

รายงานวิจัย

การเปรียบเทียบการแตกตัวและการละลาย ของยาเตรียมไพโรกซิคัมแคปซูลที่ขายในประเทศไทย

ปราโมทย์ ธีรพงษ์ สมบูรณ์ เจตลีลา กฤษณาภรณ์ ตั้งคุปตานนท์

และ จุรีพร แท้เที่ยงธรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

Comparison of Disintegration and Dissolution of Piroxicam Capsule Products Marketed in Thailand.

Pramote Teerapong, Somboon Jaetleela, Kritsanaporn Tangkuptanon and Chureeporn Thathlengtham

Abstract

Piroxicam is a widely used oxycam nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID). There are at least 23 brands of piroxicam capsule oral dosage products marketing in Thailand. The United States Pharmacopeia (USP) XXII requires the dissolution test for piroxicam capsule products because a drug with very slightly solubility like piroxicam may possess a rate-limiting step for its absorption and have the bioavailability problem. The purpose of this study was to evaluate and compare the disintegration and dissolution of the available piroxicam capsule products using the United States Pharmacopeia dissolution test for piroxicam capsules.

Of 9 brands of piroxicam capsules evaluated, 3 brands failed to meet the USP requirement. And of these 3 brands, 2 brands products showed the slowest disintegration. The other 6 brands conformed the USP dissolution standard and displayed better disintegration. The failure of the 3 brands products to meet the USP requirement for dissolution most likely indicates inappropriate or poor formulations that could result in altered bioavailability and should be taken into account by health care providers concerning the standard, equivalency and efficacy of the multisource piroxicam products available in the market. This study is also useful for guiding to seek the highly therapeutic efficacy preparations and help to consider which preparations need to be reformulated. However, drugs which have different dissolution performance were not necessarily always or significantly different in therapeutic outcome. So it is needed to further study their bioavailability in man.

ไพโรกซิแคม (Piroxicam) เป็นอนุพันธ์ oxican ตัวหนึ่งที่ใช้บรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดในโรค rheumatoid arthritis และ osteoarthritis ทั้งชนิดเฉียบพลัน และเรื้อรัง (ในขนาดวันละ 20 มิลลิกรัม) ขนาดที่สูงขึ้น (เช่น วันละ 40 มิลลิกรัม) ใช้บรรเทาอาการของโรคเก๊าท์ เฉียบพลันได้ แพทย์ในบางประเทศยังใช้รักษาโรคปวดข้อและ/หรือ กล้ามเนื้ออื่น ๆ เช่น ankylosing spondylitis, acute musculoskeletal disorders หรือ ใช้ลดอาการปวดหลังผ่าตัด หรือหลังคลอด⁽¹⁻⁴⁾

ไพโรกซิแคม เป็นยาที่มีจำหน่ายมากกว่า 100 ประเทศ ประเทศไทยมียาเตรียมไพโรกซิแคม จำหน่ายอย่างน้อย 23 บริษัท และใช้ชื่อการค้าต่าง ๆ กัน ได้แก่ Focus (Yung Shin), Piroxam (The Forty-Two), Pyroxy (Shiwa Chemicals), Píram (General Drug House), Flamic (Siam Bheasach), Med-Piroxcam (Medical Supply), Feidene (Pfizer), Sotilen (Medochemie), Riacen (Chiesi), Ammidene (Ammipire Pharma), Butacinon (TP Drug Lab), Calmapane (Chankit), Felcam (Asian Pharm), Felrox (Seng Thai), Ifemed (Medifive), Neotica (Thai Nakorn Patana), Piroxen (Codel Synto), Piroxim (Thai Japan), Pírax (Pharmaland), Posedene (Pose), Roxycam (Greater Pharma), Roxicam (Nida Pharma Inc), Xicam (Central Poly) เป็นต้น ราคายาเตรียมไพโรกซิแคม 1 แคปซูล ที่ขายในประเทศไทยขนาด 10 มิลลิกรัม แปรผันตั้งแต่ต่ำกว่า 1 บาท จนถึงมากกว่า 5 บาท ทำให้คณะผู้วิจัยต้องการทราบว่า ยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูลของบริษัทต่าง ๆ เหล่านี้ มีคุณภาพเหมือนกันหรือไม่ ประกอบกับมีแพทย์หลายท่านเคยปรารภว่ายาเตรียมชนิดเดียวกัน แต่ต่างบริษัทอาจให้ผลการรักษาแตกต่างกันได้ นอกจากนี้ Barone และคณะ⁽⁵⁾ ได้ทดสอบการละลายยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูล 25 ชนิด

(brands) และไพโรกซิแคมเม็ด 5 ชนิด ซึ่งได้มาจากประเทศในยุโรป (1 ประเทศ), ลาตินอเมริกา (8 ประเทศ) และเอเชีย (3 ประเทศ) ผลการทดสอบปรากฏว่า ร้อยละ 72 ของยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูล และร้อยละ 80 ของยาเตรียมไพโรกซิแคมเม็ด (เมื่อใช้มาตรฐานการทดสอบ เช่นเดียวกับการทดสอบไพโรกซิแคมแคปซูล) ไม่ผ่านมาตรฐานการทดสอบการละลายตามเกณฑ์ตำรับแห่งสหรัฐอเมริกา

การวิจัยครั้งนี้จึงกระทำขึ้นเพื่อเปรียบเทียบการแตกตัว และการละลายของยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูล ขนาด 10 มิลลิกรัม 9 ชนิด ที่ขายในท้องตลาดว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่และยาเตรียมเหล่านั้นเข้ามาตราฐานตามเกณฑ์ตำรับของสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopeia, USP) หรือไม่

วิธีทดลอง

สุ่มตัวอย่างยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูล 9 ชนิด โดยการซื้อยาจากร้านขายยา นำมาตรวจดูทั้งลักษณะของแคปซูล และฉีดยาภายในแคปซูล ว่ามีลักษณะเหมือน หรือแตกต่างกัน ซึ่งดูน้ำหนักของแต่ละแคปซูลที่จะนำมาทดสอบด้วย

นำยาไพโรกซิแคมแคปซูล (ขนาด 10 มิลลิกรัม) ของทั้ง 9 ชนิดมาอย่างละ 12 แคปซูลเพื่อใช้สำหรับการทดสอบหาค่าการแตกตัว (6 แคปซูล) และค่าการละลาย (6 แคปซูล) ซึ่งในการทดลองครั้งนี้ได้เรียกชื่อ ยาเตรียม ที่นำมาทดสอบ เป็นอักษรภาษาอังกฤษว่า A, B, C, D, E, F, H, I, J เพื่อไม่ให้ผู้ทำการทดลองเกิดอคติในผลการทดลอง และเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหากฎหมายซึ่งอาจเกิดขึ้นจากการรายงานผลการทดลองว่ายาใดเข้ามาตรฐานของเกณฑ์ตำรับแห่งสหรัฐอเมริกา และยาใดไม่เข้ามาตรฐานตามเกณฑ์ตำรับแห่งสหรัฐอเมริกา ดังนั้น อักษร A B C D E F H I J ในที่นี้ จึงไม่ได้แสดงว่า หรือ หมายความว่า

เป็นยาเตรียมของบริษัทใด หรือ เป็นยาเตรียมยี่ห้อใด เพียงแต่ต้องการเปรียบเทียบผลการทดสอบว่ามีความแตกต่างกันในแง่การแตกตัว และการละลายของยาเตรียมที่นำมาทดสอบ หรือไม่ และเข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับแห่งสหรัฐอเมริกาหรือไม่ โดยไม่มีความสัมพันธ์ กับ ชื่อยี่ห้อยา หรือ ชื่อบริษัทยาใด ๆ

ก. การทดสอบการแตกตัว (Disintegration test)

นำยาเตรียมไพโรกซิแคม มายี่ห้อละ 6 แคปซูล เพื่อทดสอบการแตกตัวตาม USP XXII (Disintegration test for hard gelatin capsule)⁽⁶⁾

เตรียมเครื่องมือทดสอบการแตกตัว (Disintegration apparatus model USP 19) ปรับและควบคุมอุณหภูมิของ disintegration medium (น้ำกลั่น) ให้ได้ 37.0 ± 0.5 องศาเซลเซียส ใช้ปากคีบหยิบ ไพโรกซิแคม แคปซูล ใส่ลงในตะกร้า (basket rack assembly) ช่องละ 1 แคปซูล (ทั้งหมดมี 6 ช่อง) ปิดฝาตะกร้า แล้วนำไปแขวนที่เครื่อง เปิดเครื่องให้ตะกร้าเคลื่อนขึ้นลงอยู่ใน disintegration medium ในอัตราเร็ว 29 - 32 รอบ/นาที และระยะทางเคลื่อนที่ขึ้นลง อยู่ระหว่าง 5.3 - 5.7 เซนติเมตร ปรับให้ระยะต่ำสุดของตะกร้าห่างจากกัน beaker 2.5 เซนติเมตร และระยะสูงสุดของตะกร้าต่ำกว่าผิวน้ำ 2.5 เซนติเมตร จับเวลาตั้งแต่เริ่มจุ่มตะกร้าลงใน disintegration medium จนกระทั่งผงยาหลุดลอดผ่านตะแกรงลวดออกมาจนหมด.

ข. การทดสอบการละลาย (Dissolution test)

นำยาไพโรกซิแคม มาอย่างละ 6 แคปซูล เพื่อทดสอบหาค่าการละลายตาม USP XXII (Dissolution test for piroxicam capsule)^(7,8) ดังนี้

1. เตรียมสารละลายกรดเกลือ เพื่อเลียนแบบกรดในกระเพาะอาหาร แต่ไม่มีเอนไซม์ pepsin (simulated gastric fluid TS without pepsin) จำนวน beaker ละ 900 มิลลิลิตร สารละลายกรดนี้

ประกอบด้วย เกลือแกง (sodium chloride) 1.8 กรัม และกรดเกลือ (IN) 6.3 มิลลิลิตร ในน้ำกลั่นครบ 900 มิลลิลิตร

2. หาค่าความยาวช่วงคลื่นที่มีการดูดแสงสูงสุด (maximum absorption wavelength, λ max) ของสารละลายมาตรฐานไพโรกซิแคม (standard solution) สารละลายมาตรฐานนี้ (ความเข้มข้น 0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) เตรียมจากการละลายสารไพโรกซิแคมมาตรฐานที่ใช้เป็นหลักสำหรับเปรียบเทียบ (Piroxicam Reference Standard) 125 มิลลิกรัม ใน methanol ปริมาตรครบ 250 มิลลิลิตร (ใช้ volumetric flask) เมื่อต้องการหาค่าความยาวช่วงคลื่นที่มีการดูดแสงสูงสุดนั้น ให้นำสารละลายมาตรฐานมา 2 มิลลิลิตร เจือจางด้วยสารละลายกรด (จากข้อ 1) จนมีปริมาตรครบ 100 มิลลิลิตร แล้วนำไปหาค่าการดูดแสงสูงสุด (λ max) ด้วยเครื่อง spectrophotometer (Beckman Acta C III) ปรากฏว่าได้ค่า λ max เท่ากับ 334 nm

3. เตรียมสารละลาย ไพโรกซิแคม มาตรฐาน ความเข้มข้น 2, 3, 5, 6, 7 และ 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เมื่อนำมาหาค่าการดูดแสง (absorbance) ที่ λ max ให้นำสารละลายมาตรฐานไพโรกซิแคม ความเข้มข้น 0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร มา 0.4, 0.6, 1.0, 1.2, 1.4 และ 1.6 มิลลิลิตร ตามลำดับ เจือจางด้วยสารละลายกรด (จากข้อ 1) จนมีปริมาตรครบ 100 มิลลิลิตร แล้วนำไปหาค่าการดูดแสงที่ความยาวช่วงคลื่น 334 nm (λ max) นำค่าที่ได้มาสร้างกราฟ (ระหว่างค่าความเข้มข้นกับค่าการดูดแสง) ปรากฏว่าได้กราฟเส้นตรง มีค่า slope 0.0802, intercept 0.005, coefficient of correlation (γ) = 0.9999 และ coefficient of determination (γ^2) = 0.9998

4. เตรียมเครื่องทดสอบการละลาย⁽⁸⁾ แบบที่ 1 (Dissolution apparatus I model USP 21) โดยปรับเครื่องให้หมุนด้วยความเร็ว 50 rpm และควบคุม

อุณหภูมิของ dissolution medium ซึ่งในที่นี้คือ สารละลายกรดเกลือที่ได้เตรียมไว้ (beaker ละ 900 มิลลิลิตร) ให้อยู่ระหว่าง 37.0 ± 0.5 องศาเซลเซียส ใส่ยาเตรียมไพรอกซิแคมที่จะทดสอบลงในตะกร้าแห่ง ตะกร้าละ 1 แคปซูล (ทั้งหมดมี 6 ตะกร้า หรือทำการทดลอง 6 ครั้ง) หย่อนตะกร้าลงในสารละลายกรดเกลือให้ทันตะกร้าอยู่ห่างจากกัน beaker 250 ± 0.2 เซนติเมตรเริ่มจับเวลาทันทีที่หย่อนตะกร้าลงในสารละลายกรดเกลือ

5. ที่เวลา 1, 3, 5, 10, 20, 30, 45, และ 60 นาที ดูดสารละลายกรดเกลือจากตรงกลาง beaker ผ่านกระดาษกรอง (Whatman No 1 หรือ Millipore filter 0.6 micron) ขึ้นมาครั้งละ 10 มิลลิลิตร พร้อมกับเติมสารละลายกรดเกลือใหม่ ๆ ลงไปแทนที่ ครั้งละ 10 มิลลิลิตรเช่นกันเพื่อรักษาปริมาตรของสารละลายกรดเกลือใน Beaker ให้คงที่ นำสารละลายที่ดูดขึ้นมาไปหาการดูดแสงที่ความยาวช่วงคลื่น 334 nm แล้วนำค่าที่ได้ไปคำนวณ หาค่าร้อยละ ของการละลาย (% dissolved) ตามสูตร

$$\text{mg dissolved} = \frac{\text{absorbance} \times \text{ปริมาตร}}{\text{slope} \times 1000}$$

$$\% \text{ dissolved} = \frac{\text{mg dissolved}}{\text{mg labelled amount}} \times 100$$

ค่าการแตกตัว และค่าการละลายของยาเตรียมไพรอกซิแคมแคปซูล จากการทดสอบ 6 แคปซูลแสดงในลักษณะของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ($\bar{X} \pm \text{S.D.}$) และเปรียบเทียบค่าการละลายของยาเตรียมไพรอกซิแคมระหว่าง 9 ชนิด ว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่โดยใช้วิธี Analysis of Variance และ Least Significant Difference Procedure

ผลการทดลอง

ก. ลักษณะทางกายภาพของยาเตรียม

ยาเตรียมไพรอกซิแคมแคปซูล ที่นำมาทดลองเป็นยาเตรียมที่ใช้แคปซูลชนิดแข็ง เมื่อถอดแคปซูลออก และตรวจดู ผงยา ภายในพบว่า ยาเตรียม A และ B มีผงยาหยาบเป็นก้อนแข็งเล็ก ๆ ขนาดไม่สม่ำเสมอ ส่วนยาเตรียมชนิดอื่น ๆ ที่เหลือมีผงยาละเอียดดี เมื่อนำนิ้วมือขยี้ดูก็พบว่าไม่มีลักษณะเหนียว และ ไม่สากมือเหมือนยาเตรียม A และ B

ข. ผลการทดลองการแตกตัว

จากการทดลองพบว่า ยาเตรียมทั้ง 9 ชนิด มีการแตกตัว ดังนี้ (ตารางที่ 1)

ค. ผลการทดสอบการละลาย

จากการทดลอง พบว่า ยาเตรียมทั้ง 9 ชนิด มีค่าร้อยละของการละลายที่เวลา 1, 3, 5, 10, 20, 30, 45, และ 60 นาที ดังนี้ (ตารางที่ 2)

เพื่อพิจารณาว่าค่าการละลายของยาเตรียมทั้ง 9 ชนิด และนำมาเปรียบเทียบกันทางสถิติพบว่า ยาเตรียม I, D, E และ H มีค่าร้อยละการละลายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่เวลา 20, 30, 45 และ 60 นาที ($P > 0.05$) (รูปที่ 1) แต่ยาเตรียม E และ H มีค่าร้อยละการละลายแตกต่างจากยาเตรียม I อย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 5 และ 10 นาที

ยาเตรียม J และ F มีค่าร้อยละการละลายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่เวลา 30, 45 และ 60 นาที ($P > 0.05$) แต่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่เวลา 3, 5, 10 และ 20 นาที อนึ่ง ยาเตรียม F และ J มีค่าร้อยละการละลายแตกต่างจากยาเตรียม I อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่เวลา 20, 30, 45, และ 60 นาที (ยาเตรียม F แตกต่างจากยาเตรียม I อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดการทดสอบ ยกเว้นที่เวลา 1 นาที)

ยาเตรียม A และ B มีค่าร้อยละการละลายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดการทดสอบ

ตารางที่ 1 แสดงค่าการแตกตัวของยาเตรียมไพโรคซิแคมแคปซูลต่าง ๆ ที่นำมาทดสอบ

ยาเตรียม	Disintegration time (นาที)						x ± S.D.
	1	2	3	4	5	6	
A	7.75	11.70	17.25	17.38	17.50	26.17	16.29 ± 6.25**
B	15.00	15.17	17.83	17.50	20.00	20.83	17.72 ± 2.40**
C	2.42	3.08	3.33	3.58	3.83	4.17	3.40 ± 0.61
D	2.25	2.33	2.50	2.75	2.83	2.92	2.60 ± 0.28
E	1.83	2.17	2.58	6.83	7.33	7.58	4.72 ± 2.79
F	6.72	7.25	7.42	7.83	8.00	8.08	7.55 ± 0.52*
H	2.03	2.25	2.78	3.02	3.37	4.13	2.93 ± 0.77
I	2.38	3.08	3.25	4.12	4.33	4.83	3.67 ± 0.91
J	2.08	2.30	2.85	3.32	3.72	6.67	3.49 ± 1.67

* = แตกต่างจากชนิดอื่น ๆ (ยกเว้น E) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

** = แตกต่างจากชนิดอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

($P > 0.05$) แต่ทั้ง A และ B มีค่าการละลายแตกต่างจากยาเตรียม C และยาเตรียมอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่เวลาตั้งแต่ 10 นาทีขึ้นไป นอกจากนี้ ยาเตรียม A, B และ C ยังมีค่าร้อยละการละลายที่เวลา 45 นาที ต่ำกว่าร้อยละ 75 ดังนั้น ยาเตรียม A, B และ C จึงไม่เข้ามาตรฐานการทดสอบการละลายตามเภสัชตำรับแห่งสหรัฐอเมริกา (USP)

วิจารณ์

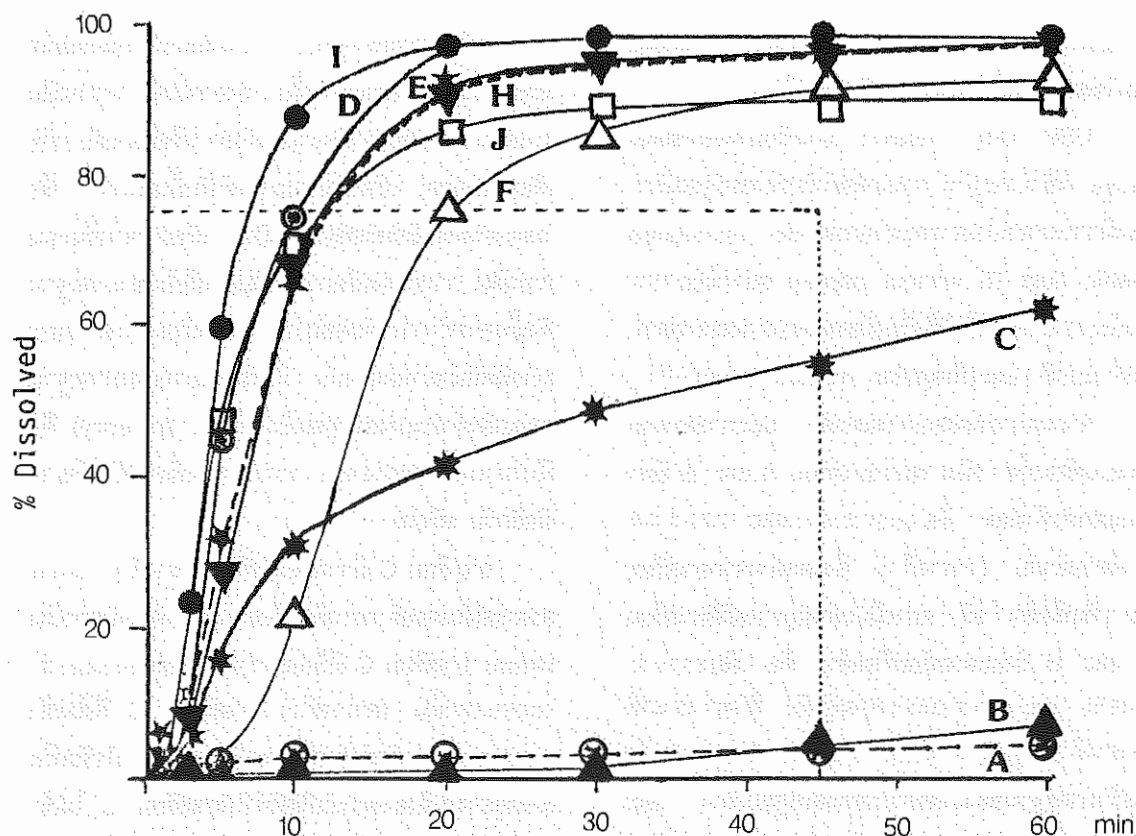
ไพโรคซิแคม เป็นยาบรรเทาอาการอักเสบ และอาการปวดที่มีฤทธิ์แรงกว่า phenylbutazone และ tolmetin⁽⁹⁾ และผู้ป่วยอาจทนต่อยาได้ดีกว่ายา indomethacin และ aspirin⁽¹⁰⁾ ยาเตรียมไพโรคซิแคม จึงเป็นยาที่ใช้แพร่หลายตัวหนึ่งในประเทศไทย

ไพโรคซิแคม ถูกดูดซึมได้อย่างสมบูรณ์จากทางเดินอาหาร และยังมี enterohepatic recirculation ด้วย ภายหลังรับประทาน สามารถตรวจพบยาในเลือด ภายใน 15-30 นาที และอาจตรวจพบว่าระดับยาสูงถึง 80% ภายใน 1 ชั่วโมง แต่ระดับยาสูงสุดในเลือดมักเกิดขึ้น ภายหลังรับประทานยา 2-5 ชั่วโมง ยามีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 45-50 ชั่วโมง^(11, 12) แต่เนื่องจากยาไพโรคซิแคม มีค่าการละลายน้ำอิมตัว (solubility) เป็นสัดส่วนที่น้อยมาก (1:1,000-1:10,000) อัตราการดูดซึมจึงขึ้นกับอัตราการแตกตัว (ทั้ง disintegration และ deaggregation หรือ dispersion rates) และอัตราการละลายของยาเตรียม (dissolution rate) ยาเตรียมที่มีการละลายน้ำน้อยมากเช่นนี้ หากมีการพัฒนาตำรับไม่ดีพออาจมีปัญหาเกี่ยวกับการดูดซึม, bioavailability และ bioequivalency

ตารางที่ 2 ค่าการละลายของยาไพโรกซิแคมแคปซูลต่างๆ ที่นำมาทดสอบในเวลา 1-60 นาที

ยาเตรียม	ร้อยละของการละลาย							
	1 นาที	3 นาที	5 นาที	10 นาที	20 นาที	30 นาที	45 นาที	60 นาที
A	1.23 ± 1.26	1.34 ± 1.46	1.34 ± 1.46	1.72 ± 1.31*	2.28 ± 1.94*	3.15 ± 2.24*	3.79 ± 2.09*	4.50 ± 1.47*
B	0.26 ± 0.17	0.26 ± 0.17		0.44 ± 0.22*	1.49 ± 0.06*	2.54 ± 0.23*	4.30 ± 0.85*	6.63 ± 1.07*
C	0.83 ± 0.12	5.57 ± 7.43	15.59 ± 12.40	30.36 ± 7.78	41.42 ± 8.25	48.49 ± 8.52	54.05 ± 10.05*	61.91 ± 7.91*
D	0.67 ± 0.63	8.25 ± 7.94	44.56 ± 19.97	74.31 ± 17.46	97.47 ± 3.09	98.44 ± 2.07	98.74 ± 1.66	98.74 ± 1.66
E	2.84 ± 3.47	7.97 ± 4.83	27.57 ± 7.21	67.95 ± 9.08	90.98 ± 8.33	94.99 ± 6.99	97.19 ± 7.40	97.99 ± 7.55
F	0.74 ± 0.82	0.93 ± 1.02	3.61 ± 3.92	20.93 ± 8.54	76.02 ± 11.08	87.10 ± 6.15	92.49 ± 2.76	94.74 ± 3.02
H	6.13 ± 7.12	11.15 ± 12.80	32.00 ± 19.27	66.15 ± 13.16	91.30 ± 6.36	94.70 ± 5.52	96.77 ± 2.93	97.03 ± 2.43
I	0.41 ± 0.42	23.19 ± 17.84	59.72 ± 25.17	87.96 ± 1.98	97.67 ± 2.13	98.30 ± 1.84	98.30 ± 1.84	98.30 ± 1.84
J	1.98 ± 1.00	16.59 ± 14.77	45.45 ± 16.16	71.74 ± 14.49	86.97 ± 4.04	89.39 ± 4.14	90.69 ± 3.39	91.05 ± 3.27

* = แตกต่างจากชนิดอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ที่ $P < 0.05$)



รูปที่ 1 กราฟแสดงค่าการละลายของยาเตรียมไพรออกซิเดมแคปซูล A, B, C, D, E, F, H, I และ J เส้นประแสดงมาตรฐานการละลายตาม USP ซึ่งต้องมีการละลายอย่างน้อยร้อยละ 75 ที่เวลา 45 นาที

ของยาเตรียมได้ เกสซ์ดาร์บีของสหรัฐอเมริกาจึงกำหนดให้ ต้องมีการหาค่าการละลายของยาเตรียมไพรออกซิเดมชนิด แคปซูล⁽⁷⁾ เพราะยาเตรียมที่มีค่าการละลายต่ำอาจมีผล กระทบต่อประสิทธิภาพการรักษาและ/หรือผลข้างเคียงของ ยาเตรียมได้ อย่างไรก็ตามค่าการละลายของยาเตรียมใด ๆ ไม่แสดงถึง bioavailability และประสิทธิภาพของยา เตรียมเสมอไป หรือ อย่างสมบูรณ์เพราะยังมีปัจจัยอื่น เข้ามาเกี่ยวข้องอีกมากมาย ดังนั้น การทดสอบหาค่า การละลายในหลอดทดลองไม่สามารถใช้แทนการทดสอบ หาค่า bioavailability ของยาในคนได้⁽¹³⁾ การทดสอบ ในคนยังเป็นวิธีที่ดีที่สุดที่จะดูว่าดาร์บีของยาเตรียมนั้นดี

หรือไม่อย่างไร ยาเตรียมที่มีการพัฒนาดาร์บีไม่ดี และ มีปัญหาในเรื่องของการละลายอาจมีผลกระทบไปถึงการ ดูซึมของยาโดยเฉพาะยาเตรียมประเภทที่อัตราการดูดซึม ถูกจำกัดด้วยอัตราเร็วของการละลาย (dissolution rate-limiting absorption) นอกจากนี้ก็จะมีผลกระทบไปถึง ประสิทธิภาพของยาเตรียม (efficacy) และ/หรือผลข้างเคียง ของยาเตรียมด้วย เช่นที่เคยมีรายงานว่า ยาเตรียมหลาย ขนานต่อไปนี้ให้ผลการรักษาล้มเหลวหรือมีผลข้างเคียง เพิ่มขึ้นเมื่อเกสซ์ดาร์บีมีการพัฒนาไม่ดี ได้แก่ digoxin, tolbutamide, prednisone, chloramphenicol, nitro-furantoin, oxytetracycline, tetracycline, griseoful-

vin, spironolactone, warfarin และยาลดอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAID) เป็นต้น⁽¹⁴⁾

USP XXII กำหนดว่า ยาเตรียมมีไพรอกซิแคมแคปซูล ที่เข้ามาตรฐาน ตามเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา ต้องมีการละลายในสารละลายกรดเกลือ (simulated gastric fluid TS without pepsin) อย่างน้อย 75% ภายใน 45 นาที เมื่อใช้เครื่องมือทดสอบการละลายตาม USP แบบที่ 1 และให้หมุนด้วย ความเร็ว 50 rpm^(7,8)

จากผลการทดสอบการแตกตัว และการละลายของยาเตรียมทั้ง 9 ชนิด พบว่ายาเตรียม A และ B มีค่าการแตกตัวช้าที่สุด คือ 16.29 ± 6.25 และ 17.72 ± 2.4 นาทีตามลำดับ (ตารางที่ 1) ซึ่งแตกต่างจากยาเตรียมอื่น ๆ ที่เหลืออีก 7 ชนิด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติยาเตรียม A และ B ยังละลายน้อยที่สุดด้วย คือ เพียง $3.79 \pm 2.09\%$ และ $4.30 \pm 0.85\%$ ตามลำดับ ที่เวลา 45 นาที (ตารางที่ 2) (รูปที่ 1) ดังนั้น ยาเตรียม A และ B จึงไม่เข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา และถือว่าไม่เข้ามาตรฐานของไทยด้วยเนื่องจากประเทศไทยใช้ เภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา, สหราชอาณาจักร และยุโรปเป็นหลัก

สาเหตุที่ทำให้ ยาเตรียม A และ B มีการแตกตัว และการละลายไม่ดี อาจเกิดจากยาเตรียม A และ B มีสูตรตำรับ (formulation) ไม่ดี (เช่น ไม่มี หรือมีสารเพิ่มการแตกตัวที่ไม่เหมาะสม) ซึ่งจะเห็นได้จากการที่ผงยาภายในแคปซูลเป็นก้อนแข็ง หยิบ และไม่สามารถผสม ทำให้ยาเตรียมแตกตัวช้ามาก และเมื่อทดสอบดูการละลายก็พบว่า เมื่อสิ้นสุดการทดลอง (60 นาที) ยาเตรียมยังจับเป็นก้อนหรืออยู่ในตะกั่ว การที่ยาเตรียมมีการละลายต่ำมากอาจเกิดจากยาไพรอกซิแคม อยู่ในรูปที่ไม่ละลาย (เช่น ในรูป base หรือกรด) หรือ วัตถุเติมไพรอกซิแคม มีความบริสุทธิ์ไม่เท่ากัน หรือมี excipients อื่น ๆ ที่ไปหน่วงเหนี่ยวการละลายให้ช้าลงหรือเกิดจากขบวนการผลิตไม่ดี

อนึ่ง การตรวจพบว่า ยาเตรียมชนิดหนึ่งชนิดใด มีร้อยละของการละลายต่ำนั้น ยังอาจเกิดจากความไม่ไปได้อื่น ๆ อีกเช่น ยามีความคงตัวต่ำ หรือสลายตัว หรือเสื่อมคุณภาพ หรือปริมาณยาในตำรับนั้นต่ำกว่า หรือไม่ตรงกับที่แจ้งไว้หรือที่ควรจะเป็น หรือเกิดจากขั้นตอนการผลิต, การขนส่งหรือการเก็บไม่ดี หรือไม่เข้ามาตรฐาน ดังนั้นควรทำการวิจัยต่อไปว่า ยาเตรียมไพรอกซิแคมทุกชนิดที่นำมาทดสอบนั้น มีปริมาณยาอยู่ในมาตรฐานของเภสัชตำรับแห่งสหรัฐอเมริกาหรือไม่ (potency) คือ มีปริมาณยาระหว่าง 92.5 - 107.5% ของที่แจ้งไว้ คือ 10 มิลลิกรัม หรือไม่

ยาเตรียม C มีการแตกตัวที่ดี (ตารางที่ 1) แต่การละลายยังไม่ค่อยดี กล่าวคือ ที่เวลา 45 นาที หลังจากเริ่มทดสอบ ยาเตรียม C มีร้อยละการละลายเพียง $54.05 \pm 10.05\%$ เท่านั้น (ตารางที่ 2) ยาเตรียม C จึงไม่เข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกาเช่นกัน ปัจจัยหรือสาเหตุต่าง ๆ ซึ่งอาจเป็นไปได้ที่ทำให้ยาเตรียม C ไม่เข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกาน่าจะเป็นเช่นเดียวกับยาเตรียม A และ B โดยเฉพาะอย่างยิ่งสาเหตุจากการพัฒนาตำรับ ที่ยังไม่ดีพอ

ยาเตรียม D, E, H, I, J มีการแตกตัวที่ดีพอ ๆ กันกับยาเตรียม C ยาเตรียมทั้ง 6 ชนิดนี้ (C, D, E, H, I, J) มีการแตกตัวที่ไม่แตกต่างระหว่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยาเตรียม F มีการแตกตัวที่ช้าลงเล็กน้อย (7.55 ± 0.52 นาที) และแตกต่างจากยาเตรียมอื่น ๆ ทุกตัว (ยกเว้นยาเตรียม E) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ยาเตรียม D, E, F, H, I, J มีการละลายที่เข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกาทั้งสิ้น

เมื่อเปรียบเทียบค่าร้อยละการละลายที่เวลา 45 นาทีของยาเตรียมไพรอกซิแคมแคปซูล ที่นำมาทดสอบทั้ง 9 ชนิดในทางสถิติ พบว่าสามารถแบ่งยาเตรียมออกได้เป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 ได้แก่ ยาเตรียม IDEH (รูปที่ 1) ซึ่งมีค่าร้อยละการละลายสูงสุด ยาเตรียมทั้ง 4 ชนิดนี้

ไม่มีความแตกต่างระหว่างกันภายในกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในค่าร้อยละการละลายแต่แตกต่างกับยาเตรียมที่เหลืออื่น ๆ (F, J, A, B, C) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นยาเตรียม H และ F ไม่แตกต่างกัน กลุ่มที่ 2 ได้แก่ ยาเตรียม F และ J (รูปที่ 2) ซึ่งมีค่าร้อยละการละลายต่ำกว่ากลุ่มแรกแต่สูงกว่า กลุ่มที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ยาเตรียม F และ J ไม่ต่างกัน กลุ่มที่ 3 ได้แก่ ยาเตรียม A, B และ C (รูปที่ 1) เป็นกลุ่มที่ค่าร้อยละการละลายต่ำที่สุด และแตกต่างกับกลุ่มที่ 1 และ 2 อย่างมีนัยสำคัญมากทางสถิติ กลุ่มนี้มีค่าการละลายยังไม่เข้ามาตรฐานเภสัชตำรับแห่งสหรัฐอเมริกาทั้งสิ้น

กล่าวโดยสรุปแล้ว ยาเตรียมที่นำมาทดสอบทั้ง 9 ชนิด มียาเตรียมที่มีคุณภาพไม่เข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา 3 ชนิด คือ ยาเตรียม A, B และ C ยาเตรียมทั้ง 9 ชนิดจะมีความแตกต่างกันในแง่ของ bioavailability และ therapeutic efficacy หรือไม่จะต้องทำการทดลองวิจัยต่อไปเพราะมีปัจจัยอื่น ๆ อีกหลายอย่างที่มีผลต่อการดูดซึมยานอกเหนือจากการละลาย⁽¹⁵⁾ เช่น ขนาดอนุภาค (ยิ่งเล็กยิ่งมีพื้นที่ผิวการละลายมาก), ลักษณะผลึก, การเตรียมตำรับและการผลิต, ปริมาณและประเภทของอาหารที่รับประทาน ปริมาณน้ำที่ดื่ม, การบีบตัวของกระเพาะลำไส้ (gastric emptying time และ intestinal transit time) (ซึ่งเป็น stirring effect), ยาอื่นที่รับประทานร่วมด้วย, ความเป็นกรด - ด่าง ของทางเดินอาหาร, แบคทีเรียในทางเดินอาหาร, ปริมาณเลือดที่ไหลเวียน, โรคต่าง ๆ ของทางเดินอาหาร, การไหลของน้ำดี, first-pass metabolism (เช่น โรคตับ ผนังลำไส้ และจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร) และแม้แต่ชนิดของยาเอง ดังนั้น จำเป็นต้องทำการทดสอบ bioavailability ของยาใน vivo โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนต่อไป

คำขอบคุณ ผู้วิจัยขอขอบคุณ คุณอมรรัตน์ อภิระวัตน์ ที่ได้กรุณาพิมพ์ต้นฉบับ และ คุณวิชัย นิลอนันต์ ที่ได้ช่วยคำนวณหาทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Pfizer Laboratories Division. Feldene (piroxicam) product information. New York, Pfizer, Inc 1986.
2. Desjardins PJ. Analgesic efficacy of piroxicam in postoperative dental pain. Am J Med 1988 ; 84 (5A) : 35 - 41.
3. Brogden RN, Heel RC, Speight TM et al. Piroxicam, a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy. Drugs 1984 ; 28 : 292 - 323.
4. Reynolds JEF. Piroxicam. In : Martindale, the extrapharmacopoeia. 29th ed. London, The Pharmaceutical Press 1989 : 37 - 8.
5. Barone JA, Lordi NG, Byerly WG, Colaizzi JL. Comparative dissolution performance of internationally available piroxicam products. Drug Intell Clin Pharm 1988 , 22 : 35 - 40.
6. Committee of Revision. the United States Pharmacopoeial Convention. Physical tests and determinations : Disintegration. In : The United States Pharmacopeia XXII (USP XXII). Rockville, MD, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc 1990 : 1578 - 9.
7. Committee of Revision, the United States Pharmacopoeial Convention. Monograph for piroxicam capsules. In : The United States Pharmacopeia XXII (USP XXII). Rockville, MD, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc 1990 : 1091 - 2.

8. Committee of Revision, the United States Pharmacopeial Convention. Physical tests and determinations : Dissolution. In : The United States Pharmacopeia XXII (USP XXII). Rockville MD, The United States Pharmacopeial Convention, Inc 1990 : 1578 - 9.
9. McEvoy GK (ed). Piroxicam, In : AHFS Drug Information 89. Bethesda, MD, The American Society of Hospital Pharmacists, Inc 1989 : 1014 - 8.
10. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic - antipyretics and antiinflammatory agents : Drugs employed in the treatment of gout. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F eds. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York, Macmillan Publishing Company 1985 : 674 - 715.
11. The United States Pharmacopeial Convention. Anti - inflammatory, analgesics, nonsteroidal (systemic). In : The United States Pharmacopeia Drug Information (USP DI), volume 1A : Drug information for the health care professional 9th ed. Rockville, MD, The United States Pharmacopeial Convention, Inc 1989 : 386 - 436.
12. Hobbs DC. Piroxicam pharmacokinetics : recent clinical results relating kinetics and plasma levels to age, sex and adverse reactions. Am J Med 1986 : 81 (suppl 5B) : 22 - 8.
13. PMA 's Joint Committee on Bioavailability. The role of dissolution testing in drug quality, bioavailability and bioequivalence testing. Pharm Technol 1985 ; 9 : 62 - 6.
14. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics : concepts and applications. Philadelphia, Lea & Febiger 1989.
15. Center for Drugs and Biologics, Food and Drug Administration. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. 7th ed. Rockville, MD, Department of Health and Human Services, Public Health Service 1987.