

การพัฒนาสูตรตำรับยาแคลเซียมชนิดเม็ดด้วยวิธีการตอกตรง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาวิศวกรรมเคมี ภาควิชาวิศวกรรมเคมี

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2563

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

FORMULATION OF CALCIUM TABLETS BY DIRECT COMPRESSION TABLETING



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering in Chemical Engineering

Department of Chemical Engineering

FACULTY OF ENGINEERING

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาสูตรตำรับยาแคลเซียมชนิดเม็ดด้วยวิธีการตอก ตรง
โดย	นายอรรถพล ฮกเจริญ
สาขาวิชา	วิศวกรรมเคมี
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ดร.ชุตินิพนธ์ สติรพิพัฒน์กุล

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

.....	คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุพจน์ เตชวรสินสกุล)	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	
.....	ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุรเทพ เขียวหอม)	
.....	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ดร.ชุตินิพนธ์ สติรพิพัฒน์กุล)	
.....	กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุพจน์ พัฒนะศรี)	
.....	กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศรีเมฆ ชาวโพรงพาง)	

อรรถพล ฮกเจริญ : การพัฒนาสูตรตำรับยาแคลเซียมชนิดเม็ดด้วยวิธีการตอกตรง. (FORMULATION OF CALCIUM TABLETS BY DIRECT COMPRESSION TABLETING) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ดร.ชุตินิพนธ์ สิริพิพัฒน์กุล

งานวิจัยในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาสูตรตำรับแคลเซียมชนิดเม็ดด้วยวิธีการตอกตรง โดยทุกวัตถุดิบจะผ่านการผสมให้เข้ากันเป็นเนื้อเดียว และตอกขึ้นรูปเม็ดด้วยเครื่องตอกเม็ดยาแบบสากเดี่ยว วัตถุดิบที่ทดสอบในงานนี้ ได้แก่ แคลเซียมคาร์บอเนต ไตรแคลเซียมซีเตรท และแคลเซียมคาร์บอเนตที่ได้มาจากเปลือกไข่ ใช้เป็นสารสำคัญหลัก ชนิดของสารช่วยตอกเม็ด ได้แก่ แลคโตสโมโนไฮเดรต, ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส, โคอโรวีโดน, โซเดียมสตาร์ชไกลโคเลท, แมกนีเซียมสเตียเรท และคอลลอยด์ซิลิโคนไดออกไซด์ ที่อัตราส่วนต่างๆ ถูกนำมาทดสอบในเครื่องผสมแบบคิวบิก ผลของอัตราส่วนของสารสำคัญต่อคุณสมบัติทางกายภาพ คุณลักษณะของเม็ด และการขึ้นสูตรตำรับได้ถูกศึกษา จากผลที่ได้ พบว่า ธาตุแคลเซียมที่วิเคราะห์ด้วยเครื่องอะตอมิกซ์แอบซอร์พชันสเปกโทรมิเตอร์ที่ความยาวคลื่น 422.7 นาโนเมตร มีค่าใกล้เคียงกับค่าที่คำนวณจากทฤษฎี เม็ดหลักที่เตรียมด้วยวิธีการตอกตรงที่อัตราส่วนต่างๆ มีลักษณะทางกายภาพที่ดี โดยเม็ดหลักมีสีขาวที่พื้นผิวเรียบ คุณสมบัติทางกายภาพ เช่น ความแข็ง ความกรอบ ความหนา และความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ด ได้ยืนยันตามมาตรฐานเภสัชตำรับของอเมริกา นอกจากนี้ การศึกษาการละลายมีค่ามากกว่า 80% ในสารละลายฟอสเฟสบัฟเฟอร์ ที่มีค่าความเป็นกรดต่าง 6.8 ในเวลา 1 ชั่วโมง ข้อมูลของการทดลองการละลายมีความสอดคล้องกับรูปแบบทางคณิตศาสตร์ของ Korsmeyer-Peppas ในสูตรตำรับ F 1 และสอดคล้องกับสมการจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง ในสูตรตำรับ F02 และ F3 เม็ดหลักได้ถูกนำมาเก็บในภาชนะขวดสีชาฝาเกลียวปิดสนิทที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในสมบัติทางกายภาพ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของความแข็ง ความกรอบ และความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดระหว่างการผลิตแบบกะขนาดเล็กและแบบขยายขนาด

สาขาวิชา วิศวกรรมเคมี

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

5971027921 : MAJOR CHEMICAL ENGINEERING

KEYWORD: Calcium, Direct compression tableting

Auttapol Hogjalern : FORMULATION OF CALCIUM TABLETS BY DIRECT COMPRESSION TABLETING. Advisor: Chutimon Satirapipathkul, D.Eng.

The objective of the present work was to develop the formulation of calcium tablets by direct compression tableting method. All materials were homogeneously mixed and the sample tablets were prepared using the single punch tableting machine. Raw materials tested in this work were Calcium carbonate USP, Tricalcium citrate and Calcium carbonate from egg shell, as main active ingredients. The several types of direct-compression excipients, namely, lactose monohydrate, hydroxypropyl methylcellulose, copovidone, sodium starch glycolate, magnesium stearate and colloidal silicon dioxide were tested at various mixing ratios in a cubic mixer. Effect of the active ingredient ratio on physical properties, characterization of tablet and the formations of the optimum ratio were investigated. As the results, the elemental calcium was determined by the atomic absorption spectrometer at 422.7 nm that complied with the numbers calculated from theory. The core tablets were prepared by direct compression method with various level of excipients exhibited good physical appearances the core tablets had white with smooth surface. The physical properties such as hardness, friability, thickness and weight variations conformed to the specification of the United States pharmacopeias (USP). In addition, the investigated dissolutions were more than 80% in phosphate buffer medium pH 6.8 at one hour. The fitting of the experimental dissolution data with the mathematic model related to Korsmeyer-Peppas in F1 and first order kinetic in F02 and F3. The tablets were left in the tightly sealed, screw capped amber containers at room temperature for 8 weeks. It was found that there were no changes in the physical characteristics. There were no significant differences of hardness, friability, weight variation between small scale and scale up batch.

Field of Study: Chemical Engineering

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้เป็นอย่างดี ด้วยความกรุณาจากคณาจารย์หลายท่าน และ อ.ดร. ชุติมณฑน์ สิริพิพัฒนกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่คอยให้ความช่วยเหลือ แนะนำข้อคิดเห็นต่างๆ ที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการทำวิจัย และให้กำลังใจอยู่เสมอ ขอขอบคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่ให้คำปรึกษา ให้แนวคิด และช่วยตรวจสอบแก้ไขส่วนที่บกพร่องต่างๆ ตั้งแต่เริ่มต้นจนกระทั่งวิทยานิพนธ์สำเร็จเป็นรูปเล่ม ขอขอบคุณบิดามารดาที่เปิดโอกาสและสนับสนุนให้ได้รับการศึกษาเล่าเรียน และเพื่อนๆ พี่ๆ น้องๆ ที่ให้กำลังใจ และให้ความช่วยเหลือที่ดีมาโดยตลอด

อรรถพล ฮกเจริญ



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....ค	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....ง	ง
กิตติกรรมประกาศ.....จ	จ
สารบัญ.....ฉ	ฉ
สารบัญ.....ช	ช
สารบัญรูปภาพ.....ญ	ญ
บทที่ 1 บทนำ..... 1	1
1.1 ที่มาและความสำคัญ..... 1	1
1.2 วัตถุประสงค์..... 2	2
1.3 ขอบเขตการวิจัย..... 2	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 2	2
1.5 การดำเนินงานวิจัย..... 3	3
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 4	4
2.1 ยาเม็ด (tablets)..... 4	4
2.2 ส่วนประกอบของยาเม็ด..... 5	5
2.3 รูปแบบการปลดปล่อยแบบดัดแปร (modified release)..... 24	24
2.4 การผลิตยาเม็ด (tableting)..... 27	27
2.5 สารสำคัญ (active ingredient)..... 39	39
2.6 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)..... 43	43
2.7 แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของรูปแบบการปลดปล่อยยา..... 44	44
บทที่ 3 อุปกรณ์ เคมีภัณฑ์ และวิธีดำเนินงานวิจัย..... 51	51

3.1 เครื่องมือ และอุปกรณ์	51
3.2 สารเคมี.....	51
3.3 การตั้งสูตรตำรับสำหรับแคลเซียมชนิดเม็ดด้วยวิธีการตอกโดยตรง	52
3.4 การเตรียมแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่	52
3.5 การตรวจสอบโครงสร้างผลึกและสัณฐานวิทยา	53
3.6 การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา.....	53
3.7 การวิเคราะห์หาปริมาณแคลเซียมด้วยเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโตรมิเตอร์	53
3.8 การศึกษาการปลดปล่อยยาในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก	54
3.9 การศึกษาการขยายการผลิต	55
บทที่ 4 ผลการทดลอง	56
4.1 การเตรียมแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่	56
4.2 การวิเคราะห์หาปริมาณแคลเซียมด้วยเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโตรมิเตอร์	58
4.3 การตรวจสอบโครงสร้างผลึกและสัณฐานวิทยา	60
4.4 การศึกษาการเป็นสารช่วยตอกเม็ดโดยตรง (direct compression vehicle)	62
4.5 การศึกษาสัดส่วนของแคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate) ที่เหมาะต่อการตอกอัด เป็นเม็ด	63
4.6 การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของแคลเซียมชนิดเม็ด	64
4.7 การศึกษาความคงสภาพของคุณลักษณะทางกายภาพ	69
4.8 การศึกษาการปลดปล่อยยาในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก	71
4.9 การศึกษาการขยายการผลิต	75
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง	77
บรรณานุกรม	79
ประวัติผู้เขียน	82

สารบัญ

	หน้า
ตารางที่ 1 คุณสมบัติของ Avicel® ในเกรดต่าง ๆ	11
ตารางที่ 2 ชนิดของสารหล่อลื่นที่ละลายได้ในน้ำ (water-soluble lubricants).....	20
ตารางที่ 3 ชนิดของสารหล่อลื่นที่ไม่ละลายในน้ำ (water-insoluble lubricants).....	20
ตารางที่ 4 ชนิดของสารกันติดที่นิยมใช้กัน.....	22
ตารางที่ 5 ชนิดของช่วยไหลที่นิยมใช้กัน	23
ตารางที่ 6 ร้อยละของปริมาณแคลเซียมในรูปแบบต่าง ๆ	41
ตารางที่ 7 องค์ประกอบของเปลือกไข่ไก่ด้วยเทคนิค XRF	42
ตารางที่ 8 เลขยกกำลังของสมการคอสมเยอร์ - เพบพาส กับกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบ ควบคุมการนำส่งยาที่มีรูปทรงเรขาคณิตที่แตกต่างกัน	48
ตารางที่ 9 สูตรตำรับแคลเซียม	52
ตารางที่ 10 การเตรียมสารละลายฟอสเฟตบัพเฟอร์	54
ตารางที่ 11 สูตรตำรับที่มีการขยายขนาดการผลิต	55
ตารางที่ 12 พารามิเตอร์ในการวิเคราะห์ด้วยเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโทรมิเตอร์.....	58
ตารางที่ 13 ผลของชนิดสารช่วยตอกเม็ดโดยตรง (direct compression vehicle) ต่อการเป็นเม็ด เปล่า	63
ตารางที่ 14 ผลของสัดส่วนแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยาต่อ Lactose monohydrate (LT) ต่อการตอกอัดเป็นเม็ด.....	64
ตารางที่ 15 ผลของอัตราส่วนของสารสำคัญในสูตรต่อน้ำหนักเฉลี่ยของเม็ด	65
ตารางที่ 16 ผลของอัตราส่วนของตัวสารสำคัญในสูตรต่อการทดสอบสมบัติทางกลของเม็ด	66
ตารางที่ 17 การเปรียบเทียบความคงตัวของน้ำหนักเม็ดโดยเฉลี่ย	69
ตารางที่ 18 การเปรียบเทียบความคงสภาพของความแข็งโดยเฉลี่ยของเม็ด	69
ตารางที่ 19 การเปรียบเทียบความคงสภาพของค่าร้อยละความกร่อนของเม็ด	70

ตารางที่ 20	พารามิเตอร์ในการวิเคราะห์ด้วยเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์ปชันสเปกโทรมิเตอร์.....	71
ตารางที่ 21	ปริมาณสารสำคัญที่ละลาย (%) ของสูตรตำรับ F01.....	72
ตารางที่ 22	ปริมาณสารสำคัญที่ละลาย (%) ของสูตรตำรับ F3.....	73
ตารางที่ 23	จลนศาสตร์การปลดปล่อยสารสำคัญในสูตรตำรับ (n=7).....	74
ตารางที่ 24	น้ำหนักเฉลี่ยและความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดที่ขยายขนาดการผลิต	76
ตารางที่ 25	การทดสอบสมบัติทางกลของเม็ดที่ขยายขนาดการผลิต	76



สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 หลักการทำงานของสากบน และสากล่าง.....	28
รูปที่ 2 เครื่องตอกยาเม็ดแบบสากเดี่ยว.....	29
รูปที่ 3 โครงสร้างแคลเซียมคาร์บอเนต.....	39
รูปที่ 4 โครงสร้างของแคลเซียมซิเตรท.....	40
รูปที่ 5 ภาพถ่าย FE-SEM.....	40
รูปที่ 6 โครงสร้างของเปลือกไข่ไก่ (chicken eggshell structure).....	41
รูปที่ 7 การขนส่งสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (epithelial transport).....	43
รูปที่ 8 แบบจำลองการปลดปล่อยยาของสมการอิกุชิ.....	46
รูปที่ 9 Square root of fraction of active agent released.....	47
รูปที่ 10 เปลือกไข่ไก่จากแหล่งชุมชน.....	56
รูปที่ 11 การต้มเปลือกไข่ไก่ อุณหภูมิ 80°C.....	56
รูปที่ 12 การอบแห้งเปลือกไข่ไก่.....	57
รูปที่ 13 การคัดขนาดของผงเปลือกไข่.....	57
รูปที่ 14 ผงแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่.....	58
รูปที่ 15 กราฟมาตรฐานของสารละลายแคลเซียม.....	59
รูปที่ 16 การเปรียบเทียบร้อยละความบริสุทธิ์ของชนิดแหล่งแคลเซียมคาร์บอเนต.....	59
รูปที่ 17 กราฟขององศาการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์และความเข้มสัญญาณ ของแคลเซียมคาร์บอเนต เกรดอุตสาหกรรมยา.....	60
รูปที่ 18 กราฟขององศาการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์และความเข้มสัญญาณ ของแคลเซียมคาร์บอเนต จากเปลือกไข่ไก่.....	61
รูปที่ 19 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดของแคลเซียมคาร์บอเนต จากเปลือก ไข่ไก่.....	61

รูปที่ 20 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดของแคลเซียมคาร์บอเนต เกรด
อุตสาหกรรมยา.....62

รูปที่ 21 ลักษณะของเม็ดที่เตรียมจากแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยาและเปลือกไข่65

รูปที่ 22 การเปรียบเทียบค่าความแข็งโดยเฉลี่ยของเม็ดในสูตรตำรับต่างๆ67

รูปที่ 23 แสดงวิธีการวัดขนาดความกว้างและความยาวของเม็ด.....67

รูปที่ 24 ผลการวิเคราะห์หาปริมาณแคลเซียมในแต่ละสูตรตำรับ.....68

รูปที่ 25 เม็ดในแต่ละสูตรตำรับที่เก็บไว้ในขวดสีชาปิดฝาสนิท 70

รูปที่ 26 กราฟมาตรฐานของสารละลายแคลเซียม.....71

รูปที่ 27 Vessels of Dissolution tester..... 73

รูปที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละปริมาณตัวสารสำคัญที่ละลายกับเวลาในแต่ละสูตรตำรับ.....75



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของประชากรไทย เนื่องจากการมีอายุขัยยืนยาวเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ทำให้สัดส่วนของผู้สูงอายุเพิ่มมากขึ้น องค์การอนามัยโลกได้ให้คำจำกัดความของโรคกระดูกพรุนว่า เป็นความผิดปกติของกระดูกที่เกิดขึ้นทั่วไปโดยมีมวลกระดูก (bone mass) ลดลงร่วมด้วยกับมีการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างภายในเนื้อกระดูก (microarchitecture deterioration) ทำให้กระดูกเปราะบาง และสูญเสียความคงทน จนเป็นเหตุให้เกิดกระดูกหักได้ง่าย เนื่องจากการลดลงของมวลกระดูก ในโรคกระดูกพรุนนั้นมีความสัมพันธ์กับการลดลงของปริมาณแคลเซียมในกระดูก ดังนั้นการตรวจวัดมวลกระดูกจึงมักตรวจวัดโดยวิธีทางอ้อม อาศัยการตรวจความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density) อาศัยเครื่องมือที่เรียกว่า Bone Densitometer ซึ่งเป็นมาตรฐานของการตรวจวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในปัจจุบัน

ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้มีการรับประทานแคลเซียม อย่างน้อยวันละ 800 มิลลิกรัมต่อวัน (ปริมาณธาตุแคลเซียม) เนื่องจากแคลเซียม เป็นปัจจัยหลักสำคัญในการเสริมสร้างการเพิ่มมวลกระดูก และช่วยเสริมฤทธิ์ในการลดการสลายตัวของมวลกระดูก คนไทยจำนวนไม่น้อยมีการบริโภคแคลเซียมเพียงร้อยละ 30 ของความต้องการในแต่ละวัน โดยเฉลี่ยเพียงวันละ 361 มิลลิกรัมแคลเซียมต่อวัน [1] ซึ่งถือว่าน้อยมาก หากเปรียบเทียบกับปริมาณที่ควรได้รับในแต่ละวัน นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่ได้รายงานถึงผลการให้แคลเซียมเสริมเพียงอย่างเดียว (668 มิลลิกรัมของแคลเซียม) แก่ผู้หญิงหลังหมดประจำเดือนในระยะเวลา 2 สัปดาห์ พบว่า การได้รับแคลเซียมเสริมในช่วงก่อนนอน สามารถลดระดับค่าดัชนีการสลายตัวของมวลรวมกระดูก และพาราไธรอยด์ฮอร์โมนได้ดีกว่าในช่วงหลังมื้ออาหาร [2]

สาเหตุของโรคกระดูกพรุนมีหลายสาเหตุ ส่วนใหญ่เกิดจากภาวะชราภาพร่วมกับภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ (estrogen deficiency) ภาวะกระดูกพรุนปกติจะพบได้ในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย เนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจน มีบทบาทสำคัญมากต่อความหนาแน่นของกระดูก เพศหญิงเมื่อเข้าสู่วัยหมดระดู (สตรีในวัย 40 - 59 ปี) จะมีการลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน และมีการลดลงของมวลกระดูกด้วยอัตราที่สูงกว่าเพศชาย ปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่จะทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนในหญิงหมดระดู ได้แก่ น้ำหนักตัวน้อย รูปร่างเล็กผอมบาง หมดระดูก่อนวัยอันสมควร การได้รับยาหรือฮอร์โมนบางชนิด การบริโภคอาหารที่มีแคลเซียมน้อย การไม่ออกกำลังกาย หรือการสูบบุหรี่ เป็นต้น [3]

แคลเซียมคาร์บอเนต และแคลเซียมซิเตรท จัดเป็นสารประกอบที่ใช้สำหรับเป็นแหล่งให้แคลเซียมเสริมอย่างแพร่หลาย โดยแคลเซียมคาร์บอเนตนั้นมีองค์ประกอบของธาตุแคลเซียมอยู่ร้อยละ 40 ซึ่งมากกว่าแคลเซียมซิเตรทที่มีองค์ประกอบของธาตุแคลเซียมอยู่ร้อยละ 21 ในการผลิตและขึ้นรูปเม็ดแคลเซียมที่เป็นอาหารเสริม จะนิยมใช้การตอกเม็ดโดยตรง เป็นหนึ่งในวิธีที่นิยมกันมากในอุตสาหกรรม เพราะมีความสะดวก ช่วยลดขั้นตอนการทำงาน และมีค่าใช้จ่ายน้อย ทั้งนี้สารช่วยในการตอกเม็ดจะถือเป็นส่วนผสมสำคัญที่มีอิทธิพลอย่างมากต่อคุณสมบัติของยาเม็ดที่ได้ เนื่องจากสารผสมที่มีสมบัติการไหลไม่สม่ำเสมอ จะส่งผลต่อความไม่สม่ำเสมอของน้ำหนักของเม็ดยาซึ่งจัดเป็นปัญหาที่มักพบได้บ่อยในการผลิตยาเม็ดด้วยวิธีนี้

1.2 วัตถุประสงค์

- 1.2.1 ศึกษาการเตรียมสูตรตำรับแคลเซียมที่เหมาะสม
- 1.2.2 ศึกษาคุณสมบัติกายภาพและเคมีของเม็ดจากการตอกเม็ดด้วยวิธีการตอกตรง (direct compressing)

1.3 ขอบเขตการวิจัย

- 1.3.1 ศึกษาตัวแปรที่คาดว่าจะมีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ด
- 1.3.2 ศึกษาคุณสมบัติการละลายของเม็ดตาม USP apparatus II
- 1.3.3 ศึกษารูปแบบการปลดปล่อยตามแบบจำลองทางคณิตศาสตร์

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.4.1 ได้ผลิตภัณฑ์แคลเซียมชนิดเม็ดที่มีคุณลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสม และร่างกายสามารถดูดซึมได้ดี
- 1.4.2 สามารถนำข้อมูลที่ได้ไปขยายกำลังการผลิตสู่ภาคโรงงานอุตสาหกรรมได้

บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ยาเม็ด (tablets) [4]

เป็นรูปแบบของยาชนิดของแข็ง (solid dosage form) ซึ่งแต่ละเม็ดจะประกอบไปด้วยสารออกฤทธิ์หนึ่งหรือหลายชนิด โดยเตรียมได้จากการตอกอัด (compression) จะประกอบด้วยสารออกฤทธิ์ (active ingredients) และสารช่วยในการตอกเม็ด (excipients) ที่ทำหน้าที่ช่วยในการผลิตและปรับปรุงลักษณะคุณสมบัติของเม็ดที่ได้ ข้อดีของยาเม็ด คือ ง่ายต่อการใช้งาน สะดวกต่อการพกติดตัว และใช้ง่ายเพียงแค่อกลืนลงคอเท่านั้น, มีราคาถูก เนื่องจากกรรมวิธีในการผลิตยาเม็ดมีค่าใช้จ่ายที่ไม่สูงนัก เมื่อเทียบกับยาบางรูปแบบ เช่น ยาฉีด ทำให้ยาเม็ดมีราคาไม่แพงมากนัก, ขนาดของยาที่แน่นอน ยาเม็ดแต่ละเม็ดจะมีขนาดการใช้ยา (dose) ที่คงที่ ทำให้สามารถให้ยาในขนาดการใช้ที่แน่นอนได้, เก็บไว้ได้นาน สามารถเก็บรักษาไว้ได้นานโดยที่คุณสมบัติทางกายภาพไม่เปลี่ยนแปลง และสารสำคัญมีความคงสภาพทางเคมี เนื่องด้วยสารสำคัญในยาเม็ดอยู่ในสภาพของผงยาที่เป็นของแข็ง ทำให้มีความคงตัวที่ดีทางเคมี ทั้งนี้เพราะปฏิกิริยาทางเคมีที่เป็นสาเหตุของการเสื่อมสลายของสารสำคัญ จะเกิดอยู่ในสภาวะที่เป็นสารละลายมากกว่าที่อยู่ในสภาวะที่เป็นของแข็ง

2.1.1 คุณสมบัติของยาเม็ดที่ดี

- มีน้ำหนักแน่นอนสม่ำเสมอ น้ำหนักของยาเม็ดแต่ละเม็ดที่เตรียมขึ้นมาในการผลิตใน แต่ละครั้งต้องมีน้ำหนักใกล้เคียงกัน เป็นการประกันข้างต้นว่ายาเม็ดแต่ละเม็ดประกอบด้วยสารสำคัญใน ปริมาณที่เท่ากัน
- มีการกระจายตัวของสารสำคัญที่สม่ำเสมอในทุกส่วนของยาเม็ด ทำให้แน่ใจว่าถ้าน้ำหนัก ของยาเม็ดแปรเปลี่ยนไป ขนาดการใช้ยาก็เปลี่ยนไปด้วย เช่น ถ้ามีการแบ่งครึ่งยาเม็ด ก็จะมีขนาดการ ใช้ยาที่ลดลงไปครึ่งหนึ่งด้วย
- ไม่เกิดความเข้ากันไม่ได้ (incompatibility) กล่าวคือ ส่วนประกอบต่าง ๆ ในยาเม็ด ไม่ว่าจะ เป็นสารสำคัญ หรือสารช่วยในการตอกเม็ดต่าง ๆ ในยาเม็ด ต้องเข้ากันได้ (compatible) ไม่ เกิดปฏิกิริยาซึ่งกันและกัน อันเป็นเหตุให้เกิดความไม่คงตัวทั้งทางเคมี และกายภาพของยาเม็ดเมื่อ เก็บไว้
- มีขนาด และรูปร่างที่เหมาะสมต่อการใช้ ยาเม็ดที่ผลิตขึ้นมาควรมีขนาดที่เหมาะสมต่อการ กลืนลงคอได้ ไม่ใหญ่เกินไปจนลำบากที่จะกลืน

- ผลิตได้ง่าย และประหยัดเศรษฐกิจ ยาเม็ดที่เตรียมควรทำการผลิตได้สะดวก และมีต้นทุนไม่สูงเกินไป เพื่อให้สามารถแข่งขันทางการค้าได้กับผู้ผลิตรายอื่น ๆ และเป็นการช่วยให้ผู้บริโภคมียาใช้ในราคาที่ไม่แพง
- มีความแข็งแรงเพียงพอ เพื่อให้ยาเม็ดที่มีความทนทานต่อการกระทบกระเทือนระหว่างการผลิต การบรรจุ การขนส่งและการจำหน่าย ไม่เกิดการบิ่นหรือแตกหักเสียหายของยาเม็ด
- ปราศจากข้อบกพร่อง ยาเม็ดที่ผลิตขึ้นมาควรมีลักษณะภายนอกที่ดูสวยงาม ปราศจากข้อบกพร่องต่าง ๆ เช่น เม็ดร้าวหรือบิ่น สีจางลง เป็นจุดต่างสี หรือปนเปื้อนต่าง ๆ
- มีความคงตัวทางเคมี และทางกายภาพ สามารถทำการเก็บรักษาไว้ได้นานโดยไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมี ซึ่งเป็นเหตุ ซึ่งเป็นเหตุให้ตัวยาสื่อมสลาย หรือเกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ซึ่งเป็นเหตุให้ยาเม็ดมีคุณสมบัติภายนอก รวมถึงการแตกตัวและการละลายที่เปลี่ยนแปลงไป
- สามารถปลดปล่อยสารสำคัญตามเวลาที่ต้องการได้ ยาเม็ดเมื่อเข้าสู่ทางเดินอาหารในร่างกายแล้ว จะต้องสามารถแตกตัวออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ เกิดการละลายของสารสำคัญ ปลดปล่อยสารสำคัญออกมาเพื่อให้เกิดการดูดซึมในกระแสเลือดได้ ซึ่งช่วงเวลาที่สารสำคัญจะละลายตัวออกมาจากยาเม็ดต้องไม่นานจนเกินไป เพราะยาเม็ดจะมีเวลาที่จะอยู่ในทางเดินอาหารที่จำกัด

2.2 ส่วนประกอบของยาเม็ด

ยาเม็ดที่ผลิตขึ้นนอกจากจะประกอบด้วยสารออกฤทธิ์แล้ว ยังประกอบไปด้วยสารช่วยในการตอกเม็ด (excipient หรือ additive) อื่น ๆ อีก ซึ่งทำหน้าที่ที่ต่างกัน เพื่อช่วยให้การตอกขึ้นรูปเม็ดเป็นไปได้ด้วยดี

2.2.1 สารสำคัญ (active ingredients)

สารออกฤทธิ์ที่ให้ทางปากรูปแบบเม็ด แบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ คือ แบบที่ไม่ละลายน้ำ (insoluble) ซึ่งมีเป้าหมายที่ให้ผลที่เฉพาะบริเวณในทางเดินอาหาร และแบบที่ละลายน้ำ (soluble) ซึ่งมีเป้าหมายที่ให้ผลต่อทั้งระบบในร่างกาย หลังจากทีสารออกฤทธิ์ละลายในทางเดินอาหาร และถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต

ดังนั้นการออกแบบเม็ดสำหรับทั้ง 2 รูปแบบนี้จะแตกต่างกันออกไป โดยสารออกฤทธิ์ที่ไม่ละลายน้ำจะต้องออกแบบเม็ดให้สามารถกระจายตัวใหม่ (redispose) ได้ทันที เพื่อให้ได้สารที่มีขนาดเล็ก และมีพื้นที่ผิวมาก เพราะการออกฤทธิ์ของสารออกฤทธิ์รูปแบบนี้เป็นแบบเฉพาะที่ ส่วนกรณีของสารออกฤทธิ์ที่ละลายน้ำได้นั้น การออกแบบเม็ดที่มีการแตกตัว (disintegration) และการ

ละลายตัว (dissolution) อย่างรวดเร็วอาจเป็นที่ไม่จำเป็น ขึ้นอยู่กับว่าต้องการให้สารออกฤทธิ์นั้นถูกดูดซึมในทางเดินอาหารชั้นบน หรือตลอดลำไส้

2.2.2 สารช่วยตอกเม็ด (Excipients)

ส่วนมากแล้วทั้งหมดของเม็ดจะประกอบด้วย ส่วนผสมที่ไม่ออกฤทธิ์ หรือสารช่วยในการตอกเม็ด เพื่อให้ได้การปลดปล่อยสารออกฤทธิ์ที่น่าพึงพอใจมีคุณสมบัติต่าง ๆ เป็นที่ยอมรับและเพื่อให้เป็นการสะดวกสำหรับกระบวนการผลิต

2.2.2.1 สารเพิ่มปริมาณ (diluent)

เนื่องจากสารสำคัญต่าง ๆ ที่ใช้มักมีขนาดการใช้ (dose) น้อยจึงต้องมีการเติมสารเพิ่มปริมาณลงไปในการรับประทาน เพื่อเพิ่มปริมาณในสูตรตำรับให้มีมากพอที่จะตอกเป็นยาเม็ดที่มีขนาดที่เหมาะสมได้ โดยทั่วไปจะออกแบบยาเม็ดให้มีขนาดเล็กเท่าที่จะสามารถตอกอัดได้ ดังนั้นถ้าสารสำคัญมีขนาดการใช้ต่ำ ก็จำเป็นต้องใช้สารเพิ่มปริมาณในจำนวนสูง แต่ถ้าสารสำคัญมีขนาดการใช้สูงจะต้องการสารเพิ่มปริมาณในจำนวนน้อย หรืออาจไม่ต้องการเลยก็ได้ และการที่จะเติมสารช่วยตอกเม็ด (excipients) ชนิดอื่นลงไปอีก มักจะเติมลงไปเป็นปริมาณน้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้ เพื่อหลีกเลี่ยงการได้ยาเม็ดที่มีขนาดใหญ่เกินกว่าที่จะยอมรับได้

สารเพิ่มปริมาณที่ใช้ในเม็ดยา สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ตามความเข้ากันได้ (compressibility) ได้แก่ สารเพิ่มปริมาณที่ไม่สามารถตอกอัดได้โดยตรง และสารเพิ่มปริมาณที่สามารถตอกอัดได้โดยตรง ทำให้สารเพิ่มปริมาณทั้ง 2 กลุ่มนี้ มีลักษณะการนำไปใช้ที่ค่อนข้างต่างกันออกไป กล่าวคือ สารเพิ่มปริมาณกลุ่มแรกเมื่อนำไปผสมกับสารสำคัญแล้ว ต้องทำการนูลูกก่อนแล้วจึงนำไปตอกเป็นยาเม็ด ในขณะที่สารเพิ่มปริมาณในกลุ่มที่สองนั้นสามารถที่จะไปผสมกับสารสำคัญแล้วนำไปตอกเป็นยาเม็ดได้โดยตรง โดยมีข้อแม้ว่าสารสำคัญและสารช่วยตอกเม็ดชนิดอื่น ๆ ที่นำมาผสมนั้น เมื่อทำการผสมกับสารเพิ่มปริมาณดังกล่าวแล้วส่วนผสมที่ได้ยังมีความเข้ากันได้ (compressibility) ที่เพียงพอต่อการที่จะตอกเป็นยาเม็ดได้ กล่าวคือ สารสำคัญที่นำมาผสมควรมีความเข้ากันได้ (compressibility) ที่ดี หรือถ้ามีความเข้ากันไม่ได้ (incompressibility) ก็มีปริมาณไม่มากพอที่จะไปทำให้ความเข้ากันได้ของสารผสมเสียจนเกินกว่าที่จะนำไปตอกเป็นยาเม็ดได้

ข้อพิจารณาที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารเพิ่มปริมาณ

ถึงแม้จะมองสารช่วยตอกเม็ดเป็นส่วนผสมที่ไม่มีฤทธิ์ (inert ingredients) แต่พวกนี้อาจมีผลต่อคุณสมบัติทางชีวเภสัชศาสตร์ (bio-pharmaceutics) ทางเคมี และทางกายภาพของยาเม็ดที่ผลิตได้ เช่น เกลือแคลเซียม (calcium salts) ไปรบกวนการดูดซึมของเตตราไซคลิน

(tetracycline) ในทางเดินอาหาร และปฏิกิริยาระหว่างพวก amine bases หรือ amine salts กับ lactose เมื่อมีสารช่วยหล่อลื่นที่มีคุณสมบัติเป็นด่าง (alkaline lubricants) อยู่ร่วมด้วยในยาเม็ดจะทำให้ต่อมาเกิดการเปลี่ยนสีของยาเม็ดได้

สารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำได้ (water-soluble diluents) และที่ละลายน้ำไม่ได้ (water-insoluble diluents) มีทั้งพวกที่ไม่สามารถตอกอัดเป็นเม็ดได้โดยตรง (non-compression diluents) ต้องผสมกับสารสำคัญแล้วทำเป็นแกรนูลเพื่อให้มีความเข้ากันได้ (compressibility) เสียก่อน แล้วจึงจะสามารถตอกเป็นเม็ดได้ และพวกที่สามารถตอกอัดเป็นเม็ดได้โดยตรง โดยนำไปผสมกับสารสำคัญแล้วตอกเป็นเม็ดโดยตรง เรียกว่า direct compression diluents

ก. สารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำได้ (water-soluble diluents)

แลคโตส (lactose)

หรือเรียกอีกชื่อว่า น้ำตาลนม (milk sugar) เป็นสารช่วยตอกเม็ดที่ใช้กันมาตั้งแต่ดั้งเดิม และกว้างขวาง แม้ว่าภายหลังจะมีสารอื่นเข้ามาแทนที่พวกแลคโตส ที่มีความสามารถในการละลายและความหวานที่น้อยกว่าที่ได้จากน้ำตาล (sugar) ตัวอื่น ๆ โดยแลคโตสเตรียมได้โดยการตกผลึกจาก ผลิตภัณฑ์เวย์ (whey) ซึ่งเป็น milk by product ชนิดหนึ่งในกระบวนการผลิตเนยแข็งในทางเคมี แลคโตสปรากฏอยู่ 2 รูปแบบของ isomer คือ α และ β เมื่ออยู่ในสารละลายจะปรากฏสถานะสมดุลของ 2 รูปแบบดังกล่าว และสามารถปรากฏอยู่ในรูปผลึก (crystalline) หรืออสัณฐาน (amorphous) ก็ได้ พวก crystalline alpha α -lactose เกิดขึ้นกับรูปแบบที่เป็นโมโนไฮเดรต (monohydrate) และแอนไฮเดรต (anhydrous) ถ้าทำการตกผลึกที่อุณหภูมิมากกว่า 93°C จะเป็น β -lactose ที่ไม่มีน้ำผลึก คือเป็นแอนไฮเดรต (anhydrous) ที่อุณหภูมิต่ำกว่านี้จะได้ α -lactose monohydrate ที่เป็นแบบที่ปราศจากน้ำ (hydrous form)

พวก α -lactose monohydrate นิยมเรียกว่า แลคโตส (lactose) หรือแลคโตสไฮเดรต (hydrous lactose) ประกอบด้วย 1 โมเลกุลของน้ำ มีขนาดอนุภาคในช่วงกว้างต่าง ๆ กัน ตั้งแต่ 200 ถึง 400 mesh ของผง (impalpable powder)

แลคโตส (lactose) เป็นน้ำตาลรีดิวซ์ (reducing sugar) ตัวหนึ่งแล้วจะทำปฏิกิริยากับเอมีน (amines) เกิดปฏิกิริยาเมลลาร์ด (maillard reaction) ทำให้เป็นสีน้ำตาล (browning) และยังเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลได้เมื่อใช้ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์เป็นด่าง โดยเข้ากันไม่ได้กับ ascorbic acid, salicylamide, pyrilamine maleate และ phenylephrine hydrochloride

แลคโตส (lactose) ในรูปแบบของไฮดรรัส (hydrous) ใช้กันทั่วไปมากที่สุดในระบบการผลิต ที่มีการทำเป็นแกรนูล และการทำให้แห้ง เนื่องจากต้องนำมาทำเป็นแกรนูลก่อนจึงสามารถนำไปตอกอัดเป็นเม็ดได้ ตำรับยาที่ใช้แลคโตส (lactose) โดยทั่วไปจะมีอัตราการปลดปล่อยสารสำคัญที่ดี และแกรนูลที่ได้จากตำรับที่ใช้แลคโตสปริมาณมากเป็นสารเพิ่มปริมาณ จะง่ายต่อการทำให้แห้ง ทั้งโดยการใช้ตู้อบแบบถาด (hot air oven - tray) และแบบฟลูอิดไรซ์เบด (fluidized bed drier) และเมื่อนำตำรับไปตอกเป็นยาเม็ด ความแข็งของยาเม็ดที่ได้จะไม่แปรผันแตกต่างกันมากนัก

ใช้กันมากในตำรับที่มีสารสำคัญในปริมาณน้อย เช่น steroids และแลคโตสมีราคาถูกเมื่อเปรียบเทียบกับสารเพิ่มปริมาณชนิดอื่น แต่แลคโตสอาจเกิดปฏิกิริยากับยาที่เป็น amine base หรือ amine salt และกับ alkaline lubricants (maillard reaction) ทำให้ยาเม็ดที่ผลิตได้เปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลเมื่อเก็บไว้นาน

แลคโตสแบบผงแห้ง (lactose spray dried)

เป็นแลคโตส (lactose) ที่ผ่านกรรมวิธีพิเศษทำให้รวมตัวกันเป็นกลุ่ม (agglomerates) ที่มีรูปร่างกลมจึงมีคุณสมบัติในการไหลและยึดเกาะที่ดีกว่าแลคโตสธรรมดาสามารถนำไปตอกอัดได้โดยตรง มีความหนาแน่นรวม (bulk density) สูง

ในการผลิตแลคโตสแบบผงแห้ง (spray-dried lactose) จะนำแลคโตส (lactose) ไปทำเป็น สารละลายที่มีตัวทำละลายเป็นน้ำ (aqueous solution) จากนั้นทำการขจัดสิ่งปนเปื้อน (impurities) ออกไป แล้วปล่อยให้เกิดการตกผลึกขึ้นบางส่วน (partial crystallization) ก่อนที่จะนำไปทำการสเปรย์แบบแห้ง (spray drying) ได้เป็นส่วนผสมของผลึก α -lactose monohydrate ที่มีขนาดใหญ่ และผลึกที่มีขนาดเล็กกว่าที่เกาะตัวกันเป็นก้อนกลม (spherical aggregates) หรือวัสดุอสัณฐาน (amorphous material) โดยความสามารถในการไหล (fluidity) ของแลคโตสแบบผงแห้ง (spray-dried lactose) เป็นผลมาจากขนาดอนุภาคที่ใหญ่และผสมผสานกันของผลึกที่มีขนาดเล็กกว่าที่เกาะตัวกันเป็นก้อนกลม (spherical aggregates) ในขณะที่ความสามารถในการตอกอัด (compressibility) เป็นผลมาจากคุณลักษณะของวัสดุผสม (aggregates) และสัดส่วนของวัสดุ ออสัณฐาน (amorphous material) ที่มีอยู่ และการไหลแบบบิงแฮม (plastic flow) ซึ่งผลเกิดขึ้นภายใต้แรงอัด

แลคโตสแบบผงแห้ง (spray-dried lactose) ประกอบด้วยความชื้นประมาณ 5% แต่ส่วนมากจะตกเป็นน้ำผลึกโดยมีความชื้นอิสระที่ผิวหน้า (free surface moisture) น้อยกว่า 0.5 % และไม่ก่อให้เกิดปัญหาอย่างมีนัยสำคัญแก่สูตรตำรับ ไม่ดูความชื้น จะเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล เมื่อใช้

ร่วมกับพวก amines, phosphates, lactates, และ acetates หรือที่มีความชื้นอยู่ในระบบ เนื่องจากมี 5-(hydroxymethyl)-2-furaldehyde ทำให้ยาเม็ดเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล (browning) ได้ การใช้สารหล่อลื่น (lubricants) ที่มีฤทธิ์เป็นกลางหรือกรดดูเหมือนว่าจะช่วยยับยั้งการเปลี่ยนสีได้ ในขณะที่การใช้สารหล่อลื่นที่เป็นด่างจะเร่งให้ยาเม็ดสีคล้ำลง พวกด่างและยาที่ปลดปล่อยอนุมูล (radicals) เช่น เกลือของแอมโมเนีย (amine salts) จะสามารถก่อให้เกิดยาเม็ดเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล (browning) ได้

โดยปกติมักใช้ร่วมกับไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) ในการเป็นสารเพิ่มปริมาณ ถ้าใช้ตามลำพังมักใช้ในความเข้มข้น 40-50% ของน้ำหนักยาเม็ด เพื่อที่จะยังรักษาคุณสมบัติในการตอกอัดไว้ได้ มีประสิทธิภาพเมื่อใช้เป็นส่วนประกอบส่วนใหญ่ของยาเม็ด (>80%) แต่ไม่มีประสิทธิภาพในยาที่มีขนาดการใช้สูง ซึ่งไม่สามารถตอกอัดได้ด้วยตนเอง เพราะว่ามี ความสามารถที่จะรับสารสำคัญไว้ได้ (capacity หรือ dilution potential) ที่ 20-25%

ควรเก็บรักษาแลคโตสแบบผงแห้ง (spray-dried lactose) อยุ่ระมัดระวัง เพราะว่ปกติมีความชื้น 3% ถ้าสูญเสียไปจะมีผลทำให้ความสามารถในการตอกอัดลดลง มีราคาปลานกลาง ยาเม็ดที่เตรียมจากแลคโตสแบบผงแห้ง (spray-dried lactose) จะมีความแข็งแรงที่ดีกว่าตลอดจนมีความกรอบที่น้อยกว่ายาเม็ดที่เตรียมจากแลคโตสธรรมชาติ แต่มีแนวโน้มที่จะมีสีคล้ำลงมากขึ้น เมื่อนำ แลคโตสแบบผงแห้ง (spray-dried lactose) ไปตอกอัดแล้วสูญเสียความตอกอัด (compressibility) ไป จึงยากที่จะนำกลับมาใช้ใหม่ แต่มีการไหล (fluidity) ที่ดีมาก

Super-tab[®] ได้แก่ spray-dried lactose monohydrate NF, Ph. Eur., JP, BP ที่ผลิตขึ้นมาสำหรับการตอกตรง (direct compression) โดยใช้ในตำรับได้ถึงประมาณ 15% สารชนิดนี้มีแนวโน้มน้อยที่ก่อให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเวลาในการละลายตัว (dissolution time) ของยาเม็ด spray-dried lactose monohydrate ประกอบด้วย amorphous lactose ประมาณ 10-20% และ α -lactose monohydrate 80-90% โดยที่ความชื้นไม่มีผลต่อความตอกอัด (compressibility)

น้ำตาลดัดแปลง (compressible sugar)

มีรสหวาน จึงมีการใช้ทั้งยาเม็ดธรรมดา และยาเม็ดที่ต้องเคี้ยวก่อนกลืน ผงผลึกขนาดใหญ่ของน้ำตาล (sucrose) ไหลได้ดี แต่ขาดคุณสมบัติในการตอกอัด จึงมีการนำมาดัดแปลงให้ตอกอัดได้โดยตรง เรียกว่า น้ำตาลดัดแปลง (compressible sugar) ผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ น้ำตาล (sucrose) ที่ประกอบด้วยแป้ง (starch) และมอลโทเดกซ์ทริน (maltodextrin) รวมทั้ง น้ำตาลอินเวิร์ต (invert sugar) ความสามารถในการตอกอัดของ น้ำตาลดัดแปลง (compressible

sugar) ขึ้นอยู่กับระดับความชื้นที่มีในตัว โดยถือว่าของ equilibrated moisture content เท่ากับ 0.4% เป็นค่าที่เหมาะสม ยาเม็ดที่ประกอบด้วยน้ำตาลดัดแปลง (compressible sugar) เป็นสารเพิ่มปริมาณ (filler) จะไม่แตกตัวทันที แต่น้ำตาลจะละลายออก และเกิดการปลดปล่อยยาออกมา

ข. สารเพิ่มปริมาณที่ไม่ละลายน้ำ (water-insoluble diluents)

ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose)

สารตัวนี้ประกอบด้วยเซลลูโลส (cellulose) ที่แยกออกมาจากไม้โดยการย่อย (digestion) และทำให้เป็นแผ่น ก่อนจะนำไปผ่านกรรมวิธีทางกลศาสตร์เพื่อแยกและทำให้พวกไฟเบอร์ (fibers) แตกเป็นชิ้นเล็ก ๆ ได้เป็น free-flowing powder แต่เนื่องจากมีการไหล (fluidity) และความสามารถในการตอกอัด (compressibility) ที่ไม่ดี ทำให้ไม่ถูกใช้เป็นสารช่วยในการตอกเม็ดโดยตรง (direct-compression excipient)

ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) เป็นผลจากการดัดแปลงเซลลูโลส (cellulose) ที่สำคัญที่สุดสำหรับการทำยาเม็ด ได้มาจากการการแยกส่วนที่เป็นผลึก (crystalline portions) ของเส้นใยเซลลูโลส (cellulose fiber chain) เป็นการนำเอาเกรดพิเศษของแอลฟา-เซลลูโลส (alpha wood cellulose) ที่บริสุทธิ์มาทำไฮโดรไลซิสด้วยกรด (acid hydrolysis) อย่างรุนแรง เพื่อขจัดส่วนที่เป็นเซลลูโลสอสัณฐาน (amorphous cellulose) ออกไป ได้เป็นอนุภาคที่ประกอบด้วยมัดกลุ่มผลึก (bundles microcrystals) ที่มีลักษณะคล้ายเข็ม (needlelike) พวกไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) ที่ใช้สำหรับการตอกตรง (direct compression) มีอยู่หลายเกรด พวก 2 เกรดแรกที่วางจำหน่าย คือ Avicel®PH-101 ซึ่งเป็นเกรดที่ใช้กันมากที่สุด และผลิตภัณฑ์ดั้งเดิม ส่วนอีกเกรด คือ Avicel®PH-102 ซึ่งเกาะกลุ่มมากกว่าที่มีอนุภาคที่ใหญ่กว่าเป็นผลให้มีการไหล (fluidity) ที่ดีขึ้น ในขณะที่ยังมีความสามารถในการตอกอัด (compressibility) ที่ไม่เปลี่ยนแปลงไป นอกจากนั้นยังเกรดอื่น ๆ ที่พัฒนาขึ้นภายหลัง ทำให้ปัจจุบัน Avicel® มีจำหน่ายด้วยกันหลายเกรดโดยมีขนาดอนุภาคและความชื้นที่ต่างกัน

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของ Avicel® ในเกรดต่าง ๆ

Grade	Typical Average Particle Size (mm)	Bulk Density (g/ml)	Moisture (%)	Loss on drying (%)
Avicel®PH-101	50	0.28	5.0	4
Avicel®PH-102	50	0.30	5.0	4
Avicel®PH-103	50	0.28	3.0	2
Avicel®PH-105	20	0.25	5.0	3
Avicel®PH-112	90	0.30	1.5	1
Avicel®PH-113	50	0.30	1.5	1
Avicel®PH-301	50	0.38	5.0	4

ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) มีสัมประสิทธิ์ความเสียดทาน (coefficient of friction) ที่ต่ำมาก ดังนั้นโดยตัวเองจึงไม่ต้องการสารหล่อลื่น (lubricant) ใดๆก็ตามเมื่อเติมยาหรือสารช่วยอื่น ๆ ลงไปมากกว่า 20% แล้ว จำเป็นต้องทำการหล่อลื่น ปกติจะทนต่อการเติมสารหล่อลื่น (lubricant) โดยไม่ทำให้ยาเม็ดอ่อนลงอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากมีความสามารถในการตอกอัด (compressibility) ที่ดีเลิศ แต่ถ้าเติมสารหล่อลื่นมีฤทธิ์เป็นด่าง (alkaline stearate lubricant) ในปริมาณที่สูง (>0.75%) และใช้เวลาในการผสมที่นาน ความแข็งของเม็ดยาจะลดลงเมื่อแรงตอกคองที่

เนื่องจากมีราคาแพงทำให้ไม่นิยมใช้ตามลำพังในการเป็นสารเพิ่มปริมาณ (filler) สำหรับการตอกตรง (direct compression) แต่จะพบมากในความเข้มข้น 10-25% ในการเป็น filler-binder-disintegrate ที่ไม่เท่ากับแป้ง (starch) เมื่อใช้ในความเข้มข้นที่เท่ากัน แต่ก็สามารถใช้ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) เป็นสารช่วยแตกตัว (disintegrant) ตามลำพังได้ที่ระดับความเข้มข้น 20% หรือมากกว่า และจะให้ผลเสริม (additive effect) กับแป้ง (starch) เมื่อใช้ในระดับที่น้อยกว่านี้

ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) มีการไหล (fluidity) ที่ไม่ดี เมื่อเทียบกับสารเพิ่มปริมาณตอกตรง (direct-compression fillers) อื่น ๆ เนื่องจากขนาดอนุภาคที่เล็ก แต่อย่างไรก็ตาม การเปรียบเทียบดังกล่าวเป็นการใช้น้ำหนักต่อหน่วยเวลาที่ไหลผ่านช่องเปิด ซึ่งเป็นการชี้แนะที่ผิดเนื่องจากไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) มี

ความหนาแน่นรวม (bulk density) ที่ต่ำในตัวเอง ยาเม็ดที่เตรียมจากไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) ในปริมาณสูงจะอ่อนลงเมื่อสัมผัสกับความชื้นสูง เนื่องมาจากการดูดความชื้น และการที่พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonds) ระหว่างโมเลกุลหลวมลง ผลประการนี้จะกลับคืนสู่สภาพเดิมได้เมื่อมีการนำเม็ดยาออกมาจากสภาวะที่ชื้น

เนื่องจากไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) ตอกอัดได้ดีรวมทั้งหล่อลื่น และแตกตัวได้ด้วยตัวเอง จึงได้มีการใช้เป็น filler-binder เพียงลำพังในยาเม็ดที่ประกอบด้วยสารสำคัญในปริมาณต่ำ พบว่าตำรับยาเม็ดที่ประกอบด้วยไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลสมากกว่า 80% อาจทำให้สารสำคัญที่ละลายน้ำต่ำมีอัตราการละลายจากยาเม็ดที่ช้า เพราะอนุภาคขนาดเล็กของสารสำคัญจะถูกจับอยู่ระหว่างอนุภาคของไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลสที่เกิดการเสียรูปร่าง (deform) ทำให้เกิดการชะลอของภาวะการเปียก (wetting) และการละลาย (dissolution) โดยสามารถที่จะแก้ไขปัญหานี้ได้โดยการเติมส่วนสารช่วยการละลายน้ำได้ลงไปในสูตรตำรับ

2.2.2.2 สารช่วยยึดเกาะ (binders)

เป็นสารที่เติมลงไปในการตำรับยาเม็ด เพื่อทำให้เกิดการเกาะระหว่างสารที่เป็นผงได้เป็นแกรนูล ซึ่งเมื่อนำไปตอกอัดสารยึดเกาะจะช่วยทำให้แกรนูลเกาะติดกันได้เป็นยาเม็ด การเกิดเป็นแกรนูลเป็นการช่วยเปลี่ยนผงสารให้ได้เป็นแกรนูลที่มีความสามารถในการตอกอัด (compressibility) ที่ดี การเกิดเป็นแกรนูลยังเป็นการช่วยเปลี่ยนผงสารที่มีความแปรผันของขนาดอย่างกว้างขวาง ให้ได้เป็นแกรนูลที่มีการไหลจากกรวย (hopper) ของเครื่องตอกยาเม็ดได้สม่ำเสมอมากขึ้น และทำให้บรรจุลงในช่องของแม่พิมพ์ยาเม็ด (die) ได้อย่างสม่ำเสมอ นอกจากนั้นถูกตอกอัด แกรนูลยังมีแนวโน้มที่จะกักอากาศเอาไว้ได้น้อยกว่าผงสาร การเลือกใช้สารยึดเกาะ โดยทั่วไปมีข้อควรคำนึงถึงการเข้าใจกันระหว่างสารยึดเกาะที่ใช้กับส่วนประกอบอื่นในตำรับยาเม็ด และสารยึดเกาะที่ใช้ต้องให้แรงยึดเกาะที่เพียงพอต่อผงสาร เพื่อให้สามารถดำเนินการตามขั้นตอนการผลิตได้ (sizing, lubrication, compression หรือ packaging) แต่ในขณะเดียวกันก็ต้องให้ยาเม็ดที่ผลิตขึ้นแตกตัวได้และยอมให้สารสำคัญละลายได้เมื่อกลิ้งลงไป ทำให้เกิดการปลดปล่อยสารสำคัญออกมาสำหรับดูดซึมเข้าสู่ร่างกายต่อไป วิธีการเติมสารยึดเกาะสามารถเติมได้หลายวิธี ได้แก่ การเติมในลักษณะที่เป็นผงแห้ง โดยผสมกับตัวสารสำคัญ และสารช่วยตอกเม็ดอื่น ๆ ในตำรับยาเม็ด แล้วจึงทำให้เปียกด้วยน้ำ แอลกอฮอล์ หรือน้ำผสมแอลกอฮอล์ลงไป และวิธีที่ทำการผสมเพื่อให้เกิดเป็นแกรนูลเปียก หรือในลักษณะเป็นสารละลายของสารยึดเกาะ (binding solution) ในตัวละลายที่เหมาะสม โดยละลายสารยึดเกาะในตัวทำละลาย เช่น น้ำ แอลกอฮอล์ หรือน้ำผสมแอลกอฮอล์จากนั้นค่อยๆ เติมน้ำละลาย

ของสารยึดเกาะลงในส่วนผสมของสารสำคัญของสารช่วยตอกเม็ดอื่น ๆ ของตำรับยาเม็ดพร้อมกับทำการผสมให้เข้ากันจนเกิดเป็นแกรนูล

สารยึดเกาะส่วนมากชอบน้ำ (hydrophilic) และละลายในน้ำ เช่น กัม (gums) ที่ได้จากธรรมชาติ ๆ โดยพอลิเมอร์ที่ทำหน้าที่เป็นสารยึดเกาะโดยก่อเกิดเป็นฟิล์มบาง ๆ บนผิวหน้าของอนุภาค ทำให้เมื่อทำการตอกอัดอนุภาคจะยึดเกาะกัน สารที่ละลายได้ดีมาก เช่น น้ำตาลจะยึดอนุภาคเข้าด้วยกันด้วยการก่อให้เกิดเป็น (crystal bridges) พวกสารยึดเกาะสำหรับแกรนูลเปียก (wet granulation) มักละลายในน้ำหรือตัวทำละลายอื่น ๆ (ส่วนใหญ่เป็นแอลกอฮอล์) และใช้ในการทำให้เกิดมวลเปียก (wet mass) หรือทำให้เกิดแกรนูล (granulation) บางครั้งเป็นการสะดวกกว่าที่จะผสมสารยึดเกาะในรูปผงแห้งกับสารสำคัญ และสารช่วยตอกเม็ดอื่น ๆ แล้วทำเป็นแกรนูลด้วยน้ำ สารยึดเกาะส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพเมื่อมีความชื้นอยู่ด้วยในปริมาณที่น้อย โดยที่แรงแวนเดอร์วาลส์ (Van der Waals) และพันธะไฮโดรเจน (hydrogen-bonding) มีบทบาทหลักในการยึดอนุภาคเข้าด้วยกัน สารยึดเกาะเป็นได้ทั้งพวกที่เป็นน้ำตาล (sugar) และพอลิเมอร์ (polymer materials) โดยสารยึดเกาะประเภทพอลิเมอร์สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ดังนี้

ก. พอลิเมอร์ธรรมชาติ (natural polymers)

แป้ง (Starch)

เป็นสารที่ใช้กันมากที่สุดตั้งแต่อดีตโดยใช้ลักษณะของน้ำแป้งข้น (starch paste) ใช้ในความเข้มข้น 5% หรือ 10% w/w วิธีเตรียมน้ำแป้งข้น (starch paste) โดยนำแป้ง 1 ส่วนไปแขวนลอยในน้ำเย็น 1-1.5 ส่วน จากนั้นนำน้ำเดือดในปริมาณ 2-4 เท่าตัวเทลงไป พร้อมทั้งคนอย่างสม่ำเสมอ แป้งจะเกิดการพองตัวเกือบทันที เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า การเจลลาติไนซ์ (gelatinization) ได้เป็นน้ำแป้งใส (translucent paste) ซึ่งจะสามารถเจือจางให้ได้ความเข้มข้นตามต้องการได้โดยเติมน้ำเย็น หรืออีกวิธีหนึ่ง คือ อาจเติมโดยนำแป้งมาแขวนลอยน้ำเย็น ที่บรรจุในภาชนะที่ให้ความร้อนรอบตัว (steam jacketed kettle) แล้วให้ความร้อนโดยมีการคนอย่างสม่ำเสมอ ความเข้มข้นของแป้งในตำรับอาจแปรผันระหว่าง 2-5% การใช้น้ำแป้งข้น (starch paste) ทำให้ได้แกรนูลที่อ่อนนุ่ม ความเข้มข้นที่ใช้ในตำรับจะจำกัดเนื่องจากความหนืดของเจล (gel)

น้ำแป้งข้น (starch paste) เป็นสารยึดเกาะที่มีประโยชน์หลายอย่าง จะให้แกรนูลและยาเม็ดที่มีการแตกตัวที่ดี การใช้น้ำแป้งข้น (starch paste) ที่แต่งสีในการทำแกรนูล จะให้การกระจายตัวของสีอย่างสม่ำเสมอ โดยไม่เกิดการเคลื่อนย้ายของสีไปยังผิวหน้าของแกรนูลระหว่างกระบวนการทำให้แกรนูลแห้ง หรือเกิดขึ้นน้อย สาเหตุที่มีการใช้น้ำแป้งข้น (starch paste) มาก

เพราะเป็นสารยึดเกาะที่ดีเลิศสำหรับสารเพิ่มปริมาณที่ใช้กันทั่วไป คือ calcium sulfate, dibasic calcium phosphate และ lactose โดยทำปฏิกิริยา และสามารถเข้ากับตัวสารสำคัญหลายชนิด

ยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้น้ำแป้งข้น (starch paste) มักจะอ่อน และเปราะ (brittle) กระบวนการผลิตต้องอาศัยความร้อนในการเตรียม ซึ่งแป้ง (starch) สามารถเกิดไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ได้ โดยขึ้นอยู่กับความร้อนที่ใช้ ได้เป็น เด็กซ์ทริน (dextrin) และต่อมาได้เป็นกลูโคส (glucose) ดังนั้นในการเตรียมน้ำแป้งข้น (starch paste) ต้องทำอย่างระมัดระวังเพื่อให้ได้สัดส่วนของแป้ง (starch) และผลิตภัณฑ์ของการไฮโดรไลซิส (hydrolysis products) ที่ถูกต้องและสม่ำเสมอ และไม่ให้เกิดการไหม้ (charring)

ข. พอลิเมอร์สังเคราะห์ (synthetic polymers)

โพลีไวนิลไพร์โรลิโดน (polyvinylpyrrolidone, PVP)

เป็นหนึ่งในสารยึดเกาะที่นิยมใช้กันมากที่สุด ทุกวันนี้มีจำหน่ายหลายเกรดซึ่งแตกต่างกันในน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ตัวนี้ ที่นิยมใช้กันมากที่สุด ได้แก่ povidone k-29/32 ซึ่งใช้กันทั่วไปในความเข้มข้น 2-5% ของสูตรตำรับ เกรดที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้น เช่น k90 ให้คุณสมบัติในการยึดเกาะที่ดีที่ความเข้มข้นลดลง povidone ละลายทั้งในน้ำ และแอลกอฮอล์ และมักใช้สารละลายในความเข้มข้น 5% สำหรับการทำแกรนูล ยังอาจผสมในลักษณะที่เป็นผงแห้งกับสารสำคัญแล้วจึงทำเป็นแกรนูลโดยเติมน้ำ หรือแอลกอฮอล์ หากสารสำคัญละลายน้ำได้สูง ควรใช้ povidone ในการเตรียมสารละลายด้วยแอลกอฮอล์

มีข้อดี คือ ละลายได้ทั้งในน้ำ และแอลกอฮอล์ ไม่ทำปฏิกิริยา และสามารถใช้ได้ในลักษณะของผงแห้ง ($\leq 5\%$) และสารละลาย (3-15%) ถึงแม้ว่าจะดูดความชื้นเล็กน้อย แต่ก็ไม่เป็นไปตามกฎที่ว่ายาเม็ดที่เตรียมจะแข็งขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป โดยทั่วไปจะเป็นการที่ดีกว่าถ้าจะทำแกรนูลของผงยาที่ไม่ละลายน้ำด้วยสารละลายของ PVP ในน้ำหรือในน้ำผสมแอลกอฮอล์ และทำแกรนูลของผงยาที่ละลายน้ำด้วยสารละลายของ PVP ในแอลกอฮอล์ มักใช้ PVP เป็นสารยึดเกาะในเม็ดฟู (effervescent tablets) ที่ประกอบด้วยส่วนผสมของ sodium bicarbonate และ citric acid เนื่องจากไม่เกิด acid-base reaction ขึ้นใน anhydrous medium

ควรใช้เอทานอลที่มีความบริสุทธิ์ตั้งแต่ 99% ขึ้นไป (anhydrous ethanol) ในการเตรียมแกรนูลนี้ โดยไม่นิยมใช้ไอโซโพรพานอลที่มีความบริสุทธิ์ตั้งแต่ 99% ขึ้นไป (anhydrous isopropanol) เนื่องจากจะทิ้งกลิ่นค้างไว้บนยา ไม่ว่าจะอบแกรนูลอย่างไร หรือนานเท่าไร การใช้ 5% ของสารละลาย PVP ใน เอทานอลที่มีความบริสุทธิ์ตั้งแต่ 99% ขึ้นไป (anhydrous

ethanol) จะทำให้ แกรนูลของผงยา sodium bicarbonate และ citric acid มีความละเอียดที่มี ความสามารถในการตอกอัด (compressibility) ที่ดี และให้ยาเม็ดที่มีการให้ฟองฟูอย่างรุนแรง และ ละลายได้รวดเร็ว และยังใช้ PVP เป็นสารยึดเกาะในยาเม็ดที่ต้องเคี้ยวก่อนกลืน (chewable tablets) ด้วยโดยเฉพาะลดกรดอลูมิเนียม ไฮดรอกไซด์ (aluminium hydroxide antacid chewable tablets)

โคโพลีวิโดน (copolyvidone)

โคโพลีวิโดน (copolyvidone) เป็นพอลิเมอร์แบบเส้น (linear copolymer) ที่ ประกอบด้วย 3 ส่วนของ 1-vinylpyrrolidin-2-one และ 2 ส่วนของ vinyl acetate เป็นสารยึด เกาะที่ค่อนข้างใหม่ในสหรัฐอเมริกา ใช้ในความเข้มข้น 1-5%

2.2.2.3 สารช่วยแตกตัว (disintegrant)

เป็นสารเติมที่เติมลงไปยาเม็ด เพื่อช่วยให้ยาเม็ดเกิดการแตกตัวเมื่อโดนกับ ของเหลวในทางเดินอาหาร โดยทั่วไปสารช่วยแตกตัวต้องมีคุณสมบัติต่อต้านต่อประสิทธิภาพของสาร ยึดเกาะ และต่อแรงยึดเหนี่ยวทางกายภาพที่เกิดขึ้นภายใต้แรงอัด สารช่วยแตกตัวที่ดีควรทำให้ยาเม็ด แตกออกไม่เพียงแต่เป็นแกรนูล แต่ควรได้เป็นอนุภาคของผงสารด้วย การใช้สารยึดเกาะที่มี ประสิทธิภาพที่ดีทำให้ต้องใช้สารช่วยแตกตัวที่มีประสิทธิภาพดีเช่นกัน มิฉะนั้นยาเม็ดจะไม่สามารถ ปลดปล่อยสารสำคัญออกมาในเวลาที่ต้องการได้ โดยวิธีการเติมสารช่วยแตกตัวลงในยาเม็ด มี ดังต่อไปนี้

การเติมภายนอก (external addition)

เป็นวิธีที่ธรรมดาและง่ายที่สุด โดยเติมสารช่วยแตกตัวลงในแกรนูลที่มีความ ต้องการแล้วผสมให้เข้ากัน ก่อนที่จะนำไปตอกอัดเป็นยาเม็ด

การเติมภายใน (internal addition)

โดยวิธีนี้จะผสมสารช่วยแตกตัวกับผงสารอื่น ๆ แล้วนำสารผสมไปทำเป็นแกรนูล โดยใช้สารละลายของสารยึดเกาะ ดังนั้นเป็นการเติมสารช่วยแตกตัวอยู่ภายในแกรนูล

การเติมภายนอกและภายใน (external and internal addition)

เป็นการแบ่งสารช่วยแตกตัวออกเป็น 2 ส่วน เท่า ๆ กัน โดยเติมส่วนแรกลงไปผสม กับผงสารก่อนทำเป็นแกรนูล แล้วจึงมีการเติมสารช่วยแตกตัวอีกส่วนหนึ่งแบบการเติมภายนอก (external addition) ดังนั้นโดยวิธีนี้ส่วนหนึ่งของสารช่วยแตกตัวจะอยู่ภายในแกรนูล ซึ่งจะช่วยให้ แกรนูลแตกตัวออกเป็นอนุภาคของผงสารภายหลังจากที่ยาเม็ดได้แตกตัวเป็นแกรนูลแล้ว แต่ในทาง

ปฏิบัติแล้วสารช่วยแตกตัวที่อยู่ในแกรนูลจะสูญเสียประสิทธิภาพไปบางส่วนเพราะว่ามีสารยึดเกาะไปห่อหุ้มไว้ แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้จะให้ผลการแตกตัวที่ดี และสมบูรณ์กว่าวิธีการเติมสารช่วยแตกตัวไปที่ผิวของแกรนูลเพียงอย่างเดียว

ตำรับยาเม็ดที่มีการใช้สารช่วยแตกตัวแบบเติมภายนอกแกรนูล (extragranular) ให้ยาเม็ดแตกตัวได้เร็วกว่าตำรับยาที่มีการเติมแบบภายในแกรนูล (intragranular) แต่กรณีหลังเมื่อเกิดการแตกตัวจะได้อนุภาคที่ละเอียดกว่า เนื่องจากพวกสารหล่อลื่นที่มีประสิทธิภาพดีเป็นสารที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) และทำหน้าที่โดยไปเคลือบแกรนูล ดังนั้นถ้าใช้สารดังกล่าวในปริมาณที่มากในตำรับ จะมีผลลดการเปียกน้ำของยาเม็ด ทำให้มีการแตกตัว และการละลายตัวของยาเม็ดช้าลง ดังนั้นจึงมักเติมสารช่วยแตกตัว เช่น แป้ง (starch) ร่วมกับสารหล่อลื่นเพื่อช่วยให้เกิด extragranular disintegration และเพื่อให้ยาเม็ดเปียกน้ำได้ง่ายขึ้น ส่วนผสมของสารช่วยแตกตัวและสารหล่อลื่นดังกล่าวเรียกว่า running powders

พบว่าสารช่วยแตกตัวหลายชนิดมีคุณสมบัติในการเป็นสารยึดเกาะด้วย เนื่องจากการแตกตัวเป็นกระบวนการที่ตรงกันข้ามกับการเกิดแกรนูลหรือการเกาะตัวเข้ากันแน่น (compact) ที่แข็งแรง ดังนั้นในการใช้สารแตกตัวที่มีคุณสมบัติดังกล่าว จะต้องพิจารณาถึงผลโดยรวมที่ได้จากปรากฏการณ์ทั้งคู่

สารช่วยแตกตัวประกอบด้วยกลุ่มของสารที่เมื่อสัมผัสกับน้ำ อาจเกิดการพองตัว (swell) เกิดไฮเดรต (hydrate) เกิดการเปลี่ยนแปลงในปริมาตรหรือในตำแหน่ง หรือเกิดปฏิกิริยาเคมี ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่นำไปสู่การแตกตัวของยาเม็ด อาจกล่าวถึงสารแตกตัวโดยกว้าง ๆ ได้ คือ แป้งในรูปแบบต่าง ๆ, เซลลูโลส (cellulose), อัลจิเนต (alginates) บางชนิด, กัม (vegetable gums), ดิน (clays) และอื่น ๆ (miscellaneous) เช่น ion-exchange resins และ acid base combination เป็นต้น

กลไกที่สารช่วยแตกตัวทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้

Capillary action

สารช่วยแตกตัวพวกนี้จะทำให้เกิดรูพรุนในยาเม็ด ทำให้ของเหลวแทรกซึมเข้าไปในยาเม็ดได้อย่างรวดเร็วโดย capillary action เป็นเหตุให้ยาเม็ดแตกตัวได้เร็ว สารกลุ่มนี้จะต้องรักษาโครงสร้างรูพรุน มักใช้ในความเข้มข้น 5-20% ของน้ำหนักยาเม็ด

Swelling action

สารช่วยแตกตัวพวกนี้เมื่อถูกกับน้ำแล้วจะพองตัว ทำให้ของเหลวแทรกซึมเข้าอย่างรวดเร็ว มีผลทำให้เม็ดยาแตกตัวได้

Enzyme

กรณียาเม็ดที่ปกติไม่สามารถยัดเกาะกันได้แต่ใช้สารยัดเกาะช่วย การเติม enzyme ลงไปเล็กน้อยจะทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้เร็วเพราะ enzyme จะไปย่อยสลายสารยัดเกาะทำให้ยาเม็ดแตกตัว

Gas evolution

สารช่วยแตกตัวพวกนี้ทำปฏิกิริยากับกรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) ในกระเพาะอาหาร แล้วให้ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (CO₂) ออกมา ซึ่งทำให้ยาเม็ดแตกตัว เช่น sodium bicarbonate, magnesium carbonate, calcium carbonate เป็นต้น ในเม็ดฟู (effervescent tablets) จะมีส่วนผสมของ sodium bicarbonate กับ citric acid และ tartaric acid ซึ่งปฏิกิริยาระหว่าง sodium bicarbonate กับกรดทั้งสองจะก่อให้เกิดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (CO₂) ทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้ สารพวก peroxide ในยาเม็ดจะทำปฏิกิริยาในทางเดินอาหารปล่อยออกซิเจน (O₂) ออกมาทำให้ยาเม็ดแตกตัว การแตกตัวของยาเม็ดขึ้นกับคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของสารที่ใช้ในตำรับ ความแข็ง (hardness) ของยาเม็ด และพื้นผิวที่หน้าของยาเม็ด โดยหากมีพื้นที่ผิวหน้า น้อยการแตกตัวจะช้า

แป้งดัดแปลง (modified starch)

เป็นการดัดแปลงโครงสร้างของแป้งมันฝรั่ง (potato starch) ให้ได้เป็น low substituted sodium carboxymethyl starch การเติม carboxymethyl เพื่อเพิ่มความชอบน้ำ (hydrophilicity) แต่ไม่ทำให้สารละลายน้ำได้โดยสมบูรณ์ ระดับของความสามารถในการละลายขึ้นกับระดับการแทนที่ (degree of substitution) ในน้ำ โซเดียมสตาร์ชไกลโคเลต (sodium starch glycolate) ทำหน้าที่เป็นสารช่วยแตกตัวได้มีประสิทธิภาพที่สุด ที่ระดับความเข้มข้นในช่วง 2-8% แป้งที่ดัดแปลงเหล่านี้ เมื่อสัมผัสกับน้ำ แป้งดัดแปลง (modified starch) จะพองตัวเป็น 3 หรือ 4 เท่า ของขนาดเดิม ในขณะที่แป้งธรรมชาติจะพองตัวเพียง 10-25% เท่านั้น กลไกในการช่วยการแตกตัวของ sodium starch glycolate คือ การพองตัว (swelling) ซึ่งผิดจากแป้งธรรมชาติความเข้มข้นที่ใช้ต้องเพียงพอที่จะให้เกิด pathways ที่ต่อเนื่องในยาเม็ดเพื่อให้เกิดการแตกตัวที่เหมาะสม

โซเดียมสตาร์ชไกลโคเลท (sodium starch glycolate) เป็น carboxymethyl starch ที่ทำการแทนที่ (substitute) บางส่วน ประกอบด้วยแกรนูลที่สามารถดูดซึมน้ำได้อย่างรวดเร็ว และพองตัว นำไปสู่การเพิ่มปริมาตรของแกรนูลอย่างมาก เป็นผลให้เกิดการแตกตัวอย่างรวดเร็ว และสม่ำเสมอ

2.2.2.4 สารหล่อลื่น (lubricants)

คำว่าสารหล่อลื่น (lubricants) อาจเรียกโดยรวม หมายถึง สารช่วยหล่อลื่น สารกันติด และสารช่วยไหล แต่เมื่อจำเพาะเจาะจงลงไปตามหน้าที่แล้ว สารเหล่านี้จะมีหน้าที่ที่ต่างกัน สารหล่อลื่นอาจมีคุณสมบัติเป็นสารกันติดและ/หรือสารช่วยไหลด้วยก็ได้ แต่โดยทั่วไปจะมีคุณสมบัติไม่ครบทั้ง 3 ประการ

หน้าที่หลักของสารหล่อลื่น (lubricant) คือ ไปลดความเสียดทานระหว่างขอบยาเม็ดกับผนังของเบ้าสาก (die) ในขณะที่ยาเม็ดถูกส่งขึ้นมาจากผนังของเบ้าสาก (die) ถ้าขาดการหล่อลื่นที่เพียงพอแล้ว จะทำให้เกิดการเกาะติด (binding) ทำให้เครื่องตอกยาเม็ดเกิดความเครียด (strain) นำไปสู่ความเสียหายของส่วนหัวของ สาก (punch) รวมทั้งตัวเครื่องตอกเม็ดด้วย โดยจะเกิดการฟีดขึ้นที่ผนังของเบ้าสาก (die) ทำให้การส่งตัวขึ้นของยาเม็ดยากลำบาก ยาเม็ดที่ได้จะมีรอยขีดที่ขอบในแนวตั้งฉากกับความเรียบ ไม่มัน และมักเกิดการแตกหักที่ขอบบน และถ้ามีการเกาะติดมากเกินไปยาเม็ดอาจเกิดการร้าว และแตกหักขณะส่งตัวขึ้นจากเบ้าสาก (die) เมื่อเติมสารหล่อลื่น (lubricant) ลงไปยังแกรนูลจะไปก่อฟิล์มเคลือบรอบ ๆ อนุภาค หรือแกรนูลซึ่งเป็นการช่วยหล่อลื่นนั่นเอง

สารหล่อลื่น (lubricant) ทำหน้าที่เป็นฟิล์ม (film) ที่มีความแข็งแรงทางแนวเฉือน (shear strength) ต่ำที่ ผิวหน้าสัมผัส (interface) ระหว่างยาเม็ดกับผนังของเบ้าสาก (die) และผิวหน้าสาก (punch face) การใช้สารหล่อลื่นในตำรับยาเม็ดก็เพื่อทำให้การส่งยาเม็ดขึ้นจากเบ้าสาก (die) เป็นไปได้ง่าย เพื่อป้องกันไม่ให้ เบ้าสาก (die) และสาก (punches) เกิดการสึกหรอมากเกินไป ควรเลือกใช้ สารหล่อลื่นอย่างระมัดระวัง เพื่อให้ประสิทธิภาพในการตอกอัดสูงสุด และสอดคล้องกับข้อกำหนดของยาเม็ดที่ต้องการผลิต โดยทั่วไปแล้วจะไม่มีสารหล่อลื่น (lubricant) ที่ใช้ได้ทุกกรณี (universal lubricant) และปัจจัยในการเลือกสารหล่อลื่นขึ้นอยู่กับสูตรตำรับ วิธีการผลิต ความรู้และประสบการณ์ของผู้พัฒนาสูตรตำรับ โดยควรคำนึงถึงดังต่อไปนี้

- สารหล่อลื่นจะไปลดสมบัติของแรงยึดเกาะ (bonding properties) ของ สารช่วยตอกเม็ดยา (excipients) หลายตัวลงไปได้มาก

- การผสมที่นานเกินไป (over blending) เป็นหนึ่งในสาเหตุหลักของปัญหาเกี่ยวกับการหล่อลื่น (lubrication) ควรเติมสารหล่อลื่นลงในแกรนูลท้ายที่สุด และทำการผสมไม่เกินกว่า 10 นาที
- ต้องพิจารณาหาปริมาณที่เหมาะสมของสารหล่อลื่นสำหรับแต่ละตำรับ สารหล่อลื่นที่มีมากเกินไปไม่ทำให้ประสิทธิภาพที่ดีขึ้น แต่จะไปรบกวนต่อทั้งการแตกตัว และชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยาเม็ด โดยไปทำให้แกรนูลและยาเม็ดไม่ละลายน้ำ เนื่องจากสารช่วยหล่อลื่นที่ดีที่สุดจะมีสมบัติเป็นสารที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) ดังนั้นการที่เพิ่มชั้นเคลือบขึ้นมา อาจทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นในเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด
- ประสิทธิภาพของสารหล่อลื่นขึ้นอยู่กับขนาดของอนุภาค ดังนั้นควรใช้เกรดที่ละเอียดที่สุดที่มีจำหน่าย และทำการร่อนผ่านร่อนเบอร์ 100-300 mesh ก่อนการใช้งาน

การหล่อลื่นเกิดจาก 2 กลไก ดังนี้

1. Fluid (hydrodynamic) lubrication

เนื่องจากผิวหน้าที่เคลื่อนที่ของสาร 2 ผิวหน้า ถูกมองว่าแยกจากกันโดยชั้นของสารหล่อลื่น (lubricant) ที่เนียนและต่อเนื่อง

2. Boundary lubrication

เป็นผลมาจากการเกาะตัวของส่วนที่มีขั้ว (polar) ของโมเลกุลที่มี carbon chain ที่ยาว เข้ากับผิวโลหะของผนังของเบ้าสาก (die wall) ตัวอย่างของ boundary lubricant ได้แก่ magnesium stearate เป็นต้น พวก boundary lubrication จะดีกว่าพวก fluid-type lubricant เนื่องจากพวกแรงยึดเกาะกับผนังของเบ้าสากได้มากกว่า ทั้งนี้เพราะส่วนที่มีขั้ว (polar) ของ boundary lubrication จะเกาะติดกับผิวหน้าของโลหะที่เป็นออกไซด์ (oxide) ได้เหนียวแน่นกว่า พวก fluid-type ที่ไม่มีขั้ว (nonpolar) พวกสารช่วยหล่อลื่นมีแนวโน้มที่จะกระจายแรงดันให้เท่า ๆ กันในยาเม็ดที่ถูกตอกอัด และยังเพิ่มความหนาแน่นของผงยาที่จะทำการตอกอัด เมื่อเติมสารช่วยลื่นแก่แกรนูล จะไปเคลือบเป็นชั้นเคลือบรอบ ๆ แต่ละอนุภาคของแกรนูล เนื่องจากสารหล่อลื่นที่ดีที่สุดจะเป็นสารที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) ดังนั้นการที่เพิ่มชั้นเคลือบขึ้นมาอาจทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นในเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด และการลดลงในอัตราเร็วของการละลายของสารสำคัญจากเม็ดยา

เนื่องจากความแข็งของยาเม็ดขึ้นอยู่กับพื้นที่ของการสัมผัสระหว่างอนุภาค ดังนั้นการที่มีสารหล่อลื่นอยู่อาจไปรบกวนต่อแรงยึดเกาะระหว่างอนุภาคต่ออนุภาค เป็นผลให้มีแรงยึดเกาะ

ที่ลดลงยาเม็ดจึงอ่อนตัวลง ดังที่กล่าวแล้วว่าสารหล่อลื่นจะทำหน้าที่โดยไปปกคลุมผิวหน้าของอนุภาคของแกรนูล ดังนั้นถ้าขนาดของแกรนูลลดลง ตำรับนั้นจะต้องการปริมาณสารหล่อลื่นที่มากขึ้น เพื่อที่จะปกคลุมพื้นที่ผิวของแกรนูลได้อย่างทั่วถึง โดยสามารถแบ่งสารหล่อลื่นออกเป็น 2 ประเภท คือ สารหล่อลื่นที่ละลายได้ในน้ำ (water-soluble lubricants) กับสารหล่อลื่นที่ไม่ละลายในน้ำ (water-insoluble lubricants)

ตารางที่ 2 ชนิดของสารหล่อลื่นที่ละลายได้ในน้ำ (water-soluble lubricants)

Material	Usage range (%)
DL-Leucine	1-5
PEG 6000	1-5
Sodium lauryl sulfate	1-5
Sodium benzoate	5

ตารางที่ 3 ชนิดของสารหล่อลื่นที่ไม่ละลายในน้ำ (water-insoluble lubricants)

Material	Usage range (%)
Stearates (magnesium, calcium, sodium)	0.25-2
Stearic acid	0.25-2
Talc	1-5
Waxes	1-5

โดยปกติแล้วสารหล่อลื่น (lubricant) ที่ใช้ไม่ว่าจะ water-soluble หรือ water-insoluble ควรมีขนาด 200 mesh หรือที่เล็กกว่า และควรผ่านร่อนขนาด 80-100 mesh ก่อนที่จะนำไปใช้ผสมกับแกรนูลเพราะสารหล่อลื่นทำหน้าที่โดยการปกคลุม ดังนั้นประสิทธิภาพจะอยู่กับพื้นที่ผิวของสารหล่อลื่น ชนิดของสารหล่อลื่นที่ใช้ พื้นที่ผิว เวลา และวิธีการเติม รวมทั้งความยาวนานของการผสมล้วนแต่มีอิทธิพลต่อประสิทธิภาพของสารหล่อลื่น และต่อคุณลักษณะของการแตกตัว และการละลายของยาเม็ดที่ผลิตขึ้น เวลาที่ใช้ในการผสมสารหล่อลื่นกับแกรนูลมักอยู่ระหว่าง 2-5 นาที การผสมที่นานเกินไปอาจนำไปสู่การเพิ่มเวลาในการแตกตัว และลดอัตราการละลายตัวของยาเม็ด นอกจากนี้ยังทำให้ยาเม็ดที่ผลิตได้อ่อนลง

การเกิดการเกาะติด (sticking) สังเกตได้จากการที่หน้าของยาเม็ดด้าน ขึ้นตอน แรกเริ่มของการเกิดการเกาะติด (sticking) มักจะเรียกว่าเกิดฟิล์มมิง (filming) ของหน้าสาก (punch) และเกิดจากการที่หน้าสากขาดการทำมาความสะอาดที่เหมาะสม หรือไม่มีการขัดผิวหน้า หรือทำการตอกยาเม็ดในบรรยากาศที่มีความชื้นสูง และในกรณีที่มีสารช่วยหล่อลื่นไม่เพียงพอ ถ้าเกิดการ

เกาะติด (sticking) ที่มากขึ้นไปอีก จะเรียกว่าเกิดพิกกิ่ง (picking) ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อส่วนหนึ่งของผิวหน้ายาเม็ดขาดหายไป เพราะไปติดอยู่กับผิวหน้าของสาก (punch) การเกิดพิกกิ่ง (picking) มักเป็นผลมาจากแกรนูลที่ไม่สมบูรณ์ จากสากที่มีการออกแบบเครื่องหมายการค้า (logo) ที่ไม่ถูกต้อง และจากการที่มีสารช่วยไหล (glidants) ไม่เพียงพอ โดยเฉพาะถ้ามีส่วนประกอบของตำรับเป็นพวกน้ำมัน (oils) หรือพวกที่มีความเหนียว (sticky) ถ้าใช้สารหล่อลื่น (lubricant) มากเกินไปอาจก่อให้เกิดการแตกหักของยาเม็ดที่ขอบบน (capping) และที่กึ่งกลางของยาเม็ดในแนวนอน (laminating) ซึ่งโดยปกติปัญหาทั้งสองประการเกิดจากการยึดเกาะที่ไม่ดีพอ

แมกนีเซียมสเตียเรต (magnesium stearate)

แมกนีเซียมสเตียเรต (magnesium stearate) เป็นสารหล่อลื่น (lubricant) ที่ใช้กันมากที่สุด ส่วนสารหล่อลื่นอื่น ๆ เช่น stearic acid และ hydrogenated vegetable oils รวมทั้ง mineral oil จะใช้ก็เมื่อมีการเข้ากันไม่ได้ทางเคมีหรือกายภาพเกิดขึ้นกับ magnesium stearate เท่านั้น พวก hydrogenated vegetable oils และ mineral oil ที่ใช้เป็นสารหล่อลื่นจะทำให้เกิดเป็นฟิล์มบนผิวหน้าของสาก (punch) และเบ้าสาก (die) พวกเหล่านี้เรียกว่าเป็น fluid lubricants ในขณะที่ magnesium stearate จะเกาะติดกับฟิล์มออกไซด์ (oxide) ของโลหะบนผิวหน้าของสาก (punch) และเบ้าสาก (die) พวกนี้เรียกว่าเป็น boundary lubricants

เนื่องจากมีขนาดอนุภาคที่เล็ก ทำให้เป็นสารหล่อลื่นที่มีประสิทธิภาพ และใช้กันทั่วไปที่สุด โดยทั่วไปไม่ทำปฏิกิริยา (inert) แต่มีฤทธิ์เป็นด่างเล็กน้อยยกเว้น zinc stearate และมีข้อเสีย คือ มีผลในการชะลอการแตกตัวและการละลายตัวของยาเม็ดเนื่องจากเป็นสารที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) ในบรรดา metal stearates นั้น magnesium stearate นิยมใช้กันมากที่สุด และยังเป็นสารกันติด (anti-adherent) ด้วย

แมกนีเซียมสเตียเรต (magnesium stearate) เป็นที่นิยมใช้และมีประสิทธิภาพมากที่สุดในการเป็นสารหล่อลื่น โดยหากได้มาจากสัตว์จะแตกต่างกันในส่วนผสมของ stearate และ palmitate และถ้าทำการผลิตโดยกระบวนการตกผลึกจะมีลักษณะรูปร่าง (morphology) ที่ดีที่สุดสำหรับการหล่อลื่น ถ้าเป็นแมกนีเซียมสเตียเรต (magnesium stearate) ที่ได้จากพืชจะประกอบไปด้วยมากกว่า 90% ของ stearate และมีประสิทธิภาพที่ระดับเข้มข้น 0.2-2.0% โดยทั่วไปจะทำการผสมกับผงยา หรือแกรนูลในระยะสั้น (ไม่เกิน 5 นาที) เนื่องจากมีผลต่อการตอกอัด และในการทดสอบสภาวะการละลายในกระเพาะอาหาร (in vitro dissolution) ของตำรับ

สำหรับพวกโลหะของสเตียเรต (metallic stearates) มีฤทธิ์เป็นด่างจึงมีข้อจำกัดที่ไม่สามารถใช้ในผลิตภัณฑ์ยาพวก aspirin และ vitamins บางชนิด รวมทั้งพวก alkaloidal salts ได้ส่วนใหญ่โดยเฉพาะ belladonna alkaloids เนื่องจากสารหล่อลื่นมีผลให้ยาเม็ดอ่อน และมีการแตก

ตัวรวมทั้งการละลายตัวที่ช้าลง ดังนั้นต้องควบคุมขนาดที่ใช้ วิธีการผสม และเวลาที่ใช้ในการผสม ของสารหล่อลื่นพวกนี้ให้เหมาะสม

2.2.2.5 สารกันติด (anti-adherent)

สารกันติดมีประโยชน์ในตำรับที่มีแนวโน้มที่จะเกิดการพิกกิง (picking) ได้ง่าย เช่น ผลิตภัณฑ์วิตามินรวม (multivitamin) ทำให้ยาเม็ดที่ผลิตขึ้นมีผิวขรุขระ เรียกว่าเกิดการพิกกิง (picking) การเติมสารติดกันเข้าไปในตำรับก็เพื่อช่วยแก้ปัญหาเหล่านี้

สารติดกันมีประโยชน์ในตำรับที่มีแนวโน้มที่จะเกิดการพิกกิง (picking) ได้ง่าย เช่น ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วย vitamin E ในปริมาณสูงมักจะมีปัญหาพิกกิง (picking) ซึ่งอาจแก้ปัญหาโดยการใส่สารกันติดพวก colloidal silica สารที่มีคุณสมบัติเป็นสารกันติด (anti-adherent) ที่ดีอื่น ๆ ได้แก่ Talc, magnesium stearates และ corn starch สำหรับสารกันติดที่มีประสิทธิภาพดี และยังสามารถละลายน้ำได้ คือ DL-leucine

ทัลค์ (talc) เป็นทั้งสารกัติด (anti-adherent) และสารช่วยไหล (glidant) ที่มีประสิทธิภาพ มีข้อเสีย คือ ทำให้การแตกตัวของยาเม็ดช้าลง สามารถใช้ร่วมกับสารหล่อลื่น (lubricants) อื่น ๆ ได้โดยใช้ในปริมาณที่น้อยลง ถึงแม้ว่าจะมีสารหล่อลื่น (lubricants) อื่น ๆ ที่มีประสิทธิภาพมากกว่าแป้ง (starch) แต่มักใช้แป้ง (starch) ในตำรับยาเม็ดในการเป็น axillary lubricant เนื่องจากสามารถใช้ทำหน้าที่หลายประการในตำรับยาเม็ดที่ผลิตโดยแกรนูลเปียก (wet granulation)

ตารางที่ 4 ชนิดของสารกันติดที่นิยมใช้กัน

Material	Usage range (%)
Talc	1-5
DL-Leucine	3-10
Metallic stearates	<1
Corn starch	3-10

2.2.2.6 สารช่วยไหล (glidant)

หน้าที่สำคัญของสารช่วยไหล คือ ทำให้ผงสาร (powder blends) หรือแกรนูลมีคุณสมบัติการไหล (fluidity) ที่ดีขึ้นระหว่างการผสม (mixing) การเคลื่อนย้ายถ่ายเท (transfer operation) และการไหลจาก hopper ลงสู่ feed frame และลงสู่เบ้าของสาก (die) สารช่วยไหลทำให้การไหลของแกรนูลจาก hopper ลงสู่เบ้าของสาก (die) ได้ดีขึ้น ทำให้ลดแนวโน้มของการเกิดการแยกชั้น (Segregation) ของแกรนูลเนื่องจากการสั่นสะเทือนที่มากเกินไป นอกจากการสั่นสะเทือนที่มาก

เกินไป นอกจากนั้นการที่จะผลิตเม็ดยาที่มีน้ำหนักสม่ำเสมอขึ้นอยู่กับการที่แกรนูลไหลลงสู่ของเบาของสาก (die) ได้สม่ำเสมอ ดังนั้นสำหรับแกรนูลที่มีการไหลที่ไม่ดี ถ้าขาดสารช่วยไหลแล้ว ยาเม็ดที่ผลิตได้จะมีน้ำหนักไม่สม่ำเสมอ

ตารางที่ 5 ชนิดของช่วยไหลที่นิยมใช้กัน

Material	Usage range (%)
Talc	5
Corn starch	5-10
Aerosil®	1-3

สารช่วยไหลช่วยเพิ่มคุณสมบัติการไหล โดยไปลดความเสียดทานระหว่างอนุภาค โดยทั่วไปสารช่วยไหลชนิดไม่ชอบน้ำ (hydrophobic glidants) มักมีประสิทธิภาพต่อผงยาที่ชอบน้ำ (hydrophilic powders) มากกว่าที่มีต่อ ผงยาที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic powders) สารช่วยไหลชนิดที่เป็นซิลิกา (silica) เป็นพวกที่มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด เพราะว่ามีขนาดอนุภาคเล็ก โดย silica glidants เป็นรูปแบบทางเคมีของซิลิกอนไดออกไซด์ (silicon dioxide)

Aerosil®

มีลักษณะเป็นผงละเอียด เมื่อใช้ในปริมาณน้อยสามารถเคลือบคลุมผิวของแกรนูล ทำให้แกรนูลไหลได้สะดวก โดยทั่วไปไม่มีกฎเกณฑ์ที่แน่นอนที่ระบุถึงปริมาณของสารช่วยไหล (glidant) ที่ต้องเติมแก่ผงยา หรือแกรนูล เนื่องจากพวกสารช่วยไหลจะแตกต่างกันไม่เพียงในด้านสมบัติทางเคมี แต่ยังแตกต่างกันในสมบัติทางกายภาพด้วย เช่น ขนาด คุณสมบัติเกี่ยวกับความเสียดทาน โครงสร้าง และความหนาแน่น

2.2.2.7 สารแต่งกลิ่น (flavor) และสารแต่งรสหวาน (sweetener)

สารแต่งกลิ่น (flavor) ไม่ค่อยนิยมใช้ในยาเม็ดธรรมดา ส่วนมากใช้ในยาเม็ดที่ต้องเคี้ยวก่อนกลืน สารแต่งกลิ่น คือ สารช่วยแต่งกลิ่น มักอยู่ในรูปของน้ำมัน (oil) และผงแห้ง (spray-dried beadlet) ซึ่งได้จากการนำน้ำมันไปอิมัลชัน (emulsion) ด้วย acacia หรือสารอื่น ๆ แล้วเอามาสเปรย์แห้ง (spray drying) ทำให้ได้ของแข็งที่เป็นผง สำหรับพวกกลิ่น (flavors) ที่ละลายน้ำได้นั้น ไม่เป็นที่ยอมรับนัก เพราะมีความคงตัวน้อยกว่าแบบน้ำมัน (oil) สารแต่งกลิ่นพวกน้ำมัน (oil) เวลาใช้ให้เจือจางน้ำมันด้วยแอลกอฮอล์ แล้วพ่นไปบนแกรนูลที่แห้งในขณะที่กำลังกึ่งผสมอยู่ในถังผสมกับสารหล่อลื่น (lubricant) หรืออาจให้น้ำมัน ดูดซับไว้บนสารช่วยตอกเม็ด (excipient) อย่างหนึ่งของตำรับยาเม็ด แล้วเติมลงไประหว่างการผสมสารหล่อลื่น (lubrication process) โดยทั่วไปแล้ว

ปริมาณสูงสุดของที่สามารถเติมลงไปยังแกรนูล โดยไม่ไปรบกวนต่อคุณสมบัติการยึดเกาะ หรือการไหลของแกรนูลจะเป็น 0.75% w/w

สารแต่งรสหวาน (sweetener) คือ สารที่ใช้แต่งรสหวาน ส่วนใหญ่เติมลงในยาเม็ดที่ต้องเคี้ยวก่อนกลืน พวกที่ใช้กันทั่วไปมี mannitol, lactose, sucrose และ dextrose สำหรับ sucrose นั้นมีความหวานเพียงพออยู่แล้วแต่สำหรับตัวอื่นไม่ค่อยหวาน อาจต้องมีการเติม saccharin, sucrose, calcium cyclamate หรือ sodium cyclamate

2.3 รูปแบบการปลดปล่อยแบบดัดแปร (modified release)

ตามนิยามในเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (United States Pharmacopeia; USP) ใช้ชื่อยาที่มีช่วงเวลาออกฤทธิ์และ/หรือตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาเป็นไปตามที่ออกแบบไว้ แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ดังนี้

2.3.1 รูปแบบยาปลดปล่อยแบบชะลอ (delayed release dosage form)

สารสำคัญที่ไม่ถูกปลดปล่อยทันทีเมื่อเข้าสู่ร่างกาย แต่จะปลดปล่อยยาเมื่อเวลาผ่านไประยะหนึ่ง กลไกการปลดปล่อยยาอาจขึ้นกับเวลา (time-based) หรือขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมในทางเดินอาหาร เช่น ความเป็นกรด-เบส (pH) ของน้ำย่อยทางเดินอาหาร, การย่อยสลายด้วยเอนไซม์ของแบคทีเรียลำไส้ใหญ่ เช่น ยาเม็ดเคลือบแตกตัวในลำไส้ หรือยาเม็ดเคลือบเอนเทอริก (enteric-coated tablet) ซึ่งชั้นเคลือบไม่ละลายในน้ำย่อยกระเพาะอาหารซึ่งเป็นกรด แต่จะละลายในลำไส้เล็กซึ่งเป็นเบสอ่อน, การนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ (colonic drug delivery) ซึ่งอาศัยการเปลี่ยนแปลงของความเป็นกรด-เบส หรือการย่อยสลายโดยแบคทีเรีย, ระบบนำส่งยาแบบเป็นจังหวะ (pulsatile delivery system) ซึ่งปลดปล่อยยาหลัง lag time ตามที่กำหนด

ยาเม็ดเคลือบแตกตัวในลำไส้ หรือยาเม็ดเคลือบเอนเทอริก เป็นรูปแบบที่นิยมใช้กับตัวสารสำคัญที่ระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร เช่น ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือตัวยาที่ไม่คงสภาพในสภาวะกรด การเตรียมนิยมใช้วิธีการเคลือบฟิล์มด้วยพอลิเมอร์เอนเทอริก (enteric polymer) เช่น cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, methacrylic acid copolymer บางชนิด ซึ่งโครงสร้างพอลิเมอร์ในกลุ่มนี้มีหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) จำนวนมากอยู่ในสายโซ่ จึงมีสมบัติไม่ละลายในสภาวะกรด แต่ละลายในเบสอ่อน

2.3.2 รูปแบบยาปลดปล่อยแบบทยอย (sustained release; extended release dosage form)

เรียกว่า ยาออกฤทธิ์นาน เนื่องจากได้รับการออกแบบให้มีช่วงเวลาออกฤทธิ์ยาวนานกว่ายาธรรมดา เช่น 10-12 ชั่วโมง อาจอยู่ในรูปยาเม็ดเมทริกซ์ เฟลเลตเคลือบ ยาเม็ดเคลือบ ส่วนใหญ่ใช้กินวันละ 1-2 ครั้ง ทั้งนี้เภสัชตำรับมักถือว่าศัพท์ extended release, prolonged release, sustained release มีความหมายใกล้เคียงกัน และสามารถใช้แทนกันได้ตามแต่กรณี

Sustained release (SR) ใช้อธิบายยาที่มีช่วงเวลาออกฤทธิ์ยาวนานกว่ารูปแบบยาธรรมดา โดยในช่วงต้นมักปลดปล่อยยาจำนวนหนึ่งเพื่อให้ได้ผลในการรักษาอย่างรวดเร็วเป็น loading dose จากนั้นยาอีกส่วนหนึ่งจึงทยอยถูกปลดปล่อยตามมา ทำให้ได้ระดับยาในเลือดที่ต่อเนื่อง

Extended release (ER) ใช้อธิบายรูปแบบยาที่สามารถลดความถี่ของการให้ยาลง เมื่อเทียบกับรูปแบบยาธรรมดา คือสามารถให้ระดับยาและผลการรักษาเป็นระยะเวลายาวนานกว่ายาธรรมดา เช่น ปลดปล่อยยาครอบคลุมช่วงเวลาออกฤทธิ์ 10-12 ชั่วโมง

Repeated action ใช้อธิบายยาที่ประกอบด้วยตัวสารสำคัญสองขนาดหรือมากกว่า โดยสารสำคัญขนาดแรกถูกปลดปล่อยทันที ทำหน้าที่เป็น immediate release ส่วนสารสำคัญอีกขนาดหนึ่งทยอยถูกปลดปล่อยในเวลาต่อมา ทำหน้าที่เป็น extended release ตัวอย่างเช่น ยาเม็ดสองชั้น (bilayer tablet) ซึ่งแบ่งยาออกเป็นสองส่วนในแต่ละชั้นเพื่อให้ปลดปล่อยออกมาในเวลาต่างกันอย่างต่อเนื่อง

Controlled release (CR) ใช้อธิบายยาที่ปลดปล่อยยาด้วยอัตราคงที่ด้วยจลนศาสตร์ลำดับศูนย์ (zero-order kinetics) ทำให้ได้ระดับยาในเลือดที่สม่ำเสมอ มีช่วงเวลาออกฤทธิ์ยาวนานกว่าเภสัชภัณฑ์ธรรมดา

Targeted release ใช้อธิบายระบบนำส่งยาหรือยาที่นำส่งยาสู่อวัยวะ เนื้อเยื่อ หรือบริเวณใดบริเวณหนึ่งในร่างกายอย่างเฉพาะเจาะจง โดยระบบนำส่งจะปลดปล่อยยาเมื่อถูกกระตุ้นด้วยกลไกที่ได้รับการออกแบบไว้ ทำให้บริเวณเป้าหมายมีความเข้มข้นของยาสูงกว่าส่วนอื่น มีจุดเด่น คือสามารถลดผลข้างเคียงจากยาต่ออวัยวะอื่นที่ไม่เกี่ยวข้อง เพราะการปลดปล่อยยาเกิดเฉพาะในบริเวณ หรืออวัยวะที่ต้องการ

2.3.3 ระบบเมทริกซ์ (matrix system; monolithic system)

เป็นระบบที่มีโครงสร้างประกอบด้วยสารสำคัญที่ละลาย หรือกระจายอย่างสม่ำเสมออยู่ในสารพาหะ (carrier) สารพาหะอาจเป็นพอลิเมอร์ชนิดต่าง ๆ หรือสารไข (wax) การผลิตยาเม็ดเมทริกซ์ทำได้หลายวิธี เช่น การตอกอัดโดยตรง (direct compression) การทำแกรนูลเปียก (wet granulation) หรือหากใช้สารไขเป็นพาหะ ก็อาจเตรียมด้วยวิธีทาแกรนูลด้วยสารหลอม

ร้อน (hot melt granulation) หรือการอัดรีดสารหลอม (melt extrusion) ด้วยวิธีดังกล่าวนี้ ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมขึ้นจะมีโครงสร้างที่มีสารสำคัญฝังตัวอยู่ในเมทริกซ์ของสารพาหะอย่างสม่ำเสมอทั่วทั้งเม็ด ปัจจัยที่กำหนดอัตราการปลดปล่อยของยา ได้แก่ สมบัติการละลายของสารพาหะ และสัดส่วนของปริมาณตัวยาต่อสารพาหะ

เมื่อสารสำคัญเข้าสู่ร่างกาย ยาเม็ดสัมผัสกับน้ำย่อยกระเพาะอาหาร น้ำจะซึมเข้าสู่ภายในเม็ดยา ตัวยาที่ฝังตัวอยู่ในเม็ดยาจะเริ่มละลาย และแพร่ออกมาจากเม็ดยา ยาที่อยู่บริเวณส่วนผิว และส่วนรอบนอกจะละลายออกมาก่อน ยาที่อยู่ส่วนในก็จะทยอยปลดปล่อยตามมา เป็นยาเม็ดเมทริกซ์ซึ่งเคลือบชั้นนอกไว้ด้วยตัวยาจำนวนหนึ่งซึ่งทำหน้าที่เป็น loading dose ทำให้ยาเม็ดชนิดนี้มี onset เร็วขึ้น (โดยไม่มี lag time) ดังนั้นช่วงเวลาการออกฤทธิ์จะเริ่มตั้งแต่เมื่อส่วน loading dose ถูกปลดปล่อยออกมาทำหน้าที่เป็น immediate release แล้วตามด้วยยาที่กักเก็บไว้ในเม็ดค่อย ๆ ปลดปล่อยออกมา ทำหน้าที่เป็น sustained release โดยทั้งสองส่วนออกฤทธิ์ต่อเนื่องอย่างสอดคล้องประสานกัน

รูปแบบการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเมทริกซ์ขึ้นกับสมบัติการละลายของสารพาหะ จึงสามารถแบ่งระบบเมทริกซ์ได้เป็น 2 ชนิด ย่อยตามสมบัติการละลายของสารพาหะ คือ เมทริกซ์ละลายน้ำ และเมทริกซ์ไม่ละลายน้ำ

2.3.3.1 เมทริกซ์ละลายน้ำ (soluble matrix)

หรือเรียกว่า เมทริกซ์กร่อนได้ (erodible matrix) ยาเม็ดเมทริกซ์ประเภทนี้ เรียกว่า เมทริกซ์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic matrix) เนื่องจากใช้สารพาหะซึ่งเป็นพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic polymer) ซึ่งละลายน้ำและ/หรือพองตัวได้ในน้ำได้ เช่น hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxyl propyl cellulose (HPC), sodium carboxymethyl cellulose, alginate, carbopol โดยมักใช้พอลิเมอร์เกรดที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง กลไกการปลดปล่อยยาเริ่มจากการที่น้ำซึมเข้าสู่เม็ดยา พอลิเมอร์ดูดน้ำ แล้วพองตัว เกิดเป็นชั้นเจลรอบเม็ดยา จากนั้นชั้นเจลโดยรอบเม็ดยาจะค่อย ๆ ละลาย หรือกร่อนออกทีละน้อย ยาจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยออกมาในขณะที่ชั้นเจลกร่อนหรือละลายออกจากส่วนนอกเข้าสู่ส่วนใน ดังนั้นเมื่อเวลาผ่านไป ยาเม็ดชนิดนี้จะมีขนาดเล็กลง ๆ จนในที่สุดทั้งเม็ดก็จะกร่อนละลายไปจนหมดไม่เหลือกาก ตัวยาก็จะถูกปลดปล่อยทีละน้อยจนละลายหมดไปพร้อม ๆ กับสารพาหะ หลักการเดียวกันนี้ใช้ในการประดิษฐ์ยาเม็ดลอยตัว (floating tablet) โดยเลือกใช้สารพาหะที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าน้ำ หรือผสมสารก่อแก๊สเข้ากับสารพาหะ เมื่อยาสัมผัสน้ำย่อยก็จะเกิดพองแก๊สฝังอยู่ในเม็ดยา ยาเม็ดจึงลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้เป็นเวลานาน จัดเป็นวิธีการเพิ่มระยะเวลาพักพองแก๊ส (gastric retention time) ให้ระบบนำส่งยาเหมาะสมสำหรับกรณีที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน

ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Hydroxypropyl Methylcellulose, HPMC) เป็นผงสีขาวถึงครีมอ่อน ไม่ละลายน้ำ แต่สามารถพองตัวและเกิดเป็นเจลได้เมื่อสัมผัสกับน้ำ เป็นสารก่อเมทริกซ์ที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ มีมวลโมเลกุลตั้งแต่ 4,000 – 100,000 กรัม/โมล นิยมใช้ในสูตรร้อยละ 10-80 ของน้ำหนักเม็ดยา

2.3.3.2 เมทริกซ์ไม่ละลายน้ำ (insoluble matrix)

ในกรณีนี้พอลิเมอร์ที่ใช้เป็นสารพาหะ ได้แก่ วัสดุประเภทพลาสติกหรือพอลิเมอร์เฉื่อยที่ไม่ละลายน้ำ เช่น ethylcellulose, polyvinyl acetate หรืออาจเป็นสารไข ซึ่งไม่หลอมเหลวที่อุณหภูมิร่างกายซึ่งเรียกว่า lipid matrix กลไกการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ประเภทนี้ต่างจากแบบเมทริกซ์ละลายน้ำอย่างสิ้นเชิง กล่าวคือ เมื่อยาสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร น้ำจะซึมเข้าสู่ภายในเม็ดยา ทำให้ยาละลาย และแพร่ออกมาตามช่องว่าง และรูพรุนในเมทริกซ์ โดยโครงสร้างของตัวเมทริกซ์ยังคงอยู่เหมือนเดิมขณะปลดปล่อยยา ยาจะทยอยปลดปล่อยออกมาจากส่วนนอกเม็ดยาเข้าสู่ส่วนในจนกระทั่งหมด เมื่อยาถูกปลดปล่อยออกจนหมดแล้ว จะพบกากเมทริกซ์คงเหลืออยู่เรียกว่า “ghost” ซึ่งถูกขับถ่ายออกมากับอุจจาระ

2.4 การผลิตยาเม็ด (tableting)

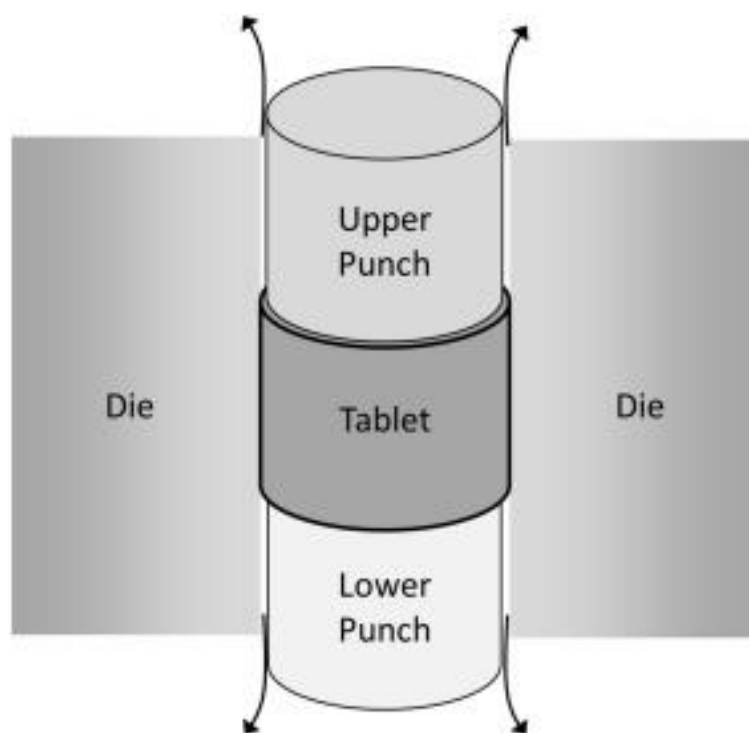
ยาเม็ดผลิตขึ้นได้จากการเอาตำรับที่มีสารสำคัญ และสารช่วยตอกเม็ด (excipients) ไปตอกอัดโดยเครื่องตอกยาเม็ด (tablet press) เครื่องตอกยาเม็ดเป็นอุปกรณ์ที่ประกอบด้วยฮ้อบเปอร์ (hopper) สำหรับบรรจุสารที่จะนำมาตอกอัด, แมชชีนรีลฟีดเดอร์ (material feeder) สำหรับส่งสารไปสู่เบ้าสาก (die) และสาก (punches) สำหรับตอกอัดสารในให้เกิดเป็นยาเม็ด

ส่วนประกอบอื่น ๆ ของเครื่องตอกยาเม็ด จะออกแบบมาเพื่อควบคุมการทำงานของส่วนประกอบการทำงานของเครื่องตอกยาเม็ด มีการออกแบบเครื่องตอกยาเม็ดที่มีความสามารถ (capacity), ความเร็ว (speed), น้ำหนักสูงสุดที่สามารถตอกได้ (maximum weight) และแรงตอกอัด (pressure) ที่แตกต่างกันออกไป

การเตรียมยาเม็ดโดยการตอกอัด (compression) ทำได้โดยการนำสารผสมที่จะทำเป็นยาเม็ดไปบรรจุลงในแม่พิมพ์เรียกว่า เบ้าสาก (die) ของเครื่องตอกยาเม็ด ซึ่งพื้นฐานของเบ้าสาก (die) จะมีสากตัวล่าง (lower punch) รองรับอยู่ และด้านบนจะมีสากตัวบน (upper punch) ซึ่งในการตอกยาเม็ดนั้น ถ้าเป็นเครื่องตอกเม็ดยาแบบสากเดี่ยว (single punch tablet machine) จะมีสากตัวบนอัดลงบนผงสารที่บรรจุอยู่ในเบ้าสาก (die) ซึ่งวางอยู่บนสากตัวล่าง ทำให้สารผสมอัดแน่นเป็นเนื้อเดียวกัน (compact) เมื่อถอนสากตัวบนออกก็จะได้ยาเม็ด ในกรณีของเครื่องตอกแบบโรตารี

(rotary press machine) นั้นทั้งสากตัวบน และสากตัวล่างจะค่อย ๆ อัดเข้าหากัน บีบอัดสารผสมให้เกิดเป็นยาเม็ดขึ้น เบ้าสาก (die) จะเป็นตัวกำหนดถึงขนาด และเส้นผ่านศูนย์กลางของยาเม็ด ให้มีขนาดแตกต่างกัน

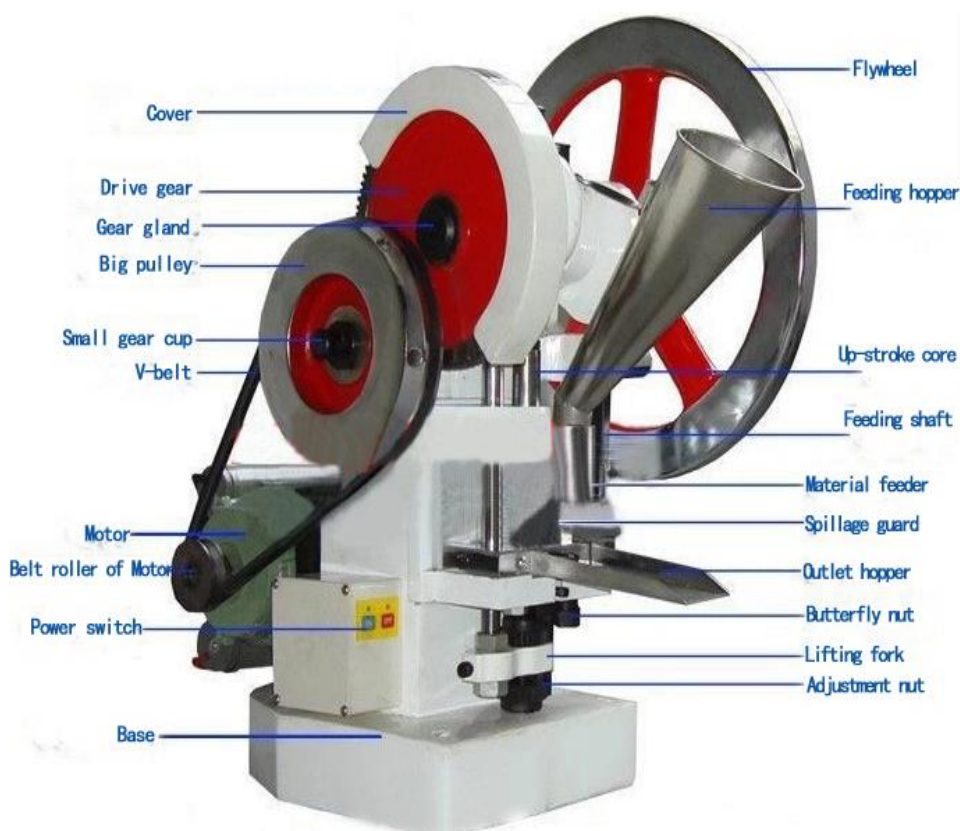
สาก (punches) จะมีด้วยกันอยู่เป็นคู่ ๆ คือ สากตัวบน (upper punch) และสากตัวล่าง (lower punch) ทำหน้าที่อัดสารที่บรรจุอยู่ในเบ้าสาก (die) ให้ได้เป็นยาเม็ด และยังเป็นตัวกำหนดถึงรูปร่าง และผิวหน้าของยาเม็ดด้วย เช่น ผิวหน้าโค้ง หรือแบน โดยผิวหน้าของสาก (punch) ยังอาจสลักเป็นเครื่องหมายการค้า หรือตัวอักษรได้ตามต้องการ



รูปที่ 1 หลักการทำงานของสากบน และสากล่าง

การเลือกใช้สาก (punches) และเบ้าสาก (die) ในการผลิตยาเม็ด ต้องเลือกขนาดให้พอดีกับขนาดของยาเม็ดที่ต้องการจะผลิต โดยยาเม็ดบางชนิด ถ้าตอกแล้วเม็ดหนาเกินไป ก็ควรเปลี่ยนขนาดของสาก (punches) และเบ้าสาก (die) ให้มีขนาดที่เหมาะสม [5]

2.4.1 เครื่องตอกยาเม็ดแบบสากเดี่ยว (single punch tablet machine)



รูปที่ 2 เครื่องตอกยาเม็ดแบบสากเดี่ยว

จากรูปที่ 2 ฮี้อบเปอร์ (hopper) จะใช้สำหรับเก็บ และป้อนสารผสมที่จะนำมาตอกอัดเป็นยาเม็ด เมื่อสารไหลผ่านฮี้อบเปอร์ (hopper) ลงสู่แม่ชที่เรียลฟีดเดอร์ (material feeder) จะมีแขน (arm) ตัวหนึ่งไปสั้นทำให้สารผสมไหลผ่านรูที่กั้นของแม่ชที่เรียลฟีดเดอร์ (material feeder) ลงสู่เบ้าสาก (die) ปริมาณของสารผสมที่ไหลลงไปขึ้นอยู่กับความลึกของสากล่าง (lower punch) ที่สวมอยู่ในเบ้าสาก (die) การเคลื่อนที่ขึ้นลงของสากตัวล่าง (lower punch) สูงขึ้นจะทำให้ปริมาตรของเบ้าสาก (die) ที่บรรจุสารลดลง ทำให้ยาเม็ดที่ได้มีน้ำหนักน้อยลง แล้วถ้าสากตัวล่าง (lower punch) เลื่อนต่ำลงจะเป็นเป็นการเพิ่มปริมาตรของเบ้าสาก (die) ทำให้ยาเม็ดที่ได้มีน้ำหนักมากขึ้น

เมื่อบรรจุผงสารเสร็จแล้วแม่ชที่เรียลฟีดเดอร์ (material feeder) จะเคลื่อนที่กลับมาที่ตำแหน่งเดิมเพื่อที่จะยอมให้สากตัวบน (upper punch) เคลื่อนตัวลงมาในช่องของเบ้าสาก (die) และสารที่อยู่ระหว่างผิวหน้าของสากทั้งสองในตอนนี้ สากตัวล่างจะอยู่กับที่ โดยปริมาณของแรงอัดที่กดลงมาควบคุมได้โดยระยะทางที่สากตัวบนที่จะเคลื่อนที่เข้ามาในเบ้าสาก ถ้าเข้าไปได้มาก ก็ให้แรงอัดมาก การเคลื่อนที่เข้าไปในเบ้าสาก (die) นี้ขึ้นอยู่กับการปรับ pressure control หลักจากการตอกอัดแล้วสากตัวบนจะยกออก และสากตัวล่างจะยกขึ้นตาม เพื่อนำยาเม็ดให้ขึ้นมาที่ส่วนบนสุดของ

เข้าปาก (die) ขณะเดียวกันนั้นแมชชีนรีลฟีดเดอร์ (material feeder) จะเคลื่อนที่มาข้างหน้า และปิดยาเม็ดออกจากเข้าปาก และไหลออกมาตรง outlet hopper พร้อมกันนั้นเองก็มีการบรรจุสารผสมลงสู่เข้าปาก (die) ใหม่อีกครั้งหนึ่ง โดยปกติแล้วจะใช้เครื่องตอกยาเม็ดแบบปากเดียว (single punch tablet machine) สำหรับการพัฒนาตำรับ และการผลิตในปริมาณน้อย

2.4.2 การผลิตยาเม็ด (tablet production)

ในการผลิตยาเม็ด ต้องเตรียมตำรับยาเม็ดให้อยู่ในลักษณะที่เหมาะสมต่อการที่จะนำไปทำการตอกอัดในเครื่องตอกยาเม็ด ถ้าตำรับยาเม็ดมีการออกแบบให้มีการไหล (fluidity) และความสามารถในการตอกอัด (compressibility) ที่เหมาะสมอยู่แล้วสามารถนำส่วนผสมในตำรับมาผสมกัน แล้วนำไปตอกอัดเป็นยาเม็ดได้เลย กระบวนการแบบนี้ เรียกว่า การตอกโดยตรง (direct compression)

แต่หากตำรับมีส่วนประกอบที่มีการไหล (fluidity) และความสามารถในการตอกอัด (compressibility) ที่ไม่เหมาะสม จะไม่สามารถนำไปตอกอัดเป็นยาเม็ดได้โดยตรง จะต้องนำส่วนผสมไปปรับปรุงใหม่ให้มีการไหล และความสามารถในการตอกอัดที่เหมาะสมกับการตอกเป็นยาเม็ด กระบวนการนี้หมายถึงการเตรียมแกรนูลซึ่งผลที่ได้ออกมาเรียกว่า แกรนูล (granules) คุณสมบัติของแกรนูลที่เหมาะสม คือ ต้องมีการไหลที่ดีเพื่อที่จะบรรจุลงเข้าปาก (die) ได้อย่างสม่ำเสมอ ให้ปริมาตรบรรจุที่ถูกต้อง และต้องมีความสามารถในการตอกอัด (compressibility) สามารถที่จะก่อเป็นเนื้อเดียวกัน (compact) ได้ วิธีการเตรียมแกรนูล มีอยู่ 2 วิธี คือ แกรนูลเปียก (wet granulation) และแกรนูลแห้ง (dry granulation) โดยวิธีในการผลิตยาเม็ดโดยทั่วไปแบ่งเป็น 4 ประเภท ดังนี้

2.4.2.1 การตอกโดยตรง (direct compression)

คือ กระบวนการผลิตยาเม็ดโดยนำเอาสารผสม (powder blends) ของสารสำคัญ และสารช่วยตอกเม็ด (excipients) ที่เหมาะสม (filler, disintegrant, lubricant) มาทำการตอกอัดเป็นยาเม็ด ซึ่งสารผสม (powder blends) เหล่านี้จะไหลอย่างสม่ำเสมอลงในช่องของเข้าปาก (die) และสามารถก่อเป็นเนื้อเดียวกัน (compact) ได้เมื่อทำการตอกอัด เป็นวิธีที่ไม่จำเป็นต้องนำสารผสม (powder blends) ไปทำเป็นแกรนูลก่อนการตอกอัด ดังที่ทำในวิธีแกรนูลเปียก (wet granulation) หรือแกรนูลแห้ง (dry granulation)

ความก้าวหน้าของการตอกโดยตรง (direct compression) เป็นไปได้ ก็เพราะมีการพัฒนาพยานะ (vehicles หรือ excipients) ที่สามารถตอกอัดได้โดยตรง (directly

compressible vehicles or excipients) ขึ้นมาซึ่งมีคุณสมบัติทั้งการไหล (fluidity) และความสามารถในการตอกอัด (compressibility) ในขณะเดียวกันก็ได้มีการพัฒนาเครื่องผลิตยาเม็ดสำหรับตอกโดยตรง เช่น ปรับปรุงการป้อนสารลงสู่เข้าสาก (die) และปรับปรุงขั้นตอนก่อนการตอกอัด (pre-compression stages) ซึ่งทำให้การผลิตยาเม็ดแบบตอกโดยตรง (direct compression) ง่ายขึ้น

ขั้นตอนการตอกโดยตรง

1. การผสม (blending) เป็นการนำเอาตัวสารสำคัญ (active ingredients) ในปริมาณตามต้องการมาผสมกับสารช่วยตอกเม็ด (excipients) ที่ผลิตขึ้นมาสำหรับตอกโดยตรง (fillers, disintegrants และ lubricants) ในปริมาณที่ต้องการ โดยใช้เครื่องผสมที่มีอยู่หลายชนิด เช่น glen mixer, hobard mixer, sigma blender และ ribbon blender เป็นต้น

2. การตอกอัด (compression) เป็นการนำเอาสารผสม (powder blends) ที่ผสมกันทั่วถึงแล้วมาตอกอัดเป็นยาเม็ด ตามขนาดที่ต้องการ โดยใช้เครื่องตอกยาเม็ด วิธี การตอกโดยตรง (direct compression) เป็นวิธีที่ประหยัดเวลา และค่าใช้จ่าย ไม่ต้องใช้เครื่องมือมาก จึงมีผู้พยายามผลิตพาหะ (vehicles) ที่มีคุณสมบัติตอกอัดได้โดยตรง เพื่อนำไปใช้ในการตอกตรง (direct compression) โดยทำการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพของสารที่เป็นผงละเอียดให้กลายเป็นแกรนูล เพื่อให้มีการไหล (fluidity) และความสามารถในการตอกอัด (compressibility) นอกจากนี้ยังต้องมีคุณสมบัติการแตกตัวที่เร็ว ไม่มีฤทธิ์ต่อร่างกาย (physiological inertness) ไม่มีรส สามารถนำมาตอกได้โดยตรง และราคาไม่แพง สารสำคัญส่วนมากไม่สามารถตอกได้โดยตรง แต่เมื่อเติมพาหะ (directly compressible vehicle) แล้วก็สามารถนำไปตอกอัดเป็นยาเม็ดได้โดยตรง

มีสารที่เป็นผลึกบางชนิดที่สามารถนำไปตอกอัดได้โดยตรง เช่น inorganic salt (sodium chloride, sodium bromide, potassium chloride) แต่สารที่ใช้เป็นยาส่วนใหญ่ยากต่อการที่จะตอกอัดเป็นยาเม็ดได้ นอกจากนั้นการตอกอัดสารชนิดเดียวกันก็อาจให้ยาเม็ดที่ไม่แตกตัว ดังนั้นจำเป็นต้องเติมส่วนผสมอื่นลงไปช่วย แต่ถ้าใช้สารช่วยตอกเม็ดโดยการตอกตรง (compressible diluent) จะช่วยแก้ปัญหาเหล่านี้ได้

สารช่วยในการตอกโดยตรง (directly compressible vehicle) เป็นสารที่ไม่ทำปฏิกิริยา (inert) สามารถนำมาตอกอัดได้โดยตรงไม่ยากและอาจนำสารสำคัญ หรือสารช่วยตอกเม็ด (excipients) อื่นมาผสมด้วยได้บางกรณี โดยที่ยังไม่เสียคุณสมบัติในการตอกอัด เรียกว่ามีความสามารถ (capacity) หรือศักยภาพ (dilution potential) ถ้าสามารถนำสารอื่นมาผสมได้มาก โดยรักษาสภาพความสามารถในการตอกอัด (compressibility) ไว้ได้ ก็เรียกว่ามีความสามารถ (capacity) หรือศักยภาพ (dilution potential) สูง โดยสารเหล่านี้มักมีข้อจำกัดดังนี้

- ความแตกต่างในขนาดอนุภาค และในความหนาแน่นรวม (bulk density) ระหว่างสารเพิ่มปริมาณ (diluent) กับสารสำคัญ (active ingredients) อาจนำไปสู่การแยกชั้น (segregation) ของส่วนประกอบต่าง ๆ ในตำรับออกจากกัน เป็นเหตุให้เกิดความแตกต่างของน้ำหนักและปริมาณของสารสำคัญในยาเม็ดแต่ละเม็ด

- หากสารสำคัญเองง่ายต่อการตอกตรงแล้ว มิฉะนั้นปริมาณสารสำคัญที่จะใช้ในตำรับจะจำกัดให้มีสูงสุด 30% ของน้ำหนักยาเม็ด แม้ว่าอาจเพิ่มปริมาณพาหะ (vehicle) ที่ใช้ และน้ำหนักของยาเม็ดที่ผลิต เพื่อลดร้อยละของสารสำคัญในตำรับ แต่การทำเช่นนั้นจะทำให้สิ้นเปลืองสาร และได้ยาเม็ดขนาดใหญ่

- สารสำคัญอาจทำปฏิกิริยากับพาหะ (vehicle) ได้ เช่น amine compounds เกิดปฏิกิริยากับ spray dried lactose เป็นต้น

- ระหว่างการย่อยขนาด (comminuation) และการผสม (mixing) จะทำให้เกิดไฟฟ้าสถิต (static charge) ขึ้นกับผงสารสำคัญ เป็นเหตุให้ไม่เกิดการกระจายของสารสำคัญอย่างสม่ำเสมอ (uniform distribution)

ปัญหาประการหนึ่งของการตอกโดยตรง (direct compression) คือ การหาพาหะ (vehicle) ที่เหมาะสมซึ่งพาหะดังกล่าวต้องมีคุณสมบัติการไหล และการตอกอัดที่ดี นอกจากนี้ก็ควรช่วยให้เกิดการแตกตัว มีความคงตัว รวมทั้งมีสีที่ดีด้วย

ข้อดีของการตอกโดยตรง (direct compression)

- ประหยัดเศรษฐกิจ (economy)

ข้อดีที่สำคัญของการตอกโดยตรง คือ ประหยัดเศรษฐกิจ เพราะเนื่องจากมีขั้นตอนในการผลิตน้อย ไม่ต้องใช้เครื่องมือที่มาก ไม่มีขั้นตอนของการอบแห้ง (drying) จึงช่วยประหยัดพลังงาน ไม่สิ้นเปลืองพื้นที่ ลดเวลา และแรงงานที่ใช้ในการผลิต ใช้สารสำคัญ (active ingredients) และสารช่วยตอกเม็ด (additive) น้อยกว่าวิธีอื่น ๆ ทำให้ไม่เกิดปัญหามากในเรื่องการจัดซื้อ และสถานที่เก็บ

- ไม่มีการใช้ความร้อน และความชื้น (elimination of heat and moisture)

ปกติในวิธีการผลิตยาเม็ดแบบแกรนูลเปียก (wet granulation) จะทำให้ความคงตัวของสารสำคัญในตำรับลดลงที่มีไวต่อความร้อน และความชื้น ดังนั้นสามารถใช้ในการเตรียมยาเม็ดของสารสำคัญที่ไวต่อความร้อน และความชื้นได้

- ให้ความเร็วในการแตกตัวของยาเม็ดที่เหมาะสม (optimization of tablets disintegration) ยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการตอกตรง (direct compression) จะแตกตัวได้เร็วกว่ายาเม็ดที่เตรียมจากวิธีการทำแกรนูล เพราะเนื่องจากว่าในการทำแกรนูลนั้น อนุภาคของสารสำคัญกับสารช่วยตอกเม็ด

จะจับตัวกันเป็นแกรนูล ทำให้มีการแตกตัวช้ากว่าในกรณีของยาเม็ดที่เตรียมจากวิธีการตอกตรง ซึ่งอนุภาคของตัวยากับสารช่วยตอกเม็ดจะเกาะตัวกันอย่างหลวมกว่าแบบแกรนูล

- ความคงตัว (stability)

ยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการตอกตรง (direct compression) จะมีความคงตัวทางเคมีของสารสำคัญที่ดีกว่ายาที่เตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียก (wet granulation) เพราะความชื้นที่หลงเหลืออยู่ในยาเม็ดจากการทำแกรนูลจะเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการสลายตัวของสารสำคัญ ซึ่งปฏิกิริยายาการสลายตัวนี้ คือ ไฮโดรไลซิส (hydrolysis)

ข้อเสียของการตอกโดยตรง (direct compression)

สารสำคัญสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท คือ ยาที่มีขนาดการใช้สูง (high dose) และยาที่มีขนาดการใช้ต่ำ (low dose) โดยเทคนิคแล้วเป็นไปได้ที่จะตอกยาเม็ดของยาเกือบทุกชนิดที่มีขนาดการใช้ต่ำ (<50 mg) ด้วยวิธีการตอกตรง (direct compression)

2.4.2.2 การทำแกรนูลแห้ง (dry granulation)

คือ การทำแกรนูลของผงสารผสมโดยใช้การตอกอัด โดยที่ไม่มีการใช้ความร้อนหรือตัวทำละลาย วิธีนี้เป็นวิธีที่แย่มากที่สุดที่ใช้เตรียมแกรนูล อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องเลือกวิธีนี้ ในกรณีที่ไม่สามารถเตรียมยาเม็ดด้วยวิธีการตอกตรง (direct compression) เนื่องจากคุณสมบัติ และขนาดการใช้ของยาไม่เหมาะสม และไม่สามารถใช้วิธีแกรนูลเปียก (wet granulation) เนื่องจากยาไวต่อความชื้น และความร้อน

ในการทำแกรนูลแห้ง (dry granulation) มีอยู่ 2 วิธี คือ การทำ slugging เป็นการตอกอัดผงสารล่วงหน้า โดยใช้ heavy-duty tablet press และนำเนื้อเดียวกัน (compact) ที่ได้ไปย่อยขนาดให้ได้เป็นแกรนูล และการทำตอกอัดผงสารล่วงหน้า โดยใช้ pressure rolls คือ การใช้เครื่องมือพวก chilsonator หรือ hutt compactor

ขั้นตอนการทำแกรนูลแห้ง (dry granulation)

1. การผสม (mixing) เป็นการนำเอาตัวสารสำคัญ (active ingredients) ในปริมาณตามต้องการมาผสมกับสารช่วยตอกเม็ด (excipients) โดยใช้เครื่องผสม
2. การทำสลัด (slugging) การนำเอาผงสารผสมมาทำการตอก หรือผ่าน pressure roll จะได้เป็นสารเนื้อเดียวกัน (compact) ที่เรียกว่า สลัด (slug)
3. การย่อยสาร (dry screening) การนำเอาสลัด (slug) ไปย่อยขนาดให้เล็กลงเป็นแกรนูล โดยใช้เครื่องย่อยขนาด เช่น oscillating granulator โดยใช้แรงที่มีขนาดตามที่ต้องการ

4. การเติมสารหล่อลื่น (lubrication) การนำเอาแกรนูลที่ได้มาผสมกับสารหล่อลื่น (lubricant), สารช่วยไหล (glidant) และสารกันติด (antiadherent) โดยใช้เครื่องผสม

5. การตอกอัด (compression) นำเอาแกรนูลที่ผสมกับสารหล่อลื่น (lubricant) แล้วมาตอกอัดเป็นยาเม็ดโดยใช้เครื่องตอกเม็ดยา

ข้อดีของการทำแกรนูลแห้ง (dry granulation)

- ใช้เครื่องมือ และพื้นที่น้อยกว่าการทำแกรนูลเปียก (wet granulation)
- ไม่จำเป็นต้องใช้สารละลายสารยึดเกาะ (binding solution) อุปกรณ์ผสมขนาดใหญ่ และไม่มีขั้นตอนการอบแห้ง (drying) ซึ่งเป็นขั้นตอนที่มีต้นทุนสูง และเสียเวลา
- สามารถใช้ได้กับสารสำคัญที่ไวต่อการสลายตัวด้วยความชื้น หรือความร้อน
- ยาเม็ดที่ได้จะมีการแตกตัวที่ดี เพราะอนุภาคของผงสารไม่ถูกยึดเข้ากันด้วยสารยึดเกาะ
- มีการผสมเข้าด้วยกันที่ดีขึ้น เพราะไม่มีการเคลื่อนย้าย (migration) ของสารสำคัญเกิดขึ้นดังที่เกิดขึ้นในระหว่างขั้นตอนการอบแห้ง (drying) ของวิธีแกรนูลเปียก (wet granulation)

ข้อเสียของการทำแกรนูลแห้ง (dry granulation)

- ต้องการเครื่องมือพิเศษ (heavy-duty tablet press) หรือเครื่องมือพวกที่มี pressure roll เพื่อใช้ในการเตรียมสลัด (slug)
- จะไม่ได้รับการกระจายตัวของสีที่สม่ำเสมอเท่ากับวิธีแกรนูลเปียก (wet granulation) ซึ่งสามารถใส่สีลงในสารละลายสารยึดเกาะ (binding solution)
- ไม่สามารถใช้กับสารสำคัญที่ไม่ละลายน้ำ เพราะว่าจะเกิดความล่าช้าของอัตราการละลาย (dissolution rate)
- กระบวนการผลิตจะเกิดฝุ่นขึ้นมากกว่าวิธีแกรนูลเปียก (wet granulation) ทำให้มีแนวโน้มของการปนเปื้อนข้ามระหว่างผลิตภัณฑ์ (cross contamination) มากขึ้น หากทำความสะอาดไม่ดีพอ

2.4.2.3 การทำแกรนูลเปียก (wet granulation)

เป็นวิธีที่ใช้กันมากเก่าแก่ที่สุด และยังเป็นวิธีที่ใช้กันมาอย่างกว้างขวาง อย่างไรก็ตามวิธีการนี้ต้องใช้แรงงานมาก เกี่ยวข้องกับการจัดการของสารจำนวนมาก มีหลายขั้นตอน อย่างไรก็ตามก็ยังคงใช้วิธีนี้กันมาก เพราะเนื่องจากเหตุผลหลายประการ เช่น เพื่อที่จะประกันถึง content uniformity ในเม็ดยา หรือยาที่มีขนาดการใช้ยา (dose) สูง ในขณะที่วิธีการตอกตรง (direct

compression) ไม่เหมาะสม เพราะต้องมีการเติมสารเพิ่มปริมาณ (diluent) ในปริมาณมาก เพื่อที่จะให้เกิดการตอกอัดที่ง่ายขึ้น จะทำให้ยาเม็ดที่ได้มีขนาดเพิ่มขึ้น

ข้อดีของการทำแกรนูลเปียกอีกประการ คือ drying cycle ในกระบวนการผลิตทำให้ได้แกรนูลแห้ง ที่มีความชื้นต่ำ ในขณะที่ในตำรับที่ใช้วิธีการตอกตรงไม่สามารถจะได้รับความชื้นในระดับต่ำ เช่นนี้ เนื่องจากส่วนผสมในตำรับบางชนิดมีความชื้นสูง ทำให้อาจต้องนำไปทำ drying cycle เพิ่มขึ้น

ขั้นตอนการทำแกรนูลเปียก (wet granulation)

1. การผสม (comminuation and blending) การทำแกรนูลทุกครั้ง ควรเริ่มด้วยการนำเอาสารต่าง ๆ ในตำรับที่ซึ่งน้ำหนักได้ตามต้องการ ไปย่อยขนาดให้มีขนาดใกล้เคียงกันโดยประมาณ แล้วจึงนำส่วนประกอบต่าง ๆ เหล่านี้ มาทำการผสมกันในเครื่องผสม การที่ต้องทำการย่อยขนาดดังกล่าว ก็เพื่อที่จะให้เกิด การผสมกันได้อย่างทั่วถึงนั่นเอง

2. การทำแกรนูล (granulation) เป็นขั้นตอนเตรียมแกรนูล โดยใช้สารยึดเกาะ (binder) เข้ามาช่วยเชื่อมประสานสารต่าง ๆ เข้าด้วยกัน สำหรับสารยึดเกาะที่ใช้อาจจะผสมรวมอยู่กับส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับก่อนเลย แล้วจึงเติมตัวทำละลายลงไป ปริมาณพอเหมาะที่จะทำให้เกิดมวลเปียก (wet mass) ที่เหมาะสม หรืออาจจะเติมสารยึดเกาะลงในรูปของสารละลาย โดยเติมสารละลายของสารยึดเกาะลงไป ในส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับ จนเกิดเป็นมวลเปียก (wet mass)

การเติมไม่ว่าจะเป็นตัวทำละลายที่มีหรือไม่มีสารยึดเกาะนั้น จะค่อย ๆ เติมลงในขณะที่กำลังทำการผสมส่วนประกอบอื่น ๆ ของตำรับอยู่ วิธีการเติมสารยึดเกาะนั้นขึ้นอยู่กับความสามารถในการละลาย (solubility) ของสารยึดเกาะ และส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับ ถ้าใช้สารยึดเกาะในรูปสารละลายก็ควรจะเป็นของเหลวเพียงพอที่จะกระจายตัวได้ตลอดในมวลเปียก

เมื่อเติมตัวทำละลายที่มีหรือไม่มีสารยึดเกาะไปแล้วนั้น จะทำการผสมต่อไปจนกระทั่งเกิดการกระจายตัวอย่างทั่วถึง ขั้นตอนนี้ถ้าทำในเครื่องผสมขนาดใหญ่กินเวลา 15 นาที ถึง 1 ชั่วโมง ระยะเวลาที่ใช้ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติเปียก (wetting properties) ของสารผสม สารละลายของสารยึดเกาะ และประสิทธิภาพของเครื่องผสม การพิจารณาหาจุดยุติอย่างง่าย ๆ ทำโดยใช้มือปั้นมวลเปียกส่วนหนึ่งให้เป็นรูปร่างขึ้นมา ควรทำได้โดยไม่เกิดการร่วน (crumbling) เมื่อใช้มือกดให้เป็นรูปบอล (ball) และหักครึ่ง ควรจะแตกหักหมดจนปราศจากการติดกัน (sticking) หรือปราศจากการร่วน ถ้ามวลเปียกนั้นมีแนวโน้มที่จะติดกันแน่น หรือไม่แตกหักอย่างหมดจด แสดงว่าแกรนูลนั้นเปียกมากเกินไป

3. แกรนูลเปียก (wet screening) ขั้นตอนนี้เป็นการนำมวลเปียก (wet mass) ที่ได้ไปทำให้แตกออกเป็นแกรนูลที่มีขนาดหยาบ โดยจะผ่านลงใน hammer mill หรือ oscillating granulator ซึ่งติดตั้งแรงที่มีรูเปิดขนาดใหญ่ อาจจะเป็นเบอร์ 4, 6, 8 หรือ 12 mesh ขึ้นอยู่กับความง่ายของการดันมวลเปียกผ่านแรง จุดประสงค์เพื่อที่จะเพิ่มเติมพื้นที่ผิวเพื่อจะทำการไล่ความชื้นได้ง่ายขึ้น มวลเปียกที่เปียกมากเกินไปจะไปอุดตันแรง ทำให้การดำเนินงานล่าช้า และยังคงแห้งได้ช้า นอกจากนี้เมื่อแห้งแล้วจะได้แกรนูลที่แข็งซึ่งมีแนวโน้มที่จะกลายเป็นผงระหว่าง dry screening ในขั้นต่อถัดไป

ขนาดของแรงที่ใช้ในอุตสาหกรรมผลิตยา มักกำหนดโดย mesh number คือ จำนวนของช่องเปิดที่มีอยู่ตลอดระยะ 1 นิ้วของ sieve เช่น ถ้าแรงมี mesh number เท่ากับ 18 หมายความว่า ในความยาวแรง 1 นิ้ว จะประกอบไปด้วยช่องเปิดจำนวน 18 ช่อง ดังนั้นผงยาหรือแกรนูลที่มีขนาด mesh number ที่น้อยกว่า จะไม่สามารถผ่านช่องเปิดนี้ได้

4. การอบแห้ง (drying) เป็นการกำจัดตัวทำละลายที่ใช้ในการทำแกรนูล และลดปริมาณความชื้นในแกรนูลให้ได้ปริมาณที่เหมาะสม ปกตินิยมใช้เครื่องอบลมร้อน (hot air oven) หรือเครื่องฟลูอิดIZED BED (fluidized bed) ในการทำแกรนูลแห้ง มักใช้ที่อุณหภูมิ 50-70°C

5. การคัดขนาด (dry screening) หลังจากทีอบแกรนูลแห้งแล้ว จะนำแกรนูลนี้ไปแรงอีกครั้ง ขนาดของแรงที่ใช้ขึ้นอยู่กับเครื่องมือที่ใช้ และขนาดของยาเม็ดที่จะผลิต ยิ่งยาเม็ดมีขนาดเล็กเท่าใด ก็ต้องใช้แรงที่มีขนาดรูเปิดที่เล็กลงด้วย ทั้งนี้ก็เพราะว่า ยาเม็ดขนาดเล็กจะใช้เบ้าสาก (die) ที่มีขนาดเล็กไปด้วย ดังนั้นแกรนูลควรมีขนาดเล็ก เพื่อที่จะบรรจุลงในเบ้าสากได้เต็ม และสม่ำเสมอ

6. การหล่อลื่น (lubrication) เป็นการนำเอาแกรนูลที่ได้ไปผสมกับสารช่วยหล่อลื่น (lubricant), สารช่วยไหล (glidant) หรือสารกันติด (anti-adherent) ต่าง ๆ ที่ใช้ในตำรับ โดยใช้เครื่องผสมแห้ง

7. การตอกอัด (compression) นำแกรนูลที่ผ่านการหล่อลื่นมาแล้ว มาตอกอัดเป็นยาเม็ด โดยใช้เครื่องตอกยาเม็ด

คุณสมบัติของแกรนูลที่ดี

- ประกอบด้วยอนุภาคที่มีรูปร่างทรงกลม เพราะทรงกลมจะลดแรงเสียดทานให้มันน้อยที่สุด และยังคงค่อนข้างปราศจากไฟฟ้าสถิต
- ประกอบด้วยอนุภาคที่มีขนาดต่าง ๆ เป็นช่วงที่เป็น normal distribution curve โดยมีร้อยละของอนุภาคขนาดใหญ่ และขนาดละเอียดอยู่น้อย โดยที่อนุภาคที่เหลือนี้อยู่ในช่วงแคบระหว่างนั้น

- มีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ (uniform distribution) ของส่วนผสมทุกชนิดในตำรับ ต้องแน่ใจได้ว่าทุกแกรนูลมีส่วนประกอบ และคุณสมบัติที่เหมือนกัน เพื่อที่ว่ายาเม็ดที่ผลิตขึ้นนั้นจะเหมือนกันทั้งหมด
- ประกอบไปด้วยความสามารถในการตอกอัด (compressible components) ที่ใช้ความแข็งแรง และรูปแบบทางกายภาพแก่ยาเม็ด ถ้าขนาดการใช้ยา (dose) ต่ำ สารเพิ่มปริมาณ (diluent) จะเป็นระบุดังคุณสมบัติทางกายภาพของแกรนูล และยาเม็ด แต่ถ้าขนาดการใช้ยา (dose) สูง สารสำคัญจะมีผลมากกว่า ซึ่งในกรณีหลังการเลือกใช้สารยึดเกาะ และสารเพิ่มปริมาณอื่น จะสำคัญมากต่อการตั้งตำรับ

ข้อดีของการทำแกรนูลเปียก (wet granulation)

- เพิ่มแรงยึดเกาะ (cohesiveness) และความสามารถในการตอกอัด (compressibility) ของสารทำให้สามารถตอกอัดเป็นยาเม็ดได้ คุณสมบัติเหล่านี้ดีขึ้น เนื่องจากการเติมสารยึดเกาะเข้าไป ซึ่งจะปกคลุมผงสารทำให้เกาะติดกันเป็นกลุ่มก้อน (agglomerates) ที่เรียกว่า แกรนูล (granules)
- ยาที่มีขนาดการใช้ (dose) สูง ซึ่งมีความสามารถในการตอกอัด (compressibility) และการไหล (fluidity) ที่ไม่ดี ต้องเตรียมโดยวิธีการแกรนูลเปียก เพื่อให้มีการไหล และแรงยึดเกาะที่เหมาะสมสำหรับการตอกอัด
- ยาเม็ดที่ได้จะมีการกระจายที่ดี และมี uniform content ของสารสำคัญที่มีขนาดการใช้ต่ำ ซึ่งละลายน้ำได้ และสีที่ใช้ในตำรับ ถ้ามีการเติมสีลงไปในสารละลายของสารยึดเกาะ (binding solution) ที่ใช้ในการทำแกรนูลเปียก สิ่งนี้เป็นข้อได้เปรียบที่เห็นได้ชัดเมื่อเทียบกับวิธีการตอกตรง (direct compression) ซึ่งจะมีปัญหาเกี่ยวข้องกับ uniform content ของสารสำคัญ และเรื่องการกระจายตัวของสี
- การทำแกรนูลเปียกป้องกันการเกิดการแยกชั้น (segregation) ของสาร่าง ๆ จากการผสมที่เป็นเนื้อเดียวกันในระหว่างการดำเนินงาน (processing) การเคลื่อนย้ายถ่ายเท (transferring) และการจัดการ (handling) เพราะส่วนประกอบของแต่ละแกรนูลจะคงที่ และจะเป็นเช่นเดียวกัน หรือเกือบเช่นเดียวกันกับสารที่ผสมอยู่ในขณะที่เติมสารละลายของสารยึดเกาะ

ข้อเสียของการทำแกรนูลเปียก (wet granulation)

- ข้อเสียที่สำคัญที่สุดของการทำแกรนูลเปียก คือ ต้นทุน กระบวนการนี้สิ้นเปลืองมากทั้งแรงงาน เวลา เครื่องจักร พลังงาน และพื้นที่ อย่างไรก็ตามได้มีการปรับปรุงกระบวนการแกรนูลเปียก (wet granulation) มาโดยตลอด เพื่อลดต้นทุน การปรับปรุงเหล่านี้รวมถึงเครื่อง solid-liquid twin-

shell blend ที่มี dispersion bar ซึ่งสามารถเป็นตัวเติมสารละลายของสารยึดเกาะ ทำให้เกิดการจับกันเป็นกลุ่มก้อน (agglomerates) และมี heated jacket และ vacuum take-off เพื่อให้การทำงานให้แห้งสะดวก และรวดเร็วขึ้น และสามารถให้แกรนูล (granules) ได้อย่างสมบูรณ์

- มีปัญหาในการใช้วิธีนี้กับสารสำคัญที่ไวต่อความชื้น และความร้อน ในกรณีที่สารสำคัญไวต่อความชื้นจำเป็นต้องใช้ anhydrous solvent ในการละลายสารยึดเกาะชนิดที่ละลายได้ในตัวทำละลายนั้น สำหรับการเตรียมแกรนูล ซึ่งถ้าตัวทำละลายนั้นเป็นพิษต่อสุขภาพจำเป็นต้องมีอุปกรณ์พิเศษ เพื่อกำจัดตัวทำละลายเหล่านั้น นอกจากนั้นในระหว่างการทำแกรนูลที่มี organic solvent เป็นตัวทำละลายที่ใช้ในการทำสารละลายของสารยึดเกาะนั้น จะมีปัญหาเรื่องการระเบิดของของตู้อบ จำเป็นต้องใช้ explosion-proof equipment รวมทั้งให้มีอากาศถ่ายเทเพียงพอ และมีอุปกรณ์สำหรับการกำจัดไอของตัวทำละลายนั้น

2.4.2.2 การเตรียมโดยกระบวนการพิเศษ (special procedure)

Spray dryer

โดยวิธีนี้จะนำส่วนประกอบของตำรับ คือ สารเพิ่มปริมาณ (diluent), สารยึดเกาะ (binder), สารช่วยในการแตกตัว (disintegrant) และสารหล่อลื่น (lubricant) ไปแขวนลอย และ/หรือละลายในพาหนะ (vehicle) ที่เหมาะสม ควรจะมีของแข็งอยู่ 50-60% ของสารแขวนลอย จะทำการคนอย่างสม่ำเสมอเพื่อรักษาสภาพการกระจายตัวที่ดี ขณะเดียวกันก็จะทำการปั๊ม (pump) พริกสารผสมกึ่งเหลว (slurry) ไปยัง atomizing wheel ซึ่งจะนำสารลงไปสู่กระแสของการร้อน ความร้อนจะเป็นตัวกำจัดพาหนะของเหลว (liquid carrier) ออกไปได้เป็นของแข็งที่ตกลงมาในส่วนล่างของ dryer ในลักษณะที่เป็นแกรนูลทรงกลมที่ละเอียดมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตั้งแต่ 10-250 μm ซึ่งขนาดของแกรนูลจะขึ้นอยู่กับความเร็วของล้อ (speed of the wheel) และอัตราการไหลของการจ่าย (feed) ตอนนี้อาจจะนำสารสำคัญมาผสมกับแกรนูลเหล่านี้ ในอัตราส่วนที่อาจสูงได้ถึงหนึ่งต่อหนึ่ง และถ้าสารสำคัญคงที่ต่ออุณหภูมิ และตัวทำละลายที่ใช้อาจผสมกับสารสำคัญลงไปในส่วนผสมกึ่งเหลว (slurry) เลยก็ได้

Fluid bed dryer

มีการดัดแปลง fluid bed dryer ให้ทำหน้าที่เป็นตัวเครื่องทำแกรนูลเปียก (wet granulation) เช่นเดียวกับ spray dryer ดดยจะบรรจุสารตามตำรับที่ลดขนาดแล้วลงในภาชนะที่บรรจุที่มีแรงขนาดละเอียดอยู่ที่ส่วนล่าง แล้วเคลื่อนภาชนะบรรจุเข้าไปด้านในของ dryer กระแสของอากาศร้อนจะพัดขึ้นมาสู่ข้างบนผ่านแรง และทำให้เกิดการผสมของผงสาร จะมีการเติมสารละลาย

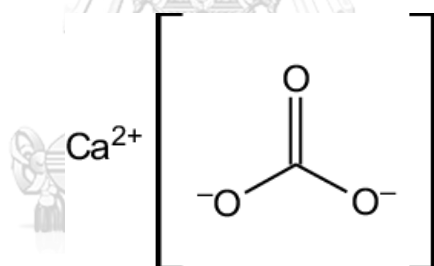
ของสารยึดเกาะจากด้านบนโดยหัวสเปรย์ (spray nozzle) ซึ่งจะกระจายตัวไปทั่วกลางผงสาร เมื่อเติมของเหลวทั้งหมดแล้วจะดำเนินการอบแห้ง (drying) ต่อไปจนกระทั่งถึงจุดยุติ (end point) ตามต้องการ ต้องมีการควบคุมอัตราเร็วของการเติมสารละลาย รวมทั้งปริมาตร และอุณหภูมิของอากาศ เพื่อที่จะให้แกรนูลที่เกิดขึ้นยังคงเป็นละอองฝอย (air borne)

2.5 สารสำคัญ (active ingredient)

หมายถึง สารประกอบ (substance, compound) หรือชีววัตถุ (biosimilar) ที่ออกฤทธิ์โดยไปทำหน้าที่ให้เกิดผลลัพธ์ตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ

2.5.1 แคลเซียมคาร์บอเนต (Calcium carbonate)

แคลเซียมคาร์บอเนต (CaCO_3) [6] คือ ชื่อตัวยาที่ไม่เป็นกรรมสิทธิ์ โดยสามารถเรียกได้ในชื่ออื่นว่า แคลไซต์ (calcite) หรืออะราโกไนต์ (aragonite) มีมวลโมเลกุล (molecular weight) 100.09 กรัม/โมล เลขทะเบียน CAS 471-34-1 และเลขสารบบสากลสำหรับวัตถุเจือปนในอาหาร (international numbering system for food additives) คือ 170 (i)



รูปที่ 3 โครงสร้างแคลเซียมคาร์บอเนต

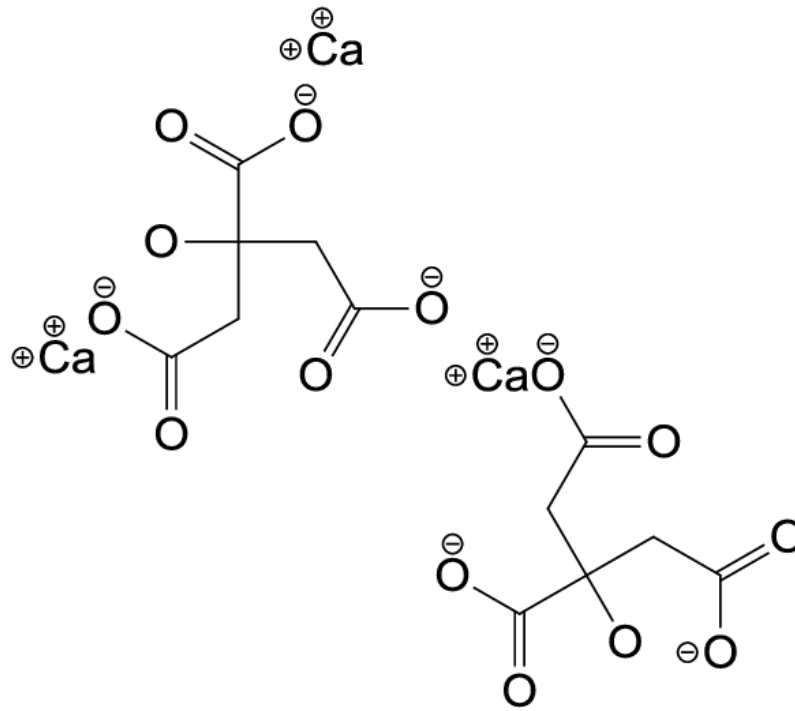
ในทะเบียนยาของเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา (United States Pharmacopeia, USP) กำหนดไว้ว่า แคลเซียมคาร์บอเนตจะต้องมีลักษณะภายนอกที่ปรากฏให้เห็นเป็นสีขาว (white) เป็นผงละเอียด (fine) และไร้กลิ่น (odorless)

ในธรรมชาติจะพบแคลเซียมคาร์บอเนตได้ในแผ่นเปลือกโลก (earth's crust) โดยปะปนอยู่ในหิน (rock) ซึ่งได้มาจากหินปูน (limestone) และปูนขาว (chalk) หรือพบเป็นตะกอน (sediments) อยู่ในมหาสมุทรมาคิดเป็นร้อยละ 10 ของตะกอนทั้งหมด

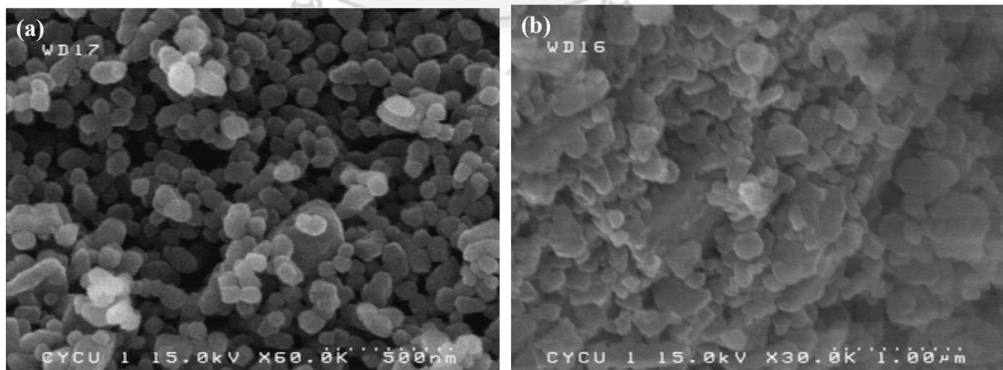
2.5.2 แคลเซียมซิเตรท (Calcium citrate)

แคลเซียมซิเตรท ($\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$) [7] เป็นเกลือแคลเซียม (calcium salt) ของกรดซิตริก (citric acid) โดยทั่วไปใช้เป็นวัตถุเจือปนอาหาร (food additive) มีมวลโมเลกุล (molecular

weight) 498.4 กรัม/โมล เลขทะเบียน CAS 813-94-5 และเลขสารบบสากลสำหรับวัตถุเจือปนในอาหาร (international numbering system for food additives) คือ 333 (iii) ลักษณะทางกายภาพเป็นผงสีขาว (white powder) ไร้กลิ่น (odorless) และสามารถละลายในน้ำได้ (soluble) [8]



รูปที่ 4 โครงสร้างของแคลเซียมซิเตรท



รูปที่ 5 ภาพถ่าย FE-SEM

(a) calcium carbonate และ (b) calcium citrate

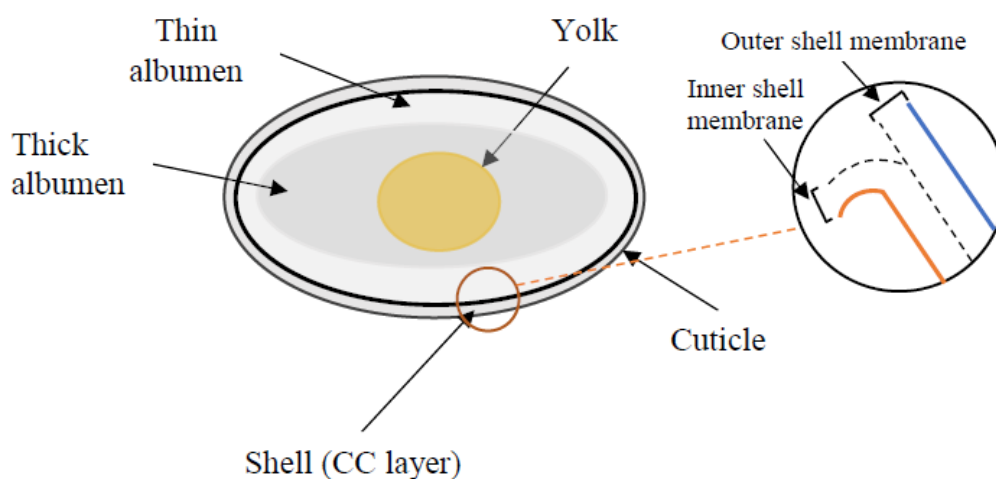
ตารางที่ 6 ร้อยละของปริมาณแคลเซียมในรูปแบบต่าง ๆ

เกลือแคลเซียม	ร้อยละของแคลเซียม
Calcium carbonate	40
Tricalcium phosphate	38
Calcium citrate	21
Calcium citrate malate	13
Calcium lactate	13

2.5.2 แคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่ (Calcium carbonate from chicken eggshell)

เปลือกไข่ไก่เป็นสารประกอบทางชีวภาพที่แข็งแรง เนื่องจากมีองค์ประกอบของแคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate) อยู่ในปริมาณที่สูงร้อยละ 92 – 95 และสารประกอบอินทรีย์อื่น ๆ ร้อยละ 5 – 7

โครงสร้างและองค์ประกอบของเปลือกไข่ไก่



รูปที่ 6 โครงสร้างของเปลือกไข่ไก่ (chicken eggshell structure)

เปลือกไข่ไก่ ประกอบด้วยชั้นต่าง ๆ ที่จัดเรียงอยู่ในโครงสร้าง ที่เป็นระเบียบเป็นอย่างดี อยู่ 3 ชั้นหลักๆ คือ เปลือกไข่ (shell), ไข่ขาว (albumen) และไข่แดง (yolk) โดยชั้นที่อยู่นอกสุดของเปลือก (cuticle) หนาประมาณ 10 – 20 ไมโครเมตร มีหน้าที่ป้องกันการสูญเสียน้ำ และแบคทีเรียได้

ในระดับหนึ่ง ซึ่งชั้นเปลือกไข่ร้อยละ 95 คือ สารประกอบหินปูนอนินทรีย์ (inorganic limestone substance) ร้อยละ 3.3 คือ โปรตีน (protein) และร้อยละ 1.6 คือ น้ำ (water) [9]

เยื่อหุ้มเปลือกไข่ไก่ (eggshell membranes) ประกอบด้วยเยื่อด้านใน และด้านนอก ที่มีความหนา 50 และ 15 ไมโครเมตร ตามลำดับ ซึ่งประกอบด้วยคอลลาเจน (collagen) กรดอะมิโน (amino acid) และกรดคาร์บอกซิลิก (carboxylic acids)

ไข่ขาว (albumen) ประกอบด้วยชั้นบาง (thin albumen) และชั้นหนา (thick albumen) ซึ่งห่อหุ้มไข่แดงเอาไว้ตรงกลาง ส่วนชั้นของไข่แดง (yolk) ประกอบด้วยโปรตีน (yellow yolk 98% และ white yolk 2%) และไขมัน

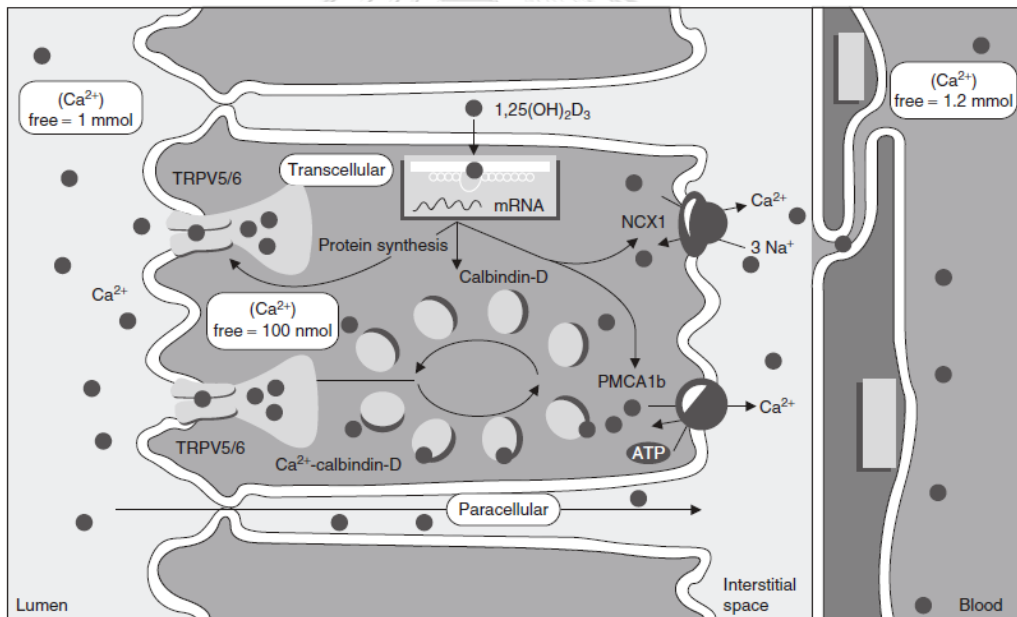
ตารางที่ 7 องค์ประกอบของเปลือกไข่ไก่ด้วยเทคนิค XRF

องค์ประกอบ	ร้อยละ
Ca	91.94
Si	4.30
Al	1.44
Na	0.53
K	0.48
F	0.42
P	0.32
Cl	0.25
Sr	0.16
Fe	0.09
Zn	0.07
Zr	0.01

2.6 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

แคลเซียม (Ca) เป็นสารที่เกิดขึ้นภายในร่างกายมนุษย์ และถูกดูดซึมเข้าสู่ภายในร่างกาย โดยระดับของแคลเซียมที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจะถูกควบคุมด้วยกลไกสภาวะสมดุลของแคลเซียม (calcium homeostatic mechanism) หลังจากที่บริโภคโดยทางช่องปาก ร้อยละ 18 – 40 ของแคลเซียมจะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็ก (small intestine) โดยวิธีแอคทีฟทรานสปอร์ต (active transport) และการแพร่แบบไม่ใช้พลังงาน (passive diffusion) ซึ่งกระบวนการดูดซึมแคลเซียมนี้จะเกิดขึ้นขึ้นอยู่กับวิตามินดี (vitamin D) โดยการขาดวิตามินดีจะส่งผลให้เกิดการดูดซึมของแคลเซียมลดลง การดูดซึมของแคลเซียมขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ขนาดของร่างกาย ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน ระดับวิตามินดี อายุ และลักษณะทางพันธุกรรม (genetic polymorphisms) [6] [10]

ปฏิกิริยาเคมีในกระเพาะอาหารของการย่อยด้วยกรดไฮโดรคลอริก [11]



รูปที่ 7 การขนส่งสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (epithelial transport)

2.7 แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของรูปแบบการปลดปล่อยยา

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ได้รับการพัฒนาขึ้นมาหลากหลายรูปแบบ โดยแต่ละรูปแบบสามารถนำไปใช้อธิบายปรากฏการณ์และวิเคราะห์ผลการทดลองการละลายของยาชนิดต่าง ๆ ได้

2.7.1 จลศาสตร์อันดับศูนย์ (zero order)

แบบจำลองจลศาสตร์การปลดปล่อยยาแบบอันดับศูนย์ ซึ่งเป็นแบบจำลองการปลดปล่อยยาในอุดมคติ โดยตัวยาจะถูกปลดปล่อยออกมาด้วยอัตราคงที่ตลอดเวลา มีสมมติฐานคือไม่ขึ้นอยู่กับรูปร่างของเม็ดยา และกลไกการถ่ายโอนตัวยาออกสู่สารละลายเป็นไปตามจลศาสตร์อันดับศูนย์

$$Q_0 - Q_t = K_0 t \quad (1)$$

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (2)$$

$$\frac{dQ_t}{dt} = K_0 \quad (3)$$

โดยที่ Q_0 คือ ปริมาณยาที่ละลายออกมาที่เวลาเริ่มต้น ($Q_0 = 0$)
 Q_t คือ ปริมาณยาที่ละลายออกมาที่เวลา (t) ใด ๆ
 K_0 คือ ค่าคงที่ของการปลดปล่อยยาแบบจลศาสตร์อันดับศูนย์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.7.2 จลศาสตร์อันดับหนึ่ง (first order)

แบบจำลองจลศาสตร์การปลดปล่อยยาแบบอันดับหนึ่ง เป็นรูปแบบการปลดปล่อยยาออกมาตามปริมาณของตัวยาที่เหลืออยู่ในเม็ดยา โดยจะลดลงแบบเอกซ์โพเนนเชียล (exponential) และเข้าใกล้ศูนย์เมื่อยาในระบบใกล้จะหมด มีสมมติฐานคือไม่ขึ้นอยู่กับรูปร่างของเม็ดยา และกลไกการถ่ายโอนตัวยาออกสู่สารละลายเป็นไปตามจลศาสตร์อันดับหนึ่ง

$$\frac{dQ_t}{dt} = -K_1 M_t \quad (4)$$

$$M_0 + Q_0 - Q_t = M_0 e^{-k_1(t-t_0)} \quad (5)$$

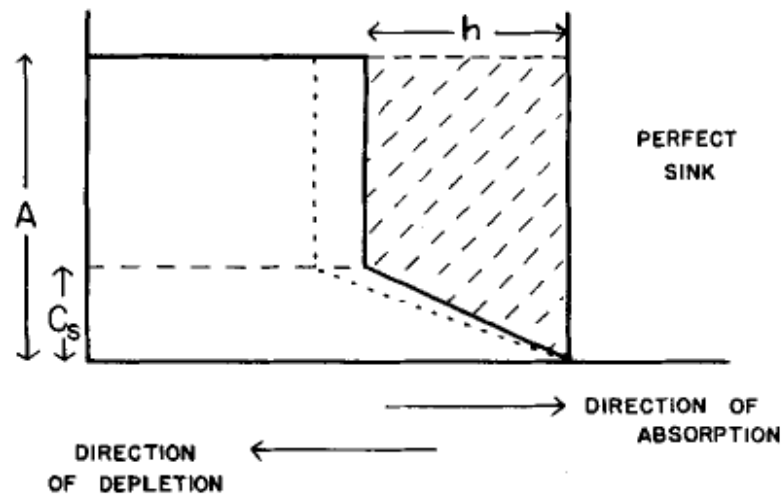
$$Q_t - Q_0 = M_0(1 - e^{-k_1(t-t_0)}) \quad (6)$$

โดยที่	Q_0	คือ ปริมาณยาที่ละลายออกมาที่เวลาเริ่มต้น ($Q_0 = 0$)
	Q_t	คือ ปริมาณยาที่ละลายออกมาที่เวลา (t) ใดๆ
	K_1	คือ ค่าคงที่ของการปลดปล่อยยาแบบจลศาสตร์อันดับหนึ่ง
	M_t	คือ มวลของตัวยาในเม็ดยาที่เวลา (t) ใดๆ
	M_0	คือ มวลของตัวยาในเม็ดยาที่เวลาเริ่มต้น

2.7.3 สมการฮิกูชิ (higuchi model)

เป็นสมการที่ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้อธิบายกลไกการปลดปล่อยอนุภาคของตัวยาออกจากเมทริกซ์ในสารละลายด้วยการแพร่ออกจากเม็ดยา [12] มีสมมติฐาน คือ

- อนุภาคของตัวยาแพร่กระจายอยู่ในเม็ดยาอย่างสม่ำเสมอ
- อนุภาคของตัวอย่างถูกปลดปล่อยออกมาโดยการแพร่ในตัวทำละลาย
- ความเข้มข้นเริ่มต้นในเม็ดยาสูงกว่าความเข้มข้นที่ผิวหน้าเม็ดยา
- การแพร่ของยาเกิดขึ้นเพียงทิศทางเดียว (ไม่มีผลของขอบเม็ดยา)
- อนุภาคของตัวยาเล็กกว่าความหนาของเม็ดยา
- ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ของตัวยาเป็นค่าคงที่
- สารละลายมีสภาวะ perfect sink condition



รูปที่ 8 แบบจำลองการปลดปล่อยยาของสมการฮิกูชิ

จากสมการ Fick's Law (overall mass balance)

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{ADC_s}{h}$$

(7)

- โดยที่
- A = พื้นที่ผิวของ ointment
 - C_s = ความเข้มข้นของตัวยาที่ผิวของชั้น ointment
 - C_{ini} = ความเข้มข้นของตัวยาตอนเริ่มต้นในชั้น ointment
 - h = ความหนาของชั้น diffusion layer ในชั้น ointment
 - dh = ความหนาของชั้น diffusion layer ที่ลดลง
 - D = Diffusion coefficient in the diffusion layer
 - ρ = ความหนาแน่นของเม็ดยา (drug's density)

จากสมการที่ (1) สามารถหาค่าปริมาณของยาที่ปลดปล่อยออกมาจากเม็ดยาได้ดังนี้ [13]

$$dQ_t = (Q_t + dQ_t) - Q_t$$

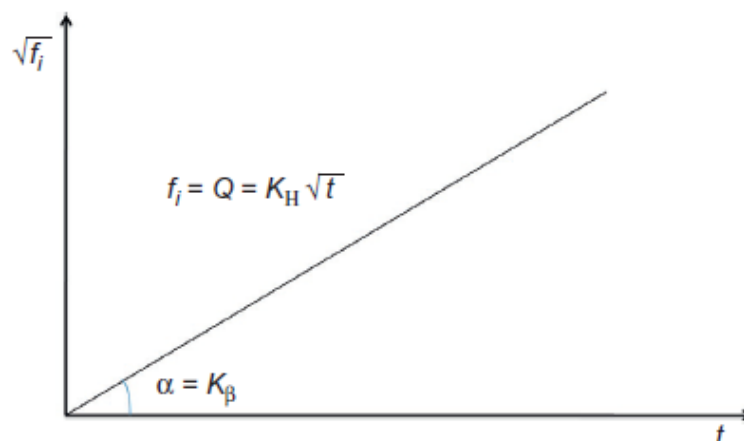
(8)

$$dQ_t = A \left[(C_{ini}(h+dh) - \frac{1}{2}C_s(dh+h)) \right] - A \left[C_{ini}h - \frac{1}{2}C_s h \right]$$

(9)

$$Q_t - Q_0 = k_H(t - t_0)^{1/2}$$

(10)



รูปที่ 9 Square root of fraction of active agent released

2.7.3 สมการคอสเมเยอร์ - เพบพาส (Korsmeyer - Peppas Model)

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของสมการคอสเมเยอร์ - เพบพาส เป็นสมการการปลดปล่อยยาออกจากระบบพอลิเมอร์แบบกึ่งทฤษฎี (semi - empirical model) มีสมมุติฐาน คือ เกิด Perfect sink condition, เกิดการปลดปล่อยยาใน 1 ทิศทาง และเศษส่วนความยาวต่อความหนาแน่นมีค่าอย่างน้อย 10 โดยคอสเมเยอร์ - เพบพาส จึงเสนอสมการดังนี้ [14]

$$\frac{Q_t - Q_0}{Q_\infty - Q_0} = k_{kp}(t - t_0)^n$$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(11)

เมื่อแก้สมการเอกซ์โพเนนเชียลสมการ (11) จะได้

$$\log \frac{Q_t - Q_0}{Q_\infty - Q_0} = n \log (t - t_0) + \log k_{kp}$$

(12)

โดยที่ k_{kp} = ค่าคงที่อัตราการปลดปล่อยแบบ Korsmeyer - Peppas (Korsmeyer - Peppas release rate constant) มีหน่วยเป็น t^{-n}

n = Release exponent ที่บอกถึงกลไกของการปลดปล่อย โดยค่า n มีลักษณะการปลดปล่อยยาขึ้นกับรูปร่างของเม็ดยา แสดงดังตารางที่ 7

ตารางที่ 8 เลขยกกำลังของสมการคอสมเมเยอร์ - เพบพาส กับกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบ
ควบคุมการนำส่งยาที่มีรูปทรงเรขาคณิตที่แตกต่างกัน

เลขยกกำลัง (n)			กลไกการปลดปล่อยยา
แผ่นฟิล์ม	ทรงกระบอก	ทรงกลม	
0.50	0.45	0.43	Fickian diffusion
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Anomalous transport
1.00	0.89	0.85	Case -II transport

จากสมการ 12 เมื่อสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง $\log \frac{Q_t - Q_0}{Q_\infty - Q_0}$ และ $\log (t - t_0)$ จะได้
เป็นเส้นตรง โดยความชันมีค่าเท่ากับ n และจุดตัด คือ $\log k_p$



งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ศศิพิมพ์ สารธนะ (2560) [14] งานวิจัยนี้ได้นำเสนอการปรับปรุงแบบจำลอง 5 แบบ ได้แก่ สมการจลศาสตร์อันดับศูนย์ (zero order) สมการจลศาสตร์อันดับหนึ่ง (first order) สมการฮิกซอล - คลอเวล (hixson - crowell) สมการฮิกูชิ (higuchi) และสมการคอสเมเยอร์ - เพปพาส (korsmeyer - peppas) ให้มีรูปแบบและตัวแปรที่สม่ำเสมอและสอดคล้องกัน และได้นำเสนอการทั้ง 5 แบบไปฟิตข้อมูลการละลายของยา 3 ชนิดได้แก่ ยาไดโคลฟีแนคโซเดียม (diclofenac sodium) ยาโซเดียมวาลโพรเอท (sodium valproate) และยาติลโทอะเซมไฮโดรคลอไรด์ (diltiazem HCl) พบว่าควรแบ่งข้อมูลการละลายออกเป็นช่วงๆ ให้สอดคล้องกับสภาวะของการทำละลาย คือ ช่วงที่ 1 วิเคราะห์ผลการทดลองตั้งแต่เวลาที่ 0 - 2 ชั่วโมง ที่มีการทดสอบการละลายในสารละลายส่วนกลางที่เป็นกรด pH 1.2 (จำลองเสมือนการละลายของยาในกระเพาะอาหาร) และช่วงที่ 2 วิเคราะห์ผลการทดลองตั้งแต่เวลาที่ 2 ชั่วโมง จนกระทั่งตัวยาสำคัญละลายหมด ซึ่งมีการทดสอบการละลายในสารละลายส่วนกลางที่เป็นฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 (จำลองเสมือนการละลายของยาในลำไส้) เพื่อให้เห็นรูปแบบการละลายของยาในแต่ละช่วงที่ชัดเจนกว่าการวิเคราะห์ผลการทดลอง ตั้งแต่เวลาที่ 0 ชั่วโมง จนกระทั่งตัวยาสำคัญละลายหมด

จักรกฤษณ์ แยมเกตุ (2541) [3] งานวิจัยนี้ได้ศึกษาถึงผลของประเภทและของอัตราส่วนผสมของสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรงที่มีต่อสมบัติการไหลของผงผสม โดยใช้เครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผง (powder characteristic tester) ในการประเมินค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะลักขององค์ประกอบเดี่ยวและของผงผสม 2, 3 และ 4 องค์ประกอบตามหลักการของคาร์ร วัตฤติบที่ใช้ในการศึกษาประกอบด้วยผงยาพาราเซตามอล และสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรงประเภทต่างๆ ได้แก่ starch-1500, tablettose, avicel PH-101, ceolus KG-801 และทัลค์ จากนั้นได้ทำการคัดเลือกผงผสม 4 องค์ประกอบ ในสูตรที่สนใจ 6 สูตร จากจำนวนทั้งหมด 28 สูตร นำมาทำการทดลองตอกเม็ดยา โดยผสม 0.5% แมกนีเซียมสเตียเรต ลงไปเพื่อใช้เป็นสารหล่อลื่น จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า ปัจจัยหลักที่มีผลต่อสมบัติการไหลของผงผสมคือ อัตราส่วนผสมโดยผงผสมส่วนใหญ่จะมีค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะลักอยู่ในระหว่างค่าเดิมของสารเดี่ยวที่นำมาผสม และพบว่าพาราเซตามอลซึ่งมีค่าความเกาะกันสูงจะมีอิทธิพลต่อสมบัติการไหลของผงผสมมากกว่าองค์ประกอบชนิดอื่น นอกจากนี้ยังพบว่า การเติมทัลค์ลงไปเป็นปริมาณต่ำๆ (3-20%) จะช่วยทำให้ผงผสมมีสมบัติการไหลดีขึ้นเนื่องจากอนุภาคของทัลค์จะเข้าไปเกาะที่ผิวของอนุภาคชนิดอื่น ผงผสมที่มีค่าดัชนีการไหลสูงจะมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ของน้ำหนักเม็ดยาและของความหนาของเม็ดยาดำ ส่วน

สมบัติทางกายภาพอื่นๆ ของเม็ดยาพบว่าจะขึ้นกับประเภทของสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรง โดยที่สูตรที่มี starch-1500 จะให้เม็ดยาที่มีความแข็งมากกว่า ความกร่อนน้อยกว่า แต่มีเวลาในการแตกตัวเร็วกว่าสูตรที่มี tablettose ในขณะที่สูตรที่มี ceolus KG-801 จะให้เม็ดยาที่มีความแข็งมากกว่า ความกร่อนน้อยกว่า และมีเวลาในการแตกตัวนานกว่าสูตรที่มี avicel PH-101 นอกจากนี้ยังพบว่าสูตรที่เหมาะสมที่สุดในการนำไปผลิตเม็ดยาจริงคือ สูตร paracetamol : Starch-1500 : avicel PH-101 : talc ที่อัตราส่วนผสม 3:1:1:3%

Veronika Hagelstein, Karl G. Wagner, et al. (2018) [15] งานวิจัยนี้ได้อธิบายการศึกษาวิธีการตอกเม็ด tricalcium citrate (TCC) สำหรับวิธีการตอกตรง (direct compression, DC) และวิธีการทำแกรนูลแห้ง (dry granulation, DG) จากการศึกษาพบว่า TCC เป็นผงที่มีคุณสมบัติการไหลที่ดี มีความแข็งแรงเชิงกลสูงถึง 11 MPa เมื่อมีค่าสัดส่วนของของแข็งเฉพาะที่ 0.85 ที่แรงดันอัด 400 MPa โดยใช้เวลาในการแตกตัวสั้นมาก และเมื่อ TCC ได้รับแรงตอกอัดเพียงเล็กน้อยอีกครั้ง จะมีการสูญเสียค่าความแข็งแรงดึง (tensile strength) 1-2 MPa ซึ่งเป็นผลมาจากการทำแกรนูลโดยเครื่อง roller compaction

Amit Sarker, et al. (2559) [16] งานวิจัยนี้ได้ศึกษาการทำยาแคลเซียมผสมวิตามิน D3 ชนิดเม็ด โดยวิธีการทำแกรนูลเปียก จากการทดลองพบว่าเม็ดยามีความยาว 19.4 mm กว้าง 9.2 mm และหนา 5.9 mm ความแข็งแรง และความกร่อนของเม็ดยาเป็นไปตามมาตรฐานยาสากล เวลาในการแตกตัวของเม็ดยา 5 นาที ในเม็ดยาประกอบด้วยวิตามิน D3 (cholecalciferol) 202.4 IU ด้วยวิธี HPLC และแคลเซียม (Ca) 497.07 mg ด้วยวิธี titrimetric method

บทที่ 3

อุปกรณ์ เคมีภัณฑ์ และวิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 เครื่องมือ และอุปกรณ์

- 3.1.1 Single Punch Tablet Machine, model TDP-5, China
- 3.1.2 Analytical weighing balance, model PA413, USA
- 3.1.3 Hardness Tablet Tester MONSANTO, Thailand
- 3.1.4 Fraction Collector and Dissolution System, model SOTAX, Switzerland
- 3.1.5 Cubic mixer, model SCM-5, India
- 3.1.6 Atomic Absorption Spectrophotometer, Model ICE 3500, USA
- 3.1.7 Hot air oven, TPS, Thailand
- 3.1.8. Friability tester, model PTF-10E, Germany
- 3.1.9. Field Emission Scanning Electron Microscope model: JEOL JSM7800F,
JAPAN
- 3.1.10. X-ray Diffraction, Bruker AXS model D8 Advance, Germany
- 3.1.11. Vernier Caliper 0-150 mm, China
- 3.1.12. 10L High Shear Mixer Pilot Scale, RMG-10L, China

3.2 สารเคมี

- 3.2.1 Calcium carbonate
- 3.2.2 Calcium citrate
- 3.2.3 Lactose monohydrate
- 3.2.4 Hydroxypropyl methylcellulose, HPMC E15
- 3.2.5 Copovidone
- 3.2.6 Sodium starch glycolate
- 3.2.7 Magnesium stearate
- 3.2.8 Colloidal silicon dioxide
- 3.2.9 Eggshell
- 3.2.10 Ethyl alcohol 99.8%

3.3 การตั้งสูตรตำรับสำหรับแคลเซียมชนิดเม็ดด้วยวิธีการตอกโดยตรง (direct compression tableting)

ซึ่งสารเคมีทุกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับตามปริมาณที่คำนวณได้จากตารางที่ 9 ด้วยเครื่องชั่งละเอียด ผสมสารทุกตัวให้เข้ากันด้วยเครื่องผสมควิบิก โดยใช้เทคนิค geometric dilution เป็นเวลา 15 นาที ยกเว้นสารป้องกันการติดหน้าสาก และสารช่วยไหล หลังจากทีผสมสารเข้ากันแล้วนำสารป้องกันการติดหน้าสาก และสารช่วยไหล ใส่ผสมเข้าไปในเครื่องผสมควิบิกอีกครั้งเป็นขั้นตอนสุดท้ายในการผสมสาร เป็นเวลา 6 นาที โดยไม่ควรใช้เวลาในการผสมในขั้นตอนนี้เวลานานเกินไปเพราะอาจจะส่งผลต่อคุณสมบัติของเม็ดได้ นำสารผสมที่ได้มาตอกอัดขึ้นรูปเม็ดด้วยเครื่องตอกเม็ดแบบสากเดี่ยว โดยปรับระดับความแข็งให้เหมาะสม และปรับน้ำหนักเม็ดให้ได้ขนาด 1.6 กรัม

ตารางที่ 9 สูตรตำรับแคลเซียม

วัตถุดิบ	สูตรตำรับ					
	F01	F02	F03	F1	F2	F3
Calcium carbonate	70	70	0	35	35	0
Calcium citrate	0	0	0	35	35	35
Calcium carbonate from eggshell	0	0	70	0	0	35
Magnesium stearate	1	1	1	1	1	1
Colloidal silicon dioxide	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Copovidone	3	3	3	3	3	3
Sodium starch glycolate	5	5	5	5	5	5
Hydroxypropyl methylcellulose	10.25	6.83	6.83	10.25	6.83	6.83
Lactose monohydrate	10.25	13.67	13.67	10.25	13.67	13.67
รวม	100	100	100	100	100	100

3.4 การเตรียมแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่

นำเปลือกไข่ไก่มาล้างสิ่งสกปรก และล้างให้สะอาดด้วยน้ำกลั่น (DI water) จำนวน 2 ครั้ง นำมาล้างครั้งสุดท้ายด้วย 99.8% ethyl alcohol เพื่อกำจัดเชื้อแบคทีเรีย และนำไปต้มเพื่อกำจัดโปรตีนส่วนที่ยังติดที่เปลือกไข่ไก่ด้วยอุณหภูมิ 80°C จากนั้นนำไปอบแห้งด้วยตู้อบลมร้อน (hot air

oven) ที่อุณหภูมิ 60°C จำนวน 2 ชั่วโมง เมื่อแห้งแล้วนำไปบดลดขนาด โดยคัดขนาดของผงด้วยตะแกรงร่อน ขนาด 100 mesh และนำไปเก็บไว้ในโถ่ดูดความชื้น

3.5 การตรวจสอบโครงสร้างผลึกและสัณฐานวิทยา

นำผงแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยา (USP) และผงแคลเซียมคาร์บอเนตที่ได้จากเปลือกไข่ไก่มาศึกษาโครงสร้างผลึกโดยใช้ X-ray diffractometer (Bruker AXS, D8 Advance) 2θ อยู่ในช่วง 5-70° scan step 0.02° scan speed 0.5 s/step accelerating voltage 40 kV 40 mA และการตรวจสอบสัณฐานวิทยาโดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Field Emission Scanning Electron Microscope, FE-SEM) model: JEOL JSM7800F, JAPAN ที่ 20 kV ตัวอย่างจะถูกเคลือบด้วยทองเพื่อเพิ่ม contrast และช่วยป้องกันการถูกทำลายตัวอย่างจากลำอิเล็กตรอน

3.6 การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา

3.6.1 การทดสอบความแข็งของเม็ดยา (tablet hardness test) ทำการสุ่มตัวอย่างจากสูตรตำรับมาอย่างละ 6 เม็ด จากนั้นนำไปวัดความแข็งของเม็ดยาด้วยเครื่องวัดความแข็งของเม็ดยาแบบมอนแซนโต

3.6.2 ทดสอบแปรปรวนของน้ำหนัก (weight variation) ทำการสุ่มตัวอย่างจากสูตรตำรับมาอย่างละ 20 เม็ด จากนั้นนำไปชั่งน้ำหนักเม็ดยาในแต่ละเม็ดยา หาค่าน้ำหนักเฉลี่ยของเม็ดยา น้ำหนักสูงสุด น้ำหนักต่ำสุดของเม็ดยา

3.6.3 การทดสอบความหนาของเม็ดยา (tablet thickness test) ทำการสุ่มตัวอย่างจากสูตรตำรับมาอย่างละ 6 เม็ด จากนั้นนำไปวัดความหนาของเม็ดยาด้วยเครื่องคาลิเปอร์

3.6.4 การทดสอบความกร่อนของเม็ดยา (friability test) ทำการสุ่มตัวอย่างจากสูตรตำรับมาอย่างละ 10 เม็ด จากนั้นนำไปวัดความกร่อนด้วยเครื่องทดสอบความกร่อนของเม็ดยา

3.7 การวิเคราะห์หาปริมาณแคลเซียมด้วยเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโตรมิเตอร์

เตรียมสารละลายมาตรฐานแคลเซียม ให้มีความเข้มข้น 5, 10, 15, 20 และ 25 มิลลิกรัมต่อลิตร จากการเจือจางจากสารละลายมาตรฐานแคลเซียม เข้มข้น 25 มิลลิกรัมต่อลิตร จากนั้นนำสารละลายมาตรฐานไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 422.7 นาโนเมตร ด้วยเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโตรมิเตอร์ และสร้างกราฟมาตรฐานของสารละลายแคลเซียม

นำสารละลายตัวอย่างไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 422.7 นาโนเมตร ด้วยเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโตรมิเตอร์ และนำค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายตัวอย่างไปเทียบหาปริมาณแคลเซียมจากกราฟมาตรฐานของสารละลายแคลเซียม

3.8 การศึกษาการปลดปล่อยยาในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก (in-vitro drug release study)

วิธีวิเคราะห์ตามหัวข้อ <711> Dissolution United States Pharmacopoeia 40 (USP)

Medium: Phosphate buffer 0.05M pH 6.8

Apparatus 2: 50 rpm

Temperature: 37.0 ± 0.5 °C.

Time: 0, 10, 20, 30, 60, 90, 120 นาที

การเตรียมสารละลาย Phosphate buffer 0.1M pH 6.8

เตรียมโดยการผสมสารละลาย A และ B และปรับปริมาตรเป็น 1 ลิตร โดยเตรียมสารละลาย A: 1M Potassium dihydrogenphosphate (KH_2PO_4) จำนวน 136.086 กรัม ในน้ำกลั่น 1 ลิตร และสารละลาย B: 1M Dipotassium hydrogen orthophosphate (K_2HPO_4) จำนวน 174.176 กรัม ในน้ำกลั่น 1 ลิตร

ตารางที่ 10 การเตรียมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์

ปรับปริมาตรเป็น 1 ลิตร		
0.05M Phosphate Buffer (25°C)		
pH	สารละลาย A (mL)	สารละลาย B (mL)
6.8	26.5	23.5

วิธีการทดสอบ

เติมสารละลาย Phosphate buffer 0.05M pH 6.8 ลงในแต่ละ vessel ปริมาตร 900 มิลลิลิตร ใส่เม็ดยาลงไปแต่ละ vessel ดูปrobeตัวอย่างสารละลายเมื่อถึงเวลาที่กำหนด และเติมตัวกลางสารละลายทดแทนในปริมาตรเดียวกัน นำสารละลายที่ได้ไปกรองด้วยไส้กรองขนาด 2.7 ไมครอน จากนั้นนำสารละลายไปวิเคราะห์หาปริมาณแคลเซียมด้วยเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโตรมิเตอร์ เพื่อศึกษาร้อยละของการละลายของสารสำคัญ

3.9 การศึกษาการขยายการผลิต

ซังสารเคมีทุกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับตามปริมาณที่คำนวณได้จากตารางที่ 11 ด้วยเครื่องชั่งละเอียด ผสมสารทุกตัวให้เข้ากันด้วยเครื่องผสมความเร็วสูง โดยใช้เทคนิค geometric dilution เป็นเวลา 15 นาที ยกเว้นสารป้องกันการติดหน้าสาก และสารช่วยไหล หลังจากทีผสมสารเข้ากันแล้วนำสารป้องกันการติดหน้าสาก และสารช่วยไหล ใส่ผสมเข้าไปในเครื่องผสมคิวบิกอีกครั้งเป็นขั้นตอนสุดท้ายในการผสมสาร เป็นเวลา 6 นาที โดยไม่ควรใช้เวลาในการผสมในขั้นตอนนี้เวลานานเกินไป เพราะอาจจะส่งผลต่อคุณสมบัติของเม็ดได้ นำสารผสมที่ได้มาตอกอัดขึ้นรูปเม็ดด้วยเครื่องตอกเม็ดแบบสากเดี่ยว โดยปรับระดับความแข็งให้เหมาะสม และปรับน้ำหนักเม็ดให้ได้ขนาด 1.6 กรัม

ตารางที่ 11 สูตรตำรับที่มีการขยายขนาดการผลิต

วัตถุดิบ	สูตรตำรับ			
	FC02	FC02-5kg	F2	F2-5kg
Calcium carbonate	70	3.50	35	1.75
Calcium citrate	0	0	35	1.75
Magnesium stearate	1	0.05	1	0.05
Colloidal silicon dioxide	0.5	0.03	0.5	0.03
Copovidone	3	0.15	3	0.15
Sodium starch glycolate	5	0.25	5	0.25
HPMC	6.83	0.51	6.83	0.51
Lactose monohydrate	13.67	0.51	13.67	0.51
รวม	100	5.00	100	5.00

บทที่ 4

ผลการทดลอง

4.1 การเตรียมแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่



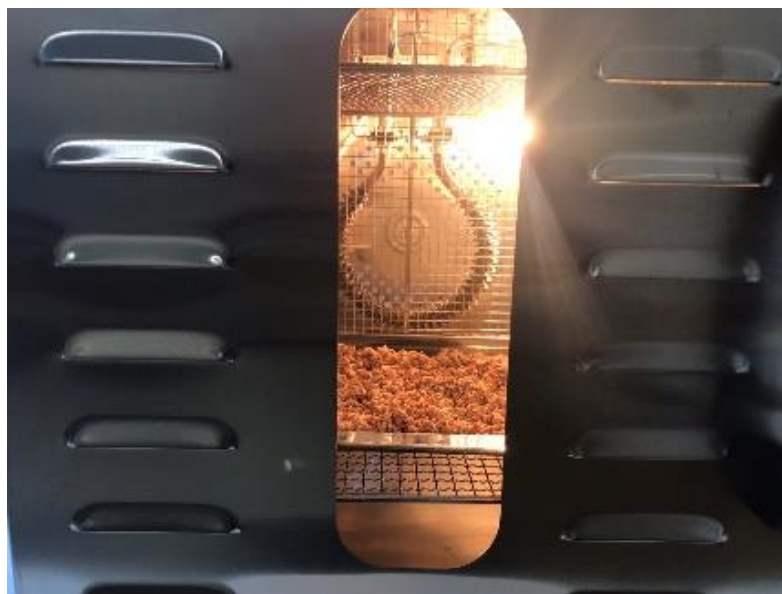
รูปที่ 10 เปลือกไข่ไก่จากแหล่งชุมชน

เมื่อนำเปลือกไข่ไก่ที่ได้จากท้องตลาดมาทำการล้างทำความสะอาดด้วยน้ำด้วยน้ำ DI และฆ่าเชื้อแบคทีเรียด้วยการล้างด้วย 99.8% เอทิลแอลกอฮอล์



รูปที่ 11 การต้มเปลือกไข่ไก่ อุณหภูมิ 80°C

ทำการลดปริมาณโปรตีนที่ยังเกาะติดอยู่กับบริเวณผิวของเปลือกไข่ไก่ด้วยการให้ความร้อนด้วยน้ำที่อุณหภูมิ 80°C จำนวน 3 ชั่วโมง



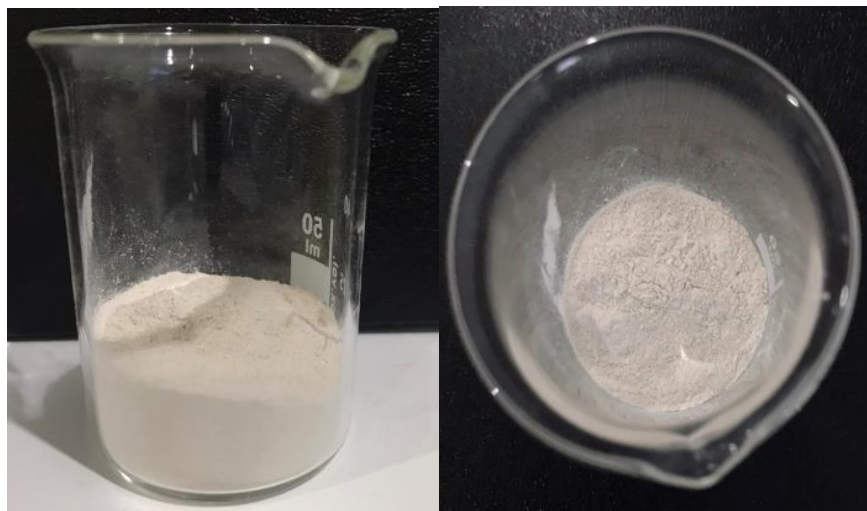
รูปที่ 12 การอบแห้งเปลือกไข่ไก่

นำตัวอย่างที่ได้มาอบแห้งด้วยตู้อบลมร้อน (hot air oven) ที่อุณหภูมิ 60°C จำนวน 3 ชั่วโมง เมื่อเปลือกไข่ไก่แห้งเรียบร้อยแล้วนำไปบดเพื่อลดขนาด



รูปที่ 13 การคัดขนาดของผงเปลือกไข่

ทำการคัดขนาดของผงเปลือกไข่ไก่ที่ผ่านการบดมาแล้วด้วยตะแกรงมาตรฐาน (standard sieve) ขนาด 100 mesh หรือ เส้นผ่านศูนย์กลาง 0.154 m



รูปที่ 14 ผงแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่

นำผงเปลือกไข่ไก่ (แคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่) ที่ได้ไปเก็บไว้ใถ่ตู้ดูดความชื้น (desiccator) เพื่อป้องกันจากความชื้นก่อนนำไปทดลองต่อไป

4.2 การวิเคราะห์หาปริมาณแคลเซียมด้วยเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโทรมิเตอร์

สภาวะที่ใช้ในการทำงานของเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโทรมิเตอร์ แสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 พารามิเตอร์ในการวิเคราะห์ด้วยเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโทรมิเตอร์

Atomic Absorption Spectrophotometer, Thermo Scientific model iCE 3500

Spectrometer Parameter Flame Parameter

Element: Ca

Flame type: Air-C₂H₂

Measurement mode: Absorbance

Fuel Flow: 1.4 L/min

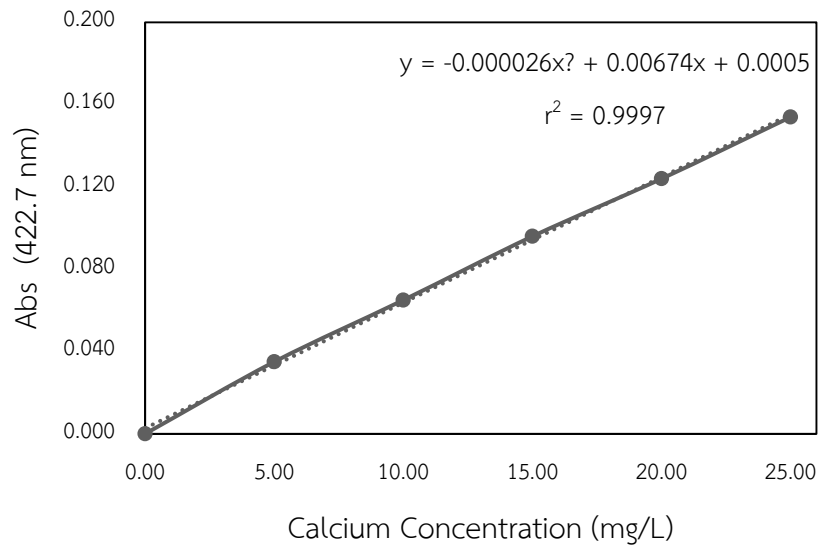
Wavelength: 422.7 nm

Nebulizer uptake: 4 sec

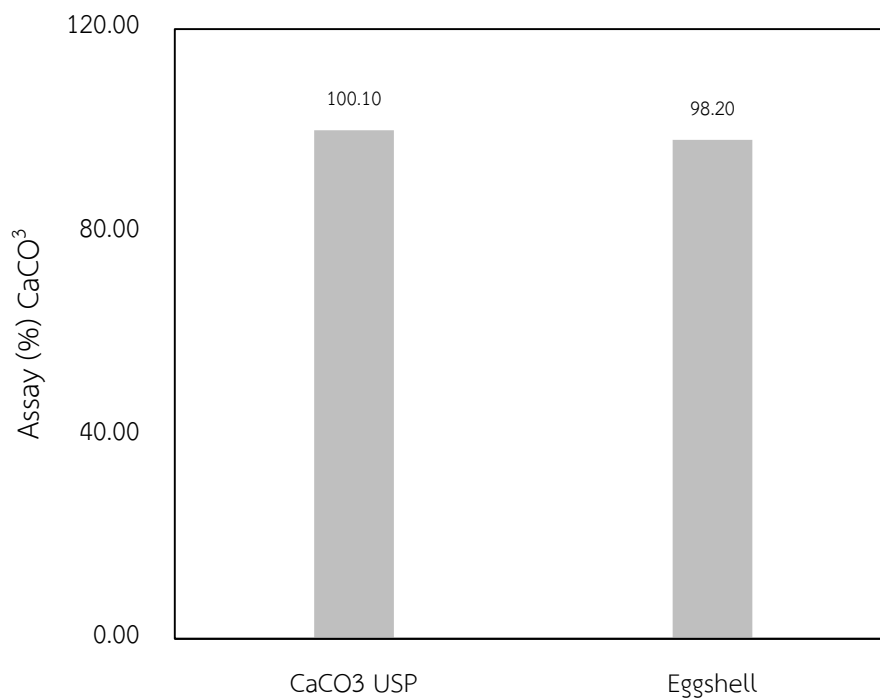
Bandpass: 0.5 nm

Burner Height: 10.7 mm

Lamp current: 100%



รูปที่ 15 กราฟมาตรฐานของสารละลายแคลเซียม



รูปที่ 16 การเปรียบเทียบร้อยละความบริสุทธิ์ของชนิดแหล่งแคลเซียมคาร์บอเนต

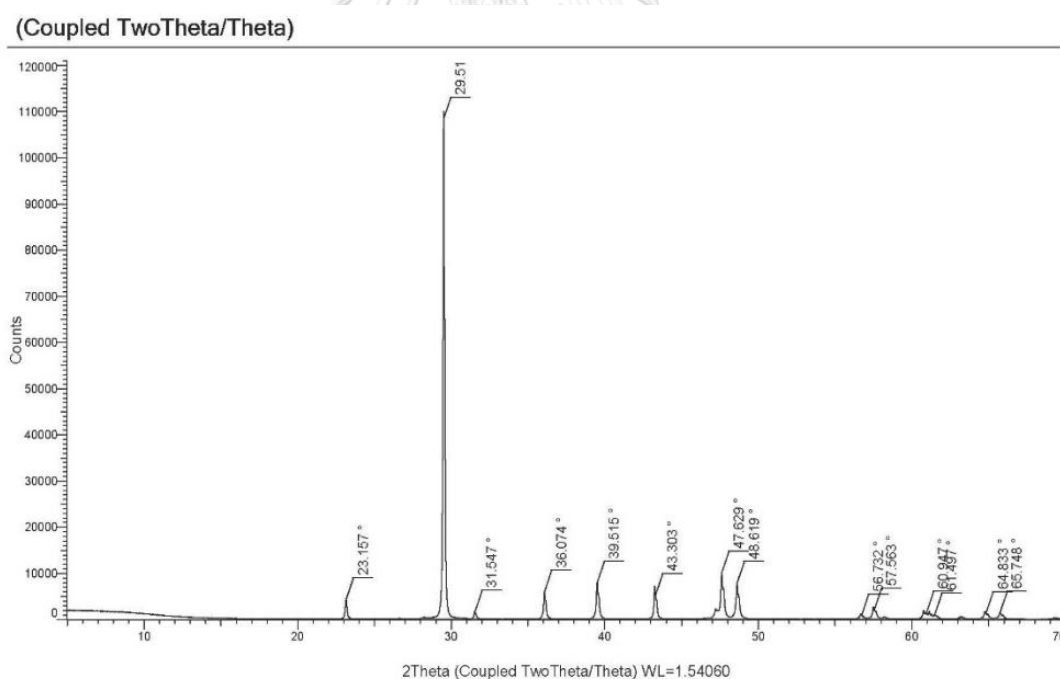
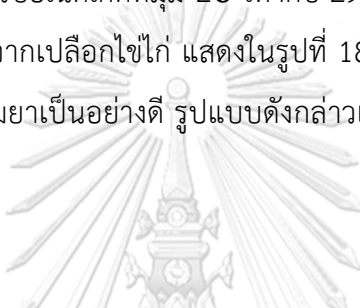
จากการวิเคราะห์หาปริมาณแคลเซียมคาร์บอเนตในเปลือกไข่ไก่เทียบกับแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยา ด้วยเครื่องอะตอมมิคส์แอบซอร์พชันสเปกโตรมิเตอร์ โดยเทียบกับกราฟมาตรฐานของสารละลายแคลเซียม ดังแสดงในรูปที่ 15 ได้ผลการวิเคราะห์ดังแสดงในรูปที่ 16 พบว่า แคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยามีความบริสุทธิ์ (assay) มากกว่าแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่ คือ ร้อยละ 100.10 (คิดเป็นร้อยละ 40.04 ของธาตุแคลเซียม) และร้อยละ

ละ 98.20 (คิดเป็นร้อยละ 39.20 ของธาตุแคลเซียม) ตามลำดับ ซึ่งส่วนที่เหลืออาจเป็นเมทริกซ์ของโปรตีนที่ยังคงเหลือจากการสลายโปรตีนด้วยความร้อนในขั้นตอนการต้ม และแร่ธาตุอื่นๆ

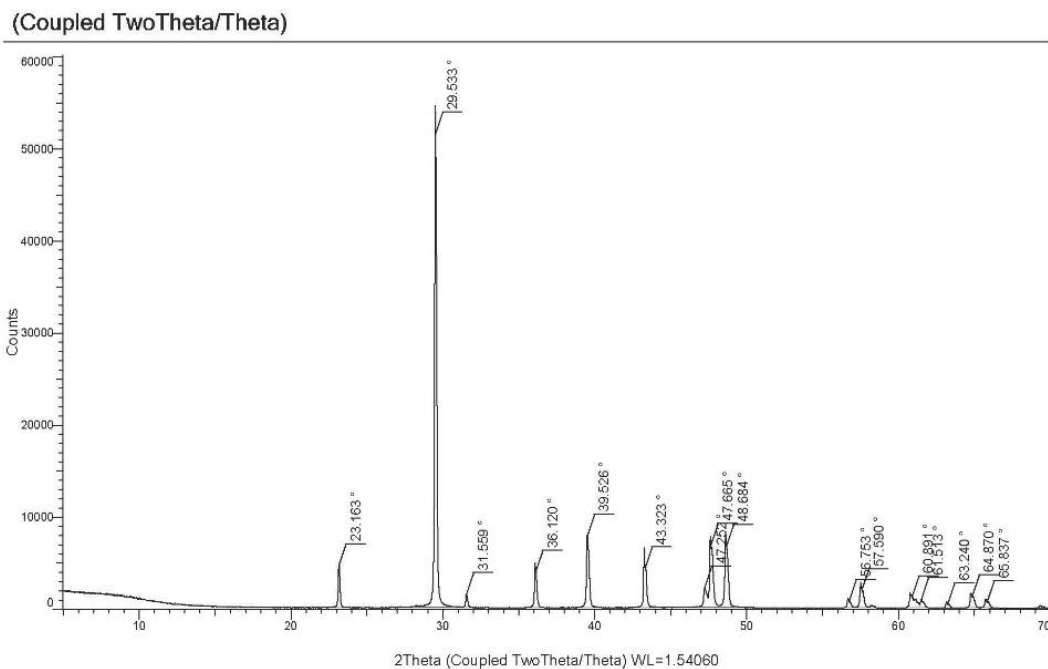
4.3 การตรวจสอบโครงสร้างผลึกและสัณฐานวิทยา

4.3.1 โครงสร้างผลึกของแคลเซียมคาร์บอเนต

ทำการวิเคราะห์โครงสร้างผลึกของผงแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่ และแคลเซียมคาร์บอเนต (CaCO₃) เกรดอุตสาหกรรมยา ได้ผลของแบบการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ แสดงในรูปที่ 17 พีคสูงสุดของแคลเซียมคาร์บอเนตเกิดที่มุม 2θ เท่ากับ 29.5° รูปแบบการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ของผงแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่ แสดงในรูปที่ 18 สอดคล้องกับรูปแบบของแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยาเป็นอย่างดี รูปแบบดังกล่าวแสดงถึงคุณลักษณะของแคลไซต์ซึ่งมีโครงสร้างเป็นรอมโบฮีดรอล



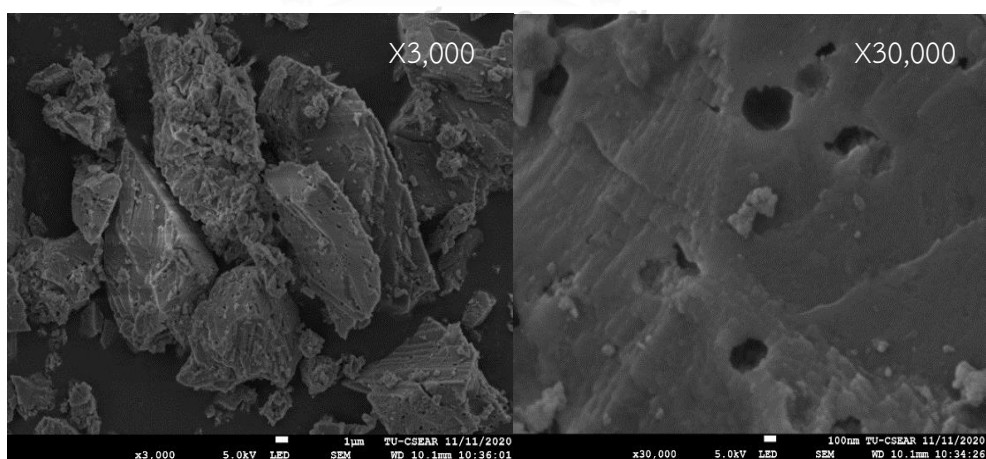
รูปที่ 17 กราฟขององศาการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์และความเข้มสัญญาณของแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยา



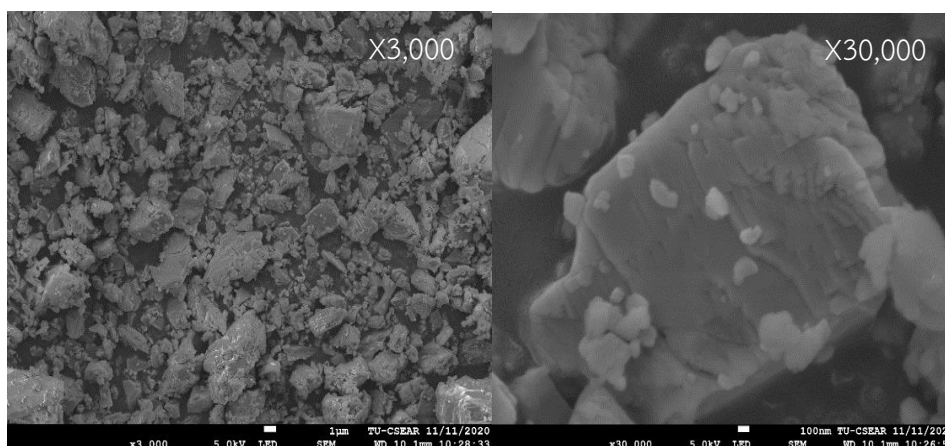
รูปที่ 18 กราฟขององศาการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์และความเข้มสัญญาณ
ของแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่

4.3.2 สันฐานวิทยาของของแคลเซียมคาร์บอเนต

ทำการวิเคราะห์พื้นผิวด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope) ของผงแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยา และแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่ แสดงในรูปที่ 19 และ 20 ตามลำดับ



รูปที่ 19 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดของแคลเซียมคาร์บอเนต
จากเปลือกไข่ไก่



รูปที่ 20 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดของแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยา

จากรูปที่ 19 ที่กำลังขยาย 30,000 เท่า จะเห็นได้ว่า สัณฐานวิทยาของผงแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่เป็นสัณฐานวิทยาเฉพาะของแคลไซต์ซึ่งเป็นทรงลูกบาศก์ที่มีขอบเหลี่ยมชัดเจน และพื้นผิวเรียบ อย่างไรก็ตามขอบเหลี่ยมของอนุภาคผงแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่จะไม่คมชัดมากนัก แต่ผิวเรียบเท่ากับของแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยา (รูปที่20) นอกจากนี้แล้วพื้นผิวของแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่ถูกปกคลุมด้วยชั้นบาง ที่มีรูพรุน ชั้นบางๆ นี้อาจเป็นเมทริกซ์โปรตีนที่เหลือจากขั้นตอนการบดลดขนาด

4.4 การศึกษาการเป็นสารช่วยตอกเม็ดโดยตรง (direct compression vehicle)

จากการศึกษาสูตรตำรับของเม็ดเปล่า (blank tablet) ที่ตัวสารสำคัญประกอบด้วยสารช่วยตอกเม็ดเพียงอย่างเดียว โดยทำการแปรผันสารช่วยตอกเม็ด จำนวน 3 ชนิด คือ Microcrystalline celluloses PH 102 , Lactose monohydrate และ Dextrose anhydrous โดยวิธีการตอกตรง (direct compression) ตามสูตรตำรับของตารางที่ 9 ดังแสดงผลในตารางที่ 13 จากผลการทดลองพบว่า สูตรตำรับ BK1 และ BK2 ซึ่งมี Microcrystalline celluloses PH 102 และ Lactose monohydrate เป็นสารช่วยตอกเม็ดยังสามารถตอกเป็นเม็ดเปล่าได้ เมื่อนำมาวิเคราะห์คุณลักษณะทางกายภาพ พบว่า มีความสอดคล้องกับมาตรฐานของเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopoeia) โดยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (relative standard deviation, RSD) มีค่า 0.739 และ 0.599 ตามลำดับ ไม่เกิน 5% ซึ่งหมายความว่า น้ำหนักของเม็ดอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ มีความเที่ยงตรง และมีความสม่ำเสมอของน้ำหนัก (uniformity of weight) ร้อยละของความกร่อนของทั้งสองสูตรตำรับมีค่าไม่เกินร้อยละ 1 โดยการที่น้ำหนักหายไปในระหว่างการทดสอบความกร่อน (friability test) นี้เกิดจากการกร่อนที่ผิวหน้าของเม็ดมากกว่าที่ขอบเม็ด

ส่วนสูตรตำรับ BK3 ซึ่งมี Dextrose anhydrous เป็นสารช่วยตอกเม็ดนั้นไม่สามารถตอกเป็นเม็ดเปล่าได้ เนื่องจากเกิดการเกาะ (capping) ขึ้น เนื่องจากมีสมบัติการยึดเกาะ (binding property) ที่ไม่เพียงพอ

ตารางที่ 13 ผลของชนิดสารช่วยตอกเม็ดโดยตรง (direct compression vehicle)

ต่อการเป็นเม็ดเปล่า

สูตร ตำรับ	ชนิดของ สารช่วยตอก	compressible	น้ำหนักโดย เฉลี่ยของ เม็ด (กรัม)	RSD (%)	ความแข็ง เฉลี่ยของเม็ด (kg/cm ²)	ร้อยละ ความ กร่อน
BK1	Microcrystalline celluloses	+	1.621	0.739	7.20 ± 0.258	0.27
BK2	Lactose monohydrate	+	1.614	0.599	7.35 ± 0.242	0.28
BK3	Dextrose anhydrous	- (capping)	-	-	-	-

4.5 การศึกษาสัดส่วนของแคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate) ที่เหมาะต่อการตอกอัดเป็นเม็ด

จากการศึกษาทดลองหาความสามารถในการถูกตอกอัดเป็นเม็ดได้ (compressibility potential) ของ Lactose monohydrate (LT) พบว่ามีค่าความแข็งโดยเฉลี่ยของเม็ด และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (relative standard deviation, RSD) ที่เหมาะสม จึงเลือก Lactose monohydrate (LT) มาใช้เป็นสารช่วยตอกเม็ดในทุกสูตรตำรับเพียงอย่างเดียว และเพิ่มเติมด้วยสารช่วยยึดเกาะเข้าไปร้อยละ 1 ในทุกสูตรตำรับ โดยใช้แคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate, CaCO₃) เกรดอุตสาหกรรมยา ที่ร้อยละ 0 – 90 เป็นตัวสารสำคัญซึ่งเป็นสารไม่สามารถตอกขึ้นรูปเม็ดได้อย่างสมบูรณ์ (completely non-compressible active material) ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 14 พบว่า Lactose monohydrate (LT) นั้นสามารถรับแคลเซียมคาร์บอเนต เกรดอุตสาหกรรมยาได้ถึงร้อยละ 80 จากสูตรตำรับ คือสูตรตำรับ LT1 - LT3 ซึ่งมีตัวสารสำคัญ คือ แคลเซียมคาร์บอเนตตั้งแต่ร้อยละ 50 – 80 สามารถตอกเม็ดที่มีคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีได้ โดยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (relative standard deviation, RSD) มีค่า ตั้งแต่ 0.739 ถึง 2.123 โดยไม่เกิน 5% ซึ่งหมายความว่า น้ำหนักของเม็ดอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ และมีความเที่ยงตรง ร้อยละความกร่อนมีค่าไม่

เกินร้อยละ 1 ซึ่งสอดคล้องกับมาตรฐานของเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopoeia)

เมื่อใส่แคลเซียมคาร์บอเนต เกรดอุตสาหกรรมยาเพิ่มเป็นร้อยละ 90 คือ ในสูตรตำรับที่ LT4 พบว่า ไม่สามารถตอกเป็นเม็ดได้ เพราะสูตรตำรับไม่สามารถไหลลงเข้าปากได้อย่างสม่ำเสมอ เนื่องจากแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยามีการไหลตัวที่ไม่ดี

สำหรับการทดลองการหาสัดส่วนของแคลเซียมคาร์บอเนต (Calcium carbonate) ที่เหมาะต่อการตอกอัดขึ้นเป็นเม็ดนั้น ผู้วิจัยทดลองกับแคลเซียมคาร์บอเนต เกรดอุตสาหกรรมยาเพียงอย่างเดียว เพราะเนื่องจากคาดว่าโครงสร้างของแคลเซียมคาร์บอเนต เกรดอุตสาหกรรมยา และแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่มีโครงสร้างใกล้เคียงกัน ซึ่งอาจไม่มีผลต่อการขึ้นรูปเม็ดในสูตรตำรับ ตารางที่ 14 ผลของสัดส่วนแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยาต่อ Lactose monohydrate

(LT) ต่อการตอกอัดเป็นเม็ด

สูตรตำรับ	CaCO ₃ / LT	น้ำหนักโดยเฉลี่ยของเม็ด (กรัม)	RSD (%)	ความแข็งโดยเฉลี่ยของเม็ด (kg/cm ²)	ร้อยละความกร่อน
BK1	0 / 100	1.621	0.739	7.20 ± 0.258	0.27
LT1	50 / 50	1.623	0.298	9.35 ± 0.242	0.17
LT2	70 / 30	1.621	0.845	8.25 ± 0.264	0.31
LT3	80 / 20	1.598	2.123	7.25 ± 0.264	0.42
LT4	90 / 10	ตอกไม่ได้	-	-	-

CaCO₃ คือ แคลเซียมคาร์บอเนต เกรดอุตสาหกรรมยา

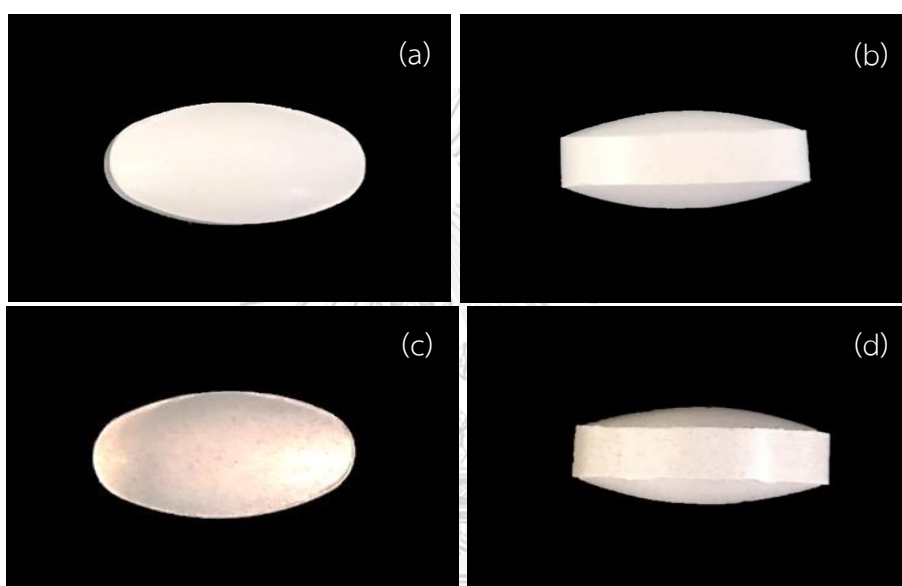
LT คือ Lactose monohydrate

4.6 การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของแคลเซียมชนิดเม็ด

จากการศึกษาสูตรตำรับแคลเซียมชนิดเม็ดด้วยวิธีการตอกตรง เมื่อทำการแปรผันอัตราส่วนของตัวสารสำคัญ คือ แคลเซียมคาร์บอเนต เกรดอุตสาหกรรมยา ตามสูตรตำรับของตารางที่ 9 เมื่อนำเม็ดที่ได้มาตรวจสอบลักษณะเฉพาะและคุณภาพของเม็ด ได้ผลการวิเคราะห์ดังแสดงในตารางที่ 15 พบว่า เม็ดแคลเซียมมีลักษณะที่สอดคล้องกับมาตรฐานของเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopoeia) โดยมีลักษณะที่ปรากฏ (visual appearance) เป็นสีขาว

เป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneous white) ผิวภายนอกมีความเรียบเนียน (smooth texture) รวมทั้งไม่มีกลิ่น (odorless) และไม่มีรอยแตกร้าว (no break-mark) เกิดขึ้นที่ตัวเม็ด

รูปที่ 21a และ 21b แสดงลักษณะของเม็ดที่ใช้ตัวสารสำคัญเป็นแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยา พบว่าลักษณะเม็ดจะเป็นสีขาวล้วนทั้งหมด ส่วนรูปที่ 21c และ 21d แสดงลักษณะของเม็ดที่ใช้ตัวสารสำคัญเป็นแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่ พบว่า ลักษณะเม็ดเป็นสีขาวปนจุดต่างเล็กน้อย โดยจุดต่างอาจจะเป็นโปรตีนหรือองค์ประกอบอื่นของเปลือกไข่ไก่ที่ปนติดมาหลังจากการบดลดขนาด



รูปที่ 21 ลักษณะของเม็ดที่เตรียมจากแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยาและเปลือกไข่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 15 ผลของอัตราส่วนของสารสำคัญในสูตรต่อน้ำหนักเฉลี่ยของเม็ด

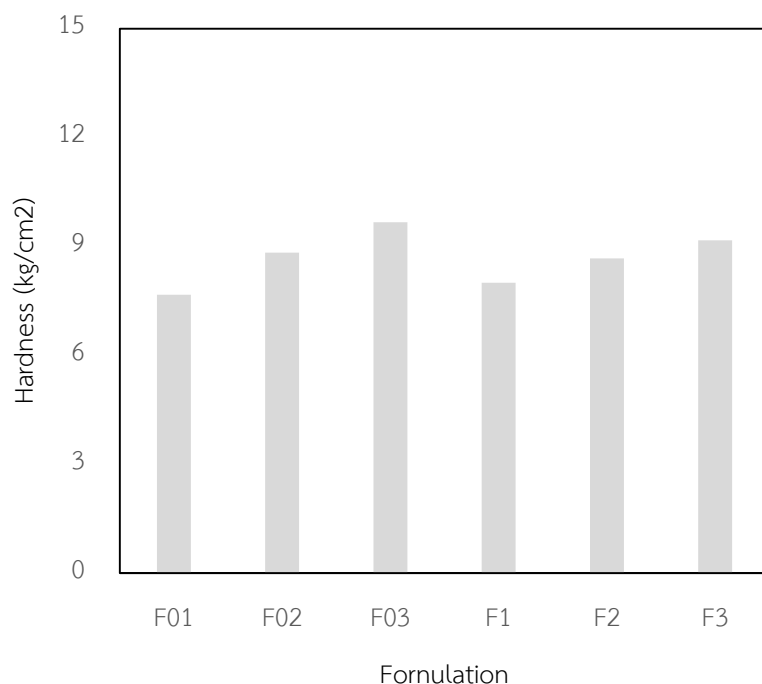
สูตรตำรับ	น้ำหนักเฉลี่ย (กรัม)	ช่วงของน้ำหนัก (กรัม)	RSD (%)
F01	1.62 ± 0.032	1.570 – 1.660	1.952
F02	1.61 ± 0.031	1.570 – 1.670	1.942
F03	1.66 ± 0.019	1.640 – 1.690	1.169
F1	1.60 ± 0.018	1.580 – 1.650	1.142
F2	1.61 ± 0.021	1.570 – 1.650	1.300
F3	1.66 ± 0.016	1.630 – 1.690	0.973

ตารางที่ 16 ผลของอัตราส่วนของตัวสารสำคัญในสูตรต่อการทดสอบสมบัติทางกลของเม็ด

สูตรตำรับ	ค่าความแข็งเฉลี่ย (kg/cm ²)	ค่าร้อยละของความกร่อน	ความหนา (มิลลิเมตร)
F01	7.67 ± 0.289	0.44	8.28 ± 0.156
F02	8.83 ± 0.289	0.19	8.71 ± 0.220
F03	9.67 ± 0.289	0.14	8.05 ± 0.212
F1	8.00 ± 0.500	0.17	8.94 ± 0.124
F2	8.67 ± 0.289	0.26	9.28 ± 0.097
F3	9.17 ± 0.289	0.29	8.62 ± 0.097

เมื่อนำเม็ดแคลเซียมที่เตรียมจากสูตรทุกตำรับ มาวิเคราะห์น้ำหนักเฉลี่ยและความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดเฉลี่ย ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 15 พบว่า สูตรตำรับ F01 – F3 มีค่าน้ำหนักในช่วง 1.570 ถึง 1.690 (กรัม) มีค่าน้ำหนักเฉลี่ยเท่ากับ 1.600 ± 0.018 ถึง 1.66 ± 0.019 (กรัม) มีค่าน้ำหนักเชิงทฤษฎี 1.60 กรัม ซึ่งค่าความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดอยู่ในช่วงที่เหมาะสม เมื่อพิจารณาจากค่าน้ำหนักเฉลี่ยและความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ด โดยมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (relative standard deviation, RSD) พบว่า ไม่เกิน 5% ซึ่งหมายความว่า น้ำหนักของเม็ดอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ และมีความเที่ยงตรง โดยเฉพาะในสูตรตำรับ F3

เมื่อนำเม็ดแคลเซียมที่เตรียมจากสูตรทุกตำรับมาวิเคราะห์สมบัติทางกลของเม็ด ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 16 พบว่า สูตรตำรับ F01 – F3 มีค่าความแข็งเฉลี่ยในช่วง 7.67 ± 0.289 ถึง 9.67 ± 0.289 (kg/cm²) การทดสอบสมบัติทางกลของค่าความแข็งเฉลี่ยของเม็ด แสดงให้เห็นว่า เมื่อตัวสารสำคัญหลักในสูตรตำรับ คือ แคลเซียมคาร์บอเนตที่ได้มาจากเปลือกไข่ไก่เพียงอย่างเดียว คือ สูตรตำรับ F03 จะทำให้ความสามารถในการยึดเกาะกันระหว่างตัวสารสำคัญต่อสารเพิ่มปริมาณเพิ่มมากขึ้น



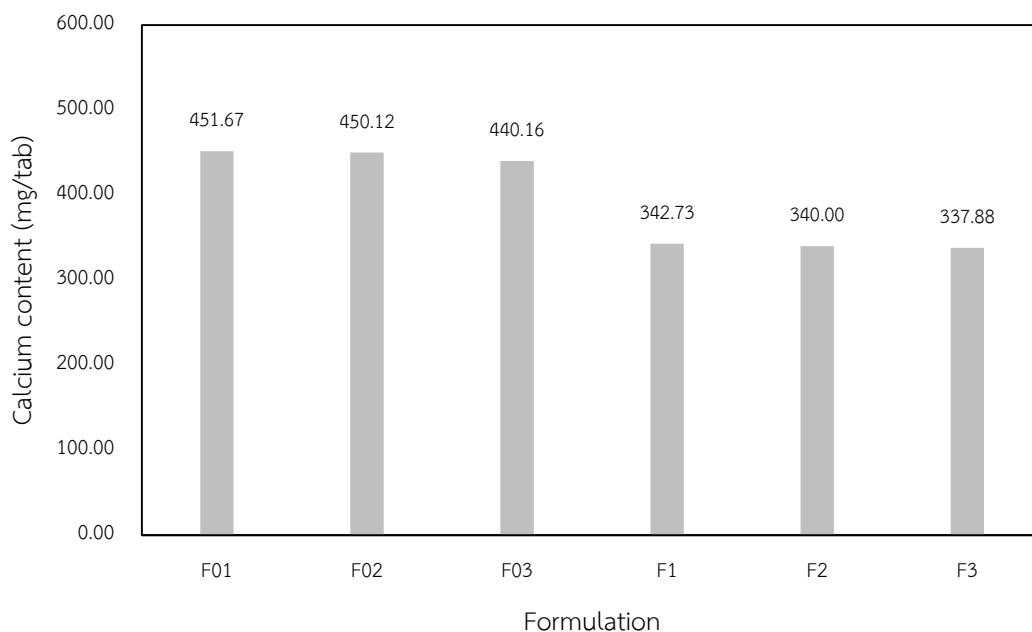
รูปที่ 22 การเปรียบเทียบค่าความแข็งโดยเฉลี่ยของเม็ดในสูตรตำรับต่างๆ



รูปที่ 23 แสดงวิธีการวัดขนาดความกว้างและความยาวของเม็ด

เมื่อนำเม็ดแคลเซียมจากสูตรตำรับ F01, F02, F03, F1, F2 และ F3 มาวิเคราะห์หาปริมาณตัวสารสำคัญหลัก (แคลเซียม) โดยเทียบกับกราฟมาตรฐานของสารละลายแคลเซียม ดังแสดงในรูปที่ 15 ได้ผลการวิเคราะห์ดังแสดงในรูปที่ 24 พบว่า สูตรตำรับ F01, F02, F03, F1, F2 และ F2 มีปริมาณแคลเซียม 451.67, 450.12, 440.16, 342.73, 340.00 และ 337.88 มิลลิกรัม ตามลำดับ ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับปริมาณแคลเซียมเชิงทฤษฎี เนื่องจากตัวสารสำคัญ (แคลเซียมคาร์บอเนต, ไตร

แคลเซียมซิเตรท และแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่) นั้นไม่มีความไวต่อความชื้นหรือสิ่งแวดล้อมภายนอก และความร้อนในขณะการตอกอัดขึ้นรูปเป็นเม็ด จึงทำให้ปริมาณแคลเซียมไม่ได้แตกต่างจากปริมาณแคลเซียมเชิงทฤษฎีมากนัก



รูปที่ 24 ผลการวิเคราะห์หาปริมาณแคลเซียมในแต่ละสูตรตำรับ



4.7 การศึกษาความคงสภาพของคุณลักษณะทางกายภาพ

การศึกษาความคงสภาพของเม็ดแคลเซียมที่ตอกขึ้นรูปเม็ด และนำไปเก็บรักษาไว้ในขวดสีชาที่ปิดฝาขวดสนิทตามระยะเวลาต่างๆ

ตารางที่ 17 การเปรียบเทียบความคงตัวของน้ำหนักเม็ดโดยเฉลี่ย

สูตรตำรับ	ระยะเวลา		
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8
F01	1.62 ± 0.032	1.62 ± 0.028	1.61 ± 0.027
F02	1.61 ± 0.031	1.61 ± 0.024	1.61 ± 0.023
F03	1.66 ± 0.019	1.64 ± 0.018	1.66 ± 0.015
F1	1.60 ± 0.018	1.60 ± 0.017	1.60 ± 0.011
F2	1.61 ± 0.021	1.61 ± 0.014	1.60 ± 0.013
F3	1.66 ± 0.016	1.63 ± 0.016	1.63 ± 0.013

ตารางที่ 18 การเปรียบเทียบความคงสภาพของความแข็งโดยเฉลี่ยของเม็ด

สูตรตำรับ	ระยะเวลา		
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8
F01	7.67 ± 0.289	7.67 ± 0.289	7.50 ± 0.500
F02	8.83 ± 0.289	8.67 ± 0.289	8.67 ± 0.289
F03	9.67 ± 0.289	9.50 ± 0.500	9.50 ± 0.500
F1	8.00 ± 0.500	8.17 ± 0.577	8.00 ± 0.500
F2	8.67 ± 0.289	8.50 ± 0.000	8.33 ± 0.289
F3	9.17 ± 0.289	9.00 ± 0.000	9.00 ± 0.000

จากการเปรียบเทียบความคงสภาพของค่าร้อยละความกร่อนของเม็ดในแต่ละสูตรตำรับ โดยจากการสุ่มตัวอย่างของเม็ดในขวดสีชาของแต่ละสูตรตำรับ พบว่า สูตรตำรับ F01 – F3 มีค่าร้อยละความกร่อนของเม็ดตั้งแต่ 0.10 – 0.44 ซึ่งยังไม่ถึงร้อยละ 1 ถือได้ว่าแต่ละสูตรตำรับมีการคงสภาพได้ดี

ตารางที่ 19 การเปรียบเทียบความคงสภาพของค่าร้อยละความกร่อนของเม็ด

สูตรตำรับ	ระยะเวลา		
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8
F01	0.44%	0.40%	0.19%
F02	0.19%	0.20%	0.15%
F03	0.14%	0.10%	0.12%
F1	0.17%	0.19%	0.10%
F2	0.26%	0.23%	0.28%
F3	0.29%	0.16%	0.18%



รูปที่ 25 เม็ดในแต่ละสูตรตำรับที่เก็บไว้ในขวดสีชาปิดฝาสนิท

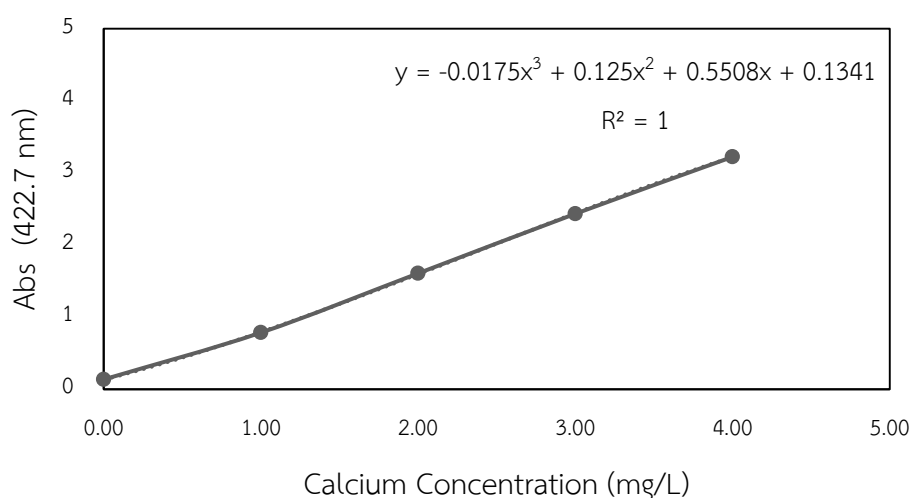
ผลการศึกษาความคงสภาพของคุณลักษณะทางกายภาพ คือ น้ำหนักของเม็ดโดยเฉลี่ย ความแข็งโดยเฉลี่ยของเม็ด และค่าร้อยละความกร่อนของเม็ด โดยทุกสูตรตำรับเตรียมด้วยวิธีการตอกตรง เมื่อเก็บไว้ในขวดสีชาปิดฝาสนิทที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 และ 8 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 25 และผลที่แสดงในตารางที่ 17 – 19 นั้นพบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญ

4.8 การศึกษาการปลดปล่อยยาในสถานะเลียนแบบกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก (in-vitro drug release study)

สถานะที่ใช้ในการทำงานของเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโทรมิเตอร์ แสดงในตารางที่ 20

ตารางที่ 20 พารามิเตอร์ในการวิเคราะห์ด้วยเครื่องอะตอมมิคซ์แอบซอร์พชันสเปกโทรมิเตอร์

Atomic Absorption Spectrophotometer, Varian Model AA280FS	
Spectrometer Parameter	Flame Parameter
Element: Ca	Flame type: Air/Acetylene
Measurement mode: Integrate	Acetylene Flow: 1.8 L/min
Wavelength: 422.7 nm	Measurement Time: 5 sec
Slit Width: 0.2 nm	Burner Height: 12.4 mm
Lamp current: 9.0 mA	



รูปที่ 26 กราฟมาตรฐานของสารละลายแคลเซียม

4.8.1 การทดสอบการละลายของเม็ด (Dissolution Test)

ในสูตรตำรับ F01 มีการแตกตัวและละลายอย่างรวดเร็ว เนื่องจากสารก่อเมทริกซ์ของสูตรตำรับ (HPMC) มีลักษณะบวมโตขึ้น เมื่อมีการสัมผัสกับน้ำ และค่อยๆ สึกกร่อนด้วยสารช่วยในการแตกตัว (sodium starch glycolate) โดยตามมาตรฐานการละลายในหัวข้อ <711> Dissolution United States Pharmacopoeia 40 (USP) ในรูปแบบ Extended-Release Dosage Forms กำหนดให้ 15 นาที มีค่าการละลายอยู่ในช่วงร้อยละ 46-65, 1 ชั่วโมง มีค่าการละลายอยู่ในช่วงร้อยละ 60-85 และ 3 ชั่วโมง มีค่าการละลายไม่น้อยกว่าร้อยละ 85 จากผลการศึกษาพบว่าค่าการละลายของตัวสารสำคัญ (แคลเซียม) ผ่านเกณฑ์การยอมรับ ดังแสดงในตารางที่ 21 ร้อยละของปริมาณตัวสารสำคัญที่ละลาย โดยสูตรตำรับ F01 ที่เวลา 10-20 นาที มีค่าการละลายอยู่ในช่วงร้อยละ 33.72 – 52.81 และเวลาที่ 1 ชั่วโมง มีค่าการละลายร้อยละ 80.50

ตารางที่ 21 ปริมาณสารสำคัญที่ละลาย (%) ของสูตรตำรับ F01

เวลา	ปริมาณสารสำคัญที่ละลาย (%)	RSD (%)
0	0.40	0.00
10	33.72	4.66
20	52.81	1.53
30	65.16	2.45
60	80.50	4.47
90	91.38	1.01
120	94.71	1.49



รูปที่ 27 Vessels of Dissolution tester

ตารางที่ 22 ปริมาณสารสำคัญที่ละลาย (%) ของสูตรตำรับ F3

เวลา	ปริมาณสารสำคัญที่ละลาย (%)	RSD (%)
0	0.40	0.00
10	36.14	1.03
20	55.71	1.47
30	75.51	2.52
60	84.73	0.62
90	94.13	0.27
120	96.51	2.52

สำหรับในสูตรตำรับ F3 มีการแตกตัวและละลายอย่างรวดเร็วเช่นเดียวกับสูตรตำรับ F01 เนื่องจากสารก่อเมทริกซ์ของสูตรตำรับ (HPMC) มีลักษณะบวมโตขึ้น เมื่อมีการสัมผัสกับน้ำ และสารช่วยตอกเม็ด Lactose monohydrate ค่อนข้างจะละลายได้อย่างเร็วรวดเร็ว อีกทั้งค่อยๆ สึกกร่อนด้วยสารช่วยในการแตกตัว (sodium starch glycolate) โดยตามมาตรฐานการละลายในหัวข้อ <711>

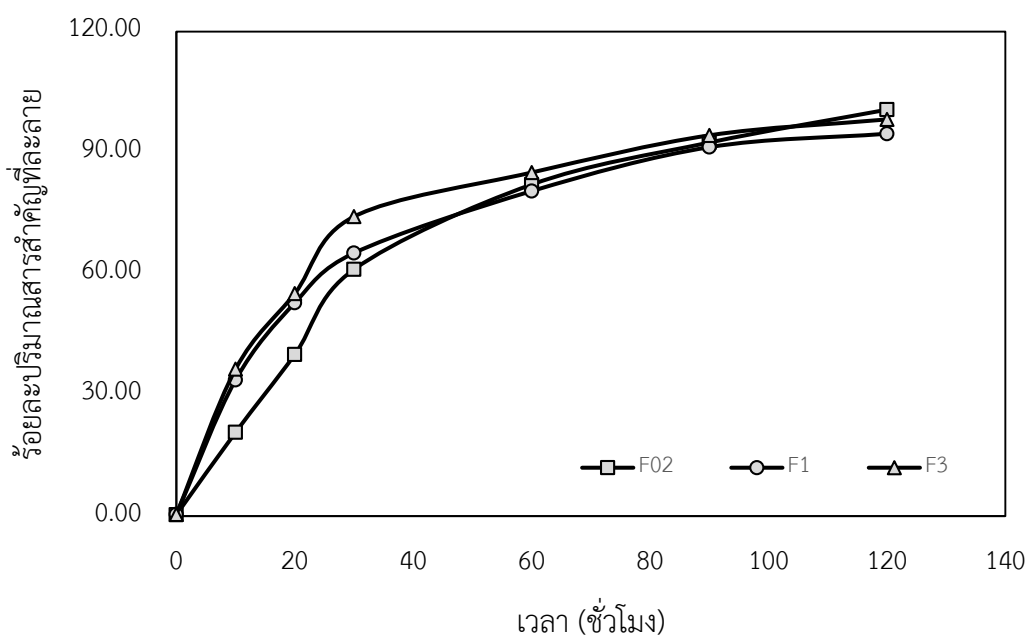
Dissolution United States Pharmacopoeia 40 (USP) ในรูปแบบ Extended-Release Dosage Forms กำหนดให้ 15 นาที มีค่าการละลายอยู่ในช่วงร้อยละ 46-65, 1 ชั่วโมง มีค่าการละลายอยู่ในช่วงร้อยละ 60-85 และ 3 ชั่วโมง มีค่าการละลายไม่น้อยกว่าร้อยละ 85 จากผลการศึกษาคพบว่าค่าการละลายของสารสำคัญ (แคลเซียม) ผ่านเกณฑ์การยอมรับ ดังแสดงในตารางที่ 22 ร้อยละของปริมาณสารสำคัญที่ละลาย โดยสูตร F3 เวลาที่ 10-20 นาที มีค่าการละลายอยู่ในช่วงร้อยละ 36.14 – 55.71 และเวลาที่ 1 ชั่วโมง มีค่าการละลายร้อยละ 84.73

4.8.2 จลนศาสตร์การปลดปล่อย (Kinetic Modeling on Drug Release)

เมื่อนำข้อมูลค่าของการละลายของตัวสารสำคัญ (แคลเซียม) ของสูตรตำรับ F02, F1 และ F3 มาคำนวณโดยใช้สมการต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 23 จลนศาสตร์การปลดปล่อยสารสำคัญ แล้วพิจารณาค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (r^2) พบว่า สารสำคัญ (แคลเซียม) ในสูตรตำรับ F02 และ F3 มีจลนศาสตร์การปลดปล่อยตามแบบอันดับหนึ่ง (First order) โดย r^2 เท่ากับ 0.997 และ 0.996 ตามลำดับ และสำหรับสูตรตำรับ F1 มีจลนศาสตร์การปลดปล่อยตามแบบ Korsmeyer-Peppas โดย r^2 เท่ากับ 0.9874

ตารางที่ 23 จลนศาสตร์การปลดปล่อยสารสำคัญในสูตรตำรับ (n=7)

Test	Zero order		First order		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k_0	r^2	k_1	r^2	k_H	r^2	k_{KP}	n	r^2
F02	1.025	0.7293	0.042	0.997	9.685	0.9706	9.599	0.502	0.9706
F1	1.001	0.4765	0.033	0.9815	9.698	0.9534	16.590	0.374	0.9874
F3	1.050	0.3065	0.042	0.996	10.253	0.8957	21.418	0.326	0.9674



รูปที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละปริมาณตัวสารสำคัญที่ละลายกับเวลาในแต่ละสูตรตำรับ

กลไกการปลดปล่อยสารสำคัญ (แคลเซียม) ในสูตรตำรับ F1 เป็นการแพร่แบบ Fickian diffusion ($n \leq 0.5$) เพื่อเป็นการยืนยันการปลดปล่อยตัวสารสำคัญจึงใช้สมการของ Korsmeyer-Peppas ค่าเลขชี้กำลัง (n) เป็นพารามิเตอร์สามารถบอกกลไกการปลดปล่อยสารสำคัญ พบว่ามีค่าเลขชี้กำลัง (n) มีค่าเท่ากับ 0.374 และค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (r^2) เท่ากับ 0.9874 ซึ่งมีค่ามากกว่าที่ได้จากสมการ Higuchi

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.9 การศึกษาการขยายการผลิต

เมื่อนำเม็ดจากสูตรตำรับที่ขยายขนาดการผลิตมาวิเคราะห์น้ำหนักเฉลี่ย และความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดได้ผลดังแสดงในตารางที่ 24 พบว่า สูตรตำรับ F02-5kg และ F2-5kg มีค่าน้ำหนักในช่วง 1.570 ถึง 1.670 (กรัม) มีค่าน้ำหนักเฉลี่ยเท่ากับ 1.600 ± 0.016 ถึง 1.62 ± 0.026 (กรัม) มีค่าน้ำหนักเชิงทฤษฎี 1.60 กรัม ซึ่งค่าความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดอยู่ในช่วงที่เหมาะสม เมื่อพิจารณาจากค่าน้ำหนักเฉลี่ยและความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ด โดยมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (relative standard deviation, RSD) พบว่า ไม่เกิน 5% ซึ่งหมายความว่า น้ำหนักของเม็ดอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ และมีความเที่ยงตรง

ตารางที่ 24 น้ำหนักเฉลี่ยและความแปรปรวนของน้ำหนักเมล็ดที่ขยายขนาดการผลิต

สูตรตำรับ	น้ำหนักเฉลี่ย (กรัม)	ช่วงของน้ำหนัก (กรัม)	RSD (%)
F02	1.61 ± 0.031	1.570 – 1.670	1.942
F02-5kg	1.62 ± 0.026	1.580 – 1.670	1.617
F2	1.61 ± 0.021	1.570 – 1.650	1.300
F2-5kg	1.60 ± 0.016	1.570 – 1.630	1.570

ตารางที่ 25 การทดสอบสมบัติทางกลของเมล็ดที่ขยายขนาดการผลิต

สูตรตำรับ	ค่าความแข็งเฉลี่ย (kg/cm ²)	ค่าร้อยละของความกร่อน	ความหนา (มิลลิเมตร)
F02	8.83 ± 0.289	0.19%	8.71 ± 0.220
F02-5kg	8.67 ± 0.289	0.22%	8.70 ± 0.206
F2	8.67 ± 0.289	0.26%	9.28 ± 0.097
F2-5kg	8.50 ± 0.000	0.21%	9.22 ± 0.130

เมื่อนำเมล็ดจากสูตรตำรับที่ขยายขนาดการผลิตมาวิเคราะห์สมบัติทางกลของเมล็ด ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 25 พบว่า สูตรตำรับ F02-5kg และ F2-5kg มีค่าความแข็งเฉลี่ยในช่วง 8.50 ± 0.289 ถึง 8.67 ± 0.289 (kg/cm²) การทดสอบสมบัติทางกลของเมล็ดแสดงให้เห็นว่าเมื่อมีการขยายขนาดการผลิตในแต่ละสูตรตำรับไม่มีผลทำให้สมบัติทางกลของเมล็ดแตกต่างจากเดิมมากนัก เนื่องจากขนาดการผลิตอาจจะได้มีขนาดที่ใหญ่มากจนเห็นได้ชัดเจน สาเหตุที่ผู้วิจัยเลือกสูตรตำรับ F02 และ F2 มาทำการขยายกำลังการผลิตนั้นเนื่องจากว่าตัวสารสำคัญแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมมีการขึ้นทะเบียนวัตถุบดดังกล่าวเป็นที่เรียบร้อยแล้วกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ซึ่งสามารถนำวัตถุดิบดังกล่าวไปใช้ผลิตเป็นสินค้าให้กับกลุ่มธุรกิจผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร หรือเวชภัณฑ์ยาได้โดยขึ้นอยู่กับสูตรการยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับ ยกเว้นในกรณีที่ต้องการผลิตสินค้าจากแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่ ซึ่งจะต้องทำการยื่นขอขึ้นทะเบียนวัตถุดิบก่อน เพื่อประเมินแหล่งที่มา คุณค่าของสารอาหาร และความปลอดภัยต่อผู้บริโภค โดยเมื่อผ่านการประเมินการขอขึ้นทะเบียนวัตถุดิบได้แล้วจึงจะสามารถนำไปใช้ผลิตเป็นสินค้าเพื่อจำหน่ายได้จริงต่อไปในอนาคต

บทที่ 5

สรุปผลการทดลอง

1. จากผลการศึกษาที่ได้จากการศึกษาการเป็นสารช่วยตอกเม็ดโดยตรง (direct compression vehicle) จากสูตรตำรับของเม็ดเปล่า (blank tablet) โดยมี microcrystalline celluloses PH 102 และ lactose monohydrate นั้นเหมาะกับการนำไปใช้ในการตอกเม็ดโดยตรง (direct compression)

2. Lactose monohydrate (LT) มีค่าความสามารถในการถูกตอกอัด (compressibility potential) สูงสุด คือ ร้อยละ 80 ของสาระสำคัญ เมื่อตัวสารสำคัญเป็นแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยา

3. ทุกสูตรตำรับของตัวสารสำคัญที่ประกอบไปด้วยสัดส่วนของแคลเซียมคาร์บอเนต ไตรแคลเซียมซีเตรท และแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่ มีคุณลักษณะทางกายภาพ และสมบัติทางกลของเม็ดที่สอดคล้องตามมาตรฐานของเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopoeia) คือ ลักษณะที่ปรากฏ (visual appearance) เป็นสีขาวเป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneous white) ผิวภายนอกมีความเรียบเนียน (smooth texture) รวมทั้งไม่มีกลิ่นเหม็น (odorless) ไม่มีรอยแตกร้าว (no break-mark) น้ำหนักเม็ด ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ด ความแข็งเฉลี่ยของเม็ด และค่าร้อยละของความกร่อนของเม็ด

4. การวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญ (แคลเซียม) ด้วยวิธีการวิเคราะห์ด้วยเครื่องอะตอมมิกซ์แอบซอร์พชันสเปกโทรมิเตอร์ของสูตรตำรับ F01, F02 และ F03 มีปริมาณแคลเซียมสอดคล้องกับปริมาณแคลเซียมเชิงทฤษฎี คือ 448 มิลลิกรัมของแคลเซียม และสูตรตำรับ F1, F2 และ F3 คือ 340 มิลลิกรัมของแคลเซียม

5. การตรวจสอบโครงสร้างผลึกของแคลเซียมคาร์บอเนตเกรดอุตสาหกรรมยา และแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่ด้วยเทคนิควิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (XRD) ที่มุม 2θ มีความสอดคล้องกัน โดยมีค่าเท่ากับ 29.5°

6. การศึกษาเกี่ยวกับความคงสภาพทางกายภาพ เมื่อสาระสำคัญ คือ แคลเซียมคาร์บอเนต ไตรแคลเซียมซีเตรท และแคลเซียมคาร์บอเนตจากเปลือกไข่ไก่ ที่ตอกขึ้นรูปเม็ดด้วยวิธีการตอกตรง เก็บทิ้งไว้ในขวดแก้วสีชาที่ฝาปิดสนิท จำนวน 4 และ 8 สัปดาห์ที่อุณหภูมิห้อง คุณสมบัติการกายภาพ และสมบัติทางกลของเม็ดไม่มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น

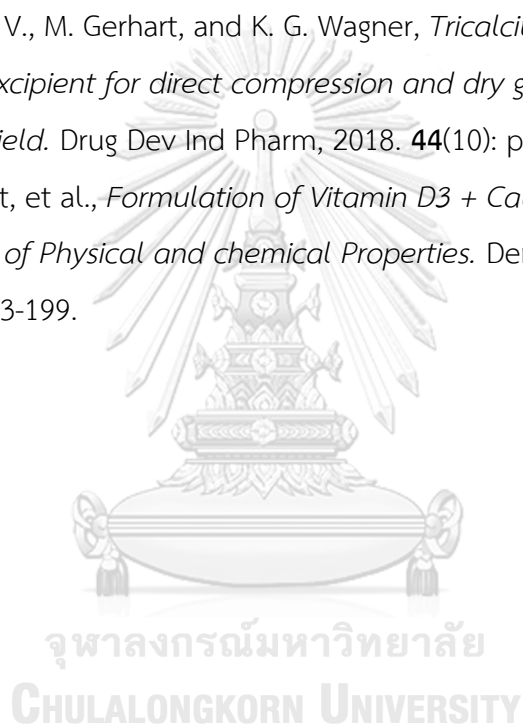
7. การศึกษาการปลดปล่อยสารสำคัญในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก (in-vitro drug release study) ในสูตรตำรับ F02, F1 และ F3 มีการแตกตัว และละลายอย่างรวดเร็วจากอิทธิพลของสารก่อเมทริกซ์ความหนืดต่ำ (Hydroxypropyl Methylcellulose) จะมีลักษณะบวมโตขึ้น เมื่อสัมผัสกับน้ำ และค่อยๆ สึกกร่อนด้วยสารช่วยในการแตกตัว (sodium starch glycolate) อีกทั้งยังมีสารช่วยตอกเม็ดเป็น ซึ่งสอดคล้องกับ การทดสอบการละลายในหัวข้อ <711> Dissolution United States Pharmacopoeia 40 (USP) ตามมาตรฐานเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา โดยในระยะเวลา 1 และ 3 ชั่วโมง มีค่าการละลายอยู่ที่ร้อยละ 80.50 และ 94.71 ตามลำดับ โดยสอดคล้องกับจลนศาสตร์การปลดปล่อยสารสำคัญ (แคลเซียม) ในสูตรตำรับ F1 เป็นการแพร่แบบ Fickian diffusion ($n \leq 0.5$) ซึ่งถูกยืนยันโดยสมการของ Korsmeyer–Peppas ที่มีค่าเลขชี้กำลัง (n) เป็นพารามิเตอร์สามารถบอกลักษณะการปลดปล่อยสารสำคัญได้ โดย r^2 มีค่า 0.9874 สำหรับสูตรตำรับ F02 และ F3 เป็นการปลดปล่อยตามแบบจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง (First order) โดย r^2 เท่ากับ 0.997 และ 0.996 ตามลำดับ

8. สูตรตำรับ F02 และ F2 ที่ถูกนำมาขยายขนาดของการผลิตขึ้นเป็น 5 กิโลกรัม มีคุณลักษณะทางกายภาพ และสมบัติทางกลของเม็ด ที่สอดคล้องตามมาตรฐานของเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopoeia) และไม่ได้แตกต่างจากขนาดในห้องปฏิบัติการ (laboratory scale) อย่างมีนัยสำคัญ นั่นคือ ลักษณะที่ปรากฏ (visual appearance) เป็นสีขาวเป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneous white) ผิวภายนอกมีความเรียบเนียน (smooth texture) รวมทั้งไม่มีกลิ่นเหม็น (odorless) ไม่มีรอยแตกร้าว (no break-mark) น้ำหนักเม็ด ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ด ความแข็งเฉลี่ยของเม็ด และค่าร้อยละของความกร่อนของเม็ด มีค่าที่ใกล้เคียงกัน

บรรณานุกรม

1. พวงพันธ์, วุฒิยาสกุล, การบริโภคแคลเซียมของนักเรียนวัยรุ่นตอนต้นในเขตชนบท: กรณีศึกษาโรงเรียนท่าศาลาประชาอนุสรณ์ อำเภอแม่จวนจาศีรี จังหวัดขอนแก่น, in คณะสาธารณสุขศาสตร์. 2542, มหาวิทยาลัยขอนแก่น.
2. สมลักษณ์, จิ่งสมาน, การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้ยาแคลเซียมเสริมหลังอาหาร 2 มื้อกับการให้ก่อนนอนครั้งเดียวเป็นเวลา 2 สัปดาห์ต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ ซี-เทอร์มินอล เทลโลเปปไทด์ คาร์บอกซิลและระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกบางอายุ 60-70 ปี, in สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์. 2546, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
3. จักรกฤษณ์, แย้มเกตุ, ผลของสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรงต่อคุณสมบัติการไหลของผงและลักษณะสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา, in ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์. 2541, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
4. รศ.ดร.ภก.เพ็ชรกิจ, แดงประเสริฐ, ยาเม็ด: ส่วนประกอบและการตั้งตำรับ (เอกสารคำสอน). 2546: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต.
5. Klinzing, G. R. and G. M. Troup, *Modeling the Air Pressure Increase Within a Powder Bed During Compression-A Step Toward Understanding Tablet Defects*. J Pharm Sci, 2019. **108**(6): p. 1991-2001.
6. Al Omari, M. M., et al., *Calcium Carbonate*. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2016. **41**: p. 31-132.
7. Souza, S. P. M. C., et al., *Determination of calcium in tablets containing calcium citrate using thermogravimetry (TG)* Brazilian Journal of Thermal Analysis, 2013. **2**(1): p. 17-22.
8. Pereira, Giselle A. P., et al., *Dietary calcium – strategies to optimize intake*. Brasileira de Reumatologia, 2009. **49**(2): p. 172-180.
9. GAURANG, GOLAKIYA, *EXTRACTION OF CALCIUM CARBONATE FROM WASTE EGGHELLS AS FILLERS IN COMPOSITES*, in *Mechanical Engineering*. 2020, University of Saskatchewan.
10. Go´mez, Jose´ Manuel Quesada, et al., *Calcium Citrate and Vitamin D in the Treatment of Osteoporosis*. Clinical Drug Investigation, 2011. **31**: p. 285–298.
11. Peksa, A.E., *Investigation of Viability of Storage Options of CO₂ in Ca Silicates*, in *Department of Applied Earth Sciences*. 2010, Delft University of Technology.

12. Higuchi, Takeru, *Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension*. Journal of Pharmaceutical Sciences 1961. **50**(10): p. 874-875.
13. *Mathematical models of drug release*, in *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*, M.L. Bruschi, Editor. 2015. p. 63-86.
14. ศศิพิมพ์, สาระธนะ, การเปรียบเทียบความสามารถของแบบจำลองคณิตศาสตร์ในการวิเคราะห์รูปแบบการปลดปล่อยยาของยาแบบควบคุมการปลดปล่อย, in ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์. 2560, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
15. Hagelstein, V., M. Gerhart, and K. G. Wagner, *Tricalcium citrate - a new brittle tableting excipient for direct compression and dry granulation with enormous hardness yield*. Drug Dev Ind Pharm, 2018. **44**(10): p. 1631-1641.
16. Sarker, Amit, et al., *Formulation of Vitamin D3 + Calcium tablets and evaluation of Physical and chemical Properties*. Der Pharmacia Lettre, 2016. **8**(12): p. 193-199.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นายอรรถพล ฮกเจริญ
วัน เดือน ปี เกิด	11 พฤศจิกายน 2534
สถานที่เกิด	กรุงเทพฯ
วุฒิการศึกษา	วิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาเทคโนโลยีชีวภาพ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระ จอมเกล้าพระนครเหนือ
ที่อยู่ปัจจุบัน	40/2 หมู่ 2 ต.บางพูด อ.เมือง จ.ปทุมธานี 12000



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY