



จดหมายข่าว

โรงงานเภสัชกรรมทหาร ศูนย์การอุตสาหกรรมป้องกันประเทศและ

พลังงานทหาร

รายสามเดือน : ฉบับที่ 2 (ม.ค.2552 - มี.ค.2552)

ข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับ แคลเซียมคาร์บอเนต

(Calcium Carbonate)

แคลเซียมคาร์บอเนต (Calcium Carbonate: CaCO_3) เป็นวัตถุดิบชั้นกลางที่ผลิตจากหินปูน มีคุณสมบัติไม่เป็นพิษ มีความขาวและความสว่างสูง จึงนำไปใช้ประโยชน์ได้หลากหลาย เช่น การใช้เป็นตัวเติมเต็ม (Filler) และตัวเพิ่มปริมาณ (Extender) ในอุตสาหกรรมกระดาษ อุตสาหกรรมสี อุตสาหกรรมพลาสติก พีวีซี และอุตสาหกรรมยาง ใช้เป็นส่วนผสมในยาสีฟัน ผงซักฟอก ยา และเวชภัณฑ์ต่างๆ นอกจากนี้ ยังใช้ในการผลิตชิ้นส่วนอุปกรณ์ต่างๆ เช่น คอมพิวเตอร์ โทรศัพท์ สายหุ้มโทรศัพท์ ฉนวนหุ้มสายไฟ ยางลบ ถูมือ และแว่นตา เป็นต้น

แคลเซียม เป็นแร่ธาตุชนิดหนึ่งที่มีความจำเป็นและมีปริมาณมากเป็นอันดับที่ 5 ของร่างกาย โดยร้อยละ 90 ของแคลเซียมจะถูกนำไปใช้ในการสร้างกระดูกและฟัน แคลเซียมทำหน้าที่ในการส่งสัญญาณผ่านเส้นประสาทไปควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อและอวัยวะอื่นๆ มีส่วนสำคัญต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือด กระบวนการสร้างพลังงานของร่างกาย ป้องกันการเกิดตะคริวในสตรีมีครรภ์ ป้องกันมะเร็งลำไส้ เป็นต้น ซึ่งจะเห็นว่าแคลเซียมมีความสำคัญต่อร่างกายมากมาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสตรีวัยหมดประจำเดือนและผู้สูงอายุ การรับประทานแคลเซียมอย่างเพียงพอ ร่วมกับการออกกำลังกายจะช่วยป้องกันโรคกระดูกพรุนได้

ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์แคลเซียมนอกจากตัวเดี่ยวๆ แล้วยังมีการเติม vitamin D เพื่อประโยชน์ทางเภสัชวิทยา คือ ช่วยเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมเข้าสู่ร่างกาย รวมทั้งในบางผลิตภัณฑ์จะมีการเติมแร่ธาตุต่างๆ เข้าไป ได้แก่ แมกนีเซียม สังกะสี แมงกานีส เป็นต้น โดยผลิตภัณฑ์แคลเซียมมีหลายรูปแบบ เช่น ยาเม็ด ยาเม็ดฟองฟู ซึ่งรูปแบบยาเม็ดยังได้รับความนิยมมากที่สุด แต่มีปัญหาเรื่องค่าการละลายของตัวยาและการเกิด capping โดยตามข้อกำหนดของ USP 24 ในหัวข้อการทดสอบค่าการละลายระบุว่า ภายในเวลา 30 นาทีต้องมีปริมาณแคลเซียมที่ละลายออกมาไม่น้อยกว่า 75% จาก labeled amount ของแคลเซียม

กรรมวิธีการผลิตแคลเซียมคาร์บอเนต

1. แคลเซียมคาร์บอเนตชนิดบดจากธรรมชาติ (Ground Calcium Carbonate: GCC) ได้จากการบดแคลเซียมคาร์บอเนตธรรมชาติ เช่น หินปูน (Limestone), หินอ่อน (Marble), ชอล์ก (Chalk) และแร่แคลไซต์ (Calcite) กรรมวิธีการผลิตมีหลายขั้นตอน อาทิ การลดขนาดแร่ (Size Reduction) และการคัดขนาด (Classification) เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีขนาดอนุภาคต่างๆ ตามที่ตลาดต้องการ

2. แคลเซียมคาร์บอเนตชนิดตกผลึก (Precipitated Calcium Carbonate: PCC) ได้จากการนำแคลเซียมคาร์บอเนตธรรมชาติมาตกผลึกใหม่เป็นผงขนาดเล็ก ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสและไม่ละลายน้ำ ผลิตภัณฑ์แคลเซียมคาร์บอเนต

1. แบบผง (Dry Powder) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการบดแคลเซียมคาร์บอเนตธรรมชาติโดยตรง มีลักษณะเป็นผงสีขาวอนุภาคขนาด 1-147 ไมครอน ใช้ในอุตสาหกรรมกระดาษ สี พลาสติก ยาง ผงซักฟอก ยาสีฟัน

2. แบบเคลือบผิว (Surface Coated Product) ได้จากการนำแคลเซียมคาร์บอเนตธรรมชาติแบบผง อนุภาคขนาด 1-15 ไมครอน มาเคลือบผิวอนุภาค เพื่อปรับปรุงคุณสมบัติ ใช้ในอุตสาหกรรมพลาสติก พีวีซี และอุตสาหกรรมยาง

3. แบบไม่เคลือบผิว (Uncoated Product) เป็นผลิตภัณฑ์แคลเซียมคาร์บอเนตที่ผสมอยู่ในรูปของของแข็ง ระหว่างแคลเซียมคาร์บอเนตธรรมชาติ กับเม็ดพลาสติก ใช้ในอุตสาหกรรมพลาสติก ขึ้นรูปต่างๆ เช่น ถังปฏิกิริยา กระสอบพลาสติก ฉนวนสายไฟ ภาชนะ และท่อต่างๆ

4. แบบน้ำ (Slurry Product) นิยมใช้ในอุตสาหกรรมกระดาษ เนื่องจากตอบสนองความต้องการของโรงงานผลิตกระดาษด้านความสะดวกในการใช้งาน ในขณะที่ผลิตภัณฑ์แบบแห้งต้องมีขั้นตอนการทำให้เป็นแบบน้ำอีกครั้งที่โรงงาน ก่อนเข้าสู่กระบวนการผลิตกระดาษ

ชื่อเรียกอื่น	Carbonic acid calcium salt; Calcichew; Calcidia; Light Carbonate
CAS No.	471-34-1
สูตรโมเลกุล	CaCO ₃
น้ำหนักโมเลกุล	100.09
จุดหลอมเหลว	825 องศาเซลเซียส (ไม่คงตัว)
คุณสมบัติ	เป็นผลึกหรือผง ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ไม่ละลายในน้ำ แต่ละลายได้ในกรดอ่อน
การใช้ที่ผิดกฎหมาย	เป็นสารอัลคาไลน์ ที่ใช้ในกระบวนการผลิตโคเคนเบส
การใช้ที่ถูกกฎหมาย	ใช้ในอุตสาหกรรมสี ยาง พลาสติก ผลิตกระดาษ ยางมาแมลง หมึก ทำกาวย ดินสอสี ใช้ในทางเภสัชกรรม ผลิตยาปฏิชีวนะ ยาลดกรด สารเสริมแคลเซียม เครื่องสำอาง และใช้ สำหรับลดความเปรี้ยวออกจากเหล้าองุ่น
กฎหมายควบคุม	ยังไม่มีมาตรการควบคุม

การพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ด Calcium carbonate

การพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ด calcium carbonate โดยเตรียมยาเม็ด calcium carbonate และทำการปรับเปลี่ยนชนิดของ binder, ปริมาณ binder ในสูตรตำรับ และความเข้มข้นของ binder solution เพื่อคัดเลือก binder ที่เหมาะสม พบว่า การใช้ PVP K30 ในปริมาณ 9% โดยใช้ในรูปแบบ binder solution ที่ความเข้มข้น 25% w/v จะให้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดีตามมาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับ จากนั้นจึงพัฒนาเป็นตำรับยาเม็ด calcium carbonate ผสม vitamin D โดยศึกษาการใช้ disintegrator ชนิดต่างๆ และการใช้ sodium lauryl sulphate (SLS) ซึ่งเป็น wetting agent ช่วยเพิ่มการละลายของตัวยา พบว่า การใช้ disintegrator 2 ตัวคือ Explotab ร่วมกับ Ac-Di-Sol จะให้ค่าการละลายที่ดีกว่าการใช้แบบตัวเดียวๆ และการใช้ SLS ในปริมาณ 0.5% ก็ให้ค่าการละลายที่ดีและมีปริมาณตัวยาอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนด สูตรตำรับยาเม็ด calcium carbonate ผสม vitamin D ที่ดีที่สุดซึ่งให้ยาเม็ดที่เข้ามาตรฐานตามเภสัชตำรับจากการวิจัยและพัฒนาในครั้งนี้ ได้แก่สูตรตำรับที่ 18 ซึ่งให้ค่าการละลายที่เวลา 30 นาทีสูงถึง 113.78%

เตรียมตำรับยาเม็ด calcium carbonate โดยวิธี wet granulation และทำการทดลองดังต่อไปนี้

1. ใช้ binder ชนิดต่างๆ ในสูตรตำรับ 5% ตอกตำรับละ 150 เม็ด โดย binder ที่เลือกใช้ได้แก่ Eragel, Eragel SP, Erapac, PVP K30 และ PVP K90 ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งมีขั้นตอนในการผสมดังนี้
 - ใส calcium carbonate ในปริมาณตามสูตรตำรับลงในโถ
 - เตรียม binder โดยละลาย binder ในน้ำ 128 ml ผสมให้เข้ากันในบีกเกอร์
 - เติมน้ำละลาย binder ลงไปผสมกับตัวยาส่วนแรกผสมให้เข้ากันในโถ
 - นำ wet mass ที่ได้ผ่านเครื่อง high speed granulator โดยใช้แรงขนาดกลาง
 - นำแกรนูลเปียกไปอบในตู้อบ อุณหภูมิ 60 °C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง
 - นำแกรนูลที่อบแห้งแล้วมาบดผ่าน oscillator โดยใช้ตะแกรงเบอร์ 16
 - ถ่ายแกรนูลที่บดแล้วลงในถุงพลาสติกพร้อมกับเติม lactose, Explotab (ที่อบและผ่านตะแกรงเบอร์ 30 แล้ว) เขย่าผสม 5 นาที
 - เติม magnesium stearate (ผ่านตะแกรงเบอร์เบอร์ 30) ลงไปและ ผสม 3 นาที
 - นำแกรนูลไปตอกด้วยเครื่องตอกเม็ดยาสากลเดี่ยว โดยปรับให้มีน้ำหนักเม็ดละ 1.712 กรัม ตรวจสอบคุณลักษณะเม็ดยา การเกิด capping, ความแข็ง ทำการประเมินคุณภาพยาเม็ดที่ตอกได้
2. นำ binder ที่คัดเลือกจากข้อ 2.1 มาใช้ในการตอกตามสูตรในตารางที่ 2 เพื่อศึกษาผลของชนิด binder ที่ใช้ในตำรับ (โดยใช้ในปริมาณ 7%) และความเข้มข้นของสารละลาย binder ซึ่งมีขั้นตอนในการผสมดังนี้
 - ใส calcium carbonate ในปริมาณตามสูตรตำรับลงในโถ
 - เตรียม binder ความเข้มข้นต่างๆ เติมน้ำ ปั่นผสมให้เข้ากันในบีกเกอร์
 - เติมน้ำละลาย binder ลงไปผสมกับตัวยาส่วนแรกผสมให้เข้ากันในโถ
 - นำ wet mass ที่ได้ผ่านเครื่อง high speed granulator โดยใช้แรงขนาดกลาง
 - นำแกรนูลเปียกไปอบในตู้อบ อุณหภูมิ 60 °C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง
 - นำแกรนูลที่อบแห้งแล้วมาบดผ่าน oscillator โดยใช้ตะแกรงเบอร์ 16
 - ถ่ายแกรนูลที่บดแล้วลงในถุงพลาสติกพร้อมกับเติม lactose, Explotab (ที่อบและผ่านตะแกรงเบอร์ 30 แล้ว) เขย่าผสม 5 นาที

- เติม magnesium stearate (ผ่านตะแกรงเบอร์เบอร์ 30)ลงไปและผสม 3 นาที
 - นำแกรนูลไปตอกด้วยเครื่องตอกเม็ดยาสากลเดี่ยว โดยปรับให้มีน้ำหนักเม็ดละ 1.750 กรัม ตรวจสอบคุณลักษณะเม็ดยา การเกิด capping, ความแข็ง ทำการประเมินคุณภาพยาเม็ดที่ตอกได้
3. นำ binder ที่คัดเลือกจากข้อ 2.2 มาใช้ในการตอกตามสูตรในตารางที่ 3 โดยเพิ่มปริมาณ binder ที่ใช้ในตำรับเป็น 9%

ขั้นตอนในการผสมเช่นเดียวกับข้อ 1.2 แต่นำแกรนูลไปตอกด้วยเครื่องตอกเม็ดยาสากลเดี่ยว โดยปรับให้มีน้ำหนักเม็ดละ 1.786 กรัม ตรวจสอบคุณลักษณะเม็ดยา การเกิด capping, ความแข็ง ทำการประเมินคุณภาพยาเม็ดที่ตอกได้

ตาราง สูตรตำรับในการคัดเลือกชนิด binder (ปริมาณ binder 5%)

ส่วนประกอบในตำรับ (mg)	สูตรตำรับ				
	1	2	3	4	5
Calcium Carbonate	225	225	225	225	225
Eragel	12.8	-	-	-	-
Eragel SP	-	12.8	-	-	-
Erapac	-	-	12.8	-	-
PVP K30	-	-	-	12.8	-
PVP K90	-	-	-	-	12.8
Lactose	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
Explotab	5	5	5	5	5
Magnesium Stearate	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

ตาราง สูตรตำรับในการคัดเลือกชนิด binder (ปริมาณ binder 7%) และความเข้มข้นของ

binder solution

ส่วนประกอบในตำรับ (mg)	สูตรตำรับ			
	Binder solution 15% w/v		Binder solution 25% w/v	
	6	7	8	9
Calcium Carbonate	225	225	225	225
PVP K30	18.5	-	18.5	-
PVP K90	-	18.5	-	18.5
Lactose	12.5	12.5	12.5	12.5
Explotab	5	5	5	5
Magnesium Stearate	1.5	1.5	1.5	1.5

ตาราง สูตรตำรับในการใช้ปริมาณ binder 9%

ส่วนประกอบในตำรับ (mg)	สูตรตำรับ
	10
Calcium Carbonate	225
PVP K30	24.0 (25 % w/v solution)
Lactose	12.5
Explotab	5
Magnesium Stearate	1.5

การทดสอบประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่ได้จากข้อ 2 เพื่อทดสอบว่ายาเม็ดมีคุณภาพตามที่เกสซ์ต้ารับกำหนดไว้ โดยกำหนดการประเมินทางกายภาพ 4 หัวข้อดังนี้

1. น้ำหนักเม็ดยาและความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา (Weight & Weight variation) โดยสุ่มตัวอย่างยาเม็ดมาชั่งน้ำหนักด้วย analytical balance ที่ละเม็ดจนครบ 20 เม็ด คำนวณหา น้ำหนักเฉลี่ย จะต้องมียาเม็ดไม่เกิน 2 เม็ดที่มีน้ำหนักเฉลี่ยมากกว่า percent deviation ดังตารางข้างล่าง และไม่มียาเม็ดใดเลยที่มีน้ำหนักต่างจากค่าเฉลี่ยเกิน 2 เท่าของ percent deviation ที่กำหนดในตาราง

น้ำหนักเฉลี่ยต่อเม็ด (mg)	percent deviation (%)
80 หรือ น้อยกว่า	10
มากกว่า 80 และน้อยกว่า 250	7.5
มากกว่าหรือเท่ากับ 250	5

2. ความแข็งของเม็ดยา (Hardness) สุ่มตัวอย่างยาเม็ดวางลงใน test plates กดสวิทช์ ตัวกดจะเคลื่อนที่เข้าหากันเพื่อบีบเม็ดยา เมื่อเม็ดยาแตกจึงอ่านค่าความแข็งที่ได้ ใช้แปรงปัดเม็ดยาและฝุ่นออก ทำซ้ำจนครบ 10 เม็ด โดยทั่วไปเม็ดยาควรมีความแข็งไม่น้อยกว่า 10 กิโลกรัม
3. ความกร่อนของเม็ดยา (Friability) สุ่มตัวอย่างยาเม็ดนำมาชั่งน้ำหนักที่ละเม็ดจนครบ 20 เม็ด บันทึกค่าน้ำหนักทั้ง 20 เม็ดเอาไว้ ใส่เม็ดยาทั้ง 20 เม็ดในเครื่อง Erweka friabilitor เปิดเครื่องให้หมุนนาน 4 นาที เมื่อครบเวลา นำเม็ดยาทั้ง 20 เม็ดมาปัดฝุ่นออกและชั่งน้ำหนักอีกครั้ง และคำนวณหาน้ำหนักของเม็ดยาที่หายไปคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ โดยทั่วไปเปอร์เซ็นต์ความกร่อนจะต้องไม่เกิน 0.8 และไม่มียาเม็ดใดเลยที่เกิด capping
4. การกระจายตัวของเม็ดยา (Disintegration time) สุ่มตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 6 เม็ดใส่ลงในเครื่องทดสอบการแตกกระจายตัวของยาเม็ดหลอดละ 1 เม็ด แล้วใส่แผ่น disk ลงบนเม็ดยาทั้ง 6 เม็ด จากนั้นเปิดเครื่องเริ่มจับเวลา ยาเม็ดทั้ง 6 เม็ดจะต้องแตกกระจายตัวหมดในเวลา 15 นาทีโดยไม่มีชิ้นส่วนของเม็ดยา เหลือค้างบนตะแกรงจึงจะถือว่าผ่านการทดสอบ

.....