หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ยาเม็ด เป็นที่นิยมใช้มากที่สุดมานานกว่าร้อยปีแล้ว ในปี 1843 Thomas Brockedon ชาวอังกฤษเป็นเจ้าของสิทธิบัตรการผลิตยาประเภท pills และ medicinal lozenges โดยใช้แรงคนอัด

ในเภสัชตำรับประเทศอังกฤษ ฉบับปี 1885 มียาเม็ดตำรับแรกคือ Glyceryl Trinitrate Tablets เป็นตำรับเดียว จนกระทั่งปี ค.ศ. 1945 ในเภสัชตำรับประเทศอังกฤษ ฉบับปี 1932 มีตำรับยาเม็ดเพิ่มเป็น 35 ตำรับ และเริ่มมีการวางมาตรฐานของความสม่ำเสมอของน้ำหนักเม็ดยา ความเที่ยงตรงแน่นอนของตัวยาสำคัญ และเวลาการแตกตัวของเม็ดยา ปัจจุบันในเภสัชตำรับประเทศอังกฤษ ฉบับปี ค.ศ. 1980 มีตำรับยาเม็ดทั้งสิ้นประมาณ 256 ตำรับ

ส่วนเภสัชตำรับประเทศสหรัฐอเมริกา มีตำรับยาเม็ดครั้งแรกในปี ค.ศ. 1916 ชื่อว่า Tablets of Corrosive Sublime และมีจำนวนตำรับเพิ่มมากขึ้น จนปัจจุบันในเภสัชตำรับประเทศสหรัฐอเมริกา (USP.XX NF.XV) มีจำนวนประมาณ 386 ตำรับ

การที่ยาเม็ดนิยมใช้กันมาก เนื่องจากคุณสมบัติที่สำคัญต่อไปนี้.-

1. ขนาดแน่นอน
2. มีความคงตัวทางกายภาพและทางเคมี สามารถเก็บได้นาน
3. สะดวกในการใช้

สารที่จะนำมาตอกเม็ดได้ จะต้องมีคุณสมบัติ 3 ประการดังนี้.-

1. สามารถลื่นไหลได้ดี
2. มีคุณสมบัติยึดเกาะกันได้
3. ไม่ติด punches และ die

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สูตรทั่วไปของยาเม็ด ประกอบด้วย

- ตัวยาสำคัญ (Active Ingredients)
- สารเพิ่มปริมาณ (Fillers or Bases or Diluents)
- สารยึดเกาะ (Binders or Granulating Agents or Granulators)
- สารช่วยลื่นไหล (Lubricants)
- สารช่วยแตกตัว (Disintegrating Agents or Disintegrants)
- สารแต่งสี (Colorants)
- สารแต่งรส (Sweeteners)
- สารแต่งกลิ่น (Flavors)
- สารดูดซับ (Sorbents)

สารเพิ่มปริมาณ เป็นสารที่เติมลงในยาเม็ด เพื่อเพิ่มขนาดของยาเม็ดให้ได้ขนาดตามต้องการ โดยเฉพาะกับตัวยาที่มีขนาดใช้ยาน้อย เช่น diazepam 2 มก., prednisolone 5 มก. เป็นต้น สารเพิ่มปริมาณที่ใช้จะต้องเป็นสารที่มีความคงตัวดี ไม่มีปฏิกิริยาใดๆ ทั้งทางเคมีและกายภาพกับตัวยาสำคัญ ควรจะหาได้ง่ายและราคาถูก นอกจากช่วยในการเพิ่มปริมาณแล้ว สารเพิ่มปริมาณมักเลือกใช้สารที่มีคุณสมบัติยึดเกาะและช่วยลื่นไหลด้วย

แลคโตส (Lactose) น้ำตาลทรายและแป้ง ใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณมานาน[1-16] แล้ว แลคโตสและน้ำตาลทรายเป็นสารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำได้ แป้งเป็นสารเพิ่มปริมาณไม่ละลายน้ำเย็น แต่แลคโตสหรือ milk sugar เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ใช้กันมาก เป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากอุตสาหกรรมผลิตนม มีรสหวานเล็กน้อย แลคโตสที่นำมาใช้เป็น α-แลคโตส มีน้ำหนึ่งโมเลกุลในลักษณะรูปผลึก น้ำตาลทรายที่ใช้กับยาเม็ดเป็น confectioner's sugar ซึ่งเป็นน้ำตาลทรายป่นละเอียดที่ประกอบด้วยแป้งประมาณ 3% สำหรับแป้งที่ใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณตามเภสัชตำรับประเทศสหรัฐอเมริกาและเภสัชตำรับประเทศอังกฤษ หมายถึงแป้งข้าวโพดหรือแป้งข้าวสาลีหรือแป้งมันฝรั่ง หรือแป้งข้าวเจ้า (เฉพาะในเภสัชตำรับประเทศอังกฤษ) ในเภสัชตำรับประเทศสหรัฐอเมริกากล่าวถึงแป้ง นอกเหนือจากแป้งทั้ง 3 ชนิด ดังกล่าวที่อาจนำมาใช้ในการทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มปริมาณหรืออื่น ๆ ว่าต้องมีมาตรฐานตามกำหนด แต่ในเภสัชตำรับประเทศอังกฤษฉบับปี 1973 ได้กำหนดให้ใช้แป้งมันสำปะหลังเป็นส่วนประกอบในยาเม็ดแทน (สำหรับประเทศที่หาแป้งทั้ง 4 ชนิดได้ยาก) แต่แป้งมันสำปะหลังที่ใช้แทนต้องมีมาตรฐานตามที่กำหนด

นักวิทยาศาสตร์หลายท่านทำการศึกษาสารทั้ง 3 ชนิด เพื่อนำมาเป็นส่วนประกอบในยาเม็ด Bernard Fantus[17] แนะนำให้ใช้น้ำตาลทรายปั่นแต่งรสหวานในยาเม็ดสำหรับเด็ก เรียกเป็น Sugar Tablets, Chocolate Tablets และ Licorice Tablets และให้ชื่อยาเม็ดที่เตรียมขึ้นต่าง ๆ กัน เช่น Tabelle Terpini Hydrastis Dulces, Gr.1/2 (Sweet Tablets of Terpin Hydrate) เป็นต้น ปี ค.ศ. 1921 Clyde M. Snow และ Bernard Fantus[18] ได้แนะนำการใช้น้ำตาลทรายปั่นร่วมกับแป้งในสูตรหลายตำรับ เช่น Tablets of Mild Mercurous Chloride ; Tablets of Santonin และอีกหลายตำรับ

สารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำและชอบน้ำ (hydrophilic) เป็นสารที่เหมาะสม เนื่องจากจะช่วยการแตกตัวและการละลายตัวของตัวยาสำคัญ Yen และคณะ[19] ได้ทำการทดลองยืนยันผลนี้พบว่า แลคโตสและแป้งเมื่อใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ดจะให้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติละลายตัวดี

น้ำตาลทราย ณ. อุณหภูมิห้องความชื้นสัมพัทธ์ปกติจะมีความคงตัวดี [20] Shotton E. และ Harb N.[21] ทำการทดลองเปรียบเทียบแป้ง แลคโตส น้ำตาลทรายที่ความชื้นและอุณหภูมิต่าง ๆ กันพบว่า ที่อุณหภูมิ 25°-50°C ความชื้นสัมพัทธ์ 32-67% ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของความชื้นในแลคโตสและน้ำตาลทราย แต่มีการเปลี่ยนแปลงความชื้นในแป้งต่างกันไปตามอุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ Callahan C.J. และคณะ[22] ทำการวิจัยถึงความชื้นที่มีในสารที่ใช้เป็นส่วนประกอบของยาเม็ด 30 ชนิดรวม แลคโตส น้ำตาลทราย แป้ง เพื่อศึกษาถึงความชื้นที่เป็นปัจจัยอันทำให้เกิดการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญ จากการวิจัยพบว่าที่ 25°C ความชื้นสัมพัทธ์ 11-83% ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของปริมาณความชื้นของแลคโตสและน้ำตาลทราย แต่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณความชื้นมากกับแป้งข้าวโพดที่ใช้ในการทดลอง ซึ่งเป็นการสนับสนุนการทดลองของ Shotton E. และ Harb N.. Bikin H. และคณะ[23] ได้เปรียบเทียบการทำแกรนูลของแลคโตส แป้ง น้ำตาล ที่เตรียมโดยวิธีผสมเปียกด้วยแป้งเปียกให้แห้ง เมื่อใช้วิธี Radio-Frequency Drying ผลปรากฏว่า แกรนูลของน้ำตาลทรายใช้กระแสไฟฟ้าต่ำกว่า ใช้เวลาน้อยกว่าและทำให้แห้งได้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า

Hellman N.N. และคณะ[24] เปรียบเทียบการพองตัวของเม็ดแป้งของ แป้งมันฝรั่ง แป้งข้าวโพด และแป้งมันสำปะหลังที่ดูดความชื้นจากบรรยากาศ ณ อุณหภูมิ 25.1°C ความชื้นสัมพัทธ์ 100% นาน 8-24 ชั่วโมง เส้นผ่าศูนย์กลางของเม็ดแป้งจะเพิ่มขึ้นเป็น 12.7%, 22.7% และ 28.4% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดแป้งชนิดเดียวกันที่ทำให้แห้งภายใต้สูญญากาศ Czetsch-lindenwald H.V. และคณะ[25] รายงานว่า ความชื้นจะมีผลต่อปริมาตร (bulk volume) ความฝืด (frictional properties) และการกระจายตัวของอนุภาค (particle size distribution) ของแป้งข้าวโพด

น้ำตาลทรายป่นละลายได้ดีในน้ำ (1 gm. in 0.5 ml) และชอบน้ำ (hydrophilic) ซึ่งเป็นคุณสมบัติของสารเพิ่มปริมาณที่ดี และเป็นสารยึดเกาะด้วย Bolhuis G.K. และคณะ[26] เตรียมยาเม็ดน้ำตาลทราย ซึ่งได้จากการทำแกรนูลด้วยน้ำ เพื่อศึกษาความแข็งที่เพิ่มหรือลดลง ใน 0-160 ชั่วโมง Ganderton D. และ Fraser D.R.[27] ศึกษาถึงผลของแรงอัด (compressibility), ขนาดของแกรนูล (particle size) และผลการเติมแป้งในยาเม็ดแลคโตส, น้ำตาลทราย และอื่น ๆ ที่มีต่อรูพรุน (porosity) ของยาเม็ดพบว่า เมื่อเพิ่มแป้งในยาเม็ดแลคโตส, ยาเม็ดน้ำตาลทรายและอื่น ๆ จะทำให้เกิดการแตกตัวและมีการเปลี่ยนแปลงของรูพรุนเมื่อสัมผัสกับน้ำ แต่การแตกตัวอันเกิดจากแป้งนี้ก็ยังขึ้นอยู่กับแรงอัด ถ้าแรงอัดเพิ่มขึ้น การแตกตัวก็จะช้าลง

ในประเทศไทยแป้งมันสำปะหลังเป็นแป้งที่หาได้ง่ายและมีราคาถูก ในประเทศไนจีเรียแป้งชนิดนี้หาได้ง่ายและราคาถูกเช่นกัน ซึ่ง Jaiyeoba K.T. และ Opakunle O.W.[28] ได้นำแป้งมันสำปะหลังทำเป็นแกรนูลด้วยแป้งเปียก เรียกว่า modified cassava starch สำหรับเตรียม promethazine HCL tablets เปรียบเทียบกับที่เตรียมจาก spray-dried lactose และ microcrystalline cellulose ยาเม็ดที่เตรียมจากแป้งมันสำปะหลังให้คุณสมบัติของการไหลที่ดี มีการเปี่ยงเบนของน้ำหนักน้อยและการแตกตัวที่ดี ได้เม็ดยาที่มีคุณสมบัติทางกายภาพดี Jaiyeoba K.T. และ Opakunle O.W.[29] ยังนำแป้งมันสำปะหลังใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณและสารช่วยไหล (glidants) พบว่าการเปี่ยงเบนของน้ำหนักเข้ามาตรฐานและการแตกตัวดี Keshi J.V. และคณะ[30] นำแป้งมันสำปะหลังใช้เป็นสารยึดเกาะในการเตรียม Sulfanilamide tablets เปรียบเทียบกับแป้งข้าวโพด, แป้งมันสำปะหลัง, แป้งสาลี, แป้งข้าวเจ้า และข้าวบาร์เลย์ ไม่พบความแตกต่างของเวลาการ

แตกตัว และการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของแป้งต่าง ๆ เหล่านี้

บุญรอด จิวะจินดา และคณะ[31] ใช้แป้งเปียกที่เตรียมจากแป้งมันสำปะหลังเป็นสารยึดเกาะในการเตรียมยาเม็ด แอสไพรินเปรียบเทียบคุณสมบัติทางกายภาพกับยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ตัวยึดเกาะแป้งข้าวโพด, แป้งข้าวเจ้า, sodium alginate และ polyvinylpyrrolidone ผลปรากฏว่าเม็ดยาที่ได้ มีคุณสมบัติทางกายภาพใกล้เคียงกัน แม้ว่าแป้งมันสำปะหลังทำให้ยาเม็ดใช้เวลาการแตกตัวนาน แต่ผู้ทำการทดลองก็สนับสนุนให้ใช้แป้งมันสำปะหลัง เนื่องจากมีราคาถูก และหาซื้อได้ง่ายในประเทศไทย

สุนทร วรกุลและคณะ[32] ศึกษาอิทธิพลของแป้งชนิดต่าง ๆ ต่อการละลายของยาเม็ด นำแป้งมันสำปะหลังมาใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณเปรียบเทียบกับแป้งข้าวโพด ให้ผลไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปริมาณของแป้ง

Marshall[3] ได้เปรียบเทียบคุณสมบัติบางประการของสารเพิ่มปริมาณน้ำตาลทราย, แลคโตส และแป้งไว้ ดังตารางข้างล่างนี้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Comparative Properties of Some Diluents[a]

Diluents	Compressibility	Flowability	Solubility	Disintegration	Hygroscopicity	Lubricity	Stability
Dextrose	3	2	4	2	1	2	3
Spray-dried lactose	3	5	4	3	1	2	4
Fast-Flo	4	4	4	4	1	2	4
Anhydrous lactose	2	3	4	4	5	2	4
Emdex	5	4	5	3	1	2	3
Sucrose	4	3	5	4	4	1	4
Starch	2	1	0	4	3	3	3
STA-Rx 1500	3	2	2	4	3	2	4
Dicalcium phosphate	3	4	1	2	1	2	5
Emcompress	3	4	0	4	1	1	5
Avicel	5	1	0	2	2	4	5

[a]Graded on a scale from 5 (good/high) down to 1 (poor/low); 0 means none.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาคุณสมบัติทางกายภาพของสารเพิ่มปริมาณ เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ซึ่งเมื่อนำมาผสมกับตัวยาสำคัญ แล้วสามารถตอกเป็นยาเม็ดได้โดยตรง ได้แก่ Compressible sugar (ประกอบด้วยน้ำตาลทรายป่น แป้ง และ malto-dextrin หรือ invert sugar) นอกจากนั้นยังมี Di-Pac® (ประกอบด้วย 97% น้ำตาลทราย และ 3% modified dextrins), NuTab® (96% น้ำตาลทราย และ 4% invert sugar), Sugar Tab® (90-93% น้ำตาลทราย และ 7-10% invert sugar) ในทางการค้ายังมีผลิตภัณฑ์น้ำตาลทรายที่ใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณโดยวิธีผสมเปียก เพียงแต่ใช้น้ำเป็นสารยึดเกาะ มีชื่อว่า Mani Tab® แสดงว่าน้ำตาลทรายเป็นสารเพิ่มปริมาณที่ใช้ได้ดีกับยาเม็ด ในประเทศไทยแป้งมันสำปะหลัง และน้ำตาลทรายเป็นผลผลิตทางการเกษตรที่ปลูกทดแทนและหาซื้อได้ง่าย จึงเป็นสารเพิ่มปริมาณของยาเม็ดที่ควรนำมาดัดแปลงใช้ได้

จุดประสงค์ของการศึกษาวิจัย

ศึกษาการนำส่วนผสมน้ำตาลทรายป่นละเอียดและแป้งมันสำปะหลัง อันเป็นผลิตผลทางการเกษตรที่ปลูกทดแทนได้ภายในประเทศไทยมาเป็นส่วนประกอบของยาเม็ดแทนแลคโตสและแป้งข้าวโพด ซึ่งปัจจุบันยังต้องสั่งซื้อจากต่างประเทศและมีราคาสูง น้ำตาลทรายป่นยังได้นำมาใช้เป็นตัวยึดเกาะด้วย

ความสำคัญหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้

1. สามารถนำน้ำตาลทรายและแป้งมันสำปะหลังอันเป็นผลผลิตทางเกษตรกรรมภายในประเทศมาใช้เป็นส่วนประกอบของยาเม็ดแทนแลคโตสและแป้งข้าวโพด ซึ่งปัจจุบันต้องสั่งซื้อจากต่างประเทศทั้งมีราคาสูง

2. เป็นการใช้ทรัพยากรและแรงงานในประเทศ ส่งเสริมการเกษตรกรรมภายในประเทศ ลดต้นทุนการผลิตให้ต่ำลงและลดการขาดดุลย์การค้ากับต่างประเทศ

3. การใช้น้ำเป็นตัวยึดเกาะจะสามารถลดขั้นตอนการเตรียมตัวยึดเกาะอื่นประหยัดเวลาและ/หรือพลังงาน