



บทที่ 1

บทนำ

ยาแขวนตะกอนเป็นยาเตรียมที่มี Phase ต่างกัน 2 ชนิด คือ Internal phase หรือ Dispersed phase ซึ่งเป็นของแข็ง แขนงตัวอยู่ใน External phase หรือ Dispersion medium ซึ่งเป็นของเหลว

ของแข็งที่กระจายตัวจะอยู่ในลักษณะผงละเอียด (Finely divided state) มีขนาด $0.5 - 5 \mu\text{m}$ เมื่อเตรียมเป็น Flocculated particle มีขนาด $50-100 \mu\text{m}$ ตามปกติถ้าผงยาที่มีขนาดเล็กกว่า $5 \mu\text{m}$ จะมีการเคลื่อนที่แบบเดียวกับ Colloid คือเป็นแบบ Brownian movement ในความเข้มข้นต่ำกว่าร้อยละ 0.5 ผงยาจะกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ (Uniform) เกิดตะกอนนอนก้นอย่างอิสระ (Free settling) แต่หาความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 0.5 ขึ้นไป คือความเข้มข้นในขนาดที่เป็นยาแขวนตะกอน ผงยามีการกระทบกระแทกกัน (Collision) และจับกันเป็นก้อนใหญ่ เรียกว่า เกิดการรวมตัวเป็นก้อน (Aggregation หรือ Agglomeration) ผงยาที่มีขนาดใหญ่ขึ้น ไม่สามารถกลับกระจายตัวได้เมื่อเขย่า หรือกลับกระจายตัวได้แต่อยู่ในลักษณะเกาะกันเป็นก้อน เมื่อรับประทานจะเกิดการดูดซึมได้น้อยหรือไม่ได้เลย (11)

การรวมตัวเป็นก้อนที่เกิดขึ้นอาจเนื่องมาจาก

1. เกิดผลึกใหญ่ขึ้น (Crystal growth) หลังจากตั้งทิ้งไว้ ผงยาเล็ก ๆ จะจับกันเป็นก้อนใหญ่ ซึ่งเกิดได้เนื่องจาก

1.1 เกิดผลึกหลายรูป (Polymorphic form) เช่นอยู่ในรูป Metastable หรือ Stable form

1.2 เกิดอสัณฐาน (Amorphous form) ผงยาเล็ก ๆ จะละลาย
เนื่องมาจากมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ (Temperature fluctuation) แล้วเกิดผลึกขึ้นใหม่

2. เกิดตะกอนแข็ง (Claying หรือ Caking) ผงยาเล็ก ๆ ตกไป
อยู่ตามขอบของผงยาใหญ่ ๆ ที่ตกอยู่ก่อนทำให้ตะกอนอัดแน่นไม่สามารถกลับกระจายตัวเมื่อเขย่า
การที่ตะกอนแข็งบางครั้งอาจเกิดจากปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้นซ้ำ ๆ ระหว่างที่มีการตกตะกอน

ยาแขวนตะกอนที่ดี ควรประกอบด้วยคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ขนาดของผงยาเล็กและสม่ำเสมอ มีขนาดคงเดิมไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อตั้งทิ้งไว้
นาน ๆ

2. กระจายตัวทั่วไปใน Dispersion medium ไม่ทำให้ตกตะกอนเร็วเกินไป

3. ถ้าตกตะกอนหลังจากตั้งทิ้งไว้ เวลาจะใช้เขย่าเบา ๆ ก็กลับกระจายตัว

ได้รวดเร็วไม่แข็ง (Cake)

4. ไม่ขึ้นเกินไป สามารถรินออกจากขวดได้ง่าย

5. มีสี กลิ่น รส น่ารับประทาน

6. ไม่สลายตัว หรือแปรสภาพ

การทำให้ยาแขวนตะกอนคงตัวดี

1. ลดการเคลื่อนที่ของผงยา

2. ลดการรวมตัวกัน

3. ทำให้ผงยาติดกันด้วยประจุไฟฟ้า

(1) ลดการเคลื่อนที่ของผงยา

เมื่อผงยาที่กระจายตัวมีความหนาแน่นมากกว่าของเหลวที่เป็นตัวกลางจะเกิด
การตกตะกอนขึ้น

Stokes ให้ความสัมพันธ์ของการเคลื่อนที่ของอนุภาคไว้ดังนี้

$$v = \frac{d^2 (\rho - \rho_0) g}{18 \eta}$$

v = อัตราเร็วในการตกตะกอน (Sedimentation rate)

d = เส้นผ่าศูนย์กลางของผงยา

ρ = ความหนาแน่นของผงยารูปทรงกลม

ρ_0 = ความหนาแน่นของ Dispersion medium

g = แรงถ่วงของโลก

η = ความหนืดสัมประสิทธิ์

สมการนี้นำมาประยุกต์กับยาแขวนตะกอนที่เจือจาง คือมี Dispersed phase ความเข้มข้นร้อยละ 0.5-2 โดยถือว่าผงยามีรูปทรงกลมและขนาดสม่ำเสมอ

สำหรับผงยาที่มีรูปร่างและขนาดไม่แน่นอน จะหาอัตราเร็วในการตกตะกอนได้จาก

สูตร

$$v = \frac{K d^2 (\rho - \rho_0)}{\eta}$$

K = ค่าคงที่ ซึ่งหาได้จากการทดลอง

จากสมการ ถ้าต้องการให้ยาแขวนตะกอนตกตะกอนช้า ต้องพยายามทำให้อัตราเร็วในการตกตะกอนน้อยที่สุด คือเท่ากับหรือเกือบเท่ากับศูนย์โดย

1.1 ลดขนาดของผงยา

เนื่องจากอัตราเร็วในการตกตะกอนเป็นปฏิภาคโดยตรงกับเส้นผ่าศูนย์กลางของผงยา

$$v \propto d$$

ดังนั้นจึงลดขนาดของผงยาโดยบดในโกรงให้ละเอียด ถ้าทำจำนวนมากใช้เครื่องบด เช่นใช้ Micropulverizers หรือ Colloid mill

1.2 ความคุมความหนาแน่นของ Dispersion medium

เนื่องจากอัตราเร็วในการตกตะกอนเป็นปฏิภาคโดยตรงกับผลต่างของความหนาแน่นของ Dispersed phase กับ Dispersion medium

$$v \propto (\rho - \rho_0)$$

ดังนั้นจึงนิยมเปลี่ยน Dispersion medium ให้มีความหนาแน่นใกล้เคียงกับผงยา โดยเปลี่ยนจากน้ำเป็นน้ำเชื่อม หรือสารละลาย Sorbitol ซึ่งมีความหนาแน่นสูงขึ้น

