



UNIT OPERATION



1

1



Outline

- การผลิตยาเม็ด
 - เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมแห้ง
 - เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการทำแกรนูลแห้ง
 - เครื่องตอก
 - เครื่องเคลือบ
- การผลิตยาแคปซูล/แคปซูลนิ่ม
- การผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาน้ำแขวนตะกอน
- การผลิตยาปราศจากเชื้อ
- การบรรจุของเหลว



2

2

การผลิตยาเม็ด



- ภาพรวมกระบวนการผลิตยาเม็ด

- Wet granulation



- Dry granulation



- Direct compression



3

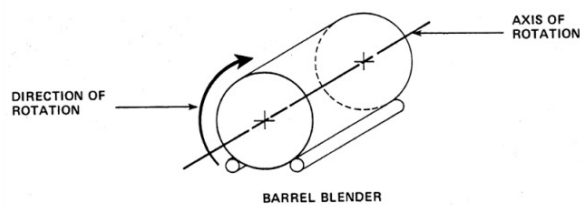
3

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมแห้ง

- 1. Drum mixer (Tumble mixer)



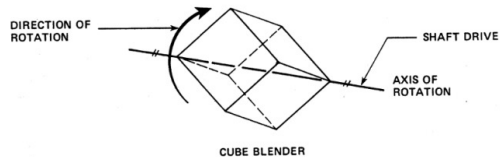
4

4

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมแห้ง
 - 2. Cubic mixer



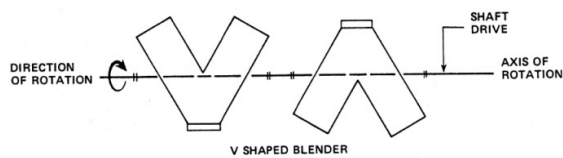
5

5

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมแห้ง
 - 3. V-shape mixer



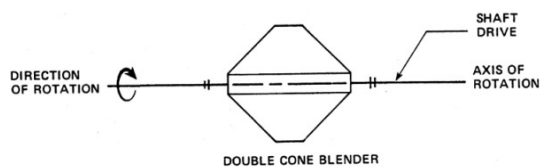
6

6

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมแห้ง
 - 4. Double cone mixer



7

7

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - 1. Low shear mixer
 - Mortar & pestle
 - Planetary mixer
 - Sigma blade mixer
 - Ribbon mixer



- ข้อดี: การเปลี่ยนคุณสมบัติของวัตถุดิบไม่ค่อยมีผลต่อการเตรียมแกรนูล, สามารถสังเกตจุดสุดท้ายได้ง่าย ติดตามได้ตลอดการเตรียม
- ข้อจำกัด: ขั้นตอนเยอะ ใช้เวลานาน, ใช้เครื่องมือหลายชิ้น ทำให้สูญเสียปริมาณสารจากการเปลี่ยนเครื่องมือ และทำให้เสียงการปนเปื้อนมากขึ้น



8

8

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก

- 2. High shear mixer granulator

- ข้อดี

- เตรียมแกรนูลได้รวดเร็ว
- ใช้เครื่องมือชิ้นเดียว ทำให้ลดการสูญเสียตัวยาในการเปลี่ยนเครื่องมือ
- ใช้ปริมาณ binder น้อยกว่า
- แกรนูลที่ได้มีความหนาแน่นมากกว่าและความกรอบต่ำกว่า
- ใช้กับสารความหนืดสูงได้
- แกรนูลมีคุณภาพสม่ำเสมอในทุกlot

- ข้อจำกัด

- ซอกมุมของเครื่องอาจเป็นที่สะสมของตัวยา ทำให้เกิดการปนเปื้อนตัวยาใน lot ถัดไป
- Impeller ต้องใช้สารหล่อลื่นเพื่อให้ทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ
- ควบคุมจุดสุดท้ายยาก (เพราะเครื่องทำงานเร็วมาก) และต้องใช้เครื่องมือตรวจสอบจุดสุดท้าย
- การเปลี่ยนวัตถุดิบ อาจทำให้คุณสมบัติของแกรนูลที่ได้เปลี่ยนไป



9

9

การผลิตยาเม็ด

- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก

- 3. Fluidized bed granulator

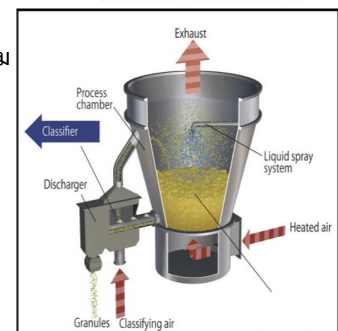
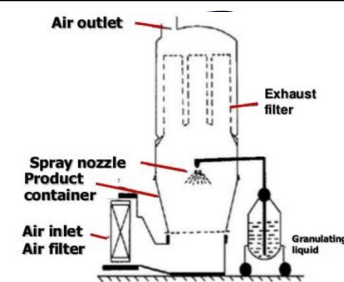
- ปัจจุบันไม่นิยมนำมาใช้ในการผลิตแกรนูลเปียก แต่นิยมใช้ในการอบแห้งแกรนูลมากกว่า
- ยังสามารถใช้ในการเคลือบ pellet ได้อีกด้วย
- กลไกการทำงานของเครื่อง
 - ปล่อยให้ลมร้อนเคลื่อนผ่านอนุภาคผงยา จากด้านล่าง ทำให้อนุภาคลอยตัวในถังผสม
 - Binder ถูก spray เข้าไปในถังผสม ไปจับกับอนุภาคผงยา ทำให้เกิดแกรนูลเปียก
 - ลมร้อนที่เคลื่อนผ่านจากด้านล่าง จะทำให้แกรนูลเปียกที่ได้แห้ง และตกลงด้านล่าง

- ข้อดี

- ใช้เครื่องมือชิ้นเดียว (ตั้งแต่เริ่มผสมจนได้แกรนูลแห้ง)
- แกรนูลที่ได้มีการกระจายขนาดสม่ำเสมอ ใกล้เคียง

- ข้อจำกัด

- เครื่องมีราคาแพง ขึ้นกับขนาดของเครื่อง
- ต้องควบคุมตัวแปรในการผลิตเยอะ เช่น อุณหภูมิ อัตราการป้อนลมร้อน อัตราการพ่น binder
- สารบางชนิด เช่น แป้ง น้ำตาลเมื่อแห้งแล้วอาจเกิดการเสียดสีจนเกิดไฟฟ้าสถิตในถังผสม ทำให้ระเบิดได้

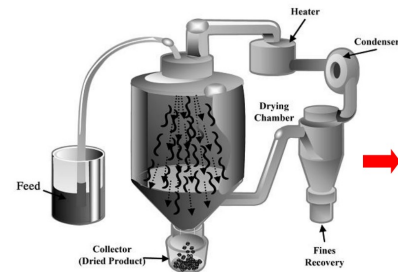


10

10

การผลิตยาเม็ด

- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - 4. Spray drying
 - เป็นเครื่องมือเดียวที่เตรียมแกรนูลจาก solution / suspension
 - ค่าใช้จ่ายสูง ทำให้ปัจจุบันไม่นิยมใช้



- Dry heat oven สำหรับอบแกรนูลให้แห้ง



11

11

การผลิตยาเม็ด

- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - 5. เครื่องบด/เครื่องแรง (ลดขนาดอนุภาค)
 - กลไกการลดขนาดอนุภาค
 - *Impact: การใช้ rotor ที่หมุนด้วยความเร็วสูงในการตีอนุภาคให้แตก
 - *Attrition: การเสียดสีระหว่าง อนุภาค-อนุภาค และ อนุภาค-เครื่อง ในการทำให้ขนาดเล็กลง
 - Compression: particle disintegration by two rigid force
 - Shear: produced when the particle is compressed between the edge of two hard surfaces moving tangentially
 - ส่วนประกอบหลักของเครื่อง: hopper, milling chamber, receiver
 - Sieve number = The mesh number system is a measure of how many openings there are per linear inch in a screen

Mesh	μm
4	4760
6	3360
8	2380
12	1680
16	1190
20	840
30	590
40	420
50	297
60	250
70	210
80	177
100	149
140	105
200	74
230	62
270	53
325	44
400	37
625	20
1250	10
2500	5

12

12

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - 5. เครื่องบด/เครื่องแรง (ลดขนาดอนุภาค)

กลไก	ตัวอย่าง	ขนาดอนุภาค (μm)
Cutting	Scissors, Cutter mill, Shears	100 - 80,000
Compression	Roller mill, Pestle-Mortar	50 - 10,000
Impact	Hammer mill, Disintegrator	50 - 8,000
Attrition	Colloidal mill, Roller mill	1 - 50
Impact and Attrition	Ball mill, Fluid energy mill	1 - 2,000



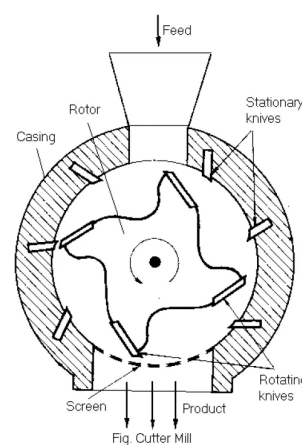
13

13

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - 5. เครื่องบด/เครื่องแรง (ลดขนาดอนุภาค)
 - 5.1 Cutting mill
 - Cutting method
 - มีใบมีด Rotating knives, Stationary knives ในการตัด
 - นิยมใช้ในการบด fibrous crude drugs
 - ต้องมีการบด (pre-mill) เช่น การสับ ก่อนบดด้วยเครื่องนี้



14

14

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - 5. เครื่องบด/เครื่องแรง (ลดขนาดอนุภาค)
 - 5.2 Pin mills
 - Cutting method
 - High speed mill
 - ประกอบด้วย pin disc 2 อัน rotor-rotor หรือ rotor-stationary

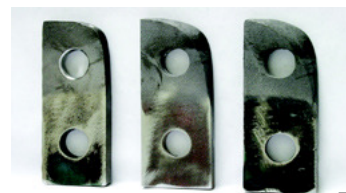
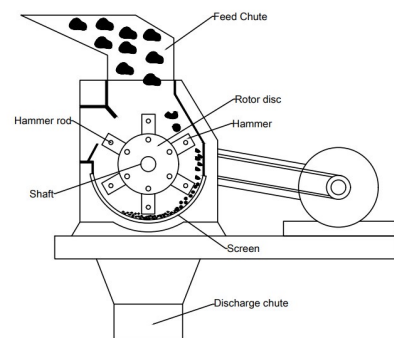


15

15

การผลิตยาเม็ด

- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - 5. เครื่องบด/เครื่องแรง (ลดขนาดอนุภาค)
 - 5.3 Hammer mill
 - Impacts method
 - ประกอบด้วย blunt/tapered/cutting edge hammer และ screen
 - ถ้าวัดสเประ ควรใช้แบบ blunt ถ้าวัดเหนียว ควรใช้แบบ cutting edge
 - Particle size distribution ขึ้นกับ
 - ชนิดและขนาด screen
 - ชนิด จำนวน และความเร็วของ hammer
 - ความเร็วในการ feed
 - ใช้ได้กับทั้งแกรนูลเปียก แกรนูลแห้ง ointments suspension



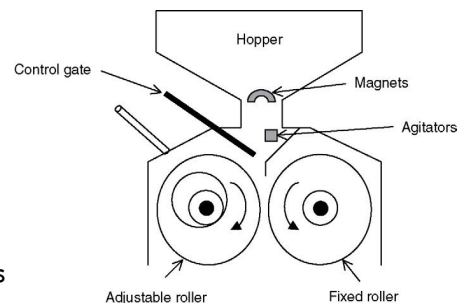
16

16

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - 5. เครื่องบด/เครื่องแรง (ลดขนาดอนุภาค)
 - 5.4 Roller mill
 - Attrition method
 - มี 2 roller ในการบดย่อยขนาด
 - ไม่ค่อยนิยมใน pharma. Industry
 - ใช้ย่อยของแข็งในตำรับ suspension paste ointments



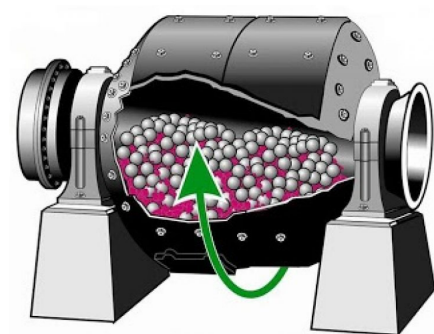
17

17

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - 5. เครื่องบด/เครื่องแรง (ลดขนาดอนุภาค)
 - 5.5 Ball mill
 - Impact & Attrition method
 - ประกอบด้วย ตัวถัง และ ลูกบอล (มีหลายขนาด)
 - ตัวถังจะกลิ้ง ทำให้ลูกบอลข้างในกลิ้งและตกทำให้เกิดการย่อยขนาด
 - ถ้าหมุนช้า จะย่อยขนาดได้เล็กน้อย
ถ้าหมุนเร็วเกินไป ไม่เกิดการย่อยขนาด
 $\frac{2}{3}$ critical angular velocities ทำให้เกิด maximum size reduction
 - ทำเป็นระบบปิด จะสามารถใช้ในการผลิต sterile product ได้
 - ข้อจำกัด คือ ใช้เวลานาน มีฝุ่นผงเกาะลูกบอล



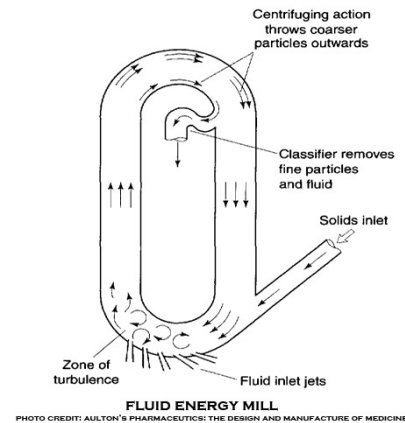
18

18

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - 5. เครื่องบด/เครื่องแรง (ลดขนาดอนุภาค)
 - 5.6 Fluid energy mill
 - Impact & Attrition method
 - สามารถบดได้ขนาด $< 1 \mu\text{m}$
 - ใช้ compressed air เข้าไปหมุนวน ทำให้เกิดการย่อยขนาด
 - ต้องการ pre-mill ก่อนการบดด้วยเครื่องนี้
 - ไม่เหมาะกับ waxy and fibrous material



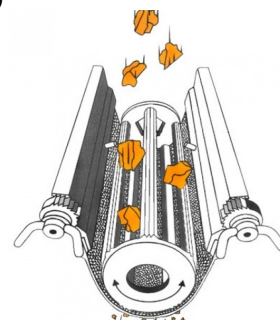
19

19

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการผสมเปียกและทำแกรนูลเปียก
 - 5. เครื่องบด/เครื่องแรง (ลดขนาดอนุภาค)
 - 5.7 Oscillating granulator
 - rotor หมุนไป-กลับ 180 องศา เหนือ screen
 - นิยมใช้แรงแกรนูลเปียก ได้แกรนูลเปียกที่หนาแน่น (dense)
 - แต่สามารถใช้ในการแรงแกรนูลแห้ง pre-mill ได้เช่นกัน
 - ข้อควรระวัง คือ ตะแกรงขาดง่าย



20

20

การผลิตยาเม็ด

• เครื่องมือที่เกี่ยวข้องในการทำแกรนูลแห้ง

• 1. Roller compactor

- เป็นกระบวนการเตรียมแกรนูลแห้งโดยการอัดผงยาผ่าน Pressure roller
- มีลูกกลิ้ง 2 ตัว สำหรับบดผงยาให้ออกมาเป็นแผ่น
- มีกำลังการผลิตสูง ทำงานต่อเนื่องได้

• 2. Slugging

- ใช้เครื่องตอก rotary ความเร็วต่ำ-ปานกลาง
- ตอกเป็นเม็ดกลมหน้าเรียบขนาดใหญ่ประมาณ 1 นิ้ว
- ใช้สากหน้าเรียบเพื่อป้องกันการแตกอากาศในเม็ดยา
- นำมาแรงเพื่อให้ได้เป็นแกรนูล

PARTS OF A ROLLER COMPACTOR (CHILSONATOR)

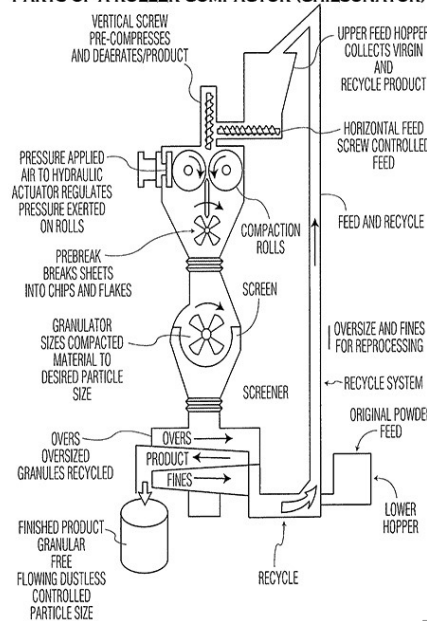


PHOTO CREDIT: PATENT US799854

21

21

การผลิตยาเม็ด

• เครื่องตอก

ข้อเปรียบเทียบ	Single Punch Tablet Press	Rotary Tablet Press
ชุดสากและเป้า	มีชุดเดียว/เครื่อง	มีหลายชุด/เครื่อง (เรียงเป็นวงกลม)
แรงตอกเม็ดยา	เกิดจากการกระแทก (stamp)	เกิดจากการบีบอัดเข้าหากันของ Compression roll 2 วง (คูมรสาบบนและรสาบล่าง)
การทำงานของเครื่อง	แบบใช้มือหมุน หรือใช้ไฟฟ้า	แบบใช้ไฟฟ้า
กำลังการผลิต	ไม่สูงมาก (~200 tabs/min)	สูงมาก (>10,000 tabs/min)
การใช้งาน	ใช้ในการผลิตยา lot เล็ก ใช้ระหว่างขั้นพัฒนาตำรับ (ฝ่ายR&D)	ใช้ในการผลิตยาระดับอุตสาหกรรม
ระบบการปรับน้ำหนักและการปรับแรงตอก	ระบบเดียวกัน (ปรับที่ระยะของสาก) ถ้าปรับน้ำหนักลดลง เม็ดยาจะแข็งขึ้น	คนละระบบกัน (ปรับน้ำหนักที่ Weight control unit ปรับแรงตอกที่ Lower compression roll) ถ้าปรับน้ำหนักเพิ่ม เม็ดยาจะแข็งขึ้น

22

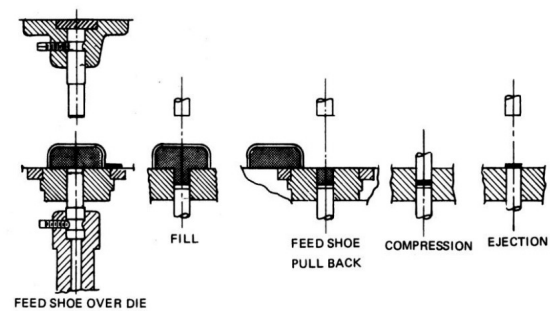
22

การผลิตยาเม็ด



• วงจรการตอกของเครื่องตอกแบบ single punch

กลไกการทำงานของเครื่อง	Single Punch Tablet Press
1. Filling	1. สากล้างเลื่อนลงมา รอรับผงยา 2. Feed shoe เลื่อนมาอยู่เหนือเบ้า และทำการ fill ผงยาลงเบ้า
2. Precompression	1. Feed shoe เลื่อนออกจากเบ้า
3. Compression	1. สากบนเลื่อนลงมาตอกอัดผงยาที่เบ้า
4. Ejection	1. สากบนเลื่อนขึ้นออกจากเบ้า 2. สากล้างเลื่อนขึ้น ดันเม็ดยาออกจากเบ้า (Feed shoe ที่จะเลื่อนมา fill ผงยาในรอบต่อไป จะเป็นส่วนดันเม็ดยาออกจากเบ้า)



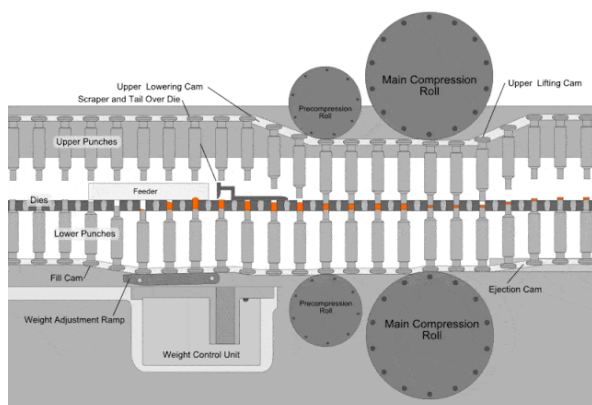
23

23

การผลิตยาเม็ด



• วงจรการตอกของเครื่องตอกแบบ rotary



กลไกการทำงาน	Rotary Tablet Press
1. Filling	-รางสากล้างเลื่อนไปได้ Feeder รอรับผงยา -Feeder fill ผงยาลงเบ้า -รางสากล้างเลื่อนผ่าน Scraper ปาดผงยาส่วนที่เกิน
2. Precompression	-รางสากบนเลื่อนลงมาที่เบ้า รอตอกอัดผงยา -รางสากล้างเลื่อนลงเล็กน้อย ให้มีพื้นที่ตอกอัดผงยา
3. Compression	-Main Compression Roll (ทั้งของสากบนและสากล้าง) เลื่อนให้สากบีบอัดเข้าหากัน
4. Ejection	-รางสากล้างเลื่อนขึ้นมาที่เบ้า ทำให้เม็ดยาถูกดันขึ้น -รางสากบนเลื่อนขึ้น รอตอกอัดผงยารอบต่อไป



24

24

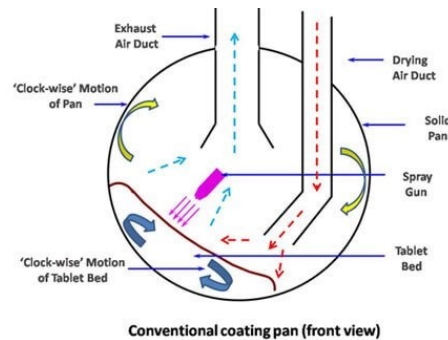
การผลิตยาเม็ด



• เครื่องเคลือบฟิล์ม

• 1. Conventional coating pan

- ไม่นิยมประสิทธิภาพในการทำแห้งต่ำ เพราะการระบายลมเข้าลมออกยังไม่ดี
- มักใส่ Baffle ไปในหม้อเพื่อที่จะควบคุมการไหลของเม็ดยาให้ไหลได้ดีขึ้น



25

25

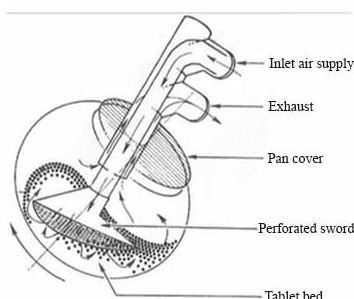
การผลิตยาเม็ด



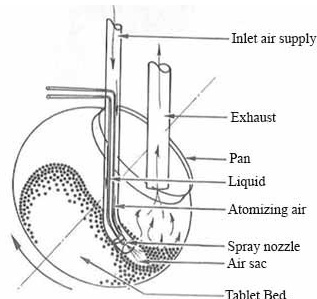
• เครื่องเคลือบฟิล์ม

• 2. Modified conventional coating pan

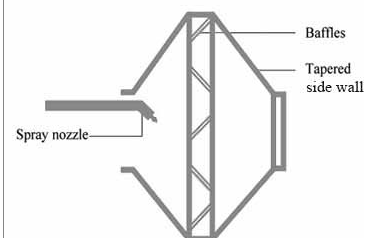
- มีการพัฒนาโดยเพิ่ม air flow ทำให้เม็ดยาแห้งง่ายขึ้น



Immersion Sword System



Immersion Tube System



Pellegrini Pan System



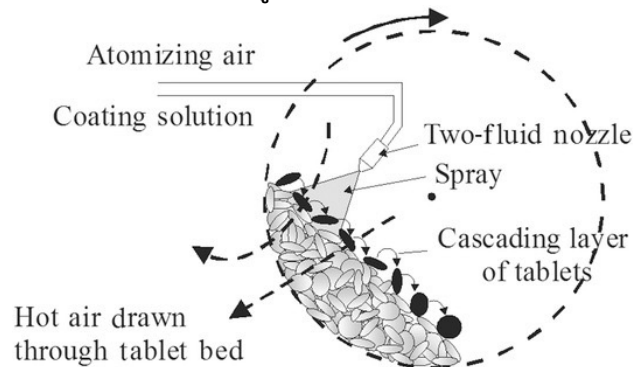
26

26

การผลิตยาเม็ด



- เครื่องเคลือบฟิล์ม
 - 3. Perforated coating pan
 - มีรูระบายอากาศที่ตัว pan ทำให้มีประสิทธิภาพดี
 - เพิ่มประสิทธิภาพการทำให้แห้ง และการดูดลม น้ำ solvent ต่าง ๆ ออกจากเม็ดยา



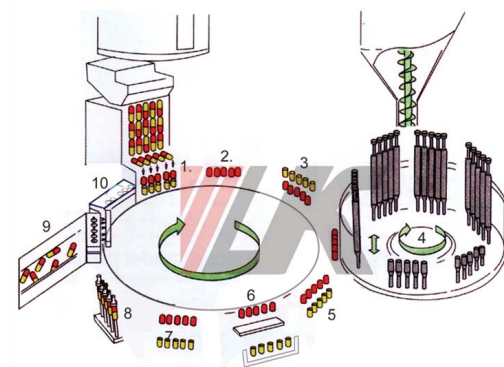
27

27

การผลิตยาแคปซูล/แคปซูลนึ่ง



- Automatic capsule filling machine
 - 1. Rectification
 - เปลือกแคปซูลจะไหลลงไปใน feeding tubes
 - detect ได้จากความแตกต่างของเส้นผ่านศูนย์กลาง
 - เรียงให้ body ออกมาก่อน
 - เรียงเปลือกแคปซูลลงไปใน housing
 - 2. Separation
 - สูญญากาศดูด body ลงไปใน housing แยก cap กับ body ออก
 - 3. Filling (auger/vibrate/vacuum/tamping/dosator)
 - 4. Joining & Ejection



28

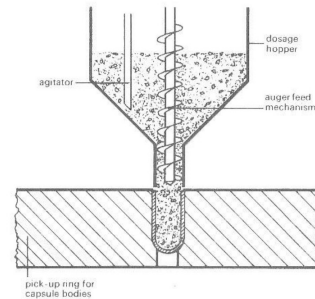
28

การผลิตยาแคปซูล/แคปซูลนํ้า

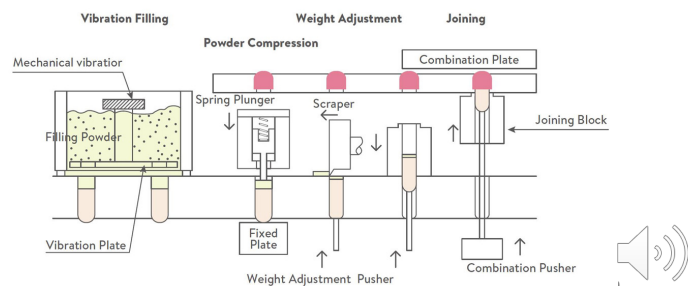


- Automatic capsule filling machine

- 3.1 Auger filling method



- 3.2 Vibration-assisted filling method



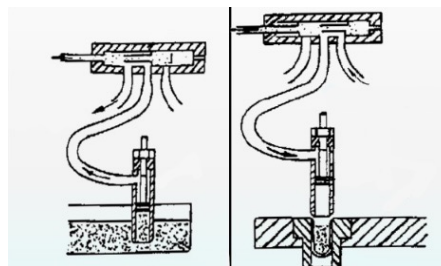
29

การผลิตยาแคปซูล/แคปซูลนํ้า

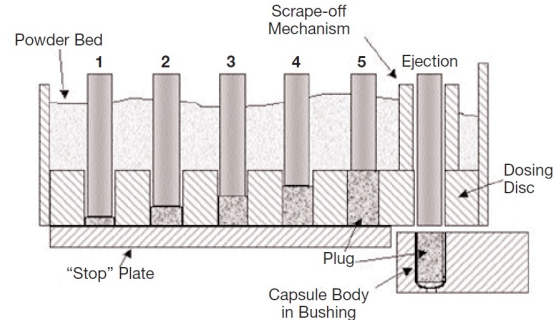


- Automatic capsule filling machine

- 3.3 Vacuum filling method



- 3.4 Tamping filling method

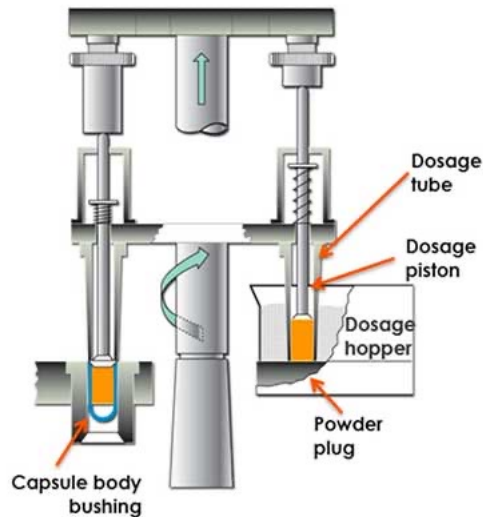


30

การผลิตยาแคปซูล/แคปซูลนิ่ม



- Automatic capsule filling machine
- 3.5 Dosator filling method



31

31

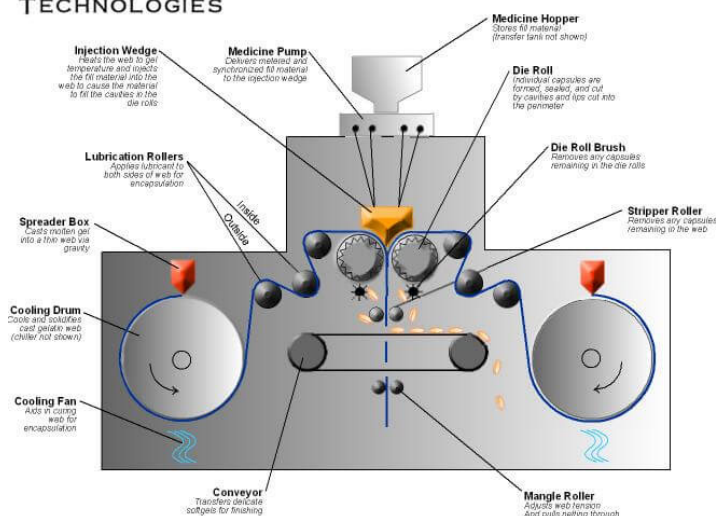
การผลิตยาแคปซูล/แคปซูลนิ่ม



- Soft gelatin capsules

CAPPLUS
TECHNOLOGIES

Standard Softgel Machine



32

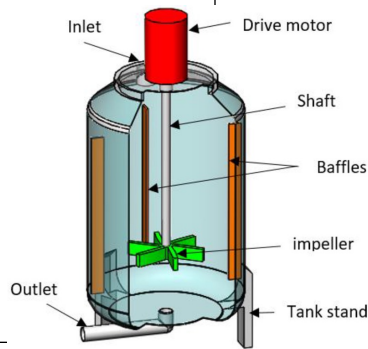
32

การผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาน้ำแขวนตะกอน



- ส่วนประกอบของ mixing tank และ ปัจจัยที่ส่งผลต่อการผสม

Shaft	Liquid	Baffles	Tank	Impeller
- Diameter - Length	- Height	- Number - Shape - Width - Height - Thickness - Gap baffle-wall, baffle-bottom	- Shape - Bottom shape - Internal diameter - Internal height	- Number - Type - Diameter - Blade angle - Blade width - Thickness - Off-bottom clearance - Space between impeller



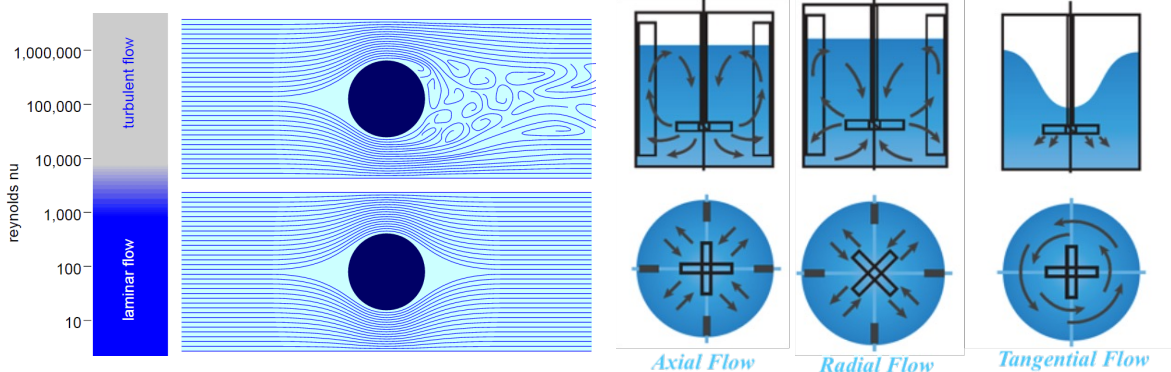
33

33

การผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาน้ำแขวนตะกอน



- Flow pattern



34

34

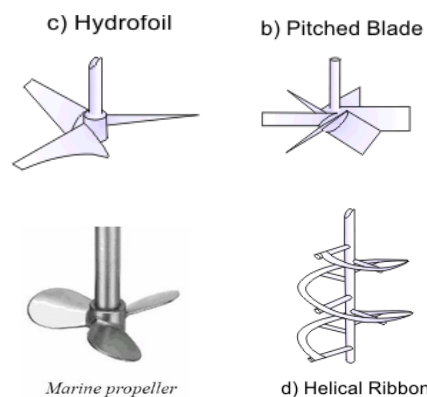
การผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาน้ำแขวนตะกอน



• 1. Impeller

• 1.1 Axial pattern

- Hydrofoil เหมาะสำหรับ solid dispersion ไม่เหมาะสำหรับของเหลวที่มีความหนืดสูง
- Pitch blade turbines ใบพัดเอียง 1-90 องศา แต่นิยม 45 องศา สำหรับ general purpose
- Propeller เหมาะสำหรับ liquid blending
- Helical ribbon impeller high shear force สำหรับของเหลวที่มีความหนืดสูง



35

35

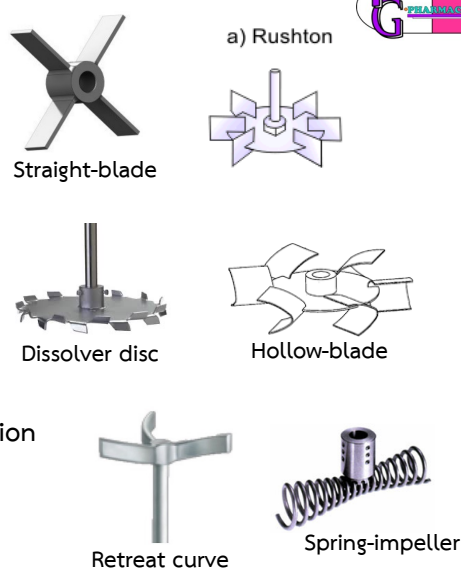
การผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาน้ำแขวนตะกอน



• 1. Impeller

• 1.2 Radial pattern

- Straight-blade เหมาะสำหรับ dispersion, emulsion
- Flat blade disc turbines (Rushton)
- Dissolver disc high shear force ทำให้ของผสมเกิด breakdown แต่ไม่ค่อยทำให้เกิดการ flow มากนัก
- Hollow-blade turbine สำหรับ gas dispersion, emulsion
- Retreat curve impeller
- Spring-impeller สำหรับ stiff solid system



36

36

การผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาน้ำแขวนตะกอน



- 1. Impeller
 - 1.3 Tangential pattern
 - Anchor impeller high shear force ของเหลวหมุนผสมทั่วถึง (turbulence flow) เหมาะสำหรับของเหลวที่มีความหนืดสูง
- ลักษณะการติดตั้ง Impeller

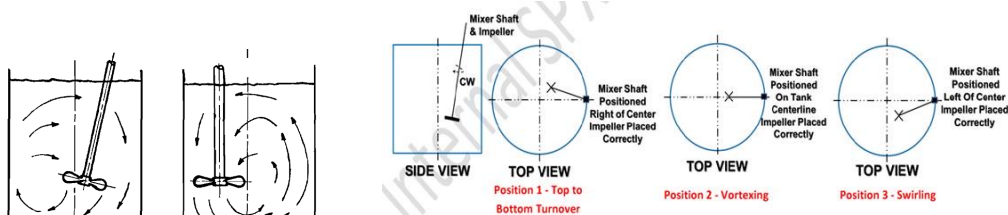
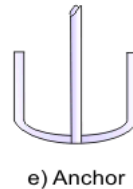


Figure 13 – Mixer Mounting Positions for Clamp Mounted Portable Mixer(s) and Resulting Flow Patterns

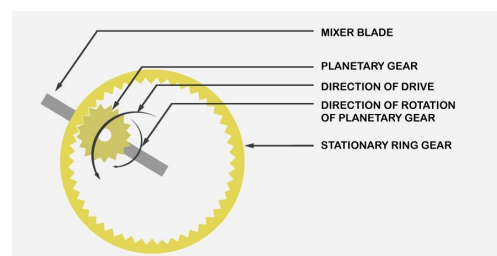
37

37

การผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาน้ำแขวนตะกอน



- 2. Planetary mixer
 - อาศัยการหมุนวนของ mixing tool ภายใน bowl ทำให้เกิดแรง shear
 - มีทั้งการหมุนรอบแกนของ mixing tool และการหมุนวนรอบ bowl ทำให้ทุกจุด homogeneous



- 3. Double arm sigma blade mixer



38

38

การผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาน้ำแขวนตะกอน



• 4. Colloidal mill

• หลักการทำงาน

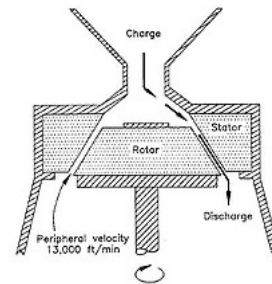
- emulsion จะถูกใส่ใน hopper และถูก feed ผ่าน stator และ rotor ทำให้เกิดแรง shear
- สามารถช่วยลดขนาดอนุภาคได้ (ขนาดอนุภาคประมาณ 1 μm)
- มีความร้อนเกิดขึ้น จึงต้องมี coolant ช่วยลดอุณหภูมิ

• ข้อดี

- ใช้กับของเหลวที่มีความหนืดสูงได้
- เพิ่ม stability ของ suspension emulsion ได้ดี

• ข้อเสีย

- ไม่สามารถบดย่อยของแข็งได้



39

39

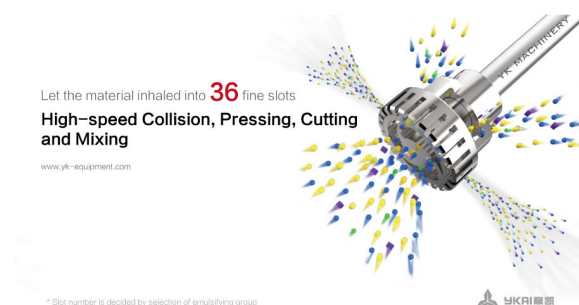
การผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาน้ำแขวนตะกอน



• 5. High shear mixer/Homogenizer

• หลักการทำงาน

- rotor blade จะหมุนด้วยความเร็วสูง เกิดการดูดของเหลวเข้าไปภายใน
- ของเหลวที่ดูดเข้าไปจะผ่าน stator และ rotor เกิดแรง shear ที่สูงมาก



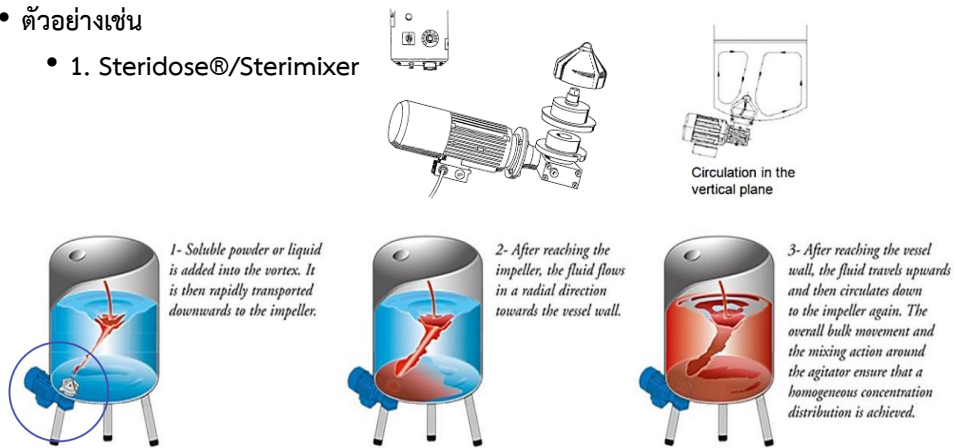
40

40

การผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาน้ำแขวนตะกอน



- 6. Magnetically couple mixer
 - เหมาะสำหรับการเตรียม sterile product, biological product
 - ตัวอย่างเช่น
 - 1. Steridose®/Sterimixer



41

41

การผลิตยาน้ำ ยาครีม ยาน้ำแขวนตะกอน



- 6. Magnetically couple mixer
 - เหมาะสำหรับการเตรียม sterile product, biological product
 - ตัวอย่างเช่น
 - LeviMag®Ultrapure/Alfa laval



42

42

การผลิตยาปราศจากเชื้อ



• Sterilization

• Thermal sterilization

• Dry heat

• oxidation

• e.g. hot air oven, tunnel oven

• สำหรับ powder, glassware, stainless steel

• Moist heat/Autoclave

• Irreversible denaturation of enzyme

• สำหรับ plastic, rubber, cloth, liquid-containing preparation

170 °C	120 min	kill microorganisms
180 °C	120 min	kill microorganisms and spores
260 °C	45 min	kill microorganism and spores
250 °C	30 min	destroy endotoxin
115-118 °C	10 lb/inch ²	30 min
121-124 °C	15 lb/inch ²	15 min
126-129 °C	20 lb/inch ²	10 min
134-138 °C	32 lb/inch ²	5 min



43

43

การผลิตยาปราศจากเชื้อ



• Sterilization

• Non-thermal sterilization

• Filter (0.22-micron membrane)

• สำหรับ heat-sensitive drug

• ข้อจำกัด คือ ไม่สามารถใช้กับของเหลวที่หนืด, suspensions, colloids

• Gas (ethylene oxide)

• Alkylation

• สำหรับ plastic, rubber, heat-sensitive drug

• ข้อจำกัด คือ มีแก๊สตกค้าง

• Radiation

• DNA damaging

• UV สำหรับฆ่าเชื้อบนพื้นผิว

• Gamma สำหรับ heat-sensitive material



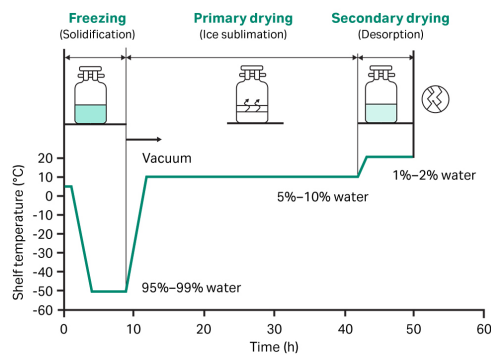
44

44

การผลิตยาปราศจากเชื้อ



- การผลิต powder for injection
 - Spray dryer
 - Freeze dryer
 - ทำให้ของเหลวกลายเป็นของแข็งโดยใช้วิธีการระเหิดของน้ำ



45

45

เครื่องมือที่เกี่ยวข้องกับการบรรจุของเหลว



- 1. Tube filling machine
 - เรียงหลอดให้อยู่ในทิศที่ถูกต้องสำหรับการบรรจุ
 - เป่าลมสะอาด เพื่อเอาฝุ่นผงออกจากหลอด
 - บรรจุลงหลอด
 - ปิดปากหลอด พับ/ใช้ความร้อน/ปิดฝา



46

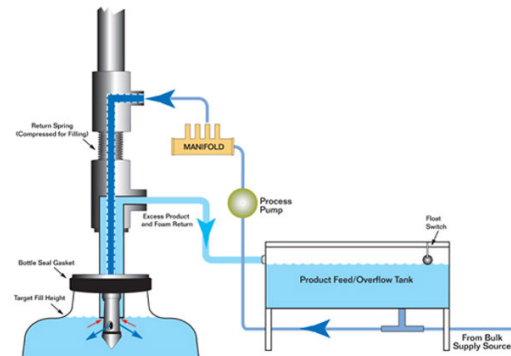
46

เครื่องมือที่เกี่ยวข้องกับการบรรจุของเหลว



2. Overflow filling machine

- Pump ดูดสารจาก tank เข้าสู่ fill port เพื่อเติมลงในภาชนะ
- มีท่อดูดสารส่วนที่เกินปริมาตรที่ต้องการ แล้วส่งกลับไปยัง tank
- High performance ใช้งานง่าย ทำความสะอาดง่าย
- เหมาะกับสารที่มีความหนืดต่ำ



47

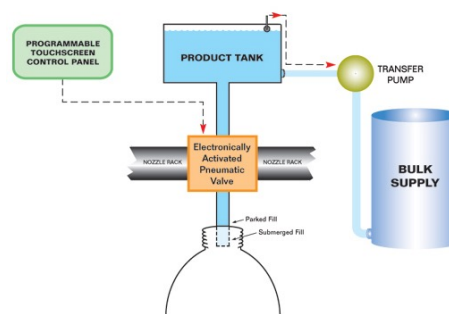
47

เครื่องมือที่เกี่ยวข้องกับการบรรจุของเหลว



3. Time gravity filling machine

- Transfer สารจาก bulk supply สู่ product tank โดยอาศัย pump
- Valve จะทำการเปิด-ปิด เพื่อบรรจุสารลงขวด (ตามแรงโน้มถ่วงและเวลา)
- กลไกไม่ซับซ้อน ใช้งานง่าย
- เหมาะกับสารที่มีความหนืดต่ำ



48

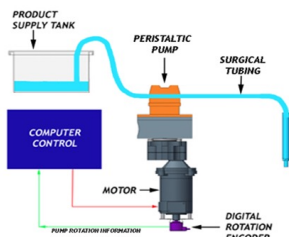
48

เครื่องมือที่เกี่ยวข้องกับการบรรจุของเหลว



4. Peristaltic filling machine

- สารจะถูกดูดเข้าไปในสายยางโดยอาศัย peristaltic pump
- ควบคุมอัตราการบรรจุโดยควบคุมอัตราการหมุนของ motor ของ pump
- ความผิดพลาดในการบรรจุต่ำ และจัดการการเกิด cross contamination ได้ (แยกสายยางในการบรรจุแต่ละผลิตภัณฑ์)
- เหมาะกับสารที่มีความหนืดต่ำ



Peristaltic pump มีหลักการทำงานโดยใช้แรงกด บีบลงบนสายยางที่อยู่ระหว่างลูกรีด



ลูกรีด ที่อยู่บนแกนหมุน จะหมุนบนสายยาง เมื่อลูกรีดพ้นจากสายยาง สายยางจะคืนตัวกลับสู่รูปร่างเดิม



อัตราเร็วในการเคลื่อนที่ของสารภายในสาย จะขึ้นอยู่กับขนาดของรูท่อภายในของสายยาง และอัตราเร็วการหมุนของลูกรีด



49

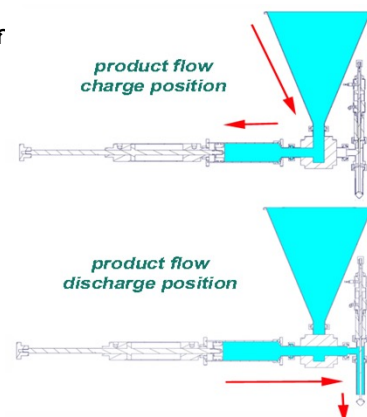
49

เครื่องมือที่เกี่ยวข้องกับการบรรจุของเหลว



5. Piston filling machine

- ลูกสูบจะถูกดึงออก เข้าสู่ charge position สารจะถูก fill เข้าไปในสูบ
- เข้าสู่ discharge position สารจะถูก fill ลงสู่ภาชนะ
- สามารถใช้กับสารที่มีความหนืดสูงได้ เพราะมีแรงดูดจากลูกสูบ
- ถ้าต้องการเปลี่ยนปริมาตรบรรจุ ต้องเปลี่ยนลูกสูบ



50

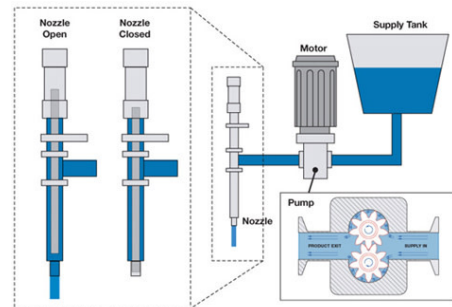
50

เครื่องมือที่เกี่ยวข้องกับการบรรจุของเหลว



• 6. Servo pump/positive displacement filling machine

- Pump ทำการบีบอัดสารไปยังลูกสูบ
- เมื่อ pump หมุนครบรอบ ช่องว่างภายในจะลดลง เกิดแรงดัน
- สารจะถูกดันลงสู่ภาชนะเนื่องจากแรงดันที่เกิดขึ้น
- สามารถบรรจุได้ทั้งสารที่มีความหนืดสูง และความหนืดต่ำ
- ปริมาตรที่ fill มีความถูกต้องสูง เพราะเมื่อได้ปริมาตรที่ต้องการ pump จะหยุดทำงาน



51

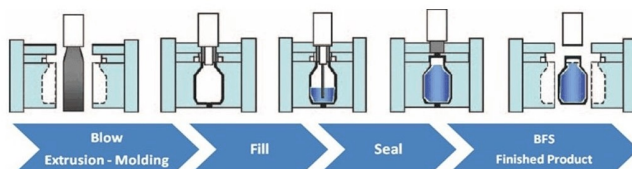
51

เครื่องมือที่เกี่ยวข้องกับการบรรจุของเหลว



• 7. Blow fill seal

- ให้ความร้อนกับเม็ดพลาสติก แล้วหลอมให้เป็นแท่งกลาง ลงใน mold
- เป่าลมสะอาดเข้าไปภายใน ทำให้มีรูปร่างตาม mold
- บรรจุสารลงไป และปิดผนึก
- ใช้ในการบรรจุยาปราศจากเชื้อ
- เป็นระบบอัตโนมัติตลอด ลดการปนเปื้อนเชื้อ



52

52

ตัวอย่างข้อสอบ



ข้อใดไม่ใช่ลักษณะการทำงานของเครื่อง rotary tablet press

- A. ทั้ง upper punch, lower punch และ die จะวิ่งเป็นวงกลมไปพร้อมกัน
- B. ผงยาเคลื่อนจาก hopper ลงสู่ die โดยผ่าน feed frame
- C. ในขั้นตอนการตอกอัด ทั้ง lower punch และ upper punch จะเคลื่อนที่เข้าหากันในลักษณะ squeezing
- ☒ D. หากปรับเครื่องเพื่อเพิ่มน้ำหนัก จะทำให้ความแข็งลดลง
- E. การปิดเม็ดยาจะเกิดขึ้นหลังจาก tablet ejection



53

53

ตัวอย่างข้อสอบ



อุปกรณ์ใดไม่เหมาะสมในการผสมเปียก

- A. Ribbon mixer
- B. Planetary mixer
- C. High speed mixer granulator
- ☒ D. Double cone mixer
- E. Sigma-blade mixer



54

54

ตัวอย่างข้อสอบ



เครื่องเคลือบฟิล์มที่นิยมใช้ในการเคลือบเม็ดยาคือข้อใด

- A. Conventional coating pan with spraying system
- B. Conventional coating pan with baffle and spraying system
- ☒ C. Perforated pan with spraying system
- D. Fluidized bed coater with top spray
- E. Fluidized bed coater with tangential spray



55

55

Reference



- ซีพประกอบการเรียนจากมหาวิทยาลัยขอนแก่น มหาวิทยาลัยมหิดล
- หนังสือสรุปเนื้อหาจากมหาวิทยาลัยเชียงใหม่

56

56