



บทที่ 1

บทนำ

ยาเม็ดเป็น solid dosage form ที่นิยมใช้กันมานานและยังคงใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เนื่องจากมีข้อดีหลายประการทั้งในด้านผู้ผลิตและผู้บริโภค (1) เช่น การผลิตง่ายและประหยัด, สะดวกในการบรรจุและมีความคงสภาพดี, สะดวกในการขนส่งและการจำหน่าย ทางด้านผู้บริโภคก็จะได้รับขนาดยาที่ถูกต้องแน่นอน, พกหิ้วได้ง่าย, สะดวกในการรับประทาน, มีความคงสภาพดีทำให้สามารถเก็บไว้ใช้ได้นาน การที่จะดอกเป็นเม็ดได้จะต้องมีคุณสมบัติที่เหมาะสมหลายประการ เช่น คุณสมบัติในการไหลของผงยาลงสู่เครื่องดก ผงยาที่จะมีคุณสมบัติเช่นนี้ได้จะต้องทำเป็นแกรนูลก่อนและคุณสมบัติในการยึดเกาะติดกันซึ่งถ้าไม่มีคุณสมบัติดังกล่าว ยาเม็ดที่ดกได้จะแตกร่วนทันที คุณสมบัติอีกประการคือ การหล่อลื่นเพื่อลดแรงเสียดทานในการเคลื่อนที่ออกจากเครื่องดกของเม็ดยา ผงยาที่จะมีคุณสมบัติดังกล่าวครบถ้วนมีเพียงไม่กี่ชนิด ส่วนใหญ่จะต้องนำมาทำให้อยู่ในรูปแกรนูลเพื่อให้มีคุณสมบัติในการไหลจาก hopper ลงสู่ช่อง die อย่างสม่ำเสมอและสามารถยึดเกาะเป็นเม็ดได้หลังการดก การผลิตยาเม็ดโดยทั่วไปมี 3 วิธี คือ wet granulation, dry granulation และ direct compression แต่ละวิธีมีขั้นตอนในการผลิตแตกต่างกัน ดังตารางที่ 1 (2) วิธีที่ใช้ในการผลิตยาจะมีผลต่อชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) ของยา, ความคงตัว (stability) ในระหว่างการเก็บและมีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา (3)

ข้อดีของการผลิตยาเม็ดโดยวิธีดกโดยตรง (2,3)

1. ลดระยะเวลาในการผลิต
2. ลดจำนวนเครื่องมือและเครื่องจักรที่ใช้ในการผลิต
3. ใช้พื้นที่ในการเก็บเครื่องจักรน้อยลง
4. ลดจำนวนบุคลากรในการปฏิบัติงาน
5. ต้นทุนในการผลิตลดลง
6. ยาเม็ดที่ได้มีความคงตัวเพิ่มขึ้น เนื่องจากตัวยาสสำคัญไม่ต้องผ่านขั้นตอนที่ใช้ น้ำ

หรือความร้อน เหมาะสำหรับตัวยาสสำคัญที่ถูกทำลายโดยความชื้นหรือความร้อน

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบขั้นตอนการผลิตยาเม็ด ทั้ง 3 วิธี

Wet Granulation	Dry Granulation	Direct Compression
1. Blend	Blend	Blend
2. Wet with binder	Slug	Compress
3. Wet granulate	Break down	
4. Dry	Mix with lubricants	
5. Break down	Compress	
6. Mix with lubricants		
7. Compress		

7. ทำให้มีชีวอนุเคราะห์ของยาดีขึ้น เพราะตัวยาสำคัญอยู่ในสภาพเดิมก่อนตอก เป็นเม็ดยา เมื่อยาเม็ดมีการแตกตัวภายหลังจากรีบประทาน ย่อมปลดปล่อยตัวยาสำคัญ ขนาดเล็กเท่าแรกเริ่ม ดังนั้นอัตราการดูดซึมย่อมเร็ว

อย่างไรก็ตาม ในการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง ควรคำนึงถึงปัญหาที่อาจเกิดขึ้น ดังนี้

1. คุณสมบัติการไหลของผงยา ถ้าการไหลไม่ดีจะทำให้การบรรจุสารลงในช่อง die เป็นไปได้ยากและไม่สม่ำเสมอ เป็นผลให้ยาเม็ดที่ได้มีน้ำหนักแตกต่างกัน (4)
2. ผงยาที่มีขนาดเล็ก การผสมให้เข้าเป็นเนื้อเดียวกันทำได้ยาก เนื่องจากผิวหน้าของผงยาเกิดประจุไฟฟ้าสถิต
3. การแยกชั้นระหว่างตัวยาสำคัญกับสารช่วย ถ้าสารทั้งสองมีขนาดอนุภาคและความหนาแน่นแตกต่างกันมาก การแยกชั้นของอนุภาคอาจเกิดจากการสั่นของเครื่องตอกระหว่างการตอกและอาจเกิดจากแรงโน้มถ่วงของโลกซึ่งเกิดจากขนาดของอนุภาคแตกต่างกัน ทำให้ปริมาณของตัวยาสำคัญในแต่ละเม็ดแตกต่างกัน (2,3)
4. ความสามารถในการผสมเข้ากับสีเพื่อให้ได้สีที่สม่ำเสมอ จะทำได้เฉพาะสีอ่อน และมีขนาดอนุภาคของผงสีเล็กมาก (highly micropulverised colourant) การผสมสี ควรเตรียมเป็น concentrated dye-filler mixture จะช่วยให้ผสมสีได้สม่ำเสมอยิ่งขึ้น การแต่งสีเข้มจะไม่สามารถทำให้สีของเม็ดยาเรียบสม่ำเสมอได้ (3,4)
5. ปัญหาเรื่อง capacity หรือ compressibility ซึ่งหมายถึง สัดส่วนของตัวยาสำคัญ ซึ่ง directly compressible vehicle สามารถรับเอาไว้และตอกได้โดยวิธีตอกโดยตรง (3) สามารถคำนวณได้ดังนี้ (5)

$$\% \text{ Compressibility} = \frac{P - L}{P} \times 100$$

P : Packed density

L : Loose density

คุณสมบัติของ direct compressible vehicle ที่ดี (6,7)

1. เป็นสารที่มีคุณสมบัติในการไหลดี รวมทั้งพาสารที่ผสมแล้วไหลจาก hopper ลงสู่ช่อง die ได้สม่ำเสมอ
2. เป็นสารเฉื่อย ไม่เกิดผลใด ๆ ต่อร่างกาย เป็นสารที่ยอมรับให้ใช้ได้
3. สามารถคอกเป็นเม็ดได้ง่าย
4. สามารถผสมเข้ากับตัวยาสำคัญทุกชนิด โดยไม่เกิดปฏิกิริยาต่อกัน
5. สารช่วยไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทั้งทางกายภาพและเคมี หลังจากเก็บไว้นาน ๆ และมีความคงทนต่ออากาศ ความชื้น และความร้อน
6. มี capacity หรือ compressibility potential สูง
7. ไม่มีสี ไม่มีรส ไม่มีกลิ่น
8. สามารถผสมกับสีได้อย่างสม่ำเสมอ
9. มีราคาไม่แพง
10. มีรสดี ในกรณีที่ต้องใช้กับยาเม็ดประเภทเคี้ยว (Chewable Tablet)
11. ไม่รบกวนชีวอนุเคราะห์ของตัวยาสำคัญ
12. มีขนาดอนุภาคใกล้เคียงกับตัวยาสำคัญ ควรมีอนุภาคขนาดหยาบและละเอียดปนอยู่เล็กน้อย เพื่อผสมเข้ากันได้อย่างสม่ำเสมอและป้องกันการแยกชั้นใน hopper ของเครื่องคอก
13. เมื่อคอกเป็นเม็ดแล้ว สามารถนำกลับมาใช้งานได้อีกโดยไม่สูญเสียคุณสมบัติในการไหลหรือความสามารถในการคอกอัดเป็นเม็ดยา
14. มีความบริสุทธิ์เพียงพอ

การเลือกใช้สารช่วยต้องพิจารณาถึง ปฏิกิริยาระหว่างสารช่วยกับตัวยาสำคัญ ต้องไม่มีปฏิกิริยาต่อกัน สารช่วยบางชนิด เช่น Dicalcium phosphate dihydrate มีฤทธิ์เป็นค่าควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับตัวยาที่เป็นกรด เช่น ascorbic acid เนื่องจากเมื่อเก็บยาเม็ดที่ได้ไว้นาน ๆ ความแรงของ ascorbic acid จะลดลงมาก (8) ดังนั้นต้องพิจารณาถึงความคงตัวของสารช่วยทั้งทางเคมีและทางกายภาพหลังจากที่เก็บไว้นาน ๆ การกระจายขนาดอนุภาคของสารช่วยมีความสำคัญมาก ถ้าขนาดอนุภาคมีช่วงใกล้เคียงกับตัวยาสำคัญในคำรับ ก็จะทำให้ผสมเข้าด้วยกันได้สม่ำเสมอและยังป้องกันการแยกชั้นใน hopper ของเครื่องคอก (7)

ในการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรงนี้ มีขั้นตอน 2 ชั้น คือ การผสม และการตอก จุดมุ่งหมายในการผสมก็เพื่อที่จะให้ยาแต่ละเม็ดมีตัวยาสมาเสมอ การผสมโดยใช้มือมี 4 วิธีด้วยกัน คือ (๑)

1. Spatulation เป็นการผสมสารผงในปริมาณน้อยบนกระดาษหรือกระเบื้อง โดยใช้ spatula
2. Trituration เป็นการผสมสารผงโดยใช้โกร่งและลูกโกร่ง (mortar and pestle)
3. Sifting เป็นการร่อนสารผ่านตะแกรงซึ่งจะมีการผสมเกิดขึ้นบ้าง และช่วยในการกระจายสารที่เกาะกันเป็นก้อน
4. Tumbling เป็นการผสมสารโดยการเขย่าในภาชนะปิดปากกว้าง วิธีนี้ขนาดของอนุภาคลดลงน้อยมาก

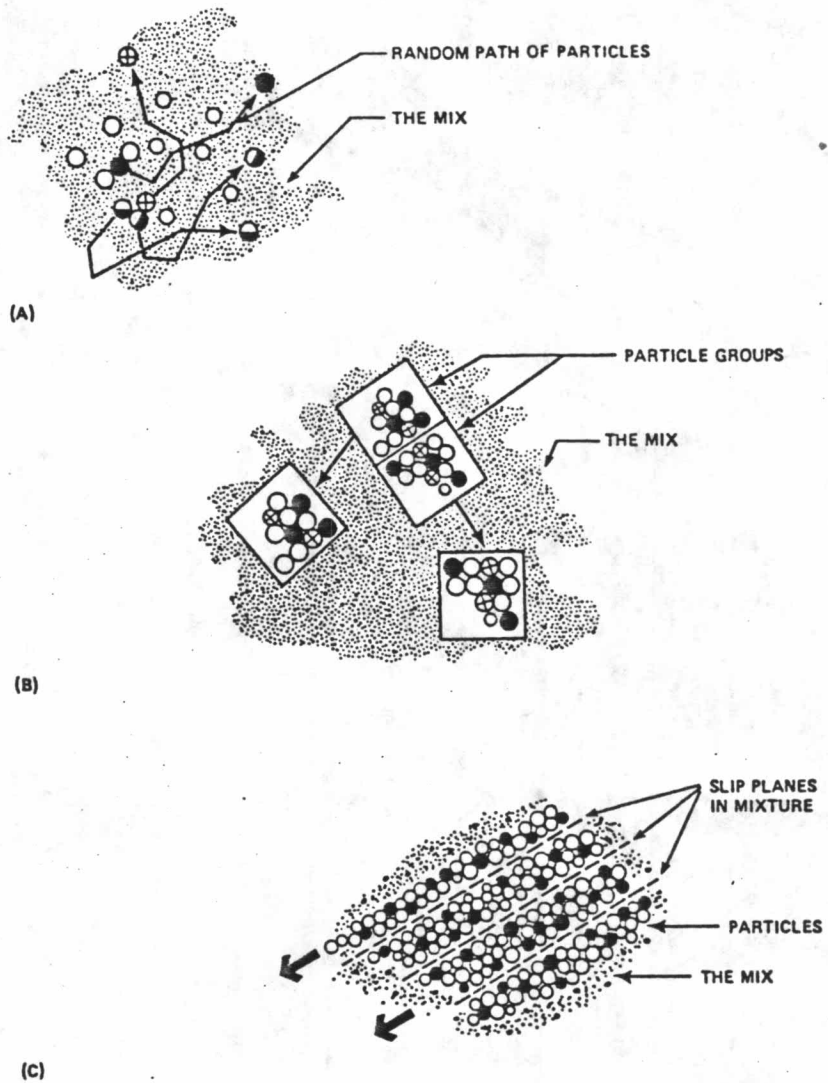
วิธีที่กล่าวมาข้างต้นทั้ง 4 วิธี สามารถนำวิธี geometric dilution ไปใช้ช่วยในการผสมผงยาที่มีปริมาณน้อยกับสารช่วยที่มีปริมาณมาก ทำโดยการผสมผงยาและสารช่วยในปริมาณที่เท่ากับผงยาก่อน จากนั้นจึงเติมสารช่วยในปริมาณที่เท่ากับส่วนผสมลงไปผสมกัน ทำเช่นนี้เรื่อย ๆ จนได้ปริมาณตามที่ต้องการ

หลักการในการผสมอนุภาคของของแข็ง มี 3 กลไกด้วยกัน

1. Diffusion เป็นการที่อนุภาคอนุภาคหนึ่งเคลื่อนที่กระจายไปอย่างอิสระ ซึ่งบางครั้งก็เรียกว่า micromixing
2. Convection เป็นการเคลื่อนที่ของกลุ่มอนุภาคที่อยู่ใกล้กัน จากส่วนหนึ่งไปยังอีกส่วนหนึ่งในสารผสม เรียกอีกอย่างว่า macromixing
3. Shear เป็นการไหลไปในระนาบเดียวกันในสารผสม ดังรูปที่ 1

ในการตอกยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง การผสมจะเป็นการผสมแห้งระหว่างของแข็งกับของแข็ง ซึ่งจะมี 4 ขั้นตอนด้วยกัน คือ

1. การกระจายของอนุภาคของแข็ง
2. การให้แรงทั้ง 3 มิติแก่อนุภาค
3. ผสมนานเพียงพอเพื่อให้อนุภาคกระจายไปอย่างอิสระ
4. หลังจากการผสมแล้ว ต้องไม่มีการแยกหัวออกมา



รูปที่ 1 กลไกในการผสม (Principal mechanisms of mixing) (9)

- A. Diffusion : random action of individual particles in the mix
- B. Convection : transfer of adjacent particle groups in the mix
- C. Shear : configuration change through slip planes

กฎของการผสม เป็นไปตาม First-order decay ดังสูตร

$$M = A (1 - e^{-kt})$$

- M : degree of mixing
- t : time
- A and k : constants that depend on mixer geometry, its use, and the physical characteristics and proportions of the material being mixed

ดังนั้น การผสมสารให้เข้าเป็นเนื้อเดียวกันขึ้นกับ เครื่องมือที่ใช้ในการผสม, ระยะเวลาที่ใช้ผสม และคุณสมบัติของสารที่ผสมด้วย ขั้นตอนการผสมนี้มีความสำคัญมาก ทำให้เม็ดยาที่ได้มีความแรงสม่ำเสมอคือ มีจำนวนตัวยาสำคัญเท่า ๆ กันในทุกเม็ดยาที่คอกได้ การที่จะผสมให้ได้ความแรงของตัวยาสำคัญสม่ำเสมอกันในยาเม็ดทุกเม็ด โดยเฉพาะอย่างยิ่งตัวยาสำคัญที่มีปริมาณน้อยจะทำได้โดยแรงตัวยาสำคัญกับสารช่วยในปริมาณที่เท่ากัน และตามด้วยการแรงสารช่วยอีกจำนวนเล็กน้อยเพื่อไม่ให้มีตัวยาคิดค้ำบนตะแกรง นำไปใส่ในเครื่องผสมร่วมกับสารช่วยที่เหลืออีกครั้งหนึ่ง ผสมให้เข้ากัน แล้วเติมสารช่วยที่เหลือทั้งหมดลงไป ผสมให้เข้ากัน (9) หรือจะทำโดยการแรงตัวยาสำคัญและสารช่วยเข้าด้วยกันก่อน และปริมาณที่ใช้แรงควรเป็น 10% drug-diluent premix ดังตัวอย่างในตารางที่ 2 ขนาดของตะแกรงที่ใช้แรงขึ้นกับปริมาณของตัวยาและความสม่ำเสมอ (degree of homogeneity) ที่เราต้องการ ดังตารางที่ 3 โดยทั่วไปจะใช้ค่า $5\% G_{max}$ ซึ่ง USP content uniformity test ยอมรับ ถ้าความแรงของยามากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก. ขนาดของตะแกรงที่ใช้จะประมาณ 1 มม. หรือมากกว่า สูตรในการหาขนาดของตะแกรงสำหรับอนุภาคของยาที่มีรูปทรงกลม ดังนี้ (10)

$$d = \sqrt[3]{\frac{G_{max} \cdot 6}{Q_A \cdot \pi}}$$

- d : mesh size, maximum agglomerate diameter
- G_{max} : weight of the largest individual agglomerate
- Q_A : apparent of density (gm/ml) of drug agglomerates

ตารางที่ 2 ผลของการร่งหยา Medazepam microfine และผลของ 10% premix
ที่มีต่อความสม่ำเสมอของยา (10)

(Effect of sieving of Medazepam microfine and of a 10 %
premix on dose uniformity)

Dose level : 1 mg Medazepam microfine per 200 mg tablet (0.5%)

Diluent : Avicel PH 102 ; Mixing Time : 30 minutes

Drug pretreatment		not sieved	sieved	premix sieved
Tablets	CV	29.1 %	4.34 %	0.99 %
Mixtures	% aggl.	9.0 %	0.9 %	0
	G _{max}	9.5 mg	1.2 mg	-

CV = coefficient of variation of drug content found
in a sample of 30 tablets

% aggl. = agglomerates (>0.5 mm) as a percentage of
total drug content

G_{max} = weight of the largest agglomerate



ตารางที่ 3 ขนาดของตะแกรงที่ใช้เร่งตัวยาที่มีระดับความแรงต่าง ๆ กัน (10)

Sieve mesh sizes for deagglomeration of low dosed drugs

Maximum agglomerate weight G_{\max} : 5 % of dose level
 Agglomerate density Q_A : 0.5 gm/ml

Dose level (mg)	G_{\max} (mg)	d (mm)
50	2.5	2.12
10	0.5	1.24
5	0.25	0.98
1	0.05	0.57
0.2	0.01	0.34
0.1	0.005	0.27
0.05	0.0025	0.21
0.01	0.0005	0.12

d = mesh size, maximum agglomerate diameter

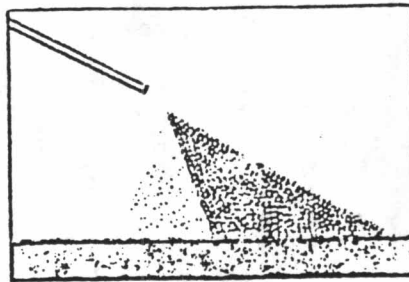
โดยทั่วไปนิยมทำโดยการเร่งวัดจุดตกทุกหัวผ่านตะแกรงอย่างน้อยขนาด 500 ไมครอน เพื่อทำลายอนุภาคที่จับกันเป็นก้อนและยังกำจัดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ด้วย Train (2) ได้คำนวณว่า ถ้าหัวยาสำคัญมีขนาดน้อยคือ 1% และต้องการให้มีความผิดพลาดไม่เกิน 5% หัวยาสำคัญจะต้องมีอนุภาคอย่างน้อย 30 ล้านอนุภาคต่อเม็ดยาที่มีน้ำหนัก 200 มก. และมีหัวยาสำคัญ 2 มก. ดังนั้นยาที่มีขนาดน้อย ๆ จะต้องบดหัวยาให้ละเอียด และใช้วิธีการผสมแบบเรียงตามลำดับ (order mixing) เพื่อให้ผสมเข้ากันได้ดี (11) ผงยาที่ละเอียดจะมีปัญหาเรื่องการไหลซึ่งอาจจะแก้ไขได้โดยการเติมสารช่วยการไหลของผงยา ซึ่งจะไปหุ้มผิวของอนุภาคทำให้การไหลของผงยาดีขึ้น ปริมาณของสารช่วยการไหลที่ใส่ ถ้ามากเกินไปก็จะทำให้เม็ดยาเกิดการแตกตัวข้าง Tawashi (2) ได้ให้สูตรสำหรับคำนวณหาปริมาณของสารช่วยการไหลที่ไปหุ้มผิวของผงยาได้พอดี ผงยาที่ผสมเข้ากันได้สม่ำเสมอกับสารช่วย สามารถแยกออกจากกันได้ ทำให้สารผสมที่ได้ไม่เข้าเป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งการแยกออกจากกันจะต้องมีการเคลื่อนที่ของอนุภาคทำให้ผงยาแยกจากกัน สาเหตุใหญ่ ๆ ที่เป็นไปได้มีดังนี้ (12)

1. เกิดขึ้นในระหว่างการเก็บรักษาสารผสม ผงยาแยกออกจากกันเนื่องจากแรงโน้มถ่วงของโลกโดยปราศจากแรงกระทำจากภายนอก ผงยาที่ละเอียดจะเคลื่อนที่ลงสู่เบื้องล่างของภาชนะบรรจุ

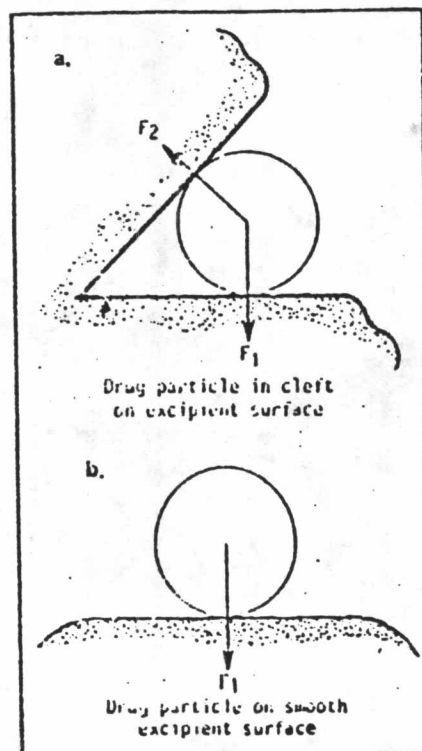
2. เกิดขึ้นในระหว่างการบรรจุสารผสมลงใน hopper

3. เกิดขึ้นในระหว่างการเคลื่อนที่ของสารผสมออกจาก hopper ลงสู่เครื่องตอก ในระหว่างการไหลสามารถเกิดการแยกชั้นแบบ Trajectory segregation ได้ ซึ่งการเคลื่อนที่ของอนุภาคขึ้นกับเส้นผ่าศูนย์กลางของอนุภาค อนุภาคที่มีขนาดใหญ่ก็จะไหลไปหยุดในที่สูงกว่า และอนุภาคเล็กก็จะหยุดอยู่ใกล้จุดเริ่มต้นมากกว่า ดังรูปที่ 2

ขนาดอนุภาคของสารช่วยจะมีผลต่อแรงยึดเกาะระหว่างสารช่วยกับผงยา ถ้าหัวยา คือสารช่วยมีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้น แรงยึดเกาะก็จะมีผลคงหัวมากขึ้น อนุภาคที่มีขนาดใหญ่จะมีโครงสร้างของพื้นผิวเป็นรูมากกว่าอนุภาคที่มีขนาดเล็ก ทำให้ผิวของอนุภาคใหญ่เกาะกับผงยาที่ละเอียดได้ดีกว่า อนุภาคของสารช่วยที่มีพื้นผิวขรุขระและเป็นรูจะมีแรงยึดเกาะแข็งแรงกว่า สารช่วยที่มีพื้นผิวเรียบ ดังรูปที่ 3 ทำให้สารช่วยต่างชนิดกันมีแรงยึดเกาะแตกต่างกัน (12, 13) ถ้ายามีความเข้มข้นสูงจะยึดเกาะบนสารช่วยหลายชั้นโดยมีประจุไฟฟ้าสถิตย์เกิดขึ้น ทำให้ลดการเกิดการแยกชั้น ช่วยให้สารผสมมีความคงหัวมากขึ้น (12)



รูปที่ 2 การเกิดการแยกแบบ Trajectory segregation
โดยการไหลลงมาจากราง (12)



รูปที่ 3 แสดงตำแหน่งของอนุภาค (12)

- a. อยู่ในช่องของผิวสารช่วย
- b. อยู่บนผิวเรียบของสารช่วย

เพื่อให้ยาเม็ดที่ผลิตโดยวิธีตอกโดยตรงมีคุณสมบัติเป็นที่น่าพอใจ บางครั้งจำเป็นต้องอาศัยสารตัวอื่น ๆ ช่วย ได้แก่ การเติมแป้งข้าวโพดลงในแกรนูลเพื่อทำหน้าที่เป็นสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยา (intradisintegrant) การใช้ magnesium stearate เป็นสารหล่อลื่น (lubricant) ถ้าใส่มากเกินไปหรือใช้เวลาในการผสมนานก็จะทำให้เกิด continuous hydrophobic film ของ magnesium stearate รอบ ๆ อนุภาคของแกรนูล เป็นผลให้เวลาการแตกตัวนานขึ้น การเกิดฟิล์มนี้ยังขึ้นกับความเร็วของการผสม (speed of mixing) และชนิดของเครื่องผสมที่ใช้ด้วย การเติม colloidal silicon dioxide เช่น Cab-O-Sil, Aerosil 200 จะช่วยไปขัดขวางการเกิด lubricant film ได้บ้าง และ Aerosil 200 ยังช่วยให้คุณสมบัติการไหลของผงยาดีขึ้น โดยป้องกันการเกิดประจุไฟฟ้าสถิตย์ การเติม Talcum ลงไปจะช่วยให้สารผสมมีความคงตัวดี ช่วยป้องกันการแยกชั้นออกมา ทั้งนี้เนื่องจากคุณสมบัติทางไฟฟ้าสถิตย์ของ Talcum และการแทรกตัวอยู่ในช่องว่างระหว่างอนุภาคของ Talcum ทำให้ลดการแยกออกมาของอนุภาคขนาดเล็ก (13, 14)

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาถึงความคงสภาพทางกายภาพของ Pre-granulated Diluents คือ lactose, dicalcium phosphate dihydrate และ icing sugar ซึ่งเตรียมขึ้นเป็นจำนวนมาก เพื่อเก็บไว้ใช้เป็นระยะเวลาาน ๆ
2. เพื่อศึกษาถึงคุณสมบัติทางกายภาพ และเปอร์เซ็นต์ความชื้นของยาเม็ดซึ่งเตรียมจาก Pre-granulated Diluents ที่ผลิตและเก็บไว้ในระยะเวลาต่าง ๆ กัน โดยวิธีตอกโดยตรง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้

1. เพื่อทราบถึงความคงสภาพทางกายภาพของ Pre-granulated Diluents เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลานาน 3 เดือน, 6 เดือน และ 9 เดือน
2. เพื่อทราบถึงการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของยาเม็ด ซึ่งเตรียมจาก Pre-granulated Diluents ที่เก็บไว้ในระยะเวลาต่าง ๆ กัน
3. ผลการวิจัยนี้สามารถนำไปใช้ประยุกต์ในการผลิตยาเม็ดชั้นอุตสาหกรรมได้