

# รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง

ยาเม็ดหยดสารละลายยา  
(Drug-Solution-Dropping Tablet)

โดย

รศ. ดร. จักรพันธ์ ศิริธัญญาลักษณ์ หัวหน้าโครงการ

รศ. ดร. ศิริพร โอโกโนกิ ผู้ร่วมวิจัย

รศ. ดร. บุษบัน ศิริธัญญาลักษณ์ ผู้ร่วมวิจัย

ผศ. ดร. ศิริวิภา ปิยะมงคล ผู้ร่วมวิจัย

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright © Chiang Mai University

All rights reserved

พ.ศ. 2550

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ที่ได้ให้การสนับสนุนทางด้านงบประมาณสำหรับการวิจัยเรื่อง ยาเม็ดหยดสารละลายยา ในครั้งนี้

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เป็นสถาบันที่มีความสำคัญในการช่วยสนับสนุนให้โครงการวิจัยนี้ได้ดำเนินการให้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี โดยเฉพาะการให้การสนับสนุนพื้นที่เฉพาะสำหรับโครงการเพื่อการวิจัย ตลอดจนสนับสนุนทางด้านอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับ การวิจัยในโครงการนี้เป็นอันมาก อาทิเช่น ครุภัณฑ์ และ เจ้าหน้าที่วิทยาศาสตร์ และอีก หน่วยงานหนึ่งที่ได้ช่วยให้โครงการวิจัยดำเนินไปได้ด้วยดีโดยเฉพาะการประสานงานทางด้าน งบประมาณคือ ศูนย์บริหารงานวิจัย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ทางคณะผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณใน การสนับสนุนโครงการวิจัยนี้ของทั้งสองหน่วยงานดังกล่าวเป็นอย่างยิ่ง

คณะผู้วิจัยต้องขอขอบพระคุณนักวิจัยและผู้ช่วยวิจัยที่มีส่วนที่เกี่ยวข้อง ที่ได้มีส่วนร่วม สำคัญในการทำให้การศึกษาวิจัยในโครงการ ยาเม็ดหยดสารละลายยา สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เป็นอย่างดียิ่ง

คณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าผลการศึกษาวิจัยจากโครงการนี้จะเป็นประโยชน์และ สามารถนำผลการวิจัยส่วนใดส่วนหนึ่งไปพัฒนาต่อยอดเพื่อก่อให้เกิดประโยชน์อันสูงสุดต่อไป และหากมีข้อเสนอแนะประการใดขอได้แจ้ง คณะผู้วิจัยเพื่อนำไปใช้ปรับปรุงและพัฒนา งาน ศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องที่จะเกิดขึ้นต่อไปในอนาคต

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved

## บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ในการหาวิธีการใหม่ในการผลิตยาเม็ดโดยมีการผสมตัวยาสำคัญด้วยการหดยาสารละลายตัวยาสำคัญลงบนเม็ดยาเปล่าที่ตอกอัดด้วยแรง 1000, 1400 หรือ 1800 กิโลกรัม โดยใช้ chlorpheniramine maleate และ diazepam เป็นยาต้นแบบ เม็ดยาเปล่าชนิดแรกเตรียมโดยวิธีตอกอัดโดยตรงและใช้ dibasic calcium phosphate, dihydrate (Emcompress®) เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ไม่ละลายน้ำ ส่วนเม็ดยาเปล่าชนิดที่สองเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียกและใช้ lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำ เม็ดยาเปล่าทั้งสองชนิดมี Ac-Di-Sol® เป็นสารช่วยในการแตกตัว และมี magnesium stearate หรือ talcum ช่วยในการหล่อลื่นและการไหล ตัวทำละลายที่ใช้ละลายตัวยาสำคัญ chlorpheniramine ได้แก่ 95% Ethanol และ dichloromethane ในอัตราส่วน 1:3 โดยเมื่อหดยาสารละลาย 40 ไมโครลิตรจะมีตัวยา 4 มก. สำหรับตัวยาสำคัญ diazepam ใช้ dichloromethane เป็นตัวทำละลายเพียงอย่างเดียวและผิวเม็ดยายังคงรูปอยู่ เมื่อหดยาสารละลาย 50 ไมโครลิตรจะมีตัวยา 5 มก. ยาเม็ดหดยาสารละลายยาที่ได้มีการนำไปหาการละลายออกของตัวยาสำคัญจากเม็ดยาโดยเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการอื่น คือ การผสมตัวยาในรูปผงแห้งกับสารช่วย ผสมตัวยาโดยการหดยาสารละลายตัวยาลงบนผงยาผสม หรือ ผสมตัวยาโดยการหดยาสารละลายตัวยาลงบนแกรนูล แล้วทำการตอกอัดเป็นเม็ด

เม็ดยาเปล่า Emcompress® ที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg มีความแปรปรวนของน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดในเภสัชตำรับ ความแข็งมีค่าเฉลี่ย 26.9, 40.6 และ 55.2 Newton ตามลำดับ ด้วยค่าความกร่อนที่น้อยกว่า 1 % สามารถแตกตัวได้เร็วภายใน 10 วินาที

เม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg มีความแปรปรวนของน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดในเภสัชตำรับเช่นกัน ความแข็งมีค่าเฉลี่ย 32.8, 40.6 และ 49.5 Newton ตามลำดับ ด้วยค่าความกร่อนที่น้อยกว่า 1 % ยกเว้นเม็ดยาที่ตอกด้วยแรง 1000 kg ที่มีค่าความกร่อนสูงกว่า 1% เล็กน้อย เม็ดยาเปล่า lactose ใช้เวลาในการแตกตัวที่นานกว่า 1 นาที แต่ไม่เกิน 4 นาที

เม็ดยาเปล่า Emcompress® มีความพรุนที่มากกว่าเม็ดยาเปล่า lactose ในทุกแรงที่ใช้ตอก เม็ดยาที่มีความพรุนมากกว่าจะมีความราบเรียบของผิวที่น้อยกว่า และเมื่อหดยาสารละลายยา ลงไปจะมีการแทรกเข้าไปในเม็ดยาได้ดีกว่า เมื่อส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบว่า ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า Emcompress® จะเห็นเป็นช่องว่างขนาดเล็กและที่ตอกแรงตอกสูงจะพบขนาดของช่องว่างที่เล็กลงไปโดยผิวเม็ดยามีลักษณะที่เรียบขึ้น ตรงกันข้ามกับผิวของเม็ดยาเปล่า lactose ที่มีลักษณะผิวที่เรียบมากกว่าและมีช่องว่างที่น้อยกว่าซึ่งสอดคล้องกับค่าความพรุน

สารละลายยาที่หดยาลงบนเม็ดยาเปล่ามีการซึมเข้าสู่เม็ดยาในระดับที่ไม่ลึกจากผิวเม็ดยา โดยปริมาณตัวยาในยาเม็ดหดยาสารละลายยาอยู่ในช่วงที่กำหนดและมีความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาในแต่ละเม็ดตามที่กำหนดในเภสัชตำรับ เมื่อตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบว่า ผิวของเม็ดยาเปล่า Emcompress® ที่มีการหดยาสารละลายยา chlorpheniramine หรือ

diazepam จะพบอนุภาคของผงยาที่แตกต่างไปจากเดิมอยู่บ้าง ตรงกันข้ามกับกรณีของการหยุดสารละลายยา diazepam ลงบนเม็ดยาเปล่า lactose จะพบว่าผิวของเม็ดยาเปลี่ยนไปจากเดิมอย่างมาก โดยมีลักษณะที่เป็นชั้นมาเคลือบผิวไว้จนหมดโดยเฉพาะกับเม็ดยาเปล่า lactose ที่แรงดอกสูง ส่วนการหยุดสารละลาย chlorpheniramine ลงบนเม็ดยาเปล่า lactose จะไม่เห็นลักษณะที่ชัดเจนอย่างเช่นในกรณีของ diazepam

จากการตรวจผงยาจากภายในเม็ดยาไม่ว่าจะได้จากบริเวณที่ตื่นหรือลึกของด้านที่มีการหยุดสารละลายยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนไม่สามารถที่จะแยกแยะได้ว่าเป็นส่วนประกอบใดในยาเม็ดโดยเฉพาะตัวยาสำคัญ ซึ่งเป็นผลเช่นเดียวกันกับผลจากการศึกษาการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์เรย์ รวมทั้งการศึกษาการตอบสนองต่อความร้อนด้วยวิธี differential scanning calorimetry ก็ไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงที่จะแยกแยะว่าหลังจากหยุดสารละลายยาแล้ว ตัวยาสำคัญมีการตอบสนองต่อความร้อนที่เปลี่ยนไปโดยเฉพาะจุดหลอมเหลว ทั้งนี้อาจเป็นผลเนื่องมาจากปริมาณของตัวยาสำคัญที่มีน้อยมากในเม็ดยา

การละลายออกของ chlorpheniramine จากเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ตอกด้วยแรง 1000 kg ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine มีการละลายออกได้อย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะใน 5 นาทีแรก และสามารถที่จะละลายออกมาของตัวยาได้มากกว่าร้อยละ 80 แต่หลังจากนั้นพบว่าไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีตอกโดยตรงหรือจากเม็ดยาที่ได้จากการหยุดสารละลายยาบนผงยาแล้วตอกเป็นเม็ด การละลายออกของตัวยา chlorpheniramine จากยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีหลังนี้ตัวยาจะละลายออกมาช้าที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ได้จากแรงดอกที่สูงขึ้นจาก 1000 kg เป็น 1400 และ 1800 kg ความแตกต่างของการละลายออกของตัวยาสำคัญ chlorpheniramine จะแตกต่างกันไม่มากในระหว่างยาเม็ดเปล่าหยุดสารละลายยาและยาเม็ดตอกโดยตรง แต่สำหรับยาเม็ดหยุดผงยาก็ยังคงช้ากว่าเหมือนเดิมเมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ตอกด้วยแรงดอกที่ต่างกันและหยุดด้วยสารละลายยา พบว่าเม็ดยาที่แรงดอก 1000 kg จะละลายออกมาได้รวดเร็วกว่าเม็ดยาที่ได้จากแรง 1400 และ 1800 kg ซึ่งมีการละลายออกของตัวยาที่ใกล้เคียงกัน

การละลายออกของ chlorpheniramine จากเม็ดยาเปล่า lactose ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine จะช้ากว่าการละลายออกจากยาเม็ด chlorpheniramine ที่ได้จากการเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียกหรือยาเม็ดที่มีการหยุดสารละลายยาลงบนแกรนูลโดยเฉพาะที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 kg แต่ที่แรงดอก 1800 kg จะไม่แตกต่างกันมากนัก เมื่อเปรียบเทียบการละลายออกของตัวยาจากเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรงดอกต่างกัน พบว่าเม็ดยาที่แรงดอก 1000 และ 1400 kg ตัวยาจะละลายออกมาไม่แตกต่างกัน แต่เม็ดยาที่ได้จากแรง 1800 kg มีการละลายออกของตัวยาได้เร็วกว่า

การละลายออกของตัวยา diazepam จากเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่หยุดด้วยสารละลายยา ยาเม็ดตอกโดยตรง และยาเม็ดหยุดผงยา ของแรงดอก 1000 และ 1800 kg จะมีความใกล้เคียงกัน ยกเว้นในกรณีของเม็ดยาตอกด้วยแรง 1400 kg จากเม็ดยาที่ได้จากการตอก

โดยตรงจะละลายออกได้รวดเร็วกว่า เมื่อเปรียบเทียบกันเองในระหว่างเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ตอกด้วยแรงตอกทั้ง 3 แรงและหยุดด้วยสารละลายยาพบว่าจะมีการละลายออกของตัวยาได้รวดเร็วโดยเฉพาะในระยะเริ่มต้นในช่วงเวลา 5-15 นาที

การละลายออกของตัวยา diazepam จากเม็ดยาที่มี lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณที่แรงตอก 1000 kg มีการละลายออกได้อย่างรวดเร็วจากเม็ดยาทั้ง 3 ชนิด คือ ยาเม็ดหยุดสารละลายยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียก และยาเม็ดหยุดแกรนูล โดยภายใน 5 นาทีตัวยาจะละลายออกมาได้เกือบหมด ซึ่งมีแนวโน้มที่คล้ายกันกับเม็ดยาที่ใช้แรงตอก 1400 kg แต่จะต่างไปบ้างเล็กน้อย ในส่วนของเม็ดยาที่ใช้แรงตอก 1800 kg โดยการละลายออกของตัวยาจะเป็นไปอย่างช้ากว่าการละลายออกจากยาเม็ดแกรนูลเปียกและยาเม็ดหยุดแกรนูล เมื่อเปรียบเทียบการละลายออกจากยาเม็ดหยุดสารละลายยาที่แรงตอกต่าง ๆ กัน ตัวยาจะมีการละลายออกได้อย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะในตอนเริ่มต้น ซึ่งจะต่างกับการละลายออกของ diazepam ที่ละลายออกจายาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่หยุดด้วยสารละลายยาที่มีการละลายออกได้ช้ากว่า

เมื่อเปรียบเทียบการละลายออกของตัวยา chlorpheniramine จากเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> หยุดสารละลายยา และเม็ดยาเปล่า lactose หยุดสารละลายยา พบว่าการละลายออกของตัวยาจากเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> หยุดสารละลายยาที่แรงตอก 1000 และ 1400 kg จะละลายออกมาได้รวดเร็วกว่าของเม็ดยาเปล่า lactose หยุดสารละลายยา แต่ที่แรง 1800 kg จะมีการละลายออกที่ใกล้เคียงกัน

เมื่อเปรียบเทียบการละลายออกของตัวยา diazepam จากเม็ดยาเปล่า lactose หยุดสารละลายยา พบว่ามีการละลายออกได้รวดเร็วกว่าจากเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> หยุดสารละลายยา โดยเฉพาะที่แรงตอก 1000 และ 1400 kg แต่ที่แรงตอก 1800 kg จะมีการละลายออกที่ใกล้เคียงกัน

ในกรณีที่มีการหยุดสารละลายยาลงบนเม็ดยาแล้วและทำการหยุดตัวทำละลายเปล่าเพื่อใส่ตัวยาลงให้ลึกลงไปในเม็ดยาเพื่อศึกษาผลของความลึกต่อการละลายออกของตัวยาจากเม็ดยา พบว่ามีการละลายออกของตัวยาที่ช้าลงเมื่อมีการหยุดตัวทำละลายเปล่าที่มากขึ้น

โดยสรุป สามารถที่จะผสมตัวยาสำคัญเข้าไปในเม็ดยาเปล่าโดยการหยุดด้วยสารละลายยาได้ และเนื่องจากปริมาณตัวยาสำคัญที่หยุดลงไปบนเม็ดยาเปล่าแต่ละเม็ดมีปริมาณที่น้อยมาก จึงทำให้วิธีการทาง scanning electron microscope, X-ray diffraction, differential scanning calorimetry ไม่สามารถที่จะยืนยันข้อมูลทางด้านรูปร่างหรือรูปสัณฐานในลักษณะผลึกหรือรูปอสัณฐานเพื่อนำมาอภิปรายสนับสนุนถึงเหตุผลที่ตัวยามีการละลายออกมาได้ช้าหรือเร็วในเชิงลึกได้ แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษาทางการละลายออกของตัวยาจากเม็ดยาสามารถที่จะยืนยันถึงความแตกต่างที่เกิดขึ้นได้ เม็ดยาเปล่าที่มีความพรุนที่สูงกว่าและเตรียมจากสารเพิ่มปริมาณที่ไม่ละลายน้ำมีความเหมาะสมในการนำมาเตรียมยาสำหรับการศึกษาคั้งนี้มากกว่าเม็ดยาเปล่าที่มีความพรุนน้อยและเตรียมจากสารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำ

## ABSTRACT

The aim of this study was to add the active ingredient by dropping the drug solution on 1000, 1400 or 1800 kg-force compressed blank tablet (1000-, 1400- or 1800-BT) in order to introduce the new tablet preparation method. Two kinds of blank tablets were prepared, one by direct compression method using insoluble filler, dibasic calcium phosphate dihydrate (Emcompress<sup>®</sup> blank tablet, EBT) and another by wet granulation method using soluble filler, lactose (Lactose blank tablet, LBT). Ac-Di-Sol<sup>®</sup> was used as a disintegrant, with magnesium stearate and talcum as lubricant and glidant, respectively. Chlorpheniramine maleate and diazepam were chosen as model drugs because of their solubility, i.e., soluble and insoluble. To prepare a drug solution for dropping on the blank tablets, specific amount of chlorpheniramine was dissolved in 1:3 95% ethyl alcohol and dichloromethane to make a solution with a concentration of 4 mg per 40 microliter. For diazepam, only dichloromethane was used to reach a concentration of 5 mg per 50 microliter. The dissolution profile of drug-solution-dropping tablets was compared with the profile of other tablets prepared by direct compression or wet granulation method, including tablets from dropping drug solution on mixed powder or granule before tableting.

Weight variation of the 1000-, 1400- and 1800-EBTs complied with Pharmacopoea with average hardness of 26.9, 40.6 and 55.2 Newton, respectively. Their friability was less than 1% and they all disintegrated within 10 seconds. For 1000-, 1400- and 1800-LBTs, the complied weight variation with higher average hardness of 32.8, 40.6 and 49.5 Newton, respectively was shown. All LBTs took longer time to disintegrate than the EBTs but within 4 minutes. Only the 1000-LBT had % friability a little bit higher than 1%.

EBT had a higher percent porosity than LBT which resulted in rougher surface but facilitated better penetration of drug solution. Scanning electron microscope (SEM) revealed small pores in EBT. With higher compression force, size of pore was much reduced and smoother surface of tablet appeared. In accordance with the value of porosity, the surface of LBT was considered smooth.

Drug solution which was dropped on surface of BT did not penetrate too deep into the tablet. The content of the drug and content uniformity were in the acceptable range as stated in Pharmacopoea. Surface of chlorpheniramine- and diazepam-dropped EBT (CDEBT and DDEBT), as indicated by SEM, was not much different from EBT. However, some small particles on the surface of drug-dropped EBT were found. In the case of diazepam-dropped LBT (DDLBT), a layer of film which coated on the surface, especially

LBT with higher compression force, was also noticed. For chlorpheniramine case (CDLBT), such a layer like in DDLBT was not observed.

By using SEM, X-ray diffraction method and differential scanning calorimetry, they could not characterize powder or granule which were taken out from the drug-dropped BT at deep level or near the surface of tablet whether it was the drug particle or tablet pharmaceutical excipients. The main reason was that there was an extremely small amount of drug in the tablet, thus, being out-of-range to be detectable by such mentioned techniques.

From dissolution profile of 1000-EBT dropping with chlorpheniramine, especially in the first 5 minutes, it showed the fast dissolution rate, i.e., more than 80% of labeled amount when compared with the profile of tablet which was prepared by direct compression method or prepared by dropping drug solution on placebo powder before tableting. The dissolution profile of tablet prepared from dropping drug solution on placebo powder before tableting of all compressed forces, in comparison with other two methods, showed slower dissolution rate of drug. For 1400- and 1800-EBT, the drug-release profile was in the same range as that of tablet prepared by direct compression method. The 1400- and 1800-CDEBT had the same extent of dissolution profile but showed slower release than 1000-CDEBT.

By tablet compression force of 1000 and 1400 kg, chlorpheniramine dissolution profiles of CDLBTs showed the slower drug release rate than that of tablet prepared by wet granulation or tablet from dropping solution on granules and tabletted. But under compression force of 1800 kg, dissolution rate of tablet from three methods was found to be in the same range. In the same group of CDLBT, the 1800-CDLBT showed positive dissolution profile when compared to that of 1000- and 1400-CDLBT which revealed the same range.

From DDEBT, under compression force of 1000 and 1800 kg, it showed the result of the same range of dissolved diazepam as that from tablet prepared by direct compression method and tablet prepared from dropped powder. At 1400 kg compression force, tablet prepared by direct compression method showed faster dissolution rate than 1400-DDEBT and tablet prepared from dropped powder at the same force. For all DDEBTs, the fast release was found within the first 5 to 15-minute phase.

Within 5 minutes, most amount of diazepam could be released from 1000 kg-compressed tablet using lactose as soluble filler, including DDLBT, wet granulation tablet and dropped-granule tablet. For all kinds of 1400 kg-compressed tablets, they showed the same tendency within the group with less extent of released diazepam than 1000 kg-

compressed tablet. The 1800-DDLBT showed the slowest release in comparison with the same compression force granulation tablet and dropped-granule tablet. For all kinds of DDLBT, fast release of diazepam could be found in the beginning phase but could not be found in DDEBT.

Under 1000 and 1400 kg compression force, CDEBT allowed chlorpheniramine to dissolve into the test medium faster than did CDLBT. But for 1800-CDEBT and 1800-CDLBT, they gave the same range of dissolution. For diazepam, it showed in opposite way that under 1000 and 1400 kg compression force, the diazepam dissolved from DDEBT slower than from DDLBT. At 1800 kg compression force, DDEBT and DDLBT showed the same range of release.

In the study of the effect of penetration deepness of drug solution by dropping more blank solvent after dropping drug solution onto the tablet, on the dissolution profile of the CDEBT, it showed that the more blank solvent used, the slower release of drug from the tablet.

In conclusion, active ingredient could be added by dropping drug solution onto the blank tablet. Because of very small amount of drug dropped, scanning electron microscope, X-ray diffraction and differential scanning calorimetry could not support data of morphology of active ingredient or its structure in crystalline or amorphous form to give the reason why the drug dissolved fast or slow. However, dissolution profile of drug-dropping tablets showed different results and could be brought to compare among all tablets prepared. The blank tablet with higher porosity and prepared from insoluble filler, EBT, fits into the preparation of drug-solution-dropping tablet in this study better than less porous BT and prepared from soluble filler.

## สารบัญ

เรื่อง	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
สารบัญตาราง	ญ
สารบัญรูป	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	3
1.3 ประโยชน์ที่ได้รับจากงานวิจัย	3
1.4 ขอบเขตงานวิจัย	3
บทที่ 2 สารสำคัญจากเอกสารที่เกี่ยวข้อง	4
บทที่ 3 อุปกรณ์และวิธีการทดลอง	13
3.1 สารเคมี	13
3.2 อุปกรณ์	13
3.3 วิธีดำเนินการวิจัย	14
บทที่ 4 ผลการทดลองและอภิปรายผล	20
4.1 สมบัติยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> และ lactose	20
4.1.1 ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา	20
4.1.2 ความแข็งของเม็ดยา	22
4.1.3 ความกร่อนของเม็ดยา	23
4.1.4 ความพูนของเม็ดยา	23
4.1.5 ระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา	24
4.2 ลักษณะผิวของเม็ดยา	25
4.2.1 ลักษณะผิวของเม็ดยาจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน	25
4.2.2 ลักษณะผิวของเม็ดยาจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน	37
4.3 ลักษณะของผงยาภายในเม็ดยาภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน	46
4.4 การเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์เรย์ของส่วนประกอบและผงยาจากเม็ดยา	63
4.5 การเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์เรย์ของผิวเม็ดยา	74
4.6 การตอบสนองต่อความร้อนด้วยวิธี Differential scanning calorimetry	84
4.7 ปริมาณตัวยาสสำคัญในเม็ดยา	88

สารบัญ (ต่อ)	หน้า
4.8 ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยา	88
4.9 การละลายออกของตัวยาจากยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีต่างๆ	89
4.9.1 การละลายออกของ chlorpheniramine จากยาเม็ดที่ใช้สารเพิ่มปริมาณ Emcompress <sup>®</sup>	89
4.9.2 การละลายออกของ chlorpheniramine จากยาเม็ดที่ใช้สารเพิ่มปริมาณ Lactose	92
4.9.3 การละลายออกของ diazepam จากยาเม็ดที่ใช้สารเพิ่มปริมาณ Emcompress <sup>®</sup>	94
4.9.4 การละลายออกของ diazepam จากยาเม็ดที่ใช้สารเพิ่มปริมาณ lactose	96
4.9.5 การละลายออกของ chlorpheniramine จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา Emcompress <sup>®</sup> ที่แรงตอก 1000, 1400 และ 1800 kg	98
4.9.6 การละลายออกของ chlorpheniramine จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา lactose ที่แรงตอก 1000, 1400 และ 1800 kg	98
4.9.7 การละลายออกของ diazepam จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา Emcompress <sup>®</sup> ที่แรงตอก 1000, 1400 และ 1800 kg	100
4.9.8 การละลายออกของ diazepam จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา lactose ที่แรงตอก 1000, 1400 และ 1800 kg	100
4.9.9 การละลายออกของ chlorpheniramine จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา Emcompress <sup>®</sup> และ lactose ที่แรงตอก 1000, 1400 และ 1800 kg	101
4.9.10 การละลายออกของตัวยา diazepam จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา Emcompress <sup>®</sup> และ lactose ที่แรงตอก 1000, 1400 และ 1800 kg	103
4.10 ความลึกของการหดยดสารละลาย	106
4.11 การละลายออกของตัวยาจากเม็ดยาหดยดสารละลายยา ที่เก็บไว้นาน 0, 1, 2 และ 3 เดือน	110
บทที่ 5      สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	121
5.1      สรุปผลการทดลอง	121
5.2      ข้อเสนอแนะ	123
เอกสารอ้างอิง	125
ภาคผนวก	126
ภาคผนวก ก	126

## สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1. ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> และ เม็ดยาเปล่า lactose	21
2. ความแข็งของยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> และ lactose	22
3. ร้อยละความกร่อนของยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> และ lactose	23
4. ค่าความพรุนของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> และยาเม็ดเปล่า lactose	24
5. ระยะเวลาการแตกตัวของยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> และ lactose	25
6. ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ที่ตอกด้วยแรง 1000 kg ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา	30
7. ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ที่ตอกด้วยแรง 1400 kg ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา	31
8. ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ที่ตอกด้วยแรง 1800 kg ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา	32
9. ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1000 kg ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา	33
10. ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1400 kg ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา	34
11. ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1800 kg ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา	35
12. ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ที่มีการหยุดด้วยสารละลายที่ไม่มีตัวยา (Ethanol-Dichloromethane 1:3 โดยปริมาตร)	36
13. ลักษณะของผงยาในบริเวณผิวต้นและลึกของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ตอกด้วยแรง 1000 kg ที่หยุดสารละลายยา chlorpheniramine ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	56
14. ลักษณะของผงยาในบริเวณผิวต้นและลึกของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ตอกด้วยแรง 1400 kg ที่หยุดสารละลายยา chlorpheniramine ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	57
15. ลักษณะของผงยาในบริเวณผิวต้นและลึกของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ตอกด้วยแรง 1800 kg ที่หยุดสารละลายยา chlorpheniramine ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	58
16. ลักษณะของผงยาในบริเวณผิวต้นและลึกของเม็ดยาเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1000 kg ที่หยุดสารละลายยา chlorpheniramine ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	60

ตาราง (ต่อ)	หน้า
17 ลักษณะของผงยาในบริเวณผิวหนังและสีของเม็ดยาเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1400 kg ที่หยุดสารละลายยา chlorpheniramine ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	61
18 ร้อยละของตัวยาสำคัญ chlorpheniramine และ diazepam ที่วิเคราะห์ได้ เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณตัวยาที่หยด (4 และ 5 มก.) จากยาเม็ดเปล่า Emcompress® และยาเม็ดเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1000 kg	89



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved

## สารบัญรูป

รูป	หน้า
1. ลักษณะเหมือนชั้นเคลือบบนผิวเม็ดยาเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1800 kg ที่หยดด้วยยา chlorpheniramine 2	27
2. ผลึก diazepam ขนาดใหญ่บนผิวเม็ดยาเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1800 kg	29
3. ลักษณะผิวของเม็ดยาเปล่า lactose หลังจากการหยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine ที่มีตัวทำละลายผสมระหว่าง absolute alcohol และ dichloromethane ในอัตราส่วน 1:3 โดยปริมาตรเป็นตัวทำละลาย	29
4. ลักษณะผิวของเม็ดยา Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1000 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	40
5. ลักษณะผิวของเม็ดยา Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1400 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	41
6. ลักษณะผิวของเม็ดยา Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1800 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	42
7. ลักษณะผิวของเม็ดยา lactose แรงตอก 1000 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	43
8. ลักษณะผิวของเม็ดยา lactose แรงตอก 1400 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	44
9. ลักษณะผิวของเม็ดยา lactose แรงตอก 1800 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	45
10. ลักษณะและขนาดตัวยา chlorpheniramine ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	47
11. ลักษณะและขนาดตัวยา diazepam ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	48
12. ลักษณะและขนาดผง Emcompress <sup>®</sup> ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	49
13. ลักษณะและขนาดผง lactose ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	50
14. ลักษณะและขนาดผง Ac-Di-Sol <sup>®</sup> ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	51
15. ลักษณะและขนาดผง magnesium stearate ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	52
16. ลักษณะและขนาดผง talcum ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	53

รูป (ต่อ)	หน้า
17. แสดงลักษณะของผงยาในบริเวณผิวตัดของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ที่หยดสารละลายยา diazepam ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด ขยาย 1000 เท่า	59
18. ลักษณะของผงยาในบริเวณผิวตัดของเม็ดยาเปล่า lactose ที่หยดสารละลายยา diazepam ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดขยาย 1000 เท่า	62
19. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของ Chlorpheniramine	64
20. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของ Diazepam	64
21. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของ Emcompress <sup>®</sup>	65
22. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของ Lactose	65
23. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของ Ac-Di-Sol <sup>®</sup>	66
24. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของ magnesium stearate	66
25. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของ talcum	67
26. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1000 kg หยดสารละลายยา Chlorpheniramine	67
27. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1400 kg หยดสารละลายยา Chlorpheniramine	68
28. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1800 kg หยดสารละลายยา chlorpheniramine	68
29. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1000 kg หยดสารละลายยา chlorpheniramine	69
30. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1400 kg หยดสารละลายยา chlorpheniramine	69

รูป (ต่อ)	หน้า
31. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1800 kg หยดสารละลายยา chlorpheniramine	70
32. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1000 kg หยดสารละลายยา diazepam	70
33. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1400 kg หยดสารละลายยา diazepam	71
34. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1800 kg หยดสารละลายยา diazepam	71
35. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1000 kg หยดสารละลายยา diazepam	72
36. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1400 kg หยดสารละลายยา diazepam	72
37. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ (powdered x-ray diffraction patterns) ของผงยา จากเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1800 kg หยดสารละลายยา diazepam	73
38. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1000 kg	75
39. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1400 kg	75
40. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1800 kg	76
41. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1000 kg	76
42. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1400 kg	77
43. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1800 kg	77
44. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1000 kg หยดสารละลายยา Chlorpheniramine	78
45. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1400 kg หยดสารละลายยา Chlorpheniramine	78

รูป (ต่อ)	หน้า
46. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1800 kg หยดสารละลายยา Chlorpheniramine	79
47. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1000 kg หยดสารละลายยา diazepam	79
48. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1400 kg หยดสารละลายยา diazepam	80
49. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> แรงตอก 1800 kg หยดสารละลายยา diazepam	80
50. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1000 kg หยดสารละลายยา chlorpheniramine	81
51. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1400 kg หยดสารละลายยา chlorpheniramine	81
52. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1800 kg หยดสารละลายยา chlorpheniramine	82
53. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1000 kg หยดสารละลายยา diazepam	82
54. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1400 kg หยดสารละลายยา diazepam	83
55. รูปแบบการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์ โดย X-ray monochromator (single crystal) ของเม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1800 kg หยดสารละลายยา diazepam	83
56. การตอบสนองสนองต่อความร้อนด้วยวิธี DSC ของ chlorpheniramine	84
57. การตอบสนองสนองต่อความร้อนด้วยวิธี DSC ของ diazepam	84
58. การตอบสนองสนองต่อความร้อนด้วยวิธี DSC ของ Emcompress <sup>®</sup>	85
59. การตอบสนองสนองต่อความร้อนด้วยวิธี DSC ของ lactose	85
60. การตอบสนองสนองต่อความร้อนด้วยวิธี DSC ของผงยาจากยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ที่หยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine	86
61. การตอบสนองสนองต่อความร้อนด้วยวิธี DSC ของผงยาจากยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ที่หยดด้วยสารละลายยา diazepam	87
62. การตอบสนองสนองต่อความร้อนด้วยวิธี DSC ของผงยาจากยาเม็ดเปล่า lactose ที่หยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine	87



รูป (ต่อ)	หน้า
79. ร้อยละการละลายออกของตัวยา diazepam จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา Emcompress <sup>®</sup> ที่แรงดก 1000, 1400 และ 1800 kg	101
80. ร้อยละการละลายออกของตัวยา chlorpheniramine จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา Emcompress <sup>®</sup> และ Lactose ที่แรงดก 1000 kg	102
81. ร้อยละการละลายออกของตัวยา chlorpheniramine จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา Emcompress <sup>®</sup> และ Lactose ที่แรงดก 1400 kg	102
82. ร้อยละการละลายออกของตัวยา chlorpheniramine จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา Emcompress <sup>®</sup> และ Lactose ที่แรงดก 1800 kg	103
83. ร้อยละการละลายออกของตัวยา diazepam จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา Emcompress <sup>®</sup> และ Lactose ที่แรงดก 1000 kg	104
84. ร้อยละการละลายออกของตัวยา diazepam จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา Emcompress <sup>®</sup> และ Lactose ที่แรงดก 1400 kg	104
85. ร้อยละการละลายออกของตัวยา diazepam จากยาเม็ดหดยดสารละลายยา Emcompress <sup>®</sup> และ Lactose ที่แรงดก 1800 kg	105
86. แสดงลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ดกด้วยแรง 1000 kg ที่มีการหดยดด้วยสารละลายสี 0.1% Fast green FCF	107
87. ร้อยละของตัวยา chlorpheniramine ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ดกด้วยแรง 1000 kg หดยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine และหดยดตามด้วยสารละลายที่ไม่มีตัวยาจำนวน 0, 2, 4 และ 6 ครั้ง	108
88. ร้อยละของตัวยา chlorpheniramine ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า lactose ดกด้วยแรง 1000 kg หดยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine และหดยดตามด้วยสารละลายที่ไม่มีตัวยาจำนวน 0, 2, 4 และ 6 ครั้ง	108
89. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ดกด้วยแรง 1000 kg ที่หดยดด้วยสารละลายยา diazepam และหดยดตามด้วยสารละลายที่ไม่มีตัวยาจำนวน 0, 2, 4 และ 6 ครั้ง	109
90. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า lactose ดกด้วยแรง 1000 kg หดยดด้วยสารละลายยา diazepam และหดยดตามด้วยสารละลายที่ไม่มีตัวยาจำนวน 0, 2, 4 และ 6 ครั้ง	109
91. ร้อยละของตัวยา chlorpheniramine ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ดกด้วยแรง 1000 kg ที่หดยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine ที่ 0, 1, 2 และ 3 เดือน	111

รูป (ต่อ)	หน้า
92. ร้อยละของตัวยา chlorpheniramine ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า Emcompress® ตอกด้วยแรง 1400 kg ที่หยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine ที่ 0, 1, 2 และ 3 เดือน	111
93. ร้อยละของตัวยา chlorpheniramine ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า Emcompress® ตอกด้วยแรง 1800 kg ที่หยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine ที่ 0, 1, 2 และ 3 เดือน	112
94. ร้อยละของตัวยา chlorpheniramine ที่ละลายออกจากยาเม็ด chlorpheniramine ตอกโดยตรงด้วยแรง 1000 kg ที่มี Emcompress® เป็นสารเพิ่มปริมาณ ที่ 0, 1, 2 และ 3 เดือน	112
95. ร้อยละของตัวยา chlorpheniramine ที่ละลายออกจากยาเม็ด chlorpheniramine ตอกโดยตรงด้วยแรง 1400 kg ที่มี Emcompress® เป็นสารเพิ่มปริมาณ ที่ 0, 1, 2 และ 3 เดือน	113
96. ร้อยละของตัวยา chlorpheniramine ที่ละลายออกจากยาเม็ด chlorpheniramine ตอกโดยตรงด้วยแรง 1800 kg ที่มี Emcompress® เป็นสารเพิ่มปริมาณ ที่ 0, 1, 2 และ 3 เดือน	113
97. ร้อยละของตัวยา chlorpheniramine ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1000 kg ที่หยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine ที่ 0, 1, 2 และ 3 เดือน	114
98. ร้อยละของตัวยา chlorpheniramine ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1400 kg ที่หยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine ที่ 0, 1, 2 และ 3 เดือน	114
99. ร้อยละของตัวยา chlorpheniramine ที่ละลายออกจากยาเม็ด chlorpheniramine ที่เตรียมจากวิธีแกรนูลเปียกโดยมี lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ และตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg	115
100. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า Emcompress® ตอกด้วยแรง 1000 kg ที่หยุดด้วยสารละลายยา diazepam และเก็บไว้นาน 0, 1, 2 และ 3 เดือน	115
101. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า Emcompress® ตอกด้วยแรง 1400 kg ที่หยุดด้วยสารละลายยา diazepam และเก็บไว้นาน 0, 1, 2 และ 3 เดือน	116

รูป (ต่อ)	หน้า
102. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ตอกด้วยแรง 1800 kg ที่หยุดด้วยสารละลายยา diazepam และเก็บไว้นาน 0, 1, 2 และ 3 เดือน	116
103. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ด diazepam ตอกโดยตรง ด้วยแรง 1000 kg ที่มี Emcompress <sup>®</sup> เป็นสารเพิ่มปริมาณ และเก็บไว้นาน 0, 1, 2 และ 3 เดือน	117
104. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ด diazepam ตอกโดยตรง ด้วยแรง 1400 kg ที่มี Emcompress <sup>®</sup> เป็นสารเพิ่มปริมาณ และเก็บไว้นาน 0, 1, 2 และ 3 เดือน	117
105. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ด diazepam ตอกโดยตรง ด้วยแรง 1800 kg ที่มี Emcompress <sup>®</sup> เป็นสารเพิ่มปริมาณ และเก็บไว้นาน 0, 1, 2 และ 3 เดือน	118
106. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า Lactose ตอกด้วยแรง 1000 kg ที่หยุดด้วยสารละลายยา diazepam และเก็บไว้นาน 0, 1, 2 และ 3 เดือน	118
107. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า Lactose ตอกด้วยแรง 1400 kg ที่หยุดด้วยสารละลายยา diazepam และเก็บไว้นาน 0, 1, 2 และ 3 เดือน	119
108. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ดเปล่า Lactose ตอกด้วยแรง 1800 kg ที่หยุดด้วยสารละลายยา diazepam และเก็บไว้นาน 0, 1, 2 และ 3 เดือน	119
109. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ด diazepam ที่เตรียมจากวิธี แกรนูลเปียกโดยมี lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ และตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg	120
110. ร้อยละของตัวยา diazepam ที่ละลายออกจากยาเม็ด diazepam ที่ได้จากการหยุด สารละลายยา diazepam บนแกรนูลเปล่าก่อนนำไปตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg	120

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบันยาเม็ดจัดได้ว่าเป็นรูปแบบของยาที่มีการนิยมใช้มากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับยา รูปแบบอื่นๆ ในการผลิตยาเม็ดสามารถเตรียมได้ทั้งวิธีตอกโดยตรง (direct compression) และโดยการเตรียมเป็นแกรนูลก่อนแล้วจึงนำมาตอกอัดเม็ด (indirect compression) การเตรียมเป็นแกรนูลอาจเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียกหรือแกรนูลแห้ง ซึ่งการจะเลือกวิธีใดนั้นขึ้นอยู่กับสมบัติของผงยาที่จะนำมาตอก เช่น ความสามารถในการตอกอัด (Compressibility) การไหล (Flowability) และการหล่อลื่น (Lubricability) รวมทั้งความคงตัวของตัวยาซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญว่าทนต่อน้ำหรือความร้อนเป็นอย่างไรก็มีผลต่อการเลือกวิธีในการเตรียมยาเม็ด ตามปกติแล้วยาเม็ดเมื่อนำไปใช้รักษาโดยเฉพาะยาเม็ดที่ใช้รักษาโดยการรับประทานจะต้องมีการแตกตัวของเม็ดยาออกมาเป็นแกรนูลและต่อมาแตกออกเป็นผงยาหรือแตกออกมาเป็นผงยาโดยตรงโดยผงยาที่ได้ควรที่จะมีลักษณะหรือคุณสมบัติเหมือนผงยาก่อนที่จะนำมาตอกอัด แต่อย่างไรก็ตาม ภายใต้แรงตอกอัดอาจจะทำให้อนุภาคของผงยาเกิดการเปลี่ยนแปลง เช่น เกาะรวมกันเป็นอนุภาคที่ใหญ่ขึ้นหรือมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปซึ่งจะส่งผลให้สมบัติด้านการละลายของตัวยาสำคัญเปลี่ยนแปลงตามไปได้ การตอกอัดผงยาให้อยู่ในรูปยาเม็ดนั้นเม็ดยาที่ตอกได้ต้องมีความแข็งที่มากพอและมีความสึกกร่อนน้อยเพื่อให้เหมาะสมต่อการที่จะทนต่อแรงภายนอกในระหว่างการขนส่งหรือการบรรจุ แต่ในขณะเดียวกัน ยาเม็ดจะต้องแตกตัวกลับคืนไปอยู่ในรูปผงยาขนาดเล็กได้ง่ายและรวดเร็วเพื่อทำให้ตัวยาสำคัญมีการละลายออกมาและถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดเพื่อไปมีผลในการรักษาได้อย่างรวดเร็วและสมบูรณ์เช่นกัน การที่ตัวยาจะมีอัตราการละลายออกมาจากเม็ดยาได้เร็วหรือช้าขึ้นขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการโดยเฉพาะสมบัติในการละลายในตัวกลางที่ทดลองอยู่หรือความสามารถในการละลายน้ำของตัวยาตัวยาที่ละลายน้ำได้ดีมักไม่มีปัญหาการละลายหลังจากการแตกตัว แต่สำหรับตัวยาที่มีการละลายน้ำได้น้อยนั้นมักประสบปัญหาเกี่ยวกับการละลายและการปลดปล่อยตัวยา ซึ่งวิธีการแก้ปัญหาเพื่อที่จะเพิ่มการละลายอาจทำได้โดยการผสมสารลดแรงตึงผิวลงไปเพื่อช่วยให้ผงยาเปียกน้ำได้ง่ายและรวดเร็วขึ้น แต่ก็ไม่สามารถเติมสารลดแรงตึงผิวในปริมาณที่สูงได้เพราะอาจเป็นพิษที่ก่อให้เกิดอันตรายแก่ร่างกายได้ หากพิจารณาปัจจัยทางด้านกายภาพที่มีผลต่อการละลายซึ่งพบว่าตัวยาที่อยู่ในรูปอสัณฐานจะมีการละลายได้ดีและรวดเร็วกว่าตัวยาที่อยู่ในรูปผลึก นอกจากนี้ขนาดของผงยาก็มีผลต่อการละลายเช่นกัน ซึ่งตัวยาที่มีอนุภาคขนาดเล็กจะมีพื้นที่ผิวในการที่จะสัมผัสกับน้ำหรือสารละลายได้มากกว่าผงยาที่มีอนุภาคขนาดใหญ่ จึงส่งผลให้ตัวยาที่มีอนุภาคขนาดเล็กมีการละลายของตัวยาออกมาได้รวดเร็วกว่า ซึ่งการลดขนาดของผงยาลงจะทำให้พื้นที่ผิวของตัวยาเพิ่มขึ้น และในเชิงวิชาการมีการสรุปว่าตัวยาที่ละลายน้ำได้ยาก อัตราเร็วในการละลายจะเป็นปัจจัยหลักต่อการดูดซึมได้เร็วมากน้อยเพียงไร ดังนั้นหากมีการทำให้อนุภาคเล็กลงจะส่งผลให้มีการละลายที่เร็วขึ้นและทำให้มีการดูดซึมที่เร็วขึ้น อย่างไรก็ตามหากมีการทำให้อนุภาคมีขนาดเล็กมากเกินไป อาจจะทำให้เกิดประจุไฟฟ้าในผงยาที่มีผลทำให้ผงยาเกิดการเกาะกันเองระหว่างอนุภาคหรือเกาะกับภาชนะ รวมไปถึงส่งผลต่อความคงตัวของตัวยา คือ หากมีการเพิ่มจำนวนอนุภาคหรือมีพื้นที่ผิวมากขึ้น จะทำให้มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาอันเกิดจากความชื้น ออกซิเจน แสง และความร้อน รวมไปถึงสารเคมีอื่นๆ เพิ่มขึ้น ดังนั้นการที่ตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยจะมีการละลายตัวออกมาได้ช้าจึงเป็นปัญหาที่ต้องมีการหาวิธีแก้ไขเพื่อให้ได้ยาเม็ดที่มีตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยมีการปลดปล่อยตัวยาออกมาได้อย่างรวดเร็วและทำให้ตัวยา

สามารถออกฤทธิ์ได้รวดเร็วขึ้น โดยเฉพาะคุณรวมทั้งคุณสมบัติทางกายภาพในด้านอื่น เช่น ขนาดของผงยาของตัวยาสำคัญดังได้เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ผงยาที่มีการกระจายอยู่ในตัวพาขนาดเล็กรที่มีรูพรุน

การเตรียมยาเม็ดโดยวิธีดกอัดโดยตรงในปัจจุบันทำได้โดยการผสมตัวยาสำคัญกับสารช่วยชนิดต่าง ๆ ในตำรับ แล้วจึงนำมาดกอัด ซึ่งภายใต้แรงที่ใช้ดกอัดนี้อาจทำให้อนุภาคของผงยามีการเปลี่ยนแปลงหรือมีการจับตัวกันแน่นขึ้นจากแรงที่ใช้ดกอัดโดยเฉพาะกับตัวยาสำคัญ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้อาจส่งผลต่อการละลายของตัวยา ตามปกติของเม็ดยาโดยทั่วไปเมื่อสัมผัสกับน้ำหรือสารละลายที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบจะต้องมีการแตกตัวพร้อมกับการปลดปล่อยตัวยาออกมา ในการศึกษาเบื้องต้นพบว่าเม็ดยาจากการดกอัดโดยตรงที่มีสารเพิ่มปริมาณเป็น Dicalcium hydrogen phosphate, dihydrate ซึ่งมีสมบัติคือ ละลายน้ำได้น้อยมาก (very slightly soluble) ละลายได้ในกรดอ่อนแต่ไม่ละลายในแอลกอฮอล์ มีความเป็นกลางค่อนข้างไปทางเบสเล็กน้อยโดยมีค่าความเป็นกรด-เบสประมาณ 7.0-7.3 เมื่อนำเม็ดยาไปแช่ในสารละลายที่ไม่มีน้ำผสมอยู่เม็ดยานั้นจะไม่มีแตกตัวและยังคงความแข็งของเม็ดยาอยู่และเมื่อนำขึ้นมาและปล่อยให้แห้ง เม็ดยาก็ยังสามารถแตกตัวได้เหมือนเดิมเมื่อนำมาทดสอบในการแตกตัว ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะเตรียมยาเม็ดเปล่าที่ยังไม่มีตัวยาสำคัญขึ้นมาก่อน จากนั้นจึงทำการหดยาละลายของตัวยาสำคัญลงไปบนผิวของเม็ดยาโดยที่ตัวทำละลายนั้นจะต้องไม่ใช่ น้ำ โดยคาดว่าสารละลายที่มีตัวยาสำคัญที่ทำการหดยาจะแพร่เข้าไปในเม็ดยาและมีบางส่วนอาจจะค้างอยู่บนผิวเม็ดยา เมื่อทำให้เม็ดยาแห้งตัวยาสำคัญจะถูกดูดซับอยู่บนผิวของสารช่วยอื่น ๆ บนเม็ดยา การผสมตัวยาสำคัญในลักษณะนี้ตัวยาจะมีการแพร่กระจายเข้าไปในช่องว่างในเม็ดยาและถูกดูดซับอยู่บนพื้นผิวผงยา ช่องว่างที่อยู่ภายในเม็ดยามีขนาดที่เล็กมากและมีอยู่มากมายภายในเม็ดยาซึ่งขึ้นอยู่กับความพรุนของเม็ดยา ในขณะที่มีการระเหยออกไปของตัวทำละลายที่ใช้ในการเตรียมสารละลายนั้นมีความเป็นไปได้ที่เมื่อตัวยาแห้งแล้วอาจจะอยู่ในรูปที่มีการละลายได้สูงขึ้นโดยเฉพาะถ้าตัวยาอยู่ในรูปอสัณฐานหรือเป็นอนุภาคขนาดเล็ก ๆ แทรกอยู่ตามช่องว่างภายในเม็ดยาซึ่งจะทำให้มีการละลายได้อย่างรวดเร็วมากยิ่งขึ้น การผลิตยาเม็ดโดยวิธีที่ใช้อยู่ในปัจจุบันไม่ว่าดกอัดโดยวิธีของการดกอัดโดยตรงหรือนำไปเตรียมให้อยู่ในรูปของแกรนูลก่อนไม่ว่าจะเป็นแบบของแกรนูลเปียกหรือแกรนูลแห้งมีการผสมตัวยาสำคัญเข้าไปตั้งแต่แรกในรูปของผงยากับส่วนผสมของผงยาชนิดอื่น ๆ และผ่านกระบวนการต่าง ๆ ตั้งแต่การผสมแห้ง การผสมเปียก การอบแห้ง การดกอัด จนได้ออกมาเป็นเม็ดยา ซึ่งตัวยาสำคัญต้องผ่านกระบวนการต่าง ๆ ซึ่งอาจได้รับผลกระทบทำให้มีอัตราการละลายออกมาจากเม็ดยาเปลี่ยนแปลงไปเมื่อเปรียบเทียบกับตัวยาสำคัญเมื่ออยู่ในรูปเดิมแต่ตั้งต้น โดยเป็นผลมาจากขนาดหรือพื้นที่ผิวที่เปลี่ยนแปลงไปหรือแม้กระทั่งการเปลี่ยนรูปไปของผลึก ปริมาณของตัวยาทั้งหมดตั้งแต่แรกที่มีการผสมจะแบ่งออกไปในเม็ดยาแต่ละเม็ด การที่แบ่งออกไปในลักษณะนี้จะทำให้มีการแปรปรวนของปริมาณตัวยาสำคัญที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิตยาเม็ดแบบเดิมได้สูงซึ่งเป็นการผสมตัวยาสำคัญในรูปผงแล้วจึงดกอัดเม็ด แนวความคิดในการศึกษาวิจัยครั้งนี้มีเป้าหมายที่จะได้วิธีการผสมตัวยาโดยวิธีใหม่โดยการหดยาละลายยาลงบนเม็ดยาตัวยาจะเข้าไปอยู่ในเม็ดยา ยาในรูปแบบใหม่นี้ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษากันมาก่อนเพื่อให้ได้ยาเม็ดที่มีการปลดปล่อยตัวยาที่เร็วกว่าเดิมเมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดยาที่ได้จากวิธีที่ใช้ในปัจจุบัน ยาเม็ดลักษณะนี้เป็นการผสมตัวยาในรูปสารละลายซึ่งจะให้ปริมาณที่ถูกต้องมากกว่าและเป็นการหดยาละลายในแต่ละเม็ดโดยตรงซึ่งจะทำให้มีการแปรปรวนของตัวยาสำคัญในแต่ละเม็ดน้อย การผสมตัวยาสำคัญด้วยการหดยาละลายยาเข้าไปในเม็ดยาจึงมีข้อดีว่าการเตรียมยาเม็ดรูปแบบเดิมโดยเฉพาะที่จะทำให้มีการละลายออกของตัวยาได้เร็วกว่าการละลายออกจากยาเม็ดที่เตรียมได้

จากวิธีเดิม ดังนั้นถ้าเป็นไปได้ตามที่คาดหวังก็ควรที่จะสามารถแก้ปัญหาในการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยได้ และสามารถผลที่ได้นำไปพัฒนาต่อในระดับอุตสาหกรรมต่อไป

ดังนั้นการศึกษาวิจัยยาเม็ดหดยดสารละลายในครั้งนี้นับว่าเป็นการเปิดแนวคิดและแนวทางใหม่ในการเตรียมยาเม็ดโดยมีการดกอัดยาเม็ดที่ยังไม่มีตัวยาสำคัญขึ้นมาก่อนแล้วจึงทำการหดยดสารละลายของตัวยาลงไปบนเม็ดยาซึ่งเป็นการผสมตัวยาสำคัญเข้าไปในเม็ดยาภายหลังที่ได้ดกเป็นเม็ดมาแล้วโดยที่ยังไม่มีตัวยาสำคัญอยู่ในตัวตั้งแต่เดิมที่ได้มีการเตรียมกันขึ้นมา เพื่อให้ได้ยาเม็ดที่ดีกว่าเดิมโดยเฉพาะในส่วนของการปลดปล่อยตัวยารอกมาได้อย่างรวดเร็วพร้อมที่จะทำให้มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ทันทีและออกฤทธิ์ในการรักษาได้รวดเร็วขึ้น

### วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

เพื่อศึกษาวิธีการแบบใหม่ในการผลิตยาเม็ดโดยการผสมตัวยาสำคัญโดยเฉพาะตัวยาที่มีขนาดของการใช้ในปริมาณต่ำ ลงในยาเม็ดด้วยการหดยดสารละลายยาลงบนเม็ดยาเปล่าและนำไปศึกษาเปรียบเทียบสมบัติด้านต่างๆ ของยาเม็ดหดยดสารละลายยาที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้กับยาเม็ดที่ผลิตโดยวิธีปัจจุบัน โดยมีประเด็นสำคัญคือการเปรียบเทียบการละลายออกของตัวยาจากยาเม็ดที่มีการผสมตัวยาโดยวิธีหดยดสารละลายยานี้กับการละลายออกของตัวยาจากวิธีการเตรียมโดยวิธีอื่น

### ประโยชน์ที่ได้รับจากงานวิจัย

ได้วิธีการผลิตยาเม็ดวิธีใหม่ที่มีการผสมตัวยาด้วยการหดยดสารละลายของตัวยาสำคัญเข้าไปในเม็ดยาซึ่งจะเป็นองค์ความรู้ใหม่ในการวิจัยสำหรับการต่อยอดต่อไปวงการอุตสาหกรรมยา

### ขอบเขตงานวิจัย

การศึกษาวิจัยครั้งนี้มีขอบเขตดังต่อไปนี้

1. ยาเม็ดเปล่าที่ใช้ในการศึกษามี 2 ชนิด คือ ยาเม็ดเปล่าที่เตรียมขึ้นจากวิธีการดกอัดโดยตรงโดยใช้ Emcompress<sup>®</sup> เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ไม่ละลายน้ำ และยาเม็ดเปล่าที่เตรียมได้จากวิธีการเตรียมเป็นแกรนูลเปียกที่ใช้ lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำได้
2. ยาเม็ดเปล่าแต่ละชนิดได้จากการดกด้วยแรง 1000, 1400' และ 1800 kg
3. ตัวยาสำคัญที่มีขนาดของการใช้ต่ำที่ใช้ในการศึกษาคือ chlorpheniramine ที่ละลายน้ำได้ดี และ diazepam ที่ละลายน้ำได้น้อย
4. ทำการเปรียบเทียบสมบัติด้านต่างๆ ได้แก่ ความแข็ง เวลาที่ใช้ในการแตกตัว ความกร่อน ความพรุน ร้อยละการละลายออกของตัวยา ของยาเม็ดหดยดสารละลายยาที่ได้จากการหดยดสารละลายยาบนเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> กับยาเม็ดที่ได้จากการดกโดยวิธีดกโดยตรงที่มีตัวยาและใช้ Emcompress<sup>®</sup> เป็นสารเพิ่มปริมาณ รวมทั้งยาเม็ดที่ได้จากการหดยดสารละลายยาลงบนผงยาก่อนนำไปดก
5. ทำการเปรียบเทียบสมบัติด้านต่างๆ ของยาเม็ดหดยดสารละลายยาที่ได้จากการหดยดสารละลายยาบนเม็ดยาเปล่า lactose กับยาเม็ดที่ได้จากการเตรียมโดยวิธีการเตรียมเป็นแกรนูลเปียกที่มีตัวยาและใช้ lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ รวมทั้งยาเม็ดที่ได้จากการหดยดสารละลายยาลงบนแกรนูลก่อนนำไปดก
6. ศึกษาการละลายออกของตัวยาจากเม็ดยาที่เวลา 0, 1, 2 และ 3 เดือน

## บทที่ 2

### สาระสำคัญจากเอกสารที่เกี่ยวข้อง

ในทางเภสัชกรรมมีรูปแบบยาเตรียมทั้งในรูปแบบของของเหลว กึ่งของเหลวหรือกึ่งของแข็ง และในรูปแบบของของแข็ง ซึ่งในแต่ละรูปแบบก็มีความหลากหลายแตกต่างกันไปในด้านต่าง ๆ (1-3) โดยรูปแบบยาเตรียมที่นิยมกันมากที่สุดได้แก่รูปแบบยาเตรียมในรูปของแข็งโดยเฉพาะในรูปยาเม็ด เมื่อเปรียบเทียบกับยาเตรียมในรูปแบบอื่นๆ ยาเม็ดมีข้อได้เปรียบหลายประการด้วยกัน เช่น ในเม็ดยา 1 เม็ด จะมีปริมาณตัวยาสำคัญเท่ากับปริมาณในการให้ผลในการรักษาต่อครั้ง (unit dose) โดยไม่จำเป็นต้องมีการตวง ตลอดจนมีความแปรปรวนของตัวยาสำคัญในแต่ละเม็ดน้อย มีความสะดวกในการพกพา มีความคงตัวทั้งทางด้านกายภาพและทางด้านเคมี สามารถผลิตได้ในคราวละปริมาณมาก ๆ นอกจากนี้ยังเป็นรูปแบบที่ป้องกันไม่ให้มีการเพิ่มเติมสารหรือสิ่งแปลกปลอมเข้าไปในเม็ดยาภายหลังได้ (tamper-proof) อย่างไรก็ตามยาเม็ดก็มีข้อจำกัดในตัวเองหลายประการ เช่น ไม่เหมาะสำหรับตัวยาที่มีความฟูสูง มีขนาดการให้ยาสูง ละลายน้ำได้น้อย หรือมีการออกฤทธิ์โดยการดูดซับหรือเป็นยาลดกรด ตลอดจนยาที่มีรสชาติหรือกลิ่นไม่ดี และในคนไข้บางคนในกลุ่มเด็กหรือผู้สูงอายุอาจจะกลืนยาเม็ดได้ยาก เป็นต้น ในการเตรียมหรือผลิตยาเม็ดโดยทั่วไปสามารถเตรียมได้หลายวิธี ได้แก่ วิธีของการตอกอัดผงยาโดยตรงให้ออกมาเป็นเม็ด หรือโดยวิธีการเตรียมผงยาให้อยู่ในรูปของแกรนูลก่อนแล้วจึงนำไปตอกอัดเป็นเม็ดต่อไป กระบวนการเตรียมเป็นแกรนูลสามารถเตรียมโดยใช้กระบวนการเตรียมเป็นแกรนูลเปียกหรือแกรนูลแห้ง รวมทั้งการเลือกสารช่วยในยาเม็ดที่เหมาะสม (4-6) การที่จะเลือกใช้วิธีใดในการผลิตยาเม็ดขึ้นอยู่กับปัจจัยหลักที่สำคัญคือคุณสมบัติในด้านการตอกอัดและคุณสมบัติในด้านการไหลของผงยาหรือผงยาผสม แต่ทั้งนี้ก็ยังมียังปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วยในการกำหนดถึงวิธีการผลิตยาเม็ดด้วย เช่น ปริมาณตัวยาสำคัญ อุปกรณ์ในการผลิตที่มีอยู่ เป็นต้น ยาเม็ดมีรูปร่างได้หลายรูปแบบโดยขึ้นอยู่กับขนาดและรูปร่างของชุดสากและเบ้าที่ใช้ในการตอกเม็ดซึ่งจะส่งผลให้เม็ดยาที่ได้มีรูปร่าง ขนาด น้ำหนัก ที่แตกต่างกันออกไป

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ใช้วิธีการผลิตยาเม็ดโดยวิธีการตอกโดยตรงสำหรับการเตรียมยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ซึ่งมีรายละเอียดการเตรียมคือเป็นการนำส่วนผสมที่ผสมกันเข้าเป็นเนื้อเดียวกันอย่างดี แล้วระหว่างตัวยาสำคัญและสารช่วยอื่นๆ ในตำรับมาตอกอัดเป็นเม็ดโดยตรงได้เลย การผลิตยาเม็ดโดยวิธีนี้เหมาะกับผงยาที่สามารถไหลได้ดีและยึดเกาะกันภายใต้แรงตอกอัดได้ดีจนได้เป็นเม็ดที่มีความแข็งและความกรอบที่เหมาะสม นอกจากนี้ยังควรมีสมบัติหล่อลื่นในตัวเองในระดับหนึ่ง ตลอดจนผงยาผสมไม่มีการแยกตัวออกจากกัน (segregation หรือ demixing) ในระหว่างการตอกอัด การผลิตยาเม็ดโดยวิธีการตอกโดยตรงมีข้อดีหลายประการคือ เป็นกระบวนการที่มีความประหยัดในหลายด้าน เช่น ระยะเวลาและพื้นที่ที่ใช้ก็น้อย มีขั้นตอนน้อยทำให้ประหยัดค่าแรงงานตลอดจนลดการปนเปื้อนในระหว่างสายผลิต ในกระบวนการผลิตไม่มีการใช้ความร้อนและความชื้นเข้ามาเกี่ยวข้องจึงเหมาะกับตัวยาที่ไวกับความชื้นหรือความชื้น เม็ดยาที่ได้จากวิธีนี้เมื่อมีการแตกตัวออกจะได้เป็นอนุภาคขนาดเล็กที่ใกล้เคียงกับขนาดของผงยาที่นำมาใช้ในการผลิตหรือการเตรียม จึงอาจทำให้การละลายออกของตัวยาเป็นไปอย่างรวดเร็ว เม็ดยาที่ได้จากการตอกอัดโดยตรงจะมีความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาน้อยเนื่องจากขนาดของผงค่อนข้างใกล้เคียงกันทำให้ไหลลงสู่เบ้าได้อย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรงก็มีข้อเสียหรือข้อจำกัดด้วยกันในหลายประการ เช่น สารเพิ่มปริมาณที่ใช้ในตำรับมีราคาค่อนข้างแพง ในระหว่าง

กระบวนการผลิตจะมีการกระจายของฝุ่นมาก ยาเม็ดที่ได้ไม่สามารถที่จะทำให้มีสีที่เข้มเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการผลิตวิธีอื่น เนื่องจากต้องใช้สปีระกาทype lake และต้องผสมในรูปผงแห้ง ในกรณีที่ว่ายาสำคัญมีขนาดการใช้ต่ำอาจพบปัญหาของการกระจายของตัวยาที่ไม่ทั่วถึงในขณะผสมและขณะตอกเม็ดได้ทำให้ปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละเม็ดมีความแตกต่างกันได้ ประการสำคัญที่ทำให้วิธีการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรงยังไม่เป็นที่นิยมมากนักคือในส่วนของผู้ผลิตยังคงมีความมั่นใจหรือยึดติดในการผลิตยาเม็ดโดยการเตรียมเป็นแกรนูลซึ่งตอกได้ง่ายและมีความแข็งสูงและมีปัญหาน้อย ตลอดจนโรงงานผลิตได้มีการจัดซื้อเครื่องมือเพื่อใช้ในการกระบวนการเตรียมแกรนูลไว้แล้ว ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงวิธีการผลิตจึงถูกจำกัด ขั้นตอนในการผลิตโดยวิธีตอกโดยตรงมีขั้นตอนหลักอยู่ 2 ขั้นตอน คือ การผสมแห้ง และการตอกอัด ในขั้นตอนการผสมแห้งเป็นการผสมตัวยาสำคัญและสารช่วยอื่นที่ผ่านการร่งให้มีขนาดที่เหมาะสมมาแล้ว ขั้นตอนการผสมนับว่ามีความสำคัญมากโดยเฉพาะกับตัวยาสำคัญที่มีขนาดการใช้ต่ำที่จะต้องทำให้การผสมเป็นไปอย่างทั่วถึง (homogeneous) หลังจากที่มีการผสมจนครบทุกองค์ประกอบแล้วต่อไปจะเป็นขั้นตอนการตอกอัดผงยาผสมโดยเริ่มแรกจะต้องมีการปรับผงยาในบ่้าให้มีปริมาณเท่ากับน้ำหนักขนาดหนึ่งเม็ดตามสูตรก่อน ในระหว่างการตอกผงยาผสมจะได้รับแรงตอกในขนาดที่เหมาะสมเพื่อให้ได้เป็นเม็ดยาที่มีความแข็งและความกรอบที่พอเหมาะ ในขั้นตอนนี้เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการผลิตยาเม็ดโดยวิธีอื่นจะมีการใช้สารหล่อลื่นและสารกันติดในปริมาณที่สูงกว่าเนื่องจากผงยาผสมมีขนาดที่ละเอียดกว่า ในการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรงมักจะมีข้อแนะนำในการเลือกใช้สากโดยให้ใช้สากที่มีลักษณะผิวหน้าเรียบทั้งสองด้าน (bipain) เพื่อให้มีการกระจายตัวของแรงที่เกิดขึ้นสม่ำเสมอทั้งเม็ดยา ส่วนประกอบของตำรับยาเม็ดที่ผลิตโดยวิธีตอกโดยตรงจะประกอบด้วยสารที่เกี่ยวข้อง 2 กลุ่ม คือ ตัวยาสำคัญและสารช่วยอื่นๆ ในตำรับ ตัวยาสำคัญโดยเฉพาะถ้าในตำรับมีปริมาณที่สูงจะต้องมีสมบัติพื้นฐานที่จำเป็นคือไหลได้ดีและสามารถถูกตอกอัดได้ดีด้วย ส่วนสารช่วยอื่นที่เป็นสารช่วยหลักคือสารเพิ่มปริมาณนอกเหนือไปจากสารช่วยในการแตกตัว สารช่วยลื่น เป็นต้น สารเพิ่มปริมาณนับว่าแสดงบทบาทที่สำคัญโดยเฉพาะถ้าหากในตำรับมีปริมาณตัวยาต่ำ

ในปัจจุบันการผลิตยาเม็ดได้มีการควบคุมในระหว่างการตอกอัดมากยิ่งขึ้นโดยการใช้เครื่องตอกยาเม็ดที่มีการติดตั้งอุปกรณ์วัดแรงที่เกิดขึ้นทั้งแรงที่สากบนและสากล่างโดยใช้ strain gauges ติดตั้งในจุดที่จะตรวจวัดแรงได้ดีและเหมาะสมซึ่งส่วนใหญ่จะติดตั้งไว้ที่ตัวจับสาก นอกจากติดตั้งอุปกรณ์วัดแรงแล้วยังมีการติดตั้งอุปกรณ์ที่สามารถวัดระยะทางขึ้นลงของสาก (displacement transducer) โดยเฉพาะที่สากบน จากค่าแรงที่ได้จะสามารถทำให้สามารถควบคุมแรงที่ใช้ตอกได้ตลอดหรือสามารถนำมาวิเคราะห์ประเมินสมบัติของสารช่วยลื่นได้โดยประเมินจากสัดส่วนระหว่างแรงสูงสุดที่เกิดขึ้นต่อสากบนและสากล่างซึ่งหากมีค่าที่สูงจะแสดงถึงสารช่วยลื่นที่มีประสิทธิภาพดี เครื่องตอกยาเม็ดที่มีการติดตั้งอุปกรณ์ในลักษณะนี้ได้มีการนำไปศึกษาวิจัยในขั้นตอนของการพัฒนาตำรับยาเม็ดหรือศึกษาสมบัติของสารช่วยชนิดใหม่ๆ อีกด้วย

ยาเม็ดโดยทั่วไปที่ผลิตหรือเตรียมขึ้นมาจะต้องมีความแข็งและความกรอบที่เหมาะสม ความแข็งต้องไม่สูงจนเกินไปจนทำให้การแตกตัวเป็นปัญหาได้ และจะต้องมีความคงตัวที่ดี เมื่อรับประทานเข้าไปจะต้องมีการแตกตัวอย่างรวดเร็วและตัวยาสำคัญที่ผสมอยู่ภายในจะต้องมีการละลายและถูกปลดปล่อยออกมาเพื่อให้พร้อมที่จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายอย่างรวดเร็วเช่นเดียวกัน การที่ตัวยาจะมีอัตราในการละลายออกมาได้เร็วหรือช้าขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการโดยเฉพาะตัวยานั้นมีความสามารถในการละลาย โดยเฉพาะในน้ำได้ดีมากน้อยเพียงไร ตัวยาที่ละลายน้ำได้ดีอยู่แล้วมักจะไม่มีปัญหาหลังจากที่เม็ดยามีการแตกตัว เว้นแต่ในกรณีที่ตัวยานั้นมีการไปจับตัวกับผงยาอื่นที่เป็นส่วนประกอบในเม็ดยาจนไม่สามารถ

ปลดปล่อยออกมาได้ สำหรับตัวยาสำคัญที่ละลายน้ำยากมักจะประสบกับปัญหาในด้านการละลายและการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดยา ในด้านการละลายของตัวยาที่สามารถละลายน้ำได้น้อยได้มีการศึกษาเพื่อให้ตัวยามีขีดความสามารถในการละลายที่สูงขึ้นโดยเฉพาะการทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไซโคลเด็กซ์ทริน (7) แล้วจึงนำไปผสมกับผงยาอื่นๆ แล้วจึงนำไปใส่ในแคปซูลหรือไปอัดเป็นเม็ดต่อไป แต่ในการประยุกต์ตัวยาทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไซโคลเด็กซ์ทรินยังมีข้อจำกัดในด้านราคาของไซโคลเด็กซ์ทรินที่ยังมีราคาสูงอยู่ ตลอดจนเมื่อตัวยาเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนแล้วพบว่าเมื่อคำนวณกลับมาเป็นปริมาณตัวยาสำหรับใช้ในขนาดการรักษาแล้วมักจะมีปริมาณของสารประกอบเชิงซ้อนในปริมาณที่สูงมากเกินไปจนทำให้ได้รูปแบบยาเตรียมที่มีขนาดใหญ่มากเกินไป วิธีการแก้ปัญหาเพื่อที่จะเพิ่มการละลายที่ได้มีการศึกษานอกจากทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแล้วก็ยังมีผลผสมสารลดแรงตึงผิวลงไป ในตำรับตัวยาเพื่อให้ตัวยามีการเปียกน้ำได้ง่ายและรวดเร็วขึ้น (8) ซึ่งจะส่งผลให้มีการละลายที่เร็วขึ้น แต่อย่างไรก็ตามสารลดแรงตึงผิวที่ผสมลงไปก็ไม่สามารถที่จะใช้ในปริมาณที่สูงได้เพราะจะมีผลไม่ดีหรือเป็นพิษต่อร่างกายได้ เมื่อพิจารณาในมิติของปัจจัยทางกายภาพที่มีส่วนส่งผลต่อการละลายจะได้แก่ รูปร่างของอนุภาคหรือรูปผลึกของตัวยานั้นๆ ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่ติดตัวของตัวยานั้นๆ ตัวยาที่อยู่ในรูปผลึกจะมีการละลายได้ดีกว่าตัวยาที่อยู่ในรูปผลึก (9) หรือ เล็กลงขนาดผลึกของตัวยานั้นที่มีความคงตัวและละลายได้มากที่สุด จึงจำเป็นที่จะต้องเลือกรูปที่เหมาะสมที่สุดหรือมีการเตรียมขึ้นมาให้อยู่ในรูปที่ต้องการเพื่อให้ตัวยามีการละลายออกมาจากตำรับได้เร็วและมากที่สุด สำหรับอีกปัจจัยหนึ่งทางกายภาพที่นับว่าสำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่ากันคือขนาดของผงยาของตัวยาสำคัญที่นำมาผสมกับผงยาคือขนาดอื่น ซึ่งถ้าหากมีขนาดที่ใหญ่จะทำให้มีพื้นที่ผิวที่น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผงยาที่มีขนาดเล็กกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณที่เท่ากัน การที่ผงยามีพื้นที่ผิวมากจะทำให้ตัวยามีโอกาสในการสัมผัสกับน้ำหรือสารละลายได้มากขึ้นส่งผลให้มีการละลายออกมาของตัวยาได้รวดเร็วมากยิ่งขึ้นตามไปด้วย ดังนั้นปัญหาของการละลายออกมาของตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยก็ยังคงเป็นปัญหาที่จะต้องแก้ไขหรือหาวิธีการใหม่เพื่อทำให้ยาเม็ดที่ผลิตได้มีการปลดปล่อยตัวยาที่รวดเร็วขึ้นกว่าเดิมซึ่งส่งผลต่อการออกฤทธิ์ที่รวดเร็วมากยิ่งขึ้นตามไปด้วย

การผลิตหรือการเตรียมยาเม็ดโดยกระบวนการที่ใช้ในปัจจุบันที่มีการผสมตัวยาสำคัญลงในขั้นตอนของการเตรียมแกรนูลโดยอาจผสมเข้าไปอยู่ภายในแกรนูลหรือผสมกับแกรนูลที่เตรียมเสร็จแล้วหรือผสมตัวยาเข้าไปในขั้นตอนผสมผงยาโดยตรง เมื่อผสมตัวยาสำคัญจนเข้ากันได้ดีและทั่วถึงแล้วจึงนำมาดกอัดเพื่อให้เป็นเม็ดยา การที่ตัวยาสำคัญต้องผ่านกระบวนการดกอัดทำให้มีความเป็นไปได้อาจจะทำให้ตัวยาสำคัญมีพื้นที่ผิวที่เปลี่ยนแปลงไปหรืออาจเกิดการจับแน่นกับผงยาอื่นจนส่งผลต่อการละลายออกมาของตัวยาสำคัญได้ (10) เมื่อมองในภาพรวมโดยทั่วไปจะพบข้อจำกัดของยาเม็ดเมื่อเปรียบเทียบกับยาในรูปแบบอื่น เช่น ยาแคปซูล โดยเฉพาะยาที่รับประทานที่เตรียมในรูปแบบของยาน้ำ โดยยาเม็ดจะต้องมีการแตกตัวก่อนแล้วตัวยาส่วนใหญ่จึงจะมีการละลายตัวออกมาได้

การดูดซึมของตัวยาสำคัญจากยาเตรียมในรูปแบบของแข็งหลังจากที่ได้มีการรับประทานเข้าสู่กระแสเลือดจะเป็นไปได้รวดเร็วหรือดีอย่างไรขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ ได้แก่ การปลดปล่อยตัวยาออกจากผลิตภัณฑ์ การละลายของตัวยาในของเหลวภายใต้สภาวะร่างกาย และการซึมผ่าน (permeability) ของตัวยาในผนังทางเดินอาหาร ซึ่งถ้าหากการปลดปล่อยตัวยาและการละลายของตัวยาเป็นปัจจัยหลักก็สามารถที่จะนำผลการศึกษากายนอกร่างกายไปทำนายผลที่จะเกิดขึ้นในร่างกายได้โดยเฉพาะการทำทดสอบการละลายของตัวยาจากรูปแบบยาเตรียมโดยเฉพาะยาเม็ด การทดสอบการละลายสามารถนำไปประเมินคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นในแต่ละครั้ง การประเมินความคงตัว นอกจากนั้นยังเป็นการ

เพื่อให้เกิดความมั่นใจถึงคุณภาพที่สม่ำเสมอของยาในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลง เช่น การปรับตำรับ การเพิ่มปริมาณการผลิต หรือแม้กระทั่งใช้ทดสอบเปรียบเทียบเมื่อมีการตั้งตำรับใหม่ รวมถึงใช้ในการเลือกสารช่วยชนิดใหม่และใช้ในการหาความเหมาะสมของกระบวนการผลิต การทดสอบการละลายยังใช้ในการพัฒนาการตั้งตำรับเพื่อเปรียบเทียบกับยาต้นตำรับได้อีกด้วย (11)

ได้มีการจดสิทธิบัตรในสหรัฐอเมริกา (12) โดยมีการเตรียมยาเม็ดเปล่าที่ไม่มีตัวยาสำคัญอยู่ภายในและสามารถที่จะเพิ่มหรือตัวยาเข้าไปในเม็ดยาได้ (chargeable pharmaceutical tablet) โดยการจุ่มเม็ดยาลงในตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปของเหลวซึ่งยาเม็ดเปล่าจะดูดซับเอาตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปของเหลวเข้าไปภายในเม็ดยา ซึ่งถ้าหากมีการดูดซับตัวยาสำคัญที่เป็นของเหลวเข้าไปภายในเม็ดยามากเกินไปก็สามารถที่จะนำเม็ดยานั้นไปปั่นเหวี่ยงเพื่อให้ตัวยาสำคัญส่วนเกินหลุดออกไปได้ ในสิทธิบัตรฉบับนี้ได้อ้างถึงว่ายาเม็ดที่มีการผสมตัวยาสำคัญในลักษณะของเหลวนี้จะให้ผลที่ดีกว่าการผสมในลักษณะทั่วไปที่กระทำกันตามปกติ เม็ดยามีการแตกตัวได้อย่างรวดเร็ว ทำให้อัตราการปลดปล่อยตัวยาที่ถูกดูดซับไว้เป็นไปอย่างรวดเร็ว ในสิทธิบัตรได้แสดงถึงตัวอย่างเฉพาะ ได้แก่ เม็ดยาเปล่าที่มีตัวยาสำคัญที่มีฤทธิ์ต้านการเกิดฟอง (anti-foaming active ingredient) ซึ่งมีตัวยาสำคัญเช่น dimethylpolysiloxane และ simethicone ที่สามารถแสดงถึงการต้านการเกิดฟองที่ดีกว่าเม็ดยาประเภทเดียวกันที่ผลิตมาจากวิธีอื่น ๆ โดยทั่วไป ยาเม็ดเปล่าที่เตรียมขึ้นสามารถใช้ในการดูดซับตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปของเหลวได้ถึง 1 - 25 % โดยน้ำหนัก ยาเม็ดเปล่าในสิทธิบัตรนี้ประกอบไปด้วยสารต่างๆ ได้แก่ สารดูดซับ สารช่วยแตกตัว สารช่วยลื่น สารเพิ่มปริมาณ สารช่วยในการยึดเกาะ หรือ เป็นสารผสมของสารเพิ่มปริมาณและสารช่วยยึดเกาะ ซึ่งถ้าคำนวณโดยน้ำหนักจะมีสารดูดซับ 0.1 - 5 % (ปริมาณที่นิยมคือ 0.1 - 2 %) สารเพิ่มปริมาณหรือสารช่วยยึดเกาะ 10 - 98% (ปริมาณที่นิยมคือ 50 - 95 %) สารช่วยในการแตกตัว 0.5 - 10 % (ปริมาณที่นิยมคือ 0.5 - 5 %) สารช่วยหล่อลื่น 0.5 - 5 % (ปริมาณที่นิยมคือ 0.1 - 2 %) ตัวอย่างของสารดูดซับที่ใช้ได้แก่ silicon dioxide สารช่วยลื่นได้แก่ talcum และ magnesium stearate สารช่วยในการแตกตัวได้แก่ sodium starch glycolate sodium carboxymethyl cellulose หรือ calcium carboxymethyl cellulose สำหรับสารที่ใช้ในการเพิ่มปริมาณในตำรับยาเม็ดเปล่า ได้แก่ กลุ่มของ monosaccharides และ disaccharides ตัวอย่างเช่น glucose, mannitol, galactose, sorbitol, fructose, sucrose และ lactose ส่วนสารช่วยยึดเกาะจะเป็น microcrystalline cellulose หรือ lactose ชนิดที่ใช้ดอกโดยตรง สำหรับวิธีการผลิตยาเม็ดเปล่าสำหรับใช้ในสิทธิบัตรนี้มีขั้นตอนในการเตรียมคือ แร่ผงยาของสารดูดซับ สารช่วยแตกตัว สารช่วยยึดเกาะ หรือสารเพิ่มปริมาณเพื่อเอาผงที่มีขนาดใหญ่ออก โดย สารดูดซับ สารช่วยแตกตัว สารช่วยยึดเกาะ หรือสารเพิ่มปริมาณจะใช้แรงขนาด 30 mesh ในการแรง แล้วนำผงยาที่แรงแล้วไปผสมกับสารช่วยลื่นและผสมในเครื่องผสม แล้วนำไปตอกด้วยเครื่องตอกความเร็วสูง Fette<sup>®</sup> โดยให้เม็ดยาที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 9 มม. และมีความหนาอยู่ระหว่าง 4.85 - 5.15 มม. สามารถผสมตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปของเหลวเข้าไปในเม็ดยาได้ อย่างเช่นมีการจุ่มเม็ดยาเปล่าลงไปในตัวยาสำคัญที่เป็นของเหลว ส่วนวิธีการอื่นๆ ได้แก่ การพ่น การเท หรือการหยดโดยใช้ pipett ลงบนเม็ดยา โดยวิธีการผสมตัวยาเข้าไปในเม็ดยาในลักษณะนี้สามารถใช้ได้ทันทีกับเม็ดยาเปล่าที่เพิ่งเตรียมขึ้นมาใหม่หรือใช้กับเม็ดยาที่ได้เตรียมขึ้นมาและเก็บเอาไว้หรือขนส่งไปยังที่ต่างๆ เพื่อเตรียมผสมตัวยาเข้าไปในเม็ดยาในลักษณะเช่นเดียวกันนี้ก็ได้ ทว่าไปการเตรียมยาเม็ดที่มีตัวยาสำคัญในลักษณะเช่นนี้สามารถให้มีปริมาณตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปของเหลวในเม็ดยาได้ถึง 1 - 40 % โดยน้ำหนัก แต่ปริมาณที่แนะนำจะอยู่ระหว่าง 1 - 25 % โดยน้ำหนัก ปริมาณตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปของเหลวที่เติมลงไปสามารถควบคุมให้มีปริมาณที่แน่นอนได้

โดยกระบวนการปั่นเหวี่ยง (centrifugation) โดยในขั้นตอนแรกทำการซังน้ำหนักเม็ดยาเปล่าแล้วจุ่มลงในตัวยาที่เป็นของเหลว เอาออกมา และซังน้ำหนัก ถ้าหากเม็ดยามีการดูดซับตัวยาที่เป็นของเหลวในปริมาณมากเกินไปกว่าที่ต้องการก็ให้ทำการปั่นเหวี่ยงส่วนที่มีปริมาณมากเกินไปแล้วจึงทำการซังน้ำหนักอีกครั้งหนึ่ง ทำเช่นนี้ได้อีกถ้าหากยังไม่ได้น้ำหนักของตัวยาสำคัญตามที่ต้องการ ในทางตรงข้ามถ้าหากยังไม่ได้ปริมาณตัวยาสำคัญตามที่กำหนดก็สามารถที่จะแช่ให้นานขึ้นหรือจุ่มลงไปใหม่ได้อีก

ตัวอย่างของตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปของเหลวที่นำมาเตรียมยาเม็ดในลักษณะนี้แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้จำกัดเฉพาะตัวยาที่เป็นของเหลวเท่านั้นที่สามารถจะเตรียมโดยวิธีนี้ ตัวอย่างตัวยาสำคัญที่อยู่ในรูปของเหลว ได้แก่ dimethylpolysiloxane, simethicone หรือที่อยู่ในรูปของผสมระหว่างของเหลวสองชนิดนี้ ทั้ง dimethylpolysiloxane และ simethicone มีสมบัติทางด้าน antifoaming ที่ปลอดภัยถึงผิวและนำไปใช้ในคนไข้ที่มีอาการท้องอืดท้องเฟ้อ ในกรณีที่ตัวยาสำคัญอยู่ในรูปของแข็งก็สามารถที่จะละลายตัวยาที่เป็นของแข็งในตัวทำละลายเพื่อให้ได้ในรูปสารละลาย สามารถใช้ตัวทำละลายชนิดใดก็ได้ที่ไม่ไปละลายเม็ดยาเปล่าแต่สามารถละลายตัวยาสำคัญได้ ในการเตรียมตัวยาในรูปของแข็งให้อยู่ในรูปสารละลายสามารถที่จะเตรียมให้อยู่ในรูปของสารละลายผสมของตัวยาสำคัญหลายชนิดได้ หรือเป็นการผสมกันระหว่างตัวยาสำคัญที่เป็นของเหลวและของแข็งก็ได้และอาจใช้ตัวทำละลายมาช่วยในการละลายได้ด้วย

ตามสิทธิบัตรที่อ้างถึง (12) ได้มีการยกตัวอย่างของการเตรียมยาเม็ด chargeable pharmaceutical tablet โดยตัวอย่างที่แสดงเป็นการจุ่มเม็ดยาเปล่าลงในตัวยาสำคัญ dimethylpolysiloxane หรือ simethicone ที่เป็นของเหลว ปริมาณของตัวยาที่มากเกินไปจะทำการปั่นเหวี่ยงออกไปจนได้ปริมาณตัวยาสำคัญตามที่ต้องการ เม็ดยาเปล่าที่เตรียมขึ้นมีรายละเอียดของส่วนประกอบพร้อมปริมาณที่ใช้และวิธีการเตรียมดังตัวอย่างดังต่อไปนี้

<u>ตัวอย่างที่ 1:</u>	Silicon dioxide	4 mg
	Mix microcrystalline cellulose	304 mg
	Sodium starch glycolate	8 mg
	Talc	4 mg

วิธีการเตรียม: แร้ง microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate และ silicon dioxide ผ่านแร้งขนาด 30 mesh หลังจากนั้นผสมผงยาที่ผ่านแร้งและ talc ในเครื่องผสมเป็นเวลา 5 นาที แล้วนำไปตอกด้วยเครื่องยาเม็ดความเร็วสูง เม็ดยาเปล่าที่เตรียมได้สำหรับการเตรียมยา dimethylpolysiloxane ปริมาณ 40 mg

<u>ตัวอย่างที่ 2:</u>	Silicon dioxide	4 mg
	Lactose	294 mg
	Sodium starch glycolate	8 mg
	Magnesium stearate	4 mg

วิธีการเตรียม: ผสม lactose, sodium starch glycolate และ silicon dioxide และนำไปผ่านแร้งขนาด 30 mesh หลังจากนั้นผสมผงยาที่ผ่านแร้งและ magnesium stearate ในเครื่องผสมเป็นเวลา 5 นาที แล้วนำไปตอกด้วยเครื่องยาเม็ดความเร็วสูง เม็ดยาเปล่าที่เตรียมได้สำหรับการเตรียมยา simethicone ปริมาณ 50 mg

<u>ตัวอย่างที่ 3:</u>	Silicon dioxide	8 mg
	Microcrystalline cellulose	244 mg
	Glucose	244 mg
	Calcium carboxymethyl cellulose	16 mg
	Magnesium stearate	8 mg

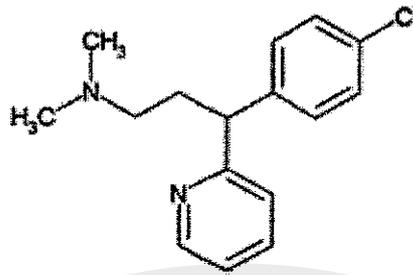
วิธีการเตรียม: ผสม microcrystalline cellulose, glucose, calcium carboxymethyl cellulose และ silicon dioxide และนำไปผ่านร่งขนาด 30 mesh หลังจากนั้นผสมผงยาที่ผ่านร่งและ magnesium stearate ในเครื่องผสมเป็นเวลา 5 นาที แล้วนำไปตอกด้วยเครื่องยาเม็ดความเร็วสูง เม็ดยาเปล่าที่เตรียมได้สำหรับการเตรียมยา dimethylpolysiloxane ปริมาณ 80 mg

<u>ตัวอย่างที่ 4:</u>	Silicon dioxide	8 mg
	Microcrystalline cellulose	390.4 mg
	Glucose	97.6 mg
	Sodium carboxymethyl cellulose	16 mg
	Magnesium stearate	8 mg

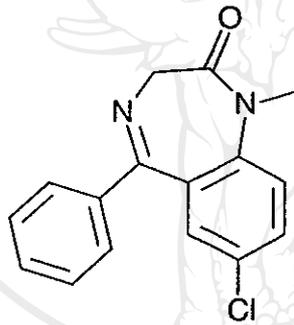
วิธีการเตรียม: ผสม microcrystalline cellulose, glucose, sodium carboxymethyl cellulose และ silicon dioxide และนำไปผ่านร่งขนาด 30 mesh หลังจากนั้นผสมผงยาที่ผ่านร่งและ magnesium stearate ในเครื่องผสมเป็นเวลา 5 นาที แล้วนำไปตอกด้วยเครื่องยาเม็ดความเร็วสูง เม็ดยาเปล่าที่เตรียมได้สำหรับการเตรียมยา dimethylpolysiloxane ปริมาณ 80 mg

<u>ตัวอย่างที่ 5:</u>	Silicon dioxide	8 mg
	Microcrystalline cellulose	97.6 mg
	Glucose	390.4 mg
	Calcium carboxymethyl cellulose	16 mg
	Magnesium stearate	8 mg

วิธีการเตรียม: ผสม microcrystalline cellulose, glucose, calcium carboxymethyl cellulose และ magnesium stearate และนำไปผ่านร่งขนาด 30 mesh หลังจากนั้นผสมผงยาที่ผ่านร่งและ magnesium stearate ในเครื่องผสมเป็นเวลา 5 นาที แล้วนำไปตอกด้วยเครื่องยาเม็ดความเร็วสูง เม็ดยาเปล่าที่เตรียมได้สำหรับการเตรียมยา dimethylpolysiloxane ปริมาณ 80 mg

**Chlorpheniramine maleate**

Chlorpheniramine maleate เป็นยาต้านฮิสตามีนที่ใช้บรรเทาอาการตาแดง คันตา น้ำตาไหล รวมทั้งน้ำมูกไหลที่มีสาเหตุมาจากการแพ้ ใช้บรรเทาอาการหวัดโดยทั่วไป รวมทั้งใช้บรรเทาอาการคันจากแมลง สัตว์ กัด ต่อย มีน้ำหนักโมเลกุล 390.87 มีลักษณะเป็นผลึก มีจุดหลอมเหลวที่ 130 – 135 องศาเซลเซียส ที่ 25 องศาเซลเซียส Chlorpheniramine maleate ละลายได้ใน ethanol 330 mg/ml, chloroform 240 mg/ml, น้ำ 160 mg/ml และ methanol 130 mg/ml ละลายได้เล็กน้อยใน benzene และ ether ค่าความเป็นกรด-เบส ของสารละลาย 2% มีค่าประมาณ 5 สำหรับ d-form ของ chlorpheniramine maleate ที่ได้จากการตกผลึกจาก ethyl acetate จะมีจุดหลอมเหลวที่ 113 – 115 องศาเซลเซียส (13)

**Diazepam**

เป็นผงผลึกสีขาวหม่นถึงเหลือง ไม่มีกลิ่น มีน้ำหนักโมเลกุล 284.75 มีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 131 - 135 องศาเซลเซียส และเมื่อตรวจสอบด้วย differential scanning calorimeter จะได้ peak ที่ค่า 129 องศาเซลเซียส ใช้พลังงาน 5.9 kcal/mole และมีการสลายตัวที่ 180 องศาเซลเซียส ละลายได้ในตัวทำละลายต่างๆ โดยมีค่าการละลายดังนี้ น้ำ .05, petroleum ether .9, ether 18, isopropanol 20, 3A alcohol 32, 95% ethanol 41, methanol 49, acetone 125, benzene 220, dimethyl acetamide 296 และ chloroform มากกว่า 500 mg/ml สารนี้จะเกิดการสลายตัวโดยกระบวนการ acid hydrolysis ได้ (13-14)

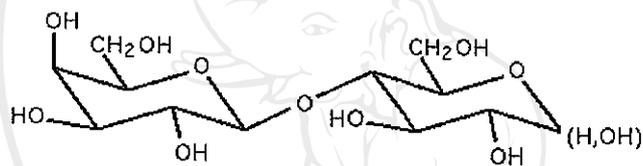
**Dibasic Calcium phosphate dihydrate**

มีลักษณะเป็นผงสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส หรือ เป็นผลึก โดยปรากฏในลักษณะ monoclinic crystals น้ำหนักโมเลกุล 172.09 ไม่ละลายใน ethanol, ether และน้ำ แต่ละลายได้ในกรดเจือจาง มีค่า bulk, tapped และ true density เป็น 0.915, 1.17 และ 2.389 g/cm<sup>3</sup> ตามลำดับ ใช้สำหรับเป็นสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ดและยาแคปซูล เป็นแหล่งของ calcium ในอาหารเสริม มีคุณสมบัติที่ดีในด้านการถูกดูด

อัดและไหลได้ดี กลไกหลักในการเปลี่ยนรูปไปภายใต้แรงอัดคือ brittle fracture จึงไม่ทำให้ความเร็วของเครื่องตอกยาเม็ดในการตอกเม็ดมีผล และด้วยเหตุนี้จึงทำให้การ scale up มักจะไม่พบปัญหา สารชนิดนี้มีสมบัติที่ขัดสีสูงจึงมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ปริมาณสารหล่อลื่นสูง เช่น การใช้ magnesium stearate 1% หรือ sodium stearyl fumarate 1% ในด้านอุตสาหกรรมมีการใช้ใน 2 เกรดที่มีความแตกต่างกันของขนาด โดยเกรดที่มีขนาดละเอียดจะนำไปใช้ในการเตรียมยาเม็ดที่ต้องผ่านกระบวนการเตรียมแกรนูลเปียกหรือ dry granulation โดย roller compaction ส่วนชนิดหยาบนั้นนิยมใช้ในการตอกยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง นอกจากนี้ใช้ในการผลิตยาเม็ดยังนำไปใช้ในการผลิตยาสีพื้นและในตำรับสำหรับขัดฟัน

Dibasic calcium phosphate dihydrate เป็นสารที่ไม่ดูดความชื้น และคงตัวดีที่อุณหภูมิห้อง ภายใต้บางสภาวะของอุณหภูมิและความชื้นอาจมีการสูญเสียน้ำผลึกได้ถึงแม้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 100 องศาเซลเซียส สารนี้เข้ากันไม่ได้กับยา tetracycline, indomethacin, aspirin, aspartame, ampicillin, cephalexin และ erythromycin พื้นผิวของ dibasic calcium phosphate dehydrate มีความเป็นต่างจึงไม่ควรใช้ร่วมกับตัวยาที่มีความไวในสภาวะที่ pH เป็นเบส มีความปลอดภัยและไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองในการใช้โดยเฉพาะสำหรับการใช้ในยารับประทาน ในอาหาร และยาสีพื้น อย่างไรก็ตามการรับประทานเข้าไปเป็นจำนวนมากอาจทำให้เกิดการไม่สบายท้องขึ้นได้ (15)

### Lactose monohydrate



Lactose monohydrate มีน้ำหนักโมเลกุล 360.31 ลักษณะเป็นผงผลึกหรืออนุภาคผลึกที่มีสีขาวหม่น ไม่มีกลิ่น มีรสหวานเล็กน้อย ในปัจจุบันมี lactose หลายชนิดที่มีจำหน่ายในท้องตลาดได้แก่ anhydrous  $\alpha$ -lactose,  $\alpha$ -lactose monohydrate รวมทั้ง anhydrous  $\beta$ -lactose ซึ่งมีการใช้ที่ไม่มากและจะมี anhydrous  $\alpha$ -lactose ผสมอยู่ด้วยในปริมาณ 30 % ในส่วนของ  $\alpha$ -lactose ก็อาจจะมี  $\beta$ -lactose ผสมอยู่ด้วยในปริมาณเล็กน้อย  $\beta$ -lactose จะมีความหวานที่มากกว่า  $\alpha$ -lactose ในส่วนของ lactose monohydrate มีความคงตัวดีในอากาศ และความชื้นที่อุณหภูมิห้องไม่ส่งผลใดๆ อย่างไรก็ตามสำหรับ lactose ที่อยู่ในรูปอนุภาคถ้ามีความชื้นอาจเปลี่ยนรูปไปเป็น monohydrate ได้ จุดหลอมเหลวของ  $\alpha$ -lactose monohydrate, anhydrous  $\alpha$ -lactose และ anhydrous  $\beta$ -lactose มีค่าเป็น 201 – 202, 223 และ 252.2 องศาเซลเซียสตามลำดับ สำหรับการละลายที่ 25 องศาเซลเซียส พบว่า lactose ไม่ละลายใน chloroform, ethanol และ ether แต่ละลายได้ในน้ำ ภายใต้ความชื้นที่สูง เช่นที่ ความชื้นสัมพัทธ์ 80% หรือสูงกว่า อาจทำให้มีเชื้อจุลินทรีย์เกิดกับ lactose ขึ้นได้ นอกจากนี้ lactose อาจมีการเปลี่ยนสีไปเป็นสีน้ำตาลเมื่อเก็บทิ้งไว้โดยเฉพาะในสภาพร้อนชื้น ปฏิกิริยา Maillard-type condensation จาก lactose จะเกิดขึ้นได้กับสารที่มีกลุ่ม primary amine อยู่ในโครงสร้าง ทำให้ผลิตภัณฑ์เป็นสีน้ำตาลได้ ปฏิกิริยานี้เกิดได้ดีกับ lactose ชนิดอนุภาคมากกว่า lactose ชนิดผลึก lactose มีความไม่เข้ากันกับ amino acids, aminophylline และ amphetamine

สารเพิ่มปริมาณ lactose ใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในการผลิตยาเม็ดและยาแคปซูล ในทางการค้ามีให้เลือกหลายเกรดซึ่งมีสมบัติทางกายภาพที่แตกต่างกันออกไป เช่น การกระจายของขนาดและสมบัติในการไหล ดังนั้นการจะเลือกใช้ชนิดใดจึงขึ้นอยู่กับภาระที่จะนำไปใช้ เช่น การนำไปใช้ในการผลิตแคปซูลนั้น ช่วงขนาดที่จะเลือกใช้จะขึ้นอยู่กับชนิดของเครื่องบรรจุแคปซูลที่นำมาใช้ในการผลิต โดยทั่วไปแล้วจะเลือกใช้ชนิดที่มีขนาดละเอียดในการผลิตยาเม็ดที่ใช้วิธีการเตรียมเป็นแกรนูลเปียกหรือในกระบวนการผลิตที่ต้องผ่านกระบวนการบด เนื่องจากชนิดที่มีขนาดละเอียดทำให้มีการผสมที่ดีขึ้นกับสารอื่นๆ ในตำรับ และทำให้สารช่วยยึดเกาะในตำรับมีประสิทธิภาพที่ดียิ่งขึ้น การใช้ประโยชน์ทางเภสัชกรรมอื่นๆ นอกเหนือไปจากการใช้ในการผลิตยาเม็ดและแคปซูลได้แก่การใช้เป็นตัวพาและสารเพิ่มปริมาณสำหรับผลิตภัณฑ์สุดคมและการใช้ในผลิตภัณฑ์ระเหยแห้ง (lyophilized products) และยังสามารถนำไปใช้ในการเตรียมสารละลายเคลือบน้ำตาลร่วมกับ sucrose ได้โดยใช้อัตราส่วน 1:3

ในการที่จะใช้ lactose ชนิดใดจะขึ้นอยู่กับประเภทของยาเตรียมที่จะพัฒนาขึ้น สำหรับ lactose ชนิดดอกได้โดยตรงจะใช้กับตัวยาที่มีปริมาณน้อยในตำรับและไม่ต้องการเตรียมเป็นแกรนูล lactose ชนิดนี้จะมีสมบัติในการไหลและถูกดกอัดได้ดีกว่า lactose ที่มีรูปผลึกหรือรูปผง lactose ชนิดดอกได้โดยตรงนี้จะเป็นพวก spray-dried lactose ที่ประกอบด้วย  $\alpha$ -lactose monohydrate เป็นส่วนใหญ่ และมี lactose ที่อยู่ในรูปอสัณฐานรวมอยู่ด้วยในปริมาณเล็กน้อยซึ่งจะช่วยทำให้ lactose มีการถูกดกอัดได้ดียิ่งขึ้น นอกจากนี้อาจมีการผสม microcrystalline cellulose หรือ แป้ง เข้าไปใน lactose ประเภทดอกโดยตรงนี้ได้ด้วย ในตำรับจะมีการผสมสารช่วยลื่น magnesium stearate 0.5% เม็ดยาที่ได้จากการใช้ lactose ประเภทดอกได้โดยตรงซึ่งมักจะใช้ในตำรับในปริมาณ 65 – 85 % จะมีความแข็งที่มากกว่าการใช้ lactose ชนิดธรรมดา หากต้องการใช้ปริมาณ lactose ชนิดดอกได้โดยตรงในปริมาณที่น้อยลงอาจมีการใช้สารที่ดกได้โดยตรงชนิดอื่น เช่น pregelatinized starch มาผสมรวมกันได้ (15)

### บทที่ 3

#### อุปกรณ์และวิธีการทดลอง

##### 3.1 สารเคมีและอุปกรณ์

###### สารเคมี

Chlorpheniramine (Lot no. SC/C0304159, Supriya Chemicals, Thailand)  
 Diazepam (Batch no. C200504040, Changzhou, China)  
 Chlorpheniramine reference standard (กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์)  
 Emcompress<sup>®</sup> (Dibasic calcium phosphate, dihydrate, Lot no. T27B, Mendell))  
 Lactose monohydrate (Pharmatose<sup>®</sup>, Lot no. 10025939 958541772, DMV International)  
 Ac-Di-Sol<sup>®</sup> (Croscarmellose sodium, Lot no. T651N, FMC, Belgium)  
 Magnesium stearate (Lot no. 1812, Akcros chemicals, The Netherlands)  
 Ethanol 99.9% (AR grade, Merck, Germany)  
 PVP K90 (SERVA, U.S.A.)  
 Purified Talcum B.P. (บ. วิทยาสตรม)  
 Hydrochloric acid 37% (AR grade, Labscan, Ireland)  
 Dichloromethane (AR grade, Fisher scientific, England)  
 Fast green CFC (C.I. 42053, Hopkin & Williams, England)  
 ยาเม็ด chlorpheniramine 4 mg (SEA CHLOR<sup>®</sup>, SEA PHARM CO., LTD., Lot No. 5374C)  
 ยาเม็ด diazepam 5 mg (องค์การเภสัชกรรม Lot. T490361)

###### อุปกรณ์

Instrumented single stroke tableting machine (Fette<sup>®</sup> K0, Germany)  
 Hardness Tester (Pharma Test, PTB 311, Germany)  
 Disintegration time Tester (Pharma Test, PTZ1, Germany)  
 Dissolution Tester (Hanson Research, USA)  
 UV-visible spectrophotometer (Spekol 1200, Germany)  
 Friabilator (Pharma Test, Germany)  
 Scanning Electron Microscope (JEOL, JSM-5910LV, Japan)  
 Digital camera (Olympus, IR 300)  
 Powder X-ray diffractometer (Diffraktometer Siemens D500, Germany)  
 X-ray monochromator (single crystal) (modified JEOL, JDX 8030; Siemens D500)  
 Differential scanning calorimeter (DSC 7, Perkin Elmer, USA)  
 เครื่องชั่งวิเคราะห์ 4 ตำแหน่ง (Sartorius, Germany)  
 เครื่องวัดปริมาตร (Accupyc 1330, USA)  
 Microsyringe 50  $\mu$ L (Hamilton # 80500)  
 ตู้อบ (Binder, ED 240/E2, Germany)

## 3.2 วิธีดำเนินการวิจัย

### 3.2.1 การเตรียมยาเม็ดเปล่า

#### ยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup>

ยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ได้จากการผลิตยาเม็ดโดยวิธีการตอกโดยตรง ให้มีน้ำหนักของเม็ดยาเม็ดละ 500 มก. โดยมี Emcompress<sup>®</sup> เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ไม่ละลายน้ำ Ac-Di-Sol<sup>®</sup> เป็นสารช่วยในการแตกตัว และ magnesium stearate เป็นสารช่วยหล่อลื่น โดยมีตำรับต่อหนึ่งเม็ดดังต่อไปนี้

Emcompress <sup>®</sup>	500 มก.
Ac-Di-Sol <sup>®</sup> 2%	10 มก.
Magnesium stearate 0.75%	3.75 มก.

ผสม Emcompress<sup>®</sup> และ Ac-Di-Sol<sup>®</sup> เป็นเวลานาน 5 นาที หลังจากนั้นจึงนำ magnesium stearate มาผสมด้วย โดยผสมอีกเป็นเวลา 2 นาที และนำผงยาผสมไปตอกเป็นเม็ดด้วยเครื่องตอกชนิดสากลเดี่ยวโดยใช้ชุดสากลและเบ้าขนาด 10 มม. โดยปรับน้ำหนักของเม็ดยาให้มีขนาด 500 มก. ต่อเม็ด ในการศึกษาครั้งนี้มีการเตรียมเม็ดยาเป็น 3 กลุ่ม โดยการควบคุมแรงที่ใช้ในการตอกจากเครื่องตอกยาเม็ดที่ติดอุปกรณ์วัดแรงโดยควบคุมแรงที่ใช้ในการตอกเป็นเม็ดด้วยกัน 3 แรง คือ 1000, 1400 และ 1800 kg

#### ยาเม็ดเปล่า lactose

ยาเม็ดเปล่า lactose เตรียมโดยวิธีการเตรียมเป็นแกรนูลเปียก โดยมี lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำได้ มี polyvinyl pyrrolidone (PVP K90) เป็นสารช่วยยึดเกาะโดยใช้ในรูปสารละลายความเข้มข้น 5% ใน isopropyl alcohol และมี magnesium stearate และ talcum เป็นสารช่วยหล่อลื่น และสารช่วยไหลตามลำดับ

ตำรับในการผลิตยาเม็ดเปล่า lactose เป็นดังนี้

Lactose	1500 g
Ac-Di-Sol <sup>®</sup> 2%	30 g
PVP K 90 5%w/w ในรูปสารละลาย	qs.
Magnesium stearate	2%
Talcum	3%

ในการผลิตยาเม็ดเปล่า lactose มีขั้นตอนดังนี้คือ เทสารละลายของ PVP K90 5% ใน isopropanol ผสมลงใน lactose จนได้ผงยาที่มีความเปียกที่พอเหมาะ จึงนำไปผ่านร่อนขนาด 14 mesh นำแกรนูลเปียกที่ได้ไปอบแห้งในตู้อบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส นาน 8 ชั่วโมง นำแกรนูลแห้งที่ได้ไปผ่านร่อนขนาด 16 mesh แล้วจึงนำไปผสมกับ magnesium stearate และ talcum นาน 2 นาที นำแกรนูลผสมที่ได้ไปตอกเป็นเม็ดโดยใช้เครื่องตอกยาเม็ดแบบสากลเดี่ยวให้มีน้ำหนักของเม็ดยา 350 มก. โดยใช้ชุดสากลและเบ้าเช่นเดียวกันกับการเตรียมยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> โดยเตรียมเม็ดยาแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ เม็ดยาที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg ตามลำดับเช่นกัน

นอกจากนี้ยังได้มีการเตรียมยาเม็ด chlorpheniramine และ diazepam โดยวิธีตอกโดยตรงและวิธีการเตรียมเป็นแกรนูลเปียกเช่นเดียวกับวิธีการเตรียมเม็ดยาเปล่าเพียงแต่มีการผสมตัวยาสำคัญเข้าไปตั้งแต่เริ่มแรก และนำเม็ดยาที่ได้ไปศึกษาสมบัติของเม็ดยาเช่นเดียวกัน

### 3.2.2 การศึกษาสมบัติของยาเม็ดเปล่า

เม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และเม็ดยาเปล่า lactose ที่ได้จะมีการนำไปทดสอบสมบัติในด้านต่าง ๆ ดังนี้

#### ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา

ชั่งน้ำหนักของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และเม็ดยาเปล่า lactose แต่ละเม็ดจำนวน อย่างละ 20 เม็ด ด้วยเครื่องชั่งวิเคราะห์ 4 ตำแหน่ง หาค่าเฉลี่ย และ relative standard deviation และแปรผลตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ในเภสัชตำรับ

ข้อกำหนดของการแปรผลมีรายละเอียดดังแสดงในภาคผนวก ก

#### การทดสอบความแข็งของเม็ดยา

ทำการวัดความแข็งของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และยาเม็ดเปล่า lactose อย่างละ 10 เม็ด ด้วยเครื่องวัดความแข็ง Pharma Test โดยหน่วยของความแข็งที่วัดได้เป็น Newton

#### การทดสอบความกร่อนของเม็ดยา

ทำการทดสอบกับเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และยาเม็ดเปล่า lactose อย่างละ 20 เม็ด โดยก่อนนำมาทดสอบให้บดผงฝุ่นที่ติดมากับเม็ดยาทุกเม็ดออกให้หมดแล้วจึงนำเม็ดยา 20 เม็ด ไปชั่งในครางเดียวกันด้วยเครื่องชั่งวิเคราะห์อย่างละเอียด 4 ตำแหน่ง นำเม็ดยาที่ชั่งแล้วทั้งหมดไปทดสอบหาความกร่อนด้วยเครื่องมือวัดความกร่อน (friabilator) โดยปล่อยให้หมุนจนครบ 100 รอบ เมื่อครบ 100 รอบ ให้นำเม็ดยาออกจากเครื่องและบดฝุ่นที่ติดบนเม็ดยาจากการทดสอบออกให้หมด นำเม็ดยาทั้งหมดไปชั่งด้วยเครื่องชั่งวิเคราะห์อย่างละเอียด 4 ตำแหน่งอีกครั้งหนึ่ง แล้วทำการคำนวณหาร้อยละของน้ำหนักเม็ดยาที่หายไปจากน้ำหนักของเม็ดยาตอนเริ่มต้นหลังจากการทดสอบซึ่งจะได้เป็นค่าร้อยละความกร่อนที่ต้องการหาความพรุนของเม็ดยา

ในการหาความพรุนของเม็ดยาจะใช้เม็ดยาจำนวน 15 เม็ดในการทดสอบแต่ละครั้งโดยใช้เครื่องวัดปริมาตร Accupyc 1330 โดยก่อนที่จะนำเม็ดยาเข้าไปบรรจุในภาชนะที่จะใช้วัดนั้นให้ทำการวัดเส้นผ่านศูนย์กลางและความหนาของเม็ดยาแต่ละเม็ดเก็บเอาไว้ก่อนเพื่อที่จะได้คำนวณหาปริมาตรที่ปรากฏของเม็ดยาทั้งเม็ดโดยรวมเอาช่องว่างภายในเม็ดยาด้วย ซึ่งเมื่อนำเม็ดยาไปบรรจุลงในภาชนะบรรจุของเครื่องมือที่ใช้วัดจะได้ปริมาตรประมาณ 2 ใน 3 ของปริมาตรที่จะบรรจุได้ของภาชนะนั้นซึ่งเป็นปริมาตรที่แนะนำในการวัดปริมาตรของสารโดยเครื่องมือชนิดนี้ เครื่องมือจะทำการหาปริมาตรที่แท้จริงของเม็ดยาทั้ง 15 เม็ด โดยใช้ก๊าซ helium เข้าไปแทนที่ในช่องว่างของเม็ดยา นำค่าที่วัดได้ไปหักออกจากปริมาตรผลรวมทั้งหมดที่ได้จากการคำนวณเม็ดยาแต่ละเม็ดก็จะได้เป็นปริมาตรของช่องว่างซึ่งสามารถที่จะนำไปคำนวณเปรียบเทียบกับปริมาตรทั้งหมดและได้เป็นค่าความพรุนของเม็ดยา

#### การทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา

ทำการทดสอบหาระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และเม็ดยาเปล่า lactose อย่างละ 6 เม็ด โดยหาระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาแต่ละเม็ดด้วยเครื่องทดสอบหาระยะเวลาการแตก

ตัวของเม็ดยา ในการทดสอบให้ทับเม็ดยาแต่ละเม็ดด้วย disc โดยตัวกลางที่ใช้ทดสอบคือน้ำที่รักษา อุณหภูมิไว้ระหว่าง  $37 \pm 2$  องศาเซลเซียส

### 3.2.3 การเตรียมยาเม็ดหดยดสารละลายยา

ทำการหดยดสารละลายยาลงบนเม็ดยาเปล่าทั้งสองชนิดที่เตรียมได้จากการตอกด้วยแรงขนาด ต่างๆ กันทั้ง 3 แรง โดยใช้ microsyringe สำหรับเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ให้หดยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine และ diazepam โดยสารละลายยา chlorpheniramine เตรียมได้จากการละลายยา chlorpheniramine ด้วยตัวทำละลายผสมระหว่าง absolute ethanol และ dichloromethane ในอัตราส่วน 1:3 โดยปริมาตร โดยเตรียมให้ได้ความเข้มข้น 4 มก. ต่อ 40 ไมโครลิตร ส่วนสารละลายยา diazepam ให้ เตรียมสารละลายของตัวยาให้อยู่ในความเข้มข้น 5 มก. ต่อ 50 ไมโครลิตร โดยใช้ตัวทำละลายผสมใน อัตราส่วนเดียวกัน เมื่อได้สารละลายยาทั้งสองชนิดแล้วให้ทำการหดยดลงบนเม็ดยาเปล่าแต่ละเม็ด กรณี ของสารละลายยา chlorpheniramine จะใช้หดยดด้วย microsyringe ในปริมาตร 40 ไมโครลิตรในครั้งเดียว ซึ่งจะทำให้ได้เม็ดยาเปล่าที่มีตัวยาอยู่ 4 มก. ส่วนสารละลายยา diazepam ให้หดยดสารละลายยา โดยอาศัย microsyringe ลงบนเม็ดยาด้วยสารละลายยา diazepam ในปริมาณ 50 ไมโครลิตร ซึ่งจะทำให้ได้เม็ดยา เปล่าที่มีตัวยาสำคัญ diazepam อยู่ 5 มก. หลังจากที่มีการหดยดด้วยสารละลายยาลงบนเม็ดยาแล้วให้นำ เม็ดยาไปอบแห้งในตู้อบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 1 ชั่วโมง ยาเม็ดหดยดสารละลายยาที่ ได้ให้นำไปใช้ในการศึกษาในกรณีต่างๆ ต่อไป

สำหรับการเตรียมยาเม็ดหดยดสารละลายยาจากเม็ดยาเปล่า lactose มีวิธีการเช่นเดียวกับยาเม็ด เปล่า Emcompress<sup>®</sup> เพียงแต่จะใช้ตัวทำละลาย dichloromethane เพียงอย่างเดียวเท่านั้นแทนการใช้ตัว ทำละลายผสมระหว่าง absolute alcohol และ dichloromethane ในอัตราส่วน 1:3 โดยปริมาตร เนื่องจาก ในการศึกษาเบื้องต้นถ้าหากมีการใช้ absolute alcohol ร่วมด้วยแล้ว เม็ดยาเปล่า lactose จะเกิดเป็นหลุม ในบริเวณที่หดยดสารละลายยาจึงมีการเปลี่ยนมาใช้ตัวทำละลาย dichloromethane เพียงอย่างเดียว

### 3.2.4 การศึกษาลักษณะผิวของยาเม็ดหดยดสารละลายยา

หลังจากที่ได้มีการหดยดสารละลายของตัวยาลงบนเม็ดยาและทำให้แห้งแล้วจะทำการศึกษา ลักษณะของผิวโดยการส่องดูพื้นผิวของเม็ดยาในด้านที่หดยดสารละลายยาและด้านที่ไม่ได้ทำการหดยด สารละลายยารวมทั้งด้านข้างของเม็ดยาด้วยกล้องดิจิทัลที่มีความละเอียดของภาพสูงเพื่อศึกษาดูว่าผิว ของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> หรือ lactose ที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg มีการ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไรหลังจากที่มีการหดยดสารละลายยา

นอกจากการศึกษาดูลักษณะผิวของเม็ดยาด้วยกล้องดิจิทัลแล้วยังมีการศึกษาลักษณะผิวของเม็ด ยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนด้วยกำลังขยายต่าง ๆ เพื่อทำการศึกษาที่ละเอียดมากยิ่งขึ้นไป

### 3.2.5 การศึกษาลักษณะของผงยาจากภายในเม็ดยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

หลังจากที่ได้เม็ดยาเปล่าที่มีการหดยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine หรือ diazepam แล้ว ให้ชุดที่ผิวของเม็ดยาด้วยที่ดักผงยาเหล็กขนาดเล็กโดยให้ชุดแต่เพียงเบา ๆ เพื่อให้ได้เป็นผงยาขนาดเล็ก โดยจะทำการศึกษาผงยาใน 2 ลักษณะ คือ ในส่วนแรกจะศึกษาผงยาที่ได้จากด้านที่มีการหดยดสารละลาย ยาโดยชุดเอาส่วนที่อยู่ในบริเวณบนๆ จากผิวของเม็ดยาไปส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน และในอีก

ส่วนหนึ่งจะเป็นผงยาที่ได้จากการขูดส่วนที่ลึกลงไป นำผงยาปริมาณเล็กน้อยที่ได้ไปใส่ไว้ในแท่งอลูมิเนียม (Aluminum stub) ที่ติดกระดาษสองหน้าไว้ ทำการเคลือบตัวอย่างแข็งด้วยทอง ถ่ายภาพลักษณะผงด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน โดยตั้งค่า accelerating voltage ที่ 15 kV ด้วยกำลังขยายต่างๆ กันเพื่อที่จะศึกษาลักษณะทางกายภาพของผงยาทั้งขนาด,รูปร่าง และผิวของผงยา

### 3.2.6 การศึกษาการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์เรย์

ทำการศึกษาการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์เรย์ของส่วนประกอบต่างๆ ที่นำมาใช้เป็นส่วนประกอบในการเตรียมยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ lactose รวมทั้งผงยาที่ได้จากการขูดออกจากเม็ดยาในบริเวณพื้น เพื่อตรวจสอบความเป็นผลึกของผงโดยการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค powdered X-ray diffraction (XRD) จากเครื่อง X-ray diffractometer (Diffraktometer Siemens D500) ที่ใช้แหล่งรังสีจาก Cu K $\alpha$  ที่ 20 kV ทำการเก็บรูปแบบ XRD ระหว่าง diffraction angles (2-theta) 5 $^{\circ}$  และ 30 $^{\circ}$  นอกจากตัวอย่างจากส่วนประกอบต่างๆ ผงยาที่ได้จากการขูดออกจากเม็ดยายังได้ทำการศึกษาการเลี้ยวเบนต่อรังสีเอกซ์กับสารที่อยู่ผิวของเม็ดยาด้วย

### 3.2.7 การศึกษาการตอบสนองต่อความร้อนด้วยวิธี Differential scanning calorimetry (DSC)

นำตัวอย่างผงยา chlorpheniramine, diazepam, lactose, Emcompress<sup>®</sup> และ ผงยาที่ขูดได้จากบริเวณผิวของเม็ดยาเปล่าที่มีการหยดด้วยสารละลายยา จำนวน 3-5 มิลลิกรัม บรรจุลงใน aluminum pan ที่มีขนาด 40 ไมโครลิตร ปิดฝา pan ด้วย cover ต่อจากนั้นนำไปวิเคราะห์ตัวอย่างด้วยเครื่อง DSC โดยใช้โปรแกรมอุณหภูมิ 75 $^{\circ}$ C ถึง 200 $^{\circ}$ C ด้วยอัตราเร็ว 10 $^{\circ}$ C/นาที

### 3.2.8 การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยา

ในการศึกษาเพื่อหาปริมาณตัวยาสำคัญจากเม็ดยาที่มีการหยดด้วยสารละลายยาก็เพื่อที่จะตรวจสอบดูว่าในการหยดสารละลายยาลงบนเม็ดยานั้นจะได้ปริมาณตัวยาในหนึ่งเม็ดเป็นไปตามที่กำหนดหรือไม่ คือในกรณีของเม็ดยาที่หยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine จะต้องมิตัวยาสำคัญ chlorpheniramine 4 มก. และกรณีของ diazepam จะต้องได้ในปริมาณ 5 มก.

ทั้งนี้ในการเลือกวิธีการวิเคราะห์สำหรับตัวยาสำคัญทั้งสองโดย chlorpheniramine เลือกวิธีการในเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา และ diazepam เลือกวิธีการวิเคราะห์ตามเภสัชตำรับของประเทศอังกฤษ โดยเป็นการเลือกใช่วิธีที่สะดวกและไม่ยุ่งยากและเหมาะกับอุปกรณ์และเครื่องมือที่มีในห้องทดลอง แต่ให้ได้ผลการทดลองเป็นที่เชื่อถือได้

การศึกษาคั้งนี้จะทดลองโดยการหาปริมาณ chlorpheniramine เฉพาะกับยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่มีการหยดด้วยสารละลาย chlorpheniramine ลงบนเม็ดยาเท่านั้น ทั้งนี้ปริมาณที่วิเคราะห์ได้จะต้องอยู่ในช่วง 90.0 – 110.0 % ของปริมาณตัวยา chlorpheniramine ที่ระบุไว้ (4 มก.) จึงจะถือว่าผ่านการทดสอบ ส่วนการหาปริมาณ diazepam จะทำการศึกษาเฉพาะกับยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่มีการหยดด้วยสารละลาย diazepam ลงบนเม็ดยาเท่านั้น ทั้งนี้ปริมาณที่วิเคราะห์ได้จะต้องอยู่ในช่วง 92.5 – 107.5 % ของปริมาณตัวยา diazepam ที่ระบุไว้ (5 มก.) จึงจะถือว่าผ่านการทดสอบ

### 3.2.9 การหาความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยา

นอกจากการศึกษาในส่วนที่วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยาเพื่อดูว่าการหยดยาด้วย microsyringe จะได้ปริมาณยาเป็นไปตามที่ต้องการแล้วหรือไม่นั้น ยังมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาต่อไปว่าในการหยดยาในเม็ดต่อ ๆ ไปจะมีความสม่ำเสมอในการหยดยาด้วยหรือไม่โดยทำการหาปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละเม็ดเพื่อเปรียบเทียบกัน ในการศึกษาครั้งนี้จะทำการศึกษากับเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่มีการหยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine หรือ diazepam เท่านั้น

การศึกษาหาความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญทำโดยการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยาแต่ละเม็ดเป็นจำนวน 10 เม็ด คำนวณออกมาในรูปร้อยละของปริมาณตัวยาที่ระบุไว้ ซึ่งในการศึกษานี้คือ 4 มก. สำหรับ chlorpheniramine และ 5 มก. สำหรับ diazepam โดยใช้วิธีการวิเคราะห์ตามรายละเอียดในหัวข้อ 3.2.8 เรื่องการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยา ในการศึกษาจะยึดตามแนวทางการตรวจสอบของเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกาซึ่งเม็ดยาจะผ่านการทดสอบได้ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดดังต่อไปนี้คือ

1. เม็ดยาจำนวนไม่น้อยกว่า 9 ใน 10 เม็ดที่ทำการทดสอบจะต้องมีปริมาณตัวยาสำคัญอยู่ในช่วง 85.0% - 115.0%
2. ไม่มีเม็ดใดที่มีปริมาณตัวยาสำคัญออกนอกช่วง 75.0% - 125%
3. ค่า relative standard deviation ที่ได้มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6
4. ถ้าปริมาณตัวยาสำคัญของเม็ดยา 2 หรือ 3 เม็ด อยู่นอกช่วง 85.0% - 115.0% ของปริมาณตัวยาสำคัญที่ระบุไว้ แต่ไม่ออกนอกช่วง 75.0% - 125.0% ของปริมาณตัวยาสำคัญที่ระบุไว้ หรือค่า relative standard deviation มีค่ามากกว่า 6 หรือเป็นไปทั้งสองกรณีให้ทำการทดสอบเพิ่มอีก 20 เม็ด

### 3.2.10 การศึกษาความลึกของการหยดยา

ทำการศึกษาผลของความลึกของสารละลายยาที่มีต่อการละลายของตัวยาสำคัญ โดยทำการหยดสารละลายยาลงบนเม็ดยาเปล่าหลาย ๆ ครั้งอันจะส่งผลให้มีการแทรกของสารละลายยาลึกลงไปในเม็ดยาที่มีความลึกแตกต่างกัน เม็ดยาเปล่าทั้ง Emcompress<sup>®</sup> และ lactose ที่ใช้จะจำกัดการศึกษาไว้กับยาเม็ดที่มีการตอกด้วยแรง 1000 kg เท่านั้น ในการศึกษาจะแบ่งทำการทดสอบออกเป็น 2 ส่วน คือในส่วนแรกจะทดลองหยดสารละลายสีลงบนเม็ดยาซึ่งจะทำให้เห็นว่าสารละลายสีมีการแทรกลงไปในเม็ดยาได้ลึกเพียงใดโดยเฉพาะการดูที่ด้านขอบของเม็ดยา ซึ่งในการศึกษาเบื้องต้นจะใช้สี fast green FCF ละลายในแอลกอฮอล์ให้มีความเข้มข้น 0.1% แล้วหยดสารละลายสีในปริมาตรเช่นเดียวกันกับการหยดสารละลายตัวยาลงบนเม็ดยาแล้วถ่ายภาพด้วยกล้องดิจิทัลเพื่อดูสีที่ผิวของเม็ดยารวมถึงที่ขอบของเม็ดยาเพื่อจะดูความลึกของการแทรกผ่านลงไปของสารละลายสี

ในอีกส่วนหนึ่งของการทดลองเพื่อศึกษาความลึกของการหยดที่มีต่อการละลายออกมาของตัวยาให้ทำการหยดสารละลายยาเหมือนในขั้นตอนการหยดสารละลายยาลงบนยาเม็ดเปล่าเพียงแต่หลังจากหยดด้วยสารละลายที่มีตัวยาไปในครั้งแรกแล้ว ให้ทำการหยดสารละลายที่ไม่มีตัวยาในปริมาตรที่เท่ากับปริมาตรของสารละลายตัวยาตามลงไปอีกจำนวน 2 ครั้ง, 4 ครั้ง หรือ 6 ครั้ง โดยทำการศึกษาทั้งในเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และยาเม็ดเปล่า lactose ที่หยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine และ diazepam

### 3.2.11 การศึกษาการละลายออกของตัวยาสำคัญจากเม็ดยา

นำเม็ดยาที่ได้รับการหยดด้วยสารละลายยาแล้วจำนวน 6 เม็ด ทำการศึกษาหาการละลายออกของตัวยาในแต่ละเม็ดที่เวลา 1, 3, 5, 7, 9, 15, 20, 25 และ 30 นาที โดยใช้วิธีการและเงื่อนไขที่ระบุไว้ในเก็ลซ์ตำรับ และทำการหาการละลายออกกับเม็ดยาชนิดเดียวกันที่ได้มีการเก็บไว้เป็นเวลานาน 1, 2 และ 3 เดือน ซึ่งเมื่อครบเวลาที่เก็บในแต่ละเดือนก็นำมาทำการศึกษาต่อโดยดูการละลายออกของตัวยาอีกครั้งหนึ่ง

สำหรับยาเม็ดหยดสารละลายยา chlorpheniramine จะทำการทดสอบหาการละลายออกของตัวยาตามเก็ลซ์ตำรับของสหรัฐอเมริกา (16) โดยใช้ตัวกลางเป็น 0.01 N Hydrochloric acid จำนวน 500 ซีซี. และเครื่องมือทดสอบหาการละลายเป็นแบบ Apparatus 2 ความเร็วรอบที่ใช้คือ 50 รอบต่อนาที วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายที่มีตัวยา chlorpheniramine ละลายออกมาที่ 265 nm และคำนวณหาเป็นปริมาณตัวยาเทียบจากเส้นกราฟมาตรฐาน ทั้งนี้ภายใน 30 นาที chlorpheniramine จะต้องละลายออกมาจากเม็ดยาไม่น้อยกว่า 80% (Q)

สำหรับยาเม็ดหยดสารละลายยา diazepam จะทำการทดสอบหาการละลายออกของตัวยาตามเก็ลซ์ตำรับของสหรัฐอเมริกา (16) โดยใช้ตัวกลางเป็น 0.1 N Hydrochloric acid จำนวน 900 ซีซี. และเครื่องมือทดสอบหาการละลายเป็นแบบ Apparatus 1 ความเร็วรอบที่ใช้คือ 100 รอบต่อนาที วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายที่มีตัวยา diazepam ละลายออกมาที่ 242 nm และคำนวณหาเป็นปริมาณตัวยาเทียบจากเส้นกราฟมาตรฐาน ทั้งนี้ภายใน 30 นาที diazepam จะต้องละลายออกมาจากเม็ดยาไม่น้อยกว่า 85% (Q)

## บทที่ 4

### ผลการทดลองและอภิปรายผล

#### 4.1 สมบัติยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ lactose

##### 4.1.1 ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา

ยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และยาเม็ดเปล่า lactose ที่เตรียมขึ้นมาได้เมื่อนำไปชั่งน้ำหนักแต่ละเม็ดจำนวน 20 เม็ด ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 1 โดยยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg มีค่าเฉลี่ยของน้ำหนักเม็ดยาเป็น 0.4994, 0.5003 และ 0.5048 มก. ตามลำดับ สำหรับยาเม็ดเปล่า lactose จะได้ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักเม็ดยาเป็น 0.3501, 0.3681 และ 0.3661 มก. ของเม็ดยาที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg ตามลำดับ เมื่อนำค่าน้ำหนักเม็ดยาแต่ละเม็ดที่ได้จากการทดลองไปเปรียบเทียบกับช่วงน้ำหนักมาตรฐานที่ระบุไว้ในเภสัชตำรับ ซึ่งเมื่อพิจารณาจากค่าน้ำหนักเฉลี่ยของยาเม็ดเปล่าทั้งสองชนิดมีค่ามากกว่า 324 มก. ดังนั้นจากตารางของการแปรผลพบว่า ค่าความแตกต่างสูงสุดที่ยอมรับได้คือร้อยละ 5 ของน้ำหนักเฉลี่ย ดังแสดงในภาคผนวก ก (ตารางที่ ก) โดยสำหรับยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> น้ำหนักของเม็ดยาจะต้องอยู่ในช่วง 474.43 – 524.37, 475.28 - 525.32, และ 479.56 - 530.04 มก. สำหรับยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg ตามลำดับ และสำหรับช่วงค่าที่มีค่าความแตกต่างเป็น 2 เท่าคือร้อยละ 10 ของน้ำหนักเฉลี่ยของยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> จะเป็น 449.46 - 549.34, 450.27 - 550.33 และ 454.32 - 555.28 มก. สำหรับยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg ตามลำดับ และในกรณีเช่นเดียวกัน สำหรับยาเม็ดเปล่า lactose น้ำหนักของเม็ดยาจะต้องอยู่ในช่วง 332.60 – 367.70, 349.70 – 386.50, และ 347.80 – 384.40 มก. สำหรับยาเม็ดเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg ตามลำดับ และสำหรับช่วงค่าที่มีค่าความแตกต่างเป็น 2 เท่าคือร้อยละ 10 ของน้ำหนักเฉลี่ยของยาเม็ดเปล่า lactose จะเป็น 315.09 – 385.11, 331.29 – 404.91 และ 329.49 – 402.71 มก. สำหรับยาเม็ดเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg ตามลำดับ จากข้อมูลในตารางที่ 1 ซึ่งได้จากการศึกษาความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาที่เตรียมขึ้นได้ทั้งของยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ เม็ดยาเปล่า lactose พบว่าอยู่ในช่วงที่กำหนดจึงผ่านการทดสอบในด้านความแปรปรวนของน้ำหนักที่เกินกำหนด ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเม็ดยาแต่ละเม็ดมีน้ำหนักที่ใกล้เคียงกันและสม่ำเสมอไม่แตกต่างกันอันเป็นผลมาจากการที่ผงยาผสมในกรณีของการเตรียมยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> แบบตอกโดยตรงมีการไหลที่ดีและสม่ำเสมอลงสู่เบ้าในการตอกแต่ละเม็ดของเครื่องตอกยาเม็ดแบบสากลเดี่ยวที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ เช่นเดียวกับในกรณีของการเตรียมยาเม็ดเปล่า lactose ซึ่งเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียกนั้นก็สามารปรมาณจากการทดสอบความแปรปรวนในครั้งนี้ได้ว่าแกรนูลมีการไหลที่ดีและสม่ำเสมอลงสู่เบ้าเช่นกัน และเมื่อดูผลจากค่า % relative standard deviation มีค่าที่ต่ำมากโดยเฉพาะของน้ำหนักเม็ดยาของยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่มีค่าต่ำกว่า 1% และของน้ำหนักเม็ดยาของยาเม็ดเปล่า lactose ที่มีค่าประมาณร้อยละ 1 เท่านั้น ซึ่งสอดคล้องกับผลที่ได้ จากผลรวมสามารถสรุปได้ว่าตำรับของยาเม็ดเปล่าทั้งสองชนิดนี้มีความเหมาะสมโดยเฉพาะทางด้านสมบัติการไหลของผงยาผสมหรือแกรนูลที่เตรียมขึ้นที่มีการไหลลงสู่เบ้าได้อย่างสม่ำเสมอในการตอกแต่ละครั้งและส่งผลให้ได้น้ำหนักของเม็ดยามีความสม่ำเสมอและใกล้เคียงกันเมื่อเปรียบเทียบระหว่างความแปรปรวนของน้ำหนักระหว่างของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ lactose

แล้วความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาเปล่า Emcompress® จะมีค่าที่น้อยกว่าของน้ำหนักเม็ดยาเปล่า lactose ทั้งนี้เป็นผลมาจากสมบัติการไหลที่ดีของผง Emcompress® ที่ไหลได้ดีกว่าแกรนูล lactose ที่เตรียมขึ้น และโดยทั่วไปแล้ว ยาเม็ดที่ได้จากการตอกโดยตรงจะมีความแปรปรวนของน้ำหนักที่น้อยกว่ายาเม็ดที่ได้จากการเตรียมด้วยวิธีการเตรียมแบบแกรนูลเปียก ซึ่งยาเม็ดเปล่าจากการศึกษาครั้งนี้ ยาเม็ดเปล่า Emcompress® เตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง และ เม็ดยาเปล่า lactose ได้จากการเตรียมด้วยวิธีการเตรียมแบบแกรนูลเปียก ในส่วนของเม็ดยาที่ได้จากการเตรียมโดยวิธีอื่นได้ผลที่ใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 1 ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาเปล่า Emcompress® และ เม็ดยาเปล่า lactose

เม็ดที่	น้ำหนักยาเม็ดเปล่า Emcompress® (g)			น้ำหนักยาเม็ดเปล่า lactose (g)		
	1000 kg	1400 kg	1800 kg	1000 kg	1400 kg	1800 kg
1	0.5010	0.4997	0.5055	0.3434	0.3672	0.3664
2	0.4956	0.4987	0.5032	0.3548	0.3691	0.3651
3	0.4993	0.4995	0.5040	0.3517	0.3700	0.3670
4	0.4997	0.4995	0.5037	0.3520	0.3704	0.3632
5	0.5067	0.5029	0.5036	0.3473	0.3721	0.3624
6	0.4978	0.5011	0.5056	0.3535	0.3669	0.3621
7	0.4985	0.5021	0.5058	0.3537	0.3669	0.3664
8	0.4967	0.4983	0.5051	0.3480	0.3694	0.3651
9	0.5004	0.4986	0.5057	0.3543	0.3730	0.3670
10	0.4987	0.5026	0.5062	0.3464	0.3731	0.3632
11	0.4987	0.4986	0.5042	0.3543	0.3730	0.3624
12	0.5020	0.5012	0.5057	0.3488	0.3626	0.3621
13	0.5008	0.4988	0.5046	0.3458	0.3726	0.3666
14	0.4976	0.4993	0.5051	0.3419	0.3627	0.3699
15	0.5006	0.5012	0.5049	0.3584	0.3683	0.3730
16	0.4975	0.5029	0.5041	0.3471	0.3696	0.3623
17	0.4973	0.4987	0.5033	0.3449	0.3614	0.3709
18	0.4979	0.4994	0.5049	0.3528	0.3640	0.3694
19	0.5016	0.5005	0.5058	0.3523	0.3630	0.3663
20	0.4991	0.5019	0.5048	0.3498	0.3664	0.3704
ค่าเฉลี่ย	0.4994	0.5003	0.5048	0.3501	0.3681	0.3661
SD	0.0024	0.0016	0.0009	0.0044	0.0038	0.0033
%RSD	0.49	0.32	0.18	1.25	1.04	0.91

#### 4.1.2 ความแข็งของเม็ดยา

เม็ดยาที่ได้จากการตอกด้วยแรงตอก 1000, 1400 และ 1800 kg ของทั้งตำรับยาเม็ดเปล่า Emcompress® และ lactose ได้ผลของความแข็งดังแสดงในตารางที่ 2 โดยความแข็งของยาเม็ดเปล่า Emcompress® ที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg มีความแข็งเฉลี่ย 26.9, 40.6 และ 55.2 Newton ตามลำดับ ส่วนยาเม็ดเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg มีความแข็งเฉลี่ย 32.8, 40.6 และ 49.5 Newton ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองตำรับเมื่อเพิ่มแรงที่ใช้ตอกอัด เม็ดยาจะมีความแข็งที่เพิ่มขึ้นตามลำดับเนื่องจากผงยามีการเข้ามาอยู่ใกล้กันมากขึ้นและเพิ่มจุดสัมผัสทำให้มีการยึดเกาะกันที่มากขึ้นกว่าเม็ดยาที่ใช้แรงตอกที่น้อยกว่า ในกรณียาเม็ดเปล่า Emcompress® ซึ่งใช้ Emcompress® (calcium hydrogen phosphate, dihydrate) เป็นสารเพิ่มปริมาณจะพบว่าการตอบสนองต่อแรงที่ใช้ตอกเป็นอย่างไรดีโดยการเพิ่มแรงที่ไม่มากก็ทำให้ได้เม็ดยาที่แข็งขึ้นมากซึ่งเป็นผลมาจาก Emcompress® ที่เพิ่มปริมาณที่นิยมใช้ในการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรงจะมี pressure-hardness profile ที่สูงชัน (15) ส่งผลให้ความแข็งเพิ่มจาก 26.9, 40.6 และ 55.2 Newton เมื่อเพิ่มจากแรงในการตอกอัดจาก 1000, เป็น 1400 และ เป็น 1800 kg ตามลำดับ ในขณะที่ความแข็งของยาเม็ดเปล่า lactose ไม่ได้มีการเพิ่มสูงอย่างเช่นกรณีของยาเม็ดเปล่า Emcompress® โดยมีการเพิ่มจาก 32.8, 40.6 และ 49.5 Newton ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับโดยเฉพาะการใช้แรงตอกที่ไม่สูงคือ 1000 และ 1400 kg ยาเม็ดเปล่า lactose จะมีความแข็งที่มากกว่าซึ่งอาจเป็นผลมาจากภายใต้แรงตอกอัดที่ไม่สูงโดยแกรนูลในตำรับของยาเม็ดเปล่า lactose มีการแตกออกแล้วได้เป็นพื้นผิวใหม่ทำให้มีจุดสัมผัสที่มากขึ้นและเกาะยึดกันได้เป็นเม็ดยาที่แข็ง สำหรับ Emcompress® ซึ่งเป็นผงละเอียดทำให้ในระยะแรกของการตอกอัดจะต้องใช้แรงในระดับหนึ่งเพื่อให้ผงยาแตกออกให้ผิวหน้าของผงยามาสัมผัสกันตลอดจนในขั้นตอนแรกของการตอกอัดโดย Emcompress® มีสมบัติภายใต้การตอกอัดเป็นแบบ brittle fracture ผงยาที่ละเอียดมักจะมีสมบัติภายใต้แรงตอกอัดเป็นแบบอิลาสติกแต่เมื่อเพิ่มแรงตอกขึ้นไปจึงสามารถที่จะส่งผลให้มีการมายึดเกาะกันให้ได้เม็ดยาที่มีความแข็งที่มากขึ้นตามลำดับ ความแข็งของเม็ดยาที่ได้จากการเตรียมโดยวิธีอื่นได้ผลที่ใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 2 ความแข็งของยาเม็ดเปล่า Emcompress® และ lactose

เม็ดยาที่	ความแข็งยาเม็ดเปล่า Emcompress® (Newton)			ความแข็งยาเม็ดเปล่า lactose (Newton)		
	1000 kg	1400 kg	1800 kg	1000 kg	1400 kg	1800 kg
1	25.4	39.6	54.1	29.1	41.3	50.7
2	28.4	41.9	57.5	32.8	38.9	50.4
3	28.7	41.6	58.5	33.1	38.2	53.1
4	25.7	39.6	54.1	33.1	41.9	51.1
5	27.4	38.9	58.8	32.1	37.9	49.4
6	25.7	42.9	54.1	32.5	44.3	49.7
7	26.7	38.9	52.4	36.5	40.2	46.7
8	21.6	40.6	53.4	35.5	42.3	47.3
9	28.1	41.3	54.8	30.1	38.9	49.7
10	30.8	40.9	54.1	33.5	41.6	47.3
ค่าเฉลี่ย	26.9	40.6	55.2	32.8	40.6	49.5
SD	2.49	1.35	2.24	2.19	2.07	1.98
% RSD	9.26	3.32	4.06	6.67	5.12	4.00

#### 4.1.3 ความกร่อนของเม็ดยา

ตารางที่ 3 แสดงถึงค่าความกร่อนของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ lactose หลังจากที่ผ่านมาการกลิ้งในเครื่องวัดความกร่อนที่หมุนจนครบ 100 รอบ โดยปกติสำหรับยาเม็ดโดยทั่วไปค่าของร้อยละความกร่อนควรจะอยู่ในช่วงประมาณ 0.5-1 % (4-5) ซึ่งจากผลการศึกษายาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ตอกด้วยแรงทั้ง 1000, 1400 และ 1800 kg ผ่านการทดสอบความกร่อนในครั้งนี้คือมีค่าไม่เกิน 1 % ส่วนยาเม็ดเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1400 kg และ ยาเม็ดเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1800 kg เท่านั้นที่อยู่ในช่วงที่กำหนด สำหรับ ยาเม็ดเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1000 kg มีค่าความกร่อน ร้อยละ 1.13 ที่เกินไปเพียงเล็กน้อย เม็ดยาเปล่าทั้งสองชนิดมีค่าความกร่อนลดลงเมื่อใช้แรงตอกที่สูงขึ้นซึ่งเป็นผลมาจากแรงตอกที่สูงขึ้นทำให้ผงยาหรือแกรนูลมีจุดสัมผัสที่มากขึ้นและเป็นผลทำให้ยึดเกาะกันได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามถึงแม้ค่าความกร่อนของเม็ดยาในแรงตอกบางแรงจะมากกว่าที่กำหนดแต่ก็ไม่ได้สูงจนมากเกินไป โดยมีค่ามากกว่าร้อยละ 1 เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ในส่วนของเม็ดยาที่ได้จากการเตรียมโดยวิธีอื่นได้ผลที่ใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 3 ร้อยละความกร่อนของยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ lactose

ยาเม็ดเปล่า	ร้อยละของความกร่อน
ยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ตอกด้วยแรง 1000 kg	0.97
ยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ตอกด้วยแรง 1400 kg	0.71
ยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ตอกด้วยแรง 1800 kg	0.44
ยาเม็ดเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1000 kg	1.13
ยาเม็ดเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1400 kg	0.83
ยาเม็ดเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1800 kg	0.75

#### 4.1.4 ความพรุนของเม็ดยา

ตารางที่ 4 แสดงถึงค่าความพรุนของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และยาเม็ดเปล่า lactose ซึ่งเป็นไปตามหลักคือเมื่อมีการเพิ่มแรงที่ใช้ในการตอกเม็ดยาค่า % ความพรุนก็จะลดลงตามไปด้วยนั่นคือมีช่องว่างที่อยู่ภายในเม็ดยาที่น้อยลงอันเป็นผลมาจากการที่ผงยาภายใต้แรงตอกอัดมีการมายึดเกาะกันมากขึ้น ซึ่งมีแนวโน้มเดียวกันทั้งในเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และยาเม็ดเปล่า lactose โดยเมื่อเปรียบเทียบกันแล้วเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ในทุกแรงที่ใช้ในการตอกไม่ว่าจะเป็น 1000, 1400 หรือ 1800 kg เม็ดยาที่ได้จะมีช่องว่างหรือความพรุนภายในเม็ดยาที่สูงกว่าของยาเม็ดเปล่า lactose ซึ่งอาจเป็นผลมาจากสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> เป็นผงละเอียดและมีขนาดที่ใกล้เคียงกันและภายใต้แรงตอกอัดจะมีกลไกแบบ brittle fracture ผิดกันกับในกรณีของยาเม็ดเปล่า lactose ที่สารเพิ่มปริมาณ lactose ได้รับการเตรียมให้อยู่ในรูปแกรนูลก่อนและเมื่อมีแรงตอกอัดแกรนูลจะแตกออกได้ง่ายเป็นอนุภาคที่มีขนาดเล็กและทำให้ลดช่องว่างภายในได้มากขึ้นและทำให้มาเกาะติดกันได้ดีขึ้นด้วยการประสานการเชื่อมจากสารช่วยยึดเกาะ PVP K90 นอกจากนี้ รูปที่ 4-6 ซึ่งถ่ายภาพที่ผิวของเม็ดยาเปล่า

Emcompress<sup>®</sup> ที่แสดงให้เห็นความขรุขระและช่องว่างที่มากกว่าผิวของเม็ดยาเปล่า lactose (รูปที่ 7-9) ซึ่งสนับสนุนค่าความพรุนที่วัดได้ ในส่วนของเม็ดยาที่ได้จากการเตรียมโดยวิธีอื่นได้ผลที่ใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 4 ค่าความพรุนของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และยาเม็ดเปล่า lactose

ยาเม็ดเปล่า	% ความพรุนของเม็ดยา
ยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ตอกด้วยแรง 1000 kg	21.42
ยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ตอกด้วยแรง 1400 kg	19.47
ยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> ตอกด้วยแรง 1800 kg	17.87
ยาเม็ดเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1000 kg	16.35
ยาเม็ดเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1400 kg	13.03
ยาเม็ดเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1800 kg	11.29

#### 4.1.5 ระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา

ในการทดสอบหาระยะเวลาการแตกตัวของยาเม็ดเปล่าในน้ำที่ควบคุมอุณหภูมิให้อยู่ในช่วงตามที่กำหนดซึ่งสำหรับยาเม็ดโดยทั่วไปไม่ควรที่จะใช้เวลาในการแตกตัวนานเกิน 15 นาที ซึ่งจากการทดสอบในครั้งนี้ยาเม็ดที่เตรียมขึ้นไม่ว่าเป็นเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> หรือเม็ดยาเปล่า lactose สามารถแตกตัวได้ภายในเวลา 15 นาทีทั้งหมด ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยเฉพาะสำหรับเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> สามารถแตกตัวได้ภายใน 10 วินาที คือค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการแตกตัวสำหรับเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> 1000, 1400 และ 1800 kg มีค่าเป็น 5.33, 8.33 และ 9.00 วินาที ตามลำดับ ส่วนระยะเวลาการแตกตัวของยาเม็ดเปล่า lactose จะใช้เวลาในการแตกตัวที่นานกว่าของยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> โดยค่าเฉลี่ยสำหรับเม็ดยา 1000, 1400 และ 1800 kg มีค่าเป็น 99.00, 141.67 และ 206.33 วินาที ตามลำดับ ยาเม็ดเปล่าทั้งสองชนิดนี้มี Ac-Di-Sol<sup>®</sup> (crosscarmellose) เป็นสารช่วยในการแตกตัวชนิดที่ยืดหยุ่นซึ่งถ้าใช้ในปริมาณที่เหมาะสมจะช่วยให้มีการแตกตัวของเม็ดยาได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งปริมาณที่ใช้ในตำรับนี้ถือว่าเป็นปริมาณที่นิยมใช้อยู่แล้ว สารช่วยแตกตัวชนิดนี้เมื่อเปียกน้ำจะมีการพองตัวได้เป็นหลายเท่าต่างไปจากเดิมมาก ทำให้เกิดการผลึกอนุภาคของผงยาที่อยู่ข้างเคียงและทำให้เม็ดยาแตกออกโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ซึ่งมีสารเพิ่มปริมาณที่ไม่ละลายน้ำ ส่วนในกรณีของเม็ดยาเปล่า lactose ซึ่งมีสารเพิ่มปริมาณ lactose ที่ละลายน้ำได้จะทำให้ประสิทธิภาพการแตกตัวของเม็ดยาช้าลงไปเนื่องจากสารเพิ่มปริมาณมีการละลายทำให้ประสิทธิภาพของน้ำที่จะทำให้สารช่วยแตกตัวมีการพองตัวที่ช้าลงไป และเมื่อดูที่ความพรุนของเม็ดยาจะพบว่าเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> มีรูพรุนหรือช่องว่างภายในเม็ดยาที่มากกว่าของเม็ดยาเปล่า lactose ทำให้น้ำสามารถที่จะแทรกซึมเข้าไปภายในเม็ดยาได้อย่างรวดเร็วโดยอาศัย capillary action ของช่องว่างเล็กๆ เหล่านั้น ส่วนในกรณีของเม็ดยาเปล่า lactose ถึงแม้จะมีผลของ capillary action เช่นกันแต่เมื่อน้ำเข้าไปในช่องว่างก็จะทำให้ lactose เกิดการละลายอันอาจจะเป็นอุปสรรคต่อการแทรกของน้ำเข้าไปต่อในเม็ดยาส่วนที่ลึกเข้าไปอันส่งผลต่อ

การแตกตัวที่ช้าลงของเม็ดยาเมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> สำหรับเม็ดยาเปล่าทั้งสองชนิดเมื่อใช้แรงดกที่มากขึ้นระยะเวลาการแตกตัวก็จะนานตามขึ้นไปด้วยสอดคล้องกับความพรุนที่ลดลงในส่วนของเม็ดยาที่ได้จากการเตรียมโดยวิธีอื่นได้ผลที่ใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 5 ระยะเวลาการแตกตัวของยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ lactose

เม็ดที่	ระยะเวลาการแตกตัวของยาเม็ดเปล่า Emcompress <sup>®</sup> (วินาที)			ระยะเวลาการแตกตัวของยาเม็ดเปล่า lactose (วินาที)		
	1000 kg	1400 kg	1800 kg	1000 kg	1400 kg	1800 kg
1	5	8	8	108	133	207
2	5	9	9	106	127	215
3	5	7	9	94	136	186
4	4	8	9	93	138	226
5	6	9	9	99	157	196
6	7	9	10	94	159	208
ค่าเฉลี่ย	5.33	8.33	9.00	99.00	141.67	206.33

## 4.2 ลักษณะผิวของเม็ดยา

### 4.2.1 ลักษณะผิวของเม็ดยาจากกล้องดิจิตอล

เมื่อนำเม็ดยาที่ทำให้แห้งทั้งของยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ lactose หลังจากที่ได้มีการหยดด้วยสารละลายตัวยาสำคัญแล้วและนำมาถ่ายภาพผิวด้วยกล้องดิจิตอลเพื่อดูพื้นผิวทั้งด้านที่หยดด้วยสารละลายยาและด้านที่ไม่ได้หยดรวมทั้งด้านข้างของเม็ดยาโดยเปรียบเทียบกับสภาพผิวของเม็ดยาเปล่าที่ไม่ได้มีการหยดสารละลายยา พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงไปของลักษณะผิวเม็ดยาโดยเฉพาะด้านที่ถูกหยดจะมีลักษณะผิวที่ค่อนข้างราบเรียบและพบรอยต่อที่น้อยลงเนื่องจากมีการไปเติมเต็มของตัวยาดังแสดงในรูปที่ 1 – รูปที่ 3 และตารางที่ 6 – ตารางที่ 12

ยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ดกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg ลักษณะของผิวเม็ดยาที่ได้จากการถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลพบว่าลักษณะของผิวเม็ดยาจะไม่มี ความราบเรียบไปทั้งผิวของเม็ดยาแต่จะมีร่องรอยขรุขระจากหลุมบ่อขนาดเล็กๆ ปรากฏให้เห็นโดยทั่วไป และไม่มี ความแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัดจนของผิวเม็ดยาถึงแม้จะได้รับการดกด้วยแรงที่แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 6 – ตารางที่ 8 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าภายใต้การดกอัดผงยา Emcompress<sup>®</sup> ยึดกันได้ไม่สมบูรณ์ทำให้มีร่องรอยของการต่อเชื่อมหรือความขรุขระให้เห็น นั่นคือผงยาภายใต้การดกอัดสามารถที่จะแตกหักหรือเปลี่ยนแปลงรูปร่างได้ในระดับหนึ่งเท่านั้นซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของผิวเม็ดยาที่ได้จากการเตรียมโดยวิธีการดกโดยตรง และโดยพื้นฐานแล้ว Emcompress<sup>®</sup> จะมีกลไกการแตกตัวเป็นแบบ brittle fracture สำหรับในกรณีของยาเม็ดเปล่า lactose เมื่อสังเกตจากตารางที่ 9 – ตารางที่ 11 จะพบว่าลักษณะของผิวเม็ดยาจะมีความราบเรียบและเนียน ไม่เห็นลักษณะของความขรุขระเหมือนในกรณีของ Emcompress<sup>®</sup> และเมื่อมีการเพิ่มแรงที่ใช้ในการดกมากขึ้นจะพบว่าผิวของเม็ดยาที่ดกด้วยแรงที่สูงขึ้นมีความราบเรียบและผิวเนียนมากยิ่งขึ้นตามไปด้วย ซึ่งเป็นลักษณะเด่นของผิวเม็ดยาที่ได้จากการเตรียมที่ผ่านการเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียกและมีการใช้แรงดกและองค์ประกอบต่างๆ ในตำรับที่เหมาะสม การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็น

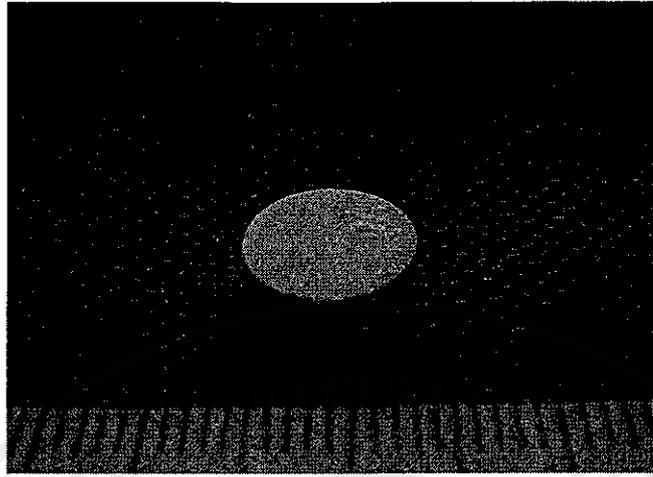
ว่ายาเม็ดเปล่า lactose มีการเตรียมตำรับได้เหมาะสม แกรนูลที่นำมาดอกรมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างภายใต้แรงดกอัดและต่อเชื่อมกันได้ดีจนไม่เห็นร่องรอยของความขรุขระ

เม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> จากแรงดก 1000, 1400 และ 1800 kg ที่ผ่านการหยดด้วยสารละลายเปล่าผสม absolute alcohol และ dichloromethane 1:3 โดยปริมาตร ที่ไม่มีตัวยา ลักษณะของผิวเม็ดยาเมื่อตรวจดูด้วยกล้องจะไม่พบความแตกต่างในระหว่างผิวของเม็ดยาที่ผ่านการหยดและที่ไม่ได้ผ่านการหยดด้วยสารละลายเปล่าดังแสดงในตารางที่ 12

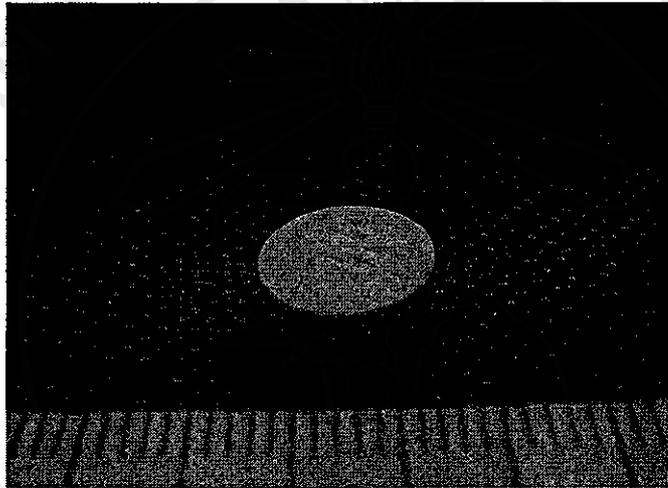
เมื่อนำเม็ดยาเปล่ามาหยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine หรือ diazepam และนำมาศึกษา ลักษณะของผิวเม็ดยาว่ามีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างไรหลังจากที่ได้มีการหยดสารละลายยา ตารางที่ 6 – ตารางที่ 11 แสดงรายละเอียดของผิวเม็ดยาที่มีการหยดด้วยตัวยาเปรียบเทียบกับผิวของเม็ดยาเปล่าที่ไม่มีการหยดสารละลายยาลงไป

ในกรณีของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ซึ่งผิวของเม็ดยาเปล่าที่ไม่ได้มีการหยดสารละลายยา จะมีผิวของเม็ดยาที่มีลักษณะค่อนข้างเรียบแต่ก็ยังมีร่องรอยของความขรุขระให้เห็นอยู่แต่จะน้อยลงเมื่อมีแรงดกที่สูงขึ้นเป็น 1800 kg และหลังจากที่ได้มีการหยดสารละลายยา chlorpheniramine ลงไปบนเม็ดยาเปล่าไม่ว่าจะเป็นเม็ดเปล่าที่ดกด้วยแรง 1000, 1400 หรือ 1800 kg ก็ตาม ผิวของเม็ดยาด้านที่หยดยาไม่มีความแตกต่างไปจากผิวของเม็ดยาเปล่าที่ยังไม่ได้หยดสารละลายยามากนัก ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารละลายยามีการแทรกผ่านเข้าไปในเม็ดยาได้ดีไม่ทิ้งร่องรอยของการมีตัวยาไว้ที่ผิวของเม็ดยา ในกรณีของการหยดด้วยสารละลายยา diazepam ก็เช่นเดียวกันที่พบว่าที่ผิวด้านที่มีการหยดยาไม่แตกต่างจากผิวของเม็ดยาเปล่าที่ไม่ได้หยดยา เมื่อดูจากค่าความพรุนของเม็ดยาเปล่าชนิดนี้จะมีค่าความพรุนเป็น 21.42, 19.47 และ 17.87% สำหรับเม็ดยาเปล่าที่ดกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg ตามลำดับซึ่งมีค่าความพรุนที่สูงกว่ายาเม็ดเปล่า lactose ในทุกแรงที่ใช้ดก จึงทำให้สารละลายยามีโอกาสในการผ่านเข้าไปในเม็ดยาได้เร็วและง่ายกว่า โดยในกรณีของยาเม็ดเปล่า lactose ผิวของเม็ดยาเปล่าที่ไม่ได้หยดยาในทุกความแรงที่ใช้ในการดกจะมีผิวที่ราบเรียบกว่ากันมากเมื่อเปรียบเทียบกับผิวของยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup>

ในการศึกษาดังนี้ได้มีการหยดสารละลายด้วยยาสำคัญลงบนเม็ดยาโดยใช้ตัวทำละลาย 2 ชนิดผสมกันคือ absolute alcohol และ dichloromethane ผสมกันในอัตราส่วน 1:3 โดยปริมาตร สำหรับการหยดยา chlorpheniramine หรือ diazepam ลงบนเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ซึ่งในการวางแผนเริ่มต้นจะมีการใช้ absolute alcohol เพียงอย่างเดียว แต่เนื่องด้วยในการหยดสารละลายยาลงบนเม็ดยาต้องใช้ปริมาตรในการหยดที่น้อยมากจึงจำเป็นต้องเตรียมให้ได้สารละลายของตัวยาที่มีความเข้มข้นที่สูง เช่นกรณีของ chlorpheniramine ต้องเตรียมให้ได้ความเข้มข้น 4 มก. ใน 40 ไมโครลิตร และ diazepam ให้ได้ 5 มก. ใน 50 ไมโครลิตร ซึ่งการใช้ alcohol เพียงอย่างเดียวไม่สามารถที่จะไปละลายเพื่อทำให้ได้ความเข้มข้นของตัวยาที่เข้มข้นมากๆ ได้ เนื่องจากทั้งตัวยา chlorpheniramine และ diazepam ไม่สามารถที่จะละลายใน alcohol จนได้ความเข้มข้นที่เมื่อหยดในปริมาณน้อยๆ แล้วจะได้ปริมาณตัวยาสำคัญบนเม็ดยาตามที่ต้องการได้ และในกรณีของยาเม็ดเปล่า lactose เมื่อใช้ตัวทำละลายผสมเช่นเดียวกับกับเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> เมื่อทำการหยดลงบนเม็ดยาเปล่า lactose โดยเฉพาะเมื่อเตรียมกับตัวยา chlorpheniramine จะเกิดปัญหาที่สารละลายไม่มีการกระจายตัวที่ดีแต่จะจับตัวเป็นก้อนที่เห็นได้ชัดดังแสดงในรูปที่ 1 จึงได้เปลี่ยนตัวทำละลายเป็น dichloromethane เพียงอย่างเดียวสำหรับใช้เป็นตัวทำละลาย chlorpheniramine และ diazepam ที่จะใช้ในการหยดลงบนเม็ดยาเปล่า lactose



เม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1000 kg



เม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1400 kg



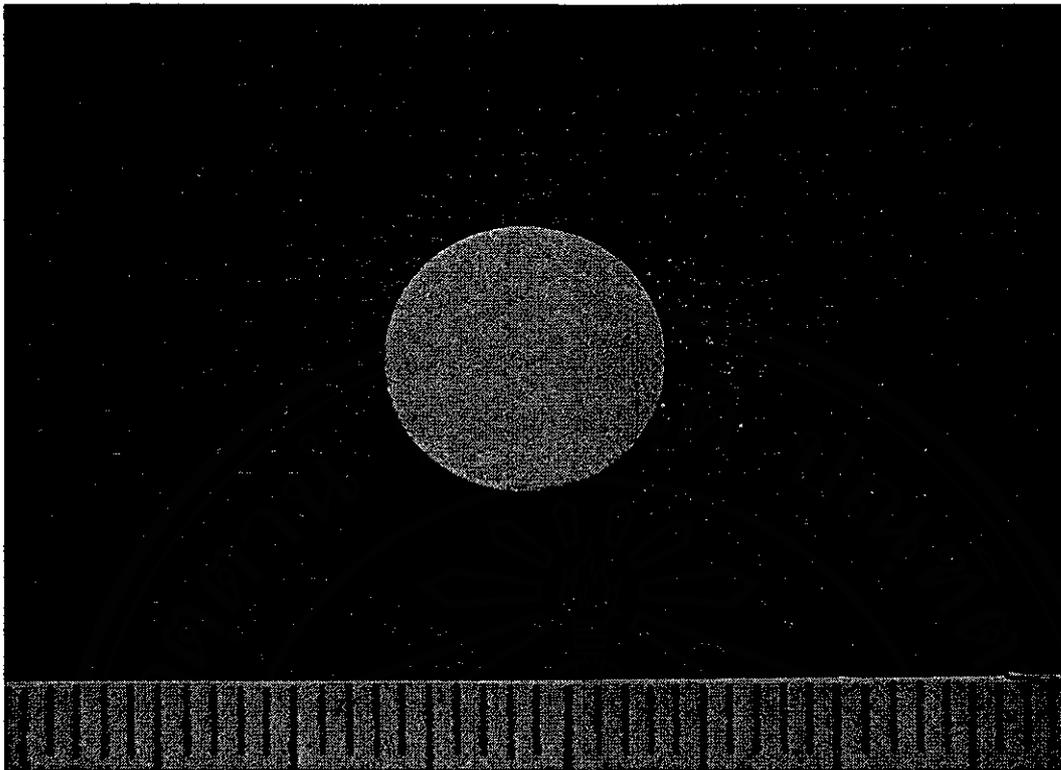
เม็ดยาเปล่า lactose แรงตอก 1400 kg

รูปที่ 1 ลักษณะผิวของเม็ดยาเปล่า lactose หลังจากการหยดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine ที่มีตัวทำละลายผสมระหว่าง absolute alcohol และ dichloromethane ในอัตราส่วน 1:3 โดยปริมาตร เป็นตัวทำละลาย

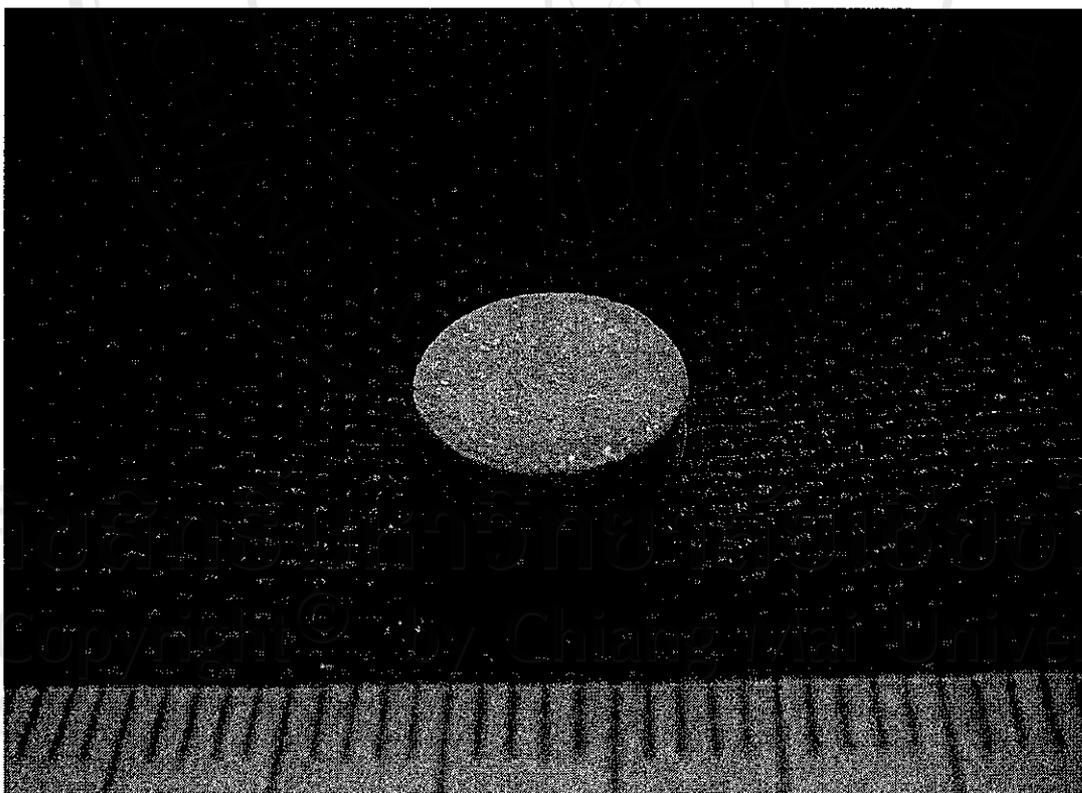
เมื่อมีการหยดสารละลายยา chlorpheniramine ลงบนเม็ดยาเปล่า lactose ที่มีผิวที่ราบเรียบตั้งแต่แรกจะกลับมีความขรุขระมากขึ้นเหมือนกับมีชั้นยามาเคลือบเอาไว้แต่ก็ยังไม่เห็นเป็นลักษณะผลึกและเมื่อใช้ยาเม็ดเปล่าที่ตอกด้วยแรงสูงขึ้นไปจะเห็นชั้นที่เหมือนกับมีการเคลือบที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้นขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 2 ซึ่งเป็นผิวของเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1800 kg และหยดด้วยยา chlorpheniramine ในส่วนของการหยดสารละลายยา diazepam ลงบนยาเม็ดเปล่า lactose ได้พบผลึกของตัวยา diazepam อยู่บนผิวของเม็ดยาที่ตอกด้วยแรง 1000 kg โดยเห็นเป็นผลึกใสขนาดเล็กกระจายอยู่ทั่วไป และเมื่อหยดบนเม็ดยาเปล่าที่ตอกด้วยแรงที่สูงขึ้นคือ 1400 และ 1800 kg จะยังพบว่าผลึกใสของตัวยาจะมีขนาดใหญ่ขึ้น โดยเฉพาะบนผิวของเม็ดยาที่ตอกด้วยแรง 1800 kg ดังแสดงไว้ในรูปที่ 3



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
 Copyright© by Chiang Mai University  
 All rights reserved

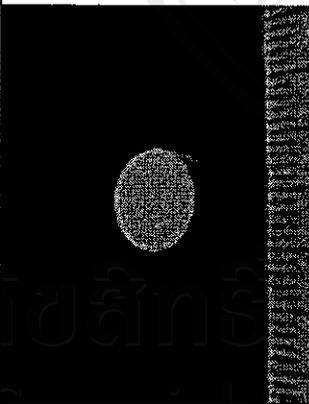
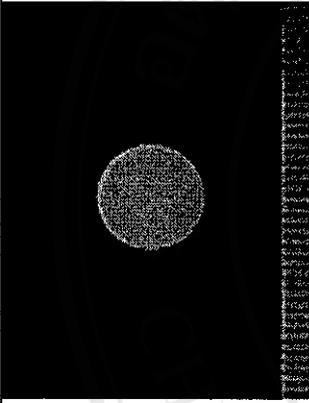
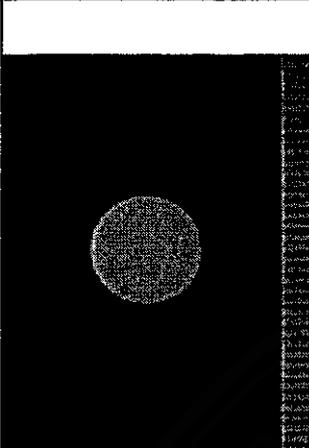
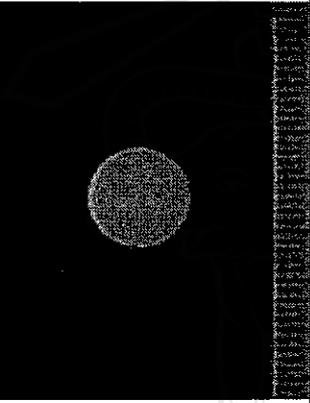
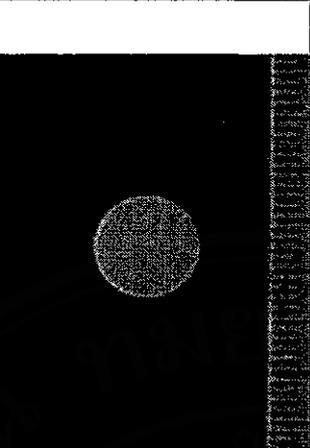
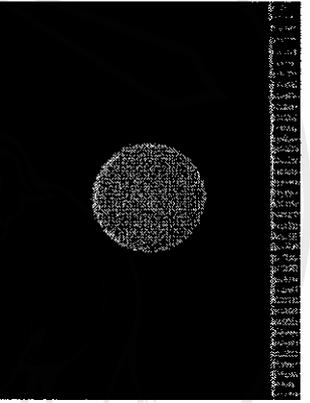
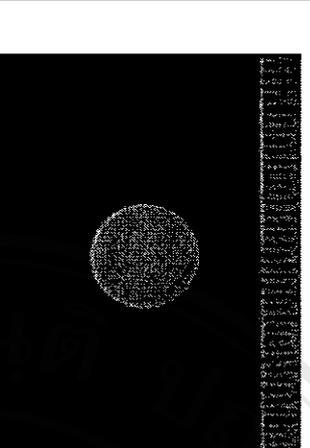


รูปที่ 2 ลักษณะเหมือนชั้นเคลือบบนผิวเม็ดยาเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1800 kg ที่หยดด้วยยา chlorpheniramine

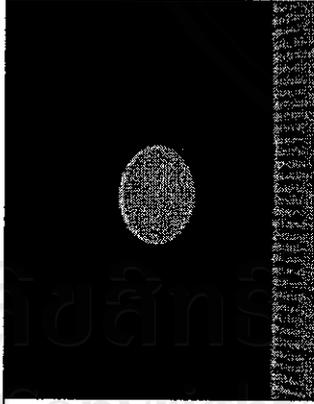
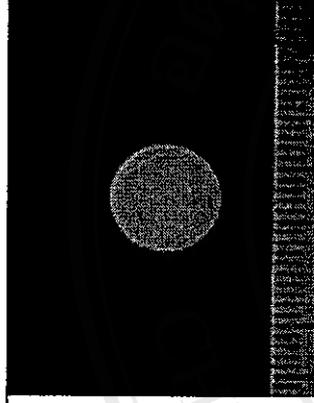
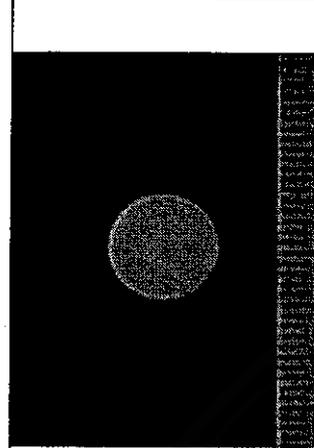
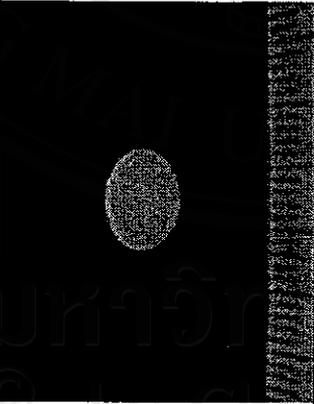
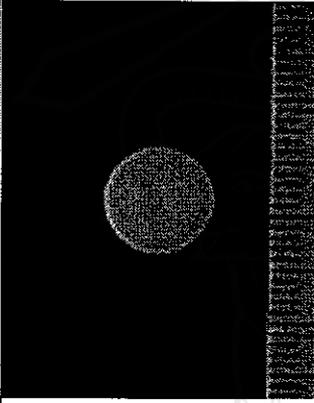
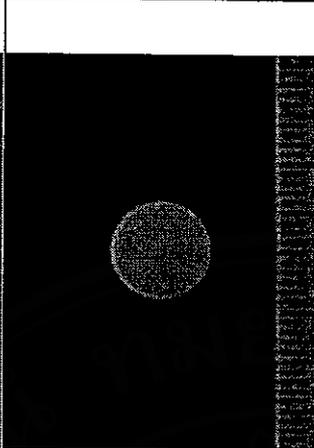
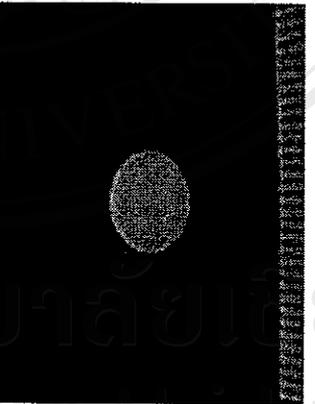
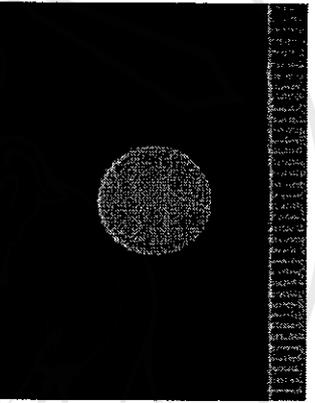
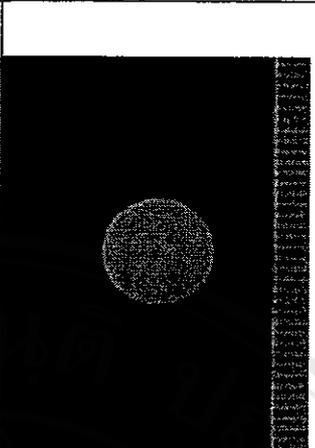


รูปที่ 3 ผลึก diazepam ขนาดใหญ่บนผิวเม็ดยาเปล่า lactose ตอกด้วยแรง 1800 kg

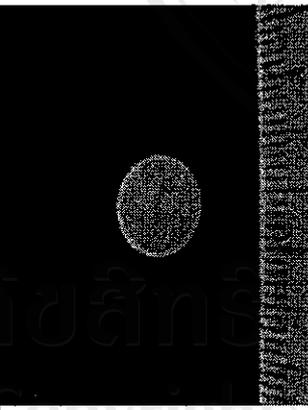
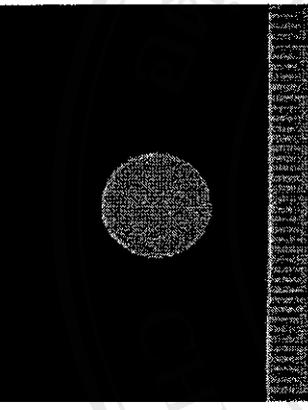
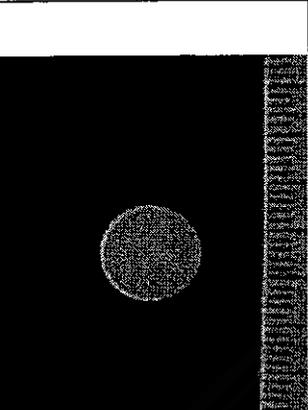
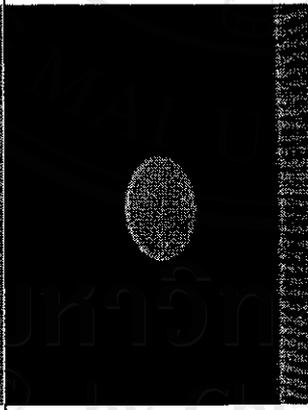
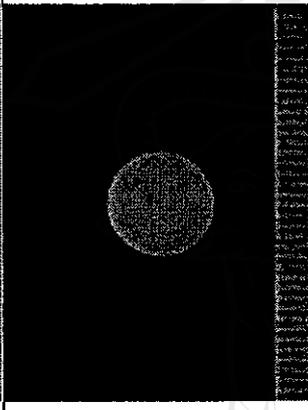
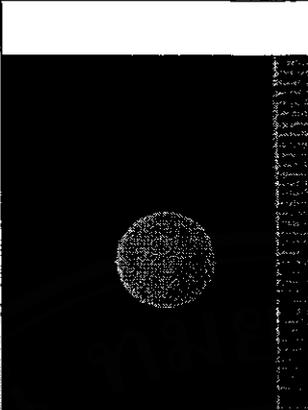
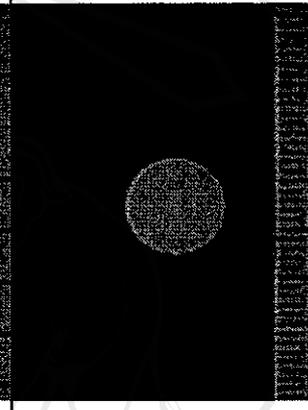
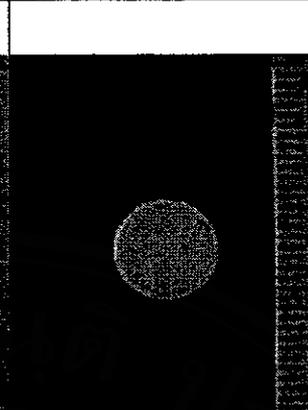
ตารางที่ 6 ลักษณะของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ออกด้วยแรง 1000 kg ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา

	ด้านข้าง	ด้านหยุดยา	ด้านไม่หยุดยา
ยาเม็ดเปล่า			
ยาเม็ดหยุดสารละลายยา ยา chlorpheniramine			
ยาเม็ดหยุดสารละลายยา ยา diazepam			

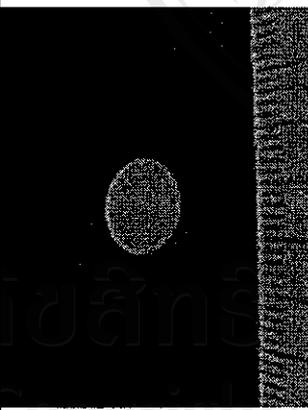
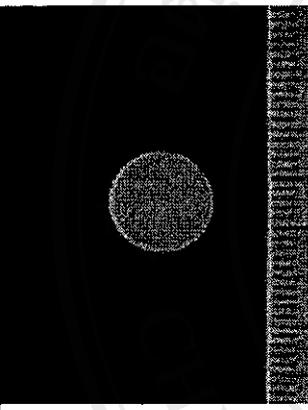
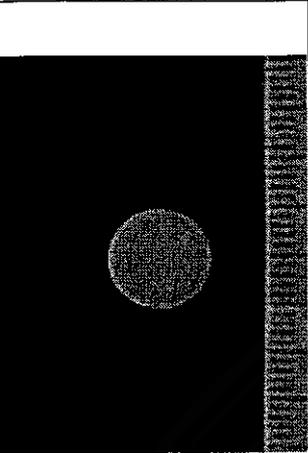
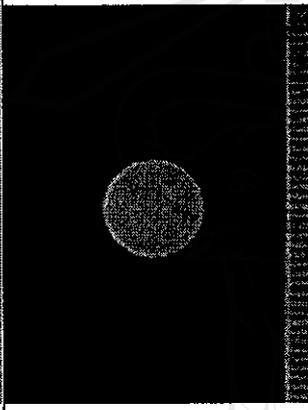
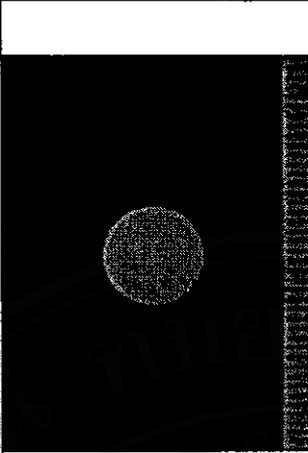
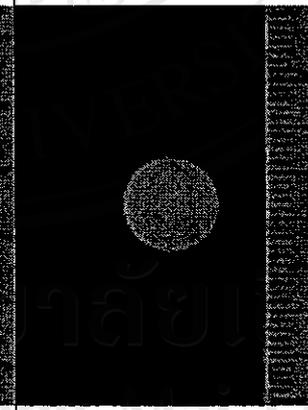
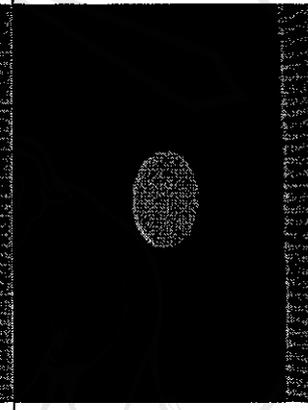
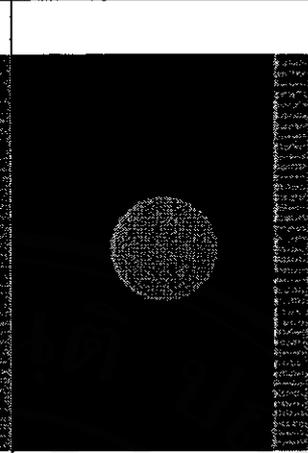
ตารางที่ 7 ลักษณะของฝักเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ออกด้วยแรง 1400 kg ที่มีการหดยด้วยสารละลายยา

	ด้านข้าง	ด้านหดยยา	ด้านไม่หดยยา
ยาเม็ดเปล่า			
ยาเม็ดหดยสารละลาย ยา chlorpheniramine			
ยาเม็ดหดยสารละลาย ยา diazepam			

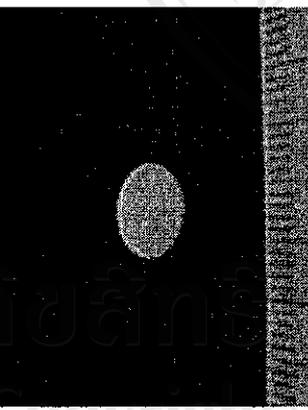
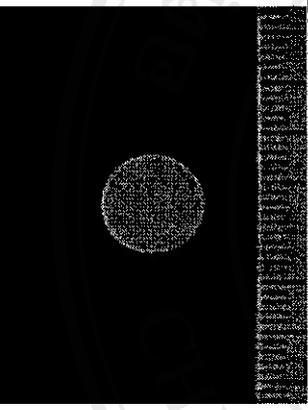
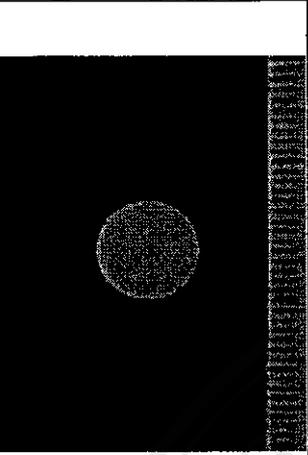
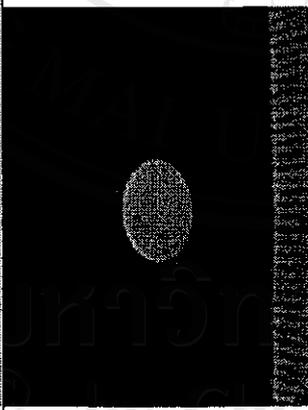
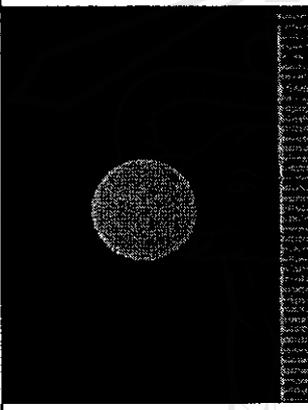
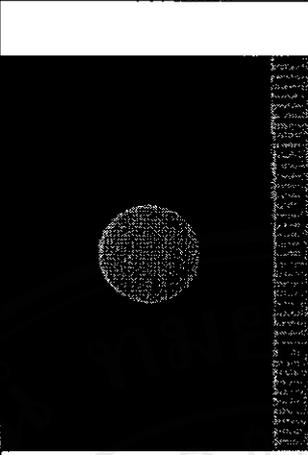
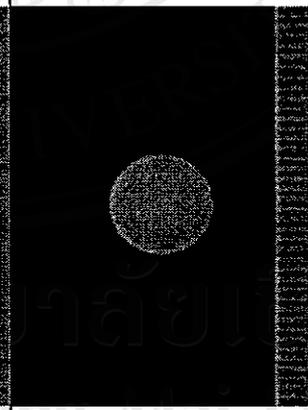
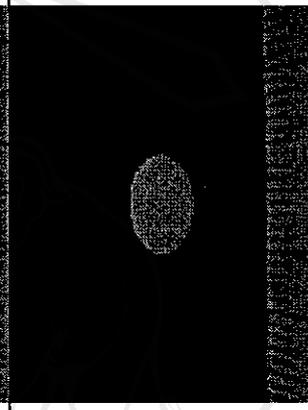
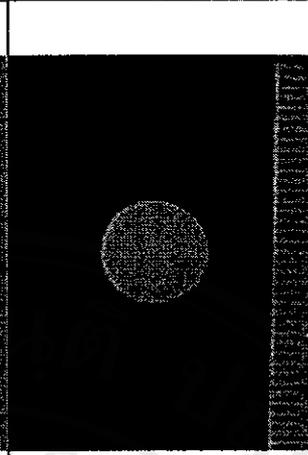
ตารางที่ 8 ลักษณะของผิวหนังเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ออกด้วยแรง 1800 kg ที่มีการหยดด้วยสารละลายยา

	ด้านข้าง	ด้านหยดยา	ด้านไม่หยดยา
ยาเม็ดเปล่า			
ยาเม็ดหยดสารละลาย ยา chlorpheniramine			
ยาเม็ดหยดสารละลาย ยา diazepam			

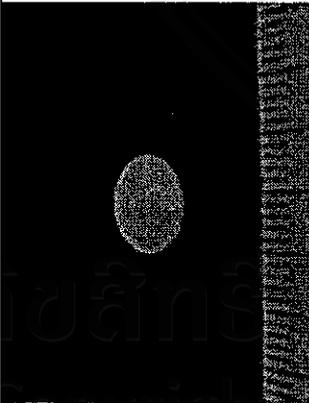
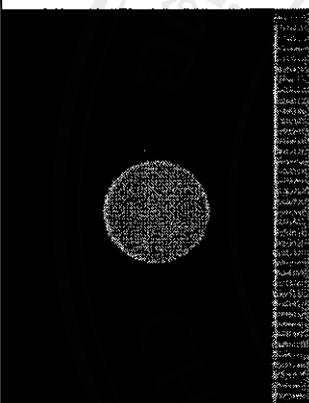
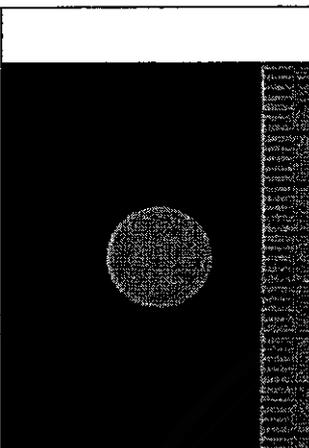
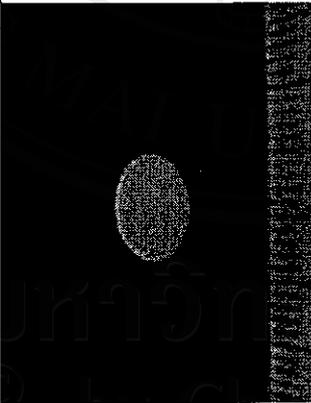
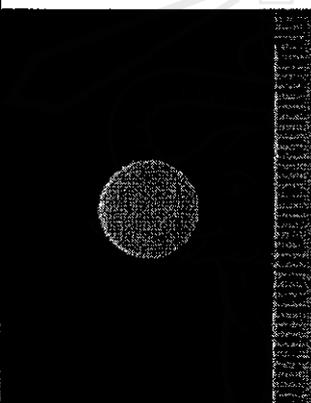
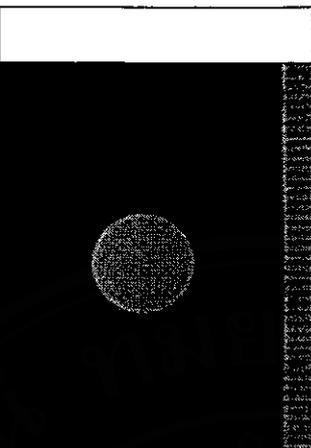
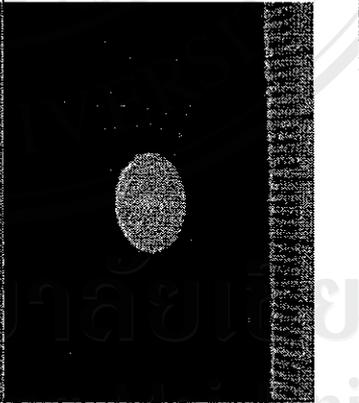
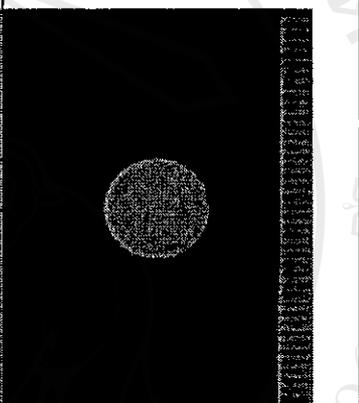
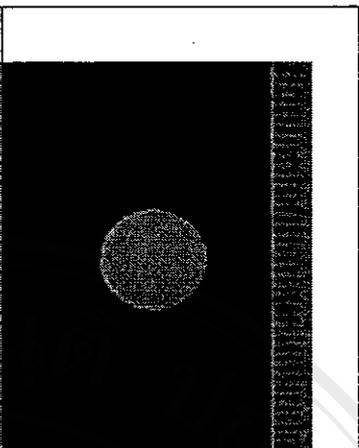
ตารางที่ ๑ ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า lactose ที่ออกด้วยแรง 1000 kg ที่มีการหยดด้วยสารละลายยา

	ด้านข้าง	ด้านหยดยา	ด้านไม่หยดยา
ยาเม็ดเปล่า			
ยาเม็ดหยดสารละลายยา ยา chlorpheniramine			
ยาเม็ดหยดสารละลายยา ยา diazepam			

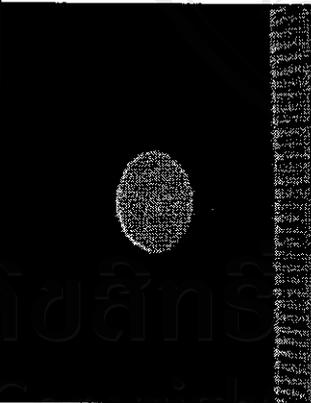
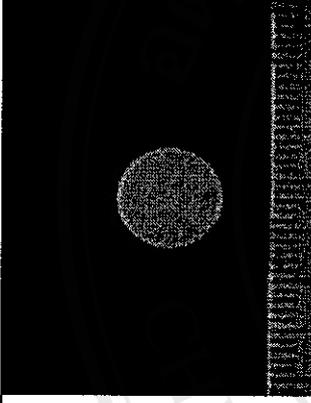
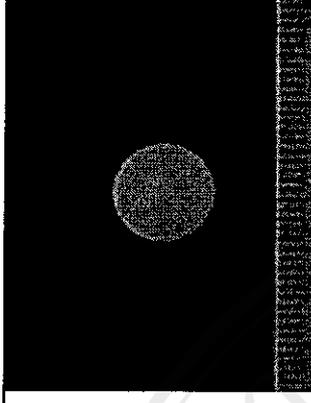
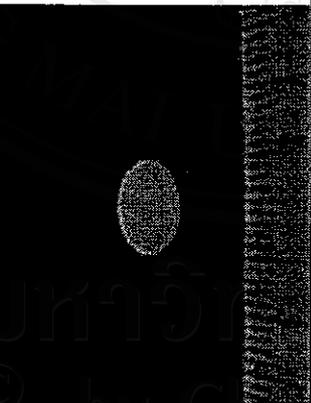
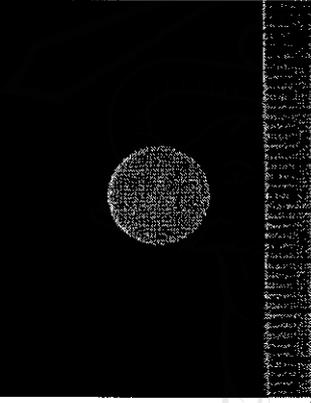
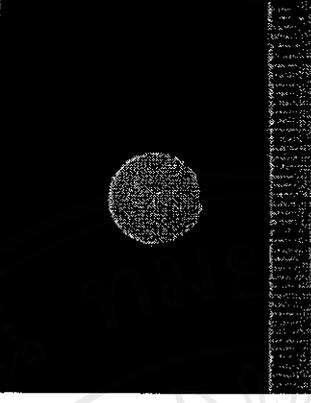
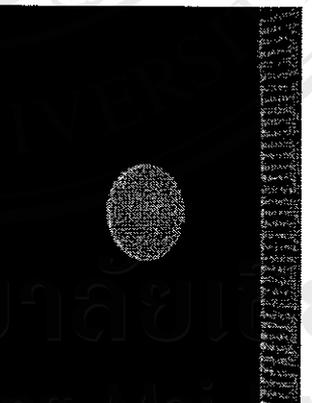
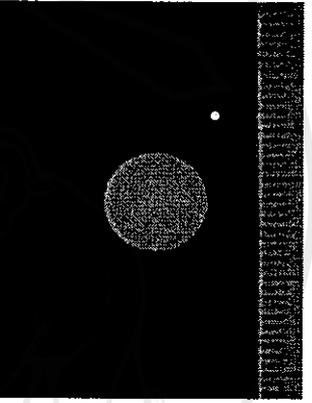
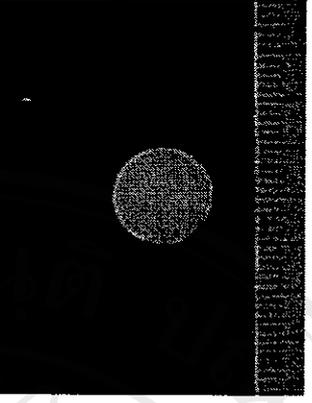
ตารางที่ 10 ลักษณะของเม็ดยาเปล่า lactose ที่ออกด้วยแรง 1400 kg ที่มีการหยดด้วยสารละลายยา

	ด้านข้าง	ด้านหยดยา	ด้านไม่หยดยา
ยาเม็ดเปล่า			
ยาเม็ดหยดสารละลาย ยา chlorpheniramine			
ยาเม็ดหยดสารละลาย ยา diazepam			

ตารางที่ 11 ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1800 kg ที่มีการหดยด้วยสารละลายยา

	ด้านข้าง	ด้านหดยยา	ด้านไม่หดยยา
ยาเม็ดเปล่า			
ยาเม็ดหดยตสารละลายยา ยา chlorpheniramine			
ยาเม็ดหดยตสารละลายยา ยา diazepam			

ตารางที่ 12 ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่มีการหดยด้วยสารละลายที่มีตัวยา (Ethanol-Dichloromethane 1:3 โดยปริมาตร)

	ด้านข้าง	ด้านหดยด้วยสารละลายยา	ด้านไม่หดยด้วยสารละลายยา
ยาเม็ดเปล่าดอกด้วยแรง 1000 kg			
ยาเม็ดหดยเปล่าดอกด้วยแรง 1400 kg			
ยาเม็ดเปล่าด้วยแรง 1800 kg			

#### 4.2.2 ลักษณะผิวของเม็ดยาจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

เม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรงตอก 1000, 1400 และ 1800 kg รวมทั้งเม็ดยาเปล่าที่ได้รับการหยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine หรือ diazepam ถูกนำไปผ่านกระบวนการเคลือบด้วยทองและนำไปส่องดูพื้นที่ผิวของเม็ดยาด้านที่มีการหยุดด้วยสารละลายยาเพื่อเปรียบเทียบกับผิวที่ไม่มีการหยุดด้วยสารละลายยา ลักษณะผิวของเม็ดยาที่ได้จากการส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดงให้เห็นในรูปที่ 4 ถึง รูปที่ 9

ผิวของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ยังไม่ได้หยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine หรือ diazepam ที่ตอกด้วยแรง 1000 kg พบว่ามีช่องว่างทั้งขนาดเล็กและขนาดใหญ่ในช่วงประมาณ 10 ไมครอน และเล็กกว่า 10 ไมครอน มีบริเวณที่มาต่อเชื่อมกันของผิวเม็ดยาแต่พบได้ไม่มากนัก ไม่พบบริเวณที่มีลักษณะผิวเรียบมากนักโดยยังเห็นร่องรอยของการต่อเชื่อมกันอยู่ นอกจากนี้ยังพบร่องรอยของอนุภาค Emcompress<sup>®</sup> ที่เป็นอนุภาคเล็กๆ กระจายอยู่ทั่วไปที่บริเวณผิว เมื่อเปรียบเทียบกับผิวของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ตอกด้วยแรง 1400 kg จะพบช่องว่างบนผิวที่น้อยกว่า พบบริเวณที่มาเชื่อมต่อกันมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามผิวก็ยังไม่เรียบมากนัก ในบริเวณที่ราบเรียบจะเห็นมาเชื่อมต่อเข้าด้วยกันที่สนิทมากกว่าและพบอนุภาคเล็กๆ ของ Emcompress<sup>®</sup> ที่น้อยกว่าที่พบบนผิวของเม็ดยาเปล่าที่ตอกด้วยแรง 1000 kg ลักษณะของผิวเม็ดยาเปล่าเช่นนี้พบได้เช่นเดียวกันกับผิวของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ตอกด้วยแรง 1800 kg โดยความราบเรียบและการเชื่อมต่อกันจะมีมากกว่าของเม็ดยาเปล่าที่ตอกด้วยแรง 1000 และ 1400 kg รวมทั้งพบอนุภาคเล็กๆ ของ Emcompress<sup>®</sup> ที่น้อยกว่าเช่นกัน ดังแสดงในรูปที่ 4 ถึง รูปที่ 6

สำหรับผิวของเม็ดยาเปล่า lactose ที่ยังไม่ได้หยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine หรือ diazepam พบลักษณะที่เป็นผิวเรียบที่มากกว่าผิวของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ซึ่งสอดคล้องกับค่าความพรุนที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้ที่เม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> มีความพรุนที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดยาเปล่า lactose สำหรับผิวของยาเม็ดเปล่า lactose ดังแสดงในรูปที่ 7 ที่ตอกด้วยแรง 1000 kg พบลักษณะผิวที่เป็นหน้าเรียบเป็นบริเวณๆ โดยทั่วไป มีช่องหรือร่องที่ไม่เชื่อมติดต่อกันรอบๆ บริเวณที่มีผิวหน้าเรียบ ช่องว่างหรือร่องที่ตรวจพบมีลักษณะเป็นร่องลึก บริเวณที่พบว่าเป็นผิวหน้าเรียบแต่ก็ตรวจพบได้ว่าคล้ายกับมีลักษณะที่เป็นแผ่นซ้อนกันอยู่เป็นชั้นๆ ผิวของเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1400 kg ดังแสดงในรูปที่ 8 มีลักษณะโดยทั่วไปที่คล้ายกันกับผิวของเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1000 kg แต่พบลักษณะที่เป็นผิวเรียบได้มากกว่า และพบช่องหรือร่องที่น้อยลงตามแรงตอกที่มากขึ้น สำหรับผิวของเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1800 kg ดังแสดงในรูปที่ 9 มีลักษณะค่อนข้างคล้ายคลึงกับผิวของเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1400 kg แต่ผิวที่เรียบจะมีความเรียบและสม่ำเสมอที่มากกว่าของทั้งเม็ดยาเปล่าที่ตอกด้วยแรง 1000 และ 1400 kg รวมทั้งไม่พบอนุภาคของ lactose ให้เห็นมากนัก

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผิวของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ lactose จะพบว่าผิวหน้าของเม็ดยาเปล่า lactose จะมีความราบเรียบที่มากกว่า ซึ่งสอดคล้องกับผลการวัดความพรุนที่พบว่ายาเม็ดเปล่า lactose มีความพรุนที่น้อยกว่าความพรุนของยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และยืนยันด้วยลักษณะของผิว

เม็ดยาที่ส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่พบว่าผิวของยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> จะพร่องหรือช่องว่างที่มากกว่ารวมทั้งมีผิวหน้าที่ไม่ราบเรียบ

หลังจากที่ได้มีการหยุดสารละลายที่มีตัวยาสำคัญ chlorpheniramine หรือ diazepam ลงบนเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> หรือ lactose และทำให้แห้งแล้วนำไปส่องดูลักษณะผิวของเม็ดยาด้านที่ถูกหยุดด้วยสารละลายยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบลักษณะของผิวที่มีลักษณะต่างๆ กัน ดังแสดงในรูปที่ 4 - รูปที่ 9

สำหรับผิวของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine มีลักษณะดังแสดงในรูปที่ 4 - รูปที่ 6 โดยยาเม็ดเปล่าที่ตอกด้วยแรง 1000 kg และหยุดด้วยสารละลายยา (รูปที่ 4) ตรวจไม่พบอนุภาคของผงยา chlorpheniramine ที่มีรูปร่างหรือลักษณะที่คล้ายกับลักษณะของผงยา chlorpheniramine ก่อนนำไปเตรียมเป็นสารละลายยาที่แสดงไว้ในรูปที่ 10 ที่แสดงให้เห็นถึงขนาดและลักษณะที่เด่นชัดของ chlorpheniramine แต่อย่างไรก็ตามได้พบกลุ่มของผงยาที่มีลักษณะที่แตกต่างกันออกไปจากที่พบที่ผิวหน้าเม็ดยาที่ไม่ได้หยุดด้วยสารละลายยาโดยเฉพาะที่พบในร่องหรือในหลุม สำหรับลักษณะของผิวเม็ดยาที่ตอกด้วยแรง 1400 kg และมีการหยุดด้วยสารละลายยา (รูปที่ 5) พบอนุภาคผงยาที่เกาะอยู่ที่ผิวเม็ดยาที่มีลักษณะแตกต่างไปจากที่พบบนผิวเม็ดยาที่ไม่ได้หยุดด้วยสารละลายยาเช่นกัน โดยเฉพาะที่มีอยู่ในช่องว่างและเห็นได้ชัดเจนกว่าที่พบจากเม็ดยาที่ตอกด้วยแรง 1000 kg ในรูปที่ 6 แสดงถึงผิวของเม็ดยาเปล่าที่มีการตอกด้วยแรง 1800 kg และหยุดด้วยสารละลายยาพบว่า มีลักษณะที่คล้ายกับที่พบในเม็ดยาเปล่าที่มีการตอกด้วยแรง 1400 kg และหยุดด้วยสารละลายยา ส่วนในกรณีที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา diazepam ลักษณะของผิวเม็ดยาที่ตรวจพบแสดงในรูปที่ 4 - รูปที่ 6 ซึ่งไม่พบอนุภาคที่มีลักษณะคล้ายกับผง diazepam ก่อนที่จะนำมาเตรียมเป็นสารละลายบนผิวเม็ดยาไม่ว่าเม็ดยาที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 หรือ 1800 kg ในยาเม็ดเปล่าที่ตอกด้วยแรง 1000 kg (รูปที่ 4) ไม่พบผิวที่มีลักษณะแบนราบเหมือนเม็ดยาที่ไม่ได้หยุดด้วยสารละลายยา ในส่วนของยาเม็ดเปล่าที่ตอกด้วยแรง 1400 kg มีลักษณะที่เด่นชัดคือมีส่วนที่คล้ายกับเป็นแผ่นมาซ้อนกันอยู่และพบว่าการกระจายของผงยากระจายอยู่ทั่วไป (รูปที่ 5) ซึ่งจะมีลักษณะที่แตกต่างไปจากผิวของยาเม็ดเปล่าที่ตอกด้วยแรง 1800 kg และมีการหยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine (รูปที่ 6) ที่ว่าผิวของเม็ดยาที่พบในรูปมีความแตกต่างจากผิวของเม็ดยาที่ไม่ได้หยุดด้วยสารละลายยาอย่างชัดเจน โดยร่องรอยของลักษณะที่เป็นร่องลึกได้หายไปเป็นส่วนใหญ่ เสมือนว่ามีการเติมเต็มของช่องว่างด้วยตัวยาที่ได้จากการหยุดด้วยสารละลายยาบนเม็ดยาซึ่งเป็นไปได้ที่ว่าเนื่องจากเม็ดยามีความพรุนน้อยทำให้มีการค้างอยู่ของสารละลายยาบนเม็ดยาจำนวนมาก นอกจากนี้ยังมีลักษณะที่เหมือนกับเป็นแผ่นปรากฏให้เห็นอยู่

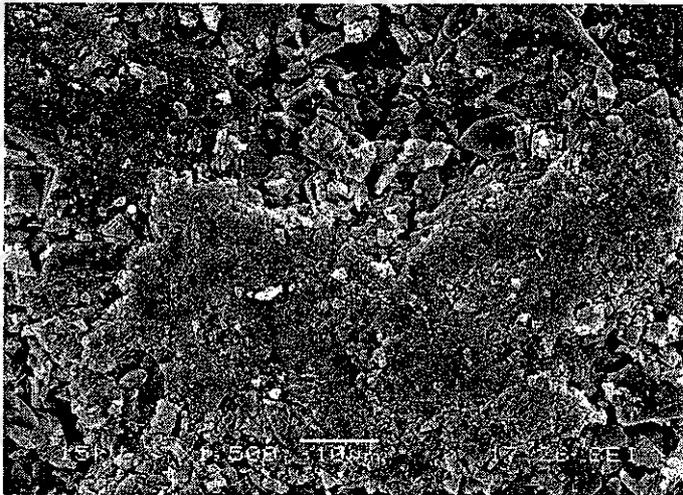
สำหรับผิวของเม็ดยาเปล่า lactose ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine ที่ตอกด้วยแรง 1000 kg ดังแสดงในรูปที่ 7 พบอนุภาคของผงยาที่มีลักษณะที่คล้ายกับอนุภาคของ chlorpheniramine ที่เห็นได้ชัดเจนเกาะอยู่บนผิวของเม็ดยาและยังพบส่วนที่มีลักษณะเป็นแผ่นที่เป็นชั้นๆ เคลือบอยู่ด้วยสำหรับผิวของเม็ดยาเปล่าที่ตอกด้วยแรง 1400 kg และมีการหยุดด้วยสารละลายยานั้น พบว่าสารละลายยาเมื่อแห้งแล้วจะไปเคลือบอยู่บนผิวเห็นเป็นแผ่น และในบางส่วนจะเห็นเป็นอนุภาคของผงยาที่มาเกาะกลุ่มรวมกัน (รูปที่ 8) เมื่อเปรียบเทียบกับผิวของเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกด้วยแรง 1800 kg และหยุดด้วยสารละลายยา (รูปที่ 9) พบว่ามีส่วนที่เป็นลักษณะของชั้นที่เคลือบอยู่ที่มากขึ้นบนผิวเม็ดยาแต่ยังไม่มีลักษณะที่เป็นแผ่นมาเชื่อมต่อกันเป็นแผ่นเดียวกันแต่เป็นลักษณะเป็นแผ่นเล็กๆ กระจายอยู่ทั่วไป

นอกจากนี้ยังพบส่วนที่เป็นอนุภาคที่เกาะอยู่บ้างแต่ก็พบได้น้อยกว่าบนผิวของยาเม็ดเปล่าที่ตอกด้วยแรง โดยเฉพาะ 1000 kg และมีการหยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine สำหรับในกรณีของยาเม็ดเปล่า lactose ที่มีการหยุดด้วยสารละลายยา diazepam รูปที่ 7 - รูปที่ 9 แสดงถึงลักษณะของผิวของเม็ดยาที่พบว่าลักษณะของผิวเม็ดยาเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมอย่างสมบูรณ์จากผิวเม็ดยาเปล่าที่ไม่ได้หยุดด้วยสารละลายยาโดยพบทั้งยาเม็ดเปล่าที่ตอกด้วยแรงทั้ง 3 แรง ที่หยุดด้วยสารละลายยา ผิวของเม็ดยามีการปกคลุมไปด้วยตัวยา diazepam ที่มีลักษณะเป็นแผ่นที่ต่อเชื่อมกันโดยเฉพาะที่พบในเม็ดยาเปล่าที่ตอกด้วยแรง 1400 และ 1800 kg เหมือนคลื่นที่เป็นสายที่มีทิศทางไปในทางเดียวกันซึ่งชี้ให้เห็นว่าสารละลายของตัวยา diazepam ที่หยุดลงไปไม่ได้ไหลลงไปในช่วงว่างของเม็ดยาซึ่งก็สอดคล้องที่ว่ายาเม็ดเปล่า lactose นั้นมีความพรุนน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> อีกทั้งสารละลายยา diazepam ใช้ตัวทำละลายที่ระเหยได้อย่างรวดเร็วคือ dichloromethane เป็นตัวทำละลายที่เมื่อมีการหยุดลงบนเม็ดยาจะมีการระเหยได้อย่างรวดเร็ว

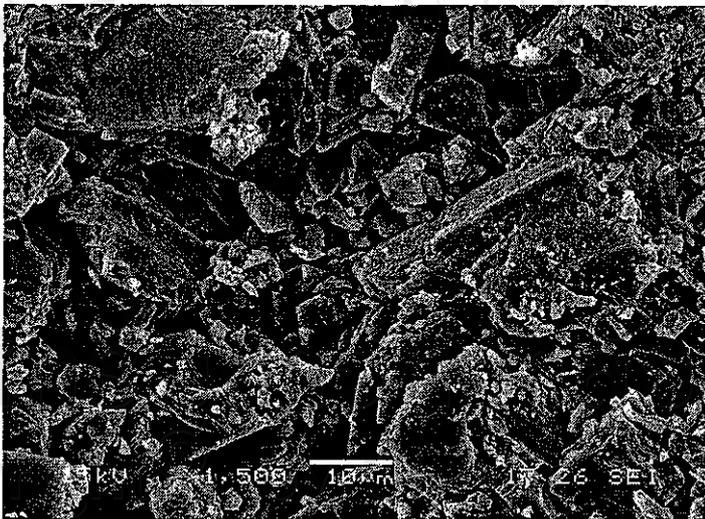
ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved



(a)

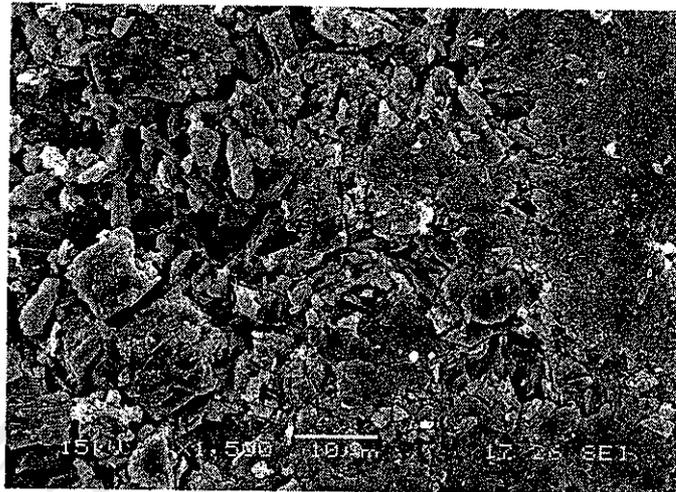


(b)



(c)

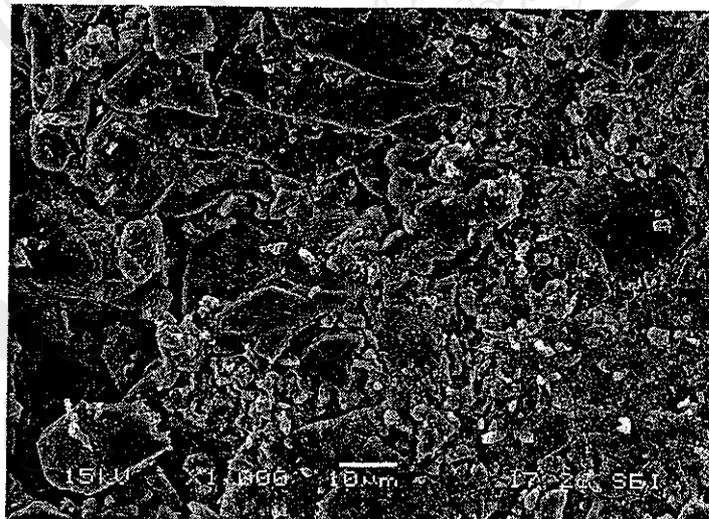
รูปที่ 4 ลักษณะผิวของเม็ดยา Emcompress® แรงตอก 1000 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด  
 (a) ยาเม็ดเปล่า (b) ยาเม็ดหดยา chlorpheniramine (c) ยาเม็ดหดยา diazepam



(a)

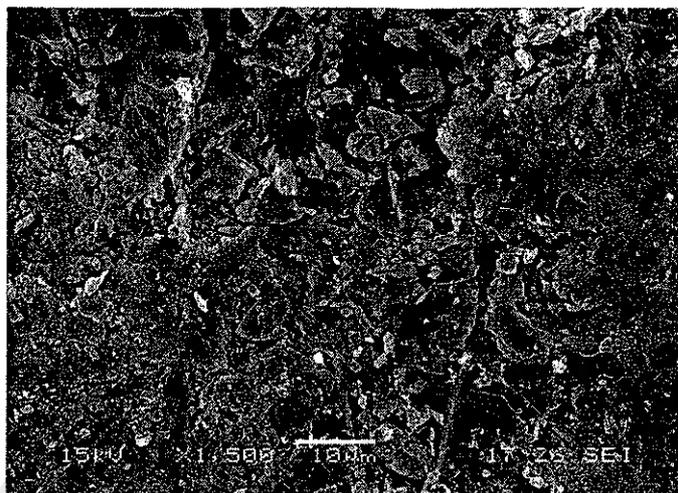


(b)

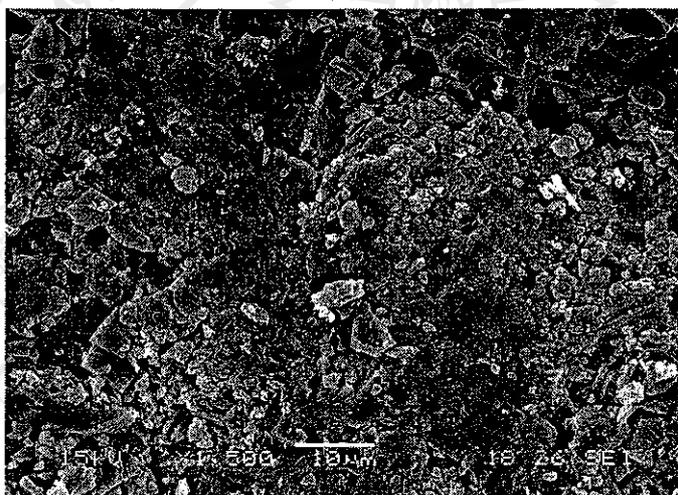


(c)

รูปที่ 5 ลักษณะผิวของเม็ดยา Emcompress<sup>®</sup> แรงตอก 1400 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด  
 (a) ยาเม็ดเปล่า (b) ยาเม็ดหดยา chlorpheniramine (c) ยาเม็ดหดยา diazepam



(a)

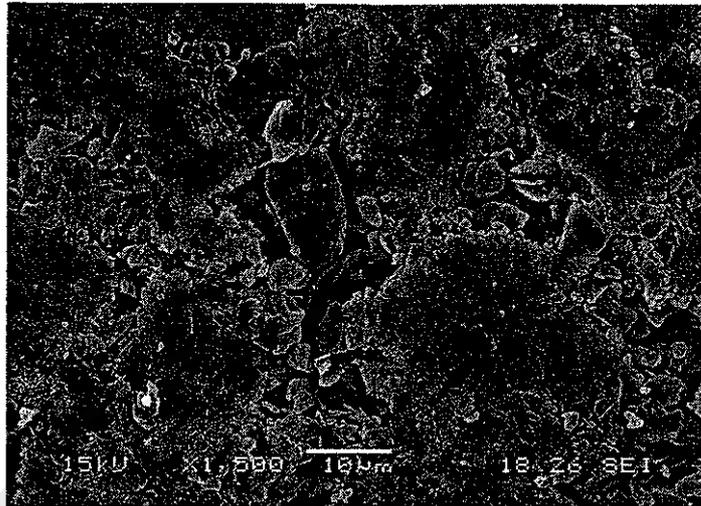


(b)

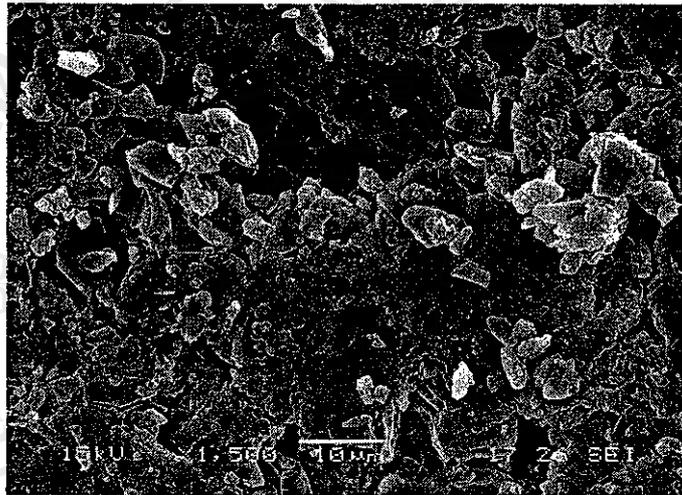


(c)

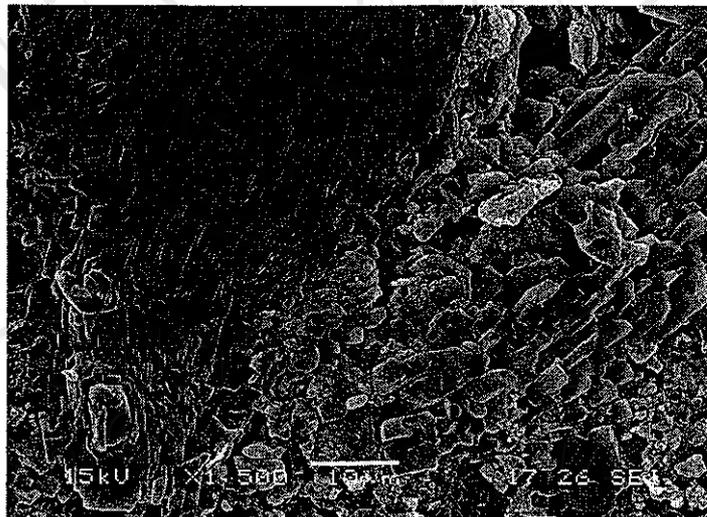
รูปที่ 6 ลักษณะผิวของเม็ดยา Emcompress<sup>®</sup> แรงตอก 1800 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด  
 (a) ยาเม็ดเปล่า (b) ยาเม็ดหดยา chlorpheniramine (c) ยาเม็ดหดยา diazepam



(a)

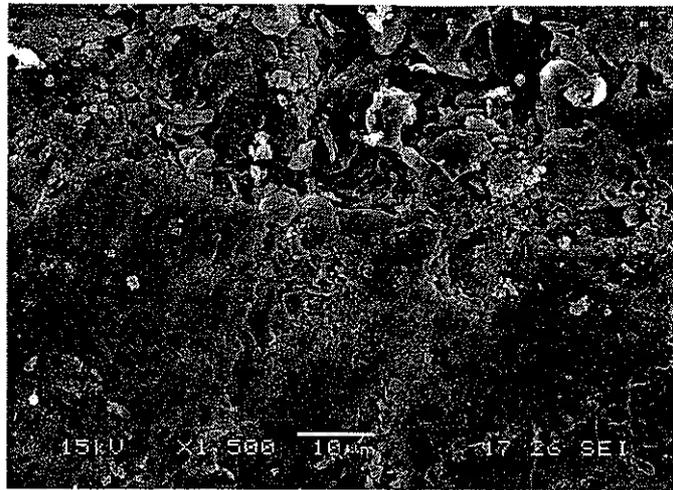


(b)

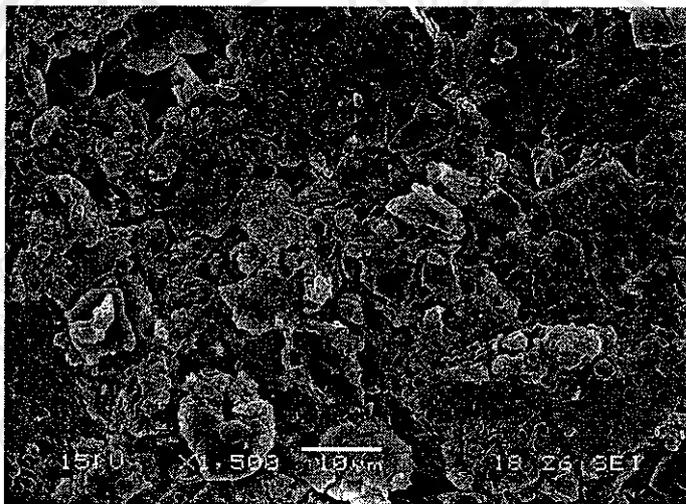


(c)

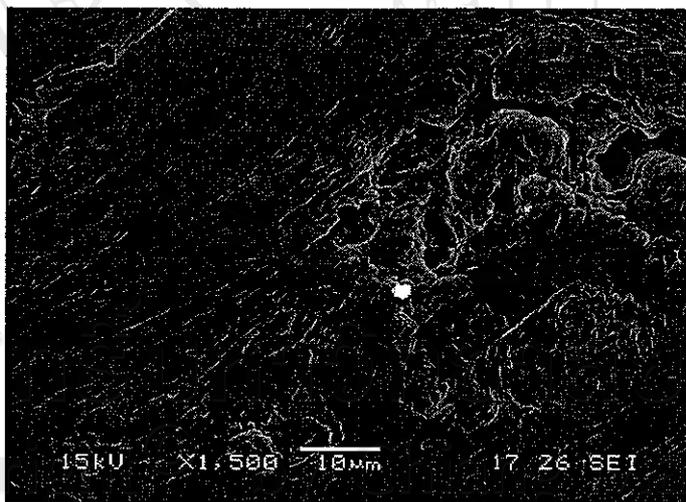
รูปที่ 7 ลักษณะผิวของเม็ดยา lactose แรงตอก 1000 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด  
 (a) ยาเม็ดเปล่า (b) ยาเม็ดหดยา chlorpheniramine (c) ยาเม็ดหดยา diazepam



(a)



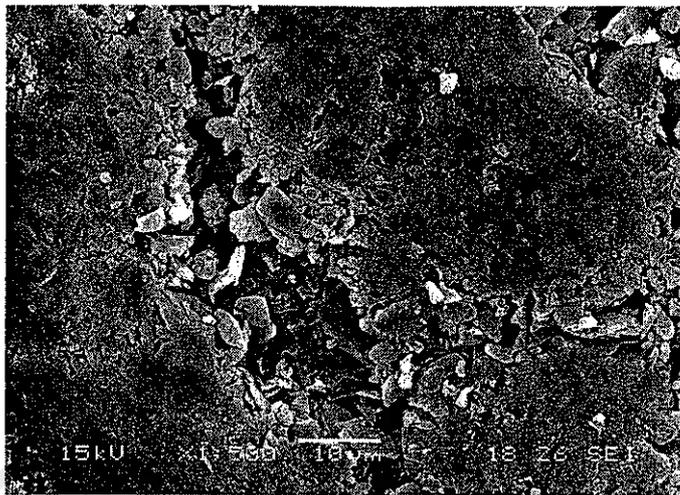
(b)



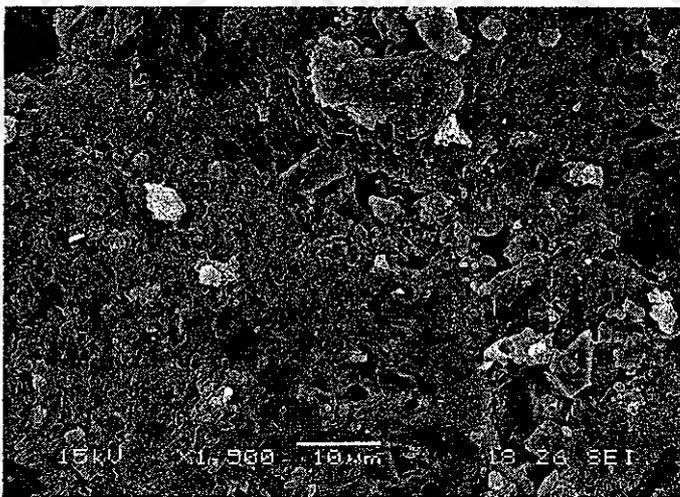
(c)

รูปที่ 8 ลักษณะผิวของเม็ดยา lactose แรงตอก 1400 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์  
อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

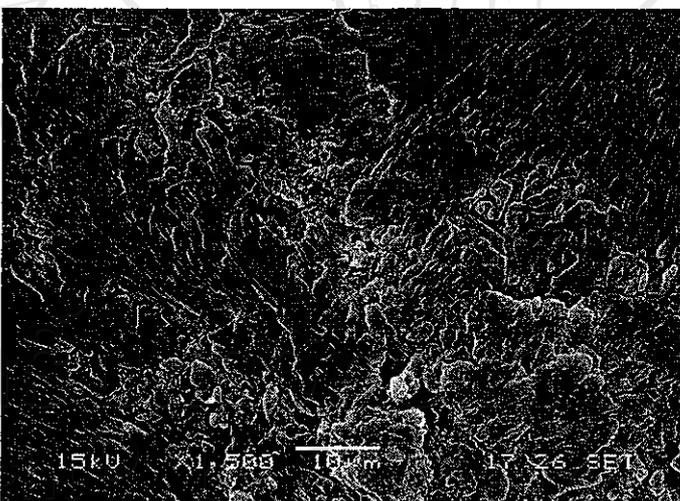
(a) ยาเม็ดเปล่า (b) ยาเม็ดหดยา chlorpheniramine (c) ยาเม็ดหดยา diazepam



(a)



(b)



(c)

รูปที่ 9 ลักษณะผิวของเม็ดยา lactose แรงตอก 1800 kg ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด  
 (a) ยาเม็ดเปล่า (b) ยาเม็ดหดยา chlorpheniramine (c) ยาเม็ดหดยา diazepam

### 4.3 ลักษณะของผงยาภายในเม็ดยาภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

ผงยาจากการขูดทั้งในส่วนที่ตื่นและลึกและผ่านกระบวนการเคลือบด้วยทองและนำไปส่องดูขนาดและลักษณะของพื้นที่ผิวด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะปรากฏให้เห็นลักษณะของผงยาทั้งในแง่ รูปร่าง ลักษณะผิว ตลอดจนผงยาที่มีแหล่งที่มาต่างๆ กัน โดยเปรียบเทียบกับผงยาที่ไม่ได้ผ่านการถูกดกอัดมาก่อน ดังแสดงในตารางที่ 13 – 17 และ รูปที่ 17 - 18 โดยรูปที่ 10 – 16 แสดงถึงผงยาแต่ละชนิดที่นำมาใช้ในตำรับโดยที่อยู่ในสภาพที่ยังไม่ถูกดกอัด รวมถึงตัวยาสาคัญ chlorpheniramine และ diazepam

ผงยา Chlorpheniramine มีลักษณะคล้ายก้อนหินที่มีขนาดต่างๆ กันทั้งกลุ่มขนาดเล็ก กลาง และใหญ่อยู่ปะปนกัน ทั้งขนาดที่เล็กกว่าและใหญ่กว่า 50 ไมครอน ผิวเรียบ มีลักษณะเป็นก้อนหลายเหลี่ยมหลายมุม มองเห็นอนุภาคขนาดเล็กมากๆ ประมาณ 10 ไมครอนเกาะติดอยู่บนอนุภาคขนาดใหญ่ ดังแสดงในรูปที่ 10

ผงยา Diazepam มีลักษณะเป็นเหมือนแผ่นชั้นหินที่วางทับกันเป็นชั้นๆ มีขนาดต่างๆ ปะปนกันอยู่ ลักษณะผิวไม่เรียบเหมือนผิวของผงยา chlorpheniramine โดยรวมเห็นผงยาเป็นสองกลุ่มใหญ่คือขนาดเล็กลงไปถึง 10 ไมครอนและขนาดที่ใหญ่กว่า 100 ไมครอน มองเห็นอนุภาคขนาดเล็กเกาะติดอยู่บนอนุภาคขนาดใหญ่ มีขอบไม่คมชัด ดังแสดงในรูปที่ 11

ผง Emcompress<sup>®</sup> ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดมีลักษณะเป็นผงที่มีอนุภาคขนาดเล็กมาจับรวมตัวกันเป็นกลุ่มกลมที่มีผงขนาดเล็กๆ ยื่นออกมา มีทิศทางการซ็อกของผงยาที่ต่างทิศทางกันออกไป กลุ่มของผงยาที่มาเกาะจับกันมีขนาดที่ใกล้เคียงกันมาก อนุภาคที่มาจับกันมีลักษณะเป็นแผ่นแบนหลายมุมและผิวค่อนข้างที่จะเรียบ เป็นผงที่มีลักษณะค่อนข้างกลมทำให้มีสมบัติในการไหลที่ดี รวมทั้งผงยามีขนาดที่ใกล้เคียงกันมาก โดยมีขนาดประมาณ 100 ไมครอนขึ้นไป ดังแสดงในรูปที่ 12

ผง lactose มีขนาดที่กระจายกันในสองกลุ่มคือกลุ่มขนาดเล็กและกลุ่มที่มีขนาดใหญ่ ผงที่มีขนาดใหญ่จะเห็นเป็นเหมือนชั้นหินที่มาอยู่ซ้อนกันเป็นชั้นๆ มีลักษณะเป็นแผ่นหลายเหลี่ยม โดยส่วนใหญ่เป็นลักษณะสี่เหลี่ยมด้านไม่เท่า เห็นขอบและมุมไม่ชัดเจน ดังแสดงในรูปที่ 13

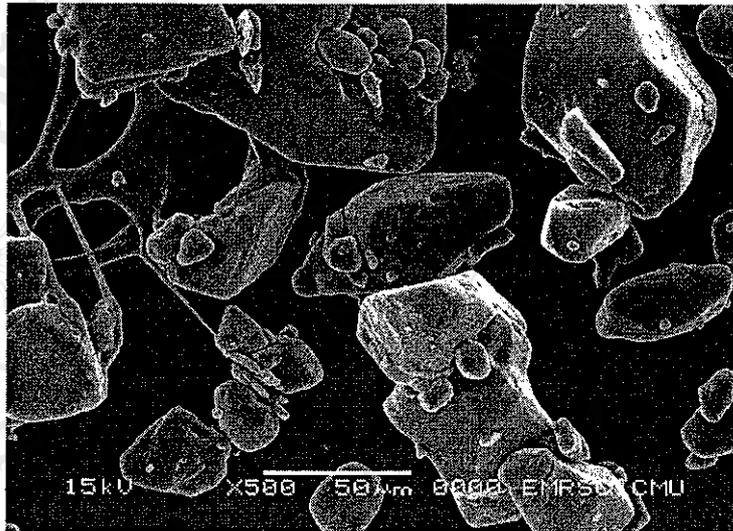
ผง Ac -Di-Sol<sup>®</sup> มีลักษณะเป็นเส้นใย แท่งกลม บางส่วนขดกันไปมา ผิวไม่เรียบ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นใยมีค่าประมาณ 50 ไมครอน ความยาวของเส้นใยมีความหลากหลายตั้งแต่ขนาดความยาวสั้นๆ จนกระทั่งเส้นใยที่มีความยาวมาก มีอนุภาคขนาดเล็กเกาะติดอยู่บนเส้นใยทั่วไปและพบร่องลึกในบางเส้นใยด้วย รวมทั้งมีเศษผงเกาะติดอยู่ประปรายตามเส้น ดังแสดงในรูปที่ 14

ผง magnesium stearate มีขนาดที่ค่อนข้างเล็ก อนุภาคมีลักษณะเป็นแผ่นบางๆ มาอยู่ซ้อนกันเป็นชั้น ซึ่งแสดงถึงลักษณะเด่นของ magnesium stearate ในการเป็นสารช่วยลื่น โดยการที่เป็นแผ่นซ้อนกันสานกันไปมาการวางซ้อนกันในลักษณะนี้เมื่อถูกแรงจะเกิดการเคลื่อนตัวออกจากกันได้ง่ายเหมือนเป็นแผ่นกระดานลื่นซึ่งจะช่วยในการหล่อลื่นจึงมีสมบัติที่เป็นเลิศทางด้านช่วยหล่อลื่น เมื่อมีการผสมกับสารอื่นหรือลดแรงเสียดทานระหว่างผงยาด้วยกันหรือลดแรงเสียดทานที่มีต่อผนังเบ้าได้เป็นอย่างดี กลุ่มอนุภาคที่พบมีขนาดเล็กกว่า 50 ไมครอน ดังแสดงในรูปที่ 15

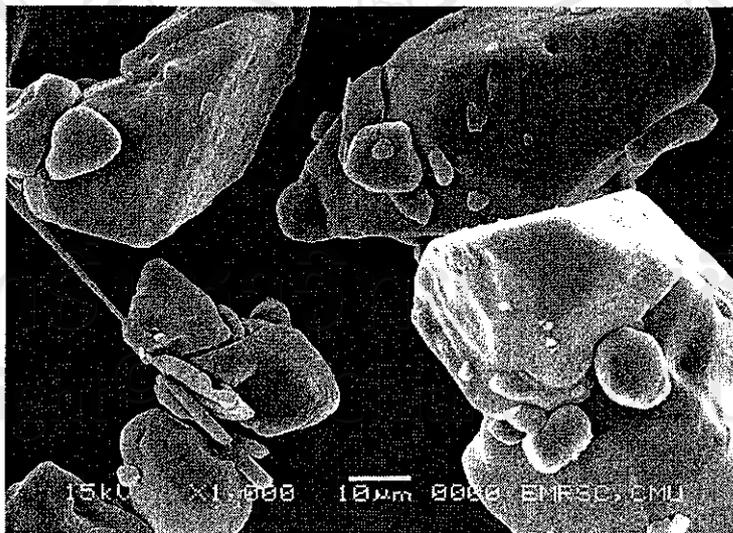
ผง talcum มีลักษณะละเอียด รูปร่างคล้ายเป็นแผ่นสะเก็ด ไม่เห็นความชัดเจนของขอบและมุม ผิวไม่เรียบมากนัก เป็นชั้นๆ ซ้อนกันอยู่แต่จะไม่เห็นเด่นชัดเหมือนกรณีของ magnesium stearate ที่เห็นเป็นแผ่นเล็กๆ ซ้อนกันอยู่เต็มไปหมดซึ่งจะช่วยในการหล่อลื่นที่ดี ในกรณีของ talcum โดยคุณสมบัติของตัวผงชนิดนี้จะมีสมบัติเด่นชัดไปทางช่วยในการไหลมากกว่า ดังแสดงในรูปที่ 16



(a)

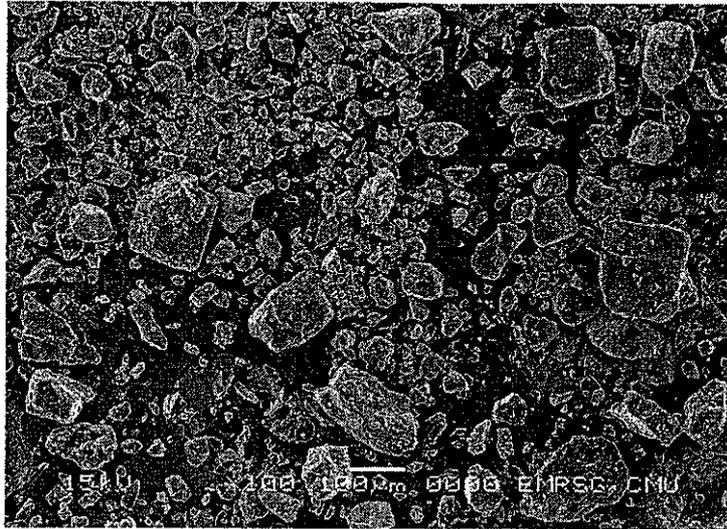


(b)

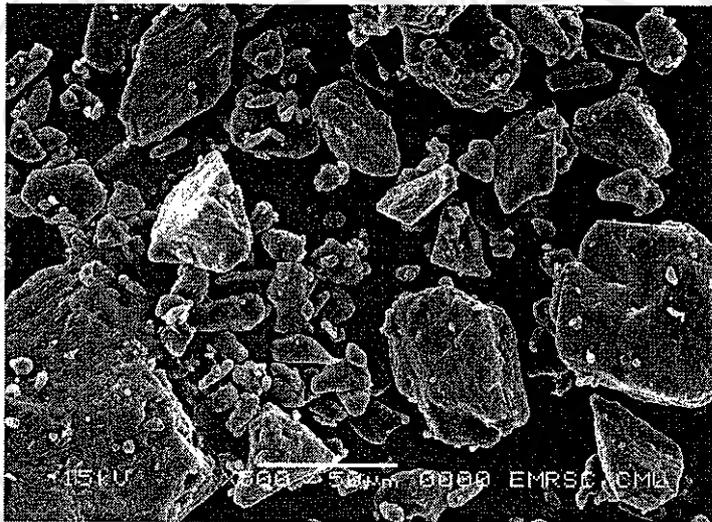


(c)

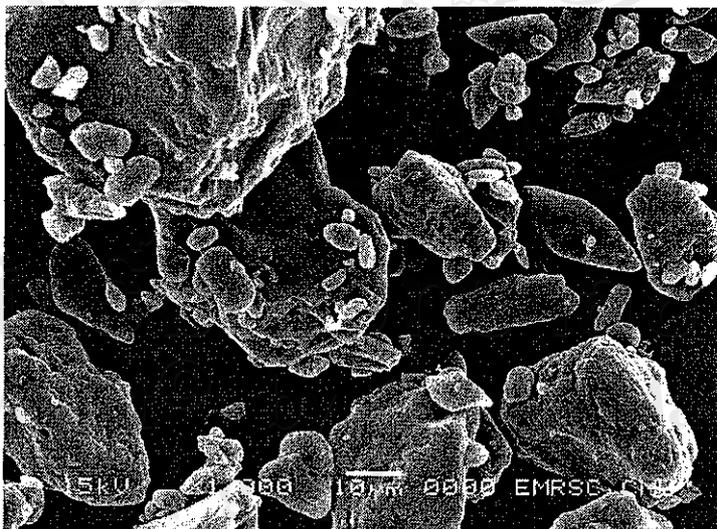
รูปที่ 10 ลักษณะและขนาดตัวยา chlorpheniramine ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด  
(a) 100 เท่า (b) 500 เท่า (c) 1000 เท่า



(a)



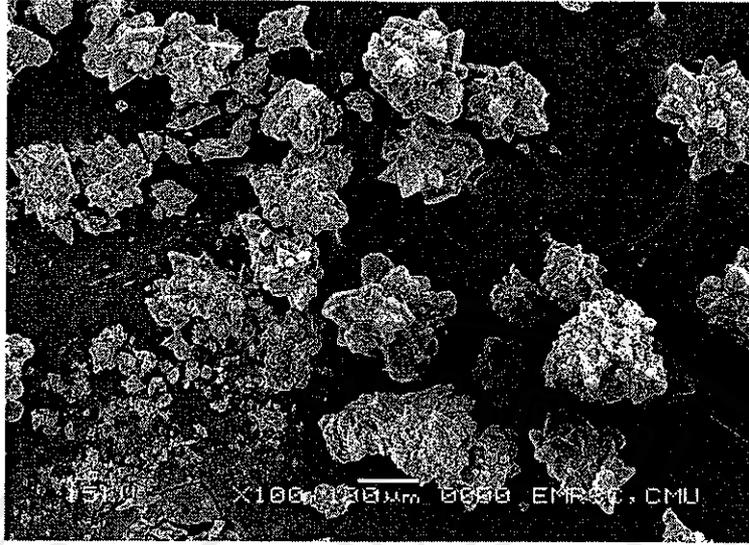
(b)



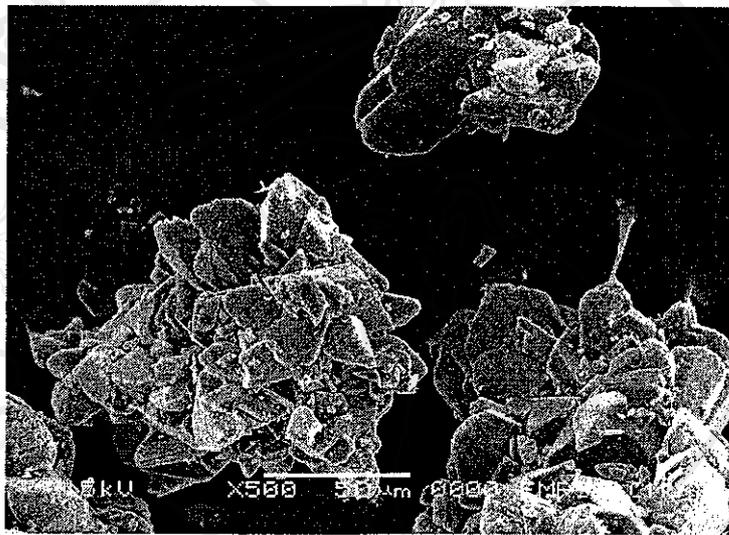
(c)

รูปที่ 11 ลักษณะและขนาดตัวยา diazepam ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

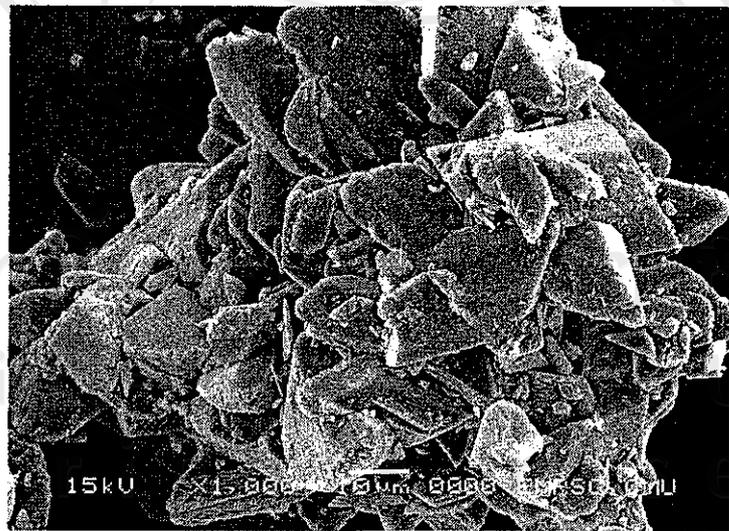
(a) 100 เท่า (b) 500 เท่า (c) 1000 เท่า



(a)



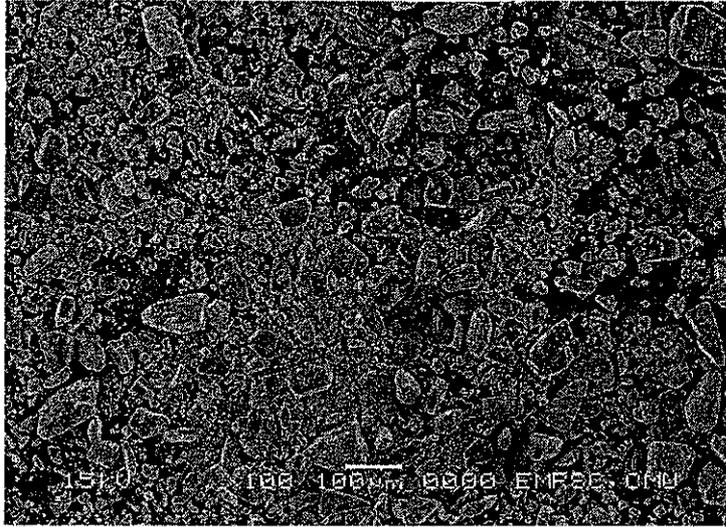
(b)



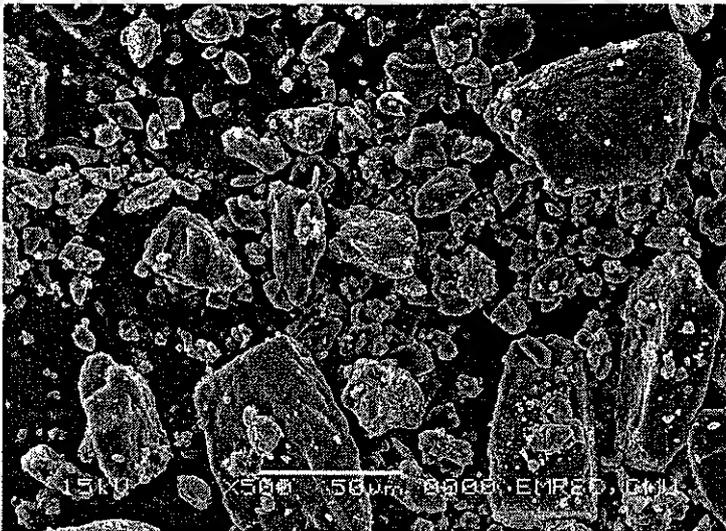
(c)

รูปที่ 12 ลักษณะและขนาดผง Emcompress<sup>®</sup> ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด  
 (a) 100 เท่า (b) 500 เท่า (c) 1000 เท่า

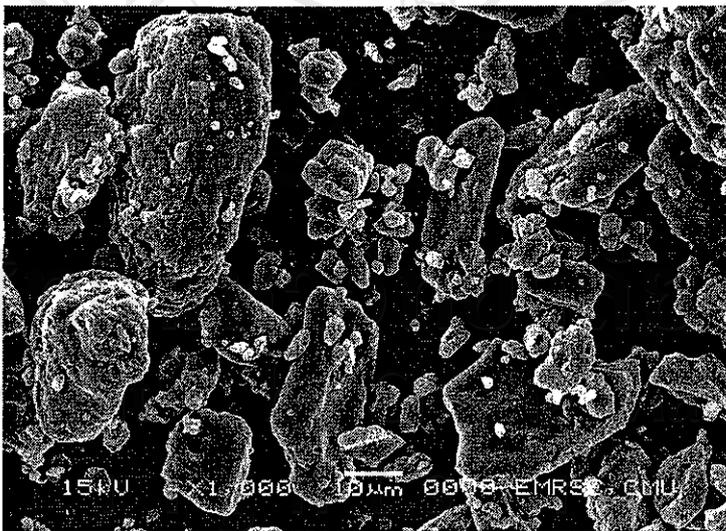
เลขหมู่.....  
 สำนักทอสมุด มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



(a)



(b)



(c)

รูปที่ 13 ลักษณะและขนาดผง lactose ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

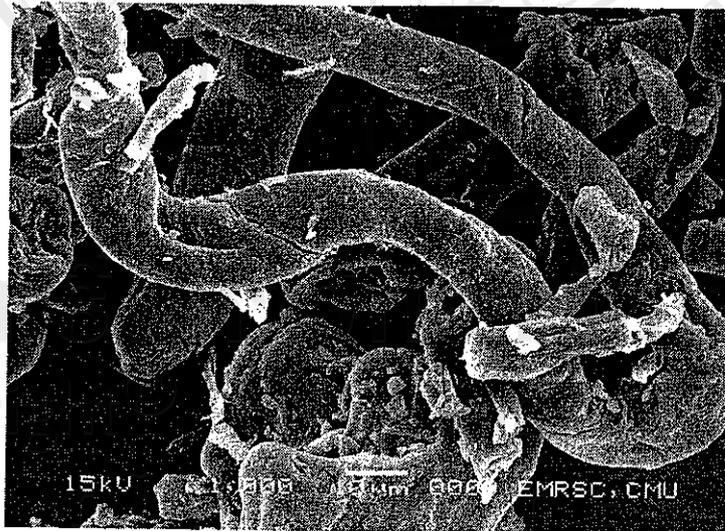
(a) 100 เท่า (b) 500 เท่า (c) 1000 เท่า



(a)



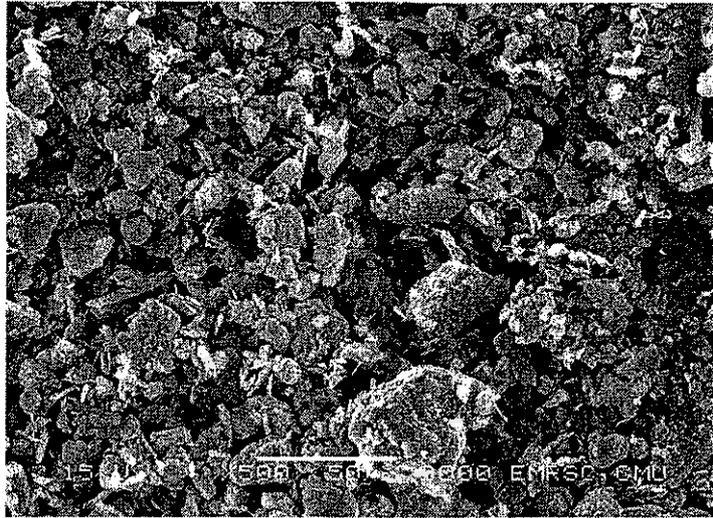
(b)



(c)

รูปที่ 14 ลักษณะและขนาดผง Ac-Di-Sol<sup>®</sup> ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

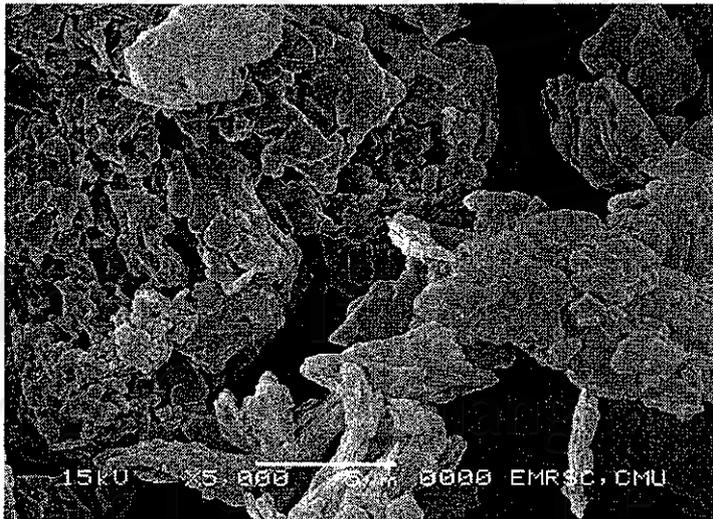
(a) 100 เท่า (b) 500 เท่า (c) 1000 เท่า



(a)



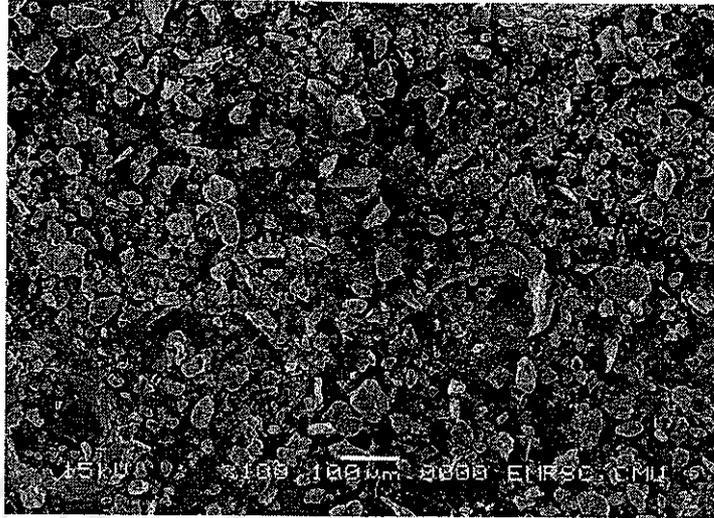
(b)



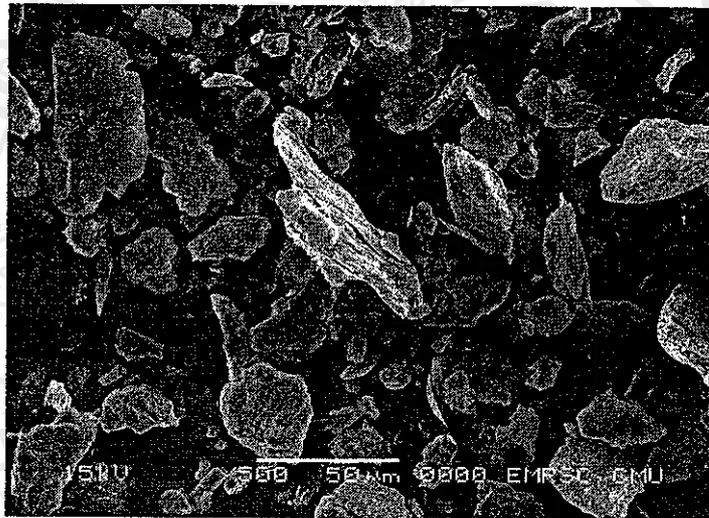
©

รูปที่ 15 ลักษณะและขนาดผง magnesium stearate ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

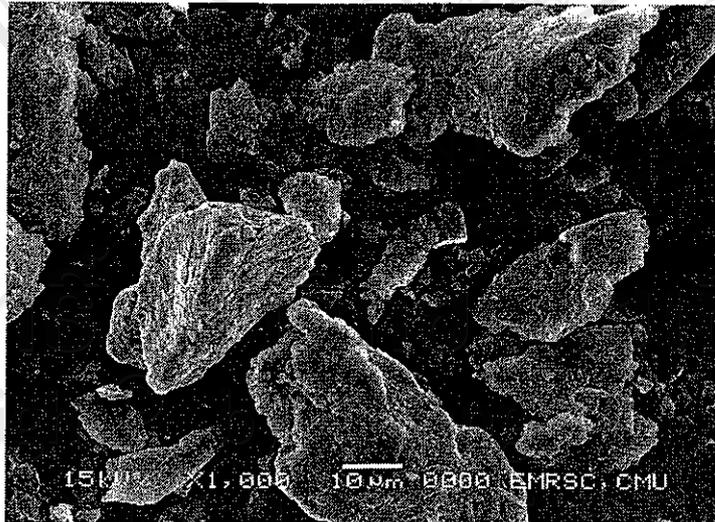
(a) 500 เท่า (b) 1000 เท่า (c) 5000 เท่า



(a)



(b)



(c)

รูปที่ 16 ลักษณะและขนาดผง talcum ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด  
 (a) 100 เท่า (b) 500 เท่า (c) 1000 เท่า

หลังจากที่ได้มีการหยดสารละลายยาลงบนเม็ดยาเปล่าทั้งของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ lactose ที่ตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 kg แล้วและได้มีการขูดเอาผงยาออกจากเม็ดยาที่ได้มีการหยดสารละลายและทำให้แห้งแล้วโดยเป็นผงยาที่ได้จากบริเวณที่อยู่ไม่ลึกจากผิวด้านที่หยดสารละลายซึ่งมีการพบว่าสารละลายจะมีการแทรกซึมลงไปในส่วนที่ไม่ลึกของเม็ดยากับผงยาที่อยู่บริเวณที่ลึกลงไป เพื่อนำไปส่องดูลักษณะของผงยาภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด โดยมีวัตถุประสงค์ที่ต้องการคือจะให้เห็นลักษณะขององค์ประกอบที่เป็นส่วนผสมในเม็ดยาโดยเฉพาะตัวยาสำคัญ chlorpheniramine และ diazepam ว่ามีรูปร่างหรือลักษณะเปลี่ยนแปลงไปอย่างไรจากลักษณะเดิมของตัวยาซึ่งสามารถจะนำไปใช้ประโยชน์ในการอธิบายถึงการละลายออกของตัวยาต่อไป

ในตารางที่ 13 ถึง ตารางที่ 17 แสดงให้เห็นถึงลักษณะของผงยาต่างๆ ที่มีอยู่ในเม็ดยาที่ได้จากการค่อยๆ ขูดเอาออกมาจากบริเวณที่อยู่ตื้นๆ หรือที่อยู่ลึกลงไปของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ lactose ที่ตอกภายใต้แรงอัด 1000, 1400 และ 1800 kg ที่หยดด้วยสารละลายยา ผงยาที่ได้จากบริเวณที่อยู่ตื้นหรืออยู่บริเวณที่ลึกจะเป็นผงยาที่มีขนาดอนุภาคต่างๆ กัน ลักษณะและขนาดของอนุภาคที่พบไม่สามารถที่จะบ่งบอกได้เลยว่าเป็นอนุภาคดั้งเดิมของอนุภาคแต่ละชนิดที่เป็นองค์ประกอบในเม็ดยาไม่ว่าจะเป็น chlorpheniramine, diazepam, Emcompress<sup>®</sup>, lactose, Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, magnesium stearate และ talcum ได้เลย เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงไปของผงยาภายใต้แรงที่ถูกตอกอัด ลักษณะและขนาดของผงยาไม่ว่าจะขยายด้วยกำลังขยาย 100, 500 หรือ 1000 เท่า จะไม่พบลักษณะที่เด่นชัดที่จะนำไปสู่การแยกแยะว่าเป็นของสารชนิดใดที่อยู่ในเม็ดยาเหล่านั้นไม่ว่าจะได้จากเม็ดยาเปล่าที่ตอกด้วยแรงอัด 1000, 1400 และ 1800 kg ทั้งของเม็ดยาเปล่า Emcompress<sup>®</sup> และ lactose ผงยาที่เป็นองค์ประกอบไม่ว่าตัวยาสำคัญหรือสารช่วยทางเภสัชกรรมอื่นๆ ในเม็ดยาเมื่อถูกแรงตอกอัดไม่ว่า 1000, 1400 หรือ 1800 kg ภายใต้แรงอัดผงยาทั้งหลายเหล่านั้นได้เกิดมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปจากเดิมทั้งขนาดและรูปร่างด้วยสมบัติ plastic และหรือ viscoelastic หรือ brittle fracture ของสารประกอบเหล่านั้น จึงทำให้เกิดมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและลักษณะแตกต่างไปจากเดิมและไม่คงไว้ซึ่งเอกลักษณ์ที่จะบ่งถึงว่าเป็นผงยาชนิดใด โดยเฉพาะ Emcompress<sup>®</sup> หรือ lactose ถึงแม้จะเป็นองค์ประกอบหลักในเม็ดยามากกว่า 90 % ก็ไม่สามารถที่จะแยกแยะได้เลยว่าเป็นอนุภาคที่มาจาก Emcompress<sup>®</sup> หรือ lactose ซึ่งเป็นผลมาจากการเข้ามาเกาะเชื่อมกันของอนุภาคที่มีลักษณะเด่นชัดของสารเอง ทำให้ไม่คงไว้ซึ่งเอกลักษณ์เดิมเลย ยิ่งในกรณีขององค์ประกอบที่มีปริมาณน้อยมากๆ ในเม็ดยาไม่ว่าตัวยาสำคัญ chlorpheniramine หรือ diazepam รวมทั้ง Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, magnesium stearate และ talcum ยิ่งจะไม่สามารถแยกแยะได้เลย วิธีการศึกษาจึงไม่สามารถและไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการศึกษาขนาดและลักษณะของผงยาเพื่อใช้ในการติดตามการเปลี่ยนแปลงไปของผงยาในแต่ละเม็ดได้

สำหรับลักษณะของผงยาต่างๆ ในยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่ใช้แรงตอก 1000, 1400 และ 1800 kg และได้มีการหยดด้วยสารละลายยา diazepam ได้แสดงเปรียบเทียบลักษณะของผงยาต่างๆ ที่ได้จากการค่อยๆ ขูดเอาออกมาจากบริเวณที่อยู่ตื้นๆ ไว้ในรูปที่ 17 ซึ่งก็ไม่สามารถแยกความแตกต่างและชี้ถึงว่าเป็นส่วนประกอบของสารชนิดใดโดยเฉพาะของตัวยา diazepam ซึ่งเป็นเช่นเดียวกับยาเม็ดเปล่า Emcompress<sup>®</sup> ที่มีการหยดด้วยยา chlorpheniramine

ในตารางที่ 16 และ ตารางที่ 17 แสดงให้เห็นถึงลักษณะของผงยาต่างๆ ที่มีอยู่ในเม็ดยาที่ได้จากการค่อยๆ ขูดเอาออกมาจากบริเวณที่อยู่ตื้นๆ ของเม็ดยาเปล่า lactose ที่ตอกภายใต้แรงอัด 1000, และ

1400 kg ที่หยุดด้วยสารละลายยา chlorpheniramine และเปรียบเทียบกับผงยาที่ได้จากบริเวณที่ลึกลงไป ในส่วนนี้มีการตรวจพบผง lactose ที่ค่อนข้างชัดเจนจากผงยาที่ขูดจากเม็ดยาที่ผ่านการหยุดสารละลายยา สำหรับลักษณะของผงยาต่างๆ ในยาเม็ดเปล่า lactose ที่ใช้แรงตอก 1000, 1400 และ 1800 kg และได้มีการหยุดด้วยสารละลายยา diazepam ได้แสดงเปรียบเทียบลักษณะของผงยาต่างๆ ที่ได้จากการ ค่อยๆ ขูดเอาออกมาจากบริเวณที่อยู่ตื้นๆไว้ในรูปที่ 18



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved