

บทที่ 2

ทฤษฎี

2.1 ฟลูอิดไดเซชัน

ฟลูอิดไดเซชันเป็นกระบวนการหนึ่ง ที่ทำให้อนุภาคของแข็งจำนวนมากที่แขวนลอยอยู่ในของไหล มีพฤติกรรมเหมือนของไหล เมื่อของไหลไหลผ่านชั้นอนุภาค

เมื่อความเร็วของก๊าซ หรือของเหลว ที่ไหลผ่านชั้นของอนุภาคของแข็งมีค่าต่ำ ของไหลซึ่งไหลผ่านชั้นอนุภาค ที่มีช่องทางการไหลภายในชั้นอนุภาคแคบ และคดเคี้ยว ทำให้เกิดการสูญเสียความดัน แรงเนื่องจากของไหล จึงมีขนาดไม่เพียงพอที่จะทำให้อนุภาคของแข็งเกิดการเคลื่อนที่ เมื่อเพิ่มความเร็วของของไหลต่อไป จะพบว่าที่ความเร็วของไหลค่าหนึ่ง อนุภาคจะไม่สามารถคงตัวเป็นชั้นอนุภาคได้ แต่จะเริ่มมีการเคลื่อนที่ และแขวนลอยอยู่ในอยู่ในของไหล เรียกสภาวะเช่นนี้ว่า ฟลูอิดไดเซชัน หรือเรียกว่า อนุภาคถูกฟลูอิดไดซ์ ซึ่งอนุภาคที่แขวนลอย จะมีพฤติกรรมเหมือนของไหล (fluidity, fluidlike state) เช่น สามารถไหลผ่านท่อ หรือวาล์ว เหมือนของไหล

2.1.1 ปรากฏการณ์ฟลูอิดไดเซชัน

เมื่อของไหลเคลื่อนที่ผ่านชั้นด้านบนของชั้นอนุภาคของแข็งที่อยู่ในภาชนะทรงกระบอก โดยผ่านแผ่นกระจายอากาศ (distributor plate) ที่อยู่ทางด้านล่างของภาชนะ เพื่อทำหน้าที่ช่วยให้ของไหลกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอตลอดพื้นที่หน้าตัดของภาชนะ ดังที่แสดงในรูปที่ 2.1 (ก) ที่ความเร็วของไหลมีค่าต่ำ ของไหลจะไหลผ่านตามช่องว่างภายในชั้นอนุภาค ชั้นอนุภาคไม่มีการเคลื่อนที่ เรียกสภาวะนี้ว่าเบดนิ่ง (fixed bed) ในสภาวะเช่นนี้อนุภาคจะได้รับการค้ำจุนและสัมผัสกับอนุภาคอื่นที่อยู่โดยรอบ อนุภาคเหล่านี้จะต้านการเคลื่อนที่ของของไหลทำให้ความดันของอากาศลดลง ส่งผลให้แรงลาก (drag force) เนื่องจากการไหลของของไหลไม่มากพอที่จะทำให้อนุภาคเคลื่อนที่ เมื่อทำการเพิ่มความเร็วของของไหลสูงขึ้น จะมีแรงลากกระทำกับอนุภาคเพิ่มขึ้น อนุภาคจะเริ่มเคลื่อนที่ และเริ่มสั่น และชั้นอนุภาคจะขยายตัวสูงขึ้น เรียกลักษณะนี้ว่าชั้นเบดขยาย (expanded bed)

เมื่อทำการเพิ่มความเร็วของของไหลสูงขึ้นจนกระทั่งที่ความเร็วมีค่า ๆ หนึ่ง อนุภาคจะสามารถแขวนลอยอยู่ในของไหลได้ ที่จุดนี้พบว่าแรงลาก เนื่องมาจากของไหล จะสมดุลกับน้ำหนักของอนุภาค และแรงพยุง ส่งผลให้ค่าความดันลด (pressure drop) ที่จุดนี้จะเท่ากับน้ำหนักของชั้นอนุภาคต่อพื้นที่หน้าตัดของชั้นอนุภาค เรียกสภาวะนี้ว่า สภาวะเริ่มต้นเกิดฟลูอิดไดเซชัน (incipiently fluidization) ที่สภาวะนี้อนุภาคจะไม่สัมผัสซึ่งกันและกัน แต่จะถูกทำให้แขวนลอย

โดยของไหล ความเร็วของไหลต่ำสุดที่ทำให้อนุภาคลอยตัวขึ้นมาเรียกว่า ความเร็วต่ำสุดที่ทำให้เกิดการฟลูอิดไดซ์ (minimum fluidization velocity) ดังนั้นที่สภาวะนี้เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า สภาวะที่ความเร็วต่ำสุดที่เกิดการฟลูอิดไดซ์ (minimum fluidization) ซึ่งแสดงไว้ในรูปที่ 2.1 (ข)

ที่ความเร็วของไหลต่ำไม่ว่าของไหลจะเป็นของเหลวหรือก๊าซ พบว่าพฤติกรรมการเกิดฟลูอิดไดซ์มีลักษณะคล้ายกัน สำหรับระบบที่ของไหลเป็นของเหลว ถ้าเพิ่มความเร็วของของเหลวให้มากกว่าค่าความเร็วต่ำสุดที่ทำให้เกิดการฟลูอิดไดซ์ ชั้นอนุภาคจะมีการขยายตัวมากกว่ากรณีของไหลเป็นก๊าซ และอนุภาคแต่ละตัวจะสัมผัสกันมากขึ้น แต่การขยายตัวจะมีลักษณะราบเรียบ (smooth fluidized) ความหนาแน่นของชั้นอนุภาคลดลง มีความพรุน (void) ในชั้นอนุภาคเพิ่มขึ้น เรียกชั้นอนุภาคที่สภาวะนี้ว่า พาร์ติคูลารี ฟลูอิดไดซ์เบด (particularly fluidized bed), ฟลูอิดไดซ์เบดแบบเป็นเนื้อเดียว (homogeneously fluidized bed) หรือฟลูอิดไดซ์เบดแบบราบเรียบ (smooth fluidized bed) ดังในรูปที่ 2.1 (ค)

ที่ความเร็วของไหลสูง ระบบที่ของไหลเป็นก๊าซ ส่วนใหญ่แล้วจะมีพฤติกรรมต่างจากระบบที่ของไหลเป็นของเหลวอย่างสิ้นเชิง โดยเมื่อเพิ่มความเร็วของก๊าซมากกว่าค่าความเร็วต่ำสุดที่ทำให้เกิดการฟลูอิดไดซ์ ก๊าซส่วนเกินจะไหลผ่านอนุภาคขึ้นไปในลักษณะเป็นฟองก๊าซเล็กๆ ชั้นของอนุภาคจะแยกออกเป็น 2 ส่วน คือส่วนที่มีอนุภาคหนาแน่น (dense) กับส่วนที่มีอนุภาคเบาบาง (lean) ความเร็วของก๊าซในส่วนที่อนุภาคหนาแน่นจะยังคงเท่ากับค่าความเร็วต่ำสุดที่ทำให้เกิดการฟลูอิดไดซ์ แต่ในส่วนที่มีอนุภาคเบาบางจะดูคล้ายของเหลว และเกิดการปั่นกววนของอนุภาคอย่างรุนแรง นอกจากนี้ฟองก๊าซ (bubbling) ที่เกิดขึ้นจะไม่เสถียร (instability) และขนาดเฉลี่ยของฟองก๊าซจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อตามระยะห่างจากแผ่นกระจายอากาศ ซึ่งเกิดจากการรวมตัวของฟองก๊าซภายในชั้นอนุภาค แต่ทั้งนี้ชั้นอนุภาคจะยังคงขยายตัวเท่ากับที่สภาวะที่ความเร็วต่ำสุดที่สามารถเกิดการฟลูอิดไดซ์ชั้น เรียกชั้นอนุภาคที่สภาวะนี้ว่า ฟลูอิดไดซ์เบดแบบรุนแรง (aggregative fluidized bed), ฟลูอิดไดซ์เบดแบบไม่เป็นเนื้อเดียว (heterogeneous fluidized bed) หรือ ฟลูอิดไดซ์เบดแบบเกิดฟองก๊าซ (bubbling fluidized bed) ในรูปที่ 2.1 (ง)

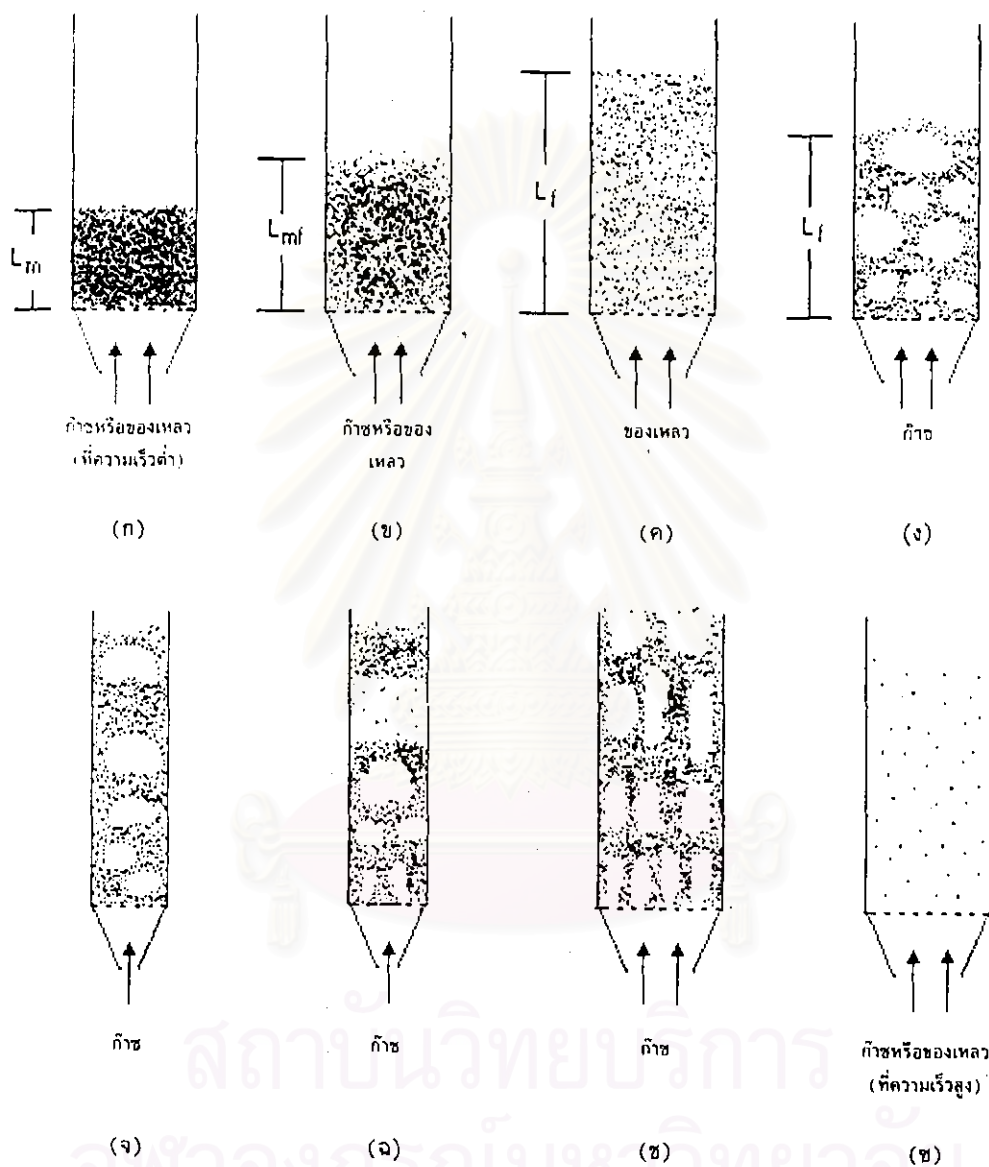
จากที่กล่าวมาแล้วในระบบที่ของไหลเป็นก๊าซจะมีฟองก๊าซเกิดขึ้น ฟองก๊าซนี้โดยอย่างรวดเร็ว เมื่อห่างจากแผ่นกระจายอากาศมากขึ้น เมื่อถึงจุดที่เส้นผ่านศูนย์กลางของฟองก๊าซมีขนาดใกล้เคียงหนึ่งของเส้นผ่านศูนย์กลางของภาชนะ ผันก๊าซนั้นจะมีผลต่อรูปร่างและความเร็วของฟองก๊าซอย่างมาก ดังนั้นสัดส่วนความสูงของชั้นอนุภาคกับเส้นผ่านศูนย์กลาง (H/D) จะมีผลต่อลักษณะฟลูอิดไดซ์ที่เกิดขึ้น ถ้าค่า (H/D) น้อย เมื่อทำการเพิ่มความเร็วก๊าซสูงขึ้น ฟองก๊าซที่เกิดขึ้นจะใหญ่ขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะในกรณีที่ของแข็งเป็นอนุภาคขนาดเล็กจะเห็นฟองก๊าซแพร่ขึ้นตามแนวตั้งในชั้นอนุภาคสภาวะนี้เรียกว่าสลักกิ้ง (slugging) ในรูปที่ 2.1 (จ) แต่สำหรับของแข็งที่มีขนาดใหญ่ พบว่าจะมีบางส่วนของชั้นอนุภาคถูกดันให้เคลื่อนที่ขึ้นคล้ายลักษณะของกระบอก

ลือบ และจะแตกออกตกลงมา และเกิดเป็นจ้งหะ สภาวะเช่นนี้เรียกว่าแฟลตสลัก (flat slug) ในรูปที่ 2.1 (จ)

เมื่อเพิ่มความเร็วของของไหลมีค่าสูงขึ้นอีก ของแข็งเกิดการเคลื่อนที่อย่างปั่นป่วน (turbulent) และฟองก๊าซที่เกิดขึ้นภายในชั้นอนุภาคจะมีหลายขนาด และ หลายรูปทรง นั่นคือเกิดสภาวะที่เรียกว่า ฟลูอิดไดซ์เบดแบบปั่นป่วน (turbulent fluidized bed) ในรูปที่ 2.1 (ข) เมื่อเพิ่มความเร็วของของไหลสูงขึ้นไปอีกจนมีค่ามากกว่าความเร็วปั่นปลาย (settling velocity) ของอนุภาคพบว่าอนุภาคจะหลุดไปพร้อมกับของไหล และรอยต่อระหว่างชั้นอนุภาคกับของไหลจะหายไปของแข็งจะเคลื่อนที่ไปพร้อมกับก๊าซเรียกสภาวะนี้ว่าฟลูอิดไดซ์เบดแบบแพร่กระจาย, เจือจาง หรือ เบบาง (disperse-, dilute-, lean-phase fluidized bed) ในรูปที่ 2.1 (ค)



สถาบ้นวทยบรการ
จุฬาลงกรณมหาวทยาลย



รูปที่ 2.1 ลักษณะปรากฏการณ์ฟลูอิดไดเซชัน

(จาก fluidization engineering D. Kunii and O. Levenspiel, หน้า 2)

- | | |
|------------------------------|---|
| (ก) เบนนิ่ง | (ข) ความเร็วต่ำสุดที่เกิดการฟลูอิดไดเซชัน |
| (ค) ฟลูอิดไดซ์เบดแบบราบเรียบ | (ง) ฟลูอิดไดซ์เบดแบบเกิดฟองก๊าซ |
| (จ) ฟลูอิดไดซ์เบดแบบสลักกึ่ง | (ฉ) ฟลูอิดไดซ์เบดแบบแพลตฟอร์ม |
| (ช) ฟลูอิดไดซ์เบดแบบปั่นป่วน | (ซ) ฟลูอิดไดซ์เบดแบบเบาบาง |

2.1.2 การจำแนกอนุภาคโดยวิธีของ Geldart (The Geldart Classification of Particles)

ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น จะสามารถแบ่งประเภทลักษณะการเกิดฟลูอิดไดเซชันออกเป็น 2 ประเภทด้วยกันคือ แบบเกิดฟองก๊าซ (aggregative, heterogeneous fluidization) และแบบไม่เกิดฟองก๊าซ (particulate, homogeneous, smooth fluidization)

ดังนั้นการที่จะทำนายลักษณะการเกิดฟลูอิดไดเซชันของอนุภาคที่จะเกิดขึ้น เพื่อที่จะทราบถึงขอบเขตที่จะควบคุมให้เกิดการฟลูอิดไดเซชันที่เหมาะสมในการปฏิบัติงานจึงมีความสำคัญอย่างมาก วิธีทำนายวิธีหนึ่งที่ใช้คือ วิธีของ Geldart ซึ่งวิธีนี้จะใช้คุณสมบัติทางกายภาพของอนุภาคที่จะเกิดฟลูอิดไดซ์ เป็นสิ่งทำนายลักษณะฟลูอิดไดเซชันที่จะเกิดขึ้น

Geldart (1978) ทำการศึกษาลักษณะของฟลูอิดไดเซชันที่เกิดขึ้น ในกรณีที่ใช้อนุภาคที่มีขนาดต่าง ๆ ซึ่งจากการศึกษาพบว่าสามารถแบ่งลักษณะของฟลูอิดไดเซชันออกได้ 4 ประเภทด้วยกันตามขนาดและความหนาแน่นสัมพัทธ์เมื่อเทียบกับของไหลของอนุภาค ซึ่งเรียงลำดับได้ดังนี้

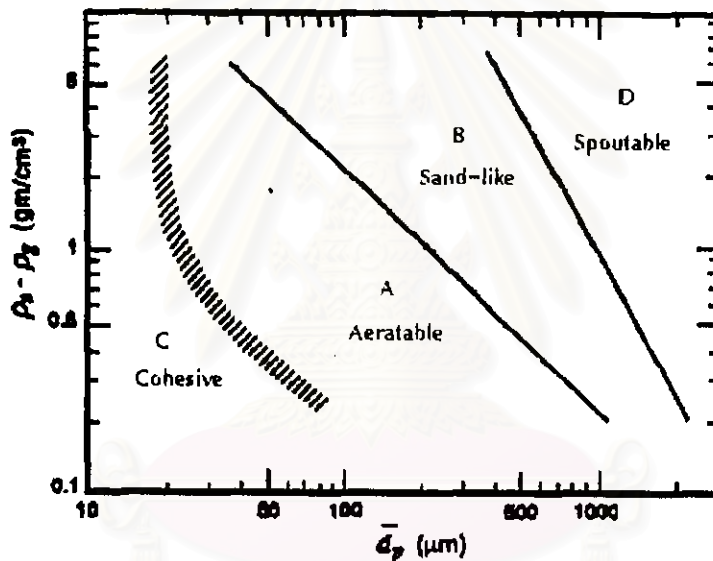
1. กลุ่ม C สำหรับอนุภาคในกลุ่ม (group) นี้จะเป็นอนุภาคที่มีลักษณะเป็นวัสดุจำพวกเกาะตัวง่าย (cohesive material) และขนาดละเอียด (fine) ขนาดน้อยกว่า 30 ไมครอน อนุภาคในกลุ่มนี้พบว่าเกิดฟลูอิดไดเซชันได้ยากเนื่องจากแรงยึดระหว่างอนุภาค (interparticle force) มีค่าสูงกว่าแรงลากที่เกิดจากการกระทำของของไหล เมื่อทำการฟลูอิดไดเซชันพบว่าเกิดอุดตันและเกิดช่องว่าง (channel) ขนาดใหญ่ที่ตรงกึ่งกลางชั้นอนุภาค ซึ่งเกิดจากชั้นอนุภาคต้านทานการไหลของก๊าซ ทำให้ก๊าซไม่กระจายตัวแต่จะรวมตัวกันจนมีแรงดันที่ดันทะลุชั้นอนุภาค แต่ไม่สามารถทำให้ชั้นอนุภาคถูกฟลูอิดไดซ์ได้ ตัวอย่างอนุภาคในกลุ่มนี้ ได้แก่ แป้งทาน้ำ (face powder) และแป้ง (starch)

2. กลุ่ม A สำหรับอนุภาคในกลุ่มนี้มีขนาดอนุภาคเฉลี่ยเล็กอยู่ระหว่าง 20 ถึง 100 ไมครอน และ/หรือความหนาแน่นต่ำ (น้อยกว่า 1400 กิโลกรัมต่อลูกบาศก์เมตร) อนุภาคในกลุ่มนี้จะเกิดฟลูอิดไดเซชันได้ง่ายที่ความเร็วของก๊าซต่ำ และเกิดฟลูอิดไดเซชันแบบราบเรียบเมื่อความเร็วสูงขึ้นจะพบฟองก๊าซขนาดเล็ก ๆ เกิดขึ้น

3. กลุ่ม B สำหรับอนุภาคในกลุ่มนี้มีลักษณะคล้ายทราย (sand-like) มีขนาดอนุภาคเฉลี่ยอยู่ระหว่าง 40 ถึง 500 ไมครอน และความหนาแน่นอยู่ระหว่าง 1400 ถึง 4000 กิโลกรัมต่อลูกบาศก์เมตร อนุภาคในกลุ่มนี้เมื่อเกิดฟลูอิดไดซ์จะเกิดฟองก๊าซที่ปั่นป่วนอย่างรุนแรง และมีขนาดโตขึ้นเมื่อระยะห่างจากแผ่นกระจายอากาศเพิ่มขึ้น ลักษณะการฟลูอิดไดเซชันแบบรุนแรง

4. กลุ่ม D สำหรับอนุภาคในกลุ่มนี้จะมีขนาดอนุภาคเฉลี่ยโตกว่า 600 ไมครอน ลักษณะฟลูอิดไดเซชันที่เกิดขึ้นมีลักษณะเป็นแบบเกิดฟองก๊าซที่มีความปั่นป่วนสูง ฟองก๊าซที่เกิดขึ้นจะทำให้มองเห็นเป็นช่อง (channeling หรือ spouting) ตัวอย่างอนุภาคในกลุ่มนี้ได้แก่ เมล็ดธัญญาพืชอบแห้ง (drying grain), ถั่ว, เมล็ดกาแฟ, ถ่านหิน และแร่โลหะ

ซึ่งการจำแนกลักษณะการฟลูอิดไดเซชันโดยวิธีของเจลดาร์ท จะแสดงเป็นภาพได้ดังรูปที่ 2.2 ซึ่งเป็นกรณีที่ฟลูอิดไดเซชันอนุภาคที่ทราบค่าความหนาแน่น (ρ_s) และขนาดอนุภาคเฉลี่ย (d_p) โดยอากาศที่สภาวะปรกติ (ambient condition)



รูปที่ 2.2 แผนภาพการจำแนกประเภทของอนุภาคของแข็งที่ใช้ในการฟลูอิดไดเซชันซึ่งเสนอโดย Geldart (จาก fluidization engineering D. Kunii and O. Levenspiel, หน้า 79)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.2 การทำแกรนูล

การทำแกรนูล (granulation) เป็นกระบวนการ ที่ทำให้อนุภาค หรือผง ที่มีขนาดเล็ก มาเกาะกลุ่มกันมีขนาดใหญ่ขึ้น หรือที่เรียกว่าแกรนูล (granule) โดยที่อนุภาคขนาดเล็กที่มาเกาะตัวกันนี้ไม่มีการเปลี่ยนสถานะ (phase) เนื่องจากอนุภาคขนาดเล็กมีสมบัติบางประการที่ไม่ดีไม่เหมาะสมที่นำมาใช้งานโดยตรงต้องมีการปรับปรุงสมบัติของอนุภาคหรือผงขนาดเล็กโดยการทำแกรนูล เช่น ในอุตสาหกรรมผลิตเภสัชภัณฑ์จะใช้การทำแกรนูลในการปรับปรุงสมบัติด้านการไหลตัวของอนุภาคหรือผง และป้องกันการแยกตัวขององค์ประกอบต่างๆของเม็ดยาที่ได้จากการตอกเม็ด คุณสมบัติและลักษณะของแกรนูลที่ได้ขึ้นอยู่กับกรรมวิธีการผลิต และวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้งาน อุตสาหกรรมประเภทอื่น ๆที่ต้องใช้กระบวนการทำแกรนูล เช่น อุตสาหกรรมอาหาร, เกษตรกรรม, เคมีภัณฑ์, ปูนซีเมนต์, ถลุงเหล็ก และเซรามิก

ความหมายของผง (powder) และแกรนูล (granule) ได้กำหนดไว้ดังนี้คือ

ผง หมายถึงอนุภาคซึ่งแยกจากกันเป็นอิสระและมีขนาดเล็กกว่า 1000 ไมครอน
 แกรนูล หมายถึงกลุ่มก้อนของอนุภาคที่ยึดเกาะติดกันด้วยสารยึดเกาะ (granulating agent หรือ binder) หรือโดยใช้แรงอัดจากภายนอก

สำหรับงานทางเภสัชอุตสาหกรรม กระบวนการทำแกรนูลเป็นหน่วยการผลิต (unit operation) หนึ่งในกระบวนการเตรียมเม็ดยาหรือยาแคปซูล (capsule) ดังรูปที่ 2.3 การทำแกรนูลเป็นขั้นตอนการเตรียมผงยาหรือผงยากับสารเติมแต่งเพื่อให้มีการไหลตัวที่ดี และที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในการเตรียมเม็ดยาโดยการตอก (compression) และยาแคปซูล (capsule dosages)

ปรกติแล้วสารที่จะนำมาตอกอัดเป็นเม็ดยาได้ ต้องมีลักษณะสมบัติที่จำเป็น 4 ประการ คือสมบัติการไหล (fluidity), สมบัติการอัดตัว (compressibility), ความสามารถในการเปียก (wettability) และ การลื่นไหล (lubricity) สำหรับสมบัติสองตัวแรกจะสามารถปรับปรุงได้โดยเลือกกรรมวิธีการทำแกรนูลให้เหมาะสม ส่วนสองตัวหลังปรับปรุงได้โดยการเลือกใช้สารเติมแต่ง (additive) ที่เหมาะสมและปรับเปลี่ยนตำรับยาซึ่งทำได้สะดวกกว่า ดังนั้นการปรับปรุงสมบัติสองชนิดแรกจึงมีความสำคัญมากในการตอกเม็ดยา

สมบัติการไหล (fluidity หรือ flowability) ของสารที่นำมาตอกเม็ดยา มีความสำคัญต่อประสิทธิภาพของกระบวนการผลิตเม็ดยา ถ้าอนุภาคหรือแกรนูลของสารที่นำมาตอกเม็ดยามีการไหลตัวดีจะทำให้ได้ประสิทธิภาพในการผสม (mixing) และความสม่ำเสมอของน้ำหนัก (weight uniformity) ของเม็ดยาที่ผลิตได้สูง ถ้าอนุภาคมีสมบัติการไหลไม่ดีอาจต้องมีการนำไปตอกอัด

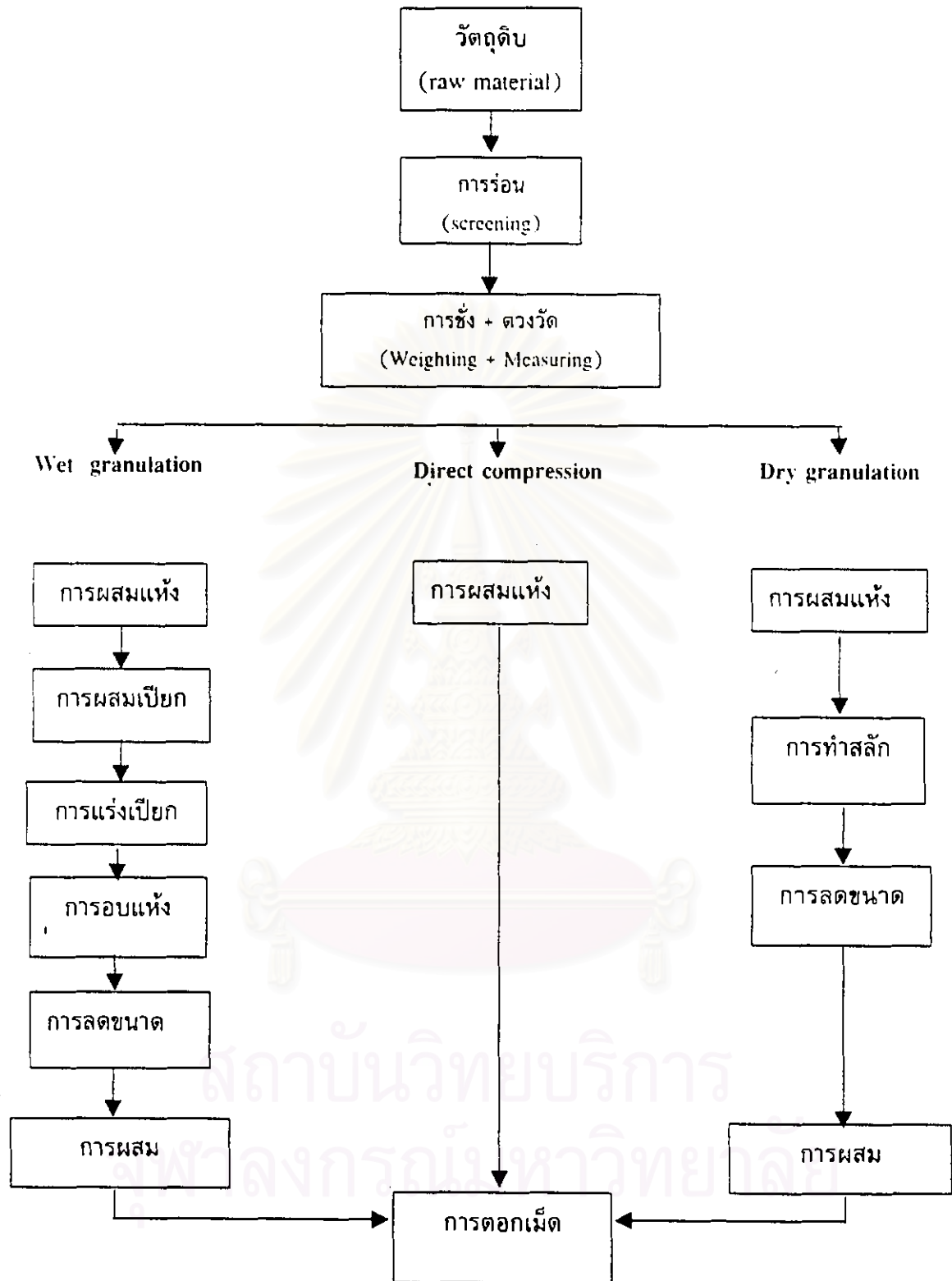
ล่วงหน้า (precompression) หรือทำให้เป็นแกรนูลก่อนที่จะนำไปผลิตเป็นเม็ดยา ดังนั้นในการตั้งตำรับยาจำเป็นต้องศึกษาถึงลักษณะสมบัติการไหลของตัวยาและสารช่วยต่างๆที่ใช้เสียก่อน

