



บทที่ 1

บทนำ

ยาเม็ดเป็น solid dosage form ที่นิยมมานานเนื่องจากมีข้อดีหลายประการ (1) เช่น ขนาดใช้ยาที่รับประทานในแต่ละครั้งแน่นอน, สะดวกในการรับประทาน, มีคุณสมบัติทางกายภาพดีเมื่อเก็บไว้ เป็นต้น แต่เดิมการผลิตยาเม็ดมักจะก่อปัญหาและความยุ่งยากหลายประการ (2) ที่สำคัญก็คือการที่ไม่สามารถนำตัวยาสำคัญ (active ingredients) มาตอกโดยตรงได้ทันที เนื่องจากมีตัวยาสำคัญเพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้น (3) ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมสามารถนำมาตอกอัดเป็นเม็ดยาได้โดยตรง ส่วนใหญ่แล้วจะต้องมีการดัดแปลงคุณสมบัติทางกายภาพของตัวยาที่เป็นผงให้อยู่ในรูปแกรนูล (granule) เพื่อช่วยให้มีคุณสมบัติในการไหลจาก hopper ลงสู่ช่อง die ใตส์ม่่าเสมอและสามารถยึดเกาะเป็นเม็ดได้ภายหลังการตอก โดยผ่านกรรมวิธีผลิตแบบ Wet Granulation และ Pre-Compression (Slugging) (4) ซึ่งทั้งสองวิธีนี้สิ้นเปลืองเศรษฐกิจและใช้เวลาการผลิตมาก จึงได้มีผู้คิดค้นและพัฒนาวิธีการผลิตยาเม็ดโดยเพียงแต่นำตัวยาสำคัญไปผสมกับสารช่วยที่เรียกว่า directly compressible vehicle และ/หรือสารหล่อลื่น (lubricant) แล้วนำไปตอกอัดเป็นเม็ดได้ทันทีโดยวิธีตอกโดยตรง (direct compression) ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนในการผลิตสั้นกว่าวิธี Wet Granulation และ Pre-Compression ดังการเปรียบเทียบในตารางที่ 1

ข้อดีของการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง (1, 2, 5, 6)

1. ลดระยะเวลาการผลิต
2. ลดจำนวนเครื่องมือและเครื่องจักรที่ใช้ในการผลิต
3. ลดจำนวนพื้นที่ในการเก็บเครื่องจักร
4. ลดจำนวนบุคลากรในการปฏิบัติงาน
5. ต้นทุนการผลิตลดลง เนื่องจากตัวยาที่ใช้มีจำกัด

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบขั้นตอนการผลิตยาเม็ดทั้ง 3 วิธี

Wet Granulation	Pre-Compression	Direct Compression
1. Pre-mixing	Pre-mixing	Pre-mixing
2. Massing with binder	Slugging	Lubrication
3. Wet Granulating	Breaking down of slugs	Compressing
4. Drying	Mixing with lubricants and excipients etc.	
5. Breaking down of granules	Compressing	
6. Mixing with lubricants and excipients etc.		
7. Compressing		

6. ยาเม็ดที่ได้มีความคงตัวเพิ่มขึ้น เนื่องจากตัวยาสำคัญไม่ต้องผ่านกรรมวิธีที่ใช้น้ำหรือความร้อน จึงเหมาะสำหรับตัวยาสำคัญที่ถูกทำลายโดยความชื้นหรือความร้อน

7. ทำให้มีชีวความพร้อม (bioavailability) ของยาดีขึ้น เพราะตัวยาคสำคัญอยู่ในสภาพเดิม ไม่ถูกตัดแปลงก่อนถูกดูดซับเป็นเม็ดยา เมื่อเม็ดยามีการแตกตัวในร่างกายภายหลังที่รับประทาน ย่อมปลดปล่อยตัวยาคสำคัญขนาดเล็กเท่าแรกเริ่ม ดังนั้นอัตราการดูดซึมย่อมเร็ว (1)

อย่างไรก็ตาม การเตรียมยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง ควรคำนึงถึงปัญหาที่อาจเกิดขึ้น ดังต่อไปนี้

1. คุณสมบัติการไหลของผงยา ถ้าไม่ดีจะทำให้การบรรจุสารลงในช่อง die เป็นไปได้ยากและไม่สม่ำเสมอ เป็นผลให้ยาเม็ดที่ได้มีน้ำหนักแตกต่างกัน (2)

2. การผสมไม่เข้ากันของผงยาในระหว่างการผสมและหลังการผสม เนื่องจากการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง ประกอบด้วย การผสมแห้ง ซึ่งปราศจากความชื้นในสารผสมจะเป็นผลให้เกิดประจุไฟฟ้าสถิตขึ้นที่ผิวหน้าของสาร ทำให้อาจเกิดการไม่ผสม (unblending) ในขั้นตอนของการผสมและสารผสมอาจเกิดการแยกชั้นภายหลังเสร็จสิ้นขั้นตอนการผสมและตั้งทิ้งไว้ ดังนั้นเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าวจึงควรทำการผสมแบบ ordered blending ซึ่งหมายถึงการเติมสารลงไปผสมอย่างเป็นลำดับแทนที่จะผสมสารพร้อมกันหมดในคราวเดียวกัน ตัวยาคสำคัญที่มีขนาดเล็กจะถูกนำมาผสมกับสารช่วยที่มีขนาดอนุภาคใหญ่ที่สุดก่อน ทั้งนี้เพื่อให้ตัวยาคสำคัญนั้นถูกจับไว้ที่ผิวหน้าของอนุภาคของสารช่วยหรือจับไว้ด้วย van der Waals และ electrostatic forces (7) อันจะทำให้ลดการเกิดการไม่ผสมเมื่อดำเนินการผสมต่อไป

3. การแยกชั้นระหว่างตัวยาคสำคัญกับสารช่วย ถ้าสารทั้งสองมีขนาดอนุภาคและความหนาแน่นต่างกันมาก เป็นผลให้ปริมาณของตัวยาคสำคัญในแต่ละเม็ดแตกต่างกัน (1, 4, 8)

4. ปัญหาเรื่องการหลอกลื่น เนื่องจากขนาดอนุภาคในสารผสมที่นำมาผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง มีขนาดค่อนข้างเล็กเป็นส่วนใหญ่ ทำให้พื้นที่ผิว (surface area) ในสารผสมเพิ่มขึ้นมากกว่าเมื่อผลิตแบบ wet granulation หรือ slugging ทำให้ต้องใช้สารหลอกลื่น (lubricant) ที่จะไปเคลือบอนุภาคในสารผสมจำนวนมากขึ้น เพื่อช่วยให้เกิดการ

สีน้ำไหลโคยอย่างอิสระ

5. ความสามารถในการผสมเข้ากับสีเพื่อให้ได้สีที่สม่ำเสมอ มักจะทำได้เฉพาะเมื่อใช้สีอ่อนและมีขนาดอนุภาคของผงสีเล็กมาก (micropulverized colourants) คือ FD & C aluminium lake และใช้ในจำนวนน้อย ๆ ซึ่งจะทำให้ได้ยาเม็ดสีอ่อน (9) แต่ต้องการแต่งสียาเม็ดให้เข้ม ก็ไม่สามารถที่จะทำให้สีของเม็ดยาเรียบสม่ำเสมอ ทั้งนี้เนื่องจากการแต่งสีในการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง เป็นการผสมแห้ง ผงของสีไม่สามารถกระจายอย่างสม่ำเสมอทั่วอนุภาคในส่วนผสมของสูตรตำรับได้หมด เมื่อนำไปตอกอัดเป็นเม็ดยา สีที่ปรากฏไม่เข้มทั่ว ปรากฏเป็นรอยคาง ผิดกับการแต่งสีใน wet granulation ซึ่งใช้สารละลายของสี ทำให้การกระจายของสีสามารถแทรกซึมไปได้ทั่วอนุภาคในส่วนผสมอย่างสม่ำเสมอกว่า

6. ปัญหาเรื่อง capacity หรือ compressibility potential ของสารช่วยมีค่า คำ capacity หรือ compressibility potential หมายถึงสัดส่วนของตัวยาสำคัญ ซึ่ง directly compressible vehicle ที่เหมาะสมสามารถรับเอาไว้ได้โดยวิธีตอกโดยตรง ทำให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณลักษณะทางกายภาพที่ดี การหาค่า capacity หรือ compressibility potential ตัวยาสำคัญที่นำมาใช้จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องเป็น non-compressible material ที่สมบูรณ์ ตัวอย่างเช่น vehicle ชนิดหนึ่งสามารถรับเอา non-compressible material ได้ 40% ส่วน vehicle อีกชนิดหนึ่งสามารถรับได้เพียง 30% ก็แสดงว่า vehicle ตัวแรกมี capacity หรือ compressibility potential สูงกว่า ค่า capacity หรือ compressibility potential ของ directly compressible vehicle ยิ่งสูงก็จะสามารถผสมกับตัวยาสำคัญได้มากขึ้นขึ้น และยังถ้าตัวยาสำคัญนั้นตอกได้เองสัดส่วนที่สารช่วยจะรับไว้ก็จะสูงขึ้นอีก ในทางตรงข้ามถ้า direct compressible vehicle มี capacity หรือ compressibility potential ต่ำ เมื่อต้องนำมาผสมกับตัวยาสำคัญที่เป็น non-compressible material ทำให้สามารถผสมได้สูงสุดในเปอร์เซ็นต์ค่า เช่นเพียง 30% ของน้ำหนักเม็ดยา (4) ดังนั้นถ้าต้องการให้มีปริมาณของตัวยาสำคัญชนิดนั้น ๆ สูง ๆ ในเม็ดยาก็จะต้องเพิ่มน้ำหนักของเม็ดยาและสารช่วยชนิดนี้แทน ทำให้ยาเม็ดที่ได้มีขนาดใหญ่ขึ้นซึ่งคนไข้จะไม่เกิดความ

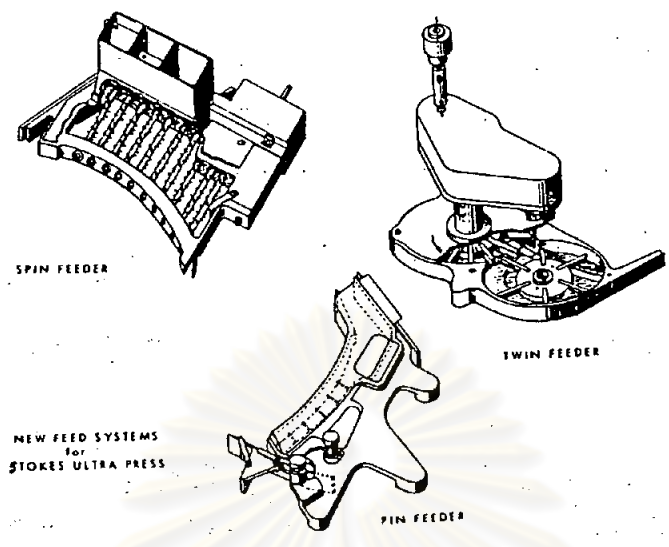
สะดวกในการกลั่นยา

การผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง อาศัยเครื่องมือ 2 ชนิดคือ

1. เครื่องผสม
2. เครื่องตอกยาเม็ด

ในเรื่องการผสมถ้าทำการผสมแบบ ordered blending ดังกล่าว ปัญหาจากเครื่องผสมจะน้อยมาก ปัญหาที่เกิดในการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง ส่วนใหญ่มักเกิดจากสารผสมและเครื่องตอกยาเม็ด โดยเฉพาะถ้าสารผสมในสูตรตำรับมีคุณสมบัติการไหลไม่ดี จะทำให้ปริมาณสารที่ไหลเข้าสู่ช่อง die ไม่สม่ำเสมอ เป็นผลให้เกิดความแตกต่างในขนาดและน้ำหนักของยาเม็ดที่ได้ การแก้ไขโดยติดตั้งตัวสั่นสะเทือน (vibrator) ที่ด้านข้างของเครื่อง กลับก่อให้เกิดปัญหา กล่าวคืออาจเกิดการแยกชั้นระหว่างสารช่วยกับตัวยาสำคัญ ดังนั้น จึงมีผู้คิดแปลงกิดค้นเครื่องมือช่วยในเรื่องการไหลของสารในเครื่องตอกยาเม็ด เครื่องมือที่ใช้ช่วยในการตอกโดยวิธีตอกโดยตรง จะสามารถทำให้การไหลของสารลงสู่ช่อง die ได้ดีขึ้น โดยใช้ force flow feeder หรือ induced die feeder ชนิดต่าง ๆ แทน feed frame ธรรมดา ตามรูปที่ 1,2,3 เนื่องจาก feeder เหล่านี้จะช่วยไล่อากาศออก ทำให้ผงยาหรือแกรนูลมีความหนาแน่นมากขึ้น และช่วยให้การไหลของสารเป็นไปอย่างสม่ำเสมอ บรรจุลงในช่อง die ได้เต็มโดยใช้แรงดันเพียงเล็กน้อย การไล่อากาศออกยังช่วยลดการเกิด capping หรือ laminating ได้อีกด้วย (3)

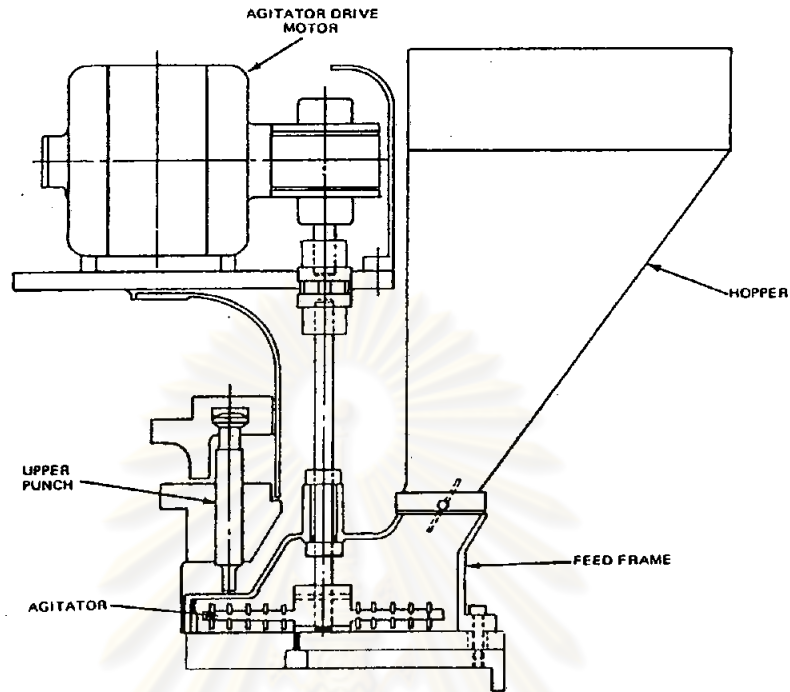
การเลือกใช้สารช่วยที่เหมาะสมสำหรับการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรงเป็นสิ่งจำเป็นมาก สารช่วยที่ดีที่สุดหรือ ideal directly compressible vehicle เมื่อนำไปผสมกับตัวยาสำคัญ และถ้าจำเป็นอาจเติมสารช่วยในการแตกตัว (disintegrant) และสารหล่อลื่น (lubricant) จะทำให้สามารถนำไปใช้ตอกได้ทันทีทำให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณภาพและความคงทนครบถ้วนตามต้องการ



รูปที่ 1 แสดง Feeding device ซึ่งออกแบบเพื่อช่วยใ้การไหลของผงยาหรือแกรนูล
คืบ (courtesy, Stokes)



รูปที่ 2 Manesty force flow feeder

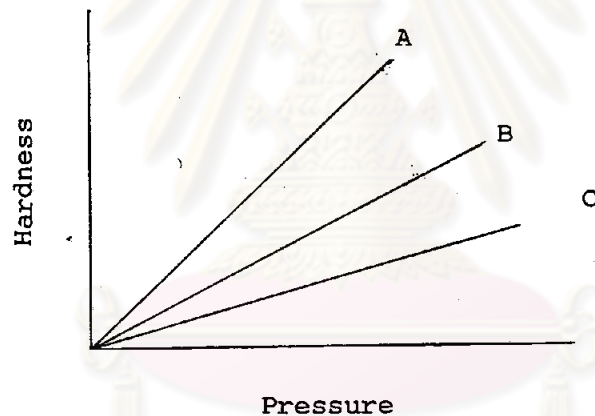


รูปที่ 3 Induced die feeder ของ Cherry-Burrell Corporation

Kanig⁽¹⁰⁾ ได้กล่าวถึงคุณสมบัติของ ideal directly compressible vehicle ดังนี้

1. เป็นสารที่มีคุณสมบัติในการไหลดี หมายถึงสารช่วยสามารถพาสารผสมไหลจาก hopper ไปยัง feed frame และลงไปยังช่อง die อย่างสม่ำเสมอ
2. สามารถตอกอัดเป็นเม็ดยาได้ง่าย
3. เป็นสารเจือย ไมก่อให้เกิดผลใด ๆ ต่อร่างกาย
4. สามารถผสมเข้าได้กับตัวยาสำคัญทุกชนิด
5. ภายหลังเมื่อเก็บไว้ สารช่วยไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทั้งทางกายภาพ และเคมี มีความคงทนต่ออากาศ ความชื้น และความร้อน
6. มี capacity หรือ compressibility potential สูง
7. ไม่มีสี ไม่มีรส
8. สามารถผสมกับสีได้อย่างสม่ำเสมอ
9. มีราคาไม่แพง
10. มีรสดี ในกรณีที่ต้องใช้กับยาเม็ดประเภทเคี้ยว (Chewable tablet)

11. ไม่รบกวนชีวอนุเคราะห์ของตัวยาสำคัญ
12. มีขนาดอนุภาคใกล้เคียงกับตัวยาสำคัญ และควรมีอนุภาคขนาดหยาบและละเอียดปนอยู่เล็กน้อย
13. เมื่อตอกเป็นเม็ดแล้ว สามารถนำกลับมาใช้งานได้อีกโดยไม่สูญเสียคุณสมบัติในการไหลหรือความสามารถในการตอกอัดเป็นเม็ดยา
14. มี pressure-hardness profile หรือ compressibility profile ที่ดี กล่าวคือ เมื่อเพิ่มแรงอัดเพียงเล็กน้อยก็สามารถเปลี่ยนแปลงความแข็งของเม็ดยาได้มาก สารที่มี compressibility potential สูงควรมี pressure-hardness profile ที่ดีตามรูปที่ 4 จะเห็นว่า สาร A มี pressure-hardness profile ที่ดีที่สุด



รูปที่ 4 แสดง pressure-hardness profile ของสาร A,B,C

จากคุณสมบัติที่กล่าวมาข้างต้น คุณสมบัติในการไหลและการตอกอัดเป็นเม็ดนับว่าเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งของ directly compressible vehicle

Directly compressible vehicle ที่นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่

1. Lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณที่นิยมใช้มากที่สุดในการผลิตยาเม็ดวิธีต่าง ๆ ยกเว้นในการผลิตโดยวิธีตอกโดยตรง เนื่องจาก lactose ธรรมดาที่ใช้ (USP crystalline) ปราศจากคุณสมบัติในการไหลอย่างอิสระและไม่สามารถตอกอัดได้ง่าย⁽¹¹⁾ lactose ธรรมดาประกอบด้วยผลึกรูปทรงกลมของ α -monohydrate

lactose ล้วน ๆ และไม่สามารถตกอัดเพื่อทำเป็นยาเม็ดที่มีความแข็งพอได้ จึงได้มีการ
 คัดแปลงคุณสมบัติทางกายภาพเพื่อให้สามารถนำไปใช้เป็นสารช่วยในการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอก
 โดยตรง lactose ที่ดัดแปลงดังกล่าวได้แก่

1.1 Spray dried lactose เป็นสารตัวแรกที่น่ามาใช้ในการผลิตยาเม็ดโดยวิธี
 ตอกโดยตรง (2,7,11,12) เตรียมได้จากน้ำนมเหมือน lactose ธรรมดา ยกเว้นกระบวนการ
 การขึ้นสัคทายที่แตกต่างกัน กล่าวคือนำ lactose ใส่ในสารละลายที่เป็นน้ำ (aqueous
 solution) เพื่อกำจัดสารปนปลอมแล้วทำการตกผลึกบางส่วน แล้วทำการ spray dried
 ผลิตภัณฑ์สัคทายที่ได้ส่วนใหญ่ประกอบด้วยผลึกขนาดใหญ่ของ α -monohydrate lactose
 มีส่วนน้อยที่เป็นกลุ่มสารทรงกลมซึ่งเกิดจากการที่ผลึกเล็ก ๆ มาเกาะติดกันด้วยสารอสัณฐาน
 (amorphous or glass material) (7,11) ผลึกที่มีขนาดใหญ่จะทำให้เกิดการไหลได้ค้
 ขณะที่กลุ่มสารจะทำให้มีคุณสมบัติรวมตัวกันได้เมื่อตกอัดเป็นเม็ดยา

Spray dried lactose มีข้อเสียคือ

1. ไม่สามารถนำกลับมาใช้งานใหม่ได้ เนื่องจากจะทำให้สูญเสียคุณสมบัติในการ
 ไหลและการยึดเกาะ

2. เกิด browning action (2,13) คือเม็ดยาเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล เนื่องจาก
 มีสารปนปลอมที่ติดมากับ mother liquid และไม่ถูกกำจัดออกไปก่อนนำไป spray dried
 สารปนปลอมดังกล่าวคือ 5 hydroxy methyl-2-furaldehyde free (HMF) (4,7)
 ซึ่งไวต่อความเป็นกรดและถูกเร่งปฏิกิริยาโดยสารพวก tartrate, citrate และ
 acetate ion (14) ทำให้เกิดปฏิกิริยากับสารประเภท arsenic ให้โลหะ arsenic ซึ่งเป็น
 สีดำ ทำปฏิกิริยากับพวกเกลือ amine กลายเป็นสีน้ำตาล ปัจจุบันแม้ว่าจะมีการกำจัดสาร
 ปนปลอมชนิดนี้ก็ยังเกิด browning action แต่อันตรายก็ไม่มากกว่าเมื่อเกิดจาก
 lactose ชนิดอื่น ๆ

3. spray dried lactose ปกติมีความชื้นประมาณ 5% ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในรูป
 water of hydration ซึ่งไม่อิสระพอที่จะทำให้เกิดการสลายตัวของตัวยาสำคัญ ความชื้นที่ผิวหน้า
 มีเพียง 0.5% เป็นสารที่ค่อนข้างจะไม่ดูดความชื้น จึงไม่ก่อให้เกิดปัญหา แต่เมื่อใดที่
 water of hydration ถูกกำจัดออกไปโดยการทำให้แห้งหรือเก็บไว้นานเหลือความชื้นเพียง

ประมาณ 3% จะทำให้ spray dried lactose สูญเสียความสามารถในการตอกอัด

Spray dried lactose มีข้อดีหลายประการ คือมีการไหลได้อย่างดีเลิศกว่า direct compressible vehicle ชนิดอื่น ๆ (7) มี bulk density สูงซึ่งจะทำให้ น้ำหนักของสารที่บรรจุลงสู่ช่อง die สม่่าเสมอดีมาก สารหล่อนี้มีผลต่อความสามารถในการตอกอัดได้น้อยมาก มีการศึกษาเปรียบเทียบ spray dried lactose กับ dextrose hydrous food grade (15) พบว่าเมื่อดึงทิ้งไว้ ยาเม็ดที่ได้จาก spray dried lactose จะแข็งขึ้น เปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อนจะลดลงและน้อยกว่า dextrose hydrous อย่างไรก็ตามก็เนื่องจาก spray dried lactose มี compressibility potential ค่อนข้างต่ำ (7) และในการผลิต spray dried lactose แต่ละ lot ผู้ผลิตประสบความสำเร็จในการควบคุมอัตราส่วนที่แน่นอนของผลึกขนาดใหญ่กับกลุ่มสารหรือเปอร์เซ็นต์ของสารอสัณฐานที่มีอยู่เป็นผลให้ spray dried lactose ที่ได้แต่ละ lot มีคุณสมบัติในการตอกอัดต่างกันส่งผลให้ยาเม็ดที่ได้มีลักษณะแตกต่างกันด้วย จึงได้มีผู้พยายามดัดแปลง lactose ให้มีคุณสมบัติในการตอกอัดดีขึ้น

1.2 Fast Flo lactose (7,11) เป็นสารช่วยที่ดัดแปลงเพื่อให้เพิ่มความสามารถในการตอกอัดของ lactose ประกอบด้วยผลึกเล็ก ๆ ที่อยู่รวมกันเป็นกลุ่ม สาร มีลักษณะกลม เป็นส่วนใหญ่ ผลึกเล็ก ๆ เหล่านี้คือ α -lactose monohydrate ซึ่งจับรวมกันโดยสารอสัณฐานซึ่งมีอยู่มากกว่าใน spray dried lactose ในระหว่างการผลิต จะไม่ยอมให้มีการตกผลึกใหญ่ขึ้นไปอีกแต่จะถูกจับใหม่รวมกันเป็นรูปทรงกลมโดยการ spray dried เนื่องจากมีคุณสมบัติในการตอกอัดที่ดีจึงมีผู้นิยมนำ Fast Flo lactose มาใช้แทน spray dried lactose

Fast Flo lactose มีคุณสมบัติการไหลที่ดีมากเนื่องจากประกอบด้วยกลุ่มสารที่มีลักษณะกลม เป็นสารที่ไม่ดูดความชื้น มีการกำจัดสารปนปลอมที่ทำให้เกิด browning action ออกไปจากกระบวนการผลิต ยาเม็ดที่เตรียมได้จาก Fast Flo lactose จะมีความแข็งแรงเป็น 3-4 เท่าของความแข็งแรงที่ได้จาก spray dried lactose เมื่อใช้แรงตอกอัดเท่ากัน

แม้ว่าจะไม่มีการกำหนดจำนวนที่แน่นอนของสารอสัณฐานใน Fast Flo lactose ก็เป็นที่ทราบกันดีว่ามีค่าสูงกว่าใน spray dried lactose และจึงมีความสำคัญยิ่ง กล่าวคือ ถ้าเก็บสารนี้ไว้ภายใต้สภาวะที่แน่นอนอันหนึ่ง (ความชื้นสูงๆ) เป็นไปได้ที่จะเกิดปฏิกิริยาทำให้มีการกลับสถานะของสารอสัณฐานไปเป็นผลึก α -lactose monohydrate ซึ่งมีผลทำให้ compressibility ของ Fast Flo lactose ลดต่ำลงหรือเท่ากับ spray dried lactose ดังนั้นจึงต้องระมัดระวังเมื่อมีการเก็บรักษา Fast Flo lactose ไว้เป็นระยะเวลาอันยาวนานและควรตรวจสอบความสามารถในการคอกอัดด้วย

1.3 Tabletose ⁽¹¹⁾ เป็นรูปแบบใหม่ของ α -lactose monohydrate มีคุณสมบัติในการคอกอัดดีกว่า spray dried lactose แต่ด้อยกว่า Fast Flo lactose Tabletose ส่วนใหญ่ประกอบด้วยผลึกของ α -lactose monohydrate ที่มารวมอยู่เป็นกลุ่มและมีสารอสัณฐานปนอยู่ในขนาดจำกัด

1.4 Anhydrous lactose ^(7,11,12) เป็นผลึก lactose ที่มีการไหลอิสระและปราศจาก water of hydration มี compressibility profile คล้าย Fast Flo lactose Anhydrous lactose เป็นสารช่วยที่สามารถนำกลับมาใช้งานใหม่ได้หรือเมื่อทำการย่อยขนาดลงจะสูญเสียความสามารถในการคอกอัดน้อยกว่า lactose ชนิดอื่น ข้อเสียก็คือมีเปอร์เซ็นต์ fine ปนอยู่มาก (15 ถึง 30% สามารถลอดผ่านตะแกรงขนาด 200 mesh ได้) ดังนั้นคุณสมบัติการไหลย่อมด้อยกว่า ถ้าต้องการใช้สารนี้ในปริมาณมากควรใช้ glidant เช่น Cab-O-Sil หรือ Syloid

ถ้าความชื้นสัมพัทธ์สูง ๆ anhydrous lactose จะดูดความชื้นแล้วเกิดเป็นสารประกอบประเภท hydrate ทำให้ขนาดเม็ดยาเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าหากใช้สารช่วยชนิดนี้จำนวนมากในตำรับ ที่อุณหภูมิ 113°F และความชื้นสัมพัทธ์ 75% ยาเม็ดที่มีแต่ anhydrous lactose จะมีปริมาตรเพิ่มขึ้น 15% ของปริมาตรเดิม anhydrous lactose เหมาะกับตัวยาสำคัญที่ไวต่อความชื้นเนื่องจากมีความชื้นน้อยกว่า lactose ธรรมดา แต่ความจริงแล้ว water of hydration ใน lactose ไม่ได้มีส่วนทำให้เกิดการสลายของตัวยาสำคัญเนื่องจากไม่ใช่ความชื้นอิสระ ความชื้นที่ผิวหน้าของทั้ง anhydrous และ hydrous lactose มีค่าเท่ากันคือประมาณ 0.5% anhydrous lactose มีคุณสมบัติ

ในการละลาย (dissolution) ที่ดีมาก หรือดีเท่ากับ α -lactose monohydrate⁽⁷⁾

1.5 Extra-fine crystalline lactose⁽⁷⁾ ใช้เป็นสารช่วยในการผลิต ยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง มีคุณสมบัติในการไหลดีกว่าผลึก lactose USP ธรรมดา แต่เนื่องจากปราศจากสารอัสัฐานทำให้ไม่สามารถตอกอัดได้ก็เท่า spray dried lactose และไม่มีข้อดีไปกว่า direct compressible lactose ชนิดอื่น ๆ

1.6 Lactose USP (Beadlets)⁽¹⁶⁾ เป็น lactose monohydrate ที่นำมาทำ spray dried มีกลิ่น caramel คล้าย spray dried lactose แต่มีคุณสมบัติ ในการตอกอัดดีกว่า spray dried lactose มีคุณสมบัติในการไหลอิสระ

2. Sucrose ในสูตรตำรับของยาเม็ดใช้เป็นที่สารเพิ่มปริมาณและสารยึดเกาะ ในรูปของน้ำเชื่อม ได้มีผู้พยายามใช้ผลึก sucrose เป็นสารช่วยในการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง แต่ไม่ประสบผลสำเร็จ⁽⁷⁾ จึงมีการดัดแปลง sucrose รูปอื่น ๆ มาใช้ผลิตยาเม็ดประเภท เคี้ยวโดยวิธีตอกโดยตรง

2.1 granulated sugar⁽¹¹⁾ มีคุณสมบัติการไหล แต่ตอกอัดได้ไม่ดี ประกอบด้วยผลึกขนาดใหญ่แทนที่จะจับกันเป็นกลุ่มสารทำให้มีการไหลได้เร็ว แต่มีข้อเสียคือ เปราะ หักง่ายและมี compressibility potential ต่ำ

2.2 Di-Pac^(7,11) ประกอบด้วย 97% เป็น sucrose และ 3% เป็น highly modified dextrin แต่ละแกรนูลประกอบด้วยผลึกเล็ก ๆ ของ sucrose จำนวนน้อย ๆ อยู่รวมกันได้โดย dextrin Di-Pac ผลิตโดยวิธีการ Cocrystallization ซึ่ง supersaturated heated solution จะถูกทำให้แห้งโดยเร็วภายใต้สูญญากาศเพื่อ ป้องกันการเกิดผลึกขนาดใหญ่ ดังนั้นแกรนูลที่ได้จึงใช้เป็น direct compressible vehicle ที่ดีได้

Di-Pac เป็นสารที่ต้องมีข้อจำกัดสำหรับการพิจารณาสั่งซื้อทุกครั้ง เนื่องจาก ความชื้นมีผลอย่างมากต่อ compressibility ของ Di-Pac ค่า compressibility จะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อมีความชื้นอยู่ระหว่าง 0.3-0.4% ค่าที่เหมาะสมคือ 0.4-0.5%

เมื่อความชื้นเพิ่มถึง 0.8% จะจับเป็นก้อนแข็ง (cake) และสูญเสียคุณสมบัติในการไหล ที่ความชื้น 0.4% เหมาะที่จะใช้ Di Pac กับผลิตภัณฑ์ยาทั่วไป แต่ถ้านำ Di-Pac มาใช้กับตัวยาสำคัญที่มีความชื้นสูงกลับเป็นข้อดีเหมาะสำหรับทำ candy หรือ troche talets ถ้าปริมาณความชื้นต่ำกว่า 0.3% จะทำให้ compressibility ลดลง Di-Pac ต้องการสารหล่อลื่นเฉพาะเมื่อระดับความชื้นสูง ยาเม็ดที่ผลิตโดยใช้ Di-Pac ในปริมาณมากจะมีความแข็งเพิ่มขึ้นในระหว่างชั่วโมงแรกหลังการตอกหรือเมื่อเก็บรักษาที่ความชื้นสูงแล้วนำมาทำให้แห้งซึ่งก็เป็นลักษณะของ dextrose หรือ direct compressible sugar⁽⁷⁾ Di-Pac ใช้ในยาเม็ดประเภทเคี้ยวโดยเฉพาะเมื่อไม่ต้องการแต่งรสหวาน

2.3 Nu Tab^(7,11) เป็น directly compressible sugar ประกอบด้วย sucrose, 4% invert sugar ซึ่งเป็น equimolar mixture of levulose and dextrose และ corn starch, magnesium stearate ประมาณ 0.1-0.2% ซึ่งสาร 2 ชนิดหลังนี้ใส่เพื่อช่วยการผลิต Nu Tab และไม่มีผลรบกวนต่อการแตกตัวหรือการหลอกลื่นในสูตรตำรับยาเม็ด Nu Tab มีการกระจายของขนาดอนุภาคค่อนข้างมากทำให้การไหลดีขึ้น แต่จะเกิดปัญหาในการผสมกับสารช่วยตัวอื่นและตัวยาสำคัญถ้าไม่มีการควบคุมขนาดอนุภาคและจำนวนที่ใช้ให้มีความสัมพันธ์กัน

2.4 Mannitab⁽⁷⁾ เป็น direct compressible sucrose ที่มีส่วนประกอบทางเคมีส่วนใหญ่เหมือนกับ Nu Tab แต่กระบวนการผลิตแตกต่างกัน มีรายงานว่า Mannitab มีรสดีเมื่อยู่นในปาก แต่ไม่ทำให้เกิดรสเย็นเหมือน mannitol ซึ่งมี negative heat of solution

2.5 Sugartab⁽⁷⁾ เป็น sucrose ที่อยู่รวมกันโดยมี 7-10% เป็น invert sugar เป็นสารช่วยที่มีขนาดอนุภาคใหญ่ ดังนั้นแม้จะทำการผสมภายใต้สภาวะที่ดีเพียงใดก็เกิดปัญหาการผสมเพื่อให้ได้สารผสมเป็นเนื้อเดียวกัน Sugartab เป็นสารช่วยที่ต้องการสารหล่อลื่นมากกว่า direct compressible sucrose ตัวอื่น ๆ เช่นต้องใช้ magnesium stearate หรือ stearic acid เป็น 2 เท่าของที่เคยใช้ปกติ

3. Dextrose มีความหวานเป็น 75% ของ sucrose นิยมใช้ในยาเม็ดประเภท
 เคี้ยว ผลึกที่บริสุทธิ์ของ dextrose ไม่สามารถตอกอัดได้ แต่การคัดแปลงทางกายภาพ
 ทำให้ dextrose ที่มี 8-10% maltose และ polysaccharide อื่น ๆ มีคุณสมบัติการไหล
 และสามารถตอกอัดได้

3.1 Emdex ^(7,11) เคยมีชื่อว่า Celutab เป็นผลึกที่นำมาทำ spray
 dried ประกอบด้วย dextrose 90-92%, maltose 3-5% ที่เหลือเป็น higher glucose
 saccharides แต่ละอนุภาคประกอบด้วยรูปผลึกเล็ก ๆ จำนวนมากของ dextrose ที่จับ
 เป็นแตรบลูอยู่กับ polysaccharide และมีลักษณะทรงกลมมากกว่า spray dried
 lactose

Emdex มี 2 ชนิดคือ anhydrous (มีความชื้น 0.7%) และ hydrous (มีความ
 ชื้น 9%) ⁽¹¹⁾ hydrous มีความสามารถในการตอกอัดน้อยกว่า anhydrous เล็กน้อย
 แต่ทั้ง 2 ชนิดมี compressibility ที่เยี่ยมรองลงมาจาก microcrystalline
 cellulose เมื่อทำการเปรียบเทียบโดยไม่เติมสารช่วยชนิดอื่นหรือผสมกับตัวยาสำคัญ
 ยาเม็ดที่ใดมีความแข็งมากและเปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อนต่ำ ⁽¹⁶⁾ ข้อเสียของ anhydrous
 คือจะดูดความชื้นเมื่อความชื้นสัมพัทธ์สูงขึ้นและเปลี่ยนเป็น monohydrate Emdex ที่มีขาย
 ในทางการค้าเป็น monohydrate ซึ่งนิยมใช้อย่างแพร่หลายที่สุดและ water of
 hydration ไม่มีผลรบกวนต่อความคงตัวของยา การมีพื้นที่ผิวขนาดใหญ่และมี
 polysaccharide อยู่ด้วย ทำให้ dextrose ทั้ง 2 ชนิดดูดความชื้นได้ดีที่ความชื้นสัมพัทธ์ 75%
 โดยเฉพาะเมื่อนำมาผ่านกระบวนการย่อยขนาด ที่ความชื้นสัมพัทธ์มากกว่า 80% Emdex
 ทั้งสองชนิดจะเยี่ยมเหลว ยาเม็ดที่เตรียมจาก Emdex จะแสดงความแข็งเพิ่มขึ้น
 ประมาณ 2 Kg (ที่ทุกระดับของความแข็งเดิมที่มากกว่า 10 Kg) ใน 2-3 ชั่วโมงแรก
 หลังการตอก เมื่อเก็บรักษาเป็นเวลานาน ๆ ความแข็งจะไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ความ
 แข็งที่เพิ่มขึ้นไม่ทำให้อัตราการละลายเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

Emdex เป็นสารช่วยที่มีขนาดอนุภาคใหญ่ที่สุดในบรรดา direct compressible
 vehicle จึงอาจเกิดปัญหาในด้านการผสมถ้าไม่มีการใช้สารช่วยชนิดอื่นมาบรรจุช่องว่าง
 ระหว่างอนุภาค (void) และการผสมต้องอาศัย Ordered blending โดยจะต้องผสมตัวยา

สำคัญที่มีขนาดเล็กมากกว่า Emdex ที่มีขนาดใหญ่ก่อน แล้วจึงผสมสารอื่น ๆ ที่เหลือในสูตรตำรับ
ในลักษณะเช่นนี้ตัวยาสำคัญจะถูกกักไว้ที่ช่องผิวหน้าของทรงกลมขนาดใหญ่ของ Emdex
และจะถูกยึดไว้อยู่กับที่ด้วยแรงดึงดูดที่มากพอทำให้ไม่เกิดการแยกหลุดออกมาในระหว่างการผสม

3.2 Cerelose Hydrous No 2001 (Dextrose Food Grade) (15)

ประกอบด้วยน้ำ 8% มีฟลูทอลงนำมาตกโดยตรงพบว่าสามารถใช้แทน Spray-dried
lactose ได้บางส่วนหรือทั้งหมดในบางตำรับ ยาเม็ดที่ได้เมื่อเก็บไว้จะมีความแข็งเพิ่มขึ้น
ขณะเดียวกันเปอร์เซ็นต์ความลึกรอนจะลดลง ในสูตรตำรับที่ปราศจาก amine จะทำให้
เกิดสีน้ำตาล (browning action) ได้น้อยกว่า spray-dried lactose แต่มี amine
ในสูตรตำรับสารช่วยนี้จะทำให้เกิดสีน้ำตาลได้มากกว่า เนื่องจากสารช่วยชนิดนี้มีความชื้นมาก
ทำให้เกิดปัญหาสำหรับตัวยาสำคัญบางชนิด จึงมีการใช้ anhydrous form คือ
cerelose anhydrous No 2401 แทน ปรากฏว่ามีคุณสมบัติยึดเกาะไม่ดีกว่าที่จะนำมาตก
โดยวิธีโดยวิธีตกโดยตรงได้ แต่ถ้านำ cerelose anhydrous และ hydrous
มาในสัดส่วน 1:1 จะสามารถนำมาตกโดยวิธีตกโดยตรงได้

3.3 Spray-Dried Dextrose "EM 11" ประกอบด้วย

Dextrose	95-96%
Saccharide	4-5%

เป็นอนุภาคทรงกลม การใช้มักเติมสารหล่อลื่นเช่น magnesium stearate
หรือ talc เมื่อนำมาผสมกับสารพวก amine เกิดสีน้ำตาล (browning action)
ได้มากกว่า spray-dried lactose

4. Sorbitol (4,7,11) เป็นผลึกที่สามารถตกอัดได้โดยตรง ใช้เป็นสาร

เพิ่มปริมาณและสารยึดเกาะในยาเม็ดประเภทเคี้ยวเพราะทำให้รู้สึกเย็นในปากและมีรสดี
มีความหวานเท่ากับ 60% ของ sucrose ทำให้เกิดการอัดแน่นที่แข็ง (hard compaction)
มีข้อเสียคือดูดความชื้นดีมาก ผลึกรูปร่างคล้ายเข็มและมีขนาดละเอียดจะละลายได้ที่ผิวหน้าของ
ตัวเองโดยอาศัยความชื้นบริเวณนั้น ๆ เมื่อความชื้นสัมพัทธ์สูง ๆ ค่าความชื้นสัมพัทธ์สูงสุด
ที่ยอมรับได้คือ 50% ที่ 70°F, 42% ที่ 75°F และ 35% ที่ 80°F ข้อจำกัดเหล่านี้ทำให้มีการ
ใช้ sorbitol อย่างมีขอบเขตและไม่แพร่หลาย นอกจากนี้ถ้าทำการยอขนาดของสารช่วย

นี้หรือถ้าบริเวณที่ผลิตยาเม็ดมีความชื้นสัมพัทธ์สูง sorbitol จะสูญเสียคุณสมบัติการไหลอย่างอิสระ สารช่วยจะติดเหนียวเป็นก้อนใน feed frame และทำให้เกิด sticking ที่ผิวของช่อง die

sorbitol ประกอบด้วยผลึกเล็ก ๆ และสารอสัณฐานที่รวมตัวกัน และถูกปกคลุมด้วย dendrite (เป็น crystalline fiber ที่มีลักษณะคล้ายเส้นผม) sorbitol ที่ได้มาจากแหล่งจัดซื้อต่าง ๆ กันจะมีลักษณะแตกต่างกัน Sorb-Tab จาก ICI American Inc. จะมีขนาดอนุภาคเล็กและสม่ำเสมอมากกว่า Crystalline Sorbitol (Tablet Type) จาก Pfizer ซึ่งมี dendrite ปกคลุมอยู่มากจนยากที่จะเห็นผลึกที่อยู่ข้างใต้ได้ เป็นปัญหาในการจัดซื้อของผู้ผลิตเพราะจะทำให้โคเอดที่มีลักษณะแตกต่างกันเมื่อซื้อจากแหล่งต่าง ๆ กัน

5. Mannitol ^(4,7) เป็น sugar alcohol ที่เกิดเองตามธรรมชาติ จัดเป็น ideal excipient ในการผลิตยาเม็ดประเภทเคี้ยว เนื่องจากให้รสดีและทำให้เย็นในปาก เนื่องจาก negative heat of solution มักใช้ในรูปที่เป็นผงแล้วนำมาทำแกรนูลเปียก แต่ในรูปของแกรนูลก็มีและใช้ในการผลิตด้วยวิธีตอกโดยตรง เนื่องจากเป็นสารช่วยที่มีขนาดใหญ่ (75% มีขนาดอยู่ระหว่าง 16-80 mesh) ทำให้ผสมกับตัวยาสำคัญได้ยาก โดยเฉพาะยาประเภท potent drug มักใช้ในการผลิตยาเม็ดที่ทำให้ลมหายใจสดชื่น

6. Dicalcium Phosphate Dihydrate ^(4,5,7,11,12,17) เป็นผงที่มีขนาดใหญ่ปานกลาง เป็นสารช่วยที่มีราคาไม่แพง และมีความคงตัวดีทั้งทางกายภาพและทางเคมี มีคุณสมบัติในการไหลดี สามารถนำไปตอกอัดเป็นยาเม็ดได้ทันที เมื่อนำมารวมกับสารอื่นจะผสมสารนี้ได้เพียง 10-30% ขึ้นอยู่กับสารที่นำมาผสมมีคุณสมบัติในการตอกเป็นเม็ดได้ดีเพียงใด เมื่อใช้ร่วมกับ microcrystalline cellulose ในอัตราส่วนต่าง ๆ กันทำให้โคเอดที่มีคุณสมบัติทางกายภาพเป็นที่น่าพอใจ ⁽¹⁸⁾

เมื่อใช้ dicalcium phosphate dihydrate และ lactose เป็นสารช่วยในการตอกโดยวิธีตอกโดยตรง ⁽¹⁹⁾ แล้วเก็บยาเม็ดที่ได้ในสภาพแวดล้อมต่าง ๆ กัน ปรากฏว่าที่ 45°F ความชื้นสัมพัทธ์ 75% หรือที่อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์สูงยาเม็ดที่เตรียมจาก

dicalcium phosphate dihydrate จะมีความแข็ง, เวลาในการแตกตัวและนำหน้ากยาเม็ดลดลง ซึ่งประการหลังนี้ชี้ให้เห็นว่ามีการสูญเสียร่างกายในเม็ดยา การสูญเสียดังกล่าวไม่เกิดขึ้นเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องหรือในที่ที่มีความชื้นสัมพัทธ์สูง สารช่วยนี้จึงมีความคงตัวทำให้ไม่มีการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญในตำรับ สารนี้ไม่ดูดความชื้นแม้ในที่ที่มีความชื้นสัมพัทธ์สูง มีความชื้น 2.5% เมื่อเพิ่มแรงอัด ทำให้ยาเม็ดที่ได้มีความแข็งเพิ่มขึ้นมาก สามารถนำกลับมาใช้งานได้หลายครั้ง สารนี้เป็นค่างเล็กน้อยคือมี pH 7-7.3 จึงไม่ควรใช้กับตัวยาสำคัญซึ่งไวต่อความเป็นด่างน้อย ๆ

Emcompress เป็นชื่อทางการค้าของ dicalcium phosphate dihydrate ที่จับกลุ่มกันเช่นเดียวกับ Di Tab แต่ผลิตจากบริษัทที่ต่างกัน มีคุณสมบัติที่เด่นหลายประการคือ

1. มีคุณสมบัติในด้านการไหลดีเลิศ สามารถใช้กับเครื่องตอกอัดอัตราเร็วสูงได้ผลดี
2. สามารถตอกอัดเป็นเม็ดยาได้ดี มี pressure-hardness profile สูง (12) มีแรงเกาะกันทำให้รวมกับสารอื่นได้จำนวนมาก มี compressibility potential สูงถึง 40%
3. เนื่องจากเป็นสารที่มีขนาดอนุภาคเล็ก เมื่อนำไปผสมกับสารอื่นทำให้ลดการแยกตัวกับสารผสม
4. มีคุณสมบัติไม่ดูดความชื้นที่เด่นมาก แม้ที่มีความชื้นสัมพัทธ์สูงถึง 80% ไม่ว่าจะอบแห้งก่อนหรือไม่ก็ตามสารนี้จะไม่ดูดความชื้นเพิ่มขึ้นอีก จึงมีความคงตัวในการเก็บที่สภาพปกติ
5. มี tap density สูง (11) ซึ่งเป็นเครื่องชี้ว่าจะสามารถพาส่วนประกอบและตัวยาสำคัญในสูตรผ่าน hopper ลงสู่ช่อง die ได้โดยเกิดการแยกชั้นน้อยที่สุด
6. มีคุณสมบัตินำกลับมาใช้ใหม่ได้อีกหลายครั้ง

Emcompress มีหลาย grade คือ S.P.C.I., L.P., super, standard, และ special ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงส่วนผสมของ Emcompress ชนิดต่าง ๆ

Ingredient	S.P.C.I. (%)	L.P. (%)	Super (%)	Standard (%)	Special (%)
Dibasic calcium phosphate	89	89	79	89	100
Corn starch	10	7.5	-	7.5	-
Magnesium stearate	1	1	1	1	-
Alginic acid	-	2.5	-	-	-
Microcrystalline cellulose	-	-	20	2.5	-

Emcompress special มีเพียง dicalcium phosphate dihydrate ล้วน ๆ จึงสามารถเลือกใช้สารช่วยชนิดอื่นผสมเพื่อนำไปตกเป็นเม็ดยาตามต้องการ S.P.C.I. และ L.P. มีคุณสมบัติไหลได้ดี ตกเป็นเม็ดได้ง่าย มีความคงตัวสูงทั้งทางกายภาพ และทางเคมี ผสมกับตัวยาได้จำนวนมาก ถ้าในตำรับมีสารที่สามารถตกเป็นเม็ดได้ง่ายจะใช้ สารนี้เพียง 2% เมื่อต้องการให้เม็ดยาแตกตัวช้าเราเลือกใช้ชนิด S.P.C.I. ถ้าต้องการให้ แตกตัวเร็วใช้ L.P. เนื่องจากมี alginic acid ช่วยในการแตกตัวเพิ่มขึ้นอีกหนึ่งชนิดด้วย ถ้าใช้ S.P.C.I. หรือ L.P. ไมได้ผลดี อาจใช้ super ทำให้ได้ผลดีคือ มีคุณสมบัติการไหลดี ไดยาเม็ดที่แตกตัวเร็ว มีความชื้นต่ำ มี capacity สูงกว่า S.P.C.I. คือ 70% เนื่องจาก มี microcrystalline cellulose ผสมอยู่มาก

6. Pre-Granulated Calcium Sulfate (2,20,21) เป็นขั้นแรกของการ พัฒนาไปสู่ directly compressible vehicle ตัวอื่น โดยการเปลี่ยนคุณสมบัติทางกายภาพของ calcium sulfate จากผงมาอยู่ในรูปแกรนูลด้วยวิธี wet granulation โดย

ใช้ตัวยึดเกาะ (binder) ที่เหมาะสม เพื่อช่วยให้ไหลได้ดีและมีแรงเกาะกันดีเมื่อถูกตอกอัด เป็นยาเม็ด ทำให้สามารถผสมกับตัวยาสำคัญต่าง ๆ ชนิดและมี capacity สูง ๆ ได้⁽²⁾ calcium sulfate เป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ต่อร่างกาย ไม่เกิดปฏิกิริยา มีความคงตัวทางกายภาพ มีสีขาว ราคาไม่แพง หาได้ง่าย เมื่ออยู่ในรูปของแกรนูลสามารถนำไปตอกได้เมื่อยาเป็นที่น่าสนใจเมื่อมีตัวยาสำคัญอยู่ด้วยและเก็บไว้นาน 8 สัปดาห์ ยาเม็ดที่ได้ก็ไม่ทำให้ตัวยาสำคัญสูญเสียไป จึงมีความคงตัวทางเคมีและตัวพรีแกรนูลนี้เองก็ไม่เกิดปฏิกิริยากับตัวยาสำคัญแต่อย่างใด⁽²⁰⁾

7. Cellulose มีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ ใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณและช่วยแตกตัวใน Wet granulation ในธรรมชาติ cellulose โมเลกุลจะรวมตัวกันเป็น fibril ซึ่งจะรวมตัวกันเองอีกครั้งกลายเป็น cellulose fiber ตัวอย่างเช่น Fiber of wood cellulose ไม่มีคุณสมบัติในการไหลและตอกอัดได้ยาก แต่เมื่อทำให้ cellulose มีการแตกตัวกลายเป็น α -cellulose ซึ่งเมื่อรวมตัวกันเป็นกลุ่มสารจะมีคุณสมบัติในการไหลเพียงพอที่จะใช้เป็น direct compressible vehicle ได้

7.1 Solka Floc⁽⁷⁾ เป็น pure α -cellulose fiber ซึ่งแยกจากเนื้อไม้โดยการย่อยแล้วทำให้เป็นแผ่น (sheet) แล้วใช้เครื่องจักรทำให้แต่ละ fiber แตกแยกเป็นชิ้นเล็ก ๆ ซึ่งจะเปลี่ยน cellulose ให้กลายเป็นผงที่มีคุณสมบัติการไหลอย่างอิสระ Solka Floc มีหลาย grade คือ BW 40, BW 60, BW 200, BW 2030 และ particular หรือ granular ซึ่งชนิดหลังมีขนาดหยาบกว่า 5 ชนิดแรกซึ่งมีขนาดละเอียด Solka Flocที่ไม่ใช่ granular จะมีคุณสมบัติการไหลไม่ดีพอจึงมักใช้ร่วมกับ direct compressible vehicle ตัวอื่น ส่วน granular มีอำนาจการเกาะกันไม่สูงพอต้องใช้ร่วมกับ Avicel

7.2 Elcema (Microfine cellulose)^(7,11) เป็นผงละเอียด จึงมีการคัดแยกไหลอยู่ในรูปแกรนูล (Elcema G-250) ทำให้เกิดคุณสมบัติในการไหลพอที่จะใช้ในการตอกโดยตรงได้ ไม่มีกลิ่น รส ไม่ละลายน้ำ เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ทำหน้าที่เป็นสารยึดเกาะและช่วยการแตกตัวของ Microfine cellulose สามารถตอกอัดเป็นเม็ดยาและ

ป้องกันการเกิด adherent ทำให้เกิด hard compact อย่างไรก็ตามสารช่วยนี้มี capacity ต่ำ ซึ่งผิดกับ microcrystalline cellulose และยังมีสูญเสียความสามารถในการตอกอัดอย่างรวดเร็วเมื่อนำไปรวมกับตัวยาสำคัญที่ไม่สามารถตอกอัดได้เอง Elcema มี 4 ชนิด ซึ่งต่างกันที่ขนาด ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงความแตกต่างของ Elcema

Elcema Grade	P 050	P 100	F 150	G 250
structure	powder	powder	powder	granulate
particle size (μm)	1-50	1-100	1-150	90-250
drug form	tablet	tablet	tablet	tablet
	coated tablet	hard gelatin-		hard gelatin-
	powder	capsule		capsule
	suppository	suppository		

หลักในการเลือกใช้ Elcema ชนิดต่าง ๆ คือ Elcema G 250 ทำให้คุณสมบัติการไหลของผงยาดีขึ้นช่วยการแตกตัว Elcema P 100, P 050 ทำให้ความแข็งของเม็ดยาเพิ่มขึ้น Elcema F 150 ทำให้สารที่ตอกอัดได้ยากเป็นไปได้ง่ายขึ้น Elcema G 250 เมื่อนำมาผสมกับตัวยาสำคัญ Paracetamol มี capacity สูงรองลงมาจาก Avicel⁽²²⁾ เมื่อนำมาหา capacity กับ sulfadiazine จะมีค่าสูงสุด⁽²³⁾ และเมื่อผสมกับ sodium salicylate มี capacity รองลงมาจาก Avicel⁽²⁴⁾

8. Microcrystalline cellulose^(4,7,11) มีชื่อทางการค้าว่า Avicel เป็น cellulose ที่มีความสำคัญมากที่สุดในการผลิตยาเม็ด เนื่องจากมีคุณสมบัติที่เด่นหลายประการเหนือ direct compressible vehicle อื่น ๆ เตรียมได้จากการกำจัด



cellulose ส่วนที่เป็นสารอสัณฐานออกจาก cellulose fiber chain โดยกระบวนการ severe acid hydrolysis ได้ผลึกรูปเข็มเล็ก ๆ อยู่ติดกันเป็น bundle ในแต่ละอนุภาค Microcrystalline cellulose เป็นสารช่วยที่มีความสามารถในการตอกอัดได้ดีที่สุด และมี capacity สูงกว่าสารช่วยตัวอื่น ๆ (5,12,22,24,25,26,27,28) ไม่ว่าจะใช้เดี่ยวหรือนำไปผสมรวมกับสารช่วยชนิดอื่นเพื่อช่วยเพิ่ม capacity ทั้งนี้เนื่องจากอนุภาคมีการจับกันด้วย hydrogen bond ของโมเลกุลที่อยู่ติด ๆ กัน ทำให้เกิดความแข็งแรงและการยึดเหนี่ยว (cohesiveness) องค์ประกอบอื่นอีก 2 ประการที่ทำให้เราสามารถใส่สารช่วยชนิดนี้เพียงเล็กน้อยรวมกับสารช่วยชนิดอื่น ๆ แล้วทำให้ตอกอัดคงรูปได้ก็คือ การที่สารช่วยชนิดนี้มีความหนาแน่นต่ำและมีการกระจายของขนาดอนุภาคเป็นช่วงกว้าง สารช่วยที่มีความหนาแน่นต่ำจะมี capacity สูงเมื่อคิดเทียบจากน้ำหนัก และการที่ขนาดมีการกระจายกว้างทำให้สามารถรวมกับสารอื่น ๆ ได้อย่างทั่วถึง

Microcrystalline cellulose มี low coefficient of friction ดังนั้นตัวของมันเองไม่ต้องอาศัยสารหล่อลื่น แต่ตามีความสำคัญมากกว่า 20% หรือเมื่อผสมสารช่วยชนิดอื่น ๆ ลงไปด้วยจึงจำเป็นต้องใช้สารหล่อลื่น Microcrystalline cellulose สามารถผสมกับสารหล่อลื่นได้โดยไม่ทำให้ความแข็งแรงของเม็ดขยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ด้วยความเข้มข้นของสารหล่อลื่นประเภท alkaline stearate สูงขึ้น (0.75%) และใช้เวลาดผสมนาน ยาเม็ดจะมีความแข็งแรงลดลง

เนื่องจาก Microcrystalline cellulose มีราคาแพง จึงไม่ใช่สารนี้เดี่ยว ๆ มักใช้ร่วมกับสารช่วยชนิดอื่น ๆ เพื่อเพิ่มการไหลและการตอกอัด เช่นผสมกับ dicalcium phosphate dihydrate ในอัตราส่วนต่าง ๆ กันทำให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติทางกายภาพน่าพอใจและทำให้อัตราการละลายเป็นที่น่าพอใจเมื่อผสมกับ soluble หรือ insoluble drug (18,26) ในการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง มักใช้ความเข้มข้นประมาณ 10-30% เพื่อทำหน้าที่เป็นทั้งสารเพิ่มปริมาณ สารยึดเกาะและสารช่วยการแตกตัว การอัดกันจนแข็งสามารถแตกตัวได้เร็วเนื่องจากน้ำสามารถผ่านเข้าสู่บริเวณที่อัดแน่นได้อย่างรวดเร็ว แล้วทำให้ hydroxyl bond แตกออก เมื่อใช้ร่วมกับ starch จะทำให้ประสิทธิภาพการแตกตัวเพิ่มขึ้น

Microcrystalline cellulose มีคุณสมบัติในการไหลที่เร็วกว่า direct compressible vehicle ทั่วไป ทั้งนี้เนื่องจากมีขนาดเล็ก ยาเม็ดที่ผลิตจาก microcrystalline cellulose ในความเข้มข้นสูงจะมีความแข็งลดลงเมื่อสัมผัสกับความชื้นสูง ทั้งนี้เนื่องจากการดูดความชื้นทำให้ hydrogen bond ที่จับกันระหว่างอนุภาคมีการจับกันหลวม ๆ แต่ความแข็งที่ลดลงนี้สามารถเพิ่มกลับคืนมาได้เมื่อนำยาเม็ดนั้นออกจากสภาพความชื้นสูง

เนื่องจาก Microcrystalline cellulose หรือ Avicel มีคุณสมบัติในการรับการตอกอัดได้สูง มีความหลวมภายในตัวและเป็นสารช่วยการแตกตัวที่ดี Avicel จึงมักใช้เป็นเพียงสารเพิ่มปริมาณที่ทำหน้าที่เป็นสารยึดเกาะในยาที่มีขนาดรับประทานน้อย ๆ คำรับยาที่มี Microcrystalline cellulose มากกว่า 80% จะทำให้ตัวยาสสำคัญที่ไม่ละลายน้ำมีอัตราการละลายช้าลง ทั้งนี้เนื่องจากตัวยาสสำคัญที่มีขนาดเล็กจะจับอยู่ระหว่างอนุภาคของ microcrystalline cellulose ทำให้การทำให้เปียกและการละลายช้าลง การแก้ไขอาจเติม direct compressible vehicle ที่ละลายน้ำได้ลงไป

Avicel ที่ใช้ทางยามี 2 ชนิด

Avicel pH 101 เป็น non fibrous ผงสีขาวมีขนาดเล็กมากคือ 38 ไมครอน

Avicel pH 102 เป็น non fibrous ที่ดัดแปลงให้บางส่วนมารวมกันเป็นกลุ่ม (agglomerate) เป็นแกรนูลสีขาว มีขนาดอนุภาค 140 ไมครอน มีการกระจายของขนาดอนุภาคมาก มีคุณสมบัติการไหลดีกว่า pH 101 เนื่องจากเป็นแกรนูล แต่ไม่ทำให้คุณสมบัติในการไหลการตอกอัดลดลง

Avicel pH 101 เมื่อนำมาผสมกับตัวยาสสำคัญตอกอัดได้ยาก เช่น Paracetamol⁽²²⁾ หรือ sodium salicylate⁽²⁴⁾ จะมี capacity สูงกว่าสารช่วยตัวอื่นที่ใช้ศึกษาเปรียบเทียบ

9. Spray dried mixture of Microcrystalline Cellulose with Starch^(18,26) ในสัดส่วน 16:84 พบว่าทำให้คุณสมบัติในการไหลและการเกาะตัวดีขึ้น

กว่าเมื่อใช้ microcrystalline cellulose กับ starch ในอัตราส่วน 1:1 และไม่ผ่านกระบวนการ spray dried ซึ่งไม่สามารถนำมาตอกอัดได้แม้แต่เพียงเป็น blank tablet⁽¹⁸⁾ ใช้เป็นสารช่วยในการตอกโดยตรงที่รวมกับตัวยาสำคัญได้หลายชนิด ทำให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติเป็นที่น่าพอใจ⁽²⁶⁾

10. Spray dried mixture of Microcrystalline cellulose with Calcium sulfate^(18,26) ในสัดส่วน 30:70 เป็นสารช่วยในการตอกโดยตรงที่มีคุณสมบัติทั้งในการไหลและการเกาะตัวดี⁽¹⁸⁾ สามารถรวมกับตัวยาสำคัญได้หลายชนิด⁽²⁶⁾

11. Emcocel เป็นสารผสมระหว่าง microcrystalline cellulose กับ dicalcium phosphate โดยเทคนิคพิเศษทำให้ได้เป็นเนื้อเดียวกัน และยังคงมีคุณสมบัติที่ดีของส่วนผสมทั้งสอง คือมี capacity ที่เหมาะสม ยาเม็ดที่ได้มีความแข็ง มีความลึกรอนต่ำ ให้คุณสมบัติในการไหลดีกว่า Avicel เดียว ๆ

12. Starch เป็นสารที่ใช้มากในการผลิตยาเม็ด แต่แป่งธรรมดาไม่มีคุณสมบัติในการไหลและการตอกอัด ได้มีผู้พยายามดัดแปลงให้สามารถนำไปใช้ใน direct compression ได้แต่ไม่สำเร็จ ที่ใช้เป็นสารช่วยใน direct compression มีเพียงชนิดเดียวคือ

12.1 Sta-Rx 1500 starch มีคุณสมบัติทางเคมีเหมือนแป่งธรรมดา แต่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่แตกต่างเพื่อทำให้สามารถตอกอัดได้ง่าย เตรียมจากการ hydrolyzed starch บางส่วนทำให้มีคุณสมบัติในการไหลอย่างอิสระเมื่อเทียบกับ starch USP และสามารถตอกอัดอยู่ได้โดยยังคงรักษาคุณสมบัติของการเป็นสารช่วยการแตกตัวเป็นสารที่ประกอบด้วย starch grain ที่ไม่แตกหักและบางส่วนที่แตกหักซึ่งจะถูก hydrolysed แล้วเกิดการจับเป็นกลุ่มก้อน มีความชื้นสูง (12-13%) แต่ความชื้นจำนวนนี้จะไม่ทำให้เกิดการสลายตัวของตัวยาสำคัญที่ไวต่อความชื้น

แม้ว่า Sta-Rx 1500 starch สามารถตอกอัดได้แต่ไม่ทำให้เกิดการตอกอัดที่แข็ง มี capacity ต่ำจึงไม่ใช่เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ทำหน้าที่เป็นสารยึดเกาะ แต่เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ทำหน้าที่เป็นสารช่วยการแตกตัวในวิธีการตอกโดยตรง ข้อดีของ Sta-Rx 1500

starch ก็คือการทำที่ยังคงรักษาคุณสมบัติในการเป็นสารช่วยการแตกตัวของ starch โดยไม่ทำให้คุณสมบัติในการไหลและการตอกอัดในสูตรตำรับลดน้อยลง เหมือนเช่นที่พบใน starch ธรรมดาซึ่งยังไม่ได้มีการคัดแปลง ในสูตรตำรับที่มีสารช่วยนี้จำนวนมากการใช้สารหล่อลื่นประเภท alkaline stearate จะทำให้ความแข็งของเม็ดยาลดลงอย่างรวดเร็ว จึงควรหลีกเลี่ยงและใช้สารหล่อลื่นประเภท stearic acid หรือ hydrogenated vegetable oil แทน

starch ประกอบด้วย amylose 25% และ amylopectin 75% โดยประมาณ

12.2 Amylose ^(5,29) มีคุณสมบัติไม่ละลายในน้ำเย็น มีการไหลได้อย่างอิสระสามารถตอกอัดได้โดยตรง ใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณและสารช่วยการแตกตัวได้ดีเท่ากับหรือดีกว่า starch เป็นสารที่ประกอบด้วย polymer ของ glucose มาต่อกันที่ 1,4 linkage มี reducing group ซึ่งมีปฏิกิริยากับตัวยาสำคัญได้น้อยมาก ต้องมีความชื้น 10-12% สำหรับ optimum compression และอาจไม่เหมาะกับตัวยาที่ละลายง่ายโดยความชื้น ในยุโรปมีขายในชื่อทางการค้าว่า Amylose V แต่มีราคาแพงซึ่งไม่เหมาะจะนำมาใช้งานประจำ สารชนิดนี้เช่นเดียวกันจะไวต่อสารหล่อลื่นประเภท alkaline stearate

12.3 Nepol เป็น amylose ผานกรรมวิธีพิเศษสำหรับใช้เป็น direct compressible vehicle

13. Gluconolactone ⁽³⁰⁾ มีรสหวาน ละลายน้ำได้ มีความชื้น 0.5% เป็นสารช่วยในการตอกโดยตรง ที่เหมาะสมกับตัวยาสำคัญซึ่งถูกทำลายโดยความชื้น เนื่องจากสารนี้จะดูดความชื้นไว้ที่ตัวเองแล้วเกิดการ hydrolysis ช้า ๆ เป็น gluconic acid มีคุณสมบัติในการไหลดี ไม่ชื้นร่ากาย ไม่แยกชั้นกับตัวยาสำคัญ จึงมักใช้กับตัวยาสำคัญซึ่งตอกอัดได้ยาก ทำให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติเป็นที่น่าพอใจทั้งภายหลังเมื่อตอกและเมื่อเก็บทิ้งไว้

14. Sodium Glycerine carbonate ⁽⁷⁾ เป็น amino acid derivative ละลายน้ำได้ดี เป็นด่างเล็กน้อย มีความคงทนต่อความร้อนสูง ใช้เป็น direct compressible vehicle สำหรับ effervescent tablet

15. Aerosil Compose เป็น colloidal silica เป็นส่วนผสมของ Aerosil 200 85% และ hydrolysed starch 15%

เพื่อให้ยาเม็ดที่ผลิตโดยวิธีการตอกโดยตรง มีคุณสมบัติเป็นที่น่าพอใจ บางครั้งจำเป็นต้องอาศัย additive ตัวอื่น ๆ ได้แก่ การเติมแป้งข้าวโพดลงในแกรนูลเพื่อทำหน้าที่เป็นสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยา (intradisintegrant) การใช้ colloidal silica เช่น Cab-O-Sil, Quso (27,31,32), Aerosil 200 (22) ร่วมกับสารช่วยในตำรับ Aerosil 200 จะช่วยให้คุณสมบัติการไหลของผงยาดีขึ้นโดยป้องกันการเกิดประจุไฟฟ้าสถิตย์ ป้องกันการติด punch และ die ของผงยา ช่วยให้คงสภาพดีเมื่อเก็บในที่ที่มีความชื้นสูง และเพิ่มอัตราการกระจายตัว talcum เป็น anti-adherent ที่ดีที่สุด (4) ไม่ให้ผงยาติด punch และ die และยังเป็นตัวลดการเกิดประจุไฟฟ้าสถิตย์ของผงยา (33) ส่วน magnesium stearate มี lubricant property ที่ดีที่สุด (4)

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาถึง compressibility ของ directly compressible vehicle ที่เตรียมในรูปของพรีแกรนูลเลटेคโคลูเอน ชนิดต่าง ๆ 4 ชนิดคือ lactose, dextrose, dicalcium phosphate dihydrate และ calcium sulfate dihydrate โดยใช้ตัวยาสำคัญที่มีคุณสมบัติทางกายภาพต่าง ๆ กัน 4 ชนิดคือ sulfadiazine, paracetamol, isoniazid และ sodium salicylate และทำการตอกโดยวิธีตอกโดยตรง (direct compression)
2. เพื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติทางกายภาพและเปอร์เซ็นต์ตัวยาสำคัญของยาเม็ดที่ได้
3. เพื่อเปรียบเทียบความคงตัวทางกายภาพและความคงตัวทางเคมีของยาเม็ดเมื่อเก็บรักษาไว้เป็น 4 สัปดาห์, 8 สัปดาห์ และ 10 สัปดาห์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากวิจัยนี้

1. เพื่อทราบความสามารถในการตอก (compressibility) ของ
พรีแอมบูลเลเทคโกลูเอน ชนิดต่าง ๆ กับตัวยาสำคัญชนิดต่าง ๆ โดยวิธีการตอกแบบ
ตอกโดยตรง
2. ผลจากการวิจัยนี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการผลิตยาชั้นอุตสาหกรรมได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย