

# เอกสารประกอบการสอน

## ยาเม็ด



615.19  
ส182ย

เทคโนโลยีเภสัชกรรม 3  
Pharmaceutical Technology III  
(กทท 406)

นิสิตเภสัชศาสตร์ ชั้นปีที่ 4

สถาพร นิ่มกุลรัตน์  
สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม  
คณะเภสัชศาสตร์  
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

## ยาเม็ด (Tablets)

ภาคการศึกษาต้น ปีการศึกษา 2548

รหัสรายวิชา	ภทก 406 (ภทก 415 ในหลักสูตรปรับปรุง ปี 2547)
จำนวนชั่วโมงสอน	บรรยาย 6 ชั่วโมง
ผู้สอน	อ.ดร.สถาพร นิ่มกุลรัตน์
วัตถุประสงค์	เพื่อให้นิสิตมีความรู้พื้นฐานต่างๆเกี่ยวกับยาเม็ด ได้แก่ ลักษณะโดยทั่วไป สมบัติในด้านต่างๆ องค์ประกอบของเม็ดยา อุปกรณ์และเครื่องจักรต่างๆ ที่ใช้ในการผลิต ขั้นตอนการผลิตตลอดจนปัญหาต่างๆที่เกิดขึ้น ทั้งนี้ไม่รวมถึงรายละเอียดเกี่ยวกับยาเม็ดชนิดพิเศษ ซึ่งกล่าวแยกไว้ในหัวข้อยาเม็ดชนิดพิเศษ
เนื้อหาโดยสังเขป	ประกอบด้วยการบรรยายถึงข้อดีข้อเสียของรูปแบบยาเม็ด คุณลักษณะยาเม็ดที่ดี การประเมินสมบัติยาเม็ดในด้านต่างๆ กลไกในการอัดตัวของผงยา กระบวนการและขั้นตอนในการผลิตยาเม็ดวิธีต่างๆ สารที่ใช้เป็นองค์ประกอบของเม็ดยา อุปกรณ์ในการผลิต ตลอดจนปัญหาต่างๆที่เกิดขึ้นได้ในการผลิต ยาเม็ดประเภทต่างๆ และตัวอย่างตำรับยาเม็ดที่เตรียมโดยกรรมวิธีต่างๆ
วิธีสอน/กิจกรรม	บรรยาย และฉายวิดิทัศน์ประกอบ ถาม-ตอบในชั้นเรียน
สื่อการสอน	เอกสารประกอบการสอน ภาพเล็อนประกอบการสอน วิดิทัศน์ประกอบการสอน
การประเมินผล	การสอบข้อเขียน

19 ต.ค. 2549

## ยาเม็ด (Tablets)

อ.ดร.สถาพร นิมกุลรัตน์

### บทนำ

ยาเม็ด (tablets) เป็นรูปแบบยาชนิดของแข็ง (solid dosage form) ซึ่งแต่ละเม็ดประกอบด้วยตัวยานึ่งหรือหลายชนิด และเตรียมขึ้นจากการนำอนุภาคผงยามาตอกอัด อาจกล่าวได้ว่ายาเม็ดเป็นรูปแบบยาที่มีปริมาณการใช้สูงสุดเมื่อเทียบกับรูปแบบยาชนิดอื่นๆ เนื่องจากยาเม็ดมีข้อดีหลายประการ เกสัชกรจึงควรมีความรู้เกี่ยวกับรูปแบบยาเม็ดในด้านต่างๆ รวมไปถึงกระบวนการผลิตอย่างดีพอควร สิ่งที่คุณศึกษาควรทราบได้แก่ ข้อดีข้อเสียต่างๆของยาเม็ด ลักษณะของยาเม็ดที่ดีเป็นอย่างไร กลไกและเครื่องมือที่ทำให้ผงยาถูกอัดเป็นเม็ดได้ คุณสมบัติของผงยาที่จะนำมาตอกอัดได้ กระบวนการในการตอกอัด ตลอดจนปัญหาที่อาจเกิดขึ้น องค์ประกอบต่างๆของยาเม็ด และยาเม็ดประเภทต่างๆ ซึ่งในบทนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดต่างๆเหล่านี้

### ข้อดีของยาเม็ด

1. เป็นรูปแบบยาที่ให้ขนาดรับประทานที่ถูกต้องและแม่นยำ เนื่องจากในแต่ละเม็ดมีขนาดตัวยานแน่นอน เมื่อผู้ใช้รับประทานจะได้รับตัวยานในปริมาณที่บรรจุอยู่ในแต่ละเม็ด ซึ่งต่างจากกรณีของยาน้ำซึ่งขนาดรับประทานจะขึ้นกับปริมาตรที่ผู้ป่วยดองด้วย ซึ่งอาจมีความคลาดเคลื่อนไปจากปริมาตรที่ต้องการและทำให้ขนาดยาคลาดเคลื่อนได้
2. สามารถกระทำการปลอมปนหรือเปลี่ยนแปลงได้ยาก เนื่องจากผู้ใช้เห็นลักษณะเม็ดยาอย่างชัดเจน หากเกิดสิ่งผิดปกติกับเม็ดยาจะสังเกตเห็นทันที ในขณะที่ยาบางรูปแบบเช่น แคปซูล ผู้ใช้จะไม่เห็นผงยาที่อยู่ภายใน ผู้ที่มีประสงคร้ายอาจแกะแคปซูลออกเพื่อเปลี่ยนหรือปลอมปนตัวยานี้ได้โดยที่ผู้ใช้ไม่ทราบ
3. ต้นทุนในการผลิตต่ำสุดเมื่อเทียบกับยารูปแบบรับประทานอื่นๆ สามารถผลิตได้ในปริมาณที่สูงในแต่ละรุ่นที่ผลิต
4. สะดวกต่อการพกพา
5. ยาเม็ดมีน้ำหนักเบา เช่นเมื่อเทียบกับยาน้ำ ทำให้ค่าขนส่งถูกกว่า และปัญหาการแตกหักระหว่างการขนส่งก็น้อยกว่า
6. ในกรณีตัวยามีรสขม รูปแบบยาเม็ดจะมีปัญหาเรื่องรสชาติน้อยกว่ายาน้ำ
7. ยาเม็ดมีปริมาตรน้อย กินพื้นที่ใช้สอยในโรงงานหรือในร้านยาน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาน้ำ

8. หากต้องการสร้างเอกลักษณ์บนเม็ดยา อาจทำได้โดยการกำหนดรูปร่างหรือสัญลักษณ์บนสากที่ใช้ตอก ทำให้ไม่ต้องเพิ่มต้นทุนการผลิต
9. เป็นรูปแบบยาที่มีความคงตัวสูง เชื่อขึ้นได้ยาก เมื่อเทียบกับยาแบบอื่น เช่นยาน้ำ
10. อาจออกแบบให้มีการปลดปล่อยตัวยาในรูปแบบที่ต้องการได้ เช่น ให้ปลดปล่อยตัวยาที่ลำไส้ (enteric coat) หรือให้ออกฤทธิ์นาน (sustained release)

### ข้อเสียของยาเม็ด

1. การผลิตยาแบบเม็ดไม่สามารถทำได้ในทุกกรณี พยาบบางชนิดไม่สามารถนำมาตอกเป็นเม็ดได้ หรืออาจตอกได้ไม่ดีและมีปัญหาในการผลิตเกิดขึ้นได้บ่อย
2. ตัวยาที่เป็ยกน้ำยาก การละลายต่ำ ดูดซึมไม่ดี หรือมีขนาดรับประทานสูง อาจไม่เหมาะกับการตั้งตำรับในรูปยาเม็ด เนื่องจากอาจมีชีวประสิทธิผล (bioavailability) ต่ำ
3. ตัวยาที่ขมมาก หรือมีกลิ่นไม่ดี หรือไวต่อความชื้นและออกซิเจน อาจต้องเพิ่มขั้นตอนการผลิต เช่น เคลือบเม็ดยา หรือห่อหุ้ม (encapsulate) พยาบบ่อนตอกเป็นเม็ด

### คุณลักษณะที่ดีของยาเม็ด

- 1) ยาเม็ดที่ดีจะต้องมีขนาดยาที่ถูกต้องตามที่ระบุ
- 2) มีลักษณะสวยงามเหมือนกันทุกเม็ด ขนาดและน้ำหนักสม่ำเสมอ
- 3) การปลดปล่อยตัวยาจากเม็ดยาต้องเป็นไปตามที่ต้องการ
- 4) สารที่ใช้เป็นส่วนประกอบต้องมีความปลอดภัย และไม่มีสิ่งเจือปนหรือจุลินทรีย์ที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย
- 5) มีความแข็งแรงเพียงพอ ไม่แตกหักง่ายขณะพกพาหรือขนส่ง
- 6) มีความคงตัวตลอดอายุที่ระบุ ทั้งทางกายภาพและเคมี และไม่มีการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์
- 7) ควรมีขนาด รูปร่าง ลักษณะ ที่คนไข้รับได้ เช่น ไม่โตเกินไปจนกลืนลำบาก
- 8) บรรจุในภาชนะที่เหมาะสม สะอาด และปลอดภัย

### การประเมินสมบัติของยาเม็ด

ยาเม็ดที่ผลิตขึ้นทุกรุ่นก่อนออกจำหน่ายจะต้องได้รับการประเมินสมบัติในด้านต่างๆ ทั้งทางกายภาพ ทางเคมี รวมทั้งชีวประสิทธิผล ซึ่งสมบัติต่างๆเหล่านี้อาจส่งผลต่อกันและกันได้ เช่น หากตัวยามีอันตรกิริยา (interaction) กับสารปรุงแต่ง (excipient) ในตำรับ อาจทำให้สีเปลี่ยน หรือทำให้ชีวประสิทธิผลลดลงได้ สมบัติของเม็ดยาที่ควรได้รับการประเมินได้แก่

## ลักษณะโดยทั่วไป (general appearance)

ลักษณะของเม็ดยาที่ผลิตขึ้นมีผลต่อการยอมรับของผู้บริโภคอย่างมาก เม็ดยาที่ผลิตขึ้นควรมีลักษณะสวยงาม เรียบสม่ำเสมอ ไม่มีการแตกบิ่น สีควรสม่ำเสมอไม่ต่างลาย ไม่มิกลื่นเหม็น หากมีสัญลักษณ์หรือตัวหนังสือบนเม็ดก็ควรอ่านง่ายและคมชัด โดยปกติขนาดเม็ดยาเช่น เส้นผ่าศูนย์กลางหรือความกว้างและความยาวจะถูกกำหนดโดยขนาดและรูปร่างของสากและเบ้า (punch & die) ที่ใช้ในการตอก สิ่งที่แปรผันได้ระหว่างเม็ดหรือระหว่างรุ่นผลิตคือความหนาของเม็ด เนื่องจากความหนาของเม็ดยาสัมพันธ์กับแรงตอกที่ใช้อัดผงยาและน้ำหนักของเม็ดยา หากมีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักหรือแรงตอกก็จะทำให้ความหนาของเม็ดยาที่ได้เปลี่ยนแปลงไปด้วย ในบางครั้งหากเม็ดยาหนากว่าปกติมากอาจมีผลต่อการบรรจุ เนื่องจากปริมาตรเม็ดยาเพิ่มขึ้น การเลือกขนาดของภาชนะที่ใช้บรรจุจึงควรให้ใหญ่พอและเพื่อที่ว่างไว้ กรณีที่บางครั้งเม็ดยาที่ผลิตขึ้นหนากว่าปกติจะได้ไม่เกิดปัญหา

ในกรณีเม็ดยาที่ผลิตมีการแต่งสี ควรนำเม็ดยาที่ผลิตขึ้นแต่ละรุ่นเทียบกับเม็ดยามาตรฐาน เนื่องจากในบางครั้งความเข้มอ่อนของสีอาจเปลี่ยนแปลงไปเล็กน้อยโดยผู้ผลิตไม่ทันสังเกตเห็น กลิ่นที่เกิดขึ้นหรือเปลี่ยนไปของเม็ดยาก็เป็นสิ่งที่บ่งชี้ถึงการเสื่อมสลายของตัวยาได้ เช่น กรณีแอสไพรินเมื่อเสื่อมสลายจะได้กลิ่นฉุนเปรี้ยวของ salicylic acid หรือวิตามินบางชนิด เมื่อเสื่อมจะทำให้เม็ดยามีกลิ่นแรงขึ้น โดยปกติยาเม็ดมักไม่มีปัญหาในเรื่องการดองกลบรสขมเหมือนกรณียาน้ำ แต่ในกรณียาเม็ดเคี้ยว (chewable tablets) จำเป็นต้องแต่งรสหรือกลบรสขมให้เป็นที่ยอมรับของผู้ป่วยให้ได้

## ความแข็งและความกร่อน (hardness & friability)

โดยปกติความแข็งของเม็ดยาขึ้นกับแรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ด โดยทั่วไปเมื่อใช้แรงตอกสูงขึ้นเม็ดยาที่ได้จะแข็งขึ้น ยาจำพวกลูกอม (lozenges) มักต้องการให้ละลายช้า จึงต้องทำให้เม็ดยามีความแข็งมาก ขณะที่ยาที่ต้องการให้ปลดปล่อยตัวยาได้เร็ว อาจต้องทำให้มีความแข็งต่ำ เนื่องจากความแข็งของเม็ดยามีผลต่อการแตกตัวอย่างมาก เม็ดยาโดยทั่วไปควรมีความแข็งพอประมาณที่จะทำให้ไม่แตกหักระหว่างการพกพาหรือขนส่ง

โดยปกติควรหาความกร่อนของเม็ดยาควคู่ไปกับความแข็ง เนื่องจากความกร่อนเป็นสมบัติที่ชี้ถึงความสามารถในการทนต่อการกระแทกและเสียดสีโดยตรง ในขณะที่ความแข็งของเม็ดยาจะขึ้นกับขนาดของเม็ดด้วย เม็ดยาที่ใหญ่และหนาย่อมมีความแข็งมากกว่าเม็ดยาที่เล็กและบางกว่า โดยทั่วไปเม็ดยาคงกัน เมื่อความแข็งเพิ่มขึ้น ความกร่อนจะต่ำลง อย่างไรก็ตาม ในบางครั้งการตอกเม็ดยาด้วยแรงอัดที่สูงจนเกินพอเหมาะอาจทำให้เม็ดยามีความกร่อนสูง เนื่องจากเกิดการกะเทาะ (capping) เพิ่มขึ้น โดยปกติเม็ดยาควรมีความกร่อนต่ำกว่า 1 % (รายละเอียดวิธีทดสอบความแข็งและความกร่อนให้ดูในบทที่ว่าด้วยการควบคุมคุณภาพ)

### **น้ำหนักเม็ดและความสม่ำเสมอของน้ำหนัก (weight & uniformity of weight)**

ยาเม็ดที่ผลิตขึ้นมาจะต้องมีน้ำหนักสม่ำเสมอและความแปรปรวนของน้ำหนัก (weight variation) เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด การกำหนดน้ำหนักของเม็ดยาขึ้นกับการปรับช่องว่างภายในเบ้า ส่วนความแปรปรวนของน้ำหนักจะสัมพันธ์กับความสามารถในการไหลของผงยาที่นำมาตอกอัดซึ่งจะกล่าวรายละเอียดต่อไป (ส่วนวิธีทดสอบความสม่ำเสมอของน้ำหนักเม็ดยาให้ดูในบทที่ว่าด้วยการควบคุมคุณภาพ)

### **ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยา (content uniformity)**

นอกจากการประเมินความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาแล้ว ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาในแต่ละเม็ดที่ผลิตยังเป็นสมบัติสำคัญที่ต้องประเมิน เนื่องจากในบางครั้งอาจเกิดสภาพที่ว่าตัวยากระจายตัวไม่สม่ำเสมอในขั้นตอนการผสมก่อนตอกเป็นเม็ด ทำให้ปริมาณตัวยาในบางเม็ดอาจไม่ได้ตามมาตรฐานที่ระบุ ซึ่งการควบคุมน้ำหนักเม็ดยาไม่สามารถควบคุมปริมาณตัวยาภายในเม็ดได้ (รายละเอียดให้ดูในบทว่าด้วยการควบคุมคุณภาพ)

### **การแตกตัว (disintegration)**

การแตกตัวของเม็ดยาเป็นสมบัติที่สำคัญ เม็ดยาที่แตกตัวช้าย่อมจะปลดปล่อยยาออกมาได้ช้าและทำให้การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายช้าไปด้วย กรณีที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในทางเดินอาหาร เม็ดยาที่แตกตัวได้ดีจะเพิ่มพื้นที่ผิวของอนุภาคผงยา ทำให้ออกฤทธิ์ได้ดีและรวดเร็ว เช่น ยาลดกรด เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ก็ไม่ควรทำให้เม็ดยาแตกตัวตั้งแต่อยู่ในปากโดยยังไม่ทันกลืนลงลำคอ (รายละเอียดวิธีทดสอบให้ดูบทว่าด้วยการควบคุมคุณภาพ)

### **การละลาย (dissolution)**

เป็นสมบัติที่สำคัญยิ่งอีกข้อของเม็ดยาที่ผลิตขึ้น ในกรณีตัวยาที่มีการละลายต่ำแต่สามารถซึมผ่านผนังทางเดินอาหารได้ดี อัตราการละลายจะเป็นตัวกำหนดอัตราเร็วในการดูดซึมยา การละลายจึงเป็นตัวชี้ถึงชีวประสิทธิผลของยาได้ ยาเม็ดที่ดีต้องมีการละลายของยาเข้าตามมาตรฐานที่เก็ชต์คาร์บกำหนด (รายละเอียดวิธีทดสอบให้ดูบทว่าด้วยการควบคุมคุณภาพ)

### **ขั้นตอนในการตอกยาเม็ด**

ยาเม็ดเกิดขึ้นจากการอัดอนุภาคผงยาให้เข้าใกล้กันจนผงยาเกิดแรงยึดเกาะและเชื่อมติดกันเป็นชิ้นตามรูปทรงที่กำหนด การตอกอัด (compression) เกิดขึ้นภายในเบ้า (die) โดยการที่สากบน (upper punch) และสากล่าง (lower punch) เคลื่อนตัวเข้าหากัน ทำให้ช่องว่างภายในเบ้า (die cavity) ลดลง ผงยาจึงเกิดการอัดตัว วงจรในการตอกยาเม็ด (compaction cycle) สามารถแบ่งได้เป็น 3 ขั้นตอนได้แก่

### 1. Die filling

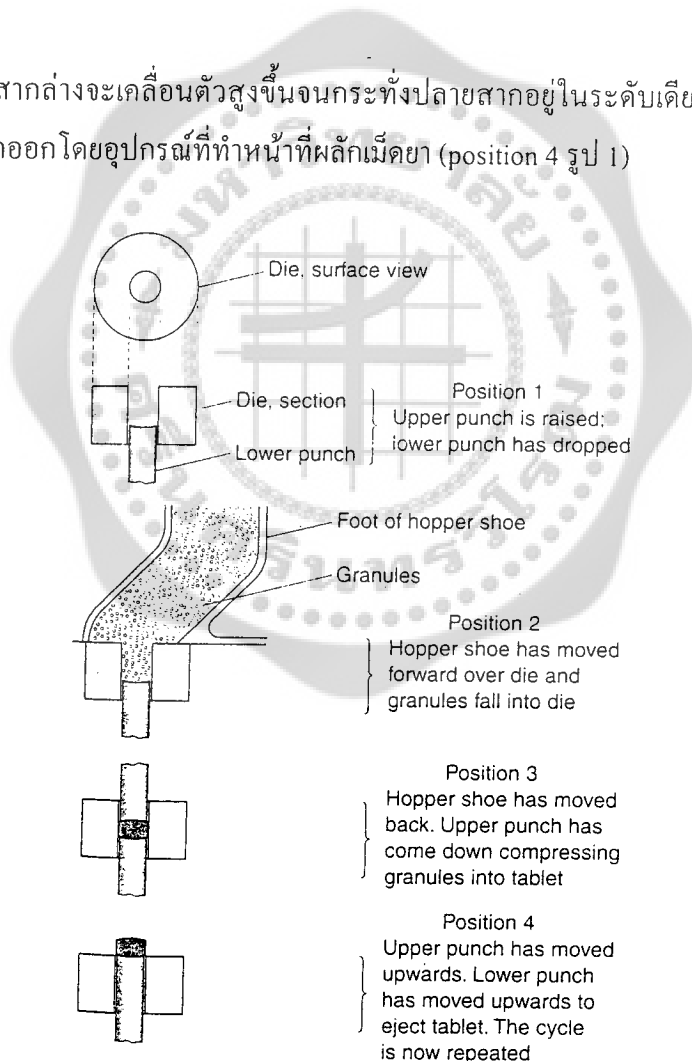
เป็นขั้นตอนที่ผงยาไหลจากกรวยป้อนผงยา (hopper) ผ่านแท่นติดตั้งเบ้า (die table) ลงสู่เบ้า (position 2 ในรูปที่ 1) โดยปกติการไหลของผงยาเป็นไปตามแรงโน้มถ่วงของโลก แต่เครื่องตอกเม็ดยาบางรุ่นอาจมีอุปกรณ์หมุนเหวี่ยงเพื่อช่วยให้ผงยาไหลลงสู่เบ้าได้ดีขึ้น ขั้นตอนนี้สากล่างจะอยู่ในตำแหน่งที่ต่ำสุด

### 2. Tablet formation

จากนั้นสากบนจะลดตัวต่ำลงมาและเข้าไปในเบ้า และผงยาจะถูกอัดจนกลายเป็นเม็ด ระหว่างการตอกอัด สากล่างอาจอยู่กับที่หรือเคลื่อนตัวขึ้นภายในเบ้า (position 3 รูป 1) หลังจากผงยาได้รับแรงอัดสูงสุดแล้ว สากบนจะเคลื่อนตัวออก

### 3. Tablet ejection

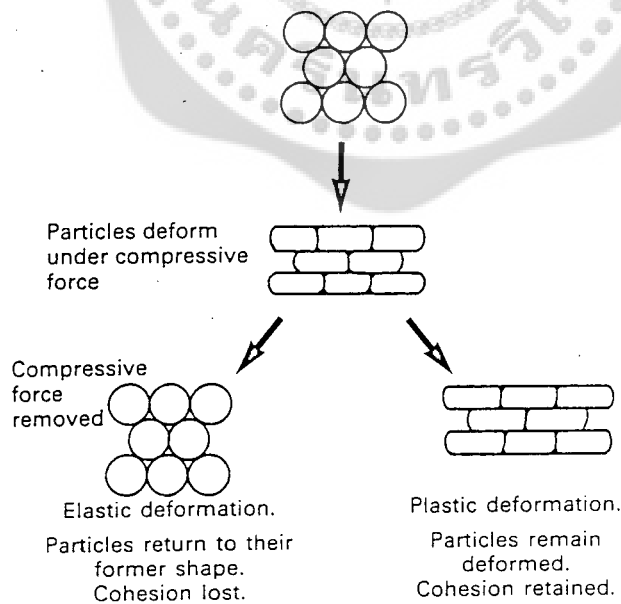
ขั้นตอนนี้สากล่างจะเคลื่อนตัวสูงขึ้นจนกระทั่งปลายสากอยู่ในระดับเดียวกับผิวหน้าเบ้า จากนั้นเม็ดยาจะถูกผลักออกโดยอุปกรณ์ที่ทำหน้าที่ผลักเม็ดยา (position 4 รูป 1)



รูปที่ 1 ขั้นตอนในการตอกยาเม็ด (Aulton ME, *Pharmaceutics*, 2<sup>nd</sup> ed., 2002, p.399)

## กลไกในการอัดผงยาเป็นเม็ด

ความสามารถในการตอกอัดผงยา (compressibility) หมายถึงการที่ผงยาสามารถอัดตัวกันให้มีปริมาตรลดลงและเกาะกันเป็นเม็ดได้เมื่อได้รับแรงอัด นั่นคือเกิดการลดลงของช่องว่างระหว่างผงยา โดยทั่วไปวัสดุเมื่อได้รับแรงอัดจะเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปทรง (deformation) โดยการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจเป็นการเปลี่ยนแปลงชั่วคราว เมื่อถอนแรงอัดออกรูปทรงจะกลับเป็นดังเดิมซึ่งเรียกว่า elastic deformation หรืออาจเป็นการเปลี่ยนแปลงอย่างถาวรแม้จะถอนแรงอัดออกแล้วก็ตามซึ่งเรียกว่า plastic deformation ดังแสดงในรูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงแบบ elastic deformation อาจเกิดจากการเคลื่อนตำแหน่งเล็กน้อยของโมเลกุลภายในผงยาเมื่อได้รับแรงอัด โมเลกุลเหล่านี้อาจอยู่ในรูปผลึกหรืออาจจัดเรียงตัวกันอย่างไม่เป็นระเบียบ แต่เมื่อถอนแรงอัด โมเลกุลเหล่านี้จะกลับสู่ตำแหน่งเดิม ขณะที่การเปลี่ยนแปลงแบบ plastic deformation เกิดจากการเลื่อนตัวของโมเลกุลไปตามระนาบภายในผงยา ซึ่งโมเลกุลที่เกิดการเลื่อนตัวจะไม่กลับมาสู่ตำแหน่งเดิมอีก จึงทำให้รูปทรงของผงยาเปลี่ยนไปอย่างถาวร โดยทั่วไปการเปลี่ยนแปลงรูปทรงดังกล่าวจะเป็นกระบวนการที่ไม่ขึ้นกับเวลา (time-independent process) นั่นคือ รูปทรงที่เปลี่ยนแปลงไปมากน้อยจะขึ้นกับขนาดแรงที่มากกระทำเท่านั้น แต่ผงยาบางชนิด การเปลี่ยนแปลงรูปทรงจะขึ้นกับเวลาด้วย (time-dependent) นั่นคือเมื่อให้แรงอัดนานขึ้น การเปลี่ยนแปลงรูปทรงจะมากขึ้นตาม เรียกการเปลี่ยนแปลงเช่นนี้ว่า viscous deformation ซึ่งเป็นเพราะโมเลกุลเกิดการเคลื่อนตำแหน่งอย่างถาวรเมื่อได้รับแรงอัดไปนานๆ ผงยาที่มีสมบัติ viscoelastic นี้ เมื่อเพิ่มเวลาในการตอกจะทำให้เม็ดยาที่ได้แข็งขึ้น เนื่องจากผงยาอยู่ใกล้ชิดกันได้มากขึ้น



รูปที่ 2. ภาพแสดงการเปลี่ยนรูปทรงของอนุภาคเมื่อถูกอัด

(Aulton ME, *Pharmaceutics*, 2<sup>nd</sup> ed., 2002, p.423)



เมื่อผงยาที่อยู่ในเบ้าเริ่มได้รับแรงอัด การที่ต้องมีปริมาตรลดลงทำให้ผงยาเกิดการจัดตัวเปลี่ยนตำแหน่งเพื่อพยายามลดช่องว่างระหว่างอนุภาคลง ผงยาจะอยู่ใกล้ชิดกันมากขึ้น เมื่อได้รับแรงอัดเพิ่มขึ้นผงยาจะไม่สามารถยับตัวได้อีก แต่จะเปลี่ยนรูปทรงตามแรงอัดหรืออาจแตกหักเป็นอนุภาคชิ้นเล็ก (particle fragmentation) ผงยาที่มีขนาดเล็กลงเหล่านี้ อาจมีการขยับตำแหน่งใหม่เพื่อให้ใกล้ชิดกันขึ้นและลดปริมาตรลงอีก เมื่อมีแรงมาอัดเพิ่มขึ้นอีก ก็จะเปลี่ยนรูปทรงหรือแตกหักเป็นอนุภาคที่เล็กลงไปอีกเรื่อยๆ การอัดแน่นและอยู่ใกล้ชิดกันมากน้อยแค่ไหนของผงยาจึงขึ้นกับแรงที่มาอัด

มีหลายกรณีที่อนุภาคผงยาที่นำมาตอกไม่ได้อยู่ในรูปผงยาเริ่มต้น (primary particles) แต่จะมีลักษณะเป็น secondary particles ที่เรียกว่าแกรนูล (granules) ซึ่งได้จากกระบวนการที่ทำให้ primary particles เกิดการจับกัน โดยภายในแกรนูลจะมีช่องว่างอยู่ระหว่างผงยาที่มาจับตัวกัน กลไกในการตอกอัดแกรนูลจะแตกต่างจากการตอกอัด primary particles เล็กน้อย นั่นคือขณะที่เริ่มมีแรงมาอัด แกรนูลจะมีการขยับตำแหน่งเพื่อลดช่องว่างระหว่างแกรนูล (intergranular spaces) ลง เมื่อแรงอัดเพิ่มขึ้น แกรนูลอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงได้ 4 ประการ ประการแรกคือเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปทรง ประการที่สองคือเกิดการอัดแน่นโดยช่องว่างภายในแกรนูลจะลดลง ประการที่สามคือเมื่อแกรนูลเคลื่อนผ่านซึ่งกันและกันหรือเคลื่อนตัวผ่านผนังเบ้า จะเกิดการเสียดสีทำให้มีขนาดเล็กลง และประการสุดท้ายคือเกิดการแตกหักเป็นชิ้นเล็กลง แต่จากการศึกษาพบว่าภายใต้แรงตอกอัดปกติที่ใช้ตอกเม็ดยา แกรนูลมักไม่ค่อยเกิดการแตกหัก แต่จะเกิดการเปลี่ยนรูปทรงมากกว่า

### แรงยึดเกาะภายในเม็ดยา

การที่ผงยาเมื่อได้รับแรงอัดแล้วสามารถกลายเป็นเม็ดได้นั้น เนื่องจากอนุภาคผงยามีแรงยึดเกาะซึ่งกันและกัน (interparticulate bond) โดยที่เมื่อผิวหน้าของวัสดุหรืออนุภาคเข้าใกล้ชิดกันมาก จะเกิดแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุล (intermolecular forces) ที่ผิว โดยเฉพาะเมื่อระยะห่างอยู่ในช่วง 10-100 nm แรงดังกล่าวที่สำคัญคือ dispersion forces ซึ่งจะมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่ออนุภาคอยู่ใกล้กันมากขึ้น การเพิ่มแรงอัดจึงเป็นการทำให้ผงยาเข้าใกล้ชิดกันมากขึ้น ผงยาจึงมีแรงดึงดูดต่อกันเพิ่มขึ้นและทำให้เม็ดยาที่ได้แข็งแรงขึ้น แรงยึดเกาะที่กล่าวนี้อาจเรียกว่า adsorption bonding

ในบางครั้งเมื่ออนุภาคผงยามาอยู่ใกล้กันมาก และโมเลกุลที่ผิวอนุภาคสามารถเคลื่อนที่ได้ โมเลกุลที่ผิวหน้าของสองอนุภาคอาจเคลื่อนเข้าผสมเป็นเนื้อเดียวกันจนทำให้ผิวหน้าหายไป นั่นคืออนุภาคเกิดการหลอมรวมกัน การเกิดแรงยึดเกาะโดยวิธีนี้เรียกว่าเกิด solid bridge นอกจากนี้การยึดเกาะระหว่างผงยายังอาจเกิดได้จากการที่ผงยามีผิวขรุขระทำให้เกิดการเกาะเกี่ยวกัน ซึ่งเรียกว่า mechanical interlocking สำหรับยาเม็ดทั่วไปที่มีความพรุนภายในเม็ดยาอยู่ในช่วง 5-30% adsorption bond จะเป็นแรงที่สำคัญที่สุดที่ทำให้ผงยาเกาะกัน ในกรณีผงยาที่มีจุดหลอมเหลวต่ำหรืออยู่ในรูปอสัณฐาน (amorphous) solid bridge อาจเกิดขึ้นได้เนื่องจากโมเลกุลเกิดการเคลื่อนตัวเมื่อได้รับแรงอัด

ในกรณีของแกรนูลเมื่อได้รับแรงอัด จะเกิดแรงยึดเกาะระหว่างแกรนูล กรณีแกรนูลที่ไม่ได้ใส่สารยึดเกาะ (binder) แรงยึดเกาะส่วนใหญ่จะมาจากแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลของผงยาที่ผิวแกรนูล แต่โดยส่วนใหญ่แล้วแกรนูลที่เตรียมขึ้นมักมีการใส่สารยึดเกาะ สารยึดเกาะจะมีบทบาทสำคัญในการสร้างแรงยึดเกาะระหว่างแกรนูล โดยสารยึดเกาะที่ผิวของแกรนูลอาจอ่อนตัวลงหรือหลอมเหลวเมื่อได้รับแรงอัดและเกิดการเชื่อมกันทำให้เกิดแรงยึดระหว่างแกรนูลขึ้น ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า binder bridge นอกจากนี้แกรนูลยังอาจยึดเกาะกันด้วยแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลของสารยึดเกาะกับผงยา สารยึดเกาะกับสารยึดเกาะด้วยกัน หรือผงยากับผงยาด้วยกันก็ได้

### เครื่องมือตอกยาเม็ด

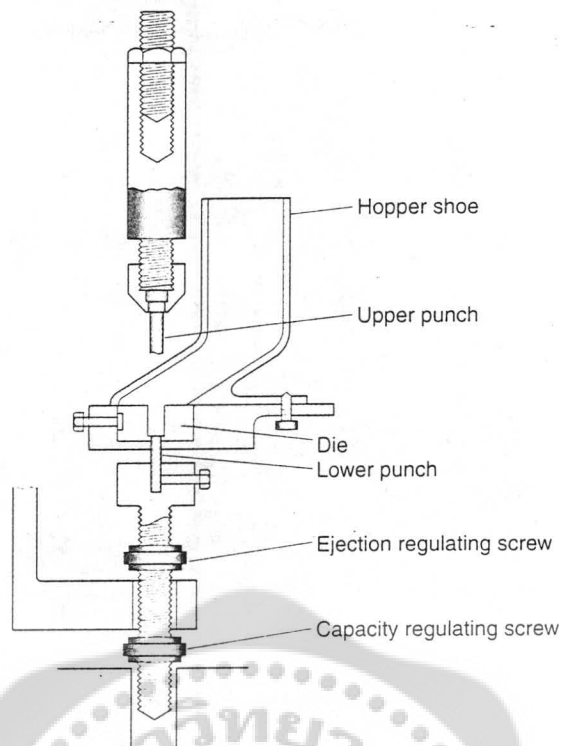
เครื่องมือที่ใช้ในการตอกอัดผงยาให้เป็นเม็ดเรียกว่าเครื่องตอกยาเม็ด (tablet compressing machine, tableting machine, tablet press) ซึ่งประกอบด้วยส่วนประกอบหลักๆ ได้แก่

1. กรวยป้อนผงยา (hopper) ทำหน้าที่บรรจุและป้อนผงยาที่จะทำการตอกอัด
2. เบ้า (die) ซึ่งทำหน้าที่กำหนดขนาดและรูปร่างของเม็ดยา
3. สาก (punch) ทำหน้าที่ตอกอัดผงยาให้เป็นเม็ด
4. Cam track เป็นชิ้นส่วนที่บังคับให้สากเคลื่อนที่ในลักษณะหรือทิศทางที่กำหนด
5. ระบบป้อนผงยา ซึ่งช่วยให้ผงยาไหลจากกรวยลงสู่เบ้า

เครื่องตอกเม็ดยาอาจแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ single-punch press (single-stroke press, eccentric press) และ rotary press (multistation press)

#### Single-punch press

เครื่องตอกชนิด single-punch จะประกอบด้วยสากและเบ้าเพียงชุดเดียว (ดังรูปที่ 3) ในการตอกแต่ละรอบจึงได้ยาเพียงหนึ่งเม็ด ผงยาจะถูกบรรจุอยู่ในกรวยป้อนซึ่งจะปล่อยยาลงสู่ feed shoe (feed cup, hopper shoe) ซึ่งวางอยู่เหนือ die table เมื่อ feed shoe เคลื่อนไปอยู่เหนือเบ้า ผงยาจะตกลงสู่เบ้าด้วยแรงโน้มถ่วง ปริมาณผงยาภายในเบ้าจะถูกกำหนดโดยตำแหน่งของสากล่าง หากปรับให้สากล่างอยู่ต่ำลง ปริมาณผงยาในเบ้าก็จะเพิ่มขึ้น น้ำหนักเม็ดยาจะมากขึ้น เมื่อ feed shoe ถอยตัวออกจากเบ้า สากบนจะลดต่ำลงเข้าสู่เบ้าและผงยาจะถูกอัด สากล่างจะอยู่กับที่ระหว่างการตอกอัด การควบคุมแรงอัดจึงทำโดยการปรับระยะของสากบน หากปรับให้สากบนอยู่ต่ำลง แรงอัดจะเพิ่มขึ้น เม็ดยาที่ได้จะแข็งขึ้น หลังจากผงยาถูกอัดเป็นเม็ด สากล่างจะเลื่อนขึ้นเพื่อดันเม็ดยาออกจากเบ้า จากนั้น feed shoe จะเลื่อนตัวมาเตะเม็ดยาออกพร้อมทั้งป้อนผงยาลงเบ้าใหม่ วงจรการตอกก็จะเริ่มอีกครั้ง

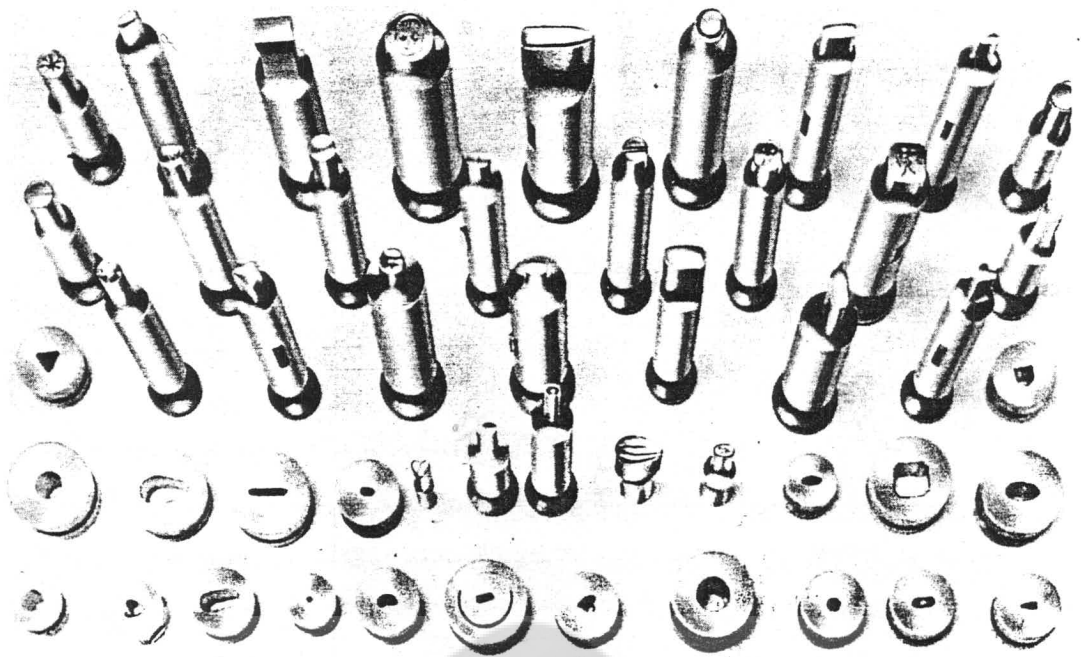


รูปที่ 3. เครื่องตอกเม็ดยาแบบ single-punch (Aulton ME, Pharmaceutics, 2<sup>nd</sup> ed., 2002, p.400)

อัตราการตอกเม็ด โดยเครื่องชนิดนี้จะต่ำ โดยทั่วไปไม่เกิน 200 เม็ด/นาที จึงมักใช้กับยาที่มีการผลิตในจำนวนไม่มาก เช่นระหว่างการพัฒนาสูตรตำรับ ในกรณีเม็ดยาขนาดเล็ก บางครั้งอาจเพิ่มการผลิตได้โดยการออกแบบให้ชุดสากและเป้าแต่ละชุดมีจำนวนสากและเป้ามากกว่าหนึ่ง เช่นอาจมี 2-3 ชุด ก็จะได้เม็ดยา 2-3 เม็ดในการตอกแต่ละรอบ เพียงแต่การติดตั้งชุดสากเข้ากับเครื่องตอกต้องอาศัยความชำนาญและเพิ่มความระมัดระวังมากยิ่งขึ้น

**Rotary press**

เครื่องตอกชนิด rotary ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการผลิต จึงใช้กับการผลิตในปริมาณสูง เครื่องบางรุ่นอาจให้อัตราการตอกได้ถึง 10,000 เม็ด/นาที ตัวเครื่องจะประกอบด้วยชุดสากและเป้าจำนวนหลายชุด อาจมากถึง 60 ชุด ตัวอย่างสากและเป้าดังแสดงในรูปที่ 4 เป้าแต่ละตัวจะถูกฝังอยู่ใน die table ซึ่งเป็นจานเหล็กกลม เมื่อเครื่องทำงานทั้งสากและ die table จะหมุนไปพร้อมกัน ทั้งสากบนและสากล่างจะถูกบังคับให้วิ่งหมุนเป็นวงกลมรอบแกนเครื่องซึ่งจะมีรางบังคับให้สากบนและสากล่างเคลื่อนขึ้นลงเพื่อตอกผงยาเป็นเม็ดและดันผงยาออกจากเป้า ผงยาจากกรวยป้อนจะลงสู่เป้าโดยผ่าน feed frame ซึ่งช่วยให้เวลาในการไหลของผงยาสู่เป้าเพิ่มขึ้น เครื่องบางรุ่นยังออกแบบให้ feed frame มีใบพัดเพื่อช่วยปิดผงยาให้ลงสู่เป้าได้ดียิ่งขึ้น

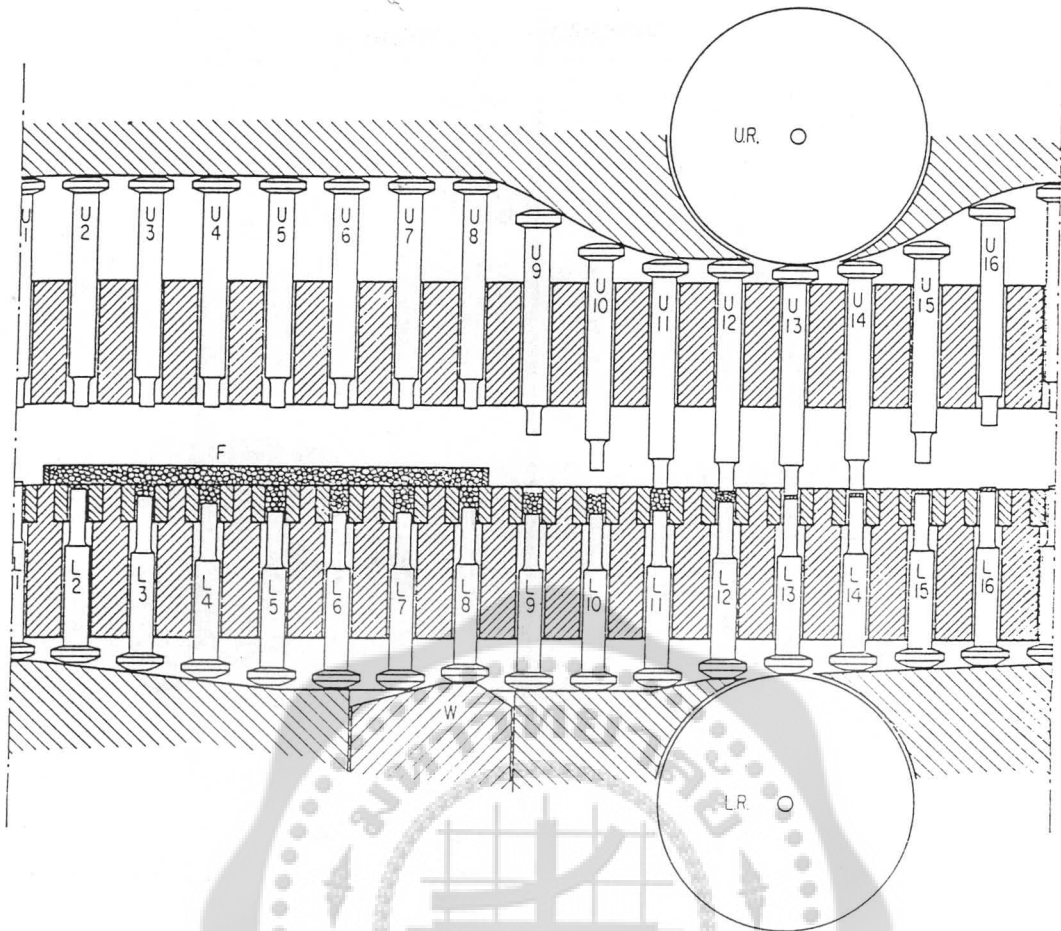


รูปที่ 4. สากและเบ้าสำหรับเครื่องตอก rotary รูปแบบต่างๆ

(Ansel HC, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>th</sup> ed., 1999, P.201)

รูปที่ 5 แสดงขั้นตอนการตอกเม็ดยาด้วยเครื่อง rotary วงจรการตอกเริ่มจากสากล่างเคลื่อนตัวลงจากตำแหน่ง L2 ไปจนถึง L7 ซึ่งช่วงนี้ผงยาที่อยู่ใน feed frame (F) จะถูกป้อนลงสู่เบ้าในลักษณะ overfill คือมากกว่าที่ต้องการ จากนั้นที่ตำแหน่ง L8 สากจะถูกยกให้สูงขึ้นด้วย powder volume adjuster (W) ซึ่งจะเป็นการปรับปริมาตรผงยาให้น้ำหนักเม็ดยาตามต้องการ โดยผงยาส่วนเกินในเบ้าจะถูกปาดออกด้วย feed frame ที่ตำแหน่งนี้ สากล่างจะเคลื่อนตัวต่อไปยังตำแหน่ง L9 - L12 ซึ่งช่วงนี้สากบนจะเคลื่อนตัวลงมา และผงยาในเบ้าจะถูกกดอัดจนเป็นเม็ดที่ตำแหน่ง L13 โดยทั้งสากบนและสากล่างจะเคลื่อนตัวเข้าหากันโดยการบังคับของ upper roller (UR) และ lower roller (LR) จากนั้นทั้งสากบนและล่างจะเริ่มยกตัวขึ้นที่ตำแหน่ง L14 และเม็ดยาจะถูกดันจนพ้นเบ้าที่ตำแหน่ง L16 เม็ดยาจะถูก feed frame คัดออกจากเครื่องที่ตำแหน่ง L1 จากนั้นสากล่างก็จะเคลื่อนตัวลงเพื่อเริ่มวงจรการตอกใหม่

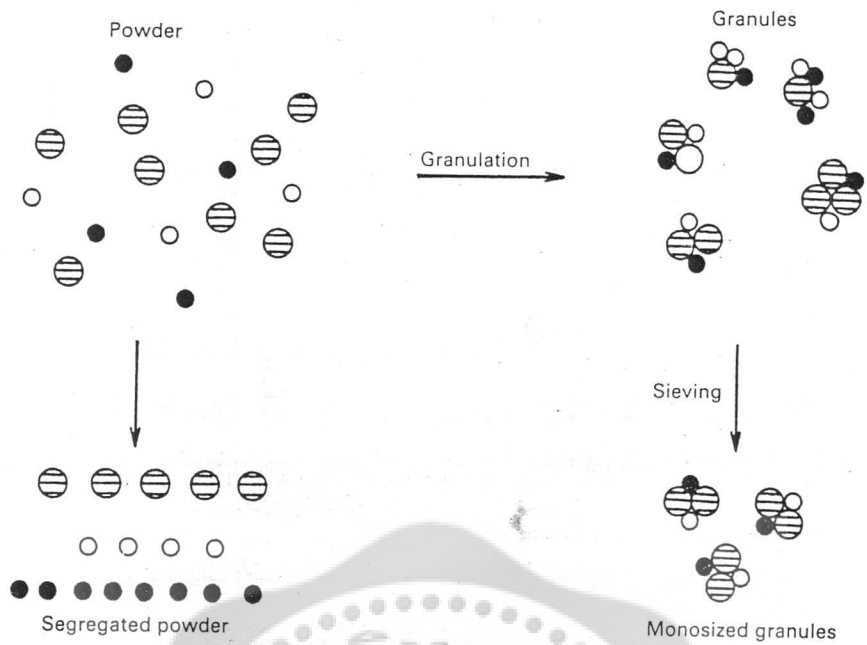
จะสังเกตเห็นว่ากลไกการตอกอัดผงยาของเครื่อง rotary ต่างจากเครื่อง single-punch ตรงที่เครื่อง rotary จะมีการ overfill ผงยาลงสู่เบ้า และขณะตอกอัดทั้งสากบนและล่างจะเคลื่อนตัวเข้าหากันทั้งคู่ ขณะที่เครื่อง single-punch สากล่างจะอยู่นิ่ง นอกจากนี้ตำแหน่งในการปรับน้ำหนักและตำแหน่งตอกอัดเม็ดยาของเครื่อง rotary เป็นคนละตำแหน่งกัน การลดน้ำหนักจะทำให้ปริมาณยาในเบ้าลดลง แต่ช่องว่างภายในเบ้าขณะอัดผงยาไม่เปลี่ยนแปลง จึงเป็นผลให้ความแข็งของเม็ดยาที่ได้ลดลง ในทางกลับกัน การเพิ่มน้ำหนักจะทำให้ความแข็งเพิ่มขึ้น ซึ่งตรงกันข้ามกับเครื่อง single-punch ซึ่งเมื่อลดน้ำหนัก ปริมาณผงยาในเบ้าจะลดลง แต่ก็ทำให้ช่องว่างภายในเบ้าขณะผงยาถูกอัดลดลงไปด้วย ซึ่งเป็นผลให้ความแข็งเม็ดยาเพิ่มขึ้น และในทางกลับกัน การเพิ่มน้ำหนักก็จะทำให้ความแข็งของเม็ดยาที่ได้ลดลง



รูปที่ 5.ภาพแสดงการวิ่งของสากในเครื่องตอก rotary (Aulton ME, Pharmaceutics, 2<sup>nd</sup> ed., 2002, P.401)  
กระบวนการผลิตยาเม็ด

ยาเม็ดอาจเตรียมขึ้นได้ด้วย 3 วิธีหลักๆ ได้แก่ การทำแกรนูลเปียก (wet granulation) การทำแกรนูลแห้ง (dry granulation) และการตอกโดยตรง (direct compression) การทำให้ผงยาอยู่ในรูปแกรนูลก่อนตอกเป็นวิธีการที่นิยมใช้กันทั่วไป เหตุผลในการทำแกรนูลได้แก่

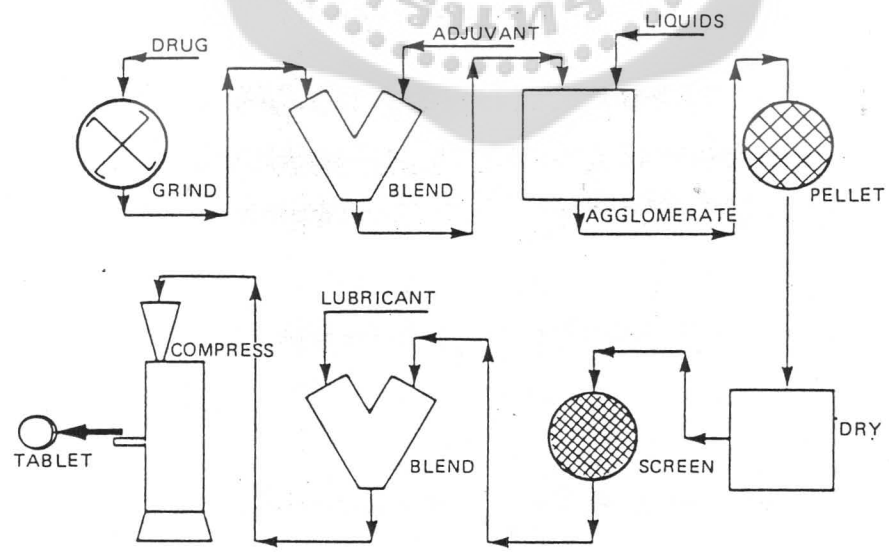
- เพื่อเพิ่มความหนาแน่นปรากฏ (bulk density) ของผงยา เพื่อให้แน่ใจว่าผงยาปริมาณที่ต้องการสามารถถูกบรรจุในเบ้าได้หมด
- เพื่อทำให้ความสามารถในการไหล (flowability) ดีขึ้น เพื่อให้ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาค่าและอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้
- เพื่อให้ผงยาในสูตรตำรับทั้งหมดผสมเข้าเป็นเนื้อเดียวกัน และไม่เกิดการแยก (segregation) ดังแสดงในรูปที่ 6
- เพื่อเพิ่มความสามารถในการอัดตัวของผงยา (compactability) จากการมีสารยึดเกาะภายในแกรนูล
- ทำให้การกระจายของสีสม่ำเสมอทั่วเม็ดยา
- การผสมด้วยน้ำที่ละลายน้ำยากกับสารเพิ่มปริมาณ (filler) และสารยึดเกาะที่ชอบน้ำ จะช่วยทำให้การละลายของตัวยาคีขึ้นได้



รูปที่ 6. แสดงให้เห็นว่าแกรนูลป้องกันการแยกชั้นของผงยาได้  
 (Aulton ME, Pharmaceutics, 2<sup>nd</sup> ed., 2002, p.365)

**Wet granulation**

การทำแกรนูลเปียกเป็นกระบวนการที่นิยมใช้กันมากในการผลิตยาเม็ด ขั้นตอนในการผลิตดัง  
 แสดงในรูปที่ 7 ได้แก่



รูปที่ 7. แสดงขั้นตอนของ wet granulation

(Ansel HC, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>th</sup> ed., 1999, P.211)

## 1. Weighing and blending

เป็นขั้นตอนการชั่งผงยาและส่วนประกอบอื่นๆ เช่น สารเพิ่มปริมาณ (filler, diluent) สารช่วยการแตกตัว (disintegrant) ก่อนนำมาผสมให้เป็นเนื้อเดียวกันด้วยเครื่องผสม (powder blender, mixer) สารเพิ่มปริมาณที่นิยมใช้ได้แก่ lactose, microcrystalline cellulose, starch, powdered sucrose และ calcium phosphate การเลือกชนิดสารเพิ่มปริมาณมักขึ้นกับประสบการณ์ของผู้ผลิต ราคาสาร และความเข้ากันได้กับสารอื่นในตำรับ ตัวอย่างเช่น พวกเกลือ calcium จะไม่ใช้ในตำรับยา tetracycline เพราะจะลดการดูดซึมของตัวยาลง สารเพิ่มปริมาณที่นิยมใช้มากที่สุดคือ lactose เนื่องจากละลายน้ำและเข้ากับสารอื่นได้ดี อีกตัวที่นิยมคือ microcrystalline cellulose เนื่องจากมีความสามารถในการอัดตัวสูง ทำให้เม็ดยาที่ได้มีความแข็งแรง และยังเข้ากับสารอื่นได้ดี

## 2. Preparing the damp mass

สารยึดเกาะ (binder) ในรูปของเหลวจะถูกเติมลงไปในส่วนผสมของผงยาเพื่อให้ผงยาเปียกหมาดๆและเกิดการยึดเกาะกัน เรียกผงยาในสภาพนี้ว่า damp mass สารยึดเกาะที่ดีจะทำให้เม็ดยามีความแข็งแรงดีแต่ไม่ส่งผลเสียต่อการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดยา

## 3. Screening damp mass into pellets or granules

Damp mass ที่ได้จะถูกนำมาอัดให้ผ่านตะแกรงทำให้ได้เป็นแกรนูล ซึ่งบางครั้งอาจมีลักษณะค่อนข้างยาวที่มักเรียกกันว่าตัวหนอน การอัด damp mass ผ่านตะแกรงอาจโดยมือหรือใช้เครื่องจักร จากนั้นจึงนำแกรนูลที่ได้มาผ่านกระดาดซึ่งวางบนถาด

## 4. Drying the granulation

นำแกรนูลไปอบในตู้อบภายใต้อุณหภูมิและเวลาที่กำหนดจนกระทั่งแกรนูลแห้งสนิท

## 5. Sizing the granulation by dry screening

หลังจากแกรนูลแห้งแล้ว จะนำไปผ่านร่อนซึ่งมีขนาดรูเล็กกว่าที่ใช้ในการร่อน damp mass ขนาดร่อนที่ใช้จะขึ้นกับขนาดแกรนูลที่ต้องการ โดยทั่วไปจะอยู่ระหว่าง 12 - 20 mesh หากเม็ดยามีขนาดเล็กก็ควรร่อนให้ได้แกรนูลขนาดเล็กตาม การร่อนจะทำให้ได้แกรนูลที่มีขนาดสม่ำเสมอ ทำให้ไหลลงสู่บ่่าได้เร็วและสม่ำเสมอ เป็นผลให้น้ำหนักเม็ดยาสม่ำเสมอตาม

## 6. Adding lubrication and blending

หลังจากนั้นจึงเติมสารหล่อลื่น (lubricant) ลงผสมกับแกรนูลในเครื่องผสม ในบางตำรับอาจมีการเติมสารช่วยการแตกตัวในขั้นนี้ด้วย สารหล่อลื่นที่นิยมใช้มากที่สุดคือ magnesium stearate เมื่อสารทั้งหมดคลุกเคล้าเข้ากันดีแล้วจึงนำไปเข้าเครื่องตอกเพื่อตอกเป็นเม็ด

ขั้นตอนที่กล่าวมาข้างต้นเป็นขั้นตอนหลักๆที่ใช้ในการผลิตโดยวิธี wet granulation อย่างไรก็ตามพึงให้ความสนใจถึงจุดประสงค์ของแต่ละขั้นตอน เนื่องจากในการผลิตบางครั้งอาจมีการตัดขั้นตอนบางขั้นออกได้ตามความเหมาะสมและตามความสามารถของเครื่องมือที่ใช้ในการผลิต เช่นขั้นตอนการร่อน

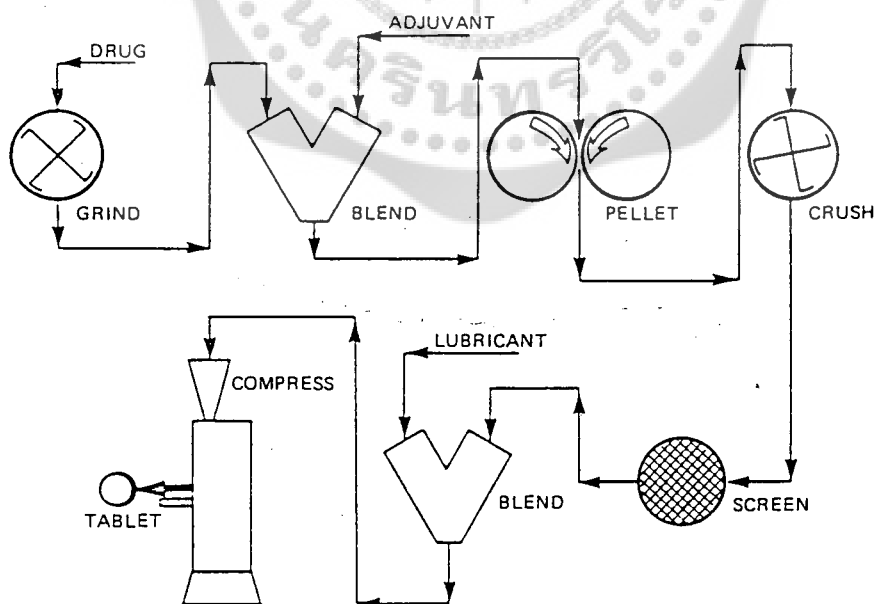
damp mass มีจุดประสงค์หลักคือต้องการเพิ่มพื้นที่ผิวของสารเพื่อให้แห้งเร็วขึ้นเวลาอบ และทำให้ขั้นตอนการแห้งแห้งแกรนูลสะดวก ไม่ต้องใช้แรงอัดผ่านแรงมากและไม่ทำให้ฝุ่นผงที่เกิดจากการแห้งมากเกินไป โดยปกติแกรนูลที่ดีควรมีปริมาณฝุ่นผงอยู่ในช่วง 10–20% อย่างไรก็ตามมีเครื่องผสมบางชนิดที่สามารถทำให้ damp mass ที่ได้อยู่ในสภาพแกรนูลพร้อมอบได้เลยโดยไม่ต้องผ่านแรง หรืออาจมีบางสูตรตำรับที่เมื่อเติมสารยึดเกาะลงไปผสมแล้ว สามารถทำให้ผงยาเกาะกันเป็นกลุ่มเล็กๆคล้ายแกรนูลในกรณีนี้ก็อาจนำไปอบได้เลยโดยไม่ต้องผ่านแรงเช่นกัน เครื่องมือบางชนิดเช่น fluid-bed granulator สามารถเตรียมแกรนูลได้ด้วยขั้นตอนที่ต่อเนื่องภายในเครื่องเดียวกัน โดยการผสมผงยา เติมสารยึดเกาะทำเป็นแกรนูล และอบแกรนูลให้แห้งได้เสร็จภายในตัว

### Dry granulation

วิธีนี้ส่วนผสมของผงยาจะถูกอัดให้เป็นชิ้นใหญ่และทำให้แตกเป็นชิ้นเล็กๆก่อนที่จะนำมาแรงให้เป็นแกรนูล (ดังแสดงในรูปที่ 8) วิธีนี้ผงยาจะต้องมีแรงยึดเกาะกันดีพอเมื่อได้รับแรงอัดสูง แต่ข้อดีคือเหมาะกับยาที่ไม่ทนต่อความชื้นและ/หรือความร้อนซึ่งจะเป็นปัญหาเมื่อใช้วิธี wet granulation วิธี dry granulation สามารถแบ่งได้เป็น 2 วิธีคือ

#### 1. Slugging

วิธีนี้เมื่อผสมผงยาเสร็จแล้ว จะนำไปตอกอัดให้เป็นเม็ดแบนๆ มีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 1 นิ้ว ที่เรียกว่า “slug” หรือ “pellet” จากนั้นจะนำไปบดหรือทำให้แตกเป็นชิ้นเล็กๆด้วยมือหรือเครื่องย่อยก่อนจะนำไปผ่านแรงให้ได้แกรนูลขนาดที่ต้องการ แล้วจึงนำไปผสมกับสารหล่อลื่นก่อนนำไปตอกเม็ด



รูปที่ 8. แสดงขั้นตอนของ dry granulation

(Ansel HC, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>th</sup> ed., 1999, P.211)

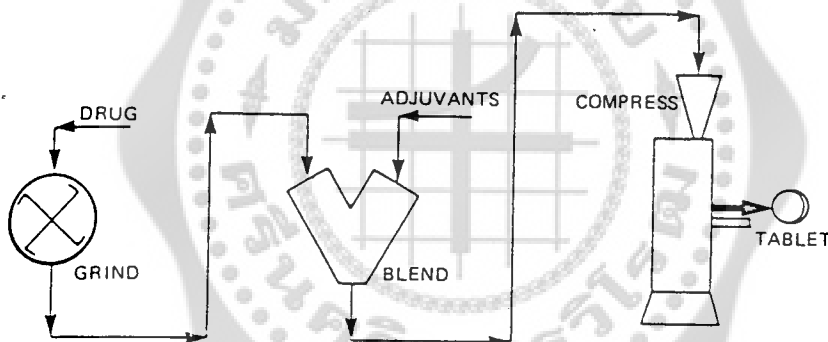


## 2. Roller compaction

วิธีนี้จะใช้เครื่องที่เรียกว่า powder compactor ทำการอัดผงยาระหว่างลูกกลิ้งด้วยแรงอัด 1 – 6 ตัน ผงยาที่ถูกอัดจะถูกทำให้แตกและแรงให้ได้ขนาดที่ต้องการก่อนนำไปผสมสารหล่อลื่นและนำไปตอกเป็นเม็ด วิธีนี้นิยมใช้มากกว่าวิธี slug โดยอาจจำเป็นต้องเติมสารยึดเกาะในตำรับเช่น methylcellulose, hydroxymethylcellulose ซึ่งจะทำให้ได้เม็ดยาที่มีความแข็งแรงสูงและความกรอบต่ำ

## Direct compression

ผงยาบางชนิดเช่น potassium chloride มีความสามารถในการไหลและสามารถยึดเกาะกันได้เมื่อได้รับแรงอัด ในกรณีนี้ไม่จำเป็นต้องเตรียมให้อยู่ในรูปแกรนูลแต่สามารถนำมาตอกได้โดยตรง สำหรับผงยาที่ไม่มีคุณสมบัติดังกล่าวจะต้องนำมาผสมกับสารช่วยบางชนิดเพื่อให้สามารถนำมาตอกโดยตรงได้ (direct compressible diluent) สารช่วยดังกล่าวเช่น spray-dried lactose, microcrystals ของ alpha-monohydrate lactose, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate เป็นต้น กระบวนการผลิตเพียงแต่นำตัวยากับสารช่วยต่างๆในตำรับมาผสมกัน เสร็จแล้วนำไปตอกได้เลย (ดังแสดงในรูปที่ 9)



รูปที่ 9. แสดงขั้นตอนของ direct compression

(Ansel HC, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>th</sup> ed., 1999, P.211)

วิธี direct compression มีข้อดีหลายประการ ได้แก่

- เป็นวิธีที่สะดวกรวดเร็ว สิ้นเปลืองแรงงานและเวลาน้อย
- ไม่มีการใช้น้ำและความร้อน จึงไม่ส่งผลเสียต่อความคงตัวของยา
- ยาเม็ดที่ได้มีการแตกตัวที่ดีกว่าการเตรียมโดยวิธี wet granulation

อย่างไรก็ตาม วิธีนี้มีข้อเสียหลายประการ เช่น

- ขนาดและความหนาแน่นที่ต่างกันระหว่างตัวยากับตัวทำเจือจาง (diluent) อาจทำให้เกิดการแยกชั้นขึ้น ซึ่งอาจทำให้ยาเม็ดที่ตอกได้มีปริมาณตัวยาน้อยกว่า โดยเฉพา ยาเม็ดที่ตัวยามีขนาดรับประทนต์ต่ำ

- ยาที่มีขนาดรับประทานสูงและตัวยาไม่มีคุณสมบัติตกโดยตรงได้ การผสมสารช่วยเพื่อที่จะนำมาตกโดยตรงอาจต้องใช้สารช่วยในปริมาณสูงมากซึ่งเป็นผลให้เม็ดยามีขนาดใหญ่กลืนลำบาก และต้นทุนการผลิตสูง
- ในบางกรณี ตัวยากับสารช่วยอาจเกิดอันตรกิริยาต่อกัน เช่นตัวยาพวก amine อาจทำปฏิกิริยากับ spray-dried lactose ทำให้เม็ดยาเป็นสีเหลือง
- เนื่องจากผงยามีขนาดเล็ก บางครั้งอาจมีโพรงอากาศแฝงอยู่ระหว่างผงยาในปริมาณมากเกินไป หลังจากผงยาถูกตอกอัดเป็นเม็ดและเมื่อสากบนถอนตัวออก แรงดันอากาศที่สูงภายในเม็ดยาอาจดันให้เม็ดยาปริหรือแตกออกเป็นสองเสี่ยงได้
- เกิดการฟุ้งกระจายของฝุ่นผงขณะตอกมาก รวมทั้งการรั่วไหลของฝุ่นยาระหว่างตอกอาจมีมากและทำให้ผลผลิตที่ได้ต่ำ
- ในกรณีเม็ดยาที่มีสี ยากแก่การที่จะทำให้สีเรียบสม่ำเสมอ

#### องค์ประกอบของยาเม็ด

นอกจากตัวยาสำคัญแล้ว ยาเม็ดจะต้องมีสารปรุงแต่ง (excipient) อื่นๆเป็นองค์ประกอบ เพื่อช่วยในการตอกเม็ดและทำให้เม็ดยาที่ได้มีคุณสมบัติตามต้องการ สารปรุงแต่งเหล่านี้บางตัวทำหน้าที่ได้หลายอย่างในตำรับ สามารถจำแนกสารปรุงแต่งตามหน้าที่ได้ดังนี้

#### Filler (or diluent)

สารเพิ่มปริมาณ (filler) หรืออาจเรียกอีกอย่างว่า ตัวทำเจือจาง (diluent) มีหน้าที่ในการเพิ่มขนาดเม็ดยาให้เหมาะสมในกรณีที่ตัวยามีปริมาณต่ำจนไม่สามารถให้เม็ดยาที่มีขนาดใหญ่พอ แต่ยาที่มีขนาดรับประทานสูงบางครั้งอาจไม่ต้องใช้ diluent ในสูตรตำรับ (เช่น แอสไพริน) ยาเม็ดรับประทานโดยทั่วไปควรมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางอยู่ระหว่าง 3/16 ถึง 1/2 นิ้ว เม็ดยาที่มีขนาดเล็กกว่านี้อาจยากแก่การถือสำหรับผู้สูงอายุ และถ้าใหญ่เกินไปจะยากแก่การกลืน ส่วนน้ำหนักเม็ดยาที่เหมาะสมควรอยู่ระหว่าง 120 ถึง 700 มก. แต่ถ้าเม็ดยาอยู่ในรูปรีซึ่งกลืนง่ายขึ้น น้ำหนักอาจสูงถึง 800 มก.หรือมากกว่านี้ได้ การใส่ diluent อาจด้วยสาเหตุอื่นอีกเช่น เพื่อให้คุณสมบัติเม็ดยาดีขึ้นเช่นแข็งขึ้น หรือเพื่อให้สามารถผลิตโดยวิธี direct compression ได้ หรืออาจเพื่อให้การไหลดีขึ้นเป็นต้น diluent ที่ดีควรมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

- ควรมีความเฉื่อยทางเคมี (chemical inert)
- ไม่ดูดความชื้น
- สามารถเข้ากับร่างกายได้ โดยไม่เป็นพิษ
- มีคุณสมบัติที่ดีทางชีวเภสัชกรรม เช่นละลายน้ำ หรือชอบน้ำ
- มีคุณสมบัติที่ดีสำหรับการผลิต เช่น มีคุณสมบัติในการอัดแน่น (compactibility)

- มีรสชาติที่รับได้
- ราคาถูก

Diluent ที่นิยมใช้ได้แก่

**Lactose** เป็น diluent ที่นิยมใช้กันมากที่สุด เป็นสารที่ไม่มีปฏิกิริยากับตัวยาส่วนใหญ่ มีความสามารถในการตกอัดดี รสชาติดี ละลายน้ำ และไม่ดูดความชื้นง่าย มีทั้งรูปที่เป็นผลึก (crystalline form) และรูปที่เป็นอสัณฐาน (amorphous form) รูปผลึกเตรียมโดยการตกตะกอน โดยจะได้ผง lactose ในรูป  $\alpha$ - monohydrate หรือ  $\beta$ -lactose (ซึ่งเป็น anhydrous form) ขึ้นกับสถานะในการตกผลึก เมื่อให้ความร้อนกับรูป monohydrate จะได้เป็น  $\alpha$ - anhydrous รูป anhydrous มีข้อดีกว่ารูป monohydrate ตรงที่ไม่เกิดปฏิกิริยากับยาบางชนิดแล้วเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลขึ้น อย่างไรก็ตามรูป anhydrous สามารถดูดความชื้นได้เมื่อเก็บอยู่ในที่ความชื้นสูง ในกระบวนการผลิตแบบ wet granulation ควรใช้ในรูปแบบ monohydrate จะดีกว่า lactose ที่ใช้อยู่โดยทั่วไปมีอยู่สองเกรดคือ ชนิด 60-80 mesh ซึ่งเป็นชนิดหยาบ และชนิด 80-100 mesh ซึ่งเป็นชนิดปกติ โดยปกติยาเม็ดที่ใช้ lactose เป็น diluent จะให้การปลดปล่อยตัวยาที่ดี การเปลี่ยนแปลงความแข็งของเม็ดยาไม่ทำให้การแตกตัวเปลี่ยนแปลงมากนัก lactose เป็น diluent ที่ราคาถูก แต่อาจสีเปลี่ยนได้เมื่อผสมกับตัวยาพวก amine หรือเกลือของสารประกอบพวก alkaline

Spray-dried lactose เป็น lactose ที่เตรียมได้จากกระบวนการ spray-drying ซึ่งทำให้สารอยู่ในรูป amorphous เป็น diluent ตัวหนึ่งที่นิยมใช้ในการตกโดยตรง โดยมีคุณสมบัติในการตกอัดดีกว่ารูป crystalline และละลายได้เร็วกว่า แต่หากความชื้นในตัวมันลดต่ำกว่า 3% อาจทำให้สูญเสียคุณสมบัตินี้ได้ นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติการไหลที่ดี โดยเมื่อผสมกับตัวยาในปริมาณ 20-25 % ก็ยังสามารถรักษาคุณสมบัตินี้ไว้ได้ เมื่อเก็บไว้ในที่ที่ความชื้นสูงหรือผสมกับพวก amine จะทำให้สีคล้ำขึ้นได้เนื่องจากสาร furaldehyde ที่มีอยู่ สารหล่อลื่น (lubricant) ที่ใช้ในตำรับที่ใส่ spray-dried lactose ควรมีสมบัติเป็นกลางหรือเป็นกรด

**Dextrose (glucose)** มีทั้งรูปที่เป็น anhydrous และ hydrate ใช้แทน lactose ในบางกรณี โดยให้ความหวานมากกว่า lactose

**Mannitol** เป็นน้ำตาลที่มีราคาแพง แต่เนื่องจากมี negative heat of solution คือดูดความร้อนเมื่อละลาย จึงทำให้รู้สึกเย็นเมื่อละลายในปาก จึงนิยมใช้ในยาเม็ดเคี้ยวเพื่อให้รสชาติดีและมีความหวาน เป็นน้ำตาลที่ไม่ดูดความชื้น จึงเหมาะกับตำรับไวตามิน mannitol เป็นสารที่มีการไหลที่ไม่ดี จึงต้องอาศัยสารหล่อลื่นช่วยในตำรับ

**Sorbitol** เป็น optical isomer ของ mannitol บางครั้งใช้ผสมกับ mannitol ในตำรับเพื่อลดต้นทุน แต่มีข้อเสียคือดูดความชื้นง่ายมากเมื่อความชื้นสัมพัทธ์สูงเกิน 65% ทั้ง mannitol และ sorbitol เป็นน้ำตาลที่ให้แคลอรีต่ำ

**Sucrose** เป็นน้ำตาลที่ให้ความหวานและแคลอรีสูง ต้องระมัดระวังเมื่อใช้กับผู้ป่วยเบาหวาน มีหลายบริษัทที่นำ sucrose มาดัดแปลงโดยผสมกับสารอื่นเพื่อให้สามารถนำมาตอกโดยตรงได้ เช่น DiPac<sup>®</sup>, NuTab<sup>®</sup>, Sugartab<sup>®</sup> แต่ต้องระวังเรื่องการดูดความชื้นเมื่อใช้สารเหล่านี้

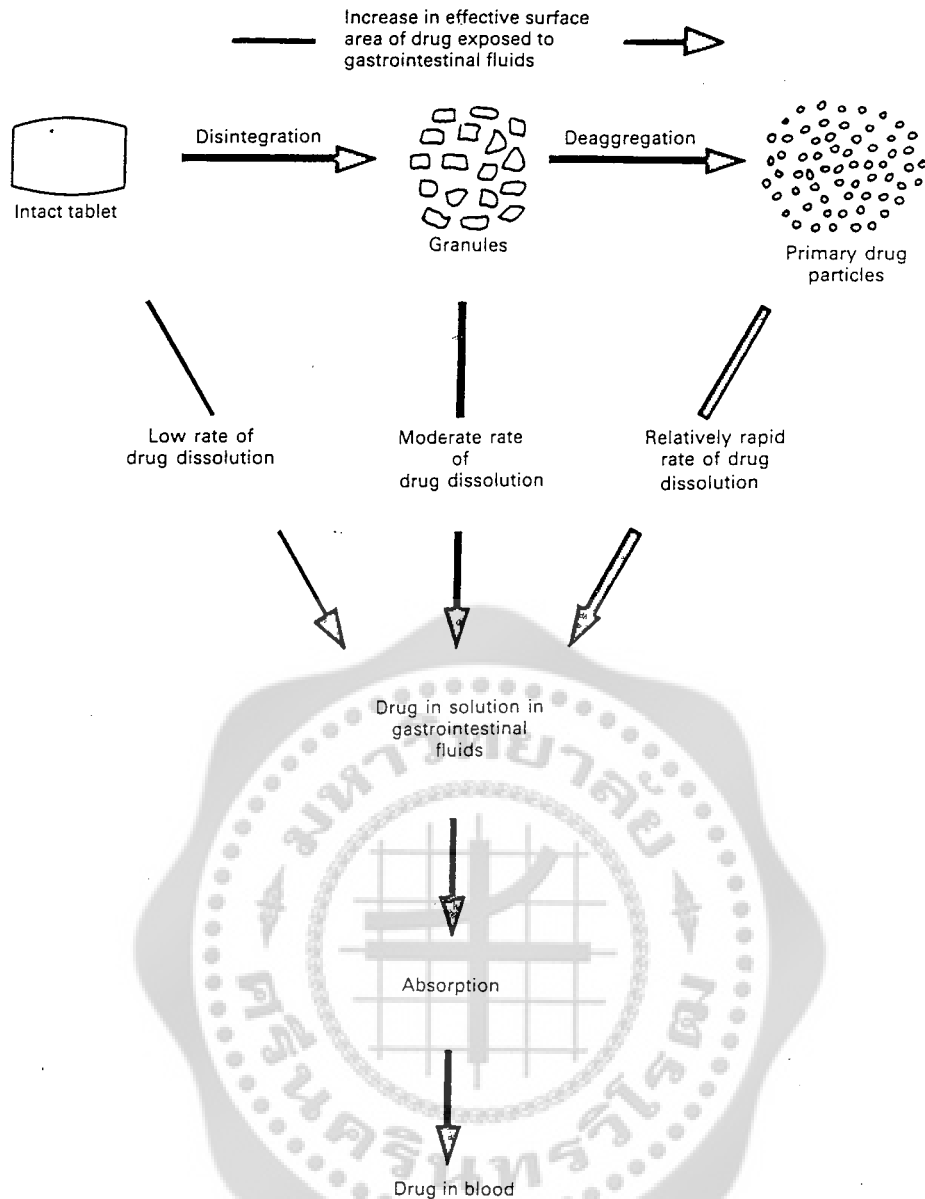
**Cellulose** เป็นสารที่เข้ากับร่างกายได้ เนื้อหาละเอียด สามารถเข้ากับยาทั่วไปได้ดี คุณค่าและความชื้น และให้การแตกตัวที่ดีสำหรับเม็ดยา จึงเป็น diluent ที่ทำหน้าที่เป็นสารยึดเกาะในรูปผง (dry binder) และเป็นสารช่วยแตกตัวได้ด้วย ที่นิยมใช้กันมากคือ **microcrystalline cellulose** ซึ่งเตรียมได้จากการนำ cellulose มา hydrolysis เพื่อย่อยสลาย cellulose chain บริเวณที่เป็น amorphous form ออกบางส่วนและเหลือบริเวณที่เป็น crystalline form จากนั้นจึงนำไปผ่านกระบวนการ spray-drying ทำให้อนุภาคเกิดการเกาะกลุ่มกัน สามารถนำมาตอกโดยตรงได้โดยมีความสามารถในการตอกอัดสูงและให้เม็ดยาที่แข็ง ที่ใช้กันมากมีชื่อทางการค้าว่า Avicel<sup>®</sup> ซึ่งมีสองเกรดคือ PH101 (เป็นชนิดผง) และ PH102 (เป็นแกรนูล) เป็น diluent ที่นิยมใช้กันมากแต่มีข้อเสียตรงที่ราคาค่อนข้างแพง

**Starch** เป็นแป้งที่อาจได้จากข้าวโพด (corn starch) ข้าวสาลี (wheat starch) มันฝรั่ง (potatoes starch) ในเมืองไทยอาจใช้แป้งมันสำปะหลัง (tapioca starch) มีราคาค่อนข้างถูก แต่มีความสามารถในการตอกอัดไม่ดีเท่าที่ควรและมีการไหลที่ไม่ดี และมีความชื้นในตัวสูง แป้งโดยทั่วไปมีความชื้นอยู่ระหว่าง 11-14% มีการนำแป้งมาผ่านกระบวนการบางอย่างเพื่อนำมาตอกโดยตรงได้ เช่น Sta-Rx<sup>®</sup> 1500. หรือนำมา hydrolyse ให้ได้เป็น dextrose และ maltose เช่น Emdex<sup>®</sup>, Celutab<sup>®</sup> ซึ่งสองตัวนี้สามารถใช้แทน mannitol ในยาเม็ดเคี้ยวได้เนื่องจากให้ความหวานและความรู้สึกเย็นในปากเช่นกัน

**Dicalcium phosphate dihydrate** เป็น diluent ที่ไม่ละลายน้ำและไม่ดูดความชื้น แต่เปียกง่าย อาจอยู่ในรูปที่เป็นผงละเอียดสำหรับการผลิตโดยวิธี wet granulation หรืออาจอยู่ในรูปที่ผงเกาะกันเป็นกลุ่มซึ่งทำให้มีการไหลไม่ดีและนำมาตอกโดยตรงได้ เช่น Emcompress<sup>®</sup> เนื่องจากมีความเป็นด่างเล็กน้อย จึงไม่เหมาะกับการใช้กับยาที่ไม่คงตัวในสภาวะที่เป็นด่าง

### **Disintegrant**

สารช่วยแตกตัว (disintegrant, disintegrating agent) ถูกใส่ในตำรับเพื่อช่วยให้เม็ดยาเมื่อสัมผัสกับน้ำสามารถที่จะแตกเป็นชิ้นเล็กๆซึ่งจะช่วยให้การละลายของยาเร็วขึ้น กระบวนการในการแตกตัวของเม็ดยาแบ่งได้เป็นสองขั้นตอน ขั้นแรกน้ำหรือของเหลวจะเปียกเม็ดยาและซึมเข้าไปในรูที่อยู่ภายในเม็ดยา หลังจากนั้นเม็ดยาจะแตกเป็นเสี่ยง โดยในขั้นแรกจะแตกเป็นชิ้นใหญ่ๆหรือเป็นแกรนูล จากนั้นจึงแตกต่อเป็น primary drug particle หากการแตกตัวได้เป็น primary particle โดยตรงเช่นในกรณีที่เตรียมโดยการตอกโดยตรง จะทำให้อัตราการละลายของยาเร็วขึ้น กลไกการแตกตัวของเม็ดยาแสดงดังในรูปที่ 10



รูปที่ 10. แสดงกลไกการปลดปล่อยยาจากเม็ดยาโดยการแตกตัวและการละลาย

(Aulton ME, *Pharmaceutics*, 2<sup>nd</sup>ed., 2002, P.407)

Disintegrant สามารถจำแนกได้เป็น 2 กลุ่มได้แก่

1. Disintegrant ที่ช่วยเร่งการดึงของน้ำ (water uptake) เข้าสู่เม็ดยา โดยทำให้น้ำซึมเข้าสู่โพรงภายในเม็ดยาได้ดีขึ้น ตัวอย่างเช่นพวกสารลดแรงตึงผิวซึ่งช่วยให้ผงยาเปียกน้ำได้ดีขึ้น

2. Disintegrant ที่ช่วยเร่งการแตกของเม็ดยา ซึ่งเกิดขึ้นได้โดยการพองตัวของอนุภาค disintegrant ระหว่างการดูดซึมน้ำ เมื่อ disintegrant ภายในเม็ดยาพองตัวจึงดันให้เม็ดยาแตกออกได้ disintegrant ที่ใช้โดยทั่วไปมีกลไกเช่นนี้ อย่างไรก็ตามพบว่า disintegrant บางชนิดก็ทำให้เม็ดยาแตกได้โดยที่ไม่มีการพองตัว จึงเชื่อว่าอาจมีกลไกอื่นอีก เช่นเมื่อสัมผัสน้ำอาจทำให้ disintegrant เกิดการคืนรูปเป็นดังเหมือนก่อนได้รับแรงอัด จึงดันให้เม็ดยาแตกได้

Disintegrant ที่นิยมใช้มากที่สุดในงานเม็ดทั่วไปคือแป้ง เช่น แป้งข้าวโพด แป้งมันฝรั่ง แป้งมันสำปะหลัง ปริมาณที่ใช้อยู่ในช่วง 5-20% ของน้ำหนักเม็ด อนุภาคของแป้งสามารถพองตัวเมื่อสัมผัสกับน้ำและทำให้เม็ดยาแตกตัว แต่ก็มี การเชื่อมกันว่า มันสามารถทำให้เม็ดยาแตกได้ด้วยการเกิดแรงผลักดันระหว่างอนุภาค การดัดแปลงโครงสร้างของแป้งให้เป็น sodium carboxymethyl starch (sodium starch glycolate) เช่น Primogel<sup>®</sup>, Explotab<sup>®</sup> จะทำให้พองตัวได้ดีขึ้น จึงใช้ในความเข้มข้นที่ต่ำลง คือ 1-8% pregelatinized starch ก็สามารถใช้เป็น disintegrant ได้ด้วยความเข้มข้นประมาณ 5%

นอกจากสารในกลุ่มแป้งแล้ว สารในกลุ่ม cellulose เช่น microcrystalline cellulose ก็สามารถเป็น disintegrant ได้ตามที่กล่าวมาแล้ว sodium carboxymethylcellulose ในรูปที่มีการเชื่อมขวาง (cross-link) ก็เป็น disintegrant ที่ดีมากตัวหนึ่ง ซึ่งมีชื่อการค้าว่า Ac-Di-Sol<sup>®</sup> polyvinylpyrrolidone (PVP, povidone) ในรูป cross-link ก็เป็น disintegrant อีกตัวที่มีประสิทธิภาพสูง สารพวก clay เช่น Veegum HV และ bentonite ก็สามารถเป็น disintegrant ได้เมื่อใช้ในปริมาณสูงเช่น 10% แต่มีข้อควรระวังคือเนื่องจากสารกลุ่ม clay มีสีออกน้ำตาล จึงไม่เหมาะกับยาที่ไม่มีการแต่งสี

Disintegrant สามารถนำมาผสมกับตัวยาและสารอื่นก่อนการทำให้เป็นแกรนูลซึ่งจะทำให้อยู่ภายในแกรนูล (intragranular disintegrant) และบางส่วนอาจผสมอยู่ภายนอกแกรนูลก่อนการตอกเม็ด (extragranular disintegrant) ส่วนที่อยู่ภายนอกแกรนูลจะช่วยให้เม็ดยาแตกตัวเป็นแกรนูลหรือชิ้นย่อยๆ ขณะที่ส่วนที่อยู่ภายในจะช่วยให้แกรนูลแตกเป็นผงยาในรูป primary particle โดยทั่วไปจึงนิยมใส่ disintegrant ทั้งภายในและภายนอกแกรนูล

มี disintegrant อีกกลุ่มซึ่งออกฤทธิ์โดยการสร้างแก๊ส CO<sub>2</sub> เมื่อสัมผัสกับน้ำ ซึ่งพวกนี้จะใช้ในการผลิตยาเม็ดฟู่ (effervescent tablet) การปลดปล่อยแก๊สเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างเกลือ carbonate หรือ bicarbonate กับกรด เช่น citric acid หรือ tartaric acid ในตำรับ

### **Binder**

สารยึดเกาะ (binder, adhesive) ถูกเติมลงในตำรับเพื่อให้ผงยาเกาะตัวเป็นแกรนูลและเพื่อให้เม็ดยาที่ตอกได้มีความแข็งแรงดีพอ การเติม binder ในตำรับอาจทำได้หลายวิธีได้แก่

- เตรียมในรูปสารละลายเพื่อใช้เติมลงในผงยา (agglomeration liquid, granulating agent) ในการทำแกรนูลเปียก binder ในลักษณะนี้มักเรียกว่า solution binder กลไกในการทำให้ผงยายึดเกาะกันเกิดจากการที่สารละลายของ binder แทรกซึมเข้าไปอยู่ระหว่างผงยาและปกคลุมผิวของผงยาไว้ เมื่ออบแกรนูลให้แห้ง binder จะกลายเป็นแผ่นฟิล์มบางๆยึดผงยาเข้าด้วยกัน
- เติมในรูปผงแห้ง โดยการผสมกับผงยาและ excipient อื่นๆ ก่อนการทำแกรนูลเปียก ระหว่างการทำแกรนูลเปียกเมื่อ binder สัมผัสของเหลวที่เติมลงไปอาจเกิดการละลายบางส่วนหรือละลายได้อย่างสมบูรณ์ และทำหน้าที่เหมือน solution binder

- ใช้ในรูปผงแห้งโดยการผสมกับแกรนูลหรือผงยาก่อนการนำไปตอกเม็ดหรือตอก slug binder ในลักษณะนี้จะเรียกว่า dry binder

กลไกของ binder ในการเพิ่มความแข็งให้กับเม็ดยาเกิดขึ้นจาก binder bridge และ/หรือแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุล binder กับ binder หรือระหว่าง binder กับผงยาซึ่งที่ได้กล่าวไปแล้ว โดยปกติปริมาณ binder ที่ใช้ทั้งในรูปผงแห้งและรูปสารละลายจะอยู่ระหว่าง 2-10% แต่การใช้ในรูปสารละลายจะมีประสิทธิภาพสูงกว่าการใช้ในรูปผงแห้ง binder ที่นิยมใช้มากที่สุดและมีราคาถูกคือแป้ง ในการเตรียม binder solution จากแป้งนั้น จะต้องนำแป้งมากระจายในน้ำเย็นก่อนเพื่อไม่ให้แป้งเกาะกันเป็นก้อนเมื่อได้รับความร้อน จากนั้นจึงทำให้ร้อนหรือเติมน้ำร้อนจัดลงไปจนได้เป็น starch paste ซึ่งลักษณะของ starch paste ที่ดีควรข้นหนืดและกึ่งใสกึ่งขุ่น (translucent) คือความร้อนที่ให้อยู่ในระดับที่ทำให้เม็ดแป้งเกิดการพองตัวและกลายเป็นสายโซ่โมเลกุลของแป้งละลายในน้ำ แต่ถ้าหากได้รับความร้อนมากเกินไป โมเลกุลของแป้งจะถูก hydrolysis กลายเป็น dextrin และ glucose ซึ่งหากการ hydrolysis เกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ สารละลายที่ได้จะใสและสูญเสียความสามารถในการเป็น binder ที่ดีไป

Acacia และ tragacanth เป็น binder ที่ได้จากธรรมชาติ จะใช้ในรูปสารละลายน้ำความเข้มข้น 10-25% โดยใช้เดี่ยวๆหรือร่วมกับตัวอื่น ข้อเสียคืออาจมีการปนเปื้อนของเชื้อ หากใช้เป็น binder แกรนูเลชันที่เตรียมได้ควรรับน้ำเข้าสู่อบทันที gelatin เป็นโปรตีนจากธรรมชาติที่เป็น binder ที่ดีอีกตัวโดยอาจใช้คู่กับ acacia ในรูปสารละลาย liquid glucose ซึ่งประกอบด้วย glucose 50% ละลายในน้ำ และสารละลาย sucrose ความเข้มข้น 50-74% ก็สามารถใช้เป็น granulating agent ได้

พอลิเมอร์จากธรรมชาติบางตัวรวมทั้งที่ได้รับการดัดแปลงโครงสร้าง เช่น alginate, methylcellulose (MC), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC) ก็เป็น binder ที่นิยมใช้โดยทั่วไป polyvinylpyrrolidone (PVP) ก็เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่นิยมใช้โดยสามารถละลายได้ทั้งในน้ำและแอลกอฮอล์ จึงนิยมใช้กับยาที่ต้องการหลีกเลี่ยงน้ำ สารเหล่านี้อาจใช้ได้ทั้งในรูปผงแห้งและสารละลาย binder อีกตัวคือ ethylcellulose ไม่ละลายน้ำแต่ละลายในแอลกอฮอล์ เมื่อนำมาใช้จะทำให้เม็ดยาที่ได้แตกตัวช้าและปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างช้าๆ

### Glidant

สารช่วยการไหล (glidant) มีบทบาทในการช่วยให้การไหลของผงยาหรือแกรนูเลชัน โดยเฉพาะกรณีการผลิตในปริมาณมากซึ่งต้องการให้อัตราการตอกเร็ว รวมไปถึงการตอกโดยตรงด้วย หากการไหลของแกรนูลหรือผงยาลงสู่เบ้าไม่ดีหรือไม่สม่ำเสมอจะเป็นผลให้น้ำหนักของเม็ดยามีความแปรปรวนสูงรวมทั้งส่งผลถึงความแข็งที่ไม่สม่ำเสมอด้วย มักเติม glidant ลงไปในผงยาหรือแกรนูลก่อนการตอกเม็ด สารที่นิยมใช้โดยทั่วไปคือ talc ที่ปริมาณ 1-2% ของน้ำหนักเม็ด อีกตัวที่นิยมใช้มากในปัจจุบันคือ colloidal silica (Aerosil<sup>®</sup>, Cab-O-Sil<sup>®</sup>, Syloid<sup>®</sup>) ซึ่งสามารถใช้ในปริมาณต่ำประมาณ 0.2% เนื่องจากอนุภาคของ silica นี้มีขนาดเล็กมากจึงไปเกาะที่ผิวของแกรนูลหรือผงยาทำให้แรงเสียด

ทานระหว่างแกรนูลดลดลงจึงทำให้การไหลดีขึ้น magnesium stearate ซึ่งเป็นสารหล่อลื่นก็สามารถทำหน้าที่เป็น glidant ได้ด้วยที่ความเข้มข้นน้อยกว่า 1%

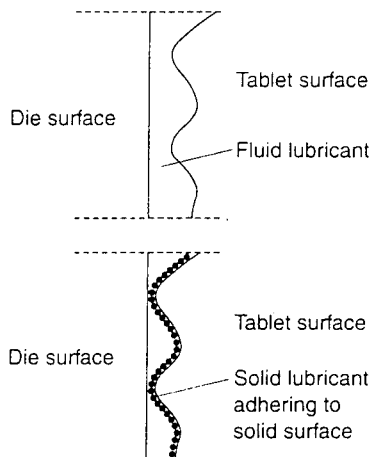
### Lubricant

หน้าที่ของสารหล่อลื่น (lubricant) คือช่วยให้แรงเสียดทานระหว่างเม็ดยากับผนังของบอลลดลง ทำให้การส่งเม็ดยาออกนอกเบ้าสะดวก หากการหล่อลื่นที่บริเวณนี้ไม่เพียงพออาจทำให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับเม็ดที่ได้ เช่น เกิด capping, เม็ดยาแตกเป็นเสี่ยง หรือมีรอยข่วนเป็นเส้นที่ขอบเม็ดยา โดยทั่วไปกลไกในการลดความเสียดทานระหว่างผิวของวัสดุมีด้วยกันสองวิธีคือ fluid lubrication และ boundary lubrication (ดังแสดงในรูปที่ 11) fluid lubrication เกิดจากสารหล่อลื่นที่เป็นของเหลวแทรกเป็นชั้นอยู่ระหว่างผิวของของแข็ง ทำให้ผิวของของแข็งไม่สัมผัสกันโดยตรง จึงลดแรงเสียดทานระหว่างผิวได้ โดยทั่วไป fluid lubrication ไม่นิยมใช้ในการผลิตยาเม็ด แต่ก็มีบ้างเช่น การใช้ mineral oil เป็น lubricant ซึ่งมักใช้วิธีสเปรย์โดยตรงไปยังแกรนูลหรืออาจสเปรย์ในรูปสารละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ แต่ข้อเสียคืออาจทำให้เม็ดยาที่คอกได้เกิดจุดของน้ำมันขึ้น

Boundary lubrication เป็นกลไกที่ใช้มากกว่าในยาเม็ด โดยสารหล่อลื่นที่เป็นอนุภาคละเอียดจะปกคลุมเป็นชั้นฟิล์มที่ผิวของเม็ดยา ซึ่งจะกันแรงเสียดทานระหว่างผิวเม็ดยากับผนังเบ้า สารหล่อลื่นในกลุ่มนี้ที่ให้ประสิทธิภาพดีคือ stearic acid และเกลือของมัน โดยเฉพาะ magnesium stearate นิยมใช้มากที่สุด โดยปกติจะใช้ในปริมาณต่ำกว่า 1% ข้อเสียคืออาจมีผลให้ความแข็งแรงของเม็ดยาที่ลดลง เนื่องจากการที่อนุภาค lubricant ไปปกคลุมที่ผิวของผงยาหรือแกรนูล จะทำให้แรงยึดเกาะระหว่างผงยาลดลง นอกจากนี้ยังทำให้เม็ดยาแตกตัวและละลายได้ช้าลง เนื่องจากสารหล่อลื่นกลุ่มนี้มีสมบัติไม่ชอบน้ำ จึงทำให้น้ำซึมเข้าสู่ภายในเม็ดยาได้ยากขึ้น การใช้จึงควรใช้ในปริมาณที่ต่ำสุดที่ทำให้การหล่อลื่นแก่ตัวรับได้เพียงพอ นอกจากปริมาณที่ใช้แล้ว เวลาและความแรงในการผสมสารหล่อลื่นกับผงยาก็มีผลต่อประสิทธิภาพของสารหล่อลื่นด้วยเนื่องจากทำให้สารหล่อลื่นปกคลุมผงยาได้ดีขึ้น การผสมนานเกินไปอาจทำให้ความแข็งแรงของเม็ดยาที่ลดลงและการแตกตัวนานขึ้น บางครั้งมักแนะนำให้ผสมพวก hydrophobic lubricant นี้ในเวลาสั้นๆ หลังจากผสม excipient ตัวอื่นให้เข้ากันแล้ว

เพื่อหลีกเลี่ยงข้อเสียของพวก hydrophobic lubricant บางตำรับจึงใช้ lubricant ที่ชอบน้ำแทน เช่น สารลดแรงตึงผิว หรือ polyethylene glycol ที่น้ำหนักโมเลกุลสูง อย่างไรก็ตามสารหล่อลื่นที่นำมาใช้ควรมีขนาดอนุภาคที่เล็กเพื่อให้ประสิทธิภาพในการหล่อลื่นดี นอกจากสารหล่อลื่นที่กล่าวมา talc ก็เป็นสารอีกตัวที่นอกจากเป็น glidant แล้วยังเป็น lubricant ได้ด้วย เพียงแต่ประสิทธิภาพด้อยกว่าพวก stearate





รูปที่ 11. แสดงกลไกการทำงานของสารหล่อลื่น (Aulton ME, Pharmaceutics, 2<sup>nd</sup> ed., 2002, P.408)

### Antiadherent

หน้าที่ของสารกันติด (antiadherent) คือป้องกันการติดกันระหว่างผงยาที่ติดกับหน้าสาก ทำให้ผงยาไม่ไปติดที่หน้าสากซึ่งจะทำให้เม็ดยาที่ได้ผิวไม่เรียบ การติดของผงยาที่หน้าสากเกิดขึ้นได้ง่ายเมื่อผงยามีความชื้นสูง หรือสากที่ใช้มีสัญลักษณ์หรือตัวอักษรบนขึ้นมากหรือสึกลงไป หาก antiadherent ในตำรับไม่เพียงพอ เมื่อตอกไปนานๆจะมีคราบผงยาจับที่หน้าสากมากขึ้นเรื่อยๆซึ่งจะทำให้ตัวอักษรบนเม็ดยาที่ได้ไม่คมชัด

สารหล่อลื่นที่ใช้ในตำรับโดยทั่วไปจะเป็น antiadherent ได้ด้วย เช่น magnesium stearate ซึ่งหากใส่ในปริมาณมากพอและแรงอัดเม็ดยาสูงจะสังเกตเห็นเม็ดยาที่ได้เป็นมันเงามาก สารบางตัวแม้จะมีคุณสมบัติในการหล่อลื่นต่ำ แต่ก็เป็น antiadherent ได้ เช่น แป้ง และ talc เป็นต้น การที่สารตัวหนึ่งทำหน้าที่ได้หลายอย่าง ในบางตำราจึงเรียกสารที่ทำหน้าที่ได้หลายอย่างเหล่านี้รวมๆกันไปว่าเป็น lubricant

### Flavour

สารแต่งกลิ่น (flavouring agent) ใส่ลงในตำรับเพื่อเพิ่มรสชาติหรือกลบกลิ่นรสที่ไม่ดีของยา โดยปกติกลิ่นเป็นสิ่งที่ไม่ทนต่อความร้อน การแต่งกลิ่นเม็ดยาจึงควรใส่หลังจากการอบแกรนูลแล้ว โดยกลิ่นที่ใส่อาจอยู่ในรูปผงซึ่งจะผสมโดยตรงกับแกรนูล หรืออาจเป็นสารละลายของกลิ่นในแอลกอฮอล์ ซึ่งใช้โดยสเปรย์ไปยังแกรนูล แล้วทิ้งซักระยะเพื่อให้แอลกอฮอล์ระเหย ปริมาณกลิ่นที่ใส่ในตำรับขึ้นกับความแรงที่ต้องการ แต่โดยทั่วไปควรไม่เกิน 1% ในรูปของ oil

### Colourant

บางครั้งผู้ผลิตต้องการแต่งสีของเม็ดยา สีที่ใช้สำหรับยาเม็ดจะต้องได้รับการยอมรับว่าสามารถรับประทานได้โดยอยู่ในกลุ่ม FD&C หรือ D&C สีที่ใส่อาจอยู่ในรูป dye ซึ่งเป็นสารประกอบที่เมื่อละลายน้ำแล้วให้สีตามต้องการ กับอีกกรุปหนึ่งคือสี lake หรือ pigment ซึ่งเกิดจากการเอา dye มาดูดซับ

บนผง hydrous oxide ของโลหะทำให้ไม่ละลายน้ำ การแต่งสีเม็ดยาด้วยสี dye ทำโดยการละลายสีใน solution binder ก่อนเติมลงไปผสมกับผงยา เมื่อ binder กระจายทั่ว damp mass สีก็จะกระจายไปทั่วด้วย แต่ปัญหาของการใช้สี dye คือเมื่ออบแกรนูลจะมีการเคลื่อนตัว (migration) ของโมเลกุลสี โดยการพาของน้ำที่ระเหยออกจากแกรนูล ทำให้สีของแกรนูลไม่สม่ำเสมอ เป็นผลให้เม็ดยาที่ตอกได้สีไม่เรียบ การลดปัญหาดังกล่าวอาจโดยการเปลี่ยนมาใช้สี lake แทน นอกจากนี้ผู้ผลิตยังต้องนึกถึงความคงตัวของสีในตำรับ เช่นสีอาจมีปฏิกิริยากับ excipient อื่นทำให้จางลง หรือสีบางตัวไม่ทนต่อแสง เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับแสงนานๆอาจทำให้สีเปลี่ยนหรือจางลงได้

นอกจาก excipient ต่างๆที่กล่าวมาซึ่งเป็นองค์ประกอบทั่วไปของยาเม็ดแล้ว ยาเม็ดบางประเภทอาจมีการใส่สารบางอย่างเพิ่มเติม เช่นยาเม็ดเคี้ยวอาจต้องใส่สารแต่งรสหวาน (sweetener) น้ำตาลต่างๆที่กล่าวมาข้างต้นมักใช้เพิ่มความหวานในตำรับ saccharin เป็นสารให้ความหวานที่ใช้กันอยู่อีกตัวโดยให้ความหวานกว่า sucrose ถึง 500 เท่า แต่มีข้อเสียคือมักมีรสขมตามมาในภายหลัง (bitter aftertaste) และมีรายงานว่า เป็นสารก่อมะเร็งได้ จึงควรใช้ในปริมาณน้อย สารให้ความหวานอีกตัวที่นิยมกันมากในปัจจุบันคือ aspartame แต่ข้อเสียคือไม่คงตัวเมื่อเจอความร้อนและมีราคาค่อนข้างแพง

ยาเม็ดที่มีตัวยาคือน้ำมันหรือละลายในน้ำมัน อาจจำเป็นต้องใส่สารพวก sorbent ในตำรับเพื่อทำหน้าที่ดูดซับน้ำมันไว้เพื่อให้เม็ดยายังคงแห้ง ตัวอย่างสารที่เป็น sorbent เช่น microcrystalline cellulose และ colloidal silica

### อุปกรณ์ในการผลิตยาเม็ด

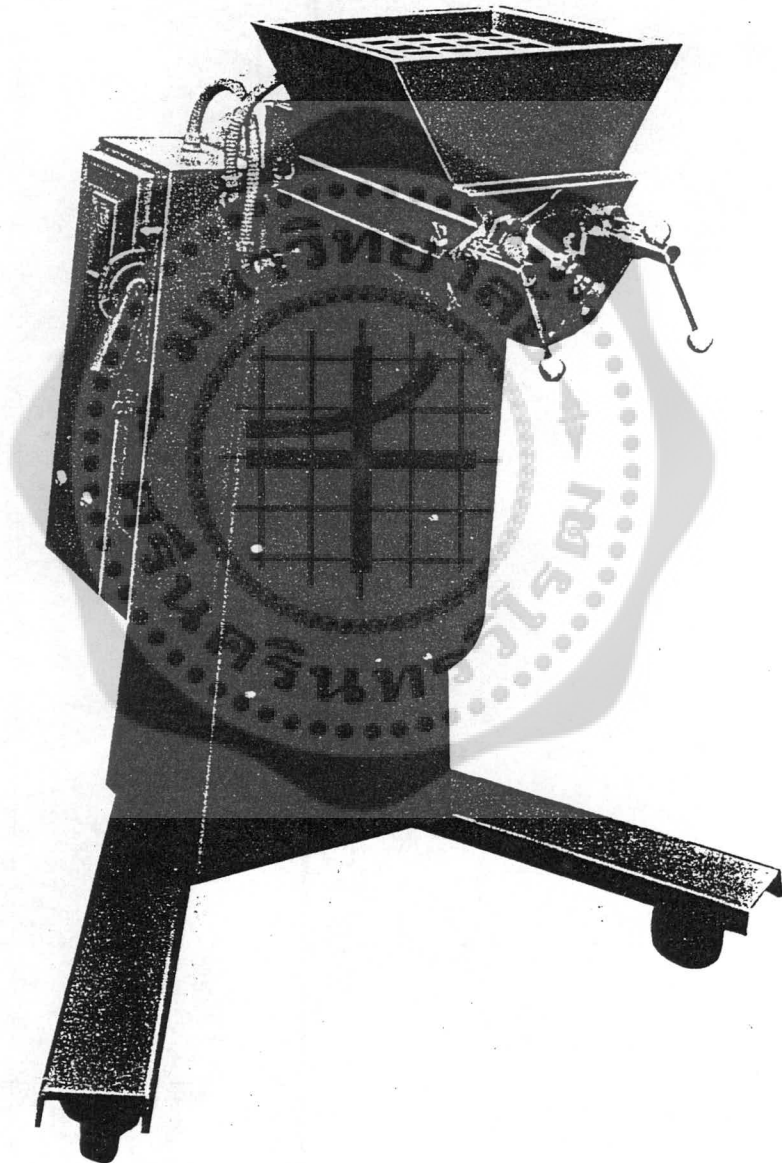
นอกจากเครื่องตอกเม็ดยาซึ่งเป็นอุปกรณ์หลักในการผลิตยาเม็ดแล้ว ยังมีอุปกรณ์อื่นๆที่ต้องใช้ในการผลิตอีก ได้แก่

#### เครื่องผสมผงยา (mixer)

เครื่องผสมผงยาอาจใช้ในขั้นตอนเริ่มต้นของการทำแกรนูลเปียกหรืออาจใช้ในการผสมแกรนูลกับสารช่วยอื่นๆที่เหลือก่อนนำไปตอกเม็ด หรืออาจใช้ผสมตัวยากับสารช่วยต่างๆให้เข้ากันในตำรับที่ตอกโดยตรง เครื่องผสมผงยาจำแนกได้หลายชนิดได้แก่ tumbling mixer (rotating-shell mixer) ซึ่งตัวภาชนะบรรจุผงยาจะมีการเคลื่อนไหวยขณะทำการผสม เช่น cube mixer, twin-shell mixer (V-mixer), double-cone mixer ส่วน agitator mixer (fixed-shell mixer) ตัวภาชนะบรรจุผงยาจะอยู่กับที่ แต่ภายในจะมีชิ้นส่วนคล้ายใบมีดหรือใบพัดรูปทรงต่างๆที่เคลื่อนที่เพื่อทำให้ผงยาเกิดการผสมกัน ตัวอย่างเช่น planetary mixer (คล้ายเครื่องผสมแป้งทำขนมเค้ก), ribbon mixer, nautamixer, sigma-blade mixer นอกจากนี้ก็มี high-speed mixer/granulator, fluidized-bed mixer (รายละเอียดเครื่องผสมแต่ละชนิดดูได้จากบทที่ว่าด้วยผงยา)

### เครื่องทำแกรนูล (wet granulator)

เครื่องมือในการทำแกรนูลเปียกที่ใช้กันในระดับอุตสาหกรรมมีหลายประเภท เช่น การใช้ shear granulator ซึ่งเป็นเครื่องมือทำแกรนูลในระดับพื้นฐาน คือผงยาอาจถูกผสมในเครื่องผสมอื่นมาก่อน แล้วจึงถ่ายลงสู่เครื่องผสมชนิด planetary mixer บางครั้งอาจผสมผงยาใน planetary mixer โดยตรง จากนั้นจึงเติม granulating fluid ลงไปผสมจนผงยาเปียกทั่วเกิดเป็น damp mass แล้วจึงนำ damp mass ที่ได้ไปแรงผ่าน oscillating granulator (ดังแสดงในรูป 12) เพื่อให้ได้เป็นแกรนูล



รูปที่ 12. Oscillating granulator

(Lieberman HA, Pharmaceutical Dosage Forms: tablets, vol.1, 2<sup>nd</sup> ed.1989, P.144)

High-speed mixer/granulator เป็นเครื่องทำแกรนูลที่ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อให้สามารถผสมผงยา กับ granulating fluid แล้วได้เป็นแกรนูลเลยโดยไม่ต้องนำไปผ่าน granulator แกรนูลที่ได้จากเครื่องจะมีขนาดเล็กและสามารถนำไปอบแห้งได้ทันที

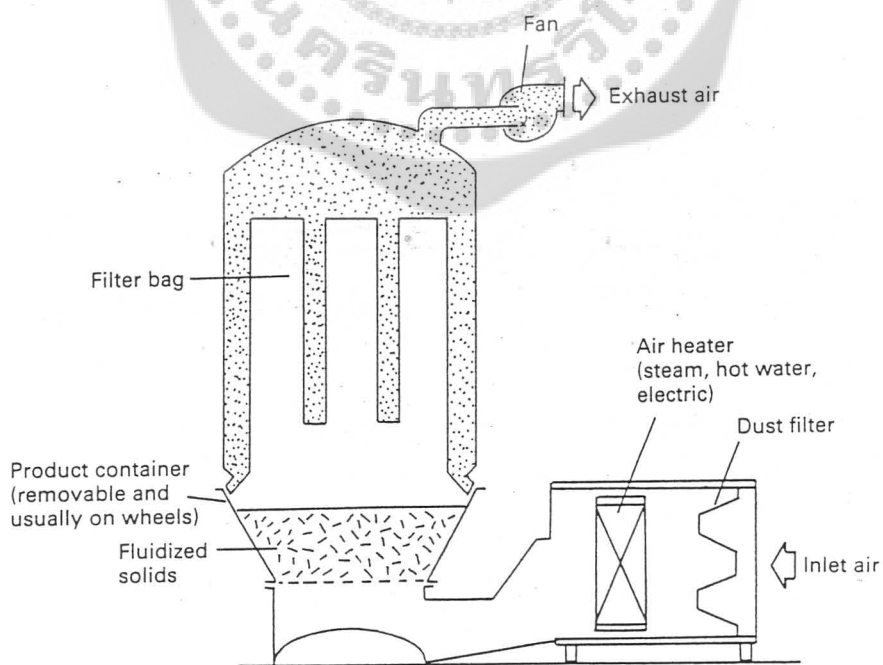
นอกจากนี้ยังมี fluidized-bed granulator และ spray-driers (รายละเอียดของเครื่องทำแกรนูลแต่ละชนิดอาจดูได้จากบทที่ว่าด้วยการผลิตแกรนูล)

### เครื่องทำให้แกรนูลแห้ง (drier)

การทำให้แกรนูลแห้งต้องอาศัยเครื่องมือที่จะช่วยไล่ความชื้นออกจากแกรนูล ที่นิยมใช้ได้แก่

*Tray drier* คือตู้อบชนิดถาด โดยการนำแกรนูลใส่ถาดซึ่งอาจใช้แผ่นพลาสติก(ชนิดที่ทนร้อนได้) หรือแผ่นกระดาษรองชั้นหนึ่งก่อน การวางถาดควรวางให้อากาศร้อนภายในตู้เกิดการหมุนเวียนได้ดีที่สุด การตากแกรนูลในแต่ละถาดไม่ควรหนาเกินไป และอาจมีการพลิกแกรนูลด้านล่างขึ้นมาข้างบนเป็นครั้งคราวเพื่อให้แกรนูลแห้งเร็วขึ้น อุณหภูมิที่ใช้ในการอบควรอยู่ระหว่าง 50-80°C ควรหลีกเลี่ยงการอบแกรนูลที่ granulating fluid เป็นแอลกอฮอล์เนื่องจากความดันไอของแอลกอฮอล์สูงมาก อาจทำให้ตู้อบระเบิดได้ง่าย หากต้องการอบควรใช้อุณหภูมิต่ำๆและเปิดตู้อบไว้

*Fluidized-bed drier* เป็นเครื่องมือทำให้แกรนูลแห้งที่มีประสิทธิภาพสูง (รูปที่ 13) โดยแกรนูลจะถูกกระแสลมร้อนที่ผ่านมาจากใต้ container ผลักให้ลอยขึ้น ทำให้ความร้อนกระจายเข้าสู่แกรนูลได้ทั่วถึง เวลาในการทำให้แห้งจึงน้อยกว่าการใช้ตู้อบมาก นอกจากนี้กรณีเม็ดยาที่แตงสี การ migrate ของสีในแกรนูลก็จะเกิดน้อยกว่าการใช้ตู้อบ ข้อเสียคือเกิด fine particle เพิ่มขึ้นเนื่องจากแกรนูลเกิดการขัดสีและแตกหักได้



รูปที่ 13. Fluidized-bed drier (Aulton ME, *Pharmaceutics*, 2<sup>nd</sup> ed., 2002, P.385)

นอกจากเครื่องมือที่กล่าวแล้ว ยังอาจต้องใช้เครื่องมืออื่นๆเพิ่มเติม ซึ่งขึ้นกับกระบวนการผลิตที่เลือกใช้ เช่น roller compactor สำหรับทำแกรนูลแห้ง เครื่องบดผงยา เครื่องปิดฝุ่นเม็ดยา เป็นต้น

### ปัญหาในการผลิตยาเม็ด

ในกระบวนการผลิตยาเม็ด อาจมีปัญหาต่างๆเกิดขึ้นได้ โดยปัญหาเหล่านี้อาจเกิดจากสูตรตำรับ กระบวนการผลิต หรือจากอุปกรณ์ในการผลิต ปัญหาที่เกิดขึ้นได้แก่

#### Capping and Lamination

Capping คือปรากฏการณ์ที่ส่วนด้านบนหรือด้านล่างของเม็ดยาเกาะทะลุออกจากตัวเม็ด โดยอาจหลุดแยกออกมาทั้งแผ่นหรืออาจหลุดออกเพียงบางส่วน ส่วน lamination คือการที่เม็ดยาแยกออกเป็นสองส่วนหรือมากกว่า โดยจะเกิดกลางเม็ดยาเลย ปัญหาทั้งสองอย่างนี้มักเกิดทันทีหลังตอกอัดผงยาเป็นเม็ด แต่บางครั้งก็อาจเกิดหลังการตอกเป็นชั่วโมงหรือเป็นวันก็ได้ การนำเม็ดยาไปหาความแกร่งจะเป็นตัวบ่งชี้ว่าเม็ดยาจะมีโอกาสเกิด capping หรือ lamination ได้หรือไม่ ปัญหาทั้งสองประการนี้เกิดจากอากาศที่แทรกอยู่ระหว่างผงยาหนีออกไม่ทันขณะผงยาถูกอัด โดยเฉพาะผงยาที่มี % fine สูง เมื่ออุณหภูมิอากาศจึงดันตัวออกทำให้เม็ดยาปริแตก นอกจากนี้ยังมีการวิจัยบางงานชี้ให้เห็นว่า ปัญหาทั้งสองนี้เกี่ยวข้องกับสมบัติในการเปลี่ยนรูปทรง (deformational properties) ของผงยา ระหว่างและหลังการตอกอัด โดยระหว่างการตอกอัดผงยาที่อยู่ในเบ้า จะเกิดแรงดันที่ผนังเบ้าสูงซึ่งจะส่งผลให้เกิดการแตกร้าวภายในเม็ดยาและทำให้ความเค้น (stress) ภายในเม็ดยาลดลง แต่ถ้าไม่เกิดการร้าวภายในเม็ด เมื่อเม็ดยาถูกดันให้ออกจากเบ้า ความเค้นที่แฝงอยู่ภายในจะทำให้เม็ดยาส่วนที่พ้นจากเบ้าขยายตัว ขณะที่ส่วนที่ยังอยู่ในเบ้าขยายตัวไม่ได้ จึงเกิด capping หรือ lamination ขึ้น เม็ดยาที่มีลักษณะนูนจะเกิดปัญหา capping ได้ง่าย เนื่องจากบริเวณฝาส่วนที่โค้งสามารถขยายตัวออกได้ขณะที่ส่วนกลางของเม็ดไม่ขยายออก

การแก้ปัญหา capping อาจโดยการปรับปรุงสูตรตำรับเช่นเพิ่มหรือเปลี่ยน binder เพื่อให้ผงยาบีบอัดเกาะกันมากขึ้น ปรับปรุงกระบวนการผลิตให้แกรนูลมี % fine ลดลง ลดความเร็วในการตอกหรือลดแรงตอกลง การใช้สารที่ผิวหน้าแบนขึ้นก็อาจช่วยลดปัญหานี้ลงได้ การมีความชื้นอยู่เล็กน้อยในผงยาจะช่วยให้ผงยาสามารถบีบอัดเกาะกันได้ดีขึ้น แกรนูลที่แห้งเกินไปจึงเกิด capping หรือ lamination ได้ง่าย การเพิ่มความชื้นให้กับตำรับอาจทำได้โดยการใส่สารที่ดูดความชื้นได้ง่าย เช่น sorbitol, methylcellulose หรือ PEG 4000

ความบกพร่องของอุปกรณ์ในการตอกยาก็เป็นสาเหตุของอาการ capping ได้ เช่นการบิ่นของสากบน หรือเมื่อตอกยาไปนานๆ ผนังเบ้าบริเวณที่ได้รับแรงอัดจะสึกเข้าไปเรื่อยๆ ทำให้ช่องว่างของเบ้าบริเวณนั้นกว้างกว่าส่วนอื่น เรียกว่าเกิด “ring” ขึ้นในเบ้า เป็นผลให้เม็ดยาที่ได้ไม่สามารถถูกดันออกจากเบ้าได้ง่ายจึงเกิด capping ขึ้น การสึกของเบ้าเร็วขึ้นขึ้นกับความแข็งของผงยาและแรงอัดที่ใช้ สาเหตุ

อีกประการของการเกิด capping คือการติดตั้งอุปกรณ์ไม่ดีพอ เช่นอาจตั้งหน้าสากล่างต่ำเกินไป ทำให้เม็ดยาถูกดันออกจากเบ้าไม่พันทิ้งเม็ด เมื่อ feed shoe ทำการเตะเม็ดยา อาจเกิด capping หรือทำให้เม็ดยาบิ่นได้ สากและเบ้าใหม่ซึ่งค่อนข้างคับก็เป็นสาเหตุของปัญหาได้เช่นกัน เนื่องจากทำให้อากาศหนีออกได้ช้าลง

### **Picking and Sticking**

Picking คือการที่ผงยาจากผิวหน้าของเม็ดยาหลุดออกและไปติดอยู่ที่หน้าสาก หากสากที่ใช้มีรอยนูนหรือรอยเว้าเช่นมีสัญลักษณ์หรือตัวอักษร จะทำให้ตัวอักษรบนเม็ดยาเลอะเลือนไม่คมชัด การแก้ปัญหาทำได้โดยการเปลี่ยนหรือเพิ่ม antiadherent ในตำรับ หากความชื้นของผงยาหรือแกรนูลสูงเกินไป ควรนำไปอบให้แห้งขึ้น สากที่ใช้ไปนานๆจนผิวหน้าสึกกร่อนหรือด้านก็อาจทำให้เกิดปัญหา picking ได้ง่ายขึ้น การเปลี่ยนสากหรือการชุบหน้าสากด้วยโครเมียมจะช่วยลดปัญหาได้ หากตัวอักษรบนสากเล็กไปอาจขยายให้ใหญ่ขึ้น สารหล่อลื่นที่มีจุดหลอมเหลวต่ำ เช่น stearic acid หรือ polyethylene glycol เมื่อดอกยาไปนานๆอาจเกิดความร้อนทำให้อ่อนตัวและติดที่หน้าสากได้ ควรลดปริมาณลงหรือเปลี่ยนไปใช้ตัวอื่นแทน

หากเกิด picking ในระหว่างการตอก เมื่อดอกไปนานๆ ผิวเม็ดยาอาจติดเป็นแผ่นอยู่ที่หน้าสาก เรียกว่าเกิด “filming” ซึ่งมักเกิดขึ้นเมื่อความชื้นในผงยาสูงเกินไป

ส่วน sticking คือการที่ผงยาไปติดอยู่ที่ผนังเบ้า ซึ่งจะเป็นผลให้เกิดแรงเสียดทานเมื่อเม็ดยาถูกดันออกจากเบ้า และอาจทำให้เกิดรอยขีดข่วนเป็นเส้นขึ้นที่ด้านข้างของเม็ดยา นอกจากนี้ยังทำให้สากล่างต้องทำงานหนักในการดันเม็ดยาซึ่งอาจทำให้เครื่องตอกชำรุดเมื่อดอกไปนานๆ การแก้ปัญหาทำได้โดยการเพิ่ม lubricant ในตำรับ

ในบางตำราจะใช้คำว่า sticking ในความหมายใกล้เคียงกับ picking คือการมีผงยาไปเกาะติดที่หน้าสาก ส่วนการมีผงยาติดอยู่ที่ผนังเบ้าจะใช้คำว่า “binding” แทน

### **Chipping and Cracking**

Chipping คือการที่ขอบเม็ดยาบางส่วนบิ่นหรือถูกกะเทาะออก เกิดจากความบดพร่องของสากหรือการติดตั้งไม่ดี เช่นตั้งหน้าสากล่างต่ำกว่าระดับเบ้า เมื่อ feed shoe เตะเม็ดยาจึงทำให้ขอบเม็ดยาไปชนกับขอบเบ้า บางครั้งการที่เม็ดยาติดกับหน้าสากแน่นก็ทำให้เกิด chipping ได้ เพราะเม็ดยาอาจถูกเตะจนบิ่นก่อนที่จะหลุดออกจากสากล่าง ส่วน cracking คือการที่เม็ดยาเกิดรอยร้าวโดยมักเกิดที่ส่วนบนบริเวณกลางเม็ด ซึ่งเกิดจากการที่เม็ดยาขยายตัวหรือเกิดจากปัญหา sticking โดยอาจเกิดคู่ไปกับ lamination การแก้ปัญหาจึงเช่นเดียวกับการแก้ปัญหา sticking และ capping

### **Mottling**

หมายถึงการที่สีของเม็ดยาไม่เรียบ บางบริเวณเข้ม บางบริเวณจาง สาเหตุอาจเกิดจากตัวยามีสีขณะที่ excipient อื่นๆในตำรับสีขาว หรือตัวยาไม่มีสีแต่เมื่อสลายตัวแล้วเกิดสีขึ้น แก้ไขโดยการแต่งสี

เม็ดยาให้กลมกลืนกับสีตัวยา อีกสาเหตุที่เป็นสาเหตุหลักคือการเกิด migration ของสี dye ที่เติมลงไป โดยสีจะเคลื่อนไปอยู่ที่ผิวหน้าของแกรนูลระหว่างการอบ เมื่อนำมาตอกจึงทำให้เม็ดยาที่ได้มีสีลาย การแก้ไขปัญหามีได้หลายวิธีซึ่งต้องลองทดสอบ เช่นการเปลี่ยน binder ที่ใช้ เปลี่ยนจากใช้น้ำไปใช้ organic solvent แทน ลดอุณหภูมิในการอบ แรงแม่เหล็กให้แกรนูลมีขนาดเล็กก่อนอบ หรือแรงแม่เหล็กที่อบแล้วให้มีขนาดเล็กก่อนตอก การใส่สีในตำรับที่ตอกโดยตรงก็อาจทำให้เม็ดยาลายได้หากสีกระจายไม่ทั่วหรือมีขนาดอนุภาคใหญ่ จึงควรบดสีกับตัวยาหรือ excipient ให้เข้ากันดีก่อนนำไปผสมและตอก

### Weight variation

ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาเป็นเรื่องที่ต้องควบคุมให้ได้ เพราะส่งผลโดยตรงต่อปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ด ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุได้แก่

#### Granule size and size distribution

ถ้าเม็ดยามีขนาดเล็ก แต่แกรนูลที่นำมาตอกก็มีขนาดใหญ่ จำนวนแกรนูลที่ไหลลงสู่เบ้าแต่ละครั้งจะมีจำนวนน้อย จำนวนแกรนูลที่ต่างกันจะส่งผลให้น้ำหนักเม็ดยาที่ได้ต่างกันได้มาก ขณะที่หากใช้แกรนูลขนาดเล็กความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดจะน้อยกว่า ขนาดแกรนูลที่ตอกจึงควรเล็กใหญ่ตามขนาดของเม็ดยาคั่ว การกระจายของขนาดก็มีผลต่อความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ด เนื่องจากแกรนูลขนาดเล็กสามารถแทรกตัวอยู่ในช่องว่างระหว่างแกรนูลขนาดใหญ่ได้ ภายใต้ปริมาตรที่เท่ากันน้ำหนักที่ได้อาจแตกต่างกัน ในการตอกยาหลังจากเริ่มตอกไปซักพักน้ำหนักเม็ดยาที่ได้อาจเพิ่มขึ้นเล็กน้อย เนื่องจากผงยาหรือแกรนูลขนาดเล็กจะค่อยๆตกลงมาสู่ด้านล่าง โดยเฉพาะเครื่อง single-punch ซึ่ง fee shoe มีการขยับตัวตลอดเวลา

#### Poor flow

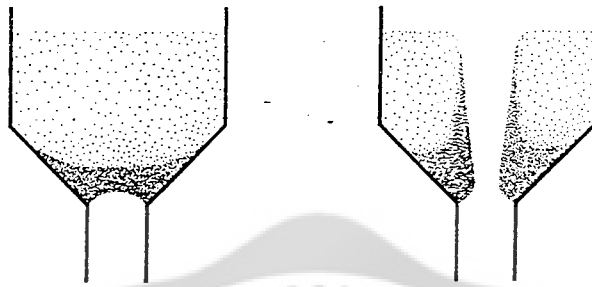
หากผงยามีการไหล (flowability) ไม่ดี ปริมาณผงยาที่ลงสู่เบ้าแต่ละครั้งจะไม่สม่ำเสมอ ทำให้น้ำหนักเม็ดยาที่ได้มีความแปรปรวนสูง อาจต้องแก้ไขโดยการปรับปรุงสูตรตำรับหรือกระบวนการผลิตเพื่อลด % fine particle หรือเพิ่ม glidant ในตำรับเพื่อช่วยให้อาการไหลดีขึ้น ในบางครั้งการเดินของเครื่องอาจเร็วเกินกว่าความสามารถในการไหลของผงยาลงสู่เบ้า อาจต้องลดความเร็วของเครื่องลง ในเครื่องตอกบางรุ่นจะมี die feeder ซึ่งเป็นอุปกรณ์ที่ช่วยปิดให้ผงยาลงสู่เบ้าได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามบางครั้งผงยาไม่ไหลจาก hopper ลงสู่ feed frame โดยผงยาอาจค้างอยู่ใน hopper ในลักษณะ arching (bridging) หรือ rat-holing (ดังแสดงในรูปที่ 14) การติดตั้งเครื่องสั่นสะเทือนที่ hopper อาจช่วยลดปัญหาดังกล่าวได้

#### Poor mixing

คือการผสม glidant หรือ lubricant ให้เข้ากับผงยาหรือแกรนูลไม่ดีพอ ทำให้ผงยาบางส่วนไม่สามารถไหลได้ดี สาเหตุนี้อาจเกิดจากเกรงว่าถ้าผสมนานเกินไปอาจทำให้ความแข็งของเม็ดยาลดลง

### Punch variation

สำหรับเครื่อง rotary ความยาวที่ต่างกันเพียงเล็กน้อยของสากล่างแต่ละตัว อาจส่งผลให้น้ำหนักเม็ดยาที่ได้จากแต่ละเบ้าแตกต่างกันได้ กรณีเครื่อง single-punch ที่เป็นสากคู่ หากความยาวของสากล่างทั้งสองตัวไม่เท่ากัน จะทำให้น้ำหนักเม็ดยาที่ได้ต่างกันเช่นกัน



รูปที่ 14. แสดงการเกิด bridging (ซ้าย) และ rat-holing (ขวา)

(Lachman L, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3<sup>rd</sup> ed., 1986, P. 314)

### Hardness variation

ความแปรปรวนของความแข็งเม็ดยามีสาเหตุเช่นเดียวกับความแปรปรวนของน้ำหนัก ความแข็งเม็ดยาขึ้นกับน้ำหนักผงยาที่ตอกและช่องว่างภายในเบ้าซึ่งควบคุมโดยระยะห่างระหว่างสากบนกับสากล่าง เมื่อน้ำหนักแปรปรวนความแข็งก็จะแปรปรวนตาม การที่ความยาวของสากบนแต่ละตัวของเครื่อง rotary ต่างกันเพียงเล็กน้อยก็ทำให้ความแข็งเม็ดยาที่ได้ต่างกันได้

ปัญหาที่กล่าวมาข้างต้น เป็นปัญหาหลักๆที่เกิดขึ้นในการผลิตยาเม็ด เมื่อเกิดปัญหาขึ้น เป็นหน้าที่ของเภสัชกรผู้ควบคุมการผลิตที่จะต้องหาสาเหตุและแก้ปัญหาให้ได้ บางครั้งสาเหตุของปัญหาอาจอยู่นอกเหนือจากที่กล่าวไว้ข้างต้น การจะแก้ไขปัญหาให้ได้จึงต้องอาศัยการสังเกตและพินิจพิเคราะห์ควบคู่ไปด้วย

### ประเภทของยาเม็ด

ยาเม็ดสามารถแยกได้เป็นหลายชนิดขึ้นกับหลักเกณฑ์ในการจัดประเภท หากจำแนกตามความสามารถในการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ด อาจแบ่งได้เป็น

#### Disintegrating tablets

หมายถึงยาเม็ดโดยทั่วไป (conventional tablets, plain tablets) ที่เมื่อรับประทานแล้วตัวยาก็จะปลดปล่อยออกมาในเวลาไม่นานหลังจากที่เม็ดยาแตกตัวและละลาย จุดประสงค์ยาเม็ดชนิดนี้คือให้มี



การปลดปล่อยตัวยาอย่างรวดเร็วภายในร่างกาย องค์ประกอบของยาเม็ดชนิดนี้คือสารต่างๆตามที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ในบางครั้งอาจมีการตอกเม็ดยาเป็นสองชั้นหรือมากกว่า เรียกว่า multilayer tablets จุดประสงค์คือเพื่อแยกตัวยาที่เข้ากันไม่ได้ออกจากกัน ตัวยาที่ไม่เข้ากันจะถูกแยกกันทำแกรนูลคนละชุด โดยทำการตอกแกรนูลชุดหนึ่งในเบ้าก่อนที่แกรนูลอีกชุดจะไหลลงเบ้าตามแล้วจึงทำการตอกซ้ำอีกครั้ง บางครั้งจะมีการแต่งสีแต่ละชั้นเพื่อให้ดูสวยงามหรือเป็นเอกลักษณ์ของผู้ผลิต

#### **Chewable tablets**

คือเม็ดยาที่ต้องการให้มีการเคี้ยวก่อนกลืน จึงมีการแตกตัวในปาก ทั้งนี้เพื่อให้ตัวยาวออกฤทธิ์เร็ว หรือสำหรับคนที่กลืนเม็ดยาไม่สะดวก ข้อดีอีกประการคือไม่ต้องอาศัยน้ำเพื่อการกลืนยา ที่นิยมทำคือยาเม็ดลดกรดและวิตามินเม็ด โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องใส่สารช่วยแตกตัวในยาเม็ดชนิดนี้ แต่จำเป็นต้องทำให้รสชาติเป็นที่พอใจ เช่นการแต่งสีกลิ่นและความหวาน

#### **Effervescent tablets**

คือยาเม็ดฟูซึ่งเมื่อหย่อนลงน้ำจะเกิดแก๊ส CO<sub>2</sub> ขึ้น ซึ่งจะทำให้เม็ดยาแตกและตัวยาละลายออกมา มักใช้กับตัวยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เร็ว เช่นยาแก้ปวด หรือเพื่อให้การรับประทานสะดวกและงูใจ เช่นพวดยาวิตามิน จึงนิยมแต่งกลิ่นและสี มักหลีกเลี่ยงการใช้ binder และ lubricant ที่ไม่ละลายน้ำในสูตรตำรับ การบรรจุก็ควรระวังเป็นพิเศษไม่ให้สัมผัสความชื้นได้ง่ายเพราะจะทำให้เกิดปฏิกิริยาขึ้นระหว่างการเก็บรักษา

#### **Lozenges**

คือยาอมเม็ดแข็ง มีจุดประสงค์ให้ตัวยาละลายออกมาช้าๆในช่องปากเพื่อให้ออกฤทธิ์ภายในปากหรือลำคอ เช่นเพื่อเป็นยาชาหรือฆ่าเชื้อ สูตรตำรับจะไม่ใส่สารช่วยแตกตัว filler ส่วนใหญ่ที่ใช้ควรละลายน้ำเพื่อให้รสชาติดี มักแต่งกลิ่นและสีด้วย การตอกมักใช้แรงอัดสูงเพื่อให้ได้เม็ดยาที่แข็งและละลายอย่างช้าๆในปาก

#### **Sublingual and buccal tablets**

Sublingual tablets คือยาเม็ดที่ใช้อมใต้ลิ้น ส่วน buccal tablets คือยาที่อมไว้ที่กระพุ้งแก้ม มักมีขนาดเล็กและแตกตัวได้เร็วเพื่อให้ปลดปล่อยตัวยาในปากและดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้ทันทีโดยไม่ผ่านตับซึ่งอาจทำให้ตัวยาโดนทำลายได้

#### **Extended-release tablets**

หมายถึงยาเม็ดที่มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างช้าๆ ยาในกลุ่มนี้มีหลายรูปแบบเนื่องจากเป็นทิศทางของการพัฒนายาในปัจจุบันซึ่งต้องการควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นไปตามที่ต้องการ รายละเอียดของยาในกลุ่มนี้จะอยู่ในหัวข้อที่เกี่ยวกับระบบนำส่งยา

นอกจากยาเม็ดรูปแบบต่างๆที่กล่าวมาข้างต้น ยังมีรูปแบบอื่นๆอีก ซึ่งรายละเอียดการผลิตและสูตรตำรับสามารถดูได้จากบทที่ว่าด้วยยาเม็ดชนิดพิเศษ

## สูตรตำรับยาเม็ด

ต่อไปนี้เป็นตัวอย่างสูตรตำรับและวิธีผลิตยาเม็ดบางชนิด ซึ่งผู้ศึกษาอาจใช้เป็นแนวทางในการตั้งตำรับของตนเองได้

### ตำรับที่เตรียมโดย wet granulation

#### Rx 1 Phenobarbital Tablets

	mg/tab
Phenobarbital	65
Lactose	40
Starch (paste)	4
Starch (dry)	10
Talc	10
Mineral oil, 50 cps	4

#### วิธีเตรียม

ผสมตัวยากับ lactose แล้วเติม starch paste 10% ลงผสม นำ damp mass ที่ได้ไปแรงผ่านตะแกรง 14-mesh นำไปอบที่ 60°C จนแห้ง แล้วนำไปแรงผ่านตะแกรง 20-mesh เติม talc และ starch (dry) ลงผสม เติม mineral oil ลงผสมตาม แล้วจึงนำไปตอกด้วยสากกลมขนาด 9/32 นิ้ว

#### Rx 2 Aminophylline Tablets

	mg/tab
Aminophylline	100
Tricalcium phosphate	50
Pregelatinized starch	15
Water	q.s.
Talc	30
Mineral oil, light	2

#### วิธีเตรียม

ผสมตัวยา, tricalcium phosphate และ starch เข้าด้วยกัน เติมน้ำลงผสมจนได้ damp mass นำไปผ่านแรงขนาด 12-mesh แล้วอบที่ 37 °C จนแห้ง นำไปผ่านแรง 20-mesh จากนั้นผสมกับ talc ตามด้วย mineral oil ก่อนนำไปตอกเม็ด

### Rx 3 Ferrous Sulfate Tablets

	mg/tab
Ferrous sulfate (dried)	300
Corn starch	60
20% sugar solution	q.s.
Explotab	45
Talc	30
Magnesium stearate	4

#### วิธีเตรียม

ผสม ferrous sulfate กับ corn starch เติมน้ำตาล syrup ลงผสม แล้วนำไปผ่านร่อน 12-mesh อบที่ 65 °C จนแห้ง ร่อนผ่านตะแกรง 18-mesh เติมน้ำตาล explotab, talc และ magnesium stearate ลงผสม ก่อนนำไปตอกเป็นเม็ดชากกลมมนเพื่อนำไปเคลือบน้ำตาลต่อไป

### Rx 4 Chewable Antacid Tablets

	mg/tab
Aluminum hydroxide (dried gel)	400
Magnesium hydroxide (fine powder)	80
Sucrose	20
Mannitol	180
PVP (10% solution)	30
Peppermint oil	q.s.
Cap-O-Sil	q.s.
Magnesium stearate	q.s.

#### วิธีเตรียม

ผสมสารทั้งสี่ตัวแรกเข้าด้วยกัน เติมน้ำตาล 10% PVP solution ใน 50% ethanol ลงผสม นำ damp mass ที่ได้ไปผ่านร่อน 14-mesh อบที่ 60 °C เมื่อแห้งแล้วนำไปผ่านร่อน 20-mesh เติมน้ำตาล peppermint oil และ Cab-O-Sil ลงผสม ตามด้วย magnesium stearate ผสมให้เข้ากันดีก่อนนำไปตอก

**Rx 5 Diphenhydramine Tablets**

	mg/tab
Diphenhydramine HCl	25
Calcium phosphate, dibasic	150
Starch 1500 (StaRx)	20
10% PVP in 50% alcohol	q.s.
Stearic acid	75
Microcrystalline cellulose	25

**วิธีเตรียม**

ผสมตัวยา, calcium phosphate และ starch เข้าด้วยกัน เติม PVP solution ลงผสมจนได้ damp mass นำไปผ่านร่อน 14-mesh อบที่ 55 °C จนแห้ง นำไปร่อนผ่านตะแกรง 20-mesh แล้วจึงผสมกับ stearic acid และ microcrystalline cellulose 5 นาที ก่อนนำไปตอก

**ตำรับที่เตรียมโดย dry granulation****Rx 6 Aspirin Tablets**

	mg/tab
Aspirin (20-mesh)	325
Starch	32.5
Cab-O-Sil	0.1

**วิธีเตรียม**

ผสมผงยาทั้งสามตัวเข้าด้วยกัน นำไปตอก slug แล้วนำ slug ที่ได้ไปย่อยขนาดด้วยตะแกรง 16-mesh นำแกรนูลที่ได้ไปตอกเม็ด

**Rx 7 Effervescent Aspirin Tablets**

	g/tab
Sodium bicarbonate (fine granule)	2.05
Citric acid (fine granule)	0.520
Fumaric acid (fine granule)	0.305
Aspirin (20-mesh)	0.325

**วิธีเตรียม**

เช่นเดียวกับสูตรข้างบน

### ตำรับที่เตรียมโดย direct compression

#### Rx 8 Aspirin Tablets

	mg/tab
Aspirin (40-mesh)	325
Avicel PH102	48
Corn starch	32

#### วิธีเตรียม

ผสมผงยาทุกตัวให้เข้ากัน 20 นาที ก่อนนำไปตอกเม็ด หากมีปัญหาเรื่อง sticking อาจเพิ่ม stearic acid ในตำรับ

#### Rx 9 Chewable Ascorbic Acid Tablets

	mg/tab
Ascorbic acid (fine crystal)	27.6
Sodium ascorbate	81.6
Avicel PH 101	38.5
Sodium saccharin	1.25
DiPac	66.0
Stearic acid	5.6
Orange flavor	2.25
FD&C Yellow No.6 dye	1.10
Cab-O-Sil	1.10
	225.0

#### วิธีเตรียม

ผสมสารทุกตัวยกเว้น stearic acid เข้าด้วยกัน 20 นาที เติม stearic acid (ผงละเอียด) ลงผสม 5 นาที ก่อนนำไปตอกเม็ด

หมายเหตุ : ไม่ควรใส่ magnesium stearate ในตำรับ Vitamin C

**Rx 10 Acetaminophen Tablets USP**

	mg/tab
Acetaminophen, granular	325
Solka Floc-BW 100	120
Emcocel	108.3
Cab-O-Sil M-5	3.0
Explotab	14.4
Magnesium stearate	4.3

วิธีเตรียม : ผสมสาร 3 ตัวแรกเข้าด้วยกัน 10 นาที แล้วเติม Cab-O-Sil กับ explotab ลงผสม 10 นาที ก่อนเติม magnesium stearate ลงผสมอีก 5 นาที แล้วจึงนำไปตอก

**Rx 11 Furosemide Tablets USP**

	mg/tab
Furosemide	40
Avicel PH102	19.2
AcDiSol	2.4
Fast-Flo lactose	95.2
Cab-O-Sil	0.8
Stearic acid	1.6
Magnesium stearate	0.8

วิธีเตรียม: แร้งสาร 5 ตัวแรกผ่านตะแกรง 20-mesh แร้ง stearic acid และ magnesium stearate ผ่าน ตะแกรง 40-mesh ผสม furosemide กับ Fast-Flo lactose และ avicel เข้าด้วยกัน 3 นาที เติม AcDiSol และ Cab-O-Sil ผสมต่อ 3 นาที เติม stearic acid ผสมต่ออีก 3 นาที แล้วเติม magnesium stearate ผสม ต่ออีก 5 นาที นำส่วนผสมไปผ่านแร้ง 40-mesh แล้วนำกลับมาผสมต่ออีก 5 นาทีก่อนนำไปตอกเม็ด

## เอกสารอ้างอิง

1. Ansel HC, Allen LV, Popovich NG, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>th</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, pp. 196-217.
2. Bandelin FJ, Compressed tablets by wet granulation. In Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB (Eds.), Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets Vol. 1, 2<sup>nd</sup> Ed., Marcel Dekker, New York, 1989, pp. 131-193.
3. Shangraw RF, Compressed tablets by direct compression. In Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB (Eds.), Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets Vol. 1, 2<sup>nd</sup> Ed., Marcel Dekker, New York, 1989, pp. 195-246.
4. Banker GS, Anderson NR, Tablets. In Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL (Eds.), The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3<sup>rd</sup> Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, pp.293-345
5. Alderborn G, Tablets and compaction. In Aulton ME (Ed.), Pharmaceutics, 2<sup>nd</sup> Ed., Churchill Livingstone, , 2002, pp. 397-440.

