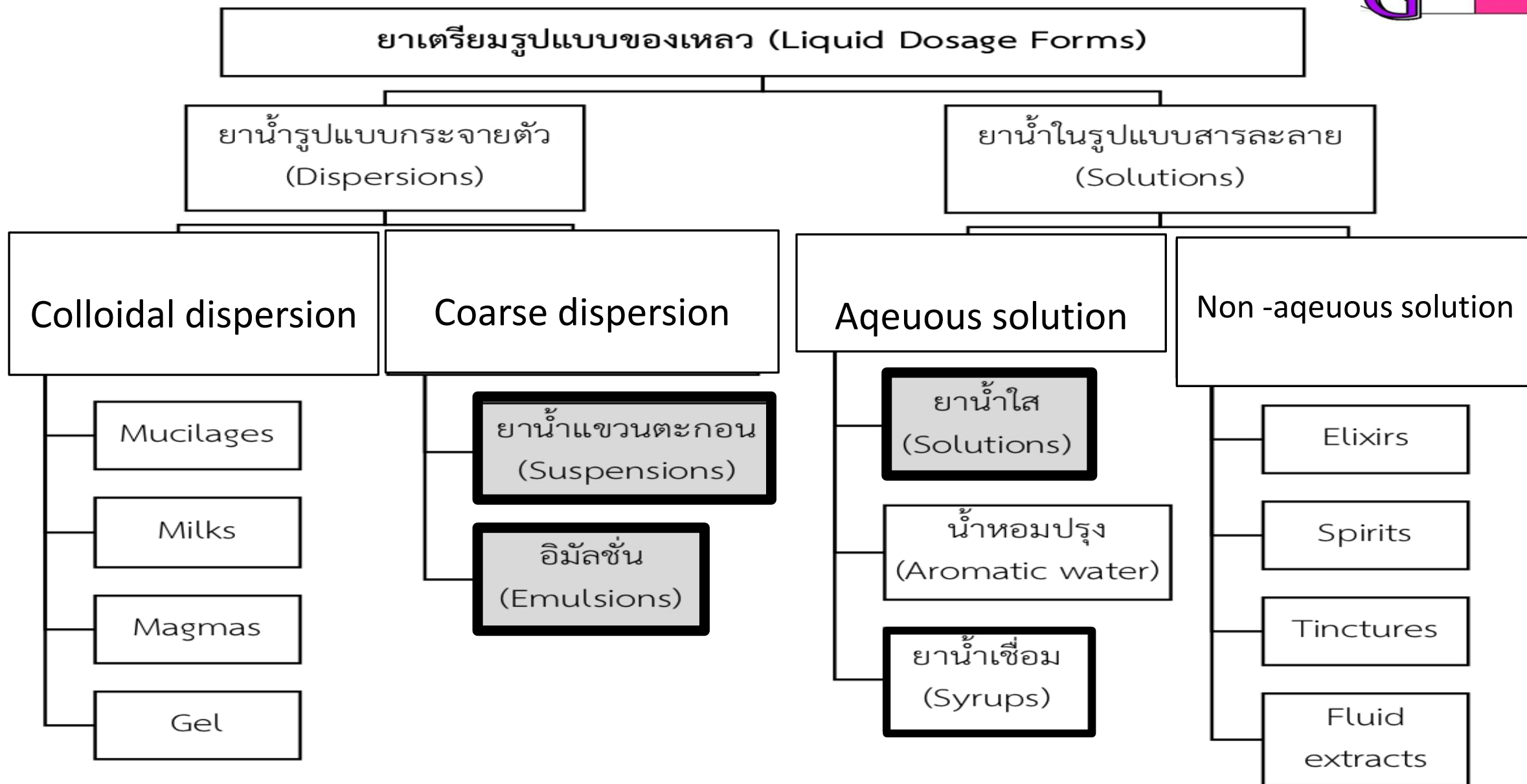


LIQUID DOSAGE FORM





รูปแบบยาเตรียม	ลักษณะของตัวยาในตำรับ	สถานะของตัวยาในตัวกลาง	ลักษณะของตัวกลางในตำรับ
ยาน้ำใส (Solutions)	ของแข็งหรือของเหลว	ละลาย	น้ำ
ยาน้ำเชื่อม (Syrups)	ของแข็งหรือของเหลว	ละลาย	สารละลายเข้มข้นของน้ำตาลในน้ำ
น้ำหอมปรุง (Aromatic water)	สารหอมระเหยหรือน้ำมันหอมระเหย	ละลาย	น้ำ
ยาน้ำอิลิกเซอร์ (Elixirs)	ของแข็งหรือของเหลว	ละลาย	น้ำและแอลกอฮอล์
สปิริต (Spirit)	สารหอมระเหยหรือน้ำมันหอมระเหย	ละลาย	น้ำและแอลกอฮอล์ (มักมีแอลกอฮอล์ > 60%)
ยาน้ำแขวนตะกอน (Suspensions)	ของแข็งอนุภาคละเอียด	กระจายตัว	ของเหลวที่ไม่ละลายตัวยาสำคัญ
ยาน้ำอิมัลชัน (Emulsions)	ของเหลว	กระจายตัว	ของเหลวที่ไม่เข้ากันกับตัวยาสำคัญ

Solution

นิยาม :

เป็นยาเตรียมชนิดเหลวที่ประกอบด้วย ตัวยาที่ละลายได้ ตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป
ละลายผสมเข้าเป็นเนื้อเดียวกัน **[Homogenous]** ในตัวทำละลาย 1 ชนิด
หรือมากกว่า ซึ่งตัวยาที่ละลายอาจเป็นของแข็งหรือของเหลวก็ได้

Solution

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

1.Active Pharmaceutical ingredient [API]

- ต้องละลายหมด เพราะต้องการผสมให้เป็นสารละลายที่มีความเป็นเนื้อเดียวกัน

ตารางการละลายที่กำหนดโดย USP

ขีดการละลายโดยประมาณ	ส่วนของตัวทำละลายต่อตัวถูกละลาย 1 ส่วน (g/mL หรือ Kg/L)
Very soluble	น้อยกว่า 1
Freely soluble	1-10
Soluble	10-30
Sparing soluble	30-100
Slightly soluble	100-1,000
Very slightly soluble	1,000-10,000
Practically insoluble or insoluble	มากกว่า 10,000

Solution

ลองคิด ???

Cetirizine diHCl 5 mg

สามารถเตรียมเป็น Cetirizine aqueous solution 5 mg/tsp ได้หรือไม่
กำหนด

ค่าการละลายของ Cetirizine diHCl อยู่ในช่วง freely soluble in water

Solution

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

1.Active Pharmaceutical ingredient [API]

- หากละลายได้ไม่หมดจะต้องพิจารณา
 - ☐ ใช้เทคนิค เพิ่มการละลาย
 - ☐ เปลี่ยน Dosage forms

Solution

การเพิ่มอัตราการละลาย [Improvement of dissolution rate]

อัตราการละลาย [Dissolution rate] คือ ปริมาณน้ำหนักของสารหรือตัวถูกละลายที่เกิดการละลายในตัวทำละลายกลายเป็นสารละลายในหนึ่งหน่วยเวลา

จากสมการ Noyes – Whitney ' s equation

$$\frac{dm}{dt} = A \cdot \left[\frac{D}{h} \right] \cdot (C_s - C)$$

dm / dt : อัตราการละลาย

A : พื้นที่ผิวของตัวทำละลายที่สัมผัสกับตัวทำละลาย

D : สัมประสิทธิ์การแพร่ของตัวทำละลายในสารละลาย

h : ความหนาของชั้นฟิล์มที่เกิดการแพร่

$C_s - C$: Conc. Gradient for diffusion of drug

หากต้องการเพิ่มการละลาย [Dissolution rate] ของยา

- $\uparrow A$ ลดขนาดอนุภาค ทำให้พื้นที่ผิวเพิ่มขึ้น
ยาจึงละลายออกมาเร็วขึ้น

Solution

การเพิ่มอัตราการละลาย [Improvement of dissolution rate]

1. การใช้ตัวทำละลายร่วม (Cosolvent)

- คือ **Solvent** ที่เข้ากันได้กับน้ำ และนำมาผสมกับน้ำ เพื่อช่วยในการละลายยา
- น้ำที่หลักในการช่วยลด **polarity** หรือค่า **Dielectric constant (ϵ)** ของน้ำ เพื่อให้ตัวยาที่มีขั้วต่ำสามารถละลายได้

กล่าวคือ ใช้ในกรณีที่ตัวยาละลายในตัวทำละลายอื่นได้ดีกว่าน้ำ
เช่น Sorbitol , Glycerin , Propylene glycol , Ethanol

$$\epsilon_{\text{สารผสม}} = (\epsilon_{\text{ตัวทำละลาย1}} \times \text{สัดส่วนโดยน้ำหนัก1}) + (\epsilon_{\text{ตัวทำละลาย2}} \times \text{สัดส่วนโดยน้ำหนัก2}) + \dots$$

Solution

ลองคิด ???

คำนวณค่า ϵ ของสารละลาย EtOH 40%w/w ในน้ำ
โดยค่า ϵ ของ EtOH = 24.3 , ϵ ของ น้ำ = 78.5

Solution

ลองคิด ???

จากข้อก่อนหน้านี้ หากมี Solvent 2 ชนิด

ต้องการใช้ propylene glycol (PG) ซึ่งมีค่า $\epsilon = 32.1$ แทน EtOH

ต้องใช้ PG เท่าไหร่ (%w/w)

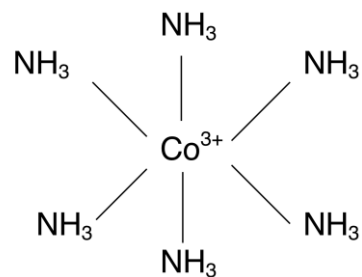
Solution

การเพิ่มอัตราการละลาย [Improvement of dissolution rate]

2. การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน (Complexation)

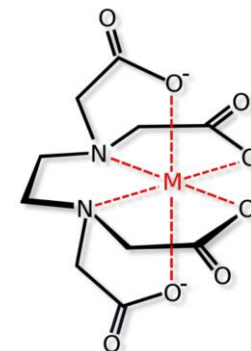
2.1 Metal ion complex

2.1.1 Inorganic complexes



2.1.3 Metal-Olefin complex

2.1.2 Chelates



Metal ion sequestered by Ethylene diamine tetraacetic acid [EDTA]

2.1.4 Aromatic Pi bond complex

Solution

การเพิ่มอัตราการละลาย [Improvement of dissolution rate]

2. การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน(Complexation)

2.2 Organic molecule complexes

2.2.1 Quinhydrone complexes 2.2.2 Picric acid complexes

2.2.3 Drug-caffeine complex 2.2.4 Polymer complex



-ยาที่เป็น Organic drug by H-bond between polarized carbonyl group and active hydrogen atom of acid

Ex. Sulfonamides, Barbiturate , Sodium benzoate , Sodium salicylate

-ยาที่เป็น Ester by dipole – dipole interaction of ester with electrophilic nitrogen of caffeine

Ex. Benzocaine , Procaine , Tetracaine

Solution

การเพิ่มอัตราการละลาย [Improvement of dissolution rate]

2. การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน(Complexation)

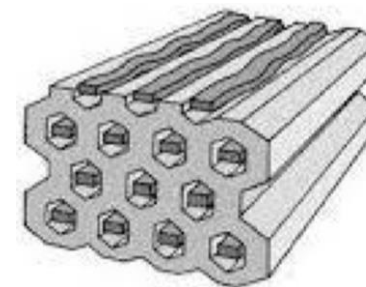
2.3 Inclusion compounds

เกิดจากการจัดเรียงตัวของโมเลกุล โดย Guest molecule จะถูกจับไว้ภายใน open lattice หรือ Cage-like crystal structure ของ host molecule

2.3.1 Channel lattice type

host จัดเรียงตัวหรือตกผลึกในสารละลาย ทำให้เกิดช่องว่างเป็น channel, canal หรือ interconnecting pathways ให้โมเลกุลของ guest เข้าไปแทรกอยู่

เช่น deoxycholic acid มีลักษณะเป็น channels ให้โมเลกุลของสาร เช่น paraffins, organic acids, esters, ketones, aromatic compounds, ether, alcohol & dioxane เข้ามาบรรจุได้



Solution

การเพิ่มอัตราการละลาย [Improvement of dissolution rate]

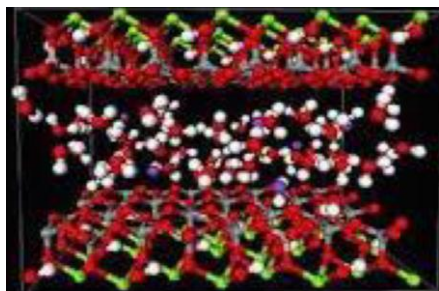
2. การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน(Complexation)

2.3 Inclusion compounds

เกิดจากการจัดเรียงตัวของโมเลกุล โดย Guest molecule จะถูกจับไว้ภายใน open lattice หรือ Cage-like crystal structure ของ host molecule

2.3.2 Layer type [Intercalation complex]

- สารที่มีโครงสร้างเป็น layer ได้แก่ clay, montmorillonite, bentonite สามารถจับสารบางชนิด เช่น hydrocarbons, alcohols และ glycols ไว้ระหว่างชั้นของ lattices ได้



Solution

การเพิ่มอัตราการละลาย [Improvement of dissolution rate]

2. การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน(Complexation)

2.3 Inclusion compounds

เกิดจากการจัดเรียงตัวของโมเลกุล โดย Guest molecule จะถูกจับไว้ภายใน open lattice หรือ Cage-like crystal structure ของ host molecule

2.3.3 Clathrates[Cage-like lattice]

- เช่น Hydroquinone (quinol) ผลึกมีโครงสร้างคล้ายกรง สามารถจับโมเลกุลเล็กๆ 1 โมเลกุล โดยใช้ hydroquinone 2 โมเลกุล โมเลกุลเล็กๆที่จับได้ ได้แก่ methanol, CO_2 , HCl โมเลกุลที่เล็กกว่า H_2 หรือ ใหญ่กว่า ethanol ไม่ถูกจับ

Solution

การเพิ่มอัตราการละลาย [Improvement of dissolution rate]

2. การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน(Complexation)

2.3 Inclusion compounds

เกิดจากการจัดเรียงตัวของโมเลกุล โดย Guest molecule จะถูกจับไว้ภายใน open lattice หรือ Cage-like crystal structure ของ host molecule

2.3.4 Monomolecular inclusion compound

- เป็นการจับ guest 1 โมเลกุล เข้าไว้ในช่องว่างในโมเลกุลของ host 1 โมเลกุล
- ลักษณะโครงสร้างของ host เป็นแบบ monomolecular เช่น cyclodextrins หรือ cycloamylose (ด้านในเป็น hydrophilic group (-OH group))

Solution

การเพิ่มอัตราการละลาย [Improvement of dissolution rate]

2. การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน(Complexation)

2.3 Inclusion compounds

เกิดจากการจัดเรียงตัวของโมเลกุล โดย Guest molecule จะถูกจับไว้ใน open lattice หรือ Cage-like crystal structure ของ host molecule

2.3.5 Macromolecular inclusion compound

- อะตอมจะจัดเรียงตัวในลักษณะ 3 มิติ ทำให้เกิดช่องว่างแบบ cages หรือ channels
- Synthetic zeolites สามารถเตรียมขึ้นมาให้มีรู (pore size) ตามต้องการเพื่อใช้แยกโมเลกุลที่มีขนาดต่าง ๆ กัน และใช้ประโยชน์ในด้าน ion exchange
- ได้แก่ zeolites, dextrans, silica gels และ related substances

Solution

การเพิ่มอัตราการละลาย [Improvement of dissolution rate]

3. การเปลี่ยนรูป API

3.1 การใช้ Salt form

- Monovalence salt ช่วยเพิ่มการละลาย

เช่น Dextromethophan HBr , Diclofenac Na

แต่ถ้าเป็น Divalence หรือ Trivalence ขึ้นไป จะเป็นการเพิ่ม Stability ไม่ได้ช่วยเรื่องการละลาย
เช่น Atovastatin Ca

3.2 Amorphous ละลายได้ดีกว่า Crystalline

Solution

การเพิ่มอัตราการละลาย [Improvement of dissolution rate]

4. การปรับ pH

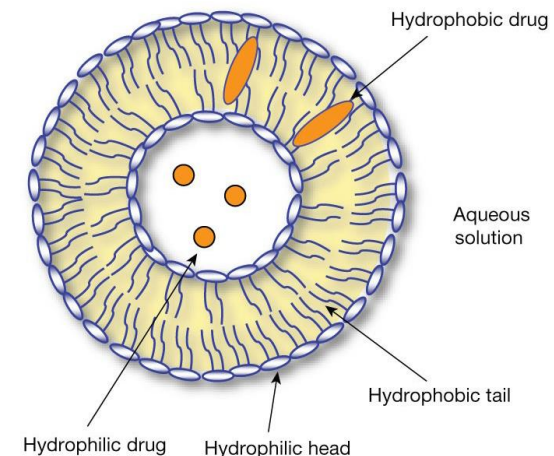
- ยากรดอ่อน การปรับ pH ต่าง จะทำให้ยาแตกตัวและละลายออกมามากขึ้น

5. การเติมสารช่วยละลาย

- มักใช้ในตำรับยาฉีดและยาใช้ภายนอก
- Ex. Polysorbate, Poloxamer , Cremophor

6. Liposome

- Ex. Doxorubicin , Amphotericin B



Solution

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

2. ตัวทำละลายร่วม [Co-solvent] และ สารช่วยเพิ่มการละลาย [Solubilizing agents]

- Cosolvent
Ex. Sorbitol , Glycerin , Propylene glycol , Alcohol
- Solubilizing agent
Ex. Polysorbate , Poloxamers , Cremophor

ตัวทำละลายที่ใช้ได้กับทั้งยารับประทานและยาใช้ภายนอก ได้แก่

- Ethanol: ใช้ละลาย organic compounds เช่น resins จากพืช, volatile oil, alkaloids, glycoside สามารถใช้ร่วมกับน้ำ จะได้ hydro-alcoholic mixture นอกจากนี้
- Glycerin: นิยมใช้กับยาที่ละลายน้ำไม่ค่อยดี เช่น phenol, borax, tannin, gum, carbohydrate และ starch เป็นต้น นอกจากนี้ ยังสามารถเป็นสารกันเสียได้ หากใช้ในปริมาณสูง และสามารถเป็น stabilizer และ auxiliary solvent ได้ เมื่อใช้ร่วมกับน้ำหรือ alcohol
- Propylene glycol: สามารถผสมเข้ากันกับน้ำได้ (miscible) มีประสิทธิภาพในการยับยั้งจุลินทรีย์ ป้องกันการเกิด Fermentation ในยาเตรียม

ตัวทำละลายที่ใช้กับยาภายนอกเท่านั้น ได้แก่ Isopropyl alcohol, Benzyl alcohol, Polyethylene glycol, Ethyl, Isopropyl, Butyl ester of palmitic

ตัวทำละลายที่ใช้กับยาฉีด ได้แก่ Water for injection, Ethyl oleate, Arachis oil, Olive oil, Propylene glycol, Benzyl alcohol

Solution

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

3. สารต้านออกซิเดชั่น [Antioxidation]

- พิจารณาใช้ในตำรับที่ยาเกิดการเสื่อมสลายได้ เมื่อสัมผัสออกซิเจนในอากาศ หรือสารออกซิไดส์

Antioxidants	Solubility	Usual concentration	Stability
1. Butylated hydroxyanisole [BHA]	ละลายใน น้ำมัน , แอลกอฮอล์ และ โพรพิลีนไกลคอล	0.005 – 0.01 %	คงตัวเมื่อมีแสง และ อากาศ
2. Butylated hydroxytoluene [BHT]		0.01 %	
3. Nordihydroguaiaretic acid [NDGA]	ละลายใน น้ำมัน , แอลกอฮอล์ , โพรพิลีนไกลคอล, ละลายได้เล็กน้อยในน้ำร้อน	0.01 %	คงตัวที่อุณหภูมิห้อง และที่มีแสง
4. Tocopherol [Vitamin E]	ละลายใน น้ำมัน และ แอลกอฮอล์	0.01 – 0.1 %	คงตัวต่อความร้อนและต่าง ป้องกันจากบรรยากาศเมื่อมีแสง
5. Sodium metabisulfite	ละลายในน้ำ	0.025 – 0.1%	คงตัวที่ pH กรด [pH 1-5]
6. Sodium bisulfite		0.05 – 1.0 %	คงตัวที่ pH กลาง
7. Sodium sulfite		0.01 – 0.2 %	คงตัวที่ pH ต่าง [pH 7-10]

Solution

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

4. สารเสริมฤทธิ์สารต้านออกซิเดชั่น

- กลไกของสารเสริมฤทธิ์ คือ เกิดสารประกอบเชิงซ้อน หรือ **Chelation** กับโลหะหนัก ซึ่งเป็นตัวเร่งออกซิเดชั่น และ ช่วยลด **pH** ของระบบทำให้ค่า **oxidation potential** ของตัวยาลดลง

สารเสริมฤทธิ์สารต้านออกซิเดชั่น	Usual concentration
1.Ascorbic acid	0.01 – 0.05 %
2.Citric acid	0.005 – 0.01 %
3.Tartaric acid	0.01 – 0.02 %
4.EDTA (Ethylenediaminetetracetic acid)	0.01 - 0.075 %

Solution

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

5.Preservative

- เนื่องจากตำรับมีน้ำเป็นส่วนประกอบ จึงเสี่ยงต่อการขึ้นของเชื้อจุลินทรีย์ จึงจำเป็นต้องใส่สารถนอมตำรับ เพื่อให้ตำรับยังคงตัวอยู่ได้

Preservative	Usual concentration	หมายเหตุ
ผลิตภัณฑ์ยารับประทาน [pH ยารับประทาน : 4-8]		
1.Benzoic acid , Sodium benzoate , Potassium benzoate	0.1 – 0.2 %	-สูญเสียประสิทธิภาพที่ pH >4 -ละลายได้ใน Propylene glycol แต่ถ้าหาก Form salt ก็จะสามารถละลายได้ในน้ำ
2.Sorbic acid [K salt]	0.05 – 0.2%	-ให้ผลดีที่ pH กรด
p-Hydroxybenzoic acid esters		
3.Methyl p –hydroxybenzoate	0.05 – 0.25%	-ประสิทธิภาพลดลงที่ pH > 8
4. Propyl p –hydroxybenzoate	0.02 – 0.04%	-ละลายน้ำได้น้อยที่อุณหภูมิห้อง , ละลายได้ใน Propylene glycol

Solution

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

5.Preservative

- เนื่องจากตำรับมีน้ำเป็นส่วนประกอบ จึงเสี่ยงต่อการขึ้นของเชื้อจุลินทรีย์ จึงจำเป็นต้องใส่สารถนอมตำรับ เพื่อให้ตำรับยังคงตัวอยู่ได้

Preservative	Usual concentration	หมายเหตุ
ผลิตภัณฑ์ยาใช้ภายนอก		
1.Benzoic acid , Sodium benzoate , Potassium benzoate	0.1 – 0.2 %	-สูญเสียประสิทธิภาพที่ pH >4 -ละลายได้ใน Propylene glycol แต่ถ้าหาก Form salt ก็จะละลายได้ในน้ำ
2.Chlorbutol [Chlorobutanol]	0.5%	-pH 2.5 – 7 เหมาะกับยาตา ละลายน้ำได้น้อย
p-Hydroxybenzoic acid esters		
3.Methyl p –hydroxybenzoate	0.1 – 0.2 %	-ประสิทธิภาพลดลงที่ pH > 8
4. Propyl p –hydroxybenzoate	0.1 – 0.2 %	-ละลายน้ำได้น้อยที่อุณหภูมิห้อง , ละลายได้ใน Propylene glycol

Solution

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

5.Preservative

Preservative	Usual concentration	หมายเหตุ
ผลิตภัณฑ์ยาใช้ภายนอก		
5. Phenol	0.5 %	pH 4-8
6.Benzyl alcohol	0.1 %	ระคายเคืองผิว อาจใช้ในแชมพูที่มีฤทธิ์ยาอ่อนๆ
7.Benzalkonium chloride	0.01 %	มีประจุบวก เกิดปฏิกิริยากับสารประจุลบ
8.Chlorhexidine gluconate	0.01 %	
9.Thimerosal	0.01 %	ไม่ควรตัวที่ pH เป็นกรด
10.Phenylmercuric nitrate [PMN]	0.001 – 0.005 %	ละลายน้ำได้ 0.1 %
11. Phenylmercuric acetate [PMA]		

Solution

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

6. Flavoring agents and Coloring agents

- Sweetening agent เช่น น้ำตาล, น้ำเชื่อม, corn syrup, PG, glycerin, sorbitol, สารให้ความหวานสังเคราะห์
- Flavoring agent 0.01-0.05%w/v เช่น vanillin, raspberry essence, strawberry essence, orange oil, lemon oil
- Souring agent เช่น citric acid 0.1-0.5%v/v
- coloring agent 0.0005-0.001% w/v เลือกใช้สีที่คงตัวใน pH ของตำรับ และละลายน้ำ เช่น FD&C dyes

Solution

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

7.Vehicle

- น้ำบริสุทธิ์ (Purified water): ใช้เตรียมยาน้ำทุกรูปแบบ ยกเว้นยาฉีด และใช้เตรียมสารละลายสำหรับทดสอบและเตรียม reagents
- ของเหลวชนิดอื่นๆ: ethanol, glycerin, propylene glycol
- กระจายยาสำหรับยาน้ำใส่ที่ใช้ภายนอก: alcohol, acetone, Isopropanol, PG

Solution

การเตรียมยาน้ำใส:

การละลายตัวยาและผสมในรูปสารละลาย

- การละลายยาต้องละลายในน้ำหรือตัวทำละลายที่มีความหนืดต่ำก่อน เพื่อเพิ่มอัตราการละลาย
- ตัวยาต้องละลายได้หมดในน้ำกระสายยาโดยใช้หลายเทคนิคร่วมกัน เพื่อช่วยละลาย เช่น ลดขนาดอนุภาค, เติมสารช่วยละลาย, ใช้ความร้อน และการคน
- เครื่องมือ: ถังผสมขนาดใหญ่ (large mixing vessels) ที่มีใบพัดด้านในเพื่อใช้ในการกวนสารละลาย ร่วมกับอุปกรณ์ควบคุมอุณหภูมิ ให้ความร้อนในการช่วยละลายตัวยา



การบรรจุยาน้ำลงในภาชนะ

เครื่องมือ: Overflow filling machine, Time gravity filling machine, Peristaltic filling machine, Piston filling machine, Servo pump filling machine

Solution

ปัญหาที่พบในการเตรียมสารละลายน้ำใส:

ตัวยาสำคัญละลายในน้ำได้

น้อย: BSC class II, IV

(Soluble $\leq 1\mu\text{g/ml}$)

แก้ไข: การเพิ่มการละลายของตัวยา ด้วยวิธีต่างๆ ดังนี้

- การลดขนาดอนุภาคตัวยาสำคัญ หรือ Micronization
- การเลือกใช้เกลือของตัวยาให้เหมาะสม หรือปรับความเป็นกรดต่าง โดยสารจะละลายได้สมบูรณ์ เมื่อ $\text{pH} > \text{pKa}$ ประมาณ 2 (ยากรดอ่อน) หรือ $\text{pH} < \text{pKa}$ ประมาณ 2 (ยาเบสอ่อน)
- การใช้ตัวทำละลายร่วม โดย Cosolvent system คำนวณจากค่า Dielectric constant
- Solid dispersion หุ้มยาไว้ไม่ให้ยารวมตัวกัน และเมื่อมีตัวทำละลายก็จะละลายง่าย และละลายตัวยาไปด้วย
- การใช้สารลดแรงตึงผิว หรือการเกิด micellar system
- การทำเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (Complexation) เช่น Cyclodextrin หุ้มภายในกลวงเป็น hydrophobic ที่บรรจุยา และผิวด้านนอกเป็น hydrophilic ที่ละลายในน้ำ

Solution

ปัญหาที่พบในการเตรียมสารละลายน้ำใส:

เชื้อจุลินทรีย์

สาเหตุ: น้ำในตำรับทำให้เกิดการปนเปื้อนและเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ได้ง่าย
แก้ไข: เติมสารกันเสีย ซึ่งจะมีฤทธิ์ทำลายเชื้อได้ต้องอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว

กลิ่นและรสชาติไม่ดี

แก้ไข: - เติมสารเพิ่มความหวาน เพื่อกลบรสเค็มและขม
- เติมสารแต่งกลิ่นประมาณ 0.01-0.1% มีหลายวิธี ดังนี้
Blending method เติมสารแต่งกลิ่น เพื่อผสมผสานกลิ่นเดิม
Overshadow method or masking method เติมกลิ่นแรงเพื่อกลบกลิ่นรสของตัวยา
Chemical method เติมสารที่ดูดซับตัวยาที่กลิ่นรสไม่ดี หรือเตรียมเป็นสารประกอบเชิงซ้อน เพื่อบดบังกลิ่น
Physiological method สารที่เคลือบปุ่มรับรส หรือทำให้ปุ่มรับรสชา

ตำรับเกิดการระคายเคืองหรือทำลายเนื้อเยื่อบริเวณที่ใช้

แก้ไข: - เติมสารปรับให้เป็น Isotonic ได้แก่ Sodium chloride, Dextrose หรือ
- ปรับความเป็นกรดต่างด้วย Buffer

Syrup

นิยาม

เป็นสารละลายเข้มข้นของน้ำตาลหรือหรือสารให้ความหวานอื่นในน้ำ มีลักษณะเป็นสารละลายใส ชื่น หนืดและมีรสหวาน

1. แบ่งประเภทตามประโยชน์ในการรักษา

— Non-medicated syrup

- Simple syrup สารละลายเข้มข้นของน้ำตาล sucrose ประมาณ 85 %w/v ใช้แต่งรสหวาน
- Flavored syrup เติมสารที่มีกลิ่นหอมลงใน Simple syrup นำไปใช้เป็นสารแต่งกลิ่น ตัวอย่างเช่น Cherry syrup NF, Cocoa syrup NF

— Medicated syrup เป็นสารละลายของตัวยาสำคัญใน Simple หรือ Flavored syrup ตัวอย่างเช่น Paracetamol syrup, Chlorpheniramine syrup

Syrup

2. แบ่งประเภทตามชนิดของสารให้ความหวาน

- Sucrose – based syrups ให้ความหวานดี ถูก หาได้ง่าย ไม่เป็นพิษ คงตัวที่ pH 4-8 โดยทั่วไปจะมีความเข้มข้น 60-80 %w/v จึงจะมีความหวาน ความหนืด ความคงตัวที่ดี และที่ความเข้มข้นเกือบถึงจุดอิ่มตัวจะมีคุณสมบัติเป็น Self-preservative และอาจทำให้น้ำตาลตกผลึกได้
 - การลดอุณหภูมิทำให้การละลายลดลงเกิด cap-locking ได้
 - ความเข้มข้น < 65% เชื้อเจริญง่าย
 - เมื่อถูกความร้อน/กรด เร่งปฏิกิริยา hydrolysis reaction เกิด invert sugar: หวานกว่าซูโครส เป็น reducing sugar ลดการเกิด oxidation ของสารอื่น และเกิด caramel ได้ง่ายทำให้สีเข้มขึ้น
- Nonsucrose – based syrups
 - Dextrose syrup มีความหวานและหนืดน้อยกว่า Sucrose, Ferment ได้ง่าย
 - Artificial syrup สารอื่นที่ไม่ใช่น้ำตาล เช่น Sorbitol, Glycerin, Propylene glycol สารกลุ่ม polyol นี้มีความหวานน้อยกว่า Sucrose ช่วยการละลายยาบางชนิด ลดการเกิดผลึกน้ำตาลในยาน้ำเชื่อม
 - Diabetic syrup สำหรับผู้ป่วยเบาหวานโดยใช้ **สารแต่งรสหวานเทียม Aspartame (หวานกว่า Sucrose 200 เท่า), Saccharin (หวานกว่า Sucrose 550 เท่า USFDA ห้ามใช้), Sodium cyclamate (หวานกว่า Sucrose 30 เท่า เป็นสารก่อมะเร็ง) ร่วมกับสารให้ความหนืดพวก Cellulose

Syrup



****เรียงลำดับสารให้ความหวาน**

Saccharin > Acesulfame K > Aspartame > Sucrose > Sorbitol > Dextrose

****สูตรจำ: สัก(sac) season(cesul) ต้อง พา(par) ซู(su) ซ้อ(sor) ไป แดก(dex)**

☺** สารให้ความหวานแทนน้ำตาล สามารถแบ่งตามการให้พลังงานได้เป็น 2 กลุ่ม

- สารให้ความหวานที่ ให้พลังงาน ได้แก่ Fructose, Sorbitol, Xylitol, Mannitol สารกลุ่มนี้ไม่เหมาะสำหรับผู้ที่ต้องการ ควบคุมน้ำหนัก และ ผู้ป่วยโรคเบาหวาน
- สารให้ความหวานที่ ไม่ให้พลังงาน หรือให้พลังงานต่ำ ได้แก่ Sucralose, Stevia(สารสกัดจากหญ้าหวาน), Saccharin(ขัณฑสกร), Acesulfame K และ Aspartame สารให้ความหวานกลุ่มนี้ เหมาะสำหรับผู้ที่ต้องการ ควบคุมน้ำหนัก และ ผู้ป่วยโรคเบาหวาน

Syrup

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

1. **API:** ควรจะเป็นตัวยาที่ละลายน้ำได้ง่าย เช่น Brompheniramine maleate ส่วนยาที่ละลายน้ำไม่ดี เช่น Ibuprofen, Paracetamol อาจใช้ co-solvents ช่วย เช่น alcohol, glycerin

Syrup

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

2. **Sweetening agent:** เช่น sucrose , dextrose ส่วนใหญ่ยาน้ำเชื่อม จะประกอบด้วยน้ำตาล sucrose 60 -80% ซึ่งมีน้ำอยู่ปริมาณน้อย ทำให้เชื้อเจริญเติบโตได้ยาก ส่วนสารอื่นที่ใช้แทนน้ำตาลได้ เช่น sorbitol, glycerol, honey และสารให้ความหวานเทียม เช่น saccharin, aspartate, cyclamate
 - 2.1. Sucrose ทำให้เกิด caramelization มีความหนืดสูง กลบรสได้ดี เป็น self-preservative หาก >65% แต่หากมีปริมาณมากจะเสี่ยงต่อการเกิด cap-locking ได้สูง
 - 2.2. Dextrose (Glucose) มีความหวาน (0.74 เท่า) และความหนืดน้อยกว่า sucrose
 - 2.3. Fructose หวาน 1.3 เท่าของ sucrose ละลายได้ในแอลกอฮอล์

Syrup

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

2.4. Stevia (หญ้าหวาน)

2.5. Polyols

- glycerin ดูดความชื้น เสื่อมสลายได้ด้วยความร้อน ใช้เป็นตัวทำละลายร่วมได้
- propylene glycol เข้ากันได้กับน้ำและแอลกอฮอล์ ใช้เป็นตัวทำละลายร่วมได้
- sorbitol ให้ cooling sensation
- mannitol ให้ cooling sensation และใช้ปรับ tonicity ในยาฉีด
- xylitol ให้ cooling sensation ป้องกันฟันผุ ทนความร้อน

2.6. Artificial sweetening agents

- saccharin (0.1-0.2%) ขมติดลิ้น ห้ามใช้ในผู้ป่วยแพ้ซัลฟา เป็นสารก่อมะเร็ง
- saccharin sodium ขมติดลิ้นน้อยลง
- aspartame เสื่อมสลายด้วยความร้อนและความชื้น ห้ามใช้ใน G6PD def
- sucralose หวานกว่าน้ำตาล 600 เท่า ทนความร้อนและ pH

Syrup

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

3. **Preservative** การจะใส่สารกันเสียไปมากน้อยแค่ไหน ขึ้นอยู่กับ free water ที่เหลือในสูตรตำรับ

ตารางแสดงปริมาณสารอนอมแต่ละชนิดที่ใช้ได้ในสูตรตำรับ

สารอนอม	%
Benzoic acid	0.1-0.3
Na Benzoate	0.1-0.3
Butyl paraben	0.02
Propyl paraben	0.05
Methyl paraben	0.1
Paraben concentrate	1
Ethanol	15-20
Sucrose	85 %w/v (66.74 %w/w) ; USP 87.6 %w/v (66.7% w/w) : BP
Sorbitol	60%
Glycerin	50%

Syrup

ส่วนประกอบโดยทั่วไป :

4. Flavoring agent
5. Coloring agent
6. Purified water
7. สารเพิ่มความหนืด (Viscosity inducing agents) ใช้ในการปรับความหนืด เพื่อให้ดำรับสามารถเทและรินออกจากขวดได้ง่าย ให้ texture ที่ดีเวลารับประทาน และช่วยกลบรสชาติไม่พึงประสงค์ได้ เช่น MC, Na CMC

Syrup

การเตรียม มี 4 วิธี

1. การใช้ความร้อนเพื่อช่วยละลาย (Heat)
 - ส่วนใหญ่เตรียม Syrup BP (66.7%w/v) Syrup NF (85%w/v)
 - รวดเร็ว โดยสามารถเติมตัวยาสำคัญที่ทนร้อนได้เลย
 - กรณีตัวยาไม่ทนร้อนหรือระเหยง่ายต้องผสมเมื่อน้ำเชื่อมเย็นแล้ว
2. การใช้การคนเพื่อช่วยละลาย (Agitation)

ใช้ตัวยาสำคัญที่เสื่อมสลายได้ด้วยความร้อน กรณียาเป็นของแข็งต้องละลายให้หมดในน้ำจำนวนเล็กน้อยก่อนนำไปเติมของเหลวอื่น
3. การเติมซูโครสลงไปในสารละลาย

ใช้สำหรับเตรียม tincture*/ fluid extract เนื่องจากเมื่อผสมน้ำจะเกิดการแยกตัวขึ้น ดังนั้นต้องกรองจนได้สารละลายใส แล้วจึงนำซูโครสมาละลายผสมเข้าไป

*Tincture คือยาเตรียมที่มีแอลกอฮอล์ประมาณ 15-80% ในตำรับ
4. Percolation

การสกัด โดยให้ตัวทำละลายค่อยๆ ไหลผ่านคอลัมน์

Syrup

ปัญหาที่พบในการเตรียม

การตกผลึก

สาเหตุ: ตำรับมี sucrose ปริมาณสูงอาจเกิดการตกผลึก และ

ทำให้ความเข้มข้นของน้ำตาลในตำรับลดลงจนเกิดการ

เจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ได้

แก้ไข: ความเข้มข้นของน้ำตาลควรอยู่ในช่วงที่พอดี (45-85%)

ใช้สารทดแทนน้ำตาลอื่น เช่น sorbitol, dextrose, glycerin, propylene glycol

Cap sticking

หรือ cap locking

สาเหตุ: น้ำเชื่อมที่มีความหนืดสูงๆ ติดอยู่บริเวณฝาขวดยา

ทำให้เปิดฝายาก หรือมีผงร่วนหล่นเมื่อบิดเกลียว

แก้ไข: ลดความหนืดของตำรับลง โดยลดปริมาณ sucrose และ
เติมสารทดแทนน้ำตาลตัวอื่น

Suspension

นิยาม

Coarse dispersion ที่มี internal phase กระจายตัว หรือแขวนลอย อย่างสม่ำเสมอใน external phase

คุณสมบัติของยาแขวนตะกอนที่ดี

- 1.อนุภาคผงยาขนาดสม่ำเสมอ
- 2.เมื่อเขย่าขวดสามารถกระจายตัวได้ดี เพื่อให้ขนาดการใช้ยาแต่ละครั้งสม่ำเสมอ
- 3.มีความหนืดเหมาะสม สามารถรินออกจากขวดมาใช้ได้ง่าย
- 4.กลิ่นรสน่าใช้
- 5.ยามีความคงตัวทางกายภาพ เคมี และชีวภาพ

Suspension

ส่วนประกอบที่สำคัญในสูตรตำรับ

1.API : ต้องละลายไม่ดีในกระสายยา

2.Vehicle

3.Excipient

- ☐ Wetting agent
- ☐ Flocculating agent
- ☐ Suspending agent
- ☐ Buffer
- ☐ Flavoring agent
- ☐ Coloring agent
- ☐ Preservative

Suspension

กระบวนการผลิตยาน้ำแขวนตะกอนในระดับโรงงานอุตสาหกรรม

1. บดและแรงตัวยาสำคัญ เพื่อให้ได้อนุภาคใกล้เคียงกัน [Narrow size distribution]

2. เติม **Wetting agent** เลือกใช้ตัวที่มีประจุเดียวผงยา หรือไม่มีประจุ

- ยาเตรียม suspension ส่วนใหญ่เป็นยาที่ไม่ละลายน้ำ (Hydrophobic)
- เวลาเตรียมยาเราจึงต้องใช้ wetting agent เพื่อช่วยให้ผงยาเปียกก่อน
- Wetting agent แบ่งได้ 3 กลุ่ม คือ
 1. **Surfactant**
 - ลด interfacial ระหว่าง อนุภาคและ liquid → อนุภาคเปียกได้ดีขึ้น
 - ที่ใช้ จะมี 2 ชนิด หลัก คือ non-ionic surfactant, ionic surfactant (ไม่นิยมใช้ เพราะเปลี่ยน pH ตำรับได้)
 2. **Solvents**
 - มักเลือก solvent ที่เข้ากันได้ดีกับน้ำ
 - **Alcohol, glycerin, propylene glycol** * นิยมใช้
 - จะใส่น้ำ หรือ vehicle เข้าไปแทรก particles → particles กระจายตัวใน vehicle ดีขึ้น
 3. **Hydrophilic colloids**
 - Acacia, tragacanth, guar gum, pectin, gelatin, wool fat, bentonite, veegum, methylcellulose
 - จะไปเคลือบผิวของอนุภาค hydrophobic → ทำให้ชอบน้ำมากขึ้น
 - เป็นได้ทั้ง wetting agent, structural vehicle, flocculating agent

Suspension

กระบวนการผลิตยาน้ำแขวนตะกอนในระดับโรงงานอุตสาหกรรม

3. เติม Flocculating agent เพื่อให้ผงยาเกาะกลุ่ม เลือกใช้ตัวที่มีประจุตรงข้ามกับผงยา

- เปลี่ยนพื้นที่ผิวของ particles เพื่อให้ flocculation ได้
- ข้อดี particles กระจายตัว และ redispersed ได้ดี
- ข้อเสีย suspension จะแยกชั้นชัดเจนมากขึ้น
- สารที่ทำหน้าที่เป็น flocculating agent ได้แก่

(1) Electrolytes

- จะ neutralized ประจุของ particles → ลด zeta potential (เกิด secondary minimum อนุภาคเกาะกันหลวม ๆ)
- นิยมใช้ $AlCl_3$, KH_2PO_4
- แต่ไม่ควรเติมมากเกินไป เพราะ จะทำให้กลับประจุทำให้เกิด deflocculation อีกครั้ง

(2) Surfactants

- ใช้ได้ทั้ง ionic และ non-ionic surfactants
- Ionic surfactants: neutralize ประจุบน particles
- Non-ionic surfactants: adsorb อยู่บนผิว
- ต้องหาความเข้มข้นที่เหมาะสมที่จะทำให้ผงยาเกิดการเปียก

Suspension

กระบวนการผลิตยาน้ำแขวนตะกอนในระดับโรงงานอุตสาหกรรม

3. เติม Flocculating agent เพื่อให้ผงยาเกาะกลุ่ม **เลือกใช้ตัวที่มีประจุตรงข้ามกับผงยา**

- เปลี่ยนพื้นที่ผิวของ particles เพื่อให้ flocculation ได้
- ข้อดี particles กระจายตัว และ redispersed ได้ดี
- ข้อเสีย suspension จะแยกชั้นชัดเจนมากขึ้น
- สารที่ทำหน้าที่เป็น flocculating agent ได้แก่

(3) Hydrophilic polymers

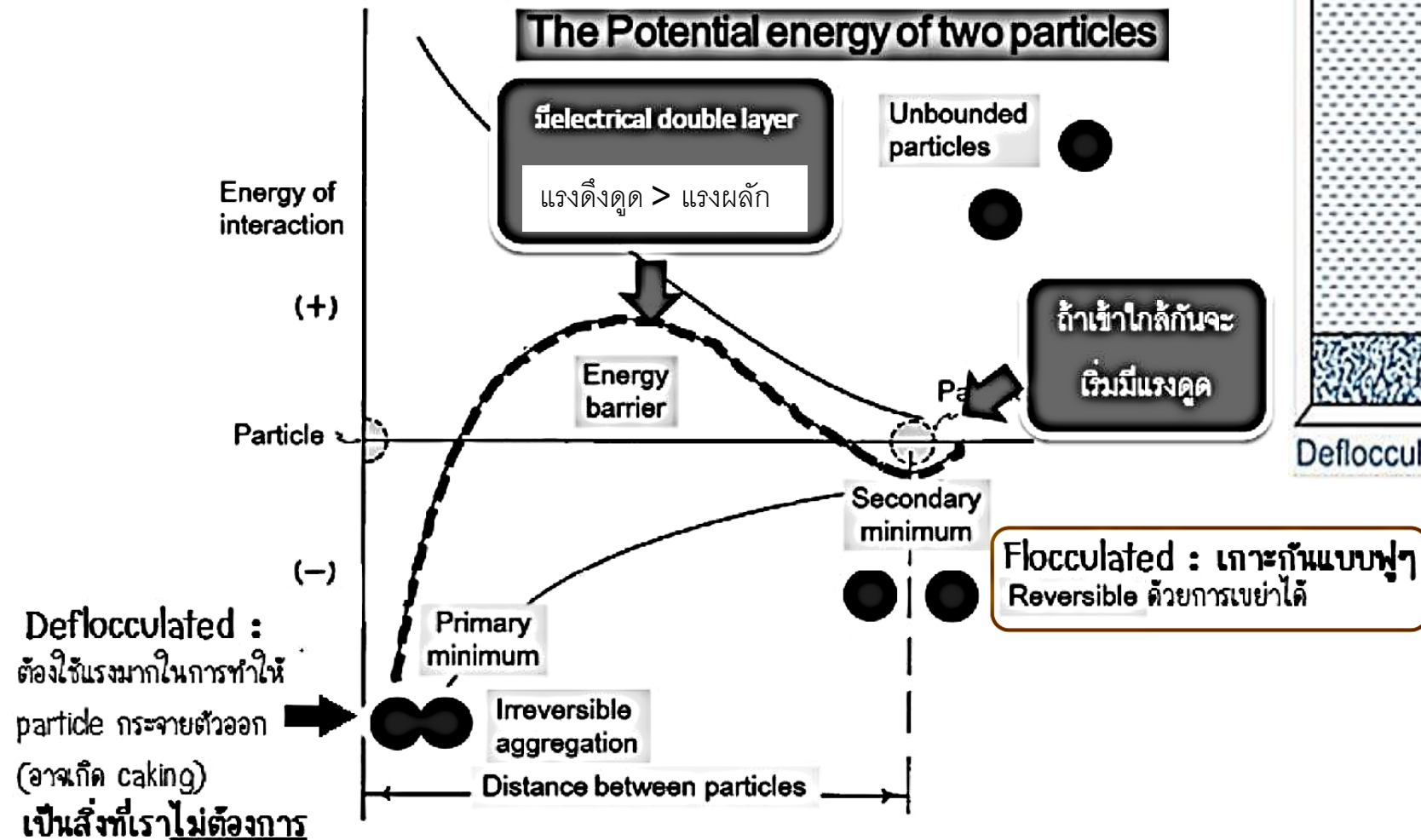
- Starch, alginates, cellulose derivatives, carbomer, tragacanth
- ทำให้เกิด polymer bridging phenomenon → อนุภาคชนกันน้อยลง

(4) Liposome

- พบว่า Cationic liposome สามารถใช้เป็น Flocculating agent สำหรับยาที่มีประจุ

Suspension

DLVO THEORY [ทฤษฎีอธิบายการเกาะกลุ่มของ Particles]



Suspension

Sedimentation: จะมี อยู่ 2 ระบบ

	Flocculated suspension	Deflocculated suspension
	Secondary minimum	Primary minimum
ลักษณะการจับของอนุภาค	จับกันหลวม ๆ -> ตกตะกอนเร็ว	อนุภาคเดี่ยว -> ตกตะกอนช้า
ลักษณะของตะกอน	Loose structure	ตะกอนจับกันแน่น เรียก caking
ปริมาตรของตะกอน	มาก	น้อย
Re-dispersibility	เขย่า หรือ คน	ทำได้ยาก / ทำไม่ได้
Supernatant	ใส	ขุ่น
Particles	Particles จับกันเป็น floc. ขนาดใหญ่ ทำให้ตกลงมาเร็ว	Particles อยู่เป็นอนุภาคเดี่ยว ๆ, floc. มีหลายขนาด
Stability of suspension	More stable	Less stable

Suspension

Sedimentation: อัตราเร็วของการตกตะกอน

Stoke's law

$$v = \frac{d^2(\rho_s - \rho_o)g}{18\eta_0}$$

v = The terminal velocity (cm/sec)

d = Diameter of the particle (cm)

ρ_s = Density of the dispersed particles

ρ_o = Density of the dispersion medium

g = Acceleration from gravity

η_0 = Viscosity of the dispersion medium

จากสมการสิ่งที่มีปัจจัยต่อการตกตะกอน

1. Particle size diameter

ขนาดใหญ่ ตกตะกอนเร็ว

2. Density difference ($\rho_s - \rho_o$)

ผงยาหนาแน่นมากกว่า medium โอกาสตกตะกอนจะมากกว่า

3. ความหนืดของ dispersion medium

การเพิ่มความหนืดของmedium ทำให้การตกตะกอนผงยาลดลง แต่ถ้าเพิ่มมากเกินไปก็ลด re-dispersibility

Suspension

กระบวนการผลิตยาน้ำแขวนตะกอนในระดับโรงงานอุตสาหกรรม

4. เติม Suspending agent สารช่วยแขวนตะกอน เพื่อลดการตกตะกอนของ Flocculated particles

- เลือกใช้ตัวที่มีประจุเดียวกับ Flocculating agent แสดงว่าจะมีประจุตรงข้ามกับผงยา

สิ่งที่ต้องคำนึงถึงในการเลือก suspending agent นอกจากประจุแล้ว ยังต้องคำนึงถึงคุณสมบัติการไหลของ suspending agent เนื่องจากการไหลจะมีผลต่อการตกตะกอน การกระจายตัว และการรินยา โดยตำรับยา suspension ที่ดีที่สุดควรทำให้เป็น Flocculated particle in Non-Newtonian เพราะ flocculated particle จะไม่ทำให้เกิด caking และ Non-Newtonian vehicles พวก Pseudoplastic/plastic จะช่วยเพิ่มความหนืดทำให้ยาตกตะกอนช้าลง โดย suspending agents ที่เป็น pseudoplastic และมีคุณสมบัติ thixotropy (คื่นตัวช้า) จะนิยมใช้มากที่สุด เช่น microcrystalline cellulose with carboxymethyl cellulose

Suspension

กระบวนการผลิตยาน้ำแขวนตะกอนในระดับโรงงานอุตสาหกรรม

4. เติม Suspending agent สารช่วยแขวนตะกอน เพื่อลดการตกตะกอนของ Flocculated particles ตัวอย่างสารที่ใช้

Agent	Ionic charge	Viscosity, cps	Concentration range %
Microcrystalline cellulose	0	< 25	1-5
Microcrystalline cellulose with carboxymethyl cellulose sodium	-	< 200	0.5-2
Carboxymethyl cellulose sodium	-	< 6000	1-2
Hydroxypropylmethyl cellulose	0	< 5250	0.3-2
Methyl cellulose	0	< 8000	1-5
Ethylcellulose	0	< 100	5
Hydroxyethyl cellulose	0	< 4000	0.5-2
Hydroxypropyl cellulose	0	< 6500	1-10
Bentonite	-	< 800	1-6
Hectorite	-	< 120	3-5.5

Suspension

กระบวนการผลิตยาน้ำแขวนตะกอนในระดับโรงงานอุตสาหกรรม

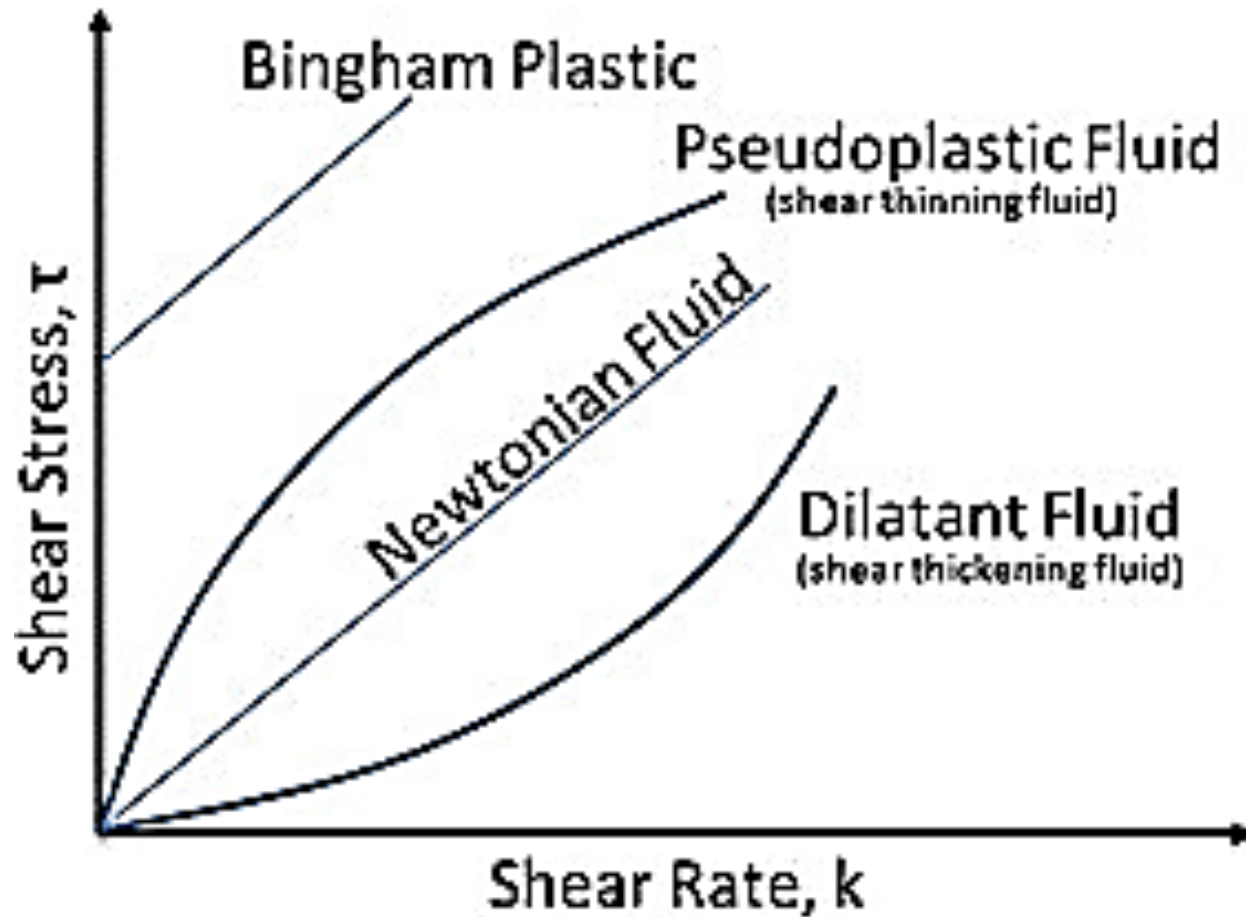
4. เติม Suspending agent สารช่วยแขวนตะกอน เพื่อลดการตกตะกอนของ Flocculated particles

ตัวอย่างสารที่ใช้

Agent	Ionic charge	Viscosity, cps	Concentration range %
Silicon dioxide, colloidal	0	Low	0.25-1
Acacia	-	< 10	2
Agar	-	NA	0.1-2
Carrageenan	-	< 1000	1-2
Guar gum	0	< 12000	0.6-1.5
Pectin	-	< 1000	1-3
Sodium alginate	-	< 10000	0.5-2.5
Propylene glycol alginate	-	< 10000	1.5-3
Tragacanth	-	< 9700	0.2-4
Xanthan gum	-	< 8000	0.3-3
Carbomer 934	-	< 40000	0.1-0.4
Povidone	0	< 95	5-10
Gelatin	+/-	NA	<1

Suspension

Rheology



Suspension

กระบวนการผลิตยาน้ำแขวนตะกอนในระดับโรงงานอุตสาหกรรม

4. เติมสารช่วยต่างๆ

- **Buffer** ช่วยปรับสมดุลค่า pH ในสูตรตำรับ ป้องกันการเสื่อมสลายของตัวยาจากการเปลี่ยนแปลง pH และ maintain physical stability ของ suspension โดย buffer ที่นิยมใช้มากคือเกลือของกรดอ่อน

ตัวอย่างสารที่ใช้

Acetates (acetic acid, sodium acetate) 1-2%

Citrates (citric acid, sodium citrate) 1-5%

Phosphates (sodium phosphate, disodium phosphate) 0.8-2%

Flavoring agent ปริมาณที่ใช้ 0.01-0.5%

ตัวอย่างสารที่ใช้ เช่น cherry, grape, methyl salicylate, orange, peppermint

Coloring agent ปริมาณที่ใช้ 0.0005-0.001%

ตัวอย่างสารที่ใช้ เช่น D&C red#33, FD&C red#3, FD&C red#40, D&C yellow#10, FD&C yellow#6

Suspension



กระบวนการผลิตยาน้ำแขวนตะกอนในระดับโรงงานอุตสาหกรรม

4. เติมสารช่วยต่างๆ

Preservatives

- Benzalkonium chloride 0.01-0.02%
- Benzoic acid 0.1 %
- Butylparaben 0.006-0.05 % oral suspension, 0.02-0.4 % topical formulation
- Cetrimide 0.005 %
- Chlorobutanol 0.5 %
- Phenyl mercuric acetate 0.5 %
- Potassium sorbate 0.1-0.2 %
- Sodium benzoate 0.02-0.5 %
- Sorbic acid 0.05-0.2 %
- Methyl paraben 0.015-0.2 %

Suspension

กระบวนการผลิตยาน้ำแขวนตะกอนในระดับโรงงานอุตสาหกรรม

5. ปรับปริมาตรด้วยน้ำกระสายยา

External liquid vehicle มักเลือก solvent ที่เข้ากันได้ดีกับน้ำ เช่น alcohol, glycerin, polyethylene glycol, polypropylene glycol

6. บรรจุลง Primary package

Suspension

การประเมินตำรับยาแขวนตะกอน

(1) Sedimentation volume (F) or Height (H) for flocculated suspension

$$F = \frac{V_u}{V_o}$$

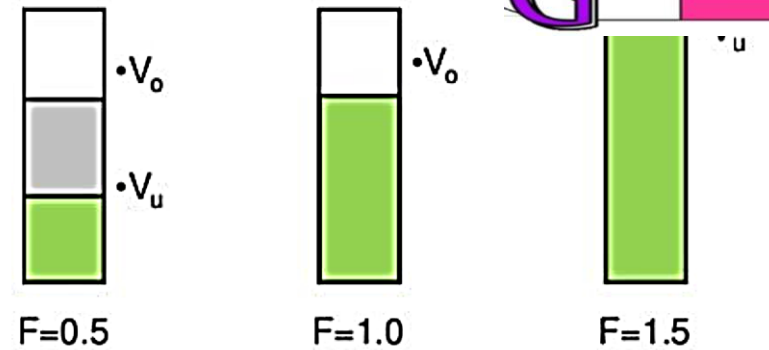
F = Sedimentation Volume

V_u = Ultimate volume of sediment

V_o = Original volume before settling

ค่า F :

- $F < 1 \rightarrow V_u < V_o$
- $F = 1 \rightarrow V_u = V_o$ (ขุ่นเท่ากันหมด ไม่มีการตกตะกอนเกิดขึ้น)**
- $F > 1 \rightarrow V_u > V_o$ (flocs พู่มากกว่าเดิม)



(2) Degree of flocculation (β)

$$\beta = F / F_{\infty}$$

= ultimate sediment volume of (flocculated / deflocculated)

*ต่างจาก F ตรงที่ β จะพิจารณาทั้ง flocculated suspension และ deflocculated suspension
แต่ F จะพิจารณาแค่ flocculated suspension อย่างเดียว

Suspension

การประเมินตำรับยาแขวนตะกอน

3. Dense of sedimentation

- คั่วหลอดแล้วดูการไหลของผงยาที่นอนก้น
- ถ้าผงยาอัดกันแน่นก็จะไหลกลับลงมาได้ช้า
- ถ้าผงยาเกิด **Caking** ก็จะไหลกลับลงมาทั้งก้อน

4. Redispersibility

- จำนวนครั้งของการเขย่าจนยาแขวนตะกอน **redisperse**

Emulsion

What is emulsion?

- ระบบที่ประกอบด้วย ของเหลว 2 ชนิด ที่ไม่ละลายในกันและกัน (immiscible)
- โดยมี internal/dispersed phase กระจายเป็น globule อยู่ใน external/continuous phase
- เป็นระบบที่ ไม่มีความคงตัวทาง Thermodynamic
- ระบบประกอบด้วย
 - Water
 - Oil
 - Emulsifier

Emulsion

ชนิดของ Emulsion

คุณสมบัติ	macroemulsions	microemulsions	nanoemulsions
ชนิดของระบบกระจายตัว	coarse	colloidal	colloidal
ลักษณะภายนอก	ขุ่น ขาวทึบ	ใส	โปร่งแสง
ความข้นหนืด (consistency)	เหลว-กึ่งแข็ง	เหลว	เหลว
ลักษณะของเฟสภายใน	ทรงกลม	ทรงกลม/ bicontinuous	ทรงกลม
ขนาดเฟสภายใน	0.1-100 μm	10-100 nm	50-1000 nm
ปริมาณสารลดแรงตึงผิว	5-10%	20-80%	-
ความคงตัวทางอุณหพลวัต	ไม่คงตัว	คงตัว	ไม่คงตัว
แรงที่ใช้ในการเตรียม	ใช้แรงปั่นผสมมาก	เกิดขึ้นได้เองหรือใช้แรงเบาๆ	ใช้พลังงาน low or high energy
คุณสมบัติในการหักเหแสงเป็นสองแนว	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี



Emulsion



ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase

2. Oil phase

3. Emulsifiers

☐ สารก่ออิมัลชันจากธรรมชาติ

1.1. สารก่ออิมัลชันจากพืช

1.1.1. carbohydrate/ polysaccharide เป็นสารที่มีประจุลบ ทนต่อ pH ได้กว้าง แต่ไวต่อแอลกอฮอล์ อิเล็กโทรไลต์ และเกลือความเข้มข้นสูงๆ มีคุณภาพไม่แน่นอน ในรูป mucilage เชื้อจะเจริญได้ดี สารกลุ่มนี้ได้แก่ Acacia, Tragacanth, Agar, Pectin, Sodium alginate

Emulsion



Acacia

ข้อดี

- ความข้นหนืดคงที่ใน pH 4-10
- ดีที่สุดสำหรับยารับประทาน
- เข้ากับน้ำตาลได้ดี

ข้อเสีย

- ความข้นหนืดต่ำ เกิด creaming ง่าย จึงควรใช้ร่วมกับ tragacanth, agar
- แหล่งเกิดของเชื้อจุลินทรีย์
- alcohol > 10% แยก, > 30% ตกตะกอน
- ไวต่อ electrolyte
- ตำรับเหนียวเหนอะหนะ ไม่เหมาะกับตำรับทาภายนอก
- อิมัลชันมีสีครีมอ่อน

Emulsion

Tragacanth

ข้อดี

- ใช้ได้ทั้งยารับประทานและทาภายนอก
- ใช้ปริมาณต่ำ แต่ให้ความข้นหนืดมากกว่า Acacia
- ลดการเกิด creaming ในอิมัลชันที่ใช้ Acacia
- pH 5 หนืดสูงสุด ทน pH ได้ถึง 2.5
- อิมัลชันขาวกว่า acacia

ข้อเสีย

- ใช้ได้ยวๆ หยดน้ำมันค่อนข้างหยาบ
- แหล่งกำเนิดจุลินทรีย์
- alcohol > 10% แยก, > 30% ตกผลึก
- ไวต่อ electrolyte
- คุณภาพไม่แน่นอน

Agar: ใช้ 1% ร่วมกับ acacia เพิ่มความข้นของตำรับ

Pectin: อาจใช้ได้ยวๆ 0.1 g แทน acacia 1 g

Sodium alginate

- ความหนืดสูงสุดที่ pH 5
- Alcohol ต่ำๆ สารละลายเหนียวขึ้น แต่ถ้ามากกว่า 30% จะตกตะกอน
- เพิ่มความข้นของเฟสภายนอก

Emulsion



ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase

2. Oil phase

3. Emulsifiers

☐ สารก่ออิมัลชันจากธรรมชาติ

1.1. สารก่ออิมัลชันจากพืช

1.1.2. cellulose derivative เป็น polysaccharide กึ่งสังเคราะห์ นิยมใช้มากกว่ากลุ่ม carbohydrate เนื่องจากมีข้อดีคือ บริสุทธิ์กว่า คุณภาพแน่นอน ทนต่อ electrolyte และ pH มากกว่า สามารถเพิ่มความข้นหนืดของเฟสภายนอกได้ ทำให้อิมัลชันคงตัว ไม่มีผลต่อแรงตึงผิว ไม่เป็นแหล่งเกิดของจุลินทรีย์ ใช้ได้ทั้งยารับประทานและยาใช้ภายนอก ได้แก่ Methylcellulose (MC), Sodium carboxymethylcellulose (CMC), Ethylcellulose

Emulsion

Carboxymethylcellulose (CMC)

- ใช้ 0.5-1%
- มีประจุลบ
- พองตัวได้ดีในน้ำทุกอุณหภูมิ ทน pH 5-10
- ทน alcohol > 40%
- เข้ากันไม่ได้กับ electrolyte และสารที่มีประจุบวก เช่น Fe^{3+} , Al^{3+} , benzalkonium

Methylcellulose (MC)

- ใช้ 1-2%
- ไม่มีประจุ ทน pH 2-12
- ทน alcohol > 40%

Ethylcellulose

- ไม่ละลายน้ำ
 - สารเพิ่มความข้นในระบบที่มี alcohol
 - ไม่มีประจุ
- คงตัวที่ pH 4-10

Emulsion



ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase

2. Oil phase

3. Emulsifiers

☐ สารก่ออิมัลชันจากธรรมชาติ

1.2. สารก่ออิมัลชันจากสัตว์ ได้แก่ gelatin, egg yolk, lecithin, wool fat, wool alcohol, bile salts

Emulsion



1.2. สารก่ออิมัลชันจากสัตว์ ได้แก่ gelatin, egg yolk, lecithin, wool fat, wool alcohol, bile salts

Gelatin

	A	B
pH พองตัว	3-3.5	4.5-5
ประจุ	บวก	ลบ

Egg yolk

- ทำให้เกิดอิมัลชันชนิด o/w
- ดีใน pH กรด

Lecithin

- ประจุขึ้นกับ pH โดยที่ pH กรดจะมีประจุบวก ที่ pH ต่างจะมีประจุลบ
- ไม่ระคายเคือง ไม่เป็นพิษ ใช้ได้ในยาฉีด IV

Wool fat (anhydrous lanolin, lanolin USP)

- ไม่ละลายน้ำ
- ใช้ในการเตรียม w/o emulsion
- ใช้สำหรับอิมัลชันที่ใช้ทาภายนอก แต่อาจทำให้แพ้ได้ง่าย
- เก็บไว้นานถูกออกซิไดซ์ จึงควรเติม antioxidant เช่น BHT, BHA

Bile salts: FDA-approved for parenterals

Emulsion



ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase

2. Oil phase

3. Emulsifiers

☐ Finely divided solids

ได้แก่ bentonite , Veegum , Colloidal silicon dioxide ,MgO

Emulsion

ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase

2. Oil phase

3. Emulsifiers

☐ สารก่ออิมัลชันสังเคราะห์

3.1. hydrophilic polymers เช่น polyvinyl alcohol และ carbopol สำหรับ o/w

3.2. polymeric emulsifiers เช่น Pemulen®

3.3. surfactants

3.3.1. anionic surfactants สามารถแตกตัวในสารละลายที่เป็นน้ำให้ประจุลบ ราคาถูก ข้อเสียคือไวต่อ pH และ electrolyte ไม่สามารถเข้ากันได้กับสารประจุบวกและกรด ระคายเคืองได้ง่าย จึงใช้เฉพาะภายนอกเท่านั้น ได้ผลดีที่ pH มากกว่า 8

3.3.1.1. Soaps ไวต่อกรดและอิลีกโทรไลต์ ควรใช้ร่วมกับสารก่ออิมัลชันเสริมชนิดไม่มีประจุที่ชอบน้ำมัน เช่น cetyl และ stearyl alcohol เพื่อให้เกิดฟิล์มเชิงซ้อนที่แข็งแรง ใช้ในยาทาภายนอก สั้นทาง่าย ไม่ใช้กับแผลเปิด ได้แก่ monovalent soaps (Na^+ , K^+ , NH_3^+), polyvalent soaps (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+}) ได้สบู่ที่ไม่ละลายน้ำ, Amine soaps (Triethanolamine)

3.3.1.2. Sulfated compounds ได้แก่ sodium lauryl sulfate (SLS) ใช้เป็น o/w ทนกรดและเกลือแคลเซียมได้ดีกว่าสบู่ ละลายน้ำได้ดี มีฟองมาก ระคายเคือง

3.3.1.3. Sulfonated compounds ได้แก่ sodium dioctylsulfosuccinate (Aerosol OT) ใช้เป็น o/w ใช้เป็นสารทำให้เปียก ขำระล้าง

Emulsion



ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase
2. Oil phase
3. Emulsifiers

☐ สารก่ออิมัลชันสังเคราะห์

Chemical composition	ชื่อทางการค้า	HLB	Form
Sorbitan monolaurate	Span 20	8.6	liquid
Sorbitan monopalmitate	Span 40	6.7	solid
Sorbitan monostearate	Span 60	4.7	solid
Sorbitan tristearate	Span 65	2.1	solid
Sorbitan monooleate	Span 80	4.3	liquid
Sorbitan sesquioleate (mono, diester ของ oleic acid)	Span 83	3.7	liquid
Sorbitan trioleate	Span 85	1.8	liquid

- 3.1. hydrophilic polymers เช่น polyvinyl alcohol และ carbopol สำหรับ o/w
- 3.2. polymeric emulsifiers เช่น Pemulen®
- 3.3. surfactants

3.3.2. cationic surfactants แตกตัวให้ประจุบวกในสารละลายที่เป็นน้ำ ได้แก่ cetrimide และ quaternary ammonium salts เช่น benzalkonium chloride

3.3.3. non-ionic surfactants ก่ออิมัลชันได้ทั้งชนิด o/w และ w/o สามารถเข้ากับยาได้หลายชนิด ทนต่อ pH กว้าง ทนกรด ทนอเล็กโทรไลต์ ระคายเคืองน้อย ใช้กับแผลเปิดได้ มีความเป็นพิษต่ำ ใช้ได้ทั้งยารับประทาน ยาฉีด และยาทาภายนอก ได้แก่

○ Sorbitan fatty acid esters (Span, Montane, Arlacel)

- เหมาะกับการเตรียม w/o emulsions
- ถ้าใช้ร่วมกับ Tween จะเหมาะกับการเตรียมทั้ง o/w และ w/o emulsions

Emulsion

ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase
2. Oil phase
3. Emulsifiers

☐ สารก่ออิมัลชันสังเคราะห์

Polyoxyethylene sorbitan esters

Chemical composition	ชื่อทางการค้า	HLB	Form
Polyoxyethylenesorbitan monolaurate	Tween 20	16.7	liquid
Polyoxyethylene (4) sorbitan monolaurate	Tween 21	13.3	liquid
Polyoxyethylenesorbitan monopalmitate	Tween 40	15.6	liquid gel
Polyoxyethylenesorbitan monostearte	Tween 60	14.9	liquid
Polyoxyethylene (4) sorbitan monostearate	Tween 61	9.6	solid
Polyoxyethylenesorbitan tristearate	Tween 65	10.5	solid
Polyoxyethylenesorbitan monooleate	Tween 80	15.0	liquid
Polyoxyethylenesorbitan trioleate	Montanox 85	11.5	liquid
Polyoxyethylene (5) sorbitan monooleate	Tween 81	10	liquid

3.1. hydrophilic polymers เช่น polyvinyl alcohol และ carbopol สำหรับ o/w

3.2. polymeric emulsifiers เช่น Pemulen®

3.3. surfactants

3.3.2. cationic surfactants แตกตัวให้ประจุบวกในสารละลายที่เป็นน้ำ ได้แก่ cetrimide และ quaternary ammonium salts เช่น benzalkonium chloride

3.3.3. non-ionic surfactants ก่ออิมัลชันได้ทั้งชนิด o/w และ w/o สามารถเข้ากับยาได้หลายชนิด ทนต่อ pH กว้าง ทนกรด ทนอิเล็กโทรไลต์ ระคายเคืองน้อย ใช้กับแผลเปิดได้ มีความเป็นพิษต่ำ ใช้ได้ทั้งยารับประทาน ยาฉีด และยาทาภายนอก ได้แก่

○ Polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (Polysorbates, Tween, Montanox)

- เหมาะกับการเตรียม o/w emulsion
- ช่วยเพิ่มการดูดซึมตัวยาละลายในไขมัน
- ถ้าใช้ร่วมกับ Span, cetyl alcohol หรือ GMS จะเหมาะกับการเตรียมทั้ง o/w และ w/o emulsions และช่วยเพิ่มความคงตัวของยาอิมัลชัน

Emulsion

ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase
2. Oil phase
3. Emulsifiers

☐ สารก่ออิมัลชันสังเคราะห์

Fatty acid polyoxyethylene esters

Chemical composition	Product	HLB	Form
Polyoxyethylene (8) stearate	Myrj 45	11.1	solid
Polyoxyethylene (20) stearate	Myrj 49	15	solid
Polyoxyethylene (40) stearate	Myrj 52	16.9	solid
Polyoxyethylene (50) stearate	Myrj 53	17.9	solid
Polyoxyethylene (100) stearate	Myrj 59	18.8	solid

- 3.1. hydrophilic polymers เช่น polyvinyl alcohol และ carbopol สำหรับ o/w
- 3.2. polymeric emulsifiers เช่น Pemulen®
- 3.3. surfactants
 - 3.3.2. cationic surfactants แตกตัวให้ประจุบวกในสารละลายที่เป็นน้ำ ได้แก่ cetrimide และ quaternary ammonium salts เช่น benzalkonium chloride
 - 3.3.3. non-ionic surfactants ก่ออิมัลชันได้ทั้งชนิด o/w และ w/o สามารถเข้ากับยาได้หลายชนิด ทนต่อ pH กว้าง ทนกรด ทนอิเล็กโทรไลต์ ระคายเคืองน้อย ใช้กับแผลเปิดได้ มีความเป็นพิษต่ำ ใช้ได้ทั้งยารับประทาน ยาฉีด และยาทาภายนอก ได้แก่

○ Fatty acid polyoxyethylene esters (Polyoxyl esters, Macrogol esters)

- ใช้ 2 ชนิดร่วมกัน หรือใช้ร่วมกับ fatty alcohol เหมาะกับการเตรียม o/w emulsions
- เป็นสารก่ออิมัลชันที่ดีสำหรับตำรับครีมและโลชั่น
- มีคุณสมบัติเป็น mild cleanser และเป็นสารปรับความข้นหนืด (viscosifying agents)
- ระคายเคืองง่าย และเกิด hydrolysis ในสารละลายที่มีความเป็นด่างสูง

Emulsion

- Fatty alcohol polyoxyethylene ethers (cetomacrogol, Brij)
 - เหมาะกับการเตรียมทั้ง o/w และ w/o emulsions
 - ใช้สารที่มีค่า HLB ต่ำร่วมกับสารที่มีค่า HLB สูง โดยไม่ต้องคิดค่า HLB ของตำรับ
 - นิยมใช้ Brij 72 (steareth-2) 3-9% + Brij 721 (steareth-21) 2-6% เพื่อเพิ่มความข้นของตำรับ
 - ไม่ระคายเคือง ให้ผล emollients
 - สลายตัวจากการเกิด oxidation
 - เหนอะ ไม่ลื่น

Fatty alcohol polyoxyethylene ethers

Chemical composition	Product	HLB	Form
Polyoxyethylene (4) lauryl ether	Brij 30	9.7	liquid
Polyoxyethylene (2) stearyl ether	Brij 72	4.9	solid
Polyoxyethylene (2) oleyl ether	Brij 93	4.9	liquid
Polyoxyethylene (20) oleyl ether	Brij 98	15.3	solid
Polyoxyethylene (21) stearyl ether	Brij 721	15.5	waxy solid

Emulsion



- Glycol และ Glycerol esters (Glyceryl monostearate, Glycol stearate)

Glyceryl monostearate (GMS)

- GMS ใช้เป็น stabilizer นิยมใช้ร่วมกับ amine soap
 - เป็น thickener, opacifier
- GMS SE (self-emulsifying)
 - เป็นได้ทั้ง primary และ secondary emulsifiers โดยใช้ 6-8%
 - เข้ากันไม่ได้กับกรด ร่าง และ electrolytes
- GMS AS (acid stable)
 - เป็นได้ทั้ง primary และ secondary emulsifier
 - ทนกรดและ electrolytes

- Poloxamer

- เป็น o/w emulsifiers
- เป็น moisturizer, solubilizer, thickener
- มีพิษต่ำ ใช้เตรียม IV fat emulsion ได้

- Sucrose esters

- Fatty alcohols (cetyl alcohol, Stearyl alcohol, cetostearyl alcohol)

Emulsion



ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase
2. Oil phase
3. Emulsifiers
4. Thickening agents

- Lipid: cetyl alcohol, stearyl alcohol, carnauba wax, stearic acid
- Polymer: cellulose derivative, xanthan gum, gelatin
- Mineral: bentonite, silica, magnesium aluminium silicate
- Synthetic: carbomer

Emulsion



ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase

2. Oil phase

3. Emulsifiers

4. Thickening agents

5. Humectant

- Sorbitol solution 70%
- Glycerin
- Propylene glycol ใช้ 15%
- Polyethylene glycol (low MW)

Emulsion



ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase
2. Oil phase
3. Emulsifiers
4. Thickening agents
5. Humectant
6. Antioxidant

- Tocopherols ใช้ 0.001-0.05%
- BHT ใช้ 0.0075-0.1%
- BHA ใช้ 0.005-0.02%
- Ascorbic acid
- Disodium EDTA

Emulsion



ส่วนประกอบของ Emulsion

1. Water phase

2. Oil phase

3. Emulsifiers

4. Thickening agents

5. Humectant

6. Antioxidant

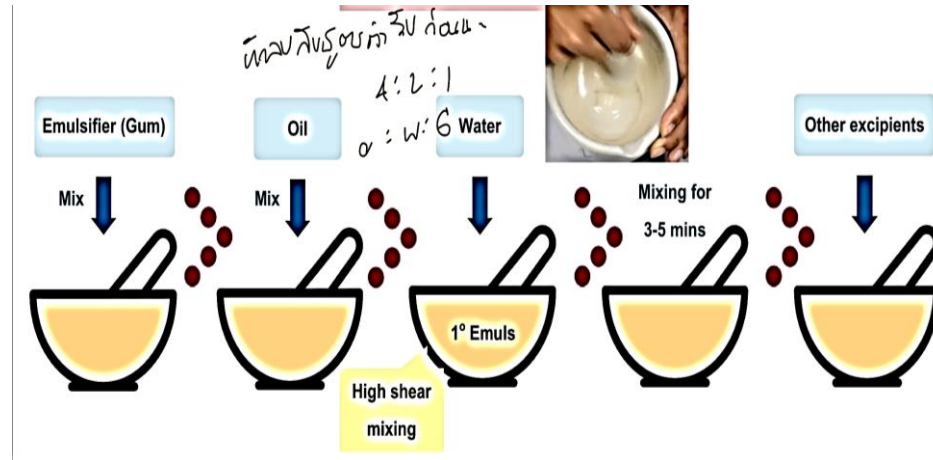
7. Preservative

- Chlorocresol ใช้ 0.2%
- Phenoxyethanol ใช้ 1.0%
- Cetrimide ใช้ 0.1-1.0%
- Hydroxybenzoate: methylparaben (MP), Propylparaben (PP) 0.02-0.3%
- Benzoic acid 0.1-0.3%

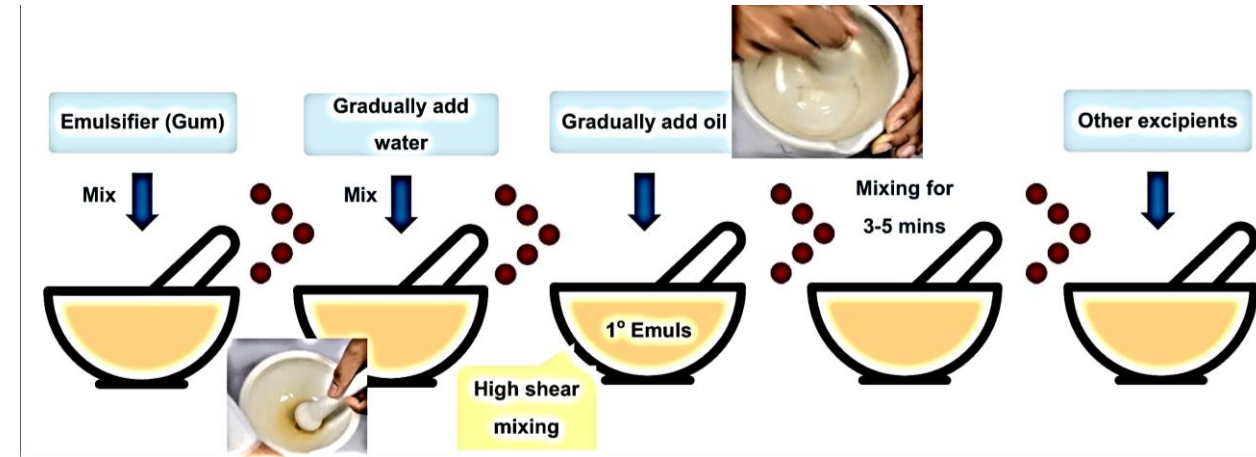
Emulsion

Techniques for emulsion reparation

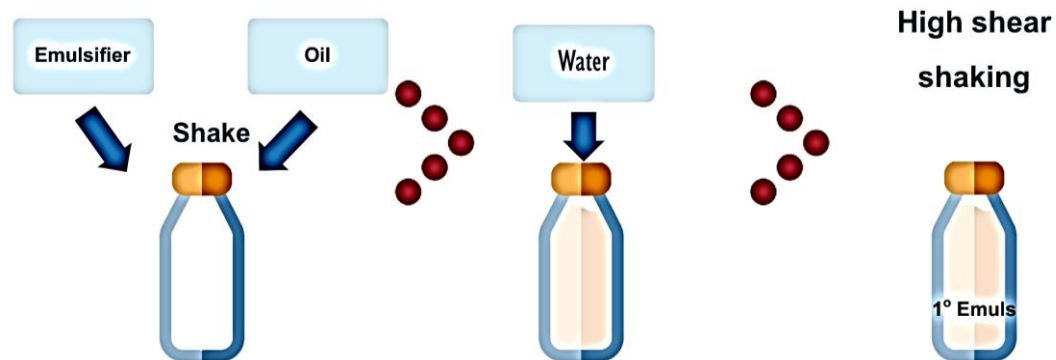
1. Dry gum method [Continental method]



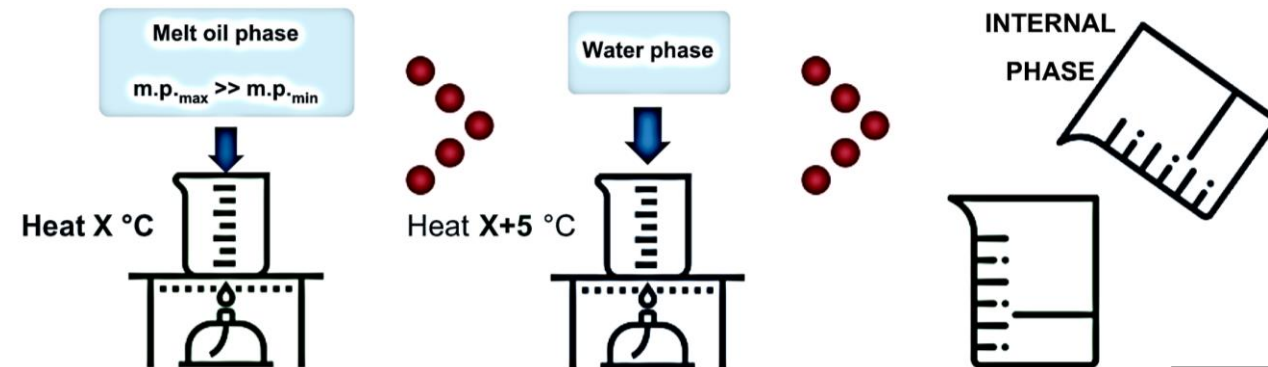
2. Wet gum method [English method]



3. Bottle method



4. Beaker method



5. Auxillary method

Emulsion

Primary emulsion/ Concentrated emulsion

คือ emulsion เข้มข้นที่สามารถ dilute ด้วยสารอื่นแล้วไม่เกิดการแยกชั้น

Ratio O (ml) : W (ml) : **gum** (g)

oil \ emulsifier	Acacia	Tragacanth
Fixed oil <u>except</u> linseed oil, liq. paraffin	4:2:1	40:20:1
Linseed oil, liq. Paraffin	3:2:1	30:20:1
Volatile oils	2:2:1	20:20:1

1 Tragacanth = 10 Acacia

Emulsion

HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance)

บอกความชอบน้ำ / น้ำมัน ใช้คำนวณหาสัดส่วน surfactant
ที่ใช้เป็น emulsifier (ค่าสูง = ชอบน้ำ)

- $HLB > 7 = O/W$ emulsion
- $HLB < 7 = W/O$ emulsion

คำนวณหาปริมาณ surfactant ในตำรับ

1. HLB required of Oil phase calculation
2. Aliqation of 2 types of emulsifier

Emulsion

Example

Liquid paraffin	(HLB req 12)	35%
Wool fat	(HLB req 10)	1%
Cetyl alcohol	(HLB req 15)	
Emulsifier system		5%
• Span 80 (HLB 4.3) • Tween 80 (HLB 15)		
Water to		100%

ควรใช้อัตราส่วน Span80 : Tween80 เท่าไหร่

เตรียม 100 g มี emulsifier 5 g

Example

Emulsion

Liquid paraffin	(12)	35%
Wool fat	(10)	1%
Cetyl alcohol	(15)	1%
Emulsifier system		5%
• Span 80 (HLB 4.3)		
• Tween 80 (HLB 15)		
Water to		100%

ควรใช้อัตราส่วน Span80 : Tween80 เท่าไหร่

1. คัดสรรส่วน oil phase ทั้งหมด
2. คัดสรรส่วน oil แต่ละตัวต่อ oil phase ทั้งหมด
3. หา HLB required แต่ละตัว และผลรวม HLB required
4. ทำ Aligation

Example

Emulsion

Liquid paraffin	(12)	35%
Wool fat	(10)	1%
Cetyl alcohol	(15)	1%
Emulsifier system		5%
• Span 80 (HLB 4.3)		
• Tween 80 (HLB15)		
Water to		100%

37% (37 ส่วน)

ควรใช้อัตราส่วน Span80 : Tween80 เท่าไหร่

1. คัดสรรส่วน oil phase ทั้งหมด 37 ส่วน
2. คัดสรรส่วน oil แต่ละตัวต่อ oil phase ทั้งหมด
 1. Liquid paraffin 35/37
 2. Wool fat 1/37
 3. Cetyl alcohol 1/37

Example

Emulsion

Liquid paraffin	(12)	35%
Wool fat	(10)	1%
Cetyl alcohol	(15)	1%
Emulsifier system		5%
• Span 80 (HLB 4.3)		
• Tween 80 (HLB 15)		
Water to		100%

ควรใช้อัตราส่วน Span80 : Tween80 เท่าไหร่

3. หา HLB required แต่ละตัว และผลรวม HLB required

1. Liquid paraffin $35/37 \times 12 = 11.4$

2. Wool fat $1/37 \times 10 = 0.3$

3. Cetyl alcohol $1/37 \times 15 = 0.4$

Total = 12.1

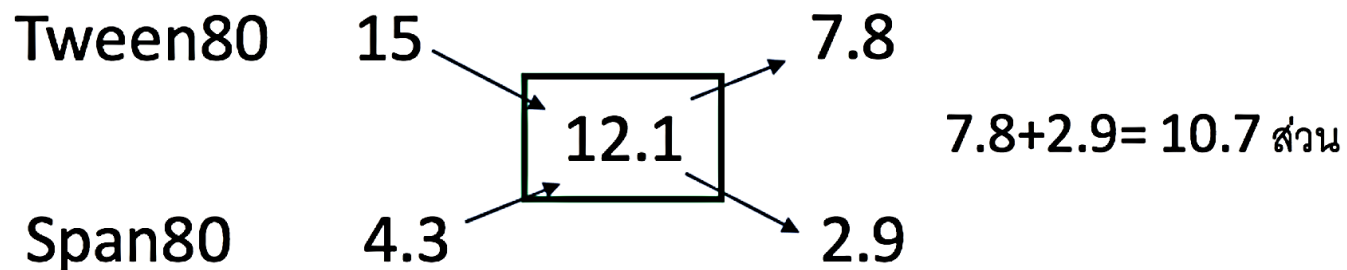
Emulsion

Example

ควรใช้อัตราส่วน Span80 : Tween80
เท่าไร

4. ทำ Aligation

Liquid paraffin	(12)	35%
Wool fat	(10)	1%
Cetyl alcohol	(15)	1%
Emulsifier system		5%
• Span 80 (HLB 4.3)		เตรียม 100 g มี
• Tween 80 (HLB15)		emulsifier 5 g
Water to		100%

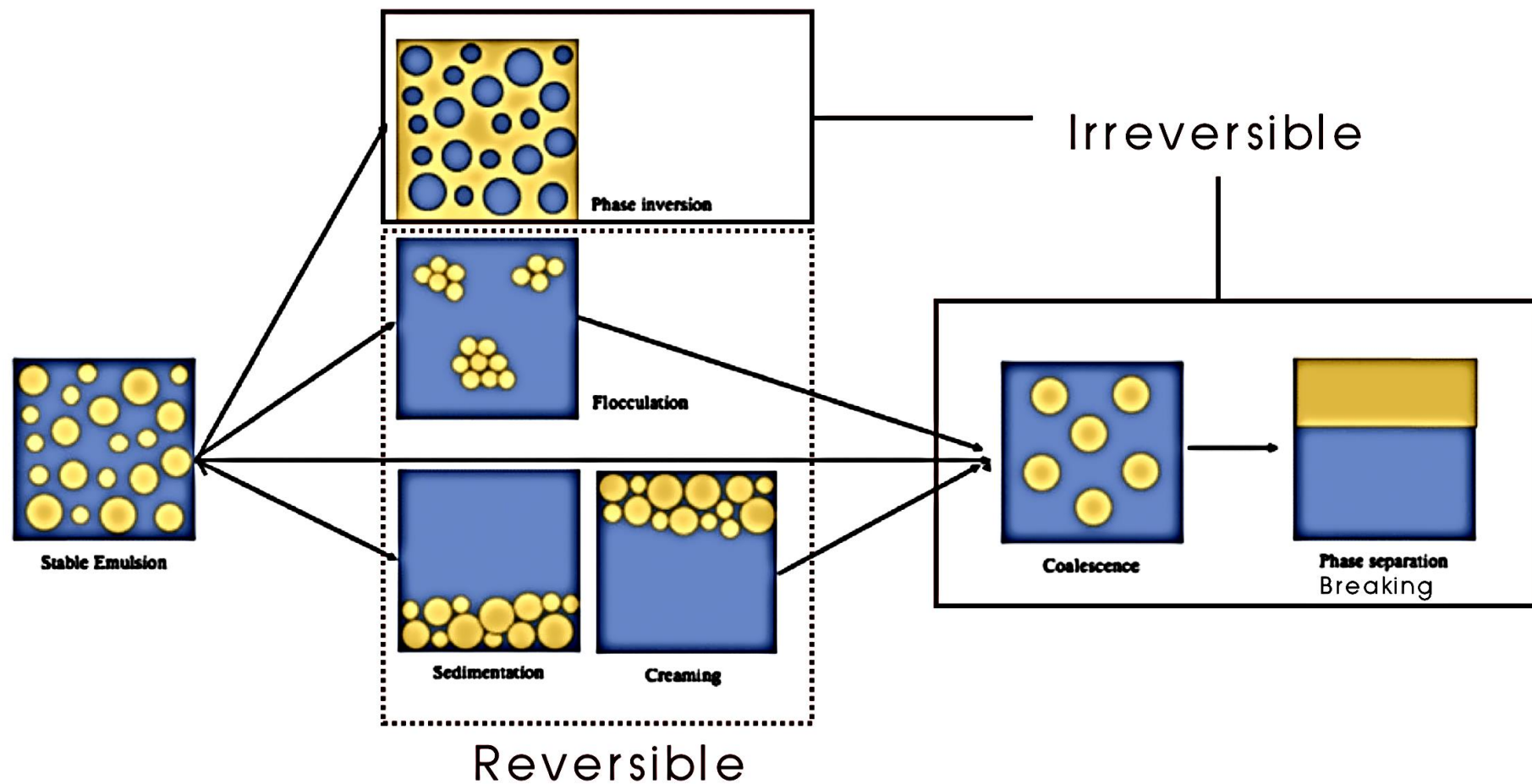


$$\begin{aligned}
 \text{Span80} &= 2.9/10.7 \times 5 = 1.36 \text{ g} \\
 \text{Tween80} &= 7.8/10.7 \times 5 = 3.64 \text{ g}
 \end{aligned}$$

$$1.36:3.64$$

Emulsion

INSTABILITY



Emulsion

INSTABILITY I Reversible

Flocculation and Creaming

เขย่าแล้วกลับมาเหมือนเดิมได้

มักเกิดในตำรับที่มีความหนืดต่ำ หรือขนาดอนุภาคใหญ่เกินไป (ตาม stroke's law)

การแก้ไขปัญห

- เพิ่ม viscosity of external phase
- ลด particle size ด้วย homogenizer
- ปรับ density ทั้งสอง phase ให้ใกล้เคียงกัน

Emulsion

INSTABILITY I Irreversible

ไม่สามารถเขย่าคืนได้

Coalescence/ Breaking/ Cracking
and Phase inversion

- emulsifier น้อยเกินไปหรือไม่เหมาะสม
- ปริมาณ internal phase มากเกินไป (Internal phase >74% จะทำให้เกิด phase inversion ถ้าที่คงตัวสัดส่วนควรจะเป็น 50/50%)
- Electrolyte ลด surface charge ทำให้แรงผลักรันลดลง
- มีการเติมสารอื่นที่ส่งผลต่อการละลาย emulsifier
- การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิที่เร็วเกินไปขณะเตรียม

Emulsion

วิธีการทดสอบชนิดอิมัลชัน

อิมัลชันชนิด o/w

อิมัลชันชนิด w/o

Phase dilution method (Miscibility test)

- อิมัลชันสามารถเจือจางด้วยเฟสภายนอกเท่านั้น

อิมัลชันสามารถ
เจือจางด้วยน้ำได้



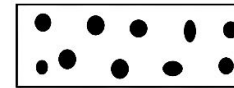
อิมัลชันไม่สามารถ
เจือจางด้วยน้ำได้



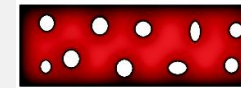
Dye solubility method

- นำผงสีกระจายในอิมัลชัน (Amaranth, scarlet)

เฟสภายนอกติดสี
ของ dye



เฟสภายในติดสี
ของ dye



Electrical conductivity method

- อาศัยคุณสมบัติการนำไฟฟ้าของน้ำ

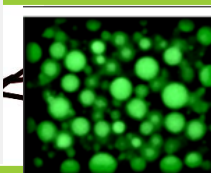
สามารถนำไฟฟ้าได้

ไม่สามารถนำไฟฟ้าได้

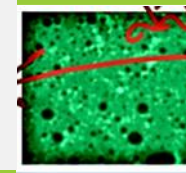
Fluorescence method

- อาศัยคุณสมบัติการเรืองแสงภายใต้รังสี UV ของน้ำมัน

เห็นการเรืองแสงเป็น
จุดๆ



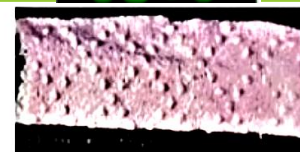
เรืองแสง โดยทั่ว
เมื่อส่องกล้อง



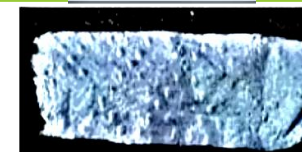
Stanning test

- กระดาษกรอง + CoCl_2 -> dry -> กระดาษกรองสีน้ำเงิน
- นำไปจุ่มในอิมัลชัน สังเกตการเปลี่ยนแปลงสี

กระดาษกรอง
เปลี่ยนเป็น
สีชมพู



กระดาษกรอง
ยังคงเป็น
สีน้ำเงิน



Filter paper

- หยดอิมัลชันลงบนกระดาษกรอง

เกิดการแพร่อย่างรวดเร็ว

ไม่เกิดการแพร่อย่างรวดเร็ว
(ที่ช้า)

Direction of creaming

- สังเกตทิศทางการเกิดครีม โดยขึ้นกับความหนาแน่นของเฟสน้ำมันด้วย

-กรณีที่มีการแยกชั้นเป็น
ครีมลอยอยู่ด้านบน
[Upward creaming]



-กรณีที่มีการแยกชั้นเป็นครีม
ตกอยู่ข้างล่าง
[Downward creaming]



Emulsion



Evaluation of emulsion stability: ใช้ Stress condition

1. Age & temperature: ตั้งทิ้งที่อุณหภูมิสูงและต่ำสลับกันเป็นช่วงเวลาหนึ่ง
2. Centrifugation: หมุนเหวี่ยงด้วยความเร็ว 2000-3000 รอบ/นาทีเป็นเวลา 30-45 นาที ถ้าไม่มีการแยกชั้นถือว่าคงตัวดี
3. Agitation: เขย่าแรงสั่นทำให้เฟสในเกิดการชนกันรวมกันได้เป็นหยดถือว่าไม่คงตัว
4. Freezing and thawing: แช่แข็งอีมีลชันสลับกับอุณหภูมิห้อง

GMP การผลิตยาน้ำ ครีม และ ขี้ผึ้ง

1. หลักการ GMP

ยาน้ำ ครีม และขี้ผึ้ง จัดเป็นยาที่ไวต่อการปนเปื้อน จุลินทรีย์ จึงจำเป็นต้องในการป้องกันการปนเปื้อนดังนี้

- กระบวนการผลิตและการขนส่งยาต้องเป็น “ระบบปิด”
- อากาศในบริเวณผลิตต้องผ่านการกรอง

2. ลักษณะของอุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้

- สามารถทำความสะอาดได้ง่าย
- มีจุดอับที่เป็นแหล่งสะสมของจุลินทรีย์น้อยจุดที่สุด
- อุปกรณ์ที่ใช้ควรทำจากเหล็กกล้าไร้สนิมคุณภาพ เช่น stainless steel 316 หรือ 316 L

GMP การผลิตยาน้ำ ครีม และ ขี้ผึ้ง

3. ระบบน้ำที่ใช้ในการผลิต

- ควรเป็นระบบ continuous circulation closed loop
- น้ำที่ใช้ในการผลิตเป็น Purified Water
- มี layout ของระบบน้ำ พร้อมระบุ Sampling point
- ท่อน้ำควรเป็น stainless steel 316 L

4. ผลิตภัณฑ์ที่รอบรรจุ

- ต้องมีการกำหนด maximum hold time
- ต้องมีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกันตลอดเวลา ซึ่งช่วงเวลาที่ควรระมัดระวังและต้องติดตามเป็นพิเศษ ได้แก่
 - ช่วงเริ่มต้นกระบวนการบรรจุ
 - ช่วงภายหลังการหยุดในระหว่างกระบวนการ
 - ช่วงสุดท้ายของกระบวนการบรรจุ

หน่วยผลิตยาระดับอุตสาหกรรม : ของเหลว

Factors Affecting Solubility

1. Particle size
2. Agitation (การให้แรงระหว่างทำ)
3. Temperature
4. pH

Solution process steps

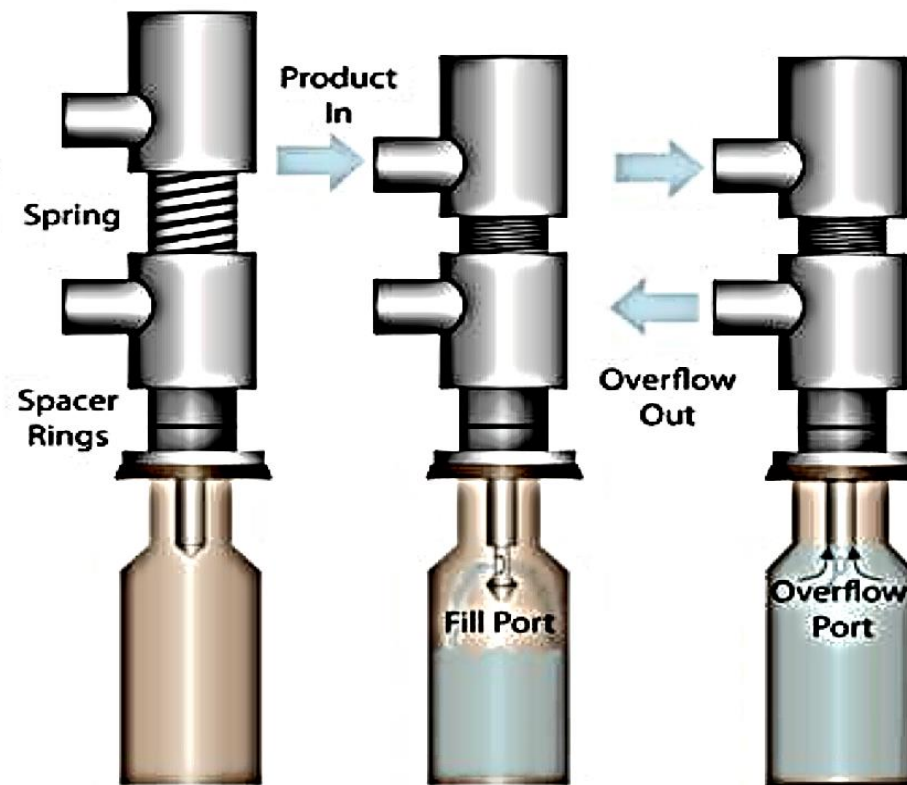
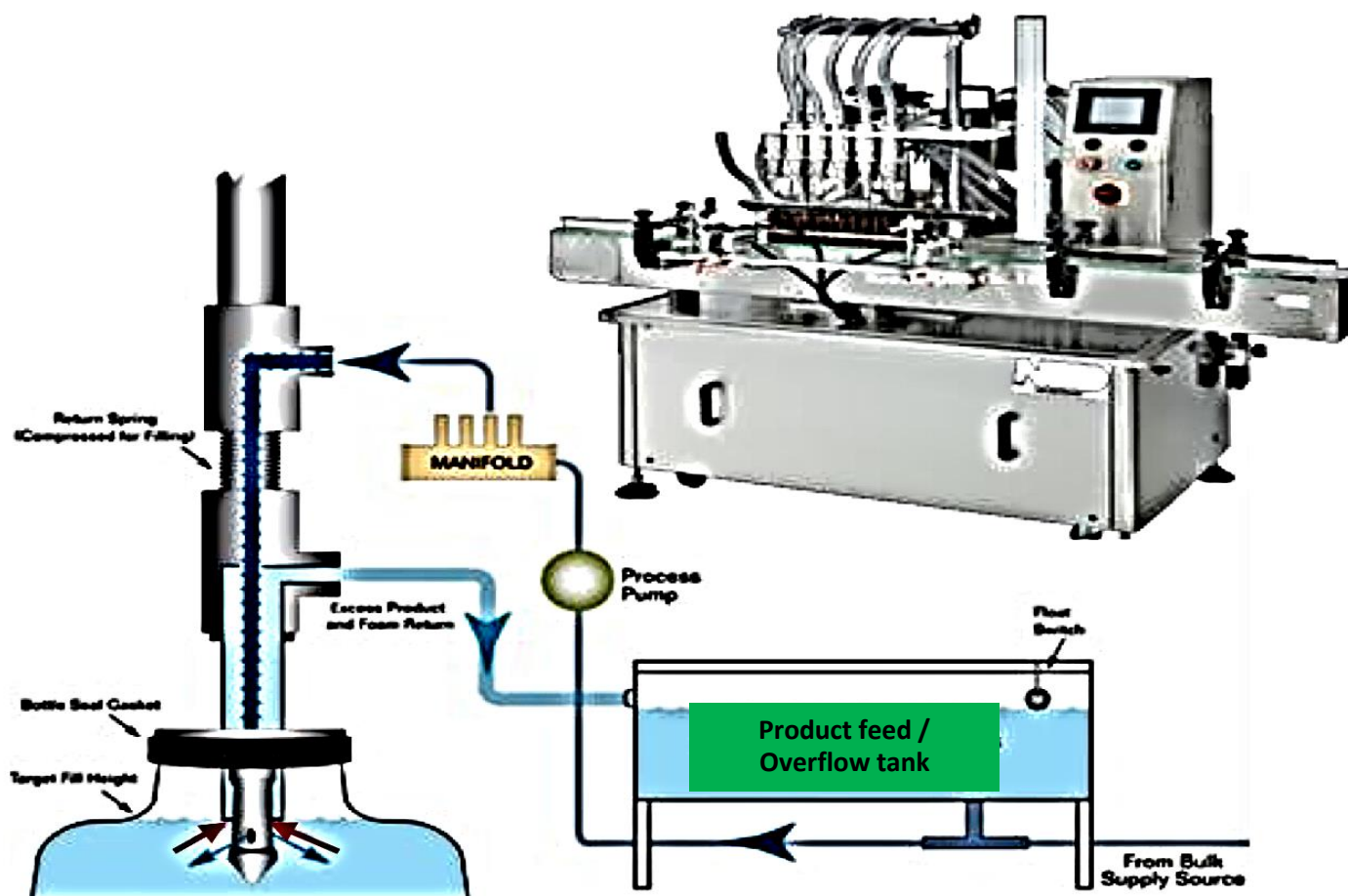
1. Weighing
2. Particle size reduction
3. Mixing
4. Filling (primary packaging)
5. Packing (secondary packaging)



Colloid mill สำหรับทำ Particle size reduction
มีใช้ในทุก ๆ โรงงานที่ทำยาน้ำ

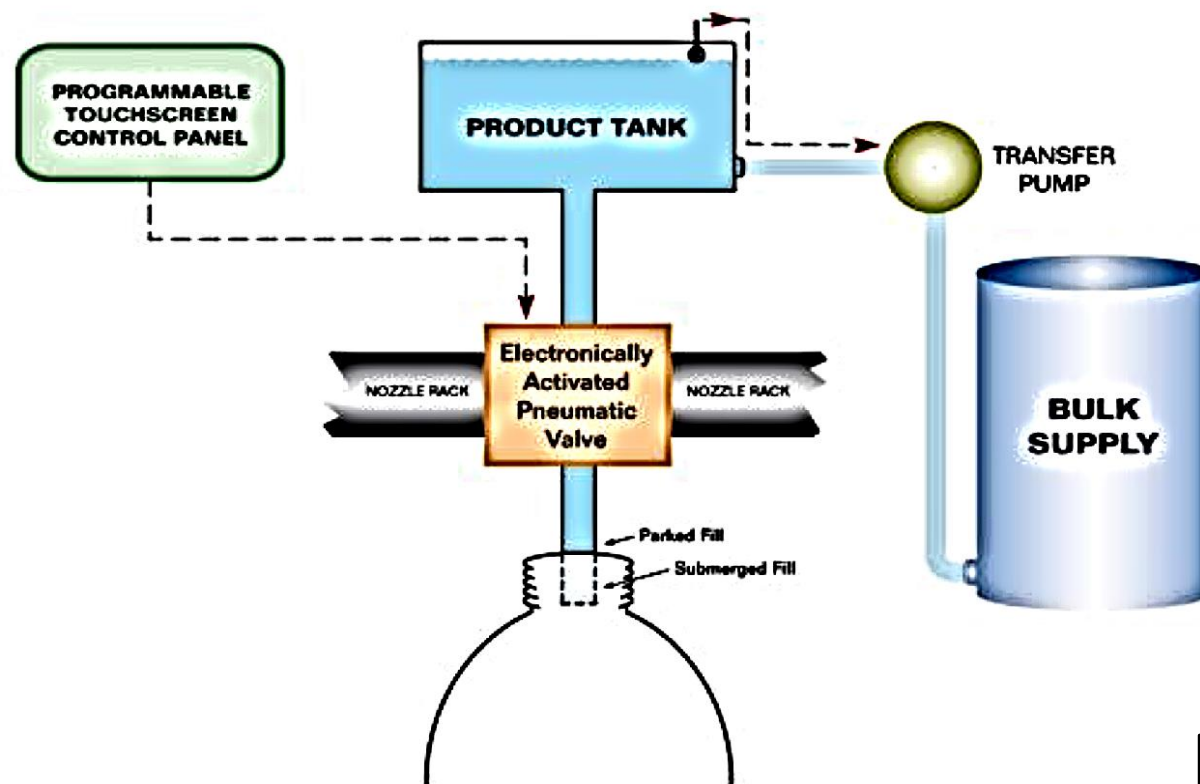
เครื่องที่ใช้ในการบรรจุยา [Filling]:

1. Overflow filling machine



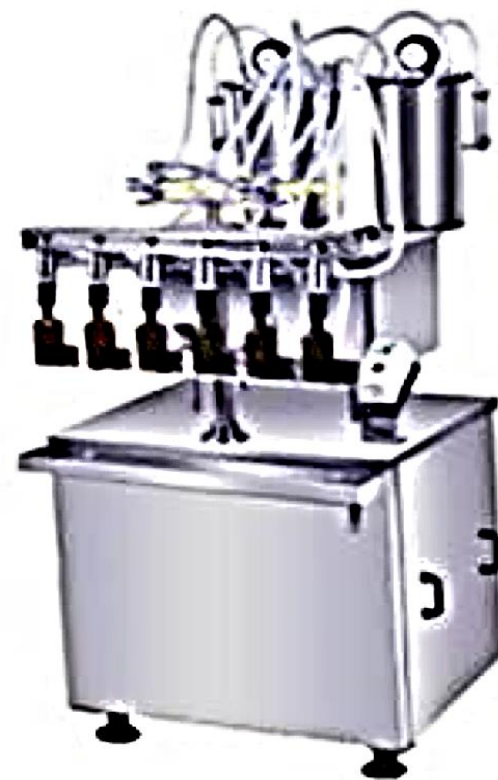
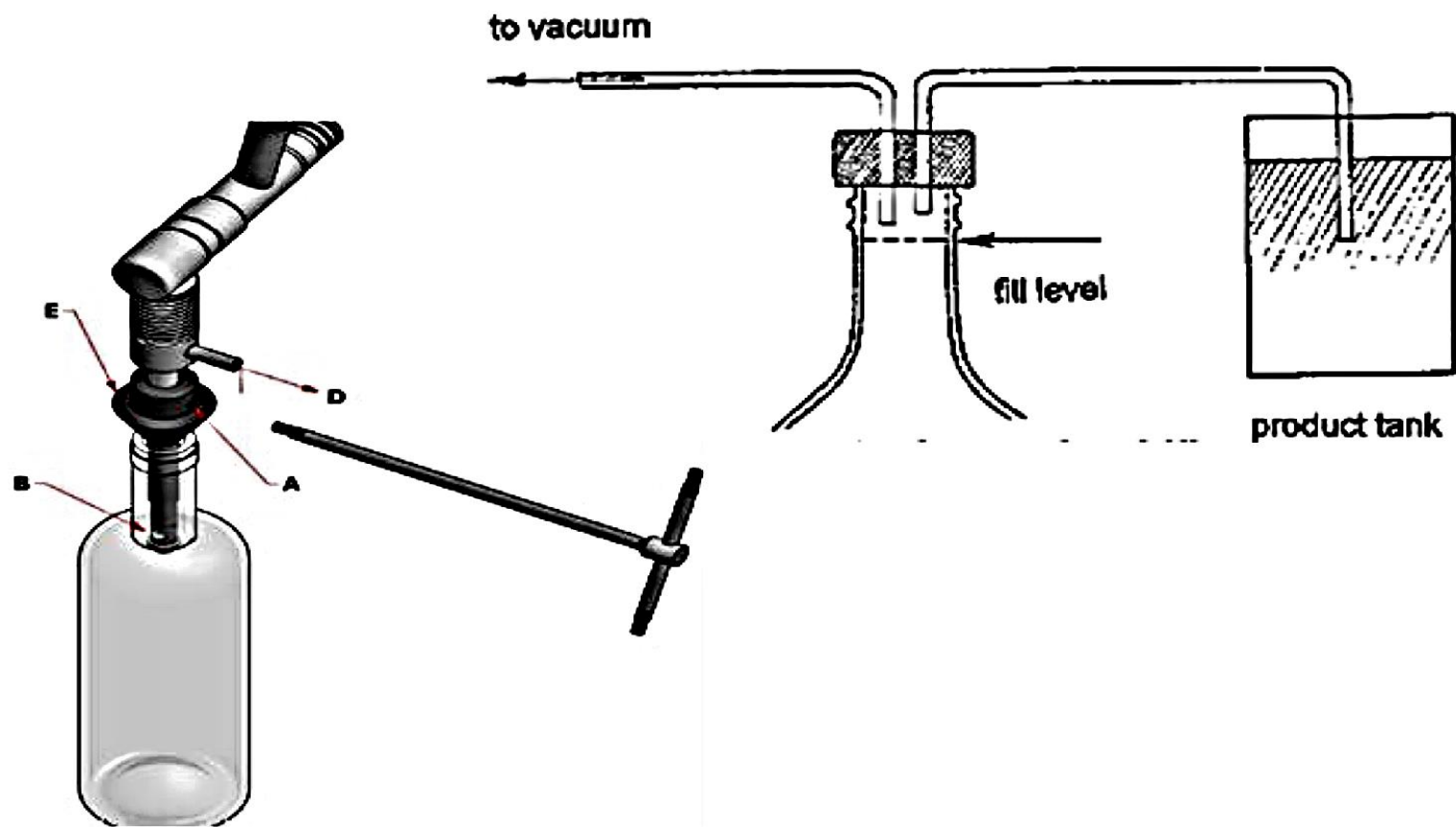
เครื่องที่ใช้ในการบรรจุยา [Filling]:

2. Time gravity filling machine



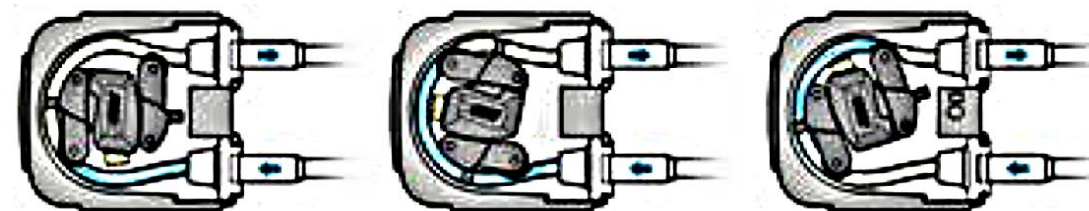
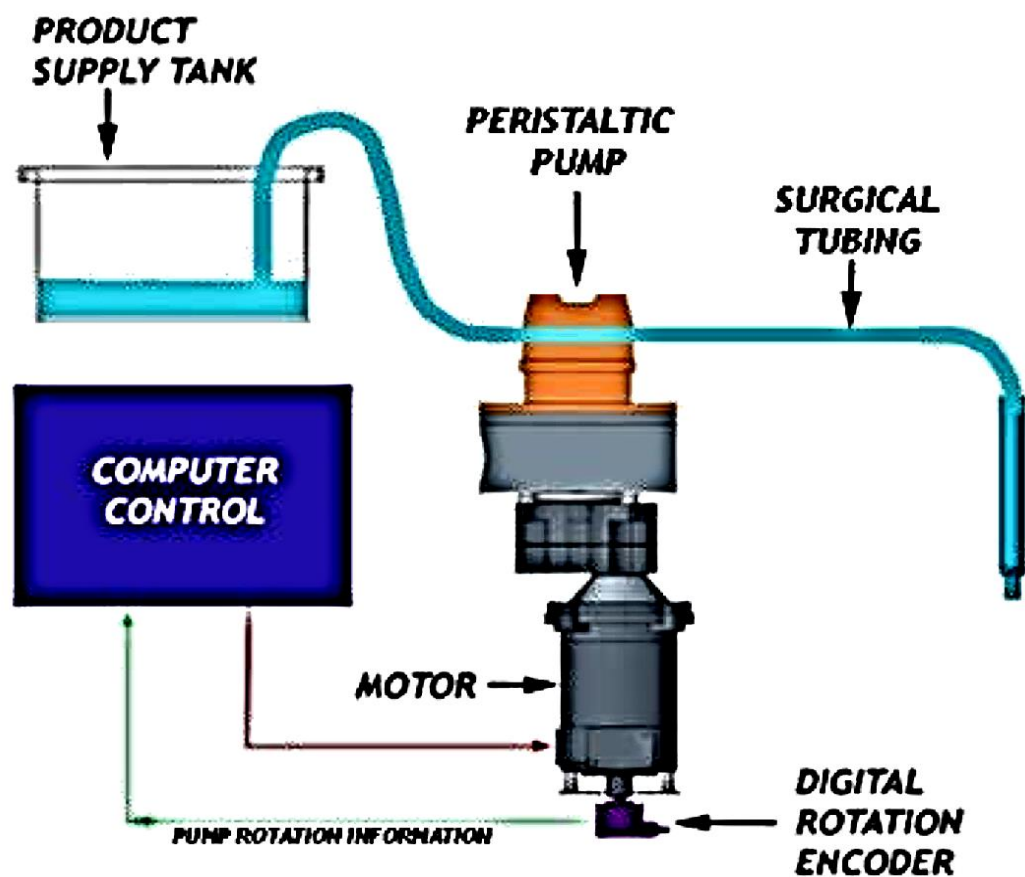
เครื่องที่ใช้ในการบรรจุยา [Filling]:

3. Vacuum filling machine



เครื่องที่ใช้ในการบรรจุยา [Filling]:

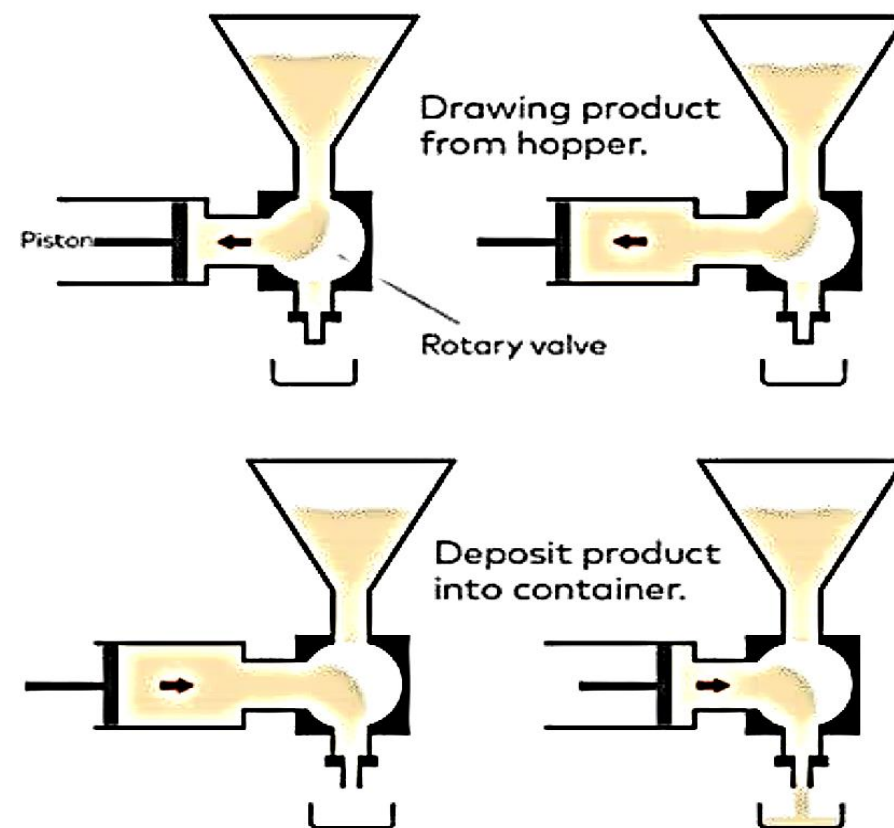
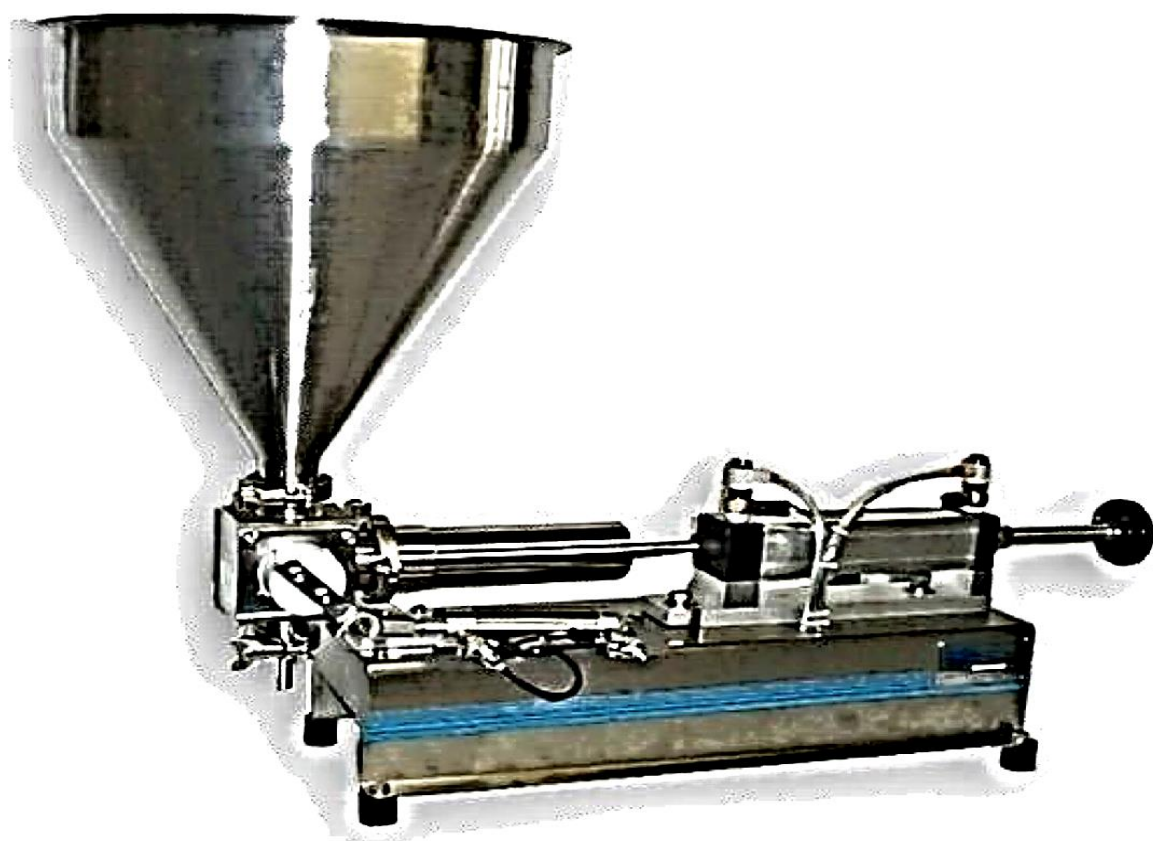
4. Peristaltic filling machine



Peristaltic pump

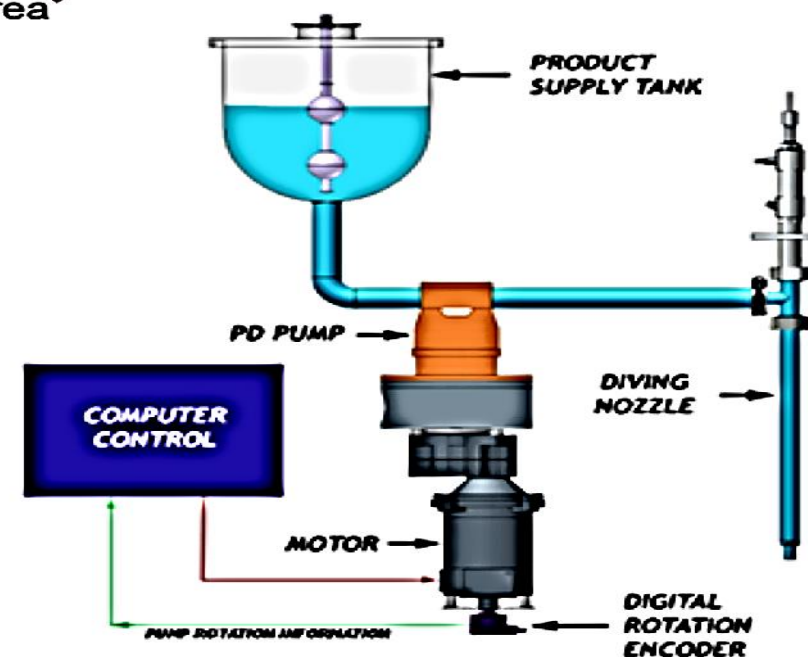
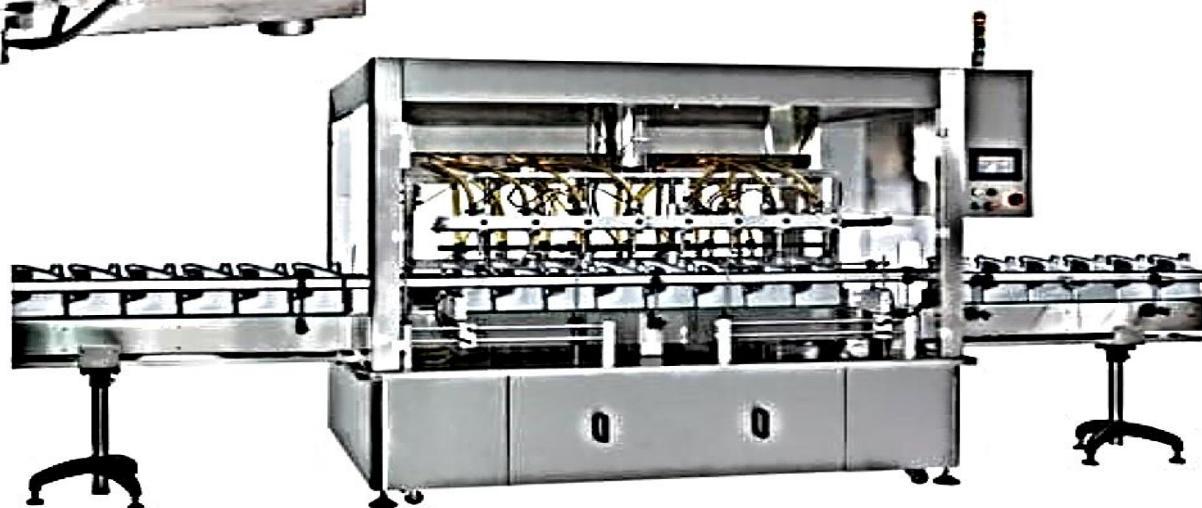
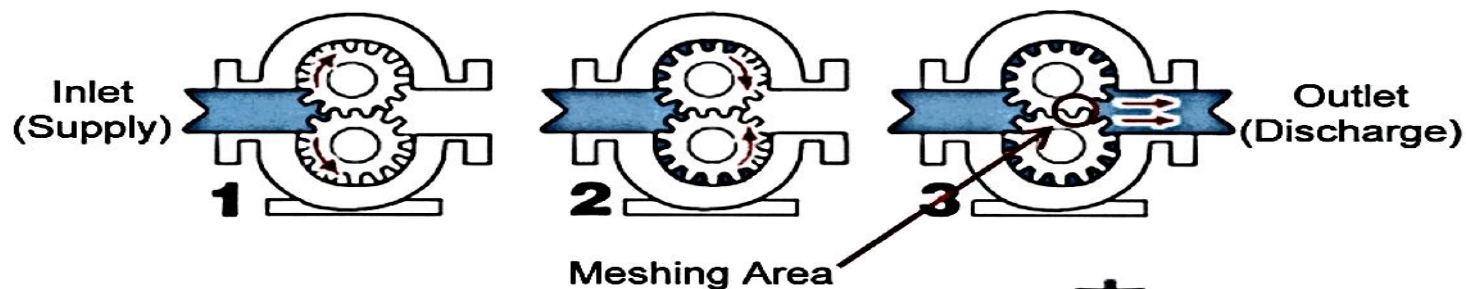
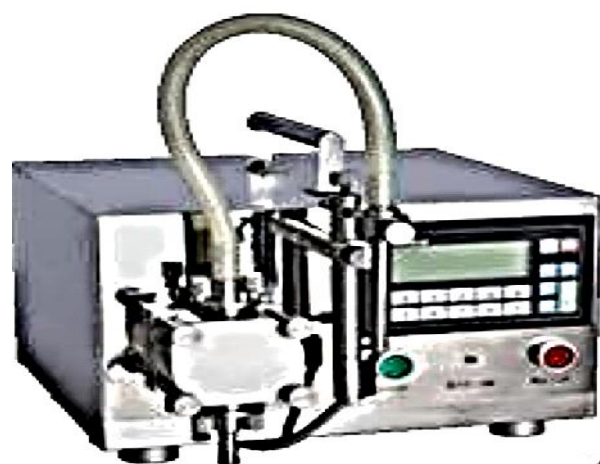
เครื่องที่ใช้ในการบรรจุยา [Filling]:

5. Piston filling machine



เครื่องที่ใช้ในการบรรจุยา [Filling]:

6. Servo pump / Positive displacement pump / Gear pump filling machine



Specific test for...

Inj. Universal test = packaging system, Closure integrity<1207>, Labeling<7>, Container content<697>
Particulate matter <787>/<788>/<789> <790>, Bacterial endotoxin<85> or Pyrogen<151>, Sterility<71>.

[1] Injection

- <905> - single-unit containers
- Aqueous vehicle : <85> or <151>
- Nonaqueous vehicle
- Fat and Fixed oil<401>
- Water determination<921>
- Elemental impurity<232>
- 5.20 Added substances
- Antibacterial Effectiveness<51>
- Antimicrobial agent-Content<341>
- Aluminum content : <7>
- completeness&clarity<790>
- **Solution/Suspension**
 - Antimicrobial Preservative
 - Tonicity - pH
- **For Solution**
 - Loss on drying<731> , <921>
- **Emulsion/Liposome**
 - Globule size distribution<729>
- **Implants** - <905>
- **In situ gel** - Preservative
- **Microparticle/Lyophilized**
 - Water content - <905>
- **Injecting stent** - <905>
- Biological reactivity tests<80>

[3] Topical

- <905> - Systemic
- Water content: <921>
- Microbial limit: <61>,<62>,<1111>
- Antibacterial Effectiveness<51>
- Antioxidant-Content - pH<791>
- Sterility<71> - open/burned wound
- Particle size -Crystal formation
- **Semisolid = Cream,Gel,Ointment...**
 - Minimum fill<755> Not require w/905
 - Viscosity <911>,<912>,<913>
 - Uniformity in container - ไม่แยกชั้น
- **TDS**
 - Peel adhesion test
 - Release liner peel test
 - Tack test - Cold flow test
 - Shear test - Static shear test
 - Leak test
- IPC= visual inspection
seal integrity
packaged product testing

[4] Mucosa

- <905> - Single dose/ a part of a dose in each unit

- | Otic | Ophthalmic | Nasal | Oral | Vaginal | Rectal |
|---|--|---|------|---|--------|
| <ul style="list-style-type: none"> <71> <61> <62> <51> <341> | <ul style="list-style-type: none"> <71> Antimicrobial preservative | | | <ul style="list-style-type: none"> Foam <ul style="list-style-type: none"> <755> Appearance Relative density Volume of expansion | |
| Semisolid | Sol/Susp/Emul | | | | |
| [3] | <ul style="list-style-type: none"> Osmo.<785> pH<791> Viscosity <911>,<912>,<913> | | | | |
| Sol | Susp | Emul | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Particulate matter<789> | <ul style="list-style-type: none"> Particle size & distribution | <ul style="list-style-type: none"> Surface tension Zeta potential | | | |

- Semisolid [3]
- Patch [3]
- Aerosol, spray [5]
- Nasal solution [5]

[5] Inhalation&Nasal

Inhalation

Nasal

Oral liquid

- Deliverable volume<698>
- Alcohol determination<611>
- Microbiological examination of Nonsterile products<1111>
- pH<791>
- Antioxidant (ICH Guidance Q6A).
- Extractables (ICH Guidance Q6A).
- Lyophilized oral products: Water determination<921>, method I, method ia
- Tests of "for Solution": constituted as labeling
- Tests of "for Suspension": suspendability.

Powder

- Content uniformity
- Particulate matter
- Leachables
- Water content
- Microbial limit
- Elemental impurity
- Net content
- Residual solvent
- Performance<601>

Aerosol

- Water content
- Particulate matter
- Leachables
- Spray pattern
- Valve delivery
- Microbial limit
- Cosolvent content
- Elemental impurity
- Net fill weight
- Leak rate
- Performance<601>

Solution

- Content uniformity
- Particulate matter
- Leachables
- Assay for PSVT/ stabilizer
- Sterility
- pH
- Elemental impurity
- Net fill weight
- Weight loss
- Performance<1601>
- Viscosity
- Osmolarity

Suspension

- Particle size distribution
- **Solution for..**
 - Clarity&Color
- **Drug for...sol.**
 - Clarity ,color & Completeness of Reconstitute sol.
 - Water content
- **Spray**
 - Plume geometry
 - Performance<601>

Spray

- Content uniformity
- Particulate matter
- Leachables
- Spray pattern
- Microbial limit
- Elemental impurity
- Net fill weight
- Performance<601>
- Viscosity - pH
- Osmolarity
- Pump delivery
- Particle size distribution
- Assay for PSVT/stabilizer

Solution

- Particulate matter
- Leachables
- Microbial limit
- Elemental impurity
- Net fill weight
- Viscosity - pH
- Osmolarity
- Assay for PSVT/ stabilizer

↓ Specific test for...

Tablet

- Friability of uncoated tablet (2.9.7)
- Resistance to crushing of tablets (2.9.8)
- Microbiological quality of non-sterile... (5.1.4)
- Uniformity of dosage unit: (2.9.40) or test justified below...
- Uniformity of content (2.9.6) < 2mg / 2% / other than film-coated
- Uniformity of mass (2.9.5) Uncoated / film-coated
- Dissolution (2.9.3)
- **Uncoated**
- Disintegration (2.9.1): water
- **Coated**
- Disintegration (2.9.1): 0.1M HCl
- **Gastro-resistant**
- Disintegration (2.9.1): Not in HCl, disint. in phosphate pH 6.8
- **Effervescent**
- Disintegration (2.9.1): water
Gas are evolved, no agglomerate
- **Soluble**
- Disintegration (2.9.1): water in 3 min at 15-25 °C
- **Dispersible**
- Disintegration (2.9.1): water in 3 min at 15-25 °C
- Fineness of dispersion
- **Orodispersible**
- Disintegration (2.9.1): water in 3min
- **Oral lyophilisate**
- Disintegration (2.9.1): water in 3min at 15-25 °C - Water (2.5.12)

Capsule

- Microbiological quality of non-sterile... (5.1.4)
- Uniformity of dosage unit: (2.9.40) or test justified below...
- Uniformity of content (2.9.6) < 2mg / 2%
- Uniformity of mass (2.9.5)
- Dissolution (2.9.3)
- **Hard capsule**
- Disintegration (2.9.1): water
- **Soft capsule**
- Disintegration (2.9.1): water
- **Gastro-resistant**
- Disintegration (2.9.1): Not in HCl, disint. in phosphate pH 6.8

Parenteral

- Particulate contamination: sub-visible particle (2.9.19)
- Sterility (2.6.1)
- Bacterial endotoxin (2.6.14)
- Pyrogen (2.6.8): (5.1.10)
- **Injection**
- Uniformity of dosage unit: Single-dose suspension (2.9.40)
- Uniformity of content (2.9.6) Single-dose suspension < 2mg or 2%
- **Powder for...**
- Uniformity of dosage unit: (2.9.40) or test justified below...
- Uniformity of content (2.9.6) API < 2mg / 2% or unit mass < 40mg
- Uniformity of mass (2.9.5) Single-dose

Oral liquid

- Uniformity of dosage unit: (2.9.40) or justified test below...
- Uniformity of content (2.9.6) Suspension/Emulsion
- Uniformity of mass (2.9.5) Solution
- **Oral drop**
- Uniformity of mass of delivery Doses from multidose container (2.9.27)
- **Powder/Granule for...**
- Uniformity of dosage unit: (2.9.40) or test justified below...
- Uniformity of content (2.9.6) API < 2mg / 2%
- Uniformity of mass (2.9.5) Single-dose

Topical Semi-solid

- Microbiological quality of non-sterile... (5.1.4)
- Penetrometry (2.9.9) *Tecture (compression) (shear force)*
- Viscosity (2.2.10)
- Uniformity of dosage unit: (2.9.40)
- Sterility (2.6.1)
- **Plaster**
- Dissolution test for Transdermal patch (2.9.4)
- **Patch**
- Dissolution test for Transdermal patch (2.9.4)

Oromucosal

- Microbiological quality of non-sterile... (5.1.4)
- Uniformity of dosage unit: (2.9.40) or test justified below...
- Uniformity of content (2.9.6) < 2mg / 2%
- Uniformity of mass (2.9.5)

Drop (single dose)

- Uniformity of dosage unit: (2.9.40) or justified test below...
- Uniformity of content (2.9.6) Suspension/Emulsion
- Uniformity of mass Solution

Metered-dose

- Uniformity of dosage unit: (2.9.40) or justified test below...
- Uniformity of delivered dose Suspension/Emulsion
- Uniformity of mass Solution

Compressed lozenge Sublingual/Buccal tablet Mucoadhesive

- Friability of uncoated tablet (2.9.7)
- Resistance to crushing of tablets (2.9.8)
- Dissolution (2.9.3)

Orodispersible film

- Dissolution (2.9.3)

