

บทที่ 1

บทนำ (Introduction)

ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา

ยาเม็ดเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาของแข็งชนิดรับประทานที่นิยมใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน เพราะเป็นเภสัชภัณฑ์ที่ใช้สะดวก เช่น กลืนพร้อมน้ำ เคี้ยวก่อนกลืน ละลายหรือกระจายตัวในน้ำก่อนดื่ม หรือ อมให้ละลายในช่องปาก เป็นต้น มีขนาดใช้ยาที่แน่นอนและมีประสิทธิภาพดี โดยสามารถจะสรุปข้อดีของยาเม็ดเทียบกับเภสัชภัณฑ์รูปอื่นๆได้ ดังนี้ (อัจจรา อุทิศวรรณกุล, 2536)

1. ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ถูกต้องทุกครั้ง
2. มีลักษณะสวยงาม คงตัวดีและเป็นที่ยอมรับของผู้ป่วย
3. รับประทานง่าย
4. ผู้ป่วยเก็บรักษาและพกติดตัวง่าย
5. ตัวยาแต่ละตัวเตรียมยาเม็ดที่มีความแรง หรือ จำนวนตัวยาสำคัญ ในแต่ละเม็ดแตกต่างกันได้มาก จึงเลือกใช้สะดวก
6. กลบกลิ่นรสของตัวยาได้ง่าย
7. ผลิตได้ครั้งละมากๆ ทำให้ต้นทุนการผลิตต่ำ

ส่วนข้อเสียของยาเม็ด ได้แก่ ไม่เหมาะกับเด็กหรือผู้ป่วยสูงอายุที่กลืนยาเม็ดไม่ได้ และยาเม็ดที่เตรียมได้ไม่ดี เมื่อยาอาจไม่แตกสลาย ทำให้การรักษาไม่ได้ผล

วิธีการผลิตยาเม็ดมีอยู่ 2 วิธีคือ วิธีเปียกและวิธีแห้ง ซึ่งรวมไปถึงวิธีการตอกโดยตรง (Direct Compression) ด้วย ในกระบวนการผลิตยาเม็ดมักประกอบไปด้วยขั้นตอนต่าง ๆ ทั้งนี้เนื่องจากตัวยาสำคัญบางชนิดนำไปตอกเป็นเม็ดทันทีไม่ได้ เพราะขาดคุณสมบัติบางประการ เช่น ผงยาไหลไม่ดี ไม่เกาะตัวกัน และติดหน้าสากและเบ้า เป็นต้น ซึ่งปัญหาต่าง ๆ เหล่านี้สามารถแก้ไขได้ด้วยกระบวนการเตรียมแกรนูล ซึ่งมีทั้งวิธีเปียก (Wet Granulation) และวิธีแห้ง (Dry Granulation) และการใช้สารช่วยต่าง ๆ เพื่อให้ได้มาซึ่งยาเม็ดที่ดี ซึ่งสารช่วยที่ดีเมื่อนำมาใช้ในตำรับยาเม็ดแล้วจะทำให้ยาเม็ดมีคุณสมบัติต่าง ๆ ดังนี้ (ทัตทรง ท้วทพิย์, 2534)

1. มีความแข็งและความกร่อนที่เหมาะสม ยาเม็ดควรมีความแข็งที่สูงพอเพื่อไม่ให้กร่อนมากเกินไป แต่ความแข็งสูงนั้นต้องไม่ก่อให้เกิดปัญหาการแตกตัวด้วย
2. ยาเม็ดจะต้องมีการดูดซึมเข้าร่างกาย ซึ่งสามารถทำการทดสอบภายนอก ร่างกายได้โดยการหาเวลาการแตกตัวและทดสอบการละลาย
3. ยาเม็ดควรมีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดี ได้แก่ รูปลักษณะสวยงาม น้ำหนักสม่ำเสมอ
4. ยาเม็ดควรมีความคงตัวทั้งทางกายภาพและทางเคมี

ดังนั้นเพื่อให้ได้มาซึ่งคุณสมบัติที่ดีต่าง ๆ เหล่านี้ ในยาเม็ดแต่ละตำรับจึงมีส่วนประกอบต่าง ๆ ได้แก่

1. ตัวยาสำคัญ (Active ingredient) ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นตัวยานิตเดียว หรืออาจมีมากกว่าหนึ่งตัวยาก็ได้ โดยจำนวนตัวยาในแต่ละเม็ดจะเท่ากับขนาดใช้ยาของตัวยานั้นพอดี
2. สารช่วยในตำรับ (Excipient) ใช้ผสมกับตัวยาสำคัญ เพื่อช่วยดัดแปลงคุณสมบัติทางกายภาพของตัวยาสำคัญ ทำให้มีคุณสมบัติเหมาะสมในการเตรียมเป็นรูปยาเม็ดได้ โดยสารช่วยต่าง ๆ ได้แก่ (ทัดทรง ทั่วทพิย, 2534; อัจฉรา อุทิศวรรณกุล, 2536)
 - 2.1 สารเจือจาง หรือสารเพิ่มปริมาณ (Filler or Diluent)
 - 2.2 สารยึดเกาะ (Binder)
 - 2.3 สารช่วยแตกตัว (Disintegrant)
 - 2.4 สารช่วยลื่น (Lubricants)
 - 2.5 สารอื่นๆ อาจใส่ในตำรับเพื่อวัตถุประสงค์เฉพาะตัว เช่น สี (Colour) และ สารแต่งกลิ่น (Flavor) เป็นต้น

สารเจือจางหรือสารเพิ่มปริมาณ คือสารที่ใส่เข้าไปในตำรับยาเม็ด เพื่อให้มีปริมาณมากพอที่จะตอกเป็นเม็ดได้ ทั้งนี้เนื่องจากปริมาณตัวยาสำคัญที่มีในตำรับยาเม็ดมักจะมีเพียงจำนวนเล็กน้อยเท่านั้น โดยในการเลือกใช้ต้องพิจารณาถึงความคงตัว การไม่ทำปฏิกิริยากับสารอื่นในตำรับ ความเข้ากันได้กับตัวยาสำคัญหรือสารช่วยอื่นในตำรับ

สารยึดเกาะ คือสารที่มีคุณสมบัติด้าน Adhesive และ Cohesive โดยจะยึดเกาะอนุภาคผงยาให้จับกันเป็นแกรนูลได้ ทำให้ผงยามีอนุภาคใหญ่ขึ้น เป็นการเพิ่มความสามารถในการไหล และนอกจากนั้นในการตอกเป็นเม็ด สารยึดเกาะก็จะช่วยทำให้อนุภาคผงยายึดเกาะเป็นเม็ดได้

ในขั้นตอนของการเตรียมแกรนูลเปียก สามารถเติมสารยึดเกาะได้ 2 วิธี คือ การเติมสารละลายของสารยึดเกาะ หรือการเติมสารยึดเกาะในรูปผงแห้ง โดยในวิธีแรกสารยึดเกาะจะถูกเตรียมให้อยู่ในรูปสารละลาย หรือสารแขวนลอย หรือเฟส ก่อนที่จะเติมลงไปในผงยาที่ผสมสารช่วยอื่น ๆ ไว้แล้ว ส่วนวิธีหลังจะเป็นการเติมสารยึดเกาะในรูปของผงแห้ง ผสมกับตัวยาสำคัญและสารช่วยอื่น ๆ จนเข้ากันดี แล้วจึงเติมน้ำหรือตัวทำละลายอื่น ๆ จนกระทั่งได้เป็นก้อนหมาด (Damp Mass) (King and Schwartz, 1985; Shelth *et al.*, 1980)

สารช่วยแตกตัว เป็นสารที่เติมลงในตำรับยาเม็ดเพื่อช่วยให้ยาเม็ดแตกตัวเมื่อสัมผัสกับน้ำในน้ำย่อยของทางเดินอาหาร ทำให้ตัวยาสำคัญละลายได้ โดยทั่วไปสารช่วยแตกตัวต้องมีคุณสมบัติต่อต้านประสิทธิภาพของสารยึดเกาะและแรงจับทางกายภาพที่เกิดขึ้นภายใต้แรงตอก

สารช่วยลื่น ทำหน้าที่ช่วยในการไหลของผงยาลงสู่แม่พิมพ์ (Die) การส่งเม็ดยาออกจากแม่พิมพ์ ป้องกันผงยาหรือแกรนูลติดกับผนังของแม่พิมพ์ (Die) หรือหน้าสาก (Punches) ซึ่งสามารถจำแนกประเภทได้ดังนี้

1. สารช่วยลื่น (True Lubricant) ทำหน้าที่ลดแรงเสียดสี (Anti-friction) ป้องกันการสึกหรอ ลดแรงเสียดสีระหว่างผนังด้านในของแม่พิมพ์และขอบยาเม็ดในระหว่างการส่งเม็ดยาออกจากแม่พิมพ์
2. สารช่วยไหล (Glidant) ช่วยในการไหลของผงยาหรือแกรนูล ทำให้การไหลของผงยาหรือแกรนูลลงสู่แม่พิมพ์เป็นไปอย่างสม่ำเสมอ ทำให้ได้เม็ดยาที่มีน้ำหนักสม่ำเสมอ
3. สารกันติด (Antiadherent) เป็นสารที่ป้องกันการติดหน้าสาก เพราะหากมีผงยาไปติดหน้าสากจะทำให้เม็ดยาที่ได้มีผิวหน้าที่ไม่เรียบ ขรุขระ ไม่สวยงาม

สารอื่น ๆ ที่ใส่ในตำรับยาเม็ด เพื่อวัตถุประสงค์เฉพาะ มีหลายชนิด ได้แก่

สารลดแรงตึงผิว (Surfactant) หรือ Wetting agent เป็นสารที่ใส่ในตำรับยาเม็ดเพื่อให้ยาเม็ดเพิ่มการแตกตัวทำให้การละลายเพิ่มขึ้น การเลือกใช้สารลดแรงตึงผิวต้องเลือกใช้ชนิดและปริมาณที่เหมาะสม เพื่อไม่ให้ลดความแข็งของเม็ดยา

สารแต่งสี (Colorants) ใส่ลงในยาเม็ดเพื่อให้ยาเม็ดสวยงาม สะดวกต่อการควบคุมระหว่างการตอก สามารถบอกความแตกต่างของยาเม็ดต่างตำรับได้

สารแต่งกลิ่นและรส (Flavor and Sweetener) การใช้สารแต่งกลิ่นและรสไม่ค่อยพบมากในยาเม็ดธรรมดา แต่จะพบในยาเม็ดขบเคี้ยว

สารแต่งรสหวาน (Sweetener) จะใช้ในตำรับยาเม็ดอมหรือเคี้ยว

การตอกโดยตรง (Direct Compression) (อำพล ไมตรีเวช, 2534) คำว่าการตอกโดยตรงได้ใช้กันมานานแล้ว โดยในสมัยก่อนนั้นจะหมายถึงการตอกสารผลึก เช่น เกลือโบรไมด์ หรือเกลือคลอไรด์ของโซเดียม หรือของโปแตสเซียม โดยไม่เติมสารเจือปน มีสารบางตัวเท่านั้นที่สามารถไหลได้ มีความสามารถที่จะเกาะกันเป็นเม็ด และยังมีคุณสมบัติหล่อลื่นในตัวเอง เมื่อนำมาตอกอัดเป็นเม็ด การแตกตัวของยาเม็ดเหล่านี้มักเกิดจากการละลายมากกว่าที่จะแตกออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ โดยเฉพาะยาเม็ดที่มีความแข็งมาก ดังนั้นการแตกตัวและการละลายจะเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นช้า ๆ ซึ่งอาจจะก่อให้เกิดปัญหาในด้านการปลดปล่อยตัวยาและดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด

สำหรับในปัจจุบัน การตอกโดยตรง หมายถึง การนำตัวยาสำคัญและส่วนประกอบอื่น ๆ เช่น สารเพิ่มปริมาณ สารช่วยแตกตัว และสารช่วยลื่น มาตอกอัดเป็นเม็ด ส่วนผสมเหล่านี้ต้องมีความสามารถในการไหลที่ดี ให้น้ำหนักยาเม็ดสม่ำเสมอ และให้ยาเม็ดที่มีความแข็งตามที่ต้องการ เนื่องจากเป็นวิธีการตอกโดยตรง การผลิตยาเม็ดโดยวิธีนี้จึงเป็นการหลีกเลี่ยงขั้นตอนในการเตรียมแกรนูลไม่ว่าจะเป็นแกรนูลเปียก หรือแกรนูลแห้งก็ตามอย่างไรก็ดีสำหรับกรณี que ตัวยามีปริมาณต่ำมาก ๆ อาจผสมตัวยาสำคัญโดยการละลายตัวยาสำคัญในตัวทำละลายแล้ว ฝนลงในสารเพิ่มปริมาณ หรือส่วนประกอบอื่นที่เหมาะสม วิธีการนี้ยังคงถือว่าการเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง เนื่องจากไม่มีการทำแกรนูล หรือไม่มีขั้นตอนให้ผงยาเกาะกลุ่มกัน เนื่องจากตัวยาส่วนใหญ่แล้วไม่สามารถตอกเป็นเม็ดได้ง่าย ต้องใส่สารช่วยเข้าไปผสมด้วยเพื่อให้ตอกเป็นเม็ดได้ตามต้องการ สารช่วยเหล่านี้คือสารช่วยตอกโดยตรง ซึ่งสารช่วยตอกโดยตรงในอุดมคติควรมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้ (Kanig, 1973) คือ

1. ไหลได้ดี (High flowability)
2. สามารถตอกเป็นเม็ดได้ง่าย (High compressibility)
3. ไม่ควรออกฤทธิ์ต่อร่างกาย
4. ผสมกับตัวยาได้ทุกชนิด
5. คงทนต่อสภาวะอากาศ ความร้อนและความชื้นได้ และไม่แสดงการเปลี่ยนแปลงทั้งทางกายภาพและทางเคมีหลังจากเก็บไว้นาน ๆ
6. มีความสามารถในการเจือจาง (Dilution capacity) สูง ความสามารถในการเจือจางในที่นี้หมายถึง จำนวนตัวยาที่สารช่วยสามารถผสมด้วยแล้วยังตอกเป็นเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรงได้ ซึ่งมักจะบอกเป็นเปอร์เซ็นต์ของสารที่ตอกเป็นเม็ดไม่ได้ หรือบอกเป็นสัดส่วนของตัวยาต่อสารช่วย ตัวอย่างเช่น แลคโตสแบบสเปรย์ดราย (Spray-dried lactose) มีความสามารถในการเจือจาง 25% หมายความว่า เมื่อใช้แลคโตสแบบสเปรย์ดรายเป็นสารช่วยตอกโดยตรงแล้ว จะสามารถใช้ตัวยา หรือสารที่ไม่สามารถตอกเป็นเม็ดได้ ในจำนวนที่สูงถึง 25%

7. ไม่มีสี ไม่มีรส
8. สามารถผสมกับสีได้สม่ำเสมอ
9. ไม่แพง
10. มีรสชาติดี เหมาะกับยาเม็ดที่ต้องเคี้ยวก่อนกลืน (Chewable tablets)
11. ไม่รบกวนการแพร่กระจายทางชีวภาพ (Biological availability) ของตัวยา
12. มีขนาดอนุภาคใกล้เคียงกับตัวยา
13. เมื่อดอกเป็นเม็ดแล้วสามารถนำกลับมาบดแล้วดอกใหม่ได้อีก โดยไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติในการไหล และการดอกเป็นเม็ด
14. มีความสัมพันธ์ระหว่างแรงดอกและความแข็งของเม็ดยา (Pressure-hardness profile) ที่ดี คือเมื่อเพิ่มแรงอัดเพียงเล็กน้อย ความแข็งของเม็ดยาจะเปลี่ยนแปลงได้มาก

การผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง (Direct Compression) เป็นวิธีการที่ทำได้ง่าย โดยเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีผลิตยาเม็ดโดย Wet Granulation ทำให้มีการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับสารเพิ่มปริมาณชนิดนี้กันมาก นอกจากนี้การเตรียมยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรงยังให้ผลิตภัณฑ์ที่มีความคงตัวดี โดยเฉพาะกับยาเม็ดที่ไวต่อความชื้น เช่น Aspirin ซึ่งพบว่ามีความคงตัวดีกว่ายาเม็ดที่เตรียมโดยวิธี Microencapsulation (Nouh, *et al.*, 1988) สารเพิ่มปริมาณสำหรับการตอกยาเม็ดโดยวิธีนี้ออกมาสู่ตลาดในปี ค.ศ. 1962 จากนั้นได้มีการพัฒนาสารเพิ่มปริมาณเหล่านี้มาเป็นลำดับ เนื่องจากสารเพิ่มปริมาณชนิดนี้เตรียมได้ง่าย โดยการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางกายภาพของสารซึ่ง Inert จากที่เป็นผงละเอียดให้มีขนาดใหญ่ขึ้น สารเพิ่มปริมาณในการผลิตยาเม็ดด้วยวิธีการตอกโดยตรง ควรมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ใช้แรงตอกอัดให้เป็นยาเม็ดได้ง่าย ยาเม็ดที่ได้มีคุณสมบัติทางกายภาพดี และมีลักษณะสวยงาม
2. สารควรมีลักษณะอนุภาคเป็นทรงกลมเพื่อลดแรงเสียดทานระหว่างสาร และไม่ทำให้เกิดไฟฟ้าสถิตย์ได้ง่าย
3. สารควรมีขนาดอนุภาคใกล้เคียงกัน คือ เมื่อพิจารณาการกระจายขนาดอนุภาคของสาร ควรจะอยู่ในลักษณะ Normal Distribution Curve คือมีสารขนาดใหญ่และเล็กเพียงจำนวนเล็กน้อย การที่ควรมีสารที่เป็นผงละเอียดน้อยเพื่อจะให้อัตราการไหลในช่องว่างของสารที่มีขนาดใหญ่ ทำให้การไหลของผงยาไหลสู่แม่พิมพ์ดี นอกจากนั้นสารที่เป็นผงละเอียด ทำให้เกิด Physical Bonds ทำให้สารเกาะกันเป็นเม็ดยาได้ง่าย เพราะสารที่มีขนาดเล็กเป็นตัวที่เพิ่มแรงเกาะระหว่างสารที่มีขนาดใหญ่

4. มีการกระจายตัวของสารในตำรับยาเม็ดอย่างสม่ำเสมอ
5. มีคุณสมบัติเนื้อยี่ห้อทั้งทางกายภาพและทางเคมี
6. ไม่มีรส
7. นำมารวมกับสารที่ไม่สามารถถูกดกอัดเป็นเม็ดได้ง่าย
8. มีความสามารถในการเป็นตัวยึดเกาะได้ดี ถึงแม้จะอยู่ในลักษณะแห้ง
9. หลังจากการรับประทานยาเม็ดดังกล่าวแล้ว ยาเม็ดนี้ต้องแตกตัวได้ และสามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาได้อย่างสมบูรณ์
10. หลังจากดกเป็นยาเม็ด สามารถนำกลับมาทำเป็นผงแล้วดกเป็นเม็ดได้ใหม่ (Reworked)
11. ราคาไม่แพง

การเลือกใช้สารเพิ่มปริมาณเพื่อการดกโดยตรง ก็มีข้อจำกัดหลายประการ ดังนี้

1. ความแตกต่างของขนาดอนุภาคของสาร และความแตกต่างระหว่าง Bulk Density ระหว่างตัวยาและสารเพิ่มปริมาณ ทำให้ผงยาเกิดการแยกตัวและตัวยากระจายตัวไม่สม่ำเสมอในยาเม็ด
2. ข้อจำกัดด้านปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ กล่าวคือ อาจผสมกับตัวยาได้เพียง 30% ถึงแม้จะสามารถเพิ่มจำนวนสารเพิ่มปริมาณ แต่จะทำให้ยาเม็ดที่ได้มีขนาดใหญ่ รับประทานไม่สะดวก และต้นทุนสูง
3. สารเพิ่มปริมาณบางชนิดเกิดปฏิกิริยากับตัวยาหรือสารช่วยอื่นในตำรับได้ เช่น Spray Dried Lactose สามารถเกิดปฏิกิริยากับสารพวก Amines ได้
4. ในระหว่างขั้นตอนการผสมอาจทำให้เกิดไฟฟ้าสถิตขึ้นได้ ทำให้การผสมเข้ากันได้ไม่ทั่วถึง

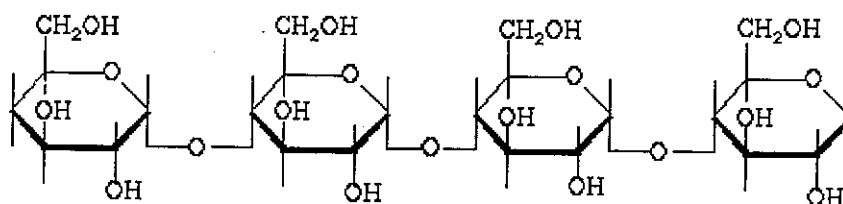
แป้งเป็นสารช่วยซึ่งใช้มากที่สุดในการเตรียมยาเม็ด เนื่องจากเป็นสารที่สามารถหาได้ง่ายและมีราคาถูก แป้งสามารถใช้เป็นสารช่วยในตำรับยาเม็ดได้หลายชนิด ได้แก่ สารเจือจาง (Diluent) สารยึดเกาะ (Binder) สารช่วยแตกกระจายตัว (Disintegrant) และสารช่วยลื่น (Lubricant) แป้งซึ่งนิยมใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตยาเม็ด คือ แป้งข้าวโพด (Corn Starch) แป้งสาลี (Wheat Starch) แป้งมันฝรั่ง (Potato Starch) และแป้งข้าวเจ้า (Rice Starch) (Banker, *et al.*, 1980) ในประเทศไทยมักนิยมใช้แป้งข้าวโพดและแป้งมันฝรั่งในการผลิตยา แม้ว่าแป้งจะได้รับความนิยมในการใช้เป็นสารช่วยต่าง ๆ ในการผลิตยาเม็ด แต่พบว่าในตำรับยาเม็ดที่มีแป้งเป็นองค์ประกอบจำนวนมาก จะทำให้ได้ยาเม็ดที่นิ่ม (Banker, *et al.*, 1980) และอาจทำให้เกิดปัญหาในด้านความสามารถในการดกอัดเป็นเม็ดยา (Compressibility) ความแข็ง (Hardness) และความกร่อน (Friability) ของเม็ดยา โดยยาเม็ดที่เตรียมได้มี Compressibility ต่ำ ความแข็งต่ำ และมีความกร่อนสูง (Banker, *et al.*, 1980; มนต์ชูลี นิธิพน, 2527) เพื่อลดปัญหานี้ ได้มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางกายภาพของแป้งบางอย่างได้เป็นแป้งดัดแปลง (Modified

Starch) พบว่าทำให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณภาพดี และปัจจุบันประเทศไทยได้มีการพัฒนาแป้งข้าวเจ้าให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสมต่อการผลิตยาเม็ดมากขึ้นด้วย

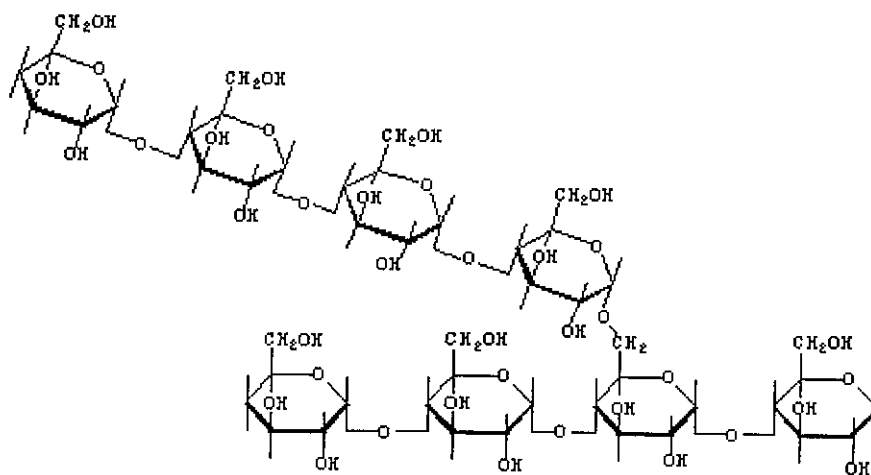
ข้าวเจ้าเป็นธัญพืชที่สำคัญของประเทศไทย เป็นสินค้าทางการเกษตรที่ทำรายได้สู่ประเทศชาติอย่างมากมาย แป้งที่ผลิตจากข้าวเจ้าได้มีผู้ทำการทดลองใช้เป็นสารช่วยในตำรับยาเม็ดโดยการเปรียบเทียบกับแป้งมันสำปะหลัง (กัญญา อนันตกุล และ สมรัก ดันเจริญ, 2531) พบว่าแป้งข้าวเจ้าให้ตำรับยาเม็ดที่มีความแข็งแรงมากกว่าที่แรงตอกเดียวกัน นอกจากนั้นผู้ทำการวิจัยยังพบว่าหากใส่แป้งข้าวเจ้าลงในตำรับยาเม็ดที่มีแลคโตสเป็นสารเพิ่มปริมาณในจำนวนที่เหมาะสม ยังทำให้เม็ดยามีความแข็งแรงเพิ่มขึ้นได้ด้วย เนื่องจากความชื้นที่แป้งข้าวเจ้าดูดไว้

การเตรียมยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรงเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย ได้รับความนิยมนำขึ้นตามลำดับ โดยเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการทำยาเม็ดแบบเปียก จึงทำให้มีการค้นคว้าพัฒนาการผลิตสารช่วยเพื่อตอกโดยตรงอย่างกว้างขวาง โดยพัฒนาจากสารที่ได้จากธรรมชาติ เช่น แลคโตส ซูโคส เซลลูโลส และแป้ง การใช้แป้งเป็นสารช่วยในการตอกโดยตรงนั้นเนื่องจากสามารถทำได้ง่าย มีแป้งให้เลือกใช้ได้หลายชนิด และราคาไม่แพง ปัจจุบันมีการพัฒนาแป้งดัดแปลงเพื่อใช้ในการตอกโดยตรง เช่น Pregelatinized starch ซึ่งมีจำหน่ายในชื่อ Starch[®] 1500 ซึ่งเป็นแป้งที่ดัดแปลงจากแป้งข้าวโพด สำหรับแป้งข้าวเจ้านั้น ได้มีนักวิจัยชาวไทยได้ทำการทดลองดัดแปลงและผลิตจำหน่ายในนาม Eratab[®] (Erawan Pharmaceutical Research and Laboratory Co., Ltd. Bangkok) และต่อมาได้โอนลิขสิทธิ์ให้บริษัท Avebe ของเนเธอร์แลนด์ ผลิตออกจำหน่ายในนาม Promotab[®] ET จากการศึกษาของ Mitrevej, A. and Varavinit, S., 1988 และ Mitrevej, A., et al., 1991 พบว่าแป้งข้าวเจ้าดัดแปลงให้ยาเม็ดที่มีความแข็งแรงมากกว่าความกร่อนต่ำกว่า และเวลาที่ใช้แตกตัวน้อยกว่ายาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ Pregelatinized starch นอกจากนั้นการละลายของตัวยาออกจากยาเม็ดที่เตรียมจากแป้งข้าวเจ้าดัดแปลงยังละลายออกมาอย่างรวดเร็วด้วย

อะมัยโลสและอะมัยโลเพคตินเป็นส่วนประกอบสำคัญที่มีอยู่ในแป้ง โดยอะมัยโลสเป็นพอลิเมอร์ที่เป็นเส้นตรง (Linear polymer) (รูปที่ 1) ในขณะที่อะมัยโลเพคตินเป็น Branched polymer (รูปที่ 2) ปริมาณอะมัยโลสและอะมัยโลเพคตินในแป้งแต่ละชนิดจะมีอยู่ไม่เท่ากัน โดยปกติแป้งจะมีอะมัยโลสอยู่ในปริมาณ 18 - 28% จากการศึกษาพบว่าอะมัยโลสและอะมัยโลเพคตินมีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน Kwan และ Milosovich (1966) พบว่าสามารถใช้อะมัยโลสเป็นสารสำหรับตอกเม็ดโดยตรงในตำรับยาเม็ดได้ เขาพบว่าอะมัยโลสที่ทดลองมีคุณสมบัติไหลได้ดี แฉกกระจายตัวดี และมีความสามารถหล่อลื่นด้วยตัวเอง ดังนั้นจึงอาจใช้อะมัยโลสเป็นสารเจือจาง สารช่วยลื่น และสารช่วยแตกกระจายตัวในตำรับยาเม็ดได้ Schwartz และ Zelinskie (1978) พบว่าคุณสมบัติในการเป็นสารยึดเกาะและสารช่วยแตกกระจายตัวของแป้งขึ้นกับสัดส่วนของอะมัยโลสและอะมัยโลเพคติน และเขาทั้งสองได้สรุปว่าคุณสมบัติในการเป็นสารยึดเกาะของแป้งขึ้น



รูปที่ 1 อะมายโลส (Amylose)



รูปที่ 2 อะมายโลเพคติน (Amylopectin)

กับอะมายโลเพคติน ในขณะที่การเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวขึ้นกับอะมายโลส ซึ่งเป็น Linear Polymer ทำให้ดูดน้ำได้อย่างรวดเร็ว

การสกัดแยกอะมายโลสและอะมายโลเพคตินจากแป้ง

อะมายโลสเป็นโมเลกุลแบบเส้นตรง (Linear-chain molecule) (รูปที่ 1) มีน้ำหนักโมเลกุล ตั้งแต่ $1.5 \times 10^5 - 10^6$ เมื่อเปรียบเทียบกับโมเลกุลแบบกิ่งก้านสาขา (Branched-chain molecule) ของอะมายโลเพคติน (รูปที่ 2) ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล $10^7 - 10^8$ (Hood, 1982) ทั้งอะมายโลสและอะมายโลเพคตินเป็นสารประกอบพอลิเมอร์ที่มีดีกรีการพอลิเมอร์ไรซ์ (Degree of polymerization) ต่างกันตามชนิดของแป้ง ดังแสดงในตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าอะมายโลสและอะมายโลเพคตินจากแป้งแต่ละชนิดมีปริมาณและสัดส่วนต่างกัน ดีกรีการพอลิเมอร์ไรซ์ของอะมาย

โลเพคตินสูงกว่าอะมัยโลสมาก (Swinkels, 1985) ทั้งอะมัยโลสและอะมัยโลเพคตินมีคุณสมบัติที่ต่างกัน จึงมีความพยายามปรับปรุงพันธุ์พืชให้มีอะมัยโลสสูง เช่น พันธุ์ข้าวโพดที่เรียกว่า อะมัยโลเมซ (Amylomaize) และพันธุ์ข้าวโพดที่มีอะมัยโลเพคตินสูง เรียกว่า แวกซีเมซ (Waxy maize) (Dunn, 1985) แต่ Smith (1982) ได้เสนอว่าการปรับปรุงพันธุ์พืชให้มีอะมัยโลสสูงมีข้อจำกัดเพราะต้องใช้เวลาและค่าใช้จ่ายสูงมาก อย่างไรก็ตามความต้องการแป้งที่มีอะมัยโลสสูงเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่ดีมีคุณภาพ เป็นสาเหตุให้มีการศึกษาการสกัดแยกส่วนอะมัยโลสและอะมัยโลเพคตินจากแป้ง ซึ่งพบว่าวิธีการสกัดแยกที่มีความเหมาะสมกับแป้งชนิดหนึ่งอาจไม่ใช่วิธีที่เหมาะสมกับแป้งอีกชนิดทั้งนี้ขึ้นกับแหล่งและขั้นตอนการแยก (Gilbert, et al., 1964)

ตารางที่ 1 ปริมาณอะมัยโลสและอะมัยโลเพคติน ดิกรีการพอลิเมอร์ไรซ์ในแป้งชนิดต่าง ๆ

แป้ง	ปริมาณอะมัยโลส (% W/W)	ปริมาณอะมัยโล- เพคติน (% W/W)	ดิกรีการพอลิเมอร์ ไรซ์ของอะมัยโลส	ดิกรีการพอลิเมอร์ไรซ์ ของอะมัยโลเพคติน
ข้าวโพด	28	72	800	2,000,000
มันฝรั่ง	21	79	3,000	2,000,000
ข้าวสาลี	28	72	800	2,000,000
มันสำปะหลัง	17	83	-	2,000,000
แวกซีเมซ	0	100	-	2,000,000
ข้าวฟ่าง	28	72	-	-
ข้าวเจ้า	17	83	-	-
สาเก	27	73	-	-
แป้งเท้ายายม่อม	20	80	-	-
อะมัยโลเมซ	50-80	20-50	-	-

ที่มา: Swinkels (1985)

วิธีการสกัดแยกส่วนอะมัยโลสในแป้ง มีการจำแนกได้หลายวิธีดังนี้

1. การใช้สารช่วยให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน (Fractionation by complexing agents) อาศัยคุณสมบัติการจับตัวของอะมัยโลสกับสารดังกล่าว เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่ละลายน้ำ จากนั้นใช้การหมุนเหวี่ยงด้วยความเร็วรอบสูง แยกสารประกอบเชิงซ้อนอะมัยโลส (Amylose-complex crystals) ออกจากส่วนของเหลว โดยปกติสารช่วยให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่นำมาใช้ละลายน้ำได้น้อย เช่น 1-บิวทานอล (1-Butanol) ซึ่งการละลายที่ความเข้มข้นวิกฤต (Critical concentration) ได้ 4.2 กรัมต่อน้ำ 100 มิลลิลิตร ส่วน 1-เฮกซานอล

- (1-Hexanol) ละลายที่ความเข้มข้นวิกฤตได้ 0.3 กรัมต่อน้ำ 100 มิลลิลิตร (Whistler, 1965) Potze (1976) ได้รายงานว่ที่ความเข้มข้นวิกฤตนี้อะมัยโลเพคตินไม่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้ แต่วิธีการนี้ก็เหมาะสมกับงานระดับห้องปฏิบัติการเท่านั้น ซึ่งตรงกับที่ Langlois และ Wagoner (1967) ได้เสนอไว้เช่นเดียวกันว่า การแยกส่วนด้วยวิธีนี้ไม่นิยมทำในระดับอุตสาหกรรมหรือทางการค้า เพราะมีความยุ่งยากในส่วนของการกำจัดสารช่วยให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ตกค้างอยู่
2. การใช้เทคนิคการชะ (Fractionation by leaching techniques) อาศัยคุณสมบัติการละลายของอะมัยโลสในสารที่ใช้ชะ เช่น สารละลายต่างโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่อุณหภูมิต่ำ (Whistler, 1965) สารละลายโซเดียมคลอไรด์ซึ่ง Gilbert, *et al.* (1964) ใช้สกัดแยกอะมัยโลสจากแป้งมันฝรั่ง หลังจากนั้นจึงตกตะกอนอะมัยโลสออกจากสารละลายด้วย 1-บิวทานอล แล้วใช้การหมุนเหวี่ยงแยกตะกอนดังกล่าวออกมา นอกจากนั้นยังอาจใช้สารชะเป็นคลอโรลไฮเดรตได้อีกด้วย (Muetgeert, 1961) สารที่ใช้ชะเหล่านี้มีคุณสมบัติต่างจากสารช่วยให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนโดยสิ้นเชิง เพราะความสามารถในการละลายสูง แต่ข้อจำกัดของวิธีการนี้คือ ต้องไม่มีอากาศหรือออกซิเจนในสภาวะ เนื่องจากมีผลต่อการสลายตัว (Degradation) ของอะมัยโลสได้
 3. การตกตะกอนลำดับส่วน (Fractionation by fractional precipitation) อาศัยน้ำหนักโมเลกุลที่แตกต่างกันของอะมัยโลสและอะมัยโลเพคติน โดยใช้สารละลายที่ไม่ทำละลาย (Non-solvent) ในระดับความเข้มข้นที่สามารถตกตะกอนแยกส่วนออกเป็นลำดับ Muetgeert (1961) ได้รายงานว่วิธีนี้เป็นพื้นฐานวิธีการที่ใช้สกัดแยกอะมัยโลสและอะมัยโลเพคตินทางอุตสาหกรรม สารที่ใช้ในวิธีการนี้ได้แก่ กลีเซอรอลของโซเดียม แมกนีเซียม และแอมโมเนีย ปัจจัยที่เกี่ยวข้องมี เวลา อุณหภูมิ และความเข้มข้นของสารละลายกลีเซอรอล แยกเก็บแต่ละส่วนใช้การหมุนเหวี่ยง Langlois และ Wagoner (1967) ได้แสดงการตกตะกอนอะมัยโลสจากแป้งมันฝรั่งด้วยกลีเซอรอลแมกนีเซียมซัลเฟต ความเข้มข้นร้อยละ 10 ที่อุณหภูมิห้อง ในขณะที่อะมัยโลเพคตินต้องการสารละลายกลีเซอรอลความเข้มข้นร้อยละ 13 ในการตกตะกอน แต่ที่ความเข้มข้นนี้ (ร้อยละ 13) ทั้งอะมัยโลสและอะมัยโลเพคตินตกตะกอนได้ โดยอะมัยโลสจะตกตะกอนที่อุณหภูมิประมาณ 80 องศาเซลเซียส ส่วนอะมัยโลเพคตินจะตกตะกอนที่อุณหภูมิต่ำกว่า
 4. การสกัดแยกส่วนด้วยวิธีการทางอุตสาหกรรม (Industrial methods of fractionation) วิธีการนี้พัฒนามาจากวิธีการตกตะกอนลำดับส่วนโดยใช้กลีเซอรอล เช่น วิธีที่ใช้ในการผลิตอะมัยโลสโดยบริษัท Avebe ในประเทศเนเธอร์แลนด์ (Rutenberg, 1980) ซึ่งใช้สารละลายแมกนีเซียมซัลเฟตความเข้มข้นร้อยละ 13 ปรับ pH เป็น 6.5-7.0 ให้ความร้อนถึง 160 องศาเซลเซียส (320 องศาฟาเรนไฮต์) คงอุณหภูมิไว้ 30-60 นาที เพื่อให้อะมัยโลสรีโทรเกรด (Retrograde) และแยกตัว จากนั้นใช้การหมุนเหวี่ยงแยกอะมัยโลส ออกจากส่วนของเหลว

ซึ่งมีอะมัยโลเพคตินอยู่ ล้างตะกอนอะมัยโลเพคตินจนหมดเกลี้ยง ส่วนของเหลวที่แยกได้เก็บในที่ซึ่งมีอุณหภูมิต่ำกว่า 20 องศาเซลเซียส อะมัยโลเพคตินจะแยกส่วนออกมา หมุนเหวี่ยงตะกอนอะมัยโลเพคตินมาล้างจนหมดเกลี้ยงเช่นกัน นำไปทำให้แห้ง Potze (1976) รายงานว่าการสกัดแยกด้วยวิธีการนี้เป็นวิธีที่มีข้อได้เปรียบในแง่สารที่ใช้ในกระบวนการไม่มีคุณสมบัติในการกัดกร่อน และได้พัฒนาจนสามารถลดต้นทุนในด้านการใช้พลังงานลงได้อย่างมาก

นอกเหนือจากวิธีต่าง ๆ ที่ได้กล่าวมา Petersen (1975) ยังได้รายงานถึงการใชเอนไซม์ในการตัดทอนกิ่ง (Debranch) ของอะมัยโลเพคติน เอนไซม์ที่ใช้ ได้แก่ เอนไซม์ในกลุ่มที่ทำหน้าที่ไฮโดรไลซ์พันธะอัลฟา-1, 6-กลูโคซิดิก (α -1, 6-glucosidic bond) ของอะมัยโลเพคตินในแป้งเพื่อให้ได้อะมัยโลส โดยอะมัยโลสที่ได้นี้จะมีความยาวต่างไปจากอะมัยโลสที่มีแต่เดิมในแป้ง Atwell, et al. (1980) ได้ทดลองใช้เอนไซม์ไอโซอะมัยเลส (Isoamylase) และพัลลูลาเนส (Pullulanase) เพื่อตัดกิ่งก้านอะมัยโลเพคตินของแป้งสาลี แต่ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นแคโมเลกุลเส้นตรงที่ไม่สมบูรณ์ (Incomplete debranching linear chain) กับอะมัยโลเพคตินขนาดเล็กลงเท่านั้น

โครงการวิจัยนี้เป็นการนำแป้งข้าวเจ้าซึ่งเป็นธัญพืชที่สำคัญของประเทศไทยมาสกัดให้ได้เป็นแป้งข้าวเจ้าซึ่งมีปริมาณอะมัยโลสสูง แล้วจึงนำมาดัดแปลงให้เหมาะในการใช้เป็นสารช่วยตกโดยตรงในตำรับยาเม็ด โดยเปรียบเทียบกับแป้งดัดแปลงต่าง ๆ ที่มีจำหน่ายอยู่แล้ว เพื่อที่จะได้นำความรู้ที่ได้จากการวิจัยไปพัฒนาสารช่วยเพื่ออุตสาหกรรมการผลิตยา

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อทดลองสกัดแป้งข้าวเจ้าอะมัยโลสสูงจากแป้งข้าวเจ้า
2. เพื่อนำแป้งข้าวเจ้าอะมัยโลสสูงไปดัดแปลงโดยวิธีการพ่นแห้งเพื่อทดลองใช้เป็นสารช่วยตกโดยตรงในตำรับยาเม็ด
