



วารสาร ไทยเภัชยนิพนธ์

ปีที่ 6 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2554

บทความเป็นวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



การกลบรสสำหรับยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก

Taste masking for oral disintegrating tablets

ภญ.วิภาดา สัมประสิทธิ์

ภญ.รศ.ดร. ปราณีดี โอปณะโสภิต

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1106-02

จำนวนหน่วยกิต 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 17มิถุนายน พ.ศ. 2554

วันที่หมดอายุ: 17มิถุนายน พ.ศ. 2556

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายความหมายของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก
2. เข้าใจสาเหตุและวัตถุประสงค์ของการกลบรสในยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก
3. ทราบหลักการของการกลบรสด้วยวิธีต่างๆ ในยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก
4. อธิบายข้อดี ข้อเสีย และการเลือกใช้วิธีการกลบรสในยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก

บทคัดย่อ

ยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก เป็นยาเม็ดที่ออกแบบให้แตกตัวอย่างรวดเร็วในช่องปากภายในเวลา 60 วินาที การแตกตัวอย่างรวดเร็วทำให้ยามีโอกาสสัมผัสกับปุ่มรับรสและเกิดการรับรสขึ้น ดังนั้นเทคนิคการกลบรสจึงเป็นสิ่งจำเป็นในการพัฒนาตำรับ ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ การเติมสารให้ความหวาน และการป้องกันยาสัมผัสกับปุ่มรับรส การเติมสารให้ความหวานเป็นวิธีที่ง่ายและมีราคาถูก แต่กลบรสได้เพียงบางส่วน ส่วนการป้องกันยาสัมผัสกับปุ่มรับรสมีหลากหลายเทคนิค ได้แก่ การเตรียมไมโครสเฟียร์ ซอลิดดิสเพอร์ชัน การใช้เรซินแลกเปลียนไอออน และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ประสิทธิภาพในการกลบรสขึ้นอยู่กับสารกลบรสและสภาวะในการเตรียม ในการเลือกใช้วิธีการกลบรสต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพของการกลบรส

ควบคู่กับคุณสมบัติของยา เช่น ขนาดโมเลกุล ประจุ และขนาดการใช้ยา รวมทั้งลักษณะของยาเม็ดที่ต้องการ ปัจจุบันมีการใช้เทคนิคการกลบรสหลายเทคนิคร่วมกัน เพื่อประสิทธิภาพสูงสุดในการกลบรส

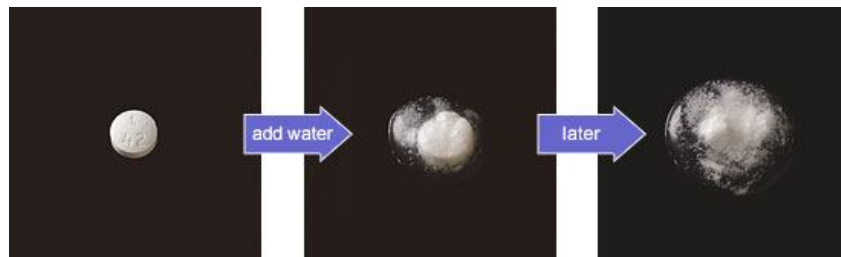
คำสำคัญ: การกลบรส ยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก ยาเม็ด การป้องกันยาสัมผัสกับปุ่มรับรส การรับรส

บทนำ

เภสัชภัณฑ์ที่จำหน่ายในปัจจุบันมีหลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบยาเม็ด แคปซูลแข็ง แคปซูลนิ่ม ยาน้ำ ยาแขวนตะกอน และยาครีม เป็นต้น ทั้งนี้การเลือกใช้เภสัชภัณฑ์ใดขึ้นอยู่กับความพึงพอใจของผู้บริโภคเป็นสำคัญ หนึ่งในเภสัชภัณฑ์ที่เป็นที่นิยมและใช้อย่างแพร่หลายคือ เภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งโดยเฉพาะยาเม็ด เนื่องจากสะดวกในการใช้งาน พกพาได้ง่าย สามารถพัฒนาด้วยเทคโนโลยีที่ทันสมัยทำให้ยามีคุณสมบัติออกฤทธิ์เร็ว ออกฤทธิ์นาน และลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้ อย่างไรก็ตามปัญหาที่เป็นข้อจำกัดของยาเม็ด คือ การบริหารยาเนื่องจากต้องอาศัยความร่วมมือจากการใช้ยาของผู้ป่วยในการกลืนยา ถึงแม้จะมีการพัฒนาเป็นเม็ดรี หรือเตรียมในรูปแบบยาเม็ดเคี้ยวแล้วก็ตาม ยังไม่สามารถแก้ปัญหาดังกล่าวได้โดยสิ้นเชิง โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก และผู้สูงอายุ ทำให้เกิดปัญหาจากการใช้ยา เช่น ความร่วมมือในการใช้ยาลดลง การรักษาโดยใช้ยาได้ผลอย่างไม่เต็มที่ แนวทางหนึ่งที่จะสามารถแก้ปัญหาดังกล่าวได้คือ การพัฒนาเป็นยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก (oral disintegrating tablets)

ยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก (oral disintegrating tablets; ODTs)

ยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก (oral disintegrating tablets; ODTs หรือ fast dissolving tablets; FDTs หรือ orodisperse tablets)¹ เป็นรูปแบบยาเม็ดที่ออกแบบให้แตกตัวหรือละลายอย่างรวดเร็วในช่องปากเมื่อวางไว้บนลิ้น เภสัชตำรับของยุโรป นิยามไว้ว่าเป็นยาที่กระจายตัวหรือแตกตัวภายในเวลาน้อยกว่า 3 นาที¹ ขณะที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้คำจำกัดความเป็นยาเตรียมรูปแบบของแข็งที่แตกตัวอย่างรวดเร็วเมื่อวางไว้บนลิ้นภายในเวลาน้อยกว่า 30 วินาที² นอกจากนี้แล้วยังมีการกำหนดระยะเวลาในการแตกตัวน้อยกว่า 60 วินาทีอีกด้วย^{1,2} ลักษณะการแตกตัวของยาเม็ดนี้จะเป็นไปอย่างรวดเร็ว ดังแสดงในรูปที่ 1 ทำให้การนำส่งยาไม่อาศัยการเคี้ยว หรือการดื่มน้ำจึงง่ายต่อการบริหารยา และเป็นการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยจิตเวช ผู้ที่ไม่สะดวกในการดื่มน้ำ หรือผู้ที่มีปัญหาทางการกลืน นอกจากนี้ยังทำให้การออกฤทธิ์ของยาเร็วขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดทั่วไป



รูปที่ 1 แสดงลักษณะการแตกตัวของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก

Available at <http://www.taiyo-yakuhin.com> (20 June 2010)

ลักษณะของ ODTs ที่ดี⁴⁻⁶ ได้แก่

1. มีการแตกตัวอย่างรวดเร็วในช่องปากภายในเวลา 60 วินาที
2. มีรสชาติดี ปราศจากรสขม และให้ความรู้สึกในปากที่ดี
3. มีความแข็งและความเป็นรูปทรงเหมาะสม โดยการมีความพรุนมากเพื่อให้ยาเม็ดแตกตัวอย่างรวดเร็ว ขณะที่ยังคงความแข็งให้เพียงพอต่อการขนส่ง
4. มีความคงตัว โดยเฉพาะความคงตัวต่อความชื้นเนื่องจากการใช้สารช่วยในตำรับที่ละลายน้ำ

การกลบรส (taste masking)

การมีรสชาติดีและปราศจากรสขม เป็นหนึ่งในลักษณะที่ดีของ ODTs เนื่องจากเมื่อยาแตกตัวหรือละลายในปากแล้วจะสัมผัสกับปุ่มรับรสบริเวณลิ้นเกิดการรับรสขึ้น ดังนั้นการมีรสชาติที่เหมาะสมจะเป็นการเพิ่มการยอมรับของผู้ป่วย รวมทั้งเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาด้วย รสชาติที่ดีอาจเกิดจากคุณสมบัติของยาเองที่ปราศจากรสขม ซึ่งพบได้น้อย ทำให้เทคนิคการกลบรสเป็นสิ่งจำเป็นในการพัฒนา ODTs⁵ ลักษณะของเทคนิคที่ดีในการกลบรส^{5,7} ได้แก่

1. มีต้นทุนการผลิตน้อย จากการใช้สารเคมี เครื่องมือ อุปกรณ์ ที่หาได้ง่าย และมีขั้นตอนการเตรียมที่ไม่ซับซ้อน
2. ใช้สารเคมีในการกลบรสที่มีความปลอดภัยและใช้ในปริมาณน้อย เพื่อให้ขนาดเม็ดยาไม่ใหญ่เกินไป
3. วิธีการกลบรสต้องกลบรสที่ไม่พึงประสงค์ของยาได้อย่างสมบูรณ์โดยไม่รบกวนการดูดซึมและชีวประสิทธิผลของยา

เทคนิคการกลบรส (taste masking technique)

เทคนิคในการกลบรสแบ่งเป็น 2 ประเภท แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ประเภทของเทคนิคในการกลบรส

ประเภทของเทคนิคการกลบรส	ตัวอย่างวิธีการกลบรส
1. การเติมสารให้ความหวาน และแต่งกลิ่นรส	การเติมน้ำตาล น้ำตาลแอลกอฮอล์ เช่น ซูโครส ไซลิทอล มอลโตส ซอร์บิทอล แมนนิทอล และสารทำให้เกิดฟองฟู
2. การป้องกันยาสัมผัสกับปุ่มรับรสบริเวณลิ้น	การเคลือบในลักษณะไมโครสเฟียร์ การเตรียมเป็นโซลิดดิสเพอร์ชัน การใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออน และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

1. การเติมสารให้ความหวาน แต่งกลิ่นรส

เทคนิคนี้เป็นการเติมน้ำตาล หรือน้ำตาลแอลกอฮอล์ เช่น ซูโครส ไซลิทอล มอลโตส ซอร์บิทอล แมนนิทอล และสารทำให้เกิดฟองฟู ทำให้เกิดการรับรสหวานหรือรสเปรี้ยวบริเวณลิ้น^๑ เพื่อลดขมขื่นของยา สารเหล่านี้ละลายได้รวดเร็วในน้ำลายทำให้เกิดรสชาติและความรู้สึกที่ดีในช่องปาก ปัจจุบันมีการนำเทคนิคนี้มาใช้ในระดับอุตสาหกรรมการผลิต ODTs คือ WOWTAB, Zydys และ OraSolv^๕ โดยที่เทคนิค WOWTAB และ Zydys ใช้วิธีการเติมสารให้ความหวาน ส่วนเทคนิค OraSolv ใช้สารทำให้เกิดฟองฟู ซึ่งเตรียมโดยการตอกตรง เพื่อกลบรสและเป็นกลไกในการแตกตัว การกลบรสเกิดจากรสเปรี้ยวของกรด ขณะที่การแตกตัวเกิดจากปฏิกิริยาทางเคมีระหว่างสารประกอบคาร์บอนเนต เช่น โซเดียมไบคาร์บอนเนต โซเดียมคาร์บอนเนต โพแทสเซียมไบคาร์บอนเนต และโพแทสเซียมคาร์บอนเนต กับกรด เช่น กรดซิตริก และกรดทาร์ทริกทำให้เกิดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์^๑ นอกเหนือจากนั้นการใช้สารให้ความหวานร่วมกับสารแต่งกลิ่นจากธรรมชาติหรือการสังเคราะห์เป็นการเพิ่มรสชาติและความรู้สึกที่ดีในการใช้ยาให้ดีขึ้นอีกด้วย มีการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบความสามารถในการกลบรสของตำรับ ODTs โดยการใช้สารให้ความหวานที่แตกต่างกันทั้งชนิดและปริมาณของสารให้ความหวานรวมทั้งเทคนิคในการเตรียม พบว่าการใช้โยเกิร์ตผงเป็นสารให้ความหวานกลบรสได้ดีกว่ามอลโทล โดยการเติมสารให้ความหวานปริมาณมากขึ้น ทำให้ประสิทธิภาพในการกลบรสสูงขึ้นด้วย ส่วนเทคนิคในการเตรียมพบว่า การเตรียมเป็นแกรนูลแห้งมีความสามารถในการกลบรสมากกว่าการเตรียมโดยการผสมให้เข้ากันทางกายภาพเท่านั้น¹⁰ จากการทดสอบความสามารถในการกลบรส โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครและประเมินเป็นคะแนนของรสชาติจากมากไปน้อยสรุปได้ว่า เทคนิคนี้มีศักยภาพในการกลบรสที่ไม่พึงประสงค์ของยา และเป็นวิธีที่ง่าย ราคาถูก แต่สามารถกลบรสได้เพียงบางส่วนเท่านั้น ทำให้ต้องใช้สารให้ความหวานและสารแต่งกลิ่นรสในปริมาณมาก ซึ่งเป็นการเพิ่มต้นทุนการผลิต รวมทั้งทำให้ขนาดของเม็ดยาใหญ่ขึ้นอีกด้วย¹⁰

2. การป้องกันยาสัมผัสกับปฏิกิริยาบริเวณลิ้น

เทคนิคนี้เป็นการกลบรสที่ป้องกันหรือหลีกเลี่ยงการสัมผัสระหว่างยาและปฏิกิริยาบริเวณลิ้น เพื่อไม่ให้เกิดสัญญาณประสาทในการรับรสของยา ได้แก่ การเคลือบในลักษณะไมโครสเฟียร์ การเตรียมเป็นโซลิดดิสเพอร์ชัน การใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออน และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน การกลบรสด้วยวิธีนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อแก้ปัญหากลบรสที่ไม่สมบูรณ์ของการเติมสารให้ความหวานและสารแต่งกลิ่นรส

2.1 ไมโครสเฟียร์ (Microsphere)

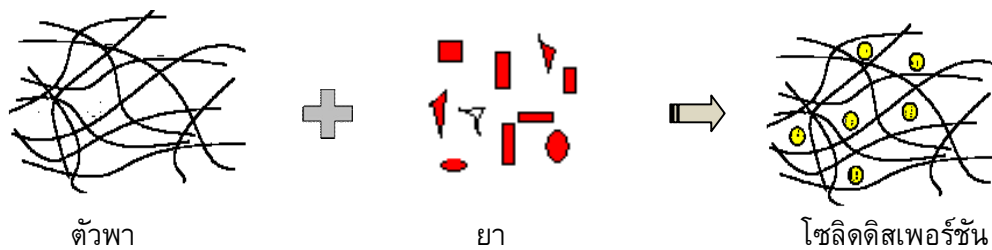
วิธีนี้เป็นการกลบรสทางกายภาพ โดยใช้สารเคลือบบริเวณผิวของยาป้องกันการสัมผัสระหว่างยากับปฏิกิริยาบริเวณลิ้น โพลีเมอร์ที่ใช้ในการเคลือบไม่ละลายที่ pH 7.4 แต่ละลายในสภาวะที่เป็นกรด เช่น โพลีเมทาคริเลต (polymethacrylate) ได้แก่ ยูเดรจิติอี 100 (Eudragit® E100) และยูเดรจิติอีพีโอ (Eudragit® E PO) จึงป้องกันการละลายของยาในช่องปากได้ ดังนั้นวิธีนี้ถือได้ว่าเป็นการกลบรสของยาได้อย่างสมบูรณ์ การเคลือบที่ใช้เป็นการเคลือบพื้นผิวของยาที่มีขนาดเล็กในระดับไมครอนด้วยการเคลือบบางๆ จึงป้องกันการแตกของอนุภาคที่พบได้ในการเคลือบ โดยทั่วไปเมื่อมีการตอกอัด การเคี้ยว นอกจากนั้นแล้วไมโครสเฟียร์ยังสามารถปลดปล่อยยาได้อย่างรวดเร็วภายในกระเพาะอาหารที่มีภาวะเป็นกรด จึงกล่าวได้ว่าไมโครสเฟียร์เหมาะสมต่อการพัฒนาเป็น ODTs ที่ให้ความรู้สึกที่ดีในช่องปากจากการที่มีขนาดอนุภาคเล็ก และปราศจากรสขม วิธีการเตรียมไมโครสเฟียร์ ได้แก่ การแขวนลอยในอากาศ (air suspension) โคอะเซอร์เวชัน (coacervation) การแยกเฟส (phase separation) วิธีพ่นแห้ง (spray drying) และการระเหยตัวทำละลาย (solvent evaporation)⁷ สำหรับวิธีที่ใช้ในการพัฒนา ODTs ได้แก่ การระเหยตัวทำละลาย และวิธีพ่นแห้ง

การระเหยตัวทำละลาย เป็นการเตรียมไมโครสเฟียร์ที่ใช้ตัวทำละลายในการละลายยาและโพลีเมอร์ที่ใช้เคลือบ จากนั้นระเหยตัวทำละลายออกจนได้ในลักษณะไมโครสเฟียร์ วิธีนี้เป็นวิธีที่ง่ายและใช้ขั้นตอนไม่ซับซ้อน ตัวอย่างเช่น¹¹ การใช้ยูเดรจิติอี 100 (Eudragit® E100) เป็นโพลีเมอร์เตรียมกับยาเพรดนิโซโลน (prednisolone) ยาและโพลีเมอร์ละลายในอะซิโตน จากนั้นเทอย่างช้าในพาราฟินเหลวชนิดเบา (light liquid paraffin) คนผสมจนกระทั่งอะซิโตนระเหยจึงเติมเฮกเซน จากคุณสมบัติของของเหลวที่ไม่เข้ากันทำให้เกิดแกนกลาง (core) ของยาในสารละลายและเกิดไมโครสเฟียร์ขึ้น ดังนั้นการเตรียมต้องอาศัยสัดส่วนที่เหมาะสมของของเหลวทั้ง 2 ชนิดเพื่อให้ได้ไมโครสเฟียร์ที่มีขนาดเล็ก ประสิทธิภาพในการกลบรสของไมโครสเฟียร์ในตำรับ ODTs ประเมินในอาสาสมัครสุขภาพดี เปรียบเทียบกับตำรับยาเม็ดเพรดนิโซโลนที่มีขายในท้องตลาด พบว่า ตำรับที่เตรียมจากไมโครสเฟียร์ไม่พบความขม แต่มีความรู้สึกสากในปาก เนื่องจากมีสารช่วยในตำรับและไมโครสเฟียร์ที่ไม่ละลายในน้ำลาย ขณะที่ยาเม็ดที่มีขายในท้องตลาดจะมีรสขมมาก ดังนั้นเทคนิคการระเหยตัวทำละลายสามารถเตรียมไมโครสเฟียร์ที่มีคุณสมบัติในการกลบรส แต่อนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่ทำให้รู้สึกสากในช่องปาก และต้องกำหนดสภาวะต่างๆ ในการเตรียมเพื่อให้ได้ไมโครสเฟียร์ที่เหมาะสม

วิธีพ่นแห้งเป็นวิธีที่ใช้ในการเตรียมไมโครสเฟียร์ ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการพัฒนาตำรับ ODTs เนื่องจากใช้เพียงขั้นตอนเดียวในการเตรียม สามารถควบคุมสภาวะในการเตรียมได้ง่าย และใช้เวลาในการเตรียมน้อยกว่าเทคนิคการระเหยตัวทำละลาย วิธีนี้ยาและพอลิเมอร์ละลายหรือกระจายตัวในตัวทำละลาย จากนั้นสเปรย์เพื่อทำให้แห้งด้วยความร้อนจนได้ในลักษณะไมโครสเฟียร์ ตัวอย่างการเตรียม¹² เช่น การใช้ยูเดรจิติฟี่โอ (Eudragit® E PO) เป็นพอลิเมอร์ในการเตรียมกับยาฟาโมทีดีน (famotidine) โดยเติมยูเดรจิติฟี่โอที่กระจายตัวในน้ำและสารละลายพีอีจี 400 (PEG 400) ในน้ำลงในฟาโมทีดีนที่มีขนาด 5 ไมครอน จากนั้นสเปรย์ด้วย เครื่องพ่นแห้ง (spray drier) ลักษณะของไมโครสเฟียร์ขึ้นอยู่กับสภาวะของการเตรียม เช่น ความเข้มข้นของสารและอัตราเร็วในการพ่นสาร ขนาดของไมโครสเฟียร์จากวิธีนี้มีขนาดน้อยกว่า 10 ไมครอน เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารและอัตราเร็วในการพ่นทำให้มีขนาดใหญ่ขึ้นมีพื้นผิวขรุขระ และรูปร่างไม่กลม ประสิทธิภาพในการกลบรสของไมโครสเฟียร์จากวิธีนี้ในตำรับ ODTs ประเมินในอาสาสมัครสุขภาพดีเช่นเดียวกับไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากการระเหยตัวทำละลาย พบว่า ตำรับที่เตรียมจากวิธีพ่นแห้งมีศักยภาพในการกลบรส แต่ยังคงมีความรู้สึกสากในปากเนื่องจากไมโครสเฟียร์ที่ไม่ละลายในน้ำละลาย แต่การเตรียมด้วยวิธีนี้มีข้อดีที่เหนือกว่าการระเหยตัวทำละลายที่ใช้ขั้นตอนและระยะเวลาในการเตรียมน้อยกว่า ปัจจุบันมีการใช้เทคนิคนี้ในระดับอุตสาหกรรม คือ Advatab ในการเตรียม ODTs

2.2 โซลิดดิสเพอร์ชัน (Solid dispersion)

โซลิดดิสเพอร์ชัน¹³ คือ สภาวะที่สารประกอบหนึ่งชนิดหรือมากกว่ากระจายตัวอยู่ในตัวพา ในกรณีที่ตัวพามีความสามารถในการละลายน้ำดีจะทำให้ตัวยาสำคัญละลายน้ำได้ดีขึ้นจากการเพิ่มความสามารถในการเปียกของยา ลดความเป็นผลึกของยา และเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงตัวของยา นอกจากนี้แล้วยังสามารถนำมาใช้ในการกลบรส เมื่อยากระจายตัวในตัวพา จะเกิดการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงตัวของยา ดังแสดงในรูปที่ 2 ที่มีการเปลี่ยนแปลงรูปผลึกของยาไป



รูปที่ 2 แสดงลักษณะการกระจายตัวของยาในตัวพา (โซลิดดิสเพอร์ชัน);

(●) แทนยาที่กระจายตัวในตัวพา และ (⊗) แทนตัวพา

วิธีการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันสามารถแบ่งได้ 3 วิธี คือ

- 1) การใช้ตัวทำละลาย (solvent method) เป็นการละลายยาและตัวพาในตัวทำละลายที่เหมาะสม เมื่อระเหยตัวทำละลายออก ตัวยาจะกระจายอยู่ในเมทริกซ์ โดยสามารถใช้เทคนิค

อบแห้ง การอบแห้งด้วยระบบสุญญากาศ การทำแห้งโดยใช้ลมร้อน วิธีพ่นแห้ง หรือการทำแห้งเยือกแข็ง (freeze drying) ในการเตรียมได้

- 2) การหลอมเหลว (hot melt method) เป็นการผสมยาและตัวพาเข้าด้วยกัน จากนั้นให้ความร้อนจนหลอมเหลว และทำให้เย็นลงอย่างรวดเร็วเพื่อให้ได้ตัวยาที่กระจายอยู่ในเมทริกซ์ ในระดับอุตสาหกรรมสามารถใช้เทคนิคการหลอมด้วยความร้อน (hot melt extrusion) ได้
- 3) การใช้ตัวทำละลายและการหลอมเหลว เป็นการละลายยาในตัวทำละลายแล้วผสมในตัวพาที่หลอมไว้แล้ว จากนั้นระเหยตัวทำละลายออกเพื่อให้ได้ตัวยาที่กระจายอยู่ในเมทริกซ์

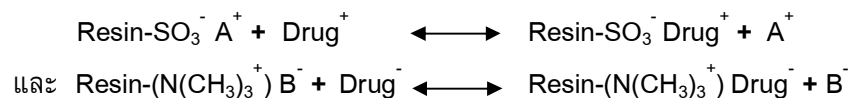
ตัวอย่างการกลบรสด้วยวิธีการใช้ตัวทำละลาย¹⁴ โดยใช้อาร์ทีมีเธอร์ (artemether) มาพัฒนาเป็นตำรับยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก ซึ่งยาี้มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อย ดังนั้นการพัฒนาตำรับยาจึงมีทั้งมีการกลบรส และเพิ่มการละลายของยาด้วย การพัฒนาใช้โมโนอะมิโนไกลไซริซิเนตเพนตะไฮเดรต (monoamino glycyrrhizinate pentahydrate) ซึ่งเป็นสารให้ความหวาน เป็นตัวพาในการเตรียม โดยละลายยาในเมทานอล และละลายตัวพาในน้ำ ผสมทั้ง 2 ส่วนให้เข้ากันและระเหยตัวทำละลายออกด้วยการอบด้วยความร้อน จากนั้นนำมาเตรียมเป็น ODTs โดยวิธีตอกตรง ตำรับ ODTs ที่เตรียมจากโซลิดิสเพอร์ชันมีความสามารถในการกลบรสมากกว่าการผสมกันระหว่างยาและตัวพาให้เข้ากันทางกายภาพเท่านั้น โดยความสามารถในการกลบรสเกิดจากตัวพามีฤทธิ์ฝาดสมานไปทำให้โปรตีนจี (G-proteins) ที่ทำหน้าที่ในการรับรสเสียคุณสมบัติในการนำส่งสัญญาณจึงสามารถลดระดับความขมได้ นอกจากนั้นแล้วตัวพายังมีรสหวาน และช่วยลดการสัมผัสของยากับโปรตีนจี จึงช่วยเสริมศักยภาพในการกลบรสอีกด้วย สำหรับประสิทธิภาพในการกลบรสของโซลิดิสเพอร์ชัน ที่ดีกว่าการเตรียมด้วยการผสมให้เข้ากันทางกายภาพอย่างเดียวนั้น เป็นเพราะยากระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในตัวพา ทำให้ป้องกันการสัมผัสระหว่างยากับปุ่มรับรสได้อย่างสมบูรณ์ ในกรณีตัวพาดชนิดอื่นๆที่ไม่มีฤทธิ์ฝาดสมานเพื่อลดความสามารถของโปรตีนจีจะอาศัยคุณสมบัติที่ไม่ละลายในน้ำเพื่อให้ยากระจายตัวอย่างสม่ำเสมอลดการสัมผัสของยากับปุ่มรับรสเพื่อกลบรสขมของยา นอกจากนั้นแล้วยังสามารถเพิ่มความคงตัวของยาได้¹⁵ ตัวอย่างเช่น¹⁶ การกลบรสยาอะซีโคลฟีแนค (aceclofenac) โดยใช้ยูเดรจิตอี 100 (Eudragit® E100) เป็นพอลิเมอร์ เตรียมโดยวิธีการใช้ตัวทำละลายซึ่งละลายยาและพอลิเมอร์ในเอทานอล จากนั้นระเหยตัวทำละลายออก และนำมาเตรียมเป็นยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก เมื่อประเมินประสิทธิภาพของการกลบรสในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าการใช้ยูเดรจิตอี 100 เป็นพอลิเมอร์ในการเตรียมโซลิดิสเพอร์ชันสามารถกลบรสขมของยาได้ดี

2.3 เรซินแลกเปลี่ยนไอออน (ion exchange resin)

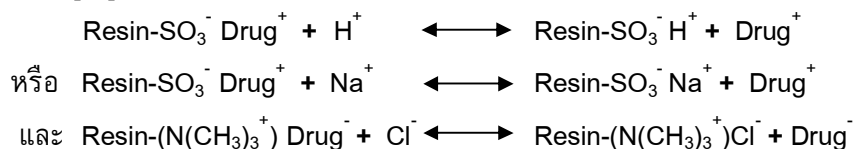
เรซินแลกเปลี่ยนไอออน¹⁷ คือ สารพอลิเมอร์ไม่ละลายน้ำที่สามารถแลกเปลี่ยนไอออนได้ โดยหมู่แลกเปลี่ยนไอออนจะยึดติดอยู่กับโคพอลิเมอร์ เรซินแลกเปลี่ยนไอออน แบ่งเป็น 4 ชนิด คือ

- 1) เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวก (cationic exchange resin) คือ เรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนเป็นหมู่ที่มีประจุลบ จะแลกเปลี่ยนไอออนบวกของเรซินกับไอออนบวกอื่นที่อยู่ในสารละลาย
- 2) เรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบ (anionic exchange resin) คือ เรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนเป็นหมู่ที่มีประจุบวกหรือเอมีน จะแลกเปลี่ยนไอออนลบของเรซินกับไอออนลบอื่นที่อยู่ในสารละลาย
- 3) เรซินแลกเปลี่ยนไอออนขั้วคู่ (zwitterionic exchange resin) คือ เรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนได้ทั้งประจุลบและประจุบวก สามารถแลกเปลี่ยนได้ทั้งไอออนบวกและไอออนลบ
- 4) เรซินแลกเปลี่ยนไอออนจำเพาะ (specific ion exchange resin) คือ เรซินที่มีความชอบแลกเปลี่ยนกับไอออนตรงข้ามบางชนิดเป็นพิเศษ

เรซินแลกเปลี่ยนไอออนมีการนำมาใช้ในเภสัชกรรมด้วยวัตถุประสงค์หลายประการ ได้แก่ การนำส่งยา กลบรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ เพิ่มความคงตัวของยา และเป็นสารช่วยแตกตัวยยาที่อยู่ในรูปแตกตัวสามารถแลกเปลี่ยนเข้าสู่เรซินแลกเปลี่ยนไอออน โดยยาที่มีประจุบวกใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวก และยาที่มีประจุลบใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบ เรซินแลกเปลี่ยนไอออนที่มียาบรรจุอยู่ เรียกว่า เรซินเนต การบรรจุยาจะเป็นไปตามปฏิกิริยา คือ

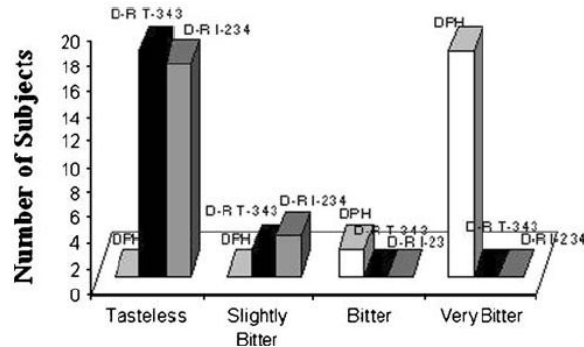


ยาจะจับกับเรซินจนกระทั่งมีไอออนอื่นมาแลกเปลี่ยน เช่น สารละลายในกระเพาะอาหารที่มีไฮโดรเจน โซเดียม และคลอไรด์ไอออน ทำให้ยาถูกปลดปล่อยออกมา และดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ส่วนเรซินจะไม่ถูกดูดซึม และขับออกจากร่างกาย การปลดปล่อยยาเป็นไปตามปฏิกิริยา คือ



การกลบรสเกิดขึ้นเมื่อยาบรรจุในเรซินแลกเปลี่ยนไอออน ทำให้ยาไม่สามารถสัมผัสกับปุ่มรับรสและไม่แสดงรสของยาได้ขณะที่ยาแตกตัวในช่องปาก จนกระทั่งยานำส่งสู่บริเวณกระเพาะอาหารจึงมีการแลกเปลี่ยนไอออนและปลดปล่อยยาออกมา ตัวอย่างการประยุกต์ใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนในการกลบรสของยา¹⁸ ได้แก่ การใช้อินเดียน 234 (Indion 234) และ ทอลชัน 343 (Tulsion 343) เป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกบรรจุยาไดเฟนไฮดรามีน (diphenhydramine) และทดสอรัสในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่า การบรรจุยาในเรซินแลกเปลี่ยนไอออนสามารถกลบรสของยาได้ดี อาสาสมัคร 19 และ 18 คนไม่พบรสขมในเรซินเนต

ของการเตรียมด้วยทอลซัน 343 (D-RT 343) และอินเดียน 234 (D-RI 234) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 3 และเมื่อนำเรซินเอนตมาเตรียมเป็น ODTs ยังคงคุณสมบัติในการแตกตัวของยาโดยแตกตัวเร็วภายในเวลา 60 วินาที



รูปที่ 3 แสดงผลการประเมินรสของยา เรซินเอนตด้วยเรซินชนิด อินเดียน 234 และทอลซัน 343¹⁸

2.4 การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (Inclusion complex)

สารประกอบเชิงซ้อนเกิดขึ้นเมื่อโมเลกุลของยาเข้าไปอยู่ในช่องว่างระหว่างโมเลกุลของสารเชิงซ้อน (complexing agent) ด้วยแรงระหว่างโมเลกุลต่างๆ จึงลดปริมาณยาที่สัมผัสกับปุ่มรับรสและกลบรสของยาได้ สารเชิงซ้อนที่นิยมใช้ คือ ไซโคลเด็คซ์ทรีน (cyclodextrins)⁷ ซึ่งเป็นสารประกอบจากโมเลกุลของน้ำตาล ประกอบด้วยแอลฟา-ดี-กลูโคไพราโนไซด์ (α -D-glucopyranoside) อย่างน้อย 5 โมเลกุล เชื่อมด้วยพันธะแอลฟา 1- \rightarrow 4 ไกลโคซิดิก (α 1- \rightarrow 4 glycosidic) ที่มีลักษณะเป็นวงกลม ด้านนอกประกอบด้วยหมู่ที่ชอบน้ำ ขณะที่ภายในมีช่องว่างของหมู่ที่ไม่ชอบน้ำจึงเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับยาภายในโมเลกุลของไซโคลเด็คซ์ทรีน โดยยาจะต้องมีขนาดโมเลกุลที่เหมาะสมในการเกิดพันธะกับไซโคลเด็คซ์ทรีน ด้วยพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonds) พันธะไฮโดรโฟบิก (hydrophobic bonds) หรือแรงแวนเดอร์วาลส์ (vanderwaals forces) การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไซโคลเด็คซ์ทรีน ทำให้คุณสมบัติของยาดีขึ้น เช่น ยามีการละลายเพิ่มขึ้น เพิ่มความคงตัวของยา กลบกลิ่นและรสที่ไม่พึงประสงค์ของยา นอกจากนี้แล้วไซโคลเด็คซ์ทรีนยังมีรสหวานช่วยในการกลบรสอีกด้วย⁷ ไซโคลเด็คซ์ทรีนแบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่

- 1) แอลฟาไซโคลเด็คซ์ทรีน (α -cyclodextrin) เป็นไซโคลเด็คซ์ทรีนที่มีน้ำตาล 6 โมเลกุล นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม เนื่องจากมีขนาดช่องว่างภายในโมเลกุลไม่เหมาะสม
- 2) เบตาไซโคลเด็คซ์ทรีน (β -cyclodextrin) เป็นไซโคลเด็คซ์ทรีนที่มีน้ำตาล 7 โมเลกุล นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม เนื่องจากมีขนาดช่องว่างภายในโมเลกุลเหมาะสม และมีราคาถูกลงกว่า
- 3) แกมมาไซโคลเด็คซ์ทรีน (γ -cyclodextrin) เป็นไซโคลเด็คซ์ทรีนที่มีน้ำตาล 7 โมเลกุล ไม่นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม เนื่องจากมีราคาสูง

โมเลกุลของยาที่อยู่ภายในไซโคลเดกซ์ทรินป้องกันการสัมผัสระหว่างยาและปฏัมรับรส ทำให้ไม่เกิดสัญญาณประสาทในการรับรส โดยสามารถเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนด้วยวิธีต่างๆ ได้แก่ การบดนวด (kneading) การระเหย (co-evaporation) โคอะเซอร์เวชัน (coacervation) วิธีพ่นแห้ง (spray drying) และการทำแห้งเยือกแข็ง (freeze drying) ตัวอย่างการศึกษาเกิดสารประเชิงซ้อนของเบตาไซโคลเดกซ์ทริน เพื่อกลบรสของยาเซทิริซีน (cetirizine) ด้วยวิธีซูเปอร์คริติคัลแอนตี้โซลเวนต์ (supercritical antisolvent; SAS)¹⁹ ซึ่งเป็นการทำให้ยาที่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ตกตะกอนออกมา โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นของเหลวเหนือจุดวิกฤต วิธีนี้มีราคาถูกกว่าการเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนด้วยวิธีอื่นๆ ไม่เป็นพิษ หรือเกิดอันตราย เพราะสามารถกำจัดหรือนำคาร์บอนไดออกไซด์มาใช้ใหม่ได้ นอกเหนือจากนั้นยังลดขนาดของอนุภาคให้เล็กลงเหมาะในการเตรียมเป็น ODTs ซึ่งมีขนาดในช่วง 0.29–4.16 ไมครอน และมีการกระจายของขนาดที่แคบ ประสิทธิภาพการกลบรสทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่า การเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนด้วยวิธี SAS ลดระดับความขมของยาได้ ซึ่งเป็นผลมาจากยาเข้าไปอยู่ในโมเลกุลของเบตาไซโคลเดกซ์ทริน จึงลดการสัมผัสของยาและปฏัมรับรส และการมีรสหวานของเบตาไซโคลเดกซ์ทริน

สรุป

เทคนิคการกลบรสขมของยา และการพัฒนาเป็นยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก แบ่งเป็น 2 วิธี คือ การเติมสารให้ความหวาน และการป้องกันยาสัมผัสกับปฏัมรับรสซึ่งแต่ละวิธีมีความแตกต่างกัน ทั้งวิธีการเตรียม ข้อดี ข้อเสีย และประสิทธิภาพในการกลบรส ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ ชนิดและปริมาณของสารกลบรส ในการเลือกวิธีการกลบรสนอกจากต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพของการกลบรสแล้ว ยังต้องคำนึงถึงคุณสมบัติในการเตรียมเป็นยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปากที่ดีด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Fister WRP, Ghosh TK. Orally disintegrating tablets. *Pharmaceutical Technology (product technologies and development)* 2005.
2. Hirani JJ, Rathod DA, Vadalía KR. Orally disintegrating tablets: A review. *Trop J Pharm Res* 2009; 8(2): 161-72.
3. Kaushik D, Dureja H, Saini TR. Orally disintegrating tablets (online). Available at www.tabletscapsules.com. (20 June 2010).
4. FDA. Guidance for Industry: Orally disintegrating tablets (online). Available at www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-gdl.pdf. (20 June 2010).
5. Fu Y, Yang S, Jeong SH, et al. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Crit Rev Ther Drug* 2004; 21(6): 433–75.
6. Bhowmik D, Jaiswal J, Dubey V, et al. Fast dissolving tablet: A review on revolution of novel drug delivery system and new market opportunities. *Der Pharmacia Lettre* 2009; 1(2): 262-76.
7. Chatap VK, Gupta VB, Sharma DK, et al. A review on taste masking methods for bitter drug (Online). Available at www.pharmainfo.net. (30 June 2010).
8. Smith DV, Margolskee RF. Making sense of taste. *Scientific American*, 2001: 26-33.
9. Kumaresan C. Orally disintegrating tablet - rapid disintegration, sweet taste, and target release profile (Online). Available at www.pharmainfo.net. (3 July 2010).
10. Kawano Y, Ito A, Sasatsu M, et al. Preparation of orally disintegrating tablets with taste-masking function: masking effect in granules prepared with correctives using the dry granulation method and evaluation of tablets prepared using the taste-masked granules. *Yakugaku Zasshi* 2010; 130(1): 81-6.
11. Anand V, Kandarapu R, Garg S. Preparation and evaluation of taste-masked orally disintegrating tablets of prednisolone. *Asian J Pharm Sci* 2007; 2(6): 227-38.
12. Xu J, Bovet LL, Zhao K. Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets. *Int J Pharm* 2008; 359: 63–9.
13. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J of Pharm Biopharm* 2000; 50: 47-60.
14. Punit P. Shah C, Rajashree C. Development and evaluation of artemether taste masked rapid disintegrating tablets with improved dissolution using solid dispersion technique. *AAPS PharmSciTech* 2008; 9(2): 494-500.

15. Sajal JK, Uday SR, Surendra V. Taste masking in pharmaceuticals: An update. J Pharm Res 2008;2(1): 126-30.
16. Bhardwaj S, Jain V, Jat RC, et al. Formulation and evaluation of fast dissolving tablet of aceclofenac. Int J Drug Deliv 2010; 2: 93-97.
17. ประเสริฐ อัครมงคลพร. เรซินแลกเปลี่ยนไอออนทางเภสัชกรรมเพื่อนำส่งยา พิมพ์ครั้งที่ 1. นครปฐม: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยศิลปากร 2552.
18. Bhise K, Shaikh S, Bora D. Taste mask, design and evaluation of an oral formulation using ion exchange resin as drug carrier. AAPS PharmSciTech 2008; 9(2): 557-62.
19. Leea CW, Kima SJ, Youna YS, et al. Preparation of bitter taste masked cetirizine dihydrochloride/ β -cyclodextrin inclusion complex by supercritical antisolvent (SAS) process. J Supercrit Fluid 2010; 55: 348–57.

คำถาม

1. ข้อใดไม่ใช่ลักษณะของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปาก
 - 1) มีการแตกตัวหรือละลายอย่างรวดเร็วในช่องปาก
 - 2) อาศัยการเคี้ยว หรือการตึมน้ำในการบริหารยา
 - 3) เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยทุกกลุ่ม
 - 4) ต้องมีความพรุนของมากที่สุดเพื่อให้ยาแตกตัวเร็ว
 - 5) การกลบรสมีความจำเป็นในการพัฒนาตำรับ

2. ข้อใดไม่ใช่เหตุผลในการกลบรสของตำรับยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปาก
 - 1) เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา
 - 2) เนื่องจากยาส่วนใหญ่มีรสขม
 - 3) เพื่อลดโอกาสที่ยาสัมผัสกับปุ่มรับรส
 - 4) เพื่อเพิ่มขนาดเม็ดยาของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก
 - 5) เพื่อทำให้เกิดความรู้สึกในปากที่ดี

3. ข้อใดคือข้อดีของการเติมสารให้ความหวานและแต่งกลิ่นรสเพื่อกลบรส
 - 1) เป็นวิธีที่ง่าย สะดวก มีราคาถูก
 - 2) กลบรสของยาได้อย่างสมบูรณ์
 - 3) เพิ่มค่าการละลายของยา
 - 4) เพิ่มความคงตัวของยา
 - 5) ถูกทุกข้อ

4. ข้อใดกล่าวไม่ถูกต้องสำหรับการป้องกันยาสัมผัสกับปุ่มรับรสบริเวณลิ้น
 - 1) เป็นการกลบรสทางกายภาพของยา
 - 2) เทคนิคในการเตรียมขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยา
 - 3) มีขั้นตอนและต้นทุนการผลิตมากกว่าการเติมสารให้ความหวาน
 - 4) สารกลบรสส่งผลต่อประสิทธิภาพในการกลบรส
 - 5) มีข้อดีที่ไม่เกิดความรู้สึกสากในปาก

5. พอลิเมอร์ชนิดใดที่ใช้เป็นสารเคลือบในการกลบรสด้วยการเตรียมไมโครสเฟียร์
 - 1) พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายที่ pH ของน้ำลาย แต่ละลายในสภาวะที่เป็นกรด
 - 2) พอลิเมอร์ที่ละลายได้ดีในน้ำเพื่อเคลือบรอบผิวของยา
 - 3) พอลิเมอร์ที่ละลายอย่างรวดเร็วในปากเพื่อปลดปล่อยยา

- 4) พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายที่ pH ต่าง ๆ ของร่างกายแต่อาศัยการแพร่และการพองตัวในการปลดปล่อยยา
 - 5) พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติในการควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์เนิ่น
6. ข้อใดคือข้อดีของการเตรียมไมโครสเฟียร์โดยวิธีพ่นแห้ง
- 1) สามารถเพิ่มค่าการละลายของยาได้หากใช้พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายในน้ำละลายแต่ละลายในสภาวะกรด
 - 2) ไม่พบความรู้สึกสากในปาก
 - 3) ใช้ขั้นตอนและระยะเวลาในการเตรียมน้อยกว่าเทคนิคการระเหยตัวทำละลาย
 - 4) มีประสิทธิภาพในการกลบรสมากกว่าเทคนิคการระเหยตัวทำละลาย
 - 5) ถูกทุกข้อ
7. ข้อใดคือเหตุผลที่ไซลิคดิสเพอร์ชันสามารถกลบรสของยาได้
- 1) ตัวพบบางชนิดมีฤทธิ์ทำให้ปุ่มรับรสเสียคุณสมบัติในการนำส่งสัญญาณประสาท
 - 2) ตัวพบบางชนิดมีรสหวานจึงบดบังรสของยา
 - 3) ยากระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในตัวพบบดการสัมผัสกับปุ่มรับรส
 - 4) เพิ่มปริมาณสารในระบบจึงลดโอกาสที่ยาสัมผัสกับปุ่มรับรส
 - 5) ถูกทุกข้อ
8. คุณสมบัติที่สำคัญของยาในการกลบรสด้วยการใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนคือข้อใด
- 1) ขนาดโมเลกุล
 - 2) ประจุและการแตกตัว
 - 3) ความมีขี้
 - 4) ขนาดการใช้ยา
 - 5) น้ำหนักโมเลกุล
9. ข้อใดไม่ใช่ใช้ลักษณะของการกลบรสด้วยการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเบตาไซโคลเด็กซ์ทริน
- 1) มีรสหวานเพิ่มขึ้น
 - 2) สามารถเพิ่มการละลายของยา
 - 3) เพิ่มความคงตัวของยา
 - 4) ต้องมีขนาดโมเลกุลยาที่เหมาะสม
 - 5) การปลดปล่อยยาจากต้องการอาศัยไอออนในทางเดินอาหาร

10. หากยามีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อย และมีรสขม การกลบรสด้วยหลักการใด สามารถแก้ปัญหาทั้งสองของยาได้

- 1) การเติมสารให้ความหวานและแต่งกลิ่นรส
- 2) การเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันและใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออน
- 3) การเตรียมไมโครสเฟียร์ด้วยพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายในน้ำละลายแต่ละลายในสภาวะกรด และสารประกอบเชิงซ้อนกับเบตาไซโคลเดกซ์ทริน
- 4) การเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยตัวพาที่ละลายน้ำได้ดีและสารประกอบเชิงซ้อนกับเบตาไซโคลเดกซ์ทริน
- 5) ใช้การกลบรสได้ทุกวิธี