

การออกแบบทหทานของการตอกยาเม็ดในวัตฤติบทางเภสัชกรรม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาวิศวกรรมอุตสาหการ ภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหการ

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2564

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Robust Design of Tableting Parameters in Pharmaceutical Raw Materials



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering in Industrial Engineering

Department of Industrial Engineering

FACULTY OF ENGINEERING

Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

| | |
|---------------------------------|--|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | การออกแบบทนทานของการตอกยาเม็ดในวัตุดิบทางเภสัชกรรม |
| โดย | นายศุภณัฐ พารารักษ์ |
| สาขาวิชา | วิศวกรรมอุตสาหการ |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | รองศาสตราจารย์ ดร.โอฬาร กิตติธีรพรชัย |

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

| | |
|---|---------------------------------|
| | คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์ |
| (ศาสตราจารย์ ดร.สุพจน์ เตชวรสินสกุล) | |
| คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ | |
| | ประธานกรรมการ |
| (รองศาสตราจารย์ ดร.อังศุมาลิน เสนจันทร์มิไชย) | |
| | อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก |
| (รองศาสตราจารย์ ดร.โอฬาร กิตติธีรพรชัย) | |
| | กรรมการ |
| (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อริศรา เจียมสงวนวงศ์) | |
| | กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย |
| (รองศาสตราจารย์ ดร.เจริญชัย โขมพัตราภรณ์) | |

ศุภณัฐ พารารักษ์ : การออกแบบหนทางของการตอกยาเม็ดในวัตถุดิบทางเภสัชกรรม. (Robust Design of Tableting Parameters in Pharmaceutical Raw Materials)
 อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ดร.โอฬาร กิตติธรรพรชัย

ยาเม็ดเป็นหนึ่งในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ได้รับความนิยมมากที่สุดจากความคงตัวและความสะดวกในการใช้ อย่างไรก็ตามในขั้นตอนการผลิตมักพบปัญหาการเกิดของเสียซึ่งนำไปสู่กระบวนการผลิตซ้ำอันเป็นผลมาจากความแปรผันของวัตถุดิบ จากผลข้างต้นจึงทำให้งานวิจัยนี้พิจารณาความแปรผันของวัตถุดิบแกรนูลและประยุกต์ใช้การออกแบบการทดลองหนทางรูปแบบ Taguchi L36 เพื่อกำหนดพารามิเตอร์การตอกเม็ดยาสำหรับวัตถุดิบแกรนูลที่แตกต่างกันให้ได้เม็ดยาที่ผ่านข้อกำหนดลักษณะทางกายภาพ วัตถุดิบแกรนูลแคลเซียมคาร์บอเนต 4 ชนิดถูกผลิตขึ้นภายหลังการศึกษาเบื้องต้นซึ่งกำหนดให้มีความชื้น (Z_M) และกระบวนการผลิต (Z_T) แตกต่างกัน โดยปัจจัยการตอกยาที่ควบคุมได้ 3 ปัจจัย ได้แก่ ปริมาตรภายในเบ้า (X_V), แรงตอก (X_F), ความเร็วรอบการตอก (X_S) ถูกกำหนดให้เป็นปัจจัยขาเข้าเพิ่มเติมซึ่งแต่ละปัจจัยประกอบด้วยระดับ 3 ระดับ ค่าตอบสนองที่ศึกษาอ้างอิงจากข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ซึ่งประกอบด้วยค่าน้ำหนัก (Y_W), Tensile Strength (Y_{TS}) และระยะเวลาการแตกตัว (Y_{DT}) โดยผลการทดลองที่ได้ถูกนำไปใช้สร้างแบบจำลอง 2 แบบ ได้แก่ Single Independent Response Model (SRM) และ Multiple Dependent Response Model (MRM) เมื่อเปรียบเทียบค่า AIC และ MAPE ของแบบจำลองเหล่านั้น พบว่า MRM มีความแม่นยำต่ำกว่าแต่กลับมีความโดดเด่นในการให้บริเวณผลลัพธ์ที่เป็นไปได้เทียบกับ SRM โดยพารามิเตอร์การตั้งค่าเครื่องตอกยาที่เหมาะสม ได้แก่ 1549.4 cm^3 , 3.49 N และ 36 rpm สำหรับปัจจัย X_V , X_F , และ X_S ตามลำดับ ซึ่งจะช่วยให้ได้เม็ดยาที่ผ่านข้อกำหนดลักษณะทางกายภาพและลดผลกระทบจากความแปรผันของวัตถุดิบอย่างคงทน

สาขาวิชา วิศวกรรมอุตสาหการ

ลายมือชื่อนิสิต

ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6270283121 : MAJOR INDUSTRIAL ENGINEERING

KEYWORD: Robust experimental design, Calcium carbonate, Tableting process

Supanat Pararug : Robust Design of Tableting Parameters in
Pharmaceutical Raw Materials . Advisor: Assoc. Prof. ORAN
KITTITHREERAPRONCHAI, Ph.D.

Because of its stability and convenience, a tablet is one of the most popular dosage forms of pharmaceutical products. However, many manufactures have experienced product waste that leads to process rework due to the variation of raw materials. As a result, this research embraces the variation of granules and applies Taguchi L36 robust experiment design to determine suitable tableting parameters for different granules that ensure physical specifications. After the preliminary study, four types of Calcium Carbonate granules were produced with different moisture (Z_M) and manufacturing condition (Z_T). Three adjustable tableting factors that each factor consists of three levels; filling volume (X_V), compression force (X_F), and turret speed (X_S) were selected as additional inputs. The responses were derived from the product specification, namely weight (Y_W), tensile strength (Y_{TS}), and disintegration time (Y_{DT}). The results of the experiment were embedded into two models: Single Independence Response Model (SRM) and Multiple Dependent Response Model (MRM). The comparison of their AICs and MAPEs reveals that MRM yields lower accuracy but dominates SRM in terms of the feasible region. The most suitable tableting parameters setting are 1549.4 cm^3 with 3.49 N and 36 rpm for X_V , X_F , X_S respectively. This setting achieves the physical specifications and robustly reduces the variation effects of raw materials.

Field of Study: Industrial Engineering

Student's Signature

Academic Year: 2021

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คุณพ่อ คุณแม่ และทุกคนในครอบครัวที่คอยให้กำลังใจมาตลอดระหว่างการเรียนปริญญาโท

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.โอฬาร กิตติธีรพรชัย อาจารย์ที่ปรึกษา และคณะกรรมการทุกท่านที่ช่วยให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะเกี่ยวกับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกศักรหญิง ดร. นฤพร สุทัศน์วิบูลย์ หัวหน้าภาควิชาวิทยาการเกษตรกรรมและเกษตรอุตสาหกรรม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือทดลอง

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกศักรหญิง ดร. จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธ์ อาจารย์ประจำภาควิชาการเกษตรกรรมและเกษตรอุตสาหกรรม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่คอยติดต่อประสานงานและให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการทดลอง

ขอบคุณบุคลากรภาควิชาวิทยาการเกษตรกรรมและเกษตรอุตสาหกรรม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุกท่านที่ให้การสนับสนุนในด้านสารเคมีและการใช้เครื่องจักร

ขอขอบคุณทุนสนับสนุนการวิจัยจาก "ทุน 90 ปีจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช" ที่ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ศุภณัฐ พารารักษ์

สารบัญ

| | หน้า |
|--|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ค |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | ง |
| กิตติกรรมประกาศ..... | จ |
| สารบัญ..... | ฉ |
| สารบัญภาพ | ญ |
| สารบัญตาราง..... | ฐ |
| บทที่ 1 บทนำ | 1 |
| 1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา | 1 |
| 1.2 การศึกษาเบื้องต้นของการออกแบบเชิงคงทนในการตอกยาเม็ด..... | 7 |
| 1.2.1 ความรู้เบื้องต้นในการตอกเม็ดยา..... | 8 |
| 1.2.2 การพัฒนาสูตรตำรับเพื่อการศึกษา..... | 9 |
| 1.2.3 การผลิตแกรนูลตัวอย่างและคุณสมบัติของวัตถุดิบ | 12 |
| 1.2.4 การออกแบบการทดลองและผลการศึกษา..... | 16 |
| 1.2.5 การวิเคราะห์ผลการศึกษา..... | 22 |
| 1.2.6 ช่องว่างในงานวิจัยปัจจุบัน..... | 23 |
| 1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย..... | 26 |
| 1.4 ขอบเขตของงานวิจัย | 26 |
| 1.5 ผลที่ได้รับ | 26 |
| 1.6 ประโยชน์ที่ได้รับ..... | 26 |
| 1.7 ขั้นตอนและวิธีการดำเนินงานวิจัย | 27 |
| 1.8 แผนการดำเนินงาน..... | 27 |

| | |
|---|----|
| บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง | 29 |
| 2.1 แนวคิดด้านคุณภาพในอุตสาหกรรมยา | 29 |
| 2.2.1 คุณภาพโดยการทดสอบ | 29 |
| 2.2.2 คุณภาพจากการออกแบบ..... | 31 |
| 2.2 การออกแบบกระบวนการเชิงทฤษฎี | 35 |
| 2.2.1 Taguchi Approach | 35 |
| 2.2.2 Response Surface Approach..... | 36 |
| 2.2.3 Robust Regression Approach..... | 37 |
| 2.2.4 Partial Least Square Approach..... | 38 |
| 2.3 เกณฑ์การระบุแบบยาเม็ด..... | 40 |
| 2.3.1 องค์ประกอบยาเม็ด..... | 40 |
| 2.3.2 กระบวนการผลิตยาเม็ด..... | 41 |
| 2.3.3 ทฤษฎีการตอกยาเม็ด..... | 42 |
| 2.3.4 เครื่องตอกยาและกลไกการทำงาน..... | 43 |
| 2.3.5 การตรวจและควบคุมคุณภาพของแกรนูล..... | 46 |
| 2.3.6 การตรวจและควบคุมคุณภาพของเม็ดยา..... | 49 |
| 2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... | 52 |
| บทที่ 3 วิธีการศึกษาวิจัย | 57 |
| 3.1 แนวคิดการออกแบบการทดลอง | 57 |
| 3.2 การผลิตวัตถุดิบ | 60 |
| 3.2.1 สูตรตำรับที่ใช้..... | 60 |
| 3.2.2 กระบวนการผลิตแกรนูล..... | 63 |
| 3.2.3 การตรวจสอบคุณภาพแกรนูล | 65 |
| 3.3 การปรับตั้งเครื่องจักร..... | 67 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 3.3.1 | ปัจจัยปริมาตรภายในแก้ว..... | 68 |
| 3.3.2 | ปัจจัยแรงตอก | 69 |
| 3.3.3 | ปัจจัยความเร็วรอบในการตอก | 70 |
| 3.4 | การวัดค่าผลตอบสนอง | 71 |
| 3.4.1 | น้ำหนัก..... | 71 |
| 3.4.2 | Tensile Strength | 72 |
| 3.4.3 | ความกร่อน..... | 73 |
| 3.4.4 | ระยะเวลาการแตกตัว | 73 |
| 3.5 | การวิเคราะห์ทางสถิติและสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ | 75 |
| บทที่ 4 | ผลการศึกษา..... | 78 |
| 4.1 | ผลการทดลอง..... | 78 |
| 4.2 | ผลการวิเคราะห์แบบจำลองถดถอยพหุคูณเชิงเส้น | 88 |
| 4.2.1 | น้ำหนักเม็ดยา..... | 88 |
| 4.2.2 | Tensile strength..... | 98 |
| 4.2.3 | ระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา..... | 106 |
| 4.3 | ผลการวิเคราะห์สำหรับแบบจำลอง Partial Least Square | 117 |
| 4.4 | การเปรียบเทียบแบบจำลอง..... | 123 |
| บทที่ 5 | การหาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมของแบบจำลอง | 126 |
| 5.1 | ค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมจากแบบจำลอง..... | 126 |
| 5.1.1 | แบบจำลองถดถอยพหุคูณเชิงเส้น..... | 126 |
| 5.1.2 | แบบจำลอง Partial Least Square | 130 |
| 5.1.3 | การเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ได้..... | 136 |
| 5.2 | การคัดเลือกพารามิเตอร์ที่ควรใช้ในการปฏิบัติงานจริง | 137 |
| 5.3 | การทดสอบพารามิเตอร์ในอนาคต | 140 |

| | |
|--|-----|
| บทที่ 6 สรุการศึกษาและข้อเสนอแนะ | 142 |
| 6.1 สรุปผลการศึกษา | 142 |
| 6.2 ข้อเสนอแนะ | 144 |
| บรรณานุกรม..... | 146 |
| ประวัติผู้เขียน..... | 153 |



สารบัญภาพ

หน้า

| | |
|--|----|
| รูปที่ 1-1 การผลิตและการนำเข้ายาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ระหว่าง ปี พ.ศ. 2530 – 2558 | 2 |
| รูปที่ 1-2 ปริมาณผลิตและขายยาตามรูปแบบเภสัชภัณฑ์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2554 - 2559 | 3 |
| รูปที่ 1-3 แนวคิดการควบคุมคุณภาพของเภสัชภัณฑ์ | 4 |
| รูปที่ 1-4 ความแปรผันของผลผลิตจากกระบวนการผลิตที่ใช้แนวคิด QbT เทียบกับ QbD | 6 |
| รูปที่ 1-5 เครื่องตอกอัดเม็ดยาชนิด Rotary Tablet 4 สาก..... | 8 |
| รูปที่ 1-6 ขั้นตอนการตอกเม็ดยา..... | 8 |
| รูปที่ 1-7 ขั้นตอนการผลิตแกรนูลจากกระบวนการผลิตและแกรนูลทำซ้ำใหม่..... | 13 |
| รูปที่ 1-8 โครงสร้างเครื่องบดชนิด Fitz Mill | 14 |
| รูปที่ 1-9 เฟืองปรับระดับปัจจัยต่าง ๆ..... | 18 |
| รูปที่ 1-10 สายพานกำหนดความเร็วรอบการตอก | 19 |
| รูปที่ 1-11 แนวคิดของงานวิจัย | 24 |
| รูปที่ 2-1 องค์ประกอบของกระบวนการ Validation | 30 |
| รูปที่ 2-2 ความสัมพันธ์ระหว่าง CMAs, CPPs, CQAs, QTPPs และกระบวนการ | 33 |
| รูปที่ 2-3 การสร้างแบบจำลอง Partial Least Square | 39 |
| รูปที่ 2-4 กระบวนการผลิตแกรนูลและเม็ดยา..... | 41 |
| รูปที่ 2-5 การเกิด Consolidation ของเม็ดยา..... | 43 |
| รูปที่ 2-6 ของเสียประเภทต่าง ๆ จากการตอกเม็ดยา..... | 43 |
| รูปที่ 2-7 เครื่องตอกเม็ดยาชนิดต่าง ๆ | 44 |
| รูปที่ 2-8 องค์ประกอบเครื่องตอกยาชนิด Rotary..... | 45 |
| รูปที่ 2-9 เครื่องเคาะสำหรับวัดความหนาแน่น..... | 48 |
| รูปที่ 2-10 เครื่องวัดความกร่อนเม็ดยา..... | 50 |
| รูปที่ 2-11 เครื่องวัดระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา..... | 51 |

| | |
|--|-----|
| รูปที่ 3-1 สารเคมีที่ใช้ผลิตแกรนูล | 62 |
| รูปที่ 3-2 ขั้นตอนการผลิตแกรนูลแต่ละชนิด | 63 |
| รูปที่ 3-3 เครื่องเคาะสำหรับหาค่าความหนาแน่นภายหลังการเคาะ และกระบอกตวง | 65 |
| รูปที่ 3-4 เครื่อง Sieve Analysis..... | 66 |
| รูปที่ 3-5 เครื่องทดสอบ Loss on Drying | 67 |
| รูปที่ 3-6 เครื่องตอกยา Rotary รุ่น NRIR 4 B,D | 68 |
| รูปที่ 3-7 วงล้อปรับปริมาตร | 69 |
| รูปที่ 3-8 วงล้อปรับแรงตอก | 70 |
| รูปที่ 3-9 หน้าจอปรับตั้งค่าความเร็วรอบในการตอก..... | 71 |
| รูปที่ 3-10 เครื่องชั่งน้ำหนักเม็ดยา..... | 72 |
| รูปที่ 3-11 เครื่องวัดความแข็ง ความหนา และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเม็ดยา..... | 72 |
| รูปที่ 3-12 เครื่องวัดความกร่อนเม็ดยา..... | 73 |
| รูปที่ 3-13 เครื่องวัดระยะเวลาการแตกตัวเม็ดยา..... | 74 |
| รูปที่ 3-14 แนวคิดการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์..... | 76 |
| รูปที่ 4-1 ผลการทดลองค่าน้ำหนักเม็ดยา | 84 |
| รูปที่ 4-2 ผลการทดลองค่า Tensile Strength..... | 85 |
| รูปที่ 4-3 ผลการทดลองค่าระยะเวลาการแตกตัว..... | 86 |
| รูปที่ 4-4 ผลการทดลองค่าความกร่อน..... | 87 |
| รูปที่ 4-5 ผลการทดลองค่าความกร่อนในแต่ละชุดการทดลอง | 87 |
| รูปที่ 4-6 การตรวจสอบสมมติฐานของการทดสอบ ANOVA ของค่าน้ำหนักเม็ดยา..... | 90 |
| รูปที่ 4-7 ผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่าน้ำหนัก | 92 |
| รูปที่ 4-8 การตรวจสอบสมมติฐานของแบบจำลอง LM.WIS | 97 |
| รูปที่ 4-9 การตรวจสอบสมมติฐานการทดสอบ ANOVA ของค่า Tensile Strength..... | 99 |
| รูปที่ 4-10 ผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่า Tensile Strength | 101 |

| | |
|--|-----|
| รูปที่ 4-11 การตรวจสอบสมมติฐานของแบบจำลอง BM.SQRTS..... | 105 |
| รูปที่ 4-12 การตรวจสอบสมมติฐานการทดสอบ ANOVA ของค่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา..... | 109 |
| รูปที่ 4-13 ผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา..... | 111 |
| รูปที่ 4-14 การตรวจสอบสมมติฐานของแบบจำลอง BM.RVS..... | 115 |
| รูปที่ 4-15 ผลการวิเคราะห์ Partial Least Square ของ PLS-R 14 Components..... | 118 |
| รูปที่ 4-16 MSEP แต่ละ Components ของค่าน้ำหนักเม็ดยา..... | 118 |
| รูปที่ 4-17 MSEP แต่ละ Components ของค่า Tensile Strength เม็ดยา..... | 119 |
| รูปที่ 4-18 MSEP แต่ละ Components ของค่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา..... | 119 |
| รูปที่ 4-19 Prediction Plot ของ PLS-R 14 Components..... | 120 |
| รูปที่ 4-20 Biplot ของแบบจำลอง PLS-R เฉพาะตัวแปรต้น..... | 121 |
| รูปที่ 4-21 Biplot ของแบบจำลอง PLS-R ค่าตอบสนอง..... | 122 |
| รูปที่ 5-1 ค่าพารามิเตอร์จาก SRM ที่ทำให้ค่าน้ำหนักผ่านข้อกำหนด..... | 127 |
| รูปที่ 5-2 ค่าพารามิเตอร์จาก SRM ที่ทำให้ค่า Tensile Strength ผ่านข้อกำหนด..... | 128 |
| รูปที่ 5-3 ค่าพารามิเตอร์จาก SRM ที่ทำให้ค่าระยะเวลาการแตกตัวผ่านข้อกำหนด..... | 129 |
| รูปที่ 5-4 ค่าพารามิเตอร์จาก MRM ที่ทำให้ค่าน้ำหนักผ่านข้อกำหนด..... | 131 |
| รูปที่ 5-5 ค่าพารามิเตอร์จาก MRM ที่ทำให้ค่า Tensile Strength ผ่านข้อกำหนด..... | 133 |
| รูปที่ 5-6 ค่าพารามิเตอร์จาก MRM ที่ทำให้ค่าระยะเวลาการแตกตัวผ่านข้อกำหนด..... | 134 |
| รูปที่ 5-7 ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก SRM และ MRM..... | 136 |
| รูปที่ 5-8 พารามิเตอร์จากแบบจำลอง SRM (จุดสี่เหลี่ยม) และ MRM (จุดวงกลม)..... | 137 |
| รูปที่ 5-9 พารามิเตอร์ที่ควรเลือกใช้งานจริงจากแบบจำลอง..... | 139 |
| รูปที่ 5-10 จุดพารามิเตอร์ที่ควรทดสอบ..... | 141 |

สารบัญตาราง

| | หน้า |
|--|------|
| ตารางที่ 1-1 สูตรตำรับที่ใช้ในการผลิตแกรนูลสำหรับตอกเม็ดยา 1.065 กิโลกรัม | 11 |
| ตารางที่ 1-2 ข้อกำหนดของแกรนูลและเม็ดยาในการศึกษาเบื้องต้น | 12 |
| ตารางที่ 1-3 การกระจายขนาดอนุภาคของวัตถุดิบแกรนูลชนิดต่าง ๆ | 15 |
| ตารางที่ 1-4 Hausner Ratio และความสามารถในการไหลของแกรนูลตัวอย่าง | 16 |
| ตารางที่ 1-5 คุณลักษณะของเม็ดยาที่ผลิตด้วยภาวะการทำงานปกติ | 17 |
| ตารางที่ 1-6 การกำหนดระดับของแต่ละปัจจัย | 18 |
| ตารางที่ 1-7 คุณลักษณะของเม็ดยาที่ผลิตจากวัตถุดิบชนิดต่าง ๆ | 20 |
| ตารางที่ 1-8 P-Value ของปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อคุณลักษณะของเม็ดยาจากวัตถุดิบชนิดต่าง ๆ .. | 21 |
| ตารางที่ 1-9 ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาจากวัตถุดิบ 2 ชนิด | 22 |
| ตารางที่ 2-1 เปรียบเทียบ Multiple Linear Regression เทียบกับ Partial Least Square | 40 |
| ตารางที่ 2-2 ความสัมพันธ์ระหว่าง Hausner Ratio กับการไหลของผงยา | 48 |
| ตารางที่ 2-3 งานวิจัยที่เกี่ยวกับการออกแบบการทดลองในกระบวนการตอกยา | 53 |
| ตารางที่ 2-4 งานวิจัยที่เกี่ยวกับการตอกยาโดยใช้แกรนูลผลิตซ้ำ | 54 |
| ตารางที่ 3-1 แผนการทดลอง Taguchi's Design L36 | 59 |
| ตารางที่ 3-2 การกำหนดระดับของแต่ละปัจจัย | 60 |
| ตารางที่ 3-3 ปริมาณวัตถุดิบสารเคมีและแหล่งที่มา | 61 |
| ตารางที่ 3-4 ความแตกต่างระดับของปัจจัยกับประเภทวัตถุดิบ | 64 |
| ตารางที่ 3-5 ระดับของปัจจัยปริมาตรภายในแก้ว | 69 |
| ตารางที่ 3-6 ระดับของปัจจัยแรงตอก | 69 |
| ตารางที่ 3-7 ระดับของปัจจัยความเร็วรอบในการตอก | 70 |
| ตารางที่ 3-8 ที่มาและจำนวนของเม็ดยาตัวอย่างที่ใช้ในการวัดค่าตอบสนอง | 75 |

| | |
|---|-----|
| ตารางที่ 3-9 ความหมายและรายละเอียดของตัวย่อชื่อแบบจำลอง | 77 |
| ตารางที่ 4-1 ค่าความชื้นและคุณลักษณะของวัสดุดิบในการทดลอง | 78 |
| ตารางที่ 4-2 ความแตกต่างด้านคุณลักษณะของชนิดแกรนูล | 79 |
| ตารางที่ 4-3 ค่าเฉลี่ยผลการทดลองในแต่ละการทดลองของวัสดุดิบ A | 80 |
| ตารางที่ 4-4 ค่าเฉลี่ยผลการทดลองในแต่ละการทดลองของวัสดุดิบ B | 81 |
| ตารางที่ 4-5 ค่าเฉลี่ยผลการทดลองในแต่ละการทดลองของวัสดุดิบ C | 82 |
| ตารางที่ 4-6 ค่าเฉลี่ยผลการทดลองในแต่ละการทดลองของวัสดุดิบ D | 83 |
| ตารางที่ 4-7 การเปรียบเทียบตัวอย่างเฉพาะบทที่ 4 กับตัวอย่างเดิม | 88 |
| ตารางที่ 4-8 ผลการทดสอบ ANOVA ของค่าตอบสนองน้ำหนักเม็ดยา | 89 |
| ตารางที่ 4-9 ผลการทดสอบแบบจำลองสมการถดถอยหลายตัวแปรของค่าน้ำหนักเม็ดยา | 94 |
| ตารางที่ 4-10 ผลการทดสอบ ANOVA ของแบบจำลอง LM.WIS | 96 |
| ตารางที่ 4-11 ผลการทดสอบ ANOVA ของค่าตอบสนอง Tensile Strength | 98 |
| ตารางที่ 4-12 ผลการทดสอบแบบจำลองสมการถดถอยหลายตัวแปรของค่า Tensile Strength | 102 |
| ตารางที่ 4-13 ผลการทดสอบ ANOVA ของแบบจำลอง BM.SQRTS | 104 |
| ตารางที่ 4-14 ผลการทดสอบ ANOVA ของค่าตอบสนองระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา | 107 |
| ตารางที่ 4-15 ผลการทดสอบแบบจำลองสมการถดถอยหลายตัวแปรของระยะเวลาการแตกตัว | 112 |
| ตารางที่ 4-16 ผลการทดสอบ ANOVA ของแบบจำลอง BM.RVS | 114 |
| ตารางที่ 4-17 ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อค่าตอบสนองที่ศึกษา | 116 |
| ตารางที่ 4-18 แบบจำลองถดถอยพหุคูณเชิงเส้นที่นำมาใช้หาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสม | 117 |
| ตารางที่ 4-19 MAPE ของการทดสอบแบบจำลอง 14 components | 123 |
| ตารางที่ 4-20 %MAPE ของ MRM | 123 |
| ตารางที่ 4-21 AIC ของ SRM กับ MRM | 124 |
| ตารางที่ 4-22 Residual Versus Fit ของแบบจำลอง SRM และ MRM | 124 |
| ตารางที่ 5-1 ข้อกำหนดของเม็ดยาในงานวิจัย | 126 |

| | |
|---|-----|
| ตารางที่ 5-2 ค่าพารามิเตอร์ที่ทำนายได้จาก SRM | 130 |
| ตารางที่ 5-3 ค่าพารามิเตอร์ที่ควรใช้จาก SRM | 130 |
| ตารางที่ 5-4 ค่าพารามิเตอร์ที่ควรใช้จาก MRM | 135 |
| ตารางที่ 5-5 ค่าพารามิเตอร์ที่น่าสนใจ | 138 |
| ตารางที่ 5-6 จุดพารามิเตอร์ที่ควรใช้ทดสอบ | 140 |

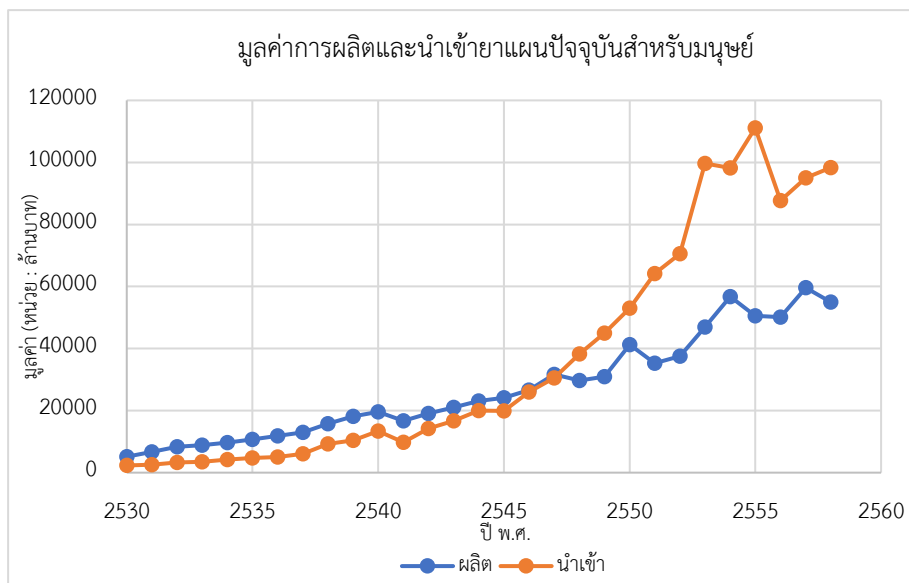


บทที่ 1

บทนำ

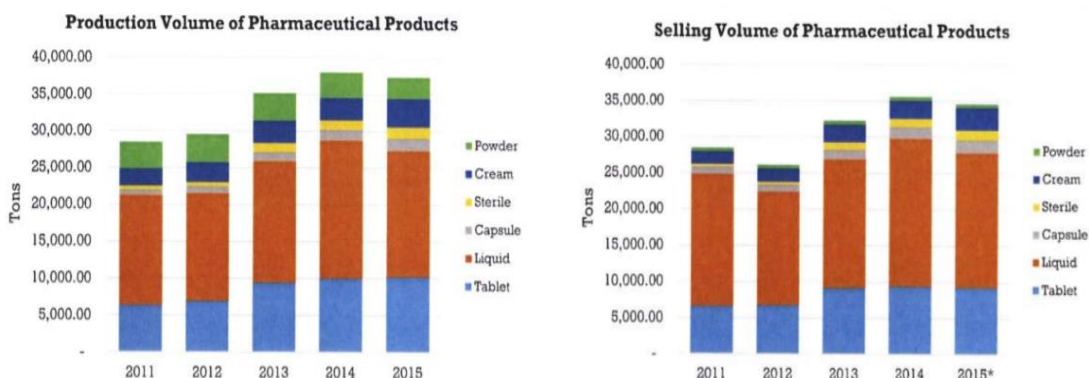
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

“ยา” หากค้นหานิยามตามพจนานุกรม ฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ. 2554 [1] จะพบความหมายว่าเป็นสิ่งที่ใช้แก้หรือป้องกันโรค หรือบำรุงร่างกาย จึงทำให้ยาถูกจัดเป็นหนึ่งในปัจจัย 4 ที่สำคัญต่อการดำรงชีวิตของมนุษย์ เมื่อจำนวนประชากรเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องและการเกิดโรคมีความซับซ้อนมากขึ้น ความต้องการยาในการบำบัด บรรเทาความเจ็บป่วยจึงมากขึ้นตามไปด้วย การแปรรูปสมุนไพรเพื่อใช้ในครัวเรือนจึงไม่เหมาะสมกับบริบทของสังคมในปัจจุบัน จึงทำให้เกิดอุตสาหกรรมยาขึ้นเพื่อช่วยผลิตยาให้ได้จำนวนมากและเพียงพอต่อความต้องการของประชากร แต่การผลิตยาในช่วงต้นยังคงเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบของเหลวเป็นหลัก เมื่อเทคโนโลยีในยุคต่อมามีความก้าวหน้าและทันสมัย จึงเริ่มมีการผลิตเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่าง ๆ เช่น กึ่งแข็งกึ่งเหลว ของแข็ง เป็นต้น รวมทั้งมีการพัฒนาระบบนำส่งยาใหม่ที่มีความซับซ้อนเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ตลาดยามีเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่าง ๆ ที่สามารถตอบสนองความต้องการของลูกค้าได้ แม้ปัจจุบันเภสัชภัณฑ์ยังคงถูกพัฒนาและผลิตขึ้นอย่างต่อเนื่อง แต่ความต้องการเภสัชภัณฑ์ยังคงมีแนวโน้มมากขึ้นสังเกตได้จากมูลค่าการผลิตและนำเข้ายาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ในช่วงปี พ.ศ. 2530 – 2558 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปีดังแสดงในรูปที่ 1-1



รูปที่ 1-1 การผลิตและการนำเข้ายาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ระหว่าง ปี พ.ศ. 2530 – 2558 [2-4]

จากข้อมูลการผลิตและการนำเข้าพบว่ารูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ได้รับความนิยมมากในประเทศไทย คือ เภสัชภัณฑ์รูปแบบของเหลว (Liquid) และ เภสัชภัณฑ์รูปแบบยาเม็ด (Tablets) จากการมีจำนวนการผลิตและการขายรวมกันมากกว่า 80 % ของปริมาณ ดังแสดงในรูปที่ 1-2 แม้รูปแบบเภสัชภัณฑ์รูปแบบของเหลวจะมีจำนวนการผลิตและการขายมากกว่าเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาเม็ด แต่จากการศึกษารูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ผู้บริโภคชื่นชอบกลับพบว่ากลุ่มตัวอย่างจำนวน 69.6 % ชื่นชอบเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาเม็ดมากกว่ารูปแบบเภสัชภัณฑ์อื่น ๆ [5] กล่าวคือ ยาเม็ดเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่สามารถให้ปริมาณยาในการออกฤทธิ์ได้ถูกต้องหากกระบวนการผลิตมีประสิทธิภาพสูง มีความสะดวกในการพกพาและวิธีการใช้ยาเป็นการรับประทานจึงทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น และสภาพความคงตัวสูงกว่ารูปแบบเภสัชภัณฑ์อื่น ๆ จากการที่มีความชื้นคงเหลือของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ยาเม็ดในปริมาณที่ต่ำมากจึงสามารถเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ไว้ได้นาน [6] ทำให้อุตสาหกรรมยาภายในประเทศส่วนใหญ่เน้นการผลิตรูปแบบเภสัชภัณฑ์ยาเม็ดจนกระทั่งถึงปัจจุบัน



(ก) การผลิต

(ข) การขาย

รูปที่ 1-2 ปริมาณผลิตและขายยาตามรูปแบบเภสัชภัณฑ์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2554 - 2559 [7]

การผลิตเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาเม็ดมาเป็นระยะเวลานานทำให้โรงงานผู้ผลิตในประเทศคุ้นเคยกับกระบวนการและเครื่องมือการผลิตเป็นอย่างดี แต่ปัญหาในอุตสาหกรรมยาภายในประเทศซึ่งผู้ประกอบการยังไม่สามารถหาวิธีแก้ปัญหาคือ ความแปรผันจากวัตถุดิบยาและสารช่วยทางเภสัชกรรมส่งผลต่อคุณสมบัติของเม็ดยาทั้งทางกายภาพและทางเคมีทำให้เม็ดยาไม่ผ่านข้อกำหนดที่วางไว้ โดยความแปรผันของวัตถุดิบยาและสารช่วยทางเภสัชกรรมที่พบแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด คือ

1. **ความแปรผันจากแหล่งวัตถุดิบ** เป็นความแตกต่างของคุณลักษณะบางประการที่เกิดขึ้นภายในวัตถุดิบชนิดเดียวกัน เช่น ความชื้น ขนาด สี เป็นต้น โดยส่วนมากพบในวัตถุดิบที่มาจากรธรรมชาติ เช่น ยางไม้ แป้ง เป็นต้น

2. **ความแปรผันระหว่างรุ่นการผลิต** เป็นความแตกต่างของคุณลักษณะบางประการที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิต เช่น ความบริสุทธิ์ ผลิตภัณท์รวม เป็นต้น โดยส่วนมากพบในวัตถุดิบที่มาจากการสังเคราะห์ทางเคมี

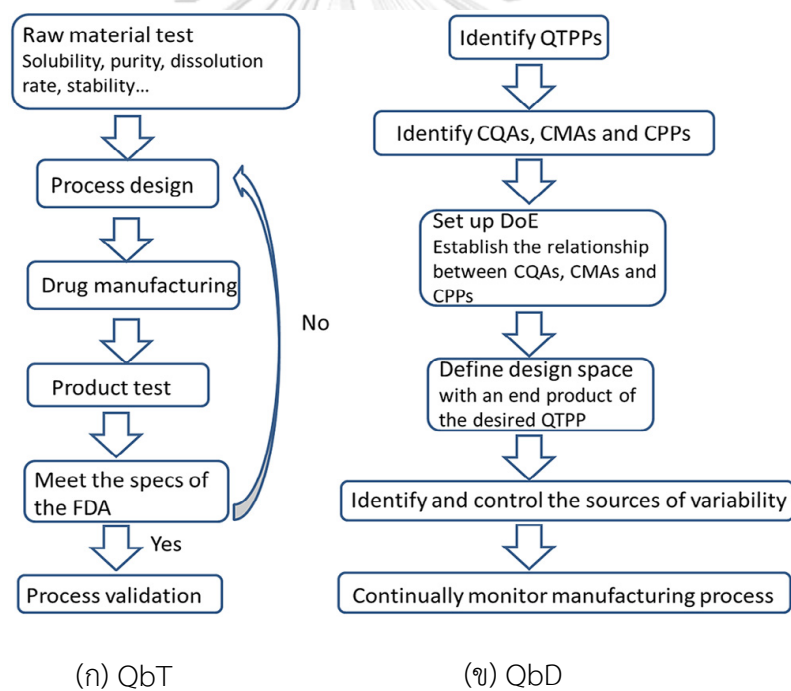
ซึ่งความแปรผันเหล่านี้จะส่งผลต่อคุณลักษณะของวัตถุดิบซึ่งแบ่งเป็น 2 ด้าน คือ

- **คุณลักษณะของสารที่ไม่สามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่า (Microscopic Properties)** เป็นคุณลักษณะของสารที่ไม่สามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงได้ด้วยตา จำเป็นต้องอาศัยเครื่องมือวัดเท่านั้น เช่น ค่าความชื้น และความบริสุทธิ์สารเคมี เป็นต้น

- **คุณลักษณะของสารที่สามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่า (Macroscopic Properties)** เป็นคุณลักษณะของสารที่สามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงได้ด้วยตา เช่น การไหลของสาร ความหนาแน่นของสาร และความหนืดของสาร เป็นต้น

คุณลักษณะของวัตถุดิบที่ต่างกันเมื่อเข้าสู่กระบวนการแปรสภาพเม็ดยาที่มีสภาวะเดียวกันย่อมทำให้คุณลักษณะเภสัชภัณฑ์ที่ออกมานั้นแตกต่างกัน [8] ปัญหานี้ทำให้องค์กรที่เกี่ยวข้องกับ

อุตสาหกรรมและคุณภาพด้านยา เช่น The World Health Organization (WHO), The U.S. Food and Drug Administration (FDA), The European Medicines Agency (EU) และ The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ต่างออกแนวทางการปฏิบัติงานต่าง ๆ เพื่อให้เภสัชภัณฑ์ที่ผลิตได้มีคุณภาพตามมาตรฐานที่กำหนดไว้ ทำให้การปฏิบัติงานจริงของโรงงานยาในประเทศไทยมีการนำแนวทางการปฏิบัติงานต่าง ๆ มาประยุกต์ใช้ นอกจากนี้ ยังมีการนำองค์ความรู้ต่าง ๆ ทางด้านวิศวกรรมอุตสาหกรรมมาประยุกต์ใช้ เช่น Corrective Action and Preventive Actions, Process Capability Analysis, Six Sigma และมาตรฐานอุตสาหกรรม ISO เป็นต้น [9] แต่อย่างไรก็ตามแนวทางการปฏิบัติงานและองค์ความรู้ที่โรงงานนำมาใช้ยังคงไม่สามารถแก้ปัญหาที่กล่าวมาได้ อย่างยั่งยืน เนื่องจากแนวคิดด้านคุณภาพที่ใช้ในอุตสาหกรรมยาในปัจจุบันอาจไม่มีความยืดหยุ่นเพียงพอที่จะรองรับปัญหานี้



รูปที่ 1-3 แนวคิดการควบคุมคุณภาพของเภสัชภัณฑ์ [10]

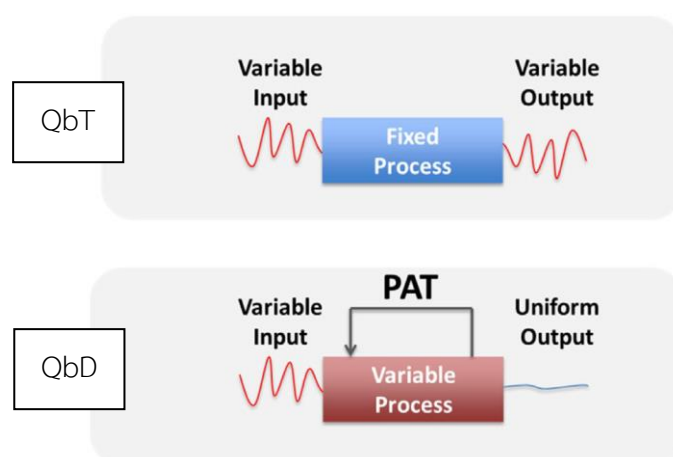
เมื่อศึกษาแนวคิดด้านคุณภาพที่ถูกใช้ในอุตสาหกรรมยาของประเทศไทยดังแสดงในรูปที่ 1-3 จะพบว่าแนวคิดที่ถูกใช้อย่างแพร่หลาย คือ Quality by Testing (QbT) ซึ่งแนวคิดเป็นการออกแบบกระบวนการผลิตโดยตรวจสอบคุณภาพในทุกขั้นตอน ทั้งในวัตถุดิบ ผลิตภัณฑ์ระหว่างกระบวนการ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ตรงตามข้อกำหนดที่โรงงานหรือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารับรองไว้ หากผลิตภัณฑ์นั้นไม่ผ่านข้อกำหนดส่วนใหญ่จะทำลายทิ้ง จึง

มักทำให้เสียโอกาสในการเข้าใจสาเหตุของปัญหาที่แท้จริง [11] ส่งผลให้ต้นทุนค่าใช้จ่ายในการผลิต และการตรวจสอบคุณภาพเพิ่มขึ้น ส่วนแนวคิดใหม่ที่เริ่มเข้ามาในอุตสาหกรรม คือ Quality by Design (QbD) ซึ่งเป็นการประยุกต์ใช้หลักการทางวิทยาศาสตร์และการจัดการความเสี่ยงตั้งแต่ขั้นตอนการออกแบบผลิตภัณฑ์ พัฒนาสูตรตำรับ และกระบวนการผลิตเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ที่ผลิตออกมาจะมีคุณภาพตามต้องการซึ่งแนวคิดนี้จะช่วยลดโอกาสการไม่ผ่านข้อกำหนดของรุ่นผลิตภัณฑ์ส่งผลให้ต้นทุนค่าใช้จ่ายที่ต้องใช้ในกระบวนการตรวจสอบความถูกต้อง (Validation) และการผลิตซ้ำลดลง อีกทั้งยังช่วยลดระยะเวลาจากการลดขั้นตอนการตรวจสอบคุณภาพและการผลิตซ้ำ [12]

แนวคิด QbT และ QbD จึงถูกประยุกต์ใช้ในกระบวนการต่าง ๆ ของการผลิตเภสัชภัณฑ์ ไม่ว่าจะเป็นทั้งกระบวนการตอกเม็ดยา (Tableting Process) ซึ่งเป็นการนำแกรนูลที่ถูกผลิตจากกระบวนการต่าง ๆ หรือสั่งซื้อจากต่างประเทศมาตอกอัดเป็นเม็ดยาด้วยเครื่องตอกภายในโรงงาน โดยกระบวนการนี้มีข้อดีจากต้นทุนการผลิตต่ำ มีขั้นตอนการผลิตที่ไม่ซับซ้อน และได้รูปแบบเภสัชภัณฑ์ตรงตามความต้องการของผู้บริโภค จึงทำให้โรงงานยาในประเทศไทยส่วนใหญ่ต่างเลือกวิธีนี้เป็นตัวเลือกแรกในการพัฒนาและผลิตเภสัชภัณฑ์

จากแนวคิดด้านคุณภาพแบบ QbT ที่ยังคงใช้อยู่ในปัจจุบันได้ส่งผลให้กระบวนการผลิตเม็ดยาเป็นลักษณะกำหนดค่าพารามิเตอร์ของปัจจัยการผลิตให้คงที่ (Fixed Process) จึงเกิดเหตุการณ์ยาเม็ดที่ผลิตออกมาเกิดความเบี่ยงเบน หรือไม่ผ่านข้อกำหนดแม้กระบวนการจะผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วก็ตาม อันเป็นผลจากการออกแบบกระบวนการที่ไม่ได้ออกแบบเพื่อรองรับความแปรผันจากแหล่งต่าง ๆ หากผู้บริหารโรงงานประเมินความเสี่ยงแล้วพบว่ากระบวนการผลิตซ้ำไม่ส่งผลต่อความปลอดภัยและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ผู้บริหารโรงงานอาจพิจารณานำผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านข้อกำหนดมาผลิตซ้ำเพื่อลดค่าใช้จ่าย โดยกระบวนการผลิตซ้ำทางเภสัชกรรมจะสามารถทำได้เมื่อกระบวนการนั้นไม่กระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์สุดท้าย และยังคงทำให้ผลิตภัณฑ์ผ่านข้อกำหนดได้อยู่ [13] โดยขั้นตอนการผลิตเม็ดยาซ้ำ จะนำเม็ดยาที่ไม่ผ่านข้อกำหนดจะถูกนำเข้าสู่กระบวนการบดให้เป็นแกรนูลแล้วนำไปตอกเม็ดใหม่อีกครั้งซึ่งในขั้นตอนการบดและการตอกเม็ดยาจะไม่มีกระบวนการค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการที่แน่นอนทำให้ต้องมีการตรวจสอบคุณภาพเม็ดยาระหว่างการทำงานและปรับเปลี่ยนสภาวะการผลิตระหว่างการตอกเม็ดอยู่ตลอดเวลาเพื่อให้ผลลัพธ์ที่ออกมาอยู่ภายใต้ข้อกำหนดตลอดเวลา ซึ่งหากรวมกับผลของความแปรผันจากตัวแปรที่ควบคุมไม่ได้ เช่น คุณลักษณะของวัตถุดิบและสภาพแวดล้อมการผลิต ยิ่งทำให้ผลลัพธ์ที่ออกมาคาดเดาไม่ได้ดังแสดงในรูปที่ 1-4 ทำให้กระบวนการผลิตซ้ำจึงมีแนวโน้มทำให้เกิดค่าใช้จ่ายและใช้เวลาในรอบการผลิตที่มากเกินไปกว่าที่คาดการณ์ไว้

ในขณะที่การประยุกต์ใช้แนวคิดด้านคุณภาพแบบ QbD แม้จะทำให้กระบวนการผลิตเปลี่ยนเป็นลักษณะแปรผันได้ (Variable Process) โดยกระบวนการจะทำการปรับเปลี่ยนสภาวะการผลิตให้เหมาะสมกับวัตถุดิบที่เข้ามาส่งผลให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้ออกมานั้นมีความแปรผันที่ลดลงดังแสดงในรูปที่ 1-4 แต่แนวคิดนี้ยังมีอุปสรรคสำคัญจากความจำเป็นในการใช้เครื่องมือ Process Analytical Technology (PAT) ในการตรวจติดตามคุณภาพแบบ Real Time และควบคุมกระบวนการ ซึ่งเครื่องมือนี้มีข้อข้อทางเทคโนโลยีมากจึงต้องใช้เวลาและเงินลงทุนเพื่อการวิจัยและพัฒนาจำนวนมาก



รูปที่ 1-4 ความแปรผันของผลผลิตจากกระบวนการผลิตที่ใช้แนวคิด QbT เทียบกับ QbD [14]

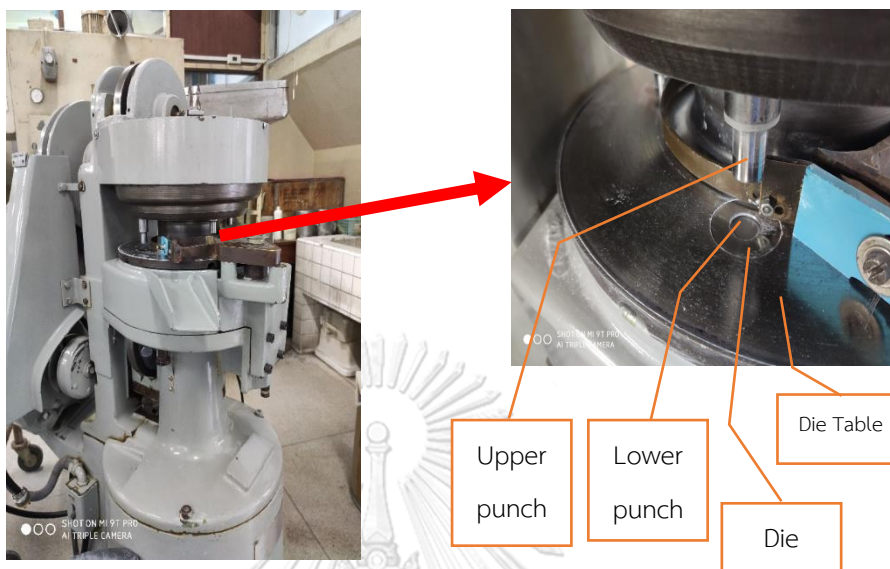
จากปัญหาความแปรผันของคุณลักษณะวัตถุดิบแกรนูลที่ยากในการควบคุมได้ รวมทั้งกระบวนการผลิตซ้ำที่อาจมีขั้นตอนการทำงานไม่ชัดเจนซึ่งเสี่ยงต่อระดับคุณภาพของเม็ดยาที่ลดลงวิธีหนึ่งที่ใช้ในการแก้ปัญหาดังกล่าว คือ การออกแบบกระบวนการตอกเม็ดยาให้สามารถรองรับความแปรผันจากจากวัตถุดิบเพื่อช่วยให้ระดับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตจากวัตถุดิบที่มีความแปรผันเหล่านี้ให้ไม่มีความแตกต่างกัน โดยเครื่องมือทางวิศวกรรมอุตสาหกรรมที่ช่วยแก้ไขปัญหานี้ได้ คือ การออกแบบการทดลองแบบ Robust Parameter Design ซึ่งถูกนำเสนอโดย Genichi Taguchi [15] เพื่อออกแบบผลิตภัณฑ์ที่คงทนต่อการเปลี่ยนแปลงปัจจัยแวดล้อมต่าง ๆ รวมทั้งการออกแบบกระบวนการผลิตให้สามารถผลิตสินค้าได้ตามข้อกำหนดที่ต้องการแม้จะได้รับผลกระทบจากสภาพแวดล้อมหรือความแปรผันจากวัตถุดิบที่ไม่สามารถควบคุมได้ โดยแบ่งตัวแปรต้นออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ตัวแปรที่ควบคุมได้ และตัวแปรที่ควบคุมไม่ได้ เพื่อสร้างสมการทางคณิตศาสตร์สำหรับใช้หาพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการผลิตด้วยการปรับเปลี่ยนตัวแปรที่ควบคุมได้ให้เหมาะสมจนได้ผลลัพธ์ที่ต้องการ รวมทั้งลดผลกระทบจากความแปรผันที่เกิดจากวัตถุดิบซึ่งเป็นตัวแปรที่ควบคุมไม่ได้ให้มีผลกระทบต่อคุณลักษณะเม็ดยาน้อยที่สุด ก่อนการประยุกต์การออกแบบ Robust Parameter

Design ผู้วิจัยจึงจำเป็นต้องทดลองเบื้องต้นเพื่อทดสอบกระบวนการ กำหนดประเภทของปัจจัย และศึกษาความเป็นไปได้เบื้องต้น (Preliminary Study) เพื่อนำข้อมูลและผลสรุปการศึกษาที่ได้ไปประกอบการวางแผนการศึกษาต่อไป

1.2 การศึกษาเบื้องต้นของการออกแบบเชิงคงทนในการตอกยาเม็ด

การศึกษาเบื้องต้นนี้ได้ถูกจัดทำขึ้นที่ห้องปฏิบัติการยาเม็ด คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในระหว่างวันที่ 2 – 9 ตุลาคม พ.ศ. 2563 โดยมีเป้าหมายเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นระหว่างตัวแปรที่ควบคุมได้ของเครื่องตอกยากับลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาจากวัตถุดิบ 2 ชนิด ได้แก่ แกรนูลาจากกระบวนการผลิต และแกรนูลาทำซ้ำใหม่ โดยประยุกต์ใช้วิธีออกแบบการทดลองแบบ 2^3 Full Factorial Design แบบไม่มีการทำซ้ำ เพื่อศึกษาลักษณะทางกายภาพของเม็ดยา 4 ลักษณะ เช่น น้ำหนัก, ความแข็ง, ความกร่อน และระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยา โดยก่อนที่จะเข้าสู่รายละเอียดของการทดลอง ผู้อ่านควรเข้าใจกระบวนการตอกเม็ดยาก่อน

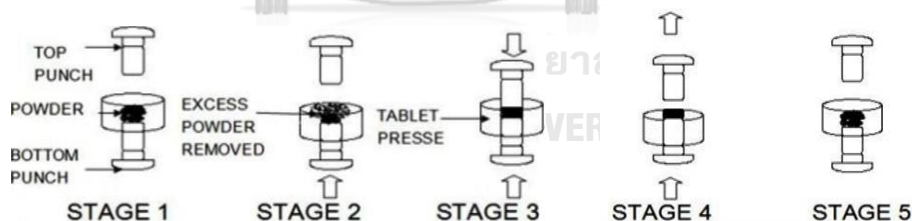
1.2.1 ความรู้เบื้องต้นในการตอกเม็ดยา



(ก) ลักษณะภายนอกเครื่อง

(ข) องค์ประกอบต่าง ๆ บริเวณ
ตอกอัดเม็ดยา

รูปที่ 1-5 เครื่องตอกอัดเม็ดยาชนิด Rotary Tablet 4 สาก



รูปที่ 1-6 ขั้นตอนการตอกเม็ดยา [16]

จากรูปที่ 1-5 การตอกอัดเม็ดยาด้วยเครื่องตอกอัดเม็ดยาชนิด Rotary Tablet 4 สากจะมีองค์ประกอบของเครื่องที่เกี่ยวข้อง 4 อย่าง ได้แก่ สากบน (Upper Punch), สากล่าง (Lower Punch), เบ้า (Die) และ ที่รองรับตัวเบ้า (Die Table) เมื่อศึกษาหลักการการทำงานของเครื่องซึ่งแสดงในรูปที่ 1-6 จะพบว่าในช่วงแรกที่รองรับตัวเบ้าจะนำเบ้าซึ่งมีระดับของหน้าของสากล่างอยู่ระดับต่ำกว่าหน้าเบ้ามารับผงยา เมื่อตัวเบ้าถูกบรรจุผงยาจนเต็มแล้ว

จังหวะต่อมาสากบนและสากล่างจะทำการเคลื่อนที่เข้าหากันเพื่ออัดเม็ดยา จังหวะสุดท้าย สากบนจะถอนตัวกลับไปยังตำแหน่งเดิม ในขณะที่สากล่างจะเคลื่อนที่ขึ้นมาจนกระทั่งหน้าของสากล่างเสมอกับหน้าเข้าเพื่อดันเม็ดยาที่ถูกอัดเรียบร้อยแล้วออกจากเข้า เมื่อเม็ดยาออกจากเข้าไปแล้วสากล่างจะถอนตัวกลับสู่ตำแหน่งเริ่มต้นเพื่อรอรับผงยาสำหรับตอกอัดต่อไป เป็นวัฏจักรเช่นนี้ไปเรื่อย ๆ

สำหรับเครื่องตอกเม็ดยาทางอุตสาหกรรมส่วนใหญ่แล้วจะมีพารามิเตอร์ของเครื่องที่สามารถปรับเปลี่ยนได้อยู่ 3 ปัจจัย ได้แก่

1. ระดับของสากล่าง ปัจจัยนี้จะมีผลโดยตรงต่อน้ำหนักของเม็ดยาที่ออกมาจากควบคุมปริมาณช่องว่างของเข้าซึ่งใช้รองรับผงยาที่จะถูกบรรจุ [6]
2. แรงที่ใช้ในการตอก ปัจจัยนี้จะมีผลโดยตรงกับความแข็งของเม็ดยา [17] ซึ่งหากมากไปจะมีโอกาสทำให้ระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยามากขึ้นจนเกินข้อกำหนด แต่ถ้าหากน้อยไปจะทำให้เม็ดยามีความแข็งไม่พอจนเกิดการกร่อนและแตกหักได้ [18, 19]
3. ความเร็วของที่รองรับตัวเข้า ปัจจัยนี้จะมีผลกระทบต่อ การเกิด Consolidation ของแกรนูลเป็นเม็ดยา ซึ่งเป็นผลจากระยะเวลาการเกิด Compression กับ Compaction เปลี่ยนไปตามความเร็วของที่รองรับตัวเข้า ซึ่งหากหมุนเร็วมากไปจะทำให้อากาศออกจากเม็ดยาไม่ทันจนทำให้เกิดการแตกของเม็ดยาได้ [6, 19]

ภายหลังที่ผู้อ่านเข้าใจกระบวนการตอกเม็ดยาแล้ว ในหัวข้อต่อไปจะกล่าวถึงสูตรตำรับที่ใช้และวิธีผลิตวัตถุดิบแกรนูลต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.2.2 การพัฒนาสูตรตำรับเพื่อการศึกษา

ผงยาที่ถูกนำมาใช้ในการศึกษานี้ คือ แคลเซียมคาร์บอเนต (Calcium Carbonate) โดยยานี้ใช้ในการรักษาและบำรุงกระดูกเพื่อทดแทนแคลเซียม (Ca^{2+}) ที่ร่างกายสูญเสียไปจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น อายุ และระดับฮอร์โมนในร่างกายที่เปลี่ยนไป เป็นต้น เพื่อให้กระดูกมีความแข็งแรงมากขึ้น นอกจากนั้น แคลเซียมคาร์บอเนตยังมีคุณสมบัติเป็นสารช่วย (Excipients) ในตำรับยาได้ด้วย แต่ผงยานี้มีคุณสมบัติการตอกอัดและการไหลที่ไม่เหมาะสมในการผลิตระดับอุตสาหกรรมจึงต้องมีการตั้งสูตรตำรับเพื่อให้สามารถตอกอัดผงยานี้ให้กลายเป็นยาเม็ดได้

ผู้วิจัยจึงทำการพัฒนาสูตรตำรับที่จะใช้ในการทดลองซึ่งอ้างอิงข้อมูลบางส่วนจากงาน Development of Directly Compressible Granules using Calcium Carbonate

for Drug Delivery [20] ซึ่งใช้วิธีผลิตแกรนูลแบบเปียก (Wet Granulation) โดยเลือกใช้สูตร FD12 เพราะจากผลการศึกษาพบว่าค่า Hausner Ratio ของแกรนูลที่ผลิตได้เท่ากับ 1 ซึ่งหมายถึงแกรนูลมีความสามารถในการไหลที่สูงมาก รวมถึงเมื่อตอกเม็ดยาแล้วมีความกรอบและใช้ระยะเวลาการแตกตัวที่น้อยกว่าสูตรอื่น โดยสูตร FD12 ประกอบด้วย Calcium Carbonate 90%, Dextrose 10% และ PVP K 90 ความเข้มข้น 5% W/V ในน้ำ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อผู้วิจัยทำการตอกเม็ดยาโดยอาศัยสูตร FD12 กลับพบปัญหาเมื่อใช้การตอกด้วยเครื่องตอกระดับอุตสาหกรรม เช่น ปัญหาผงยาติดหน้าสาก ปัญหาผงยาติดเบ้า เป็นต้น จึงได้ทำการปรับปรุงสูตรตำรับ FD12 เพื่อใช้ประกอบการศึกษาตอกเม็ดยาเบื้องต้นนี้ได้

ในการพัฒนาสูตรตำรับใหม่นั้นจะเป็นการผลิตระดับห้องปฏิบัติการซึ่งจะผลิตแกรนูลโดยมีกระบวนการดังต่อไปนี้

P1. ผสมตัวยาคalcium Carbonate ให้เข้ากับสารเจือจาง (Diluent) เช่น Dextrose Anhydrous และ PVP K 90 ในบีกเกอร์ตามสูตร FD12 ที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น จากนั้นจึงทำแกรนูลโดยรีดผ่านตะแกรงมือขนาดเบอร์ 16 แล้วนำไปอบที่อุณหภูมิที่ 65 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 6 ชั่วโมงเพื่อให้มีความชื้นน้อยกว่า 1% เมื่อนำแกรนูลที่ได้ในขั้นต้นมาทดลองตอกอัดด้วยเครื่องตอกชนิดสากเดี่ยวพบว่าเม็ดยาดัดภายในเบ้าจึงไม่สามารถถูกตีออกจากเบ้าได้

P2. เพิ่ม Magnesium Stearate ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารหล่อลื่น (Lubricants) เข้าไปในสูตรตำรับเพื่อแก้ปัญหากรณีเม็ดยาไม่สามารถถูกตีออกจากเบ้าได้จากการที่เม็ดยาดัดภายในเบ้า เมื่อนำมาตอกอัดอีกครั้งหนึ่งพบว่าเม็ดยาไม่ติดบริเวณเบ้าแล้ว แต่เมื่อตอกเป็นระยะเวลานานกับพบว่าผงยาดัดบริเวณหน้าสากแทนจนกลายเป็นผลึกทำให้เม็ดยาที่ผลิตออกมานั้นเกิดการบิ่นเป็นจำนวนมาก

P3. เพิ่ม Talcum และ Colloidal Silicon Dioxide ซึ่งมีหน้าที่เป็นสารช่วยไหล (Glidants) และสารป้องกันผงยาติดหน้าสาก (Anti-Adherences) เข้าไปในสูตรตำรับเพื่อแก้ปัญหาผงยาดัดบริเวณหน้าสากเมื่อทำการตอกอัดเป็นเวลานาน ผลปรากฏว่าไม่มีผงยาดัดหน้าสากอีกต่อไป เมื่อนำเม็ดยาที่ได้มาทดสอบการแตกตัวในน้ำพบว่าเม็ดยาที่ได้ไม่สามารถแตกตัวภายในเวลา 15 นาทีตามข้อกำหนดได้

P4. เพิ่ม Sodium Starch Glycolate เข้าไปในสูตรตำรับ โดยสารนี้มีหน้าที่เป็นสารช่วยการแตกตัวเม็ดยา (Disintegrants) โดยเมื่อสารนี้สัมผัสกับน้ำจะเกิดการพองตัวอย่างมากซึ่งส่งผลให้เม็ดยาแตกตัวกลายเป็นอนุภาคหยาบๆ ได้รวดเร็วขึ้นจึงช่วยแก้ไขปัญหาม็ดยาไม่สามารถแตกตัวภายในเวลา 15 นาทีได้ โดยปริมาณสารที่เพิ่มเข้าไปในสูตร

ตำรับอ้างอิงจากคำแนะนำในหนังสือ Handbook of Pharmaceutical Excipients [21] สูตรตำรับ (Master Formula) ที่ผ่านการปรับปรุงด้วยกระบวนการข้างต้นดังแสดงในตารางที่ 1-1 จะถูกนำไปใช้ในกระบวนการผลิตที่มีขนาดใหญ่ขึ้น โดยทำการผลิตแกรนูลจำนวน 12 กิโลกรัมต่อไป

ตารางที่ 1-1 สูตรตำรับที่ใช้ในการผลิตแกรนูลสำหรับตอกเม็ดยา 1.065 กิโลกรัม

| Ingredients | หน้าที่ | Master Formula (kg) | กระบวนการผลิต |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------|
| Calcium Carbonate | Active Pharmaceutical Ingredients | 0.9 | P1 |
| Dextrose Anhydrous | Diluent | 0.1 | |
| PVP K 90 (5% w/v) | Binder | 0.015 | |
| Magnesium Stearate | Lubricants | 0.005 | P2 |
| Talcum | Glidants/ Anti-Adherences | 0.01 | P3 |
| Colloidal Silicon Dioxide | | 0.005 | |
| Sodium Starch Glycolate | Disintegrants | 0.03 | P4 |
| Total | - | 1.065 | - |

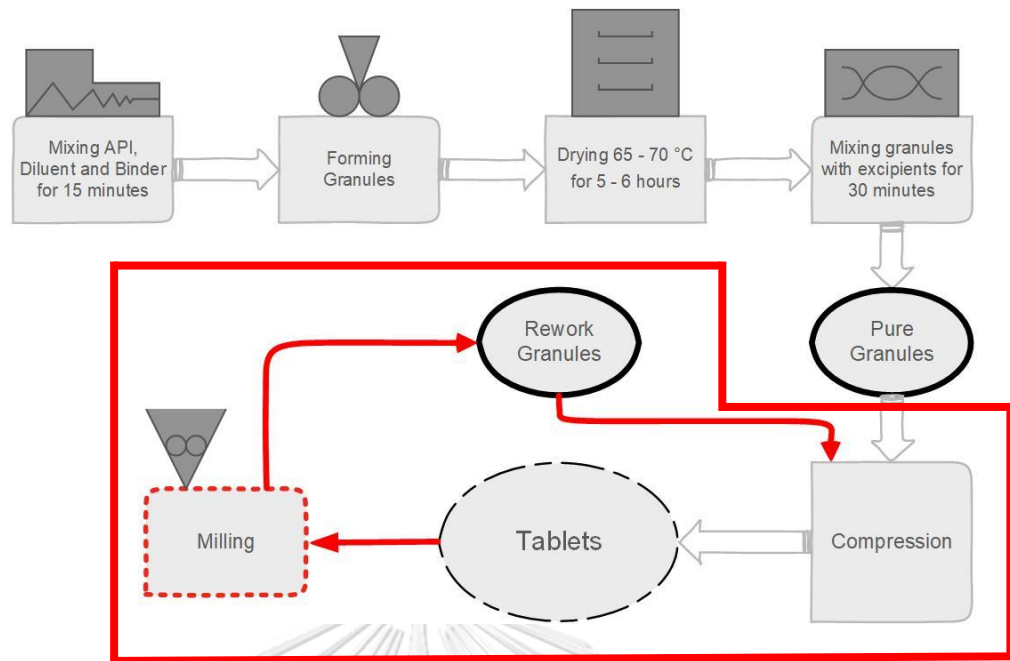
ภายหลังจากได้สูตรตำรับแล้ว จึงทำการตั้งข้อกำหนดของแกรนูลและเม็ดยาดังแสดงในตารางที่ 1-2 ซึ่งอ้างอิงจาก United States Pharmacopeia (USP 40) [22, 23] ซึ่งเป็นหนังสือแหล่งข้อมูลแนะนำการตั้งข้อกำหนดของยา ดังนี้

ตารางที่ 1-2 ข้อกำหนดของแกรนูลและเม็ดยาในการศึกษาเบื้องต้น

| ข้อกำหนดของแกรนูล | |
|---------------------|----------------------------------|
| Particle size | Pass US Sieve #16 |
| Moisture | Not More Than 1 % |
| ข้อกำหนดของเม็ดยา | |
| Weight | 1050 mg \pm 5% (998 – 1103 mg) |
| Hardness | 4 – 9 kp |
| Friability | Not More Than 1 % |
| Disintegration time | Not More Than 15 minutes |

1.2.3 การผลิตแกรนูลตัวอย่างและคุณสมบัติของวัตถุดิบ

นำสูตรตำรับที่ได้ข้างต้นดังแสดงในตารางที่ 1-1 มาผลิตแกรนูลจำนวนชนิดละ 12 กิโลกรัม โดยมีขั้นตอนการผลิตแกรนูลทั้ง 2 ชนิด ได้แก่ Pure Granules และ Rework Granules ดังนี้



รูปที่ 1-7 ขั้นตอนการผลิตแกรนูลจากกระบวนการผลิตและแกรนูลทำซ้ำใหม่

1. ขั้นตอนการผลิตแกรนูลจากกระบวนการผลิต (Pure Granules) แสดงในรูปที่ 1-7 ตามกล่องลูกศร

ขั้นตอนที่ 1. นำ Calcium Carbonate และ Dextrose Anhydrous มาผสมแห้งเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นผสม PVP K 90 (5% w/v) กับผงยาข้อ 1 เป็นเวลา 10 นาที ภายในเครื่อง High Speed Granulator จะได้ Dump Mass ออกมา

ขั้นตอนที่ 2. นำ Dump Mass ที่ได้จากขั้นตอนก่อนหน้าไปรีดผ่านเครื่องรีดแกรนูล จะได้แกรนูลที่มีความชื้นจาก Binder หลงเหลืออยู่

ขั้นตอนที่ 3. นำแกรนูลที่ได้จากการรีดไปอบให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 65 - 70 °C เป็นระยะเวลาประมาณ 5 - 6 ชั่วโมง ด้วยตู้อบแกรนูลจนกระทั่งแกรนูลเหลือความชื้นน้อยกว่า 1 %

ขั้นตอนที่ 4. นำแกรนูลที่ผ่านการอบแล้วไปผสมแห้งกับสารช่วยทางเภสัชกรรม เช่น Magnesium Stearate, Talcum, Colloidal Silicon Dioxide และ Sodium Starch Glycolate เป็นระยะเวลา 30 นาที ด้วยเครื่องผสมแห้งชนิด V - Shape เมื่อผสมแล้วจะได้แกรนูลจากกระบวนการผลิตที่พร้อมเข้าสู่ขั้นตอนการตอกเม็ดยาเพื่อการทดลองต่อไป

การผลิตทำแกรนูลทำซ้ำใหม่ในการทดลองทำโดยบดเม็ดยาที่ผ่านการตอกด้วยแกรนูลจากการผลิตแล้วเพื่อจำลองการทำซ้ำด้วยกระบวนการใหม่ของยาเม็ดโดยมีขั้นตอนดังนี้

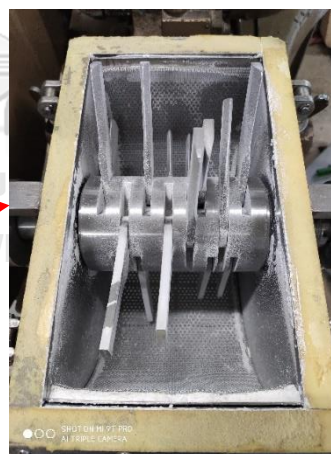
2. ขั้นตอนการผลิตแกรนูลทำซ้ำใหม่ (Rework Granules) ดังแสดงในรูปที่ 1-7 ตามลูกศรเล็กสีแดงและกรอบสีแดง

ขั้นตอนที่ 1. นำแกรนูลจากกระบวนการผลิตที่ได้มาตอกเม็ดยาจากการกำหนดพารามิเตอร์ของเครื่องตอกตามความชำนาญของพนักงานปฏิบัติงานซึ่งใช้วิธีการปรับตั้งเครื่องแบบคาดเดา หลังจากตอกเม็ดแล้ว พนักงานจะตรวจสอบคุณลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาบางอย่าง เช่น น้ำหนัก และความแข็ง หากไม่สามารถผลิตเม็ดยาได้น้ำหนักและความแข็งตามข้อกำหนดจะทำการปรับตั้งเครื่องจนกระทั่งได้เม็ดยาจากกระบวนการผลิตที่อยู่ภายใต้ข้อกำหนดออกมา

ขั้นตอนที่ 2. นำเม็ดยาจากกระบวนการผลิตมาบดด้วยเครื่องบดชนิด Fitz Mill ที่มีตะแกรงเบอร์ 16 ประกอบอยู่ดังแสดงในรูปที่ 1-8 จะได้แกรนูลทำซ้ำใหม่พร้อมเข้าสู่ขั้นตอนการตอกเม็ดยาเพื่อการทดลองต่อไป



(ก) ลักษณะภายนอกเครื่องบด



(ข) ลักษณะภายในของเครื่องบด

รูปที่ 1-8 โครงสร้างเครื่องบดชนิด Fitz Mill

ภายหลังผลิตแกรนูลแล้วจึงทำการตรวจสอบคุณลักษณะของวัตถุดิบทั้ง 2 ชนิดเพื่อเปรียบเทียบกัน โดยเก็บตัวอย่างแกรนูลชนิดละ 50 กรัมมาผ่านตะแกรงแรงเพื่อตรวจขนาดและการกระจายขนาดอนุภาค รวมทั้งวัดความหนาแน่นปรากฏกับความหนาแน่นหลังการเคาะเพื่อดูความสามารถในการไหลของอนุภาค โดยพบความแตกต่างทางลักษณะกายภาพที่ชัดเจน คือ การกระจายตัวของขนาดอนุภาค โดยนำตัวอย่างแกรนูลจำนวน 50 กรัม มาผ่านชุดแรงทดสอบซึ่งประกอบไปด้วยแรงเบอร์ 20, 40, 60, 80 และ 100 ต่อกันเป็นชั้นตามลำดับ ทำให้แกรนูลที่มีขนาดใหญ่กว่าช่องของแรงขนาดนั้น ๆ ติดค้างอยู่ในแรง จากนั้นจึงชั่งน้ำหนักแรงเพื่อหาน้ำหนักแกรนูลที่ติดค้างอยู่ในแรงของแต่ละชั้น เมื่อได้น้ำหนักจึงแปลงเป็นค่า % น้ำหนักของแกรนูลที่ติดค้างอยู่ในแรงขนาดต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1-3 โดยการกระจายขนาดอนุภาคของวัตถุดิบทั้งสองชนิดมีความแตกต่างกันในช่วงขนาดแรงเบอร์ 40, 60 และ 80 (180 – 425 ไมโครเมตร) จึงทำให้ค่าความหนาแน่นของสารมีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 1-3 การกระจายขนาดอนุภาคของวัตถุดิบแกรนูลชนิดต่าง ๆ

| ขนาดแรง | | % น้ำหนัก | |
|-----------------|-----------|------------------------|-----------------|
| US sieve number | ขนาด (µm) | แกรนูลจากกระบวนการผลิต | แกรนูลทำซ้ำใหม่ |
| 20 | 850 | 1.634 | 0.04 |
| 40 | 425 | 30.417 | 11.782 |
| 60 | 250 | 20.112 | 26.345 |
| 80 | 180 | 9.647 | 19.684 |
| 100 | 150 | 4.724 | 9.562 |
| ถาด | < 150 | 33.466 | 32.587 |

การที่ความหนาแน่นทั้งสองชนิดต่างกันเป็นผลให้ค่า Hausner Ratio ซึ่งใช้แสดงความสามารถในการไหลของสารทั้งสองชนิดมีความแตกต่างกัน จึงทำการวัดค่า Hausner Ratio ของวัตถุดิบทั้งสองชนิด โดยนำตัวอย่างแกรนูลจำนวน 20 กรัม มาหาปริมาตรปรากฏและปริมาตรหลังการเคาะ จากนั้นจึงนำค่าปริมาตรปรากฏหารด้วยปริมาตรหลังการเคาะเพื่อนำค่าที่ได้มาคำนวณเป็นค่า Hausner Ratio

ตารางที่ 1-4 Hausner Ratio และความสามารถในการไหลของแกรนูลตัวอย่าง

| ชนิดสาร | Hausner ratio | ความสามารถในการไหล |
|------------------------|---------------|--------------------|
| แกรนูลจากกระบวนการผลิต | 1.23 | Fair |
| แกรนูลทำซ้ำใหม่ | 1.53 | Very Poor |

จากตารางที่ 1-4 พบว่าแกรนูลจากกระบวนการผลิตมีความสามารถในการไหลค่อนข้างดี แต่แกรนูลทำซ้ำใหม่มีความสามารถในการไหลค่อนข้างแย่ [24]

1.2.4 การออกแบบการทดลองและผลการศึกษา

การศึกษาเบื้องต้นนี้อาศัยการออกแบบการทดลองแบบ 2^3 Full Factorial Design แบบไม่มีการทำซ้ำ โดยการกำหนดระดับของปัจจัยเครื่องตอกในการทดลองนี้อาศัยการทดลองตอกเม็ดยาแบบคาดเดาโดยใช้เฉพาะวัตถุดิบแกรนูลจากกระบวนการผลิต โดยเริ่มแรกผู้จัดทำสังเกตวิธีการการตั้งค่าเครื่องตอกของพนักงานซึ่งเป็นการปรับตำแหน่งเพื่อโดยติดตามคุณลักษณะของเม็ดยาจากการตรวจสอบคุณภาพให้ผ่านข้อกำหนดเท่านั้น โดยลักษณะการทำงานแบบนี้ส่งผลให้ใช้ระยะเวลาการตั้งค่าเครื่องตอกยาประมาณ 2 ชั่วโมง จากนั้นผู้จัดทำจึงทำการเก็บข้อมูลและระบุตำแหน่งการตั้งค่าเครื่องโดยใช้สติกเกอร์สีเหลืองแปะเฟืองและแกนหมุนที่ใช้ปรับเปลี่ยนปัจจัยต่าง ๆ ไว้เพื่อเป็นตัวแทนของค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในการทำงานปกติ จากนั้นจึงทำการทดลองปรับระดับของทุกปัจจัยให้มีค่าลดลงพร้อมกับสังเกตลักษณะภายนอกเม็ดยา หากปรับระดับของแต่ละปัจจัยลดลงจนกระทั่งพบว่าภายหลังการตอกแล้วแกรนูลไม่สามารถถูกแปรสภาพเกิดเป็นเม็ดยาได้ จะทำการปรับระดับของแต่ละปัจจัยให้เพิ่มขึ้นเล็กน้อยให้เพียงพอต่อการเกิดเม็ดยาภายหลังการตอก จากนั้นจึงกำหนดระดับของแต่ละปัจจัยให้มีค่า -1 หรือระดับต่ำโดยใช้สติกเกอร์สีแดงแปะเฟืองและแกนหมุนที่ใช้ปรับเปลี่ยนปัจจัยต่าง ๆ ไว้ ส่วนการกำหนดระดับปัจจัย +1 หรือระดับสูงจะใช้เวอร์เนียร์วัดระยะห่างของระดับต่ำกับระดับการทำงานปกติของเฟืองและแกนหมุนซึ่งได้กำหนดไว้แล้ว จากนั้นจึงกำหนดระยะห่างระหว่างระดับการทำงานปกติกับระดับสูงของเฟืองและแกนหมุนด้วยข้อมูลการวัดข้างต้น พร้อมกำหนดระดับสูงโดยใช้สติกเกอร์สีแดงแปะเฟืองและแกนหมุนที่ใช้ปรับเปลี่ยนปัจจัยดังแสดงในรูปที่ 1-9

โดยก่อนเริ่มการทดลองนั้นได้มีการเก็บข้อมูลของการทำงานในภาวะปกติ มีการตั้งค่าเครื่องด้วยพารามิเตอร์ ดังนี้

1. ปริมาตรภายในเบ้า (Filling Volume) ที่ระดับ 0 หน้าสากล่างจะห่างจากหน้าเบ้าเป็นระยะ 1.0858 ลูกบาศก์เซนติเมตร
2. แรงที่ใช้ในการตอก (Force) ไม่สามารถวัดการเปลี่ยนแปลงได้โดยตรง อยู่ที่ระดับ 0
3. ความตึงของสายพานซึ่งจะสัมพันธ์กับความเร็วรอบของที่รองรับตัวเบ้า (Die Table Speed) ที่ระดับ 0 มีความเร็วรอบ 29 รอบ/นาที

ตารางที่ 1-5 คุณลักษณะของเม็ดยาที่ผลิตด้วยภาวะการทำงานปกติ

| คุณลักษณะที่สนใจ | หน่วย | แกรนูลจากกระบวนการผลิต | | แกรนูลทำซ้ำใหม่ | |
|-------------------|-----------|------------------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| | | ค่าเฉลี่ย | ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน | ค่าเฉลี่ย | ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน |
| สัดส่วนของเสีย | % | 4.49 | - | 14.73 | - |
| น้ำหนัก | มิลลิกรัม | 1038.37 | 37.45 | 984.63 | 40.76 |
| ความแข็ง | กิโลปอนด์ | 6.46 | 1.48 | 3.40 | 1.06 |
| ความกร่อน | % น้ำหนัก | 0.2286 | - | 0.9963 | - |
| ระยะเวลาการแตกตัว | วินาที | 381.67 | 48.21 | 442.83 | 32.12 |

จากตารางที่ 1-5 พบว่าเม็ดยาที่ถูกผลิตด้วยวัตุดิบแกรนูลจากการผลิตเกิดเม็ดยาที่มีรอยบิ่น แตก หรือหักซึ่งจัดเป็นของเสีย ซึ่งมีสัดส่วนของเสียน้อยกว่าเม็ดยาที่ถูกผลิตด้วยวัตุดิบแกรนูลทำซ้ำใหม่ ในส่วนคุณลักษณะอื่น ๆ นั้นพบว่าเม็ดยาที่ถูกผลิตด้วยวัตุดิบแกรนูลจากการผลิตมีคุณลักษณะผ่านข้อกำหนด แต่เมื่อสังเกตส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของน้ำหนักเม็ดยากลับพบว่ามีความมากจนอาจทำให้เม็ดยาที่ถูกผลิตนั้นมีโอกาสไม่ผ่านข้อกำหนดได้ ในทางกลับกันเม็ดยาที่ถูกผลิตด้วยวัตุดิบแกรนูลทำซ้ำใหม่มีคุณลักษณะอื่น ๆ ไม่ผ่านข้อกำหนดทั้งหมด ยกเว้นระยะเวลาการแตกตัวเท่านั้นที่ผ่านข้อกำหนด

ภายหลังการเก็บข้อมูลภาวะการทำงานปกติจึงทำการกำหนดปัจจัยและระดับของปัจจัยเพื่อทำการทดลองดังแสดงในตารางที่ 1-6

ตารางที่ 1-6 การกำหนดระดับของแต่ละปัจจัย

| ปัจจัย | หน่วย | ตัวย่อ | ระดับ | |
|-------------------|-----------------------|--------|--------|--------|
| | | | -1 | +1 |
| ระดับซากล่าง | ลูกบาศก์ เซนติเมตร | X_V | 1.0570 | 1.1145 |
| แรงตอก | - | X_F | -1 | +1 |
| ความเร็วรอบการตอก | รอบ/นาที | X_S | 22 | 36 |

รายละเอียดและวิธีการปรับตั้งเครื่องตอกเม็ดยาได้ถูกแสดงไว้ ดังนี้



(ก) เฟืองปรับน้ำหนัก



(ข) เฟืองปรับความแข็ง

รูปที่ 1-9 เฟืองปรับระดับปัจจัยต่าง ๆ

จากรูปที่ 1-9 หากหมุนเฟืองปรับน้ำหนักทวนเข็มจะเป็นการเพิ่มระดับซากให้สูงขึ้น เทียบกับผิวหน้าตัวเข้าเพื่อลดปริมาตรภายในเข้า ในทางกลับกันหากหมุนเฟืองปรับน้ำหนักตามเข็มจะเป็นการลดระดับซากให้ต่ำลงเพื่อเพิ่มปริมาตรภายในเข้า ในขณะที่การหมุนเฟืองปรับความแข็งทวนเข็มจะเป็นการลดแรงตอก ในทางกลับกันหากหมุนเฟืองปรับความแข็งตามเข็มจะเป็นการเพิ่มแรงตอก โดยมีสติกเกอร์สีแดงระดับเป็นตัวกำหนดระยะการหมุนเฟืองของปัจจัยระดับของซากล่างและแรงที่ใช้ตอก



(ก) ลักษณะภายนอก



(ข) แกนหมุน

รูปที่ 1-10 สายพานกำหนดความเร็วรอบการตอก

จากรูปที่ 1-10 หากหมุนแกนหมุนตามเข็มนาฬิกาจะทำให้สายพานตึงขึ้นซึ่งจะทำให้ความเร็วรอบการตอกลดลง ในทางกลับกันหากหมุนแกนหมุนทวนเข็มนาฬิกาจะทำให้สายพานหย่อนลงซึ่งจะทำให้ความเร็วรอบการตอกเพิ่มขึ้น โดยการหมุนจะให้ตัวด้ามจับชี้ลงเป็นจุดชี้วัดในการหมุนให้ครบรอบ

เมื่อทำการตอกเม็ดยาด้วยวัตถุดิบ 2 ชนิดตามการตั้งค่าระดับของปัจจัยเครื่องตอกตามที่ระบุไว้ข้างต้นโดยใช้ปริมาณสารในแต่ละชุดการทดลองจำนวน 300 กรัม จากนั้นจึงทำการสูมตัวอย่างเม็ดยาในแต่ละชุดการทดลอง จำนวนชุดละ 70 เม็ดเพื่อทดสอบน้ำหนัก ความแข็ง ความกร่อน และระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัว ได้ผลการศึกษาดังแสดงไว้ในตารางที่ 1-7

ตารางที่ 1-7 คุณลักษณะของเม็ดยาที่ผลิตจากวัตถุดิบชนิดต่าง ๆ

| ชุดการทดลอง | ปัจจัยที่ศึกษา | | | แรงแลจากกระบวนการผลิต | | | | แรงแลทำซ้ำใหม่ | | | |
|-------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| | ปริมาตรภายใน (X _v) | แรงตอก (X _F) | ความเร็วรอบการตอก (X _S) | น้ำหนักเม็ดยาเฉลี่ย (g) | ความแข็งเฉลี่ย (kp) | ความกร่อนเฉลี่ย (%) | เวลาในการแตกตัวเฉลี่ย (sec) | น้ำหนักเม็ดยาเฉลี่ย (g) | ความแข็งเฉลี่ย (kp) | ความกร่อนเฉลี่ย (%) | เวลาในการแตกตัวเฉลี่ย (sec) |
| 1 | + | + | + | 1094.90 | 12.81 | 0.1302 | 378.83 | 931.40 | 3.73 | 4.6070 | 348.67 |
| 2* | + | + | - | 1086.70 | 11.78 | 0.2653 | 353.67 | 1020.30 | 7.15 | 0.5626 | 382.50 |
| 3 | + | - | + | 1121.50 | 10.63 | 0.2538 | 421.33 | 968.87 | 3.02 | 9.7561 | 408.83 |
| 4* | + | - | - | 1064.10 | 8.46 | 0.5362 | 507.00 | 1021.60 | 4.90 | 0.9831 | 507.00 |
| 5 | - | + | + | 953.70 | 5.79 | 0.6588 | 482.50 | 931.73 | 3.48 | 3.3557 | 553.50 |
| 6** | - | + | - | 952.80 | 5.44 | 0.5215 | 427.6 | 854.20 | 1.18 | 100.00 | 421.33 |
| 7** | - | - | + | 973.00 | 4.18 | 0.7112 | 661.33 | 857.70 | 0.72 | 100.00 | 697.50 |
| 8*** | - | - | - | 931.23 | 4.76 | 0.8054 | 526.83 | 810.60 | 0.50 | 100.00 | 495.17 |

* ชุดการทดลองที่ถูกพบว่ามีค่าตอบสนองผ่านข้อกำหนด

** ชุดการทดลองที่พบปัญหาการวัดค่าความกร่อน

*** ชุดการทดลองที่พบปัญหาการวัดค่าความแข็งและความกร่อน

ตารางที่ 1-8 P-Value ของปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อคุณลักษณะของเม็ดยาจากวัสดุชนิดต่าง ๆ

| ปัจจัย | น้ำหนักเม็ดยา | | ความแข็ง | | ความแกร่ง | | ระยะเวลาการแตกตัว | |
|-------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|
| | แกรนูโลชัน กระบวนการ ผลิต | แกรนูโล ทำซ้ำใหม่ | แกรนูโลชัน กระบวนการ ผลิต | แกรนูโล ทำซ้ำใหม่ | แกรนูโลชัน กระบวนการ ผลิต | แกรนูโล ทำซ้ำใหม่ | แกรนูโลชัน กระบวนการ ผลิต | แกรนูโล ทำซ้ำใหม่ |
| X_V | 0.010* | 0.086 | 0.056 | 0.173 | 0.035* | 0.197 | 0.261 | 0.161 |
| X_F | 0.870 | 0.446 | 0.165 | 0.327 | 0.073 | 0.466 | 0.243 | 0.205 |
| X_S | 0.049* | 0.841 | 0.388 | 0.582 | 0.141 | 0.529 | 0.621 | 0.373 |
| $X_V * X_F$ | 0.589 | 0.256 | 0.365 | 0.917 | 0.615 | 0.503 | 0.741 | 0.846 |
| $X_V * X_S$ | 0.222 | 0.156 | 0.348 | 0.275 | 0.115 | 0.445 | 0.415 | 0.179 |
| $X_F * X_S$ | 0.059 | 0.945 | 0.935 | 0.905 | 0.139 | 0.469 | 0.897 | 0.972 |

* ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยจากเครื่องตอกยาในวัสดุกับแกรนูโลทำซ้ำใหม่

ตารางที่ 1-9 ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาจากวัตุดิบ 2 ชนิด

| ลักษณะกายภาพที่สนใจ | แกรนูลจากกระบวนการผลิต | แกรนูลทำซ้ำใหม่ |
|---------------------|------------------------|-----------------|
| น้ำหนักเม็ดยา | X_V และ X_S | - |
| ความแข็ง | - | - |
| ความกร่อน | X_V | - |
| ระยะเวลาการแตกตัว | - | - |

การทดสอบทางสถิติโดยกำหนดให้ $\alpha = 0.05$ เพื่อหาปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาพบว่าได้ค่า P-Value ดังแสดงในตารางที่ 1-8 ทำให้สามารถสรุปได้ว่าปัจจัย X_V หรือ ปริมาตรภายในเบ้า เป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลกระทบต่อคุณลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาด้านน้ำหนักและความกร่อนในวัตุดิบแกรนูลจากกระบวนการผลิต นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัย X_S หรือความเร็วรอบการตอกมีผลกระทบต่อน้ำหนักเม็ดยาในวัตุดิบแกรนูลจากกระบวนการผลิต ดังแสดงในตารางที่ 1-9 แต่อย่างไรก็ตามการทดลองนี้พบปัญหาในชุดการทดลองของวัตุดิบชนิดแกรนูลทำซ้ำใหม่ซึ่งพบว่าค่าความแข็งและความกร่อนในบางชุดการทดลองไม่สามารถวัดได้ เพราะเม็ดยาที่ผลิตออกมานั้นมีความแข็งที่ต่ำมากเกินไปจนเครื่องมือวัดไม่สามารถระบุค่าความแข็งและความกร่อนได้ จึงต้องมีการปรับระดับของปัจจัยในการทดลองครั้งต่อไปเพื่อให้เครื่องมือวัดสามารถวัดค่าได้อย่างเหมาะสม

1.2.5 การวิเคราะห์ผลการศึกษา

จากข้อมูลการทดลองข้างต้นดังแสดงในตารางที่ 1-7 พบว่าคุณลักษณะของเม็ดยาที่ผลิตจากวัตุดิบชนิดแกรนูลจากกระบวนการผลิตในชุดการทดลอง 4 และคุณลักษณะของเม็ดยาที่ผลิตจากวัตุดิบชนิดแกรนูลทำซ้ำใหม่ในชุดการทดลอง 2 และ 4 สามารถผลิตผลิตภัณฑ์ได้ตรงตามข้อกำหนด แสดงให้เห็นว่าการใช้ค่าพารามิเตอร์ของปัจจัยเครื่องตอกยาบางค่าคงเดิม ยังสามารถให้คุณลักษณะของเม็ดยาผ่านข้อกำหนดได้เหมือนเดิมแม้วัตุดิบที่ใช้ทดลองจะมีคุณลักษณะแตกต่างกันก็ตาม จึงอาจสรุปได้ว่าพารามิเตอร์ในการตั้งค่าเครื่องตอกเม็ดยาของวัตุดิบทั้งสองชนิดนี้อาจมีพื้นที่แสดงผลกระทบรวมทางด้านคุณภาพ (Design Space) บางส่วนซ้อนทับกันอยู่ โดยพื้นที่แสดงผลกระทบรวมทางด้านคุณภาพหมายถึง ชุดพารามิเตอร์ของปัจจัยการตอกยาและคุณลักษณะวัตุดิบ ซึ่งทำให้คุณลักษณะ

ทางกายภาพเม็ดยา เช่น น้ำหนัก ความแข็ง ความกร่อน และระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัว เปลี่ยนแปลงไปแต่เม็ดยานั้นยังมีคุณภาพผ่านข้อกำหนดได้อยู่ ดังนั้น จึงมีโอกาสที่จะสามารถหาชุดของพารามิเตอร์ในแต่ละปัจจัยร่วมที่ทำให้นำวัตถุดิบทั้ง 2 ชนิดไปตอกแล้วยังคงมีคุณลักษณะของเม็ดยาผ่านข้อกำหนดได้

1.2.6 ช่องว่างในงานวิจัยปัจจุบัน

เมื่อพิจารณางานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการออกแบบการทดลองตอกเม็ดยา พบว่างานส่วนใหญ่จะออกแบบการทดลองเกี่ยวกับพารามิเตอร์ของเครื่องตอกยาเท่านั้นโดยไม่สนใจถึงคุณลักษณะของวัตถุดิบ [25-27] หรือออกแบบการทดลองเพื่อพัฒนาสูตรตำรับที่เหมาะสมต่อการตอกเม็ดยาด้วยพารามิเตอร์บางค่าเท่านั้น [28] โดยมีงานวิจัยจำนวนน้อยที่ใช้การออกแบบการทดลองแบบ Robust Parameter Design ซึ่งสนใจทั้งพารามิเตอร์ของเครื่องตอกยาและคุณลักษณะวัตถุดิบ เช่น งาน Designing Setting Parameter of Tablet Compression Process to Minimalize Weight Variation ซึ่งสนใจพารามิเตอร์ Filling Volume และ Machine Speed ของเครื่องตอกยา และสนใจค่าความชื้นของวัตถุดิบ แกรนูโลโดยอาศัยวิธีการวิเคราะห์แบบ Taguchi Approach [29] ซึ่งงานวิจัยนี้สนใจเพียงน้ำหนักเม็ดยาซึ่งเป็นเพียงคุณลักษณะหนึ่งเท่านั้น ทำให้ไม่สามารถนำผลลัพธ์ที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมผลิตยาจริง เนื่องจากในการผลิตจริงจะสนใจคุณลักษณะของเม็ดยามากกว่า 1 อย่างเสมอ จากที่กล่าวข้างต้นงานวิจัยที่ประยุกต์การออกแบบการทดลองแบบ Robust Parameters Design ในการกำหนดพารามิเตอร์ของการตอกเม็ดยาโดยสนใจคุณลักษณะของวัตถุดิบและพารามิเตอร์ของเครื่องตอกเพื่อให้ผลิตได้เม็ดยาที่มีคุณลักษณะตามข้อกำหนดจึงมีความน่าสนใจในการศึกษา เนื่องจากการศึกษาในลักษณะนี้ยังมีจำนวนน้อย อีกทั้งการศึกษานี้ยังมีประโยชน์ต่อผู้ประกอบการกรณีเกิดเหตุการณ์ไม่คาดฝันจนทำให้ต้องผลิตเม็ดยาซ้ำ ซึ่งโดยปกติแล้วผู้ประกอบการจะต้องเก็บข้อมูลรุ่นการผลิตนั้นเพิ่มเติมรวมทั้งอาจต้องเก็บข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการซ้ำจากการถูกสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ตรวจสอบ ซึ่งการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการในแต่ละครั้งจะต้องเสียแรงงาน เวลา และค่าใช้จ่ายจำนวนมากจนกระทบต่อแผนการผลิตได้ การมีผลการศึกษารองรับจึงเป็นแผนรับมือเหตุการณ์อย่างหนึ่งซึ่งช่วยลดความเสี่ยงส่วนนี้ลงได้

เมื่อเปรียบเทียบการออกแบบการทดลองแบบดั้งเดิม เช่น Box-Behnken Design กับการออกแบบการทดลองแบบ Taguchi Design พบว่าหากออกแบบการทดลองแบบดั้งเดิมจะมีจำนวนปัจจัย 5 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องเมื่อออกแบบการทดลองด้วยโปรแกรม Minitab ส่งผลให้มีจำนวนการทดลองที่เกิดขึ้นมากถึง 46 การทดลอง โดยผู้ทดลองต้องสามารถปรับเปลี่ยนระดับของปัจจัยทั้งหมดให้เป็น 3 ระดับได้ คือ ระดับต่ำ ระดับกลาง และระดับสูง แต่ในงานวิจัยนี้ปัจจัยจากวัตถุดิบสามารถถูกปรับให้อยู่ระดับกลางได้ยากจากข้อจำกัดด้านเครื่องมือ แม้การออกแบบการทดลองแบบดั้งเดิมจะช่วยให้หาชุดพารามิเตอร์ที่เหมาะสมเพื่อให้ได้คุณภาพได้คุณลักษณะเม็ดยาตามเป้าหมายก็ตาม แต่ในงานผลิตจริงนั้นกลับพบว่าความแปรผันจากค่าพารามิเตอร์ที่กำหนดไว้อาจมีผลกระทบต่อคุณลักษณะเม็ดยาจนทำให้ไม่ผ่านข้อกำหนด ซึ่งการออกแบบการทดลองแบบดั้งเดิมจะไม่คำนึงถึงความแปรผันนี้ ในขณะที่การออกแบบการทดลองแบบ Taguchi Design จะมีการแบ่งตัวแปรออกเป็น 2 ชนิดอย่างชัดเจน ได้แก่ ตัวแปรที่ควบคุมได้ซึ่งเป็นปัจจัยจากเครื่องตอกยา และตัวแปรที่ควบคุมไม่ได้ซึ่งเป็นปัจจัยจากวัตถุดิบแกรนูล โดยการออกแบบการทดลองลักษณะนี้จะเหมาะสมกับงานวิจัยมากกว่าเนื่องจากตัวแปรที่ควบคุมได้มีระดับของปัจจัย 3 ระดับ และตัวแปรที่ควบคุมไม่ได้มีระดับของปัจจัยเพียง 2 ระดับ เมื่อออกแบบการทดลองด้วยโปรแกรม Minitab จึงสามารถออกแบบการทดลองเป็น Taguchi Design แบบ L36 ($2^2 \times 3^3$) ส่งผลให้มีจำนวนการทดลองเกิดขึ้นเพียง 36 การทดลองซึ่งมีจำนวนน้อยกว่าการออกแบบการทดลองแบบดั้งเดิมทำให้ประหยัดค่าใช้จ่ายและเวลาในการทำการทดลองมากขึ้น การออกแบบการทดลองลักษณะนี้จะไม่เหมาะกับงานที่ต้องการหาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ค่าเป้าหมาย แต่จะเหมาะกับงานที่ต้องการหาพารามิเตอร์ที่คงทนต่อการเปลี่ยนแปลงจากปัจจัยที่ควบคุมไม่ได้ซึ่งทราบที่มาของแหล่งความแปรผันแน่ชัด [30]



รูปที่ 1-11 แนวคิดของงานวิจัย

ดังนั้น ในงานวิจัยนี้จึงมีเป้าหมายในการออกแบบกระบวนการตอกเม็ดยาด้วยการกำหนดพารามิเตอร์เครื่องจักรให้สามารถรองรับความแปรผันจากวัตถุดิบ และสามารถผลิต

เม็ดยาที่มีลักษณะทางกายภาพ ได้แก่ น้ำหนัก, ความกร่อน, ความแข็ง และเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาผ่านข้อกำหนด หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งได้ว่า เป็นการนำวัตถุดิบที่มีคุณลักษณะที่แตกต่างกันมาผลิตเพื่อให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มีคุณลักษณะเหมือนกันดังแสดงในรูปที่ 1-11 โดยรูปแบบการทดลองที่ผู้จัดทำต้องการนำเสนอ จะเป็นการออกแบบการทดลองแบบ Taguchi Design แบบ L36 ($2^2 \times 3^3$) เนื่องจากแผนการทดลองนี้มีการนำปัจจัยที่ควบคุมไม่ได้ เช่น ชนิดของวัตถุดิบ และความชื้นในแกรนูลซึ่งเป็นคุณลักษณะเฉพาะของวัตถุดิบเข้าไปในชุดการทดลองด้วยซึ่งต่างจากการออกแบบการทดลองทั่วไปที่ไม่พิจารณาถึงตัวแปรที่ควบคุมไม่ได้ โดยจะใช้วิธีการวิเคราะห์แบบ Response Surface Approach ซึ่งสามารถวิเคราะห์อันตรกิริยาระหว่างตัวแปรที่ควบคุมได้กับตัวแปรที่ควบคุมไม่ได้เพื่อใช้อธิบายเหตุผลของผลการทดลองที่เกิดขึ้นได้ซึ่งต่างจาก Taguchi Approach ที่จะให้เฉพาะคำตอบตามเงื่อนไขที่กำหนดเท่านั้น รวมทั้งอาจมีการประยุกต์ใช้วิธี Partial Least Square ในการหาคำตอบเพื่อช่วยให้คำตอบที่ได้มีความคงทนต่อการเปลี่ยนแปลงมากขึ้น โดยการทดลองประกอบไปด้วยปัจจัยการทดลอง 2 ชนิด คือ

1. ตัวแปรที่ควบคุมได้ ได้แก่ ระดับของสากล่าง แรงที่ใช้ในการตอก และความเร็วของที่รองรับตัวเข้าของเครื่องตอกเม็ดยา ซึ่งทั้ง 3 ปัจจัยมีระดับของแต่ละปัจจัยจำนวน 3 ระดับ

2. ตัวแปรที่ควบคุมไม่ได้ ได้แก่ ชนิดของวัตถุดิบ และความชื้นในแกรนูล ซึ่งทั้ง 2 ปัจจัยมีระดับของแต่ละปัจจัยจำนวน 2 ระดับ

จากนั้นจึงนำสมการของแบบจำลองที่ได้จากการทดลองมาวิเคราะห์เพื่อหาช่วงพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการตั้งเครื่องตอกยาให้ผลิตได้เม็ดยาที่อยู่ภายใต้ข้อกำหนด ขั้นสุดท้ายจึงทดลองตอกยาภายใต้ช่วงพารามิเตอร์ที่หาได้เพื่อยืนยันความถูกต้องของค่าพารามิเตอร์ที่หาได้

1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

ออกแบบกระบวนการตอกเม็ดยาด้วยการกำหนดพารามิเตอร์เครื่องจักรให้สามารถรองรับความแปรผันจากวัตถุดิบ และสามารถผลิตเม็ดยาที่มีลักษณะทางกายภาพ ได้แก่ น้ำหนัก, ความกรอบ, ความแข็ง และเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาผ่านข้อกำหนด

1.4 ขอบเขตของงานวิจัย

1. การศึกษาจะพิจารณาเฉพาะกระบวนการตอกเม็ดยาเท่านั้น โดยพิจารณาเฉพาะปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงและวัดค่าได้เท่านั้น และไม่มีการเปลี่ยนเครื่องตอกที่ใช้ระหว่างการทดลอง
2. วัตถุดิบที่ใช้ในการศึกษาเป็นแกรนูล Calcium Carbonate โดยแกรนูลที่ผลิตได้นั้นจะมีองค์ประกอบของสารตามที่ระบุไว้ใน Master Formula ซึ่งระหว่างการผลิตจะไม่มีส่วนผสมระหว่างวัตถุดิบ 4 ชนิดนี้
3. วัตถุดิบแกรนูลที่นำมาใช้ศึกษาต้องผ่านข้อกำหนดของแกรนูล ซึ่งหมายถึง แกรนูลต้องมีขนาดไม่มากกว่าขนาดของแร้งเบอร์ 16 และมีความชื้นไม่มากกว่า 2.5 %
4. เม็ดยาที่นำมาศึกษาต้องมีรูปร่างเม็ดกลม หน้าเม็ดแบน และไม่มีรอยบิ่น แตก หรือหัก
5. พารามิเตอร์ของเครื่องตอกยาที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ ได้แก่ ปริมาตรภายในบ่า, แรงตอก และความเร็วรอบการตอกของเครื่องตอกอัดยา
6. ความแปรผันของวัตถุดิบแกรนูล ได้แก่ ปัจจัยชนิดของวัตถุดิบ ได้แก่ ชนิดแกรนูลจากกระบวนการผลิต (Pure Granules) ชนิดแกรนูลทำซ้ำใหม่ (Rework Granules) และปัจจัยความชื้นของแกรนูล ได้แก่ 1% กับ 2 %

1.5 ผลที่ได้รับ

ค่าพารามิเตอร์ของการตั้งเครื่องตอกเม็ดยาที่ทำให้ได้เม็ดยาซึ่งผลิตจากวัตถุดิบทั้ง 4 ชนิดผ่านข้อกำหนด

1.6 ประโยชน์ที่ได้รับ

1. ช่วยลดความเสี่ยงจากปัญหาด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากการเปลี่ยนแหล่งที่มาของวัตถุดิบลงได้

2. ช่วยยกระดับคุณภาพด้านการผลิตและการทำซ้ำของกระบวนการตอกเม็ดยาให้สูงขึ้นและสอดคล้องกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน (GMP PIC/S)
3. ช่วยลดระยะเวลาการตั้งค่าเครื่องตอกเม็ดยาและลดปริมาณของเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการปฏิบัติงานจริง
4. สามารถนำแนวคิดไปประยุกต์ใช้เป็นแนวทางการแก้ไขปัญหาอื่น ๆ ภายในอุตสาหกรรมยาที่อาจเกิดขึ้นในอนาคต

1.7 ขั้นตอนและวิธีการดำเนินงานวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรม และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องที่เกี่ยวข้อง
2. ศึกษาข้อมูลวัตถุดิบและเครื่องมือที่ใช้ในการตอกยาเม็ด รวมทั้งเครื่องมือที่ใช้วัดค่าพารามิเตอร์ของปัจจัยต่าง ๆ
3. ออกแบบการทดลอง
4. ดำเนินการทดลองเพื่อหาช่วงพารามิเตอร์ของตัวแปรควบคุมได้ที่เหมาะสม
5. ทำการผลิตจริงโดยใช้ช่วงพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดลอง
6. วิเคราะห์ผลที่ได้
7. จัดทำรูปเล่มวิทยานิพนธ์ และเตรียมนำเสนอ

1.8 แผนการดำเนินงาน

| การดำเนินงาน | ต.ค. | พ.ย. | ธ.ค. | ม.ค. | ก.พ. | มี.ค. | เม.ย. | พ.ค. | มิ.ย. | ก.ค. |
|---|------|------|------|------|------|-------|-------|------|-------|------|
| ทบทวนวรรณกรรม และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องที่เกี่ยวข้อง | ● → | | | | | | | | | |
| ศึกษาข้อมูลลำดับและเครื่องมือที่ใช้ในการต่อยอดรวมทั้งเครื่องมือที่ใช้วัดค่าพารามิเตอร์ของปัจจัยต่าง ๆ | | ● → | | | | | | | | |
| ออกแบบการทดลอง | | | ● → | | | | | | | |
| ดำเนินการทดลองเพื่อหาช่วงพารามิเตอร์ของตัวแปรควบคุมที่เหมาะสม | | | | | ● → | | | | | |
| ทำการทดลองผลิตจริงโดยใช้ช่วงพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดลอง | | | | | | ● → | | | | |
| วิเคราะห์ผลที่ได้ | | | | | | | | ● → | | |
| จัดทำรูปเล่มวิทยานิพนธ์ และเตรียมนำเสนอ | | | | | | | | | ● → | |

บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

บทนี้จะกล่าวถึงความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับแนวคิด QbT และ QbD ในอุตสาหกรรมยาอย่างละเอียด กระบวนการผลิตและตรวจสอบคุณภาพของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ยาเม็ดการออกแบบกระบวนการเชิงทฤษฎีในอุตสาหกรรม และช่องว่างงานวิจัยในปัจจุบัน

2.1 แนวคิดด้านคุณภาพในอุตสาหกรรมยา

ยาเป็นผลิตภัณฑ์ที่ถูกใช้เพื่อบรรเทา บำบัด และรักษาโรคร้ายไข้เจ็บต่าง ๆ จึงทำให้ยามีความจำเป็นต่อการดำรงชีวิตของมนุษย์ โดยผลิตภัณฑ์ยาที่ดีจะต้องมีความปลอดภัย (Safety) มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค (Effectiveness) และมีคุณภาพ (Quality) [31] เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ยามีคุณสมบัติที่ดีเหล่านี้จึงต้องมีการควบคุมการผลิตยาตามกฎหมายซึ่งเป็นข้อบังคับจากภาครัฐ แนวคิดคุณภาพรูปแบบต่าง ๆ จึงถูกพัฒนาและเสนอขึ้นมา โดยแนวคิดหลักที่ได้รับการประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมยามีดังนี้

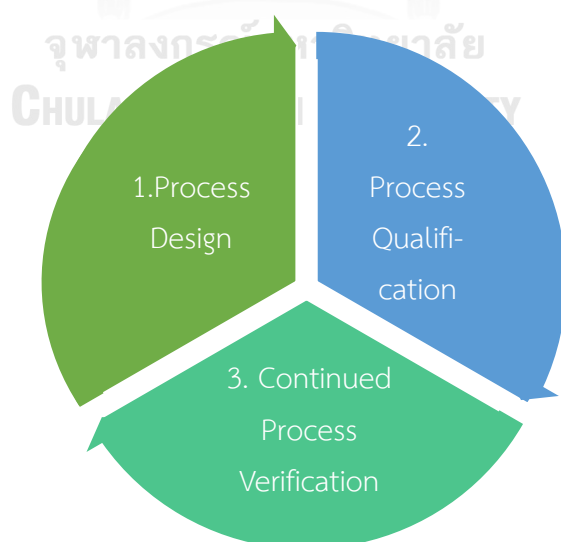
2.2.1 คุณภาพโดยการทดสอบ

QbT เป็นแนวคิดที่มีการประยุกต์ใช้มาอย่างยาวนานในอุตสาหกรรมยา โดยเป็นการตรวจสอบคุณภาพของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ของทุกกระบวนการ ไม่ว่าจะเป็นวัตถุดิบตั้งต้น (Raw Materials) ผลิตภัณฑ์ตัวกลาง (Intermediate Products) หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finish Products) เพื่อยืนยันว่ากระบวนการนั้นสามารถผลิตผลิตภัณฑ์ตรงตามข้อกำหนดของโรงงานหรือที่ได้ขึ้นทะเบียนยาไว้กับ อย. นอกจากนั้น ยังมีการสร้างวิธีการตรวจสอบต่าง ๆ ระหว่างกระบวนการผลิตเพิ่มขึ้นมา (In-Process Control) เพื่อให้มั่นใจได้ว่าเภสัชภัณฑ์เหล่านี้มีคุณภาพที่สม่ำเสมอจากการที่ปริมาณตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ต้องถูกตรวจสอบมีจำนวนน้อยเกินไปตามหลักทางสถิติ [32]

หากพบว่าผลิตภัณฑ์ตัวกลาง หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปุ่นใดไม่ผ่านข้อกำหนด ส่วนใหญ่แล้วผู้ผลิตมักจะทิ้งผลิตภัณฑ์รุ่นนั้นซึ่งส่งผลให้ผู้ผลิตไม่เข้าใจสาเหตุของปัญหาที่แท้จริง เหตุการณ์เหล่านี้จึงมีโอกาสเกิดขึ้นซ้ำเรื่อย ๆ เมื่อเหตุการณ์เหล่านี้เกิดขึ้นบ่อยครั้ง ผู้ผลิตจึง

ตัดสินใจค้นหาสาเหตุของปัญหาที่แท้จริงและจัดการแก้ไขปัญหาด้วยตนเองหรือถูก อย. สั่งให้แก้ไขปัญหา แต่ในบางกรณีปัญหาเหล่านี้ไม่สามารถแก้ไขได้แม้ผู้ผลิตจะเข้าใจสาเหตุของปัญหาก็กตาม อันเนื่องจากความเข้มงวดของข้อกำหนดที่ค่อนข้างสูงและความไม่เหมาะสมของค่าพารามิเตอร์ทั้งในกระบวนการและผลิตภัณฑ์ ทำยที่สุุดปัญหาจึงจบที่การขอแก้ไขและเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยาของผู้ผลิตกับ อย. การแก้ไขปัญหาลักษณะนี้จึงไม่ใช่การแก้ปัญหาระยะยาวที่เหมาะสม ต่อมาจึงเกิดการนำกระบวนการ Validation มาประยุกต์ใช้ ซึ่งเป็นการตรวจสอบคุณภาพของเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตขึ้น 3 รุ่นการผลิตติดต่อกันเพื่อยืนยันความสม่ำเสมอของคุณภาพเภสัชภัณฑ์ที่ถูกผลิตขึ้นด้วยกระบวนการการผลิตนั้น ๆ โดยกระบวนการ Validation จะประกอบด้วย 3 ขั้นตอนหลัก ๆ ดังแสดงในรูปที่ 2-1 [33] ได้แก่

1. Process Design เป็นการออกแบบกระบวนการเพื่อให้กระบวนการสามารถผลิตเภสัชภัณฑ์ได้ตรงตามข้อกำหนดและความต้องการ
2. Process Qualification เป็นขั้นตอนการตรวจสอบการทำงานของเครื่องมือที่ใช้และประสิทธิภาพของกระบวนการ
3. Continued Process Verification เป็นขั้นตอนการติดตามว่ากระบวนการยังคงสามารถทำการผลิตเภสัชภัณฑ์ได้ตรงตามข้อกำหนดและความต้องการภายใต้สภาวะการผลิตที่ผ่าน Process Qualification แล้ว



รูปที่ 2-1 องค์ประกอบของกระบวนการ Validation

ดังนั้น กระบวนการผลิตใดที่ผ่านขั้นตอน Validation แล้วย่อมไม่ควรพบปัญหาด้านคุณภาพในกระบวนการผลิตอีก แต่ในความเป็นจริงแล้วปัญหาคุณภาพยังคงเกิดขึ้นจนกระทบต่อคุณภาพของเภสัชภัณฑ์ หากไม่นับสาเหตุที่เกิดจากปัจจัยภายนอก เช่น ไฟดับ ระหว่างกระบวนการผลิตหรือเครื่องเสีระหว่างการทำงานซึ่งถือเป็นเหตุสุดวิสัย ปัจจัยภายในกระบวนการผลิตจึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้คุณภาพของเภสัชภัณฑ์ออกมาไม่เป็นไปตามข้อกำหนด เช่น ความแปรผันของพารามิเตอร์ในกระบวนการการผลิต เช่น อุณหภูมิและความชื้นระหว่างการผลิต เป็นต้น หรือความแปรผันระหว่างรุ่นของวัตถุดิบ เช่น ความเก่าใหม่ของสารเคมี และแหล่งการผลิต เป็นต้น

ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์ตัวกลาง หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปรุ่นใดไม่ผ่านข้อกำหนดแล้ว ผู้ผลิตตัดสินใจทำซ้ำการผลิตในรุ่นนั้น ๆ จะต้องยื่นคำร้องขออนุญาตจาก ออย. ก่อน หากการทำซ้ำนั้นถูกพิจารณาแล้วว่าไม่กระทบต่อความปลอดภัย และคุณภาพของเภสัชภัณฑ์จึงจะได้รับอนุญาตให้ทำซ้ำ การทำซ้ำส่วนใหญ่จะมีขั้นตอนเพิ่มขึ้นจากที่ขึ้นทะเบียนยาไว้ โดยขั้นตอนเหล่านี้มักจะทำให้ความเข้มงวดในการควบคุมถูกปรับลดลงเพื่อให้สามารถผลิตเภสัชภัณฑ์ที่ยังคงอยู่ภายใต้ข้อกำหนดได้หลังจากทำซ้ำผลิตภัณฑ์แล้วจะต้องตรวจสอบคุณภาพเพื่อให้มั่นใจว่าเภสัชภัณฑ์รุ่นนั้นอยู่ภายใต้ข้อกำหนดที่ขึ้นทะเบียนไว้ โดยผู้ผลิตต้องติดตามความคงตัวและความปลอดภัยจากการใช้งานเภสัชภัณฑ์รุ่นนั้น ๆ เพิ่มเติม การทำซ้ำผลิตภัณฑ์ลักษณะเช่นนี้ย่อมทำให้ความสม่ำเสมอของคุณภาพมีโอกาสลดลงได้

2.2.2 คุณภาพจากการออกแบบ

แนวคิด QbD เกิดขึ้นครั้งแรกโดย Juran, J. [34] ซึ่งนำเสนอแนวคิดของการออกแบบกระบวนการตั้งแต่ขั้นตอนแรก ๆ ให้สามารถผลิตเภสัชภัณฑ์ที่มีคุณภาพสูงได้ ซึ่งต่างจากแนวคิดเดิมที่เน้นการปรับปรุงกระบวนการอย่างต่อเนื่องเพื่อให้เภสัชภัณฑ์มีคุณภาพเพิ่มขึ้น โดยในปัจจุบันแนวคิดนี้ถูกระบุไว้ใน ICH Guideline Q8 (Pharmaceutical Development), Q9 (Quality Risk Management) และ Q10 (Pharmaceutical Quality System) เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติงาน โดยนิยามของ QbD คือ การใช้หลักการทางวิทยาศาสตร์และการจัดการความเสี่ยงมาควบคุมอย่างเป็นระบบตั้งแต่ขั้นตอนการออกแบบผลิตภัณฑ์ พัฒนาสูตรตำรับ และกระบวนการผลิตเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ที่ผลิตออกมาจะมีคุณภาพตามต้องการ โดยมีเป้าหมายเพื่อให้กระบวนการมีความสามารถที่สูง และสามารถลดความแปรผันที่เกิดกับเภสัชภัณฑ์รวมทั้งของเสียลงได้ นอกจากนี้แนวคิดนี้

ยังช่วยให้ ผู้ผลิตสามารถเข้าใจถึงสาเหตุที่แท้จริงซึ่งทำให้คุณภาพของเภสัชภัณฑ์ออกมาไม่เป็นไปตามข้อกำหนด ทำให้สามารถแก้ไขปัญหาดังกล่าวได้ตรงจุดมากขึ้น

ในแนวคิดนี้มีองค์ประกอบและคำศัพท์เฉพาะที่ต้องทำความเข้าใจก่อน ได้แก่ [35, 36]

1. Quality Target Product Profile (QTPPs) คือ เป้าหมายหรือลักษณะที่ต้องการในการพัฒนาเภสัชภัณฑ์นั้น ๆ เช่น รูปแบบเภสัชภัณฑ์, เส้นทางการการนำส่งยา, ความแรงยา เป็นต้น

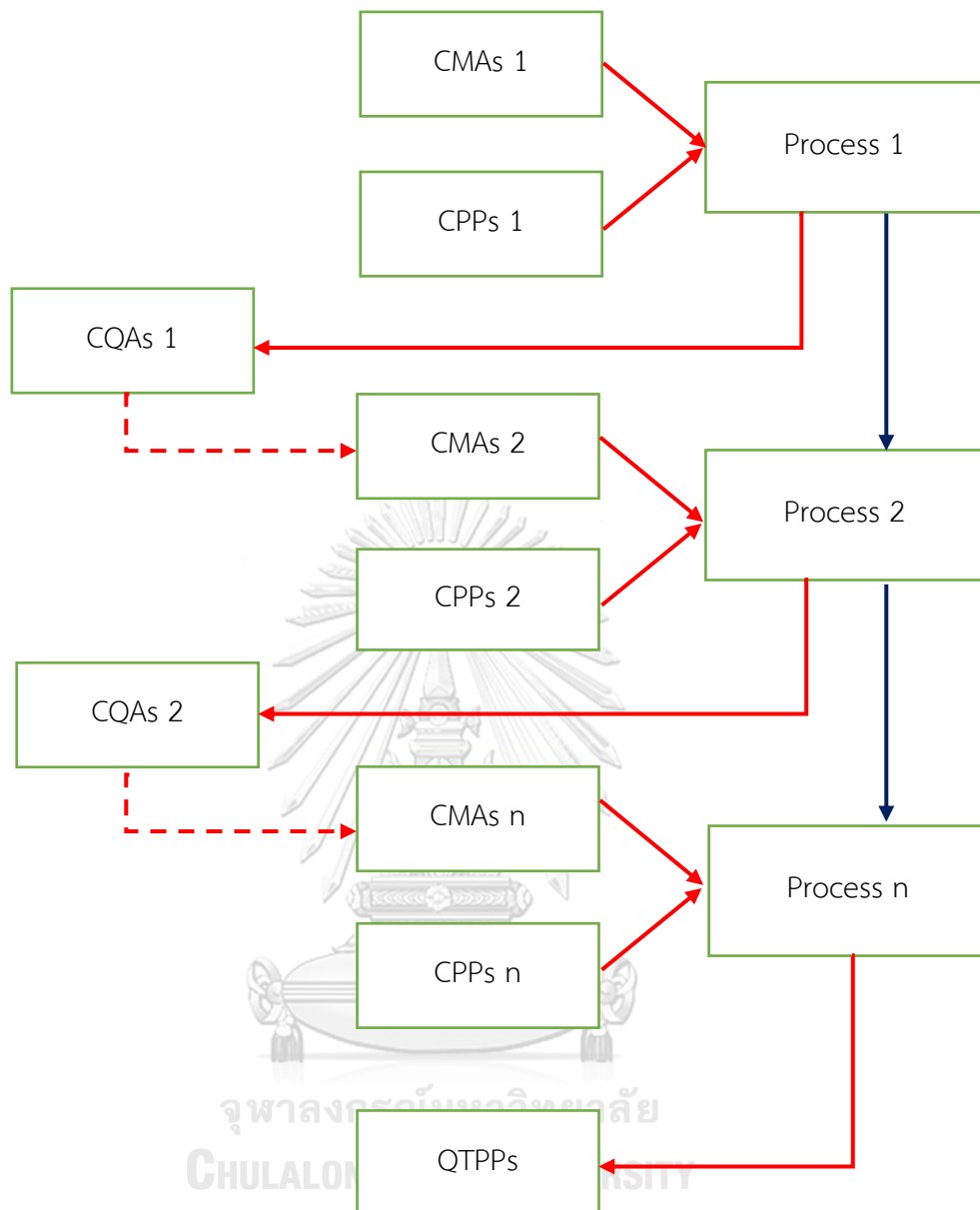
2. Critical Material Attributes (CMAs) คือ คุณลักษณะทางกายภาพ ลักษณะทางเคมี ลักษณะชีวภาพ หรือลักษณะทางจุลชีววิทยาของวัตถุดิบซึ่งควรจะมีค่าอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้เพื่อให้มั่นใจว่าวัตถุดิบจะถูกนำไปผลิตเป็นเภสัชภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามต้องการ

3. Critical Quality Attributes (CQAs) คือ คุณลักษณะทางกายภาพ ลักษณะทางเคมี ลักษณะชีวภาพ หรือลักษณะทางจุลชีววิทยาของเภสัชภัณฑ์ซึ่งควรจะมีค่าอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้เพื่อให้มั่นใจว่าเภสัชภัณฑ์จะมีคุณภาพตามต้องการ

4. Critical Process Parameter (CPPs) คือ ค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการซึ่งหากมีการเปลี่ยนแปลงไปจะมีผลกระทบต่อคุณภาพของเภสัชภัณฑ์ จึงต้องติดตามและควบคุมอย่างต่อเนื่องเพื่อให้กระบวนการสามารถผลิตเภสัชภัณฑ์ได้มีคุณภาพตรงตามความต้องการ

5. Design Space คือ พื้นที่ซึ่งแสดงผลกระทบรวมทางด้านคุณภาพ (CQAs) ระหว่างปัจจัยหลักและอันตรกิริยาระหว่างปัจจัยของวัตถุดิบ (CMAs) กับกระบวนการ (CPPs) ซึ่งการปฏิบัติงานภายใต้พื้นที่นี้จะทำให้ยังคงได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามต้องการอยู่ หากมีการเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์ใด ๆ แต่พารามิเตอร์ที่ถูกเปลี่ยนแปลงยังคงอยู่ภายใต้พื้นที่นี้จะไม่นับเป็นการแก้ไขและเปลี่ยนแปลงที่ต้องขออนุญาตจาก อย.

6. Control Strategy คือ แผนการควบคุมเพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการมีประสิทธิภาพและผลิตภัณฑ์มีคุณภาพตามที่ต้องการ โดยการควบคุมเหล่านี้อาจเป็นคุณลักษณะต่าง ๆ ของวัตถุดิบ และค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการซึ่งมีความสัมพันธ์กับคุณภาพของเภสัชภัณฑ์ หรือ เครื่องมือกระบวนการทำงาน, สภาวะการทำงานต่าง ๆ ภายในโรงงานที่จำเป็นต้องควบคุมได้



รูปที่ 2-2 ความสัมพันธ์ระหว่าง CMA, CPP, CQA, QTPPs และกระบวนการ [37]

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ขององค์ประกอบเหล่านี้ดังแสดงใน

รูปที่ 2-2 จะพบว่าเมื่อเริ่มต้นกระบวนการที่ 1 (Process 1) ในกระบวนการจะมีค่าพารามิเตอร์ของเครื่องมือจำนวนมาก โดยพารามิเตอร์ที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์จะถูกเรียกว่า CPPs ส่วนวัตถุดิบที่จะเข้าสู่กระบวนการจะมีคุณลักษณะหลากหลาย โดยคุณลักษณะของวัตถุดิบที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์จะถูกเรียกว่า CMA หลังจากวัตถุดิบผ่านกระบวนการเรียบร้อยแล้วจะได้ผลิตภัณฑ์ออกมา ซึ่งคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่อาจมี

ผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ของขั้นตอนถัดไปจะถูกเรียกว่า CQAs โดย CQAs เหล่านี้ จะกลายเป็น CMAs ของวัตถุดิบที่จะเข้าสู่กระบวนการต่อไป ซึ่งใน CMAs ใหม่ที่เกิดขึ้นอาจมีคุณลักษณะบางประการเพิ่มขึ้นได้ โดยจะเป็นวงจรไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งเมื่อถึงกระบวนการสุดท้าย คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่ออกมาจะกลายเป็น QTPPs ของเภสัชภัณฑ์ที่ได้กำหนดไว้ โดยปัจจัยเหล่านี้จะถูกกำหนดด้วยการใช้วิธีประเมินความเสี่ยง เช่น Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) ส่วนค่าของปัจจัยเหล่านี้มักมาจากข้อมูลเก่า และจากประสบการณ์ทำงาน กรณีที่ไม่ทราบค่าเหล่านั้นจึงจะมีการทดลอง ซึ่งลักษณะการทดลองจะอาศัยการออกแบบการทดลองเพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการทำงาน

ในการปฏิบัติงานจริงผู้ผลิตจะไม่ทราบทั้งปัจจัย CMAs, CPPs และ CQAs ทำให้เครื่องมือหลายชิ้นถูกนำมาใช้ในประกอบกับแนวคิดนี้เพื่อออกแบบและพัฒนากระบวนการ เช่น การประเมินความเสี่ยง เพื่อช่วยค้นหาปัจจัยที่มีผลกระทบต่อคุณภาพของเภสัชภัณฑ์ และสามารถใช่วางแผนป้องกันปัญหาที่อาจเกิดขึ้นในกระบวนการผลิตจากความเสี่ยงที่หลงเหลืออยู่ในกระบวนการได้ รวมทั้งวิธีการออกแบบการทดลอง (Design of Experiments; DoE) ซึ่งช่วยให้ผู้ผลิตสามารถระบุปัจจัยการผลิตที่เกี่ยวข้องได้โดยอาศัยการวิเคราะห์ทางสถิติ และสามารถใช้พัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่อค้นหาช่วงของพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในกระบวนการผลิตได้ เครื่องมือทั้งสองชิ้นที่กล่าวถึงมักถูกใช้ในช่วงต้นของการออกแบบและพัฒนากระบวนการ แต่เมื่อกระบวนการได้ถูกสร้างขึ้นแล้วจำเป็นต้องมีขั้นตอนการควบคุมด้วย ในขั้นตอนการควบคุมนี้จะมีการใช้ PAT เป็นเครื่องมือในการตรวจสอบและติดตามการทำงานของกระบวนการใน Design Space และสามารถตรวจจับความผิดปกติของกระบวนการได้ดีกว่า In-Process Control แบบเดิม แต่เนื่องจาก PAT เป็นเครื่องมือที่มีความซับซ้อนมาก โดยคุณลักษณะของ PAT จะต้องนำข้อมูลดิบซึ่งส่วนมากเป็นข้อมูลการวิเคราะห์ทางเคมีมาวิเคราะห์แบบ Multivariate Analysis ระหว่างกระบวนการผลิตทำงาน พร้อมกับสามารถติดตามและปรับเปลี่ยนกระบวนการให้อยู่ในสภาวะที่เหมาะสมต่อการผลิตได้ การพัฒนาเครื่องมือนี้จำเป็นต้องอาศัยบุคลากรที่มีความรู้และเชี่ยวชาญสูงด้านคณิตศาสตร์และการวิเคราะห์ทางเคมี นอกจากนั้นยังต้องอาศัยข้อมูลดิบซึ่งมีลักษณะเฉพาะจากการที่แต่ละโรงงานมีเครื่องจักร ขั้นตอนการผลิต และองค์ประกอบสารเคมีในสูตรตำรับที่แตกต่างกัน ทำให้แต่ละโรงงานต้องวิจัยและพัฒนาเครื่องมือนี้ด้วยตนเองส่งผลให้ต้นทุนของเครื่องมือนี้มีราคาสูงมาก ในการผลิตยาเม็ดในปัจจุบัน เริ่มมีหลายบริษัทมีการนำ PAT มาใช้ประกอบการผลิตยาเม็ด เช่น ในขั้นตอนการตอกเม็ด มีการนำเครื่อง NIR มาตรวจวัดปริมาณยาภายหลังการตอกเม็ด และมีการใช้เครื่อง NIR เพื่อติดตามการเกาะกลุ่มของผงยาใน Feed ระหว่างการตอก [38] นอกจากนั้นยังมีการ

ติดตามแรงตอกเพื่อทำนาย Content Uniformity ของเม็ดยา [39] และยังใช้ในขั้นตอนอื่นๆ จำนวนมาก

ในการประยุกต์ใช้แนวคิดด้านคุณภาพเหล่านี้ ผู้ประกอบการในอุตสาหกรรมยาจึงได้มีการนำเครื่องมือทางวิทยาศาสตร์ต่าง ๆ มาร่วมใช้งาน โดยเครื่องมือที่ถูกเลือกนำมาใช้ในการออกแบบกระบวนการตามแนวคิด QbD และปรับปรุงคุณภาพกระบวนการตามแนวคิด QbT คือ การออกแบบการทดลอง ซึ่งให้ผลลัพธ์ที่ช่วยให้ผู้ศึกษาเข้าใจความสัมพันธ์ของปัจจัยภายในกระบวนการมากขึ้น อย่างไรก็ตามการออกแบบการทดลองโดยทั่วไปจะไม่ได้คำนึงถึงความแปรผันที่อาจเกิดขึ้นได้ในการระหว่างการผลิตจริงซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยภายนอกจึงทำให้ได้ค่าเป้าหมายที่ยังไม่เหมาะสมอย่างแท้จริง ส่งผลให้การออกแบบกระบวนการเชิงทนทานได้เข้ามาแก้ปัญหาในส่วนนี้

2.2 การออกแบบกระบวนการเชิงทนทาน

การออกแบบกระบวนการเชิงทนทาน (Robust Process Design) เป็นแนวคิดการออกแบบการทดลองซึ่งเกิดขึ้นในช่วงปีพุทธศักราช 2523 จากวิศวกรชาวญี่ปุ่นชื่อ Genichi Taguchi โดยนำเสนอวิธีที่เรียกว่า Parameter Design ซึ่งมีเป้าหมายเพื่อลดความแปรผันที่เกิดในผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการ แนวคิดนี้ถูกนำมาประยุกต์ใช้แก้ปัญหา เช่น การออกแบบระบบที่ไม่สามารถได้รับผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงของสภาพแวดล้อม การออกแบบผลิตภัณฑ์ที่คงทนต่อการเปลี่ยนแปลงปัจจัยแวดล้อมต่าง ๆ รวมทั้งการออกแบบกระบวนการผลิตให้สามารถผลิตสินค้าได้ตามข้อกำหนดที่ต้องการแม้จะได้รับผลกระทบจากสภาพแวดล้อมหรือความแปรผันจากวัตถุดิบที่ไม่สามารถควบคุมได้ [15] โดยแบ่งแนวคิดการวิเคราะห์ข้อมูลได้ ดังนี้

2.2.1 Taguchi Approach

วิธีการออกแบบการทดลอง Taguchi Design แบ่งปัจจัยออกเป็น 2 ชนิด คือ

1. ปัจจัยที่ควบคุมได้ ซึ่งจะถูกระบุว่า Controllable Factor
2. ปัจจัยที่ควบคุมไม่ได้ ซึ่งจะถูกระบุว่า Uncontrollable Factor หรือ Noise

โดยรูปแบบการทดลองที่เกิดขึ้นจะเรียกว่า Crossed Array ซึ่งเกิดจากการนำปัจจัยทั้งสองชนิดมาใช้สร้างชุดการทดลองร่วมกัน เมื่อทำการทดลองตามชุดการทดลองที่ถูกสร้างขึ้นเสร็จสิ้น จะนำข้อมูลมาวิเคราะห์เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ทางสถิติที่เรียกว่า Signal-to-Noise Ratio (SNR) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงให้เห็นถึงความแปรปรวนจากปัจจัยที่ควบคุมไม่ได้ โดยค่า

SNR ที่นำมาใช้จะถูกคำนวณโดยขึ้นกับเป้าหมายของการศึกษาซึ่งแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่

1. ค่าตอบสนองน้อยที่สุด (The Smaller the Better)

$$SNR_s = -10 \log \sum_{i=1}^n \frac{y_i^2}{n}$$

2. ค่าตอบสนองมากที่สุด The Larger the Better

$$SNR_l = -10 \log \sum_{i=1}^n \frac{1/y_i^2}{n}$$

3. ค่าตอบสนองอยู่ในค่าเป้าหมาย (The Target is Best)

$$SNR_r = -10 \log s^2$$

$$\text{โดยที่ } s^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 / (n-1)$$

เมื่อทำการหาค่า SNR ได้แล้วจึงนำค่าที่ได้มาใช้งานโดยเลือกระดับของปัจจัยที่มีค่า SNR ต่ำที่สุด ซึ่งหมายถึงเลือกระดับของปัจจัยที่ทำให้เกิดความแปรปรวนต่อค่าตอบสนองต่ำที่สุด แต่อย่างไรก็ตาม SNR กลับมีปัญหาจากการที่ไม่สามารถอธิบายผลกระทบของอันตรกิริยาระหว่างปัจจัยควบคุมได้กับปัจจัยที่ควบคุมไม่ได้ต่อค่าตอบสนองที่เกิดขึ้น ทำให้การวิเคราะห์ลักษณะนี้ไม่เหมาะกับการศึกษาผลกระทบของปัจจัยต่อค่าตอบสนองเชิงลึก

2.2.2 Response Surface Approach

Response Surface เป็นเทคนิคในการวิเคราะห์ผลเพื่อหาสมการคณิตศาสตร์ที่สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ ได้ การออกแบบการทดลอง Robust Process Design ได้มีการนำเทคนิคนี้มาประยุกต์ใช้ เมื่อพิจารณาแบบจำลองที่เรียกว่า Response Model [15] ซึ่งมีองค์ประกอบของ Controllable Variable และ Noise ในสมการจะมีลักษณะ ดังนี้

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_{12} x_1 x_2 + \gamma_1 z_1 + \delta_{11} x_1 z_1 + \delta_{21} x_2 z_1 + \varepsilon$$

โดยที่ x คือ Controllable Variable

z คือ Noise

β คือ Coefficient ของ Controllable Variable

γ คือ Coefficient ของ noise

δ คือ Coefficient ของอันตรกิริยาระหว่าง Controllable Variable กับ Noise

แบบจำลองลักษณะนี้จึงมีประโยชน์อย่างมากทำให้สามารถทดลองเพื่อดูผลกระทบจากทั้ง Noise และ Control Variable ได้ภายในการทดลองเดียว ทำให้วิธีออกแบบการทดลองลักษณะนี้ถูก เรียกว่า Combined Array Design แต่เนื่องจาก Noise ที่เกิดขึ้นจัดเป็น Random Variable แม้ว่าการทดลองจะควบคุมได้ก็ตาม ซึ่งตามสมมติฐาน Noise จะมีค่าคาดหวังเท่ากับ 0 และมีค่า Variance เท่ากับ σ_z^2 หากมี Noise หลายตัวจะถือว่าไม่มี Covariance ต่อกัน ทำให้ค่าคาดหวังและความแปรปรวนของสมการตามสมมติฐานข้างต้นเป็นไปตามสมการ [15] ดังนี้

$$E_z(y) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_{12} x_1 x_2 \quad \text{และ}$$

$$V_z(y) = \sigma_z^2 (\gamma_1 + \delta_{11} x_1 + \delta_{21} x_2)^2 + \sigma^2$$

จากสมการค่าคาดหวัง และความแปรปรวนของสมการจึงเป็นผลมาจากปัจจัยที่ควบคุมได้เท่านั้น ทำให้สามารถปรับเปลี่ยนกระบวนการเฉพาะปัจจัยที่ควบคุมได้เพื่อให้ค่าเฉลี่ยของกระบวนการถึงเป้าหมายที่ต้องการ และสามารถลดความแปรปรวนที่เกิดจาก Noise ได้ อีกทั้งจากสมการยังสามารถวิเคราะห์ความสัมพันธ์อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยหลักกับ Noise ได้ด้วย จึงทำให้วิธีการนี้เหมาะกับการวิจัย และการศึกษา มากกว่า Taguchi Approach ที่สนใจเพียงผลลัพธ์เท่านั้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.2.3 Robust Regression Approach UNIVERSITY

Robust Regression เป็นวิธีการสร้างแบบจำลองถดถอยเชิงเส้นด้วยการประมาณค่าสัมประสิทธิ์ (Coefficient) ของสมการซึ่งแตกต่างจากวิธี Response Surface

โดยวิธี Response Surface จะใช้การประมาณค่าสัมประสิทธิ์ด้วยวิธีที่เรียกว่า Ordinary Least Square (OLS) ดังแสดงสมการต่อไปนี้

$$\beta_{OLS} = (X'X)^{-1} X'Y$$

อย่างไรก็ตามการประมาณค่าโดยวิธีนี้มีข้อควรระวัง โดยข้อมูลที่มีความเป็น Outliner สูงจะมีผลกระทบต่อค่าสัมประสิทธิ์อย่างมากจนอาจเป็นผลให้ประสิทธิภาพการทำนายของแบบจำลองเปลี่ยนไปอย่างมาก

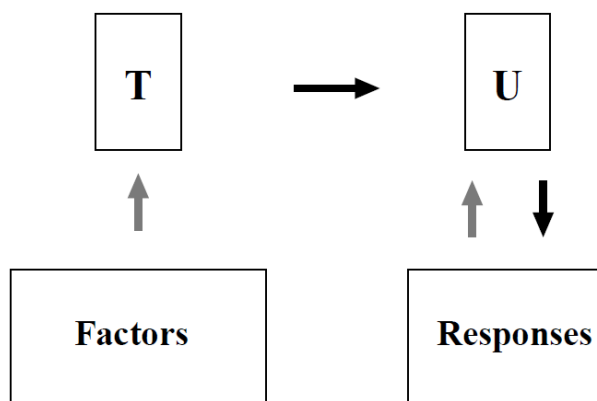
ในขณะที่ Robust Regression จะมองว่าทุกจุดข้อมูลถือเป็นข้อมูลจริงที่จะมาใช้ในการประมาณค่าสัมประสิทธิ์ โดยการคำนวณค่าสัมประสิทธิ์ทำโดยการถ่วงน้ำหนัก (w) เข้าไปในสมการด้วยวิธี Weight Least Square ส่งผลให้ได้สมการดังแสดงต่อไปนี้

$$\beta_{WLS} = (X'wX)^{-1}(X'wY)$$

ซึ่งค่าน้ำหนักที่ใช้ถ่วงจะแตกต่างกันไปตามแนวคิดของผู้คิดค้น เช่น Huber Weight, Bisquare Weight, Hampel Weight [40] รวมทั้งวิธีการประมาณค่าโดยละเอียดซึ่งอาจมีการประยุกต์ใช้ค่า Median หรือ Variance ประกอบการคำนวณเพิ่มเติม [41]

2.2.4 Partial Least Square Approach

Partial Least Square เป็นวิธีการสร้างแบบจำลองการทำนายทางสถิติซึ่งถูกคิดค้นโดย Herman Wold ในช่วงปีพุทธศักราช 2503 เพื่อใช้สำหรับการวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์ แต่อย่างไรก็ตามวิธีการวิเคราะห์นี้ได้ถูกนำไปประยุกต์ใช้อย่างแพร่หลายในอุตสาหกรรมเคมี โดย Partial Least Square (PLS) อาศัยพื้นฐานวิธีการวิเคราะห์จาก Principal Components Analysis (PCA) ซึ่งเป็นการลดจำนวนตัวแปรลงจากการ Projection ข้อมูล โดยทำการสร้างตัวแปรชั่วคราว (Latent Factors) ที่สามารถอธิบายความแปรผัน (Variation) ของข้อมูลทั้งหมดได้ โดยวิธีการใน PCA นั้น ข้อมูลตัวแปรต้น (Factors) จะถูก Projection เพื่อสร้างตัวแปรชั่วคราวแล้วจึงนำข้อมูลตัวแปรชั่วคราวที่ได้ไปสร้างแบบจำลองต่อไป แต่วิธีการใน PLS จะทำการ Bilinear Decomposition ของข้อมูลตัวแปรต้นดั้งเดิม (Factors) และข้อมูลตัวแปรตามดั้งเดิม (Responses) เพื่อทำการสร้างตัวแปรต้นชั่วคราว T (X-scores) และตัวแปรตามชั่วคราว U (Y-scores) ตามลำดับ จากนั้นจึงทำการสร้างแบบจำลองการทำนายโดยอาศัยข้อมูลตัวแปรต้น T และตัวแปรตาม U ต่อไป [42, 43] ดังแสดงในรูปที่ 2-3



รูปที่ 2-3 การสร้างแบบจำลอง Partial Least Square [43]

โดยวิธีการสร้างแบบจำลอง PLS จะเริ่มจากการสร้าง Component ของตัวแปรชั่วคราวขึ้นมาใหม่ โดยแต่ละ Component ที่ถูกสร้างขึ้นจะมีความสามารถในการอธิบาย Co-Variation ลดหลั่นกันตามลำดับ จากนั้นจึงทำการคัดเลือกจำนวน Component ที่สามารถอธิบาย Co-Variation ของตัวแปรได้อย่างครอบคลุมด้วยการใช้ค่า Mean Square Error of Prediction (MSEP) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงค่าความคลาดเคลื่อนในการทำนายของแบบจำลองมาประกอบการคัดเลือก ภายหลังได้แบบจำลองแล้วจึงเข้าสู่ขั้นตอนการตรวจสอบความถูกต้องต่อไป

การสร้างแบบจำลองลักษณะนี้จึงเหมาะสมกับกระบวนการในอุตสาหกรรมที่มีจำนวนตัวแปรต้นและตัวแปรตามที่น่าสนใจจำนวนมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีปัจจัยที่สนใจมีจำนวนมากกว่าข้อมูลที่สังเกตได้ ซึ่งจะมีโอกาสเกิด Collinearity ได้มาก แต่อย่างไรก็ตามวิธีการนี้ไม่เหมาะกับการวิเคราะห์เพื่อคัดเลือกปัจจัยสำคัญ (Screening) และการวิเคราะห์เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร เพราะมีความซับซ้อนทางการแปรผลค่อนข้างสูง

เมื่อเปรียบเทียบการสร้างแบบจำลองด้วยวิธี Multiple Linear Regression เทียบกับ Partial Least Square แล้ว [44, 45] สามารถสรุปความแตกต่างได้ดังแสดงในตารางที่ 2-1

ตารางที่ 2-1 เปรียบเทียบ Multiple Linear Regression เทียบกับ Partial Least Square

| Multiple Linear Regression | Partial Least Square |
|---|---|
| 1. สามารถทำนายค่าตอบสนองได้เพียงค่าเดียวต่อ 1 แบบจำลอง | 1. สามารถทำนายค่าตอบสนองได้มากกว่า 1 ค่าต่อ 1 แบบจำลอง |
| 2. หากมีตัวแปรจำนวนมากเกินไป อาจเกิดปัญหา Multicollinearity ได้ | 2. มีการสร้างตัวแปรชั่วคราวขึ้นจึงไม่เกิดปัญหา Multicollinearity |
| 3. ไม่เหมาะกับข้อมูลที่มีจำนวนตัวแปรต้นมากกว่าจำนวนของข้อมูลที่สังเกตได้ | 3. เหมาะกับข้อมูลที่มีจำนวนตัวแปรต้นมากกว่าจำนวนของข้อมูลที่สังเกตได้ |
| 4. แบบจำลองที่เกิดขึ้นมีความไว (Sensitivity) ต่อการเปลี่ยนแปลงค่อนข้างมาก | 4. ให้แบบจำลองที่คงทนกว่า (Robust Model) |

ภายหลังจากผู้อ่านเข้าใจเกี่ยวกับแนวคิดด้านคุณภาพในอุตสาหกรรมยาแล้ว ในหัวข้อต่อไปจะแนะนำเกี่ยวกับเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาเม็ด โดยเริ่มตั้งแต่ขั้นตอนการผลิตไปจนถึงขั้นตอนการควบคุมคุณภาพวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์

2.3 เภสัชภัณฑ์รูปแบบยาเม็ด

ยาเม็ดเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ชนิดของแข็งที่ได้รับความนิยมตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน เนื่องจากสามารถให้ปริมาณยาในการออกฤทธิ์ได้ถูกต้องหากกระบวนการผลิตมีประสิทธิภาพสูง มีความสะดวกในการพกพาและการใช้ด้วยวิธีรับประทาน สภาพความคงตัวสูงกว่ารูปแบบเภสัชภัณฑ์อื่น ๆ และราคาต่อหน่วยเมื่อเทียบรูปแบบเภสัชภัณฑ์อื่นมีราคาถูกกว่า นอกจากนี้ยังสามารถปรับเปลี่ยนรูปร่าง น้ำหนัก และสีสันทัน เพื่อให้เห็นยาเป็นเอกลักษณ์ของบริษัทได้ด้วย

2.3.1 องค์ประกอบยาเม็ด

องค์ประกอบโดยทั่วไปของเม็ดยาจะประกอบด้วย

1. ตัวยาสำคัญ (Active Pharmaceutical Ingredients: APIs) มีหน้าที่ในการออกฤทธิ์เพื่อรักษาโรค
2. สารเจือจาง (Diluents) ถูกใช้เพื่อปรับน้ำหนักเม็ดยาให้ตรงตามความต้องการ
3. สารช่วยการไหล (Lubricants) ช่วยให้ผงยาสามารถไหลลงเบ้าได้ดี และป้องกันการติดเบ้าหลังจากตอกอัดเสร็จ

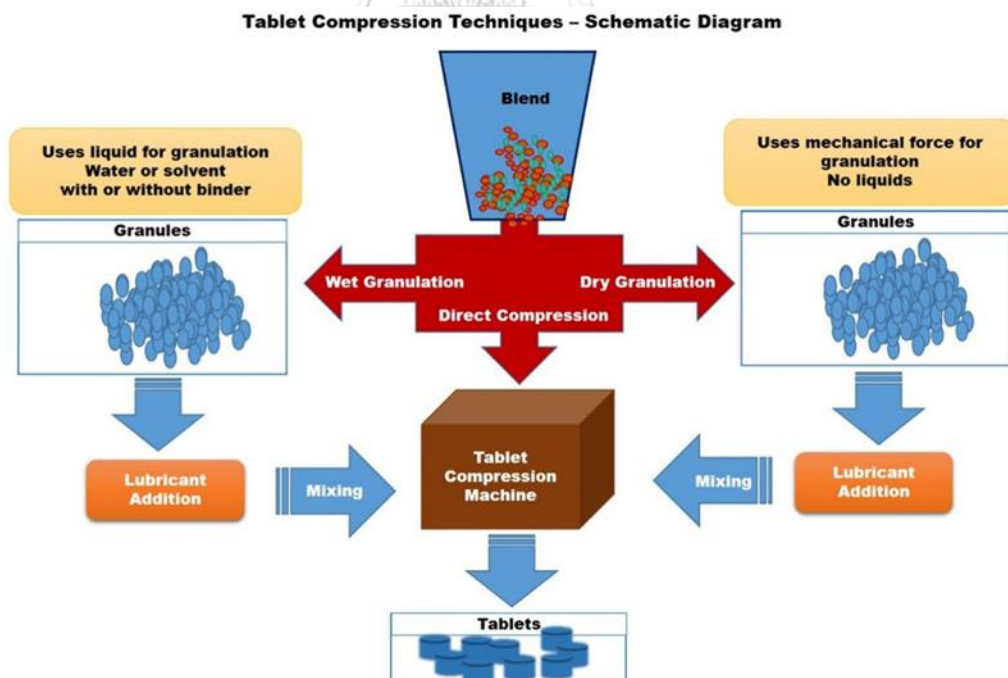
4. สารช่วยการแตกตัวเม็ดยา (Disintegrants) ทำให้เม็ดยาที่ถูกกดอัดสามารถกระจายตัวในตัวกลางได้ในระยะเวลาตามความต้องการ เพื่อช่วยให้ร่างกายสามารถดูดซึมยาเพื่อออกฤทธิ์ได้

5. สารแต่งสี กลิ่นและรส (Coloring Agents and Flavoring Agents) ช่วยเพิ่มความสวยงาม และความน่ารับประทานของเภสัชภัณฑ์ได้

สำหรับสารข้อ 1 - 4 จะถูกเรียกรวมกันว่าสารช่วยทางเภสัชกรรม (Excipients) ซึ่งจะช่วยปรับเปลี่ยนคุณสมบัติของผงยาให้เป็นไปตามความต้องการโดยสารเหล่านี้จะต้องไม่มีอันตรกิริยาที่ขัดขวางการออกฤทธิ์ของยาหรือทำให้ตัวยาสสำคัญเสื่อมสภาพ

2.3.2 กระบวนการผลิตยาเม็ด

กระบวนการผลิตยาในระดับอุตสาหกรรม ทั้งวิธีการผลิต เครื่องมือที่ใช้ และวัตถุดิบจะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ต้องการ โดยกระบวนการผลิตยาเม็ดสามารถแบ่งออกเป็น 3 วิธีหลัก [46, 47] ดังแสดงในรูปที่ 2-4 ดังนี้



รูปที่ 2-4 กระบวนการผลิตแกรนูลและเม็ดยา [46]

1. การตอกตรง (Direct Compression) จะใช้ในกรณีที่ตัวยาสำคัญมีคุณสมบัติการตอกอัดและการไหลที่ดี ผงยาจะถูกนำไปผสมสารเจือจางเพื่อเพิ่มน้ำหนักเม็ดยาให้ได้คุณลักษณะตามที่ต้องการจากนั้นจึงนำไปตอกเป็นเม็ดด้วยเครื่องตอกยา

กรณีที่ตัวยาสำคัญมีคุณสมบัติการตอกอัดและการไหลที่ไม่ดีจะต้องถูกนำมาปรับปรุงคุณสมบัติการตอกอัดและการไหลเพื่อให้สามารถผลิตในวิธีอุตสาหกรรมต่อไปได้ โดยนำมาทำเป็นแกรนูลซึ่งเกิดจากการนำผงยาซึ่งมีขนาดประมาณ 0.1 - 10 ไมโครเมตร มาทำให้เกาะกลุ่มกันจนเกิดอนุภาคขนาดประมาณ 0.2 - 4 มิลลิเมตร ด้วยวิธีการดังนี้

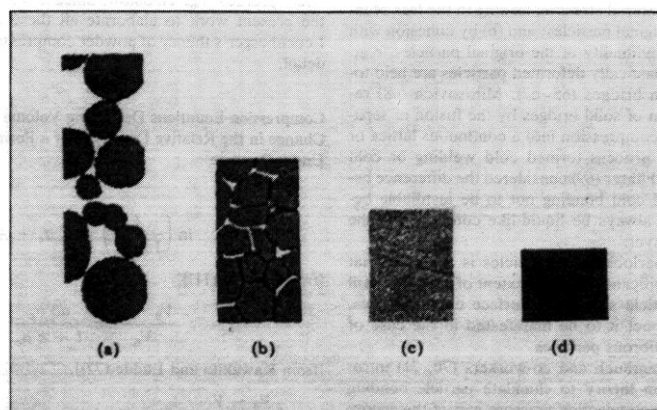
2. การทำแกรนูลแห้ง (Dry Granulation) คือ การนำผงยามาตอกอัดด้วยแรงกลให้เป็นเม็ด Slug จากนั้นจึงนำเม็ด Slug ไปผ่านเครื่องผลิตแกรนูล ซึ่งแกรนูลที่ผ่านกระบวนการนี้จะทำให้มีความสามารถในการไหลของผงยาดีขึ้นกระบวนการนี้มีข้อดีกว่าการทำแกรนูลเปียกจากการที่ไม่มีความชื้นและความร้อนเข้ามาเกี่ยวข้องในกระบวนการจึงสามารถใช้ในยาที่ไม่ทนความร้อนและความชื้นได้

3. การทำแกรนูลเปียก (Wet Granulation) คือ การนำผงยามาผสมกับสารยึดเกาะที่เป็นของเหลวทำให้ผงยาเกาะกลุ่มกันเป็นแกรนูล จากนั้นจึงนำแกรนูลเหล่านั้นไปอบจนแห้ง ซึ่งการเติมสารยึดเกาะจะช่วยปรับปรุงความสามารถในการถูกตอกอัดและความสามารถในการไหลของผงยาให้ดีขึ้น นอกจากนั้น สารยึดเกาะที่ใช้ยังช่วยให้ผงยาสามารถเกาะกลุ่มกันได้มากขึ้นด้วย แต่กระบวนการนี้มีความชื้นและความร้อนเข้ามาเกี่ยวข้องจึงอาจทำให้ตัวยาสำคัญที่ไม่ทนสภาวะเหล่านี้เสื่อมสลายได้

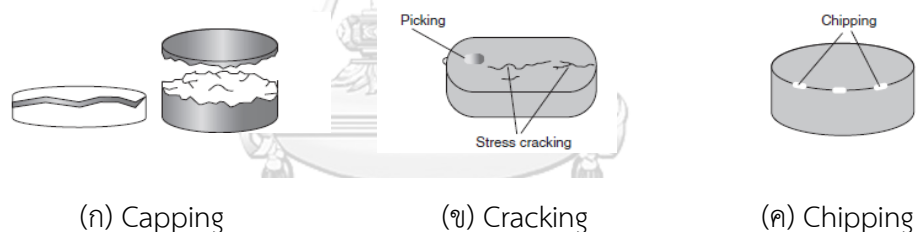
2.3.3 ทฤษฎีการตอกยาเม็ด

การตอกเม็ดยาจะมี 2 เหตุการณ์เกิดขึ้นเสมอ ได้แก่ การเกิด Compression และ Compaction ตามลำดับ ซึ่งจะเรียกรวมกันว่า การยุบอัดตัวของอนุภาค (Consolidation) โดยการตอกอัดอนุภาคเข้าหากันในช่วงแรกนั้นมีเป้าหมายเพื่อไล่อากาศที่สอดแทรกอยู่ระหว่างอนุภาคผงยาให้ออกไป (Compression) ดังแสดงในรูปที่ 2-5 (b) เมื่อเข้าสู่การตอกอัดในจังหวะต่อมาจะมีเป้าหมายในการเพิ่มความแข็งของเม็ดยา (Compaction) ดังแสดงในรูปที่ 2-5 (c) จากการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของอนุภาคตามแรงอัดที่ให้เป็น (Deformation) ในกรณีสารที่ถูกตอกอัดไม่มีความสามารถในการคืนสภาพ (Plastic) จะเกิดแรงของพันธะระหว่างอนุภาค (Bonding) ทำให้ได้เม็ดยาตามแรงอัดที่ต้องการ ดังแสดงในรูปที่ 2-5 (d) แต่ถ้าสารที่ถูกตอกอัดมีความสามารถในการคืนสภาพ (Elastic) อาจจะทำให้เกิดการคืนสภาพของสารจนเกิดของเสียประเภทต่าง ๆ ของเม็ดยา ได้แก่ การแตกลักษณะเปิดฝาของเม็ดยา

(Capping) การแตกของเม็ดยา (Cracking) และการบิ่นของเม็ดยา (Chipping) [48] ดังรูปที่ 2-6 โดยปัจจัยที่ทำให้ตอกเม็ดยาได้ไม่ขึ้นกับคุณลักษณะของสารที่ใช้เพียงอย่างเดียวแต่ยังขึ้นกับปัจจัยอื่น ๆ เช่น ขนาดอนุภาค แรงที่ใช้ตอก ความเร็วของการตอก และปริมาณสารช่วยทางเภสัชกรรมในตำรับ เป็นต้น



รูปที่ 2-5 การเกิด Consolidation ของเม็ดยา [49]



(ก) Capping

(ข) Cracking

(ค) Chipping

รูปที่ 2-6 ของเสียประเภทต่าง ๆ จากการตอกเม็ดยา [48]

2.3.4 เครื่องตอกยาและกลไกการทำงาน

เครื่องตอกยาสามารถแบ่งประเภทออกได้ตามจำนวนสาก ดังต่อไปนี้

1. เครื่องตอกชนิดสากเดี่ยว (Single Punch) มักถูกใช้ในการตอกอัดเม็ดยาช่วงพัฒนาสูตรตำรับเนื่องจากต้องการปริมาณสำหรับการตอกน้อย รวมทั้งสามารถติดตั้งเครื่องมือวัดพารามิเตอร์ต่าง ๆ ของเครื่องได้สะดวกกว่า จึงทำให้ค่าใช้จ่ายต่ำกว่าการศึกษาโดยใช้ Rotary แต่เครื่องชนิดนี้ให้กำลังการผลิตที่ต่ำ รวมทั้งพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดลองอาจนำไปใช้ในการผลิตเชิงอุตสาหกรรมจริงไม่ได้จากการไม่มีที่รองรับตัวเข้าคอยหมุนรับสารอยู่ [50]

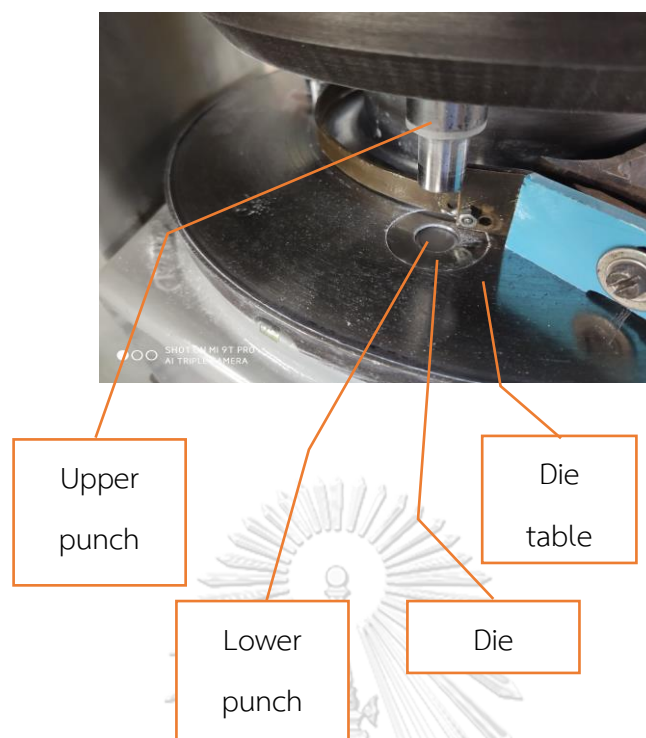
2. เครื่องตอกชนิด Rotary มีจำนวนสากสำหรับตอกเม็ดยาที่มากกว่าเครื่องแบบแรก รวมทั้งมีที่รองรับตัวเบ้าคอยหมุนรับสารตลอดเวลาการทำงานจึงทำให้มีกำลังการผลิตเม็ดยาที่สูงกว่า แต่เนื่องจากเครื่องชนิดนี้มีจำนวนสากที่มากขึ้นจึงมีโอกาสอาจเกิดความแปรผันจากการติดตั้งสากที่ไม่เหมาะสมได้ นอกจากนี้ยังมีความแปรผันจากเครื่องและปัจจัยอื่นๆ ที่อาจกระทบคุณลักษณะของเม็ดยาได้ เช่น แรงที่ใช้ตอก อัตราเร็วในการตอก ระยะเวลาการให้แรง เป็นต้น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้จะมีผลกระทบต่อให้เม็ดยาแต่ละเม็ดที่ผลิตมานั้นมีคุณลักษณะที่แตกต่างกันออกไป ตัวเครื่องจะมีองค์ประกอบหลักซึ่งประกอบด้วย สากบน (Upper punch) สากล่าง (Lower punch) เบ้า (Die) และที่รองรับตัวเบ้า (Die Table)



(ก) เครื่องตอกชนิดสากเดี่ยว

(ข) เครื่องตอกชนิด Rotary

รูปที่ 2-7 เครื่องตอกเม็ดยาชนิดต่าง ๆ



รูปที่ 2-8 องค์ประกอบเครื่องตอกยาชนิด Rotary

กลไกการทำงานของเครื่องทั้งสองชนิดจะมีลักษณะแตกต่างกันบางส่วน โดยเครื่องตอกชนิดสากเตี้ยจะอาศัยการเติมสารของ Hopper ลงสู่เบ้า แต่เครื่องตอกชนิด Rotary จะอาศัยการหมุนของที่รองรับตัวเบ้าในการรับสารลงสู่เบ้า นอกจากนี้ เครื่องตอกชนิด Rotary จะมีการตอก 2 จังหวะ เป็น Pre-compression และ Compression ซึ่งต่างจากเครื่องตอกชนิดสากเตี้ยที่มีการตอกเพียงจังหวะเดียว ส่วนกลไกการตอกยาที่เหลือนจะเหมือนกัน ในส่วนนี้จะกล่าวเฉพาะกลไกของเครื่องตอกยาชนิด Rotary โดยในช่วงแรกที่รองรับตัวเบ้าจะนำเบ้าซึ่งมีระดับของหน้าของสากล่างอยู่ระดับต่ำกว่าหน้าเบ้ามารับผงยา เมื่อตัวเบ้าถูกบรรจุผงยาจนเต็มแล้ว จังหวะต่อมาสากบนและสากล่างจะทำการเคลื่อนที่เข้าหากันเพื่ออัดเม็ดยา การตอกอัดเข้าหากันในช่วงแรกนั้นมีเป้าหมายเพื่อไล่อากาศที่สอดแทรกอยู่ระหว่างอนุภาคผงยาให้ออกไป เมื่อเข้าสู่การตอกอัดในจังหวะต่อมาจะมีเป้าหมายในการเพิ่มความแข็งจากเม็ดจากการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของอนุภาคตามแรงอัดที่ให้ไป จังหวะสุดท้ายสากบนจะถอนตัวกลับไปยังตำแหน่งเดิม ในขณะที่สากล่างจะเคลื่อนที่ขึ้นมาจนกระทั่งหน้าของสากล่างเสมอกับหน้าเบ้าเพื่อดันเม็ดยาที่ถูกอัดเรียบร้อยแล้วออกจากเบ้า

เมื่อเม็ดยาออกจากเบ้าไปแล้วสากล่างจะถอนตัวกลับสู่ตำแหน่งเริ่มต้นเพื่อรอรับผงยาสำหรับตอกอัดต่อไปเป็นวัฏจักรเช่นนี้ไปเรื่อย ๆ ดังแสดงในรูปที่ 1-6

2.3.5 การตรวจและควบคุมคุณภาพของแกรนูล

การควบคุมคุณภาพของวัตุดิบยาจะแบ่งออกเป็น 3 ลักษณะ คือ การควบคุมคุณภาพของคุณลักษณะทางกายภาพ การควบคุมคุณภาพของคุณลักษณะทางเคมี และการควบคุมคุณภาพของคุณลักษณะทางจุลชีววิทยา โดยการควบคุมคุณภาพของวัตุดิบแกรนูลในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ยาเม็ดจะเน้นการตรวจสอบคุณภาพของคุณลักษณะทางกายภาพและทางเคมีเป็นหลัก ซึ่งจะมีการตรวจสอบคุณภาพทั้งวัตุดิบที่รับเข้า ดังนี้

1. ค่าความหนาแน่น และ Hausner Ratio โดยสามารถคำนวณได้จากสมการ

$$\text{Hausner Ratio} = \frac{V_0}{V_f}$$

ซึ่งจำเป็นต้องหาปริมาตรปรากฏ (V_0) และ ปริมาตรหลังการเคาะ (V_f) มาประกอบการคำนวณ โดยอ้างอิงวิธีหาปริมาตร ดังนี้

วิธีหาปริมาตรปรากฏอ้างอิงตาม Method I—Measurement in a Graduated Cylinder [24]

ชั่งน้ำหนักสาร $100 \pm 0.1\%$ กรัม แล้วเทลงในกระบอกตวงขนาด 250 มิลลิลิตร จากนั้นนำมา อ่านปริมาตร ปรากฏ (V_0) หากสารมีปริมาตรปรากฏมากกว่า 250 มิลลิลิตร หรือน้อยกว่า 150 มิลลิลิตร อาจต้องชั่งสารในปริมาณที่น้อยกว่า 100 กรัม โดยให้ปริมาตรปรากฏยังคงอยู่ ในช่วง 150 – 250 มิลลิลิตร กรณีที่สารมีปริมาตรปรากฏอยู่ในช่วง 50 – 100 มิลลิลิตร อาจใช้กระบอกตวงขนาด 100 มิลลิลิตรได้

วิธีหาปริมาตรหลังการเคาะอ้างอิงตาม Method I [24]

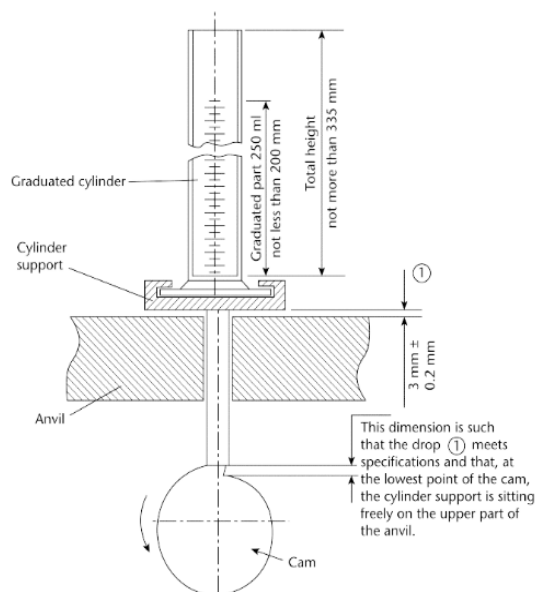
นำกระบอกตวงที่มีสารซึ่งถูกวัดปริมาตรปรากฏแล้ว มาทำการเคาะด้วยเครื่องเคาะดังแสดงในรูปที่ 2-9 โดยใช้ตัวอย่างสารเดียวกันเพื่อหาปริมาตรภายหลังการเคาะจำนวน 10, 500 และ 1250 ครั้งตามลำดับ (V_{10} , V_{500} , and V_{1250}) โดยการตรวจสอบจะเสร็จสิ้นก็ต่อเมื่อ V_{500} และ V_{1250} ต่างกันไม่มากกว่า 2 มิลลิลิตร โดยจะกำหนดให้ V_{1250} เป็นปริมาตรหลังการเคาะ (V_f) หากค่าระหว่าง V_{500} และ V_{1250} ต่างกันมากกว่า 2 มิลลิลิตร จะให้ทำการเคาะไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งปริมาตรของการเคาะครั้งสุดท้ายต่างจากครั้งปริมาตรการเคาะครั้งรองสุดท้ายไม่เกิน 2 มิลลิลิตร โดยจะกำหนดให้ปริมาตรของการเคาะครั้งสุดท้ายเป็นปริมาตรหลังการเคาะ ในกรณีที่ใช้สารน้อยกว่า 100 กรัม การตรวจสอบจะเสร็จสิ้นก็ต่อเมื่อ V_{500} และ V_{1250} ต่างกันไม่มากกว่า 1 มิลลิลิตร หากค่าระหว่าง V_{500} และ V_{1250} ต่างกันมากกว่า 2 มิลลิลิตร จะให้ทำการเคาะไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งปริมาตรของการเคาะครั้งสุดท้ายต่างจากครั้งปริมาตรการเคาะครั้งรองสุดท้ายไม่เกิน 1 มิลลิลิตร โดยจะกำหนดให้ปริมาตรของการเคาะครั้งสุดท้ายเป็นปริมาตรหลังการเคาะ (V_f)

หลังจากหาค่าปริมาตรได้แล้วนำมาคำนวณด้วยสูตรดังต่อไปนี้

$$\rho_{bulk} = \frac{Weight}{V_0} \quad \text{และ} \quad \rho_{tap} = \frac{Weight}{V_f}$$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูปที่ 2-9 เครื่องเคาะสำหรับวัดความหนาแน่น [24]

เมื่อคำนวณได้ค่า Hausner Ratio แล้วจะสามารถใช้ทำนายการไหลของผงยาได้ดังแสดงในตารางที่ 2-2

ตารางที่ 2-2 ความสัมพันธ์ระหว่าง Hausner Ratio กับ การไหลของผงยา

| Hausner ratio | Flow character |
|---------------|-----------------|
| 1.00 – 1.11 | Excellent |
| 1.12 – 1.18 | Good |
| 1.19 – 1.25 | Fair |
| 1.26 – 1.34 | Passable |
| 1.35 – 1.45 | Poor |
| 1.46 – 1.59 | Very poor |
| > 1.60 | Very, very poor |

2. ความชื้น (Moisture) ให้ทำการทดสอบ Loss on Drying กับตัวอย่างผงยาประมาณ 1 – 2 กรัม โดยให้ความร้อนจนกระทั่งน้ำหนักของผงยาไม่เปลี่ยนแปลง คำนวณเทียบหาปริมาณความชื้นจากน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงไป

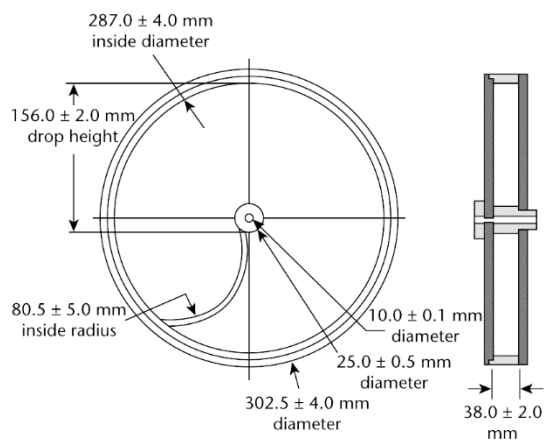
2.3.6 การตรวจและควบคุมคุณภาพของเม็ดยา

เป็นการตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ซึ่งในการศึกษานี้จะสนใจการตรวจสอบคุณภาพของคุณลักษณะทางกายภาพ ดังนี้

1. น้ำหนักเม็ดยา ให้นำตัวอย่างเม็ดยามาชั่งน้ำหนักเม็ดยาทีละเม็ดโดยเครื่องชั่งที่ผ่านการสอบเทียบแล้ว

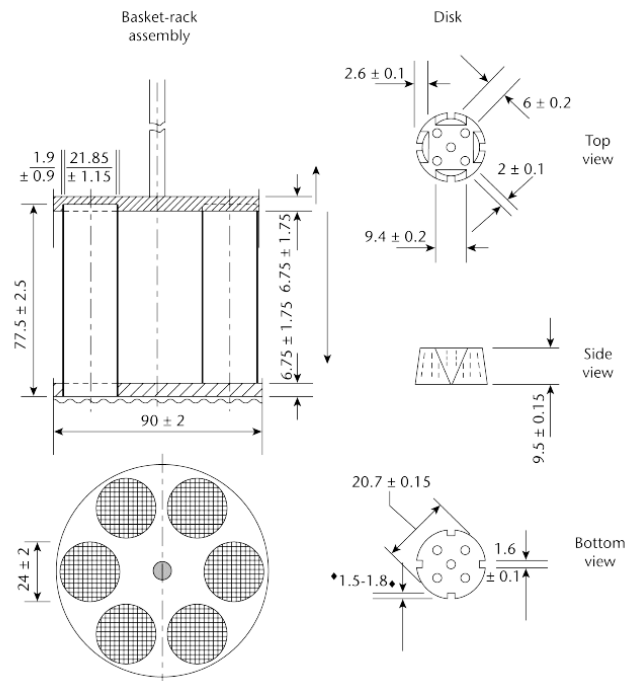
2. ความแข็ง ให้นำตัวอย่างเม็ดยาไม่น้อยกว่า 6 เม็ดมาทดสอบด้วยเครื่องวัดความแข็งที่ผ่านการสอบเทียบแล้ว ให้ระบุหน่วยวัดความแข็งให้เป็นมาตรฐานโดยเทียบ $1 \text{ Kilopond (kp)} = 1 \text{ Kilogram-Force (kgf)} = 9.80 \text{ N}$

3. ความกร่อน กรณีเม็ดยามีน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 650 มิลลิกรัม ให้สุ่มตัวอย่างเม็ดยาให้ได้น้ำหนักใกล้เคียง 6.5 กรัม กรณีเม็ดยามีน้ำหนักมากกว่า 650 มิลลิกรัม ให้สุ่มตัวอย่าง 10 เม็ด ชั่งน้ำหนักเม็ดยาเริ่มต้นให้เรียบร้อย จากนั้นนำเม็ดยาไปหมุนใน Drum ดังแสดงในรูปที่ 2-10 จำนวน 100 รอบ เอาฝุ่นที่เม็ดยาออกแล้วนำเม็ดยาเหล่านั้นไปชั่งน้ำหนัก ปกติแล้วการตรวจสอบนี้จะทำเพียงครั้งเดียว หากเม็ดยาเกิดการแตกภายหลังทำการทดสอบเสร็จแล้วให้ถือว่าการทดสอบนั้นไม่ผ่าน หากค่าความกร่อนเกินกว่าเป้าหมายให้ทำการทดสอบซ้ำจนครบ 3 ครั้ง แล้วนำค่าเฉลี่ยที่ได้มาใช้ในการพิจารณาผล [23]



รูปที่ 2-10 เครื่องวัดความกร่อนเม็ดยา [23]

4. ระยะเวลาการแตกตัว ให้วางเม็ดยาแต่ละเม็ดลงในแต่ละช่องของ Basket ดังแสดงในรูปที่ 2-11 จนครบ 6 ช่อง จากนั้นทำการเตรียมตัวกลาง เช่น น้ำ โดยคงอุณหภูมิที่ 37 ± 2 องศาเซลเซียส เมื่อครบเวลา 15 นาที จึงทำการยก Basket ออกจากตัวกลาง โดยเม็ดยาทุกเม็ดต้องแตกตัวหมด หากพบเม็ดยา 1-2 เม็ดไม่แตกตัว ให้ทำการทดสอบซ้ำอีก 12 เม็ด หากพบว่าเม็ดยาไม่น้อยกว่า 16 เม็ด จากทั้งหมด 18 เม็ดมีการแตกตัวสมบูรณ์จะถือว่าการทดสอบนั้นผ่าน กรณีอื่น ๆ ให้ถือว่าไม่ผ่าน [22]



รูปที่ 2-11 เครื่องวัดระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา [22]

5. Tensile Strength เป็นการคำนวณความแข็งแรงของเม็ดยาโดยอาศัยการคำนวณเพื่อตัดผลกระทบจากรูปร่างของเม็ดยา [51] ซึ่งค่านี้คำนวณจากสมการ

$$TS = \frac{2F}{\pi DH}$$

สำหรับเม็ดยารูปทรงระบอก

โดยกำหนดให้ F = แรงที่น้อยที่สุดที่ทำให้เม็ดยาแตก (KN)

D = ความหนาเม็ดยา (mm)

H = เส้นผ่านศูนย์กลางกลางเม็ดยา (mm)

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เมื่อศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องจะพบว่างานวิจัยจะถูกแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 2-3 และตารางที่ 2-4



ตารางที่ 2-3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการออกแบบการทดลองในกระบวนการตกยา

| งาน | DoE Type | ตัวแปรต้น | | | ตัวแปรตาม | | | | Analysis Method | | |
|------|-------------------|-----------|--------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|---------|-------------|-----------------|-----------|-------------------|
| | | วัตถุดิบ | | เครื่องตกยา | | | น้ำหนัก | ความแข็งแรง | | ความกร่อน | ระยะเวลาการแตกตัว |
| | | ความชื้น | ชนิดวัตถุดิบ | ระยะสากล่าง, ขนาดเป้า | แรงที่ใช้ตก, ความดันหัวตก | ความตึงสายพาน, ความเร็วรอบ | | | | | |
| [29] | TD L9 | ● | | ● | | ● | | | | TM | |
| [55] | TD L9 | | | | ● | | ● | | | RSM | |
| [25] | ³ CC | | | | ● | | ● | | ● | RSM | |
| [27] | ⁴ 2 FF | | | | ● | | ● | | ● | RSM | |
| [26] | ³ 3 BB | | | | ● | | ● | | ● | RSM | |
| [56] | - | | ● | ● | ● | | ● | | ● | PLS | |

DoE Type: Taguchi Design (TD), Central Composite (CC), Box-Behnken (BB), Full Factorial (FF)
 Analysis Method: Response Surface Method (RSM), Taguchi Method (TM), Partial Least Square (PLS)

ตารางที่ 2-4 งานวิจัยที่เกี่ยวกับการตอกยาโดยใช้แกรนูโลผลิตซ้ำ

| งาน | หาพารามิเตอร์ที่เหมาะสม | เปรียบเทียบผลก่อน-หลังตอก | Calcium Carbonate |
|------|-------------------------|---------------------------|-------------------|
| [52] | | ● | |
| [53] | | ● | ● |
| [54] | | ● | |

การออกแบบการทดลองในกระบวนการตอกยา

งาน Utilization of Response Surface Methodology for Modeling and Optimization of Tablet Compression Process [25] ใช้การออกแบบการทดลองแบบ 3-Level Central Composite Design โดยสนใจเฉพาะปัจจัยเครื่องตอกยา ได้แก่ Turret Speed, Pre-Compression Force, Main Compression Force และ Feeder Speed โดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบ Response Surface Methodology เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการตอกเม็ดยาให้ได้คุณลักษณะเม็ดยา เช่น Hardness, Thickness และ Disintegration Time ตามต้องการ

งาน Optimization of Granulation and Compression process Variables of Atenolol Tablets using Box-Behnken Design [26] ใช้การออกแบบการทดลองแบบ 3^3 Full Factorial Design โดยสนใจเฉพาะปัจจัยเครื่องตอกยา ได้แก่ Precompression Force, Compression Force และ Compression Speed เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการตอกเม็ดยาให้ได้คุณลักษณะเม็ดยา Tablet Hardness, Friability และ Disintegration Time ตามต้องการ

งาน QbD Approach: Tablet Compression Process Optimization Using Design of Experiments [27] ใช้การออกแบบการทดลองแบบ 2^4 Full Factorial Design โดยสนใจเฉพาะปัจจัยเครื่องตอกยา ได้แก่ Turret Speed, Pre Compression Force, Main Compression Force และ Feeder Speed เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการตอกเม็ดยาให้ได้คุณลักษณะเม็ดยา Tablet Hardness, Friability, Disintegration Time และ Tablet Thickness ตามต้องการ

งาน Designing Setting Parameter of Tablet Compression Process to Minimalize Weight Variation [29] ใช้การออกแบบการทดลอง Taguchi Design แบบ

L9 array โดยสนใจปัจจัยเครื่องตอกยา เช่น Machine Speed และ Filling Volume รวมทั้งคุณลักษณะของวัตถุดิบ เช่น ความชื้นของแกรนูล เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการตอกเม็ดยาให้ได้คุณลักษณะเม็ดยา เช่น น้ำหนัก ตามต้องการ โดยชี้วัดประสิทธิภาพกระบวนการตอกยาด้วยดัชนีความสามารถของกระบวนการภายหลังใช้พารามิเตอร์ที่ได้มาทดลองผลิตจริง

งาน Optimizing Performance of Tablet's Direct Compression Process Using Fuzzy Goal Programming [55] ใช้การออกแบบการทดลอง Taguchi Design แบบ L9 array โดยสนใจเฉพาะปัจจัยเครื่องตอกยา ได้แก่ Feed Speed, Head Pressure และ Turret Speed เพื่อปรับปรุงกระบวนการโดยใช้เทคนิค Fuzzy Goal Programming ช่วยหาพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการตั้งค่าเครื่องตอกให้สามารถผลิตเม็ดยาที่มีคุณลักษณะ เช่น Weight, Hardness และ Thickness ตามต้องการ โดยชี้วัดประสิทธิภาพกระบวนการตอกยาด้วยดัชนีความสามารถของกระบวนการ

งาน Modeling and Optimization of a Tablet Manufacturing Line [56] เป็นการนำข้อมูลการผลิตจริงในอดีตมาทำการวิเคราะห์เพื่อสร้างแบบจำลองสำหรับปรับปรุงคุณภาพผลิตภัณฑ์ โดยปัจจัยขาเข้า ได้แก่ สัดส่วนปริมาณตัวยา สัดส่วนปริมาณสารช่วยในตำรับ พารามิเตอร์ที่ใช้ในเครื่อง roller compaction และพารามิเตอร์ที่ใช้ในเครื่องตอก โดยสนใจคุณลักษณะด้านน้ำหนัก, ความแข็ง และ Disintegration Time ของเม็ดยา โดยใช้วิธี partial least square ในการวิเคราะห์และสร้างแบบจำลอง

การตอกยาโดยใช้แกรนูลผลิตซ้ำ

งาน Effect of Repeated Compaction of Tablets on Tablet Properties and Work of Compaction Using an Instrumented Laboratory Tablet Press [52] เป็นการนำสาร Avicel PH101, Dicalcium Phosphate Dihydrate (DCP) Powder, 50:50 DCP/Avicel PH101 และ Starch 1500 มาตอกอัดซ้ำ โดยพบว่า การตอกอัดซ้ำไม่ส่งผลต่อความแข็งของเม็ด Avicel PH101 แม้จะมีผลต่อความกร่อนและระยะเวลาการแตกตัวเล็กน้อย ในขณะที่การตอกอัดซ้ำกลับลดความแข็งและเพิ่มระยะเวลาการแตกตัวของเม็ด DCP แต่กลับเพิ่มความแข็งและลดความกร่อนแก่เม็ด Starch 1500

งาน Effect of Reprocessing and Excipient Characteristics on Ibuprofen Tablet Properties [53] เป็นการออกแบบการทดลองด้วย Factorial Design โดยกำหนด 3 ปัจจัยหลัก ได้แก่ ชนิดของสาร วิธีการผลิต และการทำซ้ำ ผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า

หลังจากทำการตอกซ้ำพบว่าขนาดอนุภาคของสารลดลงจากเดิม 20 – 50 % และทำให้ค่าความพรุน (Porosity) ลดลง 5 – 80 % นอกจากนี้ยังพบว่าสารช่วยทางเภสัชกรรมจำพวก Calcium Carbonate และ Calcium Diphosphate มีความสามารถในการไหลลดลง 30 – 50 %

งาน Effect of Re-Compression on the Properties of Tablets Prepared by Moist Granulation [54] เมื่อนำเม็ดยาที่ถูกบดมาตอกอัดซ้ำจะพบว่าเม็ดยามีความแข็งแรงลดลง แต่เมื่อมีการเติมน้ำเข้าไปในแกรนูลที่ถูกบดพบว่าหลังจากตอกอัดแล้วเม็ดยามีความแข็งแรงเท่าเดิม ซึ่งแสดงให้เห็นว่าความชื้นช่วยกระตุ้นให้สารยึดเกาะสามารถแสดงคุณสมบัติได้อีกครั้งหนึ่งโดยช่วยทำให้แกรนูลเกิดรูพรุนมากขึ้น

จากการพิจารณางานวิจัยทั้งหมดพบว่า การศึกษาเพื่อหาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการตอกเม็ดยา มักพิจารณาเฉพาะปัจจัยจากเครื่องตอกเท่านั้นแต่ไม่พิจารณาปัจจัยจากวัตถุดิบด้วย ในการปฏิบัติงานจริงเมื่อใช้ค่าพารามิเตอร์ที่ได้โดยที่คุณลักษณะของวัตถุดิบไม่คงที่จึงมีโอกาสพบเม็ดยาที่ไม่ผ่านข้อกำหนด

ในขณะที่การศึกษาการทำซ้ำของกระบวนการตอกอัดยามักจะกำหนดพารามิเตอร์สำหรับตอกเม็ดยาเพียงสถานะเดียวเพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของคุณลักษณะเม็ดยา ผลจากงานวิจัยแสดงให้เห็นว่าเม็ดยา Calcium Carbonate ยังคงสามารถถูกตอกอัดซ้ำให้เป็นเม็ดใหม่ได้ แต่ไม่พบงานที่ศึกษาเพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมของการตอกอัดเม็ดยาซ้ำ

ส่วนงานวิจัยที่ใกล้เคียงกับงานที่ผู้วิจัยต้องการนำเสนอ คือ งาน Designing Setting Parameter of Tablet Compression Process to Minimalize Weight Variation [29] ซึ่งสนใจทั้งปัจจัยเครื่องตอกและคุณลักษณะของวัตถุดิบ แต่เนื่องจากงานสนใจเช่นคุณลักษณะเม็ดยาเพียงลักษณะเดียว คือ น้ำหนักเม็ดยา ซึ่งอาจส่งผลให้นำพารามิเตอร์ที่ทำได้นำไปประยุกต์ใช้ผลิตจริงได้ยาก เนื่องจากในระดับอุตสาหกรรมจะสนใจคุณลักษณะของเม็ดยาหลายลักษณะร่วมกัน

ดังนั้น งานวิจัยที่มีการวิเคราะห์ค่าตอบสนองแบบหลายตัวแปรโดยพิจารณาถึงผลกระทบที่มาจากวัตถุดิบกับเครื่องจักร และงานวิจัยที่มีการหาค่าสภาวะที่เหมาะสมกับวัตถุดิบที่ผ่านการผลิตซ้ำยังมีจำนวนน้อยจึงทำให้งานวิจัยลักษณะนี้มีความน่าสนใจในการศึกษาต่อไปในอนาคต

บทที่ 3

วิธีการศึกษาวิจัย

ในบทนี้เป็นการกล่าวถึงรายละเอียดการผลิตวัตถุดิบตัวอย่างเพื่อศึกษาอิทธิพลของความชื้น วัตถุดิบแกรนูลต่อคุณลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาเข้าไปในการศึกษาด้วย ซึ่งแต่เดิมในบทที่ 1 จะกล่าวถึงปัจจัยที่ศึกษาซึ่งประกอบด้วยปัจจัยปริมาตรภายในเบ้า ปัจจัยแรงตอก และปัจจัยความเร็วรอบในการตอก รวมถึงชนิดวัตถุดิบเท่านั้น โดยขั้นตอนการผลิตวัตถุดิบตัวอย่างจะอ้างอิงตามรายละเอียดของการศึกษาเบื้องต้น แต่รายละเอียดด้านข้อกำหนดของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ รวมทั้งเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยาจะแตกต่างจากการศึกษาเบื้องต้นในบทที่ 1 ซึ่งจะกล่าวในหัวข้อต่อไป

3.1 แนวคิดการออกแบบการทดลอง

แนวคิดสำคัญในการออกแบบการทดลองของงานวิจัยนี้ คือ การแยกชนิดตัวแปรต้นตามแหล่งที่มาอย่างชัดเจนทำให้อธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยแต่ละชนิดได้สะดวก นอกจากนั้นยังได้จำนวนข้อมูลเพียงพอต่อการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้จำนวนการทดลองน้อยกว่าการออกแบบการทดลองทั่วไป และรูปแบบการทดลองที่ได้ยังคงมีความ Orthogonal อยู่ ถึงแม้รูปแบบแผนการทดลองที่ใช้จะมีจำนวนระดับของแต่ละปัจจัยไม่เท่ากัน โดยในงานวิจัยแบ่งตัวแปรต้นออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

- **ปัจจัยที่ควบคุมได้ (Controllable Factor)** เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเครื่องตอกเม็ดยา ได้แก่ ปัจจัยปริมาตรภายในเบ้า (X_V) ปัจจัยแรงตอก (X_F) และปัจจัยความเร็วรอบในการตอก (X_S) โดยในการทดลองกำหนดให้ปัจจัยเหล่านี้ถูกแบ่งออกเป็น 3 ระดับ

- **ปัจจัยที่ควบคุมไม่ได้ (Uncontrollable Factor)** หรือเรียกว่า Noise เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับวัตถุดิบ ได้แก่ ปัจจัยชนิดวัตถุดิบ (Z_T) และปัจจัยความชื้นแกรนูล (Z_M) โดยในการทดลองกำหนดให้แต่ละปัจจัยดังกล่าวถูกแบ่งออกเป็น 2 ระดับ

จากแนวคิดข้างต้นส่งผลให้ผู้วิจัยเลือกรูปแบบการทดลอง Taguchi's design L36 แบบมีการทดลองซ้ำ 3 ครั้ง ดังแสดงในตารางที่ 3-1 โดยได้มีการกำหนดปัจจัยและระดับซึ่งได้แสดงรายละเอียดไว้ในตารางที่ 3-2

ดังนั้น วัสดุดิบจะถูกแบ่งออกเป็น 4 ประเภท ตามระดับความชื้น และชนิดของวัสดุดิบ แกรนูล ทำให้ต้องมีการผลิตวัสดุดิบตามแผนการทดลองเหล่านี้ขึ้นเพื่อให้สามารถดำเนินการทดลองต่อไปได้



ตารางที่ 3-1 แผนการทดลอง Taguchi's Design L36

| Z_M | Z_T | X_V | X_F | X_S |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| -1 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| | | 0 | 0 | 0 |
| | | +1 | +1 | +1 |
| | | -1 | -1 | -1 |
| | | 0 | 0 | 0 |
| | | +1 | +1 | +1 |
| | | -1 | -1 | 0 |
| | | 0 | 0 | +1 |
| | | +1 | +1 | -1 |
| | +1 | -1 | -1 | +1 |
| | | 0 | 0 | -1 |
| | | +1 | +1 | 0 |
| | | -1 | 0 | +1 |
| | | 0 | +1 | -1 |
| | | +1 | -1 | 0 |
| | | -1 | 0 | +1 |
| | | 0 | +1 | -1 |
| | | +1 | -1 | 0 |
| +1 | -1 | -1 | 0 | -1 |
| | | 0 | +1 | 0 |
| | | +1 | -1 | +1 |
| | | -1 | 0 | 0 |
| | | 0 | +1 | +1 |
| | | +1 | -1 | -1 |
| | | -1 | +1 | 0 |
| | | 0 | -1 | +1 |
| | | +1 | 0 | -1 |
| | +1 | -1 | +1 | 0 |
| | | 0 | -1 | +1 |
| | | +1 | 0 | -1 |
| | | -1 | +1 | +1 |
| | | 0 | -1 | -1 |
| | | +1 | 0 | 0 |
| | | -1 | +1 | -1 |
| | | 0 | -1 | 0 |
| | | +1 | 0 | +1 |

ตารางที่ 3-2 การกำหนดระดับของแต่ละปัจจัย

| ชนิดปัจจัย | ตัวย่อ | รายละเอียด | ระดับ | | |
|-----------------------|--------|-------------------------------------|----------------------|------|-----------------|
| | | | -1 | 0 | 1 |
| ปัจจัยที่ควบคุมได้ | X_V | ปริมาตรภายในเบ้า (cm ³) | 1544 | 1598 | 1652 |
| | X_F | แรงตอก (KN) | 0.6 | 2.3 | 4.0 |
| | X_S | ความเร็วรอบในการตอก (rpm) | 20 | 30 | 40 |
| ปัจจัยที่ควบคุมไม่ได้ | Z_M | ความชื้น (%RH) | 1.0 | - | 2.0 |
| | Z_T | ชนิดวัตถุดิบ | แกรนูลจากการผลิตปกติ | - | แกรนูลทำซ้ำใหม่ |

3.2 การผลิตวัตถุดิบ

เพื่อให้สามารถทำการทดลองหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ ได้ วัตถุดิบแกรนูลในการทดลองนี้จำเป็นต้องมีความแตกต่างกันในด้านคุณลักษณะบางประการ จึงต้องผลิตวัตถุดิบแกรนูลให้มีความแตกต่างกันทั้งในด้านคุณลักษณะทางภาพของแกรนูล และความชื้น โดยใช้สูตรตำรับ วิธีการผลิต และเครื่องมือ ซึ่งจะกล่าวในหัวข้อถัดไป

3.2.1 สูตรตำรับที่ใช้

ในวัตถุดิบแต่ละประเภทมีองค์ประกอบของสารเคมีชนิดเดียวกันและมีสัดส่วนของสารเคมีที่ใช้เท่ากัน โดยผู้วิจัยได้พัฒนาสูตรตำรับจากการศึกษาเบื้องต้นของการออกแบบเชิงคงทนในการตอกยาเม็ดซึ่งได้แสดงตารางที่ 1-1 โดยปรับปริมาณการผลิตจาก 1.065 กิโลกรัม เป็น 15.975 กิโลกรัม รายละเอียดของสารที่ใช้และแหล่งที่มาของสารได้แสดงในตารางที่ 3-3 และ รูปที่ 3-1 ตามลำดับ

ตารางที่ 3-3 ปริมาณวัตถุดิบสารเคมีและแหล่งที่มา

| สารที่ใช้ | ปริมาณ (กิโลกรัม) | บริษัท | ประเทศ |
|---------------------------------|----------------------|--|-----------|
| Calcium Carbonate | 0.9 | Shanghai Nuocheng Pharmaceutical | China |
| Dextrose Anhydrous | 0.1 | Xining Pharmaceutical Factory | China |
| PVP K 90 (5% w/v) | 0.015 | Nanhang Industrial Co., Ltd | China |
| Magnesium Stearate | 0.005 | Faci Asia Pacific Pte Ltd | Singapore |
| Talcum | 0.01 | Guangxi Longguang Talc Development Co., Ltd | China |
| Colloidal Silicon Dioxide | 0.005 | Evonik Industries AG | Germany |
| Sodium Starch Glycolate | 0.03 | Zhongbao Chemical | China |
| Total | 1.065 | - | - |



(ก) Calcium Carbonate



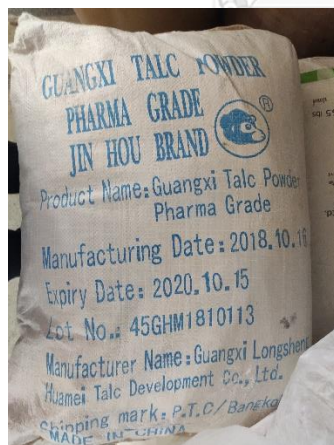
(ข) Magnesium Stearate



(ค) PVP K 90



(ง) Colloidal Silicon Dioxide

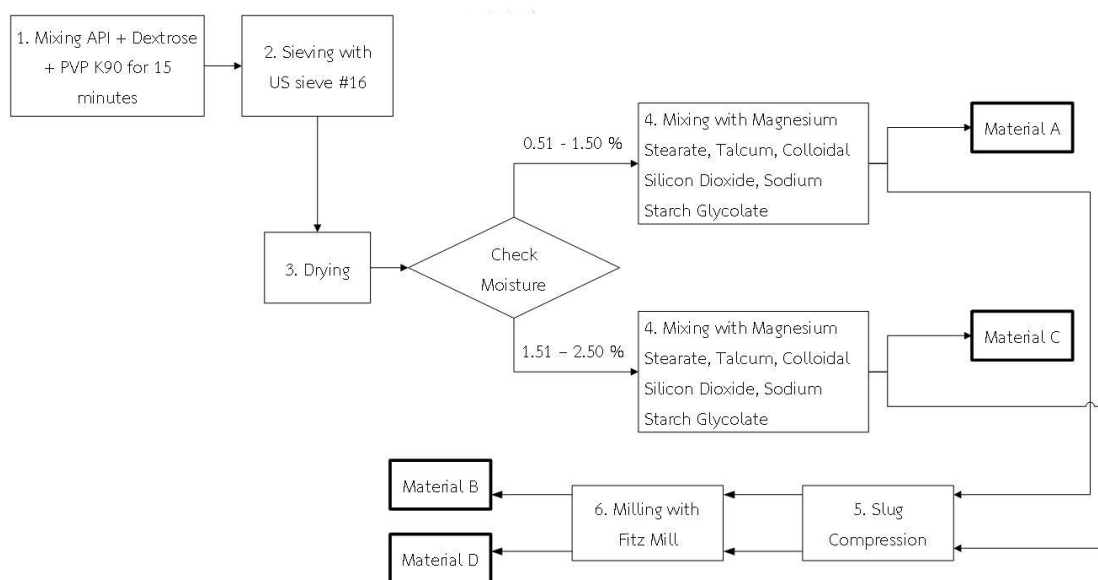


(จ) Talcum

รูปที่ 3-1 สารเคมีที่ใช้ผลิตแกรนูล

3.2.2 กระบวนการผลิตแกรนูล

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยทำการผลิตวัตถุดิบแกรนูลประเภทละ 15 กิโลกรัม ซึ่งต้องการผลิตวัตถุดิบ 4 ชนิด ดังแสดงในตารางที่ 3-4 โดยใช้เครื่องมือการผลิตแบบเดียวกับที่ใช้ในการศึกษาเบื้องต้นของการออกแบบเชิงคงทนในการตอกยาเม็ด ในหัวข้อ 1.2.3 การผลิตแกรนูลตัวอย่างและคุณสมบัติของวัตถุดิบ โดยในส่วนนี้ผู้วิจัยทำการปรับเปลี่ยนค่าความชื้นเป้าหมายให้เพิ่มขึ้น เพราะปริมาณการผลิตแกรนูลที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้ระยะเวลาการอบเพื่อให้ได้ค่าเป้าหมายก่อนหน้าเพิ่มมากขึ้น



รูปที่ 3-2 ขั้นตอนการผลิตแกรนูลแต่ละชนิด

จากรูปที่ 3-2 ขั้นตอนการผลิตแกรนูลจะประกอบไปด้วย

1. นำ Calcium Carbonate และ Dextrose Anhydrous มาผสมแห้งเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นผสม PVP K 90 ที่มีความเข้มข้น 5% w/v ในปริมาณ 4.5 ลิตร กับผงยาที่ได้จากขั้นตอนก่อนหน้า เป็นเวลา 10 นาที ภายในเครื่อง High Speed Granulator จะได้ Dump Mass ออกมา

2. นำ Dump Mass ที่ได้จากขั้นตอนก่อนหน้าไปรีดผ่านเครื่องรีดแกรนูลผ่านตะแกรงเบอร์ 16 จะได้แกรนูลที่มีความชื้นจาก Binder หลงเหลืออยู่

3. นำแกรนูลที่ได้จากการรีดไปอบให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 65 - 70 °C เป็นระยะเวลาประมาณ 5 - 6 ชั่วโมง ด้วยตู้อบแกรนูลแบบถาด โดยมีค่าความชื้นเป้าหมายแตกต่างกันตามชนิดวัตถุดิบ ดังนี้

- ความชื้นของวัตถุดิบ A และวัตถุดิบ B จะมีค่าความชื้นเป้าหมายอยู่ที่ 0.51 - 1.50 %

- ความชื้นของวัตถุดิบ C และวัตถุดิบ D จะมีค่าความชื้นเป้าหมายอยู่ที่ 1.51 - 2.50 %

4. นำแกรนูลที่ผ่านการอบแล้วไปผสมเข้ากับสารช่วยทางเภสัชกรรมตัวอื่น ๆ เช่น Magnesium Stearate, Talcum, Colloidal Silicon Dioxide และ Sodium Starch Glycolate เป็นระยะเวลา 30 นาที ด้วยการเขย่าผสมในถุงพลาสติกขนาดใหญ่จำนวน 100 รอบ เมื่อผสมแล้วจะได้วัตถุดิบแกรนูลจากกระบวนการผลิต ได้แก่ วัตถุดิบ A (Material A) และวัตถุดิบ C (Material C) ที่พร้อมเข้าสู่ขั้นตอนการตอกเม็ดยาเพื่อการทดลองต่อไป รวมทั้งได้วัตถุดิบ B (Material B) และวัตถุดิบ D (Material D) ที่พร้อมเข้าสู่กระบวนการทำซ้ำในขั้นตอนต่อไปเช่นกัน

5. ภายหลังจากเสร็จสิ้นขั้นตอนในข้อ 4. วัตถุดิบ B และวัตถุดิบ D จะถูกนำไปตอกด้วยเครื่องตอกเม็ดยาให้กลายเป็นเม็ด Slug อีกครั้งหนึ่ง

6. นำเม็ด Slug ที่ได้มาทำการบดซ้ำด้วยเครื่องบด Fitz Mill ผ่านตะแกรงเบอร์ 16 ให้กลายเป็นวัตถุดิบแกรนูลพร้อมตอกอีกครั้งหนึ่ง เมื่อเสร็จสิ้นขั้นตอนนี้จะได้วัตถุดิบแกรนูลทำซ้ำใหม่ ได้แก่ วัตถุดิบ B (Material B) และวัตถุดิบ D (Material D) ที่พร้อมเข้าสู่ขั้นตอนการตอกเม็ดยาเพื่อการทดลองต่อไป

ภายหลังจากการผลิตเสร็จสิ้นจึงได้วัตถุดิบทั้ง 4 ชนิด สามารถสรุปได้ว่าวัตถุดิบแต่ละชนิดถูกกำหนดให้มีค่าต่างกันไปดังแสดงในตารางที่ 3-4

ตารางที่ 3-4 ความแตกต่างระดับของปัจจัยกับประเภทวัตถุดิบ

| Z_M | Z_T | ชนิดวัตถุดิบ | รายละเอียด |
|-------|-------|--------------|--|
| -1 | -1 | วัตถุดิบ A | แกรนูลจากกระบวนการผลิตที่มีความชื้นต่ำ |
| -1 | +1 | วัตถุดิบ B | แกรนูลทำซ้ำใหม่ที่มีความชื้นต่ำ |
| +1 | -1 | วัตถุดิบ C | แกรนูลจากกระบวนการผลิตที่มีความชื้นสูง |
| +1 | +1 | วัตถุดิบ D | แกรนูลทำซ้ำใหม่ที่มีความชื้นสูง |

3.2.3 การตรวจสอบคุณภาพแกรนูล

คุณลักษณะของแกรนูลที่ต้องการตรวจสอบจะเหมือนกับรายละเอียดการศึกษาเบื้องต้นของการออกแบบเชิงคงทนในการตอกยาเม็ด

1. ความหนาแน่นปรากฏและความหนาแน่นหลังการเคาะ (Bulk and Tapped density) สามารถคำนวณได้ตามหัวข้อ 2.3.5 การตรวจและควบคุมคุณภาพของแกรนูล เรื่อง ค่าความหนาแน่น และ Hausner Ratio โดยมีรายละเอียดการวิธีการหาค่าปริมาตรที่ต่างออกไป ดังนี้

- **วิธีหาปริมาตรปรากฏ** ทำโดยชั่งน้ำหนักสาร 30 ± 0.03 กรัม แล้วเทลงในกระบอกตวงขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นอ่านค่าปริมาตรปรากฏ (V_0) บนกระบอกตวง

- **วิธีหาปริมาตรหลังการเคาะ** ทำโดยนำกระบอกตวงที่มีสารซึ่งถูกวัดปริมาตรปรากฏแล้ว มาทำการเคาะด้วยเครื่องเคาะดังแสดงในรูปที่ 3-3 โดยใช้ตัวอย่างสารเดียวกัน เพื่อหาปริมาตรภายหลังการเคาะจำนวน 10, 500 และ 1250 ครั้ง ตามลำดับ (V_{10} , V_{500} และ V_{1250}) โดยการตรวจสอบจะเสร็จสิ้นก็ต่อเมื่อ V_{500} และ V_{1250} ต่างกันไม่มากกว่า 1 มิลลิลิตร โดยจะกำหนดให้ V_{1250} เป็นปริมาตรหลังการเคาะ (V_f)



รูปที่ 3-3 เครื่องเคาะสำหรับหาค่าความหนาแน่นภายหลังการเคาะ และกระบอกตวง

2. Sieve Analysis

ซั่งตัวอย่างสารจำนวน 15 กรัม จากนั้นจึงนำสารไปผ่านแรงที่ถูกจัดเรียงไว้ ซึ่งประกอบไปด้วยแรงที่มีรูขนาด 0.85, 0.425, 0.25, 0.18, 0.15, 0.106, 0.075, 0.045 และ 0.038 มิลลิเมตร โดยจัดเรียงให้แรงที่มีรูขนาดใหญ่สุดอยู่ชั้นแรก แล้วจึงจัดให้แรงที่มีขนาดรองลงมาอยู่ชั้นล่างโดยเรียงจากขนาดใหญ่ไปเล็กตามลำดับ โดยใช้ระยะเวลาการทดสอบ 5 นาที และใช้แรงสั่นระดับ 2 ด้วยเครื่อง Filtra รุ่น FT – 150M ดังแสดงในรูปที่ 3-4



รูปที่ 3-4 เครื่อง Sieve Analysis

3. Loss on Drying

ทำการทดสอบ Loss on Drying กับผงยาประมาณ 1 – 2 กรัม โดยให้ความร้อนจนกระทั่งน้ำหนักของผงยาไม่เปลี่ยนแปลง คำนวณเทียบหาปริมาณความชื้นจากน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงไปด้วยเครื่อง Mettler Toledo รุ่น HR83 ดังแสดงในรูปที่ 3-5



รูปที่ 3-5 เครื่องทดสอบ Loss on Drying

3.3 การปรับตั้งเครื่องจักร

ในงานวิจัยนี้มีการเปลี่ยนแปลงเครื่องจักรที่ใช้ในการตอกเม็ดยาจากเครื่องตอกยา Rotary 4 สากรุ่นเก่าเป็นเครื่องตอก Rotary ชนิด 4 สากรุ่น NRIR 4 B,D หมายเลข 1101NRIR4BD003 ซึ่งเครื่องจักรรุ่นดังกล่าวมีระบบวัดแรงตอกยาจึงทำให้สามารถวัดการเปลี่ยนแปลงขณะตอกเม็ดยาได้ดังแสดงในรูปที่ 3-6 โดยการปรับตั้งค่าและกำหนดระดับของปัจจัยจากเครื่องจักรมีรายละเอียดดังต่อไปนี้



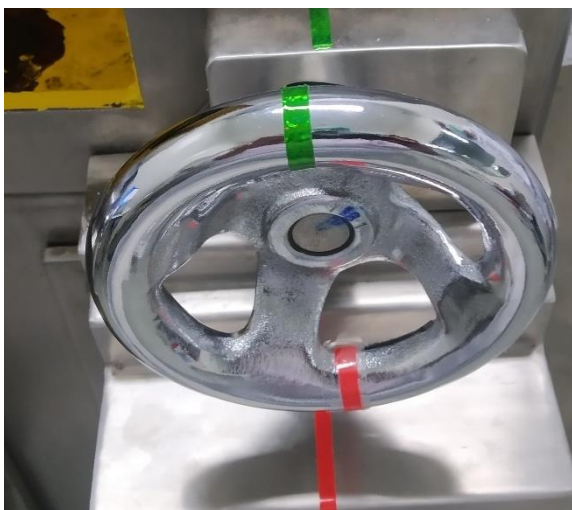
รูปที่ 3-6 เครื่องตอกยา Rotary รุ่น NRIR 4 B,D

3.3.1 ปัจจัยปริมาตรภายในเบ้า

ในการศึกษานี้ปัจจัยปริมาตรภายในเบ้า (X_v) ถูกกำหนดระดับของปัจจัยออกเป็น 3 ระดับดังแสดงในตารางที่ 3-5 โดยสามารถปรับระดับปริมาตรภายในเบ้าที่ต้องการได้โดยการหมุนวงล้อควบคุมของเครื่องจักรดังแสดงในรูปที่ 3-7 โดยการหมุนวงล้อตามเข็มนาฬิกา และการหมุนทวนเข็มนาฬิกา จะเป็นการลดปริมาตรและเพิ่มปริมาตรแรงตามลำดับ ซึ่งการหมุนวงล้อครึ่งรอบจะเป็นการเพิ่มหรือลดแรงตอกตามที่กำหนดไว้ โดยค่าปริมาตรจะสามารถวัดได้โดยใช้เวอเนียร์วัดความลึกภายในของตัวเบ้าจากนั้นจึงนำมาคำนวณปริมาตรด้วยสูตรคำนวณปริมาตรทรงกระบอก

ตารางที่ 3-5 ระดับของปัจจัยปริมาตรภายในเบ้า

| ระดับ | -1 | 0 | +1 |
|-------------------------------------|------|------|------|
| ปริมาตรภายในเบ้า (cm ³) | 1544 | 1598 | 1652 |



รูปที่ 3-7 วงล้อปรับปริมาตร

3.3.2 ปัจจัยแรงตอก

ในการศึกษานี้ปัจจัยแรงตอก (X_F) ถูกกำหนดระดับของปัจจัยออกเป็น 3 ระดับดังแสดงในตารางที่ 3-6 โดยปรับระดับแรงตอกที่ต้องการได้ด้วยการหมุนวงล้อควบคุมของเครื่องจักรดังแสดงในรูปที่ 3-8 โดยการหมุนวงล้อตามเข็มนาฬิกา และการหมุนทวนเข็มนาฬิกา จะเป็นการเพิ่มแรงตอกและลดแรงตอกตามลำดับ ซึ่งการหมุนวงล้อ 1 รอบจะเป็นการเพิ่มหรือลดแรงตอกตามที่กำหนดไว้ซึ่งค่าแรงตอกที่ได้นั้นจะถูกแสดงบนหน้าจอคอมพิวเตอร์

ตารางที่ 3-6 ระดับของปัจจัยแรงตอก

| ระดับ | -1 | 0 | +1 |
|-------------|-----|-----|-----|
| แรงตอก (KN) | 0.6 | 2.3 | 4.0 |



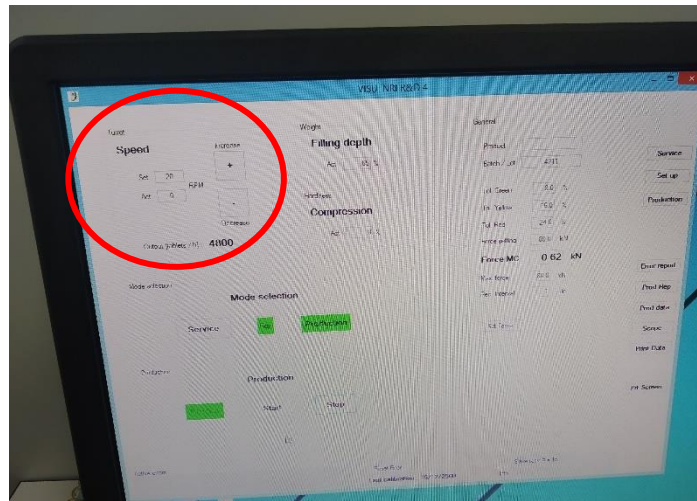
รูปที่ 3-8 วงล้อปรับแรงตอก

3.3.3 ปัจจัยความเร็วรอบในการตอก

ในการศึกษานี้ปัจจัยความเร็วรอบในการตอก (X_5) ถูกกำหนดระดับของปัจจัยออกเป็น 3 ระดับดังแสดงในตารางที่ 3-7 โดยสามารถปรับระดับที่ต้องการได้โดยควบคุมคำสั่งบนหน้าจอกอมพิวเตอร์โดยตรงดังแสดงในรูปที่ 3-9

ตารางที่ 3-7 ระดับของปัจจัยความเร็วรอบในการตอก

| ระดับ | -1 | 0 | +1 |
|-------------------|----|----|----|
| ความเร็วรอบ (rpm) | 20 | 30 | 40 |



รูปที่ 3-9 หน้าจอปรับตั้งค่าความเร็วรอบในการตอก

3.4 การวัดค่าผลตอบสนอง

ค่าตอบสนองของเม็ดยาที่ถูกสนใจในการการศึกษานี้ ได้แก่ น้ำหนัก, Tensile Strength, ความกรอบ และระยะเวลาการแตกตัว จะถูกวัดค่าโดยมีรายละเอียด ดังนี้

3.4.1 น้ำหนัก

การวัดน้ำหนักทำโดยสุ่มตัวอย่างเม็ดยาจำนวน 30 เม็ดจากแต่ละการทดลองมาชั่ง น้ำหนักเม็ดยาทีละเม็ดโดยใช้เครื่องชั่ง METTLER TOLEDO XS205 ดังแสดงในรูปที่ 3-10



รูปที่ 3-10 เครื่องชั่งน้ำหนักเม็ดยา

3.4.2 Tensile Strength

การวัดความแข็ง ความหนา และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางทำโดยนำตัวอย่างเม็ดยาจำนวน 30 เม็ด จากชั้นตอนชั่งน้ำหนักมาทดสอบทีละเม็ด โดยค่อยๆ เพิ่มแรงบีบอัดมากที่สุดซึ่งทำให้เม็ดยาเริ่มแตกด้วยเครื่องวัดความแข็ง Pharma test รุ่น PTB 311E ดังแสดงในรูปที่ 3-11 นอกจากนั้นเครื่องนี้จะใช้วัดค่าความหนา และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางได้อีกด้วย จากนั้นจึงนำข้อมูลที่ได้อ้อมาคำนวณค่า Tensile Strength [51]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูปที่ 3-11 เครื่องวัดความแข็ง ความหนา และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเม็ดยา

3.4.3 ความกร่อน

การวัดความกร่อนทำโดยสู่มตัวอย่างเม็ดยาจำนวน 10 เม็ด มาชั่งน้ำหนักรวมก่อนเริ่มทดสอบ จากนั้นจึงทำการทดสอบความกร่อนโดยนำเม็ดยาไปหมุนใน Drum ของเครื่อง Pharma test รุ่น PTF 20ER ดังแสดงในรูปที่ 3-12 จำนวน 100 รอบ จากนั้นนำเม็ดยาที่ได้ซึ่งนำฝุ่นผงยาออกแล้วไปชั่งน้ำหนักอีกครั้งเพื่อหาร้อยละความแตกต่างของน้ำหนักเทียบกับน้ำหนักเริ่มต้น หรือเรียกว่าค่าความกร่อน



รูปที่ 3-12 เครื่องวัดความกร่อนเม็ดยา

3.4.4 ระยะเวลาการแตกตัว

การวัดระยะเวลาการแตกตัวทำโดยสู่มตัวอย่างเม็ดยาจำนวน 6 เม็ด มาใช้ทดสอบ โดยเริ่มวางเม็ดยาแต่ละเม็ดลงในแต่ละช่อง Basket ของเครื่องวัดการแตกตัว ERWEKA รุ่น ZT52 ดังแสดงในรูปที่ 3-13 จนครบ 6 ช่อง จากนั้นทำการเตรียมตัวกลาง ได้แก่ น้ำ โดยต้องทำให้อุณหภูมิคงอยู่ที่ 37 ± 2 องศาเซลเซียส เมื่อตัวกลางมีอุณหภูมิตามต้องการจึงเริ่มทำการทดสอบการแตกตัวเป็นระยะเวลา 15 นาที เมื่อครบกำหนดจึงหยุดการทดลอง



รูปที่ 3-13 เครื่องวัดระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา

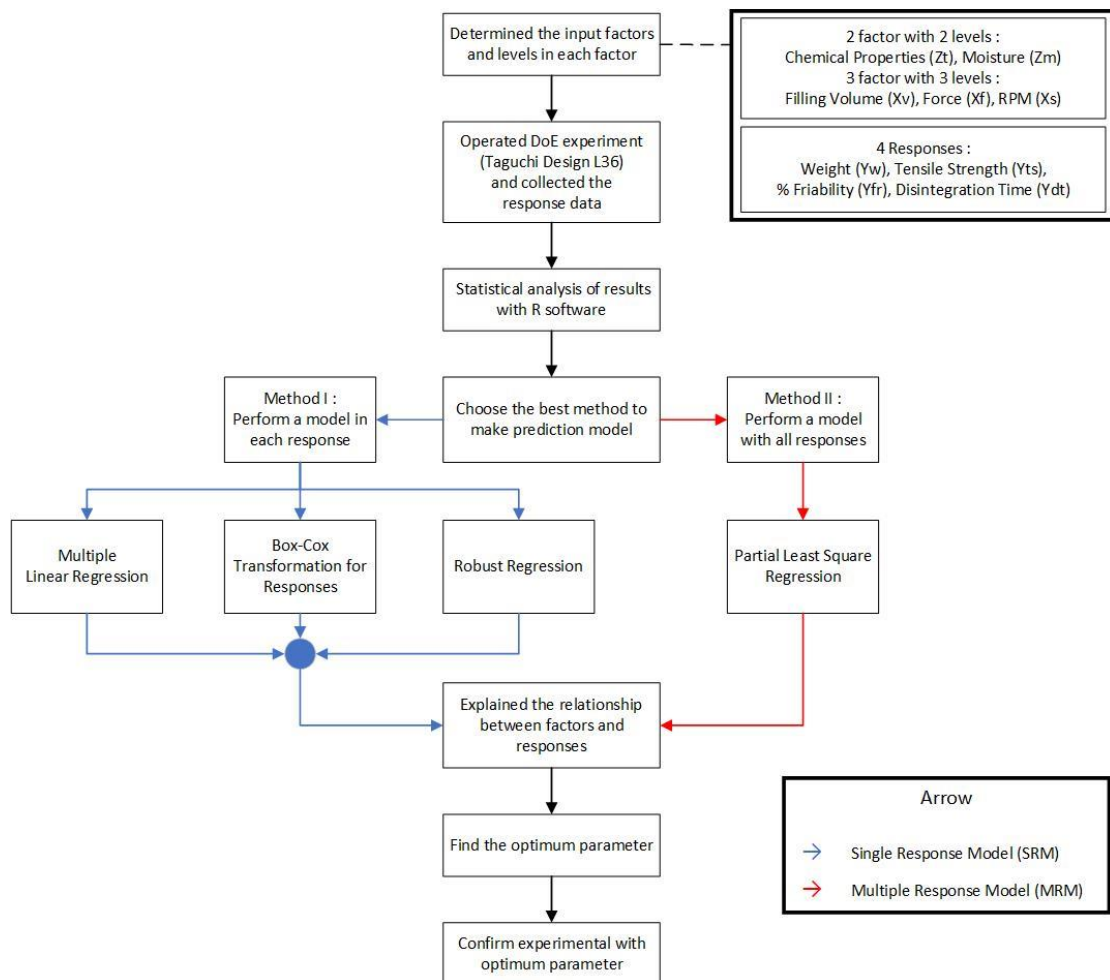
จากวิธีการวัดค่าตอบสนองข้างต้นจะพบว่าค่าน้ำหนัก และ Tensile Strength จะมีการใช้ตัวอย่างเม็ดยาร่วมกัน โดยผู้วิจัยทำการสุ่มตัวอย่างเม็ดยาเพื่อวัดค่าน้ำหนักเม็ดยาก่อน จากนั้นจึงทำการวัดค่า Tensile Strength เป็นลำดับต่อมา ในขณะที่ค่าความกร่อน และ ระยะเวลาการแตกตัวจะแยกสุ่มตัวอย่างเม็ดยาใหม่เพื่อวัดค่า โดยมีรายละเอียดแสดงในตารางที่ 3-8

ตารางที่ 3-8 ที่มาและจำนวนของเม็ดยาตัวอย่างที่ใช้ในการวัดค่าตอบสนอง

| ค่าตอบสนอง | รายละเอียด | ที่มาเม็ดยา ตัวอย่าง | จำนวน (เม็ด) |
|-----------------------|---|-------------------------|-----------------|
| น้ำหนัก | ชั่งน้ำหนักเม็ดยาที่ละเม็ด | | |
| Tensile Strength | วัดค่าความแข็ง ความหนา และขนาด เส้นผ่านศูนย์กลาง แล้วจึงนำข้อมูลที่ได้ ไปคำนวณ Tensile Strength | ใช้ตัวอย่าง ร่วมกัน | 30 |
| ความกร่อน | นำเม็ดยาไปหมุนใน Drum จำนวน 100 รอบ | สุ่มตัวอย่างใหม่ | 10 |
| ระยะเวลา การแตกตัว | ทดสอบการแตกตัวเป็น ระยะเวลา 15 นาที | สุ่มตัวอย่างใหม่ | 6 |

3.5 การวิเคราะห์ทางสถิติและสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์

นำค่าตอบสนองที่ได้จากการเก็บข้อมูลมาทดสอบทางสถิติโดยใช้วิธี ANOVA ด้วยโปรแกรม RStudio เพื่อหาปัจจัยที่มีผลกระทบต่อค่าผลตอบสนองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากนั้นจึงทำการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ เช่น Linear Regression Model และ Partial Least Square Model เป็นต้น สำหรับหาค่าพารามิเตอร์การตั้งค่าเครื่องตอกยาต่อไป โดยมีแนวคิดในการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ ดังแสดงในรูปที่ 3-14



รูปที่ 3-14 แนวคิดการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์

แนวคิดการสร้างแบบจำลองแบ่งออกเป็น 2 แนวทางตามสีของลูกศร โดยแนวทางแรกเป็นการสร้างแบบจำลองเพื่อทำนายค่าตอบสนองตัวเดียว (Single Independent Response Model; SRM) ตามลูกศรสีน้ำเงิน เริ่มจากการนำข้อมูลที่ได้มาสร้าง Linear Regression Model with/without Interactions หากแบบจำลองข้างต้นยังไม่เหมาะสม จึงจะทำการ Box-Cox Transformations ของค่าตอบสนองเพื่อแปลงค่า จากนั้นจึงทำการสร้าง Linear Regression Model with/without Interactions อีกครั้งหนึ่ง และสุดท้ายจึงทำการสร้าง Robust Regression Model ตามลำดับ ส่วนแนวทางที่สองเป็นการสร้างแบบจำลองเพื่อทำนายค่าตอบสนองแบบหลายตัว (Multiple Dependent Response Model; MRM) ตามลูกศรสีแดง ซึ่งจะทำการสร้าง Partial Least Square Model ขึ้น ภายหลังจากการสร้างแบบจำลองจากทั้งสองแนวทางเรียบร้อยแล้วจึงทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการทำนายกับแบบจำลองชนิดต่าง ๆ ที่ถูกสร้างขึ้น โดยอาศัยค่า Akaike

Information Criterion (AIC) และ Mean Absolute Percentage Error (MAPE) โดยข้อมูลการเปรียบเทียบและรายละเอียดการวิเคราะห์จะถูกนำเสนอในหัวข้อต่อไป

โดยแบบจำลอง SRM ของแต่ละค่าตอบสนองที่ถูกสร้างขึ้นจะทำการกำหนดชื่อแบบจำลองซึ่งมีลักษณะ ดังนี้

XX.YY

โดยที่ XX หมายถึง ชนิดของแบบจำลอง

YY หมายถึง รายละเอียดย่อยของแบบจำลอง

โดยความหมายและรายละเอียดของตัวย่อชื่อแบบจำลองได้แสดงไว้ในตารางที่ 3-9

ตารางที่ 3-9 ความหมายและรายละเอียดของตัวย่อชื่อแบบจำลอง

| XX | | YY | |
|--------|---------------------------------|--------|--|
| ตัวย่อ | ชนิดแบบจำลอง | ตัวย่อ | รายละเอียดแบบจำลอง |
| LM | Linear Model | .WO | without interaction |
| | | .WI | with interaction |
| | | .WIS | stepwise method with interaction |
| BM | Box – Cox Transformations Model | .RV | with real gamma value of response |
| | | .RVS | stepwise method with real gamma value of response |
| | | .SQRT | with square root value of response |
| | | .SQRTS | stepwise method with square root value of response |
| RM | Robust Model | .HB | M-estimator with huber weight |
| | | .HP | M-estimator with hampel weight |
| | | .BS | M-estimator with bisquare weight |
| | | .MM | MM-estimator |

บทที่ 4

ผลการศึกษา

ภายหลังจากการทดลองตามรายละเอียดในบทที่ 3 เพื่อเก็บข้อมูลการทดลองแล้ว จึงนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์เพื่อสร้างแบบจำลองตามแนวทางที่กำหนดไว้ข้างต้น โดยคัดเลือกแบบจำลองที่ดีที่สุดจากค่า AIC และ MAPE โดยในบทนี้จะกล่าวถึงผลการทดลองเกี่ยวกับวัตถุดิบและเม็ดยา ผลการวิเคราะห์แบบจำลองถดถอยพหุคูณเชิงเส้น ผลการวิเคราะห์สำหรับแบบจำลอง Partial Least Square และการเปรียบเทียบแบบจำลอง ตามลำดับ

4.1 ผลการทดลอง

ข้อมูลรายละเอียดของคุณลักษณะของวัตถุดิบที่ใช้ในการทดลองพบว่าค่าความชื้นอยู่ภายใต้ข้อกำหนด คือ ความชื้นต่ำอยู่ในช่วง 0.51 – 1.50 % และความชื้นสูงอยู่ในช่วง 1.51 – 2.50 % รวมทั้งมีคุณลักษณะที่ต่างกัน คือ Extragranular และ Intragranular ดังแสดงในตารางที่ 4-1 ดังนี้


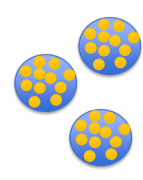
ตารางที่ 4-1 ค่าความชื้นและคุณลักษณะของวัตถุดิบในการทดลอง

| ชนิด วัตถุดิบ | รายละเอียด | ค่าเฉลี่ย ความชื้น (%RH) | คุณลักษณะ |
|------------------|--|--------------------------------|---------------|
| วัตถุดิบ A | แกรนูลจากกระบวนการผลิตที่มีความชื้นต่ำ | 1.01 | Extragranular |
| วัตถุดิบ B | แกรนูลทำซ้ำใหม่ที่มีความชื้นต่ำ | 1.34 | Intragranular |
| วัตถุดิบ C | แกรนูลจากกระบวนการผลิตที่มีความชื้นสูง | 1.91 | Extragranular |
| วัตถุดิบ D | แกรนูลทำซ้ำใหม่ที่มีความชื้นสูง | 2.15 | Intragranular |

เมื่อศึกษาคุณลักษณะของวัตถุดิบจะพบว่าแกรนูลจากกระบวนการผลิตมีความเป็น Extragranular ซึ่งหมายถึง สารช่วยทางเภสัชกรรมทำการเคลือบเม็ดแกรนูลเคลือบคาร์บอนเนตไว้ด้านนอก ในขณะที่แกรนูลทำซ้ำใหม่มีความเป็น Intragranular ซึ่งหมายถึง สารช่วยทางเภสัชกรรมถูกกระจายอยู่ภายในเม็ดแกรนูลเคลือบคาร์บอนเนต นอกจากนั้นยังมีคุณลักษณะอื่นๆที่แกรนูลจาก

กระบวนการผลิตและแกรนูลทำซ้ำใหม่มีความแตกต่างกัน เช่น Hausner Ratio, Compressibility Index, ขนาดอนุภาค และการกระจายขนาดอนุภาค ซึ่งคุณลักษณะเหล่านั้นเป็นคุณลักษณะเฉพาะตามชนิดสารส่งผลให้ต้องพิจารณาข้อมูลของวัตถุดิบในรูปแบบชนิดของวัตถุดิบดังแสดงในตารางที่ 4-2

ตารางที่ 4-2 ความแตกต่างด้านคุณลักษณะของชนิดแกรนูล

| | แกรนูลจากการผลิต ($Z_T = -1$) | แกรนูลทำซ้ำใหม่ ($Z_T = +1$) |
|----------------------------|---|--|
| การไหล (Hausner Ratio) | Fair | Good |
| Compressibility Index | สูง | ต่ำ |
| ขนาดอนุภาค | ใหญ่ | เล็ก |
| การกระจายขนาดอนุภาค (SPAN) | กว้าง | แคบ |
| การกระจายของสารช่วย | Extragranular  | Intragranular  |

ภายหลังทราบข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุดิบแล้ว จึงแสดงข้อมูลค่าเฉลี่ยผลการทดลองในแต่ละการทดลองของเม็ดยาตามชนิดวัตถุดิบ A, B, C และ D ในตารางที่ 4-3, ตารางที่ 4-4, ตารางที่ 4-5 และ ตารางที่ 4-6 ตามลำดับ ดังนี้

ตารางที่ 4-3 ค่าเฉลี่ยผลการทดลองในแต่ละการทดลองของวัสดุดิบ A

| Code | moistID | chemID | moldID | forceID | rpmID | weight.avg | tensile.avg | friability | DT.avg |
|------|---------|--------|--------|---------|-------|------------|-------------|------------|-----------|
| A1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0.982053 | 0.063339 | 0.004220 | 1077.0000 |
| A1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0.986273 | 0.085254 | 0.006854 | 1018.5000 |
| A1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0.978063 | 0.089475 | 0.003170 | 1026.6670 |
| A2 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1.080807 | 0.683121 | 0.000293 | 405.3333 |
| A2 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1.089583 | 0.593519 | 0.000265 | 409.1667 |
| A2 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1.090370 | 0.528965 | 0.000218 | 413.6667 |
| A3 | -1 | -1 | 1 | 1 | 1 | 1.135937 | 0.575598 | 0.000380 | 556.8333 |
| A3 | -1 | -1 | 1 | 1 | 1 | 1.131067 | 0.685214 | 0.000612 | 540.3333 |
| A3 | -1 | -1 | 1 | 1 | 1 | 1.134310 | 0.644134 | 0.000195 | 561.6667 |
| A4 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 1.006413 | 0.079644 | 0.001847 | 894.0000 |
| A4 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0.995157 | 0.087079 | 0.004600 | 885.6667 |
| A4 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 1.057193 | 0.105215 | 0.002111 | 875.5000 |
| A5 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1.095517 | 0.892065 | 0.000644 | 378.8333 |
| A5 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1.098343 | 0.753336 | 0.000474 | 420.6667 |
| A5 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1.091093 | 1.004362 | 0.000950 | 419.6667 |
| A6 | -1 | -1 | 1 | 1 | 1 | 1.114213 | 1.632234 | 0.001164 | 456.3333 |
| A6 | -1 | -1 | 1 | 1 | 1 | 1.119897 | 1.529195 | 0.000389 | 461.3333 |
| A6 | -1 | -1 | 1 | 1 | 1 | 1.114650 | 1.496753 | 0.001459 | 466.5000 |
| A7 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 1.030877 | 0.605262 | 0.001063 | 567.0000 |
| A7 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 1.026503 | 0.490728 | 0.001096 | 503.5000 |
| A7 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 1.021290 | 0.437635 | 0.001119 | 552.3333 |
| A8 | -1 | -1 | 0 | 0 | 1 | 1.075020 | 0.955300 | 0.000697 | 447.6667 |
| A8 | -1 | -1 | 0 | 0 | 1 | 1.077303 | 0.917315 | 0.001104 | 446.6667 |
| A8 | -1 | -1 | 0 | 0 | 1 | 1.079603 | 0.834064 | 0.001571 | 463.1667 |
| A9 | -1 | -1 | 1 | 1 | -1 | 1.156457 | 1.425454 | 0.000259 | 491.6667 |
| A9 | -1 | -1 | 1 | 1 | -1 | 1.151297 | 1.417133 | 0.000182 | 481.8333 |
| A9 | -1 | -1 | 1 | 1 | -1 | 1.150823 | 1.167355 | 0.000585 | 486.6667 |

ตารางที่ 4-4 ค่าเฉลี่ยผลการทดลองในแต่ละการทดลองของวัสดุดิบ B

| Code | moistD | chemiD | moldID | forcelD | rpmID | weight.avg | tensile.avg | friability | DT.avg |
|------|--------|--------|--------|---------|-------|------------|-------------|------------|----------|
| B1 | -1 | 1 | -1 | -1 | 1 | 1.003463 | 0.714250 | 0.000190 | 436.8333 |
| B1 | -1 | 1 | -1 | -1 | 1 | 1.013310 | 0.662739 | 0.000167 | 428.6667 |
| B1 | -1 | 1 | -1 | -1 | 1 | 1.008997 | 0.780056 | 0.000346 | 445.5000 |
| B2 | -1 | 1 | 0 | 0 | -1 | 1.068440 | 1.471488 | 0.000159 | 401.8333 |
| B2 | -1 | 1 | 0 | 0 | -1 | 1.065553 | 1.330997 | 0.000337 | 402.6667 |
| B2 | -1 | 1 | 0 | 0 | -1 | 1.062480 | 1.291769 | 0.000534 | 407.0000 |
| B3 | -1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1.116820 | 2.099456 | 0.001233 | 403.3333 |
| B3 | -1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1.114097 | 1.831077 | 0.001010 | 402.0000 |
| B3 | -1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1.117973 | 1.797807 | 0.000543 | 396.1667 |
| B4 | -1 | 1 | -1 | 0 | 1 | 1.014230 | 0.974256 | 0.000728 | 379.6667 |
| B4 | -1 | 1 | -1 | 0 | 1 | 1.022920 | 0.425177 | 0.000989 | 379.1667 |
| B4 | -1 | 1 | -1 | 0 | 1 | 1.014077 | 1.254196 | 0.000603 | 372.6667 |
| B5 | -1 | 1 | 0 | 1 | -1 | 1.065550 | 1.005445 | 0.000819 | 370.3333 |
| B5 | -1 | 1 | 0 | 1 | -1 | 1.067370 | 1.031359 | 0.000700 | 374.1667 |
| B5 | -1 | 1 | 0 | 1 | -1 | 1.056127 | 1.685470 | 0.000715 | 370.6667 |
| B6 | -1 | 1 | 1 | -1 | 0 | 1.121807 | 1.087949 | 0.000223 | 386.3333 |
| B6 | -1 | 1 | 1 | -1 | 0 | 1.130923 | 1.149663 | 0.000346 | 382.8333 |
| B6 | -1 | 1 | 1 | -1 | 0 | 1.154593 | 1.605239 | 0.000456 | 384.0000 |
| B7 | -1 | 1 | -1 | 0 | 1 | 1.039603 | 1.340623 | 0.000583 | 383.1667 |
| B7 | -1 | 1 | -1 | 0 | 1 | 1.022960 | 1.184111 | 0.000545 | 379.6667 |
| B7 | -1 | 1 | -1 | 0 | 1 | 1.025383 | 1.128975 | 0.002963 | 380.3333 |
| B8 | -1 | 1 | 0 | 1 | -1 | 1.080653 | 2.032709 | 0.001926 | 384.3333 |
| B8 | -1 | 1 | 0 | 1 | -1 | 1.069410 | 2.127140 | 0.002028 | 382.3333 |
| B8 | -1 | 1 | 0 | 1 | -1 | 1.098273 | 1.792431 | 0.007851 | 381.3333 |
| B9 | -1 | 1 | 1 | -1 | 0 | 1.135900 | 1.883320 | 0.001106 | 409.1667 |
| B9 | -1 | 1 | 1 | -1 | 0 | 1.124067 | 1.678747 | 0.001151 | 411.8333 |
| B9 | -1 | 1 | 1 | -1 | 0 | 1.146920 | 1.812143 | 0.002890 | 404.1667 |

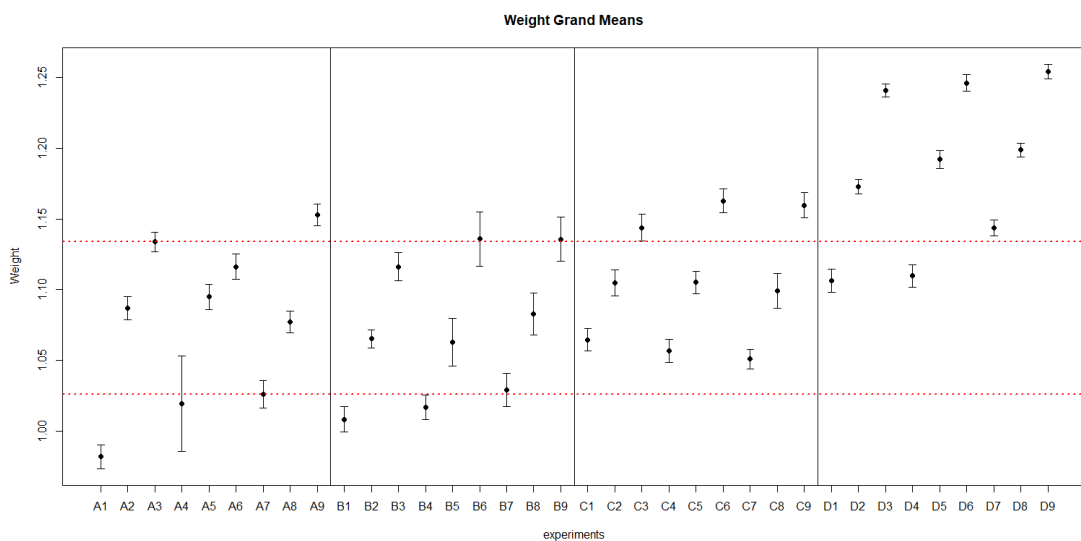
ตารางที่ 4-5 ค่าเฉลี่ยผลการทดลองในแต่ละการทดลองของวัสดุดิบ C

| Code | moistID | chemID | moldID | forcID | rpmID | weight.avg | tensile.avg | friability | DT.avg |
|------|---------|--------|--------|--------|-------|------------|-------------|------------|----------|
| C1 | 1 | -1 | -1 | 0 | -1 | 1.065837 | 0.408788 | 0.006397 | 799.5000 |
| C1 | 1 | -1 | -1 | 0 | -1 | 1.061520 | 0.388590 | 0.002628 | 916.3333 |
| C1 | 1 | -1 | -1 | 0 | -1 | 1.066443 | 0.341140 | 0.003988 | 839.8333 |
| C2 | 1 | -1 | 0 | 1 | 0 | 1.102857 | 0.565809 | 0.002682 | 743.5000 |
| C2 | 1 | -1 | 0 | 1 | 0 | 1.112317 | 0.737456 | 0.003818 | 646.5000 |
| C2 | 1 | -1 | 0 | 1 | 0 | 1.099127 | 0.651629 | 0.002670 | 701.3333 |
| C3 | 1 | -1 | 1 | -1 | 1 | 1.149620 | 0.439789 | 0.002429 | 703.0000 |
| C3 | 1 | -1 | 1 | -1 | 1 | 1.140043 | 0.418336 | 0.004168 | 697.6667 |
| C3 | 1 | -1 | 1 | -1 | 1 | 1.141943 | 0.450962 | 0.002147 | 656.8333 |
| C4 | 1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 1.060387 | 0.362087 | 0.002460 | 726.6667 |
| C4 | 1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 1.057823 | 0.238828 | 0.002055 | 643.5000 |
| C4 | 1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 1.052113 | 0.350675 | 0.002733 | 690.1667 |
| C5 | 1 | -1 | 0 | 1 | 1 | 1.104107 | 0.679381 | 0.007208 | 748.8333 |
| C5 | 1 | -1 | 0 | 1 | 1 | 1.105657 | 0.639024 | 0.003308 | 687.3333 |
| C5 | 1 | -1 | 0 | 1 | 1 | 1.106097 | 0.643572 | 0.002867 | 708.8333 |
| C6 | 1 | -1 | 1 | -1 | -1 | 1.162670 | 0.551384 | 0.003931 | 742.8333 |
| C6 | 1 | -1 | 1 | -1 | -1 | 1.157373 | 0.474826 | 0.002236 | 753.0000 |
| C6 | 1 | -1 | 1 | -1 | -1 | 1.168053 | 0.538109 | 0.002965 | 670.8333 |
| C7 | 1 | -1 | -1 | 1 | 0 | 1.053057 | 0.445698 | 0.002604 | 652.8333 |
| C7 | 1 | -1 | -1 | 1 | 0 | 1.050830 | 0.401298 | 0.002185 | 676.3333 |
| C7 | 1 | -1 | -1 | 1 | 0 | 1.049130 | 0.509177 | 0.003132 | 672.3333 |
| C8 | 1 | -1 | 0 | -1 | 1 | 1.088523 | 0.286061 | 0.002940 | 676.0000 |
| C8 | 1 | -1 | 0 | -1 | 1 | 1.103300 | 0.288618 | 0.002464 | 656.8333 |
| C8 | 1 | -1 | 0 | -1 | 1 | 1.105960 | 0.334428 | 0.002492 | 659.6667 |
| C9 | 1 | -1 | 1 | 0 | -1 | 1.161767 | 0.559743 | 0.002009 | 811.8333 |
| C9 | 1 | -1 | 1 | 0 | -1 | 1.157117 | 0.604676 | 0.002501 | 759.0000 |
| C9 | 1 | -1 | 1 | 0 | -1 | 1.160067 | 0.659222 | 0.003058 | 795.1667 |

ตารางที่ 4-6 ค่าเฉลี่ยผลการทดลองในแต่ละการทดลองของวัสดุดิบ D

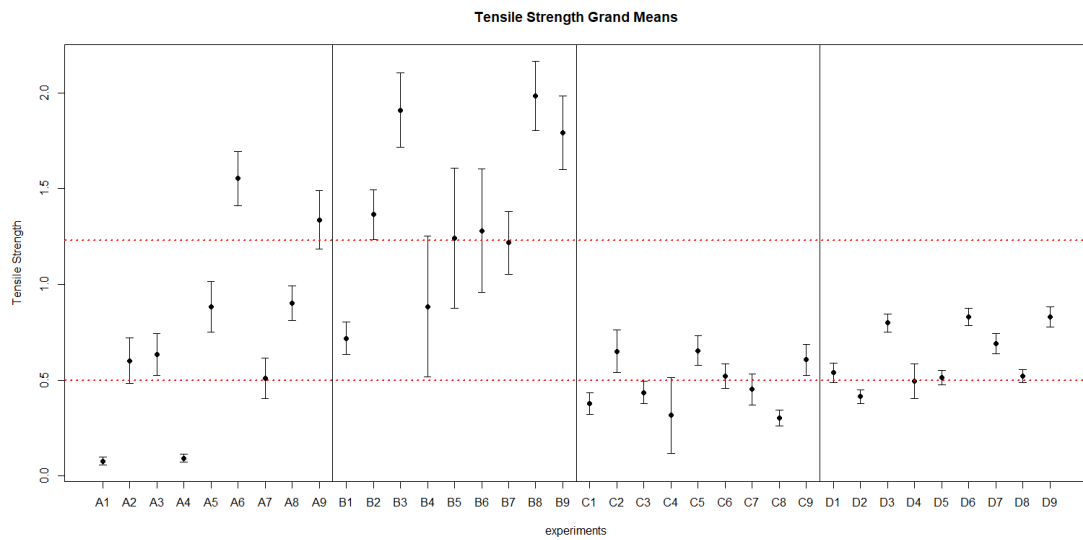
| Code | moistID | chemID | moldID | forceID | rpmID | weight.avg | tensile.avg | friability | DT.avg |
|------|---------|--------|--------|---------|-------|------------|-------------|------------|-----------|
| D1 | 1 | 1 | -1 | 1 | 0 | 1.098363 | 0.483888 | 0.000264 | 884.3333 |
| D1 | 1 | 1 | -1 | 1 | 0 | 1.106867 | 0.576095 | 0.000696 | 881.3333 |
| D1 | 1 | 1 | -1 | 1 | 0 | 1.114040 | 0.558698 | 0.000063 | 861.6667 |
| D2 | 1 | 1 | 0 | -1 | 1 | 1.172910 | 0.411358 | 0.000495 | 1363.3330 |
| D2 | 1 | 1 | 0 | -1 | 1 | 1.174103 | 0.422736 | 0.000599 | 1367.1670 |
| D2 | 1 | 1 | 0 | -1 | 1 | 1.171130 | 0.410682 | 0.000538 | 1358.1670 |
| D3 | 1 | 1 | 1 | 0 | -1 | 1.242497 | 0.768265 | 0.000145 | 712.8333 |
| D3 | 1 | 1 | 1 | 0 | -1 | 1.240230 | 0.818026 | 0.000428 | 751.3333 |
| D3 | 1 | 1 | 1 | 0 | -1 | 1.239660 | 0.811677 | 0.000322 | 749.1667 |
| D4 | 1 | 1 | -1 | 1 | 1 | 1.112783 | 0.579983 | 0.000592 | 787.3333 |
| D4 | 1 | 1 | -1 | 1 | 1 | 1.110660 | 0.380242 | 0.000341 | 886.6667 |
| D4 | 1 | 1 | -1 | 1 | 1 | 1.105880 | 0.529267 | 0.000054 | 833.3333 |
| D5 | 1 | 1 | 0 | -1 | -1 | 1.193740 | 0.512128 | 0.000260 | 1023.5000 |
| D5 | 1 | 1 | 0 | -1 | -1 | 1.194657 | 0.527139 | 0.000710 | 1002.3330 |
| D5 | 1 | 1 | 0 | -1 | -1 | 1.187663 | 0.503432 | 0.000353 | 996.5000 |
| D6 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1.244810 | 0.820213 | 0.000368 | 630.6667 |
| D6 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1.244900 | 0.848846 | 0.000531 | 635.6667 |
| D6 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1.248043 | 0.826197 | 0.000200 | 640.1667 |
| D7 | 1 | 1 | -1 | 1 | -1 | 1.143010 | 0.709419 | 0.000419 | 741.5000 |
| D7 | 1 | 1 | -1 | 1 | -1 | 1.139773 | 0.64763 | 0.000070 | 754.5000 |
| D7 | 1 | 1 | -1 | 1 | -1 | 1.147867 | 0.717155 | 0.000532 | 742.8333 |
| D8 | 1 | 1 | 0 | -1 | 0 | 1.194363 | 0.518624 | 0.000433 | 995.5000 |
| D8 | 1 | 1 | 0 | -1 | 0 | 1.200250 | 0.507842 | 0.000316 | 1031.5000 |
| D8 | 1 | 1 | 0 | -1 | 0 | 1.201157 | 0.536811 | 0.000400 | 1011.8330 |
| D9 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1.257763 | 0.846730 | 0.000382 | 715.8333 |
| D9 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1.252733 | 0.815306 | 0.000311 | 700.0000 |
| D9 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1.251540 | 0.834069 | 0.000096 | 717.1667 |

จากนั้นจึงนำผลการทดลองที่ได้มาทำการสร้างกราฟของค่า Grand Mean และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของชุดการทดลองเพื่อค้นหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับค่าตอบสนองน้ำหนัก, Tensile Strength, ระยะเวลาการแตกตัว และความกรอบน ดังแสดงในรูปที่ 4-1, รูปที่ 4-2, รูปที่ 4-3 และรูปที่ 4-5 ตามลำดับ



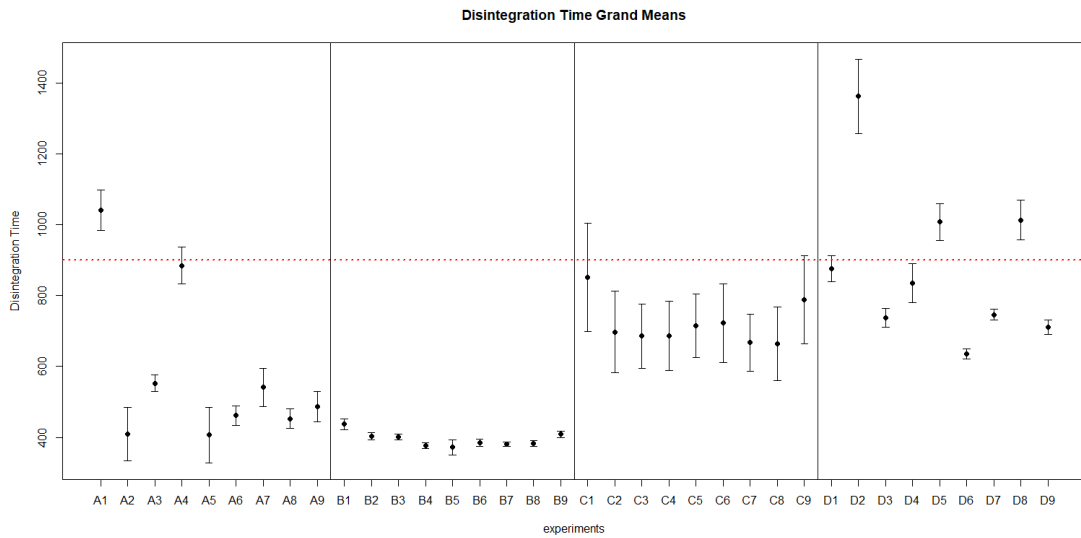
รูปที่ 4-1 ผลการทดลองค่าน้ำหนักเม็ดยา

จากรูปที่ 4-1 แสดงให้เห็นภาพรวมค่า Grand Mean และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของน้ำหนักเม็ดยาในการทดลองซึ่งพบว่าค่าน้ำหนักเม็ดยาจากวัตถุบ D มีแนวโน้มเบี่ยงเบนไปจากกลุ่มวัตถุบอื่น ๆ อย่างเห็นได้ชัด นอกจากนี้ยังพบว่าชุดการทดลอง A4 มีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่สูงกว่าชุดการทดลองอื่น ซึ่งอาจเป็นผลรบกวนจากการเติมแกรนูลลงใน Hopper ของเครื่องตอกยา ระหว่างที่เครื่องกำลังตอกยาอยู่



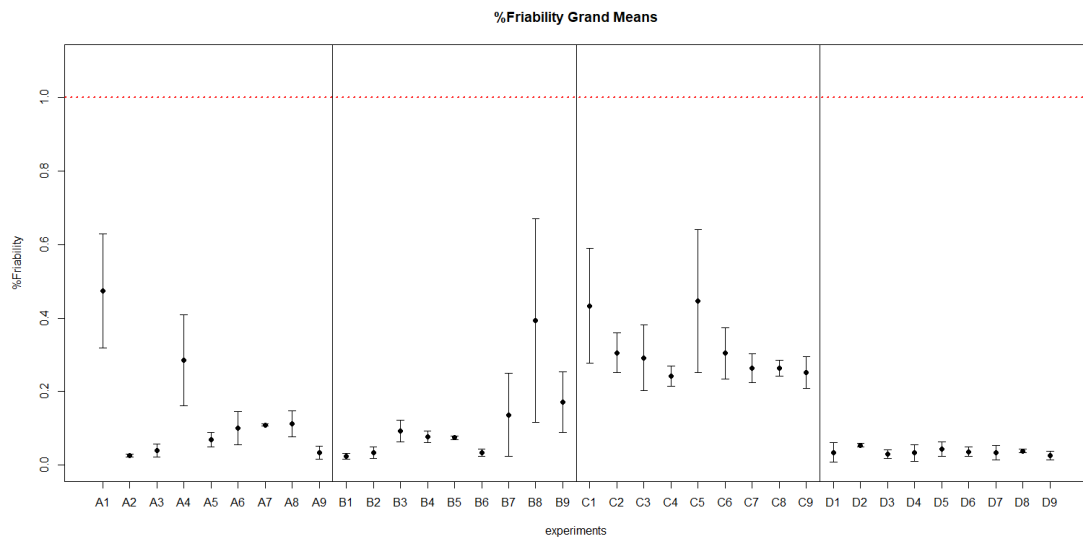
รูปที่ 4-2 ผลการทดลองค่า Tensile Strength

จากรูปที่ 4-2 แสดงให้เห็นภาพรวมค่า Grand Mean และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ Tensile Strength ในการทดลองซึ่งพบว่าวัสดุ B ซึ่งมีความชื้นต่ำส่งผลต่อการกระจายของค่าเฉลี่ย Tensile Strength ที่ค่อนข้างมาก ดังนั้นอิทธิพลของความชื้นจึงส่งผลโดยตรงต่อความแปรผันของค่า Tensile Strength อย่างเห็นได้ชัด นอกจากนี้ยังสังเกตได้ว่า Tensile Strength ของวัสดุ B มีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในแต่ละชุดการทดลองที่ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับชุดการทดลองของวัสดุชนิดอื่น ๆ



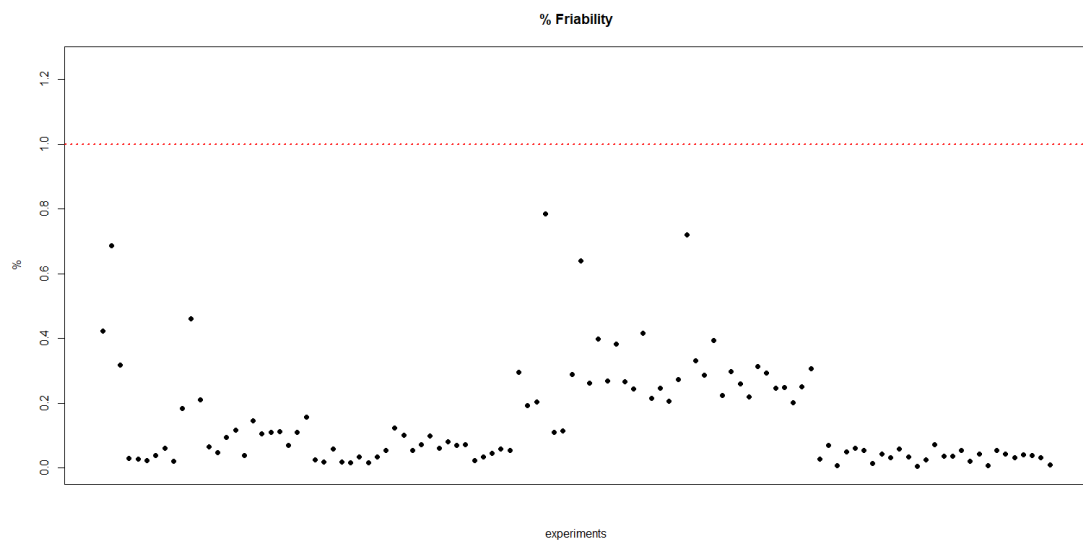
รูปที่ 4-3 ผลการทดลองค่าระยะเวลาการแตกตัว

จากรูปที่ 4-3 แสดงให้เห็นภาพรวมค่า Grand Mean และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาในการทดลองซึ่งพบว่าชุดการทดลองส่วนใหญ่อยู่ภายใต้ข้อกำหนดไม่เกิน 900 วินาที ยกเว้นชุดการทดลอง A1, A4, C1, C9, D2, D5 และ D8 ซึ่งมีค่าเฉลี่ยหรือส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเกินข้อกำหนด โดยพบว่าวัตถุบ A และ B ซึ่งเป็นวัตถุบแกรนูลความชื้นต่ำทำให้เม็ดยาที่เกิดขึ้นมีระยะเวลาการแตกตัวที่น้อยกว่าวัตถุบ C และ D ซึ่งเป็นวัตถุบแกรนูลความชื้นสูง



รูปที่ 4-4 ผลการทดลองค่าความกร่อน

จากรูปที่ 4-4 แสดงให้เห็นภาพรวมค่า Grand Mean และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าความกร่อนของเม็ดยาในการทดลองซึ่งพบว่าชุดการทดลองทั้งหมดอยู่ภายใต้ข้อกำหนดไม่เกิน 1%



รูปที่ 4-5 ผลการทดลองค่าความกร่อนในแต่ละชุดการทดลอง

เมื่อสังเกตผลการทดลองค่าความกร่อนในแต่ละชุดการทดลองโดยละเอียดดังแสดงในรูปที่ 4-5 พบว่าค่าตอบสนองความกร่อนของเม็ดยาในทุกชุดการทดลองนั้นมีค่าอยู่ภายใต้ข้อกำหนด จึงไม่นำข้อมูลค่าความกร่อนของเม็ดยามาวิเคราะห์

จากนั้นผู้วิจัยจึงนำข้อมูลน้ำหนัก, Tensile Strength และระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยามาวิเคราะห์ทางสถิติ พร้อมทำการสร้างแบบจำลอง SRM และแบบจำลอง MRM ตามลำดับ

อนึ่งในบทที่ 4 ได้มีการปรับตัวแปรในโปรแกรม RStudio เพื่อความสะดวกในการดึงข้อมูลจากโปรแกรม ดังแสดงในตารางที่ 4-7

ตารางที่ 4-7 การเปรียบเทียบตัวย่อเฉพาะบทที่ 4 กับตัวย่อเดิม

| ตัวย่อเดิม | ตัวย่อในบทที่ 4 | รายละเอียด |
|------------|-----------------|---------------------|
| Z_M | moistID | ความชื้นวัตถุดิบ |
| Z_T | chemID | ชนิดวัตถุดิบ |
| X_V | moldID | ปริมาตรภายในเบ้า |
| X_F | forcID | แรงตอก |
| X_S | rpmID | ความเร็วรอบในการตอก |

4.2 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองถดถอยพหุคูณเชิงเส้น

ผลการวิเคราะห์ในแบบจำลองชนิดนี้จะแสดงค่าผลการทดสอบทางสถิติ ANOVA ที่ระดับความเชื่อมั่นทางสถิติ $\alpha = 0.05$ พร้อมกับอธิบายผลกระทบหลักกับอันตรกิริยาของปัจจัยต่าง ๆ ในแต่ละค่าตอบสนอง จากนั้นจึงนำเสนอแบบจำลองที่มีความน่าสนใจในการนำไปใช้เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ โดยเรียงตามลำดับเริ่มจากค่าน้ำหนัก, Tensile Strength และระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา ตามลำดับ

4.2.1 น้ำหนักเม็ดยา

เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ ANOVA ที่ระดับความเชื่อมั่นทางสถิติ $\alpha = 0.05$ (LM.WI) ดังแสดงในตารางที่ 4-8 พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าตอบสนองน้ำหนักเม็ดยา ได้แก่ผลกระทบหลักปริมาตรภายในเบ้า อันตรกิริยาความชื้นกับชนิดของวัตถุดิบ อันตรกิริยาชนิด

ของวัสดุเทียบกับแรงตอกของเครื่องจักร และอันตรกิริยาแรงตอกกับความเร็รรอบของเครื่องจักร

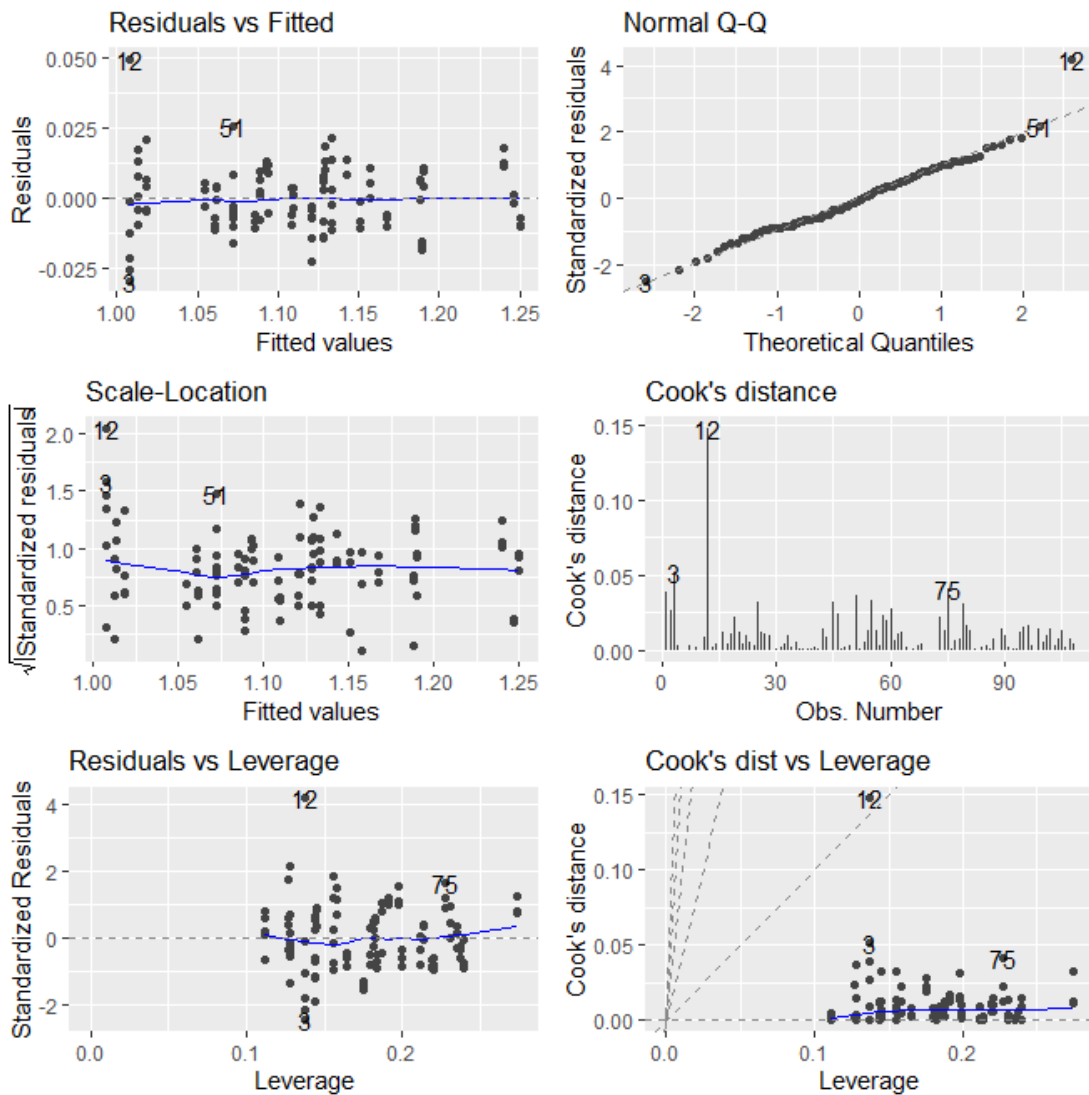
ตารางที่ 4-8 ผลการทดสอบ ANOVA ของค่าตอบสนองน้ำหนักเม็ดยา

| term | estimate | std.error | statistic | p.value | |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|---|
| (Intercept) | 1.115987 | 0.004105 | 271.8291 | $1*10^{-131}$ | * |
| moistID | 0.033239 | 0.001634 | 20.34493 | $3.15*10^{-35}$ | * |
| chemID | 0.016948 | 0.001454 | 11.65771 | $1.31*10^{-19}$ | * |
| moldID | 0.05502 | 0.002293 | 23.99236 | $1.26*10^{-40}$ | * |
| forcID | 0.002278 | 0.002238 | 1.018048 | 0.311415 | |
| rpmID | -0.003161 | 0.001729 | -1.82851 | 0.070822 | |
| l(moldID^2) | -0.001985 | 0.004009 | -0.49524 | 0.621655 | |
| l(forcID^2) | -0.005488 | 0.003459 | -1.58675 | 0.116115 | |
| l(rpmID^2) | -0.001686 | 0.003486 | -0.48374 | 0.62976 | |
| moistID:moldID | 0.001037 | 0.002528 | 0.41032 | 0.682557 | |
| moistID:forcID | -0.003293 | 0.002504 | -1.31477 | 0.191965 | |
| moistID:rpmID | -0.003688 | 0.002246 | -1.64178 | 0.104165 | |
| chemID:moldID | 0.003509 | 0.002604 | 1.347559 | 0.181221 | |
| chemID:forcID | -0.005829 | 0.002214 | -2.6322 | 0.01 | * |
| chemID:rpmID | 0.00208 | 0.002263 | 0.919112 | 0.360522 | |
| moistID:chemID | 0.022823 | 0.001454 | 15.69885 | $2.23*10^{-27}$ | * |
| moldID:forcID | -0.005925 | 0.003236 | -1.83119 | 0.070418 | |
| moldID:rpmID | -0.000147 | 0.002478 | -0.05916 | 0.952955 | |
| forcID:rpmID | -0.005542 | 0.00217 | -2.55416 | 0.012345 | * |

Residual standard error: 0.01275 on 89 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.9698, Adjusted R-squared: 0.9637

F-statistic: 159 on 18 and 89 DF, p-value: $< 2.2*10^{-16}$

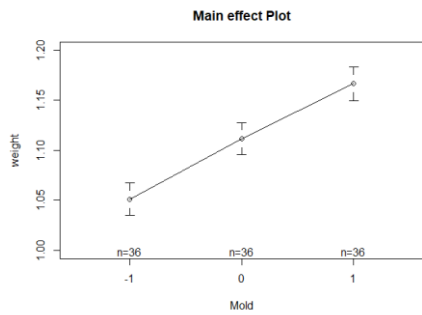


รูปที่ 4-6 การตรวจสอบสมมติฐานของการทดสอบ ANOVA ของค่าน้ำหนักเม็ดยา

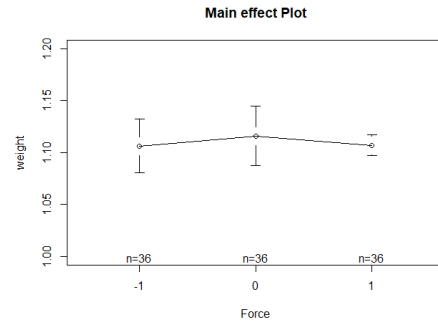
เมื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องของสมการถดถอยเชิงเส้นพบว่าค่า Residual มีการกระจายแบบปกติและเป็นอิสระต่อกัน รวมทั้งมีความแปรปรวนคงที่ดังแสดงในรูปที่ 4-6 จึงทำให้แบบจำลองข้างต้นมีความเหมาะสมในการนำไปใช้งาน

ภายหลังทำการศึกษาผลการวิเคราะห์ทางสถิติแล้วจึงทำการศึกษาผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่าน้ำหนักเพื่ออธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยต่อไป

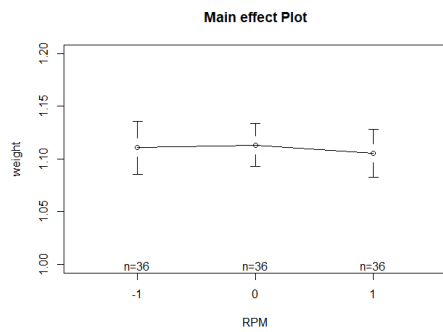
การอธิบายผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่าน้ำหนัก



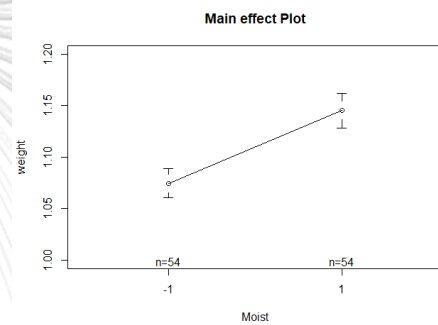
(ก) ผลกระทบหลักปัจจัยปริมาตรภายในเบ้า



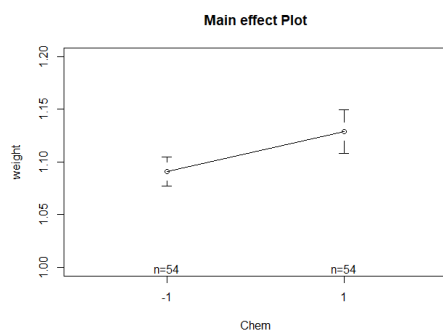
(ข) ผลกระทบหลักปัจจัยแรงตอก



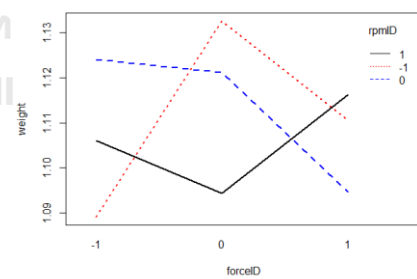
(ค) ผลกระทบหลักปัจจัยความเร็วรอบการตอก



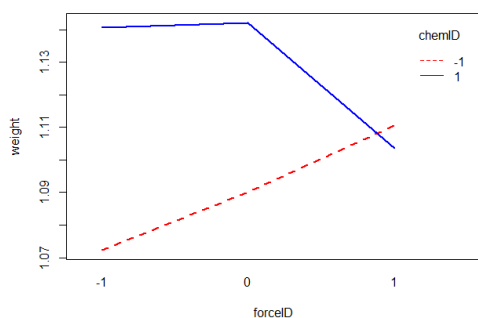
(ง) ผลกระทบหลักปัจจัยความชื้นวัตถุดิบ



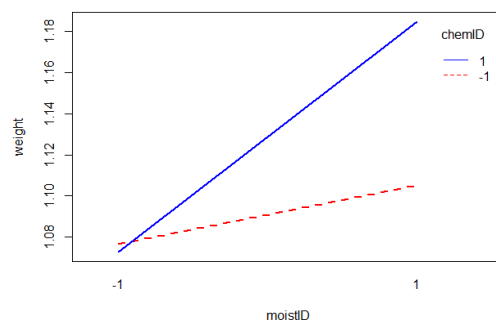
(จ) ผลกระทบหลักปัจจัยชนิดของวัตถุดิบ



(ฉ) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยแรงตอกกับความเร็วนรอบการตอก



(ข) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยแรงตอก
กับชนิดของวัสดุดิบ



(ค) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยชนิด
กับความชื้นของวัสดุดิบ

รูปที่ 4-7 ผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่าน้ำหนัก

เมื่อศึกษารูปที่ 4-7 (ก) จะพบว่าผลกระทบหลักปัจจัยปริมาตรภายในเบ้ามีผลต่อค่าน้ำหนักมากที่สุดซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาตรภายในเบ้าที่เพิ่มขึ้น

จากรูปที่ 4-7 (ข) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยแรงตอกกับความเร็วรอบในการตอกพบว่า เมื่อปัจจัยความเร็วรอบในการตอกอยู่ที่ระดับ -1 จะพบว่าน้ำหนักเม็ดยาต่ำที่สุด ซึ่งอธิบายได้ว่า ความเร็วรอบที่ต่ำจะทำให้ผงยามีโอกาสไหลลงสู่เบ้าได้เต็มเบ้า แต่แรงตอกที่น้อยเกินไปมีโอกาสทำให้การเกิด Consolidation ซึ่งหมายถึงการเปลี่ยนผงยาให้เป็นเม็ดยาเกิดขึ้นได้ไม่สมบูรณ์ ซึ่งสัมพันธ์กับคุณลักษณะเม็ดยาที่เกิดขึ้นมีค่า Tensile Strength ต่ำซึ่งจะกล่าวรายละเอียดในหัวข้อถัดไป โดยเมื่อเปลี่ยนแปลงระดับของปัจจัยแรงตอกจากระดับ -1 ไป 0 จะทำให้ได้น้ำหนักเม็ดยาสูงที่สุดซึ่งอธิบายได้ว่าขั้นตอนย่อยในการเกิด Compression เพื่อไล่อากาศออกไปนั้นอาจยังไม่เพียงพอที่จะไล่อากาศได้ทั้งหมด ในขณะที่เมื่อเปลี่ยนจากระดับ 0 ไป +1 จะทำให้น้ำหนักเม็ดยาลดลง ซึ่งคาดการณ์ว่าการใช้แรงตอกระดับสูงทำให้การบีบไล่อากาศของเม็ดยาในช่วง Compression เกิดได้ดีขึ้นจนอาจทำให้เม็ดยามีความพรุน (Porosity) ลดลงหรือมีอากาศภายในเม็ดที่ลดลงได้ รวมทั้งยังเป็นผลเสริมให้เม็ดยาเกิดการ Compaction ดีขึ้น

เมื่อปัจจัยความเร็วรอบในการตอกอยู่ที่ระดับ 0 จะพบว่าน้ำหนักเม็ดยาเริ่มต้น โดยเปลี่ยนแปลงระดับของปัจจัยแรงตอกจากระดับ -1 ไป +1 พบว่า น้ำหนักเม็ดยากลับลดลงซึ่งอธิบายได้จากความเร็วรอบที่สูงขึ้นจะทำให้ผงยามีโอกาสไหลลงสู่เบ้าได้ลดลงส่งผลให้เม็ด

ยาที่เกิดขึ้นมีน้ำหนักลดลง และเมื่อยิ่งเพิ่มความแรงในการตอกจึงทำให้การเกิด Compression เพื่อไล่อากาศดีขึ้นด้วย

เมื่อปัจจัยความเร็วรอบในการตอกอยู่ที่ระดับ +1 โดยเปลี่ยนแปลงระดับของปัจจัยแรงตอกจากระดับ -1 ไป 0 พบว่า น้ำหนักเม็ดยาลดลง ในขณะที่เมื่อเปลี่ยนจากระดับ 0 ไป +1 จะทำให้น้ำหนักเม็ดยาเพิ่มขึ้น ซึ่งอธิบายได้ว่าจากความเร็วรอบที่สูงมากไปมีโอกาสทำให้ผงยาเม็ดอัดการไหลลงสู่เบ้าได้ในปริมาณน้อยลงส่งผลให้เกิด Compaction ของเม็ดยาไม่สมบูรณ์เป็นผลให้เม็ดยาที่เกิดขึ้นมีน้ำหนักลดลง แต่เมื่อเพิ่มแรงตอกกลับพบว่าน้ำหนักเม็ดยาสูงขึ้น เนื่องจากเกิดแรงสั่นสะเทือนจาก Hopper ของเครื่องตอกยามากขึ้นจนมีผลให้ผงยาอาจไหลลงสู่เบ้าได้มากขึ้น รวมทั้งการเพิ่มแรงตอกยังเป็นผลเสริมให้โอกาสเกิด Compaction ของเม็ดยาสมบูรณ์ขึ้นอีกด้วย ซึ่งในส่วนนี้จะสัมพันธ์ค่า Tensile Strength ซึ่งจะกล่าวในหัวข้อถัดไป

เมื่อศึกษารูปที่ 4-7 (ข) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยแรงตอกกับชนิดของวัตถุดิบ จะพบว่าชนิดวัตถุดิบทั้งสองชนิดจะต่างกันที่ขนาดอนุภาค โดยชนิดวัตถุดิบระดับ +1 หรือแกรนูลทำซ้ำใหม่จะมีขนาดอนุภาคโดยรวมที่เล็กกว่าชนิดวัตถุดิบระดับ -1 ซึ่งจากภาพรวมพบว่าน้ำหนักเม็ดยาจากสารชนิดวัตถุดิบ +1 มีค่ามากกว่าสารชนิดวัตถุดิบ -1 เพราะค่าความหนาแน่นสารชนิดวัตถุดิบ +1 มีค่ามากกว่า แต่อย่างไรก็ตามการเพิ่มแรงตอกในชนิดวัตถุดิบระดับ +1 แล้วทำให้น้ำหนักเม็ดยาลดลงคาดการณ์ว่าอาจเกิดจากการฟุ้งกระจายของอนุภาคขนาดเล็กเมื่อโดนแรงอัดในปริมาณมาก

เมื่อศึกษารูปที่ 4-7 (ข) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยชนิดกับความชื้นของวัตถุดิบ ซึ่งอธิบายได้จากขนาดอนุภาคและความสามารถในการไหลของสารลงสู่เบ้า โดยสารชนิดวัตถุดิบระดับ -1 มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่าสารชนิดวัตถุดิบระดับ +1 จึงทำให้ผงยาถูกไหลลงสู่เบ้าได้น้อยกว่า ส่งผลให้ความหนาแน่นของสารชนิดวัตถุดิบ +1 มีค่ามากกว่าเป็นผลให้น้ำหนักเม็ดยาที่ได้มีค่ามากกว่า นอกจากนั้นความชื้นที่เพิ่มขึ้นอาจส่งผลให้ผงยาเกิดการจับตัวเป็นก้อนใหญ่ขึ้นซึ่งก้อนที่ใหญ่จะทำให้มีความสามารถการไหล (Flowability) ดีขึ้นเป็นผลให้ปริมาณผงยาไหลลงสู่เบ้าได้มากขึ้น

ภายหลังอธิบายผลกระทบจากปัจจัยหลักและอันตรกิริยาต่างๆ ต่อค่าตอบสนอง น้ำหนักเม็ดยาแล้วจึงทำการปรับปรุงแบบจำลองด้วยวิธีต่าง ๆ ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 4-9 ดังนี้

ตารางที่ 4-9 ผลการทดสอบแบบจำลองสมการถดถอยหลายตัวแปรของค่าน้ำหนักเม็ดยา

| Model | Description | AIC | %MAPE |
|--------|---|-----------------|--------------|
| LM.WO | Linear Regression without interaction | -475.190 | 2.011 |
| LM.WI | Linear Regression with interaction | -616.593 | 0.825 |
| LM.WIS | Stepwise model LM.WI | -622.595 | 0.838 |
| RM.HB | Robust regression M-estimator with huber weight | -616.039 | 0.816 |
| RM.HP | Robust regression M-estimator with hampel weight | -615.438 | 0.828 |
| RM.BS | Robust regression M-estimator with bisquare weight | -613.437 | 0.819 |
| RM.MM | Robust regression MM-estimator | -613.444 | 0.820 |

เมื่อทำการวิเคราะห์แบบจำลองทั้งหมดที่ได้จัดทำขึ้นพบว่าแบบจำลองที่น่าสนใจ ได้แก่ แบบจำลอง LM.WIS เนื่องจากมีค่า AIC ต่ำที่สุด MAPE มีค่าน้อย ดังแสดงในตารางที่ 4-9 แต่อย่างไรก็ตามแม้แบบจำลอง RM.HB จะมีค่า MAPE ต่ำที่สุด แต่จากการตรวจสอบสมมติฐานของค่าความคลาดเคลื่อนกลับพบว่าเป็นไปตามสมมติฐานค่าความคลาดเคลื่อนมีการแจกแจงแบบปกติและเป็นอิสระ และค่าความแปรปรวนมีความคงที่ จึงเลือกแบบจำลอง

LM.WIS เพื่อให้ง่ายในการอธิบาย โดยมีรายละเอียดการทดสอบทางสถิติของแบบจำลอง LM.WIS แสดงในส่วนต่อไป

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติของแบบจำลอง LM.WIS

เมื่อทำการ Stepwise Regression แบบจำลอง LM.WI ที่ระดับความเชื่อมั่นทางสถิติ $\alpha = 0.05$ เพื่อให้แบบจำลองเหลือเฉพาะปัจจัยที่เกี่ยวข้องเท่านั้น ดังแสดงในตารางที่ 4-10 พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าตอบสนองน้ำหนักเม็ดยา ได้แก่ อันตรกิริยาความชื้นกับชนิดของวัตถุดิบ อันตรกิริยาชนิดของวัตถุดิบกับแรงตอกของเครื่องจักร อันตรกิริยาแรงตอกกับความเร็รรอบของเครื่องจักร อันตรกิริยาปริมาตรภายในเข้ากับแรงตอกของเครื่องจักร นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์เชิงเส้นโค้งของปัจจัยแรงตอกอีกด้วย

$$\begin{aligned} \text{Weight} = & 1.1146 + 0.03349(\text{moistID}) + 0.01711(\text{chemID}) + 0.05468(\text{moldID}) + \\ & 0.00112(\text{forceID}) - 0.00336(\text{rpmID}) - 0.00708(\text{forceID}^2) - 0.00276(\text{moistID} \times \text{forceID}) - \\ & 0.00289(\text{moistID} \times \text{rpmID}) + 0.00302(\text{chemID} \times \text{moldID}) - 0.00615(\text{chemID} \times \text{forceID}) + \\ & 0.02266(\text{moistID} \times \text{chemID}) - 0.00519(\text{moldID} \times \text{forceID}) - 0.00543(\text{forceID} \times \text{rpmID}) \quad \text{--(4.1)} \end{aligned}$$

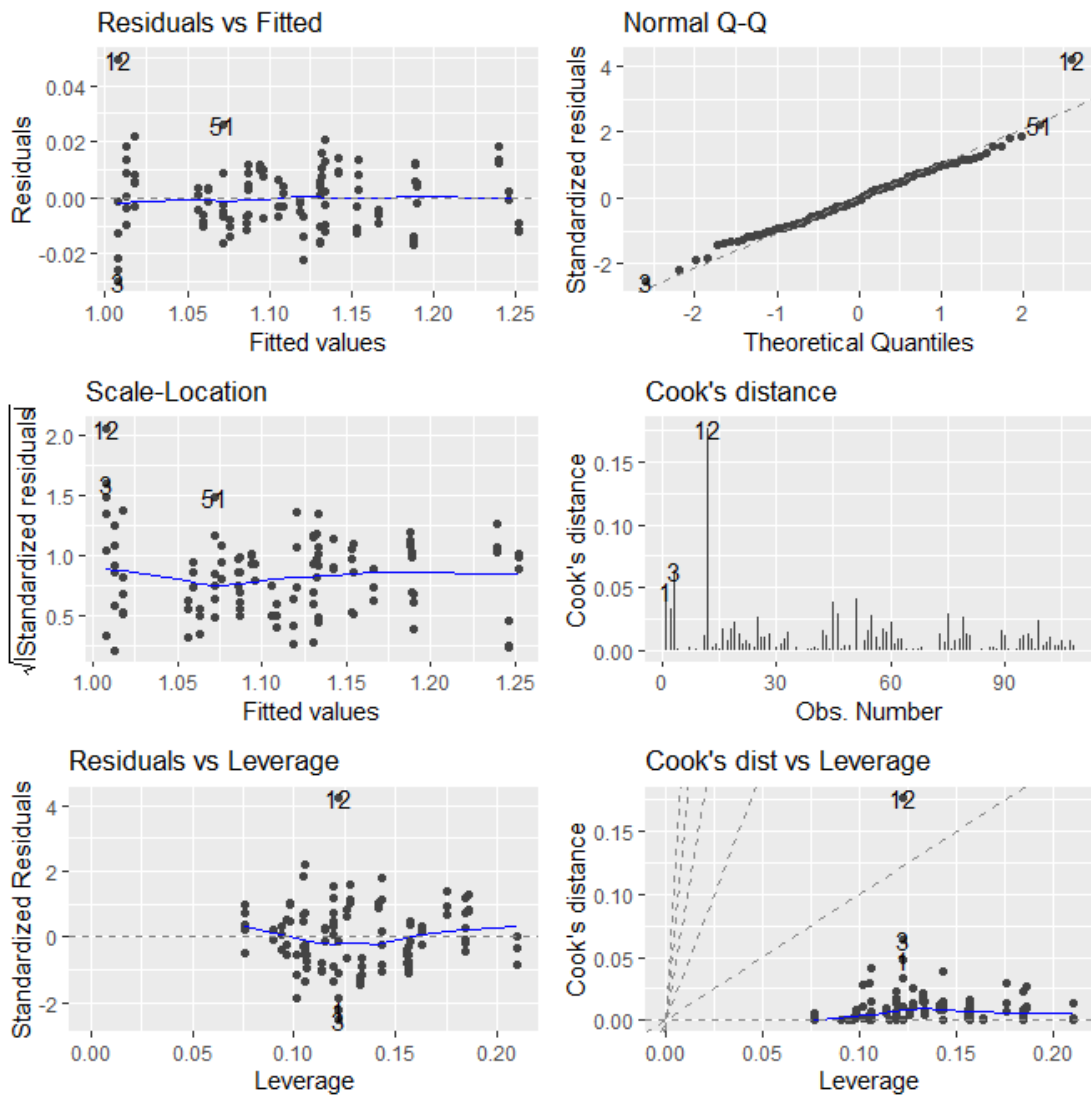
ตารางที่ 4-10 ผลการทดสอบ ANOVA ของแบบจำลอง LM.WIS

| term | estimate | std.error | statistic | p.value | |
|----------------|------------|-------------|------------|-----------------|---|
| (Intercept) | 1.114603 | 0.00222677 | 500.546976 | 7.910^{-163} | * |
| moistID | 0.0334855 | 0.001471893 | 22.7499458 | $5.3*10^{-40}$ | * |
| chemID | 0.0171147 | 0.001317944 | 12.985937 | $1.08*10^{-22}$ | * |
| moldID | 0.0546842 | 0.001876735 | 29.1379164 | $7.43*10^{-49}$ | * |
| forcID | 0.0011167 | 0.001549882 | 0.72052778 | 0.472988 | |
| rpmID | -0.003364 | 0.001618528 | -2.0784274 | 0.040395 | * |
| I(forcID^2) | -0.0070831 | 0.002808292 | -2.5222169 | 0.013343 | * |
| moistID:forcID | -0.0027631 | 0.002017553 | -1.3695389 | 0.174094 | |
| moistID:rpmID | -0.0028933 | 0.001790131 | -1.6162247 | 0.109397 | |
| chemID:moldID | 0.003018 | 0.001884867 | 1.60119641 | 0.112689 | |
| chemID:forcID | -0.0061499 | 0.001707577 | -3.601559 | 0.000508 | * |
| moistID:chemID | 0.0226567 | 0.001317944 | 17.1909244 | $9*10^{-31}$ | * |
| moldID:forcID | -0.0051857 | 0.002533315 | -2.0470001 | 0.043449 | * |
| forcID:rpmID | -0.0054283 | 0.002077536 | -2.6128399 | 0.010455 | * |

Residual standard error: 0.01253 on 94 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.9693, Adjusted R-squared: 0.965

F-statistic: 228 on 13 and 94 DF, p-value: $< 2.2*10^{-16}$



รูปที่ 4-8 การตรวจสอบสมมติฐานของแบบจำลอง LM.WIS

จากรูปที่ 4-8 เมื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องของสมการถดถอยเชิงเส้นซึ่งอยู่ภายใต้สมมติฐานค่าความคลาดเคลื่อน (Residual) มีการแจกแจงแบบปกติและเป็นอิสระ และค่าความแปรปรวนมีความคงที่ พบว่าสมการถดถอยนี้เป็นไปตามสมมติฐานข้างต้น จึงนำแบบจำลอง LM.WIS นี้มาใช้ในการทำนายต่อไป

4.2.2 Tensile strength

เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ ANOVA ที่ระดับความเชื่อมั่นทางสถิติ $\alpha = 0.05$ (LM.WI) ดังแสดงในตารางที่ 4-11 พบว่าค่าตอบสนองของเม็ดยาสามารถอธิบายได้ โดยปัจจัยที่มีผลต่อ Tensile Strength ได้แก่ ผลกระทบหลักปริมาตรภายในบ้ำ ผลกระทบหลักแรงตอก และอันตรกิริยาความชื้นกับชนิดของวัสดุดิบ

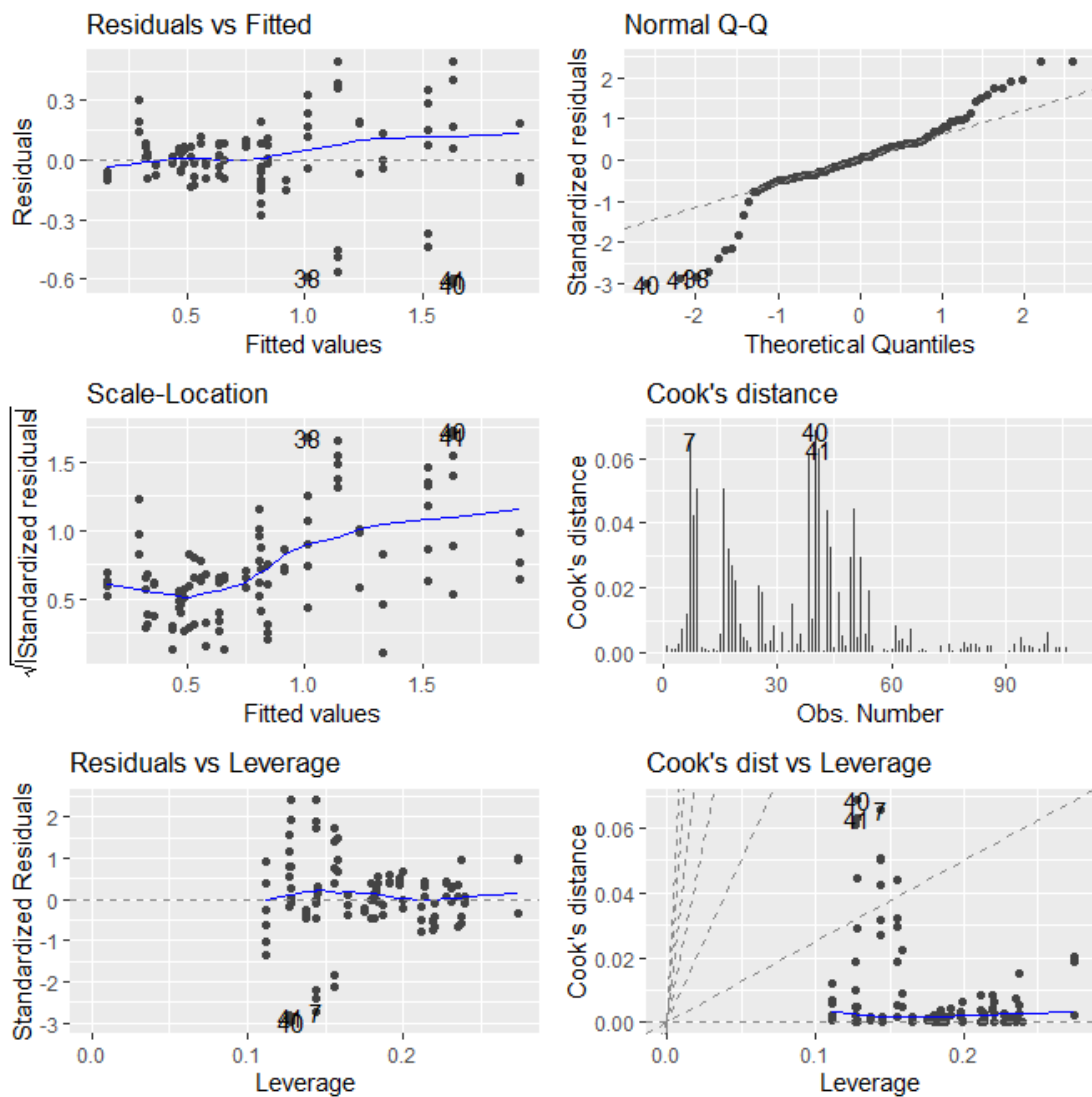
ตารางที่ 4-11 ผลการทดสอบ ANOVA ของค่าตอบสนอง Tensile Strength

| term | estimate | std.error | statistic | p.value | |
|-----------------|----------|-----------|-----------|------------------------|---|
| (Intercept) | 0.828736 | 0.071872 | 11.53072 | 2.36×10^{-19} | * |
| moistID | -0.26256 | 0.028601 | -9.17978 | 1.59×10^{-14} | * |
| chemID | 0.177146 | 0.025451 | 6.960259 | 5.56×10^{-10} | * |
| moldID | 0.246813 | 0.040146 | 6.147907 | 2.18×10^{-8} | * |
| forcelD | 0.188571 | 0.039174 | 4.813742 | 6.02×10^{-6} | * |
| rpmID | -0.00381 | 0.030263 | -0.12576 | 0.900205 | |
| I(moldID^2) | -0.04356 | 0.070186 | -0.62066 | 0.536412 | |
| I(forcelD^2) | 0.014378 | 0.060548 | 0.237462 | 0.812844 | |
| I(rpmID^2) | -0.00768 | 0.061027 | -0.1259 | 0.900096 | |
| moistID:moldID | -0.06552 | 0.044252 | -1.48065 | 0.142232 | |
| moistID:forcelD | -0.02501 | 0.043841 | -0.57047 | 0.569799 | |
| moistID:rpmID | -0.03948 | 0.03932 | -1.00406 | 0.318071 | |
| chemID:moldID | 0.062892 | 0.045588 | 1.379585 | 0.171171 | |
| chemID:forcelD | 0.015516 | 0.038767 | 0.400235 | 0.689942 | |
| chemID:rpmID | -0.00425 | 0.039615 | -0.10735 | 0.914755 | |
| moistID:chemID | -0.10394 | 0.025451 | -4.0839 | 9.66×10^{-5} | * |
| moldID:forcelD | -0.03584 | 0.056644 | -0.63281 | 0.528482 | |
| moldID:rpmID | -0.03712 | 0.043377 | -0.85584 | 0.394382 | |
| forcelD:rpmID | -0.05043 | 0.037983 | -1.32775 | 0.187655 | |

Residual standard error: 0.2233 on 89 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.8269, Adjusted R-squared: 0.7919

F-statistic: 23.62 on 18 and 89 DF, p-value: $< 2.2 \times 10^{-16}$

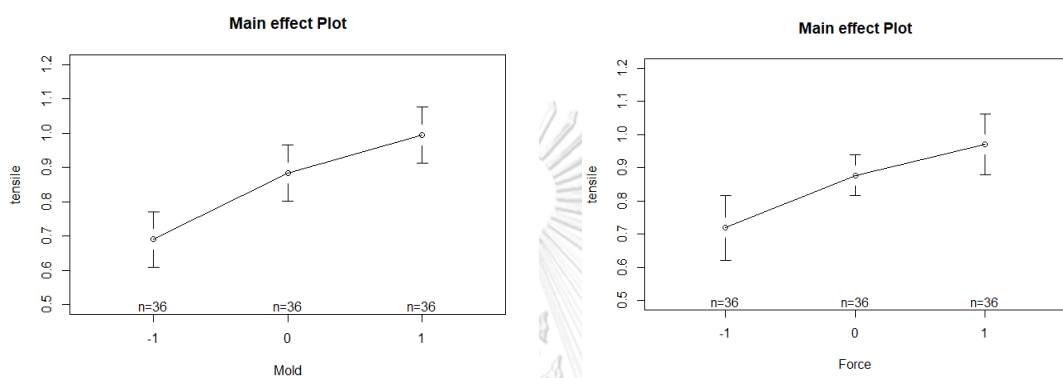


รูปที่ 4-9 การตรวจสอบสมมติฐานการทดสอบ ANOVA ของค่า Tensile Strength

จากรูปที่ 4-9 เมื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องของสมการถดถอยเชิงเส้นพบว่าค่า Residual บางส่วนมีการกระจายผิดปกติ รวมทั้งค่าความแปรปรวนไม่คงที่จึงอาจทำให้แบบจำลองข้างต้นไม่เหมาะสม

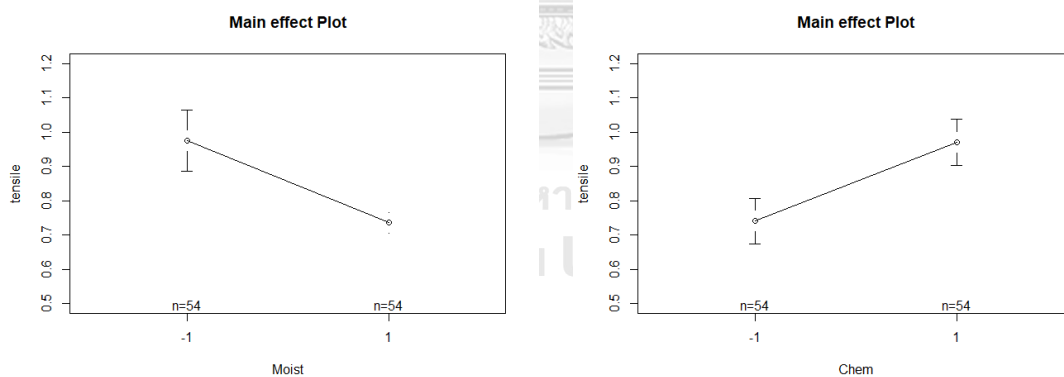
ภายหลังทำการศึกษาผลการวิเคราะห์ทางสถิติแล้วจึงทำการศึกษาผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่า Tensile Strength เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยต่อไป

การอธิบายผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่า Tensile Strength



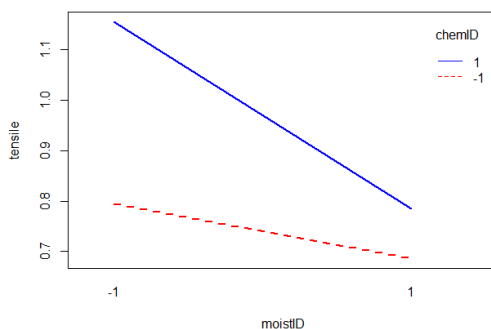
(ก) ผลกระทบหลักปัจจัยปริมาตรภายในเบ้า

(ข) ผลกระทบหลักปัจจัยแรงตอก



(ค) ผลกระทบหลักปัจจัยความชื้นของวัตถุดิบ

(ง) ผลกระทบหลักปัจจัยชนิดวัตถุดิบ



(จ) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยชนิดกับความชื้นของวัสดุดิบ

รูปที่ 4-10 ผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่า Tensile Strength

เมื่อศึกษารูปที่ 4-10 (ก) ผลกระทบหลักปัจจัยปริมาณภายในเบ้า และ (ข) ผลกระทบหลักปัจจัยแรงตอก พบว่าค่า Tensile Strength ของเม็ดยาเพิ่มขึ้นซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณภายในเบ้าที่เพิ่มขึ้น และแรงตอกที่เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นไปตามมวลของเม็ดยาที่เพิ่มขึ้นและแรงตอกอัดที่เพิ่มขึ้นตามลำดับ

เมื่อศึกษารูปที่ 4-10 (จ) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยชนิดกับความชื้นของวัสดุดิบ พบว่าอิทธิพลของความชื้นที่มากขึ้นของผงยาจะส่งผลต่อการจับตัวกันของผงยาภายหลังการตอกอัดซึ่งส่งผลให้เม็ดยาที่ออกมานั้นมีความแข็งลดลง ในส่วนอิทธิพลจากวัสดุดิบพบว่าสารชนิดวัสดุดิบระดับ -1 จะมีความสามารถในการถูกตอกอัด (Compressibility Index) ที่สูงกว่าสารชนิดวัสดุดิบระดับ +1 จึงทำให้สารชนิดวัสดุดิบที่ระดับ -1 ต้องอาศัยแรงตอกอัดมากกว่าเพื่อให้เกิดการ Consolidation ของเม็ดยาที่สมบูรณ์

ภายหลังอธิบายผลกระทบจากปัจจัยหลักและอันตรกิริยาต่างๆ ต่อค่าตอบสนอง Tensile Strength ของเม็ดยาแล้วจึงทำการปรับปรุงแบบจำลองด้วยวิธีต่าง ๆ ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 4-12 ดังนี้

ตารางที่ 4-12 ผลการทดสอบแบบจำลองสมการถดถอยหลายตัวแปรของค่า Tensile Strength

| Model | Description | AIC | %MAPE |
|-----------------|---|-----------------|---------------|
| LM.WO | Linear Regression without interaction | 21.346 | 47.091 |
| LM.WI | Linear Regression with interaction | 1.721 | 22.271 |
| BM.RV | Box-cox Y to $\gamma = 0.5272$ | 8.742 | 192.977 |
| BM.SQRT | Box-cox Y to SQRT | -139.551 | 10.083 |
| BM.SQRTS | Stepwise model BM.SQRT | -148.616 | 10.476 |
| RM.HB | Robust regression M-estimator with huber weight | 16.202 | 28.124 |
| RM.HP | Robust regression M-estimator with hampel weight | 28.956 | 21.929 |
| RM.BS | Robust regression M-estimator with bisquare weight | 40.963 | 18.469 |
| RM.MM | Robust regression MM-estimator | 41.685 | 18.536 |

เมื่อทำการวิเคราะห์แบบจำลองที่จัดทำขึ้นทั้งหมดพบว่าแบบจำลองที่น่าสนใจ ได้แก่ แบบจำลอง BM.SQRTS เนื่องจากมีค่า AIC ต่ำที่สุด และ MAPE มีค่าน้อยมาก ดังแสดงในตารางที่ 4-12 โดยรายละเอียดการทดสอบทางสถิติของแบบจำลอง BM.SQRTS ถูกแสดงไว้ในส่วนต่อไป

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติของแบบจำลอง BM.SQRTS

แบบจำลองนี้เป็นการนำแบบจำลอง LM.WI ไปปรับปรุงให้มีประสิทธิภาพการทำนายที่ดีขึ้นด้วยการใช้วิธี Box - Cox Transformation โดยใช้ค่า $\lambda = 0.5272$ (BM.RV) และแปลงค่าตอบสนองให้อยู่ในรูปรากที่สอง (BM.SQRT) ตามลำดับ ซึ่งพบว่า BM.SQRT ให้ค่า AIC และ MAPE ที่ดีกว่าแบบจำลอง BM.RV และแบบจำลองอื่น ๆ จึงทำการ Stepwise Regression แบบจำลอง BM.SQRT เพื่อกำจัดตัวแปรที่ไม่เกี่ยวข้องในแบบจำลองจนได้แบบจำลอง BM.SQRTS ซึ่งได้ผลดังแสดงในตารางที่ 4-13

$$\begin{aligned} \text{Tensile Strength} = & 0.89053 - 0.13184(\text{moistID}) + 0.0948(\text{chemID}) + 0.15179(\text{moldID}) + \\ & 0.11874(\text{forcID}) + 0.01386(\text{rpmID}) - 0.0527(\text{moldID}^2) - 0.02846(\text{moistID} \times \text{moldID}) - \\ & 0.04855(\text{moistID} \times \text{rpmID}) + 0.02829(\text{chemID} \times \text{moldID}) - 0.04513(\text{moistID} \times \text{chemID}) - \\ & 0.03642(\text{moldID} \times \text{forcID}) - 0.03478(\text{moldID} \times \text{rpmID}) - 0.0495(\text{forcID} \times \text{rpmID}) \text{ -----(4.2)} \end{aligned}$$

ตารางที่ 4-13 ผลการทดสอบ ANOVA ของแบบจำลอง BM.SQRTS

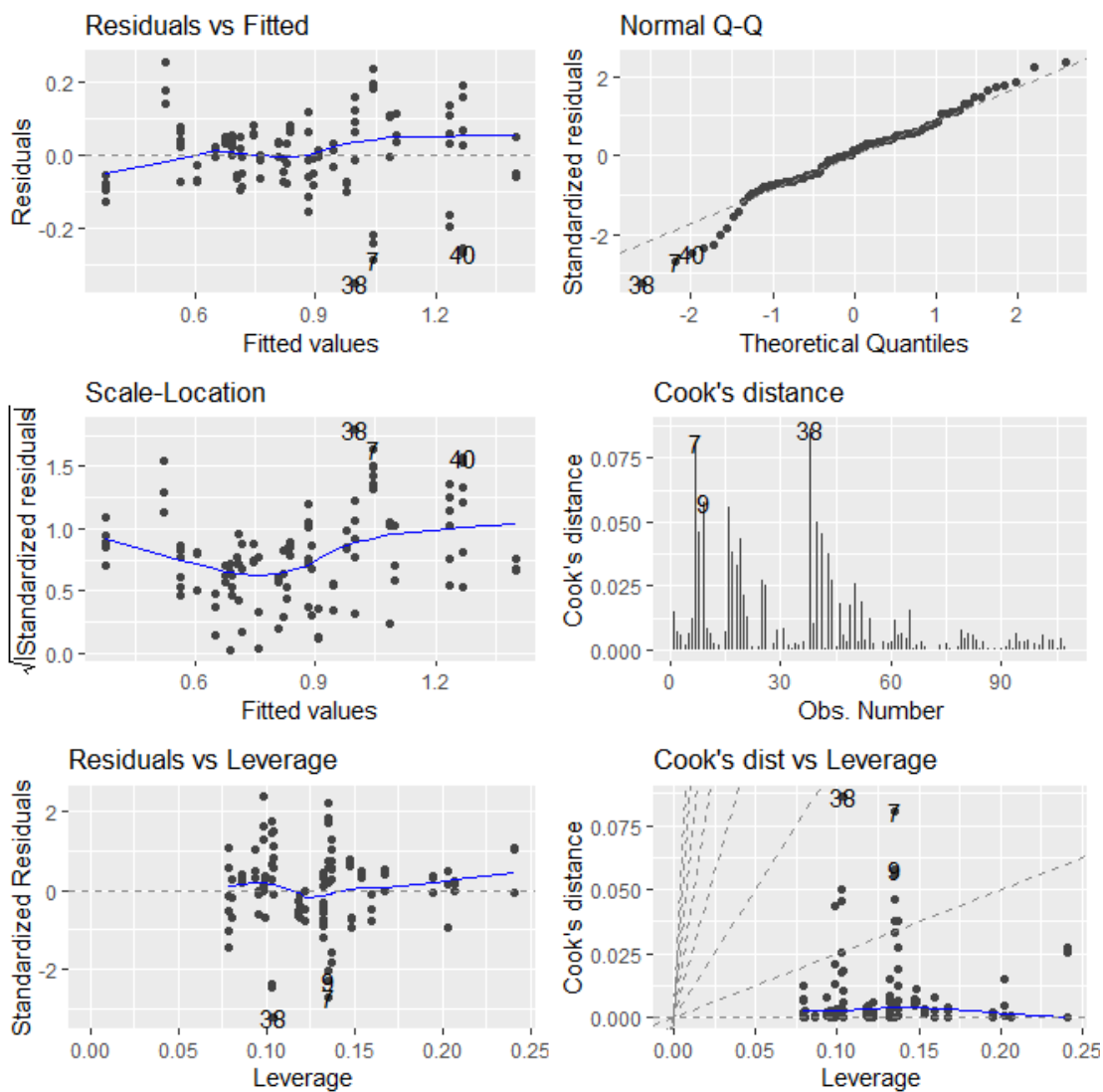
| term | estimate | std.error | statistic | p.value | |
|----------------|----------|-----------|-----------|------------------------|---|
| (Intercept) | 0.890534 | 0.019632 | 45.36196 | 1.05×10^{-65} | * |
| moistID | -0.13184 | 0.013182 | -10.0018 | 1.82×10^{-16} | * |
| chemID | 0.094801 | 0.012365 | 7.66691 | 1.59×10^{-11} | * |
| moldID | 0.151794 | 0.013365 | 11.35717 | 2.5×10^{-19} | * |
| forcID | 0.118745 | 0.016657 | 7.128783 | 2.05×10^{-10} | * |
| rpmID | 0.013858 | 0.013968 | 0.992122 | 0.323685 | |
| l(moldID^2) | -0.0527 | 0.024479 | -2.15289 | 0.033887 | * |
| moistID:moldID | -0.02846 | 0.016986 | -1.67541 | 0.097178 | |
| moistID:rpmID | -0.04855 | 0.015127 | -3.20961 | 0.001819 | * |
| chemID:moldID | 0.028291 | 0.016238 | 1.742282 | 0.08473 | |
| moistID:chemID | -0.04513 | 0.012365 | -3.65006 | 0.000431 | * |
| moldID:forcID | -0.03642 | 0.02218 | -1.6419 | 0.103952 | |
| moldID:rpmID | -0.03478 | 0.019376 | -1.79498 | 0.075871 | |
| forcID:rpmID | -0.0495 | 0.018409 | -2.68896 | 0.00848 | * |

Residual standard error: 0.1134 on 94 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.8455, Adjusted R-squared: 0.8241

F-statistic: 39.57 on 13 and 94 DF, p-value: $< 2.2 \times 10^{-16}$

ภายหลังทำการ Box – Cox Transformations และ Stepwise Regression พบว่ามีปัจจัยที่มีนัยสำคัญเพิ่มขึ้น ได้แก่ กำลังสองของผลกระทบหลักปริมาตรภายในเข้า อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยแรงตอกกับความเร็รรอบในการตอก และอันตรกิริยาระหว่างปัจจัยความชื้นของวัตถุดิบกับความเร็รรอบการตอก โดยในทางทฤษฎีแล้ว ปัจจัยความชื้นของวัตถุดิบกับความเร็รรอบการตอกไม่ควรมีความเกี่ยวข้องกัน แต่ในงานวิจัยนี้กลับพบความสัมพันธ์ซึ่งควรมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสองปัจจัยนี้ในอนาคตต่อไป



รูปที่ 4-11 การตรวจสอบสมมติฐานของแบบจำลอง BM.SQRTS

จากรูปที่ 4-11 เมื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องของสมการถดถอยเชิงเส้นพบว่า ค่า Residual ของแบบจำลองนี้มีการกระจายแบบปกติ และมีความแปรปรวนที่คงที่มากกว่าแบบจำลอง LM.WI จึงทำให้แบบจำลอง BM.SQRTS มีความเหมาะสมในการนำไปทำนายค่าพารามิเตอร์ต่อไป

4.2.3 ระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา

เมื่อทำการทดสอบทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นทางสถิติ $\alpha = 0.05$ (LM.WI) ดังแสดงในตารางที่ 4-14 พบว่าค่าตอบสนองของระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาสามารถอธิบายได้ โดยปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา ได้แก่ ผลกระทบหลัก ปริมาตรภายในเบ้า ผลกระทบหลักแรงตอก ผลกระทบหลักความเร็วรอบการตอก อันตรกิริยาความชื้นของวัตถุดิบกับปริมาตรภายในเบ้าของเครื่องจักร อันตรกิริยาความชื้นกับชนิดของวัตถุดิบ อันตรกิริยาปริมาตรภายในเบ้ากับความเร็วรอบการตอก และอันตรกิริยาแรงตอกกับความเร็วรอบการตอก



ตารางที่ 4-14 ผลการทดสอบ ANOVA ของค่าตอบสนองระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา

| term | estimate | std.error | statistic | p.value | |
|----------------|-----------|-----------|-----------|--------------------------|---|
| (Intercept) | 574.0815 | 28.610276 | 20.06557 | 8.6777×10^{-35} | * |
| moistID | 170.76022 | 11.385465 | 14.99809 | 4.3108×10^{-26} | * |
| chemID | 16.551159 | 10.131371 | 1.633654 | 0.10586424 | |
| moldID | -48.40362 | 15.980986 | -3.02883 | 0.00321255 | * |
| forcID | -69.47211 | 15.593898 | -4.45508 | 0.00002430 | * |
| rpmID | -36.40584 | 12.047029 | -3.02198 | 0.00327911 | * |
| I(moldID^2) | -71.92152 | 27.93931 | -2.57421 | 0.01169948 | * |
| I(forcID^2) | 101.70408 | 24.102651 | 4.219622 | 0.00005879 | * |
| I(rpmID^2) | 75.220189 | 24.293062 | 3.096365 | 0.00262002 | * |
| moistID:moldID | -20.10064 | 17.615455 | -1.14108 | 0.25689775 | |
| moistID:forcID | -16.30909 | 17.451861 | -0.93452 | 0.35256517 | |
| moistID:rpmID | 15.159687 | 15.652333 | 0.968526 | 0.33540656 | |
| chemID:moldID | 5.2549329 | 18.147187 | 0.289573 | 0.77281655 | |
| chemID:forcID | -19.49868 | 15.432167 | -1.26351 | 0.20970611 | |
| chemID:rpmID | 83.548647 | 15.769531 | 5.298106 | 8.3974×10^{-7} | * |
| moistID:chemID | 63.813039 | 10.131371 | 6.298559 | 1.1149×10^{-8} | * |
| moldID:forcID | 43.826948 | 22.548516 | 1.943673 | 0.05509434 | |
| moldID:rpmID | 54.994377 | 17.267248 | 3.184895 | 0.00199659 | * |
| forcID:rpmID | 40.948591 | 15.120063 | 2.708229 | 0.00811144 | * |

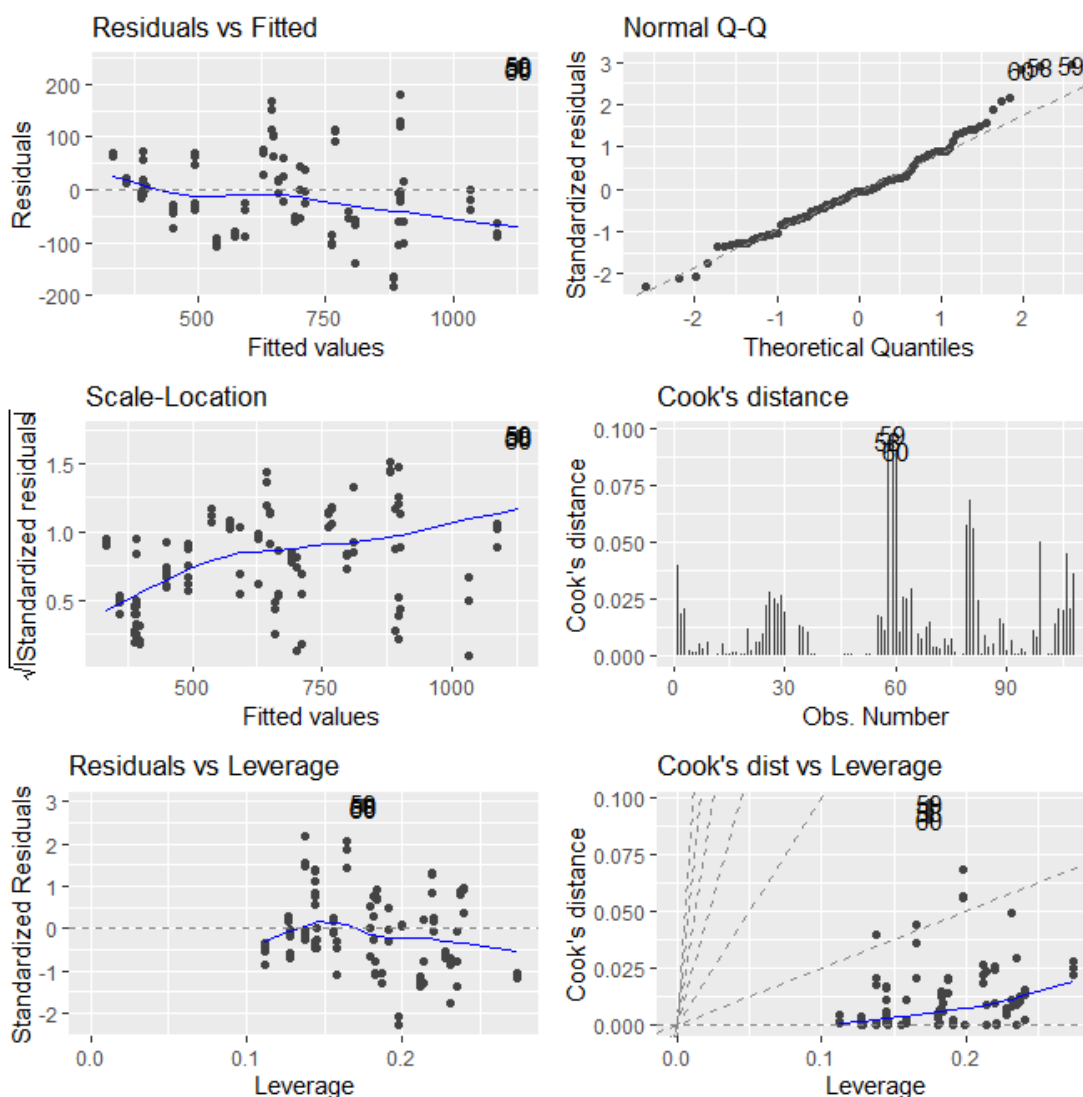
Residual standard error: 88.87 on 89 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.8829, Adjusted R-squared: 0.8592

F-statistic: 37.28 on 18 and 89 DF, p-value: $< 2.2 \times 10^{-16}$

เมื่อสังเกตผลการวิเคราะห์ทางสถิติที่แสดงในตารางที่ 4-14 พบว่าปัจจัยความชื้นของวัตถุดิบมีค่า p-value ที่ต่ำมากซึ่งแสดงให้เห็นว่าปัจจัยนี้ส่งผลกระทบต่อระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา โดยเมื่อสังเกตผลการศึกษาในรูปแบบที่ 4-3 พบว่าวัตถุดิบ A และ B ซึ่งเป็นวัตถุดิบแกรนูลความชื้นต่ำต่างทำให้เม็ดยาที่เกิดขึ้นมีระยะเวลาการแตกตัวที่น้อยกว่าวัตถุดิบ C และ D ซึ่งเป็นวัตถุดิบแกรนูลความชื้นสูง โดยผลที่พบนี้สอดคล้องกับผลการศึกษา Effect of the Mode of Super Disintegrate Incorporation on Dissolution in Wet Granulated Tablets [57] ที่พบว่าความชื้นของเม็ดยาที่สูงขึ้นจะส่งผลกระทบทำให้ระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยานานขึ้น โดยสาเหตุอาจเกิดจากสารช่วยแตกตัวเม็ดยา Sodium Starch Glycolate มีค่า Swelling Value ที่แปรผกผันกับค่าความชื้นของสาร [58] จึงทำให้ประสิทธิภาพของสารช่วยการแตกตัวเม็ดยาลดลงเมื่อสารนี้สัมผัสกับองค์ประกอบอื่นภายในเม็ดที่มีความชื้นมากขึ้น

นอกจากนี้ยังพบความไม่สอดคล้องในทฤษฎีของปัจจัยความเร็วรอบในการต่อค่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา โดยปัจจัยความเร็วรอบนี้ไม่ควรมีความสัมพันธ์ต่อระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา เนื่องจากปัจจัยความเร็วรอบไม่ส่งผลกระทบต่อความสำคัญต่อค่าตอบสนองน้ำหนัก และ Tensile Strength ซึ่งโดยปกติแล้วในการอธิบายค่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาในทางเภสัชกรรมจะนำคุณลักษณะของค่าน้ำหนัก และ Tensile Strength มาใช้ประกอบการอธิบายด้วย แต่ด้วยการพบปัจจัยนี้ทั้งผลกระทบหลักและอันตรกิริยาต่าง ๆ จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

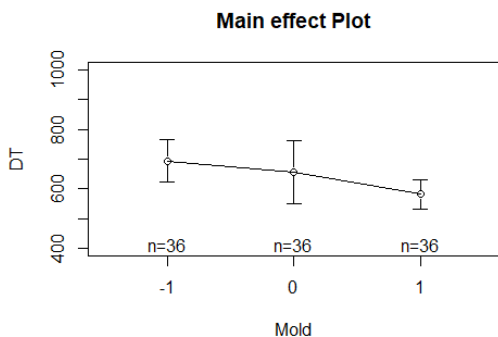


รูปที่ 4-12 การตรวจสอบสมมติฐานการทดสอบ ANOVA ของค่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา

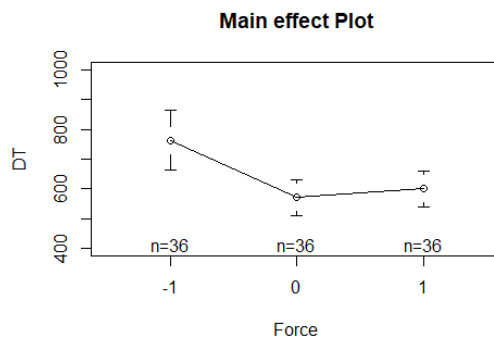
จากรูปที่ 4-12 เมื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องของสมการถดถอยเชิงเส้นพบว่า ค่า Residual มีการแจกแจงแบบปกติและเป็นอิสระต่อกัน แต่ค่าความแปรปรวนไม่คงที่จึงอาจทำให้แบบจำลองข้างต้นไม่เหมาะสม

ภายหลังทำการศึกษาลการวิเคราะห์ทางสถิติแล้วจึงทำการศึกษาลผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาเพื่ออธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยต่อไป

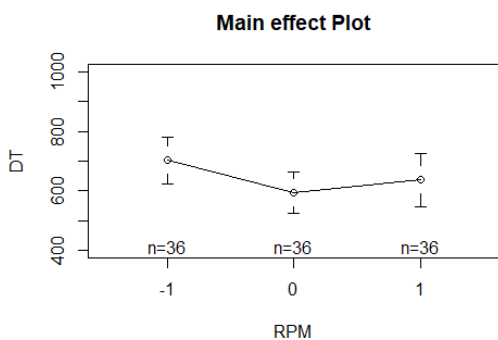
การอธิบายผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา



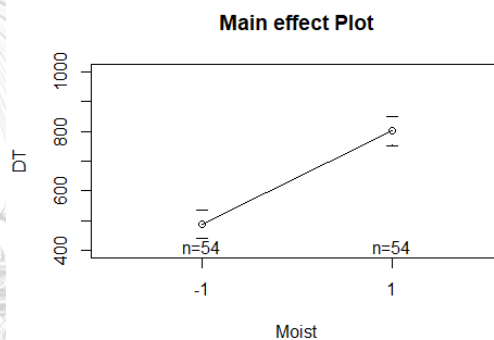
(ก) ผลกระทบหลักปัจจัยปริมาตรภายในเบ้า



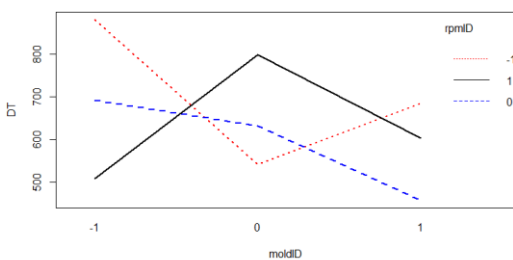
(ข) ผลกระทบหลักปัจจัยแรงตอก



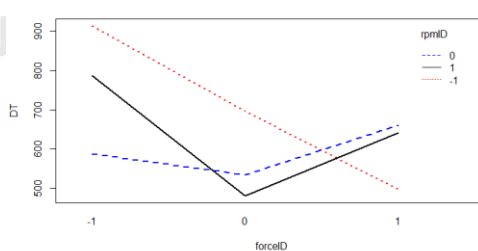
(ค) ผลกระทบหลักปัจจัยความเร็วรอบการตอก



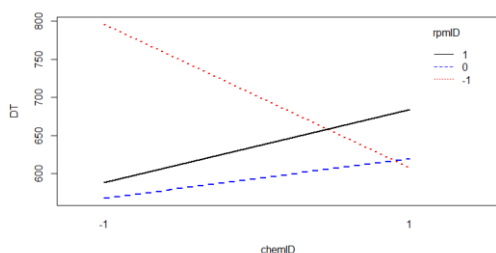
(ง) ผลกระทบหลักปัจจัยความชื้นของวัตถุดิบ



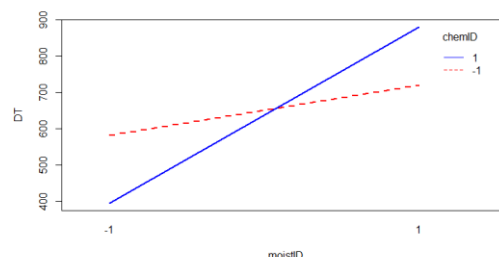
(จ) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยปริมาตรภายในเบ้า กับความเร็วรอบการตอก



(ฉ) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยแรงตอกกับความเร็วรอบการตอก



(จ) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยความเร็วรอบการ
ตอกกับความชื้นของวัตถุดิบ



(ข) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยชนิดกับความชื้น
ของวัตถุดิบ

รูปที่ 4-13 ผลกระทบหลักและอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยต่อค่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา

เมื่อศึกษารูปที่ 4-13 (จ) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยปริมาณภายในเข้ากับความเร็วรอบการตอก จะพบว่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณภายในเข้า แต่แปรผกผันกับความเร็วรอบการตอก เพราะระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาจะขึ้นกับน้ำหนักของเม็ดยาโดยตรง

เมื่อศึกษารูปที่ 4-13 (ข) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยแรงตอกกับความชื้นรอบการตอก จะพบว่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาจะมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับแรงตอกและความเร็วรอบการตอก ซึ่งขัดแย้งกับกรณีเม็ดยาที่มีความแข็งจากแรงตอกมากควรจะใช้เวลาในการแตกตัวมากกว่า ซึ่งอาจเป็นผลจากเม็ดยาในสูตรตำรับมีองค์ประกอบของสาร Calcium Carbonate และ Magnesium Stearate ที่มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ จึงอาจทำให้เวลาแตกตัวของเม็ดยาในงานวิจัยขัดแย้งกับทฤษฎี

เมื่อศึกษารูปที่ 4-13 (ค) อันตรกิริยาระหว่างปัจจัยชนิดกับความชื้นของวัตถุดิบ จะพบว่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความชื้นของวัตถุดิบ ซึ่งขัดแย้งกับกรณีความชื้นที่มากควรจะทำให้เม็ดยาอ่อนตัวและแตกตัวได้ง่าย ซึ่งอาจเป็นผลจากเม็ดยาในสูตรตำรับมีองค์ประกอบของสารที่มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ จึงอาจทำให้เวลาแตกตัวของเม็ดยาในงานวิจัยขัดแย้งกับทฤษฎี

ภายหลังจากอธิบายผลกระทบจากปัจจัยหลักและอันตรกิริยาต่างๆ ต่อค่าตอบสนองระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาแล้วจึงทำการปรับปรุงแบบจำลองด้วยวิธีต่าง ๆ ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 4-15 ดังนี้

ตารางที่ 4-15 ผลการทดสอบแบบจำลองสมการถดถอยหลายตัวแปรของระยะเวลาการแตกตัว

| Model | Description | AIC | %MAPE |
|---------------|---|------------------|---|
| LM.WO | Linear Regression without interaction | 1409.228 | 19.013 |
| LM.WI | Linear Regression with interaction | 1294.834 | 9.179 |
| BM.RV | Box-cox Y to $\mathbf{Y} = -1.6681$ | -2521.532 | $2.392 \cdot 10^{-4}$ |
| BM.RVS | Stepwise model BM.RV | -2524.280 | $2.405 \cdot 10^{-4}$ |
| RM.HB | Robust regression M-estimator with huber weight | 1311.739 | 8.161 |
| RM.HP | Robust regression M-estimator with hampel weight | 1320.757 | 8.410 |
| RM.BS | Robust regression M-estimator with bisquare weight | 1398.779 | 7.111 |
| RM.MM | Robust regression MM-estimator | 1430.556 | 10.920 |

เมื่อทำการวิเคราะห์แบบจำลองที่ได้จัดสร้างขึ้นทั้งหมดดังแสดงในภายหลังอธิบาย ผลกระทบจากปัจจัยหลักและอันตรกิริยาต่างๆ ต่อค่าตอบสนองระยะเวลาการแตกตัวของ เม็ดยาแล้วจึงทำการปรับปรุงแบบจำลองด้วยวิธีต่าง ๆ ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 4-15 ดังนี้

ตารางที่ 4-15 พบว่าแบบจำลองที่น่าสนใจ ได้แก่ แบบจำลอง BM.RVS ถึงแม้ว่าแบบจำลอง LM.WI จะมีค่า MAPE ต่ำกว่าแบบจำลอง BM.RVS แต่ค่า AIC ต่ำที่สุด รวมทั้งสมการมีความถูกต้องตามสมมติฐานมากกว่าซึ่งจะถูกแสดงในผลการวิเคราะห์ต่อไป

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติของแบบจำลอง BM.RVS

แบบจำลองนี้เป็นการนำแบบจำลอง LM.WI ไปปรับปรุงให้มีประสิทธิภาพการทำนายที่ดีขึ้นด้วยการใช้วิธี Box - Cox Transformation แปลงค่าตอบสนองโดยใช้ค่า $\lambda = -1.6681$ ซึ่งพบว่าแบบจำลอง BM.RV ให้ค่า AIC และ MAPE ที่ดีกว่าแบบจำลองรูปแบบอื่นๆ จึงทำการ Stepwise Regression แบบจำลอง BM.RV เพื่อกำจัดตัวแปรที่ไม่เกี่ยวข้องในแบบจำลองจนได้แบบจำลอง BM.RVS ดังแสดงในตารางที่ 4-13

$$\begin{aligned}
 DT = & 0.59946 + 7.8598 * 10^{-6} (\text{moistID}) - 1.092 * 10^{-6} (\text{chemID}) - 7.236 * 10^{-7} (\text{moldID}) - \\
 & 1.984 * 10^{-6} (\text{forcID}) - 1.104 * 10^{-6} (\text{rpmID}) + 8.5099 * 10^{-7} (\text{moldID}^2) + 2.9653 * 10^{-6} \\
 & (\text{forcID}^2) + 2.326 * 10^{-6} (\text{rpmID}^2) - 5.741 * 10^{-7} (\text{moistID} \times \text{moldID}) + 1.0205 * 10^{-6} \\
 & (\text{moistID} \times \text{forcID}) + 5.43 * 10^{-7} (\text{moistID} \times \text{rpmID}) + 8.6359 * 10^{-7} (\text{chemID} \times \text{rpmID}) + \\
 & 2.2395 * 10^{-6} (\text{moistID} \times \text{chemID}) + 2.8564 * 10^{-6} (\text{moldID} \times \text{forcID}) + 1.0705 * 10^{-6} \\
 & (\text{moldID} \times \text{rpmID}) + 1.358 * 10^{-6} (\text{forcID} \times \text{rpmID}) \quad \text{-----}(4.3)
 \end{aligned}$$

ตารางที่ 4-16 ผลการทดสอบ ANOVA ของแบบจำลอง BM.RVS

| term | estimate | std.error | statistic | p.value | |
|-----------------|-------------------------|------------------------|-----------|-------------------------|---|
| (Intercept) | 0.59946414 | 4.993×10^{-7} | 1200696.7 | 0 | * |
| moistID | 7.8598×10^{-6} | 2.227×10^{-7} | 35.289672 | 6.967×10^{-55} | * |
| chemID | -1.092×10^{-6} | 2.024×10^{-7} | -5.397284 | 5.339×10^{-7} | * |
| moldID | -7.236×10^{-7} | 2.845×10^{-7} | -2.543313 | 0.0126683 | * |
| forceID | -1.984×10^{-6} | 2.863×10^{-7} | -6.928943 | 5.907×10^{-10} | * |
| rpmID | -1.104×10^{-6} | 2.211×10^{-7} | -4.99222 | 2.859×10^{-6} | * |
| I(moldID^2) | 8.5099×10^{-7} | 5.161×10^{-7} | 1.6489321 | 0.1026098 | |
| I(forceID^2) | 2.9653×10^{-6} | 4.461×10^{-7} | 6.6491085 | 2.139×10^{-9} | * |
| I(rpmID^2) | 2.326×10^{-6} | 4.456×10^{-7} | 5.2203605 | 1.12×10^{-6} | * |
| moistID:moldID | -5.741×10^{-7} | 3.204×10^{-7} | -1.792057 | 0.0764474 | |
| moistID:forceID | 1.0205×10^{-6} | 3.21×10^{-7} | 3.1891118 | 0.0019577 | * |
| moistID:rpmID | 5.43×10^{-7} | 2.734×10^{-7} | 1.9861121 | 0.0500299 | |
| chemID:rpmID | 8.6359×10^{-7} | 3.158×10^{-7} | 2.7348629 | 0.0075012 | * |
| moistID:chemID | 2.2395×10^{-6} | 2.024×10^{-7} | 11.064601 | 1.564×10^{-18} | * |
| moldID:forceID | 2.8564×10^{-6} | 3.914×10^{-7} | 7.2973883 | 1.062×10^{-10} | * |
| moldID:rpmID | 1.0705×10^{-6} | 3.459×10^{-7} | 3.0946054 | 0.0026184 | * |
| forceID:rpmID | 1.358×10^{-6} | 3.121×10^{-7} | 4.3505393 | 3.542×10^{-5} | * |

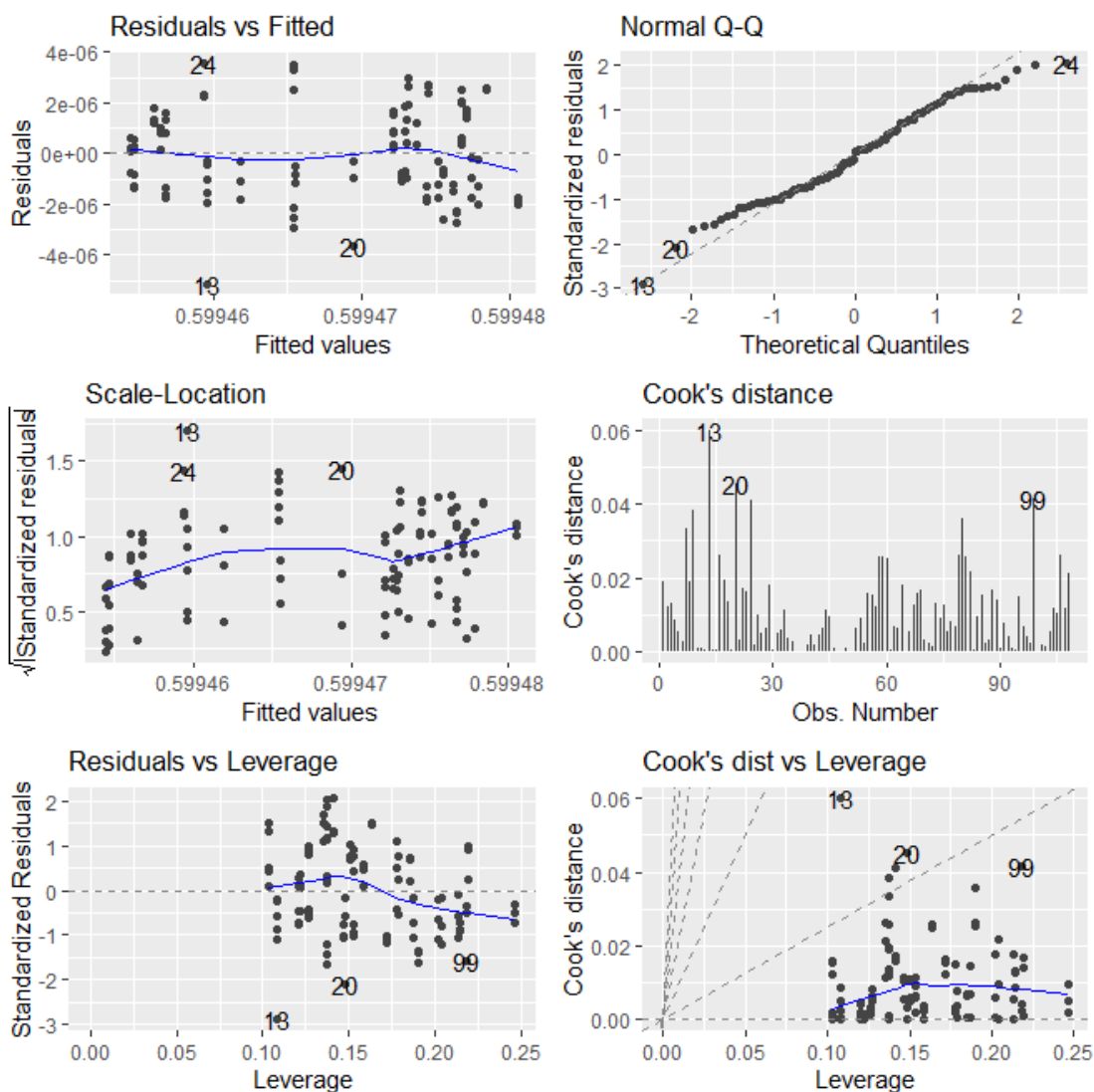
Residual standard error: 1.876×10^{-6} on 91 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.9619, Adjusted R-squared: 0.9552

F-statistic: 143.5 on 16 and 91 DF, p-value: $< 2.2 \times 10^{-16}$

เมื่อทำการ Box – Cox Transformations และ Stepwise Regression พบว่ามีปัจจัยที่มีนัยสำคัญเพิ่มขึ้น ได้แก่ ผลกระทบหลักชนิดของวัตถุดิบ อันตรกิริยาระหว่างปัจจัย ความชื้นของวัตถุดิบกับแรงตอก และอันตรกิริยาระหว่างปัจจัยปริมาตรภายในเข้ากับแรงตอก แต่กำลังสองผลกระทบหลักปริมาตรภายในเข้าได้หายไป โดยในทางทฤษฎีแล้วปัจจัยที่

ปรากฏเพิ่มขึ้นมาเหล่านี้มีความเป็นไปได้ที่จะพบในการวิเคราะห์ แต่อย่างไรก็ตามในแบบจำลองนี้ยังคงพบความสัมพันธ์ของความเร็วยรอบการตอกเช่นเดิม



รูปที่ 4-14 การตรวจสอบสมมติฐานของแบบจำลอง BM.RVS

จากรูปที่ 4-14 เมื่อทำการตรวจสอบความถูกต้องของสมการถดถอยเชิงเส้นพบว่าค่า Residual มีการแจกแจงแบบปกติและเป็นอิสระมากขึ้น แต่ค่าความแปรปรวนยังไม่คงที่เช่นเดิม นอกจากนั้นการที่สัมประสิทธิ์ของสมการนี้มีค่าใกล้ศูนย์จึงอาจทำให้สมการทำนายนี้มีความ Overfit ขึ้นได้

ตารางที่ 4-17 ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อค่าตอบสนองที่ศึกษา

| Factor | Y_W | Y_{TS} | Y_{DT} |
|-------------|-------|----------|----------|
| X_V | ● | ● | ● |
| X_F | | ● | ● |
| X_S | | | ● |
| Z_M | ● | ● | ● |
| Z_T | ● | ● | |
| X_V^2 | | | ● |
| X_F^2 | | | ● |
| X_S^2 | | | ● |
| $X_V * X_F$ | | | |
| $X_V * X_S$ | | | ● |
| $X_F * X_S$ | ● | | ● |
| $Z_M * X_V$ | | | |
| $Z_M * X_F$ | | | |
| $Z_M * X_S$ | | | |
| $Z_T * X_V$ | | | |
| $Z_T * X_F$ | ● | | |
| $Z_T * X_S$ | | | ● |
| $Z_M * Z_T$ | ● | ● | ● |

เมื่อทำการสรุปผลภายหลังการวิเคราะห์จะพบว่าปัจจัยปริมาตรภายในเบ้า (X_V), ปัจจัยความชื้นของวัตถุดิบ (Z_M) และอันตรกิริยาระหว่างปัจจัยความชื้นกับปัจจัยชนิดวัตถุดิบ ($Z_M * Z_T$) ต่างเป็นปัจจัยร่วมที่มีนัยสำคัญต่อค่าตอบสนองทั้ง 3 ชนิดที่สนใจในการศึกษานี้ดังแสดงในตารางที่ 4-17

ดังนั้น ความชื้นของวัตถุดิบแกรนูลยาตำรับนี้จึงมีความสำคัญอย่างมาก เพราะส่งผลต่อความสามารถในการไหลลงเบ้าของแกรนูล ความสามารถในการตอกอัดแกรนูลให้กลายเป็นเม็ดยา รวมถึงประสิทธิภาพการทำงานของสารช่วงแตกตัว Sodium Starch Glycolate

ภายหลังทำการคัดเลือกแบบจำลองโดยอาศัยการพิจารณาค่า %MAPE และ AIC แล้วจึงได้แบบจำลองถดถอยพหุคูณเชิงเส้นที่นำมาใช้หาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมดัง แสดงรายละเอียดในตารางที่ 4-18

ตารางที่ 4-18 แบบจำลองถดถอยพหุคูณเชิงเส้นที่นำมาใช้หาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสม

| Response | Model | %MAPE | AIC | Equation |
|----------------------------------|----------|------------------------|-----------|----------|
| Weight (Y_w) | LM.WIS | 0.838 | -622.595 | 4.1 |
| Tensile Strength (Y_{TS}) | BM.SQRTS | 10.476 | -148.616 | 4.2 |
| Disintegration Time (Y_{DT}) | BM.RVS | 2.405×10^{-4} | -2524.280 | 4.3 |

การวิเคราะห์ผลด้วยด้วยแบบจำลองถดถอยพหุคูณเชิงเส้นซึ่งเป็นการวิเคราะห์ค่าตอบสนองแบบแยกเพียง 1 ค่าต่อแบบจำลอง 1 แบบ พบว่าอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยที่สนใจนั้นมีผลกระทบโดยตรงต่อค่าตอบสนองเหล่านั้นอย่างมาก จึงทำการวิเคราะห์ผลแบบหลายตัวแปร (Multivariate Analysis) ต่อไป

4.3 ผลการวิเคราะห์สำหรับแบบจำลอง Partial Least Square

การวิเคราะห์ผลแบบหลายตัวแปร (Multivariate Analysis) ด้วยวิธี Partial Least Square นั้นเป็นวิธีการสร้างแบบจำลองโดยสร้าง Component ใหม่ ซึ่งในแต่ละ Component จะเป็นอิสระต่อกัน โดยจะทำการสร้าง Component แรกซึ่งมีความสามารถในการอธิบายความแปรผันของตัวแปรได้มากที่สุด จากนั้นจึงทำการสร้าง Component ที่มีความสามารถในการอธิบายตัวแปรลดหลั่นกันไปตามลำดับ โดยในงานวิจัยนี้จะมีการนำอันตรกิริยาของแต่ละปัจจัยนำเข้ามาวิเคราะห์ในแบบจำลอง Partial Least Square ด้วย

โดยในขั้นเริ่มต้นจะทำการแบ่งข้อมูลออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่ ข้อมูลสำหรับสร้างแบบจำลองจำนวน 88 ตัว และข้อมูลสำหรับทดสอบจำนวน 20 ตัว จากนั้นจึงทำการสร้างแบบจำลองขึ้นโดยอาศัยเฉพาะข้อมูลสำหรับสร้างแบบจำลอง PLS-R 14 Components ซึ่งได้ผล ดังนี้

```

Data: X dimension: 88 18
      Y dimension: 88 3
Fit method: kernelpls
Number of components considered: 18

VALIDATION: RMSEP
Cross-validated using 88 leave-one-out segments.

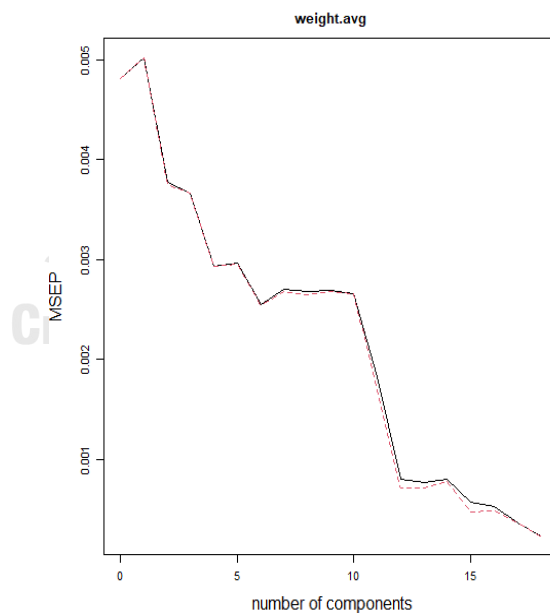
Response: weight.avg
(Intercept) 1 comps 2 comps 3 comps 4 comps 5 comps 6 comps 7 comps 8 comps 9 comps 10 comps 11 comps 12 comps 13 comps
CV          0.06939 0.07088 0.06139 0.06058 0.0542 0.05441 0.05044 0.05196 0.05176 0.05188 0.05153 0.04274 0.02823 0.02779
adjCV      0.06939 0.07088 0.06128 0.06051 0.0541 0.05433 0.05036 0.05179 0.05150 0.05181 0.05155 0.04143 0.02662 0.02682
      14 comps 15 comps 16 comps 17 comps 18 comps
CV          0.02827 0.02398 0.02304 0.01903 0.01538
adjCV      0.02797 0.02170 0.02195 0.01903 0.01536

Response: tensile.avg
(Intercept) 1 comps 2 comps 3 comps 4 comps 5 comps 6 comps 7 comps 8 comps 9 comps 10 comps 11 comps 12 comps 13 comps
CV          0.5146 0.3450 0.3467 0.3493 0.3528 0.3476 0.3392 0.3391 0.3296 0.3243 0.3169 0.3003 0.2963 0.2782
adjCV      0.5146 0.3445 0.3463 0.3491 0.3527 0.3475 0.3391 0.3382 0.3292 0.3232 0.3156 0.2979 0.2990 0.2813
      14 comps 15 comps 16 comps 17 comps 18 comps
CV          0.2617 0.259 0.2595 0.2580 0.2574
adjCV      0.2613 0.259 0.2593 0.2577 0.2572

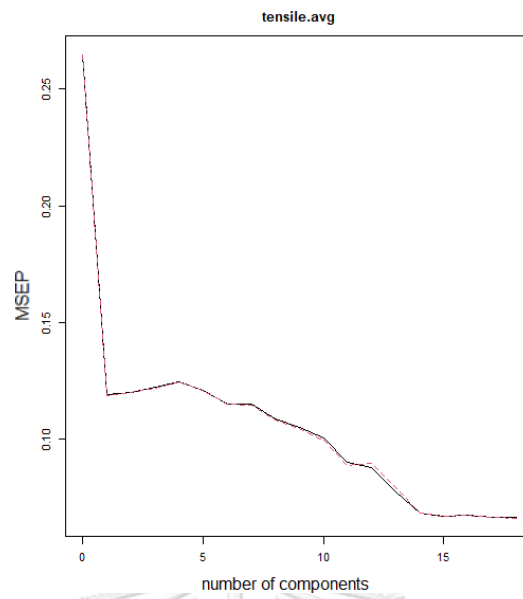
Response: DT.avg
(Intercept) 1 comps 2 comps 3 comps 4 comps 5 comps 6 comps 7 comps 8 comps 9 comps 10 comps 11 comps 12 comps 13 comps
CV          244.1 138.5 106.3 99.80 99.72 101.0 102.5 103.8 104.7 105.0 105.0 104.8 104.7 104.7
adjCV      244.1 138.2 106.2 99.67 99.61 100.9 102.3 103.6 104.6 104.8 104.9 104.7 104.6 104.6
      14 comps 15 comps 16 comps 17 comps 18 comps
CV          104.7 104.7 104.7 104.7 104.7
adjCV      104.6 104.5 104.5 104.5 104.5

TRAINING: % variance explained
      1 comps 2 comps 3 comps 4 comps 5 comps 6 comps 7 comps 8 comps 9 comps 10 comps 11 comps 12 comps 13 comps
X          8.589 17.48 24.69 32.66 39.57 46.66 52.69 59.10 64.43 67.98 73.97 79.01 84.61
weight.avg 1.788 26.81 28.94 39.81 40.53 53.47 54.94 58.59 58.74 60.39 77.91 87.11 87.14
tensile.avg 58.269 58.29 58.34 58.44 59.48 62.67 64.72 67.44 69.73 71.80 73.31 73.42 77.92
DT.avg     76.786 86.80 88.84 89.21 89.33 89.38 89.41 89.43 89.44 89.45 89.45 89.45 89.45
      14 comps 15 comps 16 comps 17 comps 18 comps
X          87.96 92.25 94.24 97.91 100.00
weight.avg 87.39 94.67 95.84 96.46 96.93
tensile.avg 82.04 82.10 82.79 82.98 83.05
DT.avg     89.45 89.45 89.45 89.45 89.45
    
```

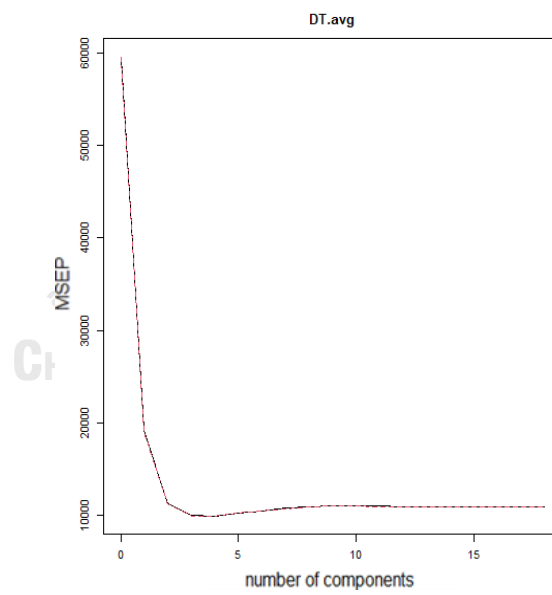
รูปที่ 4-15 ผลการวิเคราะห์ Partial Least Square ของ PLS-R 14 Components



รูปที่ 4-16 MSEP แต่ละ Components ของค่าน้ำหนักเม็ดยา

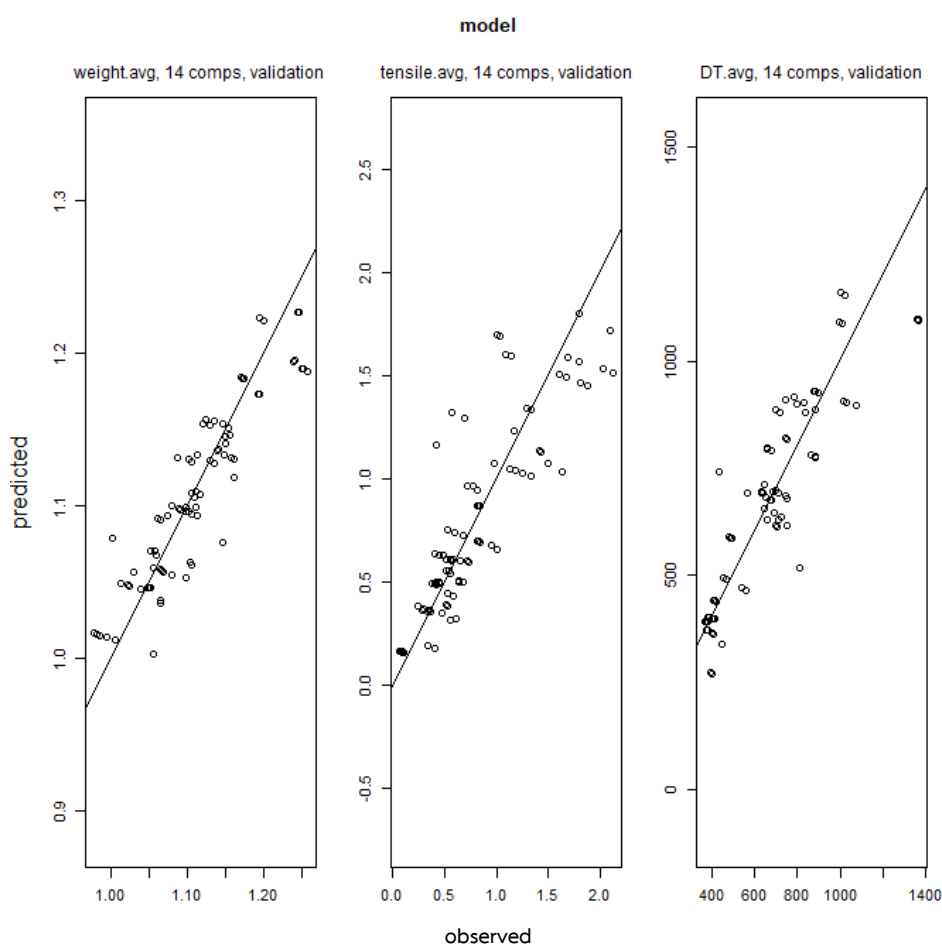


รูปที่ 4-17 MSE แต่ละ Components ของค่า Tensile Strength เม็ดยา



รูปที่ 4-18 MSE แต่ละ Components ของค่าระยะเวลาแตกตัวของเม็ดยา

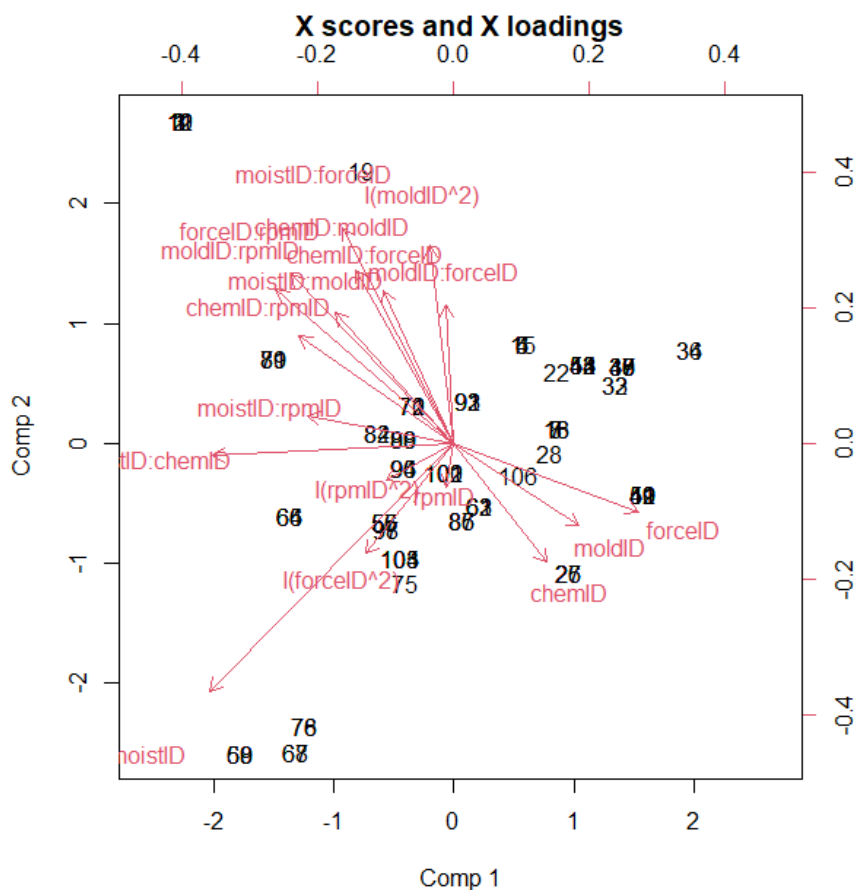
ภายหลังสร้างแบบจำลอง และวิเคราะห์ MSEP ของค่าตอบสนองน้ำหนัก, Tensile Strength และระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา ดังแสดงในรูปที่ 4-16, รูปที่ 4-17 และรูปที่ 4-18 ตามลำดับ โดยที่เส้นทึบสีดำแสดงถึงข้อมูลก่อน Validate และเส้นประสีแดงแสดงถึงข้อมูลหลัง Validate พบว่าจำนวน Component ที่ใช้ควรเป็น 14 Components เพราะสามารถอธิบายความแปรปรวนของค่าตอบสนองที่สนใจทุกตัวได้มากกว่า 80 % ดังแสดงในรูปที่ 4-15 อีกทั้งจำนวน 14 Components มีค่า MSEP ค่อนข้างต่ำและมีค่าใกล้เคียงกับ 15 – 18 Components



รูปที่ 4-19 Prediction Plot ของ PLS-R 14 Components

จากรูปที่ 4-19 พบว่าจุดข้อมูลซึ่งแสดงถึงค่า Residual ส่วนใหญ่เกาะกลุ่มที่เส้นอ้างอิงซึ่งแสดงให้เห็นถึงการกระจายของค่าความคาดเคลื่อนแบบปกติในทุกค่าตอบสนองที่สนใจ

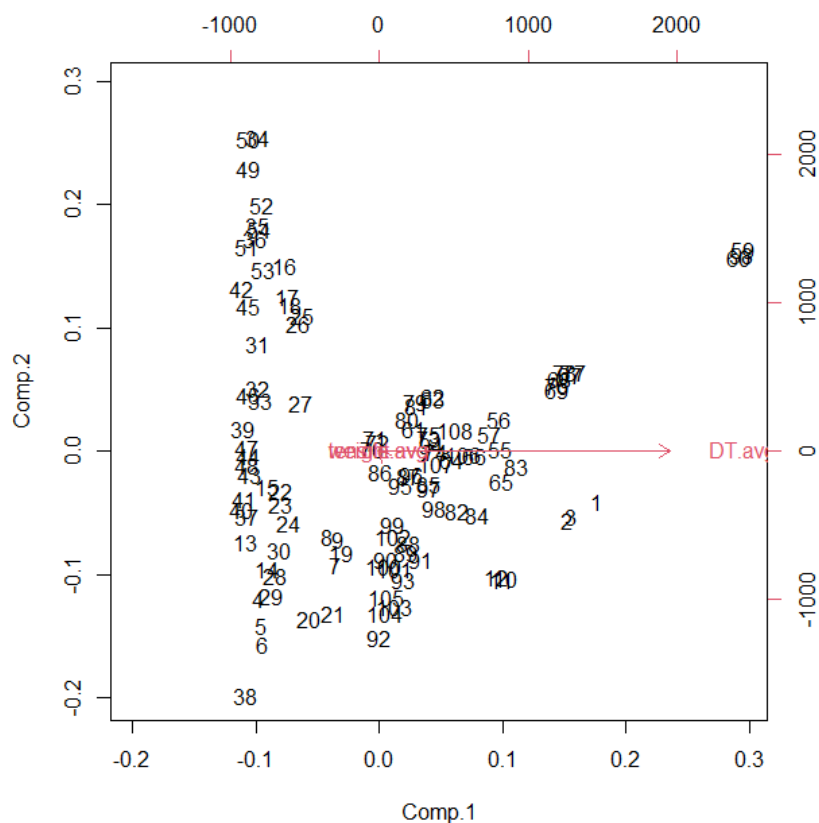
ภายหลังทำการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองแล้ว จึงทำการวิเคราะห์ผลกระทบตัวแปรต้นและตัวแปรตามใน Component 1 และ 2 ดังแสดงในส่วนต่อไป



รูปที่ 4-20 Biplot ของแบบจำลอง PLS-R เฉพาะตัวแปรต้น

จากรูปที่ 4-20 แสดงให้เห็นถึงปัจจัยที่มีผลกระทบในแต่ละ Component โดย Component 1 พบว่าปัจจัยที่มีผลกระทบสามอันดับแรก ได้แก่ ปัจจัยความชื้นของวัตถุดิบ (moistID), อันตรกิริยาระหว่างความชื้นกับชนิดของวัตถุดิบ (chemID:moistID) และปัจจัยแรงตอก (forcelID) ตามลำดับ ในส่วน Component 2 พบว่าปัจจัยที่มีผลกระทบสามอันดับแรก ได้แก่ ปัจจัยความชื้นของวัตถุดิบ (moistID), อันตรกิริยาระหว่างความชื้นของวัตถุดิบกับแรงตอกของเครื่องจักร (forcelID:moistID) และปัจจัยกำลังสองปริมาตรภายในเบ้า (moldID²) ตามลำดับ จากผลที่ได้แสดงให้เห็นว่าปัจจัยความชื้นและปัจจัยชนิดวัตถุดิบรวมทั้งปัจจัยแรงตอกของเครื่องจักรต่างมีผลกระทบต่อคุณลักษณะค่าตอบสนองที่ต้องการศึกษา

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยหลัก พบว่าลูกศรของปัจจัยความชื้นและลูกศรของปัจจัยชนิดวัตถุบดเกือบตั้งฉากกัน แสดงให้เห็นว่าทั้งสองปัจจัยจากวัตถุบดต่างไม่มีความสัมพันธ์ต่อกัน ในขณะที่ลูกศรของปัจจัยปริมาตรภายในเข้ากับลูกศรของปัจจัยแรงตอกมีทิศทางเดียวกัน แสดงให้เห็นว่าปัจจัยทั้งสองจากเครื่องจักรมีความสัมพันธ์ต่อกันเชิงบวก ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในเรื่องน้ำหนักเม็ดยา, Tensile Strength และระยะเวลาการแตกตัว อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสังเกตว่าปัจจัยความเร็วรอบการตอกมีอิทธิพลค่อนข้างน้อยจากขนาดลูกศรที่สั้น แต่กลับเป็นตัวเสริมอิทธิพลของอันตรกิริยาระหว่างปัจจัยอื่นๆ ที่รุนแรง



รูปที่ 4-21 Biplot ของแบบจำลอง PLS-R ค่าตอบสนอง

จากรูปที่ 4-21 พบว่าค่าตอบสนองน้ำหนักเม็ดยา กับ Tensile Strength มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน ซึ่งแตกต่างจากค่าระยะเวลาการแตกตัวที่มีแนวโน้มไปทางตรงกันข้าม เหตุการณ์นี้อาจอธิบายได้จากตัวสารออกฤทธิ์หลักที่ใช้ คือ Calcium Carbonate

ซึ่งไม่ละลายน้ำ รวมทั้งการที่เม็ดยาที่ถูกอัดได้ไม่แน่นพอจนทำให้สารช่วยการแตกตัวทำ
หน้าที่ได้ไม่เต็มที่

ตารางที่ 4-19 MAPE ของการทดสอบแบบจำลอง 14 components

| Method | Weight | Tensile Strength | Disintegration Time |
|--------|-----------|------------------|---------------------|
| %MAPE | 2.720 | 22.216 | 16.700 |
| AIC | 50145.350 | | |

จากตารางที่ 4-19 เมื่อนำข้อมูลที่เก็บไว้เพื่อทดสอบ (Test Data) มาทดสอบ
แบบจำลอง พบว่า MAPE ที่เกิดขึ้นในค่าน้ำหนักมีค่าน้อยกว่าค่าอื่น ๆ อย่างเห็นได้ชัด จึง
คาดการณ์ว่าแบบจำลองนี้อาจให้ความถูกต้องต่อค่าน้ำหนักเม็ดยาได้ดีมาก

4.4 การเปรียบเทียบแบบจำลอง

เมื่อทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพแบบจำลองที่ถูกสร้างขึ้นทั้ง 2 แนวทางดังแสดงใน
ตารางที่ 4-20 โดยแนวทางแรกเป็นการสร้างแบบจำลองเพื่อทำนายค่าตอบสนองตัวเดียว (SRM) ซึ่ง
ได้คัดเลือกแบบจำลอง LM.WIS, BM.SQRTS และ BM.RVS สำหรับทำนายค่าตอบสนองน้ำหนักเม็ดยา
(Y_W), ค่าตอบสนอง Tensile Strength (Y_{TS}) และค่าตอบสนองระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา
(Y_{DT}) ตามลำดับ ส่วนอีกแนวทางจะเป็นการใช้ Partial Least Square เพื่อสร้างแบบจำลองทำนาย
ค่าตอบสนองหลายตัว (MRM) จะพบว่าค่า MAPE ของ Y_W และ Y_{TS} ที่ทำนายด้วย SRM ให้ค่า MAPE
ที่ต่ำกว่า MRM แต่ MRM กลับทำนาย Y_{DT} ให้ค่า MAPE ที่ต่ำกว่า SRM ซึ่งโดยภาพรวมแล้วค่า
MAPE ที่เกิดขึ้นนั้นมีค่าค่อนข้างน้อย แสดงให้เห็นว่าแบบจำลองทั้งสองชนิดนั้นมีแนวโน้มของ
ประสิทธิภาพการทำนายที่ดี

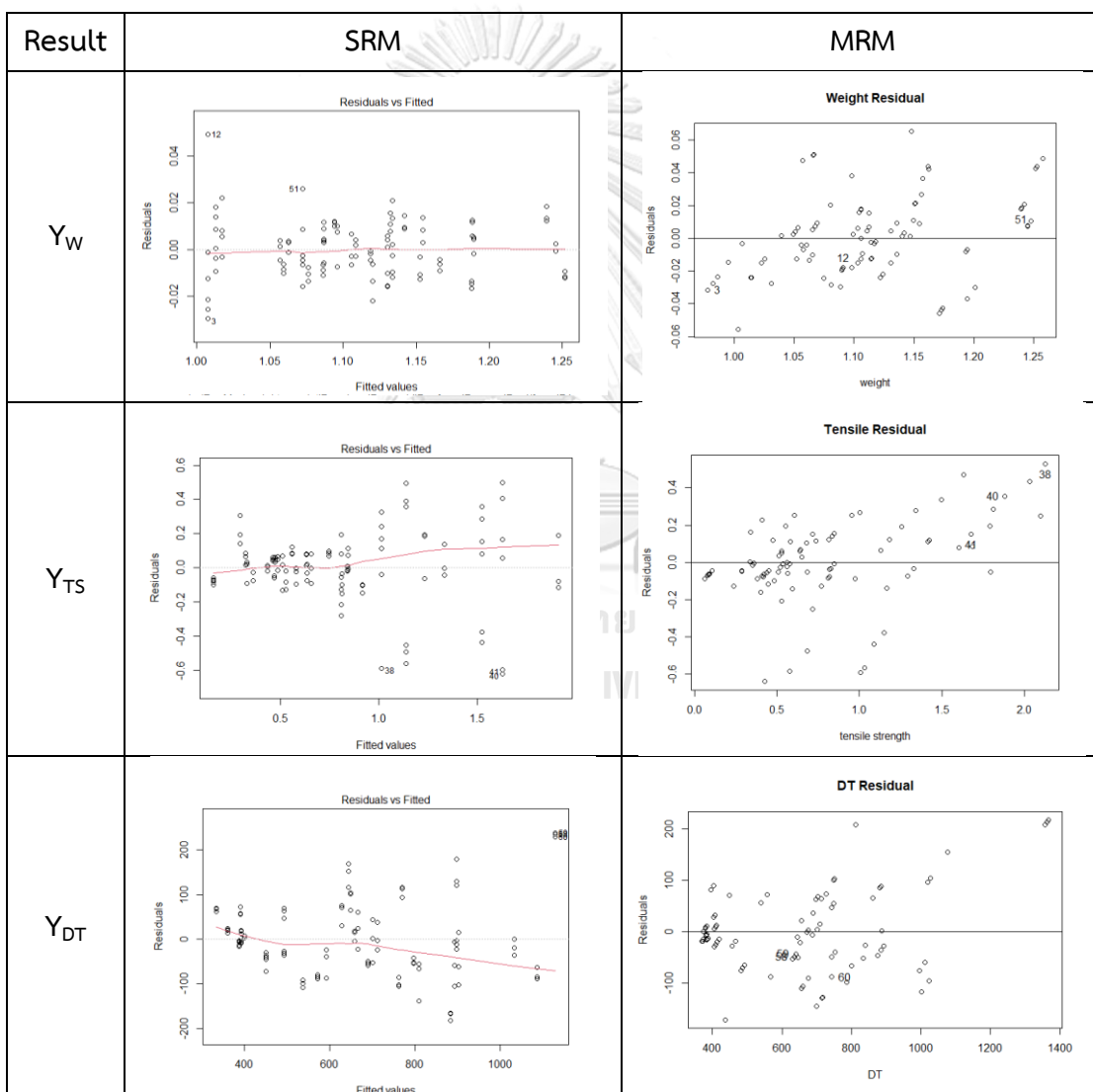
ตารางที่ 4-20 %MAPE ของ MRM

| แบบจำลอง | Y_W | Y_{TS} | Y_{DT} |
|----------|-------|----------|-------------------|
| SRM | 0.838 | 10.476 | $2.405 * 10^{-4}$ |
| MRM | 2.720 | 22.216 | 16.700 |

ตารางที่ 4-21 AIC ของ SRM กับ MRM

| แบบจำลอง | Y_W | Y_{TS} | Y_{DT} |
|----------|-----------|----------|-----------|
| SRM | -622.595 | -148.616 | -2524.280 |
| MRM | 50145.350 | | |

ตารางที่ 4-22 Residual Versus Fit ของแบบจำลอง SRM และ MRM



จากตารางที่ 4-22 เมื่อเปรียบเทียบแผนภาพ Residual Versus Fit ของแบบจำลอง SRM และ MRM พบว่าการกระจายของ Residual ของค่าตอบสนอง Tensile Strength (Y_{TS}) และค่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา (Y_{DT}) ในแบบจำลองทั้งสองชนิดมีลักษณะคล้ายกัน ส่วนการกระจายของ Residual ของค่าตอบสนองน้ำหนักเม็ดยา (Y_W) พบว่ามีลักษณะต่างกันเล็กน้อย แต่โดยภาพรวมแล้วลักษณะการกระจายของ Residual ใน MRM มีความเป็นอิสระมากกว่า SRM



บทที่ 5

การหาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมของแบบจำลอง

ภายหลังการสร้างแบบจำลองคณิตศาสตร์ และการคัดเลือกแบบจำลองที่เหมาะสมดังแสดง รายละเอียดในบทที่ 4 ในบทนี้จะกล่าวถึงการหาค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในการตั้งค่าเครื่องจักร และการคัดเลือกพารามิเตอร์ที่ใช้ในการปฏิบัติงานจริง

5.1 ค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมจากแบบจำลอง

ภายหลังการสร้างแบบจำลองทางจึงทำการหาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมโดยอาศัยสมการ 4.1, 4.2 และ 4.3 จากแบบจำลอง SRM ที่ได้ และแบบจำลอง MRM ได้แสดงไว้ในรูปที่ 4-15

จากนั้นจึงทำการ Grid Search โดยเป็นการสุ่มแทนค่าพารามิเตอร์ของแต่ละปัจจัยเพื่อทำนายค่าตอบสนองลงในแบบจำลองที่สร้างขึ้นซึ่งกำหนดให้ค่าที่ใช้อยู่ระหว่าง -1 ถึง 1 โดยเปลี่ยนแปลงค่าทีละ 0.01 และ 0.05 เพื่อค้นหาพารามิเตอร์แบบละเอียดและแบบหยาบตามลำดับ จากนั้นจึงทำการเลือกเฉพาะค่าพารามิเตอร์ที่ทำให้คุณลักษณะของเม็ดยาสามารถผ่านข้อกำหนดดังแสดงในตารางที่ 5-1 โดยแสดงค่าพารามิเตอร์ที่ค้นหาได้ดังนี้

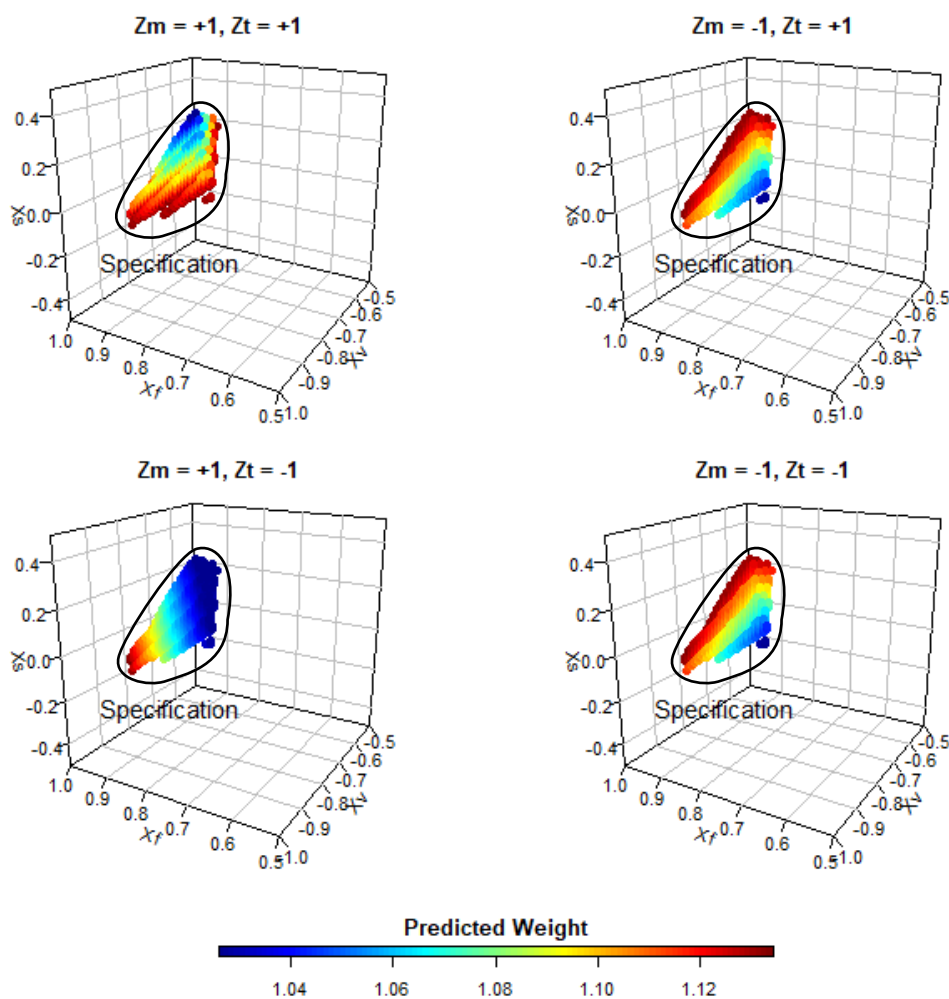
ตารางที่ 5-1 ข้อกำหนดของเม็ดยาในงานวิจัย

| ข้อกำหนดของเม็ดยา | |
|---------------------|-------------------------------|
| Weight | 1026 – 1134 mg |
| Tensile Strength | 0.50 – 1.23 N/mm ² |
| Friability | Not more than 1 % |
| Disintegration time | Not more than 900 second |

5.1.1 แบบจำลองถดถอยพหุคูณเชิงเส้น

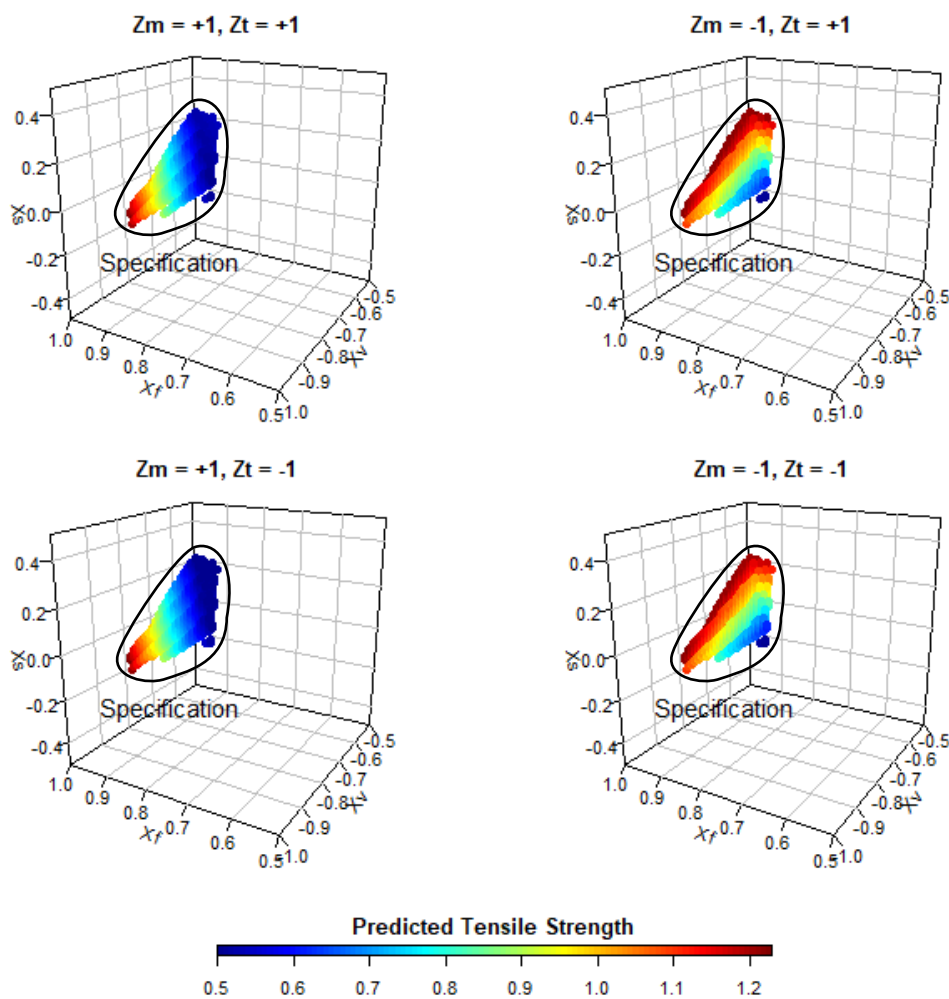
การ Grid Search ทำโดยสุ่มแทนค่าพารามิเตอร์ของแต่ละปัจจัยเพื่อทำนายค่าตอบสนองลงในแบบจำลอง LM.WIS, แบบจำลอง BM.SQRTS และแบบจำลอง BM.RVS ซึ่งกำหนดให้ค่าที่ใช้อยู่ระหว่าง -1 ถึง 1 โดยเปลี่ยนแปลงค่าทีละ 0.01 จากนั้นจึงทำการค้นหา

เฉพาะค่าพารามิเตอร์ที่ทำให้คุณลักษณะของเม็ดยาในค่าน้ำหนัก Tensile Strength และระยะเวลาการแตกตัวสามารถผ่านข้อกำหนดดังแสดงในรูปที่ 5-1, รูปที่ 5-2 และรูปที่ 5-3 ตามลำดับ



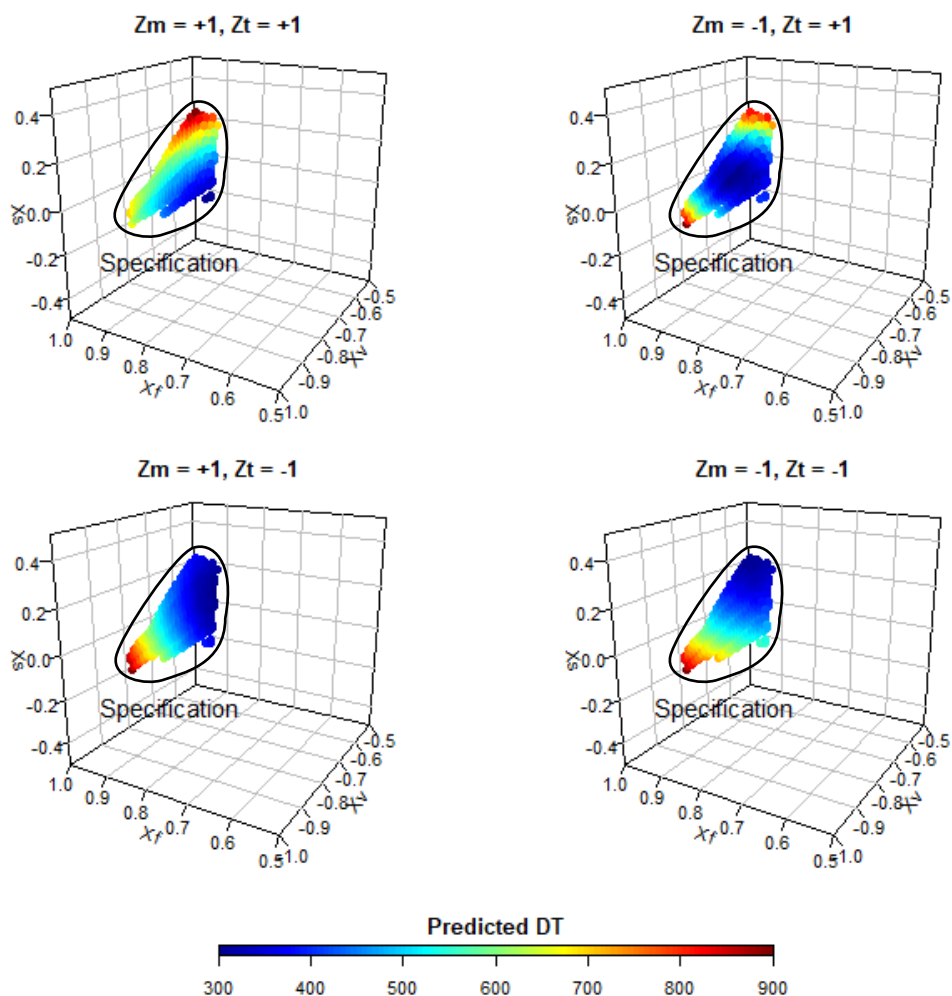
รูปที่ 5-1 ค่าพารามิเตอร์จาก SRM ที่ทำให้ค่าน้ำหนักผ่านข้อกำหนด

จากรูปที่ 5-1 พบว่าค่าทำนายน้ำหนักที่ได้ในแต่ละชนิดวัตถุดิบสอดคล้องกับคำอธิบายอันตรกิริยาระหว่างปัจจัยชนิดกับความชื้นของวัตถุดิบดังแสดงในรูปที่ 4-7 (ข) โดยค่าพารามิเตอร์ที่แสดงในรูปที่ 5-1 ทุกค่าสามารถทำให้ผลิตเม็ดยาได้ผ่านข้อกำหนดทั้งหมด



รูปที่ 5-2 ค่าพารามิเตอร์จาก SRM ที่ทำให้ค่า Tensile Strength ผ่านข้อกำหนด

จากรูปที่ 5-2 พบว่าค่าทำนาย Tensile Strength ที่ได้ในแต่ละชนิดวัตถุดิบ สอดคล้องกับคำอธิบายอันตรกิริยาระหว่างปัจจัยชนิดกับความชื้นของวัตถุดิบดังแสดงในรูปที่ 4-10 (จ) โดยค่าพารามิเตอร์ที่แสดงในรูปที่ 5-2 ทุกค่าสามารถทำให้ผลิตเม็ดยาได้ผ่านข้อกำหนดทั้งหมด



รูปที่ 5-3 ค่าพารามิเตอร์จาก SRM ที่ทำให้ค่าระยะเวลาการแตกตัวผ่านข้อกำหนด

จากรูปที่ 5-3 พบว่าค่าทำนายระยะเวลาการแตกตัวที่ได้ในแต่ละชนิดวัตถุดิบ สอดคล้องกับคำอธิบายอันตรกิริยาระหว่างปัจจัยชนิดกับความชื้นของวัตถุดิบดังแสดงในรูปที่ 4-13 (ข) โดยค่าพารามิเตอร์ที่แสดงในรูปที่ 5-3 ทุกค่าสามารถทำให้ผลิตภัณฑ์ผ่านข้อกำหนดทั้งหมด

ภายหลังจากค่าพารามิเตอร์ที่ทำให้คุณลักษณะของเม็ดยาผ่านข้อกำหนดแล้วจึงทำการ Grid Search กำหนดให้ค่าที่ใช้อยู่ระหว่าง -1 ถึง 1 โดยเปลี่ยนแปลงค่าทีละ 0.05 เพื่อให้ได้ค่าพารามิเตอร์ที่สะดวกต่อการนำมาใช้ปฏิบัติงานในการตั้งค่าเครื่องตอกเม็ดยาโดยแสดงค่าพารามิเตอร์ที่หาได้ดังแสดงในตารางที่ 5-2 ดังนี้

ตารางที่ 5-2 ค่าพารามิเตอร์ที่ทำนายได้จาก SRM

| Z _M | Z _T | X _V | X _F | X _S | Weight (mg) | Tensile (N/mm ²) | DT (second) |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------|----------------|
| -1 | 1 | -0.80 | 0.80 | 0.05 | 1026.14 | 1.082579 | 356.388 |
| -1 | 1 | -0.75 | 0.80 | 0.30 | 1027.62 | 1.107770 | 357.176 |
| -1 | -1 | -0.80 | 0.80 | 0.05 | 1051.90 | 0.847977 | 406.855 |
| -1 | -1 | -0.75 | 0.80 | 0.30 | 1053.07 | 0.870340 | 404.042 |
| 1 | -1 | -0.80 | 0.80 | 0.05 | 1068.84 | 0.715243 | 632.064 |
| 1 | -1 | -0.75 | 0.80 | 0.30 | 1068.57 | 0.710484 | 629.243 |
| 1 | 1 | -0.80 | 0.80 | 0.05 | 1133.72 | 0.769313 | 715.356 |
| 1 | 1 | -0.75 | 0.80 | 0.30 | 1133.74 | 0.767383 | 729.619 |

Specification: Weight 1026 – 1134 mg, Tensile 0.50 – 1.23 M/mm², DT NMT 900 second

เมื่อศึกษาค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการวิเคราะห์พบว่ามียาค่าพารามิเตอร์เพียง 2 ชุดเท่านั้นที่เหมาะสมในการนำมาใช้ปฏิบัติงานจริงโดยจากการทำนายด้วยแบบจำลองแล้วยังคงให้เม็ดยาที่คุณลักษณะผ่านข้อกำหนดดังแสดงในตารางที่ 5-3

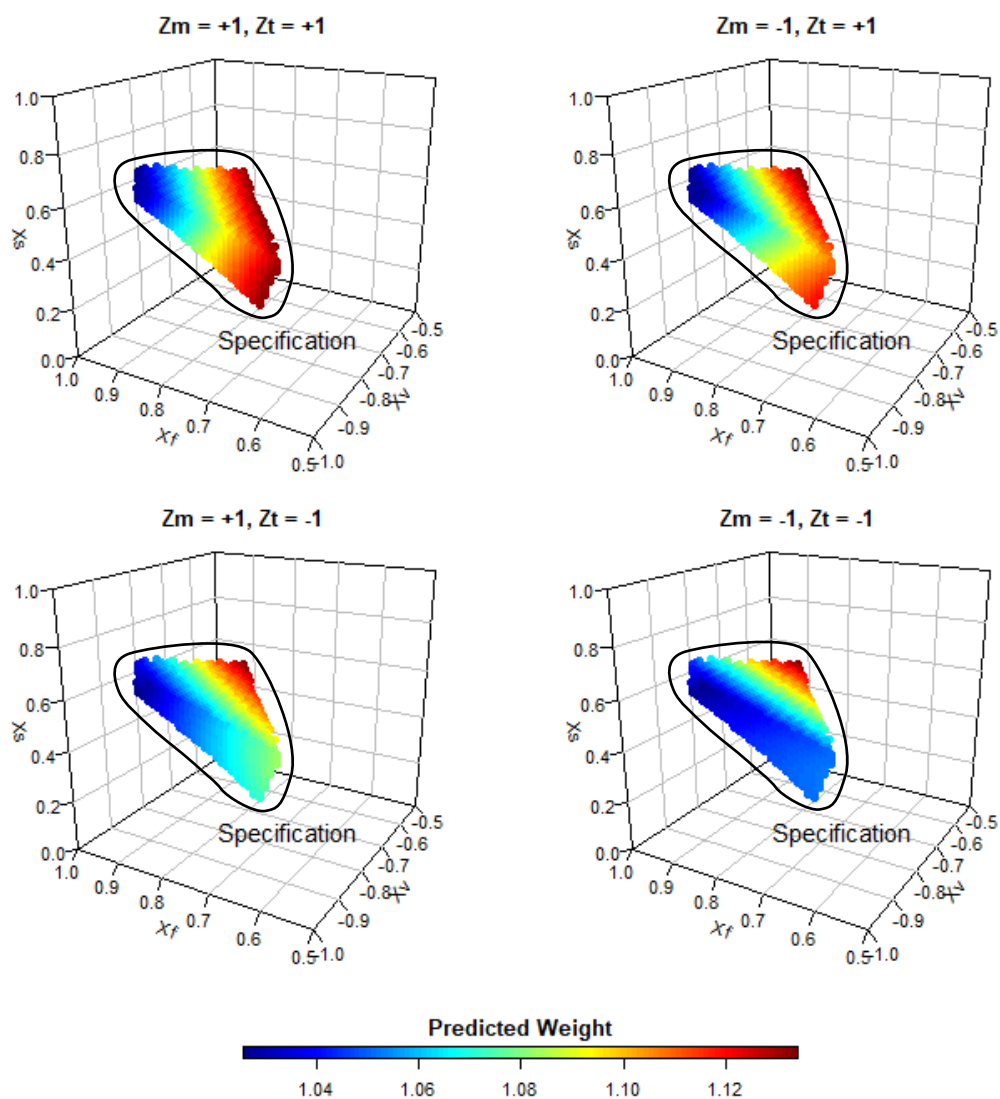
ตารางที่ 5-3 ค่าพารามิเตอร์ที่ควรใช้จาก SRM

| X _V | X _F | X _S |
|----------------|----------------|----------------|
| -0.80 | 0.8 | 0.05 |
| -0.75 | 0.8 | 0.30 |

5.1.2 แบบจำลอง Partial Least Square

การ Grid Search ทำโดยสุ่มแทนค่าพารามิเตอร์ของแต่ละปัจจัยเพื่อทำนายค่าตอบสนองลงในแบบจำลอง Partial Least Square 14 Components ซึ่งกำหนดให้ค่าที่ใช้

อยู่ระหว่าง -1 ถึง 1 โดยเปลี่ยนแปลงค่าทีละ 0.01 จากนั้นจึงทำการค้นหาเฉพาะค่าพารามิเตอร์ที่ทำให้คุณลักษณะของเม็ดยาในค่าน้ำหนัก Tensile Strength และระยะเวลาการแตกตัวสามารถผ่านข้อกำหนดดังแสดงในรูปที่ 5-4, รูปที่ 5-5 และรูปที่ 5-6 ตามลำดับ

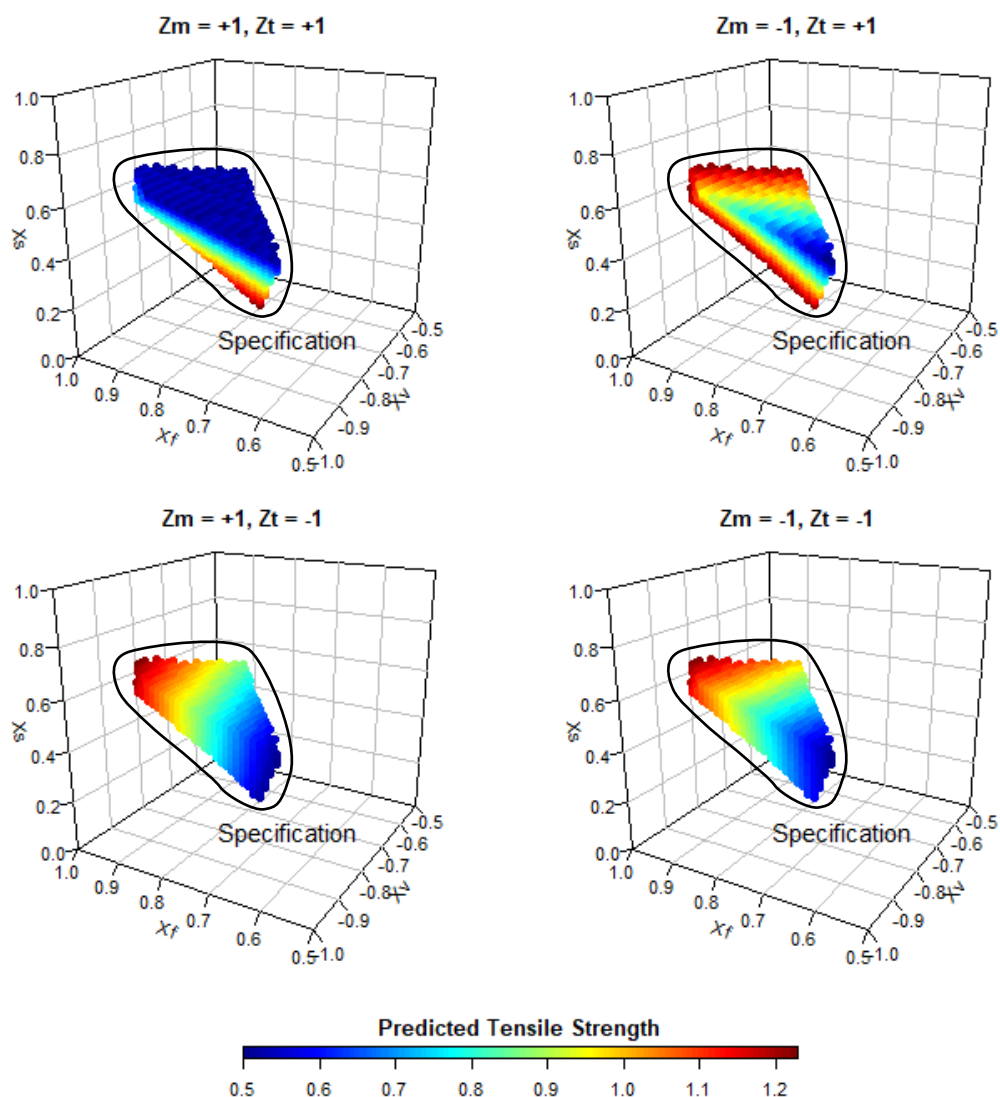


รูปที่ 5-4 ค่าพารามิเตอร์จาก MRM ที่ทำให้ค่าน้ำหนักผ่านข้อกำหนด

จากรูปที่ 5-4 เมื่อวิเคราะห์ค่าน้ำหนักเม็ดยาจะพบว่าที่ระดับความขึ้นและชนิดของวัตถุดิบที่ต่างกันจะส่งผลให้แนวโน้มของค่าตอบสนองเปลี่ยนไปซึ่งแสดงให้เห็นว่าทั้งปัจจัยความขึ้นและชนิดของวัตถุดิบต่างส่งผลกระทบต่อค่าน้ำหนัก โดยพบว่าน้ำหนักเม็ดยาที่ทำนายได้ของวัตถุดิบแกรนูลทำซ้ำใหม่ยังคงมีแนวโน้มน้ำหนักคงเดิมแม้จะเปลี่ยนความขึ้นไป

ก็ตาม ซึ่งเป็นผลจากการที่บดข้าผ่านตะแกรงเครื่อง Fitz Mill ทำให้ได้แกรนูลที่มีขนาดเล็ก ลงในปริมาณที่มากขึ้นจึงเป็นผลให้ขนาดอนุภาคที่ออกมามีความสม่ำเสมอของขนาดมากกว่า จึงทำให้น้ำหนักเม็ดยาไม่เปลี่ยนไปแม้จะเพิ่มความชื้น โดยพบว่าการใช้ปริมาตรเบ้าที่ลดลง และแรงตอกที่ลดลงมีโอกาสเกิดเม็ดยาที่มีน้ำหนักมากขึ้น อย่างไรก็ตามวัตถุดิบแกรนูลจากการผลิตปกติกลับมีทิศทางตรงกันข้าม โดยพบว่าการใช้ปริมาตรเบ้าที่ลดลงและแรงตอกที่ลดลงมีโอกาสเกิดเม็ดยาที่มีน้ำหนักลดลง ซึ่งวัตถุดิบที่มีความชื้นต่ำมีโอกาสเกิดเม็ดยา น้ำหนักต่ำได้มากกว่าวัตถุดิบที่มีความชื้นสูง

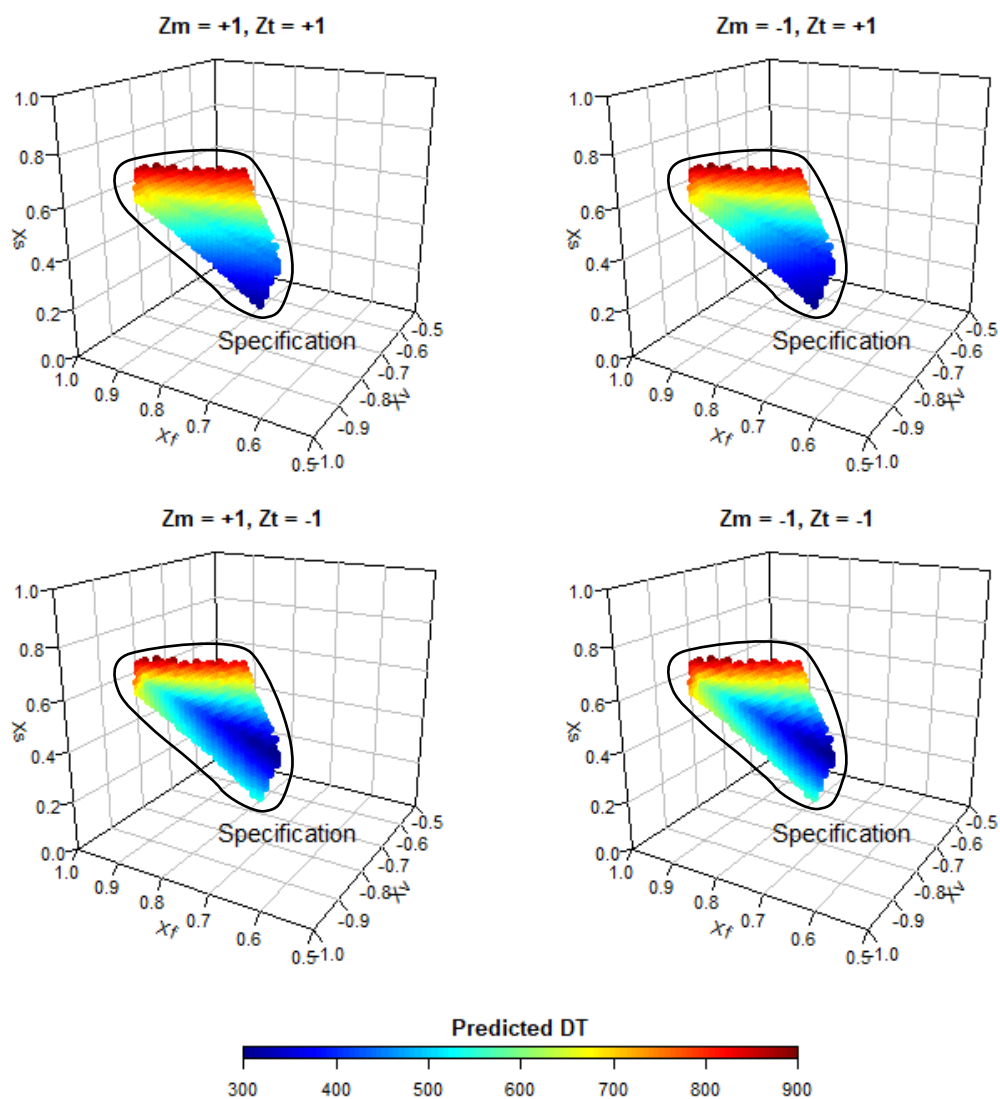




รูปที่ 5-5 ค่าพารามิเตอร์จาก MRM ที่ทำให้ค่า Tensile Strength ผ่านข้อกำหนด

จากรูปที่ 5-5 เมื่อวิเคราะห์ค่า Tensile Strength จะพบว่าที่ระดับความชื้นที่ต่างกันจะส่งผลให้แนวโน้มของค่าตอบสนองเปลี่ยนไปเฉพาะวัตถุดิบแกรนูลทำซ้ำใหม่ โดยพบว่า แสดงให้เห็นว่าปัจจัยความชื้นของวัตถุดิบเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อค่า Tensile Strength ในวัตถุดิบชนิดแกรนูลทำซ้ำใหม่ ซึ่งอาจเป็นผลจากการถูกตอกก้นหน้าทำให้แกรนูลอาจมีคุณสมบัติบางอย่างเปลี่ยนไปจากการเกิด Deformation และ Consolidation ของแกรนูล รวมถึงมีการบดซ้ำซึ่งทำให้ขนาดอนุภาคเปลี่ยนแปลงไป โดยพบว่าวัตถุดิบแกรนูลที่มีความชื้นสูงมีโอกาสเกิดเม็ดยาที่มีค่า Tensile Strength ต่ำมากกว่าวัตถุดิบแกรนูลที่มีความชื้นต่ำ ในทางกลับกันวัตถุดิบแกรนูลจากกระบวนการผลิตปกติจะไม่ได้รับผล

จากการเปลี่ยนแปลงความชื้น ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่วัสดุดิบแกรนูลไม่ได้รับการผ่านกระบวนการทำซ้ำจึงทำให้แกรนูลยังคงมีคุณสมบัติในการถูกตอกอัดที่คงเดิม โดยจะพบว่าค่า Tensile Strength ที่เปลี่ยนแปลงไปจะขึ้นกับแรงตอกและความเร็วรอบในการตอก ถ้าแรงตอกและความเร็วรอบในการตอกลดลงจะมีโอกาสเกิดเม็ดยาที่มี Tensile Strength น้อยเพิ่มขึ้น



รูปที่ 5-6 ค่าพารามิเตอร์จาก MRM ที่ทำให้ค่าระยะเวลาการแตกตัวผ่านข้อกำหนด

จากรูปที่ 5-6 เมื่อวิเคราะห์ค่าระยะเวลาการแตกตัวจะพบว่าชนิดของวัสดุดิบที่ต่างกันจะส่งผลให้แนวโน้มของค่าตอบสนองเปลี่ยนไปเล็กน้อย โดยที่ความชื้นไม่ส่งผลกระทบต่อค่าระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา โดยจะพบว่าชนิดของวัสดุดิบแกรนูลจาก

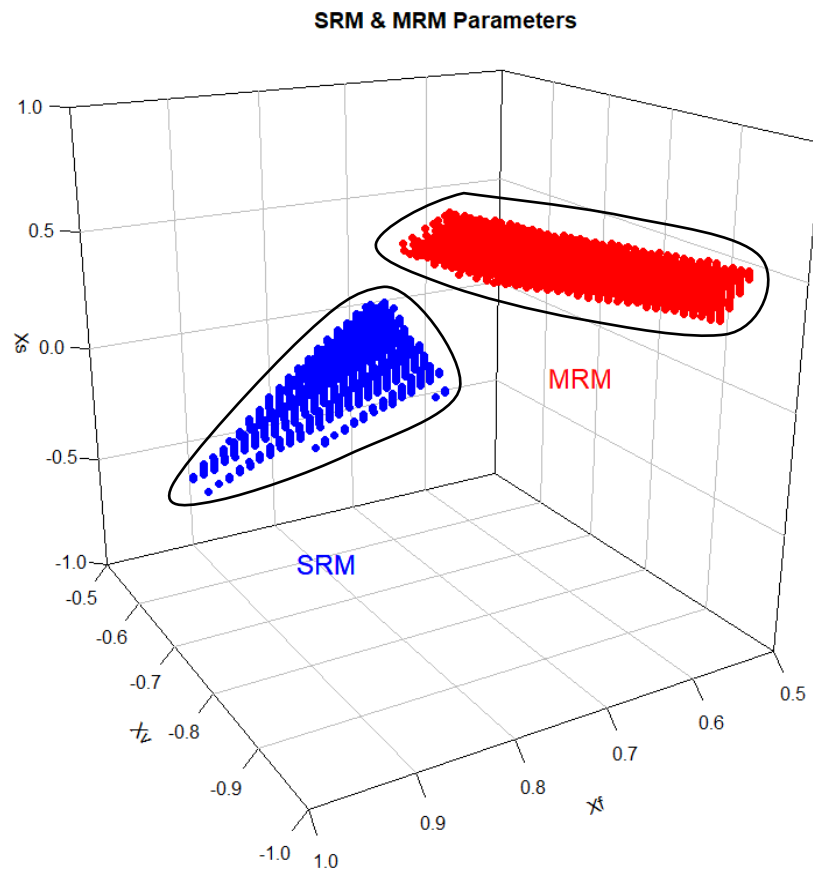
กระบวนการผลิตปกติทำให้เม็ดยาที่เกิดขึ้นใช้เวลาในการแตกตัวมากกว่าชนิดวัตุดิบแกรนูลจากกระบวนการทำซ้ำ ซึ่งอาจเป็นผลจากการบดซ้ำทำให้สารช่วยการแตกตัวถูกกระจายได้ทั่วผงแกรนูล (Intragranular) จนเป็นผลให้เม็ดยาแตกตัวได้เร็วขึ้น ต่างจากวัตุดิบแกรนูลจากกระบวนการผลิตปกติที่สารช่วยการแตกตัวถูกกระจายได้แค่ผิวแกรนูล (Extragranular) นอกจากนี้ยังพบว่าค่าระยะเวลาการแตกตัวเม็ดยาที่เปลี่ยนแปลงไปจะขึ้นกับแรงตอกและความเร็วรอบในการตอก ถ้าแรงตอกและความเร็วรอบในการตอกลดลงจะมีโอกาสเกิดเม็ดยาที่ใช้ระยะเวลาการแตกตัวเม็ดยาสั้นเพิ่มขึ้น

ภายหลังทราบค่าพารามิเตอร์ที่ทำให้คุณลักษณะของเม็ดยาผ่านข้อกำหนดแล้วจึงทำการ Grid Search แบบหยาบซึ่งกำหนดให้ค่าที่ใช้อยู่ระหว่าง -1 ถึง 1 โดยเปลี่ยนแปลงค่าทีละ 0.05 เพื่อให้ได้ค่าพารามิเตอร์ที่สะดวกต่อการนำมาใช้ปฏิบัติงานในการตั้งค่าเครื่องตอกเม็ดยาโดยแสดงค่าพารามิเตอร์ที่หาได้ดังแสดงใน ซึ่งพบว่าค่าพารามิเตอร์ 23 ชุดที่เหมาะสมในการใช้ตั้งค่าเครื่องจักรโดยจากการทำนายด้วยแบบจำลองแล้วยังคงให้เม็ดยาที่คุณลักษณะผ่านข้อกำหนดดังแสดงในตารางที่ 5-4

ตารางที่ 5-4 ค่าพารามิเตอร์ที่ควรใช้จาก MRM

| X_V | X_F | X_S |
|-------|-------|-------------|
| -0.85 | 0.75 | 0.70 |
| -0.90 | 0.70 | 0.60 – 0.65 |
| -0.90 | 0.80 | 0.70 |
| -0.95 | 0.65 | 0.55 – 0.60 |
| -0.95 | 0.70 | 0.60 – 0.65 |
| -0.95 | 0.75 | 0.65 |
| -0.95 | 0.80 | 0.70 |
| -1.00 | 0.60 | 0.45 – 0.60 |
| -1.00 | 0.65 | 0.50 – 0.60 |
| -1.00 | 0.70 | 0.55 – 0.65 |
| -1.00 | 0.75 | 0.60 – 0.65 |
| -1.00 | 0.80 | 0.70 |

5.1.3 การเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ได้



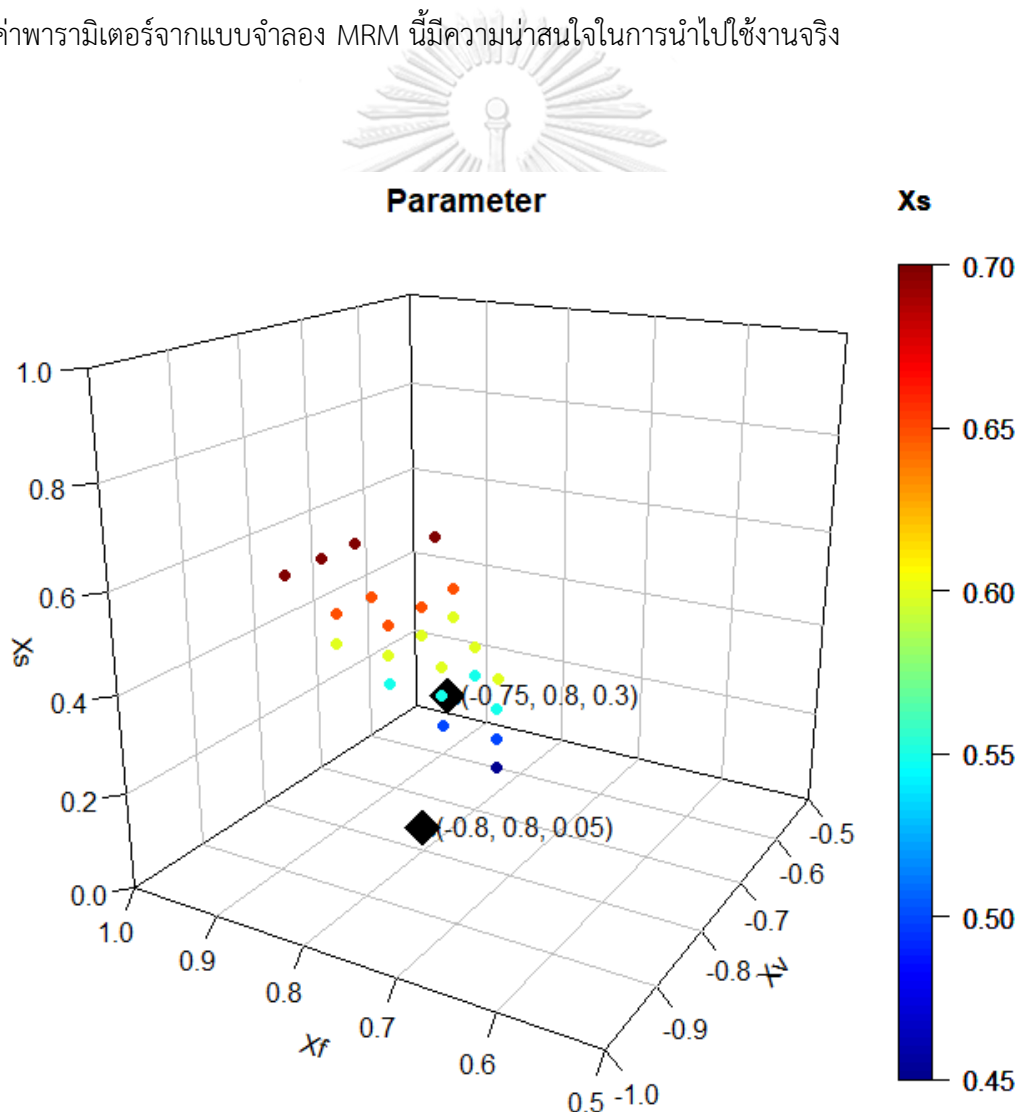
รูปที่ 5-7 ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก SRM และ MRM

CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากรูปที่ 5-7 พบว่า SRM (จุดสีน้ำเงิน) ให้คำตอบ 3224 คำตอบ ในขณะที่ MRM (จุดสีแดง) ให้คำตอบ 8944 คำตอบ แสดงให้เห็นว่า MRM สามารถให้พื้นที่ผลลัพธ์ที่เป็นไปได้ (Feasible Region) กว้างกว่า SRM จึงสรุปได้ว่าแบบจำลอง MRM มีความคงทนต่อการแปรผันของคุณลักษณะวัตถุดิบมากกว่าจากความโดดเด่นในการให้พื้นที่ผลลัพธ์ที่เป็นไปได้ โดยเป็นที่น่าสังเกตว่าค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากทั้งแบบจำลอง SRM และ MRM ไม่เกิดการซ้อนทับกันของค่าพารามิเตอร์เลย ซึ่งอาจเป็นผลจากการทำ Box – Cox Transformations ของแบบจำลอง SRM ในสมการคำตอบสนอง Tensile Strength และระยะเวลาการแตกตัว ทำให้เกิดความเบี่ยงเบนของค่าพารามิเตอร์ที่ได้เมื่อเทียบกับ MRM อีกทั้งในแบบจำลอง SRM ของสมการค่าระยะเวลาการแตกตัวพบว่ามีปัจจัยความเร็วรอบเข้ามาเกี่ยวข้องซึ่งขัดแย้งกับทางทฤษฎีจึงเป็นสิ่งที่น่าศึกษาต่อไปในอนาคต

5.2 การคัดเลือกพารามิเตอร์ที่ควรใช้ในการปฏิบัติงานจริง

ภายหลังการทำ Grid Search แบบหยาบเพื่อหาค่าพารามิเตอร์ที่สามารถนำไปใช้งานได้จริง ดังแสดงในรูปที่ 5-8 พบว่าแบบจำลอง MRM ให้จำนวนคำตอบชุดพารามิเตอร์ 23 คำตอบซึ่งมากกว่า SRM ที่ให้เพียง 2 คำตอบ แสดงให้เห็นถึงความคงทนของแบบจำลอง MRM ที่สามารถรองรับการเปลี่ยนแปลงของความแปรผันจากวัตถุดิบได้ ถึงแม้ว่าความแม่นยำของแบบจำลอง MRM จะมีค่าต่ำกว่าก็ตาม รวมทั้งคำตอบค่าพารามิเตอร์จาก SRM ซึ่งมีเพียง 2 คำตอบนั้นเสี่ยงต่อความล้มเหลวเมื่อนำมาใช้งานจริงในกรณีที่วัตถุดิบแกรนูลที่ใช้จริงมีคุณลักษณะแปรผันไปจากการทดลอง จึงส่งผลให้ค่าพารามิเตอร์จากแบบจำลอง MRM นี้มีความน่าสนใจในการนำไปใช้งานจริง



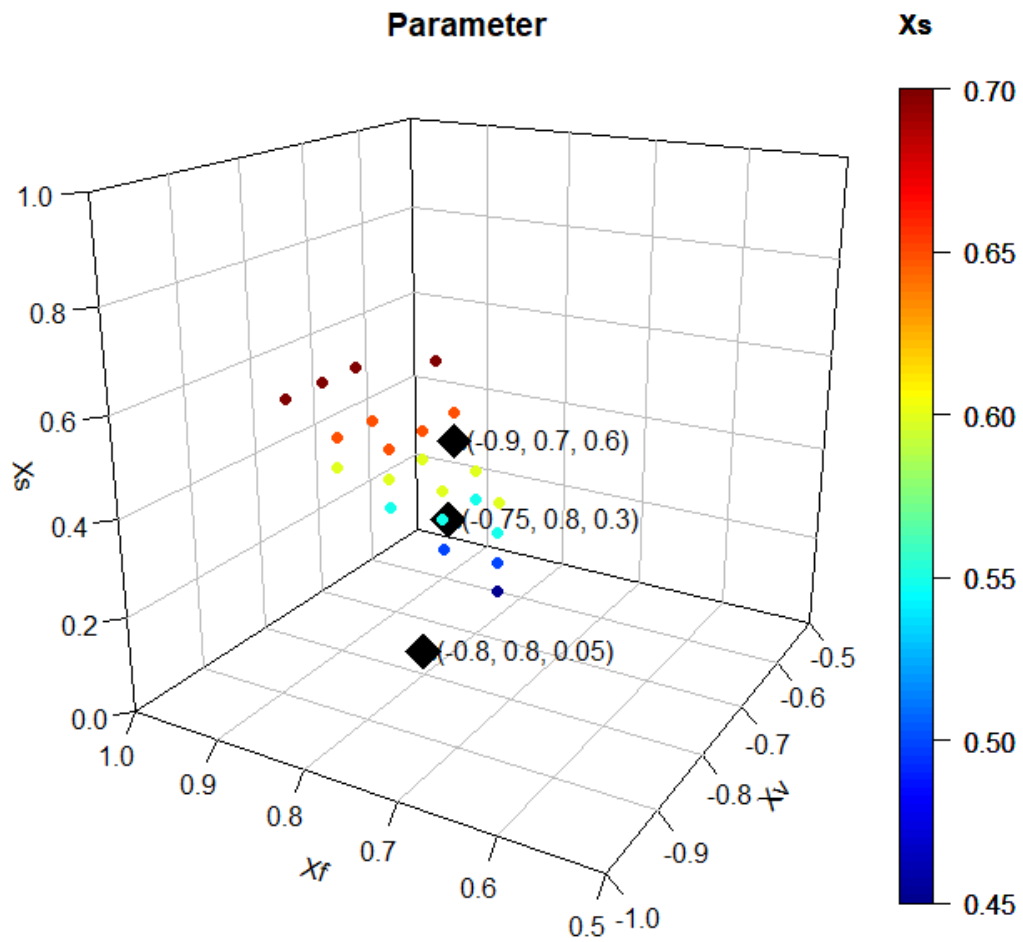
รูปที่ 5-8 พารามิเตอร์จากแบบจำลอง SRM (จุดสี่เหลี่ยม) และ MRM (จุดวงกลม)

เมื่อทำการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากแบบจำลองทั้งสองชนิดซึ่งแสดงไว้ในรูปที่ 5-8 จะพบว่าชุดค่าพารามิเตอร์จากแบบจำลอง SRM ซึ่งแสดงด้วยจุดสี่เหลี่ยม ได้แก่ จุด $X_V = -0.75$, $X_F = 0.8$, $X_S = 0.3$ หรือ ปริมาตรภายในเบ้า 1557.5 cm^3 , แรงตอก 3.66 KN และความเร็วยรอบการตอก 33 รอบ/นาที ซึ่งอยู่ในบริเวณใกล้เคียงกับพื้นที่คำตอบทั้งหมดของ MRM ซึ่งแสดงด้วยจุดวงกลม ในขณะที่อีกจุด $X_V = -0.8$, $X_F = 0.8$, $X_S = 0.05$ หรือ ปริมาตรภายในเบ้า 1554.8 cm^3 , แรงตอก 3.66 KN และความเร็วยรอบการตอก 30.5 รอบ/นาที นั้นค่อนข้างห่างจากบริเวณพื้นที่ผลลัพธ์ที่เป็นไปได้มากกว่าจึงมีความน่าสนใจน้อยกว่า

ตารางที่ 5-5 ค่าพารามิเตอร์ที่น่าสนใจ

| X_V | X_F | X_S |
|-------|-------|-------------|
| -0.90 | 0.70 | 0.60 – 0.65 |
| -0.95 | 0.65 | 0.55 – 0.60 |
| -1.00 | 0.65 | 0.50 – 0.60 |
| -1.00 | 0.70 | 0.55 – 0.65 |
| -1.00 | 0.75 | 0.60 – 0.65 |

เมื่อคัดเลือกชุดค่าพารามิเตอร์ของแบบจำลอง MRM ที่ค่าใกล้เคียงกับชุดพารามิเตอร์ $X_V = -0.75$, $X_F = 0.8$, $X_S = 0.3$ จะพบคำตอบที่น่าสนใจดังแสดงในตารางที่ 5-5 แต่เพื่อให้ง่ายต่อการปฏิบัติงานในการปรับตั้งเครื่องจักรจึงควรเลือกพารามิเตอร์ที่เปลี่ยนแปลงค่าทีละ 0.1 ซึ่งจะเหลือเพียง $X_V = -0.9$, $X_F = 0.7$, $X_S = 0.6$ หรือ $X_V = -1$, $X_F = 0.7$, $X_S = 0.6$ แต่อย่างไรก็ตามเพื่อให้ชุดค่าพารามิเตอร์มีโอกาสนำไปใช้นานขึ้นจึงควรเลือกค่าที่พารามิเตอร์ไม่ติดขอบของข้อจำกัดพารามิเตอร์เกินไป ซึ่งได้แก่ ชุดคำตอบ $X_V = -0.9$, $X_F = 0.7$, $X_S = 0.6$ หรือ ปริมาตรภายในเบ้า 1549.4 cm^3 , แรงตอก 3.49 KN และความเร็วยรอบการตอก 36 รอบ/นาทีดังแสดงในรูปที่ 5-9



รูปที่ 5-9 พารามิเตอร์ที่ควรเลือกใช้งานจริงจากแบบจำลอง

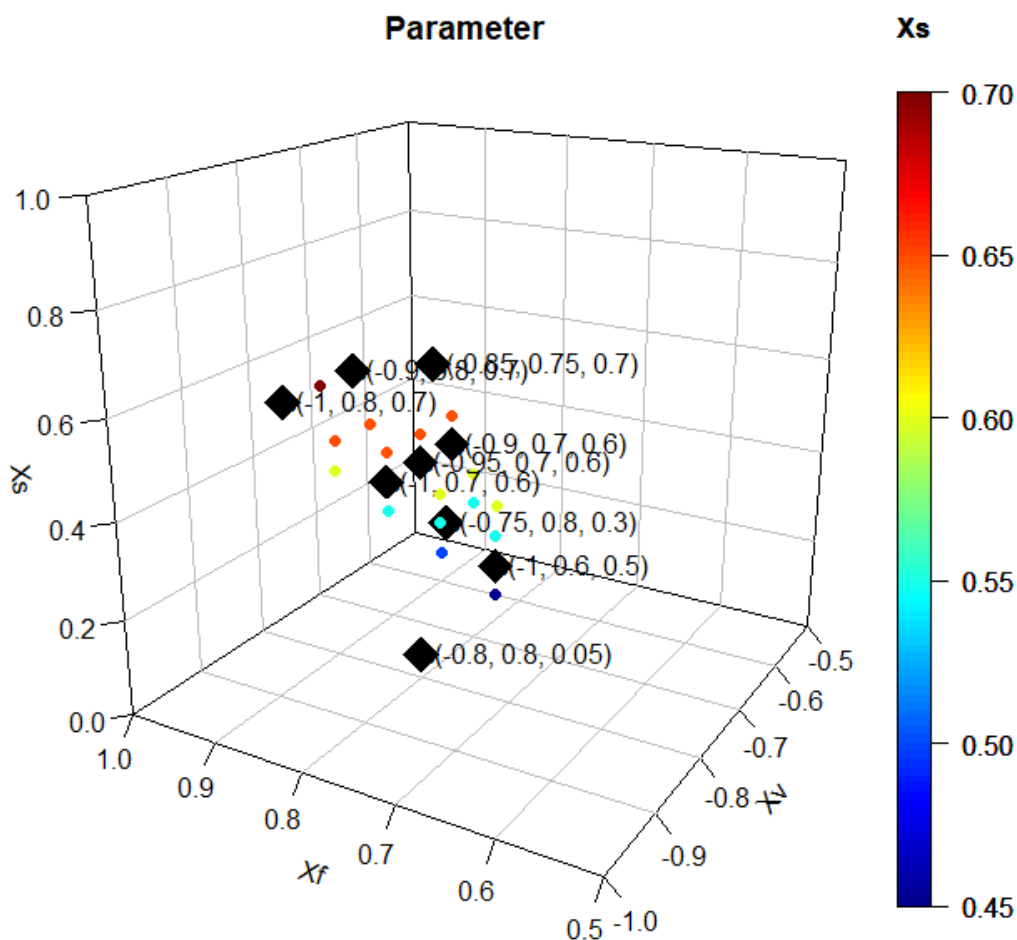
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

5.3 การทดสอบพารามิเตอร์ในอนาคต

ภายหลังการได้ค่าพารามิเตอร์ควรทำการทดลองเพื่อยืนยันผลความถูกต้องของแบบจำลองอีกครั้งหนึ่ง แต่เนื่องจากสถานการณ์แพร่ระบาดของ COVID-19 ในประเทศไทย จึงทำให้งานวิจัยนี้ไม่สามารถดำเนินการทดลองต่อไปได้ หากในอนาคตต้องการทดลองเพิ่มเติมเพื่อยืนยันความถูกต้องของพารามิเตอร์ที่ได้ ควรทำการทดสอบตอกยาโดยใช้จุดสำหรับทดสอบ 9 จุดดังแสดงในตารางที่ 5-6 และรูปที่ 5-10

ตารางที่ 5-6 จุดพารามิเตอร์ที่ควรใช้ทดสอบ

| ปริมาตรภายในบ้ำ | | แรงตอก | | ความเร็วรอบ | | แบบจำลอง |
|--------------------------|---------|------------|---------|-------------|---------|----------|
| X_V (cm ³) | | X_F (KN) | | X_S (rpm) | | |
| Coded | Uncoded | Coded | Uncoded | Coded | Uncoded | |
| -0.75 | 1557.5 | 0.8 | 3.660 | 0.3 | 33.0 | SRM |
| -0.8 | 1554.8 | 0.8 | 3.660 | 0.05 | 30.5 | |
| -0.85 | 1552.1 | 0.75 | 3.575 | 0.7 | 37.0 | MRM |
| -0.9 | 1549.4 | 0.7 | 3.490 | 0.6 | 36.0 | |
| -0.9 | 1549.4 | 0.8 | 3.660 | 0.7 | 37.0 | |
| -0.95 | 1546.7 | 0.7 | 3.490 | 0.6 | 36.0 | |
| -1 | 1544.0 | 0.6 | 3.320 | 0.5 | 35.0 | |
| -1 | 1544.0 | 0.7 | 3.490 | 0.6 | 36.0 | |
| -1 | 1544.0 | 0.8 | 3.660 | 0.7 | 37.0 | |



รูปที่ 5-10 จุดพารามิเตอร์ที่ควรทดสอบ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

โดยเมื่อทำการคำนวณอัตราการผลิต และปริมาณสารเคมีที่ใช้โดยอ้างอิงข้อมูลจากตารางที่ 5-6 พบว่าชุดค่าพารามิเตอร์จาก MRM มีแนวโน้มให้อัตราการผลิตเม็ดยาอยู่ในช่วง 140 – 148 เม็ด/นาที่ ซึ่งมากกว่าชุดค่าพารามิเตอร์จาก SRM ซึ่งให้อัตราการผลิตเม็ดยาอยู่ในช่วง 122 – 132 เม็ด/นาที่ รวมทั้งปริมาณสารเคมีที่ใช้ต่อ 1 เม็ดพบว่าค่าพารามิเตอร์จาก MRM มีแนวโน้มใช้สารเคมีน้อยกว่าค่าพารามิเตอร์จาก SRM โดยสังเกตจากปริมาตรภายในเบ้าที่ใช้ ดังนั้น การประยุกต์ใช้ค่าพารามิเตอร์จาก MRM มีแนวโน้มช่วยลดระยะเวลาการผลิตและเพิ่มปริมาณผลิตภัณฑ์เม็ดยาได้มากขึ้น ส่งผลให้พารามิเตอร์จาก MRM มีความน่าสนใจในการนำไปใช้งานจริงมากขึ้น นอกจากนี้ การนำแนวคิดนี้มาประยุกต์ใช้จะช่วยลดค่าใช้จ่ายจากการต้องทิ้งของเสียประมาณ 5000 - 6000 บาทต่อต้นทุนการผลิตเม็ดยาจากวัตถุดิบสารเคมี 15 กิโลกรัม

บทที่ 6

สรุปการศึกษาและข้อเสนอแนะ

6.1 สรุปผลการศึกษา

ปัญหาความแปรผันของคุณลักษณะวัตถุดิบแกรนูลที่ไม่สามารถควบคุมได้เป็นปัญหาหนึ่งที่พบได้ในกระบวนการตากยาเม็ด โดยปัญหานี้อาจทำให้เกิดของเสียซึ่งอาจนำไปสู่กระบวนการตกซ้ำเพื่อแก้ไขปัญหาลักษณะเฉพาะหน้า อย่างไรก็ตามการผลิตซ้ำที่ไม่ได้วางแผนรองรับไว้ล่วงหน้าอาจทำให้ระดับคุณภาพของเม็ดยาที่มีความเสี่ยงที่จะลดลงได้ ผู้ประกอบการจึงเริ่มนำแนวคิดด้านคุณภาพทางอุตสาหกรรมยา QbD มาประยุกต์ใช้เพื่อแก้ไขปัญหาลักษณะเฉพาะหน้า แต่ด้วยข้อจำกัดด้านเทคโนโลยี PAT และการลงทุนจึงไม่สามารถนำแนวคิดนี้มาประยุกต์ใช้อย่างเต็มรูปแบบได้ ผู้วิจัยจึงต้องการนำเสนอวิธีการแก้ปัญหาโดยอาศัยส่วนหนึ่งของแนวคิดด้านคุณภาพนี้มาประยุกต์ใช้ในขั้นตอนการออกแบบกระบวนการด้วยวิธีการออกแบบกระบวนการเชิงคงทนในการตากเม็ดยาเพื่อให้สามารถรองรับความแปรผันจากวัตถุดิบซึ่งมีแนวโน้มที่จะช่วยแก้ปัญหาลักษณะเฉพาะหน้าได้

ในงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเพื่อลดระยะเวลาการตั้งค่าเครื่องตากเม็ดยาและลดปริมาณของเสียด้วยการกำหนดพารามิเตอร์เครื่องตากเม็ดยาให้สามารถรองรับความแปรผันจากวัตถุดิบ และสามารถผลิตเม็ดยาที่มีลักษณะทางกายภาพ ได้แก่ น้ำหนัก, ความกร่อน, ความแข็ง และเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาผ่านข้อกำหนด โดยผู้วิจัยออกแบบกระบวนการตากเม็ดยาในการศึกษาด้วยวิธีการออกแบบการทดลอง Taguchi Design L36 ซึ่งแบ่งชนิดตัวแปรต้นออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ปัจจัยต้นจากวัตถุดิบ และปัจจัยต้นจากเครื่องจักร โดยปัจจัยต้นจากวัตถุดิบ ได้แก่ ปัจจัยด้านความชื้น (Z_M) ซึ่งประกอบด้วยระดับ 1 % กับ 2 % และปัจจัยต้นชนิดวัตถุดิบ (Z_T) ซึ่งประกอบด้วย ชนิดแกรนูลที่ผ่านกระบวนการผลิตปกติ กับชนิดวัตถุดิบแกรนูลทำซ้ำใหม่ โดยทำการผลิตวัตถุดิบที่ถูกกำหนดค่าให้ต่างกันเหล่านี้ด้วยเครื่องมือและอ้างอิงวิธีการผลิตจากการศึกษาเบื้องต้น รวมชนิดวัตถุดิบที่ใช้ในการศึกษาได้ 4 ชนิด ส่วนปัจจัยต้นจากเครื่องจักร ได้แก่ ปัจจัยปริมาตรภายในเบ้า (X_V), ปัจจัยแรงตอก (X_F) และปัจจัยความเร็วรอบในการตอก (X_S) เพื่อศึกษาคุณลักษณะทางกายภาพของเม็ดยา ได้แก่ น้ำหนัก (Y_W), Tensile Strength (Y_{TS}), ความกร่อน (Y_{FR}) และระยะเวลาการแตกตัว (Y_{DT}) โดยได้ทำการเก็บข้อมูลตามแผนการทดลอง จากนั้นจึงนำข้อมูลที่

ได้มาวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อจัดทำแบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับทำนายคุณลักษณะของเม็ดยา โดยมีแนวทางการสร้างแบบจำลอง 2 แนวทาง ได้แก่ แนวทางการสร้างแบบจำลองเพื่อทำนายค่าตอบสนองตัวเดียว (Single Independent Response Model; SRM) ด้วยวิธีการสร้างแบบจำลองถดถอยพหุคูณเชิงเส้น (Multiple Linear Regression) และแนวทางการสร้างแบบจำลองเพื่อทำนายค่าตอบสนองหลายตัว (Multiple Dependent Response Model; MRM) ด้วยวิธี Partial Least Square

จากผลการศึกษาพบว่าค่าตอบสนองความกร่อนของเม็ดยาทุกชุดการทดลองต่างอยู่ภายใต้ข้อกำหนดจึงไม่นำมาพิจารณาในขั้นตอนการสร้างแบบจำลองต่อไป เมื่อทำการสร้างแบบจำลองตามแนวทางการสร้างแบบจำลองเพื่อทำนายค่าตอบสนองตัวเดียว พบว่าแบบจำลองที่น่าสนใจ ได้แก่ แบบจำลอง LM.WIS, BM.SQRTS และ BM.RVS สำหรับทำนายค่าตอบสนองน้ำหนักเม็ดยา, ค่าตอบสนอง Tensile Strength และค่าตอบสนองระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา ตามลำดับ อย่างไรก็ตามในแบบจำลอง BM.RVS กลับพบว่ามิมีผลกระทบของปัจจัยความเร็วการตอกรวมอยู่ด้วยซึ่งขัดแย้งกับทฤษฎีที่เกี่ยวข้องซึ่งไม่ควรพบอิทธิพลจากปัจจัยนี้ เมื่อทำการสร้างแบบจำลองตามแนวทางการสร้างแบบจำลองเพื่อทำนายค่าตอบสนองหลายตัวพบว่าแบบจำลองที่น่าสนใจ ได้แก่ แบบจำลอง PLS-R 14 Components

ภายหลังการสร้างแบบจำลองจึงทำการหาค่าตอบของชุดค่าพารามิเตอร์เครื่องตอกยาที่สามารถใช้ตอกอัดเม็ดยาจากวัตถุดิบทั้ง 4 ชนิด แล้วเม็ดยาที่ได้ยังคงผ่านข้อกำหนดด้วยวิธี Grid Search แบบละเอียดซึ่งพบว่าแบบจำลองเพื่อทำนายค่าตอบสนองตัวเดียวสามารถให้ชุดค่าพารามิเตอร์ได้จำนวน 3224 คำตอบ ในขณะที่แบบจำลองการวิเคราะห์ค่าตอบสนองแบบหลายตัวแปรสามารถให้ชุดค่าพารามิเตอร์ได้จำนวน 8944 คำตอบ ซึ่งให้ปริมาณคำตอบที่มากกว่าและมีความโดดเด่นกว่าในการให้พื้นที่ผลลัพธ์ที่เป็นไปได้ แสดงให้เห็นถึงความคงทนต่อการเปลี่ยนแปลงของแบบจำลองทำให้คำตอบจากแบบจำลองการวิเคราะห์ค่าตอบสนองแบบหลายตัวแปรมีโอกาสนำไปประยุกต์ใช้ได้มากกว่า

เมื่อทำการคัดเลือกค่าพารามิเตอร์ที่นำมาใช้งานจริงด้วยวิธี Grid Search แบบหยาบ พบว่าแบบจำลองเพื่อทำนายค่าตอบสนองตัวเดียวสามารถให้ชุดค่าพารามิเตอร์ได้จำนวน 2 คำตอบ ในขณะที่แบบจำลองการวิเคราะห์ค่าตอบสนองแบบหลายตัวแปรสามารถให้ชุดค่าพารามิเตอร์ได้จำนวน 23 คำตอบ โดยค่าพารามิเตอร์ที่ควรใช้ ได้แก่ ปัจจัยปริมาตรภายในเบ้าที่ระดับ -0.9 , ปัจจัย

แรงตอกที่ระดับ 0.7 และปัจจัยความเร็วรอบในการตอกที่ระดับ 0.6 หรือปริมาตรภายในเบ้า 1549.4 cm³, แรงตอก 3.49 KN และความเร็วรอบการตอก 36 รอบ/นาทีซึ่งเป็นชุดค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากแบบจำลองเพื่อทำนายค่าตอบสนองหลายตัว โดยค่าพารามิเตอร์นี้จะสามารถผลิตเม็ดยาที่มีลักษณะทางกายภาพที่สนใจผ่านข้อกำหนด จึงช่วยแก้ปัญหาคุณภาพผลิตภัณฑ์เม็ดยาที่ไม่คงที่จากปัญหาความแปรผันของความชื้นวัตถุดิบแกรนูล และสามารถใช้เป็นแผนการรองรับความเสี่ยงกรณีตอกเม็ดยาซ้ำได้ซึ่งช่วยลดค่าใช้จ่ายจากการต้องทิ้งของเสียเม็ดยาทั้งรุ่นการผลิต นอกจากนี้ ค่าพารามิเตอร์นี้สามารถลดระยะเวลาการผลิตและเพิ่มปริมาณผลิตภัณฑ์เม็ดยาได้เมื่อเทียบกับชุดค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากแบบจำลอง SRM

จึงสรุปผลการศึกษาได้ว่า แนวคิดการออกแบบกระบวนการเชิงคงทนในการตอกเม็ดยามีแนวโน้มที่จะนำมาประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมยาจริงได้ รวมทั้งสามารถแก้ปัญหากรณีการเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของวัตถุดิบเข้าได้ ซึ่งการประยุกต์ใช้แนวคิดนี้จะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดปัญหาด้านคุณภาพเภสัชภัณฑ์จากความแปรผันของการเปลี่ยนแปลงวัตถุดิบ รวมทั้งช่วยลดโอกาสการเกิดของเสียอีกด้วย

อย่างไรก็ตามการนำแนวคิดลักษณะนี้ไปใช้งานอาจพบข้อจำกัดทำให้ไม่สามารถประยุกต์ใช้งานได้จริง โดยมักพบในกรณีที่ข้อกำหนดผลิตภัณฑ์มีช่วงของข้อกำหนดที่แคบมากเกินไป หรือในกรณีที่คุณลักษณะของวัตถุดิบเข้ามีความแตกต่างกันมากเกินไป ซึ่งจะลดโอกาสที่จะหาช่วงพารามิเตอร์ร่วมได้ลดลง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

6.2 ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดในการสุ่มตัวอย่าง โดยพบว่าการสุ่มตัวอย่างเพื่อศึกษาค่าตอบสนองความถี่และระยะเวลาการแตกตัวจะทำการสุ่มตัวอย่างเม็ดยาขึ้นใหม่ต่างจากค่าตอบสนองน้ำหนักและ Tensile Strength ที่จะวัดด้วยเม็ดยาเดียวกัน จึงอาจทำให้ค่าทดสอบที่ได้ของค่าความถี่และระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาเป็นค่าอ้างอิงที่มาจากเม็ดยาที่ต่างกัน ซึ่งเป็นผลจากวิธีการวัดค่าที่ใช้เป็นวิธีการทดสอบแบบทำลาย เพื่อให้แก้ปัญหานี้อาจจำเป็นต้องใช้เครื่องมือจำพวก Process Analytical Technology ซึ่งเป็นการวัดค่าแบบไม่สุ่มทำลายมาประยุกต์ใช้ นอกจากนี้การวัดระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยาในแต่ละชุดการทดลองใช้ปริมาณเม็ดยาที่ในการวัดน้อยเกินไป ซึ่ง

เป็นผลจากมาตรฐานการสุ่มตัวอย่างตาม USP ที่กำหนดให้สุ่มตัวอย่างสำหรับวัดค่าความกร่อนชุดละ 10 เม็ด และค่าระยะเวลาการแตกตัวชุดละ 6 เม็ด จึงอาจทำให้ข้อมูลมีการกระจายที่ไม่เป็นไปตามการกระจายปกติ โดยผู้วิจัยพยายามลดความแปรปรวนดังกล่าวโดยการทำซ้ำ (Replication) แต่ยังคงพบความแปรปรวนในค่าระยะเวลาการแตกตัวอย่างเห็นได้ชัด จึงควรเพิ่มจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบเพิ่มขึ้นเพื่อให้ความแปรปรวนที่เกิดขึ้นมีการกระจายใกล้เคียงการกระจายปกติ

ในงานนี้ไม่ได้ศึกษาผลของระยะเวลาต่อการเปลี่ยนแปลงระหว่างกระบวนการตอก รวมทั้งไม่ได้ศึกษาผลที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการอย่างละเอียด เช่น การเปลี่ยนแปลงภายในเบ้าตอก และระยะเวลาของการสัมผัสของสากกับผงยา เป็นต้น เนื่องจากข้อจำกัดด้านระยะเวลาที่ใช้และเครื่องมือ จึงอาจทำให้ไม่สามารถอภิปรายผลได้โดยละเอียด

อย่างไรก็ตามในงานวิจัยนี้ศึกษาเฉพาะค่าตอบสนองเชิงคุณลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาเท่านั้น จึงอาจทำให้ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้จากงานวิจัยนี้ไม่สามารถนำไปใช้ทางการค้าได้ทันที หากต้องการนำไปประยุกต์ใช้ทางการค้าจำเป็นต้องศึกษาคุณลักษณะทางเคมี และคุณลักษณะทางจุลชีววิทยาของผลิตภัณฑ์ยาเพิ่มเติม

นอกจากนั้น การศึกษานี้ยังไม่ได้ทำการทดสอบแบบจำลองโดยตอกเม็ดยาจริง อันเนื่องจากผลกระทบของโรคระบาด COVID-19 ในประเทศไทย ดังนั้น จึงควรทำการทดสอบแบบจำลองเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของแบบจำลองต่อไป หากแบบจำลองมีประสิทธิภาพและความแม่นยำสูงอาจนำวิธีการควบคุมกระบวนการทางสถิติมาประยุกต์ใช้เพื่อควบคุม ติดตามกระบวนการและใช้รายงานกรณีมีความผิดปกติขึ้นของกระบวนการในอนาคต

บรรณานุกรม

- [1] สำนักงานราชบัณฑิตยสภา. (2554). พจนานุกรม ฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ.2554. Available: <https://dictionary.orst.go.th/>
- [2] สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. มูลค่าการนำเข้าแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แยกตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาประจำปี 2555 - 2558 [Online]. Available: <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SitePages/Statistic.aspx>
- [3] สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. มูลค่าการผลิตและการนำส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรสำหรับยาแผนปัจจุบันและยาแผนโบราณประจำปี 2530-2555 [Online]. Available: <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SitePages/Statistic.aspx>
- [4] สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. มูลค่าการผลิตยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แยกตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาประจำปี 2555 - 2558 [Online]. Available: <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SitePages/Statistic.aspx>
- [5] M. Haddad, Q. Abdallah, S. Alshakhsheer, S. Alosaimi, A. Althmali, and S. Alahmari, "General public knowledge, preferred dosage forms, and beliefs toward medicines in western Saudi Arabia," *Saudi medical journal*, vol. 35, pp. 578-84, 06/01 2014.
- [6] H. Burlinson, *Tablets and tableting* (Pharmaceutical monographs: v.8). Heinemann Medical Books, 1968.
- [7] "The Study of Potential for Indian Pharmaceutical Industry in Thai Market," Srinakharinwirot University, Center for Academic Services 2016.
- [8] V. S. Dave, S. D. Saoji, N. A. Raut, and R. V. Haware, "Excipient Variability and Its Impact on Dosage Form Functionality," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 104, no. 3, pp. 906-915, 2015/03/01/ 2015.
- [9] R. M. Haleem, M. Y. Salem, F. A. Fatahallah, and L. E. Abdelfattah, "Quality in the pharmaceutical industry – A literature review," *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 23, no. 5, pp. 463-469, 2015/10/01/ 2015.
- [10] L. Zhang and S. Mao, "Application of quality by design in the current drug development," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 12, 08/01 2016.
- [11] S. N. Misar, M. H. Ansari, D. V. Derle, and K. R. Bhalerao, "Quality by Design: A

- paradigm for industry," *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, vol. 28, pp. 67-74, 01/01 2014.
- [12] T. Kourti and B. Davis, "The business benefits of quality by design (QbD)," *Pharmaceutical Engineering*, vol. 32, pp. 52-62, 07/01 2012.
- [13] P. I. C. a. P. I. C.-o. Scheme. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I [Online]. Available:
<https://www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp>
- [14] L. X. Yu and M. Kopcha, "The future of pharmaceutical quality and the path to get there," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 528, no. 1, pp. 354-359, 2017/08/07/ 2017.
- [15] D. C. Montgomery, *Design and analysis of experiments*, 7th ed. ed. Wiley, 2009.
- [16] S. Mohan, "Compression physics of pharmaceutical powders: A review," *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, vol. 3, p. 1580, 05/25 2012.
- [17] I. C. Sinka, F. Motazedian, A. C. F. Cocks, and K. G. Pitt, "The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties," *Powder Technology*, vol. 189, no. 2, pp. 276-284, 2009/01/31/ 2009.
- [18] S. W. Hoag, V. S. Dave, and V. Moolchandani, "Compression and compaction," in *Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets*: CRC Press, 2008, pp. 571-646.
- [19] S. Sarkar, S. M. Ooi, C. V. Liew, and P. W. Heng, "Influence of rate of force application during compression on tablet capping," (in eng), *J Pharm Sci*, vol. 104, no. 4, pp. 1319-27, Apr 2015.
- [20] K. R. P. Chandana Priya E., Mukul Kishorkuma K., Guru Gowtham Sri Harsha S., Shwetha K., Deveshwaran R. and Bharath S., "Development of Directly Compressible Granules using Calcium Carbonate for Drug Delivery," *Journal of Dental & Oro-facial Research*, vol. 15, p. 33, 2019.
- [21] A. Kibbe, "Handbook of pharmaceutical excipients / edited by Arthur H. Kibbe," *SERBIULA (sistema Librum 2.0)*, 11/20 2019.
- [22] United States Pharmacopeia 40 National Formulary 35 (USP 40-NF 35), *General Chapter <701> Disintegration*. Maryland: Rockville, 2017, pp. 584-586.
- [23] United States Pharmacopeia 40 National Formulary 35 (USP 40-NF 35), *General*

- Chapter <1216> *Tablet Friability*. Maryland: Rockville, 2017, p. 1749.
- [24] United States Pharmacopeia 40 National Formulary 35 (USP 40-NF 35), *General Chapter <616> Bulk Density and Tapped Density of Powders*. Maryland: Rockville, 2017, pp. 505 -508.
- [25] V. K. Garlapati and L. Roy, "Utilization of Response Surface Methodology for Modeling and Optimization of Tablet Compression Process," *Journal of Young Pharmacists*, vol. 9, pp. 417-421, 07/01 2017.
- [26] T. Mehta, M. Mothilal, A. Patel, M. Patel, K. R. Patel, and N. M. Patel, "Optimization of Granulation and Compression process Variables of Atenolol Tablets using Box-Behnken Design," *International Journal of Drug Development and Research*, vol. 3, pp. 366-374, 03/01 2011.
- [27] B. K. Nayak, P. Elchidana, M. Dixit, and P. Sahu, "QbD approach: Tablet compression process optimization using design of experiments," *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, vol. 38, pp. 45-53, 01/01 2016.
- [28] T. Hao and D. Fulk, *Design Robust Tablet Formulae Resilient to Raw Ingredient and Equipment Variations Using DOE (Design of Experiment) Method*. 2019.
- [29] T. Y. Zagloel and K. Rakayantias, "Designing Setting Parameter of Tablet Compression Process to Minimalize Weight Variation," presented at the 7th International Seminar on Industrial Engineering and Management, Sanur Paradise Hotel, Bali, Indonesia, 2014.
- [30] J. Antony, "Taguchi or classical design of experiments: A perspective from a practitioner," *Sensor Review*, vol. 26, pp. 227-230, 07/01 2006.
- [31] L. X. Yu and J. Woodcock, "FDA pharmaceutical quality oversight," (in eng), *Int J Pharm*, vol. 491, no. 1-2, pp. 2-7, Aug 1 2015.
- [32] L. X. Yu, "Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control," (in eng), *Pharm Res*, vol. 25, no. 4, pp. 781-91, Apr 2008.
- [33] R. R. Parajuli, S. Shrestha, S. Lamichane, and P. Pokhrel, "A Review on Pharmaceutical Process Validation of Solid Dosage Form [Tablets]," *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 5, no. 6, 2015.

- [34] L. X. Yu *et al.*, "Understanding pharmaceutical quality by design," (in eng), *Aaps j*, vol. 16, no. 4, pp. 771-83, Jul 2014.
- [35] *ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development*, 2009.
- [36] V. Kumar and N. V. Gupta, "A Review on quality by design approach (QBD) for Pharmaceuticals," *International Journal of Drug Development & Research*, vol. 7, pp. 52-60, 03/01 2015.
- [37] United States Food and Drug Administration. (2012). *Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms*. Available: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/quality-by-design-%28QbD%29-for-an-immediate-release.pdf>
- [38] G. M. Troup and C. Georgakis, "Process systems engineering tools in the pharmaceutical industry," *Computers & Chemical Engineering*, vol. 51, pp. 157-171, 2013/04/05/ 2013.
- [39] L. Manley, J. Hilden, P. Valero, and T. Kramer, "Tablet Compression Force as a Process Analytical Technology (PAT): 100% Inspection and Control of Tablet Weight Uniformity," (in eng), *J Pharm Sci*, vol. 108, no. 1, pp. 485-493, Jan 2019.
- [40] E. Almetwally and H. Almongy, "Comparison Between M-estimation, S-estimation, And MM Estimation Methods of Robust Estimation with Application and Simulation," 11/30 2018.
- [41] Y. Susanti, H. Pratiwi, S. H, and T. Liana, "M estimation, S estimation, and MM estimation in robust regression," *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, vol. 91, 03/08 2014.
- [42] B.-H. Mevik, "The pls Package: Principal Component and Partial Least Squares Regression in R," *Journal of Statistical Software*, vol. 18, 01/01 2007.
- [43] R. Tobias, "An Introduction to Partial Least Squares Regression," 1996.
- [44] Ö. Yeniay and A. Goktas, "A comparison of partial least squares regression with other prediction methods," *Hacettepe Journal of Mathematics and Statistics*, vol. 31, 01/01 2002.
- [45] R. D. Cramer, "Partial Least Squares (PLS): Its strengths and limitations," *Perspectives in Drug Discovery and Design*, vol. 1, no. 2, pp. 269-278, 1993/12/01 1993.

- [46] S. Shanmugam, "Granulation techniques and technologies: recent progresses," (in eng), *Bioimpacts*, vol. 5, no. 1, pp. 55-63, 2015.
- [47] S. Cantor, L. Augsburger, S. Hoag, and A. Gerhardt, "Pharmaceutical Granulation Processes, Mechanism and the Use of Binders," 2008, pp. 261-301.
- [48] D. Natoli, M. Levin, L. Tsygan, and L. Liu, "Chapter 33 - Development, Optimization, and Scale-Up of Process Parameters: Tablet Compression," in *Developing Solid Oral Dosage Forms (Second Edition)*, Y. Qiu, Y. Chen, G. G. Z. Zhang, L. Yu, and R. V. Mantri, Eds. Boston: Academic Press, 2017, pp. 917-951.
- [49] H. Leuenberger and B. D. Rohera, "Fundamentals of Powder Compression. I. The Compactibility and Compressibility of Pharmaceutical Powders," *Pharmaceutical Research*, vol. 3, no. 1, pp. 12-22, 1986/02/01 1986.
- [50] M. Levin, "Tablet Press Instrumentation," in *Conference Proceedings*, 2013.
- [51] United States Pharmacopeia 40 National Formulary 35 (USP 40-NF 35), *General Chapter <1217> Tablet Braking Force*. Maryland: Rockville, 2017, pp. 505 -508.
- [52] M. J. Gamlen, L. G. Martini, and K. G. Al Obaidy, "Effect of repeated compaction of tablets on tablet properties and work of compaction using an instrumented laboratory tablet press," (in eng), *Drug Dev Ind Pharm*, vol. 41, no. 1, pp. 163-9, Jan 2015.
- [53] J. Rojas, C. Zuluaga, and A. Cadavid, "Effect of Reprocessing and Excipient Characteristics on Ibuprofen Tablet Properties," *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 14, no. 7, 2015.
- [54] S. Malkowska, K. Khan, R. Lentle, J. Marchant, and G. Elger, "Effect of Re-Compression on the Properties of Tablets Prepared by Moist Granulation," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 9, pp. 349-361, 10/20 2008.
- [55] A. Al-Refaie, A. Diabat, and M. H. Li, "Optimizing tablets' quality with multiple responses using fuzzy goal programming," *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part E: Journal of Process Mechanical Engineering*, vol. 228, pp. 115-126, 04/10 2013.
- [56] Z. Liu, M.-J. Bruwer, J. F. MacGregor, S. S. S. Rathore, D. E. Reed, and M. J. Champagne, "Modeling and Optimization of a Tablet Manufacturing Line," *Journal of Pharmaceutical Innovation*, vol. 6, no. 3, p. 170, 2011/09/01 2011.

- [57] M. S. Gordon, V. S. Rudraraju, K. Dani, and Z. T. Chowhan, "Effect of the Mode of Super Disintegrate Incorporation on Dissolution in Wet Granulated Tablets," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 82, no. 2, pp. 220-226, 1993/02/01/1993.
- [58] S. Edge, D. F. Steele, J. N. Staniforth, A. Chen, and P. M. Woodcock, "Powder Compaction Properties of Sodium Starch Glycolate Disintegrants," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 28, no. 8, pp. 989-999, 2002/01/01/2002.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

| | |
|-------------------|---|
| ชื่อ-สกุล | ศุภณัฐ พารารักษ์ |
| วัน เดือน ปี เกิด | 14 กันยายน 2538 |
| สถานที่เกิด | กรุงเทพมหานคร |
| วุฒิการศึกษา | ประถมศึกษา โรงเรียนพร้อมพรรณวิทยา มัธยมศึกษา โรงเรียนเทพศิรินทร์ เภสัชศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| ที่อยู่ปัจจุบัน | 5001/53 ถ.มิตรไมตรี แขวงรัชดาภิเษก เขตดินแดง กรุงเทพมหานคร |



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY