

# การพัฒนาแอสตาแซนธินแบบเม็ดแตกตัวในปาก สำหรับผู้สูงอายุที่เตรียมด้วยวิธีการตอกตรง

ธนิกานต์ แสงนั่ม ปร.ด.\*, กัมปนาท หวลบุตรตา ปร.ด.\*\*

## บทคัดย่อ

ยาเม็ดแตกตัวในปาก (Oral dispersible tablets) เป็นนวัตกรรมการผลิตรูปแบบยาเพื่อแก้ปัญหาภาวะการกลืนลำบาก ในผู้ป่วยทุกช่วงวัยโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาและประเมินยาเม็ดแอสตาแซนธินชนิดแตกตัว ในปากที่เตรียมด้วยการตอกโดยตรง (direct compression) โดยใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วม ได้แก่ F-Melt® C, F-Melt® M และ Pearlitol Flash® จากนั้นประเมินสมบัติทางกายภาพต่าง ๆ ของยาเม็ดที่เตรียมได้ ได้แก่ ความแข็ง ความหนา เส้นผ่าศูนย์กลาง ความกรอบ ความชื้น การแตกตัวและการละลายของยา จากการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลาและขนาดแรงตอกเท่ากัน ยาเม็ดที่เตรียมจากสารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วม กลุ่ม F-Melt® สามารถตอกอัดได้ดีและมีการไหลดี ทุกตำรับยา เม็ดแอสตาแซนธินชนิดแตกตัวในปากที่มีปริมาณแอสตาแซนธิน 40 มิลลิกรัม และใช้สารช่วย ได้แก่ F-Melt® C หรือ F-Melt® M พบว่ายาเม็ดที่เตรียมได้มีสมบัติเหมาะสม โดยมีค่าความแข็งของเม็ดยาอยู่ในช่วง 35.33 – 59.66 นิวตัน ความกรอบของ เม็ดยาอยู่ในช่วงร้อยละ 0.35 – 0.55 ปริมาณความชื้นอยู่ในช่วงร้อยละ 0.20 – 0.80 ระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาอยู่ในช่วง 20.33 – 84.33 วินาที และมีการปลดปล่อยยาร้อยละ 80 ภายใน 3 นาทีแรก

**คำสำคัญ :** ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก, แอสตาแซนธิน, สารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วม

## Development of Astaxanthin Orodispersible Tablet for Elderly prepared by Direct Compression

Tanikan Sangnim Ph.D.\*, Kampanart Huanbutta Ph.D.\*\*

## Abstract

Oral dispersible tablets (ODTs) is an innovative dosage forms fabricated to overcome the problem of difficulty in swallowing. This is a common problem of all age groups, especially elderly group. This study aimed to develop and evaluate ODTs loaded Astaxanthin preparing by direct compression technique in different types of co-processed excipient, including F-Melt® Type C, F-Melt® Type M and Pearlitol Flash®. The physical properties of the formulated tablets were evaluated such as hardness, thickness, diameter, friability, moisture content, *in-vitro* disintegration time and *in-vitro* dissolution. At the similar level of the compression time and force, the tablets which were prepared by family of F-Melt proposed high compatibility and flow properties. Among all the studied formulation, the ODTs loaded Astaxanthin preparing by using 40 mg of F-Melt® C or M as the co-processed excipient provided proper ODT properties. The optimized formulation offered 35.33 – 59.66 N of the tablet hardness, 0.35 – 0.55% of friability, 0.20 – 0.80% of moisture content, 20.33 – 84.33 seconds of disintegration time. Lastly, 80% of Astaxanthin is released within the first 3 minutes.

**Keywords :** Oral dispersible tablets, Astaxanthin, Co-processed excipient

\* อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

\*\* รองศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

\* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University

\*\* Associate professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University

## บทนำ

จากสถานการณ์ผู้สูงอายุในปี 2562 ทั่วโลกมีประชากรอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป จำนวน 703 ล้านคน คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 9 ของประชากรทั้งหมด และคาดการณ์ว่า จะมีสัดส่วนเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 16 ในอีก 30 ปี ข้างหน้า<sup>1</sup> สำหรับประเทศไทย จากสถิติผู้สูงอายุ กรมกิจการผู้สูงอายุ ณ วันที่ 31 ธันวาคม 2562 มีจำนวนประชากรผู้สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป ประมาณ 11 ล้านคน จากประชากร 66.5 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 16.7<sup>2</sup> โดยมีสัดส่วนประชากรผู้สูงอายุมากเป็นอันดับสองของอาเซียนรองจากสิงคโปร์ โดยประเทศไทยอยู่ในช่วงการเปลี่ยนผ่านเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุโดยสมบูรณ์ (Aged Society) คือ มีสัดส่วนประชากรที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 20 โดยคาดการณ์ว่าในปี 2564 ประเทศไทยจะเข้าสู่สังคมประชากรสูงวัยแบบสมบูรณ์ ซึ่งเป็นผลมาจากการพัฒนาเศรษฐกิจ ความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์และการแพทย์ทำให้ประชากรมีอายุยืนยาวมากขึ้น<sup>3</sup>

สังคมผู้สูงอายุ ถือเป็นกลุ่มผู้บริโภคที่มีศักยภาพสูงสุด มีกำลังซื้อสูง เนื่องจากมีการวางแผนทางการเงินในการเก็บออมและการใช้เงินหลังเกษียณ อีกทั้งเป็นช่วงอายุเปลี่ยนผ่านจากชีวิตการทำงานเข้าสู่ช่วงชีวิตวัยเกษียณ จึงมีเวลาว่างมากขึ้นในการดูแลรักษาสุขภาพและให้ความสนใจในการดูแลสุขภาพลักษณะของตนเองให้ดูดีอยู่เสมอ<sup>4</sup> เวชศาสตร์ชะลอวัยและการดูแลสุขภาพแบบองค์รวมจึงได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นเห็นได้จากสัดส่วนการตลาดของผลิตภัณฑ์สุขภาพชะลอวัยที่เพิ่มขึ้น<sup>5</sup> และการพัฒนาระบบการส่งเสริมสุขภาพผู้สูงอายุแบบองค์รวมของทั้งภาครัฐและเอกชน<sup>6</sup> โดยเน้นการดูแลสุขภาพร่างกายให้สมบูรณ์และป้องกันการเกิดโรคอันสืบเนื่องมาจากความเสื่อมของเซลล์ในร่างกายมากกว่าการรักษาเมื่อโรคเกิดขึ้นแล้วหรือการรักษาที่ปลายเหตุ เพิ่มการฟื้นฟูสุขภาพและปรับสมดุลในระบบต่าง ๆ ของร่างกายให้สามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ<sup>7</sup> โดยสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความเสื่อมของเซลล์ต่าง ๆ ในร่างกาย คือ อนุมูลอิสระ (Free radicals) ที่ถูกสร้างขึ้นจากกระบวนการเผาผลาญอาหารเป็นพลังงานให้กับร่างกาย รวมถึงการหายใจเข้าในร่างกายที่ทำให้ออกซิเจนถูกเปลี่ยนเป็นอนุมูลอิสระ ด้วยเหตุนี้ศาสตร์ทางการแพทย์จึงให้ความสำคัญกับการชะลอวัย (Anti-aging) ด้วยสารต้านอนุมูลอิสระ (Anti-oxidant) ที่มีสมบัติในการจับกับอนุมูลอิสระทำให้อนุมูลอิสระคงตัว จึงไม่ไปทำลายเซลล์ในร่างกายส่งผลให้ระดับการถูกทำลายช้าลง ซึ่งเป็นการชะลอความชราได้วิธีหนึ่ง<sup>8</sup>

แอสตาแซนธิน (Astaxanthin) จัดเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ร่างกายสร้างเองไม่ได้ พบได้จากแหล่งอาหารที่มีสีแดง เช่น เนื้อปลาแซลมอน กุ้ง เปลือกปู เปลือกกุ้งมังกร พบมากที่สุดในการหาสารสีแดง สายพันธุ์ฮีมาโตคอคคัส พลูวียเอลิส (*Haematococcus pluvialis*) แอสตาแซนธินเป็นสารต้านอนุมูลอิสระในกลุ่มแคโรทีนอยด์ (Carotenoids) มีลักษณะ

เป็นสารสีแดงที่ละลายได้ดีในไขมัน มีความสามารถในการปกป้องเยื่อหุ้มเซลล์ทั้งภายในและภายนอกได้ทุกส่วนของร่างกาย ปกป้อง DNA หรือสารพันธุกรรมในเซลล์จากการถูกทำลาย และมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันด้านพันธุกรรมที่มีคุณลักษณะที่เด่นกว่าสารต้านอนุมูลอิสระชนิดอื่น ๆ แอสตาแซนธินจึงได้ชื่อว่าเป็นสารต้านอนุมูลอิสระประสิทธิภาพสูง โดยสามารถใช้ร่วมกับสารสกัดจากเมล็ดองุ่นในการป้องกันเส้นเลือดเสื่อมและเส้นเลือดอุดตันได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยสนับสนุนว่าแอสตาแซนธินสามารถป้องกันและฟื้นฟูจอประสาทตาที่เสื่อม ป้องกันการเสื่อมของไตและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน ช่วยแก้กล้ามเนื้อที่มีความทนทานมากขึ้น<sup>9,10</sup>

ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก (Oral dispersible tablets หรือ ODTs) เป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการบริหารยาทางปากในผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนลำบาก จึงมีความเหมาะสมในการตั้งตำรับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับผู้สูงอายุ<sup>11</sup> โดยทั่วไปแล้วเทคนิคการเตรียมยาเม็ดที่สะดวกและนิยมมากในระดับอุตสาหกรรมคือ วิธีแกรนูลเปียก ซึ่งไม่เหมาะกับสารสำคัญที่ไม่คงตัวในน้ำและความร้อน นอกจากนี้สารช่วยทางเภสัชกรรมที่ใช้ในวิธีดังกล่าวยังมีหลายชนิดและมีการเตรียมหลายขั้นตอน ทำให้เกิดความยุ่งยากในการผลิต<sup>12</sup> การใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วมสำหรับการตอกโดยตรงจะช่วยลดขั้นตอนการผลิตและสามารถใช้เตรียมยาเม็ดที่มีสารสำคัญที่ไม่คงตัวในความร้อนและความชื้นได้<sup>13</sup>

จากประโยชน์ของแอสตาแซนธินและข้อดีของการเตรียมตำรับรูปแบบยาเม็ดแตกตัวในช่องปากโดยใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วม คณะผู้วิจัยจึงสนใจเตรียมผลิตภัณฑ์เสริมอาหารแอสตาแซนธินรูปแบบยาเม็ดแตกตัวในปาก ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยสูงอายุและผู้มีปัญหาการกลืนลำบาก สามารถบริหารยาได้สะดวกขึ้น ซึ่งจะช่วยให้ส่งเสริมสุขภาพและป้องกันและการเสื่อมของเซลล์ในร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยในห้องทดลอง (experimental research) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของสารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วมประเภทต่าง ๆ สำหรับการพัฒนาตำรับแอสตาแซนธินรูปแบบยาเม็ดแตกตัวในปากสำหรับผู้สูงอายุที่เตรียมด้วยวิธีการตอกโดยตรง ประเมินสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา ได้แก่ ความแข็ง ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง ความหนา ความกรอบ ความชื้น การแตกตัวและการละลายของเม็ดยา รวมถึงการปรับแต่งรสชาติและกลิ่นของยาเม็ดแอสตาแซนธินเพื่อเพิ่มความรู้สึกที่ดีในการใช้และเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

## วิธีการวิจัย

### 1. การเตรียมยาเม็ดแตกตัวในปากที่เตรียมด้วยประเภทของสารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วมและปริมาณของแอสตาแซนธินที่แตกต่างกัน

เตรียมยาเม็ดแตกตัวในปากด้วยวิธีการตอกตรง ด้วยเครื่องตอกไฮดรอลิก (Atlas Manual 15ton Hydraulic Press, GS15011, Specac LTD, UK) จำนวน 15 สูตร เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อตำรับโดยศึกษาทีละปัจจัย (One-Factor at a time) ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยตอกด้วยแรงอัด 1 ตัน ต่อ 5 วินาที ใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วม ได้แก่ F-Melt® type C, F-Melt® type M และ Pearlitol Flash® และใช้ปริมาณแอสตาแซนธินเท่ากับ 20, 40, 60, 80 และ 100 มิลลิกรัม โดยใช้แอสตาแซนธิน ของบริษัท Fuji Chemical (AstaREAL®P2AF) ที่มีส่วนประกอบของสารแอสตาแซนธินที่สกัดจากสาหร่ายสีแดง *Haematococcus pluvialis* ปริมาณร้อยละ 2 และมีส่วนประกอบอื่น ๆ ได้แก่ Dextrin, Mixed tocopherols, Modified corn starch, Gum arabic, Silicon dioxide, Sodium carboxymethylcellulose, MCT, L-Ascorbyl palmitate และ Polyglycerol fatty acid esters

### 2. การประเมินสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแตกตัวในปาก

#### 2.1 ความแข็ง ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง และความหนาของเม็ดยา (Hardness, Diameter and Thickness)

ตรวจวัดค่าความแข็ง ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง และความหนาของเม็ดยาด้วยเครื่อง Hardness and Thickness tester (Erweka TBH 28, Frankfurt, Germany) ตามวิธีการทดสอบของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา<sup>14</sup>

#### 2.2 ความกร่อนของเม็ดยา (Friability test)

ทดสอบความกร่อนของเม็ดยาด้วยเครื่อง Tablet friability tester (Erweka friabilator, A3R, Frankfurt, Germany) โดยใช้เม็ดยาจำนวน 13 เม็ด เพื่อให้น้ำหนักรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 6.5 กรัม ตามที่เภสัชตำรับกำหนด ซึ่งน้ำหนักก่อนการทดสอบ จากนั้นนำมาทดสอบความกร่อนของเม็ดยา และนำมาชั่งน้ำหนักหลังการทดสอบอีกครั้งหนึ่ง เพื่อหาค่าร้อยละความกร่อนของเม็ดยา ดังสมการที่ 1<sup>14</sup>

$$\text{ร้อยละความกร่อน} = \left( \frac{\text{น้ำหนักเม็ดยาก่อนการทดสอบ} - \text{น้ำหนักเม็ดยาหลังการทดสอบ}}{\text{น้ำหนักเม็ดยาก่อนการทดสอบ}} \right) \times 100$$

ค่าร้อยละความกร่อนที่กำหนดในงานวิจัยนี้ คือ ไม่เกินร้อยละ 1 ถ้าพบมีการแตกหักของเม็ดยาระหว่างการทดสอบหรือค่าที่ได้มากกว่า 1 จะทำการทดสอบซ้ำอีก 2 ครั้งและนำมาหาค่าเฉลี่ย

ตารางที่ 1 การเตรียมยาเม็ดแตกตัวในปากโดยใช้ประเภทของสารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วม และปริมาณแอสตาแซนธินที่แตกต่างกัน

สูตร	Astaxanthin (AstaREAL®P2AF) (mg)	Excipients (mg)		Magnesium stearate (mg)	น้ำหนักรวม (mg)
F1-1	20 (4%)	F-Melt® C	475 (95%)	5 (1%)	500 (100%)
F1-2		F-Melt® M	475 (95%)		500 (100%)
F1-3		Pearlitol Flash®	475 (95%)		500 (100%)
F2-1	40 (8%)	F-Melt® C	455 (91%)	5 (1%)	500 (100%)
F2-2		F-Melt® M	455 (91%)		500 (100%)
F2-3		Pearlitol Flash®	455 (91%)		500 (100%)
F3-1	60 (12%)	F-Melt® C	435 (87%)	5 (1%)	500 (100%)
F3-2		F-Melt® M	435 (87%)		500 (100%)
F3-3		Pearlitol Flash®	435 (87%)		500 (100%)
F4-1	80 (16%)	F-Melt® C	415 (83%)	5 (1%)	500 (100%)
F4-2		F-Melt® M	415 (83%)		500 (100%)
F4-3		Pearlitol Flash®	415 (83%)		500 (100%)
F5-1	100 (20%)	F-Melt® C	395 (79%)	5 (1%)	500 (100%)
F5-2		F-Melt® M	395 (79%)		500 (100%)
F5-3		Pearlitol Flash®	395 (79%)		500 (100%)

หมายเหตุ ตอกด้วยแรงอัด 1 ตัน ต่อ 5 วินาที

**2.3 ปริมาณความชื้นของเม็ดยา (Moisture content)**

ตรวจวัดปริมาณความชื้นของเม็ดยาด้วยเครื่องหาปริมาณความชื้นของเม็ดยา (Moisture Analyzers) (Sartorius, MA150) ตามวิธีการทดสอบของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา<sup>14</sup>

**2.4 การแตกตัวของเม็ดยา (In-vitro disintegration time)**

ทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาด้วยเครื่อง Disintegration tester (Erweka, ZT4, Heusentsamn, Germany) โดยนำเม็ดยาจำนวน 6 เม็ด ใส่ลงใน Basket-rack assembly ช่องละ 1 เม็ด จากนั้นนำ Basket-rack assembly แขนวนกับแกนที่ใช้สำหรับยก basket ขึ้นลงใน disintegration media (distilled water) ที่อุณหภูมิ 37 ±0.5 องศาเซลเซียส และบันทึกเวลาที่เม็ดยาแต่ละเม็ดแตกตัวหมด<sup>14</sup>

**2.5 การละลายของเม็ดยา (In-vitro dissolution time)**

ทดสอบการปลดปล่อยของตัวยาแอสตาแซนธินของยาเม็ดแตกตัวในปากด้วยเครื่อง Dissolution apparatus II (Paddle apparatus)<sup>14</sup> โดยใช้ตัวกลางเป็น Phosphate buffer

solution pH 6.8 ปริมาตร 900 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 37 ±0.5 องศาเซลเซียส ปรับอัตราการหมุนของใบพัดเท่ากับ 75 รอบต่อนาที สุ่มเก็บตัวอย่างครั้งละ 3 มิลลิลิตร ที่เวลา 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 30 นาที จากนั้นตรวจหาปริมาณแอสตาแซนธินของยาเม็ดแตกตัวในปากด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC) ที่ความยาวคลื่น 478 นาโนเมตร จากนั้นคำนวณปริมาณยาที่ละลายโดยเทียบกับกราฟมาตรฐานของแอสตาแซนธิน

**3. การปรับแต่งรสชาติและกลิ่นของยาเม็ดแอสตาแซนธินชนิดแตกตัวในปาก**

เลือกตำรับที่มีสมบัติเหมาะสมจากการทดลองที่ 2 มาปรับแต่งรสหวานด้วยสารให้ความหวาน Aspartame และรสเปรี้ยวด้วย Citric acid แต่งกลิ่นด้วย Strawberry flavor ดังตารางที่ 2 ตอกด้วยแรงอัด 1 ตัน ต่อ 5 วินาที จากนั้นประเมินสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแตกตัวในปาก ได้แก่ ความแข็ง ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง ความหนา ความกรอบ ความชื้น การแตกตัวของเม็ดยา และการละลายของเม็ดยา ตามวิธีการประเมินสมบัติทางกายภาพ ในข้อ 2.1 – 2.5

**ตารางที่ 2** การเตรียมยาเม็ดแอสตาแซนธินแตกตัวในปากเพื่อปรับแต่งรสชาติและกลิ่น

ส่วนประกอบ	สูตรที่ 1	สูตรที่ 2	สูตรที่ 3	สูตรที่ 4
Astaxanthin (mg)		สูตรที่มีสมบัติเหมาะสม (จากการทดลองที่ 2)		
Excipients (mg)*		สูตรที่มีสมบัติเหมาะสม (จากการทดลองที่ 2)		
Magnesium stearate (mg)	5.00 (1%)	5.00 (1%)	5.00 (1%)	5.00 (1%)
Citric acid (mg)	15 (3%)	15 (3%)	15 (3%)	15 (3%)
Aspartame (mg)	5 (1%)	9 (1.8%)	5 (1%)	9 (1.8%)
Strawberry flavor (mg)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
น้ำหนักรวมเม็ดยา (mg)	500.00 (100%)	500.00 (100%)	500.00 (100%)	500.00 (100%)

หมายเหตุ \* Excipients ในสูตรที่ 1 และ 2 คือ F-Melt<sup>®</sup> Type C ในสูตรที่ 3 และ 4 คือ F-Melt<sup>®</sup> Type M

**ผลการวิจัย**

**1. การประเมินสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแตกตัวในปากที่เตรียมด้วยประเภทของสารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วม และปริมาณของแอสตาแซนธินที่แตกต่างกัน**

**1.1 ความแข็ง เส้นผ่านศูนย์กลาง และความหนาของเม็ดยา**

สมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแตกตัวในปากทั้ง 15 สูตร ดังตารางที่ 1 (ตอกด้วยแรงอัด 1 ตัน ต่อ 5 วินาที) โดยใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วม ได้แก่ F-Melt<sup>®</sup> type

C, F-Melt<sup>®</sup> type M และ Pearlitol Flash<sup>®</sup> พบว่า ยาเม็ดแตกตัวในปากสูตรที่มีส่วนประกอบของสารช่วยชนิด F-Melt<sup>®</sup> type C และ M ที่มีปริมาณของแอสตาแซนธินแตกต่างกันคือ 20, 40, 60, 80 และ 100 มิลลิกรัม จะมีค่าความแข็งของเม็ดยาลดลงเมื่อมีปริมาณของแอสตาแซนธินเพิ่มขึ้น สำหรับยาเม็ดแตกตัวในปากที่ใช้สารช่วยชนิด Pearlitol Flash<sup>®</sup> ที่มีปริมาณของแอสตาแซนธินในการเตรียมแตกต่างกัน พบว่า มีค่าความแข็งของเม็ดยาค่อนข้างใกล้เคียงกันอยู่ในช่วง 19 – 22 นิวตัน จากผลการทดลองพบว่าความหนาของยาเม็ดมีค่าใกล้เคียงกันอยู่ในช่วง 2.91– 3.20 มิลลิเมตร สำหรับเส้นผ่านศูนย์กลาง

ของยาเม็ดแตกตัวในปากทั้ง 15 สูตร มีค่าอยู่ระหว่าง 13.01-13.14 มิลลิเมตร (ข้อมูลแสดงในตารางที่ 3)

### 1.2 ความร้อนของเม็ดยา

ยาเม็ดแตกตัวในปากสูตรที่ใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วม ชนิด F-Melt® type C และ F-Melt® type M มีค่าร้อยละความร้อนของเม็ดยาอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดไว้คือ น้อยกว่าร้อยละ 1 สำหรับยาเม็ดแตกตัวในปากที่ใช้สารช่วยชนิด Pearlitol Flash มีร้อยละความร้อนเฉลี่ย เท่ากับ 3.34 ซึ่งมากกว่าร้อยละ 1 จึงถือว่าไม่อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน

### 1.3 การทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา

เภสัชตำรับยุโรป (European Pharmacopoeia, EP) ได้แนะนำระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดแตกตัวในปากว่าเม็ดยาควรแตกตัวหมดภายใน 180 วินาที จากผลการทดลองพบว่ายาเม็ดแตกตัวในปากสูตร F1-1, F1-2, F1-3 ที่มีปริมาณของแอสตาแซนธินเท่ากับ 20 มิลลิกรัม และมีส่วนประกอบของสารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วม ชนิด F-Melt® type C, M และ Pearlitol Flash® ตามลำดับ ใช้เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาอยู่ในช่วง 25 - 180 วินาที และยาเม็ดแตกตัวในปากสูตร F2-1 และ F2-2 ที่มีปริมาณของแอสตาแซนธินเท่ากับ 40 มิลลิกรัม และมีส่วนประกอบของสาร

ช่วยชนิด F-Melt® type C และ M ใช้เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาเท่ากับ 50 และ 85 วินาที ตามลำดับ สำหรับสูตรอื่นๆ นั้นใช้เวลาในการแตกตัวของเม็ดยามากกว่า 180 วินาที (ข้อมูลแสดงในตารางที่ 3)

### 1.4 การทดสอบความชื้นของเม็ดยา

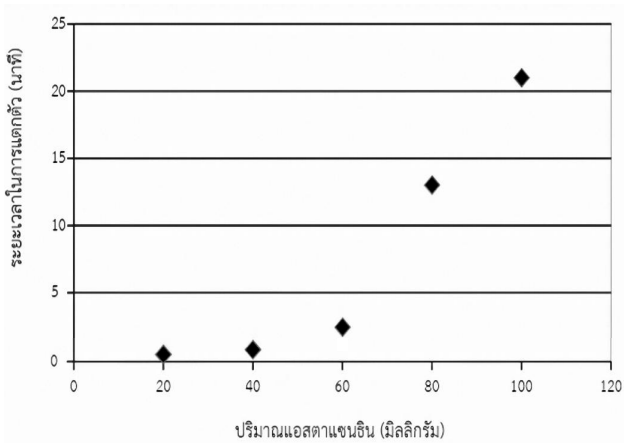
จากการทดสอบหาปริมาณความชื้นของเม็ดยาพบว่ายาเม็ดแตกตัวในปากทุกสูตรที่เตรียมนั้นมีค่าความชื้นอยู่ในช่วงร้อยละ 0.60 - 3.09 ซึ่งปริมาณความชื้นจะขึ้นอยู่กับปริมาณของแอสตาแซนธิน จะเห็นได้ว่า สูตร F5-1, F5-2 และ F5-3 ที่มีปริมาณแอสตาแซนธินเท่ากับ 100 มิลลิกรัม จะมีความชื้นมากที่สุดถึงร้อยละ 3.09 (ข้อมูลแสดงในตารางที่ 3)

จากตารางที่ 3 พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณแอสตาแซนธินและชนิดของสารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วมกับระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยา แสดงดังภาพที่ 1-3 โดยพบว่าระยะเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดที่มีปริมาณแอสตาแซนธินเท่ากับ 20 และ 40 มิลลิกรัม และใช้สารช่วยชนิด F-Melt® type C และ M มีระยะเวลาในการแตกตัวไม่เกิน 180 วินาที ซึ่งเป็นระยะเวลาการแตกตัวที่เหมาะสมสำหรับยาเม็ดแตกตัวในปาก

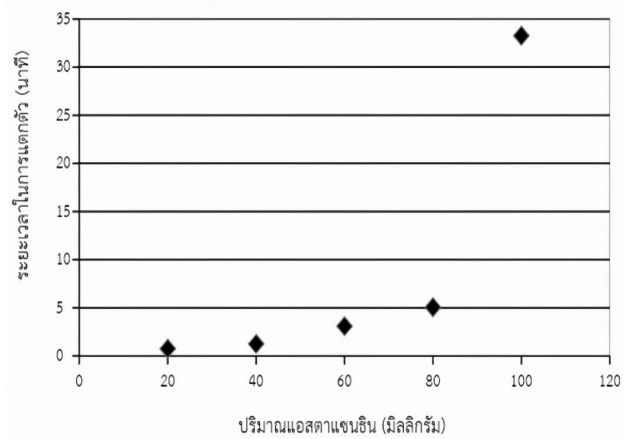
ตารางที่ 3 สมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแตกตัวในปาก จำนวน 15 สูตร (ตอกด้วยแรงอัด 1 ตัน ต่อ 5 วินาที)

สูตร	ความแข็ง (N) ± S.D	ความหนา (mm) ± S.D	เส้นผ่านศูนย์กลาง (mm) ± S.D	ความชื้น (%)	การแตกตัว (s) ± S.D
F1-1 (F-Melt® C)	42.5±0.5	3.15±0.01	13.10±0.00	2.20	25.00
F1-2 (F-Melt® M)	106.0±0.0	3.12±0.02	13.02±0.00	1.20	44.00
F1-3 (Pearlitol Flash®)	20.0±0.0	3.06±0.03	13.05±0.00	1.00	180.00
F2-1 (F-Melt® C)	38.0±2.0	3.10±0.02	13.12±0.00	1.19	50.00
F2-2 (F-Melt® M)	78.0±1.0	3.05±0.05	13.05±0.05	1.18	85.00
F2-3 (Pearlitol Flash®)	20.0±2.0	2.96±0.07	13.04±0.00	0.80	OT
F3-1 (F-Melt® C)	30.0±1.0	3.20±0.01	13.13±0.05	1.18	OT
F3-2 (F-Melt® M)	68.5±0.5	3.05±0.02	13.05±0.05	0.99	OT
F3-3 (Pearlitol Flash®)	22.0±0.0	2.91±0.07	13.03±0.05	0.60	OT
F4-1 (F-Melt® C)	28.5±0.5	3.16±0.03	13.13±0.00	1.98	OT
F4-2 (F-Melt® M)	57.0±1.0	3.04±0.01	13.09±0.00	2.55	OT
F4-3 (Pearlitol Flash®)	22.0±0.0	3.00±0.01	13.02±0.05	0.80	OT
F5-1 (F-Melt® C)	27.0±0.0	3.20±0.02	13.14±0.00	2.47	OT
F5-2 (F-Melt® M)	51.0±0.0	3.17±0.06	13.07±0.05	3.09	OT
F5-3 (Pearlitol Flash®)	19.0±0.0	3.05±0.01	13.01±0.02	1.81	OT

หมายเหตุ OT คือ ระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยามากกว่า 180 วินาที



ภาพที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณแอสตาแซนธินกับระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยา (นาที) ของตำรับที่ใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วม ชนิด F-Melt® type C

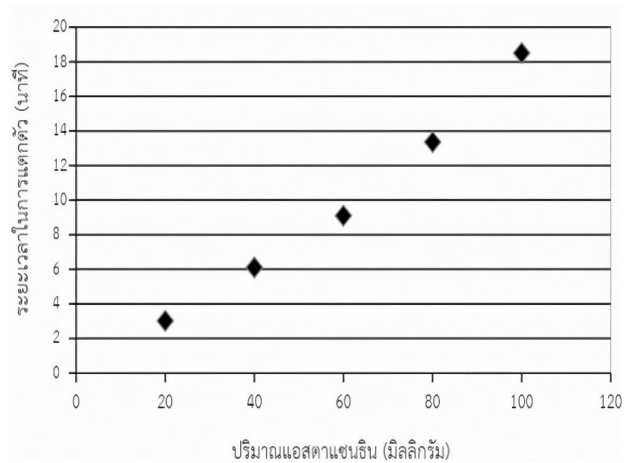


ภาพที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณแอสตาแซนธินกับระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยา (นาที) ของตำรับที่ใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วมชนิด F-Melt® type M

ตารางที่ 4 ส่วนประกอบของสูตรที่เหมาะสมในการเตรียมยาเม็ดแอสตาแซนธินแตกตัวในปาก ก่อนการปรับแต่งรสชาติและกลิ่น (ต่อด้วยแรงอัด 1 ตัน ต่อ 5 วินาที)

สูตร	Astaxanthin		Excipients			Magnesium stearate		น้ำหนักรวม	
	(mg)	(%)	Type	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
F2-1	40	8	F-Melt® C	455	91	5	1	500	100
F2-2	40	8	F-Melt® M	455	91	5	1	500	100

จากการทดลองปรับแต่งรสชาติและกลิ่นของยาเม็ดแอสตาแซนธินแตกตัวในปากเบื้องต้น พบว่า สูตรที่มีส่วนประกอบของสารให้ความหวาน Aspartame ร้อยละ 1 และ 1.8 สารให้ความเปรี้ยว Citric acid ร้อยละ 3 และปรับแต่งกลิ่น



ภาพที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณแอสตาแซนธินกับระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยา (นาที) ของตำรับที่ใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วมชนิด Pearlitol Flash®

## 2. การปรับแต่งรสชาติและกลิ่นของยาเม็ดแอสตาแซนธินชนิดแตกตัวในปาก

จากผลการประเมินสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่เตรียมได้ พบว่าสูตรที่มีปริมาณของแอสตาแซนธิน 40 มิลลิกรัม และใช้สารช่วย ได้แก่ F-Melt® type C (F2-1) และ M (F2-2) เป็นตำรับที่มีสมบัติเหมาะสมและมีระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาอยู่ในช่วง 50 - 85 วินาที จึงเลือกตำรับดังกล่าวไปพัฒนาต่อ (ส่วนประกอบของตำรับแสดงในตารางที่ 4)

ด้วย Strawberry flavor ร้อยละ 0.2 เป็นสูตรที่เหมาะสมในการเตรียมยาเม็ดแตกตัวในปากสำหรับผู้สูงอายุ แสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ส่วนประกอบของสูตรที่เหมาะสมในการเตรียมยาเม็ดแอสตาแซนธินแตกตัวในปาก

ส่วนประกอบ	สูตร F2-1A	สูตร F2-1B	สูตร F2-2A	สูตร F2-2B
Astaxanthin	40	40	40	40
(AstaREAL®P2AF) (mg)	(8%)	(8%)	(8%)	(8%)
	F-Melt® C	F-Melt® C	F-Melt® M	F-Melt® M
Excipients (mg)	434.00	430.00	434.00	430.00
	(86.8%)	(86%)	(86.8%)	(86%)
Magnesium stearate (mg)	5.00 (1%)	5.00 (1%)	5.00 (1%)	5.00 (1%)
Citric acid (mg)	15 (3%)	15 (3%)	15 (3%)	15 (3%)
Aspartame (mg)	5 (1%)	9 (1.8%)	5 (1%)	9 (1.8%)
Strawberry flavor (mg)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
น้ำหนักรวมเม็ดยา (mg)	500.00 (100%)	500.00 (100%)	500.00 (100%)	500.00 (100%)

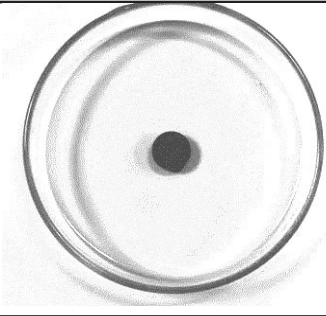
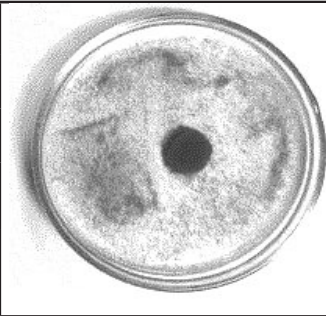


### 3. การประเมินสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแตกตัวในปากหลังการปรับแต่งรสชาติและกลิ่น

ผลการศึกษาสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแอสตาแซนธินชนิดแตกตัวในปากที่ผ่านการปรับแต่งรสชาติและกลิ่นทั้ง 4 สูตร แสดงดังตารางที่ 6 โดยพบว่ายาเม็ดแอสตาแซนธินแตกตัวในปากที่เตรียมได้มีค่าความแข็งอยู่

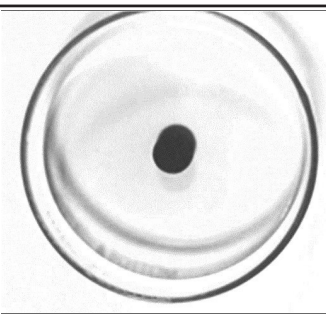
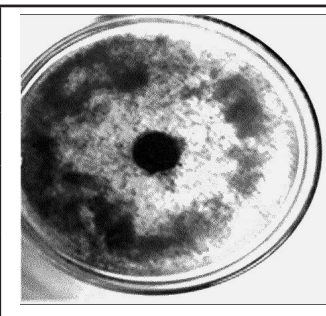
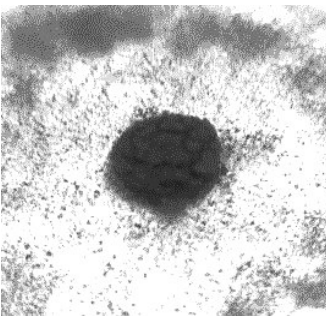
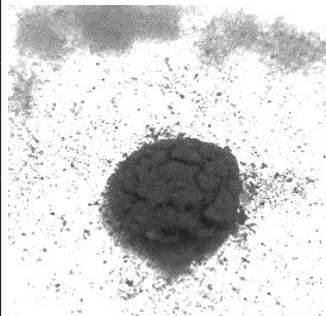
ในช่วง 35 – 59 นิวตัน ความหนาอยู่ในช่วง 3.00-3.16 มิลลิเมตร เส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ในช่วง 13.05 - 13.14 มิลลิเมตร ความชื้นอยู่ในช่วงร้อยละ 0.2 – 0.8 ความกร่อนน้อยกว่าร้อยละ 1 เม็ดยาแตกตัวเร็วภายใน 20 – 84 วินาที (ภาพที่ 4 – 7) และละลายอย่างรวดเร็ว โดยปลดปล่อยยาร้อยละ 80 ภายในสามนาทีแรก

ตารางที่ 6 สมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแตกตัวในปากที่ผ่านการปรับแต่งรสชาติและกลิ่น

ลักษณะทางกายภาพ	สูตรตำรับ			
	F2-1A	F2-1B	F2-2A	F2-2B
ความแข็ง (N)± SD	43.33 ± 2.49	35.33 ± 0.94	59.66 ± 4.99	58.66 ± 2.87
ความหนา (mm) ± SD	3.16 ± 0.01	3.13 ± 0.08	3.08 ± 0.04	3.00 ± 0.02
เส้นผ่านศูนย์กลาง (mm) ± SD	13.13 ± 0.01	13.14 ± 0.08	13.05 ± 0.04	13.05 ± 0.02
ความชื้น (%)	0.20 ± 0.00	0.60 ± 0.00	0.80 ± 0.00	0.80 ± 0.00
ความกร่อน (%)	0.55	0.35	0.48	0.48
ระยะเวลาแตกตัว (sec) ± SD	20.33 ± 0.94	82.00 ± 1.91	84.33 ± 16.95	58.51 ± 8.48
การละลาย				
(%release at 3 min) ± SD	85.73 ± 1.45	81.31 ± 0.87	81.24 ± 0.61	83.76 ± 1.92

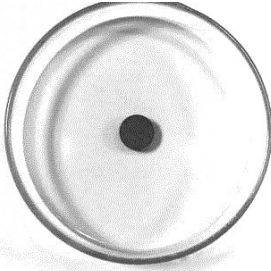
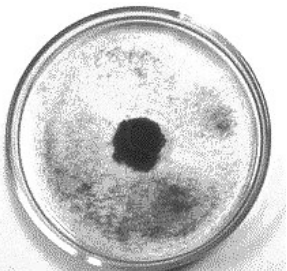
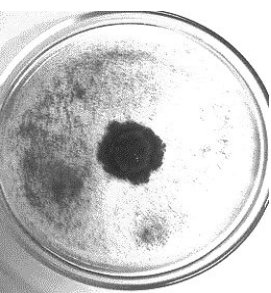
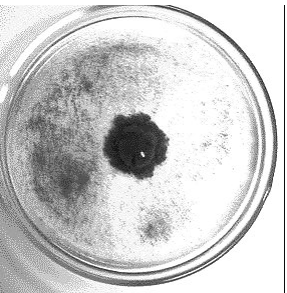
ส่วนประกอบ	สูตร F2-1A	ลักษณะการแตกตัวของเม็ดยา	
Astaxanthin (AstaREAL®P2AF) (mg)	40 (8%)		
Excipients (mg)	F-Melt® C 434.00 (86.8%)		
Magnesium stearate (mg)	5.00 (1%)	0 วินาที	15 วินาที
Citric acid (mg)	15 (3%)		
Aspartame (mg)	5 (1%)		
Strawberry flavor (mg)	1 (0.2%)		
น้ำหนักรวมเม็ดยา (mg)	500.00 (100%)		
		30 วินาที	60 วินาที

ภาพที่ 4 ลักษณะการแตกตัวของยาเม็ดแอสตาแซนทินสูตร F2-1A

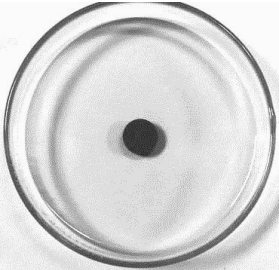
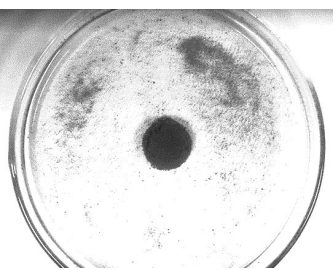
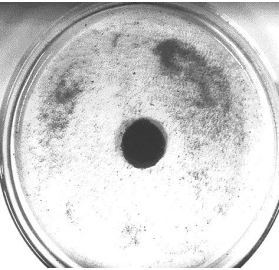

ส่วนประกอบ	สูตร F2-1B	การแตกตัวของเม็ดยา	
Astaxanthin (AstaREAL®P2AF) (mg)	40 (8%)		
Excipients (mg)	F-Melt® C 430.00 (86%)		
Magnesium stearate (mg)	5.00 (1%)	0 วินาที	30 วินาที
Citric acid (mg)	15 (3%)		
Aspartame (mg)	9 (1%)		
Strawberry flavor (mg)	1 (0.2%)		
น้ำหนักรวมเม็ดยา (mg)	500.00 (100%)		
		60 วินาที	90 วินาที

ภาพที่ 5 ลักษณะการแตกตัวของยาเม็ดแอสตาแซนทินสูตร F2-1B



ส่วนประกอบ	สูตร F2-2A	การแตกตัวของเม็ดยา	
Astaxanthin (AstaREAL®P2AF) (mg)	40 (8%)		
Excipients (mg)	F-Melt® M 434.00 (86.8%)		
Magnesium stearate (mg)	5.00 (1%)	0 วินาที	30 วินาที
Citric acid (mg)	15 (3%)		
Aspartame (mg)	5 (1%)		
Strawberry flavor (mg)	1 (0.2%)		
น้ำหนักรวมเม็ดยา (mg)	500.00 (100%)		
		60 วินาที	90 วินาที

ภาพที่ 6 ลักษณะการแตกตัวของยาเม็ดแอสตาแซนทินสูตร F2-2A

ส่วนประกอบ	สูตร F2-2B	การแตกตัวของเม็ดยา	
Astaxanthin (AstaREAL®P2AF) (mg)	40 (8%)		
Excipients (mg)	F-Melt® M 430.00 (86%)		
Magnesium stearate (mg)	5.00 (1%)	0 วินาที	15 วินาที
Citric acid (mg)	15 (3%)		
Aspartame (mg)	9 (1%)		
Strawberry flavor (mg)	1 (0.2%)		
น้ำหนักรวมเม็ดยา (mg)	500.00 (100%)		
		30 วินาที	60 วินาที

ภาพที่ 7 ลักษณะการแตกตัวของยาเม็ดแอสตาแซนทินสูตร F2-2B

## วิจารณ์

การเตรียมและประเมินสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแอสตาแซนธินชนิดแตกตัวในปากเพื่อพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ชะลอความชราสำหรับผู้สูงอายุ จากผลการทดลองพบว่าตำรับที่เหมาะสม คือ ตำรับที่มีปริมาณแอสตาแซนธิน 40 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นปริมาณสูงสุดที่ยังคงทำให้ตำรับมีสมบัติทางกายภาพที่ดี โดยตำรับที่มีปริมาณแอสตาแซนธินมากขึ้นจะส่งผลให้เม็ดยามีความแข็งแรงลดลงและมีความชื้นเพิ่มมากขึ้น การใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมแบบกระบวนการร่วมชนิด F-Melt® type C และ M ช่วยลดชนิดของสารช่วยในตำรับ ลดขั้นตอนการผลิตและให้เม็ดยาที่มีสมบัติทางกายภาพที่ดีและแตกตัวเร็วเหมาะสมสำหรับใช้เตรียมยาเม็ดชนิดแตกตัวในปากด้วยวิธีการตรง การปรับแต่งรสชาติและกลิ่นเพื่อเพิ่มความรู้สึกที่ดีในการใช้และเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยการเพิ่มสารช่วยในตำรับ คือ สารให้ความหวานแทนน้ำตาล ได้แก่ Aspartame สารให้ความเปรี้ยว ได้แก่ Citric acid และปรับแต่งกลิ่นด้วยกลิ่นสตอร์เบอร์รี่ ยาเม็ดมีรสชาติและกลิ่นเหมาะสมสำหรับเตรียมยาเม็ดแตกตัวในปากสำหรับผู้สูงอายุ ในด้านสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่เตรียมได้นั้น พบว่ามีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ในช่วง 13.05 -13.14 มิลลิเมตร ความหนาอยู่ในช่วง 3.00 - 3.16 มิลลิเมตร ความแข็งอยู่ในช่วง 35.33 - 59.66 นิวตัน ความกรอบของเม็ดยาน้อยกว่าร้อยละ 1 ความชื้นอยู่ในช่วงร้อยละ 0.2 - 0.8 เม็ดยาแตกตัวเร็วภายใน 20.33 - 84.33 วินาที และละลายอย่างรวดเร็วโดยปลดปล่อยสารแอสตาแซนธินร้อยละ 80 ในช่วงสามนาทีแรกซึ่งผ่านข้อกำหนดตามเภสัชตำรับของยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก อย่างไรก็ตามเนื่องจากงานวิจัยนี้ยังอยู่ในขั้นตอนวิจัยและพัฒนา ผู้ที่ต้องการนำข้อมูลไปใช้เพื่อผลิตในระดับอุตสาหกรรมจำเป็นต้องทดลองและปรับสูตรให้เหมาะสมกับเครื่องมือผลิตด้วย

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณทุนวิจัยจากโครงการ Innovation Hubs เพื่อสร้างเศรษฐกิจฐานนวัตกรรมของประเทศตามนโยบายประเทศไทย 4.0 ซึ่งเป็นโครงการของที่ประชุมอธิการบดีแห่งประเทศไทย (ทปอ.) และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา สำหรับอุปกรณ์และห้องปฏิบัติการวิจัยด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม

## เอกสารอ้างอิง

1. World population ageing 2019. Highlights. New York, USA: United Nations; 2019.
2. กรมกิจการผู้สูงอายุ. สถิติผู้สูงอายุของประเทศไทย 77 หน้าที่ 31 ธันวาคม 2562 [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 31 มีนาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.dop.go.th/th/know/1/275>

3. สุรพงษ์ มาลี. รู้จักสังคมสูงอายุและสถานการณ์ผู้สูงอายุ (ในประเทศไทย). วารสารข้าราชการ [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 1 เมษายน 2563];60(4):5-8. เข้าถึงได้จาก: <https://www.ocsc.go.th/sites/default/files/document/ocsc-2561-y60b04.pdf>
4. Chewasopit W. Aging society: the changed marketing factor. Journal of MCU Nakhondhat 2019 ; 6 : 38-54.
5. BCC Research. Antiaging products and services: the global market [Internet]. 2016 [cited 2019 December 11]. Available from: [https://www.reportlinker.com/p01598545/Antiaging-Products-and-Services-The-Global-Market.html#utm\\_source=prnewswire&utm\\_medium=pr&utm\\_campaign=Skin\\_Care\\_Products](https://www.reportlinker.com/p01598545/Antiaging-Products-and-Services-The-Global-Market.html#utm_source=prnewswire&utm_medium=pr&utm_campaign=Skin_Care_Products).
6. สถาบันวิจัยเพื่อการพัฒนาประเทศไทย (ทีดีอาร์ไอ). ธุรกิจดูแลผู้สูงอายุ [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 1 เมษายน 2563]. เข้าถึงได้จาก: <https://tdri.or.th/wp-content/uploads/2019/07/wb151.pdf>
7. อัญวุฒิ ช่วยวงษ์ญาติ. เวชศาสตร์ชะลอวัยแบบองค์รวม : คำตอบสำหรับชีวิตสมัยใหม่ [อินเทอร์เน็ต]. 2556 [เข้าถึงเมื่อ 27 พฤศจิกายน 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.bangkokbiznews.com/news/detail/552234>
8. Harman D. Free radical theory of aging. Mutation Research/DNAging 1992 ; 275 : 257-66.
9. Guerin M, Huntley ME, Olaiola M. Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition. Trends in Biotechnology 2003 ; 21 : 210-6.
10. Hussein G, Sankawa U, Goto H, Matsumoto K, Watanabe H. Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition. Journal of Natural Products 2006 ; 69 : 443-9.
11. Velmurugan S, Vinushitha S. Oral disintegrating tablets: an overview. International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences 2010 ; 1 : 1-12.
12. Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. New York-Basel: M. Dekker; 1981.
13. Gohel M, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2005 ; 8 : 76-93.
14. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 40-NF 35). Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention; 2017.