

ชื่อเรื่อง หน่วยการผลิตทางเภสัชกรรม (Unit operations in pharmacy)



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องแก่
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

จำนวนหน่วยกิต : 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 26 มีนาคม 2564

วันหมดอายุ : 25 มีนาคม 2565

ผู้เขียน : ผศ.ดร.ภญ.พรพรรณ เหล่าวิชระสุวรรณ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

แนวคิดรวบยอด

การศึกษาเกี่ยวกับหลักการของเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการต่างๆ ที่สำคัญในการผลิตยา เป็นปัจจัยสำคัญซึ่งจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ได้ ซึ่งการเลือกใช้เครื่องมือให้เหมาะสมสำหรับในแต่ละกระบวนการผลิตนั้นเป็นปัจจัยสำคัญที่ต้องคำนึงถึง เนื่องจากจะส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติหรือคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ได้ในแต่ละขั้นตอนนั้นๆ นอกจากนี้ การเข้าใจถึงหลักการการทำงานของเครื่องมือในแต่ละกระบวนการ จะทำให้สามารถทราบถึงสาเหตุของปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากกระบวนการผลิต รวมถึงสามารถแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นนั้นๆ ได้อย่างถูกต้อง ดังนั้น การเข้าใจหลักการและการเลือกใช้เครื่องมือให้เหมาะสมในแต่ละกระบวนการผลิตจึงเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการผลิตจากเครื่องมือต่างๆ

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

1. เข้าใจหลักการของเครื่องมือต่างๆ ทางด้านเภสัชกรรม
2. สามารถเลือกเครื่องมือให้เหมาะสมกับกระบวนการผลิตยา
3. สามารถอธิบายปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของเครื่องมือต่างๆ ได้

บทนำ

หน่วยการผลิตทางเภสัชกรรม หมายถึง หน่วยการผลิตหรือเครื่องมือที่ใช้ในขั้นตอนกระบวนการผลิตยาที่สำคัญต่างๆ โดยในปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่องมือต่างๆ มากมาย เพื่อนำมาใช้ในกระบวนการผลิตยาในระดับอุตสาหกรรม หากเข้าใจในหลักการการทำงานของเครื่องมือเหล่านั้น และทราบถึงปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการทำงานของเครื่องมือ รวมถึงสามารถเลือกใช้เครื่องมือต่างๆ สำหรับในแต่ละกระบวนการผลิตได้อย่างเหมาะสม ย่อมส่งผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่ได้

เนื้อหา

หน่วยการผลิตทางเภสัชกรรม (Unit operations in pharmacy) หมายถึง หน่วยการผลิตหรือเครื่องมือที่ใช้ในขั้นตอนกระบวนการผลิตยาที่สำคัญต่างๆ เช่น การลดขนาดอนุภาค การทำแห้ง และการผสม เป็นต้น ซึ่งในแต่ละกระบวนการผลิตมีเครื่องมือต่างๆ ให้สามารถเลือกใช้ได้อย่างหลากหลาย โดยหากเข้าใจในหลักการการทำงานของเครื่องมือต่างๆ เหล่านี้ จะส่งผลทำให้สามารถเลือกใช้เครื่องมือสำหรับในแต่ละขั้นตอนการผลิตได้อย่างเหมาะสม ซึ่งหลักการของเครื่องมือต่างๆ ที่นิยมใช้ในกระบวนการผลิตยา มีรายละเอียดดังนี้

1. การลดขนาดอนุภาค (Size reduction)

การลดขนาดอนุภาคมีหลายวิธี ซึ่งใช้หลักการในการลดขนาด 4 วิธี รายละเอียดดังนี้

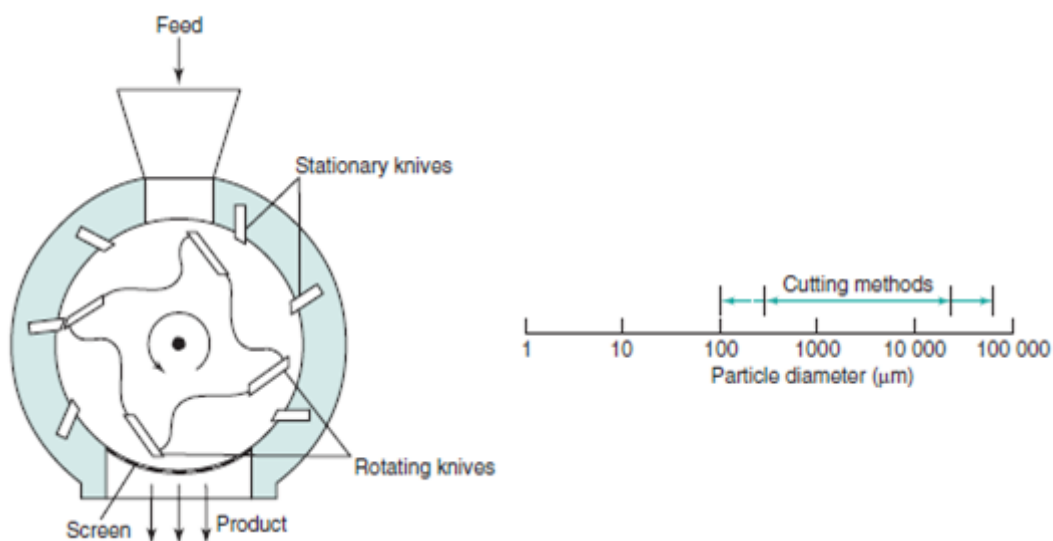
1. วิธีการตัด (Cutting method)
2. วิธีการบีบอัด (Compression method)
3. วิธีการทุบ กระแทก (Impact method)
4. วิธีการเสียดสี (Attrition method)

1.1 วิธีการตัด (Cutting method)

เป็นการลดขนาดอนุภาคโดยการใช้ความคมของใบมีดในการตัดลดขนาดอนุภาคให้มีขนาดเล็กลงไปเรื่อยๆ ตามต้องการ เครื่องมือที่ใช้หลักการลดขนาดอนุภาคโดยวิธีการตัด เช่น Cutter mill

1.1.1 Cutter mill

หลักการทำงานโดยการใช้ใบมีดในการตัด ซึ่งประกอบด้วยใบมีด 2 ส่วนคือ ส่วนใบมีดที่ถูกยึดไว้อยู่กับที่บริเวณพื้นผิวด้านในของเครื่อง (Stationary knives) และส่วนของใบมีดที่เคลื่อนที่ได้อยู่บริเวณแกนกลางของเครื่อง (Rotating knives) การทำงานของเครื่องโดยทำการป้อนสารเข้าทางด้านบนของเครื่อง (Feed) การลดขนาดอนุภาคจะเกิดขึ้นจากกระบวนการหมุนเคลื่อนที่ของใบมีดบริเวณแกนกลาง ซึ่งสารที่อยู่ระหว่างใบมีดทั้ง 2 ส่วนจะถูกตัดขาดออกจากกัน เพื่อลดขนาดอนุภาคให้เล็กลงเรื่อยๆ อนุภาคที่ถูกลดขนาดลงจะถูกคัดขนาดโดยใช้ร่อนหรือรูตะแกรง (Screen) เบอร์ตามขนาดอนุภาคที่ต้องการ โดยเมื่อสารถูกตัดลดขนาดจนได้ขนาดอนุภาคตามต้องการ สารนั้นจะผ่านรูตะแกรงออกมาเป็นผลิตภัณฑ์ (Product)



ภาพประกอบ 1 Cutter mill (Aulton et al., 2018)

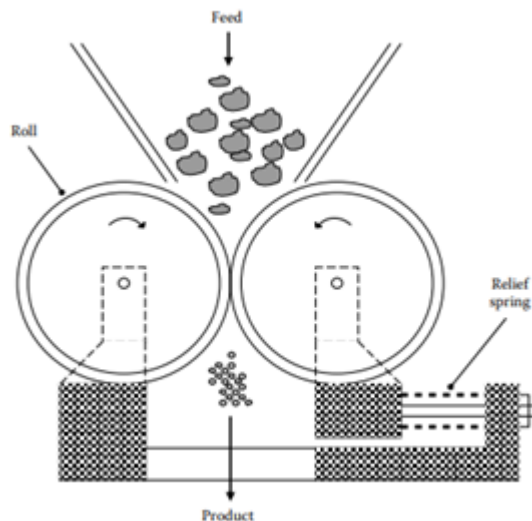
ส่วนมากใช้ในการลดขนาดอนุภาคแบบหยาบของการทำแกรนูลแห้งก่อนที่จะนำไปตอกเม็ด และใช้ลดขนาดอนุภาคของสมุนไพรที่มีลักษณะเป็นเส้นใย (Fibrous) เช่น ราก เปลือก ก่อนที่จะนำสมุนไพรไปทำการสกัด

1.2 วิธีการบีบอัด (Compression method)

วิธีการลดขนาดโดยการบีบอัด ถ้าขนาดการผลิตปริมาณน้อยๆ อาจใช้โกร่งและลูกโกร่ง โดยใช้แรงกดผ่านลูกโกร่ง สารที่อยู่ระหว่างผิวโกร่งและปลายลูกโกร่งที่โดนบีบอัดจะถูกลดขนาดให้เล็กลงไปเรื่อยๆ ตัวอย่างเครื่องมือที่ใช้วิธีการบีบอัด เช่น Roller mill

1.2.1 Roller mill

Roller mill ประกอบด้วยลูกกลิ้งที่มีรูปร่างทรงกระบอกจำนวน 2 อัน หรือมากกว่า หมุนเข้าหากัน โดยสารจะอยู่ระหว่างช่องว่างของลูกกลิ้งทั้งสอง พื้นผิวของลูกกลิ้งที่หมุนเข้าหากันจะทำหน้าที่ในการบีบอัดสารให้มีขนาดอนุภาคเล็กลงไปเรื่อยๆ



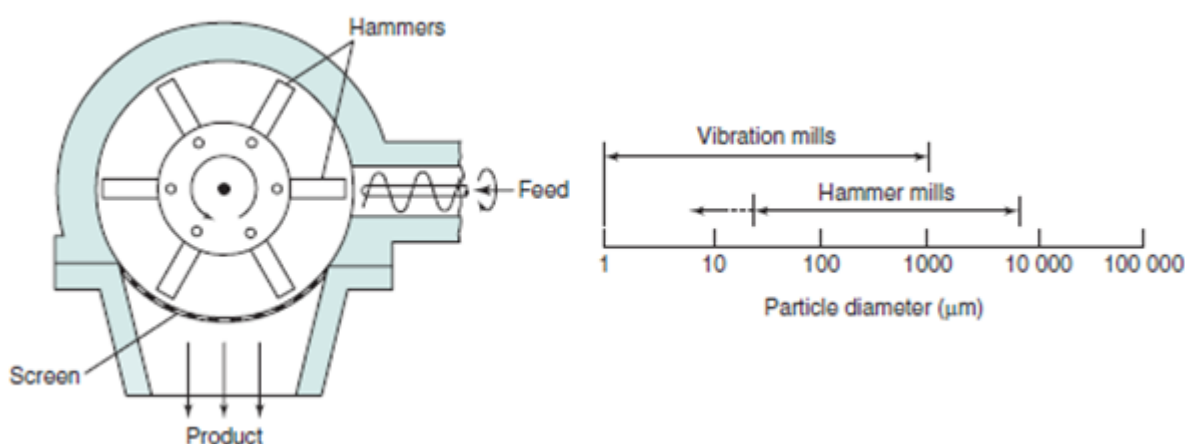
ภาพประกอบ 2 Roller mill (Ortega-Rivas, 2012)

1.3 วิธีการทุบ กระแทก (Impact method)

อาศัยหลักการลดขนาดโดยใช้แรงทุบหรือกระแทกสารที่ต้องการลดขนาดอนุภาค สารจะถูกทุบหรือกระแทกด้วยแรงสม่ำเสมอไปเรื่อยๆจนได้ขนาดอนุภาคของสารตามต้องการ ตัวอย่างเครื่องมือที่ใช้วิธีการทุบกระแทก เช่น Hammer mill, Vibration mill เป็นต้น

1.3.1 Hammer mill

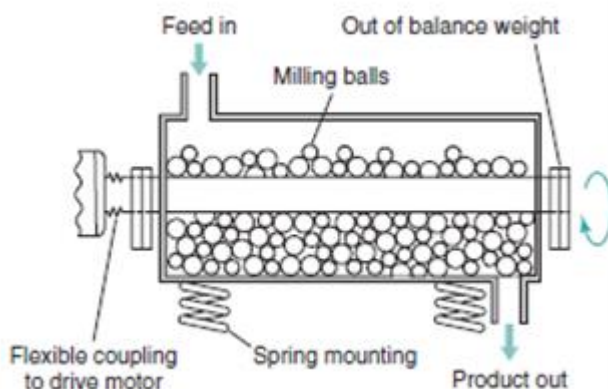
หลักการทำงานโดยอาศัยแท่งเหล็กลักษณะเหมือนฆ้อน ที่ยื่นออกมาจากบริเวณแกนกลางของเครื่อง ซึ่งเคลื่อนที่ได้ จะทำหน้าที่ในการทุบ กระแทกสารภายในเครื่องให้เกิดการลดขนาดอนุภาคไปเรื่อยๆ จนกระทั่งขนาดอนุภาคเล็กเพียงพอที่จะผ่านรูตะแกรง (Screen) ออกมาเป็นผลิตภัณฑ์ (Product) ตามต้องการ



ภาพประกอบ 3 Hammer mill (Aulton et al., 2018)

1.3.2 Vibration mill

ตัวเครื่องเป็นถังทรงกระบอก ภายในกลวง หลักการทำงานโดยการเติมลูกบอลทรงกลม ซึ่งทำมาจากสแตนเลสหรือกระเบื้องลงไปจนถึงปริมาณร้อยละ 80 ของปริมาตรถัง การลดขนาดจะเกิดขึ้นระหว่างที่ถังหมุนรอบตัวเอง ส่งผลให้เกิดการเคลื่อนที่ของลูกบอล (Milling balls) ซึ่งจะเคลื่อนที่ไปทาบ กระแทกสารให้มีขนาดอนุภาคเล็กลงไปเรื่อยๆ จนกระทั่งสามารถผ่านรูตะแกรงตามขนาดที่ต้องการออกมาเป็นผลิตภัณฑ์ (Product)



ภาพประกอบ 4 Vibration mill (Aulton et al., 2018)

1.4 วิธีการเสียดสี (Attrition method)

หลักการทำงานของเครื่องจะเกิดจากการเคลื่อนที่ของอนุภาคของสารที่ต้องการลดขนาดภายในเครื่อง โดยการเคลื่อนที่ดังกล่าวส่งผลทำให้เกิดการเสียดสีกันเองระหว่างอนุภาคของสาร และเกิดการเสียดสีระหว่างอนุภาคของสารกับภายในผนังของเครื่องมีดังนี้ เช่น Roller mills นอกจากนี้จะอาศัยหลักการบีบอัดในการลดขนาดอนุภาคแล้ว ยังอาศัยหลักการเสียดสีในการลดขนาดอนุภาคร่วมด้วย เครื่องมือที่อาศัยวิธีการเสียดสีในการลดขนาดอนุภาคนี้ นิยมใช้ในการลดขนาดอนุภาคของแข็งที่กระจายตัวในตัวรับ เช่น ยาแขวนตะกอน เพสท์ ซีซี เป็นต้น

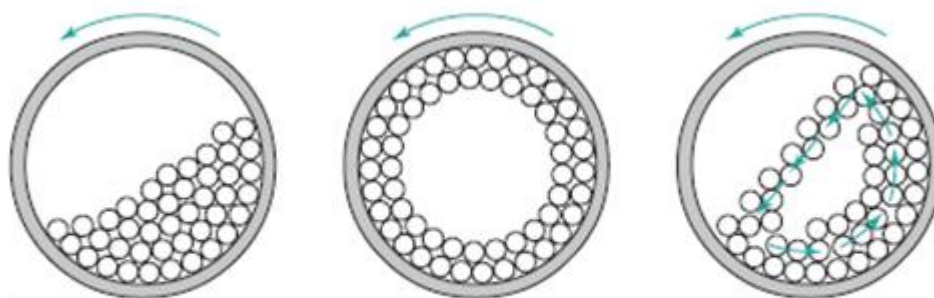
นอกจากนั้น บางเครื่องมือยังอาศัยหลายหลักการร่วมกันในการลดขนาดอนุภาค เช่น

