

ผลิตภัณฑ์สมุนไพรตอนที่ 2: มาตรฐานทางกายภาพของยาเม็ดสมุนไพร

รศ. ดร. สมบูรณ์ เจตลีลา

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ในปัจจุบันนี้ผลิตภัณฑ์ยาสมุนไพรในรูปแบบยาเม็ดได้รับความนิยมมาก เนื่องจากมีความคงสภาพที่ดีทั้งทางกายภาพและเคมี และสะดวกในการรับประทาน มากกว่ายาสมุนไพรในรูปแบบอื่น อีกทั้งยังได้รับส่วนแบ่งตลาดมากกว่ายาสมุนไพรรูปแบบอื่นๆ เช่นกัน

สูตรตำรับของผงยาหรือแกรนูลยาสมุนไพรที่สามารถอัดเป็นเม็ดได้นั้น จำเป็นต้องพัฒนาตำรับมีคุณสมบัติที่สำคัญ 2 ประการ คือ ความสามารถในการไหลที่ดี เพื่อให้แต่ละเม็ดแต่ละเม็ดมีขนาดรับประทานที่สม่ำเสมอ และความสามารถอัดเป็นยาเม็ดได้ดี รวมทั้งพัฒนาให้มีคุณสมบัติทางกายภาพอื่นๆ เพื่อให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติที่ดี ได้แก่ ยาเม็ดมีลักษณะภายนอกที่สวยงามจากการตรวจดูด้วยตาเปล่า มีความสม่ำเสมอความหนาแน่น มีความแข็งมากพอสมควรเพื่อไม่ให้แตกหัก มีความกรอบที่ค่อนข้างต่ำเพื่อให้ยาเม็ดร่วนเป็นผงในระหว่างเดินทางหรือขนส่ง มีความชื้นที่ค่อนข้างต่ำเพื่อไม่ส่งเสริมการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ รวมทั้งการพัฒนาตำรับให้มีความคงสภาพที่ดีทางเคมีและกายภาพ

การตรวจดูด้วยตาเปล่า (Visual Inspection)

International Pharmacopoeia¹ (IP) ได้กำหนดการตรวจสอบด้วยตาเปล่าสำหรับยาเม็ดว่า เบ็ดทุกเม็ด สุ่มตัวอย่างมาตรวจสอบอย่างน้อย 20 เม็ด จะต้องไม่มีเม็ดใดชำรุดเสียหาย ทุกเม็ดจะต้องมีผิวเรียบและมีสีที่สม่ำเสมอ

มีหลักฐานความคงสภาพทางกายภาพว่า ไม่มีเศษผง เศษยาเม็ดที่กั้นภาชนะ ยาเม็ดจะต้องไม่แตก ร้าว แยกฝา หรือบิ่นที่ผิวยาเม็ดหรือผิวเคลือบ บวม ต่างสี สีจาง หรือมีการเชื่อมติดระหว่างเม็ด ไม่มีผลึกที่ผนังภาชนะ หรือบนผิวยาเม็ด สามารถแตกตัวในทางเดินอาหารได้เร็ว เมื่อรับประทานยาเข้าไป

ความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ด (Weight Variation)

ค่าเฉลี่ยน้ำหนักเม็ดยา (mg)	ค่าเบี่ยงเบนคิดเป็นร้อยละ
130 หรือ น้อยกว่า	10
130-324	7.5
มากกว่า 324	5

ตารางที่ 1 แสดงค่าช่วงค่าเฉลี่ยน้ำหนักยาเม็ดและค่าร้อยละที่ยอมให้เบี่ยงเบนได้จากค่าเฉลี่ย

ในหัวข้อ Dietary Supplements ของ USP² ได้กำหนดมาตรฐานของความแปรปรวนน้ำหนักยาเม็ดไว้ว่า ให้สุ่มตัวอย่างยาในแต่ละครั้งผลิต (batch) มา 20 เม็ด ชั่งน้ำหนักทีละ 1 เม็ด และคำนวณหา

น้ำหนักเฉลี่ย กำหนดเกณฑ์ไว้ว่า จะต้องมือน้ำหนักเม็ดยาไม่เกิน 2 เม็ด ที่มีความเบี่ยงเบนมากกว่าจำนวนร้อยละที่กำหนดไว้ และต้องไม่มีเม็ดใดเลยที่มีความเบี่ยงเบนมากกว่า 2 เท่าของจำนวนร้อยละที่กำหนดในตารางที่ 1 จากน้ำหนักเฉลี่ย

จากตารางแสดงให้เห็นว่า เกสซ์ตำรับยอมให้ยาเม็ดที่น้ำหนักน้อยมีค่าเบี่ยงเบนน้ำหนักมากกว่ายาเม็ดที่น้ำหนักมาก และยอมให้เพียง 2 เม็ดที่ค่าเบี่ยงเบนเกิน 10, 7.5 และ 10% ตามลำดับ แต่ไม่ยอมให้เม็ดใดเลยที่น้ำหนักเกิน 20, 15 และ 10% ตามลำดับ

ความหนายาเม็ด (Tablet Thickness)

ความหนาของยาเม็ดขึ้นกับน้ำหนักของยาเม็ด แรงตอก และความหนาแน่นของผงยาก่อนตอกยาเม็ด การควบคุมให้ยาเม็ดมีน้ำหนักสม่ำเสมอขึ้นกับการไหลที่ดีของผงยาก่อนตอกยาเม็ด จะทำให้ยาเม็ดมีความหนาสม่ำเสมอ แต่ละครึ่งผลิตอาจสุ่มตัวอย่างมา 10 เม็ด วัดความหนายาเม็ดด้วยเครื่องวัดความหนายาเม็ด (thickness gauge) ดังแสดงในรูปที่ 2 หาค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าที่ได้เป็น มม. (mm)



รูปที่ 2 เครื่องวัดความหนายาเม็ดแบบเข็มชี้ และแบบแสดงตัวเลข (digital)

ความแข็งยาเม็ด (Tablet Hardness)

ไม่มีข้อกำหนดความแข็งยาเม็ดในเกสซ์ตำรับ โรงงานจะใช้ข้อกำหนดนี้ควบคุมมาตรฐานของยาเม็ดอันหนึ่งเพื่อให้ยาเม็ดไม่หักบิ่นระหว่างกระบวนการผลิตและการขนส่ง โดยทั่วไปกำหนดให้ยาเม็ดมีความแข็งประมาณ 4-6 กิโลกรัม หรือมากกว่าตามความเหมาะสม เช่น ช่วงความแข็ง 6-8 กก. สำหรับยาเม็ดหยาบปากกึ่ง แต่ละครึ่งผลิตอาจสุ่มตัวอย่างมา 10 เม็ด วัดความแข็งด้วยเครื่องวัดความแข็งยาเม็ด ได้แก่ Stokes-Monsanto hardness tester ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงเครื่องวัดความแข็งยาเม็ด

ความกร่อนยาเม็ด (Tablet Friability)

ในระหว่างขนส่งยาเม็ดอาจมีโอกาสกระแทกกันเองหรือกระแทกกับผนังภาชนะบรรจุ ทำให้ยาเม็ดกร่อน แตกเสียหาย ตำรับยาเม็ดจะต้องให้ยาเม็ดที่มีความกร่อนต่ำเพื่อต้านทานความเสียหายที่เกิดขึ้นระหว่างการขนส่ง ควรยึดตามเกณฑ์ USP² ที่กำหนดให้ยาเม็ดไม่เคลือบให้มีความกร่อนได้ไม่เกิน 1 % โดยไม่มีเม็ดใดแตกเสียหาย วิธีการคือหากน้ำหนักยาเม็ดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 650 มก. ชั่งมาให้ได้น้ำหนักรวมของเม็ดยาเท่ากับ 6.5 กรัม หากน้ำหนักเม็ดยามากกว่า 650 มก. ให้นำมาทดสอบจำนวน 10 เม็ด ปิดฝุนที่ติดเม็ดยาออกให้หมด นำไปใส่เครื่องวัดความกร่อน (Friabilator, Roche Model) โดยเปิดเครื่องหมุนทั้งสิ้น 100 รอบ เป็นเวลา 4 นาที นำเม็ดยาออกจากเครื่อง ปิดฝุนออกให้หมด แล้วนำไปชั่งอีกครั้ง ร้อยละความกร่อนคำนวณได้จาก

$$\% \text{ ความกร่อนยาเม็ด} = \frac{(\text{น้ำหนักก่อนทดสอบ} - \text{น้ำหนักหลังทดสอบ}) \times 100}{\text{น้ำหนักก่อนทดสอบ}}$$



รูปที่ 4 แสดงเครื่องทดสอบความกร่อนยาเม็ด

เวลาในการแตกตัวของยาเม็ด (Disintegration Time)

เมื่อรับประทานยาเข้าไปยาเม็ดจะเกิดการแตกตัว ซึ่งการแตกตัวของยาเม็ดจะเร็วหรือช้าขึ้นกับคุณสมบัติและปริมาณตัวยาต่างๆ เช่น สารช่วยแตกตัว สารช่วยยึดเกาะที่ใช้ในตำรับ เมื่อยาเม็ดแตกตัวแล้วตัวยาสำคัญจะละลายและถูกดูดซึมได้ จะเห็นได้ว่าการแตกตัวนั้นมีความสำคัญต่อประสิทธิภาพในการรักษาระดับหนึ่งของผลิตภัณฑ์ยาเม็ด ในเภสัชตำรับได้กำหนดมาตรฐานการแตกตัว ซึ่งสรุปสั้นๆ ได้ดังต่อไปนี้

USP² ได้กำหนดเครื่องทดสอบการแตกตัวดังรูปที่ 5 ซึ่งดูรายละเอียดได้จากบทความเรื่อง “การละลายและการแตกตัวของยาเม็ด เหมือนหรือต่างกัน” ที่อาจารย์ ดร. ภญ. วารี ลิ้มปวีกันต์³ ได้เขียนไว้ จับเวลา และดูว่าเมื่อครบเวลา ยาเม็ดทั้ง 6 เม็ดแตกตัวหมดหรือไม่ ถ้าไม่มีเหลือบนตะแกรงเลยถือว่ายานั้นผ่านการทดสอบ โดยทั่วไปยาเม็ดไม่เคลือบใช้เวลาไม่เกิน 30 นาที ยาเม็ดเคลือบฟิล์มใช้เวลาไม่เกิน 1 ชั่วโมง ยาเม็ดฟองฟูใช้เวลาไม่เกิน 5 นาที ส่วนยาเม็ดออกฤทธิ์นานที่อมใต้ลิ้น อมภายในอุ้งปาก ไม่ต้องทดสอบการแตกตัวของยาเม็ด เพราะต้องการให้ยาออกฤทธิ์นาน ยาเม็ดเคี้ยวก็ไม่ต้องทดสอบการแตกตัวเช่นเดียวกัน



รูปที่ 5 เครื่องทดสอบการแตกตัวของยาเม็ด

ความชื้นที่หายไปเมื่ออบแห้ง (Loss on Drying, LOD)

เป็นข้อกำหนดในการควบคุมปริมาณความชื้น โดยหาน้ำหนักที่สูญหายไป หลังจากการอบแห้ง ในตู้อบ ในสภาวะอุณหภูมิ และเวลาที่กำหนด ให้สำหรับยาสำเร็จรูป เช่น ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาผง เป็นต้น

$$\% \text{Loss on Drying} = \frac{(\text{น้ำหนักก่อนทดสอบ} - \text{น้ำหนักหลังทดสอบ}) \times 100}{\text{น้ำหนักก่อนทดสอบ}}$$

จากประสบการณ์ ควรควบคุมความชื้นของยาเม็ดสมุนไพรไม่ให้เกิดเกิน 3.5% เพื่อให้ตัวยาเม็ดไม่ติดขัด มีความแข็งพอเหมาะ และไม่ส่งเสริมการเติบโตของจุลินทรีย์

การทดสอบความคงสภาพของยาเม็ดสมุนไพร

การทดสอบแบบเร่ง

- ก. อุณหภูมิ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ และความชื้นสัมพัทธ์ $75 \pm 5\% \text{ RH}$ เป็นเวลานาน 6 เดือน
- ข. อุณหภูมิ $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ และความชื้นสัมพัทธ์ $75 \pm 5\% \text{ RH}$ เป็นเวลานาน 4 เดือน

การทดสอบระยะยาว

- ก. อุณหภูมิ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ และความชื้นสัมพัทธ์ $60 \pm 5\% \text{ RH}$
- ข. อุณหภูมิ $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ และความชื้นสัมพัทธ์ $75 \pm 5\% \text{ RH}$ (ประเทศไทย)

อาจทำการทดสอบคุณสมบัติยาเม็ดดังต่อไปนี้ ได้แก่ ลักษณะภายนอก การตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมี ปริมาณสารสำคัญหรือสารเทียบ การแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ด เวลาในการแตกตัว เป็นต้นว่ายังมีความคงสภาพที่ดีคุณสมบัติทางกายภาพ และทางเคมีที่ดีเป็นที่ยอมรับได้

เอกสารอ้างอิง

1. The International Pharmacopoeia. 3rd. Volume 5. Tests and general requirements for dosage forms: Quality specifications for pharmaceutical substances and tablets. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. The United States Pharmacopeia 35 / The National Formulary 30. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention; 2012.
3. วารี ลิ้มปวีกรานต์. การละลายและการแตกตัวของยาเม็ด เหมือนหรือต่างกัน. ภาควิชาเภสัช
อุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์
<http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/thai/knowledgeinfo.php?id=138>
4. แนวทางการทดสอบความคงสภาพของยาและผลิตภัณฑ์ยา. นนทบุรี: สำนักยา, สำนักงาน
คณะกรรมการอาหารและยา, กระทรวงสาธารณสุข; 2547.