



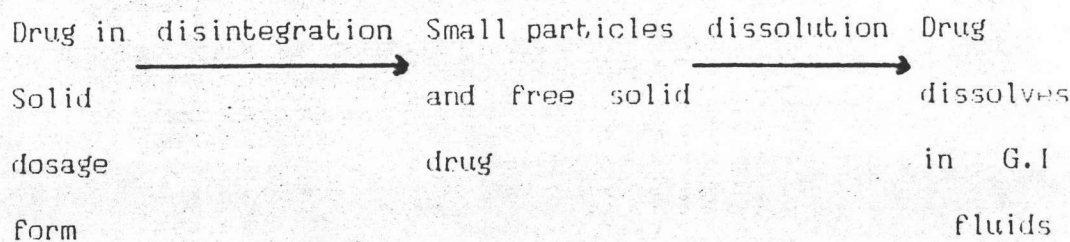
บทที่ 1

บทนำ

ความคงตัวของยาเป็นปัจจัยสำคัญที่กำหนดการยอมรับหรือปฏิเสธในตำรับยานั้น ๆ ⁽¹⁾ สภาวะการเก็บรักษาที่เหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญในการรักษาคุณสมบัติเริ่มต้นของยาในรูปแบบต่าง ๆ ทั้งคุณสมบัติทางกายภาพ และ ปริมาณตัวยาสสำคัญภายใต้สภาวะการขนส่ง และ การเก็บปกติได้ตลอดอายุการเก็บของยารูปแบบนี้ ๆ โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงใด ๆ สิ่งที่มีผลต่อความคงตัวของยาได้แก่ อุณหภูมิ แสง ความชื้น และ ก๊าซ รวมทั้งคุณสมบัติของภาชนะบรรจุ ⁽²⁻³⁾

ความชื้นในบรรยากาศมีผลต่อความคงตัว และ อายุการเก็บของยาในรูปแบบของแข็ง ⁽⁴⁾ โดยทำให้เกิดการเสื่อมสลายของตัวยาสสำคัญบางอย่างที่ไวต่อความชื้นโดยการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรลิซิส เช่นยาเม็ดแอสไพรินและแอสคอบิกแอซิด ⁽⁵⁾ อุณหภูมิ และ ความชื้นสัมพัทธ์จะเป็นตัวกำหนดแรงดันไอน้ำที่จะซึมผ่านภาชนะบรรจุชนิดต่าง ๆ ⁽⁵⁻⁶⁾ ในสภาวะที่อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์สูง ความสามารถในการซึมผ่านของไอน้ำผ่านภาชนะบรรจุจะสูงตามไปด้วย ⁽⁶⁾ นอกจากนี้ความชื้นในบรรยากาศยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดทั้งในด้านสี กลิ่น การเกิดการด่างสีบนยาเม็ด ⁽⁷⁾ ความแข็ง การแตกตัวและการละลายของยาเม็ด เช่นยาเม็ดที่มีสารเพิ่มปริมาณไมโครคริสทลลีนเซลลูโลสจะเกิดการบวมพอง น้ำหนักเพิ่มและสูญเสียความแข็งในที่สุดเมื่อเก็บไว้ในที่ที่มีความชื้นมาก ๆ แม้ในระยะเวลาอันสั้น ⁽⁷⁻¹⁰⁾ ยาเม็ดเคลือบน้ำตาลกลอโพรมาซีนมีการแตกตัวเร็วขึ้นในขณะที่การละลายของตัวยาลดลงเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 90% ในระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ ⁽¹¹⁾ ยาเม็ดเพรดนิโซโลน ที่มีแล็กโทสเป็นสารเพิ่มปริมาณจะมีการละลายลดลงเหลือไม่กี่เปอร์เซ็นต์ เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 22 °C ความชื้นสัมพัทธ์

75% ในระยะเวลา 6 เดือน ⁽⁷⁾ ยาเม็ดทอลิบิวทาไมด์จะมีความแข็งเพิ่มขึ้น เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 49 °ซ ความชื้นสัมพัทธ์ 100% ในเวลา 2-4 สัปดาห์ ⁽¹²⁾ ส่วนยาเม็ดแอสไพรินเอนเทอร์ิกโคทจะมีค่าการละลายลดลง เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 33 °ซ ความชื้นสัมพัทธ์ 60% ระยะเวลา 10-42 วัน ⁽¹³⁾ ซึ่งปัญหาการแตกตัวและการละลายของตัวยาสำคัญเหล่านี้เป็นขั้นตอนสำคัญในการกำหนดอัตราเร็วของการดูดซึมตัวยาเข้าสู่ร่างกายจึงมีผลโดยตรงต่อชีวอะนุเคราะห์ของตัวยานั้น ๆ ⁽¹⁾ ดังแผนภูมิต่อไปนี้ ⁽¹⁴⁾



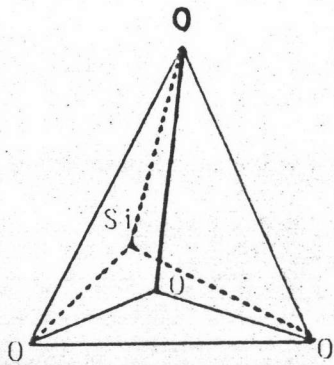
ภาชนะบรรจุเภสัชภัณฑ์ชนิดต่าง ๆ มีความสามารถในการป้องกันการซึมผ่านของไอน้ำได้ต่างกันขึ้นอยู่กับวัสดุที่ใช้ทำภาชนะ วัสดุที่ใช้ทำฝา รูปร่างของฝา ความปิดสนิทแน่นของฝา พื้นที่ผิวหน้าและความหนาของภาชนะบรรจุ ฯลฯ ^(4,6)

สำหรับวัสดุที่นิยมใช้ทำภาชนะบรรจุเภสัชภัณฑ์ ได้แก่ ^(3, 15-16)

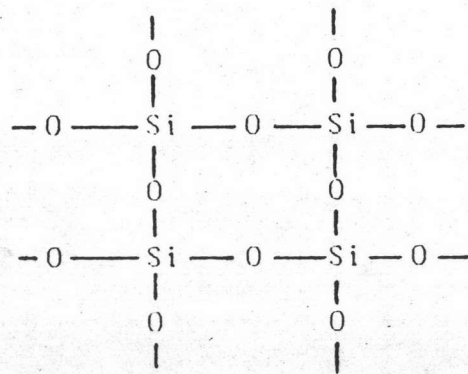
แก้ว

แก้วมีคุณสมบัติเด่นคือ ไอน้ำและก๊าซต่าง ๆ ซึมผ่านได้ยาก มีความเฉื่อยต่อปฏิกิริยาเคมี จึงใช้บรรจุสารต่าง ๆ ได้หลายชนิด ยกเว้นกรดกัดแก้ว แก้วทนต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิอย่างฉับพลันได้ดีทั้งยังมีความแข็งแรง และทนต่อความร้อนสูง

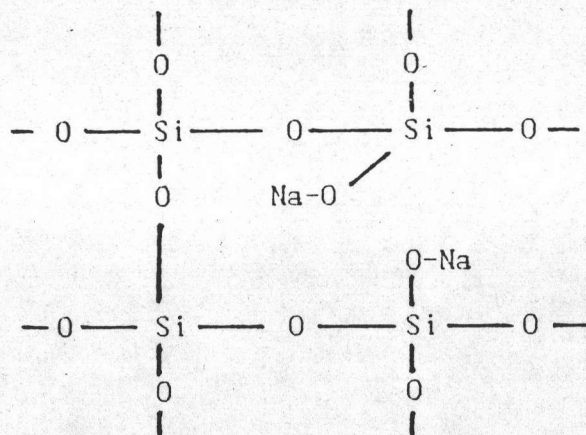
ส่วนประกอบสำคัญของแก้ว คือทรายหรือซิลิกา หลอมเข้ากับสารผสมโลหะโมโนวาเลนต์ ไดวาเลนต์ และมัลติวาเลนต์ เพื่อให้มีคุณสมบัติเฉพาะต่าง ๆ ตามต้องการ โครงสร้างของซิลิกาหลอม ประกอบด้วย อะตอมของซิลิกอน และออกซิเจนมาเชื่อมโยงกันในลักษณะสามมิติ โดยที่แต่ละอะตอมของซิลิกอน จะถูกล้อมรอบด้วยอะตอมของออกซิเจนจำนวน 4 อะตอม ในแบบเตตระฮีดรอน ดังรูป (1)



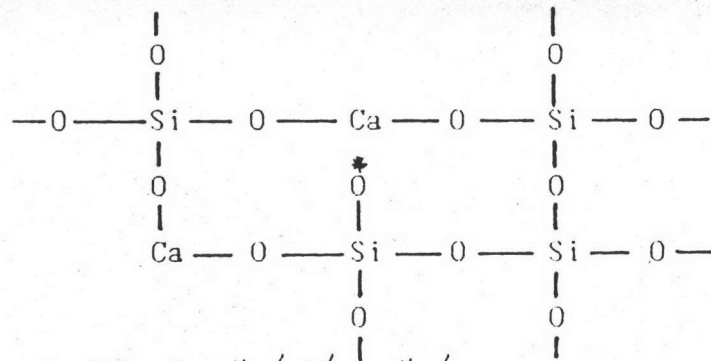
รูปที่ 1 โครงสร้างซิลิกาหลอม เป็นแบบเตตระฮีดรอน



รูปที่ 2 โครงตาข่าย ซิลิกา (เขียนเป็นแนวราบ)



รูปที่ 3 โครงตาข่ายซิลิกา-อัลคาไลน์ออกไซด์



รูปที่ 4 โครงตาข่ายซิลิกา-อัลคาไลน์เอิร์ทออกไซด์

*ต่อกับไฮดรอกซิลของแคลเซียมอันอื่นหรือเตตระไฮดรอกไซด์อันอื่น

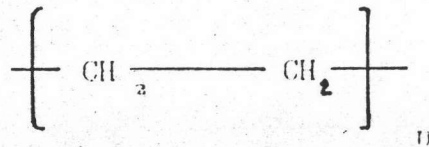
ข้อเสียของภาชนะบรรจุที่ทำด้วยแก้ว คือแตกง่าย มีน้ำหนักมาก ต้องระมัดระวังในการขนส่งมาก ค่าขนส่งจึงแพง และอาจมีค้างหลุดออกปะปนกับสารที่บรรจุได้ จึงควรระวังในการใช้บรรจุสารที่มีความไวต่อต่าง

พลาสติก (3.6.15-16)

พลาสติกเป็นสารสังเคราะห์จำพวกโพลีเมอร์ ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง นิยมใช้เป็นภาชนะบรรจุ เนื่องจากมีน้ำหนักเบา ไม่แตกง่าย สะดวกในการขนส่ง และสามารถทำเป็นรูปร่างต่าง ๆ ได้หลายแบบ เช่น ขวดปากกว้าง ขวดปากแคบ กระจก หลอดบีบ ช่องพลาสติก แถบสตรีป บลิสเตอร์ ฯลฯ ปัญหาของพลาสติก ได้แก่ การซึมผ่านของไอน้ำและก๊าซต่าง ๆ ซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดและความหนาของพลาสติกที่ใช้ รวมทั้งปัญหาการปลดปล่อยสารบางอย่างออกมาปะปนกับสารที่บรรจุ การดูดซึมหรือดูดซับสารบางอย่างจากผลิตภัณฑ์ที่บรรจุ และการเกิดปฏิกิริยาเคมีของสารในพลาสติกกับสารที่บรรจุ

ในปัจจุบัน ภาชนะพลาสติกรูปแบบต่าง ๆ ที่นิยมนำมาบรรจุแก๊สซกซ์แต่ใน
รูปแบบของแข็ง ได้แก่ ขวดพลาสติก มักทำมาจากพลาสติก โพลีเอทิลีน ซึ่งจะมีสี
ขุ่นทึบ หรือผสมสีส่นให้สวยงาม ⁽¹⁷⁾ ข้องยาพลาสติก ทำจากพลาสติกโพลีเอทิลีน
ความหนาแน่นต่ำ ⁽⁷⁾ และกระปุกพลาสติกใส สำหรับบรรจุพริกยามีด, แคปซูล
เพื่อจ่ายแก่คนไข้ ทำจากพลาสติกโพลีสไตรีน ⁽¹⁵⁾

พลาสติกโพลีเอทิลีน (พื่อหรือ โพลีทีน) มีชื่อทางเคมีว่าอีเทน โมโน โพลีเมอร์
และมีสูตรทางเคมี คือ ⁽¹⁸⁾



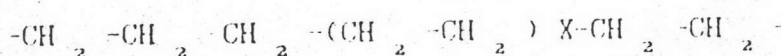
n = degree of polymerization

พลาสติกโพลีเอทิลีนมี 3 ชนิด ^(3, 15-16) แบ่งตามความหนาแน่นในเข้ช่วง
0.91-0.96 ได้แก่

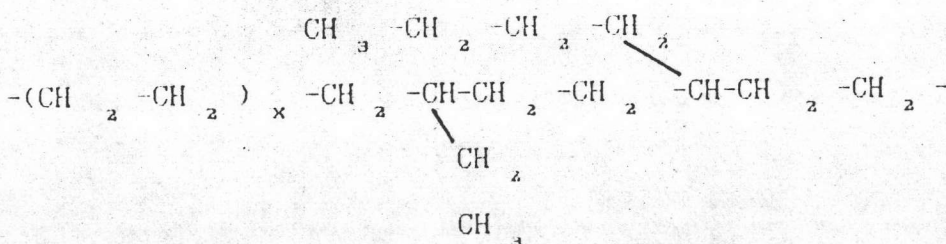
1. โพลีเอทิลีนความหนาแน่นสูง
2. โพลีเอทิลีนความหนาแน่นต่ำ
3. โพลีเอทิลีนความหนาแน่นปานกลาง

โดยโพลีเอทิลีนความหนาแน่นสูง จะมีความแข็งมากข้มีจุดหลอมเหลวสูง
ข้้น ความใส่น้อยลง และการซึมผ่านของไอน้ำและก๊าซน้อยลงกว่า โพลีเอทิลีนความ
หนาแน่นต่ำ ที่เป็นเช่นนี้เพราะสูตร โครงสร้าง โมเลกุลของ โพลีเอทิลีนความหนาแน่น
สูง จะเป็นเส้นตรงเกือบตลอด มีสาขาใช้น้อยมาก ทำให้การจัดเรียงของโมเลกุล

ในลักษณะที่เป็นผลึกเกิดขึ้นได้มาก ในขณะที่สูตรโครงสร้างโมเลกุลของโพลิเอทิลีนความหนาแน่นต่ำ มีสาขาใช้มาก ทำให้มีช่องว่างระหว่างโมเลกุลมากขึ้น ความเป็นผลึกจึงเกิดขึ้นได้น้อย โพลิเอทิลีนความหนาแน่นสูง จะมีความเป็นผลึกอยู่ประมาณ 85 เปอร์เซ็นต์ ส่วนโพลิเอทิลีนความหนาแน่นต่ำ จะมีความเป็นผลึกอยู่ประมาณ 65 เปอร์เซ็นต์ (๑๕)



สูตรโครงสร้างของ โพลิเอทิลีนความหนาแน่นสูง

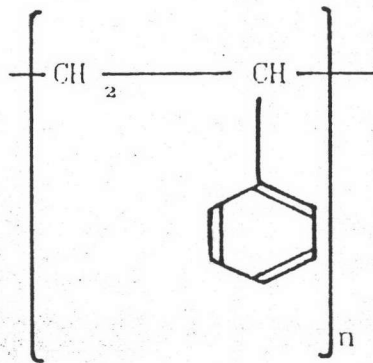


สูตรโครงสร้างของ โพลิเอทิลีนความหนาแน่นต่ำ

ส่วนโพลิเอทิลีนความหนาแน่นปานกลาง ได้จากการผสมโพลิเอทิลีนความหนาแน่นสูง และโพลิเอทิลีนความหนาแน่นต่ำเข้าด้วยกัน จึงมีคุณสมบัติอยู่ระหว่างกลาง

พลาสติกโพลีสไตรีน (พีเอส) เป็นสารประกอบอะโรมาติก มีสูตรเคมี

คือ (15)



คุณสมบัติทั่วไป (3.15-16) มีความแข็ง ใสเหมือนแก้ว เปราะแตกง่าย ความชื้นและออกซิเจนซึมผ่านได้ง่าย นิยมใช้บรรจุเภสัชภัณฑ์ที่เป็นของแข็ง มีจุดหลอมเหลวต่ำ 85-90 °ซ. มีความทนต่อกรดและด่าง ยกเว้นกรดออกซิไดซิงอย่างแรง และมีราคาถูก

การที่พลาสติกชนิดนี้ให้อิอน้ำซึมผ่านได้ง่าย เนื่องจากสูตรโครงสร้างโมเลกุลมีสาขาใช้เป็นเบนซีนริง ทำให้มีช่องว่างระหว่างโมเลกุลมาก ไม่สามารถจัดเรียงโมเลกุลให้แน่นชิดกันได้ ความเป็นผลึกจึงเกิดขึ้นได้น้อย นอกจากนี้ โพลีสไตรีน ยังมีโพลาไรตี้สูงกว่าพลาสติกชนิดอื่น (19) โดยจัดเรียงลำดับโพลาไรตี้จากมากไปน้อยได้ดังนี้ คือ

- โพลีสไตรีน > โพลีไวนิลคลอไรด์ > โพลีเอทิลีน ความหนาแน่นต่ำ > โพลีโพรไพลีน > โพลีเอทิลีน ความหนาแน่นสูง

อิอน้ำจะซึมผ่านพลาสติกที่มีโพลาไรตี้สูงได้ดีกว่าพลาสติกที่เป็นไฮโดรโฟบิก เช่น พลาสติกโพลีเอทิลีน

