บทที่ 9
สรุปผลการวิจัย ปัญหา แนวทางแก้ไข และข้อเสนอแนะ

9.1 สรุปผลการวิจัย

ปัจจัยที่มีผลต่อสมบัติทางกายของแกรนูล

จากการทดลองที่ผ่านมาอิทธิพลของ ความเร็ว, อุณหภูมิอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ และความดันอากาศที่ใช้ในการพ่นละอองสารยึดเกาะต่อสมบัติทางกายภาพของแกรนูลสามารถสรุปได้ดังนี้

1. เมื่อนำผงแล็กโทสมาผลิตแกรนูลโดยเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด ที่จัดสร้างขึ้น โดยการปรับตัวแปรกระบวนการที่เหมาะสมจะเห็นได้ว่าอนุภาคแล็กโทสมีการเกาะตัวเป็นแกรนูล ซึ่งมีขนาด,ค่าความหนาแน่นปรากฏและดัชนีการไหลเพิ่มขึ้น
2. การกระจายขนาดและขนาดเฉลี่ยของแกรนูลที่ผลิตขึ้นอยู่กับค่าความเร็ว, อุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์และความดันอากาศที่ใช้ในการพ่นละอองสารละลายยึดเกาะ เมื่อทำปรับค่าของตัวแปรกระบวนการเหล่านี้ให้มีค่าเพิ่มขึ้น แกรนูลที่ผลิตได้จะมีปริมาณอนุภาคขนาดเล็กเพิ่มขึ้นและขนาดอนุภาคเฉลี่ยของแกรนูลลดลง จะเห็นได้ว่าอิทธิพลของความดันอากาศที่ใช้ในการพ่นละอองสารละลายยึดเกาะเป็นตัวแปรที่มีผลต่อการกระจายขนาดและขนาดอนุภาคเฉลี่ยของแกรนูลอย่างมาก
3. สมบัติทางกายภาพของแกรนูลที่ผลิต จากการวิเคราะห์โดยเครื่องทดสอบสมบัติวัสดุผง ถ้าทำการเพิ่มค่าความเร็ว, อุณหภูมิอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์และความดันอากาศที่ใช้ในการพ่นละอองสารละลายยึดเกาะ จะทำให้แกรนูลที่มีค่าดัชนีการไหลลดลงและค่าดัชนีการไหลทะลักสูงขึ้น
4. สำหรับวัตถุดิบที่เป็นแล็กโทสกับแป้งข้าวโพด จะทำให้แกรนูลที่ผลิตมีปริมาณอนุภาคขนาดเล็กเพิ่มขึ้นและขนาดอนุภาคเฉลี่ยของแกรนูลลดลง และค่าดัชนีการไหลของแกรนูลแล็กโทสกับแป้งข้าวโพดมีค่าใกล้เคียงกับแกรนูลแล็กโทส แต่แกรนูลแล็กโทสกับแป้งข้าวโพดมีค่าดัชนีการไหลทะลักมีค่าสูงกว่าแกรนูลแล็กโทส

สมบัติทางกายเม็ดยาจากแกรนูลที่ผลิต

จากการทดลองจะเห็นได้ว่าการเปลี่ยนค่าความเร็ว, อุณหภูมิอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ และความดันอากาศที่ใช้ในการพ่นละอองสารละลายยึดเกาะ ทำให้สมบัติทางกายภาพของแกรนูลเปลี่ยนแปลง ซึ่งจะส่งผลต่อสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่ผลิตซึ่งพอสรุปได้ดังนี้

1. แกรนูลแล็กโทสและแกรนูลแล็กโทสกับแป้งข้าวโพด สามารถตอกเป็นเม็ดยาที่มีความแข็งสูงไม่เกิดการร้าวหรือร่วนจนแยกจากกัน (capping) และในขณะทำการตอกไม่มีปัญหาเรื่องสารติดหน้าสาก (sticking, filming และ picking)
2. ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาที่ผลิตขึ้นอยู่กับ การกระจายขนาด และค่าดัชนีการไหลของแกรนูล ถ้าแกรนูลมีปริมาณอนุภาคหรือแกรนูลขนาดเล็กสูงจะทำให้การไหลตัวของแกรนูลลงสู่เบ้าตอกเป็นไปอย่างไม่สม่ำเสมอ และการที่มีปริมาณแกรนูลหลาย ๆขนาดผสมอยู่ด้วยกัน ทำให้น้ำหนักของแกรนูลที่ลงเบ้าตอกไม่เท่ากัน จึงเกิดความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา
3. ความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยาที่ผลิตมีความสม่ำเสมอ เนื่องจากความหนาและเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดยาจะกำหนดโดย ระยะห่างระหว่างสากบนกับสากล่างและขนาดของเบ้าตอกซึ่งกำหนดให้คงที่
4. เม็ดยาที่ผลิตมีความแข็งสูง ทำให้ค่าความกร่อนของเม็ดยาที่ผลิตจึงมีค่าต่ำ
5. เมื่อเปรียบเทียบเม็ดยาที่ได้จากแกรนูลแล็กโทสกับแป้งข้าวโพดกับแกรนูลแล็กโทส จะเห็นได้ว่า เม็ดยาจากแกรนูลแล็กโทสกับแป้งข้าวโพดมีค่าความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยามากกว่าเม็ดยาจากแกรนูลแล็กโทสเนื่องจาก แกรนูลแล็กโทสแป้งข้าวโพดมีการกระจายขนาดกว้างกว่าแกรนูลแล็กโทส และแป้งข้าวโพดมีสมบัติที่เป็นสารช่วยในการแตกตัวทำให้เม็ดยาที่ผลิตมีระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวสั้นลง
6. เมื่อเปรียบเทียบเม็ดยาที่ผลิตจากแกรนูลที่เตรียมจากเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดกับ Tablettose® เม็ดยาจากแกรนูลที่เตรียมจากเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดมีสมบัติด้อยกว่าเม็ดยาจากแกรนูล Tablettose® เล็กน้อย

9.2 ปัญหาที่พบและแนวทางแก้ไข

ปัญหาด้านวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตแกรนูล

ในการออกแบบเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด สิ่งแรกที่ต้องคำนึงถึงคือสมบัติทางกายภาพของวัตถุดิบ ซึ่งลักษณะวัตถุดิบที่เหมาะแก่การทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด (Gamlen และ Greer, 1982) คือ

- มีขนาดอนุภาคเฉลี่ยสูงกว่า 50 ไมครอน
- เกิดไฟฟ้าสถิตได้ต่ำ
- สามารถเปียกน้ำหรือตัวทำละลายในสารละลายยึดเกาะ
- มีความคงตัวต่อความร้อนและความชื้น

จากการศึกษาในงานวิจัยนี้ยังมีสมบัติทางกายภาพของวัตถุดิบที่ต้องพิจารณาในการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด คือ ค่าความเกาะตัวของวัตถุดิบ เนื่องจากการทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด นั้นสิ่งสำคัญ คือ ต้องทำให้อนุภาคสามารถเกิดการแขวนลอยในอากาศหรือเกิดฟลูอิดไดเซชัน

สำหรับงานวิจัยนี้ใช้วัตถุดิบในการผลิตแกรนูล คือ แล็กโทสและแป้งข้าวโพด ซึ่งพบว่าอนุภาคส่วนใหญ่มีขนาดเล็ก ดังนั้นในการปรับค่าความเร็วอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ จึงจำเป็นต้องระวังไม่ให้เกิดการสูญเสียของอนุภาคขนาดเล็กไป เนื่องจากอนุภาคที่มีขนาดเล็กมีโอกาสที่จะหลุดลอยไปพร้อมกับอากาศได้ง่าย เนื่องจากมีค่าความเร็วบั้นปลายต่ำนั้นเอง ในทางปฏิบัติที่ใช้กันทั่วไปในเภสัชอุตสาหกรรม จะใช้ค่าความเร็วอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ค่าต่ำ ๆเมื่อเริ่มต้นกระบวนการผลิตแกรนูล เพื่อให้วัตถุดิบซึ่งส่วนใหญ่เป็นอนุภาคขนาดเล็กเกิดฟลูอิดไดเซชันอย่างเหมาะสม ไม่ลอยตัวสูงเกินไปและหลุดไปพร้อมกับอากาศ และเกาะตัวเป็นแกรนูลจนมีขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากอนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้นจึงทำให้การลอยตัวของอนุภาคลดลง ดังนั้นจะค่อย ๆ เพิ่มความเร็วอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์เพื่อให้อนุภาคหรือแกรนูลที่มีขนาดใหญ่ลอยตัวสูงขึ้นเพื่อให้เกิดการผสมและการอบแห้งที่ดี นอกจากนี้พบว่าภาชนะเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดที่จัดสร้างขึ้นทำจากวัสดุที่เป็นอะคิลิก เพื่อต้องการศึกษาพฤติกรรมที่เกิดภายในภาชนะระหว่างเกิดกระบวนการทำแกรนูล ซึ่งเมื่ออนุภาคแล็กโทสหรือแป้งข้าวโพดเกิดฟลูอิดไดซ์จะมีการขัดสีให้เกิดไฟฟ้าสถิต เป็นผลทำให้อนุภาคขนาดเล็กเกาะตัวอยู่ที่ผิวภาชนะ การผสมอาจเกิดได้ไม่ดีพอ แต่ไฟฟ้าสถิตจะลดลงเมื่อทำการพ่นสารละลายยึดเกาะเนื่องจากความชื้นภายในภาชนะเพิ่มขึ้น

ปัญหาระหว่างการออกแบบและจัดสร้างทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด

ในการออกแบบภาชนะภาชนะส่วนขยายของเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด นอกจากต้องพิจารณาค่าความเร็วต่ำสุดที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์และความเร็วบั้นปลายของอนุภาค จะต้องพิจารณาค่ามุมกองขณะสงบของวัตถุดิบร่วมด้วย ถ้าภาชนะส่วนขยายมีค่ามุมภายในต่ำกว่าค่ามุมขณะสงบของวัตถุดิบ พบว่าวัตถุดิบจะกองตัวอยู่บนผนังภาชนะ ทำให้เกิดการหมุนเวียนภายในภาชนะได้ไม่ดี

เนื่องจากวัสดุที่ใช้ทำภาชนะเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดเป็นอะคิลิก ซึ่งเมื่ออุณหภูมิสูงประมาณ 90 องศาเซลเซียส อะคิลิกจะเกิดการอ่อนตัวและเสียรูปทรงได้ ดังนั้นจึงไม่สามารถเพิ่มอุณหภูมิอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ให้สูงเกินกว่า 90 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นขอบเขตจำกัดของเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดที่จัดสร้างขึ้น

สำหรับความสูงของหัวฉีดเหนือแผ่นกระจายอากาศในการทดลองมีค่าเดียว เนื่องจากถูกกำหนดโดยขนาดของภาชนะส่วนขยายที่ติดตั้งหัวฉีดและความยาวของหัวฉีดที่ทำการออกแบบ ถ้าต้องการปรับความสูงของหัวฉีดเหนือแผ่นกระจายอากาศ จะต้องออกแบบให้ภาชนะส่วนขยายที่ติดตั้งหัวฉีดให้ยาวขึ้น

เนื่องจากปั๊มป์แบบเพอริสตอลติกที่ใช้ในการทดลองมีอัตราการป้อนสารละลายยึดเกาะที่สูง การพ่นสารละลายยึดเกาะอย่างต่อเนื่องจะทำให้อนุภาคมีโอกาสเปียกมากเกินพอและทำให้เกิดก้อนแข็งเปียกได้ง่าย จึงจำเป็นต้องมีการติดตั้งนาฬิกาตั้งเวลาแบบเปิดปิดเป็นจังหวะเพื่อใช้ในการควบคุมการพ่นสารละลายยึดเกาะให้มีลักษณะเป็นช่วง ๆ เพื่อให้อนุภาคที่เปียกแห้งและพร้อมที่จะสัมผัสกับสารละลายยึดเกาะใหม่ ลดโอกาสที่จะเกิดก้อนแข็งเปียก

ระบบการกรองที่ใช้ในการทดลองนี้เป็นถุงกรองซึ่งมีขนาดรูพรุน 25 ไมครอน จำนวน 4 ถุง ทำหน้าที่ดักจับอนุภาคขนาดเล็ก ซึ่งเมื่อดักจับอนุภาคขนาดเล็กไประยะเวลาหนึ่งพบว่าจะเกิดการอุดตันขึ้นที่ถุงกรอง ในการทดลองนี้ให้วิธีการเคาะให้อนุภาคขนาดเล็กหลุดออกจากถุงกรอง ซึ่งเป็นวิธีแก้ไขที่ยังไม่ได้ผลดีมากนักเนื่องจากจังหวะการเคาะและความแรงไม่สม่ำเสมอ เครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดโดยทั่วไปจะใช้วิธีเป่าลมย้อนกลับหรือติดตั้งเครื่องเขย่า ซึ่งการเป่าลมย้อนกลับต้องใช้เครื่องอัดอากาศที่ให้ความดันอากาศสูงจึงจะทำให้อนุภาคขนาดเล็กที่เกาะบนถุงกรองหลุดออก ทั้งสองวิธีพบว่ามีขั้นตอนการสร้างที่ซับซ้อนและค่าใช้จ่ายสูง

สำหรับเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดที่จัดสร้างขึ้น ไม่สามารถควบคุมความชื้นของอากาศที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์ หรือความชื้นของวัสดุภายในภาชนะเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดระหว่างเกิดกระบวนการผลิตแกรนูล ซึ่งความชื้นจะเป็นตัวแปรหนึ่งที่กำหนดสมบัติทางกาย

ภาพของวัตถุดิบ แต่สามารถวัดความชื้นของอากาศที่เข้าสู่เครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด โดยใช้เครื่องมือที่เรียกว่า ไฮกรอมิเตอร์ (hygrometer)

ปัญหาระหว่างการทดลอง

ในการทดลองผลิตแกรนูลพบว่าการควบคุมไม่ให้เกิดก้อนแข็งเปียกเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างมาก เนื่องจากตัวแปรที่มีผลต่อกระบวนการผลิตแกรนูลมีหลายตัวแปรด้วยกัน ซึ่งเมื่อเปลี่ยนค่าตัวแปรหนึ่งจะส่งผลต่อตัวแปรอื่น ๆ จึงจำเป็นต้องใช้ความระมัดระวังในการปรับเปลี่ยนค่าตัวแปร การหาขอบเขตที่เหมาะสมในการทดลองได้เสนออยู่ในส่วนของผลการทดลอง

การวิเคราะห์การกระจายขนาดของอนุภาคซึ่งใช้วิธีการร่อนผ่านตะแกรง เนื่องจากตะแกรงที่มีขนาดรูเปิดใหญ่สุดคือ 1000 ไมครอน นั้นหมายความว่าจะไม่สามารถวิเคราะห์การกระจายขนาดของแกรนูลที่มีขนาดโตกว่า 1000 ไมครอนได้ ดังนั้นในการทดลองจึงควบคุมขนาดแกรนูลให้มีปริมาณแกรนูลขนาดใหญ่กว่า 1000 ไมครอน ให้น้อยที่สุดโดยการปรับตัวแปรกระบวนการที่เหมาะสม ทำนองเดียวกันการวิเคราะห์สมบติทางกายภาพของแกรนูลจากเครื่องทดสอบสมบัติวัสดุผง จึงต้องมีการคัดขนาดอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่า 1000 ไมครอน มาทำการวิเคราะห์

สำหรับการทดลองด้านดอกเม็ดยา ในตอนต้นจะศึกษาถึงค่าแรงอัด (pressure force) ที่ใช้ในการอัดแกรนูลที่ผลิตได้ทั้งหมดเป็นเม็ดยาที่มีความแข็งเท่ากัน ซึ่งค่าแรงอัดจะเป็นค่าที่บอกให้ทราบว่าแกรนูลสามารถตอกเป็นเม็ดยาได้ง่ายหรือยาก แกรนูลที่ดีจะใช้แรงอัดต่ำแต่สามารถอัดเป็นเม็ดยาที่มีความแข็งสูง แต่มีปัญหาด้านเครื่องวัดแรงอัดซึ่งชำรุดระหว่างทำการทดลองจึงได้ข้อมูลไม่ครบถ้วนพอที่จะนำมานำเสนอ

9.3 ข้อเสนอแนะ

1. ในงานวิจัยนี้เป็นการจัดสร้างเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด ระดับเล็ก ที่ใช้ในงานทางเภสัชอุตสาหกรรมและศึกษาผลของตัวแปรกระบวนการ ได้แก่ ความเร็วที่ใช้ในฟลูอิดไดซ์, อุณหภูมิที่ใช้ในการฟลูอิดไดซ์และความดันอากาศที่ใช้ในการพ่นละอองสารละลายยึดเกาะต่อสมบัติทางกายภาพของแกรนูลและเม็ดยาที่ผลิต ยังมีตัวแปรกระบวนการอีกหลายชนิดที่มีอิทธิพลต่อสมบัติของแกรนูล ซึ่งควรจะทำการศึกษาต่อไป

2. งานวิจัยนี้เป็นการผลิตแกรนูลจากแล็กโทสและแล็กโทสกับแป้งข้าวโพด ซึ่งเป็นการผลิตวัตถุดิบพื้นฐานในการผลิตแกรนูลทางเภสัชอุตสาหกรรม ในทางเภสัชตำรับการผลิตยามีด้วยกันหลายร้อยสูตร ซึ่งมีส่วนประกอบในแต่ละตำรับต่างกัน การควบคุมตัวแปรกระบวนการเพื่อที่จะผลิตแกรนูลที่มีสมบัติที่เหมาะสมในแต่ละตำรับจึงไม่เหมือนกัน ควรจะมีการศึกษาการทำแกรนูลจากวัตถุดิบต่างๆเพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการผลิตแกรนูลสำหรับผลิตยาทางเภสัชกรรมให้ดียิ่งขึ้น
3. ประโยชน์ของเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบด ไม่ได้จำกัดอยู่แค่การทำแกรนูลเท่านั้น สามารถนำไปดัดแปลงเพื่อใช้ในการเคลือบแกรนูลหรือเม็ดยาได้ ซึ่งเป็นที่สนใจมากขึ้นในปัจจุบันจึงควรจะทำการศึกษาและออกแบบเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิดไดซ์เบดให้สามารถใช้งานด้านการเคลือบได้
4. ปัจจุบันหัวฉีดแบบอัลตร้าโซนิกกำลังเป็นที่สนใจอย่างมาก จึงควรซึ่งศึกษาถึงวิธีการนำหัวฉีดชนิดนี้มาประยุกต์ใช้ในการพ่นละอองสารละลายยึดเกาะ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย