

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม

2.1 สารช่วยแตกตัว

จุดประสงค์ของการใช้สารช่วยแตกตัวในเม็ดยาคือ การทำให้เม็ดยาเกิดการแตกตัวภายหลังจากการให้ยา (Administration) โดยมีการผสมสารช่วยแตกตัวเข้าไปในขั้นตอนของการทำแกรนูล (Intragranulation) หรือในขั้นตอนหลังจากได้เป็นแกรนูล (Intergranulation) หรือผสมเข้าไปทั้ง 2 ขั้นตอนดังกล่าว

การแตกตัวของเม็ดยาที่อาศัยสารช่วยแตกตัวเป็นกระบวนการที่ตรงกันข้ามกับกระบวนการเกาะกลุ่มกันของอนุภาค (Agglomeration) และกระบวนการที่ทำให้เกิดการเกาะยึดติดกันของผงยาหรือแกรนูลภายใต้แรงอัด ซึ่งกระบวนการแตกตัวของเม็ดยาต้องอาศัยกลไกการแตกตัวต่าง ๆ กัน เช่น การดูดน้ำ การพองตัว การผิตรูป เป็นต้น

Khan และ Rhodes (1975) ได้รายงานไว้ว่าสมบัติในการดูดน้ำ (Water sorption) ของสารช่วยแตกตัว 4 ชนิดคือ แป้ง, sodium caboxymethylcellulose, sodium starch glycolate และ cationic exchange resin ส่งผลให้เม็ดยามีการแตกตัวที่แตกต่างกัน อันเป็นผลมาจากกลไกการแตกตัวที่แตกต่างกัน ซึ่งการผสมสารช่วยแตกตัวเข้าไปอยู่ในแกรนูลนั้น เมื่อเม็ดยาแตกตัวจะได้ชิ้นส่วนที่ละเอียดกว่าเม็ดยาที่มีการผสมสารช่วยแตกตัวให้อยู่นอกแกรนูล สำหรับกรณีผสมสารช่วยแตกตัวโดยใช้ทั้ง 2 วิธี สารช่วยหล่อลื่น (Lubricant) ที่ใช้ ควรมีประสิทธิภาพที่ดีโดยมีสมบัติไม่ละลายน้ำ (hydrophobic) และ ผลักกันกับน้ำ (water-repellent) โดยสารช่วยแตกตัวสามารถแบ่งออกได้เป็น 6 ชนิด คือ แป้ง, clays, cellulose, algin, gums และ กลุ่มอื่น ๆ (Herbert, 1989)

Kanig และ Rudnic (1984) ได้แบ่งสารช่วยแตกตัวที่นิยมใช้ออกเป็นกลุ่ม ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ชนิดของสารช่วยแตกตัวกลุ่มต่าง ๆ

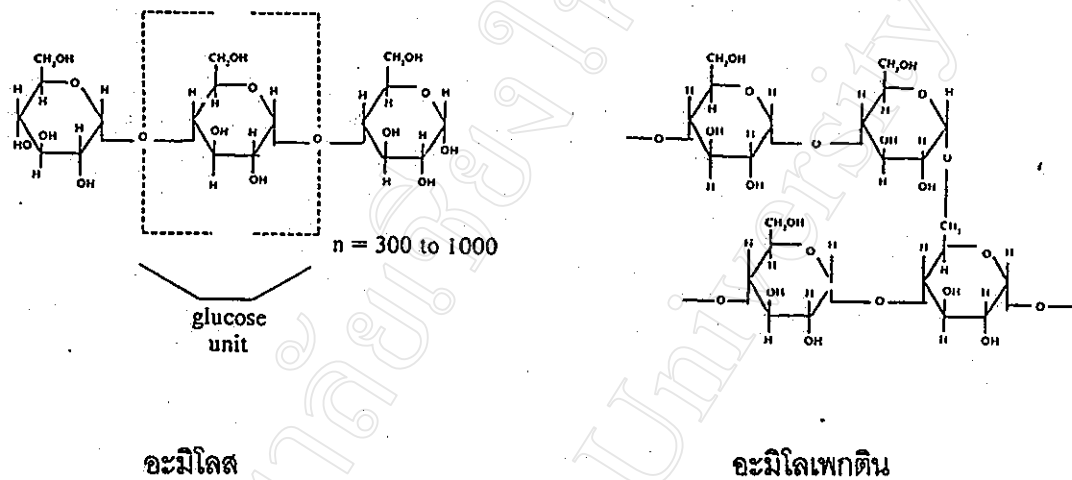
ชนิด	ชื่อเคมี	ชื่อการค้า	บริษัทผลิต
แป้ง	Corn starch	*	*
	Sodium starch glycolate	Explotab [®]	Edward Mendell Co.
	Pregelatinized starch	Primojel [®] Starch 1500 [®]	Generichem Corp. Colorcon, Inc. West
Cellulose	Microcrystalline cellulose	Avicel [®]	FMP Corp.
	Carboxymethylcellulose (CMC)	*	*
	Croscarmellose, Type A	Ac-Di-Sol [®]	FMP Corp.
	Caicium CMC	ECG	Laport, Inc. Hackensack,
Pyrrolidones	Crospovidone	Polyplasdone XL	GAF Corp.
		Kollidon CE 5050	BASF Corp.
Clay	Magnesium aluminum silicate	Veegum	R.T. Vanderbilt Co.

* มีการผลิตหลายบริษัท

2.1.1 แป้ง

มีการใช้แป้งอย่างแพร่หลายในเม็ดยา โดยใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณโดยเฉพาะในการเตรียมตำรับแบบที่ต้องมีการเจือจางสี (Standard triturates of colorants) และยังใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในการผลิตยาเม็ดและแคปซูลได้ด้วย การเตรียมในรูปสารช่วยยึดเกาะจะใช้ในปริมาณ 5-25 เปอร์เซ็นต์ นิยมใช้แป้งเป็นสารช่วยแตกตัวในปริมาณ 3-15 เปอร์เซ็นต์ในตำรับ และสามารถใช้เป็นสารช่วยในการไหล เนื่องจากมีราคาถูก และสามารถหาได้ง่าย และผลิตได้ในหลาย ๆ ประเทศในโลก นอกจากนี้ในการผลิตยาเม็ดแล้วยังสามารถนำไปใช้ในอุตสาหกรรมอื่น ๆ อีกมากมาย ในเม็ดแป้งมีพอลิเมอร์

(polymer) อยู่ 2 ชนิดคือ อะมิโลส (amylose) และ อะมิโลเพกติน (amylopectin) ซึ่งประกอบด้วย หน่วยเล็ก ๆ ที่เรียกว่ากลูโคส (glucose) มาต่อกัน (Wade และคณะ, 1986) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของอะมิโลสและอะมิโลเพกติน

อะมิโลส มีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ในช่วงระหว่าง 10^5 - 10^6 และมีจำนวนของกลูโคสใน 1 โมเลกุลประมาณ 500-5000 หน่วยโดยมีการต่อของหน่วยกลูโคสในลักษณะเป็นเส้นตรงโดยอาศัย α ,1-4 glucosidic linkage อะมิโลเพกติน มีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ในช่วงระหว่าง 10^7 - 10^9 ขึ้นอยู่กับแหล่งที่ได้มา แต่โดยทั่ว ๆ ไป จะมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 10^8 อะมิโลเพกตินเป็นโพลิเมอร์ที่มีลักษณะเป็นกิ่งก้าน (branch) โดยในส่วนของสายตรงอาศัยต่อเชื่อมกันด้วย α ,1-4 glucosidic linkage และส่วนที่แตกเป็นกิ่งจะต่อเชื่อมกันโดยอาศัย 1,6 glucosidic linkage โดยมีจุดเชื่อมอยู่ประมาณ 5 เปอร์เซ็นต์ อะมิโลเพกตินจะอยู่ด้วยกันในลักษณะโครงสร้างแบบ cluster ซึ่งโครงสร้างในลักษณะ cluster นี้จะทำให้ อะมิโลเพกตินมีโครงสร้างภายในทั้งแบบผลึก (crystalline) และอสัณฐาน (amorphous) (Yotwimonwat, 1990)

แป้งไม่สามารถละลายได้ในน้ำเย็น แต่สามารถที่จะพองตัวได้ในน้ำอุ่น ซึ่งปริมาณการพองตัวของแป้งนั้นจะขึ้นอยู่กับอุณหภูมิของน้ำที่ใช้และเมื่ออุณหภูมิเพิ่มสูงขึ้นเม็ดแป้งจะมีการพองตัวจนสูงสุดและแตกออกโดยอุณหภูมินี้เรียกว่า gelatinization temperature (Wade และคณะ, 1986)

แป้งมีลักษณะเป็นผงละเอียด สีขาว มีกลิ่นและรสชาติเล็กน้อย มีขนาดเล็กมาก รูปร่างเป็นแบบทรงกลม หรือ รูปไข่และมีสมบัติที่แตกต่างกันซึ่งขนาดรูปร่างและสมบัติต่าง ๆ จะขึ้นอยู่กับชนิดของแป้งดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 2 (Wade และคณะ, 1986)

ตารางที่ 2 สมบัติต่าง ๆ ของแป้ง

คุณสมบัติ	แป้งข้าวโพด	แป้งข้าวสาลี	แป้งข้าวเจ้า	แป้งมันฝรั่ง
ขนาด (ไมครอน)	2-32	2-45	2-10	10-100
ความชื้นที่ 50% RH	11%	13%	14%	18%
อุณหภูมิในการพองตัว	65°C	55°C	-	64°C
Gelatinization temperature	73°C	63°C	-	72°C
พื้นที่ผิวจำเพาะ	0.6-0.75 m ² /g	-	-	-
ความเป็นกรด-ด่าง เมื่อแขวนตัวในน้ำที่ 25°C	5.5-6.5	-	-	-



ก. แป้งข้าวโพด (Corn starch)

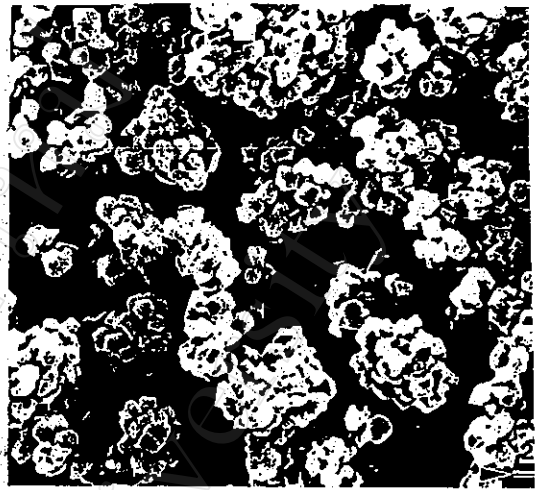
รูปที่ 2 ขนาดและรูปร่างของแป้งชนิดต่าง ๆ



ข. แป้งมันฝรั่ง (Potato starch)



Magnification: 2,400X Voltage: 20 kV



Magnification: X600

ค. แป้งข้าวสาลี (Wheat starch)

ง. แป้งข้าวเจ้า (Rice starch)

รูปที่ 2 ขนาดและรูปร่างของแป้งชนิดต่าง ๆ (ต่อ) (Wade และคณะ, 1986)

ในระดับอุตสาหกรรมสามารถผลิตแป้งโดยสกัดจากส่วนต่าง ๆ ของพืชที่มีแป้งอยู่ในปริมาณมากเช่นลำต้น หัว เมล็ด เป็นต้น ซึ่งขั้นตอนคือ บดพืชส่วนนั้น ๆ แล้วสกัดเอาแป้งโดยอาศัยน้ำ จากนั้นทำการล้าง นำมาผ่านร่ง แล้วทำการแยกแป้งออกจากสารปนเปื้อนอื่น ๆ ที่ติดมา และในขั้นสุดท้ายทำให้แห้งแล้วบรรจุลงในภาชนะปิดสนิท ถ้ามีการเก็บรักษาแป้งในสภาพที่เย็นและแห้งโดยปราศจากความชื้นในขวดบรรจุที่ปิดสนิท แป้งจะมีความคงสภาพตลอดระยะเวลาในการเก็บรักษา เมื่อนำแป้งมาใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณ (diluent) หรือ สารช่วยแตกตัว (disintegrant) ในยาเม็ด แป้งจะมีความเฉื่อยภายใต้การเก็บรักษาแบบธรรมดาทั่วไป ในกรณีนำแป้งมาเตรียมใช้ในรูปแบบของสารละลาย (solution) หรือ แป้งเปียก (pastes) จะทำให้สมบัติทางกายภาพของแป้งไม่คงตัว และยังทำให้มีการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ได้เป็นอย่างดีซึ่งเกิดขึ้นกับแป้งทุกชนิด (Wade และคณะ, 1986)

แป้งเป็นสารช่วยแตกตัวที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ภายใต้การตอกอัด แป้งจะมีการจับกันโดยอาศัยพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding) ระหว่างสายพอลิเมอร์ และจะมีการหลุดจากกันเมื่อถูกความชื้น ซึ่งจากการศึกษาผลของการแตกตัวของแป้ง พบว่าแป้งไม่ได้กลับสภาพไปมีรูปร่างเหมือนเริ่มแรกเมื่อถูกความชื้นหรือน้ำ Lowenthal และ Wood (1972a, 1972b) อธิบายไว้ในตอนเริ่มต้นมี

การแตกตัวของเม็ดยาที่มีแป้งเป็นสารช่วยแตกตัว และปัจจัยที่ทำให้เม็ดยามีการแตกตัวเร็วคือ การใช้แป้งในปริมาณที่สูงขึ้นหรือใช้แรงในการตอกที่ไม่สูง

เม็ดยาที่มีแป้งเป็นสารช่วยแตกตัวเมื่อสัมผัสกับน้ำ น้ำสามารถจะผ่านเข้าไปในเม็ดยาโดยอาศัย capillary action และทำให้เกิดแรงดันทำให้เม็ดยาแตกออก และยังเป็นที่ยอมรับกันว่าขบวนการคืนตัวของแกรนูลแป้งเป็นกลไกที่สำคัญอีกกลไกหนึ่งของการทำให้เม็ดยาที่มีการแตกตัวนอกจากเป็นผลมาจาก capillary action ในทางทฤษฎีพบว่าการใช้แป้งในปริมาณมาก จะทำให้เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาเร็วขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการใช้แป้งในปริมาณที่มากอาจเกิดผลเสียตามมาคือ ความแข็งของเม็ดยาจะลดลงเนื่องจากแป้งมีสมบัติในการดูดกักน้ำที่ไม่ดี และโดยปกติแล้วการนำแป้งมาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวต้องอบแป้งก่อนที่อุณหภูมิ 80-90 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 1-2 ชั่วโมง (Herbert, 1989)

Banker (1990) ได้มีการเสนอกลไกการช่วยแตกตัวของแป้งว่า การชักน้ำ (inducing) น้ำเข้าไปในเม็ดยามีส่วนสำคัญมากกว่ากลไกของการเกิดการพองตัว โดยแสดงเหตุผลไว้ว่าการเกิดการเปียก (hydration) ซึ่งอาศัย hydroxyl group บนสายโพลีเมอร์ของแป้งจะทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของน้ำเข้าไปในเม็ดยาและทำให้เกิดการแตกตัวของเม็ดยาได้ในที่สุด

2.1.2 แป้งดัดแปร (Modified starch)

แป้งสามารถถูกนำมาดัดแปรได้โดยวิธีทางกายภาพและทางเคมี เพื่อให้ได้แป้งที่มีสมบัติต่าง ๆ แป้งดัดแปรนั้นนอกจากใช้ในทางเภสัชอุตสาหกรรมแล้ว ยังมีการนำไปใช้ในอุตสาหกรรมอื่น ๆ เช่น อุตสาหกรรมสิ่งทอ และอุตสาหกรรมกระดาษ เป็นต้น การดัดแปรแป้งวิธีที่นิยมกันมากและทำได้ง่ายคือให้แป้งเกิดเจลาติไนซ์ก่อน (pregelatinization) และในปัจจุบันมีการพัฒนาโดยให้แป้งผ่านรังสี (irradiation) ซึ่งมีค่าใช้จ่ายที่สูงกว่า แต่สามารถที่จะทำการการเปลี่ยนแปลงสมบัติทั้งทางเคมีและกายภาพของแป้งได้ (Wade และคณะ, 1986)

แป้งพรีเจลาติไนซ์ (Pregelatinized starch) เป็นแป้งที่ได้รับการดัดแปรโดยผ่านขบวนการเจลาติไนซ์มาก่อนซึ่งอาจมีการทำให้แกรนูลแตกออกทั้งหมด โดยมีจำหน่ายภายใต้ชื่อ National 1551[®] หรือแกรนูลแตกออกเป็นบางส่วน โดยมีจำหน่ายภายใต้ชื่อ Starch 1500[®] ซึ่งแป้งชนิดหลังนี้ต้องหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ magnesium stearate ซึ่งใช้เป็นสารช่วยหล่อลื่นในปริมาณที่มากกว่า 0.5 เปอร์เซ็นต์ สำหรับการเตรียมตำรับแบบตอกโดยตรงเนื่องจากทำให้เม็ดยาอ่อนตัว (softening effect)

แป้งดัดแปรชนิดนี้มีลักษณะเป็นได้ทั้งผงหยาบหรือผงละเอียด (coarse to fine) แล้วแต่กระบวนการผลิต มีสีขาว ไม่มีกลิ่นและรสชาติ เมื่อส่องดูผงแป้งโดยอาศัย polarizing microscope พบว่าจำนวนของเม็ดแป้งที่เกิดและไม่เกิดเจลาติไนซ์ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนรูปร่างที่ปรากฏเมื่อกระจายในกลีเซอริน (Glycerine) นั้นจะขึ้นอยู่กับขบวนการทำให้แห้งในระหว่างการผลิต ตารางที่ 3 แสดงการทดสอบแป้งพรีเจลาติไนซ์

ตารางที่ 3 การทดสอบแป้งพรีเจลาติไนซ์ในเกณฑ์ตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศอังกฤษ (Wade และคณะ, 1986)

การทดสอบ	NF	BP
การตรวจเอกลักษณ์	+	+
ความเป็นกรด-ด่าง	4.5-7.0	-
Loss on drying	≤ 14%	≤15%
Residue on ignition	≤0.5%	-
ปริมาณเหล็ก	≤0.002%	-
Oxidizing substance	+	-
Sulfur dioxide	≤0.008%	-
ปริมาณจุลชีพ		
<i>Samonella</i>	negative	-
<i>E.coli</i>	negative	negative
ปริมาณโปรตีน	-	0.3-0.5% w/w
Sulfated ash	-	≤0.5%

แป้งพรีเจลาตินไนซ์ไม่สามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ (organic solvent) แต่ละลายได้เล็กน้อยในน้ำเย็น ซึ่งการละลายในน้ำได้มากหรือน้อยจะขึ้นอยู่กับขั้นตอนการผลิตแป้งที่ถูกทำให้เกิดเจลาตินไนซ์ได้มากน้อยอย่างไร โดยที่ถ้าหากมีการทำให้เกิดเจลาตินไนซ์ได้หมด แป้งที่ได้จะสามารถละลายได้อย่างสมบูรณ์ในสารละลาย แป้งชนิดนี้มีขนาดอนุภาคในช่วง 30-150 ไมครอน โดยมีค่าเฉลี่ยเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 52 ไมครอน มีพื้นที่ผิวจำเพาะ (Specific surface area) เป็น $0.210 \text{ m}^2/\text{g}$ และมีค่า % compressibility เท่ากับ 18-28 เปอร์เซ็นต์ ในการเก็บรักษา ควรเก็บไว้ในภาชนะปิดสนิทในที่เย็นและแห้งเพื่อให้มีความคงสภาพ ในทางเภสัชกรรมสามารถนำแป้งดัดแปรชนิดนี้ไปใช้เป็นสารช่วยยึดเกาะ (binder) สำหรับการเตรียมแกรนูลเปียกหรือแกรนูลแห้งโดยใช้ในปริมาณความเข้มข้น 5-10 เปอร์เซ็นต์ ในกรณีที่ใช้เป็นสารช่วยแตกตัวจะใช้ในปริมาณ 5-10 เปอร์เซ็นต์เช่นกัน แต่เมื่อใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณ (diluent) ปริมาณที่ใช้จะกว้างมากคือ 5-75 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งขึ้นอยู่กับแต่ละตำรับ

แป้งพรีเจลาตินไนซ์ที่มีจำหน่ายและนิยมกันมากคือ National 1551[®] และ Starch 1500[®] ซึ่งได้จากการทำแป้งข้าวโพดให้เกิดพรีเจลาตินไนซ์ โดยมีสมบัติในการพองตัวได้อย่างรวดเร็วในน้ำเย็น และเป็นสารช่วยแตกตัวที่ดีโดยเฉพาะหากผสมให้อยู่ภายนอกแกรนูลก่อนที่จะนำแกรนูลไปตอกอัดเป็นเม็ดยา แต่ถ้าหากผสมลงไปในช่วงขั้นตอนการเตรียมแกรนูลเปียก (wet granulation) ประสิทธิภาพในการเป็นสารช่วยแตกตัวของแป้งชนิดนี้จะลดลง (Herbert, 1989)

นอกจากมีการดัดแปรแป้งที่ใช้กันอยู่โดยทั่วไปแล้วยังได้มีการนำแป้งชนิดใหม่ ๆ มาใช้ เช่น Te Wierik และคณะ (1997) ได้ทำการพัฒนาแป้งชนิดใหม่จากแป้งมะเขือเทศ โดยการใช้เอนไซม์อัลฟา-อะมิเลส (α -amylase) ทำการย่อยสลายกิ่งก้านสาขาในพอลิเมอร์ภายในโครงสร้างของแป้ง ซึ่งหลังจากการย่อยสลาย ถ้าต้องการให้มีพื้นที่ผิวสูง ๆ สามารถทำได้โดยการนำมาล้างด้วยเอธานอลและอะซิโตน แล้วจึงนำมาทำให้แห้งโดยกระบวนการ freeze drying ซึ่งได้มีการนำแป้งที่ได้นี้ไปใช้ในตำรับยาเม็ด theophylline โดยการตอกโดยตรงที่แรงตอก 15 กิโลนิวตัน และไม่มีการผสมด้วยสารช่วยแตกตัวใด ๆ เมื่อนำเม็ดยาที่ได้ทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ด พบว่า มีการปลดปล่อยตัวยาในลักษณะ Zero-order ซึ่งแสดงลักษณะของการปลดปล่อยตัวยาแบบออกฤทธิ์นาน (sustained release) โดยมีตัวทำละลายเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการพองตัว (solvent activated swelling)

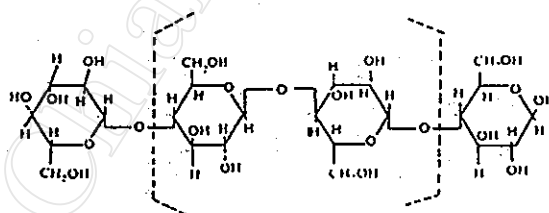
Kerf และคณะ (2001) ได้ทำการศึกษาสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของแป้ง เมื่อผ่านกระบวนการ Irradiation พบว่าแป้งหลาย ๆ ชนิด ได้แก่ แป้งข้าวโพด แป้งมะเขือเทศ และ แป้งข้าวโพดที่

ผ่านการผลิต drum dried มาผ่านรังสีเอกซ์เรย์ (x-ray) และ electron beam (e-beam) ในขนาด 10, 50 และ 100 kGy และนำไปใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในปริมาณ 5 เปอร์เซ็นต์ (w/w) พบว่า การละลายของตัวยาเพิ่มมากขึ้น และเวลาที่ใช้ในการแตกตัวลดลง นอกจากนี้ในการศึกษาซึ่งพบว่าการพองตัวของแป้งจะลดลงเมื่อเพิ่มความแรงของกระบวนการ irradiation

2.1.3 Microcrystalline cellulose (MCC)

Microcrystalline cellulose ถูกวางตลาดครั้งแรกในปี ค.ศ. 1964 โดยบริษัท FMC ภายใต้ชื่อการค้า Avicel[®] โดยมีเกรดต่าง ๆ ให้เลือกหลายชนิด โดยขึ้นอยู่กับขนาด และต่อมามีวางตลาดโดยใช้ชื่อการค้าอื่นอีกมากมาย เช่น Emcocel[®] MCC มีความเข้ากันได้ดีกับสารชนิดอื่น ๆ ถูกตอกอัดได้ดี และไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสภาวะทางร่างกายเมื่อรับประทาน MCC เป็นที่นิยมมากที่สุดในการนำมาใช้เป็นสารช่วยยึดเกาะ สารเพิ่มปริมาณ (filler-binder) สำหรับการผลิตเม็ดยา โดยการตอกโดยตรง (direct compression) นอกจากนำไปใช้เป็นสารช่วยยึดเกาะแล้วยังมีสมบัติเป็นสารช่วยแตกตัว และยังสามารถใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในการผลิตยาเม็ดแบบแกรนูลเปียก รวมถึงการมีสมบัติในการเป็นสารเพิ่มปริมาณในการผลิตยาแคปซูลได้ด้วย (Alderborn, 1996) ข้อดีอีกประการหนึ่งของ MCC คือมีสมบัติในการหลอมละลายได้ดี

MCC มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 36,000 โดยมีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 โครงสร้างของ Microcrystalline cellulose

MCC ได้มาจากการนำ α -cellulose ของพืช ผ่านกระบวนการ hydrolysis แล้วทำให้บริสุทธิ์ โดยการกรอง แล้วนำเอาส่วนที่เป็นสารละลายมาพ่นแห้ง (spray dried) จะได้ MCC ที่มีขนาด

แตกต่างกันออกไปและมีลักษณะเป็นรูปพรุน MCC ที่ได้มีสีขาว ไม่มีกลิ่นและรสชาติ และอยู่ในรูปที่เป็นผลึก (crystalline powder) จำแนกได้เป็นเกรดต่าง ๆ เช่น Avicel PH 101[®], Avicel PH 301[®] เป็นต้นดังแสดงในรูปที่ 4 (Wu และคณะ, 2001)

Avicel PH 101[®]Avicel PH 301[®]

รูปที่ 4 รูปร่างและขนาดอนุภาคของ MCC (Avicel PH 101[®] และ Avicel PH 301[®])

โดยทั่วไป MCC มีความหนาแน่นปรากฏ (Apparent density) เท่ากับ 0.28 กรัม/ตารางเซนติเมตร และมี tapped density เท่ากับ 0.43 กรัม/ตารางเซนติเมตร (Gorman และคณะ, 1982) ในการเก็บรักษาต้องเก็บ MCC ไว้ในภาชนะปิดสนิท ขนาดอนุภาคและความชื้นแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เกรดและอนุภาคของ MCC

เกรด	ขนาดอนุภาคเฉลี่ย (μ)	ปริมาณความชื้น (%)
PH-102	50	5
PH-102	100	5
PH-102 SCG	120	5
PH-103	50	3

ตารางที่ 4 เกรดและอนุภาคของ MCC (ต่อ)

เกรด	ขนาดอนุภาคเฉลี่ย (μ)	ปริมาณความชื้น (%)
PH-105	20	5
PH-112	100	1.5
PH-200	200	2

ในทางเภสัชกรรม สามารถใช้ MCC เป็นสารช่วยยึดเกาะ และสารเพิ่มปริมาณในปริมาณความเข้มข้น 5-20 เปอร์เซ็นต์ สำหรับการเตรียมยาเม็ด โดยวิธีการเตรียมแกรนูลเปียกและการตอกโดยตรง (direct compression) ส่วนในกรณีใช้เป็นสารช่วยแตกตัวจะใช้ในปริมาณความเข้มข้น 5-15 เปอร์เซ็นต์ สารช่วยไหล (glidant) จะใช้ในปริมาณความเข้มข้น 5-15 เปอร์เซ็นต์ สารกันติด (anti-adherent) จะใช้ในปริมาณความเข้มข้น 5-20 เปอร์เซ็นต์ สารดูดซับ (adsorbent) จะใช้ในปริมาณความเข้มข้น 5-20 เปอร์เซ็นต์ และในกรณีใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณยาแคปซูล (capsule diluent) จะใช้ในปริมาณความเข้มข้น 10-30 เปอร์เซ็นต์ (Wade และคณะ, 1986)

MCC มีสมบัติในการเป็นสารช่วยแตกตัวที่ดีมากสำหรับเม็ดยาโดยทั่วไปซึ่งใช้ในปริมาณที่น้อยกว่า 10 เปอร์เซ็นต์ น้ำเข้าไปในเม็ดยาได้โดยขบวนการ capillary action และทำให้เกิดการหลุดออกของพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding) ส่งผลให้เม็ดยาแตกตัวได้ การใช้ MCC ในปริมาณมากจะส่งผลทำให้เม็ดยาดูดน้ำเนื่องจากการดูดน้ำของเม็ดยาได้อย่างรวดเร็ว และเกิดการติดกับผิวได้ (Herbert, 1989)

Celik (1992) ได้เสนอว่า MCC มีกลไกการแตกตัวโดยอาศัยการผิดรูปแบบพลาสติก (plastic deformation) ซึ่งค่า compressibility ของ MCC นั้นไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อขนาดอนุภาคเกิดการเปลี่ยนแปลง Luangtana-Anan และคณะ (1992) ได้ทำการทดลองเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างค่า bond weakening และการแตกตัวในสภาพแวดล้อมที่เป็นของเหลว พบว่าเกิดความสัมพันธ์ระหว่างเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยากับแรงในการจับกันระหว่างโมเลกุล (intermolecular bonding molecular)

Nystrom และคณะ (1993) ได้ทำการทดลองและรายงานว่ MCC มีกลไกการแตกตัวเป็นแบบการผิดรูป (deformation) โดย MCC ที่มีอนุภาคขนาดใหญ่ จะมีแรงดึงระหว่างอนุภาคที่พื้นผิวอนุภาค (surface area) ที่น้อย ทำให้เม็ดยามีความแข็งไม่มาก

Goran และคณะ (1996) เสนอว่า MCC เกิดการแตกตัวโดยการที่มีน้ำผ่านเข้าไปภายในเม็ดยา (penetration) โดยผ่านรูขนาดเล็กที่เรียกว่า pore โดยเรียกขบวนการนี้ว่า capillary action ทำให้เกิดการแตกของพันธะยึดเกาะไฮโดรเจนระหว่างอนุภาค (disruption of hydrogen bond) และ Ferrari (1996) ได้ทำการทดลองโดยมีการตั้งสมมุติฐานไว้ว่า การแตกตัวของเม็ดยาโดยอาศัยสารช่วยแตกตัวนั้นเป็นผลมาจากกลไกของการยึดเกาะกัน (bonding mechanism) ซึ่งได้ทำการทดลองโดยใช้ sodium chloride, lactose monohydrate และ MCC จากการทดลองพบว่าสมบัติการพองตัวของ MCC เป็นผลมาจาก annihilation/weakening ของแรงระหว่างโมเลกุล ซึ่งพบว่าแรงยึดระหว่างโมเลกุลจะขึ้นอยู่กับค่า dielectric constant ของตัวกลางที่ใช้ในการทดสอบ ตัวกลางใดที่มีค่า dielectric constant สูง จะทำให้มี bond weakening ได้มาก ในการทดลองได้ใช้ตัวกลาง 3 ชนิดคือน้ำ methanol และ Isopropanol โดยน้ำมีค่า dielectric constant สูงกว่า methanol และ Isopropanol ซึ่งอาจสรุปได้ว่าการแตกตัวเป็นผลเนื่องมาจากค่า annihilation / weakening ของแรงระหว่างโมเลกุล (intermolecular bonds) ซึ่งไม่ใช่แรงทั้งหมดที่เกิดขึ้นและจัดได้ว่าเป็น passive mechanism ของสารช่วยแตกตัว อย่างไรก็ตาม การแตกตัวเป็นผลมาจากแรงที่เกิดขึ้น และเป็นผลทำให้เกิดการแตกตัวได้ในที่สุด โดยการพองตัวก็เป็นส่วนหนึ่งของกลไกนั้น ๆ

ต่อมา Doelken (1993) และ Podczek และ Miah (1996) พบว่าเมื่อผสมสารช่วยหล่อลื่นเช่น Magnesium stearate จะช่วยเพิ่มการไหลของ MCC สารช่วยหล่อลื่นนี้จะไปทำให้เกิดชั้นฟิล์มที่ไม่ละลายน้ำรอบ ๆ อนุภาคของ MCC และทำให้ค่าความแข็งของเม็ดยาที่มี MCC ลดลง

Tsai (1998) รายงานว่า MCC มีกลไกการแตกตัวโดยอาศัยการผิดรูปแบบพลาสติก (plastic deformation) ซึ่งจะขึ้นอยู่กับขนาดของอนุภาค ซึ่งการลดค่าความแข็งของเม็ดยาลงทำให้ค่าแรงยึดเกาะระหว่างอนุภาคลดลง ต่อมา Chebli และ Cartier (1998) ได้ทำการศึกษาสารชนิดใหม่ที่ทำหน้าที่เป็นได้ทั้งสารช่วยยึดเกาะ และสารช่วยแตกตัว คือ crosslinked cellulose (CLC) โดยทำการทดลองเปรียบเทียบกับ Avicel[®] 101, Avicel[®] 102 และ superdisintegrant คือ Ac-Di-Sol[®] และ Explotab[®] โดยศึกษาในด้านการพองตัว อัตราเร็วการดูดน้ำ เวลาที่ใช้ในการแตกตัว และความแข็งของเม็ดยา พบว่าเม็ดยาที่มี Avicel[®] และ CLC ไม่เกิดการพองตัวซึ่งสรุปได้ว่าการแตกตัวของเม็ดยาจากสารช่วยแตกตัวทั้งสองนั้นไม่ได้เกิดจากการพองตัว (swelling) แต่เกิดจากการที่น้ำถูกดูดเข้าไปโดยผ่านช่องว่างภายในเม็ดยา ซึ่ง Avicel[®] 101 และ CLC มีอัตราเร็วการดูดน้ำที่ใกล้เคียงกัน เนื่อง

จากขนาดอนุภาคและความพรุนภายในเม็ดยา (porosity) ไม่แตกต่างกันและอาจสรุปได้ว่าสารช่วยแตกตัวทั้งสองมีกลไกการแตกตัวแบบ capillary action

นอกจากนี้ MCC ยังสามารถที่จะนำมาใช้ในกระบวนการผลิตเม็ดยาแบบการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาที่มีโครงสร้างเม็ดยาแบบเมทริกซ์ (controlled release matrix) โดยที่ Khan และ Zhu (1999) ได้ทำการเตรียมยาเม็ดออกฤทธิ์นาน ibuprofen โดยใช้สารช่วยคือ lactose หรือ MCC โดยมีการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาโดยการทำให้เป็นระบบเมทริกซ์ (matrix) โดยใช้ carbopol เป็นตัวควบคุมอัตราเร็วการปลดปล่อยตัวยา และได้ทำการทดสอบทั้งกลไกการแตกตัว และอัตราเร็วการปลดปล่อยตัวยาจากเมทริกซ์ และหาความสัมพันธ์ระหว่างเวลาและการปลดปล่อยตัวยา โดยนำมาใช้กับสมการ $M/M_\infty = kt^i$ ทำให้ได้ค่าคงที่การปลดปล่อยตัวยา (release constant) ซึ่งจากการทดลองพบว่า การปลดปล่อยตัวยา ibuprofen ในตำรับที่มี lactose จะมีการปลดปล่อยตัวยาที่ช้าและได้ความสัมพันธ์ระหว่างเวลาการปลดปล่อยกับเวลาที่เป็นเส้นตรงมากกว่าตำรับที่มี MCC หรือ แป้ง ซึ่งสรุปได้ว่า สารช่วยแตกตัวในเม็ดยาจะมีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาในตำรับที่มีการใช้ polymer ที่สามารถพองตัวได้ เช่น carbopol โดยจะขึ้นอยู่กับทั้งปริมาณและชนิดของสารช่วยแตกตัว

Westerhuis และคณะ (1996) ได้ทำการดก mannitol และ MCC พบว่าการใช้ MCC อย่างเดียวจะทำให้เม็ดยาที่มีความแข็งสูง ส่วนเม็ดยาที่มี mannitol เพียงอย่างเดียวนั้นเม็ดยาแตกตัวได้ช้ามาก เมื่อนำสารทั้ง 2 ชนิดนี้มาผสมในสัดส่วนต่าง ๆ โดยอาศัยการออกแบบทดลองโดยวิธี Central composite design พบว่าเม็ดยาที่ได้มีการแตกตัวอย่างรวดเร็วในสัดส่วนที่เหมาะสม แต่อย่างไรก็ตามไม่สามารถที่จะนำมาเป็นตำรับในการผลิตได้เนื่องจากเกิดการเข้ากันไม่ได้ระหว่าง MCC และ Mannitol

2.1.4 Sodium carboxymethylcellulose (Ac-Di-Sol[®])

Sodium carboxymethylcellulose มีจำหน่ายภายใต้ชื่อทางการค้าว่า Ac-Di-Sol[®] ในลักษณะของ cross-linked polymer ดังแสดงในรูปที่ 5 ซึ่งจะมีลักษณะเป็นเส้นยาว มีสีขาวและไม่มีกลิ่น ไม่ละลายน้ำ พองตัวได้ในน้ำ 4-8 เท่าของปริมาตรสารเริ่มต้น (Wade และคณะ, 1986)



รูปที่ 5 รูปร่างของ Sodium carboxymethylcellulose (Rizk และคณะ, 1997)

Sodium carboxymethylcellulose เตรียมได้จากการให้ Alkali cellulose ทำปฏิกิริยากับ sodium monochloroacetate ซึ่งหลังจากขบวนการทำให้บริสุทธิ์จะมี Sodium carboxymethylcellulose ในปริมาณ 99.5 เปอร์เซ็นต์ Sodium carboxymethylcellulose เป็นสารช่วยแตกตัวที่ไม่มีพิษ (nontoxic) และไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง (nonirritant) อย่างไรก็ตาม การรับประทานในปริมาณสูง ๆ จะทำให้เกิดมีอาการระบายท้อง (laxative effect) ได้ ดังนั้นปริมาณการใช้ในตำรับยาเตรียมรูปแบบของแข็ง จึงต้องระมัดระวังในผลข้างเคียงนี้ นอกจากนี้ยังให้มีการใช้ผสมลงในอาหารด้วย (Wade และคณะ, 1994)

Sodium carboxymethylcellulose ใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดที่ใช้ในปริมาณ 0.5-5 เปอร์เซ็นต์ และแคปซูลใช้ในปริมาณ 10-25 เปอร์เซ็นต์ ในตำรับยาเม็ดสามารถใช้ได้ทั้งในการผลิตแบบการตอกโดยตรง (direct compression) และการผลิตแบบแกรนูลเปียก (wet granulation) จัดเป็นสารช่วยแตกตัวที่ดีเลิศ (superdisintegrant) ทั้งในสภาพแห้งและเปียก มีกลไกทั้ง wicking และ swelling สามารถใช้ Sodium carboxymethylcellulose ในปริมาณสูงที่สุดคือ 5 เปอร์เซ็นต์ แต่ปริมาณปกติที่ใช้คือ 2 เปอร์เซ็นต์ สำหรับการตอกโดยตรง หรือใช้ในปริมาณ 3 เปอร์เซ็นต์ สำหรับการเตรียมโดยวิธีการเตรียมแกรนูลเปียก มีความคงตัวดีเมื่ออยู่ในสภาพที่มีความชื้น และจากการศึกษาเมื่อเก็บเม็ดยาที่ได้จากวิธีการตอกโดยตรงโดยมี Ac-Di-Sol[®] เป็นสารช่วยแตกตัวไว้ที่อุณหภูมิ

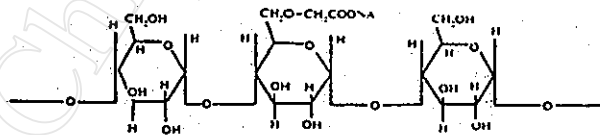
30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 14 เดือน พบว่าไม่ทำให้การละลายออกของตัวยา (dissolution) เปลี่ยนแปลงไป ประสิทธิภาพในการเป็นสารช่วยแตกตัวจะลดลงเมื่อเตรียมเม็ดยาโดยขบวนการเตรียมแกรนูลเปียก และการตอกโดยตรง ที่มีสารช่วยดูดความชื้นอยู่เช่น sorbitol เป็นต้น

สมบัติในการเป็นสารช่วยแตกตัวในเม็ดยาของ Sodium carboxymethylcellulose จะขึ้นอยู่กับสารเพิ่มปริมาณที่ผสมอยู่ในตำรับด้วย ซึ่งจะมีผลต่อทั้งอัตราเร็วและกลไกการแตกตัวของเม็ดยา ในกรณีที่มีการใช้ร่วมกับสารเพิ่มปริมาณที่ไม่ละลายน้ำจะมีการแตกตัวของเม็ดยาได้อย่างรวดเร็วเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้สารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำ (Roche-Johnson และคณะ, 1991)

Bohuis และคณะ (1997) ได้ทำการศึกษาการละลายของตัวยาจากเม็ดยาที่มีสารช่วยแตกตัวที่ดีเลิศระหว่าง sodium starch glycolate และ Ac-Di-Sol[®] พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของ sodium starch glycolate และ Ac-Di-Sol[®] จะทำให้การปลดปล่อยตัวยาที่ไม่ละลายน้ำเพิ่มมากขึ้น ทั้งในตำรับเม็ดยาและแคปซูล แต่เมื่อเพิ่มปริมาณ sodium starch glycolate และ Ac-Di-Sol[®] มากขึ้นไปอีกจะพบว่าการปลดปล่อยตัวยาจะลดลงและเวลาที่ใช้ในการแตกตัวจะเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจากเมื่อมีปริมาณสารช่วยแตกตัวสูง จะทำให้เกิดการอุดตันของช่องว่างภายในเม็ดยาเป็นผลทำให้การละลายช้าลง และเวลาที่ใช้ในการแตกตัวมากขึ้นด้วย

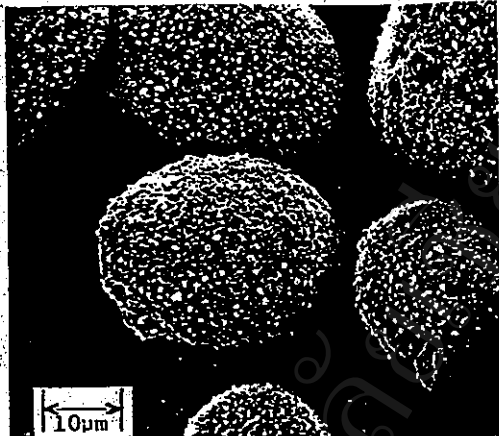
2.1.5 Sodium starch glycolate

sodium starch glycolate หรือ sodium carboxymethyl starch มีการวางตลาดภายใต้ชื่อการค้ามากมายเช่น Primogel[®] และ Explotab[®] เป็นต้น แบ่งชนิดนี้ได้จากการดัดแปรแปรรูปธรรมดาด้วยวิธีการทางเคมี มีสูตรโครงสร้างดังแสดง



Sodium starch glycolate มีสีขาว ไม่มีกลิ่นและรสชาติ เมื่อส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบว่ามีรูปร่างค่อนข้างกลมขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 30-100 ไมครอน และมีส่วนน้อยที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 10-35 ไมครอน ดังแสดงในรูปที่ 6 สารนี้มีความคงตัวแต่ควรเก็บไว้ในภาชนะปิดสนิท (well closed container) โดยปราศจากความชื้นและอุณหภูมิ ที่มีการเปลี่ยนแปลงในช่วงกว้าง เพราะจะทำให้

ให้เกิดการจับตัวเป็นก้อนแข็ง (caking) ได้ มีการพองตัวได้ถึง 200-300 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเปรียบเทียบกับแป้งธรรมดาซึ่งมีการพองตัวได้เพียง 10-12 เปอร์เซ็นต์ จึงเรียกว่าเป็นสารช่วยแตกตัวที่มีการพองตัวดีเลิศ (superdisintegrant) (Chang และคณะ, 1998)

Explotab[®]Primojel[®]

รูปที่ 6 scanning electron microscope ของ sodium starch glycolate (Primojel[®], Explotab[®])

Sodium starch glycolate สามารถใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในเม็ดยาหรือแคปซูลในปริมาณ 2-10 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเก็บเม็ดยาที่มี sodium starch glycolate ไว้ในอุณหภูมิหรือความชื้นสูง จะทำให้เวลาในการแตกตัว (disintegration time) ของเม็ดยาเพิ่มขึ้นและลดอัตราเร็วการละลายของตัวยา (disolution rate) ลง เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาที่มีสารช่วยแตกตัวชนิดนี้ขึ้นอยู่กับแรงที่ใช้ในการตอกของเม็ดยา (Wade และคณะ, 1986)

2.2 กลไกการแตกตัว

สารช่วยแตกตัวแต่ละชนิดจะมีกลไกการแตกตัวที่แตกต่างกันไป สารช่วยแตกตัวชนิดใดชนิดหนึ่งนั้น อาจจะไม่ได้อีกกลไกการแตกตัวเพียงอย่างเดียว แต่มีกลไกการแตกตัวหลายกลไกรวมกัน และกลไกการแตกตัวทั้งหมดที่ได้มีการศึกษากันมากก็ยังไม่สามารถใช้อธิบายได้กับสารช่วยแตกตัวทุกชนิด ดังนั้นการอธิบายการแตกตัวของเม็ดยาโดยอาศัยกลไกการแตกตัวหลาย ๆ กลไกรวมกันจะอธิบายการ

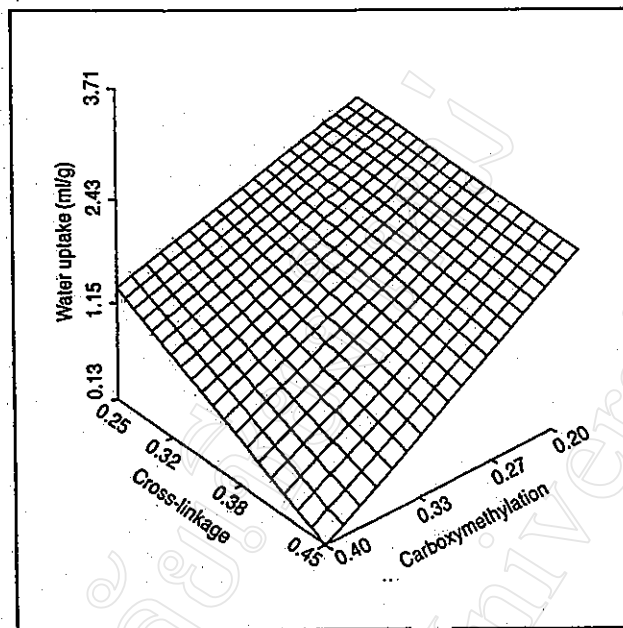
แตกตัวของเม็ดยาได้ดีที่สุด ซึ่งกลไกการแตกตัวของเม็ดยานั้นพอจะสรุปได้เป็นกลุ่ม ๆ ตามคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของสารช่วยแตกตัวที่แตกต่างกันดังนี้

2.2.1 การดูดน้ำ (Water uptake)

การดูดน้ำเป็นปรากฏการณ์ที่สำคัญของสารช่วยแตกตัว ซึ่ง Khan และ Rhodes (1975) ได้ทำการศึกษาสมบัติการดูดน้ำของสารช่วยแตกตัวชนิดต่าง ๆ ซึ่งสรุปได้ว่า สมบัติการดูดน้ำเกิดจากการดึงน้ำเข้าไปในรู (porous) ของเม็ดยา ซึ่งขบวนการนี้อาจเรียกได้อีกอย่างว่า ขบวนการ wicking ซึ่งพบว่ามีความสำคัญต่อการแตกตัวของเม็ดยาเป็นอย่างมาก เช่นเดียวกับ Mitrevej และ Hollenbeck (1982) ที่ทำการทดลองมาสนับสนุนทฤษฎีของ Khan ต่อมา Kamblum และ Stoopak (1973) ได้ทำการศึกษาการพองตัวของ Cross-linked polyvinylpyrrolidone ซึ่งใช้ในปริมาณน้อยพบว่า การดูดน้ำเข้าไปในเครือข่าย (network) ภายในของเม็ดยาเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและจากการทดลองสรุปได้ว่า กลไกการแตกตัวของสารช่วยแตกตัวชนิดนี้เป็นแบบ wicking

Bolhuis และคณะ (1981) ได้ศึกษาถึงผลของอัตราการใช้ของสารช่วยแตกตัว โดยการผสม magnesium stearate กับสารช่วยแตกตัว จากการศึกษาพบว่า ถ้าอนุภาคของสารช่วยแตกตัวเปียกได้เข้าอันเป็นผลมาจาก magnesium stearate การแตกตัวของเม็ดยาก็จะเข้าไปด้วย

Rudnic และคณะ (1982 และ 1983) ได้ศึกษาพบว่าโครงสร้างโมเลกุลของ sodium starch glycolate ทำให้มีความสามารถในการดูดน้ำที่ดีขึ้น และถ้ามีการปรับโครงสร้างภายในโมเลกุล จะทำให้สารช่วยแตกตัวมีการดูดน้ำที่ดีขึ้น ดังแสดงความสัมพันธ์ในรูปที่ 7 ซึ่งแสดงให้เห็นถึงพื้นที่ผิวตอบสนองของการเกิดการดูดน้ำ (water uptake) ตามโครงสร้างโมเลกุลของ sodium starch glycolate ทำให้สรุปได้ว่า อัตราเร็วและปริมาณของการดูดน้ำของสารช่วยแตกตัวจะขึ้นอยู่กับปริมาณและตึกของการแทนที่ด้วย carboxymethyl group (degree of carboxymethyl substitution) ในแป้ง



รูปที่ 7 พื้นที่ผิวตอบสนองของการเกิดการดูดน้ำที่เป็นผลมาจากโครงสร้างของโมเลกุลของ Sodium starch glycolate

2.2.2 การพองตัว (Swelling)

กลไกการแตกตัวที่เป็นที่ยอมรับกันมากในปัจจุบันคือการพองตัว การวัดการพองตัวที่ผ่าน มาจะทำให้การปล่อยให้สารพองตัวในน้ำอย่างเต็มที่แล้วปล่อยให้ตกตะกอนแล้ววัดปริมาตรการพอง ตัว ซึ่งจากการศึกษาพบว่าการวัดการพองตัวด้วยวิธีนี้ไม่สามารถที่จะวัดการพองตัวได้ถูกต้องนัก โดย แม้ที่ยังไม่ผ่านการตัดแปรสามารถพองตัวได้ 5-10 เปอร์เซ็นต์ จากปริมาตรเดิมและการเปลี่ยนแปลง ที่เกิดขึ้นนี้ ไม่สามารถจะทำให้เม็ดยาที่มีขนาดใหญ่เกิดการแตกตัวได้

Gissinger และ stamm (1980) ได้ใช้ displacement transducer ในการวัดการพองตัว ซึ่งสรุปได้ว่า cross-linked carboxymethylcellulose มีสมบัติเป็นสารช่วยแตกตัวที่ดีเลิศ (super disintegrant) เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการพองตัวและการดูดน้ำที่สูง

Bolhuis และคณะ (1981) ได้สรุปว่าการพองตัวเป็นขั้นตอนแรกในการทำให้เกิดการแตก ตัว ซึ่งจากการทดลองพบว่า สารช่วยแตกตัวเช่น sodium starch glycolate และ croscarmellose sodium เกิดการพองตัวอย่างรวดเร็วแต่ถ้าหากในเม็ดยามีส่วนผสมอื่นที่ไม่ละลายน้ำจะทำให้เม็ดยา เกิดการแตกตัวได้ช้าลง เนื่องจากการถูกอุดตันทางผ่านของน้ำเข้าไปในเครือข่าย (porous network)

ภายในเม็ดยา ในปีเดียวกัน Shangraw และคณะ (1981) ได้รายงานไว้ว่าความสามารถในการพองตัวของ Explotab[®], Primojel[®], Ac-Di-Sol[®] และ Starch 1500[®] จะมีการเปลี่ยนแปลงไปในตัวกลางที่เป็นกรดอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ Polyplasdone XL[®] และ Starch 1500[®] จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงในสภาวะตัวกลางที่ไม่มีประจุ

Mitrevej และ Hollenbeck (1982) ได้ทำการศึกษาสารช่วยแตกตัวที่ดีเลิศ (super disintegrant) พบว่ามีประสิทธิภาพในการช่วยให้เม็ดยามีการแตกตัวได้อย่างรวดเร็วเนื่องจากมีการพองตัวและการดูดน้ำที่ดี

Kanig และ Rudnic (1984) ได้สรุปจากการศึกษาไว้ว่าไม่เพียงแต่ปริมาณการพองตัวเท่านั้นแต่อัตราเร็วในการพองตัวที่เกิดขึ้นก็มีความสำคัญต่อการแตกตัว ในกรณีของแป้งพบว่ากลไกการแตกตัวของแป้งเป็นแบบการพองตัวเมื่อแป้งสัมผัสกับน้ำ

Ringard และ Guyot-Hermann (1988) ได้ศึกษาการพองตัวของแป้งหลาย ๆ ชนิด พบว่าการวัดการพองตัวของสารช่วยแตกตัวที่ผ่านมาไม่เหมาะสมและไม่มีประสิทธิภาพในบางสภาวะ อีกทั้งผลการทดลองก็มีความแตกต่างกัน เช่น การพองตัวของแป้งข้าวโพด ในการศึกษาของนักวิจัยบางคนพบว่าสามารถพองตัวได้ 6 เปอร์เซ็นต์ แต่ในผลการทดลองของนักวิจัยบางคนรายงานไว้ว่าเกิดการพองตัวได้ถึง 78 เปอร์เซ็นต์ เป็นต้น

2.2.3 การผิดรูป (Deformation)

การเกิดการคืนสภาพของสารหลังจากที่มีการผิดรูปในลักษณะพลาสติก (plastic deformation) ถือว่าเป็นอีกกลไกหนึ่งซึ่งช่วยในการแตกตัวของเม็ดยา ซึ่งการคืนสภาพของอนุภาคสารช่วยแตกตัวได้ศึกษาโดย Hess และคณะ (1978) โดยดูจาก photomicrographs ซึ่งจากการศึกษาพบว่าอนุภาคที่คืนสภาพนี้จะกลับมามีรูปลักษณะที่เหมือนเดิมเมื่อสัมผัสกับความชื้น แต่ต่อมาได้มีการศึกษาถึงการผิดรูปของแป้งจากมะเขือเทศ พบว่าไม่เพียงแต่แกรนูลคืนรูปกลับมาจะมีขนาดเหมือนเดิมในตอนแรกเท่านั้น แต่ยังพบว่าเกิดการพองตัวด้วย ดังนั้นการศึกษากการเกิดการผิดรูปยังต้องการการศึกษาต่อไป เพื่อที่จะได้อธิบายกลไกการแตกตัวมากยิ่งขึ้น

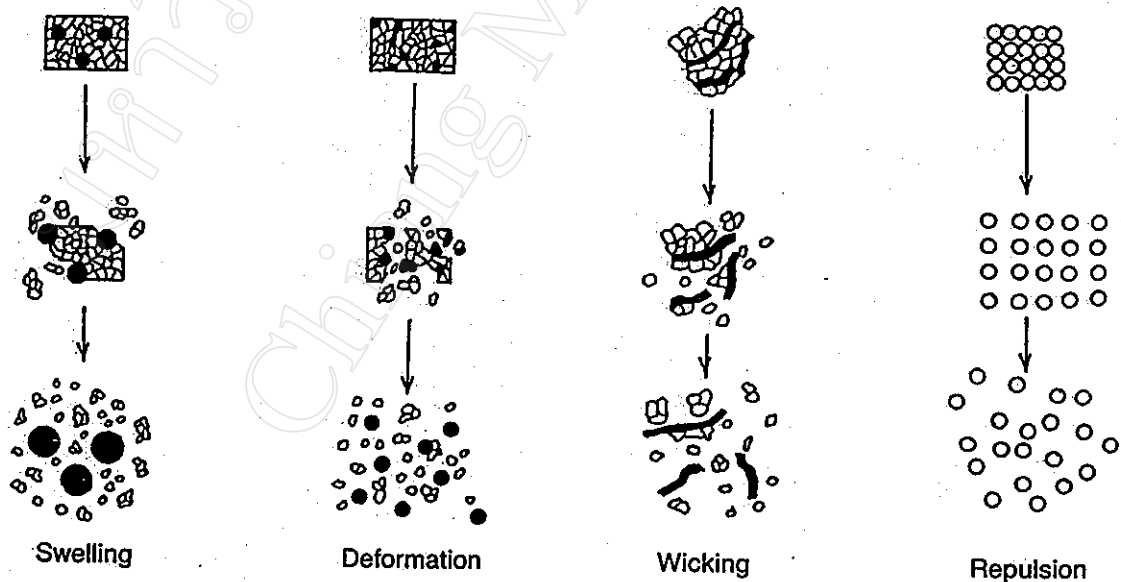
2.2.4 กลไกอื่น ๆ

ก. Particle repulsion theory

เป็นทฤษฎีที่อธิบายถึง การแตกตัวของเม็ดยาโดยไม่เกิดจากกลไกการพองตัว ซึ่ง Ringard และ Guyot-Hermann (1981) ได้เสนอทฤษฎีการเกิด การผลักกัน (repulsion) ระหว่างอนุภาค ซึ่งจากการสังเกตอนุภาคไม่มีการพองตัวแต่ทำให้เม็ดยาเกิดการแตกตัวได้ และพบว่าค่า dielectric constants ของตัวกลางที่ใช้ทดสอบการแตกตัวมีผลทำให้เกิด dielectrical repulsive force ซึ่งถือว่าเป็นกลไกของการแตกตัว และสรุปได้ว่าน้ำเป็นตัวกลางที่เหมาะสมในการเกิดการแตกตัว ตัวอย่างเช่น การศึกษาการช่วยการแตกตัวของ Avicel[®] ซึ่งมีสมบัติที่ไม่สามารถพองตัวได้

ข. ความร้อนจากการเปียก (Heat of wetting)

ความร้อนจากการเปียก เป็นอีกกลไกหนึ่งที่สามารถช่วยให้เม็ดยามีการแตกตัว จากการศึกษาพบว่าอนุภาคของแป้งมีการคายความร้อนออกมาเมื่อเกิดการเปียก ความร้อนทำให้อากาศภายในรู (capillary) เกิดขยายตัวทำให้เม็ดยาเกิดการแตกตัว กลไกนี้สามารถนำมาอธิบายกับสารช่วยแตกตัวได้เพียงบางชนิดซึ่งสารช่วยแตกตัวส่วนใหญ่จะอธิบายโดยหลักการนี้ไม่ได้ รูปที่ 8 แสดงถึงกลไกต่าง ๆ ของสารช่วยแตกตัวที่มีการช่วยให้เม็ดยาเกิดการแตกตัว



รูปที่ 8 กลไกต่าง ๆ ของการเกิดการแตกตัวของเม็ดยา

List และ Huazzam (1979) ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาที่มีการคายความร้อน ที่เกิดจากการเปียกไม่ได้เกิดกับสารช่วยแตกตัวทุกชนิด และความร้อนจากการเกิดการเปียกที่เกิดขึ้น ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการลดลงของเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยา ต่อมา Lopez-solls และ Robles (2001) ได้ทำการศึกษาพบว่าสารช่วยแตกตัวที่มีการเปียกต่างกัน จะมีผลต่อการละลายของยาเม็ดที่ต่างกันด้วย

นอกจากกลไกต่าง ๆ ซึ่งมีผลทำให้เม็ดยาเกิดการแตกตัวแล้วยังมีปัจจัยอื่น ๆ อีกหลายอย่างที่เป็นกุญแจสำคัญในการทำให้เกิดขบวนการแตกตัว เช่นสมบัติทางกายภาพของสารช่วยแตกตัวเช่น ขนาดอนุภาค ซึ่งจากการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กับความสามารถในการเกิดการพองตัวและการดูดน้ำ จึงได้มีนักวิจัยกลุ่มหนึ่งมุ่งเห็นความสำคัญของความสัมพันธ์ระหว่างขนาดอนุภาคของสารช่วยแตกตัวนี้ว่ามีความสำคัญอย่างไร ซึ่งจากการศึกษากับแป้งพบว่าแป้งที่มีขนาดอนุภาคใหญ่มีประสิทธิภาพเป็นสารช่วยแตกตัวได้ดีกว่าแป้งที่มีขนาดเล็ก โดยพบว่าแป้งขนาดใหญ่จะมีการพองตัวที่มากกว่า Rudnic และคณะ (1981a) มีความสนใจเกี่ยวกับผลของขนาดอนุภาคของ cross-linked polyvinylpyrrolidone (cross-linked PVP) ต่อการมีคุณสมบัติเป็นสารช่วยแตกตัว จากการทดลองพบว่า cross-linked PVP ที่มีขนาดใหญ่ (coarser grades) จะมีคุณสมบัติในการเป็นสารช่วยแตกตัวดีกว่าแป้งที่มีขนาดละเอียดกว่า นอกจากนั้น Rudnic และคณะ (1983) ยังได้ศึกษาและพบว่าอัตราเร็วและปริมาตรการพองตัวของ sodium starch glycolate จะขึ้นกับขนาดของอนุภาค โดยอนุภาคของ sodium starch glycolate ที่ใหญ่จะมีการพองตัวที่มากกว่าและมีอัตราเร็วที่เร็วกว่าอนุภาคขนาดเล็ก นอกจากนั้นยังได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราเร็วการพองตัวและปริมาตรการดูดน้ำของสารช่วยแตกตัว ซึ่งสรุปได้ว่า ขนาดอนุภาคเป็นปัจจัยสำคัญในการทำให้เม็ดยามีการแตกตัวที่แตกต่างกันได้ List และ Huazzam (1979) พบว่าประสิทธิภาพของการเป็นสารช่วยแตกตัวที่เพิ่มขึ้นเป็นเพราะแรงในการพองตัว (swelling force) ในขณะที่ Gissinger และ Stamm (1980) สรุปว่าประสิทธิภาพของการเป็นสารช่วยแตกตัวที่เพิ่มขึ้น ขึ้นอยู่กับอัตราเร็วการพองตัว (rate of swelling) Sakr และ Elsabbagh (1976) รายงานไว้ว่า guar gum ที่มีขนาดอนุภาคที่ละเอียดจะมีสมบัติเป็นสารช่วยแตกตัวที่ดีกว่าขนาดอนุภาคที่หยาบ (coarse grade) เมื่อเปรียบเทียบกันในปริมาณการใช้ที่น้อยกว่า 2 เปอร์เซ็นต์ และสรุปไว้เช่นกันว่าทั้งอัตราเร็วและแรงที่เป็นผลทำให้เม็ดยาแตกตัว (force of disintegrant action) ขึ้นกับขนาดอนุภาคของสารช่วยแตกตัว ต่อมา Ferrari และคณะ (1996) ได้ทำการศึกษาพบว่าแรงที่เกิดขึ้นเมื่อเม็ดยาเกิดการแตกตัวเป็นกลไกหลักที่ทำให้เม็ดยาเกิดการแตกตัว

นอกจากมีการศึกษาถึงผลของอนุภาคแล้วยังได้มีการศึกษาถึงโครงสร้างของโมเลกุลของสารช่วยแตกตัว โดย Schwartz และ Zelinskie (1978) ได้มีการศึกษาเป็นคนแรกและอธิบายว่าแป้งข้าวโพด (corn starch) ประกอบด้วยโพลีเมอร์ 2 ชนิดคือ อะมิโลส (amylose) และอะมิโลเพกติน (amylopectin) โดยอะมิโลสเป็นโพลีเมอร์สายตรงซึ่งจะแสดงสมบัติในการเป็นสารช่วยแตกตัว ในขณะที่อะมิโลเพกตินซึ่งเป็นโพลีเมอร์ที่มีลักษณะเป็นกิ่งก้านไม่ได้มีส่วนในการช่วยการแตกตัว ในการทดลองของ Schwartz และ Zelinskie ได้เลือกทดสอบตำรับยาเม็ดที่ใช้แป้งที่ได้จากแหล่งต่าง ๆ ที่มีความแตกต่างกันของอะมิโลส และอะมิโลเพกติน โดยได้ทำการทดสอบการแตกตัว และการละลายของตัวยา พบว่าอะมิโลสมีคุณสมบัติที่ช่วยในการแตกตัวของแป้ง ส่วนอะมิโลเพกตินนั้นจะช่วยในการจับกันของแป้งเท่านั้น

ต่อมา Shangraw และคณะ (1980) ได้ทำการทดลองโดยใช้สารช่วยแตกตัวในกลุ่มของสารช่วยแตกตัวดีเลิศ (superdisintegrant) คือ sodium starch glycolate ซึ่งเป็นแป้งมันฝรั่ง (potato starch) ซึ่งผ่านการดัดแปรทางเคมีโดยกระบวนการ carboxymethylation แล้วให้เกิด cross-linking ซึ่งสารช่วยแตกตัวชนิดนี้มีความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของโมเลกุลและสมบัติในการเป็นสารช่วยแตกตัว โดยขึ้นอยู่กับจำนวนกลุ่มในการแทนที่ และปริมาณของ cross-linking ซึ่งจะส่งผลคือสมบัติทางด้านเคมีและทำให้มีความสามารถช่วยด้านการแตกตัวดีขึ้น ในการหาปริมาณที่เหมาะสม (optimization) ของการใช้ sodium starch glycolate (Explotab[®]) ในขบวนการตอกโดยตรง และขบวนการทำแกรนูลเปียก พบว่าการพองตัวของอนุภาคสารช่วยแตกตัวมีผลตรงข้ามกับปริมาณ (degree) ของ cross-linking และมีผลตรงกันข้ามกับระดับ (level) ของการแทนที่ (substitution) ด้วย

Bolhuis และคณะ (1981) ได้ทำการศึกษาผลของ sodium chloride ที่มีต่อโมเลกุลที่แตกต่างกันของ sodium starch glycolate อันเป็นผลมาจากความแตกต่างกันในส่วนของ Cross-linking และ carboxylmethylation ในตำรับพบว่าระดับของ sodium ที่สูงจะมีผลต่อประสิทธิภาพของ sodium starch glycolate ในการเป็นสารช่วยแตกตัว ซึ่งได้ผลคล้ายกับการทดลองของ Gissinger และ Stamm (1980) ที่ทำการศึกษาโดยใช้ cross-linked sodium carboxymethyl cellulose (Ac-Di-Sol[®]) โดยพบว่าส่วนของ cross-linking เป็นตัวกำหนดคุณสมบัติในการพองตัวและการดูดน้ำ

Gorman และคณะ (1982) ได้ทดสอบ cross-linked sodium carboxymethyl cellulose 2 ชนิด คือ Ac-Di-Sol[®] และ CLD-2 ที่มีความแตกต่างกันของระดับ cross-linking ความยาวของไฟเบอร์ (fiber length) การพองตัวและการดูดน้ำ ซึ่ง Gorman ไม่ได้อธิบายถึงความยาวของ

ไฟเบอร์ว่ามีผลต่อการแตกตัวอย่างไร แต่ก็ยังมีผู้สนใจทำการศึกษาถึงความแตกต่างของทั้งน้ำหนักโมเลกุลและระดับของ carboxymethylation ซึ่งพบว่าขบวนการ carboxymethylation มีความสัมพันธ์กับการมีน้ำหนักโมเลกุลสูง ๆ และระดับของ carboxymethylation ที่ต่ำ มีผลต่อสมบัติในการเป็นสารช่วยแตกตัวที่เหมาะสมได้

2.3 เครื่องมือและอุปกรณ์วัดการแตกตัวของเม็ดยา

การวัดปริมาตรของสารหลังจากมีการตกตะกอน (sedimentation) ในน้ำเป็นวิธีการหาค่าการพองตัวของสารที่นิยมใช้กัน วิธีนี้เป็นวิธีที่วัดค่าการพองตัวที่ง่ายโดยการบรรจุสารลงในกระบอกตวงเติมน้ำลงไป ปล่อยให้ทิ้งไว้ให้มีการพองตัวอย่างเต็มที่ตามเวลาที่กำหนดแล้ววัดปริมาตรก่อนใส่น้ำเปรียบเทียบกับปริมาตรหลังจากมีการพองตัวอย่างเต็มที่ การวัดค่าการพองตัวโดยวิธีนี้มีข้อดีคือสามารถที่จะทำการปรับปรุงเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการวัดให้เหมาะสมกับสภาวะจริงของร่างกาย เช่นการควบคุมอุณหภูมิของการทดลองให้คล้ายอุณหภูมิของร่างกายคือ 37 องศาเซลเซียส หรือการจำลองสภาวะของกระเพาะอาหารคือการเปลี่ยนแปลงตัวกลาง จากน้ำให้เป็นตัวกลางที่มีสภาพเป็นกรดเพื่อเลียนแบบสภาวะภายในกระเพาะอาหาร จากการทดลองพบว่า การพองตัวของ anionic cross-linked carboxymethyl starch และ cellulose ในตัวกลางที่เป็นกรด ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (Shangraw และคณะ, 1980)

Visavarungroj และคณะ (1990) ได้อธิบายเกี่ยวกับความสามารถในการพองตัว (swelling capacity) โดยอาศัยอัตราส่วนระหว่างปริมาตรการพองตัว (swollen volume) และ bulk volume ซึ่งการใช้อัตราส่วนนี้ทำให้สามารถเปรียบเทียบผลที่ได้จากวิธีการทดลองที่ต่างกัน และการใช้แบ่งที่ต่างกัน

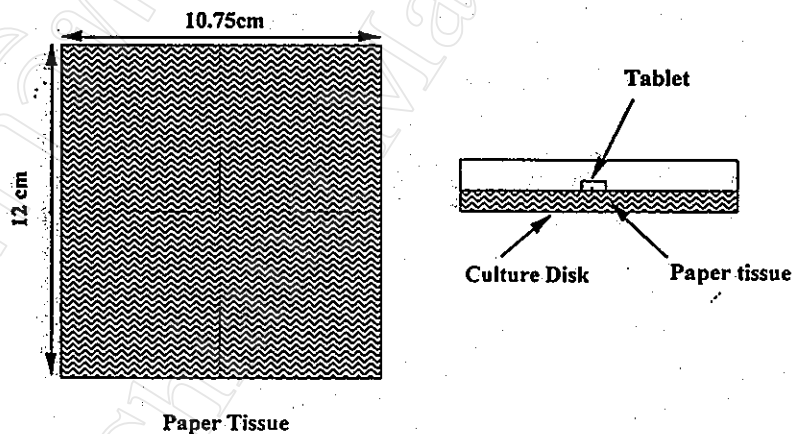
อย่างไรก็ตามการวัดการพองตัวโดยอาศัยการตกตะกอน (Sedimentation) ถือได้ว่าสามารถวัดค่าความสามารถในการพองตัวได้เพียงอย่างเดียวเท่านั้นแต่ไม่ได้ข้อมูลของการเปลี่ยนแปลงในระหว่างช่วงเวลานั้น นั่นคือการที่ไม่สามารถวัดพลวัต (dynamic) ของการพองตัวได้ จึงสรุปได้ว่าค่าการพองตัวของสารช่วยแตกตัวต่าง ๆ ที่ได้จากการทดลองด้วยวิธีนี้ไม่ได้แสดงถึงความสัมพันธ์กันกับสมบัติการแตกตัวของสารช่วยแตกตัวได้ จึงได้มีการพัฒนาเครื่องมือต่าง ๆ ขึ้น (Yotwimonwat, 1999)

Rudnic และคณะ (1981b) ได้มีการศึกษาค่าของปริมาตรการตกตะกอน (sedimentation volumes) และอัตราเร็วการพองตัว (bulk swelling rate) พบว่าค่า bulk swelling จะขึ้นอยู่กับจำนวน

ของน้ำที่ถูกนำเข้าไปภายในชั้นเจล และอัตราเร็วของการทำให้เปียก (hydration) ซึ่งการใช้วิธีของ Rudnic นี้เป็นวิธีที่แพร่หลายมากเพราะเป็นวิธีที่สามารถหาค่าการพองตัวของแท็บเล็ตที่แท้จริง (intrinsic swelling) ได้ และมีความแม่นยำค่อนข้างสูงและยังสามารถสรุปได้ว่า bulk swelling และค่าการพองตัวของแท็บเล็ตที่แท้จริงเป็นค่าที่ชี้ถึงอัตราเร็วการพองตัวของสารช่วยแตกตัวได้

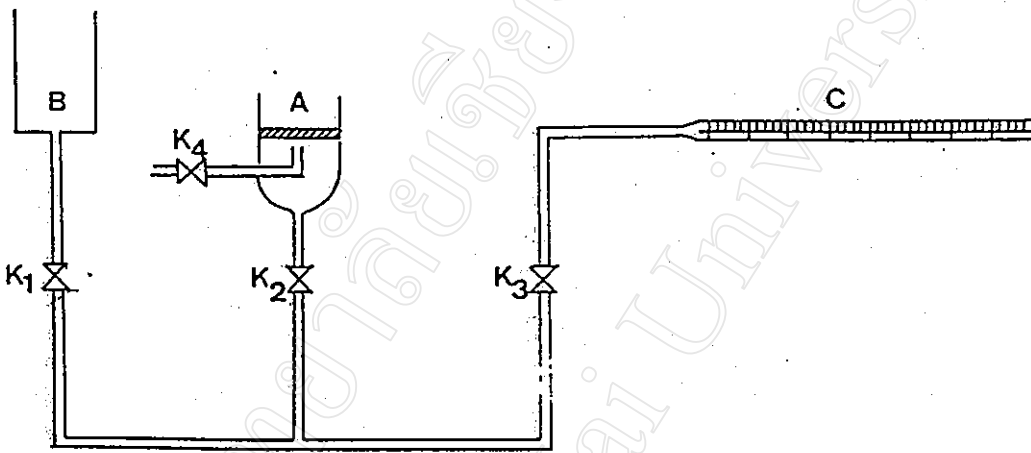
Yunxia และคณะ (1996) ได้ทำการศึกษาการดูดน้ำของเม็ดยาโดยใช้กระดาษกรองขนาด 10 X 10 เซนติเมตร พับครึ่งเป็น 2 ชั้นให้ได้ขนาด 5 x 5 เซนติเมตร แล้วนำไปวางไว้ใน petri dish จากนั้นเติมน้ำกลั่นลงไป 4 มิลลิลิตร และนำเม็ดยาที่ซึมน้ำหนักแล้วไปวางไว้ในกระดาษกรองนั้นดังแสดงในรูปที่ 9 และภายหลังเสร็จสิ้นการดูดน้ำแล้ว (ประมาณ 5 นาที) จึงนำค่าน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นของเม็ดยามาใช้หาเปอร์เซ็นต์การดูดน้ำของเม็ดยาดังนี้

$$\text{Water uptake (\%)} = \frac{\text{weight increasing of tablet (mg)} \times 100}{\text{Initial tablet weight (mg)}}$$



รูปที่ 9 การหาเวลาในการเปียกและการดูดน้ำของเม็ดยาโดย Yunxia และคณะ (1996)

Nogami และคณะ (1969) ได้พัฒนาเครื่องมือที่สามารถวัดได้ทั้งการพองตัวและการดูดน้ำ โดยใช้ graduated column 2 อันมาต่อกัน ซึ่งต่อมา Gissinger และ Stamm (1980) ได้พัฒนาเครื่องมือนี้ต่อจาก Nogami ซึ่งแสดงในรูปที่ 10 โดยเครื่องมือนี้สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราเร็วการพองตัวและการแตกตัวจากเครื่องมือนี้ได้

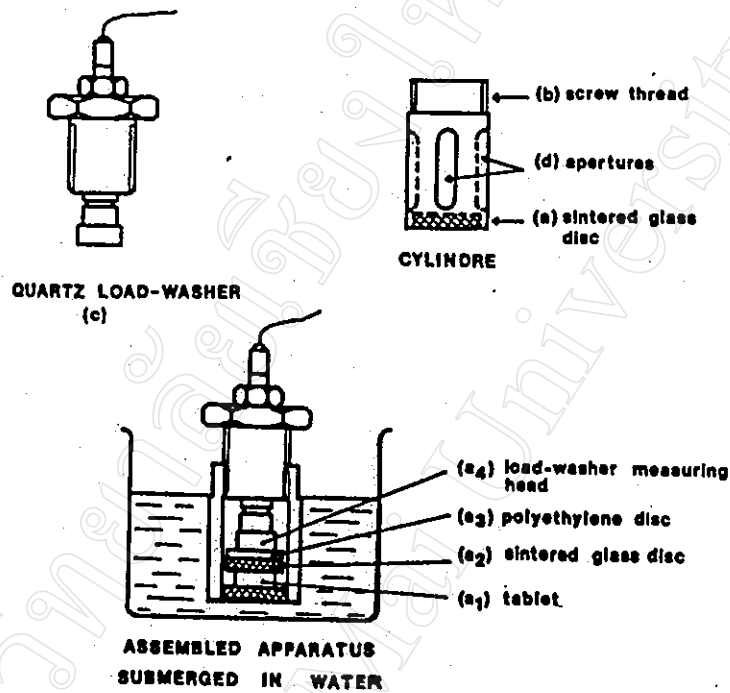


รูปที่ 10 เครื่องมือวัดการดูดน้ำตามวิธีการของ Nogami และคณะ (Gissinger และ Stamm, 1980)

Gissinger และ Stamm (1980) ทำการพัฒนาเครื่องมือต่อมาจาก Nogami ทำให้สามารถวัดข้อมูลการดูดน้ำของเม็ดยาและบันทึกเข้าเครื่องคอมพิวเตอร์และประมวลผล และจากการศึกษาโดยเครื่องมือนี้พบว่ากลไกการแตกตัวไม่ได้เป็นผลมาจากเครือข่ายของรูเล็ก ๆ ที่เชื่อมกัน (porous capillary net work) เพียงอย่างเดียวเท่านั้น แต่ยังมีอีกหลายกลไกร่วมด้วยเช่นการเปียก (wetting) การดูดซับน้ำ (water absorption) และการพองตัว

Colombo และคณะ (1984 และ 1989) ได้ตั้งข้อสังเกตว่าการวัดการแตกตัวของเม็ดยานั้น นอกจากการหาเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยา (disintegration time) และสมบัติการพองตัว (swelling) ของเม็ดยาแล้วยังจำเป็นต้องวัดแรงในการทำให้เม็ดยาเกิดการแตกตัวด้วย การวัดค่าเวลาในการแตกตัวโดยใช้เครื่องมือตามแบบที่กำหนดไว้ใน USP ไม่สามารถที่จะอธิบายถึงสมบัติในการแตกตัวของเม็ดยาอย่างสมบูรณ์ได้ เนื่องจากผลที่ได้ออกมานั้นไม่สามารถที่จะอธิบายถึงโครงสร้าง

ภายในของเม็ดยาได้ ซึ่งโครงสร้างภายในของเม็ดยานั้นมีความสำคัญต่อสมบัติในการแตกตัวของเม็ดยาเป็นอย่างมาก จึงได้มีการพัฒนาเครื่องมือขึ้นมาที่สามารถวัดค่าแรงที่เกิดจากการแตกตัวของเม็ดยา (disintegration force) ดังแสดงในรูปที่ 11



รูปที่ 11 เครื่องมือวัดแรงการแตกตัวของเม็ดยาของ Colombo และคณะ (1981)

ในการศึกษาการแตกตัวของเม็ดยาไม่เพียงแต่ต้องการหาเวลาในการแตกตัว ยังต้องศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างภายในของเม็ดยากับค่าตัวแปรต่าง ๆ ด้วย ซึ่งความสัมพันธ์ดังกล่าวนี้สามารถอธิบายได้โดยสมการของ Weibull ดังนี้

$$\log [-\ln (1-F/F_{\alpha})] = b \log (t-t_0) - \log a$$

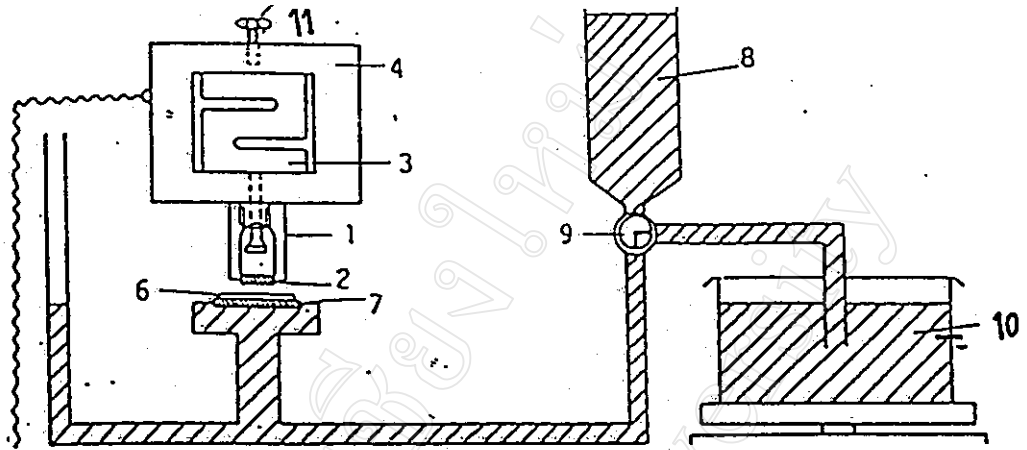
- โดยที่ค่า
- F คือ แรงที่เกิดขึ้นเมื่อเม็ดยาเกิดการแตกตัว ณ เวลาต่าง ๆ
 - F_{α} คือ แรงสูงสุดที่ทำให้เม็ดยาเกิดการแตกตัว
 - t คือ เวลา
 - t_0 คือ lag time

เมื่อทำการหาความสัมพันธ์ระหว่าง $\log [-\ln (1-F/F_0)]$ กับ t จะได้กราฟเส้นตรงที่มี a เป็นจุดตัดแกน และ b เป็นความชัน และเป็น parameter ที่บ่งบอกถึงรูปร่างของความสัมพันธ์ จากนั้นนำค่าที่ได้มาแทนในสมการ

$$a = (\tau_d)^b$$

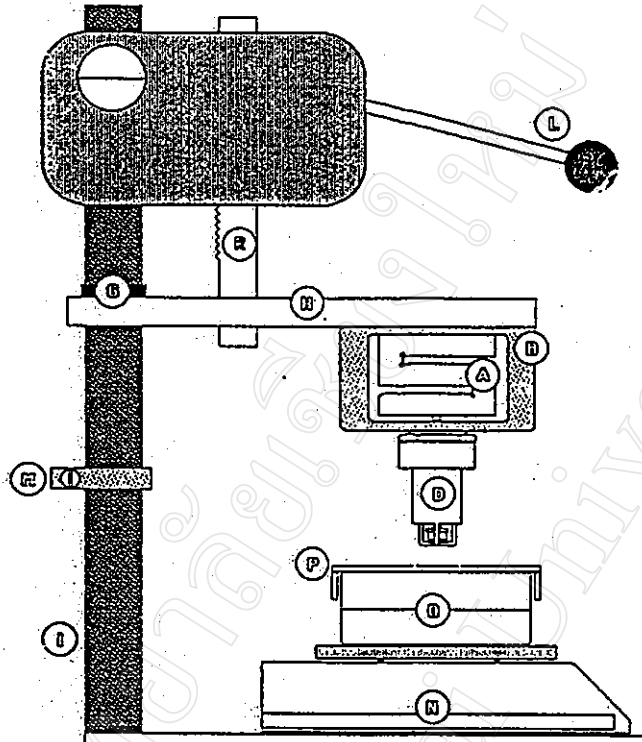
ค่า τ_d ในสมการเป็นเวลาที่ใช้เพื่อทำให้เกิดการแตกตัว 63.2 เปอร์เซ็นต์ โดยนับจากเวลา t_0 จากค่า τ_d ที่หาได้ข้างต้นนี้ ก็สามารถคำนวณหาค่าเวลาที่ใช้เกิดการแตกตัว จากสมการ $t = t_0 + \tau_d$ ซึ่งเป็นค่าใหม่ที่สามารถนำมาอธิบายกลไกการแตกตัวของสารช่วยแตกตัวได้

ต่อมา Calamella และคณะ (1986) ได้ศึกษาการดูดน้ำของเมล็ดที่มี MCC เป็นสารช่วยแตกตัว พบว่า MCC มีการดูดน้ำอย่างรวดเร็ว โดยอ้างว่าไม่ได้เกิดจากขบวนการ capillary action แต่เกิดจากรูพรุนและการพองตัวของผนัง อย่างไรก็ตามขบวนการดูดน้ำจะดำเนินไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งคงที่ Calamella และคณะ (1987) ได้พบว่ามีแรงเกิดขึ้นขณะที่เกิดการแพร่ผ่านของน้ำ (water penetration) เข้าไปในเมล็ด ซึ่งได้ข้อสังเกตว่าการวัดการดูดน้ำและแรงที่เกิดขึ้นในการแตกตัวของเมล็ดหลังจากเกิดการแพร่ผ่านของน้ำนั้นมีความจำเป็นเป็นอย่างมาก Calamella และคณะ (1988 และ 1991a) ได้ประสบความสำเร็จในการพัฒนาเครื่องมือต่อจาก Colombo โดยมีการติดตั้งหัววัดแรง (force measuring head) และ microbalance ทำให้สามารถวัดได้ทั้ง แรงในการแตกตัวที่เกิดขึ้น (disintegrating force) และการดูดน้ำ (water uptake) แยกจากกันได้ดังแสดงในรูปที่ 12 ในระหว่างการวัดระบบสามารถที่จะคงไว้ซึ่งรูปร่างของเมล็ดได้ ส่วนการวัดการดูดน้ำในเครื่องมือนี้สามารถหลีกเลี่ยงการวัดในส่วนของเมล็ดที่ไม่เกิดการดูดน้ำได้ด้วย เพราะว่าบางส่วนของเมล็ดที่ไม่ดูดน้ำอาจรบกวนการวัดค่าน้ำหนักหรือปริมาตรของน้ำที่เมล็ดดูดเข้าไปได้



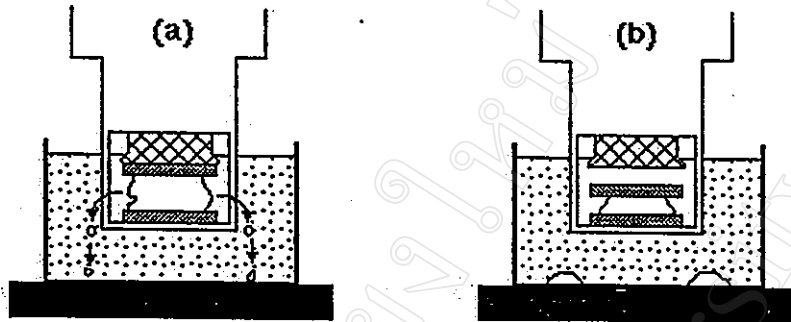
รูปที่ 12 เครื่องมือวัดแรงที่เกิดขึ้นและการดูดน้ำของเม็ดยา : (1) Tablet Holder (2) Sintered Glass Filter (3) Load Cell (4) Support (5) Micrometric Device (6) Sponge (7) Glass Filter (8) Water Reservoir (9) Valve (10) Container (11) Microbalance (Calamella และคณะ, 1991b)

Catellani และคณะ (1989) ประสิทธิภาพสำเร็จในการพัฒนาเครื่องมือที่มีความสามารถในการวัดการดูดน้ำและแรงที่เกิดขึ้นเมื่อเม็ดยาเกิดการแตกตัวในอีกลักษณะหนึ่ง ดังแสดงในรูปที่ 13 ส่วนที่สำคัญของเครื่องมือคือส่วน A ที่เป็น loading cell ที่เป็นตัววัดแรงที่เกิดขึ้น และส่วน N ที่เป็น precision balance ใช้วัดน้ำหนักที่หายไปหลังจากเสร็จสิ้นการทดลอง โดยพบว่าเกิดความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างแรงที่เกิดขึ้นกับการดูดน้ำ



รูปที่ 13 เครื่องมือวัดแรงที่เกิดขึ้นเมื่อเม็ดยาแตกตัวและการดูดน้ำของ Catellani : (A) Extensimetric loading cell (B) Metallic frame (D) Steel cage (G) Slide guide (H) Steel arm (I) Steel bar (L) Controlling level (R) Master rack (M) Lock (N) Precision balance (O) Glass container (P) Plexiglas lid

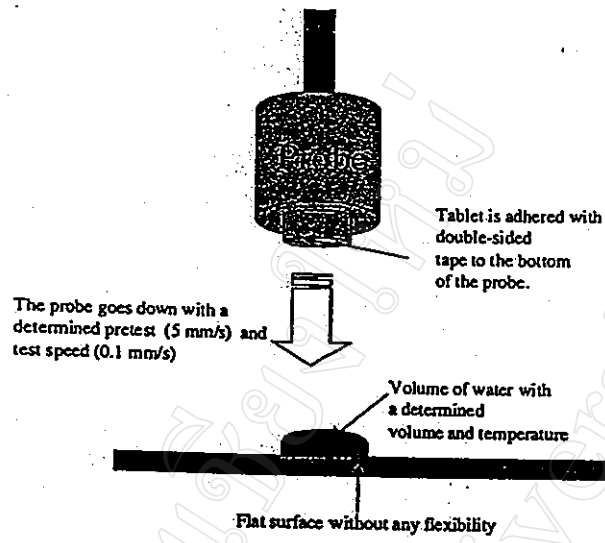
Massimo และคณะ (2000) ได้พัฒนาเครื่องมือที่สามารถวัดได้ทั้งแรงขณะที่เม็ดยาเกิดการแตกตัว การดูดน้ำและยังสามารถหาปริมาณส่วนที่แตกออก (disintegrated mass) ของเม็ดยาได้ด้วย โดยเครื่องมือประกอบด้วย loading cell เพื่อวัดแรงที่เกิดขึ้น และเครื่องชั่ง ใ้สำหรับชั่งปริมาณของ ส่วนเม็ดยาที่แตกออก เครื่องมือนี้ทำการต่อพ่วงเข้ากับเครื่องคอมพิวเตอร์เพื่อทำการประมวลผลข้อมูล ทุก ๆ นาที รูปที่ 14 แสดงสภาพของเม็ดยาที่วัด



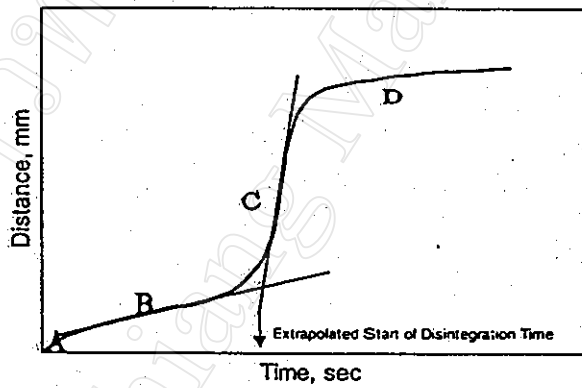
รูปที่ 14 เครื่องมือวัดการแตกตัวของเม็ดยาของ Massimo และคณะ : (a) เม็ดยาขณะ
ที่เกิดการแตกตัว (b) เม็ดยาเมื่อการแตกตัวสิ้นสุดลงแล้ว

Rockville, 1998 ทำการศึกษาพบว่าวิธีหาเวลาการแตกตัวโดยใช้เครื่องมือตามแบบของ USP นั้นไม่สามารถจะใช้ได้กับเม็ดยาที่แตกตัวเร็ว (Quick-dissolve tablets) ได้ Dor และ Fix (2000) จึงได้พัฒนาเครื่องมือขึ้นใหม่ซึ่งสามารถวัดขบวนการแตกตัวและเวลาในการแตกตัวได้ ดังเครื่องมือที่แสดงในรูปที่ 15 ซึ่งเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาสามารถวัดได้โดยอาศัย probe และทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ซึ่งสามารถระบุเวลาเริ่มต้นและเสร็จสิ้นการทดลองได้จากกราฟ ดังแสดงในรูปที่ 16 และสามารถแบ่งภาวะของการแตกตัวของเม็ดยาได้เป็น 4 ส่วน

- โดยที่ส่วน
- A แสดงแรงที่เกิดขึ้นจนกระทั่งคงที่
 - B แสดงการต้านทานของเม็ดยาก่อนเกิดการแตกตัว
 - C แสดงเม็ดยาที่เริ่มเกิดการแตกตัวโดย probe จะพยายามคงไว้ของแรงตั้งต้น
 - D แสดงช่วงที่เม็ดยาเกิดการแตกตัวอย่างสมบูรณ์



รูปที่ 15 เครื่องมือวัดการแตกตัวของ Dor และ Fix



รูปที่ 16 ลักษณะการแตกตัวของเม็ดยาและการคาดคะเนเวลาเริ่มต้นของการแตกตัวของเม็ดยา

2.4. ความรู้เกี่ยวกับการออกแบบการทดลองเพื่อหาความเหมาะสมที่สุด (Optimization)

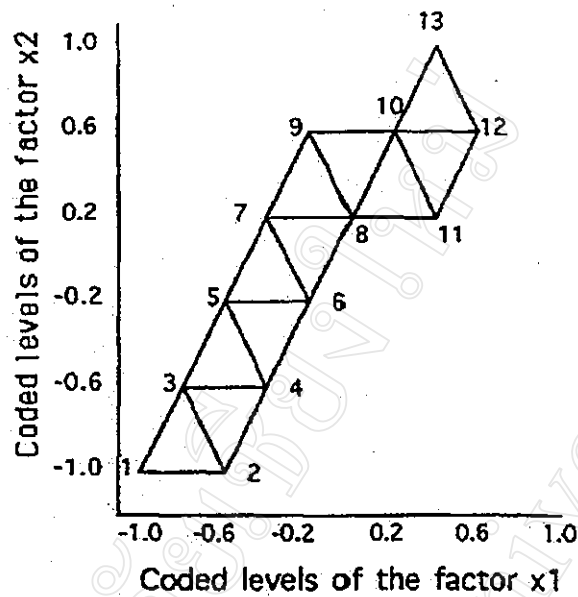
การตั้งตำรับยาแบบเดิมนั้นเป็นการออกแบบการทดลองแบบลองผิดลองถูก ทำให้สิ้นเปลืองและไม่มีประสิทธิภาพ อีกทั้งยังไม่สามารถจะบอกได้ว่า ตำรับที่ได้นั้นเป็นตำรับที่เหมาะสมที่สุดหรือไม่ ฉะนั้นจึงได้มีการพัฒนาการตั้งตำรับโดยการออกแบบการทดลองเพื่อหาความเหมาะสมที่สุด (Optimization) ซึ่งเป็นกระบวนการออกแบบการทดลอง โดยใช้วิธีทางสถิติเข้ามาเกี่ยวข้อง ซึ่งทำให้มีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น การทำ optimization ประกอบด้วยการทำงานทดลองอยู่ 2 แบบ คือ (Araujo, 1996)

2.4.1 Sequential design

เป็นแบบการทดลองที่ใช้ในกรณีที่คาดการณ์ได้ว่าต้องทำการทดลองอีกเท่าใดจากการทดลองเริ่มต้น โดยที่การทดลองนี้เป็นการทดลองตามที่มีการกำหนดไว้ล่วงหน้าและตรงไปตรงมา ซึ่งในแบบการทดลองวิธีนี้แบ่งได้ออกเป็น 2 แบบคือ simplex design และแบบที่ปรับปรุงมาจาก simplex design

Simplex design เป็นแบบการทดลองที่ง่ายที่สุดที่เป็นไปได้ ซึ่งอาจเป็นในลักษณะ 1 มิติ หรือ 1 ระนาบ (One dimension) เป็นการทดลองที่มีแนวเป็นเส้นตรง สำหรับลักษณะ 2 มิติหรือ 2 ระนาบ (Two dimension) จะมีแบบการทดลองเป็นลักษณะรูปสามเหลี่ยมหรือเป็นลักษณะ 3 มิติหรือ 3 ระนาบ (Three dimension) เป็นการทดลองในรูปทรงเหลี่ยมสี่หน้า (Tetrahedron) และในลักษณะสุดท้ายที่มากกว่า 3 ระนาบ จะเป็นการทดลองในรูปแบบ Hypertriangle ในบางครั้งเมื่อพบว่าค่าหรือพื้นที่ผิวตอบสนองที่ต้องการอยู่ภายนอกบริเวณที่กำหนด หรือค่าที่คาดหมายไว้อยู่เหนือจากที่กำหนดไว้ แล้วจะต้องมีการทดลองในขั้นตอนต่อไป

สำหรับแบบที่ปรับปรุงมาจาก simplex design ได้พัฒนาขึ้นเพื่อทดแทนข้อด้อยในวิธีแรก ตัวอย่างเช่นการใช้วิธี steepest method ซึ่งจุดประสงค์ที่สำคัญของวิธีการนี้คือ การใช้รูปแบบของพื้นที่ผิวตอบสนอง (Response surface) เพื่อคาดคะเนผลของการออกแบบการทดลอง การทดลองนี้เริ่มจากพื้นที่เล็ก ๆ คล้าย ๆ กับการทำ simplex design และจะมีการขยายพื้นที่ผิวตอบสนองไปเรื่อย ๆ จนกว่าจะได้ผลที่ต้องการ ดังตัวอย่างในรูปที่ 17



รูปที่ 17 วิธีการทดลองแบบ steepest method

ซึ่งอธิบายได้ว่าการทดลองนี้มีปัจจัยที่เข้ามาเกี่ยวข้องอยู่ 2 ปัจจัย ข้อเสียของการวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธีนี้คือมีจำนวนการทดลองที่มาก และไม่เป็นที่นิยม

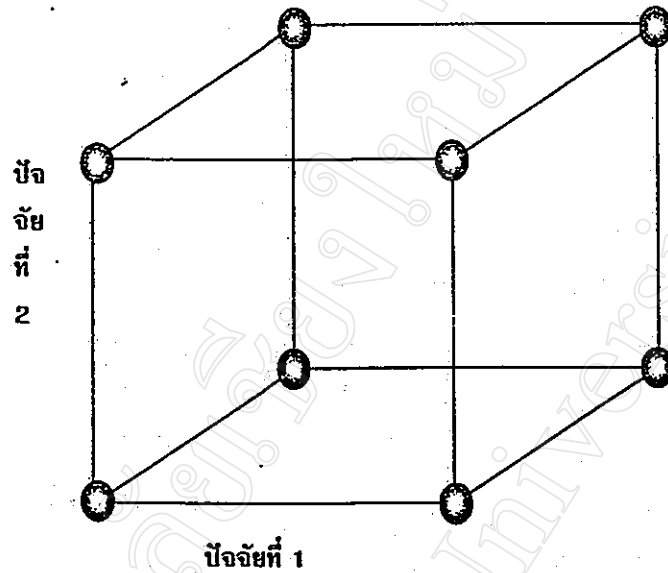
2.4.2 Simultaneous design (Araujo, 1996)

ความคิดพื้นฐานในการออกแบบการทดลองโดยวิธีนี้คือ เลือกการตอบสนอง (response) ของการทดลองที่ต้องการ แล้วจึงเลือกวิธีการทดลองเพื่อที่จะคาดคะเนการออกแบบการทดลองเพื่อหาความเหมาะสมที่สุดและวัดผลของการเกิดอัตราปฏิกิริยา

การออกแบบการทดลองนี้มีอยู่หลายแบบคือ

1. Factorial design

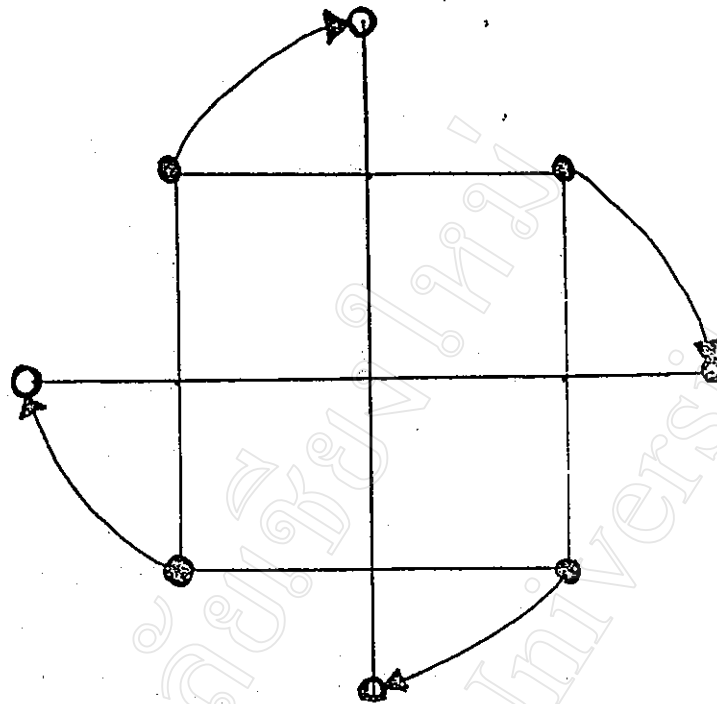
เป็นการออกแบบการทดลองที่ง่ายและเป็นพื้นฐานของการออกแบบการทดลองที่ได้มีการพัฒนาต่อมา การออกแบบการทดลองลักษณะนี้จะเริ่มที่ 2 ปัจจัย ซึ่งเป็นการออกแบบการทดลองที่ง่ายที่สุด โดยมีจำนวนการทดลอง เท่ากับ 2^N เมื่อ N คือจำนวนปัจจัยในการทดลอง การออกแบบแบบนี้ เหมาะสมกับการอธิบายเกี่ยวกับการทดลองเพื่อความเป็นไปในลักษณะ first order และสามารถอธิบายถึงผลการเกิดอัตราปฏิกิริยาระหว่างกันได้ ดังแสดงในรูปที่ 18



รูปที่ 18 การออกแบบการทดลองแบบ Factorial design ที่มี 2 ปัจจัย (ภูริวัฒน์ ลิ้มสวัสดิ์, 2543)

2. Star design

เป็นการออกแบบการทดลองที่เอาการทดลองแบบ Factorial design มาหมุนไปเป็นมุม 45 องศา และมักมีการเติมจุดศูนย์กลางลงไปซึ่งนิยมให้มีการทำซ้ำเพื่อใช้คาดคะเนความคลาดเคลื่อน การออกแบบด้วยวิธีนี้สามารถจะคาดคะเนผลกำลังสองของแต่ละปัจจัยได้ โดยมีจำนวนการทดลองเท่ากับ $2N+1$ เมื่อ N คือจำนวนปัจจัย ดังรูปที่ 19 (ภูริวัฒน์ ลิ้มสวัสดิ์, 2543)



รูปที่ 19 การออกแบบการทดลองแบบ Star design

3. Central composite design

จากการออกแบบการทดลองที่ผ่านมาไม่สามารถวัดอัตราการเกิดขึ้นได้ จึงได้มีการพัฒนาการทดลองขึ้นมาใหม่ซึ่งเรียกว่า Central composite design การออกแบบการทดลองโดยวิธีนี้คือการนำเอาการออกแบบการทดลองแบบ Factorial design มารวมกันกับการออกแบบการทดลองแบบ Star design ซึ่งโครงสร้างการทดลองคล้าย ๆ กับการทดลองทั้ง 2 แบบมาผสมกันและจำนวนการทดลองก็เท่ากับการเอาการทดลอง 2 แบบการทดลองมารวมกัน คือได้เป็น $(2^N + 2N + 1)$ ซึ่งสามารถจะคาดคะเนการเกิดอัตราการเกิดขึ้นได้ด้วยดังแสดงในตารางที่ 5

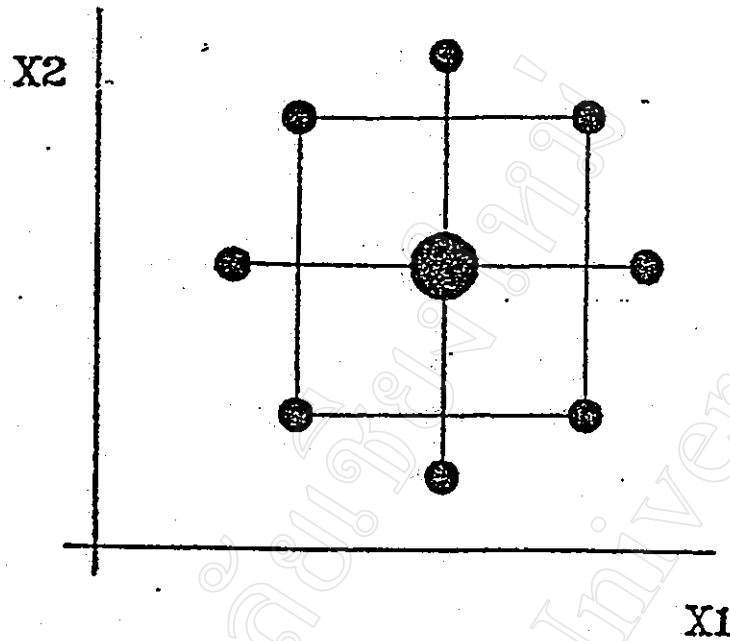
ตารางที่ 5 การออกแบบการทดลองแบบ Central composite design

การทดลอง	ปัจจัยที่ 1	ปัจจัยที่ 2	ปัจจัยที่ 3
1	0	0	0
2	-1	0	0
3	+1	0	0

ตารางที่ 5 การออกแบบการทดลองแบบ Central composite design (ต่อ)

การทดลอง	ปัจจัยที่ 1	ปัจจัยที่ 2	ปัจจัยที่ 3
4	0	-1	0
5	0	+1	0
6	0	0	-1
7	0	0	+1
8	-0.5	-0.5	-0.5
9	-0.5	+0.5	-0.5
10	+0.5	+0.5	-0.5
11	+0.5	-0.5	-0.5
12	-0.5	-0.5	+0.5
13	-0.5	+0.5	+0.5
14	+0.5	+0.5	+0.5
15	+0.5	-0.5	+0.5

จากตารางที่ 5 พบว่า การทดลองที่ 1-7 เป็นการออกแบบการทดลองแบบ Star design และการทดลองที่ 8-15 เป็นการออกแบบการทดลองแบบ Factorial design ซึ่งพบว่าระยะทางในการทดลองจากจุดศูนย์กลางถึงค่าสูงสุด (บวก) และค่าต่ำสุด (ลบ) ในแต่ละการออกแบบ จะมีค่าที่แตกต่างกัน ± 1 เป็นการออกแบบการทดลองแบบ Star design และ ± 0.5 เป็นการออกแบบการทดลองแบบ Factorial design ดังแสดงในรูปที่ 20



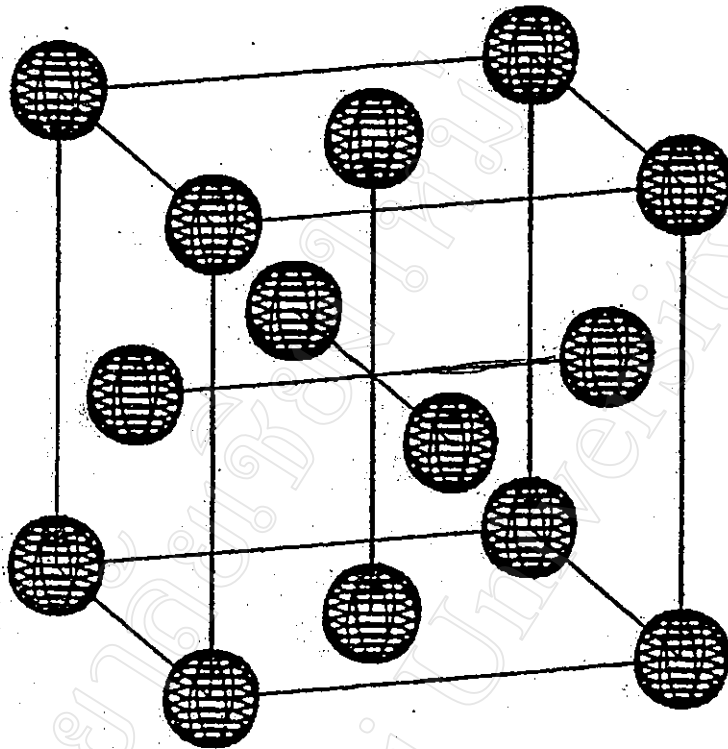
รูปที่ 20 การออกแบบการทดลองแบบ Central composite design (ภริวัฒน์ ลีสวัสดิ์, 2543)

4. Face centred cube design

ในการออกแบบการทดลองตามแบบของ Central composite design นั้นจะมีข้อเสียอยู่คือในการออกแบบการทดลองจะทำการทดลองที่จุดต่ำสุดและสูงสุด ซึ่งจะมีข้อผิดพลาดได้จึงได้มีการพัฒนาการทดลองต่อมาคือกำหนดให้มีการทดลองที่จุดกึ่งกลางของจุดต่ำสุดและสูงสุดและมีระยะทางจากจุดศูนย์กลางไปถึงจุดต่ำสุดและสูงสุดมีค่าเท่ากัน จะเรียกว่า Face centred cube design ดังแสดงในตารางที่ 6 และรูปที่ 21

ตารางที่ 6 การออกแบบการทดลองแบบ Face centred cube design

การทดลองที่	ปัจจัยที่ 1	ปัจจัยที่ 2	ปัจจัยที่ 3
1	0	0	0
2	-1	0	0
3	+1	0	0
4	0	-1	0
5	0	+1	0
6	0	0	-1
7	0	0	+1
8	-1	-1	-1
9	-1	+1	-1
10	+1	+1	-1
11	+1	-1	-1
12	-1	-1	+1
13	-1	+1	+1
14	+1	+1	+1
15	+1	-1	+1

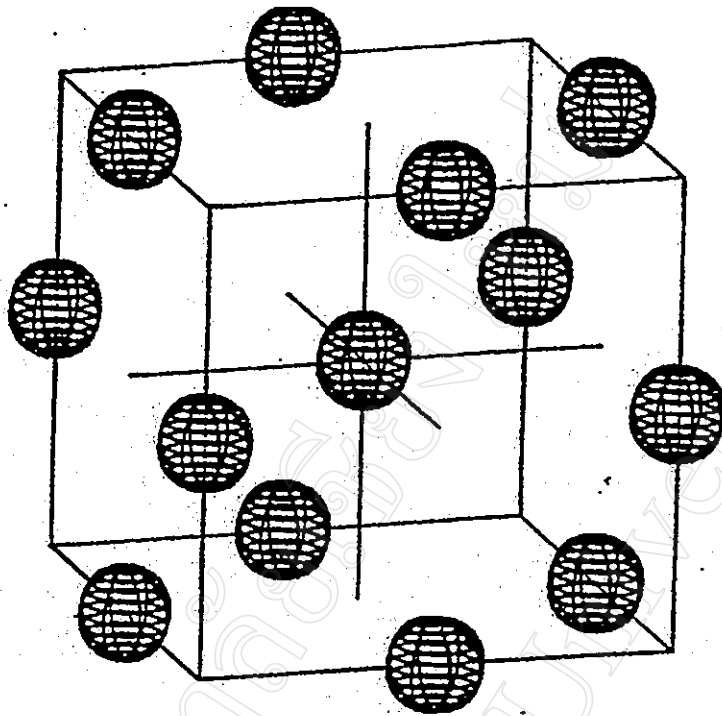


รูปที่ 21 การออกแบบการทดลองแบบ Face centred cube design (ภูริวัฒน์ ลีสวัสดิ์, 2543)

ต้องมีการการทดลองซ้ำที่จุดศูนย์กลางถึง 5 ครั้งหรือมากกว่านั้น เพราะว่าจุดศูนย์กลางเป็นค่าที่ต้องการความแม่นยำสูงมาก และค่าความผิดพลาดหรือความไม่แน่ใจของการทดลองจะขึ้นอยู่กับค่าจุดศูนย์กลางของการออกแบบการทดลอง

5. Box-Behnken design (ภูริวัฒน์ ลีสวัสดิ์, 2543)

ข้อเสียของการออกแบบการทดลองแบบ Central composite design คือเมื่อเพิ่มจำนวนปัจจัยในการทดลองมากขึ้น จะทำให้การออกแบบการทดลองมีจำนวนที่มากเกินไป จึงได้มีการพัฒนาการออกแบบการทดลองแบบ Box-Behnken design ซึ่งถ้าเปรียบเทียบกับ Face centred cube design แล้วจุดทดลองของ Box-Behnken design จะอยู่ที่กึ่งกลางของขอบลูกบาศก์และจุดกึ่งกลางของด้านแทนที่จะอยู่ตรงมุม ซึ่งเป็นการทดลองที่ครอบคลุมพื้นที่การออกแบบอย่างสมบูรณ์ ซึ่งเป็นข้อดีเมื่อนำมาใช้กับปัญหาทางเคมีและชีวภาพที่เกิดขึ้นภายใต้สภาวะปลายสุดดังแสดงในรูปที่ 22



รูปที่ 22 การออกแบบการทดลองแบบ Box-Behnken design

6. Rotatable central composite design

เป็นการนำเอาการออกแบบการทดลองแบบ Face centred cube design มารวมกับ Star design ที่มีการเปลี่ยนเครื่องหมายจาก ± 1 เป็น ± 1.682 ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 การออกแบบการทดลองแบบ Rotatable central composite design

การทดลองที่	ปัจจัยที่ 1	ปัจจัยที่ 2	ปัจจัยที่ 3
1	0	0	0
2	-1	0	0
3	+1	0	0
4	0	-1	0
5	0	+1	0
6	0	0	-1

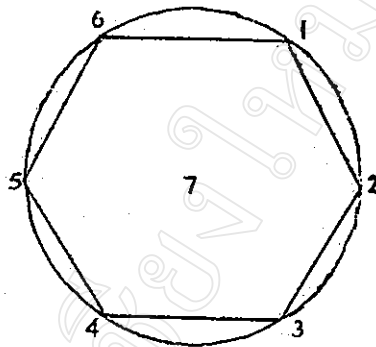
ตารางที่ 7 การออกแบบการทดลองแบบ Rotatable central composite design (ต่อ)

การทดลองที่	ปัจจัยที่ 1	ปัจจัยที่ 2	ปัจจัยที่ 3
7	0	0	+1
8	-1.68	-1.68	-1.68
9	-1.68	+1.68	-1.68
10	+1.68	+1.68	-1.68
11	+1.68	-1.68	-1.68
12	-1.68	-1.68	+1.68
13	-1.68	+1.68	+1.68
14	+1.68	+1.68	+1.68
15	+1.68	-1.68	+1.68

การออกแบบการทดลองลักษณะนี้ จะใช้กับการทดลองที่มีขนาดไม่ใหญ่มาก ซึ่งการทดลองวิธีนี้จะใช้ได้กับขนาดปัจจัยที่ไม่เกิน 5 ปัจจัย และถ้ามากกว่า 6 ปัจจัย จำนวนการทดลองจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว

7. Doehlert design

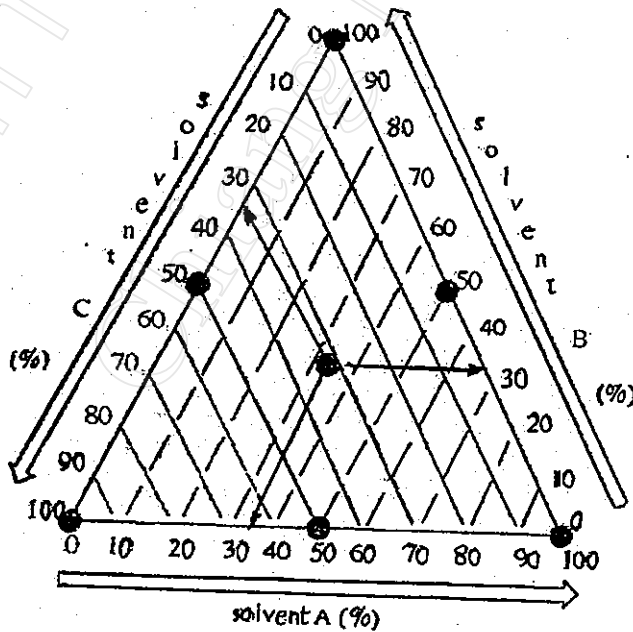
จากข้อเสียของการออกแบบการทดลองแบบ Rotatable central composite design ที่เมื่อมีปัจจัยการทดลองที่มากกว่า 6 ปัจจัย จะทำให้มีขนาดการทดลองที่ใหญ่มาก จึงได้มีการพัฒนาการออกแบบการทดลองใหม่ขึ้นมาเรียกว่า Doehlert design เป็นการออกแบบการทดลองลักษณะรูปหอยเชลล์ (shell) โดยมีการทดลองรูป hypersphere ดังรูปที่ 23



รูปที่ 23 การออกแบบการทดลองแบบ Doehlert design

8. Mixture design

การออกแบบการทดลองแบบนี้เป็นการออกแบบการทดลองที่เหมาะสมกับการทดลองที่มีตำแหน่งที่มีการกำหนดแน่นอน เช่น การทำการทดลองแบบ 3 ปัจจัย คือ A, B, C ซึ่งต้องมีการกำหนดผลรวมของการออกแบบการทดลองที่ไม่เกิน 100 เปอร์เซ็นต์ ดังแสดงในรูปที่ 24



รูปที่ 24 การออกแบบการทดลองแบบ Mixture design