บทที่ 1

บทนำ

หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

จากการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับคุณภาพมาตรฐานของเภสัชผลิตภัณฑ์ชนิดต่าง ๆ ที่มีการวางจำหน่ายอยู่ในท้องตลาด โดยการเก็บตัวอย่างยาเหล่านั้นมาตรวจวิเคราะห์ทางด้านคุณภาพและปริมาณ โดยส่วนราชการที่เกี่ยวข้อง พบว่ายังมียาอยู่อีกเป็นจำนวนมากที่ปริมาณของตัวยาสำคัญต่ำกว่าที่ระบุไว้ในตำรับยานั้นหรือเภสัชตำรับที่อ้างถึง ยาที่กล่าวนี้มีด้วยกันทุกรูปแบบ เช่น ยาน้ำ ยาทอกเม็ด แคปซูล ฯลฯ ที่ตัวยาสำคัญอาจไม่พอเพียงที่จะใช้ในการรักษาโรคได้ ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาทางด้านสาธารณสุขอื่น ๆ ตามมา ปัญหาดังกล่าวอาจเกิดขึ้นเนื่องจาก ขั้นตอนในการผลิตยาโดยเฉพาะจำพวก solid dosage forms ซึ่งมีขั้นตอนในการผลิตอยู่ด้วยกันหลายขั้นตอนกว่าที่จะสำเร็จออกมาเป็นยารูปแบบท้ายสุดที่จะนำไปใช้ได้ ขั้นตอนต่าง ๆ เหล่านี้มีอยู่ขั้นตอนหนึ่งที่สำคัญก็คือขั้นตอนในการผสมโดยเฉพาะอย่างยิ่งการผสมแห้ง ทั้งนี้เพราะการที่ยาที่ผลิตได้มีน้ำหนักและปริมาณตัวยาสำคัญไม่สม่ำเสมอแม้ว่าจะเป็นการผลิตยาใน lot เดียวกันก็ตาม น่าที่จะขึ้นอยู่กับขั้นตอนในการผสมแห้งมากที่สุด ดังนั้นจึงน่าที่จะได้ดำเนินการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับปัญหาเรื่องนี้

การผสมแห้ง (dry mixing or dry blending) เป็นศิลปะอันเก่าแก่ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและกว้างขวางในชีวิตประจำวัน ตั้งแต่อุตสาหกรรมในครัวเรือนไปจนถึงอุตสาหกรรมขนาดใหญ่ เช่น โรงงานผลิตสี โรงงานอุตสาหกรรมผลิตอาหาร โรงงานเครื่องแก้ว โรงงานอุตสาหกรรมผลิตเครื่องสำอางค์ ตลอดจนอุตสาหกรรมในการผลิตยา

ปัญหาในการผสมแห้งนั้นก็คือ จะทำอย่างไรที่จะให้การผสมนั้นเป็นเนื้อเดียวกันได้ในทุก ๆ ส่วนของส่วนผสม ซึ่งจะต้องพิจารณาถึงลักษณะของผงที่ทำการผสม ผงยาบางชนิดจะมีลักษณะเป็นเกล็ดซึ่งอาจจะได้ผลดีเมื่อนำมาใช้ในการทำการผสมแห้ง เช่น แอสไพริน แต่ถ้านำ

แอสไพรินไปบดให้ละเอียดแล้ว ก็ไม่เหมาะที่จะนำมาทำการผสมแห้ง[1] ผงยาที่นำมาทำการผสมกัน แต่ละตัวจะมีคุณสมบัติในการไหลไม่เท่ากัน สิ่งที่เกี่ยวข้องกับการไหลของผงยานั้นก็คือมุมตั้ง(angle of repose)[2] ผงยาบางชนิดมีขนาดของอนุภาคขนาดใหญ่ มีมุมตั้งขนาดหนึ่งแต่เมื่อนำไปลดขนาดของอนุภาคให้เล็กลง จะได้มุมตั้งที่เล็กลง ซึ่งจะทำให้อนุภาคของผงยาชนิดนั้น ๆ มีการไหลที่ดีขึ้น การผสมแห้งก็จะดียิ่งขึ้น[3] เมื่อมีความชื้นอยู่ในบรรยากาศขณะที่ทำการผสมก็ดี หรือผงยาเกิดชื้นขึ้น อนุภาคของผงยาจะจับตัวเป็นกลุ่มก้อน การเคลื่อนไหวของอนุภาคก็จะไม่อิสระการผสมก็จะไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร[4] อนุภาคของผงยาที่ระบุอยู่บนฉลากบนภาชนะหีบห่อ ขนาดของอนุภาคหาได้เท่ากันไม่ แต่จะมีขนาดเล็กกว่าอีกหลาย ๆ ขนาด การแผ่กระจายของขนาดของอนุภาคของผงยานั้นจะเป็นไปตามแบบ log normal[5] ลักษณะการแผ่กระจายของขนาดของผงยานี้จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับความสม่ำเสมอของการผสมด้วย

การเลือกใช้เครื่องผสมเพื่อทำการผสมแห้งจะส่งผลถึงความเป็นเนื้อเดียวกันของส่วนผสม จึงจำเป็นที่จะต้องทำการเลือกให้เหมาะกับงาน[6,7,8,9,10] เครื่องผสมจะต้องมีเนื้อที่พอเพียงที่จะให้อนุภาคที่ทำการผสมในเครื่องผสมนั้นได้มีโอกาสขยายตัวออกไปได้ บริเวณที่ว่างเหนือผงยาเรียกว่าบริเวณขยายตัว (expand area)[6] ดังนั้นการบรรจุยาลงไปในเครื่องผสมจึงไม่ควรบรรจุให้มีผงยาลงไปจนเต็มหรือเกือบ ๆ เต็ม เพราะจะไม่สามารถเกิดการผสมได้ เครื่องผสมชนิด V – shape จะสามารถให้เกิดการผสมได้รวดเร็วกว่าเครื่องผสมแบบอื่น[7] คือจะให้ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานต่ำที่สุดและใช้เวลาในการผสมน้อยกว่าเครื่องผสมแบบอื่น ซึ่งจะพบว่างานวิจัยตลอดจนโรงงานผลิตยาในต่างประเทศจะใช้เครื่องผสมแห้งแบบ V – shape กันอย่างกว้างขวาง[1,3,11,12,13] เครื่องมือบางชนิดอาจจะติดแผ่นโลหะภายในเครื่องผสม เพื่อทำหน้าที่คอยปาดผงยาไม่ให้ติดด้านข้างเครื่องผสม มักพบเครื่องมือแบบนี้ในงานที่ไม่ต้องอาศัยความประณีต เช่น เครื่องผสมปูนซีเมนต์

ในสมัยแรกเริ่มของอุตสาหกรรมการผลิตยามักจะทำการผสมแห้ง โดยการกองผงยาเข้าด้วยกัน แล้วใช้พลั่วตักเป็นกองใหม่หลาย ๆ เที่ยวก็สามารถเกิดการผสมขึ้นได้ ปัจจุบันนี้เราต้องการความประณีตเพื่อให้มีความสม่ำเสมอของส่วนผสม การผสมแห้งนั้นเกิดจากการแผ่กระจาย

ของอนุภาคของผงอย่างหนึ่งเข้าไปในมวลสารของผงอีกอย่างหนึ่ง ความสม่ำเสมอของการผสมขึ้นอยู่กับขนาดของอนุภาคที่ใช้ทำการผสม[3,14] และเวลาที่ใช้ในการผสม[6,18] ตัวกลางที่ใช้บ่งชี้ถึงความสม่ำเสมอของส่วนผสมในการที่จะได้ส่วนผสมที่สมบูรณ์ (random mixed) โดยทั่วไปมักจะใช้ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) เป็นเครื่องบ่งชี้เป็นส่วนใหญ่[7,15,16,17,19] การทดลองบางอย่างใช้การทดสอบแบบไคสแควร์(chi-square test)[20] นอกจากนี้มีวิธีการใช้สารกัมมันตภาพรังสีเป็นเครื่องชี้ถึงการผสมที่สมบูรณ์[21] ซึ่งไม่สามารถนำมาใช้ในการผสมในทางยาได้เลย

องค์ประกอบที่ทำให้การผสมไม่สมบูรณ์ได้แก่ ขนาดของอนุภาค ความหนาแน่นหรือมวลของอนุภาค ตลอดจนรูปร่างของอนุภาค[6] การแยกตัวออกของผงยาที่ผสมกันแล้ว (segregation) เกิดขึ้นเมื่อมีขนาดของอนุภาคต่างกัน ความเร็วของเครื่องผสมที่เร็วมาก รูปร่างตลอดจนพลังงานที่ใช้หมุนเครื่องผสมมีส่วนทำให้ผงยาเกิดการแยกออกจากกัน[22,23,24,25] นอกจากนี้ความชื้นก็เป็นองค์ประกอบหนึ่งที่ทำให้ผงยาแยกออกจากกัน[4]

<u>แนวทฤษฎีเกี่ยวกับการผสมแห้ง</u>

อนุภาคของผงยาที่มีขนาดใหญ่ เมื่อจะนำมาผสมกันให้ได้ส่วนผสมที่สม่ำเสมอได้ยากมาก จึงจำเป็นที่จะต้องนำมาบดเพื่อลดขนาดของอนุภาคให้เล็กลงมา การบดนี้มีวัตถุประสงค์อยู่ 3 ประการด้วยกัน[26] คือ

- เพื่อเพิ่มพูนพื้นที่ผิวของอนุภาค ทั้งนี้เพื่อเพิ่มพูนผลทางชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) ของตัวยาชนิดนั้น ๆ
- เพื่อควบคุมคุณสมบัติในการไหลของผงยาชนิดนั้น ๆ
- เพื่อให้เกิดความเป็นอันหนึ่งอันเดียวของผงยาที่นำมาผสมกัน

<u>กลวิธานของการผสมแห้ง</u>

การผสมแห้งมีกลวิธานอยู่ด้วยกัน 3 วิธี[7,27] คือ

1. การผสมโดยการพา
2. การผสมโดยการแพร่
3. การผสมโดยการตัด

<u>การผสมโดยการพา</u>

เกิดขึ้นตามชนิดของเครื่องผสม เป็นการเปลี่ยนแปลงของกลุ่มอนุภาคจากตำแหน่งหนึ่งไปยังอีกตำแหน่งหนึ่งภายในมวลสาร การผสมเกิดจากการกลับเอาที่อยู่ส่วนล่างของภาชนะขึ้นข้างบน โดยอาศัยใบมีดหรือสกรูที่หมุนหรือการหมุนของเครื่องผสมวิธีใดวิธีหนึ่ง ทำให้ผงยามีการเคลื่อนที่ไปยังตำแหน่งอื่นภายในมวลสาร การผสมชนิดนี้เกิดขึ้นในเครื่องผสมแบบราง (trough - mixer) ที่มีใบมีดแบบ spiral หมุนรอบตัวเอง

<u>การผสมโดยการแพร่</u>

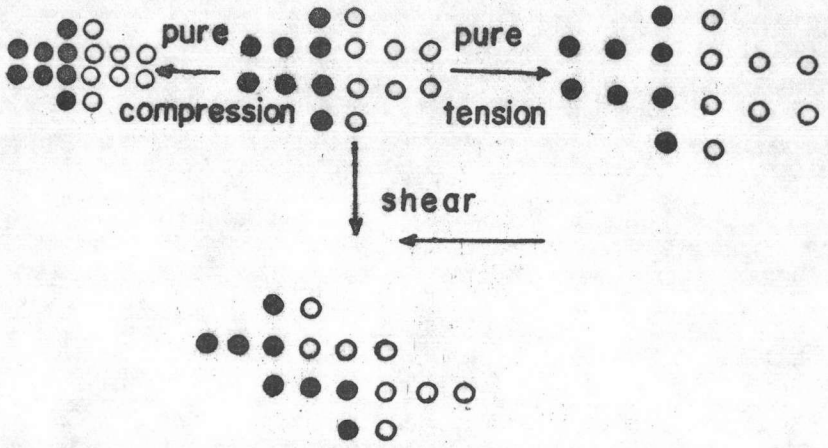
เป็นการกระจายของอนุภาคจากจุดหนึ่งไปยังอีกจุดหนึ่งที่อยู่เหนือพื้นผิวที่เพิ่งจะพัฒนาขึ้นเช่นเดียวกับการเปลี่ยนตำแหน่งของอนุภาคเดี่ยว ๆ ในกรณีที่จะลดความเข้มข้นของการแยกตัว การผสมโดยการแพร่นี้เกิดขึ้นที่บริเวณผิวต่อของผงยาที่ไม่เหมือนกัน อนุภาคเกิดการเคลื่อนที่ภายในเครื่องผสมแบบถัง (barrel – mixer) การผสมโดยการแพร่นี้มีขีดจำกัด เพราะการแพร่ของผงยามีขอบเขตอยู่ภายในแนวระนาบที่เกิดขึ้นภายในมวลสาร

<u>การผสมโดยการตัด</u>

เป็นผลของแรงที่เกิดขึ้นภายในมวลสารมีการตั้งของแนวลาด (slip plane) และมีคุณสมบัติในการไหลของผงยาซึ่งจะเกิดขึ้นในทิศทางเดียวกัน เมื่อเกิดการตัดขึ้นระหว่างจุดที่มีความแตกต่างกันของเนื้อมวลสารและขนานกับผิวภายในเครื่องผสม จะเป็นการลดความเป็นกลุ่มเป็นก้อนของมวลสาร โดยทำให้ชิ้นของมวลสารที่ไม่เหมือนกันเจือจางลง พบการผสมโดยการตัดในเครื่องผสมที่มีการทำงานแบบน้ำพุ (geyser type mixer)

Train[6] กล่าวถึงเครื่องผสมที่ใช้ทำการผสมนั้นจะไม่สามารถทำให้เกิดการ

ขึ้นได้เลย ถ้าไม่มีช่องว่างภายในเครื่องผสมเพื่อให้ผงยาได้มีโอกาสขยายตัวออกไป บริเวณที่ให้ผงมีโอกาสขยายตัวเรียกว่าบริเวณขยายตัว (expand area) อนุภาคทุกอนุภาคภายในเครื่องผสมจะถูกแรงกระทำตามธรรมชาติในแนวดิ่ง คือแรงแห่งความโน้มถ่วงของโลก (gravitation force) เมื่อจะให้มีการผสมเกิดขึ้นจะต้องมีแรงมากระทำต่ออนุภาคภายในเครื่องผสม ซึ่งอาจจะเป็นแรงที่เกิดขึ้นจากการหมุนของเครื่องผสม (agitation force) แรงลัพธ์ของแรงทั้ง 2 ทำให้อนุภาคเกิดการเคลื่อนที่จึงเกิดการผสมขึ้น ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงขั้นแรกที่จำเป็นเพื่อให้เกิดการผสมขึ้น

<u>ข้อดีของเครื่องผสมรูปตัว V</u> เครื่องผสมชนิดนี้จะมีการแบ่งส่วนผสมออกเป็น 2 ส่วน เสมือนกับว่ามีเครื่องผสมอยู่ 2 เครื่องในเวลาเดียวกัน ผลการผสมจึงดีกว่าเครื่องผสมแบบอื่นรวมทั้ง double cone mixer คือจะให้ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานทำในเวลาที่น้อยกว่าเครื่องผสมชนิดอื่น[8,10,12] ทำให้ได้ส่วนผสมที่มีความสม่ำเสมอดีกว่า ตลอดจนไม่จะเกิดการแยกของส่วนผสมอีกด้วย

<u>แนวคิดทางสถิติที่เกี่ยวข้องกับการผสมแห้ง</u>

ในการที่จะหาความเบี่ยงเบนมาตรฐานของของผสม ชนิดที่มีขนาดของอนุภาคที่ทำการผสมเท่า ๆ กัน ขณะที่ยังไม่มีการผสม สามารถหาได้โดยอาศัยทฤษฎีความน่าจะเป็นไปได้[15] ดังนี้คือ

$$\sigma_o = \left[X.Y\right]^{\frac{1}{2}} \qquad \text{.....(1)}$$

เมื่อ σ_o เป็นค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานเมื่อยังไม่มีการผสม

X เป็นสัดส่วนของส่วนผสมส่วนที่น้อย

Y เป็นสัดส่วนของส่วนผสมส่วนที่มาก

และเมื่อทำการผสมจนเกิดการผสมอย่างสมบูรณ์ (random mixed) แล้ว จะหาค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานได้[15,16] โดย

$$\sigma_R = \left[\frac{X.Y}{N}\right]^{\frac{1}{2}} \qquad \text{.....(2)}$$

เมื่อ N เป็นจำนวนของอนุภาคที่สุ่มตัวอย่างมาทำการตรวจหา เมื่อทราบน้ำหนักของอนุภาคแต่ละอนุภาคเป็น w และ W คือน้ำหนักของตัวอย่างที่นำมาตรวจหา สูตรข้างบนสามารถเขียนได้เป็น

$$\sigma_R = \left[\frac{X.Y\ w}{W}\right]^{\frac{1}{2}} \qquad \text{.....(2')}$$

นอกจากนี้มีการแนะนำดรรชนีของการผสมโดยอาศัยค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน[15] โดย

$$\text{ดรรชนีการผสม} = \sigma_R / \sigma_t \qquad \text{.....(3)}$$

จากสูตรนี้จะเห็นว่าดรรชนีการผสมจะมีค่ามากกว่า 1 หรืออย่างน้อยก็เท่ากับ 1 เมื่อ σ_t คือความเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ได้จากการทดลอง จึงมีการดัดแปลงสูตรดรรชนีการผสมใหม่[14] เป็น σ_t / σ_R

ถ้าขนาดของอนุภาคแต่ละอนุภาคหนักไม่เท่ากัน[15] สามารถหาค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานได้โดยอาศัยน้ำหนักดังนี้คือ

$$\sigma_R = \left[\frac{X.Y.\bar{w}g + X^2\ (\bar{w} - \bar{w}_g)}{W}\right]^{\frac{1}{2}} \qquad \text{.....(4)}$$

เมื่อ $\bar{w}_g$ เป็นน้ำหนักของอนุภาค 1 อนุภาคที่นำมาตรวจสอบ

$\bar{w}$ เป็นน้ำหนักเฉลี่ยของ 1 อนุภาคของทุกอนุภาคในส่วนผสม

ซึ่งขีดจำกัดของสมการนี้ใช้ได้ในกรณีที่อนุภาคมีความหนาแน่นเท่ากัน แต่ถ้าอนุภาคมีความหนาแน่นไม่เท่ากัน ก็สามารถหาความเบี่ยงเบนมาตรฐานได้โดยอาศัยปริมาตร ดังนี้คือ

$$\sigma_R = \left[\frac{X.Y.vg + X^2(v - vg)}{V}\right]^{\frac{1}{2}} \quad \text{.....(5)}$$

นอกจากนี้มีผู้คิดหาสูตรสำหรับหาค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานอีกหลายวิธี[14,28] ตลอดจนครรชนีการผสมออกไปอีกหลายรูปแบบ โดยอาศัยค่าความแปรปรวน (variance) เป็นเครื่องบ่งชี้[17,19] ซึ่งเป็นวิธีที่ยุ่งยากสลับซับซ้อนเกินความจำเป็นที่จะใช้ในการวิจัยนี้

<u>วัตถุประสงค์</u>

1. เพื่อศึกษาวิจัยให้ทราบถึงกลวิธานของกระบวนการผสมของผงยาและแกรนนูล
2. เพื่อศึกษาถึงอิทธิพลขององค์ประกอบ (factors) ที่มีอิทธิพลต่อกระบวนการผสม
3. เพื่อศึกษาถึงภาวะที่เหมาะสมที่สุด (optimum conditions) ในกระบวนการผสมสำหรับอะเซตตามิโนเฟนในด้านอุตสาหกรรม

<u>ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้</u>

1. เป็นแนวทางในการพัฒนาการผลิตของอุตสาหกรรมผลิตยาภายในประเทศ
2. เป็นแนวทางสำหรับการศึกษาค้นคว้าและวิจัยเกี่ยวกับกระบวนการผสมแห้งต่อไปในอนาคตตลอดจนทำให้เข้าใจถึงกลวิธานที่แท้จริงของกระบวนการนี้
3. เป็นการช่วยยกระดับคุณภาพ มาตรฐานของเภสัชภัณฑ์ประเภทยาตอกเม็ดและ solid dosage forms ชนิดอื่นเช่นแคปซูล โดยการพัฒนาบางขั้นตอนของการผลิตให้เหมาะสมยิ่งขึ้น