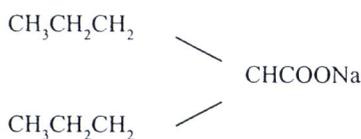


บทที่ 2

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. ข้อมูลทั่วไปของตัวยาสำคัญที่ใช้ในงานวิจัย

ตัวยาโซเดียมวาลโปรเอทมีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น มีสูตร โมเลกุล $C_8H_{15}NaO_2$ มวลโมเลกุลมีค่า 166.19 ค่าคงที่การแตกตัว (pKa) เท่ากับ 4.8 สำหรับค่าการละลายวัดที่ $25^{\circ}C$ โซเดียมวาลโปรเอทละลายน้ำได้ในความเข้มข้น 1 กรัมต่อ 5 มิลลิลิตร แสดงว่าโซเดียมวาลโปรเอทละลายได้ดีมากในน้ำ โดยมีชื่อทางเคมีคือ Sodium 2-Propylpentanoate, Sodium Dipropylacetic Acid, Sodium 2-Propylvalerate, Sodium Dipropylacetate และ Sodium Di-N-Propylacetate ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 สูตร โครงสร้างทางเคมีของโซเดียมวาลโปรเอท (Chang, 1979)

ตัวยาโซเดียมวาลโปรเอทมีคุณสมบัติดูดความชื้นและเกิดการเยิ้มเหลวได้ง่าย โดยการดูดความชื้นของยาวัดจากร้อยละของการดูดความชื้นของโซเดียมวาลโปรเอทที่สภาวะต่างๆ พบว่าที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 53 เมื่อตั้งตัวยาทิ้งไว้เป็นเวลา 10 นาทีจนถึง 60 นาที ตัวยาจะดูดความชื้นได้มากขึ้น และเมื่อตั้งตัวยาทิ้งไว้ข้ามคืนโซเดียมวาลโปรเอทจะดูดความชื้นเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 42.9 ของน้ำหนักผงยา และกลายเป็นของเหลวในที่สุด (Chang, 1979)

2. วิธีในการผลิตยาเม็ด

วิธีการในการผลิตยาเม็ดมีดังนี้ (Aulton, 2002)

2.1 วิธีแกรนูลเปียก (Wet granulation) ขั้นตอนประกอบด้วย การบดขยี้ขนาดตัวยา ผสมแห้งตัวยากับสารอื่นๆ จากนั้นเติมสารละลายยึดเกาะจนได้แกรนูลเปียก และทำการแรงเปียก อบแห้ง แล้วนำไปแรงแห้ง ผสมกับสารช่วยลื่นและอื่นๆ ตอกอัดเป็นเม็ด

ข้อดี ทำให้สารที่มีความสามารถยึดเกาะไม่ดีเป็นเม็ดที่แข็งแรง, ตัวยาสามารถกระจายตัวได้อย่างสม่ำเสมอ, แกรนูลไหลได้ดี

ข้อเสีย ตัวยาสัมผัสกับความชื้นระหว่างกระบวนการ, ต้นทุนสูงในด้านเครื่องมือ แรงงาน เวลา

2.2 วิธีแกรนูลแห้ง (Dry granulation) ขั้นตอนประกอบด้วย การบดย่อยขนาดตัวยา ผสมแห้งตัวยากับสารอื่นๆ จากนั้นนำไปอัดขั้นต้นเพื่อเตรียม Slug แล้วแรงเพื่อให้ได้ขนาดแกรนูลตามต้องการ ผสมกับสารช่วยลื่นและอื่นๆ ตอกอัดเป็นเม็ด

ข้อดี ตัวยาไม่สัมผัสกับความชื้น ความร้อน

ข้อเสีย เสียเวลาในการผลิตหลายขั้นตอน

2.3 วิธีตอกโดยตรง (Direct compression) ขั้นตอนประกอบด้วยบดย่อยขนาดตัวยา ผสมแห้งตัวยากับสารเพิ่มปริมาณและอื่นๆ เช่น สารช่วยแตกตัว สารช่วยยึดเกาะ สารช่วยไหล แล้วนำไปตอกอัดเป็นเม็ด

ข้อดี ตัวยาไม่สัมผัสกับความชื้น ความร้อน และใช้เวลาในการผลิตสั้น

ข้อเสีย ยาที่ใช้ปริมาณมาก อาจทำให้ตอกยากเนื่องจากไม่มีความสามารถในการยึดเกาะ การไหลไม่ดี น้ำหนักเม็ดยาเบี่ยงเบนและอาจเกิดการแยกของตัวยาออกมาระหว่างการตอก

3. สารช่วยในตำรับ

การผลิตยาเม็ดด้วยวิธีตอกโดยตรง สามารถแบ่งประเภทของสารช่วยในตำรับตามหน้าที่ได้ดังต่อไปนี้ (Jivraj et al., 2000)

3.1 สารเพิ่มปริมาณ ซึ่งการเลือกใช้ต้องพิจารณาถึงคุณสมบัติต่างๆ เช่น การไหล (Flowability), ความสามารถในการยึดเกาะ, ความเข้ากันได้กับตัวยาสำคัญ เป็นต้น โดยสารเพิ่มปริมาณที่นิยมใช้ได้แก่

3.1.1 Microcrystalline cellulose (MCC) เป็นสารเพิ่มปริมาณที่มีความสามารถในการยึดเกาะสูง มีความสามารถในการพาสารตัวอื่นๆ ได้ดี ทำให้เม็ดยาที่ตอกแข็งและแตกตัวได้ง่าย

3.1.2 Dibasic calcium phosphate เป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ มีความคงตัวดี มีความสามารถในการไหลที่ดี ไม่ดูดความชื้น

3.1.3 Spray dried lactose มีความสามารถในการยึดเกาะและมีการไหลดี

3.1.4 Mannitol มีความสามารถในการยึดเกาะและมีการไหลดี ไม่ดูดความชื้น

3.1.5 Pregelatinized starch มีความสามารถในการยึดเกาะและมีการไหลดี เม็ดยาที่ตอกแล้วสามารถแตกตัวได้ง่าย

3.2 สารช่วยแตกตัว เป็นสารช่วยให้เม็ดยาแตกตัวเมื่อสัมผัสกับสารละลายหรือน้ำ เช่น Sodium starch glycolate, Croscarmellose sodium เป็นต้น

3.3 สารช่วยยึดเกาะ ช่วยให้ผงยายึดเกาะกัน เช่น MCC และ Pregelatinized starch

3.4 สารช่วยลื่น (Lubricant) ช่วยให้ง่ายต่อการส่งยาเม็ดออกจากเบ้า (Die) และป้องกันการติดหน้าสาก ป้องกันการสึกหรอของสาก เช่น Magnesium stearate, Stearic acid เป็นต้น

3.5 สารช่วยไหล (Glidant) เป็นสารที่ใส่ลงไปในผงยาและแกรนูล เพื่อเพิ่มการไหล โดยลดแรงเสียดทานระหว่างอนุภาค ทำให้ผงยาไหลจาก Hopper ลงมาสู่เบ้าได้อย่างสม่ำเสมอ เช่น Colloidal silicon dioxide, Talcum เป็นต้น

4. เทคนิคการเคลือบยา

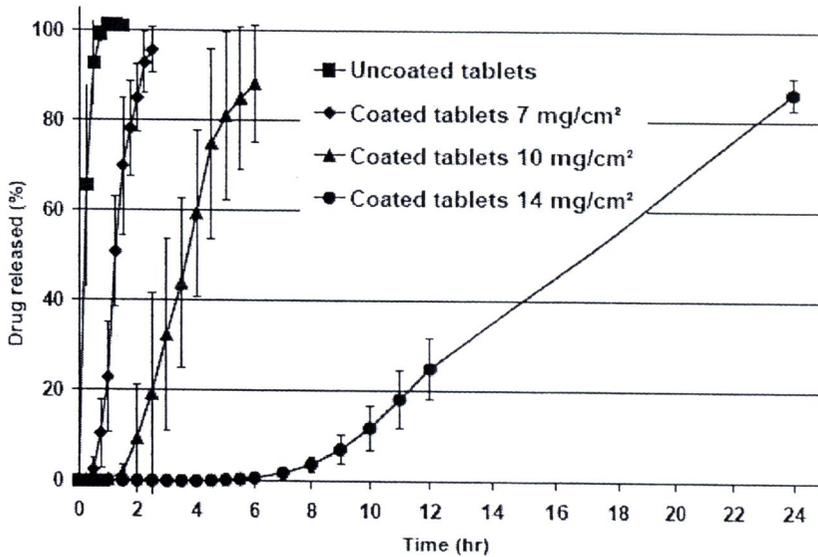
การเคลือบเป็นกระบวนการหนึ่งที่ใช้ในการพัฒนา รูปแบบยาเตรียมที่นิยมมากในปัจจุบัน ซึ่งการเคลือบสามารถเคลือบได้ทั้งยาเม็ด แคปซูล แกรนูล อนุภาค หรือเพลเลต โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เกิดความสวยงาม เพื่อกลบกลิ่น สี รส ที่ไม่พึงประสงค์ของยา เพื่อเพิ่มความคงตัว ป้องกันการเสื่อมสภาพของตัวยาสำคัญ และเพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ (อรอนงค์ กิตติพงษ์พัฒนา, 2548) โดยชนิดของการเคลือบยาสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ การเคลือบด้วยน้ำตาล (Sugar coating) และการเคลือบด้วยฟิล์ม (Film coating) ซึ่งในงานวิจัยนี้จะนำเสนอข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมของการเคลือบฟิล์มเท่านั้น

เทคนิคในการเคลือบฟิล์มสามารถแบ่งตามวัตถุประสงค์หลักในการเคลือบได้ดังนี้

4.1 การเคลือบยาเพื่อกลบกลิ่น สี รสที่ไม่พึงประสงค์ของยา

รสชาติที่ไม่ดีของยาและความขมเป็นผลให้ไม่ได้รับความร่วมมือในการรักษาจากคนไข้ ถึงแม้ว่าการเคี้ยวหรือการเคี้ยวในตำรับจะทำให้รสชาติดีขึ้น ซึ่งแก้ไขปัญหานี้ได้ด้วยวิธีการเคลือบ เนื่องจากการเคลือบเป็นการป้องกันยาไม่ให้สัมผัสกับประสาทรับรส โดยอาศัยคุณสมบัติเฉพาะของพอลิเมอร์ที่เป็นสารก่อฟิล์มเป็นตัวกำหนดการละลายของยาให้ละลายได้ในพีเอชที่ต้องการ

Cerea et al. (2004) ศึกษาการเคลือบฟิล์มเพื่อป้องกันความขมของตัวยาสำคัญ Theophylline anhydrous โดยใช้พอลิเมอร์ Eudragit®E เคลือบป้องกันไม่ให้ตัวยาสำคัญละลายออกมาสัมผัสกับน้ำลายที่พีเอช 6.8-7.4 และอาศัยคุณสมบัติของ Eudragit®E ที่ละลายในพีเอชที่ต่ำกว่า 5.5 ดังนั้นเมื่อเม็ดยาเคลือบลงสู่กระเพาะอาหาร ฟิล์มจะละลาย และทำให้ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาได้อย่างรวดเร็วในกระเพาะอาหารที่พีเอช 1-1.5 ดังภาพที่ 2 แสดงการละลายของเม็ดยา Theophylline anhydrous ที่พีเอช 6.8 โดยทดสอบในสารละลาย Phosphate buffer พบว่าเม็ดยาที่ไม่ได้เคลือบฟิล์ม มีการปลดปล่อยยาออกมาได้อย่างรวดเร็ว ในขณะที่เม็ดยาเคลือบด้วย Eudragit®E ในปริมาณ 7-14 มิลลิกรัมต่อตารางเซนติเมตร มีการปลดปล่อยยาช้าลงตามปริมาณสารเคลือบที่เพิ่มมากขึ้น แสดงให้เห็นว่าการเคลือบเม็ดยา Theophylline ด้วย Eudragit®E สามารถป้องกันการปลดปล่อยยาในน้ำลายที่พีเอช 6.8 ทำให้ป้องกันรสขมของยาได้



ภาพที่ 2 การปลดปล่อยยาของตัวยา Theophylline anhydrous ในสารละลาย Phosphate buffer พีเอช 6.8 (Cerea et al., 2004)

นอกจากการเลือกพอลิเมอร์ในการเคลือบแล้ว ต้องพิจารณาดังคุณสมบัติของพอลิเมอร์ภายหลังการเคลือบด้วยเช่น ความยืดหยุ่น การฉีกขาด เพราะหากหลังจากเคลือบฟิล์มแล้วฟิล์มเกิดการฉีกขาดตัวยาก็จะปลดปล่อยออกมาและทำให้เกิดรสขมที่ไม่พึงประสงค์ของตัวยาสาคัญ

4.2 การเคลือบยาเพื่อความคงตัว ป้องกันการเสื่อมสลายของตัวยาสาคัญ

คุณภาพของยาเตรียมในรูปแบบของแข็ง อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพและเคมีจากปัจจัยต่างๆ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น และแสง โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ไวต่อความชื้น ซึ่งหากสัมผัสกับความชื้นอาจทำให้ตัวยาสื่อมสภาพ ลักษณะทางกายภาพเปลี่ยนแปลงไป ดังนั้นวิธีการที่ช่วยเพิ่มความคงตัวให้กับยาได้คือการเคลือบฟิล์มเพื่อป้องกันการเสื่อมสลายของตัวยาสาคัญ เช่นการศึกษาของ Sauer et al. (2009) ทำการเคลือบฟิล์มเม็ดยาโซเดียมวาเลโปรเอทซึ่งไวต่อความชื้นเพื่อเพิ่มความคงตัวให้กับยา ในการศึกษาใช้เทคนิคการเคลือบแบบผงที่หลีกเลี่ยงการใช้ตัวทำละลายที่เป็นน้ำและตัวทำละลายอินทรีย์ โดยการเคลือบแบบผงแห้งเป็นการเคลือบพอลิเมอร์ที่เป็นสารก่อฟิล์มลงบนผิวของเม็ดยาโดยตรง ซึ่งมีขั้นตอนการเคลือบแบ่งเป็น 3 ขั้นตอน คือขั้นตอนแรกเรียกว่า Pre-heating เม็ดแกนถูกทำให้ร้อนด้วยอุณหภูมิที่ต้องการ ขั้นตอนต่อมาเรียกว่า Powdering ทำการกระจายผงเคลือบฟิล์มลงบนเม็ดแกนโดยใช้ Powder feeder ขั้นตอนสุดท้ายเรียกว่า Curing เป็นการเพิ่มอุณหภูมิของการเคลือบให้สูงขึ้นเพียงพอที่ทำให้พอลิเมอร์เกิดการหลอมและยึดเกาะกับผิวเม็ดแกนจนเกิดการก่อฟิล์มที่สมบูรณ์ โดยวิธีการนี้ทำให้เม็ดยาไม่สัมผัสกับความชื้น เพิ่มความคงตัวให้กับเม็ดยาโซเดียมวาเลโปรเอทได้

4.3 การเคลือบยาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยา

การเคลือบสามารถปรับเปลี่ยนลักษณะการปลดปล่อยตัวยาสาคัญออกจากยาเตรียมได้เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาหรือเพิ่มความสะดวกในการใช้ยาของคนไข้ โดยแบ่งเทคนิคการเคลือบเพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยาเป็น 2 แบบคือ (อรอนงค์ กิตติพงษ์พัฒนา, 2548)

4.3.1 Delayed release เป็นการเคลือบทำให้ตัวยามีการปลดปล่อยในช่วงเวลาหนึ่งหลังจากได้รับยา กล่าวคือการเคลือบที่ทำให้ตัวยามีการปลดปล่อยในลำไส้ โดยป้องกันไม่ให้เมื่อยาเกิดการแตกตัวในกระเพาะอาหารซึ่งมีสถานะเป็นกรด แต่สามารถแตกตัวและปลดปล่อยตัวยาออกมาได้เมื่อเข้าสู่ลำไส้ซึ่งมีสถานะเป็นด่าง โดยการเคลือบเอนเทอริคนี้เพื่อลดการระคายเคืองกระเพาะอาหารและให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ เช่น ต้องการให้ยาออกฤทธิ์ที่ลำไส้ใหญ่

4.3.2 Extended release เป็นการทำให้ตัวยามีการปลดปล่อยที่ช้าลง สามารถลดความบ่อยของการให้ยาได้หรือทำให้ยาที่ไม่คงตัวในสถานะที่เป็นด่างสามารถปลดปล่อยและดูดซึมได้ในสถานะที่เป็นกรดอย่างช้าๆ โดยใช้การเคลือบเป็นตัวควบคุมการปล่อยยา

5. ส่วนประกอบของการเคลือบฟิล์ม

5.1 สารก่อฟิล์ม (Film former) แบ่งเป็น 2 ชนิดคือ

5.1.1 Non-enteric coating โดยเมื่อเมื่อยาลงไปสู่กระเพาะอาหาร ฟิล์มจะละลายและปลดปล่อยตัวยา เช่น Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Hydroxy propylcellulose (HPC), Eudragit® E เป็นต้น

5.1.2 Enteric coating เป็นการเคลือบที่ทำให้ตัวยามีการปลดปล่อยในลำไส้ โดยป้องกันไม่ให้เมื่อยาเกิดการแตกตัวในกระเพาะอาหารซึ่งมีสถานะเป็นกรด แต่สามารถแตกตัวและปลดปล่อยตัวยาออกมาได้เมื่อเข้าสู่ลำไส้ เช่น Cellulose Acetate Phthalate (CAP), Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate (HPMCAS), Methacrylic acid หรือ Acrylic acid esters เช่น Eudragit® L100, Eudragit® L30D-55 โดยมีการศึกษาการเคลือบเพลตของ Ibuprofen ด้วย Eudragit® L30D-55 ซึ่งเป็น Anionic copolymer ของ Methacrylic acid และ Ethyl acrylate ในอัตราส่วน 1:1 มีคุณสมบัติละลายที่พีเอชมากกว่าหรือเท่ากับ 5.5 ทดสอบการปลดปล่อยในสารละลาย 0.1 N HCl ที่พีเอชเท่ากับ 1 พบว่าเพลตใช้เวลาในการแตกตัวมากกว่า 3 ชั่วโมง และเมื่อทดสอบการปลดปล่อยตัวยาในสารละลาย 0.05 M Phosphate buffer ที่พีเอชเท่ากับ 6.8 เพลตสามารถแตกตัวได้หมดภายใน 20 นาที (Nastruzzi et al., 2000) แสดงว่า Eudragit® L30D-55 สามารถป้องกันการแตกตัวในกระเพาะอาหารและปลดปล่อยยาได้อย่างรวดเร็วในลำไส้

5.2 ตัวทำละลาย (Solvent) ที่นิยมใช้ส่วนใหญ่ได้แก่ น้ำ, Methylene chloride และ Isopropyl alcohol โดยปัจจุบันนิยมใช้น้ำเป็นตัวทำละลายเนื่องจากไม่ทำให้เกิดผลเสียต่อสิ่งแวดล้อม แต่ตัวทำละลายที่เป็นน้ำมีผลกับตัวยาสำคัญบางตัวที่เสื่อมสลายได้ง่ายเมื่อสัมผัสกับความร้อนและความชื้น เนื่องจากตัวทำละลายที่เป็นน้ำใช้อัตราในการพ่นน้ำยาเคลือบฟิล์มต่ำ และต้องใช้ความร้อนนานพอสมควรในการที่จะไล่น้ำออกไปจากผิวเมื่อยาที่เคลือบ ทำให้ตัวยาสำคัญบางตัวเสื่อมสลายได้ จากการศึกษาของ Cerea et al. (2004) ศึกษาเทคนิคการเคลือบแบบใหม่เพื่อป้องกันความชื้นสัมผัสกับเมื่อยาโดยใช้เทคนิคการเคลือบแบบผงแห้ง (Powder coating process) ที่หลีกเลี่ยงการใช้ตัวทำละลายที่เป็นน้ำและตัวทำละลายอินทรีย์ โดยการเคลือบแบบผงแห้ง เป็นการเคลือบพอลิเมอร์ที่เป็นสารก่อฟิล์มลงบนผิวของเมื่อยาโดยตรง แล้วให้ความร้อนจนสารก่อฟิล์มหลอมยึดเกาะกับผิวเมื่อยา ข้อดีของเทคนิคนี้คือจะใช้เวลาในการเคลือบน้อย แต่ข้อเสียคือใช้ปริมาณสารในการเคลือบมาก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Obara et al. (1999) ศึกษาการเคลือบแบบผงแห้งบนเม็บบิดส์ใน Fluidized bed dryer ซึ่งใช้สารเคลือบปริมาณร้อยละ 30 ในขณะที่การเคลือบที่ใช้ตัวทำละลายใช้สารเคลือบปริมาณเพียงร้อยละ 20 แต่เวลาใน

การเคลือบแบบพองแห้งใช้เวลาในการเคลือบเพียง 90 นาที ส่วนการเคลือบแบบใช้ตัวทำละลายจะใช้เวลาในการเคลือบ 290 นาทีเพื่อให้ตัวทำละลายระเหยออกไป

5.3 พลาสติกไซเซออร์ คือ สารเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับฟิล์ม ส่งผลทำให้ฟิล์มไม่ฉีกขาดง่าย สารก่อฟิล์มแผ่กระจายได้ดี ทำให้เคลือบผิวเม็ดยาได้ทั่วถึง พลาสติกไซเซออร์ที่นิยมใช้ได้แก่ Polyethylene glycol, Triethyl citrate, Acetylated monoglycerides เป็นต้น จากการศึกษาของ Obara et al. (1999) ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการเคลือบจากพลาสติกไซเซออร์หลากหลายชนิด เช่น Polysorbate 80, Acetylated monoglyceride, Diethyl phthalate เป็นต้น พบว่า Acetylated monoglyceride สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการเคลือบได้สูง แต่หากใช้ Acetylated monoglyceride เพียงอย่างเดียวในน้ำยาเคลือบฟิล์ม พบว่าทำให้เกิดปัญหาการจับกันเป็นกลุ่มก้อนของเพลเลทหรือเม็ดแกน และพบว่าเมื่อนำ Triethyl citrate ที่เป็นพลาสติกไซเซออร์ที่มีคุณสมบัติเปียกน้ำได้ดี ผสมกับ Acetylated monoglyceride ในอัตราส่วน 30:20 สามารถแก้ปัญหาการจับกันของเพลเลทได้

5.4 สี (Colorants) เพื่อให้ผลิตภัณฑ์รูปแบบยาเตรียมสวยงาม โดยใช้ได้ทั้งสีที่ละลายน้ำ (Dyes) และสีที่ไม่ละลายน้ำ (Lake)

5.5 สารช่วยอื่นๆ เช่น สารช่วยละลาย (Surfactant) เช่น Sodium lauryl sulphate, สารช่วยไหล (Glidant) เช่น Magnesium stearate และ Talcum เป็นต้น

6. เครื่องมือที่ใช้ในการเคลือบ

เครื่องมือที่ใช้ในการเคลือบแบ่งเป็น 3 รูปแบบ ได้แก่ (Bauer et al., 1998)

6.1 Conventional coating pan เป็นการเคลือบยาเม็ด โดยใช้ Rotating pan ซึ่งเป็นวิธีการที่ใช้กันมานาน และยังใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ลักษณะรูปร่างค่อนข้างเป็นทรงกลม โดยมีความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบเป็นตัวควบคุมการกลิ้งตกของเม็ดยา ซึ่งขนาดและรูปร่างของเม็ดยามีผลต่อความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบ

6.2 Rotating drum coater (Perforated pan) เป็นหม้อเคลือบที่ใช้ระบบสปเรย์ โดยลักษณะของหม้อเคลือบมีรูพรุนอยู่รอบๆ เพื่อให้ลมร้อนสามารถผ่านไปยังเม็ดยาที่อยู่ในหม้อเคลือบโดยตรง ส่วนฝุ่นต่างๆ ที่เกิดขึ้นภายในหม้อเคลือบจะตกลงมาข้างล่างและออกไปทางรูพรุนโดยมีระบบดูดฝุ่นออกไป

ข้อดีของ Rotating drum coater (Turton, Cheng, 2005)

เกิดการสึกกร่อนของเม็ดยาน้อยกว่าการเคลือบใน Fluidized bed coater โดยเฉพาะเม็ดยาขนาดใหญ่ซึ่งหากเคลือบด้วยเครื่อง Fluidized bed coater ต้องใช้ความเร็วลมสูงในการเคลื่อนที่ของเม็ดยา ทำให้เกิดการสึกกร่อน เม็ดยาแตกได้ ดังนั้นเครื่อง Rotating drum coater จึงเป็นที่นิยมในการเคลือบยาเม็ด

ข้อเสียของ Rotating drum coater

การกระจายความร้อนและการเคลื่อนที่ของเม็ดยาไม่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับ Fluidized bed coater ทำให้เกิดการแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา (Tablet to tablet variation) มากกว่า Fluidized bed coater

6.3 Fluidized bed coater (Turton, Cheng, 2005) แบ่งเป็น 3 แบบ ได้แก่

6.3.1 Bottom spray fluidized bed coater (Wurster column coater) เป็นภาชนะที่มีลักษณะเป็นทรง กระบอก โดยภายในประกอบไปด้วย Draft tubes ซึ่งอยู่เหนือตะแกรง (Distributor plate) โดยมีช่องว่าง

ระหว่าง Draft tubes กับตะแกรงเพื่อให้อนุภาคเคลื่อนที่เข้าไปยัง Draft tubes ตามแรงลมที่มีความเร็วสูงที่พัดขึ้นไปใน Draft tubes และมีหัวสเปรย์อยู่ตรงกลางของตะแกรง

การออกแบบนี้ทำให้การเคลื่อนที่ของอนุภาคเป็นไปอย่างมีระบบเริ่มจากอนุภาคผ่าน Spray zone เพื่อทำการเคลือบด้วยสารเคลือบที่เป็นสารละลายหรือสารแขวนตะกอน ถูกพ่นเป็นละอองฝอยผ่านหัวสเปรย์และเกาะติดบนอนุภาค หลังจากนั้นอนุภาคเคลื่อนที่ออกจาก Draft tubes ทางด้านบน ซึ่งด้านบนความเร็วของอนุภาคค่อยๆ ลดลงจนถึงจุดหนึ่งความเร็วลมไม่เพียงพอที่ทำให้อนุภาคลอยได้ อนุภาคจึงตกลงมาในบริเวณระหว่างผนังภายในกับ Draft tubes ซึ่งการที่อนุภาคเคลื่อนที่จากบริเวณภายนอก Draft tubes เข้าไปใน Draft tubes ขึ้นอยู่กับระยะห่างระหว่างขอบล่างของ Draft tubes กับตะแกรง นอกจากนี้ยังมีลมร้อนเป่าเข้าไปเพื่อให้สารเคลือบแห้ง โดย Fluidized bed coater นิยมในการเคลือบขนาดอนุภาคเล็กๆ เช่น ยาผง เพลสเทท แกรนูล มากกว่าการเคลือบยาเม็ด

6.3.2 Top spray fluidized bed coater ลักษณะภายนอกเหมือนกับ Bottom spray fluidized bed coater แต่ไม่มี Draft tubes และตำแหน่งหัวสเปรย์จะอยู่ทางด้านบนของเครื่องเคลือบ นิยมใช้ในการเคลือบแกรนูล หรือการเคลือบแบบหลอม (Hot melt coating)

6.3.3 Rotary fluidized bed coater ประกอบด้วยจานหมุนอยู่เหนือตะแกรง ลมจะผ่านรูระหว่างจานหมุนกับผนังด้านในของภาชนะบรรจุ โดยหลักการอาศัยการเคลื่อนที่ของลมกับการเคลื่อนที่ของจานหมุน ทำให้อนุภาคหมุนเป็นเกลียวทางด้านล่างของ Particle bed นิยมใช้ในการเคลือบผงหรือการเคลือบชั้น

ข้อดีของ Fluidized bed coating (Bauer et al., 1998)

เป็นวิธีการทำแบบอัตโนมัติ ไม่ต้องใช้ผู้ชำนาญมากนัก สามารถทำได้รวดเร็วโดยเร็วกว่าการเคลือบใน Pan coating ทั่วๆ ไป ฟิล์มที่เคลือบสม่ำเสมอทั่วทั้งเม็ดแกน และระบบในการเคลือบเป็นระบบปิด จึงทำให้ไม่มีฝุ่นหรือตัวทำละลายออกมาสู่บริเวณที่ทำงาน ปลอดภัยแก่ผู้ปฏิบัติงาน

ข้อเสียของ Fluidized bed coating

เครื่องมือราคาแพง การเคลือบต้องใช้พลังงานสูง เม็ดยาเกิดการสึกกร่อนได้ง่ายกว่าการเคลือบโดยใช้ Pan coating ดังนั้นต้องควบคุมการตกเม็ดยาให้มีความแข็งที่ดีและมีความกร่อนที่ต่ำ นอกจากนี้หากหัวสเปรย์เกิดการอุดตัน การแก้ไขทำได้ยากโดยเฉพาะ Bottom spray fluidized bed coater ไม่สามารถถอดหัวสเปรย์ได้ขณะเครื่องทำงาน

นอกจากการเลือกเครื่องมือแล้วต้องคำนึงถึงตัวแปรในการทำงานของเครื่องมือด้วย โดยตัวแปรที่ต้องคำนึงถึงได้แก่

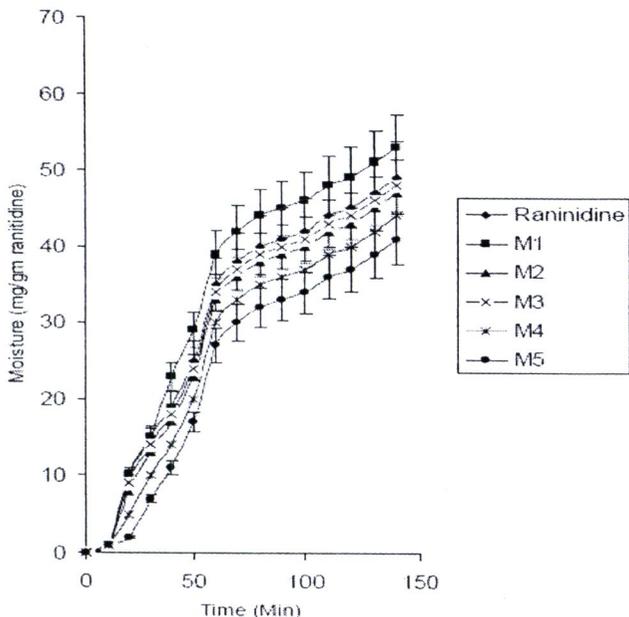
1. อุณหภูมิของเม็ดยาที่เคลือบ
2. อัตราเร็วในการพ่นน้ำเคลือบ (Spray rate)
3. ความดันลม (Atomizing air pressure)
4. ความชื้นของอากาศ
5. ปริมาณของเม็ดแกน (Bed) ที่เคลือบ
6. คุณภาพของลมเข้าและลมออก
7. อุณหภูมิของลมเข้าและลมออก

8. ระยะห่างระหว่างหัวสเปรย์กับเม็ดแกน
9. ความเร็วในการหมุนของหม้อเคลือบ

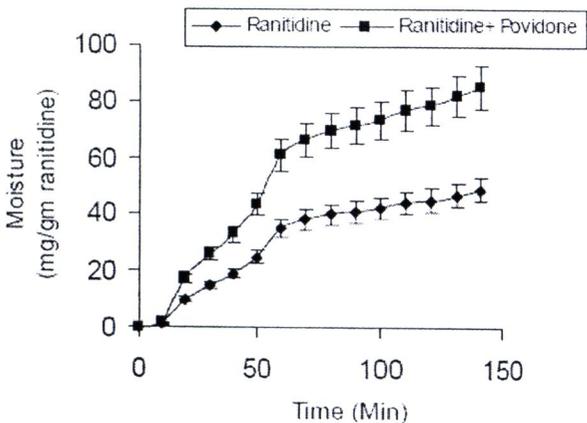
7. การศึกษาถึงสารช่วยในตำรับสำหรับยาที่ไวต่อความชื้น

Safadi et al. (2004) ศึกษาถึงสารช่วยในตำรับที่มีคุณสมบัติไม่ไวต่อความชื้นเพื่อแก้ไขปัญหาการดูดความชื้นของตัวยา โดยใช้ Carbopol™ 971P, Carbopol™ 71G, Dibasic calcium phosphate anhydrous เป็นต้น ในการศึกษาได้นำสารช่วยในตำรับมาผสมกับตัวยาโซเดียมวาลโปรเอทในอัตราส่วนต่างๆ โดยพบว่าอัตราส่วนของ Carbopol ต่อโซเดียมวาลโปรเอทในอัตราส่วน 1:3 ถึง 1:10 และอัตราส่วนของสารช่วยที่ไม่ไวต่อความชื้นต่อโซเดียมวาลโปรเอทในอัตราส่วน 1:2 ถึง 1:6 เมื่อทดสอบความคงสภาพของยาเป็นเวลา 3 เดือนที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 พบว่าเม็ดยาสามารถดูดน้ำไม่เกินร้อยละ 5 ของน้ำหนักเม็ดยาที่ตอกได้ แสดงให้เห็นว่าสารช่วยในตำรับมีผลต่อการดูดความชื้นของตัวยา จากการศึกษาของ Klokke (1998) นำโซเดียมวาลโปรเอทผสมกับ Cyclodextrin ซึ่งเป็นสารที่ไม่ดูดความชื้นด้วยอัตราส่วนต่างๆ แล้วนำไปผ่านกระบวนการ Freeze-drying เพื่อให้ได้โครงสร้างที่ไม่ดูดความชื้น พบว่าอัตราส่วนที่เหมาะสมคือ 1:0.02-0.05 โดยคำนวณสัดส่วนมวลโมเลกุล แต่พบข้อจำกัดคือ หากใช้อัตราส่วนของ Cyclodextrin มากกว่านี้ เม็ดยาที่ได้จะมีขนาดใหญ่ และจากโครงสร้างที่เกิดขึ้นของ Cyclodextrin กับโซเดียมวาลโปรเอท เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนซึ่งทำให้ตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น Ethanol ที่ใช้ในกระบวนการ Freeze-drying ถูกกำจัดออกไปได้ยาก

Islam et al. (2008) ได้ศึกษาความสามารถในการดูดซับความชื้นของสารช่วยในตำรับของตัวยารานิทิดีนเป็นยารักษาโรคกระเพาะอาหาร มีคุณสมบัติไวต่อความชื้น สามารถดูดซับความชื้นจากสิ่งแวดล้อมทำให้ตัวยาไม่คงสภาพทั้งทางกายภาพและเคมี ดังนั้นจึงศึกษาถึงสารช่วยในตำรับเพื่อให้ยาที่มีความคงสภาพมากขึ้น โดยนำรานิทิดีน ไฮโดรคลอไรด์ ผสมกับสารช่วยในตำรับที่ต้องการศึกษาในอัตราส่วน 1:1 ซึ่งสารช่วยในตำรับได้แก่ 1) สารเพิ่มปริมาณ Maize starch (M1), Lactose (M2), Mannitol (M3), Avicel PH-101 (M4) และ Aerosil-200 (M5) 2) สารยึดเกาะ PVP K-30 3) สารหล่อลื่น Talcum (L1) และ Magnesium stearate (L2) จากนั้นเก็บไว้ที่สถานะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ทำการชั่งน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นที่เวลา 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150 และ 180 นาที ตามลำดับ พบว่าสารเพิ่มปริมาณที่มีผลต่อปริมาณความชื้นที่เพิ่มขึ้น เรียงลำดับการดูดซับความชื้นจากน้อยไปมากดังนี้ Aerosil-200 < Avicel PH-101 < Lactose < Mannitol < Maize starch ดังภาพที่ 3 แสดงว่า Aerosil-200 และ Avicel PH-101 เหมาะสมที่สุดสำหรับใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในรานิทิดีน ส่วนสารยึดเกาะที่มีผลต่อปริมาณความชื้นที่เพิ่มขึ้น พบว่าสารผสมของรานิทิดีนกับ Povidone K-30 สามารถดูดซับความชื้นเป็น 2 เท่าของตัวยารานิทิดีน เนื่องจาก Povidone K-30 มีคุณสมบัติดูดความชื้นได้ดี ดังภาพที่ 4 ดังนั้นไม่ควรใช้ Povidone K-30 ในตำรับยา รานิทิดีน สารช่วยหล่อลื่นที่มีผลต่อปริมาณความชื้นที่เพิ่มขึ้น พบว่าสารผสมของรานิทิดีนกับ Talcum และ Magnesium stearate สามารถดูดซับปริมาณความชื้นได้ใกล้เคียงกับตัวยารานิทิดีน แสดงว่าสารช่วยหล่อลื่นทั้ง 2 ชนิด ไม่มีผลต่อการดูดซับความชื้นของ Ranitidine ดังภาพที่ 5

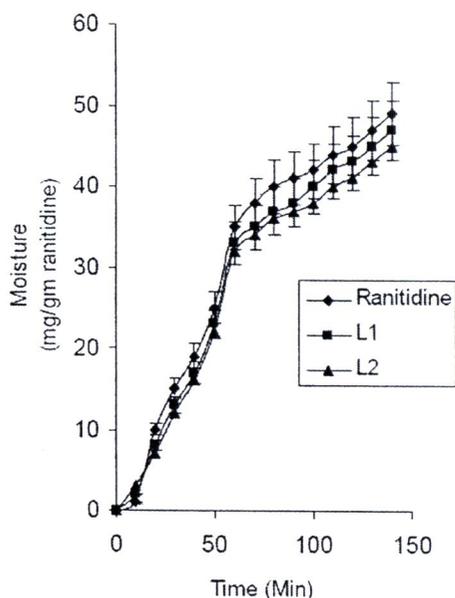


ภาพที่ 3 ผลของสารเพิ่มปริมาณที่มีต่อปริมาณความชื้นที่เพิ่มขึ้นของตัวยารานิทิดีน ไฮโดรคลอไรด์ (Islam et al., 2008)



ภาพที่ 4 ผลของสารช่วยยึดเกาะที่มีต่อปริมาณความชื้นที่เพิ่มขึ้นของตัวยารานิทิดีน ไฮโดรคลอไรด์ (Islam et al., 2008)





ภาพที่ 5 ผลของสารหล่อลื่นที่มีต่อปริมาณความชื้นที่เพิ่มขึ้นด้วยารานิทิดีน ไฮโดรคลอไรด์ (Islam et al., 2008)

นอกจากนั้น Al-Omari et al. (2001) ศึกษาสารช่วยในตำรับที่มีผลต่อตัวยา Enalapril maleate โดยตัวยามีความคงสภาพทางเคมีและกายภาพที่ดี แต่เมื่อผ่านกระบวนการผลิตในรูปแบบยาเม็ด ตัวยาเกิดการสลายตัวด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิสได้เป็น Enalaprilat และด้วยกระบวนการดีไฮเดชัน ได้เป็น Diketopiperazine โดยนำผงยา Enalapril maleate ปริมาณ 100 มิลลิกรัม ผสมกับสารช่วยในตำรับปริมาณ 100 มิลลิกรัม โดยสารช่วยในตำรับที่ศึกษาได้แก่ Sodium bicarbonate, Magnesium stearate และ Triglyceride palmatic acid ทดสอบโดยใช้ IR Disc (10 ตัน) ทดสอบที่อุณหภูมิ 100°C ความชื้นสัมพัทธ์มากกว่าร้อยละ 90 เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ทำการวิเคราะห์สารเสื่อมสลายโดยใช้วิธี High performance liquid chromatography (HPLC) ได้ผลดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การเสื่อมสลายของตัวยา Enalapril maleate และสารผสมระหว่าง Enalapril maleate กับสารช่วยในตำรับ เมื่อศึกษาที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์มากกว่าร้อยละ 90 (Al-Omari et al., 2001)

Material/storage conditions	% Enalapril recovered	% Degradation		
		Diketopiperazine	Enalaprilat	Others
Enalapril maleate (disc)/100°C /2 h	77.2	21.0	2.6	-
Enalapril maleate and triglyceride palmatic acid (disc) /100°C /2 h	77.0	21.0	2.6	-
Enalapril maleate and Magnesium stearate (disc) /100°C /2 h	50.0	18.0	21.0	-
Enalapril maleate and sodium bicarbonate (disc) /100°C /2 h	80.7	0.1	14.9	-

จากตารางที่ 1 พบว่าตัวยา Enalapril maleate และที่ผสมกับสารช่วย Triglyceride palmatic acid เกิดสาร Diketopiperazine ร้อยละ 21 และ Enalaprilat ร้อยละ 2.6 ส่วน Enalapril maleate ที่ผสมกับ Sodium bicarbonate จะเกิดสาร Diketopiperazine ร้อยละ 0.1 และ Enalaprilat ร้อยละ 14.9 ในขณะที่ Enalapril maleate ที่ผสมกับ Magnesium stearate จะเกิดสาร Diketopiperazine ร้อยละ 18.0 และ Enalaprilat ร้อยละ 21.0 แสดงให้เห็นว่า ความชื้นและสารช่วยในตำรับมีผลต่อการเสื่อมสลายของยา โดย Magnesium stearate ทำให้เกิดการเสื่อมสลายของตัวยา Enalapril maleate มากที่สุด และ Cunningham et al. (2001) ศึกษาผลของสารเพิ่มปริมาณและสารช่วย แคลคิวดต่อการเสื่อมสลายของตัวยาแอสไพรินในรูปแบบเม็ดเคลือบเอนเทอร์ิก โดยแอสไพรินเป็นยาที่ไวต่อ ความชื้นและเมื่อสัมผัสความชื้น เกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสเกิดเป็น Acetic และ Salicylic acid ซึ่งสารเพิ่มปริมาณ ที่ศึกษาได้แก่ Microcrystalline cellulose (MCC) เนื่องจากมีคุณสมบัติเข้ากันได้ดีกับตัวยาแอสไพริน และ Pregelatinized starch (P-PGS) นิยมใช้กับสารที่ไวต่อความชื้นและไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของยา ส่วนสาร ช่วยแตกตัว (Hydrophilic disintegrant) ที่ศึกษาได้แก่ Sodium starch glycolate (SSG) และ Croscarmellose sodium (CCS) เมื่อได้เม็ดยาที่ประกอบด้วยสารช่วยในตำรับที่ต้องการศึกษาแล้ว นำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นวิเคราะห์หาสารเสื่อมสลาย Free salicylic acid พบว่า เม็ดยาที่ประกอบด้วย MCC, MCC ผสมกับ CCS และ MCC ผสมกับ SSG ทำให้เกิด Free salicylic acid เพิ่มขึ้น มากกว่าร้อยละ 0.3 ซึ่งเกินเกณฑ์ที่กำหนดตามมาตรฐานเภสัชตำรับ USP ที่ระบุว่าต้องมี Free salicylic acid ไม่ เกินร้อยละ 0.3 แต่ MCC ที่ผสมกับ P-PGS ไม่เกิดสารเสื่อมสลาย เนื่องจาก P-PGS ทำให้ความชื้นในตำรับเพิ่มขึ้น น้อยกว่า CCS และ SSG และจากการที่ P-PGS สามารถกักเก็บความชื้นไว้กับตัวเอง ทำให้ปฏิกิริยาระหว่าง ความชื้นกับแอสไพรินเกิดได้ช้าลง

นอกจากนั้นในการศึกษาของ Asatov et al. (2001) ได้พัฒนาสูตรตำรับของยาเม็ด Dibazole ที่จำหน่ายใน ท้องตลาด ซึ่งมีข้อเสียคือ ความคงสภาพของยาลดลงเมื่อเก็บไว้ในอุณหภูมิและความชื้นสูง โดยพบว่าเกิดจากสาร ช่วยในตำรับซึ่งมีน้ำตาลเป็นส่วนประกอบในตำรับ ในการศึกษาจึงพัฒนาตำรับโดยใช้ MCC แทนน้ำตาล เนื่องจากเป็นสารช่วยในตำรับที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายเข้ากันได้ดีกับตัวยาสำคัญมากมาย เมื่อนำตัวยาผสมกับ MCC และคอกอัดเป็นเม็ดแล้วเก็บเม็ดยาในภาชนะทำแห้ง ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 58, 79, 90 และ 100 เป็น เวลา 0, 3 และ 6 วัน หลังจากนั้นสังเกตลักษณะภายนอก ปริมาณตัวยาสสำคัญ การแตกตัวของยา ได้ผลดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลของความชื้นต่อคุณสมบัติของเม็ดยา Dibazole เมื่อเก็บในภาชนะทำแห้ง ที่สภาวะความชื้นต่างๆ (Asatov et al., 2001)

Storage time (days)	Relative humidity RH, %											
	58 %			79 %			90 %			100 %		
	Appearance	Strength %	Disintegration, sec	Appearance	Strength %	Disintegration, sec	Appearance	Strength %	Disintegration, sec	Appearance	Strength %	Disintegration, sec
0	S	99.90	10	S	98.20	25	S	97.90	50	S	97.60	70
3	S	98.90	20	NS		ND	NS		ND	NS		ND
6	S	99.40	18	NS		ND	NS		ND	NS		ND

S คือ Satisfactory
 NS คือ Not Satisfactory
 ND คือ Not Determined

จากตารางที่ 2 แสดงให้เห็นว่าที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 58 ตัวยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง ปริมาณตัวยาสำคัญวิเคราะห์ได้เท่ากับร้อยละ 99.40 และเวลาที่ใช้ในการแตกตัวหมดเท่ากับ 18 นาที ส่วนที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 79, 90 และ 100 หลังจากเก็บไว้ 3 วัน เมื่อยาเกิดจุดสีดำบนผิวเม็ดยา สรุปได้ว่าที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 58 เม็ดยาที่มี MCC เป็นส่วนประกอบทำให้ตัวยามีความคงตัวมากที่สุด แต่เมื่อสภาวะความชื้นเพิ่มขึ้นเม็ดยาเกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพโดยที่ปริมาณตัวยาสำคัญยังอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด

จากการศึกษาสารช่วยในตำรับสำหรับยาที่ไวต่อความชื้น สรุปได้ว่าการเลือกใช้สารช่วยในตำรับมีส่วนสำคัญต่อความคงสภาพและความเสื่อมสภาพของยา ซึ่งในกรณีของ โซเดียมวาเลโปรเอทหากเลือกใช้สารช่วยในตำรับที่เหมาะสม จะสามารถลดการดูดความชื้นของตัวยา ทำให้เพิ่มความคงสภาพให้กับยาได้

8. การศึกษาวิธีการผลิตยาที่ไวต่อความชื้น

การศึกษาของ Klokkers (1998) ทำการศึกษาวิธีการผลิตยาเม็ด โซเดียมวาเลโปรเอท โดยทำการผลิตด้วยวิธีแกรนูลเปียก พบว่าในระหว่างกระบวนการผลิต ความชื้นของแกรนูลมากกว่าร้อยละ 2 ทำให้เกิดปัญหาระหว่างการตอกโดยเม็ดยาเกิดการติดสาก (Capping) จึงควรเลือกใช้สารช่วยในตำรับที่มีคุณสมบัติไม่ดูดความชื้นเพื่อช่วยลดการดูดความชื้นของยาและควบคุมความชื้นของแกรนูลไม่เกินร้อยละ 2 Horne (1990) ได้ศึกษาถึงกระบวนการและสภาวะการผลิตที่เหมาะสมสำหรับยาเม็ด โซเดียมวาเลโปรเอท พบว่าการผลิตด้วยวิธีตอกโดยตรง ซึ่งเป็นวิธีที่ตัวยาไม่ต้องสัมผัสกับความชื้น แสง โดยควบคุมการผลิตภายใต้ความชื้นสัมพัทธ์ต่ำกว่าร้อยละ 30 สามารถทำให้เม็ดยามีความคงสภาพที่ดี นอกจากนี้ Safadi et al. (2004) ศึกษากระบวนการผลิตเพื่อทำให้เม็ดยาโซเดียมวาเลโปรเอทมีความคงสภาพ โดยพบว่าการควบคุมกระบวนการผลิตให้อยู่ในสภาวะที่แห้ง ความชื้นสัมพัทธ์ไม่เกินร้อยละ 50 ทำให้เม็ดยามีความแข็งแรงที่ดีและเม็ดยาไม่กร่อน

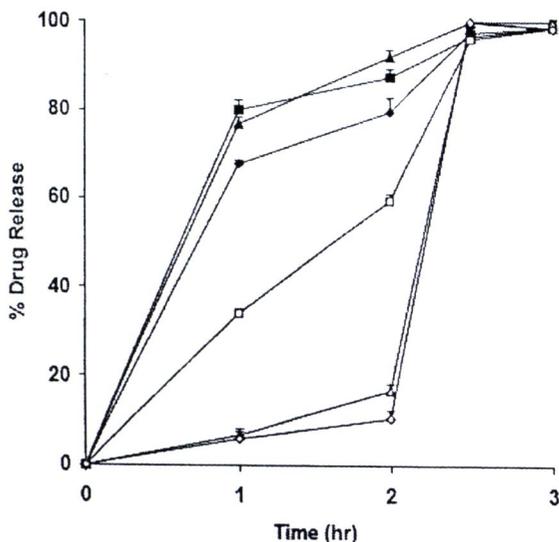
9. การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเคลือบยาที่ไวต่อความชื้นและยาที่ละลายน้ำได้ดี

ในการเคลือบยาที่ไวต่อความชื้นและยาที่ละลายน้ำได้ดี ควรคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ ดังนี้

9.1 ตัวทำละลายที่ใช้ในการเคลือบ ในการศึกษาของ Okutgen et al. (1991) และ Poukavoos, Peck (1993) พบว่ายาที่ไวต่อความชื้นหากใช้ตัวทำละลายที่เป็นน้ำ เม็ดยาสามารถเกิดปฏิกิริยากับความชื้นในช่วงการสเปรย์น้ำยาเคลือบและตอนเก็บทิ้งไว้ โดยการที่น้ำซึมผ่านเม็ดยา ทำให้เม็ดยาขยายและฟิล์มเกิดการเสียหายได้ ดังนั้นยาที่ไวต่อความชื้นจึงควรเคลือบฟิล์มด้วยตัวทำละลายอินทรีย์เพื่อเพิ่มความคงตัวให้กับตัวยา

9.2 การเคลือบฟิล์มรองพื้น ในการศึกษาของ Lovgren et al. (1988) พบว่าการเคลือบฟิล์มรองพื้นสามารถป้องกันสารที่ละลายน้ำไม่ให้เคลื่อนตัวไปที่ยาในระหว่างการเคลือบและป้องกันการเสื่อมสลายของสารประกอบที่เป็นกรด เช่น Omeprazole ได้ การศึกษาของ Bruce et al. (2003) ทำการศึกษาการเคลือบฟิล์มรองพื้นของยาโซเดียมวาเลโปรเอทในรูปแบบเพลเลท โดยเคลือบฟิล์มรองพื้นด้วย Methocel® E5 (HPMC) หรือ Opadry® AMB (Polyvinyl alcohol) ก่อนเคลือบฟิล์มเอนเทอริก เพื่อป้องกันการเคลื่อนย้ายของตัวยาโซเดียมวาเลโปรเอทไปในชั้นของฟิล์มเอนเทอริก แต่ข้อเสียของการเคลือบรองพื้นคือ ใช้เวลาการผลิตเพิ่มขึ้นเนื่องจากเพิ่มขึ้นตอนในการเคลือบ ทำให้ค่าใช้จ่ายเพิ่มและยุ่งยากในการผลิตด้วย

9.3 ปริมาณพอลิเมอร์ ในการศึกษาของ Ghebre-Sellassie et al. (1987) พบว่ายาที่ละลายน้ำได้ดีมาก ต้องเคลือบด้วยชั้นฟิล์มที่มีความหนาเพียงพอเพื่อป้องกันการปลดปล่อยยา โดยการเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ และพบว่ายาที่ละลายน้ำได้ดีต้องการชั้นเคลือบฟิล์มที่หนากว่ายาที่ละลายน้ำได้ยาก ทั้งนี้ขึ้นกับการละลายและการแยกชั้นของยาในสารละลายพอลิเมอร์ระหว่างการเคลือบฟิล์ม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sauer et al. (2007) ทำการศึกษาขยาเม็ด Chlorpheniramine maleate (CPM) ในรูปแบบเพลเลต ซึ่งตัวยามีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีมาก พบว่า CPM ในรูปแบบเพลเลตต้องการชั้นเคลือบฟิล์มแอนเทอริคหนากว่า Theophylline ที่เป็นยาที่ละลายน้ำได้ยาก นอกจากนี้ Bruce et al. (2003) ได้ศึกษาถึงปริมาณของสารเคลือบฟิล์มแอนเทอริคของโซเดียมวาเลอโรเอทในรูปแบบเพลเลตและมี Eudragit® L30D-55 เป็นสารเคลือบแอนเทอริค โดย Eudragit® L30D-55 มีคุณสมบัติเป็น Anionic copolymer ของ Methacrylic acid และ Ethyl acrylate ในอัตราส่วน 1:1 แดกตัวที่พีเอชมากกว่าหรือเท่ากับ 5.5 ทำการทดสอบการปลดปล่อยยาในสารละลาย 0.1 N HCl ที่พีเอช 1.2 เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นทดสอบต่อในสารละลาย 0.05 M Phosphate buffer ที่พีเอช 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง พบว่าที่พีเอช 1.2 เพลเลตที่เคลือบด้วยปริมาณของ Eudragit® L30D-55 ร้อยละ 35 ของน้ำหนักเม็ดแกนสามารถต้านทานกรดได้มากที่สุด โดยตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาไม่เกินร้อยละ 5 ดังภาพที่ 6 และเมื่อทดสอบต่อในพีเอช 6.8 ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาเกินร้อยละ 80 แสดงว่าปริมาณของพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นมีผลต่อการควบคุมการปลดปล่อยยา และเพิ่มความสามารถในการป้องกันการระคายเคืองกระเพาะอาหาร



ภาพที่ 6 การปลดปล่อยยาของโซเดียมวาเลอโรเอทในรูปแบบเพลเลต เคลือบด้วยปริมาณของ Eudragit® L30D-55 ในปริมาณที่แตกต่างกัน ทดสอบในสารละลาย 0.1 N HCl พีเอช 1.2 เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นทดสอบต่อในสารละลาย 0.05 M phosphate buffer พีเอช 6.8 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 37°C ความเร็วรอบ 100 rpm (■)10% polymer weight gain (▲)15% polymer weight gain (◆)20% polymer weight gain (□)25% polymer weight gain (△)30% polymer weight gain (◇) 35% polymer weight gain (Bruce et al., 2003)

10. บรรรจุกณ์ที่ในยาที่ไวต่อความชื้น

การเลือกบรรรจุกณ์หรือวัสดุของบรรรจุกณ์นั้นต้องคำนึงถึงคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของสูตรตำรับว่าไวต่อความชื้น แสง อากาศ โดยบรรรจุกณ์ต้องไม่ทำปฏิกิริยากับสารประกอบในตำรับ บรรรจุกณ์ต้องแข็งแรง ป้องกันความชื้น แสง เปิดใช้งานได้ง่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ไวต่อความชื้นต้องคำนึงถึงบรรรจุกณ์และวัสดุที่สามารถป้องกันการซึมผ่านของน้ำจากภายนอกผ่านเข้าไปสัมผัสกับเม็ดยาคำนในบรรรจุกณ์เป็นพิเศษ (Allen, 2008)

โดยบรรรจุกณ์ที่ใช้สำหรับยาเม็ดที่ไวต่อความชื้นมีดังนี้

1. ขวดแก้ว มีคุณสมบัติเฉื่อยทางเคมี ไม่มีการซึมผ่านของไอน้ำหรือก๊าซ จึงสามารถป้องกันความชื้นได้แข็งแรง ข้อเสียคือแตกง่าย มีน้ำหนักมาก Shigarova, Minina (2000) ได้ศึกษาเม็ดยา Dry ginseng extracts ซึ่งเมื่อสัมผัสความชื้นเม็ดยาจะค่อยๆ เปลี่ยนเป็นของเหลว ทำการทดสอบโดยใส่เม็ดยาในบรรรจุกณ์ต่างๆ แล้วเก็บไว้ในภาชนะทำแห้ง ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 66, 88 และ 100 เป็นเวลา 2 ปี หาน้ำหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้น พร้อมทั้งสังเกตลักษณะทางกายภาพ ได้ผลดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การศึกษาความคงสภาพของเม็ดยา Dry ginseng extracts เก็บในบรรรจุกณ์ต่างๆ ภายใต้สภาวะควบคุมความชื้นที่แตกต่างกัน (Shigarova, Minina, 2000)

บรรรจุกณ์	ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 66		ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 88		ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 100	
	ลักษณะเม็ดยา/ บรรรจุกณ์	น้ำหนักเม็ดยา ที่เพิ่มขึ้น	ลักษณะเม็ดยา/ บรรรจุกณ์	น้ำหนักเม็ดยา ที่เพิ่มขึ้น	ลักษณะเม็ดยา/ บรรรจุกณ์	น้ำหนักเม็ดยา ที่เพิ่มขึ้น
ขวดแก้วที่มีจุกปิด	ไม่เปลี่ยน	ไม่เพิ่มขึ้น	ไม่เปลี่ยน	ไม่เพิ่มขึ้น	ไม่เปลี่ยน	ไม่เพิ่มขึ้น
ขวดแก้วทึบที่มีฝาปิด	ไม่เปลี่ยน	2.3 %	เม็ดยาบวม หลังจาก 12 เดือน	5.2 %	เม็ดยาบวม หลังจาก 8 เดือน	6.3 %
ฟิล์มพีวีซี-อลูมิเนียมฟอยล์	ไม่เปลี่ยน	2.3 %	ไม่เปลี่ยน	3.2 %	เม็ดยาบวม หลังจาก 1เดือน	15 %
ลามิเนตอลูมิเนียมฟอยล์	บรรรจุกณ์เปื่อย หลังจาก 6 เดือน แต่เม็ดยาไม่ เปลี่ยน	-	บรรรจุกณ์เปื่อย หลังจาก 3 เดือน แต่เม็ดยาไม่ เปลี่ยน	-	บรรรจุกณ์เปื่อย หลังจาก 0.5 เดือนแต่เม็ดยา ไม่เปลี่ยน	-
ลามิเนตกระดาษ	บรรรจุกณ์เปื่อย หลังจาก 6 เดือน แต่เม็ดยาไม่ เปลี่ยน	-	บรรรจุกณ์เปื่อย หลังจาก 2 เดือน/ เม็ดยาบวม	12 %	บรรรจุกณ์เปื่อย หลังจาก 0.5 เดือน/ เม็ดยาบวม	20 %
อลูมิเนียมฟอยล์-อลูมิเนียมฟอยล์	ไม่เปลี่ยน	ไม่เพิ่มขึ้น	ไม่เปลี่ยน	ไม่เพิ่มขึ้น	ไม่เปลี่ยน	ไม่เพิ่มขึ้น
ลามิเนตพีวีซี-กระดาษ	ไม่เปลี่ยน	2 %	เม็ดยาบวม หลังจาก 0.5 เดือน	8 %	เม็ดยาบวม หลังจาก 0.25 เดือน	12 %

จากตารางที่ 3 สรุปได้ว่าความสามารถในป้องกันการซึมผ่านของน้ำในบรรจุภัณฑ์ชนิดต่างๆ มีความแตกต่างกัน โดยขวดแก้วที่มีจุกปิดสนิทสามารถป้องกันความชื้นไม่ให้เข้าไปสัมผัสกับเม็ดยา Dry ginseng extracts ได้ เมื่อเก็บเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์เป็นเวลา 2 ปี ลักษณะเม็ดยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง มีความคงสภาพมากที่สุดเมื่อเทียบกับบรรจุภัณฑ์ชนิดต่างๆ

2. ขวดพลาสติก มีประโยชน์ในการทำภาชนะบรรจุเป็นอย่างมาก มีความทนทาน แดกยาก โพลีเมอร์ที่นิยมใช้ทำภาชนะบรรจุได้แก่ โพลีโพรไพลีน (PP), โพลีไวนิลคลอไรด์ (PVC), โพลีเอทิลีน (PE) เช่น High density polyethylene (HDPE) สามารถป้องกันความชื้นได้ดี Dobler et al. (2001) ได้ศึกษาเม็ดยา Topiramate ซึ่งเกิดการสลายตัวและเกิดการเปลี่ยนสีเป็นสีน้ำตาลหรือสีดำเมื่อสัมผัสกับความชื้นและความร้อน ทดสอบโดยบรรจุเม็ดยาจำนวน 60 เม็ดในขวดพลาสติกชนิด HDPE ขนาด 30, 50 และ 75 มิลลิลิตรพร้อมบรรจุสารดูดความชื้น แล้วเก็บศึกษาความคงสภาพที่สภาวะต่างๆ ได้แก่ อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 48 เดือน, อุณหภูมิ 30°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 60 เป็นเวลา 36 เดือน และที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 6 เดือน ซึ่งเกณฑ์ที่กำหนดคือ เม็ดยาต้องมีลักษณะทางกายภาพไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ผลการทดสอบพบว่าเม็ดยา Topiramate ที่บรรจุในขวดพลาสติกชนิด HDPE ลักษณะทางกายภาพไม่เปลี่ยนแปลงไป แสดงว่าขวดพลาสติกชนิด HDPE มีความสามารถในการป้องกันความชื้นได้ดีเหมาะสำหรับยาที่ไวต่อความชื้น

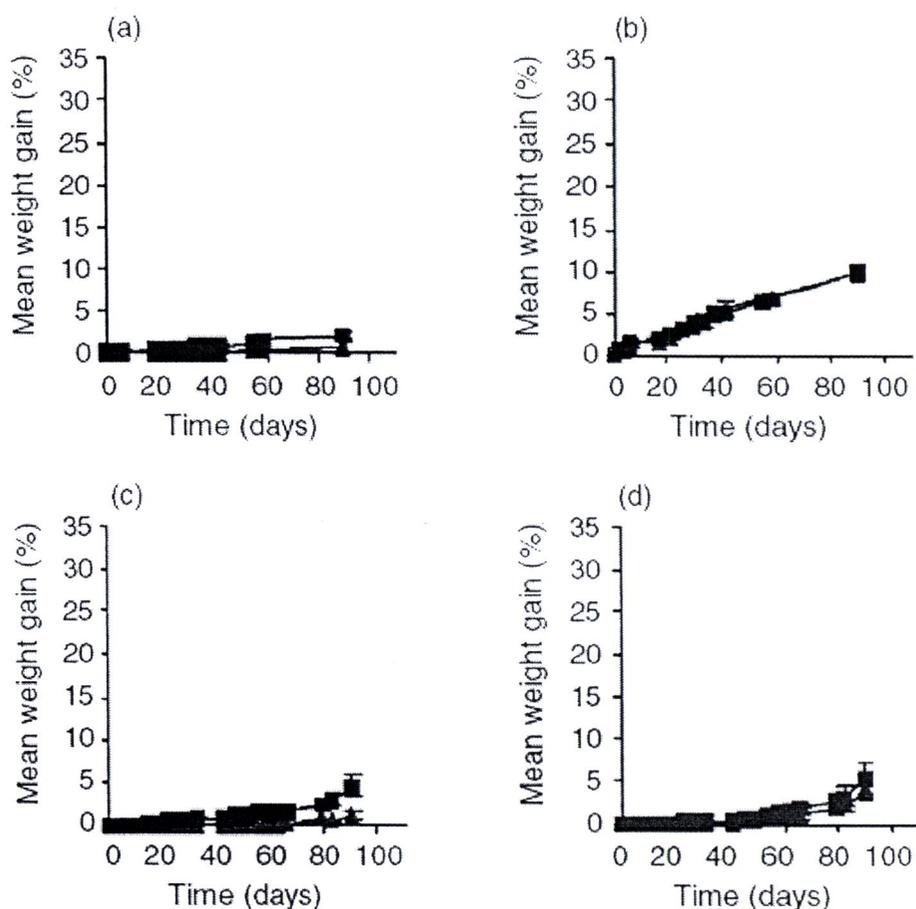
3. แผงสตรีป (ภารุณี, 2546) หลักการคือเม็ดยาแต่หน่วย ถูกห่อหุ้มอยู่ระหว่างวัสดุแผ่นบางๆ สองแผ่น ที่ต่อกันเป็นแถบยาว วัสดุที่ใช้ทั้งสองด้านอาจเป็นชนิดเดียวกันหรือต่างชนิดกันก็ได้ โดยวัสดุที่ใช้สำหรับการบรรจุแบบสตรีปได้แก่ เซลโลเฟน, พอลิเอสเตอร์, อลูมิเนียมฟอยล์และวัสดุลามิเนต ซึ่งเป็นการนำฟิล์มของวัสดุชนิดต่างๆ มาอัดรวมกันทำให้ได้คุณสมบัติตามต้องการ โดยอลูมิเนียมฟอยล์และวัสดุลามิเนตนิยมใช้มากที่สุด Bhutani et al. (2003) ได้ศึกษาความคงสภาพของตำรับยา Ethambutol ในท้องตลาดที่บรรจุในแผงสตรีป โดยด้วยยา Ethambutol เป็นยารักษาวัณโรคที่มีคุณสมบัติไวต่อความชื้น ศึกษาจำนวน 4 ตำรับดังตารางที่ 4 เก็บที่สภาวะอุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 โดยให้สัมผัสแสงและไม่สัมผัสแสงเป็นเวลา 3 เดือน แล้วหาค่าหนักของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 4 ตำรับยาในท้องตลาดที่มีด้วย Ethambutol บรรจุในแผงสตรีป (Bhutani et al., 2003)

ตำรับยา	ปริมาณตัวยา (มิลลิกรัม)				บรรจุภัณฑ์	รูปแบบผลิตภัณฑ์
	R	H	Z	E		
E (a)	-	-	-	800	Strip 50 µm Aluminium	ยาเม็ด ไม่เคลือบ
H+E (b)	-	300	-	800	Strip 40 µm Aluminium	ยาเม็ด ไม่เคลือบ
R+H+E (c)	450	300	-	800	Strip 40 µm Aluminium	ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม
R+H+Z+E (d)	225	150	750	400	Strip 50 µm Aluminium	ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

หมายเหตุ E คือ Ethambutol R คือ Rifampicin
H คือ Isoniazid Z คือ Pyrazinamide

เมื่อครบกำหนดเป็นเวลา 3 เดือน ได้ผลการทดสอบดังภาพที่ 7 พบว่า (a), (c) และ (d) น้ำหนักของเม็ดยาเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย ทั้งที่สัมผัสและไม่สัมผัสกับแสง ส่วน (b) น้ำหนักของเม็ดยาเพิ่มขึ้นมากที่สุดทั้งที่สัมผัสและไม่สัมผัสแสง Bhutani et al. (2003) อธิบายว่าตำรับ (b) มีความหนาของอลูมิเนียมฟอยล์ที่ใช้ทำแผงสตรีปน้อยกว่าตำรับ (a) และเม็ดยาไม่ได้เคลือบฟิล์ม ทำให้เม็ดยามีโอกาสสัมผัสความชื้นได้มากกว่าตำรับ (a) จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าแผงสตรีปสามารถป้องกันความชื้น เพิ่มความคงสภาพให้กับยาที่ไวต่อความชื้นได้ดี นอกจากนี้พบว่าคุณภาพของอลูมิเนียมฟอยล์ที่ใช้ในการผลิตแผงสตรีปมีผลต่อการป้องกันความชื้น โดยในขั้นตอนการผลิตอลูมิเนียมฟอยล์หากเกิดมีรูเข็มเล็กๆ ที่เรียกว่า Pinholes ซึ่งเกิดจากระหว่างกระบวนการผลิตที่ไม่ดีของอลูมิเนียมฟอยล์ เมื่อนำมาทำแผงสตรีป ความชื้นจะสามารถซึมผ่าน Pinholes เข้าไปสัมผัสกับตัวยาคือ



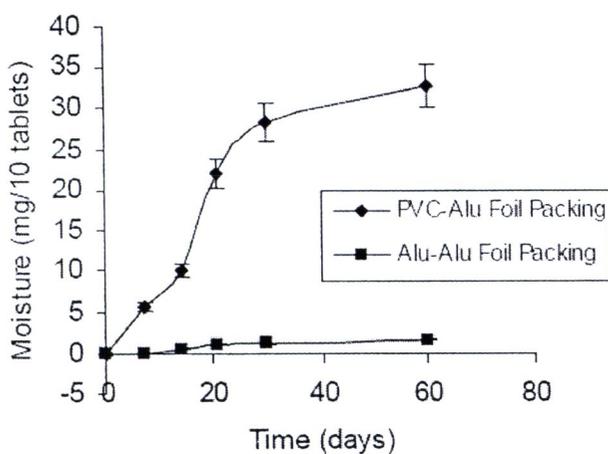
ภาพที่ 7 ปริมาณน้ำหนักเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นในแผงสตรีปของตำรับยา Ethambutol ในท้องตลาด 4 ตำรับ ได้แก่ (a) E (b) H+E (c) R+H+E (d) R+H+Z+E โดยเก็บในตู้ควบคุมอุณหภูมิและความชื้น (■) สัมผัสกับแสง (▲) ไม่สัมผัสกับแสง เป็นเวลา 3 เดือน (Bhutani et al., 2003)

4. แผงบลิสเตอร์ (ภารุณี, 2546) ลักษณะการบรรจุประกอบด้วยวัสดุสองด้านคือ

4.1 วัสดุขึ้นรูปร้อนเป็นกระเปาะ (Thermoformable blister) เช่น พอลิไวนิลคลอไรด์ชนิดแข็ง (PVC) ซึ่งนิยมใช้มากที่สุดเพราะราคาถูก ใส ขึ้นรูปได้ง่าย โดยความชื้นและออกซิเจนสามารถซึมผ่าน PVC ได้ จึงไม่ควรนำไปใช้กับยาที่ไวต่อความชื้น (Hunt, 1999) พอลิไวนิลลิคีนคลอไรด์ (PVDC) มีความสามารถในการป้องกันความชื้นได้ดีกว่า PVC ถึง 4 เท่า พอลิโมโนคลอโรไตรฟลูออโรเอทิลีน (PCTFE หรือ Aclar[®]) สามารถป้องกันความชื้นได้มากถึง 15 เท่าเมื่อเทียบกับ PVC ที่ความหนา 250 ไมครอนเป็นต้น นอกจากนี้หากเกิดสภาวะที่ไวต่อแสงและความชื้น ควรใช้วัสดุลามิเนตที่ประกอบด้วยชั้นของพีวีซี/อะลูมิเนียมฟอยล์/ไนลอน สามารถอัดขึ้นรูปโดยไม่ใช้ความร้อน เรียกว่า Cold form foil

4.2 วัสดุปิดด้านหลัง (Lidding material) โดยนิยมใช้อลูมิเนียมฟอยล์ที่มีความหนามากกว่า 25 ไมครอนซึ่งวัสดุแต่ละชนิดมีความสามารถในการซึมผ่านความชื้นได้แตกต่างกันไป

Islam et al. (2008) ได้ศึกษาด้วยรานิทินที่มีคุณสมบัติไวต่อความชื้น ในรูปแบบเม็ดที่ไม่เคลือบฟิล์ม บรรจุในแผงบลิสเตอร์ 2 ชนิดได้แก่ PVC-Aluminium foil (PVC-Al) และ Aluminium-Aluminium foil (Alu-Alu) แล้วเก็บเพื่อศึกษาความคงสภาพในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 1, 7, 14, 21, 30, 60 และ 90 วัน จากนั้นหาน้ำหนักเม็ดยาที่เพิ่มขึ้น



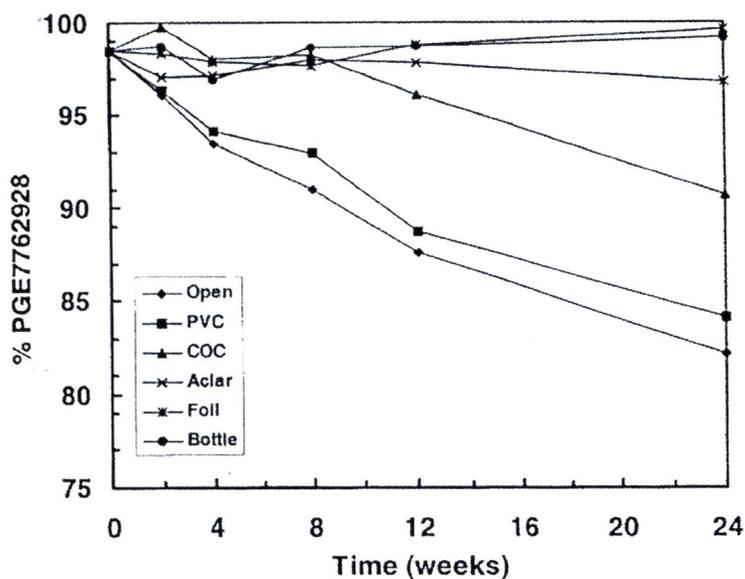
ภาพที่ 8 ผลของบรรจุภัณฑ์ PVC-Alu foil และ Alu-Alu foil ที่มีต่อปริมาณความชื้นที่เพิ่มขึ้นของเม็ดยารานิทินจากการศึกษาความคงสภาพในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 90 วัน (Islam et al., 2008)

จากภาพที่ 8 เม็ดยารานิทินที่บรรจุในแผง PVC-Alu foil สามารถดูดซับความชื้นได้มากกว่าเม็ดยาที่บรรจุในแผง Alu-Alu foil และพบว่าเม็ดยาเกิดการเปลี่ยนแปลงสีเป็นสีน้ำตาลภายหลังจากการเก็บไว้เป็นเวลา 2 เดือน ซึ่งเม็ดยาที่บรรจุในแผง Alu-Alu foil ดูดซับความชื้นเพียงเล็กน้อยและไม่ทำให้เม็ดยาเกิดการเปลี่ยนแปลงสี Shigarova, Minina, (2000) ได้ศึกษาบรรจุภัณฑ์ของเม็ดยา Dry ginseng extracts ดังตารางที่ 3 เมื่อเก็บเม็ดยาไว้ในภาชนะทำแห้ง ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 66, 88 และ 100 เป็นเวลา 2 ปี หลังจากครบกำหนดพบว่าเม็ดยาที่บรรจุ

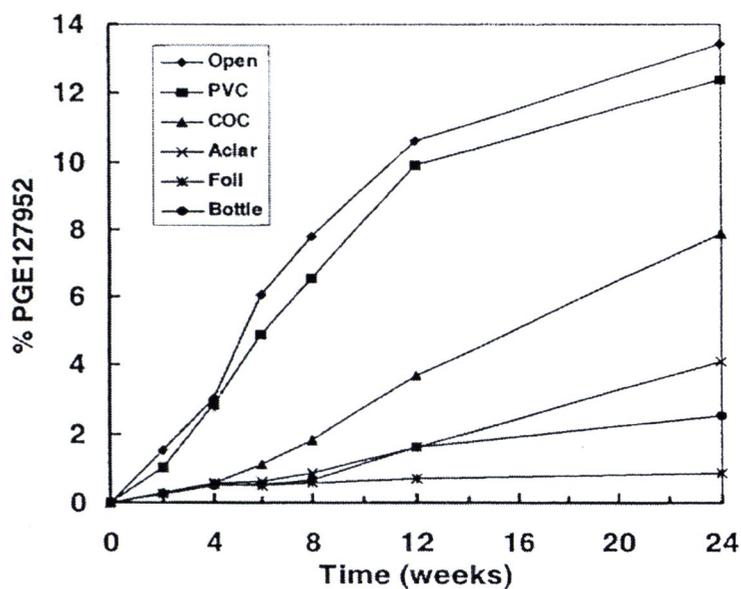
ในแผง Alu-Alu foil เม็ดยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงและน้ำหนักของเม็ดยาไม่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีวัสดุที่ใช้ในการบรรจุแผงบิสเตอร์อีกหลากหลาย Dobler et al. (2001) ได้ศึกษาความคงสภาพของเม็ดยา Topiramate ที่บรรจุในแผงบิสเตอร์ด้วยวัสดุในการทำแผงบิสเตอร์ที่แตกต่างกันดังต่อไปนี้ 1) แผงบิสเตอร์ชนิด Alu-Alu ที่ใช้ Orthopolyamide/Aluminium/Polyvinylchloride (OPA/Alu/PVC) 2) แผงบิสเตอร์แบบที่ใช้ Polyvinylchloride/Polyester/Polyvinylidene chloride (PVC/PE/PVDC) บรรจุในช่อง Polyester/Aluminium/Polyester (PE/Alu/PE) และ 3) แผงบิสเตอร์ที่ใช้ Polyvinylchloride/Polyester/Polyvinylidene chloride (PVC/PE/PVDC) เก็บศึกษาความคงสภาพในสภาวะต่างๆ ได้แก่ สภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 เดือน, ที่อุณหภูมิ 30°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 60 เป็นเวลา 36 เดือน และที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 6 เดือน เมื่อครบกำหนดพบว่าแผงบิสเตอร์ PVC/PE/PVDC ที่บรรจุในช่อง PE/Alu/PE เท่านั้นที่เม็ดยายังคงสภาพเหมือนเดิมโดยสีของเม็ดยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง ส่วนแผงบิสเตอร์ OPA/Alu/PVC ที่สภาวะการเก็บที่อุณหภูมิห้อง สีของเม็ดยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง แต่ที่สภาวะการเก็บที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 สีของเม็ดยาเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นสีน้ำตาล และแผงบิสเตอร์ PVC/PE/PVDC ที่ทุกสภาวะการเก็บเม็ดยาเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล ดังนั้นแผงบิสเตอร์ PVC/PE/PVDC ที่บรรจุในช่องสามารถป้องกันความชื้นและทำให้เม็ดยา Topiramate มีความคงตัวที่ดี โดยเม็ดยาไม่เกิดการเปลี่ยนสีเป็นสีน้ำตาลเมื่อเก็บในสภาวะการเก็บที่กำหนด

Lusina et al. (2005) ได้ศึกษาความคงสภาพของเม็ดยาที่ประกอบด้วย Losartan และ Hydrochlorothiazide ที่บรรจุในแผงบิสเตอร์ 2 แบบ ได้แก่ แผงบิสเตอร์ PVC/PE/PVDC//AI ที่มีคุณสมบัติป้องกันผลิตภัณฑ์จากน้ำ และก๊าซ และแผงบิสเตอร์ OPA/AI/PVC//AI มีคุณสมบัติป้องกันผลิตภัณฑ์จากก๊าซ, น้ำ และแสง ที่สภาวะการเก็บที่อุณหภูมิ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 เป็นเวลา 6 เดือน เมื่อครบกำหนดทดสอบการแตกตัวของยา พบว่าเม็ดยาในแผงบิสเตอร์ PVC/PE/PVDC//AI แตกตัวได้หมดที่เวลา 52 นาที ซึ่งมากกว่าเม็ดยาในแผงบิสเตอร์ OPA/AI/PVC//AI ที่สามารถแตกตัวได้หมดที่เวลา 6.5 นาที และพบว่าเม็ดยาในแผงบิสเตอร์ PVC/PE/PVDC//AI เกิดสารเสื่อมสลายมากกว่าเม็ดยาในแผง OPA/AI/PVC//AI ด้วย แสดงว่าแผงบิสเตอร์ OPA/AI/PVC//AI สามารถป้องกันความชื้นและทำให้เม็ดยาที่ประกอบด้วย Losartan และ Hydrochlorothiazide มีความคงสภาพได้ดีกว่าแผงบิสเตอร์ PVC/PE/PVDC//AI Allinson et al. (2001) ได้ศึกษาความคงสภาพของเม็ดยาที่มีสารประกอบ PGE-7762928 ของบริษัท Proster & Gamble Pharmaceuticals ซึ่งเสื่อมสลายได้ง่ายด้วยความชื้น บรรจุในแผงบิสเตอร์โดยใช้วัสดุที่แตกต่างกันได้แก่ 1) 10 mil PVC, 2) 12 mil Aclar, 3) 13 mil Cyclic olefin copolymer (COC) และ 4) 6 mil Aluminium foil ศึกษาความคงสภาพของยาในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 2, 4, 6, 8, 12 และ 24 สัปดาห์ หลังจากนั้นวิเคราะห์หาปริมาณสารประกอบ PGE-7762928 และสารเสื่อมสลาย Maleate Adduct (PGE-127952) ได้ผลการทดลองดังภาพที่ 9 แสดงปริมาณคงเหลือของสารประกอบ PGE-7762928 และภาพที่ 10 แสดงปริมาณของสารเสื่อมสลาย Maleate Adduct พบว่าเมื่อครบ 24 สัปดาห์เม็ดยาที่บรรจุในแผงบิสเตอร์ PVC มีปริมาณคงเหลือของสารประกอบ PGE-7762928 เหลือเพียงร้อยละ 84 และเกิด Maleate Adduct (PGE-127952) ร้อยละ 12 แสดงว่าแผงบิสเตอร์ PVC สามารถป้องกันความชื้นได้เพียงเล็กน้อยและได้ผลใกล้เคียงกับเม็ดยาที่ไม่ได้บรรจุในบรรจุภัณฑ์ ดังนั้นแผงบิสเตอร์ PVC จึงไม่เหมาะสมกับการบรรจุยาที่ไวต่อความชื้น ซึ่งจากภาพที่ 9 และ 10 จัดเรียง

ความสามารถในการป้องกันความชื้นของแผงบลิสเตอร์ชนิดต่างๆ จากน้อยไปมากได้ดังนี้ PVC < Cyclic Olefin < Aclar < Aluminium Foil



ภาพที่ 9 ปริมาณสารประกอบ PGE-7762928 ในแผงบลิสเตอร์ที่ใช้วัสดุบรรจุที่แตกต่างกัน เมื่อเก็บไว้ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 (Allinson et al., 2001)



ภาพที่ 10 ปริมาณสารเสื่อมสลาย Maleate Adduct (PGE-127952) ในแผงบลิสเตอร์ที่ใช้วัสดุบรรจุที่แตกต่างกัน เมื่อเก็บไว้ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 (Allinson et al., 2001)

นอกจากบรรจุภัณฑ์แล้ว การใส่สารดูดความชื้นไว้ในภาชนะบรรจุยา สามารถช่วยเพิ่มความคงสภาพของยาที่เสื่อมสลายง่ายเมื่อสัมผัสกับความชื้น โดยสารดูดความชื้นทั่วไปได้แก่ ซิลิกาเจล, Activated carbon, Molecular sieves แต่ที่นิยมใช้กันคือ ซิลิกาเจล ซึ่งสามารถดูดน้ำไว้ได้ถึงร้อยละ 40 ของน้ำหนักตัว ที่อุณหภูมิ 25°C แต่ความสามารถในการดูดความชื้นจะลดลงเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น หลักการของสารดูดความชื้นคือ การดูดซับความชื้นที่ผ่านผนังของบรรจุภัณฑ์เข้ามาภายในบรรจุภัณฑ์ และรักษาระดับความชื้นที่ต่ำไว้ภายในบรรจุภัณฑ์ ทำให้ความชื้นไม่เกิดปฏิกิริยากับยาที่ไวต่อความชื้นได้ (Badawy et al., 2001)

Badawy et al. (2001) ศึกษาความสามารถของสารดูดความชื้นในการเพิ่มความคงสภาพของเม็ดยา Roxifiban ซึ่งปัญหาของตัวยาคือเมื่อสัมผัสความชื้น เกิดปฏิกิริยา Ester hydrolysis ทำให้ยาเสื่อมสลาย โดยในการทดลองที่ 1 เริ่มจากนำเม็ดยาเก็บไว้ในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ที่ต่ำกว่าร้อยละ 10, 40 และ 60 เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงจนเกิดสมมูล แล้วนำไปบรรจุใส่ขวด HDPE ขนาด 30 ลูกบาศก์เซนติเมตร โดยไม่ใส่สารดูดความชื้น จากนั้นเก็บไว้ในตู้ควบคุมอุณหภูมิและความชื้นที่ 25°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 40 เป็นเวลา 3 สัปดาห์ และการทดลองที่ 2 เก็บเม็ดยาไว้ในสภาวะความชื้นสัมพัทธ์ที่ต่ำกว่าร้อยละ 10, 31 และ 47 และ 60 จนเกิดสมมูล แล้วนำไปบรรจุใส่ขวด HDPE ขนาด 75 ลูกบาศก์เซนติเมตร โดยใส่สารดูดความชื้น 3 กรัม จากนั้นเก็บไว้ในตู้ควบคุมอุณหภูมิและความชื้นที่ 25°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 60 ได้ผลตามตารางที่ 5 และ 6 ตามลำดับ

ตารางที่ 5 สารเสื่อมสลายของเม็ดยา Roxifiban ที่บรรจุในขวด HDPE และไม่ใส่สารดูดความชื้น เมื่อเก็บไว้ในสภาวะการเก็บที่ 25°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 40 เป็นเวลา 3 สัปดาห์ (Badawy et al., 2001)

ความชื้นสัมพัทธ์ (ร้อยละ)	สารที่เกิดจากปฏิกิริยา Ester Hydrolysis (ร้อยละ)
<10	0.02
40	0.16
60	0.68

ตารางที่ 6 สารเสื่อมสลายของเม็ดยา Roxifiban ที่บรรจุในขวด HDPE และใส่สารดูดความชื้น 3 กรัม เมื่อเก็บไว้ในสภาวะการเก็บที่ 25°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 60 เป็นเวลา 3 เดือน (Badawy et al., 2001)

ความชื้นสัมพัทธ์ (ร้อยละ)	สารที่เกิดจากปฏิกิริยา Ester Hydrolysis (ร้อยละ)	
	1 เดือน	3 เดือน
<10	0	0.03
31	0	0.04
47	0.02	0.05
60	0.04	0.09

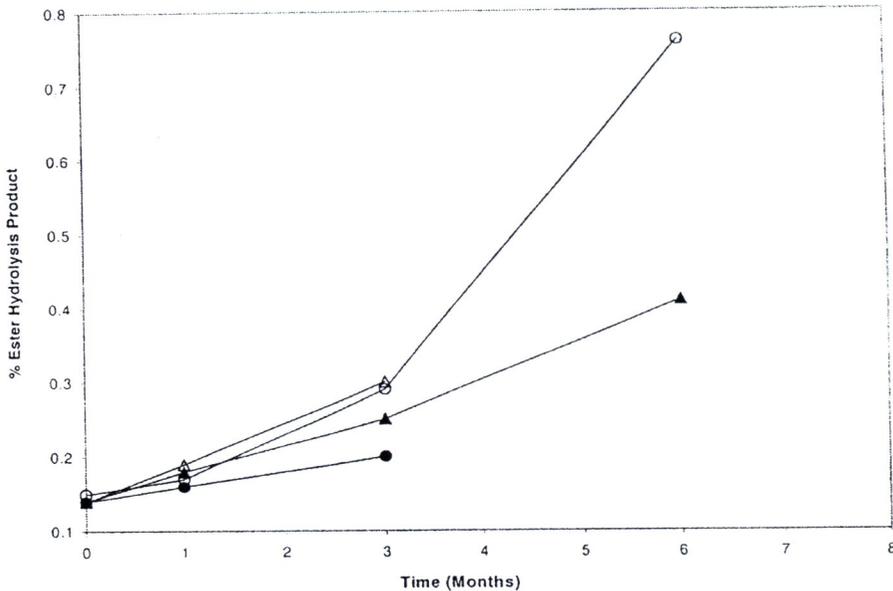
จากตารางที่ 5 และ 6 เม็ดยาที่เก็บโดยไม่ใส่สารดูดความชื้น พบว่าอัตราการเสื่อมสลายเพิ่มขึ้น ส่วนเม็ดยาที่บรรจุในขวด HDPE และใส่สารดูดความชื้น สามารถลดความชื้นในบรรจุภัณฑ์และลดสถานะความชื้นเริ่มต้นของเม็ดยาได้ นอกจากนี้ยังได้ศึกษาขนาดของบรรจุภัณฑ์ ความแรงของยา ปริมาณเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ ปริมาณของสารดูดความชื้นต่อความคงตัวของเม็ดยา Roxifiban ด้วย ตามตารางที่ 7

ตารางที่ 7 การศึกษาปัจจัยต่างๆ ของบรรจุภัณฑ์ต่อความคงสภาพของเม็ดยา Roxifiban (Badawy et al., 2001)

การทดลอง	ขนาดของขวด HDPE (ลูกบาศก์เซนติเมตร)	ความแรงของยา (มิลลิกรัม)	ปริมาณเม็ดยา	ปริมาณซิลิกาเจล (กรัม)
1	30	0.5	50	1.0
2	60	2.0	50	1.5
3	30	1.0	100	1.0
4	30	0.5	100	2.0
5	60	1.0	50	3.0
6	30	1.0	50	2.0
7	60	1.0	100	1.5
8	60	2.0	100	3.0

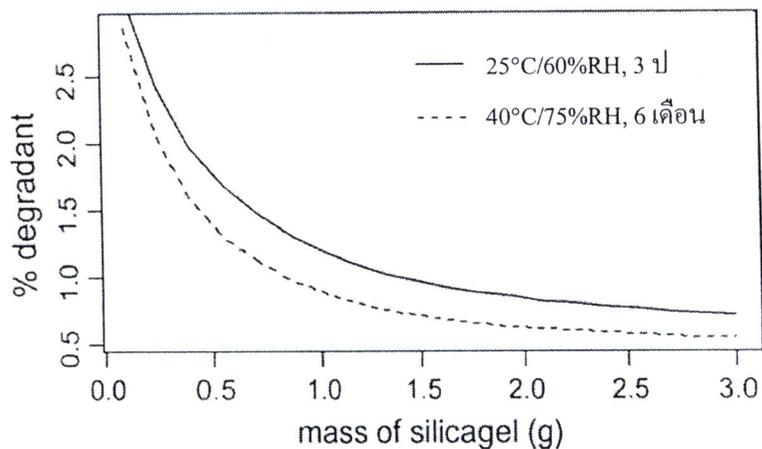
ศึกษาความคงสภาพของเม็ดยา Roxifiban โดยเก็บเม็ดยาไว้ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 6 เดือน หลังจากครบตามกำหนดพบว่าความชื้นสัมพัทธ์ของขวด HDPE ขนาด 60 ลูกบาศก์เซนติเมตร วัดได้ร้อยละ 12.3 และความชื้นของเม็ดยาเท่ากับร้อยละ 0.38 ส่วนขวด HDPE ขนาด 30 ลูกบาศก์เซนติเมตร วัดความชื้นสัมพัทธ์ได้ร้อยละ 11.8 และความชื้นเม็ดยาเท่ากับร้อยละ 0.37 ซึ่งผลของ

ความชื้นแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปว่าขนาดของบรรจุภัณฑ์ไม่มีผลต่อความคงสภาพของยา Roxifiban และจากภาพที่ 11 แสดงให้เห็นว่าอัตราการเสื่อมสลายของยาลดลงเมื่อปริมาณสารดูดความชื้นเพิ่มมากขึ้น ส่วนปริมาณเม็ดยาและความแรงของยาที่เพิ่มขึ้นทำให้การเสื่อมสลายของยาเพิ่มมากขึ้นด้วย



ภาพที่ 11 ความคงสภาพของเม็ดยา Roxifiban ในขวด HDPE ขนาด 60 ลูกบาศก์เซนติเมตร ที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 (O) ซิลิกาเจล 1.5 กรัมต่อขวด, เม็ดยา 12 กรัมต่อขวด (เม็ดยา 50 เม็ด, ความแรง 2 มิลลิกรัม), (●) ซิลิกาเจล 3 กรัมต่อขวด, เม็ดยา 6 กรัมต่อขวด, (△)ซิลิกาเจล 1.5 กรัมต่อขวด, เม็ดยา 12 กรัมต่อขวด (เม็ดยา 100 เม็ด, ความแรง 1 มิลลิกรัม), (▲)ซิลิกาเจล 3 กรัมต่อขวด, เม็ดยา 24 กรัมต่อขวด (Badawy et al., 2001)

Naversnik, Bohanec (2008) ได้ศึกษาปริมาณสารดูดความชื้นกับการเสื่อมสลายของยาในขวด HDPE ขนาด 75 มิลลิลิตร บรรจุเม็ดยา 60 เม็ด ใส่ซิลิกาเจล 1 กรัม โดยความชื้นของเม็ดยาเริ่มต้นวัดได้ร้อยละ 3.6 เก็บที่สถานะอุณหภูมิ 25°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 60 เป็นเวลา 3 ปี และที่อุณหภูมิ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 6 เดือน จากภาพที่ 12 ปริมาณสารเสื่อมสลายมีปริมาณลดลงหนึ่งส่วนสี่ของที่ไม่ใส่สารดูดความชื้น แสดงว่าการใส่สารดูดความชื้นสามารถเพิ่มความคงสภาพและลดการเสื่อมสลายของตัวยาที่ไวต่อความชื้นได้



ภาพที่ 12 ผลกระทบของปริมาณซิลิกาเจลต่อการเสื่อมสลายของเม็ดยา (Naversnik, Bohanec, 2008)

ดังนั้น ในการเลือกบรรจุภัณฑ์เพื่อใช้บรรจุยาควรพิจารณาถึงคุณสมบัติของตัวยาสำคัญและสูตรตำรับ คุณสมบัติของบรรจุภัณฑ์และวัสดุ เช่น ความหนาของวัสดุ ชนิดของวัสดุ รวมถึงความต้องการของตลาด เป็นต้น ทั้งนี้ต้องทำการศึกษาความคงสภาพของเม็ดยาในบรรจุภัณฑ์ด้วยเพื่อให้มั่นใจว่าบรรจุภัณฑ์นั้นสามารถป้องกันและเพิ่มความคงสภาพให้กับยาได้