สมบัติการไหลนี้มีความสำคัญมากในการตอกเม็ดยา เนื่องจากกรณีที่อนุภาคมีการไหลที่ไม่ดีอนุภาคจะส่วเบ้าตอก (die) ได้ยาก ทำให้การบรรจุสารลงเบ้าตอกไม่สมบูรณ์และไม่เท่ากันทุกครั้ง เป็นเหตุให้เม็ดยาที่ผลิตได้มีน้ำหนักที่แตกต่างกันออกไป นอกจากนี้ความแข็งแกร่งทั้งความหนาของเม็ดยาก็จะแตกต่างกันออกไปด้วย เนื่องจากปริมาตรของผงยาที่รับแรงอัดจะแตกต่างกัน ดังนั้นสารที่จะนำมาใช้ในการตอกเม็ดยา ควรจะมีลักษณะที่มีสมบัติการไหลอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งก็คือ มีรูปร่างใกล้เคียงทรงกลมเพราะจะมีจุดและพื้นที่สัมผัสน้อยที่สุดระหว่างอนุภาคด้วยกันและระหว่างอนุภาคกับผนังของเครื่องตอกเม็ดยา แต่สารส่วนมากมักไม่มีรูปร่างทรงกลม ดังนั้นการนำผงละเอียดมาทำเป็นแกรนูล (granulation) ซึ่งจะมีขนาดโตขึ้นและรูปร่างกลมช่วยให้มีลักษณะสมบัติการไหลที่ดีขึ้น

สมบัติการอัดตัวสมบัติอย่างหนึ่งของสารในการยึดเกาะกันได้เป็นเม็ดยา เมื่อใส่แรงดันแก่สารการทำแกรนูลก็เป็นวิธีการอย่างหนึ่งที่ใช้สำหรับเปลี่ยนผงอนุภาคที่มีแรงยึดเกาะต่ำ ให้มารวมกันเป็นแกรนูลซึ่งจะสามารถยึดเกาะกันเป็นเม็ดยาได้

ดังที่กล่าวมาข้างต้น สมบัติด้านการไหลและการอัดตัวของสารที่จะนำไปตอกเป็นเม็ดยาจะเป็นตัวกำหนดว่า จะต้องนำขั้นตอนการทำแกรนูลมาเกี่ยวข้องหรือไม่ รวมทั้งกำหนดประเภทของกระบวนการทำแกรนูลที่นำมาใช้

กรณีที่สารที่จะนำมาตอกเป็นเม็ดยามีสมบัติด้านการไหลและสมบัติการอัดตัวที่ดี อาจไม่จำเป็นต้องใช้กระบวนการทำแกรนูลมาทำการปรับปรุงคุณสมบัติอนุภาคขนาดเล็ก สามารถนำไปตอกเป็นเม็ดยาได้โดยตรง (direct compression) แต่ถ้าผงนั้นมีสมบัติการไหลที่ไม่ดี แต่สมบัติการอัดตัวที่ดี จะต้องนำกรรมวิธีการทำแกรนูลที่เรียกว่าการทำแกรนูลแบบแห้ง (dry granulation) มาใช้ในการปรับปรุงสมบัติการไหลให้ดีขึ้น และกรณีที่ผงมีสมบัติด้านการไหลและสมบัติการอัดตัวไม่ดี สามารถปรับปรุงสมบัติทั้งสองโดยใช้การทำแกรนูลแบบเปียก (wet granulation)



รูปที่ 2.3 กระบวนการผลิตเม็ดยา
(จากเภสัชอุตสาหกรรม 1 มนต์ชูลี, หน้า 239)

2.2.1 วัตถุประสงค์ในการทำแกรนูล

สำหรับวัตถุประสงค์ในการทำแกรนูลสรุปได้ดังนี้

1. เพิ่มขนาดอนุภาค (particle size)
2. เพิ่มการไหล (fluidity, flowability)
3. เพิ่มค่าการอัด (compressibility)
4. เพิ่มความหนาแน่น (densification)
5. ผลิตแกรนูลที่มีลักษณะกลม (spherical) และขนาดสม่ำเสมอ (uniform size particle)
6. เพิ่มความสามารถในการละลายน้ำ (hydrophilic surface)
7. กระจายส่วนประกอบ (distribution of active ingredient)

2.2.2 ประโยชน์ของการทำแกรนูลทั้งทางตรงและทางอ้อม

จากวัตถุประสงค์ข้างต้น สามารถสรุปประโยชน์ของการทำแกรนูลได้ดังนี้

ด้านการเตรียมวัสดุให้สะดวกต่อการขึ้นรูป (handling)

1. เพิ่มขนาดอนุภาค (Size enlargement) ทำให้ฝุ่นผง (dust) ลดลง, ลดการสูญเสียของสาร และการฟุ้งกระจายของสารในกรณีที่เป็นสารมีพิษ (hazard) สร้างความปลอดภัยในการทำงาน
2. ปรับปรุงสมบัติการไหลตัว (flowability) ให้ดีขึ้น, การถ่ายเทสารทำได้ง่ายขึ้น, ลดการเกาะของอนุภาคและการดวงวัดปริมาตรสารมีความเที่ยงตรงมากขึ้น
3. ไม่เกิดการแยกตัว (segregation) ของส่วนประกอบต่างๆในแกรนูลนั้น
4. เพิ่มความหนาแน่นปรากฏของสาร (bulk density) ปริมาตรปรากฏ (bulk volume) ลดลง ช่วยลดพื้นที่การเก็บและลดการฟุ้งกระจาย
5. สามารถผลิตแกรนูลที่มีรูปร่างต่างๆ ตามวัตถุประสงค์การใช้งาน

ด้านการเตรียมวัสดุให้เหมาะกับปฏิกิริยาเคมี การถ่ายเทความร้อนและมวล

1. ป้องกันไม่ให้เกิดการละลายของอนุภาคในของไหล
2. ทำให้ของไหลที่ไหลผ่านชั้นอนุภาคนั้นเสถียร (stable) มากขึ้น
3. ควบคุมการปล่อย (control release) สารเคมีจากแกรนูลที่เตรียม

2.2.3 ประเภทของการทำแกรนูล

ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ในทางเภสัชกรรมแบ่งกรรมวิธีการทำแกรนูลออกเป็น 2 ประเภทด้วยกันคือ การทำแกรนูลแบบแห้งและการทำแกรนูลแบบเปียก

1. การทำแกรนูลแบบแห้ง (dry granulation)

การทำแกรนูลแบบแห้งเป็นวิธีที่ทำให้อนุภาคขนาดเล็กเกาะตัวกันโดยใช้แรงอัด ทำให้ผิวของอนุภาคสัมผัสกันเกิดเป็นพันธะเชื่อม ความแรงของพันธะที่ยึดอนุภาคขึ้นอยู่กับขนาดของแรงอัด บางครั้งการเกาะกันของอนุภาคเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอจำเป็นต้องมีการเติมสารช่วย (additive) ทำหน้าที่ยึดเกาะอนุภาคร่วมด้วย การทำแกรนูลแบบแห้งไม่จำเป็นต้องใช้ความชื้นหรือความร้อนสูง จึงเลือกใช้กับผงหรือสารที่เสื่อมเมื่อสัมผัสกับความชื้นหรือความร้อน

ขั้นตอนการทำแกรนูลแบบแห้ง

สำหรับการทำแกรนูลแบบแห้ง คือการนำเอาผงหรือสารมาอัดโดยการดกให้เป็นสลัก (slugs) หรือมีลักษณะเป็นแผ่นหรือเป็นชิ้น (compact mass) แล้วนำมาบดย่อยให้เป็นแกรนูลโดยการแรง (milling) แสดงไว้ในรูปที่ 2.4 และสรุปขั้นตอนได้ดังนี้

1.1. การผสมครั้งแรก

นำผงหรือสารที่ต้องการเตรียมแกรนูลมาผสมกับสารช่วยลื่น (lubricant) หรือสารช่วยอื่นๆ (additive) เช่น สารช่วยด้านการไหลเพื่อลดแรงเสียดทานของเครื่องมือและเพิ่มการไหลของสารให้ดีขึ้น และต้องมีสารตัวหนึ่งที่มีคุณสมบัติที่จะทำให้ผงเกาะตัวกันอยู่ได้เมื่อผ่านการอัดเมื่อผสมกันดีแล้วนำมาแรงผ่านตาแกรนขนาด 30 หรือ 40 mesh เมื่อให้แน่ใจว่ามีการผสมเข้ากันดีที่สุด

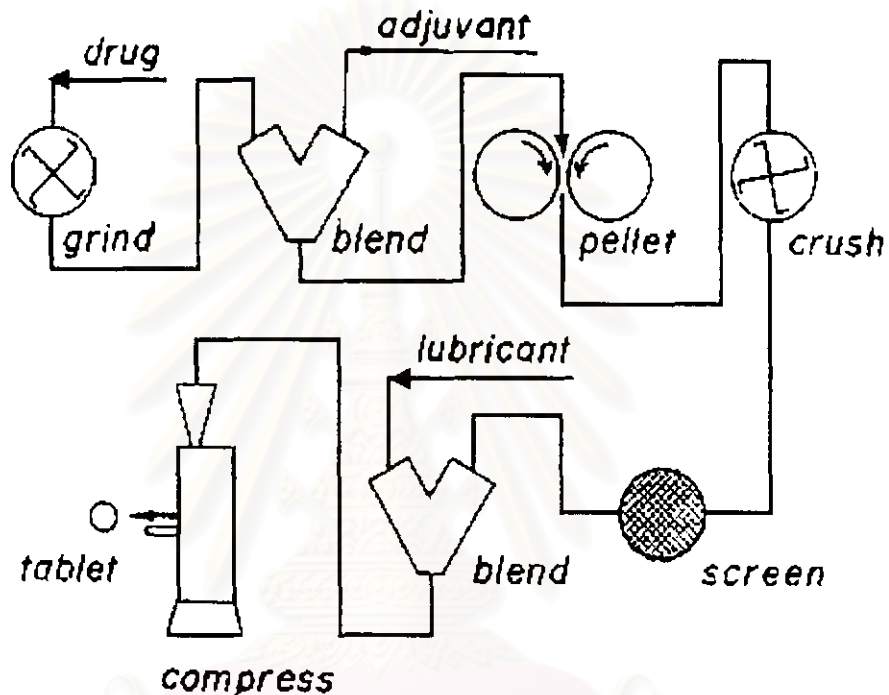
1.2. การอัดส่วนผสมครั้งแรก

สำหรับการอัดส่วนผสมครั้งแรกสามารถทำได้ 2 วิธีคือ

1.2.1. การอัดเป็นสลัก (slugging)

เป็นการอัดวัสดุผงด้วยเครื่องตอกเม็ดยา (tableting machine) ได้เป็นเม็ดแข็งที่เรียกว่าสลักโดยที่ขนาดของสลักจะขึ้นอยู่กับขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเบ้าตอก ปรกติแล้วเบ้าตอกจะมี

ขนาดใหญ่เพื่อให้สามารถบรรจุสารลงเข้าตอกได้อย่างรวดเร็ว โดยปรกติขนาดเข้าที่ใช้คือ 3/4 ถึง 1 1/4 นิ้ว แรงอัดที่ใช้ต้องไม่มากหรือน้อยเกินไป ความเร็วในการตอกควรจะปรับให้ได้สลักที่มีผงเกาะกันแน่นไม่เกิดการแยกชั้นหรือแตกเป็นชั้นๆ ซึ่งเกิดเนื่องมาจากอากาศภายในผงถูกไล่ออกไม่ทันหมดขณะคลายแรงอัด อากาศจะดันออกทำให้ก้อนแข็งแตกออกเป็นชั้นๆ ได้ บางครั้งถ้าผงมีการไหลตัวไม่ดีสามารถใช้เครื่องสั่นสะเทือน (vibrator) ติดเข้ากับฮอปเปอร์ (hopper) หรือใส่สารช่วยลื่น (lubricant) เพื่อไม่ให้ผงเกาะกับแม่พิมพ์ขณะตอกอัด



รูปที่ 2.4 ขั้นตอนการทำแกรนูลแบบแห้งในการผลิตเม็ดยา
(จาก ยาเม็ด ปราโมทย์, หน้าที่ 17)

สำหรับแรงอัดที่ใช้จำเป็นต้องเพียงพอสำหรับอัดให้สลักที่ได้มีขนาดสม่ำเสมอเท่านั้น ถ้าใช้แรงอัดมากเกินไปพออาจเกิดการแยกชั้นของส่วนประกอบและสร้างความเสียหายแก่เครื่องตอกได้

ในการอัดเป็นสลัก ลักษณะของสากที่ใช้ควรเป็นสากกลมที่มีผิวหน้าเรียบเพราะสากโค้งหรือยกขอบอาจทำให้มีอากาศในสลัก ซึ่งจะทำให้เกิดการแยกชั้นและความหนาของสลักที่ติดต้องไม่เกิน 1/2 นิ้ว

ส่วนความเร็วในการตอกอัดจะส่งผลต่อความหนาและการแตกหักสลัก ถ้าผงมีขนาดเล็กมากซึ่งผงจะมีแรงเกาะระหว่างอนุภาคจะไม่ดีเท่าแกรนูล การตอกอัดที่ความเร็วสูงจะทำให้เกิดการแตกหรือแยกชั้นภายหลังจากปล่อยแรงอัด

นอกจากนี้อาจทำ double slugging คือการนำสลักที่ลดขนาดเป็นแกรนูลแล้ว มาอัดเป็น สลักอีกครั้งหนึ่งเพื่อให้มีการกระจายตัวของส่วนประกอบดีขึ้น

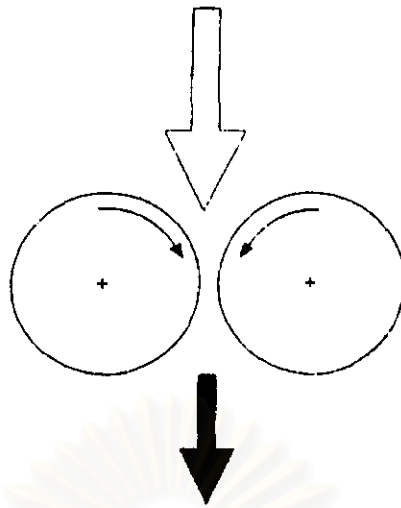
1.2.2 การอัดด้วยลูกกลิ้ง (Roll compaction หรือ Pressure Roll)

วิธีนี้ใช้กันทั่วไปในอุตสาหกรรมเคมี, อาหาร, แร่, โลหะ และอุตสาหกรรมผลิตยาสำเร็จ รูป วิธีนี้มีข้อดีคือสามารถผลิตได้ในปริมาณมาก, อย่างต่อเนื่องและต้นทุนต่ำ เหมาะกับสารที่ไม่มี ความกัฏกร่อนและไม่เป็นพิษ โดยจะอัดผงหรือสารให้มีลักษณะเป็นแผ่นอัด

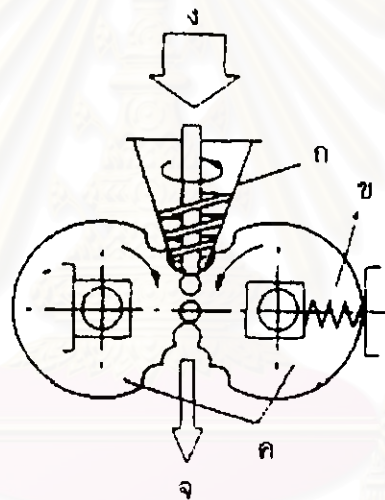
การทำแผ่นอัดนี้จะใช้เครื่องมือที่เรียกว่า เครื่องอัดลูกกลิ้ง (roller compactor) มีลักษณะ เป็นลูกกลิ้ง 2 ลูก หมุนเข้าหากันดังแสดงไว้ในรูปที่ 2.5 ซึ่งจะดึงผงหรือสารเข้าไปในช่องว่าง ระหว่างลูกกลิ้งและสารจะถูกอัดออกมาเป็นแผ่นหรือบรีเกต (briquettes) ดังรูปที่ 2.6 รูปร่างของ บรีเกตจะขึ้นอยู่กับลักษณะของผิวหน้าของลูกกลิ้ง ถ้าการไหลตัวดีอาจป้อนสารเข้าอัดโดยเครื่อง อาจปล่อยให้สารไหลเองตามธรรมชาติ หรืออาจใช้เครื่องป้อนแบบสกรู (screw feeder) เพื่อให้มี การป้อนอย่างสม่ำเสมอ

นอกจากเครื่องมือที่กล่าวมาแล้วข้างต้นยังมีเครื่องมือพิเศษที่เรียกว่า ซิลโซเนเตอร์ (Chilsonator) เพื่ออัดผงให้เป็นแผ่นหรือบรีเกต ซึ่งแสดงไว้ในรูปที่ 2.7 (ก) และ (ข) ซึ่งซิลโซ เนเตอร์จะประกอบด้วยลูกกลิ้ง 2 อันหมุนเข้าหากัน ช่องว่างระหว่างลูกกลิ้งสามารถควบคุมโดย ไฮดรอลิก (hydraulic) สามารถควบคุมแรงอัดผงซึ่งไหลผ่านระหว่างลูกกลิ้งทั้งสองได้ ความเร็ว ของลูกกลิ้งทั้งสองสามารถควบคุมได้เช่นกัน และภายในลูกกลิ้งมีแกนภายในสำหรับเพื่อใช้ในการ หล่อเย็นหรือให้ความร้อน

สำหรับวิธีการคือจะผงหรือสารจะถูกป้อนผ่านฮอปเปอร์ ซึ่งภายในจะมีใบพัดลักษณะ คล้ายสว่านสำหรับไล่อากาศออกจากผงก่อนที่จะดันผงมายังลูกกลิ้ง ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการอัดผง ผงที่ถูกอัดจะออกมาในลักษณะเป็นแผ่นในรูปที่ 2.7 (ก)



รูปที่ 2.5 ลักษณะการทำงานของลูกกิ้ง
(จากจุลสารเทคโนโลยีอนุภาค ฉบับที่ 8 การทำแกรนูล พจน)



รูปที่ 2.6 ส่วนประกอบของเครื่องอัดแบบลูกกิ้ง (จากจุลสารเทคโนโลยีอนุภาค ฉบับที่ 8 การทำ
แกรนูล พจน)

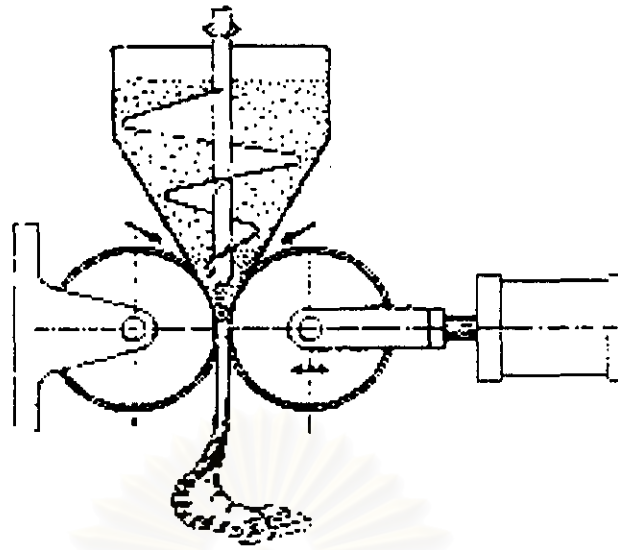
(ก) เครื่องป้อนแบบสกรู

(ข) ระบบปรับแรงดัน

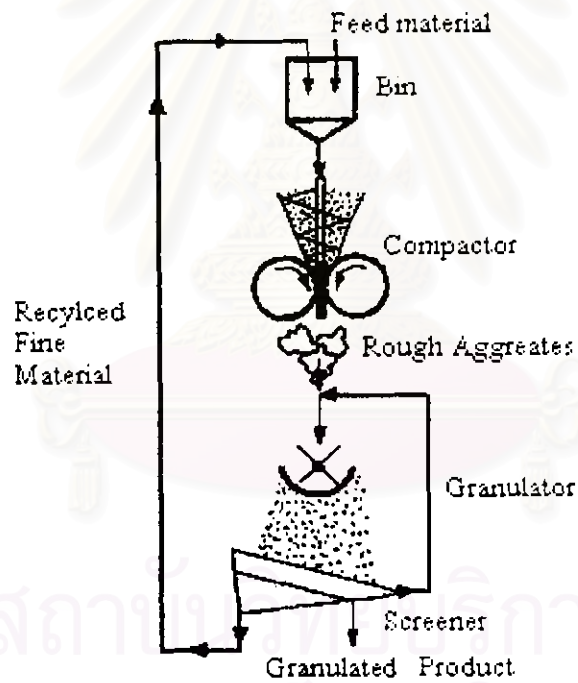
(ค) ลูกกิ้ง

(ง) ผงวัตถุดิบ

(จ) บริเคท



(ก)



(ข)

รูปที่ 2.7 ซิลโซเนเตอร์ (จาก เกสซ์อุตสาหกรรม 1 ยุพิน, หน้า 183)

(ก) แชนไฮดรอลิก

(ข) กระบวนการผลิตแกรนูลแบบแห้งโดยใช้ซิลโซเนเตอร์

1.3. การลดขนาดสลัก

หลังจากที่เตรียมสลักหรือบริเคทจากกระบวนการอัดเป็นสลักหรือการอัดด้วยลูกกลิ้ง จะต้องนำมาบดหรือแรง (Milling) เพื่อให้ได้แกรนูลที่ขนาดเหมาะสมที่จะใช้งานต่อไป ปรกติไม่ การลดขนาดสลักที่ดี แกรนูลที่ได้ควรมีผงละเอียดปนอยู่เกิน 20 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ถ้ามีผงละเอียดมากเกินไปอาจต้องนำไปทำสลักหรือบริเคทใหม่ เครื่องซิลโซเนเตอร์บางชนิดสามารถทำได้ทั้งการอัดผงและการแรงให้เป็นแกรนูล สามารถนำผงละเอียดหรือบริเคทชิ้นใหญ่ที่บดไม่ได้ไปทำการอัดใหม่เป็นสลัก ดังรูปที่ 2.7 (ข) ซึ่งมีข้อดีตรงที่ไม่เสียเวลามากเนื่องจากสามารถนำผงละเอียดกลับไปอัดเป็นสลักหรือบริเคทได้ทันทีและไม่เกิดการฟุ้งกระจาย เครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดสลักอื่นๆ ได้แก่ เครื่องบด หรือ Oscillating granulator

ข้อดีของการทำแกรนูลแบบแห้ง

1. ใช้เครื่องมือและพื้นที่ใช้สอยน้อย
2. ไม่ต้องใช้สารยึดเกาะและเครื่องผสมเปียก
3. ใช้เวลาการทำแกรนูลสั้นกว่าการทำแกรนูลแบบเปียก
4. เหมาะสมกับสารที่เสื่อมสลายง่ายต่อความชื้นและความร้อน เช่นตัวยาบางชนิด
5. สำหรับการผลิตเม็ดยา เม็ดยาที่ผลิตได้มีระยะเวลาการแตกตัวสั้นเนื่องจากแรงยึดอนุภาคเป็นแรงที่เกิดจากการอัด ไม่ใช่แรงจากการยึดโดยสารยึดเกาะ ดังในการทำแกรนูลแบบเปียก
6. การผสมเป็นไปอย่างทั่วถึง ไม่มีการสูญหายของสารมีค่า เช่น ตัวยาสำคัญ
7. เหมาะสมกับการผลิตเม็ดยาที่ต้องการขนาดของตัวยาส่ง, สารที่เป็นผงละเอียดมาก และมีความหนาแน่นปรากฏ (bulk density) ต่ำ

ข้อเสียของการทำแกรนูลแบบแห้ง

1. ต้องใช้เครื่องมือพิเศษในการอัดสารเป็นก้อนแข็ง
2. การกระจายตัวของสีในเม็ดยาที่ผลิตจากแกรนูลแบบแห้งไม่ดีเท่ากับเม็ดยาที่ผลิตจากแกรนูลที่ทำโดยการทำแกรนูลแบบเปียกซึ่งสามารถเติมสีลงในสารยึดเกาะได้
3. ไม่เหมาะกับตัวยาที่ไม่ละลายน้ำ อัตราการละลายของตัวยาลดลง เนื่องจากเมื่อทำเป็นแกรนูลแล้วมีพื้นที่ผิวน้อยกว่าขณะเป็นผง

2. การทำแกรนูลแบบเปียก (wet granulation)

การทำแกรนูลวิธีนี้เป็นวิธีที่นิยมกันมาก เนื่องจากการทำแกรนูลโดยวิธีนี้มีคุณสมบัติเหมาะสมต่อการทำเม็ดยา สามารถดกเม็ดยาให้มีสูตรต่างๆได้ นิยมใช้กับการผลิตเม็ดยาที่ต้องการควบคุมการปล่อยตัวยา (controlled release) และแกรนูลที่ได้จากวิธีนี้ไม่จำเป็นต้องใช้แรงอัดสูงในการดกเป็นเม็ด

ขั้นตอนการทำแกรนูลแบบเปียก

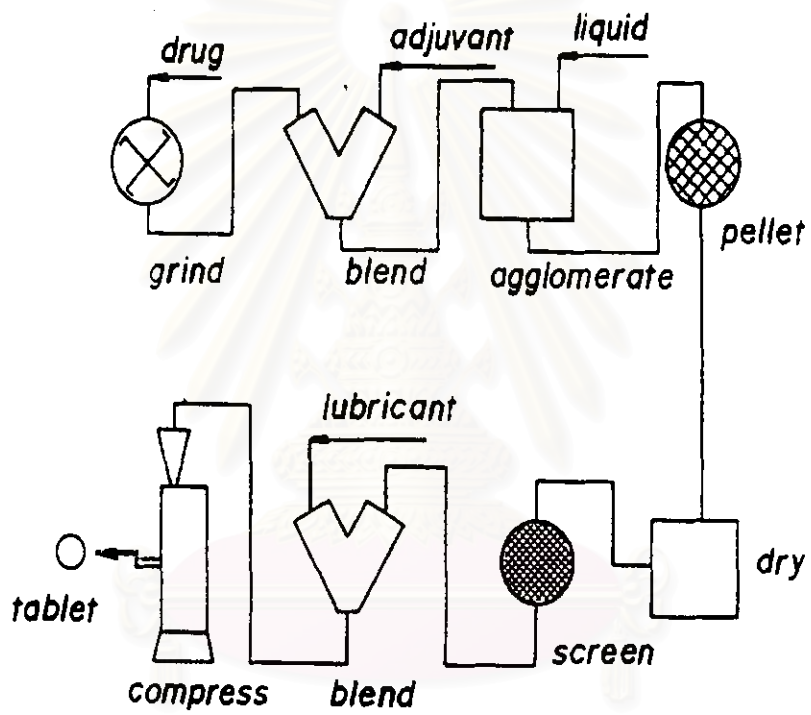
การทำแกรนูลแบบเปียกเป็นกรรมวิธีการทำแกรนูลโดยมีการเติมของเหลว เช่น น้ำ หรือ สารละลายยึดเกาะลงในผงหรือสารเพื่อให้ผงจับตัวได้ก่อนเปียก จากนั้นนำไปทำให้แห้งและขึ้นรูปเป็นแกรนูล สำหรับขั้นตอนการทำแกรนูลแบบเปียก แสดงไว้ดังรูปที่ 2.8

2.1. การผสมแห้ง

สำหรับขั้นตอนนี้จะเป็นการนำส่วนประกอบต่างๆที่มีสมบัติไม่เหมือนกัน เช่น ขนาด, ความหนาแน่นมาผสมกันเพื่อให้มีการกระจายของส่วนประกอบให้ทั่วถึงและสม่ำเสมอ ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญมากในการผลิตเม็ดยา ซึ่งต้องให้ปริมาณของตัวยาสำคัญเท่ากันในแต่ละเม็ดยาที่ผลิต

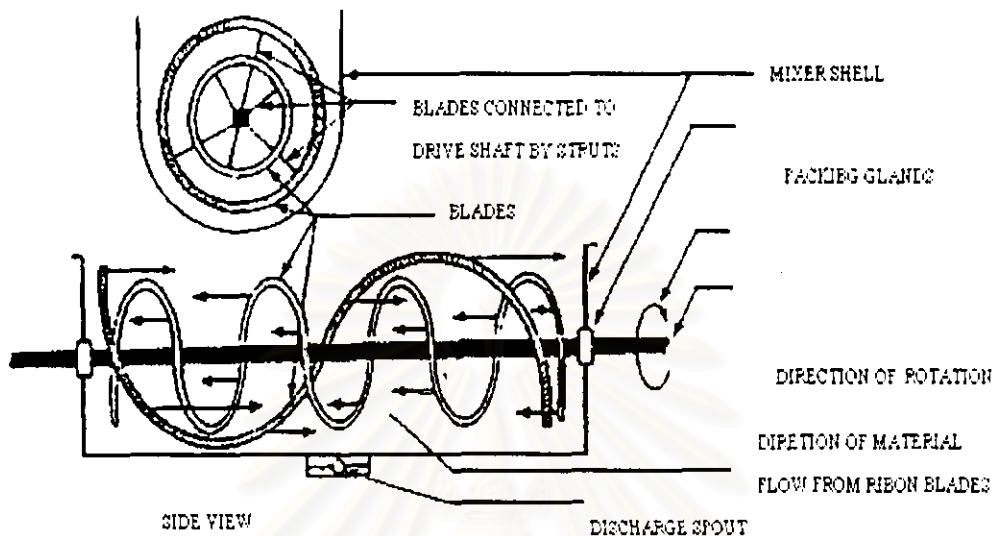
สารยึดเกาะบางชนิดสามารถเติมได้ในขั้นตอนนี้ เช่น อะคาเซีย (acacia), ทรากาคานท์ (tragacanth), อนุพันธ์ของเซลลูโลส (cellulose derivative) และโพลีไวนิลไพโรลิโดน (polyvinylpyrrolidone; PVP) ยกเว้น แป้ง, เจลาติน, ส่วนสารช่วยในการแตกตัว และสารช่วยลื่นปรกติไม่เติมในขั้นตอนนี้

เครื่องมือที่ใช้ในขั้นตอนนี้คือเครื่องผสม (mixer) ในระดับอุตสาหกรรมเครื่องผสมที่ใช้จะมีขนาดใหญ่และสามารถใช้ผสมได้ทั้งการผสมแห้งและการผสมเปียก ภายในเครื่องผสมจะติดตั้งใบมีด (mixing blade) เพื่อช่วยคลุกเคล้าและนวดผงให้เปียกอย่างทั่วถึงในระยะเวลาอันสั้น จึงอาจเรียกการทำแกรนูลที่ใช้เครื่องผสมชนิดนี้ว่าการทำแกรนูลโดยวิธีการปั่นกววน (agitation granulation) เครื่องผสมที่ใช้มีหลายชนิดเช่น ribbon mixer, planetary mixer, conical screw mixer และ sigma blade mixer ดังในรูปที่ 2.9 (ก), (ข), (ค) และ (ง)

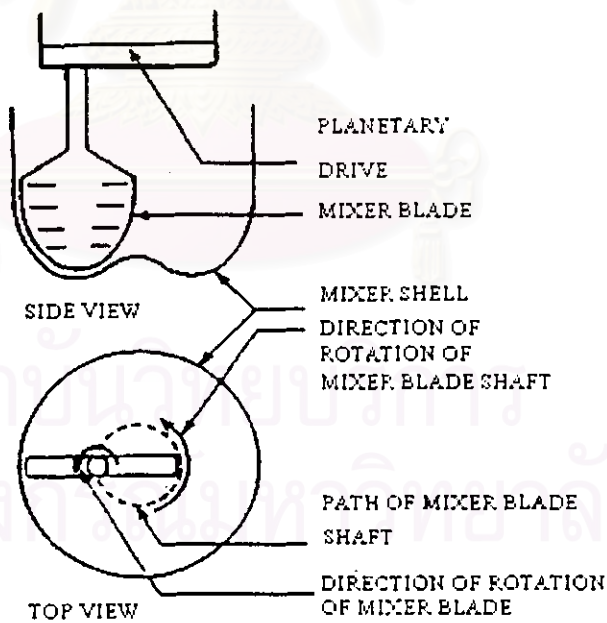


รูปที่ 2.8 ขั้นตอนการทำแกรนูลแบบเปียก (จาก ยาเม็ด ปราโมทย์, หน้า 16)

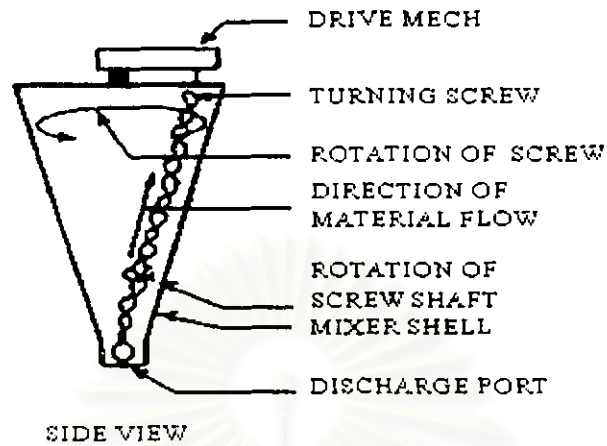
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



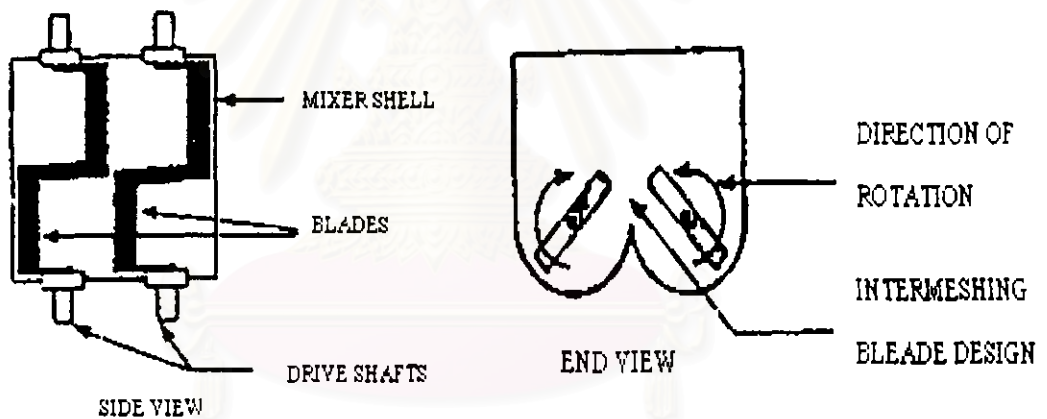
(ก)



(ข)



(ค)



(ง)

รูปที่ 2.9 ชนิดของเครื่องผสมที่ใช้ในการทำแกรนูลแบบเปียก (จาก จุลสารเทคโนโลยีอนุภาค ฉบับที่ 8 การทำแกรนูล พจน)

(ก) Ribbon mixer

(ข) Planetary mixer

(ค) Conical screw mixer

(ง) Sigma blade mixer

2.2. การผสมเปียก

ในขั้นตอนนี้จะเป็นการเติม น้ำ, ตัวทำละลายหรือสารละลายยิดเกาะอย่างช้า ๆ และเป็นช่วง ๆ ลงในส่วนผสมจากขั้นตอนการผสมแห้ง โดยมีการกวนผสมอย่างสม่ำเสมอและด้วยระยะเวลาที่แน่นอนเพื่อให้มีการกระจายตัวของของเหลวอย่างทั่วถึงจนได้เป็นก้อนเหนียว (paste) การเติมสารยิดเกาะอาจเติมเป็นผงแห้งในขั้นตอนการผสมแห้งแล้วจึงเติมตัวทำละลาย (solvent) ลงไปในขั้นตอนนี้เพื่อให้สารยิดเกาะทำหน้าที่ยึดจับผงหรือสาร

เครื่องมือที่ใช้ในการผสมเปียกอาจใช้เครื่องมือแบบเดียวกับการผสมแห้งและอาจดัดแปลงให้มีหัวฉัดเพื่อทำการพ่นสารยิดเกาะหรือตัวทำละลายลงไปในผงหรือสาร เครื่องมือที่ใช้ในปัจจุบันสำหรับการผสมเปียกคือเครื่องผสมชนิดความเร็วสูง (high-speed mixer) ซึ่งมีข้อดีตรงที่มีใบมีด (chopper blades) ซึ่งช่วยไปให้ก้อนเหนียวขนาดใหญ่ที่เกิดจากการเกาะของผงแตกออก ซึ่งจะช่วยลดปัญหาการอุดตันบนตะแกรงที่จะเกิดในขั้นตอนการแรงเปียก (coarse milling)

สิ่งที่สำคัญในขั้นตอนนี้คือ ต้องหลีกเลี่ยงการเติมของเหลวไม่ให้มากเกินไป ซึ่งจะเป็นผลให้ก้อนเหนียวที่ได้มีลักษณะเหนียวและเปียกมาก ซึ่งจะไปอุดตันตะแกรงในขั้นตอนการแรงเปียก และปริมาณสารยิดเกาะที่เติมจะมีผลต่อคุณสมบัติของแกรนูลที่ได้ ถ้าเติมสารยิดเกาะมากเกินไป แกรนูลที่ได้จะมีความแข็งสูงซึ่งต้องใช้แรงอัดที่สูงในการตอกเป็นเม็ดยา ทำให้เม็ดยาที่ได้แข็ง มีการกระจายตัวและการละลายจะช้าด้วย แต่ถ้าเติมสารยิดเกาะน้อยเกินไปผงจะเกาะตัวน้อยแกรนูลที่ได้จะอ่อนและแตกง่าย การตอกเป็นเม็ดยาทำได้ยากเนื่องจากมีผงละเอียดมาก

สำหรับสารที่มีความคงตัวต่อความชื้นสามารถใช้ น้ำเป็นส่วนผสมของสารละลายยิดเกาะได้ แต่ถ้าสารนั้นเสื่อมสลายเมื่อสัมผัสความชื้น เช่น ตัวยาบางชนิด ตัวทำละลายที่ใช้ในการเตรียมสารยิดเกาะ จะต้องใช้ตัวทำละลายที่ไม่ใช่ น้ำ เช่น เอทิล แอลกอฮอล์ (ethyl alcohol), (ไอโซโพรพิล แอลกอฮอล์ (isopropyl alcohol) และ เมทิลีน คลอไรด์ (methylene chloride)

2.3. การแรงเปียก (wet milling หรือ coarse milling)

ขั้นตอนนี้จะนำก้อนเหนียวที่เตรียมได้จากการผสมเปียกมาลดขนาดเป็นแกรนูลที่มีขนาดตามต้องการ และเพื่อให้มีพื้นที่ผิวมากขึ้นสะดวกต่อการอบแห้ง กระบวนการที่ใช้ในการลดขนาด ได้แก่ การร่อนผ่านตะแกรง (screening), การดันผ่านตะแกรง (extruding), การทำให้แตก (chopping) และ การบด (milling)

2.4. การทำให้แห้ง

ขั้นตอนนี้เป็นกาการจัดน้ำหรือตัวทำละลายออกจากแกรนูลที่เปียก สิ่งที่ต้องพิจารณาเป็นสำคัญในขั้นตอนนี้คือ อุณหภูมิและอัตราการอบแห้ง ซึ่งจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบในแกรนูลโดยเฉพาะในการผลิตเม็ดยา เช่น เกิดการหลอม, โหม้, การแห้งไม่สม่ำเสมอ และการเปลี่ยนสี

สิ่งที่นำมาพิจารณาในการอบแห้งคือค่าสมดุลความชื้น (equilibrium moisture content: EMC) ของสารที่นำมาอบแห้ง เนื่องจากสารแต่ละชนิดที่อุณหภูมิและความชื้นหนึ่งๆ จะมีค่า EMC ของตัวเอง ถ้าสารนั้นมีค่าความชื้นต่ำกว่าค่า EMC สารนั้นจะดูดความชื้นจากบรรยากาศ แต่ถ้าสารนั้นมีค่าความชื้นสูงกว่าค่า EMC สารนั้นจะสูญเสียน้ำไป ในทางทฤษฎีสำหรับการผลิตเม็ดยานั้น แกรนูลที่จะนำไปตอกเป็นเม็ดยานั้นต้องทำให้แห้งจนถึงค่า EMC

นอกจากนี้พบว่าปริมาณความชื้นที่มีอยู่ในแกรนูลจะมีผลต่อการผลิตเม็ดยาอย่างมาก ถ้าแกรนูลมีความชื้นต่ำกว่า 1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก จะมีไฟฟ้าสถิตเกิดขึ้น ทำให้การไหลของแกรนูลเกิดได้ไม่ดี เม็ดยาที่ผลิตได้ได้จะเกิดการแยกชั้น แต่ถ้าความชื้นภายในแกรนูลสูง แกรนูลที่ผลิตได้จะอ่อนและเม็ดยาที่ได้จะอ่อนเช่นกัน และมีโอกาสที่เกิดการติดกับสากหรือเบ้าตอกสำหรับความชื้นที่เหมาะสมสำหรับเม็ดยาทั่วๆ ไปคือ 1-5 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ดังนั้นสิ่งที่ต้องพิจารณาเป็นสำคัญในขั้นตอนนี้คือ ต้องกำหนดและควบคุมปริมาณความชื้นในแกรนูล เพื่อที่จะนำไปตอกเป็นเม็ดยาที่ดี

เครื่องมือที่ใช้ในการอบแห้งอาจใช้ตู้อบที่เรียกว่าอบแห้งโดยใช้ถาด (tray dryer) หรือเครื่องอบแห้งแบบฟลูอิดไดซ์เบด (fluidized bed dryer) สำหรับกรณีการอบแห้งโดยใช้ถาด ทำได้โดยนำแกรนูลที่เปียกใส่ในถาดที่มีกระดาดรองและเกลี่ยแกรนูลให้เป็นชั้นบางๆ เพื่อให้แห้งเร็วขึ้นแล้วนำไปอบแห้งในตู้อบ ภายในตู้อบติดตั้งพัดลมให้ความร้อนไหลเวียนทั่วตู้และมีเทอร์โมสแตท (thermostat) สำหรับวัดและควบคุมอุณหภูมิให้สม่ำเสมอ ซึ่งเป็นตู้อบที่นิยมใช้แพร่หลายที่สุด ส่วนเครื่องอบแห้งแบบฟลูอิดไดซ์เบดในปัจจุบันนิยมในใช้กันมาก หลักการทำงานคือ จะทำการเป่าลมร้อนเข้าทางด้านล่างของแกรนูลที่เปียกซึ่งบรรจุอยู่ในภาชนะขนาดใหญ่ แกรนูลจะแขวนลอยอยู่ในอากาศร้อนและเกิดการอบแห้ง ซึ่งอัตราการอบแห้งโดยวิธีนี้สูงกว่ากรณีอบแห้งโดยใช้ถาด นอกจากนี้สามารถควบคุมอุณหภูมิในการทำให้แห้งได้ด้วย และสามารถผสมสารอื่นๆ เช่น สารช่วยลื่น ลงในแกรนูลที่อยู่ในเครื่องอบแห้งแบบฟลูอิดไดซ์เบดได้โดยตรง ช่วยประหยัดเวลาและไม่ต้องใช้เครื่องมือผสมอื่นๆ

2.5. การเร่งแห้ง

สำหรับขั้นตอนนี้เป็นการนำแกรนูลแห้งที่ได้มาทำการเร่งแห้ง มาทำให้มีขนาดที่เหมาะสมในการใช้งานและมีขนาดสม่ำเสมอ สำหรับการตอกเม็ดยาขนาดแกรนูลที่ต้องการขึ้นอยู่กับขนาดของเม็ดยาและชนิดของเครื่องที่ใช้บดแกรนูลผ่านร่ง

โดยขนาดแกรนูลที่เหมาะสม สำหรับเม็ดยาเส้นผ่านศูนย์กลางขนาดต่างๆ ได้แก่

ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยา (นิ้ว)	ขนาดของเบอร์ร่ง (mesh)
3/16 หรือน้อยกว่า	20
7/32 - 9/32	16
10/32 - 13/32,	14
14/32 หรือโตกว่า	12

ปริมาณของผงที่มีขนาดน้อยกว่า 100 mesh (150 ไมครอน) ที่เกิดขึ้นในขั้นตอนการเร่งแห้งควรไม่เกิน 20 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ซึ่งการมีผงละเอียดนี้มีข้อดีที่ช่วยทำให้การไหลของผงยาลงเบ้าได้สม่ำเสมอ แต่ถ้ามีปริมาณผงขนาดน้อยกว่า 200 mesh (75 ไมครอน) ปริมาณมากจะเกิดปัญหาในการไหลและการติดของเครื่องมือในขณะตอกเม็ด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.3 การทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด

กระบวนการทำแกรนูลทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้การทำแกรนูลแบบเปียกโดยนำเทคนิคนี้มาใช้ในงานทางเภสัชอุตสาหกรรมครั้งแรกโดย Wurster ในปี ค.ศ.1959 Scott และ Rankell (1964) ศึกษาถึงทฤษฎีการออกแบบและการควบคุมเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมผลิตเม็ดยา

เริ่มแรกเทคนิคฟลูอิดไดซ์เบดใช้เป็นขั้นตอนการอบแห้งในการทำแกรนูลแบบเปียก เนื่องจากช่วยประหยัดเวลาที่ใช้ในการอบแห้งผงหรือแกรนูล ต่อมาทำการดัดแปลงโดยพันสารละลายยึดเกาะลงบนผงที่กำลังแขวนลอยอยู่ในอากาศร้อน จนกลายมาเป็นเทคนิคที่เรียกว่าการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด

เทคนิคนี้พบว่าสามารถรวมขั้นตอนการทำแกรนูลแบบเปียก ได้แก่ การผสม, การผสมเปียกและการอบแห้งให้อยู่ในขั้นตอนเดียว จึงไม่ต้องมีถ่ายเทวัตถุดิบบ่อยครั้ง ลดการฟุ้งกระจายของผงและสารเป็นพิษ และลดจำนวนอุปกรณ์ที่ใช้ ประโยชน์ของการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดในงานผลิตเม็ดยาสามารถสรุปดังนี้ (K.W. Olsen,1989)

1. ใช้เครื่องมือในการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดเพียง 1 เครื่องสามารถทำได้ทั้ง การผสม, ทำแกรนูล และอบแห้งอยู่ในขั้นตอนเดียวกัน
2. สมบัติของแกรนูลที่ผลิตได้ เช่น ขนาดอนุภาคเฉลี่ยและการกระจายขนาด สามารถควบคุมได้โดยการปรับตัวแปรกระบวนการให้เหมาะสม
3. แกรนูลที่ผลิตได้มีการกระจายตัวของส่วนผสมที่ดี (uniform distribution)
4. แกรนูลที่ผลิตได้มีสมบัติด้านการไหลดีและอาจนำไปตอกเม็ดได้โดยไม่ต้องผสมสารหล่อลื่นและไม่ต้องใช้แรงอัดสูง
5. สำหรับเม็ดยาที่ผลิตจากแกรนูลโดยวิธีนี้ ค่าการแตกตัว (disintegration) และค่าการละลาย (dissolution) ที่ดี รวมทั้งมีค่าความแข็งและค่าการแตกหักที่ดี
6. ช่วยลดเวลา, แรงงาน, พลังงาน, พื้นที่ทำงานและจำนวนเครื่องมือที่ต้องใช้ในการผลิตแกรนูล

สำหรับข้อเสียของการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดคือ มีโอกาสเสี่ยงต่อการระเบิด เนื่องจากเทคนิคนี้เกี่ยวข้องกับฝุ่นผง และตัวทำละลายที่อาจติดไฟได้ เนื่องจากไฟฟ้าสถิตที่เกิดขึ้นและออกซิเจนที่มากพร้อมกับอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ ซึ่งสามารถป้องกันได้โดยผสมก๊าซเฉื่อยเข้ากับอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์

2.3.1 เครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดแบบทั่วไป (conventional หรือ typical fluidized bed agglomerator/granulator)

รูปที่ 2.10 เป็นลักษณะของเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดที่ใช้ทั่วไป ส่วนประกอบของเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด จะประกอบด้วยส่วนประกอบต่างๆ 3 ส่วนด้วยกันคือ ส่วนของภาชนะบรรจุ (product container) ที่มีรูปร่างเป็นกรวย (conical shape) ซึ่งด้านล่างของส่วนนี้จะติดตั้งแผ่นกระจายอากาศ (distributor หรือ perforate plate) ส่วนต่อมาอยู่เหนือภาชนะบรรจุ ซึ่งมีลักษณะเป็นทรงกระบอกเรียกส่วนนี้ว่า ภาชนะส่วนขยาย (expansion chamber) ส่วนนี้เป็นส่วนที่ติดตั้งหัวฉีด (nozzle) บริเวณตรงกลางเพื่อทำหน้าที่พ่นสารละลายยึดเกาะในทิศทางลงด้านล่างบนวัสดุผงที่กำลังฟลูอิดไดซ์ ส่วนถัดมาจากภาชนะส่วนขยาย คือ ส่วนของระบบกรอง (outlet air filter housing) ซึ่งจะทำหน้าที่ดักจับผงขนาดเล็กที่สามารถหลุดไปพร้อมกับอากาศในระหว่างที่ทำการผลิตแกรนูล ซึ่งจะมีการเขย่าถุงกรองให้ผงที่ติดบนถุงกรองจะตกลงสู่ด้านล่างเพื่อเข้าสู่กระบวนการเกิดแกรนูล

ขั้นตอนการทำแกรนูลโดยเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด มีขั้นตอน 3 ขั้นตอนที่เกิดขึ้นพร้อมกัน ได้แก่

1. การผสมของผง (preblending the powder)
2. เกิดการยึดเกาะเนื่องจากสารยึดเกาะ (granulate by liquid binder)
3. อบแห้งให้มีความชื้นเหมาะสม (drying)

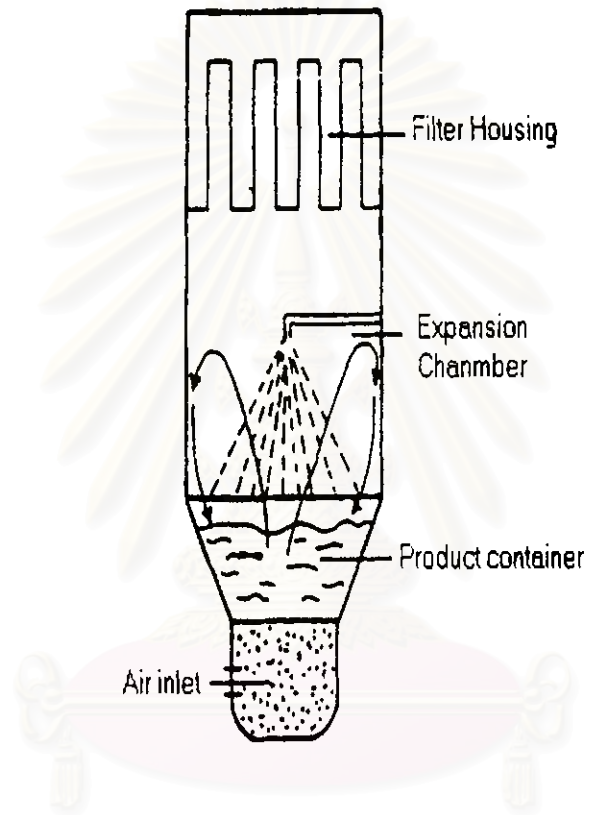
โดยเริ่มจากผสมผงหรือสารที่เป็นวัตถุดิบหลัก (active ingredient) กับสารเติมแต่ง (excipients) ในเครื่องฟลูอิดไดซ์เบด ทำการเป่าอากาศจากเครื่องเป่าลม (blower) ผ่านเครื่องทำความร้อน (heater) ให้มีอุณหภูมิสูงขึ้นตามต้องการ อากาศที่มีอุณหภูมิสูงจะเข้าสู่เครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดทางด้านล่าง และทำให้ผงเกิดฟลูอิดไดซ์มีการผสมเกิดขึ้น จากนั้นทำการเติมสารยึดเกาะ ซึ่งปกติจะเติมอยู่ในรูปสารละลายที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย (aqueous) มากกว่าที่จะใช้ตัวทำละลายที่เป็นสารอินทรีย์ (organic solvent) เพื่อหลีกเลี่ยงโอกาสที่เกิดการระเบิด โดยเติมในลักษณะเป็นการพ่นสารละลายยึดเกาะด้วยอัตราการพ่นที่เหมาะสมลงบนผงที่เกิดฟลูอิดไดซ์โดยผ่านทางหัวฉีดที่ติดตั้งอยู่ในส่วนภาชนะส่วนขยาย ให้สารละลายยึดเกาะออกมาในลักษณะเป็นหยดละออง ผงจะเริ่มเกิดกระบวนการเกาะตัว (agglomeration) เกิดเป็นแกรนูลขึ้น กระบวนการเกิดแกรนูลจะตัวสิ้นสุดเมื่อสารละลายยึดเกาะหมด จากนั้นปล่อยให้เกิดการอบแห้งเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความชื้นตามต้องการ

2.3.2 แรงยึดเกาะในการเกิดแกรนูล

ในการเกาะตัวเป็นแกรนูลของอนุภาคเพื่อก่อให้เกิดเป็นแกรนูลนั้นจะต้องมีแรงยึดอนุภาคเข้าด้วยกัน ซึ่งแรงยึดเกาะนี้จะมี 4 ประเภทด้วยกันคือ แรงดึงดูดระหว่างโมเลกุล (intermolecular attracted force), แรงเนื่องจากการเกาะเกี่ยว (interlocking force), สะพานของเหลวเชื่อม (liquid bridge connection) และสะพานของแข็งเชื่อม (solid bridge connection)

1. แรงดึงดูดระหว่างโมเลกุล เป็นแรงที่เกิดขึ้นเนื่องจากการดึงดูดกันระหว่างอนุภาคผงหรือสาร เช่น แรงแวนเดอร์วาลส์ (van der waal's force) และแรงเนื่องจากไฟฟ้าสถิต (electro static)
2. แรงเนื่องจากการเกาะเกี่ยว เป็นแรงเกิดจากรูปร่างของอนุภาคมีส่วนอ้อให้เกาะเกี่ยวกันได้ ทั้งนี้บางครั้งจะมีแรงอัดจากภายนอกช่วยเสริม
3. สะพานของเหลวเชื่อม เป็นแรงยึดเกาะที่เกิดระหว่างอนุภาคเนื่องมาจากสารยึดเกาะที่ซึมผ่านช่องว่างระหว่างอนุภาค ทำให้อนุภาคจับเกาะเข้าด้วยกันภายหลังจากตัวทำละลายระเหยไปจากสารละลายยึดเกาะ
4. สะพานของแข็งเชื่อม เป็นแรงที่เกิดขึ้นเนื่องจาก ปฏิกิริยาเคมี (chemical reaction), สารยึดเกาะที่แข็งตัว (hardening of binder), การหลอมเหลวและเชื่อม (local fusion and welding) ที่เกิดเนื่องแรงเสียดสีที่เกิดขึ้นที่ผิวที่อนุภาคสัมผัสกัน, การแพร่ของโมเลกุลระหว่างอนุภาคเนื่องความร้อนที่ผิวสัมผัส (particle deformation and sintering) และการตกผลึก (crystallization) ตรงสัมผัสระหว่างอนุภาค

สำหรับการทำแกรนูลแบบเปียก การยึดเกาะของอนุภาคจะเกิดจากแรงยึดเกาะประเภทสะพานของเหลวเชื่อมและอาจมีแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุล, การเกาะเกี่ยวระหว่างอนุภาคเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย ส่วนการทำแกรนูลแบบแห้งแรงยึดระหว่างอนุภาคอาจเป็นแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลและแรงเนื่องจากการอัดที่ผิวสัมผัสระหว่างอนุภาคทำให้อนุภาคเกิดการหลอมตัว เมื่อเย็นตัวและแข็งเป็นพันธะยึดอนุภาคเข้าด้วยกันซึ่งจัดเป็นแรงยึดเกาะประเภทสะพานของแข็งเชื่อมชนิดหนึ่ง และอาจมีแรงยึดเกาะเนื่องจากการเกาะเกี่ยวของอนุภาคช่วยเสริม



รูปที่ 2.10 ลักษณะเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดแบบทั่วไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.3.3 กลไกการเกิดแกรนูล

สำหรับการเกิดแกรนูลนั้น Joseph B. Schwartz (1988) ได้เสนอกฎการเกิดแกรนูลในกรณีของการทำแกรนูลแบบเปียกด้วยกัน 2 แบบ ดังรูปที่ 2.11 คือ

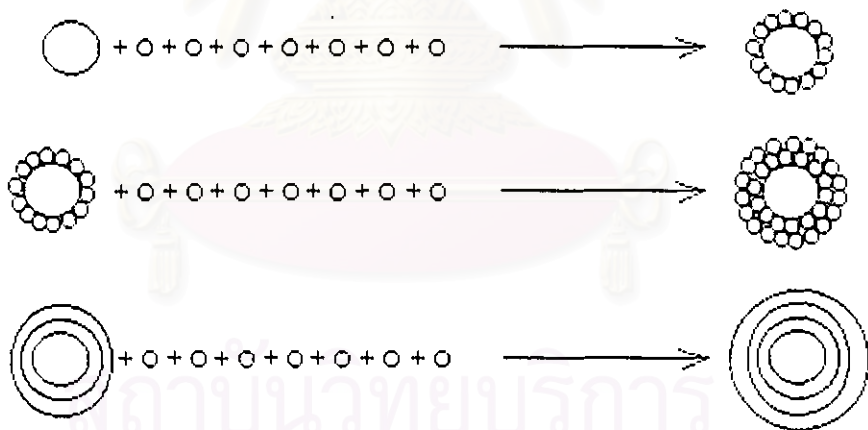
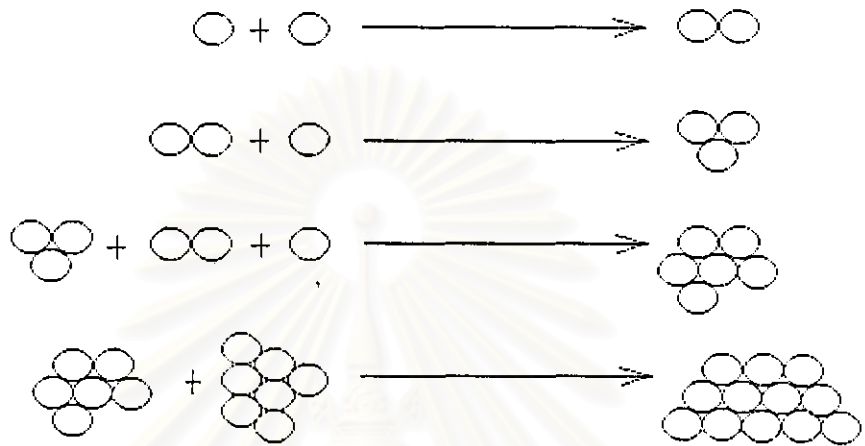
1. การเกาะตัวของอนุภาค (particle agglomeration)
2. การเกาะตัวเป็นชั้นของอนุภาค (particle layering)

สำหรับแบบแรกจะพบในการทำแกรนูลแบบเปียกทั่วซึ่งเกิดขึ้นขณะการผสมเปียก และแบบหลังจะพบในกระบวนการเคลือบ (coating process)

การเกาะตัวของอนุภาคเกิดจากสารยึดเกาะสร้างแรงยึดเกาะอนุภาคเข้าด้วยกัน เป็นแรงยึดเกาะประเภทสะพานของเหลวเชื่อม ซึ่งเกิดจากการซึมผ่านของสารยึดเกาะเข้าไปในช่องว่างระหว่างอนุภาคและทำหน้าที่ยึดจับอนุภาคเข้าด้วยกันเกิดเป็นแกรนูล ซึ่งลักษณะการซึมผ่านของสารยึดเกาะเข้าไปในช่องว่างระหว่างอนุภาค ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนย่อย 3 ขั้นตอน ได้แก่ นิวคลีเอชัน (nucleation), ทรานซิชัน (transition) และ บอลโกรธ (ball growth)

ขั้นตอนนิวคลีเอชัน จะเริ่มจากอนุภาคขนาดเล็กที่เรียกว่าอนุภาคเริ่มต้น (nuclei หรือ primary particle) จำนวนหนึ่งหรือสองอนุภาคเปียกสารยึดเกาะที่เติม สารยึดเกาะจะซึมผ่านเข้าไปอยู่ระหว่างอนุภาคในลักษณะเป็น ไพรมารี เพนดูลาร์ (primary pendular) ใน ดังรูปที่ 2.12 หลังจากทำการเติมสารยึดเกาะปริมาณหนึ่งสารยึดเกาะจะแทรกเข้าตามช่องว่างระหว่างอนุภาคเพิ่มขึ้น จนเข้าสู่ช่วงที่เรียกว่า ทรานซิชัน โดยในช่วงนี้ลักษณะของสารยึดเกาะในช่องว่างระหว่างแกรนูลจะเปลี่ยนรูปร่างจาก เพนดูลาร์ เป็น ฟันนิคูลาร์ (funicular state) และถ้าเติมสารยึดเกาะต่อไปเรื่อยๆ สารยึดเกาะในช่องว่างจะมีลักษณะเป็น แคพิลลารี (capillary state) และท้ายสุดจะมีลักษณะเป็นดรอปเลต (droplet state) ซึ่งมีลักษณะที่สารยึดเกาะล้อมรอบอนุภาคไว้หมด และเข้าสู่ช่วง บอลโกรธ ซึ่งเป็นการเกาะตัวกันของอนุภาคที่มีลักษณะเป็นดรอปเลตด้วยกันเองจนเกิดแกรนูลที่มีขนาดใหญ่อย่างรวดเร็ว หรือมีอัตราการโต (growth rate) ที่สูงมาก

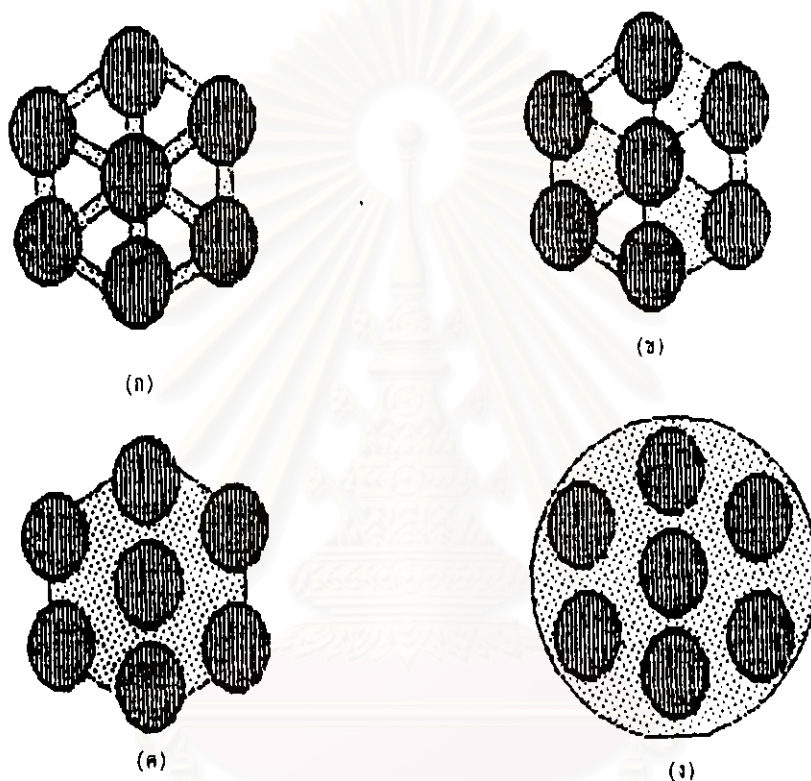
ส่วนกลไกการเกิดแกรนูลในเครื่องฟลูอิดไดซ์เบด Alkan และ Yuksel (1986) ได้เสนอกฎการเกิดแกรนูลเป็น 2 กลไกด้วยกันคือ สโนบอลลิ่ง (snowballing) และการเกาะตัวของแกรนูล (granular aggregation) ซึ่งแสดงใน รูปที่ 2.13 โดยกลไกแรก เริ่มจากเกิดการเกาะตัวกันของอนุภาคเริ่มต้นเป็นแกรนูลเริ่มต้น (primary granule) และจะมีขนาดโตขึ้นซึ่งเกิดจากการเกาะกันระหว่างแกรนูลเริ่มต้นกับอนุภาคเริ่มต้นอื่น ส่วนกลไกที่สองแกรนูลจะเกิดจากการเกาะตัวระหว่างแกรนูลเริ่มต้นกับแกรนูลเริ่มต้นอื่นด้วยสาเหตุนี้จึงทำให้อัตราการโตของ ในกลไกแบบหลังสูงกว่ากลไกแบบแรก



รูปที่ 2.11 กลไกการเกิดแกรนูลโดย Joseph และ Schwartz

(ก) การเกาะตัวของอนุภาค

(ข) การเกาะตัวเป็นชั้นของอนุภาค



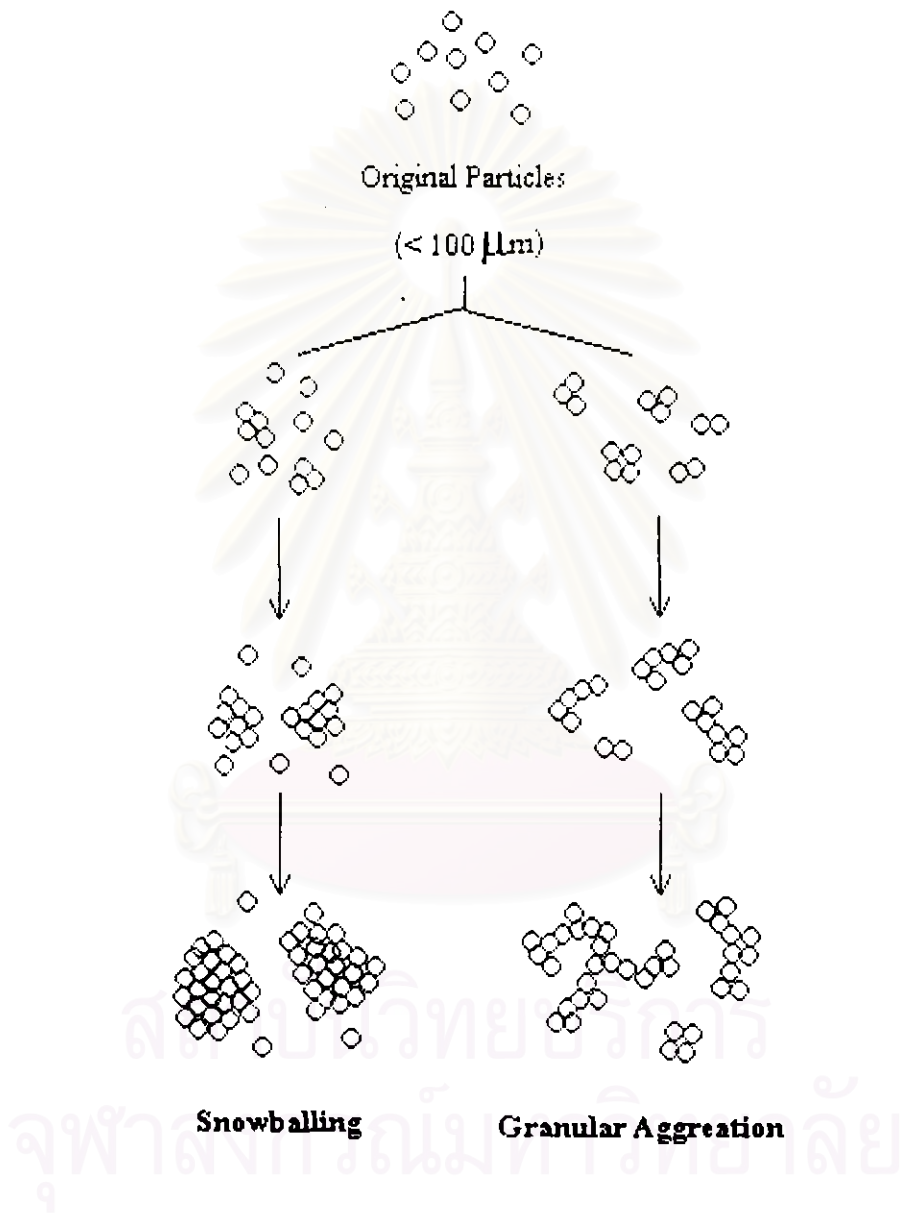
รูปที่ 2.12 ขั้นตอนการเกิดสะพานของเหลวในการทำแกรนูลแบบเปียก

(ก) เพนดูลาร์

(ข) ฟันนิคูลาร์

(ค) แคพิลารี

(ง) ดรอฟเลท



รูปที่ 2.12 กลไกการเกิดแกรนูลโดย Alkan และ Yuksel

2.3.4 ตัวแปรที่มีผลต่อการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด

ตัวแปร (parameters) ที่มีผลต่อสมบัติของแกรนูลที่ได้จากการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดมีหลายชนิด Schaefer และ Werts (1977) ได้แบ่งตัวแปรเหล่านี้ออกเป็น 3 ประเภทด้วยกันดังแสดงในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 ตัวแปรที่มีผลต่อการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด

ตัวแปรด้านเครื่องมือ	ตัวแปรกระบวนการ	ตัวแปรด้านผลิตภัณฑ์
ลักษณะของแผ่นกระจายอากาศ	ปริมาณวัตถุดิบ	ชนิดของสารยึดเกาะ
ลักษณะของเครื่องทำแกรนูล	อัตราการไหลของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์	ปริมาณสารยึดเกาะ
ความสูงที่ติดตั้งหัวฉีด	อุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์	ชนิดของตัวทำละลายสารยึดเกาะ
การทำงานที่ความดันบวกและสุญญากาศ	ความชื้นของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์	ความเข้มข้นของสารละลายยึดเกาะ
การขยายขนาด	การเกิดละออง - ชนิดของหัวฉีด - มุมการพ่น - ลักษณะการพ่น - อัตราการไหลของสารละลายยึด เกาะ - อัตราการไหลของอากาศที่ใช้ในการพ่นละออง - ความดันอากาศที่ใช้ในการพ่นละออง - ขนาดหยดละออง	อุณหภูมิของสารละลายยึดเกาะ ชนิดของวัตถุดิบ - พฤติกรรมการฟลูอิดไดซ์ - ความสามารถในการเปียกน้ำ

1. ตัวแปรด้านเครื่องมือ (apparatus parameters)

สำหรับตัวแปรด้านเครื่องมือจะเกี่ยวข้องกับโครงสร้างของเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด ได้แก่

1.1. ลักษณะของแผ่นกระจายอากาศ (air distributor plate)

การใส่แผ่นกระจายอากาศช่วยให้การฟลูอิดไดซ์เกิดได้ดีขึ้นไม่เกิดลักษณะ local fluidization Ormos และคณะ (1973) พบว่าลักษณะของแผ่นกระจายอากาศ ส่งผลเพียงเล็กน้อยต่อขนาดเฉลี่ย, ค่าความพรุนเฉลี่ย (mean porosity) และการกระจายขนาดของแกรนูลที่ผลิตได้

1.2. ลักษณะของเครื่องทำแกรนูล (Shape of granulator body)

ผลของรูปร่างของเครื่องทำแกรนูลพบว่าไม่มีงานวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้อย่างแน่ชัด เนื่องจากการศึกษาตัวแปรนี้ต้องใช้ค่าใช้จ่ายสูง แต่ถ้าพิจารณาจากพื้นฐานของการออกแบบ/พัฒนาเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด ซึ่งพัฒนามาจากเครื่องอบแห้งแบบฟลูอิดไดซ์เบด พบว่ารูปร่างของฟลูอิดไดซ์เบดมีผลต่อสมบัติของแกรนูลเพียงเล็กน้อย

1.3. ความสูงที่ติดตั้งหัวฉีด (nozzle height)

การเปลี่ยนแปลงความสูงของหัวฉีดเหนือแผ่นกระจายอากาศมีผลต่อการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดอย่างมาก Rankell และคณะ (1964) ศึกษาพบว่าขนาดเฉลี่ยของอนุภาคจะเพิ่มขึ้นเมื่อความสูงที่ติดตั้งหัวฉีดลดลง Davies และ Gloor (1971) ได้ข้อสังเกตทำนองเดียวกันและเมื่อนำแกรนูลที่ผลิตได้ไปคัดขนาด เมื่อความสูงที่ติดตั้งหัวฉีดต่ำลง ปริมาณของอนุภาคขนาดเล็กมีปริมาณน้อยลงแต่ปริมาณของอนุภาคขนาดใหญ่มีมากขึ้น ซึ่งเป็นผลให้ขนาดเฉลี่ยของแกรนูลสูงขึ้น และยังพบอีกว่าไม่มีผลต่อความหนาแน่นหรือสมบัติด้านการไหลของแกรนูลที่ผลิต

1.4. การทำงานที่ความดันบวกและสุญญากาศ (positive or negative pressure operation)

สำหรับผลของการทำงานภายใต้ความดันบวกและสุญญากาศ ในกรณีที่เป่าอากาศเข้าไปในเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดเพื่อให้ผงหรือสารเกิดฟลูอิดไดซ์ ซึ่งจะเพิ่มความดันภายในเครื่องทำแกรนูลจึงเรียกลักษณะนี้ว่าการทำงานที่ความดันบวก ซึ่งเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดโดยส่วนใหญ่จะทำงานโดยใช้หลักการนี้ ส่วนอีกวิธีจะเป็นการทำแกรนูลให้ผงเกิดการฟลู

อัดโดซ์ โดยการดูดอากาศออกจากเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดโดซ์เบดทำให้ความดันภายในเครื่องทำแกรนูลต่ำกว่าสิ่งแวดล้อม (surrounding) ลักษณะการทำงานแบบนี้เรียกว่าการทำงานแบบสูญญากาศ พบว่าการทำงานทั้งสองกรณีมีขั้นตอนการทำแกรนูลไม่ต่างกัน ประโยชน์ของการทำงานที่สูญญากาศคือ ลดการรั่ว (leakage) ของผงหรือสารออกจากเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดโดซ์เบด

1.5. การขยายขนาด (scale up)

การขยายขนาดเครื่องทำแกรนูลเป็นปัญหาที่พบบ่อยในการทำแกรนูลแบบฟลูอิดโดซ์เบด Campy et al (1974) พบว่าการทำงานแบบฟลูอิดโดซ์เบด โดยใช้เครื่องสำหรับการผลิตแกรนูลปริมาณ 5 กิโลกรัม กับ 30 กิโลกรัม พบว่าการทำงานแบบฟลูอิดโดซ์เบดโดยเครื่องขนาดการผลิต 5 กิโลกรัม มีปัญหาด้านการควบคุมอัตราการไหลและความดันของอากาศน้อยกว่าเครื่องที่ปริมาณการผลิต 30 กิโลกรัม

2. ตัวแปรกระบวนการ (process parameters)

สำหรับงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการทำแกรนูลแบบฟลูอิดโดซ์เบดส่วนใหญ่ สนใจที่จะศึกษาผลของตัวแปรกระบวนการ เนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงค่าของตัวแปรกระบวนการจะมีอิทธิพลต่อกระบวนการทำแกรนูลแบบฟลูอิดโดซ์เบดอย่างมาก และปัญหาที่สำคัญในการผลิตแกรนูลในงานทางเภสัชอุตสาหกรรมคือ วัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตแกรนูลมีส่วนประกอบ (สูตร) ต่างกันซึ่งใช้ตัวแปรกระบวนการในการควบคุมการผลิตต่างกัน จึงทำให้มีงานวิจัยด้านที่เกี่ยวข้องกับตัวแปรกระบวนการนี้ออกมาอย่างมากมาย

2.1. ปริมาณวัตถุดิบ (bed load)

ปริมาณของวัตถุดิบหรือผงที่ใช้ในการผลิตเป็นแกรนูลควรจะต้องมีปริมาณที่เหมาะสม ถ้าปริมาณวัตถุดิบน้อยกระบวนการทำแกรนูลจะมีประสิทธิภาพต่ำไม่คุ้มในด้านเศรษฐศาสตร์ Banks (1981) พบว่าถ้าให้ตัวแปรกระบวนการอื่นมีค่าคงที่ ศึกษาผลของปริมาณวัตถุดิบต่อการกระจายขนาดของแกรนูลที่ผลิต เมื่อปริมาณวัตถุดิบน้อยเกินไปที่ผนังของเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดโดซ์เบดจะเปียกสารละลายยึดเกาะพื้นทำให้ผงไปเกาะตัวเป็นก้อนเปียก (caking) แต่ถ้าปริมาณวัตถุดิบมากเกินไปจะทำให้การฟลูอิดโดซ์ชันเกิดขึ้นได้ไม่ดี ชั้นอนุภาคเกิดเป็นช่อง (channeling) และพบว่าที่ผิวหน้าของชั้นอนุภาคเกิดการเปียกมากเกินไป (overwetting) อนุภาคจะจับตัวเป็นก้อนแข็ง (lump) ขนาดใหญ่ตกอยู่ทางด้านล่างของเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดโดซ์เบด



ต้นฉบับไม่มีหน้านี้

NO THIS PAGE IN ORIGINAL

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถ้าอุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ต่ำมากเกินไป พบว่าอนุภาคจะเปียกเกินไปพอทำให้เกิดก้อนเปียกที่ผนังเครื่องทำแกรนูลและก้อนแข็งบริเวณด้านล่างของภาชนะบรรจุ ส่งผลให้การเกิดฟลูอิดไดซ์ของอนุภาคหยุดลง แต่ถ้าอุณหภูมิสูงเกินไป (สูงกว่า 100 องศาเซลเซียส) ตัวทำละลายในสารละลายยัดเกาะจะระเหยไปจนหมดเหลือเป็นผงสารยัดเกาะ ซึ่งไม่สามารถช่วยให้อนุภาคเกาะตัวกันการเกาะตัวเป็นแกรนูลจึงลดลง สำหรับเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดระดับห้องปฏิบัติการ (ขนาดบรรจุ 15 กิโลกรัมหรือต่ำกว่า) อุณหภูมิของอากาศที่ใช้กระบวนการทำแกรนูลควรอยู่ระหว่าง 40 ถึง 60 องศาเซลเซียส และในขณะการอบแห้งควรอยู่ระหว่าง 80 ถึง 95 องศาเซลเซียส ในการผลิตระดับอุตสาหกรรม (ขนาดบรรจุ 300 กิโลกรัมหรือสูงกว่า) อุณหภูมิอากาศที่ใช้ในขณะเกิดเกาะตัวเป็นแกรนูลและอบแห้งจะอยู่ระหว่าง 80 ถึง 95 องศาเซลเซียส ผลของอุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ต่อสมบัติของแกรนูลที่ผลิตได้พอสรุปได้ดังนี้

1. เมื่อเพิ่มอุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ส่งผลให้
 - แกรนูลมีขนาดเล็กลง
 - แกรนูลมีความเปราะมากขึ้น
2. เมื่อลดอุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ส่งผลให้
 - เพิ่มขนาดของแกรนูล
 - แกรนูลมีความเปราะลดลง
 - เพิ่มความหนาแน่นแบบ bulk ของแกรนูล
 - เพิ่มค่าการไหลตัวของแกรนูล

2.4. ความชื้นของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ (fluidizing air humidity)

Schefer และ Worts (1978) พบว่าถ้าเพิ่มความชื้นของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ อนุภาคจะทำให้แกรนูลที่ได้มีขนาดโตขึ้น นอกจากความชื้นของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ ยังมี ความชื้นที่เกิดขึ้นระหว่างการเกิดแกรนูล ซึ่งเป็นสิ่งที่ควบคุมการเกิดแกรนูลภายในเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด ถ้าความชื้นภายในเครื่องสูงมากเกินไปชั้นอนุภาคจะเกิดการเปียกมากเกินไปและการฟลูอิดไดซ์จะเกิดขึ้นได้ไม่ดี แต่ถ้าความชื้นภายในชั้นอนุภาคต่ำเกินไปการเกาะตัวจะไม่เกิดขึ้น ดังนั้นความชื้นของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ จึงเป็นตัวแปรสำคัญตัวหนึ่งในการควบคุมการผลิตแกรนูล

ความชื้นของแกรนูลที่ผลิตหรือภายในเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด จะถูกควบคุมโดยค่าการเปียกและค่าอัตราการระเหย ซึ่งจะขึ้นอยู่กับอัตราการเติมสารละลายยัดเกาะและอุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ Aulton และ Banks (1981) เสนอว่าการที่จะผลิตแกรนูลที่มีสมบัติที่ดีต้องให้อนุภาคมีการเปียกมากขึ้นและการอบแห้งควรเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ ซึ่งสามารถทำได้โดย

- ใช้สารละลายยัดเกาะที่เจือจางมาก
- อัตราการพ่นสารละลายยัดเกาะสูง
- อุณหภูมิอากาศที่ใช้ในการพ่นไอไดซ์มีควรรต่ำ

2.5. การเกิดละออง (atomization)

สำหรับการเกิดละอองจะเกี่ยวข้องกับขนาดหยดละอองของสารละลายยัดเกาะซึ่งขึ้นอยู่กับ

2.5.1. ชนิดของหัวฉีด (nozzle type)

สำหรับลักษณะของหัวฉีดจะส่งผลต่อการเกิดลักษณะละอองของสารละลายยัดเกาะที่เกิดขึ้น เช่น อัตราการเติมสารละลายยัดเกาะ, การกระจายขนาดของหยดละออง, รูปทรงของการพ่น (วงกลม, วงแหวนหรือเป็นใบพัด) และมุมการพ่น (spray angle) Thum (1970) พบว่าหัวฉีดแบบป้อนของไหล 2 ชนิด (binary fluid nozzle) เหมาะกับการทำแกรนูลโดยพ่นไอไดซ์เบดมากกว่าหัวฉีดประเภทใช้แรงดัน (pressure หรือ airless nozzle)

2.5.2. มุมการพ่น (spray angle)

Thum (1970) พบว่ามุมการพ่นจะขึ้นอยู่กับความสูงที่ติดตั้งของหัวฉีด ผลกระทบของมุมการพ่นต่อสมบัติของแกรนูลที่ผลิตได้นั้นยังไม่เป็นที่แน่ชัด Schaefer และ Worts (1978) ได้ศึกษาอิทธิพลของมุมการพ่น พบว่าเส้นผ่านศูนย์กลางของส่วนที่เปียก (wetted surface area) ไม่มีผลต่อการกระจายขนาดของแกรนูล แต่อย่างไรก็ตามพบว่าที่มุมการพ่นแคบมากขึ้นขนาดของแกรนูลที่ได้ลดลง

2.5.3. ลักษณะการพ่น (spray regime)

สำหรับลักษณะการพ่นสารละลายยัดเกาะ อาจจะพ่นในลักษณะการพ่นแบบต่อเนื่อง (continuous spray) หรือการพ่นเป็นจังหวะ (intermediate spray) ซึ่งพบว่าแกรนูลที่ผลิตได้จะมีสมบัติที่ต่างกันแต่ไม่มีผู้วิจัยถึงผลกระทบที่แน่นอนและข้อดี-ข้อเสียของลักษณะการพ่นทั้ง 2 วิธี

2.5.4. อัตราการไหลของสารละลายยัดเกาะ (liquid air flow rate)

อัตราการไหลของสารละลายยัดเกาะ จะต้องสอดคล้องกับอัตราการระเหยของตัวทำละลายในสารยัดเกาะในระหว่างที่เกิดการเกาะตัวเป็นแกรนูล Ormos และคณะ (1973) พบว่าถ้าอัตราการไหลของสารละลายยัดเกาะสูงเกินไปชั้นอนุภาคจะเปียกสารละลายยัดเกาะมากเกินไป แต่ถ้าอัตราการไหลของสารละลายยัดเกาะช้าเกินไป ปริมาณสารละลายยัดเกาะจะไม่เพียงพอที่จะทำให้อนุภาคเกาะตัวเป็นแกรนูล กระบวนการทำแกรนูลจึงเกิดขึ้นได้ไม่ดีพอ

กรณีที่ใช้ปริมาณสารละลายยัดเกาะคงที่เมื่อเพิ่มอัตราการไหลของสารละลายยัดเกาะ จะส่งผลให้แกรนูลที่ได้มีขนาดใหญ่ขึ้นซึ่งศึกษาโดย Schaefer และ Werts (1978) ถ้าให้อัตราการไหลของอากาศที่ป้อนเข้าหัวฉีดคงที่ เมื่อเพิ่มอัตราการไหลของสารละลายยัดเกาะที่ป้อนเข้าหัวฉีด จะทำให้ขนาดหยดละอองสารยัดเกาะมีขนาดใหญ่ขึ้น สามารถจับอนุภาคได้จำนวนมากขึ้นแกรนูลที่ได้จึงมีขนาดใหญ่

2.5.5. อัตราการไหลของอากาศที่ใช้ในการพ่นละออง (atomizing air flow rate)

ในกรณีที่เพิ่มอัตราการไหลของอากาศที่เข้าหัวฉีดเพื่อใช้ในการพ่นละอองสารยัดเกาะ จะส่งผลให้ขนาดของแกรนูลลดลง แต่ Ormos และคณะ (1973) พบว่าขนาดของอนุภาคเฉลี่ยของแกรนูลไม่ขึ้นอยู่กับ การเปลี่ยนแปลงของอัตราการไหลของอากาศที่ใช้ในการพ่นละออง

2.5.6. ความดันของอากาศที่ใช้ในการพ่นละออง (atomizing air pressure)

สำหรับการเพิ่มความดันอากาศที่ใช้ในการพ่นละอองสารละลายยัดเกาะจะทำให้สารละลายยัดเกาะแตกออกเป็นละอองขนาดเล็ก เป็นผลทำให้ขนาดของแกรนูลที่ได้เล็กลง

2.5.7. ขนาดหยดละออง (droplet size)

ขนาดหยดละอองสารยัดเกาะจะขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง อาจขึ้นอยู่กับลักษณะของหัวฉีด, อัตราส่วนระหว่างอากาศต่อของเหลวที่ผสมภายในหัวฉีด (air to liquid ratio), ความดันของอากาศที่ใช้ในการพ่นละออง, แรงตึงผิว (surface tension), ความหนาแน่น และความหนืดของสารละลายยัดเกาะ Thum (1970) ศึกษาพบว่าขนาดหยดละอองสารละลายยัดเกาะมีขนาดเล็กลงเมื่อเพิ่มความดันอากาศที่ใช้ในการพ่นละอองและยังพบอีกว่าอัตราการไหลของสารละลายยัดเกาะ, อัตราส่วนระหว่างอากาศต่อของเหลวที่ผสมภายในหัวฉีด, มุมการพ่นมีผลต่อขนาดหยดละอองสารยัดเกาะและพบว่าหยดละอองสารยัดเกาะที่มีขนาดเล็กส่งผลทำให้แกรนูลที่ผลิตได้มีขนาดเล็กลง Schaefer และ Werts (1977) พบว่าการลดอัตราส่วนของอากาศต่อของเหลวที่ผสม

ภายในหัวฉีด, ลดอัตราการไหลของสารละลายยัดเกาะ, การเพิ่มความหนืดของสารละลายยัดเกาะ และมุมการพ่นจะทำให้ขนาดหยดละอองสารละลายยัดเกาะที่ได้เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ขนาดของแกรนูลที่ผลิตได้เล็กลงโดยมีความสัมพันธ์แบบเชิงเส้น นอกจากนี้ยังเสนอว่าในการผลิตแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด การปรับขนาดหยดละอองสารละลายยัดเกาะเป็นวิธีที่สะดวกที่สุดในการควบคุมให้ได้แกรนูลมีสมบัติตามต้องการ Aulton และ Banks (1979) เสนอข้อสังเกต ถ้าอัตราการไหลของสารละลายยัดเกาะที่เข้าไปในหัวฉีดสูง ขนาดหยดละอองสารละลายยัดเกาะจะมีขนาดใหญ่ ส่งผลให้แกรนูลที่ผลิตได้มีขนาดใหญ่และความสัมพันธ์ของขนาดหยดละอองกับขนาดของแกรนูลเป็นแบบเชิงเส้น

3. ตัวแปรด้านผลิตภัณฑ์ (product parameters)

สำหรับตัวแปรในส่วนนี้จะเกี่ยวข้องกับ ลักษณะของวัตถุดิบ, ประเภทของสารละลายยัดเกาะ, คุณสมบัติของสารละลายยัดเกาะ ซึ่งจะส่งผลต่อลักษณะของผลิตภัณฑ์หรือแกรนูลที่ผลิตได้

3.1. ชนิดของสารยัดเกาะ (type of binder)

สารยัดเกาะมีบทบาทสำคัญมากในการผลิตแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด เนื่องจากการที่อนุภาคหรือผงจะเกาะตัวกันเป็นแกรนูลได้นั้นต้องอาศัยการเกิดแรงยัดเกาะที่เรียกว่าสะพานของแข็ง (solid bridge) ซึ่งเกิดจากสารยัดเกาะที่แห้งและเนื่องจากการที่สารยัดเกาะแต่ละชนิดนั้นมีคุณสมบัติต่างกัน ทำให้การยัดเกาะของอนุภาคเกิดขึ้นเป็นแกรนูลจึงต่างกัน กรณีที่สารยัดเกาะที่เมื่อเกิดเป็นสะพานของแข็งแล้วมีแรงยึดที่ต่ำจะทำให้การเกาะตัวของอนุภาคเกิดขึ้นได้ยาก และง่ายแก่การทำลายจึงเกิดการแตก (break down) ได้ง่าย ซึ่งจะส่งผลต่อสมบัติของแกรนูลที่ผลิต เช่น ขนาดเฉลี่ย, การแตกหัก, ความพรุนและการไหลตัว

สารยัดเกาะที่นิยมใช้กันมากได้แก่ เจลาติน, โพลีไวนิลไพโรลิโดน (polyvinylpyrrolidone; PVP), อะคาเซีย (acacia), ไฮดรอกซีโพรพิล เซลลูโลส (hydroxypropyl cellulose), แป้ง (starch mucilage), คาร์บอกซิล เมธิล เซลลูโลส (carboxyl methyl cellulose), เมธิล เซลลูโลส (methyl cellulose) และ ซูโครส (sucrose)

3.2. ปริมาณสารยัดเกาะ (quantity of the binder)

เมื่อทำการเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นของสารยัดเกาะในสูตรการผลิต จะทำให้อนุภาคมีการเกาะกันสูง, แรงยึดอนุภาคที่แข็งแรงทำให้ค่าการแตกหักลดลงและขนาดของแกรนูลที่ผลิตได้เพิ่มขึ้น

3.3. ชนิดของตัวทำละลายสารยึดเกาะ (binder solvent)

โดยทั่วไปสำหรับการผลิตแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด ตัวทำละลายที่ใช้ในการเตรียมสารละลายยึดเกาะหรือพ่นลงไปในสารยึดเกาะที่แขวนลอยพร้อมกับอนุภาค จะใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย เนื่องจากราคาถูกและไม่เกิดมลภาวะ รวมทั้งไม่เสี่ยงต่อการระเบิด สิ่งสำคัญที่ใช้ในการพิจารณาในการเลือกตัวทำละลายที่เหมาะสมคือ ค่าการระเหย (volatility) ของตัวทำละลาย ซึ่งจะส่งผลต่อการเกาะตัวของอนุภาค ถ้าตัวทำละลายมีค่าการระเหยสูงแสดงว่าอัตราการระเหยของตัวทำละลายจะมีค่าสูงด้วย นั่นคือโอกาสที่จะเกิดแรงยึดชนิดสะพานของเหลวอนุภาคจะเปียกจะลดลง ส่งผลให้แกรนูลที่ผลิตได้มีขนาดเล็ก ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Thum และ Rouiller (1975) พบว่าเมื่อใช้ตัวทำละลายเป็นสารอินทรีย์ที่ระเหยง่าย (organic solvent) แกรนูลที่ผลิตได้มีขนาดลดลง

3.4. ความเข้มข้นของสารละลายยึดเกาะ (concentration of granulating solution)

สำหรับผลของความเข้มข้นของสารละลายยึดเกาะต่อขนาดแกรนูลที่ผลิตโดยเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด Ormos และคณะ (1973) พบว่าขนาดอนุภาคเฉลี่ยของแกรนูลจะเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของสารละลายยึดเกาะสูงขึ้น Davies และ Gloor (1973) ได้ผลทำนองเดียวกันคือ เมื่อเพิ่มปริมาณตัวทำละลายในสารยึดเกาะหรือลดความเข้มข้นของสารละลายยึดเกาะ ทำให้ขนาดเฉลี่ยของแกรนูลที่ผลิตได้ลดลง Schaefer และ Worts (1978) พบว่าขนาดเฉลี่ยของแกรนูลจะเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของสารละลายยึดเกาะสูงขึ้นเช่นกันเมื่อใช้ เจลาติน, คาร์บอกซิล เมธิล เซลลูโลส, เมธิล เซลลูโลส และ โพลีไวนิลไพโรลิโดนเป็นสารยึดเกาะ

3.5. อุณหภูมิของสารละลายยึดเกาะ (temperature of granulating solution)

อุณหภูมิของสารละลายยึดเกาะจะมีผลต่อความหนืดของสารละลายยึดเกาะ ซึ่งจะส่งผลต่อขนาดหยดละอองสารละลายยึดเกาะและสมบัติของแกรนูลที่ผลิตได้ Schaefer และ Worts (1978) พบว่าขนาดอนุภาคเฉลี่ยของแกรนูลเพิ่มขึ้นเมื่อความหนืดของสารละลายยึดเกาะสูงขึ้น แต่ Aulton และ Banks (1978) พบว่าอุณหภูมิของสารละลายยึดเกาะไม่มีผลต่อสมบัติของแกรนูลที่ผลิตได้

3.6. ชนิดของวัตถุดิบ (starting materials)

สำหรับการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด สมบัติของวัตถุดิบจะเป็นตัวแปรที่มีความสำคัญต่อสมบัติของแกรนูลที่ผลิตอย่างมาก เมื่อเทียบกับการทำแกรนูลแบบเปียกโดยวิธีอื่น วัตถุดิบบางชนิดมีสมบัติที่ไม่ชอบน้ำหรือเกิดการฟลูอิดไดซ์ยาก เนื่องจากในงานทางเภสัชอุตสาหกรรมสูตรในการผลิตแกรนูลมีด้วยกันหลายชนิด ซึ่งใช้การควบคุมกระบวนการทำแกรนูลที่แตกต่างกันได้ ผลของชนิดของวัตถุดิบต่อการทำงานของเครื่องแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์ เบด มีดังนี้

3.6.1. การฟลูอิดไดเซชัน (fluidization)

สำหรับงานทางเภสัชอุตสาหกรรม พบว่าการที่จะทำให้วัตถุดิบเกิดฟลูอิดไดซ์ที่เหมาะสมเป็นปัญหาที่พบมากในการผลิตแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด ซึ่งปัญหานี้ที่พบมาก่อนในเครื่องอบแห้งแบบฟลูอิดไดซ์เบด

อนุภาคที่เกิดฟลูอิดไดซ์ได้ยากหรือไม่เกิดเลย ได้แก่ อนุภาคที่มีขนาดเล็กที่มีการเกาะกัน (cohesive) สูง, อนุภาครูปร่างแบบเข็ม (needle-shape) หรือรูปร่างเป็นแผ่น (plate shape) และอนุภาคที่เกิดไฟฟ้าสถิตง่ายและกรณีที่วัสดุผงเป็นผงผสมที่มีขนาดหรือความหนาแน่นต่างกันพบว่า การฟลูอิดไดซ์ที่เกิดขึ้นจะมีลักษณะไม่สม่ำเสมอ

3.6.2. สมบัติการเปียกของผง (powder hydrophobicity)

การเกาะตัวเป็นแกรนูลในการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด จะเกิดขึ้นได้ดีกับวัสดุผงที่เปียกสารละลายยึดเกาะง่าย (hydrophobic materials) ส่งผลให้เกิดแกรนูลเกิดขึ้นได้ดี ปัญหาที่พบคือ ในกรณีที่วัตถุดิบเป็นของผสมระหว่างพวกที่เปียกสารละลายยึดเกาะง่ายกับพวกที่เปียกสารละลายยึดเกาะยาก (hydrophilic materials) การเกิดแกรนูลจะเกิดแต่เฉพาะพวกที่เปียกสารละลายยึดเกาะง่าย แต่ถ้าเป็นวัสดุที่เปียกสารละลายยึดเกาะง่ายเกินไปจะมีปัญหาด้านการเปียกสารละลายยึดเกาะมากเกินไป จะเกิดการจับตัวเป็นก้อนแข็งเปียกซึ่งจะขัดขวางกระบวนการเกิดแกรนูลหรือกระบวนการฟลูอิดไดซ์ Alton และ Banks (1979) ศึกษาวัตถุดิบที่มีสมบัติการเปียกต่างกันต่อขนาดของแกรนูลที่ผลิตแบบฟลูอิดไดซ์เบด พบว่าเมื่อใช้วัตถุดิบที่เป็น แล็กโทส และผงผสมระหว่างกรดซาลิไซริก (salicylic acid) กับแล็กโทส ที่อัตราส่วน 20 ต่อ 80 และ 50 ต่อ 50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักพบว่าขนาดของแกรนูลที่ผลิตลดลง เมื่อปริมาณของกรดซาลิไซริกเพิ่มขึ้น ซึ่งสามารถอธิบายจากสมบัติของกรดซาลิไซริกซึ่งเป็นวัสดุที่เปียกสารละลายยึดเกาะได้ง่าย ในขณะที่แล็กโทสเป็นพวกที่เปียกสารละลายยึดเกาะได้ง่าย

2.3.5 เครื่องมือที่ใช้หลักการฟลูอิดไดซ์เบด

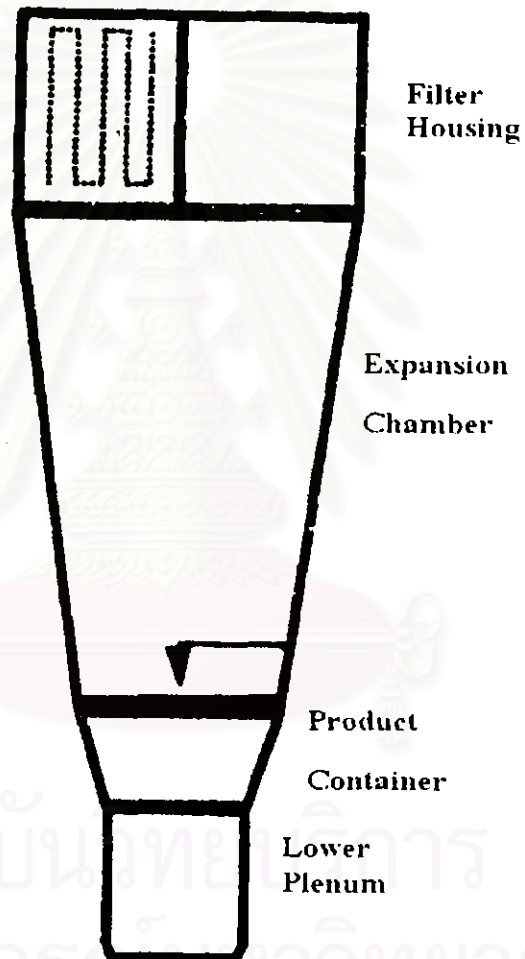
นอกจากเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดยังมีเครื่องมือที่ใช้หลักการเดียวกัน ซึ่งนำไปประยุกต์ใช้สำหรับเคลือบเม็ดยา, เคลือบแกรนูลและอบแห้ง ได้แก่

1. เครื่องอบแห้งแบบฟลูอิดไดซ์เบด (fluid bed dryer)

เป็นเครื่องมืออบแห้งที่ใช้หลักการของฟลูอิดไดเซชันโดยให้อนุภาคแขวนลอยอยู่ในอากาศร้อน ลักษณะของเครื่องอบแห้งแบบฟลูอิดไดซ์เบดจะเหมือนกับเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดยกเว้นไม่มีส่วนของหัวฉีดที่ใช้ในการพ่นละอองสารยึดเกาะ วัตถุประสงค์เพื่อกำจัดความชื้นออกจากอนุภาค การถ่ายเทความร้อนจะดีที่สุดคือที่สภาวะเริ่มเกิดฟลูอิดไดเซชัน ดังนั้นส่วนของภาชนะส่วนขยาย จึงไม่จำเป็นต้องออกแบบให้สูงมาก และเนื่องจากอนุภาคจะแขวนลอยอยู่ในอากาศร้อนจึงทำให้เวลาที่ใช้ในการอบแห้งสั้นลงมาก

2. เครื่องเคลือบแบบฟลูอิดไดซ์เบดชนิดพ่นจากทางด้านบน (Fluid bed top spray coater)

เป็นเครื่องเคลือบแบบฟลูอิดไดซ์เบดซึ่งมีการติดตั้งหัวฉีดทางด้านบนเพื่อพ่นสารเคลือบในทิศทางลงด้านล่าง โดยทั่วไปมีลักษณะดังรูปที่ 2.14 สิ่งที่แตกต่างกันจากเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดคือ ตำแหน่งของหัวฉีดจะอยู่ต่ำกว่าเพื่อให้สามารถพ่นน้ำยาเคลือบลงไปบนสารที่ต้องการเคลือบขณะเคลื่อนที่เร็วที่สุดเพื่อลดการเปียกสารเคลือบมากเกินไปและป้องกันการเกาะตัวของสาร อากาศร้อนจะผ่านมาทางด้านล่างผ่านแผ่นกระจายอากาศทำให้อนุภาคหรือสารในภาชนะบรรจุเกิดการฟลูอิดไดซ์ ปริมาตรอากาศต้องสูงเพียงพอที่จะเกิดการฟลูอิดไดเซชันแบบเกิดฟองก๊าซ อนุภาคจะลอยตัวขึ้นในขณะเดียวกันหัวฉีดจะพ่นน้ำยาเคลือบลงไปบนอนุภาคที่กำลังลอยตัว อนุภาคยังคงลอยขึ้นไปในส่วนของภาชนะส่วนขยาย ซึ่งมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางใหญ่กว่าเส้นผ่านศูนย์กลางของภาชนะบรรจุเป็นผลทำให้ความเร็วอากาศลดลงอนุภาคจะเคลื่อนที่ช้าลงและตกมายังภาชนะบรรจุและหมุนเวียนไปเรื่อยๆจนกว่าจะเคลือบอนุภาคหรือสารได้ตามที่ต้องการ



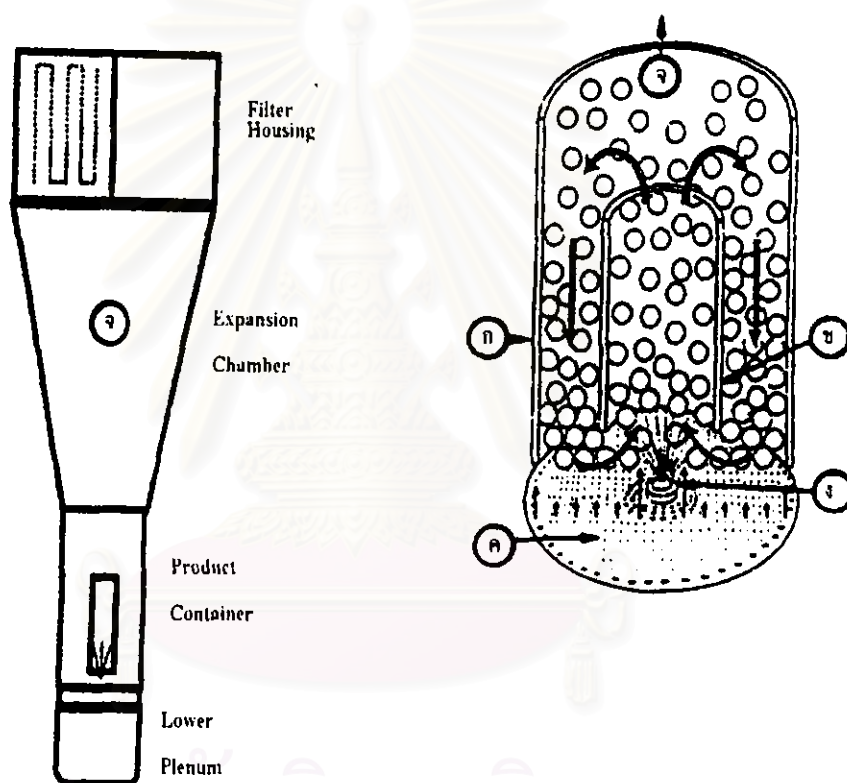
รูปที่ 2.14 เครื่องเคลือบแบบฟลูอิดไดซ์เบดชนิดพ่นจากทางด้านบน

3. เครื่องเคลือบโดยฟลูอิดไดซ์เบดชนิดพ่นจากทางด้านล่าง (Fluid bed bottom spray coater)

เป็นเครื่องมือที่ใช้เคลือบชนิดหนึ่งที่หัวฉีดอยู่ทางด้านล่างเพื่อพ่นสารเคลือบขึ้นทางด้านบน มีชื่อเรียกอีกอย่างว่าเครื่องเคลือบโดยวิธี Wurster สำหรับรูปที่ 2.15 แสดงลักษณะของเครื่องเคลือบโดยวิธี Wurster ภาชนะบรรจุหรือถังเคลือบในส่วนที่บรรจุอนุภาคหรือสารมีลักษณะเป็นทรงกระบอก ภายในมีท่อกระบอกกลางติดตั้งอยู่ทำให้แบ่งพื้นที่ภายในภาชนะบรรจุออกเป็นสองส่วน ท่อกระบอกด้านในจะมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณครึ่งหนึ่งของภาชนะบรรจุ ที่ฐานภาชนะบรรจุจะติดตั้งตะแกรงที่เจาะรูหลาย ๆ ขนาด โดยที่ขนาดของรูที่อยู่บริเวณทรงกระบอกด้านในจะมีขนาดใหญ่ขนาดของรูที่อยู่บริเวณรอบทรงกระบอก ส่วนหัวฉีดจะติดตั้งอยู่บริเวณกึ่งกลางของตะแกรง ระหว่างทรงกระบอกด้านในกับตะแกรงจะเว้นให้มีช่องว่างเพื่อให้สารที่นำมาเคลือบเคลื่อนที่เข้าไปยังทรงกระบอกด้านใน การที่ขนาดรูตะแกรงในบริเวณทรงกระบอกด้านในมีขนาดใหญ่ทำให้ความเร็วอากาศภายในทรงกระบอกด้านในสูงกว่าบริเวณด้านนอก ด้วยเหตุนี้จึงเกิดแรงดึงดูดให้สารไหลเข้าทรงกระบอกด้านใน อนุภาคจะเคลื่อนที่ในลักษณะแบบนิวเมติก (pneumatical transportation) ขึ้นไปตามทรงกระบอกด้านในผ่านบริเวณเคลือบ (coating zone) อนุภาคที่สัมผัสเคลือบจะเคลื่อนที่ออกทางด้านบนของทรงกระบอกด้านใน ความเร็วของอนุภาคหรือสารจะค่อย ๆ ลดลงเมื่อเข้าสู่ภาชนะส่วนขยาย จนถึงจุดที่ความเร็วอากาศไม่เพียงพอที่จะพาอนุภาคขึ้นไปได้อีกอนุภาคหรือสารจะตกลงมาบริเวณระหว่างผนังภาชนะบรรจุกับทรงกระบอกด้านใน ซึ่งเรียกลักษณะนี้ว่าดาวเบด (down bed) และอนุภาคจะเคลื่อนที่เข้าสู่ทรงกระบอกด้านในเกิดกระบวนการเคลือบซ้ำแบบเดิม

การเคลือบโดยวิธี Wurster ต่างจากการเคลือบโดยวิธีพ่นด้านบน 3 ประการคือ

1. การพ่นโดยวิธี Wurster เป็นแบบทิศทางเดียวกันกับกระแสอากาศที่พาอนุภาคให้ลอยตัว (concurrent spraying) เพื่อไม่ให้ละอองสารเคลือบแห้งก่อนที่จะสัมผัสอนุภาค
2. แรงที่แยกอนุภาคออกจากกันในกระบอกในของเครื่องเคลือบแบบ Wurster สูงมาก การเกาะกันของอนุภาคเปียกจะลดลง
3. เนื่องจากอนุภาคเหล่านี้ไม่เกาะกัน เป็นผลทำให้ประสิทธิภาพในการอบแห้งสูงมากขึ้นสารเคลือบจะแห้งก่อนที่เคลื่อนที่เข้ากระบอกเคลือบในรอบต่อไป และการเคลือบมีความสม่ำเสมอเพราะอนุภาคได้รับการเคลือบอย่างทั่วถึง



รูปที่ 2.15 เครื่องเคลือบโดยฟลูอิดไดซ์เบตชนิดพ่นจากทางด้านล่าง

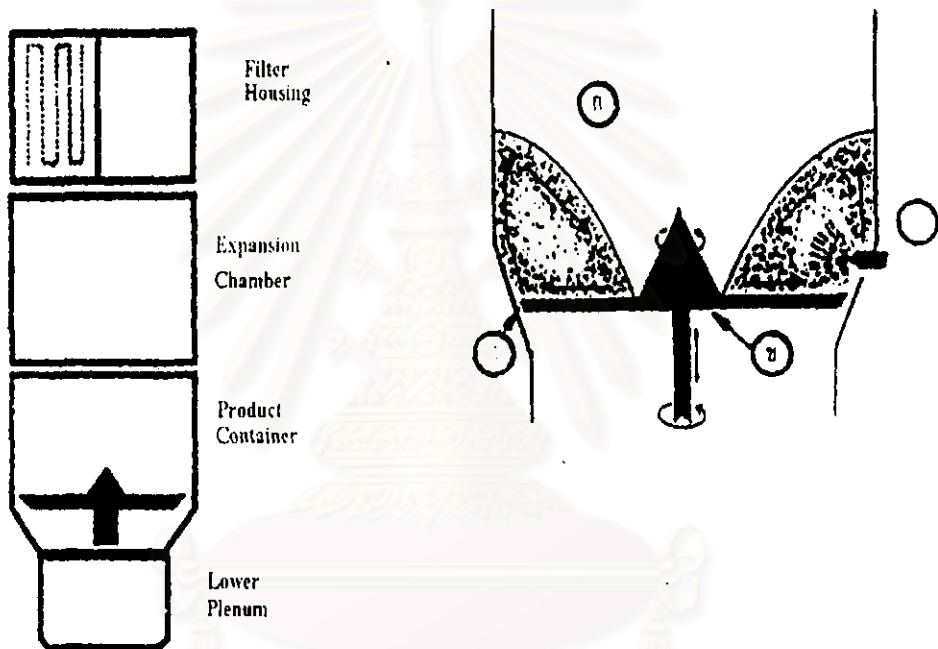
- | | |
|-------------------|---|
| (ก) ถังเคลือบ | (ข) ช่องว่างระหว่างตะแกรงกับทรงกระบอกใน |
| (ค) ตะแกรง | (ง) หัวฉีด |
| (จ) ภาชนะส่วนขยาย | |

4. เครื่องเคลือบแบบฟลูอิดไดซ์เบดชนิดพ่นจากทางด้านข้าง (Tangential spray granulator/coater)

เครื่องมือชนิดนี้สามารถทำได้ทั้งการเคลือบและการทำแกรนูล โดยจะพ่นสารละลายยัดเกาะหรือสารเคลือบจากทางด้านข้างโดยทำมุมตั้งฉากกับการเคลื่อนที่ของอนุภาคหรือสาร อาจเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า โรตารีฟลูอิดไดซ์เบด โคทเตอร์/แกรนูลเลเตอร์ (rotary fluidized bed coater/granulator) ในรูปที่ 2.16 แสดงลักษณะของโรตารีแกรนูลเลเตอร์ที่ใช้ทั่วไป

ภาชนะบรรจุประกอบด้วยตัวภาชนะและจานหมุนซึ่งปรับความเร็วรอบได้ จานหมุนติดตั้งอยู่ที่ฐานของภาชนะบรรจุระหว่างจานหมุนจะมีช่องเล็ก ๆ ให้อากาศไหลผ่านขึ้นมา ระหว่างทำการเคลือบหรือทำแกรนูล อนุภาคหรือสารจะเกิดลอยตัวและมีแรงกระทำต่ออนุภาค 3 แรงด้วยกัน ทำให้อนุภาคเคลื่อนที่ในลักษณะเป็นรูปเกลียวโดยแรงทั้ง 3 ประกอบด้วย แรงแรกคือแรงเหวี่ยงหรือแรงหนีศูนย์กลางซึ่งจะทำให้อนุภาคเคลื่อนที่เข้าหาผนังภาชนะ แรงที่สองเป็นแรงดึงจากอากาศที่ขึ้นมาทางด้านล่างทำให้อนุภาคเกิดการเคลื่อนที่ขึ้นทางด้านบนและแรงสุดท้ายคือแรงดึงดูดของโลกซึ่งทำให้อนุภาคม้วนตัวลงมาสู่จานหมุน ขณะที่อนุภาคเคลื่อนที่เป็นรูปเกลียวหัวฉีดจะพ่นสารยัดเกาะหรือน้ำยาเคลือบในทิศทางตั้งฉากกับรัศมีการหมุนของจานซึ่งเป็นทิศทางเดียวกันกับการเคลื่อนที่ของอนุภาคจึงเกิดการเคลือบอย่างสม่ำเสมอ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2.16 เครื่องเคลือบแบบฟลูอิดไดซ์เบตชนิดผันจากทางด้านข้าง

(ก) ภาชนะบรรจุ

(ข) จานหมุน

(ค) ช่องว่างระหว่างผนังกับจานหมุน

(ง) หัวฉีด

2.4 การประเมินสมบัติด้านการไหลของวัสดุผงหรือแกรนูล

สำหรับการประเมินสมบัติการไหลของแกรนูลในงานวิจัยจะวิเคราะห์โดยใช้เครื่องมือที่เรียกว่าเครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผง (Powder characteristic Tester) ซึ่งใช้หลักการของ Carr (1965) ซึ่งทำการประเมินสมบัติการไหลของวัสดุผงโดยการวัดลักษณะสมบัติต่างๆ ของผงแล้วนำมาประเมินเป็นค่าดัชนีการไหล ซึ่งลักษณะสมบัติต่างๆ ของผงมีทำการวัดมีดังนี้

1. การประเมินค่าดัชนีการไหล (flowability index) : จะประเมินจากสมบัติของวัสดุผง 4 อย่าง ได้แก่ ค่ามุมกองขณะสงบ (angle of repose), มุมบนพายตัก (angle of spatula), ความอัดตัว (compressibility) และค่าความเกาะกัน (cohesiveness) หรือ ความสม่ำเสมอ (uniformity)

1.1 มุมกองขณะสงบ : เป็นมุมที่ผิวด้านข้างของกองอนุภาคหรือวัสดุผงที่ก่อตัวบนจานรองรับกับแนวแนวระดับ หลังจากปล่อยให้อนุภาคหรือวัสดุผงให้ตกจากตะแกรงสั่น (vibrating screen) ผ่านกรวยแก้วแล้วตกอย่างอิสระลงบนจานรองรับ อนุภาคหรือวัสดุผงที่มีค่ามุมกองขณะสงบยิ่งต่ำจะแสดงถึงความสามารถในการไหลที่สูงขึ้น

1.2 มุมบนพายตัก : เป็นมุมระหว่างผิวด้านข้างของกองอนุภาคหรือวัสดุผงกับแนวระดับ โดยในการวัดจะสอดพายโลหะ (spatula) ขนาด 5 x 7/8 นิ้ว เข้าไปได้กองอนุภาคแล้วยกขึ้นในแนวตั้งอย่างนุ่มนวล แล้วทำการวัดมุมระหว่างแนวระดับกับผิวด้านข้างของกองอนุภาคที่อยู่บนพายโลหะ หลังจากนั้นเคาะพายโลหะและทำการวัดมุมอีกครั้งหนึ่งค่าเฉลี่ยของมุมที่วัดได้ทั้ง 2 ครั้ง คือ ค่ามุมบนพายตัก วัสดุโดยทั่วไปจะมีค่ามุมบนพายตักสูงกว่าค่ามุมกองขณะสงบยกเว้นวัสดุผงที่มีสมบัติการไหลอย่างอิสระสูงๆ วัสดุผงที่มีค่ามุมบนพายตักสูงจะมีสมบัติการไหลที่ต่ำ สำหรับวัสดุผงที่มีลักษณะการไหลอย่างอิสระค่ามุมบนพายตักจะมีค่าไม่เกิน 40 องศา

1.3 ความหนาแน่นปรากฏขณะหลวม : คือน้ำหนักของอนุภาคหรือวัสดุผงที่ถูกปล่อยลงมาอย่างอิสระและบรรจุเต็มภายในภาชนะที่มีปริมาตรคงที่

1.4 ความหนาแน่นปรากฏขณะอัด : คือน้ำหนักของอนุภาคหรือวัสดุผงที่บรรจุเต็มภายในภาชนะที่มีปริมาตรคงที่ หลังจากทำการกระแทกภาชนะบรรจุที่มีอนุภาคอยู่ภายใน ทำให้อนุภาคเกิดการอัดตัวด้วยจำนวนครั้งที่คงที่และความสูงตามที่กำหนด

1.5 ความอัดตัว : สามารถคำนวณได้ค่าความหนาแน่นปรากฏขณะหลวมและความหนาแน่นปรากฏขณะอัดของอนุภาคหรือวัสดุผงคือ

$$\% \text{ compressibility} = 100 \times (P - A) / A$$

โดยที่

A = ความหนาแน่นปรากฏขณะหลวม (กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร)

P = ความหนาแน่นปรากฏขณะอัด (กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร)

ค่าความอัดตัวมากขึ้นแสดงถึงความสามารถในการไหลของอนุภาคหรือวัสดุผงลดลง

1.6 ความเกาะกันและความสม่ำเสมอ : จะเลือกใช้เพียงค่าเดียวในการคำนวณค่าดัชนีการไหลของอนุภาคหรือวัสดุผง โดยค่าความเกาะกันจะใช้กับอนุภาคที่มีขนาดเล็ก ส่วนค่าความสม่ำเสมอมักใช้กับอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ หรือ แกรนูล

- ความเกาะกัน : เป็นสิ่งบอกระยะยึดเหนี่ยวระหว่างอนุภาคที่กระทำต่อกันที่บริเวณผิวของอนุภาค ในการทดลองสามารถหาค่านี้ได้จากน้ำหนักของอนุภาคที่ค้างอยู่บนตะแกรงที่มีช่องเปิดขนาดต่าง ๆ หลังผ่านการให้ความสั่นสะเทือนด้วยแอมพลิฟายด์ที่กำหนดในช่วงระยะเวลาคงที่หนึ่ง ๆ ซึ่งเป็นการหาปริมาณของพลังงานที่จำเป็นในการแยกกลุ่มอนุภาคออกจากกัน อนุภาคหรือวัสดุผงที่มีค่าความเกาะกันนี้สูงจะมีค่าสมบัติการไหลที่ต่ำ

- ความสม่ำเสมอ สามารถหาได้จาก

$$\text{ความสม่ำเสมอ} = \frac{\text{ขนาดของอนุภาคที่ 60\% ของมวลอนุภาคที่ลอดผ่านตะแกรง}}{\text{ขนาดของอนุภาคที่ 10\% ของมวลอนุภาคที่ลอดผ่านตะแกรง}}$$

วัสดุที่มีค่านี้สูง จะมีสมบัติการไหลที่ต่ำ

การประเมินค่าดัชนีการไหล สามารถประเมินได้จากสมบัติของอนุภาคหรือวัสดุผงต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้น โดยนำค่าของสมบัติต่าง ๆ ที่วัดได้มาเปลี่ยนเป็นค่าดัชนีจากตารางที่ 2.2 แล้วนำเอาค่าดัชนีที่ได้จากจากสมบัติวัสดุผงต่าง ๆ เหล่านี้มารวมกันจะได้เป็นค่าดัชนีการไหลวัสดุผง

2 การประเมินค่าดัชนีการไหลทะลัก (floodability index) : ค่าดัชนีการไหลทะลักเป็นสิ่งที่บอกให้ทราบถึงลักษณะการไหลของวัสดุผงที่คล้ายกับของไหลและยังบ่งบอกถึงความสามารถในการฟลูอิดไดซ์ในอากาศ โดยสามารถประเมินค่าดัชนีการไหลทะลักได้จากลักษณะสมบัติของวัสดุผงดังต่อไปนี้ คือ ค่าดัชนีการไหล (flowability index), มุมกองหลังตก (angle of fall), มุมผลต่าง (angle of difference) และค่าการฟุ้งกระจาย (dispersibility)

2.1 ค่าดัชนีการไหล : หาได้จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ถ้าอนุภาคมีค่าดัชนีการไหลมากจะทำให้มีค่าดัชนีการไหลทะลักสูงขึ้นไปด้วย

2.2 มุมกองหลังตก : เป็นมุมของผิวด้านข้างของกองอนุภาคหรือวัสดุผงที่ก่อตัวได้บนจานรองรับหลังจากได้รับแรงสั่นสะเทือนตามขนาดแรงที่กำหนด อนุภาคหรือวัสดุผงที่มีค่ามุมกองหลังตกต่ำจะมีค่าดัชนีการไหลทะลักสูง

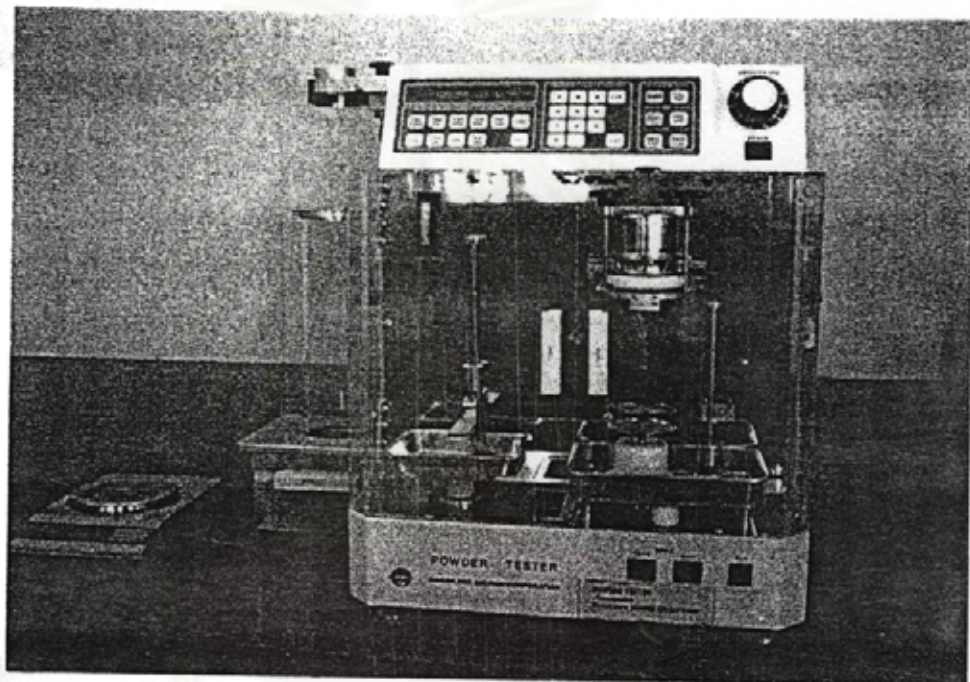
2.3 มุมผลต่าง : เป็นผลต่างระหว่างค่ามุมกองขณะสงบกับค่ามุมกองหลังตก อนุภาคหรือวัสดุผงที่มีค่ามุมผลต่างสูงจะมีค่าดัชนีการไหลทะลักสูง

2.4 ค่าการฟุ้งกระจาย : เป็นการวัดค่าความสามารถของอนุภาคหรือวัสดุผงที่จะทำการฟลูอิดไดซ์ หรือมีสมบัติการไหลแบบบ่าทะลัก (floodable flow) โดยสามารถหาได้จากการปล่อยอนุภาคที่มีมวลคงที่จำนวนหนึ่งจากตกจากความสูงที่กำหนด เพอร์เซ็นต์มวลอนุภาคที่หายไปคือ ค่าการฟุ้งกระจาย

การประเมินค่าดัชนีการไหลทะลัก สามารถหาได้จากตารางเช่นเดียวกัน (ตารางที่ 2.3)

รูปที่ 2.17 เป็นรูปของเครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผงหรือแกรนูล ซึ่งใช้หาค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะลักของอนุภาค ซึ่งสร้างและพัฒนาขึ้นมาตามวิธีการประเมินการไหลตัวของ Carr

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2.17 เครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผงหรือแกรนูล (ศูนย์เทคโนโลยีอนุภาคไทย)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.2 ตารางแสดงการประเมินค่าดัชนีการไหล

ลักษณะการไหล	ค่าดัชนีการไหล	รวมของขณะสงบ		รวมของตัว		รวมของบนพายุตก		รวมของน้ำเสมอ		รวมเกาะกัน	
		องศา	ดัชนี	%	ดัชนี	องศา	ดัชนี	ค่า	ดัชนี	%	ดัชนี
Very Good	90 - 100	≤ 25	25	≥ 5	25	≤ 25	25	1	25		
		26 - 29	24	6 - 9	23	26 - 30	24	2 - 4	23		
		30	22.5	10	22.5	31	22.5	5	22.5		
Fairly Good	80 - 89	31	22	11	22	32	22	6	22		
		32 - 34	21	12 - 14	21	33 - 37	21	7	21		
		35	20	15	20	38	20	8	20		
Good	70 - 79	36	19.5	16	19.5	39	19.5	9	19		
		37 - 39	18	17 - 19	18	40 - 44	18	10 - 11	18		
		40	17.5	20	17.5	45	17.5	12	17.5		
Normal	60 - 69	41	17	21	17	46	17	13	17		
		42 - 44	16	22 - 24	16	47 - 59	16	14 - 16	16		
		45	15	25	15	60	15	17	15	≤ 6	15
Not Good	40 - 59	46	14.5	26	14.5	61	14.5	18	14.5	6 - 9	14.5
		47 - 54	12	27 - 30	12	62 - 74	12	19 - 21	12	10 - 29	12
		55	10	31	10	75	10	22	10	30	10
Bad	20 - 39	56	9.5	32	9.5	76	9.5	23	9.5	31	9.5
		57 - 64	7	33 - 36	7	77 - 89	7	24 - 26	7	32 - 54	7
		65	5	37	5	90	5	27	5	55	5
Very Bad	0 - 19	66	4.5	38	4.5	91	4.5	28	4.5	56	4.5
		67 - 89	2	39 - 45	2	92 - 99	2	29 - 35	2	57 - 79	2
		90	0	≥ 45	0	≥ 99	0	≥ 35	0	≥ 79	0

สถาบันวิจัยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.3 ตารางแสดงการประเมินหาค่าดัชนีการไหลหลัก

ลักษณะการไหล	ค่าดัชนีการไหลหลัก	ค่าดัชนีการไหล		มุมมองหลังตก		มุมมองต้ว		ค่าการฟื้นฟูระยะ	
		ดัชนีการไหล	ดัชนี	องศา	ดัชนี	องศา	ดัชนี	%	ดัชนี
Very High	80 - 100	≥ 60	25	≤ 10	25	≥ 30	25	≥ 50	25
		59 - 56	24	10 - 19	21	29 - 28	24	19 - 14	21
		55	22.5	20	22.5	27	22.5	13	22.5
		54	22	21	22	26	22	12	22
		53 - 50	21	22 - 24	21	25	21	41 - 36	21
		49	20	25	20	24	20	35	20
		48	19.5	26	19.5	23	19.5	34	19.5
Fairly High	60 - 79	47 - 45	18	27 - 23	18	22 - 20	18	33 - 29	18
		44	17.5	30	17.5	19	17.5	28	17.5
		43	17	31	17	18	17	27	17
		42 - 40	16	32 - 33	16	17 - 16	16	26 - 21	16
		39	15	40	15	15	15	20	15
		38	14.5	41	14.5	14	14.5	19	14.5
Tends to flash	40 - 59	37 - 34	12	42 - 49	12	13 - 11	12	18 - 11	12
		33	10	50	10	10	10	10	10
		32	9.5	51	9.5	9	9.5	9	9.5
May flash	25 - 39	31 - 29	8	52 - 56	8	8	8	8	8
		28	6.25	57	6.25	7	6.25	7	6.25
Won't flash	0 - 24	27	6	58	6	6	6	6	6
		26 - 23	3	59 - 64	3	5 - 1	3	5 - 1	3
		23	0	> 64	0	0	0	0	0

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.5 การตอกเม็ดยา

การตอกเม็ดยาหมายถึง กระบวนการที่ผงหรือแกรนูลถูกอัดเป็นเม็ดยา โดยที่ผงหรือแกรนูลมีการผสมกับตัวยาและสารช่วยอื่นๆที่เหมาะสม (เช่น สารเพิ่มปริมาณ, สารช่วยแตกตัว และสารช่วยลื่น) ทำให้มีการไหลอย่างสม่ำเสมอไปยังเบ้าตอกและมีแรงอัดมากกระทำต่อผงหรือแกรนูลให้เกิดการอัดตัวแน่นจนมีลักษณะเป็นเม็ดยาที่มีแข็ง กรณีของผงยาที่ไม่มีการนำไปทำแกรนูลแบบเปียกหรือแบบแห้งมาก่อน จะเรียกว่าลักษณะการตอกเม็ดยานี้ว่า การตอกตรง (direct compression)

2.5.1 เม็ดยา

เม็ดยาหมายถึงรูปแบบยาเตรียมที่เป็นของแข็งประกอบด้วยตัวยาสำคัญและมีหรือไม่มีสารช่วยก็ได้

ประโยชน์ของเม็ดยา

เม็ดยาเป็นที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวางเนื่องจากมีประโยชน์ของการใช้ดังนี้

1. ปริมาณของตัวยาสำคัญในแต่ละเม็ดมีความถูกต้องมากกว่ายาเตรียมที่ให้ทางปากวิธีอื่นๆ และสะดวกในการให้ยาไม่ต้องชั่งตวงวัดเนื่องจากปริมาณยาในแต่ละเม็ดถูกกำหนดไว้คงที่
2. มีความแปรปรวนของปริมาณตัวยาสำคัญน้อยกว่าวิธีอื่น เช่น รูปแบบยาน้ำที่จะมีปัญหาด้านการตกตะกอนของตัวยาสำคัญ
3. มีต้นทุนต่อหน่วยการผลิตต่ำสุดเมื่อเทียบกับรูปแบบยาเตรียมโดยวิธีอื่น
4. เม็ดยามีน้ำหนักเบาสะดวกต่อการพกพาและขนส่งได้ง่าย
5. สามารถทำเครื่องหมายแสดงสัญลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ได้ง่ายโดยการใช้ สี, การพิมพ์หรือทำรูปร่างของเม็ดยา
6. สามารถกำหนดจุดปล่อยตัวยาจากเม็ดยา โดยทำการเคลือบเม็ดยาให้ออกฤทธิ์ได้ช้าลงและปล่อยตัวยาเมื่อถึงจุดที่ต้องการเพื่อให้การดูดซึมตัวยาไปใช้งานได้ดี
7. เนื่องจากตัวเม็ดยาอยู่ในสภาวะที่แห้งการปนเปื้อนของจุลินทรีย์เกิดขึ้นยาก และไม่ต้องใส่วัตถุกันเสียเหมือนกรณีเช่น ยาน้ำ
8. กรณีที่ตัวยามีกลิ่นหรือรสชาติไม่ดี สามารถนำมาเคลือบภายหลังการตอกเป็นเม็ดยาหรือในขั้นตอนการทำแกรนูลได้

ข้อจำกัดของเม็ดยา

การเตรียมรูปแบบเม็ดยายังมีข้อจำกัดอยู่บางได้แก่

1. วัตถุดิบหรือตัวยาบางชนิดไม่สามารถตอกเป็นเม็ดยาได้เนื่องจากมีรูปผลึกไม่แน่นอน เนื่องจากมีความฟูสูง รวมทั้งความหนาแน่นต่ำ
2. กรณีที่วัตถุดิบมีคุณสมบัติอย่างใดอย่างหนึ่งเช่น ความสามารถในการเปียกน้ำต่ำ การละลายต่ำ และมีปริมาณตัวยาสำคัญสูง ไม่เหมาะที่จะนำมาเตรียมเป็นเม็ดยา
3. การนำวัตถุดิบที่มีกลิ่น รสชาติไม่ดี มีความไวต่อออกซิเจนหรือความชื้น จะต้องนำมาทำการเคลือบต้องใช้เวลาใช้จ่ายสูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการนำมาบรรจุเป็นแคปซูล
4. ไม่เหมาะกับผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการกลืนเม็ดยา เช่น เด็กหรือผู้สูงอายุ

ลักษณะของเม็ดยาที่ดี

เม็ดยาที่ดีต้องมีลักษณะดังนี้คือ

1. เม็ดยาที่ดีจะต้องมีความแข็งที่เหมาะสม เพื่อให้สามารถทนทานต่อการเสียดสี การกระทบกระเทือนขณะทำการผลิต การบรรจุและการขนส่ง ซึ่งสามารถดูได้จากค่าความแข็ง และค่าความกร่อนของเม็ดยา
2. เม็ดยาที่ดีจะต้องมีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากเม็ดยาหลังจากรับประทาน เพื่อให้เกิดการดูดซึมให้ร่างกายนำไปใช้ โดยสามารถพิจารณาได้จากระยะเวลาในการแตกตัวและอัตราการละลายของเม็ดยา
3. ยาแต่ละเม็ดต้องมีน้ำหนัก และปริมาณตัวยาสำคัญตามมาตรฐานที่กำหนด โดยดูได้จากความแปรปรวนของน้ำหนัก, ปริมาณตัวยาและปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยา
4. เม็ดยาจะต้องมีลักษณะภายนอกที่มองเห็นได้เรียบร้อย สวยงาม มีกลิ่น สี รส ตามที่กำหนดและเหมือนกันทุกครั้งที่ผลิต
5. เม็ดยาจะต้องมีคุณสมบัติดังกล่าวและคงตัวตลอดอายุการใช้ยา

2.5.2 ส่วนประกอบของเม็ดยา

ส่วนประกอบของเม็ดยา ประกอบไปด้วย

1. ตัวยาสำคัญ (active ingredients)
2. สารเพิ่มปริมาณ (dilutents หรือ fillers)
3. สารยึดเกาะ (binder)
4. สารช่วยแตกตัว (disintegrants)
5. สารช่วยลื่น (lubricants)
6. สารอื่นๆ เช่น สี (colors), กลิ่น (flavors), สารแต่งรส (sweeteners), สารดูดซับ (adsorbents) และสารลดแรงตึงผิว (surfactants)

ส่วนประกอบอื่นๆในเม็ดยาซึ่งไม่รวมตัวยาสำคัญ แต่เป็นส่วนช่วยให้ตอกเป็นเม็ดได้นั้น เรียกส่วนประกอบเหล่านี้ว่าสารช่วย (excipients) ซึ่งสามารถแบ่งสารช่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่จำเป็นต้องเติมเพื่อช่วยในการตอก ได้แก่ สารเพิ่มปริมาณ, สารยึดเกาะ, สารช่วยแตกตัว และสารช่วยลื่น อีกกลุ่มเป็นที่ไม่จำเป็นในการตอกเม็ดยา ได้แก่ สี, กลิ่น และรส

1. สารเพิ่มปริมาณ

โดยทั่วไปเม็ดยาจะประกอบด้วยตัวยาที่มีปริมาณน้อย จำเป็นต้องเติมสารเพิ่มปริมาณ เพื่อให้มีปริมาณยามากเพียงพอที่จะตอกเป็นเม็ดยาได้และสิ่งที่ต้องพิจารณาถึงในการเลือกสารเพิ่มปริมาณ คือ

- ความชื้นหรือความสามารถในการดูดความชื้นของสารเพิ่มปริมาณซึ่งจะมีผลต่อการเสื่อมของตัวยาสำคัญ โดยเฉพาะตัวยาที่ไวต่อความชื้น
- ความสามารถในการยึดเกาะ สารเพิ่มปริมาณควรจะมีความสามารถในการยึดเกาะ เพื่อให้สามารถคงตัวเป็นเม็ดยาภายหลังจากรับแรงอัด
- ราคาไม่สูง
- มีความคงตัวสูงและไม่เกิดปฏิกิริยาใดๆ

สารเพิ่มปริมาณสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ สารเพิ่มปริมาณในการทำเม็ดยาชนิดเปียกหรือทำแกรนูลแบบเปียกและสารเพิ่มปริมาณในการทำเม็ดโดยวิธีตอกตรง

1.1 สารเพิ่มปริมาณในการทำเม็ดยาชนิดเปียก

สำหรับสารเพิ่มปริมาณในการทำเม็ดยาชนิดเปียกที่นิยมใช้กันได้แก่

แล็กโทส

แล็กโทส (lactose) เป็นสารเพิ่มปริมาณที่นิยมใช้กันมากที่สุด ราคาไม่สูง, หาซื้อง่าย, ไม่มีกลิ่น, รสหวาน, ไม่ละลายในแอลกอฮอล์, ไม่ดูดความชื้น, ละลายน้ำได้ดีทำให้ปลดปล่อยตัวยาได้อย่างรวดเร็วและไม่แตกหักเมื่อถูกแรงอัดสูงทำให้ตอกเป็นเม็ดได้ง่าย ที่ขายในท้องตลาดอยู่มีทั้งอยู่ในลักษณะของแกรนูลหยาบ (coarse granular) มีขนาดอนุภาค 60 ถึง 80 เมช (mesh), ลักษณะปกติ (regular) มีขนาดอนุภาค 60 ถึง 100 เมช, ลักษณะยูเอสพี สเปรย์ (USP spray) มีขนาด 100 ถึง 120 เมช และลักษณะแอนไฮดรัสแล็กโทส (anhydrous lactose) ซึ่งมีลักษณะเป็นผลึกที่ปราศจากน้ำ

แป้ง

แป้ง (starch) มีด้วยกันหลายชนิด เช่น แป้งสาลี (wheat), แป้งจากข้าว (rice), แป้งมัน (potato) และแป้งข้าวโพด (corn starch) แป้งมีลักษณะเป็นผงสีขาวละเอียด ไม่มี รส, กลิ่น และไม่ละลายน้ำ เมื่อละลายน้ำจะเป็นลักษณะเหนียว แป้งจะช่วยลดความชื้นของตัวยาและป้องกันการเสื่อมสลายของเม็ดยาก่อนนำมาใช้งาน แป้งในสูตรผลิตเม็ดยานั้นทำหน้าที่หลายประการคือ เป็นทั้งสารเพิ่มปริมาณ, สารยึดเกาะ, สารช่วยแตกตัว, สารช่วยไหล, สารกันติดและสารดูดซับ

การใช้แป้งเป็นสารเพิ่มปริมาณทำให้การตอกเม็ดยานั้นง่ายขึ้น เม็ดยาที่ได้มีน้ำหนักเบา, มีความยืดหยุ่น, เวลาในการแตกตัวสั้น แต่เม็ดยาที่ได้จะมีความกรอบสูง จึงมักใช้ร่วมกับแล็กโทสเพื่อแก้ปัญหานี้

น้ำตาลซูโครส

น้ำตาลซูโครส (sucrose) นอกจากจะให้ความหวานแล้วยังช่วยให้แรงยึดเกาะเพิ่มขึ้น เมื่อนำไปทำแกรนูลแบบเปียกจะทำให้แกรนูลและเม็ดยาที่ผลิตได้มีความแข็งแรงมาก ส่งผลให้เม็ดยาละลายน้ำได้ไม่ดี แต่ข้อเสียที่สำคัญคือน้ำตาลเป็นแหล่งเพาะเชื้อจุลินทรีย์ และถ้าในสูตรยามีสารที่เป็นกรด (acid) หรือด่าง (alkaline) อยู่จะทำให้เม็ดยาที่ได้มีสีคล้ำขึ้นเมื่อเก็บไว้นาน

นอกจากสารเพิ่มปริมาณที่กล่าวมาแล้วยังมีสารเพิ่มปริมาณชนิดอื่นๆ ได้แก่ เกลือแร่ (mineral salt) เช่น แคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate), ไดเบสิก แคลเซียม ฟอสเฟต (dibasic calcium phosphate) และ ไตรเบสิก แคลเซียม ฟอสเฟต (tribasic calcium phosphate)

1.2 สารเพิ่มปริมาณในการทำเม็ดยาโดยวิธีตอกตรง

เนื่องจากการทำเม็ดยาโดยวิธีตอกตรงทำได้ง่าย โดยเฉพาะเมื่อเทียบกับการทำเม็ดยาชนิดเปียก โดยสารเพิ่มปริมาณในกลุ่มนี้จะทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของผงหรือสาร เช่น จากผงละเอียดให้เปลี่ยนเป็นแกรนูลที่มีขนาดใหญ่ขึ้น ดังนั้นสารเพิ่มปริมาณที่ใช้ในการตอกตรงที่ดีควรมีคุณสมบัติดังนี้

- ใช้แรงอัดดอกเป็นเม็ดได้ง่าย เม็ดยาที่ได้มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดี
- สารเพิ่มปริมาณควรมีลักษณะกลม เพื่อลดแรงเสียดสีระหว่างสารและไม่เกิดไฟฟ้าสถิตได้ง่าย
- สารเพิ่มปริมาณควรมีขนาดอนุภาคใกล้เคียงกัน และการกระจายตัวของสารในสูตรอย่างสม่ำเสมอ
- ราคาไม่สูง

ข้อจำกัดของสารเพิ่มปริมาณในวิธีตอกตรง

1. กรณีที่ผงหรือสารมีความแตกต่างของขนาดหรือความหนาแน่นปรากฏ ระหว่างสารเพิ่มปริมาณและตัวยา จะทำให้เกิดการแยกตัวและตัวยากระจายไม่สม่ำเสมอในเม็ดยา
2. ปริมาณของสารเพิ่มปริมาณที่เติมในตัวยาอาจใส่ได้จำกัด เนื่องจากการเติมสารเพิ่มปริมาณมากเกินไปจนความจำเป็นจะทำให้เม็ดยาที่ได้มีขนาดใหญ่ลำบากต่อการกลืน
3. สารเพิ่มปริมาณบางชนิดอาจทำปฏิกิริยากับสารอื่นๆที่อยู่ในสูตรเม็ดยาได้ เช่น สเปรย์ดรายแล็กโทส สามารถทำปฏิกิริยากับสารจำพวกเอมีน (amine) ได้
4. ในระหว่างการผสมสามารถทำให้เกิดไฟฟ้าสถิตขึ้นได้ การผสมจึงเกิดขึ้นได้ไม่ทั่วถึง

สารเพิ่มปริมาณในการทำเม็ดยาโดยวิธีตอกตรง มีมากมายหลายชนิด เช่น

สเปรย์ทรายแล็กโทส

ได้จากนมเช่นเดียวกับแล็กโทส แต่ต่างกันตรงที่สเปรย์ทรายแล็กโทส (spray dried lactose) ใช้ขบวนการตกผลึกในการเตรียม สเปรย์ทรายแล็กโทสมีลักษณะกลม ทำให้มีการไหลตัวดีขึ้น เมื่อโดนแรงอัดในขณะที่ตอกเม็ดยาจะเกาะตัวได้ดี สเปรย์ทรายแล็กโทสมีขนาดระหว่าง 100 ถึง 200 ไมครอน สามารถตอกเป็นเม็ดยาได้ง่ายกว่าแล็กโทสธรรมดา ข้อเสียของสเปรย์ทรายแล็กโทสคือเมื่อนำมาบดย่อยขนาดเพื่อนำกลับมาใช้ใหม่อาจทำให้สูญเสียสมบัติด้านการไหล

แอนไฮดรัสแล็กโทส

แอนไฮดรัสแล็กโทส (anhydrous lactose) เป็นแล็กโทสที่ไม่มีน้ำในผลึก มีสมบัติด้านการไหลที่ดี สามารถอัดเป็นเม็ดยาได้ และมีข้อดีตรงที่สามารถนำไปบดย่อยขนาดเพื่อนำกลับมาใช้ใหม่ได้โดยจะไม่ทำให้สมบัติด้านการไหลสูญเสียไป แอนไฮดรัสแล็กโทสมีความทนทานดีกว่าแล็กโทสชนิดอื่นๆ มีความชื้นน้อยแต่ดูดความชื้นได้สูง

นอกจากนี้ยังมีสารเพิ่มปริมาณโดยวิธีตอกตรงอื่นๆ ได้แก่ แล็กโทส เอฟพี (lactose FP) ซึ่งเป็นแล็กโทสที่ได้จากการทำเนยแข็ง แล็กโทส ยูเอสพี, ไมโครคริสตอลไลน์ แล็กโทส (microcrystalline lactose), ไดแคลเซียม ฟอสเฟต ไดไฮเดรต (dicalcium phosphate dihydrate), อีคอมเพรส (emcompress), แมนนิทอล (mannitol), ซอร์บิทอล (sorbital), ไมโครคริสตอลไลน์ เซลลูโลส (microcrystalline cellulose), อะวิเซล (avecel), เอลซีมา (elcema) และสเปรย์ทรายแล็กโทส (spray dried dextrose)

2. สารยึดเกาะ

สารยึดเกาะหมายถึงสารที่ทำให้เกิดการยึดเกาะระหว่างอนุภาคหรือผงและให้คงสภาพการเกาะกันในระหว่างการผลิตและหลังการผลิตเม็ดยา ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับกระบวนการทำแกรนูล การเลือกใช้ชนิดและปริมาณของสารยึดเกาะมีผลต่อเม็ดยาที่ผลิตได้ ถ้าใส่สารยึดเกาะปริมาณมากเกินไป หรือใช้สารยึดเกาะที่มีแรงยึดสูงจะทำให้เม็ดยาที่ผลิตได้มีความแข็งมาก ต้องใช้แรงอัดสูงเพื่ออัดแกรนูลให้เป็นเม็ดยา อาจทำให้สากและแม่พิมพ์สึก เม็ดยาที่ได้แตกตัวได้ยาก

วัตถุประสงค์ของการเติมสารยึดเกาะ

1. เพื่อให้ผงหรืออนุภาคยึดเกาะกันเป็นแกรนูลที่แข็งแรงขึ้นและได้ขนาดตามต้องการ
2. เพื่อให้การไหลของผงยาหรือสารดีขึ้น
3. เพื่อช่วยเพิ่มแรงยึดเกาะในเม็ดยา ทำให้เม็ดยาคงรูปอยู่ได้ภายหลังการตอก
4. เพื่อเพิ่มความแข็งแรงให้กับเม็ดยาและลดความกร่อนของเม็ดยา

คุณสมบัติของสารยึดเกาะที่ดี

1. มีความสามารถในการยึดเกาะอนุภาคให้เกิดเป็นแกรนูลภายหลังทำให้แห้ง
2. ได้แกรนูลที่มีมวลละเอียดไม่เกิน 20 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก
3. ได้แกรนูลที่มีสมบัติต้านการไหลที่ดี
4. ได้แกรนูลที่มีความแข็งแรงพอเหมาะ โดยไม่ต้องใช้แรงอัดมากเกินไป

สารยึดเกาะสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ตามลักษณะการทำแกรนูล ได้แก่ สารยึดเกาะที่ใช้ในการทำแกรนูลแบบเปียกและสารยึดเกาะที่ใช้ในการทำแกรนูลแบบแห้ง

2.1. สารยึดเกาะที่ใช้ในการทำแกรนูลแบบเปียก

สารยึดเกาะที่ใช้ในขั้นตอนนี้จะเตรียมสารยึดเกาะให้อยู่ในรูปสารละลายในน้ำหรือตัวทำละลายอย่างอื่น แล้วจึงนำมาเติมลงในส่วนผสมของผงยากับสารช่วยอื่น ๆ หรืออาจเตรียมในรูปของผงแห้ง โดยผสมกับผงยาและสารช่วยอื่น ๆ ก่อนแล้วจึงเติมน้ำหรือตัวทำละลายลงไปภายหลัง ตัวอย่างสารยึดเกาะในประเภทนี้แสดงไว้ในตารางที่ 2.4

2.2. สารยึดเกาะที่ใช้ในการทำแกรนูลแบบแห้ง

สารยึดเกาะในส่วนนี้จะต้องมีแรงเกาะที่เพียงพอที่จะยึดอนุภาคเข้าด้วยกัน โดยอาศัยลักษณะของรูปร่างของสารยึดเกาะในการเกาะเกี่ยวยึดอนุภาค หรือสารยึดเกาะชนิดนี้มีจุดหลอมเหลวต่ำเมื่อถูกแรงอัดจึงหลอมและยึดอนุภาคเข้าด้วยกัน

สารยึดเกาะจำพวกที่ใช้ลักษณะรูปร่างเพื่อช่วยในการยึดเกาะอนุภาค ได้แก่ อะวิเซล และ โพลีไวนิลไพโรลิโดน

ส่วนจำพวกที่มีจุดหลอมเหลวต่ำจะเกิดการหลอมเหลวเมื่ออยู่ภายใต้แรงอัดในการตอกเม็ด เช่น กรดสเตียริก (stearic acid), พาราฟิน (paraffin), Precirol (ชื่อทางการค้า เป็นของ

ผสมระหว่างกรดพาล์มติก-กรดสเตียริก (palmitic-stearic acid) และ โพลีเอทิลีน ไกลคอล (polyethylene glycol)

ตารางที่ 2.4 ตารางแสดงชนิดของของสารยึดเกาะที่ใช้ในการทำแกรนูลแบบเปียก

ชนิดสารยึดเกาะ	เปอร์เซ็นต์ที่ใช้	ตัวทำละลาย
อคาเซีย	2-5	น้ำ, แอลกอฮอล์
ทราคาคานท์	1-3	น้ำ
เจลาติน	1-4	น้ำ
ซูโครส	2-20	น้ำ
แป้ง	1-4	น้ำ
โซเดียม อัลจิเนต (sodium alginate)	3-5	น้ำ
แอมโมเนียม แคลเซียม อัลจิเนต (ammonium calcium alginate)	3-5	น้ำ
เมธิลเซลลูโลส (methyl cellulose)	1-4	น้ำ
โซเดียม คาร์บอกซิล เมธิล เซลลูโลส (sodium carboxyl methyl cellulose)	1-4	น้ำ
เอธิลเซลลูโลส (ethyl cellulose)	0.5-2	แอลกอฮอล์
ไฮดรอกซี โพรพิล เมธิล เซลลูโลส (hydroxy propyl methyl cellulose)	1-4	น้ำ, แอลกอฮอล์, คลอโรฟอร์ม (chloroform), เมธิลีนคลอไรด์ (methylene chloride)
โพลีไวนิลไพโรลิโดน	2-5	น้ำ, แอลกอฮอล์
แมกนีเซียม อลูมิเนียม ซิลิเกต (magnesium aluminum silicate)	1-5	น้ำ
โพลีไวนิลไพโรลิโดน-ไวนิล อะซิเตท โคโพลิเมอร์ (polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer)	2-5	น้ำ, แอลกอฮอล์

3. สารช่วยแตกตัว

สารช่วยแตกตัวเป็นสารที่ใส่ในเม็ดยาเพื่อช่วยให้เกิดการแตกตัวเมื่อโดนกับน้ำ โดยทั่วไป สารช่วยแตกตัวต้องมีคุณสมบัติต่อต้านการยึดของสารยึดเกาะและแรงยึดที่เกิดขึ้นเมื่อทำการตอกเม็ด มิฉะนั้นเม็ดยาจะไม่สามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาได้ในเวลาต้องการ เพื่อที่ร่างกายจะดูดซึมไปใช้งาน

สารช่วยแตกตัวที่ใช้มากได้แก่ แป้ง เนื่องจากแป้งสามารถดูดน้ำได้ดีทำให้แป้งเกิดการพอง (swelling) เกิดแรงดันทำให้เม็ดยาแตก การเลือกใช้แป้งเป็นสารช่วยแตกตัวต้องคำนึงถึงชนิด, ปริมาณและวิธีการเติม การเติมแป้งปริมาณมากเกินไปหรือน้อยเกินไปไม่ทำให้เม็ดยาเกิดการแตกตัวได้ดี สำหรับวิธีการเติมแป้งเป็นสารช่วยแตกตัวสามารถทำได้ 3 วิธี คือ ใส่ก่อนทำแกรนูล, ใส่หลังทำแกรนูลและใส่ก่อนและหลังร่วมกัน การใส่ก่อนทำแกรนูลพบว่าเม็ดยาที่ผลิตได้มีการแตกตัวช้ากว่าแต่เมื่อแตกตัวเป็นอนุภาคขนาดเล็กซึ่งการดูดซึมของยาเกิดขึ้นได้ง่าย ส่วนการใส่หลังการทำแกรนูลพบว่าเม็ดยาที่ได้แตกตัวเร็วแต่ทำให้การไหลตัวของแกรนูลลดลงจึงใช้วิธีที่ 3 เพื่อให้เกิดการแตกตัวของเม็ดยาที่ดีและมีอนุภาคขนาดเล็กที่ทำให้การดูดซึมตัวดี

แป้งที่ใช้เป็นสารช่วยแตกตัวมีหลายชนิด เช่น แป้งข้าวโพด, แป้งข้าว, แป้งมัน, แป้งสาสี และแป้งมันสำปะหลัง (tapioca starch) นอกจากนี้แป้งแล้วยังมีสารช่วยแตกตัวอื่น ๆ อีกได้แก่ อนุพันธ์ของแป้ง (carboxy methyl starch), ครอส-ลิงค์ โพลีไวนิลไพโรลิโดน (cross-linked polyvinylpyrrolidone), ไมโครคริสตอลไลน์ เซลลูโลส, อัลจิเนท, กเลย์ (glays) และ กัม (gums)

4. สารช่วยลื่น

ในการตอกเม็ดยาจะมีปัญหาที่เกิดขึ้น 3 ประการคือ ปัญหาการไหลของแกรนูลจากฮอปเปอร์ลงมาสู่แม่พิมพ์, การเกาะติดของผงกับแม่พิมพ์และสาก การส่งเม็ดยาออกจากแม่พิมพ์ สารที่ช่วยแก้ปัญหานั้นทั้งหมดนี้ได้เรียกว่า สารช่วยลื่น (lubricant) เนื่องจากไม่มีสารช่วยลื่นใดเพียงตัวเดียวที่ทำหน้าที่แก้ปัญหานั้นทั้ง 3 ประการได้ จึงนิยมใช้สารช่วยลื่นมากกว่าหนึ่งชนิด เพื่อให้ทำหน้าที่ที่ครบตามต้องการ สารช่วยลื่นสามารถแบ่งออกได้ตามหน้าที่ได้ 3 แบบคือ

4.1. สารช่วยลื่น

สำหรับสารช่วยลื่นในกลุ่มนี้ทำหน้าที่ลดแรงเสียดทาน (anti-friction) โดยจะอยู่ที่ผิวหน้า ในขณะที่เกิดการเสียดสี ป้องกันการเสียดสีและการสึกหรอที่เกิดขึ้นระหว่างตอกเม็ด แรงเสียดสีจะเกิดที่ผนังด้านในของแม่พิมพ์กับขอบเม็ดยา นอกจากนี้สารช่วยลื่นบางชนิดยังช่วยให้เม็ดยาที่ได้มีความสวยงาม เป็นมัน และยังทำหน้าที่กระจายแรงอัด ลดความร้อนที่เม็ดยา สารช่วยลื่นใน

กลุ่มนี้ เช่น พาราฟิน, แมกนีเซียม สเตียเรท, โซเดียมโอเลอเทต (sodium oleate), มายริเทท (myristate) และ สเตียเรท (stearate)

4.2. สารช่วยไหล

เนื่องจากการไหลของแกรนูลจะสัมพันธ์กับขนาดและลักษณะผิวหน้าของแกรนูล การไหลของแกรนูลที่ไม่สม่ำเสมอเกิดเนื่องมาจากแกรนูลมีผิวหน้าไม่เรียบเกิดการเกาะของแกรนูลที่ผิวของภาชนะหรือเบ้าตอก หรือเกิดเนื่องจากการเสียดสีจึงทำให้เกิดไฟฟ้าสถิตขัดขวางการไหลของแกรนูลหรือผง สารช่วยไหล (glidant) นี้ทำหน้าที่ช่วยให้การไหลของแกรนูลดีขึ้น โดยช่วยให้แกรนูลที่ได้มีลักษณะกลมลดแรงเสียดสีระหว่างกันทำให้การไหลของสารลงสู่แม่พิมพ์อย่างสม่ำเสมอ เม็ดยาที่ได้มีน้ำหนักสม่ำเสมอตลอดการตอก สารช่วยไหลจึงแบ่งออกเป็น 2 แบบ คือ สารช่วยไหลที่แทรกไปตามส่วนที่ขรุขระของผิวหน้าแกรนูลหรือผง และสารต้านไฟฟ้าสถิต (anti static agent)

สารช่วยไหลแบบแรกมีด้วยกันหลายชนิดเช่น แป้ง และ ทัล (talc) ซึ่งใช้กันทั่วไป นอกจากนี้ยังมี เอโรซิล (aerosil), ซิลอยด์ (syloid) และ แคบ-โอ-ซิล (Cab-O-Sil) ส่วนแบบที่สองคือสารต้านไฟฟ้าสถิตได้แก่ แมกนีเซียม สเตียเรท และ ทัล

4.3. สารกันติด (anti-adherent)

เป็นสารที่ป้องกันการติดของผงยาหรือแกรนูลกับหน้าสากและแม่พิมพ์ เช่น น้ำมันจากพืช (vegetable oil) และซิลิโคน (silicone) ซึ่งป้องกันการติดได้ดี แต่มีข้อเสียตรงที่เป็นสารที่ไม่ชอบน้ำจึงแตกตัวยาก ที่นิยมใช้ทั่วไปคือ ทัล หรือแมกนีเซียม สเตียเรท

สมบัติของสารช่วยลื่นบางชนิดแสดงในตารางที่ 2.5 ซึ่งสารช่วยลื่นส่วนใหญ่มีคุณสมบัติมากกว่าหนึ่งชนิดขึ้นไป แต่จะเห็นได้ว่าควรใช้สารช่วยลื่นผสมกันมากกว่าหนึ่งชนิด

สารช่วยลื่นที่ดีควรจะอยู่ในรูปผงละเอียด เนื่องจากผงละเอียดจะคลุมที่ผิวได้มาก ควรจะผ่านร่อนขนาด 80 ถึง 100 mesh ก่อนผสมกับแกรนูลหรือผงยา

การเติมสารช่วยลื่นทำได้หลายวิธี วิธีแรกโดยใส่สารช่วยลื่นลงในแกรนูลโดยตรงขณะผสมแห้ง อีกวิธีหนึ่งคือร่อนเอาแกรนูลขนาดเล็กออกมาผสมกับสารช่วยลื่น ไม่ควรใส่สารช่วยลื่นในกระบวนการทำแกรนูลเนื่องจากจะไปกระจายตัวอยู่ในแกรนูลมากกว่าที่จะอยู่ที่ผิวแกรนูล ซึ่งจะทำให้การทำงานของสารช่วยลื่นลดลง การใส่สารช่วยลื่นนิยมใส่ในลักษณะแห้งหลังจากที่ส่วนผสมอื่นเข้ากันดีแล้ว

ตารางที่ 2.5 ตารางแสดงสมบัติของสารช่วยไหลชนิดต่าง ๆ

ชนิดสารช่วยไหล	ปริมาณที่ใช้ % โดยน้ำหนัก	สมบัติด้าน สารช่วยไหล	สมบัติด้านสารกัน ติด	สมบัติด้าน สารช่วยลื่น
เมทอลิก สเตียเรท (metallic stearate)	1 หรือต่ำกว่า	แย้	ดี	ดีมาก
ทัล	1-5	ดี	ดีมาก	แย้
กรดสเตียริก	1-5	ไม่มี	แย้	ดี
ไขที่มีจุดหลอมเหลวสูง (high melting point waxes)	3-5	ไม่มี	แย้	ดีมาก
แป้งข้าวโพด	5-10	ดีมาก	ดีมาก	แย้

5. สารอื่น ๆ

5.1. สี

การเติมสีในเม็ดยาจะใช้เมื่อต้องการแยกแยะผลิตภัณฑ์ที่คล้ายคลึงกันออกจากกันและเพื่อให้เม็ดยาสวยงาม โดยมากนิยมแต่งด้วยสีอ่อน ๆ เนื่องจากทำให้เห็นการต่างของสีน้อยกว่าเม็ดยาที่มีสีเข้ม สีที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ยานั้นใช้เฉพาะสีที่ได้รับอนุญาตจาก องค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration) การเติมสีสามารถทำได้ง่าย โดยการเติมลงในสารละลายยัดเกาะหรือผสมแห้งลงในสารเพิ่มปริมาณและทำให้เกิดการกระจายตัวในระหว่างการผสมแห้ง

5.2. กลิ่น

สำหรับกลิ่นจะช่วยให้มีความรู้สึกอยากกินยาขึ้นมาได้และลดกลิ่นไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากส่วนประกอบในสูตรยาได้ การใส่กลิ่นจะใส่ในขั้นตอนการเติมสารช่วยลื่นเนื่องจากสารพวกนี้ไวต่อความชื้นและระเหยง่ายเมื่อโดนความร้อน หรืออาจทำได้โดยการเจือจางกลิ่นในแอลกอฮอล์และทำการพ่นลงบนแกรนูล

5.3. สารแต่งรสหวาน

ในเม็ดยาชนิดเคี้ยว นั้น การใช้แล็กโทส, ซูโครสและเดกโทรสไม่เพียงพอต่อการแต่งรสในเม็ดยา สารแต่งรสหวานที่นิยมใช้คือแซคคาเรอีน (saccharin) มีรสหวานมากกว่าซูโครส 500 เท่า แต่มีข้อเสียตรงที่มีรสขมปนอยู่ สารแต่งรสหวานอื่น ๆ ที่นิยมใช้คือ แอสปาร์ตาม (aspartame, 1-methyl-n- α -aspartyl-L-phenylalanine) ซึ่งใช้กันอยู่ในกาแฟ, ชา แต่ข้อเสียตรงที่เมื่อสัมผัสกับกรดแอสคอร์บิกหรือวิตามินซี (ascorbic acid) และ กรดทาร์ทาริก (tartaric acid) จะเปลี่ยนสี

5.4. สารดูดซับ

เป็นสารที่สามารถรับการละลายไว้ได้บางส่วนในสภาวะของแข็งโดยไม่เกิดการแฉะ ทำให้สามารถใส่สารจำพวกน้ำมันลงในสูตรเม็ดยาได้ ตัวอย่างของสารดูดซับ ได้แก่ ซิลิคอนไดออกไซด์ (silicon dioxide) ซึ่งสามารถดูดซับน้ำได้ถึงร้อยละ 50 ของน้ำหนักและยังมีคุณสมบัติด้านการไหลที่ดี นอกจากนี้ยังมีสารประเภทดินเหนียว (clay) เช่น เกาลินหรือดินขาว (kaolin), เบนโทไนท์ (bentonite) และสารจำพวก แมกนีเซียม ซิลิเกต (magnesium silicate), แมกนีเซียมออกไซด์ (magnesium oxide) และแป้ง

5.5. สารลดแรงตึงผิว

สารลดแรงตึงผิวสามารถทำให้เม็ดยาเกิดการแตกตัวดีขึ้นหรือลดลงได้ การใส่สารลดแรงตึงผิวอาจใส่ในสารละลายยัดเกาะหรือในแอลกอฮอล์แล้วพ่นลงบนแกรนูล สารลดแรงตึงผิวที่นิยมใช้ ได้แก่ โซเดียม ลอริล ซัลเฟต (sodium lauryl sulfate), แอโรซอล โอที (aerosol OT), แอโรซอล เอ็มเอ (aerosol MA), รีเนก (Renex) และ ทีจิน (Tegin)

สำหรับการผลิตเม็ดยาโดยวิธีการทำแกรนูลแบบแห้งและการทำแกรนูลแบบเปียก เป็นการนำผงยาและส่วนช่วยที่ต้องการเตรียมเม็ดยามาผลิตเป็นแกรนูล เพื่อให้คุณสมบัติเหมาะสมแก่การนำไปตอกเป็นเม็ดยาโดยใช้วิธีเดียวกับวิธีการตอกตรง ซึ่งกรรมวิธีการทำแกรนูลได้กล่าวไปแล้วในหัวข้อการทำแกรนูล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.5.3 ชนิดของเครื่องตอกเม็ดยา

เครื่องมือที่ใช้ในการตอกหรืออัดเม็ดยาจะเรียกว่า เครื่องตอกเม็ดยา ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิดตามลักษณะโครงสร้างของเครื่องมือดังนี้

1. เครื่องตอกเม็ดยาแบบสากเดี่ยว

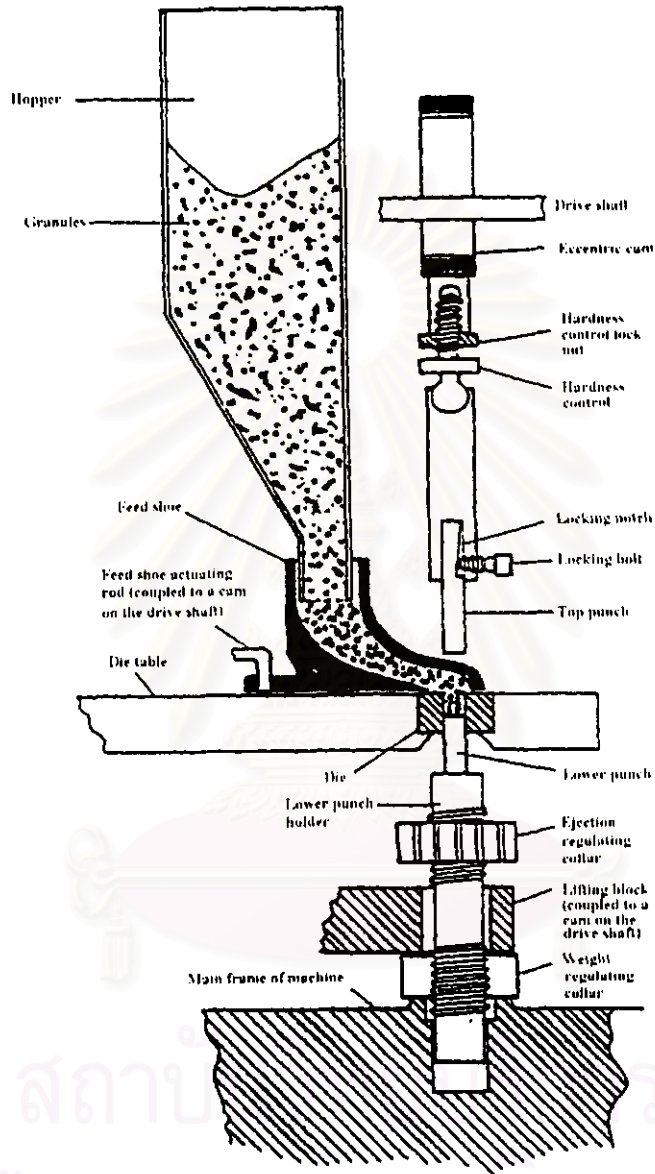
ส่วนประกอบที่สำคัญของเครื่องตอกเม็ดยาแบบสากเดี่ยวในรูปที่ 2.18 ได้แก่

1. สากบน (top or upper punch)
2. เบ้า (die)
3. สากล่าง (lower punch)
4. ท่อบรรจุผงยา (feed punch)
5. ถังเก็บผงยา (hopper)
6. ที่ควบคุมความแข็ง (hardness control)
7. ปลอกควบคุมน้ำหนัก (weight regulating collar)
8. ปลอกควบคุมการดันเม็ดยาออกจากเบ้า (ejection regulating collar)

การทำงานของเครื่องตอกแบบสากเดี่ยว

การทำงานของเครื่องตอกแบบสากเดี่ยวแสดงไว้ในรูปที่ 2.19 ซึ่งมีขั้นตอนดังนี้

1. การบรรจุผงยาหรือแกรนูล : ผงยาจะไหลจากถังเก็บโดยแรงโน้มถ่วงของโลกผ่านท่อบรรจุลงไปยังเบ้า ซึ่งสากล่างจะอยู่ในตำแหน่งต่ำสุด
2. การอัด : ภายหลังจากบรรจุผงยาในเบ้า ท่อบรรจุจะถอยออกไป แล้วสากบนจะเคลื่อนที่ลงมาอัดผงยาที่อยู่ในเบ้าจนถึงระดับต่ำสุด
3. การดันเม็ดยาออกจากเบ้า : เมื่อสากบนยกขึ้น สากล่างจะเคลื่อนที่ยกสูงขึ้นเพื่อดันเม็ดยาที่เกิดจากการอัดขึ้นไปจนพ้นแนวเบ้าและท่อบรรจุจะเคลื่อนที่มาปิดเม็ดยาออกไปและกลับสู่ขั้นตอนที่ 1 ใหม่



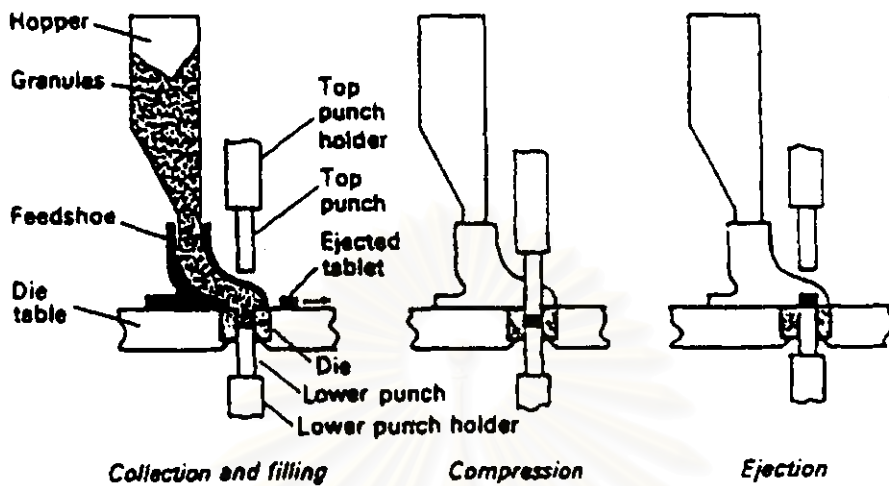
รูปที่ 2.18 เครื่องตอกเม็ดยาแบบสากเดี่ยว (จาก ยาเม็ด ปราโมทย์, หน้าที่ 146)

การปรับเครื่องดอก

การปรับเครื่องดอกเม็ดยาแบบสากเดี่ยว เพื่อให้ได้เม็ดยาที่มีคุณสมบัติที่ต้องการและให้การทำงานของเครื่องดอกเป็นไปโดยไม่มีติดขัด ซึ่งมีดังนี้

1. ปรับน้ำหนักเม็ดยา : เป็นการปรับปริมาตรของผงยาหรือแกรนูลในเบ้า ทำได้โดยการปรับปลอกควบคุมน้ำหนักซึ่งจะทำให้สากล่างเคลื่อนที่ขึ้นหรือลงได้ ถ้าสากล่างลดระดับต่ำลงจะทำให้ช่องว่างในเบ้ามีมากขึ้นจะบรรจุผงยาหรือแกรนูลได้มากขึ้น น้ำหนักของเม็ดยาก็จะมากขึ้นด้วย ในทางกลับกันจะลดน้ำหนักของเม็ดยาโดยการปรับระดับของสากล่างให้สูงขึ้น นอกจากนี้น้ำหนักของเม็ดยายังขึ้นอยู่กับความหนาแน่นปรากฏของผงยาและอัตราการใช้ของผงยา
2. การปรับแรงอัด : เป็นการปรับระยะลิกของสากบนที่กดลงในเบ้าให้มากขึ้นหรือลดลงโดยปรับที่ควบคุมความแข็ง ถ้าต้องการเม็ดยาที่มีความแข็งมากขึ้นจะทำได้โดยการปรับให้สากบนเคลื่อนที่ลงสู่เบ้าได้มากขึ้น ในทางตรงข้ามถ้าต้องการลดความแข็งทำได้โดยปรับให้สากบนเคลื่อนที่ลงสู่เบ้าได้น้อยลง
3. การดันเม็ดยาออกจากเบ้า : เป็นการปรับระดับของสากล่างในขั้นตอนการดันเม็ดยาออกจากเบ้า โดยให้ระดับสูงสุดของสากล่างที่เคลื่อนที่ดันเม็ดยา มีผิวหน้าพอดีกับผิวของเบ้าไม่สูงและไม่ต่ำกว่าเพราะถ้าสากล่างไหลขึ้นไปสูงกว่าผิวของเบ้า เมื่อห่อบรรจุผงยาเกิดการปิดจะทำให้สากเกิดความเสียหายและขั้นตอนการทำงานของเครื่องดอกผิดปกติ แต่ถ้าต่ำกว่าผิวของเบ้าเม็ดยาไม่สามารถออกจากเบ้าได้และจะถูกปิดด้วยห่อบรรจุผงยาทำให้เกิดการแตกบิ่น หรือกระเด็นออกไปได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

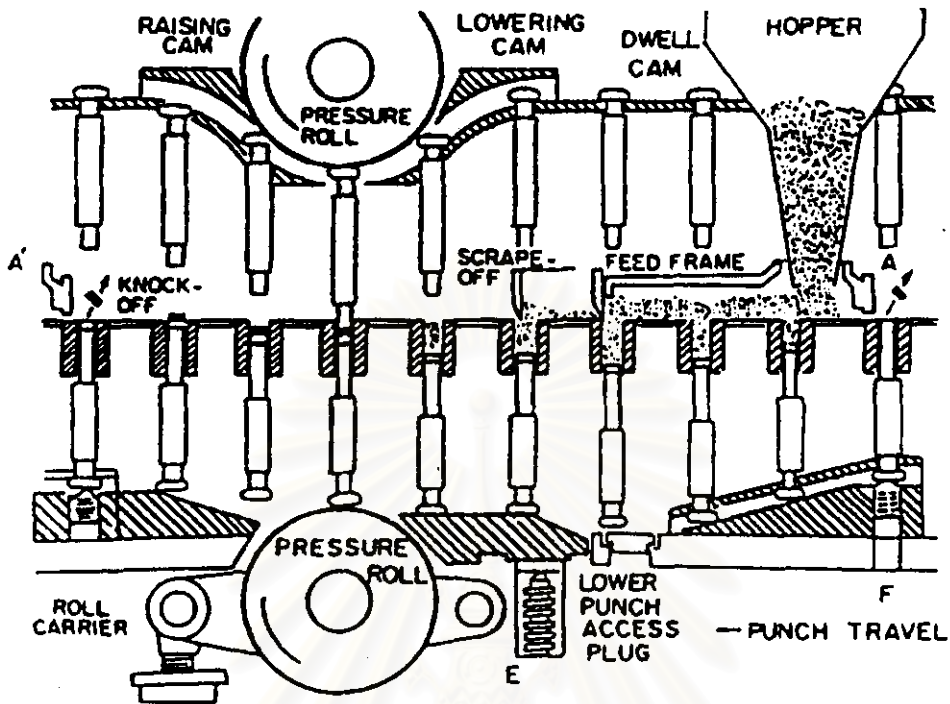


รูปที่ 2.19 การทำงานของเครื่องตอกเม็ดยาแบบสากเดี่ยว
(จาก ยาเม็ด ปราโมทย์, หน้าที่ 148)

2. เครื่องตอกเม็ดยาแบบหมุนรอบ

ส่วนประกอบที่สำคัญของเครื่องตอกเม็ดยาแบบหมุนรอบแสดงในรูปที่ 2.20 ได้แก่

1. สากบน
2. เบ้า
3. สากล่าง
4. ช่องบรรจุผงยา (Feed frame)
5. แท่นฝังเบ้า (Die plate)
6. ถังเก็บผงยา
7. ล้ออัด (Pressure wheel)



รูปที่ 2.20 เครื่องตอกเม็ดยาชนิดหมุนรอบ (จาก ยาเม็ด ปราโมทย์, หน้าที่ 151)

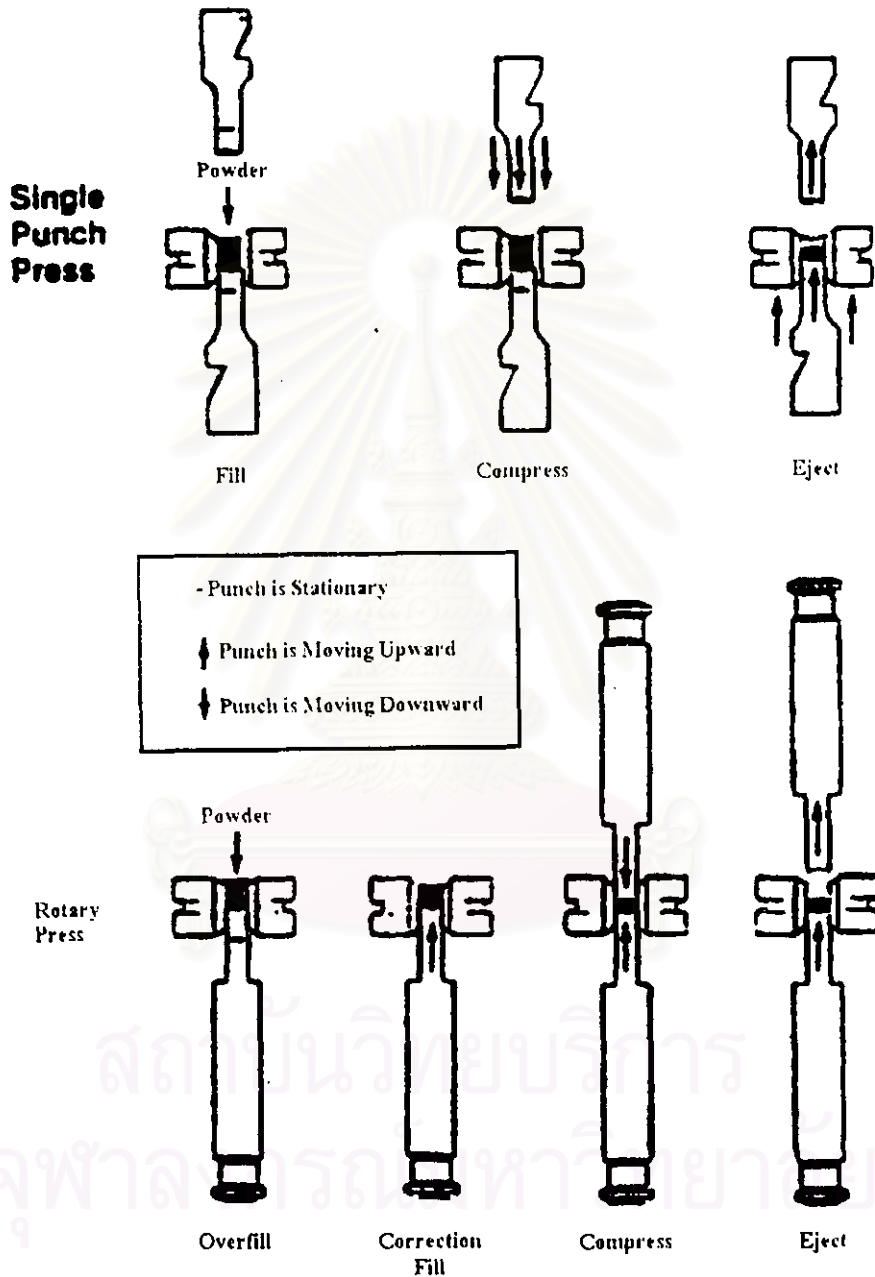
การทำงานของเครื่องตอกเม็ดยาแบบหมุนรอบ

ในรูปที่ 2.20 การทำงานของเครื่องตอกเม็ดยาแบบหมุนรอบเริ่มต้นจากจุด A เมื่อผงยาหรือแกรนูลจากถังเก็บไหลลงสู่ช่องบรรจุผง แทนฝึงบ้าจะหมุนนำเข้ามาจับผงยาจนเต็มบ้า จากนั้นสากล่างจะยกตัวสูงขึ้นให้ผงยาส่วนเกินถูกปาดออกโดยแผ่นกวาดที่ติดอยู่กับส่วนปลายสุดของช่องบรรจุ ซึ่งน้ำหนักของผงยาจะขึ้นอยู่กับการปรับระดับของสากล่างที่จุดนี้

เมื่อแทนฝึงบ้าหมุนต่อไป สากล่างจะลดระดับลงเล็กน้อยระดับของผงยาก็จะยุบตัวลงมาด้วยโดยไม่มีการเพิ่มของผงยา ทั้งนี้เพื่อป้องกันการฟุ้งกระจายของผงยา เมื่อสากบนเคลื่อนที่ลงมาอัดผงยาในขั้นต่อไป

เมื่อแทนฝึงบ้าหมุนมาถึงล้ออัดทั้งสองล้อที่อยู่ในแนวเดียวกัน สากล่างจะยกตัวสูงขึ้น ขณะเดียวกันสากบนจะเคลื่อนที่ลงมาตามร่องที่กำหนด ผงยาจะถูกอัดเป็นเม็ดโดยการเคลื่อนที่ของสากบนและสากล่างซึ่งจะต่างจากการอัดโดยใช้เครื่องตอกเม็ดยาแบบสากเดี่ยวดังแสดงในรูปที่ 2.21

จากนั้นทั้งสากบนและสากล่างจะยกตัวขึ้นเพื่อถอนแรงอัดออกและดันเม็ดยาออกจากเบ้าตามลำดับ เม็ดยาที่ได้จะไหลสู่ช่องทางออกไปและแท่นฝั่งเบ้าจะหมุนเข้ารับผงยาจากช่องบรรจุผงยาเป็นการเริ่มรอบทำงานต่อไป



รูปที่ 2.21 เปรียบเทียบการทำงานของเครื่องตอกเม็ดยาแบบสากเดี่ยวกับเครื่องตอกเม็ดยาแบบหมุนรอบ (จาก ยาเม็ด ปราโมทซ์, หน้าที่ 157)

2.6. การวิเคราะห์สมบัติทางกายภาพของเม็ดยา

หลังจากที่ผลิตเม็ดยาออกมาเป็นผลิตภัณฑ์จะต้องมีการประเมินสมบัติของเม็ดยาอีกครั้งหนึ่งเพื่อให้มีคุณภาพตามข้อกำหนดหรือมาตรฐานที่ตั้งไว้ สำหรับหัวข้อที่ใช้ควบคุมคุณภาพของเม็ดยาตามที่ระบุไว้ในเก็ลซ์ตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกาแสดงไว้ในตารางที่ 2.6

ตารางที่ 2.6 ตารางแสดงสมบัติของเม็ดยาตามมาตรฐานเก็ลซ์ตำรับประเทศสหรัฐอเมริกา (จาก ยาเม็ด ปราโมทย์, หน้า 255)

1. ลักษณะของเม็ดยา (identification)
2. การปนเปื้อน (impurities or degradation products)
3. ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา (weight variation)
4. ความสม่ำเสมอของส่วนประกอบ (content uniformity)
5. การแตกตัว (disintegration)
6. การละลาย (dissolution)
7. ความชื้น (moisture)
8. การทดสอบความปลอดภัย (safety test)
9. ปริมาณจุลชีพ (microbial limit)
10. การบรรจุและการเก็บรักษา (packaging and storage)

เนื่องจากการทดสอบคุณภาพของเม็ดยาในบางหัวข้อจะขึ้นอยู่กับธรรมชาติของตัวยาแต่ละชนิด บางหัวข้อเป็นเรื่องของการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาซึ่งจะมีการวิเคราะห์ไม่เหมือนกันทุกตำรับยา ดังนั้นหัวข้อการควบคุมคุณภาพที่จะกล่าวถึงในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะหัวข้อที่ใช้ได้กับการทดสอบพื้นฐานของเม็ดยาโดยทั่วไปเท่านั้น ได้แก่

1. ลักษณะ, กลิ่น, สี และรสของเม็ดยา (appearance, odor, color and taste of tablets)

เม็ดยาที่ผลิตออกมาต้องมีการตรวจสอบลักษณะของเม็ดยา โดยทำการสู่มตัวอย่างมาตรวจสอบเป็นระยะระหว่างการผลิตหรือจะตรวจสอบเม็ดยาทุกเม็ดที่ผลิต ลักษณะที่ตรวจสอบได้แก่การพิจารณาดูเม็ดยามีรอยบิ่นร้าว แตกหรือไม่และมีการปนเปื้อนของสารอื่น เช่น น้ำมัน, ฝุ่น และผงหรือไม่ นอกจากนี้พิจารณาดูลักษณะของผิวของเม็ดยาว่าเรียบหรือขรุขระมีความมันมากน้อยเพียงใด

การเกิดกลิ่นของเม็ดยา อาจแสดงถึงการเกิดปัญหาในเรื่องของความคงตัวของตัวยา เช่น กลิ่นของกรดอะซิติก (acetic acid) ซึ่งเกิดจากการสลายตัวของ แอสไพริน (aspirin) แต่บางครั้ง

กลั่นอาจเป็นลักษณะเฉพาะของตัวยา เช่น เม็ดยาวิตามินต่างๆหรือเป็นการเติมสารกลบกลั่นตั้งนั้นจึงจำเป็นต้องมีการตรวจสอบกลั่นของเม็ดยาว่าเป็นไปตามข้อกำหนดที่ตั้งไว้หรือไม่

เม็ดยาที่ผลิตโดยบริษัทต่างๆจะมีสีของเม็ดยาต่างๆกันซึ่งเป็นเอกลักษณ์เฉพาะตัว ดังนั้นสีของเม็ดยาที่ได้ต้องมีความสม่ำเสมอในแต่ละเม็ด, ระหว่างเม็ดและระหว่างครั้งที่ผลิต การมีเม็ดยาที่สีไม่สม่ำเสมอ (mottling) นอกจากจะดูไม่สวยงามแล้วยังอาจทำให้ผู้บริโภคเข้าใจว่ามีในเม็ดยามีปริมาณตัวยาไม่สม่ำเสมอและยังแสดงว่าผลิตภัณฑ์มีคุณภาพต่ำ การตรวจสอบสีของเม็ดยาโดยสายตาจะต้องมีสีมาตรฐานในการเปรียบเทียบด้วย แต่การมองเห็นสีของแต่ละคนขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการทำให้ได้ผลที่ไม่แน่นอน จึงต้องอาศัยเครื่องมือตรวจสอบสีแบบต่างๆมาใช้ เช่น รีเฟลกแทนซ์ สเปกโตรโฟโตมิทรี (reflectance spectrophotometry), เครื่องมือวัดแบบทริสติมูลัส โคลอริมิตริก (tristimulus colorimetric measurements) และ ไมโครรีเฟลกแทนซ์ โฟโตมิเตอร์ (microreflectance photometer) เป็นต้น

รสของเม็ดยามีความสำคัญต่อการยอมรับของผู้บริโภคโดยเฉพาะอย่างยิ่งเม็ดยาที่ต้องเคี้ยวก่อนกลืนจะต้องมีรสดีและมีรสเหมือนกันทุกครั้งที่ผลิต

2. ขนาดและรูปร่างของเม็ดยา (size and shape of tablet)

ขนาดและรูปร่างของเม็ดยาจะขึ้นอยู่กับ การเลือกใช้ขนาดของเครื่องตอก, ขนาดอนุภาคของแกรนูล, ขนาดของการผลิต, วิธีการผลิตเม็ดยา, การบรรจุ และต้นทุนการผลิตเม็ดยา ส่วนน้ำหนักของเม็ดยาแต่ละเม็ดขึ้นอยู่กับ ขนาด, รูปร่างของเม็ดยา และความหนาแน่นของสารต่างๆในตำรับ

การควบคุมรูปร่างและขนาดของเม็ดยาเป็นสิ่งสำคัญเพราะมีผลต่อการยอมรับของผู้บริโภค, ความสม่ำเสมอของการผลิตแต่ละครั้ง และความสม่ำเสมอของเม็ดยาที่ผลิตมาแต่ละเม็ด การใช้เครื่องมือที่มีมาตรฐานเท่านั้นที่จะผลิตได้เม็ดยาที่มีรูปร่างสม่ำเสมอ

3. ความแข็งของเม็ดยา (hardness of tablet)

เม็ดยาจะต้องมีความแข็งที่พอเหมาะเพื่อที่จะได้ทนต่อแรงต่างๆที่จะมากระทำต่อเม็ดยาทั้งขณะทำการผลิต, บรรจุ, ขนส่งและเมื่ออยู่ในมือผู้บริโภค ไม่เกิดการแตกร่วนหรือการอ่อนของเม็ดยา ความแข็งของเม็ดยามีผลต่อการแตกตัวของเม็ดยา, การละลายและการปลดปล่อยของตัวยาออกจากเม็ดยาจึงต้องมีการควบคุมความแข็งของเม็ดยาให้มีค่าตามมาตรฐานที่กำหนด

ปัจจัยที่มีผลต่อความแข็งของเม็ดยา ได้แก่

1. คุณสมบัติทางกายภาพของวัตถุดิบ
2. การควบคุมความยาวของสากบนและสากล่างตามมาตรฐาน
3. คุณสมบัติทางกายภาพของแกรนูล
4. แรงอัดเม็ดยา ถ้าเพิ่มแรงอัดมากขึ้นเม็ดยาจะแข็งมากขึ้น จนถึงระดับหนึ่งเมื่อเพิ่มแรงอัดต่อไปเม็ดยาจะเกิดการแยกเป็นชั้น ๆ ที่เรียกว่าเกิดการแยกฝาหรือแยกชั้นของเม็ดยา
5. อายุของเม็ดยา เมื่อทิ้งเม็ดยาไว้เม็ดยาจะมีความแข็งเพิ่มขึ้นมากกว่าความแข็งที่วัดได้ทันทีหลังตอกเม็ดยา
6. สารช่วยลื่น มีผลต่อความแข็งของเม็ดยาอย่างมาก เมื่อใช้ความเข้มข้นสูงในตำรับหรือใช้ระยะเวลาในการผสมนาน เนื่องจากสารช่วยลื่นจะไปเคลือบที่ผิวอนุภาคของแกรนูลจึงรบกวนการยึดเกาะกันของอนุภาคภายใต้แรงอัด

การพิจารณากำหนดความแข็งที่เหมาะสมของเม็ดยาจะต้องเลือกค่าที่สมดุลระหว่างค่าที่ทำให้ได้เปอร์เซ็นต์ความกร่อนต่ำสุดแต่มีอัตราการละลายของตัวยาส่งสุด สำหรับความแข็งอย่างต่ำของเม็ดยาที่ไม่ได้เคลือบโดยทั่วไปคือ 5 กิโลกรัมแรง

เมื่อเปรียบเทียบค่าความแข็งของเม็ดยาที่มีขนาดใหญ่กับขนาดเล็ก เม็ดยาที่มีขนาดใหญ่จะมีความแข็งมากกว่าและสำหรับการใช้แกรนูลขนาดเดียวกัน

4. ความกร่อนของเม็ดยา (friability of tablet)

การวัดความกร่อนของเม็ดยาเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ใช้ประเมินความแข็งแรงของเม็ดยา ความกร่อนของเม็ดยานี้จะขึ้นอยู่กับความสามารถของเม็ดยาที่จะทนทานต่อทั้งแรงกระแทก (shock) และแรงขัดกร่อน (abrasion) ทั้งขณะทำการผลิต, บรรจุ, ขนส่งและการใช้

เม็ดยาที่มีแนวโน้มว่าจะร่วน, บิ่นและแตกง่าย จะขาดความสวยงามไม่เป็นที่ยอมรับของผู้บริโภคยังสามารถก่อให้เกิดความสกปรกบริเวณการผลิต, บริเวณเคลือบและบริเวณบรรจุได้ นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาและปัญหาความสม่ำเสมอของตัวยาในเม็ดยาอีกด้วย สำหรับเม็ดยาโดยทั่วไปจะต้องมีเปอร์เซ็นต์ความกร่อนไม่เกิน 0.5 ถึง 1.0 จึงจะยอมรับได้

5. ความหนาของเม็ดยา (thickness of tablet)

ความแปรปรวนของความหนาของเม็ดยาในแต่ละครั้งที่ผลิตหรือในการผลิตแต่ละคราว เดียวกัน จะต้องไม่มีความแตกต่างกันจนมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าอย่างชัดเจน โดยจะต้องควบคุม ความหนาของเม็ดยาให้อยู่ในช่วงไม่เกิน 5 เปอร์เซ็นต์ หรือน้อยกว่าค่าความหนามาตรฐานที่ กำหนดไว้ทั้งนั้นเพื่อให้ได้รับการยอมรับจากผู้บริโภค ช่วยให้การบรรจุเม็ดยาดำเนินไปอย่างต่อเนื่องไม่ติดขัด

ปัจจัยที่มีผลต่อความหนาของเม็ดยา ได้แก่

1. คุณสมบัติทางกายภาพของวัตถุดิบ เช่น โครงผลึก (crystal form), ความหนาแน่น (true density) และความหนาแน่นปรากฏ
2. ความยาวของสากบนและสากล่าง
3. คุณสมบัติของแกรนูล เช่น ความหนาแน่นปรากฏ, การกระจายขนาดและขนาดเฉลี่ย ของแกรนูล เป็นต้น

ความหนาของเม็ดยานี้ไม่สามารถที่จะควบคุมได้อย่างอิสระเนื่องจากมันมีความสัมพันธ์ กับคุณสมบัติอื่น ๆ ของเม็ดยา ได้แก่ น้ำหนัก, ความแข็ง, ความกรอบ, ความพรุน, การปลดปล่อย ด้วยยา และชีวประสิทธิผลของเม็ดยา

6. ปริมาณความชื้นในเม็ดยา (moisture content of Tablet)

ปริมาณความชื้นในเม็ดยาจะมีผลต่อความกรอบของเม็ดยา ปริมาณความชื้นที่มีอยู่ใน แกรนูลควรจะมีอยู่ประมาณ 2 ถึง 4 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักเพื่อที่จะทำหน้าที่เป็นสารยึดเกาะ เม็ดยาจึงมีความกรอบน้อยกว่าเม็ดยาที่แห้งแต่ต้องระวังในกรณีที่ตัวยาสำคัญละลายตัวเมื่อสัมผัสน้ำ

7. การแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา (weight variation of tablets)

ในการผลิตเม็ดยาเพื่อให้มีปริมาณตัวยาสำคัญตามที่กำหนดในตำรับจะต้องมีการตรวจสอบน้ำหนักเม็ดยาที่ตอกได้ทุกระยะ โดยทางปฏิบัติจะสุ่มตัวอย่างเม็ดยามาครั้งละ 10 เม็ดทุก 10 ถึง 15 นาที แล้วนำมาห่าน้ำหนักเฉลี่ยต่อหนึ่งเม็ด เปรียบเทียบกับช่วงมาตรฐานของน้ำหนัก เม็ดยาที่กำหนดไว้

สาเหตุที่ทำให้เกิดการแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาจะแบ่งเป็น

1. สาเหตุที่เกิดจากแกรนูล ได้แก่

- 1.1 แกรนูลมีสมบัติด้านการไหลที่ไม่ดีจะทำให้เกิดการไหลลงสู่เป้าอย่างไม่สม่ำเสมอ
- 1.2 การผสมแกรนูลกับสารช่วยการไหลไม่ดีพอ
- 1.3 ขนาดของแกรนูลไม่เหมาะสมกับขนาดของเป้าที่ใช้
- 1.4 แกรนูลมีการกระจายตัวของอนุภาคกว้างทำให้แกรนูลแต่ละจุดมีความหนาแน่นไม่เท่ากัน
- 1.5 การผสมของแกรนูลไม่ทั่วถึงหรือการเก็บแกรนูลไว้ในพื้นที่ที่มีการสั่นสะเทือนสูงทำให้เกิดการแยกชั้นของแกรนูลที่มีขนาดต่างกันก่อนนำไปตอก
- 1.6 รูปร่างของแกรนูล ถ้ารูปร่างของแกรนูลมีมุมมากขึ้นจะทำให้มีการแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาสูง

2. สาเหตุที่เกิดจากเครื่องตอกเม็ดยา ได้แก่

- 2.1 ความยาวของสากล่างในเครื่องตอกแบบหมุนรอบไม่เท่ากันในสากชุดเดียวกัน
- 2.2 สากล่างสกปรกทำให้การเคลื่อนที่ขึ้นลงไม่อิสระ
- 2.3 หน้าสากล่างเกิดสติ๊กกิ้ง (sticking)
- 2.4 ขนาดของเม็ดยา ถ้าเม็ดยามีขนาดใหญ่ขึ้นจะมีความผันแปรของน้ำหนักเม็ดยาเพิ่มขึ้นด้วย
- 2.5 ความเร็วของเครื่องตอกเม็ดยา ถ้าเครื่องตอกมีความเร็วเกินกว่าความสามารถในการไหลของแกรนูลลงสู่เป้าจะทำให้เกิดการแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาได้ อาจแก้ไขได้โดยการติดอุปกรณ์ที่เรียกว่า อินดิวิช ดาย ฟีดดิ้ง (induce-die-feeding) เพื่อช่วยการไหลของผงขาลงสู่เป้าได้ดียิ่งขึ้น

การประเมินผลของการแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาจะเข้าตามมาตรฐานของเภสัชตำรับประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อ

1. จะต้องมีเม็ดยาไม่เกิน 2 เม็ดที่มีน้ำหนักเกินค่าเปอร์เซ็นต์การแปรปรวนที่กำหนด ซึ่งคำนวณจากน้ำหนักเฉลี่ยของเม็ดยาแต่ละเม็ดที่มาทดสอบ
2. จะต้องมีเม็ดยาที่มีน้ำหนักเกินมากกว่า 2 เท่าของค่าเปอร์เซ็นต์ที่กำหนดนั้น

เกณฑ์ประเมินการแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาตามมาตรฐานเภสัชประเทศสหรัฐอเมริกา แสดงในตารางที่ 2.7

ตารางที่ 2.7 ตารางแสดงเกณฑ์การประเมินการแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาตามมาตรฐานเภสัชตำรับประเทศสหรัฐอเมริกา (จาก ยาเม็ด ปราโมทย์, หน้าที่ 272)

น้ำหนักเฉลี่ยของเม็ดยา (มิลลิกรัม)	เปอร์เซ็นต์ความแปรปรวนน้ำหนักของ เม็ดยาสูงสุดที่ยอมรับได้
130 หรือน้อยกว่า	10
130 ถึง 324	7.5
มากกว่า 324	5

8. การทดสอบหาการแตกตัวของเม็ดยา (disintegration of tablets)

การแตกตัวของเม็ดยาหมายถึง การที่เม็ดยาแตกตัวออกเป็นอนุภาคขนาดเล็กหรือแกรนูลเมื่อเม็ดยาสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหารก่อนที่ตัวยาคจะละลายและถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตต่อไป

ปัจจัยที่มีผลต่อการแตกตัวของเม็ดยา

1. ธรรมชาติของตัวยา
2. ธรรมชาติของสารเพิ่มปริมาณ
3. ธรรมชาติของสารยึดเกาะ
4. ปริมาณของสารยึดเกาะ
5. วิธีการเติมสารยึดเกาะ
6. ชนิดและปริมาณของสารช่วยแตกตัว
7. ปริมาณของสารช่วยหล่อลื่นและระยะเวลาในการผสม
8. แรงอัดของเม็ดยา

การทดสอบการแตกตัวของเม็ดยาจะไม่ใช้กับเม็ดยาเหล่านี้ได้แก่ ยาอม (troches), เม็ดยาสำหรับเคี้ยว (chewable tablets) และเม็ดยาออกฤทธิ์เนิ่น (sustained release tablets)

9. การทดสอบหาความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยา

ปริมาณตัวยาสำคัญของเม็ดยาจะกำหนดให้อยู่ในหน่วยของน้ำหนักเป็นกรัม, มิลลิกรัม หรือไมโครกรัมของตัวยาต่อหนึ่งเม็ด

ปัจจัยที่มีผลต่อความไม่สม่ำเสมอของปริมาณตัวยาในเม็ดยา ได้แก่

1. มีการกระจายตัวสำคัญในผงยาหรือแกรนูลไม่สม่ำเสมอ
2. เกิดการแยกผสมของผงยาหรือแกรนูล ขณะทำการผลิตในขั้นตอนต่าง ๆ
3. เกิดความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา
4. ความถูกต้องและการแปรปรวนของวิธีวิเคราะห์

วิธีการทดสอบหาความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญ ทดสอบโดยนำเม็ดยาจำนวน 10 เม็ดมาวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ เม็ดยาจะผ่านการทดสอบก็ต่อเมื่อ

1. เม็ดยา 9 ใน 10 เม็ดที่วิเคราะห์จะต้องมีตัวยาสำคัญไม่น้อยกว่า 85 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักหรือไม่เกิน 115 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของปริมาณยาที่ระบุ
2. เม็ดยาเม็ดที่สิบที่วิเคราะห์ต้องมีตัวยาสำคัญไม่น้อยกว่า 75 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักหรือไม่เกิน 125 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของปริมาณตัวยาที่ระบุ

สำหรับการทดลองนี้เป็นการดกเม็ดยาจากแกรนูลเล็กโทส และแกรนูลเล็กโทส-แป้ง ข้าวโพด ซึ่งไม่มีตัวยาสำคัญและไม่มีการเคลือบผิวเม็ดยา สมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่สนใจศึกษาได้แก่

1. ความแข็ง
2. ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา
3. ความกร่อนของเม็ดยา
4. ความหนาของเม็ดยา
5. การแตกตัวของเม็ดยา