

การแบ่งเม็ดยาและคุณภาพเชิงเภสัชกรรมของยาที่ถูกแบ่งเม็ด

Pharmaceutical Tablets Splitting and Pharmaceutical Quality of Split Tablets

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

นฤบดี ผดุงสมบัติ^{1*}

¹ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

* ติดต่อผู้นิพนธ์: pnarubod@pharmacy.psu.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2558;10(4):184-190

Narubodee Phadoongsombut^{1*}

¹ Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Hat Yai Campus, Hat Yai, Songkhla, 90110

* Corresponding author: pnarubod@pharmacy.psu.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2015;10(4):184-190

บทคัดย่อ

การทบทวนเอกสารและอภิปรายเรื่องการแบ่งเม็ดยาที่มุ่งเน้นวิเคราะห์ผลที่เกิดขึ้นกับการแบ่งเม็ดยาโดยใช้คุณภาพเชิงเภสัชกรรมของซีกเม็ดยาที่ได้เป็นกรอบแนวคิด รวมทั้งพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อการแบ่งเม็ดยาเพื่อนำไปสู่แนวคิดการประเมินคุณภาพเชิงเภสัชกรรมของซีกเม็ดยาที่ได้จากการแบ่งเม็ด

คำสำคัญ: ยาเม็ด, แบ่งเม็ดยา, คุณภาพเชิงเภสัชกรรม

Abstract

This literature review focuses on consequences of the splitting based on the conceptual framework of pharmaceutical quality of the split tablet. Factors influencing the division of the tablet and the further relevant pharmaceutical quality evaluation concept are discussed.

Keywords: pharmaceutical tablets, split tablets, pharmaceutical quality

บทนำ

ยาเม็ด (Pharmaceutical tablets) เป็นเภสัชภัณฑ์ประเภทของแข็งชนิดหนึ่ง ซึ่งเกิดจากการนำตัวยาสมาประกอบเข้ากับสารอื่นตามวิธีการที่กำหนดไว้และตอกเป็นเม็ด ส่วนใหญ่ผลิตเพื่อใช้รับประทาน มีเพียงส่วนน้อยที่ใช้สอดในช่องคลอดหรือวัตถุประสงค์อื่น สำหรับยาเม็ดเพื่อรับประทานนั้นมีตั้งแต่ยาเม็ดพู่ยาเม็ดธรรมดาที่ไม่เคลือบ ยาเม็ดเคลือบน้ำตาลหรือฟิล์ม จนถึงยาเม็ดที่พัฒนากลไกการปลดปล่อยตัวยาสมาสำคัญตามที่ต้องการอย่างหลากหลาย เช่น เคลือบฟิล์มให้ละลายได้เฉพาะในลำไส้ หรือปลดปล่อยตัวยาสมาสำคัญอย่างช้า ๆ เพื่อบริหารยาได้นานขึ้น ข้อดีของยาเม็ด คือ ปริมาณตัวยาสมาสำคัญต่อหน่วยแน่นอน สะดวกในการใช้ ขนส่งและเก็บรักษาได้ง่าย ส่วนข้อด้อย คือ การแบ่งเม็ดออกเป็นหน่วยย่อยให้ได้ขนาดตามต้องการนั้นเป็นไปได้ยาก¹

ทำให้พฤติกรรมแตกตัวหรือการละลายของตัวยาสมาสำคัญเปลี่ยนแปลงไป บทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการแบ่งเม็ดยาที่ใช้รับประทานเท่านั้น

วัตถุประสงค์ของการแบ่งเม็ดยา

ยาเม็ดที่ผลิตขึ้นมาจำหน่ายหลายชนิดถูกแบ่งเพื่อรับประทานด้วยเหตุผลสำคัญต่าง ๆ ทั้งจากผู้สั่งใช้ยา เช่น เพื่อปรับขนาดยาขึ้นหรือลงตามแผนการรักษา ปรับขนาดยาเพื่อลดอาการข้างเคียง หรือเมื่อไม่มีขนาดที่ต้องการจำหน่ายในท้องตลาด นอกจากนั้นก็เป็นกรณีลดค่าใช้จ่ายด้วยการแบ่งจากยาที่มีขนาดสูงกว่าแต่ราคาใกล้เคียงกัน และในทัศนะของผู้ป่วย คือ ทำให้กลืนยาได้ง่ายขึ้น หรือต้องการปรับขนาดยาด้วยตนเอง^{2,3} แต่ไม่ว่าจะเป็นด้วยเหตุผลใด การแบ่งเม็ดยาก็มีข้อควรระวังที่สำคัญ คือ การลดลงของประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ส่วนที่แบ่งจากเม็ดยานั้น โดยเฉพาะยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) หรือยาที่มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetic)^{4,5} เพราะผู้ใช้อาจมีโอกาสสูงที่จะได้รับยาขนาดต่างกันในแต่ละหน่วยที่แบ่ง สำหรับยาเม็ดชนิดที่พัฒนาเป็นระบบนำส่งยาอาจต้องปฏิบัติตามคำแนะนำจากผู้ผลิตว่าควรหักแบ่งหรือไม่ เพื่อเลี่ยงผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะการปลดปล่อยตัวยาสมาสำคัญที่อาจเปลี่ยนแปลง

การแบ่งเม็ดยา

การแบ่งเม็ดยา² คือ การหักหรือตัดเม็ดยาเป็นหลายส่วน ที่พบมาก คือ แบ่งเป็นสองและสี่ส่วน โดยเม็ดยานั้นอาจมีหรือไม่มีรอยบากก็ได้ ในเชิงเภสัชกรรมอาจเป็นการสร้างหน่วยขนาดใช้ยา (dosage unit) ขึ้นใหม่ เพราะมีขนาดยาต่างจากเดิมและลักษณะบางประการเปลี่ยนแปลง การหักเม็ดด้วยวิธีต่าง ๆ ถือเป็นกระบวนการผลิตที่ต้องควบคุมความสม่ำเสมอของคุณภาพเช่นเดียวการผลิตยาเม็ด อย่างไรก็ตาม เมื่อนำเม็ดยาออกจากบรรจุภัณฑ์เดิมเพื่อแบ่งเม็ด คือ การสิ้นสุดของการเก็บรักษาในสภาวะที่กำหนดไว้ตามข้อมูลความคงสภาพ ซึ่งอาจจะทำให้อายุของยาสั้นลงหรือทำให้ยาเสียสภาพ โดยเฉพาะเม็ดยาที่มีการเคลือบผิวจะมีส่วนของเม็ดยาที่ถูกเปิดออกและไม่เคลือบ ซึ่งอาจ

ผลลัพธ์เชิงเภสัชกรรมที่พึงประสงค์ของซีกเม็ดยาที่ถูกแบ่ง

ซีกเม็ดยาที่แบ่งได้ควรมีคุณสมบัติเท่าเทียมกับยาเต็มเม็ด คือ มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัย ซึ่งตามแนวคิดใน

อุดมคตินั้น หากยาเม็ดที่นำมาแบ่งมีคุณภาพที่ดีอยู่แล้วเมื่อร่วมกับกระบวนการที่เหมาะสมก็ควรจะแบ่งได้ซีกเม็ดยาที่ดีด้วย เช่น เมื่อยาเต็มเม็ดมีน้ำหนักและปริมาณตัวยาสาคัญในแต่ละหน่วยอย่างสม่ำเสมอ ประกอบกับการแบ่งเม็ดที่ได้ส่วนเท่า ๆ กันพอดี ไม่มีการสูญหายของเม็ดยาที่ถูกแบ่ง ย่อมทำให้ได้ซีกเม็ดยาที่มีน้ำหนักและปริมาณตัวยาสาคัญในหน่วยเป็นไปตามเป้าหมาย นอกจากนี้คุณลักษณะอื่นของซีกเม็ดยาไม่ควรเปลี่ยนแปลงหรือยังคงอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน เช่น การแตกกระจายตัว การปลดปล่อยและละลายของตัวยาสาคัญ ความแข็ง ความกรอบ ความคงสภาพทางกายภาพ ชีวภาพ และทางเคมี โดยเฉพาะเมื่อมีการแบ่งเม็ดยาเก็บไว้เป็นเวลานาน¹

ผลของการแบ่งเม็ดยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์

จากการทบทวนเอกสารการศึกษาวิจัย พบว่าเมื่อแบ่งเม็ดยาจะทำให้เกิดผลที่หลากหลายแตกต่างกัน ดังนี้

1. ได้น้ำหนักของซีกเม็ดยาไม่ตรงตามเป้าหมาย⁶

เป้าหมายสำคัญของการแบ่งเม็ดยา คือ ได้ซีกเม็ดยาตรงหรือใกล้เคียงกับน้ำหนักทางทฤษฎี เช่น เมื่อแบ่งเป็นสองส่วนก็ควรได้น้ำหนักแต่ละซีกเท่ากับครึ่งหนึ่งของน้ำหนักเริ่มต้น แต่รายงานการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้เสนอข้อมูลส่วนนี้อย่างชัดเจน เมื่อนำค่าที่รายงานไว้ไปคำนวณคร่าว ๆ พบว่าได้ซีกเม็ดยาที่มีน้ำหนักแตกต่างจากน้ำหนักทางทฤษฎีมากน้อยแตกต่างกันไปแล้วแต่วิธีแบ่งและปัจจัยต่าง ๆ โดยมีข้อสังเกตที่น่าสนใจว่าน้ำหนักซีกเม็ดยาน้อยกว่าทฤษฎีอาจไม่ได้เกิดจากการแบ่งแล้วได้อีกซีกหนึ่งทีมากกว่าเสมอไป อาจเกิดจากการแตกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อยจนทำให้ทั้งคู่น้ำหนักน้อยกว่าที่ควรหรืออีกซีกหนึ่งมีน้ำหนักพอดีกับทฤษฎีก็ได้ ซึ่งควรตรวจสอบยืนยันจากน้ำหนักที่หายไปในแต่ละเม็ดหลังการแบ่ง อย่างไรก็ตาม มีการประเมินผลเรื่องความถูกต้องของการแบ่งเม็ดในการศึกษาวิจัยน้อยและมีอยู่สองลักษณะคือ ใช้ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักครึ่งเม็ดกับน้ำหนักเต็มเม็ด และใช้น้ำหนักทรายเม็ดในการคำนวณ

2. การแตกหักเป็นชิ้นส่วนของเม็ดยาและน้ำหนักหายไป ในขณะที่แบ่ง⁶⁻¹⁰ เม็ดยาจะแตกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อยกระจายออกไปจากซีกเม็ดยาในขณะที่แบ่ง น้ำหนักรวมจะหายไปส่วนหนึ่งเมื่อเทียบกับเม็ดยาเริ่มต้น ซึ่งอาจมากหรือน้อยแล้วแต่ปัจจัยต่าง ๆ เช่น ขนาดเม็ดยา อุปกรณ์และวิธีแบ่ง แต่ยังไม่มีการศึกษาว่าน้ำหนักที่หายไปสัมพันธ์กับปัจจัยจากเม็ดยาหรือไม่ เช่น ความแข็ง

3. มีความแปรปรวนของน้ำหนักแต่ละหน่วยมากขึ้นหรือมีค่าเกินมาตรฐาน⁶⁻¹⁶ เป็นการประเมินที่ซ้ำมากที่สุดในรายงานการวิจัย ซึ่งเกือบทั้งหมดพบว่าซีกเม็ดยาจากการหักแบ่งจะมีความแปรปรวนของน้ำหนักแต่ละหน่วยมากขึ้นเมื่อเทียบกับยาเต็มเม็ด หรือบางกรณีมีร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์

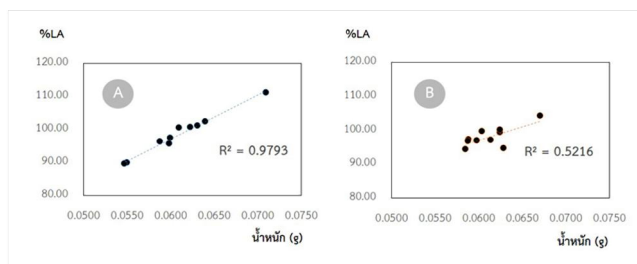
(%RSD) ของน้ำหนักซีกเม็ดยาสูงกว่าเกณฑ์ที่กำหนดในตำรายนอกจากนั้น พบว่ายิ่งแบ่งส่วนเพิ่มขึ้น เช่น แบ่งเป็นสี่จากสองส่วนที่แบ่งแล้ว ยิ่งทำให้ความแปรปรวนนี้เพิ่มขึ้น⁷ ไม่ว่าจะใช้การแบ่งเม็ดด้วยวิธีใด หนึ่ง เมื่อประมวลปัจจัยที่มีโอกาสเกิดขึ้นในการแบ่งเม็ดยาโดยเฉพาะที่ส่งผลต่อความไม่สม่ำเสมอของน้ำหนักซีกเม็ดยา จะพบว่าการแตกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อยอาจเป็นปัจจัยสำคัญต่อการกระจายของน้ำหนักซีกเม็ดยาและความถูกต้องของน้ำหนักดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงเหตุของการกระจายของน้ำหนักซีกเม็ดยาและความใกล้เคียงน้ำหนักเป้าหมาย

เหตุ	ผลที่เกิดขึ้น
ไม่มีการแตกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อย แบ่งเม็ดยาได้เท่ากับพอดี	การกระจายของน้ำหนักซีกเม็ดยาดำและน้ำหนักใกล้เคียงเป้าหมาย
มีการแตกหักเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อยในขณะที่แบ่ง แต่ได้ซีกเม็ดยาขนาดเท่า ๆ กัน	การกระจายของน้ำหนักซีกเม็ดยาดำแต่น้ำหนักไม่ใกล้เคียงเป้าหมาย
ไม่มีการแตกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อย แบ่งเม็ดยาได้ไม่เท่ากัน	การกระจายของน้ำหนักซีกเม็ดยาสูงขึ้นแต่น้ำหนักไม่ใกล้เคียงเป้าหมาย
มีการแตกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อยในขณะที่แบ่ง ได้ซีกเม็ดยาที่ขนาดไม่เท่ากัน	การกระจายของน้ำหนักซีกเม็ดยาสูงขึ้นแต่น้ำหนักของบางซีกอาจใกล้เคียงเป้าหมายได้ (ซีกที่ใหญ่กว่า)

4. ความแปรปรวนของปริมาณตัวยาสาคัญในแต่ละหน่วยเพิ่มขึ้น^{6,7,10,11,13-15,17}

รายงานการวิจัยเกือบทั้งหมดแสดงถึงความแปรปรวนของปริมาณตัวยาสาคัญในซีกเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยาเต็มเม็ด หรือมีค่าร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ของปริมาณตัวยาสาคัญในแต่ละหน่วยสูงกว่าเกณฑ์ในตำรยา เป็นหลักฐานว่ามีโอกาสสูงขึ้นไปผู้ป่วยจะได้รับยาน้อยหรือมากกว่าขนาดยาที่ต้องการเมื่อใช้ซีกยาเม็ดเหล่านั้น สำหรับการประเมินนี้อาจจะไว้ไม่ปฏิบัติได้หากมีข้อสรุปเบื้องต้นว่า ถ้ายาเต็มเม็ดมีการกระจายของตัวยาสาคัญสม่ำเสมอแล้ว น้ำหนักของซีกเม็ดยาที่แบ่งได้ควรมีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับปริมาณตัวยาสาคัญในหน่วยนั้น ดังเช่น ตัวอย่างในรูปที่ 1A



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักซีกเม็ดยากับปริมาณตัวยาสาคัญในแต่ละซีกเม็ดยา (%LA): (A) แบ่งด้วยมือ (B) แบ่งด้วยมัตเตอร์ (แหล่งที่มาของข้อมูล: เอกสารอ้างอิงรายการที่ 11)

อย่างไรก็ตาม หลักการนี้ไม่ได้เป็นจริงเสมอไปในทางปฏิบัติ เพราะจากตัวอย่างเม็ดยากลุ่มเดียวกันนี้เมื่อแบ่งเม็ดด้วยวิธีอื่นซึ่งให้การกระจายของน้ำหนักรวมทั้งปริมาณตัวยาสาคัญในแต่ละซีก

เม็ดยาต่ำกว่า กลับให้ความสัมพันธ์เชิงเส้นที่ไม่ดีเท่าซีกเม็ดยา กลุ่มแรก ดังแสดงในรูปที่ 1B ดังนั้นการอนุมานความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญในแต่ละซีกเม็ดยาจากน้ำหนักจึงควรต้องพิจารณาเป็นกรณีไป

5. ซีกเม็ดยามีความกร่อนเพิ่มขึ้นและมีความแข็งลดลง¹⁴

ซีกเม็ดยาจะมีความกร่อนมากขึ้นเมื่อเทียบกับยาเต็มเม็ด แสดงถึงโอกาสเสี่ยงที่ซีกเม็ดยาจะกร่อนหายเพิ่มได้อีกหากมีการกระทบกระแทก สำหรับความแข็งนั้นไม่พบผลการศึกษาในซีกยาเม็ด แต่เมื่อศึกษาเทียบเคียงจากยาเต็มเม็ดจะพบว่าเม็ดยาจะมีความแข็งลดลงเมื่อสัมผัสความชื้นสูงเป็นเวลานาน¹⁸ สันนิษฐานว่าเกิดจากการดูดความชื้นของสารเติมเนื่อยาในยาเม็ด (tablet excipients) ซึ่งพอจะอนุมานผลกระทบนี้ไปยังซีกยาเม็ดที่มีพื้นที่ผิวสัมผัสกับความชื้นเพิ่มขึ้น ประกอบกับการทำลายโครงสร้างการเกาะยึดในเม็ดยาอาจทำให้เกิดร่วนแตกได้ง่ายขึ้นหรือมีความแข็งลดลง

6. เกิดความไม่คงสภาพทางเคมีของตัวยาสำคัญ

การศึกษาความคงสภาพทางเคมีของตัวยาสำคัญในซีกเม็ดยานั้นมีการรายงานไม่มากนัก อาทิ เมื่อเก็บยาเม็ด amlodipine, digoxin, spironolactone และ sotalol ที่แบ่งเม็ดแล้วเป็นเวลา 1 เดือน จะมีปริมาณยาลดลงเกือบร้อยละ 20⁷ แต่รายงานนี้ไม่แสดงสภาวะที่เก็บและไม่มีการควบคุม ขณะที่มีการศึกษาผลของสารเติมเนื่อยาในยาเม็ดที่มีต่อความคงสภาพทางเคมีของยาเม็ด trichlormethiazide ที่เก็บภายใต้ความชื้น¹⁹ โดยเปรียบเทียบระหว่างยาที่เก็บในบรรจุภัณฑ์แบบแผงกดเม็ดออก (press through package) ยาเต็มเม็ดที่อยู่นอกบรรจุภัณฑ์ ยาที่หักแบ่งเม็ด และยาเม็ดที่บดเป็นผง ซึ่งทั้งหมดเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 50% เป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าทุกตัวอย่างมีปริมาณตัวยาสำคัญลดลงเมื่อเทียบกับที่เก็บในบรรจุภัณฑ์ มีบางสูตรตำรับที่ลดลงมากถึงร้อยละ 30 ซึ่งสันนิษฐานว่าอาจเกิดจากมีสารเพิ่มเนื่อยาบางชนิดในบางตำรับดูดซับความชื้นได้ดีและส่งต่อไปทำให้เกิดปฏิกิริยาละลายตัวของตัวยาสำคัญได้มากกว่าชนิดอื่น ทั้งนี้ ยาเต็มเม็ดจากผู้ผลิตแต่ละรายมีการสลายตัวใกล้เคียงกับซีกเม็ดยา สอดคล้องกับผลการศึกษาที่เก็บยาเม็ด gabapentin จากผู้ผลิต 3 รายทั้งแบบเต็มเม็ดและแบ่งเม็ดไว้ที่สภาวะการทดสอบความคงสภาพแบบระยะกลางและระยะยาวเป็นเวลา 9 สัปดาห์²⁰ พบว่าที่สภาวะระยะกลางนั้นมียาเม็ดจากผู้ผลิตบางรายที่ปริมาณตัวยาสำคัญลดลงทั้งยาเต็มเม็ดและซีกยาเม็ดอย่างสอดคล้องกัน ดังนั้นอาจประมวลจากหลักฐานข้างต้นและสรุปเป็นการเบื้องต้นได้ว่า การนำเม็ดยาออกจากภาชนะบรรจุหรือบรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสมเป็นจุดเริ่มต้นของความไม่คงสภาพทางเคมีของตัวยาสำคัญที่ไวต่อความชื้น ส่วนการแบ่งเม็ดยานั้นจะทำให้เกิดพื้นที่ผิวที่สัมผัสความชื้นเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะยาเม็ดเคลือบ เมื่อส่วนที่เคลือบถูกทำลายก็ป้องกันความชื้นไม่ได้อีกต่อไป ซึ่งอาจใช้หลักฐานสนับสนุนที่เทียบเคียงจากยาเต็มเม็ดที่ไม่เคลือบ ซึ่งพบว่าการดูดซับความชื้นได้มากกว่ายาเม็ดที่เคลือบ²¹

7. การละลายตัวของตัวยาสำคัญออกจากเม็ดยาอาจถูกเปลี่ยนแปลง ข้อมูลการละลายของตัวยาสำคัญจากเม็ดยาเป็นคุณลักษณะเชิงเภสัชกรรมที่สำคัญประการหนึ่ง ที่ใช้ทำนายหรือตัดสินชีวอนุเคราะห์ของยาที่รับประทานได้หากสภาวะที่ใช้ตรวจสอบมีความเหมาะสม²² มีผู้ศึกษาผลของการแบ่งเม็ดที่มีต่อการละลายของตัวยาสำคัญของยาเม็ดแบบปลดปล่อยทันที หรือ immediate release (IR) tablets ไว้บ้าง อาทิ ค่าการละลายของ levothyroxine sodium จากซีกเม็ดยามีความแปรปรวนเพิ่มขึ้นและมีแนวโน้มในช่วงต้นที่แตกต่างจากยาเต็มเม็ด¹⁴ แต่มีข้อสังเกตว่าผลดังกล่าวอาจเกิดจากความแปรปรวนของปริมาณตัวยาสำคัญต่อหน่วยในซีกเม็ดยา ที่เพิ่มขึ้นจากการแบ่งเม็ดอยู่แล้ว ดังนั้นควรทบทวนการออกแบบการทดลอง และต้องพิจารณาความแปรปรวนของตัวยาสำคัญในแต่ละหน่วยประกอบ อย่างไรก็ตาม ยาเม็ดนี้เป็นชนิดปลดปล่อยทันที หากใช้เกณฑ์ค่าร้อยละของปริมาณที่ปลดปล่อยสะสม (Q) ณ เวลาใดเวลาหนึ่งตามหลักในตำรายาเพื่อประเมินเพียงอย่างเดียวแล้วอาจไม่ต่างกัน เพราะเมื่อเวลาผ่านไปช่วงหนึ่งการละลายสะสมก็จะมีค่าใกล้เคียงกัน

มีข้อสังเกตว่าการละลายของตัวยาสำคัญที่เปลี่ยนไปอาจเกิดจากการเปลี่ยนสถานะของผลึก²³ โดยเป็นผลจากการดูดซับความชื้นของส่วนประกอบในเม็ดยาและทำให้เกิดสภาวะแบบจุลภาครอบบริเวณตัวยาสำคัญจนเกิดการละลายและตกผลึกใหม่ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีผู้ศึกษาผลของการแบ่งยาเม็ดต่อการเปลี่ยนสถานะของผลึก แต่มีรายงานการศึกษาของยาเต็มเม็ดที่ใช้ศึกษาเทียบเคียงได้ อาทิ เมื่อเก็บยาเม็ด theophylline anhydrous ไว้ที่อุณหภูมิ 23 องศาเซลเซียส และความชื้นสัมพัทธ์ที่มีค่าต่างกัน ตั้งแต่ 31% ถึง 100% เป็นเวลา 3 เดือนพบว่าหากความชื้นสัมพัทธ์มากกว่า 52% จะตรวจพบ theophylline monohydrate ที่เปลี่ยนรูปมาจาก anhydrous²⁴ ซึ่งทำให้การละลายตัวยาสำคัญมีค่าลดลงและแปรปรวนมากขึ้น สอดคล้องกับผลการเก็บยาเม็ด theophylline ที่ได้จากการทดลองไว้ที่อุณหภูมิ 23 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 96%¹⁸ ซึ่งพบว่ามี การดูดซับความชื้น 2 ช่วงเวลา ช่วงเวลาแรกเกิดจากสารเติมเนื่อยา ส่วนช่วงหลังเกิดจากตัวยาสำคัญ ซึ่งมีหลักฐานชัดเจนว่ามีการเปลี่ยนสถานะของผลึกเมื่อเวลาผ่านไประยะหนึ่ง หรือกรณีที่เก็บยาเม็ด mebendazole ไว้ที่ความชื้นและอุณหภูมิสูง²⁵ จะพบการเปลี่ยนสถานะของผลึก และมีการเปลี่ยนแปลงการละลายของตัวยาสำคัญเช่นเดียวกัน ดังนั้นการนำเม็ดยาออกจากบรรจุภัณฑ์และการหักแบ่งเม็ดอาจเป็นปัจจัยร่วมกันที่ทำให้เกิดความไม่คงสภาพทางกายภาพของยาเม็ดได้เช่นเดียวกับทางเคมี

ปัจจัยที่มีผลต่อการแบ่งเม็ดยาตามหลักฐานเชิงประจักษ์

1. สูตรตำรับ การออกแบบ และวิธีการผลิตยาเม็ด มีการศึกษาเชิงทดลองเพื่อสร้างตัวแบบในการทำนายความง่ายของ

การหักแบ่งจากพารามิเตอร์ของเม็ดยาต่าง ๆ โดยใช้ทฤษฎีการแตกหักของวัสดุเปราะ (brittle fracture) ในการทดลองแบ่งเม็ดยาด้วยมือ²⁶ ในการศึกษาแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามรูปร่างของเม็ดยา พบว่าพารามิเตอร์ที่สำคัญสำหรับรูปร่างแบบออบลอง (oblong) คือ รัศมี ความลึกของรอยบาก อัตราส่วนของรัศมีกับความกว้าง และความต้านต่อแรงบด (resistance to crushing) ซึ่งค่าสามลำดับแรกต้องไม่น้อยเกินไป และลำดับสุดท้ายต้องไม่มากเกินไปที่จะทำให้แบ่งเม็ดได้ ส่วนยาเม็ดรูปร่างกลมนั้นสามารถสร้างแบบจำลองที่ประกอบด้วยตัวแปรซึ่งมีผลต่อความง่ายในการแบ่งเม็ด ดังนี้ ความต้านต่อแรงบด รัศมี รอยบาก ความหนา และรูปร่างเม็ดยา ซึ่งเมื่อประมวลผลจากทั้งสองส่วนแล้วพบว่าปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการหักแบ่งเม็ดยาจากการทดลองนี้คือ รูปร่าง ขนาดเม็ดยาในมิติต่าง ๆ รอยบาก และความแข็งของเม็ดยา

ในประเด็นความแข็งของเม็ดยานั้นสอดคล้องกับ Sovány และคณะ^{27,28} ที่ศึกษาพบว่ายาเม็ดที่จะหักครึ่งตามแนวรอยบากได้ดีต้องมีความแข็งในระดับหนึ่ง และไม่ควรมีจุดบกพร่องในโครงสร้างเม็ด ซึ่งจะทำให้ไม่ต้องใช้แรงมากจนเกินไปในการหักแบ่ง แต่ถ้าความแข็งน้อยเกินไปหรือมีจุดพร่องในโครงสร้างจะทำให้การหักเกิดชิ้นส่วนเล็ก ๆ มากขึ้น ซึ่งความแข็งนั้นขึ้นกับวิธีและแรงตอกที่ใช้ เช่น การเพิ่มแรงตอกในการตอกแบบโรตารีนอกจากจะทำให้เม็ดยาแข็งพอสมควรแล้ว ก็จะทำให้เกิดแรงยึดระหว่างอนุภาคผงยาได้ดีและรวดเร็ว ไม่ติดผนังเบ้า โครงสร้างของยาเม็ดจะดี นอกจากนั้น ยังมีปัจจัยการผลิตอื่น ๆ ที่มีผลต่อการหักแบ่งเม็ดยา เช่น ชนิดของสารช่วยยึดเกาะ (binder)¹⁴ หรือวิธีการตอกเม็ด²⁷ ที่จะต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

2. การมีหรือไม่มีรอยบาก โดยหลักการแล้วการมีรอยบาก

ควรเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้แบ่งได้ขนาดของซีกเม็ดเท่ากันมากกว่าไม่มี⁶⁻⁸ เพราะผู้แบ่งไม่ต้องกะประมาณด้วยสายตา ซึ่งอาจมีความคลาดเคลื่อนแม้จะใช้อุปกรณ์ในการตัดเม็ดก็ตาม แต่ทั้งนี้รอยบากต้องทำขึ้นอย่างมีประสิทธิภาพสำหรับการแบ่งเม็ดตามที่ US FDA กำหนด²⁹ อย่างไรก็ตาม ถ้าเม็ดยามีขนาดเล็กมาก การกะประมาณจะยากขึ้นแม้จะมีรอยบาก³⁰

3. ผู้แบ่ง ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความสม่ำเสมอของส่วนของ

ซีกเม็ดยาที่แบ่งได้ คือ ความสามารถทางกายและทักษะของผู้แบ่ง ซึ่งมีความหลากหลาย ควบคุมได้ยาก^{3,31-33} ดังนั้นในการศึกษาปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อการแบ่งเม็ดยาจึงต้องควบคุมปัจจัยนี้ก่อน โดยในการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องจะกำหนดผู้ตัดเม็ดยา หรือมีการฝึกทักษะผู้ตัดเม็ดยาในการศึกษาเพื่อควบคุมปัจจัยนี้ให้คงที่

4. ขนาดของเม็ดยา ขนาดของเม็ดยามีผลต่อความถนัดใน

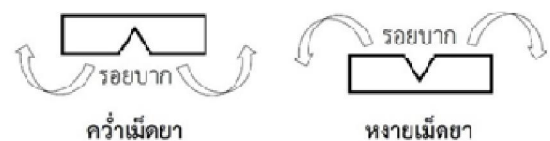
การถือจับเมื่อจะแบ่งด้วยมือ หรือมีผลต่อตำแหน่งการวางบนอุปกรณ์ตัด³ โดยการศึกษาในอาสาสมัคร พบว่าเม็ดยาที่เป็นเม็ดแบบกลมและแบบออบลอง (oblong) ควรมีเส้นผ่านศูนย์กลาง 5

ถึง 8 มิลลิเมตรขึ้นไปจึงจะแบ่งได้สะดวก¹⁴ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาเชิงทดลองของการผลิตยาเม็ดที่ได้กล่าวไปแล้ว²⁶

5. วิธีการและอุปกรณ์แบ่งยาเม็ด การแบ่งเม็ดยานั้นทำได้

หลายวิธี ซึ่งที่สำรวจพบส่วนใหญ่ คือ การหักแบ่งด้วยมือซึ่งจะทำได้เฉพาะกรณีที่มีรอยบากบนเม็ดยา^{9-14,17} การตัดด้วยอุปกรณ์ตัดเม็ดยา^{6-8,10,11,14,17,34} และการใช้มีดหรือกรรไกร^{12,17,34} เมื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการหักแบ่งด้วยมือและการใช้อุปกรณ์ตัด มีแนวโน้มว่าการแบ่งด้วยมือจะมีการสูญเสียของน้ำหนักจากการแตกเป็นชิ้นเล็ก ๆ น้อยกว่า^{10,14,35} ส่วนความแปรปรวนของน้ำหนักซีกเม็ดยานั้นยังไม่ชัดเจนว่าวิธีใดจะให้ค่าที่ดีกว่า เพราะมีทั้งที่มีค่าต่ำกว่าหากแบ่งด้วยมือ^{14,35} และแบ่งด้วยอุปกรณ์¹¹ หรือมีไม่มีทิศทางที่แน่นอน¹⁰ สำหรับความกร่อนหลังการแบ่งเม็ดยานั้น การแบ่งด้วยมือให้ซีกเม็ดยาที่มีความกร่อนน้อยกว่า¹⁴ อย่างไรก็ตาม การใช้มีดตัดแบ่งนั้นต้องพิจารณาว่าเป็นมีดชนิดใด หากใช้มีดทำครัว (kitchen knife) จะให้การกระจายของน้ำหนักซีกเม็ดยามากกว่าการใช้อุปกรณ์ตัด^{8,34,35} หากเม็ดยามีขนาดเล็ก การใช้อุปกรณ์จะดีกว่ามีดทำครัว³⁶ แต่เมื่อใช้มีดสำหรับตัดหรือมีดคัตเตอร์ (cutter knife) จะเกิดการแตกเป็นชิ้นส่วนขนาดเล็กได้น้อยกว่าการใช้มือและอุปกรณ์¹⁷ และจากการศึกษาพบว่าอุปกรณ์ตัดเม็ดที่มีลักษณะต่างกันอาจให้ผลที่ต่างกันได้⁴ ดังนั้นผลของปัจจัยเหล่านี้จะต้องพิจารณาเฉพาะกรณีไป อนึ่ง เมื่อจะหักแบ่งเม็ดยาที่มีรอยบากด้วยมือ นั้น ควรใช้แรงแบบเปิดออกจากรอยบาก โดยจะวางเม็ดยาหงายหรือคว่ำก็ได้ (รูปที่ 2) จะทำให้ซีกเม็ดยาที่ได้มีความสม่ำเสมอของน้ำหนักมากขึ้นและแบ่งได้ง่ายไม่ต้องใช้แรงมาก ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาด้านกายภาพของยาเม็ดที่มีรอยบากกับแรงที่ใช้ในการหักเม็ดยา²⁸

การใช้แรงหักแบบเปิดออกจากรอยบาก (ใช้แรงไปทางหัวลูกศร)



รูปที่ 2 การหักแบ่งเม็ดยาด้วยมือแบบเปิดออกจากรอยบาก

การประเมินคุณภาพเชิงเภสัชกรรมของซีกเม็ดยาที่ได้จากการแบ่งเม็ด

ดังที่ได้กล่าวแล้วว่าการแบ่งเม็ดยาอาจจัดเป็นการผลิตหน่วยเภสัชภัณฑ์ใหม่ จึงควรต้องมีการประเมินกระบวนการและผลผลิตว่ามีคุณภาพตามวัตถุประสงค์หรือไม่ นอกจากนั้นยังอาจใช้เป็นแนวทางการประเมินเพื่อตัดสินใจเลือกวิธีแบ่งเม็ดหรือกำหนดปัจจัยการแบ่งเม็ดที่เหมาะสมสำหรับยาแต่ละตำรับด้วยก็ได้

อย่างไรก็ตาม ยังไม่ปรากฏวิธีการรวมทั้งเกณฑ์ที่ชัดเจนและเป็นสากล ดังนั้นจึงขอเสนอข้อมูลปัจจุบันจากตำรายาและข้อเสนอสำหรับการประเมินคุณภาพซีกเม็ดยาที่ประมวลจากการทบทวนเอกสารดังนี้

เกณฑ์และแนวทางของตำรายา

ในปัจจุบันตำรายาทั้งหลายมุ่งที่การประเมินเม็ดยาที่มีรอยบากเพื่อการแบ่งเม็ด (functional scored tablets) โดยทั้งคณะกรรมการตำรายาของสหภาพยุโรปและสหรัฐอเมริกายึดหลักการที่สอดคล้องกัน คือ รอยบากต้องมีคุณลักษณะที่เหมาะสมคือแบ่งเม็ดยาแล้วได้ขนาดยาตามที่ควรได้ ซึ่งตำรายาของสหภาพยุโรปตั้งแต่ฉบับที่ 5.5 ได้เพิ่มข้อกำหนดเรื่องความสม่ำเสมอของการแบ่งเม็ดยาที่มีรอยบาก (uniformity of scored tablets) เป็น general monograph ในส่วนหัวข้อการผลิตยาเม็ด¹² โดยกำหนดให้เส้นผ่าศูนย์กลาง 30 เม็ด นำแต่ละเม็ดมาหักแบ่งตามรอยบากด้วยมือ นำไปชั่งน้ำหนักเพียง 1 ซีก เกณฑ์ตัดสิน คือ ถ้ามีมากกว่า 1 ซีกที่น้ำหนักอยู่นอกช่วง 85 - 105% หรือมีซีกเม็ดยาใด ๆ อยู่นอกช่วง 75 - 115% ของค่าน้ำหนักเฉลี่ยจะถือว่าไม่ผ่าน มีข้อสังเกตว่าการประเมินนี้อาจมีอคติจากการเลือกเม็ดยาเพียง 1 ซีกจากแต่ละเม็ดมาประเมิน นอกจากนั้นหากไม่มีข้อมูลการกระจายน้ำหนักยาเต็มเม็ดก่อนแบ่งก็จะหาข้อสรุปได้ยากว่าความแปรปรวนของน้ำหนักซีกเม็ดยาเกิดจากการแบ่งหรือเกิดจากความแปรปรวนที่สูงอยู่แล้ว ส่วนคณะกรรมการตำรายาของสหรัฐอเมริกาได้เผยแพร่ร่างข้อกำหนดมาตรฐาน <705> Quality Attributes of tablets labeled as Having a Functional Score ไว้ใน Pharmacopoeia forum³⁷ เพื่อรับฟังความคิดเห็นและพัฒนาเป็นหัวข้อสำหรับ general chapter ในตำรายา ซึ่งร่างนี้กำหนดการประเมินไว้ 3 หัวข้อ ดังนี้

1. ความถูกต้องของการแบ่งเม็ดยาที่มีรอยบาก (Splitting tablets with functional scoring) ซึ่งเทียบเคียงได้กับ uniformity of scored tablets ของตำรายาสหภาพยุโรป โดยกำหนดให้เส้นผ่าศูนย์กลาง 30 เม็ดเพื่อตรวจสอบเป็นรายเม็ด ซึ่งและบันทึกน้ำหนักยาเต็มเม็ด จากนั้นคำนวณน้ำหนักเป้าหมายของซีกเม็ดยาโดยหารน้ำหนักเต็มเม็ดด้วยจำนวนส่วนเม็ดยา ก่อนแบ่งเม็ดยาออกเป็น ส่วนด้วยมือ นำแต่ละซีกที่ได้ไปชั่งน้ำหนักและคำนวณหาร้อยละเทียบกับน้ำหนักเป้าหมาย เกณฑ์ผ่าน คือ ต้องมีซีกเม็ดยาทั้งสองของเม็ดยาอย่างน้อย 28 เม็ด ที่มีน้ำหนักอยู่ในช่วงร้อยละ 75 ถึง 125 ของน้ำหนักเป้าหมาย ซึ่งจะเห็นว่าการประเมินนี้ต้องเทียบจากข้อมูลเดิมของยาเต็มเม็ด ลดอคติด้วยการประเมินทั้งสองซีก และยังได้ข้อมูลการสูญหายของน้ำหนักเป็นผลพลอยได้ด้วย ทั้งนี้หากมีข้อมูลของความสม่ำเสมอของน้ำหนักยาเต็มเม็ดและการกระจายของปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละเม็ดประกอบ จะทำให้อ่อนโยนได้ว่าซีกเม็ดยาที่แบ่งได้น่าจะมีขนาดยาแปรผันมากน้อยเพียงใดโดยไม่ต้องตรวจวิเคราะห์ปริมาณในแต่ละซีกเม็ดยาอีก อนึ่ง วิธีการข้างต้นนี้อาจนำไปใช้กับการประเมินปัจจัยที่มีผลต่อ

การแบ่งเม็ดยา โดยอาจนำค่าน้ำหนักของซีกเม็ดยามาคำนวณร้อยละของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์เพื่อเปรียบเทียบได้

2. การละลายของตัวยาสำคัญจากซีกเม็ดยา (Dissolution test)³⁷⁻³⁹ ถ้าเป็นยาเม็ดที่ปลดปล่อยตัวยาทันที กำหนดให้ทดสอบด้วยระดับที่ S2 ของการทดสอบ <711> ในตำรายาเล่มปัจจุบัน (USP 37) แต่ใช้ซีกเม็ดยาจำนวน 12 ซีก และใช้ตัวกลาง อุปกรณ์ เครื่องมือ เวลาที่ทดสอบและการตรวจวิเคราะห์ประมาณตามที่ระบุไว้ ค่าเฉลี่ยของค่าการละลายทั้ง 12 ซีกจะต้องไม่ต่ำกว่าค่า Q และต้องไม่มีซีกใดที่มีค่าน้อยกว่า Q-15% แต่ถ้าเป็นยาเม็ดที่ควบคุมการปลดปล่อยแบบออกฤทธิ์เนิ่น (extended release tablets) อาจใช้วิธีใดวิธีหนึ่งจากสองวิธีต่อไปนี้ คือ วิธีของ extended release tablets ใน <711> ซึ่งกำหนดให้ทดสอบเปรียบเทียบ similarity factor (f_2) ของซีกเม็ดยา 12 ซีกและยาเต็มเม็ด 12 เม็ด โดยใช้ตัวกลาง อุปกรณ์ เครื่องมือ เวลาที่ทดสอบ และการตรวจวิเคราะห์ประมาณตามที่ระบุไว้ เกณฑ์ผ่าน คือ f_2 ต้องมากกว่า 50 หรือวิธีที่ 2 ให้ใช้ซีกเม็ดยา 12 ซีกเหมือนการทดสอบยาเต็มเม็ด แต่ตัดสินโดยใช้เกณฑ์ระดับ L2 ในตารางที่ 2 ของ <711> ซึ่งจะเห็นว่าการทดสอบนี้ครอบคลุมความเสี่ยงจากการแบ่งเม็ดที่น่าจะทำให้มีความแปรปรวนมากขึ้น จึงเลื่อนระดับการทดสอบเป็น S2 อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการกำหนดเงื่อนไขชัดเจนว่าซีกเม็ดยาในลักษณะใดที่ต้องทดสอบการละลายตัวของตัวยาสำคัญ หรือกรณีที่ยังไม่มีวิธีการและเกณฑ์มาตรฐานของการทดสอบการละลายตัวสำหรับยาที่มีความแรงเทียบเท่าซีกเม็ดยาที่แบ่งได้

3. การกระจายตัวของซีกเม็ดยา ใช้เฉพาะกรณีที่ทดสอบแทนการละลายของตัวยาสำคัญได้ โดยให้ปฏิบัติตามหัวข้อ <701> ใน general chapter ของ USP 37

จะเห็นว่าข้อเสนอของคณะกรรมการตำรายาของสหรัฐอเมริกานั้นรัดกุมในเรื่องคุณภาพและมีการสะท้อนประสิทธิภาพของซีกเม็ดยาด้วยการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญ ซึ่งเป็นข้อมูลสำคัญสำหรับการพิจารณาชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดตามระบบการขึ้นทะเบียนยาด้วย นอกจากนี้อาจใช้เป็นแนวทางในการประเมินการแบ่งเม็ดได้ ของยาเม็ดที่ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญอย่างมีหลักฐานเชิงเปรียบเทียบด้วย การประเมินคุณภาพตามแนวทางนี้จึงน่าจะเพียงพอสำหรับการแบ่งเม็ดยาแล้วใช้ทันทีและเก็บซีกที่เหลือไว้ใช้ในครั้งถัดไปที่ไม่นานนัก เช่น ในวันรุ่งขึ้น

ข้อเสนอสำหรับการประเมินคุณภาพยาที่ถูกแบ่งเม็ด

จากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้น มีข้อเสนอสำหรับการประเมินคุณภาพยาที่ถูกแบ่งเม็ดดังต่อไปนี้

1. ควรมีข้อมูลคุณภาพตามมาตรฐานสากลของยาเต็มเม็ดที่นำมาแบ่งด้วยเสมอ เพราะเมื่อทบทวนเอกสารจะพบว่าส่วนใหญ่มี

ความแปรปรวนของคุณภาพเพิ่มขึ้นเมื่อถูกแบ่งเป็นซีกยาเม็ด นอกจากนั้นการแบ่งเม็ดอาจทำให้เกิดความบกพร่องอื่นที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพยาได้

2. เมื่อมีข้อมูลในข้อแรกแล้ว อาจใช้วิธีการและเกณฑ์ของร่างคณะกรรมการตำรายาของสหรัฐอเมริกาในการประเมินคุณภาพซีกยาเม็ดสำหรับการแบ่งเม็ดยาใช้วันต่อวัน หรือกรณีที่ไม่มีความเสี่ยงของความไม่คงสภาพทางเคมีและกายภาพของตัวยาสำคัญและของยาเม็ดเอง อย่างไรก็ตาม หากมีการเก็บซีกยาเม็ดไว้เป็นเวลานานหรือมีการเคลื่อนย้าย ควรประเมินคุณภาพที่เกี่ยวข้องเทียบกับเวลาเริ่มต้นด้วยเสมอ เช่น ความกรอบน หรือ ความแข็งของซีกยาเม็ด

3. มีข้อสังเกตจากการทบทวนเอกสารว่าปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละหน่วยของซีกยาเม็ดไม่ได้มีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับน้ำหนักเสมอไป ดังนั้นอาจมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมว่าการใช้ข้อสรุปเบื้องต้นของข้อมูลยาเติมเม็ดประกอบกับค่าน้ำหนักของซีกยาเม็ด จะเพียงพอที่จะสะท้อนปริมาณตัวยาสำคัญในซีกยาเม็ดได้จริงหรือไม่ หรือควรตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละหน่วยของซีกยาเม็ดทุกครั้งที่แบ่งเม็ด

4. หากจำเป็นต้องแบ่งเม็ดยาเก็บไว้เป็นจำนวนมากควรประเมินความคงสภาพทางเคมีและกายภาพของซีกยาเม็ดเพิ่มเติม โดยอาจใช้แนวทางของการศึกษาความคงสภาพที่เป็นสากล หนึ่ง Radebaugh และคณะ³⁸ ได้เสนอเกณฑ์ว่า ซีกยาเม็ดที่เก็บในภาชนะที่ใช้ในการจ่ายยา ต้องมีความคงตัวอย่างน้อย 90 วัน เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 25 ± 2 องศาเซลเซียส และความชื้นสัมพัทธ์ $60 \pm 5\%$ แต่ก็ยังไม่ชัดเจนถึงที่มาของเกณฑ์ดังกล่าวนี้

5. หากไม่มีข้อมูลคุณภาพตามข้อแรก อาจจำเป็นต้องตรวจวิเคราะห์คุณภาพเชิงเภสัชกรรมของซีกยาเม็ด โดยใช้มาตรฐานเดียวกับยาเติมเม็ดที่มีความแรงเท่ากัน

บทสรุป

การแบ่งเม็ดยาเป็นการสร้างหน่วยยาขึ้นใหม่ ซึ่งคุณลักษณะของซีกยาเม็ดที่ได้จะขึ้นกับคุณลักษณะของยาเติมเม็ดร่วมกับผลจากปัจจัยต่าง ๆ ที่มีต่อการแบ่งเม็ดยา หากยึดตามหลักการประเมินคุณภาพเภสัชภัณฑ์ที่ต้องสะท้อนถึงคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลแล้ว ควรศึกษาและวางแนวทางการประเมินซีกยาเม็ดที่ได้จากการแบ่งให้สอดคล้องกับสภาวะการรับประทานหรือบริบทของการแบ่งเม็ดยานั้น เพื่อให้ได้ข้อมูลสำหรับตัดสินใจใช้ซีกยาเม็ดกับผู้ป่วยให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดต่อไป

References

- Allen LV, Ansel HC. Chapter 8: Tablets. In: Allen LV, Ansel HC, ed. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*. 10th ed. Philadelphia. Wolters Kluwer, 2014; pp.263-298.
- van Senten E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets ; a review. *Eur J Pharm Biopharm* 2002;53:139-145.
- Rodenhuis N, De Smet PA, Barends DMur. The rationale of scored tablets as dosage form. *J Pharm Sci* 2004;21(2-3):305-308.
- Currie GM, Wheat MJ, Kiat H. Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people. *Open Cardio Med J* 2011;5:130-135.
- Johnston A. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation. *Eur J Hosp Pharm* 2013; 20: 302–307. (doi: 10.1136/ejhp-2012-000258)
- Hill SW, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. *J Manag Care Pharm* 2009;15(3):253-261.
- Margiocco ML, Warren J, Borgarelli M, Kukanich B. Analysis of weight uniformity, content uniformity and 30-day stability in halves and quarters of routinely prescribed cardiovascular medications. *J Vet Cardiol* 2009;11(1):31–39.
- Polli JE, Kim S, Martin BR. Weight uniformity of split tablets required by a Veterans Affairs policy. *J Manag Care Pharm* 2003;9(5):401-407.
- Vooren LV, Spiegeleer BD, Thonissen T, Joye P, Durme JV, Slegers G. Statistical analysis of tablet breakability methods. *J Pharm Pharm Sci* 2002;5(2):190-198.
- Vranić E, Uzunović A. Influence of tablet splitting on content uniformity of lisinopril/hydrochlorothiazide tablets. *Bosnian J Basic Med Sci* 2007; 7(4):328-334.
- Habib WA, Alanizi AS, Abdelhamid MM, Alanizi FK. Accuracy of tablet splitting: comparison study between hand splitting and tablet cutter. *Saudi Pharm J* 2014;22(5):454–459.
- Zaid AN, Ghosh AA. Compliance of scored tablet halves produced by palestinian pharmaceutical companies with the new European Pharmacopoeia requirements. *Arch Pharm Res* 2011;34(7):1183-1189. (doi: 10.1007/s12272-011-0717-8)
- Zaid AN, Al-Ramahi RJ, Ghoush AA, Malkieh N, Kharaof M. Influence of physical factors on tablet splitting, weight and content uniformity of atenolol tablets. *J Pharm Invest* 2012;42:229–234. (doi:10.1007/s40005-012-0030-7)
- Shah RB, Collier JS, Sayeed VA, Bryant A, Habib MJ, Khan MA. Tablet splitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010;11(3):1359-1367. (doi: 10.1208/s12249-010-9515-8)
- Zaid AN, Al-Ramahi RJ., Ghoush AA, Qaddumi A, Zaaror YA. Weight and content uniformity of lorazepam half-tablets: a study of correlation of a low drug content product. *Saudi Pharm J* 2013;21:71–75.
- Barends DM, Groot DW, van der Steen JC, de Kaste D, Frijlink HW. Results of a market surveillance study in The Netherlands on break-mark tablets. *Pharmeur Sci Notes* 2006;2:1-7.
- Pouplin T, Phuong PN, Toi PV, Pouplin JN, Farrar J. Isoniazid, pyrazinamide and rifampicin content variation in split fixed-dose combination tablets. *Plos One* 2014;9(7):e102047 (doi:10.1371/journal.pone.0102047)
- Otsuka Y, Yamamoto M, Abe H, Otsuka. Effects of polymorphic transformation on pharmaceutical properties of direct compressed tablets containing theophylline anhydrate bulk powder under high humidity. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013;102:931–936.
- Teraoka R, Matsushima Y, Sugimoto I, Inoue K, Morita SY, Kitagawa S. Effect of pharmaceutical excipients on the stability of trichlor-methiazide tablets under humid conditions. *Chem Pharm Bull* 2009;57 (12):1343-1347.

20. Volpe DA, Gupta A, Ciavarella AB, Faustino PJ, Sayeed VA, Khan MA. Comparison of the stability of split and intact gabapentin tablets. *Int J Pharm* 2008;350(1-2):65-69.
21. Ashraful Islam SM, Hossain MA, Kabir AH, Kabir S, Hossain MK. Study of moisture absorption by ranitidine hydrochloride: effect of % RH, excipients, dosage forms and packing materials. *Dhaka Univ J Pharm Sci* 2008;7(1):59-64. (doi: 10.3329/dujps.v7i1.1219)
22. Gray VA. Chapter 5: Dissolution and drug release testing. In: Augsburge LI, Hoag SW, eds. *Pharmaceutical Dosage Form; Tablets: manufacture and process control*, 3rd ed. New York. Informa Healthcare, 2010: pp.153-189.
23. United States Pharmacopoeia 37 - National Formulary 32, Rockville, MD, USA. United States Pharmacopoeial Convention, 2014.
24. Adeyeye CM, Rowley J, Madu D, Javadi M, Shobhan, Sabnis S. Evaluation of crystallinity and drug release stability of directly compressed theophylline hydrophilic matrix tablets stored under varied moisture condition. *Int J Pharm* 1995;116:65-75.
25. Brits M, Liebenberg W, de Villiers MM. Characterization of polymorph transformations that decrease the stability of tablets containing the WHO essential drug mebendazole. *J Pharm Sci* 2010;99(3):1138-1151. (doi: 10.1002/jps.21899)
26. van der Steen KC, Frijlink HW, Schipper CM, Barends DM. Prediction of the ease of subdivision of scored tablets from their physical parameters. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010;11(1):126-132. (doi: 10.1208/s12249-009-9365-4)
27. Sovány T, Jr Kása P, Pintye-Hódi K. Comparison of the halving of tablets prepared with eccentric and rotary tablet presses. *AAPS PharmSciTech* 2009;10(2):430-436. (doi: 10.1208/s12249-009-9225-2)
28. Sovány T, Jr Kása P, Vaklib K, Pintye-Hódi K. X-ray computed microtomography for determination of relationships between structure and breaking of scored tablets. *X-Ray Spectrom* 2009;38:505-509.
29. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry tablet scoring: Nomenclature, labeling, and data for evaluation. March, 2013. (Accessed on May 2, 2015, at <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm269921.pdf>)
30. Elliott I, Mayxay M, Yeuichaixong S, Lee SJ, Newton PN. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. *Trop Med Int Health* 2014;19(7):754-760. (doi: 10.1111/tmi.12309)
31. Rodenhuis N, de Smet PA, Barends DM. Patient experiences with the performance of tablet score lines needed for dosing. *Pharm World Sci* 2003;25(4):173-176.
32. Anders Ekedahl BE. Patients' Experiences of Splitting Tablets. *Clin Med Res* 2013;2(4):58-62. (doi: 10.11648/j.cmr.20130204.14)
33. Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:1065-1073.
34. van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, et al. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *Int J Pharm* 2014;466(1-2):44-51. (doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.02.031)
35. Cook TJ, Edwards S, Gyemah C, Shah M, Shah I, Fox T. Variability in tablet fragment weights when splitting unscored cyclobenzaprine 10 mg tablets. *Am Pharm Assoc* 2004;44(5):583-586.
36. Auricchio MT, Yano HM, Santos AP, Bugno A. Evaluation of the content of atenolol tablets divided with a knife and homemade machine cutter. *Acta Paul Enferm* 2011;24(1):74-79.
37. The United States Pharmacopoeial Convention. The United States Pharmacopoeia. (Accessed on Jun. 2, 2015, at <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html>)
38. Radebaugh GW, DeMuth JE, Parr AF, et al. 39(4) Stimuli to the revision process: a new general chapter on tablet splitting. (Accessed on Jun. 2, 2015, at <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html>)
39. Green G, Berg C, Polli JE, Barends DM. Pharmacopoeial. 35(6) Stimuli to the revision process: pharmacopoeial standards for the subdivision characteristics of scored tablets. (Accessed on Jun. 2, 2015, at <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html>)

Editorial note

*Manuscript received in original form on June 5, 2015;
accepted in final form on October 10, 2015*