

บทที่ 5

สรุปผล อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) เพื่อเตรียมและประเมินยาเม็ด Dextrometorphane ชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก โดยใช้เรซินในชื่อการค้า Amberlite® IRP-69 เป็นองค์ประกอบในตำรับ ทำหน้าที่หลักเป็นสารช่วยแตกตัวในระบบนำส่งยา และมีการศึกษาว่าสามารถกลบรสชาติอื่นไม่พึงประสงค์ของยาได้ ในการวิจัยนี้พัฒนาออกมาในรูปยาเม็ดแตกตัวเร็วหรือรู้จักกันในนาม Oral Disintegrating Tablets (ODTs) ซึ่งเป็นที่น่าสนใจในช่วง 4 - 5 ปีที่ผ่านมา ดังนั้นในการวิจัยนี้วัตถุประสงค์หลักเน้นในการนำเรซิน หรือ Amberlite® IRP-69 มาเป็นสารช่วยแตกตัวในตำรับ เพื่อให้ได้คุณสมบัติตามข้อกำหนดของยาในรูปแบบ ODTs ดังกล่าวไว้แล้วในบทที่ 1 สำหรับการวิจัยสามารถแบ่งเป็น 3 ตอนด้วยกัน คือ การบรรจุยา Dextrometorphane ลงในเรซิน การตั้งตำรับและพัฒนาสูตรตำรับ ท้ายสุดจะเป็นการประเมินสูตรตำรับในการเป็นยาในรูปแบบ ODTs ผลของการวิจัยในส่วนการบรรจุยาเดกซ์โตรเมโทเฟนลงในเรซิน กล่าวโดยสรุปได้ว่า วิธีที่ใช้ในการบรรจุลงในเรซินที่เหมาะสมในการเตรียมคือ Batch method จะทำให้ได้เรซินที่มียาอยู่อย่างสม่ำเสมอ การเตรียมนั้นจะต้องทำการวิเคราะห์หาปริมาณยาที่เริ่มต้นและเหลือจากการเตรียม เพื่อที่หาทราบปริมาณยาที่แน่นอนในการบรรจุลงเรซิน โดยใช้วิธีการวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 278 นาโนเมตรเทียบกับกราฟมาตรฐาน ดังผลในภาพที่ 10-11 ของบทที่ 4 ระยะเวลาในการบรรจุมีผลต่อปริมาณยาและความสามารถในการบรรจุ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณของเรซินในการบรรจุ โดยยาจะบรรจุในเรซินอย่างอึดตัวในเวลา 27 ชั่วโมง ในส่วนการคำนวณปริมาณยาที่สามารถบรรจุได้ในเรซินพบว่าความสามารถในการบรรจุยาของเรซินคือ 81.92 % หรือ 0.82/g โดยการพัฒนานำเรซินมาเป็นส่วนประกอบในตำรับในปริมาณ 41.34 มิลลิกรัม เพื่อให้ได้ปริมาณยาเดกซ์โตรเมโทเฟน 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด

เมื่อนำมาพัฒนาเป็นเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบ ODTs วัตถุประสงค์หลักของการพัฒนาเพื่อให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติในการแตกตัวที่เร็วโดยทั่วไปไม่เกิน 60 วินาที และมีความแข็งที่เหมาะสมโดยประมาณ 4 กิโลกรัม เพื่อสะดวกในการขนส่ง ป้องกันการเสียหายขณะเดินทาง ดังนั้นการตั้งตำรับจึงเริ่มต้นด้วยการพิจารณาเลือกสารเคมีที่ให้ความแข็ง การแตกตัว และรสชาติได้เหมาะสมกับตำรับ ซึ่งรสชาติเป็นสิ่งที่ควรพิจารณา ของการพัฒนาในรูปแบบนี้ ในการวิจัยนี้จะใช้การเตรียมโดยการตอกลงหรือ Direct Compression เนื่องจากเป็นการเตรียมที่มีวิธีการที่ไม่ยุ่งยาก การพัฒนาตำรับจะกล่าวไว้ในตอนที่ 2 บทที่ 4 เริ่มต้นการพัฒนาตำรับยานี้ ตั้งเป้าหมายที่ความแข็งของเม็ดยาเป็นอันดับแรก โดยจะให้มีความแข็งประมาณ 4 กิโลกรัม ซึ่งเพียงพอต่อการขนส่ง และ

รบกวนการแตกตัวของยาน้อยที่สุด คำรับแรกจะทดลองสูตรโดยใช้สารช่วยแตกตัวยิ่งยวด คือ Explotab® และสารอื่นๆในคำรับที่ให้ความหวาน คือ Mannitol และ Tablettose® 80 พบว่าความแข็งแรงของเม็ดยาที่วัดได้มีค่าน้อย นอกจากนั้นแล้วยังเกิดปัญหา Capping จากนั้นจึงมีการพัฒนาสูตรเพื่อแก้ไขปัญหาเรื่องความแข็ง และ Capping โดยปรับลดปริมาณ Magnesium stearate ลดน้ำหนักเม็ดยาลง และเพิ่ม Icing sugar ในคำรับ ที่มีการเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของ Icing sugar ระหว่าง Icing sugar บริษัทที่ 1 และ บริษัทที่ 2 พบการวิจัยดังแสดงในภาพที่ 15 Icing sugar บริษัทที่ 1 จะให้ความแข็งแรงมากกว่า Icing sugar บริษัทที่ 2 ที่แรงตอกทุกแรง แต่ยังไม่ใช่เพียงพอตามที่ตั้งเป้าหมายไว้ จึงทำการเปลี่ยนแปลงชนิดของสารเพิ่มปริมาณ ระหว่าง Tablettose® 80 และ Super-tab® ซึ่งมีคุณสมบัติในการตอกตรง พบว่า Super - tab® จะให้ความแข็งแรงที่มากกว่า Tablettose® ดังแสดงในภาพที่ 16 ทั้งนี้เนื่องจาก Supertab เป็น lactose ที่อยู่ในรูปแบบ spray dried ซึ่งมีรูปร่างทรงกลม ทำให้มีความสามารถเกาะติดกันและเพิ่มความแข็งแรงได้ดีกว่า Tablettose ซึ่งเป็น lactose ในรูปแบบของ agglomerated α -lactose ซึ่งไม่อยู่ในรูปทรงกลมดังนั้นจึงเลือกใช้ Super - tab® มาเป็นสารเพิ่มปริมาณในการพัฒนา

ดังนั้นสามารถสรุปองค์ประกอบของสูตรคำรับที่ดีคือประกอบด้วย Mannitol, Icing sugar, Magnesium stearate และ Super-tab® จึงทำการศึกษาผลของเรซิน และเรซินต่อความแข็งแรงของเม็ดยา ดังแสดงในภาพที่ 17 พบว่า คำรับที่มีเรซินเป็นส่วนประกอบมีความแข็งแรงมากกว่าคำรับที่ไม่มีเรซินเป็นส่วนประกอบ เนื่องจากอนุภาคของยาในเรซินรบกวนความแข็งแรงของเม็ดยา ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการพัฒนารูปแบบยาต่อไป แม้ว่าความแข็งแรงที่ได้จากคำรับเรซินจะเพียงพอแล้วก็ตาม การพัฒนาในลำดับต่อไป โดยการเพิ่มน้ำหนักของเม็ดยา การเร่งสารในคำรับก่อนที่จะนำมาทำเป็นยาเตรียม และการเพิ่ม Avicel® PH 102 ในคำรับ พบว่าทั้ง 3 วิธีสามารถเพิ่มความแข็งแรงของเม็ดยาได้ การเพิ่ม Avicel® ทำให้ความแข็งแรงของยาเม็ดเพิ่มขึ้นเนื่องจากคือ microcrystalline cellulose เป็นสารเพิ่มปริมาณที่มี pressure hardness profile สูงที่สุดในกลุ่มสารเพิ่มปริมาณการเพิ่มแรงตอก จะเพิ่มความแข็งแรงของยาเม็ดอย่างมากเนื่องจากการเปลี่ยนแปลง deformity ของ microcrystalline cellulose โดยเฉพาะการเพิ่ม Avicel® PH 102 ในคำรับจะทำให้ความแข็งแรงเพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยมีลักษณะการเพิ่มขึ้นของความแข็งแรงแบบแปรผันตรงทั้งคำรับที่เป็นเรซินและเนซเนต ดังแสดงในภาพที่ 17-18 แต่ด้วยข้อจำกัดของยาในรูปแบบ ODTs ที่ควรมีรสชาติและการละลายที่ดี ดังนั้นการเติม Avicel® PH 102 ในคำรับจึงมีการจำกัด เนื่องจาก Avicel® PH 102 ไม่ละลายในน้ำและให้รสชาติไม่ดี ดังนั้น ปริมาณของ Avicel® PH 102 ที่เหมาะสมในการให้ความแข็งแรง คือ 25% ในขั้นตอนสุดท้ายผลการทดลองสามารถตั้งคำรับเพื่อให้ได้ ODTs ที่เหมาะสมในสูตรคำรับจะประกอบไปด้วย Mannitol 10%, Icing sugar 10%, Avicel® PH 102 25%, Magnesium stearate 0.5%, Resinate

41.34 mg ที่ให้ Dextromethorphan hydrobromide 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด หรือ Resin 26.34 mg และ Dextromethorphan hydrobromide 15 มิลลิกรัม ปรับน้ำหนักของเม็ดยาให้ได้ 350 มิลลิกรัมด้วย Super-tab®

เมื่อนำยาเม็ดที่ตั้งดำรับมาทำการประเมิน ซึ่งกล่าวไว้ในตอนที่ 3 ของบทที่ 4 การประเมินจะเป็นการเปรียบเทียบระหว่างตำรับยาที่มีส่วนประกอบในตำรับเหมือนกัน แตกต่างกันที่ยาในตำรับ โดยตำรับหนึ่งจะถูกบรรจุในเรซิน เรียกว่า เรซินेट ส่วนอีกตำรับหนึ่งยาไม่ถูกบรรจุในเรซิน มีเพียงเรซินทำหน้าที่เป็นสารช่วยแตกตัวเท่านั้น ทำให้ทั้งสองตำรับมีความแตกต่างกัน ดังนั้นการประเมินทำตามหัวข้อต่างๆ ได้แก่ ความแข็ง ความหนา ความกร่อน ความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยา น้ำหนัก การแตกตัว การปลดปล่อยยา ปริมาณตัวยาสำคัญ เวลาในการดูดน้ำ และอัตราเร็วในการดูดน้ำ ซึ่งแสดงในตารางที่ 6 และภาพที่ 19 พบว่า ตำรับยาเม็ดที่มีเรซินเป็นองค์ประกอบ มีความแข็งแรงมากกว่าตำรับเรซินेटเล็กน้อย ส่งผลให้มีความกร่อนน้อยกว่า ในขณะที่เวลาในการแตกตัวน้อยกว่า นอกจากนั้นแล้วตำรับเรซินใช้เวลาในการเปียกน้ำน้อยกว่าตำรับ Resinate ส่งผลถึงอัตราเร็วในการเปียกน้ำที่น้อยกว่า ผลการทดลองที่ได้เป็นการยืนยันถึงคุณสมบัติของเรซินในการเป็นสารช่วยแตกตัว ในส่วนผลของความหนา ความยาวเส้นผ่านศูนย์กลาง น้ำหนัก และปริมาณตัวยาสำคัญไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละตำรับ คุณสมบัติข้อหนึ่งของ ODTs ที่สำคัญ คือ มีเวลาในการแตกตัวไม่เกิน 60 วินาที ซึ่งตำรับเรซินและเรซินेटมีเวลาในการแตกตัว เท่ากับ 13.83 และ 20.67 วินาที ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์กำหนด ในส่วนความแข็งแรงตำรับเรซินและเรซินेटมีความแข็งแรง เท่ากับ 4.02 และ 3.80 กิโลกรัม ถือว่ามีความแข็งแรงที่เหมาะสม ผลการประเมินแสดงในตารางที่ 5 ในด้านการปลดปล่อยยาพบว่า ตำรับที่มีเรซินมีอัตราการปลดปล่อยเร็วกว่าตำรับเรซินेट โดยเฉพาะในช่วง 1 ชั่วโมงแรก หลังจากนั้นการปลดปล่อยยาอยู่ในอัตราที่ใกล้เคียงกัน และตั้งแต่ชั่วโมงที่ 3 มีอัตราการปลดปล่อยที่คงที่ โดยที่ 6 ชั่วโมงการปลดปล่อยของยาในตำรับเรซินेटมีค่าเฉลี่ย 79 % ตำรับเรซินมีค่าเฉลี่ย 83 % ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติการที่ยาปลดปล่อยไม่ครบ 100 % เนื่องมาจากมีสมดุลระหว่าง เรซินในรูปอิสระและเรซินेट จากการทดลองพบว่าการปลดปล่อยยาทั้งรูปแบบเรซินและเรซินेटเป็นแบบ sustained release เนื่องจากในรูปแบบเรซินเมื่อยาละลายจะมีการดูดซับไว้ในเรซินเนื่องจากการแลกเปลี่ยนไอออนระหว่างประจุยาและหมู่แลกเปลี่ยนไอออนทำให้มีการปลดปล่อยยาเป็นแบบออกฤทธิ์เนิ่น ในขณะที่เรซินेटซึ่งเป็นการจับยาไว้ในเรซินแล้วจะปลดปล่อยยาออกมาซึ่งทำให้การปลดปล่อยยาเป็นแบบออกฤทธิ์เนิ่นได้ซึ่งผลการทดลองคล้ายคลึงกันกับผลการทดลองของการปลดปล่อยยาออกจากเรซินและเรซินेटในยา dextromethorphan, ondansetron และ metformin

การหาปริมาณตัวยาสำคัญในรูปแบบยาเตรียมจำเป็นต้องมีการแยกสารอื่นๆในตำรับที่รบกวนการวิเคราะห์หาปริมาณยาด้วยวิธีต่างๆ ได้แก่ การกรอง เป็นต้น หากสารละลายในตัวทำละลาย และกรองผ่านไม้ได้จำเป็นต้องใช้วิธีอื่นๆ ในการวิเคราะห์ สำหรับในรูปแบบที่มีการพัฒนานี้ สารในตำรับที่ไม่ละลายน้ำกำจัดออกโดยการกรอง และสารที่ละลายในน้ำที่เป็นตัวทำละลายในการวิเคราะห์ ไม่รบกวนการวิเคราะห์ ด้วยการวัดการดูดกลืนแสง เนื่องจากโครงสร้างไม่มีหมู่ Chromophore รวมทั้งทำการยืนยันโดยการวัด spectrum ของสารต่างๆ จากการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับเรซินและเรซินेटพบว่ามีความสำคัญเท่ากับ 98.72% และ 101.13% ตามลำดับ นอกจากนี้เพื่อเป็นการยืนยันถึงหน้าที่และกลไกของเรซินในการเป็นสารช่วยแตกตัวในตำรับจะทำการศึกษารูปร่างของเม็ดยาที่เปียกน้ำ ดังภาพที่ 22 พบว่ามีกลไกการเป็นสารช่วยแตกตัวแบบการพองตัว ซึ่งมีค่าความสามารถในการพองตัวที่ 167% W/W

เมื่อนำยาเม็ด Dextromethorphan hydrobromide ในรูปแบบ Resin และ Resinate ไปทดสอบความขม โดยใช้กลุ่มควบคุมคือ ไม้ได้รับยาเม็ดทั้ง 2 รูปแบบซึ่งพบว่าผู้ทดสอบไม่มีความรู้สึกขมใดๆ ในทุกอาสาสมัครที่ทดสอบ สำหรับผลของยาเม็ด Dextromethorphan hydrobromide ในรูปแบบ Resin และ Resinate แสดงได้ในตารางที่ 7 จากผลการทดลองพบว่าตำรับ Resin จะให้รสชาติขมตั้งแต่เม็ดยาสัมผัสกับลิ้นและมีความขมเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่อมยาเม็ด ขณะที่ตำรับ Resinate ไม่พบว่ามึรสขม พบเพียงรสขมเพียงเล็กน้อยหลังจากอมยาเม็ดที่เวลา 2 นาที สำหรับความรู้สึกหลังใช้ยาเม็ดจะมีรสฝาด และสากติดลิ้นเนื่องมาจากสารในตำรับที่ไม่ละลายในน้ำโดยเฉพาะตำรับที่เป็นเรซิน

สรุปการวิจัยได้ว่า การเตรียมยาในรูปแบบ ODTs เพื่อให้ได้คุณสมบัติที่เหมาะสม โดยเฉพาะการแตกตัวนั้น เรซินสามารถนำมาใช้ได้ นอกจากนั้นแล้วยังมีคุณสมบัติในการควบคุมการปลดปล่อยยา และมีการรายงานที่สามารถกลบรสชาติอันไม่พึงประสงค์ของยาได้ ซึ่งจากข้อดีดังกล่าวเป็นจุดเด่นในการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก และผู้ที่มีปัญหาด้านการกลืน จากการพัฒนาและประเมินสูตรตำรับที่ได้พบว่าเข้าเกณฑ์ในการเป็น ODTs ซึ่งตรงตามวัตถุประสงค์ของการทำการวิจัยในครั้งนี้