

## การแบ่งซีกยาเม็ดที่มีช่วงดัชนีการรักษาแคบและมีขนาดยาต่ำ: ความถูกต้องของขนาดยาและความคงสภาพของซีกเม็ดยาวาร์ฟารินโซเดียม 3 มิลลิกรัม

นฤปดี ผดุงสมบัติ<sup>1</sup>, ปิยะธิดา บัวจันทร์<sup>2</sup>, เนตรชนก แพรกบรรเทิง<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

<sup>2</sup>นักศึกษาปริญญาตรี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินความถูกต้องของขนาดยาในซีกเม็ดยาที่ได้จากการแบ่งครึ่งยาเม็ดวาร์ฟารินโซเดียม (warfarin sodium: WS) ในขนาด 3 มิลลิกรัม และศึกษาความคงสภาพเมื่อเก็บซีกยาเม็ดที่แบ่งได้ที่สภาวะเร่งและสภาวะปกติ

**วิธีการ:** การวิจัยศึกษาวิธีการแบ่งยาเม็ด WS ด้วยการหักแบ่งด้วยมือและการตัดแบ่งด้วยอุปกรณ์ การศึกษาวัดน้ำหนักของซีกเม็ดยาที่ได้ และประเมินปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ WS ในซีกเม็ดยาที่ผู้ใช้จะได้รับ ได้แก่ 1) ความสม่ำเสมอของ WS ในหน่วยยา 2) ความถูกต้องของขนาดยาจากการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละหน่วยจากการตรวจ content uniformity ตามวิธีการใน USP 37 และ 3) ค่าการละลายของตัวยาสำคัญจากซีกเม็ดยา สำหรับการศึกษาคงสภาพนั้นได้เก็บยาเต็มเม็ดและซีกเม็ดยาที่สภาวะเร่งและสภาวะปกติเหมือนในครัวเรือนด้วยตู้ควบคุมสภาวะ การศึกษาวิเคราะห์หาปริมาณ WS และหาค่าการละลายของตัวยาสำคัญเมื่อเก็บยาเป็นเวลา 2 หรือ 4 สัปดาห์แล้วแต่กรณี **ผลการวิจัย:** ซีกเม็ดยาที่มีการกระจายของขนาดยา WS สูง โดยมีซีกเม็ดยาเพียง 1 ใน 5 ที่มีขนาดยาอยู่ในช่วงร้อยละ 95.0 – 105.0 ของปริมาณที่ระบุบนฉลาก ลักษณะดังกล่าวเกิดจากความไม่สม่ำเสมอของตัวยาสำคัญและการกระจายแบบไม่เป็นเนื้อเดียวกันของตัวยาสำคัญในยาเต็มเม็ด ทั้งยาเต็มเม็ดและซีกเม็ดยาที่มีการเปลี่ยนแปลงของการละลายตัวยาสำคัญเมื่อเก็บยาในภาวะที่ศึกษา แต่ตัวยาสำคัญยังคงสภาพทางเคมี อัตราการละลายที่เปลี่ยนไปน่าจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงเชิงกายภาพของเม็ดยาเมื่อสัมผัสความชื้น **สรุป:** การหักแบ่งยาเม็ด WS ในรุ่นผลิตนี้มีโอกาสทำให้เกิดซีกเม็ดยาที่มีขนาดยาคลาดเคลื่อนสูง ซึ่งเป็นความเสี่ยงต่อการนำไปใช้กับผู้ป่วย นอกจากนี้ไม่ควรนำยาเม็ดออกจากบรรจุภัณฑ์ดั้งเดิมหรือเก็บยาเต็มเม็ดหรือซีกเม็ดยาในสภาวะที่ไม่ได้ป้องกันความชื้น

**คำสำคัญ:** วาร์ฟารินโซเดียม ยาเม็ด การแบ่งเม็ดยา ความถูกต้องของขนาดยา ความคงสภาพ ยาที่มีช่วงดัชนีการรักษาแคบ

รับต้นฉบับ: 17 ก.พ. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 6 เม.ย. 2562, รั้งลงตีพิมพ์: 16 เม.ย. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: นฤปดี ผดุงสมบัติ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ่าเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา

E-mail: pnarubod@pharmacy.psu.ac.th

## Splitting Tablets of Drugs with Narrow Therapeutic Index and Having Low Dose: Dose Accuracy and Stability of Split 3 mg Warfarin Sodium Tablets

Narubodee Phadoongsombut<sup>1</sup>, Piyathida Buajan<sup>2</sup>, Netchanok Praekbanthoeng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University

<sup>2</sup>Undergraduate Student, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University

### Abstract

**Objective:** To evaluate dose accuracy of the split 3 mg Warfarin sodium (WS) tablets and to study their stability when stored at the accelerated and normal conditions. **Methods:** The research studied the split of WS tablets by hand and by cutting apparatus. The study measured weight of the split tablets and assessed factors affecting the amount of WS in split tablets including 1) consistency of WS in the split tablet units 2) the accuracy of the dose in each split units from the examination of content uniformity using the method of USP 37 and 3) the dissolution of WS from split tablet units. For the stability study, whole tablets and split tablets were kept in controlled cabinets under accelerated conditions and normal conditions similar to storage in household. The study determined the amount of WS in tablets and their dissolution when kept at 2 or 4 weeks. **Results** The split tablets had a variation of amount of WS with one out of 5 split tablets having %label amount of 95.0–105. This may result from non-uniformity of WS among whole tablets, and heterogeneity of drugs within a whole tablet. Dissolution declined in both whole and slit tablets kept at the studied conditions. However, there was no chemical degradation. Change in dissolution may be resulted from change in the physical property after moisture exposure. **Conclusion:** Splitting of this lot of WS tablets obtained split tablets with large erratic dose which could be considered as a risk for patients. Furthermore, taking the tablets out of original packages or keeping the whole tablets or split tablets in conditions unprotected from moisture should be avoided.

**Keywords:** warfarin sodium, tablets, tablet splitting, dose accuracy, stability, narrow therapeutic index drugs

### บทนำ

วาร์ฟาริน (warfarin) เป็นหนึ่งในยาที่มีช่วงดัชนีการรักษาแคบหรือ narrow therapeutic index drug (NTIs) นอกจากนั้นการตอบสนองเชิงคลินิกต่อยานี้มีความแปรปรวนค่อนข้างสูงทั้งภายในตัวผู้ป่วยเองและระหว่างผู้ป่วยแต่ละราย (1) จำเป็นต้องมีการบริหารจัดการการใช้ยา โดยเฉพาะการปรับขนาดยาให้คงประสิทธิผลและไม่เกิดพิษ (1-3) รูปแบบหนึ่งของวาร์ฟารินชนิดรับประทานที่ใช้กับ

ผู้ป่วยอย่างแพร่หลาย คือ ยาเม็ดที่มีเกลือโซเดียมของวาร์ฟาริน (warfarin sodium; WS) และมีขนาดยาพื้นฐาน 1, 2, 3 และ 5 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาต่ำที่ต้องออกแบบตำรับยาและใช้เทคนิคการผลิตที่เหมาะสมเพื่อให้ได้เม็ดยาที่มีคุณสมบัติเชิงเภสัชกรรมที่ดี โดยเฉพาะความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญในแต่ละหน่วย (uniformity of dosage units) (4-5) การใช้ยานี้ต้องปรับขนาดยาในการรักษาอยู่เสมอ หลายกรณีจึงมีการหักแบ่งเม็ดยาเพื่อให้ได้

ขนาดยาที่ต่างออกไปจากที่มีใช้อยู่ (6) การหักแบ่งเม็ดยาที่ดีควรได้ยาที่มีขนาดยาที่ต้องการพอดีและยังคงคุณสมบัติเชิงเภสัชกรรมไว้เหมือนยาเต็มเม็ด การวิจัยในอดีตได้ศึกษาถึงวิธีการหักแบ่ง การประเมินการหักแบ่ง และผลของการหักแบ่งเม็ดยาสชนิดต่าง ๆ (7-10) สำหรับการแบ่งยาเม็ด WS นี้มีความน่าสนใจตรงที่เป็นยา NTIs และมีขนาดยาต่ำ จึงมีข้อสันนิษฐานถึงความเสี่ยงต่อการได้ซีกเม็ดยาที่มีขนาดยาไม่ตรงกับที่ต้องการ ซึ่งอาจจะส่งผลกระทบต่อรุนแรงต่อประสิทธิผลการรักษา นอกจากนั้นในการใช้ยาจริงเภสัชกรหรือบุคลากรทางสุขภาพ หรือแม้แต่ผู้ดูแลผู้ป่วยนิยมนำเม็ดยาออกจากภาชนะหรือบรรจุภัณฑ์ดั้งเดิม เพื่อเตรียมหรือแบ่งเม็ดยาทั้งไว้ให้ผู้ป่วยโดยมุ่งช่วยเหลือให้ผู้ป่วยได้ใช้ยาอย่างถูกต้อง ไม่สับสน และควบคุมอาการได้ (11) แต่การปฏิบัติเช่นนี้เสี่ยงต่อความไม่คงสภาพของยาเม็ดและซีกยาเม็ดที่แบ่งได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงเลือกยาเม็ด WS ขนาด 3 มิลลิกรัม จำนวน 1 รุ่นผลิต เพื่อเป็นตัวแทนของยา NTIs และมีขนาดยาต่ำ เพื่อนำมาศึกษาผลกระทบต่อขนาดยาและคุณลักษณะทางเภสัชกรรมจากการแบ่งเม็ดเป็นสองส่วน รวมทั้งประเมินความคงสภาพของซีกเม็ดยาที่แบ่งได้ในครัวเรือน ซึ่งจะเป็นตัวอย่างและข้อมูลสำคัญสำหรับการบริหารจัดการความเสี่ยงของการแบ่งเม็ดยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อไป

**วิธีการวิจัย**

**ยาเม็ดตัวอย่าง**

ยา WS ขนาด 3 มิลลิกรัมในการวิจัยมีรูปร่างกลมแบน มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 8 มิลลิเมตร หนาประมาณ 1.5 มิลลิเมตร มีรอยบากตรงกลาง บรรจุอยู่ในขวดพลาสติกทึบสีขาว ขวดละ 100 เม็ด ผลิตจากประเทศฟินแลนด์ ในขณะที่ศึกษา ยายังมีอายุใช้งานเหลืออีก 1 ปี (รูปที่ 1) การศึกษาเลือกขนาดยาดังกล่าวเนื่องจากเป็นขนาดยาที่พบได้ปกติในสถานพยาบาล และถูกนำมาแบ่งให้เป็นขนาดยาต่าง ๆ ที่ต่ำลงได้อีก การศึกษานี้แบ่งยาเม็ด WS เป็น 2 ซีกตามแนวรอยบากที่มีอยู่เท่านั้น เพื่อควบคุมและลดความคลาดเคลื่อนของการแบ่งซีกให้ได้มากที่สุด

**การแบ่งเม็ดยา**

การศึกษาแบ่งยาแต่ละเม็ดเป็น 2 ซีกด้วยวิธีการ 2 วิธี คือ 1) การหักแบ่งด้วยมือ (แทนด้วยสัญลักษณ์ M) ตามวิธีที่แนะนำโดย Vooren และคณะ (12) กล่าวคือ ใช้แรงหักเปิดออกจากรอยบาก และ 2) การใช้อุปกรณ์ตัดเม็ดยาที่มีใบมีดและตัวช่วยล๊อคตำแหน่งเม็ดยา (แทนด้วยสัญลักษณ์

A) ซึ่งใช้แรงกดตัดแบ่งตามรอยบาก การศึกษาประเมินผลของการแบ่งเม็ดยาทั้ง 2 วิธีจากการชั่งน้ำหนัก

การแบ่งเม็ดยาให้ผลที่แตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยส่วนบุคคล เทคนิควิธีการ ทักษะการแบ่ง อุปกรณ์ที่ใช้ หรือแม้แต่ปัจจัยจากขนาดของเม็ดยาเอง (7) การศึกษานี้จึงกำหนดให้ผู้แบ่งเม็ดเป็นบุคคลเดิมและกำหนดขั้นตอนของแต่ละวิธีไว้อย่างชัดเจน



**รูปที่ 1.** รูปของยาเต็มเม็ด (ซ้าย) และซีกเม็ดยาที่แบ่งได้ (ขวา) (หมายเหตุ: สเกลของรูปทั้งสองไม่เท่ากัน)

**การชั่งน้ำหนักเม็ดยาที่แบ่ง**

การศึกษาชั่งน้ำหนักหน่วยเม็ดยาด้วยเครื่องชั่งวิเคราะห์ที่มี readability 0.1 มิลลิกรัม โดยชั่งน้ำหนักยาแต่ละเม็ดก่อนหักแบ่งและน้ำหนักยาแต่ละซีกที่แบ่งได้ การประเมินเบื้องต้นทำวิธีละ 2 ชุด ชุดละ 30 เม็ด ซึ่งจะแบ่งยาเม็ดได้ 60 ซีก การคำนวณความถูกต้องของการแบ่งเม็ดหรือ weight accuracy (%) และน้ำหนักที่หายไปจากการแบ่งเม็ดหรือ weight loss (%) ใช้แนวทางของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาหรือ USFDA (13) ดังนี้

$$\text{น้ำหนักเป้าหมาย} = \frac{\text{น้ำหนักยาเต็มเม็ด}}{2}$$

$$\text{weight accuracy} = \frac{\text{น้ำหนักซีกเม็ดยา}}{\text{น้ำหนักเป้าหมาย}} \times 100$$

$$\text{weight loss} = \frac{\text{น้ำหนักยาเต็มเม็ด} - (\text{น้ำหนักยา 2 ซีกรวมกัน})}{\text{น้ำหนักยาเต็มเม็ด}} \times 100$$

**วิธีตรวจวิเคราะห์ปริมาณ WS**

การวิเคราะห์ปริมาณ WS ใช้เทคนิค High Performance Liquid Chromatography หรือ HPLC ซึ่งดัดแปลงจากวิธีการหาปริมาณยาเม็ด WS ใน USP 37 การศึกษาตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ รวมทั้งยืนยันว่าเป็นวิธีที่สามารถบ่งชี้ความคงสภาพของยา (stability indicating method) ตามแนวปฏิบัติของ ICH (14) การคำนวณหาปริมาณของ WS ในตัวอย่างที่วิเคราะห์ใช้วิธีเทียบกับสารมาตรฐานปฐมภูมิของ WS

### การประเมินความสม่ำเสมอของยา

การประเมินความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญในหน่วยเภสัชภัณฑ์ (uniformity of dosage units) ใช้วิธี การของ USP 37 โดยการตรวจวิเคราะห์ปริมาณ WS ในแต่ละหน่วยยาเติมเม็ดหรือซีกเม็ดยาตามวิธีที่ระบุไว้ คำนวณหาร้อยละของปริมาณที่ระบุบนฉลาก หรือ %label amount (%LA) ในแต่ละหน่วย ทั้งนี้ในซีกเม็ดยาถูกกำหนดให้มีปริมาณ WS ตามที่ระบุบนฉลากหรือ 1.5 มิลลิกรัม สำหรับยาเติมเม็ดจะทดสอบเพียงขั้นที่ 1 หรือ L1 จำนวน 10 เม็ด ส่วนซีกเม็ดยาจะสุ่มทดสอบในระดับเดียวกันชุดละ 10 ซีกเม็ดยา จำนวน 6 ชุด รวมทั้งหมด 60 ซีกเม็ดยา โดยยังคงกำกับที่มาของแต่ละซีกเม็ดยาไว้ สำหรับการคำนวณความสม่ำเสมอของ WS ในยาเติมเม็ด

$$\%LA = \frac{\text{ปริมาณวาร์ฟารินที่ตรวจพบ}}{\text{ปริมาณวาร์ฟารินที่ระบุบนฉลาก}} \times 100$$

#### ความถูกต้องของขนาดยา

กำหนดให้ค่า %LA ในแต่ละหน่วยเม็ดยาเป็นตัวแทนของขนาดยา (dose) ในหน่วยนั้น และใช้ประเมินความถูกต้องของขนาดยาโดยถือค่าที่อยู่ในช่วงร้อยละ 95.0-105.0 เป็นขนาดยาที่ถูกต้อง เนื่องจากเป็นเกณฑ์ผ่านในเรื่องของปริมาณตัวยาสำคัญที่พิจารณาความคลาดเคลื่อนจากการวิเคราะห์ไว้แล้ว

#### การทดสอบการละลาย

การทดสอบการละลาย (dissolution test) ใช้สภาวะและวิธีการตามโมโนกราฟของยาเม็ด WS ใน USP 37 การทดสอบใช้น้ำปริมาตร 900 มิลลิลิตรเป็นตัวกลาง ใช้ apparatus 2 ที่ตั้งค่าความเร็วรอบใบพัดไว้ที่ 50 รอบต่อ นาที และควบคุมอุณหภูมิที่  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส การศึกษาทดสอบยาเติมเม็ดจำนวน 6 เม็ด และซีกเม็ดยาที่แบ่งได้จำนวน 12 ซีกเม็ดยา การศึกษาสุ่มตัวอย่างมาวิเคราะห์ปริมาณ WS ที่เวลา 30 นาที สำหรับการทดสอบการละลายของตัวอย่างจากการศึกษาความคงสภาพจะเปลี่ยนตัวกลางเป็นสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่มี pH 4.5 ตามวิธีของ Nguyenpho และคณะ (15) และสุ่มตัวอย่างเป็นระยะในช่วงเวลา 60 นาทีมาตรวจวิเคราะห์ปริมาณ WS เพื่อสร้างเป็น dissolution profile สำหรับเปรียบเทียบจำนวนตัวอย่างจากการสุ่มที่เวลาต่าง ๆ ของการศึกษาความคงสภาพในทุกสภาวะเท่ากับ 6 ทั้งยาเติมเม็ดและซีกเม็ดยา หนึ่ง หากจำเป็นต้องเปรียบเทียบ dissolution profile จะใช้ค่า f2 หรือ similarity factor ตามวิธีที่กำหนดไว้ใน USP 37

### การทดสอบความคงสภาพ

การทดสอบความคงสภาพนั้นปฏิบัติตามแนวทาง Q1A(R2) ของ ICH (16) โดยกำหนดสภาวะของตู้ควบคุมสภาวะในการศึกษาความคงสภาพจำนวน 2 ตู้แยกกัน ดังนี้ 1) สภาวะเร่ง คือ อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 และ 2) สภาวะปกติระยะยาว คือ อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ซึ่งใช้เป็นตัวแทนของการเก็บยาไว้ในครัวเรือนทั่วไป ยาเติมเม็ดและซีกเม็ดยาจากการแบ่งเม็ดถูกเก็บไว้ในสภาวะดังกล่าวโดยบรรจุในซองยาพลาสติก (แทนด้วยสัญลักษณ์ b) และกล่องยาพลาสติก (แทนด้วยสัญลักษณ์ bx) การศึกษาสุ่มตัวอย่างตรวจวิเคราะห์ปริมาณ WS และทดสอบการละลายตามวิธีและเวลาที่ระบุไว้ข้างต้น

### ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

#### น้ำหนักซีกเม็ดยาและความถูกต้องของการแบ่ง

ผลของการประเมินน้ำหนักซีกเม็ดยาที่หักแบ่งด้วยมือและการตัดแบ่งด้วยอุปกรณ์แสดงในตารางที่ 1 ซีกเม็ดยาที่แบ่งได้มีความแปรปรวนของน้ำหนักสูงกว่ายาเติมเม็ดเริ่มต้นไม่ว่าจะใช้วิธีใด เมื่อประเมินความถูกต้องของการแบ่งเม็ด พบว่า ทุกชุดทดสอบมีค่าเฉลี่ยของน้ำหนักยาใกล้เคียงร้อยละ 100 แต่มีค่า SD และพิสัยค่อนข้างกว้าง ซึ่งหมายถึงยังมีโอกาสในการแบ่งเม็ดพลาดไปจากเป้าหมายทั้งในทิศทางที่ต่ำและสูงกว่าน้ำหนักยาที่ควรเป็น (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตามเมื่อสำรวจค่าความถูกต้องของการแบ่งเม็ดเป็นรายเม็ด พบว่า การหักแบ่งด้วยมือมีซีกเม็ดยา 4 เม็ด ในการทดสอบชุดที่ 1 และ 1 เม็ดในการทดสอบชุดที่ 2 ที่มีความถูกต้องต่ำกว่าร้อยละ 75 ส่วนที่เหลือยังคงอยู่ในช่วงร้อยละ 75 – 125 ตามเกณฑ์ที่ USFDA กำหนดไว้ ในเบื้องต้นสรุปได้ว่า การแบ่งด้วยมือมีประสิทธิภาพด้อยกว่าการแบ่งด้วยอุปกรณ์ซึ่งมีความถูกต้องของการแบ่งเม็ดเป็นไปตามเกณฑ์ข้างต้น

การแบ่งเม็ดทำให้น้ำหนักซีกเม็ดยาที่ต่ำกว่าที่คาดไว้ การตัดแบ่งด้วยอุปกรณ์มีน้ำหนักที่หายไปน้อยกว่าการหักแบ่งด้วยมือ บ่งถึงการแตกหักสูญหายจากการแบ่งที่น้อยกว่า ผู้วิจัยจึงเลือกวิธีตัดแบ่งครึ่งเม็ดยาด้วยอุปกรณ์ในการศึกษาขั้นต่อไป

#### ความถูกต้องของขนาดยา WS ในซีกเม็ดยา

ปริมาณ WS (%LA) ในแต่ละหน่วยเม็ดหรือซีกเม็ดยาเป็นค่าที่บ่งถึงความถูกต้องของขนาดยาหรือ dose

**ตารางที่ 1.** การประเมินน้ำหนักของซีกเม็ดยาที่แบ่งได้<sup>1</sup>

พารามิเตอร์	M-1		M-2		A-1		A-2	
	เต็มเม็ด	ซีกเม็ด	เต็มเม็ด	ซีกเม็ด	เต็มเม็ด	ซีกเม็ด	เต็มเม็ด	ซีกเม็ด
จำนวนตัวอย่าง	30	60	30	60	30	60	30	60
ค่าเฉลี่ยน้ำหนัก (กรัม)	0.1385	0.0681	0.1380	0.0673	0.1381	0.0686	0.1377	0.0686
SD (กรัม)	0.0012	0.0084	0.0014	0.0062	0.0011	0.0073	0.0014	0.0053
RSD, (ร้อยละ)	0.86	12.67	0.99	9.15	0.76	10.96	1.04	8.34

1: M-1 และ M-2: การหักแบ่งด้วยมือในการทดสอบชุดที่ 1 และ 2 ตามลำดับ, A1 และ A2: การตัดแบ่งด้วยอุปกรณ์ในการทดสอบชุดที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

