

## บทที่ 2

### ปรีทัศน์วรรณกรรม

#### 1. กลไกของแป้งที่ทำให้เม็ดยาแตกตัว

- 1.1 Swelling อนุภาคของแป้งจะพองตัวตันเม็ดยาแตกออก
- 1.2 Capillary action and porosity (wicking) ที่แรงตอกต่าง ๆ กันจะได้ขนาดรูพรุนในเม็ดยาที่ต่างกันด้วย แรงตอกสูง ๆ เม็ดยาจะมีรูพรุนขนาดเล็ก จะสามารถดูดน้ำได้ดีกว่าเม็ดยาที่มีรูพรุนขนาดใหญ่ ทำให้ยาเม็ดแตกตัวได้เร็วขึ้น
- 1.3 Heat of immersion and wettability อนุภาคของแป้งเมื่ออยู่ในเม็ดยาจะเรียงตัวใกล้ ๆ กันทำให้เกิดพันธะไฮโดรเจน เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับน้ำจะเกิดปรากฏการณ์ heat of wetting เกิดการปลดปล่อยความร้อนออกมา เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นทำให้ฟองอากาศในเม็ดยาย้ายตัวตันเม็ดยาแตกออก
- 1.4 Deformation เกิดเนื่องจากการคืนรูปของเม็ดแป้งเมื่อถูกน้ำ จะมีผลทำให้เกิดแรงดันให้เม็ดยาแตกตัว

#### 2. ความคงตัวของยาในรูปแบบของแข็ง

ความคงตัวของยาเตรียมในรูปแบบของแข็งนั้นเป็นสิ่งที่สำคัญมากที่สุดเนื่องจากรูปแบบยาประเภทนี้ใช้กันมากกว่ายาในรูปแบบอื่น ๆ อีกทั้งในการศึกษาทางคลินิกในขั้นแรกนั้นมักจะใช้ยาในรูปแบบนี้ในการทดสอบ สำหรับแบบแผนทั่ว ๆ ไปของการเสื่อมสลายของของแข็งที่เกิดขึ้นอาจจะเป็นแบบ first หรือ zero order profile ก็ได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องทราบสิ่งที่จะเกิดขึ้นกับสารประกอบในรูปแบบของแข็งเมื่อได้สัมผัสกับสถานะที่ไม่เหมาะสมในการเก็บรักษา

ในการศึกษาความคงตัวนั้น 1993 ICH stability guideline ได้กำหนดแนวทางในการทดสอบความคงตัวของสารภายใต้สภาวะกดดันโดยให้ความสนใจกับ intrinsic stability ของโมเลกุลซึ่งอาจพิสูจน์ให้เห็นการเสื่อมสลายที่เกิดขึ้นนั้นอาจคล้ายกับการเสื่อมสลายของผลิตภัณฑ์ที่เก็บไว้จริง ๆ และการศึกษาความคงตัวนั้นเพื่อที่จะพิสูจน์ให้เห็นว่ายาที่ผลิตนั้นยังคงสภาพอยู่ได้เหมือนเดิมหรือไม่หลังจากที่เก็บภายใต้สภาวะที่กำหนด โดยใน ICH stability guideline ได้กล่าวไว้ว่า ในการผลิตแต่ละครั้งนั้นอาจจะมี ความแปรปรวนเกิดขึ้น ดังนั้นจึงควรมีการเก็บตัวอย่างการผลิตที่จะนำมาศึกษาความคงตัวอย่างน้อย 3 ครั้งการผลิต โดยได้กำหนดสภาวะที่ใช้ในการทดสอบความคงตัวไว้ดังนี้

ตารางที่ 2-1 แสดงสภาวะที่ใช้ในการทดสอบความคงตัว

รูปแบบการเก็บรักษา	สภาวะ	ระยะเวลาที่ใช้ทำการทดสอบ
Long term testing (ระยะยาว)	25 °C ± 2°C/60% RH ± 5%	12 เดือน
Accelerated Testing (สภาวะเร่ง)	40 °C ± 2°C/75% RH ± 5%	6 เดือน
Intermediate conditions (สภาวะอื่น ๆ ที่เพิ่มเติม)	30 °C ± 2°C/60% RH ± 5%	-

หมายเหตุ: RH = Relative humidity (ความชื้นสัมพัทธ์)

นอกจากนี้ในระหว่างการศึกษาความคงตัวควรมีการติดตามการเปลี่ยนแปลงทางเคมีฟิสิกส์ของผลิตภัณฑ์ด้วยว่ามีการเปลี่ยนแปลงหรือไม่

การเสื่อมสลายของยาในรูปแบบของแข็งนั้นสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ดังนี้

