

2.2 เรซินแลกเปลี่ยนไอออน

2.2.1 ส่วนประกอบของเรซินแลกเปลี่ยนไอออน

เรซินแลกเปลี่ยนไอออนคือ สารพอลิเมอร์ไม่ละลายน้ำที่สามารถแลกเปลี่ยนไอออนได้ จากคุณสมบัติของเรซินแลกเปลี่ยนไอออนจะไม่ละลายในน้ำและตัวทำละลายอินทรีย์เกือบทุกชนิด ทำให้เมื่อสัมผัสกับน้ำที่มีไอออนจะเกิดการแลกเปลี่ยนไอออน โดยหมู่แลกเปลี่ยนไอออนจะยึดติดอยู่กับโคพอลิเมอร์เชื่อมโยงด้วยพันธะโควาเลนต์ หมู่เคมีที่แตกตัวได้เป็นไอออนประจุบวกหรือไอออนประจุลบ เรียกว่าไอออนยึดแน่น (Fixed ion) ชนิดของหมู่แลกเปลี่ยนไอออนจะเป็นตัวกำหนดชนิดของไอออนตรงข้ามที่เรซินแลกเปลี่ยนไอออนสามารถแลกเปลี่ยนได้ โดยเรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนประจุลบสามารถแลกเปลี่ยนไอออนตรงข้ามประจุบวกได้ และเรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนประจุบวกจะสามารถแลกเปลี่ยนไอออนตรงข้ามประจุลบได้

2.2.1.1 โคพอลิเมอร์ของเมทริกซ์

เมทริกซ์ในเรซินแลกเปลี่ยนไอออนจะเป็นโคพอลิเมอร์เชื่อมโยง ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาการเกิดพอลิเมอร์ (Polymerization) จากโมโนเมอร์ (Monomer) ที่เกี่ยวข้องชนิดต่างๆ ตัวอย่างโคพอลิเมอร์เชื่อมโยงของเมทริกซ์ที่พบในเรซินแลกเปลี่ยนไอออน มีดังนี้

1. โคพอลิเมอร์เชื่อมโยง phenol-formalehyde
2. โคพอลิเมอร์เชื่อมโยง styrene-divinylbenzene (DVB)
เป็นโคพอลิเมอร์เชื่อมโยงในเมทริกซ์ของเรซินแลกเปลี่ยนไอออนที่พบมากที่สุด
3. โคพอลิเมอร์เชื่อมโยง acrylic acid-DVB และ methacrylic acid-DVB
4. อื่นๆ เช่น
 - 4.1 Ethylenediamine-epichlorohydrin
 - 4.2 Methylimidazole-epichlorohydrin
 - 4.3 Allylamine-co-N,N'-diallyl-1,3-diamino-2-hydroxypropane

2.2.1.2 หมู่แลกเปลี่ยนไอออน

หมู่แลกเปลี่ยนไอออนในเรซินคือหมู่เคมีที่แตกตัวได้ แบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือ

1. หมู่ที่แตกตัวได้ประจุลบ

ได้แก่หมู่ sulfonic ($-\text{SO}_3\text{H}$), phosphonic (PO_3H_2), phosphinic ($-\text{PO}_2\text{H}_2$), arsenic ($-\text{AsO}_3\text{H}$), selenic ($-\text{SeO}_3\text{H}$), carboxylic ($-\text{COOH}$) และ hydroxyl ($-\text{OH}$) เป็นต้น หมู่เหล่านี้จะจับกับไอออนตรงข้ามประจุบวกเสมอ (เช่น H^+ เป็นต้น) เพื่อรักษาความเป็นกลางทางไฟฟ้า ความสามารถในการ

แตกตัวและแลกเปลี่ยนไอออน เรียงจากมากไปน้อยดังนี้ $-\text{SO}_3\text{H} > \text{PO}_3\text{H}_2 > -\text{PO}_2\text{H}_2 > -\text{AsO}_3\text{H} > -\text{SeO}_3\text{H} > -\text{COOH} > -\text{OH}$

2. หมู่ที่แตกตัวได้ประจุบวก

ได้แก่หมู่ Quaternary ammonium ($-\text{NR}_3^+$) และหมู่เอมีน ($-\text{NR}_2$) เป็นต้น เมื่อ R คือไฮโดรเจนหรือหมู่ alkyl หมู่ quaternary ammonium ในเรซินจะจับกับไอออนตรงข้ามประจุลบเสมอ (เช่น Cl^- เป็นต้น) ซึ่งไอออนตรงข้ามนี้สามารถแลกเปลี่ยนกับไอออนตรงข้ามอื่นได้ หมู่ quaternary ammonium มีความสามารถในการแตกตัวและแลกเปลี่ยนไอออนตรงข้ามมากกว่าหมู่เอมีน

2.2.2 ชนิดของเรซินแลกเปลี่ยนไอออน

1. เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวก (cationic exchange resin)

คือเรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนเป็นหมู่ที่แตกตัวได้ประจุบวก ในสารละลายที่มีไอออนอยู่ เรซินประเภทนี้จะแลกเปลี่ยนไอออนตรงข้ามประจุบวกของเรซินกับไอออนตรงข้ามประจุบวกอื่นที่อยู่ในสารละลายได้ ซึ่งแบ่งเรซินแลกเปลี่ยนไอออนได้เป็น 3 กลุ่มตามความแรงในการแลกเปลี่ยนไอออนคือ

1.1 เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกอย่างแรง (strong cationic exchange resin) ได้แก่เรซินที่มี sulfonic acid เป็นหมู่แลกเปลี่ยนไอออน เป็นต้น

1.2 เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกอย่างอ่อน (weak cationic exchange resin) ได้แก่เรซินที่มี carboxylic acid เป็นหมู่แลกเปลี่ยนไอออน เป็นต้น

1.3 เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกอย่างแรงและอย่างอ่อน (bifunctional cationic exchange resin) คือ เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกอย่างแรงและอย่างอ่อนอยู่ภายในเรซินเดียวกัน เช่น เรซินที่มีทั้ง sulfonic acid และ carboxylic acid เป็นหมู่แลกเปลี่ยนไอออน เป็นต้น

2. เรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบ (anionic exchange resin)

คือเรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนเป็นหมู่ที่แตกตัวได้ประจุลบหรือเป็นหมู่เอมีน ในสารละลายที่มีไอออนอยู่ ซึ่งแบ่งเรซินแลกเปลี่ยนไอออนได้เป็น 3 กลุ่มตามความแรงในการแลกเปลี่ยนไอออนคือ

2.1 เรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบอย่างแรง (strong anionic exchange resin) ได้แก่เรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนเป็น Quaternary ammonium

2.2 เรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบอย่างอ่อน (weak anionic exchange resin)

ได้แก่เรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนเป็น secondary หรือ tertiary amine เช่น -NHCH_3 หรือ $\text{-N(CH}_3)_2$ ตามลำดับ เป็นต้น

2.3 เรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบอย่างแรงและอย่างอ่อน (bifunctional anionic exchange resin)

คือเรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบอย่างแรงและอย่างอ่อนอยู่ในเรซินเดียวกัน เช่น เรซินที่มีทั้ง Quaternary ammonium และเอมีนเป็นหมู่แลกเปลี่ยนไอออน เป็นต้น

3. เรซินแลกเปลี่ยนไอออนขั้วคู่ (zwitterionic exchange resin)

คือเรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนเป็นหมู่ที่แตกตัวได้ประจุลบและประจุบวกอยู่ในเรซินเดียวกัน ทำให้เรซินประเภทนี้สามารถแลกเปลี่ยนได้ทั้งไอออนตรงข้ามประจุบวกและไอออนตรงข้ามประจุลบ

4. เรซินแลกเปลี่ยนไอออนจำเพาะ (specific ion exchange resin)

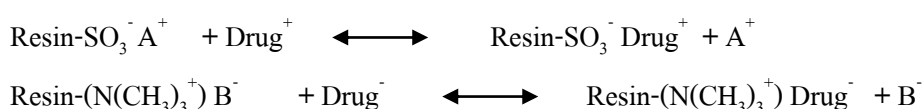
คือเรซินที่มีความชอบแลกเปลี่ยนกับไอออนตรงข้ามบางชนิดเป็นพิเศษ

2.3 การประยุกต์เทคนิคแลกเปลี่ยนไอออนในการนำส่งยา

เรซินแลกเปลี่ยนไอออนมีการนำมาใช้ในเภสัชกรรมด้วยวัตถุประสงค์หลายอย่างได้แก่ เป็นยารักษาโรค นำส่งยา กลบรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ เพิ่มความคงตัวของยา และเป็นสารช่วยแตกตัว ในส่วนการแลกเปลี่ยนไอออน ยาที่ละลายแล้วอยู่ในรูปแตกตัวจะสามารถแลกเปลี่ยนเข้าสู่เรซินแลกเปลี่ยนไอออน โดยยาจะจับกับเรซินจนกระทั่งมีไอออนอื่นมาแลกเปลี่ยน เช่น สารละลายในกระเพาะอาหาร ทำให้ยาถูกปลดปล่อยออกมา และดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ส่วนเรซินจะไม่ถูกดูดซึมและขับออกจากร่างกายทางอุจจาระ เรซินแลกเปลี่ยนไอออนที่องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้ในทางเภสัชกรรมเช่น AmberliteTM IRP-64, AmberliteTM IRP-88, AmberliteTM IRP-69, Duolite[®] 143 เป็นต้น

2.4 การบรรจุยาเข้าสู่เรซิน

ยาที่สามารถบรรจุได้ในเรซินต้องอยู่ในรูปโมเลกุลที่แตกตัว โดยยาที่มีประจุบวกจะใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวก และยาที่มีประจุลบจะใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบ เรซินแลกเปลี่ยนไอออนที่มียาบรรจุอยู่ เรียกว่า เรซินเค การบรรจุยาจะเป็นไปตามปฏิกิริยา คือ



วิธีการบรรจุยาเข้าสู่เรซิน มี 2 วิธี คือ

1. วิธีคอลัมน์ (Column method)

โดยการเทสารละลายของยาลงในคอลัมน์ที่มีเรซินบรรจุอยู่ ยาจะแลกเปลี่ยนไอออนในระหว่างที่สารละลายไหลผ่านเรซิน สารละลายของยาที่ผ่านออกจากเรซิน จะนำมาผ่านเรซินอีกจนกระทั่งยาไม่สามารถบรรจุลงในเรซินได้ จากนั้นล้างยาที่ไม่ได้จับกับเรซินออกด้วย Deionized water แล้วทำให้แห้ง

2. วิธีเบตช์ (Batch method)

โดยการนำเรซินใส่ในบีกเกอร์หรือภาชนะที่เหมาะสม เทสารละลายของยาลงในเรซิน ปล่อยให้ยาแลกเปลี่ยนเข้าสู่เรซินจนถึงภาวะสมดุลจากนั้นกรองเรซินแล้วล้างเรซินด้วย Deionized water แล้วทำให้แห้ง

