การศึกษาสมบัติการไหลของผงยาสมุนไพร เพื่อการเตรียมยาในรูปแบบของแข็ง

Flowability Study of Herbal Powder for Solid Dosage Form Preparation

เชาวลิต มณฑล*, กฤษณา ไกรสินธุ์,
จิระพรชัย สุขเสรี และลักษณา เจริญใจ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต
ถนนพหลโยธิน ตำบลหลักหก อำเภอเมือง จังหวัดปทุมธานี 12000
Chaowalit Monton*, Krisana Kraisintu,
Jirapornchai Suksaeree and Laksana Charoenchai
Faculty of Pharmacy, Rangsit University,
Phaholyothin Road, Lak Hok, Muang, Pathum Thani 12000

บทคัดย่อ

ปัจจุบันประเทศไทยมีการส่งเสริมให้มีการใช้ยาสมุนไพรเพื่อรักษาอาการเจ็บป่วยมากขึ้น ดังจะเห็นได้จากบัญชียาจากสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556 มีรายการยาจากสมุนไพรกว่า 70 รายการ ซึ่งยาเตรียมส่วนใหญ่อยู่ในรูปแบบของแข็ง (ยาผง ยาเม็ด และยาแคปซูล) ดังนั้นการศึกษาสมบัติการไหลของผงยาจึงมีความสำคัญอย่างมาก เนื่องจากเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อความสม่ำเสมอของตัวยาในยาเตรียม ในบทความนี้จะกล่าวถึงการศึกษาสมบัติการไหลของผงยาตามเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา (United State Pharmacopeia) เภสัชตำรับสหราชอาณาจักร (British Pharmacopoeia) และเภสัชตำรับนานาชาติ (International Pharmacopoeia) ซึ่งมีทั้งสิ้น 4 วิธี ได้แก่ (1) angle of repose (2) compressibility index และ Hausner ratio (3) flow rate through an orifice และ (4) shear cell อย่างไรก็ตาม บทความนี้เน้นรายละเอียดการทดสอบเฉพาะ 2 วิธีแรก เนื่องจากเป็นวิธีที่นิยมใช้ทั้งในงานวิจัยและอุตสาหกรรม นอกจากนี้ในหัวข้อสุดท้ายได้ยกตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวกับการศึกษาสมบัติการไหลของผงยาเพื่อการเตรียมยาในรูปแบบของแข็งด้วย

คำสำคัญ : การไหลของผงยา; สมบัติการไหล; สมุนไพร; ยารูปแบบของแข็ง

Abstract

Recently, herbal medicine usages in Thailand are increasingly promoted for illness treatment. As found in the 2013 Thailand's National List of Essential Medicines in topic of the

***ผู้รับผิดชอบบทความ :** chaowalit@rsu.ac.th

Herbal Drug List, it contained up to 70 herbal drug recipes, most of them were prepared as solid dosage form (powder, tablets, and capsules). Thus, the evaluation of flowability has necessary because it is the one of factor that affects the uniformity of dosage unit. In this article, the flowability study of drug powder following the United State Pharmacopeia, the British Pharmacopoeia, and the International Pharmacopoeia is reviewed. The flowability study has 4 methods including angle of repose, compressibility index and Hausner ratio, flow rate through an orifice, and shear cell. Nevertheless, this article will scope only for the first two methods because it is popular both in research and industrial fields. In addition, the last topic shows the examples of research about flowability study of herbal powder for solid dosage form preparations.

Keywords: powder flow; flowability; herbs; solid dosage form

1. บทนำ

ประเทศไทยได้มีการกำหนดให้มีการส่งเสริมการใช้ยาสมุนไพรที่เหมาะสมเป็นครั้งแรก ในแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ ฉบับที่ 5 (พ.ศ. 2525-2529) โดยมีการดำเนินงานในด้านการคัดเลือกชนิดของสมุนไพรต่าง ๆ ที่มีคุณภาพดี ไม่มีพิษภัย การดำเนินการแพร่พันธุ์ จัดหา ผลิตเป็นยาสมุนไพร และการส่งเสริมความรู้ด้านการใช้ยาสมุนไพรแก่ประชาชน ซึ่งถือเป็นจุดเริ่มต้นในการส่งเสริมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์พื้นบ้านอย่างเป็นรูปธรรม [1] จนกระทั่งแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติฉบับปัจจุบัน (ฉบับที่ 11 พ.ศ. 2555-2559) ยังคงมีการส่งเสริมการใช้ยาสมุนไพรอย่างต่อเนื่องเรื่อยมา

บัญชียาจากสมุนไพร ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556 ได้แบ่งรายการยาเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ยาแผนไทยหรือยาแผนโบราณ และกลุ่มที่ 2 ยาพัฒนาจากสมุนไพร ซึ่งยาเหล่านี้สามารถเตรียมได้หลากหลายรูปแบบ ได้แก่ ยาผง ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาลูกกลอน ยาน้ำ ยาครีม ยาขี้ผึ้ง ยาชง เป็นต้น โดยยาผง ยาเม็ด และยาแคปซูลเป็นรูปแบบยาที่พบได้มากที่สุด [2] เนื่องจากยาเหล่านี้เป็นยาเตรียมในรูปแบบของแข็ง (solid dosage form) สมบัติการไหลของผงยาจึงมีความสำคัญต่อกระบวนการผลิตเป็นอย่างมาก เนื่องจากเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อความสม่ำเสมอของตัวยาในยาเตรียมแต่ละหน่วย (unit)

การพัฒนาสูตรตำรับยาสมุนไพรยังไม่มีข้อกำหนดที่แน่ชัด การอ้างอิงจากเภสัชตำรับของต่างประเทศจึงมีประโยชน์เป็นอย่างมากต่อการพัฒนารูปแบบยาเตรียมในประเทศไทย การศึกษาก่อนการตั้งตำรับ (preformulation study) จึงมีความสำคัญต่อการพัฒนายาเตรียมอย่างยิ่ง เนื่องจากเป็นข้อมูลพื้นฐานอย่างหนึ่งที่จะช่วยกำหนดรูปแบบเภสัชภัณฑ์ได้ ในบทความนี้กล่าวถึงการประเมินสมบัติการไหลของผงยาด้วยวิธีที่แตกต่างกัน ตลอดจนตัวอย่างการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับสมบัติการไหลของผงยาสมุนไพรก่อนที่จะเตรียมเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งต่อไป

2. การประเมินสมบัติการไหลของผงยาตามเภสัชตำรับ

หัวข้อนี้กล่าวถึงการประเมินสมบัติการไหลของผงยาตามเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา (United State Pharmacopeia) [3,4] เภสัชตำรับสหราชอาณาจักร (British Pharmacopoeia) [5] และเภสัชตำรับ

นานาชาติ (International Pharmacopoeia) ขององค์การอนามัยโลก [6]

อุตสาหกรรมการผลิตยามีหลายวิธีในการประเมินการไหลของผงยา ซึ่งมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการพัฒนาสูตรตำรับยาในรูปแบบของแข็ง ในที่นี้จะกล่าวถึงการประเมินที่พบบ่อย 4 วิธี ได้แก่ (1) angle of repose (2) compressibility index และ Hausner ratio (3) flow rate through an orifice และ (4) shear cell ซึ่งการประเมินด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งนั้น ไม่เพียงพอที่จะประเมินลักษณะการไหลของผงยาได้อย่างสมบูรณ์ จะต้องใช้หลายวิธีพิจารณาร่วมกัน ในบทความนี้เน้นรายละเอียดเฉพาะสองวิธีแรก เนื่องจากเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมที่สุดและมีความสะดวกในเชิงงานวิจัย ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

2.1 Angle of repose

ค่า angle of repose หรือ repose angle (θ) มีความเกี่ยวข้องกับแรงเสียดทานระหว่างอนุภาค หรือแรงต้านทานต่อการเคลื่อนที่ของอนุภาค ซึ่งการรายงานค่า angle of repose จะต้องระบุวิธีที่ใช้ในการทดสอบเสมอ วิธีที่ง่ายและพบได้บ่อยที่สุดในการหา angle of repose คือ การใช้กรวย (funnel) เรียกวิธีนี้ว่า fixed funnel method ใช้ในการวัด static angle of repose ทำได้โดยการกำหนดความสูงของกรวยที่แน่นอน จากนั้นชั่งปริมาณผงยาที่แน่นอน แล้วเทผงยาผ่านกรวย ทำให้เกิดกองผงยารูปกรวย (powder cone) ขึ้น จากนั้นวัดความสูงของกรวยผงยา (height, h) และรัศมีของกรวยผงยา (radius, r) นำค่าที่ได้มาคำนวณตามสมการ ดังต่อไปนี้

$$\tan\theta = \frac{h}{r}$$

โดยค่า angle of repose ที่ได้สามารถบ่งบอกการไหลของผงยาได้ดังตารางที่ 1

อย่างไรก็ตาม มีวิธีการหา angle of repose นอกเหนือจากวิธีข้างต้น กล่าวคือ การใช้ผงยาในปริมาณมากเกินพอ เทผงยาผ่านกรวยจนกระทั่งกองผงยามีเส้นผ่านศูนย์กลางตามที่กำหนดไว้ ค่า angle of repose ที่ได้ คือ drained angle of repose นอกจากนี้ยังมีการวัด angle of repose อีกแบบหนึ่ง คือ dynamic angle of repose ซึ่งทำได้โดยการเติมผงยาลงในกระบอกตวง (cylinder) ที่ใสและขอบแบนด้านหนึ่ง นำไปหมุนเหวี่ยง (rotate) ที่ความเร็วจำเพาะ ซึ่ง dynamic angle of repose เป็นค่าที่วัดมุมที่เกิดขึ้นจากการไหลของผงยา

ตารางที่ 1 สมบัติการไหลของผงยากับค่า angle of repose [3,5]

Flow property	Angle of repose (°)
Excellent	25-30
Good	31-35
Fair-aid not needed	36-40
Passable-may hang up	41-45
Poor	46-55
Very poor-must agitate, vibrate	56-65
Very, very poor	>66

การหา angle of repose มีข้อที่ควรคำนึงถึงหลายประการ ได้แก่ การเทผงยาเพื่อให้ได้กองผงยารูปกรวยนั้นจะต้องค่อย ๆ เท เพื่อหลีกเลี่ยงการอัดแน่นของผงยา ซึ่งบางครั้งจะทำให้เกิดการแรงกดทับที่ยอดของ powder cone ทำให้เกิดการทลายลงของ powder cone จะทำให้ค่า angle of repose ที่ได้มีความคลาดเคลื่อนไป โดยทั่วไปการตั้งอุปกรณ์ทดสอบปลายของกรวยควรสูงกว่ายอดของกองผงยาประมาณ 2-4 cm เพื่อลดการอัดแน่นของผงยา นอกจากนี้การเกิด powder cone ไม่ควรเกิดขึ้นเป็นชั้น ๆ ควรจะเกิดขึ้นในรูปแบบ common base คือควรเป็นรูปกรวยอย่างแท้จริงและเป็นกรวยที่มีรูปทรงสมมาตร

2.2 Compressibility index และ Hausner ratio

การหาค่า compressibility index และ Hausner ratio นั้น จะต้องมีการทดสอบเพื่อหาค่า bulk density และ tapped density ก่อน โดย bulk density คือ อัตราส่วนระหว่างน้ำหนักต่อปริมาตรของผงยาที่ยังไม่ผ่านการเคาะหรือทำให้อัดแน่น ในขณะที่ tapped density คือ อัตราส่วนระหว่างน้ำหนักต่อปริมาตรของผงยาที่ผ่านการเคาะหรือทำให้อัดแน่นแล้ว นิยมใช้หน่วยเป็นกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร (g/cm^3) โดยทั่วไปความหนาแน่นของของแข็งมีหน่วยเป็น g/cm^3 ในขณะที่ความหนาแน่นของของเหลวมีหน่วยเป็น g/mL อย่างไรก็ตาม ปริมาตรของผงยาวัดในกระบอกตวง ซึ่งหน่วยเป็น mL เพราะฉะนั้น bulk density และ tapped density จึงสามารถแสดงในหน่วย g/mL ได้เช่นเดียวกัน

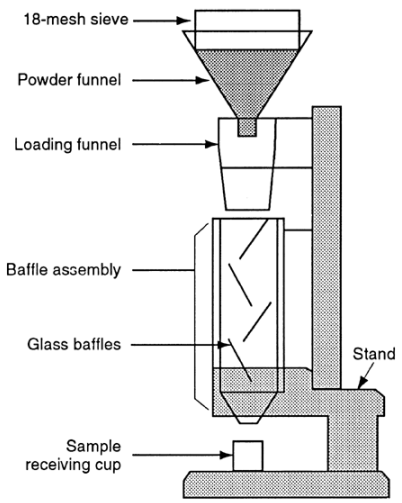
2.2.1 การหา bulk density (ρ_{bulk}) มี 3 วิธี ได้แก่ การใช้กระบอกตวง (graduated cylinder) การใช้ volumeter และการใช้ vessel ซึ่งการใช้กระบอกตวงเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด เภสัชตำรับสหรัฐอเมริกาเรียกวิธีทดสอบว่า Method I, II และ III เภสัชตำรับสหราชอาณาจักรเรียกวิธีทดสอบว่า Method 1, 2 และ 3 และเภสัชตำรับนานาชาติใช้ Method A, B และ C อย่างไรก็ตาม เภสัชตำรับทั้งสามใช้วิธีทดสอบแบบเดียวกัน

(1) Method I การใช้กระบอกตวง วิธีนี้ทำได้โดยการนำผงยามาผ่านแร่งเบอร์ 18 (รูเปิดขนาด 1 mm) จากนั้นเติมผงยาที่ทราบน้ำหนักที่แน่นอน (mass, m) ลงไปในกระบอกตวงขนาด 250 mL โดยต้องระวังการอัดแน่นของผงยา โดยทั่วไปใช้ผงยาน้ำหนักประมาณ 100 g จากนั้นอ่านค่าปริมาตรของผงยาจากขีดบอกปริมาตรของกระบอกตวง ปริมาตรของผงยาที่อ่านได้ คือ bulk volume (V_o) และคำนวณตามสูตร

$$\rho_{bulk} = \frac{m}{V_0}$$

การเลือกกระบอกตวงขนาดเท่าใดนั้นขึ้นอยู่กับปริมาตรของผงยา การเลือกกระบอกตวงขนาด 250 mL เหมาะสมกับผงยาที่มีปริมาตร 150-250 mL (มากกว่าร้อยละ 60 ของปริมาตรสูงสูด) ในขณะที่กระบอกตวงขนาด 100 mL เหมาะกับผงยาปริมาตร 50-100 mL (มากกว่าร้อยละ 50 ของปริมาตรสูงสูด)

(2) Method II การใช้ volumeter วิธีการ คือ การเติมผงยาปริมาณมากเกินพอลงไปในเครื่อง Scott volumeter (ดังรูปที่ 1) ซึ่งจะมีการคัดขนาดด้วยแร่งเบอร์ 18 ก่อนที่ผงยาจะไหลลงสู่ถ้วยสแตนเลสที่รองรับอยู่ด้านล่างของอุปกรณ์ โดยถ้วยสแตนเลสที่ใช้มี 2 แบบ คือ ถ้วยทรงลูกบาศก์และทรงกระบอก การเลือกใช้ถ้วยรูปทรงใดจะต้องใช้ปริมาตรผงยาให้เหมาะสมกับรูปทรงของถ้วยรูปทรงนั้น ๆ กล่าวคือ หากใช้ถ้วยรูปทรงลูกบาศก์จะต้องใช้ปริมาตรของผงยาอย่างน้อย 25 cm^3 แต่ถ้าใช้ถ้วยรูปทรงกระบอกต้องใช้ปริมาตรผงยาอย่างน้อย 35 cm^3

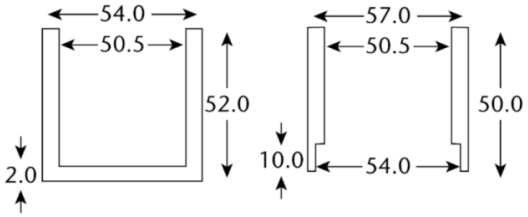


รูปที่ 1 Scott volumeter [4]

เมื่อผงยาไหลลงสู่ถ้วยด้านล่าง ใช้ spatula ปาดผงยาให้เรียบเสมอขอบถ้วย โดยระวังไม่ให้เกิดการอัดแน่นของผงยา หลังจากนั้นจึงนำถ้วยสแตนเลสที่มีผงยาไปชั่งน้ำหนัก แล้วคำนวณตามสูตรข้างต้น ทั้งนี้ปริมาตรของถ้วยสแตนเลสที่ใช้รองรับผงยา ก็คือ V_0 นั่นเอง

(3) Method III การใช้ vessel วิธีนี้คล้ายคลึงกับการใช้ volumeter แต่เปลี่ยนจากการใช้ volumeter เป็นการใช้ vessel ทรงกระบอกที่ผลิตจากสแตนเลสซึ่งมีปริมาตร 100 mL แทน กล่าวคือ คัดขนาดผงยาด้วยแร่งเบอร์ 18 ก่อนที่ผงยาจะไหลลงสู่ vessel เมื่อผงยาไหลลงสู่ vessel จนเพียงพอแล้ว ใช้ spatula ปาดผงยาให้เรียบเสมอขอบ vessel โดยระวังไม่ให้เกิดการอัดแน่นของผงยา หลังจากนั้นจึงนำ vessel ที่มีผงยาไปชั่งน้ำหนัก จะทำให้ทราบน้ำหนักผงยาที่อยู่ใน vessel (ขนาดและรูปทรงของ vessel แสดงดังรูปที่ 2) จากนั้นคำนวณ bulk density ตามสมการต่อไปนี้

$$\rho_{bulk} = \frac{m}{100}$$

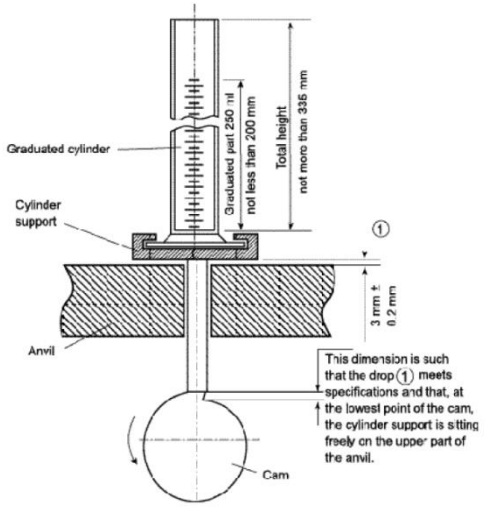


รูปที่ 2 ขนาดและรูปทรงของ vessel [4]

2.2.2 การหา tapped density (ρ_{tapped}) ทำได้โดยการนำกระบอกตวงที่บรรจุผงยาจากการทดสอบ bulk density มาเคาะด้วยเครื่อง tapped density tester เภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกากำหนดไว้ว่า การหา tapped density มี 3 วิธี คือ Method I, II และ III เภสัชตำรับสหราชอาณาจักรเรียกวิธีทดสอบว่า Method 1, 2 และ 3 และเภสัชตำรับนานาชาติใช้ Method A, B และ C เช่นเดียวกับการหา bulk density

Method I กำหนดวิธีการทดสอบไว้ว่าความสูงในการเคาะผงยาอยู่ในช่วง 14±2 mm ในอัตราเร็ว 300 ครั้งต่อนาที ส่วน Method II คล้ายคลึงกับ Method I แต่มีการกำหนดความสูงในการเคาะผงยาอยู่ในช่วง 3±0.2 mm ในอัตราเร็ว 250 ครั้งต่อนาที ซึ่งทั้งสองวิธีเริ่มทดสอบโดยการเคาะกระบอกตวงที่บรรจุผงยา 500 ครั้ง จากนั้นจึงอ่านปริมาตรของผงยาครั้งที่ 1 (V_{500}) จากนั้นเคาะต่ออีก 750 ครั้ง และอ่านปริมาตรอีกครั้ง (V_{1250}) ถ้าปริมาตรจากการอ่านค่าทั้งสองครั้งแตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 2 ค่า จากการอ่านครั้งที่ 2 (V_{1250}) คือค่า final tapped volume (V_f) ที่จะนำไปใช้ในการคำนวณ tapped density ในกรณีที่ค่าปริมาตรจากการอ่านครั้งที่ 1 และ 2 แตกต่างกันมากกว่าร้อยละ 2 จะต้องเคาะต่ออีกรอบละ 1,250 ครั้ง จนกระทั่งค่าปริมาตรที่ได้แตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 2 (อุปกรณ์ทดสอบ tapped density แสดงดังรูปที่ 3) จากนั้นคำนวณตามสูตร

$$\rho_{tapped} = \frac{m}{V_f}$$



รูปที่ 3 อุปกรณ์ทดสอบ tapped density [6]

อย่างไรก็ตาม หากไม่สามารถใช้น้ำหนักผงยา 100 g ได้ สามารถลดปริมาณผงยาลงและใช้กระบอกตวงขนาด 100 mL ทดแทนได้

Method III ทำได้โดยการนำ vessel ที่ใช้ทดสอบ bulk density ไปเคาะโดยใช้เครื่อง tapped density tester ที่เหมาะสม โดยเคาะในอัตราเร็ว 50-60 ครั้งต่อนาที จำนวน 200 ครั้ง และ 400 ครั้ง บันทึกค่าน้ำหนักผงยาที่ได้เป็น m_{200} และ m_{400} ตามลำดับ ถ้าน้ำหนักผงยาจากการอ่านค่าทั้งสองครั้งแตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 2 ค่า m_{400} คือ ค่า final tapped mass (m_f) ในกรณีที่แตกต่างกันมากกว่าร้อยละ 2 จะต้องเคาะต่ออีกรอบละ 200 ครั้ง จนกระทั่งค่าปริมาตรที่ได้แตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 2 จากนั้นคำนวณตามสูตร

$$\rho_{tapped} = \frac{m_f}{100}$$

2.2.3 การคำนวณ compressibility index และ Hausner ratio เป็นการวัดความหนาแน่น ขนาดและรูปร่าง พื้นที่ผิว ความชื้น และการยึดเกาะกันของผงยาในทางอ้อม โดยสามารถคำนวณ compressibility index และ Hausner ratio ได้จากสมการต่อไปนี้

$$Compressibility\ index = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \times 100$$

หรือ

$$Compressibility\ index = \frac{\rho_{tapped} - \rho_{bulk}}{\rho_{tapped}} \times 100$$

บางกรณีมีการนำค่า V_{10} มาคำนวณแทน V_0 ได้ แต่ในส่วนผลการทดสอบต้องระบุว่าคำนวณโดยใช้ V_{10} หรือ V_0 ด้วย

2.2.4 การคำนวณ Hausner ratio สามารถคำนวณได้จากสูตรดังต่อไปนี้

$$Hausner\ ratio = \frac{V_0}{V_f}$$

หรือ $$Hausner\ ratio = \frac{\rho_{tapped}}{\rho_{bulk}}$$

ค่า compressibility index และ Hausner ratio สามารถบ่งบอกสมบัติการไหลได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สมบัติการไหลของผงยากับค่า compressibility index และ Hausner ratio [3,5]

Compressibility index	Flow property	Hausner ratio
≤10	Excellent	1.00-1.11
11-15	Good	1.12-1.18
16-20	Fair	1.19-1.25
21-25	Passable	1.26-1.34
26-31	Poor	1.35-1.45
32-37	Very poor	1.46-1.59
>38	Very, Very poor	>1.60

2.3 Flow rate through an orifice

อัตราการไหลของผงยาขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ ทั้งที่เกี่ยวข้องกับสมบัติของผงยาเอง หรือเกี่ยวข้องกับกระบวนการทดสอบ การติดตามอัตราการไหลของผงยาผ่าน orifice จึงเป็นทางเลือกที่ดีในการทดสอบความสามารถในการไหลของผงยา อย่างไรก็ตาม วิธีนี้เหมาะกับผงยาที่มีการไหลอย่างอิสระเท่านั้น โดยทั่วไปอัตราการไหลของผงยาผ่าน orifice วัดเป็นมวลต่อเวลา (mass per time) ของการไหลจากภาชนะชนิดต่าง ๆ (cylinders, funnels หรือ hoppers) ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการไหลของผงยา ได้แก่ (1) ชนิดของภาชนะ (2) ขนาดและรูปร่างของ orifice ที่ใช้ และ (3) วิธีที่ใช้ เช่น การกำหนดน้ำหนักของผงยาคงที่แล้วจับเวลาการไหล หรือวัดปริมาณของผงยาที่ไหลในระยะเวลาที่กำหนด อย่างไรก็ตาม วิธีนี้ไม่ได้วัดสมบัติของผงยาอย่างแท้จริง

เนื่องจากการไหลของผงยาเกิดจากวิธีที่ใช้ในการทดสอบ ดังนั้นในการทดสอบการไหลจะต้องคำนึงถึงปัจจัยเหล่านี้ ได้แก่ เส้นผ่านศูนย์กลางและรูปทรงของ orifice ชนิดของภาชนะที่ใช้ (โลหะ แก้ว หรือพลาสติก) และเส้นผ่านศูนย์กลางและความสูงของชั้นผงยา

2.4 Shear cell

มี 3 ชนิด ได้แก่ (1) cylindrical shear cell (2) annular shear cell และ (3) plate-type shear cell โดยที่ shear cell แต่ละแบบมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน แต่วิธีนี้ใช้เวลาในการทดลองค่อนข้างนาน ใช้ผงยาปริมาณมาก และต้องใช้ผู้ทดลองที่ได้รับการฝึกมาเป็นอย่างดี

Cylindrical shear cell จะแยกกันในแนวราบเพื่อให้เกิด shear plane ในระหว่างฐานที่เคลื่อนไหวไม่ได้กับ shear cell ring ด้านบนที่สามารถเคลื่อนไหวได้ หลังจาก powder bed อยู่ใน shear cell จะมีการให้แรงเพื่อให้เกิดการหมุนของ upper ring เพื่อให้เกิดแรงเฉือนกระทำต่อ powder bed

Annular shear cell ถูกออกแบบมาเพื่อลดข้อเสียของ cylindrical shear cell ซึ่ง shear cell ชนิดนี้ใช้วัสดุน้อยกว่า อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อเสีย คือ powder bed จะไม่ถูกเฉือนอย่างสม่ำเสมอ กล่าวคือ ผงยาในส่วนนอกของวงแหวนจะถูกเฉือนมากกว่าผงยาที่อยู่ภายในวงแหวน

Plate-type shear cell ประกอบด้วยส่วนชั้นบาง ๆ ของผงยาที่ประกบกันระหว่างส่วนล่างที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ กับส่วนบนที่สามารถเคลื่อนไหวได้ โดยที่ทั้งสองส่วนมีผิวขรุขระเช่นเดียวกัน

3. การศึกษาสมบัติการไหลของผงยาสมุนไพรเพื่อการเตรียมยาในรูปแบบของแข็ง

งานวิจัยเกี่ยวกับการพัฒนายาเม็ดจากสมุนไพรที่ตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ ส่วนใหญ่นิยมประเมินการไหลของผงยาโดยการหา angle of repose และ compressibility index และ Hausner ratio ซึ่งมีการรายงาน 5 พารามิเตอร์ ได้แก่ angle of repose, bulk density, tapped density, compressibility index, และ Hausner ratio [7-19] บางกรณีที่มีการประเมินการไหลของผงยาที่เตรียมเป็นแกรนูลแล้ว จึงมีการรายงานความชื้น (moisture content) ของแกรนูลด้วย [20-22] เนื่องจากความชื้นทั้งในแกรนูลและในสภาวะแวดล้อม ล้วนส่งผลต่อการไหลของผงยาทั้งสิ้น กล่าวคือ ความชื้นทำให้ผงยาหรือแกรนูลไหลได้ไม่ดี [23] ดังตัวอย่างการศึกษาผลของความชื้นของบรรยากาศต่อการไหลของผงยาธีโอฟิลลีน (theophylline) ซึ่งเป็นยาแผนปัจจุบัน พบว่าเมื่อความชื้นของบรรยากาศเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 63 เป็นร้อยละ 99 จะทำให้อัตราเร็วการไหลของผงยาลดลง คือ ที่ความชื้นของบรรยากาศร้อยละ 63 อัตราเร็วในการไหลของผงยา มีค่าประมาณ 4 มิลลิกรัมต่อวินาที ในขณะที่ความชื้นของบรรยากาศร้อยละ 99 อัตราเร็วในการไหลของผงยาจะลดลงครึ่งหนึ่ง [24]

โดยทั่วไปผงสมุนไพรที่เตรียมเป็นแกรนูลจะมีการไหลที่ดีกว่าผงสมุนไพรที่ยังไม่เตรียมเป็นแกรนูล ตัวอย่าง เช่น การศึกษาของ Allagh และคณะ ได้เปรียบเทียบการไหลของผงใบสาบแร้งสาบกา (*Ageratum conyzoides* L.) ที่ผสมกับสารช่วยในรูปแบบผงและเตรียมเป็นแกรนูล พบว่าผงสมุนไพรที่เตรียมเป็นแกรนูลมี flow rate, angle of repose, compressibility index, และ Hausner ratio เท่ากับ 1.84 g/s, 23.25°, 19.80 % และ 1.25 ตามลำดับ ในขณะที่สมุนไพรในรูปแบบผงที่ผสมสารช่วย (powder mixes) มีค่าเท่ากับ 0.59 g/s, 32.20°, 25.00 % และ 1.33 ตามลำดับ [7] ในปี ค.ศ. 2014 มีการศึกษาของ Monton และคณะ ได้ศึกษาการไหลของยาสมุนไพรจิตรารมณ์ที่มีส่วนผสมของสมุนไพรประมาณ 40 ชนิด ให้ผลสอดคล้องกัน กล่าวคือ ผง

สมุนไพรที่ผสมกับสารช่วยเพื่อใช้ในการเตรียมยาเม็ดด้วยวิธีตอกโดยตรง มี angle of repose, compressibility index และ Hausner ratio เท่ากับ 44-48°, 17-22 % และ 1.21-1.28 ตามลำดับ ส่วนแกรนูลสำหรับการเตรียมยาเม็ดด้วยวิธีแกรนูลเปียก มีค่าเท่ากับ 26-27°, 13 % และ 1.14-1.15 ตามลำดับ [13] โดยปกติแล้วการเตรียมสมุนไพรในรูปแบบแกรนูล ผงยาจะไหลได้ดี ดังเช่น การศึกษาของ Kashikar และ Pooja ได้เตรียมแกรนูลของผงยาสมุนไพรเพื่อเตรียมยาเม็ดชนิดเคี้ยว พบว่าแกรนูลที่ได้มีการไหลที่ดี กล่าวคือ angle of repose, compressibility index และ Hausner ratio เท่ากับ 22°, 15 % และ 1.18 ตามลำดับ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังศึกษาการกระจายขนาดของแกรนูลด้วย หากแกรนูลมีการกระจายขนาดสูงจะส่งผลต่อการไหลของแกรนูลเช่นเดียวกัน โดยแกรนูลของสมุนไพรที่เตรียมได้ในครั้งนี้มีขนาดประมาณ 550-670 μm [9] หากแกรนูลที่เตรียมได้มีขนาดของแกรนูลที่ใกล้เคียงกัน ดังเช่นการเตรียมแกรนูลในการศึกษาของ Patil และคณะ ที่แกรนูลที่เตรียมได้มีการกระจายขนาดที่ต่ำ จะลดปัญหาการเกิดการแยกผสม (segregation) ได้ [21] จากการศึกษาของ Muazu และคณะ ที่ศึกษาการไหลของผงยาสมุนไพรบิตเตอร์ลีฟ (*Vernonia amygdalina* Delile) โดยปราศจากการเติมสารช่วยใด ๆ พบว่า angle of repose, compressibility index และ Hausner ratio เท่ากับ 38.3°, 31 % และ 1.45 ตามลำดับ ซึ่งบ่งบอกว่าผงยาสมุนไพรนี้มีการไหลที่ไม่ดีนัก ซึ่งการเติมสารช่วยในการเตรียมยาเม็ดจะช่วยลดปัญหาการไหลที่ไม่ดีของผงยาสมุนไพรได้ [20] ตัวอย่างสมุนไพรที่มีการศึกษาสมบัติการไหลเพื่อเตรียมยาในรูปแบบของแข็ง แสดงดังตารางที่ 3

จากตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่าการทดสอบสมบัติการไหลของผงยาสมุนไพร ในหัวข้อ angle of repose ส่วนใหญ่ใช้ fixed funnel method และการหา bulk density นิยมใช้ method I ตามเภสัชตำรับ อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่มีการดัดแปลง เช่น การศึกษาของ Patil และคณะ ที่ทดสอบ bulk density โดยการเคาะกระบอกตวงที่บรรจุแกรนูลของผงยาสมุนไพรที่ความสูง 2.5 cm จำนวน 3 ครั้ง ห่างกัน 2 วินาที ก่อนที่จะอ่านค่าปริมาตรของแกรนูล [21] ซึ่งงานวิจัยส่วนใหญ่จะอ่านค่าปริมาตรโดยที่ไม่มีการเคาะก่อนแต่อย่างใด นอกจากนี้การหา tapped density การใช้เครื่อง tapped density tester จะมีข้อดีคือ สามารถควบคุมความสม่ำเสมอของการเคาะได้ และเป็นสะดวกต่อการทดสอบ ซึ่งการทำซ้ำในแต่ละครั้งค่า tapped volume ที่ได้จะใกล้เคียงกันในการทดสอบแต่ละครั้ง แต่งานวิจัยบางชิ้นมีข้อจำกัดด้านเครื่องมือที่ไม่สามารถจัดหาได้ จึงพบการดัดแปลงการหา tapped density ที่แตกต่างไปจากเภสัชตำรับ ได้แก่ การเคาะที่ความสูง 50 cm จำนวน 50 ครั้ง [7] การเคาะที่ความสูง 2 นิ้ว จนกระทั่งปริมาตรคงที่ [10] การเคาะที่ความสูง 2 cm จนกระทั่งปริมาตรคงที่ [20] การเคาะที่ความสูง 2.5 cm ห่างกัน 2 วินาที จนกระทั่งปริมาตรคงที่ [21] เป็นต้น ซึ่งการดัดแปลงนี้มีความแตกต่างจากเภสัชตำรับอย่างมาก อย่างไรก็ตาม หากการหา tapped density โดยการเคาะจนกระทั่งปริมาตรของผงยาหรือแกรนูลคงที่ ถือว่าใกล้เคียงกับจุดมุ่งหมายของการทดสอบตามเภสัชตำรับ ถึงแม้วิธีการอาจไม่เหมือนกันแต่ผลที่ได้อาจใกล้เคียงกันและใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการตั้งสูตรตำรับได้

4. สรุป

การศึกษาสมบัติการไหลของผงยามีความสำคัญเป็นอย่างมาก เนื่องจากเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อความสม่ำเสมอของตัวยาในยาเตรียม การศึกษาสมบัติการไหลของผงยาตามเภสัชตำรับของสหรัฐ

อเมริกา (United State Pharmacopeia) เภสัชตำรับสหราชอาณาจักร (British Pharmacopoeia) และเภสัชตำรับนานาชาติ (International Pharmacopoeia) มีทั้งสิ้น 4 วิธี ได้แก่ (1) angle of repose (2) compressibility index และ Hausner ratio (3) flow rate through an orifice และ (4) shear cell ซึ่งสองวิธีแรกเป็นวิธีที่นิยมที่สุด งานวิจัยเกี่ยวกับการเตรียมยาสมุนไพรในรูปแบบของแข็ง ส่วนใหญ่นิยมประเมินการไหลของผงยาและรายงาน 5 พารามิเตอร์ ได้แก่ angle of repose, bulk density, tapped density, compressibility index และ Hausner ratio บางกรณีจะมีการรายงานความชื้นและการกระจายขนาดของแกรนูลด้วย เนื่องจากเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อการไหลของผงยาหรือแกรนูลด้วย

5. เอกสารอ้างอิง

[1] สำนักวิชาการ กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข, 2553, นโยบายและยุทธศาสตร์ชาติ การแพทย์แผนไทย การแพทย์พื้นบ้าน และการแพทย์ทางเลือก, น. 67-100, ใน วิชัย โชควิวัฒน์, สุวิทย์ วิบุลผลประเสริฐ, ประพจน์ เภตรากาศ (บรรณาธิการ), รายงานการสาธารณสุขไทยด้านการแพทย์แผนไทย การแพทย์พื้นบ้าน และการแพทย์ทางเลือก 2552-2553, สำนักงานกิจกรรมโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, กรุงเทพฯ.

[2] สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข, บัญชียาจากสมุนไพร, แหล่งที่มา : http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/medicine/herbal/list, 27 มีนาคม 2554.

[3] The United States Pharmacopeial Convention, 2009, USP 32/NF 27 Volume 1, United Book Press, Maryland, pp. 688-691.

[4] The United States Pharmacopeial Convention, 2010, USP 33/NF 28, United Book Press, Maryland, pp. R74-R76.

[5] British Pharmacopoeia Commission, 2009, British Pharmacopoeia 2009 volume IV, the Stationery Office, London, pp. A448-A451.

[6] World Health Organization, Bulk density and tapped density of powders, Available Source: http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/Bulk-tapped-densityQAS11_450FINAL_MODIFIEDMarch2012.pdf, March 21, 2014.

[7] Allagh, T.S., Ameh, G.O. and Okafor, I.S., 2009, Formulation and evaluation of the physicochemical properties of *Ageratum conyzoides* (Fam Asteraceae) granules and tablets, Nigerian J. Pharm. Sci. 8(2): 18-25.

[8] Chandira, M. and Jayakar, B., 2010, Formulation and evaluation of herbal tablets containing *Ipomoea digitata* Linn. Extract, Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 3: 101-110.

[9] Kashikar, V.S. and Pooja, P., 2011, Formulation and evaluation of taste masked chewable herbal tablet for cough remedy, Int. J. Res. Ayur. Pharm. 2: 830-833.

[10] Mishra, U.S., Murthy, P.N., Sahoo, S.K. and Sahu, K.C., 2012, Formulation and evaluation of herbal tablet containing methanolic extract of *Calophyllum inophyllum*, Int. J. Pharm. 2: 181-186.

ตารางที่ 3 ตัวอย่างสมุนไพรที่มีการศึกษาสมบัติการไหลเพื่อเตรียมยาในรูปแบบของแข็ง

ลำดับ	สมุนไพรที่ใช้	ข้อบ่งใช้	วิธีการทดสอบ			เอกสารอ้างอิง
			Angle of repose	Bulk density	Tapped density	
1	สาบแร้งสาบกา (*Ageratum conyzoides* L.)	รักษาแผลไฟไหม้ แผลทั่วไป โรคกระดูกและอาการปวดท้อง	Fixed funnel method	Method I	ดัดแปลง*	[7]
2	ผักบุ้งรั้ว (*Ipomoea digitata* L.)	ลดน้ำตาลในเลือด ต้านการอักเสบ คลายกังวล กระตุ้นกำหนัด	ไม่ระบุ			[8]
3	ขิง (*Zingiber officinale* Roscoe) พริกไทย (*Piper nigrum* L.) กานพลู (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry) จันทน์เทศ (*Myristica fragrans* Houtt.) อบเชยเทศ (*Cinnamomum verum* J. Presl)	แก้ไอ	Fixed funnel method	Method I	ไม่ระบุ	[9]
4	กระทิง (*Calophyllum inophyllum* L.)	ต้านเชื้อแบคทีเรีย บรรเทาอาการปวด	Fixed funnel method	Method I	ดัดแปลง**	[10]
5	ยาหอมจิตรารมณ์ (มีส่วนประกอบของสมุนไพร 40 ชนิด) ส่วนประกอบหลักคือ มะลิ (*Jasminum sambac* (L.) Aiton)	รักษาอาการนอนไม่หลับ คลายวิตกกังวล	Fixed funnel method	Method I	Method II	[11,13]
6	บิตเตอร์ลีฟ (*Vernonia amygdalina* Delile)	ลดน้ำตาลในเลือด	Fixed funnel method	Method I	ดัดแปลง***	[20]
7	สมอไทย (*Terminalia chebula* Retz. var. *chebula*) สมอพิเภก (*Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb.) มะขามป้อม (*Phyllanthus emblica* L.)	ถ่ายพยาธิ ยาระบาย	Fixed funnel method	Method I (ดัดแปลง****)	ดัดแปลง*****	[21]
8	ชิงช้าชาลี (*Tinospora cordifolia* (Willd.) Hook. f. and Thoms.)	ต้านการอักเสบ ต้านเชื้อแบคทีเรีย	Fixed funnel method	Method I	Method II	[16]
9	เจตมูลเพลิงขาว (*Plumbago zeylanica* L.) มิลค์ ธริสเทิล (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.)	รักษาอาการความจำเสื่อม	ไม่ระบุ			[22]

หมายเหตุ * คือ เคาะที่ความสูง 50 cm จำนวน 50 ครั้ง, ** คือ เคาะที่ความสูง 2 นิ้ว จนกระทั่งปริมาตรคงที่, *** คือ เคาะที่ความสูง 2 cm จนกระทั่งปริมาตรคงที่, **** คือ เคาะที่ความสูง 2.5 cm จำนวน 3 ครั้ง ห่างกัน 2 วินาที, ***** คือ เคาะที่ความสูง 2.5 cm ห่างกัน 2 วินาที จนกระทั่งปริมาตรคงที่

[11] Monton, C., Saingam, W. and Suksaeree, J., 2014a, Evaluation of physical properties of Jit-Tra-Rom fast disintegrating tablets prepared by the direct compression method, Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 6: 470-472.

[12] Monton, C., Saingam, W., Suksaeree, J., Sakunpak, A. and Kraisintu, K., 2014b, Preformulation and physical properties study of fast disintegrating tablets from Thai traditional formula, Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 6: 431-434.

[13] Monton, C., Saingam, W., Suksaeree, J. and Sakunpak, A., 2014c, Formulation development and physical properties study of Thai traditional herbal tablets: Original Jit-Tra-Rom recipe, Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 6: 611-614.

[14] Pattanayak, P., Mohapatra, P., Jena, R.K. and Panda, S.K., 2011, Standardization of Sulaharan Yoga: An Ayurvedic tablet formulation, Indian J. Pharm. Sci. 73: 65-70.

[15] Puri, D., Bhandari, A., Sharma, K. and Sharma, P., 2011, Formulation and evaluation of antihelminthic polyherbal tablets, Int. J. Green Pharm. 5: 39-42.

[16] Raju, P.K., Srinivas, P. and Sadanandam M., 2013, Formulation and evaluation of oral and topical preparations using natural products, J. Nat. Pharm. 4: 37-46.

[17] Sandhya, S., Gowthami, G., Vinod, K.R., Vidya Sravanthi, E., Saikumar, P., Rao, K.N.V. and Banji, D., 2012, Formulation and evaluation of herbal effervescent granules incorporated with *Limnophila indica* extract for bacillary dysentery, Ann. Biol. Res. 3: 63-72.

[18] Velayudam, Ilavarasan, and Amuthan, A., 2012, Physico-chemical evaluation of kadukkai maathirai and its tablet formulation, a Siddha iron preparation used in anemia, Int. J. Pharmacog. Clin. Sci. 1: 3-8.

[19] Vijaya, S.R.R., Anithakumari, Ramesh, R.V. and Duraipandi, S., 2011, Design and development of tablets containing high amount of polyherbal aqueous extract with improved disintegration time, Int. J. Pharm. Bio. Sci. 2: 135-139.

[20] Muazu, J., Abdulwoliyu, A. and Mohammed, GT., 2013, Design, formulation and evaluation of bitter leaf tablets, Int. J. Pharm. Sci. Res. 4: 1789-1795.

[21] Patil, B.S., Bhavik, P., Kulkarni, U. and Ahmad, Q.J., 2010, A study on formulation and evaluation of Triphala tablets, IJPI 1: 1-5.

[22] Shikha, G. and Kavita, G., 2012, Formulation and evaluation of herbal antidemential tablets, Asian J. Pharm. Clin. Res. 5: 148-153.

[23] Amidon, G.E. and Houghton, M.E., 1995, The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose, Pharm. Res. 12: 923-929.

[24] Sandler, N., Reiche, K., Heinämäki, J. and Yliruusi, J., 2010, Effect of moisture on powder flow properties of theophylline, Pharmaceutics 2: 275-290.