บทที่ 3
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในบทนี้จะกล่าวถึง งานวิจัยต่างๆที่เกี่ยวข้อง โดยจะแบ่งออกเป็นหัวข้อต่างๆ ตามลักษณะของงานวิจัย ดังนี้

งานวิจัยด้านการประเมินสมบัติการไหลและปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อสมบัติการไหลของวัสดุผง

Ralph L. Carr, Jr. (1965) ศึกษาเกี่ยวกับการประเมินสมบัติการไหลของวัสดุผง โดยศึกษาสมบัติต่างๆของผงมาตรฐาน ที่มีผลต่อสมบัติการไหลของผง และทำการประเมินสมบัติการไหลของผงที่มีการไหลแบบอิสระ (free flow) และการไหลแบบบ่าทะลัก (floodable flow) ออกมาเป็นค่าดัชนี คือ ดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะลัก (flowability index และ floodability index) ตามลำดับ โดยสมบัติของอนุภาคที่นำมาใช้ในประเมินค่าดัชนีการไหล คือ ค่ามุมขณะสงบ (angle of repose), มุมบนพายตัก (angle of spatula), ความอัดตัว (compressibility), ความเกาะกัน (cohesiveness) และความสม่ำเสมอ (uniformity) ส่วนสมบัติที่นำมาใช้ในการประเมินค่าดัชนีการไหลทะลัก คือ ค่าดัชนีการไหล (flowability index), มุมหลังตก (angle of fall), มุมผลต่าง (angle of difference) และค่าการแผ่กระจาย (dispersibility) นอกจากนี้ยังจัดทำตาราง แบ่งระดับการไหลของวัสดุผงออกเป็นช่วงๆ เพื่อประโยชน์ในการออกแบบและแก้ปัญหาการไหลของวัสดุผงในการใช้งานจริง

G. S. Riley และ G.R. Mann (1972) ศึกษาเกี่ยวกับผลของรูปทรงอนุภาคที่มีต่อ ค่ามุมขณะสงบ และ ความหนาแน่นปรากฏ (bulk density) ของอนุภาคแกรนูล โดยทำการวัดค่ามุมขณะสงบ , ความหนาแน่นปรากฏขณะหลวม (D_p ; หรือ aerated bulk density), ความหนาแน่นปรากฏขณะอัด (D_t; หรือ packed bulk density), ความหนาแน่นปรากฏต่ำสุด (minimum bulk density (D_m)) และ ค่า Hausner Ratio (D_t/D_p) ของอนุภาคแก้ว 2 ขนาด ที่มีรูปทรงแตกต่างกัน 4 แบบ คือ ทรงกลม, ทรงกระบอก, ไม่มีระเบียบ (irregular) และ สะเก็ด (flake) นอกจากนี้ยังศึกษาในกรณีของ อนุภาคผสมที่เป็นทรงกลมกับอนุภาครูปทรงอื่นด้วย จากการทดลองพบว่า รูปทรงของอนุภาคที่แตกต่างกันในอนุภาคผสม จะมีผลอย่างมากต่อคุณสมบัติต่างๆ โดย ค่ามุมขณะสงบ และ Hausner Ratio จะสูงขึ้นเมื่ออนุภาคมีรูปทรงต่างออกไปจากทรงกลมมากๆ

M. V. Antequera และคณะ (1994) ทำการทดลองเพื่อศึกษาวิธีที่เหมาะสมในการประเมินสมบัติการไหลของวัสดุผง ของสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรง (direct-compression excipient) 2 ชนิด คือ Ludipress และ Maltrin M150 โดยค่าที่ใช้ในการประเมินสมบัติการไหล คือ อัตราการไหล, มุมขณะสงบแบบสแตติก (static angle of repose), มุมขณะสงบแบบไดนามิก (dynamic angle of repose), ดัชนีการอัดตัว (compressibility index) และค่าปัจจัยการไหล (flow factor (ff)) โดยใช้เครื่อง Ring Shear Cell จากการทดลองพบว่า Ludipress มีการไหลตัวดีกว่า Maltrin โดยมีค่าอัตราการไหล, ค่าปัจจัยการไหล สูงกว่า และมีค่ามุมขณะสงบ, ดัชนีการอัดตัวต่ำกว่า และสามารถสรุปได้ว่า วิธีที่เหมาะสมและสะดวกที่สุดในการประเมินการไหลตัวของวัสดุผง คือ การหาค่าอัตราการไหล ส่วนในกรณีที่ผงไม่ไหลในมาตรวัดการไหล (flow meter) การใช้เครื่อง Ring Shear Cell เพื่อคำนวณค่าปัจจัยการไหล ก็เป็นอีกวิธีหนึ่งที่เชื่อถือได้ในการประเมินสมบัติการไหลของวัสดุผง

F. Podczeck และ Y. Miah (1996) ศึกษาอิทธิพลของขนาดและรูปทรงของอนุภาค 8 ชนิด คือ acetyl salicylic acid, แป้งข้าวโพด (maize starch), Starch-1500, Emcocel, Elcema G250, พาราเซตามอล, โพแทสเซียมคลอไรด์ และ ทรีซิพิเทตแคลเซียมคาร์บอเนต ที่มีต่อค่ามุมของการเสียดทานภายใน (angle of internal friction) และ ค่าปัจจัยการไหล (flow factor) โดยใช้เครื่อง annular shear cell นอกจากนี้ยังมีการเติมแมกนีเซียมสเตียเรตลงไป 0.25-1.25% โดยน้ำหนัก เพื่อเปรียบเทียบกับผลในกรณีที่มีสารหล่อลื่น จากการทดลองพบว่า ในกรณีของผงที่ไม่ได้มีการหล่อลื่น ค่ามุมของการเสียดทานภายใน จะขึ้นกับขนาดและรูปทรงของอนุภาค ส่วนค่าปัจจัยการไหล จะขึ้นกับรูปทรงของอนุภาคเพียงอย่างเดียว ส่วนในกรณีของผงที่มีการหล่อลื่น ค่ามุมของการเสียดทานภายใน และปริมาณที่เหมาะสมของแมกนีเซียมสเตียเรต จะขึ้นอยู่กับรูปทรงของอนุภาค โดยอนุภาคที่มีลักษณะเป็นแท่งค่อนข้างเข็ม (ค่า aspect ratio สูง) จะมีค่ามุมของการเสียดทานภายในสูง และยังพบว่า อนุภาคที่มีรูปทรงค่อนข้างเข็มหรือมีลักษณะกลม จะมีค่าความเข้มข้นที่เหมาะสม ของแมกนีเซียมสเตียเรต ต่ำที่สุด

S. Samuthpongthorn (1998) ศึกษาปัจจัยหลักต่างๆของการบดวัสดุในเครื่องบดแบบสั่นสะเทือน (vibration ball mill) ที่มีผลต่อสมบัติการไหลของอนุภาคและการเปลี่ยนแปลงของรูปทรงอนุภาคภายหลังการบด โดยใช้เครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผง (Powder Characteristic Tester) ในการประเมินสมบัติการไหลและหลักการของเรขาคณิตแฟรคทัล

(Fractal Geometry) ในการวิเคราะห์หาค่าดัชนีของรูปทรงของอนุภาค จากการศึกษาพบว่า เมื่อเวลาในการบดเพิ่มขึ้น สมบัติการไหลของอนุภาคภายหลังการบดจะต่ำลงและความขรุขระของอนุภาคจะเพิ่มขึ้น (ค่าดัชนีแฟรคทัลจะโตขึ้น) นอกจากนี้ยังพบว่าที่อัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างลูกบดกับอนุภาค 4 : 1 สมบัติการไหลของอนุภาคภายหลังการบดจะดีที่สุด

งานวิจัยด้านสมบัติต่างๆของสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรง

J. F. Bavitz และ J. B. Schwartz (1974) ศึกษาคุณสมบัติต่างๆของอนุภาคผสมของสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรง 6 ชนิด คือ Avicel PH-101, แป้ง, แลคโทส, แคลเซียมซัลเฟต, Starx 1500 modified starch และ Dibasic calcium phosphate ที่อัตราส่วนผสมต่างๆกัน และนำไปตอกเม็ดยา โดยใช้ 0.5% แมกนีเซียมสเตียเรต เป็นสารหล่อลื่น จากการทดลองพบว่าอนุภาคผสมที่มีค่าความอัดตัวสูง (> 34%) และมีค่ามุมขณะสงบสูง (> 56°) จะไม่ไหลตัว ทำให้ไม่สามารถนำไปตอกเม็ดได้ ส่วนผลจากการนำสูตรที่เหลือไปตอกเม็ดยาพบว่า ค่าความแข็งขณะแตกหัก (breaking strength) ของเม็ดยาที่มี Starx 1500 จะมากกว่าของกรณีแลคโทสและ Dibasic calcium phosphate ตามลำดับ และพบว่าเมื่อปริมาณของ Dibasic calcium phosphate เพิ่มขึ้น ค่าความแข็ง (hardness) จะลดลง นอกจากนี้ยังพบว่า Starx 1500 จะมีเวลาในการแตกตัว (disintegration time) น้อยกว่าแลคโทสและ Dibasic calcium phosphate ตามลำดับ

K. Marshall และ D. Sixsmith (1976) ศึกษาสมบัติการไหลของ Microcrystalline Cellulose (MCC) 4 ชนิด คือ Avicel PH-101, PH-102, PH-103 และ PH-105 โดยเปรียบเทียบกับ spray-dried lactose โดยใช้ค่ามุมขณะสงบ และค่าปัจจัยการไหล ซึ่งหาได้โดยใช้เครื่อง Jenike shear cell เป็นดัชนีในการบอกลักษณะการไหลของอนุภาค จากการทดลองพบว่า spray-dried lactose มีสมบัติการไหลดีกว่า MCC และพบว่า PH-102 ซึ่งมีลักษณะเป็นแกรนูลจะมีสมบัติการไหลดีกว่า MCC ตัวอื่นๆ นอกจากนี้ยังได้ทำการทดลองผสม PH-101 กับ spray-dried lactose ที่อัตราส่วนผสมต่างๆ พบว่า ที่อัตราส่วนผสมของ PH-101 ไม่เกิน 4% โดยน้ำหนัก จะช่วยปรับปรุงสมบัติการไหลของอนุภาคผสมให้ดีขึ้น

R. Ho, D. F. Bagster และ M. J. Crooks (1977) ศึกษาวิธีประเมินค่าสมบัติการไหลของสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรง 7 ชนิด คือ Avicel PH-101, Starx 1500, แป้งข้าวโพด (corn flour), Spray-dried lactose, Dipac, Celutab และ Emcompress จากการทดลองพบว่า ค่ามุมขณะสงบ, ความอัดตัว และอัตราการไหล ไม่มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนต่อกัน และทั้ง 3 ค่านี้ไม่มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนกับความแปรปรวนของน้ำหนัก (weight variation) ของเม็ดยาที่ตอกได้ แต่กลับพบว่า ค่าความเกาะกัน (cohesiveness) และส่วนกลับของค่าปัจจัยการไหล (1/ff) มีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับความแปรปรวนของน้ำหนักของเม็ดยา โดยเมื่อ ค่าปัจจัยการไหลมีค่าสูง และค่าความเกาะกันต่ำ (การไหลตัวดี) เม็ดยาที่ตอกได้จะมีความแปรปรวนต่ำด้านน้ำหนัก

E. Doelker, D. Mordier, H. Iten และ P. Humbert-Droz (1987) ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบสมบัติต่างๆของ microcrystalline cellulose 16 ชนิด พบว่า ความชื้น และการกระจายตัวของขนาดอนุภาคแต่ละชนิดมีค่าใกล้เคียงกัน โดยที่ความแปรปรวนระหว่างแบตช์และระหว่างผลิตภัณฑ์ (inter-batch และ inter-product variation) อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ ในการศึกษาลักษณะการบรรจุ (packing characteristic) พบว่า สารประเภทนี้ส่วนใหญ่มี ค่าความหนาแน่นปรากฏขณะหลวม (aerated bulk density) และความหนาแน่นปรากฏขณะอัด (tap density หรือ packed bulk density) ค่อนข้างต่ำ และเมื่อทำการเติม แมกนีเซียมสเตียเรต ลงไป 0.5% โดยน้ำหนัก พบว่า ความหนาแน่นจะเพิ่มขึ้นแต่ ค่า Hausner ratio จะมีค่าลดลง โดยในกรณีของอนุภาคที่มีขนาดใหญ่จะมีสมบัติการไหลดีขึ้นเล็กน้อย จากการทดลองนำไปตอกเม็ดพบว่า microcrystalline cellulose ที่มีขนาดใหญ่จะมีความไวต่อการเติม แมกนีเซียมสเตียเรต มากกว่า

A. M. Ruiz และคณะ (1993) ศึกษาสมบัติด้านการไหลและการอัดตัว ของสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรงประเภท แลคโทส 5 ชนิด คือ Anhydrous Lactose, Tablettose, Cellactose, Ludipress และ Fast-Flo Lactose โดยทำการทดลองเพื่อหาค่ามุมขณะสงบ, ความอัดตัว และ การกระจายขนาด (size distribution) ของสารแต่ละตัว และนำไปตอกเม็ดยาโดยใช้ 0.5% แมกนีเซียมสเตียเรต เป็นสารหล่อลื่น จากการทดลองพบว่า ค่าสมบัติการไหลของสารที่ใช้ในการทดลองเรียงลำดับจากมากไปหาน้อย คือ Ludipress, Cellactose, Tablettose, Fast-Flo Lactose และ Anhydrous Lactose ส่วนในการศึกษาการกระจายขนาดของอนุภาค พบว่า Ludipress และ Cellactose มีขนาดใหญ่กว่าแลคโทสตัวอื่น โดยที่ Ludipress, Cellactose และ

Fast-Flo Lactose มีการกระจายตัวของขนาดอนุภาคเป็นแบบปกติ (normal distribution) ในส่วนของการศึกษาสมบัติด้านการอัดตัวพบว่า Cellactose จะมีการอัดตัวได้ดีที่สุด

E. Doelker และคณะ (1995) ศึกษาสมบัติด้านการอัดตัว, การไหลตัว และการตอกเม็ดยา ของ Avicel ชนิดใหม่ 2 ชนิด คือ PH-112 และ PH-200 เปรียบเทียบกับ Avicel เดิม 4 ชนิด คือ PH-101, PH-102, PH-103 และ PH-105 จากการทดลองพบว่า PH-105 ซึ่งมีขนาดเล็กที่สุด จะมีคุณสมบัติแตกต่างจาก Avicel ชนิดอื่น คือ มีค่าความอัดตัวสูง, สมบัติการไหลต่ำ, ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาสูง, มีความไวต่อสารหล่อลื่นสูง และมีสมบัติในการแตกตัว (disintegration property) ต่ำ สำหรับ Avicel ชนิดใหม่พบว่า PH-112 มีความไวต่อความชื้นและสารหล่อลื่นสูง ส่วน PH-200 ซึ่งมีขนาดใหญ่จะมีสมบัติการไหลดี และมีความไวต่อสารหล่อลื่นสูงเช่นกัน ส่วนคุณสมบัติอื่นๆจะใกล้เคียงกับ Avicel ชนิดเดิม

E. Lahdenpaa และคณะ (1996) ทำการทดลองเพื่อศึกษาสมบัติทางกายภาพของผงผสม 3 องค์ประกอบ ของ Avicel 3 ชนิด คือ PH-101, PH-102 และ PH-200 โดยใช้วิธีการออกแบบการผสม (mixture design) จากการทดลองพบว่า สมบัติต่างๆที่ได้จะขึ้นอยู่กับขนาดและรูปทรงของอนุภาคที่ใช้ โดยผงผสมที่มี PH-101 ซึ่งอนุภาคมีลักษณะเป็นแท่งคล้ายเส้นใยอยู่ในปริมาณมาก จะมีค่าความหนาแน่นปรากฏทั้งขณะหลวมและขณะอัดต่ำ ส่วน PH-102 และ PH-200 ซึ่งมีลักษณะเป็นแกรนูล จะช่วยให้ผงผสมมีความหนาแน่นเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า ผงผสมจะมีค่าความหนาแน่นปรากฏขณะอัด และ Hausner ratio สูงกว่าในกรณีที่เป็นอนุภาคชนิดเดียว เป็นเพราะอนุภาคของ PH-101 ซึ่งมีลักษณะเป็นเส้นใยและมีขนาดเล็ก จะแทรกลงไปเติมในช่องว่างระหว่างอนุภาคในขณะที่มีการอัดตัว และยังพบอีกว่า อนุภาคผสมจะมีสมบัติการไหลดีในช่วงที่มีปริมาณของ PH-200 สูง

งานวิจัยเกี่ยวกับสารช่วยในการไหลและสารหล่อลื่น

P. York (1975) ศึกษาอิทธิพลของสารช่วยไหล (glidant) 3 ชนิด คือ ซิลิกาละเอียด (fine silica), แมกนีเซียมสเตียเรต และ ทัลค์บริสุทธิ์ (purified talc) ที่มีต่อสมบัติการไหลของผงยาที่ขอบเกาะกัน (cohesive pharmaceutical powder) 2 ชนิด คือ α-lactose monohydrate และแคลเซียมไฮโดรเจนฟอสเฟต โดยใช้ Powder failure testing equipment ในการประเมินค่า

สมบัติการไหลของอนุภาคผสม จากการทดลองพบว่าสารช่วยไหลที่มีอิทธิพลต่อสมบัติการไหลเรียงลำดับจากมากไปน้อยคือ ซิลิกาละเอียด, แมกนีเซียมสเตียเรต และทัลค์บริสุทธิ์ โดยสารช่วยไหลที่เติมลงไปจะไปเกาะที่ผิวของอนุภาค ซึ่งจะช่วยลดแรงเสียดทานระหว่างอนุภาค ทำให้การไหลดีขึ้น ปริมาณที่เหมาะสมของสารช่วยไหลที่เติมลงไปจะอยู่ในช่วง 0.85-2.45% โดยน้ำหนัก ขึ้นอยู่กับขนาดและรูปทรงของผงยาและสารช่วยไหล โดยพบว่า อนุภาค α-lactose ซึ่งมีผิวเรียบและมีพื้นที่ผิวน้อยกว่า จะใช้ปริมาณของสารช่วยไหลน้อยกว่า

S. S. Dawoodbhai และคณะ (1987) ศึกษาสมบัติในการเป็นสารช่วยไหล (glidant property) และสมบัติในการหล่อลื่น (lubricant property) ของ ทัลค์ จากแหล่งต่างๆ 10 ชนิด พบว่าทัลค์ มีคุณสมบัติในการเป็นสารช่วยไหลตัวได้ดี ที่ปริมาณทัลค์ต่ำๆ (0.1-0.5% โดยน้ำหนัก) ส่วนสมบัติในการหล่อลื่นพบว่า ทัลค์จะมีประสิทธิภาพในการหล่อลื่นต่ำกว่า แมกนีเซียมสเตียเรต ที่ปริมาณเท่าๆกัน โดยวัดจากค่าแรงในการดีดเม็ดยาออก (ejection force) ในขณะที่ทำการตอกเม็ด แต่เม็ดยาที่ผลิตได้จากการใช้ทัลค์เป็นสารหล่อลื่น จะมีลักษณะภายนอก, อัตราการละลายของตัวยา (dissolution rate) และ ความแข็ง (hardness) ดีกว่าเม็ดยาที่ใช้ แมกนีเซียมสเตียเรตเป็นสารหล่อลื่น นอกจากนี้ยังพบว่า ทัลค์ที่ได้จากแหล่งต่างกันจะมีสมบัติในการเป็นสารช่วยไหลและสารหล่อลื่นต่างกัน

G. I. Tardos และ J. Garcia (1993) ศึกษาเกี่ยวกับ การทำงานของสารช่วยในการไหล (Flow Aids) ประเภทต่างๆ ที่ช่วยเพิ่มการไหลตัวของอนุภาคทรงกลมของแก้ว (spherical glass bead) ที่เกิดแรงยึดเกาะ (cohesion) เนื่องจากการเติมของเหลวลงไปที่ผิวอนุภาค พบว่า ของเหลวจะถูกดูดซึมเข้าไปในช่องว่าง (void) ระหว่างอนุภาคของสารช่วยในการไหลและในอนุภาคของชั้นย่อยๆของสารช่วยในการไหลที่เคลือบอยู่บนผิวอนุภาคแก้ว และสมบัติการไหลของอนุภาคแก้วจะขึ้นอยู่กับความเรียบของชั้นของสารช่วยในการไหล ที่เคลือบอยู่บนผิวอนุภาคแก้วด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าสารช่วยในการไหลแต่ละชนิดจะมีความสามารถในการดูดซับของเหลวที่ต่างกัน ขึ้นอยู่กับสมบัติการเปียก (wettability) และความพรุน ค่าอัตราส่วนวิกฤตของปริมาณสารช่วยในการไหลกับของเหลว (flow aid / liquid) ซึ่งเป็นค่าที่บอกจุดวิกฤตการไหลของอนุภาคแก้ว จะมีค่าประมาณ 0.35-0.55 โดยน้ำหนัก โดยขึ้นอยู่กับสมบัติการดูดซับของสารช่วยในการไหล ที่มีต่อของเหลวแต่ละชนิด

M. V. Velasco และคณะ (1995) ศึกษาอิทธิพลของสารหล่อลื่น (lubricant) 3 ชนิด คือ แมกนีเซียมสเตียเรต, PRUV (sodium stearyl fumarate) และ PRECIROL (glyceryl palmitostearate) ที่มีต่อสมบัติการไหลของผง Maltrin M150 โดยทำการวัดค่าอัตราการไหล, มุมขณะสงบ และความอัดตัว ของผงผสม จากการทดลองพบว่า ผงผสมที่มี แมกนีเซียมสเตียเรต อยู่จะมีสมบัติการไหลดีที่สุด และยังพบว่า ปริมาณของสารหล่อลื่น และเวลาในการผสม ไม่มีผลต่อสมบัติการไหลของผงผสม

งานวิจัยด้านความสัมพันธ์ระหว่างสมบัติการไหลของวัสดุผงกับสมบัติของเม็ดยา

H. Nyqvist และ A. Brodin (1982) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสมบัติการไหลของอนุภาคแกรนูล กับค่าความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา โดยใช้เครื่อง Ring Shear Cell ในการประเมินสมบัติการไหลของอนุภาค แกรนูลของ Bacampicillin hydrochloride, Zimelidine dihydrochloride และแลคโทส ถูกเตรียมขึ้นโดยใช้ เครื่องทำแกรนูลชนิดฟลูอิดเบด (Fluid Bed Granulator) ซึ่งแกรนูลที่ได้จะมีความชื้นต่างกัน จากผลการทดลองพบว่า ความชื้นจะมีผลอย่างมากต่อสมบัติการไหลของแกรนูล โดยแกรนูลที่มีความชื้นสูงจะมีสมบัติการไหลต่ำ และยังพบว่าค่า limiting unconfined yield pressure [f_c] ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่ใช้บอกสมบัติการไหลของแกรนูล มีความสัมพันธ์ในเชิงเส้นกับความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาที่ตอกได้

H. Nyqvist (1982) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา กับค่าพารามิเตอร์แรงเฉือน (shear parameter) ซึ่งใช้บอกสมบัติการไหลของอนุภาคแกรนูล โดยใช้เครื่อง Annular Shear Cell ในการวัดพารามิเตอร์แรงเฉือนต่างๆ แกรนูลของ Bacampicillin hydrochloride จะถูกนำมาตอกเม็ดและหาค่าความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา จากการทดลองพบว่า ค่า limiting unconfined yield pressure [f_c] และส่วนกลับของค่าปัจจัยการไหล (1/ff) สามารถใช้ทำนายความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา ได้