



วารสาร ไทยไกลชัยนิพนธ์

ปีที่ 1 ฉบับที่ 2 สิงหาคม 2547 (หน้า 11-19)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



แนวทางการตั้งตำรับยารูปแบบฟองฟู

รหัส 1-000-SPU-000-0408-02

จำนวน 1 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม พ.ศ. 2547

วันที่หมดอายุ : 1 สิงหาคม พ.ศ. 2549

เภสัชกร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากศึกษาหัวข้อนี้แล้ว ผู้อ่านควรจะสามารถ

1. ทราบแนวทางในการตั้งตำรับยารูปแบบฟองฟู
2. เลือกใช้ส่วนประกอบในตำรับยารูปแบบฟองฟูได้อย่างเหมาะสม
3. เลือกวิธีการผลิตและการเก็บรักษายาในรูปแบบฟองฟูได้อย่างเหมาะสม

บทคัดย่อ

ตำรับยาในรูปแบบฟองฟูส่วนใหญ่ที่ใช้ในทางเภสัชกรรมจะเตรียมเป็นรูปแบบยาเม็ดที่ไม่มีการเคลือบ โดยทั่วไปประกอบด้วยสารที่มีฤทธิ์เป็นกรดและสารคาร์บอเนตหรือไบคาร์บอเนต ซึ่งเกิดปฏิกิริยาในน้ำอย่างรวดเร็วและมีการปลดปล่อยแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ออกมา การตั้งตำรับยาในรูปแบบฟองฟูทำได้หลายแบบ เช่น แกรนูลฟู ยาเม็ดฟู โดยต้องละลายในน้ำก่อนรับประทาน จึงจำเป็นต้องมีลักษณะที่น้ำใช้ น้ำรับประทาน และมีรสชาติที่ยอมรับได้ ในการเตรียมตำรับยาในรูปแบบฟองฟูต้องเลือกใช้สารช่วยในตำรับอื่นๆ ตามความเหมาะสม ซึ่งแตกต่างไปจากการผลิตยาเม็ดหรือแกรนูลทั่วไป ทั้งนี้ต้องพิจารณาถึงเรื่องการละลาย ความนำใช้ และความเข้ากันได้กับสารอื่นในตำรับเป็นสำคัญ

คำสำคัญ: ยารูปแบบฟองฟู ยาเม็ดฟู แนวทางการตั้งตำรับ การเลือกใช้ส่วนประกอบในตำรับ

บทนำ

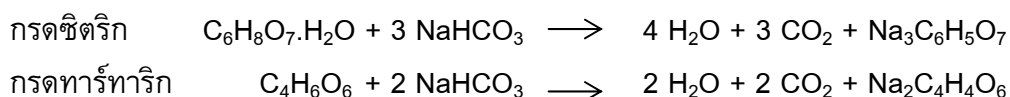
ตำรับยารูปแบบฟองฟู (pharmaceutical effervescences) ส่วนใหญ่ที่ใช้ในทางเภสัชกรรมจะเตรียมเป็นรูปแบบยาเม็ดฟู (effervescent tablets) อาจมีการเตรียมในรูปแบบแกรนูลบ้าง แต่ใช้ไม่สะดวกเหมือนรูปแบบยาเม็ด¹⁻² บทความนี้จะจึงขอกล่าวถึงการตั้งตำรับยาเม็ดฟูเป็นหลัก แม้ว่ายาเม็ดฟูจัดเป็นรูปแบบเก่าที่มีการใช้มากกว่า 200 ปี แต่เมื่อไม่นานมานี้ก็มีการประยุกต์ใช้ยาเม็ดฟูเพื่อเป็นระบบนำส่งยารูปแบบใหม่ๆ เช่น ยาเม็ดที่ควบคุมการปลดปล่อยด้วยแรงดันออสโมติก (oral osmotic tablets)³ ยาเม็ดฟูเพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลของตัวยาสำคัญเมื่อเทียบกับยาเคลือบเพื่อให้ออกฤทธิ์ที่ลำไส้เล็ก (enteric coated tablets)⁴ และระบบนำส่งยาเพื่อให้ลอยตัวในกระเพาะอาหาร (intragastric floating tablets)⁵ เป็นต้น รวมถึงมีการนำไปใช้เพื่อเพิ่มการดูดซึมสารอาหาร วิตามิน หรือแร่ธาตุ⁶

