

การพัฒนายาตำรับสุขเกษมน้อยในรูปแบบยาเม็ด

รุ่งอรุณ อรัญชราธร*, บารมี จารุปราโมทย์*, ธนู ทองนพคุณ†, รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล*,
อรลักษณ์ แพรัตกุล*‡

* คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12121

† คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ตำบลองครักษ์ อำเภอองครักษ์ จังหวัดนครนายก 26120

‡ ผู้รับผิดชอบบทความ: ornaksanap@gmail.com

บทคัดย่อ

ตำรับสุขเกษมน้อยเป็นตำรับยาแผนโบราณที่มีสรรพคุณช่วยในการนอนหลับ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาตำรับยาสุขเกษมน้อยในรูปแบบยาเม็ด วิธีการศึกษาแบ่งเป็น 3 ส่วน คือ (1) การศึกษาก่อนตั้งตำรับ ได้แก่ การศึกษาสมบัติทางอนุภาคศาสตร์ของผงยาด้วยกล้องจุลทรรศน์ วิธีการแรง และการศึกษาการไหลของผงยา (2) การเตรียมยาเม็ดสุขเกษมน้อยโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก (3) การประเมินยาเม็ดสุขเกษมน้อย ผลการศึกษาและอภิปรายผล: (1) การศึกษาสมบัติทางอนุภาคศาสตร์ พบว่าผงยามีรูปร่างไม่สม่ำเสมอ ขนาดอนุภาคเฉลี่ยจากการแรงเท่ากับ 622.41 ไมครอน การกระจายขนาดอนุภาคพบนियม 2 ช่วงขนาด ความหนาแน่นปรากฏ 0.41 กรัม/มิลลิลิตร ความหนาแน่นหลังเคาะ 0.67 กรัม/มิลลิลิตร มุมทรงตัว 38.99 ± 0.94 องศา ดัชนีความสามารถตักอัดได้ร้อยละ 38.33 บ่งชี้ว่าผงยามีสมบัติการไหลที่ไม่ดี (2) การเตรียมยาเม็ดสุขเกษมน้อยโดยวิธีการทำแกรนูลเปียก น้ำหนักรวม 500 มิลลิกรัมต่อเม็ด ประกอบด้วยยาสำคัญ 250-350 มิลลิกรัมต่อเม็ด (3) การประเมินยาเม็ดสุขเกษมน้อย พบว่าลักษณะภายนอกของยาเม็ดมีสีน้ำตาลอมเขียว มีกลิ่นเฉพาะตัว ไม่มีรสชาติ ตำรับที่คัดเลือกมีสมบัติทางกายภาพ (ความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ด ความกรอบ ระยะเวลาแตกตัว) ผ่านตามเกณฑ์เภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา ฉบับที่ 42 การปลดปล่อยยาที่เวลา 30 นาทีสูงกว่าร้อยละ 80 การทดสอบความคงสภาพแบบเร่งพบว่าความร้อนและความชื้นส่งผลอย่างมีนัยสำคัญต่อสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด

คำสำคัญ: สุขเกษมน้อย, ยาเม็ด, นอนไม่หลับ, ตำรับยาแผนโบราณ

Development of *Sukkasemnoi* Traditional Medicine in Tablet Dosage Form

Rungaroon Aruncharathorn^{*}, Baramee Jarupramote^{*}, Thanu Thongnoppkoon[†],
Rungravi Temsiririrkkul^{*}, Ornlaksana Paeratakul^{*,‡}

^{*} Faculty of Pharmacy, Thammasat University, Klong Nueng Sub-District, Klong Luang District, Pathum Thani 12121

[†] Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Ongkarak Sub-District, Ongkarak District, Nakhon Nayok 26120

[‡] Corresponding author: ornlaksanap@gmail.com

Abstract

Sukkasemnoi recipe is a Thai traditional medicine indicated for insomnia. The objective of this study was to develop *Sukkasemnoi* recipe in tablet dosage form. The study was divided into three parts: (1) preformulation study: micromeritic studies including microscopic study, sieve analysis and flow property study; (2) tablet preparation using wet granulation method; and (3) tablet evaluation. Results and discussion: (1) Microscopic study revealed irregular particle shapes and wide particle size distribution of crude drug powder. Sieve analysis showed a bimodal distribution with an average particle size of 622.41 microns. Angle of repose was 38.99 ± 0.94 degrees; and its bulk density, tapped density and compressibility index were 0.41 g/ml, 0.67 g/ml and 38.33%, respectively, indicating poor flow property. (2) Tablet preparation: The tablets were prepared by wet granulation. Each 500-mg tablet contained 250-350 mg of the active ingredient. (3) Tablet evaluation: Physical appearance of the prepared tablets was brownish green in color with a mild characteristic odor and bland taste. Selected formulations had acceptable physical properties (weight variation, friability, disintegration time) according to the United States Pharmacopeia, Volume 42. Drug release at 30 minutes (T_{30}) was greater than 80%. Accelerated stability testing revealed that heat and humidity had a significant effect on physical properties of the tablets.

Key words: *Sukkasemnoi*, tablet, insomnia, Thai traditional medicine

บทนำและวัตถุประสงค์

ตำรับยาสุขเกษมน้อยเป็นตำรับยาแผนโบราณที่อยู่ในคัมภีร์รติสารและยาแก้บิด ประกอบด้วยสมุนไพรที่มีรสเผ็ดร้อน มีน้ำมันหอมระเหย (essential oil) และน้ำมันระเหยยาก (fixed oil) ซึ่งมีกลิ่นหอมเฉพาะตัวและมีฤทธิ์ขับลม ตำรับประกอบด้วยเครื่องยาสมุนไพรจำนวน 16 ชนิด^[1] เครื่องยาได้มาจากหลายส่วนของพืช ได้แก่ ส่วนเปลือกต้น [ชะลูด (*Alyxia reinwardtii* Blume), อบเชย (*Cinnamomum verum* J. Presl), สมุลแว้ง (*Cinnamomum bejolghota* (Buch.-Ham.)

Sweet)] ส่วนเหง้า [โกลฐหัวบัว (*Ligusticum sinense* Oliv.)] ส่วนผล [ลูกเอ็น (*Elettaria cardamomum* (L.) Maton), ลูกข้าวปลู (*Piper sarmentosum* Roxb.), เทียนขาว (*Cuminum cyminum* L.), เทียนขาวเปลือก (*Foeniculum vulgare* Mill.), เทียนตา-ตักแตน (*Anethum graveolens* L.), กระวาน (*Amomum testaceum* Ridl.), ลูกสมอไทย (*Terminalia chebula* Retz.), ลูกสมอพิเภก (*Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb.), ลูกมะขาม-ป้อม (*Phyllanthus emblica* L.)] ส่วนเมล็ด [เทียน-ดำ (*Nigella sativa* L.), เทียนแดง (*Lepidium*

sativum L.)) และส่วนดอก [บุนนาค (*Mesua ferrea* L.))] ตำรับใช้สมุนไพรในปริมาณเท่ากันนำมาบดเป็นผง ละลายในน้ำลอยดอกไม้ ต้มแก้หอบ กระหายน้ำ ไม่สบายท้อง และช่วยให้นอนหลับ ขนาดยามีการใช้ตั้งแต่ 1 เพ็อง ถึง 1 สลึง แพทย์แผนไทยแนะนำให้รับประทานขนาดต่ำสุดคือ ครั้งละ 1 เพ็อง วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน วิธีการรับประทานยาสุขเกษมน้อย นำเครื่องยาแต่ละชนิดมาบดผสมเป็นผงแห้ง แล้วละลายน้ำลอยดอกไม้ ต้ม อยากรู้ก็ตาม ยาในรูปแบบผง (powder dosage form) อาจมีข้อเสียหลายประการ^[2] เช่น ขนาดรับประทานไม่แม่นยำ การใช้ยาไม่สะดวก การกลบรสชาติที่ไม่ดีของผงยากระทำได้ยาก รวมทั้งการป้องกันอากาศและความชื้นเข้าสู่ตำรับกระทำได้ยาก โดยเฉพาะในรูปแบบบรรจุภัณฑ์ที่เป็นผงยาปริมาณมาก (bulk powder)

การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการพัฒนายาสุขเกษมน้อยในรูปแบบต่าง ๆ ที่ผ่านมามีน้อยมาก และยังไม่มียางานการพัฒนายาในรูปแบบยาเม็ด ซึ่งในการพัฒนาตำรับมีประเด็นพิจารณาที่สำคัญคือ ส่วนที่ใช้ (part used) ของสมุนไพรทั้ง 16 ชนิด มีสมบัติและลักษณะทางกายภาพที่แตกต่างกัน ซึ่งส่งผลต่อกระบวนการผลิต^[3] เช่น สมุนไพรที่ได้จากส่วนผลและลำต้นมักพบปริมาณเส้นใยมากกว่าส่วนอื่น สมุนไพรที่ได้จากส่วนรากหรือเหง้าไต่ดินมักพบปริมาณของแป้งเป็นปริมาณมาก นอกจากนี้ยาสมุนไพรโดยทั่วไปมีขนาดการรับประทานสูง ขณะที่ผงสมุนไพรมีความหนาแน่นและความสามารถในการตอกอัดต่ำ^[4] รวมทั้งประเด็นเกี่ยวกับความไม่คงสภาพของสมุนไพรจากความร้อน แสง ความชื้น และเชื้อจุลินทรีย์^[5-6] ทำให้การผลิตยาสมุนไพรในรูปแบบยาเม็ดให้มีคุณภาพและประสิทธิผลในการรักษาเป็นเรื่องท้าทาย ตำรับยาสุขเกษมน้อยประกอบด้วยหลายส่วน

ของพืช ทั้งเปลือกต้น เหง้า ดอก ผล และเมล็ด สมบัติที่แตกต่างกันของเครื่องยาผสมนี้จะส่งผลโดยตรงต่อสมบัติการไหลของผงยาและการตอกอัดเป็นเม็ด จากการศึกษาเบื้องต้นพบว่าผงยาสุขเกษมน้อยมีสมบัติการไหลและความสามารถในการการตอกอัดที่ไม่ดี ไม่สามารถเตรียมด้วยวิธีการตอกอัดโดยตรง (direct compression) ในขนาดยาที่ต้องการได้ การศึกษาจึงพิจารณาใช้วิธีการทำแกรนูลเปียก (wet granulation method) เพื่อแก้ปัญหาด้านสมบัติการไหลของผงยา^[7]

ในด้านของสรรพคุณตำรับยาสุขเกษมน้อย ประเทศไทยในปัจจุบันกำลังก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ ซึ่งผู้สูงอายุจำนวนมากมีปัญหาสุขภาพด้านการนอนไม่หลับ ตำรับยาสุขเกษมน้อยนับเป็นทางเลือกที่น่าสนใจในการใช้ยาสมุนไพรและภูมิปัญญาไทยเพื่อบรรเทาอาการดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันตำรับยาสุขเกษมน้อยยังไม่มี การนำไปใช้อย่างแพร่หลายนัก อีกทั้งยังไม่มี การพัฒนาตำรับยาในรูปแบบอื่น นอกจากกรูแบบยาผง

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาตำรับยาสุขเกษมน้อยในรูปแบบยาเม็ด ซึ่งจะทำให้ผู้ใช้สามารถรับประทานได้สะดวก ขนาดยามีความถูกต้องแม่นยำ มีส่วนช่วยกลบรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ รวมทั้งเป็นการพัฒนาตำรับยาแผนโบราณซึ่งส่งเสริมการใช้สมุนไพรไทยตามนโยบายภาครัฐ

ระเบียบวิธีศึกษา

1. วัสดุ

1.1 เครื่องยาตำรับยาสุขเกษมน้อยจำนวน 16 ชนิด ที่ใช้ในการศึกษาได้รับจากบริษัท อุทัยประสิทธิ์ จำกัด จ.ปราจีนบุรี ได้แก่ ชะลูด อบเชย สมุลแว้ง (เปลือก

ต้น), โกฐหัวบัว (เหง้า), ลูกเอ็น ลูกข้าพลุ เทียนขาว เทียนขาวเปลือก เทียนตาตักแตน ลูกกระวาน ลูกสมอไทย ลูกสมอพิเภก ลูกมะขามป้อม (ผล), เทียนดำ เทียนแดง (เมล็ด) และบุณฑริก (ดอก)

1.2 เครื่องยาผ่านการตรวจสอบความถูกต้องโดยผู้เชี่ยวชาญ ได้แก่ รศ. ภญ. รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล คณะเภสัชศาสตร์ ม.ธรรมศาสตร์

1.3 microcrystalline cellulose (MCC) (Avice PH102[®], P.C. Drug Center, ประเทศไทย), polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30) (P.C. Drug Center, ประเทศไทย), corn starch (P.C. Drug Center, ประเทศไทย), magnesium stearate (P.C. Drug Center, ประเทศไทย), colloidal silicon dioxide (Cab-O-Sil[®], Technochemical, ประเทศไทย), ethanol 95% v/v (RCI Labscan Limited, ประเทศไทย)

2. วิธีการศึกษา

2.1 การศึกษาสมบัติทางอนุภาคศาสตร์ (micromeritics)

1) การศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ (microscopic method) กระจายผงยาสุขเกษมน้อยด้วยน้ำบริสุทธิ์บนสไลด์ นำไปส่องภายใต้กล้องจุลทรรศน์ (Olympus[®] BX53, Olympus[®] DP26, Tokyo, Japan) กำลังขยาย 400 เท่า และใช้โปรแกรม cell Sens standard digital imaging software ในการถ่ายภาพเพื่อศึกษารูปร่างและการกระจายขนาดของผงยา

2) การศึกษาการกระจายขนาดอนุภาคด้วยวิธีร่อน (sieve method) ซึ่งผงยา 100 กรัม วางบนเครื่องเขย่าแรงแบบสั่น (vibratory sieve shaker, Retsch, AS 200, Germany) ตั้งเครื่องที่ 50

amplitude เขย่าเป็นเวลา 5 นาที แล้วนำผงยาที่ค้างอยู่บนร่อนแต่ละชั้นไปชั่งน้ำหนัก เพื่อหาการกระจายของขนาดอนุภาค และคำนวณหาค่าเฉลี่ยขนาดอนุภาค (average particle size; D_{av}) จากสูตร (1)^[8]

$$D_{av} = \Sigma (\text{sieve mean diameter} \times \text{weight retained}) / \Sigma (\text{weight retained}) \quad \text{สูตร (1)}$$

3) การศึกษาสมบัติการไหลของผงยาสุขเกษมน้อย^[9] วัดมุมทรงตัว (angle of repose; θ) ของผงยาด้วยวิธี fixed funnel method โดยใช้กรวยแก้ว (glass funnel) วางบนขาตั้ง ตั้งให้ปลายกรวยแก้วสูงจากพื้นที่มีกระดาดรองรับเป็นระยะ 10 เซนติเมตร จากนั้นซึ่งผงยาสุขเกษมน้อยจำนวน 10 กรัม ผ่านแรงเบอร์ 18 แล้วเทผงยาผ่านกรวยแก้ว โดยให้ผงยาดกลงสู่กระดาดรองรับ จากนั้นทำเครื่องหมายวงกลมล้อมรอบกองผงยาและบันทึกรัศมีของกองผงยา (r) วัดความสูงของกองผงยา (h) แล้วคำนวณมุมทรงตัวจากสูตร (2) ทำการทดลอง 3 ครั้ง ($n = 3$) และแสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน^[9]

$$\tan \theta = h/r \quad \text{สูตร (2)}$$

การหาความหนาแน่นของผงยาทำโดยนำกระบอกตวงเปล่าขนาด 100 มิลลิลิตร บรรจุผงยาที่ผ่านแรงเบอร์ 18 ให้มีปริมาตร 60 มิลลิลิตร บันทึกน้ำหนักผงยา และคำนวณหาความหนาแน่นปรากฏ (bulk density) จากนั้นนำกระบอกตวงที่บรรจุผงยาไปเข้าเครื่องเคาะผงยา (tapped volumeter, Erweka, Germany) กำหนดให้เคาะ 300 ครั้ง แล้วบันทึกปริมาตรเพื่อคำนวณหาความหนาแน่นหลังเคาะ (tapped density) ค่าดัชนีความสามารถอัดได้ (compressibility index) คำนวณจากสูตร (3)

$$\text{compressibility index} = [(\text{tapped density} - \text{bulk density}) / \text{tapped density}] \times 100 \quad \text{สูตร (3)}$$

2.2 การตั้งตำรับยาเม็ดสุขเกษมน้อย

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบในตำรับยาเม็ดสุขเกษมน้อย (S1-S7) และ granulating fluid ที่ใช้ในการทำแกรนูลเปียก

ส่วนประกอบ	หน้าที่ในตำรับ	น้ำหนักต่อเม็ด (มิลลิกรัม)						
		S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
ผงยาสุขเกษมน้อย	ตัวยาลำคัญ	312.5	250	250	250	250	250	250
microcrystalline cellulose (MCC)	สารเพิ่มปริมาณ	112.5	172	197	160	182	172	197
polyvinylpyrrolidone (PVP K30)	สารยึดเกาะ	40	50	25	50	40	50	25
corn starch	สารช่วยแตกตัว	30	24	24	36	24	24	24
magnesium stearate	สารกันติด	4.5	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
colloidal silicon dioxide	สารช่วยไหล	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
95% ethanol	granulating fluid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	-	-
purified water	granulating fluid	-	-	-	-	-	q.s.	q.s.
รวม		500	500	500	500	500	500	500

q.s. : ใส่ปริมาณพอเหมาะให้ได้ damp mass

การเตรียมยาเม็ดสุขเกษมน้อยใช้วิธีการทำแกรนูลเปียก (wet granulation) ตอกยาเม็ดด้วยเครื่องตอกสากลเดี่ยวไฟฟ้า กำหนดน้ำหนักยาเม็ดเท่ากับ 500 มิลลิกรัมต่อเม็ด มีตัวยาลำคัญ 250-350 มิลลิกรัมต่อเม็ด การตอกใช้สากและเบ้าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง $1\frac{1}{2}$ นิ้ว หน้าเรียบ ขอบตัด (flat-faced, beveled edge) มีรอยบากแบ่งครึ่งที่ด้านหนึ่งของเม็ดยา ตัวแปรในสูตรตำรับ ได้แก่ สารเพิ่มปริมาณ สารช่วยยึดเกาะ สารช่วยแตกตัว และของเหลวสำหรับทำแกรนูล (granulating fluid) (ตารางที่ 1)

ขั้นตอนการเตรียมยาเม็ดมีดังนี้

1) แร้งผงยาสุขเกษมน้อย, MCC, PVP-K30 และ corn starch ด้วยแรงเบอร์ 16 และแรง magnesium stearate และ colloidal silicon dioxide ด้วยแรงเบอร์ 60

2) ผสมแห้งผงยาสุขเกษมน้อย, MCC, PVP-K30 และ corn starch (ปริมาณครึ่งหนึ่งของที่

ใช้ในตำรับ) ด้วยเทคนิค geometric dilution ในโถงกระเบื้อง

3) เติมน้ำ granulating fluid (95% เอทานอลหรือน้ำบริสุทธิ์) ที่ละน้อยจนมีความชื้นพอเหมาะเป็น damp mass

4) นำ damp mass ผ่านแร้งเบอร์ 14 แล้วนำเข้าตูบที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 30 นาทีในกรณีที่ใช้เอทานอล หรือที่อุณหภูมิ 80°C เป็นเวลา 2 ชั่วโมงในกรณีที่ใช้ น้ำบริสุทธิ์

5) นำแกรนูลที่ผ่านการอบแห้งผ่านแร้งเบอร์ 16 จากนั้นผสมกับ corn starch จำนวนอีกครั้งหนึ่งของปริมาณที่ใช้, magnesium stearate และ colloidal silicon dioxide ตามลำดับ ผสมแห้งต่ออีก 3 นาที

6) นำแกรนูลที่ได้ตอกเป็นเม็ดด้วยเครื่องตอกยาเม็ดแบบสากลเดี่ยว (บริษัท เหยี่ยวเฮง จำกัด, type no. 41) กำหนดน้ำหนักต่อเม็ดเท่ากับ 500 มิลลิกรัม ยาเม็ดจำนวน 7 สูตรตำรับ มีส่วนประกอบแสดงใน

ตารางที่ 1

2.3 การศึกษาสมบัติทางกายภาพของตำรับยาเม็ดสุขเกษมน้อย

1) ลักษณะทางกายภาพของยาเม็ด ตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของยาเม็ด ได้แก่ รูปร่าง ลักษณะ สี กลิ่น ความสมบูรณ์ของยาเม็ด สังเกตข้อบกพร่องของยาเม็ดที่เกิดจากการผลิต เช่น การกะเทาะเป็นแผ่น (capping), การติดกัน (sticking), การล่อนเป็นชั้น (lamination), การถลอก (picking), การบิ่น (chipping), การแตกหรือร้าว (cracking)

2) ความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ด (weight variation) สุ่มยาเม็ดจำนวน 20 เม็ด ซึ่งน้ำหนักแต่ละเม็ดด้วยเครื่องชั่ง 3 ตำแหน่ง คำนวณหาค่าเฉลี่ยน้ำหนักของยาเม็ด (average weight) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) เทียบเกณฑ์กับเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา^[10]

3) ความแข็ง (hardness) สุ่มยาเม็ดจำนวน 10 เม็ด วัดความแข็งด้วยเครื่องวัดความแข็ง (hardness tablet tester, VanKel[®], USA) คำนวณหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

4) ความกรอบ (friability) สุ่มยาเม็ดมาซึ่งน้ำหนักรวมให้ได้ใกล้เคียง 6.5 กรัม บันทึกค่าน้ำหนักเริ่มต้นด้วยเครื่องชั่ง 2 ตำแหน่ง แล้วนำไปทดสอบความกรอบด้วยเครื่องวัดความกรอบ (friability tester, VanKel[®], USA) จำนวน 100 รอบ ความเร็วรอบ 25 รอบต่อนาที จากนั้นนำยาเม็ดที่ผ่านการทดสอบความกรอบแล้วมาชั่งน้ำหนักอีกครั้งเป็นน้ำหนักหลังทดสอบ คำนวณร้อยละของความกรอบ จากสูตร (4)

ร้อยละของความกรอบ = $\frac{(\text{น้ำหนักเริ่มต้น} - \text{น้ำหนักสุดท้าย})}{\text{น้ำหนักเริ่มต้น}} \times 100$ สูตร (4)

5) ระยะเวลาแตกตัว (disintegration time)^[10] สุ่มยาเม็ดจำนวน 6 เม็ด ทดสอบเวลาในการแตกตัว

ด้วยเครื่องทดสอบการแตกตัว (disintegration tester, VanKel[®], USA) ในน้ำบริสุทธิ์ที่อุณหภูมิ $37 \pm 2^\circ\text{C}$ บันทึกเวลาที่ยาเม็ดแต่ละเม็ดแตกตัวอย่างสมบูรณ์ในหน่วยวินาที ยาเม็ดสมุนไพรรวมเวลาในการแตกตัวไม่เกิน 30 นาที

2.4 การศึกษาการละลาย (dissolution study) ของยาเม็ดสุขเกษมน้อย^[11] การศึกษาการละลายทำโดยสุ่มตัวอย่างยาเม็ด ตำรับละ 3 เม็ด ($n = 3$) โดยใช้ น้ำบริสุทธิ์ปริมาตร 900 มิลลิลิตรเป็นตัวกลางการละลาย (dissolution medium) ที่อุณหภูมิ $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ใช้อุปกรณ์ใบพาย (apparatus 2 - paddle method) ความเร็วรอบ 50 รอบต่อนาที สุ่มตัวอย่างที่เวลา 5, 10, 15, 30, 45 และ 60 นาที นำตัวอย่างวัดค่าการดูดกลืนรังสีด้วยเครื่อง UV-vis spectrophotometer (Shimadzu[®], UV1800, Japan) ที่ความยาวคลื่น 270 nm คำนวณร้อยละการปลดปล่อยยาที่ช่วงเวลาต่าง ๆ แล้วสร้างกราฟบันทึกการละลาย (dissolution profile)

2.5 การทดสอบความคงสภาพของตำรับยาเม็ดสุขเกษมน้อย คัดเลือกตำรับยาเม็ดสุขเกษมน้อยที่มีสมบัติทางกายภาพที่เหมาะสมและผ่านตามเกณฑ์เภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา มาทดสอบความคงสภาพในสภาวะดังนี้

1) การทดสอบในสภาวะเร่ง (accelerated stability testing) นำยาเม็ดจำนวน 50 เม็ด ใส่ในภาชนะเปิดและภาชนะปิด (ขวดแก้วที่ปิดสนิท) เก็บรักษาใน desiccator ที่บรรจุสารละลายอิ่มตัวยิ่งยวดของเกลือโซเดียมคลอไรด์ เพื่อให้มีความชื้นสัมพัทธ์ 75% แล้วนำไปใส่ในตู้ควบคุมอุณหภูมิ 40°C ^[12-13] เป็นเวลา 1 เดือน เมื่อครบกำหนด นำยาเม็ดมาทดสอบสมบัติของยาเม็ด ได้แก่ ลักษณะภายนอกของเม็ดยา ความแปรปรวนของน้ำหนัก ความแข็ง ความกรอบ

ระยะเวลาแตกตัว และสมบัติการละลาย นำข้อมูลไปวิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2019 (*t*-test แบบ paired two sample for means และ two-sample assuming equal variances)

2) การทดสอบในสภาวะปกติ (ambient condition testing) นำยาเม็ดจำนวน 50 เม็ด ใส่ในภาชนะเปิดและภาชนะปิด (ขวดแก้วที่ปิดสนิท) เก็บรักษาไว้ที่สภาวะปกติอุณหภูมิประมาณ 30 °C และความชื้นสัมพัทธ์ประมาณ 75%^[12,14] เป็นเวลา 1 เดือน เมื่อครบกำหนดนำยาเม็ดมาทดสอบสมบัติต่างๆ และวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเช่นเดียวกับการทดสอบในสภาวะเร่ง

ผลการศึกษา

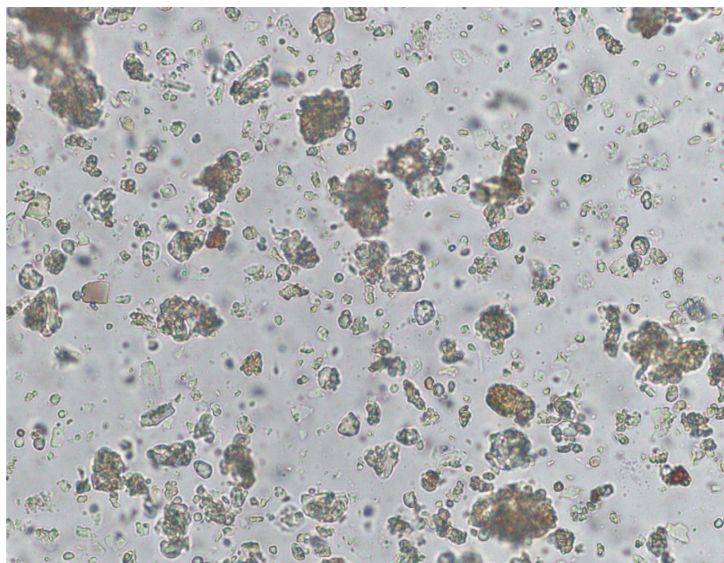
1. การศึกษาทางอนุภาคศาสตร์

การศึกษารูปร่างและขนาดอนุภาคของผงยาสุขเกษมน้อยภายใต้กล้องจุลทรรศน์พบว่าผงยามีรูปร่างไม่สม่ำเสมอ (irregular shape) อนุภาคส่วนใหญ่มี

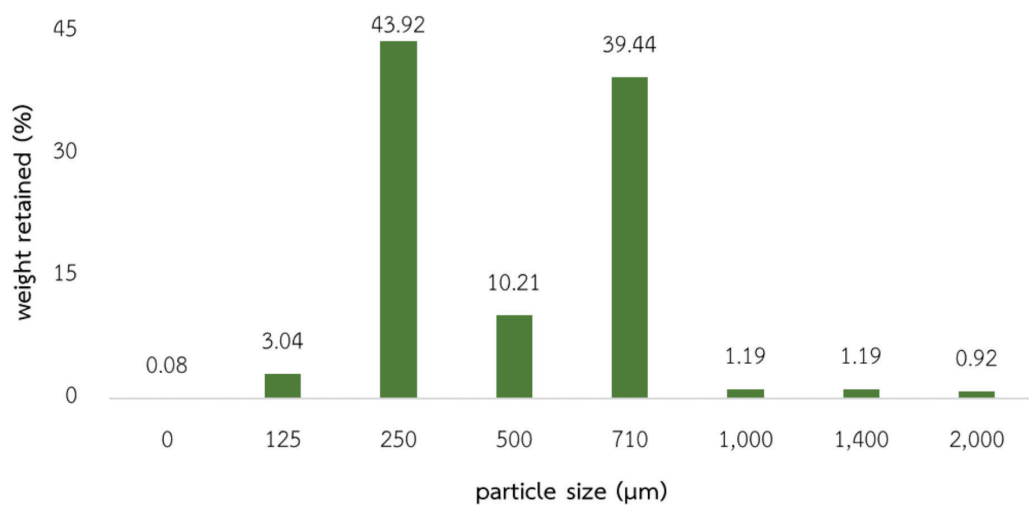
รูปร่างไม่สมมาตร มีการกระจายของขนาดอนุภาคค่อนข้างกว้าง (ภาพที่ 1)

การศึกษากการกระจายขนาดของอนุภาค (particle size distribution) ด้วยวิธีการแรง แสดงผลในภาพที่ 2 ซึ่งฮิสโทแกรมพบว่ามีฐานนิยม 2 ช่วง ขนาด คือ ขนาดอนุภาค 250 ไมครอน (43.92%) และ 710 ไมครอน (39.44%) ค่าเฉลี่ยขนาดอนุภาคจากการคำนวณมีค่าเท่ากับ 622.41 ไมครอน

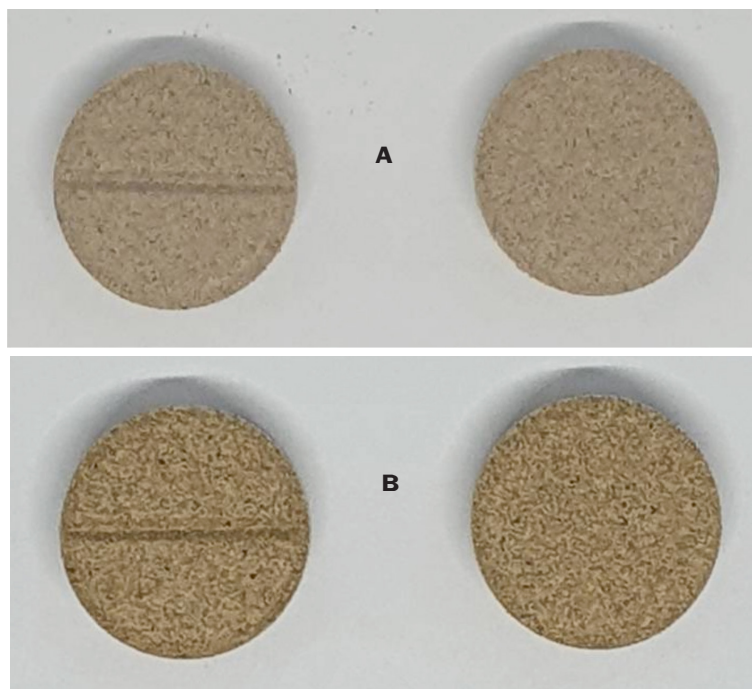
การศึกษสมบัติการไหลของผงยาสุขเกษมน้อย ด้วยวิธี fixed funnel เพื่อหามุมทรงตัว พบว่าค่าเฉลี่ยของมุมทรงตัวอยู่ที่ 38.99 ± 0.94 องศา ความหนาแน่นปรากฏ (bulk density) เท่ากับ 0.41 กรัม/มิลลิลิตร และความหนาแน่นหลังเคาะ (tapped density) เท่ากับ 0.67 กรัม/มิลลิลิตร คำนวณค่าดัชนีความสามารถอัดได้ (compressibility index) เท่ากับ 38.33% แสดงว่าผงยาสุขเกษมน้อยมีสมบัติการไหลที่แย่มาก (very, very poor) อ้างอิงตามเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (USP42/NF37)



ภาพที่ 1 ลักษณะอนุภาคผงยาสุขเกษมน้อยภายใต้กล้องจุลทรรศน์ (กำลังขยาย 400 เท่า)



ภาพที่ 2 ฮิสโทแกรมแสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดอนุภาค (particle size, μm) และร้อยละของน้ำหนักผงยาที่ค้างบนร่อน (weight retained, %) แต่ละช่วงขนาด



ภาพที่ 3 ยาเม็ดสุกเลขม่น้อยซึ่งใช้ granulating fluid ต่างกัน A: 95% เอทานอล (ตำรับ S3); B: น้ำบริสุทธ์ (ตำรับ S7)

ตารางที่ 2 สมบัติทางกายภาพและร้อยละการปลดปล่อยยาที่เวลา 30 นาที (T_{30}) ของยาเม็ดสุกษเกษมน้อยตำรับ S1-S7

สูตรตำรับ	ความแปรปรวนของน้ำหนัก (มิลลิกรัม)	สมบัติทางกายภาพ			
		ความกร่อน (ร้อยละ)	ความแข็ง (กิโลปอนด์)	ระยะเวลาแตกตัว (วินาที)	T_{30} (%)
S1	532.9 ± 4.18	0.00	2.44 ± 0.13	1,176 ± 167.18	66.56 ± 1.45
S2	519.9 ± 4.75	0.09	4.67 ± 0.13	1,582.83 ± 45.27	76.92 ± 8.67
S3	539.3 ± 5.81	0.03	2.86 ± 0.32	33.33 ± 4.93	96.15 ± 1.71
S4	520.4 ± 3.98	0.06	3.84 ± 0.17	759.83 ± 174.07	93.91 ± 2.29
S5	500.8 ± 4.24	0.21	4.67 ± 0.20	1,586.83 ± 58.88	85.58 ± 1.80
S6	496.1 ± 5.87	41.70*	2.42 ± 0.30	276.33 ± 67.62	89.90 ± 0.89
S7	509.3 ± 5.43	0.00	2.59 ± 0.26	400.33 ± 40.74	81.59 ± 1.54

* มียาเม็ดแตกหักหลังการทดสอบความกร่อน

2. สมบัติทางกายภาพของยาเม็ดสุกษเกษมน้อย

การตั้งตำรับยาเม็ดสุกษเกษมน้อยมีการปรับเปลี่ยนปริมาณสารช่วยในตำรับ ได้แก่ สารเพิ่มปริมาณ (MCC) สารช่วยยึดเกาะ (PVP K30) และสารช่วยแตกตัว (corn starch) เพื่อหาตำรับที่มีสมบัติทางกายภาพเหมาะสมที่สุด ยาเม็ดสุกษเกษมน้อยที่เตรียมได้มีรูปร่างกลมแบน สีน้ำตาลอมเขียว มีกลิ่นหอมเฉพาะตัวเป็นกลิ่นสมุนไพรอ่อน ๆ และไม่มีรสชาติ ตำรับที่ใช้ น้ำเป็น granulating fluid มีสีของแกรนูลแห้งและสีเม็ดยาเข้มกว่าตำรับที่ใช้เอทานอล (ภาพที่ 3) ตารางที่ 2 แสดงสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดทั้ง 7 สูตรตำรับ

3. การศึกษาการละลายของยาเม็ดสุกษเกษมน้อย

บันทึกการละลาย (dissolution profile) ของยาเม็ดทั้ง 7 ตำรับ (ทดสอบหลังผลิต) (ภาพที่ 4)

4. การทดสอบความคงสภาพของยาเม็ดสุกษเกษมน้อย

นำตำรับยาเม็ดสุกษเกษมน้อยที่มีสมบัติทางกายภาพที่เหมาะสมและเป็นไปตามเกณฑ์ของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา ได้แก่ ตำรับ S2, S3 และ S7 ไปเก็บรักษาในสภาวะปกติและในสภาวะเร่ง ทั้งในภาชนะปิดและภาชนะเปิด เป็นเวลา 1 เดือนเพื่อศึกษาผลของอุณหภูมิและความชื้นต่อสมบัติทางกายภาพรวมทั้งการปลดปล่อยยา หลังการเก็บรักษาพบว่า มีตำรับที่พบปัญหายาเม็ดเหนียวติดกัน (sticking) ได้แก่ ตำรับ S7 ตารางที่ 3 เปรียบเทียบสมบัติทางกายภาพต่าง ๆ ได้แก่ ความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ด ความกร่อน ความแข็ง ระยะเวลาแตกตัวของยาเม็ดหลังการทดสอบความคงสภาพ ภาพที่ 5-6 แสดงการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดหลังผลิตเสร็จและหลังการทดสอบความคงสภาพ

ตารางที่ 3 สมบัติทางกายภาพของยาเม็ดสุขเกษมน้อยตำรับ S2, S3 และ S7 เมื่อทดสอบความคงสภาพในสภาวะปกติและสภาวะเร่งเป็นเวลา 1 เดือน

ตำรับ	สมบัติทางกายภาพเมื่อทดสอบความคงสภาพที่สภาวะปกติเป็นเวลา 1 เดือน							
	น้ำหนักเม็ด (มิลลิกรัม)		ความกร่อน (ร้อยละ)		ความแข็ง (กิโลปอนด์)		เวลาการแตกตัว (วินาที)	
	เปิดฝา	ปิดฝา	เปิดฝา	ปิดฝา	เปิดฝา	ปิดฝา	เปิดฝา	ปิดฝา
S2	551.1 ± 7.0	529.2 ± 6.5	0.09	0.00	1.51 ± 0.07	4.25 ± 0.42	960.5 ± 20.2	1,655.3 ± 120.8
S3	551.3 ± 8.8	537.9 ± 6.7	0.36	0.06	1.34 ± 0.18	2.45 ± 0.10	45.7 ± 9.1	356.2 ± 150.2
S7	535.8 ± 5.3	518.1 ± 5.1	N/A	0.00	1.55 ± 0.20	2.60 ± 0.51	5.0 ± 0.0	24.0 ± 5.2
ตำรับ	สมบัติทางกายภาพเมื่อทดสอบความคงสภาพที่สภาวะเร่งเป็นเวลา 1 เดือน							
	น้ำหนักเม็ด (มิลลิกรัม)		ความกร่อน (ร้อยละ)		ความแข็ง (กิโลปอนด์)		เวลาการแตกตัว (วินาที)	
	เปิดฝา	ปิดฝา	เปิดฝา	ปิดฝา	เปิดฝา	ปิดฝา	เปิดฝา	ปิดฝา
S2	554.2 ± 9.9	526.7 ± 6.1	0.33	0.00	3.13 ± 0.24	3.99 ± 0.64	735.0 ± 28.2	1,666.8 ± 50.5
S3	558.1 ± 11.0	538.3 ± 9.0	0.95	0.11	1.11 ± 0.11	1.96 ± 0.14	10.7 ± 2.1	188.8 ± 24.7
S7	547.5 ± 7.1	519.6 ± 5.5	N/A	0.06	1.07 ± 0.13	2.37 ± 0.18	5.0 ± 0.0	6.0 ± 0.9

N/A : ตำรับไม่ผ่านเกณฑ์ทดสอบเนื่องจากมียาเม็ดเกิดการแตกหักหลังการทดสอบ

อภิปรายผล

การศึกษาทางอนุภาคศาสตร์ ได้แก่ การศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์และวิธีการแรง พบว่าอนุภาคมงยาสุขเกษมน้อยมีรูปร่างไม่สม่ำเสมอ (ภาพที่ 1) มีการกระจายขนาดค่อนข้างกว้างในลักษณะ bimodal distribution คือมีฐานนิยมสองช่วงขนาด 250 (43.92%) และ 710 (39.44%) ไมครอน (ภาพที่ 2) เนื่องจากผงยาสุขเกษมน้อยเป็นส่วนผสมของเครื่องยาถึง 16 ชนิด และเครื่องยาแต่ละชนิดได้มาจากหลายส่วนของพืช ได้แก่ เปลือกต้น เหง้า ดอก ผล และเมล็ด ซึ่งแต่ละส่วนมีความแข็งต่างกัน ในทางปฏิบัตินั้น การนำเครื่องยามาบดผสมพร้อมกันอาจทำให้ได้ผงยาผสมที่มีขนาดไม่สม่ำเสมอ นัก วิธีการลดขนาด ลำดับการลดขนาดและการผสมแห้งเครื่องยาจึงเป็นปัจจัยที่ผู้ผลิตควรให้ความสำคัญในกระบวนการผลิต

การศึกษาสมบัติการไหลของผงยาสุขเกษมน้อยด้วยวิธี fixed funnel พบว่าค่าเฉลี่ยของมุมทรงตัวเท่ากับ 38.99 ± 0.94 องศา แสดงว่าผงยาสุขเกษม

น้อยมีสมบัติการไหลในระดับปานกลาง (fair-aid not needed) อ้างอิงตามเกณฑ์ตำรับสหรัฐอเมริกา^[10] ส่วนค่าดัชนีความสามารถตอกอัดได้ (compressibility index) จากการคำนวณมีค่าเท่ากับ 38.33% แสดงว่าผงยาสุขเกษมน้อยมีสมบัติการไหลที่ต่ำมาก (very, very poor) อ้างอิงตามเกณฑ์ตำรับสหรัฐอเมริกา จากข้อมูลสมบัติการไหลที่ประเมินโดยทั้งสองวิธีข้างต้นสรุปได้ว่าผงยาสุขเกษมน้อยมีสมบัติการไหลที่ไม่ดี จึงประเมินว่าไม่สามารถเตรียมยาเม็ดด้วยการตอกอัดโดยตรงได้ ในการศึกษาครั้งนี้จึงเตรียมยาเม็ดสุขเกษมน้อยด้วยวิธีการทำแกรนูลเปียกเพื่อปรับปรุงสมบัติการไหลของผงยาและทำให้สามารถตอกอัดเป็นเม็ดได้

เป้าหมายในการตั้งตำรับยาเม็ดสุขเกษมน้อย มุ่งหมายให้แต่ละเม็ดมีตัวยาสสำคัญ (ผงยาสุขเกษมน้อย) 250-350 มิลลิกรัม และน้ำหนักรวมต่อเม็ดเท่ากับ 500 มิลลิกรัม เพื่อให้ยาเม็ดมีขนาดไม่ใหญ่เกินไปและรับประทานได้สะดวก การพัฒนาสูตรตำรับมีการปรับ

เปลี่ยนสารปรุงแต่ง ได้แก่ สารเพิ่มปริมาณ (filler) สารยึดเกาะ (binder) สารช่วยแตกตัว (disintegrant) และของเหลวที่ใช้ทำแกรนูล (granulating fluid) ซึ่งใช้ในขั้นตอนการทำแกรนูลเปียก (ตารางที่ 1) จากการศึกษเบื้องต้นพบว่าไม่สามารถเตรียมยาเม็ดด้วยวิธีการตอกโดยตรงได้เนื่องจากผงยาไม่เกาะตัวกันและมีปัญหาการไหล เมื่อพิจารณาเครื่องยาในผงยาสุกเกษมน้อยพบว่ามีความชื้นในผงยาหลายชนิดที่มีน้ำมันหอมระเหยอยู่เป็นปริมาณมาก เช่น เปลือกต้นอบเชย, เปลือกต้นชะลูด, เปลือกต้นสมุลแว้ง, ดอกบุนนาค, เทียนดำ, เทียนแดง, ลูกเอ็น, ลูกกระวาน, เทียนตาดักแต่น, เทียนขาว, เทียนข้าวเปลือก ซึ่งน้ำมันเหล่านี้มีส่วนทำให้เม็ดยาเกาะตัวกันไม่ได้ดีและเม็ดตอกเป็นเม็ดได้ ยาเม็ดที่ได้ก็มีลักษณะนุ่มหรือมีความแข็งต่ำ การตั้งตำรับจึงแก้ไขปัญหาดังกล่าวโดยการใส่สารเพิ่มปริมาณ (MCC) เข้าในตำรับเพื่อช่วยเพิ่มสภาพอัดแน่นได้ (compactibility) ผลการตั้งตำรับพบว่าตำรับ S1 ซึ่งมีปริมาณผงยาสุกเกษมน้อยประมาณร้อยละ 60 (ตารางที่ 1-2) ได้ damp mass ที่เหนียวนิ่ม ยาเม็ดมีความแข็งต่ำ (2.44 กิโลปอนด์) แต่แตกตัวช้ามาก (ประมาณ 20 นาที) และมีค่าการปลดปล่อยยาที่เวลา 30 นาทีค่อนข้างต่ำ ซึ่งถือว่าตำรับอาจแสดงผลการรักษาได้ช้า ทั้งนี้การที่ยาเม็ดยังมีความแข็งค่อนข้างต่ำแม้ว่าใช้ MCC เป็นสารเพิ่มปริมาณ คาดว่าเกิดจากธรรมชาติของผงยาเองที่มีสัดส่วนของน้ำมันสูง ทำให้ไม่สามารถเพิ่มความแข็งของเม็ดยาได้แม้ใช้ MCC และเพิ่มแรงตอก อย่างไรก็ตาม แม้ว่ายาเม็ดจะมีความแข็งต่ำ แต่พบว่าความกร่อนเป็น 0% กล่าวคือยาเม็ดไม่มีการแตกหักหรือกร่อนหลังผ่านการทดสอบ ซึ่งคาดว่าเกิดจากการที่น้ำมันในผงยาช่วยจับยึดส่วนประกอบในยาเม็ดไว้ได้

จากสมบัติทางกายภาพที่ไม่เหมาะสมของตำรับ

S1 ในตำรับ S2 จึงมีการปรับลดปริมาณตัวยาลำคัญจากประมาณร้อยละ 60 เป็นร้อยละ 50 ของตำรับ (250 มิลลิกรัมต่อเม็ด) และเพิ่มสัดส่วนของสารเพิ่มปริมาณ (MCC) และสารยึดเกาะ (PVP K30) มีจุดประสงค์ในการเพิ่มความแข็งของเม็ดยา พบว่าตำรับ S2 ได้ damp mass ที่มีความเหนียวน้อยลง และได้ยาเม็ดที่มีความแข็งสูงขึ้น (4.67 กิโลปอนด์) แต่ระยะเวลาแตกตัวก็ยาวขึ้นถึงประมาณ 26 นาที ตำรับ S3 จึงมีการปรับลดปริมาณของสารยึดเกาะและเพิ่มสารเพิ่มปริมาณ ส่งผลให้เม็ดยาแตกตัวได้เร็วขึ้น พบว่าตำรับนี้ได้ damp mass ที่มีความเหนียวน้อยลงเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับ S2 ความแข็งของเม็ดยาค่อนข้างต่ำ (2.86 กิโลปอนด์) แต่ความกร่อนอยู่ในเกณฑ์ดี (0.03%) และยาเม็ดแตกตัวอย่างรวดเร็วคือระยะเวลาแตกตัวสั้นกว่า 1 นาที

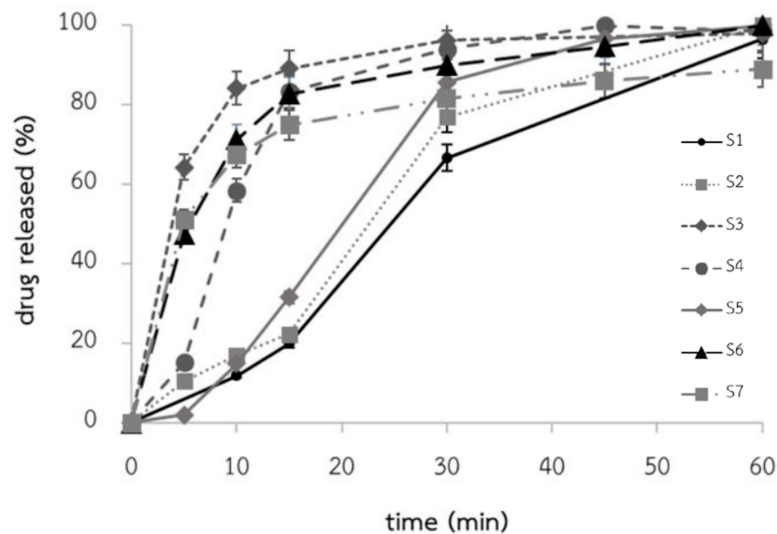
ตำรับ S4 ปรับปรุงจากตำรับ S2 โดยเพิ่มปริมาณ corn starch และลดปริมาณของ MCC หวังผลให้ระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาลดลง พบว่าได้แกรนูลที่เหนียวน้อยลงเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับ S2 ได้ความแข็งของเม็ดยาอยู่ในช่วงที่ต้องการคือ 2.5-5.0 กิโลปอนด์ แต่ระยะเวลาในการแตกตัวค่อนข้างแปรปรวน โดยมียาเม็ดที่ใช้เวลาในการแตกตัวตั้งแต่ 9 นาทีจนถึง 16 นาที และได้ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการแตกตัวประมาณ 12 นาที ตำรับนี้จึงไม่เหมาะสมที่จะนำไปพัฒนาต่อ ตำรับ S5 ปรับเปลี่ยนสัดส่วนของสารยึดเกาะให้มีปริมาณอยู่ระหว่างตำรับ S2 และ S3 เพื่อหวังผลให้ระยะเวลาแตกตัวของยาเม็ดอยู่ระหว่าง 2 ตำรับนี้ ผลที่ได้จากการตั้งตำรับ S5 พบว่าระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของตำรับ S5 ไม่แตกต่างจากตำรับ S2 จึงสรุปได้ว่าปริมาณสารช่วยยึดเกาะที่ปรับลดลงนั้นยังไม่มากพอที่จะทำให้เห็นผลของความแตกต่างของการแตกตัวได้อย่างชัดเจน

ตำรับ S6 และ S7 เป็นการเปรียบเทียบผลของของเหลวที่ใช้เตรียมแกรนูล (granulating fluid) ระหว่างเอทานอลและน้ำ โดยตำรับ S6 มีสูตรตำรับเหมือนกับตำรับ S2 แต่เปลี่ยน granulating fluid จากเอทานอลเป็นน้ำ เพื่อจะเทียบเคียงตามการแพทย์แผนไทยซึ่งใช้น้ำลอยดอกไม้มันเป็นกระสายยา^[1] แต่พบว่า damp mass มีความเหนียว จับตัวเป็นก้อนทำให้แรงแกรนูลเปียกได้ยาก เมื่อทดสอบความกร่อนพบว่ายาเม็ดแตกขณะทำการทดสอบ ตำรับ S6 จึงไม่ผ่านการทดสอบความกร่อน ส่วนตำรับ S7 มีสูตรตำรับเหมือนกับตำรับ S3 แต่เปลี่ยน granulating fluid จากเอทานอลเป็นน้ำ พบว่าลักษณะของ damp mass ที่ได้มีความเหนียวมากกว่าตำรับที่ใช้เอทานอล (S3) แกรนูลแห้งมีขนาดใหญ่และมีลักษณะแข็งกว่ายาเม็ดมีระยะเวลาแตกตัวที่นานกว่าคือประมาณ 7 นาที อย่างไรก็ตามยาเม็ดผ่านการทดสอบความกร่อนเมื่อเปรียบเทียบลักษณะภายนอก พบว่าตำรับ S3 ได้เม็ดยาที่มีสีอ่อนกว่าตำรับ S7 เล็กน้อย (ภาพที่ 3) อนึ่งในกรณีที่ใช้แอลกอฮอล์เป็น granulating fluid อุณหภูมิในการอบแกรนูลคือ 60 °C ซึ่งต่ำกว่ากรณีที่ใช้ น้ำ (80 °C) ซึ่งมีข้อดีที่ช่วยลดโอกาสที่น้ำมันหอมระเหยจะระเหยออกไปจากตำรับ รวมทั้งพบว่า damp mass ที่เตรียมด้วยเอทานอลมีความเหนียวน้อยกว่า และสามารถแรงได้ง่ายกว่า damp mass ที่ใช้น้ำเป็น granulating fluid

ในภาพรวมทั้ง 7 ตำรับ ยาเม็ดสุขเกษมน้อยทุกตำรับที่เตรียมได้มีลักษณะพิเศษคือมีความแข็งค่อนข้างต่ำ (2-5 กิโลปอนด์) แต่กลับมีค่าความกร่อนที่ต่ำมากหรือไม่กร่อนเลย การที่ยาเม็ดมีความแข็งต่ำนี้ คาดว่าเกิดจากการมีส่วนประกอบเป็นน้ำมันหอมระเหยในผงยา ทำให้เม็ดยามีลักษณะนิ่ม และไม่สามารถเพิ่มความแข็งของเม็ดยาได้แม้เพิ่มแรงตอก

อัด ในขณะเดียวกันน้ำมันหอมระเหยก็มีข้อดีเพราะมีส่วนทำให้แกรนูลเกาะตัวกันได้ดี ทำให้เม็ดยามีความกร่อนต่ำ นอกจากนี้การที่ยาเม็ดมีความแข็งค่อนข้างต่ำอาจเกิดจากการเติมสารยึดเกาะ (PVP K30) ในรูปแบบของแข็งโดยการผสมเข้ากับผงยาและสารช่วยแตกตัวแล้วจึงเติม granulating fluid ทำให้สารยึดเกาะอาจมีประสิทธิภาพต่ำลง กระจายตัวไม่สม่ำเสมอ และไม่สามารถสร้างแรงยึดเกาะรอบอนุภาคผงยาได้เต็มที่เมื่อเปรียบเทียบกับกรณียาเม็ดเติมสารยึดเกาะในรูปแบบสารละลาย^[15] อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ PVP K30 เป็นสารยึดเกาะในตำรับนี้เนื่องจากสามารถละลายได้ทั้งในแอลกอฮอล์และในน้ำซึ่งเป็นของเหลวที่ใช้เป็น granulating fluid ในตำรับ นอกจากนี้การเติมสารยึดเกาะรูปผงแห้งเป็นวิธีที่สะดวกกว่าและสามารถกำหนดปริมาณสารยึดเกาะที่แน่นอนเพื่อใช้ในการกำหนดน้ำหนักของยาเม็ดได้ในขั้นตอนการตั้งสูตรตำรับ ในด้านกระบวนการผลิต การทำแกรนูลเปียกโดยใช้เอทานอลเป็น granulating fluid ทำให้เตรียมแกรนูลได้ง่ายกว่าการใช้น้ำ เนื่องจาก damp mass มีความเหนียวไม่มากและแรงได้ง่าย จึงสูญเสียยาระหว่างการผลิตน้อย อีกทั้งการใช้เอทานอลใช้อุณหภูมิอบแห้งต่ำกว่าและระยะเวลาอบสั้นกว่าตำรับที่ใช้น้ำ จึงมีข้อดีที่ช่วยลดการสูญเสียสารสำคัญที่ระเหยได้ รวมทั้งมีส่วนในการประหยัดพลังงานในการผลิตระดับอุตสาหกรรม

ภาพที่ 4 แสดงบันทึกการละลาย (dissolution profile) ของยาเม็ดสุขเกษมน้อยตำรับ S1-S7 ทุกตำรับปลดปล่อยยาได้ใกล้เคียง 100% ที่เวลา 60 นาที สำหรับตำรับ S1, S2 และ S5 มีอัตราการละลายช้ากว่าตำรับอื่นซึ่งสอดคล้องกับสัดส่วนของสารยึดเกาะในตำรับและระยะเวลาแตกตัว (19-26 นาที) เมื่อพิจารณาค่าร้อยละของยาที่ปลดปล่อยออกมาในเวลา 30 นาที

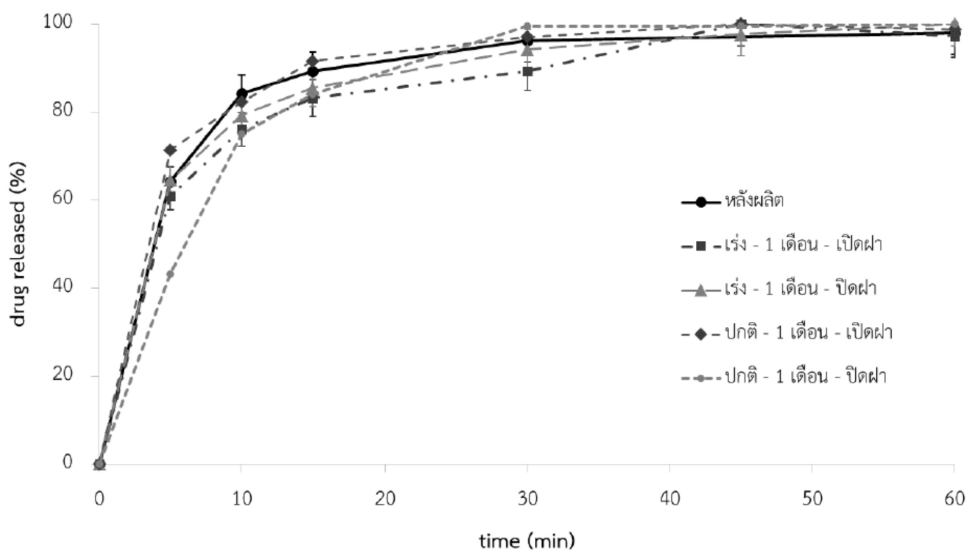


ภาพที่ 4 การปลดปล่อยยา (drug released, %) ของยาเม็ดสุกษณน้อยตำรับ S1-S7 หลังผลิต

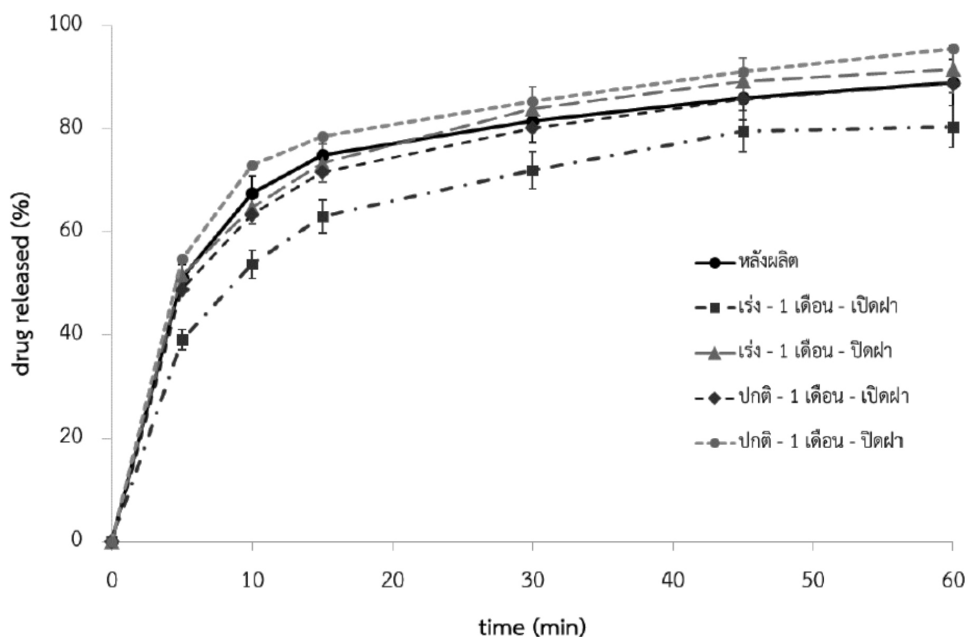
(T_{30}) แสดงในตารางที่ 2 พบว่าทุกตำรับมีการปลดปล่อยยาออกมามากกว่า 75% ยกเว้นตำรับ S1 ซึ่งเป็นผลจากการที่ยาเม็ดแตกตัวได้ช้า การแตกตัวของยาเม็ดเป็นผลจากทั้งสารช่วยแตกตัวและสารเพิ่มปริมาณคือ MCC ที่มีผลช่วยเพิ่มการแตกตัวของยาเม็ดได้ด้วย ขึ้นกับปริมาณที่ใช้ในตำรับ^[16] นอกจากนี้ตำรับ S1 ยังมีสัดส่วนของผงยาสุกษณน้อยสูง ซึ่งน้ำมันในผงยาอาจทำให้ผงยาเปียกได้ยากและอาจหน่วงการละลายของผงยา เมื่อเปรียบเทียบ T_{30} ของตำรับที่ใช้ granulating fluid ต่างกัน พบว่าตำรับ S3 ที่ใช้เอทานอลสามารถปลดปล่อยยาได้เร็วกว่าตำรับ S7 ที่ใช้น้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < (0.05 $96.15 \pm 1.71\%$) และ $81.59 \pm 1.54\%$ ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับระยะเวลาแตกตัวของยาเม็ดและลักษณะแกรนูลที่ได้ในกระบวนการผลิต ในกรณีที่ใช้ น้ำ พบว่า damp mass มีความเหนียวทำให้แกรนูลเปียกมีขนาดใหญ่และแข็งกว่า อนึ่ง การศึกษาการละลายของยาเม็ดในการศึกษานี้ใช้น้ำบริสุทธิ์เป็น

ตัวกลางการละลาย และทำการวิเคราะห์โดยใช้การดูดกลืนแสงในช่วงอัลตราไวโอเลต (λ_{max} ที่ 270 nm) เทียบกับกราฟมาตรฐานและสมการเส้นตรงที่วิเคราะห์ในตัวกลางการละลายเดียวกันกับที่ใช้ศึกษาการละลาย สารสำคัญที่วิเคราะห์ได้จึงเป็นสารในเครื่องยาส่วนที่ละลายน้ำและสามารถดูดกลืนแสงได้ ซึ่งอาจเป็นเพียงส่วนหนึ่งของสารสำคัญที่ให้ฤทธิ์ในการรักษา ผลการทดลองนี้จึงเป็นเพียงการประมาณการดำเนินการปลดปล่อยยาและใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการปลดปล่อยยาจากตำรับยาเม็ดที่เตรียมได้แต่ละสูตร จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในหัวข้อ *in vitro-in vivo* correlation เพื่อให้ทราบผลที่ชัดเจนเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างสารสำคัญที่วิเคราะห์ได้จากการทดสอบการปลดปล่อยยากับความสามารถในการแสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

การทดสอบความคงสภาพของยาเม็ดสุกษณน้อยในสภาวะปกติและสภาวะเร่งเป็นเวลา 1 เดือน พบว่าอุณหภูมิและความชื้นมีผลต่อสมบัติทาง



ภาพที่ 5 การปลดปล่อยยา (drug released, %) ของยาเม็ดสุขเกษมน้อยตำรับ S3 หลังผลิตเทียบกับหลังเก็บในสภาวะแรงและสภาวะปกติเป็นเวลา 1 เดือน



ภาพที่ 6 การปลดปล่อยยา (drug released, %) ของยาเม็ดสุขเกษมน้อยตำรับ S7 หลังผลิตเทียบกับหลังเก็บในสภาวะแรงและสภาวะปกติเป็นเวลา 1 เดือน

กายภาพของยาเม็ดอย่างมีนัยสำคัญ ยาเม็ดที่เก็บรักษาที่สภาวะเร่ง (อุณหภูมิและความชื้นสูง) พบว่าตำรับ S7 บางเม็ดเกิดปัญหาติดกัน (sticking) เป็นเม็ดคู่ (doublet) คาดว่าเนื่องจากยาสุกเขม่น้อยมีน้ำมัน ทั้งน้ำมันหอมระเหยและน้ำมันระเหยยาก เป็นส่วนประกอบอยู่ เมื่อสัมผัสความร้อนและความชื้นจึงทำให้ยาเม็ดที่อยู่ติดกันมีโอกาสเหนียวติดกันได้ นอกจากนี้อาจเกิดจากการที่แกรนูลมีความชื้นสูง เนื่องจากการใช้น้ำเป็นของเหลวในการเตรียมแกรนูลแล้วใช้สภาวะการอบแกรนูลที่ไม่เหมาะสม ซึ่งการควบคุมคุณภาพโดยการวัดปริมาณความชื้น (moisture content) ของแกรนูลหลังอบอาจช่วยแก้ปัญหานี้ได้^[17] ส่วนสมบัติทางกายภาพต่าง ๆ เกิดการเปลี่ยนแปลงทุกด้านโดยเฉพาะกรณีการเก็บรักษายาเม็ดในภาชนะเปิดซึ่งยาเม็ดสัมผัสความชื้น ดังแสดงในตารางที่ 3 ความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ด (weight variation) ของตำรับ S2, S3 และ S7 มีแนวโน้มสูงขึ้นในตัวอย่างที่เก็บในภาชนะเปิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) เนื่องจากยาเม็ดสามารถดูดความชื้นทำให้น้ำหนักเฉลี่ยสูงขึ้น ความร้อนของยาเม็ดหลังการทดสอบความคงสภาพของตำรับ S2 และ S3 ยังคงผ่านเกณฑ์ตามเภสัชตำรับ คือมีค่าน้อยกว่า 1% แต่ตำรับ S7 เมื่อทดสอบแบบเปิดฝา พบว่ามียาเม็ดบางส่วนเกิดการแตกหักทั้งการทดสอบในสภาวะปกติและสภาวะเร่ง ซึ่งอาจเกิดจากการดูดความชื้นทำให้ยาเม็ดอ่อนตัวลง แตกหักง่ายขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดสอบความแข็ง ที่พบว่าหลังการทดสอบยาเม็ดมีความแข็งแรงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) โดยเฉพาะยาเม็ดที่เก็บในภาชนะเปิด แสดงว่าความชื้นที่แทรกซึมเข้าไปในยาเม็ดทำให้ยาเม็ดอ่อนตัวลง และทำให้ระยะเวลาแตกตัวสั้นลงเช่นกัน ในส่วนของการปลดปล่อยยาของ

ตำรับ S3 และ S7 พบว่ารูปแบบการปลดปล่อยตัวยาล้างผลิตและหลังจากเก็บรักษาในสภาวะปกติและสภาวะเร่งมีความใกล้เคียงกัน (ภาพที่ 5-6) เมื่อพิจารณาร้อยละการปลดปล่อยยาที่เวลา 30 นาที (T_{30}) ของตำรับ S3 พบว่ายามีค่าก่อนและหลังการทดสอบความคงสภาพมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} > 0.05$) ทั้งนี้ไม่ได้ทำการทดสอบการปลดปล่อยยาของตำรับ S2 หลังการทดสอบความคงสภาพเนื่องจากตำรับ S2 ตั้งต้นมีเวลาในการแตกกระจายตัวยานานกว่าตำรับอื่นอย่างชัดเจน จึงไม่เหมาะที่จะนำมาพัฒนาต่อ แต่ได้นำตำรับ S2 มาทดสอบความคงสภาพและวิเคราะห์สมบัติทางกายภาพหัวข้ออื่นเพื่อใช้ผลในการอภิปรายเปรียบเทียบกับตำรับ S3 และ S7

ข้อสรุป

การศึกษานี้ได้พัฒนาตำรับยาเม็ดสุกเขม่น้อยในรูปแบบยาเม็ด ได้สูตรตำรับที่มีสมบัติทางกายภาพที่ยอมรับได้ตามเกณฑ์เภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา ยาเม็ดมีน้ำหนักรวม 500 มิลลิกรัมต่อเม็ด มีตัวยาลำคัญ 250 มิลลิกรัมต่อเม็ด ยาเม็ดสุกเขม่น้อยที่เตรียมได้แม้มีความแข็งต่ำ แต่ก็มีมีความกร่อนผ่านตามเกณฑ์องค์ประกอบในผงยาโดยเฉพาะน้ำมันและการใช้ granulating fluid ที่ต่างกันส่งผลต่อลักษณะของแกรนูลและสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดที่ได้ การทดสอบความคงสภาพพบว่าอุณหภูมิและความชื้นมีผลต่อสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นคำแนะนำในการเก็บรักษายาเม็ดสุกเขม่น้อย คือการใช้บรรจุภัณฑ์ปิดสนิท (tight container) เช่น ขวดปิดสนิท แผงบลิสเตอร์ ซึ่งใช้วัสดุที่สามารถกันความชื้นและอากาศซึมผ่าน และควรเก็บรักษาในที่อุณหภูมิห้อง การศึกษานี้ให้ข้อมูลพื้นฐานในการพัฒนาตำรับยาสุกเขม่น้อยในรูปแบบยาเม็ด ซึ่ง

มีศักยภาพในการต่อยอดสู่การผลิตในระดับอุตสาหกรรม

ข้อเสนอแนะ

กระบวนการบดผสมเครื่องยา ควรจัดลำดับการบดผสมเครื่องยาที่มีความแข็งมากกว่าก่อน หรือแยกบดก่อนที่จะนำมาผสมรวมกัน เพื่อให้ได้ผงยาที่มีขนาดใกล้เคียงกันและลดโอกาสการแยกผสมของผงยา (segregation) รวมทั้งควรมีการทดสอบเพิ่มเติมเพื่อวิเคราะห์ปริมาณความชื้น (moisture content) ของผงยาและแกรนูลก่อนนำมาตอกเป็นยาเม็ด เนื่องจากความชื้นมีผลต่อกระบวนการตอกยาเม็ดและความคงสภาพของยาเม็ดที่มีตัวยาลำคัญที่เตรียมจากสมุนไพร

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ บริษัท อุทัยประสิทธิ์ จำกัด ที่เอื้อเฟื้อเครื่องยาตำรับสุขเกษมน้อย และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ การศึกษานี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัยระดับปริญญาตรี หลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต สายเภสัชกรรมอุตสาหกรรม เรื่อง การพัฒนาตำรับสุขเกษมน้อยในรูปแบบยาเม็ด

References

1. Khun Sopitbannaraksa (Kittikachorn A.). Textbook of Thai traditional medical book 1. Bangkok: Cabinet and Royal Gazette Publishing Office; 1970. (in Thai)
2. Summers M. Powders and granules. In: Aulton ME, editor. *Pharmaceutics the Science of Dosage Form Design*. Spain: Churchill Livingstone; 2002. p. 361-3.
3. Luangtaweepoon I, Pleuktivorapongkul A, Sirithunyalug J, Leesawat P, Charumanee S, Yotsawimonwat S. Effects of herbal powder composition on flow and compaction properties. *Proceedings of 49th Kasetsart University Annual Conference: Plants*; 2011 Feb 1-4; Bangkok, Thailand. Bangkok: 2011. p. 113-20. (in Thai)
4. Qusaj Y, Leng A, Alshihabi F, Krasniqi B, Vandamme T. Development strategies for herbal products reducing the influence of natural variance in dry mass on tableting properties and tablet characteristics. *Pharmaceutics*. 2012;4(4):501-16.
5. Sachan AK, Kumar A. Stability testing of herbal products. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015;7(12):511-4.
6. Pandey H, Srivastava S, Mishra B, Saxena R, Tripathi YB. Development and evaluation of herbal tablet loaded with *Pueraria tuberosa* water extract with use of different excipients. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018;12(Suppl2):S786-93.
7. Monton C, Saingam W, Suksaeree J, Sakunpak A. Physical properties of herbal tablets (Jit Tra Rom Recipe) prepared by wet granulation method. *Journal of Thai Traditional & Alternative Medicine*. 2014;12(2):159-66. (in Thai)
8. Sinko P. Chapter 18 Micromeritics. [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 23]; [49 screens]. Available form: <http://copharm.uobaghdad.edu.iq/>
9. Monton C, Kraisintu K, Suksaeree J, Charoenchai L. Flowability study of herbal powder for solid dosage form preparation. *Science and Technology Journal*. 2014;22(5):743-54. (in Thai)
10. The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia 35/The National Formulary 30. Maryland: United Book Press; 2012. The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia 42/The National Formulary 37. Maryland: United Book Press; 2019.
11. Vutthipong A, Saingam W, Panrat T, Charoonratana T. Dissolution profile of a traditional Thai antihypertensive herbal recipe in various preparations. *BHST*. 2014;12(2):20-4.
12. World Health Organization. Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. WHO Technical Report Series. 1996;863:65-79.
13. Kumadoh D, Ofori-Kwakye K. Dosage forms of herbal medicinal products and their stability considerations - An overview. *J Crit Rev*. 2017;4(4):1-8.
14. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals

- for human use, ICH harmonized tripartite guideline: Stability testing of new drug substances and products Q1A (R2). [Internet]. 2003 [cited 2020 Dec 29]; Available form: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
15. Kasperek R, Zimmer L, Zun M, Dwornicka D, Wojciechowska K, Poleszak E. The application of povidone in the preparation of modified release tablets. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* 2016;29(2):71-8.
 16. Tomar M, Kumar SA, Raj SA. Effect of moisture content of excipient (microcrystalline cellulose) on direct compressible solid dosage forms. *IJPSR.* 2017;8(1):282-8.
 17. Thapa P, Lee AR, Choi DH, Jeong SH. Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets. *Powder Technology.* 2017;310:92-102.