2: RSD หรือ relative standard deviation (SD/ค่าเฉลี่ย)x100

accuracy ดังนั้นจึงประเมินความสม่ำเสมอของปริมาณ WS ของหน่วยซีกเม็ดยาไปพร้อมกับความถูกต้อง จากรูปที่ 2 และตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่า ปริมาณ WS ในแต่ละหน่วยของซีกเม็ดยาจากการประเมินทั้ง 6 กลุ่มมีลักษณะคล้ายกัน คือ มีการกระจายของค่า %LA สูงมาก ซึ่งสังเกตได้จากการพลอตการกระจายและการประเมินเชิงพารามेटริกด้วยการคำนวณค่า acceptance value (AV) ในระดับที่ 1 (L1) ของ content uniformity test จาก USP 37 ซึ่งกำหนดค่าการยอมรับไว้ที่ 15

เมื่อประเมินโอกาสของการได้หน่วยยาที่มีขนาดยาถูกต้อง ก็จะพบว่า มีเพียง 13 ซีกจากทั้งหมด 60 ซีกหรือมีเพียงร้อยละ 21.7 ของซีกยาที่มีขนาดยาอยู่ในขอบเขตที่ต้องการ (95.0 ถึง 105.0 %LA) หรือหากกำหนดความคลาดเคลื่อนเพิ่มเป็นร้อยละ 10 ก็จะได้ซีกเม็ดยาที่มีขนาดยาอยู่ในขอบเขตนี้ร้อยละ 63.3 หรือ 3 ซีกจาก 5 ซีก

ขนาดยาที่ถูกต้องเป็นประเด็นที่ควรพิจารณาอย่างยิ่งสำหรับยา NTIs เช่น WS เพราะมีโอกาสสูงที่ผู้ป่วยจะได้รับหน่วยยาที่มีขนาดยาคลาดเคลื่อนจากที่ต้องการมากและอาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือการควบคุมอาการไม่ได้หากนำยา WS เต็มเม็ดในรุ่นผลิตนี้ไปแบ่งเม็ดรับประทาน อนึ่ง การทดสอบ content uniformity ของซีกเม็ดยานั้นอาจใช้วิธีของ USP โดยการสุ่มตัวอย่างจากซีกเม็ดยาที่แบ่งไว้จำนวน 10 ซีกในระดับที่ 1 ซึ่งในการศึกษานี้พบว่า การทำซ้ำโดยสุ่ม 6 ครั้งจากตัวอย่างชุดเดียวกัน ให้แนวโน้มที่ใกล้เคียงกัน

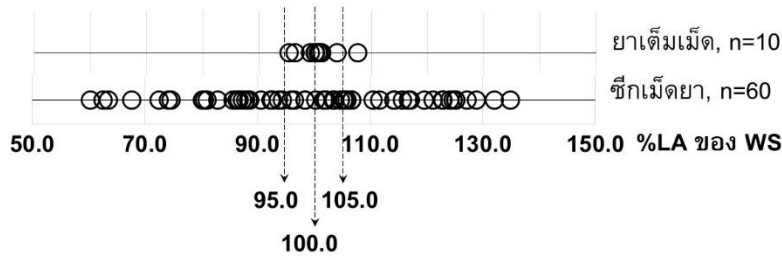
เมื่อประเมินความสม่ำเสมอของปริมาณ WS ในหน่วยยาเต็มเม็ดพบว่า ถึงแม้จะผ่านเกณฑ์การยอมรับตามข้อกำหนดใน USP 37 แต่ก็มีความแปรปรวนของปริมาณตัวยาสำคัญสูงอยู่แล้ว รวมทั้งมียา 1 เม็ดจาก 10 เม็ดที่มีค่า % LA อยู่นอกช่วง 95 -105 ความไม่สม่ำเสมอนี้จะ

**ตารางที่ 2.** ความถูกต้องของน้ำหนักเม็ดยาเมื่อแบ่งเม็ดและน้ำหนักที่หายไปจากการแบ่งเม็ด<sup>1</sup>

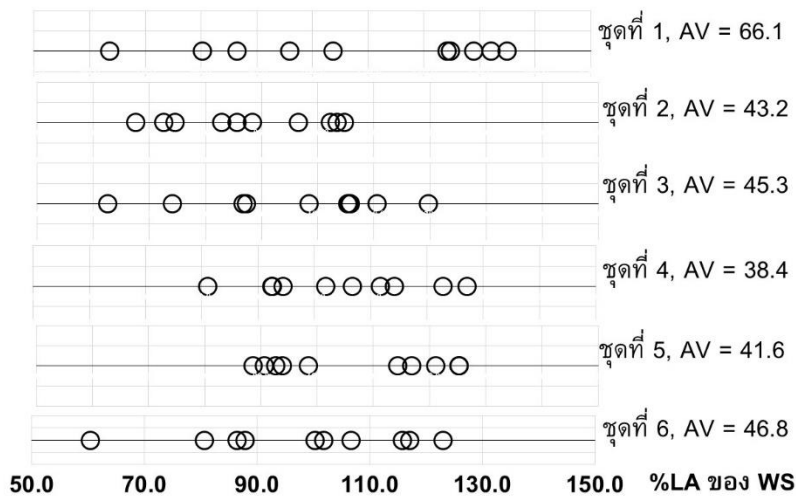
พารามิเตอร์	ความถูกต้องของน้ำหนักยาหลังแบ่งเม็ด (ร้อยละ)			
	M-1 (n=60)	M-2 (n=60)	A-1 (n=60)	A-2 (n=60)
น้ำหนักยาที่แบ่งได้ (ร้อยละ)				
ค่าเฉลี่ย	98.4	97.6	99.4	99.8
SD	12.5	9.2	11.0	8.3
ค่ามัธยฐาน	99.0	97.7	99.0	100.0
ค่าต่ำสุด	67.1	74.5	77.1	79.9
ค่าสูงสุด	120.9	119.4	123.3	121.2
พิสัย	53.8	44.9	46.2	41.3
น้ำหนักที่หายไป (ร้อยละ), n=30	1.9	3.0	0.5	0.3

1: M-1 และ M-2: การหักแบ่งด้วยมือในการทดสอบชุดที่ 1 และ 2 ตามลำดับ, A1 และ A2: การตัดแบ่งด้วยอุปกรณ์ในการทดสอบชุดที่ 1 และ 2 ตามลำดับ





Content uniformity ของซีกยาเม็ด WS ที่สุ่มเลือก 6 ชุด (แต่ละชุด n=10)



**รูปที่ 2.** การกระจายของค่า %LA ของยาเต็มเม็ดและในแต่ละซีกเม็ดยาจากการทดสอบความสม่ำเสมอของปริมาณ WS ในแต่ละหน่วย

หมายเหตุ: USP 37 กำหนดเกณฑ์ของปริมาณของ WS ในยาเม็ด (%LA) ที่ร้อยละ 95.0-105.0

เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ซีกเม็ดยาที่แบ่งได้มีความแปรปรวนของปริมาณตัวยาสำคัญในหน่วยซีกสูงขึ้น เมื่อประเมินการกระจายหรือความเป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneity) ของ WS ในยาเต็มเม็ดแต่ละหน่วยด้วยการคำนวณความเข้มข้นของ WS ( $C_{ws}$ ) ในซีกเม็ดยาแต่ละคู่ (ซึ่งควรมีค่านี้ใกล้เคียงหรือเท่ากันหากการกระจายของ WS ในยาเต็มเม็ดมีความสม่ำเสมอ) พบว่ามี 7 คู่จาก 30 คู่ที่มีความแตกต่างของ  $C_{ws}$  มากกว่าร้อยละ 5 คือ คู่ที่ 2, 4, 5, 6, 25, 27 และ 30 ดังแสดงในรูปที่ 3 ข้อมูลข้างต้นนี้แสดงถึงโอกาสประมาณร้อยละ 23 หรือ 1 ใน 4 ที่ยาเต็มเม็ดจะมีความไม่เป็นเนื้อเดียวกัน (heterogeneity) ดังนั้นเหตุปัจจัยถัดมาของความแปรปรวนของขนาดยาในซีกเม็ดยาที่แบ่งได้ คือ ความไม่เป็นเนื้อเดียวกันของ WS ในยาเต็มเม็ดของรุ่นผลิตนี้ ความไม่เป็นเนื้อเดียวกันในยาเม็ดที่มีขนาดยาคำนวณนั้นน่าจะขึ้นกับ

ส่วนประกอบของเม็ดยาและวิธีการผลิตเป็นสำคัญ และจะส่งผลกระทบต่อความถูกต้องของขนาดยาในหน่วยซีกเม็ดยาที่แบ่งได้ เช่น กรณีศึกษาของยาเม็ด levothyroxine sodium (17) ที่ใช้เทคนิคการตรวจสอบความเป็นเนื้อเดียวกันแบบไม่ทำลายตัวอย่างด้วย near infra-red spectrophotometry (NIR) นอกจากนั้นปรากฏการณ์นี้ยังแสดงให้เห็นด้วยว่า น้ำหนักของซีกเม็ดยาอาจไม่สัมพันธ์กับปริมาณ WS ที่มีอยู่ หรือไม่ควรรี้นำหนักซีกเม็ดยาเพียงอย่างเดียวในการประเมินความถูกต้องของขนาดยาจากการแบ่งเม็ด

อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตว่า มีโอกาสที่ลักษณะการกระจายของตัวยาสำคัญในเม็ดยาจะไม่สมมาตรสอดคล้องกับแนวรอยบากที่ใช้เป็นแนวในการแบ่งเม็ดได้รูปที่ 4 แสดงรูปแบบการกระจายตัวของยาที่เหมือนกันใน

ตารางที่ 3. ผลการตรวจประเมินความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญในหน่วยเม็ดยา (% label amount)

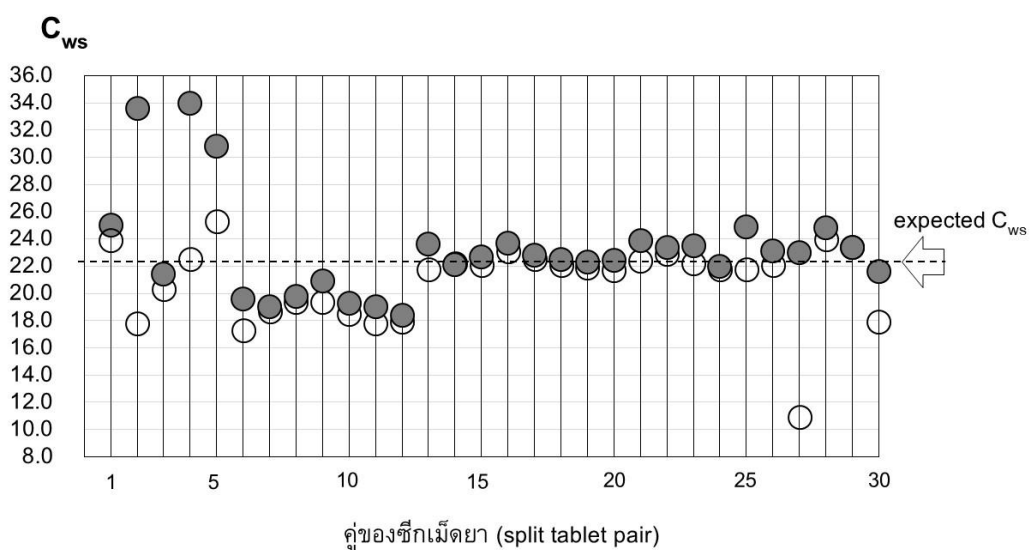
หน่วยที่	ยาเต็มเม็ด	ซีกเม็ดยา					
		ชุดที่ 1	ชุดที่ 2	ชุดที่ 3	ชุดที่ 4	ชุดที่ 5	ชุดที่ 6
1	95.4	63.6	67.6	62.6	81.1	88.6	60.4
2	96.4	80.2	72.5	74.2	92.4	90.7	80.6
3	99.2	86.4	74.6	86.8	92.5	92.6	86.4
4	100.0	95.9	83.0	87.3	94.4	93.8	87.9
5	100.1	103.7	85.6	98.4	102.0	98.4	100.3
6	100.6	124.2	88.3	105.4	106.8	114.3	101.8
7	100.9	124.7	96.5	105.6	111.8	116.8	106.7
8	101.2	128.9	102.2	105.9	114.2	121.1	115.8
9	103.9	132.1	103.4	110.5	122.9	125.2	117.1
10	107.6	135.0	104.8	119.7	127.2	125.2	123.0
ค่าเฉลี่ย	100.5	107.5	87.9	95.6	104.5	106.7	98.0
SD	3.5	25.1	13.6	17.7	14.7	15.2	19.3
RSD <sup>1</sup> (ร้อยละ)	3.4	23.3	15.4	18.5	14.1	14.2	19.7
พิสัย	12.2	71.4	37.1	57.1	46.1	36.6	62.7
AV (L1) <sup>2</sup>	8.3	66.1	43.2	45.3	38.4	41.6	46.8

1: RSD หรือ relative standard deviation (SD/ค่าเฉลี่ย) x100

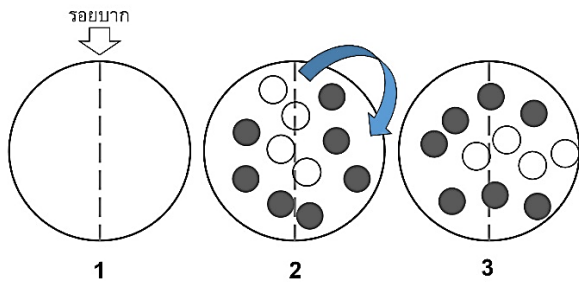
2: AV (L1) คือ acceptance value ในระดับที่ 1 ของการทดสอบ content uniformity ตามข้อกำหนดใน USP 37

เม็ดที่ 2 และ 3 วงกลมเล็กสีทึบและสีขาวแทนตัวยาสำคัญ ทั้งคู่ การใช้สีทึบหรือสีขาวเพื่อบ่งบอกการเปลี่ยนตำแหน่ง เมื่อหมุนยาเม็ดตามการเปลี่ยนรอยบาก การแบ่งยาเม็ดที่ 2 ตามรอยบาก จะทำให้ได้ยาที่เท่ากันในซีกซ้ายและขวา (5.5 วงเล็ก) แต่ในเม็ดที่ 3 มีการกระจายของยา (วงกลมเล็ก) ไม่

สอดคล้องกับแนวการตัดแบ่ง ทำให้ซีกยาด้านขวาจะมี ปริมาณตัวยามากกว่าซีกซ้าย ปรากฏการณ์ที่ตรวจสอบได้ ยากนี้เป็นข้อจำกัดส่วนหนึ่งในการอธิบายผลของความเป็น เนื้อเดียวกันที่มีต่อขนาดยาในซีกเม็ดยาที่แบ่งได้



รูปที่ 3. C<sub>ws</sub> หรือความเข้มข้นของ WS ในซีกยาเม็ดแต่ละคู่จำนวน 30 คู่



**รูปที่ 4.** ลักษณะการกระจายตัวของตัวยาสำคัญในเม็ดยาที่มีผลต่อขนาดยาในซีกเม็ดยาที่แบ่งตามรอยบาก  
หมายเหตุ: วงกลมเล็กสีทึบและสีขาวแทนตัวยาสำคัญทั้งคู่ การใช้สีทึบหรือสีขาวเพื่อบ่งบอกการเปลี่ยนตำแหน่งเมื่อหมุนยาเม็ดตามการเปลี่ยนรอยบาก

**การทดสอบการละลาย**

เมื่อนำซีกเม็ดยาที่แบ่งได้มาทดสอบการละลายพบว่า ที่เวลา 30 นาทีมีการกระจายของค่าการละลายสูงและไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับในระดับที่ 1 ในขณะที่ยาเต็มเม็ดผ่านการทดสอบดังแสดงในตารางที่ 4 ซึ่งสันนิษฐานว่าอาจเป็นผลต่อเนื่องมาจากความแปรปรวนของปริมาณยาในซีกเม็ดยาที่แบ่งได้ข้างต้น ประกอบกับการทำลายโครงสร้างของเม็ดยาไปจากที่ออกแบบไว้ เช่น พื้นที่ผิวเพิ่มขึ้นจากการแบ่งเม็ดทำให้ตัวกลางของการทดสอบซึมผ่านเม็ดยาได้มากขึ้น (18) ค่าการละลายนี้เป็นตัวบ่งชี้ที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพของการดูดซึมยาจากทางเดินอาหารหรือชีวประสิทธิผลของซีกเม็ดยาที่แบ่งได้ ซึ่ง WS เป็นยาละลายและดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี (19) ดังนั้นขนาดยาที่ใช้เป็นปัจจัยหลัก ส่วนการปลดปล่อยตัวยาสำคัญที่ตำแหน่งการดูดซึมเป็นปัจจัยรองที่ส่งผลต่อชีวประสิทธิผลและการเกิดพิษ ข้อมูลนี้จึงเป็นการย้ำถึงความเสี่ยงของการบริหารซีกเม็ดยาที่แบ่งได้จากยาเต็มเม็ดจากรุ่นผลิตเดียวกันนี้ให้กับผู้ป่วย จากข้อมูลข้างต้นแสดงว่า ควรประเมินคุณภาพของเต็มเม็ดที่มีขนาดยาต่ำและเป็นยา NTI ก่อนนำไปแบ่งเม็ด

โดยเฉพาะความสม่ำเสมอของปริมาณยาในแต่ละเม็ดยาและภายในเม็ดยาเดียวกัน (content uniformity และ homogeneity) สำหรับการประเมินคุณภาพของหน่วยซีกเม็ดยาที่สมควรประเมินจากความสม่ำเสมอของปริมาณยาในแต่ละซีก (content uniformity) ซึ่งจะประเมินได้ทั้งความถูกต้องและการกระจายของขนาดยาในแต่ละหน่วย และนำมาประมวลเพื่อพิจารณาถึงระดับความเสี่ยงหรือโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาในขนาดที่ไม่ถูกต้องต่อไป

ส่วนการประเมินการละลายของตัวยาสำคัญจากซีกเม็ดยานั้น ควรพิจารณาเป็นพิเศษสำหรับยาที่มีการละลายต่ำตามเกณฑ์ของ biopharmaceutical classification system (BCS) ทั้งนี้การประเมินทั้งหมดข้างต้นจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการได้ซีกเม็ดยาที่มีขนาดยาคลาดเคลื่อนไปจากที่ต้องการ ซึ่งจะทำให้เกิดพิษหรือไม่เกิดผลในการรักษาด้วยซีกเม็ดยาเหล่านั้น

การศึกษานี้ยังประเมินอัตราการละลายของซีกเม็ดยา WS ในภาชนะทั่วไปที่ใช้เก็บยา คือ ซองยา (b) และกล่องพลาสติกเก็บยา (bx) โดยใช้เทียบกับอัตราการละลายของยาเต็มเม็ดจากรุ่นผลิตเดียวกันด้วยสภาวะเร่งของการศึกษาความคงสภาพและสภาวะปกติเหมือนในครัวเรือน

**การละลายเมื่อเก็บยาในภาชนะต่าง ๆ**

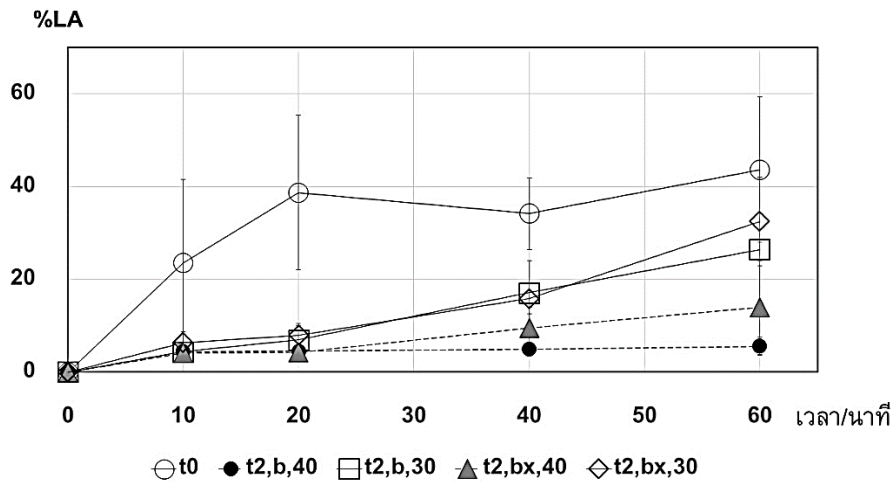
สำหรับยาเต็มเม็ดที่เก็บไว้ที่ 4 สัปดาห์พบว่า ค่าการละลายในช่วงเวลา 1 ชั่วโมงลดลงอย่างชัดเจน โดยเฉพาะที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิสูงจะละลายได้น้อยกว่าอุณหภูมิต่ำ (รูปที่ 5) ซีกเม็ดยามีค่าการละลายลดลงเช่นเดียวกัน โดยการเก็บที่อุณหภูมิสูงเป็นเวลา 2 สัปดาห์จะให้ผลใกล้เคียงกับอุณหภูมิปกติ 4 สัปดาห์ (รูปที่ 6) ทุกการทดสอบจะสังเกตเห็นชั้นส่วนของเม็ดยาที่ยังไม่ละลายติดอยู่ในภาชนะของเครื่องทดสอบด้วย

ผลของชนิดบรรจุภัณฑ์ในการเก็บยาต่อความคงสภาพนั้นยังไม่ชัดเจน ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาในยาเต็มเม็ด

**ตารางที่ 4.** ค่าการละลายของยาเต็มเม็ดและซีกยาเม็ดในตัวกลางที่เป็นน้ำที่เวลา 30 นาที

ค่าการละลายของยาเต็มเม็ด														
หน่วย	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	ค่าเฉลี่ย	SD
% LA	91.4	97.8	99.2	101.8	103.9	106.3							100.1	5.2
ค่าการละลายของซีกยาเม็ด														
หน่วย	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	ค่าเฉลี่ย	SD
% LA	18.8	41.2	44.0	58.8	59.0	66.1	67.6	69.9	77.3	77.6	82.4	91.8	62.9	20.3





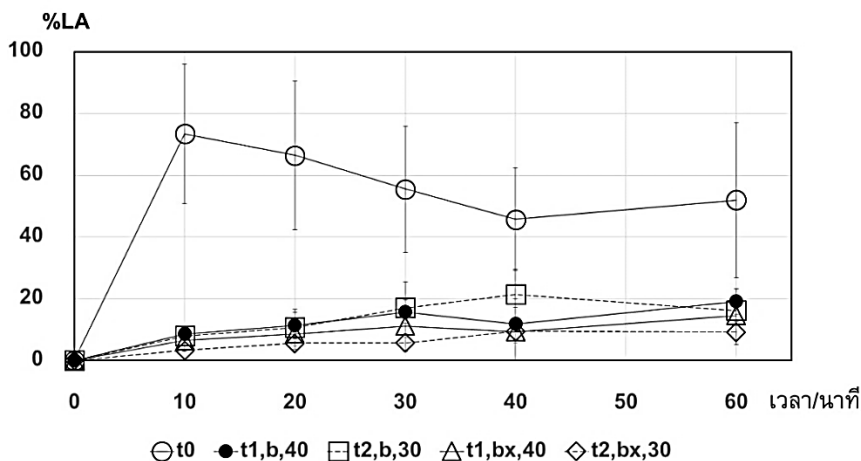
รูปที่ 5. dissolution profile ของยาเติมเม็ดที่ศึกษาความคงสภาพ (แต่ละตัวอย่างมี n=6)

หมายเหตุ : t0 คือ การทดสอบที่เวลาเริ่มต้นของการวิจัยและยาถูกเก็บในภาชนะดั้งเดิมของผู้ผลิต t2 คือ เวลาที่ 4 สัปดาห์  
 b คือ การเก็บยาในซองพลาสติก bx คือ การเก็บยาในกล่องพลาสติก  
 ส่วน 30 และ 40 คือ อุณหภูมิในหน่วยองศาเซลเซียส

หรือซีกเม็ดยา เนื่องจากซองพลาสติกและกล่องพลาสติก ป้องกันความชื้นได้น้อยทั้งคู่ หนึ่ง สภาวะการทดสอบการละลายที่ใช้เป็น pH ที่มีการละลายของ WS เองต่ำ ค่าการละลายของตัวยาสำคัญจากหน่วยเม็ดยาในบางช่วงเวลาของการทดสอบอาจแกว่งลดลงเนื่องจากการตกตะกอนของ WS ในตัวกลางดังกล่าวได้

จากข้อมูลข้างต้นสรุปได้ว่า การเก็บยาเม็ดและซีกยาเม็ดไว้ที่อุณหภูมิ 30 และ 40 องศาเซลเซียส ความชื้น

สัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 2 หรือ 4 สัปดาห์ จะทำให้ค่าการละลายของ WS ลดลง แต่เนื่องจากยาเม็ดและซีกเม็ดยา WS ที่เก็บไว้ในสภาวะการทดสอบข้างต้นมีการเปลี่ยนแปลงเชิงเคมีของตัวยาสำคัญไม่ชัดเจน (ตารางที่ 5) จึงคาดว่าตัวยา WS ยังไม่เสื่อมสลาย จึงสรุปว่า ค่าการละลายที่ลดลงดังกล่าวน่าจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงเชิงกายภาพที่มีผลต่อการแตกตัวของยาเม็ดและซีกยาเม็ด



รูปที่ 6. dissolution profile ของซีกเม็ดยาที่ศึกษาความคงสภาพ (แต่ละตัวอย่างมี n=6)

หมายเหตุ : t0 คือ การทดสอบที่เวลาเริ่มต้นของการวิจัยและยาถูกเก็บในภาชนะดั้งเดิมของผู้ผลิต  
 t1 และ t2 คือ เวลาที่ 2 และ 4 สัปดาห์ ตามลำดับ  
 b คือ การเก็บยาในซองพลาสติก bx คือ การเก็บยาในกล่องพลาสติก  
 ส่วน 30 และ 40 คือ อุณหภูมิในหน่วยองศาเซลเซียส

**ตารางที่ 5.** ร้อยละของปริมาณ WS เมื่อเทียบกับปริมาณที่ระบุบนฉลาก (%label amount): ผลการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณ WS ในยาเต็มเม็ดและซีกเม็ดยาในการติดตามความคงสภาพที่สภาวะต่าง ๆ<sup>1</sup>

พารามิเตอร์	เริ่มต้น	สภาวะเร่ง (40 °C,75%RH)				สภาวะปกติ (30 °C,75%RH)	
		ซองพลาสติก		กล่องพลาสติก		ซองพลาสติก	กล่องพลาสติก
		2 สัปดาห์	4 สัปดาห์	2 สัปดาห์	4 สัปดาห์	4 สัปดาห์	
ยาเต็มเม็ด ขนาดยา 3 มิลลิกรัม							
ค่าเฉลี่ย	103.9	110.0	96.4	112.2	103.2	98.3	103.7
SD	1.0	1.3	4.9	3.0	15.3	3.4	4.4
ซีกเม็ดยา ขนาดยา 1.5 มิลลิกรัม							
ค่าเฉลี่ย	111.1	107.3	98.9	102.6	98.6	94.9	97.0
SD	3.8	1.9	2.8	1.9	7.2	3.8	1.4

1: การวิเคราะห์แต่ละครั้ง n=3

WS ที่เป็นตัวยาสำคัญมี 2 ลักษณะตามข้อกำหนดในตำรายาของสหรัฐอเมริกาและยุโรป คือ รูปผลึกที่มีไอโซโพรพานอล หรือ clathrate และผงยาออสถูฐาน มีการศึกษาพบว่า หาก WS clathrate สัมผัสความร้อนและความชื้นที่พอเหมาะจะเปลี่ยนรูปเป็นออสถูฐานได้ ส่วน WS ออสถูฐานนั้นเมื่อสัมผัสกับความชื้นก็อาจเปลี่ยนเป็นสารที่มีลักษณะคล้ายกาก หากเกิดขึ้นในยาเม็ดก็จะทำตัวเป็นสารยึดเกาะทำให้ยาเม็ดแตกตัวในตัวยากขึ้น (15, 20) อย่างไรก็ตาม ยาเม็ด WS ที่ใช้ในการศึกษานี้ไม่ได้ระบุไว้บนฉลากว่า ตัวยาสำคัญเป็นรูปผลึก ผู้วิจัยจึงอนุมานว่าเป็นผงยาออสถูฐาน ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่า การเก็บหน่วยเม็ดยาไว้ในสภาพที่มีความชื้นสูงรวม ทั้งการใช้บรรจุภัณฑ์ที่ไม่ป้องกันความชื้นจะทำให้เกิดการดูดความชื้นจนมีการเปลี่ยนเป็นยาเม็ดที่แตกตัวได้ยากขึ้น ค่าการละลายของตัวยาสำคัญจากเม็ดจึงลดลง นอกจากนี้ ถึงแม้ว่าวัตถุดิบที่ใช้จะเป็น WS clathrate ก็ตาม แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของค่าการละลายจากยาเม็ดหรือซีกเม็ดยาก็น่าจะมีลักษณะเดียวกัน เพียงแต่จะยืดเวลาออกไปจากการเปลี่ยนเฟสของ WS เป็นออสถูฐานก่อนที่จะเกิดสารคล้ายกาก อย่างไรก็ตาม นอกจากประเด็นของปัจจัยรูปผลึกข้างต้นแล้วยังมีปัจจัยอีกหลายประการที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงเชิงกายภาพของเม็ดยาเมื่อสัมผัสกับความชื้นและความร้อน และส่งผลให้การแตกตัวหรือการปลดปล่อยตัวยาสำคัญเปลี่ยนไป เช่น สารช่วยในตำรับ วิธีการตอกเม็ด (21) เช่น Rugno และคณะ (22) พบว่า การเก็บยาเม็ดวาร์ฟารินไว้ในสภาวะเร่งเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ทำให้ความแข็งของเม็ดยาเพิ่มขึ้นเพียง

อย่างเดียว แต่การละลายของตัวยาสำคัญจากเม็ดยาและรูปผลึกยังคงเหมือนเดิม แต่เนื่องจากไม่มีข้อมูลของยาเม็ดตัวอย่างที่นำมาศึกษาวิจัยอย่างเพียงพอจึงไม่สามารถประเมินปัจจัยรวมเหล่านั้นได้

ดังนั้น แม้ว่าการเก็บยาเม็ดหรือซีกยาเม็ด WS ไว้ในบรรจุภัณฑ์ที่ปกป้องความชื้นไม่ได้เป็นเวลานาน จะมีความเสี่ยงต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพทางกายภาพที่ส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติของยาเม็ดหรือซีกเม็ดยาที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมยาและอาจทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลงจนเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ แต่ต้องพิจารณาองค์ประกอบหรือกระบวนการผลิตยาเม็ด WS เป็นกรณีไปด้วย

อนึ่ง การวิจัยนี้จะมีข้อจำกัดในประเด็นความไม่หลากหลายของตัวอย่าง เพราะมียาเม็ดเพียงหนึ่งตำรับหนึ่งขนาดยา และรุ่นผลิตเดียวที่นำมาศึกษาด้วยความจำกัดของเวลาและทรัพยากร จึงทำให้ไม่สามารถนำข้อสรุปไปประยุกต์อย่างเป็นระบบสำหรับการประเมินการแบ่งเม็ด WS ในตำรับหรือขนาดยาอื่น ๆ

### สรุปผล

ยาเม็ด WS ที่เป็นตัวอย่างในการวิจัยเมื่อนำมาแบ่งเม็ดด้วยอุปกรณ์ตัดเม็ดยาจะให้ซีกเม็ดยาที่มีการกระจายของขนาดยากว้างทั้งในปริมาณที่มากและที่น้อยกว่าที่ต้องการ ทำให้ได้ซีกยาที่มีขนาดยาตามต้องการอยู่จำนวนหนึ่งเท่านั้น เมื่อพิจารณาค่าการละลายของ WS ของซีกเม็ดยาแล้ว จัดได้ว่าเป็นความเสี่ยงต่อผู้ป่วยที่จะใช้

ซีกเม็ดยาที่แบ่งจากรุ่นผลิตนี้เพราะมีโอกาสทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อผู้ป่วยได้ โดยเหตุปัจจัยที่สันนิษฐานว่าส่งผลต่อความไม่ถูกต้องของขนาดยาในซีกยาเม็ด คือ ความไม่สม่ำเสมอของยา WS ในยาเต็มเม็ดแต่ละเม็ด และการกระจายอย่างไม่เป็นเนื้อเดียวกันของ WS ในยาแต่ละเม็ด ปรัชญาการนี้ น่าจะขึ้นกับสูตรตำรับและวิธีการผลิตเป็นสำคัญ ดังนั้นการนำยาเม็ดที่มีขนาดยาต่ำและมีช่วงดัชนีการรักษาแคบมาแบ่งเม็ดจึงควรมีมาตรการในการป้องกันความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นด้วย นอกจากนี้ การนำหน่วยเม็ดยา WS ไม่ว่าจะป็นยาเต็มเม็ดหรือซีกเม็ดยาไปเก็บไว้ในสภาวะที่มีความชื้นปกติ อาจเสี่ยงต่อการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพจนกระทั่งมีผลต่อคุณสมบัติสำคัญ เช่น การปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากหน่วยเม็ดยา ดังนั้นจึงไม่ควรเก็บเม็ดยา WS ไว้ในภาชนะที่ไม่เหมาะสมนานเกินไป

โดยสรุปแล้วควรมีระบบการประเมินถึงผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากการแบ่งเม็ดสำหรับยาเม็ดที่มีความเสี่ยงสูงในการใช้รักษาโรคและอาการ เพื่อจะได้หามาตรการปรับแก้หรือหลีกเลี่ยงปัญหาที่อาจเกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนการดำเนินการจากงบประมาณเงินรายได้มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประเภทโครงการนักศึกษา ประจำปีงบประมาณ 2559

## เอกสารอ้างอิง

- Heart Association of Thailand. Guideline for patient treatment with oral anticoagulants medicine [online]. 2010 [cited Feb 14, 2019]. Available from: [www.thaiheart.org/images/column\\_1292154183/warfarin\\_Guideline%281%29.pdf](http://www.thaiheart.org/images/column_1292154183/warfarin_Guideline%281%29.pdf)
- Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reilvam A. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients. *Pharmacy Practice (Granada)* 2010; 8: 50-5.
- Tideman PA, Tirimocco R, St John A, Roberts GW. How to manage warfarin therapy. *Aust Prescr* 2015 ; 38: 44-8.
- Muselík J, Franc A, Doležel P, Goněc R, Krondlová A, Lukášová I. Influence of process parameters on content uniformity of a low dose active pharmaceutical ingredient in a tablet formulation according to GMP. *Acta Pharm* 2014; 64: 355-67.
- Harris R. Challenges in the development and manufacture of oral dosage forms containing potent actives. *Chimica Oggi* 2015; 33: 67-9.
- Warfarin Clinic, Department of Pharmacy, Siriraj Hospital. Warfarin medicated patient information [online]. [cited Feb 14, 2019]. Available from: [www.si.mahidol.ac.th/th/division/hph/admin/news\\_files/24\\_9\\_49\\_1.pdf](http://www.si.mahidol.ac.th/th/division/hph/admin/news_files/24_9_49_1.pdf)
- Phadoongsombut N. Pharmaceutical tablets splitting and pharmaceutical quality of split tablets. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal* 2015; 10: 184-90.
- Habib WA, Alanizi AS, Abdelhamid MM, Alanizi FK. Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. *Saudi Pharm J* 2014; 22: 454-59.
- Khairi M.S. Fafelelbom, Moawia M. M. Al-Tabakha, Nermin A. M. Eissa, Javadi J. Evaluation of certain pharmaceutical quality attributes of lisinopril split tablets. *Sci. Pharm* 2016; 84: 646-53.
- Gharaibeh SF, Tahaineh LM, Khasawneh AH. Tablet splitting practice in Jordan. *J Pharm Health Serv Res* 2018; 9: 373-79.
- Saengsuwan S, Tongbai S, Kangkan P, Apisakul roj S, Saramunee K, Phimarn W. Factors affecting INR level control and efficacy of pill boxes on medication adherence and INR level control in warfarin receiving patients. *Thai Journal of Pharmacy Practice* 2019; 11: 50-60.
- Vooren LV, Spiegeleer BD, Thonissen T, Joye P, Durme JV, Slegers G. Statistical analysis of tablet breakability methods. *J Pharm Pharm Sci* 2002; 5: 190-98.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry, tablet scoring: Nomenclature, labeling, and

- data for evaluation [online]. 2013 [cited Feb 14, 2019]. Available from: [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269921.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269921.pdf)
14. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonized tripartite guideline: Validation of analytical procedures; Text and methodology Q2(R1) [online]. 2005 [cited Feb 14, 2019]. Available from: [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf)
  15. Nguyenpho A, Ciavarella AB, Siddiqui A, Rahman Z, Akhtar S, Hunt R, Korang-Yeboah M, Khan MA. Evaluation of in-use stability of anticoagulant drug products: warfarin sodium. *J Pharm Sci* 2015; 104: 4232-40.
  16. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonized tripartite guideline: Stability testing of new drug substances and products, Q1A(R2) [online]. 2003 [cite Feb 14, 2019]. Available from: [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf)
  17. Shah RB, Collier JS, Sayeed VA, Bryant A, Habib MJ, Khan MA. Tablet splitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010; 11: 1359-67.
  18. Wójcik-Pastuszka D, Juskiewicz K, Özhan G, Musiał W. Influence of tablet splitting on dissolution of tablets with naproxen sodium. *Dissolution Technologies* 2018; 25: 16-23. [dx.doi.org/10.14227/DT250218P16](https://doi.org/10.14227/DT250218P16)
  19. Baglin T. Management of warfarin (coumarin) over dose. *Blood Rev* 1998; 12: 91-8.
  20. Gao D, Maurin MB. Physical chemical stability of warfarin sodium. *AAPS Pharm Sci* 2001; 3: 18-25. doi: 10.1208/ps030103
  21. Nokhodchi A, Javadzadeh Y. The effect of storage conditions on the physical stability of tablets. *Pharm Techno Europe* 2007; 19: 20-6.
  22. Rugno CM, Graan J, Hanna P, Kankanamge OP, Sharifi Z, Valery C, Thrimawithana TR. Stability of warfarin sodium tablets repackaged in dose administration aids. *J Pharm Practice and Res* 2017; 47: 457-62.