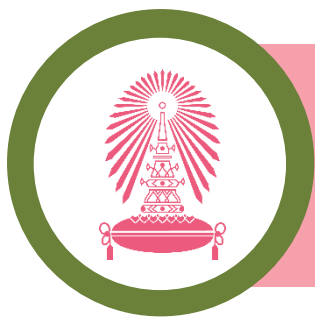




การทดสอบสถานะของแข็งในการตั้งตำรับยาพ่นสูด (Solid State Testing of Inhaled Formulations)

บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 3.00

รหัส 1001-1-000-002-09-2567

วันที่รับรอง 27/09/2567

วันที่หมดอายุ 26/09/2568

อาจารย์ เภสัชกร ดร.รัฐพล ศรีธราดล

ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบคุณสมบัติด้านสถานะของแข็งต่าง ๆ ที่มีผลต่อการพัฒนาสูตรตำรับยาพ่นสูดชนิดผงแห้ง
2. เพื่ออธิบายวิธีการตรวจสอบคุณสมบัติด้านสถานะของแข็งสำหรับการใช้ในการพัฒนาสูตรตำรับยาพ่นสูดชนิดผงแห้ง

คำสำคัญ: คุณสมบัติด้านสถานะของแข็ง (Solid state properties), ยาพ่นสูด (Inhaled drug products), ยาพ่นสูดชนิดผงแห้ง (Dry powder inhalers)

บทคัดย่อ

สูตรตำรับยาพ่นสูดชนิดผงแห้ง (Dry powder inhalers: DPIs) ประกอบด้วยตัวยาสำคัญและสารช่วยทางเภสัชกรรม ความเข้าใจเกี่ยวกับคุณลักษณะทางเคมีกายภาพของส่วนประกอบเหล่านี้มีความสำคัญอย่างยิ่งในการประกันคุณภาพด้านประสิทธิภาพและความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา คุณสมบัติด้านสถานะของแข็ง (Solid state properties) ที่เกี่ยวข้องกับผงยาประกอบด้วยหลายปัจจัย ได้แก่ ขนาดและรูปร่างของอนุภาค สัณฐานวิทยาของพื้นผิว ความหนาแน่นของอนุภาค ความพรุน พื้นที่ผิวจำเพาะ ความหนาแน่นของผงยา คุณสมบัติการไหลของผงยา แรงยึดเกาะระหว่างอนุภาค พลังงานพื้นผิว พฤติกรรมทางอุณหพลศาสตร์ ความเป็นผลึก ปริมาณความชื้น ความสม่ำเสมอของขนาดยาที่ปลดปล่อย และการกระจายตัวของขนาดอนุภาค เทคนิคการวิเคราะห์ที่หลากหลายถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการตรวจสอบคุณสมบัติเหล่านี้ตลอดกระบวนการพัฒนา ตั้งแต่ขั้นตอนการวิจัยและพัฒนาเบื้องต้น การศึกษาก่อนการตั้งสูตรตำรับ จนถึงการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

การทดสอบคุณสมบัติด้านสถานะของแข็งที่เกี่ยวข้องกับการตั้งตำรับยาพ่นสูดชนิดผงแห้งได้แก่

1. รูปร่างของอนุภาค (Particle shape)

รูปร่างของอนุภาคมีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อคุณสมบัติการไหลของผงยา กระบวนการการเกิดละอองลอย (Aerosolization) และการสะสมของอนุภาคในทางเดินหายใจ การศึกษารูปร่างของอนุภาคโดยวิธีพื้นฐานที่สุดคือการใช้กล้องจุลทรรศน์ ตำรายาได้ระบุว่า การวิเคราะห์ด้วยกล้องจุลทรรศน์สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับสัณฐานวิทยาของอนุภาค รวมถึงขนาดของอนุภาคที่มีรูปร่างไม่สม่ำเสมอ เช่น อนุภาคที่ไม่เป็นทรงกลม โดยข้อมูลดังกล่าวอาจเป็นการอธิบายเชิงคุณภาพ ใช้คำศัพท์เฉพาะทางเพื่ออธิบายลักษณะ เช่น รูปเข็ม รูปแท่ง หรือเป็นแผ่น เป็นต้น นอกจากนี้ ยังมีการนำพารามิเตอร์ทางเรขาคณิตเชิงปริมาณหลากหลายมาประยุกต์ใช้เพื่อแสดงลักษณะเฉพาะของอนุภาค เช่น อัตราส่วนด้านกว้างยาว (Aspect ratio) ความเป็นทรงกลม (Sphericity) และความเป็นวงกลม (Circularity) เป็นต้น ซึ่งช่วยให้การวิเคราะห์รูปร่างของอนุภาคมีความแม่นยำและเป็นระบบมากขึ้น

2. สัณฐานวิทยาของพื้นผิว (Surface morphology)

ประสิทธิภาพของการเกิดละอองลอยของยาพ่นสูดชนิดผงแห้งสามารถปรับเปลี่ยนได้โดยการดัดแปลงลักษณะพื้นผิวของอนุภาค โดยทั่วไป ความสามารถในการกระจายตัวขึ้นอยู่กับความขรุขระของพื้นผิว การประเมินลักษณะพื้นผิวของอนุภาคขนาดไมโครเมตรสำหรับการนำส่งยาสูดสามารถทำได้เชิงคุณภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope; SEM) นอกเหนือจากความสามารถในการสร้างภาพความละเอียดสูง SEM มีข้อได้เปรียบในการใช้ตัวอย่างปริมาณน้อย (< 1 มิลลิกรัม) ซึ่งเหมาะสำหรับการวิเคราะห์สารที่มีมูลค่าสูงหรือมีปริมาณจำกัด ตัวอย่างจึงต้องผ่านการเคลือบด้วยวัสดุนำไฟฟ้า เช่น ทอง แพลทินัม หรือโลหะผสมทอง/พัลลาเดียม เพื่อป้องกันการสะสมประจุและการเสียรูปของอนุภาคระหว่างการวิเคราะห์ ชั้นเคลือบโลหะควรมีความหนาแน่นระหว่าง 2 ถึง 20 นาโนเมตร เพื่อไม่ให้เกิดการบดบังและทำให้ลักษณะพื้นผิวของอนุภาคเรียบขึ้นกว่าสภาพจริง แม้ว่าภาพ SEM จะสามารถใช้ประเมินลักษณะพื้นผิวของอนุภาคเชิงคุณภาพได้ แต่การวัดความขรุขระของพื้นผิวเชิงปริมาณสามารถทำได้โดยใช้กล้องจุลทรรศน์แรงอะตอม (Atomic force microscopy; AFM) หรือเทคนิคการวัดการแทรกสอดของแสงขาว (White-light interferometry)

3. ความหนาแน่นของอนุภาค ความพรุน และพื้นที่ผิวจำเพาะ (Particle density, porosity, and specific surface Area)

เส้นผ่านศูนย์กลางทางอากาศพลศาสตร์ (Aerodynamic diameter) สามารถลดลงได้โดยการลดความหนาแน่นของอนุภาคหรือเพิ่มความพรุน อนุภาคที่มีความพรุนสูงจะมีพื้นที่ผิวจำเพาะ (อัตราส่วนพื้นที่ผิวต่อมวล) มาก ซึ่งเป็นประโยชน์ในการเพิ่มการละลายของยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ การวัดพารามิเตอร์ทั้งสามของอนุภาคนี้เกี่ยวข้องกับการดูดซับก๊าซหรือของเหลวบนอนุภาค สำหรับของแข็ง การกำหนดความหนาแน่นหลายประเภทขึ้นอยู่กับปริมาตรที่นำมาพิจารณาในการวัด ความหนาแน่นแท้จริง (True density) ของสารประกอบ คือ สัดส่วนของมวลต่อปริมาตรของหน่วยเซลล์อะตอมหรือโมเลกุลในผลึก โดยไม่รวมช่องว่าง สามารถคำนวณได้จากข้อมูลการวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (X-ray diffraction; XRD) ที่เกี่ยวกับองค์ประกอบและปริมาตรของหน่วยเซลล์ ความหนาแน่นแบบพิกโนเมตริก (Pycnometric density) ได้จากการวัดปริมาตรที่ฝังยัดครองในเครื่องวัดความหนาแน่นแบบแทนที่ด้วยก๊าซ (Gas displacement pycnometer) และความหนาแน่นแบบแกรนูล (Granular density) ได้มาจากการวัดความพรุนด้วยปรอท (Mercury porosimetry) ในการวัดความพรุนด้วยปรอท แรงดันของปรอทที่กระทำต่อพื้นผิวอนุภาคถูกควบคุมเพื่อเคลือบพื้นผิวโดยไม่เติมเต็มลงในรูพรุนเปิด เนื่องจากปรอทมีแรงตึงผิวสูง ปริมาตรของอนุภาคที่วัดได้จึงรวมปริมาตรของรูพรุนที่ปิดและรูพรุนเปิดที่ไม่ถูกแทนที่ด้วยปรอท ขนาดสูงสุดของรูพรุนเปิดที่ไม่ถูกเติมขึ้นอยู่กับการดันที่ใช้กับปรอท ดังนั้น จึงสามารถวัดความหนาแน่นแบบเม็ดที่แตกต่างกันโดยมีขีดจำกัดขนาดรูพรุนเฉพาะได้จากตัวอย่างเดียวกันที่แรงดันต่างๆ นอกจากนี้ วิธีนี้ยังสามารถตรวจสอบการกระจายขนาดของรูพรุนบนอนุภาคได้ สำหรับการวัดพื้นที่ผิวจำเพาะ วิธีที่ใช้โดยทั่วไปคือการดูดซับก๊าซเฉื่อย (ไนโตรเจนหรือคริปทอน) ลงบนพื้นผิวของตัวอย่าง โดยทดสอบในอ่างไนโตรเจนเหลว (77.4 เคลวิน) เนื่องจากปริมาณของก๊าซที่ถูกดูดซับที่ความดันหนึ่งๆ จะเพิ่มขึ้นเมื่ออุณหภูมิลดลง โมเลกุลของก๊าซจะก่อตัวเป็นชั้นๆ บนพื้นผิวอนุภาคโดยแรงแวนเดอร์วาลส์ จากนั้นปริมาตรของก๊าซที่ถูกดูดซับจะถูกนำมาใช้ในการคำนวณพื้นที่ผิว

4. ความหนาแน่นของผงยา (Powder density)

ความหนาแน่นรวม (Bulk density) และความหนาแน่นเคาะ (Tapped density) เป็นพารามิเตอร์สำคัญที่ใช้ในการประเมินคุณสมบัติของผงยา โดยคำนวณจากอัตราส่วนระหว่างมวลของผงต่อปริมาตรที่บรรจุครอบครองก่อนและหลังการเคาะตามลำดับ ค่าความหนาแน่นทั้งสองนี้รวมปริมาตรช่องว่างระหว่างอนุภาคไว้ด้วย จึงมีค่าต่ำกว่าความหนาแน่นแท้จริง (True density) ของอนุภาค โดยความหนาแน่นเคาะมีปริมาตรช่องว่างระหว่างอนุภาคน้อยกว่าความหนาแน่นรวม เนื่องจากการเคาะส่งผลให้เกิดการอัดตัวของอนุภาค ความหนาแน่นรวมและความหนาแน่นเคาะสามารถใช้คาดการณ์ความสามารถในการไหลของผงยา ซึ่งมีผลต่อการกำหนดขนาดยาของ DPI ในกระบวนการผลิตและการเกิดละอองลอย การวัดความหนาแน่นของผงยามีระบุไว้

ในเกสซ์คาร์บ โดยหลักการแล้ว ผงจะถูกเทลงในกระบอกตวงขนาด 250 มิลลิลิตรอย่างอิสระ โดยให้มีปริมาตร การบรรจุก่อนเคาะอยู่ระหว่าง 150-250 มิลลิลิตร จากนั้นใช้มวลและปริมาตรที่ผงครอบครองในกระบอกตวง เพื่อคำนวณความหนาแน่นรวม ทำการเคาะกระบอกตวง 10 ครั้ง, 500 ครั้ง และ 1,250 ครั้ง บันทึกปริมาตรที่ ผงครอบครองหลังการเคาะแต่ละครั้ง หากความแตกต่างของปริมาตรหลังการเคาะ 500 ครั้งและ 1,250 ครั้ง น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิลิตร ให้ใช้ปริมาตรหลังการเคาะ 1,250 ครั้งเป็นปริมาตรเคาะ(Tapped volume) หากความแตกต่างมากกว่า 2 มิลลิลิตร ให้ทำการเคาะซ้ำโดยเพิ่มครั้งละ 1,250 ครั้ง จนกว่าความแตกต่าง ระหว่างการเคาะสองครั้งติดกันจะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิลิตร จากนั้นนำปริมาตรเคาะที่ได้มาคำนวณ ความหนาแน่นเคาะต่อไป

5. การไหลของผงยา (Powder flow)

คุณสมบัติการไหลของผงมีผลกระทบต่อกระบวนการทางเภสัชกรรม อาทิ การกำหนดขนาดยา การบรรจุ ในแคปซูล หรือ บลิสเตอร์สำหรับยาพ่นสูดชนิดผงแห้ง และการก่อตัวเป็นล่องลอย ด้วยเหตุนี้ จึงจำเป็นต้องมี การประเมินคุณสมบัติดังกล่าวในระหว่างกระบวนการพัฒนาสูตรตำรับ การไหลของผงสามารถวัดได้ทั้งโดยวิธีตรง และวิธีอ้อมผ่านตัวบ่งชี้การไหลที่เกี่ยวข้อง วิธีการวัดโดยตรงประกอบด้วยสองวิธีหลัก ได้แก่ การวัดอัตราการไหล ของผงผ่านช่องเปิดภายใต้แรงโน้มถ่วง และการวัดพารามิเตอร์แรงเฉือนในเซลล์วัดแรงเฉือนหรือเครื่องวัดการไหล ของผงยา วิธีแรกอาศัยหลักการวัดมวลของผงที่ไหลออกจากภาชนะบรรจุ เช่น ถังฮอปเปอร์ กรวย หรือกระบอก โดยสามารถติดตามการเปลี่ยนแปลงมวลตามเวลาด้วยเครื่องชั่งอิเล็กทรอนิกส์ที่เชื่อมต่อกับระบบบันทึกข้อมูล อย่างไรก็ตาม วิธีนี้มีข้อจำกัดคือ อัตราการไหลที่วัดได้มักจะเฉพาะเจาะจงกับการทดลองนั้นๆ เนื่องจาก นอกเหนือจากปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอนุภาค (เช่น ขนาด รูปร่าง ลักษณะพื้นผิว และความหนาแน่น) อัตราการไหลยัง ขึ้นอยู่กับพารามิเตอร์การทดลอง อาทิ รูปทรงและขนาดของภาชนะ ขนาดและรูปร่างของช่องเปิด รวมถึงปริมาณ ผงที่ใช้ในการทดสอบ ส่งผลให้ข้อมูลอัตราการไหลที่ได้จากการตั้งค่าที่แตกต่างกันไม่สามารถเปรียบเทียบกันได้ โดยตรง นอกจากนี้ ยังมีข้อจำกัดในการควบคุมลักษณะการไหลของผง นอกเหนือไปจากการปล่อยให้ไหลอย่าง อิสระภายใต้แรงโน้มถ่วง วิธีที่สองเป็นการวัดแรงที่กระทำต่อผงขณะเคลื่อนที่ภายในเซลล์วัดแรงเฉือนหรือเครื่องวัด การไหลของผงยา แม้ว่าเซลล์วัดแรงเฉือนจะมีรูปทรงที่กำหนดไว้อย่างชัดเจน แต่ในเชิงพาณิชย์มีการจำหน่ายด้วย การออกแบบและโหมดการทำงานที่หลากหลาย ดังนั้น จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการระบุรายละเอียดของ เครื่องมือและวิธีการดำเนินการควบคู่ไปกับข้อมูลที่ได้จากเซลล์วัดแรงเฉือน เนื่องจากการตั้งค่าสามารถส่งผล กระทบต่อการวัดได้ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ในส่วนของตัวบ่งชี้ที่สามารถใช้ในการทำนายคุณสมบัติการไหลของผง ประกอบด้วย ดัชนีการอัดตัว (compressibility index) อัตราส่วนฮอสเนอร์ (Hausner ratio) และมุมกอง (angle of repose) แม้ว่าตัวบ่งชี้เหล่านี้จะไม่ได้อธิบายอัตราการไหลของผงโดยตรง แต่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีความสัมพันธ์เชิงสหสัมพันธ์กับความสามารถในการไหล ดังแสดงในสมการต่อไปนี้

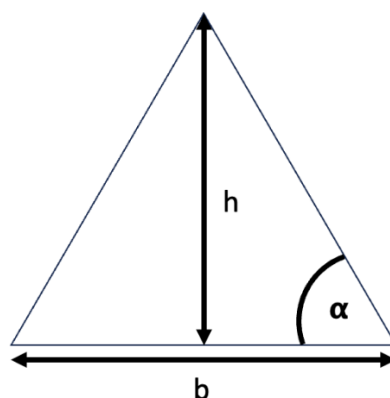
สมการที่ 1)
$$\text{Compressibility index} = 100x \left(\frac{\rho_{tapped} - \rho_{bulk}}{\rho_{tapped}} \right)$$

สมการที่ 2)
$$\text{Hausner ratio} = \frac{\rho_{tapped}}{\rho_{bulk}}$$

เมื่อ ρ_{tapped} คือ ความหนาแน่นเคาะ และ ρ_{bulk} คือ ความหนาแน่นรวม

การหามุมกอง (Angle of repose) ดำเนินการโดยอาศัยหลักการไหลแบบอิสระของผงจากภาชนะบรรจุลงสู่พื้นผิวราบที่ปราศจากการสั่นสะเทือน เพื่อให้เกิดการก่อตัวเป็นกรวยผงที่มีความสมมาตร ในการวัด จะทำการบันทึกค่าความสูง (h) และเส้นผ่านศูนย์กลางของฐาน (b) ของกรวยที่เกิดขึ้น จากนั้นนำค่าที่ได้มา คำนวณหามุมกอง (α) โดยใช้สมการทางตรีโกณมิติดังต่อไปนี้

สมการที่ 3)
$$\alpha = \tan^{-1} \left(\frac{h}{0.5b} \right)$$



รูปที่ 1 มุมกอง (Angle of repose)

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีการอัดตัว (Compressibility index), อัตราส่วนฮอสเนอร์ (Hausner ratio) และมุมกอง (Angle of repose) และคุณสมบัติการไหลของผงยา

ประเภทของการไหล	ดัชนีการอัดตัว (%)	อัตราส่วนฮอสเนอร์	มุมกอง (°)
ดีมาก	1-10	1.00-1.11	25-30
ดี	11-15	1.12-1.18	31-35
พอใช้	16-20	1.19-1.25	36-40
ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน	21-25	1.26-1.34	41-45
ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน	26-31	1.35-1.45	46-55
ไม่ดี	32-37	1.46-1.59	56-65
ไม่เป็นที่ยอมรับ	>38	>1.60	>66

6. การยึดเหนี่ยวระหว่างอนุภาคและแรงยึดติด (Interparticulate cohesion/adhesion) และพลังงานพื้นผิว (Surface energy)

แรงยึดเหนี่ยวระหว่างอนุภาคและแรงยึดติดมีบทบาทสำคัญต่อการกระจายตัวของสูตรตำรับยาชนิดผงแห้ง การวัดแรงดังกล่าวสามารถทำได้โดยตรงด้วยเทคนิค Colloidal probe microscopy ซึ่งใช้กล้องจุลทรรศน์แรงอะตอม (Atomic Force Microscopy, AFM) โดยการเตรียมตัวอย่าง จะติดตั้งอนุภาคยาเดี่ยวบนคานกวาด AFM ที่ไม่มีปลายแหลมด้วยสารยึดติด อนุภาคที่ติดตั้งจึงทำหน้าที่เป็นโพรบ (probe) โดยการติดตั้งเพียงอนุภาคเดียวมีความสำคัญเพื่อหลีกเลี่ยงความคลาดเคลื่อนจากการรบกวนของโพรบหลายตัว การเตรียมวัสดุรองรับโดยบรรจุวัสดุที่จะทดสอบลงในแท่นตัวอย่างของ AFM วัสดุรองรับอาจเป็นอนุภาคชนิดเดียวกับโพรบ (สำหรับศึกษาแรงยึดเหนี่ยว) หรืออนุภาค/พื้นผิวของแข็งชนิดอื่น เช่น อนุภาคตัวพา หรือวัสดุของอุปกรณ์สุญญากาศ (สำหรับศึกษาแรงยึดติด) ในระหว่างการสแกนในระหว่างการสแกน โพรบสัมผัสกับพื้นผิววัสดุรองรับและถูกดึงออก บันทึกกราฟแรง-ระยะทางของการเคลื่อนไหวย และวิเคราะห์ข้อมูลแรงยึดเหนี่ยว/แรงยึดติดและพลังงานการแยกที่แต่ละจุดสัมผัส แม้ว่าแรงระหว่างอนุภาคสามารถวัดโดยเทคนิค Colloidal probe microscopy แต่การวัดมีความไวต่อลักษณะเฉพาะของจุดสัมผัส ส่งผลให้การทำความเข้าใจข้อมูลเชิงปริมาณเป็นไปได้ยาก นอกจากนี้ เนื่องจากข้อจำกัดในขนาดพื้นที่ที่สามารถสแกนได้ ข้อมูลที่ได้อาจไม่เป็นตัวแทนที่แท้จริงของลักษณะทั้งหมดของผง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่คุณสมบัติพื้นผิวมีความไม่เป็นเนื้อเดียวกัน

โครมาโทกราฟีแก๊สแบบผกผัน (Inverse gas chromatography, IGC) เป็นเทคนิคการวิเคราะห์ทางอ้อมที่มีความไวสูง สำหรับการตรวจสอบคุณสมบัติทางพลังงานพื้นผิวของผงยาทั้งหมด เทคนิคนี้อาศัยหลักการวัดปฏิสัมพันธ์ระหว่างตัวอย่างผงกับโมเลกุลดูดซับหลากหลายชนิด (หรือที่เรียกว่าโพรบ) เพื่อหาพารามิเตอร์พลังงานพื้นผิว ซึ่งสามารถใช้ประเมินเชิงปริมาณของแรงยึดเหนี่ยว (cohesive forces) และแรงยึดติด (adhesive forces) โพรบที่ใช้ในการวิเคราะห์ประกอบด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ระเหยง่ายที่มีขั้ว (เช่น คลอโรฟอร์ม อะซีโตน เอทิลอะซิเตต) และไม่มีขั้ว (อัลเคน) ผงยาถูกบรรจุในคอลัมน์ที่มีพื้นผิวภายในเฉื่อย โดยไอของสารดูดซับถูกฉีดเข้าสู่คอลัมน์ที่ละชนิดที่ความดันไอแตกต่างกัน โมเลกุลโพรบถูกพาผ่านผงยา (เฟสคงที่) โดยแก๊สเฉื่อย ซึ่งโดยทั่วไปคือไนโตรเจน (เฟสเคลื่อนที่) เวลาคงค้าง (retention time) ของพีคของโพรบที่ถูกชะออกมาในโครมาโทแกรมเป็นพารามิเตอร์สำคัญที่วัดในเทคนิค IGC ซึ่งสะท้อนถึงแรงปฏิสัมพันธ์ระดับโมเลกุลระหว่างโพรบกับพื้นผิวผงยา ด้วยเหตุนี้ IGC จึงถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการวิเคราะห์พลังงานพื้นผิวของยาผงชนิดผงแห้ง โดยสามารถประเมินประสิทธิภาพของสูตรตำรับยาได้ กล่าวคือ สูตรตำรับที่มีประสิทธิภาพควรแสดงค่าแรงยึดเหนี่ยวระหว่างผงยาและสารตัวพาที่สูงกว่าแรงยึดเหนี่ยวระหว่างอนุภาคผงยาด้วยกันเอง

7. พฤติกรรมทางอุณหพลศาสตร์ (Thermodynamic behavior)

พฤติกรรมทางอุณหพลศาสตร์ โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงมวลและพลังงานที่เกิดขึ้นในของแข็งเมื่อได้รับความร้อน สามารถบ่งชี้ถึงการเปลี่ยนแปลงสถานะของแข็ง การเปลี่ยนแปลงทางเคมี และการมีอยู่ของสารปนเปื้อน เทคนิคการวิเคราะห์ทางความร้อนที่สำคัญสองวิธี ได้แก่ การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักเชิงความร้อน (Thermogravimetric Analysis, TGA) และการวัดพลังงานความร้อนแบบผลต่าง (Differential Scanning Calorimetry, DSC)

TGA เป็นเทคนิคที่ใช้วัดการเปลี่ยนแปลงมวลของสารตัวอย่างภายใต้สภาวะที่มีการควบคุมอุณหภูมิ โดยทั่วไปใช้อัตราการเพิ่มความร้อนคงที่ระหว่าง 5 ถึง 10 องศาเซลเซียส /นาที่ สารตัวอย่างจะปลดปล่อยน้ำ และตัวทำละลายอินทรีย์เมื่อได้รับความร้อน ส่งผลให้มวลลดลง ผลการวิเคราะห์แสดงในรูปของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างมวลของสารกับอุณหภูมิหรือเวลา โดยมวลที่ลดลงแสดงถึงปริมาณสารระเหยทั้งหมดในตัวอย่าง อย่างไรก็ตาม TGA ไม่สามารถระบุชนิดของสารระเหยได้อย่างจำเพาะเจาะจง เมื่อเปรียบเทียบกับเทคนิค Karl Fischer coulometric titration ซึ่งใช้หาปริมาณน้ำ หรือ gas chromatography ที่ใช้หาปริมาณตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้าง

DSC เป็นเทคนิคที่วัดความแตกต่างของพลังงานระหว่างตัวอย่างทดสอบและสารอ้างอิง ในขณะที่ทั้งคู่ถูกให้ความร้อนหรือทำให้เย็นลงภายใต้สภาวะเดียวกัน สารตัวอย่างถูกบรรจุในเบ้าหลอมโลหะปิดสนิท โดยใช้เบ้าหลอมโลหะเปล่าเป็นสารอ้างอิง การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมทางอุณหพลศาสตร์ ซึ่งแสดงผลเป็นพื้นที่ใต้กราฟที่แสดงการดูดความร้อน (endothermic phase transition) หรือการคายความร้อน (exothermic phase transition) โดยพื้นที่ใต้กราฟมีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับการเปลี่ยนแปลงพลังงาน ข้อมูลจากเทอร์โมแกรม (thermogram) สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับสถานะของของแข็ง เช่น โครงสร้างผลึกหรืออสัณฐาน นอกจากนี้ จุดยอดของการดูดความร้อน (endothermic peak) ยังบ่งชี้ถึงอุณหภูมิหลอมเหลว (melting point) และสามารถใช้ระบุรูปแบบผลึก (polymorphic form) ของสารตัวอย่างได้

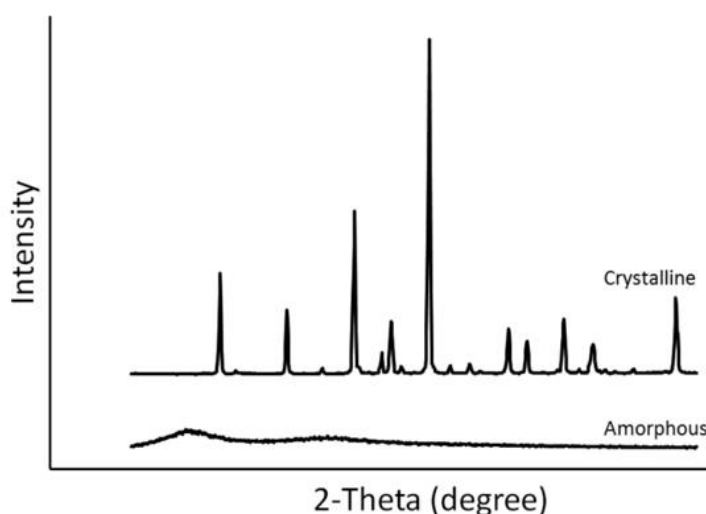
8. ความเป็นผลึก (Crystallinity)

ความเป็นผลึก (Crystallinity) หมายถึงระดับของความเป็นระเบียบในการจัดเรียงตัวของโมเลกุลในของแข็ง ในผลึกที่สมบูรณ์แบบ โมเลกุลทั้งหมดจะอยู่ในตำแหน่งแลตทิซที่กำหนด ในขณะที่ของแข็งอสัณฐาน (amorphous solid) จะขาดการจัดเรียงระยะไกลโดยสมบูรณ์ อย่างไรก็ตาม ในความเป็นจริง ไม่มีของแข็งใดที่อยู่สถานะสุดขั้วทั้งสองนี้ แม้แต่ผลึกที่มีความเป็นระเบียบสูงสุดและของแข็งอสัณฐานที่ไร้ระเบียบมากที่สุด ก็ยังคงมีโดเมนที่ไร้ระเบียบและมีระเบียบในระดับต่ำตามลำดับ ความเป็นผลึกและรูปแบบพหุสัณฐาน

(Polymorphic form) ของสารทางเภสัชกรรมอาจส่งผลต่อสัณฐานวิทยาของอนุภาค อัตราการละลาย ความคงตัว และประสิทธิภาพของละอองลอย ดังนั้น การศึกษาคุณลักษณะเฉพาะเหล่านี้จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในกระบวนการพัฒนาผลิตภัณฑ์

วิธีการวิเคราะห์ตามเภสัชตำรับหลายวิธีสามารถใช้ในการประเมินความเป็นผลึก ได้แก่ X-ray powder diffraction, DSC, microcalorimetry, solution calorimetry, near-infrared spectroscopy, infrared absorption spectrophotometry, Raman spectrometry, solid-state nuclear magnetic resonance, และ optical microscopy กล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสงโพลาไรซ์เป็นวิธีการเชิงคุณภาพที่สะดวกในการศึกษาอนุภาค โดยอนุภาคที่เป็นผลึกจะแสดงปรากฏการณ์การหักเหสองแนว (birefringence) เมื่อหมุนโพลาไรเซอร์หรือตัวอย่าง วิธีที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในการวิเคราะห์ความเป็นผลึก ได้แก่ X-ray powder diffraction, DSC และ dynamic gravimetric water sorption

X-ray powder diffraction เกี่ยวข้องกับการตรวจวัดรูปแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของผงที่มีการจัดวางแบบสุ่ม รูปแบบการเลี้ยวเบนของของแข็งที่เป็นผลึกสูงจะแสดงพีคที่คมชัด ในขณะที่ของแข็งอสัณฐานจะแสดงรูปแบบวงกว้าง (broad halo) ตำแหน่งเชิงมุม (Angular position) ของพีคเป็นลักษณะเฉพาะของสารประกอบและรูปแบบของพหุสัณฐาน จึงสามารถใช้เป็น 'ลายนิ้วมือ' สำหรับการระบุเอกลักษณ์ได้ ความเข้มของพีคได้รับอิทธิพลจากการจัดวางแบบเฉพาะทิศทาง (preferred orientation) และความเป็นผลึกของอนุภาค การจัดวางแบบเฉพาะทิศทางเป็นปัญหาสำคัญโดยเฉพาะสำหรับอนุภาครูปเข็มและรูปแผ่น วิธีหนึ่งในการเพิ่มความสุ่มของการจัดวางในชั้นผงคือการลดขนาดอนุภาค อย่างไรก็ตาม การบดมากเกินไปอาจส่งผลให้ความเป็นผลึกลดลง เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของพหุสัณฐาน หรือก่อให้เกิดปฏิกิริยาในสถานะของแข็งอื่นๆ จึงควรหลีกเลี่ยง



รูปที่ 2 แสดงรูปแบบของ X-ray diffraction ของของแข็งที่เป็นผลึกและเป็นอสัณฐาน

อนุภาคที่มีขนาดอยู่ในช่วงที่สามารถสูดดมได้ (1 ไมโครเมตร - 5 ไมโครเมตร) ควรมีปัญหาเกี่ยวกับการจัดเรียงตัวแบบเฉพาะทิศทางน้อยกว่า เนื่องจากสามารถบรรจุตัวได้ดีกว่าอนุภาคขนาดใหญ่ การวิเคราะห์เชิงปริมาณของความเป็นผลึกในตัวอย่างสามารถทำได้โดยการเปรียบเทียบความเข้มของพีคในรูปแบบการเลี้ยวเบนกับผงอ้างอิงที่ทราบค่าความเป็นผลึกแน่นอน วิธีนี้สามารถประยุกต์ใช้ได้หากตัวอย่างและสารอ้างอิงมีรูปแบบพหุสัณฐานเดียวกันและไม่มีการจัดเรียงตัวแบบเฉพาะทิศทาง อีกวิธีหนึ่งเกี่ยวข้องกับการคำนวณพื้นที่สามส่วนในแบบรูปการเลี้ยวเบน ได้แก่ A คือ พื้นที่รวมของพีคที่เกิดจากส่วนที่เป็นผลึก B คือ พื้นที่รวมได้รูปแบบการเลี้ยวเบนทั้งหมด โดยไม่รวมพีคที่เกิดจากส่วนที่เป็นผลึก C คือ พื้นที่พื้นหลังที่เกิดจากอุปกรณ์ การกระเจิงของอากาศ และปัจจัยอื่น ๆ โดยร้อยละของความเป็นผลึกสามารถประมาณค่าได้จากสมการ $100A/(A + B - C)$ ค่าที่ได้ไม่ใช่ค่าความเป็นผลึกแบบสมบูรณ์ แต่มีประโยชน์สำหรับการเปรียบเทียบระหว่างตัวอย่าง

DSC สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ลักษณะความเป็นผลึกได้ เนื่องจากสารในสถานะของแข็งที่มีโครงสร้างผลึกจะแสดงพีคการหลอมเหลวแบบดูดความร้อน (endothermic melting peak) เมื่อได้รับพลังงานความร้อน ตามด้วยกระบวนการสลายตัวและการระเหิดหากยังคงให้พลังงานความร้อนอย่างต่อเนื่อง ในทางตรงกันข้าม สารในสถานะของแข็งอสัณฐานจะแสดงปรากฏการณ์การเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass transition) แทนที่จะเกิดการหลอมเหลวอนุภาคของยาในรูปแบบผงสำหรับการนำส่งทางระบบทางเดินหายใจจะมีพื้นที่ผิวจำเพาะสูง อันเนื่องมาจากขนาดอนุภาคที่มีขนาดเล็กในระดับไมโครเมตร (1-5 ไมโครเมตร) โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับอนุภาคที่มีลักษณะพื้นผิวขรุขระและมีโครงสร้างรูพรุน พื้นที่ผิวขนาดใหญ่ดังกล่าวส่งเสริมการเกิดปฏิกิริยสัมพันธ์ที่อาจเกิดขึ้นกับโมเลกุลของน้ำในสภาวะแวดล้อม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่สารออกฤทธิ์ทางยามีคุณสมบัติดูดความชื้น โมเลกุลของน้ำที่ถูกดูดซับหรือดูดซึมสามารถก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพในโครงสร้างของแข็ง เช่น การเปลี่ยนแปลงในการกระจายตัวของขนาดอนุภาค และรูปแบบโครงสร้างผลึก การรวมตัวกันของอนุภาคอันเนื่องมาจากแรงคาพิลลารีระหว่างอนุภาค หรือการตกผลึกใหม่ของบริเวณอสัณฐาน

เทคนิคการดูดซับไอแบบพลวัต (Dynamic Vapor Sorption, DVS) เป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการศึกษาปฏิกิริยสัมพันธ์ระหว่างของแข็งและน้ำ โดยอาศัยการติดตามการเปลี่ยนแปลงมวลของตัวอย่างภายใต้สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ที่แปรผัน ในกระบวนการนี้ ความชื้นสัมพัทธ์ถูกโปรแกรมให้เพิ่มขึ้นและลดลงอย่างเป็นระบบที่อุณหภูมิคงที่ เพื่อสร้างไอโซเทอมการดูดซับและการคายซับ โดยมวลของตัวอย่างจะแปรผันตามกระบวนการดูดซับและคายซับดังกล่าว น้ำที่แทรกซึมเข้าสู่บริเวณอสัณฐานอาจทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มความเปียกพลาสติก ส่งผลให้อุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (Glass Transition Temperature) ลดลง ปรากฏการณ์นี้อาจกระตุ้นให้เกิดการตกผลึกใหม่ในบริเวณดังกล่าว นำไปสู่การลดลงของมวลอย่างฉับพลัน อันเป็นผลมาจากการคายซับน้ำบางส่วนเมื่อเกิดการก่อตัวของบริเวณผลึกซึ่งมีคุณสมบัติชอบน้ำน้อยกว่าบริเวณอสัณฐาน การยืนยันปรากฏการณ์การตกผลึกใหม่นี้สามารถทำได้โดยการนำตัวอย่างผ่านวัฏจักรการดูดซับ-คายซับสองรอบ หากกระบวนการตกผลึกใหม่ของบริเวณอสัณฐานเสร็จสมบูรณ์ในรอบแรก จะไม่พบการสูญเสีย

มวลที่สอดคล้องกันในรอบที่สอง นอกจากนี้ ตัวอย่างจะแสดงคุณสมบัติการดูดความชื้นที่ลดลงในรอบที่สอง อันเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างไปสู่สถานะผลึก

9. ปริมาณน้ำ (Water content)

ปริมาณน้ำที่ถูกดูดซับโดยผงยาเป็นปัจจัยสำคัญที่ควรได้รับการควบคุม เนื่องจากมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงสถานะของแข็งของผงยาในผลิตภัณฑ์ยาพ่นสูด ในกรณีที่น้ำเป็นของเหลวชนิดเดียวที่สามารถระเหยได้ในผงยา วิธี Karl Fischer Coulometric Titration เป็นเทคนิคที่มีความจำเพาะและได้รับความนิยมสูงสุดในการวิเคราะห์ปริมาณน้ำ หลักการของวิธีนี้อาศัยปฏิกิริยาระหว่างน้ำกับไอโอดีนและซัลเฟอร์ไดออกไซด์ ในสถานะที่มีแอลกอฮอล์ (เช่น เมทานอล) และเบสอินทรีย์ (เช่น อิมิดาโซล) สารเคมีเหล่านี้บรรจุอยู่ในเซลล์ปฏิกิริยาที่ปิดสนิท ซึ่งประกอบด้วยขั้วบวกขนาดใหญ่และขั้วลบขนาดเล็กสำหรับนำกระแสไฟฟ้าผ่านเซลล์ ไอโอดีนถูกสร้างขึ้นผ่านกระบวนการแยกด้วยไฟฟ้าที่ขั้วบวก และทำปฏิกิริยากับน้ำในตัวอย่างตามอัตราส่วนทางเคมีจนกระทั่งน้ำหมดไป เมื่อมีไอโอดีนเกินพอ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงการนำไฟฟ้าในเซลล์ ซึ่งบ่งชี้ถึงจุดสิ้นสุดการไทเทรต ปริมาณกระแสไฟฟ้าที่ใช้ในการสร้างไอโอดีนระหว่างการไทเทรตจะถูกนำมาคำนวณปริมาณน้ำในตัวอย่าง สำหรับการวิเคราะห์ปริมาณน้ำในผงยา อาจใช้วิธีละลายตัวอย่างในเมทานอลหรือน้ำหรือตัวทำละลายที่เหมาะสมอื่นๆ ก่อนนำเข้าสู่เซลล์ปฏิกิริยา อีกทางเลือกหนึ่งคือการให้ความร้อนแก่ตัวอย่างในเตาอบภายนอกที่เชื่อมต่อกับเซลล์ปฏิกิริยา โดยไอน้ำที่ระเหยออกมาจะถูกพาเข้าสู่เซลล์อย่างต่อเนื่องด้วยแก๊สเฉื่อยและแห้ง (เช่น ไนโตรเจน) ทั้งนี้ การควบคุมอุณหภูมิในการให้ความร้อนแก่ตัวอย่างมีความสำคัญอย่างยิ่งเพื่อป้องกันการเกิดน้ำจากการสลายตัวของสารตัวอย่าง

10. ความสม่ำเสมอของยาที่ปลดปล่อย (Uniformity of delivered dose)

ความสม่ำเสมอของการปลดปล่อยยาเป็นปัจจัยสำคัญที่ควรมีความคงที่หรือแสดงความแตกต่างระหว่างขนาดยาที่ต่ำ ในกรณีของ DPIs การประเมินความสม่ำเสมอของการปลดปล่อยยาและปริมาณอนุภาคขนาดเล็ก (Fine Particle Dose) ควรดำเนินการภายใต้เงื่อนไขที่อัตราการไหลของอากาศถูกปรับให้เกิดความดันตกคร่อม 4 kPa โดยสุ่มตัวอย่างมาทดสอบด้วยการดูดอากาศปริมาตร 2-4 ลิตร ที่อัตราการตามข้อกำหนด ในตำรายา อย่างไรก็ตาม DPIs มีความหลากหลายในด้านความต้านทานการไหลของอากาศและประสิทธิภาพในการก่อละอองลอย นอกจากนี้ ผู้ป่วยสามารถสร้างอัตราการไหลของอากาศที่แตกต่างกันบนอุปกรณ์สุดท้ายเหล่านี้ ซึ่งอาจไม่สอดคล้องกับมาตรฐานที่กำหนดในตำรายา ด้วยเหตุนี้ การทดสอบที่ความดันตกคร่อมค่าเดียวอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนที่เหมาะสมสำหรับ DPI ทุกประเภท ในระหว่างการทดสอบ ปริมาณยาทั้งหมดที่ตกกระทบบนตัวกรองและพื้นผิวภายในของอุปกรณ์เก็บตัวอย่าง (Collector) จะถูกชะล้างด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสมเพื่อนำไปวิเคราะห์ทางเคมีต่อไป สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีการกำหนดขนาดยาล่วงหน้า ควรดำเนินการทดสอบจำนวน 10 ครั้ง ในทางกลับกัน สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ระบบถังเก็บ (Reservoir) จำเป็นต้องสุ่มตัวอย่าง

การทดสอบสถานะของแข็งในการตั้งตำรับยาพ่นสูด (Solid State Testing of Inhaled Formulations)

ขนาดยาจำนวน 3, 4 และ 3 ตัวอย่างตามลำดับ ในช่วงต้น กลาง และปลายของอายุการใช้งานของภาชนะบรรจุยา ผลิตภัณฑ์จะถือว่าผ่านเกณฑ์การทดสอบหากผลลัพธ์ 9 จาก 10 ครั้งอยู่ภายในช่วง $\pm 25\%$ ของค่าเฉลี่ยขนาดยา และทั้งหมดอยู่ภายในช่วง $\pm 35\%$ ของค่าเฉลี่ยดังกล่าว

11. การกระจายขนาดอนุภาค (Particle size distribution)

การกระจายขนาดอนุภาคเป็นพารามิเตอร์สำคัญในการประเมินตำแหน่งการตกกระทบของอนุภาค และประสิทธิภาพในการนำส่งยาของผลิตภัณฑ์ยาพ่นสูด โดยสามารถวัดได้ด้วยสองเทคนิคมาตรฐานที่ระบุไว้ในตำราทางเภสัชศาสตร์ ได้แก่ การเลี้ยวเบนของลำแสง (Laser Diffraction) และการตกกระทบแบบลำดับขั้น (Cascade Impaction) เทคนิค Laser Diffraction เป็นวิธีการวัดการกระจายขนาดอนุภาคทางอ้อม โดยอาศัยรูปแบบการเลี้ยวเบนของลำแสงเมื่ออนุภาคเคลื่อนที่ผ่าน ทั้งนี้ อนุภาคจะต้องไม่เกิดการรวมตัวเป็นกลุ่มก้อน (Un-agglomerated) และมีลักษณะเป็นทรงกลม เนื่องจากวิธีนี้ไม่สามารถแยกแยะระหว่างอนุภาคเดี่ยวกับอนุภาคที่รวมกลุ่มเป็นก้อนได้ ดังนั้น ตัวอย่างทดสอบที่เป็นผงจึงต้องกระจายตัวอย่างดีในอากาศหรือของเหลว ก่อนทำการวัด หากอนุภาคไม่เป็นทรงกลมและไม่กระจายตัวเดี่ยวๆ อาจส่งผลให้การวัดค่าคลาดเคลื่อนได้ จึงควรมีการตรวจสอบรูปร่างสัณฐานของอนุภาคเบื้องต้นด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) ก่อน ผลการวัดขนาดอนุภาคจะแสดงค่าเป็นเปอร์เซ็นต์ไทล์การกระจายเส้นผ่านศูนย์กลางเชิงปริมาตรสะสม ได้แก่ เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 10 (D10), 50 (D50) และ 90 (D90) รวมถึงค่า Span ซึ่งบ่งชี้ถึงความกว้างของการกระจายขนาดอนุภาค โดยคำนวณจาก $(D90-D10)/D50$ ในการแปลงค่าจากการเลี้ยวเบนของลำแสงเป็นการกระจายขนาดอนุภาค จะใช้ Fraunhofer Diffraction Model สำหรับอนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า 10 ไมโครเมตร ในขณะที่ Mie Diffraction Model จะใช้สำหรับอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่า โดยอาศัยค่าดัชนีหักเห (Refractive Index) ของสารที่ทดสอบ ส่วนขนาดอนุภาคทางอากาศพลศาสตร์ (Aerodynamic Particle Size) นิยมวัดด้วยเครื่องมือที่เรียกว่า Multi-stage Cascade Impactors หรือ Impingers ซึ่งเป็นเครื่องมือแยกอนุภาคแบบหลายชั้น โดยมีท่อนำเข้าแบบม้วนฉากกับอุปกรณ์เพื่อจำลองลำคอ การตกกระทบของอนุภาคจะขึ้นอยู่กัขนาด ทำให้เกิดการกระจายขนาดอนุภาคของผลิตภัณฑ์ยาพ่นสูดเป็นลำดับตามชั้นต่างๆ ของเครื่องมือ จากนั้นตัวยาสำคัญในแต่ละชั้นจะถูกชะล้างด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสมก่อนนำไปวิเคราะห์ทางเคมีต่อไป พารามิเตอร์สำคัญในการประเมินประสิทธิภาพการกระจายขนาดอนุภาค ได้แก่ Fine Particle Dose (ปริมาณยาต่อโดสที่มีขนาดเล็กกว่า 5 ไมโครเมตร ภายใต้การไหลในอากาศที่ควบคุมความเร็วลม) ซึ่งประมาณได้จากการกระจายขนาดสะสมแบบน้อยกว่า (Cumulative undersize distribution) สัดส่วนอนุภาคขนาดเล็กสามารถคำนวณได้โดยหารปริมาณอนุภาคขนาดเล็กด้วยปริมาณยาที่บรรจุหรือปล่อยออกมา หากการกระจายขนาดอนุภาคทางอากาศพลศาสตร์เป็นแบบ Monomodal และ Log-normal สามารถหาค่ามัธยฐานเส้นผ่านศูนย์กลางทางอากาศพลศาสตร์ (Mass Median Aerodynamic Diameter: MMAD) และค่าเบี่ยงเบน

มาตรฐานเรขาคณิต (Geometric Standard Deviation: GSD) ได้ จำนวนขนาดยาขั้นต่ำที่สู่มตัวอย่างในการทดสอบด้วยเครื่องแยกอนุภาคขึ้นอยู่กับความไวของวิธีการวิเคราะห์ ปริมาณยาที่ตกค้างบนแต่ละส่วนต้องมีเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์เชิงปริมาณที่น่าเชื่อถือ แต่จำนวนขนาดยาที่สู่มตัวอย่างควรลดให้น้อยที่สุดเพื่อหลีกเลี่ยงความแปรปรวนระหว่างขนาดยา องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (EMA) กำหนดเป็นการเฉพาะให้ทดสอบปริมาณอนุภาคขนาดเล็กของยาต่อหนึ่งขนาด โดยใช้ขนาดยาดำสุดที่แนะนำสำหรับผลิตภัณฑ์นั้น หากจำเป็นต้องใช้จำนวนขนาดยาที่สูงขึ้นในการทดสอบ จะต้องมีการชี้แจงเหตุผลและแสดงให้เห็นว่าข้อมูลที่ได้มีความเทียบเท่ากับการใช้ขนาดยาดำสุดที่แนะนำ นอกจากนี้ หากผลิตภัณฑ์มีความแรงที่แตกต่างกัน ควรเปรียบเทียบสัดส่วนของปริมาณอนุภาคขนาดเล็กและปริมาณยาในช่วงขนาดอื่น ๆ ระหว่างความแรงที่ต่างกัน ด้วย การคำนวณสมดุลมวล (Mass balance) ควรดำเนินการสำหรับการทดสอบด้วยเครื่องแยกอนุภาคแต่ละครั้ง โดยรวมมวลของยาที่วิเคราะห์ได้จากทุกส่วนของชุดการทดลอง และหารด้วยจำนวนขนาดยาที่สู่มตัวอย่างในการทดสอบนั้น เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของการทดลอง ตำราของสหราชอาณาจักรและยุโรประบุว่ามวลรวมของยาที่กู้คืนได้ควรอยู่ในช่วง $\pm 25\%$ ของค่าเฉลี่ยขนาดยาที่ให้ ซึ่งกำหนดจากการทดสอบความสม่ำเสมอของขนาดยา ในทางกลับกัน ตำราของสหรัฐอเมริกาและองค์การอาหารและยาสหรัฐฯ กำหนดให้มวลของยาที่กู้คืนได้ควรอยู่ในช่วง $\pm 15\%$ ของขนาดยาที่ระบุบนฉลาก

สรุป

บทความนี้ได้ทบทวนเทคนิคหลากหลายสำหรับใช้ในการตรวจสอบคุณลักษณะต่างๆ ของผลิตภัณฑ์ยาพ่นสูดชนิดผงแห้ง ตั้งแต่คุณสมบัติสถานะของแข็งของอนุภาคไปจนถึงความสามารถในการกระจายตัวของผงยาจากอุปกรณ์สูดพ่น ข้อมูลที่ได้จากการทดสอบเหล่านี้สามารถเสริมความเข้าใจให้ภาพรวมสมบูรณ์ยิ่งขึ้นเกี่ยวกับลักษณะเฉพาะและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ด้วยความก้าวหน้าของอุตสาหกรรมที่มุ่งสู่แนวคิดคุณภาพโดยการออกแบบ (Quality by design) การทดสอบเหล่านี้จะถูกนำมาประยุกต์ใช้มากขึ้นในฐานะเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ (Process Analytical Technologies: PATs) ในการพัฒนาและการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสูดชนิดผงแห้ง

เอกสารอ้างอิง

1. Adi, H, D Traini, H-K Chan, and P M Young. 2008. “The influence of drug morphology on the aerosolization efficiency of dry powder inhaler formulations.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97:2780–2788.
2. British Pharmacopoeia. 2024. London, UK: Stationery Office.
3. Buttini, F, G Brambilla, D Copelli, V Sisti, A G Balducci, R Bettini, and I Pasquali. 2016. “Effect of flow rate on in vitro aerodynamic performance of NEXThaler® in comparison with Diskus® and Turbohaler® dry powder inhalers.” *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 29:167–178.
4. Chew, N Y K, P Tang, H-K Chan, and J A Raper. 2005. “How much particle surface corrugation is sufficient to improve aerosol performance of powders?” *Pharmaceutical Research* 22:148–152.
5. De Oliveira, R R L, D A C Albuquerque, T G S Cruz, F M Yamaji, and F L Leite. 2012. “Measurement of the nanoscale roughness by atomic force microscopy: Basic principles and applications.” In *Atomic Force Microscopy: Imaging, Measuring and Manipulating Surfaces at the Atomic Scale*, edited by V Bellito. Rijeka, Croatia: InTech, pp. 147–174.
6. Freeman, R. 2007. “Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders— A comparative study using a powder rheometer and a rotational shear cell.” *Powder Technology* 174:25–33.
7. Guidance for Industry: Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products-Quality Considerations. 2018. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration.
8. Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. 2006. London, UK: European Medicines Agency.
9. Hare, C, U Zafar, M Ghadiri, T Freeman, J Clayton, and M J Murtagh. 2015. “Analysis of the dynamics of the FT4 powder rheometer.” *Powder Technology* 285:123–127.

10. Hassan, M S, and R W M Lau. 2009. "Effect of particle shape on dry particle inhalation: Study on flowability, aerosolization, and deposition properties." *AAPS PharmSciTech* 10:1252–1262.
11. Hickey, A J, and D A Edwards. 2018. "Density and shape factor terms in Stokes' equation for aerodynamic behavior of aerosols." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 107:794–796.
12. 16. Hickey AJ, da Rocha SR. 2019. *Pharmaceutical inhalation aerosol technology*. Boca Raton; Florida: CRC Press. 523-539.
13. ISO 13320:2009 Particle Size Analysis – Laser Diffraction Methods. 2009. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization.
14. Jaffari, S, B Forbes, E Collins, Barlow D J, G P Martin, and D Murnane. 2013. "Rapid characterisation of the inherent dispersibility of respirable powders using dry dispersion laser diffraction." *International Journal of Pharmaceutics* 447:124–131.
15. Knopp, M M, K Löbmann, D P Elder, T Rades, and R Holm. 2016. "Recent advances and potential applications of modulated differential scanning calorimetry (mDSC) in drug development." *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 87:164–173.
16. Lau, R, and H K L Chuah. 2013. "Dynamic shape factor for particles of various shapes in the intermediate settling regime." *Advanced Powder Technology* 24:306–310.
17. Leturia, M, M Benali, S Lagarde, I Ronga, and K Saleh. 2014. "Characterization of flow properties of cohesive powders: A comparative study of traditional and new testing methods." *Powder Technology* 253:406–423.
18. Lu, X-Y, L Chen, C-Y Wu, H-K Chan, and T Freeman. 2017. "The effects of relative humidity on the flowability and dispersion performance of lactose mixtures." *Materials* 10:592.
19. Mitchell, J P. 2013. "Good cascade impactor practices." In *Good Cascade Impactor Practices, AIM and EDA for Orally Inhaled Products*, edited by T P Tougas, J P Mitchell, and S A Lyapustina. New York: Springer.

20. Shekunov, B Y, P Chattopadhyay, H H Y Tong, and Albert H L Chow. 2007. "Particle size analysis in pharmaceuticals: Principles, methods and applications." *Pharmaceutical Research* 24:203–227.
21. Tong, H H Y, B Y Shekunov, P York, and Albert H L Chow. 2006. "Predicting the aerosol performance of dry powder inhalation formulations by interparticulate interaction analysis using inverse gas chromatography." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95:228–233.
22. United States Pharmacopeia. 2024. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.
23. Weiss, C, P McLoughlin, and H Cathcart. 2015. "Characterisation of dry powder inhaler formulations using atomic force microscopy." *International Journal of Pharmaceutics* 494:393–407.
24. Young, P M, H Chiou, T Tee, D Traini, H-K Chan, F Thielmann, and D Burnett. 2007. "The use of organic vapor sorption to determine low levels of amorphous content in processed pharmaceutical powders." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33:91–97.
25. Young, P M, P Kwok, H Adi, H-K Chan, and D Traini. 2009. "Lactose composite carriers for respiratory delivery." *Pharmaceutical Research* 26:802–810.