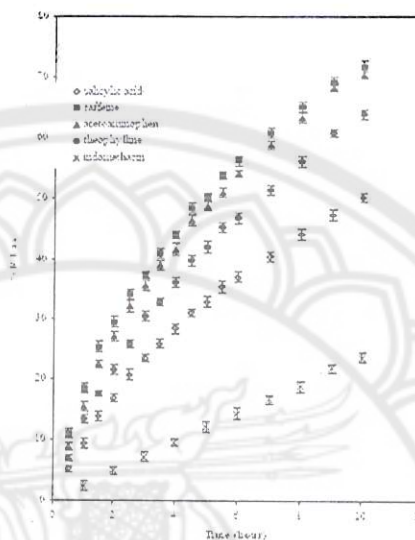
ตารางที่ 3 List of model drugs used for preparation of matrix tablet

Drug type	Solubility in water at 37 C (mg/ml)
Caffeine anhydrous	37.0
Acetaminophen	18.9
Theophylline anhydrous	9.9
Salicylic acid	3.1
Indomethacin ^a	0.9

^aPhosphate buffer pH 7.2

จากนั้นศึกษาการปลดปล่อยตัวยา ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 9

รูปที่ 9 Release profile of drugs of different solubility from TSP tablets (mean \pm SD; n = 3)



พบว่าอัตราการปลดปล่อยตัวยาจะลดลงตาม solubility parameters เนื่องจากน้ำจะละลายตัวยาที่อยู่บริเวณพื้นผิวก่อน แล้วค่อยๆ ซึมผ่านเข้าไปข้างในเม็ดยา จากนั้นก็จะเกิดเป็นเจลขึ้นรอบๆ เม็ดยา จากนั้นยา ก็จะละลายและซึมผ่านเม็ดยาออกมาด้วยกระบวนการ diffusion แสดงให้เห็นว่า อัตราการปลดปล่อยตัวยานั้นเป็นผลมาจากทั้ง diffusion และ erosion ซึ่งจากผลการทดสอบการปลดปล่อยตัวยา พบว่า indomethacin มีอัตราการปลดปล่อยยาน้อยที่สุดและมีลักษณะใกล้เคียง zero order เนื่องจาก indomethacin มีความสามารถในการละลายใน aqueous medium (phosphate buffer) น้อยมากนั่นเอง นอกจากนี้ยังได้ทดลองเปลี่ยนสารเพิ่มปริมาณเป็น lactose และ microcrystalline cellulose พบว่า เมื่อปริมาณสารเพิ่มปริมาณเพิ่มขึ้น อัตราการปลดปล่อยยาจะเพิ่มขึ้นด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีสารเพิ่มปริมาณมากกว่า 40% พบว่าอัตราการปลดปล่อยตัวยาจะเร็วมาก

ในปี 2001 Salazar-Montoya และคณะ ได้ทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติเชิงพลศาสตร์ (dynamic properties) โดยดูจากค่า storage moduli (G') และ loss moduli (G'') ของ tamarind gel ซึ่งประกอบไปด้วย saccharose และ polysaccharide ในความเข้มข้นที่แตกต่างกัน โดยเตรียม saccharose เป็น 3 ความเข้มข้น คือ 55, 60 และ 65% w/v และ polysaccharide 3 ความเข้มข้น คือ 1.5, 2.0 และ 2.5% w/v ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 different saccharose-polysaccharide concentrations used for tamarind gels preparation (S/P) = saccharose-polysaccharide

11:55:1.5	21:60:1.5	31:65:1.5
12:55:2.0	22:60:2.0	32:65:2.0
13:55:2.5	23:60:2.5	33:65:2.5

และทำการวัด small amplitude oscillatory ที่อุณหภูมิ 25 °C ใน PHYSICALS 100 rheometer ด้วย parallel plate geometry ซึ่งเป็น model ring ที่มีความหนา 3 มิลลิเมตร และมีเส้นผ่านศูนย์กลาง 20 มิลลิเมตร โดยในการวัดภายใต้ shear rate $1.66 \times 10^0 - 3.33 \times 10^1 \text{ s}^{-1}$ และ shear stress $6.37 \times 10^1 - 6.37 \times 10^3 \text{ Pa}$ ได้ผลการทดลองดังรูป

รูปที่ 10 Amplitude sweep on the storage moduli (G' , ○) and loss moduli (G'' , ●) for gel 21 (60% of saccharose และ 1.5% of polysaccharide)



จากรูป แสดงให้เห็นถึง ค่า storage moduli (G') และ loss moduli (G'') ในรูปของ oscillatory shears stress ของเจลตำรับ 21 (60% of saccharose และ 1.5% of polysaccharide) ซึ่งลักษณะดังกล่าวจะเหมือนกับเจลตำรับอื่นๆ ที่ค่า G' จะมากกว่า G'' และจะพบ linear viscoelasticity ในช่วงที่มีค่า oscillatory shears 0.637-6.37 Pa แสดงให้เห็นว่า ค่า G' และ G'' ขึ้นอยู่กับค่า shear

แล้วทำการวัดประเมิน Aging of the gel ในช่วงความถี่ 0.1-5 Hz ที่เวลา 24 h, 48 h, และ 72 h ได้ผลการทดลองดังรูป 11

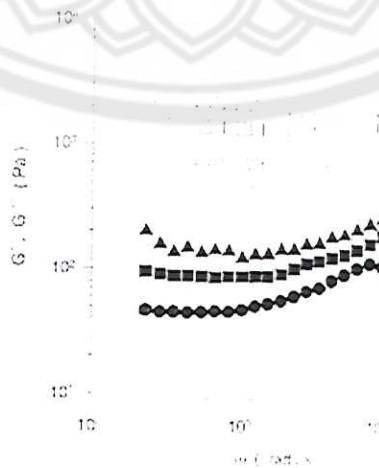
รูปที่ 11 Effect of aging time on the storage moduli (G' , opened) and loss moduli (G'' , closed) for the gel 23. 24 h (●), 48 h (■) and 72 h (▲).



จากรูป แสดงตัวอย่างค่า G' และ G'' ของเจลตำรับ 23 (60% of saccharose และ 2.5% of polysaccharide) ที่เวลา 24 h, 48 h และ 72 h ซึ่งเจลทุกตำรับจะมีค่า G' ที่มากกว่า G'' อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในช่วงความถี่ที่กำหนดคือ 0.1-5 Hz และเมื่อ aging time เพิ่มขึ้น ค่า G' และ G'' มีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นด้วย และพบว่าที่เวลา 72 h การกลับมารวมตัวกันของ polymeric chain จะช้าลง

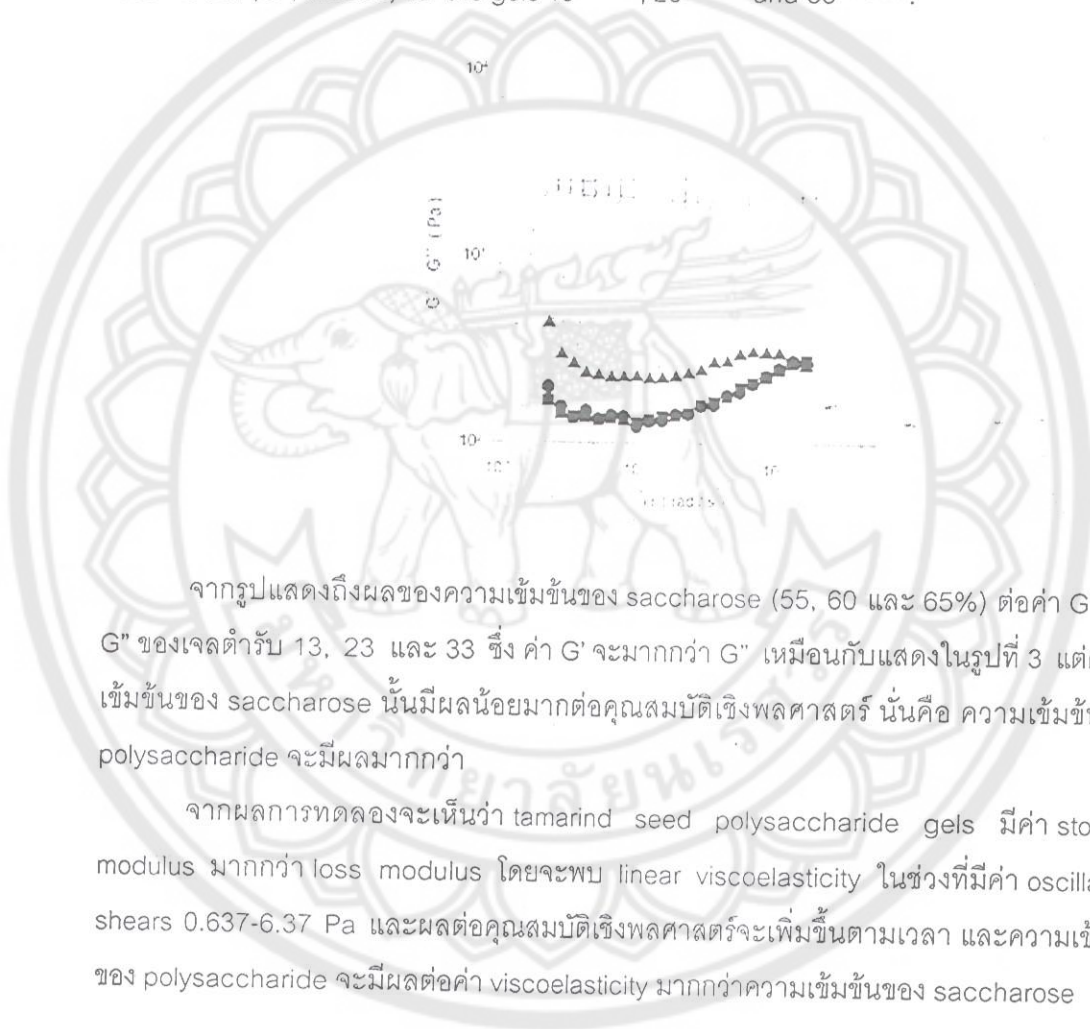
และได้ทำการวัด mechanical spectrum of gels ซึ่งเป็นการแสดงถึงความแข็งแรงของเจล ได้ผลการทดลองดังรูป 12

