

บทที่ 4

อภิปรายผลการวิจัย



จากการนำตัวยาฟีนาเซดินและสารปรุงแต่งต่าง ๆ คือ Lactose, Tapioca starch, Sodium carboxymethylcellulose และ Magnesium stearate มาคอกเป็น Blank tablet โดยวิธี Wet granulation ตามสูตรตำรับที่กำหนดนั้นพบว่าคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาเป็นที่น่าพอใจ คือ Weight variation อยู่ในพิสัยของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (U.S.P. LIMIT) และเปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์ของการแปรเปลี่ยนของน้ำหนักของเม็ดยาไม่เกิน 10% ซึ่งหมายถึงว่ามีความสม่ำเสมอในน้ำหนักของเม็ดยาที่เข้าตามมาตรฐานของ Uniformity of weight คือไม่มีเม็ดยาใดมีน้ำหนักมากกว่า หรือน้อยกว่าน้ำหนักที่กำหนดเกิน 5% นอกจากนี้เม็ดยาที่ได้ยังมีความแข็งที่ค่อนข้างจะคงที่ ประมาณ 5 กิโลกรัม โดยที่ค่าเปอร์เซ็นต์ความสึกกร่อนของเม็ดยาค่ากว่า 1% และเมื่อหาค่าเวลาในการกระจายตัวของยาเม็ดยาฟีนาเซดินก็ไม่เกิน 30 นาที แต่ในการหาเวลาของการละลายตัวยาฟีนาเซดินจาก Blank tablet ของฟีนาเซดินปรากฏว่า เปอร์เซ็นต์ตัวยาที่ละลายออกมาในตุลกลางของการละลายมีปริมาณน้อยมาก ทั้งนี้เนื่องจากฟีนาเซดินเป็นสารพวก Hydrophobic ละลายน้ำได้ยาก ดังนั้นถ้าใช้ Blank tablet ในการรักษา ปริมาณตัวยาฟีนาเซดินที่ถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตไปสู่บริเวณที่ออกฤทธิ์จะมีน้อยมากด้วย ยาเม็ดยานี้จึงมีประสิทธิภาพในการรักษาไม่เต็มที่เท่าที่ควร กล่าวคือมีคุณลักษณะทางชีวเภสัชศาสตร์ว่า

การนำสารลดความตึงผิวที่นิยมใช้กันทั่ว ๆ ไป คือ Sodium lauryl sulfate Polysorbate 80, Aerosol OT, Brij 35 และ Polysorbate 20 มาทำการศึกษาวิจัยด้วยการผสมลงไปในสูตรตำรับในปริมาณความเข้มข้นแตกต่างกันไปเป็น 6-7 ระดับ แล้วแต่คุณสมบัติของสารลดความตึงผิว และความเหมาะสม โดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ของตัวยาสำคัญฟีนาเซดิน ขั้นตอนของการทดลองแบ่งออกเป็น การเติมสารลดความตึงผิวดังกล่าวทุกชนิดลงไปใน Granulating fluid ของการทำ Wet Granulation และอีกวิธีคือการพ่นฝอย

ลงบนแกรนูลแห้ง ก่อนนำมาตอกเม็ดโดยเลือกแต่เฉพาะระดับความเข้มข้นของสารลดความตึงผิวที่ช่วยในการละลายตัวยาได้ดีที่สุดจากเมื่อเติมลงไปใน **Granulating fluid** มาทำการศึกษา

เมื่อประเมินผลของยาเม็ดพินาเซตินดังกล่าว ปรากฏว่าไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดพินาเซตินโดยทั่ว ๆ ไป คือ มี **Weight variation** ของเม็ดยาอยู่ในพิสัยของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา และเปอร์เซ็นต์สัมประสิทธิ์ของการแปรเปลี่ยนของน้ำหนักไม่เกิน 10% แสดงว่าน้ำหนักของเม็ดยาที่มีความสม่ำเสมอทั้งนี้ เป็นเพราะสารลดความตึงผิวที่เติมลงไปทั้ง 2 วิธี ไม่มีอิทธิพลต่อการไหลของแกรนูลแห้ง จาก **Hopper** ลงไปใน **Die** ของเครื่องตอกยาเม็ด นอกจากนี้ความแข็งของเม็ดยาก็ใกล้เคียงกับ **Blank tablet** โดยมีความสึกกร่อนของเม็ดยาไม่เกิน 1% เช่นกัน จึงสรุปได้ว่าในระดับปริมาณความเข้มข้นของสารลดความตึงผิวที่ใช้ทำการทดลองไม่มีผลทำให้เม็ดยาพินาเซตินมีความแข็งหรือความสึกกร่อนเปลี่ยนแปลงไป

ส่วนเวลาในการกระจายตัวของยาเม็ดพินาเซติน จากการศึกษาวิจัยไม่ปรากฏว่ามีสูตรตำรับใดเกินพิสัยของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา คือ ไม่เกิน 30 นาที แสดงว่าสารลดความตึงผิวที่นำมาทำการศึกษาไม่ได้ช่วยลดเวลาในการกระจายตัวของยาเม็ดพินาเซตินไม่ว่าจะใช้สารลดความตึงผิวในปริมาณความเข้มข้นเท่าใด และผสมลงไปในสูตรตำรับโดยวิธีการใด แม้ว่าสารลดความตึงผิวสามารถไปช่วยลดความตึงผิวของตัวยาทำให้ตัวกลางของการละลายซึมเข้าสู่เม็ดยาได้ง่ายขึ้น แต่ไม่ได้ทำให้ยาเม็ดพินาเซตินกระจายตัวได้เร็วกว่าเดิม ทั้งนี้เป็นเพราะว่าสารลดความตึงผิวเกือบจะไม่มีผลช่วยในการพองตัวของ **Tapioca starch** ซึ่งเป็นสารช่วยกระจายตัวของยาเม็ดนี้เลย

สำหรับการละลายของตัวยาสำคัญจากเม็ดยานั้น ปรากฏว่าสารลดความตึงผิวทุกตัวที่ผสมลงไปสูตรตำรับยาเม็ดพินาเซตินในระดับปริมาณความเข้มข้นที่กำหนด สามารถช่วยลดละลายตัวยาพินาเซตินออกมาจากเม็ดยามากขึ้นเมื่อเทียบกับ **Blank tablet** และยิ่งเมื่อปริมาณของสารลดความตึงผิวมากขึ้นก็จะยิ่งทำให้ช่วยเพิ่มปริมาณการละลายของพินาเซตินให้

ออกมาจากเม็ดยามากขึ้นด้วยเช่นกัน ทั้งนี้เป็นเพราะสารลดความตึงผิวสามารถไปลด **Solid-liquid interfacial tension** ได้ โดยที่ **Hydrocarbon chain** ของสารลดความตึงผิวจะถูก **Absorb** โดย **Hydrophobic surface** ของฟีนาคีติน และส่วนที่เป็น **Polar** ของสารลดความตึงผิวก็จะอยู่ใน **Aqueous phase** ของ 0.1  $\bar{N}$  **Hydrochloric acid** ซึ่งเป็นตัวกลางของการละลายทำให้ตัวกลางของการละลายสัมพันธ์กับเม็ดยามากขึ้น ดังนั้นจึงเท่ากับเป็นการเพิ่ม **Effective surface area** ของตัวยาฟีนาคีติน อันเป็นผลให้อัตราการละลายของยาเม็ดยานี้เร็วกว่า **Blank tablet** และยิ่งไปกว่านั้นปริมาณของสารลดความตึงผิวที่สูงขึ้นทำให้สามารถไปลด **Solid-liquid interfacial tension** ได้มากกว่าเดิม อัตราการละลายของตัวยาฟีนาคีตินในตัวกลางของการละลายจึงเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน

การศึกษาถึงประสิทธิภาพของสารลดความตึงผิวทั้ง 5 ชนิด เมื่อผสมลงไปในสูตรตำรับโดยเติมใน **Granulating fluid** ด้วยระดับความเข้มข้น 1.50% ของปริมาณตัวยาฟีนาคีติน ปรากฏว่าผลจากลักษณะของการละลายว่า **Polysorbate 80** มีความสามารถในการช่วยละลายเม็ดยานี้ได้ดีที่สุด รองลงมาก็คือ **Sodium lauryl sulfate, Polysorbate 20, Aerosol OT** และ **Brij 35** ตามลำดับ ทั้งนี้เป็นเพราะ **Polysorbate 80** สามารถทำให้เกิด **Micellar solubilization** และลด **Interfacial tension** ของยาเม็ดยาฟีนาคีตินได้มากกว่าสารลดความตึงผิวชนิดอื่น ๆ

เมื่อใช้ **Student's pair t test** เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความสามารถของสารลดความตึงผิวในระดับความเข้มข้น 1.50% โดยเติมลงไปใน **Granulating fluid** เพื่อช่วยละลายตัวยาฟีนาคีตินเมื่อสัมพันธ์กับตัวกลางของการละลายเป็นเวลา 10 นาที ปรากฏว่าเมื่อเปรียบเทียบ **Blank tablet** กับยาเม็ดยานี้ที่ใส่ **Brij 35** ลงไปด้วยได้ค่า **t** เท่ากับ 34.49 แสดงว่า **Brij 35** ช่วยในการละลายตัวยาฟีนาคีตินได้ดีมากถึงที่ **P = 0.001** แต่เมื่อเปรียบเทียบยาเม็ดยานี้ที่ใส่ **Brij 35** กับใส่ **Aerosol OT** ยาเม็ดยานี้ที่ใส่ **Aerosol OT** กับใส่ **Polysorbate 20** และยาเม็ดยานี้ที่ใส่ **Polysorbate 20** กับใส่ **Sodium lauryl sulfate** จะได้ค่า **t** เป็น 0.80, 0.49 และ 1.50 ตามลำดับ

สรุปได้ว่าที่  $P = 0.05$  Brij 35, Aerosol OT, Polysorbate 20 และ Sodium lauryl sulfate มีความสามารถในการลดความตึงผิวได้ดีพอ ๆ กัน และเมื่อเปรียบเทียบยาเม็ดที่ใส่ Sodium lauryl sulfate กับใส่ Polysorbate 80 ได้ค่า  $t$  เท่ากับ 3.27 แสดงว่า ที่  $P = 0.05$  Polysorbate 80 ช่วยละลายตัวยาพินาเซติน ได้ดีกว่า Sodium lauryl sulfate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การใช้ Student's pair  $t$  test ทำให้สามารถจัดลำดับประสิทธิภาพในการช่วยลดความตึงผิวของพินาเซตินได้ดังนี้คือ Polysorbate 80  $\succ$  Sodium lauryl sulfate  $\simeq$  Polysorbate 20  $\simeq$  Aerosol OT  $\simeq$  Brij 35.

จากการศึกษาวิจัยปรากฏผลว่าการผสมสารลดความตึงผิวโดยวิธีพ่นผอยลงบนแกรนูลแห้ง จะช่วยละลายตัวยาพินาเซตินออกมาจากเม็ดยาได้มากกว่าเมื่อเติมลงไปใน Granulating fluid เพราะการพ่นผอยทำให้แกรนูลถูกเคลือบคลุมด้วยสารลดความตึงผิว จึงมีการสัมผัสกับตัวกลางของการละลายได้ต่อเนื่องกันเพราะความตึงผิวระหว่างแกรนูลลดลง เป็นผลให้ตัวกลางของการละลายซึมเข้าสู่เม็ดยาพินาเซตินได้มากขึ้น นอกจากนี้วิธีการนี้ยังช่วยลด Hydrophobic effect ของสารหล่อลื่นลงไปด้วย โดยเหตุผลดังกล่าวทำให้การผสมสารลดความตึงผิวลงไปในสูตรตำรับด้วยวิธีการพ่นผอยลงบนแกรนูลแห้งก่อนนำมาตอกเป็นเม็ด มีประสิทธิภาพในการช่วยละลายตัวยาสำคัญพินาเซตินได้มากกว่าวิธีเติมลงไปใน Granulating fluid

การทดลองศึกษาถึงอิทธิพลของสารลดความตึงผิวต่อการละลายของยาเม็ดพินาเซตินนับเป็นตัวอย่างที่ดีที่จะนำไปเป็นแนวทางในการปรับปรุงสูตรตำรับยาเม็ดอื่น ๆ เพราะพินาเซตินเป็นตัวยาที่ละลายน้ำได้ยาก และเมื่อนำมาตอกเป็นเม็ดแล้วมีการกระจายตัวช้า จึงเหมาะที่จะนำมาใช้เป็น Model drug ในการศึกษา นอกจากนี้การใช้พินาเซตินยังมีข้อได้เปรียบคือ ปริมาณของตัวยาที่จะให้ผลในการบำบัดรักษาในยาหนึ่งเม็ดมีจำนวนสูงถึง 500 มิลลิกรัม ซึ่งการใช้สารลดความตึงผิวจะให้ผลชัดเจนมากกว่าในยาเม็ดที่ตัวยาสำคัญมีปริมาณน้อย