

**บทบาทของมอลโทรเดกซ์ทรินและสารช่วยตอกตรงในการพัฒนาตำรับยาเม็ดอมแก้ไอ
ประสะมะแว้ง ซึ่งมีและไม่มีเกลือดีสสเตรนซ์ I: การเลือกสารช่วยตอกตรง
ROLES OF MALTRODEXTRIN AND DIRECT COMPRESSION FILLERS (DCFs) IN
FORMULATION DEVELOPMENT OF PRASAMAWAENG COUGH TABLETS
WITH AND WITHOUT MENTHOL I: SELECTION OF DCFs**

กนกพร รัตนดแก้ว¹, สมบูรณ์ เจตลีลา¹, อัจฉรา แก้วน้อย¹, ศุภรัตน์ ดวนใหญ่¹
และ กัญจนภรณ์ ธงทอง^{*, 2}

Kanokporn Ranadkaew¹, Somboon Jateleela¹, Atchara Kaewnoi¹,
Supharat Duanyai¹ and Kanchanaporn Tongthong^{*, 2}

¹ภาควิชาแพทย์แผนไทย คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏบ้านสมเด็จเจ้าพระยา

²สาขาวิชาการแพทย์แผนไทย คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุดรธานี

¹Department of Thai Traditional Medicine, Faculty of Science and Technology,
Bansomdejchaopraya Rajabhat University

²Department of Thai Traditional Medicine Faculty of Nursing, Udon Thani Rajabhat University

Received: 17 January 2021

Accepted: 12 March 2021

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อคัดเลือกชนิดและปริมาณสารช่วยตอกตรง (DCFs) ที่เหมาะสม จากตำรับยาเม็ดของยาประสะมะแว้ง มาพัฒนาตำรับยาเม็ดอมแก้ไอที่มีคุณสมบัติทางกายภาพผ่านเกณฑ์ของความแปรปรวนน้ำหนักยาเม็ด (USP 40 <2091>, 2017) และผ่านเกณฑ์ยาอมเม็ดแก้ไอ คือความแข็ง > 5.5 กิโลกรัม ความกรอบ < 1.0% (USP 40 <1216>, 2017) เวลาละลายยาเม็ดในปาก ≥ 30 นาที หลักสถิติที่นำมาทดสอบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดอมแก้ไอประสะมะแว้งตำรับต่างๆ คือ การวิเคราะห์ความแปรปรวน ที่ $p < 0.01$ และการเปรียบเทียบแบบ

* ผู้ประสานงาน: กัญจนภรณ์ ธงทอง

อีเมล: kanchanaporn2727@gmail.com

พหุคูณเพื่อดูความมีนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่อยู่ติดกันซึ่งใช้วิธีเรียงลำดับค่า โดยวิธี Least Significant Difference Procedure (LSD: 1.0% allowance ที่ $\alpha = 0.01$, 2-tailed) เตรียมยาเม็ดดอมแก้ไอประสมมะแว้งตำรับต่างๆ ที่ PVP K-90 ปริมาณ 3.0% โดยน้ำหนักเป็นสารยึดเกาะ โดยใช้มอลโทโรเดกซ์ตริน (MDX) ปริมาณ 0, 40, 80, และ 120 มิลลิกรัม/เม็ดยา ในขณะที่แต่ละ DCF คือ MCC PH-101 หรือ MCC PH-102 หรือไดเบสิด แคลเซียมฟอสเฟตไดไฮเดรต (DCPD) ใช้ 200, 160, 120 และ 80 มิลลิกรัม/เม็ดยา ตามลำดับ พบว่าการเลือกใช้ MCC PH-102 และ DCPD ในปริมาณ 120 และ 80 มิลลิกรัม/เม็ดยา ให้ตำรับยาเม็ด 4 ตำรับที่เข้าเกณฑ์ยาเม็ดดอมแก้ไอ และให้สัมประสิทธิ์ความแปรปรวนน้ำหนักที่ต่ำกว่า 2.0%

คำสำคัญ: ยาประสมมะแว้ง, ยาเม็ดดอมแก้ไอประสมมะแว้ง, สารช่วยดกตรง, เกณฑ์ยาเม็ดดอมแก้ไอ

Abstract

This study was aimed to select the appropriate type and quantity of direct compression fillers (DCFs) from various tablet formulations (R_x s) of Prasamawaeng recipe in order to develop the formulation of cough tablets whose physical properties met the requirements of weight variation (USP 40 <2091>, 2017) and cough tablet criteria: tablet hardness > 5.5 kg, tablet friability < 1.0% (USP 40<1216>, 2017), and mouth dissolving time $\geq$ 30 min. Statistically, analysis of variance (ANOVA) was a tool used to test a significant difference of a mean of tablet parameter of one R_x from means of others, at $p < 0.01$, and least significant difference procedure (LSD: 1.0% allowance at $\alpha = 0.01$, 2-tailed) was used as a multiple comparison to significantly compare adjacent variety means which were arranged in order of magnitude.

Various Prasamawaeng cough tablet R_x s were prepared using PVP K-90 as a binder at 3.0% w/w of formula, maltodextrin (MDX) was used at 0, 40, 80, and 120 mg/tablet, whereas each DCF: microcrystalline cellulose PH-101

or PH-102 (MCC) or dibasic calcium phosphate dihydrate (DCPD) was used at 200, 160, 120, and 80 mg/tablet, respectively. DCFs selected were MCC PH-102, and DCPD at 120, and 80 mg/tablet that could provide 4 R_s that met all requirements of cough tablets with % coefficient of variation of less than 2.0%.

Keywords: Prasamawaeng recipe, Prasamawaeng cough tablets, direct compression fillers, criteria of cough tablets

บทนำ

ยาประสมมะแว้งจัดอยู่ในกลุ่มรักษาอาการของระบบทางเดินหายใจ บรรเทาอาการไอ ทำให้ชุ่มคอ ช่วยขับเสมหะ ซึ่งมีส่วนประกอบของสมุนไพร คือ สารส้มระตุ 1 ส่วน เหน่าขมิ้นอ้อย 3 ส่วน ใบตานหม่อนและใบกะเพรา อย่างละ 4 ส่วน ผลมะแว้งต้นและผลมะแว้งเครือ อย่างละ 8 ส่วน (คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ, 2562) เป็นยาประจำบ้านแผนโบราณตำรับหนึ่ง ซึ่งมีลูกมะแว้งต้นและลูกมะแว้งเครือเป็นสมุนไพรหลัก (กองวิจัยทางการแพทย์, 2528) (Deb et al., 2014) พบว่าสารสกัดมะแว้งต้นมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อการออกฤทธิ์ลดปวด ด้านการอักเสบ ลดไข้ กดระบบประสาทส่วนกลาง (Deb et al, 2014) ในการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสกัดจากผลมะแว้งเครือ โดยสกัดผลมะแว้งเครือด้วยน้ำและเอทานอล พบว่าสารสกัดขนาด 200, 400 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีฤทธิ์ต้านด้านการอักเสบและอาการคัน โดยยับยั้งการเกาะของหนูถีบจักรที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยฮีสตามีน ส่งผลเช่นเดียวกับเดกซาเมธาโซน และคลอเฟนิรามีน 1 และ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ (วันทนี หาญช้าง, 2549) มะแว้งมีสารสำคัญเป็นโซลานัมอัลคาลอยด์ และสารอัลคาลอยด์กลุ่มนี้ยังมีฤทธิ์ด้านการอักเสบและด้านแบคทีเรียในระบบทางเดินหายใจ (Jayakumar & Murugan, 2016).

มาลี บรรจบ (2535) ทำการทดลองผลิตยาเม็ดแก้ไอขับเสมหะประสมมะแว้ง โดยลดปริมาณผงยาจากสูตรตำรับแผนโบราณเดิม 200 ให้เหลือ 50 มิลลิกรัม/เม็ดยา และใช้สารช่วย 5 ชนิด

จิตยา เย็นประสิทธิ์ และ สุกฤษฏ์ แสงแก้ว (2552) ได้พัฒนาตำรับยาเม็ดประสมมะแว้ง เตรียมโดยเทคนิคทำแกรนูลเปียก สารเพิ่มปริมาณที่ใช้คือ แมนนิทอล และ MCC

(Avicel[®] PH-102) สารยึดเกาะที่ใช้คือ PVP K90 และสารยึดเกาะผสมของเจลาตินกับอะเคเซีย ในอัตราส่วน 3:1 โดยน้ำหนัก เพื่อกลบกลิ่นรสชาติขม และซูคราโลสแต่งรสหวานซึ่งไม่ใช้สารช่วยแตกตัว ทำให้อยากเคี้ยวในปากได้นานขึ้น โดยการตอกเป็นยาเม็ดขนาด 11 มิลลิเมตร น้ำหนักราว 400 มิลลิกรัม ด้วยเครื่องตอกยาเม็ดชนิดซากเดียว เปรียบเทียบผลการพัฒนาตำรับยาเม็ดอมแก้ไอ 3 ตำรับ ที่ใช้สารยึดเกาะผสมในปริมาณ 4.0, 5.2 และ 7.1% โดยมีแมนนิทอล 100 มิลลิกรัม/เม็ดยา และ MCC 30 มิลลิกรัม/เม็ดยา พบว่าตำรับที่ดีที่สุดมีสารยึดเกาะผสม 5.2% ให้ความแข็ง 4 กิโลกรัม ความกรอบ 0.02% และเวลาแตกตัว 7-13 นาที

การศึกษาวิจัยครั้งนี้มีจุดประสงค์เพื่อ คัดเลือกชนิดสารช่วยตอกตรงมา 2 ชนิด ในปริมาณที่เหมาะสม จากตำรับยาอมแก้ไอประสะมะแว้ง 12 ตำรับ เพื่อนำไปพัฒนายาเม็ดอมแก้ไอประสะมะแว้งที่มีรสสัมผัส รสขมและรสมันต์ที่มีคุณสมบัติทางกายภาพเข้าเกณฑ์ยาอมแก้ไอต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

สารเคมี

สารเคมีที่ใช้เป็น commercial grade มีดังนี้ : PVP K-90 ยาประสะมะแว้ง microcrystalline cellulose (MCC) ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 50 ไมโครเมตร (PH 101) และ 100 ไมโครเมตร (PH 102), dibasic calcium phosphate dehydrate (DCPD), anhydrous citric acid, sucralose, lactose, 95% ethanol, orange flavor powder และ maltodextrin (DE: 10-15) stearic acid, fumed silica, น้ำบริสุทธิ์ (Purified Water) สารเคมีที่ใช้เป็น reagent grade มี monobasic potassium phosphate และ sodium hydroxide ยาประสะมะแว้ง นำมาผ่านร่อนเบอร์ 40 (40-mesh sieves) เพื่อให้ส่วนผงที่จับกันแยกเป็นผงละเอียด ก่อนนำมาใช้ ส่วน fumed silica นำมาผ่านร่อนเบอร์ 80

ตำรับยาเม็ดอมแก้ไอประสะมะแว้ง

การตั้งตำรับยาอมแก้ไอประสะมะแว้งมีทั้งหมด 12 ตำรับ ประกอบด้วยกลุ่ม 1 ใช้ MCC PH-101 กลุ่ม 2 ใช้ MCC PH-102 และกลุ่ม 3 ใช้ DCPD โดยมีปริมาณของสารช่วยตอกตรงที่ 200, 160, 120 และ 80 มิลลิกรัม/เม็ดยา ตามลำดับ กลุ่มแรกมีตำรับ 1-4 กลุ่มสองมีตำรับ 5-8 กลุ่มสารเคมีตำรับ 9-12 ส่วนมอลโทเดกซ์ตริน (MDX) ในตำรับที่ใช้จะเป็น

ปริมาณ 0, 40, 80 และ 120 มิลลิกรัม/เม็ดตามลำดับ สำหรับทั้ง 3 กลุ่มตำรับ โดยสารช่วยตอกรวมกับ MDX ได้ปริมาณรวม 200 มิลลิกรัม/เม็ดยา ในทุกๆ ตำรับ citric acid ใช้แต่งรสเปรี้ยว sucralose ใช้แต่งรสหวาน PVP K-90 ปริมาณ 3.0% โดยน้ำหนักของตำรับเป็นสารยึดเกาะ สำหรับขั้นตอนผสมก่อนตอกยาเม็ด ของสารหล่อลื่น stearic acid, 1.8% โดยน้ำหนักของตำรับ สารช่วยไหล Aerosil[®], 0.3% โดยน้ำหนักของตำรับ และ orange flavor 0.7% โดยน้ำหนักของตำรับ แต่งกลิ่นแต่งรสส้ม ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการแปรผันปริมาณมอลโทเดกซ์ตริน โดยมีสารช่วยตอกรวมคือ MCC PH 101, MCC PH 102 หรือ DCPD สำหรับผลิตยาเม็ดอมแก้ไอประสะมะแว้ง จำนวน 1000 เม็ด

Materials	Formulation											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Prasamawaeng	200.00 g											
MCC PH 101, g	200	160	120	80	-	-	-	-	-	-	-	-
MCC PH 102, g	-	-	-	-	200	160	120	80	-	-	-	-
DCPD, g	-	-	-	-	-	-	-	-	200	160	120	80
Maltrodextrin, g	0	40	80	120	0	40	80	120	0	40	80	120
Citric acid	50.00 g											
Sucralose	5.00 g											
Lactose qs.	10.00 g											
PVP K-90, 3.0% w/w	15.00 g											
Ethanol Solution, % v/v of 120 mL	0	10	30	50	0	10	30	50	0	10	30	50
Sucralose, 1% w/w	5.00 g											
Orange flavor	5.00 g											
Stearic acid, 9.00 g	1.8% w/w											
Aerosil [®] 0.3% w/w	1.50 g											
Total tablet weight	500 mg											

การตอกยาเม็ดโดยเทคนิคการทำแกรนูลเปียก

ใช้เครื่องชั่ง Electronic Precision Balance ซึ่งส่วนประกอบต่างๆ ในปริมาณตามสูตรตำรับที่ตั้งไว้ ใส่ผงยาประสะมะแว้ง สารช่วยตอกรวม คือ MCC PH-101, MCC PH-102 หรือ DCPD มอลโทเดกซ์ตริน citric acid, sucralose, lactose ลงในเครื่องผสม

V-Blender ผสมให้เข้ากัน ใช้เวลา 5 นาที ส่วนของ PVP K-90 ที่ซึ่ง ผสมสารละลายเอทานอลและน้ำที่กำหนดไว้ในแต่ละสูตรตำรับ จะได้เป็นสารละลายยัดเกาะ PVP K-90 นำมาเทใส่บนส่วนผสมผงยาและตัวยาช่วยที่เข้ากันดีที่บรรจุใน Planetary Mixer ผสมให้เข้ากันใช้เวลา 15 นาที จะได้เป็นมวลชื้น (damp mass) นำมาผ่านเครื่องแรง oscillating granulator ซึ่งติดตั้งแรงเบอร์ 14 จะได้แกรนูลเปียก นำมาทำแห้งในตู้อบแบบ Tray โดยใช้ อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส ใช้เวลา 4 ชั่วโมง จะได้แกรนูลแห้ง จากนั้นนำมาผ่านเครื่องแรงซึ่งติดตั้งแรงเบอร์ 18 นำสารช่วยภายนอกแกรนูล ได้แก่ sucralose, orange flavor, menthol, stearic acid, Aerosil® ผสมกับแกรนูลแห้งใน V-Blender ใช้เวลา 5 นาที นำส่วนผสมดังกล่าวมาตอกเป็นยาเม็ด โดยใช้เครื่องตอก Single Punch Tablet Machine ขนาด 13 มิลลิเมตร ผิวโค้งมาตรฐาน ตอกยาเม็ด น้ำหนักประมาณ 500 มิลลิกรัม

การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดคอมแก์โอประสะมะแว้ง

ความแปรปรวนน้ำหนักยาเม็ด (weight Variation) สุ่มตัวอย่างยาเม็ด 20 เม็ด จากแต่ละตำรับ ชั่งน้ำหนัก คำนวณหาน้ำหนักเฉลี่ย ($\bar{x}$) และค่าเบี่ยงเบนจากค่าเฉลี่ยจากสมการที่ (1) สำหรับยาเม็ดคอมแก์โอประสะมะแว้งมีน้ำหนักประมาณ 500 มิลลิกรัม ซึ่งหนักกว่า 324 มิลลิกรัม ผ่านเกณฑ์ <2091> Weight variation of dietary supplements, USP 40 (2017) ได้ จะต้องไม่มีเม็ดใดเบี่ยงเบนจากน้ำหนักยาเม็ดเฉลี่ยเกิน 10% และจะต้องไม่มากกว่า 2 เม็ดเบี่ยงเบนจากน้ำหนักยาเม็ดเฉลี่ยเกิน 5%

$$\% \text{ Deviation from mean} = \frac{x_i - \bar{x}}{\bar{x}} \cdot 100 \quad (1)$$

สัมประสิทธิ์ความแปรปรวนน้ำหนักยาเม็ด (Coefficient of Variation, CV) สุ่มตัวอย่างยาเม็ด 20 เม็ด จากแต่ละตำรับ แล้วชั่งน้ำหนักแต่ละเม็ด คำนวณหาน้ำหนักเฉลี่ย ($\bar{x}$) และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) คำนวณค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนของน้ำหนักเป็นร้อยละ จากสมการที่ (2) โดยให้ค่าต่ำไม่เกินกว่าร้อยละ 2.0% (สมบุญรัตน์ เจริญผล, 2556)

$$\% \text{ Coefficient of Variation} = \frac{SD}{\bar{x}} \cdot 100 \quad (2)$$

ความหนายาเม็ด (Tablet Thickness) สุ่มตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 10 เม็ด ใช้เครื่องวัดความหนายาเม็ด (thickness gauge, model FCL 827) หาค่าความหนายาเม็ดเฉลี่ยเป็นมิลลิเมตร และค่า SD (สมบูรณ์ เจตลีลา, 2556)

ความแข็งยาเม็ด (Tablet Hardness) สุ่มตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 10 เม็ด ใช้เครื่องวัดความแข็งยาเม็ด หาค่าความหนายาเม็ดเฉลี่ย และค่า SD ยาเม็ดคอมแก๊วแต่ละตำรับจะผ่านเกณฑ์ได้ โดยค่าความแข็งยาเม็ดเฉลี่ยจะต้องมากกว่า 5.5 กิโลกรัม (สมบูรณ์ เจตลีลา, 2556)

ความกร่อนยาเม็ด (Tablet Friability) สุ่มตัวอย่างยาเม็ด โดยชั่งยาเม็ดให้มีน้ำหนักมากกว่า 6.5 กรัม เล็กน้อย สำหรับยาเม็ดที่มีน้ำหนักไม่เกิน 650 มิลลิกรัม ใช้เครื่องวัดความกร่อนยาเม็ด (tablet friabilitor, Roche model) ความเร็ว 100 รอบ ในเวลา 4 นาที ชั่งน้ำหนักอีกครั้งเพื่อหาน้ำหนักที่หายไป คำนวณหาค่าความกร่อนจากสมการที่ 3 ทำซ้ำ 3 ครั้ง หาค่าเฉลี่ย และค่า SD

$$\% \text{ Friability} = \frac{(\text{น้ำหนักยาเม็ดก่อนทดสอบ} - \text{น้ำหนักยาเม็ดหลังทดสอบ})}{\text{น้ำหนักยาเม็ดหลังทดสอบ}} \times 100 \quad (3)$$

ค่าความกร่อนที่ผ่านเกณฑ์ <1216> Tablet friability USP40 (2017) ไม่เกินร้อยละ 1.0

เวลาละลายยาเม็ดในปาก (Mouth dissolving time) โดยใช้ Disintegration Apparatus (USP Model A) ของ <2040> Disintegration of Dietary Supplements, USP 40 (2017) โดยสุ่มยาเม็ดจำนวน 6 เม็ด ใส่ลงในเครื่องทดสอบ ระยะเวลาที่ยาเม็ดละลายหมดใน phosphate buffer ซึ่งมี pH 6.8 ที่ 37 องศาเซลเซียส จะต้อง ≥ 30 นาที เพื่อให้ยาเม็ดกร่อนและละลายช้าๆ ออกมาใน buffer โดยไม่แตกตัวเป็นอนุภาคเล็กๆ (Choursiya & Andheriya, 2018) (Kini et al., 2011)

การประเมินอิทธิพลของตัวแปรต่อคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดโดยใช้หลักสถิติ

การวิเคราะห์ความแปรปรวน (Analysis of Variances, ANOVA) จาก Single one-way ANOVA หาค่า pooled variance, s^2 โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ ค่าความน่าจะเป็นน้อยกว่า 0.01 ($p < 0.01$) โดยมีระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 99.0 (Bolton, 2012)

การเปรียบเทียบแบบพหุคูณ (Multiple Comparison) การเปรียบเทียบความต่างของชุดข้อมูลโดยเรียงไปตามลำดับค่าเฉลี่ยของแต่ละชุด โดยเฉพาะค่าที่อยู่ชิดติดกัน ใช้วิธี

least significant difference procedure (LSD) ในการคำนวณค่าความคลาดเคลื่อนจากค่าเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 1.0 (1.0% Allowance) จากสมการ:

$$1.0\% \text{ Allowance} = t \sqrt{s^2(1/n_i + 1/n_j)} \quad (4)$$

t = ค่าที่อ่านได้จาก T-distribution table ที่ degree of freedom ระหว่างกลุ่ม ซึ่งเท่ากับจำนวนตัวรับ $\times$ (จำนวนตัวอย่างที่ใช้ทดสอบ - 1)

s^2 = pooled variance

n_i และ n_j = จำนวนตัวอย่างที่ใช้ทดสอบของชุดข้อมูล i และ j ตามลำดับ (Bolton, 2012)

ผลการทดลอง

การวิเคราะห์ความแปรปรวน

จากการทดลองการวิเคราะห์ความแปรปรวนของค่าเฉลี่ยความหนา ความแข็ง ความกร่อน และเวลาละลายยาเม็ดในปาก ของยาเม็ดแต่ละตัวรับ ที่ $p < 0.01$ ได้ค่า pooled variance เท่ากับ 0.0044, 0.039, 0.0017 และ 1.05 ตามลำดับ (Bolton, 2012) ดังแสดงในตารางที่ 3 ที่ชี้ให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยคุณสมบัติทางกายภาพยาเม็ดแต่ละพารามิเตอร์ให้ค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคือชนิดและปริมาณสารช่วยตอกตรงในตัวรับจะมีผลกระทบต่อค่าคุณสมบัติทางกายภาพเคมีของยาเม็ดแต่ละอันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$)

การเปรียบเทียบแบบพหุคูณ

การเปรียบเทียบแบบพหุคูณเป็นการเปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยของชุดข้อมูลใดๆที่เรียงตามลำดับ เมื่อมีผลกระทบจากชนิดและปริมาณสารช่วยตอกตรง โดยใช้วิธี LSD: 1.0% allowance จากค่าเฉลี่ยของค่าความหนายาเม็ด ความแข็ง ยาเม็ด ความกร่อนยาเม็ด และเวลาละลายยาเม็ดในปาก (LSD: 1% allowance, $\alpha = 0.01$, 2-tailed) ของยาเม็ดประสมมะแว้งที่คำนวณได้เท่ากับ 0.077 มิลลิเมตร, 0.23 กิโลกรัม, 0.10% และ 1.50 นาที ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การหาค่า 1.0% Allowance ของค่าคุณสมบัติทางกายภาพต่างๆ ของยาเม็ดอมแก้ไอประสมมะแว้ง 12 ตำรับ จากค่าความแปรปรวนที่ได้ โดยวิธี Least Significant Difference ที่ $\alpha=0.01$, 2-tailed

Item No.	Physical Properties	Variance [#] From ANOVA, s^2	df* within groups	Value of t ($\alpha=0.01$, 2-tailed)**	$1/n_i + 1/n_j$	1.0% Allowance
1	Tablet thickness, mm	0.0044	9x12=108	2.622	1/5	0.077 mm
2	Tablet hardness, kg	0.039	9x12=108	2.622	1/5	0.23 kg
3	Tablet friability, %	0.0017	2x12=24	2.797	2/3	0.10 %
4	Mouth dissolving time, min	0.958	5x1=60	2.660	1/3	1.50 min

[#] at $p < 0.01$, *df = degree of freedom, ** from t-distribution table (Bolton S., 2012)

ความแปรปรวนน้ำหนัทยาเม็ด

สุ่มยาเม็ดมา 20 เม็ด จากแต่ละตำรับของยาอมเม็ดแก้ไอประสมมะแว้ง 12 ตำรับ โดยมิก้าน้ำหนัทยาเม็ดเฉลี่ยที่ 504.3–506.8 มิลลิกรัม แต่ละตำรับมีค่าการเบี่ยงเบนจากน้ำหนักเฉลี่ยทั้งสูงสุดและต่ำสุด ดังแสดงในตารางที่ 4 แสดงให้เห็นว่ายาเม็ดอมแก้ไอประสมมะแว้งตำรับต่างๆ มีการเบี่ยงเบนของน้ำหนัทยาเม็ดสูงสุดเท่ากับ 1.34 ถึง 3.39% จากน้ำหนัทยาเม็ดเฉลี่ย มีการเบี่ยงเบนของน้ำหนัทยาเม็ดต่ำสุดเท่ากับ -1.04 ถึง -3.69% จากน้ำหนัทยาเม็ดเฉลี่ย

สัมประสิทธิ์ความแปรปรวนน้ำหนัทยาเม็ด

ยาเม็ดอมแก้ไอประสมมะแว้งตำรับต่างๆ ให้ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนน้ำหนัทยาเม็ดเป็นร้อยละ ดังแสดงผลในตารางที่ 3 ตำรับ 1 มีค่า CV เกินเกณฑ์มาตรฐาน 2.0% ที่ตั้งไว้ ส่วนตำรับ 2-12 มีค่า CV อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน 2.0% เท่ากับ 0.75-1.99%

ตารางที่ 3 แสดงค่าความแปรปรวนของน้ำหนักและสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนน้ำหนักของยาเม็ดประสมมะแว้ง 12 ตำรับ ซึ่งมีการแปรผันปริมาณของสารช่วยตกตรงและมอลโทโรเดกซ์ทริน

ตำรับ	สารช่วยตกตรง (DCF)	ปริมาณสารในยาเม็ด 1 เม็ด, มิลลิกรัม		ค่าเฉลี่ย $\bar{X}$, mg	Maximum Deviation, %		Meet Weight Variation Criteria	Coefficient of Variation, %CV	Low (< 1%CV) or Moderate (1-2%CV)
		DCF	MDX		+ve	-ve			
1		200	0	506.8	3.39	-2.53	Pass	2.06	High
2	MCC	160	40	505.7	3.03	2.51	Pass	1.99	Moderate
3	PH-101	120	80	504.4	1.91	3.04	Pass	1.71	Moderate
4		80	120	505.1	2.95	-2.00	Pass	1.66	Moderate
5		200	0	506.1	2.55	-1.99	Pass	1.39	Moderate
6	MCC	160	40	505.2	2.53	-1.62	Pass	0.99	Low
7	PH-102	120	80	504.8	1.83	-1.34	Pass	0.92	Low
8		80	120	504.3	1.34	-1.04	Pass	0.75	Low
9		200	0	505.7	3.23	-3.69	Pass	1.90	Moderate
10		160	40	506.7	2.44	-2.50	Pass	1.44	Moderate
11	DCPD	120	80	506.1	2.76	-1.99	Pass	1.28	Moderate
12		80	120	504.8	1.63	-1.14	Pass	0.83	Low

MCC = Microcrystalline cellulose,

DCPD = Dibasic calcium phosphate dehydrate

ความแข็งยาเม็ด ความหนายาเม็ด ความกร่อนยาเม็ด เวลาละลายยาเม็ดในปาก

ค่าความหนายาเม็ดเฉลี่ย ความแข็งยาเม็ดเฉลี่ย ค่าความกร่อนยาเม็ดเฉลี่ย เวลาละลายยาเม็ดในปากเฉลี่ย ของยาเม็ดอมแก้ไอประสมมะแว้ง 12 ตำรับ เรียงตำรับที่ใช้ MCC PH 101 คือตำรับ 1-4 MCC PH-102 คือตำรับ 5-8 และ DCPD คือตำรับ 9-12 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า ตำรับที่ใช้ MCC PH-102 คือตำรับ 7, 8 และ DCPD คือตำรับ 11, 12 ผ่านเกณฑ์ยาอมเม็ดแก้ไอ คือ ตำรับที่ 7 ให้ค่าความแปรปรวนน้ำหนักต่ำ ค่าความแข็งยาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 6.4 กิโลกรัม ค่าความหนายาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 3.758 มิลลิเมตร ค่าความกร่อนยาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 0.11% เวลาละลายยาเม็ดในปากเฉลี่ยเท่ากับ 40.01 นาที ตำรับที่ 8 ให้ค่าความแปรปรวนน้ำหนักต่ำ ค่าความแข็งยาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 6.0 กิโลกรัม ค่าความหนายาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 3.757 มิลลิเมตร ค่าความกร่อนยาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 0.30% เวลาละลายยาเม็ดในปากเฉลี่ยเท่ากับ 38.91 นาที ตำรับที่ 11 ให้ค่าความแปรปรวนน้ำหนัก

ปานกลาง ค่าความแข็งยาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 5.3 กิโลกรัม ค่าความหนายาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 3.733 มิลลิเมตร ค่าความกร่อนยาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 0.39% เวลาละลายยาเม็ดในปากเฉลี่ยเท่ากับ 32.47 นาที ตำรับที่ 12 ให้ค่าความแปรปรวนน้ำหนักต่ำ ค่าความแข็งยาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 6.8 กิโลกรัม ค่าความหนายาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 3.721 มิลลิเมตร ค่าความกร่อนยาเม็ดเฉลี่ยเท่ากับ 0.11% เวลาละลายยาเม็ดในปากเฉลี่ยเท่ากับ 45.01 นาที

ตารางที่ 4 แสดงค่าพารามิเตอร์เฉลี่ย (mean parameter) ของยาเม็ดว่าเข้าเกณฑ์ยาอมเม็ดแก้ไอที่ตั้งไว้หรือไม่ ของยาเม็ดประสมมะแว้ง 12 ตำรับ

ตำรับ	สารช่วย ตอกตรง (DCF)	ปริมาณสาร ในยาเม็ด			Meet Criteria of Cough Tablets or not (meet: say Yes, not meet: say No)			
		Thickness,			Mount			
		DCF, mg	MDX, mg	mm	Hardness ≥ 5.5 kg	Friability < 1.0%	Dissolving Time, ≥ 30 min	Cough Tablets
1		200	0	3.893	3.9 kg	1.47%	19.23 min	No
2	MCC	160	40	3.833	4.0 kg	1.32%	21.75 min	No
3	PH-101	120	80	3.812	4.6 kg	1.20%	24.93 min	No
4		80	120	3.804	4.7 kg	1.22%	26.65 min	No
5		200	0	3.811	4.4 kg	0.30%	24.10 min	No
6	MCC	160	40	3.801	4.6 kg	1.22%	25.94 min	No
7	PH-102	120	80	3.758	6.4 kg	0.11%	38.51 min	Yes
8		80	120	3.757	6.0 kg	0.30%	37.41 min	Yes
9		200	0	3.774	3.8 kg	1.47%	18.51 min	No
10	DCPD	160	40	3.748	4.3 kg	1.34%	22.47 min	No
11		120	80	3.733	5.3 kg [@]	0.39%	30.96 min	Yes
12		80	120	3.721	6.8 kg	0.11%	39.01 min	Yes

* MCC = Microcrystalline cellulose [#]DCPD = Dibasic calcium phosphate dihydrate

[@] not differ from 5.5 kg significantly

อภิปรายผล

ความแปรปรวนน้ำหนักยาเม็ด

ทำการสุ่มยาเม็ด 20 เม็ด ของตำรับยาอมเม็ดแก้ไอประสมมะแว้ง 12 ตำรับ โดยมีค่าน้ำหนักเฉลี่ยที่ 504.3–506.8 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นเกณฑ์ของน้ำหนักเฉลี่ยที่มากกว่า 324 มิลลิกรัม โดยมีการเบี่ยงเบนจากน้ำหนักเฉลี่ยไม่เกิน 5.0% จากตารางที่ 4 แสดงให้เห็นว่ายาเม็ดอมแก้ไอ มีการเบี่ยงเบนจากน้ำหนักยาเม็ดเฉลี่ย ไม่เกิน 5.0% ความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ด ทั้ง 12 ตำรับ จะเข้ามาตรฐานตามเกณฑ์ของ Dietary Supplements, USP 40 (2017)

สัมประสิทธิ์ความแปรปรวนน้ำหนักยาเม็ด

ทั้ง 3 กลุ่มตำรับที่แปรผันปริมาณสารช่วยตอกรตรงต่างๆ พบว่าการเพิ่มมอลโทเร็กซ์ตริน (MDX) จาก 0 มิลลิกรัมต่อเม็ดยา เป็น 40, 80 และ 120 มิลลิกรัม/เม็ดยา ตามลำดับ เหมือนกันทั้ง 3 กลุ่มตำรับ จะทำให้ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนน้ำหนักยาเม็ดลดลง จากการทดลองพบว่ากลุ่มตำรับสองที่ใช้ MCC PH-102 และกลุ่มตำรับสามที่ใช้ DCPD ที่มอลโทเร็กซ์ตริน 80 และ 120 มิลลิกรัม/เม็ดยา ให้ค่าดังกล่าวต่ำ สารช่วยตอกรตรงที่เลือกมาทำการพัฒนาตำรับ คือ MCC PH-102 ในปริมาณ 120 และ 80 มิลลิกรัม/เม็ดยา จะให้ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนของน้ำหนักยาเม็ดเท่ากับ 0.92% และ 0.75% ตามลำดับ และ DCPD ในปริมาณ 120 และ 80 มิลลิกรัม/เม็ดยา จะให้ค่าเช่นนี้เท่ากับ 1.28% และ 0.83% ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ (Rowe et al., 2009a) Avicel® PH-102 พบว่าชนิดแกรนูลขนาดเฉลี่ย 100 ไมโครเมตร ช่วยในการยึดเกาะอนุภาคสมุนไพร ได้ดีกว่า DCPD และ MCC PH-101 ตามลำดับ ทำให้เป็นแกรนูลที่แข็งดีขึ้น และเกิดผงละเอียด (fine) น้อยที่สุด ตรงกันข้ามเมื่อใช้ MCC PH-101 ชนิดผงขนาดเฉลี่ย 50 ไมโครเมตร เป็นสารยึดเกาะ พบว่าอนุภาคสมุนไพรยึดเกาะกันไม่ดี

ความแข็งยาเม็ด

ทั้ง 3 กลุ่มตำรับที่ใช้ MCC PH-101, MCC PH-102 และ DCPD พบว่าเมื่อเพิ่ม MDX ในตำรับครั้งละ 40 มิลลิกรัม/เม็ดยา จาก 0 เป็น 40, 80 และ 120 มิลลิกรัม/เม็ดยา จะทำให้ค่าความแข็งยาเม็ดเฉลี่ยมีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นสำหรับกลุ่มตำรับแรกที่ใช้ MCC PH-101 หรือกลุ่มตำรับสองที่ใช้ MCC PH-102 และเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญสำหรับกลุ่มตำรับสามที่ใช้ DCPD ยกเว้นตำรับ 7 ที่ใช้ MCC PH-102 การเพิ่ม MDX จาก 80 เป็น 120 มิลลิกรัม/เม็ดยา

ของตำรับ 8 จะทำให้ความแข็งแรงลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนกลุ่มตำรับแรกที่ใช้ MCC PH-101 ให้ความแข็งแรงที่ยังไม่ผ่านเกณฑ์ 5.5 กิโลกรัม

สารช่วยตอกตรงที่น่าจะเลือกมาทำการพัฒนาตำรับต่อไป คือ MCC PH-102 และ DCPD ในปริมาณที่เลือกมาใช้คือ 120 และ 80 มิลลิกรัม/ยาเม็ด 1 เม็ด ตามลำดับ สำหรับ MCC PH-102 ที่ 2 ปริมาณเช่นว่า จะให้ค่าเฉลี่ยความแข็งแรงยาเม็ดเท่ากับ 6.4 และ 6.0 กิโลกรัม ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ 5.5 กิโลกรัม ที่ตั้งไว้ อย่างมีนัยสำคัญ (LSD: 1.0% allowance=0.23 kg, $\alpha=0.01$, 2-tailed) ตามลำดับ ในขณะที่ DCPD ให้ค่าดังกล่าวเท่ากับ 5.3 กิโลกรัม ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับเกณฑ์ที่ตั้งไว้ และ 6.8 กิโลกรัม ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ที่ตั้งไว้อย่างมีนัยสำคัญ (LSD: 1.0% allowance=0.23 kg, $\alpha=0.01$, 2-tailed) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยยาเม็ด Hydrochlorothiazide ที่รายงานว่า การใช้ MCC PH-102 ให้ความต้านทานแรงดึง (tensile strength) ในการยัดเกาะเป็นยาเม็ดสูงกว่ายาเม็ดที่ใช้ MCC PH-101 ความแข็งแรงจึงมากกว่า (Landin et al., 1993) และนำไปประโยชน์ในงานออกฤทธิ์นานของยาอมเม็ดแก้ไอเช่นกัน ส่วนแรงยึดเกาะของ DCPD ใช้เปลี่ยนรูปร่างแบบแตกละเอียดแล้วประสานกัน (brittle fracture) ใช้เป็นสารช่วยตอกตรงเช่นเดียวกัน (Rowe et al., 2009b)

ความหนายาเม็ด

ใน 2 กลุ่มตำรับที่ใช้ MCC PH-102 และ DCPD พบว่าเมื่อเพิ่ม MDX ในตำรับ ครั้งละ 40 มิลลิกรัม/เม็ดยา จาก 0 เป็น 40, 80 และ 120 มิลลิกรัม/เม็ดยา จะทำให้ค่าความหนายาเม็ดเฉลี่ยมีแนวโน้มที่จะลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญ ส่วนกรณีเมื่อใช้ MCC PH-101 การเปลี่ยนปริมาณ MDX จาก 0 มิลลิกรัม/เม็ดยา เป็น 80 หรือ 120 มิลลิกรัม/เม็ดยา ค่าความหนายาเม็ดเฉลี่ยจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (LSD: 1.0% allowance=0.077 mm, $\alpha=0.01$, 2-tailed)

ปรากฏการณ์ 2 กลุ่ม สามารถอธิบายได้ว่าเพราะแรงยึดเกาะที่เกิดจากพอลิเมอร์ของเดกโตรสใน MDX ที่ปริมาณมากเพิ่มขึ้นในตำรับ ทำให้การยึดเกาะระหว่างอนุภาคสมุนไพรเป็นแกรนูลที่ความหนาแน่นรวม (bulk density, ρ_b) เพิ่มขึ้น จึงมีผลทำให้ยาเม็ดอมแก้ไอที่ได้จะมีความหนายาเม็ดเฉลี่ยลดลง ส่วนสารช่วยตอกตรงที่ใช้ 3 ชนิดนั้น จากประสิทธิภาพในการลดความหนายาเม็ดเฉลี่ย พบว่า DCPD > MCC PH-102 > MCC PH-101 ทำให้ความหนายาเม็ดเฉลี่ยเมื่อใช้ DCPD < เมื่อใช้ MCC PH-102 < เมื่อใช้ MCC PH-

101 ที่เป็นเช่นนี้เพราะ DCPD มีความหนาแน่นรวม, ρ_b (0.915 กรัม/มิลลิลิตร) $> \rho_b$ ของ Avicel[®] PH-102 (0.280-0.330 กรัม/มิลลิลิตร) $> \rho_b$ ของ MCC PH-101 (0.260-0.310 กรัม/มิลลิลิตร) เมื่อกลุ่มสามที่ใช้ DCPD เป็นแกรนูลที่มีความหนาแน่นรวมสูงสุด ทำให้ตอกยาเม็ดได้ความหนาเย็ดเฉลี่ยบางที่สุด $<$ ความหนาเย็ดของกลุ่มสองที่ใช้ MCC PH-102 $<$ ความหนาเย็ดของกลุ่มแรกที่ใช้ MCC PH-101 (Rowe et al., 2009a)

สารช่วยตอกตรงที่นำจะเลือกมาพัฒนาตำรับ คือ MCC PH-102 และ DCPD ในปริมาณที่เลือกมาใช้คือ 120 และ 80 มิลลิกรัม/เม็ดยา ตามลำดับ สำหรับ MCC PH-102 จะให้ค่าความหนาเย็ดเฉลี่ยเท่ากับ 3.758 และ 3.757 มิลลิเมตร ตามลำดับ ในขณะที่ DCPD ให้ค่าดังกล่าวเท่ากับ 3.733 และ 3.721 มิลลิเมตร ตามลำดับ ซึ่งค่าความหนาเย็ดเฉลี่ยดังกล่าวที่เหมาะสมไม่หนาเกินไป ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ (Rowe et al., 2009a) พบว่า DCPD มีค่าเฉลี่ยความหนาเย็ดน้อยกว่า MCC PH-102 และ MCC PH-101 ตามลำดับ ที่เป็นเช่นนี้เพราะ DCPD มีความหนาแน่นรวม คือ 0.915 กรัม/มิลลิลิตร ซึ่งมากกว่า MCC PH-102 คือ 0.280-0.330 กรัม/มิลลิลิตร และ MCC PH-101 คือ 0.260-0.310 กรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ

ความกร่อนยาเม็ด

ทั้ง 3 กลุ่มตำรับที่ใช้ MCC PH-101, MCC PH-102 และ DCPD พบว่าเมื่อเพิ่ม MDX ในตำรับ จาก 0 หรือ 40 มิลลิกรัม/เม็ดยา เป็น 80 หรือ 120 มิลลิกรัม/เม็ดยา จะให้ค่าความกร่อนยาเม็ดเฉลี่ยที่มีแนวโน้มที่จะลดลงทีละน้อยสำหรับกลุ่มตำรับแรกที่ใช้ MCC PH-101 แต่จะให้ค่าความกร่อนยาเม็ดเฉลี่ยที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับกลุ่มตำรับสองที่ใช้ MCC PH-102 และกลุ่มตำรับสามที่ใช้ DCPD (LSD: 1.0% allowance=0.10%, $\alpha=0.01$, 2-tailed) และลดต่ำกว่า 1.0% ซึ่งผ่านเกณฑ์ความกร่อนยาเม็ดของ (USP 40, 2017) จากประสิทธิภาพในการลดความกร่อนยาเม็ดเฉลี่ย พบว่า MCC PH-102 ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 100 ไมครอน และ DCPD ดีกว่า MCC PH-101 มากมาย ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 50 ไมครอน อาจสามารถอธิบายจาก (Rowe et al., 2009a) ได้ว่าให้แรงยึดเกาะระหว่างอนุภาคสมุนไพรในยาเม็ดดีกว่าของยาเม็ดที่ใช้ Avicel[®] PH-101 ที่ขนาดเล็กกว่า โดย MCC ระหว่างตอกยาเม็ดจะเปลี่ยนรูปร่างแบบพลาสติก ซึ่งผลคล้ายคลึงกันกับงานวิจัยยาเม็ด Hydrochlorothiazide ที่วิจัยโดย (Landin et al., 1993) และนำไปในงานออกฤทธิ์นาน

ของยาอมเม็ดแก้ไอเช่นกัน ส่วนของ DCPD ระหว่างตอกยาเม็ดเปลี่ยนรูปร่างแบบแตก
ละเอียดแล้วประสานกัน สามารถใช้ในงานออกฤทธิ์นานของยา (Rowe et al., 2009b)

สารช่วยตอกตรงที่เลือกมาพัฒนาตำรับ คือ MCC PH-102 และ DCPD ในปริมาณที่
ใช้คือ 120 และ 80 มิลลิกรัม/เม็ดยา ตามลำดับ สำหรับ MCC PH-102 ที่ 2 ปริมาณเช่นว่า
จะให้ค่าเฉลี่ยความกร่อนยาเม็ดเท่ากับ 0.11% และ 0.30% ตามลำดับ ซึ่งผ่านเกณฑ์ที่น้อยกว่า
1.0% ตามที่กำหนดในเภสัชตำรับ (USP 40<1216>, 2017) ในขณะที่เมื่อใช้ DCPD ให้ค่า
ดังกล่าวเท่ากับ 0.11% และ 0.39% ตามลำดับ ซึ่งผ่านเกณฑ์ที่น้อยกว่า 1.0% เช่นกัน

เวลาละลายยาเม็ดในปาก

ทั้ง 3 กลุ่มตำรับที่ใช้ MCC PH-101, MCC PH-102 และ DCPD พบว่าเมื่อเพิ่ม
MDX ในตำรับครั้งละ 40 มิลลิกรัม/เม็ดยา จาก 0 มิลลิกรัม/เม็ดยา เป็น 40, 80 และ 120
มิลลิกรัม/เม็ดยา จะทำให้ค่าเวลาละลายยาเม็ดในปากเฉลี่ยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับ
กลุ่มตำรับแรกที่ใช้ MCC PH-101 กลุ่มตำรับสองที่ใช้ MCC PH-102 และกลุ่มตำรับสามที่
ใช้ DCPD ให้ค่าเวลาเวลาละลายยาเม็ดในปากเฉลี่ยเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญ จนถึงเมื่อ MDX
เป็น 80 มิลลิกรัม/เม็ดยา ของตำรับ 7 การเพิ่ม MDX จาก 80 เป็น 120 มิลลิกรัม/เม็ดยา
ของตำรับ 8 จะทำให้ค่าเวลาแตกตัวยาเม็ดเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับกลุ่มตำรับ
แรกที่ใช้ MCC PH-101 ให้ค่าเวลาละลายยาเม็ดในปากเฉลี่ย ที่ยังไม่ผ่านเกณฑ์ 30 นาที
ที่ตั้งไว้ (Chaerunisaa et al., 2019) รายงานว่า MCC PH-102 ใช้ดีมากในงานออกฤทธิ์นาน
เพราะให้การยึดเกาะที่ดีกว่า MCC PH-101 มาก (Chaerunisaa et al., 2019) ซึ่งผล
คล้ายคลึงกันกับงานวิจัยยาเม็ด Hydrochlorothiazide ของ (Landin et al., 1993) ที่พบว่า
MCC PH-102 ให้ tensile strength ในการยึดเกาะเป็นยาเม็ดสูงกว่า MCC PH-101 ยาเม็ด
ตำรับที่ใช้ MCC PH-102 จึงละลายในปากได้ช้ากว่าเมื่อใช้ MCC PH-101

สารช่วยตอกตรงที่น่าจะเลือกมาพัฒนาตำรับ คือ MCC PH-102 และ DCPD ใน
ปริมาณที่เลือกมาใช้คือ 120 และ 80 มิลลิกรัม/ยาเม็ด 1 เม็ด ตามลำดับ สำหรับ MCC PH-
102 ให้ค่าเวลาละลายยาเม็ดในปากเฉลี่ยเท่ากับ 38.51 นาที และ 37.41 นาที ตามลำดับ
ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ 30 นาที ที่ตั้งไว้อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ DCPD ให้ค่าดังกล่าวเท่ากับ
30.96 นาที และ 39.01 นาที ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ 30 นาที ที่ตั้งไว้อย่างมีนัยสำคัญ
เช่นกัน (LSD: 1.0% allowance=1.50 min, $\alpha=0.01$, 2-tailed) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัย
ยาเม็ด Hydrochlorothiazide ที่รายงานว่าการใช้ MCC PH-102 ให้ความต้านทานแรงดึง

(tensile strength) ในการเกาะเป็นยาเม็ดสูงกว่าตำรับยาเม็ดที่ใช้ MCC PH-101 จึงทำให้ MCC PH-101 แตกตัวในน้ำได้เร็ว (Landin et al., 1993) ส่วนแรงยึดเกาะระหว่างอนุภาคที่ได้จาก DCPD ใช้เปลี่ยนรูปร่างแบบแตกละเอียดแล้วประสานกัน (brittle fracture) ใช้ในงานออกฤทธิ์นานเช่นเดียวกัน (Rowe et al., 2009b)

สรุปผลการวิจัย

ตำรับยาเม็ดอมแก้ไอประสะมะแว้งรสสมหวานเปรี้ยวที่มี PVP K-90 ปริมาณ 3.0% ที่เลือกมาพัฒนาตำรับ ของตำรับคือ MCC PH-102 และ DCPD ในปริมาณที่ 120 และ 80 มิลลิกรัม เนื่องจากยาเม็ดอมแก้ไอประสะมะแว้งตำรับดังกล่าวมีคุณสมบัติให้ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนน้ำหนักต่ำ ค่าความแข็งยาเม็ดเกินกว่า 5.5 กิโลกรัม ค่าความกร่อนต่ำกว่ายาเม็ด 1.0% เวลาละลายยาเม็ดในปากมากกว่า 30 นาที ผ่านเกณฑ์มาตรฐานที่ตั้งไว้ เพราะ MCC PH-102 เป็นผงขนาด 100 ไมโครเมตร ช่วยในการยึดเกาะอนุภาคสมุนไพรมาก แกลนูลแข็งขึ้น เกิดผงละเอียดน้อย ซึ่งดีกว่าเมื่อใช้ MCC PH-101 ที่มีขนาด 50 ไมโครเมตร มีผลทำให้เกิดแรงเสียดทานต่ำ ความแปรปรวนน้ำหนักลดลง ความแข็งเพิ่มขึ้น ความกร่อนต่ำ การละลายยาเม็ดในปากช้าลง เมื่อใช้ DCPD จะให้ตำรับที่คุณสมบัติทางกายภาพดีรองลงมา ตำรับที่ใช้ DCPD ให้ค่าความหนาต่ำสุด เพราะแกรนูลมีความหนาแน่นรวมสูง จึงตอกยาเม็ดได้บางที่สุด ส่วนตำรับใช้ MCC PH-102 ให้แกรนูลที่มีค่าความหนาแน่นรวมรองลงมา จึงให้ค่าความหนายาเม็ดเพิ่มขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณอาจารย์ภาควิชาแพทย์แผนไทย คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏบ้านสมเด็จเจ้าพระยา

เอกสารอ้างอิง

กองวิจัยทางการแพทย์. (2528). *สมุนไพรพื้นบ้าน ตอนที่ 1*: หน้า 15, 68, 72, 79, 81.

กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์กรมวิทยาศาสตร์ การแพทย์ฯ.

คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. (2562). *ยาประสะมะแว้ง ชนิดผง*. บัญชียาจากสมุนไพรบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2562: หน้า 42.

- จิตยา เย็นประสิทธิ์ และ สุกฤษฎี แสงแก้ว. (2552). การพัฒนาตำรับยาเม็ดของยาประสะมะแว้ง. *โครงการพิเศษส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์, มหาวิทยาลัยมหิดล*.
- มาลี บรรจบ. (2535). กระบวนการผลิตยาเม็ดแก้ไอขับเสมหะสูตรพัฒนาจากยาประสะมะแว้ง. *ไทยเภสัชสาร, 16(1)*, 89-100.
- วันทนี หาญช้าง. (2549). *ฤทธิ์ด้านการอักเสบและต้านอาการคันของสารสกัดจากผลมะแว้งเครือ*. (วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชศาสตร์ชีวภาพ, มหาวิทยาลัยมหิดล).
- สมบูรณ์ เจตลีลา. (2556). *ผลิตภัณฑ์สมุนไพรตอนที่ 2: มาตรฐานทางกายภาพของยาเม็ดสมุนไพร*. สืบค้นเมื่อวันที่ 12 ธันวาคม 2561, จาก <http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/154/>.
- Bolton, S. (2012). *Statistics: Multiple comparison in ANOVA*. In Troy DB. ed. Rhemington: The science and practice of pharmacy. 22nd ed. London: Pharmaceutical Press.
- Chaerunisaa, A. Y., Sriwidodo, S., & Abdassah, M. (2019). *Microcrystalline cellulose as pharmaceutical excipient*. *Pharmaceutical Formulation Design: Recent Practices*. Retrieved 3 July, 2020.
- Choursiya, S., & Andheriya, D. (2018). Review on Lozenges. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics, 8(6-A)*, 124-128.
- Deb, P. K., Ghosh, R., Chakraverty, R., Debnath, R., Das, L., & Bhakta, T. (2014). Phytochemical and Pharmacological Evaluation of Fruits of *Solanum indicum* L. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 25(2)*, 28-32.
- Jayakumar, K., & Murugan, K. (2016). Solanum Alkaloids and their Pharmaceutical Roles: A Review. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research, 3(6)*, 75-89.

- Kini, R., Rathnanand, M., & Kamath, D. (2011). Investigating the suitability of isomalt and liquid glucose as sugar substitute in the formulation of Salbutamol Sulfate hard candy lozenges. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(4), 69-75.
- Landín, M., González, M. P., Souto, C., Concheiro, A., Gómez-Amoza, J. L., & Martínez-Pacheco, R. (1993). Comparison of two Varieties of Microcrystalline Cellulose as Filler-Binders II. Hydrochlorothiazide Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19, 1211-1220.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quin, M. E. (2009a). *Calcium phosphate, dibasic dihydrate*. Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: RPS Publishing.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quin, M. E. (2009b). *Cellulose, microcrystalline*. Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: RPS Publishing.
- The United States Pharmacopeia Convention. (2017). *Tablet friability 1216*. USP 40 The National Formulary. (p. 1749). Maryland: The United States Pharmacopeia Convention Inc.
- The United States Pharmacopeia Convention. (2017). *Disintegration of dietary supplements 2040*. USP 40 The National Formulary. (p. 2270-2272). Maryland: The United States Pharmacopeia Convention Inc.
- The United States Pharmacopeia Convention. (2017). *Weight variation of dietary supplements 2091*. USP 40 The National Formulary. (p. 2277-2278). Maryland: The United States Pharmacopeia Convention Inc.