บทความฟื้นฟูวิชาการ ออนไลน์
สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

การประยุกต์ใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิดฟิวส์เดปพอซิชันโมเดลลิ่งในทางเภสัชกรรม

Application of fused deposition modeling (FDM) 3D printer in pharmaceuticals

ฐาปกรณ์ เจริญยิ่ง, ปราณีต โอปณะโสภิต*
กลุ่มวิจัยและพัฒนานวัตกรรมสีเขียวทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม
*ติดต่อผู้นิพนธ์ : opanasopit_p@su.ac.th

Thapakorn Charoenying, Praneet Opanasopit*
Pharmaceutical Development of Green Innovations Group (PDGIG), Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Nakhon Pathom
*Corresponding Author: opanasopti_p@su.ac.th

รหัส 1006-1-000-001-01-2563
จำนวนหน่วยกิต 2.5
วันที่รับรอง : 10 มกราคม 2563
วันที่หมดอายุ : 9 มกราคม 2564

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงหลักการของเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด Fused Deposition Modeling (FDM)
2. เพื่อให้ทราบถึงความสามารถในการประยุกต์ใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM ในทางเภสัชกรรม

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการพิมพ์ 3 มิติได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก เนื่องจากเป็นเครื่องมือชนิดใหม่ในอุตสาหกรรมการผลิตและมีความสามารถในการปรับเปลี่ยนวิธีการออกแบบที่ง่าย รวมถึงการผลิตที่รวดเร็ว สามารถสร้างชิ้นงานได้ตามความต้องการจากการสร้างแบบจำลอง 3 มิติด้วยคอมพิวเตอร์ โดยการสร้างชิ้นงานทีละชั้นที่ควบคุมด้วยระบบอัตโนมัติ เครื่องพิมพ์ 3 มิติมีหลายประเภท แต่หนึ่งในเครื่องพิมพ์ที่ได้รับความนิยมมากที่สุดที่นำมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมคือ ระบบฟิวส์เดปพอซิชันโมเดลลิ่ง (เอฟดีเอ็ม) เนื่องจากเป็นเครื่องพิมพ์ 3 มิติที่มีต้นทุนต่ำ และสามารถใช้สารตั้งต้นในการผลิตได้หลายชนิด นอกจากการนำเครื่องพิมพ์ 3 มิติมาผลิตเป็นยาเม็ดแล้วนั้น เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิดเอฟดีเอ็มนี้ยังสามารถลดต้นทุนโดยการผลิตอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตระบบนำส่งยาบางชนิด เช่น การสร้างอุปกรณ์เพื่อติดตั้งเครื่องอิเล็กโทรสปินสำหรับผลิตเส้นใยระดับนาโนเมตร ดังนั้นเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิดเอฟดีเอ็ม จึงเป็นเครื่องพิมพ์ที่มีประสิทธิภาพในการผลิตสูง ต้นทุนต่ำ และประยุกต์ใช้ในงานทางเภสัชกรรมได้

คำสำคัญ: เครื่องพิมพ์ 3 มิติ ฟิวส์เดปพอซิชันโมเดลลิ่ง การออกแบบระบบนำส่งยา

Abstract

Nowadays, three-dimensional printing (3D-printing) has gained momentum as a new and revolutionary manufacturing tool. The 3D-printing system is rapidly changing the way goods be designed and produced. With the 3D computer model, objects can be created in a layer-by-layer manner under automation. Varieties of 3D-printing technologies are commercially available. However, Fused Deposition Modelling (FDM) is at present the most widely investigated 3D-printing technique for pharmaceuticals due to the inexpensiveness with variable applications. In addition to production of medicinal tablets, FDM can create setup devices which reduce the production cost, such as creating an electrospinning chamber for nanofiber fabrication. Therefore, FDM is a 3D-printer with high-efficiency production, cost-effectiveness and can be used in many pharmaceutical applications.

Keywords: 3D printer, fused deposition modeling, drug delivery system design

---

บทนำ

เครื่องพิมพ์ 3 มิติเป็นเครื่องมือที่มีการใช้กันมานานมากกว่า 35 ปี และเป็นที่รู้จักครั้งแรกในปี พ.ศ. 2523 แต่ใช้กันในวงจำกัด เดิมการพิมพ์ 3 มิติจะเรียกว่า การสร้างต้นแบบด่วน (rapid prototyping) การสร้างต้นแบบต่าง ๆ สามารถทำได้หลายวิธี การใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติเป็นหนึ่งในนวัตกรรมเพื่อการสร้างชิ้นงานตามที่ต้องการ ปัจจุบันเครื่องพิมพ์ 3 มิติได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากสามารถช่วยลดขั้นตอนและต้นทุนในการผลิต และยังสามารถขึ้นรูปชิ้นงานได้เกือบทุกรูปทรงจากการออกแบบที่ไม่จำกัด เครื่องพิมพ์ 3 มิติเป็นเครื่องมือที่ช่วยถ่ายทอดงานออกแบบจากชิ้นงานที่เป็นข้อมูลดิจิทัลให้เป็นเป็นชิ้นงานจริง องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) ให้นิยามเครื่องพิมพ์ 3 มิติ คือ เครื่องมือที่ใช้ในการผลิตโดยอาศัยหลักการในการเพิ่มขึ้นทีละชั้นของชิ้นงาน โดยชั้นที่พิมพ์เพิ่มขึ้นจะยึดเกาะกับชั้นก่อนหน้าจนเป็นรูปทรง 3 มิติที่สมบูรณ์[1] ภายใต้การควบคุมของคอมพิวเตอร์ ชิ้นงาน 3 มิตินี้สร้างขึ้นจากข้อมูลดิจิทัลของแบบจำลอง

คอมพิวเตอร์ที่ใช้โปรแกรมช่วยออกแบบ (computer-aided design (CAD) drawing) ทั้งในรูปแบบข้อมูล 3 มิติ (3D model) หรือในรูปแบบชุดข้อมูล 2 มิติที่เรียงซ้อนกันเป็นชั้น ๆ (sequential layers) ซึ่งทำให้สามารถขึ้นรูปได้เกือบทุกรูปทรง เครื่องพิมพ์ 3 มิติมีข้อดีคือ มีความยืดหยุ่นในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของชิ้นงานโดยไม่จำเป็นต้องติดตั้งเครื่องมือหรืออุปกรณ์เพิ่มเติม สามารถออกแบบและผลิตงานต้นแบบได้หลากหลาย ไม่มีข้อจำกัดด้านรูปร่าง ความยากง่าย และความซับซ้อนในกระบวนการผลิต ดังนั้นในปัจจุบันเครื่องพิมพ์ 3 มิติจึงมีบทบาทในชีวิตประจำวัน เนื่องจากสามารถประยุกต์ใช้ได้ในหลายสาขาวิชา เช่น ทางทันตกรรมสามารถนำไปผลิตฟันปลอม ทางศิลปกรรมสามารถนำไปออกแบบโมเดลในการออกแบบเครื่องประดับ ทางอุตสาหกรรมยานยนต์สามารถใช้ในการผลิตโครงรถยนต์และผลิตแบบเครื่องบินจำลอง ทางวิศวกรรมสามารถประยุกต์ใช้ในการออกแบบและสร้างบ้าน ทางอุตสาหกรรมภาพยนต์สามารถใช้ในการออกแบบเครื่องแต่งกายของนักแสดง เช่น ภาพยนต์เรื่อง Black panther และ Iron man และในทางเภสัชกรรมสามารถประยุกต์ใช้ในการผลิตยาที่มีรูปแบบที่ซับซ้อนได้ เมื่อปี ค.ศ. 2015 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้รับรองยา Levetiracetam (Spritam®) ซึ่งเป็นยาชนิดแรกที่ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์ 3 มิติในการผลิตยารูปแบบแตกตัวเร็วในช่องปาก (orodispersible tablets)

เครื่องพิมพ์ 3 มิติมีหลายชนิด แต่ละชนิดมีหลักการที่แตกต่างกัน สามารถแบ่งตามวัสดุที่ใช้พิมพ์ได้เป็น 4 ระบบ คือ (1) ระบบฉีดเส้นพลาสติก (Fused Deposition Modeling (FDM) หรือ Fused Filament Fabrication (FFF)) (2) ระบบถาดเรซิน (Stereo lithography (SLA) หรือ Digital Light Processing (DLP)) (3) ระบบผงยิปซัม บวกสี Ink Jet หรือเครื่องพิมพ์ระบบแป้ง (Powder 3D-printer หรือ ColorJet Printing) และ (4) ระบบหลอมผงพลาสติก ผงโลหะ เซรามิก (Selective Laser Sintering (SLS))[2] นอกจากนี้ยังมีการแบ่งชนิดของเครื่องพิมพ์ 3 มิติตามสถานะของวัตถุที่ใช้พิมพ์เป็น 3 ประเภท คือ (1) ของแข็ง (Laminated Object Manufacturing (LOM) และ FDM)) (2) ของเหลว (SLA และ Solid Ground Curing (SGC)) และ (3) เป็นผง (SLS, Electron Beam Melting (EBM) และ Powder 3D-printer)[3]

เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM เป็นเครื่องพิมพ์ 3 มิติที่ได้รับความนิยมและใช้กันแพร่หลายมากที่สุดในปัจจุบัน ทั้งนี้เนื่องมาจากมีราคาถูกและสามารถใช้วัสดุในการพิมพ์ได้หลายชนิด ในบทความนี้จึงขอกล่าวเฉพาะเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM ในการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม

เครื่องพิมพ์ 3 มิติระบบ FDM

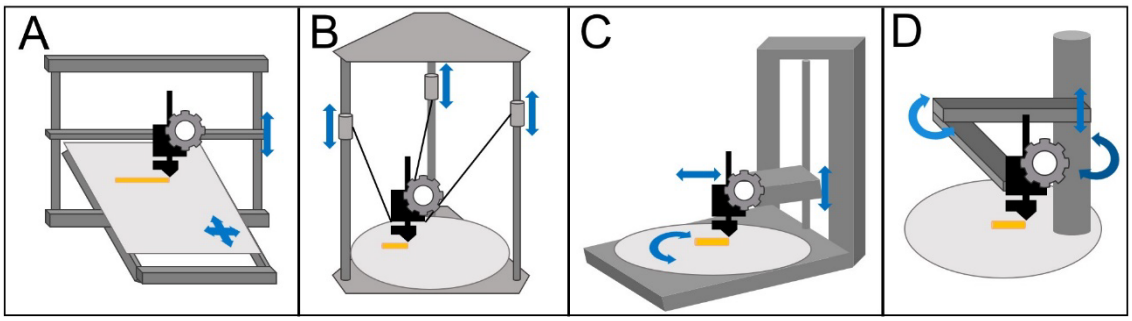
เครื่องพิมพ์ 3 มิติระบบ FDM สามารถแบ่งได้เป็น 4 ชนิด[4] คือ

1. Cartesian FDM 3D Printers เป็นเครื่องพิมพ์ 3 มิติที่พบได้มากที่สุด หัวพิมพ์สามารถเคลื่อนที่ได้ 2 แกน คือ แกน X และแกน Z ส่วนฐานสามารถเคลื่อนที่ได้ในแนวแกน Y หรือส่วนฐานสามารถเคลื่อนที่ได้ 2 แกน คือ แกน X และแกน Y โดยหัวพิมพ์สามารถเครื่องที่ได้เพียงแกน Z ดังรูปที่ 1A เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิดนี้มีความแมนยำสูงกว่าเมื่อเทียบกับเครื่องพิมพ์ชนิด Delta และมีราคาถูกกว่าเมื่อเทียบกับเครื่องพิมพ์ชนิด Polar และ Robotic arms ดังนั้นจึงเป็นที่นิยมในการนำไปใช้ในทางเภสัชกรรม

2. Delta FDM Printers เป็นเครื่องพิมพ์ 3 มิติที่มี 3 แกน โดยถ้าต้องการเลื่อนแกนใดแกนหนึ่งของแกน X, Y และ Z แกนทั้ง 3 ของเครื่องจะต้องเลื่อนพร้อมกันทั้งหมด โดยเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด Delta นี้ใช้เวลาในการพิมพ์น้อยกว่าชนิด Cartesian แต่พบว่ามีความแม่นยำน้อยกว่า หลักการทำงานของเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด delta แสดงดังรูปที่ 1B

3. Polar FDM 3D Printers เป็นเครื่องพิมพ์ 3 มิติที่มีฐานเป็นลักษณะวงกลมและสามารถหมุนเพื่อกำหนดแกน X และแกน Y โดยหัวพิมพ์สามารถเลื่อนขึ้นและลงตามแกน Z ได้เท่านั้น ดังนั้นเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด Polar มีเครื่องยนต์ในการเคลื่อนแกนเพียง 2 เครื่อง ในขณะที่เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด Cartesian ต้องใช้เครื่องยนต์อย่างน้อย 3 เครื่องในการเคลื่อนที่ หลักการทำงานของเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด Polar แสดงดังรูปที่ 1C เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิดนี้สามารถสร้างชิ้นงานที่มีขนาดใหญ่ในพื้นที่ที่จำกัดได้

4. FDM 3D Printer with Robotic arms เป็นเครื่องพิมพ์ 3 มิติที่มีแขนหุ่นยนต์เพิ่มขึ้นมา เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิดนี้เป็นที่รู้จักและนำมาใช้ในการประกอบชิ้นส่วนต่าง ๆ ในอุตสาหกรรมขนาดใหญ่ โดยแขนของหุ่นยนต์นั้นสามารถเคลื่อนที่ได้อิสระทั้งแกน X แกน Y และ แกน Z ดังรูปที่ 1D[5] จึงสามารถสร้างชิ้นงานที่มีขนาดใหญ่และมีความแม่นยำสูงได้



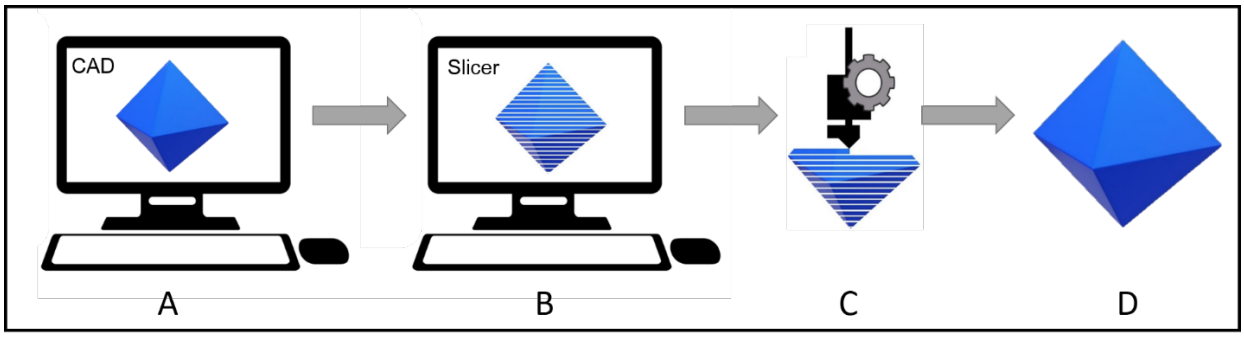
รูปที่ 1 เครื่องพิมพ์ 3 มิติแบบ FDM ชนิดต่างๆ (A) Cartesian (B) Delta (C) Polar (D) Robotic arms (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)

ขั้นตอนการผลิตชิ้นงานจากเครื่องพิมพ์ 3 มิติ แบบ FDM

การผลิตชิ้นงาน 3 มิติจากเครื่องพิมพ์ 3 มิติ มีขั้นตอนดังนี้

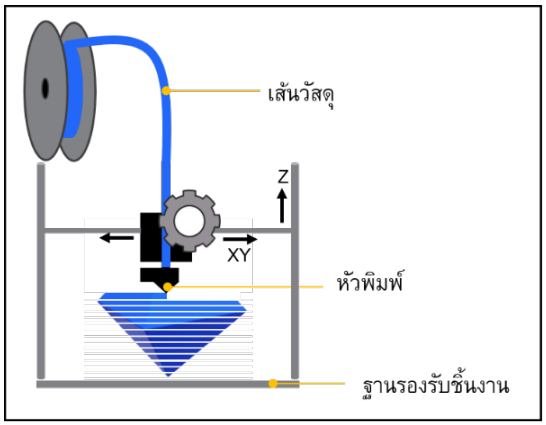
1. การสร้างไฟล์งาน (blueprint) ของชิ้นงานที่ต้องการ หรือการสร้างไฟล์แบบจำลอง 3 มิติ คือ การสร้างข้อมูล 3 มิติในรูปแบบไฟล์ดิจิทัลที่สามารถนำไปใช้งานกับเครื่องพิมพ์ 3 มิติ โดยสร้างผ่านโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับออกแบบงาน 3 มิติ (Computer Aided Design, CAD) นอกจากจะใช้คอมพิวเตอร์ช่วยในการออกแบบแล้ว ยังสามารถใช้สแกนเนอร์ 3 มิติในการสร้างข้อมูล โดยการอ่านแบบชิ้นงานจริงที่นำมาทำสำเนา 3 มิติได้ ไฟล์ดิจิทัลที่สามารถนำไปใช้งานกับเครื่องพิมพ์ 3 มิติ มีหลายรูปแบบ เช่น Standard Triangle Language (.STL), Wavefront OBJect (.OBJ), 3D printing (.3DP) ที่นิยมใช้คือไฟล์ .STL โปรแกรม CAD เกือบทั้งหมดสามารถบันทึกไฟล์งานในรูปแบบของ .STL ได้ ดังรูปที่ 2A

2. ใช้โปรแกรม Slicer ซึ่งเป็นโปรแกรมที่จะนำไฟล์งานดิจิทัลมาหั่น (slice) เป็นแผ่น (layer) ดังรูปที่ 2B และสร้างชุดคำสั่ง (เรียกว่า G-code) เพื่อบอกเครื่องพิมพ์ 3 มิติว่าชิ้นงานนี้ต้องพิมพ์อย่างไร จำนวนชั้นหรือแผ่นงานขึ้นกับความละเอียดในการพิมพ์ สามารถกำหนดค่าการพิมพ์ต่าง ๆ ในโปรแกรมได้ เช่น ความละเอียดของการพิมพ์ วัสดุที่ใช้ ความเร็วในการพิมพ์ เพื่อที่จะสั่งให้เครื่องพิมพ์พิมพ์ชุดแผ่นงานทับซ้อนกันเป็นชั้น ๆ จนเกิดเป็นชิ้นงาน 3 มิติขึ้นมาดังรูปที่ 2C[6]



รูปที่ 2 ขั้นตอนการสร้างชิ้นงาน 3 มิติ จากเครื่องพิมพ์ 3 มิติ ชนิด FDM (A) ภาพรูปแบบจำลอง 3 มิติ ที่ออกแบบโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (B) ภาพรูปแบบจำลอง 3 มิติ หลังจากเข้าโปรแกรม slicer (C) ภาพระหว่างเครื่องพิมพ์ 3 มิติทำงาน (D) ชิ้นงาน 3 มิติที่เสร็จสมบูรณ์
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

3. การติดตั้งเครื่องพิมพ์ระบบ FDM เริ่มจากการป้อนเส้นวัสดุ (filament) ที่ใช้ในการพิมพ์ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นพอลิเมอร์ เข้าไปที่เครื่องพิมพ์ 3 มิติ โดยปลายเส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์จะอยู่ตรงส่วนที่ให้ความร้อนบริเวณหัวพิมพ์ (รูปที่ 3) เพื่อหลอมเส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์นี้ให้มีลักษณะกึ่งเหลว และฉีดออกมาจากหัวพิมพ์เพื่อพิมพ์ลงบนพื้นที่รองรับชิ้นงานที่พิมพ์ ซึ่งหัวพิมพ์จะเคลื่อนที่ตามคำสั่งของโปรแกรม Slicer ที่กำหนดไว้ในข้อ 2 โดยหัวพิมพ์มีการเคลื่อนที่ตามแนวของแกน X และ Y (ขึ้นกับเครื่องพิมพ์ 3 มิติระบบ FDM ที่ใช้ ดังกล่าวข้างต้น) ในขณะที่หัวพิมพ์เคลื่อนที่ก็จะฉีดพอลิเมอร์ที่หลอมออกมาด้วย เครื่องพิมพ์ก็จะสร้างชิ้นงานชั้นต่อชั้นโดยเครื่องพิมพ์ 3 มิตินี้จะอ่านข้อมูลในรูปแบบภาพสองมิติทีละชั้น หลังจากที่พิมพ์เสร็จหนึ่งชั้น หัวพิมพ์จะเคลื่อนที่ขึ้นตามแกน Z เพื่อพิมพ์ชั้นถัดไป และทำกระบวนการนี้ซ้ำเรื่อย ๆ จนได้ชิ้นงานที่สมบูรณ์[7] ซึ่งการดำเนินการสร้างชั้นชิ้นงานแต่ละชั้นนั้นจะไม่ทำให้เห็นช่องว่างระหว่างแต่ละชั้น จนสำเร็จออกมาเป็นชิ้นงาน 3 มิติในที่สุดดังรูปที่ 2D



รูปที่ 3 การติดตั้งเครื่องพิมพ์ระบบ FDM

ปัจจัยที่มีผลต่อชิ้นงาน 3 มิติ

วัตถุหรือชิ้นงาน 3 มิติที่เกิดขึ้นจากการพิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติแบบ FDM นั้น สามารถกำหนดความละเอียดของชิ้นงาน 3 มิติได้จากเส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์ ความเร็วในการพิมพ์ และรายละเอียดต่าง ๆ ของ โปรแกรม Slicer ได้แก่ จำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชิ้นงาน (number of shell) ร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้าง (% infill) และแบบโครงสร้างภายในของชิ้นงาน (infill pattern) ดังนี้

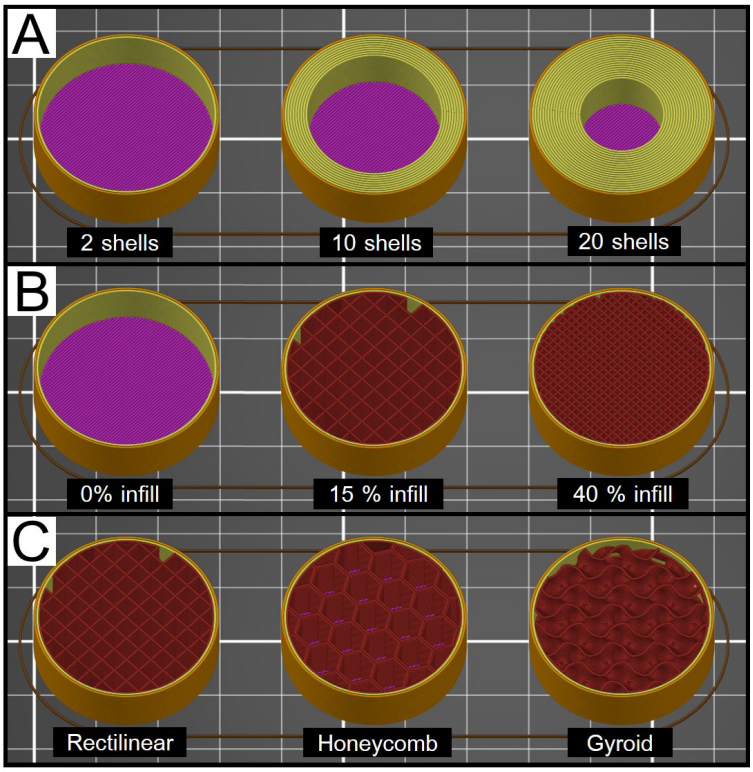
1. เส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์ สามารถผลิตเส้นใยที่ใช้ในการพิมพ์ขึ้นเองจากเครื่อง hot-melt extruder โดยใช้พอลิเมอร์หรือวัสดุที่มีสถานะเป็นของแข็งที่อุณหภูมิห้อง และมีความสามารถในการรีดเป็นเส้น โดยมีจุดหลอมเหลวที่ไม่เกินขีดความสามารถของเครื่อง hot-melt extruder นอกจากผลิตเส้นวัสดุเองแล้ว ปัจจุบันมีเส้นวัสดุจำหน่ายและนิยมใช้ในทางเภสัชกรรมหลายชนิด มีทั้งชนิดที่ละลายน้ำได้ เช่น พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (polyvinyl alcohol, PVA) และชนิดที่ไม่ละลายน้ำ เช่น พอลิแลคติก แอซิด (polylactic acid, PLA) พอลิคาโปรแลคโตน (polycaprolactone, PCL) เส้นวัสดุแต่ละชนิดมีสมบัติที่แตกต่างกัน ซึ่งส่งผลต่อชิ้นงานที่พิมพ์ได้ ดังนั้นการเลือกเส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์ต้องคำนึงถึงความง่ายในการพิมพ์ (ease of printing) รูปลักษณ์ของชิ้นงานเมื่อพิมพ์เสร็จ (visual quality) ความแข็งแรงของชิ้นงาน (max stress) ความหยืดหยุ่นหรือความเหนียวของชิ้นงานก่อนการแตกหัก (elongation at break) การทนแรงกระแทก (impact resistance) การเชื่อมเกาะติดกันระหว่างชั้น (layer adhesion) และการทนความร้อน (heated resistance)

2. ความเร็วในการพิมพ์ โดยทั่วไปเวลาในการพิมพ์จะสัมพันธ์กับคุณภาพของชิ้นงาน

3. Number of shell คือการเพิ่มจำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชิ้นงาน ดังรูปที่ 4A จำนวนชั้นที่เพิ่มขึ้นนี้สร้างความแข็งแรงและทำให้ขึ้นรูปได้ดีกว่า แต่อาจทำให้ใช้เวลาในการพิมพ์นานขึ้น ในทางเภสัชกรรมการเพิ่มจำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชิ้นงานหรือเม็ดยา อาจส่งผลต่อระยะเวลาในการลอยของเม็ดยาแบบลอยตัวในกระเพาะอาหาร การเพิ่มขึ้นของจำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชิ้นงานมีแนวโน้มทำให้เม็ดยาลอยตัวในกระเพาะอาหารนานขึ้น แต่ถ้าเพิ่มจำนวนชั้นมากเกินไปก็จะทำให้เม็ดยาจมได้ เนื่องจากเม็ดยาอาจจะหนักเกินไป[8]

4. % Infill คำว่า infill ในการพิมพ์ชิ้นงาน 3 มิติ หมายถึงร้อยละของเนื้อวัสดุที่ฉีดให้อยู่ภายในโครงสร้างชิ้นงานที่พิมพ์ขึ้นมาดังรูปที่ 4B สามารถกำหนดได้จากโปรแกรม Slicer ร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างมีความสำคัญต่อความแข็งแรง การรับน้ำหนัก ความสวยงาม ส่งผลต่อระยะเวลาในการพิมพ์ และขึ้นกับชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้พิมพ์ โดยทั่วไปถ้าต้องการวัตถุหรือชิ้นงานที่มีความแข็งแรงมากก็จะใช้ร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างที่สูง ซึ่งมักจะใช้เวลาในการพิมพ์ที่นานขึ้น ในทางเภสัชกรรมการเพิ่มร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้าง มีแนวโน้มที่จะทำให้เม็ดยาที่พิมพ์โดยเครื่องพิมพ์ 3 มิติมีรูปแบบการปลดปล่อยยาที่นาน (sustained release) เมื่อเทียบกับยาเม็ดที่เตรียมจากค่าร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างที่ต่ำกว่า[9] นอกจากนี้ในกรณีที่เตรียมยาเม็ดแบบลอยตัวในกระเพาะอาหาร การเพิ่มหรือลดร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างมีผลต่อระยะเวลาการลอยของเม็ดยาในกระเพาะอาหารด้วย[8]

5. Infill pattern โครงสร้างภายในของชิ้นงานมีหลายรูปแบบ ดังรูปที่ 4C สามารถกำหนดได้จากโปรแกรม Slicer โครงสร้างภายในแต่ละแบบนั้นจะมีข้อดีและความเหมาะสมแตกต่างกันในด้านเวลาที่ใช้ในการพิมพ์ ความแข็งแรง และวัสดุที่เลือกใช้ โดยตัวโปรแกรมจะมีแบบโครงสร้างภายในของชิ้นงานให้เลือก ซึ่งก็มีความสำคัญต่อความแข็งแรง การรับน้ำหนัก ความสวยงามของชิ้นงาน 3 มิติที่เกิดขึ้น



รูปที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อชิ้นงาน 3 มิติ (A) จำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชิ้นงาน (B) ร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้าง (C) แบบโครงสร้างภายในของชิ้นงาน

วิธีการบรรจุสาร/ยา

การบรรจุสาร/ยาในชิ้นงานจากเครื่องพิมพ์ 3 มิติแบบ FDM ทำได้ 3 วิธี ดังนี้

1. Hot-melt extrusion คือการบรรจุยาลงในพอลิเมอร์ และทำให้กลายเป็นเส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์ด้วยเครื่อง hot-melt extruder โดยวิธีนี้จะผสมสาร/ยากับพอลิเมอร์และสารอื่น ๆ ในตำรับในลักษณะผงแห้ง จากนั้นนำไปหลอมและรีดเป็นเส้นวัสดุด้วยเครื่อง hot-melt extruder ก่อนนำเส้นวัสดุนี้ไปใช้พิมพ์ชิ้นงานหรือเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ

2. การดูดซับยาบนเส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์ วิธีนี้เตรียมโดยการนำเส้นวัสดุหรือพอลิเมอร์ที่ใช้ในการพิมพ์ที่มีจำหน่ายและมีสมบัติตามต้องการ แช่ในสารละลายสาร/ยาที่อิ่มตัว เพื่อให้ยาถูกดูดซับบนเส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์ จากนั้นทำให้แห้ง แล้วนำเส้นวัสดุนี้ไปใช้พิมพ์ชิ้นงานหรือเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ

การบรรจุยาทั้งสองวิธีนี้ ยาที่ใช้ต้องทนต่อความร้อนสูง เนื่องจากในกระบวนการพิมพ์ต้องใช้ความร้อนสูง ขึ้นอยู่กับจุดหลอมเหลวของเส้นวัสดุหรือพอลิเมอร์ที่เลือกใช้

3. การบรรจุยาในอุปกรณ์นำส่งยา (drug delivery devices) ที่พิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ วิธีนี้เป็นการพิมพ์เฉพาะอุปกรณ์นำส่งยาเพื่อบรรจุเม็ดยา ส่วนเม็ดยานั้นสามารถผลิตขึ้นเองหรือเป็นเม็ดยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด เป็นวิธีที่เหมาะสำหรับสารสำคัญหรือตัวยาที่ไม่ทนความร้อน เนื่องจากวิธีนี้ตัวยาจะไม่ได้สัมผัสกับความร้อนโดยตรง

จากวิธีการบรรจุสาร/ยาข้างต้นสามารถสรุปข้อดีและข้อเสียของแต่ละวิธีได้ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อดีข้อเสียของวิธีการบรรจุสาร/ยา

วิธีการบรรจุสาร/ยา	ข้อดี	ข้อเสีย
Hot-melt extrusion	- สามารถบรรจุยาได้โดยตรงและสามารถกำหนดประมาณยาที่จะใส่ได้ - สามารถเพิ่มส่วนประกอบอื่น ๆ ของตำรับระหว่างกระบวนการเตรียมเส้นวัสดุได้	- ยาต้องทนความร้อน - ต้องใช้อุปกรณ์เพิ่มเติมคือเครื่อง hot-melt extruder - กระบวนการผลิตยุ่งยาก - ต้องหาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมเส้นวัสดุ เช่น ความเร็วในการป้อนสาร ความเร็วในการม้วนเก็บ เส้นวัสดุ และระยะเวลาในการทำให้เย็น
การดูดซับยา	- ขั้นตอนไม่ยุ่งยาก	- ยาต้องทนความร้อน - ใช้เวลานาน - ปริมาณยาที่บรรจุได้ขึ้นกับสมบัติของเส้นวัสดุและยา
การบรรจุยาในอุปกรณ์นำส่งยาที่พิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ	- ยาไม่ต้องสัมผัสกับความร้อนโดยตรง จึงสามารถเลือกใช้ยาที่ไม่ทนความร้อนได้	- ต้องพิมพ์อุปกรณ์นำส่งยาแยกกับเม็ดยา โดยเม็ดยาจะใช้วิธีการผลิตแบบเดิม เช่น การตอกเม็ด

การประยุกต์ใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM ทางเภสัชกรรม

การนำเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM มาประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรมนั้นยังไม่แพร่หลายนัก แต่มีแนวโน้มที่จะพัฒนาสำหรับการพิมพ์ยาเม็ดสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ในบทความนี้แบ่งรูปแบบของเม็ดยาที่ผลิตจากเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM ได้ดังนี้ (1) ยาเม็ดชนิดปลดปล่อยแบบดัดแปร (modified release) (2) ยาเม็ดลอยตัวในกระเพาะอาหาร และ (3) ยาเม็ดปลดปล่อยยาแบบทันที (immediate release) นอกเหนือจากรูปแบบเม็ดยาแล้ว เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM ยังสามารถพิมพ์อุปกรณ์นำส่งยาเพื่อบรรจุเม็ดยา และอุปกรณ์เพื่อติดตั้งเครื่องอิเล็กโทรสปินสำหรับผลิตระบบนำส่งยาได้อีกด้วย

การพิมพ์ยาเม็ดในรูปแบบต่าง ๆ มีรายละเอียดดังนี้

1. ยาเม็ดชนิดปลดปล่อยแบบดัดแปร

ยาเม็ดชนิดปลดปล่อยแบบดัดแปร คือระบบนำส่งยาที่ถูกพัฒนาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญหรือกำหนดตำแหน่งในการออกฤทธิ์ของยาในร่างกาย สามารถแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ยาเม็ดที่มีรูปแบบออกฤทธิ์นาน (extended release) ซึ่งสามารถแบ่งย่อยได้เป็น prolonged release, sustained release และ controlled release[9] และยาเม็ดที่มีรูปแบบการปลดปล่อยยาหลังจากผู้ป่วยได้รับยาเข้าสู่ร่างกายไปแล้วช่วงระยะเวลาหนึ่ง โดยจะไม่ปลดปล่อยยาทันทีหลังการรับประทานยา เรียกรูปแบบยานี้ว่า ยารูปแบบชะลอการปลดปล่อย (delayed release) ซึ่งในช่วงแรกนั้นจะไม่มีการปลดปล่อยยาจากระบบนำส่ง โดยเฉพาะในกระเพาะอาหาร เรียกว่าช่วง lag-time หลังจากนั้นจะมีการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ในลำไส้เล็ก ซึ่งอาจจะ

ไม่ออกฤทธิ์นาน (sigmoidal release หลังจาก lag time) หรืออาจจะออกฤทธิ์นาน (delayed release หลังจาก lag time หรือ sustained release หลังจาก lag time) ก็ได้[10]

จากการศึกษาของ Goyanes และคณะ[11] ได้ศึกษาการผลิตยาเม็ดปลดปล่อยยาแบบออกฤทธิ์นานด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM โดยใช้สารฟลูออเรสซีน (fluorescein) เป็นตัวแทนของยาที่สามารถละลายน้ำได้ดี และใช้เส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์คือ PVA การบรรจุยาทำโดยการเตรียมสารละลายฟลูออเรสซีนโดยใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลาย และแช่เส้นวัสดุ PVA ในสารละลายนี้เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง เนื่องจาก PVA มีสมบัติไม่ละลายในเอทานอลแต่ละลายได้ดีในน้ำ ดังนั้นจึงเลือก PVA มาใช้ในการผลิตเม็ดยา และถ่ายภาพภายใต้แสงอัลตราไวโอเลตเพื่อเปรียบเทียบระหว่างเส้นวัสดุ PVA ที่บรรจุสารฟลูออเรสซีนและที่ไม่ได้บรรจุสารฟลูออเรสซีน พบว่าสารฟลูออเรสซีนเรืองแสงสีเหลืองภายใต้แสงอัลตราไวโอเลต และดูดซับที่บริเวณผิวด้านนอกของเส้นวัสดุ PVA การออกแบบโครงสร้าง 3 มิติของยาเม็ดนั้น ผู้วิจัยออกแบบเป็นสามสูตรตำรับโดยปรับเปลี่ยนร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างเป็นร้อยละ10, 50 และ 90 จากนั้นนำยาเม็ดที่พิมพ์ได้จากเครื่องพิมพ์ 3 มิติมาศึกษาการปลดปล่อยยา ผลการศึกษาพบว่า ร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างที่ต่างกันการปลดปล่อยยาที่ได้จะแตกต่างกัน โดยร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างที่ต่ำจะปลดปล่อยยาเร็วกว่าร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างที่สูง โดยเรียงลำดับการปลดปล่อยได้ดังนี้ ร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างที่ 10, 50 และ 90 จะปลดปล่อยยาจนหมดภายใน 6 ชั่วโมง 15 ชั่วโมง และ 20 ชั่วโมง ตามลำดับ เนื่องจากการปลดปล่อยยาขึ้นอยู่กับความสามารถในการพองตัวและปริมาณของ PVA ในเม็ดยา

Goyanes และคณะ[12] ได้ทำการศึกษาการนำส่งยารูปแบบ delayed release ที่ออกฤทธิ์นาน (sustained release หลังจาก lag time) โดยใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM ตัวยาสำคัญคือ budesonide และใช้ PVA เป็นพอลิเมอร์ ใช้วิธี hot-melt extrusion ในการบรรจุยา หลังจากนั้นออกแบบและพิมพ์ในรูปแบบแคปเล็ต (caplets) โดยใช้ร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างเท่ากับ 100 และเคลือบแคปเล็ตที่พิมพ์ได้ด้วย Eudragit® L100 ที่ทำหน้าที่เป็น enteric coated เพื่อให้ได้ยาปลดปล่อยที่ลำไส้เล็กอย่างช้าๆ (sustained release หลังจาก lag time) ศึกษาการปลดปล่อยยาเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่าย 2 ชนิด คือ Entocort® ซึ่งเป็น enteric coated ชนิดแคปซูลที่มีรูปแบบการปลดปล่อยแบบ sigmoidal release พบว่า Entocort® มีการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วหลังจากยาสัมผัสกับสารละลายที่เลียนแบบในลำไส้เล็ก และ Cortiment® ซึ่งเป็น enteric coated tablets ที่มีรูปแบบการปลดปล่อยยาแบบ delayed release ที่ออกฤทธิ์นาน พบว่าตัวยาค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยหลังจากสัมผัสกับสารละลายที่เลียนแบบในลำไส้เล็ก แต่สามารถปลดปล่อยออกมาได้เพียงประมาณร้อยละ 50 ที่เวลา 10 ชั่วโมง แต่เมื่อเทียบกับยาที่เตรียมด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ พบว่าสามารถปลดปล่อยยาหลังจากสัมผัสกับสารละลายที่เลียนแบบในลำไส้เล็กอย่างช้า ๆ และสามารถปลดปล่อยได้มากถึงร้อยละ 80 ดังนั้นการเตรียมยาเม็ดที่มีระบบนำส่งยาที่ปลดปล่อยยาด้วยรูปแบบ delayed release ที่ออกฤทธิ์นาน โดยใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM มีประสิทธิภาพในการปลดปล่อยยาที่มากกว่าผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่าย

การเตรียมยาเม็ดชนิดปลดปล่อยแบบดัดแปร ควรคำนึงถึงความเข้ากันได้ของพอลิเมอร์และตัวยา เนื่องจากระบบการบรรจุยาที่ถูกบรรจุอยู่ในรูปแบบแมทริกซ์ กล่าวคือยากระจายอยู่ในพอลิเมอร์อย่างสม่ำเสมอ นอกเหนือจากนั้นพอลิเมอร์ควรมีสมบัติที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยของยาได้ รวมไปถึงรูปแบบของเม็ดยาและร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างของเม็ดยานั้นสามารถส่งผลถึงรูปแบบการปลดปล่อยยาได้

2. ยาเม็ดแบบลอยตัวในกระเพาะอาหาร

ยาเม็ดรูปแบบเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastroretentive dosage forms) แบ่งได้เป็น 4 รูปแบบ คือ (1) รูปแบบลอยตัว (floating dosage forms) (2) รูปแบบเกาะติดเยื่อเมือก (mucoadhesive systems) (3) รูปแบบพองตัว (swelling systems) และ (4) รูปแบบความหนาแน่นสูง (high-density systems) ยาเม็ดรูปแบบเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารถูกพัฒนาขึ้นเนื่องจากยาบางชนิดมีความสามารถในการดูดซึมได้ดีที่กระเพาะอาหารมากกว่าในลำไส้เล็ก และใช้ในการรักษาโรคบางชนิดที่เกิดขึ้นในกระเพาะอาหาร โดยทำให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ได้นานขึ้น ดังนั้นยาเม็ดรูปแบบลอยตัวในกระเพาะอาหารจึงถูกออกแบบมาเพื่อเพิ่มระยะเวลาให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM สามารถสร้างชิ้นงาน 3 มิติที่มีโครงสร้างภายในเป็นรูกลวง จึงลดความหนาแน่นของชิ้นงาน 3 มิติ ทำให้สามารถลอยในกระเพาะอาหารได้ ดังนั้นจึงมีการประยุกต์ใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM ในการผลิตยาเม็ดรูปแบบลอยตัว เพื่อเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

จากการศึกษาของ Chai และคณะ[8] ศึกษาการผลิตยาเม็ด domperidone ในรูปแบบลอยตัวเพื่อเพิ่มการดูดซึมยาที่กระเพาะอาหาร โดยใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM เตรียมเส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์โดยผสมยา domperidone กับพอลิเมอร์ คือ ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส และรีดเป็นเส้นวัสดุด้วยเครื่อง hot-melt extruder ก่อนนำไปพิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM ศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลาในการลอย คือ จำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชิ้นงาน ออกแบบเป็น 1, 2 และ 3 ชั้น และปรับเปลี่ยนร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างเป็นเท่ากับร้อยละ 0, 10 และ 20 ผลการศึกษาพบว่า หากยาเม็ดที่พิมพ์ได้มีจำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชิ้นงานมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ชั้น และร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 จะทำให้ได้ยาเม็ดมีความหนาแน่นมากกว่า 0.9 g/cm^3 ซึ่งทำให้เม็ดยาที่พิมพ์ได้จมน้ำ ดังนั้นเม็ดยาที่ลอยได้และมีความหนาแน่นต่ำที่สุดนั้นต้องเตรียมโดยมีจำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชิ้นงานไม่เกิน 2 ชั้น และร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้างเท่ากับ 0 ซึ่งสามารถลอยน้ำได้นานกว่า 10 ชั่วโมงในหลอดทดลอง และสามารถลอยได้นานกว่า 10 ชั่วโมงในกระเพาะอาหารของกระต่าย จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (Motilium®) พบว่ายาเม็ดที่เตรียมได้มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างจากยาต้นแบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาเม็ด domperidone รูปแบบลอยตัว (floating sustained release (FSR) ที่เตรียมจากเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM และ Motilium® (mean±SD) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

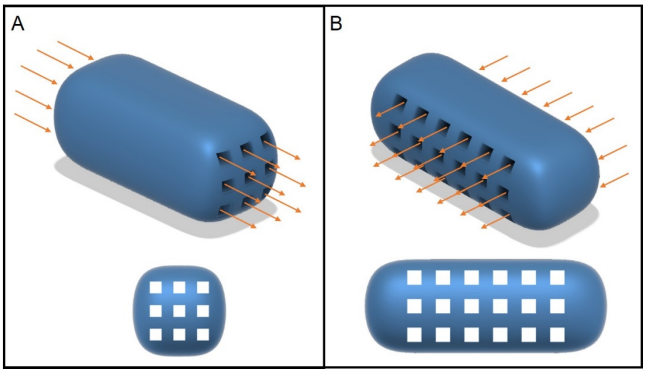
ค่าทางเภสัชจลศาสตร์	FSR tablets	Motilium®
C_{max} (ng/mL)	505.98 ± 43.18	596.17 ± 143.13
t_{max} (h)	5.00 ± 1.10*	1.50 ± 0.10
$t_{1/2}$ (h)	2.43 ± 0.74**	1.34 ± 0.43
$AUC_{0\rightarrow t}$ (h·ng/mL)	3310.59 ± 623.22**	1576.36 ± 504.39
$AUC_{0\rightarrow \infty}$ (h·ng/mL)	3445.27 ± 682.25*	1861.99 ± 456.88
$MRT_{0\rightarrow t}$ (h)	7.75 ± 0.55**	3.16 ± 0.54
$MRT_{0\rightarrow \infty}$ (h)	8.822 ± 0.82*	4.92 ± 2.13

*p < 0.05, **p < 0.01

การผลิตยาเม็ดแบบลอยตัวในกระเพาะอาหารด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ ต้องคำนึงถึงตัวยาสำคัญคือ ยาจะต้องไม่ถูกทำลายในสารละลายกรด และสามารถดูดซึมได้ดีในสารละลายกรด หรือหวังผลในการออกฤทธิ์เฉพาะที่ รวมไปถึงชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้ต้องสามารถปลดปล่อยยาออกมาอย่างช้า ๆ นอกเหนือจากนั้น ต้องคำนึงถึงรูปแบบของเม็ดยา เช่น ความหนาแน่นต้องน้อยกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการลอยของเม็ดยา ได้แก่ ร้อยละการเติมวัสดุภายในโครงสร้าง จำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชิ้นงาน และความเร็วในการพองตัวหรือกร่อนของพอลิเมอร์

3. ยาเม็ดปลดปล่อยยาแบบทันที

ยาเม็ดปลดปล่อยยาแบบทันทีเป็นรูปแบบที่ได้รับความนิยมมากที่สุด สามารถใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติในการผลิตยารูปแบบนี้ได้ เนื่องจากการใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM ต้องใช้เส้นวัสดุที่ทำจากพอลิเมอร์เป็นส่วนประกอบ จึงทำให้ยาเม็ดที่พิมพ์ได้ส่วนใหญ่จะควบคุมการปลดปล่อยยา ดังนั้นจึงมีนักวิจัยสนใจศึกษาการใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM เพื่อผลิตยาเม็ดปลดปล่อยยาแบบทันที จากการศึกษาของ Sadia และคณะ[13] ผลิตยาเม็ด hydrochlorothiazide (HCTZ) ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะ จากเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM เตรียมเส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์ด้วยเครื่อง hot-melt extruder โดยผสมตัวยา HCTZ กับพอลิเมอร์ที่สามารถรีดเป็นเส้นได้ คือ Eudragit E ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีสมบัติละลายได้ดีเมื่อสัมผัสกับสารละลายที่เป็นกรด นอกจากนี้ในสูตรตำรับยังประกอบด้วย tri-calcium phosphate เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของตำรับ ทำให้เส้นวัสดุที่เตรียมได้ไม่เปราะแตกง่าย และ triethyl citrate ทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น[14] ออกแบบเม็ดยาเป็นรูปแคปเล็ต โดยเพิ่มรูหรือช่องในเม็ดยาเป็น 2 แนว คือ เม็ดยาที่มีช่องตามความยาวจำนวน 9 ช่อง (รูป 5A) และเม็ดยาที่มีช่องตามขวางจำนวน 18 ช่อง (รูป 5B) แต่ละแบบจะกำหนดขนาดของช่องทั้งหมดเป็น 5 ขนาด คือ 1.0, 0.8, 0.6, 0.4 และ 0.2 มิลลิเมตร จากการศึกษาการปลดปล่อยยาพบว่า รูปแบบที่มีจำนวน 9 ช่องสามารถเพิ่มการปลดปล่อยยาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อมีขนาดของช่องเท่ากับ 0.8 และ 1.0 มิลลิเมตร เมื่อเทียบกับเม็ดยาที่ไม่มีช่อง โดยสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้มากกว่าร้อยละ 78.7 ที่เวลา 30 นาที ส่วนการศึกษาการปลดปล่อยจากรูปแบบ 18 ช่อง พบว่าช่องที่มีขนาด 0.8 และ 1.0 มิลลิเมตร สามารถเพิ่มการปลดปล่อยยาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับเม็ดยาที่ไม่มีช่อง โดยสามารถปลดปล่อยยาได้มากกว่าร้อยละ 85 ที่เวลา 30 นาที ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าเม็ดยาที่มีช่องตามขวางจำนวน 18 ช่องมีอัตราเร็วในการปลดปล่อยยาได้เร็วกว่าเม็ดยาที่มีช่องตามความยาวจำนวน 9 ช่อง จากการออกแบบโครงสร้างที่มีความซับซ้อน นอกจากจะเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัสที่ทำให้ยาสามารถสัมผัสกับสารละลายได้มากขึ้นแล้ว ยังสามารถเพิ่มความสามารถในการผ่านของสารละลายเข้าไปที่เม็ดยาเพื่อให้ยาอยู่ในรูปแบบปลดปล่อยทันที



รูปที่ 5 การออกแบบเม็ดยาแบบปลดปล่อยทันที A) เม็ดยาที่มีช่องตามความยาวจำนวน 9 ช่องและ B) เม็ดยาที่มีช่องตามขวางจำนวน 18 ช่อง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13)

4. การผลิตอุปกรณ์นำส่งยา

เนื่องจากวิธีการบรรจุยาด้วยวิธี hot-melt extrusion และการดูดซับ เป็นวิธีที่ตัวยาสัมผัสกับความร้อนโดยตรงในระหว่างการพิมพ์ชิ้นงานด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ อาจทำให้ยาบางชนิดที่ไม่ทนความร้อนเสียสภาพได้ ดังนั้นจึงมีการใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติผลิตอุปกรณ์นำส่งยาที่ใช้บรรจุยา เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงความร้อน และสามารถปรับเปลี่ยนรูปแบบการปลดปล่อยของยาได้ตามการออกแบบชิ้นงาน 3 มิติ

จากการศึกษาของ Fu และคณะ[15] ศึกษาการผลิตอุปกรณ์นำส่งยาที่ลอยในกระเพาะอาหาร เรียกอุปกรณ์นำส่งนี้ว่า floating tablet-in-device (TiD) system โดยผลิตอุปกรณ์นำส่งยานี้ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ อุปกรณ์นำส่งยานี้ได้ออกแบบในรูปแบบต่าง ๆ ประกอบไปด้วย single-net TiD, centrally symmetric double-net TiD และ eccentric double-net TiD โดยใช้เส้นวัสดุชนิด PLA แต่จากการทดลองพบว่ารูปแบบ eccentric double-net TiD เป็นรูปแบบที่ดีที่สุด เนื่องจากด้านที่ใส่เม็ดยาจะสัมผัสกับสารละลายตลอดเวลา จากนั้นจึงนำอุปกรณ์นำส่งยาที่เตรียมจากเส้นวัสดุ PLA มาบรรจุยา riboflavin ที่ทำการตอกเป็นเม็ดโดยผสมกับไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (HPMC) E5 เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา และทดสอบการปลดปล่อยยาด้วยเครื่องทดสอบการละลายของเม็ดยา (USP Apparatus 1 (rotating basket)) ผลการทดสอบพบว่า ยาเม็ด riboflavin มีรูปแบบการปลดปล่อยที่เร็วกว่าการนำยาเม็ด riboflavin ไปบรรจุในอุปกรณ์นำส่งยาที่เป็นรูปแบบ eccentric double-net TiD กล่าวคือยาเม็ด riboflavin ปลดปล่อยยาร้อยละ 75 ภายในเวลาที่ 10 ชั่วโมง แต่เมื่อบรรจุลงในอุปกรณ์นำส่งยาพบว่า สามารถปลดปล่อยยาได้ร้อยละ 87 เมื่อเวลาที่ 72 ชั่วโมง เมื่อนำไปทดลองในกระต่ายพบว่า อุปกรณ์นำส่งยาสามารถลอยในกระเพาะได้นานกว่า 3 วัน นอกจากการผลิตอุปกรณ์นำส่งยาจะทำให้ยาไม่ต้องสัมผัสกับความร้อนโดยตรงในขณะที่พิมพ์อุปกรณ์ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ ยังสามารถเปลี่ยนแปลงสมบัติของยาเม็ดจากที่ไม่มีความสามารถลอยให้ลอยได้ในกระเพาะอาหาร เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึมยาที่กระเพาะอาหาร

นอกเหนือจากการผลิตอุปกรณ์นำส่งยาในรูปแบบลอยตัวในกระเพาะอาหารแล้ว ยังสามารถผลิตอุปกรณ์นำส่งยาที่สามารถปลดปล่อยยาแบบดัดแปรได้ ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Maroni และคณะ[16] ศึกษาการผลิตอุปกรณ์นำส่งยารูปแบบแคปซูลเพื่อให้สามารถปลดปล่อยยาได้ 2 ครั้ง โดยออกแบบเป็นแคปซูลที่มีผนังกั้นตรงกลาง เป็นอุปกรณ์นำส่งยาที่สามารถนำส่งยาได้ 2 ชนิด เตรียมแคปซูลด้วยพอลิเมอร์ทั้งหมด 4 ชนิด ประกอบไปด้วย PVA, polyvinyl alcohol-polyethylene glycol graft copolymer (KIR), HPMC และ hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS) ศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลาในการปลดปล่อยยา โดยกำหนดความหนาของเปลือกแคปซูลเป็น 2 ขนาด คือ 600 ไมโครเมตร และ 1,200 ไมโครเมตร จากผลการทดลองพบว่าความหนาของของเปลือกแคปซูลและชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมแคปซูลที่ต่างกันทำให้ได้เวลาที่ปลดปล่อยยาแตกต่างกัน (ตารางที่ 3) ความเร็วในการปลดปล่อยยาขึ้นกับสมบัติการละลายน้ำของพอลิเมอร์และความหนาของเปลือกแคปซูล ดังนั้นอุปกรณ์นำส่งยานี้จึงสามารถกำหนดเวลาที่จะปลดปล่อยยา และสามารถบรรจุยาได้มากกว่า 1 ชนิด

การผลิตอุปกรณ์เพื่อนำส่งยามีข้อดีคือ ยาไม่ต้องสัมผัสกับความร้อนโดยตรง ดังนั้นจึงสามารถใช้กับยาที่ไม่ทนต่อความร้อนได้ และสามารถนำไปบรรจุยารูปแบบอื่นได้ตามลักษณะที่ออกแบบ เช่น แคปซูล ยาเม็ด หรือผงยา แต่การผลิตอุปกรณ์นำส่งยาต้องคำนึงถึงชนิดของพอลิเมอร์ที่มีผลต่อการปลดปล่อยยา รวมไปถึงรูปแบบของอุปกรณ์นำส่งยา เช่น ขนาด ความหนา ลักษณะการออกแบบ

ตารางที่ 3 เวลาที่ปลดปล่อยยาออกมากจากแคปซูลที่เตรียมจากพอลิเมอร์ชนิดต่าง ๆ ที่ความหนาต่างกัน

ชนิดของพอลิเมอร์	เวลาที่ปลดปล่อยยาร้อยละ 10 (นาที)	
	แคปซูลหนา 600 ไมโครเมตร	แคปซูลหนา 1200 ไมโครเมตร
PVA	~ 15	~ 45
KIR	~ 10	-
HPMC	~ 55	~ 115
HPMCAS	~ 100*	-

*หลังจากสัมผัสกับสารละลายที่เป็นเบส

5. การผลิตอุปกรณ์เพื่อติดตั้งเครื่องอิเล็กโทรสปิน

เส้นใยนาโน (nanofibers) คือ เส้นใยที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 1 ไมโครเมตร ด้วยสมบัติพิเศษของเส้นใยนาโน เช่น มีพื้นที่ผิวต่อปริมาตรสูง มีความพรุนสูง ทำให้เหมาะที่จะนำไปใช้ประโยชน์ เช่น ใช้เป็นวัสดุนำส่งยาและเครื่องสำอาง วัสดุตกแต่งแผลและสมานแผล[17,18,19] การผลิตเส้นใยนาโนมีด้วยกันหลายวิธี อิเล็กโทรสปินนิ่งเป็นวิธีที่นิยมมากที่สุด เนื่องจากมีความซับซ้อนน้อย ทำโดยการให้กระแสไฟฟ้าแรงสูงแก่สารละลายพอลิเมอร์ ทำให้เกิดความต่างศักย์ระหว่างปลายเข็มกับส่วนรองรับ เมื่อกระแสไฟฟ้าแรงจนสามารถทำลายแรงตึงผิวของสารละลายพอลิเมอร์ จะทำให้เกิดการพุ่งออกมาเป็นเส้นใยไปยังส่วนรองรับ เกิดการซ้อนทับกันไปมาเป็นแผ่นเส้นใย จากการศึกษาของ Ambrus และคณะ[20] ศึกษาการผลิตอุปกรณ์เพื่อติดตั้งเครื่องอิเล็กโทรสปินโดยใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติ ข้อดีของการใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติพบว่า เส้นวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์มีคุณสมบัติที่แข็งแรงแต่ไม่นำไฟฟ้า จึงสามารถป้องกันการรั่วไหลของกระแสไฟฟ้าจากเครื่องอิเล็กโทรสปิน มีความสะดวกในการปรับระยะห่างระหว่างเข็มและตัวรับ และสามารถลดต้นทุนในการผลิตได้ เนื่องจากมีต้นทุนในการผลิตที่น้อยกว่า 100 ดอลลาร์สหรัฐ ดังนั้นการใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติ มาช่วยในการผลิตอุปกรณ์ผลิตยาจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่สามารถลดต้นทุนในการผลิตได้

บทสรุป

เครื่องพิมพ์ 3 มิติ ชนิด FDM สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยสามารถผลิตได้ทั้งยาเม็ดที่มีรูปแบบการปลดปล่อยยาแบบดัดแปร ยาเม็ดที่มีรูปแบบการปลดปล่อยยาแบบทันที ยาเม็ดลอยตัวในกระเพาะอาหาร และพิมพ์อุปกรณ์นำส่งยาเพื่อบรรจุเม็ดยา นอกเหนือจากการผลิตยายังสามารถนำมาประยุกต์ในการผลิตอุปกรณ์อื่น ๆ ที่ช่วยในการผลิตยาและสามารถลดต้นทุนได้ ดังนั้นเครื่องพิมพ์ 3 มิติชนิด FDM จึงสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการผลิตเม็ดยาที่มีความซับซ้อน เนื่องจากสามารถผลิตโครงสร้างที่ซับซ้อนและสามารถปรับเปลี่ยนการออกแบบได้ง่าย

เอกสารอ้างอิง

1. 3D Printing of Medical Devices 2018 [cited 2019 JULY 26]. Available from: https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/3DPrintingofMedicalDevices/default.htm.
2. Upcraft S, Fletcher R. The Rapid Prototyping Technologies. Assembly Automation. 2003;23(4):318-330.
3. วรวุฒิ ว, ทรงคุณ ศ, ปริญญา พ. เทคโนโลยีการสร้างต้นแบบรวดเร็ว Rapid Prototyping Technology. 2011
4. Malcar A. The 4 Types of FFF / FDM 3D Printer Explained (Cartesian, Delta, Polar) 2017 [cited 2019 JULY 26]. Available from: https://www.3dnatives.com/en/four-types-fdm-3d-printers140620174/.
5. Sun J, Zhou W, Huang D, Yan L. 3D Food Printing: Perspectives. Polymers for Food Applications 2018. p. 725-55.
6. 3D printing basic knowledge 2018 [cited 2019 JULY 26]. Available from: http://fab.academany.org/2018/labs/fablaboshanghai/students/bob-wu/Fabclass/week6_3dscanning_and_printing/3D_printing_basic_knowledge.html.
7. Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. Adv Drug Deliv Rev. 2017;108:39-50.
8. Chai X, Chai H, Wang X, Yang J, Li J, Zhao Y, et al. Fused deposition modeling (FDM) 3D printed tablets for intragastric floating delivery of domperidone. Sci Rep. 2017;7(1):2829.
9. U.S. Pharmacopeial Convention. Pharmaceutical dosage form/general information. In: U.S. Pharmacopeial convention, editor. US Pharmacopoeia-National Formulary [USP 41 NF 37]. 1. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 2019.
10. Kikuchi A, Okano T. Pulsatile drug release control using hydrogels. Adv Drug Deliv Rev. 2002; 54:53–77.
11. Goyanes A, Buanz AB, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. Int J Pharm. 2014;476(1-2):88-92.
12. Goyanes A, Chang H, Sedough D, Hatton GB, Wang J, Buanz A, et al. Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. Int J Pharm. 2015;496(2):414-20.
13. Sadia M, Arafat B, Ahmed W, Forbes RT, Alhnan MA. Channelled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. J Control Release. 2018;269:355-63.
14. Katarzyna Pietrzak AI, Mohamed A. Alhnan. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. Eur J Pharm Biopharm. 2015;96:380-7.
15. Fu J, Yin H, Yu X, Xie C, Jiang H, Jin Y, et al. Combination of 3D printing technologies and compressed tablets for preparation of riboflavin floating tablet-in-device (TiD) systems. Int J Pharm. 2018;549(1-2):370-9.
16. Maroni A, Melocchi A, Parietti F, Foppoli A, Zema L, Gazzaniga A. 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery. J Control Release. 2017;268:10-8.

17. Zeeshan Khatri SA, Imran Khatri, Gopiraman Mayakrishnan,Seong Hun Kim,Ick-Soo Kim. UV-responsive polyvinyl alcohol nanofibers prepared by electrospinning. Appl Surf Sci. 2015;342:64-8.
18. Wei QT, D.Xu, Y. Nanofibers: principles and manufacture. In: Wei Q, editor. Functional Nanofibers and their Applications. Woodhead Publishing series in textiles, 2012; p.3-21.
19. Stanislav Petrik. Production Nanofiber Technology –The Opportunity for Novel Materials and Their Applications. Elmarco nano for life 2010:1-65.
20. Ambrus R, Alshweiat A, Csoka I, Ovari G, Esmail A, Radacsi N. 3D-printed electrospinning setup for the preparation of loratadine nanofibers with enhanced physicochemical properties. Int J Pharm. 2019;567:1-8.