1.3 เพิ่มความหนืดของ Dispersion medium

เนื่องจากอัตราเร็วในการตกตะกอนเป็นปฏิภาคกลับกับความหนืด

$$v \propto \frac{1}{\eta}$$

ดังนั้นถ้าเพิ่มความหนืดของ Dispersion medium อัตราเร็วในการตกตะกอนจะลดลง การเพิ่มความหนืดอาจทำได้โดยเติมสารแขวนตะกอนจำพวก Hydrocolloid แต่ต้องไม่ข้นเกินไปจนรินออกจากขวดไม่ได้ สารพวกนี้ทำหน้าที่เพิ่มความหนืดของ Dispersion medium ซึ่งส่วนมากเป็นน้ำโดย

1.3.1 รมกับโมเลกุลของน้ำโดยเกิด Hydrogen bonding เป็นผลให้เกิดการพองตัว

1.3.2 โมเลกุลของน้ำแทรกอยู่ระหว่างโครงสร้างของโมเลกุลของสารแขวนตะกอน

สารแขวนตะกอนลดการเคลื่อนที่ของน้ำโดยเกิดสถานะเป็น gel สารแขวนตะกอนนี้ทั้งที่ได้จากธรรมชาติ และจากการสังเคราะห์ ทั้งสองชนิดเป็นพวก Polysaccharides หรือ Polymers อื่น ๆ แต่ละตัวมีคุณสมบัติต่างกัน จึงต้องเลือกให้เหมาะสมกับตัวยาแต่ละชนิด สารที่ได้จากธรรมชาติมีความหนืดไม่แน่นอน เหมือนสารที่ได้จากการสังเคราะห์ (12)

(2) ลดการรวมตัวกัน

จากการทำให้อัตราเร็วในการตกตะกอนลดลง โดยการลดขนาดของผงยา มีผลทำให้เนื้อที่พื้นผิวของผงยาเพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลให้พลังงานอิสระที่พื้นผิว (Surface free energy) เพิ่มขึ้นด้วย

โดยหลักการทาง Thermodynamics

$$\Delta F = \gamma_{SL} \cdot \Delta A$$

ΔF = พลังงานอิสระที่พื้นผิวซึ่งเพิ่มขึ้น

γ_{SL} = แรงตึงผิวระหว่างผงยา และ Dispersion medium

ΔA = เนื้อที่พื้นผิวที่เพิ่มขึ้น

ฉะนั้น ถ้าเนื้อที่พื้นผิวเพิ่มขึ้น พลังงานอิสระที่พื้นผิวจะเพิ่มด้วย ซึ่งจะช่วยให้ผงยาเกิดการไม่คงตัวโดยจับกันเป็นก้อนใหญ่ มีผลให้เนื้อที่พื้นผิวลดลง และพลังงานอิสระที่พื้นผิวก็จะลดลงด้วย

ดังนั้น เพื่อที่จะทำให้ผงยาคงตัวอยู่ใน Dispersion medium ต้องทำให้พลังงานอิสระที่พื้นผิวเท่ากับศูนย์หรือใกล้กับศูนย์ ซึ่งทำได้โดย

2.1 ลดแรงตึงผิวระหว่างผงยาและ Dispersion medium โดยการเติมสารลดแรงตึงผิวลงไป ซึ่งจะถูกลูกจับอยู่บนผิวของผงยาทำให้แรงตึงผิวระหว่างผงยาและ Dispersion medium ลดลง ดังนั้นพลังงานอิสระที่พื้นผิวจะลดลง ซึ่งมีผลทำให้การรวมตัวของผงยาลดลงด้วย



สารลดแรงตึงผิวที่ใช้นิยมกับผงยาก่อนจึงใส่น้ำ สารลดแรงตึงผิวจะทำหน้าที่เป็นตัวทำให้เปียก (Wetting agents) โดยไปลดมุมสัมผัส (Contact angle) ให้เท่ากับศูนย์ จึงทำให้ผงยาเปียกอย่างสมบูรณ์

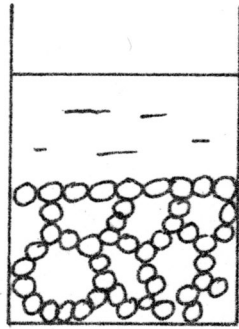
กลวิธีของตัวทำให้เปียกมี 3 ประการ คือ

1. ไปแทนที่อากาศที่อยู่ตามช่องว่างของผงยา
2. ช่วยทำให้ผงยากระจายตัว
3. ทำให้น้ำกระสายยาแทรกเข้าสู่อ่อนของผงยา

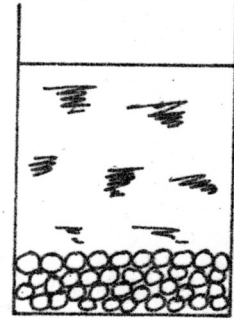
โดยกลวิธีเหล่านี้ ผงยาจะถูกล้อมรอบด้วยแผ่นบาง ๆ ของสารลดแรงตึงผิว ดังนั้นทำให้ผงยาเปียกน้ำได้ง่าย โดยเฉพาะผงยาพวก Hydrophobic colloid

2.2 ลดเนื้อที่พื้นผิว ตามปกติผงยาซึ่งใช้ในการเตรียมประเภทยาแขวนตะกอนเป็นผงยาขนาดเล็ก (Deflocculated particle) นั้นมีเนื้อที่พื้นผิวมาก ดังนั้นจะทำให้พลังงานอิสระที่พื้นผิวมากขึ้น ซึ่งมีผลทำให้ผงยาพยายามรวมกันเป็นก้อนใหญ่ (Aggregate) แล้วเกิดแข็ง (Caking) ใคง่าย จึงต้องพยายามลดเนื้อที่พื้นผิวทั้งหมด (Total surface area) โดยทำให้ผงยาที่ละเอียดมาจับกันอย่างหลวม ๆ (Loose aggregates) เรียก Flocc หรือ Floccules การเกิดนี้เรียกว่า Flocculation เมื่อผงยามีขนาดใหญ่ขึ้นเนื้อที่พื้นผิวจะน้อยลง ดังนั้นจะทำให้ค่าพลังงานอิสระที่พื้นผิวลดลง จึงเกิดการคงตัวขึ้น

การเกิด Flocc เป็นผลจากการรวมตัวอย่างหลวม ๆ โดยแรงอ่อน ๆ แบบ Van der Waal force หรือ Ionic interaction ของ electrical double layer ซึ่งอยู่รอบผงยาแต่ละอัน (2)



Flocculated form



Deflocculated form

รูปที่ 1 เปรียบเทียบคุณสมบัติของผงยาที่อยู่ในรูป Flocculated และ Deflocculated particle ใน Dispersion medium

Flocculated form

1. ผงยาจับกันขยงหลวมๆ
2. ตกตะกอนเร็ว
3. ตะกอนมีปริมาณมาก
4. น้ำข้างบนตะกอน (Supernatant) ใส
5. ตะกอนเกาะกันขยงหลวมๆ กลับกระจายตัวไคงายเมื่อเขย่า ไม่จับกันแข็ง

Deflocculated form

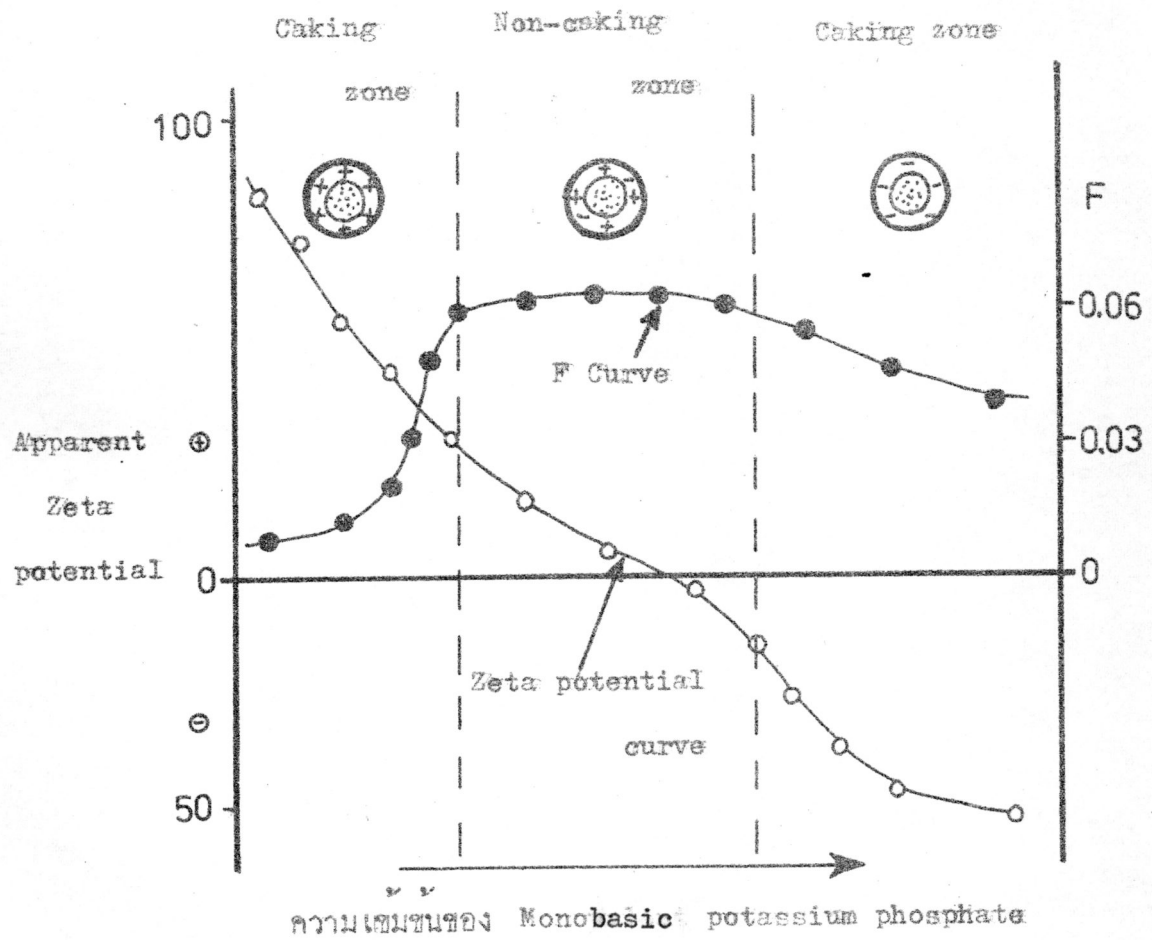
1. ผงยาละเลืคไม่จับกัน
2. ตกตะกอนช้า
3. ตะกอนมีปริมาณน้อย
4. น้ำข้างบนตะกอน ขุ่น
5. ตะกอนอัดกันแน่น (close packing) จับกันแข็ง ไม่สามารถกลับกระจายตัวไคงเมื่อเขย่า (9)

การควบคุมการเกิด Flocculation

โดยการใส่ Flocculating agent ใ้ผงยาจับกันเป็น Floccs ซึ่งมีหลายชนิด คือ

1. Electrolytes

เมื่อใส่ลงไปจะลด Electrical barrier ระหว่างผงยาแต่ละอนุภาค และเกิดเป็นสะพาน (Bridge) เชื่อมระหว่างผงยาอนุภาคหนึ่งกับอีกอนุภาคหนึ่งให้จับกันอย่างหลวม ๆ ถึงแม้จะตกตะกอนเร็วแต่เมื่อเขย่าจะกลับกระจายตัวได้ง่าย เช่นการเติม Monobasic potassium phosphate ที่มีประจุลบ ลงในยาแขวนตะกอน Bismuth subnitrate ที่มีประจุบวก Monobasic potassium phosphate ซึ่งเป็น Electrolyte จะไปลด Zeta potential โดยไปทำให้ประจุบนผงยา Bismuth subnitrate เป็นกลางเกือบหมด คือ ยังมีประจุบวกของ Bismuth subnitrate อยู่บ้าง หรือมีประจุลบของ Monobasic potassium phosphate อยู่บ้าง ผงยาจะมารวมกันอย่างหลวม ๆ (Loose aggregate) เป็น Floccs แต่ถ้าเติม Monobasic potassium phosphate มากเกินไป ผงยาจะเปลี่ยนประจุจากบวกเป็นลบไปหมด ทำให้ผงยากลับอยู่ในรูปของ Deflocculated เมื่อตั้งทิ้งไว้ตะกอนจะจับตัวกันแข็งไต (Caking)



รูปที่ 2 ผลของความเข้มข้นของ Electrolyte ต่อการเกิดตะกอนแข็งของนาแชนตะกอน(15)

2. สารลดแรงตึงผิว (Surfactant)

มีทั้งชนิดมีประจุ (Ionic) และไม่มีประจุ (Non-ionic)
เวลาใช้ต้องเลือกให้เหมาะสมกับตัวยา โดยใช้ประจุตรงกันข้าม และสารพวกนี้มีคุณสมบัติเป็น
ตัวทำให้เปียกตัว เช่น Sodium lauryl sulfate, Polysorbate และอื่น ๆ

3. Polymers

ที่ใช้อย่างมากเป็น Lyophilic polymers มีโครงสร้างของโมเลกุลยาว
ส่วนหนึ่งของโครงสร้างจะถูกดูดซับอยู่บนผิวยานทำให้ส่วนที่เหลือยื่นออกไปใน Dispersion
medium เกิดเป็นสะพานเชื่อมระหว่างผิวยานด้วยกัน จึงเกิด Floccs ขึ้น

การใช้ต้องจำกัดความเข้มข้นไม่ให้เคลือบทุกอนุภาค ผิวยานที่ไม่ถูกเคลือบจะมา
เชื่อม (contact) กับผิวยานที่ถูกเคลือบเกิดเป็น Floccs ขึ้น ถ้าใส่ Polymer
มาก ๆ จะเคลือบผิวยานหมดทุกอนุภาค และทำหน้าที่เป็น Protective film ของผิวยานแต่ละ
อนุภาค ดังนั้นผิวยานจะอยู่ในรูป Deflocculated ซึ่งจะไม่เกิดการจับกันแข็งเหมือน
Deflocculated ธรรมดา เพราะผิวยานจะมีขนาดใหญ่ขึ้นและสม่ำเสมอ

Polymers ชนิด Hydrophilic colloid ที่นำมาใช้ เช่น Methylcellulose,
Carboxymethylcellulose และอื่น ๆ (15)

(3) การทำให้ผิวยานลึกลับด้วยประจุไฟฟ้า

เมื่อลด Zeta potential จะเกิดเป็น Floccs ขึ้นได้ ต้องใช้
Flocculating agent ที่มีประจุตรงกันข้ามกับผิวยาน แล้วเลือกใช้สารแขวนตะกอนที่มีประจุ
ชนิดเดียวกับ Flocculating agent เพื่อให้เกิดผลลึกลับ และสามารถแขวนตะกอนอยู่ได้

(3, 18)

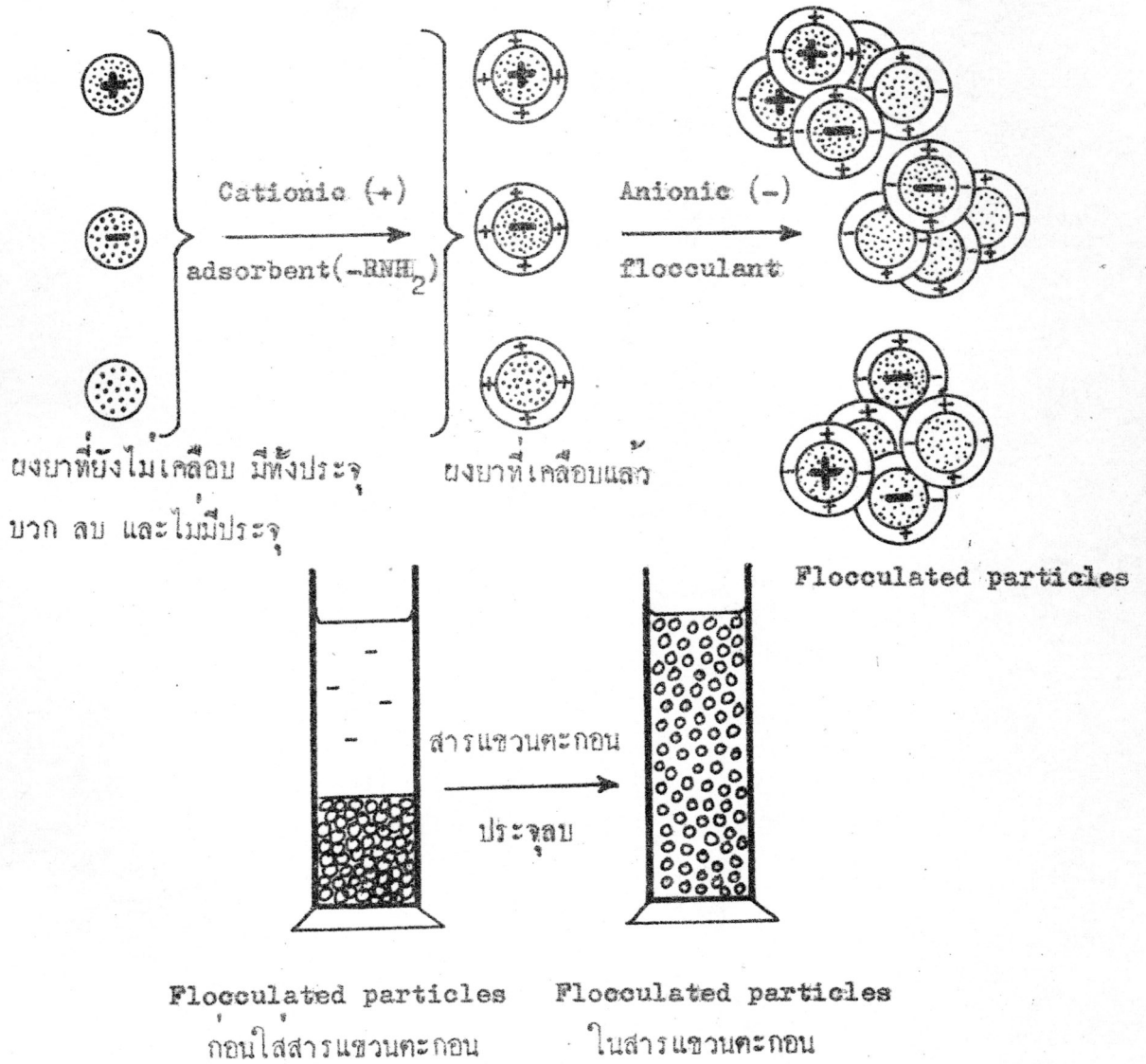
Schmitz กับ Hill (1948) และ Huxa กับ Plaxco (1953) พบว่าการใช้สารแขวนตะกอนประจุลบ เช่น Tragacanth กับตัวยา Bismuth subnitrate ซึ่งมี Monobasic potassium phosphate เป็น Flocculating agent จะไม่เกิดตะกอนเป็นก้อนแข็งเมื่อตั้งทิ้งไว้ ทั้งนี้เพราะสารแขวนตะกอนมีประจุลบเช่นเดียวกับ Flocculating agent (22,10)

Haines, B.A. Jr. และ Martin A.N (1961) พบว่า Flocculating agent ต้องมีประจุตรงกันข้ามกับผงยา เช่น Sulfamerazine มีประจุลบ ต้องใช้ Aluminum chloride ประจุบวก และ Bismuth subnitrate ประจุบวก ต้องใช้ Monobasic potassium phosphate ประจุลบ และการใช้สารแขวนตะกอนควรมีประจุเดียวกับ Flocculating agent เช่น ใช้ Sodium carboxymethyl cellulose ประจุลบ ได้ผลดีคือ Floccs ของ Bismuth subnitrate แต่จะลดปริมาณการตกตะกอนของ Floccs ของ Sulfamerazine ลง (7)

ต่อมา Haines และ Martin (1961) ได้ทดลองหา Zeta potential กับปริมาณของการตกตะกอน (F) ที่เปลี่ยนไปเมื่อใช้สารละลายไฟฟ้าในความเข้มข้นต่าง ๆ กัน พบว่าเมื่อใช้สารละลายไฟฟ้าในความเข้มข้นที่ทำให้เกิด Floccs คือปริมาณของการตกตะกอน (F) สูงสุด จะมี Zeta potential อยู่ในช่วงกลาง คือผงยามีประจุเป็นบวกเล็กน้อยหรือลบเล็กน้อย แต่หา Zeta potential มาก คือเป็นบวกหรือลบมาก ผงยาอยู่ในภาวะ Deflocculated จะจับกันเป็นก้อนแข็ง ดังรูปที่ 2 (8)

ผงยาที่มีประจุลบ จำเป็นต้องใช้ Flocculating agent ประจุบวก และสารแขวนตะกอนประจุบวกด้วย ซึ่งจะมีอุปสรรคเพราะส่วนมากสารแขวนตะกอนมีประจุลบ มีประจุบวกอย่างเดียวกันคือ Pharmagel A หรืออาจใช้สารแขวนตะกอนที่ไม่มีประจุแต่มีอนุชนิต เช่น Methylcellulose ซึ่งจะใช้กับตัวยาทุกชนิดไม่ได้ เพราะอาจจะเกิดสมรรถสัมพันธ (Incompatibility) กันอื่น ๆ ได้ การใช้สารที่ไม่มีประจุผลที่ได้จะไม่ดีเท่ากับการใช้สารที่มีประจุ

ดังนั้น จึงแก้ปัญหาโดยการเปลี่ยนประจุของผงยาจากลบเป็นบวก โดยใช้
Fatty acid amine เคลือบผงยาเพื่อเปลี่ยนประจุอาจใช้วิธีนี้กับยาแขวนตะกอน
ที่มีประจุต่างกัน เคลือบให้เป็นประจุบวกทั้งหมด แล้วจึงเติม Flocculating agent
และสารแขวนตะกอนที่มีประจุลบ (3,18)



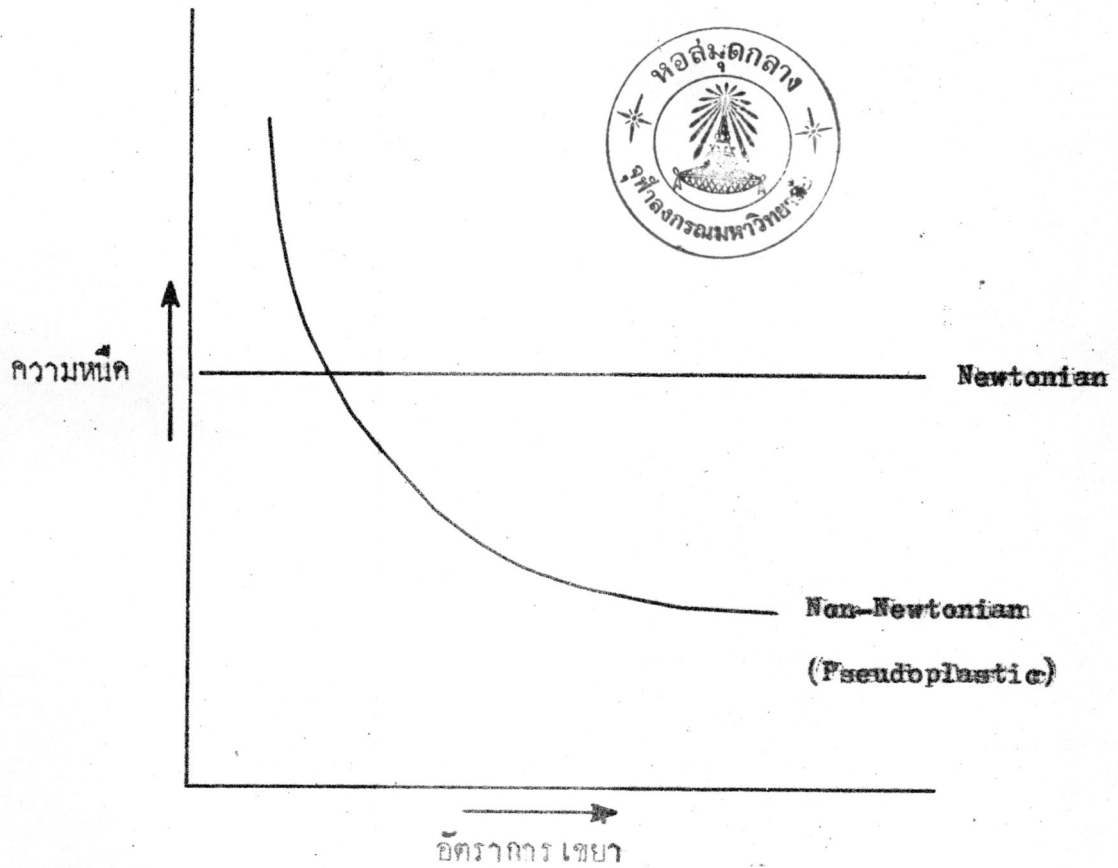
รูปที่ 3 แสดงการเคลือบผงยาให้มีประจุเดียวกัน และการเกิด **Floccs** แขนงตัวอยู่ในสารแขวนตะกอนที่เหมาะสม (15)

การพิจารณาเกี่ยวกับ Rheology

การเลือกสารแขวนตะกอน ต้องทดสอบเกี่ยวกับคุณสมบัติทาง Rheology (Rheological properties) สารแขวนตะกอนที่ดีควรมีความหนืดสูง เมื่อตั้งทิ้งไว้ และมีความหนืดลดลง เมื่อเขย่า

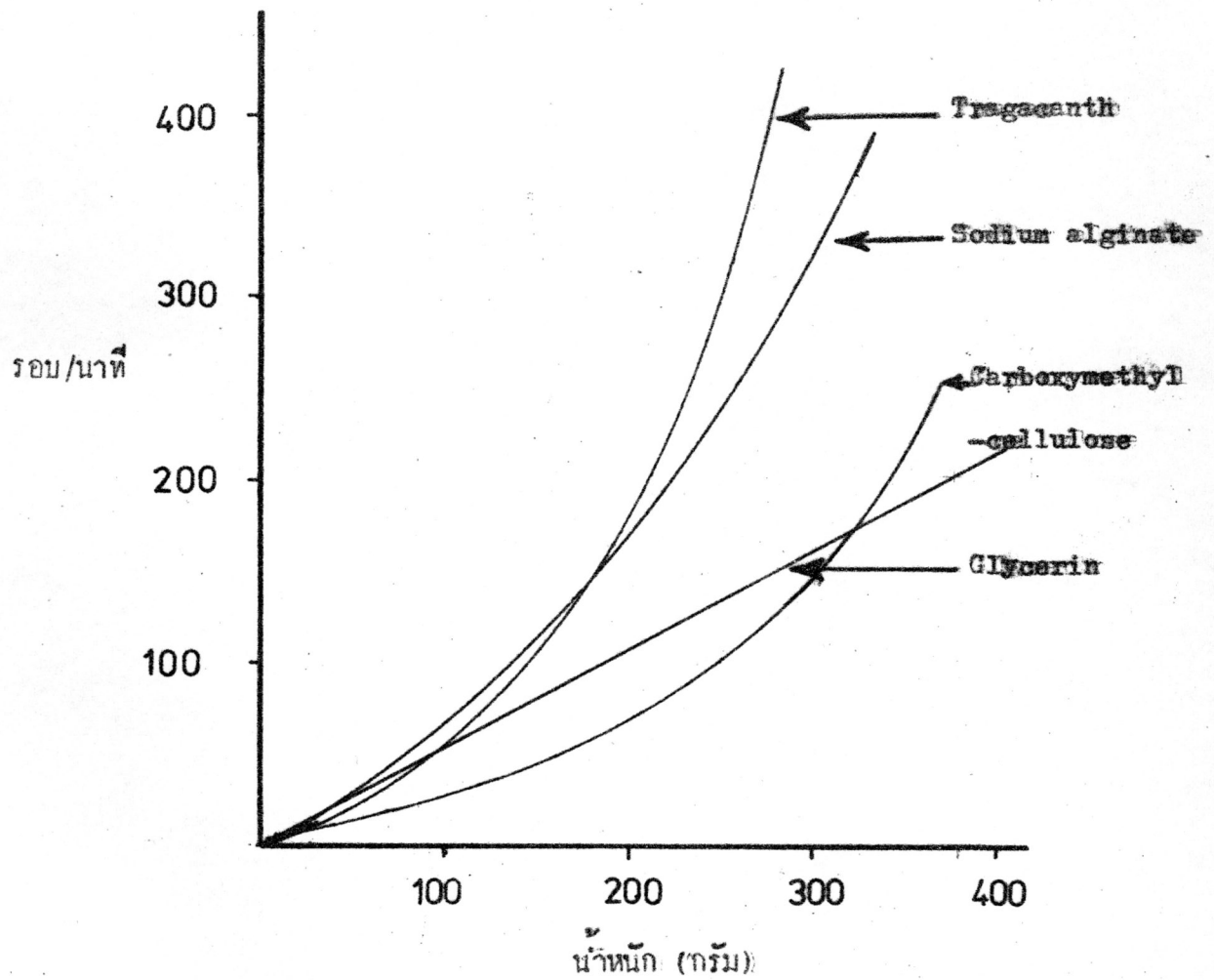
ปกติของเหลวที่มีคุณสมบัติทาง Rheology เป็น Newtonian และ Non-Newtonian การใช้แรงเขย่าจะมีผลต่อความหนืดต่างกัน สารพวก Newtonian เช่น Glycerin ความหนืดไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเพิ่มแรงเขย่า ดังนั้นจึงไม่เหมาะที่จะใช้เป็นสารแขวนตะกอน เพราะต้องใช้ Glycerin ความเข้มข้นมากจึงจะได้ความหนืดพอที่จะทำให้ผงยาแขวนตัวอยู่ได้ ทำให้รียากและยังมีคุณสมบัติในการดูดความชื้นมากเกินไป (20)

สารพวก Non-Newtonian ที่มีคุณสมบัติเป็น Pseudoplastic นั้นความหนืดสูงเมื่อตั้งทิ้งไว้ เมื่อใช้แรงเขย่าความหนืดลดลง ทำให้การตกตะกอนลดลง เมื่อเก็บไว้ ถ้าเขาจะกลับกระจายตัวง่ายและรินออกง่าย ดังนั้นจึงเหมาะที่จะใช้เป็นสารแขวนตะกอน ตัวอย่างเช่น Sodium alginate, Carboxymethylcellulose, Tragacanth, Methylcellulose และ Pharmagel A (15)



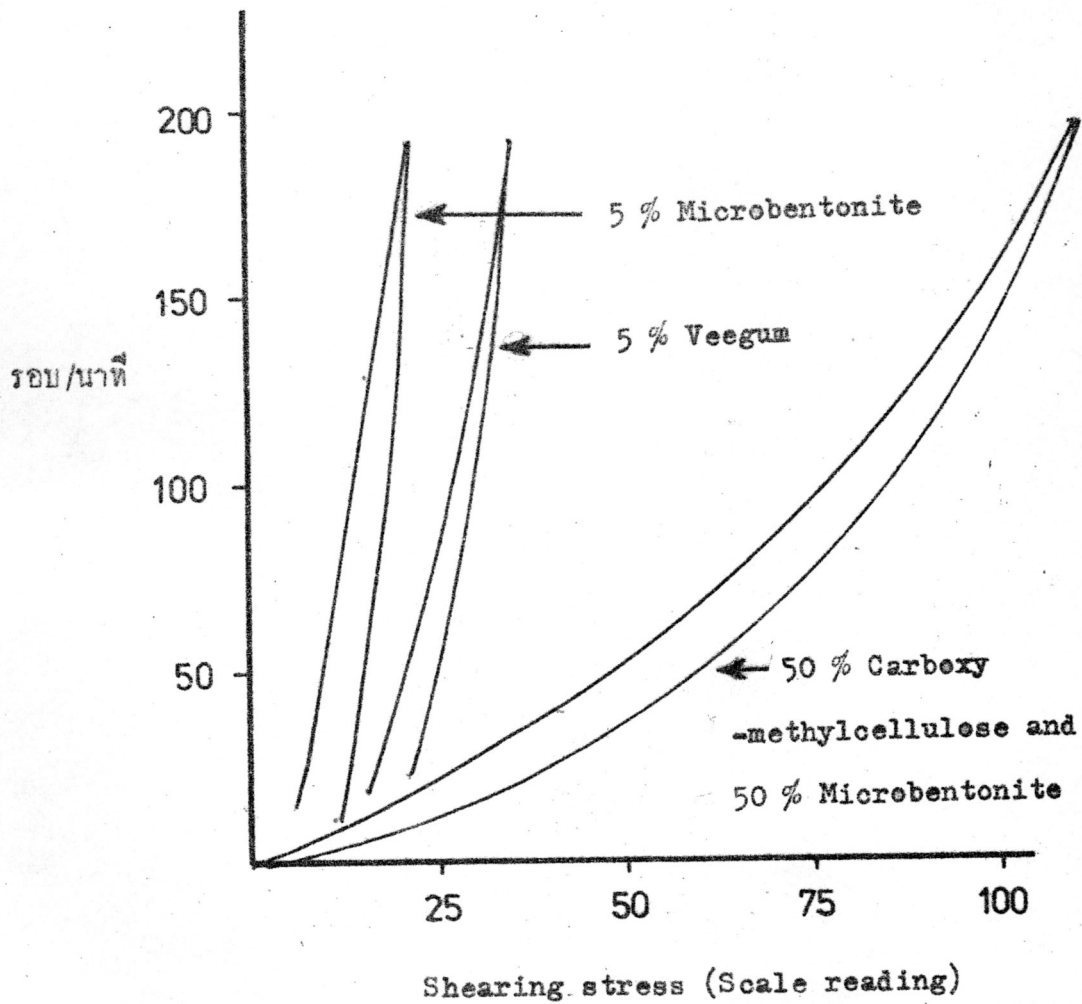
รูปที่ 4 แสดงอัตราการเฉาที่มีผลต่อความหนืดของของเหลวพวก
Newtonian และ Non-newtonian (20)

001502



รูปที่ 5 แสดงการไหลของสารแขวนตะกอนชนิดต่างๆ เปรียบเทียบกับ Glycerin โดยใช้ Stormer Viscometer (15)

สารแขวนตะกอนที่มีคุณสมบัติเป็น Thixotropic และ Pseudoplastic
จะขึ้นเป็น Gel เมื่อตั้งทิ้งไว้ และเมื่อเขย่าจะเหลวเป็น Sol ไซ้เป็นสารแขวนตะกอน
ที่ดี เช่น Bentonite, Veegum ถ้าไซ้ Carboxymethylcellulose
ผสมกับ Bentonite จะได้ยาแขวนตะกอนที่มีลักษณะดี เมื่อเก็บไว้จะขึ้น ถ้าเขย่า
ความหนืดลดลงทำให้รับง่าย (15)



รูปที่ 6 แสดงการเกิด Thixotropy ของสารแขวนตะกอน โคลไรด์ Ferranti-Shirley cone-plate Viscometer (15)

สารแขวนตะกอนที่ดี กำหนดที่ 3 ประการคือ

1. เป็น Flocculating agent ทำให้เกิดการจับกันอย่างหลวม ๆ

ใน Dispersion medium

2. เป็น Protective colloid ป้องกันไม่ให้ผงยาที่ตกตะกอนจับกันเป็นก้อนแข็ง

3. เพิ่มความหนืด เพื่อช่วยพยุงผงยาให้แขวนตัวอยู่

การตั้งตำรับยาแขวนตะกอน

การตั้งตำรับยาแขวนตะกอนเป็นเรื่องยุ่งยาก ถ้าจะให้ดียาแขวนตะกอนที่ดี เกสซ์กรต้องมีความรู้เกี่ยวกับ การกระจายตัวของคอลลอยด์ (Colloidal dispersion)

และ Rheology

ผงยาบางชนิดเปียกน้ำได้ยากจะลอยอยู่บนผิวหน้าของ Dispersion medium ควรใส่ตัวทำให้เปียก เช่น Surfactant ซึ่งจะปลดคมสัมผัสระหว่างผงยากับ Dispersion medium ทำให้เปียกได้ หรืออาจใช้ Glycerin หรือสารที่มีคุณสมบัติ Hygroscopic ผสมกับผงยาก่อน Glycerin จะเข้าไปแทนที่ อากาศในช่องว่างของผงยา ทำให้ผงยาเปียก Dispersion medium ได้

เมื่อทำให้ผงยาเปียกแล้วจึงทำให้ผงยาอยู่ในรูปของ Flocc แล้วผสมกับสารแขวนตะกอนที่มีคุณสมบัติเป็น Pseudoplastic และถ้ามีคุณสมบัติเป็น Thixotropic ด้วย ก็จะได้ผลดียิ่งขึ้น

Chong (1963) แนะนำการตั้งตำรับยาแขวนตะกอนดังนี้

1. หาประจุของตัวยาสําคัญ
2. หาประจุของตัวยาอื่น ๆ ในตำรับ ถ้าเป็นไปได้ควรใช้ประเภทที่ไม่มีประจุ
3. หาความหนาแน่นของตัวยา และขนาดโมเลกุลใหญ่ที่สุดของผงยาที่จะแขวนตะกอน

แล้วเลือกสารแขวนตะกอนที่เหมาะสม ตลอดจนความเข้มข้นและความหนืดของสารแขวนตะกอนนั้น

4. หลังจากผสมสารแขวนตะกอนกับผงยาแล้ว หากความหนาแน่นของยาแขวนตะกอน

5. หาปริมาณของการตกตะกอน (F) (14)

การหาปริมาณการตกตะกอนและการเกิด Floccs

การเปรียบเทียบค่ารับยาแขวนตะกอน ใช้แสดงค่าเป็นการตกตะกอนมี 2 วิธี คือ

1. หาปริมาณของการตกตะกอน (Sedimentation volume)
2. หา Degree of flocculation

1. การหาปริมาณของการตกตะกอน (F)

หาได้โดยการนำเอาปริมาตรสุดท้ายของตะกอน (Ultimate volume- Vu) เมื่อตั้งทิ้งไว้ระยะหนึ่ง มาหารด้วยปริมาตรเริ่มต้น (Original volume - Vo) ของยาแขวนตะกอนก่อนตกตะกอน

$$F = \frac{Vu}{Vo}$$

หรือใช้วัดเป็นส่วนสูง

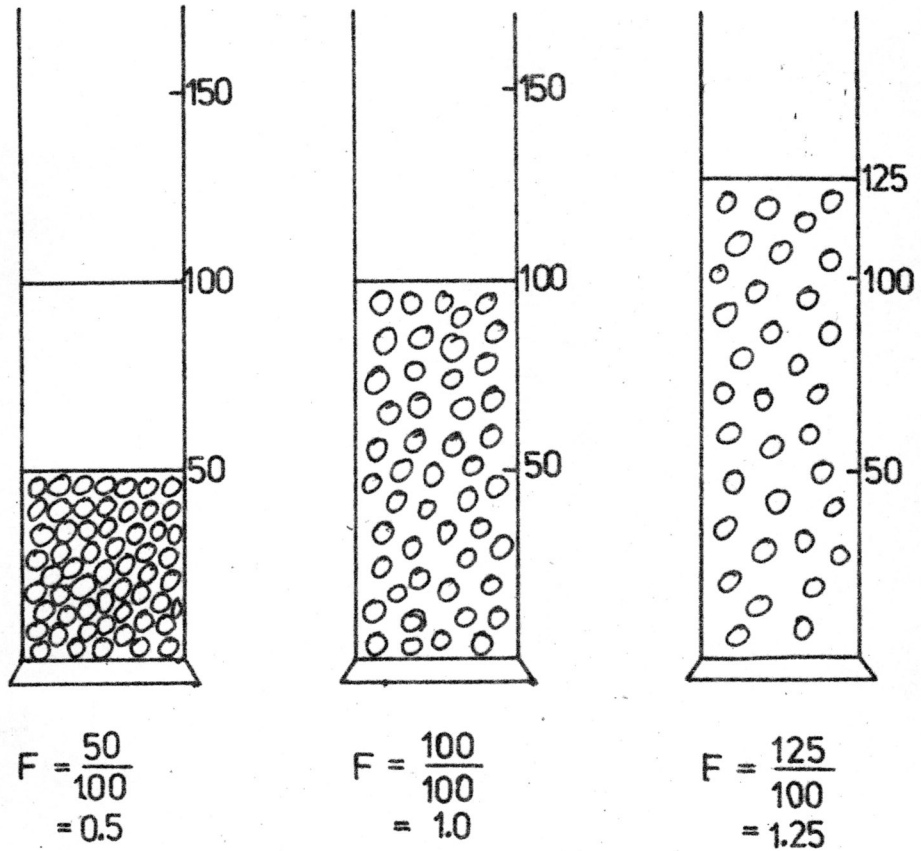
$$F = \frac{Hu}{Ho}$$

ในเมื่อ $Hu =$ ส่วนสูงสุดท้ายของตะกอนเมื่อตั้งทิ้งไว้ระยะหนึ่ง

$Ho =$ ส่วนสูงเริ่มต้นของยาแขวนตะกอนก่อนตกตะกอน

ค่า F โดยทั่ว ๆ ไปมีค่าน้อยกว่า 1 คือตะกอนที่เกิดขึ้น มีปริมาณน้อยกว่า ปริมาตรเริ่มต้น แต่ F อาจมากกว่า 1 ได้ ในกรณีที่ผงยาฟองตัวใน Dispersion medium ทำให้ตะกอนที่เกิดขึ้นมีปริมาณมาก

ถ้า $F = 1$ หมายถึงว่ายาแขวนตะกอนนั้นอยู่ในภาวะที่เกิดสมดุล (Flocculation equilibrium) ผลที่ได้จะเป็นยาแขวนตะกอนที่ดี เมื่อตั้งทิ้งไว้ ไม่มีการตกตะกอน หรือไม่มีน้ำยาใส ๆ แยกออกมามากของตะกอนเลย



รูปที่ 7 แสดงการหาปริมาตรของการตกตะกอน (F) (15)

2. การหา Degree of flocculation (β)

หาได้โดยการนำเอา ค่าของปริมาณของการตกตะกอนในรูป Flocculated มาหารด้วยค่าของปริมาณของการตกตะกอนในรูป Deflocculated

$$\beta = \frac{F}{F_0}$$

$$F = \frac{V_u}{V_0} \quad \text{หรือ} \quad \frac{H_u}{H_0} = \frac{\text{ปริมาณหรือส่วนสูงสุดท้ายของตะกอนรูป Flocculated}}{\text{ปริมาณหรือส่วนสูงเริ่มต้นของยาแขวนตะกอน}}$$

$$F_0 = \frac{V_0}{V_u} \quad \text{หรือ} \quad \frac{H_0}{H_u} = \frac{\text{ปริมาณหรือส่วนสูงสุดท้ายของตะกอนรูป Deflocculated}}{\text{ปริมาณหรือส่วนสูงเริ่มต้นของยาแขวนตะกอน}}$$

$$\beta = \frac{V_u / V_0}{V_0 / V_u} \quad \text{หรือ} \quad \frac{H_u / H_0}{H_0 / H_u} = \frac{V_u}{V_0} = \frac{H_u}{H_0}$$

$$\beta = \frac{\text{ปริมาณหรือส่วนสูงสุดท้ายของตะกอนรูป Flocculated}}{\text{ปริมาณหรือส่วนสูงสุดท้ายของตะกอนรูป Deflocculated}}$$

ยาแขวนตะกอนที่ประกอบด้วย Floccs จับกันอยู่อย่างหลวม ๆ จะมีค่า β มาก ถ้ายาแขวนตะกอนที่มีตะกอนจับกันแน่นจะได้อค่า β น้อย

ดังนั้นถ้าต้องการให้ยาแขวนตะกอนมีความคงตัวดี ต้องอยู่ในสภาพ Flocculated system แขนงตัวอยู่ในสารแขวนตะกอนที่เหมาะสม (3)

Hiestand, E.N (1964) กล่าวว่า การวัดปริมาณของตะกอน (F)

ให้ค่าในเชิงคุณภาพของการเกิด Floccs เท่านั้น หากสิ่งเปรียบเทียบ ดังนั้นควรวัด เป็น Degree of flocculation (β) และสรุปว่า รูปราง ขนาด และ

Distribution of size มีอิทธิพลต่อ Degree of flocculation (β)

มากกว่าอุณหภูมิ ความหนาแน่น และความหนืดของ Dispersion medium (9)

วิธีดำเนินการวิจัย

จากเภสัชตำรับกรมการแพทย์ (2506) ยาแขวนตะกอน Sulfadiazine มีตัวยา Sulfadiazine 6.25 กรัม ใน 100 มิลลิลิตร ใช้ Pectin และ Sodium alginate เป็นสารแขวนตะกอน (1) เมื่อคำนวณแล้วใน 4 มิลลิลิตร (1ช้อนชา) จะมี Sulfadiazine 0.25 กรัม ซึ่งเป็นปริมาณที่เด็กควรรับประทาน การใช้ Pectin และ Sodium alginate เป็นสารแขวนตะกอนที่มีประจุลบเช่นเดียวกับ Sulfadiazine ยาจึงควรคงตัวดี แต่จากการทดลองเตรียมยาแขวนตะกอนตำรับนี้ ตั้งไว้นาน ๆ ปรากฏว่ากระจายตัวยากมาก เนื่องจากผงยาเป็นผงละเอียดจนเกินไป และพบว่ายาแขวนตะกอน Sulfadiazine ที่มีขายในท้องตลาด บางตำรับมีความหนืดน้อยผงยาจะตกตะกอนเร็วเกินไป เมื่อรินออกมารับประทานทำให้มีตัวยาไม่สม่ำเสมอ และบางตำรับมีความหนืดมากเกินไป เมื่อตั้งไว้นาน ๆ จะมีตะกอนนอนก้นน้อยและกระจายตัวยากเมื่อเขย่า

เพื่อแก้ปัญหาเหล่านี้ ในการวิจัยจึงพยายามหาวิธีที่จะทำให้ยาแขวนตะกอน Sulfadiazine มีความคงตัวดี โดยทำให้ผงยาอยู่ในรูป Floccs ไม่ตกตะกอนลงมาอัดแน่น เมื่อเขย่ากระจายตัวได้ง่าย และใช้สารแขวนตะกอนที่เหมาะสมเป็นตัวช่วย เพื่อจะได้ยาแขวนตะกอนที่มีความหนืดพอเหมาะ ตัวยากกระจายตัวได้ดีและมีความคงตัวดี คนไข้จะได้รับยาในปริมาณสม่ำเสมอ ซึ่งอาจเป็นผลให้ยามีประสิทธิภาพในการบำบัดสูง

วิธีทำการวิจัย

1. ทดลองใช้ Flocculating agents ที่เป็น Electrolyte ชนิดต่าง ๆ ทั้ง Monovalent, Divalent และ Trivalent ในความเข้มข้นต่าง ๆ กัน เพื่อให้ได้ Floccs ที่ดี โดยมี Degree of flocculation (P) มากที่สุด

2. ทดลองใช้สารแขวนตะกอนชนิดต่าง ๆ เพื่อให้ได้ยาแขวนตะกอนที่มีความหนืดพอเหมาะและมีความคงตัวดี โดยการสร้าง Rheogram ด้วยการเปลี่ยนแปลงในระยะเวลาที่กำหนด