ดังนั้นความสามารถในการป้องกันการซึมผ่านอิอน้ำของพลาสติกชนิดต่างๆ จึงขึ้นอยู่กับสูตร โครงสร้าง โมเลกุลและ โพลาไรตี้ของพลาสติกชนิดนั้น ๆ

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบคุณสมบัติของพลาสติกชนิดต่าง ๆ ที่ใช้บรรจุเภสัชภัณฑ์⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

| คุณสมบัติ | โพลีเอทิลีนความหนาแน่นต่ำ | โพลีเอทิลีนความหนาแน่นสูง | โพลิสไตรีน |
|--|---------------------------|---------------------------|-------------|
| ความหนาแน่น | 0.91-0.925 | 0.95-0.96 | 1.0-1.1 |
| ความใส | โปร่งแสง | โปร่งแสง | โปร่งใส |
| การดูดซึมน้ำ(%) | 0.015 | 0.010 | 0.040 |
| การซึมผ่านของไอน้ำ (กรัม/100 ตร.นิ้ว/24 ชม., ที่ 100 °ฟ, 95% RH) | 1.1 | 0.5 | 10.0 |
| ความทนทานต่อความร้อน | 93 °ซ | 121 °ซ | 76 °ซ |
| ความทนทานต่อแรงกระทบ | ยืดหยุ่น | 3.0 | 0.7 |
| ความทนต่อการกรด | พอใช้-ดีมาก | พอใช้-ดีมาก | พอใช้-ดีมาก |
| ความทนต่อต่าง | ดี | ดี | ดี |
| ความทนต่อแอลกอฮอล์ | ดี | ดี | ดี |
| ความทนต่อน้ำมันแร่ | เลว | พอใช้ | พอใช้ |
| ความทนต่อสารละลาย | ดี | ดี | เลว |
| ความทนต่อความเย็น | ดีมาก | ดีมาก | เลว |
| ราคาเทียบกับโพลีเอทิลีน | | | |
| ความหนาแน่นสูง | 1.5 | 1.0 | 1.1 |
| FDA ยอมให้ใช้กับอาหาร | ยอมรับ | ยอมรับ | ยอมรับ |

นอกจากนี้ยังมีพลาสติกโพลีไวนิลคลอไรด์ (พีวีซี) และพลาสติกโพลิโพรไพลีน (พีพี) ที่นิยมใช้ในการบรรจุเภสัชภัณฑ์ แต่ภายหลังพบว่าพลาสติกโพลีไวนิลคลอไรด์ อาจทำให้เกิดโรคมะเร็งในตับ ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ จึงต้องเลือกใช้เฉพาะเกรดที่เหมาะสม ส่วนพลาสติกโพลิโพรไพลีน มีราคาแพงกว่าพลาสติกโพลิเอทิลีนความหนาแน่นสูง และปริมาณการผลิตในประเทศก็ยังคงอยู่ในขอบเขตที่จำกัดมาก ⁽¹⁷⁾ จึงนิยมใช้เฉพาะบรรจุเภสัชภัณฑ์บางประเภทเท่านั้น

Bellamy, K.A และคณะ ⁽⁶⁾ ได้ทำการทดสอบคุณสมบัติในการป้องกันการซึมผ่านของไอน้ำของขวดพลาสติกชนิดต่าง ๆ พบว่าขวดพลาสติกโพลิโพรไพลีนสามารถป้องกันความชื้นได้ดีที่สุด รองลงมาได้แก่ ขวดพลาสติกโพลิเอทิลีน ส่วนขวดพลาสติกโพลีสไตรีนป้องกันความชื้นได้น้อยที่สุด ฝาขวดที่ทำด้วยพลาสติกโพลิโพรไพลีน โพลิเอทิลีนความหนาแน่นสูงและโพลิเอทิลีนความหนาแน่นต่ำ สามารถป้องกันการซึมผ่านของความชื้นได้ดี โดยที่การซึมผ่านของความชื้นผ่านฝาขวดมีผลน้อยมาก แต่จะซึมผ่านช่องว่างระหว่างฝากับตัวภาชนะบรรจุ ดังนั้นฝาคที่ดีจะต้องปิดสนิทแนบกับตัวภาชนะบรรจุให้มากที่สุด จึงจะป้องกันการซึมผ่านของความชื้นได้ดีที่สุด

ในเภสัชตำรับ USP XXI-NF XVI ⁽²⁾ ได้กำหนดให้มีการทดสอบการซึมผ่านของไอน้ำผ่านภาชนะบรรจุ เมื่อโมโนกราฟของตำรับยานั้นระบุไว้ว่าให้เก็บในภาชนะบรรจุปิดสนิทแน่น (Tight Container) หรือภาชนะบรรจุปิดสนิท (Well-closed Container) วิธีทดสอบให้ใช้ตัวอย่างภาชนะบรรจุจำนวน 12 ตัวอย่างทำการปิดและเปิดฝาด้วยแรงขนาดคงที่ ซึ่งกำหนดไว้ในตารางเป็นจำนวน 30 ครั้ง แล้วใส่สารดูดความชื้น (ในที่นี้ใช้แอนไฮดรัสแคลเซียมคลอไรด์ซึ่งผ่านการอบแห้งที่อุณหภูมิ 110 °C เป็นเวลานาน 1 ชั่วโมง แล้วทิ้งให้เย็นในเดสิคเกเตอร์) ลงในตัวอย่างภาชนะจำนวน 10 ตัวอย่าง ในปริมาณที่กำหนดตามความจุของภาชนะที่ใช้ทดสอบ ซึ่งน้ำหนักตัวอย่างภาชนะทั้งหมด จดบันทึกไว้ ตัวอย่างภาชนะที่เหลืออีก 2 ตัวอย่าง เป็น "คอนโทรล" ใส่เม็ดแก้วลงไปจนมีน้ำหนักเท่าตัวอย่างที่ใช้ทดสอบ

เก็บตัวอย่างภาชนะทั้งหมดไว้ที่อุณหภูมิ $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ $75 \pm 3\%$ เป็นเวลา 14 วัน นำตัวอย่างทั้งหมดมาชั่งน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น แล้วนำไปคำนวณหาอัตราการซึมผ่านของความชื้น โดยภาชนะบรรจุปิดสนิทแน่นอน จะต้องไม่มีตัวอย่างใดที่ยอมให้ความชื้นผ่านเข้าไปเกินกว่า 200 มก. ต่อวันต่อลิตรและมีเพียง 1 ตัวอย่างที่เกิน 100 มก. ต่อวันต่อลิตร ส่วนภาชนะบรรจุปิดสนิท จะต้องไม่มีตัวอย่างใดที่ยอมให้ความชื้นผ่านเข้าไปเกินกว่า 3,000 มก. ต่อวันต่อลิตร และมีเพียง 1 ตัวอย่างที่เกิน 2,000 มก. ต่อวันต่อลิตร

การจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยตามโรงพยาบาล คลินิก หรือร้านขายยา บางครั้งอาจมีความจำเป็นต้องแบ่งบรรจุยาจากภาชนะบรรจุเดิม (เช่น จากขวดบรรจุ 500 เม็ด) ⁽²⁰⁻²¹⁾ เพื่อให้ผู้ป่วยนำไปรักษาตัวที่บ้าน ซึ่งอาจเป็นระยะเวลาเพียงไม่กี่วัน หรือนานเป็นเดือน ขึ้นกับโรคที่เป็นและความสะดวกในการมารับยา ทั้งในด้านระยะทางและเวลา ภาชนะแบ่งบรรจุที่นิยมใช้ ได้แก่ กระจกพลาสติกใสทำด้วยพลาสติกโพลีโพรพิลีน และซองยานพลาสติกทำด้วยพลาสติกโพลีเอทิลีนความหนาแน่นต่ำ ซึ่งมีปัญหาการซึมผ่านไอน้ำและก๊าซได้ง่าย ในเภสัชตำรับ USP XXI-NF XVI ⁽²²⁾ ได้กำหนดว่า " การแบ่งบรรจุยานั้นไม่ควรทำยกเว้นในกรณีจำเป็น ซึ่งจะต้องใช้ภาชนะแบ่งบรรจุที่เหมาะสม และควรบรรจุในปริมาณ ที่จะต้องใช้ให้หมดในระยะเวลาที่แน่นอน ต้องมีการติดฉลากที่ระบุ รุ่นของการผลิต และวันหมดอายุของยา.." โดยเฉพาะตำรับยาที่เภสัชตำรับหรือโรงงานผู้ผลิต ระบุไว้ว่าให้เก็บใน " ภาชนะบรรจุปิดสนิทแน่นอน " ⁽²¹⁻²²⁾ จะต้องบันทึกรายละเอียด และวันที่แบ่งบรรจุอย่างถูกต้อง ซึ่งวันหมดอายุของยาที่แบ่งบรรจุจะไม่ตรงกับวันหมดอายุที่ระบุในภาชนะบรรจุเดิม แต่จะขึ้นอยู่กับผลของการศึกษาความคงตัวของยาที่แบ่งบรรจุแล้ว ซึ่งถ้าหาไม่ได้ ก็ให้กำหนดไว้ไม่เกิน 60 วัน หลังจากวันที่แบ่งบรรจุ

สภาวะการเก็บรักษายาทุกชนิด ควรเก็บในที่ที่มีความชื้นต่ำ ⁽²³⁾ อุณหภูมิไม่สูงหรือต่ำจนเกินไป ตามแต่จะระบุไว้ในแต่ละโมโนกราฟของเภสัชตำรับ โดย

ทั่วไป ควรเก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 23°C ความชื้นสัมพัทธ์ไม่เกิน 75% ⁽²¹⁾ ส่วน ภาชนะบรรจุยาเม็ด ในกล่องสำหรับ BPC 1973 ⁽²³⁾ ระบุไว้ว่า "ต้องเก็บใน ภาชนะบรรจุขวดแก้วสีชา หรือพลาสติกสีชาหรือขุ่น หรือภาชนะอลูมิเนียมฝาพลาสติก หรือฝาเกลียว หรือบรรจุใส่แผงป้องกันความชื้น โดยเฉพาะยาเม็ดที่ต้องให้มีความ ชื้นน้อยที่สุด"

นอกจากความชื้นในบรรยากาศ ซึ่งมีผลต่อความคงตัวในการเก็บรักษา ยา เม็ดดังกล่าวมาแล้ว กระบวนการผลิตยาเม็ด โดยการทำแกรนูลเปียก (Wet Granulation) ซึ่งมีความชื้นมาเกี่ยวข้อง อาจมีปริมาณความชื้นหลงเหลืออยู่ ทำให้มีผลต่อความคงตัวของยาเม็ดได้เช่นกัน ดังนั้นในปัจจุบันการผลิตยาเม็ดโดยวิธี การตอกโดยตรง ซึ่งเป็นกระบวนการที่ไม่มีมาเกี่ยวข้อง จึงทำให้ยาเม็ดมีความคงตัวดีกว่า และยังเป็นวิธีที่สะดวก เพราะขั้นตอนต่าง ๆ ลดลงมาก แต่วิธีนี้ก็ ยังมีข้อจำกัดเกี่ยวกับ ⁽²⁴⁾

1. คุณสมบัติการไหลและความสามารถในการตอกอัดของสารเพิ่มปริมาณ ที่ตอกได้โดยตรง ถ้าไม่ดี จะมีผลต่อน้ำหนักของยาเม็ดหรือไม่สามารถตอกเป็นเม็ด ได้

2. ปัญหาการผสม ถ้าแห้งเกินไป อาจเกิดประจุไฟฟ้าสถิต ทำให้ผสมไม่ เข้ากัน หรือการที่ผงยามีขนาดอนุภาค หรือความหนาแน่นต่างกันมาก จะทำให้เกิด การแยกชั้นได้

3. การผสมกับสีเพื่อให้ได้ยาเม็ดสีเข้ม ทำได้ยาก เพราะไม่สามารถ ผสมให้สีกระจายได้ตัวอย่างสม่ำเสมอ นอกจากใช้สีพวกไมโครฟิลเวอร์ไรซ์เลก ซึ่ง จะได้ยาเม็ดสีอ่อน

4. ยาที่มีขนาดใหญ่ ปริมาตรของมวล (bulk volume) สูงและความสามารถในการไหลและการตอกอัดต่ำไม่สามารถใช้วิธีนี้ได้

อย่างไรก็ตามตัวยามีขนาดใหญ่ (ไม่เกิน 50 มก.) การผลิตเป็นยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรงจึงเป็นวิธีที่น่าสนใจ และในปัจจุบันมีการผลิตสารเพิ่มปริมาณที่ตอกได้โดยชนิดต่าง ๆ ออกมาจำหน่าย กลุ่มที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายได้แก่ (๑) แล็กโทส, ไดเบสิกแคลเซียมฟอสเฟตและไมโครคริสทลีนเซลลูโลส

Spray-dried lactose (10.24)

เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ตอกได้โดยตรงที่มีคุณสมบัติการไหล และการยึดเกาะดีกว่าแล็กโทสธรรมชาติ เนื่องจากประกอบด้วยส่วนผสมของผลึกขนาดใหญ่ของแอลฟาแล็กโทสโมโนไฮเดรต และกลุ่มผลึกเล็กที่เกาะติดกันเป็นรูปทรงกลมด้วยสารอสังฐาน เตรียมได้จากการละลายแล็กโทสในเอเควีลโซลูชัน แล้วทิ้งให้ตกผลึกบางส่วนก่อนนำไปทำให้แห้งด้วยวิธีสเปรย์ดรายอิง

โดยทั่วไปนิยมใช้ร่วมกับพวกไมโครคริสทลีนเซลลูโลส แต่ถ้าใช้เพียงตัวเดียวในตำรับควรใช้ในปริมาณไม่ต่ำกว่า 40-50% ของน้ำหนักยาเม็ด และสามารถใช้กับตัวยาสำคัญในปริมาณ 20-25%

สเปรย์ดรายแล็กโทสจะสูญเสียความสามารถในการตอกอัด เมื่อถูกบดอย่างแรงจึงไม่สามารถนำกลับมาใช้งานได้ใหม่ และเกิดปัญหาการเปลี่ยนสีเป็นสีน้ำตาลเมื่อถูกความชื้นหรือผสมกับตัวยาที่เป็นสารพวกเอมีนส์, ฟอสเฟต, แล็กเตท และอะซีเตท ปฏิกิริยานี้เกิดจากสารปะปนในมาเธอร์ลิควิดได้แก่ 5-ไฮดรอกซีเมทิล-2-ฟูโรลดีไฮด์ การผสมกับสารหล่อลื่นพวกที่มีคุณสมบัติเป็นกรดหรือเป็นกลาง เช่น กรดสเตียริก จะทำให้เกิดปฏิกิริยาการเปลี่ยนสีนี้ช้ากว่าสารหล่อลื่นที่มีคุณสมบัติเป็นด่าง เช่นแมกนีเซียมสเตียเรท

โดยปกติสเปรย์ทรายแลกโทสจะมีความชื้นอยู่ประมาณ 3-5% ในรูปของน้ำผลึก และอยู่บริเวณผิวหน้าในปริมาณที่ต่ำกว่า 0.5% ซึ่งส่วนนี้ไม่ค่อยมีผลต่อตำรับยา แต่ถ้าสูญเสียน้ำผลึก จะสูญเสียความสามารถในการตอกอัดเป็นยาเม็ดได้ ดังนั้น จึงต้องระมัดระวังในการเก็บรักษา และการนำไปอบแห้ง เพราะจะมีผลต่อคุณสมบัติของสารนี้ได้

ข้อดีของสเปรย์ทรายแลกโทส คือมีความสามารถในการไหลอย่างดีกว่าสารเติมปริมาณที่ตอกได้โดยตรงชนิดอื่น ๆ และความหนาแน่นของมวล (bulk density) สูง ทำให้บรรจุลงในช่องของตายได้น้ำหนักสม่ำเสมอ และการผสมกับสารหล่อลื่นไม่มีผลต่อความสามารถในการตอกอัดเป็นยาเม็ด

Tabletose (10, 25-26)

เป็นไมโครแกรนูลของแอลฟาแลกโทสโมโนไฮเดรท อยู่รวมกันเป็นกลุ่มผลึก มีความสามารถในการตอกอัดได้ดีกว่าสเปรย์ทรายแลกโทส มีคุณสมบัติในการไหลต่ำกว่าเล็กน้อยแต่ก็อยู่ในเกณฑ์ดี ความแตกต่างของขนาดอนุภาคและการมีผงละเอียดมากไม่มีผลต่อคุณสมบัติในการไหลของแท็บเล็ตโทส และความสามารถในการแตกตัวใกล้เคียงกับสเปรย์ทรายแลกโทส เมื่อใช้สารยึดเกาะชนิดเดียวกันในสูตรตำรับ

Avicel PH 102 ⁽²⁴⁾ หรือไมโครคริสทัลลีนเซลลูโลส

เป็นสารเติมปริมาณที่ตอกได้โดยตรงที่นิยมใช้มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 จนถึงปัจจุบัน ประกอบด้วยกลุ่มผลึกเล็ก ๆ รูปร่างคล้ายเข็มของเซลลูโลส โดยสกัดเซลลูโลสที่อยู่ในรูปของอัสแตนออกไป เป็นสารเติมปริมาณที่สามารถตอกอัด

ได้ดีที่สุดและเป็นสารเพิ่มปริมาณที่ดีเนื่องจากอนุภาคมีการจับกันด้วยพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลที่อยู่ติด ๆ กัน ทำให้มีความแข็งแรงและการยึดเหนี่ยวซึ่งกันและกัน นอกจากนี้การที่มีความหนาแน่นของมวลต่ำ และมีขนาดอนุภาคกระจายตัวแตกต่างกันมากทำให้สามารถใช้ยึดเกาะสารอื่นเข้าด้วยกันโดยใช้ในปริมาณน้อย ๆ

เนื่องจากมีสัมประสิทธิ์แรงเสียดทานต่ำ จึงไม่ต้องใช้สารหล่อลื่น แต่ถ้ามีตัวยาสำคัญมากกว่า 20% หรือเมื่อผสมกับสารอื่น ๆ จึงต้องใช้สารหล่อลื่น และโดยทั่วไปสารหล่อลื่นจะไม่มีผลต่อความแข็งแรงของยาเม็ด นอกจากนี้จะใช้สารหล่อลื่นที่เป็นต่างในปริมาณสูง ๆ (มากกว่า 0.75%) และผสมผงยาเป็นเวลานานจะทำให้ความแข็งแรงลดลงได้

ไมโครคริสทลลีนเซลลูโลส มีคุณสมบัติการไหลไม่ดีนักจึงจำเป็นต้องใช้สารช่วยการไหลในสูตรตำรับ นอกจากนี้ยังมีราคาค่อนข้างแพงจึงไม่นิยมใช้เดี๋ยวมักใช้ในปริมาณ 10-30% เพื่อทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มปริมาณ สารยึดเกาะและสารช่วยการแตกตัว แต่คุณสมบัติในการเป็นสารช่วยแตกตัวไม่ดีเท่าแบ่ง

ยาเม็ดที่ใช้ไมโครคริสทลลีนเซลลูโลส ในปริมาณสูง ๆ จะอ่อนตัวลงเมื่อเก็บไว้ในที่ชื้นเพราะทำให้สูญเสียพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล และถ้านำออกจากที่ชื้นก็จะมีคุณสมบัติกลับคืนดังเดิม และยาเม็ดที่มีไมโครคริสทลลีนเซลลูโลส ในปริมาณ 80% จะทำให้อัตราการละลายของตัวยาสำคัญลดลงเนื่องจากอนุภาคของยาที่มีขนาดเล็กจะถูกจับอยู่ระหว่างอนุภาคของไมโครคริสทลลีนเซลลูโลส ซึ่งมีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ ทำให้เปียกช้าและละลายช้า สามารถแก้ไขได้โดยผสมสารเพิ่มปริมาณตัวอื่นที่ละลายน้ำดีเข้าไปด้วย

ไมโครคริสทลลีนเซลลูโลส ที่มีจำหน่ายมีชื่อทางการค้าว่า Avicel ที่ใช้กันมากมี 2 เกรดคือ Avicel PH 101 และ Avicel PH 102 Avicel PH 101 เป็นผงสีขาวมีขนาดอนุภาคเล็กกว่า Avicel PH 102 ขนาดอนุภาคเฉลี่ย

38 ไมโครเมตร ส่วน Avicel PH 102 เป็นแกรนูลสีขาว ขนาดอนุภาคเฉลี่ย
140 ไมโครเมตร มีคุณสมบัติของการไหลดีกว่า Avicel PH 101

Elcema G-250 ⁽²⁴⁾ หรือ Microfine cellulose

เป็นผงเซลลูโลสที่นำมาทำเป็นแกรนูล ทำให้มีคุณสมบัติการไหลที่ดี
สามารถนำมาตอกโดยตรงได้ แต่จะสูญเสียความสามารถในการตอกอัดอย่างมาก
เมื่อผสมกับตัวยาสำคัญที่ไม่สามารถตอกได้โดยตรง เป็นสารที่มีคุณสมบัติเป็นสารช่วย
การแตกตัวและสารช่วยสั่นในตัวเอง มีคุณสมบัติในการยึดเกาะที่ไม่ดี เพราะอนุภาค
มีขนาดใหญ่และมีแรงต้านทานภายใต้การตอกอัด

Elcema ที่ใช้กันมีหลายเกรด แบ่งตามขนาดอนุภาค ได้แก่

Elcema G 050 มีขนาดอนุภาค 0-50 ไมโครเมตร

Elcema G 100 มีขนาดอนุภาค 1-100 ไมโครเมตร

Elcema G 150 มีขนาดอนุภาค 1-150 ไมโครเมตร

Elcema G 250 มีขนาดอนุภาค 90-250 ไมโครเมตร



012217

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบคุณสมบัติต่าง ๆ ของสารเพิ่มปริมาณที่ตอกได้โดยตรงชนิดต่าง ๆ ⁽²⁵⁾

| สารเพิ่มปริมาณผสมกับ แมกนีเซียมสเตียเรท 0.5% | คุณสมบัติ การไหล | คุณสมบัติ การยึดเกาะ | ผลของสภาวะการ เก็บรักษาต่อยาเม็ด |
|---|---------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| Spray dried lactose | + | + | △ |
| Tablettose | △ | △ | + |
| Avicel PH 102 | △ | ++ | △ |
| Elcema G 250 | + | - | △ |

++ = ดีมาก , + = ดี , △ = ปานกลาง , - = เลว

Molokhia, A.M. และคณะ ⁽²⁷⁾ ได้ศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงการแตกตัว และการละลายของยาเม็ดที่เตรียมจากสารเพิ่มปริมาณชนิดต่าง ๆ เมื่อเก็บในสภาวะอุณหภูมิความชื้นต่าง ๆ กัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ โดยใช้สีอะมาแรนที่แทนตัวยาสำคัญ พบว่ายาเม็ดที่เตรียมจากสารเพิ่มปริมาณแลกโทสและแมนนิทอลมีความแข็งเพิ่มขึ้น การแตกตัวช้าลง และอัตราการละลายเริ่มต้นของตัวยาช้าลง เมื่อเก็บยาที่อุณหภูมิ 40 ° ซ ความชื้นสัมพัทธ์ 90% ส่วนยาเม็ดที่เตรียมจากสารเพิ่มปริมาณไตรแคลเซียมฟอสเฟต และเซลลูโลส ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ทั้งในด้านความแข็ง การแตกตัว และการละลายของยา แม้เมื่อเก็บในสภาวะอุณหภูมิและความชื้นสูง ๆ

Villard และคณะ⁽²⁸⁾ เสนอว่ายาเม็ดที่ต่อกด้วยสารเพิ่มปริมาณแลกโทส เมื่อถูกกับความชื้นจะมีความแข็งเพิ่มขึ้นถึงจุดหนึ่งแล้วจะอ่อนตัวลง

Lee Sumbung และคณะ⁽²⁹⁾ พบว่ายาเม็ดแอสคอบิก แอซิด ที่เตรียมโดยใช้สารเพิ่มปริมาณแลกโทส จะมีการดูดซึมความชื้นมากที่สุด และมีความแข็งน้อยที่สุด เมื่อเทียบกับยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้สารเพิ่มปริมาณชนิดอื่น ๆ และยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้สารเพิ่มปริมาณเซลลูโลส แม้จะดูดซึมความชื้นได้มากกว่ายาเม็ดที่เตรียมโดยใช้สารเพิ่มปริมาณแคลเซียมซัลเฟต แต่มีความแข็งมากกว่าถึง 3 เท่า ดังนั้นจึงควรใช้แคลเซียมซัลเฟตเป็นสารเพิ่มปริมาณในตำรับยาเม็ดแอสคอบิก แอซิด

จะเห็นได้ว่าสารเพิ่มปริมาณแต่ละตัวที่ใช้ในตำรับยาเม็ดต่าง ๆ จะมีคุณสมบัติแตกต่างกัน เมื่อถูกกับความชื้น ฉะนั้นปัญหาความคงตัวของยา แยกจากจะต้องคำนึงถึงสภาวะการเก็บรักษา อันได้แก่ อุณหภูมิ ความชื้น และคุณสมบัติของภาชนะบรรจุแล้ว ยังต้องเลือกใช้สารเพิ่มปริมาณในตำรับยาให้เหมาะสม จึงจะทำให้ตำรับยานี้มีความคงตัวดีที่สุด

ไดอะซีแพม (29-31)

เป็นยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีปีน ซึ่งออกฤทธิ์กดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางที่ลิมบิกซิสเทม เรทติคิวลาฟอร์เมชัน ทาลามัส และไฮโปทาลามัส นิยมใช้ในการระงับหรือลดความวิตกกังวล และมักใช้เป็นยานอนหลับ เพราะกดอาร์อีเอ็ม นีเรียด โดยเฉพาะในระยะ 4 ซึ่งจะเพิ่มระยะเวลาการนอนมากขึ้น นอกจากนี้ยังเพิ่ม ซีสเซอร์ เทรสโวลด์ จึงใช้ในการรักษาโรคลมชักและยังใช้ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว

ไดอะซีแอมเป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท^(๑๒) โดยทั่วไปนิยมใช้ใน
รูปแบบยาเม็ด เนื่องจากดูดซึมผ่านกระเพาะและลำไส้ได้ดีและรวดเร็วเมื่อให้ทาง
ปาก^(๒๑-๓๐,๓๓) ขนาดที่ใช้ 2-1๐ มก. แบ่งให้ใน 2-4 ครั้งต่อวัน จึงเตรียม
โดยวิธีการตอกโดยตรงได้

ในเภสัชตำรับ USP XXI - NF XVI^(๑๒) กำหนดให้เก็บยาเม็ด
ไดอะซีแอมในภาชนะบรรจุปิดสนิทแน่นและป้องกันแสงได้ ซึ่งภาชนะบรรจุปิดสนิทแน่น
หมายถึง ภาชนะบรรจุที่สามารถป้องกันการปะปนของสารจากภายนอก ทั้งที่เป็น
ของแข็ง ของเหลว และก๊าซต่าง ๆ และป้องกันการสูญเสียสารที่บรรจุ การเกิดฝ้า
ขาว การเยิ้มเหลว หรือการระเหยภายใต้สภาวะการขนส่ง การเก็บ และการ
จำหน่ายปกติ รวมทั้งสามารถปิดสนิทแน่นได้ใหม่ จึงเป็นที่น่าสนใจว่า เมื่อแบ่งบรรจุ
ยาเม็ดไดอะซีแอม ลงในภาชนะบรรจุพลาสติก ให้แก่ผู้ป่วยนำไปรักษาตัวที่บ้าน ดังที่
กล่าวมาข้างต้น จะมีผลเปลี่ยนแปลงอย่างไรต่อคุณสมบัติเริ่มต้นของตัวยาที่แตกต่าง
จากเมื่อเก็บในภาชนะบรรจุเดิม เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาทั้งใน
ด้านอุณหภูมิ ความชื้น และภาชนะบรรจุ และสารเพิ่มปริมาณที่ตอกได้โดยตรงชนิดใด
ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมที่สุดที่ควรเลือกใช้ในตัวยานี้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาถึงการเตรียมยาเม็ดไดอะซีแอมโดยวิธีการตอกโดยตรง โดย
ใช้สารเพิ่มปริมาณชนิดต่าง ๆ
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบคุณสมบัติทางกายภาพคือน้ำหนักเฉลี่ย ความแข็ง
การแตกตัว การละลาย และความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญของยาเม็ดไดอะซีแอมที่
เตรียมจากสารเพิ่มปริมาณชนิดต่าง ๆ ในข้อ 1

3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบถึงการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติ ในด้านความแข็งแรง การแตกตัว และการละลายของยาเม็ดไดอะซีแพมที่เตรียมจากสารเพิ่มปริมาณชนิดต่าง ๆ ในข้อ 1 ซึ่งบรรจุในภาชนะบรรจุชนิดต่าง ๆ แล้วเก็บรักษาในสภาวะที่มีความชื้นและอุณหภูมิต่าง ๆ กัน ในระยะเวลา 3 เดือน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ได้ทราบถึงคุณสมบัติของยาเม็ดไดอะซีแพมที่เตรียมโดยใช้สารเพิ่มปริมาณที่ตกได้โดยตรงชนิดต่าง ๆ และความคงตัวของยาเมื่อเก็บไว้ในสภาวะที่มีอุณหภูมิและความชื้นแตกต่างกัน จะได้เป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกใช้ชนิดที่เหมาะสมในการผลิตขึ้นอุตสาหกรรมต่อไป

2. ได้ทราบถึงข้อควรระวังในการเลือกภาชนะบรรจุที่เหมาะสม สำหรับการบรรจุยาเม็ดไดอะซีแพม รวมถึงภาชนะแบ่งบรรจุเพื่อจ่ายให้แก่ผู้ป่วยสำหรับการใช้ในช่วงระยะเวลาหนึ่ง