

การควบคุมคุณภาพยาเหน็บ : การปลดปล่อยตัวยาสำคัญ

ธีระ ฤทธิรอด¹ พลัง รัชชา² และ จันทิรา รอดเดช²

วัตถุประสงค์ของบทความ

1. เพื่อให้ทราบถึง หลักการ และ เครื่องมือ และ อุปกรณ์ต่างๆ ในการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากยาเหน็บ
2. เพื่อให้ทราบถึงการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากยาเหน็บที่เป็นมาตรฐานและรับรองในเภสัชตำรับ

บทนำ

โดยทั่วไปแล้วหลังจากที่ฝ่ายผลิตยา ได้ผลิตยาในรูปแบบต่าง ๆ แล้ว จะต้องทำการสุมตัวอย่างยาที่ผลิตได้นั้นไปทดสอบ เพื่อให้แน่ใจว่ายาดังกล่าวสามารถปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาในเวลาและครบจำนวนตามที่ได้กำหนดไว้ในเภสัชตำรับ เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่า หลังจากที่ยาได้เข้าสู่ร่างกายมนุษย์แล้วจะสามารถออกฤทธิ์และรักษาโรคได้คุณภาพของยาเหน็บก็ขึ้นกับปริมาณตัวยาสำคัญและการปลดปล่อยตัวยาดังกล่าวเช่นกัน ดังนั้น นักวิจัยทางเภสัชศาสตร์จึงได้ร่วมกันกำหนดมาตรฐานและออกแบบอุปกรณ์เครื่องมือเพื่อทดสอบและประเมินคุณภาพของยาเหน็บ โดยเกณฑ์การพิจารณาการทดสอบคุณภาพของยาเหน็บมีเกณฑ์มาตรฐานขึ้นอยู่กับเภสัชตำรับที่ใช้ในการอ้างอิง เช่น เภสัชตำรับแห่งสหราชอาณาจักร (B.P. 2015) มีวิธีการทดสอบคุณภาพของแท่งยาเหน็บอันประกอบไปด้วย 1) ทดสอบความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละหน่วย 2) หาค่าเบี่ยงเบนจากน้ำหนักเฉลี่ยของแท่งยา 3) การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ 4) ความถูกต้องของฉลากบนบรรจุภัณฑ์ ในขณะที่เภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา (USP38NF33) มีการทดสอบ 1) ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละหน่วย 2) การปลดปล่อยตัวยาสำคัญ 3) ระยะเวลาการอ่อนตัวของแท่งยา อย่างไรก็ตามการประเมินคุณภาพของยาเหน็บที่ครบถ้วนนั้น ควรประกอบด้วย 1) การตรวจดูลักษณะภายนอก 2) วัดการหลอมละลาย 3) การวัดความแข็ง 4) การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญและการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ในคน หรือสัตว์ทดลอง สำหรับบทความนี้นำเสนอข้อมูล วิธีการและเครื่องมืออุปกรณ์ที่นำมาใช้ในการทดสอบการละลายหรือการปลดปล่อยยาจากแท่งยาเหน็บทวารหนักชนิดที่ทำนอกร่างกาย รวมทั้งข้อคิดเห็นและประสบการณ์ของผู้เขียนต่อวิธีทดสอบและการใช้เครื่องมือ

โดยทั่วไปแล้วเครื่องมือ หรืออุปกรณ์ที่ทดสอบการปลดปล่อยยาจากแท่งยาเหน็บ จะประกอบด้วย

1. Chamber และส่วนควบคุมอุณหภูมิ เพื่อที่จะควบคุมอุณหภูมิของระบบให้มีค่า ประมาณ 37 ± 1.0 °C ซึ่งเป็นอุณหภูมิปกติของร่างกายมนุษย์
2. ของเหลวตัวกลาง (dissolution medium) ที่มีปริมาตรมากพอที่จะทำให้เกิดสภาวะจม (Sink Condition) ซึ่งเสมือนเป็นระบบไหลเวียนโลหิตของร่างกาย ส่วนใหญ่จะใช้สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer solution pH 7.0)
3. อุปกรณ์ใบพัดที่ กวนผสม พัดให้ยาที่ปลดปล่อยออกมากระจายทั่วถึงในของเหลวตัวกลาง และของเหลวนั้นอุณหภูมิเท่ากันทั้งระบบ หรือ อาจเป็นอุปกรณ์ที่ก่อให้เกิดการเคลื่อนที่ ไหลวน ของของเหลว ซึ่งช่วยทำให้เกิดสภาวะจม (Sink Condition)
4. ส่วนเยื่อกั้น (Membrane) เพื่อเลียนแบบการซึมผ่านของยา จาก ผนังช่องทวารหนัก (rectal lumen membrane) ไปยังระบบไหลเวียนโลหิตของร่างกาย (อุปกรณ์หรือเครื่องมือในยุคแรกๆ อาจไม่มีส่วนนี้)

¹Ph.D., รองศาสตราจารย์, สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์, มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²นักศึกษาคณะเภสัชศาสตร์, มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ภ.บ., เภสัชกร รพ.ศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์

*ติดต่อผู้พิมพ์ : รองศาสตราจารย์ ดร.ธีระ ฤทธิรอด โทรศัพท์ โทรสาร +66 4336 2092 อีเมล theerarit@gmail.com

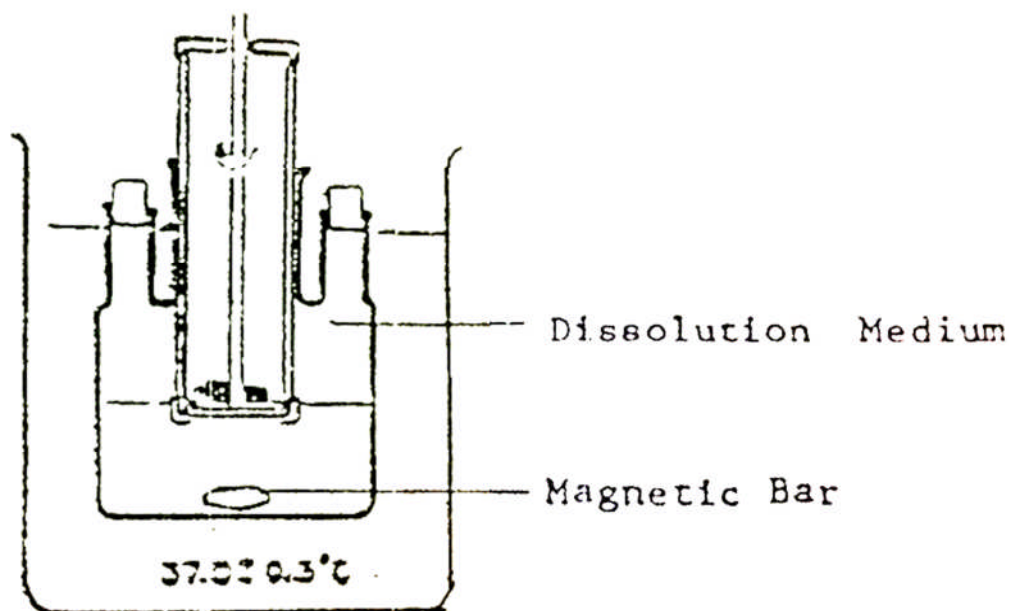
จากการรวบรวมของผู้เขียน วิธีที่ใช้ในการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาจากแท่งยาเหน็บ 3 วิธี ได้แก่

1. The Muranishi's Method
2. The Method of Dibben (Rotating Dialysis Cell Apparatus, RDCA)
3. The Flow through Method

วิธีที่ 1 The Muranishi's Method

วิธีนี้ใช้เครื่องมือที่ประกอบด้วยส่วนควบคุมอุณหภูมิ ใบพัดที่ทำให้ของเหลวตัวกลางหมุนวน การปลดปล่อยตัวยาสำคัญหลังจากที่ยาพื้นเริ่มหลอมเหลวนั้นเป็นการแพร่ของยาจากยาพื้นมายังของเหลวโดยตรง (Direct partition) โดยไม่ผ่านเยื่อกั้น ดังแสดงในภาพที่ 1

The Muranishi's Method



ภาพที่ 1 เครื่องมือสำหรับ The Muranishi Method (Yamazaki, M, et al., 1991) ในรูปคือเครื่องรุ่น TMS-103 ของบริษัท Toyama Sangyo Co; Ltd, Osaka, Japan

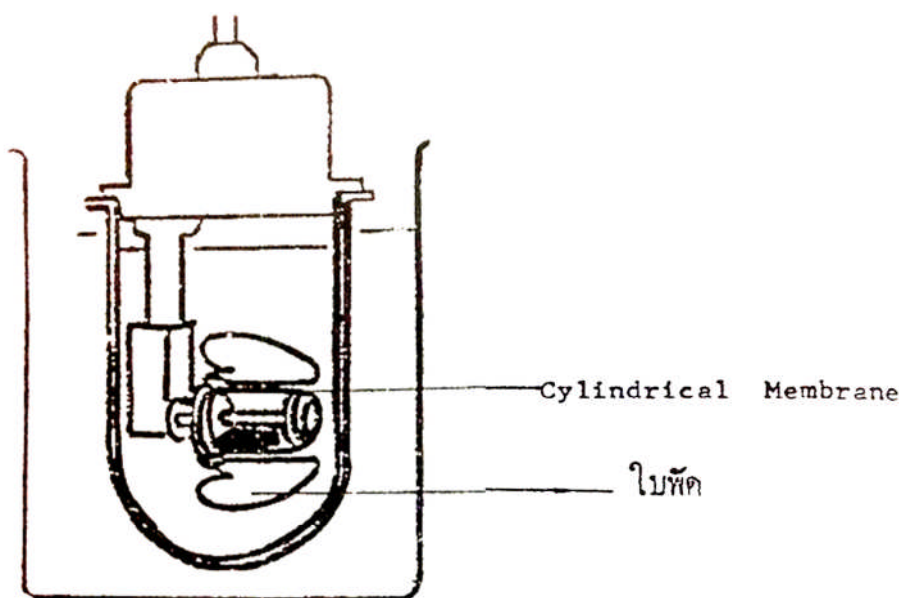
วิธีการทดสอบ

เติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ปริมาตร 800 – 1000 มล. ซึ่งใช้เป็นของเหลวตัวกลาง ใน flat-bottomed flask พร้อมปรับปุ่มควบคุมอุณหภูมิของ ของเหลวตัวกลางให้ได้ 37.0±1.0 °C ใส่แท่งยาเหน็บ 1 แท่งลงไปในพลาสติกทรงกระบอก (cylinder plastic) ซึ่งมีแผ่นตะแกรงทำด้วยสแตนเลส (stainless steel) หรือเยื่อกั้นที่มีรูขนาด 0.45 ไมครอนปิดกั้นตอนล่างของพลาสติกทรงกระบอก วางอุปกรณ์ทรงกระบอกที่มียาเหน็บลงไป ใน dissolution medium ให้ระดับของเหลวสูงกว่าแท่งยาเหน็บ 4 มม. ปรับล้ออุปกรณ์ทรงกระบอกให้คงระดับไว้ เริ่มจับเวลาและเปิดสวิทช์ปั่น หมุน แกนใบพัด ที่ความเร็ว 100 รอบต่อนาที (rpm.) ใช้ pipet ดูดสารละลายตัวอย่าง 2 -10 มล. ตามเวลาที่กำหนด แล้ววิเคราะห์หาปริมาณ ความเข้มข้นของยาที่ปลดปล่อยออกมาด้วยเครื่อง Spectrophotometry หรือ HPLC โดยทำการเติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 2-10 มล. ลงไป เพื่อให้ปริมาตรคงที่ 500 มล.

วิธีที่ 2 The Method of Dibbern

เครื่องมือนี้ประกอบด้วยส่วนควบคุมอุณหภูมิใบพัดที่ทำให้ของเหลวตัวกลางหมุนวน โดยออกแบบให้เป็นแกนยึดติดกับส่วนที่ทดสอบการปลดปล่อยยาจากแท่งยาเหน็บ ที่ห่อหุ้มด้วยเยื่อหุ้มทรงกระบอก (Cylindrical membrane) การปลดปล่อยตัวยาหลังจากที่ยาพื้นเริ่มหลอมเหลวนั้นเป็นการแพร่ของยาจากยาพื้นของยาเหน็บมายังของเหลว 5 มล. ที่เติมเข้าไปในเยื่อหุ้มทรงกระบอกแล้ว จึงแพร่ผ่านเยื่อหุ้มออกมายังของเหลวภายนอก (Membrane Dialysis) สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้นำเครื่องมือนี้มาใช้ตั้งแต่ปีการศึกษา 2533 (เครื่องมือที่ใช้คือ PTSW Pharma Test ของบริษัท Hainburg Germany) ดังแสดงในภาพที่ 2

The Method of Dibbern (Rotating Dialysis Cell Apparatus ; RDCA)



ภาพที่ 2 เครื่องมือที่ใช้ใน The Method of Dibbern (Yamazaki, M, et al., 1991)

วิธีการทดสอบ

เติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ เข้มข้น 50 mM (phosphate buffer, pH 7.0) ปริมาตร 1000 มล. ใน dissolution vessel ซึ่งเป็น round bottomed flask ปรับอุณหภูมิจนได้ 37.0 ± 1.0 °C บรรจุแท่งยาเหน็บเข้ากับอุปกรณ์ โดยใช้ cylindrical membrane filter สวมหุ้ม แล้วจึงใช้ O-ring รัดปลายทั้งสองด้าน ทั้งนี้พื้นที่ผิวของ cylindrical filter (effective surface area) = 27.1 ตารางเซนติเมตร เติม สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 5 มล. ลงใน Cylindrical membrane filter ผ่านทางช่องเฉพาะที่ออกแบบไว้ ปิดและล็อก เข้ากับแกนที่มีใบพัด จุ่มชุดของอุปกรณ์ที่บรรจุยาเหน็บลงไปในการละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ และหมุนแกนและใบพัดด้วยความเร็ว 25-50 รอบต่อนาที ดูดสารละลายตัวอย่างนั้น 2-10 มล. ด้วย Pipet แล้วนำไปวัดหาปริมาณยาที่ปลดปล่อยเป็นช่วงเวลา โดยต้องเติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ลงไปแทนที่ให้ปริมาตรคงที่ 1000 มล.

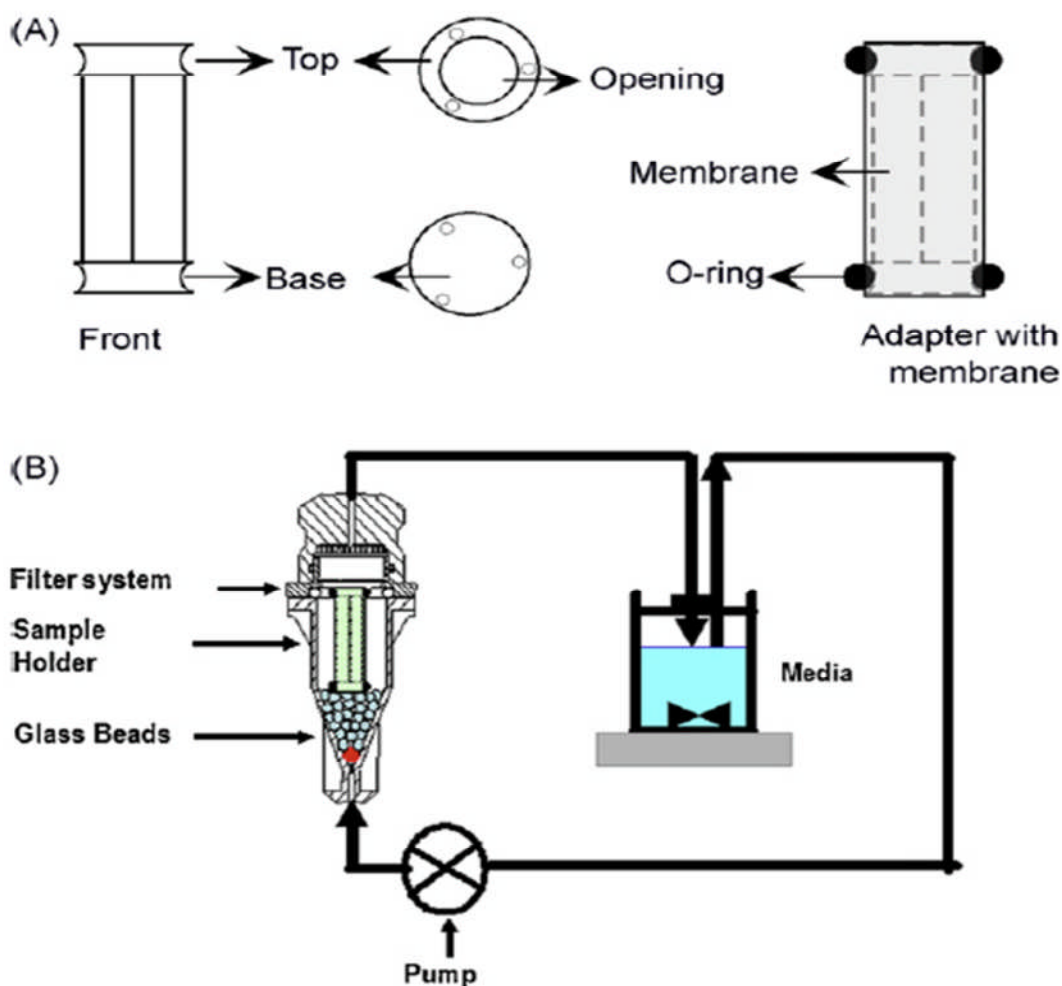
วิธีที่ 3 The Flow through Method

โดยเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกาได้กำหนดให้ทดสอบโดยใช้เครื่อง USP Apparatus IV

วิธีนี้ใช้อุปกรณ์ต่างจาก 2 ชนิดข้างต้น โดยออกแบบให้มีการไหลของของเหลวตัวกลาง เพื่อปรับอุณหภูมิของระบบให้ได้ 37 °C แล้ว ผ่านแท่งยาเหน็บที่บรรจุอยู่ระหว่าง glass bead

วิธีการทดสอบ

จัดเรียง ต่อกับอุปกรณ์ดังภาพที่ 3 พร้อมกับอุณหภูมิของเหลวตัวกลาง(สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ เข้มข้น 50 mM pH 7.0) โดยตั้งค่าอุณหภูมิที่ 37 °C จากนั้นบรรจุแท่งยาเหน็บ แล้วจึงเปิดสวิทซ์ให้ปั๊มของเหลวตัวกลางไหลตามท่อผ่านไปยังบริเวณที่บรรจุแท่งยาเหน็บไว้ ตัวยาที่จะออกจากแท่งยาเหน็บจะละลายผสมไปกับของเหลวและผ่านไปยังส่วนที่กรอง และผ่านไปยังภาชนะที่รองรับ ทั้งนี้จะนำของเหลวที่ได้ไปวัด วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาที่ละลายออกมาและคำนวณร้อยละ หรือปริมาณสะสมในช่วงเวลาต่างๆ ดังแสดงในภาพที่ 3



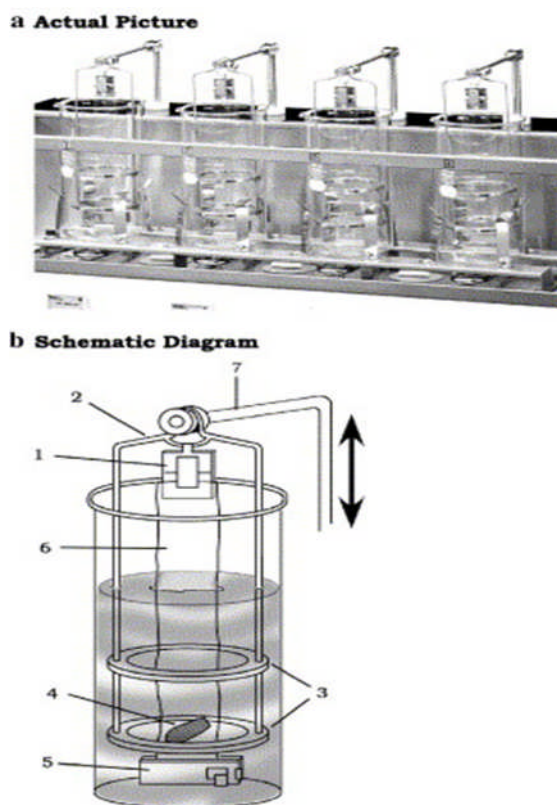
ภาพที่ 3 โครงสร้างหลักของอุปกรณ์ USP apparatus IV (ของเหลวตัวกลางจะถูกปั๊มให้ไหลผ่านแท่งยาเหน็บที่กำลังหลอมเหลวและละลายไหลผ่านไปยังส่วนกักกัน(collected) ซึ่งจะนำไปวิเคราะห์หาปริมาณของตัวยาสำคัญตามเวลาที่กำหนด) (Burgess Laboratory, 2016)

ตารางที่ 1 สรุป เปรียบเทียบวิธีที่ใช้ในการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาจากแท่งยาเหน็บ 3 วิธี

คุณสมบัติ	The Muranishi's Method	The Method of Dibbern	The Flow Through Method
การเผยแพร่	1991	1991	USP32 NF27 (2009)
หลักการ	ตัวยาแพร่ตรงเข้าสู่ระบบ (Direct partition)	ตัวยาแพร่ ผ่านเยื่อกั้น (Dialysis)	ตัวยาแพร่ตรงเข้าสู่ระบบ (Direct partition)
สภาพระหว่างการทดสอบ	แท่งยาเหน็บลอยตัว มีเพียง ครึ่งหนึ่งที่สัมผัส medium	ที่อุณหภูมิ 37 °C แท่งยาเหน็บ ถูกกักให้อยู่ในช่องว่างของ cylindrical membrane ใน สภาวะอุณหภูมิ 37 °C	แท่งยาเหน็บถูกกักให้อยู่ใน สภาวะ อุณหภูมิ 37 °C ล้อมรอบด้วยลูกแก้ว (glass bead)
*การหลอมเหลว ของแท่งยาเหน็บ โดยเฉพาะที่ทำจาก ยาพื้นที่เป็นมัน ภายหลังบรรจุใน อุปกรณ์	แท่งยาเหน็บมักจะลอยตัว ส่วนที่สัมผัสอุณหภูมิ 37 °C จะหลอมเหลวก่อน	แท่งยาเหน็บทั้งหมด บรรจุ และ จมจะสัมผัส อุณหภูมิ 37 °C จะ หลอมเหลวพร้อม ๆ กัน	แท่งยาเหน็บทั้งหมด บรรจุ และจมจะสัมผัสอุณหภูมิ 37 °C จะหลอมเหลวพร้อม ๆ กัน
สภาวะจม (Sink condition)	หากปริมาณตัวยาที่ละลาย น้ำ ได้ดีมาก อาจเกิดสภาวะ อิ่มตัว อาจเกิดปลดปล่อยตัว ยาได้ ลดลงในระยะหลัง	หากปริมาณตัวยาที่ละลายน้ำได้ ดีมากอาจเกิดสภาวะอิ่มตัว อาจ เกิดปลดปล่อยตัวยาได้ลดลงใน ระยะหลัง	เกิดสภาวะจม (Sink condition)
การเตรียมตัวอย่าง เพื่อไปวิเคราะห์	หากไม่มีเยื่อกั้น จะต้องแยก เอายาพื้น หรือส่วนผสมอื่น ออก เช่น การสกัด หรือปั่น เหวี่ยง (centrifuge) ก่อนไป วิเคราะห์	อาจไม่จำเป็นต้อง สกัด หรือ ปั่น เหวี่ยง (centrifuge) ก่อนไป วิเคราะห์	อุปกรณ์เป็นชุดสำเร็จรูปที่จะ กรองแล้ว จึงนำสารละลาย ตัวอย่างไปวิเคราะห์ได้เลย

* เป็นความคิดเห็นจากประสบการณ์ของผู้เขียนที่ได้ทดลองทำในวิธีต่างๆ
นอกจากนี้ยังมีวิธีอื่นๆ จากรายงานการวิจัยล่าสุด (ยังไม่ได้รับการรับรองในเภสัชตำรับ)

มีนักวิจัยหลายท่าน ได้ใช้วิธีอื่นๆ เช่น การใช้เครื่องมือ USP dissolution Apparatus I (Basket) หรือ Dissolution Apparatus II (paddle) เพื่อทดสอบการละลายหรือปลดปล่อยตัวยาจากแท่งยาเหน็บ ทั้งนี้อาจใช้เพื่อทดสอบเปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับที่กำลังวิจัยและพัฒนา ทั้งนี้ Dissolution apparatus I อาจก่อให้เกิดการกร่อนหรือแตกของแท่งยาเหน็บจากการเสียดสีระหว่างที่ตะกร้า (Basket) ที่ทำด้วย stainless steel หมุน ขณะที่ยาเหน็บที่มียาพื้นชนิดเป็นมัน จะลอยตัวอยู่ผิวหน้าของเหลวตัวกลาง หากใช้ของ dissolution Apparatus II (paddle) ซึ่งไม่สอดคล้องกับสภาพที่เหน็บยาในช่องทวารหนัก นอกจากนี้ Soichi Itoh, et al.(2006) ได้ออกแบบ reciprocating dialysis tubing เพื่อใช้ในการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาจากแท่งยาเหน็บ ดังแสดงในภาพที่ 4 พบว่า การทำ periodic tapping นั้น ช่วยให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาดีขึ้น และ Éva Kalmár, et al.(2014) ได้ตีพิมพ์เผยแพร่งานวิจัยล่าสุด ได้แสดงให้เห็นถึงการมีปริมาณตัวยาสำคัญไม่ครบตามที่มาตรฐานกำหนดในยาเหน็บที่เตรียมขึ้นในโรงพยาบาลสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (extemporaneous suppository) สำหรับเด็กในประเทศฮังการี โดยพบว่าตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์นั้นมีปริมาณตัวยาเพียง ร้อยละ 80 เท่านั้นซึ่งถือว่ายังไม่ได้มาตรฐาน



ภาพที่ 4 โครงสร้าง Reciprocating dialysis tubing (Soichi Itoh, et al., 2006)

บทสรุป

เครื่องมือที่ใช้การปลดปล่อยยาจากแท่งยาเหน็บชนิดที่ทำนอกร่างกายนั้น ได้มีการออกแบบและพัฒนาโดยมุ่งหวังให้มีลักษณะคล้ายกับสภาพที่เกิดขึ้นจริงในร่างกายคนนั้น การเลือกใช้เครื่องมือเหล่านั้นอาจมีหลายแบบ ถ้าหากเพียงจะเปรียบเทียบสูตรตำรับ ก็อาจใช้เครื่องมือที่มีอยู่ไม่จำเป็นต้องซื้อหาเครื่องรุ่นใหม่ ๆ แต่หากทดสอบด้วยวิธีมาตรฐานหรือที่ค่อนข้างจะคล้ายกับร่างกาย ก็จะทำให้ได้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือมากกว่า อย่างไรก็ตามเมื่อผ่านการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญแบบนอกร่างกาย (in vitro) แล้ว สำหรับการวิจัยและพัฒนายาเหน็บชนิดใหม่นั้น จำเป็นต้องทดสอบในสัตว์ทดลองและมนุษย์ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

ธีระ ฤทธิรอด ยาเหน็บ : การผลิตและการควบคุมคุณภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2555.

ธีระ ฤทธิรอด, วัชร คุณกิตติ, เดชพล ปรีชากุล. (2543). การควบคุมคุณภาพยาเหน็บ. In *เอกสารประกอบการสอนเล่มที่ 2 วิชา เภสัชกรรม 3* (pp. 45-46). ขอนแก่น.

Ansel, H.C. Introduction to dosage Forms, 3rd, Lea and Febiger, Philadelphia, 1981. Banker, G.S., and Chalmers, R.K; *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Co, Philadelphia, 1982.

Dittert, L, W: *American Pharmacy*, 7th Ed, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1974 Jenkins, G.L., Sperandio, G.J., and Latiolais, C.J. *Clinical Pharmacy*, McGraw-Hill, Inc, New York; 1966.

Éva Kalmár, Jason Richard Lasher, Thomas Dean Tarry, et al. Dosage uniformity problems which occur due to technological errors in extemporaneously prepared suppositories in hospitals and pharmacies. *Saudi Pharmaceutical Journal*, Volume 22, Issue 4, September 2014, Pages 338-342

- Fix JA and Rytting J.H. Rectal Administration and Absorption of Drugs in Swarbrick J. and Boylan J.C., (Eds) Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol, 13 Marcel Dekker, New York, 1996; pp: 335-352.
- General Chapter. (2014). In *The United States Pharmacopeia 38 The National Formulary 33* (2015 ed., Vol. 1, pp. 76-80). Baltimore, Maryland, United States of America: United Book Press, Inc.
- General Monographs. (2014). In *British pharmacopoeia* (2015 ed., Vol. III, pp. III-68 - III-70). London: The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.
- Kanamoto I., Zheng NX, Ueno M., et al. Bioavailability of Mor- Phine in Rabbits after Rectal Administration of Suppositories Containing Controlled Release Morphine Tablet: Chem Pharm Bull 1992; 40;1883-1886.
- Lachman, L., Liberman, H.A. and Kanig, J, L: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea, and Febiger, Philadelphia, 1972.
- Lauroba J., Die I., Rius M, Peraire C. and Domenecl J., Study of the Release Process of Drugs Suppositories of Paracetamol. Int J. Clin Pharm., Therapy and Toxicology: 1990; 28- 118:122.
- Stanislaw Janicki, Malgorzata Sznitowska, Weronika Zebrowska, et al. Evaluation of paracetamol suppositories by a pharmacopoeial dissolution test – comments on methodology European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 52, Issue 2, September 2001, Pages 249-254
- Soichi Itoh, Naomi Teraoka, Toshio Matsuda, et al. Reciprocating dialysis tube method: Periodic tapping improved in vitro release/dissolution testing of suppositories *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 64, Issue 3, November 2006, Pages 393-398*
- Watanabe Y., Matsumoto Y., Kaba K, and Matsumoto M., Pharmaceutical Evaluation of Hollow-Type Suppositories IV. Improvement of Bioavailability of Propranolol in Rabbits after Rectal Administration J: Pharmacobio-Dyl 1986: 9:526-531.
- Yamazaki M., Itoh S., Sasaki N., Tanabe K., Uchiyama M., Comparison of Three Test Methods for Suppositories, Pharmacopeial Forum, 1991; Sept-Oct 2427-2437.