1. การเสื่อมสลายในรูปของแข็งอย่างแท้จริง (True solid state degradation)

Topochemical reaction: การเสื่อมสลายชนิดนี้มักจะเป็น direct catalysis ของตัวยาคที่อยู่ในรูปของแข็งกับตัวยาคหรือสารช่วยในตำรับ การเสื่อมสลายชนิดนี้เริ่มจากที่บริเวณผิวหน้าของผลึก จากนั้นการเสื่อมสลายจะค่อยเพิ่มขึ้นจนทั่วผลึก ซึ่งการเสื่อมสลายจะขึ้นกับรูปร่างและขนาดของผลึก อัตราการเสื่อมสลายนั้นอาจหาได้จากสมการซึ่งจำเป็นต้องทราบขนาดและรูปร่างของผลึก โดยทั่วไปนั้นอนุภาคของยามักมีหลายรูปร่างแต่รูปร่างที่เหมาะสมที่จะนำมาหาสมการนั้นมีเพียงรูปร่างเดี่ยวดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะหาได้แต่ทั้งนี้หากอัตราการเสื่อมสลายที่เกิดขึ้นนั้นมีมากพอและสมมติว่ารูปร่างของสารนั้นมีเพียงแบบเดียวก็อาจจะหาอัตราการเสื่อมสลายได้ โดยทั่วไปนั้นอัตราการเสื่อมสลายของสารที่เป็นของแข็งบริสุทธิ์นั้นจะเป็นแบบ first order

การเสื่อมสลายทั่ว ๆ ที่อาจเกิดขึ้นกับยาในรูปแบบของแข็งบริสุทธิ์

ถ้านำเอาของแข็งมาวางไว้ในบริเวณที่เป็นสูญญากาศโดยปล่อยให้สัมผัสกับอุณหภูมิที่ก่อให้เกิด

การเสื่อมสลายได้สิ่งที่จะเกิดขึ้นอาจเป็นดังต่อไปนี้

1. ของแข็ง กลายเป็น ของแข็ง + ของแข็ง
2. ของแข็ง กลายเป็น ของแข็ง + ของเหลว
3. ของแข็ง กลายเป็น ของเหลว + ของเหลว
4. ของแข็ง กลายเป็น ของแข็ง + ก๊าซ
5. ของแข็ง กลายเป็น ของเหลว + ก๊าซ
6. ของแข็ง กลายเป็น ก๊าซ + ก๊าซ

จากที่ได้กล่าวมาข้างต้นนั้นสิ่งที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นไปได้ตามทฤษฎี แต่ในบางกรณีนั้นไม่น่าจะเป็นไปได้เช่น ในกรณีที่ 4 และ 5 ดังนั้นจึงได้มีการนำกรณีดังกล่าวมาอภิปราย

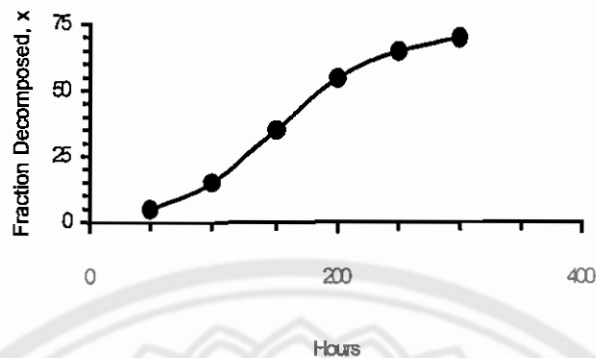
ของแข็ง กลายเป็น ของแข็ง + ก๊าซ (nucleation Model)

ของแข็ง กลายเป็น ของเหลว + ก๊าซ (Liquid layer Model)

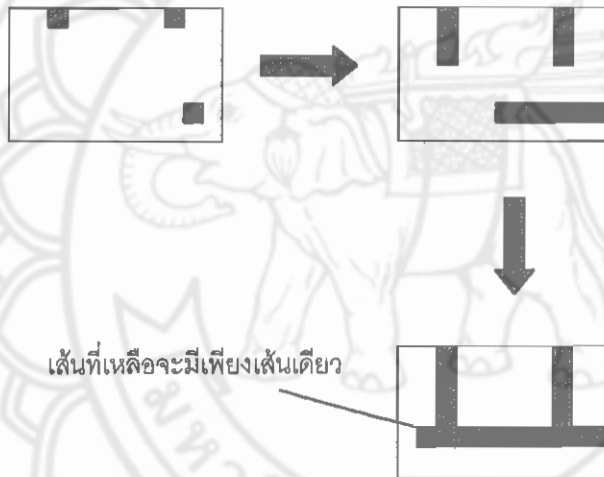
ปฏิกิริยาที่ทำให้ของแข็งกลายเป็นของเหลวและก๊าซ

ปฏิกิริยานี้ได้คิดค้นขึ้นครั้งแรกในปี 1944 โดย Prout และ Tompkins ต่อจากนั้นได้ทำการศึกษาต่อในปี 1975 โดย Kornblum, Sciarrone, Cartensen และ Pothisiri ตัวอย่างของยาที่เกิดขึ้นตามปฏิกิริยานี้คือ

p-aminobenzoic acid โดยเมื่อทำการ plot เส้นโค้งของการเสื่อมสลายที่ได้จะเป็นแบบ Sigmoid curve (S-shaped) ดังรูปที่ 2-1



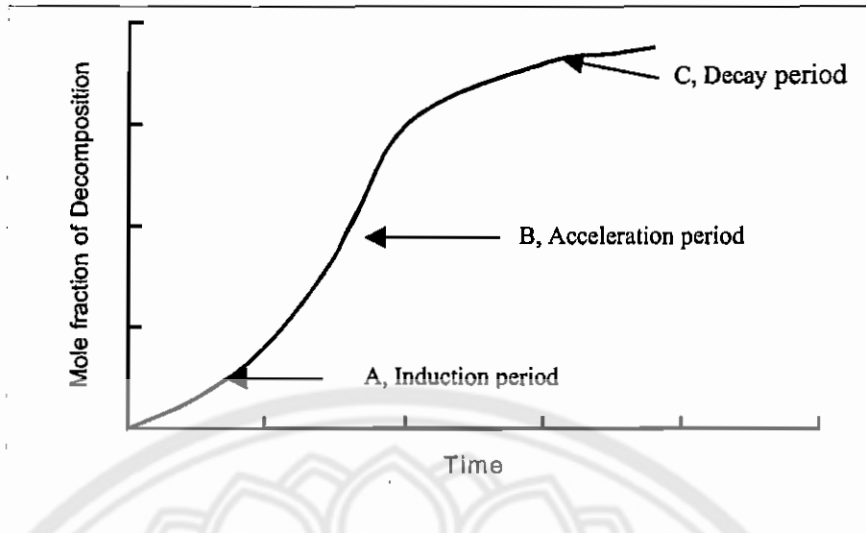
รูปที่ 2-1 แสดงเส้นโค้งของการเสื่อมสลายของ p-aminobenzoic acid ที่อุณหภูมิ 65 °C ในระบบสุญญากาศ



รูปที่ 2-2 แสดงการดำเนินการเสื่อมสลายแบบต่อเนื่องจากบริเวณผิวหน้าที่เป็น active site ทั้ง 3 บริเวณ

โดยทั่วไปผิวหน้าของของแข็งนั้นจะไม่เรียบโดยเฉพาะบริเวณผิวหน้าของของแข็งที่ไม่สมบูรณ์มักจะทำให้เกิดขั้นตอนของการเสื่อมสลายเกิดขึ้นเนื่องจากบริเวณดังกล่าวนั้นจะมีพลังงานมากกว่าบริเวณอื่นๆ ซึ่งสมมติให้บริเวณดังกล่าวเรียกว่า "active site" ซึ่งอาจจะมีเพียงบริเวณเดียวหรือหลายบริเวณก็ได้ โดยเมื่อได้อยู่ภายใต้สภาวะกดดันหรือพลังงานกระตุ้นที่ผิวของผลึกจะเกิดแรงดัน (strain) ซึ่งก่อให้เกิดจุดแตกบนผิวผลึก ซึ่งจุดนี้จะเป็น nucleus ที่ก่อให้เกิดการเชื่อมต่อไปตลอดผิวหน้า และยังแทรกผ่านเข้าไปในส่วนผลึกด้านในได้ด้วยพลังงานกระตุ้นนั้น โมเลกุลบริเวณที่เป็น active site นั้นมีการเปลี่ยนแปลง geometry และในขณะเดียวกันโมเลกุลของบริเวณข้างเคียงก็อาจเกิดการเสื่อมสลายได้เหมือนกันซึ่งการเกิดปฏิกิริยานี้จะเกิดขึ้นต่อเนื่องกันไป

ประเภทของการเสื่อมสลายนี้แบ่งออกได้เป็น 3 ระยะ โดยในระยะ ระยะเริ่มต้น (induction period), ระยะเร่ง (acceleration period) และระยะสุดท้ายคือ ระยะอ่อนตัว (decay period) โดยเส้นโค้งที่ได้จะเป็นดังในรูปที่ 2-3



รูปที่ 2-3 เส้นโค้งแสดงการเสื่อมสลายแบบ nucleation model

จลนศาสตร์ปฏิกิริยาการเสื่อมสลายประเภทนี้สามารถแสดงได้ตามสมการที่เรียกว่า "Prout and tomkins model" เมื่อการเสื่อมสลายที่เกิดขึ้นนี้เป็นแบบมิติเดียว

$$\ln(x/(1-x)) = a(t - t_{1/2}) \quad \dots\dots\dots(1)$$

โดยที่  $x$  = สัดส่วนของการเสื่อมสลาย

$a$  = ตัวแปรที่กำหนดของอัตราการเสื่อมสลาย (the rate determining parameter

อย่างไรก็ตามหากการเสื่อมสลายที่เกิดขึ้นเป็นแบบ  $n$  มิติ จลนศาสตร์ปฏิกิริยาการเสื่อมสลายนั้น

จะเป็นไปตามสมการของ Avrami-Erofeev ดังสมการที่ 2

$$(-\ln(1-x))^{1/n} = kt \quad \dots\dots\dots(2)$$

โดยที่  $n$  = มิติที่เกิดขึ้น

$x$  = สัดส่วนของการเสื่อมสลาย

$t$  = ระยะเวลาของการเสื่อมสลาย

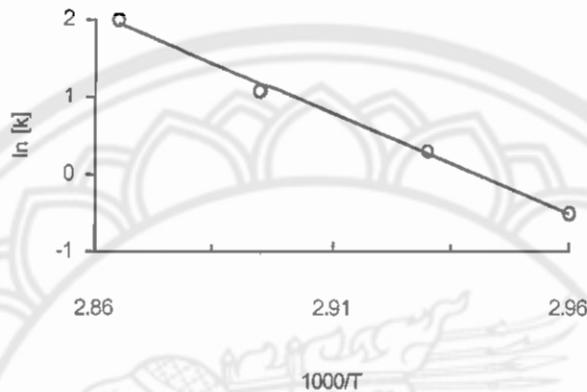
$k$  = ค่าคงที่ของอัตราการเสื่อมสลายของปฏิกิริยา

ตัวแปรที่กำหนดของอัตราการเสื่อมสลาย( $a$ ) ในสมการที่ 1 คือ พลังงานที่ใช้กระตุ้น ( $a$ ) ซึ่งหาค่าของตัวแปรได้จาก Arrhenius plot ที่แสดงไว้ในรูปที่ 2-4 ซึ่งโดยทั่วไปรูปแบบยาเตรียมทางเภสัชกรรมมักอยู่ระหว่าง 15-30 kCal/mole อย่างไรก็ตามการที่ของแข็งกลายเป็นของเหลวและก๊าซนั้นอาจจะต้องใช้พลังงานสูงถึง 80 kCal/mole ส่วนในสมการที่สองนั้นไม่ได้ใช้ค่า  $a$  แต่ค่าคงที่ของอัตราการเสื่อมสลายนั้นจะขึ้นกับพลังงานที่กระตุ้นแทน การเสื่อมสลายที่เป็นแบบหลายมิติ ปฏิที่เกิดขึ้นนั้นจะมีระยะเริ่มต้นเพียงสั้นหรือบางปฏิกิริยานั้นอาจไม่มีเลย ดังนั้นสารที่มีการเสื่อมสลายที่เป็นแบบหลายมิตินั้นมักจะเป็นไปอย่างรวดเร็ว

ค่าข้อมูลที่กำหนดขึ้นโดยใช้ตัวอย่างของแข็ง 5.52 มิลลิโมล โดยแสดงในตาราง 2-2

ตาราง 2-2 แสดง Prout-Tompkins Data at 55.6 องศาเซลเซียส

Time	0	1	2	3	4	4.5	5
Gas (mmole)	0	0.48	0.86	1.56	2.77	3.71	4.96



รูปที่ 2-4 แสดง Arrhenius plot และการหาค่าของตัวแปร โดยข้อมูลจากตารางที่ 2-2 ที่อุณหภูมิ 65, 68, 72 และ 75 องศาเซลเซียส

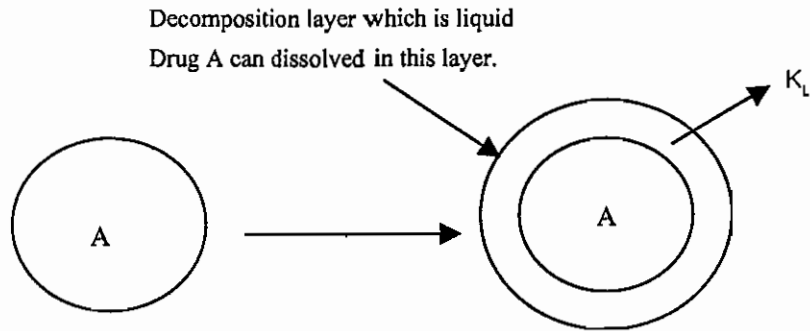
สมการ Arrhenius

$$\ln(k) = \ln A - E_a/RT$$

จากสมการของ Arrhenius แสดงให้เห็นว่าหากอุณหภูมิเพิ่มขึ้น 10 องศาจะทำให้อัตราการเสื่อมสลายเพิ่มขึ้นถึงสิบเท่า โดยเวลาที่ต่ำกว่า  $T_1$  การเสื่อมสลายจะเป็นไปอย่างช้า ๆ และเวลาที่มากกว่าที่เวลา  $T_2$  นั้นจะทำให้อัตราการเสื่อมสลายเป็นไปอย่างรวดเร็ว โดยช่วงระยะเวลาจาก  $T_1$  ถึง  $T_2$  นั้นจะเรียกว่า "decomposition range" ถ้าศึกษาที่อุณหภูมิต่ำกว่า eutectic temperature นั้นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะทำให้ของแข็งกลายเป็นของแข็งและก๊าซ แต่ถ้าหากศึกษาที่อุณหภูมิเหนือกว่า eutectic temperature นั้น ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะทำให้ของแข็งกลายเป็นของเหลวและก๊าซ โดยการเสื่อมสลายประเภทนี้มักเกิดขึ้นโดยทั่วไปกับพวกสารที่เป็นเกลืออนินทรีย์ ยกตัวอย่างเช่น potassium permanganate, silver permanganate และ สารประกอบอินทรีย์บางชนิด อย่างเช่น oxalic acid, p-aminosalicylic acid

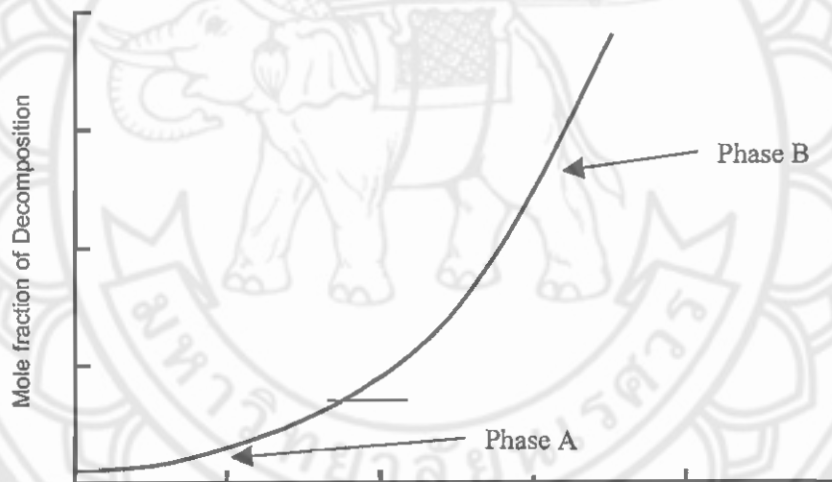
**ปฏิกิริยาที่ทำให้ของแข็งกลายเป็นของแข็งและก๊าซ (Liquid layer model)**

ตัวยาที่เสื่อมแบบนี้มักเป็นตัวยามีจุดหลอมเหลวต่ำ หรือเมื่อเสื่อมสลายแล้วให้สารจากการเสื่อมที่เป็นของเหลว โดยทั่วไปสารประกอบนั้นมักจะเกิดการเสื่อมสลายด้วยปฏิกิริยานี้มากกว่าปฏิกิริยาที่ทำให้ของแข็งกลายเป็นของแข็งและก๊าซ สำหรับจลนศาสตร์ปฏิกิริยานี้จะอ้างอิงจลนศาสตร์ของ Bawn kinetic ปี 1995



รูปที่ 2-5 แสดงการเกิดปฏิกิริยาการเสื่อมสลายของของแข็งกลายเป็นของเหลวและก๊าซ

เมื่อเวลาผ่านไปสิ่งที่เกิดขึ้นจะเป็นไปตามที่แสดงไว้ข้างต้น โดยปริมาณของเหลวที่เกิดขึ้นนั้นจะค่อนข้างคงที่และมีความสอดคล้องกับปริมาณของการเสื่อมสลายของตัวยา แต่อย่างไรก็ตามของเหลวที่เกิดขึ้นนั้นยังสามารถละลายตัวยาที่เป็นของแข็งที่เหลืออยู่ด้วย ดังนั้นที่เวลา  $t$  อัตราการเสื่อมสลายที่เกิดขึ้นจะเป็นผลรวมของอัตราการเสื่อมสลายของสถานะของแข็ง ( $k_s$ ) และอัตราการเสื่อมสลายจากการละลาย ( $k_L$ ) สำหรับการเสื่อมสลายนั้นสามารถแบ่งออกเป็น 2 เฟส ดังแสดงในรูปที่ 2-6



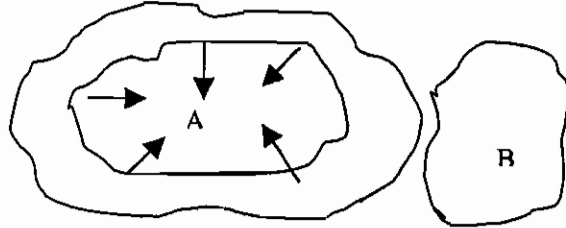
รูปที่ 2-6 แสดงเส้นโค้งการเสื่อมสลายของ Liquid layer model

Phase A: ตัวยาสลายโดยในสถานะของของแข็งนั้นสลายด้วยอัตราที่คงที่  $k_s$  ส่วนในชั้นของเหลวนั้นตัวยาเสื่อมสลายด้วยอัตราคงที่  $k_L$

Phase B: เมื่อของแข็งไปหมดแล้วและผลิตภัณฑ์เปลี่ยนไปเป็นของเหลวทั้งหมด

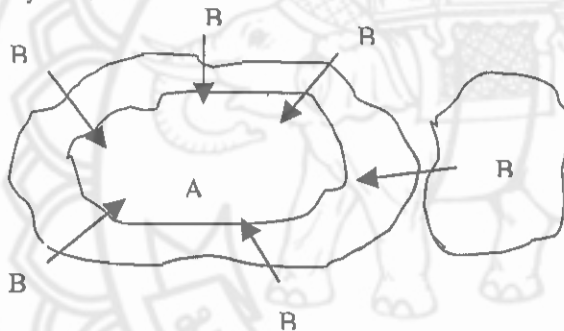
จากที่ได้กล่าวมาข้างต้นการเสื่อมสลายที่เกิดขึ้นเป็นเพียงรูปแบบของของแข็งบริสุทธิ์แต่ในความเป็นจริงรูปแบบยาเตรียมนั้นมักจะประกอบไปด้วยสารสำคัญอื่นๆ อย่างน้อย 2-3 ชนิด ดังนั้นการเสื่อมสลายจึงยากที่จะคาดเดาและเข้าใจได้ ในรูปที่ 2-7 นั้นจะแสดงการเสื่อมสลายที่อาจเกิดจากอนุภาคของสาร 2 ชนิดมาสัมผัสกัน โดยจะเกิดเป็นชั้น AB แล้วชั้นที่เกิดจากการเสื่อมสลายก็อาจเพิ่มขึ้นได้เรื่อยๆ จลนศาสตร์การเสื่อมสลายประเภทนี้จะเป็นไปตาม phase boundary control เกิดเมื่อของแข็งมาสัมผัสกันภายใต้สภาวะแวดล้อม

เช่น จากอุณหภูมิหรือแรงตอก ปฏิกริยาของการเสื่อมสลายจะเริ่มจากบริเวณที่ผงยาสัมผัสกันแล้วเริ่มขยายจนทั่วผลึกของของแข็งซึ่งอัตราการเสื่อมสลายแบบนี้จะขึ้นกับรูปร่างของของแข็งด้วย



รูปที่ 2-7 แสดงลักษณะการเสื่อมสลายแบบ Contracting geometries หรือ Surface boundary control

สำหรับ surface boundary control นั้นใช้สำหรับอธิบายการเสื่อมสลายที่เกิดจากสาร 2 ชนิด โดยที่ตัวยา B ไม่สามารถที่จะละลายได้ในชั้น AB ที่เกิดจากการเสื่อมสลาย แต่ในบางกรณีนั้นตัวยา B นั้นอาจละลายได้ในชั้นของของเหลว AB และยังสามารถแพร่ผ่านเข้าไปในอนุภาคของตัวยา A ดังแสดงในรูปที่ 2-8 โดยในกรณีนี้ไม่สามารถอธิบายได้โดย surface boundary control แต่จลนศาสตร์การเสื่อมสลายจะเปลี่ยนไปเป็น product layer diffusion control ซึ่งปฏิกริยานี้จะขึ้นอยู่กับการรูปร่างของอนุภาคยาเหมือนกับ surface boundary control



รูปที่ 2-8 แสดง product layer diffusion control

สำหรับการเสื่อมสลายประเภทนี้อัตราการแพร่ผ่านของตัวยา B นั้นจะเป็นตัวกำหนดอัตราการเสื่อมสลาย โดยถ้าหากตัวยา B สามารถแพร่ผ่านชั้นของเหลวได้และเข้าสู่ตัวยา A ได้เร็ว อัตราของการเสื่อมสลายก็จะเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว ตัวอย่างของยาที่เกิดการเสื่อมสลายแบบนี้ได้แก่ Aspirin และ magnesium stearate ที่อยู่ในรูปของยาเม็ด

การเสื่อมสลายของของแข็งอย่างแท้จริงที่กล่าวมาข้างต้นเกิดขึ้นในของแข็งบริสุทธิ์ซึ่งในความเป็นจริงนั้นเกิดขึ้นได้เล็กน้อยและน้อยกว่าการเสื่อมสลายแบบ apparent degradation ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

## 2. การเสื่อมสลายของของแข็งแบบ apparent solid state

การเสื่อมสลายของของแข็งแบบนี้ได้รับอิทธิพลจากสภาวะแวดล้อมโดยเฉพาะความชื้น และอุณหภูมิเป็นตัวเร่งให้เกิดการเสื่อม โดยปกติตัวยาสองชนิดที่ผสมกันอยู่ถ้าไม่มีความชื้นเข้ามาเกี่ยวข้องโอกาสที่ตัวยาจะเกิดปฏิกริยากันนั้นเกิดได้น้อย แม้ว่าอุณหภูมิจะค่อนข้างสูงก็ตาม ตัวยาบางชนิดเมื่อเกิดการเสื่อมจะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ เช่น เปลี่ยนสี เปลี่ยนรูปลักษณ์ ประสิทธิภาพเปลี่ยนแปลงไปเป็นต้น

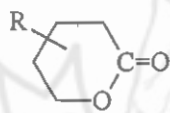
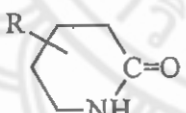
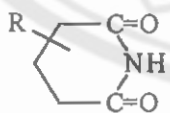
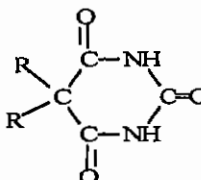
### การเสื่อมสลายโดยแสง (Photolytic Degradation)

ทั้งสี สารสำคัญ และตัวยาสำคัญสามารถที่มีความไวต่อแสงนั้นสามารถเสื่อมสลายได้เมื่อได้สัมผัสกับแสง โดยการเสื่อมสลายของสี dye หรือ lake บริเวณผิวหนังนุภาคนั้น แสงจะทำให้สีบริเวณเหนือผิวหนังนุภาคจางลงแต่สีไม่ได้มีการแพร่ผ่านลงไปข้างใน จากงานวิจัยหลาย ๆ อัน พบว่าการจางของสีสามารถแพร่ผ่านลึกลงไปจากผิวหนังถึง 0.3 มม. ดังนั้นจึงควรเก็บสารที่ไวต่อแสงให้พ้นจากแสงโดยอาจเก็บในภาชนะที่ทนต่อแสง

### การเสื่อมสลายโดยเกิด Solvolysis → Hydrolysis

ส่วนใหญ่การเสื่อมสลายโดย solvolysis จะเป็นแบบ hydrolysis ซึ่งปัญหาหลัก ๆ ของการเสื่อมสลายประเภทนี้ก็คือน้ำ ซึ่งน้ำนั้นอาจจะมาได้จากหลาย ๆ แหล่ง เช่น น้ำจากอากาศ การดูดซับน้ำในรูปแบบยาเตรียม หรือน้ำผลึก นอกจากนี้หมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดปฏิกิริยา hydrolysis ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2-3

ตารางที่ 2-3 แสดงหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิด hydrolysis ได้ง่าย

	Drug type	Examples
A. Esters	$\text{RCOOR}'$ $\text{ROPO}_3\text{Mx}$ $\text{ROSO}_3\text{Mx}$ $\text{RONO}_2$	Aspirin, alkaloids Dexamethasone sodium phosphate Estrone sulfate Nitroglycerin
B. Lactones		Pilocarpine Spironolactone
C. Amides	$\text{RCONR}'_2$	Thiacinamide Chloramphenicol
D. Lactams		Penicillins, Cephalosporins
E. Oximes	$\text{R}_2\text{C=NOR}$	Steroid oximes
F. Imides		Glutethimide Ethosuximide
G. Malonic ureas		Barbiturates



การเสื่อมสลายโดยการเกิด oxidation-reduction

ปฏิกิริยา: reduced form  $\leftrightarrow$  oxidation form + ne-

ตัวอย่าง  $\text{Fe}^{2+} \leftrightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{e}^-$

- Auto-oxidation
- Photo-oxidation
- Thermal oxidation

การยับยั้งการเกิด oxidation:

- ป้องกันให้พ้นแสงโดยเก็บไว้ในภาชนะที่ป้องกันแสง
- กำจัดก๊าซออกซิเจนออก
- ใส่ chelating agent
- ใช้ reducing agent

การเกิด Amorphate

โดยทั่วไปของแข็งอาจอยู่ในรูปผลึกหรือรูปอสัณฐานก็ได้ การที่ของแข็งมีสภาพเป็นผลึกนั้นจะทำให้มีขนาดรูปร่างที่แน่นอน ดังนั้นของแข็งที่อยู่ในรูปผลึกจึงมีความคงตัวทางเคมีที่แตกต่างจากของแข็งที่อยู่ในรูปอสัณฐานโดยเมื่ออยู่ภายใต้สภาวะเดียวกันนั้นของแข็งในรูปผลึกจะมีความคงตัวดีกว่าของแข็งที่อยู่ในรูปอสัณฐาน แต่การที่อยู่ในรูปอสัณฐานนั้นก็มีส่วนที่น่าสนใจโดยเฉพาะส่วนที่เป็น macromolecules ที่ถูกควบคุมโดยค่า glass transition temperature (Tg) ซึ่งสถานะของแข็งอสัณฐานนั้นจะเปลี่ยนแปลงตามค่านี้โดยภายใต้อุณหภูมิที่ต่ำกว่าค่า Tg จะทำให้ของแข็งนั้นมีสภาพเป็น "glassy" แต่หากอุณหภูมิในขณะนั้นเหนือกว่าค่า Tg จะทำให้ของแข็งอสัณฐานนั้นมีสถานะเป็น "rubbery"

การที่ของแข็งได้สัมผัสกับความชื้นก็อาจจะกระตุ้นให้ของแข็งอสัณฐานเปลี่ยนเป็นของแข็งในรูปผลึกได้นอกจากนี้การควบคุมในขณะเตรียมหรือสิ่งแวดล้อมก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งของการเปลี่ยนแปลงด้วย ยาบางตัวนั้นอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงจากรูปอสัณฐานเป็นรูปผลึกหรืออาจเปลี่ยนจากรูปผลึกเป็นรูปอสัณฐานก็ได้

Polymorphic transformation

ตัวยาสำคัญบางตัวนั้นอาจมีการจัดเรียงตัวได้หลายรูปแบบ แต่จะมีเพียงรูปแบบเดียวที่มีฤทธิ์มากที่สุด ส่วนในรูปแบบอื่น ๆ นั้นอาจจะมีฤทธิ์น้อยกว่าหรือไม่มีเลย ซึ่งการเกิด polymorphic transformation นั้นก็เป็นการเปลี่ยนแปลงอีกประเภทหนึ่งของตัวยาสำคัญ ส่วนมากการเกิด polymorphic transformation นั้นจะเกิดโดยกระบวนการ dehydration และจลนศาสตร์ของการเปลี่ยนแปลงนี้จะเป็นเส้นโค้งแบบ S-shapes คล้ายกับ nucleation model ที่ได้กล่าวมาก่อนหน้านี้

Pseudomorphic transformation

Pseudomorphic transformation เป็นการเกิดการเปลี่ยนแปลงของ polymorphic กรณีพิเศษอีกแบบหนึ่งโดยเกี่ยวข้องกับน้ำผลึกในโมเลกุล ซึ่งปัจจุบัน dehydrate kinetic ยังเป็นที่น่าสนใจในทางเภสัชกรรมอีกด้วย โดยการที่ไม่มีน้ำผลึกหรือมีน้ำผลึกในโมเลกุลของยานั้นจะแตกต่างจากแบบอื่น ๆ ถึงแม้ว่าโมเลกุลหลักในสารละลายจะเหมือน ๆ กัน โดยสรุปการเกิด pseudomorphic transformation นั้นจะเป็นการเกิดพันธะระหว่างตัวยากับตัวทำละลาย (โดยทั่วไปตัวทำละลายนั้นก็คือน้ำ) แล้วทำให้การจัดเรียงตัวของโมเลกุลเปลี่ยนแปลงไปซึ่งทำให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับค่าการละลายและการดูดซึมของยา ตัวอย่างของยาที่มีน้ำผลึกเช่น ephedrine HCl( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ), theophylline ( $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) เป็นต้น