

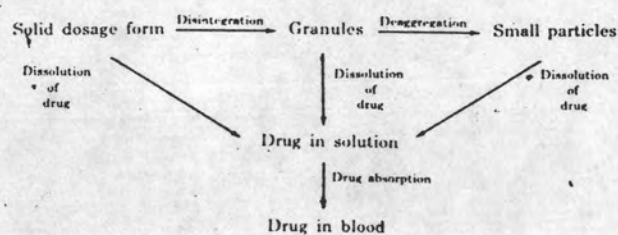


บทที่ 1

บทนำ

ยาเม็ดเป็น solid dosage form ที่นิยมใช้กันมานานและยังคงใช้กันแพร่หลายในปัจจุบัน เนื่องจากมีข้อดีหลายประการทั้งในด้านผู้ผลิตและผู้บริโภค (1) (2) เช่น การผลิตง่าย ต้นทุนการผลิตต่ำ สะดวกในการบรรจุ การขนส่ง และการจำหน่าย ทางด้านผู้บริโภคก็จะได้รับยาที่มีขนาดถูกต้องแน่นอน พกติดตัวง่าย สะดวกในการรับประทาน และมีความคงสภาพดีทำให้สามารถเก็บได้นาน

จากการศึกษาวิจัยได้มีการยอมรับกันแล้วว่า การละลายของตัวยาจาก solid dosage form สามารถบ่งชี้ถึงคุณลักษณะทางชีวอะนุเคราะห์ (biological availability) เพราะก่อนที่ตัวยาจะถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิต ไปสู่บริเวณที่ออกฤทธิ์ของยาต้องผ่านกระบวนการต่าง ๆ ได้แก่ การแตกตัว การละลายของยาสู่สภาพละลาย (3) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 รูปแสดงการละลายและการดูดซึมของตัวยาจากยาเม็ด (Remington Pharmaceutical science 15th ed. p. 1369)

จากแผนภาพชี้ให้เห็นว่าเมื่อยาเม็ดสัมผัสกับตัวกลางของการละลาย (dissolution medium) จะมีการละลายของตัวยาออกมาจากเม็ดยาทั้งสภาพที่เป็นเม็ดก่อนมีการแตกตัว การละลายจากแกรนูลและการละลายจากอนุภาคที่ละเอียด (fine particle) ก่อนซึม

ผ่านเข้าไปในกระแสโลหิต ดังนั้นสำหรับตัวยาที่ละลายน้ำได้ยากการละลายของตัวยาจะมีอิทธิพลอย่างมากต่อระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ (on set) ความแรง (intensity) และระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration) ของตัวยา

ปัจจุบันมีการศึกษาถึงอัตราการละลายของยาเม็ดทั้งในด้านทฤษฎีการละลายของยาเม็ดและปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการละลายของยาเม็ด

ทฤษฎีการละลายของยาเม็ด

Noyes และ Whitney ได้ตั้งสมมติฐานความสัมพันธ์ของอัตราการละลายของตัวยาต่อปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้

$$dw/dt = (D/h) \cdot S \cdot (C_s - C_t)$$

เมื่อ

dw/dt	=	อัตราการละลายของตัวยา
K	=	dissolution rate constant = D/h
S	=	พื้นที่หน้าผารวมทั้งหมดของอนุภาค
C_s	=	ความเข้มข้นของตัวยาในตัวกลางของการละลาย
C_t	=	ความเข้มข้นของตัวยาที่ละลายในตัวกลางของการละลาย
D	=	diffusion coefficient
h	=	ความหนาของ diffusion layer

Hussian (4) ศึกษาถึงตัวยาที่ละลายน้ำยากและหาค่า diffusion coefficient ของตัวยาที่ละลายน้ำได้ยากมีค่าประมาณ 9.0×10^{-6} cm sec² เมื่อใช้ความเร็วในการทดลอง 50 รอบต่อนาที ความหนาของ diffusion layer มีค่าประมาณ 5.0×10^{-3} cm ความเข้มข้นของสารละลายอิ่มตัวในตัวกลางของการละลาย มีค่าเกือบเท่ากับความเข้มข้นของตัวยาใน diffusion medium ซึ่ง Hussian สมมุติว่าอนุภาคตัวยามีขนาดเท่ากัน และมีรูปทรงกลมทุกอนุภาค จากการศึกษาดังกล่าวทำให้สามารถคำนวณอัตราการละลายเริ่มแรก (initial dissolution rate) ของตัวยาที่ละลายน้ำยากได้นอกจากนี้ Hussian ได้ทดลองเกี่ยวกับการละลายของตัวยา hydrocortisone, benzoic acid, L-dopa และ griseofulvin ปรากฏว่าค่าที่ได้จากการทดลองใกล้เคียงกับที่ได้

จากการคำนวณ ซึ่งเป็นการสนับสนุน Noyes และ whitney แต่อย่างไรก็ตามการคำนวณของ Hussian ไม่สามารถใช้ในการคำนวณการละลายของตัวยาในช่วงเวลาอื่นได้

ต่อมา Hixson และ Crowell คำนวณอัตราการละลายของตัวยาโดยตั้งสมมุติฐานว่าการละลายของตัวยาต้องเกิดเฉพาะที่ผิวหน้าอนุภาคของแข็งเท่านั้น ของเหลวต้องไหลเวียนผ่านหน้าของของแข็งโดยสม่ำเสมอและทำการทดลอง และอนุภาคของของแข็งจะต้องคงรูปทรงเรขาคณิตถึงแม้ว่าการทดลองนานเท่าไรก็ตาม

จาก Noyes and Whitney equation

ถ้าอนุภาคของตัวยามีรูปทรงเรขาคณิตแบบทรงกลม

$$d, d_c = \text{เส้นผ่าศูนย์กลางของอนุภาคที่เวลาเริ่มต้น } (t_0) \text{ และเวลาที่สังเกต } (t)$$

$$w = \text{น้ำหนักอนุภาคทรงกลม}$$

$$\rho = \text{ความหนาแน่นของอนุภาคตัวยา}$$

เมื่อตัวยามีจำนวน N อนุภาค

ดังนั้นจะได้ Hixson and Crowell's cube root equation ในการคำนวณการละลายของตัวยาที่เวลา t ในตัวกลางของการละลายคือ

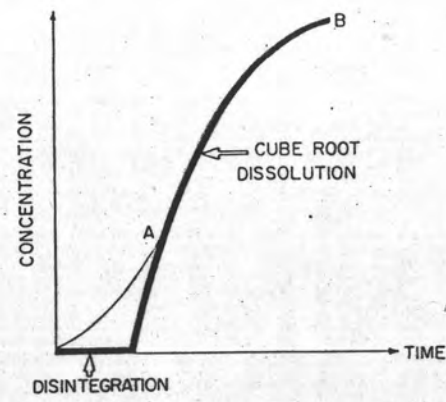
$$w^{1/3} - w_c^{1/3} = K \cdot t$$

เมื่อ K เป็นค่า cube root dissolution-rate constant

ยาเม็ดที่แตกตัวให้อนุภาคอิสระได้แก่ ยาเม็ดที่ผลิตด้วยวิธี direct compression หรือวิธี slugging การละลายจะผ่านการแตกตัวก่อน ถ้า t_1 เป็นเวลาในการแตกตัว จาก Hixson and Crowell's cube root equation ยาเม็ดที่ผลิตด้วยวิธี direct compression หรือวิธี slugging การละลายของตัวยาจะคำนวณได้โดยสมการดังนี้

$$w^{1/3} - w_c^{1/3} = K (t - t_1)$$

แต่สมการ Hixson and Crowell's cube root ไม่สามารถใช้อัตราการละลายของยาเม็ดที่แตกตัวเป็นแกรนูล หรืออนุภาคที่รวมกลุ่มกัน



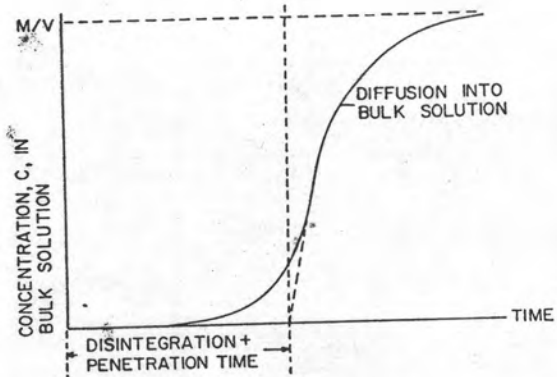
รูปที่ 2 แสดงการละลายของยาเม็ดที่ผลิตด้วยวิธี direct compression และวิธี slugging (Cartensen J.T.) *Pharmaceutic of Solid and Solid Dosage* p. 163 Willey, New York. 1977)

ยาเม็ดที่แตกตัวให้แกรนูลได้แก่ยาเม็ดที่ผลิตโดยวิธี wet granuration แกรนูลเหล่านี้ประกอบด้วยตัวยาและสารปรุงแต่ง เราสามารถแบ่งแกรนูลเหล่านี้ตามลักษณะได้ 2 อย่างคือ porous granule และ non porous granule โดยที่ porous granule มีลักษณะเป็นรูพรุน ยอมให้น้ำซึมเข้าแกรนูลง่าย การละลายของตัวยาคือขึ้นต่อการ diffuse ของตัวยาสู่ตัวกลางของการละลาย

ซึ่งเรากำหนดการละลายของยาเม็ดที่แตกตัวให้ porous granule ด้วย Cartensen equation ดังนี้ (5)

$$w/v - C = -K (t - t_1 - t_2)$$

- เมื่อ W = ปริมาณของตัวยาที่ละลายจากเม็ดยา
- V = ปริมาตรของตัวกลางของการละลาย
- C = ความเข้มข้นของตัวยาในสารละลาย
- t₁ = เวลาที่เม็ดยาแตกตัว
- t₂ = เวลาที่ของเหลวซึมเข้าแกรนูลที่แตกตัว
- t₃ = t - t₁ - t₂ = เวลาที่ของเหลวแพร่ (diffuse) สู่ตัวกลางของการละลาย



รูปที่ 3 แสดงการละลายของยาเม็ดที่แตกตัวให้ porous granule (Cartensen, J.T. *Pharmaceutic of Solid and Solid Dosage form* p. 168 Willey, New York. 1977)

ส่วนกรณี non porous granule แกรนูลมีลักษณะไม่เป็นรูพรุน มักประกอบด้วยสารที่ไม่ละลายน้ำ การปลดปล่อยของตัวยาจึงขึ้นกับการซึมผ่านของของเหลว อัตราการละลายของตัวยาคำนวณโดย Higuchi square root law

- เมื่อ
- $Q = (KB Et)^{1/2}$
 - Q = ปริมาณของตัวยาที่ละลายในหนึ่งหน่วยพื้นที่
 - K = ค่าคงที่ซึ่งมีค่าเท่ากับ $2 D \cdot C_s$
 - D = diffusion coefficient ของตัวยาในตัวกลางของการละลาย
 - C_s = การละลายของตัวยา (solubility) ในตัวกลางของการละลาย
 - E = porosity ของแกรนูลหรือของ dosage mass
 - B = อัตราส่วนของน้ำหนักตัวยาในแกรนูลต่อน้ำหนักแกรนูลทั้งหมด

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการละลายของยาเม็ด

การละลายของตัวยาเป็นคุณสมบัติทางกายภาพที่มีผลต่ออัตราการละลายของตัวยา
ตัวยาที่ละลายน้ำได้ดีจะมีอัตราการละลายสูงกว่าตัวยาที่ละลายน้ำยาก โดย Bavitz และ

Schwartz (6) แสดงผลของอัตราการละลายของตัวยา amitriptyline HCl ซึ่งละลายน้ำได้ดี จะปลดปล่อยจากยาเม็ดเร็วกว่าตัวยา hydrochlorothiazid ซึ่งละลายน้ำยาก นอกจากนี้ Nelson (7) พบว่า phenobarbital compress pellet อัตราการละลายช้ากว่า sodium phenobarbital compress pellet ในตัวกลางของการละลายในสภาวะเป็นกรด pH 1.5 สภาวะเป็นกลาง pH 6.8 และสภาวะเป็นด่าง pH 9.0 เนื่องจาก sodium phenobarbital ละลายน้ำได้ดีกว่า phenobarbital ตัวยามีขนาดอนุภาคใหญ่ อัตราการละลายต่ำกว่าตัวยานิดเดียวกันที่มีขนาดอนุภาคเล็ก เนื่องจากตัวยามีขนาดอนุภาคเล็กมีพื้นที่สัมผัสตัวกลางของการละลายมากกว่าตัวยามีขนาดอนุภาคใหญ่ แต่บางครั้งตัวยามีขนาดอนุภาคเล็กอาจเกิด aggregation เป็นการลดพื้นที่ผิวที่สัมผัสตัวกลางของการละลายเป็นเหตุให้อัตราการละลายของตัวยาต่ำลง ซึ่ง Lachman และคณะ (8) ได้ศึกษาว่า triphenlamine HCl ที่มี crystal size เล็กมีอัตราการละลายสูงกว่า crystal size ใหญ่

ตัวยามีรูปร่างต่างกันจะมีคุณสมบัติทางเคมีเหมือนกัน แต่มีอัตราการละลายต่างกันโดย Miyazaki และคณะ (9) พบว่า chlortetracycline HCl รูปร่างแบบ β form อัตราการละลายและคุณสมบัติทางชีวเคมีสูงกว่า α form โดย Higuchi และคณะ (10) รายงานว่า sulfathiazole และ prednisolone รูปร่างต่างกันมีอัตราการละลายที่ต่างกัน ในบางครั้งตัวยาอาจเป็นตัวยาที่ปราศจากรูปร่าง ซึ่งมักจะละลายน้ำได้ดีและมีอัตราการละลายสูงกว่าตัวยาที่อยู่ในรูปร่าง เช่น novobiocin ที่ปราศจากรูปร่าง มีอัตราการละลายสูงกว่า novobiocin ที่อยู่ในรูปร่าง

ตัวยามีน้ำผลึกละลายน้ำได้น้อย และอัตราการละลายต่ำกว่าตัวยานิดเดียวกัน แต่ปราศจากน้ำผลึก (anhydrous form) โดยมีผู้ทำการทดลองได้แก่ Shefter และ Higuchi (11) แสดงให้เห็นว่า chlolesterol, theophyllin, caffeine, glutetamide และ succinyl sulfathiazole ที่ปราศจากน้ำผลึกอัตราการละลายสูงกว่าตัวยามีน้ำผลึก

Hirschon และ Kornblum (12) ได้ทำการศึกษาถึงอิทธิพลของสารปรุงแต่งในขนาดปริมาณต่าง ๆ จากยาเม็ด quiazolinone compound ที่ตอกโดยวิธี direct compression ว่ามีผลอย่างไรต่ออัตราการละลาย ปรากฏว่าเมื่อใช้ปริมาณสารปรุงแต่งในระดับสูง ๆ ทำให้อัตราการละลายสูงขึ้นตามไปด้วย มีการศึกษาสารปรุงแต่ง 6 ชนิด

ต่อการละลายของตัวยาในยาเม็ด diazepam โดย Omay และคณะ (13) ซึ่งสาร
 ประจุแต่งเหล่านั้นได้แก่ lactose, starch, mannitol, calcium carbonate,
 microcrystalline cellulose และส่วนผสมของ lactose กับ microcrystalline
 cellulose ผลการทดลองสรุปได้ว่า lactose และ starch เป็นสารประจุแต่งที่เมื่อ
 เติมลงไปในสูตรตำรับแล้วทำให้ตัวยา diazepam ละลายออกมาอย่างรวดเร็ว

Solvang และ Finholt (14) ได้ศึกษาทดลองถึงอิทธิพลของการใช้
 granulating fluid ชนิดต่าง ๆ ต่ออัตราการละลายของยาเม็ด phenobarb พบว่า
 เมื่อเตรียมยาเม็ดโดยใช้ gelatin solution เป็น granulating fluid จะช่วยให้
 ตัวยา phenobarb ละลายออกมาใน human gastric juice เร็วกว่าเมื่อใช้
 sodium carboxymethylcellulose solution หรือ polyethyleneglycol 6000
 เป็นอย่างมาก ที่เป็นเช่นนี้สันนิษฐานได้ว่า gelatin solution อาจไปเปลี่ยนผิวหน้าของ
 อนุภาคของ phenobarb ซึ่งเดิมมีลักษณะเป็น hydrophobic มีสภาพเป็น hydrophilic
 มากยิ่งขึ้น ส่วน Jacob และ Plein (15) ได้ทำการวิจัยถึงผลของ granulating
 fluid ชนิดต่าง ๆ หลายชนิด เช่น gelatin, acacia, ethylcellulose และ
 hydroxyethylcellulose ในยาเม็ด phenobarb เช่นกัน ผลการศึกษาสรุปได้ว่า
 เมื่อมีการเพิ่มความเข้มข้นของ granulating fluid ทำให้เม็ดยามีความแข็งขึ้น และ
 อัตราการละลายของตัวยาช้าลง เพราะฉะนั้นถ้าต้องการได้ตัวยามีการละลายดี เกลซิก
 ผู้สร้างสูตรตำรับต้องคำนึงถึงชนิด และปริมาณความเข้มข้นของ granulating fluid

Starch, veegum และ alpha-cellulose ได้ถูกนำมาศึกษาเพื่อใช้เป็น
 สารช่วยแตกตัวโดย Yen (16) พบว่า veegum ไม่ได้ให้ผลที่ดีนักกับตัวยา triamterene
 เพราะดูดซับเอาตัวยาไว้ได้ ส่วน starch ให้ผลในการช่วยแตกตัวของยาเม็ด
 triamterene อย่างเป็นที่น่าพอใจ ซึ่ง Mondell (17) ได้ทำการทดลองใช้สารช่วย
 แตกตัว 3 ชนิด ที่นิยมใช้กันแพร่หลายในยาเม็ดคือ corn starch, avicel และ
 alginic acid โดยเปรียบเทียบการแตกตัวของยาเม็ดกับเมื่อใช้ carboxymethyl
 starch เป็นสารช่วยแตกตัว ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าในการตอกโดยใช้วิธี direct
 compression นั้นไม่ว่าตัวยาจะละลายน้ำได้ง่าย หรือละลายน้ำได้ยากก็ตาม
 carboxymethyl starch เป็นสารช่วยแตกตัวที่ดีกว่า และถึงแม้ว่าจะใช้วิธี wet
 granulation ในการทำยาเม็ดก็ยังคงปรากฏว่า carboxymethyl starch ดีกว่าสารช่วย
 แตกตัวทั้ง 3 ชนิดที่กล่าวมา ไม่ว่าจะใช้วิธีการใดในการเติมลงไปในสูตรตำรับก็ตาม

Rubinstein และ Price (18) ได้ศึกษาถึงสารช่วยแตกตัว 5 ชนิดต่อคุณลักษณะทางชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ด frusemide โดยที่กำหนดให้มีตัวยา 40 มิลลิกรัม แล้วใช้สารช่วยแตกตัวคือ explotab, polyplasdone XL, amberite IRP 88, maize starch B.P. และ elcema p. 100 เป็นจำนวน 10 เปอร์เซ็นต์ อัตราส่วนโดยน้ำหนัก ปรากฏว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการแตกตัวกับอัตราการละลายของตัวยาหรือคุณลักษณะทางชีวอนุเคราะห์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง maize starch และ elcema p 100 ทำให้คุณลักษณะทางชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ด frusemide น้อยกว่าสารช่วยแตกตัวอื่นอีก 3 ชนิด อย่างเห็นได้ชัด ผลจากการทดลองนี้ชี้ให้เห็นว่าการเลือกสารช่วยแตกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับ มีผลต่อความสามารถในการออกฤทธิ์ของตัวยาจากเม็ดยาได้

มีรายงานการศึกษาถึงอิทธิพลของสารหล่อลื่นประเภท hydrophobic เช่น magnesium stearate ต่อการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำยาก เช่น ยาเม็ด sulfadiazine พบว่าเมื่อความเข้มข้นของสารหล่อลื่นมีปริมาณสูงจนถึง 0.5 เปอร์เซ็นต์ จะทำให้อัตราการละลายของตัวยาลดลง อันเนื่องจากสารหล่อลื่นประเภทดังกล่าวเคลือบอนุภาคของตัวยาเอาไว้ Levy และ Guntow (19) ได้พบว่า magnesium stearate จำนวน 3 เปอร์เซ็นต์ ทำให้อัตราการละลายของยาเม็ดลดลงไป ในขณะที่ sodium lauryl sulfate ซึ่งจัดเป็น surface active lubricant สามารถไปเพิ่มอัตราการละลายได้อย่างชัดเจน

Forence และ Solole (20) ทดลองใช้ตัวยา 3 ชนิดคือ digitoxin, spironolactone และ oestradiol ทำการย่อยขนาด 2 วิธีคือ ใช้โกร่งบดและใช้เครื่อง milling พบว่าการย่อยขนาดของ digitoxin ตัวยาจะเปลี่ยนเป็นปราศจากรูปร่าง ส่วนการบด spironolactone และ oestradiol ทำให้รูปร่างของตัวยาเปลี่ยนแปลง ดังนั้นการย่อยขนาดของตัวยาที่ละลายน้ำยากมีอิทธิพลต่ออัตราการละลายของตัวยาคือ ทำให้ขนาดอนุภาคเล็กลง, ทำให้เกิด aggregation ของ ตัวยา และเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตัวยา

mixing จะเปลี่ยนเป็นรูปปราศจากผลึกทำให้อัตราการละลายสูงขึ้น นอกจากนี้ Nystrom และ Westerberg (22) ใช้ ordered mixture เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำยาก พบว่า rate limiting step ในการละลายของ griseofulvin. เมื่อเป็นวัตถุบดขึ้นต่อการแทงทะลุ (penetrate) ของตัวกลางของการละลายเข้าสู่ agglomerate ดังนั้นการใช้ ordered mixture ตัวยาที่ agglomerate จะแยกออกจากกันขณะทำการผสมเกิดเป็นอนุภาคเดี่ยว ทำให้พื้นที่สัมผัสตัวกลางของการละลายสูงขึ้น อัตราการละลายของตัวยาจึงสูงขึ้น ผู้รายงานเสนอแนะว่า ordered mixture สามารถประยุกต์ใช้ในการตั้งสูตรตำรับที่มีตัวยาละลายน้ำยากได้

การเตรียมแกรนูลอาจมีผลต่ออัตราการละลายของตัวยา โดย Levy (23) แสดงให้เห็นว่า วิธีทำแกรนูลให้มีขนาดต่างกันมีผลต่ออัตราการละลายของยาเม็ด salicylic acid โดยยาเม็ดที่ผลิตจากแกรนูลที่มีขนาดเล็กจะมีอัตราการละลายเร็วกว่ายาเม็ดที่ผลิตจากแกรนูลที่มีขนาดใหญ่ ซึ่ง Rudnic และคณะ (24) ทดลองใช้ mixing shear ที่มีอัตราเร็วต่างผลมแกรนูลภายหลังเติมสารยึดเกาะ พบว่า mixing shear มีผลต่ออัตราการละลายของตัวยา โดย mixing shear อัตราเร็วสูงทำให้ประสิทธิภาพของอัตราการละลายของตัวยาลดลง ส่วน Tiamraj และ Dingwall (25) เปรียบเทียบเวลาที่ใช้ในการละลายของ erythrocine 50% (T_{50}) กับเวลาที่ใช้ผลมภายหลังเติมสารยึดเกาะแล้ว พบว่าถ้าใช้เวลาผสมกันใน ZZ mixer เป็นเวลานานจะทำให้ T_{50} นานขึ้น แต่ถ้าเวลาผสมนานเกิน 18 นาที อัตราการละลายของ erythrocine จะเริ่มคงที่ นอกจากนี้วิธีการเติมสารยึดเกาะมีผลต่ออัตราการละลายของ erythrocine ได้ เช่นการใช้แป้งข้าวโพดทำ starch mucilage 10% w/w ในการเตรียมแกรนูลการละลายของ erythrocine จะช้ากว่าการใช้ starch mucilage 20% w/w ในการเตรียมแกรนูลเมื่อคำนวณจำนวนแป้งที่ใช้เป็นสารยึดเกาะเท่ากัน การเตรียมแกรนูลยังมีผลต่อรูปผลึกของตัวยาโดยในการผลิตยาเม็ด calcium pantothenate ใช้ตัวยาที่ปราศจากรูปผลึกเมื่อตัวยาล้มผล granulating fluid จะเปลี่ยนเป็นรูปผลึกอย่างรวดเร็ว และการเตรียมแกรนูลโดยวิธี wet granulation อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงน้ำผลึกของตัวยาได้ โดยตัวยาที่ปราศจากรูปผลึกเมื่อล้มผลน้ำอาจเปลี่ยนเป็นรูปน้ำผลึกได้ ในทางตรงข้ามการอบแห้งอาจทำให้ตัวยาที่มีน้ำผลึกสูญเสียโมเลกุลของน้ำเป็นตัวยาที่ปราศจากรูปผลึก (26) และอาจมีผลต่ออัตราการละลายของตัวยาได้

การผสมแห้งของแกรนูลและสารช่วยหล่อลื่นอาจมีผลต่ออัตราการละลายของตัวยา เนื่องจากสารหล่อลื่นที่นิยมใช้มีคุณสมบัติเป็น hydrophobic โดย Ganderton (27) ทดลองเติม magnesium stearate ลงในสูตรตำรับด้วยวิธีต่างกันทำให้น้ำซึมเข้าเม็ดยา เม็ดยาอัตราต่างกัน เช่นถ้าผสม magnesium stearate 0.5% แบบ wet mixed ระหว่างเตรียมแกรนูล จะทำให้น้ำซึมเข้าเม็ดยาช้ากว่าการผสมแบบ shear-mixed และการผสม magnesium stearate 0.1% แบบ tumbling mixed จะทำให้น้ำซึมเข้าเม็ดยาเร็วกว่าการผสมแบบ shear-mixed ต่อมา Khan และคณะ (28) พบว่าเวลาที่ใช้ในการผสมแห้งมีผลต่ออัตราการละลายของยาเม็ด

แรงตอกอัดมีผลต่ออัตราการละลายของตัวยาโดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงขนาดอนุภาคและรูปร่างของตัวยา ซึ่ง Levy และคณะ (23) รายงานผลของการตอกยาเม็ด salicylic acid ว่าถ้าเพิ่มแรงตอกอัดทำให้ตัวยา salicylic acid มีอัตราการละลายจากเม็ดยาสูงขึ้น ต่อมา Oudshoorn (29) ศึกษาถึงการผลิต sulfadimidine ว่า ถ้าใช้ starch paste เป็นสารยึดเกาะเมื่อเพิ่มแรงตอกอัด อัตราการละลายของตัวยาจะสูงขึ้น แต่ถ้าใช้ methyl cellulose solution เป็นสารยึดเกาะเมื่อเพิ่มแรงเมื่อเพิ่มแรงตอกอัดอัตราการละลายของตัวยาจะลดลง และเมื่อใช้ gelatin solution เป็นสารยึดเกาะเมื่อเพิ่มแรงตอกอัด อัตราการละลายของตัวยาจะเพิ่มขึ้น จนถึงจุดเมื่อเพิ่มแรงตอกอัด อัตราการละลายของตัวยาจะคงที่และเมื่อเพิ่มแรงตอกอัดต่อไปอัตราการละลายของตัวยา จะลดลง ซึ่ง Smith และคณะอธิบายถึงผลของการเปลี่ยนแปลงอัตราการละลายของตัวยาขณะตอกอัดเม็ดยาอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงขนาดอนุภาคและพื้นที่หน้าผิวของตัวยา ดังนั้นถ้าแรงตอกอัดทำให้อนุภาคของตัวยาแตกหักเป็นอนุภาคเล็กลงพื้นที่หน้าผิวที่สัมผัสตัวกลางของการละลายมากขึ้น การเพิ่มแรงตอกอัดทำให้อัตราการละลายของตัวยาเพิ่มขึ้น แต่ในทางตรงข้ามถ้าแรงตอกอัดทำให้เกิด bonding ของอนุภาคตัวยาพื้นที่ผิวของตัวยาล้มผัสตัวกลางของการละลายน้อยลง การเพิ่มแรงตอกอัดจะทำให้อัตราการละลายของตัวยาลดลง

Nobuyashi และ Tadashi (30) ทดลองโดยใช้ chloramphenicol, phenacetin และ prednisolone พบว่าการตอกอัดทำให้อนุภาคของตัวยาที่มีขนาดใหญ่เกิดการแตกหักและเล็กลง ส่วนตัวยาที่มีขนาดอนุภาคเล็กจะเกิด rebonding ดังนั้นตัวยาที่มีขนาดอนุภาคใหญ่เมื่อเพิ่มแรงตอกอัดอนุภาคจะแตกหักและมีขนาดเล็กลงจนถึงจุดหนึ่งเมื่อเพิ่มแรงตอกอัดจะเกิด rebonding ของอนุภาค เกิดเป็นอนุภาคขนาดใหญ่ขึ้นอีก นอกจากนี้สารปรุงแต่งยังมีผลต่อขนาดอนุภาคภายหลังตอกอัดคือ สูตรตำรับที่มีตัวยาน้อย

และมีสารปรุงแต่งมากมักจะไมเกิด rebonding ต่อมา Tuladher และคณะ (31) ทดลองพบว่า การเปลี่ยนแปลงอัตราการละลายของตัวยา phenylbutazone ภายหลัง การตอกอัดเป็นเม็ดขึ้นต่อชนิดและปริมาณของสารปรุงแต่ง โดยความเร็วในการตอกอัดเป็น เม็ดทำให้อัตราการละลายของตัวยาเปลี่ยนแปลงน้อยมาก สรุปได้ว่าความเร็วในการตอกอัด มีผลต่ออัตราการละลายของตัวยาน้อยกว่าแรงตอกอัด

การผลิตยาเม็ดโดยวิธีต่างกันมีผลต่ออัตราการละลายของตัวยาได้เช่น Marlow และ Shangrow (32) แสดงให้เห็นว่า sodium salicylate ที่ใช้ spray dried lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ เมื่อผลิตโดยวิธี direct compression อัตราการละลาย ของตัวยาเร็วกว่ายาเม็ดที่ผลิตโดยวิธี wet granulation ซึ่ง Das และ Jaroski (33) เปรียบเทียบอัตราการละลายของยาเม็ด dexamethasone และ sulfadiazine ให้ผล การทดลองเหมือนกันคือยาเม็ดที่ผลิตโดยวิธี direct compression อัตราการละลายต่ำ กว่ายาเม็ดที่ผลิตโดยวิธี microgranulation ซึ่งอธิบายได้ว่ายาเม็ดที่ผลิตโดยวิธี microgranulation สามารถทำให้ตัวยา dexamethasone และ sulfadiazine ซึ่งมี คุณสมบัติเป็น hydrophobic เปลี่ยนผิวหน้าเป็น hydrophilic ได้ ทำให้ตัวยามีอัตรา การละลายสูงขึ้น ส่วนยาเม็ดที่ผลิตโดยวิธี direct compression ไม่สามารถเปลี่ยน ผิวหน้าของตัวยาให้เป็น hydrophilic ได้ อัตราการละลายของตัวยาจึงต่ำ

จากการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับทฤษฎีการละลายของยาเม็ดและปัจจัยที่มีผลต่ออัตรา การละลายของยาเม็ด จะเห็นว่าการตั้งสูตรตำรับและวิธีการผลิตยาเม็ดมีอิทธิพลต่อการ ละลายของตัวยานอกจากยาเม็ด ดังนั้นการผลิตยาเม็ดโดยเฉพาะยาเม็ดที่มีตัวยาละลาย น้ำได้ยากจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลเกี่ยวข้องกับอัตราการ ละลายของตัวยาด้วย

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. ศึกษาเปรียบเทียบวิธีการผลิตยาเม็ดกับอัตราการละลายของยาเม็ด isoniazid, diazepam และ indomethacin
2. ศึกษาอัตราการละลายของยาเม็ด isoniazid, diazepam และ indomethacin เปรียบเทียบระหว่างสถานะที่มีสารยึดเกาะ และไม่มีสารยึดเกาะ
3. ศึกษาเปรียบเทียบวิธีการผลิตยาเม็ดกับคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด เช่น ความแข็งของเม็ดยา เฟอร์เซนต์การสึกกร่อนของเม็ดยา เวลาในการแตกตัว

และเปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์การแปรเปลี่ยนของน้ำหนักเม็ดยา

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัยนี้

1. เพื่อทราบความสัมพันธ์ระหว่างวิธีการผลิตยาเม็ดต่ออัตราการละลายของยาเม็ด
2. เพื่อทราบความสัมพันธ์ของสารยึดเกาะบางชนิดต่ออัตราการละลายของยาเม็ด
3. เพื่อทราบความสัมพันธ์ของวิธีผลิตยาเม็ดต่อคุณสมบัติบางอย่างของยาเม็ด เช่น เปอร์เซ็นต์การสึกกร่อนของเม็ดยา เวลาในการแตกตัวของเม็ดยา และเปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์การแปรเปลี่ยนของน้ำหนักเม็ดยา