

อภิปรายผลการวิจัย

จากการนำ vehicle 6 ชนิด คือ Avicel PH 101 Pregranulated Calcium Sulfate, Lactose Direct Compress, Elcema G 250, Dextrose Anhydrous และ Lactose มาตอกเป็น blank tablets โดยวิธี Direct Compression ตามสูตรตำรับที่ 1-6 ตามลำดับดังแสดงในตารางที่ 1 นั้นปรากฏผลดังแสดงในตารางที่ 2 คือ สูตรตำรับที่ 1-4 ซึ่งมี Avicel PH 101, Pregranulated Calcium Sulfate, Lactose Direct Compress และ Elcema G 250 เป็น vehicle นั้นสามารถตอกเป็น blank tablets ได้ พบว่ามีคุณลักษณะทางกายภาพเป็นที่น่าพอใจคือ weight variation อยู่ในพิสัยของเภสัชตำรับอเมริกัน (U.S.P.limit) (37) และเปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์ของการแปรเปลี่ยนของน้ำหนักนั้นมีค่า 2.97, 2.88, 1.04 และ 0.73 ตามลำดับ ซึ่งหมายถึงว่ามีความสม่ำเสมอของน้ำหนัก (Uniformity of Weight) ดีเข้าตามมาตรฐานของ Uniformity of Weight ซึ่งจะต้องไม่เกิน 4.5% (38) มีความแข็งพอสมควร ค่าเปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อนของทุกสูตรตำรับมีค่าไม่เกิน 1 (39) การที่น้ำหนักหายไปในช่วงทำ friability test นี้เกิดขึ้นจากการกร่อนที่ผิวหน้าของเม็ดยามากกว่าที่ขอบ และค่าเวลาการกระจายตัวก็อยู่ในพิสัยของเภสัชตำรับอเมริกัน (37) ส่วนสูตรตำรับที่ 5 และ 6 ซึ่งมี Dextrose Anhydrous และ Lactose เป็น vehicle นั้นไม่สามารถตอกเป็น blank tablets ได้เนื่องจากเกิด capping ขึ้นในกรณี Dextrose Anhydrous นั้นเนื่องจากมี binding property ไม่พอ แม้ว่า particle size distribution data อยู่ในช่วงที่น่าจะตอกได้เช่นเดียวกับ preliminary report ที่ได้ใช้ Dextrose Anhydrous Food Grade เป็น vehicle (21) ส่วน Lactose นั้นเนื่องจากมี binding property ไม่พอเช่นกัน เพราะฉะนั้นแสดงว่า Avicel PH 101, Pregranulated Calcium Sulfate,

Lactose Direct Compress และ Elcema G250 เป็น directly compressible vehicles ดังที่ทราบมาแล้ว (3,5,6,7,14,15,16,17)

จากผลการทดลองหาค่า compressibility potential ของ Avicel PH 101 โดยใช้ completely non-compressible active material คือ paracetamol powder ดังแสดงในตารางที่ 4 นั้นปรากฏว่าได้ 70% แสดงว่า Avicel PH 101 สามารถรับตัวยา paracetamol ได้ถึง 70% จากสูตรตำรับที่ 7-13 ซึ่งมี paracetamol ตั้งแต่ 10-70% สามารถตอกได้ active tablets ที่มีคุณลักษณะทางกายภาพที่ดี คือ ค่า weight variation อยู่ในพิสัยของเภสัชตำรับอเมริกัน (37) เปอร์เซนต์สัมประสิทธิ์ของการแปรเปลี่ยนของน้ำหนักเม็ดยาไม่เกิน 4.5 ซึ่งหมายถึงมีความสม่ำเสมอของน้ำหนักเม็ดยา (38) มีความแข็งอยู่ในช่วง 4-5 s.c.u. ซึ่งค่าเปอร์เซนต์ความสึกกร่อนของทุกสูตรตำรับก็มีค่าไม่เกิน 1% ซึ่งเข้ามาตรฐาน (39) และค่าเวลาการกระจายตัวก็อยู่ในพิสัยของเภสัชตำรับอเมริกัน (37) และเปอร์เซนต์ความแรงของตัวยา paracetamol ที่ระบุไว้ใน active tablets เข้าตามมาตรฐาน (37) เมื่อใส่ตัวยาเพิ่มเป็น 80% คือ ในสูตรตำรับที่ 14 ก็ไม่สามารถที่จะตอกได้เนื่องจากผงยาไม่สามารถเกาะตัวกัน

ค่า compressibility potential ของ Pregranulated Calcium sulfate ได้ 20% ดังแสดงในตารางที่ 5 แสดงว่า Pregranulated Calcium sulfate สามารถรับตัวยา paracetamol ได้ 20% เท่านั้นจึงจะตอกเป็น active tablets ได้ จากสูตรตำรับที่ 15, 16 ซึ่งมี paracetamol ตั้งแต่ 10-20% สามารถตอกได้ active tablets ที่มีคุณลักษณะทางกายภาพที่ดี คือ ค่า weight variation อยู่ในพิสัยของเภสัชตำรับอเมริกัน (37) เปอร์เซนต์สัมประสิทธิ์ของการแปรเปลี่ยนของน้ำหนักของเม็ดยาไม่เกิน 4.5% ซึ่งหมายถึง มีความสม่ำเสมอของน้ำหนักของเม็ดยา มีค่าความแข็งอยู่ในช่วง 4-5 s.c.u. ซึ่งค่าเปอร์เซนต์ความสึกกร่อนของทุกสูตรไม่เกิน 1% ซึ่งเข้ามาตรฐาน (39) ค่าเวลาการกระจายตัวก็อยู่ในพิสัยของเภสัชตำรับอเมริกัน (37) และเปอร์เซนต์ความแรงของตัวยา paracetamol ที่ระบุไว้ใน active tablets

เข้าตามมาตรฐาน⁽³⁷⁾ แต่เมื่อเพิ่มตัวยา paracetamol ลงไปเป็น 30% คือในสูตรที่ 17 สามารถตกเป็น active tablets ได้มีค่าความแข็ง 4.5 s.c.u. และค่าเปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อนไม่เกิน 1⁽³⁹⁾ และค่าเวลาในการกระจายตัวก็อยู่ในพิสัยของเภสัชตำรับอเมริกัน⁽³⁷⁾ แต่ค่า weight variation ไม่อยู่ในพิสัยของเภสัชตำรับอเมริกันและค่าเปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์การแปรเปลี่ยนของน้ำหนักเม็ดยาเกิน 4.5% และเปอร์เซ็นต์ความแรงของ paracetamol ที่ระบุไว้ใน active tablet ไม่เข้ามาตรฐาน ซึ่งเนื่องจากเกิดการแยกตัวของส่วนผสมของผงยาที่นำมาตกทำให้น้ำหนักของเม็ดยามีความแตกต่างกันมาก ส่วนสูตรตำรับที่ 18 ประกอบด้วย paracetamol 40% นั้นไม่สามารถจะตกได้ เพราะวามยาไม่สามารถเกาะตัวกัน

ค่า compressibility potential ของ Lactose Direct Compress นั้นหาไม่ได้ ดังแสดงในตารางที่ 6 เนื่องจากถ้าเพิ่มตัวยา paracetamol ลงไป 10% ไม่สามารถจะตกได้เพราะว่าเกิด capping ขึ้นซึ่งเนื่องจากการใช้ magnesium stearate เป็น lubricant เช่นเดียวกับรายงานของ Milosovich⁽¹⁵⁾ ได้กล่าวว่า ถ้าเปลี่ยนมาใช้ finely divided stearic acid แทน magnesium stearate แล้ว capping อาจจะไม่เกิดขึ้นทำให้หาค่า compressibility potential ได้ แต่อย่างไรก็ตามถ้าใช้ตัวยา paracetamol ต่ำกว่า 10% ก็อาจจะตกได้⁽¹⁸⁾ ซึ่งขึ้นอยู่กับลักษณะทางกายภาพของตัวยาด้วย

ค่า compressibility potential ของ Elcema G 250 ได้ 60% ดังแสดงในตารางที่ 7 แสดงว่า Elcema G 250 สามารถรับตัวยา paracetamol ได้ถึง 60% สามารถตกเป็น active tablets ได้ จากตำรับที่ 20-25 สามารถตกได้ active tablets ที่มีคุณลักษณะทางกายภาพที่ดี คือ weight variation อยู่ในพิสัยของเภสัชตำรับอเมริกัน⁽³⁷⁾ เปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์ของการแปรเปลี่ยนของน้ำหนักของเม็ดยามีค่าไม่เกิน 4.5 ซึ่งหมายถึงน้ำหนักเม็ดยาสม่ำเสมอดี⁽³⁸⁾ ค่าความแข็งของเม็ดยาอยู่ในช่วง 4.4 - 4.8 s.c.u. ซึ่งค่าเปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อนของเม็ดยาของทุกสูตรตำรับไม่เกิน 1% เข้าตามมาตรฐาน⁽³⁹⁾ และค่าเวลาในการกระจายตัวอยู่ในพิสัย

ของเภสัชตำรับอเมริกัน⁽³⁷⁾ และค่าเปอร์เซ็นต์ความแรงของตัวยา paracetamol ที่รวมไว้ใน active tablets ก็เข้าอยู่ในมาตรฐาน⁽³⁷⁾ เช่นกัน ส่วนตำรับที่ 26 มี paracetamol 70% นั้นไม่สามารถจะตกเป็นเม็ดคยาได้ เนื่องจากผงยาไม่สามารถจะเกาะตัวกัน

ผลการเปรียบเทียบค่าน้ำหนักโดยเฉลี่ย (กรัม) ของ active tablets ทุกสูตรตำรับซึ่งเตรียมโดย 3 วิธี นั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 8 ผลการเปรียบเทียบความแข็งโดยเฉลี่ย (S.C.U.) ของ active tablets ดังแสดงในตารางที่ 9 นั้น สูตรตำรับที่ 7-13 ซึ่งใช้ Avicel PH 101 เป็น vehicle ซึ่งเตรียมโดย 3 วิธี นั้นความแข็งของ active tablets ซึ่งเตรียมโดยวิธี wet และ Dry Granulation มีความแตกต่างจากที่เตรียมโดยวิธี Direct Compression อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่ง active tablets ที่เตรียมโดยวิธี wet และ Dry Granulation นั้น แข็งกว่า active tablets ซึ่งเตรียมโดยวิธี Direct Compression เช่นเดียวกับการศึกษาทดลองที่ผ่านมา⁽⁵⁾ เนื่องจากการเตรียมโดยวิธี wet และ Dry Granulation นั้นผงยาเป็น granule ส่วนวิธี Direct Compression ผงยาเป็นผงร่วน โดยสังเกตจากค่า particles size distribution จากตารางที่ 30 ส่วนสูตรตำรับที่ 15-17 ซึ่งใช้ pregranulated calcium sulfate และสูตรตำรับที่ 20-25 ซึ่งใช้ Elcema G 250 เป็น vehicle นั้น active tablets ซึ่งเตรียมจาก 3 วิธี ความแข็งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากจากผงยาที่เตรียมจาก 3 วิธีนั้น เป็น granule สังเกตจากค่า particles size distribution จากตารางที่ 30

ผลการเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อนของ active tablets ซึ่งเตรียมโดย 3 วิธีนั้น พบว่าทุกสูตรตำรับที่เตรียมโดยวิธี Direct Compression มีเปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อนของเม็ดคยาสูงกว่าเพียงเล็กน้อย ดังแสดงในตารางที่ 10

ผลการเปรียบเทียบเวลาการกระจายตัวโดยเฉลี่ย (วินาที) ของ active tablets ซึ่งเตรียมจาก 3 วิธีนั้นแสดงไว้ในตารางที่ 11 พบว่า สูตรตำรับที่ 7-13

ซึ่งใช้ Avicel PH 101 เป็น vehicle โดยการเตรียมจาก 3 วิธี มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ active tablets จากสูตรตำรับที่ 7-13 นี้ ซึ่งเตรียมโดยวิธี wet & Dry Granulation มีความแข็งแรงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เวลาในการกระจายตัวแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ วิธี wet นานกว่าวิธี Dry Granulation แสดงว่า active tablets ที่ใช้ Avicel PH 101 เป็น vehicle นั้น ความแข็งแรงไม่มีผลต่อเวลาในการกระจายตัว แต่วิธีการเตรียม active tablets นี้มีผลต่อเวลาในการกระจายตัว จาก preliminary report ได้มีการกล่าวถึงการกระจายตัวของยาเม็ดซึ่งเกิดขึ้นเป็น 2 ชั้น ชั้นแรกยาเม็ดแตกออกเป็น granule แล้ว granule ก็แตกออกเป็น particle ที่เล็ก ๆ ซึ่ง active tablets ของสูตรตำรับที่ 7-13 ที่เตรียมโดยวิธี Direct Compression นั้นควรจะเร็วที่สุด ปรากฏว่าเร็วกว่า active tablets ที่เตรียมโดยวิธี wet Granulation แต่ช้ากว่า active tablets ที่เตรียมโดยวิธี Dry Granulation ที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องมาจากผลของ lubricant เพราะว่า active tablets ที่เตรียมโดยวิธี Direct Compression นั้นผงยามีจำนวน fine มาก ซึ่ง lubricant จะหุ้มรอบ particle ซึ่งมี surface area มากทำให้น้ำเข้าไปถึง particle ได้ลำบากมาก เพราะฉะนั้นทำให้เวลาในการกระจายตัวของ active tablets ที่เตรียมโดยวิธี Direct Compression นานกว่าวิธี Dry Granulation ซึ่งผงยาเป็น granule เพราะฉะนั้น surface area ที่ถูกหุ้มโดย lubricant จะน้อยกว่า ทำให้น้ำสามารถเข้าไปถึง particle ได้ง่าย แสดงว่าวิธีการเตรียมยาเม็ดและ lubricant มีผลต่อเวลาในการกระจายตัวเมื่อใช้ Avicel PH 101 เป็น vehicle ในสูตรตำรับ ส่วนสูตรตำรับที่ 15-17 ซึ่งมี Pregranulated Calcium Sulfate เป็น vehicle นั้น โดยการเตรียมจาก 3 วิธี พบว่าเวลาการกระจายตัวมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่ง active tablets จากสูตรตำรับที่ 15-17 ซึ่งเตรียมจาก 3 วิธี มีความแข็งแรงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ active tablets ซึ่งเตรียมจากวิธี wet Granulation เวลาในการกระจายตัวช้าสุด วิธี Dry Granulation รองลงมา วิธี Direct Compression เร็วที่สุด เพราะฉะนั้นแสดงว่าวิธีการเตรียมยาเม็ดมีอิทธิพลต่อเวลาในการกระจายตัวเมื่อใช้ Pregranulated Calcium

sulfate เป็น vehicle ซึ่งวิธี Direct Compression ให้ผลดีที่สุด ส่วนสูตรตำรับที่ 20-25 ซึ่งมี Elcema G 250 เป็น vehicle นั้นโดยการเตรียมจาก 3 วิธี พบว่าเวลาการกระจายตัวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพราะฉะนั้นแสดงว่าวิธีการเตรียมยาเม็ดไม่มีอิทธิพลต่อเวลาในการกระจายตัวเมื่อใช้ Elcema G 250 เป็น vehicle ในสูตรตำรับ

ผลการเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์ความแรงของตัวยา paracetamol ที่ระบุไว้ใน active tablets โดยการเตรียมจาก 3 วิธี ทุกสูตรตำรับไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าการเตรียม active tablets โดยวิธีไหนก็ตามไม่มีผลทำให้เปอร์เซ็นต์ความแรงของตัวยา paracetamol ที่ระบุไว้ใน active tablets เปลี่ยนไป เนื่องจาก paracetamol powder นั้นไม่ sensitive ต่อความร้อนและความชื้น นอกจากสูตรตำรับที่ 17 จากตารางที่ 12 เปอร์เซ็นต์ความแรงของตัวยา paracetamol ที่ระบุไว้ใน active tablets ซึ่งเตรียมโดยวิธี wet Granulation และ Dry Granulation มีความแตกต่างจากที่เตรียมโดยวิธี Direct Compression อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งการเตรียมโดยวิธี Direct Compression มี weight variation ไม่เข้ามาตรฐานตามพิภักภะตำรับอเมริกัน⁽³⁷⁾ เนื่องจากมีจำนวน fine เพิ่มขึ้นและความแตกต่างระหว่าง particle size ของ vehicle และตัวยา ทำให้เกิดการแปรเปลี่ยนของเปอร์เซ็นต์ความแรงของตัวยา paracetamol ที่ระบุไว้ใน active tablets

ผลการเปรียบเทียบความคงสภาพของคุณลักษณะทางกายภาพ คือ น้ำหนักโดยเฉลี่ย ความแข็ง เปอร์เซ็นต์ความลึกร้อน เวลาในการกระจายตัว และความคงสภาพทางเคมี คือ เปอร์เซ็นต์ความแรงของตัวยา paracetamol ที่ระบุไว้ใน active tablets ซึ่งใช้ Avicel PH 101, Pregranulated Calcium Sulfate และ Elcema G 250 เป็น vehicle ทุกสูตรตำรับที่เตรียมจาก 3 วิธี คือ wet Granulation, Dry Granulation และ Direct Compression เมื่อเก็บไว้ในขวดสีชา จุกเกลียวปิดฝาสนิทที่อุณหภูมิห้องเก็บไว้เป็นเวลา 4, 8 และ 10 สัปดาห์ จากตารางที่ 13-17 นั้นพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงไป นอกจากสูตรตำรับที่ 17 ของ

ตารางที่ 27 ซึ่งเตรียมโดยวิธี Direct Compression พบว่าความคงสภาพของเปอร์เซ็นต์ของความแรงของตัวยา paracetamol ที่ระบุไว้ใน active tablets ซึ่งใช้ Pregranulated Calcium Sulfate เป็น vehicle นั้นมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่เป็นเช่นนี้ไม่ใช่เนื่องจากไม่มีความคงสภาพทางเคมีของตัวยา แต่เนื่องจาก weight variation ซึ่งไม่เข้าตามพิสัยของเกณฑ์ตำรับอเมริกัน ทำให้เกิดการแปรเปลี่ยนของเปอร์เซ็นต์ความแรงของตัวยา paracetamol ที่ระบุไว้ใน active tablets ขึ้น

ผลการเปรียบเทียบคุณลักษณะทางกายภาพ คือ น้ำหนักโดยเฉลี่ย ความแข็ง เปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อน เวลาการกระจายตัวของ blank tablets คือ สูตรตำรับที่ 1-4 ซึ่งเตรียมโดยวิธี Direct Compression เมื่อเก็บไว้ในขวดสีชาจากเกลียวปิดฝาสนิท ที่อุณหภูมิห้องเก็บไว้เป็นเวลา 4, 8 และ 10 สัปดาห์ จากตารางที่ 23 - 26 นั้น พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกัน

ผลการเปรียบเทียบค่า weight variation ของ active tablets ของทุกสูตรตำรับซึ่งแสดงไว้ในตารางที่ 28 พบว่าสูตรตำรับที่เตรียมโดยวิธี Direct Compression มีค่าเปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์ของการแปรเปลี่ยนของเม็ดยาสูงกว่าสูตรตำรับที่เตรียมโดยวิธี wet และ Dry Granulation ซึ่งเนื่องจากมีจำนวน fine มาก การเตรียมโดยวิธี wet และ Dry Granulation ทำให้จำนวน fine ลดลง ทำให้เปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์ของการแปรเปลี่ยนของน้ำหนักเม็ดยาน้อยกว่า ซึ่งแสดงว่าวิธีการเตรียมยาเม็ด (method) มีอิทธิพลต่อ weight variation แต่อย่างไรก็ตามการเตรียมยาเม็ดโดยวิธี Direct Compression นั้น เปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์ของการแปรเปลี่ยนของน้ำหนักเม็ดยาก็ไม่เกิน 4.5 ซึ่งเข้ามาตรฐาน⁽³⁸⁾ และ weight variation อยู่ในพิสัยของเกณฑ์ตำรับอเมริกัน⁽³⁷⁾ ส่วน blank tablets ที่ทำโดยวิธี Direct Compression นั้น สูตรตำรับที่ใช้ Elcema G 250 มีเปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์ของการแปรเปลี่ยนของน้ำหนักของเม็ดยาค่าต่ำสุด แสดงว่าการไหลของผงยาสม่ำเสมอที่สุด

ผลการแสดงถึง particle size distribution ของ vehicle และ
ตัวยาในตารางที่ 29 จะเห็นได้ว่า Avicel PH 101 ใกล้เคียงกับตัวยามากที่สุด ซึ่ง
จากการทดลองก็ได้พบว่า มี compressibility potential สูงสุดด้วย

ผลการแสดงถึง particle size distribution ของสูตรตำรับ active
tablets ซึ่งเตรียมโดย 3 วิธี ในตารางที่ 30 จะเห็นว่าทุกสูตรตำรับซึ่งเตรียมโดยวิธี
Direct Compression จะมีจำนวน fine มากที่สุด และการเตรียมโดยวิธี wet
และ Dry Granulation นั้นจะทำให้จำนวน fine ลดน้อยลง