ยาเม็ดฟูโดยทั่วไปเป็นยาเม็ดที่ไม่มีการเคลือบ ประกอบด้วยสารที่มีฤทธิ์เป็นกรด เช่น กรดซิตริก (citric acid) หรือกรดทาร์ทาริก (tartaric acid) และสารกลุ่มคาร์บอเนต (carbonates) หรือไบคาร์บอเนต (bicarbonates) ซึ่งเกิดปฏิกิริยาในน้ำอย่างรวดเร็วและมีการปลดปล่อยแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ออกมา ซึ่งในการตั้งตำรับยารูปแบบนี้มีวัตถุประสงค์ให้ละลายในน้ำก่อนรับประทาน

ยาเม็ดฟูนิยมเตรียมโดยวิธีการตอกเม็ด โดยมีหลายตำรับ (monograph) ที่เข้าในตำรายาของสหรัฐอเมริกา (USP) เช่น Acetaminophen for effervescent oral solution, Potassium bicarbonate effervescent tablets for oral solution เป็นต้น ในตำรายาของกลุ่มยุโรป (EP) มีการกล่าวถึงยาฟองฟูทั้งในรูปแบบยาเม็ดและแกรนูล แต่ไม่มีตำรับของยาใดโดยเฉพาะ ส่วนในตำรายาของสหราชอาณาจักร (BP) มีตำรับของยาเม็ดฟู เช่น Soluble aspirin tablets และ Effervescent calcium gluconate tablets เป็นต้น

ปฏิกิริยาการเกิดฟองฟู

ปฏิกิริยาการเกิดฟองฟูเป็นปฏิกิริยากรดต่าง ระหว่างกรดซิตริกหรือกรดทาร์ทาริกและต่างที่เป็นไบคาร์บอเนต ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาทันทีเมื่อเติมน้ำลงไป ดังตัวอย่างสมการต่อไปนี้



การตั้งตำรับยาเม็ดฟู

ส่วนประกอบของตำรับยาเม็ดฟูประกอบด้วย (1) ตัวยาสำคัญ ซึ่งมักเป็นตัวยาที่ละลายได้ในน้ำ เช่น แอสไพริน เป็นต้น (2) ยาพื้นสำหรับเกิดฟองฟู (effervescent base) เป็นส่วนผสมของสารที่มีฤทธิ์เป็นกรดและต่าง (เช่น สารกลุ่มคาร์บอเนต) ซึ่งเป็นแหล่งของคาร์บอนไดออกไซด์ และ (3) สารช่วยอื่นๆ ในการผลิตยาเม็ด เช่น สารช่วยลื่น สารแต่งกลิ่นรส เป็นต้น ซึ่งในการเลือกใช้ยาพื้นและ

สารช่วยอื่นๆ ในการผลิตนั้นจะต้องพิจารณาเลือกใช้สารที่มีความชื้นต่ำ เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาฟองฟูก่อนใช้งาน (premature effervescent reaction) รวมถึงต้องเลือกใช้สารที่ละลายน้ำได้ดี เพื่อให้เปียกน้ำได้ง่าย

สารที่มีฤทธิ์เป็นกรด^{1,2}

สารที่มีฤทธิ์เป็นกรดที่ใช้ในตำรับยาชนิดฟองฟูอาจเลือกใช้ได้จาก 3 แหล่งคือ กรดอาหาร (food acids) แอซิดแอนไฮไดรด์ (acid anhydrides) และเกลือของกรด (acid salts) โดยแหล่งที่นิยมใช้แต่เดิมคือกรดที่ได้จากธรรมชาติ เช่น กรดซิตริก กรดทาร์ทาริก เป็นต้น

กรดอาหาร

- กรดซิตริก ละลายน้ำได้ดีมาก อาจใช้ในรูปแบบ monohydrate (ไม่ดูความชื้นอย่างมีนัยสำคัญที่ความชื้นสัมพัทธ์ 75%) หรือ anhydrous (ไม่ดูความชื้นอย่างมีนัยสำคัญที่ความชื้นสัมพัทธ์ 25-50% แต่ดูความชื้นอย่างมีนัยสำคัญที่ความชื้นสัมพัทธ์ 50-75%)
- กรดทาร์ทาริก ละลายน้ำได้ดี ไม่ดูความชื้นอย่างมีนัยสำคัญที่ความชื้นสัมพัทธ์ต่ำกว่า 65% (ดีกว่ากรดซิตริก) แต่ความเป็นกรดน้อยกว่า ตอกเม็ดได้ไม่ดี และมีราคาแพงกว่า
- กรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) ไม่ดูความชื้นแต่ถูกออกซิไดซ์ง่าย ละลายน้ำได้ดี แต่ตอกเม็ดได้ไม่ดี ความเร็วในการปลดปล่อยคาร์บอนไดออกไซด์เท่ากับกรดซิตริกและกรดทาร์ทาริก สามารถใช้ในการเตรียมรูปแบบยาที่ไวต่อความชื้นได้เนื่องจากไม่ดูความชื้น
- กรดฟอร์มิก (formic acid) ชีดการละลายเท่ากับ 4.5 กรัมต่อลิตร ไม่ดูความชื้น
- กรดอื่นๆ เช่น กรดนิโคติินิก (nicotinic acid) กรดมาลิก (malic acid) กรดซักซินิก (succinic acid) และแอสไพริน (aspirin or acetylsalicylic acid) เป็นต้น

แอซิดแอนไฮไดรด์

แอซิดแอนไฮไดรด์ใช้เป็นสารตั้งต้นในการสร้างกรดเพื่อเตรียมตำรับยาเม็ดฟู เช่น กลูตาริก แอนไฮไดรด์ (glutaric anhydride) ซึ่งละลายในน้ำเย็นได้ดี แต่มีรสชาติไม่ดี หรือ ซิตริก แอนไฮไดรด์ (citric anhydride) และ ซักซินิก แอนไฮไดรด์ (succinic anhydride) เป็นต้น

ถ้าเลือกใช้แอซิดแอนไฮไดรด์จะไม่สามารถใช้น้ำในการเตรียมตำรับ เพราะแอซิดแอนไฮไดรด์จะถูกเปลี่ยนเป็นกรดก่อนที่จะนำไปใช้งาน

เกลือของกรด

เกลือไฮโดรคลอไรด์ของกรดอะมิโน (amino acid hydrochloride) สามารถปลดปล่อยกรดอะมิโนออกมาเมื่อเป็นสารละลาย ซึ่งมักนิยมใช้ในกรณีที่ต้องการเลี่ยงการเพิ่มความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์ในสูตรยาเม็ดฟูที่ใช้ทดแทนอิเล็กโทรไลต์ แต่มีราคาแพงและดูความชื้นค่อนข้างเร็ว สารตัวอื่นในกลุ่มนี้ที่ใช้กัน ได้แก่ โซเดียมไดไฮโดรเจนซิเตรต (sodium dihydrogen citrate) ซึ่งไม่ดูความชื้น ไดโซเดียมไฮโดรเจนซิเตรต (disodium hydrogen citrate) ซึ่งไม่ดูความชื้นในที่ความชื้นสัมพัทธ์ต่ำกว่า 93% และ โซเดียมแอซิดฟอสเฟต (sodium acid phosphate) ซึ่งละลายน้ำได้ดี

แหล่งของคาร์บอนไดออกไซด์¹⁻²

แหล่งของคาร์บอนไดออกไซด์ ได้แก่ สารจำพวกคาร์บอเนตหรือไบคาร์บอเนต โดยสารพวกไบคาร์บอเนตจะเป็นที่นิยมใช้มากกว่า สารที่นิยมใช้ ได้แก่

- โซเดียมไบคาร์บอเนต (*sodium bicarbonate*) เป็นที่นิยมใช้เนื่องจากละลายน้ำได้ดี (1 ต่อ 11 ส่วน) ไม่เป็นพิษ และราคาถูก นอกจากนั้นยังมีขนาดอนุภาคหลายขนาดให้เลือก สามารถปลดปล่อยคาร์บอนไดออกไซด์ได้ถึงประมาณ 52% โดยน้ำหนัก มีความชื้นต่ำกว่า 1% ที่ความชื้นสัมพัทธ์ประมาณ 80% และที่ความชื้นสัมพัทธ์ 85% จะดูดความชื้นและเริ่มสลายตัว เมื่อสัมผัสกับอากาศชื้นจะเปลี่ยนเป็น sodium sesquicarbonate ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{NaHCO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ในบางกรณีไม่สามารถเลือกใช้ได้ เช่น เมื่อต้องจำกัดปริมาณโซเดียมที่บริโภค นอกจากนั้นโซเดียมไบคาร์บอเนตถูกเปลี่ยนเป็นโซเดียมคาร์บอเนตได้เมื่อโดนความร้อนที่อุณหภูมิสูงกว่า 65 องศาเซลเซียส ดังนั้นการเก็บรักษาโซเดียมไบคาร์บอเนตต้องหลีกเลี่ยงความชื้นและความร้อน
- โซเดียมคาร์บอเนต (*sodium carbonate*) มีขายทั้งในรูป anhydrous, monohydrate และ decahydrate ซึ่งละลายได้ดีทั้งสามแบบ ชนิด anhydrous ดูดความชื้นดีและเปลี่ยนเป็น monohydrate
- โพแทสเซียมไบคาร์บอเนต (*potassium bicarbonate*) ละลายน้ำได้ดี (แต่น้อยกว่าเกลือโซเดียม) สลายตัวที่อุณหภูมิสูงประมาณ 200 องศาเซลเซียส ได้เป็นโพแทสเซียมคาร์บอเนต น้ำ และคาร์บอนไดออกไซด์ จึงเหมาะกับการเตรียมที่ต้องอบแห้งด้วยความร้อนเมื่อเทียบกับโซเดียมคาร์บอเนต ดูดความชื้นดีที่ความชื้นสัมพัทธ์ประมาณ 80%
- โพแทสเซียมคาร์บอเนต (*potassium carbonate*) ละลายน้ำได้ดี ดูดความชื้นดีมากที่ความชื้นสัมพัทธ์สูงกว่า 2% อาจใช้เป็นสารดูดความชื้นในตำรับยาเม็ดฟูได้⁷
- แคลเซียมคาร์บอเนต (*calcium carbonate*) ละลายน้ำได้น้อย (ต่ำกว่า 1 ต่อ 50,000 ส่วน) ไม่ดูดความชื้นหรือดูดความชื้นต่ำกว่า 1% ที่ความชื้นสัมพัทธ์ 90%)

ส่วนช่วยอื่นๆ ในตำรับยาเม็ดฟู^{1-2,8-10}

ในการเตรียมตำรับยาเม็ดฟู ใช้สารช่วยในตำรับคล้ายกับตำรับยาเม็ดทั่วไป แต่ต้องมีข้อพิจารณาในการเลือกใช้ที่แตกต่างออกไป ได้แก่

สารช่วยลื่น (*lubricants*)

สารช่วยลื่นที่ใช้ในการเตรียมยาเม็ดฟูมีข้อจำกัดคือ ต้องไม่เป็นพิษ ไม่มีรส และละลายน้ำได้ดี ซึ่งมีสารช่วยลื่นเพียงไม่กี่ชนิดที่มีลักษณะตามเงื่อนไขเหล่านี้ เนื่องจากสารช่วยลื่นที่นิยมใช้ในยาเม็ดทั่วไป คือกลุ่มสเตียเรต (*stearate*) ซึ่งไม่ละลายน้ำ ทำให้เกิดเป็นชั้นฟิล์ม เป็นฟอง บนผิวของสารละลาย และให้รสชาติคล้ายสบู่ (*soapy taste*)

สารช่วยลื่นที่นิยมใช้ในการเตรียมตำรับยาเม็ดฟู ได้แก่ โพลีเอธิลีนกลัยคอล หรือ PEGs

(เช่น PEG 6000¹¹ หรือ PEG 8000) โซเดียมเบนโซเอตที่มีการเติมหมู่ซิลิโคน (siliconized sodium benzoate) โซเดียมคลอไรด์ โซเดียมอะซิเตต ลิวซีน (D, L-leucine)¹¹⁻¹² (มีประสิทธิภาพดี แต่ราคาแพง) และสารลดแรงตึงผิว (ไม่แนะนำให้ใช้ในตำรับยารับประทาน) เป็นต้น

สารช่วยไหล (glidants)

สารช่วยไหลไม่จำเป็นต้องใช้ในการเตรียมตำรับยาเม็ดฟู เนื่องจากแกรนูลที่เตรียมได้มักมีการไหลดีอยู่แล้ว นอกจากนั้นมักเตรียมยาเม็ดที่มีขนาดใหญ่จึงไม่จำเป็นต้องใช้สารช่วยไหล

สารกันติด (antiadherants)

อาจใช้สาร polytetrafluorethylene (Teflon) หรือ polyurethane ทาที่บริเวณผิวหน้าของชุดสาก เพื่อป้องกันการติดที่ผิวหน้าสาก ไม่นิยมใช้ในกลุ่ม colloidal silicon dioxide เนื่องจากอาจทำให้สารละลายขุ่นหลังจากเกิดปฏิกิริยาฟองฟูและทำให้ตัวยาสาคัญบางชนิดมีการละลายลดลง

สารยึดเกาะ (binders)

การเตรียมตำรับยาเม็ดฟูมักไม่นิยมใช้สารช่วยยึดเกาะ เนื่องจากสารช่วยยึดเกาะจะทำให้การละลายของตัวยาลดลง แต่ถ้าเตรียมเป็นแกรนูลอาจใช้สารช่วยยึดเกาะได้ เพราะมีพื้นที่ผิวของแกรนูลมากอยู่แล้ว จึงไม่ต้องระวังในเรื่องการละลายของตัวยา การใช้ PEG 6000 ความเข้มข้น 3% เป็นสารช่วยลื่น มีผลเป็นสารช่วยยึดเกาะด้วยเช่นกัน¹¹

สารช่วยยึดเกาะที่นิยมใช้มากที่สุดคือ polyvinylpyrrolidone (PVP) โดยการเติมลงในตำรับในรูปผงแห้งและทำให้เปียกโดยของเหลวที่ใช้ในการเตรียมแกรนูล หรือเตรียมเป็นสารละลายก่อน ซึ่งสามารถละลายได้ทั้งในน้ำและแอลกอฮอล์

สารช่วยแตกตัว (disintegrants)

สารช่วยแตกตัวที่ใช้ในยาเม็ดทั่วไปมักไม่ค่อยเป็นที่นิยมใช้ เนื่องจากอาจมีผลทำให้สารละลายยาขุ่นหลังแตกตัว ไม่ได้สารละลายใส แต่อาจเลือกใช้น้ำตาล เช่น เด็กซ์โตรส หรือ ซูโครส เป็นสารช่วยละลายยาได้² อย่างไรก็ตามยาเม็ดฟูแตกตัวได้เองจากการเกิดปฏิกิริยาฟองฟู

สารเพิ่มปริมาณ (diluent หรือ fillers)

การเตรียมตำรับยาเม็ดฟูมักไม่นิยมใช้สารเพิ่มปริมาณ เนื่องจากสารหลักที่ใช้ทำให้เกิดฟองฟูมักมีปริมาณมากอยู่แล้ว

สารแต่งรสหวาน (sweeteners)

อาจเลือกใช้ซูโครสหรือสารแต่งรสหวานอื่น เช่น ซอร์บิทอล ในการเตรียมตำรับยาเม็ดฟูหรือใช้สารให้รสหวานเทียม แต่ไม่ค่อยนิยม

สารแต่งกลิ่นรส (flavors)

อาจใช้สารแต่งกลิ่นรสเพื่อเพิ่มความน่าใช้ของผลิตภัณฑ์ในกรณีที่สารแต่งรสหวานไม่สามารถกลบกลิ่นและรสได้หมด โดยอาจเลือกใช้สารแต่งกลิ่นรสที่ละลายน้ำได้ ในรูปผงแห้งเติมลงในตำรับ

สารแต่งสี (colors)

อาจเลือกใช้สารแต่งสีที่ละลายน้ำได้ แต่ให้ระวังในบางกรณีที่สีจะเปลี่ยนไปตามความเป็นกรด

ต่างของสูตรตำรับซึ่งทำให้เปลี่ยนไปจากเดิมได้

สารลดแรงตึงผิว (surfactants)

บางครั้งอาจใช้สารลดแรงตึงผิวเพื่อให้ผงยาเปียกได้ง่าย และเพิ่มการละลายของตัวยา แต่ระวังการเกิดฟองในสารละลายหลังเม็ดยาแตกตัว

สารลดฟอง (antifoaming agents)

เพื่อลดการเกิดฟองซึ่งอาจมีผลให้ตัวยาคืออยู่ที่ผิวภาชนะ (แก้ว) ในระดับเหนือผิวสารละลาย อาจเติมสารลดการเกิดฟอง เช่น polydimethylsiloxane แต่ปกติมักไม่ค่อยนิยมใช้

การผลิตยาเม็ดฟู^{1-2,8-10}

การผลิตยาเม็ดฟูจำเป็นต้องควบคุมสภาวะแวดล้อมในการผลิตที่อาจมีผลต่อผลิตภัณฑ์ เช่น ควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ให้ต่ำกว่า 20% อุณหภูมิไม่สูงเกินไป เช่น 20-25 องศาเซลเซียส อาจใช้เครื่องมือ (เช่น เครื่องผสม เครื่องทำแกรนูล เครื่องตอก) ช่วยผลิตได้ถ้ามีการควบคุมสภาวะแวดล้อมไม่ให้มีความชื้นมากเกินไป

การเตรียมแกรนูล (granulation)^{1-2,8}

อาจเตรียมโดยวิธีแกรนูลแห้งหรือวิธีแกรนูลเปียก โดยใช้วิธีธรรมชาติหรืออาจใช้เทคนิคฟลูอิดไดเซชัน (fluidization) การเตรียมวิธีแกรนูลแห้งโดยตอกเป็นเม็ดหลวมๆ (slug) ซึ่งเหมาะกับสารที่ไม่สามารถเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียกได้ นำเม็ดที่ตอกได้มาบดย่อยขนาด ผสมสารช่วยลื่นแล้วตอกเม็ด อาจเตรียมแกรนูลของสารที่มีฤทธิ์เป็นกรดและต่างแยกกันหรือรวมกันก็ได้

การเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียก อาจทำได้ทั้งส่วนที่มีฤทธิ์เป็นกรดและส่วนที่เป็นแหล่งของคาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งสามารถทำแยกกันหรือทำรวมกันก็ได้ โดยใช้ น้ำ เอทานอลหรือไอโซโพรพานอลเป็นตัวทำละลาย เมื่อใช้ตัวทำละลายอื่นที่ไม่ใช่น้ำจะไม่เกิดปฏิกิริยาฟองฟู (ถ้าเตรียมที่ความชื้นต่ำ) อย่างไรก็ตาม กรดซิตริกอาจละลายได้บางส่วนในเอทานอลหรือไอโซโพรพานอล และทำหน้าที่เป็นสารช่วยยึดเกาะเมื่อตัวทำละลายระเหยไปแล้ว กรณีที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลายจะเกิดฟองฟูขึ้นระหว่างการเตรียม ซึ่งจะต้องระมัดระวังและควบคุมขั้นตอนการเตรียมเป็นพิเศษ

การเตรียมแกรนูลอาจทำได้โดยใช้วิธีการหลอมรวมกัน (fusion method) โดยการให้ความร้อน น้ำผลึกในโมเลกุลจะถูกปลดปล่อยออกมา แต่วิธีนี้ควบคุมได้ค่อนข้างยาก ถ้าเตรียมโดยใช้เครื่องผสมแรงปั่นสูง (high-shear mixer) และใช้ความร้อนช่วยระหว่างการผลิต จะทำให้สามารถเตรียมแกรนูลชนิดฟองฟูได้ครั้งละปริมาณมากถึง 60-300 กิโลกรัม

การเตรียมแกรนูลโดยวิธีการหลอมรวมกัน ทำได้โดยใช้กรดซิตริก (ชนิดที่เป็น monohydrate) เติมน้ำในโซเดียมไบคาร์บอเนต ผสมให้เข้ากันอย่างรวดเร็ว (ควรทำในสภาวะที่มีความชื้นต่ำ เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาฟองฟู) แล้วนำเข้าไปอบที่อุณหภูมิ 35-40 องศาเซลเซียส คลุกเคล้าเป็นครั้งคราว ความร้อนจะทำให้ น้ำผลึกถูกปลดปล่อยออกมาและละลายผงยาในส่วนผสมทำให้ส่วนผสมเปียกและหลอมรวมกัน ถ้านำไปนวดในเครื่องผสมและผ่านแรงที่เหมาะสมจะทำให้ได้เป็นแกรนูล เมื่อนำแกรนูลที่ได้ไปตอกในขณะที่ยังชื้นกรดซิตริกจะทำหน้าที่เป็นสารช่วยลื่น แต่เม็ดยาที่

ได้จะนึ่ง ต้องนำไปอบแห้งทันทีที่อุณหภูมิประมาณ 70-75 องศาเซลเซียสเพื่อให้เม็ดยาแข็งขึ้น และต้องนำไปบรรจุทันที (กรณีจะอบแกรนูลให้แห้งโดยไม่นำไปตอกให้อบที่อุณหภูมิไม่เกิน 58 องศาเซลเซียส)

การเตรียมแกรนูลอาจเตรียมโดยวิธีทำให้เปียก (wet method) ซึ่งต่างจากวิธีการหลอมรวมกัน โดยจะใช้สารช่วยยึดเกาะภายนอกจากการเติมลงไปแทน ซึ่งมักจะใช้น้ำเติมลงในแอลกอฮอล์เป็นสารเพิ่มความชื้น เพื่อให้เตรียมเป็นแกรนูลได้ กรณีที่ใช้วิธีนี้อาจจะใช้สารที่เป็น anhydrous ก็ได้ และใช้สารเพิ่มความชื้นในปริมาณน้อยแต่ให้เพียงพอในการเตรียมแกรนูลเท่านั้น

การใส่ตัวยาสาคัญ อาจผสมกับแกรนูลฟองฟูที่เตรียมได้และสารช่วยอื่นๆ หรือเติมลงไปในช่วงขั้นตอนการเตรียมแกรนูลก็ได้ ถ้าผสมที่หลังต้องระวังการแยกผสม (segregation) โดยเฉพาะถ้ามีตัวยาสาคัญในปริมาณน้อย

การตอกเม็ด (tableting)

การตอกเม็ดอาจทำได้โดยวิธีการตอกโดยตรง (เช่น กรณียาแอสไพริน) โดยต้องเลือกสารช่วยที่เหมาะสม กล่าวคือจะต้องมีการไหลดี ไม่แยกผสม สามารถตอกโดยตรงได้ ปัญหาที่พบเมื่อตอกยาเม็ดฟู่แบบตอกโดยตรงจะเหมือนกับการตอกเม็ดยาทั่วไป

การตอกอาจใช้เครื่องตอกไฟฟ้าชนิดสากเดี่ยวหรือเครื่องตอกแบบโรตารี โดยเติมสารช่วยลื่นลงไป หรือตอกขณะขึ้นในกรณีที่ใช้กรดซิตริกซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารช่วยลื่นด้วย การเลือกใช้วิธีการเติมสารช่วยลื่นที่หลังจะช่วยหลีกเลี่ยงปัญหาจากการใช้สารช่วยลื่นที่ผสมข้างในและการเกิดการติดที่ผิวหน้าสาก ซึ่งวิธีนี้สามารถประยุกต์ใช้ได้กับเครื่องตอกแบบโรตารี และสามารถใช้ในการตอกเม็ดในระดับอุตสาหกรรม

ปัญหาที่อาจพบในระหว่างการตอกคือมีสารติดที่ผิวหน้าสาก ซึ่งอาจป้องกันโดยการเคลือบด้วย Teflon, polyurethane, polyvinyl chloride หรือ melamine นอกจากนั้นควรระวังการเกิดสนิม โดยเฉพาะเมื่อตอกแกรนูลที่ขึ้น หรือใช้สารพวกเกลือไฮโดรคลอไรด์

ความคงตัวและบรรจุภัณฑ์สำหรับยาเม็ดฟู่¹⁻²

ปัญหาความคงตัวที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ชนิดฟองฟูก็คือการสูญเสียความสามารถในการเกิดฟองฟูเมื่อเก็บไว้นานๆ โดยเฉพาะเมื่อสัมผัสกับความชื้น นอกจากนั้นยังต้องพิจารณาเรื่องความคงตัวของตัวยาสาคัญและสารช่วยบางชนิด เช่น สารแต่งกลิ่น เป็นต้น

ผลิตภัณฑ์ชนิดฟองฟูไม่คงตัวเมื่อสัมผัสกับความชื้น ผลิตภัณฑ์ชนิดฟองฟูส่วนใหญ่จะดูดความชื้นได้ดี ทำให้เกิดการเสื่อมสลายถ้าไม่ได้บรรจุในบรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสม

ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของโซเดียมไบคาร์บอเนตอาจเกิดการเสื่อมสลายได้ ถ้าเก็บในภาชนะที่ไม่ได้ปิดสนิท โดยเกิดปฏิกิริยาดังนี้



บรรจุภัณฑ์สำหรับผลิตภัณฑ์ชนิดฟองฟูควรจะป้องกันความชื้นได้ดี โดยส่วนใหญ่ที่นิยมปฏิบัติก็คือการห่อเม็ดยาด้วยฟอยล์อะลูมิเนียม (aluminum foil) และใส่ในหลอดโลหะ เพื่อป้องกันการสัมผัสกับความชื้นหลังจากที่ผู้บริโภคเปิดออกใช้ โดยหลอดโลหะที่ใช้ต้องมีฝาปิดชนิดที่ป้องกันความชื้นได้ (moisture-proof closure) หรืออาจบรรจุแยกเม็ดโดยใช้บลิสเตอร์ชนิดปิดผนึกด้วยฟอยล์อะลูมิเนียม (aluminum foil blister) โดยใช้ฟอยล์อะลูมิเนียมชนิดที่เคลือบภายในด้วยโพลีเอทิลีน (polyethylene) เพื่อป้องกันการฉีกขาดหรือรั่วของฟอยล์อะลูมิเนียม

การบรรจุต้องทำในสภาวะที่มีความชื้นต่ำ โดยเมื่อยาขณะบรรจุต้องแห้งเพียงพอ ไม่นิ่มหรือแตกหักระหว่างการบรรจุ

บทสรุป

ยาในรูปแบบฟองฟูต้องละลายน้ำก่อนรับประทาน จึงต้องตั้งตำรับที่มีรสชาติที่ยอมรับได้ สารละลายหลังจากเกิดปฏิกิริยาฟองฟูควรมีลักษณะน่าใช้ ใส่ ไม่มีคราบตะกอนข้างภาชนะ จึงต้องพิจารณาเลือกใช้ส่วนประกอบในตำรับอย่างเหมาะสม เนื่องจากรูปแบบยาที่ใช้เป็นรูปสารละลายจึงมีค่าชีวประสิทธิผลค่อนข้างดี การผลิตยาเม็ดฟู่ในทางอุตสาหกรรมต้องควบคุมความชื้นในอากาศในบริเวณผลิต เลือกใช้เครื่องตอกเฉพาะที่ปรับแต่งให้เหมาะสม มีวิธีการบรรจุที่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Shangraw A. Specialty tablets and capsules, In: Banker GS, Rhodes CT (eds). Modern pharmaceuticals. New York: Marcel Dekker, 1990: 427-39.
2. Linberg NO, Engfors H, Ericsson T. Effervescent pharmaceuticals. In: Swarbrick J, Boylan JC (eds). Encyclopedia of pharmaceutical technology, Vol 5. New York: Marcel Dekker, 1992: 45-72.
3. Li X, Pan W, Zie S, et al. Studies on controlled release effervescent osmotic pump tablets from traditional chinese medicine compound recipe. Journal of Controlled Release 2004; 96: 359-67.
4. Terhaag B, Hoffmann A, Barkworth M, et al. Bioavailability of a new effervescent tablet of diclofenac. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2000; 38(11):546-51.
5. Krögel I, Bodmeier R. Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores. International Journal of Pharmaceutics 1999; 187(2): 175-84.
6. Anonymous. Effervescent delivery system enhanced bioavailability of nutrients (online). Available at <http://www.performingscience.com/article1.shtml> (22 October 2002).
7. Wells ML, Wood DL, Sanftleben R, et al. Potassium carbonate as a desiccant in

- effervescent tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 1997; 152(2): 227-35.
8. Mohrle R. Effervescent tablets. In: Lieberman HA, Lachman L (eds). *Pharmaceutical dosage forms*, Vol. I. New York: Marcel Dekker, 1980: 225-58.
 9. Rubinstein MH. Tablets. In: Aulton ME (ed). *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. London: Churchill Livingstone, 1993: 304-21.
 10. Wade A, Weller PJ. *Handbook of pharmaceutical excipients*. London: Pharmaceutical Press, 1994.
 11. Rotthäuser B, Kraus G, Schmidt PC. Optimization of an effervescent tablet formulation containing spray dried-leucine and polyethylene glycol 6000 as lubricants using a central composite design. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 1998; 46(1): 85-94.
 12. Röscheisen G, Schmidt PC. Preparation and optimization of D,L-leucine as lubricant for effervescent tablet formulations. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 1995; 70(2): 133-9.