

บทที่ 2 ความรู้เบื้องต้น

2.1 ยาเม็ดและส่วนประกอบของเม็ดยา

ยาเม็ดเป็นรูปแบบของยาเตรียมที่เป็นของแข็ง โดยทั่วไปเตรียมได้จากการตอกอัด (compression) แต่ก็อาจเตรียมได้จากวิธีแม่พิมพ์ (molding) ยาเม็ดที่เตรียมจากวิธีการตอกอัด จะประกอบด้วยตัวยาสำคัญและสารช่วยในการตอกเม็ดยา (excipients) ที่ทำหน้าที่ช่วยในการดำเนินการผลิตและปรับปรุงลักษณะสมบัติของเม็ดยาที่ผลิตขึ้น

ยาเม็ดเป็นรูปแบบของยาเตรียมที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวางที่สุด เพราะที่ใช้ได้ง่ายและสะดวก ค่าใช้จ่ายในการผลิตต่ำกว่ายาเตรียมรูปแบบอื่นที่ให้ทางปาก ให้ปริมาณการใช้ยา (dose) ที่แน่นอน เก็บไว้ได้นาน และตัวยามีความคงตัวดี

2.1.1 ลักษณะสมบัติของเม็ดยา

เม็ดยาที่ผลิตได้ต้องมีลักษณะสมบัติเป็นที่น่าพอใจ ลักษณะสมบัติเหล่านี้ ได้แก่

1. เม็ดยาต้องมีความแข็งแรงเพียงพอ สามารถต้านทานต่อการขูดขีด (abrasion) ได้ เพื่อที่จะทนทานต่อการจัดการในระหว่างกระบวนการผลิต การบรรจุ การขนส่ง และการใช้งาน ลักษณะสมบัตินี้สามารถวัดได้จากการทดสอบความแข็งของเม็ดยา (hardness test) และการทดสอบความกร่อนของเม็ดยา (friability test)

2. ตัวยาในเม็ดยาต้องสามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ง่าย (bioavailable) โดยสามารถวัดได้จากการทดสอบการแตกตัว (disintegration test) และการทดสอบการละลาย (dissolution test) ของเม็ดยา

3. เม็ดยาแต่ละเม็ดต้องมีน้ำหนักและปริมาณยาที่สม่ำเสมอ (uniform) โดยสามารถวัดได้จากการทดสอบความแปรปรวนของน้ำหนัก (weight variation test) และทดสอบความสม่ำเสมอของส่วนประกอบ (content uniformity test)

4. เม็ดยาต้องมีลักษณะภายนอกที่สวยงาม และมีสี รูปร่าง รวมทั้งเครื่องหมายที่เป็นลักษณะเฉพาะ เพื่อให้สามารถจำแนกผลิตภัณฑ์ได้ และต้องปราศจากข้อบกพร่อง เช่น รอยร้าว บิ่น แตก สีต่าง หรือมีการปนเปื้อนต่างๆ

5. ยาเม็ดต้องรักษาความเสถียร (stability) และประสิทธิภาพการรักษาไว้ได้ และต้องปราศจากความไม่เข้ากัน (incompatibility) ระหว่างส่วนประกอบของเม็ดยาต่างๆ

โดยปกติสารที่จะนำมาตอกอัดเป็นเม็ดยาได้ ต้องมีลักษณะสมบัติที่จำเป็น 2 ประการ คือ สมบัติการไหล (fluidity) และสมบัติการอัดตัว (compressibility)

1. สมบัติการไหล (Fluidity หรือ Flowability)

คือลักษณะสมบัติการไหลของสารที่นำมาตอกเม็ดยา ซึ่งมีความสำคัญต่อประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตเม็ดยา ถ้าอนุภาคหรือแกรนูลของสารที่นำมาตอกเม็ดยามีการไหลตัวดี จะประกันถึงประสิทธิภาพในการผสม (mixing) และความสม่ำเสมอของน้ำหนัก (weight uniformity) ของเม็ดยาที่ผลิตได้ ถ้าอนุภาคมีสมบัติการไหลไม่ดี อาจต้องมีการนำไปตอกอัดล่วงหน้า (precompression) หรือทำให้เป็นแกรนูลก่อนที่จะนำไปผลิตเป็นเม็ดยา ดังนั้นในการตั้งตำรับยา จำเป็นต้องศึกษาถึงลักษณะสมบัติการไหลของตัวยาและสารช่วยต่างๆที่ใช้เสียก่อน

สมบัติการไหล (Fluidity) จำเป็นสำหรับการป้อนสารจากฮอปเปอร์ลงสู่กรอบป้อน (feed frame) ในเครื่องตอกเม็ดยา เมื่ออนุภาคของแข็งเคลื่อนที่ภายใต้แรงโน้มถ่วงผ่านรูเปิดที่มีขนาดเล็ก จะเกิดแรงดันจากมวลที่อยู่ด้านบนและด้านข้าง ปรากฏการณ์เช่นนี้จะนำไปสู่การขัดขวางการไหลของสาร ซึ่งจะเป็นแบบใดแบบหนึ่งจาก 2 แบบ ขึ้นอยู่กับลักษณะของฮอปเปอร์

1) การเกิดสะพาน (Arching หรือ Bridging)

2) รุหนุ (Rat-holing)

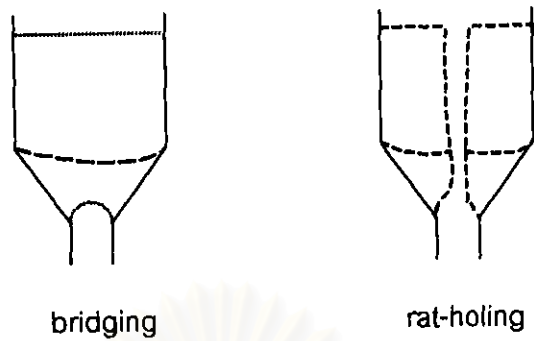


Figure 2.1 Flow obstruction of powder in hopper

ปกติเมื่อเกิดการไหลที่ไม่ดีขึ้นในฮอปเปอร์ สามารถควบคุมได้โดยการติดตั้งเครื่องช่วยสั่นสะเทือน (vibrator) ไว้ด้านข้าง แต่การสั่นสะเทือนเองก็อาจนำไปสู่ปัญหาอื่นอีก เนื่องจากแรงแผ่นของเม็ดยามักประกอบไปด้วยอนุภาคที่มีขนาดต่างกัน ดังนั้นการสั่นสะเทือนอาจนำไปสู่การแยกชั้น (segregation) ได้ โดยอนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่าจะแยกตัวออกจากอนุภาคที่มีขนาดเล็ก เป็นเหตุให้เกิดการแปรผันในน้ำหนักและปริมาณของตัวยาในเม็ดยาแต่ละเม็ด

นอกจากนั้นการไหลที่ไม่ดีของสารลงสู่เบ้าตอก (die) ทำให้การบรรจุสารลงเบ้าตอก ไม่สมบูรณ์ และไม่เท่ากันทุกครั้ง เป็นเหตุให้เม็ดยาที่ผลิตได้มีน้ำหนักที่แตกต่างกันออกไป นอกจากนี้ความแข็งรวมทั้งความหนาของเม็ดยาก็จะแตกต่างกันไปด้วย เนื่องจากปริมาตรของผงยาที่รับแรงอัดจะแตกต่างกันไป ดังนั้นสารที่จะนำมาใช้ในการตอกเม็ดยา ควรจะมีลักษณะทางกายภาพที่ให้สมบัติการไหลอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งก็คือ มีรูปร่างใกล้เคียงทรงกลมเพราะจะมีจุดและพื้นที่สัมผัสน้อยที่สุดระหว่างอนุภาคด้วยกันและระหว่างอนุภาคกับผนังของเครื่องตอกเม็ดยา แต่สารส่วนมากมักไม่มีรูปร่างทรงกลม ดังนั้นการนำผงละเอียดมาทำเป็นแกรนูล (granulation) ซึ่งจะมีขนาดโตขึ้นและรูปร่างกลมช่วยให้มีลักษณะสมบัติการไหลที่ดีขึ้น

2. สมบัติการอัดตัว (Compressibility)

คือลักษณะสมบัติอย่างหนึ่งของสารในการยึดเกาะกันได้เป็นเม็ดยา เมื่อใส่แรงดันแก่สาร การทำแกรนูลก็เป็นวิธีการอย่างหนึ่งที่ใช้สำหรับเปลี่ยนผงอนุภาคที่มีแรงยึดเกาะต่ำ ให้มารวมกันเป็นแกรนูลซึ่งจะสามารถยึดเกาะกันเป็นเม็ดยาได้

2.1.2 ส่วนประกอบของเม็ดยา (Tablet Components)

ยาเม็ดที่ผลิตขึ้นนอกจากประกอบด้วยตัวยาสำคัญแล้ว ยังประกอบด้วยสารช่วยในการตอกเม็ดยา (excipient หรือ additive) อื่นๆอีก ซึ่งทำหน้าที่ต่าง ๆ กัน เพื่อช่วยให้กระบวนการผลิตเม็ดยาเป็นไปได้อย่างดี

1. ตัวยาสำคัญ (Active Ingredient)

ตัวยาที่ให้ทางปากในรูปแบบของยาเม็ด แบ่งได้เป็น 2 พวก คือ ตัวยาที่ไม่ละลายน้ำ (insoluble drug) ซึ่งตั้งใจให้มีผลเฉพาะที่ในทางเดินอาหาร และ ตัวยาที่ละลายน้ำ (soluble drug) ซึ่งตั้งใจให้มีผลต่อทั้งระบบ หลังจากที่ตัวยาละลายในทางเดินอาหารและดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต

ดังนั้นการออกแบบเม็ดยาสำหรับตัวยาทั้ง 2 ชนิดนี้จะแตกต่างกันออกไป โดยตัวยาที่ไม่ละลายน้ำจะต้องออกแบบเม็ดยาให้สามารถกระจายตัวใหม่ (redisperse) ได้ทันที เพื่อให้ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็กและมีพื้นที่ผิวมาก เพราะการออกฤทธิ์ของยาประเภทนี้เป็นแบบเฉพาะที่ ส่วนในกรณีของตัวยาที่ละลายน้ำได้นั้น การออกแบบเม็ดยาที่มีการแตกตัว (disintegration) และการละลายตัว (dissolution) อย่างรวดเร็วอาจไม่จำเป็นก็ได้ ขึ้นอยู่กับว่าต้องการให้ตัวยานั้นดูดซึมในทางเดินอาหารชั้นบนหรือตลอดลำไส้

2. ส่วนผสมที่ไม่ออกฤทธิ์ (Nonactive Ingredient)

ส่วนมากแล้วเม็ดยาเกือบทั้งหมดจะประกอบด้วย ส่วนผสมที่ไม่ออกฤทธิ์ (nonactive ingredient) หรือ สารช่วยในการตอกเม็ดยา (excipient) เพื่อให้ได้การปลดปล่อยตัวยาที่น่าพอใจ มีลักษณะสมบัติต่างๆ เป็นที่ยอมรับ และเพื่อให้การผลิตเม็ดยาเป็นไปโดยง่าย

สารช่วยในการตอกเม็ดยาสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ตามหน้าที่ ดังนี้

1. ประเภทที่มีผลต่อลักษณะการตอกอัด (compressional characteristic) ของเม็ดยา ได้แก่

- สารเพิ่มปริมาณ (diluent หรือ filler)
- สารช่วยยึดเกาะ (binder)
- สารหล่อลื่น (lubricant) , สารกันติด (antiadherent) และสารช่วยไหล (glidant)

2. ประเภทที่มีผลต่อชีวเภสัชศาสตร์ (biopharmaceutic), ความเสถียรทางเคมีและกายภาพ หรือลักษณะภายนอกของยาเม็ด ได้แก่

- สารช่วยแตกตัว (disintegrant)
- สี (colorant)
- สารแต่งกลิ่น (flavor) และ สารเพิ่มความหวาน (sweetener)
- ส่วนประกอบอื่นๆ เช่น บัฟเฟอร์ และ สารดูดกลืน (absorbent)

สารเพิ่มปริมาณ (diluent หรือ filler)

เนื่องจากตัวยาต่างๆที่ใช้มักมีปริมาณการใช้ (dose) น้อย จึงต้องมีการเติมสารเพิ่มปริมาณลงไปในตัวรับ เพื่อเพิ่มปริมาณในตัวรับให้มีมากพอที่จะตอกเป็นเม็ดยาที่มีขนาดที่เหมาะสมได้ โดยทั่วไปมักจะออกแบบยาเม็ดให้มีขนาดเล็กที่สุดเท่าที่สามารถจะตอกอัดได้ ดังนั้นถ้าตัวยามีขนาดการใช้ต่ำ ก็จำเป็นต้องใช้สารเพิ่มปริมาณในจำนวนสูง แต่ถ้าตัวยามีขนาดการใช้สูงจะต้องการสารเพิ่มปริมาณในจำนวนน้อยหรืออาจไม่ต้องการเลยก็ได้ อนึ่งการที่จะเติมสารช่วยในการตอกเม็ดยาชนิดอื่นลงไปอีก มักเติมลงไปน้อยที่สุดเพื่อหลีกเลี่ยงการได้ยาเม็ดที่มีขนาดใหญ่เกินไป สารเพิ่มปริมาณที่นิยมใช้ได้แก่ แลคโทส, แป้ง, Starx 1500 (modified starch) และอื่นๆ

สารยึดเกาะ (binder)

เป็นสารที่เติมในตัวรับเม็ดยาเพื่อทำให้เกิดการเกาะกันของสารที่เป็นผงให้ได้เป็นแกรนูล และเมื่อนำไปตอกเม็ด สารยึดเกาะจะช่วยทำให้แกรนูลเกาะติดกันได้เป็นเม็ดยา ในการเลือกสารยึดเกาะ มีข้อที่ควรคำนึงถึง คือ

- การเข้ากันได้ระหว่างสารยึดเกาะที่ใช้ กับส่วนประกอบอื่นๆ
- สารยึดเกาะที่ใช้ต้องให้แรงยึดเกาะที่เพียงพอต่อผงสาร เพื่อให้สามารถดำเนินการตามขั้นตอนการผลิตได้ แต่ขณะเดียวกันก็ต้องให้เม็ดยาที่ผลิตขึ้นแตกตัวได้ และยอมให้ตัวยาละลายได้หลังกลืนลงไป

ปริมาณสารยึดเกาะที่ใช้จะมีผลต่อลักษณะของเม็ดยาที่ได้ ถ้าใช้สารยึดเกาะในปริมาณมากเกินไป หรือใช้สารที่มีลักษณะสมบัติการยึดเกาะสูงเกินไป ยาเม็ดที่ผลิตขึ้นมาจะมีความแข็งมากเกินไป ทำให้แตกตัวยาก นอกจากนั้นแกรนูลที่ได้จะแข็งและต้องใช้แรงอัดมากในการที่จะตอกอัดให้ได้เป็นเม็ดยา เป็นสาเหตุให้แทงตอก (punch) และเบ้าตอก (die) สึกหรือเร็ว สารยึดเกาะสามารถเติมได้ทั้งในลักษณะที่เป็นผงแห้งหรืออาจเติมในลักษณะเป็นสารละลายก็ได้ สารยึดเกาะที่ที่นิยมใช้มีหลายชนิด เช่น เจลาติน, แป้งเปียก (starch paste), polyvinylpyrrolidone (PVP) และอื่นๆ

สารช่วยแตกตัว (disintegrant)

เป็นสารที่เติมลงไปในเม็ดยาเพื่อช่วยให้เกิดการแตกตัวเมื่อโดนกับน้ำ โดยทั่วไปสารช่วยแตกตัวต้องมีสมบัติในการต่อต้านประสิทธิภาพของสารยึดเกาะและต่อต้านแรงยึดเหนี่ยวทางกายภาพที่เกิดขึ้นภายใต้แรงอัด สารช่วยแตกตัวที่ดีควรทำให้เม็ดยาไม่เพียงแตกออกเป็นแกรนูลเท่านั้น แต่ควรทำให้เม็ดยาแตกออกเป็นอนุภาคของผงสารได้ด้วย การใช้สารยึดเกาะที่มีประสิทธิภาพดีทำให้จำเป็นต้องใช้สารช่วยแตกตัวที่มีประสิทธิภาพดีเช่นกัน มิฉะนั้นเม็ดยาจะไม่สามารถปลดปล่อยตัวยาลงออกมาภายในเวลาที่ต้องการได้

สารช่วยแตกตัวประกอบด้วยกลุ่มของสารที่เมื่อสัมผัสกับน้ำ อาจเกิดการพองตัว (swell), เกิดไฮเดรต (hydrate), เกิดการเปลี่ยนแปลงปริมาตรหรือตำแหน่ง หรือเกิดปฏิกิริยาเคมีซึ่งก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่นำไปสู่การแตกตัวของเม็ดยา ทั้งนี้การแตกตัวของเม็ดยาจะขึ้นอยู่กับสิ่งต่อไปนี้คือ

- ลักษณะสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของสารที่ใช้ในตำรับ
- ความแข็ง (hardness) ของเม็ดยา ถ้าเม็ดยาที่มีความแข็งมากขึ้น เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาจะนานขึ้น

- พื้นที่ผิวหน้าของเม็ดยา เม็ดยาที่มีพื้นที่ผิวนำน้อยการแตกตัวจะช้า สารช่วยแตกตัวที่ใช้กันทั่วไป ได้แก่ แป้ง, Avicel, Alginate และอื่นๆ

สารหล่อลื่น (lubricant)

หน้าที่หลักของสารหล่อลื่น คือ ลดความเสียดทาน (friction) ที่เกิดขึ้นที่ผิวน้ำของเม็ดยากับผนังของเบ้าตอก ในระหว่างการตอกอัดและระหว่างส่งยาเม็ดขึ้นจากเบ้าตอก (ejection) เพื่อป้องกันไม่ให้เบ้าตอกและแท่งตอกสึกหรอเร็วเกินไป การเลือกใช้สารหล่อลื่นควรเลือกอย่างระมัดระวัง เพื่อให้ประสิทธิภาพในการตอกอัดสูงสุดและสอดคล้องกับข้อกำหนดของเม็ดยาที่ต้องการผลิต เนื่องจากไม่มีสารหล่อลื่นชนิดใดที่สามารถใช้ได้กับยาทุกตำรับทุกกรณี เมื่อผสมสารหล่อลื่นลงไป อนุภาคของสารจะไปก่อตัวเคลือบรอบๆอนุภาคหรือแกรนูลซึ่งเป็นการช่วยหล่อลื่น

โดยทั่วไปเมื่อปริมาณของสารหล่อลื่นที่ใช้เพิ่มขึ้น เม็ดยาจะมีเวลาการแตกตัวเพิ่มขึ้นและมีอัตราการละลายช้าลง เพราะความสามารถของน้ำที่จะแทรกซึมเข้าสู่เม็ดยามีน้อยลง ชนิดของสารหล่อลื่นที่ใช้, พื้นที่ผิว, เวลา และวิธีการเติมรวมทั้งเวลาในการผสม (mixing time) ล้วนแต่มีอิทธิพลต่อประสิทธิภาพของสารหล่อลื่นและต่อคุณลักษณะของการแตกตัวและการละลายตัวของเม็ดยาที่ผลิตขึ้น โดยปกติเวลาที่ใช้ในการผสมสารหล่อลื่นเข้ากับส่วนผสมอื่นมักอยู่ในช่วง 2-5 นาที การผสมที่นานเกินไปอาจนำไปสู่การเพิ่มเวลาการแตกตัวและลดอัตราการละลายตัวของเม็ดยา นอกจากนี้ยังทำให้เม็ดยาที่ผลิตได้อ่อนลง สารหล่อลื่นที่ใช้กันทั่วไป ได้แก่ แมกนีเซียมสเตียเรต, ซิงค์สเตียเรต, กรดสเตียริก และอื่นๆ

สารกันติด (antiadherent)

องค์ประกอบบางชนิดของตำรับยาอาจยึดเกาะแน่นกับโลหะของแท่งตอกและเบ้าตอกอย่างแข็งแรง สารพวกนี้จะติดกับบริเวณหัวของแท่งตอก ทำให้เม็ดยาที่ตอกได้มีผิวขรุขระ เรียกว่าเกิดพิกกิง (picking) การเติมสารกันติดเข้าไปก็เพื่อช่วยแก้ปัญหาเหล่านี้

สารช่วยไหล (glidant)

หน้าที่สำคัญของสารช่วยไหลคือ ทำให้ผงผสม (powder blend) หรือแกรนูลมีสมบัติการไหล (fluidity) ที่ดีขึ้นในระหว่างการผสม, การเคลื่อนย้าย และการไหลของผงผสมจากฮอปเปอร์ลงสู่กรอบบ้วน และลงสู่ช่องของเบ้าตอก และยังช่วยลดแนวโน้มของการเกิดการแยกชั้น (segregation) ของแกรนูลเนื่องมาจากการสั่นสะเทือนที่มากเกินไป นอกจากนี้การที่จะผลิตเม็ดยาที่มีน้ำหนักสม่ำเสมอทุกเม็ดยังขึ้นอยู่กับ การที่ผงผสมไหลลงสู่ช่องของเบ้าตอกได้สม่ำเสมอ ดังนั้นสำหรับผงผสมที่มีการไหลที่ไม่ดี ถ้าขาดสารช่วยไหลแล้วยาเม็ดที่ผลิตได้จะมีน้ำหนักไม่สม่ำเสมอ สารช่วยไหลที่นิยมใช้กันมาก คือ แป้ง, ทัลค์ (talc) และ aerosil

ปกติแล้ว สารหล่อลื่นชนิดหนึ่งๆ จะมีลักษณะสมบัติไม่ครบทั้ง 3 ประการในสารเดียว (lubricant, antiadherent และ glidant) ดังนั้นจึงมักใช้สารหล่อลื่นตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป เพื่อให้ได้ลักษณะสมบัติเหล่านี้ครบถ้วน โดยในตำรับเม็ดยาทั่วไปจะนิยมใช้ แมกนีเซียมสเตียเรต (magnesium stearate) 1% ผสมกับ ทัลค์ (talc) 3% ของน้ำหนักเม็ดยา จะทำให้การตอกเม็ดยาเป็นไปได้อย่างดี

สี (colorant)

โดยปกติแล้วจุดประสงค์ในการเติมสีแก่เม็ดยา คือ

- สำหรับการจำแนกผลิตภัณฑ์ที่คล้ายคลึงกันในสายการผลิต
- ช่วยลดความเป็นไปได้ที่จะเกิดการปะปนกันในระหว่างการผลิต
- ทำให้เม็ดยามีความสวยงามหรือมีคุณค่าทางการตลาด

โดยทั่วไปแล้วจะจำกัดปริมาณสีที่เติม ไม่เกิน 0.05% ของตำรับ

สารแต่งกลิ่น (flavor)

มักอยู่ในรูปของน้ำมัน โดยเวลาใช้จะเจือจางด้วยแอลกอฮอล์ แล้วพ่นไปบนแกรนูลที่แห้ง ในขณะที่กำลังอยู่ในถังผสม หรืออาจดูดซับน้ำมันไว้ล่วงหน้าบนสารช่วยในการตอกเม็ดยา (excipient) หนึ่งของตำรับ แล้วเติมลงไปในระหว่างกระบวนการหล่อลื่น (lubrication process) โดยทั่วไปปริมาณสูงสุดของน้ำมันที่เติมลงไปจะไม่เกิน 0.75%

สารเพิ่มความหวาน (sweetener)

ส่วนใหญ่มักเติมลงในเม็ดยาที่ต้องเคี้ยวก่อนกลืน สารที่ใช้กันทั่วไป ได้แก่ แมนนิทอล, แลคโทส, ซูโครส และ เดกโทรส

สารดูดซับ (adsorbent)

เป็นสารที่สามารถดูดซับสารละลายไว้ได้ดี โดยที่ยังดำรงตัวเป็นของแข็งอยู่ เป็นสารที่ใช้ช่วยดูดความชื้น ลดความเปียกในตำรับ ทำให้ตอกเป็นเม็ดได้ง่าย

2.2 การประเมินสมบัติการไหลของวัสดุผง

ในการออกแบบอุปกรณ์จำพวกเครื่องป้อน (feeder), ฮอปเปอร์ หรือ ถังบรรจุ (bin) ที่ใช้ในโรงงาน มักประสบปัญหาเกี่ยวกับการจัดการวัสดุแห้ง ดังนั้นจึงมีการตั้งค่ามาตรฐานต่างๆ เพื่อป้องกันถึงลักษณะของการไหล (flow characteristics) ซึ่งค่าดัชนีนี้จะขึ้นอยู่กับชนิดของวัสดุ ทำให้สามารถจำแนกและแก้ปัญหาการจัดการวัสดุแห้งได้ โดยสามารถแบ่งชนิดการไหลของของแข็งออกเป็น 2 ประเภท ดังนี้

1. การไหลอย่างอิสระ (Free Flow) : เป็นการไหลที่ค่อนข้างคงที่ สม่ำเสมอ สามารถควบคุมได้โดยง่าย อนุภาคที่มีลักษณะการไหลแบบนี้ ได้แก่ อนุภาคที่มีขนาดค่อนข้างใหญ่ มีแอกติวิตีของผิว (surface activity) ต่ำ รูปร่างไม่ใช่ทรงกลมและการกระจายขนาดไม่สม่ำเสมอ มีความแข็งแรงสูง ไม่มีผลต่อไฟฟ้าสถิต ไม่เกิดการจับตัวเนื่องจากความชื้นในอากาศ และมีความหนาแน่นสูง

2. การไหลแบบบ่าทะเล็ก (Floodable Flow) : เป็นการไหลที่ไม่นิ่ง ไม่สม่ำเสมอ ค่อนข้างคล้ายกับของเหลวเมื่อเริ่มไหล มีการฟุ้งกระจายและควบคุมการไหลให้สม่ำเสมอได้ยาก อนุภาคที่มีลักษณะการไหลแบบนี้ ได้แก่ อนุภาคที่มีพื้นที่ผิวค่อนข้างมาก (แต่ต้องมีแรงยึดเหนี่ยวระหว่างอนุภาคค่อนข้างน้อย) มีสมบัติดูดซับอากาศได้ดี ลักษณะเป็นทรงกลมและมีการกระจายขนาดแบบเท่ากัน ไม่เกาะรวมกันเป็นก้อนขนาดใหญ่ ไม่เกิดการจับตัวเนื่องจากความชื้นในอากาศ และมีรูพรุนภายในอนุภาคค่อนข้างมาก

Carr's flowability index

R. L. Carr Jr. (1965) ได้พัฒนาระบบในการประเมินสมบัติการไหลของวัสดุผง โดยการวัดลักษณะสมบัติต่างๆของผงมาตรฐานหลายชนิด แล้วนำมาประเมินเป็นค่าดัชนี ดังนี้

1. การประเมินค่าดัชนีการไหล (flowability index) : จะประเมินจากสมบัติ 4 อย่างของวัสดุ ได้แก่ ค่ามุมขณะสงบ (angle of repose), มุมบนพายตัก (angle of spatula), ความอัดตัว (compressibility) และ ค่าความเกาะกัน (cohesiveness) หรือ ความสม่ำเสมอ (uniformity)

1.1) มุมขณะสงบ (Angle of Repose) : เป็นมุมที่ผิวด้านข้างของกองอนุภาคของแข็งที่ก่อตัวบนจานรองรับ ทำกับแนวระดับ หลังจากปล่อยอนุภาคให้ตกจากตะแกรงสั่น (vibrating screen) ผ่านกรวยแก้วแล้วตกอย่างอิสระลงบนจานรองรับ อนุภาคที่มีค่านี้อย่างต่ำ จะแสดงถึงความสามารถในการไหลที่สูงขึ้น (คล้ายของเหลวมากขึ้น) และแสดงถึงความสามารถในการฟุ้งที่สูงขึ้นด้วย



Figure 2.2 Measurement of angle of repose

1.2) มุมบนพายตัก (Angle of Spatula) : เป็นมุมระหว่างผิวด้านข้างของกองอนุภาคกับแนวระดับ โดยในการวัด จะสอดพายโลหะ (spatula) ขนาด 5 x 7/8 นิ้ว เข้าไปได้กึ่งวัสดุแล้วยกขึ้นมาตรงๆในแนวตั้งอย่างนิ่มนวล แล้วทำการวัดมุมระหว่างแนวระดับกับผิวด้านข้างของกองอนุภาคที่อยู่บนพายโลหะ จากนั้นเคาะพายโลหะเบาๆแล้วทำการวัดมุมอีกครั้งหนึ่ง ค่าเฉลี่ยของมุมที่วัดได้ทั้ง 2 ครั้ง คือ ค่ามุมบนพายตัก (angle of spatula) วัสดุโดยทั่วไปจะมีค่ามุมบนพายตักสูงกว่าค่ามุมขณะสงบ ยกเว้นวัสดุที่มีสมบัติการไหลอย่างอิสระสูงๆ วัสดุที่มีค่ามุมบนพายตักสูง จะมีสมบัติการไหลที่ต่ำ สำหรับวัสดุที่มีลักษณะการไหลอย่างอิสระ ค่ามุมบนพายตักจะมีค่าไม่เกิน 40°

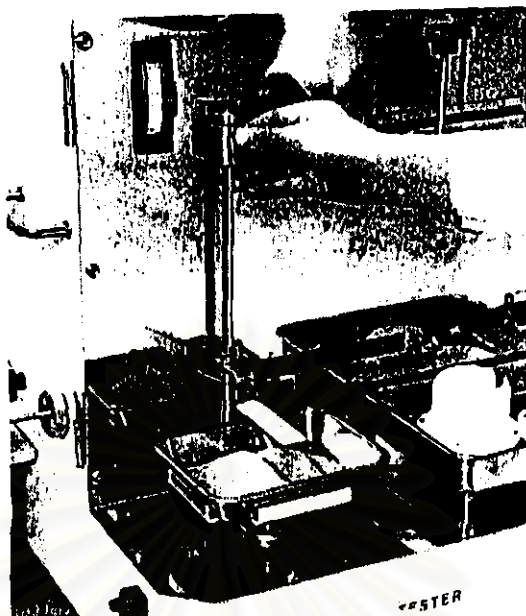


Figure 2.3 Measurement of angle of spatula

1.3) ความอัดตัว (Compressibility) : สามารถคำนวณได้จาก

$$\% \text{ compressibility} = 100 \times (P - A) / A$$

โดยที่

A = Aerated Bulk Density (ความหนาแน่นปรากฏขณะหลวม) เป็นความหนาแน่นที่ได้จากน้ำหนักของอนุภาคที่ถูกปล่อย ให้ตกลงมาอย่างอิสระภายในด้วยบรรจุที่มีขนาดตามที่กำหนด (g/cm^3)

P = Packed Bulk Density (ความหนาแน่นปรากฏขณะอัด) เป็นความหนาแน่นของอนุภาคที่ได้จากการกระแทกด้วยบรรจุที่มีอนุภาคอยู่ภายในด้วยจำนวนครั้งที่คงที่ และความสูงตามที่กำหนด (g/cm^3)

ค่าความอัดตัวที่มากขึ้น บอกถึงความสามารถในการไหลที่ลดลง

1.4) ความเกาะกัน (Cohesiveness) และ ความสม่ำเสมอ (Uniformity) : ปกติแล้ว จะเลือกใช้เพียงค่าเดียวในการคำนวณหาค่าดัชนีการไหล โดยค่าความเกาะกัน (cohesiveness) จะใช้กับอนุภาคที่มีขนาดเล็ก ส่วนค่าความสม่ำเสมอ (uniformity) มักใช้กับอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ หรือ แกรนูล

- ความเกาะกัน (Cohesiveness) เป็นสิ่งบอกรวมยึดเหนี่ยวระหว่างอนุภาคที่กระทำต่อกันในเชิงกายภาพที่บริเวณผิวของอนุภาค ในการทดลองสามารถหาค่านี้ได้จากอนุภาคที่ค้างอยู่บนตะแกรงที่มีช่องเปิดขนาดต่างๆ หลังผ่านการให้ความสั่นสะเทือนด้วยแอมพลิจูดที่กำหนดในช่วงระยะเวลาคงที่หนึ่งๆ ซึ่งเป็นการหาปริมาณของพลังงานที่จำเป็นในการแยกกลุ่มอนุภาคออกจากกัน วัสดุที่มีค่านี้สูง จะมีสมบัติการไหลที่ต่ำ

- ความสม่ำเสมอ (Uniformity) สามารถหาได้จาก

$$\text{ความสม่ำเสมอ} = \frac{\text{ขนาดของอนุภาคที่ 60\% ของมวลอนุภาคที่ลอดผ่านตะแกรงได้}}{\text{ขนาดของอนุภาคที่ 10\% ของมวลอนุภาคที่ลอดผ่านตะแกรงได้}}$$

วัสดุที่มีค่านี้สูง จะมีสมบัติการไหลที่ต่ำ

การหาค่าดัชนีการไหล สามารถประเมินได้จากปัจจัยต่างๆข้างต้นที่วัดได้ โดยนำมาเทียบเป็นค่าดัชนีจากตาราง แล้วนำเอาค่าดัชนีเหล่านี้มารวมกัน (ดูตารางที่ 2.1)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Table 2.1 Evaluation of Flowability Index

Flowability and Performance	Angle of Repose		Compressibility		Angle of Spatula		Uniformity Coeff.		Cohesion	
	Deg	Points	%	Points	Deg	Points	Units	Points	%	Points
Excellent; 90-100 pts.	25	25	5	25	25	25	1	25		
Aid not needed	26 - 29	24	6 - 9	23	26 - 30	24	2 - 4	23		
Will not arch	30	22.5	10	22.5	31	22.5	5	22.5		
Good, 80-89 pts.	31	22	11	22	32	22	6	22		
Aid not needed	32 - 34	21	12 - 14	21	33 - 37	21	7	21		
Will not arch	35	20	15	20	38	20	8	20		
Fair, 70-79 pts.	36	19.5	16	19.5	39	19.5	9	19		
Aid not needed (but vibrate if necessary)	37 - 39	18	17 - 19	18	40 - 44	18	10 - 11	18		
	40	17.5	20	17.5	45	17.5	12	17.5		
Possible, 60-69 pts.	41	17	21	17	46	17	13	17		
Borderline material	42 - 44	16	22 - 24	16	47 - 59	16	15 - 16	16		
May hang up	45	15	25	15	60	15	17	15	< 6	15
Poor, 40-59 pts.	46	14.5	26	14.5	61	14.5	18	14.5	6 - 9	14.5
Must agitate	47 - 54	12	27 - 30	12	62 - 74	12	19 - 21	12	10 - 29	12
Vibrate	55	10	31	10	75	10	22	10	30	10
Very poor, 20-39 pts.	56	9.5	32	9.5	76	9.5	23	9.5	31	9.5
Agitate more	57 - 64	7	33 - 36	7	77 - 89	7	24 - 26	7	32 - 54	7
positively	65	5	37	5	90	5	27	5	55	5
Very, very poor, 0-19 pts.	66	4.5	38	4.5	91	4.5	28	4.5	56	4.5
Special agit., hopper	67- 89	2	39 - 45	2	92 - 99	2	29 - 35	2	51 - 79	2
or eng' g.	90	0	> 45	0	> 99	0	> 36	0	> 79	0

2) การประเมินค่าดัชนีการไหลทะลัก (floodability index) : ค่านี้บอกถึงแนวโน้มการไหลทะลักที่คล้ายกับของไหล และยังบ่งบอกถึงความสามารถในการฟลูอิดไซในอากาศ โดยสามารถประเมินค่านี้ได้จากลักษณะสมบัติดังต่อไปนี้ คือ ค่าดัชนีการไหล (flowability index), มุมหลังตก (angle of fall), มุมผลต่าง (angle of difference) และค่าการแผ่กระจาย (dispersibility)

2.1) ค่าดัชนีการไหล (Flowability index) : หาได้จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้น โดยถ้าอนุภาคมีค่าดัชนีการไหลมาก จะทำให้มีค่าดัชนีการไหลทะลักสูงขึ้นไปด้วย

2.2) มุมหลังตก (Angle of Fall) : เป็นมุมของผิวด้านข้างของกองอนุภาคของแข็งที่ก่อตัวได้บนจานรองรับ หลังจากได้รับแรงสั่นสะเทือนตามขนาดแรงที่กำหนด อนุภาคที่มีค่านี้นี้ต่ำ จะมีค่าดัชนีการไหลทะลักสูง

2.3) มุมผลต่าง (Angle of Difference) : เป็นผลต่างระหว่างค่ามุมขณะสงบ (angle of repose) กับ ค่ามุมหลังตก (angle of fall) อนุภาคที่มีค่านี้นี้สูง จะมีค่าดัชนีการไหลทะลักสูง

2.4) ค่าการแผ่กระจาย (Dispersibility) : เป็นการวัดค่าความสามารถของวัสดุที่จะทำการฟลูอิด์ หรือมีสมบัติการไหลแบบน้ำทะเล (floodable flow) โดยสามารถหาได้จากการปล่อยอนุภาคที่มีมวลคงที่จำนวนหนึ่ง จากความสูงที่กำหนดลงบนแผ่นกระจนาฬิกา (watch glass) ผ่านกระบอกแก้ว ดังรูปที่ 2.4

การประเมินค่าดัชนีการไหลทะเล สามารถหาได้จากตารางเช่นเดียวกัน (ดูตารางที่ 2.2)

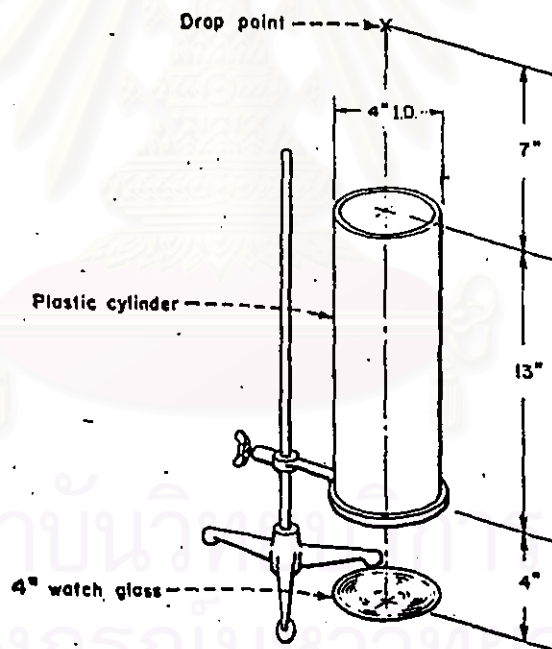


Figure 2.4 Device for measuring dispersibility

Table 2.2 Evaluation of Floodability Index

Floodability and Performance	Flowability		Angle of Fall		Angle of Difference		Dispersibility	
	Pts. (table 2.1)	Points	Deg	Points	Deg	Points	%	Points
Very floodable, 80-100 pts.	60 +	25	10	25	30 +	25	50 +	25
Positively rotary seal	59 - 56	24	11 - 19	24	29 - 28	24	49 - 44	24
will be necessary	55	22.5	20	22.5	27	22.5	43	22.5
	54	22	21	22	26	22	42	22
	53 - 50	21	22 - 24	21	25	21	41 - 36	21
	49	20	25	20	24	20	35	20
Floodable, 60-79 pts.	48	19.5	26	19.5	23	19.5	34	19.5
Rotary seal will	47 - 45	18	27 - 29	18	22 - 20	18	33 - 29	18
be necessary	44	17.5	30	17.5	19	17.5	28	17.5
	43	17	31	17	18	17	27	17
	44 - 40	16	32 - 39	16	17 - 16	16	29 - 21	16
	39	15	40	15	15	15	20	15
Inclined to flood,	38	14.5	41	14.5	14	14.5	19	14.5
40-59 pts. Rotary seal	37 - 34	12	42 - 49	12	13 - 11	12	18 - 11	12
is desirable	33	10	50	10	10	10	10	10
Could flood, 25-39 pts.	32	9.5	51	9.5	9	9.5	9	9.5
Rotary seal probably needed	31 - 29	8	52 - 56	8	8	8	8	8
depending on dropping veloc.	28	6.25	57	6.25	7	6.25	7	6.25
Won't flood, 0-24 pts.	27	6	58	6	6	6	6	6
Rotary seal will	26 - 23	3	59 - 64	3	5 - 1	3	5 - 1	3
not be needed	< 23	0	> 64	0	0	0	0	0

ในรูปที่ 2.5 เป็นรูปของเครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผง (Powder Characteristic Tester) ซึ่งใช้หาค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะเล็กของอนุภาค ซึ่งสร้างและพัฒนาขึ้นมาตามวิธีการประเมินการไหลตัวของคาร์รี โดยสามารถวัดและคำนวณค่าต่างๆที่ใช้ในการประเมินการไหลตัว ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

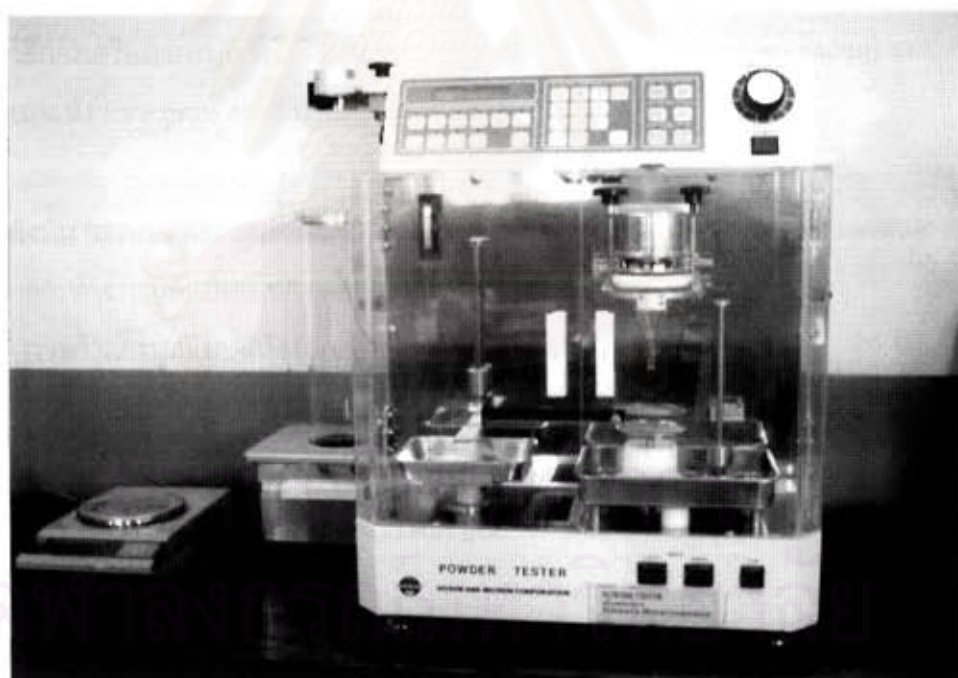


Figure 2.5 Powder characteristic tester

2.3 การตอกเม็ดยา (Tableting)

ในการผลิตเม็ดยา ต้องเตรียมตำรับของเม็ดยาให้อยู่ในลักษณะที่เหมาะสมต่อการที่จะนำไปทำการตอกอัดในเครื่องตอกเม็ดยา ถ้าตำรับที่ใช้มีการออกแบบให้มีความเป็นของไหล (fluidity) และความอัดตัว (compressibility) ที่เหมาะสมอยู่แล้ว สามารถนำส่วนผสมในตำรับมาผสมกันแล้วนำไปตอกอัดเป็นเม็ดยาได้เลย ซึ่งการผลิตเม็ดยาแบบนี้เรียกว่า การตอกเม็ดยาโดยตรง (direct compression tableting)

แต่ถ้าตำรับมีส่วนประกอบที่มีความเป็นของไหลและความอัดตัวที่ไม่เหมาะสม จะไม่สามารถนำไปทำการตอกเม็ดยาโดยตรงได้ แต่จะต้องนำส่วนผสมไปปรับปรุงใหม่ให้มีทั้งความเป็นของไหลและความอัดตัวที่เหมาะสมกับการตอกเป็นเม็ดยา ซึ่งกระบวนการนี้หมายถึงการเตรียมแกรนูล คุณสมบัติของแกรนูลที่เหมาะสม คือ ต้องมีการไหลตัวที่ดีเพื่อที่จะบรรจุลงเข้าตอกได้อย่างสม่ำเสมอ ให้ปริมาตรการบรรจุที่ถูกต้อง และต้องมีความอัดตัวที่จะสามารถก่อเป็นเนื้อแน่นได้ วิธีการเตรียมแกรนูล มี 2 วิธี คือ การทำแกรนูลแบบเปียก (wet granulation) และ การทำแกรนูลแบบแห้ง (dry granulation)

ดังนั้น กรรมวิธีในการผลิตเม็ดยาจึงสามารถแบ่งได้เป็น 3 วิธี คือ

- การทำแกรนูลแบบเปียก (wet granulation)
- การทำแกรนูลแบบแห้ง (dry granulation)
- การตอกเม็ดโดยตรง (direct-compression tableting)

2.3.1 การทำแกรนูลแบบเปียก (wet granulation)

การเกิดแกรนูลในการผลิตแบบเปียกจะเริ่มจาก การผสมผงวัสดุกับสารละลายยึดเกาะเข้าด้วยกัน สารละลายยึดเกาะซึ่งเป็นของเหลว (mobile liquid) ทำหน้าที่เชื่อมอนุภาคเข้าด้วยกัน ทั้งนี้โดยอาศัยแรงตึงผิว (interfacial force) และแรงดันอันเนื่องมาจากการซึมผ่านของของเหลวไปตามรูเล็ก ๆ (capillary pressure) ดังนั้นการทำแกรนูลโดยวิธีนี้จะต้องมีการนวดผสม โดยอุปกรณ์นวดผสมแกรนูลอาจแบ่งได้หลายชนิด ขึ้นอยู่กับลักษณะการทำงานของเครื่อง เช่น การปั่นกววน (agitation) การกลิ้งไปมา (tumbling) หรือฟลูอิดเซชัน (fluidization) ขั้นตอนมีหลักดังนี้

- ผสมแห้งสารหรือองค์ประกอบที่ต้องการทำให้เป็นแกรนูลเข้าด้วยกัน
- เติมสารละลายยึดเกาะหรือของเหลว และกวนผสมให้เข้ากัน
- นำสารผสมเปียกมาผ่านตะแกรง (wet screening) เพื่อให้แยกเป็นก้อนเล็กหรือเป็นตัวหนอน
- นำไปอบแห้งให้ของเหลวหรือความชื้นระเหยไปแล้วนำมาร่อนตะแกรงในสภาพแห้ง (dry screening) อีกครั้ง โดยขนาดตะแกรงที่ใช้ขึ้นอยู่กับขนาดแกรนูลที่ต้องการ

เครื่องทำแกรนูลบางชนิด สามารถร่อนชั้นตอนต่างๆ ให้เสร็จสิ้นได้ ภายในเครื่องจักร อุปกรณ์ชิ้นเดียว ขึ้นอยู่กับความแรงของการปั่นกวน ที่กระทำต่อสารหรือวัสดุภายในถังผสมนั้น ในรูปที่ 2.6-2.7 จะแสดงลักษณะของเครื่องทำแกรนูลแบบต่างๆ

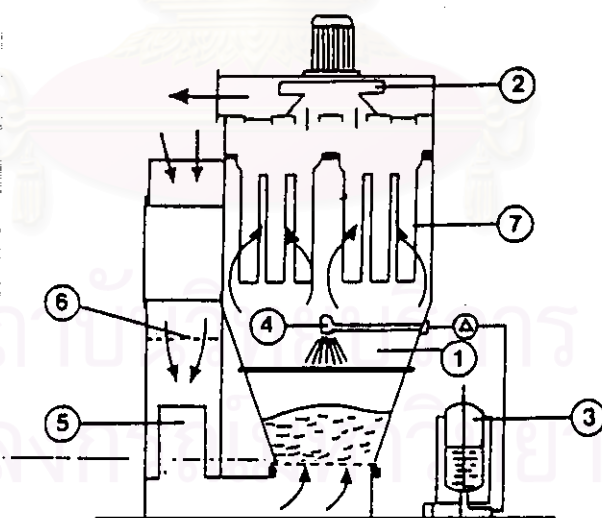


Figure 2.6 Diagram of a fluidized bed granulator

- 1) Vessel 2) Air vent 3) Binder
- 4) Spray nozzle 5) Heater 6) Inlet air filter
- 7) Outlet air filter

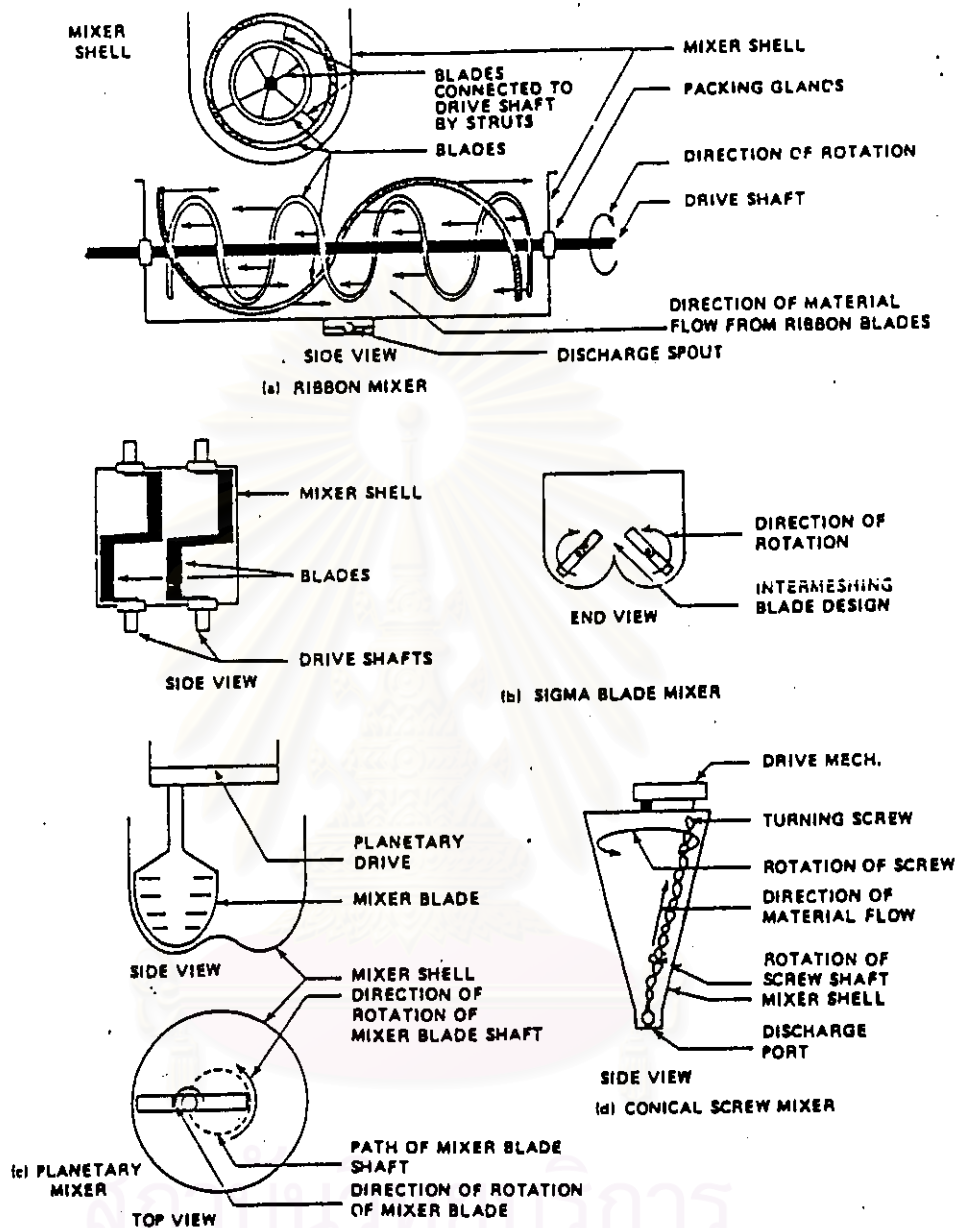


Figure 2.7 Low-shear granulator

2.3.2 การทำแกรนูลแบบแห้ง (dry granulation)

ในการทำแกรนูลแบบแห้งนั้น การเกาะของอนุภาคเกิดขึ้นเนื่องจากแรงอัด ซึ่งทำให้เกิดการเพิ่มผิวสัมผัสระหว่างอนุภาคและเพิ่มพันธะเชื่อม ความแข็งแรงของพันธะนี้จะขึ้นอยู่กับขนาดแรงอัด แต่ในบางกรณีแรงยึดเกาะของอนุภาคเองที่เกิดขึ้นอาจไม่เพียงพอ จึงต้องเติมสารอื่นซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวยึดเกาะผสมลงไปด้วย

การทำแกรนูลแบบแห้ง ไม่จำเป็นต้องใช้ความร้อนหรือความร้อนสูง จึงเหมาะกับสารที่ไวต่อความร้อนหรือความชื้นไม่ได้ การทำแกรนูลแบบแห้งแบ่งได้เป็น 2 วิธี คือ การตอกอัดผงยาในเบ้าตอก (die) ให้เป็นเม็ดหรือที่เรียกว่า สลัก (slug) แล้วนำเม็ดที่ได้มาย่อยให้เป็นแกรนูลเล็ก ส่วนอีกวิธีหนึ่งคือการใช้ลูกกลิ้งอัดรีดผงยาให้เป็นแผ่นเป็นเม็ดหรือเป็นชิ้น แล้วจึงนำมาย่อยให้เป็นแกรนูล

- การทำแกรนูลโดยการตอกอัด (die pressing) : ทำการอัดผงวัสดุด้วยเครื่องตอกเม็ดยา ซึ่งมักเรียกว่า สลักกิ้ง (slugging) โดยเม็ดวัสดุที่ได้จะเรียกว่าสลัก ขนาดของเม็ดยาจะขึ้นอยู่กับขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเบ้าตอก และอาจมีการใส่สารหล่อลื่นลงไปเพื่อไม่ให้ติดกับเบ้าตอก ขณะตอกอัด คุณสมบัติของสลักที่ได้ขึ้นอยู่กับ ความสามารถในการจับตัวของผง, ความหนาแน่น และขนาดของอนุภาค, ชนิดของเครื่องตอกและความเร็วในการตอกอัด

- การทำแกรนูลโดยการอัดแน่นด้วยลูกกลิ้ง (roll compaction) : เครื่องอัดชนิดลูกกลิ้ง (roll compactor) ที่นิยมใช้จะมีลักษณะเป็นลูกกลิ้ง 2 ลูก หมุนเข้าหากัน ซึ่งจะดึงผงยาเข้าไปในช่องว่างระหว่างลูกกลิ้ง และอัดสารออกมาเป็นแผ่นหรือเป็นก้อนเล็กๆ ที่เรียกว่า บริกเกต (briquettes) ซึ่งรูปร่างจะขึ้นอยู่กับการออกแบบผิวหน้าของลูกกลิ้ง

การทำแกรนูลทั้ง 2 แบบนี้ จะทำให้อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้น ช่วยลดการเกิดฝุ่นและการฟุ้งกระจายของสาร สมบัติการไหล (flowability) ดีขึ้น นอกจากนี้ ยังช่วยเพิ่มความหนาแน่นปรากฏของสาร (bulk density) และมีปริมาณของตัวยาสม่ำเสมอ ไม่เกิดการแยกตัว (segregation) แต่ข้อเสียของวิธีนี้คือ ค่าใช้จ่ายสูงและมีความยุ่งยากในการปฏิบัติงาน

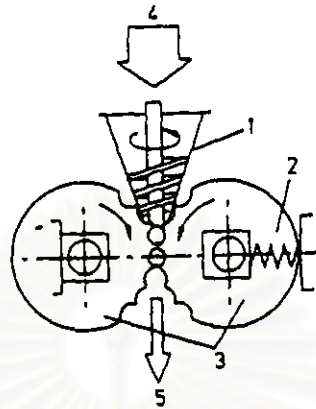


Figure 2.8 Diagram of roll compaction to produce briquettes

- 1) Screw feeder
- 2) Compression force system
- 3) Roller
- 4) Feeding materials
- 5) Briquettes

2.3.3 การตอกเม็ดโดยตรง (direct-compression tableting)

เป็นกระบวนการผลิตเม็ดยาโดยนำเอาผงผสม (powder blend) ของตัวยาสำคัญและสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรง (direct-compression excipient) ที่เหมาะสมมาทำการตอกอัดเป็นเม็ดยา ซึ่งผงผสมเหล่านี้ จะไหลลงอย่างสม่ำเสมอลงในช่องของเบ้าตอก และสามารถก่อเป็นเม็ดได้ เมื่อทำการอัดแน่นโดยไม่จำเป็นต้องนำไปทำให้เป็นแกรนูลก่อน

ขั้นตอนในการผลิตเม็ดยาโดยวิธีตอกเม็ดโดยตรง มีดังนี้

- การผสม (blending) : เป็นการนำเอาตัวยาสำคัญในปริมาณตามต้องการมาผสมกับสารช่วยในการตอกเม็ดยา ที่ผลิตขึ้นมาสำหรับการตอกเม็ดโดยตรงในปริมาณที่ต้องการ โดยใช้เครื่องผสม เช่น เครื่องผสมรูปตัววี (V-mixer), Glen mixer และ เครื่องผสมแบบริบบิ้น (Ribbon blender) เป็นต้น

- การตอกอัด (compression) : เป็นการนำเอาผงผสม ที่ผสมกันทั่วถึงแล้วมาตอกเป็นเม็ดยาตามขนาดที่ต้องการ โดยใช้เครื่องตอกเม็ดยา

วิธีตอกเม็ดยาโดยตรง เป็นวิธีที่ประหยัดเวลาและค่าใช้จ่าย ไม่ต้องใช้เครื่องมือมาก จึงมีผู้พยายามผลิตสารช่วยในการตอกเม็ดยาที่มีคุณสมบัติในการตอกอัดได้โดยตรง เพื่อนำไปใช้ในการตอกเม็ดโดยตรง เพื่อให้มีสมบัติการไหลและความอัดตัวที่ดี นอกจากนี้สารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรงยังต้องมี สมบัติการแตกตัวที่เร็ว, ไม่มีฤทธิ์ต่อร่างกาย, ไม่มีรส, สามารถนำมาตอกเม็ดได้โดยตรง และราคาไม่แพง โดยทั่วไปแล้วตัวยาสสำคัญไม่สามารถตอกได้โดยตรง แต่เมื่อมีการเติมสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรง (direct-compression excipient) ลงไป ก็สามารถนำไปตอกอัดเป็นเม็ดยาได้โดยตรง

ปัญหาประการหนึ่งในการตอกเม็ดยาโดยตรงคือ การหาสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรงที่เหมาะสม โดยจะต้องมีสมบัติการไหลและการตอกอัดที่ดี นอกจากนี้ก็ควรจะช่วยให้เกิดการแตกตัว, มีความคงตัว รวมทั้งมีสีที่ดีด้วย Kanig (1978) ได้บอกถึงคุณสมบัติ 14 ประการ ที่สารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรงควรมี ดังนี้

1. มีสมบัติการไหลที่สูง (high fluidity)
2. มีสมบัติการอัดที่สูง (high compressibility)
3. ไม่ควรออกฤทธิ์ต่อร่างกาย (physiologically inert)
4. ควรเข้ากันได้กับตัวยาสสำคัญทุกชนิด
5. ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งทางกายภาพและเคมีเมื่อเก็บไว้นาน และมีความเสถียรต่อความชื้น อากาศ และความร้อน
6. มีความจุ (capacity) สูง
7. ไม่มีสีและไม่มีรส
8. สามารถผสมกับสีโดยให้การกระจายของสีอย่างสม่ำเสมอ
9. ราคาไม่แพง
10. มีรสชาติที่เหมาะสมต่อปาก ในกรณีที่ใช้กับยาเม็ดที่เคี้ยวก่อนกลืน
11. ไม่มีผลไปรบกวนต่อการใช้ประโยชน์ทางชีวภาพ (bioavailability) ของตัวยาสสำคัญ
12. มีขนาดของอนุภาคที่ใกล้เคียงกับของตัวยาส
13. เมื่อตอกเป็นเม็ดแล้วสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ โดยไม่สูญเสียสมบัติการไหลหรือสมบัติการตอกอัด
14. มีความสัมพันธ์ระหว่างความดันและความแข็งที่ดี กล่าวคือเมื่อเพิ่มแรงตอกอัดเพียงเล็กน้อยก็สามารถเปลี่ยนความแข็งของยานัดได้มาก

2.3.4 เครื่องตอกเม็ดยา (Tableting machine)

เม็ดยามผลิตขึ้นได้จากการนำเอาตัวยาและส่วนผสมต่างๆ ทั้งในรูปแบบที่เป็นผงผสมหรือแกรนูลไปตอกอัดโดยเครื่องตอกเม็ดยา ซึ่งโดยทั่วไปเครื่องตอกเม็ดยาจะประกอบด้วยส่วนต่างๆ ดังนี้

- ฮอปเปอร์ สำหรับบรรจุสารที่จะนำมาตอกเม็ด
- กรอบป้อน สำหรับส่งสารลงไปสู่เบ้าตอก
- เบ้าตอก สำหรับควบคุมขนาดและรูปร่างของเม็ดยา
- แท่งตอก สำหรับตอกอัดสารในเบ้าตอก ให้เกิดเป็นเม็ดยา
- ลูกเบี้ยว สำหรับเป็นตัวชี้หน้า (guiding) แท่งตอก

อาจมีการออกแบบเครื่องตอกเม็ดยาที่มีความจุ, ความเร็ว, น้ำหนักสูงสุด และความดันที่แตกต่างกันออกไป อย่างไรก็ตาม เครื่องตอกจะประกอบด้วยส่วนประกอบพื้นฐานแบบเดียวกัน

เครื่องตอกเม็ดยาที่นิยมใช้กันทั่วไปในอุตสาหกรรม มี 2 ประเภท คือ

1. เครื่องตอกเม็ดยาแบบแท่งตอกเดี่ยว (single-punch (eccentric) machine) : เป็นเครื่องตอกเม็ดที่มีกำลังการผลิตต่ำ โดยในการทำงาน จะป้อนอนุภาคผสมหรือแกรนูลผ่านฮอปเปอร์ให้ไหลลงไปยังเบ้าตอกแล้วหมุนออกไป จากนั้นแท่งตอกด้านบน (upper punch) จะตอกลงมาในเบ้าตอก เม็ดยาจะถูกดันขึ้นมาโดยแท่งตอกตัวล่าง (lower punch) แล้วถูกดันออกไปโดยฮอปเปอร์ที่หมุนกลับมาเพื่อทำการป้อนสารอีกครั้งหนึ่ง น้ำหนักของเม็ดยาที่ต้องการสามารถปรับได้จากระดับของแท่งตอกตัวล่าง ส่วนความแข็งของเม็ดยาและแรงในการตอกอัดสามารถปรับได้จากระดับของแท่งตอกด้านบน

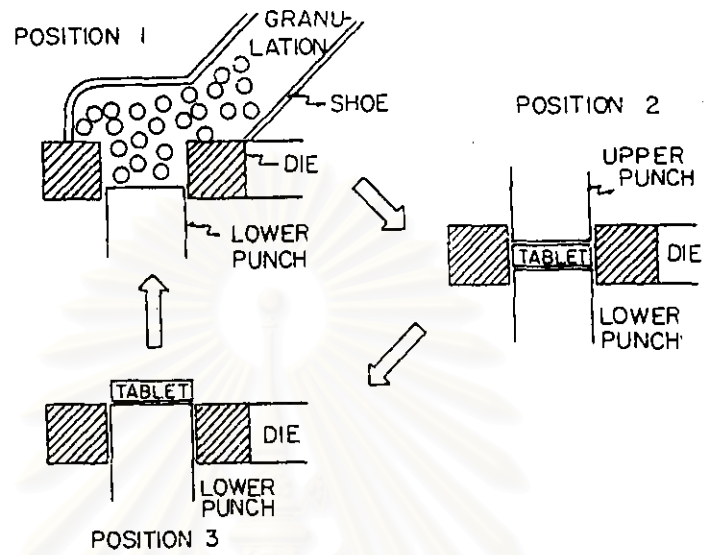


Figure 2.9 Working principle of a single-punch (eccentric) machine

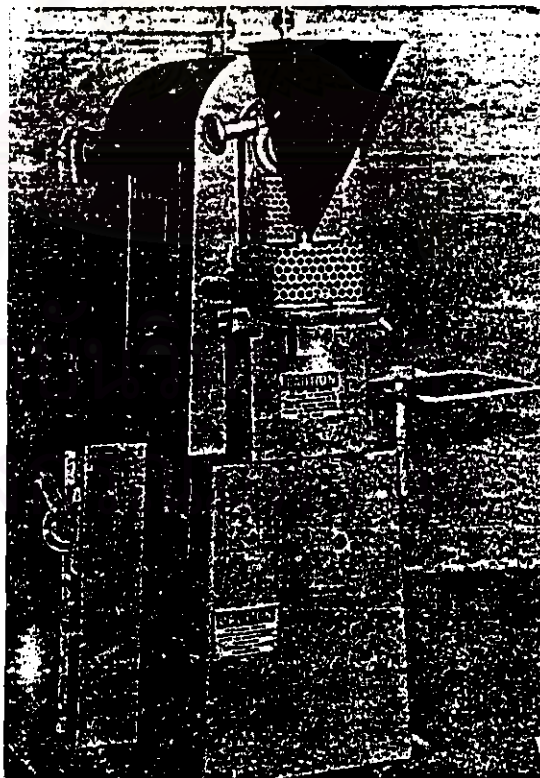


Figure 2.10 A single-punch (eccentric) machine

2. เครื่องตอกแบบโรตารีเพรส (rotary press) : เครื่องตอกเม็ดชนิดนี้ ประกอบด้วยเบ้าตอกและแท่งตอกหลายชุด เรียงต่อกันเป็นวงกลม โดยแท่งตอกด้านบนและตัวล่างจะเลื่อนขึ้นลงตามรางขณะหมุน ทำให้สามารถตอกเม็ดยาปริมาณมากๆได้ ขึ้นอยู่กับการปรับความเร็วในการตอกอัดและแรงอัดที่ใช้

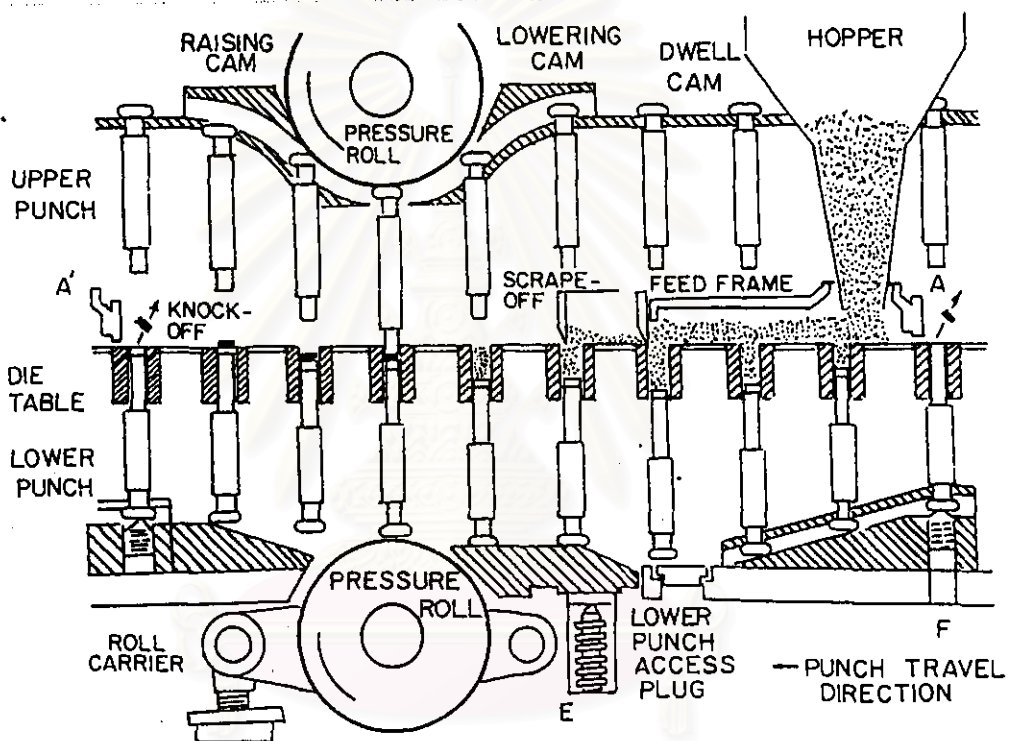


Figure 2.11 Working principle of a rotary press machine

สถาบันวิจัยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

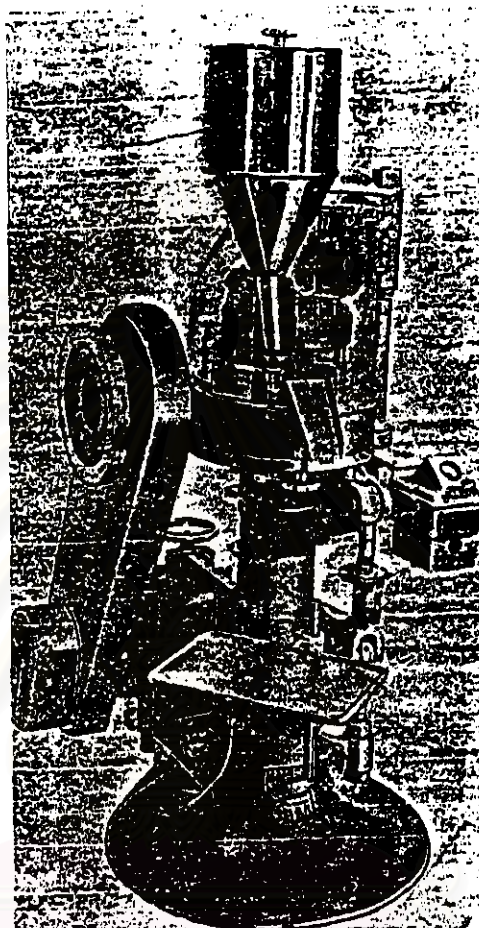


Figure 2.12 A rotary press tableting machine

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย