

# การควบคุมคุณภาพด้านการละลายของตัวยา ของยาเม็ดสำหรับรับประทาน

ภญ. ปฏิมา มณีสถิตย์

## วัตถุประสงค์ของบทความ

- 1) เพื่อให้ความรู้เกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของยาเม็ดสำหรับรับประทาน
- 2) เพื่อให้ความรู้เกี่ยวกับการแบ่งประเภทของยาเม็ดสำหรับรับประทาน
- 3) เพื่อให้ความรู้เกี่ยวกับการควบคุมคุณภาพด้านการละลายของตัวยาของยาเม็ดสำหรับรับประทาน

## บทนำ

ยาเม็ดสำหรับรับประทาน (orally tablets) คือยาในรูปแบบของแข็งชนิดหนึ่งที่มีการบริหารยาทางปาก (oral solid dosage form) ยาเม็ดสำหรับรับประทานเป็นรูปแบบที่มีความนิยมสูง สามารถพบเห็นได้ทั่วไป ลักษณะเป็นเม็ด แข็ง แห้ง มีหลายรูปร่าง เช่น ทรงกลม ทรงรี ทรงเหลี่ยม หรือทรงอื่นๆ ภายในเม็ด ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ (active pharmaceutical ingredient, API) อย่างน้อยหนึ่งชนิดที่ออกฤทธิ์ในการรักษาโรค นอกจากตัวยาสำคัญแล้ว ภายในเม็ดยามักประกอบด้วยสารช่วย (inactive excipient materials) ที่ไม่ใช่ยา สารช่วยที่ใส่ประกอบลงไปเม็ดยามีหลายชนิด แต่ละชนิดถูกใส่ผสมเข้าไปด้วยเหตุผลที่แตกต่างกัน เช่น เพื่อให้กระบวนการผลิตมีประสิทธิภาพสูงขึ้น เพื่อปกป้องยาจากการสัมผัสออกซิเจนหรือความชื้น เพื่อปกป้องยาจากการย่อยของกระเพาะอาหาร เพื่อลดความขมของตัวยาสำคัญ เพื่อลดการระคายเคืองอันเกิดจากตัวยาสำคัญ หรือเพื่อควบคุมรูปแบบของการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ เป็นต้น ซึ่งในปัจจุบันนี้มีหลายเทคนิควิธีในการผลิตยาเม็ด ส่วนประกอบทั้งหมดจะผ่านขั้นตอนหลายขั้นตอนของกระบวนการผลิตตามเทคนิควิธีที่เหมาะสม เพื่อตอกอัดเป็นเม็ดยา ชนิดและปริมาณของวัตถุดิบ รวมถึงขั้นตอนในการผลิตที่แตกต่างกัน ย่อมส่งผลให้ยาเม็ดมีความหลากหลาย และมีมากมายหลายชนิด

การควบคุมคุณภาพยาเม็ดสำหรับรับประทานมีความสำคัญ ทั้งนี้เพื่อให้ผู้บริโภคหรือผู้ป่วยแน่ใจว่ายาเม็ดที่รับประทานเข้าไปนั้นมีคุณภาพเป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐาน และมีความเหมาะสมเพียงพอที่จะนำมาใช้ในการรักษา หรือบรรเทาอาการจากโรค ตำรายาของสหรัฐอเมริกา (United States Pharmacopeia, USP) และตำรายาของอังกฤษ (British Pharmacopeia, BP) กำหนดหัวข้อการทดสอบทางเคมีและฟิสิกส์ที่นำมาใช้เพื่อควบคุมคุณภาพยาเม็ดไว้หลายหัวข้อด้วยกัน เช่น ความหนา (thickness) ความแข็ง (hardness) ความพรุน (friability) ความสม่ำเสมอของน้ำหนัก (weight variation) ปริมาณตัวยาสำคัญ (content of active ingredients) ความสม่ำเสมอของตัวยา (content uniformity) เวลาในการกระจายตัว (disintegration time) และการละลายของตัวยา (dissolution) เป็นต้น

การทดสอบการละลายของตัวยา เป็นการทดสอบที่สำคัญในการควบคุมคุณภาพยาเม็ดชนิดรับประทาน เนื่องจากเป็นการประเมินประสิทธิภาพหรือการเอื้อประโยชน์ของยาที่มีต่อร่างกาย เพื่อให้แน่ใจว่ายาเม็ดที่รับประทานเข้าไปสามารถแตกตัว ปลดปล่อยตัวยา และตัวยาสามารถละลายได้ตามเกณฑ์ที่กำหนด เพื่อถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายทางเส้นเลือด และออกฤทธิ์ในการรักษา

## ยาเม็ดสำหรับรับประทาน

ยาเม็ดสำหรับรับประทาน เป็นรูปแบบที่นิยมแพร่หลายเนื่องจากรับประทานง่าย และพกพาสะดวก ยาเม็ดสำหรับรับประทานมีหลายชนิด แต่ละชนิดยังมีความหลากหลาย ตั้งแต่ลักษณะรูปร่างภายนอก ลักษณะการเคลือบ และลักษณะการปลดปล่อยตัวยา

### ประเภทของยาเม็ดสำหรับรับประทาน

#### การแบ่งตามลักษณะการเคลือบ

ลักษณะการเคลือบบนเม็ดยาเป็นลักษณะที่สามารถเห็นได้ชัดเจนจากภายนอก ยาเม็ดชนิดรับประทานสามารถแบ่งตามลักษณะการเคลือบได้ดังนี้

1. ยาเม็ดชนิดไม่เคลือบ (uncoated tablets) ยาเม็ดรูปแบบนี้ส่วนใหญ่เหมาะสมสำหรับยาที่ค่อนข้างคงตัว และหวังผลให้ออกฤทธิ์เร็ว พบมากในกลุ่มยาแก้ปวดลดไข้
2. ยาเม็ดเคลือบน้ำตาล (sugar coated tablets) การเคลือบด้วยน้ำตาล ส่วนใหญ่แล้วมีวัตถุประสงค์เพื่อลดความขมของตัวยา ลดการระคายเคืองของกระเพาะอาหารอันเกิดจากตัวยา และลดโอกาสของตัวยาในการสัมผัสแสง ออกซิเจน หรือ ความชื้น เป็นต้น
3. ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film coated tablets) การเคลือบด้วยฟิล์มนอกจากมีวัตถุประสงค์ของการเคลือบเช่นเดียวกับการเคลือบด้วยน้ำตาลแล้ว การเคลือบด้วยฟิล์มอาจมีวัตถุประสงค์เพื่อปรับ หรือควบคุมการปลดปล่อยยาภายในยาเม็ดด้วย

#### การแบ่งตามลักษณะการปลดปล่อยตัวยา

ลักษณะการปลดปล่อยยา เป็นคุณสมบัติในการเอื้อประโยชน์ของยาต่อร่างกาย ยาเม็ดชนิดรับประทานสามารถแบ่งตามลักษณะการปลดปล่อยได้ 2 ชนิดดังนี้

1. Immediate release tablets, IR คือ ยาเม็ดที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันทีหลังรับประทาน (prompt release) เหมาะสำหรับยาที่หวังผลเร็วในการรักษา ยาเม็ดต้องมีคุณสมบัติแตกตัวเร็ว ส่วนตัวยาคงละลายเร็ว ดูดซึมเร็ว และออกฤทธิ์เร็ว ต้องมีการละลายของตัวยาไม่ต่ำกว่าร้อยละ 85 ของปริมาณตัวยาทั้งหมดภายในครึ่งถึง 2 ชั่วโมง

2. Modified release tablets, MR หรือ controlled release tablets, CR คือ ยาเม็ดที่มีการปรับเปลี่ยนลักษณะการปลดปล่อยตัวยา โดยทำการออกแบบองค์ประกอบภายในเม็ดยาให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ต่างๆ ทั้งนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการรักษา ยาเม็ดที่มีการควบคุมการปลดปล่อยยานั้น มีลักษณะของการปลดปล่อยตัวยาหลายแบบ ซึ่งแต่ละแบบมีชื่อเรียก และมีลักษณะการปลดปล่อยตัวยาแตกต่างกันเล็กน้อย ดังนี้

2.1 Delay release tablets, DR คือยาเม็ดที่มีการหน่วงเวลาในการออกฤทธิ์ กล่าวคือยาเม็ดชนิดนี้จะไม่ปลดปล่อยตัวยาทันทีหลังรับประทานยา แต่จะปลดปล่อยตัวยาหลังจากรับประทานยาไปได้สักระยะเวลาหนึ่ง ส่วนใหญ่ลักษณะการปลดปล่อยยาแบบหน่วงเวลานี้ ใช้สำหรับตัวยาที่ถูกทำลายได้ด้วยสภาวะต่างๆ ภายในกระเพาะอาหาร หรือใช้สำหรับตัวยาที่ระคายเคืองกระเพาะอาหาร ดังนั้นการหน่วงเวลาในการปลดปล่อยตัวยา จึงช่วยให้ตัวยาไม่ถูกปลดปล่อยในช่วงเวลาที่เม็ดยาเคลื่อนผ่านกระเพาะอาหาร แต่ถูกปลดปล่อยทันทีเมื่อเม็ดยาเคลื่อนไปถึงลำไส้เล็ก

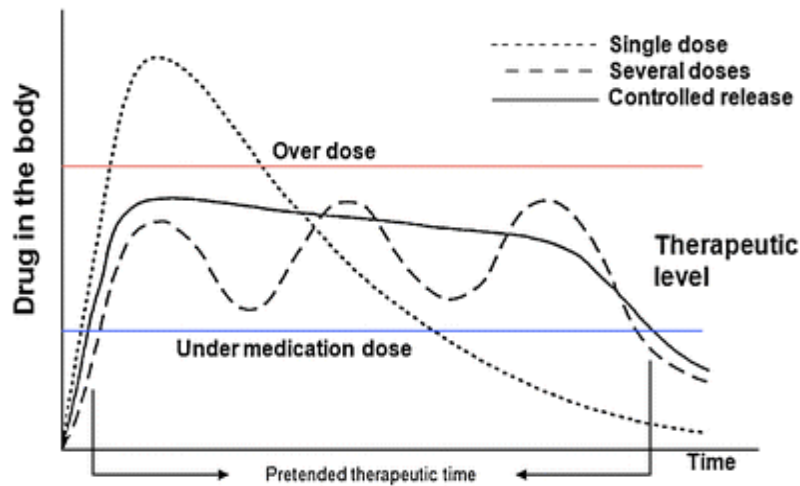
2.2 Prolong release tablets, PL คือ ยาเม็ดที่มีการออกฤทธิ์เนิ่นแบบหนึ่ง ทั้งนี้เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยไม่ต้องรับประทานยาบ่อยครั้ง ยาเม็ดชนิดนี้มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาทีละน้อยอย่างช้าๆ เป็นระยะเวลานาน แตกต่างจากการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาแบบอื่นตรงที่ในช่วงแรกหลังรับประทานยาระดับยาในเลือด

ยังไม่สูง หากแต่จะค่อยๆ เพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ดังนั้นต้องใช้เวลาระยะหนึ่งที่ระดับยาในเลือดจะอยู่ในระดับที่ใช้ในการรักษา และเมื่อระดับยาในเลือดอยู่ในระดับของการรักษาแล้ว ระดับยาจะคงที่อยู่นาน เนื่องจากตัวยายังถูกปลดปล่อยออกมาจากเม็ดยาเรื่อยๆนั่นเอง

2.3 Sustained release tablets, SR คือ ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เนิ่นแบบหนึ่งซึ่งช่วยให้ผู้ป่วยไม่ต้องรับประทานยาบ่อยครั้งเช่นกัน ยาเม็ดชนิดนี้มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาเป็นระยะ และมีการปลดปล่อยตัวยาสู่ถึงระดับของการรักษาทันทีหลังรับประทานยา ทำให้ระดับยาในเลือดสูงถึงระดับที่ให้ผลในการรักษาได้เร็ว และสามารถรักษาระดับยาในเลือดให้คงที่ที่ระดับการรักษาได้เป็นเวลานาน

2.4 Extended release tablets, ER คือ ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เนิ่นแบบหนึ่ง ยาเม็ดชนิดนี้มีการปลดปล่อยตัวยาออกมาเป็นระยะ เป็นระยะเวลานานหวังผลให้สามารถรักษาระดับยาในเลือดที่คงที่เป็นระยะเวลานานมากกว่าชนิดอื่น โดยส่วนใหญ่ประมาณ 8 ถึง 12 ชั่วโมง ทั้งนี้เพื่อยืดระยะเวลาในการรับประทานยาหรือพบแพทย์

เมื่อเรารับประทานยาเม็ดที่มีลักษณะการปลดปล่อยตัวยาแตกต่างกัน เมื่อเวลาผ่านไปร่างกายจะมีปริมาณตัวยาแตกต่างกันดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แสดงลักษณะการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ดชนิดรับประทาน

การปรับเปลี่ยนการปลดปล่อยตัวยาสามารถทำได้หลายเทคนิควิธี เช่น การปรับคุณสมบัติการละลาย ความหนา หรือขนาดรูพรุนของผนังที่เคลือบเม็ดยา การปรับความหนืดภายในเม็ดยา การปรับเปลี่ยนขนาดอนุภาคของตัวยาสำคัญ การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน หรือการใช้ระบบแรงดัน (osmotic system) เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อควบคุมการละลาย หรือการแพร่ผ่านของตัวยา ให้ค่อยเป็นค่อยไป และมีความสอดคล้องกับลักษณะหรือรูปแบบการปลดปล่อยยาที่ต้องการ

## กระบวนการละลาย

### การละลาย

การละลาย หมายถึง กระบวนการที่ของแข็งหรือตัวถูกละลาย กระจายตัวเข้าสู่ตัวทำละลาย กลายเป็นสารละลาย ขั้นตอนที่น่าไปสู่การละลายประกอบด้วย

1. ขั้นตอนหรือเข้าสู่กลไกการละลาย (Initial mechanical lag process)
2. ขั้นตอนการเปียก (wetting process)
3. ขั้นตอนการแทรกซึมของตัวทำละลาย (penetration process)
4. ขั้นตอนแตกกระจายตัวเป็นกลุ่มอนุภาค (disintegration process)
5. ขั้นตอนการแยกตัวของกลุ่มอนุภาค (deaggregation process)
6. ขั้นตอนการละลาย (dissolution process)

### อัตราการละลาย

อัตราการละลาย หมายถึง ปริมาณน้ำหนักของสารหรือตัวถูกละลายที่เกิดการละลายในตัวทำละลาย กลายเป็นสารละลายในหนึ่งหน่วยเวลา อัตราการละลายสามารถคำนวณได้จากสูตร

$$\text{Rate} = dm/dt = KS(C_s - C_b)/L$$

โดย K คือ สัมประสิทธิ์การแพร่ของสาร S คือ พื้นที่ผิวของสาร  $C_s$  คือ ค่าการละลายของสาร  $C_b$  คือ ความเข้มข้นของสารในตัวทำละลาย L คือ ระยะทางที่สารเคลื่อนสู่สารละลาย

### การละลายของตัวยา

การละลายของตัวยา หมายถึง ปริมาณตัวยาที่ละลายในหนึ่งหน่วยเวลา ภายใต้สภาวะมาตรฐานที่กำหนด ซึ่งก็คืออัตราการละลายของยานั่นเอง เมื่อเรารับประทานยาเม็ดเข้าไปในร่างกาย ตัวยาสำคัญในยาเม็ด จะต้องถูกปลดปล่อยออกมาและเกิดการละลายก่อนที่จะถูกดูดซึมผ่านทางเส้นเลือดเข้าสู่ร่างกายเพื่อออกฤทธิ์ในการรักษา กระบวนการในร่างกายแต่ละขั้นอันจะนำไปสู่การละลาย และการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญมีดังนี้

1. ขั้นตอนการเปียกของเม็ดยาในกระเพาะอาหาร
2. ขั้นตอนการแตกตัวของเม็ดยาในกระเพาะอาหาร
3. ขั้นตอนการละลายของตัวยาในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็ก
4. ขั้นตอนที่ตัวยาแทรกซึมผ่านผนังลำไส้เล็ก
5. ขั้นตอนที่ตัวยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด
6. ขั้นตอนที่ยาเคลื่อนตามกระแสเลือดไปสู่บริเวณที่ออกฤทธิ์
7. ขั้นตอนที่ยาละลายตัวและถูกกำจัดออกจากร่างกาย

การละลายของตัวยา เป็นกระบวนการสำคัญที่เกิดขึ้นก่อนที่ตัวยาถูกดูดซึมและออกฤทธิ์ในการรักษา หากตัวยาไม่ละลายหรือมีการละลายของตัวยาไม่ดีพอ ตัวยาย่อมไม่สามารถถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเพื่อออกฤทธิ์ในการรักษาได้อย่างเต็มประสิทธิภาพ

## การทดสอบการละลายของตัวยา

### หลักการ

การทดสอบการละลายของตัวยา (dissolution) คือ การวัดปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมาในช่วงเวลาและสภาวะที่กำหนด การทดสอบนี้ใช้สำหรับประเมินคุณภาพด้านการละลายของตัวยาในยาเม็ดทุกชนิด รวมถึงยาเม็ดสำหรับรับประทานด้วย

การทดสอบการละลายของตัวยาในห้องปฏิบัติการ เป็นการทดสอบที่จำลองสภาวะการละลายของตัวยาในร่างกาย โดยใช้เครื่องมือวิทยาศาสตร์ เรียกว่าเครื่องทดสอบการละลาย (dissolution apparatus) ซึ่งยาเม็ดสำหรับรับประทานนั้น เครื่องทดสอบการละลายจะใช้สภาวะจำลองเลียนแบบสภาวะของทางเดินอาหาร

วิธีการทดสอบ และรายละเอียดของเครื่องมือทดสอบการละลายของตัวยาได้ถูกกำหนดขึ้นเป็นครั้งแรกในตำราของสหรัฐอเมริกา (USP) เล่มที่ 13 ในปี ค.ศ. 1970 ซึ่งปัจจุบันจากความร่วมมือระหว่างประเทศ ทำให้การทดสอบการละลายของตัวยานั้นมีมาตรฐานของเครื่องมือทดสอบ วิธีการทดสอบ และเกณฑ์การทดสอบที่ตัดสินคุณภาพด้านการละลายของตัวยาที่เป็นมาตรฐานเดียวกันทั่วโลก

### การจำลองสภาวะของยาในทางเดินอาหาร

การจำลองสภาวะของยาในทางเดินอาหาร ประกอบด้วย

1. ตัวกลางทำละลาย (dissolution medium) ซึ่งทำหน้าที่เสมือนเป็นตัวแทนของเหลวที่อยู่ในกระเพาะอาหาร ต้องมีอุณหภูมิเช่นเดียวกับอุณหภูมิของร่างกาย คือ 37 องศาเซลเซียส และมีความคลาดเคลื่อนของอุณหภูมิได้ไม่เกิน 0.5 องศาเซลเซียส ปริมาณตัวกลางทำละลายที่ใช้ในการทดสอบส่วนใหญ่คือ 900 มิลลิลิตรต่อตัวอย่างยา 1 เม็ด ซึ่งเป็นปริมาณใกล้เคียงกับปริมาณของกระเพาะอาหารของมนุษย์โดยเฉลี่ย แต่สำหรับตัวยาบางชนิดที่มีค่าการละลายสูง หรือละลายได้ดี วิธีการทดสอบอาจมีการกำหนดให้ใช้ปริมาณของตัวกลางทำละลายต่ำลงได้ เช่น 500 หรือ 250 มิลลิลิตรต่อตัวอย่างยา 1 เม็ด เป็นต้น ซึ่งปริมาณที่ใช้มีความคลาดเคลื่อนได้ไม่เกินร้อยละ 1 ตัวกลางทำละลายอาจเป็น น้ำ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก หรือ สารละลายบัฟเฟอร์ ซึ่งความเป็นกรดต่างของสารละลายบัฟเฟอร์มีคลาดเคลื่อนได้ไม่เกิน 0.5

2. เครื่องมือทดสอบ ทำหน้าที่บรรจุ ให้ความร้อน และควบคุมอุณหภูมิของตัวกลางทำละลายให้คงที่ และสม่ำเสมอ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการเคลื่อนไหวของตัวกลางทำละลายในแบบต่างๆ เช่น การหมุนวน เป็นต้น ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของเครื่องมือทดสอบ ซึ่งการเคลื่อนไหวนั้นจะเป็นการจำลองการเคลื่อนไหวของของเหลวในกระเพาะอาหาร

### เครื่องมือทดสอบ

การทดสอบการละลายของตัวยาในห้องปฏิบัติการนั้น ใช้เครื่องมือวิทยาศาสตร์ (apparatus) ในการทดสอบ เครื่องมือที่ใช้ทดสอบการละลายของตัวยาสำหรับยาเม็ดที่ใช้รับประทานมีหลายแบบ แต่ละแบบล้วนมีองค์ประกอบและสภาวะที่จำลองเลียนแบบร่างกายมนุษย์ ตำราของสหรัฐอเมริกา และตำราของอังกฤษ มีการกำหนดประเภท องค์ประกอบ และมาตรฐานของเครื่องมือทดสอบการละลายของตัวยาร่วมกัน ดังนี้

**Apparatus 1 (Basket Apparatus)**

เครื่องมือมีองค์ประกอบและมาตรฐาน ดังนี้

**Vessel** คือ อุปกรณ์บรรจุตัวกลางทำละลาย มีลักษณะทรงกระบอก ส่วนกันมีลักษณะโค้งครึ่งวงกลม ทำด้วยแก้วใส หรือวัสดุอื่นที่ใสและมีความเฉื่อยในการทำปฏิกิริยา ขนาดความจุตามมาตรฐานมี 3 ขนาด คือ 1 ลิตร 2 ลิตร และ 4 ลิตร ปกติจะมีฝาปิดเพื่อชะลอการระเหยของตัวกลางทำละลาย

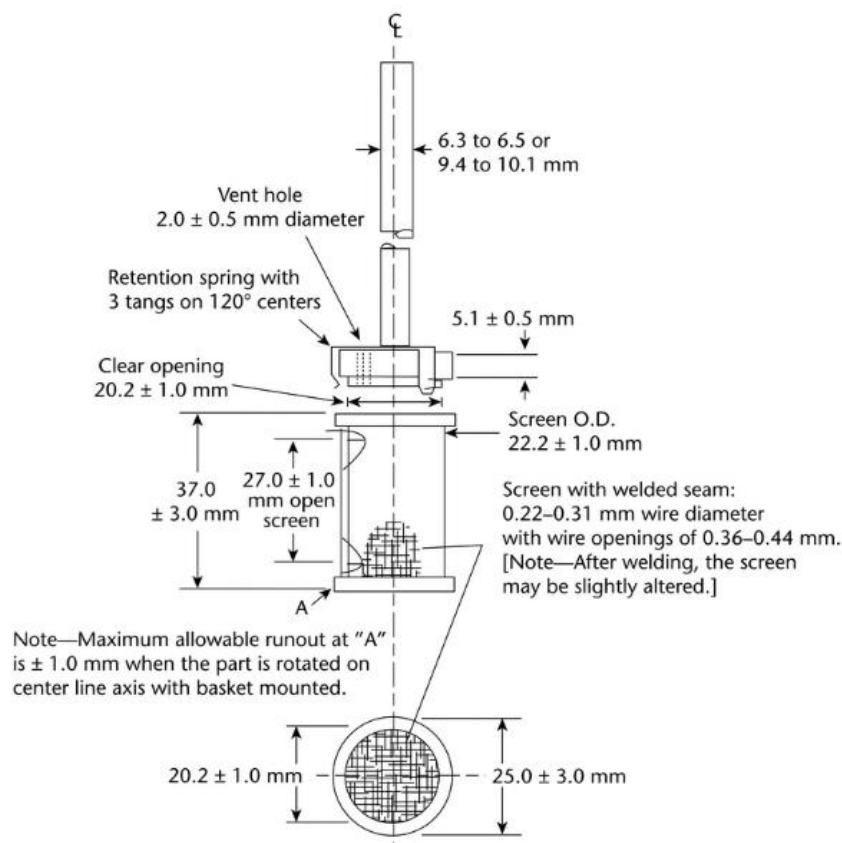
**Water Bath** คือ อ่างน้ำใช้สำหรับหล่อน้ำไว้รอบๆ vessel เพื่อควบคุมอุณหภูมิของตัวกลางทำละลาย ที่อยู่ใน vessel ให้มีความสม่ำเสมอ

**Heating Device** คือ อุปกรณ์ทำความร้อน ทำหน้าที่ให้ความร้อนผ่านอ่างน้ำร้อนเพื่อควบคุมอุณหภูมิของตัวกลางทำละลายใน vessel ให้อยู่ที่  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นอุณหภูมิของร่างกาย

**Basket** คือ อุปกรณ์บรรจุเม็ดยา ขณะทำการทดสอบ มีขนาดตามที่ตำรายากำหนด ทำจากเหล็กกล้าไร้สนิม หรือวัสดุอื่นที่มีความเฉื่อยในการทำปฏิกิริยา

**Shaft** คือ อุปกรณ์ที่มีลักษณะเป็นแกนยาวเชื่อมต่อบetween basket และ motor มีขนาดตามที่ตำรายากำหนด ทำจากเหล็กกล้าไร้สนิมหรือวัสดุอื่นที่มีความเฉื่อยในการทำปฏิกิริยา shaft ต้องตั้งตรงในแนวตั้ง มีความคลาดเคลื่อนจากแนวตั้งได้ไม่เกิน 2 มิลลิเมตร

**Motor** คือ อุปกรณ์ที่ทำให้เกิดการหมุนรอบแกนของ shaft และ basket ความเร็วในการหมุนรอบแกนวัดเป็นรอบต่อนาที (rpm) ความคลาดเคลื่อนในการหมุนไม่เกินร้อยละ 4 ความเร็วในการหมุนเพื่อทดสอบตัวยาแต่ละตัวเป็นไปตามที่ตำรายากำหนด

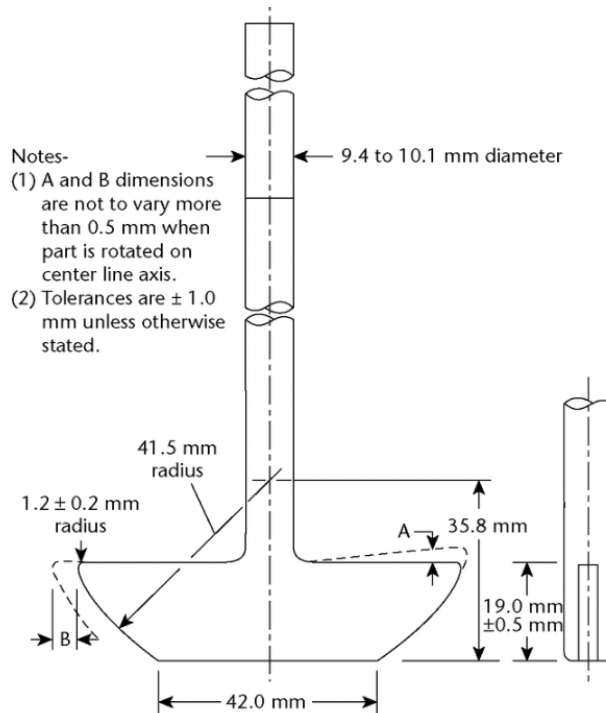


ภาพที่ 2 : Apparatus 1 (Basket Apparatus)

### Apparatus 2 (Paddle Apparatus)

เครื่องมือมีองค์ประกอบและมาตรฐานเช่นเดียวกับ Apparatus 1 มีส่วนที่แตกต่างกันเล็กน้อย ดังนี้

**Paddle** คือ อุปกรณ์ที่มีลักษณะเป็นใบพาย ตำแหน่งอยู่ที่ปลาย shaft แทน basket ใน Apparatus 1 ซึ่ง paddle อาจต่อเชื่อมเป็นชิ้นเดียว หรือแยกกันกับ shaft นอกจากนี้ paddle และ shaft ต้องมีขนาดตามที่ตำรายากำหนด และมักเคลือบด้วยวัสดุที่มีความเฉื่อยในการทำปฏิกิริยา paddle จะทำให้เกิดแรงหมุนที่แรงกว่า basket เมื่อมีความเร็วในการหมุนเท่ากัน แรงหมุนที่เกิดขึ้นนี้เป็นการจำลองสภาวะการเคลื่อนที่ในร่างกาย สำหรับเครื่องมือนี้เม็ดยาที่ต้องการทดสอบจะถูกหย่อนให้จมลงไปที่ก้น vessel ก่อนเริ่มทำการทดสอบ หากเม็ดยาไม่จมอาจต้องใช้อุปกรณ์เสริมที่เหมาะสมช่วยในการถ่วงน้ำหนัก เช่น เกลียวขดลวด เป็นต้น



ภาพที่ 3 : Apparatus 2 (Paddle Apparatus)

### Apparatus 3 (Reciprocating Cylinder)

เครื่องมือมีองค์ประกอบและมาตรฐาน ดังนี้

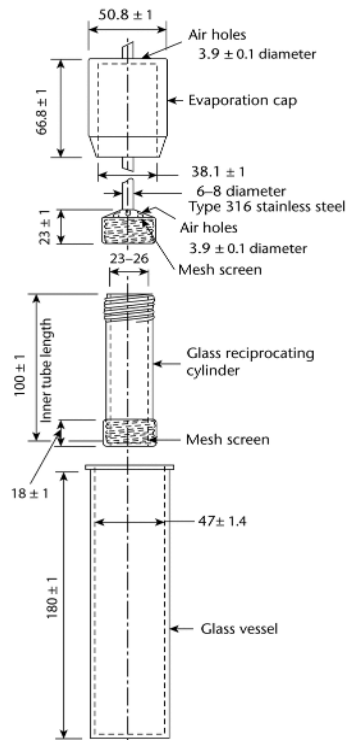
**Glass Cylinder** คือ อุปกรณ์ใส่เม็ดยาที่ต้องการทดสอบ มีลักษณะเป็นแก้ว ทรงกระบอก มีขนาดตามที่ตำรายากำหนด ด้านบนและด้านล่างของทรงกระบอกปิดด้วยตาข่ายที่ทำจากวัสดุที่ไม่มีการดูดซับหรือไวต่อปฏิกิริยา และด้านบนของทรงกระบอกจะเชื่อมต่อกับแกนของ motor

**Vessel** คือ อุปกรณ์บรรจุตัวกลางทำละลาย มีลักษณะทรงกระบอก ก้นแบน ทำด้วยแก้วใสหรือวัสดุอื่นที่ใสและมีความเฉื่อยในการทำปฏิกิริยา มีขนาดตามที่ตำรายากำหนด

**Water Bath** คือ อ่างน้ำใช้สำหรับหล่อน้ำไว้รอบๆ vessel เพื่อควบคุมอุณหภูมิของตัวกลางทำละลายที่อยู่ใน vessel ให้มีความสม่ำเสมอ

**Heating Device** คือ อุปกรณ์ทำความร้อน ทำหน้าที่ให้ความร้อนผ่านอ่างน้ำร้อนเพื่อควบคุมอุณหภูมิของตัวกลางทำละลายใน vessel ให้อยู่ที่  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นอุณหภูมิของร่างกาย

**Motor** คือ อุปกรณ์ที่ควบคุมทรงกระบอกแก้วที่อยู่ภายใน vessel บรรจุตัวกลางทำละลายให้มีการเคลื่อนที่ขึ้นลงในแนวตั้ง โดยอัตราเร็วในการเคลื่อนที่ (dip rate) มีความคลาดเคลื่อนไม่เกินร้อยละ 5 นอกจากนี้ motor ยังทำให้ทรงกระบอกแก้วมีการเคลื่อนที่ในแนวราบจาก vessel หนึ่งไปอีก vessel หนึ่งด้วย



ภาพที่ 4 : Apparatus 3 (Reciprocating Cylinder)

#### Apparatus 4 (Flow-Through Cell)

เครื่องมือมีองค์ประกอบและมาตรฐาน ดังนี้

**Flow-Through Cell** คือ อุปกรณ์ที่ใช้บรรจุเม็ดยาที่ต้องการทดสอบ ลักษณะเป็นทรงกระบอก ก้นแหลม ทำจากวัสดุใสที่ไม่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา มีขนาดตามตำรายากำหนด ด้านบนปิดด้วยชุดกรอง ซึ่งทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้อนุภาคของยาที่ยังไม่ละลายหลุดออกมา ด้านบนและด้านล่างเชื่อมต่อกับท่อทางออกและทางเข้าของตัวกลางทำละลาย ตามลำดับ ตามปกติมีการใส่เม็ดแก้วขนาดและจำนวนตามที่ตำรายากำหนดลงไปที่ก้น เพื่อป้องกันของไหลไม่ให้ไหลกลับลงไปในห้องทางเข้าของตัวทำละลายด้านล่าง เม็ดยาที่มีรูปแบบพิเศษบางชนิด จะวางอยู่บนตัวรองรับที่เรียกว่า tablet holder

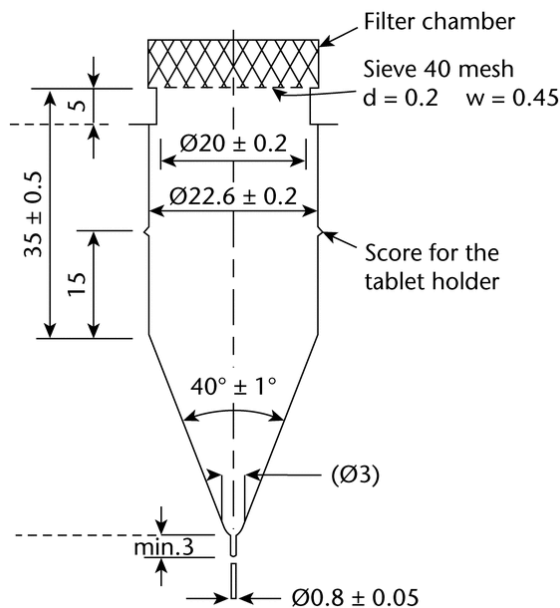
**Reservoir** คือ อุปกรณ์ที่บรรจุตัวกลางทำละลายในปริมาณเพียงพอที่จะจ่ายให้กับ flow-through cell อย่างต่อเนื่อง โดยอาศัย pump

**Water Bath** คือ อ่างน้ำใช้สำหรับหล่อน้ำไว้รอบ ๆ flow-through cell เพื่อควบคุมอุณหภูมิของตัวกลางทำละลายที่อยู่ใน vessel ให้มีความสม่ำเสมอ

**Heating Device** คือ อุปกรณ์ทำความร้อน ทำหน้าที่ให้ความร้อนผ่านอ่างน้ำร้อนเพื่อควบคุมอุณหภูมิของตัวกลางทำละลายใน vessel ให้อยู่ที่  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นอุณหภูมิของร่างกาย

**Pump** คือ อุปกรณ์ที่ผลักดันตัวกลางทำละลาย เข้า flow-through cell ที่ทางเข้าด้านล่าง ด้วยอัตราเร็วมาตรฐาน 4, 8 และ 6 มิลลิลิตรต่อนาที ความเร็วมีความคลาดเคลื่อนไม่เกินร้อยละ 5





ภาพที่ 5 : Apparatus 4 (Flow-Through Cell)

### วิธีการทดสอบ

ตำราของสหรัฐอเมริกา และตำราของอังกฤษ เบื้องต้นได้กำหนดวิธีทดสอบโดยแบ่งตามรูปแบบการปลดปล่อยตัวยา ดังนี้

#### Immediate-release tablets

ตัวอย่างทดสอบ : จำนวน 6 เม็ด

เครื่องมือทดสอบ : ตามที่ตำรายากำหนด

สภาวะของเครื่องมือ : ตามที่ตำรายากำหนด ซึ่งขึ้นกับชนิดของเครื่องมือ

เครื่องมือ	ข้อกำหนดตามตำรายา	หน่วย
Apparatus 1	ความเร็วในการหมุนรอบแกน	รอบต่อนาที
Apparatus 2	ความเร็วในการหมุนรอบแกน	รอบต่อนาที
Apparatus 3	อัตราการเคลื่อนที่ขึ้น-ลง	รอบต่อนาที
Apparatus 4	อัตราการไหลของตัวกลางทำละลาย	มิลลิลิตรต่อนาที

ตัวกลางทำละลาย : ชนิด และปริมาณ ตามที่ตำรายากำหนด

วิธีทดสอบ : บรรจุตัวกลางทำละลายที่กำหนดลงในเครื่องมือ รอให้ได้อุณหภูมิตามกำหนด

: บรรจุยาเม็ดในเครื่องมือทดสอบในตำแหน่งที่กำหนด ของเครื่องมือแต่ละชนิด

: ดำเนินการทดสอบ

ระยะเวลาทดสอบ : ตามตำรายากำหนด หน่วยเป็นนาที ความคลาดเคลื่อนไม่เกินร้อยละ 2

**Extended-release tablets**

ตัวอย่างทดสอบ : จำนวน 6 เม็ด

เครื่องมือทดสอบ : ตามที่ตำรายากำหนด เช่นเดียวกับ immediate release tablets

สภาวะของเครื่องมือ : ตามที่ตำรายากำหนด ซึ่งขึ้นกับชนิดของเครื่องมือ

ตัวกลางทำละลาย : ชนิด และปริมาณ ตามที่ตำรายากำหนด

วิธีทดสอบ : ตามที่ตำรายากำหนด เช่นเดียวกับ immediate release tablets

ระยะเวลาทดสอบ : ปกติระยะเวลาทดสอบ 3 ช่วงเวลา โดยเวลาแต่ละช่วงมีหน่วยเป็นชั่วโมง

**Delay-release tablets**

ตัวอย่างทดสอบ : จำนวน 6 เม็ด

เครื่องมือทดสอบ : ตามที่ตำรายากำหนด เช่นเดียวกับ immediate release tablets

สภาวะของเครื่องมือ : ตามที่ตำรายากำหนด ซึ่งขึ้นกับชนิดของเครื่องมือ

ตัวกลางทำละลาย : กำหนดตาม Method A หรือ Method B

วิธีทดสอบ : กำหนดตาม Method A หรือ Method B

ระยะเวลาทดสอบ : กำหนดตาม Method A หรือ Method B

หมายเหตุ : เฉพาะ Apparatus 3 ใช้ตัวกลางทำละลาย วิธีทดสอบ และระยะเวลาทดสอบตาม Method B เท่านั้น

<b>Method A</b>		
Acid stage	ตัวกลางทำละลาย	สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 N จำนวน 750 มิลลิลิตร
	วิธีทดสอบ	: บรรจุตัวกลางทำละลายลงในเครื่องมือ : รอให้อุณหภูมิตัวกลางทำละลายได้ตามกำหนด : บรรจุยาเม็ดในเครื่องมือทดสอบ : ดำเนินการทดสอบ
	ระยะเวลาทดสอบ	2 ชั่วโมง
Buffer stage	ตัวกลางทำละลาย	เติมสารละลายไตรเบสิกโซเดียมฟอสเฟต ความเข้มข้น 0.20 M จำนวน 250 มิลลิลิตร ลงในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกใน acid stage ปรับความเป็นกรด-ด่างของตัวกลางทำละลายให้เท่ากับ $6.8 \pm 0.05$ ด้วยสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 2 N หรือสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ ความเข้มข้น 2 N
	วิธีทดสอบ	: รอให้อุณหภูมิตัวกลางทำละลายได้ตามกำหนด : ดำเนินการทดสอบต่อ
	ระยะเวลาทดสอบ	45 นาที (หรือตามที่ตำรายากำหนด)

Method B		
Acid stage	ตัวกลางทำละลาย	สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 N จำนวน 1,000 มิลลิลิตร
	วิธีทดสอบ	: บรรจุตัวกลางทำละลายลงในเครื่องมือ : รอให้อุณหภูมิตัวกลางทำละลายได้ตามกำหนด : บรรจุยาเม็ดในเครื่องมือทดสอบ : ดำเนินการทดสอบ
	ระยะเวลาทดสอบ	2 ชั่วโมง
Buffer stage	ตัวกลางทำละลาย	แทนที่ตัวกลางทำละลายใน acid stage ด้วยฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ความเป็นกรดต่าง = $6.8 \pm 0.05$ จำนวน 1,000 มิลลิลิตร (ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ คือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 N ผสมสารละลายไตรเบสิกโซเดียมฟอสเฟต ความเข้มข้น 0.20 M ในอัตราส่วน 3 ต่อ 1)
	วิธีทดสอบ	: รออุณหภูมิของตัวกลางทำละลายให้ได้ตามกำหนด : ดำเนินการทดสอบต่อ
	ระยะเวลาทดสอบ	45 นาที (หรือตามที่ตำรายากำหนด)

#### เกณฑ์การทดสอบ

ตำรายากำหนดเกณฑ์ตัดสินคุณภาพด้านการละลายของตัวยา ตามลักษณะการปลดปล่อยยา ดังนี้

#### Immediate-release tablets

ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์ทันที เกณฑ์ที่ใช้จะวัดปริมาณการละลายของตัวยาในหนึ่งช่วงเวลาที่กำหนด การทดสอบครั้งแรกเป็นการทดสอบในระดับ S1 และสามารถทำการทดสอบเพิ่มได้สูงสุดถึงระดับ S3 หากผลการทดสอบไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับของระดับ S1 หรือ S2 เกณฑ์การยอมรับ แสดงเป็นค่า Q ซึ่งหมายถึงร้อยละของปริมาณตัวยาที่แจ้งบนฉลากที่ละลายในหนึ่งช่วงเวลาที่กำหนด ตำรายาจะกำหนดค่า Q ของตัวยาแต่ละตัวเอาไว้ซึ่งแตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิด และรูปแบบของตัวยานั้น

Stage	จำนวนยาเม็ดทดสอบ	เกณฑ์การยอมรับ
S1	6	Each unit is not less than $Q + 5\%$
S2	6	Average of 12 units (S1+S2) is $\geq Q + 5\%$
S3	12	Average of 24 units (S1+S2+S3) is $\geq Q$ , not more than 2 units are $< Q - 15\%$ , and no unit is $< Q - 25\%$

#### Extended-release tablets

ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เนิ่น เกณฑ์ที่ใช้จะวัดการละลายของตัวยาในช่วงเวลาที่กำหนดอย่างน้อย 2 ช่วงเวลาขึ้นไป การทดสอบครั้งแรกเป็นการทดสอบในระดับ L1 และสามารถทำการทดสอบเพิ่มได้สูงสุดถึงระดับ

L3 หากผลการทดสอบไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับของ L1 หรือ L2 เกณฑ์การยอมรับคือค่า Q<sub>i</sub> (ค่า Q ที่ช่วงเวลา i ต่างๆ) โดยที่ Q หมายถึงร้อยละหรือช่วงของร้อยละของปริมาณตัวยาที่แจ้งบนฉลากที่ละลายในแต่ละช่วงเวลา

Level	จำนวนยาเม็ด ทดสอบ	เกณฑ์การยอมรับ
L1	6	No individual value line outside each of the stated ranges and no individual value is less than the stated amount at the final test time.
L2	6	The average value of the 12 units (L1 + L2) lies within each of the stated ranges and is not less than the stated amount at the final test time; none is > 10% of labeled content outside each of the stated ranges; and none is > 10% of the labeled content below the stated amount at the final test time.
L3	12	The average value of the 24 units (L1 + L2 + L3) lies within each of the stated ranges and is not less than the stated amount at the final test time; not more than 2 of the 24 units are more than 10% of labeled content outside each of the stated ranges; not more than 2 of the 24 units are > 10% of labeled content below the stated amount at the final test time; and none of the units are > 20% of labeled content outside each of the staged ranges or > 20% of the labeled content below the stated amount at the final test time.

#### Delayed-release tablets

ยาเม็ดชนิดหน่วงการออกฤทธิ์ การทดสอบคุณภาพด้านการละลายของตัวยาประกอบด้วย การทดสอบใน acid stage และ buffer stage ซึ่งเป็นการวัดการละลายของตัวยาในหนึ่งช่วงเวลาที่กำหนด เกณฑ์การยอมรับด้านการละลายของตัวยาจึงแบ่งเป็นเกณฑ์ของ acid stage และ เกณฑ์ของ buffer stage ดังนี้

**Acid stage** การทดสอบครั้งแรกใน acid stage เป็นการทดสอบในระดับ A1 และสามารถทำการทดสอบเพิ่มได้สูงสุดถึงระดับ A3 หากผลการทดสอบไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับของ A1 หรือ A2 เกณฑ์การยอมรับแสดงเป็นร้อยละของปริมาณตัวยาที่แจ้งบนฉลากที่ละลายในเวลาที่กำหนด

Level	จำนวนยาเม็ด ทดสอบ	เกณฑ์การยอมรับ
A1	6	No individual value exceeds 10% dissolved.
A2	6	Average of the 12 units (A1 + A2) is not more than 10% dissolved and no individual unit is > 25% dissolved.
A3	12	Average of the 24 units (A1 + A2 + A3) is not more than 10% dissolved and no individual unit is > 25% dissolved.

**Buffer stage** การทดสอบครั้งแรกใน buffer stage เป็นการทดสอบในระดับ B1 และสามารถทำการทดสอบเพิ่มได้สูงสุดถึงระดับ B3 หากผลการทดสอบไม่ผ่านเกณฑ์การยอมรับของ B1 หรือ B2 เกณฑ์การยอมรับด้านการละลายของตัวยา แสดงเป็นค่า Q ซึ่งหมายถึง ร้อยละของปริมาณตัวยาที่แฉ่งบนผลากที่ละลายในเวลาที่กำหนด โดยทั่วไปตำรายากำหนดค่า Q ใน buffer stage ของยาที่หน่วงการออกฤทธิ์ไว้เท่ากับร้อยละ 75 ของปริมาณตัวยาที่แฉ่งบนผลาก

Level	จำนวนยาเม็ดทดสอบ	เกณฑ์การยอมรับ
B1	6	Each unit is not less than $Q + 5\%$ .
B2	6	Average of the 12 units (B1 + B2) is $\geq Q$ , and no unit is $< Q - 15\%$
B3	12	Average of 24 units (B1+B2+B3) is $\geq Q$ , not more than 2 units are $< Q - 15\%$ , and no unit is $< Q - 25\%$

ยาเม็ดสำหรับรับประทานทุกชนิด ต้องผ่านการสุ่มเพื่อทดสอบคุณภาพตามที่ตำรายากำหนดก่อน และมีผลการทดสอบเป็นไปตามเกณฑ์ที่ตำรายากำหนดเท่านั้น จึงจะสามารถนำมาให้ผู้ป่วยได้รับประทานเพื่อรักษาโรค ทั้งนี้ก็เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีคุณภาพ ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพในการรักษา

#### บรรณานุกรม

1. Quality Control Tests For Tablets and Capsules(QC) 2015 [cited 1 July 2018]. Available from: <https://www.slideshare.net/mdpavel/qualitycontroltestsfortabletsandcapsules>.
2. Agarwal G, Agarwal S, Karar P, Goyal S. Oral Sustained Release Tablets: An Overview with a special emphasis on Matrix Tablet. Am J Adv Drug Deliv. 2017;5(2).
3. Babu PGK, Vital M, Nirupama K, devi MG, Devi PU. Solid Dosage Forms 2017 [cited 1 July 2018]. Available from: <http://www.irjps.info/articles/solid-dosage-forms.pdf>.
4. Catalent. Optimized oral dose product performance 2018 [cited 1 July 2018]. Available from: <https://www.catalent.com/index.php/offering/A-Z-Offerings/controlled-release>.
5. Nagashree K. Solid dosage forms: Tablets. Res Rev J Pharm Pharm Sci. 2015;4(2).
6. Nanjwade BK. Solid dosage forms (tablets) 2014 [cited 1 July 2018]. Available from: <https://www.slideshare.net/bknanjwade/solid-dosage-forms-tablets>.
7. Shabana Md. A Review on the Quality Control Analysis of Oral Dosage Form: Tablets. Res Rev J Pharm Pharm Sci. 2016;5(2):108-14.
8. คณะทำงานระบบความปลอดภัยห้องปฏิบัติการ สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. แผนการจัดการคลังสารเคมี. 2559.
9. สมพล ประคองพันธ์. การทดสอบการละลายของยาในรูปของแข็ง 2559 [cited 1 ส.ค. 2561]. Available from: <https://www.scribd.com/document/388257256/>.