ในการบรรจุทั้งสองวิธีมีความแตกต่างกัน คือ วิธีคอลัมน์ การบรรจุยาจะเกิดขึ้นไม่พร้อมกัน เรซินด้านบนจะถูกบรรจุมาก่อนเรซินที่อยู่ด้านล่าง ในขณะที่วิธีเบตช์เรซินทั้งหมดจะถูกบรรจุยาในสถานะที่เหมือนกันทำให้มีความสม่ำเสมอของตัวยาส่งผลในเรซินเน็ต เกิดความปลอดภัยในการใช้ของผู้ป่วย นอกจากนี้แล้ววิธีนี้ยังสะดวกในการเตรียมมากกว่าการเตรียมด้วยวิธีคอลัมน์

เมื่อบรรจุยาลงในเรซินแล้วต้องมีการคำนวณหาปริมาณยาในเรซินเน็ต เพื่อนำมาใช้ในการตั้งตำรับและประเมินคุณภาพเรซินเน็ต การหาปริมาณยาในเรซินเน็ตมี 2 วิธี คือ วิธีการหักถบ และการสกัด

1. วิธีการหักถบ โดยพิจารณาจากความสัมพันธ์

น้ำหนักยาบรรจุในเรซิน = น้ำหนักยาเริ่มต้น – น้ำหนักยาที่เหลือ

2. วิธีสกัดด้วยไอออน

วิธีนี้จะใช้สารละลายไอออนไปสกัดแลกเปลี่ยนยาออกจากเรซินเน็ต แล้ววิเคราะห์หาปริมาณยาในการบรรจุยาเข้าไปในเรซิน จะต้องคำนึงถึง

1. ความสามารถสูงสุดในการแลกเปลี่ยนไอออนของเรซิน (MEC: Maximum exchange capacity) คือ ความสามารถในการแลกเปลี่ยนไอออนได้สูงสุดของเรซิน เช่น เรซินที่มี MEC เท่ากับ 5 meq/g หมายความว่า เรซิน 1 กรัม สามารถแลกเปลี่ยนไอออนเข้าไปได้สูงสุด 5 meq

2. ปริมาณยาในสารละลายโดยมีความสัมพันธ์แบบแปรผันตรงกับความสามารถในการบรรจุยา

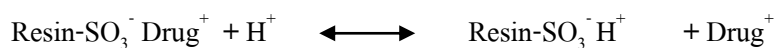
3. ความเป็นกรดค้างของสารละลาย

4. คุณสมบัติของยา

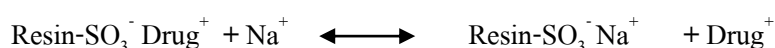
5. ระดับการเชื่อมโยง

2.5 การปลดปล่อยยา

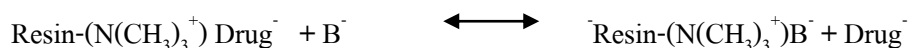
ยาจะมีการปลดปล่อยออกจากเรซินเอนตเมื่อมีไอออนในระบบ ซึ่งในทางเดินอาหารมีสารละลายอิเล็กโทรไลต์อยู่มาก ได้แก่ ไฮโดรเจน โซเดียม และคลอไรด์ไอออน เพียงพอที่จะปลดปล่อยยา



หรือ



และ



ในการปลดปล่อย มีปัจจัยหลายส่วนที่อาจจะส่งผลต่อการปลดปล่อยยาได้ ได้แก่

1. ระดับการเชื่อมโยงของเรซิน
2. คุณสมบัติของยา
3. ความเข้มข้นและชนิดของอิเล็กโทรไลต์
4. ปริมาณยาที่บรรจุในเรซินเอนต
5. ขนาดของเรซินเอนต
6. ความเป็นกรดต่างของสารละลายอิเล็กโทรไลต์

2.6 ตำรับยาที่เตรียมที่ประกอบด้วยเรซินเอนต

ตำรับยาเตรียมที่ประกอบด้วยเรซินเอนตที่มีวางจำหน่ายในประเทศไทยพบว่าการพัฒนาเป็นตำรับยาออกฤทธิ์นานในรูปยาแขวนตะกอน โดยยาจะไม่ถูกปลดปล่อยน้ำกระสายยาก่อน การปลดปล่อยจะเริ่มเมื่อยาอยู่ในทางเดินอาหาร องค์ประกอบของตำรับประกอบด้วย สารช่วยเปียก สารเพิ่มความหนืด สารแต่งรส กลิ่นและสี น้ำ ซึ่งสารดังกล่าวจะต้องไม่แตกตัวเป็นไอออนที่รบกวนการปลดปล่อยยาในทางเดินอาหาร ส่วนในรูปแบบแคปซูลจะเป็นการพัฒนาเป็นยาออกฤทธิ์นานเช่นกัน

ตารางที่ 3 คำรับยาที่อาศัยเทคนิคการแลกเปลี่ยนไอออนที่มีวางจำหน่ายในประเทศไทย

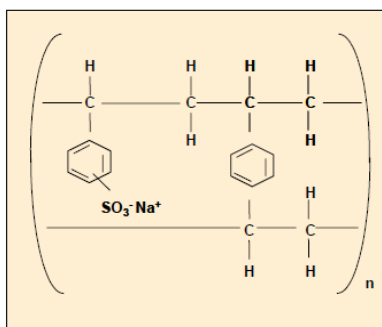
ชื่อการค้า	รูปแบบยา	ตัวยาสำคัญ
Codipront®	แคปซูล	Codeine 30 mg และ Phenyltoloxamine 10 mg ต่อแคปซูล
	แขวนตะกอน	Codeine 11 mg และ Phenyltoloxamine 3.67 mg ต่อช้อนชา
Rhinopront®	แคปซูล	Carbinoxamine maleate 4 mg และ Phenylephrine HCl 20 mg ต่อแคปซูล
	แขวนตะกอน	Carbinoxamine maleate 1.3 mg และ Phenylephrine HCl 16.6 mg ต่อช้อนชา
Rhinotussal®	แขวนตะกอน	Dextromethorphan 5.7 mg และ Phenylpropanolamine 1.3 mg ต่อช้อนชา
Brochopront®	แคปซูล	Ambroxal HCl 75 mg

2.7 รายละเอียดขององค์ประกอบที่ใช้ในตำรับยาเตรียม

2.7.1 Amberlite IRP-69

AmberliteTM IRP-69

AMBERLITE IRP69 Chemical Structure



ภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ Amberlite IRP-69

AmberliteTM IRP-69 เป็นเรซินชนิดที่ไม่ละลายน้ำ มีฤทธิ์เป็นกรดแก่ ในรูปของเกลือโซเดียมจัดเป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวก ลักษณะเป็นเรซินผงละเอียดและแห้ง จัดเป็นเรซินที่เหมาะสมในการใช้ทางด้านเภสัชกรรม ทั้งเป็นตัวยาค้ำจุนและตัวนำส่งสาร (ประจุบวก) สามารถประยุกต์ใช้ในตำรับยาที่ออกฤทธิ์เนิ่น และเคลือบยาเพื่อแก้ปัญหาคายาไม่เข้ากันของยาได้

องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาประกาศรับรองให้มีการใช้ AmberliteTM IRP-69 และได้รับการรับรองจาก NDA และ ANDA ให้ขึ้นทะเบียนตำรับที่มี AmberliteTM IRP-69 ในหลายประเทศทั่วโลก ซึ่งการผลิต AmberliteTM IRP-69 resin (เป็นวัตถุดิบ) ต้องผลิตเป็นไปตามหลักข้อตกลงของ cGMP

การสังเคราะห์

AmberliteTM IRP-69 มาจาก Sulfonated copolymer ของ Styrene และ Divinylbenzene การแลกเปลี่ยนไอออนบวกของเรซินกับเกลือโซเดียมสามารถทำได้หลายไอออน จะใช้ข้อกำหนดตาม Sodium Polystyrene Sulfonate USP ในการทดสอบความเฉพาะ เพื่อให้สอดคล้องเป็นไปตามข้อกำหนดของ USP/NF สามารถตรวจสอบเอกลักษณ์ได้โดยวิธี Infrared spectroscopy

คุณสมบัติและการนำมาใช้

AmberliteTM IRP-69 resin เป็นเรซินชนิดที่ไม่ละลายน้ำ มีฤทธิ์เป็นกรดแก่ในรูปของเกลือโซเดียมจัดเป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวก มีลักษณะเป็นเรซินผงละเอียด สามารถแลกเปลี่ยนไอออน ได้โดยไม่ขึ้นกับค่าความเป็นกรดด่าง มีการนำมาใช้ในการกลบอันไม่พึงประสงค์ รักษา

ความคงตัวของยา และควบคุมการปลดปล่อยยา เมื่อใช้เป็นตัวนำส่งตัวยา Amberlite™ IRP-69 จะใช้ส่วนที่ไม่ละลายน้ำ จับกับตัวยาให้อยู่ใน Polymer matrix จึงช่วยกลบรสและกลิ่นอันไม่พึงประสงค์ของยาได้ เมื่อใช้ควบคุมการนำส่งตัวยาหรือให้ตัวยาออกฤทธิ์เนิ่น จะใช้กับยาที่ให้โดยการรับประทาน โดยให้มีการจับกับ ยาและเรซินเป็นสารประกอบเชิงซ้อน ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาจากเรซินจนถึงภาวะสมดุล และสูงขึ้นเป็นการเลียนแบบภาวะยาในกระเพาะอาหารและลำไส้ ตัวยาสำคัญของ Amberlite™ IRP-69 resin ทำให้ระดับโพแทสเซียมต่ำได้จึงสามารถใช้ในการรักษาภาวะโพแทสเซียมสูงได้

การบรรจุยา

การใช้ Amberlite™ IRP-69 ในการแลกเปลี่ยนประจุบวก ปริมาณประมาณ 5 meq/g จะเท่ากับปริมาณการแลกเปลี่ยนประจุบวกสูงสุด ถ้าใช้ Amberlite™ IRP-69 เพื่อแลกเปลี่ยนประจุบวกน้อยกว่าที่กล่าวข้างต้น จะสามารถแลกเปลี่ยนประจุได้ 5 - 75% เมื่อเทียบกับการแลกเปลี่ยนสูงสุดปริมาณยาที่จะโหลดใน Amberlite™ IRP-69 resin มีปัจจัยที่มีอิทธิพล ดังนี้

- ความจำเพาะเจาะจงของการแลกเปลี่ยนไอออนกับตัวยาอาศัยหมู่ Sulfonic group
- ความเข้มข้นของยาในสารละลาย
- ความเข้มข้นของประจุบวกในสารละลาย
- การเลือกตัวทำละลาย
- ขนาดของโมเลกุลยา

อัตราการบรรจุขึ้นอยู่กับการเคลื่อนที่ของตัวยาและ โมเลกุลของยาเมื่อมีการพองระหว่างบรรจุยาจากความสามารถของ Amberlite™ IRP-69 ในการบรรจุและดูดซับไอออนบวก จะมีการขนส่งที่สมบูรณ์ถ้าใช้ Equilibrium stage มากกว่าหนึ่งระยะเวลาที่บรรจุจะไปยังเรซินอย่างสมบูรณ์ ดังนั้นการใช้การบรรจุยา มากกว่าสองระยะขึ้นไป จะมีประสิทธิภาพเท่ากับการได้รับการโหลดยาสูงสุด และยังทำให้มีการสูญเสียยาน้อยจากเฟสของเหลว อย่างไรก็ตามควรมีความแม่นยำในการบรรจุยาและสภาวะการล้างเรซินออก

การปลดปล่อยยา

อัตราการปลดปล่อยยาขึ้นอยู่กับ

- อัตราการแพร่ของยาผ่านเฟสเรซิน
- ความจำเพาะเจาะจงของยากับเรซิน
- ความเข้มข้นของ Electrolyte ใน Bulk phase ระหว่างการปลดปล่อยยา

ยาที่ไม่ชอบน้ำจะถูกดึงออกจากเรซินได้อย่างช้าๆ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปฏิสัมพันธ์ระหว่างกันของส่วนโครงสร้างอะโรมาติก (Aromatic) ของเรซินแลกเปลี่ยนไอออนชนิดบวก

ข้อควรระวัง

- ความเป็นกรดและเบสจะทำให้เกิดสารละลายที่มี การกัดกร่อน จึงควรใช้โดย

ระมัดระวังป้องกันการสัมผัสดวงตาและผิวหนัง

- ควรมีการควบคุมอันตรายจากการรั่วไหลของตัวทำละลายอินทรีย์
- กรดไนตริก (Nitric acid) และสารออกซิไดซ์ที่รุนแรงเป็นสาเหตุทำให้เกิดการระเบิดได้
- ควรมีการออกแบบการติดตั้งอุปกรณ์ที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดแรงดัน
- การใช้การแลกเปลี่ยนไอออนจากเรซิน และการใช้พอลิเมอร์ในการดูดซับ ผู้ใช้ต้องมี

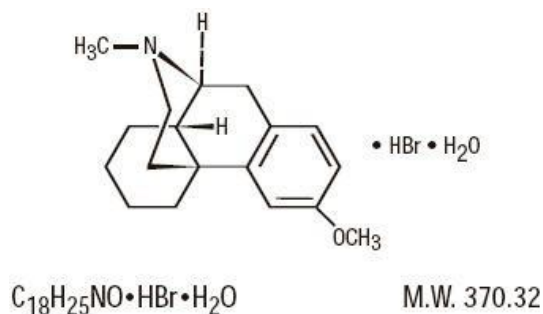
การตรวจสอบปริมาณสารอินทรีย์จากส่วนที่เหลือจากการทำปฏิกิริยาเพื่อที่จะกำจัดออก ส่วนสารที่ใช้ต้องมีความบริสุทธิ์ วิธีการทำต้องมีความเหมาะสม ผู้ใช้ต้องมั่นใจให้ความร่วมมือในการใช้อย่างรอบคอบ

2.7.2 Dextromethorphan hydrobromide

ชื่อพ้อง

Demorphan hydrobromide monohydrate

โครงสร้างทางเคมี



ภาพที่ 2 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ Dextromethorphan hydrobromide

น้ำหนักโมเลกุล

370.32

ลักษณะทางกายภาพ

เป็นผงผลึกสีขาวหรือขาวเหลือง มีลักษณะเป็น Crystalline ไม่มีกลิ่น หลอมและสลายตัวที่อุณหภูมิ 125 องศาเซลเซียส

การละลาย

ละลายในน้ำ

- 1.5 ใน 100 ที่ 25 องศาเซลเซียส
- 5 ใน 100 ที่ 50 องศาเซลเซียส
- 25 ใน 100 ที่ 85 องศาเซลเซียส

ละลายใน Ethanol 1 ใน 10

ละลายใน chloroform

ไม่ละลายใน Ether

ประโยชน์ทางการรักษา

บรรเทาอาการไอที่มีสาเหตุเกิดจากการระคายเคืองของลำคอ และหลอดลม

การเก็บรักษา

เก็บในภาชนะที่ปิดสนิท

การดูดกลืนแสง UV

maximum ที่ 278 นาโนเมตร

ความเป็นกรดเป็นด่าง

pH = 5.2 - 6.5

รูปแบบยาที่มีจำหน่าย

Dextromethorphan hydrobromide capsule

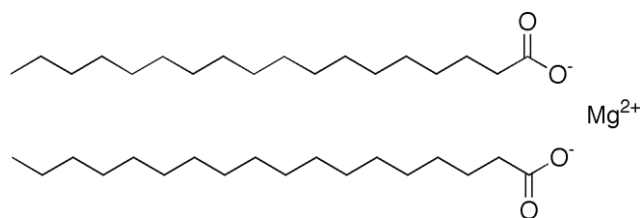
Dextromethorphan hydrobromide tablet

Dextromethorphan hydrobromide syrup

2.7.3 Magnesium stearate

ชื่อพ้อง Magnesium octadecanoate, octadecanoic acid, magnesium salt, stearic acid, magnesium salt

สูตรทางเคมี $C_{36}H_{70}MgO_4$ หรือ $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$



ภาพที่ 3 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ magnesium stearate

น้ำหนักโมเลกุล 591.34

ลักษณะทางกายภาพ เป็นผงละเอียดสีขาวที่มี low bulk density และมีกลิ่นรสของ stearic acid

หน้าที่ Tablet and capsule lubricant ใช้ในสัดส่วน 0.25-5.0 %w/w

คุณสมบัติทั่วไป ความหนาแน่น (bulk): 0.159 g/cm^3

ความหนาแน่น(tapped): 0.286 g/cm^3

ความหนาแน่น (true): 1.092 g/cm^3

Flash point: 250 องศาเซลเซียส

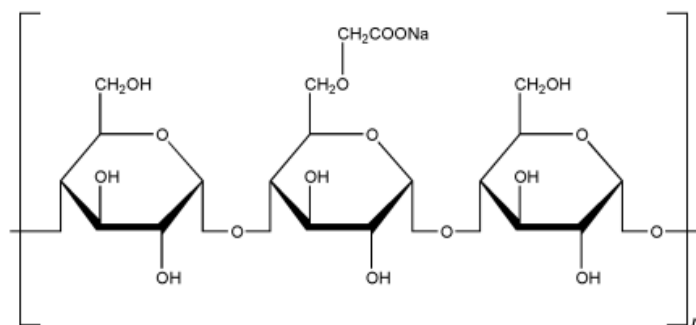
Melting point: 117-130 องศาเซลเซียส

การละลาย practically insoluble in ethanol, ethanol and water, slightly soluble in warm benzene, ethanol (95%)

Specific surface area $1.6-14.8 \text{ m}^2/\text{g}$

2.7.4 Sodium starch glycolate

ชื่อพ้อง	Carboxymethyl starch sodium salt , Exposol , Expotab , Glycolys , Primojel , Starch caboxymethel ether sodium salt
ชื่อทางเคมี	Sodium carboxymethyl starch
โครงสร้างทางเคมี	



ภาพที่ 4 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ sodium starch glycolate

หน้าที่	Disintegrant ในตำรับยาเม็ดและแคปซูล มีความสามารถในการตอกตรงได้โดยปริมาณที่มีการใช้ในตำรับอยู่ที่ 4 – 8 % ของตำรับ
ลักษณะทางกายภาพ	เป็นผงสีขาวหรือเกือบขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ และมีการไหลที่ดี
ความเป็นกรดเป็นด่าง	pH = 3.0 - 5.0 หรือ pH = 5.5 – 7.5
การละลาย	- Sparingly soluble in ethanol (95%) - Practically insoluble in water
Swelling capacity	ในน้ำ Sodium starch glycolate สามารถ ขยายขนาดถึง 300 เท่าของปริมาตร
การเก็บรักษา	เก็บในภาชนะที่ปิดสนิทที่ป้องกันการเปลี่ยนแปลงความชื้นและอุณหภูมิได้
ความไม่เข้ากัน	Sodium starch glycolate ไม่เข้ากันกับ Ascorbic acid
ความปลอดภัย	มีการใช้ Sodium starch glycolate อย่างแพร่หลายในเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบรับประทาน และไม่พบความเป็นพิษ

2.7.5 Icing sugar (Sucrose)

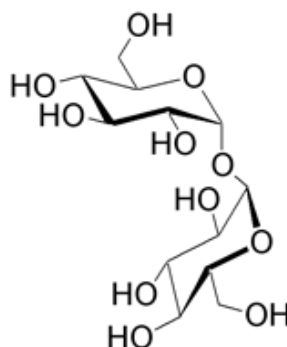
ชื่อพ้อง

Beet sugar, cane sugar, α -D-glucopyranosyl- β -D-fructofuranoside, refined sugar, saccharose, sugar

ชื่อทางเคมี

β -D-fructofuranosyl- α -D- glucopyranoside

โครงสร้างทางเคมี



ภาพที่ 5 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ sucrose

สูตรทางเคมี

$C_{12}H_{22}O_{11}$ 342.30

หน้าที่

ในตำรับยาเม็ดจัดเป็นสารเพิ่มปริมาณ สารให้ความหวานและสารเพิ่มการยึดเกาะ

ลักษณะทางกายภาพ

ผงผลึกไม่มีสี ไม่มีกลิ่น มีรสหวาน

การละลาย

ละลายได้ดีในน้ำ 1:0.5 และ 1:0.3 (น้ำ 100 องศาเซลเซียส)

จุดหลอมเหลว

จุดหลอมเหลว 160 – 186 องศาเซลเซียส

ความคงตัว

คงตัวดีที่อุณหภูมิห้อง สามารถดูดซับความชื้นได้ประมาณ 1% เกิด Caramelizes ได้เมื่อได้รับความร้อนสูงกว่า 160 องศาเซลเซียส สามารถเปลี่ยนเป็น fructose และ dextrose ได้ที่อุณหภูมิ 110 -145 องศาเซลเซียส

การเก็บรักษา

เก็บในภาชนะที่ปิดสนิทที่ป้องกันการเปลี่ยนแปลงความชื้นและอุณหภูมิ

ความไม่เข้ากัน

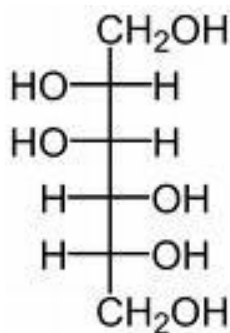
- อาจเกิดการปนเปื้อนในขั้นตอนต่างๆ ได้ เช่น จากโลหะหนัก เป็นต้น
- ในสารละลายกรดเจือจางเกิด hydrolysis หรือ inversion เป็นต้น
- dextrose และ fructose ทั้งนี้ยังไม่เข้ากับภาชนะปิดชนิด

อะลูมิเนียม	
ความปลอดภัย	ถูกใช้อย่างกว้างขวางในด้านเภสัชกรรม แต่ควรติดตามการใช้ในผู้ป่วยเบาหวานหรือผู้ที่มีความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม

2.7.6 Mannitol หรือ D-mannitol

ชื่อพ้อง	Codycep acid, C*PharmMannidex, E421, manna sugar, D-mannite, Mannogen, Pearlitol
ชื่อทางเคมี	D-Mannitol

โครงสร้างทางเคมี



ภาพที่ 6 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ mannitol

สูตรทางเคมี	$C_6H_{14}O_6$ 182.17
หน้าที่	สารให้ความหวาน สารเพิ่มปริมาณ (10-90% w/w) ใช้ในตำรับเภสัชภัณฑ์ยาเม็ดแบบตอกตรงได้ มีคุณสมบัติแตกตัวเร็ว
ลักษณะทางกายภาพ	สีขาว ไม่มีกลิ่น เป็นผงผลึกหรือผงแกรนูลที่ไหลได้ดี มีรสหวาน (หวานเทียบเท่ากับ glucose และเป็นครึ่งหนึ่งกับ sorbitol) เป็น hexahydric alcohol ที่มีโครงสร้างที่ใกล้เคียงกับ mannose และ isomeric กับ sorbitol ระดับ micro พบว่า manintol เป็น orthorhombic needles และพบว่า mannitol มีหลาย morphism
การละลาย	ละลายได้ดีในน้ำ แอลกอฮอล์
จุดหลอมเหลว	จุดหลอมเหลว 166-168 องศาเซลเซียส
ความหนาแน่น	ความหนาแน่น (จริง) 1.514 g/cm^3

ความสามารถในการไหล	กรณีที่เป็นผงจะเกาะเป็นก้อน และในกรณีที่เป็นแกรนูลจะไหลได้ดี
ความคงตัว	คงตัวดีในรูปผงแห้งและในรูปสารละลาย สามารถทำให้ปราศจากเชื้อโดยการกรองหรือ autoclave ทั้งนี้การ autoclave ซ้ำก็ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมีและทางกายภาพ Mannitol ไม่เกิด Mallard reaction
การเก็บรักษา	เก็บในภาชนะปิดสนิทที่แห้งและเย็น
ความไม่เข้ากัน	ในรูปสารละลายเข้มข้น 20% w/w ขึ้นไป สามารถเกิด salted out ได้โดย KCl หรือ NaCl ระวังในการบรรจุในภาชนะที่เป็นพลาสติกเกิดตกตะกอนได้
ความปลอดภัย	เนื่องจากมีความปลอดภัยในการใช้สูงจึงถูกใช้อย่างกว้างขวาง

2.7.7 Lactose, Anhydrous (Supertab[®])

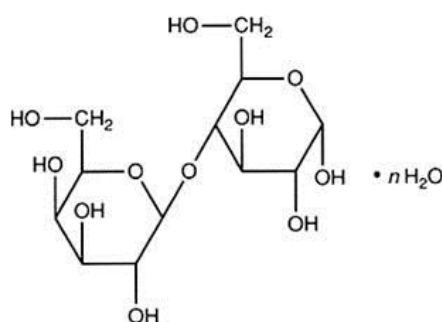
ชื่อพ้อง

Anhydrous Lactose NF 60M, Anhydrous Lactose NF
Direct Tableting, Lactopress Anhydrous, Lactosum,
lattioso, Milk sugar, Pharmatose DCL22, saccharum,
Super-Tab Anhydrous

ชื่อทางเคมี

D- α -Dgalactopyranosyl-(1-4)-α-D-glucopyranose

โครงสร้างทางเคมี



ภาพที่ 7 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ Supertab[®]

สูตรทางเคมี

$C_{12}H_{22}O_{11}$ 342.30

หน้าที่

สารเพิ่มปริมาณ สารช่วยยึดเกาะ ใช้ในตำรับยาเม็ดดอกตรงได้

ลักษณะทางกายภาพ

อนุภาคที่เป็นผลึกหรือเป็นผงสีขาว แบ่งเป็นรูป α และ β-form โดยสัดส่วนของ α และ β-form of Anhydrous Lactose ขึ้นกับผู้ผลิตเป็นสำคัญ

การละลาย

ละลายได้ดีในน้ำ ละลายได้บ้างในเอทานอลและอีเทอร์

จุดหลอมเหลว

232.0 องศาเซลเซียส

ความคงตัว

กรณีที่มีความชื้นมากกว่า 80% ราเจริญเติบโตได้ เปลี่ยนสีเป็นสีน้ำตาลเนื่องจากการเก็บไว้นานหรือเกิดปฏิกิริยาจากการให้ความร้อน

การเก็บรักษา

เก็บในภาชนะปิดสนิท ที่แห้งและเย็น

ความไม่เข้ากัน

ไม่เข้ากันกับสารที่เป็น strong oxidizer ดูดความชื้นเพิ่มขึ้นกรณี

เก็บร่วมกับยาเช่น hydrophobic leukotriene antagonist

ความปลอดภัย

เนื่องจากมีความปลอดภัยในการใช้สูงจึงนำมาใช้อย่างแพร่หลาย

2.7.8 Microcrystalline cellulose (Avicel® PH 102)

ชื่อพ้อง

Avicel PH ; Celex ; cellulose gel ; Ceolus KG ; crystalline cellulose ; E460 ; Emcocel ; Ethispheres ; Fibrocel ; Pharmacel ; Tabulose ; Vivapur.

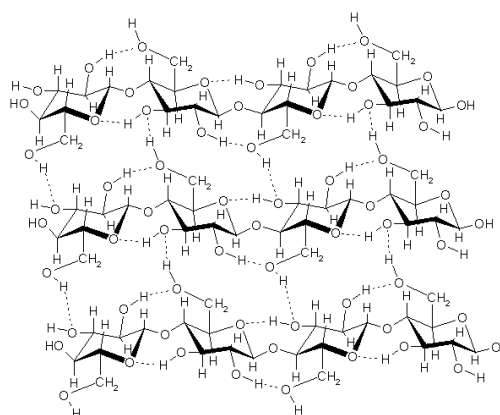
สูตรทางเคมี

$(C_6H_{10}O_5)_n$ $n \sim 220$

น้ำหนักโมเลกุล

ประมาณ 36000

โครงสร้างทางเคมี



ภาพที่ 8 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ Avicel® PH 102

หน้าที่ในตำรับ

สารยึดเกาะ (binder) , สารช่วยเพิ่มปริมาณ (diluent) ,
สารช่วยแตกตัว (disintegrant agent)

ประโยชน์

นิยมใช้เป็นสารที่ช่วยยึดเกาะ , สารช่วยเพิ่มปริมาณสำหรับ
วิธีการตอกแบบ direct compression

ลักษณะทางกายภาพ

มีขนาดอนุภาค ความชื้น คุณสมบัติที่แตกต่างกันในแต่ละเกรด
โดยรวมคือมีสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส เป็นผลึกมีรูพรุน

คุณสมบัติทั่วไป

- Nominal mean particle size : 100 μm
- Particle size analysis :
 - Mesh size 60 , Amount retained 8.0%
 - Mesh size 200 , Amount retained 45.0 %
- Moisture content : 5.0 %
- Loose Bulk Density : 0.28 -0.33 g/cc
- Specific surface area : 1.21 – 1.30 m^2/g

การละลาย	- ละลายได้น้อยใน 5 % w/v NaOH - ไม่ละลายหรือละลายได้ยากในน้ำ , กรดเจือจาง และ สารละลายอินทรีย์
ความคงตัว	มีความคงตัว แม้เป็นสารที่มีการเสื่อมเหลว
การเก็บรักษา	เก็บในภาชนะปิดสนิทในที่แห้ง , เย็น
ความไม่เข้ากัน	ไม่เข้ากับสารที่คุณสมบัติเป็นออกซิไดซ์ที่แรง

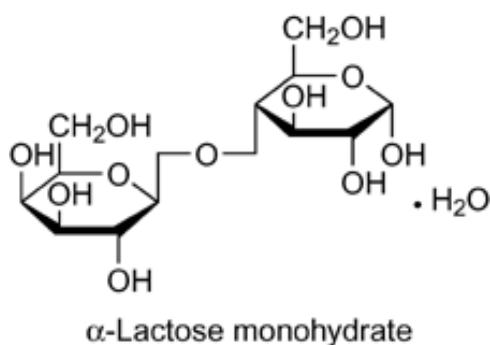
2.7.9 Lactose, Monohydrate (Tablettose®)

ชื่อพ้อง Lactochem , Pharmatose , NF Lactose , GranuLac , Tablettose , Wyndale , Lactose Monohydrate NF

สูตรทางเคมี $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

น้ำหนักโมเลกุล 360.31

โครงสร้างทางเคมี



ภาพที่ 9 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ Tablettose®

หน้าที่ในตำรับ

สารช่วยยึดเกาะ(binding agent)

ประโยชน์

นิยมใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ดหรือแคปซูล

ลักษณะทางกายภาพ

- ที่สถานะของแข็ง lactose มีได้หลาย isomeric forms ขึ้นอยู่กับลักษณะของผลึกและความแห้ง เช่น α - lactose monohydrate , β - lactose anhydrous , α - lactose anhydrous
- มีลักษณะเป็นผงหรือผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น มีรสชาดหวานเล็กน้อย โดย α - lactose มีความหวาน 20% , β - lactose มีความหวาน 40% ของ sucrose

คุณสมบัติทั่วไป

- Angle of repose ; Tablettose® 70 : 15 องศาเซลเซียส

Tablettose® 80 : 32 องศาเซลเซียส

- Compression pressure : 18.95 -19.10 kN/cm²

- Density (true) : α - lactose monohydrate 1.545 g/cm³

- Density (bulk) ; Tablettose® 70 : 0.51 g/cm³

Tablettose[®] 80 : 0.57 g/cm³

Tablettose[®] 100 : 0.54 g/cm³

- Density (tapped) ; Tablettose[®] 70 : 0.62 g/cm³

Tablettose[®] 80 : 0.72 g/cm³

Tablettose[®] 100 : 0.74 g/cm³

- Water content : Tablettose[®] 80 : 5.2 %

Tablettose[®] 100 : 5.2 %

- Particlesize distribution < 400 µm ;

Tablettose[®] 70 : 97 %

Tablettose[®] 80 : 93 %

Tablettose[®] 100 : 98 %

การละลาย

- ละลายใน chloroform , ethanol , ether ได้น้อยแทบไม่ได้

- ละลายในน้ำ 1 ใน 5.24 ที่ 20 องศาเซลเซียส ,
1 ใน 3.05 ที่ 40 องศาเซลเซียส ,
1 ใน 2.30 ที่ 50 องศาเซลเซียส ,
1 ใน 1.71 ที่ 60 องศาเซลเซียส ,
1 ใน 0.96 ที่ 80 องศาเซลเซียส

ความคงตัว

- เชื่อเราสามารถขึ้นได้หากมีความชื้นอยู่ประมาณ 80 %
อาจเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลได้

การเก็บรักษา

- เก็บในภาชนะปิดสนิทในที่แห้ง เย็น

ความไม่เข้ากัน

- สามารถเกิดปฏิกิริยากับ 1° amine group เกิดเป็นสีน้ำตาล
หรือเหลืองน้ำตาลได้