



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาและประเมินตำรับยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งใน
หลอดพลาสติกสำหรับเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบาก

Development and evaluation of carvedilol lyophilization in
plastic straw for children and dysphagia patients

โดย

นสภ.นฤปดี	นฤคนธ์	รหัส 58210064
นสภ.กานต์รวี	สุทนต์วิริสรณ์	รหัส 58210230
นสภ.วรัญญา	ภูทอง	รหัส 58210277

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2562

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาและประเมินตำรับยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งใน
หลอดพลาสติกสำหรับเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบาก

Development and evaluation of carvedilol lyophilization in
plastic straw for children and dysphagia patients

โดย

นสภ.นฤปดี นฤคนธ์	รหัส 58210064
นสภ.กานต์รวี สุทธิวิริสรค์	รหัส 58210230
นสภ.วรัญญา ภูทอง	รหัส 58210277

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2562

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

ในปัจจุบันปัญหาการใช้ยา (drug-related problem) เป็นปัญหาหนึ่งที่สำคัญทางสาธารณสุขที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาด สาเหตุประการหนึ่งที่สำคัญคือการไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา (non adherence) ซึ่งมีสาเหตุหลายประการ เช่น ลืมรับประทานยาตามที่กำหนด, หยุดรับประทานยาเนื่องจากคิดว่าหายจากภาวะของโรคแล้ว, รับประทานยาแล้วรู้สึกแย่มากกว่าเดิม, รับประทานยาหลายตัวมากเกินไปทำให้ไม่อยากรับประทานยา, ยาบริหารได้ลำบาก ซึ่งผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยสูงอายุมักมีปัญหาดังกล่าวเป็นจำนวนมาก ทั้งในแง่ของรสชาติยาที่ไม่เป็นที่ถูกใจของเด็กและรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่บริหารยากเนื่องจากภาวะการกลืนที่ผิดปกติทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยสูงอายุเนื่องจากภาวะกลืนลำบากจากการศึกษานี้การคิดค้นรูปแบบเภสัชภัณฑ์รูปแบบใหม่โดยรับประทานยาผ่านทางหลอดพลาสติกทำให้สามารถลดปัญหาดังกล่าวที่อาจจะเกิดขึ้นได้ คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่างานวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์และสามารถนำไปประยุกต์ใช้พัฒนาสูตรตำรับยาและรูปแบบเภสัชภัณฑ์ในท้องตลาดเพื่อให้สามารถลดปัญหาการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบากได้ต่อไปในอนาคต

คณะผู้จัดทำ

1. นสภ.นฤปดี นฤคนธ์ รหัส 58210064
2. นสภ.กานต์รวี สุทธรวิศรีสรรค์ รหัส 58210230
3. นสภ.วรัญญา ภูทอง รหัส 58210277

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ประจำปี 2562

เรื่อง การพัฒนาและประเมินตำรับยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก
สำหรับเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบาก

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | |
|------------------------------|---------------|
| 1. นสภ.นฤบดี นฤคนธ์ | รหัส 58210064 |
| 2. นสภ.กานต์วี สุทธิวีร์สรค์ | รหัส 58210230 |
| 3. นสภ.วรัญญา ภูทอง | รหัส 58210277 |

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภก.อ.วัชรพงษ์ แจ่มสว่าง
2. ภญ.อ.ดร.อาภา เพชรสัมฤทธิ์

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันมี ผู้ป่วยเด็ก และผู้ป่วยสูงอายุเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก ซึ่งมักจะมีปัญหาการใช้ทานยาจากการไม่ให้ความร่วมมือหรือมีปัญหากลืนลำบาก ทำให้เป็นปัญหาในการใช้ยาเป็นอย่างมาก เนื่องจากตำรับยาและรูปแบบเภสัชภัณฑ์ในท้องตลาดหลายชนิดมีข้อจำกัดซึ่งทำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวข้างต้นไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา ส่งผลนำไปสู่ความล้มเหลวในการรักษาได้ วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือ ต้องการพัฒนารูปแบบเภสัชภัณฑ์รูปแบบใหม่โดยรับประทานยาทางหลอดพลาสติกทำให้สามารถลดปัญหาดังกล่าวที่อาจจะเกิดขึ้นได้

ผลการทดลองพบว่าสูตรตำรับที่ประกอบด้วย sucrose 20% และ mannitol 5% มีลักษณะทางกายภาพของตำรับที่ดี มีลักษณะของผลิตภัณฑ์หลังการทำการ lyophilization เป็น cake ภายในหลอดอย่างสมบูรณ์เมื่อเปรียบเทียบกับสัดส่วนอื่น ๆ นอกจากนี้เมื่อเติมน้ำสามารถละลายกลับเป็นสารละลายได้ง่าย มีความเหมาะสมในการใช้ในการเป็น bulking agent สำหรับนำส่งยา เมื่อทำการวิเคราะห์ปริมาณยา carvedilol ความแรง 6.25 mg/หลอด ด้วยเครื่อง UV-visible ได้ค่า %Label amount เท่ากับ $101.48 \% \pm 5.47$ ซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนดตามเภสัชตำรับ United States Pharmacopoeia (USP39 NF34) นอกจากนี้เมื่อทำการศึกษาค่า dissolution profile พบว่าผลิตภัณฑ์ที่เตรียมสามารถปลดปล่อยตัวยา carvedilol มากกว่า 96.39 % (n=3) เทียบกับยาเม็ด carvedilol 6.25 mg/tab ได้การปลดปล่อยตัวยา carvedilol เท่ากับ 94.11 % (n=3) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าตำรับยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งมีการปลดปล่อยตัวยาเทียบเท่ายาเม็ดที่อยู่ในรูป commercial product และผ่านตามข้อกำหนด United States Pharmacopoeia (USP39 NF34) จากผลการศึกษาทำให้ได้ต้นแบบของระบบนำส่งยาแบบใหม่เพื่อช่วยผู้ป่วยที่มีปัญหาในการกลืนให้สามารถกลืนยาได้สะดวกขึ้นและยังสามารถกลืนรสขมของตัวยาได้เป็นอย่างดี

อาจารย์ที่ปรึกษา ภก.อ.วัชรพงษ์ แจ่มสว่าง

Senior Project Academic Year 2019

: Development and evaluation of carvedilol lyophilization in plastic straw for children and dysphagia patients

By

- | | | |
|-------------------|----------------|----------|
| 1. Mr. Narubordee | Narukont | 58210064 |
| 2. Miss. Kanravee | Suttaveereesan | 58210230 |
| 3. Miss. Waranya | Phuthong | 58210277 |

Advisors

- | | |
|---------------------|-------------|
| 1. Mr. Watcharapong | Chaemsawang |
| 2. Dr. Arpa | Petchsomrit |

Abstract

At present, there are a large number of young and elderly patients which often has drug related problems. Non-compliance and difficulty swallowing are major drug related problems. Due to the limitations of available pharmaceutical dosage forms resulted in non-compliance and failure treatment in these patients. The goal of this research was to develop a new oral dosage form by plastic straw as a device to decrease this problem.

Formulation which composed of sucrose 20% and mannitol 5% showed good physical properties after lyophilization. It seems completely cake inside plastic straw when compare to other regimens. In addition, when adding water, it can be dissolved easily. Therefore, it is suitable to be used as a bulking agent for drug delivery system of carvedilol. When analyzing the carvedilol dosage of 6.25 mg / tube using UV-visible, the percent label amount was equal to $101.48\% \pm 5.47$, which is in accordance with the United States Pharmacopoeia (USP39 NF34) specification. Moreover, the release studies of the optimal formulation exhibits the release over 96.39 % (n=3), while carvedilol tablet (6.25 mg) provides 94.11 % (n=3). These showed that the release of carvedilol from lyophilized formulation had the same drug release as a commercial tablet, which is in the United States Pharmacopoeia (USP39 NF34) specification requirement. The results of the study provide a prototype of the new drug delivery system to help patients who have difficulty swallowing to swallow the drug more conveniently and can also cover the bitter taste of the drug

Advisor Mr. Watcharapong Chaemsawang

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาจาก ญ.อ.ดร. อาภา เพชรสัมฤทธิ์ และภก.อ.วัชรพงษ์ แจ่มสว่าง ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย ที่คอยให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะตลอดระยะเวลาการทำโครงการวิจัยครั้งนี้ จึงขอกราบขอบพระคุณท่านอาจารย์ทั้งสองท่านเป็นอย่างสูง

ผู้จัดทำโครงการวิจัยขอขอบพระคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพาที่ให้ความเอื้อเฟื้อในการใช้อุปกรณ์ เครื่องมือและสถานที่ในการทำโครงการวิจัยนี้ ทำให้สามารถดำเนินงานวิจัยได้อย่างสะดวก และสำเร็จลุล่วงตามวัตถุประสงค์ของงานวิจัยที่ตั้งเอาไว้

คณะผู้จัดทำ

- | | | |
|----------------|---------------|---------------|
| 1.นสภ.นฤบดี | นฤคนธ์ | รหัส 58210064 |
| 2.นสภ.กานต์รวี | สุทธีวีร์สรณ์ | รหัส 58210230 |
| 3.นสภ.วรัญญา | ภูทอง | รหัส 58210277 |

22 พฤศจิกายน พ.ศ. 2562

สารบัญ

คำนำ	ข
บทคัดย่อ	ค
กิตติกรรมประกาศ	จ
บทที่ 1 บทนำ	1
วัตถุประสงค์	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
สมมติฐาน	4
คำถามงานวิจัย	4
กรอบแนวคิด	4
นิยามศัพท์	5
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	6
การใช้ยาในเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบาก	6
โรคที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การรับรองในการใช้ยา carvedilol	7
ภาวะหัวใจล้มเหลว (Heart failure)	7
โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension)	7
โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบ Impaired left ventricular function	8
carvedilol	8
การทำแห้งแบบเยือกแข็ง (Lyophilization process)	10
สารเคมีที่เกี่ยวข้อง	12
mannitol	12
sucrose	13

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา	14
งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาตำรับยาด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง	14
งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาน้ำตาล และกระบวนการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง	15
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	17
วัสดุอุปกรณ์	17
เครื่องมือ	17
สารเคมี	17
ตอนที่ 1 : ทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของ sucrose และ mannitol	18
การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose	18
การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล mannitol	18
การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose และ mannitol แบบผสม	19
ตอนที่ 2 : ศึกษาและพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งใน vial	20
ตอนที่ 3 : การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการวิเคราะห์	
(Analytical method validation)	23
การหาความจำเพาะ (Specificity)	21
การหาช่วงความเป็นเส้นตรง (Linearity)	21
การหาขีดจำกัดการตรวจหา (Limit of detection)	21
การตรวจสอบความเที่ยง (Precision)	22
การสร้างกราฟมาตรฐาน (Standard curve)	22
ตอนที่ 4 : ศึกษาและพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก	23
ตอนที่ 5 : การทดสอบความสามารถในการละลายของยา (Dissolution test)	24
ตอนที่ 6 : การทดสอบเชิงคุณภาพด้านการบริหารตำรับเข้าสู่ร่างกายและรสชาติของตำรับ	24
บทที่ 4 ผลการวิจัยและวิจารณ์ผลการวิจัย	25

ตอนที่ 1 : ทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของ sucrose และ mannitol	25
การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose	25
การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล mannitol	27
การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose และ mannitol แบบผสม	29
ตอนที่ 2 : ศึกษาและพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งใน vial	31
ตอนที่ 3 : การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการวิเคราะห์	
(Analytical method validation)	33
การหาความจำเพาะ (Specificity)	33
การหาช่วงความเป็นเส้นตรง (Linearity)	38
การหาขีดจำกัดการตรวจหา (Limit of detection)	39
การตรวจสอบความเที่ยง (Precision)	41
การสร้างกราฟมาตรฐาน (Standard curve)	42
ตอนที่ 4 : ศึกษาและพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก	42
ตอนที่ 5 : การทดสอบความสามารถในการละลายของยา (dissolution test)	45
ตอนที่ 6 : การทดสอบเชิงคุณภาพด้านการบริหารตำรับเข้าสู่ร่างกายและรสชาติของตำรับ	47
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย	49
เอกสารอ้างอิง	51

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 : ความชุกของภาวะกลืนลำบากในผู้สูงอายุกลุ่มต่าง ๆ	7
ตารางที่ 2 : สาเหตุของการเกิดภาวะกลืนลำบาก	8
ตารางที่ 3 : น้ำหนักและความเข้มข้นของสารละลาย sucrose และ mannitol แบบผสม	18
ตารางที่ 4 : แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง และเวลาที่ใช้ในการละลายสารกลับจนหมดของน้ำตาล sucrose	24
ตารางที่ 5 : แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง และเวลาที่ใช้ในการละลายสารกลับจนหมดของน้ำตาล mannitol	26
ตารางที่ 6 : แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาล sucrose และ mannitol หลัง การระเหยแห้งแบบเยือกแข็งและเวลาที่ใช้ในการละลายสารกลับจนหมด	28
ตารางที่ 7 : แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณสารในตำรับหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง และเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายสารกลับจนหมดของตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งใน vial	31
ตารางที่ 8 : แสดงค่าการดูดกลืนแสง ณ ความเข้มข้นของ carvedilol ต่าง ๆ จากการศึกษาการหาช่วงความเป็นเส้นตรง	37
ตารางที่ 9 : แสดงค่าการดูดกลืนแสง ณ ความเข้มข้นของ carvedilol ต่าง ๆ จากการศึกษาการหาขีดจำกัดการตรวจหา	39
ตารางที่ 10 : แสดงค่าการดูดกลืนแสงของสารละลาย carvedilol ใน methanol ความเข้มข้น 10 µg/ml ที่ความยาวคลื่น 284.0 nm ในการตรวจสอบความเที่ยง	40
ตารางที่ 11 : แสดงค่าเฉลี่ยปริมาตรน้ำกลั่นที่ใช้ละลายกลับโดยเฉลี่ย และเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายสารกลับจนหมดของตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก	42

ญ

ตารางที่ 12 : แสดงปริมาณตัวยาสำคัญ (mg) และปริมาณตัวยาสำคัญ เทียบกับฉลาก (% labeled amount)	43
ตารางที่ 13 : แสดงผลการวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อย ในหน่วยเปอร์เซ็นต์ (% drug release) ที่เวลา 30 นาที	44

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 : โครงสร้างทางเคมีของ carvedilol	9
รูปที่ 2 : แผนภาพกระบวนการทำแท้งแบบเยือกแข็ง	11
รูปที่ 3 : โครงสร้างทางเคมีของ mannitol	12
รูปที่ 4 : โครงสร้างทางเคมีของ sucrose	14
รูปที่ 5 : แสดงลักษณะทางกายภาพของน้ำตาล sucrose ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ	25
รูปที่ 6 : แสดงลักษณะทางกายภาพของน้ำตาล mannitol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ	27
รูปที่ 7: แสดงลักษณะทางกายภาพของน้ำตาล sucrose และ mannitol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ	29
รูปที่ 8: แสดงลักษณะทางกายภาพของน้ำตาล sucrose, mannitol และยา carvedilol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ	31
รูปที่ 9 : แสดง UV spectrum ของ methanol	33
รูปที่ 10 : แสดง UV spectrum ของสารละลาย sucrose และ mannitol ใน methanol	34
รูปที่ 11 : แสดง UV spectrum ของสารละลาย carvedilol ใน methanol	35
รูปที่ 12 : แสดง UV spectrum ของสารละลาย carvedilol, sucrose และ mannitol ใน methanol	36
รูปที่ 13 : กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ carvedilol และค่าการดูดกลืนแสง	38
รูปที่ 14 : แสดงกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (standard curve)	41
รูปที่ 15 : แสดงลักษณะการขึ้นฟูเป็นชั้นเค้กของน้ำตาล sucrose, mannitol และยา carvedilol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ หลังจากการทำระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก	42
รูปที่ 16 : กราฟความสัมพันธ์ระหว่างเวลาและปริมาณยาสะสมที่ถูกปลดปล่อยในหน่วยเปอร์เซ็นต์ (% cumulative drug release)	45

บทที่ 1

บทนำ

ปัญหาการใช้ยาในเด็ก ผู้สูงอายุ และผู้ป่วยกลืนลำบากเป็นปัญหาหนึ่งที่สำคัญของปัญหาจากการใช้ยา (drug related problem) อันเนื่องมาจากการที่ผู้ป่วยอาจจะไม่มีความร่วมมือในการรักษา (non adherence) ซึ่งเป็นปัญหาหนึ่งที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วย ซึ่งอาจนำไปสู่การให้ผลลัพธ์ทางการรักษาที่ไม่ดีเท่าที่ควรหรือแย่กว่าเดิมได้ โดยผู้ป่วยที่มีปัญหาในเรื่องของความร่วมมือในการรักษา (non adherence) สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ ยกตัวอย่างเช่น ลืมกินยา, หยุดยาเองเมื่อคิดว่าตนเองหายจากอาการเจ็บป่วยแล้ว, รับประทานยาแล้วรู้สึกแย่กว่าเดิม, รับประทานยาหลายตัวเกินไป, ยาบริหารได้ยากหรือผู้ป่วยมีปัญหาด้านการกลืนทำให้ไม่สามารถบริหารยาได้ เป็นต้น

ผู้ป่วยกลุ่มเด็กและผู้สูงอายุเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มักมีปัญหาด้านการให้ความร่วมมือในการรักษา (non adherence) เนื่องจากผู้ป่วยเด็กมีระบบประสาทที่ยังเติบโตไม่สมบูรณ์ รวมทั้งรสชาติของยาที่น่าไม่เป็นที่ถูกใจ ทำให้เด็กปฏิเสธการรับประทานยา ส่งผลให้เกิดผลการรักษาที่ไม่เป็นไปตามที่ต้องการ ส่วนในผู้ป่วยสูงอายุเป็นอีกหนึ่งกลุ่มที่มีปัญหาในเรื่องการให้ความร่วมมือในการใช้ยา (non adherence) เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุมักมีปัญหาในด้านการกลืนเป็นอย่างมาก และมีความเปลี่ยนแปลงทั้งทางกายภาพและระบบการทำงานต่าง ๆ ของร่างกาย รวมทั้งการกลืนโดยการเปลี่ยนแปลงนี้จะเกิดกับลักษณะทางกายวิภาคของศีรษะและลำคอ สรีรวิทยา และกลไกของระบบประสาทที่ควบคุมการกลืน ส่งผลให้ความสามารถของการกลืนในผู้สูงอายุลดลง ทำให้ผู้สูงอายุเกิดภาวะกลืนลำบาก นอกจากนี้แล้วยังมีผู้ป่วยหลายกลุ่มที่ยังสามารถเกิดภาวะกลืนลำบากได้ เช่น ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคทางระบบประสาท ผู้ป่วยโรคจิตเวช โรคที่เกี่ยวข้องกับเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน การรับประทานยาบางชนิด เช่น ยาในกลุ่ม erythromycin, chemotherapy anticholinergic, sedative drug, aminoglycoside, antipsychotic เป็นต้น ปัจจัยภาวะโรคต่าง ๆ และกลุ่มยานี้ ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะกลืนลำบาก ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัญหาในการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย ดังนั้นการออกแบบยารูปแบบใหม่ที่สามารถแก้ปัญหาในด้านการกลืนของผู้ป่วยในกลุ่มดังกล่าวจะมีประโยชน์เป็นอย่างมากที่จะช่วยให้สามารถบริหารยาเข้าสู่ร่างกายได้ ส่งผลให้ประสบความสำเร็จในการรักษา

ยา carvedilol เป็นยาในกลุ่ม non-selective beta blocker ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูง, ภาวะหัวใจล้มเหลว และภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบ impaired left ventricular function ซึ่งยาดังกล่าวมีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นยาตัวอย่างในการพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปแบบใหม่ข้างต้น เนื่องจากผู้ป่วยที่มีการพัฒนาของโรคความดันโลหิตสูงไปสู่ภาวะโรคหลอดเลือดสมองอุดตันหรือภาวะหลอดเลือดสมองแตกจะนำมาสู่ภาวะการกลืนลำบากได้ อีกทั้งโรคดังกล่าวข้างต้นมีระดับความรุนแรงพบมากในผู้ป่วยสูงอายุ และยังสามารถพบได้ในผู้ป่วยเด็กเช่นกัน

อีกทั้งในโลกยุคปัจจุบันเป็นยุคโลกาภิวัตน์การเดินทางไปยังที่ต่าง ๆ มีความสะดวกมากขึ้น มีความรวดเร็วขึ้นทำให้การใช้เครื่องบินในการเดินทางเป็นอีกหนึ่งช่องทางที่มนุษย์นิยมใช้ในการเดินทางไปยังที่ต่าง ๆ แต่ความสะดวกสบายดังกล่าวยังต้องแลกมาซึ่งกฎและข้อบังคับต่าง ๆ ที่มากมายของสายการบิน กฎหนึ่งที่สำคัญและมีผลกระทบเป็นอย่างมากต่อผู้โดยสารคือ ของเหลว สเปรย์ และเจลขึ้นเครื่องบิน ในลักษณะของสัมภาระพกพาขึ้นเครื่องต้องบรรจุในภาชนะที่มีขนาดความจุไม่เกิน 100 มิลลิลิตรต่อชิ้น ซึ่งกฎดังกล่าวนี้มีผลอย่างมากต่อการพกวัตถุที่เป็นของเหลวขึ้นเครื่องบิน เช่น เจลใส่ผม เจลอาบน้ำ ครีมกันแดด ยาสีฟัน รวมถึงยาน้ำที่มีขนาดบรรจุภัณฑ์มากกว่า 100 มิลลิลิตรก็ไม่สามารถนำขึ้นเครื่องบินได้⁽¹⁾ ทำให้ส่งผลต่อผู้ป่วยเป็นอย่างมากหากมีความจำเป็นต้องใช้ยาในขณะกำลังเดินทางบนเครื่องบิน ดังนั้นการคิดค้นสูตรตำรับชนิดใหม่นี้ทำให้สามารถแก้ไขปัญหาดังกล่าวนี้ได้

เภสัชภัณฑ์รูปแบบของเหลวช่วยให้บริหารยาได้ง่าย เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเด็ก ผู้สูงอายุ และผู้ป่วยกลืนลำบาก แต่ยังคงมีข้อเสียอยู่มาก เช่น ความคงตัวของยาในตัวทำละลายเนื่องจากยาบางชนิดไม่คงตัวเมื่ออยู่ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ ขนาดยาที่ใช้ไม่มีความคงที่ เนื่องจากการตวงในแต่ละครั้งอาจได้ปริมาตรที่ไม่เท่ากัน รวมทั้งเภสัชภัณฑ์รูปแบบของเหลวไม่สะดวกต่อการพกพา⁽²⁾

ในปัจจุบันยาโดยส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ของแข็ง เช่น ยาเม็ดรูปแบบของแข็ง (Tablets), ยาเม็ดรูปแบบแคปซูล (Capsules) ซึ่งเภสัชภัณฑ์รูปแบบที่กล่าวข้างต้นมีความลำบากในการบริหารยาเข้าสู่ร่างกายในผู้ป่วยเด็ก, ผู้สูงอายุ และผู้ป่วยกลืนลำบาก ทำให้ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยา ดังนั้นการคิดค้นสูตรตำรับเภสัชภัณฑ์ยาแบบใหม่โดยการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง (Lyophilization) บรรจุในหลอดพลาสติกจะส่งผลให้การบริหารยาเข้าสู่ร่างกายทำได้สะดวกมากยิ่งขึ้น

อีกทั้งในท้องตลาดมีผลิตภัณฑ์ขนมหวานที่มีลักษณะเป็นน้ำตาลหรือขนมหวานบรรจุอยู่ในหลอดพลาสติกที่เรียกว่า Flavouring straws ซึ่งผลิตภัณฑ์ดังกล่าวสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ยาแบบการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งที่บรรจุในหลอดพลาสติก ทำให้เพิ่มความ

ร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยเด็กได้เนื่องจากในเภสัชภัณฑ์ดังกล่าวมีส่วนผสมของน้ำตาลซึ่งสามารถช่วยในการกลบรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ของยาได้

จากที่กล่าวมาข้างต้นปัญหาความร่วมมือในการใช้ยาทั้งในเด็ก ผู้สูงอายุ และผู้ป่วยกลืนลำบาก เช่น ผู้ป่วยเด็กที่มีระบบประสาทที่ยังเติบโตไม่สมบูรณ์ และรสชาติของยาที่อาจไม่เป็นที่ถูกใจ ทำให้เด็กปฏิเสธการรับประทานยา ผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาในด้านการกลืนเป็นอย่างมาก เนื่องจากเป็นวัยที่มีความเปลี่ยนแปลงทั้งทางกายภาพและระบบการทำงานต่าง ๆ ของร่างกาย การใช้ยาของผู้ป่วยและโรคบางชนิดสามารถทำให้เกิดภาวะกลืนลำบาก รวมทั้งปัญหาความคงตัวของตัวยาสำคัญในเภสัชภัณฑ์รูปแบบของเหลวและการพกพาที่ไม่สะดวก ⁽²⁾ การพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกสามารถเพิ่มความร่วมมือในการรักษา ความคงตัวของตัวยาสำคัญ และสามารถพกพาได้สะดวก ดังนั้นการพัฒนาดังกล่าวเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปแบบใหม่ออกสู่ท้องตลาดในอนาคต

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเป็นการพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งในหลอดพลาสติกสำหรับเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบากโดยใช้ carvedilol เป็นยาต้นแบบ
2. เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบาก โดยการพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งในหลอดพลาสติกโดยใช้ carvedilol เป็นยาต้นแบบ
3. เพื่อให้มีลักษณะทางกายภาพ คุณสมบัติทางเภสัชกรรม และความคงตัวที่เหมาะสมในการพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งในหลอดพลาสติกสำหรับเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบากโดยใช้ carvedilol เป็นยาต้นแบบ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถพัฒนาสูตรตำรับ carvedilol ในเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งในหลอดพลาสติก สำหรับใช้ในเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบาก
2. สูตรตำรับ carvedilol ในเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งในหลอดพลาสติกเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบาก
3. สูตรตำรับ carvedilol ในเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งในหลอดพลาสติกมีลักษณะทางกายภาพ คุณสมบัติทางเภสัชกรรม และความคงตัวที่เหมาะสม

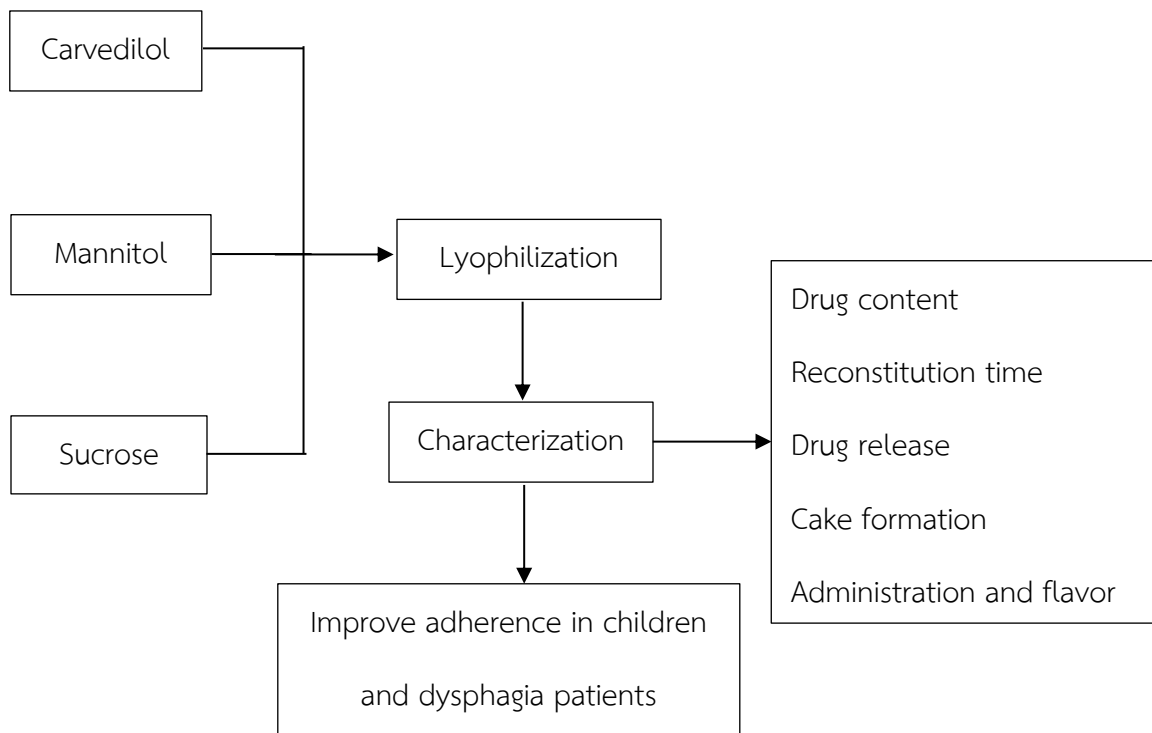
สมมติฐาน

สารเพิ่มปริมาณ (bulking agent) สามารถทำให้ตำรับฟูเป็นชั้นเค้กในหลอดพลาสติก และตำรับยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกสามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบาก

คำถามงานวิจัย

1. สูตรตำรับ carvedilol ในเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งในหลอดพลาสติกสามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบากได้ดีหรือไม่
2. สูตรตำรับ carvedilol ในเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งในหลอดพลาสติกที่ดีสำหรับเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบากต้องมีลักษณะทางกายภาพ คุณสมบัติทางเภสัชกรรม และความคงตัวที่เหมาะสม

กรอบแนวคิด



นิยามศัพท์

Lyophilization (Freeze drying) ⁽³⁾ คือกระบวนการที่ทำให้น้ำเกิดการแข็งตัว จากนั้นทำการกำจัดน้ำออกจากตัวอย่างด้วยการระเหิดน้ำออกจากตัวอย่างและทำให้แห้ง เป็นกระบวนการที่เหมาะสมกับสารที่ไม่ทนความร้อน หรือไม่คงตัวในสภาวะสารละลาย และคงตัวในสภาวะที่แห้ง

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

1. การไ้ย้ในเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบาก

1.1 ปัญหาการไ้ย้ในผู้ป่วยเด็ก จากงานวิจัยของ Sarah El-Rachidi และคณะ⁽⁴⁾ ได้กล่าวว่า การที่เด็กไม่มีความร่วมมือในการรักษาเป็นปัญหาหลักที่สำคัญในระบบการดูแลรักษาผู้ป่วยในประเทศสหรัฐอเมริกา อันเนื่องมาจากหลายสาเหตุด้วยกัน เช่น อายุของผู้ป่วยเด็ก, การขาดความรู้, ความเข้าใจในสภาวะโรคที่เป็นอยู่หรือการรักษา, สภาพสังคมและวัฒนธรรม, เศรษฐฐานะ, โครงสร้างสถาบันครอบครัว และรสชาติของยา ซึ่งเภสัชกรมีบทบาทที่สำคัญเป็นอย่างมากที่จะช่วยให้ผู้ป่วยเด็กเพิ่มความร่วมมือในการรักษาโรคทำให้เกิดผลลัพธ์ทางการรักษาที่ดีขึ้นได้ โดยในแต่ละปัญหาที่กล่าวข้างต้นก็มีวิธีในการแก้ไขปัญหาการไ้ย้ในเด็กที่แตกต่างกันไป ซึ่งปัญหาด้านรสชาติสามารถแก้ไขได้โดยการนำยามาผสมกับอาหาร, การใส่สารแต่งกลิ่นที่ทำให้ผู้ป่วยชื่นชอบ และการใช้ตำรับที่เหมาะสม เป็นต้น

1.2 ปัญหาการกลืนในผู้สูงอายุและผู้ป่วยกลืนลำบาก⁽⁵⁾ จากบทความฟื้นฟูวิชาการ เรื่อง ปัญหาการกลืนในผู้สูงอายุ (dysphagia in elderly) ของ รศ.พ.ญ.ปิยะภัทร เดชพระธรรม ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล กล่าวว่าวัยสูงอายุเป็นวัยที่มีความเปลี่ยนแปลงทั้งทางกายภาพและระบบการทำงานต่าง ๆ ของร่างกาย รวมทั้งการกลืนด้วย โดยเรียกการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับการกลืนในวัยสูงอายุว่า presbyphagia โดยการเปลี่ยนแปลงนี้จะเกิดกับลักษณะทางกายวิภาคของศีรษะและลำคอ สรีรวิทยา และกลไกของระบบประสาทที่ควบคุมการกลืน ส่งผลให้ความสามารถของการกลืนในผู้สูงอายุลดลง ทำให้ผู้สูงอายุเกิดภาวะกลืนลำบากได้ง่ายขึ้น นับว่าเป็นปัญหาหนึ่งที่สำคัญในระบบการรักษาสุขภาพและสาธารณสุข เนื่องจากภาวะดังกล่าวมีระดับวิทยาของการที่ผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะกลืนลำบากในอัตราที่ค่อนข้างสูง โดยพบว่ากลุ่มประชากรผู้สูงอายุทั่วไปในชุมชนมีภาวะกลืนลำบากถึงร้อยละ 40 กลุ่มประชากรผู้สูงอายุที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีภาวะการกลืนลำบากร้อยละ 30 ผู้ป่วยสูงอายุมีภาวะกลืนลำบากในสถานพักฟื้น ร้อยละ 68 ผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะพาเกินสันมีภาวะกลืนลำบากร้อยละ 52-82 ผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะอัลไซเมอร์ มีภาวะการกลืนลำบากร้อยละ 84 แสดงดังตารางที่ 1

นอกจากความผิดปกติที่กล่าวไปข้างต้นนี้แล้ว ยังมีสาเหตุอื่นที่ส่งผลต่อภาวะของการกลืนลำบาก แสดงดังตารางที่ 2 ซึ่งประเภทของอาหารที่รับประทานเข้าไปต้องมีความเหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถ รับประทานเข้าไปได้โดยไม่เกิดภาวะการสำลักหรือไม่สามารถกลืนได้

ตารางที่ 1 : ความชุกของภาวะกลืนลำบากในผู้สูงอายุกลุ่มต่าง ๆ ⁽⁵⁾

กลุ่มประชากรผู้สูงอายุ	ความชุกภาวะกลืนลำบาก (ร้อยละ)
ทั่วไปในชุมชน	40
เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล	30
ในสถานพักฟื้น	68
โรคหลอดเลือดสมอง	64
โรคพาร์กินสัน	52 - 82
โรคอัลไซเมอร์	84

2. โรคที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การรับรองในการใช้ยา carvedilol

2.1 ภาวะหัวใจล้มเหลว (Heart failure) ⁽⁶⁾

ภาวะหัวใจล้มเหลวแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ ความผิดปกติของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular dysfunction) และความผิดปกติของหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular dysfunction) ซึ่งกลไกการเกิดโรคภาวะหัวใจล้มเหลวเกิดจากหัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดไปร่างกายได้อย่างเพียงพอต่อการเผาผลาญของร่างกาย ปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจในหนึ่งหน่วยเวลา (cardiac output : CO) มีค่าลดลง และทำให้ปริมาณเลือดที่ไหลกลับสู่หัวใจห้องบนเพิ่มขึ้น

2.2 โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) ⁽⁷⁾

สาเหตุมาจากปัจจัยการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนไป เช่น การมีกิจกรรมทางกายน้อย การบริโภคอาหารที่มีส่วนประกอบของเกลือ และไขมันสูง เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และการสูบบุหรี่ กลไกการเกิดโรคมี

ความเกี่ยวข้องกับระบบประสาทซิมพาเทติก ความผิดปกติของระบบหลอดเลือดและต่อมไร้ท่อ ความผิดปกติของสรีรวิทยา

ตารางที่ 2 : สาเหตุของการเกิดภาวะกลืนลำบาก ⁽⁵⁾

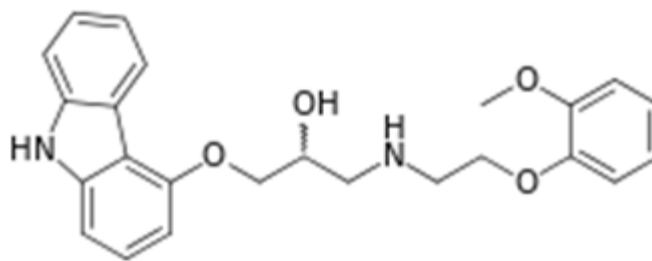
สาเหตุของภาวะกลืนลำบาก	โรคที่พบ
โรคทางระบบประสาท	Stroke, Dementia, Parkinson's disease, Traumatic brain injury, Myasthenia gravis, Myopathy, Guillain-Barre syndrome, Poliomyelitis
พยาธิสภาพของโครงสร้างที่เกี่ยวข้องกับการกลืน	Thyromegaly, Cervical hypertosis, Congenital web, Zenker diverticulum Ingestion of caustic material, Tumor involving aerodigestive tract
โรคทางจิตเวช	Psychogenic dysphagia
โรคระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	Poly/Dermatomyositis, Sjogren disease
ยา	Anticholinergic, Sedative/Hypnotics, Neuroleptics, Antipsychotics, Antidepressant, Antianxiety, Aminoglycosides, Erythromycin, Steroid, Lipid lowering agent
ผลจากการรักษาอื่น ๆ	Radiation therapy, Chemotherapy, Intubation tracheostomy, Severe respiratory compromise

2.3 โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบ Impaired left ventricular function ⁽⁸⁾

โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายมีสาเหตุจากการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเนื่องจากขาดเลือดเป็นเวลานานซึ่งเกิดจากหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจตีบตัน ส่งผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแล้วเกิดการตาย

3. carvedilol

3.1 ข้อมูลทั่วไปของ carvedilol ⁽⁹⁾



รูปที่ 1 : โครงสร้างทางเคมีของ carvedilol ⁽⁹⁾

3.1.1 ชื่อทางเคมี

carvedilol

3.1.2 สูตรโมเลกุล

$C_{26}H_{26}N_2O_4$

3.1.3 น้ำหนักโมเลกุล

406.482 g/mol

3.1.4 ชื่อตามระบบ IUPAC

1-(9~{H}-carbazol-4-yloxy)-3-[2-(2-methoxyphenoxy) ethylamino]
propan-2-ol

3.1.5 สถานะ

ของแข็ง ไม่มีสี

3.1.6 จุดหลอมเหลว

114.5 องศาเซลเซียส

3.1.7 ค่าการละลาย

Practically insoluble 0.583 mg/L, soluble in dimethylsulfoxide, methylene chloride, methanol; sparingly soluble in ethanol, isopropanol; slightly soluble in ethyl ether

3.1.8 ค่า LogP

4.19

3.2 กลไกการออกฤทธิ์ของ carvedilol ⁽¹⁰⁾

carvedilol มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับ beta-adrenergic ที่ไม่จำเพาะเจาะจงและมีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับ alpha 1-adrenergic โดยที่ไม่มีผลต่อ intrinsic sympathomimetic กลไกการลดความดันโลหิตจากการปิดกั้นการทำงานของตัวรับ beta-adrenergic ยังไม่แน่ชัด แต่อาจเป็นผลจากการกดการสร้างเรนิน การปิดกั้นการทำงานของตัวรับ beta-adrenergic ของ carvedilol ทำให้ลดปริมาตรเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจ โดยยา carvedilol มีผลทำให้หัวใจเต้นเร็วระหว่างเปลี่ยนท่า (orthostatic tachycardia) การปิดกั้นการทำงานของตัวรับ alpha 1-adrenergic ทำให้หลอดเลือดหดตัวและลดแรงต้านของหลอดเลือดส่วนปลาย ส่งผลในการลดความดันโลหิต หากความดันโลหิตลดจนระยะยืน อาจจะทำให้เป็นลมได้ ส่วนกลไกที่ carvedilol มีส่วนช่วยในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจเป็นผลมาจากการปิดกั้นการทำงานของตัวรับ beta-adrenergic และการขยายหลอดเลือด

3.3 รูปแบบที่มีขายในท้องตลาด ⁽¹¹⁾

ในปัจจุบันประเทศไทยมีเภสัชภัณฑ์ของยา carvedilol ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รับรอง คือ ยาเม็ดชนิดรับประทาน โดยผลิตออกมาจำหน่ายในขนาด 6.25, 12.5 และ 25 มิลลิกรัม ซึ่งอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติประเภท ค

4. การทำแห้งแบบเยือกแข็ง (lyophilization process)

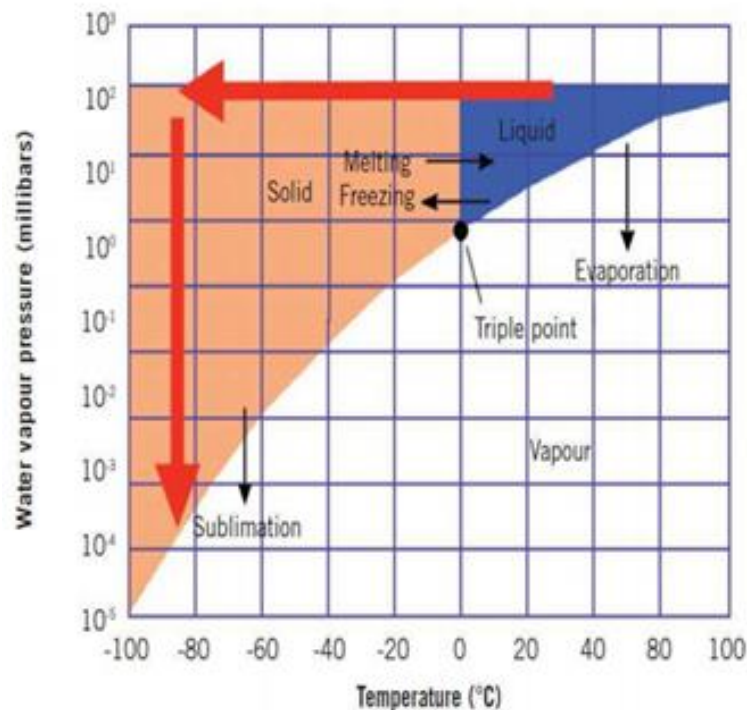
4.1 กระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง (lyophilization or freeze drying)

การทำแห้งแบบเยือกแข็ง (lyophilization) เป็นกระบวนการที่ผลิตภัณฑ์ถูกทำให้แห้งภายใต้อุณหภูมิต่ำและสภาวะสุญญากาศ โดยขั้นตอนการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งแบ่งออกได้เป็น 3 ขั้นตอนหลัก ⁽¹²⁾ ดังรูปที่ 2

ขั้นการแช่แข็ง (freezing) เป็นขั้นตอนที่แช่แข็งสารภายใต้สภาวะที่อุณหภูมิต่ำกว่าจุดยูเทกติก (eutectic point) กระบวนการนี้มีความสำคัญ เนื่องจากอัตราของการลดอุณหภูมิส่งผลต่อขนาดของผลึกน้ำแข็ง หากอัตราของการลดอุณหภูมิสูงทำให้ได้ผลึกน้ำแข็งขนาดเล็ก และหากอัตราของการลดอุณหภูมิต่ำจะทำให้ได้ผลึกน้ำแข็งขนาดใหญ่ ⁽¹²⁾

ขั้นการทำแห้งแบบปฐมภูมิ (primary drying) เป็นกระบวนการลดปริมาณน้ำ (dehydration) โดยการระเหิดน้ำจากสภาวะของแข็งให้เป็นไอโดยตรง ภายใต้สภาวะเพิ่มอุณหภูมิทีละน้อย โดยอุณหภูมิ

ที่เพิ่มขึ้นในการทำแห้งแบบพรมภูมิต้องมีค่าไม่สูงกว่าอุณหภูมิวิกฤต (critical temperature) และเพิ่มสุญญากาศโดยลดความดันลงทีละน้อย การเพิ่มสภาวะสุญญากาศเป็นการกำจัดโมเลกุลของอากาศเพื่อให้โมเลกุลไอน้ำของสารตัวอย่างเคลื่อนที่ได้ง่ายยิ่งขึ้น⁽¹²⁾ การระเหิดของชั้นน้ำแข็ง (ice layer) จะเริ่มจากบริเวณผิวหน้าของสาร การระเหิดเป็นไอทำให้บริเวณนี้กลายเป็นชั้นแห้ง (dry layer) จากนั้นเป็นการระเหิดของชั้นน้ำแข็งที่อยู่ภายในสารจะระเหิดผ่านชั้นแห้งออกไปสู่บริเวณผิวหน้าของสาร ซึ่งระยะเวลาการระเหิดขึ้นอยู่กับ ขนาด รูปร่าง และโครงสร้างของสารแต่ละชนิด⁽³⁾



รูปที่ 2 : แผนภาพกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

ขั้นการทำแห้งแบบทุติยภูมิ (secondary drying) เป็นกระบวนการทำแห้งสารหรือกำจัดตัวทำละลายที่ยังคงอยู่ภายในสาร โดยการเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้น โดยอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นต้องไม่ส่งผลต่อการเสื่อมสลายทางเคมีของตัวยาสำคัญ และการลดความดันภายในให้มีความเป็นสุญญากาศมากยิ่งขึ้น ในทางเภสัชกรรมความชื้นหลังการทำแห้งแบบทุติยภูมิต้องมีค่าน้อยกว่าหรืออยู่ในช่วง 1-3%⁽¹²⁾

5. สารเคมีที่เกี่ยวข้อง

5.1 mannitol ⁽¹³⁾

5.1.1 ชื่อสามัญทางยา (nonproprietary names)

BP: Mannitol

JP: D-Mannitol

PhEur: Mannitol

USP-NF: Mannitol

5.1.2 ชื่อพ้อง (synonyms)

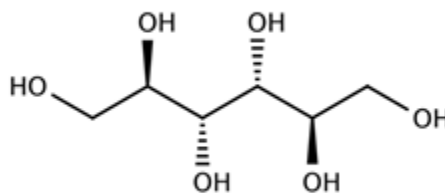
Cordycepic acid; *C*PharmMannidex*; E421; Emprove; manna sugar;

D-mannite; mannite; mannitolum; Mannogem; Pearlitol

5.1.3 ชื่อทางเคมีและเลขทะเบียน CAS (chemical name and CAS registry number)

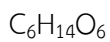
D-Mannitol [69-65-8]

5.1.4 สูตรโครงสร้าง



รูปที่ 3 : โครงสร้างทางเคมีของ mannitol ⁽¹³⁾

5.1.5 สูตรอย่างง่าย



5.1.6 น้ำหนักโมเลกุล

182.17 g/mol

5.1.7 ประโยชน์ในทางเภสัชกรรม

ในการเตรียมตำรับระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง น้ำตาล mannitol (20–90% w/w) จะทำให้ตำรับมีความแข็ง (stiff) และมีความเป็น homogeneous cake ซึ่ง homogeneous cake จะช่วยปรับปรุงลักษณะของ lyophilized plug ใน vial

5.1.8 การละลาย

ค่าการละลายของ mannitol ในน้ำที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส มีค่าเท่ากับ 1 ใน 5.5 ส่วน

5.2 sucrose

5.2.1 ชื่อสามัญทางยา (nonproprietary names)

BP: Sucrose

JP: Sucrose

PhEur: Sucrose

USP-NF: Sucrose

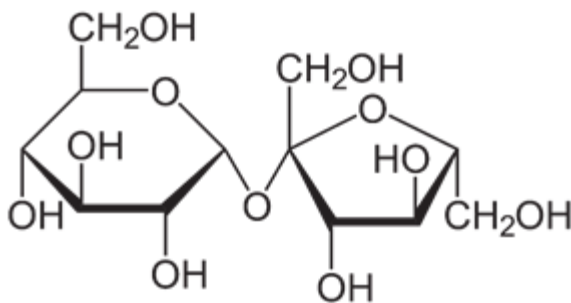
5.2.2 ชื่อพ้อง (synonyms)

Beet sugars; cane sugar; alpha-D-glucopyranosyl-beta-D-fructofuranoside; *Compressuc PS*; refined sugar; saccharose; saccharosum; saccharum; sucrosum; sugar.

5.2.3 ชื่อทางเคมีและเลขทะเบียน CAS (chemical name and CAS registry number)

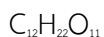
beta-D-fructofuranosyl-alpha-D-glucopyranoside [57-50-1]

5.2.4 สูตรโครงสร้าง



รูปที่ 4 : สูตรโครงสร้างทางเคมีของ sucrose

5.2.5 สูตรอย่างง่าย



5.2.6 น้ำหนักโมเลกุล

342.30 g/mol

5.2.7 ประโยชน์ในทางเภสัชกรรม

- ใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในตำรับยาเม็ดที่แตกตัวในปากที่เตรียมโดยวิธี lyophilization

- ใช้เป็นสารที่ป้องกันการเกิดผลึกน้ำแข็งโดยลดจุดเยือกแข็ง (cryoprotectant) และ สารเพิ่มความคงตัว (stabilizer) ที่ดีในตำรับยา lyophilized ของ liposomal nanoparticulate และการนำส่งยาแบบเกิดอิมัลชันเอง (self- micro emulsifying)

5.2.8 การละลาย

ค่าการละลายของ sucrose ในน้ำที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส มีค่าเท่ากับ 1 ใน 0.5 ส่วน และในน้ำที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส มีค่าเท่ากับ 1 ใน 0.2 ส่วน

6. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา

6.1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาตำรับยาด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง

จากงานวิจัยของ Shivangi Madhok⁽¹⁴⁾ ได้พัฒนาตำรับยา carvedilol เพื่อเพิ่มการละลายของ ยาโดยวิธีการกลั่นระเหยแบบหมุน (rota-evaporation) และการทำแห้งแบบเยือกแข็ง (lyophilization)

พบว่า การละลายและอัตราการละลายของยา carvedilol ที่เตรียมโดยกระบวนการกลั่นระเหยแบบหมุน และการทำแห้งแบบเยือกแข็งจะมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยา carvedilol ที่ไม่ผ่านกระบวนการดังกล่าว ซึ่งอัตราการละลายของยา carvedilol ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งจะมีอัตราการละลายที่ดีกว่าการเตรียมโดยกระบวนการกลั่นระเหยแบบหมุน

จากงานวิจัยของ Mai Khanfar และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้พัฒนาตำรับยา ezetimibe (EZT) เพิ่มเพิ่มการละลายและชีวประสิทธิผลของยา (bioavailability) โดยใช้พอลิเมอร์ Soluplus® ด้วยกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็ง ซึ่งจากงานวิจัยเตรียมยาต่อพอลิเมอร์ Soluplus® ในอัตราส่วนต่าง ๆ กัน และดูลักษณะทางกายภาพของสารผสม (physical mixture) พบว่า ezetimibe และ Soluplus® ไม่มีอันตรกิริยาระหว่างกัน สารทั้ง 2 ชนิดสามารถเข้ากันได้ อัตราการปลดปล่อยยา ezetimibe ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบเยือกแข็งดีกว่าอัตราการปลดปล่อยด้วยยา ezetimibe ในรูปแบบผงธรรมดา และเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของพอลิเมอร์ Soluplus® อัตราการปลดปล่อยด้วยยา ezetimibe จะมีค่าเพิ่มมากขึ้น

6.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาน้ำตาล และกระบวนการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง

จากงานวิจัยของ Robert Johnson และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้ศึกษาสารผสมระหว่าง mannitol และ sucrose สำหรับตำรับระเหยแห้งแบบเยือกแข็งที่มีโปรตีนเป็นส่วนประกอบของตำรับ พบว่าสารผสมระหว่าง mannitol และ sucrose สามารถนำมาระเหยแห้งแบบเยือกแข็งได้อย่างรวดเร็วภายในสถานะเหนืออุณหภูมิสภาพแก้วของสาร (T_g) ทำให้ฟูเป็นชั้นเค้ก โดยที่ amorphous sucrose สามารถเพิ่มความคงตัวให้กับตำรับที่มีส่วนประกอบของโปรตีน และ crystalline mannitol จะช่วยป้องกันการเสียสภาพของชั้นเค้ก

จากงานวิจัยของ Michael G. และคณะ⁽¹⁷⁾ ได้ศึกษาพฤติกรรมการดูดความชื้นของ mannitol และ sucrose ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มปริมาณ (bulking agents) สำหรับการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง พบว่า mannitol มีคุณสมบัติเป็นของแข็งรูปผลึก (crystalline) ทั้งก่อนและหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง สำหรับพฤติกรรมการดูดความชื้นของ mannitol มีค่าไม่เปลี่ยนแปลงทั้งก่อนและหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง และเมื่อความชื้นสัมพัทธ์ในอากาศมีค่าเพิ่มขึ้นเป็น 60% mannitol สามารถดูดความชื้นเพิ่มขึ้นเพียง 0.10% แสดงให้เห็นว่า mannitol ไม่มีคุณสมบัติในการดูดความชื้น (nonhygroscopic) สำหรับ sucrose ก่อนการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งจะมีคุณสมบัติเป็นของแข็งรูปผลึก (crystalline) แต่ภายหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง sucrose จะเปลี่ยนแปลงจากของแข็งในรูปผลึกเป็นของแข็งอสัณฐาน (amorphous) และพฤติกรรมการดูดความชื้นของ sucrose ภายหลังการ

ระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง sucrose สามารถดูดความชื้นได้เพิ่มขึ้น เมื่อความชื้นสัมพัทธ์ในอากาศภายในห้องสูงขึ้น sucrose ก็สามารถดูดความชื้นได้เพิ่มขึ้น

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

วัสดุอุปกรณ์

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| 1. vial | 9. ฉากขาว-ดำ |
| 2. หลอดพลาสติก | 10. สมุดบันทึก |
| 3. ปีกเกอร์ (Beaker) | 11. น้ำแข็ง |
| 4. แท่งแก้วคนสาร (Stirring rod) | 12. กล้องโฟม |
| 5. กระบอกฉีดยา (Syringe) | 13. ฟอยล์อลูมิเนียม |
| 6. นาฬิกาจับเวลา | 14. ขวดปรับปริมาตร (Volumetric flask) |
| 7. กระบอกตวงสาร (Cylinder) | 15. พาราฟิล์ม |
| 8. ปิเปต | 16. ซ้อนตักสาร |

เครื่องมือ

1. Freeze-dryer
2. Dissolution tester
3. UV-visible spectrophotometer
4. เครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง
5. Hot plate
6. pH meter
7. ตู้เย็นอุณหภูมิต่ำ -80 องศาเซลเซียส

สารเคมี

1. Carvedilol
2. Mannitol
3. Sucrose
4. Methanol

5. Purified water
6. Sodium hydroxide
7. Hydrochloric acid

ตอนที่ 1 : ทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของ sucrose และ mannitol เพื่อหาปริมาณน้ำตาลที่เหมาะสมสำหรับการตั้งตำรับ

1. การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose ความเข้มข้น 2.5%, 5%, 10%, 20%

- 1.1 เตรียมสารละลาย sucrose ความเข้มข้น 2.5%, 5%, 10%, 20% โดยชั่งน้ำตาล sucrose 0.5 g, 1 g, 2 g และ 4 g ตามลำดับ ด้วยเครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง
- 1.2 นำน้ำตาล sucrose ที่ชั่งได้จากข้อ 1.1 แต่ละความเข้มข้นมาละลายในน้ำปริมาตร 20 ml โดยใช้ความร้อนช่วยเพิ่มอัตราการละลายของน้ำตาล
- 1.3 ชั่งน้ำหนัก vial เปล่า พร้อมจดบันทึกน้ำหนัก vial แต่ละใบ
- 1.4 บรรจุสารละลายน้ำตาล sucrose ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ที่เย็นแล้วจากข้อ 1.2 ลงใน vial ปริมาตร 4 ml
- 1.5 หลังจากนั้นนำสารละลายใส่ในตู้อุณหภูมิต่ำ -80 องศาเซลเซียส อย่างน้อย 1 ชั่วโมง เพื่อให้สารละลายแข็งตัว
- 1.6 หลังจากครบ 1 ชั่วโมง นำ vial ใส่ในเครื่อง freeze-dryer เป็นเวลา 72 ชั่วโมง เพื่อระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง
- 1.7 หลังจากครบ 72 ชั่วโมง นำ sucrose ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ออกมาชั่งน้ำหนักเพื่อหาน้ำหนักผลิตภัณฑ์ และสังเกตลักษณะการเกิด cake formation โดยพิจารณาจากลักษณะความฟูและความเป็นรูพรุนของตำรับ
- 1.8 ทำการละลายให้อยู่ในรูปของเหลว (reconstitution) โดยใช้ น้ำกลั่น บันทึกเวลาที่สารละลายหมด เพื่อดูความสามารถในการละลายของสาร

2. การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล mannitol ความเข้มข้น 1%, 3%, 5%

- 2.1 เตรียมสารละลาย mannitol ความเข้มข้น 1%, 3%, 5% ตามลำดับ โดยชั่งน้ำตาล mannitol 0.2 g, 0.6 g และ 1 g ตามลำดับ ด้วยเครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง
- 2.2 นำน้ำตาล mannitol ที่ชั่งได้จากข้อ 2.1 แต่ละความเข้มข้นมาละลายในน้ำปริมาตร 20 ml โดยใช้ความร้อนช่วยเพิ่มอัตราการละลายของน้ำตาล

- 2.3 ชั่งน้ำหนัก vial เปล่า พร้อมจดบันทึกน้ำหนัก vial แต่ละใบ
- 2.4 บรรจุสารละลายน้ำตาล mannitol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ลงใน vial จำนวน 4 ml
- 2.5 หลังจากนั้นนำสารละลายใส่ในตู้อุณหภูมิต่ำ -80 องศาเซลเซียส อย่างน้อย 1 ชั่วโมง เพื่อให้สารละลายแข็งตัว
- 2.6 หลังจากครบ 1 ชั่วโมง นำ vial ใส่ในเครื่อง freeze-dryer เป็นเวลา 72 ชั่วโมง เพื่อระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง
- 2.7 นำ sucrose ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ออกมาชั่งน้ำหนักเพื่อหาน้ำหนักผลึก และสังเกตลักษณะการเกิด cake formation โดยพิจารณาจากลักษณะความฟูและความเป็นรูพรุนของตัวรับ
- 2.8 ทำการละลายให้อยู่ในรูปของเหลว (reconstitution) โดยใช้ น้ำกลั่น บันทึกเวลาที่สารละลายหมด เพื่อดูความสามารถในการละลายของสาร

3. การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose และ mannitol แบบผสม

- 3.1 เตรียมสารละลายผสมของ sucrose และ mannitol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยชั่งน้ำหนักของ sucrose และ mannitol ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 : น้ำหนักและความเข้มข้นของสารละลาย sucrose และ mannitol แบบผสม

สูตรที่	ความเข้มข้นของสารละลายที่นำมาผสม		น้ำหนัก sucrose (g)	น้ำหนัก mannitol (g)
	sucrose (%w/v)	mannitol (%w/v)		
1	20%	1%	4.0	0.2
2		3%	4.0	0.6
3		5%	4.0	1.0
4	10%	1%	2.0	0.2
5		3%	2.0	0.6
6		5%	2.0	1.0

- 3.2 นำน้ำตาล sucrose ที่ชั่งจากข้อ 3.1 แต่ละสูตรมาละลายในน้ำปริมาตร 20 ml โดยใช้ความร้อนช่วยเพิ่มอัตราการละลายของน้ำตาล
- 3.3 ชั่งน้ำหนัก vial เปลา พร้อมจดบันทึกน้ำหนัก vial แต่ละใบ
- 3.4 บรรจุสารละลายน้ำตาลแบบผสมที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ลงใน vial จำนวน 4 ml
- 3.5 หลังจากนั้นใส่ในตู้เย็นอุณหภูมิต่ำ -80 องศาเซลเซียส อย่างน้อย 1 ชั่วโมง เพื่อให้สารละลายแข็งตัว
- 3.6 หลังจากครบ 1 ชั่วโมง นำ vial ใส่ในเครื่อง freeze-dryer เป็นเวลา 72 ชั่วโมง เพื่อระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง
- 3.7 นำน้ำตาลแบบผสมแต่ละสูตรมาชั่งน้ำหนักเพื่อหาน้ำหนักผลึก และสังเกตลักษณะการเกิด cake formation โดยพิจารณาจากลักษณะความฟูและความเป็นรูพรุนของตำรับ
- 3.8 ทำการละลายให้อยู่ในรูปของเหลว (reconstitution) โดยใช้ น้ำกลั่น บันทึกเวลาที่สารละลายหมด เพื่อดูความสามารถในการละลายของสาร
- 3.9 ทำการเลือกสูตรน้ำตาลที่เหมาะสมในการตั้งตำรับ โดยพิจารณาจาก cake formation และ reconstitution time

ตอนที่ 2 : ศึกษาและพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งใน vial

การพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งใน vial

1. เตรียมความเข้มข้นของน้ำตาลที่เหมาะสมที่สุด โดยพิจารณาจากการเกิด cake formation และ reconstitution time จากผลการทดลองตอนที่ 1 โดยเตรียมสารละลายน้ำตาลเช่นเดียวกับตอนที่ 1
2. บรรจุ carvedilol จำนวน 6.25 mg ต่อ 1 vial
3. นำสารละลายที่เตรียมได้จากข้อ 1 และ 2 บรรจุลงใน vial ปริมาตร 1 ml
4. นำตำรับใส่ในตู้เย็นอุณหภูมิต่ำ -80 องศาเซลเซียส อย่างน้อย 1 ชั่วโมง เพื่อให้สารละลายแข็งตัว
5. หลังจากนั้น นำ vial ใส่ในเครื่อง freeze-dryer เป็นเวลา 72 ชั่วโมง เพื่อระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง
6. นำน้ำตาลแบบผสมแต่ละสูตรมาชั่งน้ำหนักเพื่อหาน้ำหนักผลึก และสังเกตลักษณะการเกิด cake formation โดยพิจารณาจากลักษณะความฟูและความเป็นรูพรุนของตำรับ
7. ทำการละลายให้อยู่ในรูปของเหลว (reconstitution) โดยใช้ น้ำกลั่น บันทึกเวลาที่สารละลายหมด เพื่อดูความสามารถในการละลายของสาร

8. ทำการเลือกสูตรน้ำตาลที่เหมาะสมในการตั้งตำรับ โดยพิจารณาจาก cake formation และ reconstitution time

ตอนที่ 3 : การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการวิเคราะห์ (Analytical method validation) โดยใช้เครื่อง UV-visible spectrophotometer

1 การหาความจำเพาะ (Specificity) ⁽¹⁸⁾

- 1.1 ทดสอบค่าการละลายของยาใน methanol โดยชั่ง carvedilol จำนวน 25 mg แล้วทำการละลายด้วย methanol ไปจนกว่าจะได้สารละลายใส และบันทึกปริมาตรที่ใช้
- 1.2 เตรียมสารละลาย carvedilol ความเข้มข้น 10 µg/ml โดยมี methanol เป็นตัวทำละลาย และวัดค่าการดูดกลืนแสงของสารตัวอย่าง โดยมี methanol เป็น blank
- 1.3 เตรียมสารละลาย carvedilol ความเข้มข้น 10 µg/ml และน้ำตาล sucrose และ mannitol ในปริมาณสูงที่สุดที่สามารถละลายใน methanol ได้ และวัดค่าการดูดกลืนแสงของสารตัวอย่าง โดยมี methanol เป็น blank
- 1.4 พิจารณา specificity โดยต้องมี UV spectrum ของสารในข้อ 1.2 และ 1.3 ต้องมีค่าเท่ากัน
- 1.5 วิเคราะห์และบันทึกผลการทดลอง

2 การหาช่วงความเป็นเส้นตรง (Linearity) ของ carvedilol ⁽¹⁸⁾

- 2.1 เลือกความเข้มข้นของสารละลายที่มีค่าดูดกลืนแสงในช่วง 0.2 - 0.8 nm ที่ได้จากการทดลองการหาขีดจำกัดการตรวจหา จำนวน 5 ความเข้มข้น
- 2.2 วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายทั้ง 5 ความเข้มข้น และนำมาสร้างกราฟความสัมพันธ์เส้นตรงระหว่างความเข้มข้นของสาร (แกน X) และค่าการดูดกลืนแสงของสาร (แกน Y) โดยพิจารณาจากค่า R^2 ให้มีค่า ≥ 0.99
- 2.3 สรุปผลการทดลอง

3 การหาขีดจำกัดการตรวจหา (Limit of detection) ⁽¹⁸⁾

- 3.1 เตรียมสารละลาย carvedilol stock solution ความเข้มข้น 100.00 µg/ml โดยชั่ง carvedilol 10.0000 mg ด้วยเครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง
- 3.2 นำ carvedilol จากข้อ 3.1 มาละลายด้วย methanol ปริมาตร 10 ml

- 3.3 ปรับปริมาตรสารละลายจนครบ 100.00 ml ด้วย methanol ใน volumetric flask ขนาด 100.00 ml
- 3.4 นำ carvedilol stock solution ที่เตรียมมาเจือจางให้ได้ความเข้มข้น 6 ความเข้มข้น โดยเจือจางสารละลายด้วย methanol
- 3.5 วัดค่าดูดกลืนแสงของสารตัวอย่างที่เตรียมได้จากข้อ 3.4
- 3.6 หากสารละลายที่เตรียมไว้จากข้อ 2.1 ค่าการดูดกลืนแสงไม่อยู่ในช่วง 0.2 - 0.8 nm ให้ทำการเจือจางความเข้มข้นของสารละลายด้วย methanol ลงไปจนมีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดและต่ำสุดอยู่ในช่วง 0.2 - 0.8 nm
- 3.7 บันทึกความเข้มข้นสูงสุด-ต่ำสุดที่ทำให้ค่าการดูดกลืนแสงอยู่ในช่วง 0.2 - 0.8 nm และสรุปผลการทดลอง

4 การตรวจสอบความเที่ยง (Precision) ⁽¹⁸⁾

- 4.1 เลือกสารละลายที่มีค่าการดูดกลืนแสงอยู่ในช่วง 0.2 - 0.8 nm ได้จากการทดลองการหาขีดจำกัดการตรวจหา จำนวน 1 ความเข้มข้น
- 4.2 ทำการวัดค่าการดูดกลืนแสงและความยาวคลื่นสูงสุด (λ_{max}) ของสาร จำนวน 10 ครั้ง
- 4.3 พิจารณา precision ของสารโดยค่าการดูดกลืนแสงและความยาวคลื่นสูงสุดในการวัดทั้ง 10 ครั้ง ต้องมีค่า $\%RSD \geq 2\%$
- 4.4 วิเคราะห์และบันทึกผลการทดลอง

5 การสร้างกราฟมาตรฐาน (Standard curve) ⁽¹⁸⁾

- 5.1 เตรียมสารละลาย carvedilol ความเข้มข้น 8, 10 และ 15 $\mu\text{g/ml}$ ใน methanol
- 5.2 วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลาย จำนวน 3 ครั้งต่อ 1 ความเข้มข้น
- 5.3 สร้างกราฟมาตรฐานเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น (แกน X) และค่าการดูดกลืนแสง (แกน Y)

ตอนที่ 4 : ศึกษาและพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก

1 การพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก

- 1.1 เตรียมความเข้มข้นของน้ำตาลที่เหมาะสมที่สุด โดยพิจารณาจาก cake formation และ reconstitution time จากผลการทดลองตอนที่ 2 โดยเตรียมสารละลายน้ำตาลเช่นเดียวกับตอนที่ 2
- 1.2 บรรจุ carvedilol จำนวน 6.25 mg ต่อหลอดพลาสติก 1 หลอด
- 1.3 นำสารละลายที่เตรียมได้จากข้อ 1.1 บรรจุลงในหลอดพลาสติกปริมาตร 1 ml โดยปล่อยให้หลอดพลาสติกด้านล่างเพื่อไม่ให้สารละลายไหลออกจากปลายหลอด
- 1.4 พันบริเวณปลายหลอดพลาสติกทั้ง 2 ด้านด้วยฟอยล์อะลูมิเนียมและพาราฟิล์มให้แน่นสนิท
- 1.5 หลังจากนั้นนำตำรับมาใส่ในตู้เย็นอุณหภูมิต่ำ -80 องศาเซลเซียส อย่างน้อย 1 ชั่วโมง เพื่อให้สารละลายแข็งตัว
- 1.6 เจาะรูบริเวณปลายหลอดพลาสติกให้เป็นรูขนาดเล็กประมาณ 5 รูที่ปลายหลอดด้านหนึ่ง
- 1.7 หลังจากนั้นนำหลอดพลาสติกที่ผ่านการเจาะรูแล้ว ใส่ในเครื่อง freeze-dryer เป็นเวลา 72 ชั่วโมง เพื่อระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง
- 1.8 นำตัวอย่างที่เตรียมมาทดสอบในหัวข้อต่อไป

2 การทดสอบลักษณะของตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก โดยมีกระบวนการดังนี้

- 2.1 ทำการละลายให้อยู่ในรูปของเหลว (reconstitution) โดยใช้ น้ำกลั่น บันทึกเวลาและปริมาตรน้ำกลั่นที่สารละลายหมด เพื่อดูความสามารถในการละลายของสาร
- 2.2 วิเคราะห์ปริมาณยาในตำรับและปริมาณตัวยาสำคัญเทียบกับฉลาก (% labeled amount) โดยใช้ UV-visible spectrophotometer (15) ที่ความยาวคลื่น 284 นาโนเมตร (nm) (19)
- 2.3 ทำการวัดความสามารถในการละลาย (Dissolution) ของตำรับ ดังที่แสดงในตอนท้าย

3 วิเคราะห์และสรุปผลการทดลอง

4 นำเสนอผลการทดลอง

ตอนที่ 5 : การทดสอบความสามารถในการละลายของยา (Dissolution test) ⁽¹⁹⁾

การเตรียม Medium: เตรียม hydrochloric acid 0.7% (7 mL/L) ปรับ pH ของสารละลายให้มีค่า 1.45 $\pm$ 0.2 ด้วย 50% w/w sodium hydroxide จำนวนทั้งหมด 8 L

สภาวะของการทดสอบ :

Apparatus 2: 50 รอบต่อนาที

เวลา : 30 นาที

ความยาวคลื่นที่ใช้วิเคราะห์ : 284 nm

Blank: Medium

การทดสอบ dissolution test

1. นำ medium (อุณหภูมิ $37 \pm 0.5^\circ$) ใส่ vessel ละ 900 ml (ทั้งหมด 8 vessel)
2. นำ carvedilol tablets (สารมาตรฐาน) จำนวน 3 เม็ด ใส่ลงใน vessel โดยใส่ vessel ละ 1 เม็ด
3. นำตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง จำนวน 5 หลอด ใส่ลงใน vessel โดยนำตำรับดังกล่าวมาละลายด้วยน้ำกลั่นลงใน vessel ละ 1 หลอด
4. ทำการสุ่มตัวอย่างทุก vessel จำนวน 5 ml และใส่ medium เพิ่มในหลุม 5 ml ทุก 30 นาที
5. วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารมาตรฐานและตัวอย่างด้วยเครื่อง UV-visible spectrophotometer

ตอนที่ 6 : การทดสอบเชิงคุณภาพด้านการบริหารตำรับเข้าสู่ร่างกายและรสชาติของตำรับ

1. คณะผู้ทำการวิจัยสุ่มตัวอย่างตำรับออกมาเป็นจำนวน 3 หลอด
2. นำแก้วที่สะอาดบรรจุน้ำดื่มปริมาตร 100 ml
3. แกะฟอยล์อลูมิเนียมและพาราฟิล์มบริเวณปลายหลอดทั้ง 2 ด้านออก
4. จุ่มปลายหลอดพลาสติกด้านหนึ่งลงในแก้วน้ำ
5. ดูดน้ำผ่านหลอดพลาสติกที่บรรจุยา
6. ประเมินความยาก-ง่ายในการบริหารยาและรสชาติของตำรับโดยคณะผู้ทำการวิจัย

บทที่ 4

ผลการวิจัยและวิจารณ์ผลการวิจัย

1. ผลการวิจัย

ตอนที่ 1 : ทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของ sucrose และ mannitol เพื่อหาปริมาณน้ำตาลที่เหมาะสมสำหรับการตั้งตำรับ

1. การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose

ทำการเตรียมสารละลาย sucrose ความเข้มข้น 2.5%, 5%, 10% และ 20% บรรจุลงใน vial แล้วเข้าเครื่องระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง หลังจากนั้นนำออกจากพิจารณาลักษณะความฟูและความพรุนของตำรับ รวมถึงเวลาที่สารละลายหมด โดยมีค่าดังแสดงในตารางที่ 4

1.1 ผลของความเข้มข้นของสารละลาย sucrose ต่อความสามารถในการละลายกลับของตำรับ

ตารางที่ 4 : แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งและเวลาที่ใช้ในการละลายสารกลับจนหมด

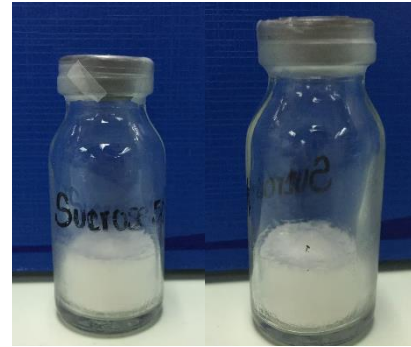
สาร	ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง (g)	เวลาเฉลี่ย (s)
sucrose 2.5%	0.07 ± 0.05	20.00 ± 0.00
sucrose 5%	0.20 ± 0.01	83.33 ± 8.96
sucrose 10%	0.40 ± 0.01	90.67 ± 7.84
sucrose 20%	0.76 ± 0.00	114.33 ± 6.02

Each value presents the mean $\pm$ SD (n=3)

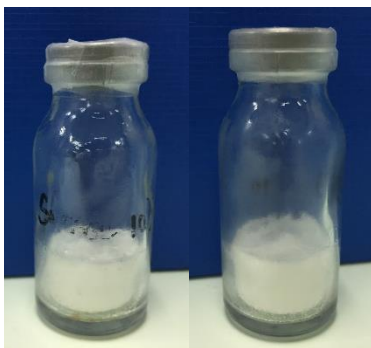
1.2 ผลของความเข้มข้นของสารละลาย sucrose ต่อการเกิด cake formation หลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง



A



B



C



D

รูปที่ 5 : แสดงลักษณะทางกายภาพหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งของน้ำตาล sucrose ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยที่

A คือ sucrose ความเข้มข้น 2.5%

B คือ sucrose ความเข้มข้น 5%

C คือ sucrose ความเข้มข้น 10%

D คือ sucrose ความเข้มข้น 20%

จากการทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose ความเข้มข้น 2.5%, 5%, 10% และ 20% พบว่า มีลักษณะเป็นชั้นแค้สีขาว มีลักษณะทางกายภาพที่ดีเป็นเนื้อเดียวกัน มีรูพรุนขนาดใหญ่ มีการกระจายเล็กน้อย มีการยึดเกาะกับขวด vial ได้ดี ซึ่งได้ผลลัพธ์คล้ายคลึงกับงานวิจัยของ Ramesh Kumar. S และคณะ⁽²⁰⁾ ที่ได้ทำการศึกษาความคงตัวของน้ำตาลโมเลกุลคู่และน้ำตาลสามโมเลกุลสำหรับ

การศึกษาการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งเพื่อใช้ในการประยุกต์ตำรับระเหยแห้งแบบเยือกแข็งโดยมียาโปรตีนเป็นองค์ประกอบเมื่อมีความเข้มข้นของ sucrose เพิ่มขึ้น จะทำให้มีค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งเพิ่มขึ้น รวมทั้งมีแนวโน้มของเวลาเฉลี่ยในการละลายกลับเพิ่มขึ้น และพบว่าปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งของ sucrose 20% มีปริมาณมากที่สุด ดังแสดงในตารางที่ 4 นอกจากนี้ยังพบว่าการฟูของชั้นเค้ก (cake formation) ที่สมบูรณ์และมีรูพรุนมากที่สุดเมื่อเทียบ sucrose ความเข้มข้นอื่น ดังแสดงในรูปที่ 5D ในทางกลับกันพบว่าเวลาเฉลี่ยในการละลายกลับของ sucrose 20% ใช้ระยะเวลาในการละลายกลับมากกว่า sucrose ความเข้มข้นอื่น ดังแสดงในตารางที่ 4 ซึ่งแสดงให้เห็นว่า sucrose 20% มีแนวโน้มในการละลายกลับที่ยาก อาจทำให้เกิดปัญหาด้วยชาติดหลุดมากกว่า sucrose ที่ความเข้มข้นอื่น เมื่อทำการออกแบบสูตรตำรับโดยใช้ความเข้มข้นดังกล่าว อีกทั้งอาจส่งผลให้เกิดปัญหาซึ่งทำให้ผู้ป่วยดูดยาออกจากหลอดได้ยาก จึงจำเป็นต้องทำการศึกษาในขั้นตอนต่อไป

2 การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล mannitol

ทำการเตรียมสารละลาย mannitol ความเข้มข้น 1%, 3%, 5% บรรจุลงใน vial แล้วเข้าเครื่องระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง หลังจากนั้นนำออกจากพิจารณาลักษณะความฟูและความพรุนของตำรับ รวมถึงเวลาที่สารละลายหมด โดยมีค่าดังแสดงในตารางที่ 5

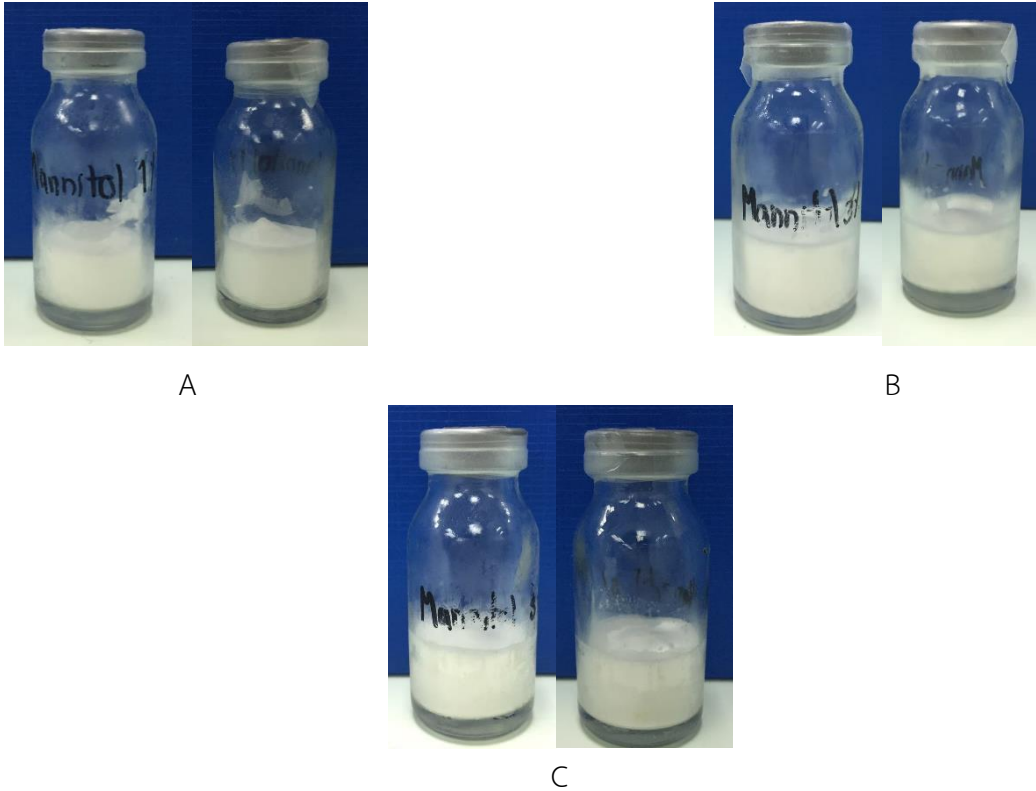
2.1 ผลของความเข้มข้นของสารละลาย mannitol ต่อความสามารถในการละลายกลับของตำรับ

ตารางที่ 5 : แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งและเวลาที่ใช้ในการละลายสารกลับจนหมด

สาร	ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง (g)	เวลาเฉลี่ย (s)
mannitol 1%	0.03 ± 0.02	15.00 ± 0.82
mannitol 3%	0.13 ± 0.01	26.67 ± 10.96
mannitol 5%	0.21 ± 0.01	41.67 ± 0.47

Each value presents the mean $\pm$ SD (n=3)

2.2 ผลของความเข้มข้นของสารละลาย mannitol ต่อการเกิด cake formation หลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง



รูปที่ 6 : แสดงลักษณะทางกายภาพหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งของน้ำตาล mannitol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยที่

A คือ mannitol ความเข้มข้น 1%

B คือ mannitol ความเข้มข้น 3%

C คือ mannitol ความเข้มข้น 5%

จากการทดลองหาสถานะที่เหมาะสมของน้ำตาล mannitol ความเข้มข้น 1%, 3% และ 5% พบว่ามีลักษณะเป็นชั้นเค้กที่มีลักษณะสีขาว มีรูพรุนขนาดเล็กกว่า sucrose ซึ่งได้ผลลัพธ์เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Sharmila Devi และคณะ⁽²¹⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าชั้นเค้กที่ได้มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน โดยเมื่อความเข้มข้นของ mannitol เพิ่มขึ้น จะทำให้ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งเพิ่มขึ้น รวมทั้งมีแนวโน้มของเวลาเฉลี่ยในการละลายกลับเพิ่มขึ้น และพบว่าปริมาณน้ำตาลหลังการ

ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งของ mannitol 5% มีปริมาณมากที่สุด ดังแสดงในตารางที่ 5 นอกจากนี้ยังพบว่ามีการฟูของชั้นเค้ก (cake formation) และมีรูพรุนของ mannitol ทั้ง 3 ความเข้มข้น มีลักษณะที่ไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจนดังแสดงในรูปที่ 6A 6B และ 6C จึงจำเป็นต้องนำ mannitol ทั้ง 3 ความเข้มข้นมาทำการศึกษาในขั้นตอนต่อไป

3 การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose และ mannitol แบบผสม

3.1 เตรียมสารละลายผสมของ sucrose และ mannitol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยชั่งน้ำหนักของ sucrose และ mannitol

ตารางที่ 6 : แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาล sucrose และ mannitol หลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง และเวลาที่ใช้ในการละลายสารกลับจนหมด

สาร		ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง (g)	เวลาเฉลี่ย (s)
sucrose	mannitol		
10%	0%	0.40 ± 0.01	90.67 ± 7.84
	1%	0.49 ± 0.01	$40.33 \pm 7.40^*$
	3%	0.53 ± 0.01	$32.00 \pm 7.07^*$
	5%	0.67 ± 0.02	$22.33 \pm 2.05^*$
20%	0%	0.76 ± 0.00	114.33 ± 6.02
	1%	0.87 ± 0.01	$31.33 \pm 3.68^{**}$
	3%	0.87 ± 0.01	$31.33 \pm 7.59^{**}$
	5%	1.00 ± 0.01	$45.33 \pm 4.99^{**}$

Each value presents the mean $\pm$ SD (n=3); * P <0.05 compare with sucrose 10% mannitol 0%, ** P <0.05 compare with sucrose 20% mannitol 0%

3.2 ผลของความเข้มข้นของสารละลาย sucrose และ mannitol ต่อการเกิด cake formation หลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง



A



B

รูปที่ 7: แสดงลักษณะทางกายภาพหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งของน้ำตาล sucrose และ mannitol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยที่

A คือ sucrose ความเข้มข้น 10% และ mannitol ความเข้มข้น 1% 3% และ 5% ตามลำดับ

B คือ sucrose ความเข้มข้น 20% และ mannitol ความเข้มข้น 1% 3% และ 5% ตามลำดับ

จากการทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose และ mannitol ความเข้มข้นดังตารางที่ 6 พบว่า ความเข้มข้น sucrose 10% และความเข้มข้น mannitol ที่เพิ่มขึ้น จะทำให้มีปริมาณของ sucrose และ mannitol เพิ่มขึ้น และเมื่อพิจารณาเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายสารกลับพบว่ามีค่าเฉลี่ยประมาณ 31 วินาที โดยมีค่าลดลงเมื่อความเข้มข้นของ mannitol เพิ่มขึ้น นอกจากนี้เมื่อผสม mannitol ความเข้มข้น 1%, 3% และ 5% ในตำรับพบว่าเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายสารกลับมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.00$; $P<0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับ sucrose ความเข้มข้น 10% ที่ไม่ได้ผสมน้ำตาล mannitol ในตำรับ ซึ่งผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของ sucrose 10% และ mannitol 5% มีแนวโน้มในการละลายกลับที่ง่าย อาจส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถดูดด้วยออกจากหลอดได้สะดวก อย่างไรก็ตามจึงจำเป็นต้องทำการศึกษาในขั้นตอนต่อไป

จากการทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose และ mannitol ความเข้มข้นดังตารางที่ 6 พบว่า ความเข้มข้น sucrose 20% และความเข้มข้น mannitol ที่เพิ่มขึ้น จะทำให้มีปริมาณ

ของ sucrose และ mannitol เพิ่มขึ้นเล็กน้อย และเมื่อพิจารณาเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายสารกลับพบว่าค่าเฉลี่ยประมาณ 36 วินาที และเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายกลับมีค่าใกล้เคียงกันในแต่ละความเข้มข้นของ mannitol นอกจากนี้เมื่อผสม mannitol ความเข้มข้น 1%, 3% และ 5% ในตำรับพบว่าเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายสารกลับมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.00$; $P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับ sucrose ความเข้มข้น 10% ที่ไม่ได้ผสมน้ำตาล mannitol ในตำรับ ซึ่งสามารถสรุปได้ว่าการเพิ่มปริมาณน้ำตาล mannitol ในตำรับจะทำให้การละลายของตำรับดีขึ้นเนื่องจาก mannitol เพิ่มอัตราการละลายของตำรับได้ด้วยเทคนิค solid dispersions ทำให้ใช้ระยะเวลาในการละลายกลับน้อยลง ซึ่งได้ผลลัพธ์ตรงตามงานวิจัยของ Punitha. S และคณะ⁽²²⁾ ซึ่งผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของ sucrose 20% และ mannitol 5% มีแนวโน้มในการละลายกลับที่ค่อนข้างยาก อาจส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถดูดตัวยาออกจากหลอดได้ยาก เนื่องจากตัวยาอาจติดหลอด หรือใช้แรงที่มากในการดูดยาออกจากหลอด อย่างไรก็ตามจึงจำเป็นต้องทำการศึกษาในขั้นตอนต่อไป

เมื่อเปรียบเทียบ sucrose ความเข้มข้น 10% และ 20% ที่มี mannitol ที่ความเข้มข้นระดับต่าง ๆ พบว่า เวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายสารกลับมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.371$; $P > 0.05$)

จากการพิจารณาการฟูของชั้นเค้กและความมีรูพรุนของน้ำตาล sucrose และ mannitol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ดังรูปที่ 7A และ 7B พบว่า ความเข้มข้นของ sucrose 20% มีการฟูของชั้นเค้กและความมีรูพรุนที่มากกว่าน้ำตาลที่ความเข้มข้นอื่น ซึ่งมีผลการทดลองเช่นเดียวกับงานวิจัยของ Jacqueline Horn และคณะ⁽¹⁶⁾ ที่ได้ทำการศึกษาลักษณะทางกายภาพของสารละลายผสมระหว่างน้ำตาล mannitol และ sucrose ในอัตราส่วน 1:4 ภายหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง พบว่าเมื่อสังเกตลักษณะทางกายภาพภายใต้กล้องจุลทรรศน์ พบว่าสารละลายน้ำตาลในอัตราส่วนดังกล่าว ทำให้เกิดการฟูของชั้นเค้กอย่างสมบูรณ์ และสามารถสังเกตเห็นรูพรุนที่มีขนาดใหญ่ได้ด้วยตาเปล่า ซึ่งการฟูของชั้นเค้กและความมีรูพรุนนี้อาจส่งผลให้ยามีความสามารถในการเกาะกับหลอดพลาสติกได้มากกว่าน้ำตาลที่ความเข้มข้นอื่นด้วยสาเหตุนี้ จึงทำให้คณะผู้ทำการวิจัยเลือกน้ำตาล sucrose ที่ความเข้มข้น 20% และความเข้มข้นของ mannitol ที่ระดับต่าง ๆ ไปทำการศึกษาในขั้นตอนต่อไป

ตอนที่ 2 : ศึกษาและพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งใน vial

ทำการเตรียมสารละลาย sucrose 20% และ mannitol ความเข้มข้น 1%, 3%, 5% และ carvedilol จำนวน 6.25 mg ต่อ 1 vial แล้วเข้าเครื่องระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง หลังจากนั้นนำออกจาก

พิจารณาลักษณะความฟูและความพรุนของตัวรับ รวมถึงเวลาที่สารละลายหมด โดยมีค่าดังแสดงในตารางที่ 7

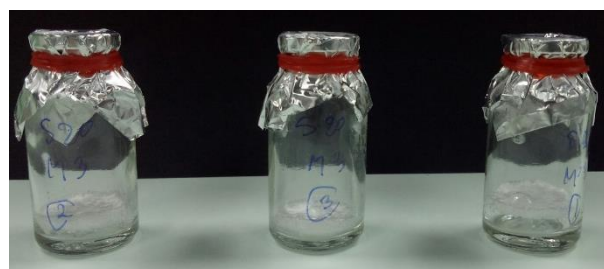
ตารางที่ 7: แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณสารในตัวรับหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งและเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายสารกลับจนหมด

สาร		ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง (g)	เวลาเฉลี่ย (s)
sucrose	mannitol		
20%	1%	0.21 ± 0.00	14.80 ± 3.34
	3%	0.23 ± 0.01	29.02 ± 6.56
	5%	0.24 ± 0.00	39.59 ± 15.01

Each value presents the mean $\pm$ SD (n=3)



A



B



C

รูปที่ 8: แสดงลักษณะทางกายภาพของน้ำตาล sucrose, mannitol และยา carvedilol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยที่

A คือ sucrose ความเข้มข้น 20%, mannitol ความเข้มข้น 1% และยา carvedilol 6.25 mg

B คือ sucrose ความเข้มข้น 20%, mannitol ความเข้มข้น 3% และยา carvedilol 6.25 mg

C คือ sucrose ความเข้มข้น 20%, mannitol ความเข้มข้น 5% และยา carvedilol 6.25 mg

จากการศึกษาและพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งใน vial ดังตารางที่ 7 พบว่าความเข้มข้น sucrose 20% และความเข้มข้น mannitol ที่เพิ่มขึ้น จะทำให้มีปริมาณของ สารใน ตำรับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่เวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายกลับมีค่ามากขึ้น แต่พบว่า sucrose ความเข้มข้น 20% และ mannitol ความเข้มข้น 5% มีรูปพูนและมีความสามารถในการยึดเกาะกับขวด vial ได้ดีกว่า mannitol ที่ความเข้มข้นอื่น ดังรูปที่ 8C จึงมีแนวโน้มว่า เมื่อทำการบรรจุตำรับ C ในหลอดพลาสติก จะส่งผลให้ยาสามารถเกิดการฟูเป็นชั้นเค้กและสามารถยึดเกาะกับหลอดพลาสติกได้ดีกว่าสูตรตำรับอื่น อย่างไรก็ตามยังคงจำเป็นต้องทำการศึกษาโดยการบรรจุยาใส่ในหลอด เพื่อศึกษาการเกิดการฟูเป็นชั้น เค้กและความสามารถในการยึดเกาะหลอดพลาสติกที่แน่นอนในขั้นตอนต่อไป

ตอนที่ 3 : การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการวิเคราะห์ (Analytical method validation) โดยใช้เครื่อง UV-visible spectrophotometer

1. การหาความจำเพาะ (Specificity)

จากการนำ methanol, สารละลาย carvedilol ใน methanol และสารละลาย carvedilol sucrose mannitol ใน methanol มาศึกษาหาความจำเพาะของเครื่อง UV-visible spectrophotometer จะมีผลลัพธ์ดังรูปที่ 9 – 12

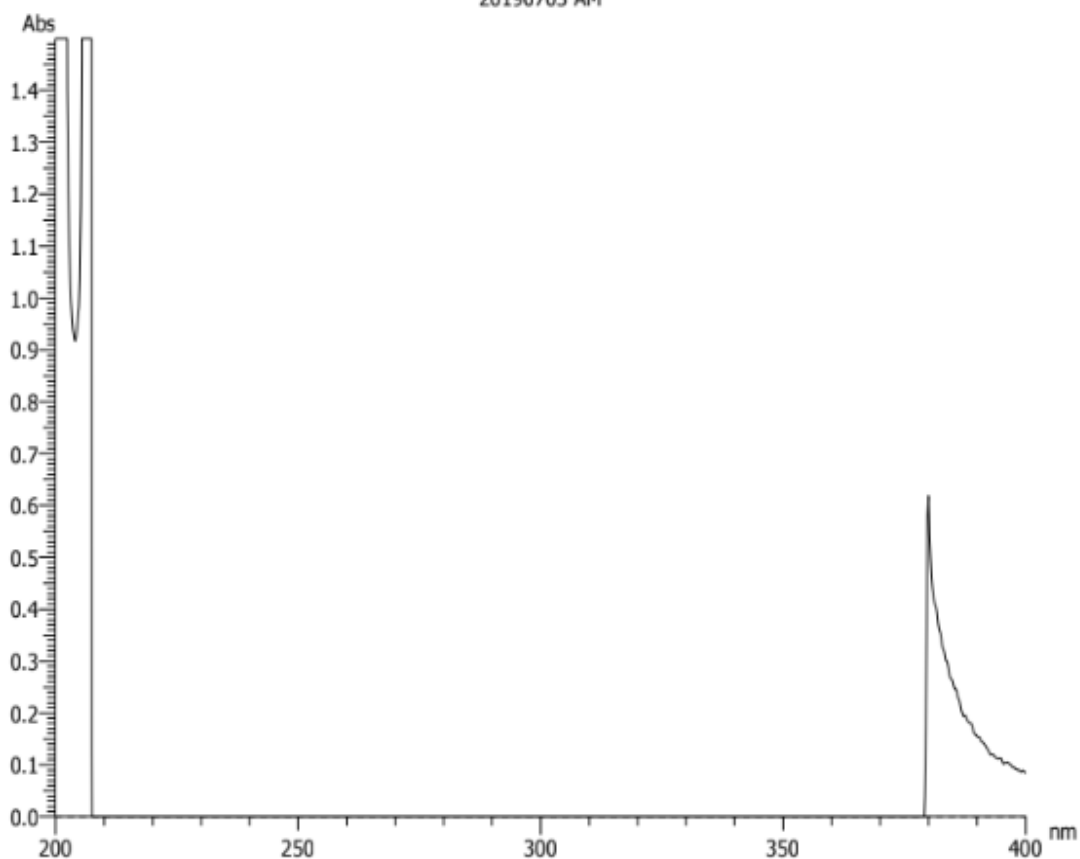
จากรูปที่ 9 พบว่า methanol มี UV spectrum ดังรูป ซึ่งจะพบ UV spectrum ที่ความยาวคลื่น 380.0 nm ซึ่งในช่วงของความยาวคลื่น 378.8 ถึง 208.0 nm สารละลาย methanol จะไม่มีการดูดกลืนแสงรบกวนการวิเคราะห์

จากรูปที่ 10 พบว่า sucrose และ mannitol มี UV spectrum ดังรูป ซึ่งจะพบ UV spectrum ที่ความยาวคลื่น 380.0 nm ซึ่งในช่วงของความยาวคลื่น 378.8 ถึง 208.0 nm สารละลาย methanol จะไม่มีการดูดกลืนแสงรบกวนการวิเคราะห์

เมื่อพิจารณารูปที่ 11 พบว่าสารละลาย carvedilol ใน methanol มี UV spectrum ดังรูป ซึ่ง จะพบ UV spectrum ที่ความยาวคลื่น 379.8 nm, 331.6 nm, 319.2 nm, 285.0 nm, 242.0 nm 222.8 nm และ 206.8 nm โดยมี UV spectrum ที่ความยาวคลื่น 379.8 nm, 331.6 nm, 319.2 nm, 285.0, 242.0 nm 222.8 nm และ 206.8 nm เพิ่มขึ้นมาจาก UV spectrum ของ methanol, สารละลาย sucrose และ mannitol

Report Date: 00:26:15, 01/01/2002

20190703 AM

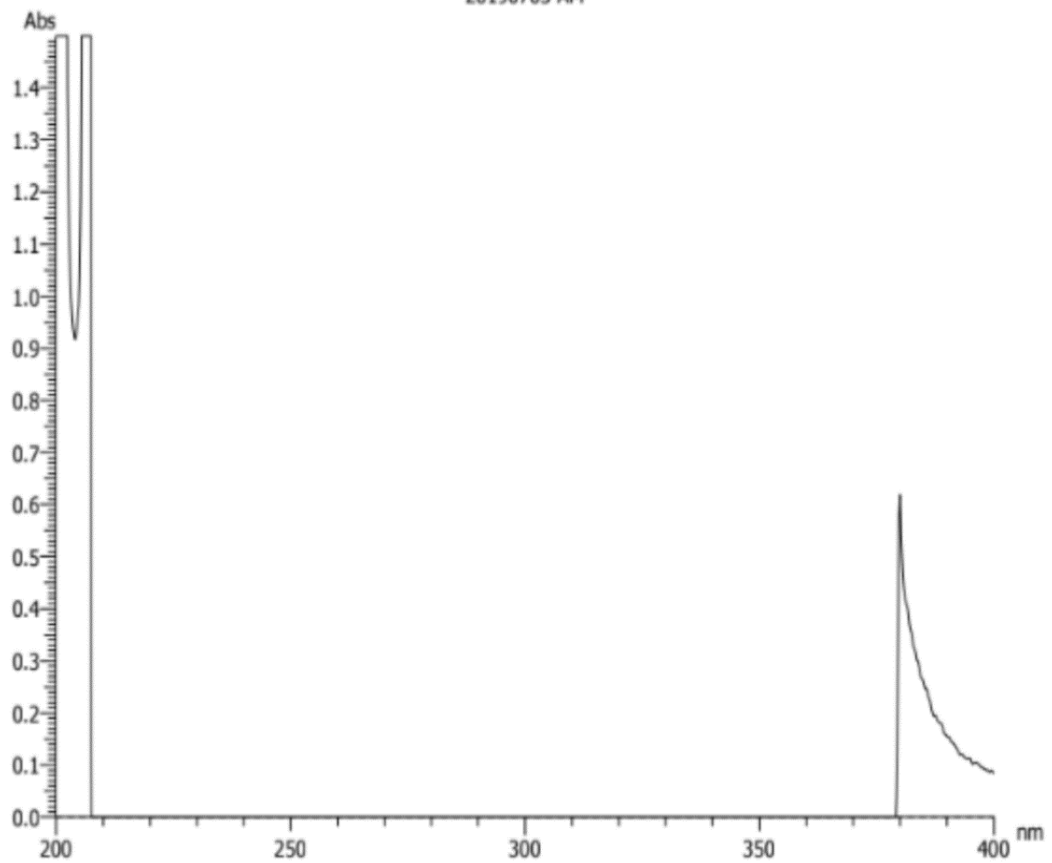


Peaks					
Peak #	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)
1	400.0	380.0	378.8	0.618	4.227
2	378.8	339.8	208.0	-0.019	-7.374
3	208.0	206.8	204.0	10.000	18.008

รูปที่ 9 : แสดง UV spectrum ของ methanol

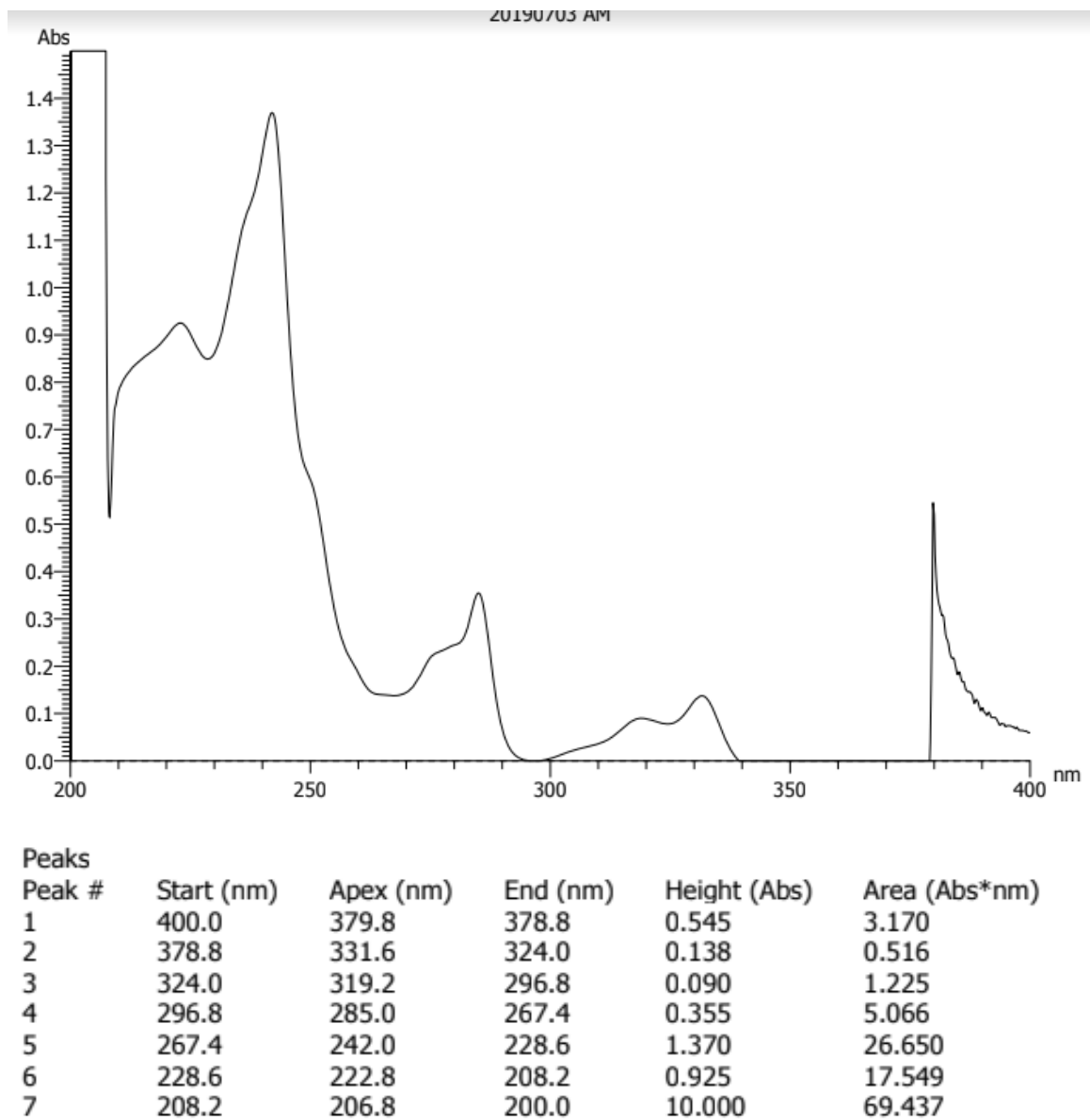
Report Date: 00:26:15, 01/01/2002

20190703 AM

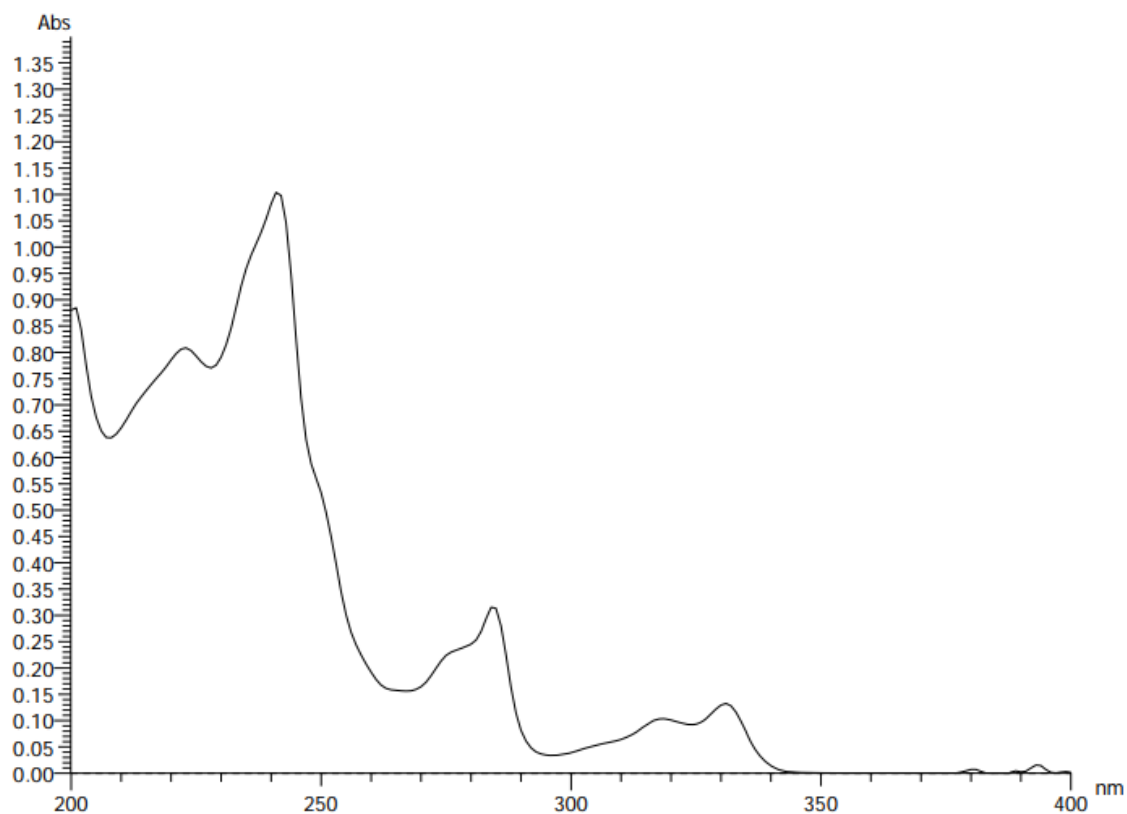


Peaks					
Peak #	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)
1	400.0	380.0	378.8	0.618	4.227
2	378.8	339.8	208.0	-0.019	-7.374
3	208.0	206.8	204.0	10.000	18.008

รูปที่ 10 : แสดง UV spectrum ของสารละลาย sucrose และ mannitol ใน methanol



รูปที่ 11 : แสดง UV spectrum ของสารละลาย carvedilol ใน methanol



Peak #	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)
1	400.0	393.0	387.0	0.015	0.065
2	387.0	331.0	296.0	0.133	3.432
3	296.0	284.0	267.0	0.315	5.383
4	267.0	241.0	228.0	1.104	24.234
5	228.0	223.0	208.0	0.808	15.583

รูปที่ 12 : แสดง UV spectrum ของสารละลาย carvedilol, sucrose และ mannitol

ใน methanol

เมื่อพิจารณารูปที่ 12 พบว่าสารละลาย carvedilol, mannitol และ sucrose ใน methanol มี UV spectrum ดังรูป ซึ่งจะพบ UV spectrum ที่ความยาวคลื่น 393.0 nm, 331.0 nm, 284.0 nm, 241.0 nm, 223.0 nm เมื่อพิจารณา UV spectrum ที่ความยาวคลื่น 241.0 nm และ 223.0 nm ที่อยู่บริเวณช่วงความยาวคลื่นที่ต่ำ ทำให้มีโอกาสกระตุ้น sigma bond ซึ่งเป็นพันธะที่มีอยู่ในทุกสาร⁽²³⁾ และส่งผลกระทบต่อผลการวิเคราะห์ได้ ซึ่งต่างจาก UV spectrum ที่ความยาวคลื่น 284.0 nm จะพบว่าเป็น

ความยาวคลื่นที่ไม่มีการรบกวนจากการกระตุ้นของ sigma bond แต่จะมีการกระตุ้นจาก pie bond เพียงอย่างเดียว อีกทั้งยังมีการอ้างอิงจากงานวิจัยของ Shinkar Dattatraya Manohar และคณะ⁽¹⁸⁾ ที่ได้ทำการวิเคราะห์หาปริมาณยา carvedilol ในตำรับโดยใช้ UV spectrum ที่ความยาวคลื่น 284.0 nm นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบ UV spectrum จากรูปที่ 11 และ 12 พบว่ามีผลของ UV spectrum ที่คล้ายคลึงกัน แสดงให้เห็นว่าน้ำตาล sucrose และ mannitol ไม่มีผลในการรบกวนการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับ จึงเลือกความยาวคลื่น 284.0 nm เป็นความยาวคลื่นสูงสุดสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญและการทดสอบความสามารถในการละลายของยาในขั้นตอนถัดไป

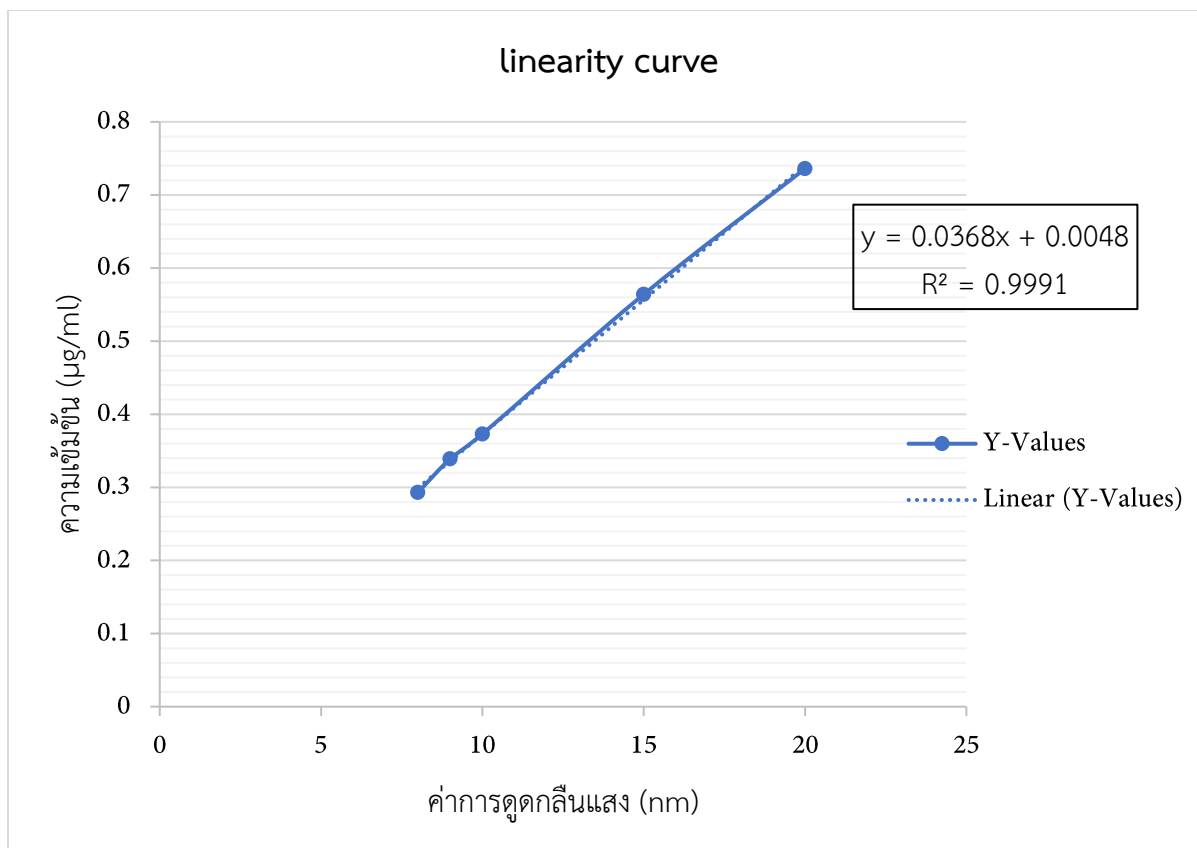
2. การหาช่วงความเป็นเส้นตรง (Linearity) ของ carvedilol

นำ carvedilol stock solution ที่เตรียมมาเจือจางให้ได้ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยเจือจางสารละลายด้วย methanol แล้วทำการวัดค่าดูดกลืนแสงของสารตัวอย่าง เพื่อศึกษาหาช่วงความเป็นเส้นตรงของ carvedilol จะได้ผลดังตารางที่ 8 และรูปที่ 13

ตารางที่ 8 : แสดงค่าการดูดกลืนแสง ณ ความเข้มข้นของ carvedilol ต่าง ๆ

ความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$)	ค่าการดูดกลืนแสง (nm)
8	0.293 ± 0.00
9	0.339 ± 0.00
10	0.373 ± 0.00
15	0.564 ± 0.00
20	0.736 ± 0.00

Each value presents the mean (n=3)



รูปที่ 13 : กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ carvedilol และค่าการดูดกลืนแสง

จากการหาช่วงความเป็นเส้นตรง (linearity) ของ carvedilol โดยใช้เครื่อง UV-visible spectrophotometer พบว่าความเข้มข้นในช่วง 8 - 20 µg/ml จะมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับค่าการดูดกลืนแสงโดยพิจารณาจากค่า R^2 พบว่าได้สมการความสัมพันธ์ คือ $y=0.0368x+0.0048$ และมีค่า $R^2=0.9991$

3. การหาขีดจำกัดการตรวจหา (Limit of detection)

นำ carvedilol stock solution ที่เตรียมมาเจือจางให้ได้ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยเจือจางสารละลายด้วย methanol แล้วทำการวัดค่าดูดกลืนแสงของสารตัวอย่าง จะได้ผลดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 : แสดงค่าการดูดกลืนแสง ณ ความเข้มข้นของ carvedilol ต่าง ๆ

ความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$)	ค่าการดูดกลืนแสง (nm)
5	0.193 ± 0.00
6	0.237 ± 0.00
7	0.265 ± 0.00
8	0.293 ± 0.00
9	0.339 ± 0.00
10	0.373 ± 0.00
15	0.564 ± 0.00
20	0.736 ± 0.00
25	1.072 ± 0.00

Each value presents the mean (n=3)

จากการหาขีดจำกัดการตรวจหา (Limit of detection) ของ UV-visible spectrophotometer พบว่าเมื่อทำการเจือจางสารละลาย carvedilol ให้มีความเข้มข้นอยู่ในช่วง 5-25 μg โดยตามหลักการของ Beer-Lambert's Law กำหนดค่าการดูดกลืนแสงในช่วง 0.2 - 0.8 nm เพื่อป้องกันผลความคลาดเคลื่อนในการวัดจากความเบี่ยงเบน ซึ่งพบว่ามีเพียงสารละลาย carvedilol ที่มีความเข้มข้นในช่วง 6-20 μg เท่านั้นที่มีค่าการดูดกลืนแสงอยู่ในช่วง 0.2 - 0.8 nm จึงกำหนดช่วงความเข้มข้นสูงสุดและความเข้มข้นต่ำสุดในการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง UV-visible spectrophotometer คือ 6 μg - 20 μg

4. การตรวจสอบความเที่ยง (Precision)

จากการนำสารละลาย carvedilol ใน methanol ความเข้มข้น 10 µg/ml โดยทำการวัดค่าการดูดกลืนแสง ที่ความยาวคลื่น 284.0 nm ของสารละลาย เป็นจำนวน 10 ครั้ง จะมีผลดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 : แสดงค่าการดูดกลืนแสงของสารละลาย carvedilol ใน methanol ความเข้มข้น 10 µg/ml ที่ความยาวคลื่น 284.0 nm

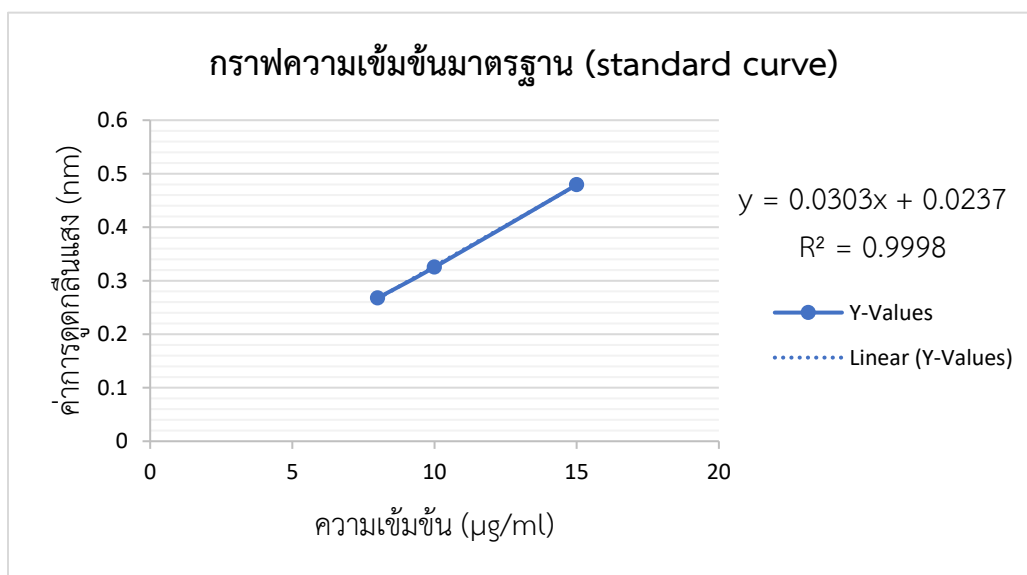
ครั้งที่	ค่าการดูดกลืนแสง (nm)
1	0.372
2	0.370
3	0.371
4	0.370
5	0.371
6	0.373
7	0.370
8	0.372
9	0.370
10	0.371
%RSD	0.27%

Each value presents the mean (n=3)

จากการหาความเที่ยงของ carvedilol โดยใช้เครื่อง UV-visible spectrophotometer พบว่าค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายทั้ง 10 ครั้งมีค่าใกล้เคียงกัน และมีค่าเปอร์เซ็นต์เบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (%RSD) เท่ากับ 0.27% ซึ่งแสดงความเที่ยงของเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์

5 การสร้างกราฟมาตรฐาน (Standard curve)

จากการนำสารละลาย carvedilol ใน methanol ความเข้มข้น 8, 10 และ 15 µg/ml โดยทำการวัดค่าการดูดกลืนแสง ที่ความยาวคลื่น 284.0 nm ของสารละลาย เป็นจำนวน 3 ครั้งต่อ 1 ความเข้มข้น จะมีผลดังรูปที่ 14



รูปที่ 14 : แสดงกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (standard curve)

จากการนำ carvedilol จำนวน 3 ความเข้มข้นมาสร้างกราฟมาตรฐาน พบว่าเมื่อทำการวิเคราะห์ปริมาณยาในสารละลายโดยใช้เครื่อง UV-visible spectrophotometer จะได้กราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (standard curve) ที่มีสมการความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น (µg/ml) และค่าการดูดกลืนแสง (nm) คือ $y = 0.0303x + 0.0237$ อีกทั้งยังมีค่า R^2 เท่ากับ 0.9998 ซึ่งเป็นค่าที่อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ ดังแสดงในรูปที่ 14

ตอนที่ 4 : ศึกษาและพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก

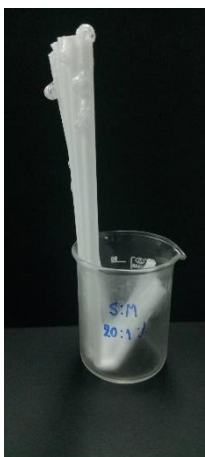
ทำการเตรียมสารละลาย sucrose 20% และ mannitol ความเข้มข้น 1% 3% และ 5% ผสมกับ carvedilol จำนวน 6.25 mg ต่อ 1 หลอด แล้วเข้าเครื่องระเหยแห้งแบบเยือกแข็ง หลังจากนั้นนำออกมาพิจารณาลักษณะความฟูและความพรุนของตำรับ รวมถึงเวลาที่สารละลายหมด โดยมีค่าดังแสดง

ในตารางที่ 11 และรูปที่ 15 แล้วจึงทำการวิเคราะห์ปริมาณยาในตำรับ โดยใช้เครื่อง UV-visible spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 284 nm⁽¹⁸⁾ โดยการสร้างกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (calibration curve) ของสารละลาย carvedilol ที่ความเข้มข้น 8 µg/ml, 10 µg/ml และ 15 µg/ml ดังรูปที่ 14 และคำนวณหาปริมาณด้วยค่าสำคัญจากกราฟความเข้มข้นมาตรฐานพบว่ามีผลดังตารางที่ 12

ตารางที่ 11 : แสดงค่าเฉลี่ยปริมาตรน้ำกลั่นที่ใช้ละลายกลับโดยเฉลี่ยและเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายสารกลับทั้งหมด

สาร		ปริมาตรน้ำกลั่นที่ใช้ละลายกลับ โดยเฉลี่ย (ml)	เวลาเฉลี่ย (s)
sucrose	mannitol		
20%	1%	12.97 ± 2.13	11.65 ± 3.47
	3%	13.33 ± 1.03	12.31 ± 0.18
	5%	16.03 ± 0.33	14.11 ± 1.85

Each value presents the mean ± SD (n=3)



A



B



C

รูปที่ 15 : แสดงลักษณะการขึ้นฟูเป็นชั้นเค้กของน้ำตาล sucrose, mannitol และยา carvedilol

ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ หลังจากการทำระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก โดยที่

A คือ sucrose ความเข้มข้น 20%, mannitol ความเข้มข้น 1% และยา carvedilol 6.25 mg

B คือ sucrose ความเข้มข้น 20%, mannitol ความเข้มข้น 3% และยา carvedilol 6.25 mg

C คือ sucrose ความเข้มข้น 20%, mannitol ความเข้มข้น 5% และยา carvedilol 6.25 mg

ตารางที่ 12 : แสดงปริมาณตัวยาสำคัญ (mg) และปริมาณตัวยาสำคัญเทียบกับฉลาก (% labeled amount)

หลอดที่	ปริมาณตัวยาสำคัญ (mg)	ปริมาณตัวยาสำคัญเทียบกับฉลาก (% labeled amount)
1	6.65 ± 0.03	106.48 ± 0.47
2	5.85 ± 0.02	93.65 ± 0.27
3	6.46 ± 0.04	103.40 ± 0.62

Each value presents the mean (n=3)

จากการศึกษาและพัฒนาตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก พบว่าเมื่อทำการวิเคราะห์ปริมาณยาในตำรับโดยใช้เครื่อง UV-visible spectrophotometer จะได้กราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (standard curve) ที่มีสมการความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$) และค่าการดูดกลืนแสง (nm) ดังรูปที่ 14 หลังจากนั้นจึงนำสมการที่ได้มาคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญ (mg) และปริมาณตัวยาสำคัญเทียบกับฉลาก (% labeled amount) ได้ผลดังตารางที่ 9 พบว่าตัวอย่างตำรับยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกทั้ง 3 ตัวอย่างมีค่าอยู่ในช่วงที่เภสัชตำรับ (USP 39 NF 34) ⁽¹⁹⁾ ได้กำหนดไว้ว่าปริมาณตัวยาสำคัญเมื่อเทียบฉลากต้องมีค่าอยู่ในช่วง 90% - 110% เมื่อพิจารณาตามตารางที่ 9 พบว่าปริมาตรและเวลาที่ใช้ในการละลายกลับโดยเฉลี่ยของทั้ง 3 ตำรับมีค่าเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยตามความเข้มข้นของ mannitol ที่เพิ่มขึ้น และเมื่อสังเกตลักษณะทางกายภาพภายนอกหลอดพลาสติก พบว่า ตำรับตามรูปที่ 15A และ 15B มีลักษณะการฟูของน้ำตาลออกมาภายนอกหลอดพลาสติก ทำให้ไม่สามารถเก็บกักตัวยาไว้ในหลอดพลาสติกได้ ด้วยเหตุนี้คณะผู้ทำการวิจัย

จึงตัดสินใจเลือกสูตรตำรับ carvedilol ที่มี sucrose ความเข้มข้น 20% และ mannitol ความเข้มข้น 5% มาใช้ในการตั้งเป็นสูตรตำรับที่ใช้ในการศึกษาในงานวิจัยนี้

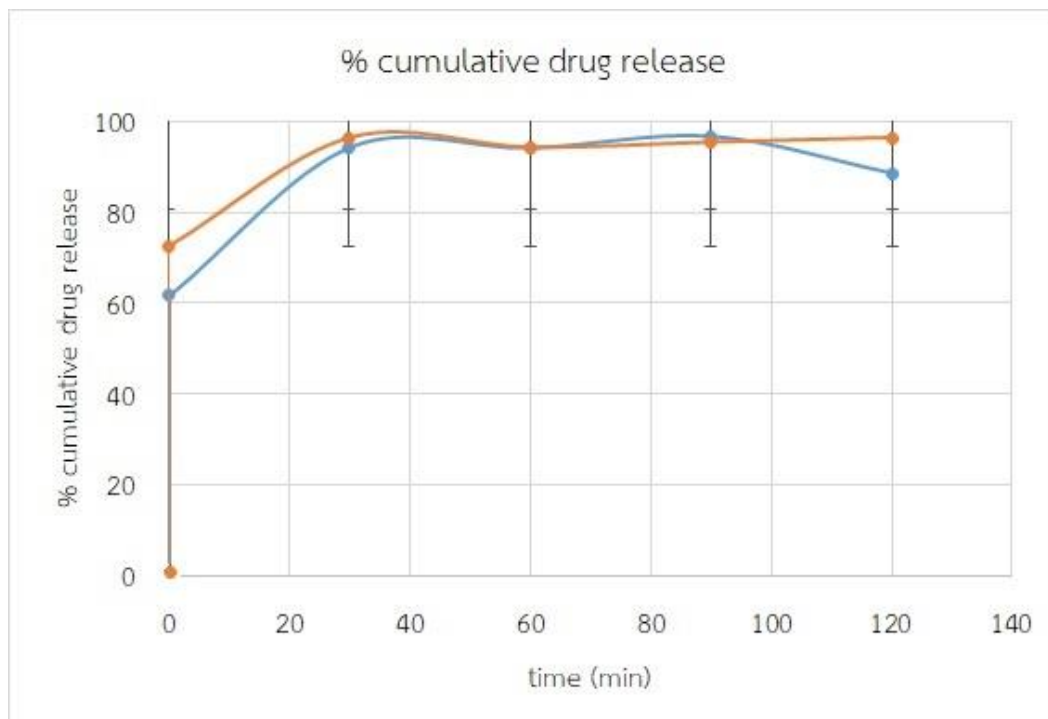
ตอนที่ 5 : การทดสอบความสามารถในการละลายของยา (dissolution test)

จากการทดสอบความสามารถในการละลายของยา carvedilol รูปแบบเม็ด ซึ่งเป็นตัวควบคุมในการทดสอบ และความสามารถในการละลายของยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก ใน 0.7% hydrochloric acid medium ที่มี pH เท่ากับ 1.45 ± 0.2 พบว่ายาที่มีปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยที่เวลา 0 นาที, 30 นาที, 60 นาที, 90 นาที และ 120 นาที ดังแสดงในตารางที่ 13 และเมื่อนำปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยในหน่วยเปอร์เซ็นต์ (% drug release) มาสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างเวลาและปริมาณยาสะสมที่ถูกปลดปล่อยในหน่วยเปอร์เซ็นต์ (% cumulative drug release) พบว่ามีผลดังรูปที่ 16

ตารางที่ 13 : แสดงผลการวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยในหน่วยเปอร์เซ็นต์ (% drug release) ที่เวลา 30 นาที

สาร	เม็ด/หลอดที่	drug release (%)
Carvedilol รูปแบบเม็ด	1	95.67 ± 0.93
	2	99.94 ± 0.56
	3	85.69 ± 0.41
ตำรับ carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก	1	95.67 ± 0.15
	2	95.67 ± 0.27
	3	96.62 ± 0.41

Each value presents the mean $\pm$ SD (n=3)



รูปที่ 16 : กราฟความสัมพันธ์ระหว่างเวลาและปริมาณยาสะสมที่ถูกปลดปล่อยในหน่วยเปอร์เซ็นต์ (% cumulative drug release)

จากข้อกำหนดของเภสัชตำรับ⁽¹⁹⁾ ระบุว่าปริมาณยาสำคัญที่ละลายในแต่ละเม็ดต้องมีค่าไม่น้อยกว่าร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญตามฉลากระบุที่ละลายในหนึ่งช่วงเวลาที่กำหนด (tolerance : Q) บวก 5 ($Q + 5$) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 85% เมื่อพิจารณาผลการศึกษาจากตารางที่ 13 จะเห็นได้ว่าปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยเทียบปริมาณยาที่ฉลากระบุ (%) ในนาที่ที่ 30 ของยา carvedilol รูปแบบเม็ดของยาเม็ดที่ 1, 2 และ 3 มีค่าเท่ากับ 95.67 %, 99.94 % และ 85.69 % ตามลำดับ และยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งหลอดที่ 1, 2 และ 3 มีค่าเท่ากับ 95.67 %, 95.67 % และ 96.62 % ตามลำดับ จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่าตำรับยา carvedilol รูปแบบเม็ด และตำรับยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกผ่านตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับทั้ง 3 หลอด

จากการศึกษาการปลดปล่อยตัวยา carvedilol สะสมที่เวลา 0 นาที่, 30 นาที่, 60 นาที่, 90 นาที่ และ 120 นาที่จากรูปที่ 16 พบว่าตัวยา carvedilol เริ่มปลดปล่อยตัวยาออกจากตำรับตั้งแต่นาทีที่ 0 โดยตัวยาจะปลดปล่อยออกมาจากตำรับอย่างรวดเร็วภายใน 30 นาทีแรก หลังจากตัวยาถูกปลดปล่อยออกจากตำรับไปเป็นเวลา 30 นาที พบว่าตัวยาเริ่มปลดปล่อยออกมาอย่างคงที่ เมื่อพิจารณาการปลดปล่อยตัวยาสะสมในเวลา 90 นาทีเป็นต้นไปจะพบว่าสามารถวัดตัวยาที่ปลดปล่อยออกมาจากตำรับ

ได้น้อยลง เนื่องจากตัวยา carvedilol มีการเสื่อมสลายภายใต้สภาวะที่มีแสง และสภาวะกรด ซึ่งผลการวิจัยดังกล่าวสอดคล้องกับงานวิจัยของ C. Purna Chander และคณะ⁽²⁴⁾ และเมื่อพิจารณาในนาที่ 0 พบว่ายา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกมีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาได้มากกว่ายา carvedilol ในรูปแบบเม็ด เนื่องจากตัวยารูปแบบเม็ดมีการพัฒนาขึ้นไม่มีกระบวนการการแตกตัว (disintegration)

ตอนที่ 6 : ผลการประเมินการทดสอบเชิงคุณภาพด้านการบริหารตำรับเข้าสู่ร่างกายและรสชาติของตำรับ

ผู้ทำการวิจัยคนที่ 1

จากการประเมินการทดสอบเชิงคุณภาพด้านการบริหารตำรับยา carvedilol เข้าสู่ร่างกายพบว่าตำรับยาดังกล่าวมีการใช้งานที่สะดวก ง่ายต่อการใช้งาน สามารถดูดยาออกจากหลอดได้ง่ายโดยใช้แรงเพียงเล็กน้อยก็สามารถดูดยาออกจากหลอดได้เกือบทั้งหมด ต้องมีการดูดยาซ้ำประมาณ 2 - 3 ครั้ง จึงจะสามารถดูดยาออกจากหลอดได้ทั้งหมด ในส่วนการประเมินรสชาติของตำรับพบว่ายาดังกล่าวมีรสชาติดูหวานแต่ปลายลิ้นเล็กน้อยคล้ายกับการดื่มน้ำเปล่า ไม่มีรสชาติดูขมของตัวยาสำคัญ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าตำรับยาดังกล่าวสามารถกลบรสของตัวยาได้เป็นอย่างดี ซึ่งจากการประเมินเชิงคุณภาพทั้งหมดผู้ทำการวิจัยสามารถสรุปได้ว่าตำรับดังกล่าวมีแนวโน้มสามารถเพิ่มความร่วมมือทางการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก, ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยที่กลืนลำบากได้ตามวัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้

ผู้ทำการวิจัยคนที่ 2

จากการประเมินการทดสอบเชิงคุณภาพด้านการบริหารตำรับเข้าสู่ร่างกายและรสชาติของตำรับพบว่าสามารถดูดยาออกจากตำรับได้ง่าย โดยใช้แรงในการดูดยาเหมือนการดูดน้ำจากหลอดพลาสติกปกติ ซึ่งต้องดูดประมาณ 2 ครั้งจึงจะสามารถดูดยาออกจากหลอดได้ทั้งหมด ส่วนในด้านรสชาติของตำรับผู้ทำการวิจัยพบว่าตำรับมีรสชาติดูหวานเล็กน้อย ไม่มีรสขมหรือกลิ่นของตัวยาหลงเหลืออยู่ ซึ่งแสดงถึงความสามารถในการกลบรสของตำรับได้เป็นอย่างดี รวมถึงการมีรสชาติดูหวานเล็กน้อย ตำรับจึงมีแนวโน้มสามารถเพิ่มความร่วมมือในการบริหารยาแก่ผู้ป่วยในกลุ่มต่าง ๆ ได้เป็นอย่างดี เนื่องจากยามีรสชาติที่ดีและบริหารยาได้ง่ายกว่ายาเม็ดในท้องตลาด

ผู้ทำการวิจัยคนที่ 3

จากการประเมินการทดสอบเชิงคุณภาพด้านการบริหารตำรับเข้าสู่ร่างกายและรสชาติของตำรับพบว่าตำรับดังกล่าวง่ายต่อการบริหารยา เนื่องจากสามารถบริหารยาโดยการดูดยาออกจากหลอดเช่นเดียวกับการดูดน้ำโดยปกติ แต่ตำรับดังกล่าวอาจจะมีตัวยาบางส่วนติดอยู่ที่ด้านในของหลอดจึงจำเป็นต้องดูดซ้ำ 2 - 3 ครั้ง เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มียาหลงเหลืออยู่ในหลอดพลาสติก ส่วนในด้านของรสชาติของตำรับมีรสชาติหวานเล็กน้อย ไม่มีรสขมของตัวยาหลงเหลืออยู่ และไม่มีกลิ่น ดังนั้นจากการที่ประเมินการทดสอบเชิงคุณภาพด้านการบริหารตำรับเข้าสู่ร่างกายทำให้ผู้ทำการวิจัยมั่นใจได้ว่าตำรับดังกล่าวสามารถตอบโจทย์งานวิจัย กล่าวคือ ตำรับยาที่ได้พัฒนาขึ้นมามีแนวโน้มสามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบากได้

2. วิจารณ์ผลการวิจัย

จากข้อมูลงานวิจัยทั้งหมด คณะผู้ทำการวิจัยมีข้อเสนอแนะว่าการทำตำรับยาที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกจะเห็นได้ว่าปริมาณตัวยาสำคัญที่พบในการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญเมื่อเทียบกับฉลากมีความแปรปรวนที่สูงเนื่องจากตัวยาสำคัญ carvedilol เป็นตัวยาที่มีคุณสมบัติการละลายน้ำที่ต่ำ ทำให้ไม่สามารถละลายในสารละลายและทำการบรรจุสารได้ เพราะเมื่อตัวยาไม่ละลายน้ำและทำการละลายในสารละลายน้ำตาลพร้อมบรรจุจะทำให้ตัวยาสำคัญติดที่ภาชนะบรรจุสารละลายน้ำตาล ทำให้เสียปริมาณตัวยาสำคัญและได้ยาที่ไม่ผ่านมาตรฐาน จึงจำเป็นต้องทำการบรรจุยาเข้าไปภายในหลอดพลาสติกก่อนใส่สารละลายน้ำตาลในตำรับเพื่อให้ได้ปริมาณยาที่อยู่ในหลอดอย่างสมบูรณ์ อีกทั้งยา carvedilol มีความแรงที่ค่อนข้างต่ำ การชั่งยาแบบผลต่าง (weighing by difference) จะทำให้ปริมาณยาที่บรรจุใส่ในหลอดแต่ละหลอดมีความแปรปรวนซึ่งได้ แสดงในผลการทดลองดังตารางที่ 12 ดังนั้นหากต้องการเตรียมยาที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกควรทำในยาที่มีค่าการละลายในตัวทำละลายของตำรับที่สูง และมีปริมาณตัวยาสำคัญที่สูงเพื่อลดข้อผิดพลาดและความแปรปรวนในการบรรจุสาร หากต้องการเตรียมยาที่มีค่าการละลายต่ำควรใส่สารอื่น ๆ ที่ช่วยเพิ่มค่าการละลายของตัวยา เช่น beta-cyclodextrin เป็นต้น นอกจากนี้โครงงานวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาไม่เพียงพอต่อการศึกษาความคงตัวของตำรับ (stability test) จึงควรมีการศึกษาความคงตัวของตำรับเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

บทที่ 5

สรุปผลวิจัย

จากการการพัฒนาและประเมินตำรับยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกสำหรับเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบากเมื่อทำการทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของ sucrose ความเข้มข้น 2.5%, 5%, 10% และ 20% เพื่อหาปริมาณน้ำตาลที่เหมาะสมสำหรับการตั้งตำรับ พบว่าเมื่อความเข้มข้นของ sucrose เพิ่มขึ้น จะทำให้มีค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งเพิ่มขึ้น และมีแนวโน้มของเวลาเฉลี่ยในการละลายกลับเพิ่มขึ้น อีกทั้งพบว่าปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งของ sucrose 20% มีปริมาณมากที่สุด นอกจากนี้ยังพบว่า sucrose 20% ทำให้เกิดการฟุ้งของชั้นแค้กที่สมบูรณ์และมีรูพรุนมากที่สุดเมื่อเทียบกับ sucrose ความเข้มข้นอื่น

จากการทำการทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล mannitol ความเข้มข้น 1%, 3% และ 5% พบว่าความเข้มข้นของ mannitol ที่เพิ่มขึ้นจะทำให้มีค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งมีค่าเพิ่มขึ้น และมีแนวโน้มของเวลาเฉลี่ยในการละลายกลับเพิ่มขึ้น อีกทั้งพบว่าปริมาณน้ำตาลหลังการระเหยแห้งแบบเยือกแข็งของ mannitol 5% มีปริมาณมากที่สุด นอกจากนี้ยังพบว่ามี การฟุ้งของชั้นแค้ก และความมีรูพรุนของ mannitol ทั้ง 3 ความเข้มข้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน หลังจากนั้นจึงทำการผสมสูตรความเข้มข้นของน้ำตาลตามโดยการทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมของน้ำตาล sucrose 10%, 20% และ mannitol ความเข้มข้นต่าง ๆ พบว่าความเข้มข้น sucrose 10% และความเข้มข้น mannitol ที่เพิ่มมากขึ้น จะทำให้มีปริมาณของ sucrose และ mannitol เพิ่มขึ้น แต่เวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายกลับมีค่าลดลง ซึ่งผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของ sucrose 10% และ mannitol 5% มีแนวโน้มในการละลายกลับที่ง่าย นอกจากนี้ยังพบว่าความเข้มข้น sucrose 20% และความเข้มข้น mannitol ที่เพิ่มขึ้น จะทำให้มีปริมาณของ sucrose และ mannitol มีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อย และเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการละลายกลับมีค่ามากขึ้น แต่เมื่อพิจารณาการฟุ้งของชั้นแค้กและความมีรูพรุนของน้ำตาล sucrose และ mannitol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ พบว่าความเข้มข้นของ sucrose 20% มีการฟุ้งของชั้นแค้ก และความมีรูพรุนที่มากกว่าน้ำตาลที่ความเข้มข้นอื่น ซึ่งการฟุ้งของชั้นแค้กและความมีรูพรุนนี้ส่งผลให้มีความสามารถในการเกาะกับหลอดพลาสติกได้มากกว่าน้ำตาลที่ความเข้มข้นอื่น ด้วยสาเหตุนี้ จึงทำให้

คณะผู้ทำการวิจัยเลือกน้ำตาล sucrose ที่ความเข้มข้น 20% และความเข้มข้นของ mannitol ที่ระดับต่าง ๆ ไปทำการศึกษาในหลอดพลาสติกซึ่งพบว่าปริมาตรและเวลาที่ใช้ในการละลายกลับโดยเฉลี่ยของทั้ง 3 ตำรับมีค่าเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยตามความเข้มข้นของ mannitol ที่เพิ่มขึ้น และเมื่อสังเกตลักษณะทางกายภาพภายนอกหลอดพลาสติก พบว่าตำรับที่มีความเข้มข้น sucrose 20% และ mannitol 1% และ 3% มีลักษณะการฟูของน้ำตาลออกมาภายนอกหลอดพลาสติก ทำให้ไม่สามารถเก็บกักตัวยาไว้ในหลอดพลาสติกได้ ซึ่งแตกต่างจากตำรับที่มีความเข้มข้น sucrose 20% และ mannitol 5% ที่มีการขึ้นฟูเป็นชั้นแค้กของตำรับอยู่ในหลอดอย่างสวยงาม สามารถกักเก็บตัวยาไว้อยู่ในหลอดได้ ด้วยเหตุนี้จึงสรุปได้ว่าตำรับ carvedilol ที่มี sucrose ความเข้มข้น 20%, mannitol ความเข้มข้น 5% เป็นสภาวะที่เหมาะสมที่สุดที่ใช้ในการผลิตยาระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก ในงานวิจัยนี้ได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (analytical method validation) ก่อนทำการหาค่าการดูดกลืนแสงเพื่อศึกษาตัวยาสำคัญ และการหาปริมาณตัวยาสำคัญหลังจากผ่านการทดสอบความสามารถในการละลายของยา อีกทั้งพบว่าน้ำตาล sucrose และ mannitol ไม่มีผลในการรบกวนค่าการดูดกลืนแสงของยา carvedilol ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเมื่อผู้ป่วยทำการบริหารยาเข้าสู่ร่างกายจะทำให้ยามีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ที่ดี น้ำตาล sucrose และ mannitol ไม่ส่งผลต่อคุณภาพของยา เมื่อทำการวิเคราะห์ปริมาณยาในตำรับพบว่าตัวอย่างตำรับยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกมีค่าอยู่ในช่วงที่เภสัชตำรับ (USP 39 NF 34) ⁽¹⁹⁾ ได้กำหนดไว้ว่าปริมาณตัวยาสำคัญเมื่อเทียบผลากต้องมีค่าอยู่ในช่วง 90% - 110% หลังจากนั้นจึงทำการทดสอบความสามารถในการละลายของยา ใน 0.7% hydrochloric acid medium พบว่าปริมาณยาสะสมที่ถูกปลดปล่อยในหน่วยเปอร์เซ็นต์ของยา carvedilol รูปแบบเม็ดและยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติก ณ เวลาต่าง ๆ มีผลลัพธ์ที่ไม่แตกต่างกันมาก แสดงให้เห็นว่าการพัฒนาตำรับยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกมีปริมาณยาสะสมที่ถูกปลดปล่อยในหน่วยเปอร์เซ็นต์ ณ เวลาต่าง ๆ เช่นเดียวกับยา carvedilol รูปแบบเม็ดและในการศึกษาการประเมินการทดสอบเชิงคุณภาพด้านการบริหารตำรับเข้าสู่ร่างกายและรสชาติของตำรับ พบว่าผู้ทำงานวิจัยทั้ง 3 คน มีความคิดเห็นไปในทิศทางเดียวกันว่า ยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกมีลักษณะที่ดูดยาออกจากหลอดได้ง่าย อีกทั้งเมื่อพิจารณาเชิงคุณภาพจะพบว่าตำรับมีรสชาติหวานเล็กน้อย สามารถกลบรสขมของตัวยาได้เป็นอย่างดี ดังนั้น จึงทำให้ตำรับที่พัฒนาขึ้นมานี้มีความสะดวกในการบริหารยาเข้าสู่ร่างกายและสามารถเพิ่มความร่วมมือในการรักษาให้กับกลุ่มผู้ป่วยเด็ก, ผู้ป่วยกลืนลำบาก และผู้ป่วยสูงอายุได้ตามวัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้ทุกประการ

เอกสารอ้างอิง

1. ของเหลว สเปรย์ เจล และวัสดุผง ข้อมูลเกี่ยวกับสัมภาระ [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: https://www.cathaypacific.com/cx/th_TH/travel-information/baggage/controlled-and-banned-items/liquids-aerosols-and-gels.html
2. สัมประสิทธิ์ ว. เทคโนโลยีการผลิตเภสัชภัณฑ์แตกตัวในช่องปาก (Oral Disintegrating Dosage Forms Technologies). วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ [Internet]. 2013;8(2). Available from: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/article/viewFile/3949/3919>
3. Nireesha GR, Divya L, Sowmya C, Venkateshan N, Babu MN, Lavakumar V. Lyophilization/Freeze Drying. International journal if novel trend in pharmaceutical scienes. 2013;3(4):87–98.
4. Morgan JA. Pharmacists and Pediatric Medication Adherence: Bridging the Gap. [cited 2019 Mar 19]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/314487891>
5. ปิยะภัทร เดชพระธรรม. ปัญหาการกลืนในผู้สูงอายุ (Dysphagia in Elderly). เวชศาสตร์ฟื้นฟูสาร [Internet]. 2556 [cited 2019 Mar 19];23. Available from: <http://rehabmed.or.th/main/wp-content/uploads/2015/01/L-360.pdf>
6. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. Cardiovascular Pathology [Internet]. 2012;21(5):365–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.007>
7. Clinical overview Hypertension [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 20]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-85a2df82-8c01-418c-96d9-519f811389bc
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2019;40(3):237–69.

9. Carvedilol [Internet]. [cited 2019 Mar 20]. Available from:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/carvedilol#section=Chemical-and-Physical-Properties&fullscreen=true>
10. Drug monograph carvedilol [Internet]. [cited 2019 Mar 20]. Available from:
https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-95?scrollTo=%23Administration
11. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ [Internet]. 2561 [cited 2019 Mar 19]. Available from: <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SharedDocuments/New/nlem2561.PDF>
12. Solutions EV. The Freeze-Drying Theory and Process: Things to Consider. Online Artic [Internet]. Available from: https://www.ellab.com/Files/Files/White-Papers/The-Freeze-Drying-Theory-and-Process_ellab-whitepaper.pdf
13. Shane H. Handbook of Pharmaceutical Excipients: Pharmaceutical Excipients. Am Pharm Assoc [Internet]. 2016;7. Available from:
<https://books.google.com.au/books?id=BGJqAAAAMAAJ&q=handbook+pharmaceutical+excipients+5th+edition&dq=handbook+pharmaceutical+excipients+5th+edition&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwj89NbRnsHaAhXBi5QKHdeJAfoQ6AEIKTAA%0Ahttp://www.medicinescomplete.com.libraryproxy.g>
14. Madhok S, Madhok A. Enhancement of solubility and dissolution of carvedilol by solid dispersion technique using rota-evaporation and lyophilization method. International Journal of Drug Research and Technology. 2015;5(2):81–102.
15. Khanfar M, Al-Taani B, Alsmadi M, Zayed A. Enhancement of the dissolution and bioavailability from freeze-dried powder of a hypocholesterolemic drug in the presence of Soluplus. Powder Technology [Internet]. 2018;329:25–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.01.068>
16. Horn J, Tolardo E, Fissore D, Friess W. Crystallizing amino acids as bulking agents in freeze-drying. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2019 Mar 20];132:70–82. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641118303035>

17. Fakes MG, Dali M V, Haby TA, Morris KR, Varia SA, Serajuddin AT. Moisture sorption behavior of selected bulking agents used in lyophilized products. PDA journal of pharmaceutical science and technology [Internet]. 2000;54(2):144–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822985>
18. S. Manohar, D. Sridhar, S. Mallikarjuna. Development of UV spectrophotometric method for estimation of carvedilol in bulk and pharmaceutical formulations. Asian Journal of Research in Chemistry [Internet]. 2013;6(10):956–9. Available from: <http://ajrconline.org/HTMLPaper.aspx?Journal=Asian Journal of Research in Chemistry;PID=2013-6-10-15>
19. Council of Experts and its Expert Committees. The United States Pharmacopeia : the National Formulary (USP 39 NF 34). 2016. 2961 p.
20. Ramesh Kumar.S M. Novel Stabilizers from Saccharides for Lyophilized Formulation with Therapeutic Protein – A Case Study. International journal of pharmaceutical innovations. 2013;3(3):130.
21. Devi S, Williams D. Morphological and compressional mechanical properties of freeze-dried mannitol, sucrose, and trehalose cakes. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013;102(12):4246–55.
22. Punitha S, Vedha Hari BN, Karthikeyan D. Enhancement of celecoxib solubility by solid dispersion using mannitol. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2010;2(4):109–11.
23. Rees-Jones SG. The Organic Chemistry of Museum Objects [Internet]. Elsevier; 20 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2012.02.009>
24. Lanzanova FA, Argenta D, Arend MZ, Brum L, Cardoso SG. LC and LC-MS evaluation of stress degradation behavior of carvedilol. Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies. 2009;32(4):526–43.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
อักขรวิธีสุทธิ

Plagiarism Checking Report

Created on Nov 22, 2019 at 23:22 PM

Submission Information

ID	SUBMISSION DATE	SUBMITTED BY	ORGANIZATION	FILENAME	STATUS	SIMILARITY INDEX
1447716	Nov 22, 2019 at 23:22 PM	58210277@go.buu.ac.th	มหาวิทยาลัยบูรพา	โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์.pdf	Completed	0.00 %

Match Overview

NO.	TITLE	AUTHOR(S)	SOURCE	SIMILARITY INDEX
No data available in table				

ภาคผนวก ข
แบบฟอร์มรายงานการเงิน

รายงานสรุปการเงิน
โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2562 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ: การพัฒนาและประเมินตำรับยา carvedilol ที่ระเหยแห้งแบบเยือกแข็งในหลอดพลาสติกสำหรับเด็กและผู้ป่วยกลืนลำบาก

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน: ภก.อ.วัชรพงษ์ แจ่มสว่าง

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 21 ธันวาคม 2561 ถึงวันที่ 19 พฤศจิกายน 2562

ระยะเวลาดำเนินการ 0 ปี 11 เดือน ตั้งแต่วันที่ 21 ธันวาคม 2561

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%) 9,000 บาท เมื่อวันที่ 24 กันยายน 2562

รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/เกิน
1. ค่าวัสดุ			
กล่องโฟม	200	200	0
Sucrose	300	450	-150
Mannitol	350	500	-150
Carvedilol	6000	3500	2500
พอยล์อลูมิเนียม	200	500	-300
หลอดพลาสติก	100	150	-50
พาราฟิล์ม	250	500	-250
2. ค่าใช้สอย			
น้ำแข็ง	200	200	0
สมุดบันทึก	100	100	0
3. ค่าใช้จ่ายอื่น ๆ			
ค่าเล่าเรียนวิจัย	300	1000	-700
ค่าถ่ายเอกสาร	500	1000	-500
ค่าโปสเตอร์	500	900	-400
รวม	9,000	9,000	

(ภก.อ.วัชรพงษ์ แจ่มสว่าง)
 อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย