

การศึกษาคุณสมบัติก่อนการตั้งสูตรตำรับ (Pre-formulation)

เป็นการทดสอบเพื่อหาคุณสมบัติทางเคมีและทางกายภาพของสารก่อนการกำหนดองค์ประกอบต่าง ๆ ที่จะมีอยู่ในสูตรตำรับจริง ทั้งของตัวยาเดี่ยวหรือสารช่วยอื่น ๆ ในตำรับ รวมไปถึงเมื่อตัวยารวมอยู่กับสารช่วยอื่น ที่มีแนวโน้มว่าจะต้องใช้ในการตั้งตำรับจริง ทั้งนี้เพื่อลดต้นทุนและระยะเวลาในการตั้งตำรับ

เริ่มจากการผลิตกัมมันต์รูปแบบใด และธรรมชาติของตัวยาและองค์ประกอบอื่น ๆ ในตำรับเป็นอย่างไร แล้วจึงทำการหาข้อมูลและศึกษาหัวข้อทดสอบเพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลที่เราต้องการเพิ่มเติม

1. คุณสมบัติทางกายภาพของตัวยาสำคัญ

1.1 คุณสมบัติทางประสาทสัมผัส

ยาบางตัวจะมีกลิ่นที่จำเพาะซึ่งควรเป็นกลิ่นและสีที่คนไข้ยอมรับ ดังนั้นจึงควรตั้งตำรับเพื่อที่จะกลบกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์ของตัวยา โดยใช้การแต่งสีหรือ กลิ่น หรือใช้สารช่วยอื่นที่จำเป็น เป็นต้น

1.2 ความหนาแน่น

หากสารเป็นของแข็งควรมีการหาความหนาแน่นที่แท้จริง (True density) โดยการแขวนลอยตัวยาในตัวกลางของเหลวที่มีความหนาแน่นแตกต่างกันหลายชนิด กรณีตัวยาเป็นของเหลว ควรหาความหนาแน่นของของเหลวไว้เป็นข้อมูลด้วย

1.3 ความหนืด

การหาความหนืดจะทำได้ต่อเมื่อตัวยาสำคัญมีลักษณะเป็นของเหลว โดยการใช้เครื่องวัดความหนืด (Viscometer)

1.4 ขนาดของอนุภาคและพื้นผิว

ขนาดอนุภาคมีผลต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ เช่น การละลาย เป็นต้น หากทุกครั้งที่ต้องการปลดขนาดช่วยให้ทำการตรวจสอบว่าตัวยาหรือสารนั้นยังคงรูปแบบของแข็งที่ต้องการ

1.5 คุณสมบัติของของแข็ง (Solid-state characteristic)

การหาคุณสมบัติของแข็งของของแข็งมีความจำเป็นเมื่อสารสำคัญที่ศึกษานั้นอยู่ในรูปที่เป็นของแข็ง

สำหรับ Amorphous เป็นโครงสร้างภายในที่มีการจัดเรียงโมเลกุลอย่างไม่เป็นระเบียบแน่นอน มีพลังงานในโครงสร้างสูง มีความคงตัวของของแข็งต่ำ สามารถดูดซับน้ำเข้าหาตัวได้มาก จึงทำให้อัตราการละลายสูง ส่วน Crystalline จะมีการจัดเรียงโมเลกุลอย่างเป็นระเบียบแบบแผนที่แน่นอน มีความหนาแน่นและความคงตัวสูงกว่า Amorphous

วิธีการทดสอบของแข็งรูปแบบต่างๆ วิธีที่ง่ายที่สุดคือ การใช้ กล้องจุลทรรศน์ Polarized เพื่อดูโครงสร้างภายนอก และจำแนกว่าเป็นผลึกหรืออสัณฐาน หากต้องการดูโครงสร้างภายในนิยมใช้ Powder X-ray Diffractometry เนื่องจาก Powder pattern ที่ได้จะเป็นเสมือนลายนิ้วมือ (Fingerprint) ของสารแต่ละตัวโดยเฉพาะ ส่วนวิธีวิเคราะห์ทางด้านของแข็งอย่างอื่น เช่น Solid state nuclear magnetic resonance (SSNMR), Differential Scanning Calorimetry (DSC), Thermogravimetric analysis (TGA), Infrared spectroscopy (IR) จะเป็นวิธีรองลงมาและใช้ยืนยันผลซึ่งกันและกัน

2. คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของตัวยาสำคัญ

2.1 ค่าการละลาย

สำหรับตัวยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดหรือเป็นด่างค่าการละลายจะขึ้นกับค่า pH ดังนั้นให้หาค่าการละลายในช่วง pH ร่างกาย (ในช่วง pH 1-8) บางกรณีอาจเพิ่มค่าการละลายได้โดยใช้สารที่อยู่ในรูปเกลือของสารตั้งต้น, การเลือก

polymorph รูปแบบที่เป็น metastable form, รูปสารเชิงซ้อน, หรือเตรียมสารให้อยู่ในรูป solid solution/dispersion ในตัวกลางที่เหมาะสม อาจใช้ตัวทำละลายร่วมและสารลดแรงตึงผิวช่วยให้การละลายดีขึ้น

2.2 จุดหลอมเหลว

เนื่องจากการผลิต Semisolids อาจต้องผ่านกระบวนการให้ความร้อน ดังนั้นต้องมีการตรวจสอบถึงความคงสภาพหากมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ โดยวิธีวิเคราะห์หาจุดหลอมเหลวทำได้หลายวิธี เช่น Capillary method, Hot stage microscopy, Differential Scanning Calorimetry หรือ Differential Thermal Analysis (DTA)

2.3 ความสามารถในการเปียก

ความสามารถในการเปียกสำหรับตัวยาที่ไม่สามารถละลายได้ในตัวกลางที่คาดว่าจะใช้ในสูตรตำรับ จะมีความสำคัญมากในการทำให้ผลิตภัณฑ์เป็นพื้นาพึงพอใจ ถ้าต้องการให้การเปียกของผงยาดีขึ้น อาจใช้ wetting agent ช่วย แต่ทั้งนี้ให้คำนึงถึงความเป็นพิษของสารด้วย

2.4 ค่าคงที่ของการแตกตัว Ka

ตัวยาที่เป็นกรดอ่อนหรือด่างอ่อนจะสามารถแตกตัวได้ในสภาวะ pH ต่างๆ โดยให้ผลลัพธ์ที่เป็นสารที่มีประจุ ซึ่งจะละลายน้ำได้ดียิ่งขึ้น

2.5 ข้อมูลการวิเคราะห์

- ข้อมูลความบริสุทธิ์ของสาร สิ่งที่เป็นปนเปื้อนในตัวยาสำคัญอาจมีผลต่อความคงตัวความเป็นพิษ สีและกลิ่นของตัวยาและเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตขึ้น
- ข้อมูลการวิเคราะห์เชิงคุณภาพ เช่น Identification ของตัวยาสำคัญ
- ข้อมูลการวิเคราะห์เชิงปริมาณ เช่น Assay ของตัวยาสำคัญ

3. ความเข้ากันได้ของตัวยาสำคัญและสารช่วยอื่นๆ

หาข้อมูลความเข้ากันได้ของตัวยาสำคัญและสารช่วย หากไม่มีข้อมูลให้ทดลองนำตัวยามาผสมกับสารช่วยแล้วเก็บไว้ในสภาพแวดล้อมที่ Condition ต่างๆ แล้วสังเกตคุณสมบัติของตัวยาสำคัญที่เปลี่ยนแปลงไป เช่น การเปลี่ยนแปลงทางด้าน Appearance การเสื่อมสลายของสารตั้งต้น ซึ่งสามารถวิเคราะห์ด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น TLC, HPLC เป็นต้น

4. การทดสอบความคงสภาพของผลิตภัณฑ์

1.1 ความคงสภาพทางเคมี

สารที่มีค่าการละลายในน้ำสูงจะมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดการเสื่อมสลายทางเคมีได้สูงเมื่อเทียบกับสารที่ละลายน้ำได้น้อยกว่า

Polymorph รูปที่มีความคงตัวต่ำ หรือของแข็งรูป Amorphous จะเสื่อมสลาย เนื่องจากความชื้นได้มากกว่าของแข็งที่มีความคงตัวสูงกว่า

1.2 ความคงสภาพทางกายภาพ

ทดสอบความคงสภาพต่อการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพที่เกิดขึ้น เช่น สีของผลิตภัณฑ์ ความหนืดที่เปลี่ยนแปลง โดยปกติการศึกษาความคงสภาพอาจศึกษาจนถึงสภาวะ Freeze-thaw cycle โดยเก็บที่ 45 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และ 4 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง รวม 6 รอบ

Ointments

ยาขี้ผึ้ง (Ointments) ยาเตรียมกึ่งแข็ง มักใช้ภายนอกกับผิวหนังหรือเยื่อเมือก อาจมีตัวยาหรือไม่ก็ได้ โดยมากมักมีตัวยา (Medicament) ละลายหรือกระจายตัวอยู่ในยาพื้นขี้ผึ้ง (Ointment base) สำหรับชนิดที่ไม่มีตัวยานิยมใช้เพื่อให้ความชุ่มชื้น (Emollient effect) เนื่องจาก Ointment base สามารถกักเก็บความชุ่มชื้นของผิวหนังได้ดี นอกจากนี้ยังมีการเติม Humectant เช่น Sorbitol, Glycerin, หรือ Propylene glycol ซึ่งมีความสามารถในการดูดน้ำจากสิ่งแวดล้อมมาไว้ในตำรับ โดยมีความสามารถในการดูดน้ำเรียงลำดับจากมากไปน้อยตามลำดับ

องค์ประกอบในสูตรตำรับ Ointment

1. Active ingredient
2. Ointment bases
3. Preservatives เช่น MP, PP, chlorocresol, benzoic acid, phenyl mercuric nitrate, BzCl, Chlorhexidine acetate, benzyl alcohol
4. Humectant เช่น Propylene glycol, glycerin, sorbitol solution
5. Others เช่น antioxidant, chelating agent เป็นต้น

ยาพื้น (Ointment base) เรียงลำดับความชอบน้ำจากมากไปน้อย

1. Hydrocarbon base, fatty acid base (Oleaginous base)

เป็นยาพื้นชนิดไม่มีน้ำ (Anhydrous) ดูดน้ำได้น้อยมาก ไม่ละลายน้ำ ล้างน้ำไม่ออก (nonwater-washable) เป็นมัน (greasy) ให้ความชุ่มชื้นกับผิวหนัง (Emollient) และเป็น Occlusive

ข้อดี ใช้ได้กับยาที่ไม่คงตัวเมื่อมีน้ำ ก่อให้เกิดฟิล์มบนผิวหนัง อยู่บนผิวหนัง ทำให้ตัวยาดูดซึมผ่านผิวหนังมากขึ้น เก็บได้นานโดยไม่เปลี่ยนแปลง และมีราคาถูก

ข้อเสีย เป็นมัน เหนียวเหนอะหนะ เปื้อนเสื้อผ้า ล้างน้ำออกยาก ดูดตัวยาที่เป็นของเหลวได้น้อย ถ้าใช้น้ำมันพืชหรือสัตว์ อาจเหม็นหืนได้เป็นเวลานาน

ตัวอย่างสารที่ใช้ในยาพื้นชนิดเป็นมัน

- 1) Vegetable oil ได้แก่ Olive oil, Sesame oil, castor oil
- 2) Hydrocarbon
 - Petrolatum (yellow soft paraffin, yellow petrolatum, petrolatum jelly, paraffin jelly, vaseline) ลักษณะกึ่งแข็งกึ่งเหลว ไม่มีกลิ่นและรส เป็นมัน Melting point 38 – 60 °C
 - White soft paraffin white petrolatum white petroleum jelly white Vaseline นำเอา petrolatum มาฟอก ใช้เป็นยาพื้นของขี้ผึ้งไม่มีสี มีความหนืดเหนียวพอเหมาะ คงตัวดี เก็บไว้นานไม่เหม็นหืน ไม่เกิดปฏิกิริยาทางเคมี
 - Mineral oil (liquid paraffin, liquid petrolatum) ใช้เป็นตัวช่วยให้ผงยากระจายตัว (Levigating agent) และใช้เป็นตัวช่วยป้องกันผิว ทำให้ผิวหนังชุ่มชื้น
- 3) Hydrocarbon waxes

- Paraffin wax (Hard paraffin) ของแข็ง Melting point 50 – 57 °C
 - Ceresin (Ozokerite, earth wax, mineral wax) ของแข็ง กลิ่นคล้ายไขลาวาฟ เนื้อเรียบ ไม่ตกผลึกเมื่อเย็น หลังจากทำให้หลอมเหลว ใช้มากในการทำเครื่องสำอาง
 - Microcrystalline wax ใช้มากในการทำเครื่องสำอาง และในสูตรยารักษาโรคผิวหนัง
 - Plastibase (Jelene®) ลักษณะอ่อนนุ่ม เหนียว คล้ายเยลลี่ไม่มีสี ไม่เหมาะที่จะผสมกับ menthol, methyl salicylate และ camphor เพราะทำให้ยาขึ้นฝ้าเหลือง
- 4) Ester
- Beeswax (yellow beeswax, ceraflava) ฟอกสีจะได้ White beeswax หรือ Bleached wax ใช้เป็น Stiffening agent ประกอบจาก myricin, cerin หรือ cerotic acid, และ cerolein (มีความต่างของค่าการละลายใน ethyl alcohol)
 - Canauba wax (Wax palm) จุดหลอมเหลวสูงมาก
 - Spermaceti ปัจจุบันใช้ Cetyl esters wax (Synthetic spermaceti)
- 5) Silicone เช่น Dimethicone, cyclomethicone, siliastic ของเหลวใสไม่ระคายเคือง ป้องกันน้ำ ทำให้ผิวหนังอ่อนนุ่มชุ่มชื้น

ตัวอย่าง White Petrolatum USP, White Ointment USP

2. Anhydrous, emulsifiable base (absorption base)

ยาพื้นชนิดไม่มีน้ำ (Anhydrous) ดูดน้ำได้ Emulsion ชนิด Water-in-oil ไม่ละลายในน้ำ ส่วนใหญ่ล้างน้ำออกยาก เป็นมัน ใช้เป็น Emollient และ Occlusive

ข้อดี ใช้ได้กับยาที่ไม่คงตัวเมื่อมีน้ำ ดูดน้ำได้ ผสมกับตัวยาที่เป็นของเหลวได้ เพิ่มการดูดซึมของยา คงตัวดีต่อสภาพอากาศ ให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง

ข้อเสีย เป็นมัน เหนียวเหนอะหนะ ล้างน้ำออกยาก กลิ่นไม่ดี เหม็นหืนง่าย บางรายอาจเกิดการแพ้ได้

ตัวอย่าง สารที่ใช้ใน absorption base

- Sterol
 - Wool fat (Anhydrous lanolin) นิยมใช้ในตำรับที่มีน้ำอยู่มากหรือตำรับที่ต้องการผสมน้ำให้เข้ากับ Oleaginous base มีส่วนประกอบคล้ายกับไขมันที่ผิวหนังมนุษย์ ช่วยเพิ่มการดูดซึมยา ทำให้ผิวหนังอ่อนนุ่ม แต่ถูกออกซิไดซ์ ทำให้เหม็นหืน กลิ่นไม่ดี เหนียวเหนอะหนะ และทำให้เกิดการแพ้ในคนใช้บางราย
 - Cholesterol (Sterol alcohol) ใช้ดูดน้ำในยาพื้นชนิด Absorption base
 - Wool alcohol ใช้เป็นสารช่วยให้เกิด emulsion ชนิด water-in-oil และทำให้ผิวอ่อนนุ่ม ไม่เข้ากับ Coal tar, ichthammol, phenol, และ resorcinol
- Fatty alcohols ใช้เป็น Stiffening agent
 - Stearyl alcohol ใช้มากในการเป็นสารช่วยเพิ่มความแข็ง
 - Cetostearyl alcohol (cetyl alcohol + stearyl alcohol)

- Cetyl alcohol ใช้มากที่สุด ถ้าใช้ stearyl alcohol อย่างเดียวที่ 5 % จะทำให้ครีมแข็ง อาจทำให้อ่อนลงโดยเติม Cetyl alcohol

ตัวอย่าง Anhydrous Lanolin, Hydrophilic Petrolatum USP

3. Emulsion ointment base

3.1 ชนิด water-in-oil

ยาพื้นชนิดนี้มีน้ำอยู่ (Contain water) ดูดน้ำได้ ไม่ละลายน้ำ ล้างน้ำออกยาก เป็นมัน ใช้เป็น Emollient และ Occlusive ในระดับปานกลาง

ตัวอย่าง Lanolin, Cold cream

3.2 ชนิด oil-in-water

ยาพื้นชนิดนี้มีน้ำอยู่ ไม่ละลายน้ำแต่ผสมน้ำได้ ล้างน้ำออกง่าย (water-washable) ไม่เป็นมัน และ occlusive น้อยลง

ข้อดี ล้างน้ำออกง่าย ไม่เป็นมัน ไม่เปื้อนเสื้อผ้า เข้ากับตัวยาได้หลายชนิด เหมาะกับตัวยาที่เป็นของเหลว สามารถดูดน้ำเหลืองจากแผล

ข้อเสีย ถ้าเก็บนานๆ เชื้อราอาจขึ้นได้ สารทำอิมัลชันที่มีประจุในตำรับอาจเข้ากันไม่ได้กับสารบางชนิด และอาจก่อให้เกิดการระคายเคือง

ตัวอย่าง Hydrophilic Ointment USP

4. Water soluble ointment base

ไม่เป็นมัน (non-greasy) ไม่มีไขมัน (Lipid-free) และ non-occlusive ละลายน้ำ (Water-soluble) ล้างน้ำออกง่าย (Water-washable)

ข้อดี เข้ากับตัวยาได้หลายชนิด เก็บได้นาน ไม่เหม็นหืนหรือขึ้นรา ไม่เกิด Hydrolysis ไม่เป็นมัน ล้างน้ำออกง่าย แผ่กระจายและติดผิวดี ไม่ระคายเคือง

ข้อเสีย ดูดน้ำได้จำกัด (5 %) การดูดซึมของตัวยาผ่านผิวหนังน้อย เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับภาชนะบรรจุที่เป็นพลาสติก และกับยาบางชนิด เช่น phenol, salicylic acid ทำให้ยาเหลวลง นอกจากนี้ใช้เป็นยาพื้นของยาตาไม่ได้ เนื่องจากดูดความชื้น Hygroscopic

ตัวอย่าง

PEG มีหลายน้ำหนักโมเลกุล เช่น PEG 200, 300, 400, และ 600 PEG1500 PEG3000, PEG4000, PEG6000 (ถ้าต่ำกว่า 1000 มีลักษณะเป็นของเหลวใส ที่ประมาณ 1000 เป็นกึ่งเหลว ส่วนมากกว่า 1000 คล้ายขี้ผึ้งสีขาว)

Semisolid Dosage Form (Ointments & Creams)

6

ตารางสรุปความแตกต่างของคุณสมบัติยาพื้นขี้ผึ้ง (Ointment base)

SUMMARY CHART: PROPERTIES OF OINTMENT BASES

	Oleaginous Ointment Bases	Absorption Ointment Bases	Water/Oil Emulsion Ointment Bases	Oil/Water Emulsion Ointment Bases	Water-miscible Ointment Bases
Composition	oleaginous compounds	oleaginous base + w/o surfactant	oleaginous base + water (< 45% w/w) + w/o surfactant (HLB ≤ 8)	oleaginous base + water (> 45% w/w) + o/w surfactant (HLB ≥ 9)	Polyethylene Glycols (PEGs)
Water Content	anhydrous	anhydrous	hydrous	hydrous	anhydrous, hydrous
Affinity for Water	hydrophobic	hydrophilic	hydrophilic	hydrophilic	hydrophilic
Spreadability	difficult	difficult	moderate to easy	easy	moderate to easy
Washability	nonwashable	nonwashable	non- or poorly washable	washable	washable
Stability	oils poor; hydrocarbons better	oils poor; hydrocarbons better	unstable, especially alkali soaps and natural colloids	alkali soaps and natural colloids; nonionics better	stable
Drug Incorporation Potential	solids or oils (oil solubles only)	solids, oils, and aqueous solutions (small amounts)	solids, oils, and aqueous solutions (small amounts)	solid and aqueous solutions (small amounts)	solid and aqueous solutions
Drug Release Potential*	poor	poor, but > oleaginous	fair to good	fair to good	good
Occlusiveness	yes	yes	sometimes	no	no
Uses	protectants, emollients (+/-), vehicles for hydrolyzable drugs	protectants, emollients (+/-), vehicles for aqueous solutions, solids, and non-hydrolyzable drugs	emollients, cleansing creams, vehicles for solid, liquid, or non-hydrolyzable drugs	emollients, vehicles for solid, liquid, or non-hydrolyzable drugs	drug vehicles
Examples	White Petrolatum, White Ointment	Anhydrous Lanolin, Aquabase™, Aquaphor®, Polysorb®	Cold Cream type, Hydrous Lanolin, Rose Water Ointment, Hydrocream™, Eucerin®, Nivea®	Hydrophilic Ointment, Dermabase™, Velvachol®, Unibase®	PEG Ointment, Polybase™

*Varies depending upon specific content of the ointment base and the relative polarity of the drug(s) incorporated. This table refers more generally to the release of a typical nonelectrolyte (primarily lipophilic) drug.

(Ref. <https://pharmlabs.unc.edu/labexercises/compounding/ointments/>)

ตารางสรุปความแตกต่างของคุณสมบัติยาพื้นขี้ผึ้ง (Ointment base)

280

Part 4 Pharmaceutical Excipients

Table 23.1

CHARACTERISTICS OF OINTMENT BASES AND GELS

BASE TYPE	CHARACTERISTICS	USES	EXAMPLES
Hydrocarbon (oleaginous) oils and fats	Insoluble in water Not water-washable Anhydrous Will not absorb water Emollient Occlusive Greasy Drug release poor	Protectant Emollient Vehicle for drugs prone to hydrolysis	White Petrolatum White Ointment Vaseline
Anhydrous absorption hydrocarbon base + w/o surfactant	Insoluble in water Not water-washable Anhydrous Can absorb water Emollient Occlusive Greasy Drug release poor but better for hydrophobic drugs	Protectant Emollient Vehicle for aqueous solutions Vehicle for solids and drugs	Hydrophilic Petrolatum Lanolin Aquaphor Aquabase Polysorb
Water-in-oil emulsion absorption hydrocarbon base + <45% w/w water + w/o surfactant with HLB ≤ 8	Insoluble in water Not water-washable Contain water Can absorb water (limited) Emollient Occlusive Greasy Drug release fair to good	Emollient Cleansing cream Vehicle for liquids Vehicle for solids and drugs	Hydrous Lanolin Cold Cream Eucerin Hydrocream Rose Water Ointment Nives
Water-removable (oil-in-water emulsion) hydrocarbon base + >45% w/w water + o/w surfactant with HLB ≥ 9	Insoluble in water Water-washable Contain water Can absorb water Nonocclusive Nongreasy Drug release fair to good	Emollient Vehicle liquids Vehicle for solids and drugs	Hydrophilic Ointment Vanishing Cream Dermabase Velvachol
Water-soluble	Water-soluble Water-washable May contain water Can absorb water (limited) Nonocclusive Nongreasy Lipid-free Mix well with skin secretions Drug release good	Emollient Vehicle for liquids Vehicle for solids and drugs Local anesthetic	Polyethylene Glycol Ointment Polybase
Gels: single-phase systems	Water-soluble Water-washable Contain water May contain alcohol Can absorb additional water Nonocclusive Nongreasy Lipid-free Drug release good	Vehicle for liquids Vehicle for solids and drugs Ideal for applying drugs to mucous membranes Lubricant gels Spermicidal gels Anesthetic gels	Methylcellulose Gel Sodium Carboxymethylcellulose Gel Hydroxypropyl Methylcellulose Gel (Liqua-Gel) Hydroxypropyl Cellulose Gel Carbomer Gel Poloxamer Gel

(Ref. https://www.researchgate.net/publication/318380434_Ointment_Bases)

ยาฉีดป้ายตา

เป็น Sterile preparation ต้องผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ ไม่ระคายเคืองตา ประกอบด้วยตัวยาและยาพื้ นนิยมใช้ยาพื้ นประเภท Oleaginous base เช่น Petrolatum หรือ Mineral oil ไม่ใช้ยาพื้ นที่มี Emulsifier พวก Soap หรือ surfactant เช่น O/W emulsion เนื่องจากระคายเคืองตา และไม่นิยมใช้ยาพื้ น PEG เพราะจะดูดน้ำออกจากตา ทำให้ตาแห้งและเกิดการระคายเคือง

Creams

ครีม (Creams) ใช้เป็นยาภายนอกและใช้มากในทางเครื่องสำอาง ครีมเป็น Emulsion ลักษณะกึ่งแข็ง อาจเป็น emulsion ชนิด oil-in-water (aqueous cream) หรือ water-in-oil (oily creams) ครีมจะอ่อนนุ่มกว่า Ointment แฝ่กระจายบนผิวหนังได้ดี และล้างน้ำออกง่ายกว่า ส่วนประกอบของยาครีมคล้ายกับตำรับ Emulsion คือมี 2 วัตถุประสงค์และตัวยาสำคัญหรือสารในตำรับกระจาย/ละลายในวั ตภาคที่เหมาะสม เนื่องจากองค์ประกอบของยาครีมมี Emulsifier ดังนั้นจึงไม่เหมาะกับแผลเปิด เนื่องจากระคายเคืองทำให้ผู้ป่วยแสบเวลาทา

ประเภทของ Cream base

1. Aqueous cream ซึ่งมียาพื้ นเป็น O/W เช่น mineral base cream, vanishing cream ซึ่งครีมชนิดนี้สามารถล้างออกได้ง่าย
2. Oily cream มียาพื้ นเป็น W/O เช่น Cold cream, oily cream BP ทาแล้วอยู่บนผิวได้นาน มี Emollient effect เมื่อล้างน้ำจะเหลือชั้นฟิล์มไว้ทำให้ผิวไม่แห้ง

องค์ประกอบของตำรับยาครีม

1. Oil phase ได้แก่ น้ำมัน ไขมัน และ wax โดยชนิดของ oil phase มีผลต่อความหนืดและความรู้สึกสัมผัสเมื่อทา
 - Hydrocarbon เช่น petrolatum, mineral oil
 - Hydrocarbon waxes เช่น ozokerite, paraffin wax, ceresin
 - Vegetable oils เช่น peanut oil, almond oil, sesame oil, olive oil
 - Fatty acid and fatty alcohols เช่น stearic acid, palmitic acid, stearyl alcohol, cetyl alcohol, cetostearyl alcohol
 - Natural waxes เช่น spermaceti, lanolin, beeswax, carnauba wax
 - Semisynthetic oils เช่น isopropyl esters (IPM, IPP)
 - Synthetic oils เช่น silicone oils, Eutanol-G (2-octyl dodecanol)
2. Water phase
3. Emulsifier ที่ใช้ในการเตรียมยาครีม ได้แก่
 - Anionic surfactant (ประจุลบ): SLS, sodium cerotate, TEA stearate และ calcium oleate

- Cationic surfactants (ประจุบวก): cetrimide -> มักใช้ในแชมพู, ครีมนวด, Quarternary ammonium salts รวมถึง fatty acid derivative เช่น Dilauryldimethylammonium chloride
 - Nonionic surfactants (ไม่มีประจุ): Tween (polysorbate), Span (sorbitan), PEG 400 monostearate, wool fat
 - Amphoteric surfactant (ประจุลบและบวก): lecithin
 - Mixed emulsifier system: Tween/Span, TEA stearate/cetyl alcohol
4. สารเพิ่มความข้นหนืด (Thickening agent) เช่น lipid (fatty alc, wax), polymer (กลุ่ม cellulose, xanthan gum), mineral (bentonite, silica) และ carbomer
 5. สารกักเก็บความชุ่มชื้น (Humectant) ได้แก่ sorbitol solution 70%, glycerin, propylene glycol, polyethylene glycol (low MW) มีคุณสมบัติดูดความชื้น ช่วยป้องกันการระเหยของน้ำออกจากผิว ซึ่งช่วยให้ผิวหนังชุ่มชื้น อีกทั้งยังช่วยป้องกันการระเหยของน้ำออกจากตำรับ เพื่อป้องกันการเกิดตะกอนครีม (หน้าครีมแข็ง) นอกจากนี้ ยังช่วยเพิ่มความหนืด ทาติดผิวได้ดีและท่ายง่ายขึ้น
 6. สารต้านออกซิเดชัน (Antioxidant) เช่น tocopherols, BHT, BHA, ascorbic acid, disodium EDTA
 7. สารถนอม (Preservative) ได้แก่ chlorocresol 0.2 %w/v, phenoxyethanol 1.0 %v/v, hydroxybenzoate (MP, PP) 0.02-0.3 % และ benzoic acid and salts 0.1-0.3%
 8. สารอื่นๆ เช่น สารแต่งสี สารแต่งกลิ่น

วิธีการเตรียมและเครื่องจักรที่ใช้ในการผลิต

1. Fusion method

ทำโดยการหลอมส่วนผสมทั้งหมดหรือบางส่วนเข้าด้วยกัน แล้วคนจนแข็งตัว (Congeal) ใช้เตรียม Ointment ที่ไม่มีน้ำ แต่มีสารที่มีจุดหลอมเหลวสูง เหมาะสำหรับตัวยาที่ทนความร้อนได้และตัวยาละลายใน melted wax โดยเติมตัวยาในยาพื้นขณะที่ยังหลอมเหลวอยู่ ถ้าตัวยาไม่ทนความร้อนหรือสารระเหยได้ เช่น menthol, camphor, น้ำมันหอมระเหย จะหลอมตัวยาพื้นแล้วผสมยาหรือสารระเหย เมื่อยาพื้นเย็นลงถึงอุณหภูมิที่ยาไม่ละลายตัวหรืออุณหภูมิที่สารไม่ระเหย เช่น ที่ $35 - 40^{\circ}\text{C}$ หรือให้ผสมโดยวิธี incorporation กับยาพื้นที่ย่อยและแข็งตัวแล้ว

สำหรับการเตรียม คือ ให้หลอมตาม Order of melting point คือ หลอมสารที่มีจุดหลอมเหลวสูงก่อนให้ถึงอุณหภูมิต่ำสุดที่จะหลอมสารนั้นได้ จากนั้นเติมสารที่มีจุดหลอมเหลวต่ำลงมา ตามลำดับจนหมด แล้วคนจนสม่ำเสมอจนแข็งตัว (Congeal) ห้ามแช่น้ำเย็นระหว่างคน เพราะสารที่มีจุดหลอมเหลวสูงกว่าจะแข็งตัวก่อน ทำให้มีสิ่งมีเนื้อหยาบ

อุปกรณ์ที่ใช้ในกรณีการเตรียมปริมาณน้อย คือ porcelain dish หรือ casserole หรือ beaker และหลอมบน Water bath หากเตรียมปริมาณมาก จะหลอมใน Steam-jacketed kettle เมื่อยาขึ้นแข็งเย็นลงให้ผ่าน Ointment mill หรือ Colloid mill อีกครั้งหนึ่ง เพื่อให้ได้ยาขึ้นแข็งที่มีเนื้อเนียนเรียบ

2. Incorporation method หรือ Incorporation by levigation

Spatulation ใช้ slab และ spatula

*ใช้ rubber ในกรณีที่ เป็น Iodine, Phenol, Soluble mercuric salts (Cl^- , NO_3^-), hypochlorite, tannic acid, salicylic acid, benzoic acid ให้ใช้ Hard rubber spatula แทน

Trituration ใช้ Mortar และ Pestle

ตัวยาที่ไม่ละลายในน้ำ ก่อนนำมาผสมกับยาพื้นจำเป็นต้องนำมาบดเป็นผงขนาดเล็กมากจนจับ ไม่รู้สึก (impalpable powder) เพื่อป้องกันการระคายเคืองเมื่อใช้กับผิวหนัง เช่น นำเอาไปผ่านร่งเพื่อลดขนาด หรือใช้ micronized powder เป็นต้น

ควรใช้ levigating agent ที่ไม่ละลายยาและเข้ากับยาพื้นได้ดี ช่วยในการผสมด้วย

โดยทั่วไปห้ามใช้ตัวทำละลายที่ระเหยง่าย เช่น อีเทอร์ คลอโรฟอร์ม แอลกอฮอล์ ในการเตรียม สารละลายของตัวยา เนื่องจากตัวทำละลายเหล่านี้เกิดการระเหยอย่างรวดเร็วเหลือแต่ผลึกของตัวยาซึ่งมีขนาดใหญ่

สำหรับตัวยาที่เป็นของเหลว ให้พิจารณาคุณสมบัติการดูดน้ำของยาพื้นเป็นหลัก ดูว่าสามารถดูดของเหลวได้มากเพียงใด

3. Beaker method

แยกสองวัฏภาค เป็นน้ำและน้ำมัน โดยให้ความร้อนที่อุณหภูมิประมาณ 70-75 °C (วัฏภาคน้ำอุณหภูมิสูงกว่าน้ำมันประมาณ 4-5 °C เพราะวัฏภาคน้ำเย็นตัวเร็วกว่าน้ำมัน) เมื่ออุณหภูมิถึงกำหนดให้เทวัฏภาคภายในลงสู่วัฏภาคภายนอก คนไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งอุณหภูมิลดลง หากต้องการเติม volatile oil น้ำหอม หรือตัวยาที่ไม่ทนความร้อนให้เติมในขณะที่อุณหภูมิประมาณ 40 – 45 °C

GMP สำหรับยาน้ำ ยาขี้ผึ้ง ครีม

Annex 9 Manufacture of liquids, creams and ointments

ANNEX 9

MANUFACTURE OF LIQUIDS, CREAMS AND OINTMENTS

PRINCIPLE

Liquids, creams and ointments may be particularly susceptible to microbial and other contamination during manufacture. Therefore special measures must be taken to prevent any contamination.

Note: The manufacture of liquids, creams and ointments must be done in accordance with the GMP described in the PIC Guide to GMP and with the other supplementary guidelines, where applicable. The present guidelines only stress points which are specific to this manufacture.

PREMISES AND EQUIPMENT

1. The use of closed systems of processing and transfer is recommended in order to protect the product from contamination. Production areas where the products or open clean containers are exposed should normally be effectively ventilated with filtered air.
2. Tanks, containers, pipework and pumps should be designed and installed so that they may be readily cleaned and if necessary sanitised. In particular, equipment design should include a minimum of dead-legs or sites where residues can accumulate and promote microbial proliferation.
3. The use of glass apparatus should be avoided wherever possible. High quality stainless steel is often the material of choice for product contact parts.

PRODUCTION

4. The chemical and microbiological quality of water used in production should be specified and monitored. Care should be taken in the maintenance of water systems in order to avoid the risk of microbial proliferation. After any chemical sanitization of the water systems, a validated flushing procedure should be followed to ensure that the sanitising agent has been effectively removed.
5. The quality of materials received in bulk tankers should be checked before they are transferred to bulk storage tanks.
6. Care should be taken when transferring materials via pipelines to ensure that they are delivered to their correct destination.

GMP สำหรับยาน้ำ ยาขี้ผึ้ง ครีม (ต่อ)

Annex 9 Manufacture of liquids, creams and ointments

7. Materials likely to shed fibres or other contaminants, like cardboard or wooden pallets, should not enter the areas where products or clean containers are exposed.
8. Care should be taken to maintain the homogeneity of mixtures, suspensions, etc. during filling. Mixing and filling processes should be validated. Special care should be taken at the beginning of a filling process, after stoppages and at the end of the process to ensure that homogeneity is maintained.
9. When the finished product is not immediately packaged, the maximum period of storage and the storage conditions should be specified and respected.

การบ้าน

S.No	Ingredient	%w/w	หน้าที่ในตำรับ
1	Neomycin Sulphate	0.5	
2	Betamethasone Valerate	0.12	
3	Chitosan	0.25	
4	Lactic acid	0.1	
5	Cetostearyl Alcohol	8.25	
6	White Soft Paraffin	8.25	
7	Polyoxyl 20cetostearyl ether (Cetomacrogol 1000)	2.5	
8	Light liquid paraffin	5	
9	Isopropyl myristate	5	
10	Propylene glycol	10	
11	Methyl paraben	0.2	
12	Propyl paraben	0.02	
13	Disodium Edetate	0.1	
14	Disodium hydrogen orthophosphate anhydrous	0.5	
15	Purified water	59.5	

(Ref. <https://patentimages.storage.googleapis.com/a3/b0/13/fd061302972ec5/US20120028942A1.pdf>)

ตำรับนี้เป็นตำรับประเภทใด (ointment/cream _____)

วิธีการเตรียม (_____)

เอกสารอ้างอิง

1. ภญ.ผศ.ดร. พนิดา อัครพิชยนต์. เภสัชภัณฑ์รูปแบบกึ่งแข็ง (Semisolid Dosage Forms). 2558.
2. รศ.ดร.กาญจน์พิมล ฤทธิเดช และดร. นฤพร สุตินทวิบูลย์. แนวทางการพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปแบบกึ่งแข็ง (Product Development Recommendations for Semisolid Dosage Form). กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. 2546.