หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

บทที่ 3

อุปกรณ์สำหรับ Product Development Lab

การผลิตยาสำเร็จรูปมีคุณภาพมาตรฐานให้เป็นไปตามที่ต้องการ จำเป็นต้องมีหน่วยงานและขั้นตอนการปฏิบัติงานดังนี้

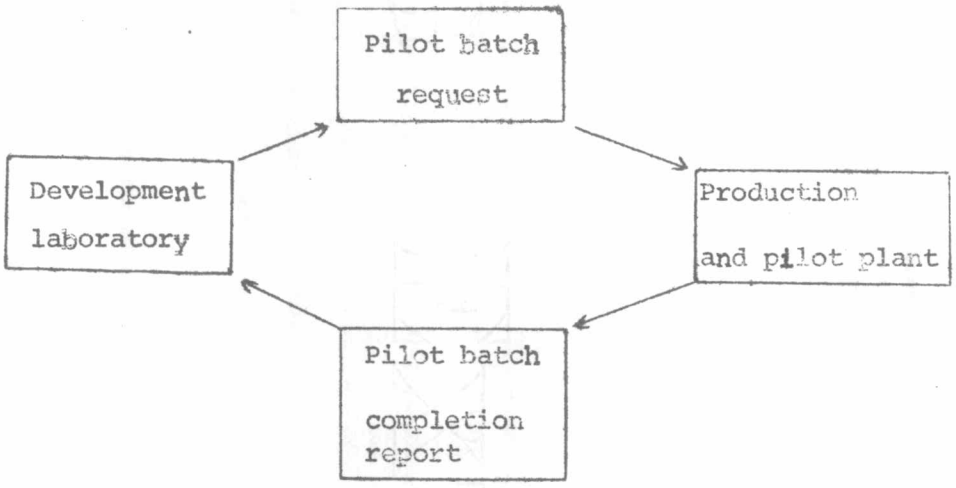
1. เมื่อได้รับคำสั่งให้ผลิตยา Product development Lab ซึ่งเป็นหน่วยงานเริ่มต้น จะทำการทดลองเพื่อตั้งสูตรตำรับค้นคว้าและหาข้อมูลเกี่ยวกับการผลิต การวิเคราะห์และตรวจสอบคุณภาพของยานั้น เพื่อรายงานต่อที่ประชุม อันประกอบด้วยเจ้าหน้าที่จากหลาย ๆ ฝ่ายที่เกี่ยวข้องกับการผลิต

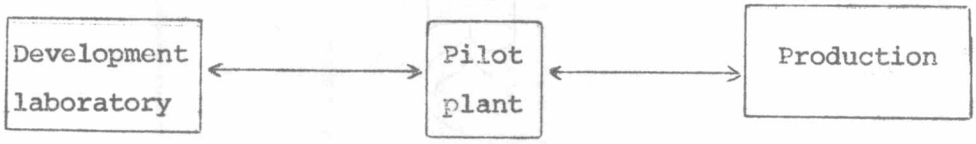
2. เจ้าหน้าที่จากแต่ละฝ่ายจะใช้ความชำนาญพิจารณาว่า จากข้อเสนอแนะนั้น ถ้าเป็นการผลิตจริง จะมีข้อขัดข้องจากหน่วยงานของตนอย่างไรบ้าง เช่น เครื่องตอกยาเม็ดทำ direct compression ไม่ได้ ฝ่ายโกดังมีที่เก็บวัตถุดิบไม่ดีพอเป็นต้น และช่วยกันปรับปรุงแก้ไขข้อเสนอแนะจนกว่าจะหาข้อยุติได้

3. หน่วยทดลองก่อนการผลิตจริง (pilot plant) ของ Product development Lab จะทำการผลิตภายใต้ ข้อยุติตาม 2. โดยจะมีคณะผู้เชี่ยวชาญทางด้านการผลิตหลายฝ่ายช่วยกันแก้ไขระหว่างผลิตอีกครั้ง แล้วส่งตัวอย่างให้ฝ่ายวิเคราะห์ตรวจสอบคุณภาพ พร้อมกับเก็บตัวอย่างไว้ เพื่อหาความคงตัวต่อไป

ปฏิบัติการตามขั้นตอนเหล่านี้ต้องใช้เวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์[16] และระยะเวลาอีกช่วงหนึ่ง เพื่อทดสอบความคงตัว จากนั้นจึงจะผลิตออกสู่ตลาดได้

ลักษณะ organization แบ่งออกให้เห็นได้ชัด ๆ 2 แบบ[17] คือ





Product Development Lab ซึ่งเป็นหน่วยงานเริ่มต้นของการผลิตเวชภัณฑ์ จะต้องเตรียมงานดังต่อไปนี้

1. <u>หาข้อมูลเกี่ยวกับตัวยาออกฤทธิ์</u>

1.1 <u>Physical property</u>

Stability — ศึกษาลักษณะการคงตัว เช่นเป็น salt form หรือไม่ stable เมื่อทำเป็นยาน้ำ ความคงตัวที่ pH, อุณหภูมิและภาวะการผลิตเป็น dosage form ต่าง ๆ

Solubility — ในน้ำเพื่อประมาณการละลายใน gastro- intestinal fluid ยาที่ละลายน้ำได้ดี (เกิน 1%) มักไม่ค่อยมีปัญหาเรื่องการดูดซึม[18]

pKa	ส่วนใหญ่ gastro-intestinal mucosa จะยอมให้เฉพาะยาที่ไม่แตกตัวซึมผ่านได้ ค่า pKa สัมพันธ์กับ pH ใช้ประกอบในการเลือก vehicle เพื่อให้ตัวยาละลายได้ดีขึ้นด้วย
Partition coefficient	สำหรับตัวยาที่ดูดซึมโดยผ่านทาง Lipoid barrier อัตราการละลายใน oil/water เป็น factor สำคัญที่ต้องพิจารณา

Pharmacologic and Toxicologic consideration

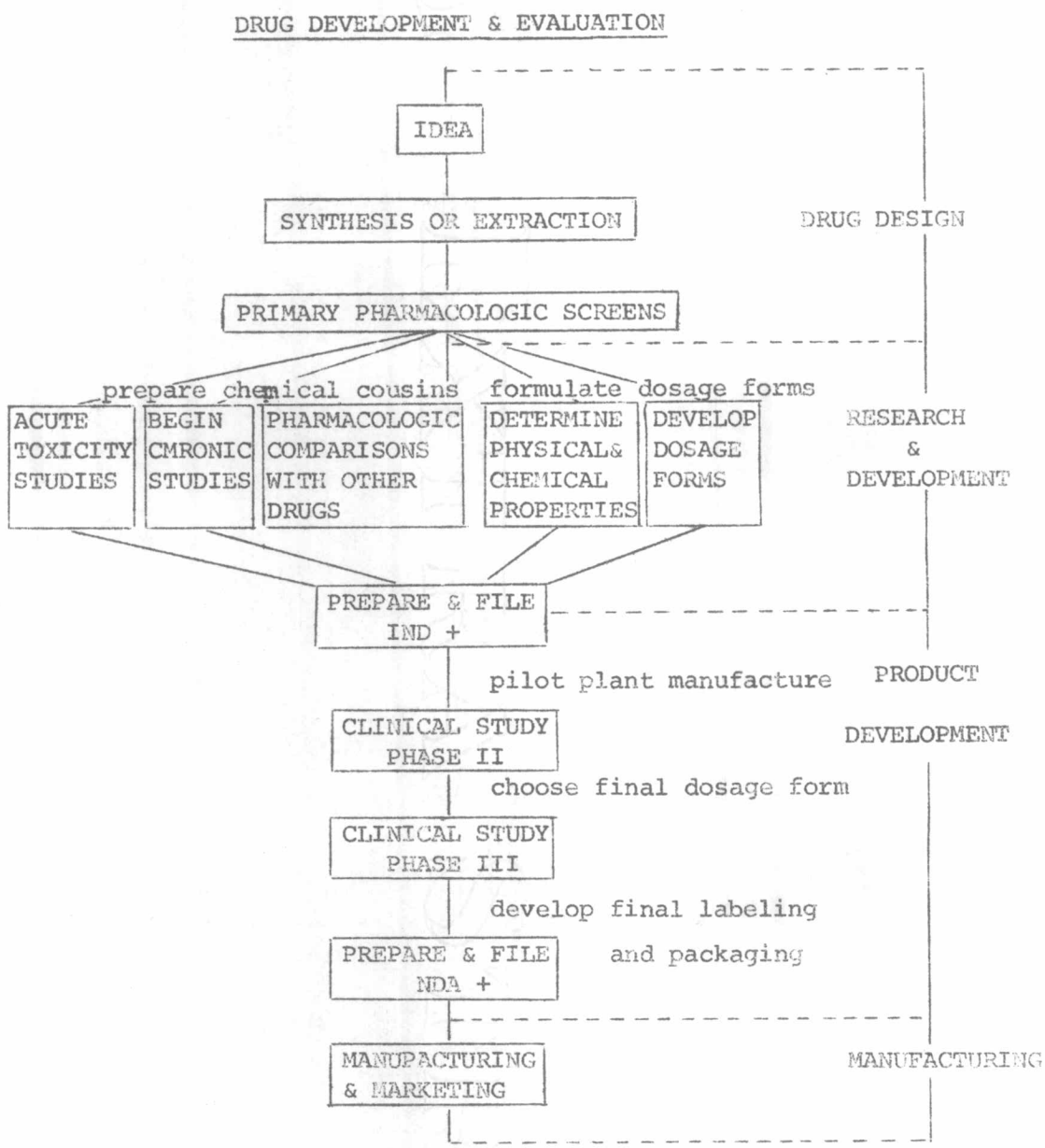
เปรียบเทียบ oral/I.V. LD_{50} ถ้าค่าแตกต่างกันมาก แสดงถึงการดูดซึมที่ผิดปกติ หรือเป็นเพราะวิธีให้ยาต่างกัน ยาที่ให้โดยรับประทาน ถ้า dose สูง อาจมีปัญหาเรื่องการละลายและดูดซึมไม่ได้หมด ขณะที่ dose ต่ำ จะละลายได้ดีกว่า แต่ถ้า absorb ช้า อาจเกิดอันตราย เพราะการสะสม

In Vitro Studies

เป็นการหา solubility และ permeability ของตัวยา เพื่อกำหนดลักษณะของ dosage form และควบคุมอัตราการดูดซึมที่ pH ต่าง ๆ ของ Gastric intestinal fluid solubility หาได้โดยการทำ Dissolution Test วิธี rotating disc method ดีกว่าวิธีอื่น[19] เพราะ variation น้อย, permeability ศึกษาการซึมผ่าน membrane อาจใช้ membrane จริงจากอวัยวะของสัตว์ทดลอง หรือ artificial membrane ก็ได้

ข้อมูลดังกล่าวมาแล้ว ถ้าเป็นยาซึ่งได้มีการผลิตอยู่ก่อน อาจหาข้อมูลเหล่านี้จากรายงานที่ตีพิมพ์แล้ว ในกรณีที่เป็นยาใหม่ที่เพิ่งสังเคราะห์ และยังไม่ได้มีการนำมาทำเป็น dosage form จะต้องศึกษาคุณสมบัติเฉพาะของยานั้นโดยละเอียด แล้วจึงรวบรวมสำหรับพิจารณาประกอบการ set formula ของ dosage form เพื่อเลือกความแรงของตัวยา

ที่พอเหมาะ dosage form ที่ให้ absorption สูงสุดและอันตรายน้อยที่สุด stability ดีที่สุด จากนั้นจึงทดลองผลิตเป็น dosage form อาจสรุปลักษณะงานพัฒนาได้ดังนี้



steps in the development of new drug

* IND = investigational new drug

* NDA = new drug application

Characteristics of Phases of Clinical Investion if New Drugs

Phase I: Short-term studies in normal male volunteers, or sometimes subjects with the disease to be treated.

Purpose-to determine (i) human ADME

(ii) pharmacological action

(iii) optimal route of administration

(iv) dosage range

Phase II: Short-term clinical studies in volunteer patients with the disease to be treated conducted in a restricted number to centers.

Purpose-to determine (i) Pharmacological effect on the specified disease.

(ii) Tolerability by patients

- Side effects
- Toxic effects

Phase III: Long-term, broad scale studies in volunteer patients with the disease to treated, conducted at a large number of centers.

Purpose-to determine (i) Short-term and long-term pharmacological effects on the specified diseases.

(ii) Short-term and long-term tolerability by patients

- Side effects
- Toxic effects

Phase IV: The completion of Phase III studies that continue after approval of a New Drug Application/Submission (NDA/S). Any new studies implemanted after approval of an NDA/NDS

In Vivo Studies

Dosage form ที่ทดลองผลิตต้องนำมาศึกษาผลรวมที่เกิดขึ้นในร่างกายที่รับยาเข้าไป โดยใช้สัตว์ทดลอง ส่วนใหญ่ใช้สุนัข เพราะสามารถรับยาได้เหมือนคน และการขับถ่ายเป็นปกติ เก็บ specimens ได้ง่าย

blood specimens เริ่มเจาะเลือดหลังจากให้ยาเข้าทาง IV แล้วครึ่งชั่วโมง ต่อไปเก็บทุกชั่วโมงเป็นเวลา 8-12 ชั่วโมง ยาบางอย่างต้องเก็บเพิ่มอีกจนครบ 48 ชั่วโมง

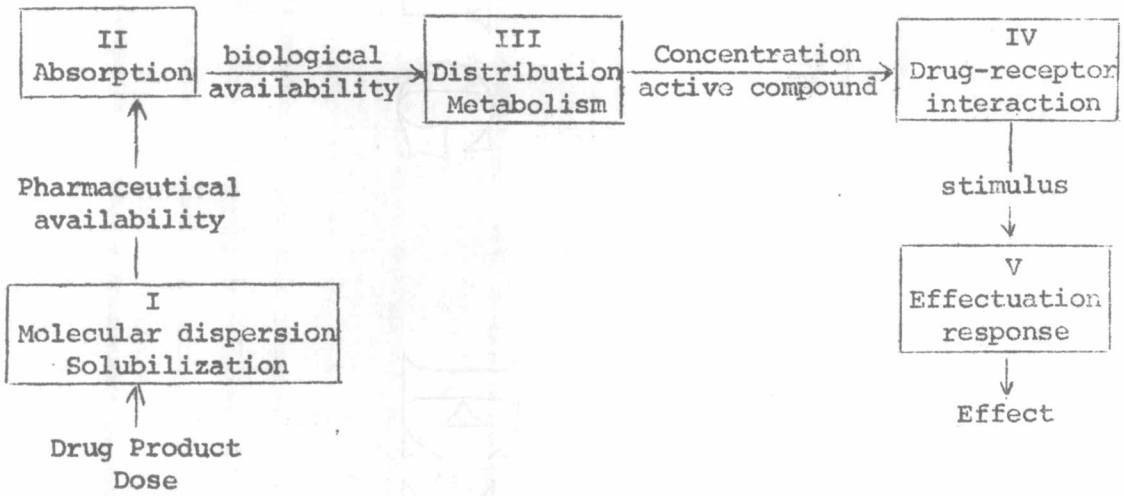
ปัสสาวะเก็บก่อนให้ยา 24 ชั่วโมง หลังจากให้ยาแล้วทุก 24 ชั่วโมง จนกว่าจะตรวจพบปริมาณของยาน้อยลง จนถึงปริมาณที่กำหนดไว้

อุจจาระ ยาบางอย่างถูกขับถ่ายออกทางอุจจาระด้วย จำเป็นต้องเก็บอุจจาระไว้ตรวจ โดยเก็บทุก 24 ชั่วโมงเหมือนกัน

ยาที่ให้ทางปาก ถ้าเป็นยาที่ละลายน้ำได้ดีทุก pH อาจเริ่มตั้งเวลาเก็บจาก solid dosage form ได้ แต่เพราะเหตุที่มักมีปัญหาเกี่ยวกับ physical factor อื่น ๆ จึงนิยมทำให้เป็น solution ก่อน โดยเก็บ blood specimens 3-4 ครั้ง

ก่อนจะถึงจุดที่ให้ absorption สูงสุด และ 4-5 ครั้ง เมื่ออัตราการ absorp ค่อย ๆ ลดลง ปัสสาวะและอุจจาระเก็บเหมือนยาที่ให้โดย I.V.

ยาที่เข้าผ่านร่างกายจะผ่าน step ต่าง ๆ ดังนี้ (20)



Step I-IV เป็น step สำคัญสำหรับ product development Lab การเก็บ specimens เป็นเรื่องสิ้นเปลืองและอาศัยเวลาในการตรวจวิเคราะห์มาก จำเป็นต้องใช้ optimization Technique เข้ามา apply ในระหว่างการ vary องค์ประกอบของ dosage form ที่นำมาทำ In Vivo study เพื่อให้เก็บ specimens และตรวจวิเคราะห์น้อยลง data ที่ได้นำมาคำนวณโดยใช้ optimization ให้ได้ส่วนประกอบที่ให้ Bioavailability สูงสุดและกำหนดเป็นสูตรตำรับ

จากนี้ product development Lab จะกำหนดวิธีวิเคราะห์ของ dosage form ข้อกำหนดเกี่ยวกับการเก็บรักษา, ปฏิกิริยาต่อภาชนะที่บรรจุ การหาความคงตัวของ dosage form ที่อุณหภูมิ, pH, ความชื้นแสงสว่าง โดยหาอัตราการเสื่อมคุณภาพของ dosage form และสรุปผลเป็นรูปสมการ ซึ่งต้องใช้ optimization มาช่วยเพื่อลดจำนวน data และเวลาในการทดลองให้สั้นเข้า

dosage form ที่ผ่านการทดสอบแล้วนี้ จะต้องนำมาผลิตเป็น production size ซึ่งอาจมีปัญหาต่าง ๆ เกิดขึ้นได้อีกเป็นหน้าที่ของ product development Lab ที่จะต้องแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ที่จะเกิดขึ้น เพื่อให้ยาที่ผลิตออกสู่ตลาดให้ผลทางการรักษาเช่นเดียวกับที่ได้ทดลองผลิตในห้องทดลอง

Product development Lab จึงเป็นหน่วยงานที่มีความสำคัญยิ่งของโรงงานผลิตยา ต้องมีบุคคลผู้มีความรู้ความสามารถ และอุปกรณ์ในการผลิตและตรวจสอบคุณภาพที่ดี

Product development Lab มักมีอุปกรณ์วิเคราะห์ที่เหมือนกับฝ่ายควบคุมคุณภาพ แต่ละเอียดและมากกว่าในแง่ของการทดสอบทาง clinical มีอุปกรณ์ผลิตเหมือนกับฝ่ายผลิต แต่มีขนาดเล็กพอสำหรับการทดลองผลิตจำนวนน้อย (preformulation)

เวชภัณฑ์ในท้องตลาดโดยทั่วไปอาจแบ่งออกได้เป็นแบบง่าย ๆ คือ[21]

I. Solid dosage form ได้แก่ยาเม็ด, แคปซูล ยาผง

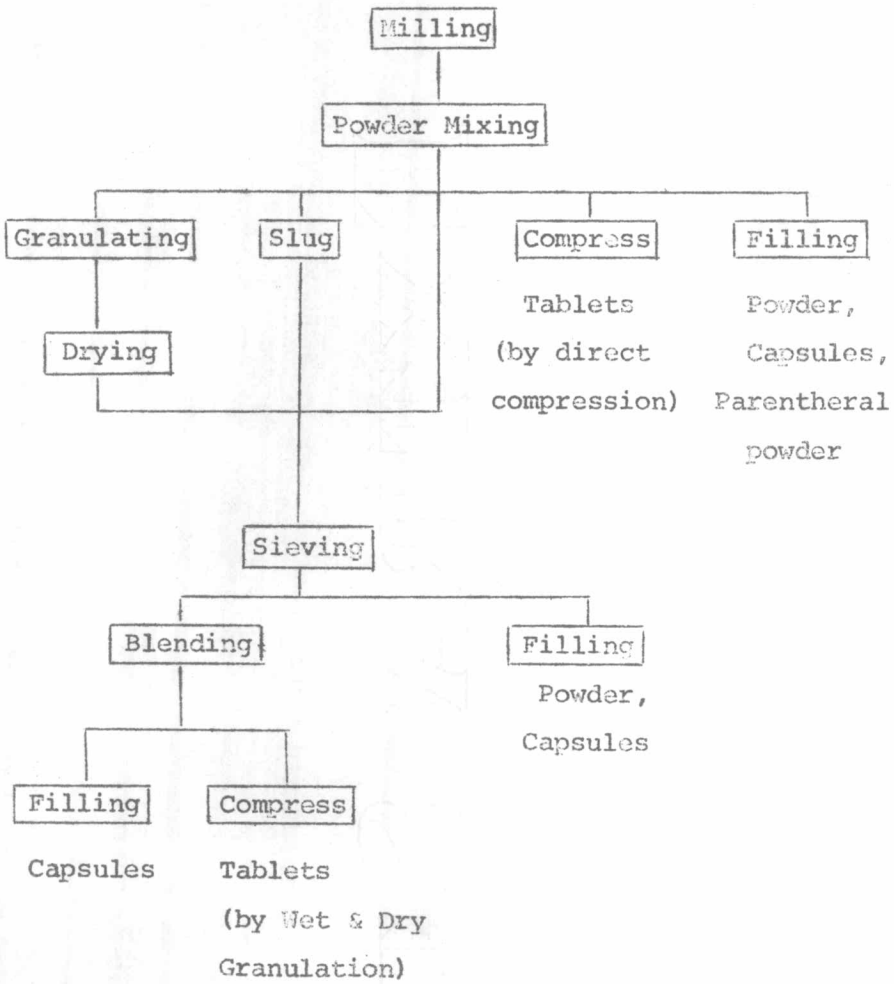
2. Semisolid dosage form ได้แก่ emulsion (ointment, cream etc.)
Suppositories

3. Liquid dosage form ได้แก่ solution, suspension

อุปกรณ์สำหรับ Product Development Lab จึงอาจแบ่งออกได้ตามลักษณะของ dosage form ดังนี้

Solid Dosage Form

Process and Equipments



Milling

เป็นการบดยาให้มีขนาดเล็กลงเท่าที่ต้องการ เพื่อ 1) ให้การดูดซึมดีขึ้น 2) เมื่อผสมผงยาที่มีขนาดใกล้เคียงกันจะให้ส่วนผสมที่สม่ำเสมอ 3) เมื่อบดเป็นแกรนูลที่ขนาดพอเหมาะจะ flow ดีขึ้น

ยาผงที่มีขนาดเล็กลงจะมีบริเวณพื้นผิวเพิ่มขึ้น เกิดปฏิกิริยาเคมีได้มากขึ้น อัตราการละลายและการดูดซึมสั้นขึ้น ปริมาตรก็สูงขึ้นด้วย ถ้าการบดผงให้เล็กลงทำให้เกิดฝุ่นละอองมากขึ้นในบรรยากาศ ผงที่ละเอียดจะเกิดประจุไฟฟ้าขึ้น และเมื่อรวมกันมาก ๆ ในบรรยากาศก็อาจจุดระเบิดได้ การผลิต solid dosage form ในขั้นทดลองจึงต้องมีการเก็บตัวอย่างอากาศในบริเวณที่มีการบดไปเพื่อตรวจอัตราการระเบิดด้วย

<u>การเลือกอุปกรณ์บด</u> พิจารณาจาก

1. ความละเอียดที่ต้องการ
2. คุณสมบัติของของที่จะบด ความเปราะ ยืดหยุ่น จุดหลอมตัว ความชื้นของของนั้น
3. ขนาดของของที่จะบด
4. ปริมาณผงละเอียดที่ต้องการ
5. ความสม่ำเสมอ (homogeneity) ของของที่บดแล้ว
6. โอกาสที่จะเกิดปะปนกับของอื่น

เช่น เมื่อต้องการความสม่ำเสมอมาก ต้องระมัดระวังทั้งการเลือกเครื่องบด และวิธีบดด้วย หลักการบด คือ อย่าพยายามบดจนได้ขนาดที่ต้องการโดยเครื่องเดียวกัน แต่ควรบดให้ขนาดค่อย ๆ เล็กลงด้วยเครื่องที่เหมาะสมสำหรับแต่ละขนาด เช่น ตั้งต้นจาก Roller impact-Ball mill และมีการแร่งระหว่างขั้นด้วย

ข้อกำหนดคร่าว ๆ สำหรับขนาดของของบด คือ

	Size of Product
บดหยาบ (coarse crusher)	5-50 mm.
บดละเอียด (fine crusher)	0.1-5 mm.
Mills approx.	0.1 mm.
Colloid mills and micronizers	1-20 μm.

ตารางที่ 1 ; Miller[22,23,24,25]

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
Impact & Attrition	Ball mill or Pebble mill Tube mill Compartment mill Rod mill	ใช้กับ antibiotics ผงทำยาตา ยาฉีด suspension ของไม่ทนร้อนหรือถูก oxidise ได้ง่ายในอากาศ sterile ได้, กินไฟน้อย ราคาถูก ทำความสะอาดง่าย บดและผสมด้วย ได้ผงละเอียดกว่า 100 mesh ผงกลม flow ดี ทำงานช้า ความจุน้อย
	Fluid Energy Mill (Micronizer Jet-O mizer, Air-Impact pulverizer ect.) Spray drier	ใช้ได้กับผงที่ต้องการทำเป็น micronize powder ผงที่ไม่ทนความร้อนหรือถูก oxidese ในอากาศ abrasive material ผงเปราะหรือแข็งปานกลางบดผงได้ละเอียดกว่า 250 mesh ให้ผงขนาดสม่ำเสมอ, ราคาแพง ต้องมีครื่องเก็บฝุ่นที่ดีผงอาจเกาะกันบ้าง

ตารางที่ 1: Miller (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
Impact	Hammer mill ได้แก่ Fitzpatrick mill Tornado mill	ใช้กับผงแห้ง เปราะ, ointment, slurry กับ fibrous material ต้องใช้ด้านมีคมและกับ elastic material ต้องทำให้เปราะก่อน กำลังผลิตสูง บดได้ละเอียด ติดตั้งง่าย เปลี่ยนขนาดตะแกรงง่ายและตะแกรงทำความสะอาดง่าย ไม่เหมาะกับ abrasive, elastic material ของที่ melting point ต่ำ ไม่ทนร้อนหรือของที่ระเหยง่าย, เมื่อใช้จะเกิดความร้อนสูงขึ้น
	Mikro Atomizer	ข้อดีอื่น ๆ เหมือนข้างต้น แต่ใช้ได้กับผงไม่ทนความร้อนด้วย
	Reitz disintegrator	กับผงเหนียวก็ใช้ได้โดยไม่อุดตะแกรง ข้อดีอื่น ๆ เหมือนข้างต้น กับผงไม่ทนความร้อนต้องทำให้เย็นก่อน

ตารางที่ 1: Miller (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
Attrition	Disk attrition & Pin mill	Soft fibrous material บดได้ละเอียดถึง 200 mesh ปรับขนาดของผงยาที่ต้องการได้ เกิดความร้อน กินไฟมาก ไม่เหมาะกับ abrasive material และของไม่ทนร้อน
Cutting	Rotary Cutter	ใช้กับ Fibrous, crude drug และของเหนียว ๆ ปัจจุบันมีที่ใช้น้อย เวลาใช้ต้องป้อนผงทีละน้อย ๆ และขนาดผงที่จะบดต้องไม่หยาบเกินกว่า 80 mesh
Pressure	Roller and Colloid mill, Rotor and stator	soft material เหมาะสำหรับทำ ointment paste หรือ liquid ปรับระยะห่างระหว่างตัวบดกับตัวยึนได้ บดได้ละเอียดถึง 200 mesh ไม่ใช้กับของแข็ง มีขนาดหยาบ out-put ต่ำ, เกิดความร้อนได้ด้วย
	Muller	เป็นล้อกลม 2 อัน มีแกนต่อกันและหมุนอยู่ในถังกลม ล้อบดกับพื้นถังที่มีฝาปิดสำหรับบดผสม Liquid กับ solid หรือ solids ด้วยกันเอง ทำงานได้เร็วและบดได้ละเอียด ทำความสะอาดยาก

หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

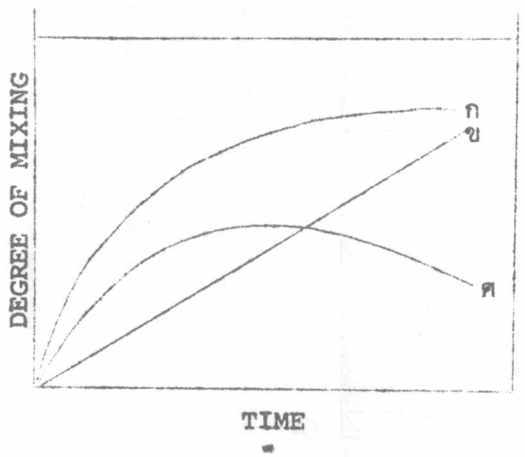
Mixing

Solid-Solid Mixing or Blending

เป็นการผสมผงแห้งเข้าด้วยกันเพื่อให้เกิดส่วนผสมที่สม่ำเสมอ มีสาเหตุสำคัญหลายประการที่ทำให้การผสมไม่ดีพอ แรงที่เป็นผลทางอ้อมต่อการทำให้ผงแยกออกจากกันเพื่อการผสมได้แก่ ก) แรงดึงผิวเนื่องจาก adsorbed film ข) แรงเกิดจากประจุผลักกัน (electrostatic force) ค) Van der Waal forces แรงเหล่านี้จะเพิ่มเมื่อพื้นที่ผิวหน้าของผงเพิ่ม คือ ขนาดของผงเล็กลงทำให้ผงเกาะกันมากขึ้น repose angle เพิ่ม flow rate ลดลง

ความหนาแน่นและขนาดที่แตกต่างกันทำให้เมื่อผสมแล้วผงจะแยกส่วนกันภายหลัง ผงละเอียดอาจผสมกับผงหยาบได้โดยไม่แยกส่วน ถ้ามี surface active substance ไปช่วยให้ผงละเอียดเกาะอยู่กับผงหยาบได้

ลักษณะของเครื่องผสมกับเวลาในการผสม เครื่องผสมที่ดีคือเครื่องที่ทำให้ผงเคลื่อนที่ไปทั้ง 3 ทิศ เพื่อไม่ให้เกิดจุดบอดอยู่ในกลุ่มผงและเกิดการเสียดสีน้อยที่สุด นอกจากนี้ยังต้องทำความสะอาดง่าย ปิดได้สนิท ฝุ่นไม่ฟุ้ง และถ่ายผงผสมออกได้หมด



ค.[26] เป็น ideal result ที่เกิดจากเครื่องผสมและการทำงานที่เหมาะสม

ข. เครื่องผสมชนิดเดียวกันกับ ก. แต่ใส่ผงมากเกินไป

ค. ส่วนผสมอย่างเดียวกันแต่เลือกเครื่องผสมที่ shear force ไม่พอ

ลักษณะการผสมมี 3 อย่าง คือ

1. Convective mixing ชนิดของผงที่เป็นส่วนมากจะเคลื่อนเข้าไปแทนที่ในช่องว่างของส่วนที่มีน้อย เป็น bulk movement เช่น เมื่อใช้ Ribbon blender

2. Shear mixing กลุ่มของผงจะเคลื่อนที่เป็นแผง เช่น เมื่อใช้ Impact mixer

3. Diffusion mixing แต่ละหน่วยของผงจะเคลื่อนที่เข้าไปปะปนกัน เช่น การที่ผงละเอียดเข้าไปปะปนกับผงหยาบ เป็นลักษณะการผสมที่ทำให้เกิดส่วนผสมที่สม่ำเสมอ เช่น เมื่อใช้ Tumbling mixer

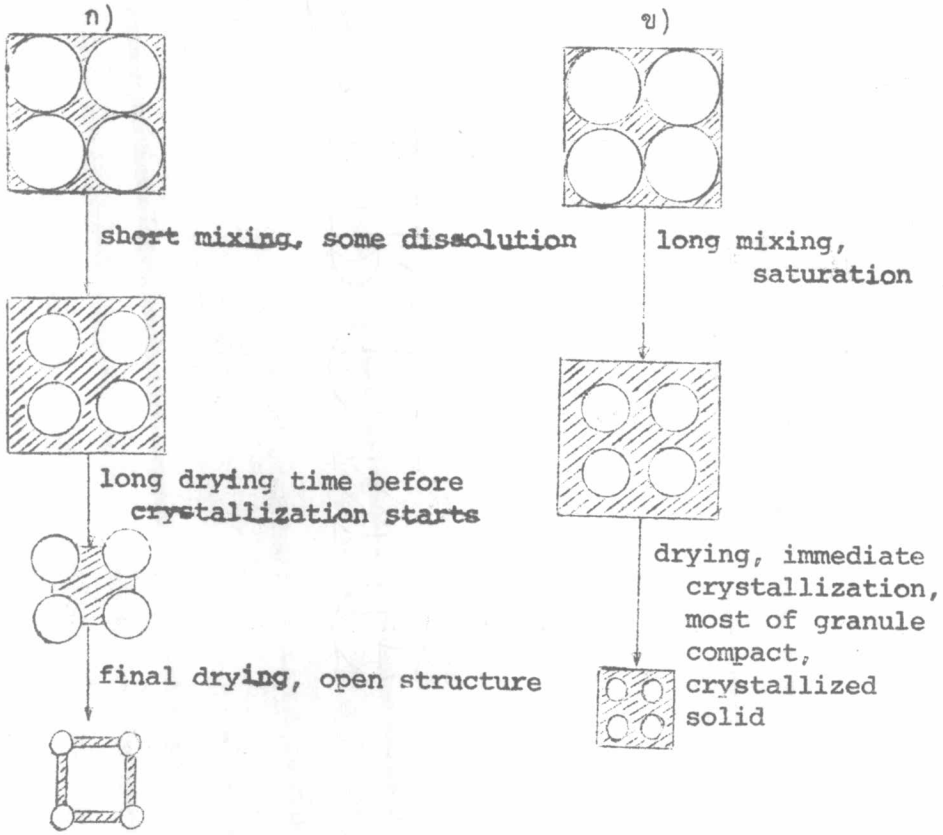
Liquid-Solid Mixing

เป็นการผสมของเหลวและผงแห้งเข้าด้วยกัน ผงละเอียดจะดูดของเหลวได้มากกว่าผงหยาบ ผงบางชนิด เช่น Kaolin สามารถดูดน้ำไว้ได้มากกว่า 20 เปอร์เซนต์ของน้ำหนักโดยดูเหมือนเป็นผงแห้งอยู่ได้ สำหรับ solid dosage form การผสมของเหลวกับผงมีประโยชน์ในการ form mass เพื่อทำเป็นแกรนูล (wet granulation) การทำแกรนูล เป็นวิธีทำให้ผงมีขนาดใหญ่ขึ้นและสามารถไหลไปได้ โดยไม่มีผลต่อ Dissolution rate หรือบางครั้งทำให้ dissolution rate ดีขึ้นด้วย

2167189102

หอสมุดกลาง
จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

เวลาในการผสมที่พอเหมาะ คือ เวลาตาม ก) เปรียบเทียบกับ ข)[27]



อุปกรณ์ในการผสมอาจแบ่งออกได้ตามประโยชน์ของการทำงาน ตาม

ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Mixer (26,28,29,30,31,32,33)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
Blending	Drum	ใช้ได้กับผงทุกชนิดดีสำหรับผงที่ขนาดความถ่วงจำเพาะ และการเคลื่อนที่ใกล้เคียงกัน, แกรนูล, ไม่เหมาะกับผงชื้นหรือเกาะกลุ่ม cross flow ไม่ดี ไม่ค่อยใช้ทางยา มีทุกขนาด
	Cubic	ใช้ได้กับผงลักษณะเดียวกับชนิด Drum เกิด slide ผสมได้น้อย ให้ผงละเอียดมากทำความสะอาดยาก
	Double Cone	ใช้ได้กับผงลักษณะเดียวกับชนิด Drum ทำความสะอาดง่าย ผงกลิ้งผสมได้ดี บรรจุ 50% ของปริมาตร หมุนเพียง 50-250 รอบ ก็จะได้ส่วนผสมที่สม่ำเสมอ
	Twin shell	ใช้ได้กับผงลักษณะเดียวกับชนิด Drum ทำความสะอาดง่าย ผสมได้เร็วและทั่วที่สุด อาจใส่แกนกลางให้ผสมดีขึ้นและพ่นของเหลวได้ด้วย นิยมใช้ผสมแกรนูลแห้ง

ตารางที่ 2 Mixer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
	Porta-shell Cone	ทำด้วย acrylic หรือ stainless ภายในมี disperser bar มีขนาด 3, 6, 10 quart และขนาด Lab ใช้ได้กับ Blending, dispersion liquid addition, ใช้ทางยาและเครื่องสำอาง เปลี่ยนเป็น cone หรือ V blender ได้โดยใช้เวลาน้อยลง
	Rovac mixer	มี disintegrator ติดอยู่ หุ้มด้วย jacket มีหัวพ่นของเหลวได้ ใช้ได้กับผงทุกชนิดรวมทั้งที่เกาะกันเป็นกลุ่ม พ่นของเหลวได้ภายในทำเป็นสูญญากาศ, ควบคุมอุณหภูมิได้และทำผงให้แห้งได้
Blade mixer	Ribbon	ใบพัดเป็น spiral มีทุกขนาดสำหรับเติมของเหลว บดผสมผงทำเป็นแกรนูล ทำงานง่ายแต่ช้า, ราคาถูก, ทำความสะอาดยาก, มักมีจุดบอดทำให้ผสมไม่ทั่วต้องใช้เวลาผสมนาน, duplicate ไม่ได้

ตารางที่ 2.. Mixer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
	Sigma	ใบพัดเป็นรูปตัว Z คุณสมบัติเหมือนแบบ spiral
	Planetary	ใบพัดตั้งหมุนรอบตัวเองและรอบภาชนะก้นกลม คุณสมบัติเหมือน ข้างต้น แต่ความจุน้อยกว่า
	Loedige	ถังวางนอน ใบมีดรูปจอบ ออกจากแกนกลางซึ่งหมุนได้และจากด้านข้างด้วย การทำงานคล้ายแบบข้างต้น แต่บดละเอียดด้วย accurate ดี
	Orbiting screw Mixer	ภาชนะรูปกรวย ใบพัดติดกับแกนยาวเท่าความลึกของกรวย หมุนโยกไปมารอบ ๆ .. accuracy สูง, บดและผสมด้วย, ทำเป็นสูญญากาศได้ คุณสมบัติอื่น ๆ คล้ายข้างต้น

ตารางที่ 2 Mixer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
	Bauermeister type	แกนกลางหมุนและนวดปล่อยของผสมออกมาตามท่ออย่างสม่ำเสมอ มีขนาด 500, 1000, 1500 ลิตร ทำแกรนูล, paste ointment, soap, tooth paste ไม่มีจุดบอด, ปิดได้สนิท อากาศไม่เข้า ใช้ได้กับของข้นหนืด
	Turbo - Rapid	ใบพัดหมุนที่ก้นภาชนะโดยเร็ว ผงบดกันเองโดยไม่ถูกใบพัด มีขนาดผสม 25-500 กิโลกรัมได้ใน 2-3 นาที ผสมผงแห้ง, กระจายของน้อยลงในส่วนผสมมาก ๆ ผสมได้ทั่ว, ผงที่เกาะเป็นก้อนจะแตกออกโดยขนาดไม่เล็กลง
	Diosna Series P	ใบพัด 3 ใบเป็นแบบ Tumbling 4/8 เมตร ต่อวินาที ขนาด 25-600 ลิตร ผสมผงแห้ง ผงเคลื่อนไปได้ทั้ง 3 ทิศ ผสมได้ทั่ว, ทำงานได้เร็วเสร็จใน 6 นาที สำหรับผสม, ทำแกรนูล, ปล่อยออกมาสม่ำเสมอ ฝุ่นไม่ฟุ้ง

ตารางที่ 2 Mixer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
Blade Mixer and Dryer	Schugi Mixer Schugi Fleromix	มีหัวฉีดพ่นน้ำยาซึ่งตกลงมาถูกหุ้มด้วยผงแห้ง ผงป้อนเข้าโดยรางป้อนผง หมุนไป 60 เมตร/วินาที ติดต่อกันเป็นconti-nuous type ใช้กับอาหาร, เคมีและผงอื่น ๆ อุตสาหกรรม ทำผงซักฟอกผงทั่วไปและผงหยาบที่ต้องบดด้วย ทำแกรนูลสำหรับตอกยาเม็ดขนาดแกรนูลสม่ำเสมอโดยเฉพาะ Fleromix
	Dry Disperser 3301 Heavy duty	Drum shapeใบพัดหมุนที่ฐาน ขนาด 60-500 ลิตร ใช้กับยาทาผิวและเครื่องสำอาง ทำแกรนูล ผสมผงแห้ง ความเร็วสูง กระจายสีหรือชี้ผึ้งได้ดี, ส่วนผสมสม่ำเสมอ ทำความสะอาดง่าย
Air Mixer granulator & Dryer	Vibro Energy coating machine	ผงผสมด้วยแรงอัด เคลือบได้ 25 กิโลกรัมใน 2-3 นาที ผสมและพ่นเคลือบด้วยของเหลวข้น ๆ ได้, เคลือบสีแกรนูลได้ด้วย มี bowl เปลี่ยนได้ สีไม่ปนกัน

ตารางที่ 2 Mixer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
	Vibro Energy mill	บดได้เร็วและละเอียดกว่า micron ผสมด้วย กินไฟน้อย, คุม ขนาดของผงไม่ได้ ถ้าความเร็วสูง % ผงละเอียดยิ่งมาก ต้องใช้ แบบมีใบมีดตัดอย่างเดียวโดยไม่บดจะแก้ปัญหาได้
	Fluid bed	2-100 กิโลกรัม ผงทุกชนิด, ดีกับผงที่ถูกทำลายโดยความร้อน หรือผสมและอบแห้งติดต่อกันไป, รวดเร็ว สม่ำเสมอควบคุมความ ชื้นได้
	Spray Mixer	ใช้กับ solvent ผสมทำแกรนูลและพ่นเคลือบยาเม็ดได้, ผงอยู่ ในรูป slurry พ่นแห้งเป็นแกรนูล แต่ราคาแพง ทำความสะอาด
	Spray Dryer	ยาก ผงติดไปกับเครื่องมาก ไม่เหมาะกับการทำทีละน้อย ๆ

ตารางที่ 2 Mixer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
	Duplex	มีหัวพ่น 2 หัว ใน vessel เดียวกัน ใช้เตรียมยาสะกัดจากสัตว์, พืช, ฮอร์โมน, steroid
	Flashmix	มีหัวพ่น 2 หัว หรือมากกว่า ใช้เตรียม slurry ก่อนเอาไปทำ spray dried powder ทำงานได้เร็วมาก ดีกับผงเปียกน้ำยาก เหมาะสำหรับอุตสาหกรรมขนาดใหญ่

การเลือกเครื่องผสม ต้องพิจารณาลักษณะของผงเป็นหลัก

1. ผงฝืดติดกันมาก (Very cohesive powders) ถ้าเกาะกันต้องบดให้แตกออกก่อนด้วย Hammer mill แล้วค่อยเอามาผสมกัน ใช้ mixer ที่ให้ shear force สูง ๆ เพื่อให้กระจายออก เพราะไม่มีปัญหาเรื่องการแยกส่วน mixer แบบ Diffusion ดีกว่า Convection ต้องใช้บดด้านที่มีใบพัดหมุนช่วย เช่น ribbon mixer, plough mixer, และ rotating orbital screw mixer แต่มีผู้พบว่าใช้ loedige mixer ซึ่งเป็น plough mixer แบบแห้งผสมผงฝืด 2 อย่างด้วยกัน มีการอัดกันของผงที่ผนัง แกน และใบพัดทำให้ผสมได้ไม่ทั่ว

2. ผงฝืดติดกันพอควร (Cohesive powders) ต้องการ force พอประมาณใช้ Tumbler mixer ที่มีแกนเพิ่มแรงบดรอบสูง ๆ ช่วยได้ หรือถ้าจะผสมให้เร็ว ๆ ใช้ high speed impeller mixer โดยให้ plate ที่อยู่ก้นถังหมุนด้วยความเร็วสูงกว่า 3000 รอบต่อนาที ให้ผลดี

3. ผงธรรมดาที่ไม่แยกส่วนกัน free flow และมีความหนาแน่นใกล้เคียงกัน ใช้ air mixer จะให้ out put สูงสุดกับผงที่ cohesive ผงที่มีลักษณะแตกต่างกันหรือที่มักเกิดประจุ ถ้าใช้ air mixer อาจเกิดปัญหาได้ ควรเลี่ยงไปใช้ V หรือ Y cone mixer ธรรมดา

4. ผงที่ free flow จะแยกส่วนได้ ถ้า shear force สูงเกินไป ควรใช้ mixer ที่ให้ shear force น้อย ๆ เช่น การผสม Lubricant กับ granules ผสมโดย diffusion ด้วย Tumbling mixer เช่น horizontal หรือ inclined cylindrical drum mixer ไม่ดี ควรใช้ Ribbon blender และ vertical screw mixers เช่น Nautamix rotamix rotating orbital ซึ่งผสมโดย convective mixing ดีกว่า เพราะให้ shear force พอประมาณโดยไม่เกิดการแยกส่วน

5. ผงที่แยกส่วนง่าย ควรใช้ continuous mixer ดีกว่า batch type mixer เพื่อลดการ handling

ตารางที่ 3 Granulator[34,35,36,37,38,39,40]

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - เสีย
Sieving	Oscillator Hammer mill	แร่ง mass หรือวัตถุชนิดใหญ่ให้เล็กลง แกรนูลจะมีรูปร่างและขนาดเหมือนกับตระแกรง เกิดผงละเอียดได้มาก, แกรนูลมีขนาดแตกต่างกัน เหมาะสำหรับตอกยาเม็ด, ใช้ง่าย, ราคาถูก ใช้กันอยู่ทั่วไป
Spraying	Fluid bed Glatt Wurster Aeromatic	ทำผงแห้งให้เป็นแกรนูล โดยพ่นด้วยของเหลว ทำให้แห้งได้ด้วย อาจมีแกรนูลขนาดใหญ่ ๆ ปนมา ต้องแร่งก่อน แกรนูลมักฟูกว่าโดยการทำด้วย mixer แบบนวด, ทำงานได้เร็ว, ต้องระวังเมื่อใช้ตัวทำละลายไวไฟ, ราคาแพง
	Spray dried	สำหรับผงเปียกพ่นลงมาให้แห้ง ผงจะมีขนาดกลมสม่ำเสมอ, flow ได้ดี ไม่เหมาะกับของที่ไม่ stable เมื่อเปียก, ใช้ในอุตสาหกรรมขนาดใหญ่, ราคาค่อนข้างแพง

ตารางที่ 3 Granulator (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะข้อดี - เสีย
Spheronising	Marumerizer	ทำ mass ให้เป็นแกรนูล กลมสม่ำเสมอ ขนาด 0.5-1.0 mm. กำหนดขนาดได้ Friability ต่ำ, ต้องใช้รวมกับ Extruder ที่ทำมาให้เฉพาะ และผู้ใช้ต้องมีความชำนาญพอสมควร
Slugging	Tabletting machine	โดยใช้แรงอัดให้ผงจับกัน แล้วแร่งให้แตกออกเป็นแกรนูล เหมาะกับผงไม่ทนร้อน หรือไม่ทนตัวทำละลาย ผงต้องเกาะกันได้ และไหลได้ดี, ใช้กันทั่วไป
Fusion	Little ford-Lodige Mixer	เป็น mixer ที่ผสม, อบและแร่งได้ โดยไม่ต้องให้ความร้อน และไม่ต้องใช้ granulating Solution ใช้ในการทำ effervescent salt

ตารางที่ 4 Dryer[41,42]

ประเภท	ชนิด	ลักษณะข้อดี - เสีย
Batch Type	Tray and Shelf Dryer	เป็นตู้อบมี heater และพัดลมเป่า หรือชนิดเป็นสูญญากาศ ใช้มากในอุตสาหกรรมทำยา เนื่องจากราคาถูก ทำงานง่าย แต่ควบคุมความชื้นไม่ได้ ใช้เวลาอบนาน ตัวยาอาจเสื่อมได้ เสียเวลาการขนถ่าย
	Turbo Dryer or Tower Dryer	เป็นชั้นหมุนอยู่ในตู้อบ แกรนูลถูกปาดจากถาดบนลงมาถาดล่าง มีความชื้นเท่าที่ต้องการ แต่ต้องอบนานกับแกรนูลจำนวนน้อย การควบคุมลำบาก การทำความสะอาดก็ไม่สะดวก
	Radiation Dryer	ทำให้แห้งโดย infrared แกรนูลจะแห้งเฉพาะผิวที่ถูกแสง อบนานเกินไปเกิด overheat บางส่วนได้ เพราะฉะนั้นต้องเกลี่ยให้บางที่สุด ซึ่งก็จะแห้งเร็วกว่าวิธีอื่น โดยไม่เปลืองพลังงานมากต่อกับ vacuum dryer จะระบายความร้อนเร็วกว่าเครื่องอื่น ๆ ที่ใช้วิธีพาความร้อน ข้อจำกัดการใช้มีหลายประการ เช่น คลื่นแสง เวลา อุณหภูมิ เป็นต้น จึงไม่ค่อยนิยม

ตารางที่ 4 Dryer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะข้อดี - เสีย
	Dielectric Dryer	เป็น radiation Dryer ที่ความร้อนแผ่กระจายได้ทั่ว ไม่แห้งเฉพาะผิวหน้า อาจใช้ไล่น้ำออกจาก organic solvent หรือ slurry ที่ไม่ทนความร้อน
	Ultrazonic Dryer	เป็นอุปกรณ์ช่วยไล่ความชื้นจำนวนน้อยให้ออกหมดในเวลารวดเร็ว และอุณหภูมิต่ำ สำหรับทำงานต่อจาก Dryer แบบอื่นให้ผลดี แต่ราคาค่อนข้างแพง
	Fluid Bed Dryer	พ่นแห้งด้วยลมร้อนและแรง แกรนูลฟูขึ้น ควบคุมความชื้นได้ ทำแห้งอย่างรวดเร็ว ข้อเสียคือราคาแพง ผงติดไปกับเครื่องมาก ไม่เหมาะกับการทำจำนวนน้อย ๆ
	Vacuum Dryer	เครื่องทำแห้งที่สูญญากาศ อุณหภูมิต่ำ ความชื้นสม่ำเสมอ เหมาะกับของไม่ทนร้อน เช่น Antibiotics มีทั้งชนิด Drum หมุนได้ หรือตู้อบแบบถาด
	Freeze Dryer	ทำให้แห้งโดยลดอุณหภูมิของของให้เย็นจัดแล้วผ่านสูญญากาศ ให้ความร้อนเล็กน้อย

ตารางที่ 4 Dryer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะข้อดี - เสีย
		น้ำที่มีอยู่จะระเหยออก ทำหลาย ๆ ครั้ง ของนั้นจะแห้งสนิท ใช้กับของไม่ทนร้อน เช่น blood serum, plasma, vaccines, hormones เป็นต้น
Continuous Type	Rotating Dryer	ถังกลมมีแผ่นภายใน ยกผงขึ้นและโปรยลงมา ให้ความร้อนจากภายนอกเหมาะกับสารที่เป็นเกล็ด (crystal) ซึ่งต้องสะอาด และถูกความร้อนโดยตรงไม่ได้ เช่น อุตสาหกรรมเกลือ น้ำตาล
	Screw conveyor Dryer	ท่อวางนอนหุ้มด้วย jacket ทำให้ร้อนหรือเย็นได้ มีใบพัดพาของที่ต้องทำให้แห้งจากปลายหนึ่งไปออกอีกปลายหนึ่ง เส้นผ่าศูนย์กลางท่อ 3-24" ยาวถึง 20 ฟุต เหมาะกับผงละเอียด และเหนียวใช้ rotary dryer ไม่ได้ เก็บ solvent ได้ มักใช้ทางอุตสาหกรรมอาหาร อาจเรียก desolvent
	Flash Dryer	เป็นเครื่องทำแห้งแบบ Cyclone separator ผงเปียกถูกพาไปตามท่อ

ตารางที่ 4 Dryer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะข้อดี - เสีย
		โดยใบพัดเข้าสู่กรวยขนาดใหญ่ที่จะสบัดแห้งโดยใช้ความร้อนสูงถึง 1200°F ในเวลาเพียง 3-4 วินาที ใช้ได้กับของไม่ทนร้อน เพราะเวลาถูกกับความร้อนสั้นมาก
	Spray Dryer	ใช้กับ Liquid หรือ slurry ไม่ใช้กับแกรนูล slurry จะถูกพ่นเป็นฝอยอยู่ในถังปิด ซึ่งมีลมร้อนหมุนเวียนอยู่ solvent ระบายออก solid จะแห้งตกลงมาเป็นแกรนูล ใช้ในอุตสาหกรรมผงซักฟอก หรือทำแกรนูลสำหรับเป็น diluent เพื่อตอกยาเม็ดโดยตรง เหมาะกับอุตสาหกรรมขนาดใหญ่
	Pneumatic Dryer	ลมร้อนพ่นขึ้นสวนทางกับแกรนูลที่ตกลงมา ใช้ทำให้แกรนูลแห้ง แต่จะพ่น Solution เพื่อทำแกรนูลเหมือน Fluid bed dryer ไม่ได้

Tabletting เป็นการอัดผงยาด้วยสาก 2 อัน กดเข้าหากันในเบ้า ผงยาจะเกาะตัวกันเป็นเม็ดอยู่ได้ พัฒนาการของเครื่องตอกยาเม็ดเริ่มจากการกดลงทีละครั้งด้วยสากคู่เดียว ทำงานด้วยมือจนถึงระบบไฟฟ้าทำงานติดต่อกันทีละหลายสาก เป็นแบบ Rotary ปัจจุบันเครื่องชนิดสากคู่เดียวไม่นิยมใช้ผลิต ยังคงใช้อยู่ในห้องปฏิบัติการพัฒนาสูตรตำรับ เพราะให้แรงอัดเท่ากันในแต่ละเม็ด

เครื่องตอกยาเม็ดมีหลายชนิด เลือกได้ตามกำลังเครื่อง, อัตราการผลิต, ความทนทาน และลักษณะพิเศษอื่น ๆ ซึ่งได้มีการดัดแปลงเพิ่มเติมให้ดีขึ้น เช่น เพิ่มอุปกรณ์ที่จะแสดงสัญญาณทันทีเมื่อสากติดเบ้า, ระบบหล่อลื่นโดย central lubrication ให้ความสะดวกและน้ำมันไม่รั่วออกมา ทำให้สกปรก ผงยาหมุนไปพร้อม ๆ จานเบ้าป้อนยายาลงได้ตลอดเวลา มี 2 stations ให้ station แรกตอก lubrication และผ่านมาตอกเม็ดยาที่ station 2 เป็นการทำ External lubrication ทำให้ใช้ Lubricant น้อยลง เม็ดยากระจายตัวดีขึ้น เหมาะกับผงฝืดติดสาก มี special fill shoe ช่วยอัดผงยาสำหรับทำ direct compresion, มีหลาย station สำหรับทำ Compressed coated tablet หรือยาเม็ดที่มีหลายชั้น เครื่องแบบใหม่และกำลังผลิตสูง ทำเป็นระบบปิด ผงยาไม่ฟุ้งออกมานอก hopper หรือโดยการตอกยาเม็ดภายใต้ Laminar flow เป็นต้น

อุปกรณ์พิเศษเหล่านี้เป็นสิ่งที่จะพิจารณาด้วยอีกประการหนึ่งเมื่อจะเลือกซื้อเครื่องตอกยาเม็ด บริษัทผู้ผลิตเครื่องตอกยาเม็ด เช่น

Colton-Kiefer Division, Cherry-Burrell Co., Cedar Rapids,

J. Jorgensen, Copenhagen (Comprex).

A/S Maskinfabrikken DIAF, Copenhagen.

Wilhelm Fette, Schwarzenbek-Hamburg, (Hanseat).

Friedrich Horn, Worms am Rhein.

Kilian & Co., Cologne-Niehl.

Emil Korch, Berlin-Wittenau.

Manesty Machines Ltd., Liverpool.

F.J. Stokes Machine Company, Philadelphia.

Iowa

ตารางที่ 5: Tabletting machine, Single Press

Presses		Tablets/ min	Max. diameter	Max. Depth of fill	Pressure (ton)
Manesty	E -2	85	¼ inch	9/15 inch	2
	F 3	85	8/7 "	11/16 "	4
	35 T	36	3 "	¼ "	35
Stokes	Eureka	75	½ inch	7/16 inch	1½
	E	130	½ "	½ "	2
	F	95	¼ "	11/16 inch	4
	R	48	3 "	2 "	20
A Colton	C-B 301	65	½ inch	7/16 inch	1½
	330	120	7/8 "	13/16 "	7½
	350	51	3 "	28 "	35
Kilian	KS	80	18 mm.	16 mm.	2½
	KIS	33	35 mm.	21-32 mm.	5
	KIII	25	60-80 mm.	60 mm.	20

ตารางที่ 6: Tabletting Machine, Rotary

Press	No. of station	Out put	Max. diameter	Power	Max. pressure	Max. depth of fill	ข้อดี - เสีย
Korch Pharmapress 200	16	43,200 tabs./ min	13 mm.	2HP	6 ton	20 mm.	แข็งแรง เฟืองปรับขัดข้างใด ข้างหนึ่งได้เมื่อสึก ทำให้เครื่องเดินเงียบ หล่อลื่นจากส่วนกลาง ไม่มีน้ำมันไหลเลอะ
Kilian Pharm IH	15	47,000 tabs./ min	16 mm.	2HP	4 ton	16 mm.	ราคาถูก แข็งแรง สึกหรอน้อย หล่อลื่นด้วยระบบส่วนกลางเช่นเดียวกัน
Fette Perfecta 2/5	24	21,600 tabs./ min	20 mm.	2HP	8 ton	16 mm.	แพงกว่าแบบอื่น ตอกเม็ด 2 ชั้นได้แข็งแรง ระบบหล่อลื่นส่วนกลาง
Manesty	16	63,000 tabs./ min	15.8 mm.	3HP	6½ ton	17.4 mm.	ราคาถูกกว่าเครื่องอื่นในขนาดเดียวกัน แต่แข็งแรงน้อยกว่ามีการอัดก่อนตอกเม็ดยาแตกร่อนน้อยลง

การเคลือบเม็ดยา มี 2 ลักษณะ คือ

1. เคลือบด้วยน้ำตาล (Sugar coating)

2. เคลือบด้วย polymers (Film coating)

Supar coating

อุปกรณ์สำหรับเคลือบน้ำตาลมีความสำคัญน้อยมาก เมื่อเทียบกับความชำนาญของผู้เคลือบ

1. Pan เคลือบ มีขนาดตั้งแต่ 10 นิ้ว (วัดส่วนกว้างสุดของ pan) จนถึง 48 นิ้ว ทำด้วยทองแดงหรือ stainless steel มีฝาปิด, ท่อเป่าลมร้อน, ลมเย็น และลมดูด ซึ่งหมุนได้หรือติดอยู่กับที่

2. pan ขัด ลักษณะเหมือนกลอง ทำด้วยผ้าใบอย่างหนา ซึ่งเรียบปากแคบกว่า pan เคลือบมีฝาปิดเช่นเดียวกัน

3. หม้อนึ่ง เพื่ออุ่นน้ำยาที่เคลือบให้มีอุณหภูมิและความข้นใสพอเหมาะ

Courtin และ Briner พยายามควบคุมวิธีการเคลือบน้ำตาลด้วยการวัดอุณหภูมิที่แตกต่างกัน

Lachmann และ Cooper[43] ใช้วิธีควบคุมด้วย Tape ที่เจาะรูทำไว้สำหรับยาแต่ละตัวที่ต้องการเคลือบโดยป้อน Tape เข้าเครื่องควบคุม แต่ทั้งหมดก็ต้องอาศัยความชำนาญในการเคลือบแล้วจึงกำหนดเวลาขึ้นได้

Film coat[44] ภาชนะมีอยู่ 3 ชนิด

1. Pan เคลือบน้ำตาลธรรมดา แต่ดัดแปลงโดยเพิ่ม Baffle ภายในเพื่อช่วยให้เม็ดยากลิ้งดีขึ้น

2. Pan ชนิดพิเศษซึ่งใช้เคลือบน้ำตาลได้ด้วย Accela-cota เป็นเครื่องของ Manesty มีขนาด 24 นิ้ว เคลือบได้มากที่สุด 18 กิโลกรัม และ 48 นิ้ว เคลือบได้ 150 กิโลกรัม ของน้ำหนักเม็ดยาที่เคลือบแล้ว ปัจจุบันมีขนาด 80 กิโลกรัม

และ 250 กิโลกรัมด้วย ลักษณะเป็น pan ผนังเจาะรูบรรจุอยู่ในตู้มีอุปกรณ์พิเศษ คือ Heat exchanger, Fan unit, Pump unit for Sugar coating Damper value, Process control timer, Spray equipment. เคลือบน้ำตาลใช้เวลา $3\frac{1}{2}$ - 7 ชั่วโมง และเคลือบ film ธรรมดา Pan ขนาด 48 นิ้ว ใช้เวลาไม่ถึงหนึ่งชั่วโมง

Pietro Pellegrini เป็น pan ธรรมดา มี 2 แบบ คือ วางนอนหรือวางทำมุม มีขนาด 300 และ 600 กิโลกรัม (น้ำหนักเม็ดที่เคลือบแล้ว) ลมที่เป่าจะถูกเฉพาะผิวบนซึ่งต้องใช้เวลาเป่าแห้งนานกว่า, Baffle ภายในช่วยลดเวลาได้บ้าง และช่วยให้เคลือบได้สม่ำเสมอขึ้น

Pan[45] เป็นรูปกลองภายในแบ่งช่องเป็นเกลียวป้อนเม็ดยาอัตโนมัติ พ่นน้ำยาเคลือบตอนบนของเกลียว ลมอุ่นเป่าตอนล่างเมื่อเม็ดยากลิ้งลงมาจนสุดเกลียวจะแห้งพอดี ใช้สำหรับเคลือบ film ธรรมดา ไปลงสี ขนาด 60 - 90 กิโลกรัม tablets /ชั่วโมง หรือชนิดใช้ลมเป่า[46] เข้าทาง Baffle ที่เจาะรู เมื่อไม่ต้องการพ่นขมก็เลื่อนแผ่นปิดรูเสียได้ ใช้กับ pan[47,48] รูปกลองเหมือนกัน เครื่องนี้เม็ดยาแห้งช้า เพราะบริเวณที่ลมเป่าออกมีเนื้อที่น้อย หรือทำเป็น Pan 2 ชั้น คล้าย Accela-cota ชั้นในหมุนได้ แต่ทำงานดีไม่เท่า Accela-cota

Aeromatic ทำ pan เคลือบ คล้ายกับที่กล่าวมาแล้วข้างต้น แต่ baffle วางตามขวาง มีอันหนึ่งเปิดได้เพื่อถ่ายเม็ดยาออก ลมเข้าทาง baffle ลมดูดแรงกว่าลมเป่าภายในจึงเป็น negative pressure เล็กน้อย ใช้ได้ทั้งเครื่องธรรมดาหรืออัตโนมัติเคลือบน้ำตาลหรือ film แต่ก็ไม่ได้รับความนิยมมากนัก[49] เป็นเครื่องของ Dow chemical ลักษณะเป็นทรงกระบอกเอียงทำมุมกับแนวนอนเล็กน้อยหมุนได้ ป้อนเม็ดยาเข้าโดยสม่ำเสมอ เทยาจากด้านบน เป่าแห้งจากด้านล่างที่เม็ดยาจะผ่านออกไป

ท่อพ่นน้ำยาสำหรับการเคลือบด้วย pan

strunk[50] ทำท่อพ่นน้ำยาจุ่มลงใต้เม็ดยา เป่าลมทำให้เกิดที่ว่าง แล้วมีหัวพ่นน้ำยาออกมาเป็นแบบ air spray น้ำยาถ้าเป็น solvent-based บริเวณที่ถูกน้ำยาจะแห้งเร็ว ทำให้หน้าเม็ดหยาบ ถ้าใช้ water-based system ท่อน้ำพ่นแบบนี้ทำให้แห้งเร็วขึ้น ลดเวลาที่ใช้ในการเคลือบตามแบบธรรมดาได้ แต่ก็ไม่เร็วกว่าการเคลือบด้วยเครื่อง Accela-cota ที่มีหัวพ่นมาให้เสร็จ และราคาของท่อพ่นก็ค่อนข้างแพง ถ้าหัวพ่นที่ผลิตโดย Glatt จุ่มลงใต้เม็ดยาเหมือนกัน มีทั้งลมเป่าจากท่อส่วนหลังและลมดูดซึ่งแรงกว่า จากท่อส่วนหน้าปลายของท่อทั้ง 2 เป็นแผ่นเจาะรู พ่นแห้งได้เร็วกว่าระบบพ่นที่ผิวหน้าธรรมดาโดยเฉพาะ water-based system เช่นการเคลือบตาลหรือเคลือบด้วย film แต่ก็เสียเวลาทำความสะอาดมากด้วย รวมแล้วอัตราการเคลือบก็ไม่ได้สูงขึ้น ท่อพ่นก็ราคาแพงด้วย

เปรียบเทียบ pan ชนิดต่าง ๆ รวมทั้งท่อพ่นประกอบ จึงพอสรุปได้ว่า สำหรับการเคลือบด้วย pan Accela-cota มีข้อดีมากกว่าแบบอื่น ๆ

3. Suspension coater

เครื่องของ Wurster ทำขึ้นมาก่อน การทำ suspension coat มีข้อเสียคือ เม็ดยาแตกและน้ำยาสูญเสียมาก ระบบการระบายอากาศก็ต้องทำอย่างดีซึ่งสิ้นเปลือง แต่ก็มีที่นิยม ใช้สำหรับทำแกรนูลและเคลือบด้วยภาชนะที่ทำแกรนูลกับเคลือบแกรนูลเป็นคนละแบบเพราะใช้ air volum : air pressure ไม่เท่ากัน เมื่อทำแกรนูลแล้วถ้าจะเคลือบควรใส่ภาชนะสำหรับเคลือบเพราะจะได้ผลดีกว่า เพราะเหตุยุ่งยากเช่นนี้ ผู้นิยมเคลือบด้วย pan จึงยังมีอยู่มาก

เครื่องทำ suspension coat มีอยู่ 3 แบบ

เครื่อง Glatt จุได้น้อยกว่า, เม็ดยาจะหมุนและถูกเป่าโดยแรง ซึ่งจะเกิดแนกปั่นได้มาก แห้งเร็ว แก้ปัญหาโดยใช้ลมมาก ๆ แต่พ่นเบา ๆ material loss มาก

เมื่อเทียบกับการ coat ด้วย accelaco-cota ไม่เหมาะกับเม็ดอ่อนหรือเม็ดใหญ่ ๆ เครื่องขนาดเล็ก ๆ มีปัญหาน้อยกว่าขนาดใหญ่ ๆ เครื่องของ Glatt และ Wurster ใช้แผงควบคุมอันเดียวกันได้เปลี่ยนเฉพาะ container เท่านั้น เครื่องของ Wurster ขนาด 4", 6" และ 18" ใช้กับเครื่อง Glatt ขนาด 15กิโลกรัมได้ แต่ขนาด 18" ต้องเพิ่มระบบระบายอากาศ

Container ของWurster มีท่อข้างในซึ่งเฉพาะเม็ดยาในท่อที่จะถูกพ่น การเคลือบจึงดีกว่า สูญเสียน้อยกว่าและเม็ดยาไม่แตกมากเหมือนแบบอื่น ท่อนี้เปลี่ยนที่ได้เพื่อเคลือบได้ทั่วถึง

เครื่องของ Aeromatic หัวพ่นอยู่เกือบติดพื้น อุปกรณ์ของ Aeromatic มีชนิดอัตโนมัติบรรจุ, เคลือบและถ่ายออกได้ ถ้าต้องการ filmcoat granules หัวพ่นอันเดิมใช้ได้มีตะแกรงแร่งให้เสร็จ Aeromatic มีเครื่องเล็กขนาดจุ 2 กิโลกรัมด้วย

Wurster ดัดแปลงเครื่องให้เม็ดยาลอยขึ้นตรงกลางโดยเร็วและตกลงข้าง ๆ ช้า ๆ ลดการแตกกร่อนได้ดี

Spraying system ของเครื่องแบบ Suspension coat pueumatic (air) และ hydralic (airless) เป็นแบบพ่นวิธีเทหรือหยดก็ทำได้แต่ไม่นิยม

วิธีเททำให้ permeability ของ film ไม่เท่ากันแต่จะเลือกวิธีใดขึ้นอยู่กับภาชนะที่เคลือบ ชนิดของ solution filmและ film ที่ต้องการ ถ้าเป็นพวกระเหยง่ายชนิด airless sprayจะให้ film ที่กระจายดี ชนิด airless ต้องการลมพ่นน้อยไม่ทำให้เกิด overspray ซึ่งน้ำยาจะเกาะกัน pan และดึงกลับมาติดเม็ดยาอีก เม็ดก็ไม่เรียบ

ชนิด air spray ดีเมื่อต้องการให้แห้งเร็ว เม็ดอาจไม่สวย ใช้กับพวกที่แห้งช้า เช่น water-based polymer เหมาะกับ fluidised bed และ accela cota ซึ่งระบบการระบายอากาศดี ระบบพ่นที่หัวพ่นอยู่ข้างนอก อาจเกิดอุดตันได้ซึ่งแก้

ไขไม่สะดวก ถ้าทำโดยเครื่องอัตโนมัติชนิดหัวพ่นอยู่ข้างใน ทำให้ไม่เกิด over spray แต่ละอองก็ฝอยไม่พอซึ่งไม่เหมาะกับพวกระเหยง่าย พวก air spray มีปัญหาที่ลมเป่าทำให้น้ำยาที่จับผิวเม็ดมารวมกัน และอาจ overload การระบายอากาศ เพราะเป็นตัวไปเพิ่มปริมาณอากาศด้วย

ชนิดแรงอัดสูง (25 : 1) อัตราพ่น 0.8 Litre /นาที เหมาะสำหรับ pan ขนาดกลาง pan เดียว ถ้าแรงอัดต่ำ (2 : 1) เหมาะกับ air spray system อัตราพ่น 3 ลิตร/นาที ใช้กับทีละหลาย ๆ pan ได้

Hydraulic pump ขนาดแรงอัด 16 : 1 อัตรา 4-5 ลิตร/นาที ใช้กับหลาย ๆ pan ได้

Spinning disc atomization ก็มีที่ใช้ แต่สู้ปืนฉีดไม่ได้ แบบที่ดัดแปลงแล้วก็มีคนใช้กับ fluidised bed

Ultrasonic atomiserเริ่มมีที่ใช้แต่ในอุตสาหกรรมชั้น

ระบบควบคุม

Film coat ไม่ต้องใช้ระบบยุ่งยาก เพราะเคลือบด้วย film บาง ๆ และเวลาสั้น ๆ ควบคุมเวลาพ่นและเวลาเป่าลมก็พอ ถ้าเป็นเครื่องทำให้แห้งได้เร็วอย่าง Accela-cota หรือ fluidised bed จะพ่นติดต่อกันไปเลยก็ได้

การควบคุมโดยอาศัยความแตกต่างของอุณหภูมิเป็นดัชนีกำหนดเวลาพ่นน้ำยาทำไม่ได้เพราะอุณหภูมิแตกต่างกันน้อยมาก อาจกำหนดระยะเวลาพ่นและเป่าแห้งไว้โดยถ่ายลง Tape ป้อนเข้าเครื่องควบคุมอัตโนมัติก็ได้

4. Dip Coatingใช้วิธีจุ่มเม็ดยาลงในน้ำยาเคลือบแล้วเอามาทำแห้งในpanเป็นวิธีไม่เกิดอากาศเป็นพิษเหมือนวิธีอื่น ๆ ปริมาณอากาศที่ใช้น้อย การขจัด solvent หรือ เอา solvent กลับมาใช้ทำได้ง่าย ให้เคลือบที่สม่ำเสมอ แต่ช้า ไม่นิยมใช้

5. Compression Coating เป็นการเคลือบด้วยเครื่องตอกยาเม็ด มีอุปกรณ์พิเศษป้อนให้เม็ดยาที่ต้องการเคลือบอยู่ตรงกลาง ได้แก่เครื่อง Dry Cota ของ Manesty, Kilian Prescoter, Stokes Presscoater เป็น Modified BB-2 rotary tablet press, ของ colton เป็นเครื่อง rotary ธรรมดาที่เอา pressure rolls ออก และใส่ core feeding machnism เข้าไปแทน

ตารางที่ 7 (51,52) Small hand-operated Capsule Filling Machine

บริษัทผู้ผลิต/ขาย	ชื่อและแบบ	อัตราการทำงาน	ราคา	ข้อดีและข้อเสีย
K. Samuelsson Kungsgatan 67B, 753, 21Uppsala	Sandell (2,3)	600 capsules/hr.	£15	เจาะเป็นช่องใส่ capsules ได้ 10-100 ช่องบรรจุโดยปริมาตร ทำงานได้ช้า แต่ผงยาไม่เปื้อนข้างนอก capsules
Anglo-Continental Machines Ltd.	Feton	30, 60, 100 capsules/ครั้ง	-	ทำด้วยโลหะ การทำงานคล้าย Sandell
Chemical and Pharmaceutical Industry	Chemipharm	24 capsules/ครั้ง	$270	ใช้ได้กับ capsules No. 0, 1, 2, 3 โดยไม่ต้องเปลี่ยนอุปกรณ์
	Model 200	1000 capsules/hr.	$450	ทำได้ทีละขนาด capsules No. 00, 0 ทำได้ 57 capsule/ครั้ง อื่น ๆ 96 capsules/ครั้ง
	Model 300	2000 capsules/hr.	$795	ทำได้ทีละขนาด capsules No. 000 ทำได้ 100 capsules/ครั้ง No. อื่น ๆ 144 capsules/ครั้ง

ตารางที่ 7 Small hand-operated Capsule Filling Machine (ต่อ)

บริษัทผู้ผลิต/ขาย	ชื่อและแบบ	อัตราการทำงาน	ราคา	ข้อดีและข้อเสีย
Auer & Co. AG, Zurich	Jaspersen (4)	25 capsules/ครั้ง	180Swiss Franc	ทำงานด้วยลูกเบี้ยว, คันส่ง, วงล้อ
Dott Bonapace & C	B/B-3	150 capsules/ครั้ง	-	ใช้มือบรรจุ capsules เปล่าในถาด เสียเวลา
Via Canova 6-12 Milan	B/B-6	300 czpsules/ครั้ง	-	มีเครื่องช่วยบรรจุทำให้ B/B-3 เพิ่มกำลังผลิตเป็น 6000 capsules/hr., B/B-6 เป็น 8000 capsules/hr.
Tevopharm	Cap III	2-3000 capsules/hr.	-	ระบบกดผงบังคับด้วยเท้า แยก capsules ด้วยมือ ใช้ได้กับ capsules ทุกขนาดโดยเปลี่ยน plate มีแท่งกดช่วยให้บรรจุได้มากกว่าระบบบรรจุด้วยปริมาตร ราคาถูก และประหยัด ใช้ได้กับผงที่ไม่ค่อย flow บรรจุด้วยเครื่องอัตโนมัติยาก
	Cap IV	3500 capsules/hr.		

ตารางที่ 7 Small hand-operated Capsule Filling Machine (ต่อ)

บริษัทผู้ผลิต/ขาย	ชื่อและแบบ	อัตราการทำงาน	ราคา	ข้อดีและข้อเสีย
Leidsche Apparaten-fabrick, Holland	Multifill	5000 capsules/hr.	-	บรรจุผงใน capsules หรือของเหลวใน capsules ได้ใช้ระบบสว่านบรรจุด้วยปริมาตร ป้อน capsules อัตโนมัติทีละ capsules

8 Semi-automatic Capsule Filling Machine

Lilly, Parke-Davis	Colton Model 8	2000 capsules/hr.	3700	เครื่องบรรจุ capsules เปล่าลงในแผ่น เจาะรู ประกบกัน 2 แผ่น แยกแผ่นออก เอาแผ่นที่บรรจุตัว capsules ไปบรรจุ ระบบบรรจุเป็นแบบสว่าน มี 8 speed เต็มแล้วยกแผ่นฝามาปิด ดัน capsules ออกได้

ตารางที่ 9 Automatic Capsule Filling Machine

บริษัทผู้ผลิต/ขาย	ชื่อและแบบ	อัตราการทำงาน	ราคา	ข้อดีและข้อเสีย
Bosch	Hofliger & Karg GKF 70			หมายเลขแสดงจำนวนบรรจุ/นาที ดูดตัว cap ด้วยสูญญากาศ อัดยาลง cap ด้วยก้านกระทุ้ง ถ้าไม่มีแคปซูลเครื่องจะหยุดอัตโนมัติ ผงที่บรรจุต้อง free flow หรือเป็น granules น้ำหนักบรรจุน้อยกว่าแบบ slug
	150			
	350			
	601			
	1200		฿22000	
Zanasi Nigris SpA	Zanasi LZ64	6500-4000/hr.		Rotary เป็นจังหวะ แท่งโลหะอลวงกดลงในผง ๆ จะอัดกันเป็นแท่ง ถูกพามาปล่อยลงในตัวแคปซูล ใช้ได้ดีกับผงที่เกาะตัวกันเล็กน้อย บรรจุยาปริมาณน้อย ๆ ได้ ปรับน้ำหนักได้ขณะที่เครื่องทำงานอยู่ ระบบ Rotary ที่มีจังหวะหยุดมีข้อเสียคือ ทำงาน
	RM63	8000-12000/hr.		
	RV59	16500-22000/hr		
	AZ30	30000/hr.	฿10000	
	AZ60	60000/hr.	฿14000	

ตารางที่ 9 Automatic Capsule Filling Machine (ต่อ)

บริษัทผู้ผลิต/ขาย	ชื่อและแบบ	อัตราการทำงาน	ราคา	ข้อดีและข้อเสีย
	BZ150	150000/hr.		เร็วมากไม่ได้ ฝาเปล่ายังเข้ามาปิดไม่ทัน ผงจะถูกเหวี่ยงกระเด็นออกบ้าง ต้องทำความสะอาดfinish product ด้วย B2,150 ทำงานเหมือน 5 แบบแรก แต่เร็วกว่า เพราะเป็น continuous
	etc.			
CAM mG2, Bologna, Italy	MG2 G36	36000/hr.	~9000	เป็นระบบโซ่ แยกตัวและฝาด้วย cup ยกออก บรรจุยาด้วยวิธี slug เหมือน Zanasi แต่เป็นแบบ continuous ฝาจะสวมกับตัวเดิม บรรจุยาใน capsule หลายสีได้โดย feed capsule ปนกันไป ผงยาไม่เปื้อนนอกแคปซูล เพราะฉะนั้นไม่ต้องเช็ดแคปซูลทีหลัง ข้อเสียคือทำความสะอาดยาก ถอดเครื่องเปลี่ยนเบอร์ capsule ยาก
	G37	100000/hr.	~15000	

ตารางที่ 9 Automatic Capsules Filling Machine (ต่อ)

บริษัทผู้ผลิต/ขาย	ชื่อและแบบ	อัตราการทำงาน	ราคา	ข้อดีและข้อเสีย
	G37	100000/hr.		ใช้โซ่สั้นกว่า เพราะฉะนั้นความผิดพลาดเพราะช่วงโซ่ลดลง ความฝืดกร่อนน้อยลง การทำงานคล้าย G36 แต่ดีกว่าที่แคปซูลที่ไม่ถอดก่อนบรรจุจะถูกขจัดออกไปก่อนถึงที่บรรจุ ระดับผงในรางบรรจุควบคุมโดยอัตโนมัติ ข้อเสียคือผงที่เกาะกันดีจะติดนอกก้าน slug และตกลงที่ชั้นโต๊ะ ทำให้สกปรก
Perry Industries Inc. N.Y. & Eli. Lilly & Co.	Perry Accofil	60000/hr.	32000	ใช้กับแคปซูล No. 0-3 เป็นระบบดูดผงด้วยสูญญากาศเข้าไว้ในหลอดโลหะที่ตั้งระดับด้วยแผ่นกั้นข้างในปาดปลายด้วยใบมีด และบรรจุผงลงในแคปซูลโดยใช้ pressure เที่ยงตรงดี มีระบบ rotary เหมือน MG2 ผงที่จะบรรจุไม่ต้องเกาะกันดี เพราะเพราะฉะนั้นใช้ได้กับผงทุกอย่าง

หมายเหตุ ราคาเครื่องเป็นราคาจากแหล่งผลิต เมื่อ ค.ศ. 1973

Soft gelatin capsules

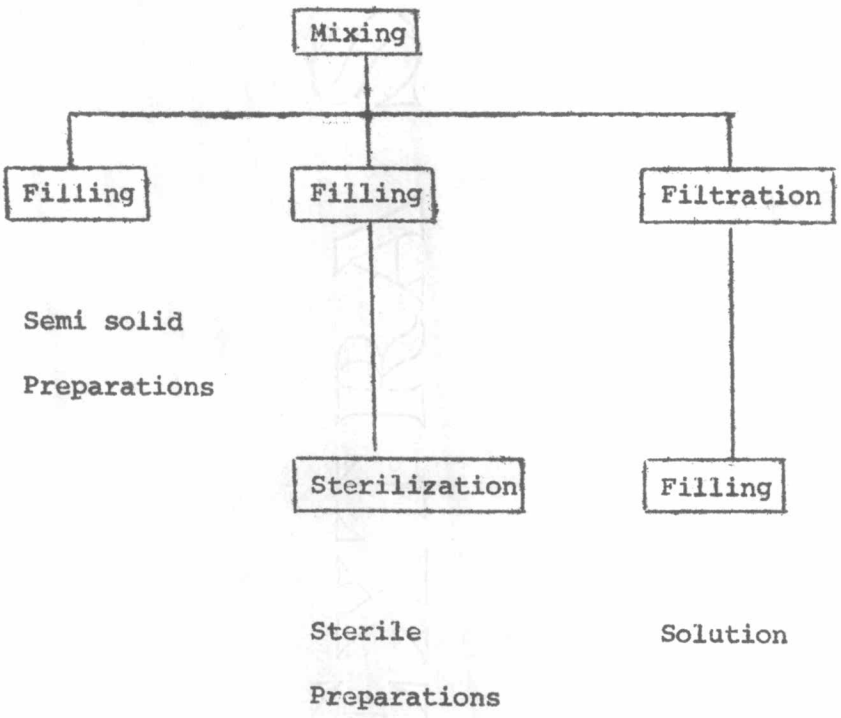
เป็น solid dosage form ซึ่งผู้ผลิตต้องมีความชำนาญเป็นพิเศษ โรงงานผลิตยาทั่ว ๆ ไปมักไม่ผลิต soft gelatin capsules เนื่องจากต้นทุนเครื่องมือผลิตราคาสูง

เครื่องที่ใช้กันอยู่ได้แก่ R.P. Scherer machine, Accogel or Stirn machine เป็นของ Lederle Laboratories Division ในเครือของบริษัท American Cyanamid ใช้อยู่เฉพาะในบริษัทเท่านั้น

เนื่องจากการผลิต soft gelatin capsules ไม่เป็นที่แพร่หลายในโรงงานทั่วไป จึงเว้นไม่กล่าวถึงรายละเอียดในที่นี้

Semi-solid & Liquid Dosage Form

Process and Equipments



ตารางที่ 10 Semi-Solid and Liquid Mixers[31,53,54,55]

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
Impeller	Propeller Standard Three blades Weedless Guarded Four blade, Tooth	ใช้กับของเหลว viscosity ต่ำ, capacity ไม่เกิน 3000 แกลลอน ถ้าเป็น suspension viscosity ต้องต่ำกว่า 5000 cps. แรงปั่นน้อยเหมาะกับของน้อย ๆ, ใช้กำลังม้ามากกว่าชนิด Paddle 2.5 เท่า เหมาะสำหรับ Lab
	Paddles Flat Pitch Anchor Planetary Multiple-arm	ใช้กับของเหลว capacity ถึง 10000 แกลลอน ไม่เหมาะกับการ suspend solid พวก high viscosity เช่น สบู่เหลว, resinous material ใช้แบบ anchor และ planetary ได้ดี, ใช้กำลังม้าน้อยกว่า impeller แบบอื่น ๆ
	Turbines Vaned disk	เหมาะกับครีมข้น ๆ, ointment, paste มีแบบผสมแกซเข้าไปด้วยได้ใช้กับของเหลว viscosity ต่าง ๆ กัน และ specific gravity ใกล้เคียงกัน capacity ถึง 10000 แกลลอน ไม่เหมาะกับถังขนาดใหญ่, ทำให้เกิดฟอง, ให้ dissolution rate เร็ว

ตารางที่ 10 Semi-Solid and Liquid Mixers (ต่อ).

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
		กว่า Paddle และ Propeller ใช้กำลังม้ามากกว่า Paddle 1.5 เท่า
Air & Jet Fluid Jet	-	สำหรับของเหลว viscosity ต่ำ ไม่เกิน 10 cps. พ่นอากาศหรือของเหลวเข้ามาทำให้เกิดการ mix และทำให้เกิดฟองขึ้นมาก
Colloid Mill	Rotor and Stator Roller Mill	สำหรับของเหลว viscosity ตั้งแต่ต่ำจนถึงสูง ใช้ได้กับ abrasive materials ได้ uniform particle size ที่ละเอียดได้ถึง 0.1 μ ไม่เหมาะกับของไม่ทนร้อน เกินฟองได้บ้าง ถ้าใช้ rotor and Stator แบบ Vertical rotor ฟองจะน้อยลง
Homoginizer	Mechanical operated Electrical operated	สำหรับของเหลว viscosity ต่ำถึงปานกลางไม่เกิน 1000 cps. อุณหภูมิไม่เพิ่มสูงมาก โดยเฉพาะเมื่อใช้ Piston pump ขนาด particle จะเล็กถึง 0.02 μ แต่ขนาดจะแตกต่างกันมากกว่าเมื่อใช้ colloid mill

ตารางที่ 10 Semi-solid and Liquid Mixers (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
Ultrasonic Oscillator		เกิดฟองได้เล็กน้อย, ไม่เหมาะกับ abrasive material ทำงานโดยความสั่นสะเทือนที่ความถี่ต่าง ๆ กัน ทำให้เกิด cavitation และ collapse ระหว่างผิวของ oil และ water form เป็น emulsion ที่ viscosity ต่ำกว่า 120 cps. ใช้กับของเหลว viscosity ต่ำถึงปานกลาง ให้ผงละเอียดมาก แต่ยังไม่แพร่หลายทางทำยา มีประโยชน์ทางอื่น ๆ อีกเช่น Extraction, crystallization, Dispersion

หลักการเลือก Mixer

1. เลือกตาม viscosity ของ Liquid, physical property ตลอดเวลาผลิต
2. แรงที่ต้องการ
3. ความร้อนที่เกิดขึ้น
4. ค่าใช้จ่ายและการดูแลรักษา

การเลือก Mixer สำหรับ Product Development Lab พยายามเลือกที่กำลังน้อย ๆ และแบบเดียวกับ production จะช่วยให้คาดการเปลี่ยนแปลงระหว่างผลิตได้ง่ายขึ้น เช่น

Batch kettle เทียบได้กับ Beaker ที่มี Propeller แบบเรียบหมุนช้า

Plant homoginizer เทียบได้กับ Hand homoginizer

Slow speed anchor type Paddle เทียบได้กับ hand stirring แรงไฟที่ใช้เรียงตาม Propeller mixing, Turbine, Homogenizer, colloid mill ขนาดสำหรับ Lab อาจใช้ blender ที่ใช้ไข่หรืออุปกรณ์เขย่าแทนได้

ตารางที่ 11: Sterilization[56,57]

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
Steam under Pressure	Autoclave Olsa Dynaclave Webeco Thomas electric Hirayama etc. Pressure cooker	ฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำ ใช้ได้กับของที่ไม่ทนความร้อนสูง เช่น ผ้า, จุกยาง, ยาน้ำบางชนิดใน sealed container, ใช้ไม่ได้กับของที่เสีย เมื่อถูกความชื้น เช่น ผงยา ไม่นิยมใช้กับของที่ไอน้ำไม่สามารถซึมผ่านได้ เช่นแก้ว, โลหะ ใช้พลังงานมาก, กินเวลานานและอุณหภูมิลดลงช้า
Dry Heat	Oven Thelco Memmert Horo etc.	ใช้กับของทนความร้อนสูง ๆ ได้ เช่น เครื่องแก้ว, โลหะ, น้ำมันหรือผงยาบางชนิด, การกระจายความร้อนอาจไม่สม่ำเสมอสำหรับเครื่องขนาดใหญ่, ต้องใช้เวลาอบนาน
Filtration	Porcelain Filter Pasteur Chamberland Doulton Selas etc.	ใช้กับของเหลวไม่ทนความร้อน กรองผ่าน media โดยใช้ pressure ส่วนใหญ่ใช้กรองให้ใส มีเพียงบางชนิดกรอง bacteria ใช้ซ้ำได้โดย sterile ด้วยความร้อน, นึ่งหรือใช้กรด

หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

ตารางที่ 11 Sterilization (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะข้อดีและข้อเสีย
	Siliceous Earth Filter Berkefeld and Mandler etc.	กรอง bacteria ได้และเร็วกว่า Porcelain ทำความสะอาดเหมือนกัน แต่ไม่ทนเท่าต้องตรวจรอยแตกเสมอ ฆ่าเชื้อโดยการนึ่ง
	Sintered-Glass Filters	มีหลาย grade ชนิด ultrafine สำหรับกรอง bacteria ทำความสะอาดง่ายด้วยกรดหรือการนึ่ง
	Asbestos Filter Seitz	เฉพาะชนิดละเอียดที่กรอง bacteria ได้ใช้ครั้งเดียวทิ้ง ฆ่าเชื้อด้วยความร้อนหรือนึ่ง ใช้นาน ๆ เป็นต่างมากขึ้น ถ้า treat ด้วยกรด ปัญหาการตกตะกอนจะน้อยลง
	Membrane Filter Millipore Sartorius	เปราะบาง ต้องมีกรอบ กรองได้เร็ว ไม่ดูดของเหลวไว้ ใช้ครั้งเดียวทิ้ง, ฆ่าเชื้อโดยความร้อนไม่ได้ต้องนึ่ง
Gaseous	Ethylene Oxide	ใช้กับผงยาบางอย่างที่ไม่ทนความร้อน เช่น antibiotics (หรือใช้กับ plastic บางชนิด) การใช้ยุ่งยาก ต้องชำนาญพอควร เป็นก๊าซอันตรายต้อง

ตารางที่ 11 Sterilization (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะข้อดี-ข้อเสีย
		ไล่ออกจากของที่เอามา sterile ให้หมด
	Formaldelyde	ปัจจุบันไม่นิยม
Radiation	Vande Graaff Generator Microwave linear Generator	ใช้กับ antibiotics และ vitamins หลายตัวที่ฆ่าเชื้อด้วย gas ไม่ได้, กับของที่ไม่ทนความร้อน, อุปกรณ์มีราคาแพง และต้องมีเครื่องป้องกันรังสีอย่างดี ซึ่งไม่นิยมสำหรับอุตสาหกรรมขนาดเล็ก

ตารางที่ 12: Filtration Equipment: Cake Filtration (58,59,60)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
Gravity filter	Gravity Nutzche	ราคาถูก, กรองได้ช้า residue ล้างและเป่าให้แห้งได้ แบบที่ดัดแปลงแล้วของ Stockdale เอาหลาย ๆ หน่วยต่อกัน ใช้ระบบสูญญากาศเข้าช่วย ทำให้ทำงานได้ติดต่อกันไป ถ้าใช้ระบบ pressure จะเป็น batch type
	Column	เป็นระบบธรรมดา เช่น การกรองน้ำด้วยทราย, หรือกรองน้ำเกลือระหว่างหยดให้คนไข้
Press Filter	Plate & Frame Filter Press	ใช้มากที่สุด มีทั้งแบบตั้งและนอน แผ่นกรองเพิ่มใช้กี่แผ่นก็ได้ กรองได้จากหยาบถึงละเอียด, ทำความสะอาดยาก
	NCE-Kurita	เอา cake ออกได้โดยอัตโนมัติ
	William Boulton	อุ่นแผ่นกรองเพื่อกรองของร้อนไม่ให้ตกตะกอนได้ มีชนิดที่เอา cake ออกได้หมด, แผ่นกรองเป็น Boultopol plastics ไม่กัดกร่อนโดยเคมีและน้ำหนักเบา
	Johnson Progress	feed จากตรงกลาง และ drain ออกข้าง ๆ อย่างสม่ำเสมอ ชนิด

ตารางที่ 12: Filtration Equipment: Cake Filtration (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
Vacuum Filter		AJKO ทนแรงอัดได้ถึง 35 atm.
	ของ Krass Maffei	กรอบเลื่อนตามแนวนอนและแผ่นกรองยกออกทางด้านบนได้ อัด cake ด้วยแรง 20 kg/cm^2 เมื่อยกแผ่นกรองขึ้น cake จะถูกปาดออก
	ของ Sparker Filters	ชนิด MCRO, VF และ HRC เอา cake ออกโดยอัตโนมัติ
	Rotary Drum Filters	ทำได้ครั้งละมาก ๆ ใช้ vacuum ดูดเอา filtrate ผ่านแผ่นกรองออกมาขณะ Drum หมุนล้าง และทำให้ cake แห้งด้วย
	ของ AMETEK	แบ่งเป็นส่วน ๆ หมุนอยู่ในถัง แต่ละส่วนมีท่อปล่อย filtrate ที่ดูดไว้ออก
	ของ stockdale Engineering	มีระบบป้องกันรั่ว ถ้ารั่ว อากาศจะออกมาจาก drum แทน suspension
	Continuous vacuum vertical disc filter	ราคาถูกกว่าแบบ Rotary แต่ล้าง cake ไม่ได้
	ของ Paxman Precess-	ใช้แผ่นกรองเป็น plastic ป้องกัน product contamination และ

ตารางที่ 12: Filtration Equipment: Cake Filtration (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
	Plant ของ Krass Maffei	เคมีกัดกร่อน มีทั้ง single และ Doubledisc ใหญ่ถึง 5 เมตร, Imperial Immersion Filter แผ่นกรองเรียงขนานกัน ใต้แผ่นกรองมีถัง 2 ถัง บรรจุ suspension และน้ำล้าง ซึ่งเข้าสู่เครื่องโดยระบบ vacuum เอา cake ออกโดย air jet
Centrifugal System	Centrifuge	ตะแกรงรองแผ่นกรองพ่น slurry เข้าไปแรงเหวี่ยงทำให้น้ำซึมผ่านแผ่นกรองออกไป เหลือแต่ cake ค้างไว้

ตารางที่ 13: Filtration Equipment: Clarification

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
Press Filter	Disc Filter	ขนาดเล็ก, เคลื่อนย้ายง่าย สะอาด รับแรงกดได้เท่า frame filter แต่ กรองได้ช้ากว่า, ทำความสะอาดยาก
	ของ Calmic Engineering	เป็น high duty pressure filter
	ของ Schenk Filters	มี Precoat filter, ทำความสะอาดง่าย
	ของ Sparkler Filters	มีขนาดใหญ่ถึง 226.4 ft^2 มี jacket หุ้มให้ร้อน หรือเย็นได้, เคลื่อนย้ายสะดวก
	ของ Stellar Filters Meta Filters	ใช้ลวดพันรอบ, ทำความสะอาดโดย Autopact
	Cartridge Filter	หลาย ๆ unit ต่อกัน กรองได้มากถึง 1000 gallon
	ของ Stockdale Engineering	ทำด้วย stainless steel หรือ poly propylene กรองได้ละเอียดถึง 2 μ
	ของ Velmac trap Filter	เป็น propyleue ชุด residue ออก กรองได้ตั้งแต่ 5-50 μ

ตารางที่ 13 Filtration Equipment: Clarification (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
	Cermic Filters ของ Aerox Filtration	มี ชนิด คือ Pyrolith เป็น ceramic aggregate, pore size 7.5-15 microns จนถึง 550 μ Celloton เป็น high grade microporous กรองได้จากละเอียดจนถึง 10 μ Fluorox กรองจาก 12-110 μ
	Membrane Filters Ultra Filtration (UF) ของ Amicon	pore size 8 μ-10 millimicrons เส้นผ่าศูนย์กลาง 13-293 mm. membrane ทำด้วย non-cellulosic synthetic polymers ซึ่งทนความแรง, เคมี และแรงอัด กรองได้มาก, ไม่อุดตัน และแข็งแรง เลือกวัสดุตามชนิดของ solvent ข้อเสียของ membrane filter คือ solute จะเกาะกลุ่มกัน อาจ form gel และอุดตัน, กรองได้น้อย ชนิด RO. ให้ solvent ผ่านกลับ เพื่อป้องกันการอุดตันได้
	ของ Dorr-Oliver	เป็น substituted aromatic polymer ทนทานเหมือนกัน เป็น non-biodegradable

ตารางที่ 13: Filtration Equipment: Clarification (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
	ของ Sartorius	ทำ pore size 100-5 millimicron วัสดุเป็น cellulose nitrate, acetate หรือ regenerated cellulose, นิ่งได้
	Reverse Osmosis (RO)	กรองได้ถึง 99% มักเป็น cellulose acetate ซึ่งมีปฏิกิริยากับกรด, ด่าง และทำให้ biological substance เสื่อมได้

การเลือกอุปกรณ์กรอง

การเลือกเครื่องกรองพิจารณา

1. Filter media เลือกชนิดของแผ่นกรองก่อน
2. Equipment capabilities
3. Slurry characteristics
4. Quality specification ของ final product

อุปกรณ์สำหรับกรองมัก duplicate ได้ สำคัญที่การเลือก filter media เวลาที่ใช้ในการกรองและกำหนดเวลาเปลี่ยนหรือทำความสะอาด media การ duplicate คำนวนจากพื้นผิวที่ใช้กรองของเครื่องมือขนาด Lab เวลาและอัตราการไหลของ filtrate etc. Filter press ขนาด 6หรือ 8 นิ้ว มี 4-8 แผ่น เป็นขนาดสำหรับ Lab กรองได้ 8-200 gallon/ชั่วโมง มีอุปกรณ์ผสมสารช่วยกรอง agitators และ pump ด้วย filter holder เป็น stainless steel และ support plate เป็น Teflon เพื่อนึ่งได้ cartridge filter, edge filter, procoat มีขนาดเล็กถึง 1 gallon สำหรับ Lab ด้วย

Suppositories (ยาเหน็บ)

เป็นเวชภัณฑ์รูปแท่งสำหรับเหน็บ ในอังกฤษและอเมริกาไม่ค่อยนิยมใช้ เครื่องผลิตเป็นเครื่องของยุโรป อิตาลีทำอยู่มากที่สุดและได้รับความนิยมมากกว่าเครื่องของประเทศอื่น ๆ

อุปกรณ์การผลิต

1. Hand mold โดยการปั้นด้วยมือ ไม่สวย, ไม่สะดวกและไม่เหมาะกับส่วนผสมที่ละลายหรือสำหรับการผลิตในเมืองร้อน

2. Compression mold ใช้แท่งกดส่วนผสมที่แข็งแล้วลงในเบ้า วิธีนี้ดี คือ ตัวยาไม่ตกตะกอน, แต่ทำได้ช้าเกิดฟองอากาศภายในเนื้อยาเหน็บได้ ทำให้ตัวยาเกิด oxidation ได้ง่ายและการกระจายน้ำหนักก็ไม่ดี

3. Pour molding โดยการหลอมละลายแล้วเทลงเบ้าคอยให้เย็น

4. Automatic molding machine บรรจุ, เอาออกและทำความสะอาดเบ้าโดยอัตโนมัติ ชนิด rotary เป็นจานกลมหมุนช้าหรือเร็วได้หล่อเย็นด้วยน้ำ ขอบจานมีเบ้าหล่อลื่นด้วยแปรงปัดหรือพ่นน้ำยา ขี้ผึ้งยาเหน็บอยู่ในเครื่องป้อนมี pump Pump ยาลงในเบ้าให้ล้น เมื่อเย็นมีใบมีดปาดออก เก็บเศษไว้ใช้ แท่งยาเหน็บที่แข็งจะมีแท่งเหล็กดันให้หลุดจากเบ้าที่เปิดออกได้ ลมพ่นจะทำความสะอาดเบ้า หล่อลื่นแล้วหมุนไปรับขี้ผึ้งใหม่ เครื่องแบบนี้ทำได้ 3500 - 6000 อันต่อชั่วโมง

ชนิดรางตรงทำได้ 10,000อัน/ชั่วโมง ทำให้แท่งยาเหน็บเย็นโดยการผ่านท่อเย็นโรงงานส่วนใหญ่มักนิยมชนิดกลมเพราะกำลังผลิตพอเหมาะ ยาเหน็บที่ทำแล้วขวดหรือห่อด้วยแผ่นอลูมิเนี่ยม ปัจจุบันใช้เบ้าเป็นพลาสติกหรืออลูมิเนียมเข้าเครื่องอัด (strip) ออกมาเป็นรูปแท่งยาเหน็บ (blister pack) ดีสำหรับเมืองร้อน เพราะแท่งยาจะคงรูปอยู่ตลอด เมื่อเอาไปทำให้เย็นก็เอามาใช้ได้เลย จะทำรูปอย่างไรก็ได้ โดยไม่สิ้นเปลืองมาก ไม่ต้องเสียเวลาห่อ, ไม่ต้องรอเย็น ผู้ซื้อก็ไม่ต้องเอาขวดบรรจุ

แท่งยาเหน็บเก็บในที่เย็นตลอดเวลา เพียงแต่ทำให้เย็นเวลาจะต้องใช้เท่านั้น

ชนิดบรรจุลงในเบ้าพลาสติกนี้ เครื่องที่นิยมใช้มี 3 แบบ

Partena เป็นเครื่องแบบที่ทันสมัยที่สุด มีส่วนประกอบสำคัญ 2 ส่วน เบ้าพลาสติก ใช้ที่กดแบบมาเสร็จแล้ว

RR 72 - SG 72 เป็นกึ่งอัตโนมัติ บรรจุเนื้อยาลงในเบ้าที่ส่งมาเป็นม้วน ม้วนละ 100 เบ้า SG 72 จะตัดเบ้าที่บรรจุแล้วเล็มขอบให้ได้รูป เจาะแผ่นเป็นอัน ๆ Model นี้เหมาะสำหรับงานพัฒนาคุณภาพ สำหรับการผลิตน้อย ๆ ประมาณ 6000 อันต่อชั่วโมง

Partena's Centaurus S 15 เป็นระบบอัตโนมัติ ประจุรูปอะไรก็ได้ตามแต่เบ้าที่มี ทำครั้งละ 18 อัน ทำได้ 30,000 อัน/ชั่วโมง ช่วงทำให้เย็นมี 3 ระยะ คืออากาศเย็นจัดเป่าขึ้น แล้วเบ้าบรรจุยาเหน็บผ่านเข้าตู้เย็น (refrigerator) อีก 2 แห่ง แห่งแรกทำให้อุณหภูมิของแท่งยาเหน็บสม่ำเสมอกัน และแห่งที่สองทำให้แข็ง วิธีนี้ทำให้เย็นสม่ำเสมอไม่แตกไม่บุ๋มแล้ว strip จะผ่านไปส่วนสุดท้ายจะ seal เจาะช่องระหว่างอัน, ตัด, ตอกเลขที่ผลิต

เครื่อง Centaurus ดีที่อาจติดเครื่องบรรจุเข้าไปก่อน refrigerator อันแรกที่ทำให้อุณหภูมิสม่ำเสมอ, กับ refrigerator อันที่สองที่ทำให้แข็ง เพื่อจะเทเป็นชั้น ๆ ได้เป็น Multi - layer Suspository

Partena ทำเครื่องตรวจว่า เครื่อง S 15 หรือเครื่องขนาดใหญ่อื่น ๆ บรรจุเต็มหมดทุกอันหรือไม่ได้ด้วย

Crespi เป็นเครื่องที่แพร่หลาย มีทั้งกึ่งอัตโนมัติถึงขนาดที่ผลิตได้ 30,000 อัน/ชั่วโมง ชนิดที่ทำจากเครื่องหนึ่งและบรรจุอีกเครื่องหนึ่งเป็นแบบ Two-stage ใหญ่ที่สุดทำได้ 6,000อัน/ชั่วโมง เครื่องจะผสม, หล่อเป็นแท่ง, ทำให้เย็น, ตัดและส่งออกเพื่อบรรจุแผงได้

Crespi ผลิตเครื่องที่ทำเบ้าพลาสติกมี 2000 - 3000 เบ้าต่อชุด ต่อเข้ากับเครื่องบรรจุเลยโดยผู้ผลิตไม่ต้องสั่งเบ้าพลาสติกมาเก็บไว้ แต่ข้อเสียคือ ถ้าเครื่องทำเบ้าเสียเครื่องบรรจุก็ต้องหยุดด้วย อาจดัดแปลงให้เครื่องอยู่ติดกัน แต่ไม่ต้องต่อกันก็ได้

เครื่อง BP ของ Dott Bonapace & C, เช่น BP 4 หลอมผสม, หล่อ และเทลงในเบ้าของ Rotaplast ทิ้งให้เย็นขณะบรรจุไปเรื่อย ๆ

BP 6 มีเครื่อง sealด้านตั้งและมีเครื่องเจาะแบ่งเป็นอัน ๆ ด้วย ทำได้ 5,500 อัน/ชั่วโมง

BP 12, 13 ขึ้นไปอีกคือ บรรจุได้ 6000 ถึง 12,000 อัน/ชั่วโมง ถ้าไม่มีเบ้าผ่านมาเครื่องก็ไม่บรรจุ เบ้าที่ผ่านมาจะถูกบรรจุด้วยหัว 1 ใน 3 หัว แล้วผ่านไปยังหน่วยผนึกซึ่งจะ pre - heat เบ้าด้วย infre-red แล้วผนึกเล็มขอบและตัดออก ส่วนใหญ่บริษัทที่ผลิตเรื่องทำยาเหน็บจะแจ้งด้วยว่า เครื่องชนิดนี้ต้องใช้เบ้าของอะไร เช่น Crespi ให้ใช้เบ้าของ Multiplast C,Bonapace และ Rotaplast,Partena ให้ใช้ Lampack, Modena แต่ส่วนใหญ่เบ้าพวกนี้คล้ายกันมากจะใช้สับกันก็ได้ มีหลายรูปหลายขนาดและหลายสี เครื่องใหม่ของ Crespi ใช้แผงอลูมิเนียมแทนพลาสติก ราคาแพงขึ้นแต่ก็ปิดได้สนิทและสวยงาม

Arden 65 เป็นเครื่องของ Arden Rotamould ชนิดแยกบรรจุ, และห่อเอาไว้ทำ Lipstick หรือเอามาทำยาเหน็บก็ได้ขนาด 3000 อัน/ชั่วโมง

นอกจากนี้ยาเหน็บมีรูปแบบที่เหมือนยาเม็ดซึ่งใช้วิธีผลิตเหมือนยาเม็ดทุกประการ แต่รูปร่างและขนาดแปลกออกไป สำหรับการทดลองผลิตในห้องพัฒนาเภสัชภัณฑ์ฯ ใช้ชนิด Hand Mold ธรรมดาก็พอ

Quality Control during Product Development Process[63,64,65]

Solid Dosage Form

Content Uniformity

Particle size distribution

Flow rate and repose angle

Porosity and density

Moisture and stability

Compression forces : Granule strength

Physical properties of dosage form

Thickness

Hardness

Friability

Disintegration

Dissolution

Average weight of volume per unit

Weight or volume variation

Liquid and semi-solid Dosage Form

Chemical assay

pH

Clarity of solution or Supernatant liquid

Optical density

Viscosity

Specific gravity

Temperature cycling, effect of freezing and thawing

Crystal habit

Syringeability

Sterility

Absence of coarse particles

Opthalmic suspensions

I M suspensions

Flocculation

Sedimentation volume and rate of settling

Ease of restoration

Slow rotation test

Shipping test

Uniformity of fill

หอสมุดกลาง
จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

ตารางที่ 14 Particle size and Particle size distribution

วิธี	อุปกรณ์	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
Microscopy	Microscope	วัดขนาดผง 0.5 - 100 micron ใช้สนับสนุนการหาโดยวิธีอื่น ๆ เสียเวลานาน มองเห็นผงเพียงด้านเดียว มีข้อผิดพลาดได้มาก
Sedimentation		สำหรับผงขนาด 1 - 50 micron ที่มีลักษณะไม่แน่นอน วัดโดยการแร่งไม่ได้ ต้องแขวนตะกอนในของเหลวบรรจุใน pipet ดูอัตราการตกลงมา แยกส่วนไประเหยแห้ง ชั่งน้ำหนัก มักใช้ปริมาณผง 2-5% เพราะมากกว่านี้ ผงจะชนกันทำให้ตกลงมาเร็วขึ้น
Sifting	Series of sieve JEL -Sifter EML -sifter	สำหรับผงขนาดใหญ่กว่า 50 micron มักใช้ตะแกรง 5 ขนาด ใช้ผง 100 กรัม เวลาแร่ง 10-20 นาที คำนวนหาขนาดของผงได้ แต่ขนาดของผงที่ได้มักไม่แน่นอน
Elutriation		ลมเป่าผงให้ลอยขึ้นไปตามปล่องที่ขนาดใหญ่ขึ้นเป็นลำดับทำให้แรงลมลดลง ผงหนักจะเกาะอยู่ตามผิวในปล่องที่เล็กกว่า เพราะลมที่อ่อนลงจะไม่สามารถพาขึ้นไป

ตารางที่ 14 Particle size and Particle size distribution (ต่อ)

วิธี	อุปกรณ์	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
		ถึงปล่องที่ใหญ่ขึ้นได้ ผงจึงแยกขนาดกันออกไปเอง
Conductometric particle counter	Coulter counter Celloscope	แขวนผงใน electrolyte medium วัดความต้านทางที่เปลี่ยนแปลงซึ่งเกิดเนื่องจาก particle เมื่อ medium ไหลผ่าน capillary วัดได้เฉพาะ particle ที่มีขนาดใหญ่กว่าที่กำหนดขึ้นไป
Permeability	Blaine	วัดผิวของ particle เมื่อ medium ไหลผ่านผงที่อัดกันอย่างสม่ำเสมอ อัตราการไหลขึ้นกับบริเวณผิวของ particles คำนวนขนาดของ particle ได้
Adsorption		วัดบริเวณผิวและรอยแตกของ particle โดยใช้ gas ผ่าน หาปริมาณ gas ที่ถูก adsorb ต่อ 1 กรัมของผง

ตารางที่ 15 : Moisture Content Determination (66)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
Drying method	Oven Drying Hot air oven	เป็นวิธีเก่า, ง่ายแต่ไล่น้ำได้ไม่ complete สารที่ระเหยได้จะระเหยไปด้วย สารบางอย่างอาจเสียสภาพหรือสารที่ทนความร้อนสูงไม่ได้ ใช้วิธีนี้จะไล่น้ำได้ไม่หมด, oil fat เกิด oxidation ได้ สารบางอย่างเกิด hydrolysis ด้วย
	Oven Drying at Reduced Pressure Vacuum Dryer	ทำให้แห้งที่อุณหภูมิต่ำโดยลดความดันเพื่อให้น้ำระเหยออก ถ้ามีทางให้อากาศแห้งหมุนเวียนด้วยจะได้ผลดียิ่งขึ้น วิธีนี้ลดปริมาณน้ำลงได้ไม่มาก
	Desiccant Desiccator	ลดความชื้นได้ดีกว่า Vacuum Dryer, ขึ้นอยู่กับชนิดของ Desiccant
	Infrared Radiation	ดีกว่า Oven Drying คือ Dry ได้เร็วกว่า, ความร้อนไม่สูงมาก ไม่ทำให้ผิวหน้าแห้งกรอบ
Distillation Method	Dean and Stork Bidwell and Sterling Mercules Trap	เก็บน้ำที่ระบายออกได้หมดจึงใช้ได้กับสารที่มี Volatile อยู่ด้วย, ดีกว่า Drying Oven ที่สารไม่แห้งแตกเฉพาะผิว, ไม่เกิด Oxidation, สารถูกทำลายโดย

ตารางที่ 15 : Moisture Content Determination (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
	Angle Trap	ความร้อนน้อยกว่า มักใช้กับสารที่มีความชื้นสูง 10-15% เวลาทำงานอุปกรณ์ต้องสะอาดจริง ๆ เป็นวิธีที่แน่นอนและใช้ standardize วิธีอื่น ๆ ได้
Kari Fischer Method	Visual End Point Potentiometric End Point Dead-stop End Point Coulometric Titration, Mecrotitric Method	Titrate หาปริมาณน้ำด้วย iodine และ Sulfurdioxide ใน anhydrous solvent ที่มี weak organic base อยู่ด้วย ใช้หาปริมาณน้ำทั่วไปโดยเฉพาะทางเภสัชกรรมให้ค่าที่เที่ยงตรง, แน่นอน ใช้ได้ดีเมื่อมี Volatile เช่น Ascorbic acid เหมาะสำหรับงานประจำมากกว่าการใช้ชั่วครั้งชั่วคราว
Chemical Method	Calcium Carbide	ใช้วัดปริมาณ gas acetylene ที่เกิดขึ้นเมื่อน้ำทำปฏิกิริยากับ Calcium Carbide reagent ราคาถูก, sensitive ดีใช้หาปริมาณน้ำที่อยู่ในส่วนผสมของ glycerol, phenol, alcohol, oil และ sugar ซึ่งใช้วิธีกลั่นและ dry ไม่ได้ วิธีนี้ปัจจุบันไม่นิยมใช้แล้ว
	Cobaltous bromide	สำหรับหาน้ำในน้ำตาล โดยการสะกัดด้วย organic solvent

ตารางที่ 15 : Moisture Content Determination (ต่อ) .

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
	Hydrolytic methods	เป็นการtitrate น้ำในสารด้วย perchloric acid ใช้หาน้ำใน solvent ยกเว้น Ethylene Chloride และ Chloroform ใช้ง่ายกว่า Karl Fischer เพราะ reagent ง่ายและคงทน แต่ข้อเสีย คือ alcohol ทำปฏิกิริยาได้เหมือนน้ำเพราะฉะนั้นค่าผิดพลาดได้
	Method involving Liberation of gas	ใช้สารอื่น ๆ นอกจาก Calcium Carbide ทำปฏิกิริยากับน้ำให้เกิด gas ใน Kjeldahl apparatus
	Miscelleneous	โดยการดูดน้ำด้วย anhydrous alcohol, ให้ alcohol ทำปฏิกิริยากับ cobaltousion เกิดสี หาค่า absorption ด้วย Spectrophotometer เป็นต้น
Method Involving Measurement of Electrical Properties	Conductivity measurement	เป็น moisture meter ใช้ในอุตสาหกรรมกระดาษ, ผ้าและไม้ ไม่ใช้ทางยา แต่อาจใช้กับสมุนไพรได้
	Dielectric Measurement	ใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร, สีย้อม, สบู่, ยาสูบ เป็นต้น ไม่มีที่ใช้ทางยา

ตารางที่ 15 : Moisture Content Determination (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
Spectroscopic Method	Infrared Spectroscopy	ยังไม่ค่อยใช้ทางยา แต่ได้มีการทดลองใช้กันอยู่มากมาย ความนิยมจะค่อยเพิ่มขึ้น
	Nuclear Magne-Resonance Spectroscopy	ใช้ในอุตสาหกรรมขนาดใหญ่ เช่น แป้ง ผ้า, กระดาษ, oil, fat เป็น Continuous processทางยายังไม่ค่อยมีที่ใช้
Gas Chromato-graphy	Direct Determination	ใช้ได้ดีสำหรับงานประจำโดยตั้งเครื่องไว้, ทำงานง่าย, รวดเร็วและเที่ยงตรง ตัวอย่างมากหรือน้อยก็ได้ แต่ข้อเสียคือ น้ำที่ต้องการหาใช้วิธีสะกัดออกมา ถ้าสะกัดไม่หมด ผลก็ผิดได้ ถ้าปริมาณน้ำน้อยมากวิธี Direct จะดีกว่า Indirect
	Indirect Determination	
Continuous Process Moisture Control	Optical Methods	เหมาะสำหรับอุตสาหกรรมขนาดใหญ่ทำงานติดต่อกันนาน ๆ แต่อุตสาหกรรมยามักมีขนาดเล็ก สูตรซับซ้อนและเป็นส่วนผสมมากกว่าตัวเดี่ยว ๆ วิธีนี้จึงไม่เหมาะสำหรับเภสัชกรรม
	Electrical method	
	Other Methods	

การเลือกอุปกรณ์หาความชื้น

สิ่งที่มีส่วนต่อการหาความชื้นและการเลือกอุปกรณ์ คือ

1. การสุ่มตัวอย่างและลักษณะของตัวอย่าง ถ้าเป็นของหยาบต้องเอามาบดหรือตัวอย่างที่ส่วนประกอบทางเคมีไม่สม่ำเสมอ ย่อมเกิดผิดพลาดได้

2. การเลือกอุปกรณ์ขึ้นอยู่กับแต่ละข้อจำกัดของการหา เช่น

- ประหยัดที่สุด
- เร็วที่สุด
- ใช้ตัวอย่างน้อยที่สุด
- เครื่องมือง่ายที่สุด

แต่ละข้อจำกัดจะมีอุปกรณ์ที่ใช้ได้ตามจุดประสงค์จึงไม่เป็นปัญหาว่าจะเลือกใช้วิธีใด ส่วนใหญ่วิธี Drying ใช้มากที่สุดและอาจใช้เป็นมาตรฐานเทียบคุณภาพของเครื่องอื่น ๆ ถ้าตัวอย่างนั้นคงทนต่อความร้อนและไม่มีสารระเหยได้อยู่ด้วย การใช้งานไม่ต้องอาศัยความชำนาญมาก ประหยัดดีแต่ค่าที่ได้ถือเป็น Loss on drying เท่านั้น คิดเป็น Water content ไม่ได้

ถ้าสารมีปริมาณน้ำน้อย ๆ วิธีกลั่นจะดีกว่า ได้ค่าที่แท้จริงและไม่แปรมากเหมือนวิธี Drying

Karl Fischer Titration ก็นิยมใช้มาก มีข้อเสีย คือ reagent ไม่คงทน เท่านั้นทำให้บางคนไม่ชอบใช้ side reaction ที่จะรบกวนปฏิกิริยามักไม่ค่อยมี ให้ค่าที่แน่นอนและถูกต้องดี ถ้าใช้เป็นงานประจำ วิธีนี้ดี

เครื่องอื่น ๆ ที่เป็นอุปกรณ์ทาง physical property ต้องมีการ calibrate แล้วแต่ชนิดของตัวอย่าง เช่น เมื่อใช้การหา conductivity เป็นต้น

Infrared Spectroscopy เป็นที่นิยมรองมาจาก Azeotropic distillation และ Gas chromatography

ตารางที่ 16 : Viscometer [67,68,69]

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
Capillary Instruments	Capillary Constriction Ostwald Cannon-Fenshe Ubbelohde etc.	accurate มากสำหรับ Newtonian flos Liquid viscosity ต่ำ ไม่ใช้กับ Non-Newtonian flow ส่วนใหญ่ใช้ในอุตสาหกรรมน้ำมัน
	Efflux Rheometer Saybolt Engler Ford Cup etc.	มีประโยชน์สำหรับเปรียบเทียบ viscosity ระหว่าง Newtonian flow Liquid ด้วยกัน ใช้มากในอุตสาหกรรมน้ำมัน, กาว, สี, น้ำยาขัดเงา เป็นต้น
	Extrusion Rheometers Capillary-extrusion Extrusion-rheometer Burrell-severs Fiero Mutimer	ใช้ได้กับของเหลงทั้ง Low และ high shear rate ของเหลวจะไม่ถูกรบกวน. ก่อนการวัด viscosity จึงไม่เปลี่ยนแปลงใช้ได้กับ Thixotropic materials และใช้สำหรับเปรียบเทียบ viscosity ระหว่างของเหลวหลายอย่างด้วย

ตารางที่ 16 : Viscometer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
Parallel Plate Instruments	Tackmeter	ใช้สำหรับของเหลวที่ข้นหนืดวัดความเหนียวติด (Pull Resistance) ใช้มากในอุตสาหกรรมหมึกพิมพ์
	Sliding Plate Apparatus	สำหรับวัด Spreadability ของ ointment
	Plate Plastometer	สำหรับใช้ในอุตสาหกรรมยางหรือยางสังเคราะห์
	Rotating Plate Instrument	ใช้ในอุตสาหกรรมยางสำหรับ unvalcanized rubber
Falling and Rising Body Apparatus	Rolling Sphere Viscometer Hoeppler Viscometer	วัด Viscosity ได้กว้างกว่าแบบ Falling ball ซึ่งเป็นมาตรฐานของอังกฤษ ใช้ได้ดีกับ Newtonian Liquid เปลี่ยนวัสดุของ ball ไปตาม Viscosity ของของเหลว
	Rising Sphere Rheometer	ใช้ได้กับสารที่เป็น gel แต่ไม่ใช่ของเหลวข้นหนืดแบบน้ำเชื่อม
	Penetrometer Universal-penetrometer	ใช้วัดความแข็งของสาร เช่น พวก petroleum, ขี้ผึ้งหล่อลื่น, wax เพื่อเปรียบเทียบอัตราการดูดซึม

ตารางที่ 16 : Viscometer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี - ข้อเสีย
	Mimature - penetrometer etc.	
	Mobilometer	หา consistency ของ fluid และ semifluid materials
Rotational	Cone Plate Viscometer Ferranti shirley	ใช้ได้ทั้ง Newtonian และ Non-Newtonian flow liquid วัดได้หลาย sheer & strength cone ขนาดมาตรฐานใช้ได้กับ Suspension particle size ไม่เกิน 30 μ
	Stormer Viscemeter	ไม่เหมาะกับ Non-Newtonian flow Liquid แต่ modify เพื่อหา Rheological property ของ Liquid ได้
	Rotovisco Viscometer	ทำงานได้หลาย speed, วัด viscosity ได้กว้างโดยเปลี่ยน bob และ Cub หรือ cone และ Plate ใช้ sample ตั้งแต่น้อยกว่า 1 ml-70 ml ใช้ได้ทั่วไป
	Epprecht	ใช้ได้ทั้ง Newtonian และ Non-Newtonian flow liquid เป็นระบบ bob & Cup มีหลาย speed บันทึกผลได้, วัดได้กว้าง ใช้ได้ทั่วไป

ตารางที่ 16 : Viscometer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
	Hercules High shear viscometer	เป็นแบบ Bob & Cup บันทึกผลได้ ไม่มีอุปกรณ์ควบคุมอุณหภูมิ ใช้ในอุตสาหกรรมยาและอาบกระดาษ
	Mac Micheal Viscometer	เป็นเครื่องแบบ Rotating cup ต้องหา viscosity เปรียบเทียบกับของเหลวที่รู้ viscosity ก่อนจึงจะหาค่า viscosity ออกมาเป็นหน่วยธรรมดาได้ ใช้ได้ทั่วไป
	Interchemical	เป็น couette type ใช้ได้กับ Newtonian และ Non-Newtonian substance ส่วนใหญ่ใช้ในอุตสาหกรรมน้ำมัน
	Low Shear Viscometer (Squibb)	ใช้สำหรับศึกษา structure ของ suspension ที่ shear rate ต่ำ ๆ sensitivity ดีกว่า rotational แบบอื่น ๆ
	Brookfield Synchrolectric Viscometer	ตั้งบน Helipath stand วัด viscosity ของของข้น ๆ ได้ เช่น หมึกพิมพ์, ยาสีฟัน ชนิดธรรมดาใช้วัด viscosity ได้ทั้ง Newtonian และ Non-Newtonian fluid มีที่

ตารางที่ 16 : Viscometer (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
		ดัดแปลงแล้วใช้วัด Fluid ที่ shear rate ต่ำ 0.1 - 15 sec ได้มีแบบ 4 และ 8 speed ใช้ได้ทั่วไป
	Brabender Viscograph	ใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร, เคลือบ, และทาสี วัด viscosity ได้ตลอดเวลาที่ของเหลวที่การเปลี่ยนแปลงเป็นอุปกรณ์ที่ดีสำหรับ Inprocess control
	Rheogoniometer	เป็นแบบใหม่ชนิด Parallel Plates ใช้ในอุตสาหกรรม Polymers,bitumen และ Viscoelastic materials

Alfred N.Martin et al[67] ได้รวบรวม Viscometer ที่มีใช้อยู่ในอุตสาหกรรมต่าง ๆ ไว้พร้อมทั้งคุณสมบัติโดยย่อ เพื่อการเลือกใช้ด้วย

ตารางที่ 17: Hardness Tester[70,71,72,73]

ชนิด	ลักษณะข้อดี-ข้อเสีย	ความแข็งเปรียบเทียบ
Monsanto Stock I II III	ทำงานด้วยมือ, กดด้วยสปริง เครื่องใหม่จะให้ค่าต่ำกว่าเครื่องเก่าเล็กน้อย เพราะสปริงยังแข็งอยู่ ใช้ง่าย ราคาถูก ทำงานช้า	1.6
Strong Cobb	ทำงานด้วยมือ กดด้วยแรงลมอัด ค่าที่อ่านได้ (kg/in^2) คูณด้วย 0.728 เป็นความแข็ง (kg) ความแข็งจริงน้อยกว่าที่อ่านได้จากหน้าปัทม์, model "B" ใช้ไฟฟ้า, ให้ลมอัดเอง, ทำงานด้วยมือหรือเท้าก็ได้, สะดวกและแน่นอนขึ้น	1
Pfizer	ทำงานด้วยมือ กดด้วยสปริงที่ความแข็งต่ำกว่า 3 กิโล ค่าที่อ่านได้จะมากกว่าค่าจริง วัดได้เร็วและละเอียดถึง 0.5 lb. หรือ 0.2 กิโลกรัม มากที่สุด 35 lb.	เมื่อใช้ให้ coeff. variation ต่ำกว่า monsanto 1-3%
Erweka	ทำงานด้วยไฟฟ้า มีค่า 0 ผิดจากความจริงประมาณ 0.5 กิโลกรัม ทำงานช้า ราคาแพง แต่น้ำหนักกดเพิ่มสม่ำเสมอ	1

หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

ตารางที่ 17: Hardness Tester (ต่อ)

ชนิด	ลักษณะข้อดี-ข้อเสีย	ความแข็งเปรียบเทียบ
Schleuniger	ใช้ระบบสายพานลูกรอก แรงกดเพิ่มช้า ๆ 2 มิลลิเมตร/วินาที เม็ดยาวางแนวนอน ทำงานสะดวก ค่าที่ได้แน่นอน แต่ราคาค่อนข้างแพง	ถูกต้องตามความเป็นจริง
Heberlein	มีทั้งแบบอัตโนมัติและธรรมดา เม็ดยาวางแนวนอน ทำงานได้รวดเร็วและถูกต้อง ราคาค่อนข้างแพง	1.6
Weigh-Loading	วางน้ำหนักบนปลายก้าน กดเม็ดยาจนเม็ดแตกออก ราคาถูก ทำเองได้ แต่ใช้งานไม่สะดวก ผิดพลาดได้มาก	-
Pressure and Bending Resistant Tester	มือหมุนสากลงมากดเม็ดยา อ่านค่าจาก manometer การใช้ยุ่งยาก ไม่นิยม	-

Friability Tester

1. Roche Friabilator เม็ดยา 20 เม็ด ตกจากที่สูง 6" 100 ครั้ง แตกปิ่นไปไม่เกิน 1% ของน้ำหนักทั้งหมด
2. Erweka Friabilator เม็ดยา 20 เม็ด ตกลงมาตามขั้นห่างกันประมาณ 1" 5 นาที อัตราแตกปิ่นไม่เกิน 1% ของน้ำหนักทั้งหมด

การเลือกเครื่องหาความแข็งและความกร่อน เลือกตามความนิยมและกำหนดเป็นมาตรฐานของแต่ละโรงงาน

ตารางที่ 18: Disintegration Tester[74]

Specification	USP	NF	Canadian Pharmaco Poeia	French Pharmaco Poeia	BP	US SR Pharmaco Poeia	Nordic Pharmaco Poeia
ช่วงความถี่ของตะแกรง (mm)	1.9	1.9	1.9	2.0	1.68	ไม่ใช้ตะแกรง	-
Cycles per minute	30	30	30	-	-	-	-
ระยะทางเคลื่อนที่ขึ้นลง (cm)	5-6	5-6	5-6	5	7.5	-	-
จำนวนเม็ดยาที่ใช้	6 ช่องละ 1 เม็ด 6 ช่อง	6 ช่องละ 1 เม็ด 6ช่อง	6 ช่องละ 1 เม็ด 6ช่อง	5 5 เม็ดใน ช่องเดียวกัน	5 5 เม็ดใน ช่องเดียวกัน	3 3 เม็ดทำ ทีละเม็ด	3 3 เม็ดทำ ทีละเม็ดแล้ว รวมกัน
Gastric Disintegration	Simulated gastric and/or			water	water	water	-
Enteric Disintegration	Intestinal fluid			dil.HCL	acid pepsin alkaline pancreatic solution	water	-

ตารางที่ 18: Disintegration (ต่อ)

Specification	USP	NF	Canadian Pharmaco Poeia	French Pharmaco Poeia	BP	US SR Pharmaco Poeia	Nordic Pharmaco Poeia
Variation	1 or 2 out of 18	1 or 2 out of 18	-	no	no	no	no

เภสัชตำรับของแต่ละประเทศกำหนดไว้ไม่เท่ากัน ทั้งลักษณะของเครื่องมือและเวลากระจายตัว ที่ตรงกันประการเดียวคือภาวะการทดลองที่ 37°C พอสรุปเปรียบเทียบได้ดังตารางข้างต้น

กระทรวงสาธารณสุขประเทศไทย กำหนดวิธีหาการกระจายตัวให้ใช้วิธี USP, NF หรือ BP จึงจำเป็นที่โรงงานผลิตยาจะมีเครื่องหาการกระจายตัวตามแบบ USP, NF หรือ BP ไว้ใช้ โดยเลือกตามมาตรฐานของตำรับยาที่อ้างไว้ต่อกระทรวงสาธารณสุขเป็นหลัก

ตารางที่ 19: Dissolution Tester[75,76,77]

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
Intrinsic Dissolution	Rotating Disc Method	เม็ดยาติดอยู่ปลายก้านหมุน 300-555 รอบต่อนาที ผิวหน้าเม็ดเพียงด้านเดียวที่ถูกกับ medium รู้พื้นผิวที่แน่นอน เป็นวิธีที่เหมาะสำหรับ Product Development ใช้เป็นมาตรฐานสำหรับเครื่องอื่น ๆ ได้
Total Dissolution	Beaker method	เม็ดยาอยู่ใน Beaker ขนาด 400 ซี.ซี. medium 250 ซี.ซี. ใบพัดหมุน 60 รอบ/นาที แต่ละจุดในน้ำยามีตัวยาไม่เท่ากัน เพราะฉะนั้นผลที่ได้ไม่แน่นอน แต่อาจใช้หา Intrinsic Dissolution แทน Disc method ได้
	Basket method	เป็นวิธีที่กำหนดอยู่ใน USP XVIII ใช้ตะแกรงลวดซึ่งทนกรดได้เพียง 40 ชั่วโมง reproducibility ไม่ดี ขนาด vessel ไม่ได้ กำหนดให้แน่นอนเป็นเครื่องที่ยังพบข้อบกพร่อง แต่ก็ยังคงกำหนดให้ใช้อยู่ได้ตาม USP XIX

ตารางที่ 19: Dissolution Tester (ต่อ)

ประเภท	ชนิด	ลักษณะและข้อดี-ข้อเสีย
	Column method	เป็น column pack ยาเม็ดไว้ระหว่าง insert substance, pump ให้ medium ไหลผ่านเม็ดยาขึ้นไปด้วยอัตราสม่ำเสมอ ดูดเอา medium ไปวิเคราะห์หาตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาได้