

บทที่ ๑  
บทนำ

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่ายาพวก solid และ semisolid dosage form เป็นที่นิยมใช้กันมาก โดยเฉพาะยาเม็ดนิยมใช้กันมากที่สุด ทั้งนี้ เนื่องจากความสะดวกในการใช้<sup>(1)</sup> คือ รับประทานง่าย มีปริมาณตัวยาคงที่ มีความคงตัวดี การบรรจุและการขนส่งทำให้สะดวก

การนำตัวยาสำคัญ (active ingredient) มาทำการผลิตยาเม็ดจะต้องทำให้ผงยามีลักษณะที่ถูกต้องเหมาะสม<sup>(1)</sup> คือ จะต้องมีการไหลที่ดี มีความสามารถยึดเกาะกันได้ (cohesiveness) และมีคุณสมบัติหลุดลื่น (antiadherence) เพื่อให้มีคุณสมบัติดังกล่าว การผลิตยาเม็ดคนละจากจะมีตัวยาสำคัญแล้ว จึงจำเป็นต้องมีสารประกอบในการผลิตเม็ดยา (excipients) ใส่ลงไปโดยกลางแบบฮอลโลไดเบิ้ล

ตัวพิมพ์เกาะ (binder) มีหน้าที่ทำให้ผงยาเกาะกันเป็นแกรนูล เพื่อให้การไหลของผงยาเป็นไปอย่างสม่ำเสมอ และเมื่อตัวพิมพ์เกาะโดยผงยาจะกลายเป็นเม็ดยาเมื่อมีการอัด (compression)

สารหล่อลื่น (lubricant) คือ สารที่ใส่ลงไปเพื่อทำให้การไหลของผงยาหรือแกรนูลมีการไหลดีขึ้น และป้องกันการเกาะตัวของผงยากับผนังของ punch และ die ของเครื่องอัด

สารช่วยการกระจายตัว (disintegrator) เป็นสารที่ทำให้ยาเม็ดแตกกระจายตัวออกจากกันหลังจากรับประทานไปแล้ว

สารที่ใช้แต่งสี (coloring agent) และสารแต่งรสแต่งกลิ่น (flavoring agent)

การทำผงยามักมีการลื่นไหลที่ดีคืออย่างหนึ่ง คือ การทำผงยาเกาะตัวกัน มีขนาดใหญ่ขึ้นโดยใช้ตัวยึดเกาะช่วย วิธีที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบัน ได้แก่ วิธี wet

granulation<sup>(1)</sup> เนื่องจากการทำโดยวิธีนี้จะได้แกรนูลที่มีคุณสมบัติครบถ้วนมากที่สุด เพื่อใช้ในการตอกเม็ดยา

การควบคุมคุณภาพยาเม็ดตามเภสัชตำรับ<sup>(2-3)</sup> ได้มีการกำหนดให้มีการทดสอบยาเม็ด คือ

รูปร่างและลักษณะภายนอก (shape and appearance)

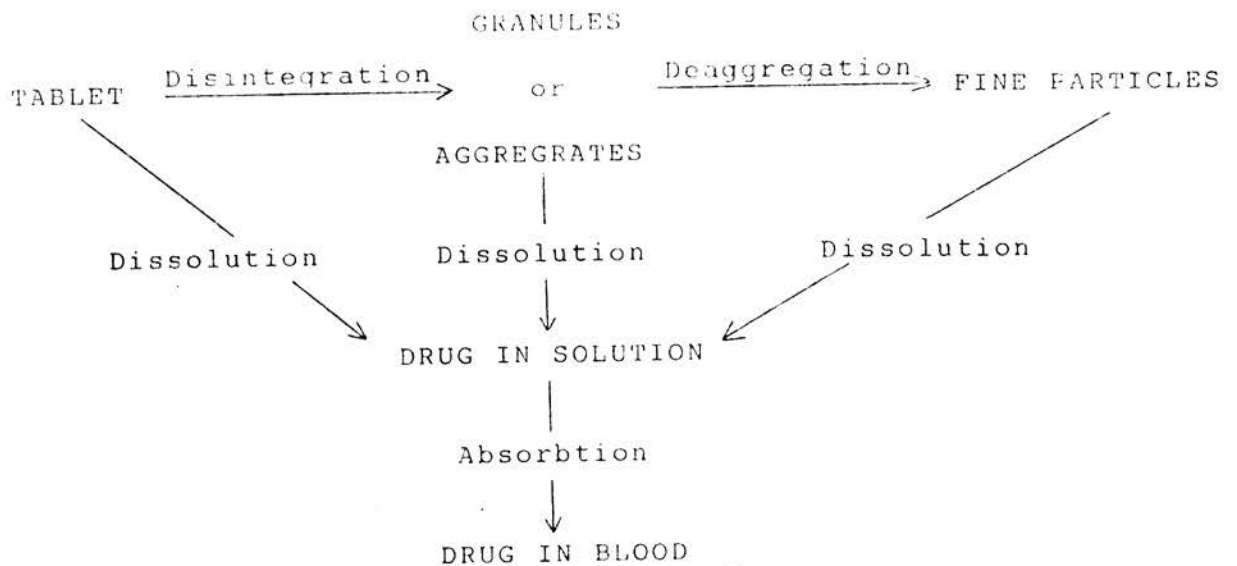
น้ำหนักของเม็ดยา (weight variation)

ปริมาณตัวยาสำคัญ (content of uniformity)

การกระจายตัวของเม็ดยา (disintegration)

การละลายตัวของตัวยาสำคัญ (dissolution) สำหรับบางตำรับที่กำหนดไว้

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า การทดสอบทางชีวอนุเคราะห์ (bio-availability) มีความสำคัญในการให้ผลทางการรักษาของยานั้น ๆ การทดสอบการละลายตัวของ solid dosage form สามารถบ่งบอกถึงคุณสมบัติทางชีวอนุเคราะห์ได้



รูปที่ 1 แสดงกระบวนการต่าง ๆ ของตัวยาสำคัญในการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต จากรูปที่ 1<sup>(4)</sup> จะเห็นได้ว่าตัวยาจะถูกดูดซึม (absorbtion) เข้าสู่กระแสโลหิตได้หลังจากมีการละลายตัวแล้ว การกระจายตัวเร็วไม่สามารถบอกได้ว่าจะมีการ

ดูดซึมเร็วด้วย โดยเฉพาะในตัวยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ยาก การละลายตัวจึงเป็นเครื่องบ่งชี้ของอัตราการดูดซึม (rate-determination step)

Rubinstien และ Prince<sup>(5)</sup> ศึกษาพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการกระจายตัวกับคุณสมบัติทางชีวเภสัชวิทยาของเม็ดยา furosemide ที่ได้จากการใช้สารช่วยการกระจายตัว Explotab, Polyplasdone XL, Amberlite IRP 88, maize starch BP และ Elcema P 100 และพบว่าการใช้ maize starch และ Elcema เป็นสารช่วยการกระจายตัวให้ผลทางชีวเภสัชวิทยาน้อยกว่าตัวอื่น ๆ

Jacob และ Plein<sup>(6)</sup> ได้ทำการทดลองหาเวลาในการละลายตัวของยาเม็ด phenobarbital โดยเก็บตัวอย่างจากยาที่ขายในท้องตลาด 24 ตำรับ พบว่า เวลาในการละลายตัวของ phenobarbital จากเม็ดยา 24 ตำรับ มีความแตกต่างกัน

Wagner et al<sup>(7)</sup> ได้ทดลองหาอัตราการละลายตัว (in vitro) และหาปริมาณตัวยาในเลือด (in vivo) ของยาเม็ด digitoxin ในท้องตลาดที่ผลิตโดยผู้ผลิตเดียวกันและต่างกัน พบว่า มีความแตกต่างกันระหว่างเม็ดยาจากผู้ผลิตต่างกัน ซึ่งอาจเป็นผลมาจากสารที่ใช้ประกอบในการผลิตไม่เหมือนกัน และยังพบความแตกต่างกันในยาของผู้ผลิตเดียวกันทั้งยาที่ผลิตใน lot เดียวกัน และต่าง lot กันด้วย

เหตุผลที่ทำให้มีการละลายตัวจากยาเม็ดแตกต่างกันเกิดขึ้นได้จากหลายปัจจัย<sup>(8)</sup> ได้แก่ ขนาดของผงยา ขนาดของแกรนูลและการกระจายตัวของแกรนูลผลจากการใช้สารประกอบในการผลิต เช่น สารเพิ่มปริมาณ (filler) สารยึดเกาะ สารช่วยการกระจายตัว สารลดความตึงผิว (surfactant) และสารหล่อลื่น เป็นต้น

ผลจากแรงที่ใช้ตอก (compression force)

ผลจากวิธีที่ใช้ในการเตรียม เช่น การทำแกรนูลชนิดเปียกและชนิดแห้ง

ผลจากการเก็บรักษาเม็ดยา (storage)

มีรายงานการศึกษาวิจัยว่าอัตราการละลายของตัวยาจากยาเม็ดมีผลมาจาก การตั้งสูตรตำรับ (formulation)

Jacob และ Plein<sup>(9)</sup> ได้ทำการวิจัยเปรียบเทียบผลการใช้ตัวยึดเกาะ gelatin กับตัวยึดเกาะตัวอื่นที่เป็นที่นิยมใช้ คือ acacia, ethylcellulose และ hydroxy ethylcellulose ในตำรับยาเม็ด phenobarbital พบว่า อัตราการละลายตัวของ phenobarbital ใน 0.1 N hydrochloric acid ที่ต่ำที่สุดในตำรับที่ใช้ gelatin เป็นตัวยึดเกาะ และการเปลี่ยนแปลงค่าความแข็งของเม็ดยาไม่มีผลต่ออัตราการละลายตัว ในตำรับที่ใช้ acacia เป็นตัวยึดเกาะ ได้อัตราการละลายตัวดี แต่ในตำรับที่ใช้ ethylcellulose และ hydroxy-ethylcellulose อัตราการละลายตัวไม่ดี

Sakr และ Elsabbage<sup>(10)</sup> ศึกษาการใช้ acacia และ sodium alginate เป็นตัวยึดเกาะเพื่อลดอัตราการละลายตัวของยาเม็ด nicotinic acid พบว่าการใช้ acacia เป็นตัวยึดเกาะ ไม่มีผลต่ออัตราการละลายตัวของ เม็ดยา nicotinic acid แต่การใช้ sodium alginate เป็นตัวยึดเกาะสามารถ ลดอัตราการละลายตัวของเม็ดยาได้ และเมื่อใส่ปริมาณ sodium alginate มากขึ้นจะลดอัตราการละลายตัวลงได้มากขึ้นด้วย

มีการทดลองหาอัตราการละลายตัวของยาเม็ด phenobarbital, phenacetin และ sulfadiazine<sup>(8)</sup> ซึ่งเป็นตัวยาที่มีคุณสมบัติ hydrophobic โดยใช้ gelatin, sodium carboxymethylcellulose และ carbowax 6000 เป็นตัวยึดเกาะพบว่า ตำรับที่ใช้ sodium carboxymethylcellulose มีอัตราการละลายตัวต่ำที่สุด และตำรับที่ใช้ gelatin มีอัตราการละลายตัวสูงที่สุด

Sovang และ Finholt<sup>(11)</sup> ทำการทดลองเปรียบเทียบอัตราการละลายตัวของตัวยา phenobarbital, prednisolone และ phenacetin ใน human gastric juice ระหว่างตัวยาเดี่ยว ๆ เทียบกับอัตราการละลายตัวของ แกรนูล และเม็ดยาที่เตรียมขึ้นโดยใช้ตัวยึดเกาะ gelatin, sodium carboxymethylcellulose และ polyethylene glycol 6000 พบว่า ตัวยาดังกล่าว

เมื่อทำเป็นแกรนูลและตอกเป็นเม็ดแล้วในตำรับที่ใช้ gelatin เป็นตัวยึดเกาะให้อัตราการละลายของตัวยาเร็วกว่าอัตราการละลายของตัวยาเดี่ยว ๆ

นอกจากนี้ยังพบว่า อัตราการละลายตัวของเม็ดยา phenobarbital จากตำรับที่ใช้ gelatin เป็นตัวยึดเกาะ มีค่าสูงกว่าตำรับที่ใช้ sodium carboxymethylcellulose และ polyethylene glycol 6000 เป็นตัวยึดเกาะ ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจาก gelatin ทำให้ hydrophobic surface ของ phenobarbital เปลี่ยนเป็น hydrophilic ส่วน sodium carboxymethylcellulose ที่ pH ของ gastric juice มีคุณสมบัติเป็น hydrophilic น้อยกว่า gelatin ส่วน polyethylene glycol 6000 จะ form complex ทำให้อัตราการละลายตัวของ phenobarbital จากเม็ดยาลดลง

Yen<sup>(12)</sup> ศึกษาการใช้ starch, Veequm และ alphacellulose เป็นสารช่วยการแตกกระจายตัวในตำรับยาเม็ด triamterine พบว่า ตำรับที่ใช้ starch เป็นสารช่วยการแตกกระจายตัวให้ค่าที่หน้าพอใจเพียงตำรับเดียว ส่วน Veequm จะคูด triamterine ไวทำให้ได้ผลน้อย

Mendel<sup>(13)</sup> ทดลองให้สารช่วยการแตกกระจายตัว corn starch, avicel และ alginic acid เทียบกับ carboxymethyl starch ในการผลิตกาเม็ดทั้งโดยวิธี wet และ dry granulation พบว่า carboxymethyl starch ใช้ช่วยในการแตกกระจายตัวของเม็ดยาได้ดีกว่า

Levy และ Gumtow<sup>(14)</sup> ทดลองใช้สารหล่อลื่น magnesium stearate ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น hydrophobic เทียบกับ sodium lauryl sulfate ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น hydrophilic ต่ออัตราการละลายตัวของยาเม็ด salicylic acid พบว่า magnesium stearate ทำให้อัตราการละลายตัวของยาเม็ด salicylic ลดลง ส่วน sodium lauryl sulfate ทำให้อัตราการละลายตัวเพิ่มขึ้น

Marlowe และ Shangraw<sup>(15)</sup> ได้ทดลองหาเวลาในการแตกกระจายตัวของเม็ดยาเนื่องจากการใช้สารหล่อลื่นที่ละลายน้ำได้ ซึ่งเป็นส่วนผสมของ DL-leucine, calcium benzoate และ polyethylene glycol 4000 เทียบกับการใช้สารหล่อลื่นที่ไม่ละลายน้ำ คือ magnesium stearate พบความแตกต่างของแบบการแตกกระจายตัวของเม็ดยาเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

Alan และ Parrot<sup>(16)</sup> ได้ศึกษาผลของการเก็บยาเม็ดที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ปี และที่อุณหภูมิ 50-80°C 14 วัน ต่อ การเปลี่ยนแปลง อัตราการละลายตัวของยาเม็ด hydrochlorothiazide พบว่า เม็ดยาที่ผลิตโดยใช้ acacia เป็นตัวยึดเกาะมีอัตราการละลายตัวลดลงทั้งที่อุณหภูมิห้อง และที่อุณหภูมิ 50-80°C เม็ดยาที่ผลิตโดยใช้ polyvinylpyrrolidone เป็นตัวยึดเกาะ มีการลดของอัตราการละลายตัวที่อุณหภูมิห้องเล็กน้อย แต่ที่อุณหภูมิ 50-80°C ไม่พบความเปลี่ยนแปลง เม็ดยาที่ผลิตโดยใช้ starch เป็นตัวยึดเกาะไม่มีการเปลี่ยนแปลงอัตราการละลายตัวทั้งที่อุณหภูมิห้องและที่อุณหภูมิ 50-80°C

#### วัตถุประสงค์ของการทดลอง

1. ศึกษาผลการใช้ gelatin, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, sodium carboxymethylcellulose และ starch เป็นตัวยึดเกาะในการผลิตยาเม็ด sulfathiazole เพื่อให้ได้เม็ดยาที่มีคุณสมบัติตามมาตรฐาน<sup>(2-3)</sup>

2. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณตัวยึดเกาะตามข้อ 1 กับปริมาณ external disintegrator (Nymcel<sup>R</sup>) ต่อ เวลาในการละลายตัวของยาเม็ด sulfathiazole

#### ความสำคัญหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัยนี้

1. ให้ได้สูตรยาที่สำคัญสำหรับทำยาเม็ด sulfathiazole ให้ได้มาตรฐานที่ดีที่สุด เพื่อเป็นตัวอย่างสำหรับยาจำพวกที่ละลายน้ำได้น้อย

2. เป็นแนวทางในการพัฒนาเกษตรภัณฑ์ในท้องถิ่นให้ได้คุณภาพสูง  
เทียบเท่าอารยประเทศ
3. เป็นแนวทางในการพัฒนาอุตสาหกรรมภายในประเทศไทย