SOLID DOSAGE FORM

Outline

Part I : Introduction

Part II : Powders

Part III : Granules

Part IV : Pellets

Part V : Capsules

Part VI : Tablets

Part VII : Example Formulation

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

1.Diluent [สารเพิ่มปริมาณ]

กลุ่ม	ชื่อสาร	คุณสมบัติ	การนำไปใช้
1. กลุ่มน้ำตาล	1. Lactose (Pharmatose®, Tablettose®, Super-Tab®)	- **ละลายน้ำดี - เกิดปฏิกิริยากับสารกลุ่ม Primary amine เกิดสีน้ำตาลทำให้ยาเม็ดเสียได้ เรียกว่า Maillard reaction (ตัวอย่างยา เช่น Theophylline)	- มีทั้งในรูปแบบใช้ทำแกรนูลเปียก(ขนาดเล็ก) และชนิดสำหรับตอกตรง เช่น spray dried lactose , fast flow lactose, anhydrous lactose,tablettose
	2. Sucrose	- ดูดความชื้นดี - **ละลายน้ำดี - ตอกอัดเป็นเม็ดได้ดี	- มักใช้ในยาเม็ดเคี้ยว ยาอม
	3. Sugar alcohol Ex. Xylitol, Sorbital, Mannitol	- ให้ความรู้สึกเย็น mouth feel ที่ดี - ดูดความชื้นสูง - ไม่ทำให้ฟันผุ - ไม่เกิดปฏิกิริยากับ amine	- มักใช้ในยาเม็ดเคี้ยว ยาอม

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

1.Diluent [สารเพิ่มปริมาณ]

กลุ่ม	ชื่อสาร	คุณสมบัติ	การนำไปใช้
2. กลุ่มแป้ง	1. Starch	- ไม่ละลายน้ำ** แต่จะเกิด gelatinization ได้สารละลายค่อนข้างใส - ช่วยให้ยาเม็ดมีการแตกตัวที่ดี - สามารถเป็นได้ทั้ง Binder, Disintegrant, Lubricant	- มักใช้กับการทำแกรนูลแบบเปียก - Pregelatinized Starch, Spray dried rice starch (Eratab®) ใช้สำหรับตอกตรงซึ่งมี flowability และ compressibility เพิ่มมากขึ้น
3. กลุ่มเซลลูโลส	**1.Microcrystaline cellulose (Avicel®,Microcel®)	- ไม่ละลายน้ำ - มีความสามารถในการยึดเกาะสูงมาก -ตอกเป็นเม็ดได้แข็ง -ไหลไม่ดีจากโครงสร้างที่เป็นเส้นใย - ยาเม็ดที่ได้แตกตัวที่เร็วมาก	- มีทั้งในรูปแบบใช้ทำแกรนูลเปียกและชนิดสำหรับตอกตรง -เกรดที่ใช้ตอกโดยตรงจะมีขนาดใหญ่กว่า (การไหลดีกว่า)

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

1.Diluent [สารเพิ่มปริมาณ]

กลุ่ม	ชื่อสาร	คุณสมบัติ	การนำไปใช้
4. กลุ่มเกลืออนินทรีย์	1. Dibasic calcium phosphate (Dihydrate, anhydrous)	- ไม่ละลายน้ำ ละลายได้ในกรดอ่อน - มี Deformation แบบ Fragmentation	- เกรดที่บดเป็นผงละเอียดจะใช้สำหรับทำแกรนูลเปียก เกรดที่ไม่ได้บด เป็นผงขนาดใหญ่ใช้ในการตอกตรง
	**2. Calcium sulfate	- ราคาถูก - ละลายน้ำเล็กน้อย	- ใช้ในการทำแกรนูลแบบเปียก

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

2. Binder [สารยึดเกาะ]

ชื่อสาร	คุณสมบัติ
1. Hypromellose, Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)	- ละลายในน้ำหรือน้ำผสมแอลกอฮอล์ (Alc.เพียวๆละลายไม่ได้) - สามารถผสมในรูปผงแห้งได้
2. Hydroxypropyl cellulose (HPC)	- ละลายได้ในน้ำและแอลกอฮอล์ - สามารถผสมในรูปผงแห้งได้

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

2. Binder [สารยึดเกาะ]

ชื่อสาร	คุณสมบัติ
3. Starch	- นิยมใช้ - ราคาถูก - ใช้ในรูป Starch paste ที่เตรียมใหม่ - ให้แรงยึดเกาะไม่มาก ยาเม็ดที่ได้แตกตัวค่อนข้างไว - ใช้ในระดับ 1-5% ของตำรับ
4. Pregelatinized starch	- มีข้อดีกว่า Starch ปกติคือ เตรียมในรูป Starch paste ได้ง่ายโดยไม่ต้องใช้น้ำร้อน (ใช้ในการทำwet granule) - ใช้ผสมแห้งสำหรับตอกโดยตรงได้ด้วย -มีหน้าที่หลายอย่างในตำรับ เช่น filler, binder, disintegrant, glidant

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

2. Binder [สารยึดเกาะ]

ชื่อสาร	คุณสมบัติ
**5. Povidone, Polyvinyl pyrrolidone (PVP)	- สามารถเติมได้ทั้งในรูปผงแห้งและสารละลาย(ละลายได้ทั้งในน้ำและแอลกอฮอล์) - ให้ความหนืดแตกต่างกันตาม Molecular weight เช่น PVP K15 ,K30 K60 ,K90 - ให้แรงยึดเกาะที่ดี - 0.5-5% ของตำรับ
6. Acacia mucilage, Gelatin solution	- เป็นสารจากธรรมชาติ หากเตรียมแล้วควรใช้ทันที

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

3. Disintegrants [สารช่วยแตกตัว]

กลไกที่ทำให้เกิดการแตกตัว

- Porosity and capillary action (Wicking): **การตอกจะทำให้เกิดรูพรุน สามารถดูดน้ำเข้าไปในรูพรุน ลดการเกิดพันธะระหว่าง** Particle **ได้**
- Swelling: **เกิดการบวมได้ บวมมากก็เกิดการแตก**
- Deformation: **อนุภาคของสารกลับคืนสู่สภาพก่อนถูกบีบอัดเมื่อโดนน้ำ**
- Disintegrating particle/Particle repulsive force:**น้ำแทรกซึมเข้าไปในรูพรุนและอนุภาคเกิดการผลักกันเนื่องจาก** electrical force
- Release of gas: **การปลดปล่อย** gas

** Super disintegrants = **สารช่วยแตกตัวที่มีประสิทธิภาพสูง ใช้ปริมาณต่ำๆ ทำให้ยาแตกตัวเร็วขึ้น**

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

3. Disintegrants [สารช่วยแตกตัว]

ชื่อสาร	คุณสมบัติ
1. Starch	- กลไกเป็นแบบ Wicking และ Deformation (มีการ Swelling เล็กน้อย) - ใช้ในปริมาณค่อนข้างสูง (5-20%) -มีคุณสมบัติในการตอกอัดเป็นเม็ดไม่ดี การใช้ในปริมาณสูงจะทำให้ยาเม็ดแข็งน้อยลง
2. Pregelatinized starch	- มีคุณสมบัติช่วยในการแตกตัวดีขึ้น - มีกลไกการ Swelling - ใช้ 5-15% ของตำรับ

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

3. Disintegrants [สารช่วยแตกตัว]

ชื่อสาร	คุณสมบัติ
**3. Sodium starch glycolate (Primojel®, Explotab®)	- กลไกแบบ Swelling - **เป็น Superdisintegrant - ใช้ 1-8% ของตำรับ (โดยมากใช้ในช่วง 4-6%) - แต่ถ้าใส่มากเกินไป (>20%) จะทำให้แตกตัวช้าลง
**4) Microcrystalline cellulose (Avicel®)	- มีความสามารถในการตอกอัดที่ดีร่วมกับความสามารถในการแตกตัวที่ดี (เมื่อเทียบกับแป้ง) - กลไกการแตกตัว คือ Wicking - ใช้ 5-20% ของตำรับ

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

3. Disintegrants [สารช่วยแตกตัว]

ชื่อสาร	คุณสมบัติ
5) Cross-link sodium carboxymethyl cellulose, **Croscamellose sodium (Ac-Di-Sol®)	- กลไกการแตกตัว คือ Swelling - **เป็น Superdisintegrants
6) Cross-link polyvinyl pyrrolidone, Crospovidone (Kollidon®CL, Polyplasdone®XL)	- กลไกในการแตกตัว คือ Swelling, Capillary action - **เป็น Superdisintegrants

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

4. Lubricant [สารช่วยลื่น]

แบ่งตามหน้าที่

1. **สารช่วยลื่น** (True lubricants): **สารช่วยลดแรงเสียดทานในระหว่างตอก ป้องกันการติดหน้าสาก ลดการขูดสากตอกโดยไปหุ้มที่ผิวของยาและผิวด้านนอกของ** Die, **มักเป็นสารในกลุ่มน้ำมัน**
2. **สารช่วยไหล** (Glidants): **สารช่วยเพื่อเพิ่มการไหลของผงยา ช่วยในการเรียงตัวของผงยาใน** Die
3. **สารกันติด** (Antiadherants): **สารช่วยเพื่อป้องกันการติดหน้าสาก** (Sticking)

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

4. Lubricant [สารช่วยลื่น]

แบ่งตามการละลาย

1. **สารช่วยลื่นที่ไม่ละลายน้ำ** (Water insoluble lubricants): **เป็นสารกลุ่มน้ำมัน มีคุณสมบัติในการหุ้มผงยาเอาไว้ ทำให้** Hydrophobic **มากขึ้น มักจะมีประสิทธิภาพดีกว่ากลุ่มที่ละลายน้ำ แต่มีข้อเสียคือ เกิด** Over-lubrication **ได้ง่าย** Ex. Metallic stearate, Hydrogenate vegetable oil, Stearic acid
2. **สารช่วยลื่นที่ละลายน้ำได้ดี** (Water soluble lubricants): **ใช้กับยาที่ต้องละลายน้ำก่อนใช้ ยาเม็ดอม ยาเม็ดเคี้ยว** Ex. Polyethylene glycol 4000, Polyethylene glycol 6000, Sodium benzoate, Sodium stearyl fumalate, Sodium lauryl sulfate

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

4. Lubricant [สารช่วยลื่น]

4.1 True Lubricant

ชื่อสาร	คุณสมบัติ
1. Magnesium stearate	- ไม่ละลายน้ำ - นิยมใช้มากที่สุด ประสิทธิภาพหล่อลื่นสูง - การเพิ่มเวลาหรือแรงในการผสมจะมีปัญหา Over-lubrication ได้ง่าย - ใช้ 0.25-5% ของตำรับ

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

4. Lubricant [สารช่วยลื่น]

4.1 True Lubricant

ชื่อสาร	คุณสมบัติ
2. Stearic acid	- ไม่ละลายน้ำ - ประสิทธิภาพด้อยกว่า Magnesium stearate - ใช้กรณีที่ Magnesium stearate ใช้ไม่ได้ เช่น กรณียาเกิดการสลายตัวจากความเป็นด่างหรือเกิดความเข้ากันไม่ได้กับ alkaline stearates - ใช้ 1-3% ของตำรับ
3. Hydrogenated vegetable oil	- ไม่ละลายน้ำ -คุณสมบัติและการนำไปใช้คล้าย stearic acid

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

4. Lubricant [สารช่วยลื่น]

4.2 Glidants

ชื่อสาร	คุณสมบัติ
**1. Colloidal silicon dioxide (Colloidal silica)	- **มีประสิทธิภาพมากที่สุด - ใช้ 0.1-0.5 % ของตำรับ
2. Talcum	- ใช้ 1-5 %
3. Starch	- ใช้ 5-10 %

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

4. Lubricant [สารช่วยลื่น]

4.2 Antiadherants

ชื่อสาร
1. Colloidal silicon dioxide (Colloidal silica)
2. Magnesium stearate
3. Sodium lauryl sulfate
4.Starch
5.Talcum

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

5. สารอื่นๆ

- **สารดูดซับ (Adsorbents): ช่วยซับน้ำมันหรือความชื้น ป้องกันการเกิด** Picking (**เนื้อยาติดที่ปลายสาก) เช่น** Colloidal silicon dioxide, Talcum, Starch, Microcrystalline cellulose
- **สารลดแรงตึงผิว (Surfactants): ช่วยทำให้ผงยาเปียกน้ำได้ง่ายขึ้น เพิ่มการละลายได้ เช่น** Sodium lauryl sulfate
  - Anionic surfactant : Sodium stearate , Potassim stearate , Sodium lauryl sulfate
  - Cationic surfactant : Cetyl ammonium bromide , Quaternary ammonium compounds
  - Nonionic surfactant : Tween , Span, Poloxamer
  - Amphoteric surfactant : Lecithin

Part VI : Tablets

❖ Pharmaceutical Necessities

5. สารอื่นๆ

- **(Coloring agents): เพื่อให้เม็ดยามีความสวยงาม สามารถแยกแยะผลิตภัณฑ์ที่มีความคล้ายกันออกจากกันได้**

ประเภทสี แบ่งตามคุณสมบัติการละลาย

สารแต่งสีที่ละลายในน้ำหรือน้ำมัน

❑ Dye : สารแต่งสีที่สามารถละลายได้เป็นสารละลายอย่างแท้จริง

.....

.....

สารแต่งสีที่ไม่ละลายในน้ำหรือน้ำมัน

❑ Pigment

.....

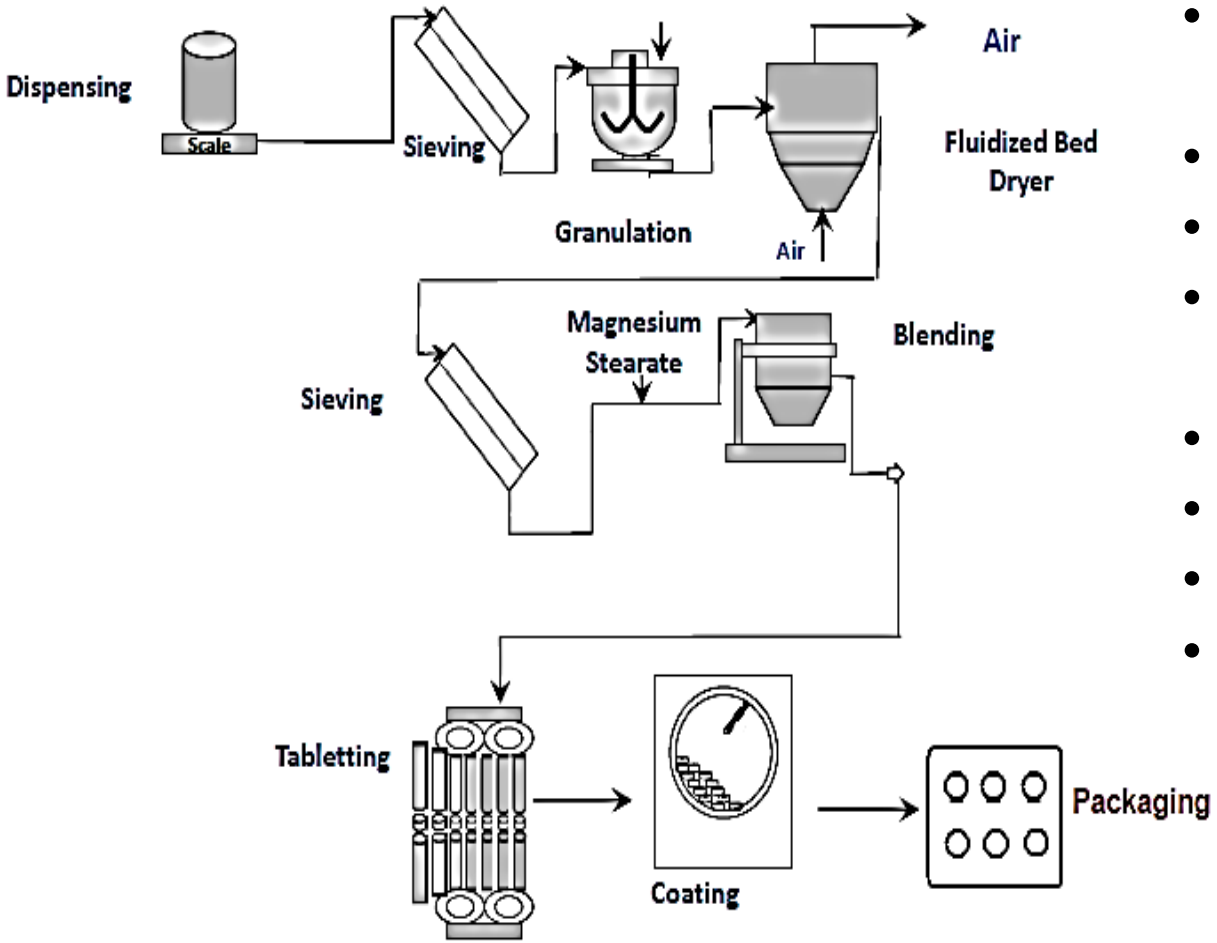
❑ Lake

.....

Part VI : Tablets

❖ Manufacturing of tablet

1.Wet granulation

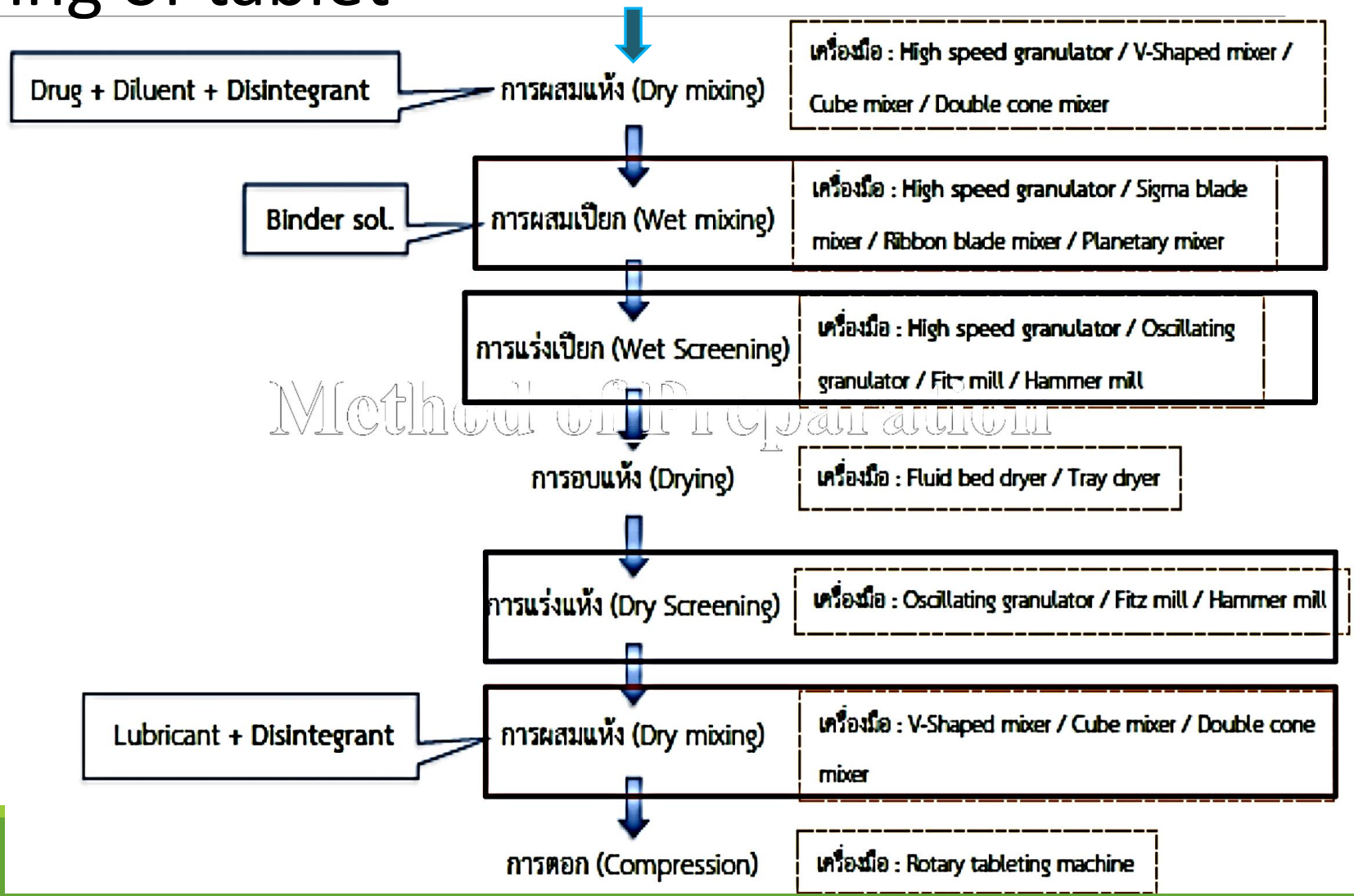


- เหมาะสำหรับยาที่มีขนาดการใช้สูง **[High dose]**
- เหมาะสำหรับยาที่มีขนาดการใช้ต่ำ **[Low dose]** ที่มีการละลายน้ำดีและใช้สี **dyes** เป็นส่วนผสม เนื่องจากทำให้การกระจายตัวของสารมีความสม่ำเสมอ
- มีปัญหากับยาที่ไม่ทนความร้อน ความชื้น เนื่องจากมีการอบและมีการใช้น้ำ
- อาจเกิดปัญหาการเคลื่อนย้ายของยาหรือสี **(migration)** ขณะอบ
- สำหรับยาที่ไม่ทนความชื้นเพียงอย่างเดียวสามารถใช้วิธีนี้ได้โดยใช้ **Alcohol** แทนน้ำ
- เพิ่มแรงยึดเกาะ **[Cohesiveness]**
- เพิ่มความสามารถในการตอกอัด **[Compressibility]**ของผงยา
- เพิ่มความสามรถในกาไหลให้ดีขึ้น
- เหมาะกับยาที่มีคุณสมบัติการไหลไม่ดี ยาที่ฟู **[Bluky] ,** มีผงละเอียด **[Dusty]**

Part VI : Tablets

❖ Manufacturing of tablet

1.Wet granulation

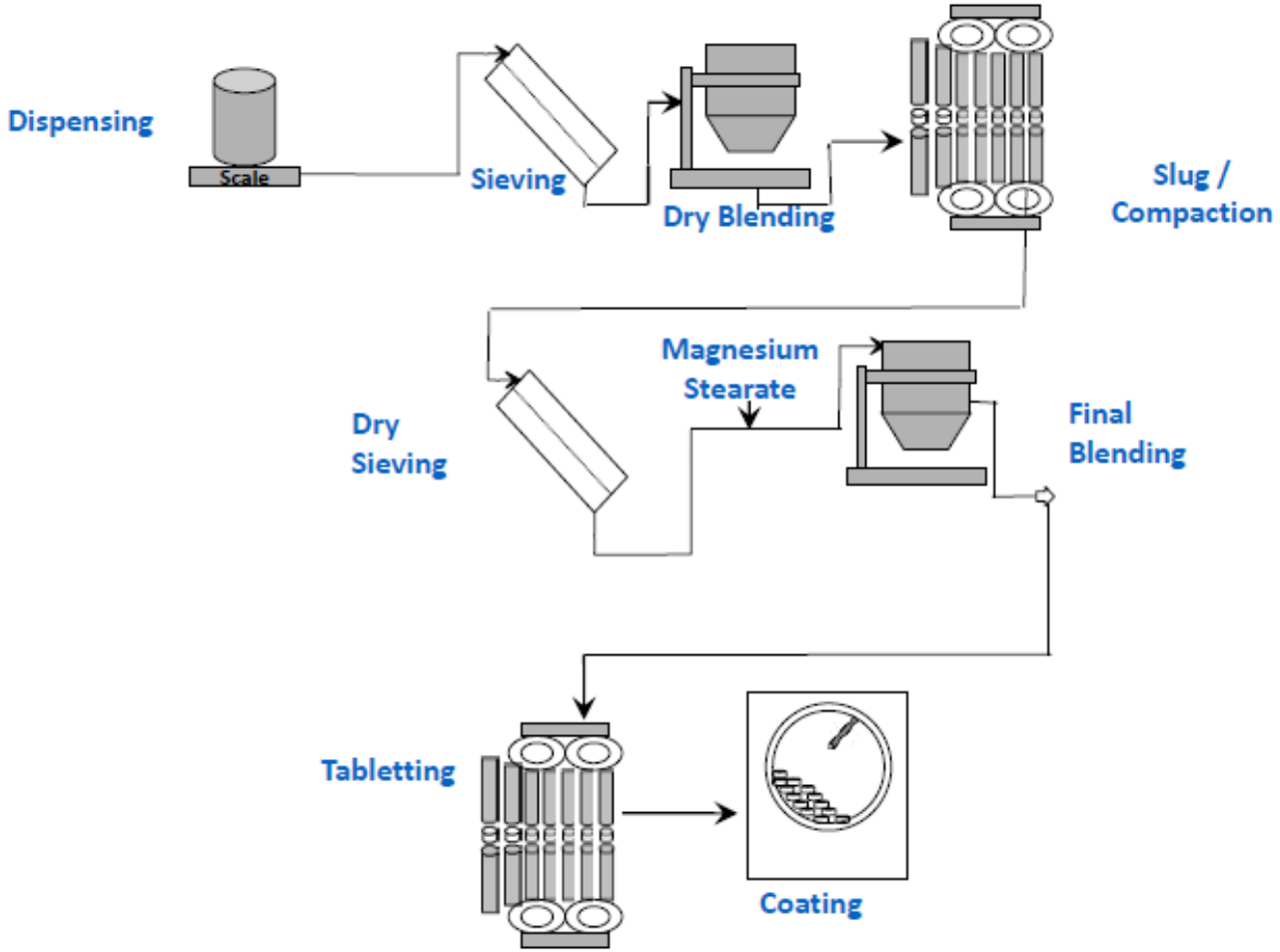


Method of Preparation

Part VI : Tablets

❖ Manufacturing of tablet

2. Dry granulation

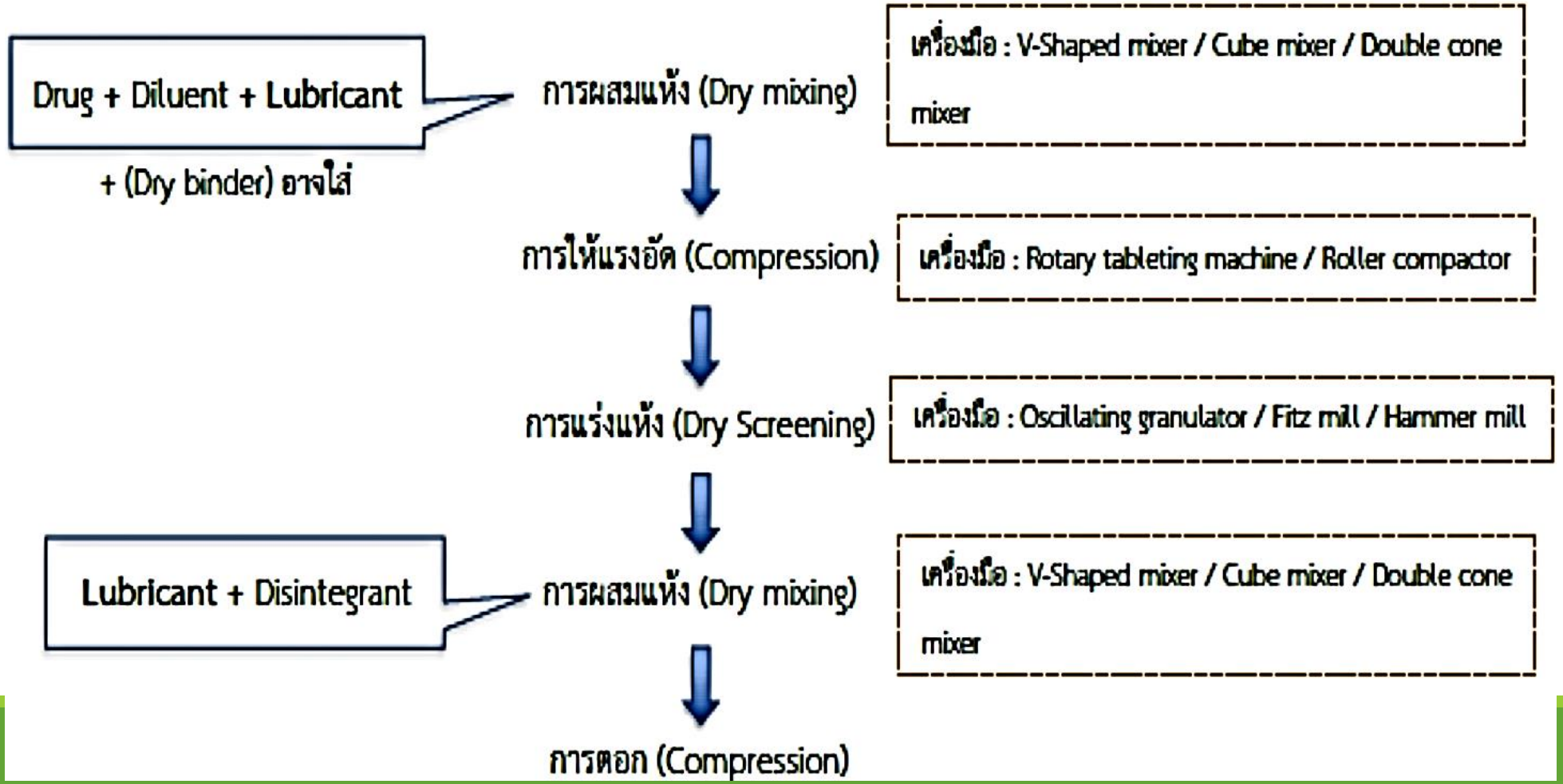


- เหมาะสำหรับยาที่มีขนาดการใช้สูง **[High dose]**
- ใช้ได้สำหรับตัวยาที่ไวต่อความร้อนและความชื้น เนื่องจากไม่มีการอบ
- เพิ่มแรงยึดเกาะ **[Cohesiveness]**
- เพิ่มความสามารถในการตอกอัด **[Compressibility]** ของผงยา
- เพิ่มความสามรถในกาไหลให้ดีขึ้น
- เหมาะกับยาที่มีคุณสมบัติการไหลไม่ดี

Part VI : Tablets

❖ Manufacturing of tablet

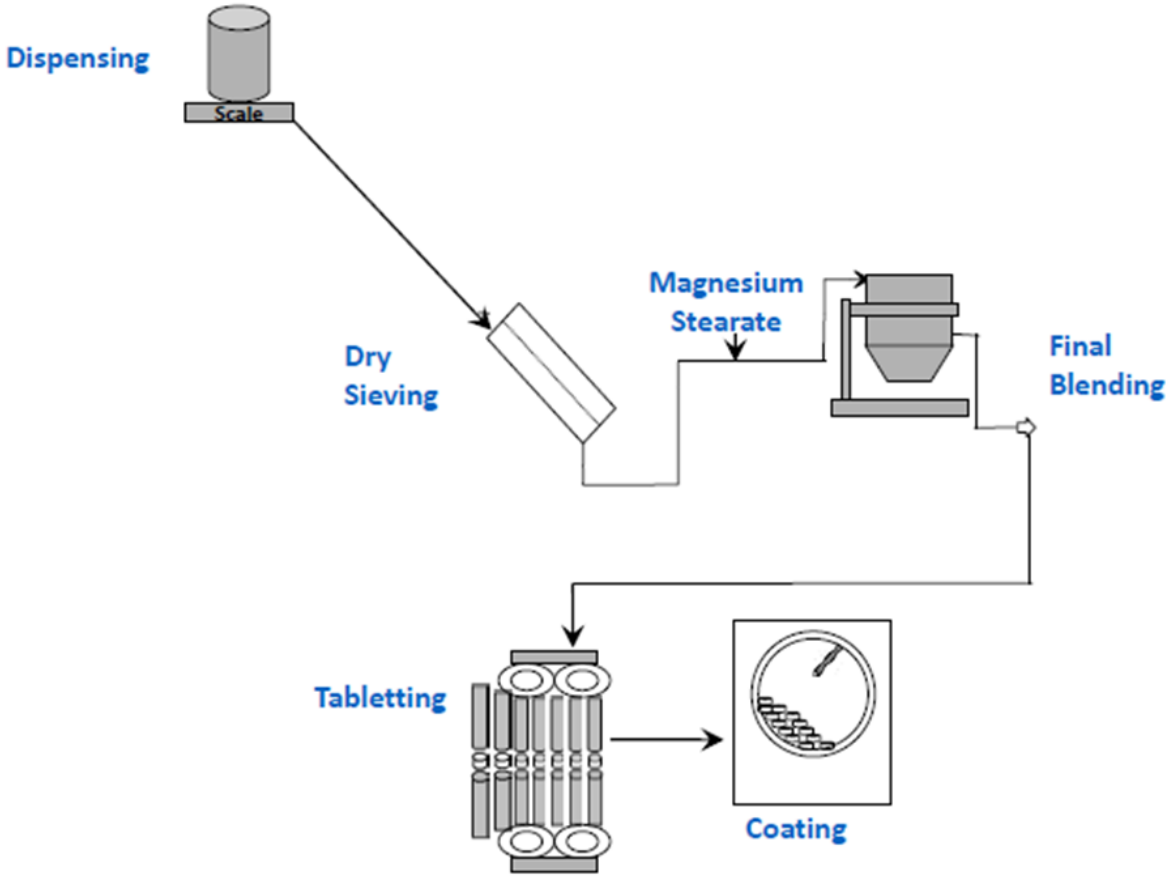
2. Dry granulation



Part VI : Tablets

❖ Manufacturing of tablet

3.Direct compression



- เหมาะสำหรับยาที่มีขนาดการใช้ต่ำ **[Low dose]** ที่ไวต่อความร้อน ความชื้น
- ในการผลิตวิธีนี้ จะต้องคำนึงถึง **Content uniformity** มากกว่าวิธีอื่น
- ใช้ได้สำหรับตัวยาที่ไวต่อความร้อนและความชื้น เนื่องจากไม่มีการอบ
- ไม่เหมาะกับยาที่มีคุณสมบัติการตอกอัดไม่ดี
- ไม่เหมาะกับยาที่มีคุณสมบัติการไหลไม่ดี

Part VI : Tablets

❖ Manufacturing of tablet

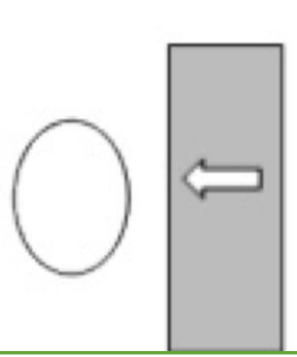
3.Direct compression

Part VI : Tablets

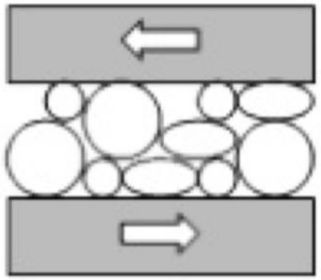
❖ Machine of tablet

1.เครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดผงยา

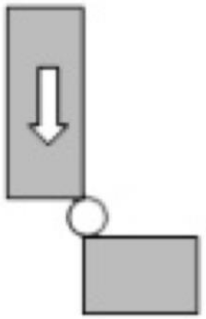
Size reduction mechanism



อนุภาคปะทะเครื่องมือ
[Impact]

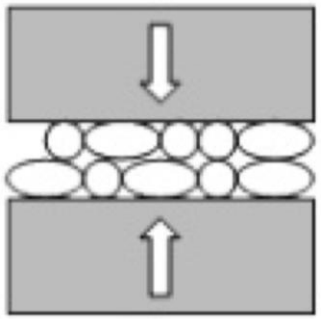


แรงเสียดสี / ขัด
[Attrition]



แรงเฉือน
[Cutting or shearing]

แรงที่กระทำมีทิศตรงข้ามกับเครื่องมือ



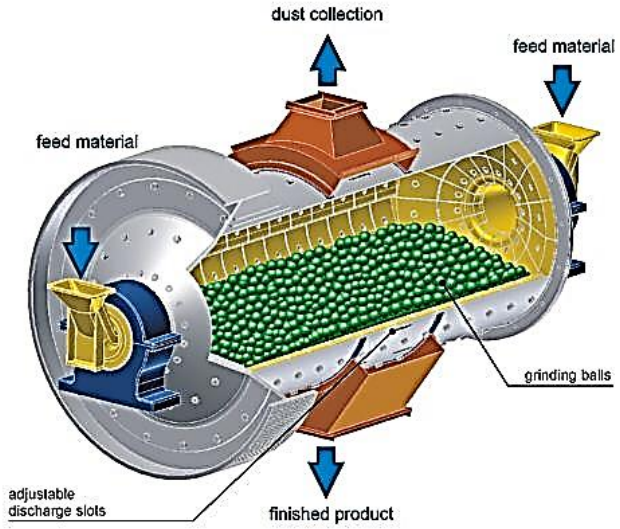
แรงกดทำให้อนุภาคแตกออก
[Compression]

Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

1.เครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดผงยา

เครื่องมือ	กลไก	คุณสมบัติ
1. Ball mill (Pebble mill, Jar mill)	Attrition,impact	ประกอบด้วย ภาชนะทรงกระบอกและ Grinding media ช่วยบด การทำงาน : ลูกบดวิ่งขึ้นจนได้ความเร็วสูงสุดแล้วตกลงมากระแทกผงยาแตก>>ขนาดผงยาลดลง ผงยาที่เหมาะ : ขนาด < 10 mesh or 2,000 µm ประโยชน์ : บดผงยาแบบเปียกและแห้ง รวมถึงใช้ในการผสมผงยา

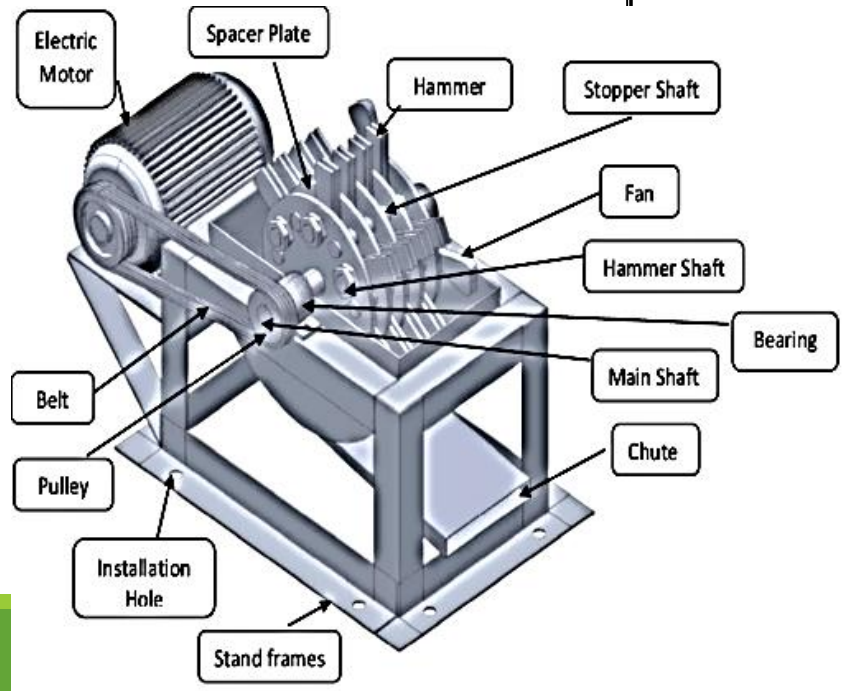


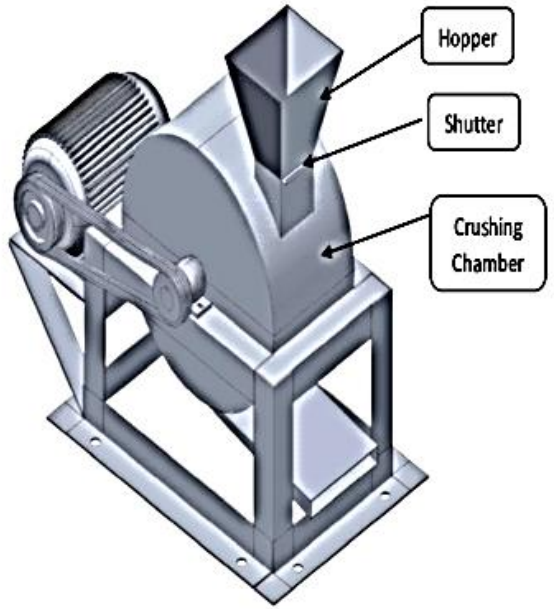
Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

1.เครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดผงยา

เครื่องมือ	กลไก	คุณสมบัติ
2. Hammer mill	impact	ประกอบด้วย Hammers or Beats มากกว่าเท่ากับ 4 อันอยู่บน Rotor shaft(แกนหมุน) และ Grinding chamber (ภาชนะที่มีใบมีด+แร่ง) การทำงาน: ใส่ผงยาลงใน Hopper >> ใบมีดจะช่วยตีลดขนาดผงยา>>แล้วใช้แร่งคัดเลือกสารที่มีขนาดตามต้องการ ผงยาที่เหมาะ: ขนาด 4-325 mesh or > 44 µm ประโยชน์ : ลดขนาดผงยาแห้งและเปียก,ยาขี้ผึ้ง,ผสมผงยา,สารที่มีลักษณะเป็นเส้นใย



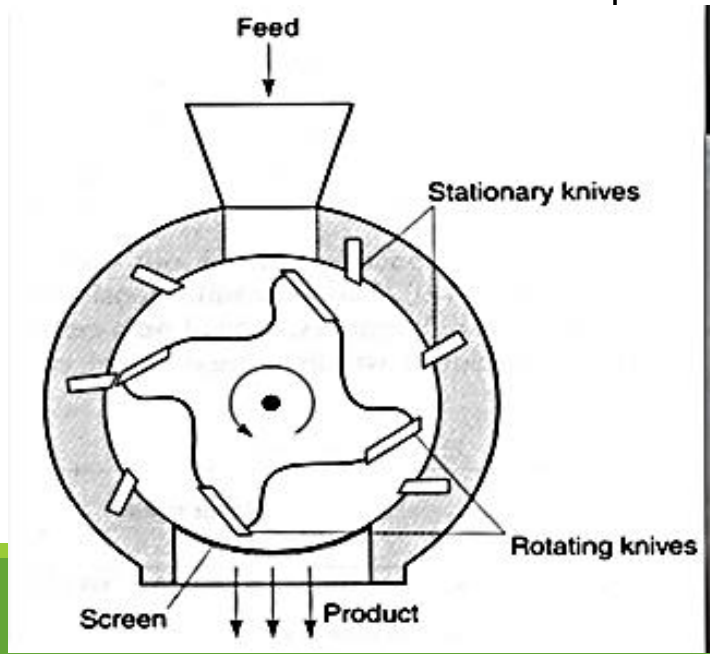


Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

1.เครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดผงยา

เครื่องมือ	กลไก	คุณสมบัติ
3. Cutter mill (Wiley mill)	Cutting	ประกอบด้วย ใบมีด 4 ใบ บน rotor และ 6 Stationary knives hopper , แร่ง การทำงาน : ใส่ผงยาตรง Hopper >> ใบมีดตัด >> คัดเลือกขนาดผ่านแร่ง ผงยาที่เหมาะสม : 20-80 mesh และไม่ยาวกว่าใบมีด, เส้นใยจากพืช/สัตว์ที่มีลักษณะเหนียว(Tough) เช่น สมุนไพร ประโยชน์ : -

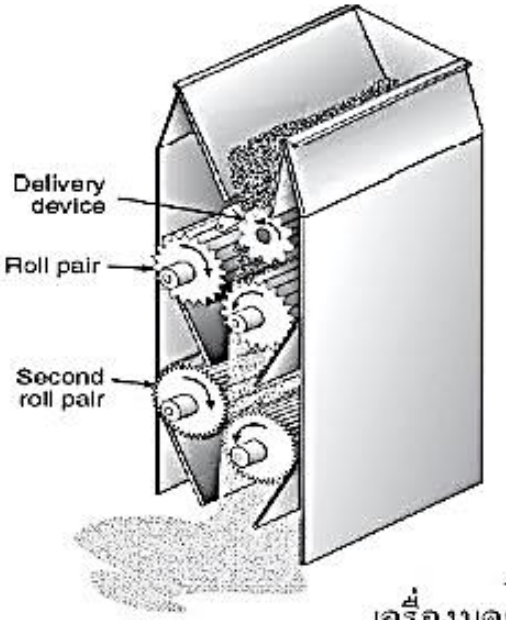


Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

1.เครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดผงยา

เครื่องมือ	กลไก	คุณสมบัติ
4. Roller mill	Attrition,Pressure(แรงอัด)	ประกอบด้วย : Roller อย่างน้อย 2 อัน หมุนด้วยความเร็วต่างกันในทิศเดียวกัน และทิศตรงข้ามกัน
		การทำงาน : - ผงยาที่เหมาะสม : 20-200 mesh,สารที่มีความอ่อนนุ่ม ประโยชน์ : ใช้บดผงยาเปียก,ยาขี้ผึ้งที่มีเนื้อเนียนสวย



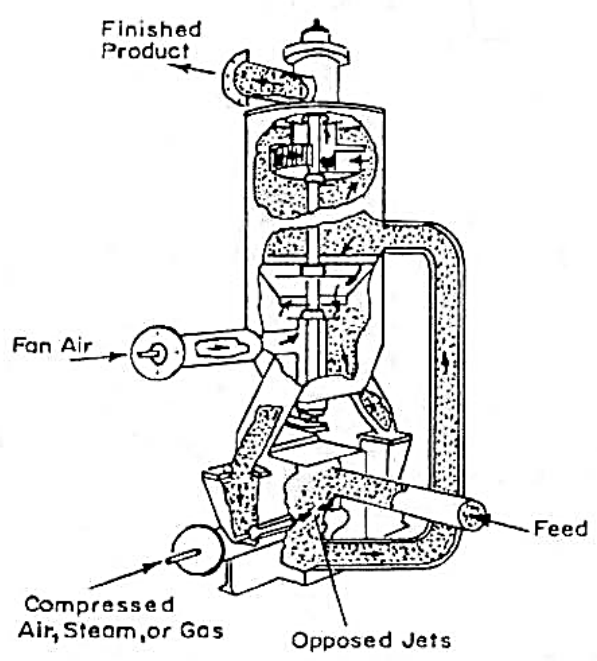
เครื่องบดแบบลูกกลิ้ง (roller mill)

Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

1.เครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดผงยา

5. Fluid-energy mill (Jet mill ,micronizer)	impact+attrition	ประกอบด้วย Stream of fluid energy ซึ่งอาจเป็นอากาศ,ไอน้ำ,ก๊าซเฉื่อยที่ถูกอัดไว้ ผ่าน Nozzle ที่ด้านล่าง Loop การทำงาน : อัดอากาศใส่หัว Spray แล้วใส่อนุภาคลงไป >> อนุภาคจะวิ่งด้วยความเร็ว>>หัว Spray จะปล่อยอากาศหมุนวนด้วยความเร็วสูง>>อนุภาควิ่งชนกันเอง/ชนผนังภาชนะ>>ขนาดเล็กลง>>เก็บอนุภาคที่ได้ที่ตะแกรงเก็บอนุภาค ผงยาที่เหมาะสม : ขนาด Micronized powder (5-30μm) ประโยชน์ : บดขนาดผงยา

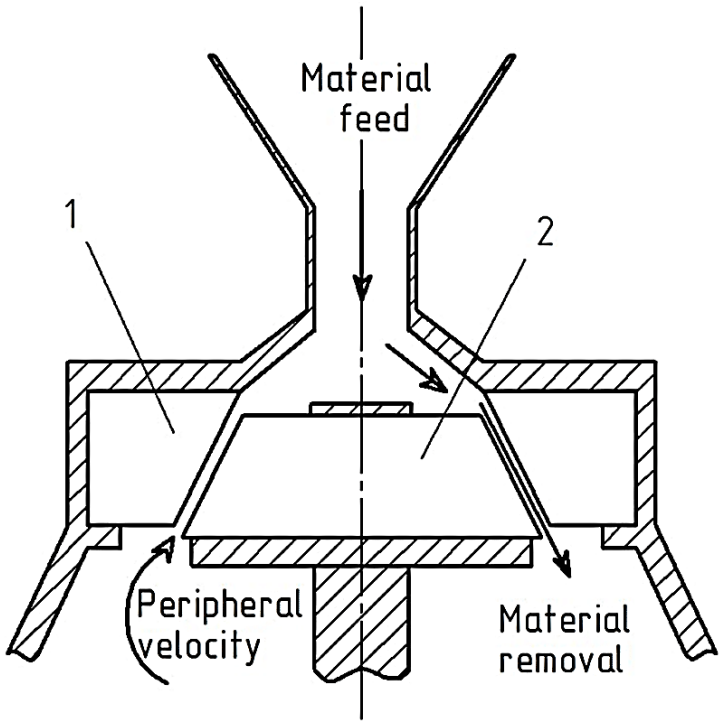


Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

1.เครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดผงยา

เครื่องมือ	กลไก	คุณสมบัติ
6. Colloid mill	-	ประกอบด้วย : Disc mill, Disc, Stationary disc การทำงาน : อาศัยแรงเฉือนในของไหลที่ไหลด้วยความเร็วสูงผ่านช่องทางไหลเล็ก เหมาะสำหรับ : Suspension ,Emulsion ประโยชน์ : ใช้บดช่วยกระจายตัว

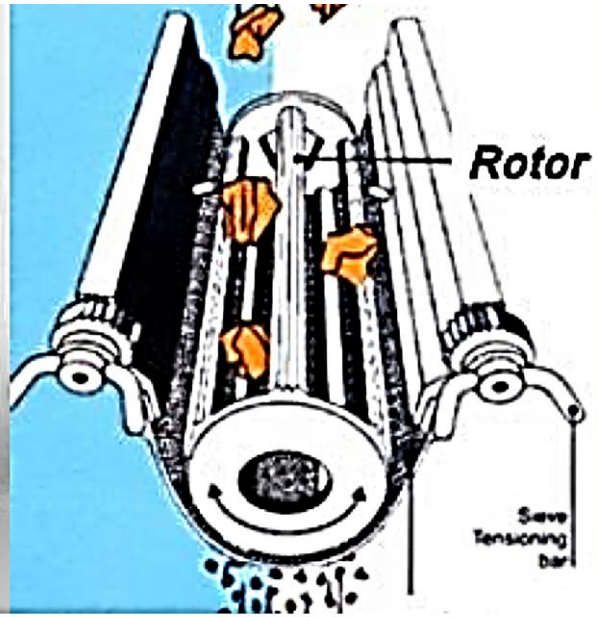


Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

1.เครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดผงยา

เครื่องมือ	กลไก	คุณสมบัติ
7.Oscillator granulator	Shear Compression	Rotor หมุนกลับไปมา กลับมา ดันผงยาให้ผ่านแร่งออกมา จะได้ Granule ขนาดเล็ก



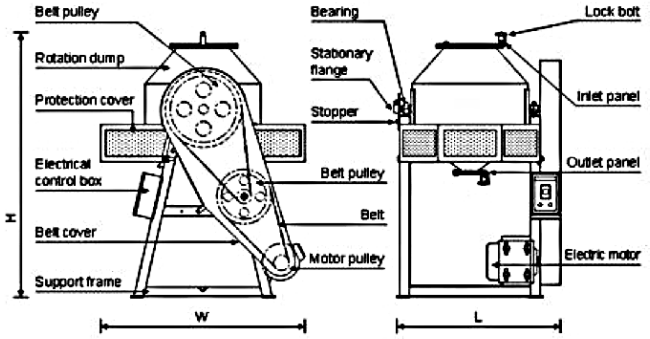
Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

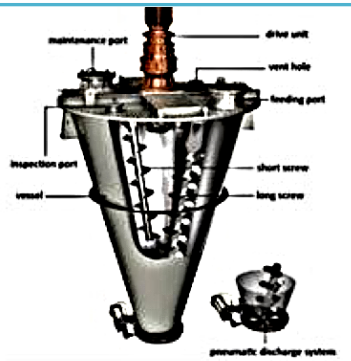
2. เครื่องมือที่ใช้ในการผสม

หลักการ Filling > Blending > Discharge

Low shear mixer
for dry mixing

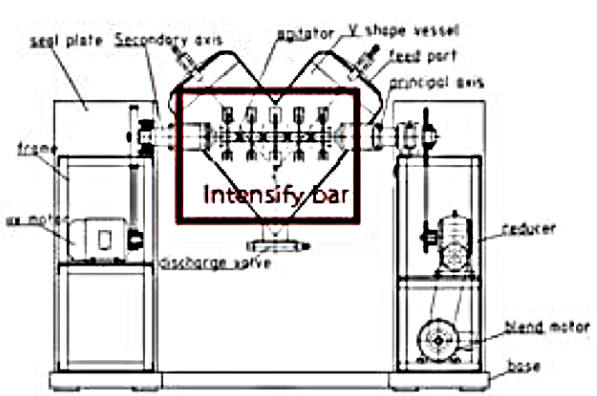


Double cone mixer

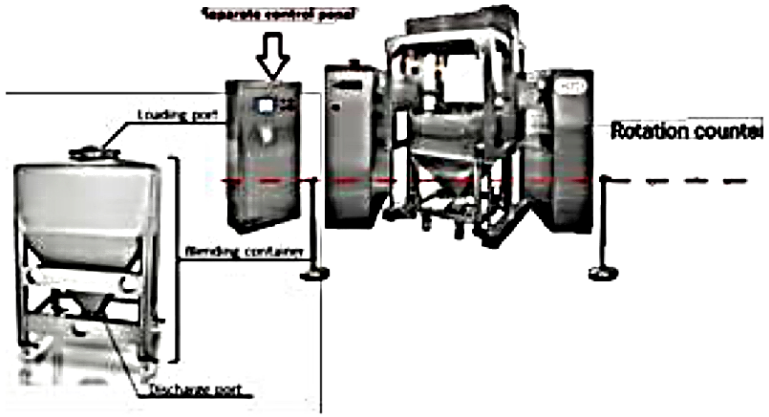


Conical mixer

Cube mixer



V shape mixer



Intermediate Bulk Container (IBC)

Part VI : Tablets

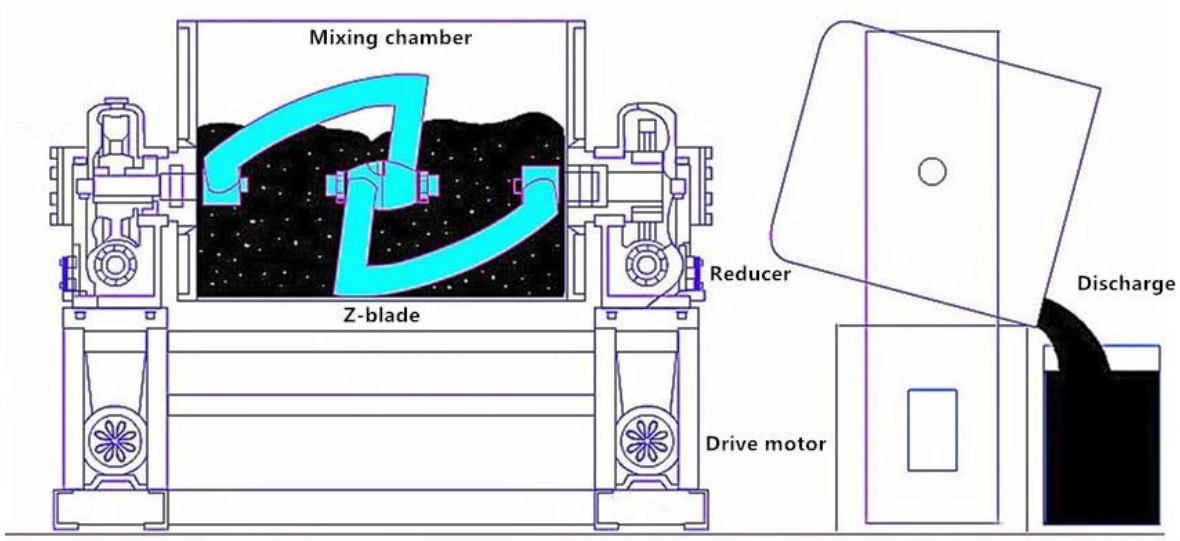
❖ Machine of tablet

2. เครื่องมือที่ใช้ในการผสม

หลักการ Filling > Blending > Discharge

Low shear mixer for wet mixing

Sigma blade mixer



Part VI : Tablets

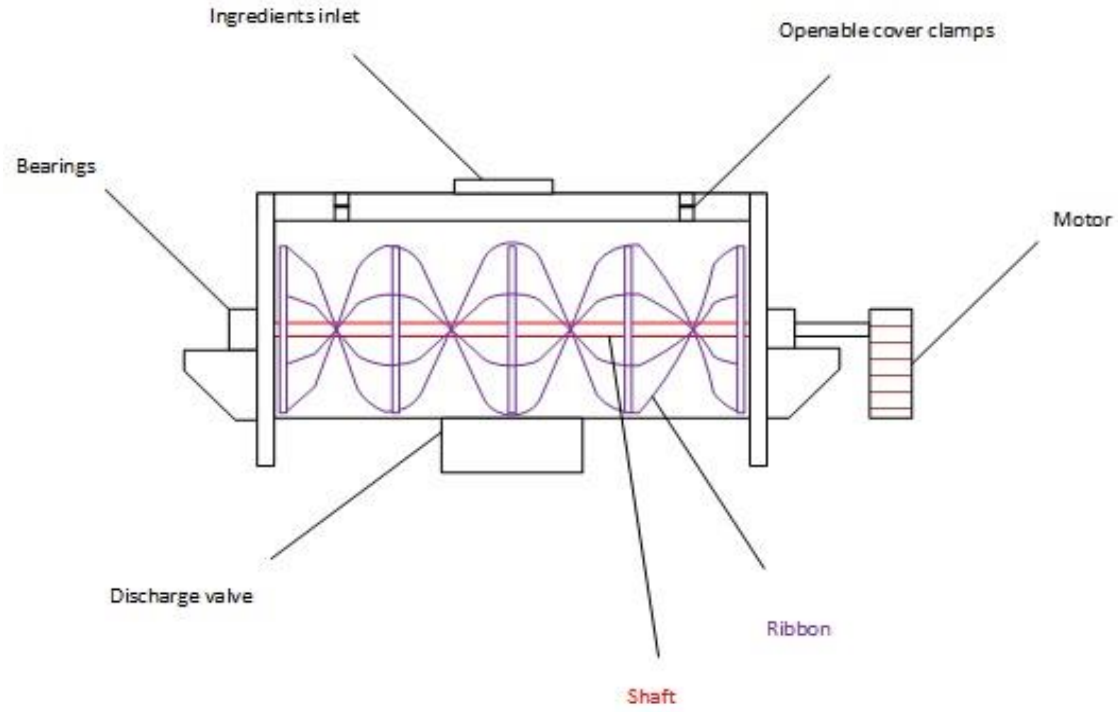
❖ Machine of tablet

2. เครื่องมือที่ใช้ในการผสม

Low shear mixer for wet mixing

หลักการ Filling > Blending > Discharge

Ribbon blade mixer



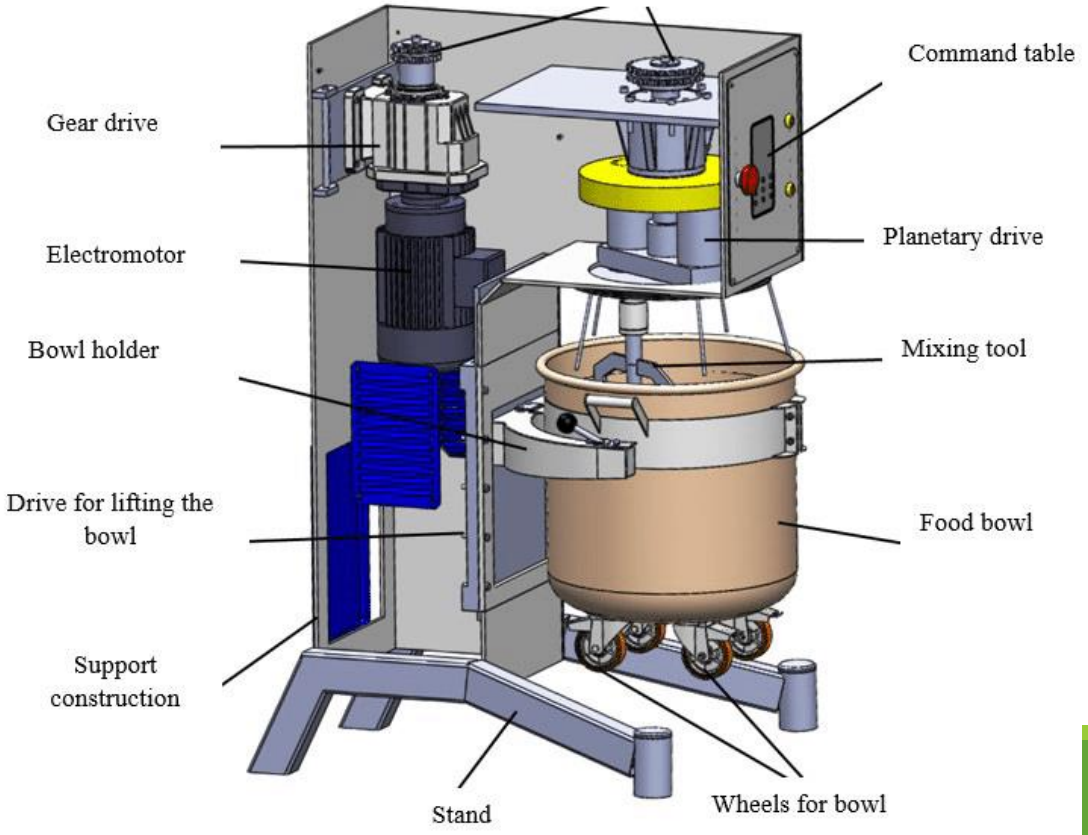
Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

2. เครื่องมือที่ใช้ในการผสม

หลักการ Filling > Blending > Discharge

Low shear mixer for wet mixing



Planetary mixer

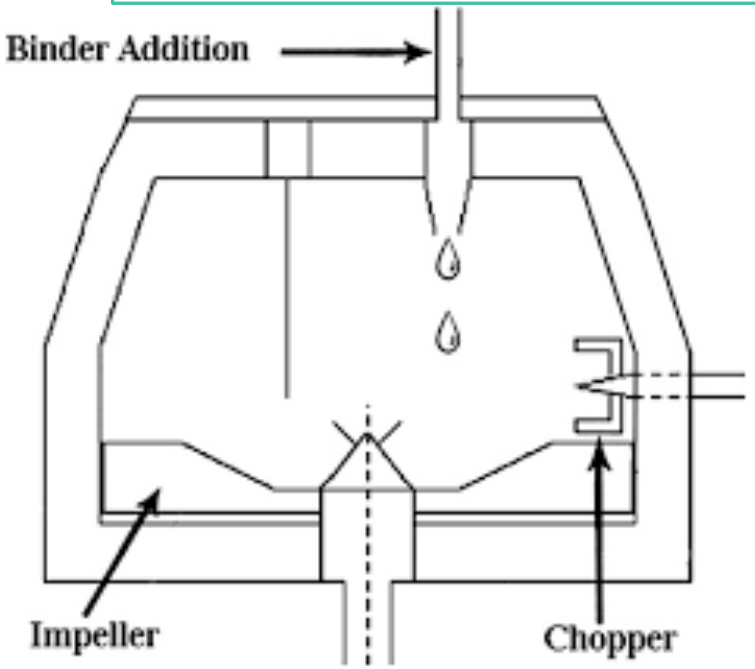
Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

2. เครื่องมือที่ใช้ในการผสม

หลักการ Filling > Blending > Discharge

High shear mixer for wet mixing : High shear granulator



1. ผสมแห้ง 2-5 นาที ด้วย impeller และ chopper ที่ความเร็วสูง
2. เพิ่ม liquid binder อาจจะด้วยการเทหรือ spray โดยที่ความเร็วของ impeller และ chopper ความเร็วต่ำ
3. ผสมเปียกด้วยความเร็วสูง 1-5 นาที
4. แร่งเปียกหลังจากนั้นก็อบให้แห้งและเร่งแห้งอีกที

High shear mixer

Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

3. เครื่องมือที่ใช้ในการอบ

Tray dryer

หลักการทำงาน

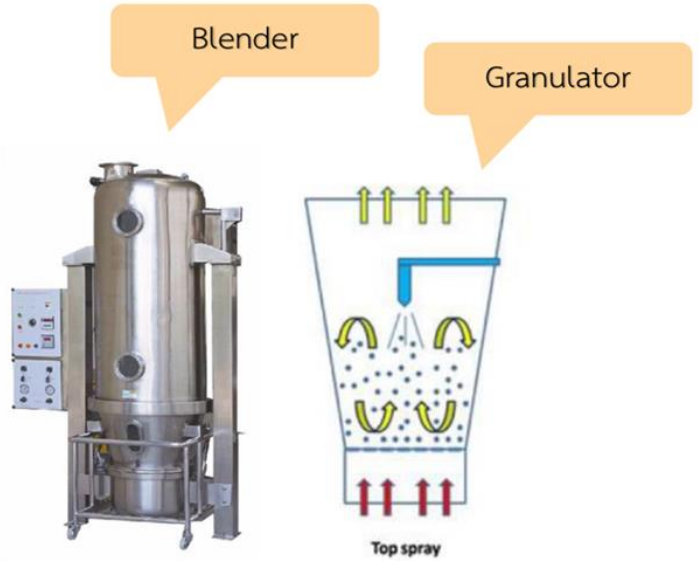
เป็นเครื่องมือในการทำให้แห้งที่ไม่ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของอนุภาคของสาร (Static-Bed Systems) การทำให้แห้งของอนุภาคสาร เกิดที่บริเวณผิวบนหรือผิวล่างของกองสารเพราะเป็นบริเวณที่มีโอกาสสัมผัสกับแหล่งที่ให้ความร้อน การเกลี่ยกองสารให้มีความหนาลดลงจะทำให้การถ่ายเทความร้อนและการถ่ายเทมวลสารได้ดียิ่งขึ้น แหล่งที่ให้ความร้อนที่สำคัญอาจเป็นลมร้อนที่เคลื่อนที่ผ่านหน้าผิวสาร

Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

3. เครื่องมือที่ใช้ในการอบ

Fluidized bed dryer



หลักการทำงาน

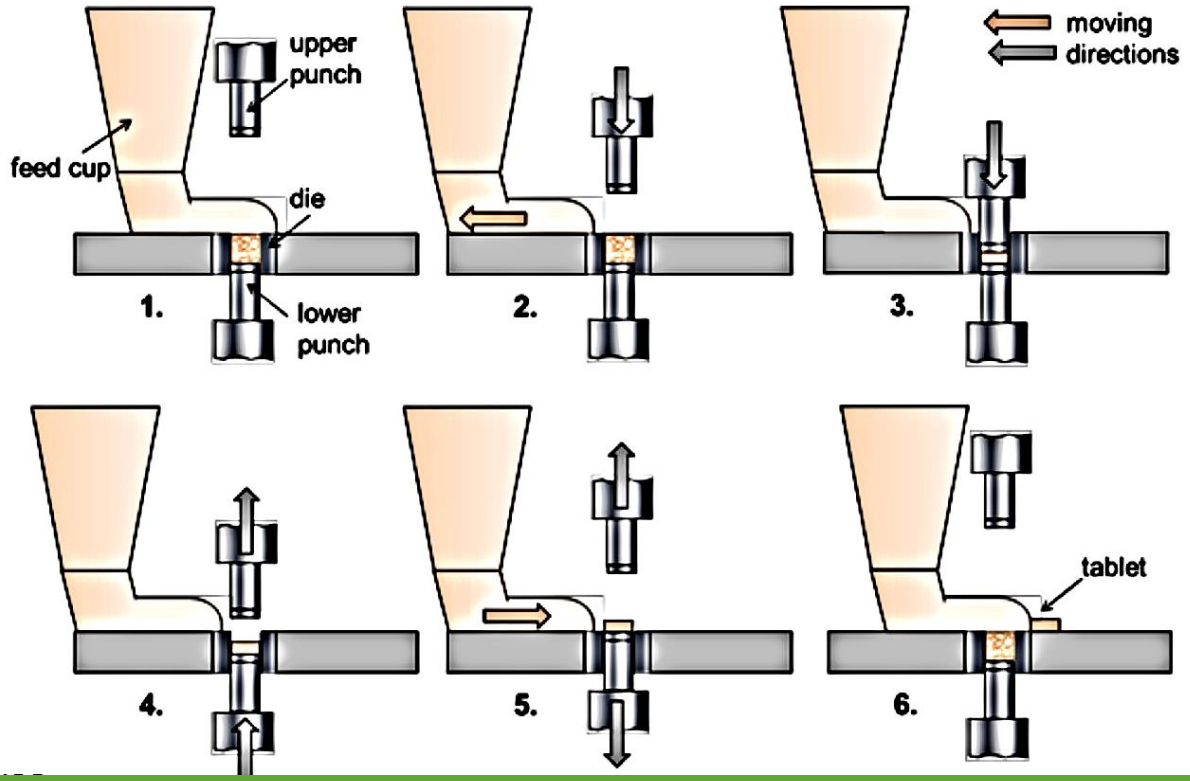
- เป็นกระบวนการที่ของแข็งซึ่งมีลักษณะรูปร่างเป็นเม็ดหรือเป็นชิ้นไปสัมผัสกับของไหล
- ทำให้อนุภาคของแข็งเหล่านี้มีคุณสมบัติคล้ายของไหล
- โดยของแข็งเหล่านี้จะถูกทำให้เคลื่อนที่และลอยตัวขึ้นไปเป็นอิสระ ไม่เกาะติดกันภายในโถภาชนะทรงกระบอก
- เป็นอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำให้แห้งผ่านชั้นวัสดุ (bed) โดยอาศัยการไหลของอากาศร้อนร่วมกับลมเป่าเข้าไปในโถภาชนะทรงกระบอกอย่างสม่ำเสมอ
- ทำให้วัสดุลอยตัวเป็นอิสระ มีลักษณะเหมือนของไหล เกิดการคลุกเคล้าและสัมผัสกับลมร้อนอย่างสม่ำเสมอ มีอัตราการถ่ายเทความร้อนและมวลสูง สามารถลดความชื้นได้อย่างรวดเร็ว

Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

3. เครื่องมือที่ใช้ในการตอกยา

Single punch tableting machine

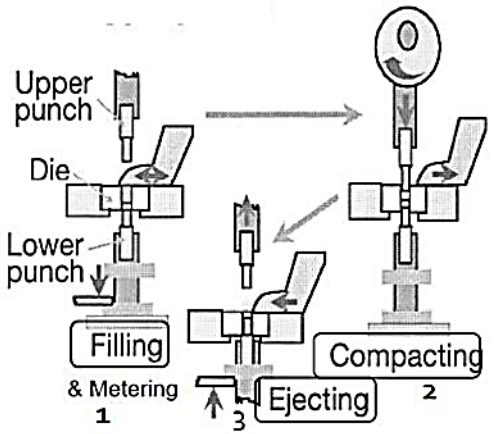


หลักการ

- แรงที่อัดเข้าไปในผงยาเป็นแรงที่เกิดจากสากบนเท่านั้น (ขณะตอก สากล่างไม่ขยับ)
- Eccentric shaft (เพลาเยื้องศูนย์กลาง) เป็นตัวถ่ายทอดแรงลงไป

ขั้นตอนการทำงาน

1. Feed shoe เคลื่อนมาอยู่เหนือ die cavity แล้วปล่อยแกรนูลลงมา
2. Feed shoe เคลื่อนออกจาก die cavity
3. สากบนเคลื่อนที่ลงมาอัดผงยาได้เป็นเม็ดยา
4. สากบนเคลื่อนที่ขึ้น
5. สากล่างดันเม็ดยาขึ้นจากเบ้า พร้อมกับ feed shoe เคลื่อนที่มาดันเม็ดยาออก

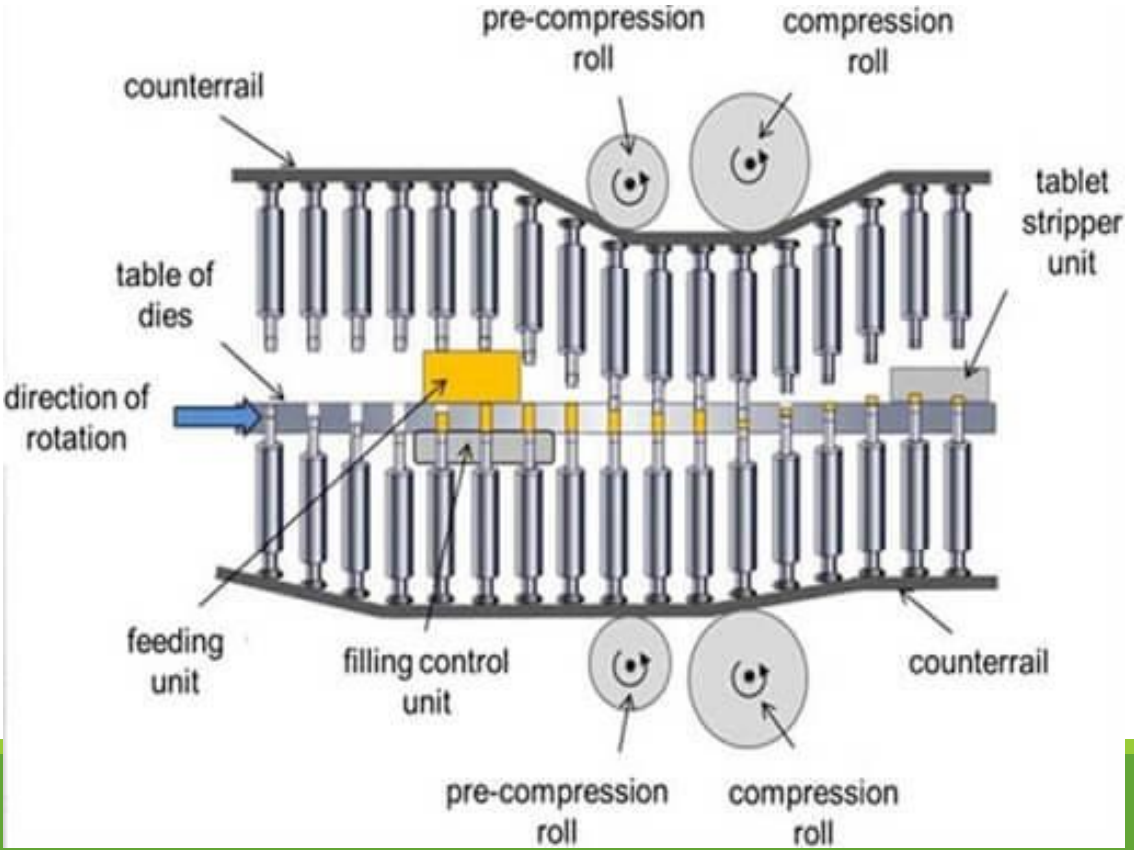


Part VI : Tablets

❖ Machine of tablet

3. เครื่องมือที่ใช้ในการตอกยา

Rotary tableting machine



Multi-Station Press (Rotary tableting machine): จะมีลำดับขั้นตอนการตอกอัดดังนี้

- Die fill (เป็นการเลื่อนสากล่างลงต่ำเพื่อ Feed ให้ Overfill ก่อน)
- Weight adjustment (หลังจาก Overfill แล้วก็มีการเลื่อนกลับเพื่อปรับ Weight ให้เหมาะสม)
- Scraper position (ปาดผงยาส่วนเกินด้านบนออกเพื่อให้ผิวบนเรียบเสมอมีปริมาณที่เหมาะสม)
- Pull down position (เลื่อนสากล่างลงเพื่อเตรียมตัวตอกอัด)
- Pre-compression (เลื่อนสากบนลงมาแล้วให้แรงน้อย ๆ เพื่อไล่อากาศออกก่อนตอกจริง เพื่อช่วยลดปัญหา capping, laminating)
- Compression (ตอกอัดจริง โดยทั้ง Upper และ Lower Punch จะเลื่อนเข้าหากัน)
- Tablet ejection (เลื่อนสากล่างขึ้นเพื่อดันเม็ดยาขึ้นมา)

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

1.Binding : การที่เม็ดยาไปติดอยู่ที่เบ้า ทำให้ถูกดันออกจากเบ้าลำบาก หรือการที่สากไม่สามารถเคลื่อนที่ในเบ้าได้อย่างอิสระ

สาเหตุ

1. สารหล่อลื่นในตำรับยา
   - ความเข้มข้นของสารหล่อลื่นน้อยเกินไป
   - ชนิดของสารหล่อลื่นไม่มีประสิทธิภาพ
   - การผสมแกรนูลกับสารหล่อลื่น ต้องใช้เวลาที่พอเหมาะขึ้นกับขนาดและปริมาณยา
2. ปริมาณความชื้นในแกรนูล
   - การใช้น้ำเป็นสารช่วยยึดติดต้องอยู่ในปริมาณที่เหมาะสม
   - ถ้ามากเกินไปจะทำให้เกิดการเหนียวติดได้

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

1.Binding : การที่เม็ดยาไปติดอยู่ที่เบ้า ทำให้ถูกดันออกจากเบ้าลำบาก หรือการที่สากไม่สามารถเคลื่อนที่ในเบ้าได้อย่างอิสระ

สาเหตุ

3. การขยายตัวของเม็ดยาหลังการตอก

   - สารที่มีคุณสมบัติแบบ elasticity อาจมีการขยายตัวภายหลังการตอกทำให้ไปติดช่องตอกยาได้
   - ช่อง die ด้านบนควรมีเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่าด้านล่างเล็กน้อย (Tapered die)

4. สภาพเครื่องตอกยาเม็ดและอุปกรณ์ตลอดจนการเตรียมเครื่องตอกยาเม็ด

   - ช่อง die ผิวไม่เรียบ
   - Punch ปลายบานออกจากการโดนแรงตอกบ่อยๆ
   - ชุด punch และ die สวมแล้วแน่นจนเกินไป
   - เครื่อง rotary ต้องได้รับการหล่อลื่นที่เพียงพอ, punch และ die ควรขนานกัน

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

2. การติดหน้าสาก

Sticking คือการที่ผิวหน้าของยาเม็ดเหลือติดอยู่ที่ผิวหน้าของ punch หลังจากยาเม็ดถูกปัดออกไปแล้ว ยาเม็ดที่ได้จะมีผิวที่ไม่มันเงา หรือไม่เรียบ เป็นหลุม เป็นรอย

Picking เป็น sticking แบบหนึ่งซึ่งสารจากยาเม็ดติดบนผิวหน้า punch เป็นจุดๆ ทำให้ยาเม็ดที่ได้เป็นหลุม

Filming เป็น sticking แบบหนึ่ง ซึ่งสารจากผิวหน้าของยาเม็ดเหลือติดที่ผิวหน้าของ punch เป็นแผ่นบางๆ และค่อยๆหน้าขึ้นเมื่อตอกยาเม็ดต่อไป

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

2. การติดหน้าสาก

สาเหตุ

1. ความชื้นในแกรนูล
2. สารหล่อลื่นในตำรับยาเม็ดน้อย
   - การเพิ่มปริมาณหรือเปลี่ยนชนิดสารหล่อลื่น
   - การเพิ่มเวลาในการผสมให้นานขึ้น
   - การเติม colloidal silica ช่วยกันติด
3. ตำรับยาเม็ดที่มีสารดูดความชื้นได้ง่าย หรือมีสารที่มีลักษณะเป็นน้ำมัน หรือขี้ผึ้งอยู่
   - การเติม absorbent เช่น microcrystalline cellulose, colloidal silica
   - การตอกยาเม็ดในความชื้นที่ต่ำ

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

2. การติดหน้าสาก

สาเหตุ

4. สารยึดเกาะในตำรับยาเม็ด

- สารยึดเกาะปริมาณน้อยเกินไป หรือไม่มีประสิทธิภาพ ทำให้เกาะกันไม่ดี ทำให้ยาติดหน้าสาก
- สารยึดเกาะมากเกินไป ทำให้ไปติดที่ punch ได้

5. ตำรับยาเม็ดที่มีจุดหลอมเหลวต่ำ เช่น stearic acid และ polyethylene glycol

เกิดการเสียดสีทำให้หลอมเหลวติดที่หน้าสาก

- กรณีตัวยา ให้เติม diluent เข้าไปดูดซับยาที่หลอมเหลวง่ายในยาเม็ด
- กรณีสารช่วย ให้ลดปริมาณลงหรือเปลี่ยนไปใช้ตัวอื่น

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

2. การติดหน้าสาก

สาเหตุ

6. ผิวหน้า punch ไม่เรียบ

- ขัดผิวหน้า punch ให้เรียบ
- ล้างผิวหน้า punch ด้วย 5% light mineral oil หรือ 5% low viscosity dimethyl siloxane ช่วยให้ผิวหน้า punch ลื่น

7. Punch ที่มีรอยบากหรือรูปสลักที่เล็ก จะไปติดหน้าสาก

- แก้ไขโดยทำตัวอักษรให้ใหญ่ขึ้น เคลือบด้วย chromium

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

3. Capping and Laminating

Capping คือ การแยกตัวของฝาออกจากยาเม็ดอาจจะทั้งหมด หรือบางส่วนก็ได้

Laminating คือ การแยกตัวออกเป็น 2 ชิ้นหรือมากกว่า การแยกตัวแบบทั้งหมด หรือบางส่วนก็ได้

<u>ปัจจัยที่ทำให้เกิดปัญหาและแนวทางแก้ไข</u>

1. สมบัติในการ deform ของสารเมื่อมีแรงตอก

- สารที่มีคุณสมบัติ elastic deform สูงจะขยายตัวมากเมื่อตอกแรง
- เช่น acetaminophen, erythromycin, ibuprofen

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

3. Capping and Laminating

สาเหตุ

2. ความเร็วในการตอกยาเม็ดถ้ามากเกินไป จะทำให้การยึดเกาะไม่ดี

- อากาศที่กักอยู่ภายใน เมื่อตอกจะมีอากาศแทรกอยู่ในยาเม็ดทำให้การยึดเกาะไม่ดี
- stress relaxation การคลายตัวหลังได้รับแรงตอกอัด
- แก้ไขโดยการลดความเร็ว หรือใช้ระบบ precompression คือการตอกเบาๆเพื่อไล่อากาศก่อนตอกจริง

3. ความแรงการตอกยาเม็ด

- ถ้าใช้แรงตอกสูงจนรูพรุนในยาเม็ดเกือบเป็นศูนย์ เมื่อคลายแรงตอก จะเกิดการขยายตัวเนื่องจาก elastic recovery

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

3. Capping and Laminating

สาเหตุ

4. ความเว้าของผิวหน้าของ punch

   - ผิว punch เว้าจะทำให้เกิดการขยายตัวไปตามผิวโค้ง ทำให้เกิด capping ได้

5. ชุด punch, die แน่นเกินไปจนอากาศออกจากแกรนูลไม่ได้ ทำให้อากาศแทรกในเม็ดยาและการยึดเกาะไม่ดี

6. ช่องด้านใน die สึกหรอ

7. ความชื้นในแกรนูล

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

3. Capping and Laminating

สาเหตุ

8. สารยึดเกาะที่ใช้ในตำรับยาเม็ด

- สารยึดเกาะจะช่วยดูดซับพลังงานที่เกิดจากการตอก ทำให้สามารถเอาชนะ elastic recovery ได้
- เพิ่มสารยึดเกาะหรือเติมสารยึดเกาะชนิดแห้ง เช่น PVP

9. สารหล่อลื่นที่ใช้ตำรับยาเม็ด

- ใช้มากไป ทำให้ไปแทรกอยู่ในเม็ดยาทำให้เกาะไม่ดี (ส่วนใหญ่)
- ใช้น้อยไปทำให้หล่อลื่นไม่ดีพอจะมีแรงดึง (ส่วนน้อย)

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

3. Capping and Laminating

สาเหตุ

10. ผงละเอียดที่อยู่ในแกรนูล

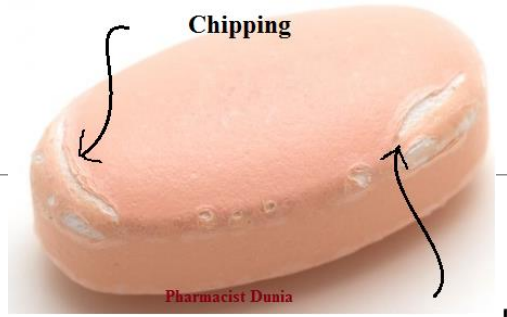
- จะไปอุดช่องอากาศทำให้มีอากาศขังอยู่ในเม็ดยา ทำให้เม็ดยาเกาะกันไม่ดี และผงละเอียดมีแรงจับตัวกันน้อย แก้ไขโดยการผ่านแร่ง 100 – 200 mesh

11. การเตรียมเครื่องตอกยาเม็ด

- ปรับ punch ให้เสมอหน้า die ไม่ให้ถูกกระแทกด้วย feed shoe ลดการเกิด capping

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet



4. **Chipping (ยาเม็ดบิ่น)**

ยาเม็ดบิ่น เกิดจาก punch ที่เว้าหรือหักมุม แก้ไขโดยตรวจสอบหน้าสากขัดผิวให้เรียบ และอาจเกิดจาก punch เลื่อนขึ้นสูงสุด ต่ำกว่าผิวหน้า die

Cracking

5. **Cracking**

การที่เม็ดยามีรอยแตก เกิดจากการขยายตัวของยาเม็ดหลังตอก และ binding, sticking สามารถทำให้เกิด cracking ได้

6. **Double impression**

การพิมพ์รอยซ้ำเกิดเฉพาะกับ punch ที่มีรอยบากหรือตัวอักษร แก้ไขโดยติดตั้งอุปกรณ์ไม่ให้ punch หมุน เช่น key / spring-loaded

Normal Double impression

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

7. Drug and dye migration

เกิดในการเตรียมยาเม็ดโดยวิธี wet granulation ในระหว่างการทำแห้ง การเคลื่อนย้ายของตัวยา จะส่งผลต่อ content uniformity โดยเฉพาะ potent drug ส่วนการเคลื่อนย้ายของสีจะทำให้เกิด mottling หรือ การที่ยาเม็ดสีด่าง นอกจากนี้ mottling ยังอาจเกิดจากสีตัวยาต่างจากสารช่วย หรือตัวยาเสื่อมสลายทำให้สีเปลี่ยนไป

การเคลื่อนย้ายของตัวยาและสี แบ่งเป็น 2 แบบ

1. การเคลื่อนย้ายระหว่างแกรนูล (intergranular migration)

   เกิดจากการอบแห้งด้วย tray dryer จึงต้องเกลี่ยยาในถาดให้บางๆ เพื่อลดการเคลื่อนย้ายของสี

2. การเคลื่อนย้ายภายในแกรนูล (intragranular migration)ด้านในชืดกว่าด้านนอก สีละลายน้ำจะเคลื่อนที่จากด้านในออกด้านนอก

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

7. Drug and dye migration

<u>การเคลื่อนย้ายของตัวยาหรือสีขึ้นอยู่กับปัจจัย</u>

- ความสามารถในการละลายของตัวยาหรือสีใน granulating fluid สีไม่ละลายน้ำ (lake) จะเคลื่อนย้ายน้อยกว่าสีละลายน้ำ (dye)
- ความเร็วในการทำให้แห้ง ถ้าเร็วมากไปจะทำให้สีเคลื่อนย้ายมาก(ใช้อุณหภูมิสูง)
- ความหนาของแกรนูลเปียก หนามากเกิดการเคลื่อนย้ายมาก

Part VI : Tablets

❖ Problem of tablet

7. Drug and dye migration

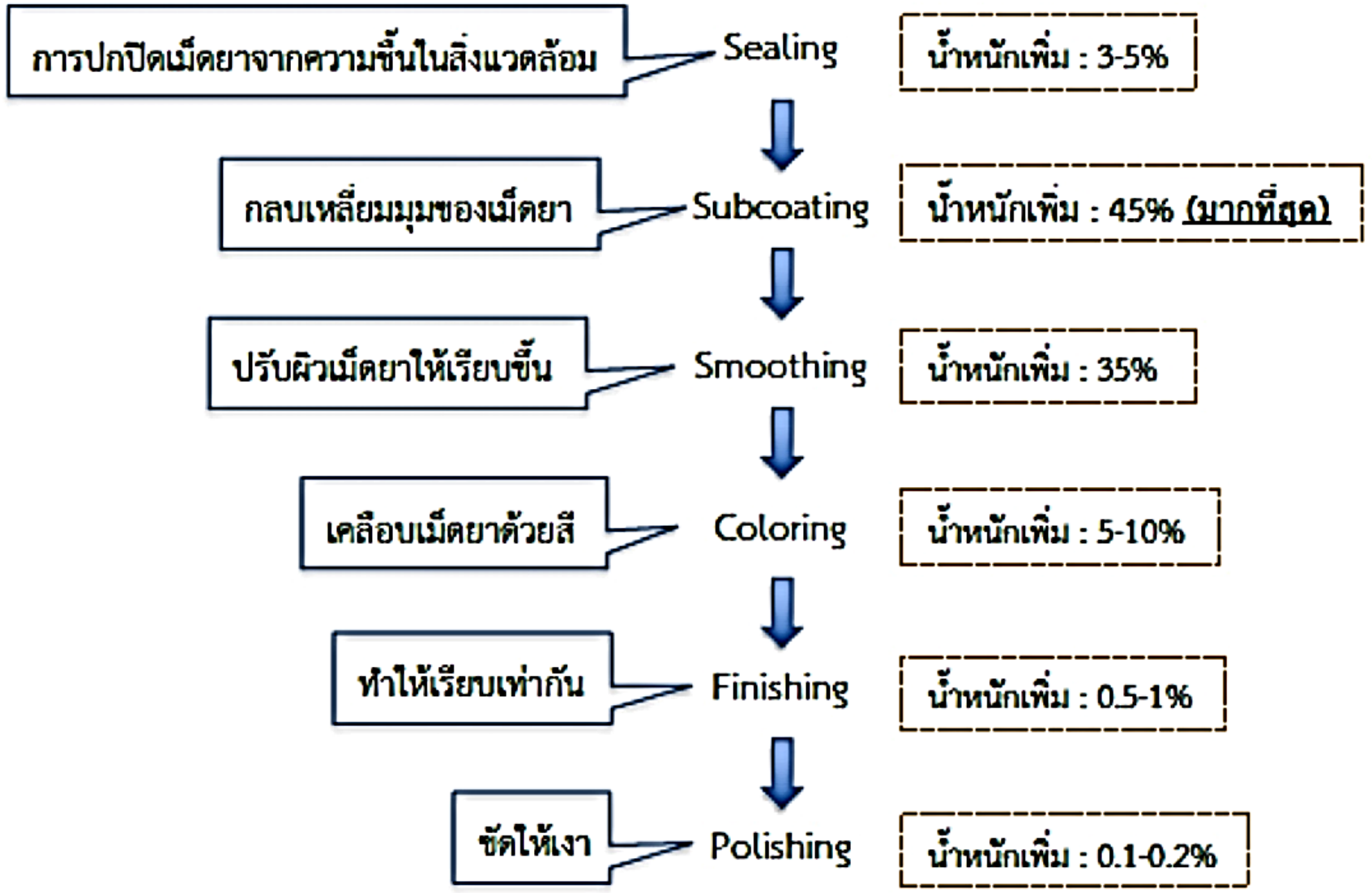
ข้อเสนอแนะในการลดการเคลื่อนย้ายตัวยาหรือสี

1. หลีกเลี่ยงการใช้ tray dryer ถ้าจำเป็นต้องใช้ต้องนำแกรนูลแห้งมาผสมให้เข้ากันดี โดยใช้ขนาดแกรนูลเล็กที่สุดเท่าที่เล็กได้เพราะแกรนูลเล็กทำให้การยึดเกาะดีขึ้นทำให้สีเคลื่อนย้ายน้อยลง แต่ต้องไม่ทำให้การไหลลดลง เพื่อลดการเคลื่อนย้ายของสีในปัจจุบันอุตสาหกรรมใช้ fluid bed dryer
2. อาจทำให้แห้งในสุญญากาศหรือใน microwave แทน
3. ใช้ granulating fluid ในปริมาณน้อย
4. เลือกใช้สารละลายยึดเกาะที่มีความหนืดสูง
5. เลือกใช้อุณหภูมิ 40-60 ℃ ไม่ทำให้ตัวทำละลายระเหยเร็วเกินไปหรือทำให้ยาสลายตัว

Part VI : Tablets

❖ Coating

1. Sugar coating tablet



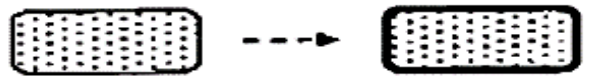
Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet

1. Sealing

- เพื่อป้องกันความชื้น & ทำให้ผิวเม็ดยาแข็งขึ้น & ป้องกันการแตกตัวขณะเคลือบเม็ดยา
- **เพิ่มน้ำหนักเม็ดยา 3-5%**
- เคลือบด้วย shellac, CAP, HPMCP, PVAP, zein

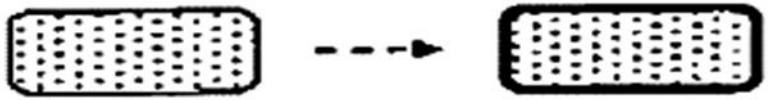
  เตรียมน้ำยาเคลือบโดยการ ผสม Sealing agent ใน organic solvent เช่น ethanol, methanol, acetone



Core tablet Sealing

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet



Core tablet Sealing

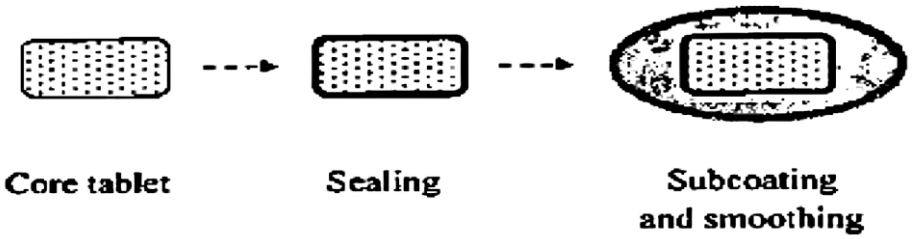
1. Sealing

- กระบวนการผลิต
  1) ปัดฝุ่นเม็ดยาและทำให้เม็ดยามีอุณหภูมิสูงขึ้น (ประมาณ 40 องศา)
  2) ใส่น้ำยาเคลือบตามสูตรลงในหม้อเคลือบที่มีเม็ดยาอยู่
  3) ใส่สารป้องกันการติดกันของเม็ดยา
  4) ใช้อากาศร้อนเป่า ทำซ้ำๆ จนกว่าจะได้เม็ดยาที่มีน้ำหนักตามต้องการ
- ขณะ coat อาจเกิดปัญหา tablet เหนียวติดกันเป็นก้อน (tacky) ให้แก้โดยโปรยผง talcum

<u>ระวัง</u> การใช้ Shellac, CAP, PVAP, zein ที่มากไป อาจทาให้ยาเม็ดเคลือบมีคุณสมบัติเป็น enteric coated เพราะ sealing agent เหล่านี้ ละลายในเบส

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet



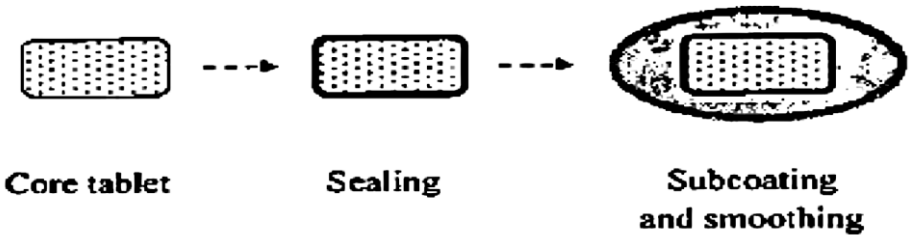
2. Subcoating

- เคลือบเพื่อกลบขอบของเม็ดยา เสริมสร้างโครงร่างของ tablet ทำให้กลม ขอบยาเม็ดกลมมน
- **เพิ่มน้ำหนักเม็ดยา 45%**
- ใช้เวลาในการเคลือบนาน 3.5-4 ชั่วโมง

  (อาจมากกว่านี้ ถ้า tablet หนามาก แห้งช้า หรือ subcoating solution เจือจางมากเกินไป)

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet



2. Subcoating

- กระบวนการผลิตมี 2 แบบคือ

1. Lamination process

<u>วัสดุที่ใช้</u> Subcoating solution และ dusting powder

<u>กระบวนการ</u> 1) ปัดฝุ่นออกจากยาเม็ดแกนที่ผ่านการ sealing มาแล้ว และทำให้เม็ดยามีอุณหภูมิสูงขึ้น

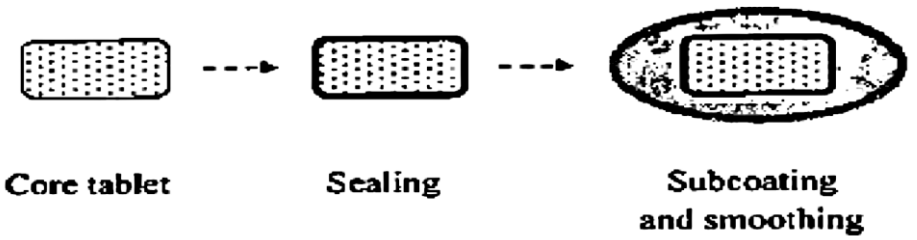
2) ใส่ coating solution ลงในหม้อเคลือบและ tumbling (ทำให้เม็ดยากระจายไปทั่วเครื่อง)

3) โปรย dusting powder จะทำให้เม็ดยาเกาะกัน

4) ให้ความร้อน (ทำซ้ำ 2-10 cycles จนไม่มีขอบเม็ดยาเหลือ)

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet



2. Subcoating

- กระบวนการผลิตมี 2 แบบคือ

2. Suspension process จะได้เม็ดยาที่มีผิวจะเรียบกว่า แต่ใช้เวลานานกว่า

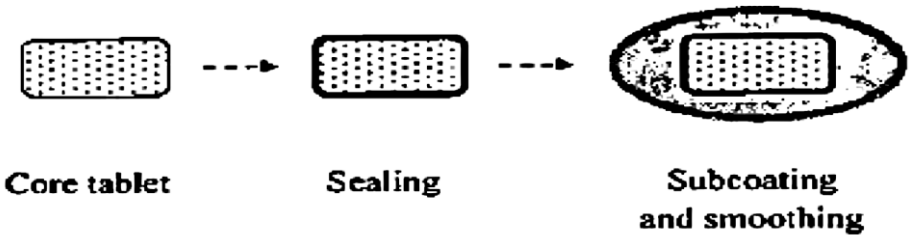
<u>วัสดุที่ใช้</u> Subcoating solution และ dusting powder ผสมกันเลยได้เป็น suspension

<u>กระบวนการ</u> เท suspension ลงในหม้อเคลือบที่มีเม็ดยาหมุนอยู่ แล้วใช้ลมร้อนเป่า

(ทำซ้ำ 15-45 cycles จนไม่มีขอบเม็ดยาเหลือ)

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet

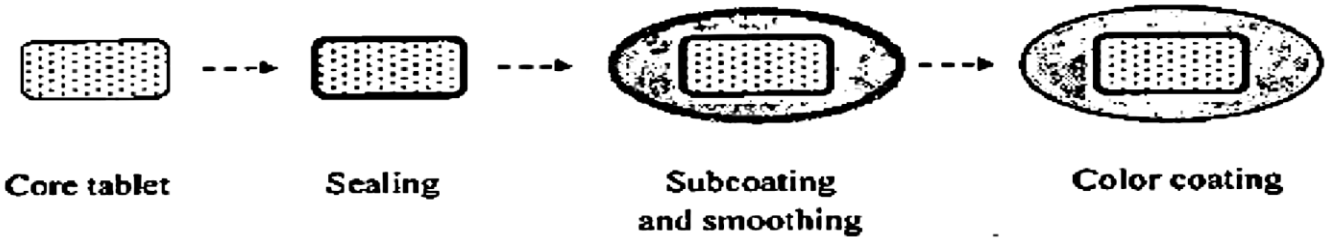


3. Smoothing / Grossing

- เพื่อปรับให้ผิวเม็ดยาเรียบขึ้น จะใช้เวลานานกว่า subcoating
- เพิ่มน้ำหนักเม็ดยา 35%
- สารที่ใช้ จะเป็น suspension หรือ solution ก็ได้
- กระบวนการ เท suspension หรือ syrup ลงไปในหม้อเคลือบที่มีเม็ดยาหมุนอยู่ (ค่อยๆเท)
- หากยามีผิวขรุขระมาก จะต้องใช้ %syrup สูงกว่ายาที่มีผิวขรุขระน้อย
- สามารถเคลือบซ้ำได้ แต่ต้องให้แห้งสนิทก่อนเคลือบครั้งต่อไป

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet

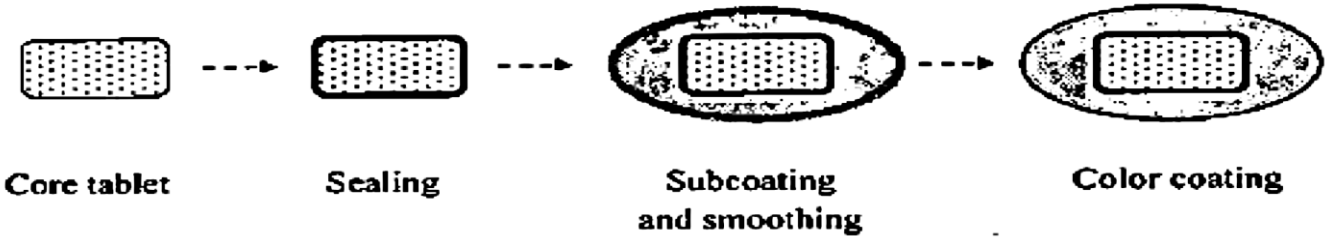


4. Coloring

- เพื่อเคลือบสีเม็ดยา
- เพิ่มน้ำหนักเม็ดยา 5-10%
- <u>สารที่ใช้</u> เป็น binder เช่น sugar และ gelatin, acacia
- <u>กระบวนการ</u> เท dye or lake syrup ลงไปในหม้อเคลือบที่มีเม็ดยาหมุนอยู่ จนได้เม็ดยาสีสม่ำเสมอ
- ดีที่สุด คือ ใช้ opacified lake solution
- Opacifying agent (สารทึบแสง) เช่น Titanium dioxide, talc, magnesium oxide, aluminum hydroxide

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet



4. Coloring

ตารางเปรียบเทียบคุณสมบัติของ dye และ lake

Dye (สีที่ละลายน้ำ)	Lake (สีที่ไม่ละลายน้ำ) นิยมใช้
1. เม็ดยาเงาและสวยกว่า	1. เม็ดยาที่ได้ไม่สวยเท่า dye
2. ผู้เคลือบต้องมีทักษะสูง ยากกว่า	2. เคลือบได้ง่ายกว่า dye
3. ใช้เวลานานกว่า	3. ใช้เวลาน้อยกว่า
4. อาจเกิด color migration	4. ไม่เกิด color migration
5. การเคลือบยุ่งยาก ปรับให้เป็นอัตโนมัติได้ยาก	5. ปรับให้เป็นอัตโนมัติได้
6. ต้องทำการเจือจางสีก่อน	6. มีเฉดสีให้เลือกเลย

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet

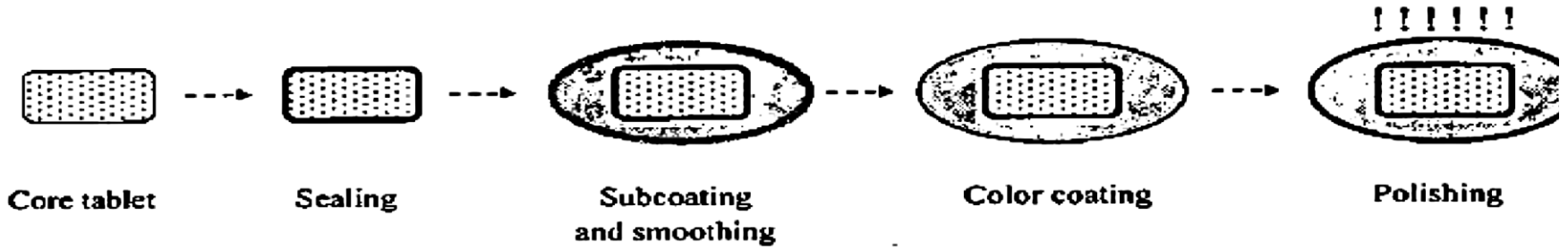
5. Finishing

- ช่วยให้ผิวเรียบมันยิ่งขึ้น โดยไม่ใช้ความร้อน
- เพิ่มน้ำหนักเม็ดยา 0.5-1%
- สารที่ใช้ น้ำตาล และน้ำ (60% w/w syrup)
- กระบวนการ เมื่อเติม syrup หม้อจะหมุนช้าๆ อย่างเป็นจังหวะ เรียกว่า jogging และระเหยออกอย่างช้าๆ
- การระเหยออกอย่างช้าๆ อาจทำให้เกิด small crystal เกิดขึ้นเนื่องจากน้ำตาลตกผลึกออกมา ทำให้ผิวเรียบมากขึ้น
- ตอนทำต้องไม่แห้งหรือเปียกเกินไป

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet

6. Polishing



- ขัดเงาให้เป็นมันสวยงาม เพื่อป้องกันการสัมผัสผิวเปียกชื้นหรือรอยเปื้อน เพื่อให้เม็ดยาลื่น บรรจุได้สะดวกมากขึ้น
- สารขัดเงาที่ใช้ เช่น carnauba wax, beeswax, paraffin wax โดยเติมเป็นผงแห้งหรือ suspension

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet

ส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบ

ส่วนประกอบ	ตัวอย่าง	หมายเหตุ
Sugar		• เป็นส่วนประกอบหลักของ syrup • การเตรียมควรหลีกเลี่ยงความร้อนสูงหรือ pH ต่ำกว่า 6 อาจทำให้เกิด invert sugar ทำให้สารเกิดการเปลี่ยนสีได้ • ต้องป้องกันการเกิด crystallization ของน้ำตาลก่อนนำมาเคลือบ
Sugar substitutes	glucose, lactose, isomalt,	• ใช้แทนน้ำตาล สำหรับคนเป็นเบาหวาน • แต่จะละลายน้ำได้น้อยกว่าน้ำตาลทั่วไป
Sugar alcohol	sorbitol, mannitol. xylitol, maltitol	• มีพลังงานต่ำ • บางชนิดมีฤทธิ์ระบายอ่อนๆ

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet

ส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบ

ส่วนประกอบ	ตัวอย่าง	หมายเหตุ
Binders or film formers	acacia, gelatin, cellulose derivatives, PVP	• เป็นตัวทำให้สารหรือน้ำตาลเกาะติดเม็ดยาได้มากขึ้น • เป็นตัวป้องกันความชื้น (เช่น ใน sealing) • produce enteric property
Coloring agent	water soluble (dye) water insoluble (lake, pigment)	
Antiadherants	talcum, colloidal silica	• สารป้องกันการติดกันของเม็ดยา • จะใส่ใน coating solution หรือใช้เป็น dusting powder ก็ได้

Part VI : Tablets

❖ Sugar Coating tablet

ส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบ

ส่วนประกอบ	ตัวอย่าง	หมายเหตุ
Fillers	$CaCO_3$, $CaSO_4$, starch , talcum, TiO_2, ferric oxide	• เพื่อเพิ่มน้ำหนักในชั้น subcoating
Polishing agents	Beeswax, carnauba wax, paraffin	• ช่วยเพิ่มความเงา และการรับรู้ • สี กลิ่น และป้องกันความชื้น
Other agents	flavoring agents, surfactants, wetting agent	

Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

- เป็นกระบวนการสเปรย์สารละลายที่ประกอบด้วย polymer, pigments (สี) และ plasticizers (เพิ่มความยืดหยุ่น) ลงไปในหม้อเคลือบที่มีเม็ดยาอยู่ เพื่อที่จะให้ได้เป็นฟิล์มที่บางและมีขนาดเท่ากัน ทั่วเม็ดสม่ำเสมอ
- Coating suspension ประกอบด้วย polymer, Plasticizers, colorants และ solvent

<u>ชนิดของ Film</u> แบ่งได้ 2 แบบ คือ

- แบ่งตามการปลดปล่อยของยา
  - Immediate release เคลือบเพื่อกลบกลิ่นและรสของยา ฟิล์มไม่ได้ขัดขวางการละลาย
  - Enteric coating เคลือบเพื่อให้ยาปลดปล่อยที่ลำไส้
  - Controlled release เคลือบฟิล์มเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา

Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

- เป็นกระบวนการสเปรย์สารละลายที่ประกอบด้วย polymer, pigments (สี) และ plasticizers (เพิ่มความยืดหยุ่น) ลงไปในหม้อเคลือบที่มีเม็ดยาอยู่ เพื่อที่จะให้ได้เป็นฟิล์มที่บางและมีขนาดเท่ากัน ทั่วเม็ดสม่ำเสมอ
- Coating suspension ประกอบด้วย polymer, Plasticizers, colorants และ solvent

<u>ชนิดของ Film</u> แบ่งได้ 2 แบบ คือ

- แบ่งตามสารละลายที่ใช้ในการเตรียมฟิล์ม
  - Organic coating ใช้สารอินทรีย์ในการเคลือบ เช่น แอลกอฮอล์
  - Aqueous coating ใช้น้ำเป็นส่วนประกอบหลักในการเคลือบ

Part VI : Tablets

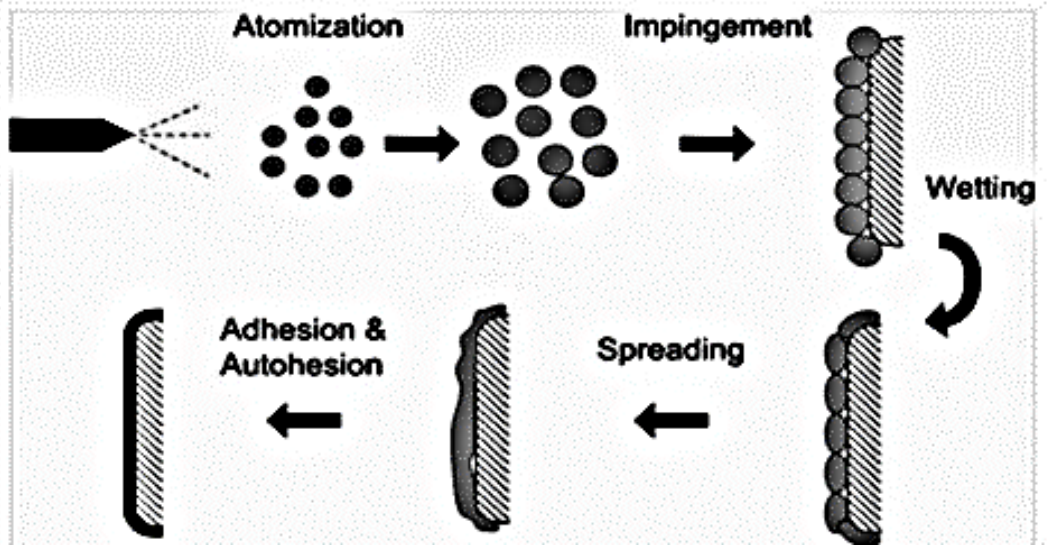
❖ Film Coating tablet

กลไกในการเกิดฟิล์มประเภท solution

1. สเปรย์สารละลายออกมา (droplet formation) พ่นฝอยออกมาเกาะกับเม็ดยา
2. เม็ดยาเปียก (wetting) แพร่ไปทั่วพื้นผิว
3. **หลอมรวมกันแล้วแห้ง (coalescence)** จึงเกิดเป็นฟิล์ม

กลไกในการเกิดฟิล์มประเภท aqueous dispersion (นิยมมากกว่า)

1. สเปรย์สารละลายออกมาเกาะกันบนผิวเม็ดยา โดยใช้อุณหภูมิสูงขึ้น
2. **น้ำระเหยออก** สารละลายเม็ดเล็กๆจะหลอมรวมกันเป็นฟิล์ม



Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

ส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบ

ส่วนประกอบ	ตัวอย่าง	หมายเหตุ
Polymer (film former)	Cellulose ether, HPMC, HPC, MHEC, NaCMC, MC, EC	• มีทั้ง polymer ทั่วไป และ polymer สำหรับควบคุมการปลดปล่อย
Plasticizer (เพิ่มความยืดหยุ่นให้ฟิล์ม)	PEG, PG, glycerin, triethyl citrate	• ช่วยให้ฟิล์มนุ่มขึ้น
Solvent (ตัวทำละลาย)	Organic solvent, น้ำ น้ำผสม Ethanol	
Coloring agent, Opacifier (สารทึบแสง)	Silicates, Talc, Aluminium silicate, Calcium sulfate	• ทำให้สีที่ใส่ลงไปเห็นชัดขึ้น • ป้องกันไม่ให้แสงผ่าน (จากสีใสเป็นสีขาว)
Other	สารแต่งกลิ่น, สารลดแรงตึงผิว, Antitackiness, Antifoaming	• เพื่อให้ฟิล์มเกาะกับเม็ดยามากขึ้น • เพื่อให้ฟิล์มมีความเงางามมากขึ้น

Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

1. **Polymers (Film former)**

- การเลือก film former ต้องเลือกตามวัตถุประสงค์ของการเคลือบฟิล์ม
  - ต้องการ immediate release film former ต้องละลายได้อย่างรวดเร็ว
  - ต้องการ sustained release film former ต้องไม่ละลายหรือละลายช้า
  - ต้องการ delayed release (enteric) film former ต้องไม่ละลายในกรด แต่ละลายในเบสอ่อน

Water-soluble polymer	Enteric polymer	Water-insoluble polymer
• Carboxymethylcellulose sodium (Na CMC) • Hydroxypropylcellulose (HPC) • Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) • Methylcellulose (MC) • Polyethylene glycol (PEG) • Eudragit E	• Cellulose acetate phthalate (CAP) • Methacrylic acid copolymer • Shellac • Eudragit L,S • Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) • Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) • Polyvinyl acetate phthalate (PVAP)	• wax • Ethylcellulose (EC) • Eudragit RL,RS • Eudragit NE

Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

1. Polymers (Film former)

- Sustained-release
  - ฟิล์มเคลือบไม่ละลายน้ำ ทาเพื่อให้ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาอย่างช้าๆ
  - ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ ยาของผู้ป่วย
  - มักมีชื่อกำกับว่า XR (extended release), SR (sustained release), CR (controlled release), retard, prolonged release
  - Polymer ที่ใช้เคลือบจะเป็น polymer ที่ไม่ละลายในน้ำ ได้แก่ EC, Eudragit NE, Eudragit NM, Eudragit RL, Polyvinyl acetate

Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

2. Plasticizer

- เพื่อให้ polymer นุ่มขึ้น
- โดยลดอุณหภูมิเป็น Glass transition point (อุณหภูมิที่เปลี่ยนจากแก้วเป็นยาง)
- เพิ่มหรือลด permeability ขึ้นกับชนิด plasticizer
- ต้องคำนึงถึงความเข้ากันได้ของ Plasticizer กับตัวยาด้วย
- แบ่งเป็น ละลายน้ำ เช่น PEG, PG, glycerin, triethyl citrate
  ไม่ละลายน้ำ เช่น Tributyl citrate, diethyl phthalate, dibutyl phthalate, castor oil

Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

3. **Solvent**
   - ขึ้นกับระบบการเคลือบ
     - ระบบตัวทำละลายอินทรีย์ ใช้ Organic solvent
     - ระบบน้ำ ใช้น้ำ หรือน้ำผสม Ethanol เป็นตัวทำละลาย
   - โดยเลือกจากคุณสมบัติการละลาย การยึดเกาะ และการระเหย

4. **Coloring agent**
   - นิยมใช้สี lake มากกว่า dye เนื่องจากไม่รบกวน bioavailability ของเภสัชภัณฑ์, ช่วยป้องกันความชื้นได้ และคงตัวต่อแสงมากกว่า dye
   - มักใช้ร่วมกับสารทึบแสง (Opacifier) ได้แก่ Silicates, Talc, Aluminium silicate, Calcium sulfate, Magnesium oxide, Magnesium carbonate, Aluminium hydroxide

Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

5. **Other agent**

- Antitackiness สารป้องกันการติดกัน หรือ สารกันเหนอะ ป้องกันการจับตัวเป็นก้อนของ substrate ได้แก่ Talc
- Surfactant ช่วยให้ฟิล์มติดเม็ดยาได้ดี
- Antifoaming ป้องกันการเกิดฟอง เพื่อให้ผิวเรียบเนียน เช่น silicone emulsion

Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

-ขั้นตอนการเคลือบ

1. หมุนหม้อเคลือบ
2. เปิด atomizing pressure ของ spray gun
3. ปั๊มน้ำยาผ่านสาย

Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

Machine of coating

มี 3 ส่วนคือ Coating machine, Polishing machine และส่วนเสริมอื่นๆ

1. **Coating machine** หม้อเคลือบ แบ่งเป็น

Conventional coating pan	
	• เก่า โบราณ ปรับปรุงมาจากอุตสาหกรรมลูกอม • นิยมใช้กับ **sugar coating** • จะมีลมเข้า-ออก เครื่อง เครื่องจะหมุนถึงจุดหนึ่งแล้วตัวยาจะตกลงมา • ใส่แผ่น baffle เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการผสม • ข้อเสีย คือ ผสมได้ไม่ดี เม็ดยาไหลไม่สม่ำเสมอ ประสิทธิภาพต่ำ การระบายลมไม่ค่อยดี

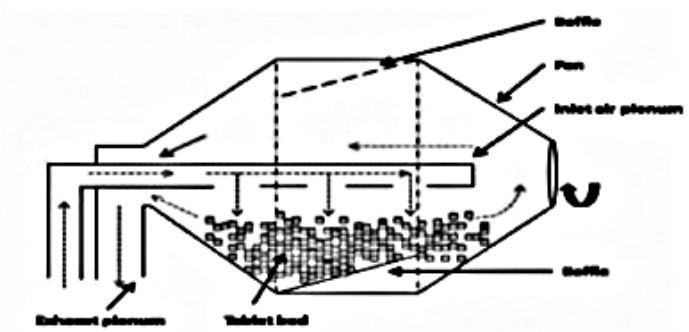
Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

Machine of coating

มี 3 ส่วนคือ Coating machine, Polishing machine และส่วนเสริมอื่นๆ

1. **Coating machine** หม้อเคลือบ แบ่งเป็น

Modified conventional coating pan **(pellegrini coating pan)** 	• หมุนตามแกน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ • มีแผ่น baffle เพิ่มลมเข้า • เพิ่มประสิทธิภาพการทำแห้ง • <u>ข้อเสีย</u> คือ ต้องใช้ตำรับสูตร aqueous เท่านั้น, ระบบระบายอากาศยังไม่ดี

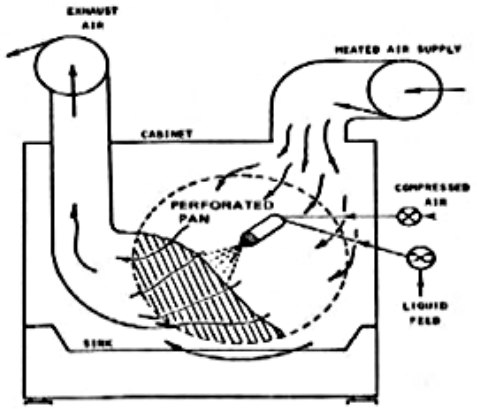
Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

Machine of coating

มี 3 ส่วนคือ Coating machine, Polishing machine และส่วนเสริมอื่นๆ

1. **Coating machine** หม้อเคลือบ แบ่งเป็น

Perforated or side vented coating pan  	• ใช้เคลือบฟิล์มทั้ง aqueous และ non-aqueous • เพิ่มประสิทธิภาพการทำแห้ง และระบบระบายอากาศ • เหมาะกับ film coat ทั่วไป ประสิทธิภาพดีกว่าตัวอื่น • เครื่องมีลมเข้า-ออก อากาศจะผ่านกองเม็ดยาออกไป

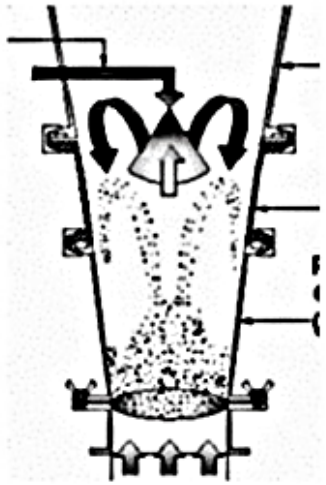
Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

Machine of coating

มี 3 ส่วนคือ Coating machine, Polishing machine และส่วนเสริมอื่นๆ

1. **Coating machine** หม้อเคลือบ แบ่งเป็น

Air suspension or fluid bed coater		• เหมาะสำหรับเคลือบยาเม็ดเล็ก • จะมีลมเข้าทางด้านล่าง • ข้อดี ประสิทธิภาพการทำแห้งสูงสุด • ข้อเสีย ไม่เหมาะกับยาเม็ดแกนที่กร่อน

Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

Machine of coating

มี 3 ส่วนคือ Coating machine, Polishing machine และส่วนเสริมอื่นๆ

2. **Polishing machine** เครื่องขัดเงา
   - จำเป็นสำหรับ **sugar coat** โดยจะใช้ wax เคลือบ

Part VI : Tablets

❖ Film Coating tablet

Machine of coating

มี 3 ส่วนคือ Coating machine, Polishing machine และส่วนเสริมอื่นๆ

3. **อุปกรณ์อื่นๆ เช่น**
   - Air system จะมีลมเข้า-ออก ลมเข้าต้องสะอาด ลมออกจะมีมากกว่าลมเข้า 30 เปอร์เซ็นต์ ช่วยดูดอากาศออกมาด้วย
   - Application system การใส่น้ำยาหม้อเคลือบมี 2 แบบ
     - Ladle แบบเท เหมาะสำหรับ **sugar coating**
     - Spray แบบฉีดพ่น แบ่งเป็น
       - Airless atomization ไม่ใช้อากาศ ใช้แรงดันสูง เหมาะสำหรับ large scale
       - Air atomization ใช้แรงดันต่ำ เหมาะสำหรับ film coating อุดตันน้อยกว่าแบบ airless

Part VI : Tablets

❖ Problem Coating tablet

ปัญหาที่เกิดขึ้น	สาเหตุ	วิธีแก้ไข
1. ฟิล์มถลอก (picking), เม็ดยาติดกัน (twinning) << twinning	- เม็ดยาที่อยู่ใกล้กันมาสัมผัสกันขณะยัง ไม่แห้งดี ทำให้ติดกัน แล้วกะเทาะออกในเวลาต่อมา - อัตราการให้สารเคลือบมากเกินไป - อัตราการทำให้แห้งช้าเกินไป - pan speed หมุนช้า - เม็ดยามีส่วนเรียบแบน	- ลดอัตราการพ่นละออง - เพิ่มอุณหภูมิที่ใช้เคลือบ - เพิ่ม air flow - ใช้สารกันเหนอะ (antitack) ผสม ในสารเคลือบ เช่น talcum - ปรับรูปร่างเม็ดยาให้โค้งมากขึ้น
2. ผิวหยาบเหมือนเปลือกส้ม (orange peel roughness)	- หยดละอองสารเคลือบแห้งก่อนตก กระทบและกระจายบนผิว substrate - ใช้ spray rate ต่ำเกินไปและใช้ อุณหภูมิในหม้อเคลือบสูงเกินไป	- เพิ่ม spray rate - ลดอุณหภูมิของ tablet bed - ปรับสูตรสารเคลือบให้หนืดพอเหมาะ

Part VI : Tablets

❖ Problem Coating tablet

ปัญหาที่เกิดขึ้น	สาเหตุ	วิธีแก้ไข
3. ขอบบิ่น (chipping)	- ยาเม็ดแกนมีความกร่อนสูง - ขอบเม็ดยาไม่เรียบสนิท - polymer มีความเปราะสูง ไม่ยืดหยุ่น	- ลดความกร่อนของยาเม็ดแกน - ตอกเม็ดยาให้ขอบเรียบสนิท - ลด pan speed
4. ฟิล์มร้าว (film cracking)	- ฟิล์มเคลือบมีความเปราะสูง - ยาเม็ดแกนขยายตัว	- เติม plasticizer เช่น PEG - ใช้ polymer ที่มี MW สูงขึ้น - รอให้ยาขยายตัวเต็มที่ก่อน
5. ฟิล์มลอก (film peeling)	ฟิล์มเคลือบมีเปราะง่าย เกาะเม็ดยาน้อย	- ใช้ polymer ผสม - เพิ่มความเข้มข้น plasticizer

Part VI : Tablets

❖ Problem Coating tablet

ปัญหาที่เกิดขึ้น	สาเหตุ	วิธีแก้ไข
6. โลโก้ไม่ชัด (Bridging of logos)	- ฟิล์มไม่เกาะกับเม็ดยา - โลโก้ลึกเกินไป - ยาเม็ดแกนมี Hydrophobic สูง	- เพิ่ม plasticizer, ลด antitackiness - เพิ่มสารลดแรงตึงผิว
7. ฟิล์มเป็นจุด (mottling)	- ผสมสารสีในของเหลวที่ใช้เคลือบไม่สม่ำเสมอ	ผสมสีอย่างทั่วถึงและเนียน หรืออาจใช้สารสีชนิดเข้มข้นในการผสม
8. สีเม็ดยาไม่เหมือนกัน (intertablet color variation)	- ผสมสีไม่ทั่วถึง - การพ่นละอองบน substrate ไม่สม่ำเสมอ	- เพิ่ม titanium dioxide (สารทึบแสง) - ใช้สี lake แทน dye

อธิบายเพิ่ม **Capsule**

❖ Machine

การผลิตยาแคปซูลแข็ง หลักการทำงานทั่วไปของเครื่องมือ เริ่มจาก

Rectification → Separation → Filling → Joining → Ejection

1. **การจัดเรียงเปลือกแคปซูล (Rectification)**

   เปลือกแคปซูลจะไหลลงไปใน feeding tubes โดยอาศัยแรงโน้มถ่วงโลก จากนั้นจะมีการจัดเรียงเปลือกแคปซูลให้ถูกต้อง

2. **การแยกส่วน cap และ body ของเปลือกแคปซูลออกจากกัน (Separation)**

   อาศัยแรงจากสุญญากาศดูดลงไปอยู่ใน housing ส่วนล่าง แต่ส่วน cap ยังคงค้างอยู่ใน housing ส่วนบน จากนั้น housing ส่วนล่างจะเคลื่อนไปรอที่จุดที่จะมีการบรรจุผงยาลงส่วน body ของเปลือกแคปซูล

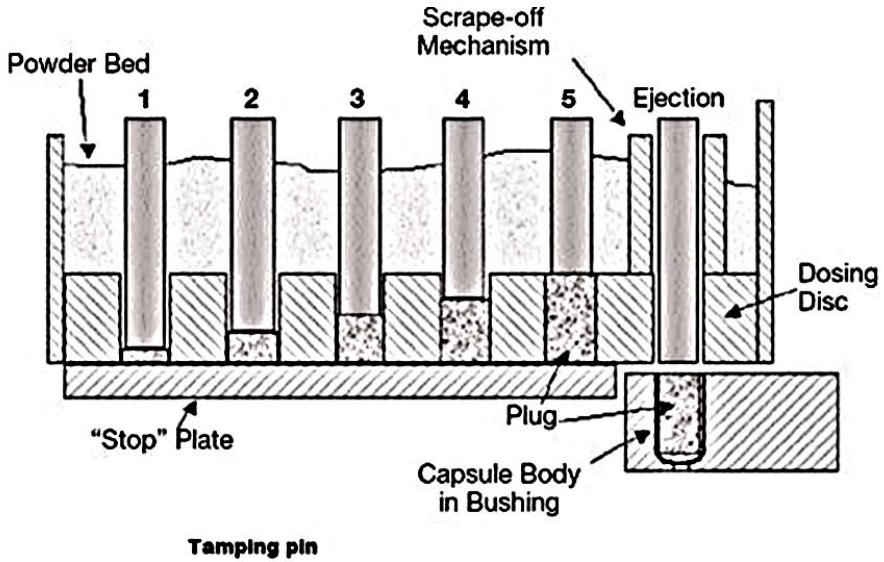
อธิบายเพิ่ม **Capsule**

❖ Machine

การผลิตยาแคปซูลแข็ง หลักการทำงานทั่วไปของเครื่องมือ เริ่มจาก

Rectification → Separation → Filling → Joining → Ejection

3. การบรรจุยาลงในแคปซูล (Filling / Encapsulation Process)



- วิธี Tamping และ Dosing disk

อาศัย dosing disk ซึ่งเป็นแผ่นโลหะที่หมุนได้ สำหรับบรรจุผงยา สาก 5 ชุด อัดเป็น slug จากนั้นจะนำ slug ใส่ลงใน body

ควบคุมน้ำหนักยาจาก การปรับความหนาของ dosing disk

ระดับความสูงของผงยา

ระยะทางที่สากเคลื่อนลงไปในช่องของ dosing disk

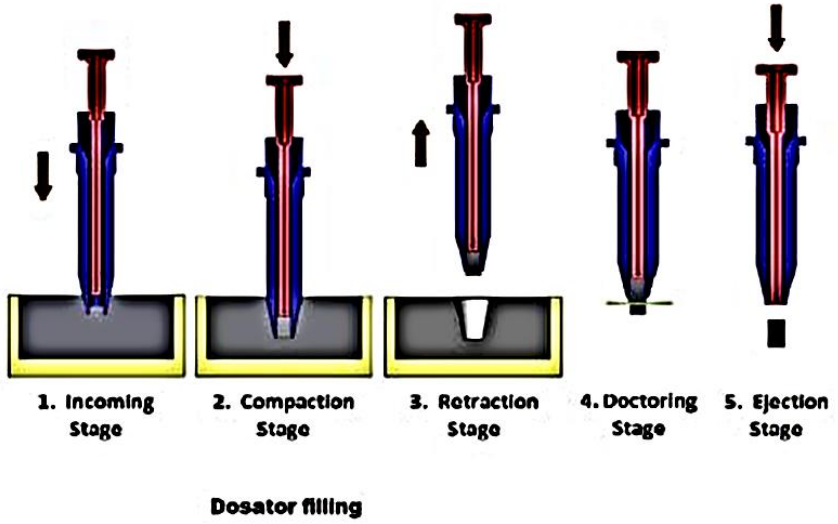
อธิบายเพิ่ม **Capsule**

❖ Machine

การผลิตยาแคปซูลแข็ง หลักการทำงานทั่วไปของเครื่องมือ เริ่มจาก

Rectification → Separation → Filling → Joining → Ejection

3. การบรรจุยาลงในแคปซูล (Filling / Encapsulation Process)



Dosator filling

- วิธี Dosator

อาศัย ตัว dosator จะจุ่มลงไปในภาชนะบรรจุผงยา เกิดแรงดูดผงยาจนเป็น slug ไปปล่อยลงสู่ body

ควบคุมน้ำหนักยาจาก การปรับปริมาตรของช่องใน dosator ระดับความสูงของผงยาที่ dosator จุ่มลงไป

อธิบายเพิ่ม **Capsule**

❖ Machine

การผลิตยาแคปซูลแข็ง หลักการทำงานทั่วไปของเครื่องมือ เริ่มจาก

Rectification → Separation → Filling → Joining → Ejection

4. **การประกอบ cap กับ body ที่บรรจุผงยาแล้ว (Joining)**

หลังจากบรรจุยาเสร็จแล้ว ต้องประกอบ cap กับ body เข้าด้วยกัน แล้ว **Ejection** คือการเอา capsule ที่บรรจุเรียบร้อยแล้วออกจาก housing โดยมีแท่งโลหะดันออกมาจากช่อง

Part VI : Example Formulation

TABLE 1: UNCOATED ASPIRIN TABLET COMPOSITION

S. no.	Ingredient	Weight
1	Aspirin	150 mg
2	MCC	60 mg
3	Talc	15 mg
4	Magnesium Stearate	5 mg
	Total Weight of uncoated tablet	230 mg

Part VI : Example Formulation

Ingredient	Weight (mg/tablet)
Levormeloxifene fumarate corresponding to 0.25 mg base	0.314 mg
Microcrystalline Cellulose	15.00 mg
Cross-Carmellose Sodium	7.75 mg
Copolyvidone	7.50 mg
Lactose	64.80 mg
Alpha-tocopherol Succinate	0.0308 mg
Magnesium Stearate	0.50 mg
Talc	1.00 mg

Thank You