



บทนำ

การใช้ solid dosage form นั้นมีมานานกว่าพันปี แต่ในปัจจุบันนี้แทบจะทุกแห่งในโลก ยาเม็ดเป็น solid dosage form ที่ใช้กันแพร่หลายมากที่สุด

เหตุผลของการใช้ยาเม็ดคือ

ถูกต้องแน่นอนเวลาจ่าย

มีความคงตัวพอที่จะเก็บไว้ในเวลานาน ๆ

สะดวกในการจับถือ

ง่ายเวลาให้คนไข้

เป็นความจริงที่ยอมรับกันโดยทั่ว ๆ ไปว่า วิธีการในการเตรียมยาเม็ด (method) มีอิทธิพลมากที่สุดต่อผลของการออกฤทธิ์ของตัวยา (availability) ต่อความคงสภาพระหว่างที่เก็บไว้ (stability during storage) ต่อคุณลักษณะทางกายภาพของยาเม็ด เช่น สี ความแข็ง ความเรียบ ซึ่งก็ปรากฏว่านักวิจัยได้ให้ความสนใจเพียงเล็กน้อยในการที่จะปรับปรุงขั้นตอนการผลิตหรือวิธีการเตรียมยาเม็ด (method) แต่อย่างไรก็ตามได้มีการชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของการละลาย (dissolution) และคุณลักษณะทางชีวอะวเออราเบิล (biological availability) ดังนั้นนักวิจัยจึงได้มีการค้นคว้าเทคนิคใหม่ ๆ ซึ่งเป็นความก้าวหน้าในวิธีการเตรียมยาเม็ด และเป็นที่ยอมรับในวงการเภสัชอุตสาหกรรม วิธีการนั้นก็คือ Dry Direct Compression

โดยทั่ว ๆ ไปการเตรียมยาเม็ดนั้นมี 3 วิธี

1. วิธี Standard wet Granulation
2. วิธี Pre-compression or Slugging or Dry Granulation



3. วิธี Dry Direct Compression

วิธีการทั้ง 3 นี้ วิธีที่เก่าแก่ที่สุดและใช้กันมากที่สุดก็คือ Wet Granulation Technique ส่วน Pre-Compression Method นั้น โดยทั่ว ๆ ไปแล้วก็ใช้สำหรับสูตรตำรับที่มีปัญหาคือ สูตรตำรับที่มีตัวยาไวต่อความชื้นและความร้อน ส่วน Direct Compression Method นั้นเป็นวิธีการใหม่และทันสมัยที่สุด

เปรียบเทียบขั้นตอนการเตรียมยาเม็ดทั้ง 3 วิธี

Wet Granulation	Slugging	Direct Compression
1. Preliminary Dry Mixing	1. Preliminary Dry Mixing	1. Preliminary Dry Mixing
2. Granulating	2. Slugging (pre-compression)	2. Additive Mixing
3. Drying	3. Granulating	3. Compression
4. Rescreening	4. Rescreening	
5. Additive Mixing	5. Additive Mixing	
6. Compression	6. Compression	

จะเห็นได้ว่า Direct Compression Method นั้น ขั้นตอนในการเตรียมมีน้อยที่สุด

ข้อดีของการทำโดยวิธี Direct Compression นั้นคือ เพิ่ม product stability และลดต้นทุนการผลิตลงโดยเครื่องมือที่ใช้ก็ตัดออกหลายชิ้น เหลือเพียงเครื่องผสม (Mixer) และเครื่องตอก (tablet press) เท่านั้น จึงทำให้ประหยัดเนื้อที่ไปด้วย

ดังนั้นห้องสำหรับผลิตยาเม็ดโดยวิธี Direct Compression ก็ใช้พื้นที่น้อยกว่าโดยวิธี Slugging และ Wet Granulation

จำนวนบุคคลากรที่ใช้จากขั้นตอนเริ่มแรกจนถึงสุดท้ายได้ยาเม็ดนั้นสามารถลดจำนวนลงได้มากกว่าครึ่ง โดยเฉพาะแต่คนงานเท่านั้น แต่ยังรวมถึงผู้ควบคุมการผลิตด้วย ดังนั้นความจำเป็นเกี่ยวกับการฝึกหัดและช้อย่งยากเกี่ยวกับการหาคนงานใหม่ทดแทนคนงานเก่าซึ่งได้รับการฝึกหัดอย่างดีแล้วก็จะลดลง

เกี่ยวกับเวลาที่ใช้ในการผลิตยาเม็ดสามารถผลิตออกมาได้ในเวลาน้อยกว่า 1 ชั่วโมงเมื่อผลิตโดยวิธี Direct Compression ในขณะที่ผลิตโดยวิธี slugging และ wet granulation ใช้เวลามากกว่า โดยเฉพาะวิธี wet granulation นั้น ใช้เวลาเป็นวันหรือมากกว่านั้น

นอกจากนี้แล้ว ความจริงที่สำคัญอีกอย่างซึ่งมักจะมองข้ามไป คือ ทำให้การบริหารง่ายขึ้น เพราะความต้องการใช้ excipient จำนวนน้อยอย่างทำให้ง่ายต่อการจัดซื้อและการควบคุมการเก็บรักษา ซึ่งจะเห็นได้ชัดว่า เป็นประโยชน์สำหรับแผนกจัดซื้อ แผนกควบคุมสินค้าคงคลัง โกดังเก็บของ และจะเห็นได้ชัดเจนในแผนกควบคุมคุณภาพเนื่องจากมี excipient จำนวนน้อยอย่างก็ไม่ต้องเสียเวลามากในการตรวจสอบคุณภาพ

ในแง่ของหลักเศรษฐศาสตร์จะเห็นว่าแรงอัด (pressure) ที่ใช้เพื่อให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณลักษณะทางกายภาพที่สวยงาม และความแข็งตามต้องการ เมื่อทำโดยวิธี Direct Compression โดยใช้ directly compressible vehicle นั้น จะน้อยกว่าเมื่อทำโดยวิธี Conventional wet Granulations ซึ่งเป็นผลทำให้ production rates สูงขึ้น และอายุของการใช้เครื่องจักรจะนานขึ้น ซึ่งจะเห็นได้ชัดแล้วว่า Direct Compression Technique นั้น เป็นวิธีที่มีประโยชน์มาก

อย่างไรก็ตามการเตรียมยาเม็ดโดยวิธี Direct Compression นั้นมีข้อจำกัดเกี่ยวกับ Capacity หรือ Compressibility, Colouration, Segregation potential

Capacity หรือ Compressibility หมายถึง สัดส่วนของตัวยาสำคัญซึ่งสามารถจะถูก directly compressible vehicle ที่เหมาะสมรับเอาไว้โดยวิธี Direct Compression technique ได้ยาเม็ดที่มีคุณลักษณะทางกายภาพที่ดี การหาค่า capacity หรือ compressibility potential นั้น ตัวยาสำคัญที่นำมาใช้จำเป็นต้องเป็น non-compressible material ที่สมบูรณ์ ถ้า vehicle ชนิดหนึ่ง สามารถรับเอา non-compressible material ได้ 40% ส่วน vehicle อีกชนิดหนึ่งสามารถรับได้เพียง 30% เท่านั้น ก็แสดงว่า vehicle ตัวแรกมี capacity หรือ compressibility potential สูงกว่า จะเห็นได้โดยชัดเจนว่ายิ่ง capacity หรือ compressibility ของ directly compressible vehicle สูง ก็สามารถจะผสมกับตัวยาสำคัญได้มากขึ้น และยิ่งถ้าตัวยาสำคัญนั้นตกได้เอง สัดส่วนซึ่งจะถูกรับเอาไว้โดย directly compressible vehicle ก็จะต้องสูงขึ้นอีก แต่ในกรณีสูตรตำรับของยาเม็ด (tablet formulation) ประกอบด้วย non-compressible active material เฟอร์เรนต์สูง ๆ แล้ว วิธี Direct Compression ก็ไม่สามารถจะนำมาใช้ได้

Colouration การแต่งสีในเม็ดยาซึ่งเตรียมโดยวิธี Direct Compression ให้ได้สวยงามเป็นที่น่าพอใจ เราสามารถจะทำได้โดยใช้ micropulverized colourants ก็คือ FD & C aluminium lake ในจำนวนน้อย ๆ จะทำให้ได้สีอ่อน ในกรณีที่ต้องการสีเข้มเป็นการยากที่จะทำให้สีของเม็ดยาเรียบสม่ำเสมอ

Segregation potential เมื่อผสม directly compressible vehicle ในสภาวะที่แห้งกับตัวยาสำคัญและ lubricant และบางทีกับ disintegrant ด้วย ซึ่งส่วนประกอบแต่ละอย่างก็มีคุณลักษณะเฉพาะของ particle แตกต่างกันไป เป็นไปได้ที่จะเกิดการแยกของ particle size ที่แตกต่างกันเหล่านี้ เพื่อป้องกันมิให้เกิดการแยกขึ้น จำเป็นที่จะต้องเลือก directly compressible vehicle ให้มีช่วง particle size ใกล้เคียงกับตัวยาสำคัญที่นำมาผสมกันในสูตรตำรับมากที่สุด เพื่อเป็นการแน่ใจว่าการผสมสม่ำเสมอและป้องกัน segregation ใน hopper ของเครื่องตอกยาเม็ด ช่วง particle size นี้ควรจะแคบและควรจะประกอบด้วย particle ที่ละเอียดและหยาบเปอร์เซ็นต์น้อย ๆ

และ particle ขนาดกลางควรจะมีมากที่สุด ข้อที่ควรระวังอีกอย่างก็คือ ควรจะให้ผงยาใน hopper มีไม่น้อยไปกว่า $2/3$ ของความจุ (1)

ในกรณีของ Direct Compression คุณสมบัติทางกายภาพของตัวยาเป็นสิ่งที่มีความสำคัญ เช่น เป็น powder หรือ crystal ซึ่งเราสามารถนำมาตอกโดยตรงได้ แต่ส่วนมากแล้วตัวยามักจะมีคุณสมบัติทางกายภาพไม่เหมาะสมที่นำมาตอกโดยวิธีนี้ หลายปีมาแล้วมีผู้พยายามทำ Blank Granulation ซึ่งเตรียมโดย Wet Granulation Technique ทำให้ได้ vehicle ซึ่งมีลักษณะทางกายภาพเหมาะสมที่จะตอกได้โดยวิธี Direct Compression ภายหลังจากที่ผสมกับตัวยาแล้ว ซึ่งวิธี Blank Granulation นี้ก็ไม่เป็นการประหยัดเวลาตลอดจนเครื่องมือต่าง ๆ เพราะว่าการต้องผ่านวิธี Wet Granulation แต่ก็เป็นความคิดขั้นแรกที่จะนำไปสู่วิธี Direct Compression

การเลือก directly compressible vehicle นั้น มีสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึง 2 ประการคือ

1. Flowability หมายถึง ความสามารถของ vehicle ที่จะไหลจาก Hopper ไปยัง Feed frame และลงไปยังช่องของ die
2. Compressibility หมายถึง ความสามารถที่จะถูกอัดหรือตอกเป็นเม็ดยา

ฉะนั้นในปัจจุบันนี้จึงมีผู้ผลิต directly compressible vehicle ขึ้นมามากมาย ซึ่งเมื่อนำมาผสมกับตัวยาแล้วสามารถจะนำมาตอกได้เลย directly compressible vehicle เหล่านี้คือ

1. Avicel ประกอบด้วย cellulose ในรูปของ microcrystalline cellulose ที่บริสุทธิ์ (2) โดยปกติเป็นที่ทราบกันแล้วว่า cellulose เป็นส่วนประกอบของ cell wall ของต้นไม้ เช่น ไม้เนื้อแข็ง ป่าน ไม้ไผ่ ฯลฯ cellulose นั้นการเรียงตัวของโมเลกุล (molecular chain arrangement) มี 2 ชนิด คือ crystalline portion โมเลกุลเรียงต่อกันอย่างขนานเป็นระเบียบ non-crystalline portion ซึ่งเรียกว่า amorphous portion

การเรียงตัวต่อกันของโมเลกุลนั้นไม่เป็นระเบียบ

Avicel นั้นได้มาจาก special grade ของ alpha purified wood cellulose โดยการ hydrolysis ด้วยกรดที่รุนแรง โดยไม่ทำให้ crystalline portion ถูกทำลายไป และโดยวิธี attrition, purification และ drying (spray-drying) ดังนั้น Avicel จึงมีสูตรโครงสร้างเช่นเดียวกับ cellulose ธรรมชาติ

ประโยชน์ที่สำคัญของ Avicel ในอุตสาหกรรมการผลิตยาเม็ด (3)

1. มีความบริสุทธิ์ทางเคมี เป็นสารอินทรีย์ที่ไม่มีปฏิกิริยา
2. เป็นตัวยึดเกาะที่มีประสิทธิภาพ ทำให้ได้ยาเม็ดซึ่งมีความแข็งแรงและความสึกกร่อนต่ำ
3. เป็นตัวช่วยให้การกระจายตัวเร็ว
4. เป็นตัวช่วยส่งเสริมการหล่อลื่นของผงยา (co-lubricant)
5. มีคุณสมบัติลื่นไหลอย่างอิสระ เมื่อนำไปผสมกับตัวยาหรือ vehicle อื่นซึ่งขาดคุณสมบัตินี้ก็จะทำให้การตอกโดยวิธี direct compression ทำได้กว้างขวางขึ้น
6. ทำให้ได้ยาเม็ดซึ่งมีความขามาก
7. มีความคงสภาพดี (stability) เข้ากันได้ดีกับตัวยาเป็นส่วนมาก คุกความชื้นน้อยกว่า starch และ cellulose material ชนิดอื่นๆ ดังนั้นความคงสภาพทางเคมีและสีก็จะสูงขึ้น
8. ง่ายในการผสม (Simplified Blending) เหมาะสำหรับการผสมแห้ง แม้วางจะมี distribution of particle size กว้างมากเกินไป แต่ใช้ผสมกับตัวยาได้มากชนิด ซึ่งประโยชน์ต่าง ๆ ของ Avicel ในการเตรียมยาเม็ดนี้ โดยวิธี Direct Compression Wet Granulation และ Dry Granulation ช่วยปรับปรุงให้ได้ยาเม็ดที่ดีขึ้น

Avicel ที่ใช้ในการทำยาเม็ดมี 2 ชนิด (4)

Avicel PH 101 เป็น non-fibrous ผงสีขาว particle size 38μ

Avicel PH 102 เป็น non-fibrous แกรนูลสีขาว particle size 140μ

คุณลักษณะทางกายภาพ ไม่ละลายในน้ำ แต่แพร่กระจายในน้ำ ละลายได้บางส่วนในค่าง และมีคุณสมบัติของตัว ไม่ละลายในกรดและตัวทำละลายอินทรีย์

ประโยชน์ของ Avicel ในการเป็น excipient สำหรับ Direct Compression นั้นได้มีกล่าวถึงในวารสารต่าง ๆ มากมาย (5,6) จาก preliminary report ได้ชี้ให้เห็นถึงว่า Avicel สามารถจะนำมาตกเป็นยาเม็ด ซึ่งมีความแข็งแรงมาก และมีเปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อนต่ำแต่เวลาการกระจายตัวเร็วมาก และยังพบว่าไม่มีการแยกชั้นของส่วนประกอบต่าง ๆ ในสูตรตำรับในระหว่างการตกเมื่อมี Avicel เป็นส่วนประกอบอยู่ด้วย นอกจากนั้นยังพบว่า ความแข็งแรงของเม็ดยาจะลดลงเมื่อถูกความชื้น (6) และยังใช้เป็นตัวเพิ่ม compressibility ของ vehicle อื่น ๆ โดยการผสมกับ vehicle เหล่านั้น Avicel จะเพิ่ม Direct Compression tablet Formulation เนื่องจาก compressibility ของ Avicel เอง (7) จากการศึกษาถึง vehicle หลายชนิดพบว่า Avicel นั้น ทำให้ยาเม็ด aspirin และ ascorbic acid ที่เตรียมได้คงสภาพดีที่สุด (8) นอกจากนี้ได้มีกล่าวถึงการใช้อvicel เป็น excipient ในสูตรตำรับซึ่งมี ascorbic acid เป็นตัวยาสำคัญ (9) และได้มีการศึกษาการเตรียมและความคงสภาพของยาเม็ด glyceryl trinitrate ซึ่งเตรียมโดยวิธี Direct Compression ใน Avicel matrix (10) นอกจากนี้พบว่ายาเม็ดซึ่งมี Avicel เป็น excipient นั้น ความแข็งแรงจะเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มแรงตก แต่การที่เม็ดยาแข็งแรงขึ้นนี้ ทำให้เวลาการกระจายตัวของเม็ดยาเปลี่ยนไปเล็กน้อยเท่านั้นเอง (11) Avicel ยังเป็น disintegrating agent ที่ดี (5,12,13) ขนาดที่ใช้ 10 - 20% ความสามารถในการกระจายตัวอย่างรวดเร็วเนื่องมาจากการ penetrate ของน้ำเข้าไปใน tablet matrix ทาง capillary pore และทำให้ hydrogen bonding ระหว่าง bundle ที่ต่อเนื่องกันของ cellulose microcrystals นั้นแตกออก (5)

2. Elcema or Microfine Cellulose (14) ผลิตจาก native cellulose โดยวิธีการพิเศษ คุณลักษณะทางเคมี เป็น native, pure alpha cellulose ซึ่งประกอบด้วยโมเลกุลของ D-glucose ต่อกันโดย 1,4 β glycosidic linkage จำนวน 1,500 หรือมากกว่า

คุณลักษณะทางกายภาพ เป็นผงละเอียดหรือแกรนูลสีขาว ไม่มีกลิ่นไม่มีรส ไม่ละลายน้ำ ไม่พองตัวหรือเกิดเป็นสารละลายที่หนืด ไม่ละลายในกรดเจือจาง พองตัวในทางเจือจาง ไม่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ สามารถจะแพร่กระจายในของเหลวทุกชนิด

Elcema มี 4 ชนิด ซึ่งมีความแตกต่างกันที่ขนาดของ particle ดังตารางข้างล่างนี้

Elcema Grade	P 050	P 100	F 150	G 250
Structure	Powder	Powder	Powder Fibrillated	Granulate
Particle Size in micron	1 - 50	1 - 100	1 - 150	90 - 250
Drug Forms	Tablets Coated - Tablets Powders Suppositories	Tablets Hard gelatin Capsules Suppositories	Tablets	Tablets Hard gelatin Capsules

คุณสมบัติ ใช้เป็น filler binder และ disintegrating agent ในยาเม็ด มักใช้ P 100 และ G 250

หลักในการเลือก Elcema Grade สำหรับจะนำมาใช้

Elcema G 250 ทำให้คุณสมบัติในการไหลของผงยาดีขึ้น ช่วยการกระจายตัวของยาเม็ด

Elcema P 100, F 150 เพิ่มความแข็งของเม็ดยา

Elcema F 150 ทำให้การอัดของ difficult material ง่ายขึ้น

การเติม aerosil 0.2 - 1% ทำให้คุณสมบัติในการไหลของผงยาดีขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้เม็ดยามีความแข็งที่พอเหมาะ และกระจายตัวเร็ว

3. Pregranulated Calcium sulfate (15,16,17) ใช้เป็น dry-blended tablet base, 79.15% dihydrate ของ Pregranulated Calcium Sulfate ใช้เป็น excipient สำหรับ Direct Compression ทำให้ยาเม็ดที่ได้แข็งแรง

4. Spray-Dried Lactose เป็น product ชนิดแรก ซึ่งมีคุณสมบัติทางกายภาพ เป็นที่ยอมรับสำหรับวิธี Direct Compression คือ คุณสมบัติในการไหลและการเกาะตัว (7) มี compressibility potential มากกว่า crystalline lactose สามารถผสมกับ non-compressible material ได้ประมาณ 25%

การเกิดเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล (browning action) (15) เนื่องจาก

1. เมื่อมีตัวยาประเภท amine
2. เมื่อมีการผสมกันระหว่าง acid salt กับ alkaline stearate lubricant แนะนำให้ใช้ stearic acid แทน alkaline stearate ซึ่งอัตราในการเกิดจะลดลง และได้มีการชี้ให้เห็นว่า การเกิดเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลสามารถจะเกิดขึ้นได้เมื่อมี spray-dried lactose อย่างเดียว และไม่จำเป็นจะต้องมีสารอื่นอยู่ด้วย

Capping จะเกิดในสูตรตำรับบางสูตรที่ใช้ spray-dried Lactose เป็น vehicle ในกรณีที่ใช้ magnesium stearate เป็น lubricant แนะนำให้ใช้ finely divided stearic acid แทน magnesium stearate การเกิด capping จะหมดไปในหลายสูตรตำรับ

spray-dried lactose เมื่อมี 5% ของแป้งข้าวโพดเป็นตัวช่วยการกระจายตัวและ 0.5% magnesium stearate เป็น lubricant สามารถใช้เป็น direct compression base (18) อย่างไรก็ตามการเกิด browning action นั้น เป็นข้อเสียและความแข็งของยาเม็ดซึ่งทำจาก spray-dried lactose นั้น มีขีดจำกัด ถ้ามากเกินไปก็จะเกิด capping ขึ้น (18,19,20) และได้มีการศึกษาโดยการเปรียบเทียบกับ dextrose hydrous food grade (21) พบว่า เมื่อทิ้งไว้จะแข็งขึ้น และเปอร์เซ็นต์ความลึกรอนจะน้อยลง แต่ทนกว่า dextrose hydrous

5. Anhydrous Lactose U.S.P. มีคุณสมบัติในการไหลอย่างดีมากและคุณสมบัติในการถูกอัดตัวอย่างดีเยี่ยม ใช้เป็น diluent ใน Direct Compression (tablet grade) เมื่อตอกด้วยเครื่อง High Speed Rotary Tablet Machine โดยไม่ต้องใช้ induced-feed hopper หรือ metered hoppers ปรากฏว่าได้เม็ดยาซึ่งมีคุณสมบัติทางกายภาพดี anhydrous lactose นั้นจะมีความชื้นไม่มากกว่า 1% ส่วนราคาใกล้เคียงกับ spray-dried lactose ได้มีการศึกษาความคงสภาพทางกายภาพและทางเคมีในที่อุณหภูมิสูง ๆ ความชื้นมากและมีแสงสว่างพบว่าไม่มีผลต่อสูตรตำรับเลย (22) มี compressibility potential 30-35% ของ non-compressible material (7) ในบางกรณีอาจเกิด browning effect ได้แต่น้อยมาก

6. Lactose U.S.P. (Beadlets) (23) คือ Lactose U.S.P. monohydrate ซึ่งนำมาทำการ spray-dried ได้เป็นผงสีขาว และมีคุณสมบัติสั่นไหลอย่างอิสระ มีกลิ่น caramel คล้ายกับ spray-dried lactose, compressible ดีกว่า spray-dried lactose U.S.P. และ anhydrous lactose U.S.P.

7. Celutab or Dextrose PAF 2011 or Spray Crystallized Maltose-Dextrose ประกอบด้วย 90-92% dextrose, 3-5% maltose และที่เหลือคือ higher glucose saccharide มี 2 form คือ hydrous และ anhydrous form Anhydrous form มี compressibility potential สูงกว่า Hydrous form แต่ทั้ง 2 form ก็มี compressibility potential สูงทั้งคู่ hydrous form

มีความชื้น 8.9% ส่วน anhydrous form มีความชื้น 0.7% (7) มีคุณสมบัติไหลอย่างอิสระ ไม่hygroscopic คงสภาพในสภาพที่แห้งและในสารละลายที่ปราศจากเชื้อ ละลายได้ดีในน้ำ ไม่ละลายใน alcohol celutab นั้นใช้เป็น diluent binder และ disintegrator (โดยไม่มี starch) เมื่อผสมในสูตรตำรับสามารถที่จะทำโดยวิธี Direct Compression ซึ่งตัวยาอาจมีคุณลักษณะต่าง ๆ กัน เช่นความเป็นกรด ค่าง ขนาดของแกรนูล ผงเบาฟูหรือผงแน่น สีที่ต่างกัน ความแตกต่างกันของการเกาะตัวและความคงสภาพซึ่งแตกต่างกับส่วนประกอบอื่น ๆ ในยาเม็ด นอกจากนี้จะใช้ใน non-chewable direct compression formulations แล้ว ยังใช้ใน chewable direct compression formulations ด้วยเนื่องจากมีรสหวาน และยังใช้เป็น binder ใน Wet Granulation formulation (24) Celutab มีคุณสมบัติ compressible ดีกว่า lactose sugars ยาเม็ดที่โตแข็งและมีเปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อนต่ำ (23)

8. Dextrose Food Grade (Cerelese Hydrous No 2001) ประกอบด้วย คัวยน้ำ 8% เนื่องจากมีความชื้นมากทำให้เกิดเป็นปัญหาสำหรับยาบางชนิด เมื่อใช้ anhydrous form คือ cerelese anhydrous No 2401 แทน ปรากฏว่ามีคุณสมบัติยึดเกาะไม่พอ ไม่สามารถที่จะนำมาตอกได้โดยวิธี Direct Compression แต่ในสัดส่วน 1 : 1 แล้ว สามารถจะนำมาตอกโดยวิธี Direct Compression ได้ ยาเม็ดซึ่งประกอบด้วย dextrose เมื่อทิ้งไว้ในที่มีความชื้นความร้อนสูง และที่อุณหภูมิห้อง ความแข็งจะเพิ่มขึ้นและเปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อนลดลง ในสูตรตำรับที่ไม่มี amine สามารถจะเกิด browning action ได้แต่น้อยกว่าพวก lactose (21)

9. Sta-Rx 1500 (Directly Compressible Starch) เป็น modified corn starch คุณสมบัติทางเคมีเหมือน starch U.S.P. ใช้เป็น filler-binder ใน Direct Compression และเป็นทั้ง self-lubricant และ disintegrant ด้วย การเติม glidant เช่น pyrogenic silica 0.25% จะทำให้การไหลเพิ่มขึ้น แม้ว่าจะไม่ติด punch และ die การใส่ lubricant ก็ยังมีความจำเป็นในกรณีที่มี adherent drug อยู่ภายในจำนวนน้อย ๆ การใช้ alkaline stearate lubricant เช่น

magnesium stearate ทำให้ยาเม็ดที่ประกอบด้วย compressible starch ไม่แข็งเท่าที่ควร ซึ่งไม่ควรใช้ในจำนวนมากกว่า 0.5% ถึงแม้จะมีความชื้นถึง 12% พบว่าไม่มีผลต่อการคงสภาพของตัวยาซึ่งไวต่อความชื้น เช่น aspirin นอกจากนี้ยังปรากฏว่า compressible starch เป็น dry binder ที่มีประสิทธิภาพและทำให้ยาเม็ดมีการกระจายตัวและการละลายของตัวยาจากเม็ดยาเร็วกว่า starch U.S.P การกระจายตัวของ compressible starch นั้นเกิดขึ้นเนื่องจาก starch grain พองตัว ทำให้ยาเม็ดเกิดการกระจายตัว นอกจากนี้ยังพบว่า sta-Rx 1500 มีคุณสมบัติเป็น disintegrant ที่มีประสิทธิภาพเมื่อใช้ในสูตรตำรับที่มีตัวยาหรือ filler ที่ไม่ละลายน้ำ (25)

10. Amylose (26) คือ Nepol Amylose, pharmaceutical grade ซึ่งไม่ใช่ Amylose ธรรมดา สามารถตกเป็นยาเม็ด โดยวิธี Direct Compression ได้ มีคุณสมบัติ คือ ไหลได้อย่างอิสระ (free-flowing), self-lubricating และ self-disintegrating ซึ่งก็ทำหน้าที่เป็น filler, lubricant และ disintegrant นั้นเอง Amylose ประกอบด้วย polymer ของ glucose ที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากต่อกันที่ 1,4 linkages และมี reducing group ด้วย ซึ่งมี reactivity น้อยมากต่อโมเลกุลของตัวยา อย่างไรก็ตามจะต้องมีความชื้น 10-12% สำหรับ optimum compression และอาจจะไม่เหมาะสมสำหรับยาซึ่งเกิด hydrolytic decomposition ได้ง่าย แต่ปรากฏว่ายาเม็ด aspirin ที่มี Amylose เป็น filler ที่ 75% R.H. และ 55° C นั้นมีความคงสภาพเท่ากับ control ซึ่ง Amylose นั้นมีน้ำมากขึ้น แต่เนื่องจากว่าน้ำนั้นถูกกักไว้อย่างแน่นหนาและไม่อิสระพอที่จะเกิดปฏิกิริยา

11. sorbitol (7) มีทั้ง crystalline และ granular form ใช้เป็น directly compressible vehicle สำหรับ chewable tablets แต่อย่างไรก็ตามก็มี compressibility ต่ำ และมีข้อเสียคือ hygroscopic สูง มีความชื้นสูงซึ่งเป็นผลเสียต่อตัวยาส่วนมากที่นำมาตกเป็นเม็ดยา และมีรสไม่ดีทำให้รู้สึกรอนในปากเช่นเดียวกับ hygroscopic material ส่วนมาก

12. Granular Mannitol (17,27) มีคุณสมบัติ คือ การลื่นไหลเป็นที่น่าพอใจ compressibility potential ต่ำ ราคาแพงเมื่อเทียบกับ directly compressible vehicle ตัวอื่นซึ่งมี compressibility potential สูงกว่า มี negative heat of solution ซึ่งมีรสหวาน ใช้ทำ chewable tablet

13. Dicalcium Phosphate Dihydrate (17,28) มีลักษณะทางกายภาพเป็นพิเศษ มีชื่อทางการค้าว่า Emcompress มีเปอร์เซ็นต์ fine อยู่ 3% มี compressibility potential สำหรับผสมกับตัวยาซึ่งเป็น non-compressible material ได้ถึง 40% มีความชื้น 2.5% undried หรือ dried samples ไม่ทำให้ความชื้นเปลี่ยนแปลง มีคุณสมบัติคือ การลื่นไหลเป็นที่น่าพอใจ

Dicalcium phosphate dihydrate เป็น alkali มี pH 7 - 7.3 ซึ่งมีความระคายเคือง คือ ไม่ควรใช้กับตัวยาซึ่ง sensitive มากต่อความเป็นด่างจำนวนน้อย ๆ

14. Spray Dried Mixture of Microcrystalline Cellulose with starch (27) ในสัดส่วน 16 : 84 มีคุณสมบัติคือ การลื่นไหล การเกาะตัวกัน สำหรับเป็น excipient ใน Direct Compression Method

15. Spray Dried Mixture of Microcrystalline Cellulose with Calcium sulfate ในสัดส่วน 30 : 70 มีคุณสมบัติคือ การลื่นไหลและการเกาะตัวกัน สำหรับเป็น excipient ใน Direct Compression Method (27)

16. Gluconolactone (30) ใช้เป็น excipient สำหรับยาเม็ดซึ่งเตรียมโดยวิธี Direct Compression โดยผสมกับตัวยาหลายชนิด ซึ่งอีกตัวยาก คุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา ได้มีการประเมินผลภายหลังจากตอกและภายหลังที่ได้เก็บไว้ พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง gluconolactone กับ anhydrous lactose เกี่ยวกับการเกิดประจุไฟฟ้าสถิตระหว่างการผสม การไหล การกระจายของตัวยา การแยกเป็นชั้น ๆ ของตัวยา การกระจายของ compressibility และป้องกันราขึ้น พบว่า gluconolactone มีคุณสมบัติซึ่งทำให้ยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธี Direct

Compression มีคุณภาพสูง

นอกจากจะผสมตัวเข้ากับ directly compressible vehicle แล้วยังมีการใส่ additives ลงไปในสูตรตำรับด้วย คือ การใส่พวก colloidal silica เช่น Cab-O-Sil, Quosol (5,31,32) Aerosil 200⁽³³⁾ ลงไปด้วย Aerosil 200⁽³³⁾ นั้นช่วยให้คุณสมบัติในการไหลของผงยาดีขึ้น ช่วยป้องกันไม่ให้ผงยาคิด punch และ die ช่วยให้คงสภาพดีเมื่อเวลาเก็บไว้ในที่ที่มีความชื้นสูง และช่วยเพิ่มอัตราการกระจายตัว นอกจากนี้ยังป้องกันการเกิดประจุไฟฟ้าสถิตด้วย การใส่ Talcum ป้องกันไม่ให้ผงยาคิด punch & die⁽³³⁾ ซึ่งทำหน้าที่เป็น Anti-adherent ที่ดีที่สุด⁽³⁴⁾ และยังเป็นตัวลดการเกิดประจุไฟฟ้าสถิตของผงยาคั่ว⁽³⁵⁾ และการใส่ magnesium stearate นั้นเนื่องจากว่ามี lubricant properties ที่ดีที่สุด⁽³⁴⁾

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาถึง compressibility ของ directly compressible vehicle ชนิดต่าง ๆ โดยมี paracetamol powder เป็น active ingredient
2. เพื่อเปรียบเทียบ physical characteristics ของ tablets คือ average weight, hardness, friability, disintegration time. และเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์ active ingredient จาก formulation ต่าง ๆ เมื่อใช้ paracetamol powder เป็น active ingredient เมื่อทำโดยวิธี Direct Compression, Dry Granulation และวิธี wet Granulation
3. เพื่อเปรียบเทียบ physical และ chemical stability ของ active tablets จาก formulation ต่าง ๆ เมื่อใช้ paracetamol powder เป็น active ingredient

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้

1. จะได้ทราบว่า directly compressible vehicle ชนิดไหนดีที่สุด

สำหรับ paracetamol powder เมื่อทำโดยวิธี Direct Compression

2. แสดงให้เห็นว่าวิธี Direct Compression มีประโยชน์คือ ทำให้ต้นทุนการผลิตน้อยลงเนื่องจากใช้เครื่องมือน้อยกว่าวิธีอื่น บริเวณสำหรับใช้ทำการผลิตน้อยลง ทางด้านคนงานคัดออกได้มากกว่าครึ่ง ขั้นตอนการผลิตมีเพียง 2-3 ขั้นตอนซึ่งทำให้ผลิตได้รวดเร็ว finished tablet สามารถผลิตได้ในเวลาน้อยกว่า 1 ชั่วโมง ซึ่ง จะเห็นได้ว่าวิธีนี้เป็นประโยชน์สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยาเป็นอย่างมาก

000928