

## การใช้เทคโนโลยีพิมพ์สามมิติพัฒนาอะริพิพราโซลในรูปแบบช็อกโกแลต

ฉวี พุ่มไพศาลชัย, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวนปรุง  
ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
ผู้เขียนหลัก e-mail: superwins555@gmail.com

ฉวีวัฒน์ ลีสวัสดิ์, พร.ด. (เภสัชศาสตร์)

ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
e-mail: drphuriwat@gmail.com

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2567;30(3):306-20.

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** เทคโนโลยีการพิมพ์ 3 มิติถูกมองว่ามีคุณค่า มีประสิทธิภาพและประหยัดในการผลิตยาที่มีลักษณะเฉพาะ เหมาะกับผู้ป่วยที่มีความต้องการพิเศษ การนำมาใช้ขึ้นรูปผลิตภัณฑ์ช็อกโกแลตอะริพิพราโซลซึ่งเป็นยารักษาโรคจิตเภทจะช่วยลดปัญหาการปรับขนาดยาและความไม่ร่วมมือในการใช้ยาโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชเด็ก ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญที่ส่งผลให้การรักษาไม่ได้ผล

**วัตถุประสงค์:** เพื่อพัฒนาตำรับอะริพิพราโซลในรูปแบบของช็อกโกแลตแบบเคี้ยวรับประทานสำหรับขึ้นรูปด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์ 3 มิติ และวิธีวิเคราะห์หาอะริพิพราโซลในช็อกโกแลต

**วิธีวิจัย:** พัฒนาสูตรอะริพิพราโซลในช็อกโกแลตจากส่วนผสมของผงโกโก้ เนยโกโก้ น้ำตาลผง และเลซิทิน ให้ได้ช็อกโกแลตที่มีคุณสมบัติตามที่ต้องการ นำไปขึ้นรูปโดยใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติด้วยวิธีพิมพ์ทับซ้อนกันเป็นชั้น ๆ เพื่อก่อรูป ทำการพัฒนาและทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์หาอะริพิพราโซลในช็อกโกแลตด้วย UPLC ทดสอบความคงสภาพของตัวยาในช็อกโกแลตที่ผ่านการหลอมซ้ำ 5 รอบเทียบกับที่ไม่ผ่านการหลอมซ้ำ ประเมินความคงสภาพจากลักษณะทางกายภาพและทางเคมีหลังเก็บช็อกโกแลตไว้ที่อุณหภูมิ  $30 \pm 2$  องศาเซลเซียสและความชื้นสัมพัทธ์เท่ากับ  $65 \pm 5\%$  นาน 90 วัน เทียบกับที่เตรียมใหม่

**ผลการวิจัย:** ช็อกโกแลตสามารถกลบรสขมของอะริพิพราโซลได้ ให้เนื้อสัมผัส ความแข็ง และรสชาติตามที่ต้องการ สามารถขึ้นรูปด้วยการพิมพ์ 3 มิติให้เป็นรูปแบบต่าง ๆ และยังคงสภาพลักษณะรูปร่าง ความแข็งไว้ได้ที่อุณหภูมิห้อง วิธีวิเคราะห์ที่นำมาใช้หาปริมาณอะริพิพราโซลในช็อกโกแลตมีความถูกต้อง (99.8-109.7%) และแม่นยำสูง (0.13-2.56%) เมื่อทดสอบหาตัวยาล้างการหลอมซ้ำ 5 รอบ และหลังเก็บไว้นาน 90 วัน พบว่าปริมาณตัวยามีความเสถียรโดยมีค่าอยู่ในเกณฑ์ยอมรับ 95-105% เมื่อเทียบกับที่เตรียมตอนแรก และช็อกโกแลตยังคงลักษณะทางกายภาพเหมือนเดิม

**สรุปผลการวิจัย:** การศึกษานี้ชี้ให้เห็นความเป็นไปได้ในการนำเทคโนโลยีการพิมพ์ 3 มิติมาผลิตอะริพิพราโซลในรูปแบบของช็อกโกแลตแบบเคี้ยวรับประทานตามความจำเป็นของผู้ป่วยเฉพาะราย ช่วยลดปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาและสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับยาชนิดอื่นได้

**คำสำคัญ:** การพิมพ์ 3 มิติ; อะริพิพราโซล; ช็อกโกแลต; เตรียมยาเฉพาะราย; ความร่วมมือในการใช้ยา

## Fabrication of Chocolate Containing Aripiprazole Using Three-Dimensional Printing Technology

Phuri Pumpaisarnchai, Pharm.D.

Pharmacy Department, Suanprung Hospital; Faculty of Pharmacy, Chiangmai University  
Corresponding author e-mail: superwins555@gmail.com

Phuriwat Leeswat, Ph.D. (Pharmacy)

Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University  
e-mail: drphuriwat@gmail.com

Thai J Clin Pharm. 2024;30(3):306-20.

### Abstract

**Background:** Three-dimensional (3D) printing technology is now seen as a valuable, efficient, and economical method for producing drugs with unique characteristics, tailored to specific patients with special needs. Aripiprazole is used to treat schizophrenia. Due to the ineffective treatment of aripiprazole in pediatric psychiatric patients, chocolate-based dosage forms of aripiprazole were created using 3D printing technology. These dosage forms are expected to help overcome dose adjustment challenges and medication non-compliance, especially in pediatric psychiatric patients.

**Objectives:** This study aims to develop a chewable, chocolate-based oral formulation of aripiprazole using 3D printing technology and to establish a method for analyzing aripiprazole in chocolate.

**Methods:** Aripiprazole was incorporated into chocolate-based dosage forms composed of cocoa powder, cocoa butter, powdered sugar, and lecithin to achieve the desired chocolate properties. The desired solid form was then created using a fused deposition modelling (FDM) 3D printer. Analytical method validation of aripiprazole in chocolate-based dosage forms was performed using ultra-pressure liquid chromatography (UPLC). The stability of aripiprazole after five rounds of re-melting chocolate-based formulations was analyzed and compared with intact aripiprazole in chocolate. The physicochemical properties of aripiprazole in chocolate-based dosage forms were evaluated over 90 days of storage at  $30\pm 2$  °C with  $65\pm 5\%$  relative humidity.

**Results:** The bitter taste of aripiprazole was masked by the chocolate, providing desirable texture, toughness, and taste attributes. The dosage forms could be created in various shapes using 3D printing, maintaining solidification characteristics at room temperature. The analytical method validation showed high accuracy (99.8-109.7%) and precision (0.13-2.56%) for aripiprazole. The remaining amount of aripiprazole in chocolate after five rounds of re-melting and storage for up to 90 days remained within the acceptable range of 95-105%. Furthermore, the physical properties of aripiprazole in chocolate remained unchanged.

**Conclusion:** This study highlights the potential of 3D printing in fabricating custom-made solid dosage forms of aripiprazole in chocolate for personalized medication. This approach can help reduce medication non-compliance in patients and could be applied to other drugs.

**Keywords:** 3D printing; aripiprazole; chocolate; personalized medication; adherence; stability

## บทนำ

อุตสาหกรรมยาในปัจจุบันยังคงใช้เทคโนโลยีการผลิตแบบดั้งเดิม การที่ต้องผลิตยาครั้งละมาก ๆ ส่งผลให้จำกัดความหลากหลายของขนาดความแรงของยาที่จะผลิต ขนาดยาที่ผลิตมาเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยจึงใช้ขนาดเฉลี่ยที่ให้ผลการรักษาและยังคงมีความปลอดภัย<sup>1</sup> การใช้ขนาดยาเฉลี่ยมารักษาผู้ป่วยทุกคนเหมือนกันอาจใช้ไม่ได้ผลและก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยบางคนได้ มีรายงานในประเทศอังกฤษว่ายาร้อยละ 90 ใช้ได้ผลในผู้ป่วยร้อยละ 30-50 และผู้ป่วยร้อยละ 7 ต้องเข้าโรงพยาบาลเพื่อรักษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา<sup>2,3</sup> ปัจจุบันแนวคิดการใช้ยาแบบรายบุคคล (personalized medicine) ได้รับความนิยมมากขึ้น เปลี่ยนจากแนวทางการใช้ยาแบบขนาดเดียวสำหรับรักษาทุกคนมาเป็นการใช้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะรายกันมากขึ้น โดยจะพิจารณาถึงสภาพร่างกาย การรักษาอื่นที่มีอยู่ การตอบสนองต่อยา พันธุกรรม สภาพของโรคที่เป็นอยู่ และปัจจัยอื่น ๆ<sup>4</sup>

การพิมพ์ 3 มิติเป็นหนึ่งในเทคโนโลยีที่พัฒนาเร็วที่สุดในสาขาเภสัชกรรม ปัจจุบันถือว่าเป็นเครื่องมือที่มีคุณค่า มีประสิทธิภาพ และประหยัดในการผลิตยาที่ต้องการลักษณะเฉพาะ สามารถปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะรายตามความจำเป็นของผู้ป่วยแต่ละคน นับตั้งแต่สำนักงานอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับขึ้นทะเบียนยา Spritam® (levetiracetam) ในปี 2015 เทคโนโลยีนี้ได้รับความสนใจอย่างมากจากนักวิจัยและบริษัทผลิตยา<sup>5</sup> ในอนาคตเมื่อคอมพิวเตอร์ราคาถูกลงในขณะที่คุณภาพพัฒนาสูงขึ้น จึงมีความเป็นไปได้สูงที่เทคโนโลยีพิมพ์ 3 มิติ จะถูกนำมาใช้ในหน่วยบริการผู้ป่วย

ของโรงพยาบาลซึ่งต้องการใช้ยาที่มีลักษณะพิเศษสำหรับผู้ป่วยบางกลุ่มแทนการนำยาสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายมาผลิตให้เป็นยาเตรียมเฉพาะคราว (extemporaneous preparation) ดังที่ฝ่ายเภสัชกรรมดำเนินการอยู่เดิม

การเจ็บป่วยทางจิตเวชเป็นปัญหาสุขภาพคิดเป็นร้อยละ 14 ของดัชนีภาระโรคของโลก (overall global burden of diseases) และคิดเป็นร้อยละ 30 ของภาระโรคที่ไม่ทำให้เสียชีวิต (non-fatal disease burden)<sup>6</sup> ผู้ป่วยจิตเวชต้องใช้ความพยายามอย่างมากเพื่อให้การใช้ยาเป็นไปตามแผนการรักษา พบการไม่ร่วมมือตามแผนการใช้ยา (non-adherence) สูงถึงร้อยละ 40-50<sup>7</sup> ซึ่งเป็นหนึ่งเหตุผลสำคัญที่ทำให้การรักษาได้ผลไม่ดีและการใช้ยาไม่มีประสิทธิภาพ อีกทั้งยังส่งผลเสียตามมา เช่น อาการกำเริบ ต้องนอนโรงพยาบาลมากขึ้น เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นและอัตราฆ่าตัวตายเพิ่มขึ้น<sup>6,8,9</sup> ดังนั้นความร่วมมือต่อแผนการรักษาจึงเป็นหลักสำคัญต่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพ

อะริพิพราโซลเป็นยารักษาโรคจิตรุ่นใหม่ใช้รักษาโรคจิตเภทและโรคอารมณ์แปรปรวนชนิดที่ 1 เป็นยาที่มีปัญหาผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการใช้ยาโดยเฉพาะผู้ป่วยจิตเวชเด็ก<sup>10</sup> พบรายงานการนำเทคนิคการพิมพ์ 3 มิติมาพัฒนาอะริพิพราโซลโดยทำให้อยู่ในรูปแบบเม็ดควบคุมการปลดปล่อยตัวยา (prolonged drug release tablet)<sup>11</sup> และแผ่นฟิล์มละลายในปาก (orodispersible films)<sup>12</sup> ยังไม่พบรายงานการนำเทคนิคการพิมพ์ 3 มิติมาใช้ผลิตผงอะริพิพราโซลให้อยู่ในรูปของช็อกโกแลตเคี้ยวรับประทาน เมื่อพิจารณาถึงจุดเด่นอื่น ๆ ของช็อกโกแลต ได้แก่ (1) ช็อกโกแลตสามารถกลบรสขมของอะริพิพราโซล<sup>13</sup> ซึ่งรสขมของยาเป็นสาเหตุสำคัญของการปฏิเสธการรับ-

ประทานยา (2) เป็นผลิตภัณฑ์ที่คุ้นเคยและเป็นที่ยอมรับของเด็ก ๆ ช่วยให้ง่ายต่อการยอมรับจากผู้ป่วย (3) วัตถุประสงค์ทำได้ง่ายและนิยมนำมาใช้กับเครื่องพิมพ์ 3 มิติ<sup>14</sup> (4) อุณหภูมิที่ใช้ในการผลิตไม่มีผลต่ออะริฟิพราโซลที่อยู่ในรูป form I มีความเสถียรต่ออุณหภูมิมากที่สุด (melting point ที่ 137-140 °C)<sup>15</sup> (5) ไม่พบรายงานการเกิดอันตราย-กิริยาระหว่างอะริฟิพราโซลและช็อกโกแลต<sup>16</sup> ผู้วิจัยจึงเลือกที่จะพัฒนาตำรับอะริฟิพราโซลในรูปแบบช็อกโกแลตแบบเคี้ยวรับประทานที่ขึ้นรูปได้ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ โดยวัตถุประสงค์ที่เลือกนำมาใช้ ได้แก่ ผงโกโก้ น้ำตาลทราย ส่วนไขมันจะเลือกใช้เนยโกโก้ (cocoa butter) แม้จะมีราคาแพงกว่าน้ำมันพืชทั่วไปที่ในท้องตลาดนิยมนำมาผลิต แต่เนยโกโก้ให้รสชาติที่นุ่มลิ้น อร่อยกว่า และใช้เวลาสั้นกว่าในการแข็งตัวเพื่อก่อรูปเมื่อพิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ<sup>17</sup> เนื่องจากช็อกโกแลตมีลักษณะเป็น emulsion ของผงโกโก้กับอนุภาคของน้ำตาลใน continuous phase ที่เป็นไขมัน<sup>18</sup> การใช้เลซิทินเป็นตัวประสาน (emulsifier) จะช่วยทำให้ตัวยาละลายและเข้าเป็นเนื้อเดียวกันกับช็อกโกแลตมากขึ้น<sup>19</sup> นอกจากนี้เลซิทินยังเป็นแหล่งของ choline ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์สารสื่อประสาท acetylcholine และมีผลต่อการซึมของสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ด้วย<sup>20,21</sup> การศึกษาของ Krol<sup>22</sup> ได้รายงานว่าการใช้เลซิทินช่วยให้อะริฟิพราโซลผ่าน blood brain barrier ได้มากขึ้น ตำรับอะริฟิพราโซลในช็อกโกแลตที่พัฒนาได้จากการศึกษาครั้งนี้จะเป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับโรงพยาบาลในการพัฒนาช่องทางการเตรียมยาเฉพาะรายเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยจิตเวชโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก

### วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาตำรับอะริฟิพราโซลในรูปแบบช็อกโกแลตเคี้ยวรับประทานโดยขึ้นรูปได้ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ และวิธีวิเคราะห์หาอะริฟิพราโซลในช็อกโกแลต

### ระเบียบวิธีวิจัย

#### 1. รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบทดลอง (experimental research)

#### 2. วัสดุและเครื่องมือที่ใช้

##### วัสดุและสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

ผงอะริฟิพราโซล (98% working standard) โรงพยาบาลสวนปรุง

ผงโกโก้สีเข้ม 100% (Tulip®)

เนยโกโก้ (Sunfood Organic Cacao Butter®)

น้ำตาลทรายปน (ตรามิตรผล)

เลซิทินจากถั่วเหลือง (Lecico®)

อะซิโตนไนไตรล์ (acetonitrile)

เมธานอล (methanol)

กรดอะซิติก (acetic acid)

กรดไตรฟลูออโรอะซิติก (trifluoroacetic acid)

น้ำ HPLC grade

##### เครื่องมือและอุปกรณ์

เครื่องพิมพ์ 3 มิติต้นแบบซึ่งพัฒนาโดยสถาบันวิศวกรรมชีวการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เครื่อง ultra-pressure liquid chromatography (UPLC) ยี่ห้อ SHIMADZU ประกอบด้วย

- ตู้ควบคุมอุณหภูมิวิภูภาคที่อยู่กับที่ (column oven)

รุ่น CT-20A

- ปัมป์โมเดล LC-20AD

- ระบบควบคุม (system controller) รุ่น CBM-20A

- อุปกรณ์วัดสัญญาณ (UV detector) รุ่น SPD-M20A

- ชุดฉีดสารตัวอย่างอัตโนมัติ (autosampler) รุ่น SIL-20AC

- วิภูภาคที่อยู่กับที่ (column) ยี่ห้อ Agilent รุ่น Poroshell 120 EC ชนิด C18 ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง

2.1 มิลลิเมตร ยาว 150 มิลลิเมตร ขนาดอนุภาค

2.7 ไมโครเมตร

เครื่องหมุนเหวี่ยงตกตะกอน ยี่ห้อ HERMLE รุ่น Z 206A

##### สภาวะเครื่อง UPLC

วิภูภาคเคลื่อนที่ (mobile phase) ประกอบด้วย สารละลาย A (เป็นส่วนผสมของอะซิโตนไนไตรล์ : 0.05% กรดไตรฟลูออโรอะซิติก ในสัดส่วน 10:90) และสารละลาย

ลาย B (เป็นส่วนผสมของอะซีโตนไนไตรล์ : 0.05% กรดไตร-ฟลูออโรอะเซติก ในสัดส่วน 90:10) การชะของวัฏภาคเคลื่อนที่เป็นระบบที่มีการเปลี่ยนแปลงส่วนผสมสารละลาย (gradient elution) A:B ดังนี้ ที่ 0 นาที 80:20; 10 นาที 65:35; 20 นาที 10:90; 26 นาที 80:20 อัตราการไหลของวัฏภาคเคลื่อนที่เท่ากับ 0.8 มิลลิลิตร/นาที กำหนดอุณหภูมิของคอลัมน์เท่ากับ 40 องศาเซลเซียส ค่าความยาวคลื่นในการวิเคราะห์เท่ากับ 254 นาโนเมตร

### 3. ขั้นตอนการวิจัย

เนื่องจากไม่ได้วิจัยในมนุษย์ กรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนจึงไม่ได้พิจารณา ขั้นตอนการวิจัยมีดังนี้

#### 3.1 การพัฒนาตำรับอะริพิพราโซลในรูปแบบช็อกโกแลตเคี้ยวรับประทานและขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ

##### 3.1.1 วิธีเตรียมช็อกโกแลตที่มีตัวยา

ทำการเตรียมช็อกโกแลตแท่งโดยใช้ส่วนผสมในสัดส่วนต่าง ๆ ดังนี้ ผงโกโก้ 11-24% น้ำตาลทราย 39-50% เนยโกโก้ 34-38% เลซิติน 1% และผงอะริพิพราโซล 1.5% (จะได้ตัวยา 15 มิลลิกรัม/น้ำหนักช็อกโกแลต 1 กรัม) ขั้นตอนการเตรียมเริ่มด้วยการหลอมเนยโกโก้และเลซิติน ที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียสจนละลาย เติมผงอะริพิพราโซล คนให้ละลายเข้ากัน จากนั้นลดอุณหภูมิลงไปที่ 40 องศาเซลเซียส แบ่งผงโกโก้ประมาณครึ่งหนึ่งเติมลงไป และคนให้ผสมเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นยกถาดจากเตา เติมผงโกโก้ที่เหลือ คนให้หลอมเป็นเนื้อเดียวกัน เติมน้ำตาลแล้วคนให้ละลายจนเนื้อเนียนเข้ากัน เทใส่แม่พิมพ์ นำไปวางไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4-8 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 4-6 ชั่วโมง จากนั้นนำช็อกโกแลตออกจากแม่พิมพ์ห่อด้วยกระดาษไขหรือพลาสติก เก็บในกล่องพลาสติกที่ปิดสนิทที่อุณหภูมิห้องสำหรับนำไปใช้ในการทดสอบต่อไป ผู้วิจัยประเมินลักษณะทางกายภาพด้วยประสาทสัมผัส ด้วความเนียน ความขรุขระ ความร่วนของเนื้อช็อกโกแลต ทดสอบความแข็งด้วยการใช้นิ้วมือกดดูการยุบตัวหรือแตก เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องรูปร่างไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ทดลองชิมรสชาติโดยเทียบความหวานความขมกับช็อกโกแลตที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

แล้วเลือกตำรับที่พึงพอใจที่สุดมาเตรียมเพื่อใช้ตลอดการศึกษารั้งนี้

##### 3.1.2 ขึ้นรูปยาช็อกโกแลตด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ

เครื่องพิมพ์ 3 มิติต้นแบบที่พัฒนาขึ้นมาครั้งนี้ใช้เทคนิคการพิมพ์แบบ fused deposition modelling 3D printing โดยหลอมช็อกโกแลตที่มีตัวยาด้วยความร้อนแล้วฉีดผ่านหัวพิมพ์ให้ซ้อนทับกันเป็นชั้น ๆ (layer) จนได้ผลิตภัณฑ์ 3 มิติตามที่ต้องการ ใช้โปรแกรม Autodesk Thinker CAD สำหรับออกแบบรูปร่างของการพิมพ์ 3 มิติเป็นรูปต่าง ๆ โดยกำหนดค่าปริมาตรให้โปรแกรมออกแบบตามภาพที่เลือก ข้อมูลการออกแบบที่จะถูกส่งไปยังเครื่องพิมพ์ที่ควบคุมกระบวนการพิมพ์ด้วยโปรแกรม Repitier โดยกำหนดความสูงของ layer ไว้ที่ 0.25 มิลลิเมตร (เนื่องจากเครื่องพิมพ์ต้นแบบไม่มีส่วนควบคุมอุณหภูมิจึงไม่มีการกำหนดอุณหภูมิที่หัวพิมพ์ (nozzle) และที่ฐานวางชิ้นงาน (bed) ของเครื่องพิมพ์ 3 มิติ) กำหนดความเร็วในการพิมพ์เฉลี่ยไว้ที่ 5 มิลลิเมตรต่อวินาที ทั้งนี้การพิมพ์ช็อกโกแลตให้มีปริมาตรเท่ากับ 8.23 ลูกบาศก์มิลลิเมตรจะเทียบเท่ากับน้ำหนักช็อกโกแลต 1 กรัม (เทียบเท่ากับอะริพิพราโซล 15 มิลลิกรัม) ขนาดของหัวพิมพ์ (nozzle diameter) ที่ใช้ในการพิมพ์ 3 มิติ มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 1.16 มิลลิเมตร ซึ่งเป็นขนาดหัวเข็มที่เหมาะสมกับความละเอียดและขนาดของชิ้นงานที่ต้องการพิมพ์ในการศึกษานี้มากที่สุด

ก่อนพิมพ์ใช้แอลกอฮอล์เช็ดทำความสะอาดเครื่องพิมพ์บริเวณที่ต้องสัมผัสกับช็อกโกแลต เตรียมหมึกช็อกโกแลตที่จะใช้พิมพ์โดยการนำแท่งช็อกโกแลตตัวยาวที่เตรียมไว้มาหั่นเป็นชิ้นเล็ก ๆ นำไปหลอมที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส หรือหลอมด้วยเตาไมโครเวฟที่ความร้อน 300 วัตต์ เป็นระยะเวลา 10 วินาทีจนเหลว เทใส่กระบอกลีดของเครื่อง และสั่งพิมพ์ให้ได้ขนาดและรูปร่างตามที่ได้ออกแบบไว้ในโปรแกรม นำช็อกโกแลตที่พิมพ์ได้เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4-8 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 4-6 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำไปห่อและบรรจุใส่กล่องเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องเพื่อใช้ในการศึกษาต่อไป

#### 3.2 การพัฒนาวิธีวิเคราะห์อะริพิพราโซลใน



## ช็อกโกแลต

พัฒนาวิธีวิเคราะห์หาปริมาณของอะริพิพราโซลในช็อกโกแลตด้วยเครื่อง UPLC โดยประยุกต์จากวิธีการวิเคราะห์ของ Shinde's method<sup>23</sup> โดยมีวิธีการวิเคราะห์ดังนี้

-วิธีเตรียมสารละลายมาตรฐานอะริพิพราโซล  
สำหรับใช้ในการวิเคราะห์: ละลายสารมาตรฐานอะริพิพราโซลน้ำหนัก 100 มิลลิกรัม ในสารละลายที่ประกอบด้วย อะซิโตนไตรล เมทานอล น้ำ และ กรดอะซิติก ในอัตราส่วน 30:10:60:1 ปรับปริมาตรให้ครบ 10 มิลลิตร ในขวดปรับปริมาตร

-วิธีเตรียมตัวอย่างช็อกโกแลตมาตรฐานที่ทราบปริมาณอะริพิพราโซลที่แน่นอน: เตรียมช็อกโกแลตตามวิธีการที่กล่าวมาข้างต้นโดยไม่ใส่อะริพิพราโซล จากนั้นปิเปตสารละลายมาตรฐานของอะริพิพราโซลในปริมาณตามที่กำหนดเดิมลงไป คนผสมให้เข้ากัน ใช้เป็นช็อกโกแลตมาตรฐานที่ทราบปริมาณอะริพิพราโซลตามปริมาณที่เติมลงไป

-วิธีสกัดอะริพิพราโซลออกจากช็อกโกแลต: หลอมช็อกโกแลตที่มีอะริพิพราโซลที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส เติมสารละลายที่ประกอบด้วย อะซิโตนไตรล เมทานอล น้ำ และ กรดอะซิติก ในอัตราส่วน 30:10:60:1 ปริมาตร 10 มิลลิตร ลงไปคนผสมให้เข้ากัน ยกออกจากเตา วางตั้งไว้ให้เย็น นำไปหมუნเหวี่ยงด้วยเครื่องหมუნเหวี่ยงตกตะกอน (ยี่ห้อ HERMLE รุ่น Z 206A) ที่ความเร็ว 3,000 รอบ/นาที นาน 5 นาที ปิเปตเอาส่วนสารละลายใสสีน้ำตาลเหลืองด้านบนมา 1 มิลลิตร ใส่ลงในขวดปรับปริมาตรขนาด 10 มิลลิตร ปรับปริมาตรด้วยการเติมเมทานอล จากนั้นนำไปวิเคราะห์หาปริมาณอะริพิพราโซลด้วยเครื่อง UPLC

-การทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (analytical method validation)

ตรวจสอบหาความยาวคลื่นที่ดูดกลืนแสงสูงสุด ( $\lambda_{max}$ ) ของอะริพิพราโซล โดยฉีดสารละลายมาตรฐานของอะริพิพราโซลในสารละลายที่ประกอบด้วย อะซิโตนไตรล เมทานอล น้ำ และ กรดอะซิติก ในอัตราส่วน

30:10:60:1 ปริมาณ 5 ไมโครลิตร เข้าเครื่อง UPLC จากนั้นสแกนหาความยาวคลื่นที่ดูดกลืนแสงสูงสุดของอะริพิพราโซลโดยเทียบกับช็อกโกแลตเปล่า (blank chocolate) ที่เตรียมได้จากวิธีเดียวกันแต่ไม่มีตัวยา จากนั้นทดสอบพารามิเตอร์ต่าง ๆ ตามแนวทางของ ICH Q2B guidelines<sup>24</sup> ได้แก่

(ก) การทดสอบความจำเพาะ (specificity): โดยฉีดสารละลายที่ได้จากการสกัดช็อกโกแลตเปล่าที่ไม่มีตัวยา (blank) เปรียบเทียบค่ารีเทนชันไทม์ (retention time; RT) และขนาดของพื้นที่ใต้กราฟ (area) กับสารละลายมาตรฐานที่มีอะริพิพราโซลในความเข้มข้น 100, 200, 400, 600, 800, 1,000, 1,200 ไมโครกรัม/มิลลิตร

(ข) ความเป็นเส้นตรง (linearity) และพิสัยของการวิเคราะห์ (working range): เตรียมช็อกโกแลตที่มีอะริพิพราโซลปริมาณ 1,000, 2,000, 4,000, 6,000, 8,000, 10,000 และ 12,000 ไมโครกรัม/กรัม สกัดตามวิธีสกัดข้างต้น จะได้สารละลายตัวอย่างที่มีความเข้มข้นของอะริพิพราโซล 7 ความเข้มข้น คือ 100, 200, 400, 600, 800, 1,000 และ 1,200 ไมโครกรัม/มิลลิตร ฉีดเข้าเครื่อง UPLC ตรวจวัดที่ความยาวคลื่น 254 นาโนเมตร ทำการวิเคราะห์ซ้ำความเข้มข้นละ 5 ครั้งแยกกัน 5 วัน สร้างกราฟโดยให้แกน X เป็นความเข้มข้นของอะริพิพราโซล ส่วนแกน Y เป็นค่าพื้นที่ใต้กราฟ (area) คำนวณหาความเป็นเส้นตรงด้วยการวิเคราะห์เชิงถดถอย (regression analysis) โดยกำหนดค่าการยอมรับของสัมประสิทธิ์การถดถอย (coefficient of determination;  $R^2$ ) มากกว่า 0.99

(ค) ความถูกต้อง (accuracy): ทำการสกัดช็อกโกแลตที่มีปริมาณอะริพิพราโซล จำนวน 3 ความเข้มข้น คือ ความเข้มข้น 300, 500 และ 1,100 ไมโครกรัม/มิลลิตร ตามวิธีสกัดข้างต้น วิเคราะห์ความเข้มข้นละ 3 ตัวอย่าง นำผลวิเคราะห์ที่ได้คำนวณย้อนหาปริมาณของอะริพิพราโซลในตัวอย่างช็อกโกแลตโดยเทียบกับกราฟมาตรฐาน (standard curve) ของอะริพิพราโซลในช็อกโกแลตที่มีความเข้มข้นต่าง ๆ และทำการสกัดด้วยวิธีการเดียวกัน โดยรายงานค่าความถูกต้อง (accuracy) เป็นร้อยละการ-

กลับคืน (%Recovery) และต้องอยู่ระหว่าง 85-115%  
คำนวณได้ดังนี้

$\%Recovery = (\text{ปริมาณของตัวอย่างที่วิเคราะห์ได้} \times 100) / \text{ปริมาณของยาที่เติมลงไปในตัวอย่าง}$

(ง) ความแม่นยำ (precision):

- การทดสอบความแม่นยำภายในวันเดียวกัน (intra-day precision study): วิเคราะห์ตัวอย่างอะริพิพราโซลในช็อกโกแลตที่เตรียมให้มีความเข้มข้นเท่ากับ 300, 500 และ 1,100 ไมโครกรัม/กรัม โดยวิเคราะห์ซ้ำความเข้มข้นละ 3 ตัวอย่างห่างกัน 8 ชั่วโมงภายในวันเดียวกัน คำนวณค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (relative standard deviation; %RSD) ของการวิเคราะห์

- การทดสอบความแม่นยำระหว่างวัน (inter-day precision study): วิเคราะห์ตัวอย่างอะริพิพราโซลในช็อกโกแลตที่เตรียมที่ความเข้มข้นเท่ากับ 300, 500 และ 1,100 ไมโครกรัม/กรัม ความเข้มข้นละ 3 ตัวอย่างโดยเตรียมและวิเคราะห์ซ้ำห่างกัน 5 วัน โดยผู้วิจัยคนเดียวกัน คำนวณค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (relative standard deviation; %RSD) ของการวิเคราะห์

ความแม่นยำในการวิเคราะห์ซ้ำจะรายงานด้วยค่า %RSD และต้องไม่เกิน 15% คำนวณได้ดังนี้

$\%RSD = (\text{standard deviation}) \times 100 / \text{mean}$

(จ) ความสามารถในการสกัด (extraction recovery): เตรียมตัวอย่างช็อกโกแลตที่มีปริมาณอะริพิพราโซลในช็อกโกแลตจำนวน 3 ความเข้มข้นคือ 300, 500 และ 1,100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ทำการสกัดและวิเคราะห์หาปริมาณอะริพิพราโซลความเข้มข้นละ 3 ตัวอย่าง เปรียบเทียบค่าการดูดกลืนแสงที่ได้จากสารละลายของอะริพิพราโซลในเมธานอลโดยไม่มีการสกัดซึ่งจะคิดเป็น 100%

### 3.3 การทดสอบความคงสภาพของอะริพิพราโซลในช็อกโกแลต

#### 3.3.1 ความคงสภาพหลังการหลอมซ้ำ 5 ครั้ง

การผลิตยาด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติมีโอกาสที่จะมีช็อกโกแลตเหลือค้างสูง เพื่อลดการสูญเสียทรัพยากรจึงทำการทดสอบความคงสภาพหลังผ่านการหลอมซ้ำซึ่งจะช่วยให้มั่นใจว่าไม่มีผลต่อตัวยหากมีการนำยาช็อกโก-

แลตกลับมาใช้ซ้ำ วิธีการคือนำแท่งช็อกโกแลตที่มีอะริพิพราโซล 15 มิลลิกรัม/กรัม ที่เตรียมไว้มาหั่นเป็นชิ้นเล็ก ๆ หลอมที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียสจนเหลว เทใส่แม่พิมพ์แล้วนำไปเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4-8 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 4-6 ชั่วโมง นำมาหลอมซ้ำจนครบ 5 รอบ จากนั้นวิเคราะห์หาปริมาณอะริพิพราโซลโดยเปรียบเทียบกับปริมาณอะริพิพราโซลในช็อกโกแลตที่ไม่ผ่านการหลอมซ้ำ

#### 3.3.2 ความคงสภาพของอะริพิพราโซลเมื่อเก็บไว้นาน 90 วัน

เก็บช็อกโกแลตแท่งที่มีอะริพิพราโซล 15 มิลลิกรัม/กรัม ในกล่องพลาสติกที่ปิดสนิท และนำไปเก็บไว้ในตู้ที่ควบคุมอุณหภูมิ  $30 \pm 2$  องศาเซลเซียส และความชื้นสัมพัทธ์เท่ากับ  $65 \pm 5\%$  เมื่อครบระยะเวลาที่กำหนด 30, 60 และ 90 วัน ทำการประเมินความคงสภาพจากลักษณะทางกายภาพโดยผู้วิจัย (จากลักษณะที่เห็น รูปร่าง) และทางเคมี (ปริมาณตัวย) เปรียบเทียบกับปริมาณของอะริพิพราโซลเริ่มต้น กำหนดเกณฑ์การยอมรับว่ามีความคงสภาพเมื่อปริมาณตัวยังคงอยู่ในช่วง 95-105% โดยเทียบกับปริมาณของตัวยเริ่มต้น<sup>25</sup>

### 4. สถิติที่ใช้ในการวิจัย

สถิติพรรณนาและการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น (linear regression)

### ผลการวิจัย

#### 1. การพัฒนาตำรับอะริพิพราโซลรูปแบบช็อกโกแลตเคี้ยวรับประทานและขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ

จากการประเมินโดยผู้วิจัยพบว่าตำรับช็อกโกแลตที่พัฒนาได้สามารถกลมบรสขมของอะริพิพราโซลได้ ให้รสชาติ มีเนื้อสัมผัส และความแข็งเป็นที่พอใจ สามารถหลอมซ้ำหลายครั้งได้ การปรับเปลี่ยนส่วนผสมของผงโกโก้ เนยโกโก้และน้ำตาลโดยคงปริมาณของตัวยและเลชิตินจะมีผลต่อความขม ความหวาน และความแข็งของช็อกโกแลต โดยที่ยังสามารถพิมพ์ขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติเป็นรูปร่างต่าง ๆ ได้ ดังแสดงในรูปที่ 1 สูตรตำรับที่ผู้วิจัยเลือกใช้เตรียมเป็นช็อกโกแลตสำหรับในการวิจัย

ครั้งนี้คือ ผงโกโก้ 23.3% น้ำตาลทราย 39.8% เนยโกโก้ 34.4% เลซิติน 1% และผงอะริทิพราโซล 1.5%

## 2. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์อะริทิพราโซลในช็อกโกแลต

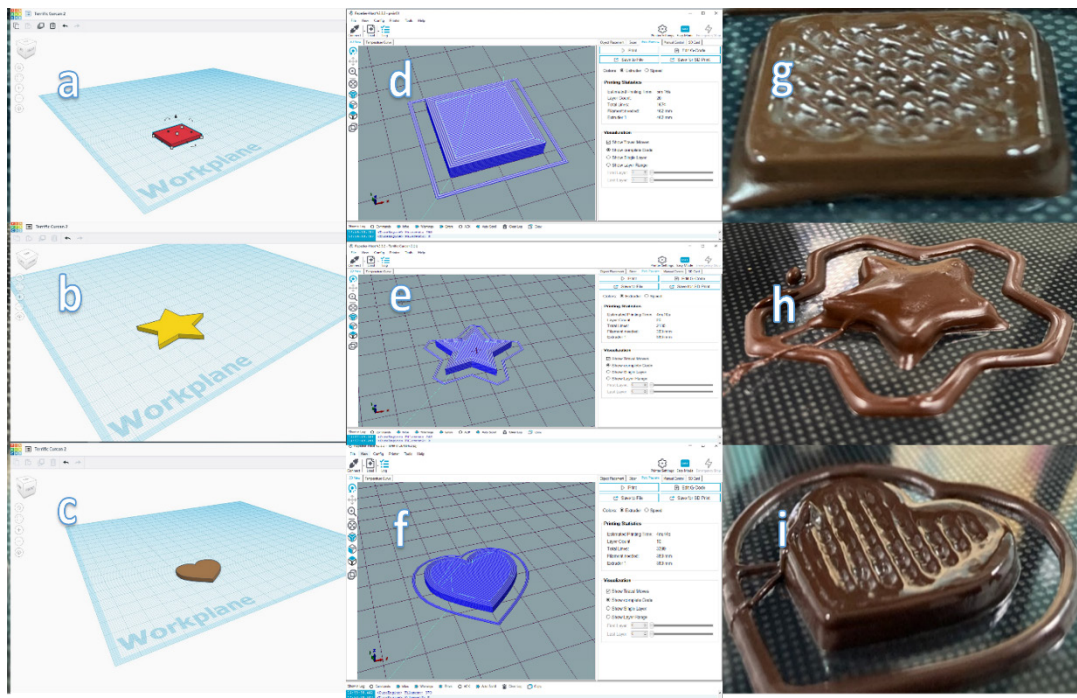
จากการศึกษาความจำเพาะ (specification test) ของการวิเคราะห์อะริทิพราโซลในช็อกโกแลตด้วยวิธี UPLC ที่วัดค่าการดูดกลืนแสง ( $\lambda_{\max}$ ) เท่ากับ 254 นาโนเมตร พบว่าอะริทิพราโซลจะพบพิกัดสัญญาณที่เวลา 14.82-14.97 นาที โดยไม่พบพิกัดสัญญาณรบกวนอื่น ๆ แสดงให้เห็นว่าวิธีทดสอบนี้มีความสามารถในการแยก (resolution) และความจำเพาะในการคัดเลือก (selectivity) ที่ดี สามารถแยกอะริทิพราโซลออกจากสิ่งรบกวนอื่น ๆ ดังแสดงในรูปที่ 2

## 3. การทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (analytical method validation)

เมื่อวิเคราะห์เส้นกราฟมาตรฐาน (standard

curves) และความเหมาะสมของข้อมูล (goodness-of-fit) ด้วยการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น (linear regression) สารละลายมาตรฐาน 7 ความเข้มข้นและพื้นที่ใต้กราฟจากการทดสอบใน 5 วันที่แตกต่างกัน ได้ค่าสัมประสิทธิ์การทำนาย (coefficient of determination;  $R^2$ ) ของเส้นกราฟมาตรฐานมีค่ามากกว่า 0.9980 เส้นกราฟมาตรฐานสำหรับการวิเคราะห์ที่มีความเป็นเส้นตรงในช่วงความเข้มข้นของอะริทิพราโซลเท่ากับ 100-1,200 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ดังแสดงในรูปที่ 3

ผลการทดสอบความถูกต้อง (accuracy) ของการวิเคราะห์อะริทิพราโซลในช็อกโกแลต 3 ความเข้มข้นเทียบกับ standard curve ของอะริทิพราโซลในช็อกโกแลตที่สกัดด้วยวิธีการเดียวกัน พบว่าวิธีวิเคราะห์มีความถูกต้อง %Recovery เฉลี่ย  $98.84 \pm 4.14\%$  (อยู่ในช่วง 94.3-103.5%) เมื่อการทดสอบความแม่นยำในการวิเคราะห์ซ้ำภายในวันเดียวกัน (intra-day) ให้ค่า %RSD



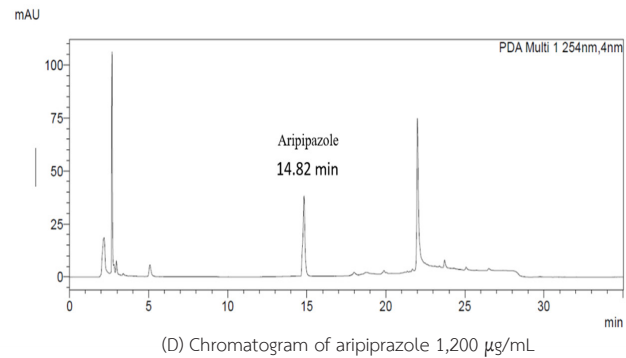
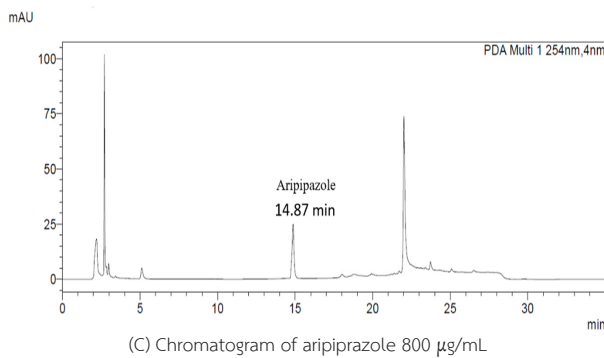
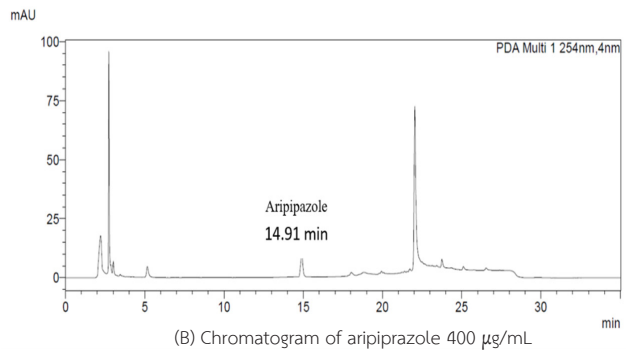
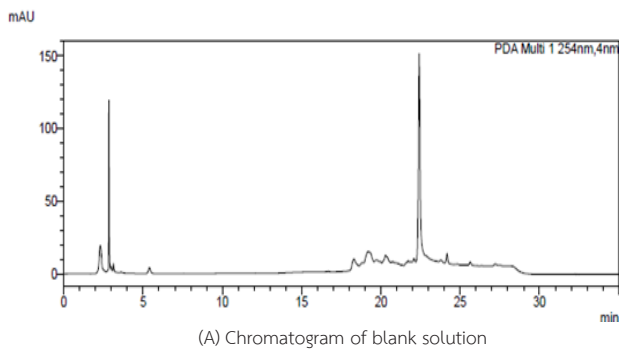
a - c : ภาพการออกแบบที่ได้จากโปรแกรม Tinker CAD

d - f : การใช้โปรแกรม Repitier ในการควบคุมการพิมพ์ 3 มิติ

g - i : อะริทิพราโซลในช็อกโกแลตในปริมาณเท่ากันที่พิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติเป็นรูปสี่เหลี่ยม รูปดาว และรูปหัวใจ

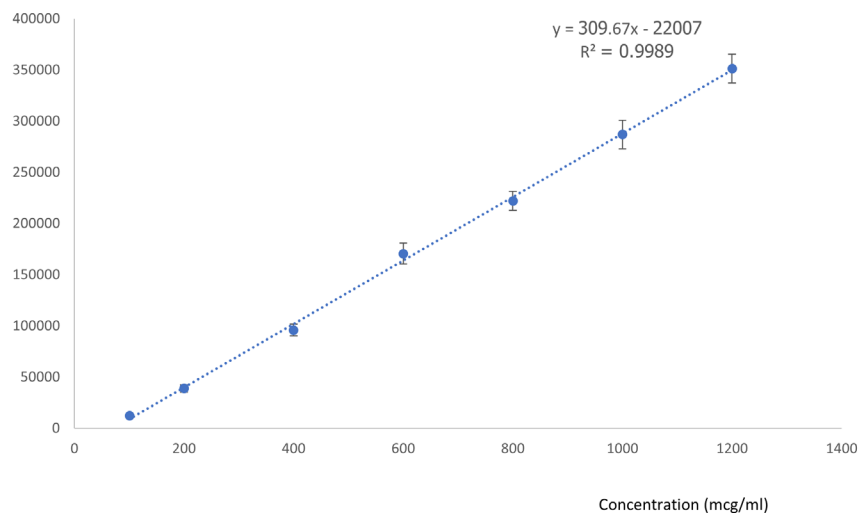
รูปที่ 1 อะริทิพราโซลในรูปแบบช็อกโกแลตเคี้ยวรับประทานที่ได้จากการพิมพ์ 3 มิติ





รูปที่ 2 โครมาโตแกรมของสารสกัดช็อกโกแลตเปล่าที่ไม่มีตัวยา (A) และมีอะริพิพราโซลความเข้มข้น 400, 800, 1,200 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (B - D) ที่ความยาวคลื่น 254 นาโนเมตร

Area Under Curve



รูปที่ 3 กราฟมาตรฐานความเข้มข้นเฉลี่ยของอะริพิพราโซลที่เป็นเส้นตรงในช่วงความเข้มข้น 100-1,200 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยมีค่าสัมประสิทธิ์การทำนาย (coefficient of determination, R<sup>2</sup>) เท่ากับ 0.9989

เฉลี่ย  $2.74 \pm 1.56\%$  (อยู่ในช่วง 0.6-4.65%) และผลการทดสอบความแม่นยำระหว่างวัน (inter-day) พบว่ามีค่า %RSD เฉลี่ย  $0.21 \pm 0.06\%$  (อยู่ในช่วง 0.13-0.29%)

การทดสอบความสามารถในการสกัดด้วยยาในช็อกโกแลต (extraction recovery) เมื่อเทียบกับตัวยามาตรฐานในสารละลายเมธานอลซึ่งถือว่าไม่มีการสกัดและคิดเป็น 100% ได้ค่าร้อยละการกลับคืน (%Recovery) ของตัวอย่าง 3 ซ้ำเฉลี่ย  $43.90 \pm 2.37\%$  (อยู่ในช่วง 42.06-46.57%) โดยผลการวิเคราะห์เมื่อทำซ้ำในสภาวะเดียวกัน (repeatability) ให้ความแม่นยำโดยรายงานด้วยค่า %RSD เฉลี่ย  $2.51 \pm 2.21\%$  (อยู่ในช่วงที่ 0.19-4.58%)

#### 4. การทดสอบความคงสภาพของอะริฟิพราโซลในช็อกโกแลต

เมื่อทดสอบความคงสภาพหลังการหลอมช็อกโกแลตซ้ำ 5 รอบพบว่าอะริฟิพราโซลยังคงตัวดี มีปริมาณยาคงเหลือเท่ากับ 99.60-100.68% เมื่อเทียบกับตอนเริ่มแรก การติดตามประเมินผลโดยผู้วิจัยหลังเก็บช็อกโกแลตที่มีอะริฟิพราโซลเป็นระยะเวลา 90 วัน พบว่าลักษณะทางกายภาพของยาช็อกโกแลตยังคงรูปร่างได้เหมือนกับตอนเตรียมใหม่ ๆ สียังคงเดิม ไม่มีจุดสีขาว ไม่พบลักษณะที่บ่งบอกถึงการเกิดเชื้อรา เมื่อวิเคราะห์หาปริมาณอะริฟิพราโซลคงเหลือโดยเทียบกับวันแรกพบว่ามีปริมาณยาอยู่ในช่วง 99.8-104.7% ดังแสดงในตารางที่ 1

#### อภิปรายผล

ตำรับอะริฟิพราโซลในช็อกโกแลตโดยใช้ส่วนผสม

ของผงโกโก้ เนยโกโก้ น้ำตาลทรายและเลซีทินที่เตรียมได้ครั้งนี้สามารถนำไปพิมพ์ขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติได้หลายรูปแบบตามคำสั่งพิมพ์ของโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ได้ผลิตภัณฑ์ที่คงรูปร่างและความแข็งที่อุณหภูมิห้อง อะริฟิพราโซลมีความคงสภาพดีหลังการหลอมซ้ำถึง 5 รอบ และหลังเก็บไว้นาน 90 วัน การปรับเปลี่ยนปริมาณส่วนผสมของผงโกโก้ เนยโกโก้ น้ำตาลทรายโดยคงสัดส่วนของตัวยาและเลซีทิน จะให้รสชาติความขม ความหวานและความแข็งแตกต่างกันไป ซึ่งก็สอดคล้องกับที่ Afoakwa และคณะ (2007) กล่าวว่า การหลอมละลายและเนื้อสัมผัสของช็อกโกแลตจะขึ้นอยู่กับชนิดและคุณสมบัติของผงโกโก้และส่วนผสมอื่น ๆ รวมถึงวิธีการผสมและกระบวนการผลิต<sup>17</sup> ผงโกโก้มีรสขมเมื่อใช้ปริมาณสูงก็จะทำให้ช็อกโกแลตขม ปริมาณน้ำตาลก็มีผลต่อความหวานในทำนองเดียวกัน สำหรับน้ำมันเนยนั้นจะมีผลโดยตรงต่อโครงสร้างเล็ก ๆ ผิวเนื้อ รูปผลึก คุณสมบัติการไหล และรสชาติของช็อกโกแลต<sup>26,27</sup> ข้อดีที่ตำรับช็อกโกแลตสามารถปรับเปลี่ยนปริมาณส่วนผสมได้โดยไม่มีผลต่อการขึ้นรูปได้ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติคือความเข้มงวดในเรื่องส่วนผสมน้อยลง จัดพิมพ์ขึ้นงานได้หลากหลาย สามารถปรับรสชาติและเนื้อสัมผัสให้ใกล้เคียงกับที่ผู้ป่วยแต่ละรายต้องการได้ง่ายขึ้น การประเมินคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในเบื้องต้นโดยใช้ประสาทสัมผัสเหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาล อย่างไรก็ตามการประเมินผลในเชิงพาณิชย์จำนวนมากนอกจากควบคุมส่วนผสมแล้วการควบคุมคุณภาพกระบวนการผลิตและผลิตภัณฑ์ที่ได้ จำเป็นจะต้องศึกษา

ตารางที่ 1 ร้อยละของการตรวจพบอะริฟิพราโซลหลังเก็บไว้นาน 30, 60 และ 90 วัน เมื่อเทียบกับวันแรก

ระยะเวลาที่เก็บ (วัน)	ร้อยละของปริมาณอะริฟิพราโซลคงเหลือเมื่อเทียบกับปริมาณตอนเริ่มต้น*			เฉลี่ย	sd
	Batch 1	Batch 2	Batch 3		
0	100.0	100.0	100.0	100.0	0.0
30	100.1	99.7	99.7	99.8	0.3
60	104.6	104.7	104.7	104.7	0.1
90	103.2	102.8	102.9	103.0	0.2

\* ร้อยละของปริมาณอะริฟิพราโซล = (ปริมาณตัวยาในวันที่ทดสอบ × 100) / ปริมาณตัวยาในวันแรก

ลงลึกในคุณสมบัติและประเมินด้วยเครื่องมือหรือวิธีการที่นำเชื่อถือ เช่น ความแข็ง เนื้อสัมผัส รสชาติ ความพึงพอใจ คุณสมบัติการไหล ผลของอุณหภูมิต่อการขึ้นรูปคงรูป ความคงสภาพระยะยาว เป็นต้น

เครื่องพิมพ์ 3 มิติมีหลักการทำงานหลายแบบ การเลือกมาใช้ขึ้นกับวัตถุประสงค์ สำหรับเครื่องพิมพ์ต้นแบบที่พัฒนามาใช้ในการศึกษาคั้งนี้ใช้วิธีรีดช็อกโกแลตที่ถูกทำให้เหลวด้วยความร้อนพิมพ์ลงบนฐานรับชิ้นงานที่ละชั้นซ้อนกันสะสมไปเรื่อย ๆ จนได้เป็นรูป 3 มิติ แม้เครื่องพิมพ์ต้นแบบจะไม่มีส่วนควบคุมอุณหภูมิที่หัวพิมพ์ จึงต้องประยุกต์ด้วยการหลอมช็อกโกแลตให้หนืดก่อนแล้วเติมลงในกระบอกพิมพ์ แต่จากวิธีพิมพ์ชิ้นงานของเครื่องพิมพ์เข้าได้กับเทคนิคการพิมพ์แบบ fused deposition modeling (FDM) คือนำเส้นใยวัตถุที่ต้องการใช้พิมพ์ผ่านความร้อนจนเปลี่ยนสภาพให้หนืดแล้วอัดรีดออกมาจากหัวพิมพ์ที่มีขนาดรูเล็ก ๆ ลงบนฐานรองรับชิ้นงาน ฉีดซ้อนกันไปเรื่อย ๆ จนได้เป็นรูปร่างวัตถุ 3 มิติ<sup>28</sup> เทียบกับการพัฒนาตำรับอะริพิพราโซลเป็นแบบแผ่นฟิล์มละลายในปากด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติของ Lee และคณะ (2022) จะใช้เทคนิคการพิมพ์แบบ hot-melt extrusion (HME) ร่วมกับแบบ FDM ทำให้ได้แผ่นฟิล์มที่ละลายและปล่อยตัวยาคือดีกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมแบบใช้สารละลาย<sup>12</sup> ส่วนการศึกษาของ Jamróz และคณะ (2018) ผลิตยาเม็ดอะริพิพราโซลด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติโดยใช้เทคนิคการพิมพ์แบบ dual co-extrusion process คือการนำเส้นใย 2 เส้น เส้นหนึ่งมีอะริพิพราโซลอีกเส้นเป็น polylactic acid ที่ไม่มีตัวยา บีบอัดให้รวมกันทำให้เป็นยาเม็ดที่สามารถควบคุมการปล่อยตัวยาคือได้<sup>11</sup>

การที่เครื่องพิมพ์ต้นแบบขาดส่วนควบคุมอุณหภูมิทำให้เกิดปัญหาการไหลของช็อกโกแลตไม่สม่ำเสมอและเกิดการอุดตันที่ปลายหัวพิมพ์ได้ง่าย Lipton (2017) และ Godoi และคณะ (2016) ได้รายงานถึงเรื่องอุณหภูมิว่ามีผลต่อคุณสมบัติการไหลของช็อกโกแลต กุญแจสำคัญของการพิมพ์ขึ้นรูปคือควบคุมอุณหภูมิที่หัวฉีดให้อยู่ที่ 32-33 องศาเซลเซียสกับที่ฐานรองรับชิ้นงาน (อุณหภูมิห้อง) ซึ่งระยะระหว่าง 2 จุดนี้ห่างกันน้อยมาก<sup>29,30</sup> หรืออาจ

เปลี่ยนชนิดช็อกโกแลตไปใช้ในรูปของช็อกโกแลตแบบรีดโดยไม่ใช้ความร้อน (cold-extruded)<sup>31</sup> จะเหมาะกับเครื่องพิมพ์ 3 มิติที่ไม่มีส่วนควบคุมอุณหภูมิ

การเตรียมยาตัวอย่างในการศึกษาคั้งนี้ผู้วิจัยใช้อะริพิพราโซลในช็อกโกแลตเป็น 15 มิลลิกรัม/กรัม โดยอิงตามขนาดความแรงที่มีการสั่งจ่ายให้กับผู้ป่วยในโรงพยาบาลมากที่สุดคือ 15 มิลลิกรัม/เม็ด เนื่องจากอะริพิพราโซลเป็นตัวยาสำคัญของสูตรตำรับ ดังนั้นการทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ตามตำราฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (USP) จึงถูกจัดอยู่ในประเภท Category I ซึ่งทดสอบเฉพาะหัวข้อความจำเพาะ (specificity) ความเป็นเส้นตรง (linearity) พิสัยของการวิเคราะห์ (working range) ความถูกต้อง (accuracy) และความแม่นยำ (precision) เท่านั้น<sup>32</sup> สอดคล้องกับ ASEAN guideline ที่กำหนดว่าการวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ (assay) ไม่จำเป็นต้องหา detection limit และ quantitation limit โดยช่วงความเข้มข้น (range) ของวิธีวิเคราะห์ประเภท assay ควรให้ครอบคลุมช่วง 80-120% ของ test concentration<sup>33</sup> สำหรับความสามารถในการสกัดด้วยออกจากช็อกโกแลตแม้จะสกัดได้ไม่มาก (% recovery 42.06-46.57%) เมื่อเทียบกับสารละลายตัวยามาตรฐานในเมธานอล (ซึ่งถือว่าไม่มีการสกัด) แต่ความแม่นยำในการทำซ้ำยังอยู่ในเกณฑ์ที่รับได้ (%RSD 0.6-4.65%) ดังนั้นเพื่อไม่ให้ความสามารถในการสกัดที่ได้ไม่ถึง 100% มีผลต่อความถูกต้อง (accuracy) ของวิธีวิเคราะห์ จึงจำเป็นต้องใช้ standard curve ของตัวยามาตรฐานในช็อกโกแลตแบบต้องผ่านการสกัดเช่นเดียวกับตัวอย่างที่จะวิเคราะห์แทนการใช้สารมาตรฐานในรูปของสารละลาย

ผลการศึกษาความคงสภาพพบว่าอะริพิพราโซลมีความคงสภาพดีแม้จะผ่านการหลอมซ้ำถึง 5 รอบสามารถเก็บไว้ได้นาน 90 วันซึ่งเป็นระยะเวลาเพียงพอสำหรับการจ่ายยาให้ผู้ป่วยกลับบ้านแต่ละครั้ง ซึ่งให้เห็นว่าตัวยาที่ผ่านการหลอมแล้วสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ อีกทั้งยังสามารถเตรียมช็อกโกแลตที่มีอะริพิพราโซลแบบกึ่งสำเร็จรูป (semi product) สำรองไว้ใช้เมื่อต้องการได้ ไม่ต้องเสียเวลาเตรียมใหม่ทุกครั้ง ช่วยให้การสร้างชิ้นงาน

สะดวกและรวดเร็วขึ้น อย่างไรก็ตาม การจะเตรียมตัวรับ อะริฟิพราโซลในช็อกโกแลตด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติเพื่อใช้ กับผู้ป่วยในโรงพยาบาลควรประเมินเรื่องความพึงพอใจ ในรสชาติ ลักษณะทางกายภาพ รูปทรงที่เหมาะสมและ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ของโรงพยาบาลก่อน รวมถึงต้องปรับ กระบวนการให้คำแนะนำปรึกษาเพื่อสร้างความเข้าใจ วิธี การใช้ยา และการยอมรับต่อตัวรับยาช็อกโกแลตที่ได้จาก การพิมพ์ 3 มิติสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาครั้งแรก รวมถึง ควรศึกษาถึงการสลายตัวของตัวยาสำคัญเมื่อเก็บไว้ระยะ ยาวด้วย

แม้เทคนิคการพิมพ์ 3 มิติมีข้อดีหลายอย่างแต่การ ขึ้นรูปของตัวยาในช็อกโกแลตมีจุดสำคัญที่ต้องพิจารณา หลายประการ เช่น ประสิทธิภาพของเครื่อง การควบคุม อุณหภูมิที่หัวฉีดระหว่างพิมพ์ เมื่อหยุดพิมพ์กลางคันแล้ว กลับมาพิมพ์ต่อทำให้ชิ้นงานมีความแข็งแรงไม่เสมอกัน และเกิดความเสียหายได้ การผลิตแต่ละชิ้นงานใช้เวลา นานจึงผลิตได้จำนวนไม่มาก ต้นทุนในการผลิตต่อชิ้นเท่า- กันหมด กล่าวคือไม่สามารถใช้ประโยชน์จากการประ- หยัดต่อขนาดผลิต (economies of scale) จึงยังไม่เหมาะ กับการผลิตจำนวนมากในเชิงอุตสาหกรรม การเลือกใช้ เครื่องพิมพ์ 3 มิติที่เหมาะสมและมีศักยภาพสูงจะช่วย ให้การผลิตผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตรงตามที่ต้องการได้ง่าย ขึ้น ข้อดีที่สำคัญสำหรับยาในรูปแบบช็อกโกแลตคือยา จะเหลวได้ง่ายเมื่ออยู่ในอุณหภูมิสูงจึงต้องระมัดระวังใน การเก็บรักษา ไม่สะดวกในการพกพา อย่างไรก็ตาม สำหรับ อะริฟิพราโซลเป็นยาที่มีครึ่งชีวิตของการขจัดออกยาว 75 ชั่วโมง สามารถรับประทานวันละครั้งได้จึงไม่ต้องพกพา ติดตัวไปรับประทาน

### เอกสารอ้างอิง

1. Alomari M, Mohamed FH, Basit AW, Gaisford S. Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. *Int J Pharm.* 2015;494(2):568-77. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.12.006.
2. National Health Service England. Improving outcomes through personalised medicine [Internet]. n.p.: National Health Service England; 2017 [cited 2022 Mar 13]. Available from:

### สรุปผลการวิจัย

อะริฟิพราโซลสามารถผลิตให้อยู่ในรูปแบบช็อก-โกแลตเคี้ยวรับประทานจากส่วนผสมของผงโกโก้ เนยโก-โก้ น้ำตาลป่นและเลซิทิน ได้คุณสมบัติทั้งด้านรสชาติ เนื้อสัมผัส และคงรูปร่างได้ดีเมื่อเก็บในอุณหภูมิห้อง สามารถขึ้นรูปเป็นรูปแบบต่าง ๆ ด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติได้ ตัวยามีความคงสภาพดีเมื่อถูกหลอมซ้ำหรือเก็บไว้นาน 90 วัน ซึ่งให้เห็นถึงความเป็นไปได้ที่เทคโนโลยีการพิมพ์ 3 มิติจะเข้ามามีบทบาทต่องานเภสัชกรรม เพิ่มช่องทางการให้ บริการทางการแพทย์ที่มีความเฉพาะสำหรับผู้ป่วยที่ จำเป็นต้องใช้อะริฟิพราโซลในลักษณะที่ต้องจัดทำเป็น พิเศษ

### ข้อเสนอแนะ

การเลือกใช้เครื่องพิมพ์ 3 มิติที่เหมาะสมและมี ศักยภาพสูงจะช่วยให้ผลิตยาได้ง่ายขึ้น ในอนาคตควร พัฒนาวิธีสกัดให้มีประสิทธิภาพมากกว่านี้และควรมีการ ศึกษาวิจัยเพิ่มเติมว่าการใช้อะริฟิพราโซลในรูปของยาใน ช็อกโกแลตมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพ ความ ปลอดภัย ความทนต่อยา และความร่วมมือในการใช้ยา หรือไม่ รวมทั้งอาจขยายเทคโนโลยีนี้ไปใช้ในการผลิตยา ชนิดอื่น

### กิตติกรรมประกาศ:

ขอขอบคุณ ดร.สุรศักดิ์ อุดมสม นักวิจัยเชิงรุกหลังปริญญาเอก และ คุณปกรณ์ แสงงาม วิศวกรประจำ สถาบันวิศวกรรมชีวการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ ให้คำปรึกษาแนะนำเรื่องการผลิตพิมพ์ 3 มิติ



- <https://www.england.nhs.uk/publication/improving-outcomes-through-personalised-medicine/>
- The Lancet. Personalised medicine in the UK. *Lancet*. 2018;391(10115):e1. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33261-0.
  - Florence AT, Lee VH. Personalised medicines: more tailored drugs, more tailored delivery. *Int J Pharm*. 2011;415(1-2):29-33. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.04.047.
  - Aprecia Pharmaceuticals. First FDA-approved medicine manufactured using 3D printing technology now available [Internet]. Blue Ash (OH): Aprecia Pharmaceuticals; 2016 [cited 2022 Mar 14]. Available from: <https://www.aprecia.com/news/first-fda-approved-medicine-manufactured-using-3d-printing-technology-now-available>
  - Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2020;9(1):17. doi: 10.1186/s13643-020-1274-3.
  - Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(10):892-909. doi: 10.4088/jcp.v63n1007.
  - Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3(4):200-18. doi: 10.1177/2045125312474019.
  - Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(10):2305-12. doi: 10.1185/030079907X226050.
  - Hack S, Chow B. Pediatric psychotropic medication compliance: a literature review and research-based suggestions for improving treatment compliance. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(1):59-67. doi: 10.1089/104454601750143465.
  - Jamróz W, Kurek M, Łyszczarz E, Szafranec J, Knapik-Kowalczyk J, Syrek K, et al. 3D printed orodispersible films with aripiprazole. *Int J Pharm*. 2017;533(2):413-20. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.052.
  - Lee JH, Park C, Song IO, Lee BJ, Kang CY, Park JB. Investigation of patient-centric 3D-printed orodispersible films containing amorphous aripiprazole. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(7):895. doi: 10.3390/ph15070895.
  - Uchida S, Tanaka S, Seki S, Nakajima S, Kamiya C, Hakamata A, et al., editors. Evaluation of palatability of cocoa-flavored gummi drug of aripiprazole developed from commercially available tablets. Proceedings for annual meeting of The Japanese Pharmacological Society WCP2018 (The 18th world congress of basic and clinical pharmacology); 2018 Jul 1-6; Kyoto, Japan. Japanese Pharmacological Society; 2018.
  - Karyappa R, Hashimoto M. Chocolate-based ink three-dimensional printing (Ci3DP). *Sci*

- Rep. 2019;9(1):14178. doi: 10.1038/s41598-019-50583-5.
15. ChemSpider. Aripiprazole [Internet]. London: Royal Society of Chemistry; 2021 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.54790.html?rid=393cd0eb-c832-48a4-9c20-78d464f4c5a0>
  16. Staiger B. Cocoa - Abilify (Aripiprazole) interaction [Internet]. Ithaca (NY): HelloPharmacist; 2023 [cited 2023 Nov 23]. Available from: <https://hellopharmacist.com/drug-herbal-interactions/cocoa-with-aripiprazole/>
  17. Afoakwa EO. Structure – properties (rheology, texture and melting) relationships in chocolate manufacture. Chocolate science and technology. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2016. p. 101-54.
  18. Beckett ST. Controlling the flow properties of liquid chocolate. The science of chocolate. 2nd ed. London: Royal Society of Chemistry; 2019. p. 80-102.
  19. Masoumi HR, Basri M, Samiun WS, Izadiyan Z, Lim CJ. Enhancement of encapsulation efficiency of nanoemulsion-containing aripiprazole for the treatment of schizophrenia using mixture experimental design. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:6469-76. doi: 10.2147/IJN.S89364.
  20. Canty DJ, Zeisel SH. Lecithin and choline in human health and disease. *Nutr Rev* 1994; 52(10):327-39. doi: 10.1111/j.1753-4887.1994.tb01357.x.
  21. Zeisel SH. A brief history of choline. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):254-8. doi: 10.1159/000343120.
  22. Krol S. Challenges in drug delivery to the brain: nature is against us. *J Control Release*. 2012; 164(2):145-55. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.04.044.
  23. Shinde S. Identification & assay methods for aripiprazole, aripiprazole USP monograph methods overview [Internet]. Darmstadt (Germany): Merck KGaA; 2017 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/TH/en/technical-documents/protocol/analytical-chemistry/small-molecule-hplc/aripiprazole>
  24. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Validation of analytical procedures Q2(R2). n.p.: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q2r2-validation-analytical-procedures>
  25. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Stability testing of new drug substances and products Q1A (R2). Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug-products-scientific-guideline>
  26. Medina-Mendoza M, Rodriguez-Pérez RJ, Rojas-Ocampo E, Torrejón-Valqui L, Fernández-Jeri AB, Idrogo-Vásquez G, et al. Rheological, bioactive properties and sensory preferences of dark chocolates with partial incorporation of Sacha Inchi (*Plukenetia*

- volubilis* L.) oil. *Heliyon*. 2021;7(2):e06154. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06154.
27. **Żyżelewicz D**, Budryn G, Oracz J, Antolak H, **Kręgiel D**, Kaczmarska M. The effect on bio-active components and characteristics of chocolate by functionalization with raw cocoa beans. *Food Res Int*. 2018;113:234-44. doi: 10.1016/j.foodres.2018.07.017.
28. Xometry Europe. Fused deposition modeling (FDM) 3D printing technology overview [Internet]. North Bethesda (MD): Xometry; 2023 [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://xometry.pro/en-uk/articles/3d-printing-fdm-overview/>
29. Lipton JI. Printable food: the technology and its application in human health. *Curr Opin Biotechnol*. 2017;44:198-201. doi: 10.1016/j.copbio.2016.11.015.
30. Godoi FC, Prakash S, Bhandari BR. 3d printing technologies applied for food design: status and prospects. *J Food Eng*. 2016;179:44-54. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2016.01.025.
31. Kim SM, Woo JH, Kim HW, Park HJ. Formulation and evaluation of cold-extruded chocolate ganache for three-dimensional food printing. *J Food Eng*. 2022;314:110785. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2021.110785.
32. United States Pharmacopeia (2024). General chapter, <1225> Validation of compendial procedures. In: USP–NF 2024. Rockville (MD): United States Pharmacopeia Convention; 2024. doi: 10.31003/USPNF\_M99945\_04\_01
33. Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). ASEAN guidelines for validation of analytical procedures [Internet]. n.p.: ASEAN; 2012 [cited 2022 Nov 25]. Available from: <https://asean.org/wp-content/uploads/2012/10/Asean-Analytical-Validation-gl.pdf>