

บทที่ 1

บทนำ

1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาเม็ดโซเดียมวาลโปรเอท (Sodium valproate) เป็นยาที่รู้จักกันอย่างแพร่หลายและนำมาใช้ในประเทศไทยกว่า 20 ปี ได้นำมาใช้ในการรักษาโรคหลากหลายเช่น โรคลมชัก (Epilepsy) ภาวะคลุ้มคลั่ง (Mania) และใช้ป้องกันอาการไมเกรน (Perucca, 2002) โดยกลไกการออกฤทธิ์ของโซเดียมวาลโปรเอทคือ เมื่อรับประทานโซเดียมวาลโปรเอท จะถูกเปลี่ยนเป็นสารที่ออกฤทธิ์คือ กรดวาลโปรอิก โดยไปเพิ่มการทำงานของ γ -Aminobutyric Acid (GABA) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบประสาท (Inhibitory neurotransmitter) และลดการทำงานของ N-Methyl-D-Aspartic Acid (NMDA) ที่เป็นสารสื่อประสาทที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของระบบประสาท (Excitatory neurotransmitter) ทำให้สมองถูกกระตุ้นน้อยลง ส่งผลให้กล้ามเนื้อในร่างกายถูกยับยั้งการเคลื่อนไหวและควบคุมอาการชักได้ในที่สุด นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่ากรดวาลโปรอิกมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ โดยการออกฤทธิ์ผ่านหลายเส้นทาง (Multiple regulatory pathways) ได้แก่ กระตุ้นการแบ่งเซลล์ (Induce differentiation) และการตายของเซลล์ (Induce apoptosis) ยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ (Inhibit proliferation) และการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเซลล์มะเร็ง (Henry, 2003) ปัจจุบันมีการศึกษาประสิทธิผล และความปลอดภัยในระดับคลินิกของโซเดียมวาลโปรเอทในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia) อีกด้วย (Kaiser et al., 2006)

อย่างไรก็ตามแม้ว่ายาโซเดียมวาลโปรเอทมีประสิทธิผลดีแต่มีรายงานถึงผลข้างเคียงของยา คือทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และรู้สึกไม่สบายท้อง (Dyspepsia)(Henry, 2003) จึงเป็นเหตุผลการผลิตยาโซเดียมวาลโปรเอทในรูปแบบเคลือบเอนเทอริกเพื่อให้ยาไปแตกตัวในลำไส้ เพื่อแก้ไขปัญหาคาการระคายเคืองโดยตรงต่อกระเพาะอาหาร

ยาเม็ดโซเดียมวาลโปรเอทในรูปแบบเคลือบเอนเทอริกที่ใช้ในประเทศไทยต้องนำเข้าจากต่างประเทศจากรายงานของกองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สรุปลยอดยานำเข้ากลุ่มออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท (Central nervous system) จากปี พ.ศ. 2543-2548 พบว่ายอดการสั่งยานำเข้าเพิ่มขึ้นจาก 950 ล้านบาท เป็น 2,715 ล้านบาท ซึ่งโซเดียมวาลโปรเอทจัดอยู่ในยากลุ่มนี้ด้วย โดยมีแนวโน้มการนำเข้ายาในกลุ่มนี้สูงขึ้นทุกปี หากผลการศึกษาในระดับคลินิกได้ข้อสรุปว่าโซเดียมวาลโปรเอทสามารถรักษาโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ จะส่งผลให้ยอดการสั่งใช้ยาสูงขึ้น โดยโซเดียมวาลโปรเอทที่จำหน่ายในท้องตลาด มีหลายรูปแบบ ได้แก่ รูปแบบยาเม็ดเคลือบเอนเทอริกขนาด 200 มิลลิกรัม และรูปแบบยาเม็ดเคลือบออกฤทธิ์นานขนาด 500 มิลลิกรัม

โซเดียมวาลโปรเอท มีคุณสมบัติที่ไวต่อความชื้น (Chang, 1979) เป็นผลให้ยาเสื่อมสลายได้ง่ายจากสภาวะอากาศของประเทศไทยที่อยู่ในเขตร้อนชื้น ดังนั้นผู้เขียนได้ทดสอบคุณสมบัติที่ไวต่อความชื้นของผงยาโซเดียมวาลโปรเอท โดยทำการทดสอบใน 2 สภาวะได้แก่

1. สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 เตรียมโดยใช้สารละลายอิมิตัวของโปแตสเซียมคาร์บอเนต
2. สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เตรียมโดยใช้สารละลายอิมิตัวของโซเดียมคลอไรด์

ขั้นตอนการทดสอบ นำผงยาโซเดียมวาโลโปรเอทใส่ใน Petri dish ชั่งน้ำหนักที่แน่นอน เก็บในภาชนะทำแห้ง (Desiccator) ที่ควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 ทำการชั่งน้ำหนักที่เวลา 0, 1, 2 และ 3 วัน แล้วหาน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น และที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ทำการชั่งน้ำหนักที่เวลา 0, 1 และ 2 วัน แล้วหาน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น หลังการทดสอบพบว่าในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 ผงยามีลักษณะเป็นของแข็ง ไม่เกิดการเยิ้มเหลวไม่พบว่ามีความแตกต่างจากผงยาก่อนการทดสอบ และน้ำหนักของผงยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 5.0 ส่วนการทดสอบในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ผงยามีลักษณะเปลี่ยนแปลงไปโดยในวันที่ 1 ผงยาบางส่วนเกิดการเยิ้ม และเมื่อครบ 2 วัน ผงยามีลักษณะเป็นของเหลวทั้งหมด และมีน้ำหนักของผงยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 61.7 สรุปได้ว่าผงยาโซเดียมวาโลโปรเอทมีคุณสมบัติดูดความชื้นได้ง่ายโดยเฉพาะที่สภาวะความชื้นสูงๆ ดังนั้นยาที่ผลิตอยู่ในสภาวะอากาศร้อนชื้นเช่นในประเทศไทย จึงมีโอกาสเสื่อมสลายได้เร็วกว่าเมื่อเทียบกับยาที่ผลิตอยู่ในประเทศเขตอากาศเย็นและแห้ง

เหตุผลดังกล่าวข้างต้นน่าจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลให้การผลิตยาเม็ดโซเดียมวาโลโปรเอทในประเทศไทยทำการผลิตได้ยากเนื่องจากประเทศไทยอยู่ในเขตสภาพอากาศแบบร้อนชื้น ทำให้ยาเสื่อมสภาพได้ง่าย จึงมีการนำเข้ยาจากต่างประเทศเป็นหลัก ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้มุ่งประเด็นไปที่การพัฒนาและการศึกษาความคงสภาพของยาเม็ดโซเดียมวาโลโปรเอทในรูปแบบเคลือบเอนเทอริก โดยศึกษาถึงสารช่วยในตำรับที่มีผลเพิ่มความคงสภาพให้กับตัวยาสำคัญ ศึกษาถึงสารก่อกฟิล์มที่มีคุณสมบัติเป็นฟิล์มเอนเทอริก เพื่อป้องกันความชื้นไม่ให้สัมผัสกับตัวยาสำคัญและควบคุมให้ตัวยาไปออกฤทธิ์ในลำไส้ เพื่อป้องกันการระคายเคืองกระเพาะอาหารโดยไม่ใช้สารเคลือบรองพื้นและใช้กระบวนการผลิตทั่วไป ไม่ซับซ้อน เครื่องจักรหาได้ง่าย ไม่ยุ่งยากและใช้เวลาในการผลิตไม่นาน ศึกษาบรรจุภัณฑ์ที่มีผลต่อความคงสภาพของยาตลอดจนศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่งและศึกษาความคงสภาพในระยะยาวของตำรับที่ได้ถูกคัดเลือกแล้ว โดยทำการศึกษาในขนาดความแรง 200 มิลลิกรัมต่อเม็ด เนื่องจากเป็นขนาดเริ่มต้นและใช้กันอย่างแพร่หลาย

2. วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 2.1 เพื่อพัฒนาตำรับยาเม็ดโซเดียมวาโลโปรเอทในรูปแบบเคลือบเอนเทอริกให้มีความคงสภาพทางกายภาพและทางเคมี
- 2.2 เพื่อศึกษาเก้ชสมมูล (Pharmaceutical equivalence) ของตำรับยาเปรียบเทียบกับตำรับยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดโดยศึกษาในหลอดทดลอง (In Vitro) ในหัวข้อการละลายของยา (Dissolution profile) และความคงสภาพของตำรับ

3. ขอบเขตของการวิจัย

แบ่งเป็น 3 ขั้นตอนดังนี้

3.1 การศึกษาก่อนการตั้งตำรับยา

- 3.1.1 การเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญโดยศึกษาความคงสภาพแบบเครียด (Stress test) ในสภาวะ

ต่างๆ ที่ทำให้เกิดการเสื่อมสลายของตัวยา เช่น ความร้อน ความชื้น ความเป็นกรดเป็นด่าง (จุไรรัตน์ รักษาทิน, 2547)

3.1.2 ศึกษาความไวต่อความชื้นของผงยาโซเดียมวาลโปรเอท

3.1.3 ศึกษาความเข้ากันได้ของตัวยาโซเดียมวาลโปรเอทกับสารช่วยในตำรับชนิดต่างๆ โดยใช้เครื่อง FT-IR Spectrometer

3.2 การตั้งตำรับยา

การตั้งตำรับยาผลิตในรูปแบบขี้เม็ดยาเม็ดเคลือบเอนเทอริคขนาดความแรง 200 มิลลิกรัมต่อเม็ด โดยแบ่งเป็นขั้นตอนการศึกษาดังนี้

3.2.1 ออกแบบการทดลองเพื่อคัดเลือกสารช่วยในตำรับที่เหมาะสม โดยคัดเลือกสูตรตำรับจากความยากง่ายในการตอกอัดเป็นเม็ด ความสามารถของสารช่วยต่อการดูดซับความชื้น (Moisture absorption) และลักษณะทางกายภาพของยา โดยใช้กระบวนการผลิตด้วยวิธีการตอกตรง (Direct compression)

3.2.2 ตั้งสูตรน้ำยาเคลือบฟิล์มและศึกษาการเคลือบฟิล์มเอนเทอริค โดยควบคุมปัจจัยต่างๆ ในการเคลือบ เช่น อุณหภูมิของลมเข้าและออก, ระยะห่างระหว่างหัวสเปรย์กับเม็ดแกน, ความดันลม (Atomizing air pressure) และความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบ เป็นต้น

3.2.3 ศึกษาปริมาณของฟิล์มเอนเทอริคต่อการด้านกรด

3.2.4 ศึกษาลักษณะผิวของเม็ดยาที่เคลือบ โดยเครื่องถ่ายภาพจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (Scanning electron microscopy, SEM)

3.2.5 ศึกษาประสิทธิภาพของการเคลือบฟิล์ม

3.2.6 ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของตำรับยาเม็ดที่เตรียมได้เช่น ความแข็ง, ความหนา, ความกร่อน, ความชื้น, ความสม่ำเสมอของตัวยาสาคัญ (Uniformity of dosage units), ปริมาณตัวยาสาคัญ (Assay), การแตกตัวของยาและการละลายของยา ตามที่กำหนดในเก็ชต์ตำรับ

3.2.7 ตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ เช่น การหาความเป็นเส้นตรง (Linearity), การทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Accuracy), การทดสอบความแม่นยำ (Precision) และ System suitability เป็นต้น

3.3 การศึกษาความคงสภาพของตำรับยาเตรียมในบรรจุภัณฑ์ 2 ชนิด ได้แก่ ขวดแก้วสีชาและแผงสตริป (Strip foil) ใน 2 สภาวะได้แก่

3.3.1 การศึกษาความคงสภาพที่สภาวะเร่ง (Accelerated stability studies) เก็บที่อุณหภูมิ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 เป็นเวลา 6 เดือน โดยศึกษาที่เวลา 0, 2 และ 6 เดือน

3.3.2 การศึกษาความคงสภาพที่ระยะยาว (Long term stability studies) เก็บที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 เดือน โดยศึกษาที่เวลา 0, 4, 9 และ 12 เดือน

4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเพื่อพัฒนาขี้เม็ดยาเม็ดโซเดียมวาลโปรเอทในรูปแบบเคลือบเอนเทอริค โดยประโยชน์สูงสุดที่คาดว่าจะได้รับคือได้ตำรับยาที่มีความคงสภาพและมีประสิทธิภาพในการรักษา ปลอดภัยเมื่อนำไปใช้กับ

ผู้ป่วย ซึ่งหากมีประสิทธิภาพที่ดี สามารถนำไปศึกษาเพื่อผลิตในทางอุตสาหกรรมยาได้ ซึ่งจะทำให้ยาที่ผลิตภายในประเทศ มีราคาถูกลง ลดการนำเข้าจากต่างประเทศ และในอนาคตหากด้วยโซเดียมวาลโปรเอทถูกใช้เพื่อรักษาโรคมะเร็งจะส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้มากขึ้น