รูปที่ 12 Effect of polysaccharide concentration on the storage moduli (G' , opened) and loss moduli (G'' , closed) for the gels 11 (●), 12 (■), and 13 (▲).



จากรูปแสดงผลของความเข้มข้นของ polysaccharide (1.5, 2.0 และ 2.5%) ต่อคุณสมบัติเชิงพลศาสตร์ของเจลตำรับ 11, 12 และ 13 ในช่วงความถี่ที่กำหนด ซึ่งจะเห็นว่าในช่วงความถี่ที่กำหนด ค่า G' จะมากกว่า G'' และ G'' จะขึ้นอยู่กับความถี่มากกว่า G' โดยเมื่อความถี่มากขึ้นค่า G'' จะลดลง ซึ่งเป็นผลมาจาก hydrophobic interactions

รูปที่ 13 Effect of saccharose concentration on the storage moduli (G' , opened) and loss moduli (G'' , closed) for the gels 13 (●), 23 (■) and 33 (▲).



จากรูปแสดงถึงผลของความเข้มข้นของ saccharose (55, 60 และ 65%) ต่อค่า G' และ G'' ของเจลตำรับ 13, 23 และ 33 ซึ่งค่า G' จะมากกว่า G'' เหมือนกับแสดงในรูปที่ 3 แต่ความเข้มข้นของ saccharose นั้นมีผลน้อยมากต่อคุณสมบัติเชิงพลศาสตร์ นั่นคือ ความเข้มข้นของ polysaccharide จะมีผลมากกว่า

จากผลการทดลองจะเห็นว่า tamarind seed polysaccharide gels มีค่า storage modulus มากกว่า loss modulus โดยจะพบ linear viscoelasticity ในช่วงที่มีค่า oscillatory shears 0.637-6.37 Pa และผลต่อคุณสมบัติเชิงพลศาสตร์จะเพิ่มขึ้นตามเวลา และความเข้มข้นของ polysaccharide จะมีผลต่อค่า viscoelasticity มากกว่าความเข้มข้นของ saccharose

บทที่ 3

วิธีการที่ใช้ในการศึกษา

สารเคมีที่ใช้

1. ผงแป้งมะขาม
2. Petroleum ether
3. 95% Ethanol
4. Distilled water
5. Diltiazem
6. Stearic acid

เครื่องมือที่ใช้

1. เครื่องพ่นแห้ง (Spray dryer) [Mobile Minor Unit, Gear-Nitro, Denmark]
2. เครื่องหมุนเหวี่ยงความเร็วสูงพร้อมอุปกรณ์ควบคุมอุณหภูมิ (High Speed Centrifuge) [ยี่ห้อ Beckman รุ่น J2-MC, USA.]
3. เครื่องชั่ง (Analytical balance)
4. เครื่องอัดไฮดรอลิก (Hydrolic pressure) [ยี่ห้อ Groveby Specae รุ่น 15.001]
5. เครื่องหาความกรอบของเม็ดยา (Friabilator) [ยี่ห้อ Vankel]
6. เครื่องวัดคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด (Erweka TBH 30)
7. เครื่องทดสอบการละลายของยาเม็ด (Dissolution) [ยี่ห้อ Vankel รุ่น VK 7000]
8. เครื่องผสมยาครีม (Silverson, Model L4R Serial No. 11429, England)
9. กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (SEM: Scanning Electron Microscope)
10. เครื่อง Zeta Potential Analyzer
11. ตู้อบแห้ง (Hot Air Oven)

การสกัดโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขาม

วัตถุดิบที่ใช้คือ ผงแป้งมะขาม (Tamarind Kernel Powder) ขนาด 200 meshes ในทางการค้าผงแป้งมะขามเตรียมโดยนำเมล็ดมะขามไปอบที่ 150°C เป็นเวลา 10-15 นาที นำไปกระเทาะเปลือกเมล็ด และแยกเปลือกหุ้มเมล็ดออก จากนั้นนำเนื้อในเมล็ดมาบด และผ่านร่อนเบอร์ 150-200 โดยขั้นตอนการสกัดโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอนดังนี้คือ

1. ขั้นตอนในการสกัดไขมัน

นำผงแป้งมะขามบรรจุลงในคอลัมน์ ขนาด 1 ลิตร เท petroleum ether ลงให้ท่วม ตั้งทิ้งไว้ข้ามคืน จากนั้นปล่อยส่วนที่เป็นสารละลายออก จะทำการสกัดจนกว่าสารละลายที่ได้ออกมาจะใส ซึ่งวิธีการทดสอบว่ามีไขมันเหลืออยู่หรือไม่นั้น จะใช้วิธีทดสอบด้วยการนำส่วนที่เป็นสารสกัดไปหยดบนแผ่นสไลด์ ปล่อยให้ตัวทำละลายระเหยออกไป จะไม่มีสิ่งตกค้างเหลืออยู่ จากนั้นนำผงแป้งมะขามที่ได้ไปอบที่ 60°C และนำไปผ่านกระบวนการสกัดสี

2. ขั้นตอนในการสกัดสี

นำผงแป้งมะขามที่ผ่านการสกัดไขมันมาบรรจุลงในคอลัมน์ขนาด 1 ลิตร เติม 95% ethanol ให้ท่วมตั้งทิ้งไว้ข้ามคืน จากนั้นปล่อยส่วนที่เป็นสารละลายทิ้งไป จะทำการสกัดจนกว่าสารละลายที่ได้จะใสโดยมีการนำส่วนที่เป็นสารสกัดไประเหยแห้งใน evaporation disc ถ้าสกัดสีออกได้หมดจะไม่เหลือสิ่งตกค้างอยู่ จากนั้นนำผงแป้งมะขามไปอบที่ 60°C

3. ขั้นตอนในการสกัดโพลีแซคาไรด์

การสกัดโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามจะใช้น้ำเป็นตัวสกัด ซึ่งเป็นการสกัดที่ต่อเนื่องกัน 3 ขั้นตอน

- การสกัดโพลีแซคาไรด์ที่อุณหภูมิ 5°C

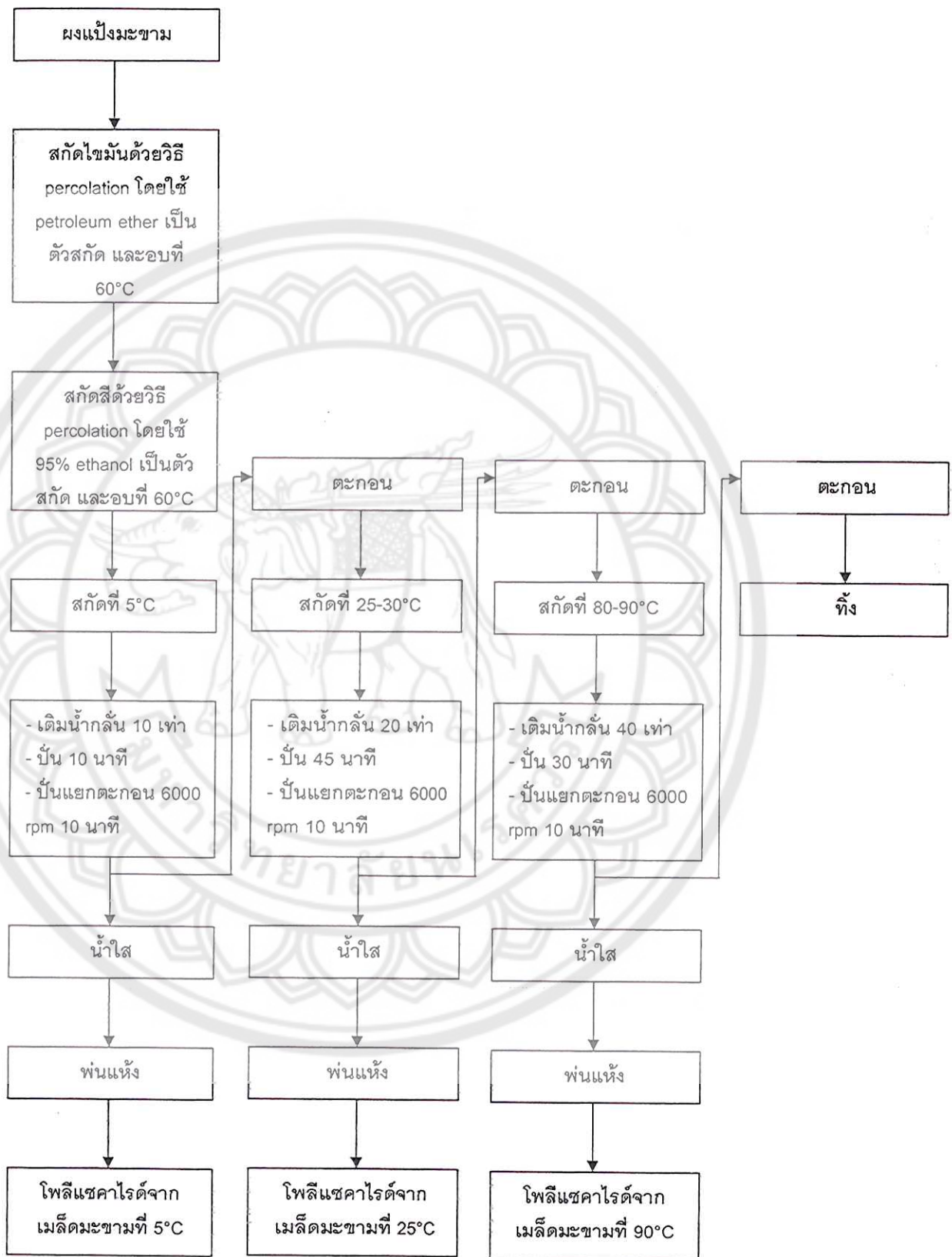
นำเนื้อในเมล็ดมะขามที่ผ่านการสกัดไขมัน และสีมา 1 กิโลกรัม ผสมน้ำกลั่นอุณหภูมิ 5°C จำนวน 10 ลิตร นำไปปั่นด้วยเครื่องปั่น (Silverson) เป็นเวลา 10 นาที จากนั้นนำไปปั่นด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงแยกตะกอนเพื่อแยกตะกอนที่ 6000 rpm นาน 10 นาที อุณหภูมิ 5 องศาเซลเซียส เก็บส่วนที่เป็นน้ำใสเพื่อนำไปทำให้แห้งโดยการ spray dry (อุณหภูมิของอากาศที่เข้าสู่เครื่องพ่นแห้ง 170°C, อัตราของการพ่นสารเข้าสู่เครื่องพ่นแห้ง 8 rpm, ความดันอากาศสำหรับการพ่นแห้ง 3.0 bar) และนำส่วนที่เป็นตะกอนไปสกัดที่อุณหภูมิ 25-30°C ต่อไป

- การสกัดโพลีแซคาไรด์ที่อุณหภูมิ 25-30°C

นำส่วนที่เป็นตะกอนที่ได้จากการสกัดที่อุณหภูมิ 5°C มาเติมน้ำกลั่นที่มีอุณหภูมิ 25-30°C จำนวน 20 ลิตร นำไปปั่นเป็นเวลา 45 นาที จากนั้นนำไปปั่นแยกตะกอนที่ 6000 rpm นาน 10 นาที อุณหภูมิ 5 องศาเซลเซียส เก็บส่วนที่เป็นน้ำใสเพื่อนำไปทำให้แห้งโดยการ spray dry (อุณหภูมิของอากาศที่เข้าสู่เครื่องพ่นแห้ง 170°C, อัตราของการพ่นสารเข้าสู่เครื่องพ่นแห้ง 7 rpm, ความดันอากาศสำหรับการพ่นแห้ง 3.0 bar) และนำส่วนที่เป็นตะกอนไปสกัดที่อุณหภูมิ 80-90°C ต่อไป

- การสกัดโพลีแซคาไรด์ที่อุณหภูมิ 80-90°C

นำส่วนที่เป็นตะกอนที่ได้จากการสกัดที่อุณหภูมิ 25-30°C มาเติมน้ำกลั่นที่มีอุณหภูมิ 80-90°C จำนวน 40 ลิตร นำไปปั่นเป็นเวลา 30 นาที จากนั้นนำไปปั่นแยกตะกอนที่ 6000 rpm นาน 10 นาที อุณหภูมิ 5 องศาเซลเซียส เก็บส่วนที่เป็นน้ำใสเพื่อนำไปทำให้แห้งโดยการ spray dry (อุณหภูมิของอากาศที่เข้าสู่เครื่องพ่นแห้ง 170°C, อัตราของการพ่นสารเข้าสู่เครื่องพ่นแห้ง 5 rpm, ความดันอากาศสำหรับการพ่นแห้ง 3.0 bar) และทิ้งส่วนที่เป็นตะกอนไป



รูปที่ 14 แสดงวิธีการสกัดโพลีแซคาไรด์จากเมล็ด

การศึกษาคุณสมบัติของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขาม

1. การศึกษารูปร่างลักษณะภายนอกของโพลีแซคาไรด์

ศึกษารูปร่างลักษณะของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่เตรียมได้ โดยนำไปส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (SEM)

2. การศึกษาขนาดอนุภาคของโพลีแซคาไรด์

ศึกษาขนาดของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่เตรียมได้ โดยใช้เครื่อง Zeta Potential Analyzer

3. การศึกษาการไหลของอนุภาค

ศึกษาการไหลของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่เตรียมได้ โดยใช้วิธี fixed height cone

4. การศึกษาความหนาแน่นของอนุภาค

ศึกษาความหนาแน่นของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่เตรียมได้

การตั้งตำรับ

ตำรับยาจะมีการเปลี่ยนแปลงชนิด และปริมาณของโพลีแซคาไรด์ ดังตารางที่ 3-1 โดยใช้วิธีการตอกโดยตรง โดยใช้เครื่องตอกยาแบบอัดไฮดรอลิกส์ (Hydraulic press) ขนาดสาก 13 มิลลิเมตร และแรงตอก 5 ตัน

ตารางที่ 5 สูตรตำรับยา diltiazem ที่มีการเปลี่ยนแปลงชนิด และปริมาณของโพลีแซคาไรด์

ตำรับที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ส่วนประกอบ									
Diltiazem	120	120	120	120	120	120	120	120	120
HPMC4000	375	-	-	532	-	-	622	-	-
TSP25	-	375	-	-	523	-	-	622	-
TSP90	-	-	375	-	-	523	-	-	622
Stearic acid	5	5	5	7	7	7	8	8	8
Total (mg)	500	500	500	650	650	650	750	750	750

การศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ด

1. การศึกษาความแตกต่างของน้ำหนักเฉลี่ย (Weight variation)

การทดสอบ และการประเมินผลใช้วิธีตาม USP XXV โดยใช้เครื่องชั่ง (Analytical balance)

2. การศึกษาความแข็ง (Hardness) และความหนา (Thickness)

ทำการทดสอบด้วยเครื่องวัดคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด

3. การศึกษาการกร่อนของยาเม็ด (Disintegration test)

การทดสอบ และการประเมินผลใช้วิธีตาม USP XXV โดยใช้เครื่องทดสอบความกร่อนแบบ Erweka abrasion tester

4. การศึกษาการละลายของยาเม็ด (Dissolution test)

การทดสอบ และการประเมินผลใช้วิธีตาม USP XXV โดยใช้เครื่องทดสอบการละลาย Apparatus II: Paddle, Medium : Water 900 ml, Temperature : 37.5°C, Rate : 100 rpm, Time : 12 hour



บทที่ 4

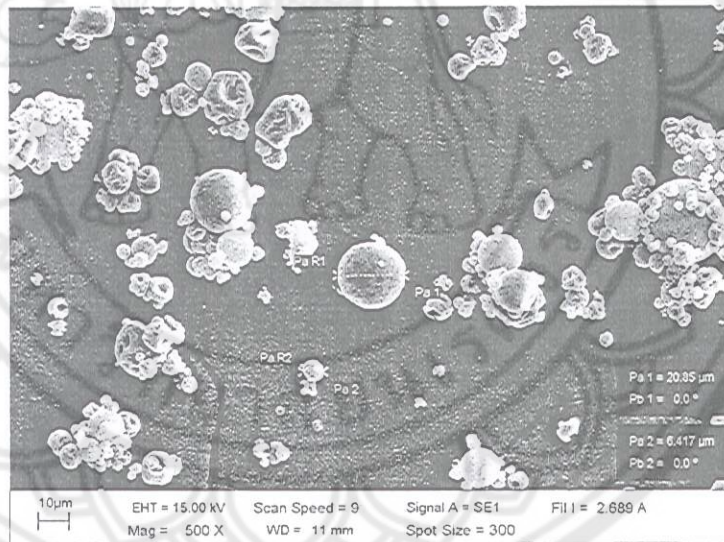
รายงานผลและอภิปรายผลการศึกษา

1. % yield ของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขาม

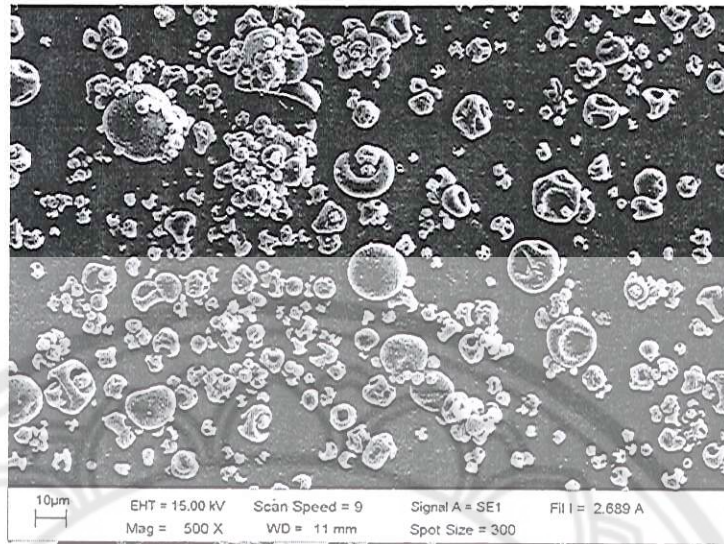
โพลีแซคาไรด์ที่ได้จากเมล็ดมะขามมีลักษณะเป็นผงละเอียดสีขาวเหลือง โดยในการสกัดใช้ผงแป้งเนื้อในเมล็ดมะขามเริ่มต้น 2 กิโลกรัม สกัดโพลีแซคาไรด์ได้ 70.93 กรัม คิดเป็น 3.55%

2. การศึกษารูปร่างลักษณะภายนอกของโพลีแซคาไรด์

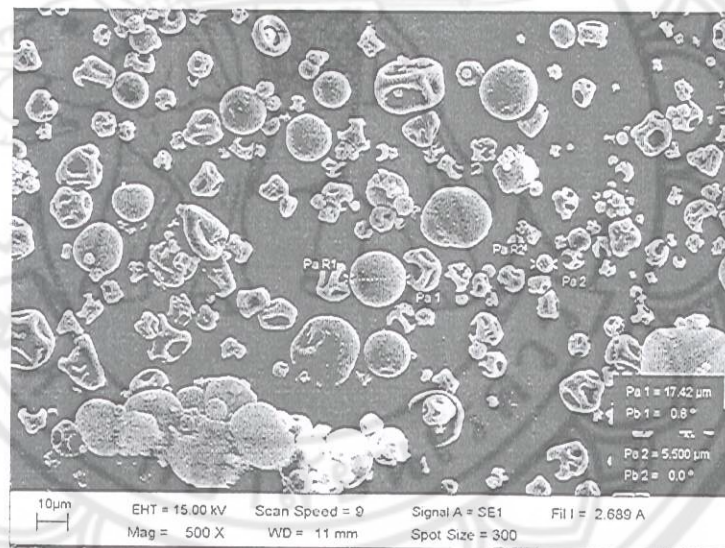
เมื่อนำผงของโพลีแซคาไรด์ที่ได้จากการพ่นแห้งมาวิเคราะห์ โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (SEM: Scanning Electron Microscope) ที่กำลังขยาย 500 เท่า เพื่อดูรูปร่างลักษณะภายนอกของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขาม ซึ่งพบว่าลักษณะภายนอกของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามมีลักษณะ ดังรูปที่ 15



รูปที่ 15 แสดงรูปร่างลักษณะภายนอกของโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่ 5°C



รูปที่ 16 แสดงรูปร่างลักษณะภายนอกของโพลีเอทิลีนไกลคอลจากเมลลิตมะขามที่ 25°C



รูปที่ 17 แสดงรูปร่างลักษณะภายนอกของโพลีเอทิลีนไกลคอลจากเมลลิตมะขามที่ 90°C

3. การศึกษาขนาดอนุภาคของโพลีเอทิลีนไกลคอล

เมื่อนำผงของโพลีเอทิลีนไกลคอลที่ได้จากการพ่นแห้งมาวิเคราะห์ โดยเครื่อง Zeta Potential Analyzer เพื่อวัดขนาดอนุภาคของโพลีเอทิลีนไกลคอลจากเมลลิตมะขาม ซึ่งพบว่าขนาดอนุภาคเฉลี่ยของโพลีเอทิลีนไกลคอลจากเมลลิตมะขามที่ 25°C เท่ากับ 1,948.0 nm ส่วนขนาดอนุภาคเฉลี่ยของโพลีเอทิลีนไกลคอลจากเมลลิตมะขามที่ 90°C ไม่สามารถวัดได้ เนื่องจากขนาดอนุภาคของโพลีเอทิลีนไกลคอลจากเมลลิต

TP
999.5
.P6
๑๕๘15
2551

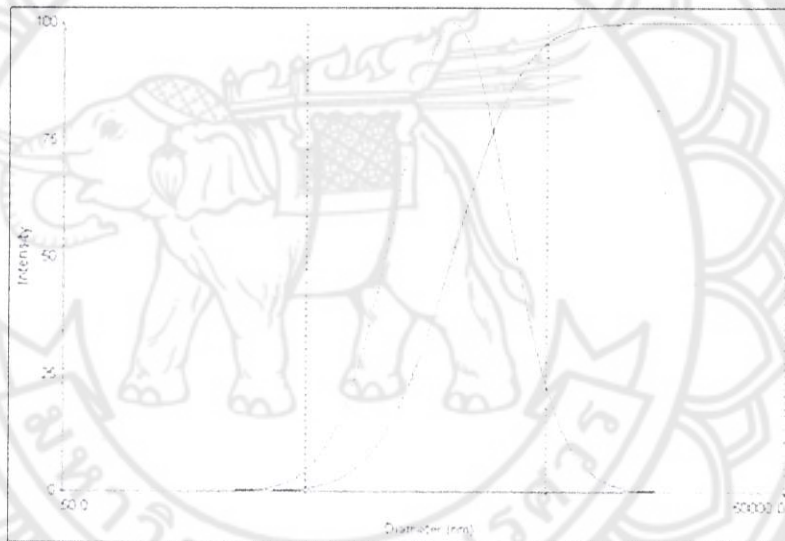


มะขามที่ 90°C มีขนาดใหญ่กว่าความสามารถในการ detect ของเครื่อง (เครื่องสามารถวัดขนาดได้ในช่วง 1 nm - 6 μ m) การกระจายขนาดอนุภาคของโพลีแซคาไรด์ที่ 25°C เป็นดังรูปที่ 18

ตารางที่ 6 มุม α ของโพลีแซคาไรด์

- 5 JUL 2011

ชนิดของโพลีแซคาไรด์	มุม α
HPMC 4000	27.32
โพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่ 25°C	34.65
โพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่ 90°C	29.87



รูปที่ 18 การกระจายขนาดอนุภาคของโพลีแซคาไรด์ที่ 25°C

4. การศึกษาการไหลของอนุภาค

เมื่อนำผงของโพลีแซคาไรด์ที่ได้จากการพ่นแห้งมาวิเคราะห์ โดยใช้วิธี fixed height cone พบว่า HPMC 4000 และโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่ 90°C มีการไหลได้อย่างอิสระ มุม α ของโพลีแซคาไรด์ แสดงดังตารางที่ 6

5. การศึกษาความหนาแน่นของอนุภาค


เมื่อนำผงของโพลีแซคาไรด์ที่ได้จากการพ่นแห้งมาวิเคราะห์ความหนาแน่น พบว่า HPMC 4000 มีค่า Bulk density และ Tapped density มากกว่าโพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามทั้งสองชนิด ค่า Bulk density และ Tapped density ของโพลีแซคาไรด์ ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ค่า Bulk density และ Tapped density ของโพลีแซคาไรด์

ชนิดของโพลีแซคาไรด์	Bulk density	Tapped density
HPMC 4000	0.54	0.63
โพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่ 25°C	0.48	0.60
โพลีแซคาไรด์จากเมล็ดมะขามที่ 90°C	0.41	0.47

6. การศึกษาความแตกต่างของน้ำหนักเฉลี่ย (weight variation), ความแข็ง (Hardness), ความหนา (Thickness), ความกร่อนของยาเม็ด (Disintegration test) และลักษณะเม็ดยา (appearance) เมื่อศึกษาความต่างของน้ำหนักเฉลี่ย, ความแข็ง, ความหนา และความกร่อนของยาเม็ดแต่ละตำรับพบว่าเป็นดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ความต่างของน้ำหนักเฉลี่ย, ความแข็ง, ความหนา, ความกร่อน และลักษณะเม็ดยาแต่ละตำรับ

ตำรับ	น้ำหนักเฉลี่ย (mg)	ความแข็ง (N)	ความหนา (mm)	ความกร่อน (%)	ลักษณะเม็ด
1	499.2±0.82	156±3.21	3.1±0.05	0.20	
2	500.7±1.22	112±11.09	2.9±0.03	0.81	
3	501.0±1.64	197±9.10	2.9±0	0.34	
4	651.1±0.58	68±0.8	4.3±0.01	0.75	
5	651.3±0.65	347±3.87	3.9±0.05	0.25	
6	650.3±1.47	431±8.59	3.9±0.04	0.22	
7	747.9±3.50	270±8.44	4.9±0.01	0.29	

ตารางที่ 8 (ต่อ) ความต่างของน้ำหนักเฉลี่ย, ความแข็ง, ความหนา, ความกร่อน และลักษณะเม็ดยาแต่ละตำรับ

ตำรับ	น้ำหนักเฉลี่ย (mg)	ความแข็ง (N)	ความหนา (mm)	ความกร่อน (%)	ลักษณะเม็ด
8	750.6±1.93	210±15.81	4.3±0.01	0.71	
9	749.0±1.50	330±29.07	4.3±0.01	0.38	

จากผลการศึกษาความกร่อนของเม็ดยาจะเห็นว่าทุกตำรับมีค่า%ความกร่อนน้อยกว่า 1 ซึ่งถือว่าผ่านตามมาตรฐานของ USP (USP กำหนด %ความกร่อนน้อยกว่า หรือเท่ากับ 1)

7. การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ด (Dissolution test) -

มาตรฐาน USP กำหนดการปลดปล่อย diltiazem ที่เวลา 3 ชั่วโมง, 9 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมง เท่ากับ 10-25%, 45-85% และ มากกว่า 70% ตามลำดับ ซึ่งผลการทดสอบของแต่ละตำรับเป็นดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 การปลดปล่อยตัวยา diltiazem ของยาเม็ดแต่ละตำรับ

ตำรับ	%การปลดปล่อยที่ 3 ชั่วโมง	%การปลดปล่อยที่ 9 ชั่วโมง	%การปลดปล่อยที่ 12 ชั่วโมง
1	32.6±4.62	67.2±8.62	83.5±10.80
2	29.4±4.89	71.4±7.78	85.2±6.10
3	29.3±2.59	59.9±3.34	74.6±4.98
4	23.4±3.04	58.6±2.58	71.7±2.02
5	22.3±1.35	60.9±1.02	76.1±2.50
6	24.9±0.85	55.4±3.20	70.0±3.36
7	17.3±3.64	37.7±9.28	45.3±9.83
8	18.7±2.75	47.6±3.88	59.1±4.60
9	27.8±2.75	49.5±5.31	60.8±5.94

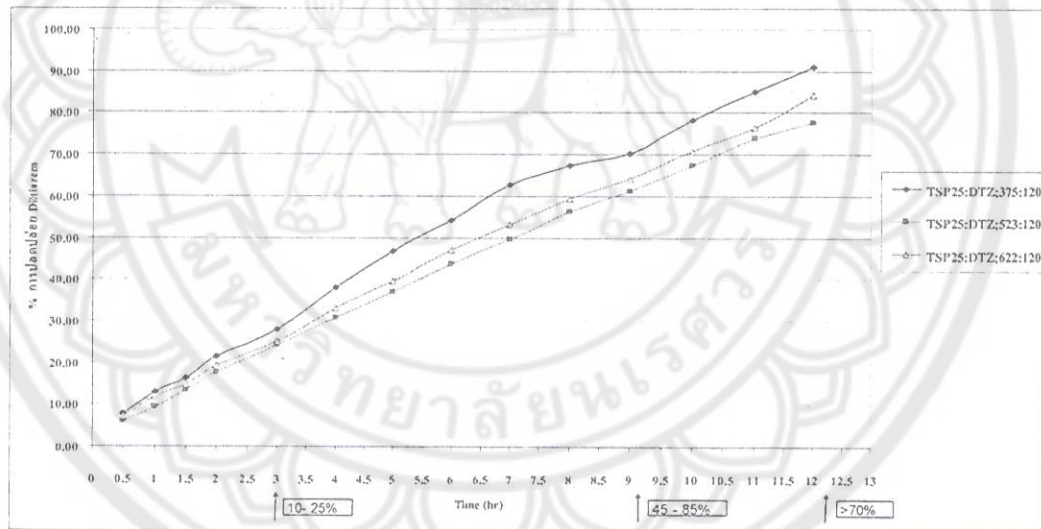
จากผลการศึกษาจะเห็นว่า การปลดปล่อยตัวยาของตำรับที่มีน้ำหนักเม็ดยารวมเท่ากับ 650 มิลลิกรัมที่ใช้ HPMC, TSP25 และ TSP90 เป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยมีค่าการปลดปล่อยเป็นไปตามที่ USP กำหนด ซึ่งการปลดปล่อยตัวยาของตำรับที่ผ่านมาตรฐาน USP เป็นดังตารางที่

10 (USP กำหนดการปลดปล่อยด้วยยา Diltiazem ที่ 3 ชั่วโมงต้องมีค่าการปลดปล่อยอยู่ในช่วง 10-25% ที่ 9 ชั่วโมงต้องมีค่าการปลดปล่อยอยู่ในช่วง 45-85% และที่ 12 ชั่วโมงต้องมีค่าการปลดปล่อยมากกว่า 70%)

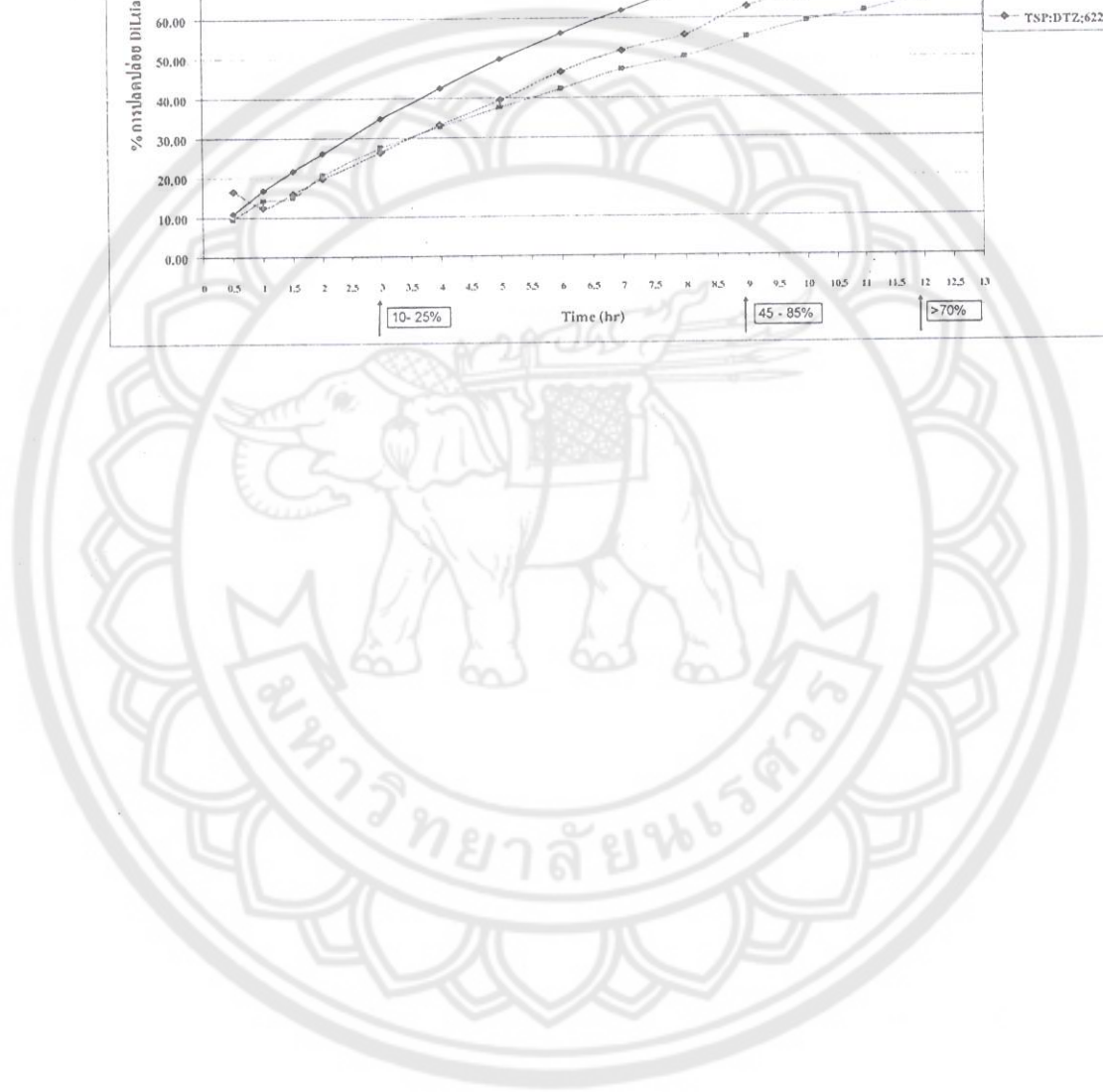
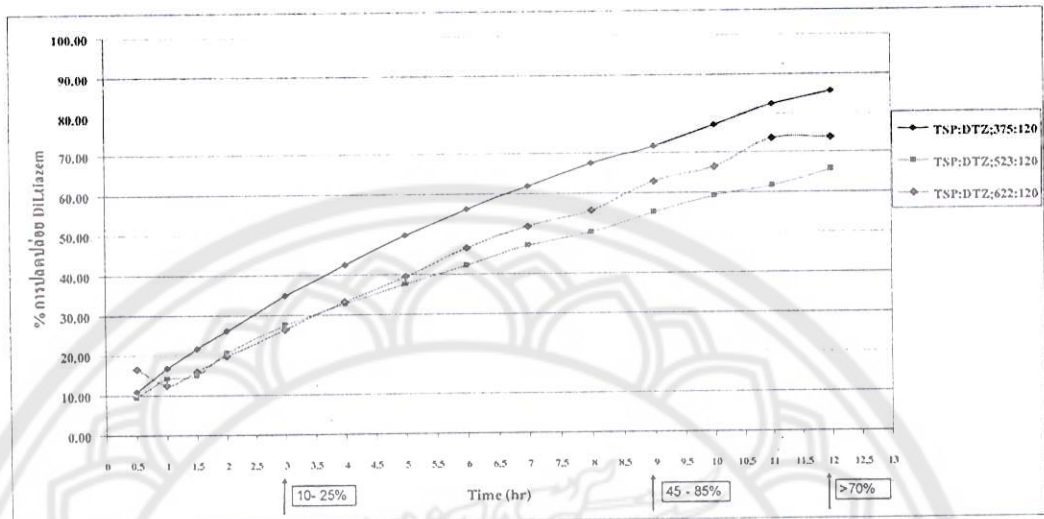
ตารางที่ 10 การปลดปล่อยด้วยยาของตำรับที่ผ่านมาตรฐาน USP

ตำรับ	%การปลดปล่อย ที่ 3 ชั่วโมง	%การปลดปล่อย ที่ 9 ชั่วโมง	%การปลดปล่อย ที่ 12 ชั่วโมง
HPMC:DILTIAZEM (523:120) 650 mg	23.4±3.04	58.6±2.58	71.7±2.02
TSP25:DILTIAZEM (523:120) 650 mg	22.3±1.35	60.9±1.02	76.1±2.50
TSP90:DILTIAZEM (523:120) 650 mg	24.9±0.85	55.4±3.20	70.0±3.36

รูปที่ 19 การปลดปล่อยด้วยยาของตำรับ TSP 25



รูปที่ 20 การปลดปล่อยตัวยาของตำรับ TSP 90



บทที่ 5

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

โพลีเมอร์จากเมล็ดมะขามต้องผ่านการสกัดไขมันออกด้วยสารละลายปิโตรเลียมอีเทอร์ และผ่านการสกัดสีออกด้วยสารละลาย Ethanol 95% จึงสามารถนำมาทำการสกัดเป็นโพลีแซคาไรด์เมล็ดมะขามด้วยอุณหภูมิของน้ำที่นำมาสกัดแตกต่างกัน คือ 5, 25 และ 90 องศาเซลเซียส ซึ่งจากอุณหภูมิที่ต่างกันทำให้ได้ขนาดของโพลีเมอร์จากเมล็ดมะขามที่แตกต่างกันออกไป โดยเมล็ดมะขามที่สกัดด้วยอุณหภูมิ 90 องศาเซลเซียส จะมีขนาดเล็กมากที่สุดและ 25 องศาเซลเซียสตามลำดับ ซึ่งโพลีเมอร์จากเมล็ดมะขามที่ได้จากการสกัดสามารถนำมาใช้เป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยของตัวยา diltiazem ซึ่งเป็นยาที่ละลายน้ำได้ดี และยังสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยของตัวยา diltiazem ได้ดีเท่ากับ HPMC ซึ่งเป็นโพลีเมอร์ที่นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม แต่ทั้งนี้ผลการศึกษาที่ได้ยังเป็นเพียงผลทาง *in vitro* อยู่ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษามูลทาง *in vitro* ต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. อัญชลี ศิริพิทยาคุณกิจ, เจวตสรร นามวาท. แนวทางการเฝ้าระวังโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และหัวใจขาดเลือด. กลุ่มงานระบาดวิทยาโรคไม่ติดต่อ สำนักงานระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; โรงพิมพ์องค์การรับส่งสินค้าและวัสดุภัณฑ์ (ร.ส.พ.), กรุงเทพฯ, ประเทศไทย; 2547. หน้า 1.
2. สุรกิจ นาทีสุวรรณ. Advances in Pharmaceutical Care and Pharmacotherapeutics. สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; บริษัท ประชาชน จำกัด. กรุงเทพฯ, ประเทศไทย; 2546. หน้า 14-21.
3. American Pharmaceutical. Handbook of Pharmaceutical Excipients Fourth Edition. Avenue NW, Washington DC, USA; 2003: 297-99.
4. Merck index. Merck index edition 11. Rahway, N.J., USA; 1989: 4778.
5. M. Helena Amaral, J.M. Sousa Lobo and D.C. Ferreira. Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Hydrogenated Castor Oil on Naproxen Release From Sustained-Release Tablets. AAPS PharmSciTech 2001; 2 (2) article 6.
6. ชุตติมา ทิพยกุล, สุนันท์ พงษ์สามารถ และมนีวรรณ สุขสมทิพย์. คุณสมบัติการกักเก็บสารอาหารไขมันของเจลโพลีแซคคาไรด์(PG) สกัดจากเปลือกของผลทุเรียน (*Durio zibethinus* Murr. Cv. Mon-Thong). ว. สงขลานครินทร์วทท. 2548 27(2) : 291-300.
7. Technic and Statistic Division. Department of Business Economic. Thailand.Ministry of Commerce 1990
8. Couut RT, Small GA. Polysacharides in Polysacharides, Peptides and proteins. London : Willian Heieemann Medical Book.
9. Khan NA, Mukherjee BDD. The polysaccharide in tamarind seed kernel. The Chemistry and Industry : 1995 ; 1412-4
10. Rittirod T. Pilit plant production of polysaccharide from tamarind kernel powder. Mahidol University ; 1986
11. Suttanta W. Rheology studies on tamarind seed polysaccharide dispersion. Mahidol University ; 1986.
12. Rao PS, Srivastava HC. Tamarind in Industrial Gums. 2nd Ed. New York: Academic Press; 1973.

13. Somsiri A. Pilot scale production of tamarind seed polysaccharide. Mahidol University; 1997



ภาคผนวก ก

ตำรับที่มีขายในท้องตลาด

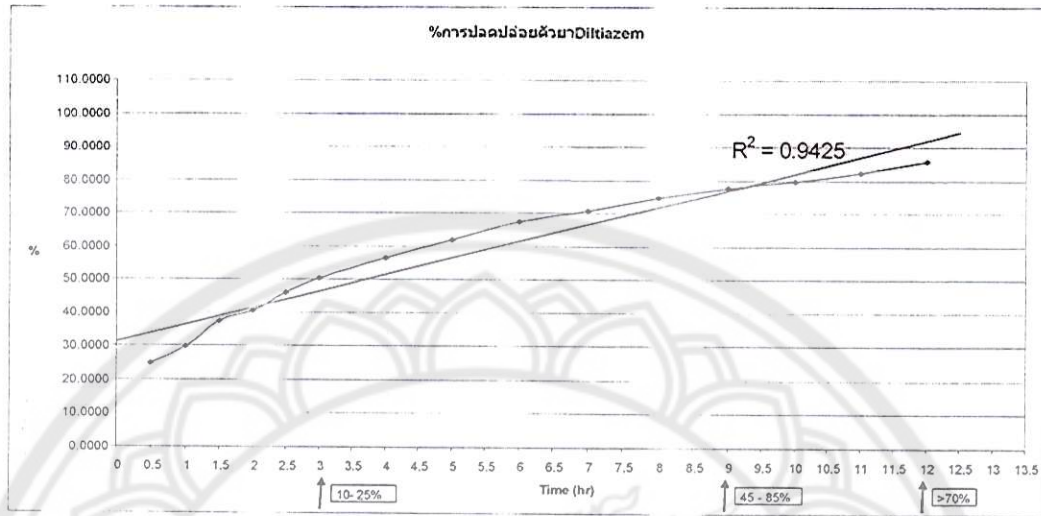
Cardil (บริษัท Orion Pharm) ขนาด 120 มิลลิกรัม เป็นยาเม็ด controlled release tablets รูปลิ่มเหลี่ยมผืนผ้าปลายมน เคลือบฟิล์มสีขาว มีขีดแบ่งครึ่งทั้งสองด้าน ด้านหนึ่งมีอักษร DL อีกด้านหนึ่งมีอักษร 120

ผลการทดสอบทางกายภาพ และการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ด Cardil เป็นดังตารางที่ 6-1 และกราฟของการปลดปล่อยตัวยา Diltiazem ของยาเม็ด Cardil เป็นดังกราฟที่ 6-1 โดยจะเห็นว่าการปลดปล่อยตัวยาที่ 3 ชั่วโมง มีค่าเท่ากับ $50.3 \pm 3.06\%$ ซึ่งไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของ USP (USP กำหนดการปลดปล่อยตัวยา Diltiazem ที่ 3 ชั่วโมงต้องมีค่าการปลดปล่อยอยู่ในช่วง 10-25% ที่ 9 ชั่วโมงต้องมีค่าการปลดปล่อยอยู่ในช่วง 45-85% และที่ 12 ชั่วโมงต้องมีค่าการปลดปล่อยมากกว่า 70%)

ตารางที่ 11 ผลการทดสอบทางกายภาพ และการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ด Cardil

น้ำหนักเฉลี่ย (mg)	380.1 \pm 4.05
ความแข็ง (N)	138 \pm 7.76
ความหนา (mm)	4.6 \pm 0.05
ความกร่อน(%)	0.01
ลักษณะเม็ด	
การปลดปล่อยตัวยา diltiazem	
%การปลดปล่อยที่ 3 ชั่วโมง	50.3 \pm 3.06
%การปลดปล่อยที่ 9 ชั่วโมง	77.7 \pm 2.58
%การปลดปล่อยที่ 12 ชั่วโมง	85.7 \pm 3.47

รูปที่ 22 การปลดปล่อยตัวยา Diltiazem ของยาเม็ด Cardil



ภาคผนวก ข

บทคัดย่อที่ตีพิมพ์ใน 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 7th–10th April 2008, CCIB, Barcelona, Spain

บทคัดย่อตีพิมพ์ในงาน : 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology.

Industry meets academia and authorities: Shared research for scientific progress

วันที่ : 7-10 เมษายน 2551

หัวข้อเรื่อง: Effect of tamarind seed polysaccharide on diltiazem release from direct compressed tablets

สถานที่แสดงผลงาน : Barcelona Centre Convencions Internacional Barcelona (CCIB)
7th to 10th April 2008



FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF DILTIAZEM HYDROCHLORIDE TAMARIND SEED POLYSACCHARIDE MATRIX TABLETS

A. Polnok^{1,2}, A. Somsiri¹ and N. Thosuwat²

¹Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,

²Drug Delivery Research Unit, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand

Introduction

Developing oral controlled release tablets for water-soluble drugs with constant release rate has always been a challenge to the pharmaceutical technologist. The water-soluble drug delivery system may release the drug at a faster rate and produce the toxic effects. The hydrophilic polymers are often used in sustained release formulations. Tamarind seed polysaccharide (TSP) was studied as a controlled release of both water-soluble and water insoluble [1]. TSP is a galactoxyloglucan isolated from seed kernel of *Tamarindus indica*. It is natural polymer and non-toxic. A number of reports appeared the utility of TSP in the design of controlled release drug delivery systems [1-3].

The main objective of this work is to develop sustained release tablet containing diltiazem HCl and to evaluate effects of TSP on release of diltiazem HCl from matrix tablets.

Experimental Methods

• Materials

Diltiazem HCl (DTZ) was obtained from Gemini Exports, Mumbai, India. Tamarind seed powder was obtained as gift from Ichihara Thailand, Bangkok, Thailand. Petroleum ether and 95% ethanol were obtained from JT Baker, USA.

• Isolation of Tamarind seed polysaccharides

One Kg of tamarind seed powder was extracted by 1 L of petroleum ether and 1 L of 95% ethanol to remove fat and color respectively. The discolored tamarind seed powder was added by 20 L of 25°C distilled water with constant stirring for 2 h, centrifuged at 18,000g for 10 min at 5°C. The soluble polysaccharide was spray dried at 160°C and assigned as TSP25. The pellet from the previous process was added by 40 L of 90°C distilled water with constant stirring for 2 h, centrifuged at 18,000g for 10 min at 5°C. The soluble polysaccharide was spray dried at 160°C and assigned as TSP90.

• Preparation of DTZ matrix tablets

The tablets were prepared by direct compression methods according to the formulae given in Table 1. The ingredients were thoroughly mixed in polyethylene bag. The tablets were prepared using hydraulic compress machine (Perkin Elmer) fitted with flat-faced punches at 5 Tons compression pressure for 30 seconds. The diameter of the tablet was 13 mm and was kept constant through out the study.

Table 1
Composition of TSP-based tablet

Ingredients	Formulations					
	A	B	C	D	E	F
DTZ HCl	120	120	120	120	120	120
TSP25	375	-	523	-	523	-
TSP90	-	375	-	523	-	523
Stearic acid	5	5	7	7	8	8

• Release of DTZ from matrix tablets

The prepared tablets were subjected to a dissolution test according to USP drug release method <724> for DTZ extended-release tablets. The medium was 900 ml water, paddle was stirred at 100 rpm. The amount of DTZ release into medium was determined using a UV spectrophotometer at 237 nm.

Results and Discussion

• Physical Properties of TSP

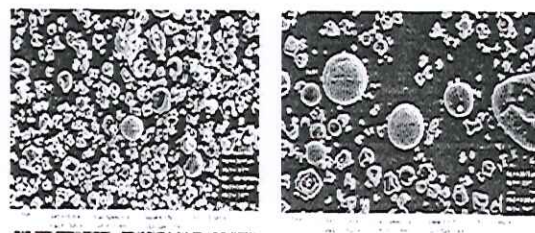


Figure 1. SEM images of TSP25 (left) and TSP90 (right).

The SEM images of TSP25 and TSP90 were spherical in nature (Figure 1). The mean size of TSP25 and TSP90 were around 20 and 40 μm , respectively. The bulk and tapped density of TSP25 are 0.48 and 0.60, respectively, whereas the bulk and tapped density of TSP90 are 0.41 and 0.47, respectively.

• Drug Release Characteristics

The matrix tablets containing DTZ with acceptable physical properties were obtained in all formulations studied. Weight variation and friability of all matrix tablets are conformed to USP25.

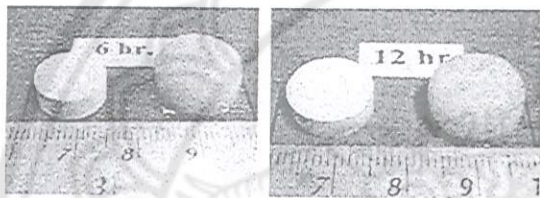


Figure 2. Photographs of TSP90-DTZ (622:120) matrix tablet after 6 and 12 hr of dissolution testing.

During the dissolution test, all tablets retained their shape up to 12 h of dissolution testing (Fig 2). The plot of cumulative drug release vs. time for TSP25 and TSP90 matrix tablets have been shown in figure 3A and 3B, respectively. The TSP matrix formulations appear to control the release of DTZ, but with a varying degree.

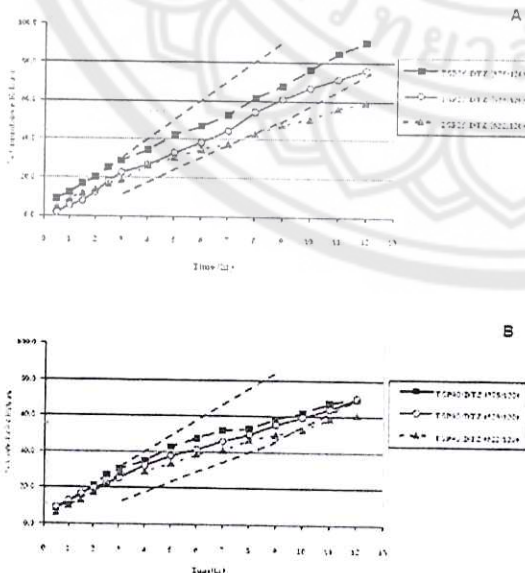


Figure 3. % Drug cumulative release from TSP25 matrix tablets (A) and TSP90 matrix tablets (B). (n=6) Dash-lines show the upper and lower limit of % drug release according to USP.

When the TSP matrix tablets come into contact with the dissolution medium, they take up water and swell, forming a gel layer around the matrix. Then the dissolve drug diffuses out the swollen TSP matrix at the rate determined by the amount and viscosity TSP in the tablet formulations. The TSP90 formulations showed biphasic release profile. There was a faster drug release from 0 to 5 h, followed by a slower release from 5 to 12 h. This initial fast release did not showed in the TSP25 formulations. This may resulted from the higher viscosity and slower swelling properties of the TSP90.

Table 2
Cumulative release of DTZ from TSP matrix tablet

Formulations	% Cumulative release (mean \pm SD)		
	3 h	6 h	12 h
A	29.4 \pm 4.89	71.4 \pm 7.78	85.2 \pm 6.10
B	29.3 \pm 2.59	59.9 \pm 3.84	74.6 \pm 4.98
C	22.3 \pm 1.35	60.9 \pm 1.02	76.1 \pm 2.50
D	24.9 \pm 0.85	55.4 \pm 3.20	70.0 \pm 3.36
E	18.7 \pm 2.75	47.6 \pm 3.88	59.1 \pm 4.60
F	27.8 \pm 2.75	49.5 \pm 5.31	60.8 \pm 5.94

USP stated that the percentages of the labeled amount of DTZ at times 3, 9 and 12 h must be between 10-25%, 45-85% and not less than 70%, respectively. The formulation C, composed of DTZ, TSP25 and stearic acid, 120, 523 and 7 mg, respectively, complied with the requirements stated in the USP 25.

• Conclusions

TSP can be used for controlled release of DTZ, a water-soluble drug. The rate of release can be controlled by using the ratio of polymer and drug and suitable type of the natural polymer. The TSP matrix tablets offer a simple and effective method to formulate DTZ in a controlled release dosage form.

• Acknowledgements

The authors are thankful to Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok for financial support (Grant No. 2007-04)

References

- [1] S. Sumathi, A. R. Ray. *J. Pharm. Pharmacut. Sci.* 5: 12-18 (2002)
- [2] F. Suisha et al. *Int. J. Pharm.* 172: 27-32 (1998)
- [3] S. Buralassi et al. *Int J Pharm.* 133: 1-7 (1996)

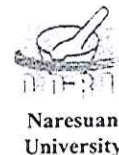
ภาคผนวก ค

โปสเตอร์แสดงผลงานใน 6th World Meeting on Pharmaceutics,
Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 7th–10th April 2008,
CCIB, Barcelona, Spain





Formulation and characterization of diltiazem hydrochloride tamarind seed polysaccharide matrix tablets



Assadang Polnok^{1,2}, Atawit Somsiri¹, Nipaporn Thosuwan²

- 1) Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, 65000, Thailand
2) Drug Delivery Research Unit, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, 65000, Thailand



INTRODUCTION

Developing oral controlled release tablets for water-soluble drugs with constant release rate has always been a challenge to the pharmaceutical technologist. The water-soluble drug delivery system may release the drug at a faster rate and produce the toxic effects. The hydrophilic polymers are often used in sustained release formulations. Tamarind seed polysaccharide (TSP) was studied as a controlled release of both water-soluble and water insoluble [1]. TSP is a galactoxyloglucan isolated from seed kernel of *Tamarindus indica*. It is natural polymer and non-toxic. A number of reports appeared the utility of TSP in the design of controlled release drug delivery systems [1-3].

OBJECTIVE

The main objective of this work is to develop sustained release tablet containing diltiazem HCl and to evaluate effects of TSP on release of diltiazem HCl from matrix tablets.

METHODS

Tamarind seed powder was extracted by petroleum ether and ethanol to remove fat and color respectively. The discolored tamarind seed powder was added by distilled water (25 °C) with constant stirring for 2 h and centrifuged for 10 min. The soluble polysaccharide was spray dried at 160°C and assigned as TSP25. The pellet from the previous process was added by distilled water (90°C) with constant stirring for 2 h, centrifuged at 18,000g for 10 min at 5°C. The soluble polysaccharide was spray dried at 160°C and assigned as TSP90.

The tablets were prepared by direct compression methods according to the formulae given in Table 1. The tablets were prepared using hydraulic compress machine fitted with flat-faced punches at 5 Tons compression pressure for 30 seconds. The diameter of the tablet was 13 mm and was kept constant through out the study.

Table 1 Composition of TSP-based tablets

Ingredients	Formulations					
	A	B	C	D	E	F
DTZ HCl	120	120	120	120	120	120
TSP25	375	-	523	-	523	-
TSP90	-	375	-	523	-	523
Stearic acid	5	5	7	7	8	8

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported in part by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University.
(Grant No. 2007-04)

REFERENCES

- [1] S. Sumathi, A. R. Ray. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 5: 12-18 (2002)
[2] F. Suisha et al. Int. J. Pharm. 172: 27-32 (1998)

RESULTS

The mean size of TSP25 and TSP90 were around 20 and 40 μm, respectively. The bulk and tapped density of TSP25 are 0.48 and 0.60, respectively, whereas the bulk and tapped density of TSP90 are 0.41 and 0.47, respectively.

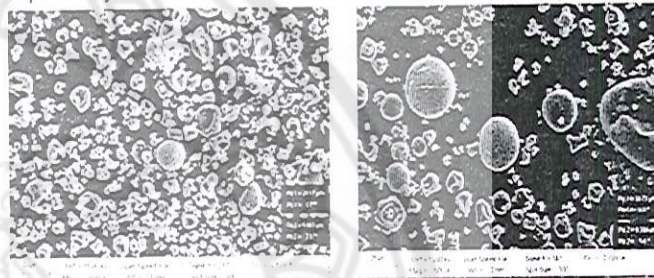


Figure 1 SEM images of TSP25 (left) and TSP90 (right) of TSP-based tablets

During the dissolution test, all tablets retained their shape up to 12 h of dissolution testing (Fig 2). The plot of cumulative drug release vs. time for TSP25 and TSP90 matrix tablets have been shown in figure 3A and 3B, respectively. The TSP matrix formulations appear to control the release of DTZ, but with a varying degree.

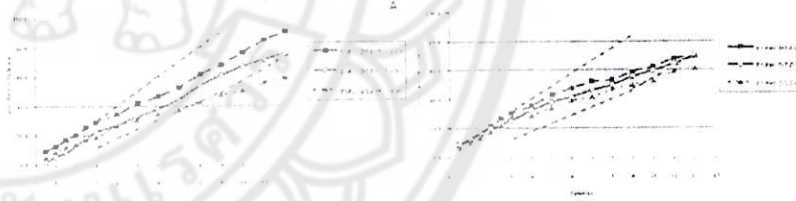


Figure 2 % Drug cumulative release from TSP25 matrix tablets (A) and TSP90 matrix tablets (B). (n=6)
Dash lines show the upper and lower limit of % drug release according to USP.

The TSP90 formulations showed biphasic release profile. There was a faster drug release from 0 to 5 h, followed by a slower release from 5 to 12 h. This initial fast release did not showed in the TSP25 formulations. This may resulted from the higher viscosity and slower swelling properties of the TSP90.

USP stated that the percentages of the labeled amount of DTZ at times 3, 9 and 12 h must be between 10-25%, 45-85% and not less than 70%, respectively. The formulation C, composed of DTZ, TSP25 and stearic acid, 120, 523 and 7 mg, respectively, complied with the requirements stated in the USP 25.

CONCLUSIONS

TSP can be used for controlled release of DTZ, a water-soluble drug. The rate of release can be controlled by using the ratio of polymer and drug and suitable type of the natural polymer. The TSP matrix tablets offer a simple and effective method to formulate DTZ in a controlled release dosage form.

