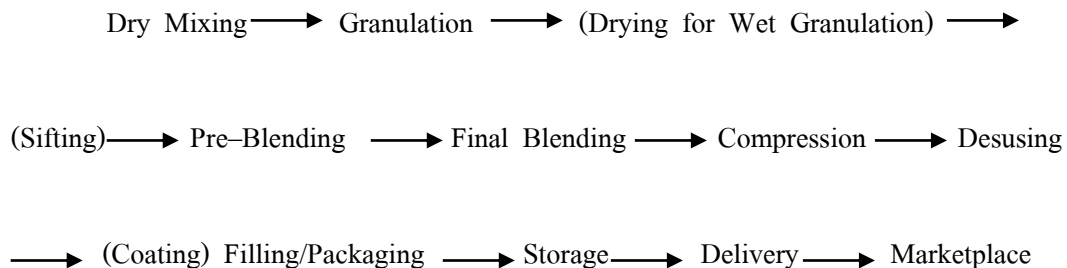


ปัญหาในการผลิตยาเม็ด

อ.ปราโมทย์ ชลยุทธ

ยาเม็ดเป็นรูปแบบยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน และมีปริมาณการผลิตสูงทั้งในประเทศและทั่วโลก จากข้อมูลเดือนสิงหาคม ปี พ.ศ. 2543 ในประเทศไทยมีโรงงานยาทั้งหมด 176 โรง ซึ่งได้มาตรฐาน GMP อยู่จำนวน 126 โรง ในจำนวนนี้ได้มาตรฐาน GMP หมวดยาเม็ดอยู่ถึง 106 โรง นอกนั้นอาจจะมีการผลิตยาเม็ดแต่ยังไม่ได้รับ GMP ก็เป็นไปได้ จะเห็นว่าการผลิตยาเม็ดได้กระทำกันอย่างกว้างขวางในอุตสาหกรรมผลิตยา ขณะเดียวกันปัญหาในการผลิตยาเม็ดก็มีควบคู่ตามมาด้วยเช่นกัน อาจกล่าวได้ว่าทุกโรงงานเหล่านี้จะต้องมีการผลิตยาเม็ดพาราเซตามอลอยู่ด้วย และการผลิตยาเม็ดพาราเซตามอลดังกล่าวกลับเป็นปัญหาอันหนึ่งและใช้เป็นกรณีศึกษาสำหรับปัญหาในการผลิตยาเม็ดทั่วไปได้เป็นอย่างดี

ก่อนที่จะทราบถึงปัญหาของการผลิตยาเม็ด เราควรทราบก่อนว่ายาเม็ดผ่านขั้นตอนการผลิตอย่างไรบ้างดังนี้



Wet Granulation / Dry Granulation

สิ่งที่จะต้องทราบควบคู่กับปัญหาของยาเม็ดคือ อันตรายที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการผลิตยาเม็ด อันจะมีผลเสียหายต่อเครื่องจักร และตัวอาคารหรืออาจร้ายแรงถึงขั้นเสียชีวิตก็ได้ ถ้าหากไม่มีความรู้ในการป้องกันอันตรายดังกล่าว

ปัญหาการผลิตยาเม็ดจึงอาจแบ่งแยกได้ดังนี้

1. ปัญหาเกี่ยวกับการผลิตยาเม็ดโดยตรง
2. ปัญหาเกี่ยวกับความเสี่ยงต่ออันตรายในระหว่างการผลิตยาเม็ด

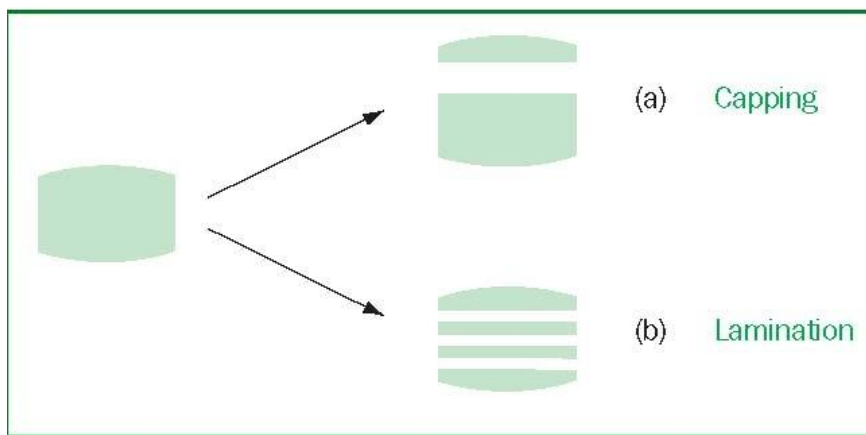
1. ปัญหาเกี่ยวกับการผลิตยาเม็ดโดยตรง

ปัญหาในการผลิตยาเม็ดนั้น ส่วนใหญ่จะเกิดขณะตอกเม็ดยา แต่สาเหตุของปัญหาอาจจะเกิดขึ้นขั้นตอนก่อนหน้านั้นเช่น ทำ Wet Massing ไม่เพียงพอ Size Distribution ของแกรนูลไม่ดี ความชื้นในแกรนูลสูงไป เป็นต้น หรืออาจเกิดขึ้นขณะตอกก็ได้ เช่น ความชื้นสัมพัทธ์ในห้องตอก

เพิ่มสูงขึ้น แกรนูเกิดการ Demixing ใน Hopper เนื่องจากการสั่นสะเทือนของเครื่องตอกเป็นต้น เพื่อไม่ให้เนื้อหาซ้ำซ้อนกับบทอื่น ในที่นี้จะขอกล่าวเฉพาะปัญหาที่มีคำศัพท์เฉพาะดังนี้

1. Capping อาจเรียกว่าการแตกฝา หมายถึงการแยกตัวของฝ้อออกจากเม็ดยา จะเป็นการแยกตัวโดยเด็ดขาด หรือเพียงบางส่วนก็ได้ มักจะเกิดกับเม็ดยาที่มีผิวหน้าเป็นรูปโค้ง และมักจะเป็นฝ้อด้านบน (ด้านสากบน) ที่แยกตัวออกมา

2. Laminating อาจเรียกว่าการแยกชั้น หมายถึงการแยกตัวออกเป็น 2 ชั้น หรือมากกว่านั้นของตัวเม็ดยา การแยกตัวจะเป็นไปโดยเด็ดขาด หรือเพียงบางส่วนก็ได้เช่นกัน มักจะเกิดกับเม็ดยาที่มีผิวหน้าแบบเรียบ



ทั้ง Capping และ Laminating อาจเกิดขึ้นที่หลังจากการตอก หรือนานนับชั่วโมงหรือเป็นวันๆ หลังจากการตอก แต่เราสามารถทดสอบว่าเกิดปัญหานี้หรือไม่ได้ โดยการเขย่าเม็ดยาจำนวนหนึ่งในอุ้มมือแรงๆ หรือโดยการทดสอบหา Friability ก็จะเห็นเม็ดที่เกิด Capping หรือ Laminating ได้ สาเหตุของปัญหาทั้ง 2 อย่างนี้ได้แก่

- **ตอกด้วยความเร็วสูง** : การตอกด้วยความเร็วสูง จะทำให้อากาศหนีออกไม่ทันทำให้แทรกอยู่ในเม็ดยาขณะอัด แกรนูลียึดติดกันได้น้อยลง พอสากบนถอนขึ้นมาเม็ดยาที่จะปริออกตรงจุดอ่อน กล่าวคือเม็ดโค้งจะปริออกตรงฝ้อ เกิด Capping เม็ดแบนจะปริออกตรงกลางเม็ด เกิด Laminating การแก้ไขคือ ลดความเร็วในการตอกจนกระทั่งไม่เกิดปัญหา ถ้าช้าแล้วยังเกิดปัญหาต้องตอกแบบชนิด Precompression ซึ่งกระทำได้ในเครื่องตอกชนิด Rotary

- **แกรนูลมีฝุ่น (ผงละเอียด) มาก** : ปกติผงละเอียดจะแทรกช่องว่างระหว่างแกรนูลขนาดใหญ่ ทำให้การไหลดีขึ้นและน้ำหนักเม็ดยาสม่ำเสมอ แต่ถ้าผงละเอียดมากเกินไป จะทำให้อากาศหนีออกไม่ทันเช่นกัน ทำให้เกิดปัญหานี้ขึ้น การแก้ไขเหมือนกับข้อข้างบน

- **ใช้แรงตอกมากเกินไป :** บางครั้งใช้แรงอัดมากเกินไป ทำให้เม็ดยาบดตัวมากกว่าแรงยึดเกาะของ Binder พอสาบบนถอนขึ้นมาเม็ดยาก็จะปริออกตรงจุดอ่อนได้เช่นเดียวกัน การแก้ไขคือลดแรงตอกลงให้เหมาะสม

- **แกรนูลแห้งเกินไป :** แกรนูลแห้งเกินไปทำให้แกรนูลแข็งขึ้น การยุบตัวเข้าหากันของแกรนูลขณะตอกจะน้อยลง ทำให้แรงยึดเกาะน้อยลงและเกิดปัญหาขึ้นได้ แก้ไขโดยเพิ่มความชื้นในแกรนูลให้เหมาะสม เช่น ใส่ถาดผึ่งไว้ในห้องที่มีความชื้นพอเหมาะ (ควรปกปิดแกรนูลด้วยผ้าบางๆ เพื่อป้องกันเชื้อจุลินทรีย์ตกลงไป) หรือใช้น้ำผสมแอลกอฮอล์ (30 : 70 หรือ 50 : 50) พ่นไปบนแกรนูลบางส่วน (เช่นครึ่งหนึ่งของทั้งหมด) แล้วผสมแกรนูลทั้งหมดให้เข้ากัน (อย่าผสมนานมิฉะนั้นจะเกิด Capping หรือ Laminating ด้วยสาเหตุผสมกับ Lubricant นานเกินไป)

- **ผสมแกรนูลกับ Lubricant นานเกินไป :** การผสมแกรนูลกับ Lubricant เช่น Magnesium Stearate นานเกินไปจะทำให้เกิด Capping หรือ Laminating อย่างแน่นอนแม้จะใช้ Binder ดีเพียงใดก็ตาม ดังนั้นการผสมแกรนูลก่อนตอกควรผสมกับสารตัวอื่นๆ ก่อน เช่น Disintegrant โดยใช้เวลาผสมตามความเหมาะสม แล้วจึงเติม Lubricant ตอนสุดท้ายแล้วผสมโดยใช้เวลาน้อยที่สุด (แค่ทั่วถึง) แก้ไขโดยลดความเร็วในการตอก ถ้ายังเกิดปัญหาให้ตอก (ทั้งๆ ที่เกิด Capping) จนหมดเบทซ์ แล้วแรงเม็ดยาใหม่ให้เป็นแกรนูล แล้วผสมใช้เวลาน้อยแล้วตอกใหม่

- **เกี่ยวกับสารยึดเกาะ :** การใช้สารยึดเกาะไม่เหมาะสม ไม่เพียงพอ หรือผสมสารยึดเกาะไม่ทั่วถึงทำให้เกิดปัญหาได้ ในกรณีเช่นนี้ อาจจะต้องเอาแกรนูลมานวดเปียก (Wet Granulation) ใหม่แล้วทำตามขั้นตอนปกติต่อไป โดยไม่เติมสารตัวหนึ่งตัวใดเพิ่มเข้าไป

จะเห็นว่าวิธีแก้ไขต่างๆ จะไม่ได้กล่าวถึงการเติมสารอื่นๆ นอกเหนือจากสูตรตำรับเข้าไป และไม่ได้อธิบายถึงสาเหตุมาจากเครื่องตอก เพราะถ้าวัดเครื่องบดพร้อมก็ไม่ควรจะเดินเครื่องใช้งาน การเติมสารประเภท Binder แห้ง เช่น Avicel PH101 เข้าไปผสมกับแกรนูลเพื่อให้ตอกได้ดีขึ้นและไม่เกิดปัญหา Capping ควรใช้ในกรณีที่สุดวิสัยจริงๆ

3. Sticking หมายถึงการที่มีแกรนูล (ประกอบด้วย Binder เป็นส่วนใหญ่) ติดเป็นแผ่นที่หน้าสากตอกยา ตอนเริ่มตอกอาจจะยังไม่เกิด พอตอกได้สักครู่ก็เริ่มเป็นทีละน้อย โดยเป็นจุดเล็กๆ และบางๆ ก่อนแล้วจะมีขนาดโตขึ้น ๆ ตามลำดับ เม็ดยาจะเป็นรอยบวมขนาดเท่าๆ กับที่ติดบนหน้าสากในเครื่อง Rotary อาจเกิดกับสากบางตัวแล้วค่อยๆ เกิดทุกๆ สาก ปัญหา Sticking มักจะเกิดกับผิวเม็ดยาด้านสากล่าง ถ้าเป็นเม็ดผิวโค้งจะเป็นหลุมตรงโค้งบนสุด แต่ถ้าเป็นยาเม็ดแบนแกรนูลจะติดหน้าสากบางๆ เป็นบริเวณกว้างและเรียกเฉพาะว่า Filming เม็ดยาจะเป็นรอยด้านไม่เรียบ ในกรณีที่เม็ดยามีตัวหนังสือหรือ Logo (เป็นร่อง) สากจะเป็นตัวหนังสือหรือ Logo เป็นรอยนูนโอกาสที่จะเกิด Sticking ยิ่งมีมากขึ้นแต่เรียกใหม่ว่า Picking และแกรนูลจะติดตรงตัวหนังสือก่อนแล้วลามไปบริเวณใกล้เคียง ตัวหนังสือที่มักเกิด Picking ได้แก่ A, B, D, O, 8, เป็นต้น สาเหตุของปัญหานี้ได้แก่

- แกรนูลมีความชื้นสูง ทำให้ Binder เย็นติดหน้าสากได้ง่าย สารหล่อลื่นที่มีอยู่ไม่สามารถหล่อลื่นได้เพียงพอ แก้ไขโดยอบแกรนูลจนความชื้นลดลงพอเหมาะ หรืออาจจะนำแกรนูลใส่ถาดผึ่งไว้ในห้องที่มีความชื้นสัมพัทธ์ไม่เกิน 50% แล้วนำมาตอก

- การหล่อลื่นไม่เพียงพอหรือไม่สม่ำเสมอ ทำให้ Binder ติดหน้าสากได้เช่นกัน เพิ่มปริมาณสารหล่อลื่น การแก้ไขอาจทำได้โดยผสมต่อให้ทั่วถึงแล้วนำมาตอก ถ้าไม่ดีขึ้นให้เพิ่มปริมาณสารหล่อลื่นเข้าไป เช่น เพิ่ม 25% ของปริมาณเดิม

- แกรนูลมีฝุ่นมาก ทำให้ Surface Area ของแกรนูลมากขึ้นปริมาณสารหล่อลื่นจึงเล็ดล้นน้อยลง แก้ไขโดยเพิ่มปริมาณสารหล่อลื่น เช่น เพิ่ม 25% ของปริมาณเดิม

- สูตรตำรับมีสารที่เยิ้มเมื่อขึ้น (Deliquescent Material) หรือสารพวกขี้ผึ้ง (Wax Material) อยู่ การแก้ไขเฉพาะหน้าคือ เติมสาร Absorbent เช่น Starch การแก้ไขระยะยาวคือพิจารณาแก้ไขสูตรตำรับ

- แกรนูลอ่อนนุ่ม เนื่องจากใช้ Binder ไม่เหมาะสมหรือไม่เพียงพอ การแก้ไขเฉพาะหน้าคือเติม Binder แห้งเข้าไปการแก้ไขระยะยาวคือพิจารณาแก้ไขสูตรตำรับ

- แรงตอกเมื่อยาไม่เพียงพอ ทำให้ Binder ยังติดค้างอยู่ที่หน้าสาก ถ้าเมื่อยาไม่แข็งเท่าที่ควรอาจจะเกิดจากสาเหตุนี้ แก้ไขโดยเพิ่มแรงตอก

- ผิวหน้าสากไม่เรียบ ทำให้มีคราบสะสมที่ผิวหน้าสากแล้วเกิดปัญหา

4. Chipping : อาจเรียกว่า การบิ่น หมายถึงการที่ขอบเม็ดค้ำบนหรือล่างบิ่น หรือแห้วหลุดออกไป เนื่องจากกระแทกกับชิ้นส่วนของเครื่องตอกยาเม็ดอย่างแรง สาเหตุของปัญหานี้ได้แก่

- การตั้งตัวปัดเม็ด (Sweep-Off Blade) ของเครื่องตอกอยู่สูงไป ทำให้ Sweep-Off Blade ปัดเอาส่วนขอบบนของเม็ดยาอย่างแรง และทำให้เม็ดยาบิ่นออกไปต้องปรับตำแหน่งของ Sweep-Off Blade ใหม่

- เม็ดยาดูดหน้าสากแน่นมาก ทำให้ชิ้นส่วนเครื่องตอกที่หน้าปัดเม็ดยาออกไป (Sweep-Off Blade) กระแทกอย่างแรงกับเม็ดยาทำให้เม็ดยาบิ่นออกไป การแก้ไขคือแก้แบบเดียวกับการติดหน้าสาก (Sticking)

5. Mottling : อาจเรียกว่า การด่างสี หมายถึงการที่ผิวของเม็ดยามีสีไม่สม่ำเสมอ ลักษณะออกเป็นสีกระ สาเหตุสำคัญเกิดจากการเคลื่อนย้ายของสีชนิดละลาย (Dye Color Migration) ตาม Solvent ของ Binder เช่น Strach Paste หรือ Granulating Liquid เช่น PVP K30 Alcoholic Solution เป็นต้น ออกมาผิวนอกของแกรนูลขณะอบแห้ง โดยเฉพาะแกรนูลที่เปียกมากหรือแฉะ ลักษณะการเคลื่อนย้ายของสีแบ่งออกเป็น 2 แบบ

- การเคลื่อนย้ายภายในแกรนูล (Intragranular Migration) เป็นการเคลื่อนย้ายของสีละลายจากภายในแกรนูลออกมาที่ผิวนอกของแกรนูลโดยตาม Solven ออกมาในขณะอบแห้งโดย

Solvent จะระเหยแห้งไปเหลือแต่สีเข้มติดอยู่ที่ผิวนอกของแกรนูลนั้นๆ ส่วนด้านในของแกรนูลสีจะจางลงหรือไม่ก็มีสี

- การเคลื่อนย้ายระหว่างแกรนูล (Intragranular Migration) เป็นการเคลื่อนย้ายจากแกรนูลหนึ่งไปยังแกรนูลหนึ่งโดยตาม Solvent ออกมาและในที่สุดก็จะมาสิ้นสุดที่แกรนูลบนสุดโดย Solvent จะระเหยแห้งไปเหลือแต่สีเข้มติดอยู่ที่ผิวนอกของแกรนูลด้านบน ส่วนด้านในของแกรนูลสีจะจางลงหรือไม่ก็มีสี

การแก้ไขทำได้ยากแต่ทำให้เป็นน้อยลงได้ คือแรงแกรนูลให้มีขนาดเล็กกลง แล้วดอกเม็ดหรือถ้าเป็นสีกระมากต้องนำแกรนูลมาขนาดเปียกใหม่กับ Solvent โดยขนาดไม่ให้เปียกมากเกินไปและแรงแกรนูลเปียกให้มีขนาดเล็กกลงแล้วอบด้วยลมเย็นจนกระทั่งแกรนูลแห้งหมาดๆ แล้วจึงอบด้วยความร้อนตามปกติ และในการทำรุ่นการผลิตครั้งต่อไป ควรใช้วิธีนี้ด้วยการทำแกรนูลไม่ให้เปียกมากและทำแกรนูลให้เล็กกลง เริ่มต้นอบด้วยลมเย็นตามด้วยลมร้อนดังกล่าวแล้ว

การแก้ไขปัญหานี้อย่างถาวร ก็จะต้องแก้ที่คาร์บโดยใช้สีไม่ละลาย (Lake Color) แทนแต่ถ้าจำเป็นต้องคงไว้ จะต้องใช้เทคนิคดังกล่าวแล้วข้างต้น

ปัญหาเกี่ยวกับความเสี่ยงต่ออันตรายในระหว่างการผลิตยาเม็ด

กระบวนการผลิตยาเม็ดหลายขั้นตอนที่มีความเสี่ยงต่ออันตรายต่างๆ กันไปดังนี้

1. **ไอระเหยจาก Solvent :** ในยาเม็ดที่ใช้ Solvent เป็นตัวทำละลายสำหรับ Binder ไอระเหยจะออกมาในระหว่างทำ Wet Granulation หรือในระหว่างการอบ ไอระเหยเหล่านี้อาจจะทำให้เกิดการระเบิดขึ้นได้ ถ้าหากเกิดประกายไฟฟ้าบริเวณที่ทำแกรนูลหรือห้องสูบ ดังนั้นห้องที่มีการใช้ Solvent จะต้องออกแบบให้ระบบไฟฟ้าเป็นชนิดปิดที่เรียกว่า Explosion Proof System กล่าวคือกล่องสวิทช์และเต้าเสียบต้องปิดสนิท ฝาครอบหลอดไฟฟ้าต้องปิดสนิทมอเตอร์ที่ใช้เครื่องทุกระบบในบริเวณต้องเป็นชนิด Explosion Proof Motor ทั้งนี้เพื่อป้องกันไอระเหยเข้าไปในระบบไฟฟ้า

2. **ฝุ่น :** โดยปกติในพื้นที่ที่มีฝุ่นในปริมาณพอเหมาะ และความชื้นสัมพัทธ์ต่ำ อาจจะทำให้เกิดการระเบิดได้ ถ้าหากมีประกายไฟฟ้าในลักษณะเดียวกับข้อ 1. ในทำนองเดียวกันห้องที่มีการเกิดฝุ่น จะต้องออกแบบให้ระบบไฟฟ้าที่เป็นชนิด Explosion Proof System ด้วยเหมือนกัน พร้อมทั้งการควบคุมปริมาณฝุ่นไม่ให้มากเกินไป โดยใช้เครื่องดูดฝุ่นในระหว่างการผลิต

3. **ไฟฟ้าสถิต :** ในห้องที่มีการควบคุมความชื้นที่ต่ำมากๆ เช่น ห้องดอกยา ที่ดูดความชื้นได้ง่ายซึ่งการใช้เครื่องดูดความชื้นในห้องดอก อาจจะมีไฟฟ้าสถิตตรงบริเวณที่ผิวเรียบและแห้งเช่น พลาสติก ถ้าความเข้มประจุมีมากขึ้นอาจเกิดการถ่ายประจุและเกิดการระเบิดเสียงดังมากเหมือนกับการเกิดฟ้าผ่า และถ้าเป็นห้องที่มีฝุ่นมากจะยิ่งเกิดความเสี่ยงมากขึ้นตามลำดับ ห้องชนิดนี้จะต้องออกแบบให้มีการถ่ายประจุไฟฟ้าสถิต เช่น ต่อสายดิน (Earthing) ติดตั้งเครื่อง Static Eliminator ในห้องนั้น

4. **อันตรายจากการใช้เครื่องตอก :** ในอดีตมีเภสัชกรโรงงานรุ่นพี่ และพนักงานเครื่องตอกยาเม็ดหลายคนที่ได้รับอุบัติเหตุโดนเสาตอกโดนนิ้วเกือบขาด จึงขอเตือนนักศึกษาให้ระมัดระวังเรื่องการทำปฏิบัติการเรื่องตอกยาเม็ด โดยความเป็นจริงไม่ใช่เรื่องน่ากลัว แต่ควรศึกษาให้รู้ถึงวิธีปฏิบัติที่ถูกต้อง และรู้ถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้น เนื่องจากไฟฟ้าและกลไกการทำงานของเครื่องตอกจากอาจารย์ผู้สอน ควรตระหนักถึงเรื่องความปลอดภัยและความไม่ประมาท

เอกสารอ้างอิง

ยุพิน รุ่งเวชวุฒิวินยา, ปัญหาในการผลิตยาเม็ด : เภสัชอุตสาหกรรม 1 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล