

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

1. การศึกษาก่อนการตั้งตำรับ

ศึกษาความคงสภาพแบบเครียดของผงยาโซเดียมวาลโปรเอทในสภาวะต่างๆ เพื่อหาสภาวะที่ทำให้เกิดการเสื่อมสลายในสภาวะเครียดของตัวยารวมทั้งสิ้น 5 สภาวะ ได้แก่ Moisture hydrolysis, Temperature degradation, Oxidation, Acid hydrolysis และ Basic hydrolysis เมื่อผ่านการทดสอบทั้ง 5 สภาวะ วิเคราะห์หาปริมาณยาหลงเหลือด้วยเทคนิค High performance liquid chromatography (HPLC) ซึ่งปริมาณยาหลงเหลือของการทดสอบ Moisture hydrolysis, Temperature degradation, Oxidation, Acid hydrolysis และ Basic hydrolysis ได้เท่ากับร้อยละ 97.71, 99.33, 96.93, 84.67 และ 98.56 ตามลำดับ จากปริมาณยาหลงเหลือที่ไม่แตกต่างกันไปจากปริมาณยาเริ่มต้นของการทดสอบ Moisture hydrolysis, Temperature degradation, Oxidation และ Basic hydrolysis แสดงให้เห็นว่าตัวยาโซเดียมวาลโปรเอท ไม่เสื่อมสลายด้วยน้ำ, ความร้อน, ปฏิกิริยา Oxidation และสภาวะที่เป็นด่าง แต่เกิดเสื่อมสลายในสภาวะที่เป็นกรดได้ไวที่สุด เนื่องจากปริมาณยาหลงเหลือเท่ากับร้อยละ 84.67 เท่านั้น เมื่อศึกษาความไวต่อความชื้นของผงยาจากน้ำหนักของผงยาที่เพิ่มขึ้น โดยการเก็บผงยาไว้ในภาชนะทำแห้งในสภาวะที่กำหนดจากการทดสอบในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 ผงยามีลักษณะเป็นของแข็ง ไม่เกิดการเย็บเหลว ไม่แตกต่างจากผงยาก่อนการทดสอบ และน้ำหนักของผงยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 5.0 ส่วนการทดสอบในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ผงยามีลักษณะเปลี่ยนแปลงไป โดยผงยาเปลี่ยนจากของแข็งเป็นของเหลว และมีน้ำหนักของผงยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 61.7 สอดคล้องกับการศึกษาของ Chang (1979) ซึ่งพบว่าที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 53 ตัวยาจะสามารถดูดความชื้นได้มากขึ้น และกลายเป็นของเหลวในที่สุด สรุปได้ว่าในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ผงยาไวต่อความชื้นมากกว่าที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 ดังนั้นในการผลิตยาเม็ดต้องควบคุมกระบวนการผลิตทุกขั้นตอนให้ความชื้นสัมพัทธ์ไม่เกินร้อยละ 50 เพื่อให้ตัวยาที่มีความคงสภาพ สอดคล้องกับการศึกษาของ Safadi et al. (2004) และควรเตรียมในรูปแบบเคลือบเอนเทอริค เพื่อที่ตัวยาจะไม่สัมผัสและเสื่อมสลายในสภาวะที่เป็นกรด ป้องกันการระคายเคืองกระเพาะอาหารและให้ตัวยาไปออกฤทธิ์ได้ในเวลา

2. การตั้งตำรับยา

ปัญหาของการตั้งตำรับยาเม็ดโซเดียมวาลโปรเอทคือ ตัวยาสำคัญที่มีคุณสมบัติไวต่อความชื้น ซึ่งทำให้ผงยาไหลไม่สม่ำเสมอ และตัวยาสำคัญมีอัตราส่วนถึงร้อยละ 62.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ทำให้อัตราส่วนของสารช่วยในตำรับมีเพียงร้อยละ 37.5 ของน้ำหนักเม็ดยาเท่านั้น ดังนั้นหากใส่สารช่วยในตำรับด้วยอัตราส่วนที่ไม่เหมาะสมจะทำให้ไม่สามารถป้องกันการดูดความชื้นและไม่ช่วยเพิ่มความสามารถในการไหลของยา เกิดความไม่สม่ำเสมอของน้ำหนักเม็ดยา เกิดปัญหา Capping และเม็ดยาคิดสากได้ เมื่อทำการออกแบบการทดลองเพื่อคัดเลือกสารช่วยในตำรับ โดยศึกษาสารช่วยในตำรับ 5 ชนิด ซึ่งมีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับเป็นสารช่วยในตำรับ ได้แก่ Lactose anhydrous เป็นสารเพิ่มปริมาณที่มีคุณสมบัติในการไหลและตอกอัดเป็นเม็ดที่ดี มีความชื้นต่ำและสามารถพาว์

ยาได้ถึงร้อยละ 20-25, MCC PH 102 เป็นสารเพิ่มปริมาณที่มีคุณสมบัติในการยึดเกาะสูง สามารถพาดัวยาได้มากถึงร้อยละ 50 (Vinensia, 2010), Dibasic calcium phosphate anhydrous เป็นสารเพิ่มปริมาณที่มีการไหลที่ดี ไม่ดูความชื้น, β -Cyclodextrin เป็นสารเพิ่มความคงสภาพ ไม่ดูความชื้น และ Talcum เป็นสารช่วยไหลและเป็นสารช่วยดูดซับได้ (Raymond et al., 2003) ทดลองจำนวนทั้งสิ้น 52 คำรับ สามารถคัดเลือกคำรับที่นำไปทดสอบความสามารถของสารช่วยต่อการดูดซับความชื้นของยาเพียง 24 คำรับ ซึ่งคำรับที่ถูกคัดเลือกรอกพิจารณาจากความยากง่ายในการตอกอัดเป็นเม็ดโดยพบว่าคำรับที่ถูกคัดเลือกรอกพบปัญหาในขณะตอกอัดเป็นเม็ด เช่นคำรับที่ 24 เม็ดขาดติดสาก เมื่อพิจารณาจากสูตรพบว่าปริมาณของ MCC PH 102 อยู่ร้อยละ 16.5 โดย MCC PH 102 มีข้อเสียคือ สามารถดูความชื้นความชื้นได้ (Raymond et al., 2003) เมื่อผสมกับตัวยา จึงทำให้เพิ่มการดูดความชื้นของตัวยา และเมื่อตอกอัดเป็นเม็ดจึงเกิดการติดสาก แต่พบว่าบางคำรับมีปริมาณของ MCC PH 102 มากกว่าร้อยละ 16.5 แต่สามารถตอกอัดเป็นเม็ดได้ เช่นคำรับที่ 1 มีปริมาณของ MCC PH 102 ร้อยละ 26.5 แสดงอัตราส่วนของสารช่วยต่างๆ ในคำรับที่เหมาะสม สามารถทำให้เพิ่มความสามารถในการตอกอัดเป็นเม็ดได้

จากคำรับที่สามารถตอกอัดเป็นเม็ดได้จำนวน 24 คำรับเมื่อนำมาทดสอบความสามารถของสารช่วยต่อการดูดซับความชื้นและประเมินลักษณะทางกายภาพ เพื่อคัดเลือกคำรับที่ดีที่สุดทั้งสิ้น 5 คำรับ โดยเริ่มต้นพิจารณาจากลักษณะสีของเม็ดยาต้องไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงสีหรือเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นสีขาวออกเหลืองเล็กน้อย จากนั้นคัดเลือกจากน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นน้อยที่สุด โดยคำรับยาที่คัดเลือกได้แก่ คำรับที่ 6, 12, 13, 16 และ 47 ซึ่งประกอบด้วยอัตราส่วนของ Dibasic calcium phosphate anhydrous: Lactose anhydrous: β -Cyclodextrin: Talcum: MCC PH 102 ดังต่อไปนี้ คำรับที่ 6 มีอัตราส่วน 15: 15: 0: 0: 1.5 คำรับที่ 12 มีอัตราส่วน 8: 15: 5: 0: 3.5 คำรับที่ 13 มีอัตราส่วน 0: 25: 5: 0: 1.5 คำรับที่ 16 มีอัตราส่วน 15: 5: 10: 0: 1.5 และคำรับที่ 47 มีอัตราส่วน 15: 5: 5: 2: 4.5 ซึ่งร้อยละของน้ำหนักเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นน้อยที่สุดทั้ง 5 คำรับ เกิดจากคุณสมบัติของการช่วยในคำรับโดย Dibasic calcium phosphate anhydrous และ Lactose anhydrous เป็นสารที่มีความชื้นต่ำ ดูดความชื้นได้น้อย β -Cyclodextrin เป็นสารเพิ่มความคงตัวที่ไม่ดูความชื้น (Raymond et al., 2003) นอกจากนี้พบว่าปริมาณของ MCC PH 102 อยู่เพียงร้อยละ 1.5-4.5 ในคำรับ ซึ่ง MCC PH 102 เป็นสารที่มีความชื้นประมาณร้อยละ 5 และสามารถดูความชื้นความชื้นได้ เมื่อเปรียบเทียบกับคำรับที่ไม่ได้คัดเลือกมีร้อยละของน้ำหนักเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นสูงซึ่งพบว่าปริมาณของ MCC PH 102 ร้อยละ 6.5-26.5 แสดงว่า MCC PH 102 มีผลต่อน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ในคำรับที่ไม่ได้คัดเลือก พบการเปลี่ยนแปลงสีของเม็ดยาโดยเปลี่ยนแปลงสีตั้งแต่สีขาวปกติเป็นสีขาวออกเหลืองเล็กน้อย จนถึงเปลี่ยนเป็นสีเหลืองอย่างชัดเจน โดยการเปลี่ยนแปลงสีของเม็ดยา Nursten (2005) อธิบายว่าเมื่อความชื้นสูงๆ Reducing sugar ที่เป็นสารปนเปื้อนของ MCC PH 102 อาจเกิดปฏิกิริยากับตัวยาหรือสารช่วยอื่นๆ ในคำรับเรียกปฏิกิริยานี้ว่า Maillard ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสีเป็นสีเหลืองได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ George et al. (1994) โดยเมื่อศึกษาความคงสภาพในระยะยาวของเม็ดยา Vigabatin พบว่าเมื่อครบกำหนดเวลา เม็ดยาเกิดการเปลี่ยนแปลงสีจากสีขาวเป็นสีขาวออกเหลือง ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ด้วยโครมาโตกราฟีพบว่าเกิดจากปฏิกิริยา Maillard ระหว่างตัวยา Vigabatin กับ Microcrystalline cellulose

ทดสอบหาสภาวะที่เหมาะสมในการเคลือบฟิล์มเอนเทอร์ิก โดยทำการทดสอบหาค่าที่เหมาะสมของตัวแปรที่สำคัญในการเคลือบฟิล์มเอนเทอร์ิกได้แก่ ปริมาณเม็ดยาที่เคลือบ, ระยะห่างระหว่างหัวสเปรย์กับเม็ดยา, ความดันลม, ความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบ และอัตราเร็วในการพ่นน้ำยาเคลือบ ซึ่งพิจารณาจากลักษณะ

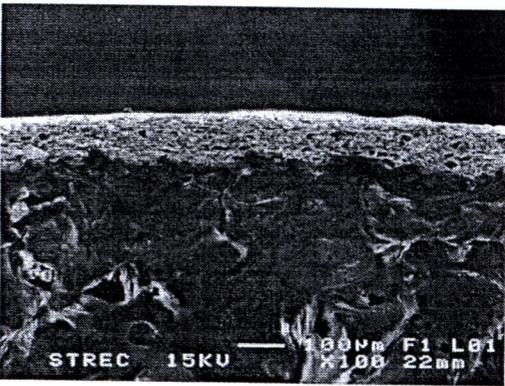
ของเม็ดยาเคลือบฟิล์มที่ได้ สรุปลักษณะที่เหมาะสมในการเคลือบดังตารางที่ 14 โดยเม็ดยาที่ใช้ปริมาณ 2 กิโลกรัม ที่มีระยะห่างระหว่างหัวสเปร์ย์กับเม็ดยา 10 เซนติเมตร ความดันลม 45 Psi ความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบ 5 รอบต่อนาที และอัตราเร็วในการพ่นน้ำยาเคลือบ 3 rpm เป็นสภาวะที่ทำให้เม็ดยากลิ้งรับน้ำยาเคลือบได้ดี น้ำยาเคลือบฟิล์มเป็นละอองฝอยเกาะติดบนผิวเม็ดยาได้ทั่วถึง และระเหยแห้งได้ทันกับการรับน้ำยาเคลือบในรอบต่อไป นอกจากการควบคุมสภาวะดังที่ได้ทดสอบแล้ว ยังควบคุมปัจจัยอื่นๆ ให้คงที่ด้วยเช่น อุณหภูมิลมเข้าและลมออกโดยกำหนดที่ 70 และ 50°C ตามลำดับ เนื่องจากอุณหภูมิลมเข้าและลมออกมีผลช่วยทำให้น้ำยาเคลือบฟิล์มระเหยได้ทัน ทำให้อายุเม็ดยาเรียบ เม็ดยาไม่เกาะติดกัน และอุณหภูมิของเม็ดยาก่อนเคลือบกำหนดที่ 40°C เนื่องจากช่วยให้น้ำยาเคลือบฟิล์มเมื่อสัมผัสกับเม็ดยา จะค่อยๆ ระเหยและเกาะติดกับเม็ดยาได้ดี เมื่อได้สภาวะที่เหมาะสมในการเคลือบแล้ว ทำการเคลือบฟิล์มโดยเลือกใช้ Eugragit® L100-55 เป็นสารเคลือบแอนเทอริค ซึ่งมีคุณสมบัติแตกตัวที่พีเอช มากกว่าหรือเท่ากับ 5.5 และสามารถเตรียมโดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์เพื่อหลีกเลี่ยงเม็ดยาสัมผัสกับน้ำ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Okutgen et al. (1991) และ Poukavoos, Peck (1993) พบว่ายาที่ไวต่อความชื้นควรเลือกใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ในการเคลือบ เนื่องจากหากใช้ตัวทำละลายที่เป็นน้ำ เม็ดยาสามารถเกิดปฏิกิริยากับความชื้นในช่วงการสเปร์ย์น้ำยาเคลือบและตอนเก็บทิ้งไว้ โดยการที่น้ำซึมผ่านเม็ดยา ทำให้อายุเม็ดยาขยายและฟิล์มเกิดการเสียหายได้ โดย Bruce et al. (2003) ได้ศึกษาการเคลือบฟิล์มแอนเทอริคของยาไซเดียมวาลโปรเอท โดยมี Eudragit® L30D-55 เป็นสารเคลือบฟิล์มและใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย จึงทำการเคลือบฟิล์มรองพื้นก่อนทำการเคลือบฟิล์มแอนเทอริคเพื่อป้องกันการเคลื่อนย้ายของตัวยาไซเดียมวาล โปรเอทไปในชั้นของฟิล์มแอนเทอริค แต่จากการที่ดาร์บยาเตรียมเลือกใช้ Eugragit® L100-55 เป็นสารเคลือบแอนเทอริคและใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ในการเคลือบฟิล์ม ทำให้อายุเม็ดยาไม่ได้สัมผัสกับน้ำจึงไม่ทำการเคลือบฟิล์มรองพื้น ภายหลังจากการเคลือบฟิล์มด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 2.5 และ 4 ของน้ำหนักเม็ดยา โดยใช้ PEG 400 และ Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซออร์ ตามสภาวะที่ได้ควบคุมแล้ว ทดสอบหาการต้านทานกรดในสารละลาย 0.1 M HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมงพบว่าเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 2.5 ของน้ำหนักเม็ดยาโดยใช้ PEG 400 และ Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซออร์ ไม่สามารถต้านทานกรดได้ ฟิล์มเกิดการฉีกขาดและมีตัวยาละลายออกมา และเมื่อเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์เป็นร้อยละ 4 ของน้ำหนักเม็ดยา ความสามารถในการต้านทานกรดของดาร์บที่ใช้ Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซออร์ สามารถต้านทานกรดได้นานกว่าใช้ PEG 400 เป็นพลาสติกไซเซออร์ ดังภาพที่ 15 (ก) และ (ข) ซึ่งอธิบายได้ว่า PEG 400 เป็นพลาสติกไซเซออร์ที่มีคุณสมบัติเข้ากับน้ำได้ดีมาก ดังนั้นเมื่อสัมผัสกับน้ำทำให้เพิ่มการซึมผ่านของน้ำผ่านชั้นฟิล์มได้ง่าย ในขณะที่ Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซออร์ที่มีค่าการละลายน้ำ 5.5 กรัมใน 100 มิลลิลิตร (Raymond et al., 2003) ซึ่งต่ำกว่า PEG 400 จึงทำให้น้ำซึมผ่านได้น้อยกว่า แต่ก็ไม่สามารถต้านทานกรดจนครบเวลา 2 ชั่วโมงได้ในขณะที่เม็ดแข็งสามารถต้านทานกรดจนครบเวลา 2 ชั่วโมง ทั้งนี้เนื่องจากตัวยาไซเดียมวาลโปรเอทเป็นยาที่ละลายน้ำได้ดีมาก (Chang, 1979) หากมีการฉีกขาดของฟิล์มเพียงเล็กน้อยก็สามารถทำให้น้ำผ่านเข้าไปสัมผัสกับเม็ดยาและเกิดการละลายได้อย่างรวดเร็ว จากการศึกษาของ Ghebre-Sellassie et al. (1987) อธิบายว่ายาที่ละลายน้ำได้ดีมาก จำเป็นต้องเคลือบด้วยชั้นฟิล์มที่มีความหนาเพียงพอเพื่อป้องกันการปลดปล่อยยา โดยการเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์ สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ และการศึกษาของ Sauer et al. (2007) ได้ศึกษาเม็ดยาเคลือบฟิล์มของ Chlorpheniramine maleate ซึ่งเป็นยาที่ละลายน้ำได้ดี ทำการเคลือบด้วยสารเคลือบ Eudragit® L100-55 มี PEG 3350 เป็นพลาสติกไซเซออร์ แล้วนำไปทดสอบ

การต้านทานกรดในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าเม็ดยามีลักษณะบวมขึ้น ซึ่งเกิดจาก PEG 3350 ที่เพิ่มการซึมผ่านของน้ำผ่านชั้นฟิล์ม และเกิดจากการเคลือบฟิล์มที่ไม่เรียบและการก่อฟิล์มที่ไม่สมบูรณ์ของเม็ดยา ทำให้น้ำซึมผ่านชั้นฟิล์มและเกิดการเคลื่อนย้ายของยาที่ละลายน้ำได้ดีไปที่ชั้นฟิล์ม สรุปได้ว่ายาที่ละลายน้ำได้ดีมาก ต้องเคลือบฟิล์มด้วยปริมาณชั้นฟิล์มที่มากพอเพื่อให้มีชั้นฟิล์มที่สามารถในการป้องกัน ไม่ให้ยาสัมผัสกับน้ำ ดังนั้นเมื่อทดสอบเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา แล้วทดสอบในสารละลาย 0.1 M HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าเม็ดยาสามารถต้านทานกรด ไม่เกิดการฉีกขาดของฟิล์ม และผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนดในเภสัชตำรับ BP 2004 แสดงว่าโซเดียมพอลิอะคริเลตต้องการชั้นเคลือบฟิล์มที่มากเพียงพอสำหรับป้องกัน ไม่ให้น้ำซึมผ่านฟิล์มเข้าไปสัมผัสกับยา แล้วทำให้ฟิล์มเกิดการขยายตัวและฉีกขาดในที่สุด

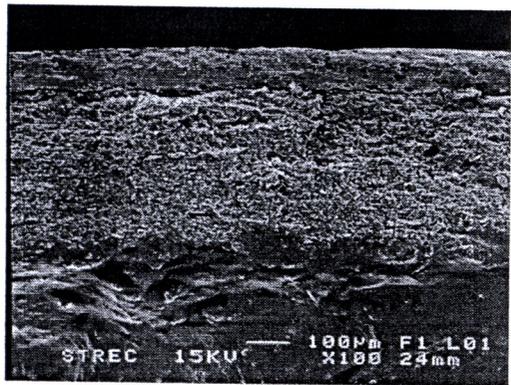
เมื่อทดสอบหาปริมาณพอลิเมอร์ที่สามารถต้านทานกรดได้แล้ว ทำการเคลือบฟิล์มเอนเทอริกให้กับตำรับยาเตรียม 5 ตำรับ โดยเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา หลังจากนั้นถ่ายภาพของเม็ดยาและภาพตัดขวางด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนกำลังขยาย 100 เท่า พบว่าทุกตำรับมีลักษณะผิวภายนอกเหมือนกัน ดังตัวอย่างในภาพที่ 16 และเมื่อถ่ายภาพตัดขวาง ทุกตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยามีชั้นฟิล์มที่เรียบและหนาสม่ำเสมอ เมื่อเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่าชั้นฟิล์มยังคงมีความเรียบและมีความหนาที่เพิ่มขึ้นอย่างสม่ำเสมอ ดังภาพที่ 17 แต่จากภาพถ่ายตัดขวางของเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ที่เท่ากัน พบว่าตำรับที่ 16 และ 47 มีชั้นความหนาของฟิล์มน้อยกว่าตำรับที่ 6, 12 และ 13 ซึ่งเมื่อคำนวณหาประสิทธิภาพของการเคลือบพบว่าตำรับที่ 16 มีประสิทธิภาพของการเคลือบต่ำที่สุดคือ ร้อยละ 65.7 เนื่องจากในระหว่างการเคลือบ พบว่ามีเม็ดยาบางเม็ดเกิดปัญหา Capping ขณะเม็ดยากำลังในหม้อเคลือบฟิล์ม ทำให้น้ำยาเคลือบฟิล์มที่สเปรย์ลง ไปบนเม็ดยาแล้ว สูญเสียไปกับเศษเม็ดยาที่เกิด Capping นอกจากนี้ก่อนการเคลือบตำรับที่ 16 และ 47 เครื่องเคลือบฟิล์มชำรุดและเมื่อทำการซ่อมเรียบร้อยแล้ว นำมาใช้เคลือบฟิล์มตำรับที่ 16 และ 47 พบว่ามีการปรับตำแหน่งวาล์วของลมออกมากกว่าที่เคลือบในตำรับที่ 6, 12 และ 13 โดยน้ำยาเคลือบฟิล์มที่ฟ่นออกมาบางส่วนถูกดูดออกไป ทำให้ประสิทธิภาพของการเคลือบต่ำกว่าทฤษฎี

เมื่อทดสอบความสามารถในการป้องกันความชื้นของเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ด้วยการวัดจากน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้น พบว่าทุกตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา มีน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นอยู่ระหว่างร้อยละ 33.9-38.2 ดังตารางที่ 16 แสดงว่าปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นไม่ได้ทำให้ความสามารถในการป้องกันความชื้นเพิ่มขึ้น ยกเว้นตำรับ 6 และ 12 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา มีน้ำหนักเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 18.0 และ 15.9 ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าตำรับอื่นๆ อาจเกิดจากผลของสารช่วยในตำรับที่ใส่ด้วยอัตราส่วนที่เหมาะสม ทำให้สามารถลดการดูดความชื้นของเม็ดยาได้ เช่น ตำรับที่ 6 มี Dibasic calcium phosphate anhydrous: Lactose anhydrous: MCC PH 102 ในอัตราส่วน 15:15:1.5 ซึ่ง Dibasic calcium phosphate anhydrous เป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ มีคุณสมบัติไม่ดูดความชื้น ส่วน Lactose anhydrous เป็นสารที่มีปริมาณความชื้นต่ำ และใช้ MCC PH 102 ในปริมาณต่ำ ทำให้ดูดความชื้นได้น้อย และการทดสอบเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 เป็นเวลา 3 สัปดาห์ พบว่าทุกตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา มี

น้ำหนักเพิ่มขึ้นของเม็ดยาอยู่ระหว่างร้อยละ 2.1-3.7 ตามตารางที่ 16 แสดงว่าที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 เม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกสามารถป้องกันความชื้นได้ดีกว่าที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 และปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นไม่ได้ทำให้ความสามารถในการป้องกันความชื้นเพิ่มขึ้น ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับยาในท้องตลาดที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ตำรับยาเตรียมทั้ง 5 ตำรับมีความสามารถในการป้องกันความชื้นของเม็ดยาใกล้เคียงกับตำรับยาในท้องตลาด แต่ที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 50 พบว่าตำรับยาในท้องตลาดมีน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 5.3 ซึ่งมากกว่าตำรับยาเตรียมทั้ง 5 ตำรับ โดยเมื่อถ่ายภาพตัดขวางของตัวอย่างตำรับที่ 6 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยาเปรียบเทียบกับตำรับยาในท้องตลาด ดังภาพที่ 33 พบว่าตำรับที่ 6 มีชั้นฟิล์มที่บางกว่าตำรับยาในท้องตลาดซึ่งประกอบไปชั้นฟิล์ม 2 ชั้น โดยฟิล์มชั้นนอกมีความหนาใกล้เคียงกับตำรับยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา แสดงว่าความสามารถในการป้องกันความชื้นของตำรับยา อาจเกิดจากคุณสมบัติของพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเคลือบฟิล์มและสารช่วยในตำรับ จึงทำให้ตำรับยาเตรียมมีความสามารถในการป้องกันความชื้นและมีความคงสภาพมากกว่าตำรับยาในท้องตลาด



(ก)



(ข)

ภาพที่ 33 ภาพตัดขวางซึ่งถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนที่กำลังขยาย 100 เท่า (ก) ตำรับที่ 6 เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา (ข) ตำรับยาในท้องตลาด

การประเมินผลยาเม็ด โดยประเมินทั้งทางกายภาพและทางเคมีก่อนและหลังการเคลือบฟิล์ม โดยหลังจากนำตำรับยาทั้ง 5 ตำรับดกอัดเป็นเม็ดแล้วพบว่า ตำรับที่ 6 มีความแข็งของเม็ดยามากที่สุด รองลงมาได้แก่ตำรับที่ 12, 13, 47 และ 16 ตามลำดับ โดยตำรับที่ 6 ที่มีความแข็งมากกว่าตำรับอื่นๆ อาจเกิดจากคุณสมบัติของสารช่วยในตำรับต่างๆ เช่น Dibasic calcium phosphate anhydrous และ Lactose anhydrous ที่มีอยู่ในตำรับมากถึงร้อยละ 15 ซึ่งสารช่วยทั้ง 2 ชนิดมีคุณสมบัติทำให้เม็ดยามีความแข็ง ส่วนตำรับที่ 16 เนื่องจากเกิด Capping เป็นบางเม็ดขณะดกอัดเป็นเม็ดทำให้ไม่สามารถเพิ่มแรงดกอัดได้มาก เมื่อพิจารณาจากสารช่วยในตำรับพบว่ามี β -Cyclodextrin ในตำรับถึงร้อยละ 10 ซึ่ง β -Cyclodextrin เป็นสารช่วยที่มีขนาดอนุภาคใหญ่ ซึ่งขนาดอนุภาคที่แตกต่างกัน เมื่อทำการดกอัดเป็นเม็ด อาจทำให้ผงยาและสารช่วยเกิดการแยกกัน เป็นผลให้การยึดเกาะไม่ดี เกิดการ Capping ได้ โดยสอดคล้องกับผลของความกรอบที่มีค่าสูงถึงร้อยละ 0.15 ซึ่งบ่งชี้ถึงการยึดเกาะที่ไม่ดีของผงยา นอกจากนั้นยัง

พบว่าทุกตำรับเมื่อเคลือบฟิล์มแล้ว ทำให้ความแข็งและความหนาของเม็ดยาเพิ่มขึ้น ซึ่งเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา มีความแข็งและความหนาของเม็ดยามากกว่าเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา และพบว่าทุกๆ ตำรับมีความแข็งเพิ่มขึ้นจากความแข็งเริ่มต้นประมาณ 4-7 กิโลกรัม แสดงว่าความแข็งของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นหลังการเคลือบเกิดจากความแข็งของฟิล์มเอนเทอร์ริค

เมื่อทดสอบหาความชื้นของยาพบว่าตำรับที่ 12 มีความชื้นสูงทั้งก่อนและหลังการเคลือบ อาจเกิดเนื่องจากในระหว่างการตอกอัดเป็นเม็ด ควบคุมสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ได้ร้อยละ 46 ซึ่งสูงกว่าตำรับอื่นๆ ที่ควบคุมสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ได้เพียงร้อยละ 39-41 ทำให้เพิ่มโอกาสในการดูดความชื้นจากบรรยากาศมากขึ้น ส่งผลให้ความชื้นของเม็ดยาเพิ่มขึ้น แต่ทั้งนี้ความชื้นสัมพัทธ์ที่สูง แต่ไม่เกินร้อยละ 50 พงษายังคงมีความสามารถในการไหลได้ดี และตอกอัดเป็นเม็ดได้ ไม่เกิดการเย็บเหลว ดิคนบนหน้าสาก ซึ่งส่งผลให้เมื่อทดสอบหาความสม่ำเสมอของตัวยาสัญญา พบว่าทุกตำรับผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับ USP 30

การหาปริมาณตัวยาสัญญาพบว่าทุกตำรับก่อนเคลือบฟิล์ม มีปริมาณตัวยาสัญญาอยู่ในช่วงเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับ BP 2004 แสดงว่าตัวยามีความสม่ำเสมอ และเมื่อเคลือบฟิล์มด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ปริมาณตัวยาสัญญา ยังคงผ่านตามมาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับ BP 2004 เช่นเดียวกัน แสดงว่าเม็ดยาโซเดียมวาลโปรเอทเมื่อผ่านการเคลือบฟิล์มแล้ว ตัวยาสัญญา ยังคงสภาพ ไม่เกิดการเสื่อมสลาย

ซึ่งการหาปริมาณตัวยาสัญญา ในขั้นแรกต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องและความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์ โดยในการหาปริมาณโซเดียมวาลโปรเอทในตำรับใช้การวิเคราะห์ด้วยเทคนิค High performance liquid chromatography (HPLC) ซึ่งเป็นเทคนิคที่มีความไวและความถูกต้องสูง อาศัยหลักการของความแตกต่างของอัตราการเคลื่อนที่ของสารประกอบใน Stationary phase ของ Column โดยมีเฟสเคลื่อนที่ (Mobile phase) เป็นตัวพาไปและมี Detector ตรวจวัดสารที่ออกมาจาก Column (Analyte หรือ Solute) ซึ่งในการทดสอบนี้ใช้ Detector เป็น Ultraviolet detector สัญญาณที่บันทึกได้จากตัวตรวจวัด มีลักษณะเป็น Peak แล้วนำมาคำนวณเป็นความเข้มข้น ตรวจสอบวิธีการวิเคราะห์ปริมาณของโซเดียมวาลโปรเอทใช้การหาค่าความเป็นเส้นตรง (Linearity) ของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่ใส่ลงไป (Quantity added) กับความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่วิเคราะห์ได้ (Quantity found) และพิจารณาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, R^2) ของสารละลายมาตรฐาน โดยตัวยาโซเดียมวาลโปรเอทมีคุณสมบัติในการดูดกลืนแสง Ultraviolet ที่ 210 นาโนเมตร

โดยสภาวะในการทดสอบอ้างอิงจากเภสัชตำรับ BP 2004 ในการวิเคราะห์ตำรับยาน้ำโซเดียมวาลโปรเอท โดยใช้ Mobile phase คือ Methanol และสารละลาย 0.05 M KH_2PO_4 ในอัตราส่วน 65:35 (v/v) อัตราการไหลเท่ากับ 1.0 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่ามี Retention time ประมาณ 12 นาที เมื่อเตรียมสารละลายมาตรฐานโซเดียมวาลโปรเอท ความเข้มข้น 1.6, 2.4, 3.2, 4.0 และ 4.8 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่ากราฟสารละลายมาตรฐานได้ค่าความเป็นเส้นตรง R^2 เท่ากับ 1.000 โครมาโตแกรมที่ได้มีลักษณะเป็น Peak เดี่ยวไม่มี Peak อื่นรบกวน และเมื่อนำมาคำนวณร้อยละของการคืนกลับพบว่าทุกความเข้มข้นมีค่าร้อยละของการคืนกลับอยู่ในช่วงเกณฑ์ที่กำหนดคือร้อยละ 98-102 และมีค่า RSD ไม่เกินร้อยละ 2 หลังจากนั้นเตรียมสารละลายมาตรฐานโซเดียมวาลโปรเอทความ

เข้มข้น 2.4, 3.2, 4.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ซ้ำอีกครั้ง คำนวณหา RSD ซึ่งพบว่าค่า RSD อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดคือไม่เกินร้อยละ 2 แสดงว่าวิธีวิเคราะห์โดยใช้ HPLC มีความถูกต้องและแม่นยำ น่าเชื่อถือ

การทดสอบหาการแตกตัวของเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่าเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา เมื่อทดสอบในสารละลาย 0.1 M HCl คำรับที่ 16 ไม่สามารถคำนวณกรวดได้ ทั้งนี้เนื่องจากคำรับที่ 16 เกิดปัญหา Capping และทำให้ประสิทธิภาพในการเคลือบฟิล์มต่ำลงได้กล่าวไปแล้วข้างต้น แต่เมื่อเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์เป็นร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ทำให้คำรับที่ 16 ไม่แตกตัวในสารละลาย 0.1 M HCl แสดงว่าการเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์ที่มากขึ้น จะทำให้ความสามารถในการทนกรวดเพิ่มขึ้น นอกจากนี้เวลาในการแตกตัวของยาเตรียมทุกคำรับเมื่อทดสอบในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 สามารถแตกตัวได้เร็วและแตกตัวได้หมดก่อนคำรับยาในท้องตลาดที่นำมาทดสอบ ซึ่งอาจเกิดจากคุณสมบัติของพอลิเมอร์ที่ใช้ในการฟิล์มเอนเทอริก โดยคำรับยาเตรียมใช้ Eugragit® L100-55 เป็นสารเคลือบฟิล์ม สามารถละลายได้ที่ pH มากกว่าหรือเท่ากับ 5.5 เมื่อทดสอบในสารละลาย 0.1 M HCl แล้วนำไปทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 จึงทำให้พอลิเมอร์สามารถละลายและแตกตัวได้ในที่สุด ส่วนคำรับยาในท้องตลาดมีลักษณะเคลือบด้วยพอลิเมอร์ 2 ชั้นที่หนาและจากการผ่าตัดขวางพบว่าชั้นเคลือบแข็ง โอกาสที่ตัวยาคือจะสัมผัสน้ำแล้วละลายออกมาเป็นไปได้อย่างยากและช้ากว่าคำรับยาที่เตรียมซึ่งมีการเคลือบด้วยพอลิเมอร์ชั้นเดียวไม่มีการเคลือบรองพื้น ทำให้เมื่อสารละลาย Phosphate buffer สัมผัสกับพอลิเมอร์ แล้วพอลิเมอร์จะค่อยๆ ละลาย จนทำให้ตัวยาละลายออกมาได้ในที่สุด

การทดสอบการละลายของเม็ดยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริก ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์เช่นเดียวกับการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ โดยทำการตรวจสอบความถูกต้องใน 2 สภาวะได้แก่ ในสารละลาย 0.1 N HCl และในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 โดยเตรียมสารละลายมาตรฐานของโซเดียมวาลโปรเอทที่ความเข้มข้นต่างๆ แล้ววิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC หาค่าความเป็นเส้นตรงของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่ใส่ลงไปกับความเข้มข้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่วิเคราะห์ได้ และพิจารณาค่า R^2 พบว่ากราฟเส้นตรงของสารละลายมาตรฐานในสารละลาย 0.1 N HCl และในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ได้ค่าความเป็นเส้นตรงเท่ากับ R^2 1.000 และ 0.9999 ตามลำดับ แสดงว่าวิธีวิเคราะห์นี้สามารถวิเคราะห์หาปริมาณโซเดียมวาลโปรเอทได้อย่างถูกต้องทั้งในสารละลาย 0.1 N HCl และสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8

เมื่อทดสอบการละลายและการปลดปล่อยยาของคำรับยาเตรียมทั้ง 5 คำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่ามีบางคำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา ไม่สามารถคำนวณกรวดได้และมีการปลดปล่อยตัวยาคือออกมา เช่นคำรับที่ 16 ตัวยาคือถูกปลดปล่อยออกมาในสารละลาย 0.1 N HCl มากที่สุด และพบว่าเมื่อนำไปทดสอบการละลายต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ที่เวลา 10 นาที ตัวยาคือถูกปลดปล่อยออกมาเพียงร้อยละ 51.7 ± 17.4 ซึ่งน้อยกว่าคำรับที่ 13 และ 47 อาจเนื่องจากเม็ดยาบางส่วนเกิดการแตกตัวในสารละลาย 0.1 N HCl และเมื่อเปลี่ยนสารละลายไปเป็นสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 มีตัวยาคือบางส่วนที่สูญเสียไประหว่างการเปลี่ยนถ่ายสารละลาย นอกจากนี้เมื่อเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์เป็นร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา ทุกคำรับสามารถป้องกันการปลดปล่อยตัวยาคือออกมาในสารละลาย 0.1 N HCl ได้ และพบว่าในช่วง 10 นาทีแรกของการทดสอบในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 คำรับยาเตรียมทุกคำรับ ตัวยาคือ

ถูกปลดปล่อยออกมาได้เร็วกว่าตำรับยาในท้องตลาด ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดสอบการแตกตัวของยาที่เร็วกว่าตำรับยาในท้องตลาด โดยการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกันของตำรับยาเตรียมและตำรับยาในท้องตลาดอาจเกิดจากการเลือกใช้สารเคลือบฟิล์มเอนเทอริกที่มีคุณสมบัติการละลายใน pH ที่แตกต่างกัน และพบว่าตำรับยาในท้องตลาดมีความแข็งและความหนาของชั้นฟิล์มมากกว่าตำรับยาเตรียม ทำให้ตำรับยาในท้องตลาดด้วยถูกปลดปล่อยออกมาได้ช้ากว่า นอกจากนี้คุณสมบัติของสารช่วยในตำรับอาจมีผลเช่นกัน ดังเช่นตำรับที่ 6, 12 และ 13 มีปริมาณ Lactose anhydrous ที่เป็นสารที่ละลายน้ำได้คืออยู่ร้อยละ 15-25 ส่วนตำรับที่ 16 มีปริมาณของ β -Cyclodextrin ที่เป็นสารเพิ่มการละลายของยาอยู่ร้อยละ 10

3. การศึกษาบรรจุภัณฑ์และการศึกษาความคงสภาพของตำรับ

หลังจากเคลือบฟิล์มเอนเทอริกทั้ง 5 ตำรับแล้ว นำเม็ดยาบรรจุในบรรจุภัณฑ์ 2 ประเภทได้แก่ 1) ขวดแก้วสีชา โดยการเลือกขวดแก้วสีชาเนื่องจากสามารถป้องกันความชื้นได้ดีและจากการศึกษาของ Shigarova, Minina (2000) ได้ศึกษาเม็ดยา Dry ginseng extracts ซึ่งไวต่อความชื้นในขวดแก้วที่มีจุกปิด ทดสอบในสถานะที่มีความชื้นสูง เป็นเวลา 2 ปี พบว่าลักษณะเม็ดยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง แสดงว่าขวดแก้วที่มีจุกปิดสนิทสามารถป้องกันความชื้นไม่ให้เข้าไปสัมผัสกับเม็ดยา ทำให้ยามีความคงสภาพดีมาก แต่การวิจัยในครั้งนี้เลือกขวดแก้วสีชาแต่ไม่มีจุกปิด โดยเลือกใส่สารดูดความชื้นเพิ่ม เนื่องจากสารดูดความชื้นสามารถช่วยเพิ่มความคงสภาพของยาได้ ดังเช่นการศึกษาของ Badawy et al. (2001) พบว่าการใส่สารดูดความชื้นสามารถลดความชื้นในบรรจุภัณฑ์และลดสถานะความชื้นเริ่มต้นของเม็ดยาได้ 2) แผงสตรีปโดยการเลือกแผงสตรีปเนื่องจากสามารถป้องกันความชื้นได้ดีและจากการศึกษาของ Bhutani et al. (2003) ได้ศึกษาความคงสภาพของตำรับยา Ethambutol ที่มีคุณสมบัติไวต่อความชื้น บรรจุในแผงสตรีป เก็บที่สภาวะอุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 3 เดือน พบว่าแผงสตรีปสามารถป้องกันความชื้น และเพิ่มความคงสภาพให้กับยาได้ เมื่อบรรจุยาลงบรรจุภัณฑ์เรียบร้อยแล้ว จากนั้นทำการเก็บเพื่อศึกษาความคงสภาพของยาใน 2 สถานะได้แก่ การศึกษาความคงสภาพของยาในสถานะเร่ง โดยเก็บที่อุณหภูมิ 40±2°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 และการศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว เก็บในสภาวะอุณหภูมิห้อง โดยเมื่อครบกำหนดระยะเวลาที่กำหนดไว้ ทำการทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของยาได้แก่ ลักษณะภายนอกของเม็ดยา, ความแข็งของเม็ดยา, ความหนาของเม็ดยา, ความชื้นของยา, ความสม่ำเสมอของตัวยาสสำคัญ, ปริมาณตัวยาสสำคัญ, การแตกตัวและการละลายของยา ซึ่งหลังจากการศึกษาความคงสภาพในสถานะเร่ง ทดสอบลักษณะทางกายภาพของยาเตรียมทั้ง 5 ตำรับ โดยสังเกตจากลักษณะภายนอกและการผ่าตัดขวางของเม็ดยา ผลที่ได้แสดงให้เห็นว่าเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชามีความคงสภาพมากกว่าเม็ดยาที่บรรจุในแผงสตรีป ดังตัวอย่างตำรับที่ 6 ลักษณะภายนอกของเม็ดยามีลักษณะสีขาวปกติ ผิวเรียบทั้งในขวดแก้วสีชาและแผงสตรีป แต่เมื่อผ่าตัดขวางเม็ดยา พบว่าในแผงสตรีป ยามีสีขาวออกเหลืองเล็กน้อย โดยบางเม็ดยามีสีน้ำตาลเข้มซึ่งยาส่วนที่ติดกับชั้นฟิล์ม มีสีน้ำตาลเข้มมากกว่าส่วนที่ไม่ติดกับชั้นฟิล์ม ในขณะที่ขวดแก้วสีชา ยายังคงมีสีขาวไม่แตกต่างจากก่อนเริ่มศึกษาความคงสภาพในสถานะเร่ง แสดงว่าในแผงสตรีป ความชื้นสามารถซึมผ่านเข้าไปในเม็ดยาแล้วทำให้ยาเสื่อม ซึ่งตามทฤษฎีแผงสตรีปมีคุณสมบัติป้องกันความชื้นได้ดีเทียบเท่าขวดแก้วสีชา แต่อาจเกิดจากคุณภาพของอูมิเนียมพอยล์ที่เป็นวัสดุในการทำแผงสตรีป โดยในการศึกษาของ Bhutani et al. (2003) พบว่าในขั้นตอนการผลิตอูมิเนียมพอยล์ หากเกิดมีรูเข็มเล็กๆ ที่เรียกว่า

Pinholes ระหว่างกระบวนการผลิต เมื่อนำออลูมิเนียมฟอยล์มาทำแผงสกริป ความชื้นจะสามารถซึมผ่าน Pinholes เข้าไปสัมผัสกับตัวยาได้ และยังพบว่าความหนาของออลูมิเนียมฟอยล์ มีผลต่อความคงสภาพของยา โดยยาที่เสื่อมสลายด้วยความชื้นได้ง่าย การเลือกใช้ความหนาของออลูมิเนียมฟอยล์ที่บางเกินไปจะทำให้เพิ่มโอกาสที่ความชื้นสัมผัสกับเม็ดยาได้ ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าความชื้นที่สามารถซึมผ่านเข้าไปในแผงสกริปของตำรับยาเตรียม มีสาเหตุเกิดจากออลูมิเนียมฟอยล์ที่มี Pinholes เมื่อนำตำรับยาเตรียมทดสอบความแข็งของเม็ดยาพบว่าตำรับยาเตรียมมีความแข็งเพิ่มขึ้นและลดลงจากเดิมเพียงเล็กน้อย แต่ตำรับที่ 13 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุในแผงสกริป พบว่ามีความแข็งของเม็ดยาเพิ่มขึ้นมากกว่าก่อนการเก็บศึกษาในสภาวะเร่ง ซึ่งมีความแข็งเพิ่มขึ้นจาก 9.76 ± 1.64 กิโลกรัม เป็น 15.41 ± 0.98 กิโลกรัม โดยความแข็งที่เพิ่มขึ้นอาจเนื่องมาจากตำรับที่ 13 เมื่อทำการผ่าตัดขวางของเม็ดยา ยามีสีเหลืองขึ้นจับตัวกันแน่น บางเม็ดมีสีน้ำตาลเข้มและเนื้อฟิล์มเหนียว จากลักษณะเนื้อฟิล์มที่เหนียวเมื่อทดสอบความแข็งโดยใช้แรงกด ทำให้เม็ดยาแตกหักได้ยากขึ้น ส่งผลให้ค่าความแข็งของเม็ดยาสูงขึ้น นอกจากนี้เมื่อทดสอบความหนาของเม็ดยาพบว่าเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสกริปมีความหนาของเม็ดยาไม่แตกต่างจากก่อนเริ่มการเก็บในสภาวะเร่ง ยกเว้นตำรับที่ 16 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา มีความหนาของเม็ดยาเพิ่มขึ้นจากก่อนทำการเก็บไว้ในสภาวะเร่ง ซึ่งเมื่อถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนที่กำลังขยาย 100 เท่า พบการเปลี่ยนแปลงของชั้นยาและชั้นเคลือบฟิล์ม โดยชั้นยาจะซึมผ่านไปในส่วนของชั้นฟิล์ม แสดงว่าชั้นฟิล์มไม่สามารถป้องกันตัวยาไว้ได้ ตัวยาก็มีโอกาสสัมผัสกับความชื้นและดูดความชื้นไว้ ทำให้ขนาดของชั้นฟิล์มขยายใหญ่ขึ้น

การเปรียบเทียบการแตกตัวของตำรับยาเตรียมกับตำรับยาในท้องตลาด เมื่อเก็บไว้ในสภาวะเร่งที่อุณหภูมิ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 พบว่าตำรับยาเตรียมทุกตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา สามารถต้านกรดได้ยกเว้นตำรับที่ 16 ซึ่งได้ผลเช่นเดียวกับก่อนทำการเก็บในสภาวะเร่ง และเมื่อทดสอบการแตกตัวต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 พบว่าทุกตำรับสามารถแตกตัวได้หมดในเวลา 1 ชั่วโมง โดยตำรับที่ 6 และ 13 มีเวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้นจากก่อนเริ่มทำการเก็บในสภาวะเร่ง เช่นตำรับที่ 13 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยาบรรจุในขวดแก้วสีชา ซึ่งประกอบไปด้วย Dibasic calcium phosphate anhydrous: Lactose anhydrous: β -Cyclodextrin: Talcum: MCC PH 102 ในอัตราส่วน 0: 25: 5: 0: 1.5 เวลาในการแตกตัวของยาเพิ่มขึ้นจาก 11 เป็น 21 นาที เนื่องจากเมื่อนำเม็ดยาผ่าตัดขวางพบว่ามียาเม็ดที่ฟิล์มเอนเทอร์ิกมีความเหนียว ซึ่งความเหนียวของฟิล์ม เมื่อนำไปทดสอบการแตกตัวอาจทำให้ส่วนที่เป็นฟิล์มหุ้มตัวยาและติดยาของหลอดทดสอบ ส่งผลให้เวลาในการแตกตัวของยานานขึ้น เมื่อนำตำรับยาเตรียมและตำรับยาในท้องตลาดที่เก็บไว้ในสภาวะเร่ง ทดสอบการละลายพบว่าตำรับยาเตรียมทั้ง 5 ตำรับ ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา เมื่อทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ไม่พบว่ามีตัวยาถูกปลดปล่อยออกมา ยกเว้นตำรับที่ 13 และ 16 มีเม็ดยาบางเม็ดที่เกิดการแตกตัวและตัวยาถูกปลดปล่อยออกมา ดังภาพที่ 28 (ก) และ (ข) ซึ่งอาจเกิดจากสารเคลือบเอนเทอร์ิกที่เคลือบเม็ดยาไม่เพียงพอ ชั้นฟิล์มมีความหนาบางไม่เท่ากัน ทำให้ส่วนที่เคลือบฟิล์มบาง สารละลายจึงซึมผ่านและทำให้ยาถูกปลดปล่อยยาออกมา แต่เมื่อทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ที่เวลา 45 นาที พบว่าทุกตำรับสามารถปล่อยยาได้ใกล้เคียงกัน เมื่อเปรียบเทียบตำรับยาก่อนและหลังการเก็บในสภาวะเร่ง พบว่าการปลดปล่อยยาของตำรับยาเตรียมที่บรรจุใน

ขวดแก้วสีชาและแผงสตริปมีลักษณะการปลดปล่อยที่ไม่แตกต่างจากก่อนทำการศึกษาความคงสภาพในระยะเร่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง ทดสอบลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาทั้ง 5 คำรับ โดยสังเกตจากลักษณะภายนอกและการผ่าตัดขวางของเม็ดยา ผลที่ได้แสดงให้เห็นว่าเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาที่มีความคงสภาพมากกว่าเม็ดยาที่บรรจุในแผงสตริป และทุกคำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา มีความคงสภาพมากกว่าที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา โดยคำรับที่ 13 และ 16 ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยาพบว่าเม็ดยามีลักษณะบวม มีขนาดใหญ่กว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดยาเริ่มต้น แต่เมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดยาที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่าเม็ดยามีลักษณะปกติ ซึ่งการบวมของเม็ดยาและรอยแตกของฟิล์มเอนเทอริกเกิดจากความชื้นซึมผ่านชั้นฟิล์มเข้าไปทำให้ยาโซเดียมคลอไรด์โปรเพทที่ไวต่อความชื้นสามารถดูดความชื้นและทำให้เม็ดยามีขนาดใหญ่ขึ้นและฟิล์มปริแตกได้ในที่สุด และเมื่อพิจารณาจากประสิทธิภาพของการเคลือบฟิล์มพบว่าคำรับที่ 13 และ 16 มีประสิทธิภาพของการเคลือบฟิล์มต่ำเพียงร้อยละ 86.2 และ 68.8 ตามลำดับ ทำให้ชั้นฟิล์มอาจมีความบางและหนาไม่สม่ำเสมอส่งผลให้ความชื้นซึมผ่านชั้นฟิล์มได้ แต่เมื่อเพิ่มการเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา พบว่าสามารถป้องกันความชื้นได้และเม็ดยามีขนาดปกติ แสดงว่าการเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยาสามารถป้องกันความชื้นได้ดีกว่าการเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 ของน้ำหนักเม็ดยา เมื่อทดสอบความแข็งและความหนาของเม็ดยาพบว่าทุกคำรับที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตริปเมื่อเก็บไว้ในอุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 เดือน ความแข็งและความหนาของเม็ดยาไม่แตกต่างจากก่อนทำการศึกษาในระยะยาว ส่วนการหาปริมาณด้วยยาสำคัญพบว่าทุกคำรับมีปริมาณด้วยยาสำคัญผ่านเกณฑ์มาตรฐานตามที่กำหนดในเกสซ์คำรับ BP 2004 โดยทุกคำรับมีความสม่ำเสมอของด้วยยาสำคัญผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานตามที่กำหนดในเกสซ์คำรับ USP 30

การเปรียบเทียบการแตกตัวของคำรับยาเตรียมกับคำรับยาในท้องตลาด เมื่อศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 เดือน พบว่าทุกคำรับที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 6 และ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยาสามารถต้านกรดได้ ยกเว้นคำรับที่ 16 ซึ่งได้ผลเช่นเดียวกับก่อนทำการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว และเมื่อทดสอบการแตกตัวต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ทุกคำรับสามารถแตกตัวหมดภายในเวลา 1 ชั่วโมง โดยคำรับที่ 6 ใช้เวลาในการแตกตัวนานที่สุด ทั้งนี้เนื่องจากคำรับที่ 6 ที่ประกอบไปด้วยสารช่วยในคำรับ Dibasic calcium phosphate anhydrous: Lactose anhydrous: β -Cyclodextrin: Talcum: MCC PH 102 ในอัตราส่วน 15: 15: 0: 0: 1.5 มีความแข็งของเม็ดยามากที่สุดทำให้แกรนูลจับตัวกันแน่นกว่าคำรับอื่นๆ เมื่อทดสอบเวลาในการแตกตัวจึงทำให้แตกตัวได้ช้าที่สุด และพบว่าคำรับที่ 6 และ 13 เม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้วสีชาและแผงสตริป มีเวลาในการแตกตัวที่เพิ่มขึ้นจากก่อนทำการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว เช่นคำรับที่ 6 ที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา การแตกตัวของยาในแผงสตริปเพิ่มขึ้นจาก 17 เป็น 29 นาที อาจเนื่องจากเม็ดยาที่บรรจุในแผงสตริปมีบางเม็ดที่ขึ้น มีลักษณะแข็ง ฟิล์มเอนเทอริกมีความเหนียว ซึ่งทำให้การแตกตัวของยาต้องใช้เวลาเพิ่มขึ้น และจากคุณสมบัติของสารช่วยในคำรับเช่น Dibasic calcium phosphate anhydrous ซึ่งเมื่อเก็บทิ้งไว้ทำให้เม็ดยาที่มีความแข็งเพิ่มขึ้น แต่ทุกคำรับที่ปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยายกเว้นคำรับที่ 16 สามารถแตกตัวได้ในเวลานี้น้อยกว่าคำรับยาในท้องตลาด ซึ่งเมื่อนำคำรับยาเตรียมและคำรับยาใน

ห้องตลาดที่เก็บศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาวครบ 12 เดือนมาทดสอบการละลาย พบว่าตำรับยาเตรียม ทั้ง 5 ตำรับ ที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา เมื่อทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ไม่พบว่ามียาถูกปลดปล่อยออกมา ยกเว้นตำรับที่ 16 โดยพบว่าเม็ดยามีการแตกตัวและด้วยาถูกปลดปล่อยออกมา ดังภาพที่ 31 (ก) และ (ข) เมื่อพิจารณาจากประสิทธิภาพในการเคลือบพบว่าตำรับที่ 16 มีประสิทธิภาพของการเคลือบเพียงร้อยละ 65.7 ซึ่งแสดงว่าสารเคลือบเอนเทอริกอาจเคลือบเม็ดยาไม่เพียงพอ ชั้นฟิล์มมีความหนาบางไม่เท่ากันทำให้ส่วนที่เคลือบฟิล์มบาง สารละลายจึงซึมผ่านชั้นฟิล์มและด้วยาถูกปลดปล่อยออกมา และเมื่อทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ดังภาพที่ 31 พบว่าในช่วง 20 นาทีแรกตำรับที่ 6 มีการปลดปล่อยยาออกมาได้น้อยกว่าตำรับอื่นๆ อาจเนื่องจากตำรับที่ 6 มี Dibasic calcium phosphate anhydrous เป็นสารช่วยในตำรับที่เป็นสารที่ไม่ละลายน้ำและตำรับที่ 6 มีความแข็งของเม็ดยามากที่สุด ทำให้ยาถูกปลดปล่อยได้ช้าที่สุด และเมื่อเปรียบเทียบตำรับยาเตรียมกับตำรับยาในห้องตลาด พบว่าเม็ดยาที่บรรจุในขวดแก้ว สีชาและแผงสตรีปมีลักษณะการปลดปล่อยยาในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ในช่วง 20 นาที เร็วกว่าตำรับยาในห้องตลาดและที่เวลา 45 นาที มีการปลดปล่อยยาออกมาได้ใกล้เคียงกับตำรับยาในห้องตลาด การปลดปล่อยยาได้เร็วเนื่องจากตำรับยาเตรียมใช้สารเคลือบ Eugragit® L100-55 ที่สามารถละลายได้ที่ pH 5.5 ขึ้นไป ดังนั้นเมื่อทดสอบในสารละลาย 0.1 M HCl แล้วนำไปทดสอบต่อในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ทำให้พอลิเมอร์ละลายและยาถูกปลดปล่อยออกมาได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ตำรับยาในห้องตลาดมีลักษณะเคลือบด้วยพอลิเมอร์ 2 ชั้น ดังรูปที่ 33 โอกาสที่ด้วยาสัมผัสน้ำแล้วละลายออกมาจึงเป็นไปได้ช้ากว่าตำรับยาเตรียมซึ่งมีการเคลือบด้วยพอลิเมอร์ชั้นเดียวก็เป็นได้ เมื่อเปรียบเทียบตำรับยาก่อนและหลังการศึกษาความคงสภาพในระยะยาว ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง พบว่าการปลดปล่อยยาของตำรับยาเตรียมที่บรรจุในขวดแก้ว สีชาและแผงสตรีปมีลักษณะการปลดปล่อยที่ไม่แตกต่างจากก่อนทำการศึกษาความคงสภาพในระยะยาวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปได้ว่าการพัฒนาเม็ดยาเม็ดโซเดียมวาเลโปรเอทให้มีความคงสภาพที่ดี สามารถทำได้ดังนี้

1. กระบวนการผลิตด้วยวิธีการดกตรง เพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้ด้วยาสัมผัสกับความชื้น และในกระบวนการผลิตทุกขั้นตอนต้องควบคุมให้ความชื้นสัมพัทธ์ไม่เกินร้อยละ 50 เพื่อให้ด้วยามีความคงสภาพที่ดี
2. เลือกชนิดและปริมาณของสารช่วยในตำรับที่สามารถลดปริมาณการดูดความชื้นของยา โดยเลือกจากคุณสมบัติของสารช่วยในตำรับ เช่น Dibasic calcium phosphate anhydrous และ Lactose anhydrous เป็นสารที่มีความชื้นต่ำ, β -Cyclodextrin เป็นสารที่ไม่ดูดความชื้น เป็นต้น นอกจากนี้ต้องคำนึงถึงปริมาณของสารช่วยในตำรับด้วย ซึ่งจากงานวิจัยครั้งนี้พบว่าหากใช้ปริมาณของ MCC PH102 ในปริมาณที่มากเกินไป จะส่งผลให้เม็ดยาเกิดการเปลี่ยนแปลงสีได้
3. เลือกชนิดของสารเคลือบเอนเทอริกและชนิดของพลาสติกไซเซออร์ ซึ่งเลือกใช้ Eudragit® L100-55 เป็นสารเคลือบเอนเทอริกโดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์เพื่อหลีกเลี่ยงเม็ดยาสัมผัสกับน้ำ และการใช้ Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซออร์ สามารถเพิ่มความคงสภาพให้กับยาเตรียมได้ โดยการเคลือบฟิล์มเอนเทอริกสามารถช่วยป้องกันความชื้นและสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านตามเกณฑ์ตำรับ นอกจากนี้การเคลือบเม็ดยาด้วยปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นทำให้ความสามารถในการต้านกรดเพิ่มขึ้น โดยพบว่าการเคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยาโดยไม่เคลือบฟิล์มรองพื้น ทำให้ตำรับยาเตรียมไม่ละลายในกรดแก่และปลดปล่อยยาในสารละลาย Phosphate buffer pH 6.8 ได้เร็วกว่าตำรับยาในห้องตลาดที่นำมาทดสอบ ซึ่งอาจเกิดจากการ

เลือกใช้สารเคลือบฟิล์มแอนเทอริคที่มีคุณสมบัติการละลายใน pH ที่แตกต่างกัน และคุณสมบัติของสารช่วยในตำรับ เช่น Lactose anhydrous เป็นสารที่ละลายน้ำได้ดี หรือการใช้ β -Cyclodextrin เป็นสารเพิ่มการละลายของยา นอกจากนี้ลักษณะเม็ดยาของตำรับยาในท้องตลาดมีชั้นเคลือบที่แข็งและมีความหนาของชั้นฟิล์มมากกว่าตำรับยาเตรียมทำให้ตำรับยาในท้องตลาดด้วยถูกปลดปล่อยออกมาได้ช้ากว่า

4. การเลือกบรรจุภัณฑ์ที่สามารถป้องกันความชื้นได้ดี โดยเมื่อศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะเร่งเป็นเวลา 6 เดือนและศึกษาความคงสภาพของยาในระยะยาว เป็นเวลา 12 เดือน พบว่าทุกตำรับที่เคลือบด้วยปริมาณพอลิเมอร์ร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักเม็ดยา บรรจุในขวดแก้วสีชา มีความคงสภาพทางกายภาพและทางเคมีของยาที่ดี เช่น มีปริมาณตัวยาสัญคัญผ่านตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดใน BP 2004 การแตกตัวและการละลายของยาไม่แตกต่างจากก่อนการศึกษาความคงสภาพ เป็นต้น

ข้อเสนอแนะ

1. จากการศึกษาความคงสภาพของยาพบว่าเม็ดยาโซเดียมวาลโปรเอทที่บรรจุในขวดแก้วสีชา มีความคงสภาพทางกายภาพและเคมีที่ดี แต่อาจไม่สะดวกต่อผู้ใช้ยาในการพกพาและเมื่อทำการเปิดขวดใช้แล้ว การเปิดปิดฝาทำให้ความชื้นเข้าไปในขวดและสัมผัสกับเม็ดยา ส่งผลให้ยาเสื่อมสภาพได้ ดังนั้นควรศึกษาบรรจุภัณฑ์แบบบิสเตอร์ในรูปแบบบอลูมิเนียม-อลูมิเนียม ที่มีคุณสมบัติป้องกันความชื้นได้ดีและสามารถพกพาได้สะดวก
2. วิธีการวิเคราะห์ด้วยสำคัญ โดยใช้ HPLC เป็นวิธีที่พัฒนาขึ้นมา ซึ่งยังไม่สามารถหาสารเสื่อมสลายที่เกิดขึ้นได้ จึงควรพัฒนาวิธีวิเคราะห์สารเสื่อมสลายเพื่อให้มั่นใจว่าเกิดสารเสื่อมใด