วิธีการทุบ กระแทก ร่วมกับการเสียดสี (Combined impact and attrition methods) เครื่องมือที่อาศัยหลักการวิธีการทุบ กระแทก ร่วมกับการเสียดสี เช่น Ball mill, Pin mill, Fluid energy mill เป็นต้น

1. Ball mill

อาศัยหลักการทุบ กระแทก ร่วมกับการเสียดสี ในการลดขนาดอนุภาค ตัวเครื่องจะเป็นทรงกระบอกกลวง สามารถหมุนรอบตัวเองในแนวนอน โดยบรรจุลูกบอลร้อยละ 30-50 ของปริมาตรถัง ขนาดของลูกบอลขึ้นกับขนาดถังและอัตราเร็วในการป้อนสาร เช่น ถังขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 1 เมตร อาจจะใช้ลูกบอลขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 75 มิลลิเมตร หรืออาจใช้ลูกบอลหลายขนาดร่วมกันได้ โดยลูกบอลขนาดใหญ่จะช่วยลดขนาดอนุภาคแบบหยาบ ในขณะที่ลูกบอลขนาดเล็กจะช่วยให้ขนาดอนุภาคเล็กละเอียดมากขึ้น เนื่องจากช่องว่างระหว่างลูกบอลขนาดเล็กจะลดลงเมื่อเทียบกับลูกบอลขนาดใหญ่

ปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของเครื่อง Ball mill คือความเร็วในการหมุนของตัวถัง โดยถ้าความเร็วในการหมุนของตัวถังช้ามาก ลูกบอลจะกองรวมกันอยู่ด้านล่าง ซึ่งเกิดการเคลื่อนที่ของลูกบอลน้อยมาก แต่ถ้าความเร็วในการหมุนของตัวถังมากเกินไป ลูกบอลจะเคลื่อนที่ไปอยู่ที่บริเวณพื้นผิวด้านในของถัง ส่งผลให้ไม่เกิดการลดขนาดเช่นกัน ดังนั้น ถังควรหมุนด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสม เรียกว่า “Critical angular velocity” เพื่อให้เกิดการเคลื่อนที่แบบ Cascading โดยลูกบอลจะเคลื่อนที่ขึ้นไปอยู่บริเวณพื้นผิวของถัง แล้วหล่นลงมาไปกระแทกและเสียดสีสารให้เกิดการลดขนาดต่อเนื่องไปเรื่อยๆ ซึ่งจะส่งผลทำให้เกิดการลดขนาดอนุภาคมากที่สุด



Low angular velocity

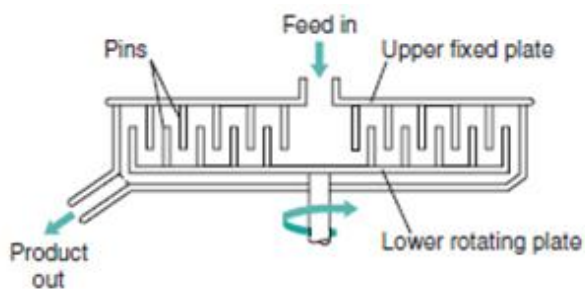
High angular velocity

Critical angular velocity

ภาพประกอบ 5 การเคลื่อนที่ของลูกบอลในเครื่อง Ball mill (Aulton et al., 2018)

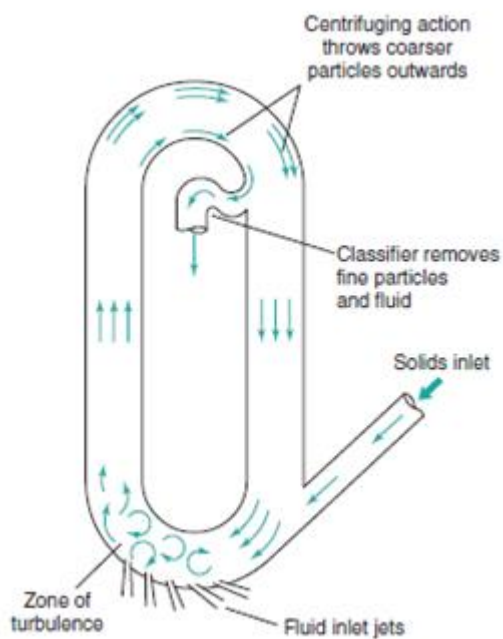
2. Pin mill

ประกอบด้วยแผ่นเพลทที่มีแท่งเหล็กลักษณะเหมือนเข็ม 2 แผ่น วางประกบกัน โดยแผ่นด้านบนถูกยึดอยู่กับที่ (Upper fixed plate) และแผ่นด้านล่างสามารถหมุนเคลื่อนที่ได้ (Lower rotating plate) โดยเมื่อแผ่นด้านล่างหมุนเคลื่อนที่ อนุภาคของสารจะถูกลดขนาดโดยการกระแทกและเสียดสีของแท่งเข็มกับอนุภาคของสารต่อเนื่องไปเรื่อยๆ จนได้ขนาดอนุภาคตามต้องการจะผ่านรูตะแกรงออกมาเป็นผลิตภัณฑ์ (Product)



ภาพประกอบ 6 Pin mill (Aulton et al., 2018)

3. Fluid energy mill



ภาพประกอบ 7 Fluid energy mill (Aulton et al., 2018)

หลักการการทำงานของเครื่องโดยการฉีดของเหลวหรืออากาศ ซึ่งใช้ความดันสูงอัดผ่านรูขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 20-200 มิลลิเมตร เพื่อให้ของเหลวมีขนาดเล็กมากๆ (Micronizer) เข้าไปในบริเวณด้านล่างของเครื่อง ของเหลวหรืออากาศที่ฉีดเข้าไปจะไปกระทบและเสียดสีกับสาร เพื่อลดขนาดอนุภาคและเกิดการหมุนวนในระบบต่อเนื่องไปเรื่อยๆ จนกระทั่งได้ขนาดอนุภาคตามต้องการ

ตารางที่ 1 แสดงการเลือกใช้เครื่องมือลดขนาดอนุภาคให้เหมาะสมกับคุณสมบัติของสารและขนาดอนุภาคที่ต้องการ

Mohs' hardness	Tough	Sticky	Abrasive	Friable
Fine powder product (<50 micron)				
1-3 (soft)	Ball, vibration (under liquid nitrogen)	Ball, vibration		Ball, vibration, pin, fluid energy
3-5 (intermediate)	Ball, vibration			Ball, vibration, fluid energy
5-10 (hard)	Ball, vibration, fluid energy		Ball, vibration, fluid energy	
Coarse powder product (50 - 1000 micron)				
1-3 (soft)	Ball, vibration, roller, pin, hammer, cutter (all under liquid nitrogen)	Ball, pin		Ball, roller, pin, hammer, vibration
3-5 (intermediate)	Ball, roller, pin, hammer, vibration, cutter			Ball, roller, pin, hammer, vibration
5-10 (hard)	Ball, vibration		Ball, vibration, roller	
Very coarse product (>1000 micron)				
1-3 (soft)	Cutter	Roller, hammer	Roller, hammer	
3-5 (intermediate)	Roller, hammer			Roller, hammer
5-10 (hard)	Roller		Roller	

การเลือกใช้เครื่องมือสำหรับการลดขนาดอนุภาค ควรพิจารณาถึงคุณสมบัติของสารและขนาดอนุภาคที่ต้องการ เพื่อจะได้เลือกใช้เครื่องมือได้อย่างเหมาะสม นอกจากนั้น การลดขนาดอนุภาควัตถุประสงค์เดียวกัน หากใช้เครื่องมือที่ต่างกันในการลดขนาด จะส่งผลให้ผลผลิตที่ได้มีความแตกต่างกันทั้งในด้านขนาดและรูปร่าง ซึ่งการลดขนาดอนุภาคหากยังต้องการให้ได้ขนาดเล็กมาก ยิ่งต้องเสียค่าใช้จ่ายมากขึ้นด้วย เนื่องจากต้องใช้ระยะเวลาในการลดขนาดที่นานมากขึ้น ดังนั้น ควรคำนึงถึงขนาดอนุภาคที่เหมาะสมที่ต้องการใช้ในกระบวนการผลิตนั้นๆ เพื่อที่จะเลือกใช้เครื่องมือให้เหมาะสมกับขนาดอนุภาคที่ต้องการ

2. การทำแห้ง (Drying)

การทำแห้งเป็นกระบวนการในการเอาน้ำออกจากสาร ทำให้ปริมาณน้ำในสารนั้นลดลง โดยน้ำที่ระเหยออกจากสารอาจจะไม่ต้องระเหยที่จุดเดือด แต่ใช้อากาศพัดผ่านสารนั้นเพื่อดึงน้ำออกมา โดยเฉพาะสารที่เป็นของแข็งที่เป็ยกขึ้น ซึ่งจะมีผลต่อความคงตัว คุณสมบัติการไหลและความสามารถในการถูกดกอัดของสาร

ปัจจัยที่ควรพิจารณาในการเลือกวิธีการทำแห้งให้เหมาะสม คือ ความไวต่อความร้อนของสาร ลักษณะทางกายภาพของสาร ธรรมชาติของของเหลวที่ต้องการระเหยออก และแหล่งของความร้อน เช่น ไอน้ำ ไฟฟ้า เป็นต้น

เครื่องมือสำหรับการทำแห้ง

การถ่ายเทความร้อน (Heat transfer) หมายถึง การเคลื่อนที่ของความร้อนจากบริเวณที่อุณหภูมิสูงไปยังบริเวณที่อุณหภูมิต่ำ แบ่งออกเป็น 3 ประเภท คือ

1. การพาความร้อน (Convection) เป็นการถ่ายเทความร้อนด้วยการเคลื่อนที่ของอะตอมและโมเลกุลของสาร ซึ่งมีสถานะเป็นของเหลวและก๊าซ เป็นการส่งถ่ายอุณหภูมิโดยตัวกลางนั้นเคลื่อนที่ไปกับอนุภาคด้วย โดยอัตราการพาความร้อนขึ้นอยู่กับความแตกต่างของอุณหภูมิ ความเร็วของการไหลของตัวกลาง และชนิดของของไหล

2. การนำความร้อน (Conduction) เป็นการถ่ายเทความร้อนจากโมเลกุลหนึ่งไปสู่อีกโมเลกุลหนึ่ง ซึ่งอยู่ติดกันไปเรื่อยๆ จากอุณหภูมิสูงไปสู่อุณหภูมิต่ำ โดยอาศัยตัวกลางที่เป็นของแข็งหรือของไหลที่อยู่กับที่ อัตราการนำความร้อนขึ้นอยู่กับความแตกต่างของอุณหภูมิและคุณสมบัติการนำความร้อนของสาร

3. การแผ่รังสี (Radiation) เป็นการถ่ายเทความร้อนออกรอบตัวทุกทิศทาง โดยไม่ต้องอาศัยตัวกลางในการส่งถ่ายพลังงาน การแผ่รังสีสามารถถ่ายเทความร้อนผ่านอากาศได้ โดยวัตถุที่มีอุณหภูมิสูงจะแผ่รังสีคลื่นสั้น ส่วนวัตถุที่มีอุณหภูมิต่ำจะแผ่รังสีคลื่นยาว

2.1 การทำแห้งโดยวิธีการพาความร้อนสำหรับของแข็งเปียก (Convective drying of wet solids)

2.1.1 Fixed (or static bed) convective drying

การใช้เครื่องมือแบบให้ความร้อนโดยตรง โดยสารจะอยู่กับที่ ไม่มีการเคลื่อนไหว ดังนั้น สารจะสัมผัสกับความร้อนบริเวณผิวหน้าของสารมากกว่าบริเวณอื่น ทำให้สารบริเวณด้านล่างอาจได้รับความร้อนไม่ทั่วถึง

1. เครื่องอบแห้งแบบถาด (Tray drier)

โดยนำสารวางไว้ในถาด ตะแกรง หรือแผ่นที่มีรูพรุน แล้วเป่าลมร้อนขนานไปกับผิวหน้าสาร หรือเป่าตั้งฉากกับถาดที่ยอมให้ลมผ่านได้ ลมร้อนจะผ่านเข้าไปในชั้นสาร เนื่องจากจะใช้ลมร้อนที่มีความเร็วไม่สูงมาก สารจึงยังอยู่นิ่ง ไม่ก่อให้เกิดการสั่นสะเทือนหรือการกระแทกใดๆ ไม่เกิดความเสียหายจากการแตกหัก เหมาะกับการอบสารหลายๆ ชนิด แต่ปริมาณน้อยๆ พร้อมกัน ข้อดี

1. ใช้กับการอบสารปริมาณน้อยได้
2. สามารถอบสารหลายชนิดพร้อมกันได้ โดยการใส่ถาดวางแยกชั้นกัน

ข้อเสีย

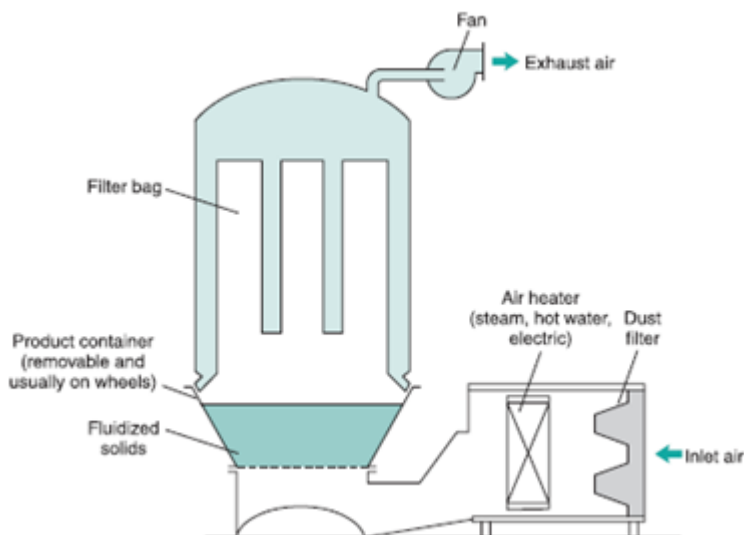
1. อุณหภูมิแต่ละตำแหน่งในเครื่องอาจไม่เท่ากัน
2. สารอาจได้รับความร้อนไม่สม่ำเสมอ ควรเกลี่ยสารให้กระจายตัวเป็นชั้นบางๆ

2.1.2 Dynamic convective drier

เป็นกระบวนการทำแห้งโดยที่สารมีการเคลื่อนที่ในระบบ ดังนั้น สารจะสัมผัสความร้อนได้อย่างทั่วถึงและสม่ำเสมอมากยิ่งขึ้น

1. Fluidized bed drier

เป็นการทำแห้งที่มีประสิทธิภาพดี ใช้วิธีเป่าลมร้อนเข้าไปจากด้านล่างของชั้นสารที่เป็นผงที่วางบนแผ่นที่มีรูพรุน เพื่อให้ผงสารลอยขึ้นและมีการเคลื่อนไหว สารจะสัมผัสกับความร้อนได้อย่างทั่วถึง จึงมีการถ่ายเทความร้อนโดยรวมได้มาก



ภาพประกอบ 8 Fluidized bed drier (Aulton et al., 2018)

ข้อดี

1. การทำแห้งมีประสิทธิภาพดี ดังนั้น จะใช้เวลาในการทำแห้งสั้น
2. การทำแห้งจะเกิดขึ้นกับทั้งอนุภาคของสาร ไม่ใช่แห้งเพียงแต่พื้นผิวหน้าของสารเท่านั้น
3. สารจะสัมผัสกับความร้อนไม่นาน ทำให้ลดโอกาสการเกิด Overheat
4. อุณหภูมิในระบบทั่วถึงสม่ำเสมอ
5. ตัวถังที่ใส่สารสามารถถอดออก เคลื่อนที่ได้ ทำให้ลดค่าแรงงานในการขนย้าย

ข้อเสีย

1. ขณะที่สารลอยตัวในระบบ อาจทำให้สารมีโอกาสเกิดการเสียดสีกันได้ ทำให้เกิดฝุ่นผงขึ้น
2. อนุภาคที่เล็กมากๆ จะลอยตัวออกไปและถูกดักจับด้วยถุงกรองของเครื่อง ทำให้สูญเสียสารส่วนหนึ่งจากกระบวนการไป

3. อาจทำให้เกิดไฟฟ้าสถิตบนอนุภาคได้
4. ตัวทำละลายอินทรีย์หรือสารที่ระเหย อาจทำให้เกิดการระเบิดได้

2.2 การอบแห้งโดยวิธีการนำความร้อนสำหรับของแข็งเปียก (Conductive drying of wet solid)

1. การอบแห้งแบบสุญญากาศ (Vacuum oven)

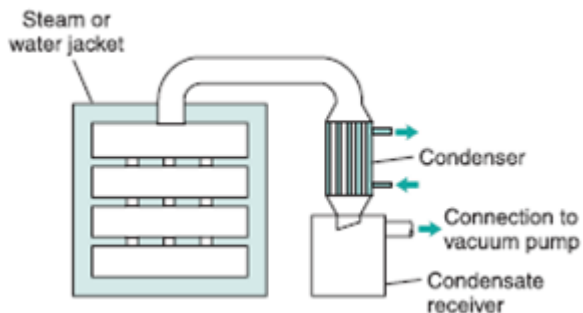
ใช้ในการอบตัวอย่างโดยควบคุมอุณหภูมิด้วยระบบไฟฟ้า โดยชิ้นโลหะที่วางสารจะเป็นตัวนำความร้อน ขณะทำงานอากาศภายในเครื่องอบแห้งจะถูกดูดออกไปจนภายในเครื่องกลายเป็นสุญญากาศ เนื่องจากของเหลวหรือน้ำจะมีจุดเดือดต่ำลง เมื่อความดันบรรยากาศลดลง ทำให้สามารถอบไล่ความชื้นออกจากตัวอย่างได้อย่างรวดเร็ว และสภาพตัวอย่างยังคงเดิม โดยตู้อบสุญญากาศ (Vacuum oven) จะทำงานร่วมกับ Vacuum pump เพื่อดูดอากาศออกจากตู้อบ

ข้อดี

1. ใช้เวลาในการอบน้อยกว่าการอบแห้งแบบธรรมดา

ข้อเสีย

1. เครื่องมีมีราคาแพง



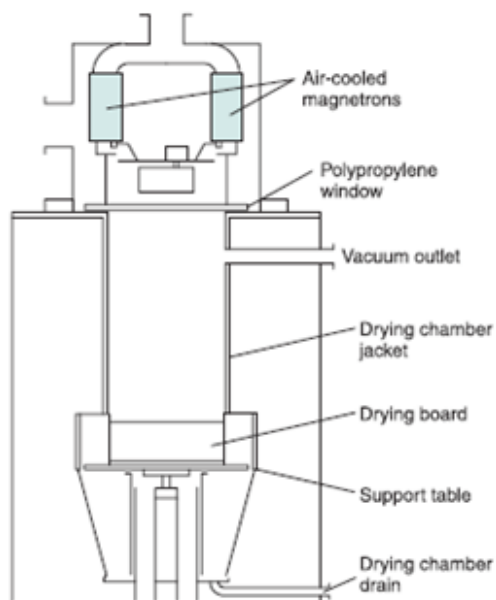
ภาพประกอบ 9 Vacuum oven (Aulton et al., 2018)

2.3 การอบแห้งโดยวิธีการแผ่รังสีความร้อนสำหรับของแข็งเปียก (Radiation drying of wet solid)

การแผ่รังสีความร้อนจะแตกต่างจากการนำความร้อนและการพาความร้อน เพราะไม่ต้องอาศัยตัวกลาง (ของแข็ง ของเหลว ก๊าซ)

2.3.1 การถ่ายเทความร้อนโดยการแผ่รังสี (Radiant heat transmission)

1. Microwave



ภาพประกอบ 10 Microwave drier (Aulton et al., 2018)

ไมโครเวฟอาศัยหลักการคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าซึ่งอยู่ในรูปของพลังงานและถูกเปลี่ยนไปเป็นความร้อน โดยการสั่นสะเทือนของอนุภาคที่มีประจุและการหมุนตัวของโมเลกุลที่มีขั้ว ทำให้ชนกับอนุภาคหรือโมเลกุลที่อยู่ข้างเคียง ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากที่วัตถุได้รับคลื่นและมีการดูดซับพลังงาน ทำให้เกิดความร้อนขึ้น

ข้อดี

1. ประสิทธิภาพในการทำแห้งดี
2. ใช้อุณหภูมิในการทำแห้งต่ำ และทำแห้งได้อย่างรวดเร็ว
3. ไม่เกิดการเสียดสีระหว่างอนุภาค ทำให้ไม่เกิดฝุ่นผง

ข้อเสีย

1. บรรจุสารในการทำแห้งแต่ละครั้งได้น้อย

2.4 การทำแห้งสำหรับสารละลายและสารแขวนตะกอน (Dried for dilute solutions and suspensions)

1. เครื่องอบแห้งแบบลูกกลิ้ง (Drum drier)

นิยมใช้กับสารที่เป็นของเหลว ซึ่งอาจเป็นสารละลาย (Solutions) หรือสารแขวนตะกอน (Suspensions) ทำให้แห้งจนเป็นของแข็ง โดยการป้อนสารที่ต้องการทำให้แห้งเคลือบเป็นชั้นบางๆ ที่ผิวหน้าของลูกกลิ้ง ซึ่งทำจากเหล็กไร้สนิม ผิวเรียบ ภายในลูกกลิ้งกลวงและได้รับความร้อนจากด้านในด้วยไอน้ำหรือไฟฟ้า ขณะที่ลูกกลิ้งกำลังหมุนจะมีระบบป้อนสารละลายทำให้สารละลายเหลว ลักษณะชั้นเคลือบบนผิวของลูกกลิ้งลักษณะเป็นแผ่นฟิล์มบางๆ หลังจากนั้นจะเกิดการถ่ายเทความร้อนจากผิวของลูกกลิ้งไปยังฟิล์มของสารละลายด้วยการนำความร้อน เมื่อลูกกลิ้งเคลื่อนที่ไปครบรอบ สารละลายจะแห้งพอดีแล้วถูกขูดออกโดยใช้ใบมีด (Knife edge) ซึ่งสารละลายแห้งที่ได้จะมีลักษณะเป็นแผ่นบาง (Flake)

ปัจจัยที่มีผลต่อผลิตภัณฑ์

1. อัตราการป้อนสารเข้าสู่ระบบ (Feed rate) ถ้าช้าเกินไป จะใช้เวลาในการทำแห้งนาน เสียเวลา แต่ถ้าเร็วเกินไป สารอาจแห้งไม่ทันต่อการหมุนหนึ่งรอบ
2. ความหนาของแผ่นฟิล์มบนลูกกลิ้ง (Film thickness) ถ้าหนาเกินไป สารอาจไม่แห้ง แต่ถ้าบางเกินไป สารอาจไหม้ได้
3. อัตราเร็วในการหมุนของลูกกลิ้ง (Speed of rotation) ถ้าช้าเกินไป จะใช้เวลาในการทำแห้งนาน เสียเวลา แต่ถ้าเร็วเกินไป สารอาจแห้งไม่ทันต่อการหมุนหนึ่งรอบ
4. อุณหภูมิของลูกกลิ้ง (Temperature) ถ้าต่ำเกินไป สารอาจไม่แห้ง แต่ถ้าสูงเกินไป อาจทำให้สารแห้งจนไหม้ได้

ข้อดี

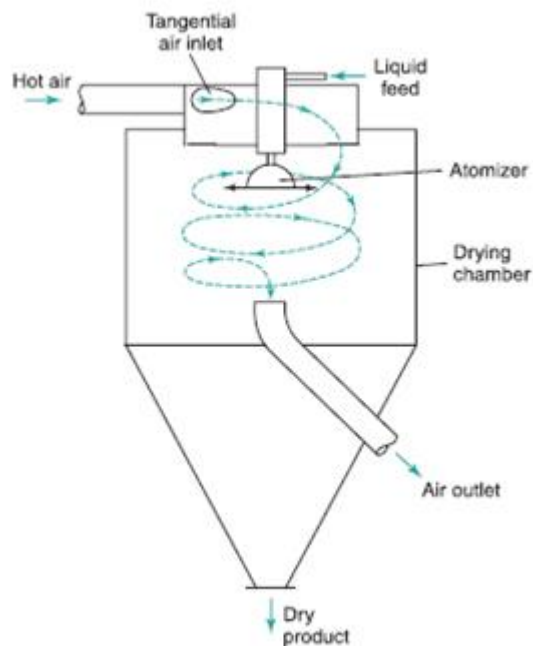
1. ทำแห้งได้อย่างรวดเร็ว จึงใช้เวลาในการทำแห้งสั้น
2. เครื่องมือขนาดไม่ใหญ่มาก
3. ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเป็นแผ่นบางๆ (Flake form)

ข้อเสีย

1. ต้องควบคุมปัจจัยต่างๆ ของเครื่องให้เหมาะสม เช่น อัตราการป้อนสารเข้าสู่ระบบ ความหนาของแผ่นฟิล์มบนลูกกลิ้ง อัตราเร็วในการหมุนของลูกกลิ้ง อุณหภูมิของลูกกลิ้ง เป็นต้น

2. การอบแห้งแบบพ่นฝอย (Spray drier)

นิยมใช้กับสารที่มีลักษณะเป็นสารละลายหรือของเหลวข้น (Slurry) โดยนำสารไปพ่นเป็นละอองในกระแสดอากาศให้ความร้อน เพื่อให้แห้งเป็นผงก่อนที่จะตกลงมา เนื่องจากในช่วงแรกสารจะมีอัตราความชื้นสูง จึงต้องใช้อุณหภูมิสูงในการระเหย แต่การทำแห้งจะเสร็จสิ้นในเวลาเร็วมาก และอนุภาคของผลิตภัณฑ์จะไม่ต้องสัมผัสกับอุณหภูมิสูงเป็นเวลานาน วิธีนี้จึงสามารถทำแห้งสารที่ไม่เสถียรต่อความร้อนได้ ทำให้ได้สารซึ่งมีลักษณะของอนุภาคเป็นทรงกลม ส่งผลให้คุณสมบัติการไหลของสารดี และยังสามารถปรับขนาดของอนุภาคได้ด้วยการปรับขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหัวพ่นละออง ผลิตภัณฑ์ที่ได้ส่วนหนึ่งที่มีอนุภาคขนาดใหญ่กว่าจะตกลงสู่ด้านล่าง เรียกว่า Chamber product และผลิตภัณฑ์ที่มีอนุภาคขนาดเล็กจะถูกแยกออกมาบริเวณด้านข้าง ซึ่งเรียกว่า Cyclone product



ภาพประกอบ 11 Spray drier (Aulton et al., 2018)

ข้อดี

1. ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีขนาด รูปทรง สม่าเสมอ เนื่องจากใช้หัวพ่นที่ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางคงที่
2. อนุภาคหยดเล็ก ทำให้มีพื้นที่ผิวสัมผัสมากที่สัมผัสความร้อน ทำให้การระเหยของตัวทำละลายเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว จึงใช้เวลาสั้นในการทำแห้ง
3. ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นทรงกลม ขนาดเล็ก ส่งผลให้การละลายเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว เนื่องจากมีพื้นที่ผิวสัมผัสมาก
4. ผลิตภัณฑ์รูปร่างทรงกลม ทำให้คุณสมบัติการไหลของสารและความสามารถในการถูกตอกอัดดี

ข้อเสีย

1. เครื่องมือมีขนาดใหญ่ และควรมีการควบคุมปัจจัยการทำงานต่างๆ ของเครื่องให้เหมาะสม
3. **การทำแห้งด้วยความเย็น หรือการแช่แข็งแล้วทำให้แห้งในสุญญากาศ (Freeze drying)**
การทำให้สารแห้งโดยการระเหิดน้ำออกจากสารในสภาวะที่เป็นน้ำแข็งในสภาพสุญญากาศ สารจะถูกทำให้เย็นลงจนถึงจุดเยือกแข็งอย่างรวดเร็วจนน้ำภายในสารกลายเป็นน้ำแข็ง น้ำแข็งเหล่านี้เมื่อได้รับความร้อนเพิ่มขึ้น และควบคุมความดันสุญญากาศให้เหมาะสมหรือควบคุมความดันให้เท่ากับหรือต่ำกว่าความดัน ณ จุดเปลี่ยนสภาวะของน้ำ น้ำแข็งจะสามารถระเหิดกลายเป็นไอน้ำได้ โดยไม่ต้องเปลี่ยนสถานะเป็นของเหลวก่อน ผลิตภัณฑ์แห้งที่ได้จะมีลักษณะเป็นรูพรุนคล้ายฟองน้ำ คงรูปร่างเดิมได้ดี มีความชื้นต่ำ และสามารถดูดน้ำกลับคืนสู่สภาพเดิมได้ง่าย ดังนั้น ควรเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ที่ได้ในภาชนะปิดสนิทที่บรรจุในสภาพสุญญากาศ วิธีนี้เหมาะกับสารที่ไวต่อความร้อน

ข้อดี

1. อุณหภูมิต่ำ จึงไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ การสลายตัวของสาร
2. ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นรูพรุน ทำให้การละลายของสารเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว
3. ใช้ระบบสุญญากาศ ทำให้สารสัมผัสกับอากาศและออกซิเจนน้อย

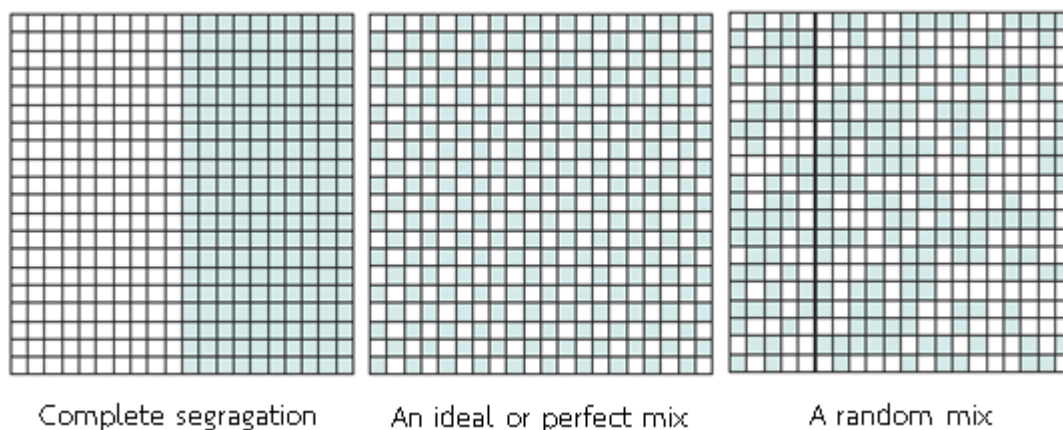
ข้อเสีย

1. เครื่องมือมีราคาแพง
2. การทำแห้งแต่ละรอบใช้เวลานาน
3. สารมีความเป็นรูพรุน ดังนั้น สารจะสามารถดูดความชื้นกลับคืนได้ง่าย ควรเก็บในภาชนะปิดสนิท

3. การผสม (Mixing)

การเตรียมตำรับยา ส่วนประกอบในตำรับนอกจากตัวยาสำคัญแล้ว ยังประกอบด้วยสารช่วยอื่นๆ ที่จำเป็นในตำรับ ดังนั้น การผสมให้ส่วนประกอบต่างๆ ในตำรับมีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอจึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่ส่งผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ทั้งในด้านลักษณะทางกายภาพ การปลดปล่อยตัวยาด้วยอัตราเร็วที่กำหนดและการออกฤทธิ์บริเวณตำแหน่งที่ต้องการ เป็นต้น โดยยารูปแบบต่างๆ จะมีขั้นตอนการผสมเป็นกระบวนการที่สำคัญในการผลิต เช่น การผสมผงยาและสารช่วยต่างๆ สำหรับยาในรูปแบบยาเม็ด ยาแคปซูล การผสมของเหลวที่เข้ากันสำหรับยาในรูปแบบยาอิมัลชัน ยาทิงเจอร์ การผสมของเหลวที่ไม่เข้ากันสำหรับยาในรูปแบบอิมัลชัน ครีม และการกระจายของแข็งในระบบสำหรับยารูปแบบยาแขวนตะกอน เพสต์ เป็นต้น

การผสม คือ การนำสาร 2 ชนิดหรือมากกว่ามาผสมกัน การผสมแบบอุดมคติที่ต้องการคือแบบ Ideal หรือ Perfect mix คือ สารสามารถกระจายตัวผสมกันได้อย่างสม่ำเสมอ แต่ในความเป็นจริง สารจะเกิดการผสมแบบสุ่ม (Random mix) นอกจากนั้น เวลาที่ใช้ในการผสมยังเป็นอีกหนึ่งปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อกระบวนการผสม โดยหากสารที่นำมาผสมกัน มีขนาดอนุภาคที่แตกต่างกัน เมื่อใช้เวลาในการผสมนานมากเกินไป จะส่งผลทำให้เกิดการแยกผสมเกิดขึ้นได้ (Complete segregation)

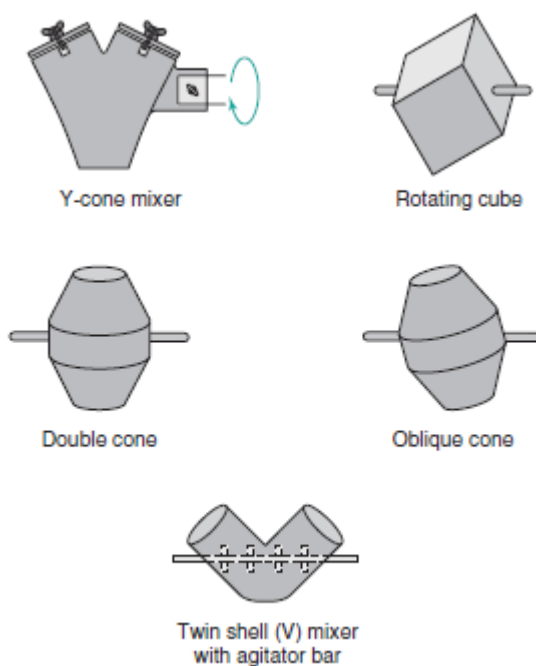


ภาพประกอบ 12 ลักษณะของการผสม (Aulton et al., 2018)

3.1 เครื่องมือที่ใช้ในการผสมผงยา

1. Tumbling mixer/ blenders

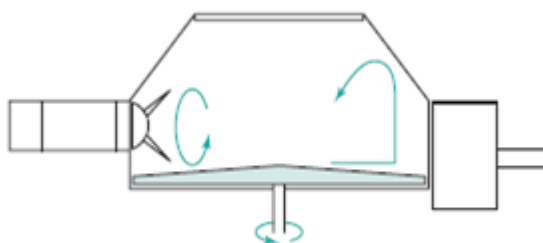
Tumbling mixer นิยมใช้ในการผสมแกรนูลหรือผงยาที่ไหลได้ดี โดยมีการออกแบบตัวเครื่องหลายรูปทรง เช่น Double cone mixer, Cube mixer, Y cone mixer เครื่องจะทำงานโดยการหมุนรอบตัวเองในแนวแกนนอน ส่งผลให้สารภายในเครื่องเกิดการเคลื่อนที่ผสมกันเองภายในตัวเครื่อง นอกจากนี้ เพื่อให้เกิดการเคลื่อนที่ของอนุภาคของสารภายในเครื่องแบบสุ่มมากยิ่งขึ้น บางเครื่องมือจึงมีการออกแบบให้มีแกนใบพัดหรือใบมีดภายในเครื่อง ทำให้อนุภาคเกิดการเคลื่อนที่แบบสุ่มในหลายๆทิศทางมากยิ่งขึ้น ส่งผลให้กระบวนการผสมของสารดียิ่งขึ้น



ภาพประกอบ 13 Tumbling mixers แบบต่างๆ (Aulton et al., 2018)

2. High speed mixer granulator

เครื่องมือบางชนิดสามารถทำได้หลายหน้าที่ เช่น High speed mixer granulator สามารถผสมสารให้เข้ากัน และสามารถทำแกรนูลได้ด้วยภายในเครื่องเดียวกัน การทำงานของเครื่องโดยแผ่นเพลทด้านล่างและใบพัดด้านข้างของเครื่องจะหมุนเพื่อผสมสารที่เป็นผงให้เข้ากัน หลังจากที่ถูกผสมเข้ากันดีแล้ว จะมีการเติมสารยึดเกาะเข้าไปในระบบเพื่อทำแกรนูล โดยการหมุนของแผ่นเพลทด้านล่างและใบพัดด้านข้างเครื่องจะช่วยให้การผสมให้สารยึดเกาะและผงยาผสมเข้ากันและเกิดการเกาะกลุ่มเป็นแกรนูลดียิ่งขึ้น



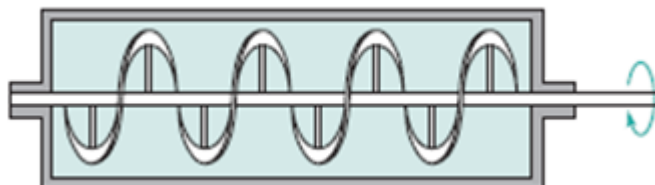
ภาพประกอบ 14 High speed mixer granulator (Aulton et al., 2018)

3. Fluidized bed mixers

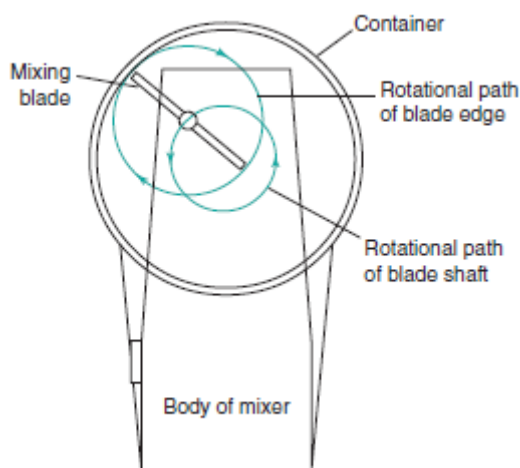
เครื่อง Fluidized bed เป็นเครื่องที่มีคุณสมบัติหลากหลายหน้าที่ กล่าวคือ สามารถทำหน้าที่เป็นเครื่องผสม เครื่องทำแห้ง เครื่องทำแกรนูล และเครื่องเคลือบได้ภายในเครื่องเดียวกัน โดยการเปลี่ยนชนิดของแผ่นเพลทด้านล่างเครื่องที่รองรับสาร (Air distribution plate, Orifice plate) และการเปลี่ยนตำแหน่งหัวสเปร์ย์สำหรับพ่นสารละลาย หลักการทำงานของเครื่องโดยการพ่นลมหรืออากาศผ่านกองอนุภาคสารขึ้นในแนวตั้ง ส่งผลให้อนุภาคเกิดการลอยตัวและเคลื่อนไหวเสมือนเป็นของไหลในระบบ โดยลมจะเข้าจากด้านล่างขึ้นสู่ด้านบน ดังนั้นอนุภาคภายในเครื่องจึงเคลื่อนที่ขึ้นในแนวตั้งจากบริเวณศูนย์กลางเครื่องแล้วตกลงทางรอบนอกตามแนวเส้นรอบวง ลักษณะการไหลของลมเข้าขึ้นกับรูปร่างของ Air distribution plate ที่ส่วนฐาน อนุภาคจะเคลื่อนที่ตลอดกระบวนการ ส่งผลให้มีประสิทธิภาพในการผสมสูง

4. Agitator mixers

ชนิดของเครื่องผสมจะขึ้นกับลักษณะและการเคลื่อนที่ของใบมีดหรือใบพัดที่ใช้ในการคนผสมสาร เช่น Ribbon mixer, Planetary mixer เป็นต้น หลักการทำงานของเครื่องโดยการหมุนรอบตัวเองของใบมีดเพื่อคนผสมสารให้เข้ากัน แต่อาจมีบางบริเวณที่ไม่เกิดการผสม เรียกว่า “Dead spots” ดังนั้น จึงมีการพัฒนาเครื่องมือให้มีการหมุนของใบมีดรอบตัวเองและหมุนรอบเครื่องด้วย เพื่อให้เกิดการผสมอย่างทั่วถึงมากยิ่งขึ้น



ภาพประกอบ 15 Ribbon agitator powder mixer (Aulton et al., 2018)



ภาพประกอบ 16 Planetary mixer (Aulton et al., 2018)

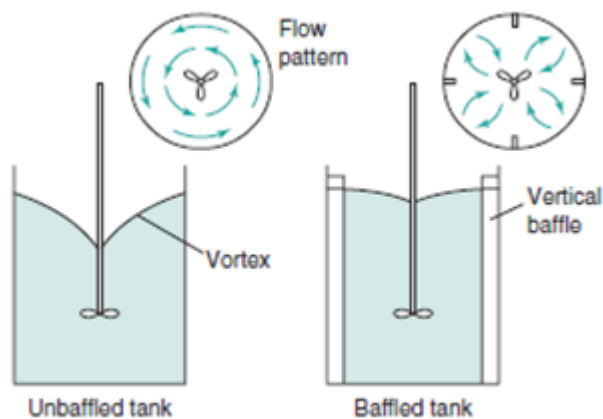
3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการผสมของเหลวที่เข้ากันและยาแขวนตะกอน

ของเหลวที่ไหลได้ดีจะมีความหนืดน้อยและสามารถผสมให้เข้ากันได้ง่าย แต่ถ้าของเหลวมีความหนืดเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การคนผสมให้เข้ากันทำได้ยากมากยิ่งขึ้น แต่ความหนืดของของเหลวจะช่วยลดอัตราเร็วในการตกตะกอนของยาแขวนตะกอนได้

1. Propeller mixers

การผสมของเหลวนิยมใช้ Propeller ในการคนผสม โดยองศาของใบพัดจะมีผลต่อทิศทางการเคลื่อนที่ของของเหลวในการคนผสมให้เข้ากัน

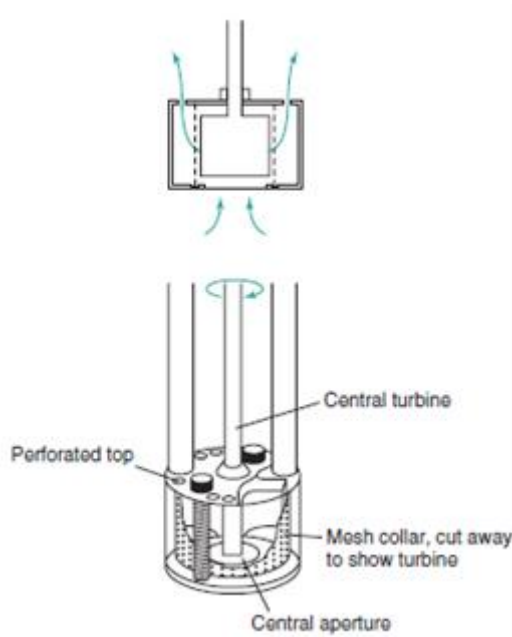
ถ้าวาง Propeller ตรงบริเวณกึ่งกลางของถังผสม ของเหลวจะเกิดการเคลื่อนที่หมุนวนจากตรงบริเวณกึ่งกลางเหวี่ยงออกไปด้านข้างเพียงทิศทางเดียว ดังนั้น จึงมีการพัฒนาเพื่อให้เกิดการเคลื่อนที่ในการผสมสารให้ทั่วถึงมากยิ่งขึ้น โดยการติดตั้ง Baffle เข้าไปบริเวณพื้นผิวภายในถัง เพื่อช่วยให้สารเกิดการเคลื่อนที่ในหลายทิศทางแบบสุ่มมากยิ่งขึ้น ส่งผลให้การผสมของสารทั่วถึงมากยิ่งขึ้น



ภาพประกอบ 17 Propeller mixer (Aulton et al., 2018)

2. Turbine mixers

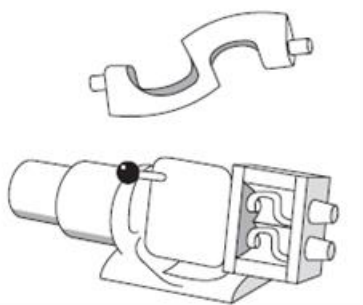
Turbine mixer สามารถใช้ได้กับของเหลวที่มีความหนืด เช่น ระบบอิมัลชันหรือครีม โดยของเหลวจะถูกแรงดันให้ผ่านรูขนาดเล็ก เพื่อลดขนาดของอนุภาคหยดเล็กให้มีขนาดเล็กลง ทำให้ส่วนประกอบในตำรับมีการผสมเข้ากันดีขึ้น เนื้อสัมผัสของครีมมีความเนียนสม่ำเสมอและส่งผลให้ตำรับมีความคงตัวมากยิ่งขึ้น



ภาพประกอบ 18 Turbine mixer (Aulton et al., 2018)

3.3 เครื่องมือที่ใช้ผสมสารกึ่งแข็ง

1. Sigma blade mixer

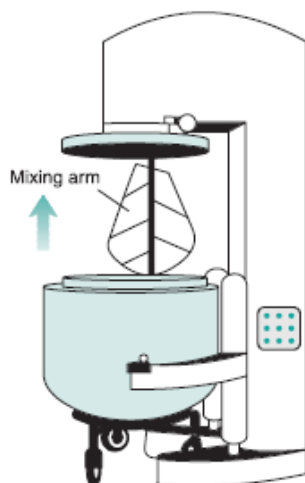


ภาพประกอบ 19 Sigma blade mixer (Aulton et al., 2018)

ใบมีดตรงกลางจะเป็นเหล็กรูปตัว S เมื่อใบมีดหมุนรอบแกนในแนวนอนจะเกิดการผสมของสารเกิดขึ้น โดยใบมีดจะไปกวาดสารบริเวณพื้นผิวของถังให้เกิดการผสมระหว่างผงยากับของเหลวหรือของกึ่งแข็งต่อเนื่องไปเรื่อยๆ เช่น การผสมผงยากับสารช่วยยึดเกาะก่อนทำแกรนูลเปียก

2. Planetary mixers

ใบมีดหรือใบพัดจะมีหลายรูปทรง การทำงานโดยถังผสมจะถูกยึดอยู่กับที่ ส่วนใบมีดหรือใบพัดจะเคลื่อนที่หมุนรอบตัวเองและหมุนรอบถังผสมเพื่อไปกวาดสารรอบๆบริเวณพื้นผิวของถังผสมให้เกิดการผสมอย่างทั่วถึงมากยิ่งขึ้น



ภาพประกอบ 20 Planetary mixer (Aulton et al., 2018)

การกระจายผงยาในยาพื้นกึ่งแข็ง เช่น ครีม ซีผึ้ง ให้เกิดการผสมอย่างสม่ำเสมอทำได้ยาก เนื่องจากไม่สามารถมองเห็นขนาดอนุภาคได้ด้วยตาเปล่า จึงอาจจำเป็นต้องใช้เครื่องมือช่วย เช่น Roller mill, Colloid mill เป็นต้น

บทสรุป

กระบวนการในการผลิตยาในขั้นตอนต่างๆ เช่น การลดขนาดอนุภาค การผสม และการทำแห้ง เป็นขั้นตอนการผลิตที่สำคัญเป็นอย่างยิ่ง เพราะจะส่งผลต่อคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่ได้ ดังนั้น จึงควรต้องเข้าใจหลักการการทำงาน of เครื่อง และเลือกใช้เครื่องมือต่างๆ เหล่านั้นให้เหมาะสมกับในแต่ละขั้นตอน เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีคุณภาพและความคงตัวดี

เอกสารอ้างอิง

- Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2018.
- Ortega-Rivas E. Unit Operations of Particulate Solids: Theory and Practice. CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2012.
- Pandey P, Rahul B. Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations. 1st ed. Woodhead Publishing, 2017.
- Sultana Y. Unit Operations in Pharmaceutical Engineering. CBS Publishers & Distributors, New Delhi, 2018.