

## บทที่ 4 การทดลองด้านสมบัติการไหลของผง

### 4.1 วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ ประกอบด้วยตัวยาสำคัญและสารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรงประเภทต่างๆ ดังนี้

#### 4.1.1 ตัวยาสำคัญ (active ingredient)

ตัวยาสำคัญที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ พาราเซตามอล (paracetamol; acetaminophen) จากบริษัท ศรีจันทร์สหโอสถ มีลักษณะเป็นผงสีขาว ขนาดเล็ก ค่อนข้างชื้น ซึ่งมีลักษณะสมบัติต่างๆ ดังนี้

สูตรทางเคมี :  $C_8H_9NO_2$

melting range : 169-169.4 °C

pH : 5.6

water content : 0.07%

residue on ignition : 0.00%

#### 4.1.2 สารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรง (Direct-compression excipient)

สารช่วยในการตอกเม็ดยาโดยตรงที่ใช้ในงานวิจัยนี้ มี 6 ชนิด ดังนี้

1) Starch-1500 : จากบริษัท รามาโปรดักชัน จำกัด เป็นแป้งประเภท pregelatinized starch ทำหน้าที่เป็นทั้ง สารเพิ่มปริมาณ, สารยึดเกาะ และสารช่วยแตกตัว ซึ่งแป้งธรรมดาไม่สามารถตอกอัดโดยตรงได้ มีลักษณะสมบัติต่างๆ ดังนี้

สูตรทางเคมี :  $(C_6H_{10}O_5)_n$  ; n = 300 -1000

pH : 5.5

residue on ignition : 0.08%

loss on drying : 9.3%

2. *Tabletose* : จากบริษัท เอราวัณเคมีคอล จำกัด เป็นแลคโทสประเภท  $\alpha$ -lactose monohydrate มีลักษณะเป็นกลุ่มก้อนอนุภาค (agglomerate) มีสมบัติการไหลดี ทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มปริมาณและสารยึดเกาะ มีลักษณะสมบัติต่างๆ ดังนี้

สูตรทางเคมี :  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

water content : 4.99%

residue on ignition : < 0.1%

loss on drying : 0.20%

3. *Avicel PH-101* : ได้รับบริจาคจากบริษัท ASAHI KASEI ASIA Pte. Ltd. เป็นสารประเภท Microcrystalline Cellulose มีสมบัติในการอัดตัวดีแต่สมบัติการไหลไม่ค่อยดี มักใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณ, สารยึดเกาะ และสารช่วยแตกตัว ในการใช้งานจริงมักนำไปผสมกับสารช่วยในการตอกเม็ดยาประเภทอื่นๆ เนื่องจากมีราคาสูง มีลักษณะสมบัติต่างๆ ดังนี้

สูตรทางเคมี :  $(C_6H_{10}O_5)_n$  ;  $n \sim 200$

pH : 6.3

degree of polymerization : 100-300

conductivity :  $24.6 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$

residue on ignition : 0.005%

loss on drying : 4.2%

4. *Ceolus KG-801* : ได้รับบริจาคจากบริษัท Asahi Chemical Industry Co. Ltd. เป็นสารประเภท Microcrystalline Cellulose ตัวใหม่ มีการใช้งานและสมบัติทั่วไปคล้ายกับ PH-101 แต่จะมีสมบัติการอัดตัวดีกว่า ลักษณะสมบัติต่างๆเป็นดังนี้

สูตรทางเคมี :  $(C_6H_{10}O_5)_n$  ;  $n \sim 200$

pH : 5.9

degree of polymerization : 100-300

conductivity :  $25.4 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$

residue on ignition : 0.006%

loss on drying : 2.7%

5. ทัลค์ (talc) : จากบริษัท ศรีจันทร์สหโอสถ จำกัด เป็นสารจำพวก hydrophobic มีขนาดเล็ก ใช้เป็นสารช่วยไหลในการตอกเม็ดยาโดยตรง ปริมาณที่นิยมใช้ประมาณ 3-5% มีลักษณะสมบัติต่างๆ ดังนี้

สูตรทางเคมี :  $Mg_3(Si_2O_5)_4(OH)_4$

ปริมาณ  $SiO_2$  : 60%

ปริมาณ MgO : 30%

6. แมกนีเซียมสเตียเรต (magnesium stearate) : จากบริษัท ศรีจันทร์สหโอสถ จำกัด เป็นผงสีขาว ขนาดเล็ก มีลักษณะเป็นไข มักใช้เป็นสารหล่อลื่นในการตอกเม็ดยา ปริมาณที่นิยมใช้ประมาณ 0.5-1% และมักผสมลงไปภายหลังจากผสมตัวยาและสารช่วยในการตอกเม็ดยาอื่นๆ เรียบร้อยแล้ว มีลักษณะสมบัติต่างๆ ดังนี้

สูตรทางเคมี :  $C_{36}H_{70}MgO_4$

magnesium content : 7.49%

moisture content: 1.9%

melting point : 130-145 °C

fatty acid solidification point : 57-60 °C

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 4.2 อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง

ชุดอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลองด้านสมบัติการไหลของผงผสม ประกอบด้วยอุปกรณ์หลัก 2 อุปกรณ์ คือ เครื่องผสมรูปตัววีชนิดโปร่งใส (Transparent Micro V-mixer) และเครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผง (Powder Characteristic Tester) โดยในรูปที่ 4.1 เป็นผังแสดงขั้นตอนการทดลองด้านสมบัติการไหลของผงผสม

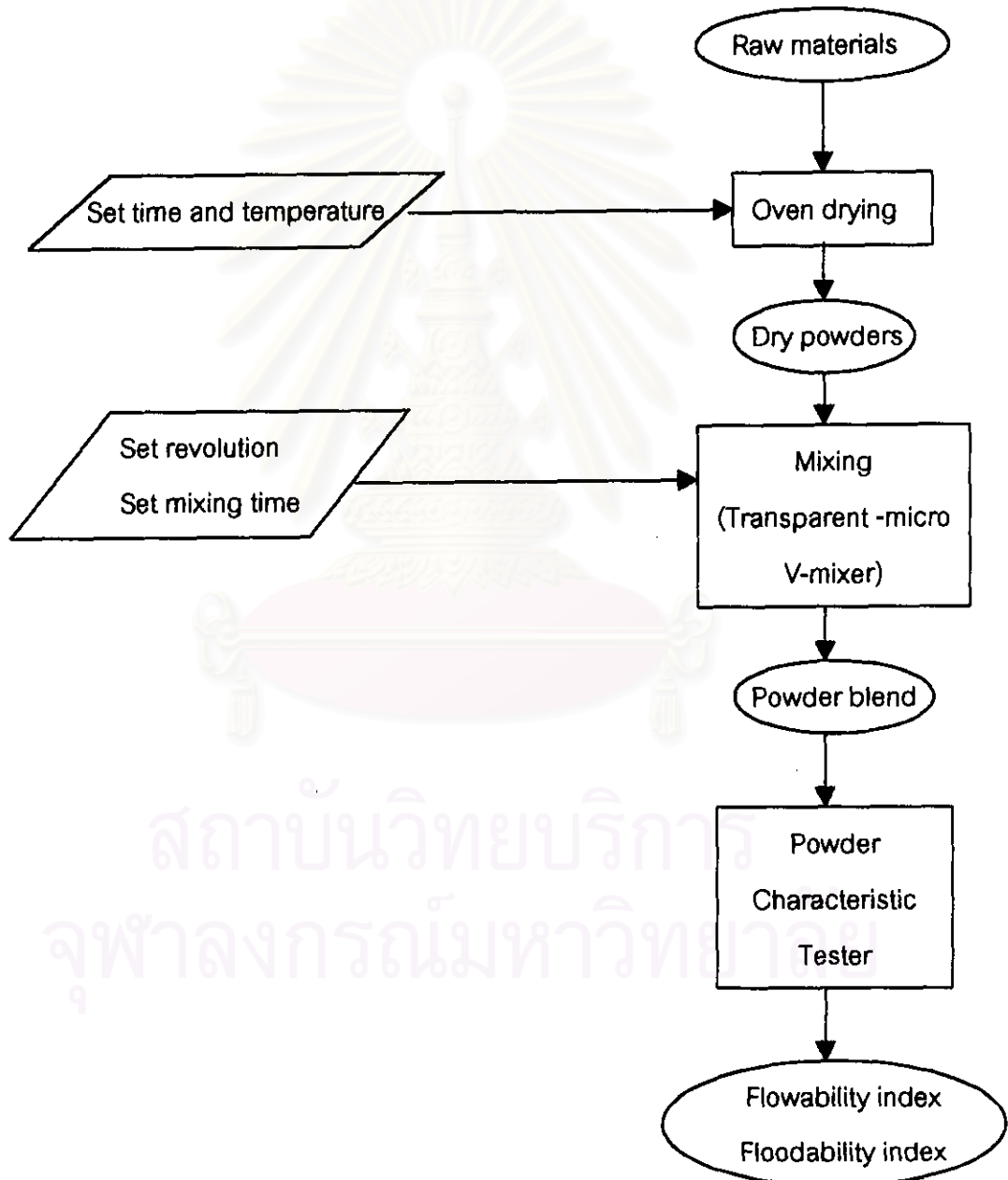


Figure 4.1 Schematic diagram of powder's flowability test procedure

#### 4.2.1 เครื่องผสมรูปตัววีชนิดโปร่งใส (Transparent Micro V-mixer)

จากบริษัท Tsutsui Scientific Instrument Co., Ltd. รุ่น S3-VGS ประกอบด้วยภาชนะทรงกระบอกสแตนเลสรูปตัววี มีฝาเปิดพลาสติกใสที่ด้านบนของทรงกระบอกทั้ง 2 ด้าน สำหรับใส่สารและนำสารออก ภาชนะทรงกระบอกรูปตัววีจะต่อเข้ากับแกนของมอเตอร์ ซึ่งจะหมุนเพื่อใช้ในการผสมสาร ซึ่งสามารถปรับความเร็วรอบได้ 10 ระดับ และตั้งเวลาในการผสมได้ เครื่องผสมแบบนี้ให้การผสมแบบ inter-mixing เท่านั้น และมีอัตราความเร็วของการผสมค่อนข้างต่ำ แต่ระดับสุดท้ายของการผสมอยู่ในเกณฑ์ดี วัสดุที่ต้องการผสมจะถูกใส่เข้าไปในเครื่องผสมประมาณ 30-50% ของปริมาตรรวมของภาชนะ โดยความเร็วรอบควรอยู่ในช่วง 50-80% ของความเร็วรอบวิกฤติ ( $N_{cr}$ ) ซึ่งประเมินได้จาก

$$N_{cr} = 0.498 / (R_{max})^{1/2} \quad (\text{รอบ/วินาที})$$

โดยที่  $R_{max}$  (ม.) คือ ค่ารัศมีการหมุนยาวสุดของส่วนของเครื่องผสม

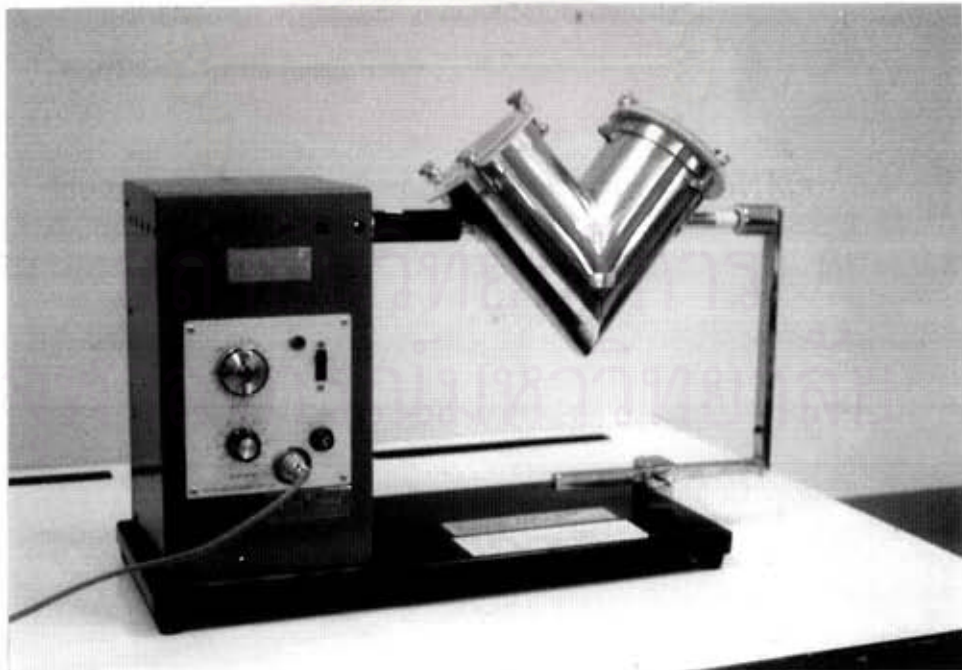


Figure 4.2 Transparent micro v-mixer

#### 4.2.2 เครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผง (Powder Characteristic Tester)

เครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผง (Powder Characteristic Tester) รุ่น PT-N จากบริษัท Hosokawa Micron ซึ่งได้สร้างและพัฒนาขึ้นตามหลักการของคาร์รี (1969) ในการประเมินค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะลักของ (Flowability และ Floodability Index) วัสดุผงแห้ง โดยสามารถวัดค่าลักษณะสมบัติต่างๆ เพื่อนำไปคำนวณค่าดัชนีดังกล่าวจากตารางของคาร์รี (ตารางที่ 2.1 และ 2.2) โดยลักษณะสมบัติต่างๆที่วัด แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

##### 1. กลุ่มที่วัดลักษณะสมบัติเชิงกล ได้แก่

- มุมขณะสงบ (angle of repose)
- มุมหลังตก (angle of fall)
- มุมบนพายัดัก (angle of spatula)
- มุมผลต่าง (angle of difference)
- ค่าความอัดตัว (compressibility)
- ค่าการแผ่กระจาย (dispersibility)
- ค่าความเกาะกัน (cohesiveness)

##### 2. กลุ่มที่วัดลักษณะสมบัติสนับสนุน ได้แก่

- ความหนาแน่นปรากฏขณะหลวม (aerated bulk density)
- ความหนาแน่นปรากฏขณะอัด (packed bulk density)
- ค่าความสม่ำเสมอ (uniformity)

ลักษณะของเครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผง มีแสดงไว้ในรูปที่ 2.5

### 4.3 สภาวะในการทดลอง

ในการทดลองด้านสมบัติการไหลของผงผสม ตัวแปรหลักที่คาดว่าจะมีผลต่อค่าดัชนีการไหลของผงผสมมี 2 ตัวแปร คือ ประเภทของสารที่ใช้ในการทดลอง และอัตราส่วนในการผสม โดยจะทำการเปลี่ยนค่าตัวแปรเหล่านี้ เพื่อศึกษาผลที่มีต่อสมบัติการไหลของผงผสม ดังนี้

1. ประเภทของสารที่ใช้ในการทดลอง: ในการทดลองได้ทำการแบ่งสารที่ใช้ออกเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1 : พาราเซตามอล ซึ่งเป็นตัวยาสำคัญ

กลุ่มที่ 2 : Starch-1500 และ Tabletose ซึ่งเป็นสารช่วยในการตอกเม็ดยาที่ทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มปริมาณ, สารยึดเกาะ และสารช่วยในการแตกตัว มีสมบัติการไหลดี โดยในทางเภสัชกรรมมักเลือกใช้เพียงตัวใดตัวหนึ่ง ผสมกับสารช่วยในการตอกเม็ดยาประเภทอื่น

กลุ่มที่ 3 : PH-101 และ KG-801 ซึ่งเป็นสารช่วยในการตอกเม็ดยา ประเภท Microcrystalline Cellulose ทำหน้าที่เป็นสารเช่นเดียวกับสารในกลุ่มที่ 2 แต่มีความอัดตัวสูงกว่าและมีสมบัติการไหลต่ำกว่า โดยทั่วไปจะเลือกใช้เพียงตัวใดตัวหนึ่ง ไม่ใช้ผสมกัน

กลุ่มที่ 4 : ทัลค์ (Talc) เป็นสารช่วยในการไหล (glidant)

(หมายเหตุ : แมกนีเซียมสเตียเรต จะใช้ในการทดลองด้านการตอกเม็ดยา โดยผสมลงไป ในสูตร 0.5 % โดยน้ำหนัก หลังจากผสมสารตัวอื่นแล้ว)

**2. อัตราส่วนผสม :** แบ่งเป็นกรณีของผงผสม 2, 3 และ 4 องค์ประกอบ ดังนี้

2.1) กรณีผงผสม 2 องค์ประกอบ : อัตราส่วนผสมหลักจะเป็น 75 : 25, 50 : 50 และ 25 : 75 โดยมีการศึกษาเพิ่มเติมในกรณีพิเศษ ดังนี้

- ผงผสมของ Paracetamol กับ talc เพิ่มอัตราส่วน 97 : 3, 92 : 8, 86 : 14 และ 80 : 20
- ผงผสมของ Starch-1500 กับ talc เพิ่มอัตราส่วน 97 : 3
- ผงผสมของ Tablettose กับ talc เพิ่มอัตราส่วน 97 : 3
- ผงผสมของ PH-101 กับ talc เพิ่มอัตราส่วน 98.5 : 1.5, 97 : 3, 94 : 6 และ 88 : 12
- ผงผสมของ KG-801 กับ talc เพิ่มอัตราส่วน 97 : 3

2.2) กรณีผงผสม 3 องค์ประกอบ : อัตราส่วนผสมหลักจะเป็น 1:1:1, 3:1:1, 1:3:3, 1:3:1, 3:1:3, 1:1:3 และ 3:3:1 โดยในกรณีที่มี talc เป็นส่วนผสม จะเพิ่มกรณี 1:1:(3%talca), 3:1:(3%talca) และ 1:3:(3%talca)

2.3) กรณีผงผสม 4 องค์ประกอบ : อัตราส่วนผสมหลักจะเป็น 1:1:1:(3%talca), 3:1:1:(3%talca), 1:3:3:(3%talca), 1:3:1:(3%talca), 3:1:3:(3%talca), 1:1:3:(3%talca) และ 3:3:1:(3%talca)

ในการทดลองนี้จะใช้อัตราส่วนผสมโดยน้ำหนักซึ่งใช้กันทั่วไปในทางเภสัชอุตสาหกรรม แต่เนื่องจากสารที่ใช้ในการทดลองแต่ละตัวมีความหนาแน่นปรากฏไม่เท่ากันทำให้อัตราส่วนผสมโดยปริมาตรแตกต่างกันออกไป จึงได้ทำตารางเปรียบเทียบอัตราส่วนผสมโดยน้ำหนักและโดยปริมาตรของผงผสมในแต่ละสูตรแสดงไว้ในภาคผนวก ค.

ส่วนสภาวะในการทดลองอื่นๆ ถูกกำหนดให้คงที่ ดังนี้

- อุณหภูมิในการอบแห้ง : 60 °ซ
- เวลาในการอบแห้ง : 2 ชั่วโมง
- ปริมาณของสารผสมในแต่ละการทดลอง : 200 กรัม
- ความเร็วรอบในการผสม : 58.5 รอบ/วินาที
- เวลาในการผสม : 10 นาที



#### 4.4 ขั้นตอนการทดลอง

1. อบสารที่จะนำมาผสม ที่อุณหภูมิ 60 °ซ เป็นเวลา 2 ชั่วโมง
2. ชั่งน้ำหนักสารตามอัตราส่วนที่ต้องการ โดยให้สารผสมมีน้ำหนักรวม 200 กรัม ในแต่ละการทดลอง
3. ผสมสารโดยใช้เครื่องผสมรูปตัววีแบบโปร่งใส (Transparent Micro V-mixer) โดยตั้งค่าความเร็วรอบในการผสม 58.5 รอบต่อวินาที เป็นเวลา 10 นาที ในแต่ละการทดลอง
4. นำสารผสมมาหาค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะเล็ก (Flowability และ floodability index) โดยใช้เครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผง (Powder Characteristic Tester) โดยทำการวัดค่ามุมขณะสงบ, มุมหลังตก, มุมบนพายดัก, ความหนาแน่นปรากฏขณะหลวม, ความหนาแน่นปรากฏขณะอัด, ค่าความเกาะกัน และ ค่าการแผ่กระจาย จากนั้น เครื่องจะทำการคำนวณค่า มุมผลต่าง และ ค่าความอัดตัว แล้วประเมินค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะเล็กซึ่งจะแสดงผลออกมาทางหน้าจอของเครื่อง
5. ทำการทดลองเพื่อหาค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะเล็กซ้ำอีก 2 ครั้ง ในแต่ละชุดการทดลอง แล้วนำผลการทดลองมาหาค่าเฉลี่ย

อนึ่งในการทดลอง จะเลือกใช้ค่าความเกาะกัน (cohesiveness) แทนการใช้ค่าความสม่ำเสมอ (uniformity) เนื่องจากสารที่ใช้มีลักษณะเป็นผงขนาดเล็กไม่ใช่แกรนูล

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 4.5 ผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลองด้านสมบัติการไหลของอนุภาคผสม

### 4.5.1 ลักษณะสมบัติของสารที่ใช้ในการทดลอง

สารที่ใช้ในการทดลองได้ถูกนำมาศึกษาการกระจายขนาดของอนุภาค (size distribution) โดยใช้เครื่อง Mastersizer S long bed Version 2.11 และถ่ายภาพลักษณะรูปร่างของอนุภาค โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope ; SEM) (ศูนย์เครื่องมือวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) ซึ่งผลที่ได้แสดงตัวอย่างไว้ในรูปที่ 4.3 – 4.10

สมบัติการไหลของสารทำการวัดโดยใช้เครื่องทดสอบลักษณะสมบัติของวัสดุผง (Powder Characteristic Tester) และได้สรุปค่าสมบัติการไหลต่างๆ, ดัชนีการไหล และดัชนีการไหลที่ถูกรวมทั้งค่าเฉลี่ยของขนาดอนุภาคที่ 50% โดยปริมาตร แสดงไว้ในตารางที่ 4.1

จากรูปที่ 4.11 พบว่า สารส่วนใหญ่ที่ใช้ในการทดลองมีค่าดัชนีการไหลที่ต่ำสูง โดยมีค่าดัชนีการไหลแตกต่างกันไป ยกเว้นในกรณีของพาราเซตามอล ซึ่งมีค่าดัชนีทั้ง 2 ค่อนข้างต่ำ (ดัชนีการไหล 21.0, ดัชนีการไหลที่ 35.0) จากการวิเคราะห์ลักษณะสมบัติต่างๆที่กล่าวมาข้างต้น พบว่าพาราเซตามอลจะมีค่ามุมขณะสงบและมุมบนพายด์ักสูงกว่าสารชนิดอื่น ทำให้มีค่าดัชนีการไหลต่ำ ทั้งนี้เนื่องจากรูปร่างของอนุภาคมีลักษณะเป็นท่อนยาว มีผิวค่อนข้างเรียบ และชอบดูดความชื้น ทำให้การจัดเรียงของอนุภาคเป็นไปอย่างไม่มีระเบียบและมุมของกองอนุภาคสูง

นอกจากนี้ยังพบว่า พาราเซตามอลมีค่าความอัดตัว (compressibility) สูง และมีความหนาแน่นปรากฏขณะหลวม (aerated bulk density) ค่อนข้างต่ำ เนื่องจากพาราเซตามอลมีวงการกระจายขนาดของอนุภาคค่อนข้างกว้างและรูปร่างที่เป็นท่อนยาว เมื่อได้รับแรงกระทำอนุภาคจะเกิดการจัดเรียงใหม่ให้เป็นระเบียบมากขึ้น โดยอนุภาคที่มีขนาดเล็กจะสามารถแทรกเข้าไปในช่องว่างระหว่างอนุภาคได้ ทำให้มีความอัดตัวสูง

ลักษณะสมบัติที่เด่นชัดอีกประการหนึ่งของพาราเซตามอล คือ มีค่าความเกาะกัน (cohesiveness) สูงกว่าสารชนิดอื่น (68.8%) ซึ่งมีผลทำให้มีค่าการแผ่กระจายต่ำ ดัชนีการไหลที่ต่ำจึงมีค่าต่ำ

Starch-1500 และ Tablettose มีค่าดัชนีการไหลค่อนข้างสูง (56.0 และ 57.0 ตามลำดับ) โดยพบว่า สารทั้ง 2 ชนิด มีค่ามุมขณะสงบ, มุมบนพายตัก และความอัดตัวต่ำ เมื่อส่องดูด้วย SEM จะเห็นว่าอนุภาคทั้ง 2 ชนิด มีลักษณะค่อนข้างกลม โดย Starch-1500 มีลักษณะเป็นก้อนเหลี่ยม, เนื้อแน่น ในขณะที่ Tablettose มีลักษณะเป็นกลุ่มก้อนอนุภาค (agglomerate) ซึ่งเกาะกันแน่น, รูปทรงค่อนข้างกลม และมีขนาดใหญ่ ( $D_{50} = 139.43 \mu\text{m}$ ) นอกจากนี้สารทั้ง 2 ชนิด ยังมีช่วงการกระจายขนาดของอนุภาคค่อนข้างแคบ จึงมีผลทำให้มีค่าดังกล่าวต่ำ Tablettose ซึ่งมีลักษณะพื้นผิวขรุขระกว่า Starch-1500 จะมีค่าความเกาะกันสูงกว่าและมีค่าการแผ่กระจายต่ำกว่า ทำให้มีค่าดัชนีการไหลทะลักต่ำกว่า

PH-101 และ KG-801 ซึ่งเป็นสารประเภท Microcrystalline Cellulose (MCC) มีลักษณะเป็นท่อนยาวคล้ายเส้นใย, รูปทรงไม่มีระเบียบ (irregular) และผิวขรุขระ มีค่าดัชนีการไหลต่ำกว่า Starch-1500 และ Tablettose ซึ่งมีลักษณะค่อนข้างกลม แต่ MCC ก็ยังมีค่าดัชนีการไหลสูงกว่า พาราเซตามอล ซึ่งมีลักษณะเป็นท่อนยาวคล้ายๆกัน เป็นเพราะสารทั้ง 2 ชนิดมีค่าความเกาะกันต่ำกว่า พาราเซตามอล ซึ่งดูจากความชื้นได้ดีกว่า

ทั้ง PH-101 และ KG-801 มีความหนาแน่นปรากฏขณะหลวมต่ำ และมีค่าความอัดตัวสูง หมายความว่าสารทั้ง 2 ชนิด มีความพรุนภายในเนื้ออนุภาคมากกว่าสารอื่น ทำให้มีน้ำหนักเบา และมีความฟูของเนื้อมากกว่า ซึ่งเป็นสมบัติพิเศษของสารประเภท MCC ที่สามารถอัดตัวได้ดี สารทั้ง 2 ชนิดมีขนาดอนุภาคเฉลี่ยใกล้เคียงกัน แต่ KG-801 มีการกระจายขนาดของอนุภาคในช่วงกว้างกว่า PH-101 และมีค่าความเกาะกันสูงกว่า จึงทำให้ KG-801 มีค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะลักต่ำกว่า PH-101

ทัลค์และแมกนีเซียมสเตียเรตมีค่าดัชนีการไหลต่ำ แต่กลับมีค่าดัชนีการไหลทะลักสูง เมื่อส่องดูด้วย SEM จะพบว่า สารทั้ง 2 ชนิดมีขนาดอนุภาคเฉลี่ยเล็กกว่าสารอื่นมาก (ประมาณ  $12 \mu\text{m}$ ) อนุภาคมีลักษณะเป็นสะเก็ด (flake) โดยแมกนีเซียมสเตียเรตจะมีผิวเรียบเป็นมันมากกว่าทัลค์ ทำให้สารทั้ง 2 ชนิด มีค่ามุมขณะสงบและมุมบนพายตักสูง หนึ่งเนื่องจากอนุภาคมีขนาดเล็กและมีช่วงการกระจายขนาดค่อนข้างกว้าง ทำให้มีอนุภาคขนาดเล็กๆอยู่จำนวนมาก เมื่อได้รับแรงกระแทกจะมีการจัดเรียงตัวของอนุภาคได้ดี โดยอนุภาคขนาดเล็กสามารถแทรกเข้าไปในช่องว่างระหว่างอนุภาคขนาดใหญ่ได้ดี ทำให้มีค่าความอัดตัวสูง

ส่วนการที่สารทั้ง 2 มีค่าดัชนีการไหลทะลักสูงทั้งคู่ที่มีค่าดัชนีการไหลต่ำ เนื่องจากสารทั้ง 2 มีขนาดเล็กมาก และมีน้ำหนักเบา (ความหนาแน่นปรากฏขณะหลวมต่ำ) จึงทำให้สามารถเกิดการฟุ้งกระจายในอากาศได้ง่าย เป็นผลทำให้มีค่าการแผ่กระจายสูง โดยหัตถ์ซึ่งมีค่าความเกาะกันสูงกว่า จะมีค่าการแผ่กระจายและดัชนีการไหลทะลักต่ำกว่าแมกนีเซียมสเตียเรต



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Table 4.1 Flow characteristic and particle size of raw materials

	Paracetamol	Starch-1500	Tabletose	PH-101	KG-801	Talc	Magnesium Stearate
Angle of Repose	59.7	43.0	37.0	42.2	45.9	53.1	48.8
Angle of Spatula	73.8	58.8	50.4	64.5	69.7	70.1	65.3
Aerated Density	0.304	0.594	0.535	0.299	0.197	0.477	0.223
Pack Density	0.718	0.838	0.697	0.450	0.357	1.052	0.412
Compressibility	57.6%	29.1%	23.2%	33.5%	44.8%	54.6%	45.8%
Cohesion	68.8%	14.1%	43.1%	2.1%	9.1%	31.6%	17.1%
Flowability Index	21.0	56.0	57.0	50.0	43.0	31.0	36.0
Angle of Fall	37.6	16.5	16.5	11.5	9.9	27.6	19.7
Angle of Diff.	22.1	26.5	20.5	30.7	36.0	25.5	29.1
Dispersibility	4.8%	19.2%	8.3%	40.1%	31.1%	59.1%	58.1%
Floodability Index	35.0	85.0	74.0	91.0	85.0	73.0	83.5
D <sub>v50</sub> (µm)	44.79	82.78	139.43	68.09	69.49	11.91	11.88

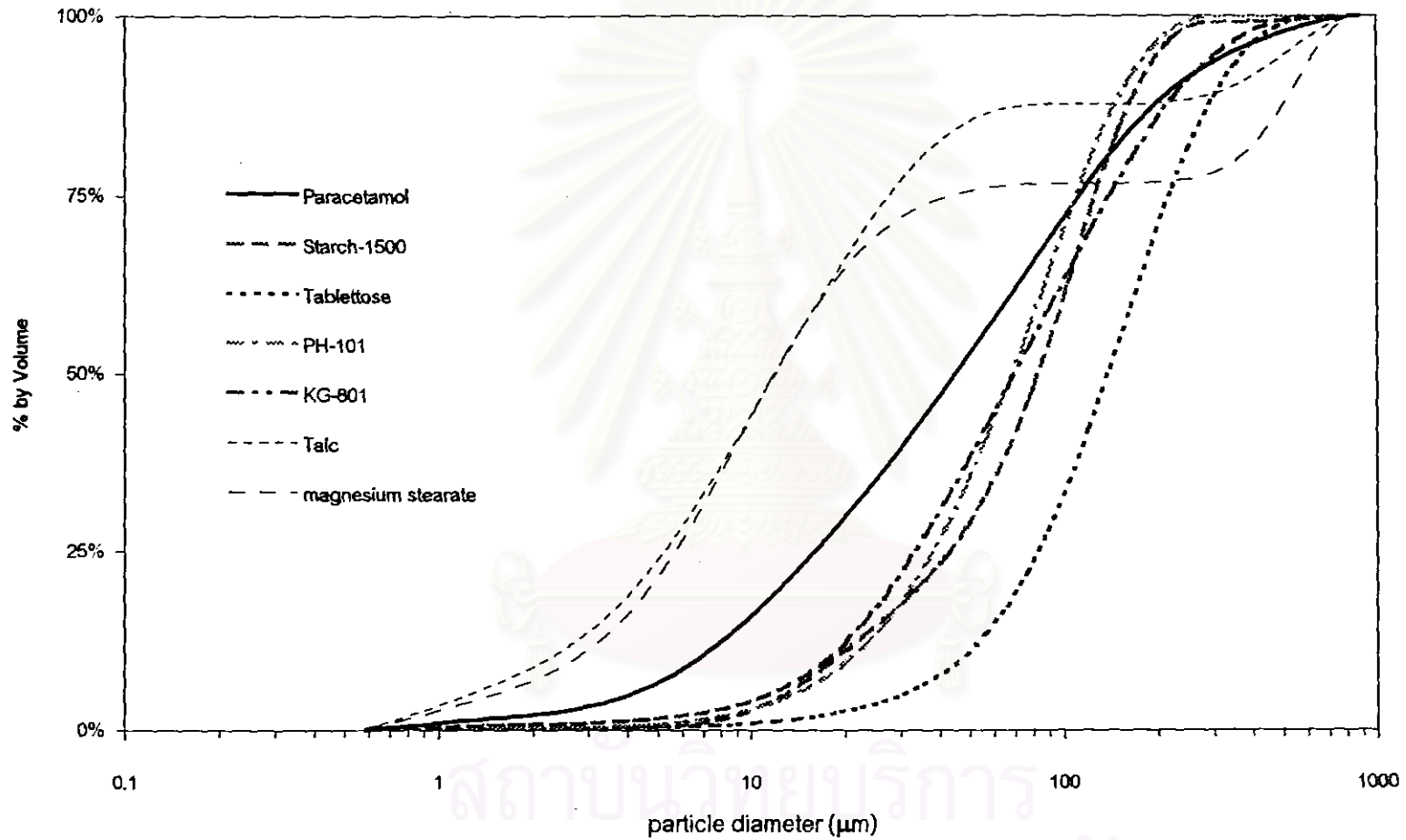


Figure 4.3 Size distribution of raw materials

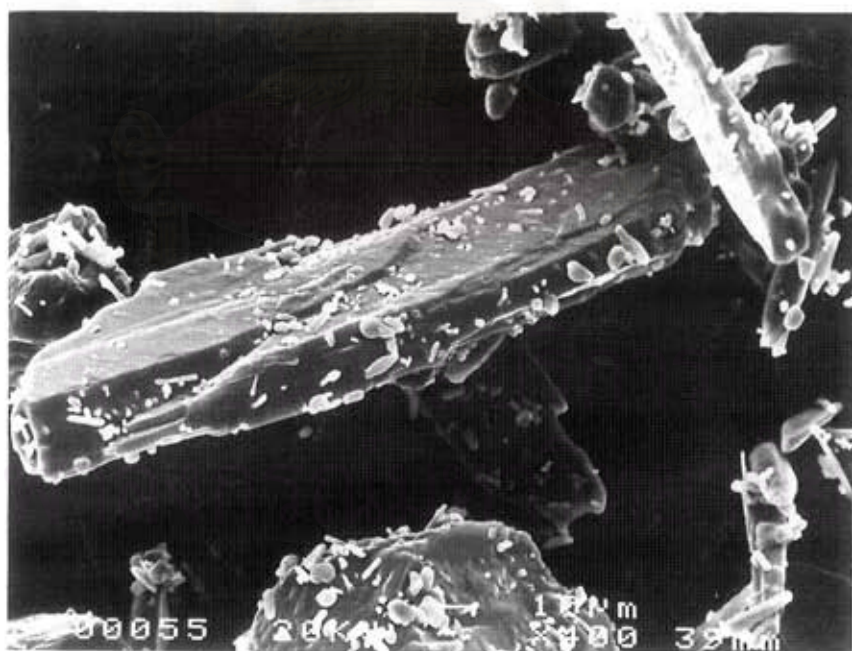


Figure 4.4 SEM photograph of Paracetamol

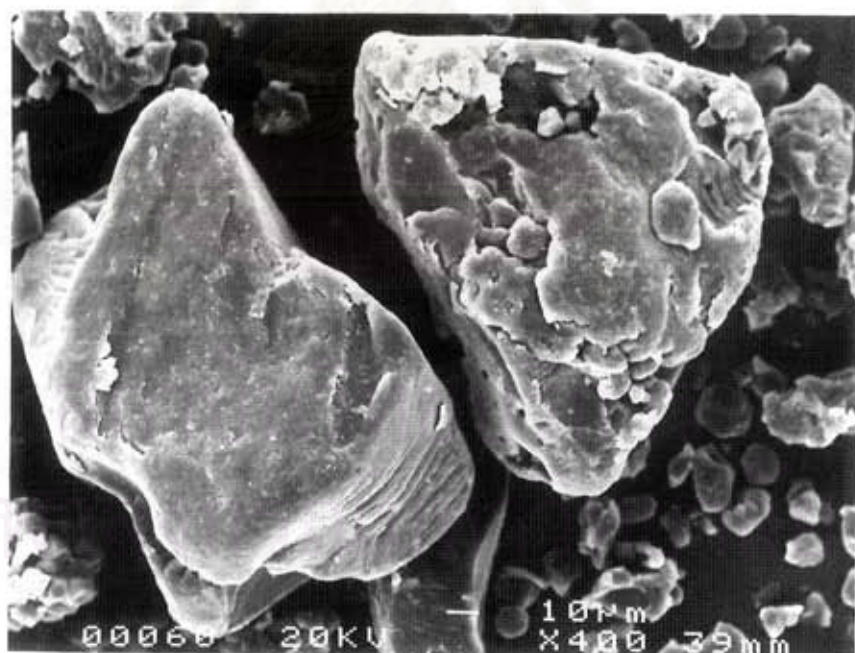
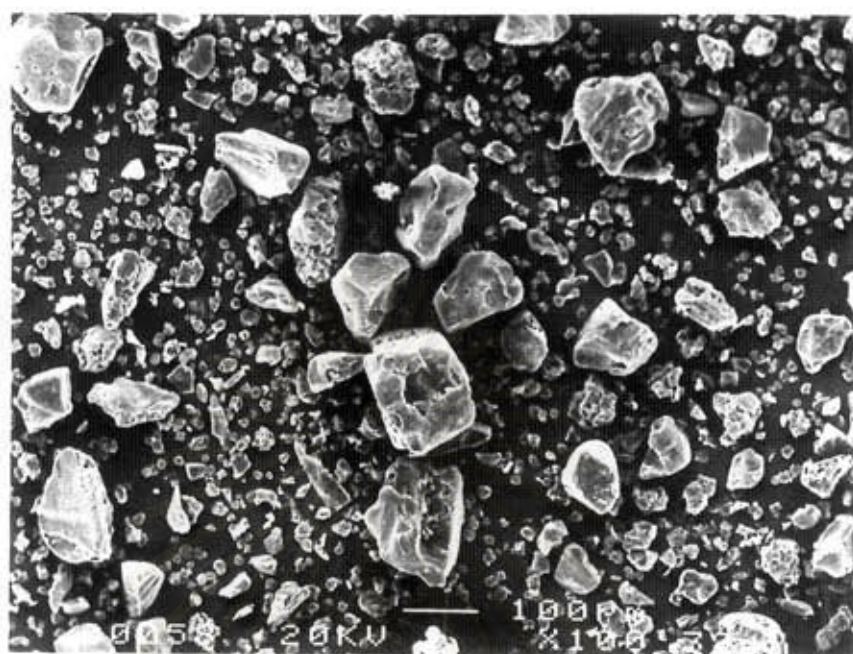


Figure 4.5 SEM photograph of Starch-1500



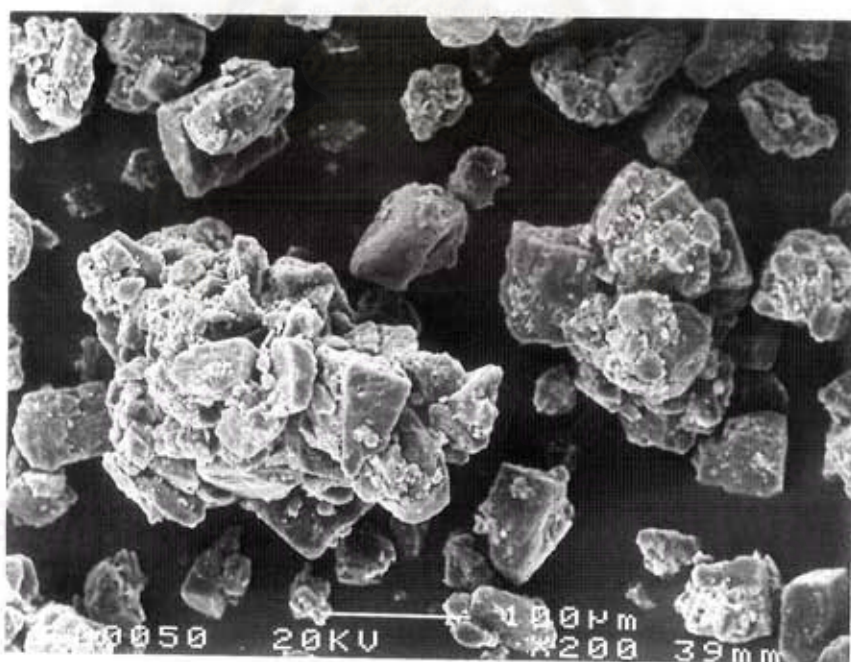
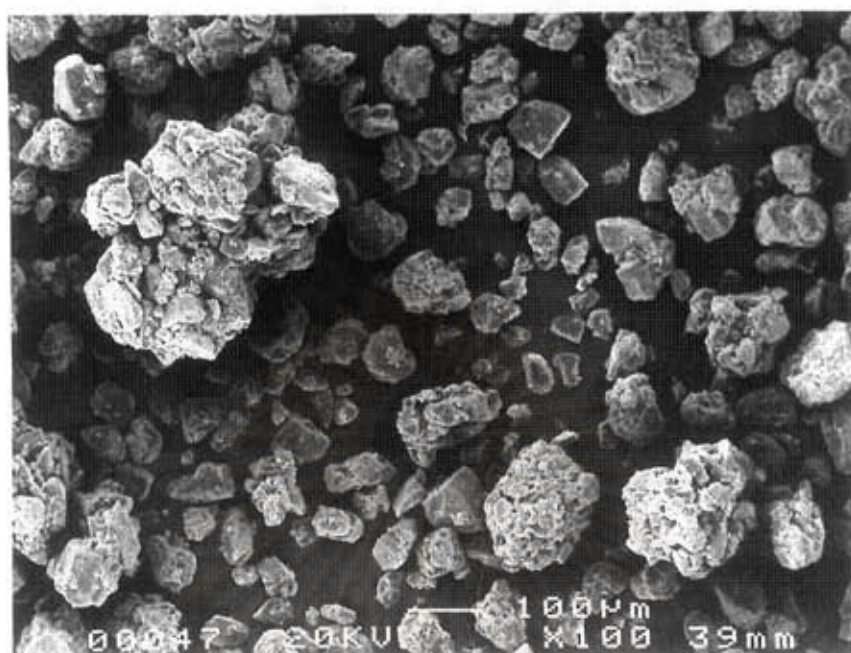


Figure 4.6 SEM photograph of Tabletose

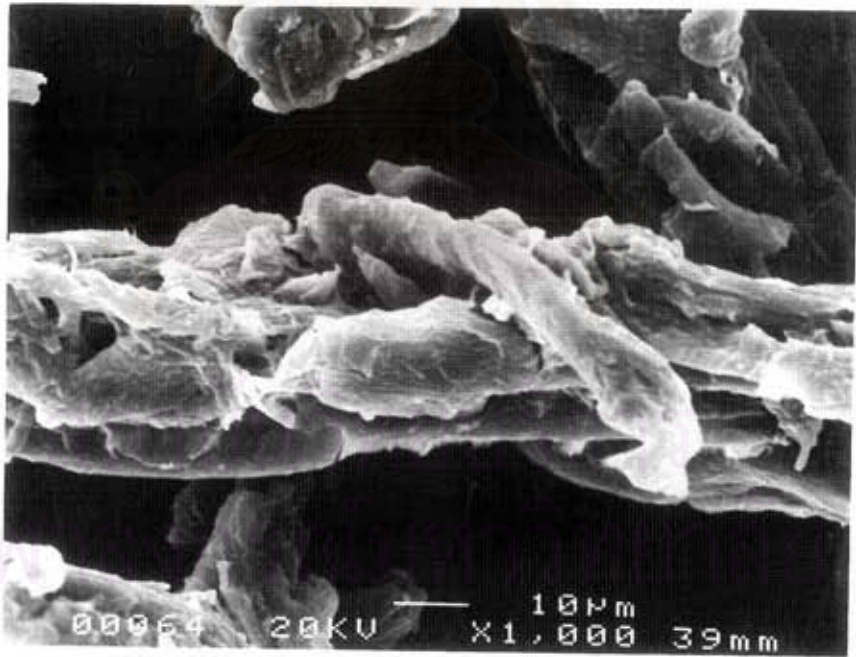
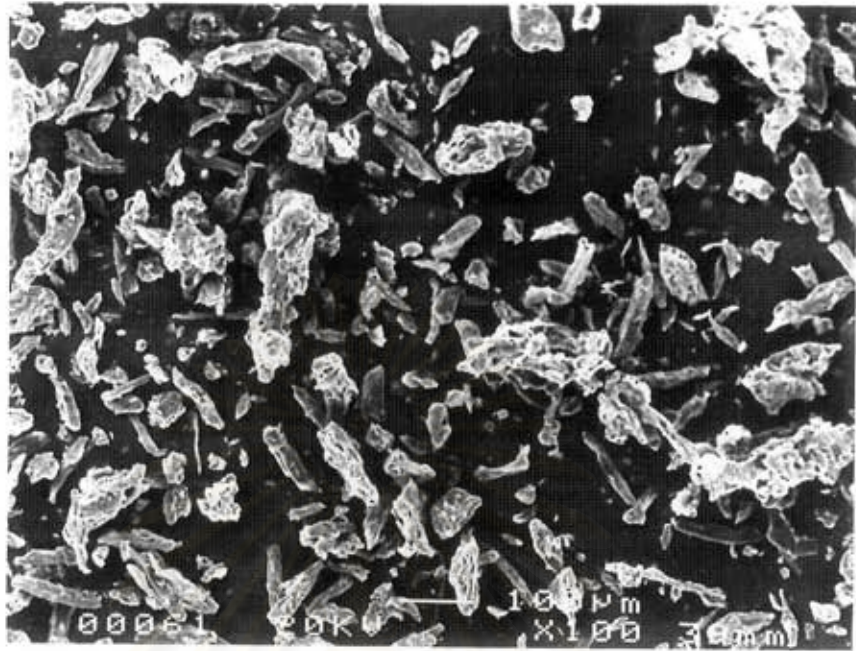


Figure 4.7 SEM photograph of microcrystalline cellulose PH-101

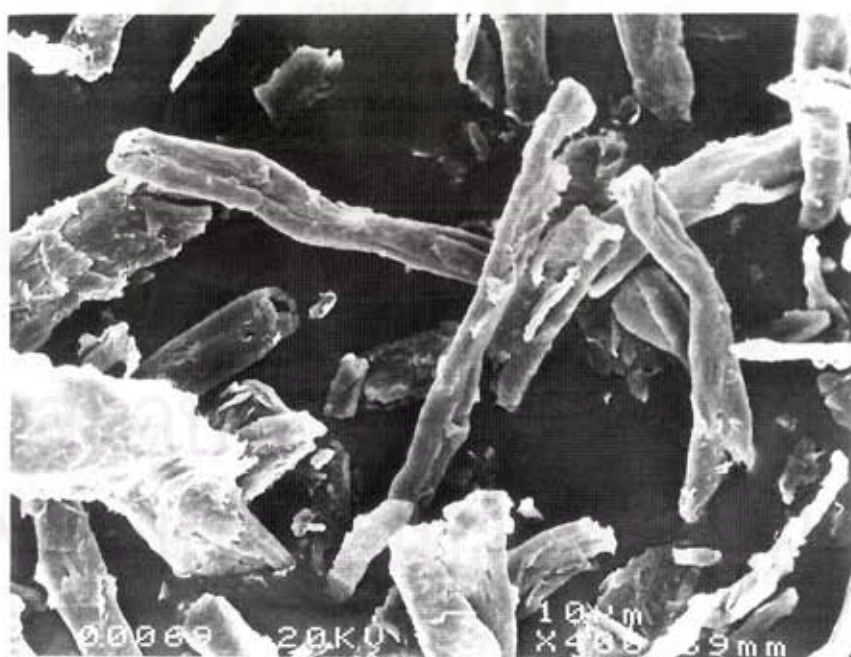


Figure 4.8 SEM photograph of microcrystalline cellulose KG-801

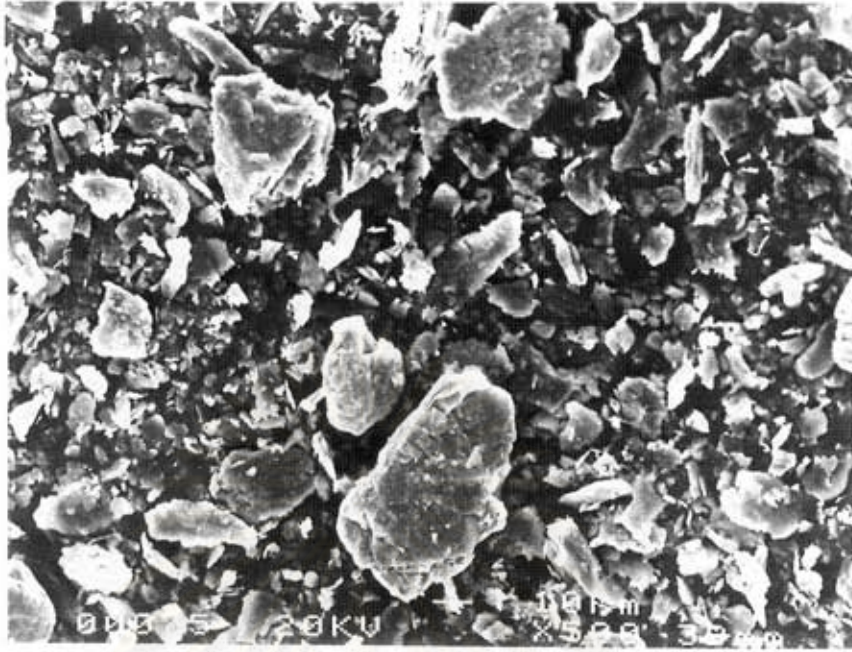


Figure 4.9 SEM photograph of talc

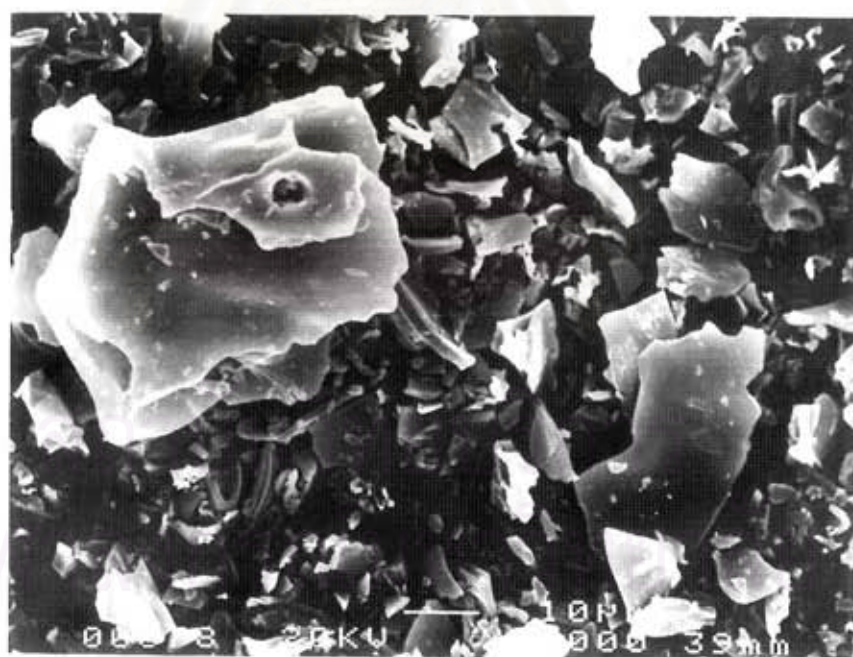


Figure 4.10 SEM photograph of magnesium stearate

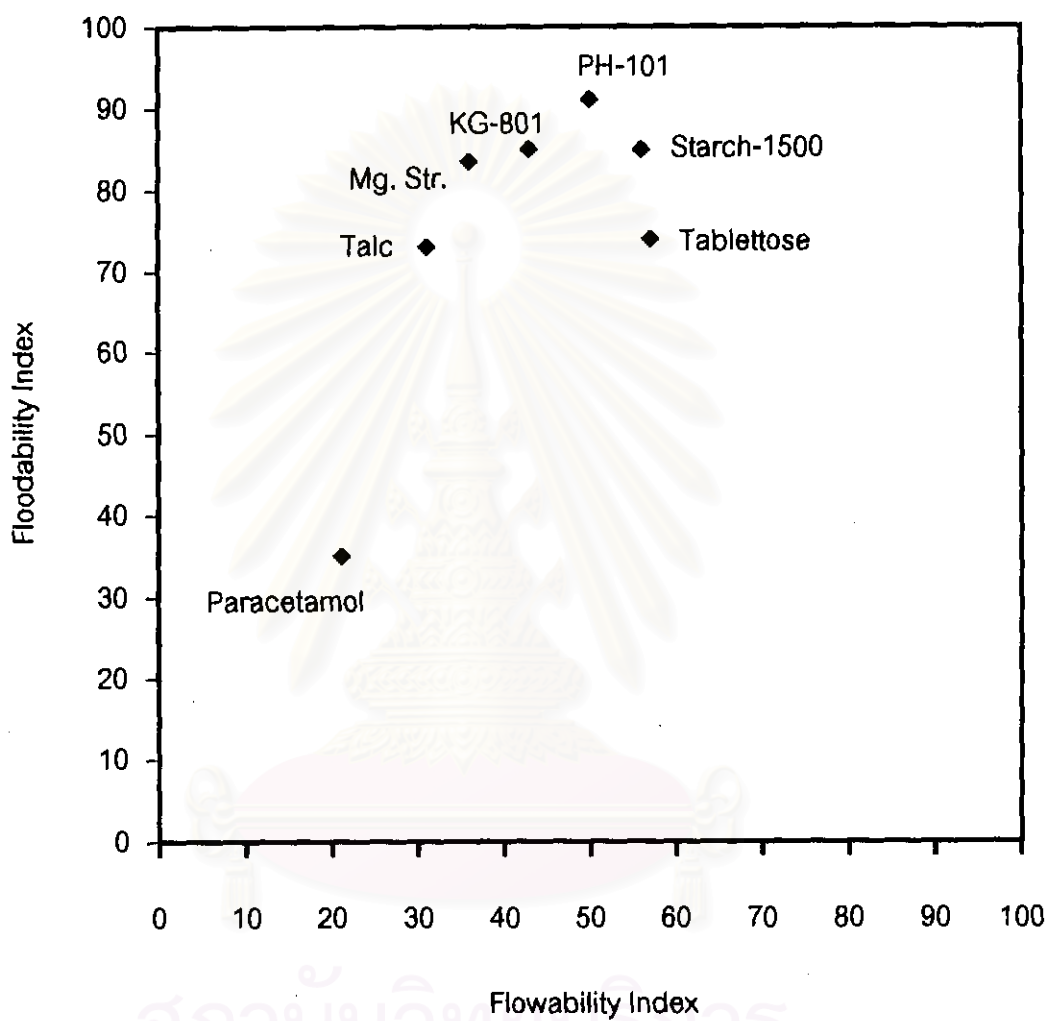


Figure 4.11 Flowability and floodability index of raw materials

#### 4.5.2 ระบบอนุภาคผสม 2 องค์ประกอบ

##### 1) อนุภาคผสมของพาราเซตามอลกับสารช่วยในการตอกเม็ดยา

ในรูปที่ 4.12 เป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ดัชนีการไหลและปริมาณของสารช่วยในการตอกเม็ดยาประเภทต่าง ในระบบอนุภาคผสม 2 องค์ประกอบของพาราเซตามอลกับสารช่วยในการตอกเม็ดยา พบว่า ค่าดัชนีการไหลของอนุภาคผสมยังคงอยู่ระหว่างค่าเดิมของสารเดี่ยวทั้ง 2 ตัว โดยการเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีการไหลจะเอนมาทางพาราเซตามอลมากกว่า (ค่าดัชนีการไหลเพิ่มขึ้นค่อนข้างช้า) ทั้งนี้เนื่องจากพาราเซตามอลมีความหนาแน่นปรากฏขณะหลวมค่อนข้างต่ำ ( $0.304 \text{ g/cm}^3$ ) เมื่อนำมาผสมตามอัตราส่วนโดยน้ำหนักกับ Starch-1500 และ Tabletose ซึ่งมีความหนาแน่นปรากฏขณะหลวมสูง ( $0.594$  และ  $0.535 \text{ g/cm}^3$  ตามลำดับ) จึงมีปริมาตรของพาราเซตามอลมากกว่า นอกจากนี้ปัจจัยสำคัญอีกประการหนึ่งก็คือ ค่าความเกาะกัน (cohesiveness) ของพาราเซตามอลมีค่าสูงมาก ทำให้เมื่อมีพาราเซตามอลในปริมาตรสูง ค่าความเกาะกันจะเป็นปัจจัยหลักที่ควบคุมค่าดัชนีการไหลของอนุภาคผสม อนึ่งเมื่อเปรียบเทียบอิทธิพลของพาราเซตามอลที่มีต่อ Starch-1500 และ Tabletose จะพบว่าพาราเซตามอลมีอิทธิพลต่อ Starch-1500 มากกว่า ทั้งนี้เป็นเพราะอนุภาคทั้ง 2 ชนิด มีค่าความเกาะกันแตกต่างกันมาก (พาราเซตามอล = 68.8%, Starch-1500 = 14.1%) เมื่อนำมาผสมกันอนุภาคที่มีค่าความเกาะกันสูงกว่าจะมีอิทธิพลมากกว่า ในขณะที่ Tabletose มีค่าความเกาะกัน 43.1% ซึ่งใกล้เคียงกับพาราเซตามอลมากกว่า ทำให้ได้รับอิทธิพลน้อยกว่า สังเกตได้จากค่าดัชนีการไหลของอนุภาคผสมของ Paracetamol : Starch-1500 มีค่าต่ำกว่า Paracetamol : Tabletose

ในกรณีของ PH-101 และ KG-801 ซึ่งมีค่าความหนาแน่นปรากฏขณะหลวมต่ำเช่นเดียวกันกับพาราเซตามอลพบว่า ค่าดัชนีการไหลของอนุภาคผสมจะได้รับอิทธิพลจากพาราเซตามอลน้อยกว่า Starch-1500 และ Tabletose เนื่องจากมีปริมาตรของสารใกล้เคียงกัน (เมื่อเทียบอัตราส่วนโดยน้ำหนัก) โดยเฉพาะในกรณีของ KG-801 ซึ่งเบากว่าพาราเซตามอลมาก (ความหนาแน่นปรากฏขณะหลวม =  $0.197 \text{ g/cm}^3$ ) การเปลี่ยนแปลงค่าดัชนีการไหลของอนุภาคผสมจะมีลักษณะเป็นเชิงเส้น (linear) แสดงให้เห็นว่า ปริมาตรของ KG-801 ที่มากกว่าทำให้สามารถเอาชนะอิทธิพลจากค่าความเกาะกันของพาราเซตามอลได้

ในรูปที่ 4.13 เป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าดัชนีการไหลทะลักกับปริมาณของสารช่วยในการตอกเม็ดยา พบว่า ค่าดัชนีของอนุภาคผสมยังคงอยู่ระหว่างค่าเดิมของสารทั้ง 2 ตัว เช่นกัน โดยในกรณีของอนุภาคผสมระหว่างพาราเซตามอล กับ Starch-1500 หรือ Tablettose พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะเป็นเชิงเส้น (linear) ในขณะที่เมื่อผสมกับสารประเภท MCC คือ PH-101 และ KG-801 พบว่า ค่าดัชนีการไหลทะลักจะเพิ่มขึ้นค่อนข้างเร็ว เมื่อพิจารณาจาก รูปทรงของอนุภาคพบว่า เมื่อพาราเซตามอลซึ่งมีลักษณะเป็นท่อนยาว ผสมกับ Starch-1500 หรือ Tablettose ซึ่งอนุภาคมีลักษณะค่อนข้างกลม ความแตกต่างกันอย่างชัดเจนของรูปทรงอนุภาค ทำให้อนุภาคผสมเกาะตัวกันแน่นขึ้นและมีช่องว่างระหว่างอนุภาคน้อยลง มีผลให้การไหลทะลัก ไม่เพิ่มขึ้นมาก ในขณะที่ PH-101 และ KG-801 ซึ่งมีลักษณะเป็นท่อนยาวคล้ายเส้นใยเช่นเดียวกันกับพาราเซตามอลเมื่อนำมาผสมกัน อนุภาคจะเกาะกันค่อนข้างหลวมทำให้มีค่าดัชนีการไหลทะลักเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน



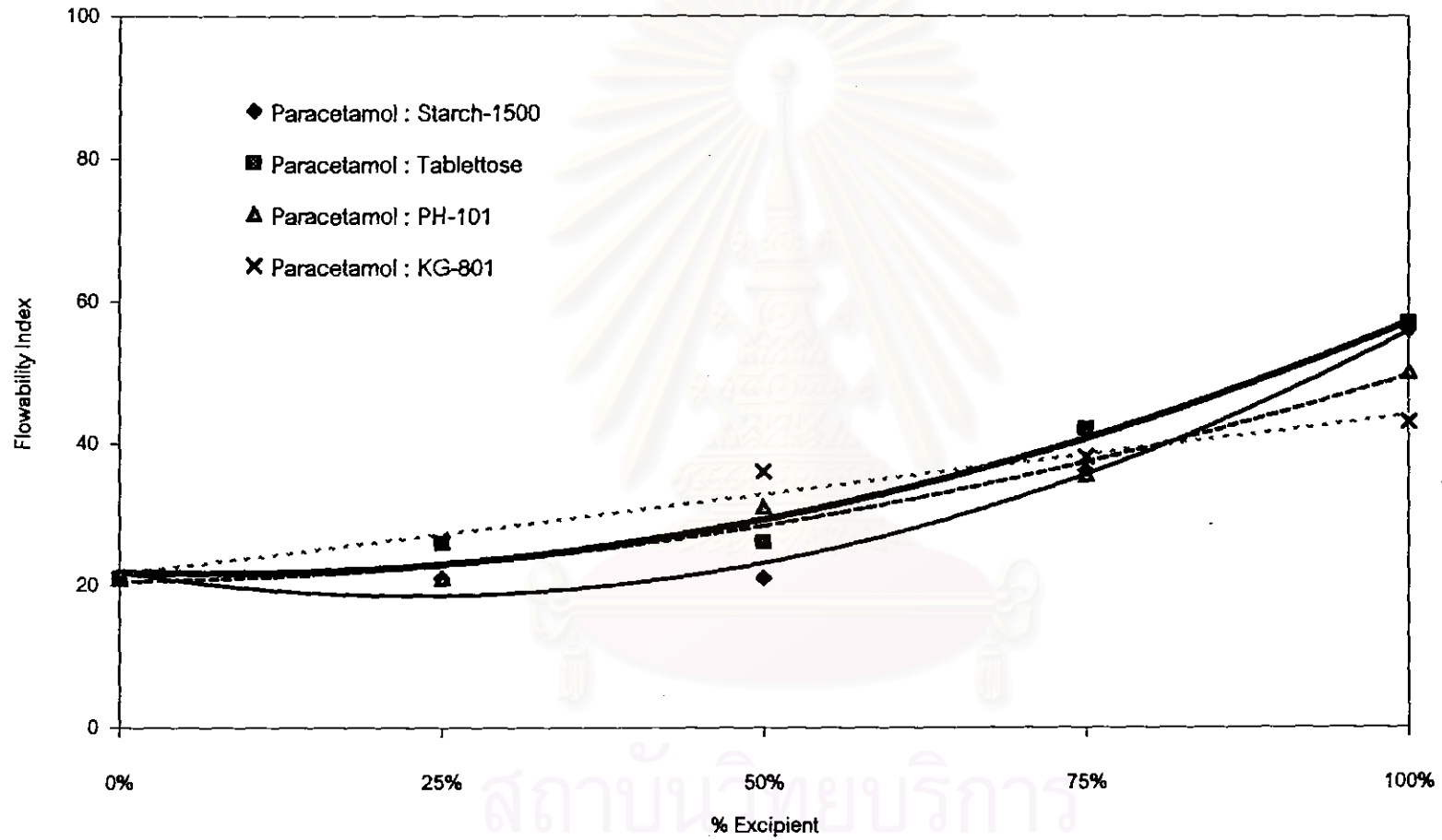


Figure 4.12 Flowability index of mixture of Paracetamol and other excipients

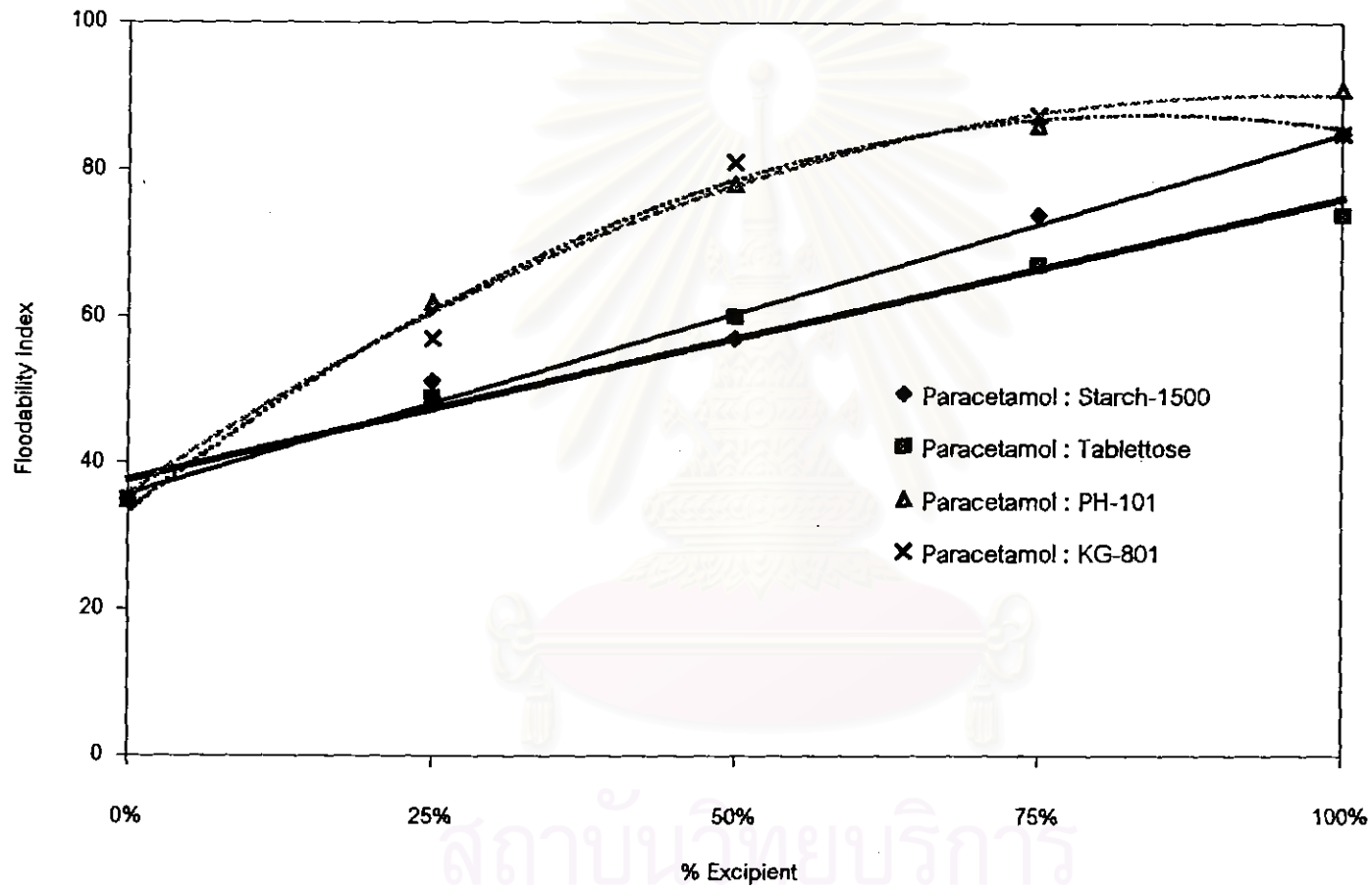


Figure 4.13 Floodability index of mixture of Paracetamol and other excipients

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2) อนุภาคผสมของ Starch-1500 หรือ Tablettose กับสารประเภท Microcrystalline Cellulose

จากรูปที่ 4.14 พบว่า ค่าดัชนีการไหลจะยังคงมีค่าอยู่ระหว่างค่าเดิมของสารเดี่ยวทั้ง 2 ตัว โดยในกรณีของอนุภาคผสมระหว่าง PH-101 กับ Starch-1500 หรือ Tablettose จะมีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะเชิงเส้น ในขณะที่กรณีของอนุภาคผสมที่มี KG-801 อยู่ ค่าดัชนีการไหลจะลดลงค่อนข้างเร็วเมื่อปริมาณ (โดยน้ำหนัก) ของ KG-801 เพิ่มขึ้น อาจกล่าวได้ว่า KG-801 มีอิทธิพลต่อค่าดัชนีการไหลของอนุภาคผสมมากกว่า PH-101 ทั้งนี้เนื่องจาก KG-801 มีความหนาแน่นปรากฏขณะหลวมต่ำกว่า PH-101 ค่อนข้างมาก เมื่อผสมตามอัตราส่วนโดยน้ำหนักทำให้มีปริมาตรของ KG-801 มากกว่า และเป็นตัวควบคุมค่าดัชนีการไหลของอนุภาคผสม

ปัจจัยที่สำคัญอีกประการหนึ่งก็คือ KG-801 มีน้ำหนักเบา, มีรูพรุนภายในมาก และมีความฟูของเนื้อมากกว่า PH-101 ซึ่งส่งผลให้อนุภาคผสมมีค่ามุมขณะสงบและมุมบนพายตักสูง จึงทำให้มีค่าดัชนีการไหลต่ำลง โดยในกรณีของ PH-101 และ KG-801 ค่าความเกาะกันมีค่าต่ำ จึงไม่ใช่ปัจจัยหลักที่มีผลต่อดัชนีการไหลของอนุภาคผสมดังเช่นในกรณีของพาราเซตามอล อนึ่ง เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบระหว่าง Starch-1500 และ Tablettose พบว่า Tablettose มีค่าความเกาะกันสูงกว่า PH-101 และ KG-801 มาก ในขณะที่ Starch-1500 มีค่าความเกาะกันใกล้เคียงกับ PH-101 และ KG-801 มากกว่า จึงสันนิษฐานได้ว่า ค่าดัชนีการไหลของอนุภาคผสมที่มี Starch-1500 อยู่ จะมีค่าสูงกว่าอนุภาคผสมที่มี Tablettose ผสมอยู่

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สำหรับค่าดัชนีการไหลทะลัก จากรูปที่ 4.15 พบว่า ในกรณีของอนุภาคผสมที่มี PH-101 อยู่ ค่าดัชนีการไหลทะลักจะเพิ่มขึ้นค่อนข้างช้าเมื่อปริมาณของ PH-101 เพิ่มขึ้น เป็นเพราะรูปทรงที่แตกต่างกันระหว่างอนุภาค Starch-1500 หรือ Tablettose กับอนุภาค PH-101 ช่วยทำให้อนุภาคผสมมีการเกาะตัวกันแน่นมากขึ้นทำให้มีการไหลทะลักลดลง ส่วนในกรณีของอนุภาคผสมที่มี KG-801 ผสมอยู่ ค่าดัชนีการไหลทะลักจะมีค่าค่อนข้างคงที่อยู่ระหว่างค่าเดิมของสารเดี่ยวทั้ง 2 ตัว เมื่อพิจารณาจากค่ามุมหลังตก (angle of fall) ของอนุภาคผสมพบว่า มีค่าเพิ่มขึ้น เพราะรูปทรงที่แตกต่างกันทำให้อนุภาคผสมเกาะกันแน่นมากขึ้น ซึ่งควรจะทำให้มีค่าดัชนีการไหลทะลักต่ำลง แต่เนื่องจาก KG-801 มีน้ำหนักเบาและมีความฟู ทำให้มีปริมาตรในการผสมมากกว่า จึงส่งผลให้ค่าการแผ่กระจายของอนุภาคผสมเพิ่มขึ้นอย่างมากตามปริมาตรของ KG-801 ที่มีมากกว่า จากปัจจัยทั้ง 2 ดังกล่าวซึ่งหักล้างกัน ทำให้ค่าดัชนีการไหลทะลักของอนุภาคผสมมีค่าค่อนข้างคงที่



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

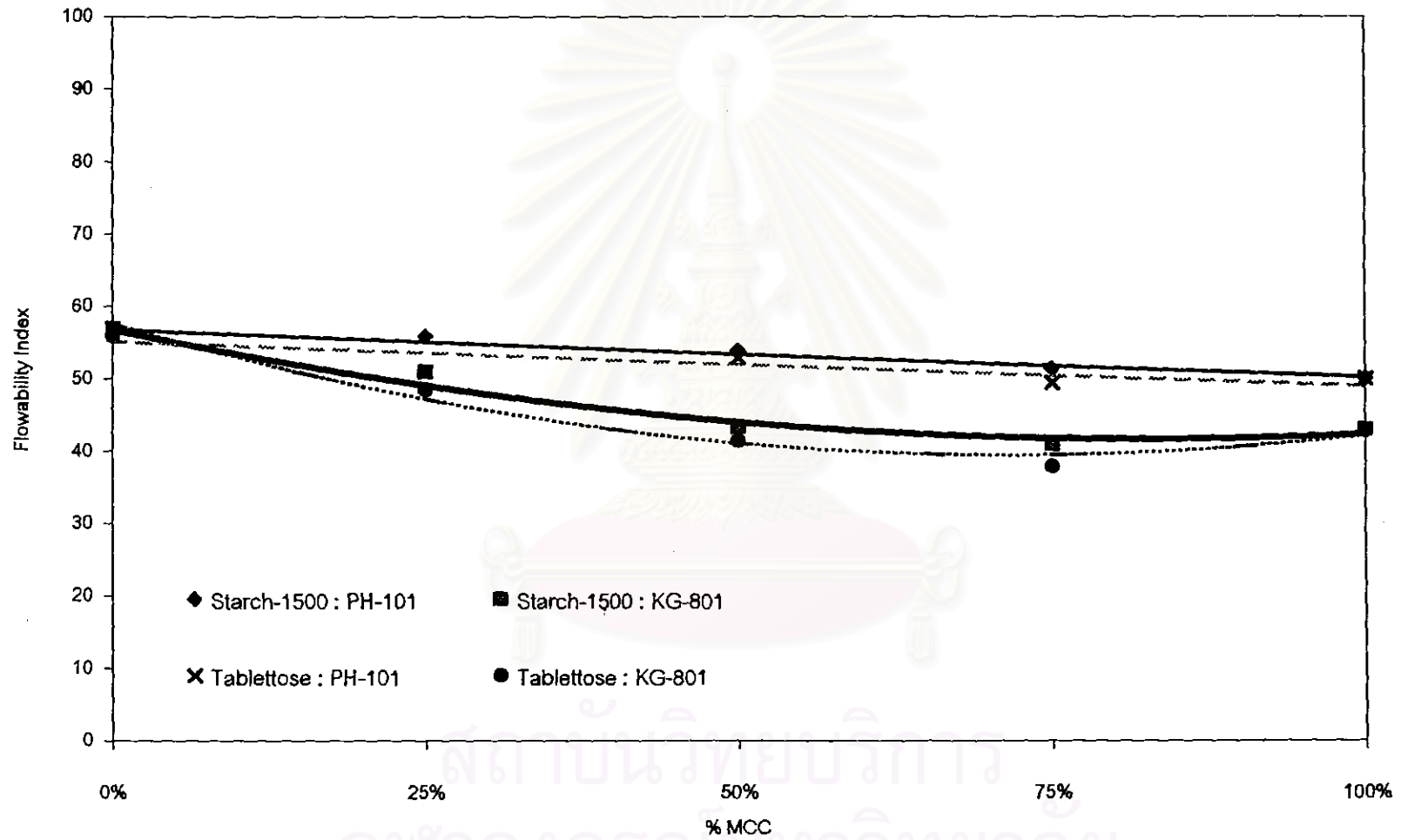


Figure 4.14 Flowability index of mixture of Starch-1500/Tablettose and MCC

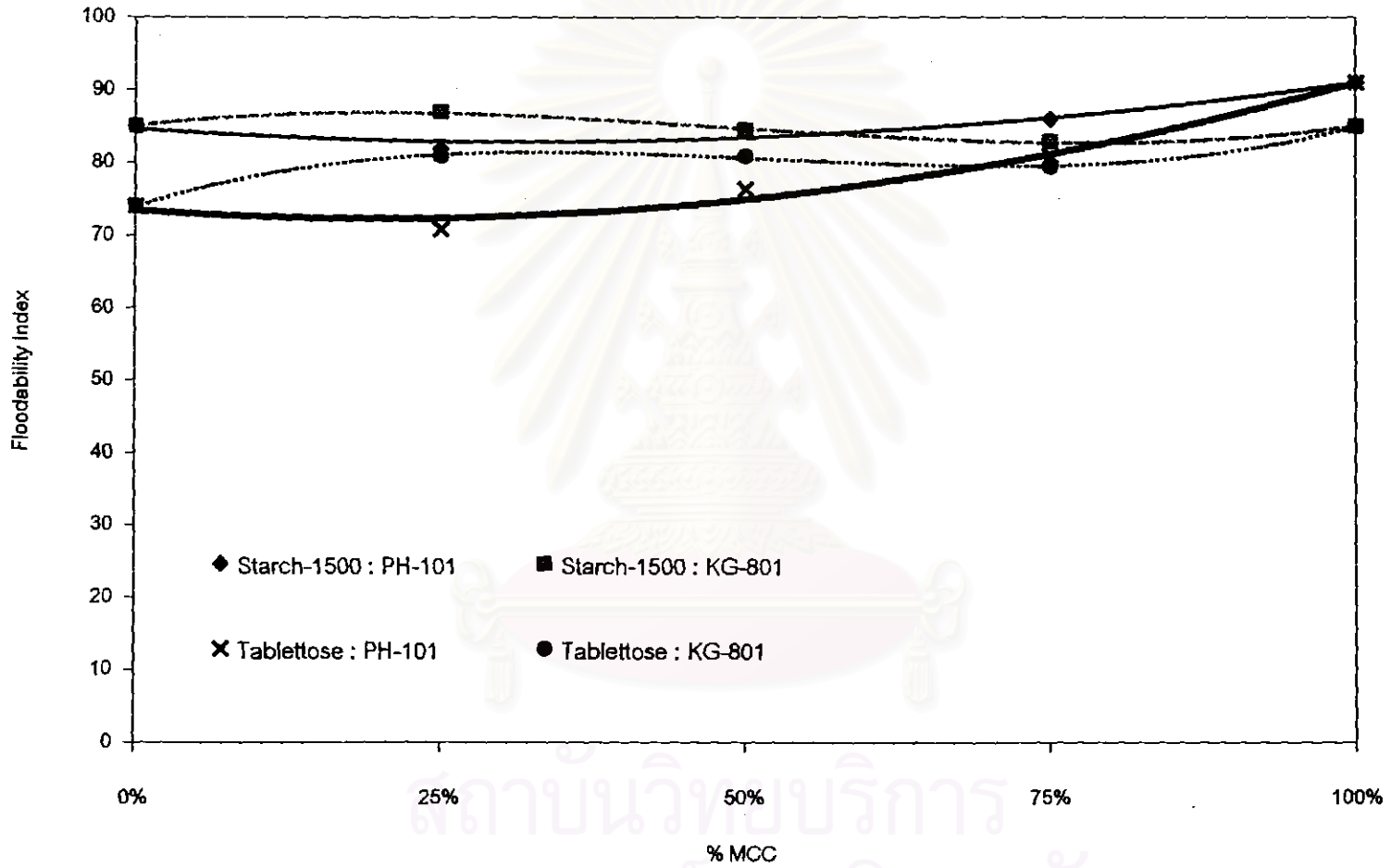


Figure 4.15 Floodability index of mixture of Starch-1500/Tablettose and MCC

### 3) อนุภาคผสมของสารต่างๆกับทัลค์

รูปที่ 4.16 เป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าดัชนีการไหลของอนุภาคผสม 2 องค์ประกอบกับปริมาณของทัลค์ จากรูปพบว่า ค่าดัชนีการไหลของอนุภาคผสมจะเพิ่มขึ้นในช่วงที่มีปริมาณทัลค์ ต่ำ (<3%) จากนั้นจะค่อยๆลดลงเมื่อปริมาณทัลค์เพิ่มขึ้น ยกเว้นในกรณีของพาราเซตามอล ซึ่งค่าดัชนีการไหลจะมีค่าสูงสุดที่ปริมาณทัลค์ ประมาณ 20% ส่วนในกรณีของ KG-801 ค่าดัชนีการไหลจะลดลงในลักษณะเป็นเชิงเส้น

เมื่อพิจารณาจากภาพถ่ายของอนุภาคในสารผสมที่อัตราส่วนต่างๆในรูปที่ 4.18 - 4.43 พบว่า อนุภาคของทัลค์ ซึ่งมีขนาดเล็กและมีลักษณะเป็นสะเก็ดจะเข้าไปเกาะที่ผิวของอนุภาคอื่น ดังนั้นในกรณีของพาราเซตามอลซึ่งเดิมมีค่าดัชนีการไหลต่ำอันเนื่องมาจากมีค่าความเกาะกันสูง เมื่อมีอนุภาคทัลค์มาแทรกเกาะที่ผิวของพาราเซตามอลในปริมาณต่ำ จะช่วยลดค่าความเกาะกันลง ทำให้อนุภาคผสมมีดัชนีการไหลสูงขึ้น อนึ่งเมื่อปริมาณของทัลค์เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ อนุภาคทัลค์จะมาเกาะที่ผิวเพิ่มขึ้น ในขณะที่เดียวกันก็มีอนุภาคทัลค์บางส่วนที่ไม่ได้ไปเกาะบนผิวของพาราเซตามอลเพิ่มขึ้นเช่นกัน อนุภาคทัลค์กลุ่มนี้จะทำให้ค่าดัชนีการไหลลดลง เนื่องจากอนุภาคทัลค์เองมีค่าดัชนีการไหลต่ำ อนึ่งปริมาณของทัลค์ที่ทำให้พาราเซตามอลมีค่าดัชนีการไหลสูงสุด อยู่ในช่วง 18-20%

สำหรับ Starch-1500, Tablettose และ PH-101 ซึ่งเดิมมีค่าดัชนีการไหลสูงอยู่แล้วและมีค่าความเกาะกันค่อนข้างต่ำ อนุภาคทัลค์ที่ไปเกาะที่ผิวจะช่วยให้อนุภาคมีความกลมมากขึ้นและมีสมบัติการไหลดีขึ้น โดยเฉพาะอนุภาค Tablettose ซึ่งมีผิวค่อนข้างขรุขระ อนุภาคทัลค์จะเข้าไปเกาะและอุดรอยรุ่มที่บริเวณผิวของ Tablettose ทำให้มีความกลมมากขึ้น แต่เมื่อปริมาณทัลค์เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ อนุภาคทัลค์ส่วนที่ไม่ได้ไปเกาะบนผิวอนุภาคจะทำให้สารผสมมีค่าดัชนีการไหลต่ำลง อนึ่งปริมาณของทัลค์ 3% จะทำให้สารผสมเหล่านี้มีค่าดัชนีการไหลสูงสุด

ในกรณีของ KG-801 พบว่า การเติมทัลค์ไม่ได้ช่วยให้มีสมบัติการไหลดีขึ้น เมื่อสังเกตจากรูปถ่ายพบว่า ที่ปริมาณทัลค์ 3% จะไม่ค่อยมีอนุภาคทัลค์ไปเกาะที่ผิวของ KG-801 แม้ว่าที่ปริมาณทัลค์ 25% จะเริ่มมีอนุภาคทัลค์ไปเกาะที่ผิวของ KG-801 มากขึ้น แต่เมื่อเปรียบเทียบกับสารอื่นที่กล่าวมา จะเห็นได้ว่ามีปริมาณทัลค์ที่ผิวน้อยกว่าค่อนข้างมาก อาจสันนิษฐานได้ว่า KG-801 มีความไม่เข้ากัน (incompatibility) กับอนุภาคทัลค์ จึงทำให้อนุภาคทัลค์เข้าไปเกาะที่ผิวของ KG-801 ได้ยากกว่าสารชนิดอื่น สารผสมที่ได้จึงมีค่ามุมขณะสงบสูงขึ้นและมีค่าความอัดตัวสูงขึ้น เนื่องจากอนุภาคเล็กๆของทัลค์สามารถแทรกเข้าไปในช่องว่างระหว่างอนุภาคของ KG-801 เมื่อได้รับแรงกระแทก เป็นผลทำให้มีค่าดัชนีการไหลของสารผสมต่ำลง

สำหรับค่าดัชนีการไหลทะเล็ก จากรูปที่ 4.17 พบว่า กรณีของพาราเซตามอลจะมีค่าดัชนีการไหลทะเล็กสูงขึ้นในช่วงที่มีปริมาณทัลค์ต่ำๆ และค่อยๆลดลงเมื่อปริมาณทัลค์เพิ่มขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากในพาราเซตามอล ค่าความเกาะกันถือเป็นปัจจัยหลักที่มีผลต่อสมบัติการไหล ดังนั้นในช่วงแรกที่ทัลค์มีปริมาณน้อยและไปเกาะที่ผิวของพาราเซตามอล ค่าความเกาะกันจะต่ำลงมาก ค่าการแผ่กระจายจึงเพิ่มขึ้น ทำให้มีค่าดัชนีการไหลทะเล็กเพิ่มขึ้น แต่เมื่อปริมาณทัลค์เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ สารผสมจะมีค่าความเกาะกันสูงขึ้น ค่าการแผ่กระจายจึงมีค่าต่ำลง สารผสมจึงมีค่าดัชนีการไหลทะเล็กต่ำลง

ส่วนในกรณีของอนุภาคผสมระหว่างทัลค์กับสารตัวอื่นพบว่า ดัชนีการไหลทะเล็กจะมีค่าค่อนข้างคงที่โดยอยู่ระหว่างค่าเดิมของสารเดี่ยวทั้ง 2 ตัว โดยไม่ขึ้นกับปริมาณทัลค์ ยกเว้นในกรณีของ Tablettose ที่ปริมาณทัลค์ 3% ค่าดัชนีการไหลทะเล็กจะสูงขึ้น เนื่องจากทัลค์จะเข้าไปอุดร่องบวมที่บริเวณผิวของ Tablettose ทำให้มีความกลมมากขึ้น หนึ่งเนื่องจากอนุภาค Tablettose มีขนาดใหญ่และมีพื้นที่ผิวต่ออนุภาคมากกว่าสารชนิดอื่น ทำให้ทัลค์เกือบทั้งหมดเกาะอยู่บนผิวของ Tablettose ส่งผลให้มีค่าดัชนีการไหลทะเล็กสูงขึ้น เฉพาะในกรณีที่มีปริมาณทัลค์ 3% ส่วนสาเหตุที่ดัชนีการไหลทะเล็กของสารผสมมีค่าค่อนข้างคงที่โดยไม่ขึ้นกับปริมาณทัลค์นั้น เป็นเพราะอนุภาคเหล่านี้ไม่ได้มีค่าความเกาะกันสูงเหมือนอนุภาคพาราเซตามอล ดังนั้นทัลค์ที่เข้าไปเกาะที่ผิวจึงไม่ได้ไปช่วยลดความเกาะกันและเพิ่มค่าการแผ่กระจายเหมือนในกรณีของพาราเซตามอล แต่กลับทำให้สารผสมมีการเกาะตัวกันดีขึ้น ค่าดัชนีการไหลทะเล็กจึงต่ำลง (เดิมสารเหล่านี้มีค่าดัชนีการไหลทะเล็กสูงอยู่แล้ว) หนึ่งเมื่อปริมาณของทัลค์เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ค่าดัชนีการไหลทะเล็กของสารผสมจะเข้าใกล้ค่าของทัลค์มากขึ้น จึงทำให้ค่าดัชนีการไหลทะเล็กไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก



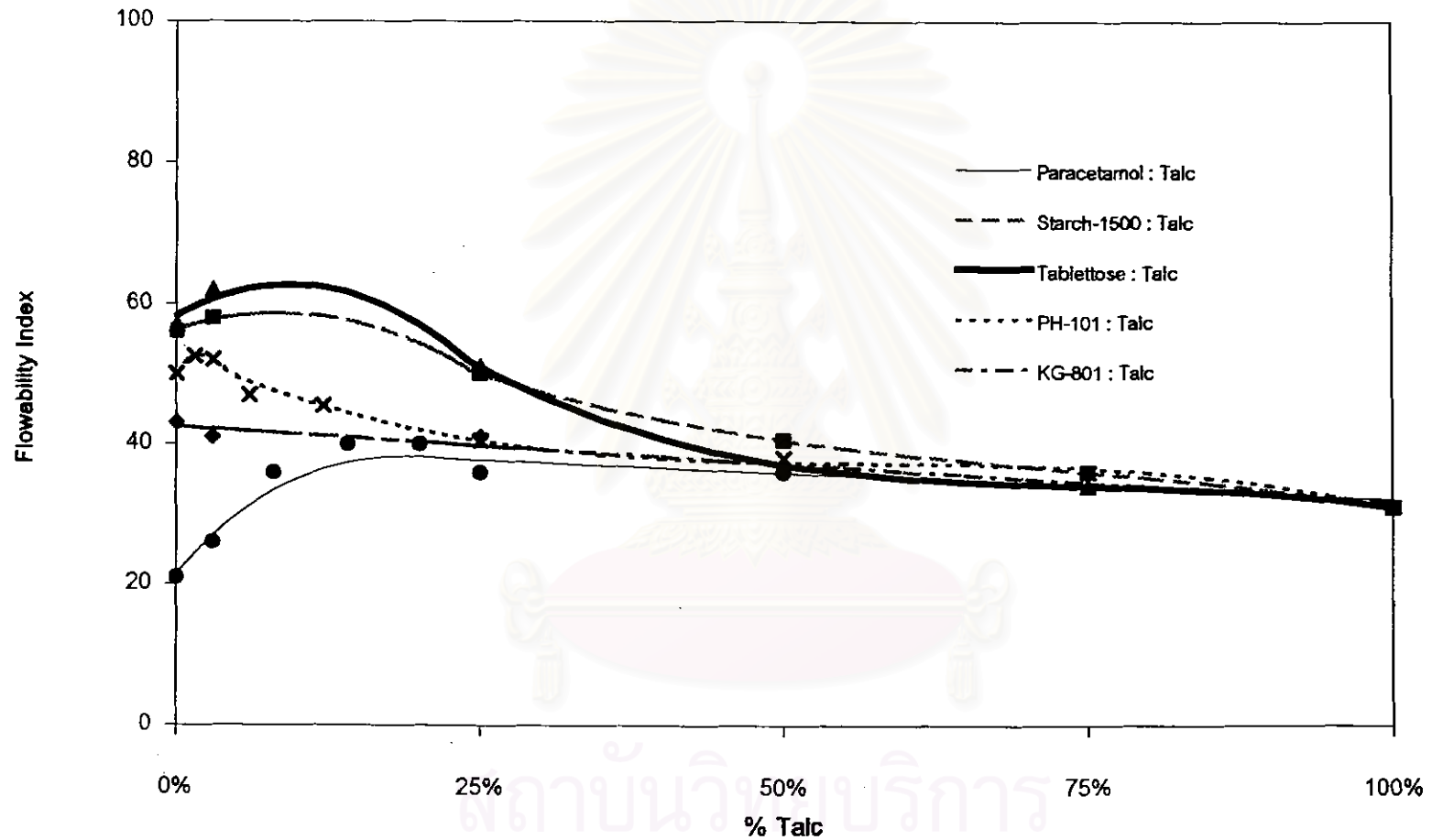


Figure 4.16 Flowability index of talc-mixture

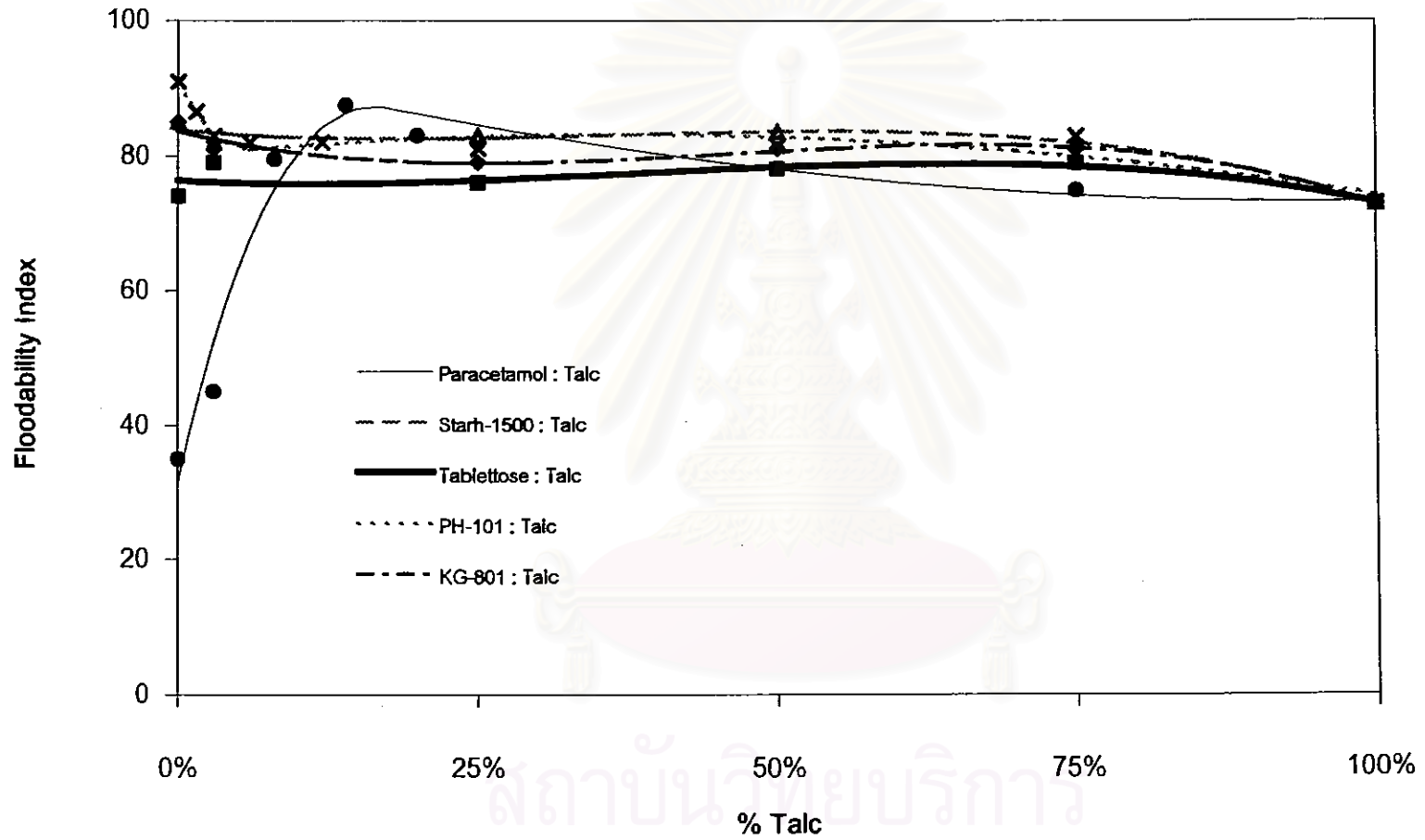


Figure 4.17 Floodability index of talc-mixture

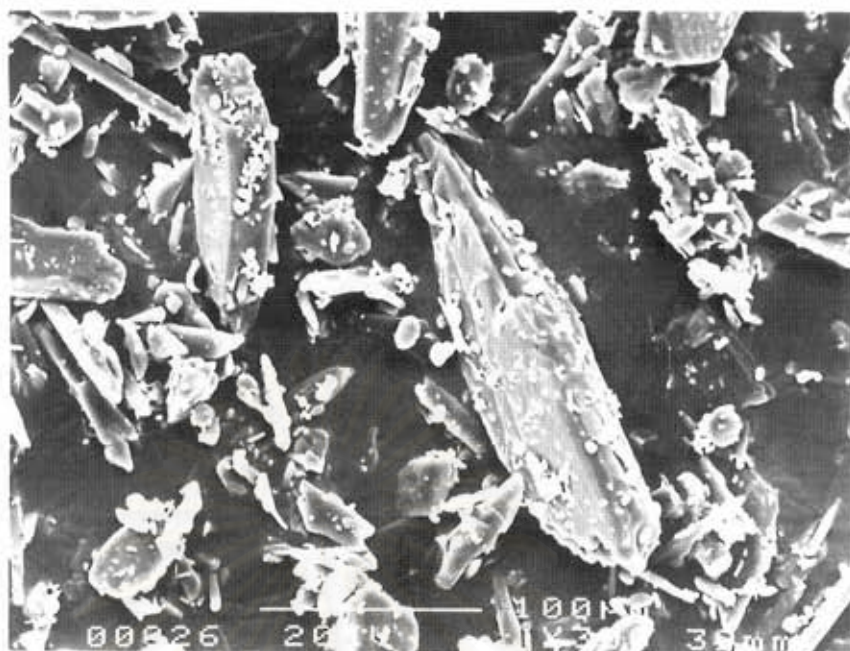


Figure 4.18 SEM photograph of Paracetamol : talc mixture at 3% talc

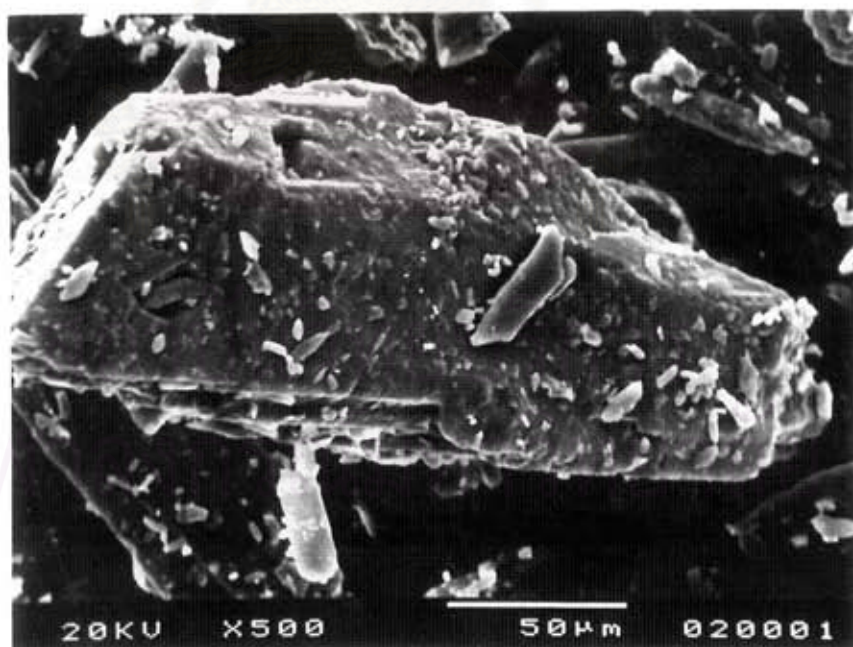


Figure 4.19 SEM photograph of Paracetamol : talc mixture at 8% talc

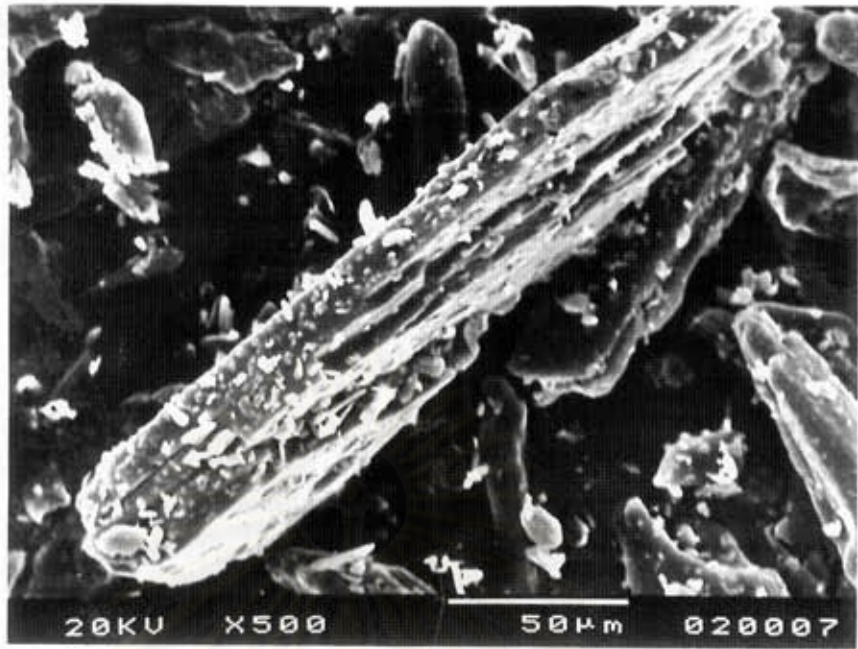


Figure 4.20 SEM photograph of Paracetamol : talc mixture at 14% talc

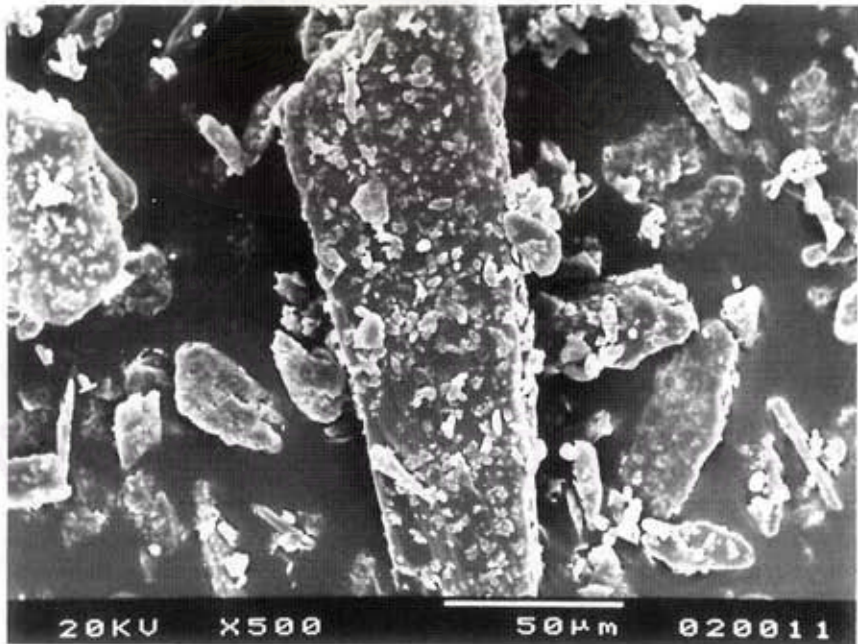


Figure 4.21 SEM photograph of Paracetamol : talc mixture at 20% talc

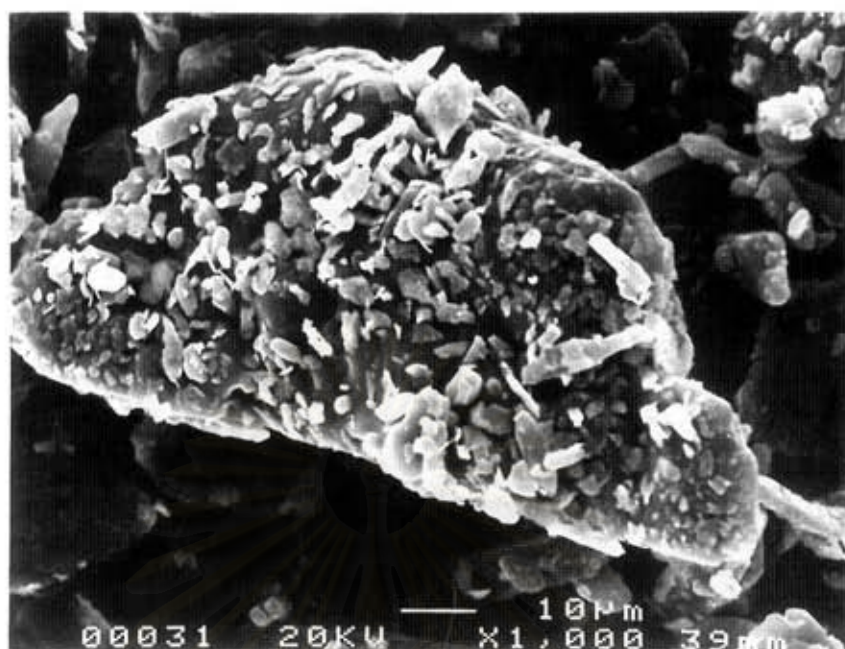


Figure 4.22 SEM photograph of Paracetamol : talc mixture at 25% talc

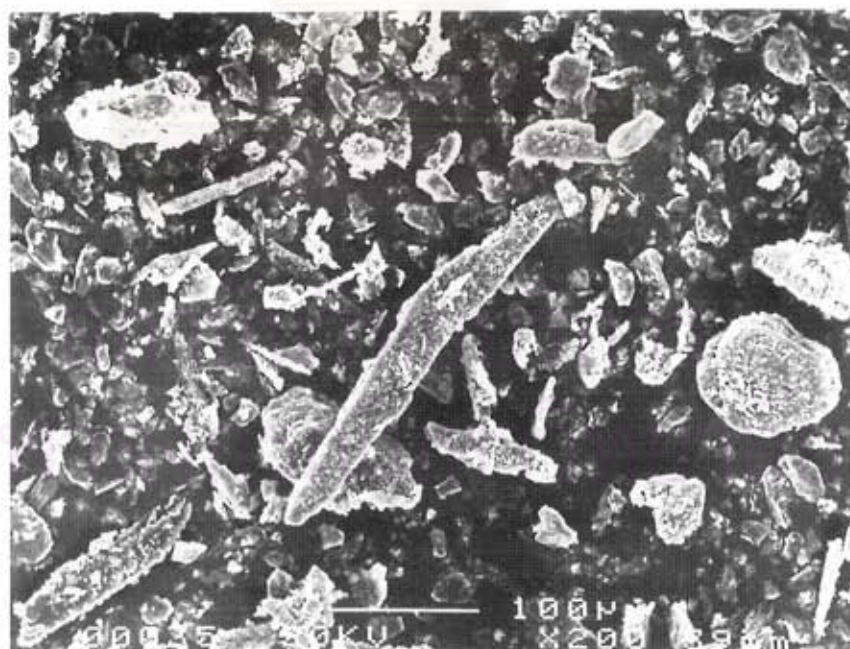


Figure 4.23 SEM photograph of Paracetamol : talc mixture at 50% talc

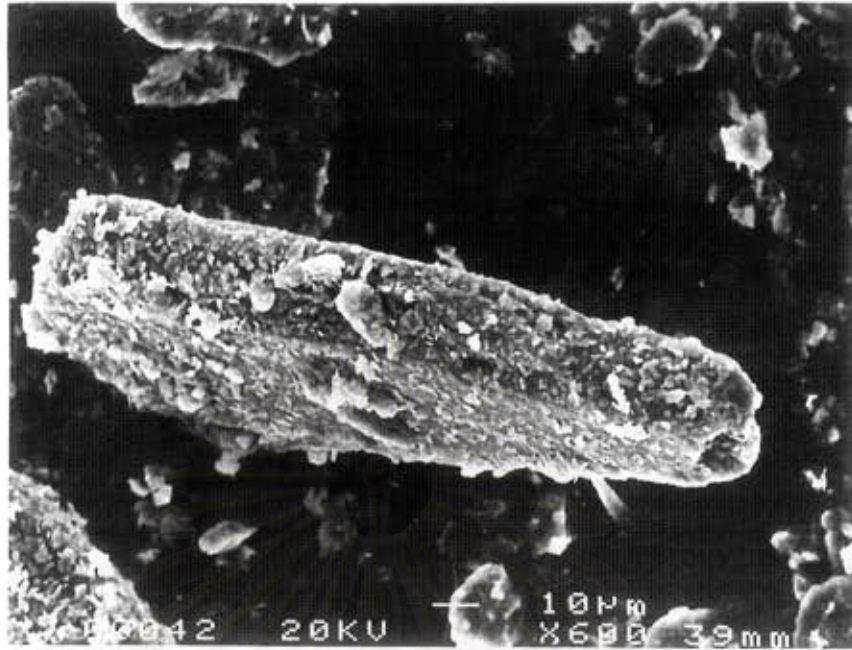


Figure 4.24 SEM photograph of Paracetamol : talc mixture at 75% talc

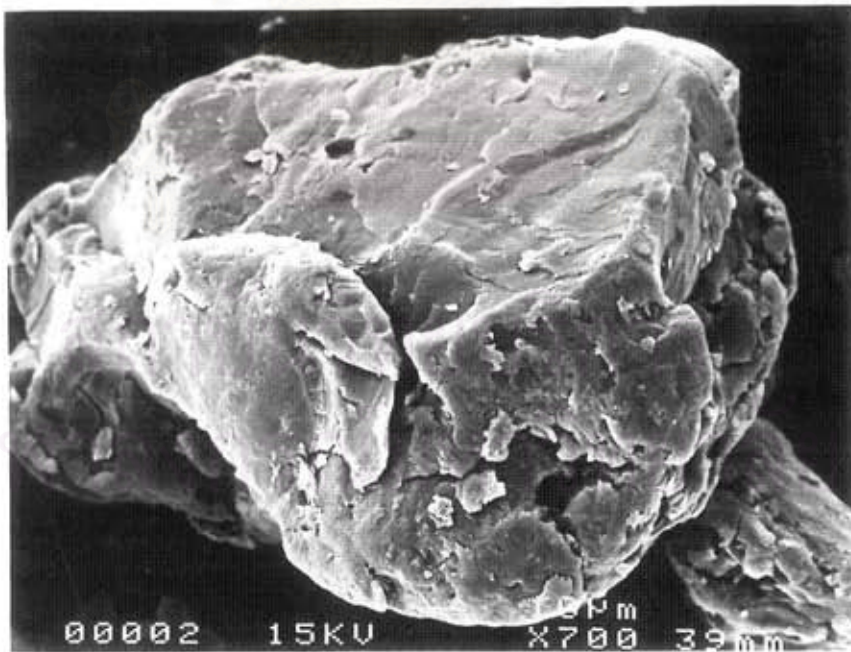


Figure 4.25 SEM photograph of Starch-1500 : talc mixture at 3% talc

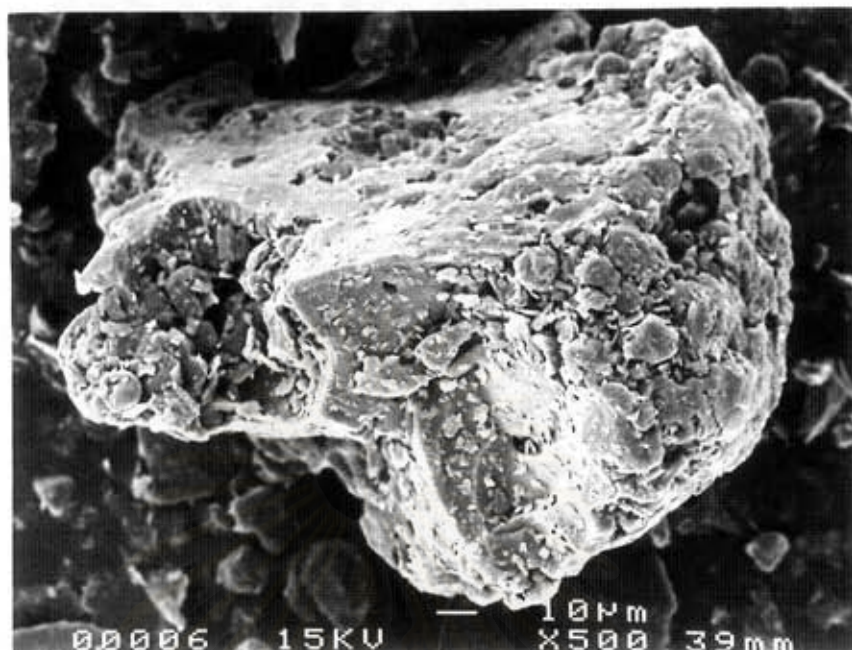


Figure 4.26 SEM photograph of Starch-1500 : talc mixture at 25% talc

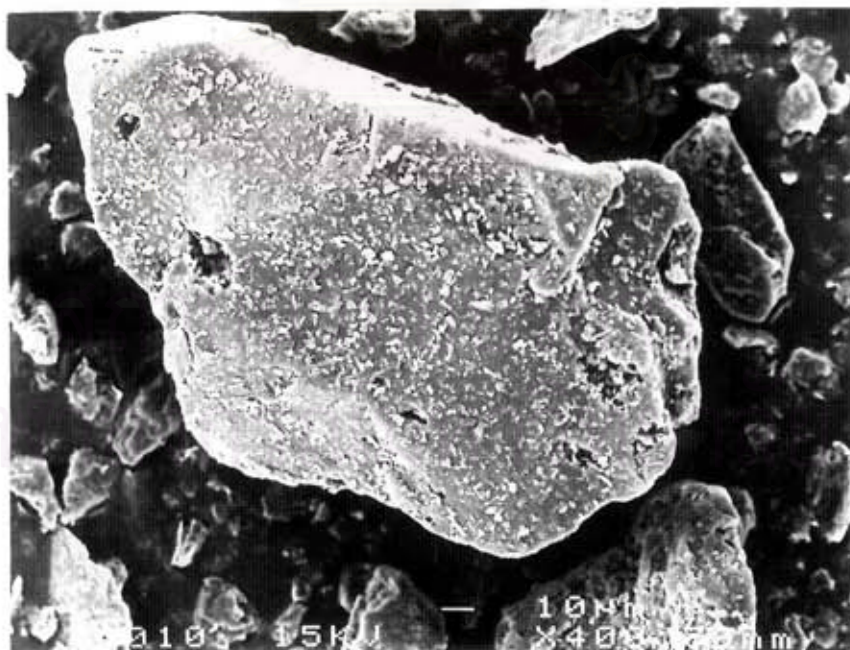


Figure 4.27 SEM photograph of Starch-1500 : talc mixture at 50% talc

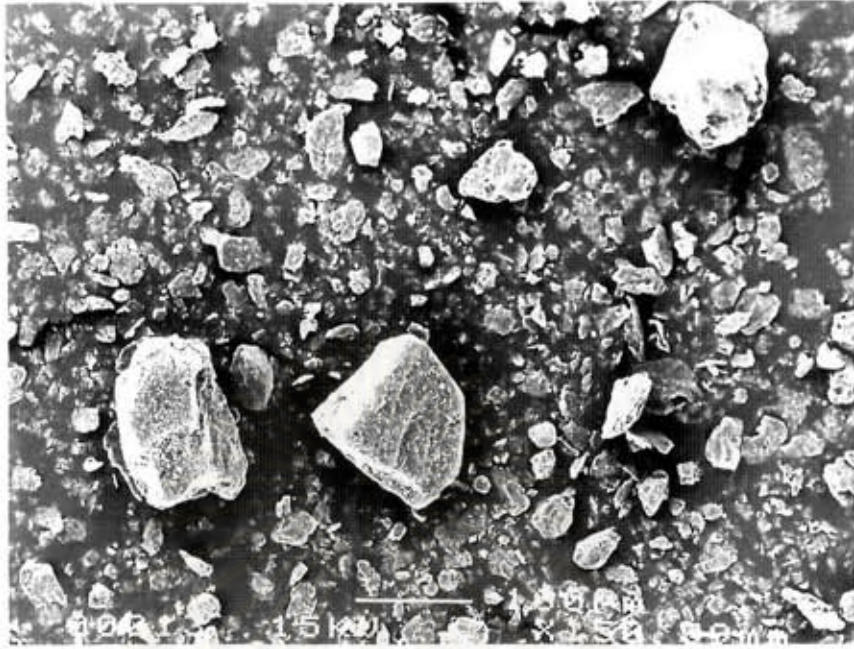


Figure 4.28 SEM photograph of Starch-1500 : talc mixture at 75% talc

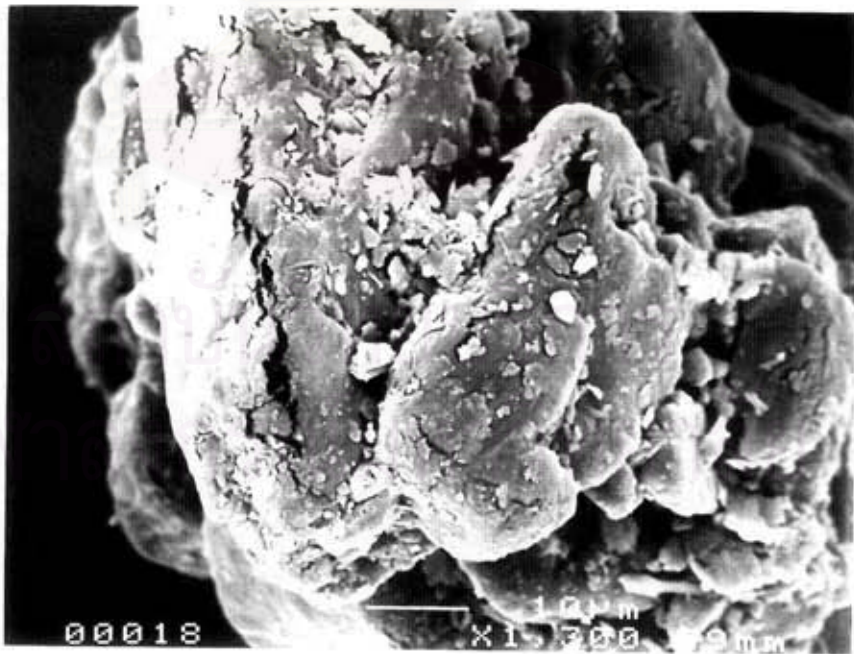


Figure 4.29 SEM photograph of Tablettose : talc mixture at 3% talc



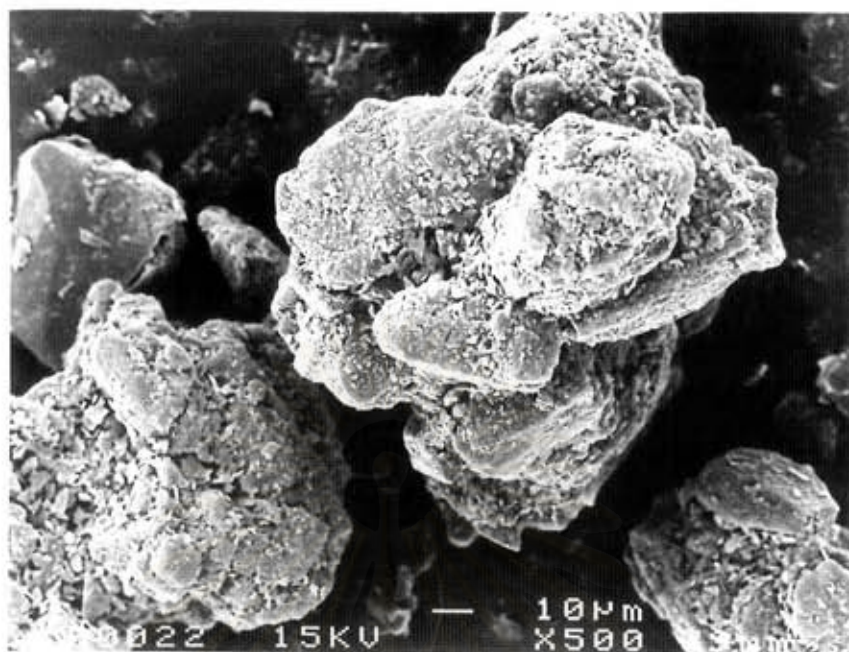


Figure 4.30 SEM photograph of Tabletose : talc mixture at 25% talc

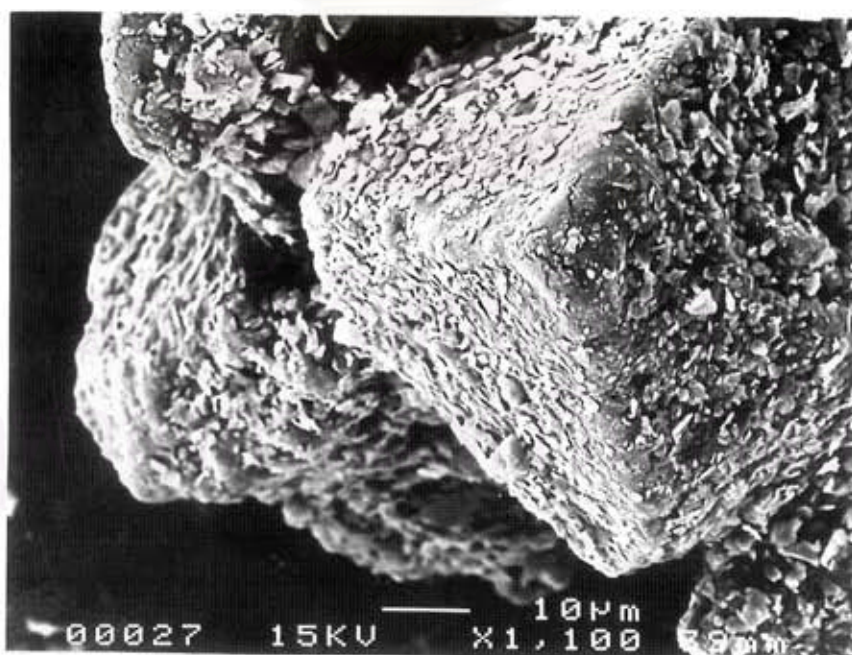


Figure 4.31 SEM photograph of Tabletose : talc mixture at 50% talc



Figure 4.32 SEM photograph of Tabletose : talc mixture at 75% talc

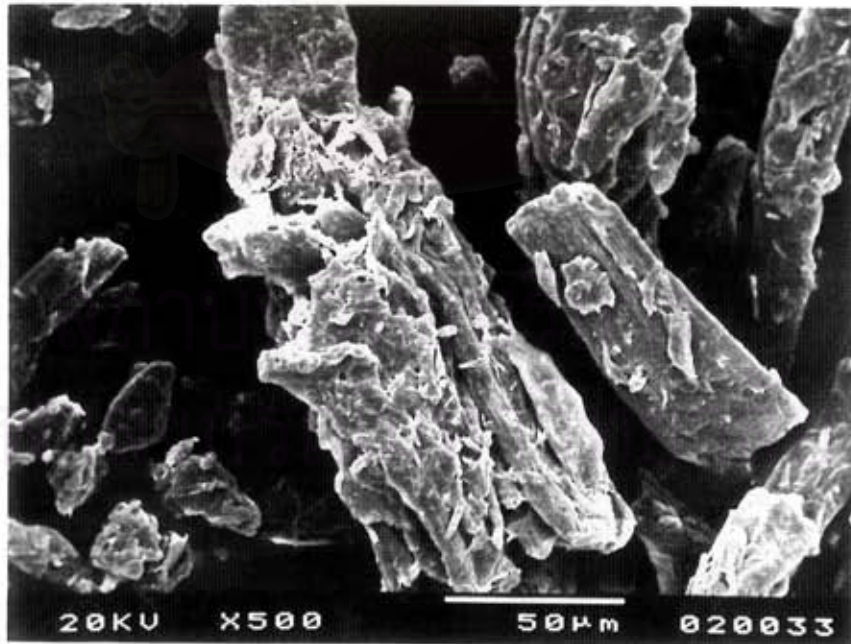


Figure 4.33 SEM photograph of PH-101 : talc mixture at 1.5% talc

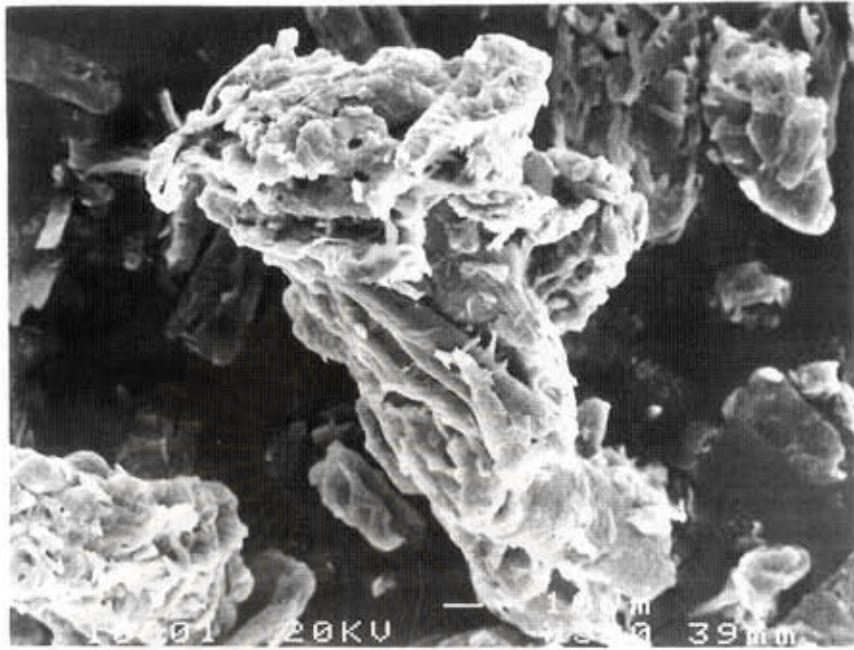


Figure 4.34 SEM photograph of PH-101 : talc mixture at 3% talc

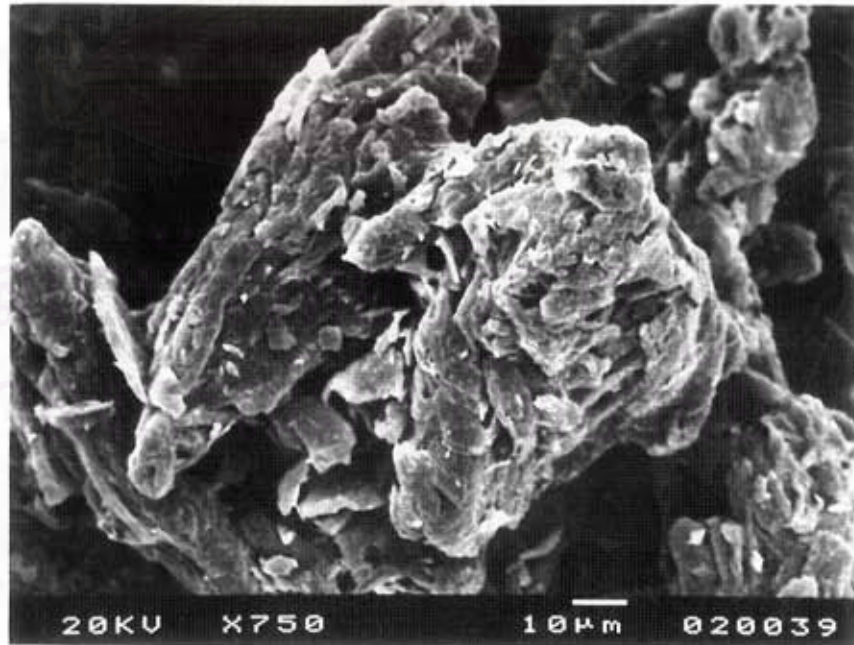


Figure 4.35 SEM photograph of PH-101 : talc mixture at 6% talc

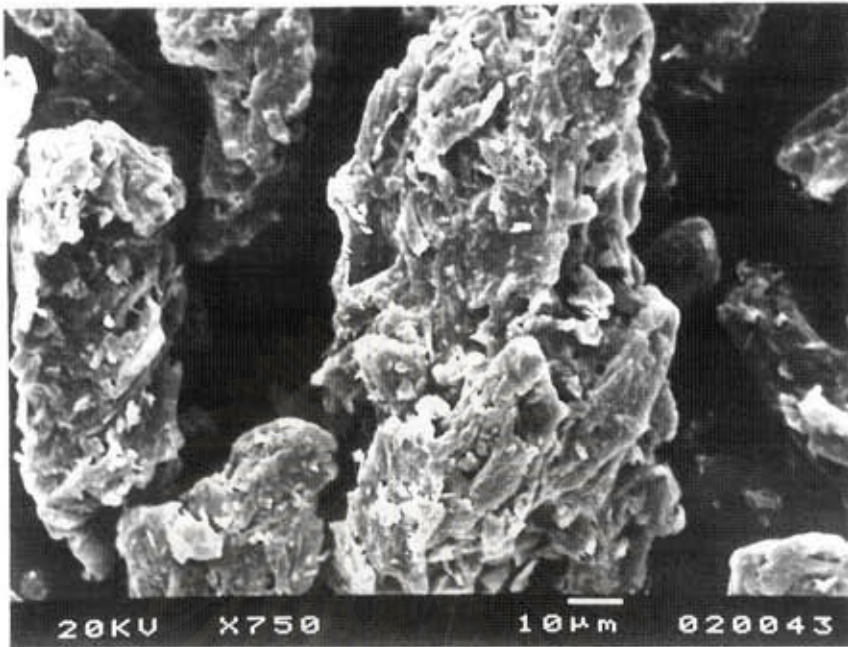


Figure 4.36 SEM photograph of PH-101 : talc mixture at 12% talc



Figure 4.37 SEM photograph of PH-101 : talc mixture at 25% talc

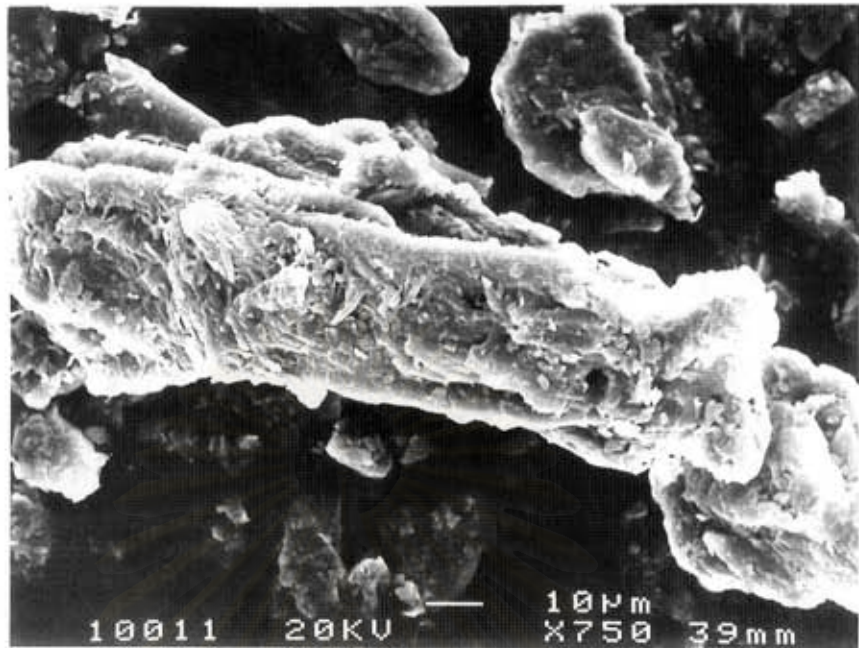


Figure 4.38 SEM photograph of PH-101 : talc mixture at 50% talc

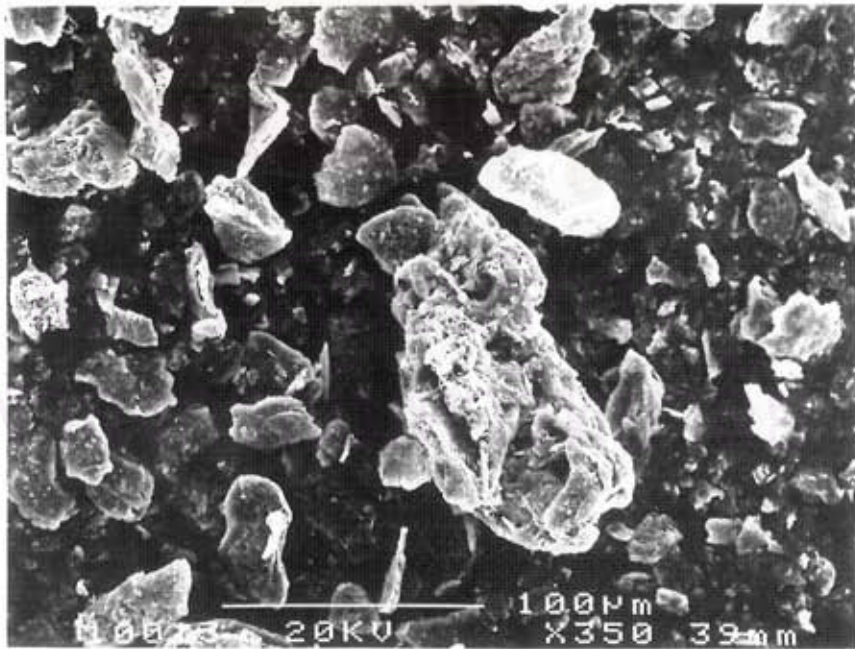


Figure 4.39 SEM photograph of PH-101 : talc mixture at 75% talc



Figure 4.40 SEM photograph of KG-801 : talc mixture at 3% talc



Figure 4.41 SEM photograph of KG-801 : talc mixture at 25% talc

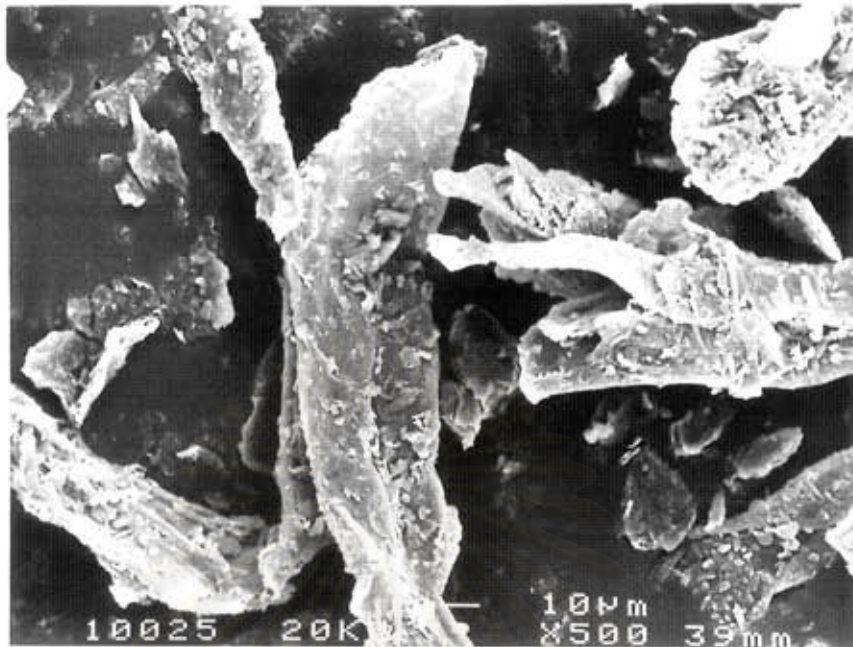


Figure 4.42 SEM photograph of KG-801 : talc mixture at 50% talc

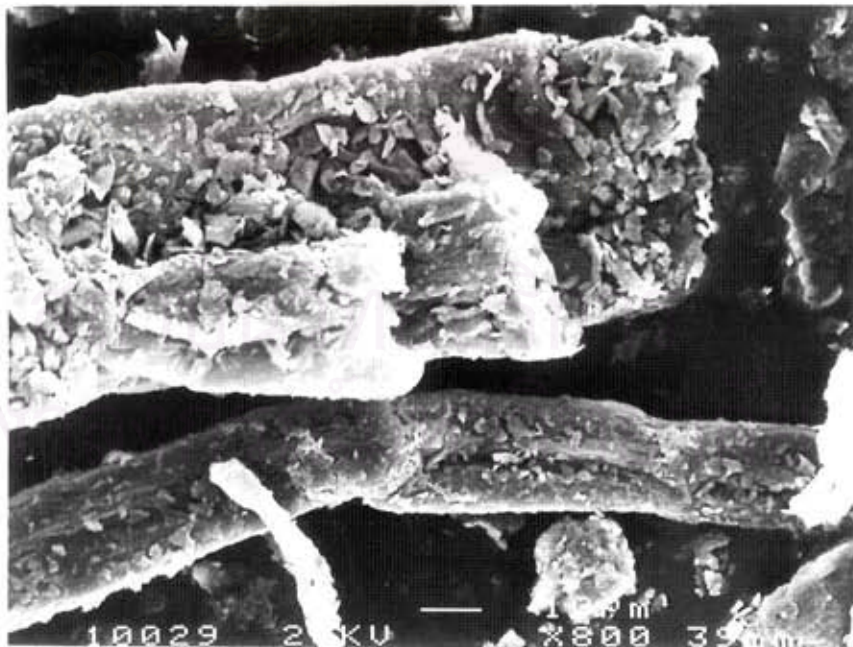


Figure 4.43 SEM photograph of KG-801 : talc mixture at 75% talc

### 4.5.3 ระบบอนุภาคผสม 3 องค์ประกอบ

#### 1) กรณีที่ไม่มีตัลค์เป็นหนึ่งในสามองค์ประกอบ

รูปที่ 4.44 - 4.51 เป็นกราฟแสดงค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะเล็กของระบบอนุภาคผสม 3 องค์ประกอบในกรณีที่ไม่มีตัลค์เป็นหนึ่งในสามองค์ประกอบ จากรูปพบว่า ในช่วงที่มีปริมาณของพาราเซตามอลสูง อนุภาคผสมจะมีทั้งค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะเล็กต่ำ เนื่องจากอิทธิพลจากค่าความเกาะกันของพาราเซตามอล โดย PH-101 และ KG-801 ซึ่งได้รับอิทธิพลจากค่าความเกาะกันของพาราเซตามอล น้อยกว่า Starch-1500 และ Tablettose จะมีค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะเล็กของสารผสมสูงกว่า สังเกตได้จากในช่วงที่มีปริมาณของพาราเซตามอลสูง เมื่อเพิ่มปริมาณของ PH-101 หรือ KG-801 อนุภาคผสมจะมีค่าดัชนีทั้ง 2 สูงขึ้น (เส้นค่าดัชนีคงที่เอียงขึ้น) ในส่วนของ Tablettose ซึ่งมีค่าความเกาะกันใกล้เคียงกับของ พาราเซตามอลมากกว่ากับของ Starch-1500 ก็จะทำให้สารผสมที่มี Tablettose ผสมอยู่ มีค่าดัชนีทั้ง 2 ดังกล่าวสูงกว่าในกรณีของสารผสมที่มี Starch-1500 ผสมอยู่

เมื่อปริมาณของพาราเซตามอลลดลง ค่าดัชนีทั้ง 2 จะมีค่าสูงขึ้นเนื่องจากได้รับอิทธิพลจากพาราเซตามอลน้อยลง โดยพบว่าค่าดัชนีการไหลของสารผสมจะสูงที่สุดในช่วงที่ Starch-1500 หรือ Tablettose มีปริมาณสูง อนึ่งในช่วงที่พาราเซตามอลมีปริมาณต่ำนี้ กลับพบว่า สารผสมที่มี Starch-1500 ผสมอยู่ จะมีค่าดัชนีการไหลสูงกว่าในกรณีที่มี Tablettose เป็นส่วนผสม (ยกเว้นในกรณีที่ Tablettose มีปริมาณสูงมาก) เนื่องจากมีค่าความเกาะกันใกล้เคียงกับของ PH-101 และ KG-801 มากกว่า จึงทำให้มีค่าดัชนีการไหลสูงกว่า

สำหรับค่าดัชนีการไหลทะเล็กในช่วงที่พาราเซตามอลมีปริมาณต่ำพบว่า ค่าดัชนีการไหลของสารผสมจะสูงที่สุดในช่วงที่ PH-101 หรือ KG-801 มีปริมาณสูง โดย PH-101 จะมีค่าดัชนีการไหลทะเล็กของสารผสมสูงกว่า KG-801 ในช่วงที่ Starch-1500 หรือ Tablettose มีปริมาณต่ำ แต่เมื่อ Starch-1500 หรือ Tablettose มีปริมาณเพิ่มขึ้น สารผสมที่มี PH-101 ผสมอยู่จะมีค่าดัชนีการไหลทะเล็กต่ำกว่าในกรณีที่มี KG-801 เป็นส่วนผสม เนื่องจากสารผสมระหว่าง PH-101 กับ Starch-1500 หรือ Tablettose จะมีการเกาะตัวกันดีกว่า ทำให้ค่าดัชนีการไหลทะเล็กของสารผสมมีค่าต่ำกว่า ดังที่ได้อธิบายไว้ในบททดลองระบบอนุภาคผสม 2 องค์ประกอบ



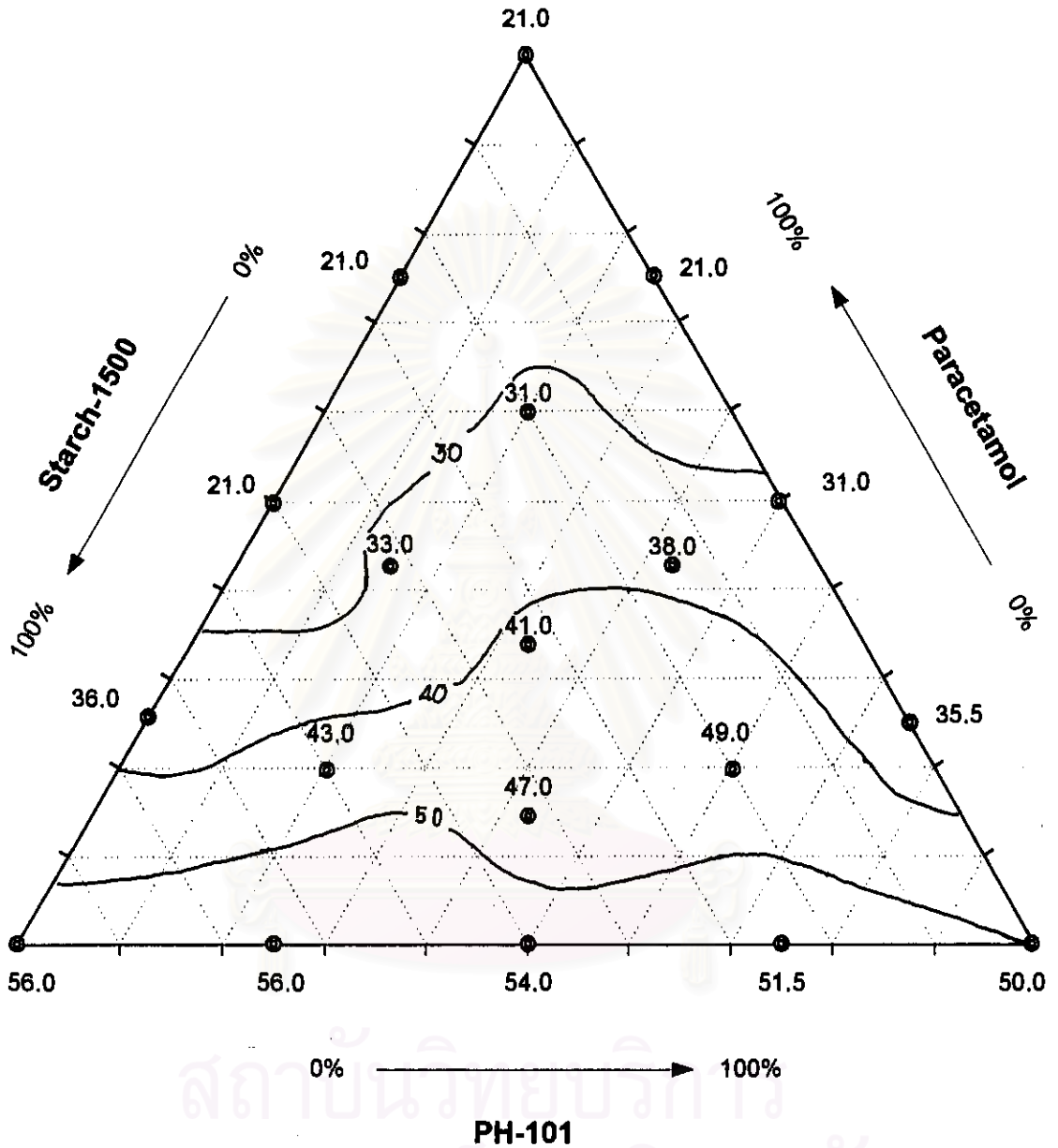


Figure 4.44 Flowability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : Starch-1500 : PH-101)

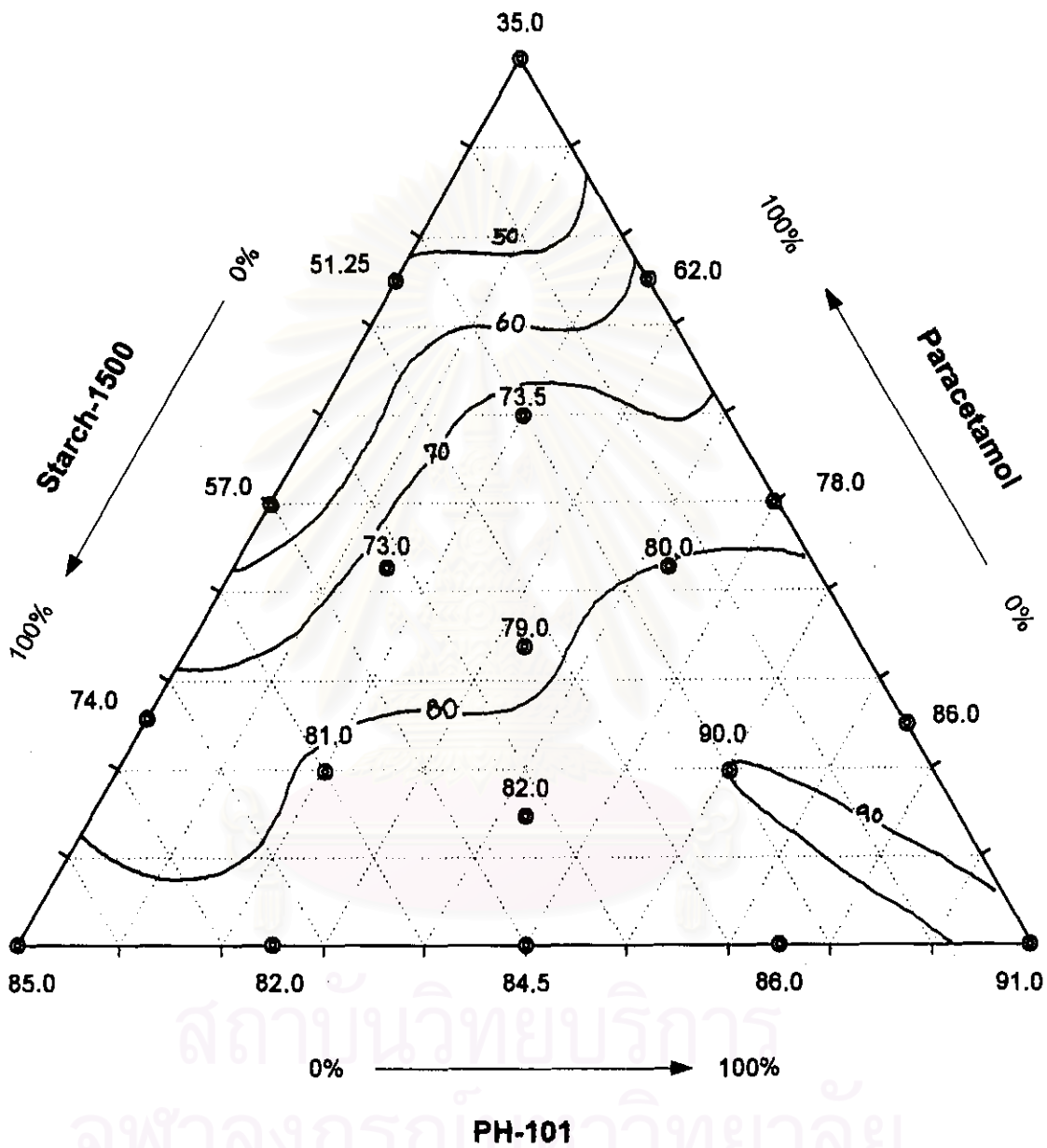


Figure 4.45 Floodability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : Starch-1500 : PH-101)

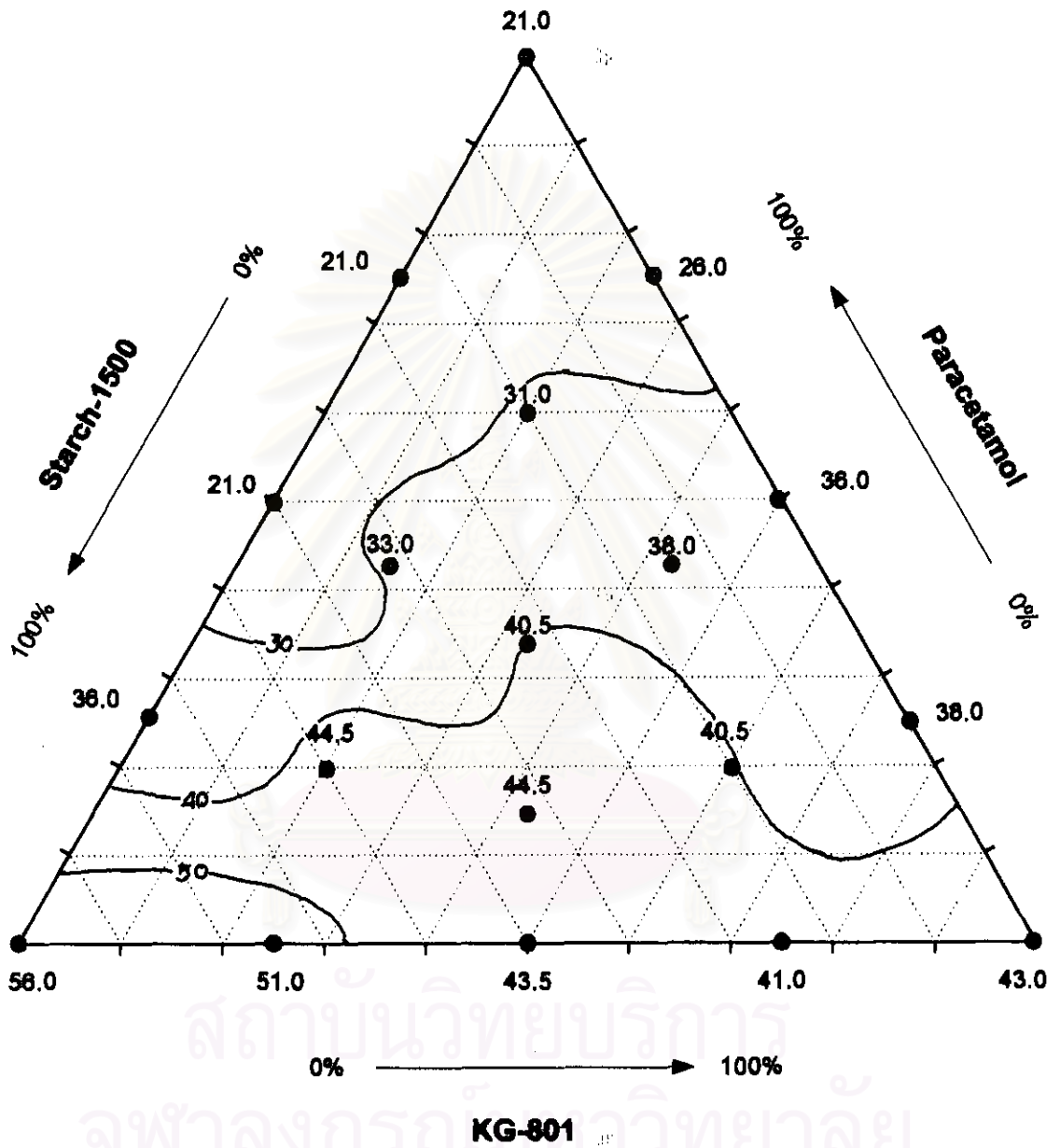


Figure 4.46 Flowability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : Starch-1500 : KG-801)

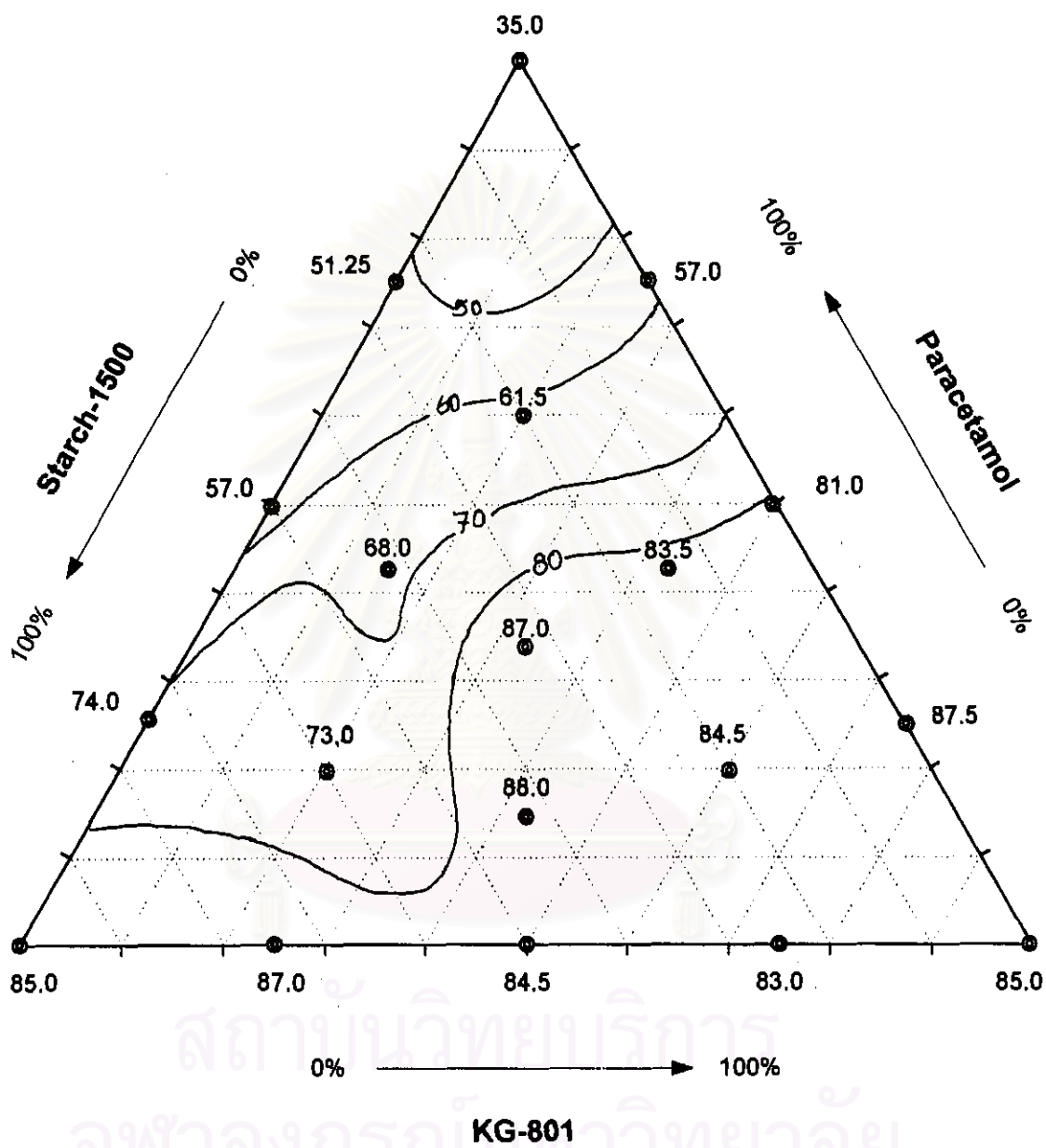


Figure 4.47 Floodability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : Starch-1500 : KG-801)

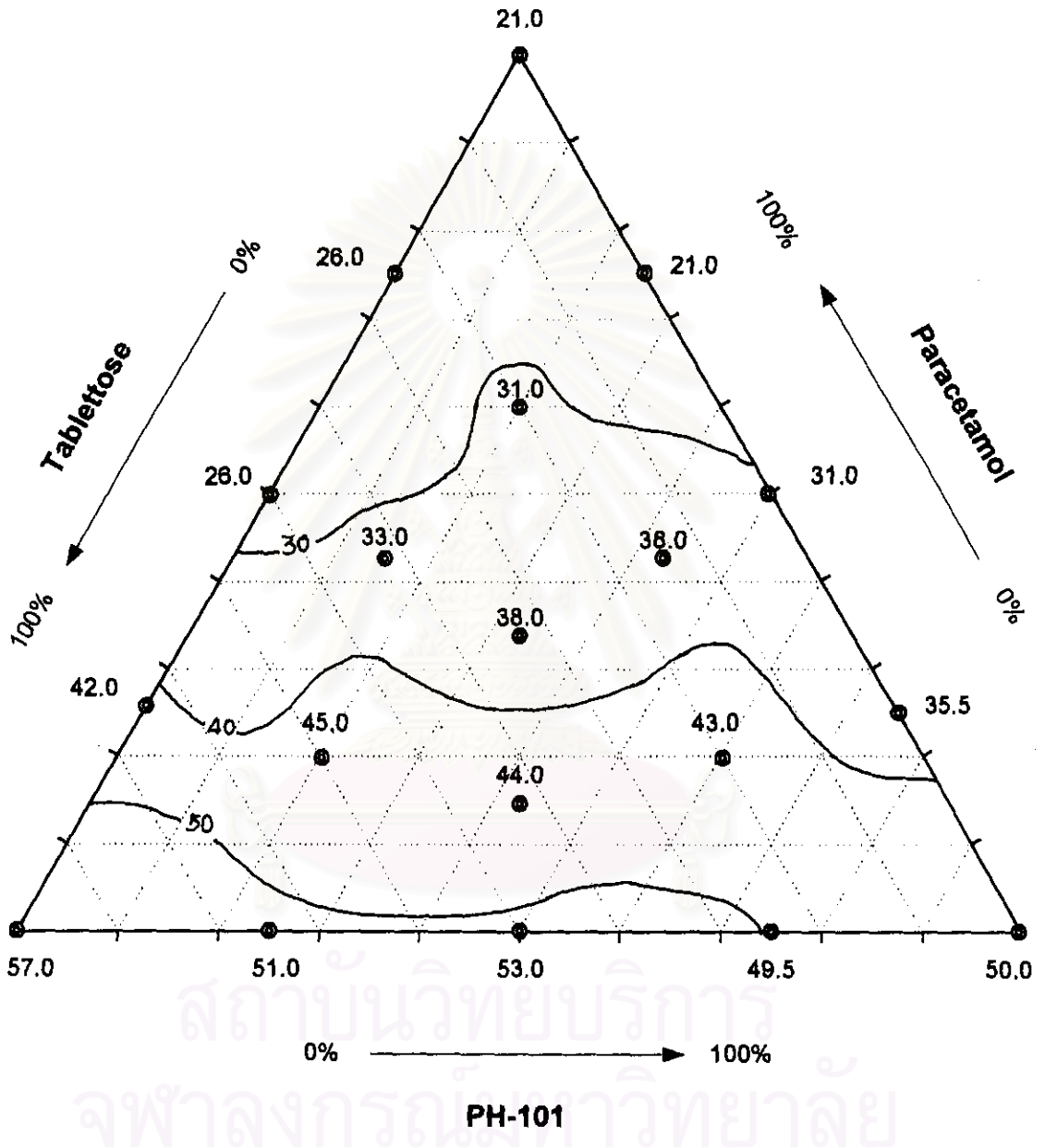


Figure 4.48 Flowability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : Tablettose : PH-101)

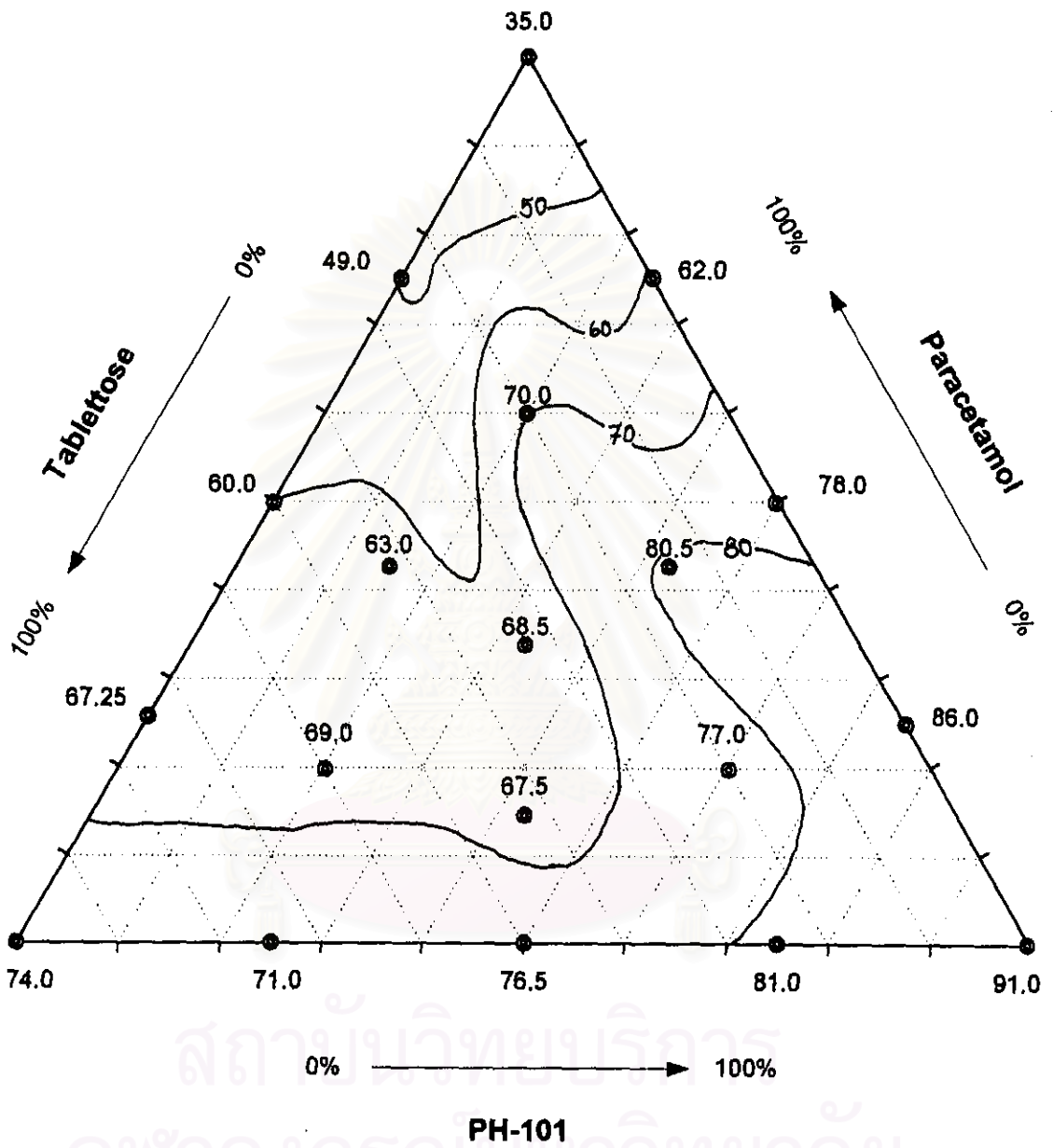
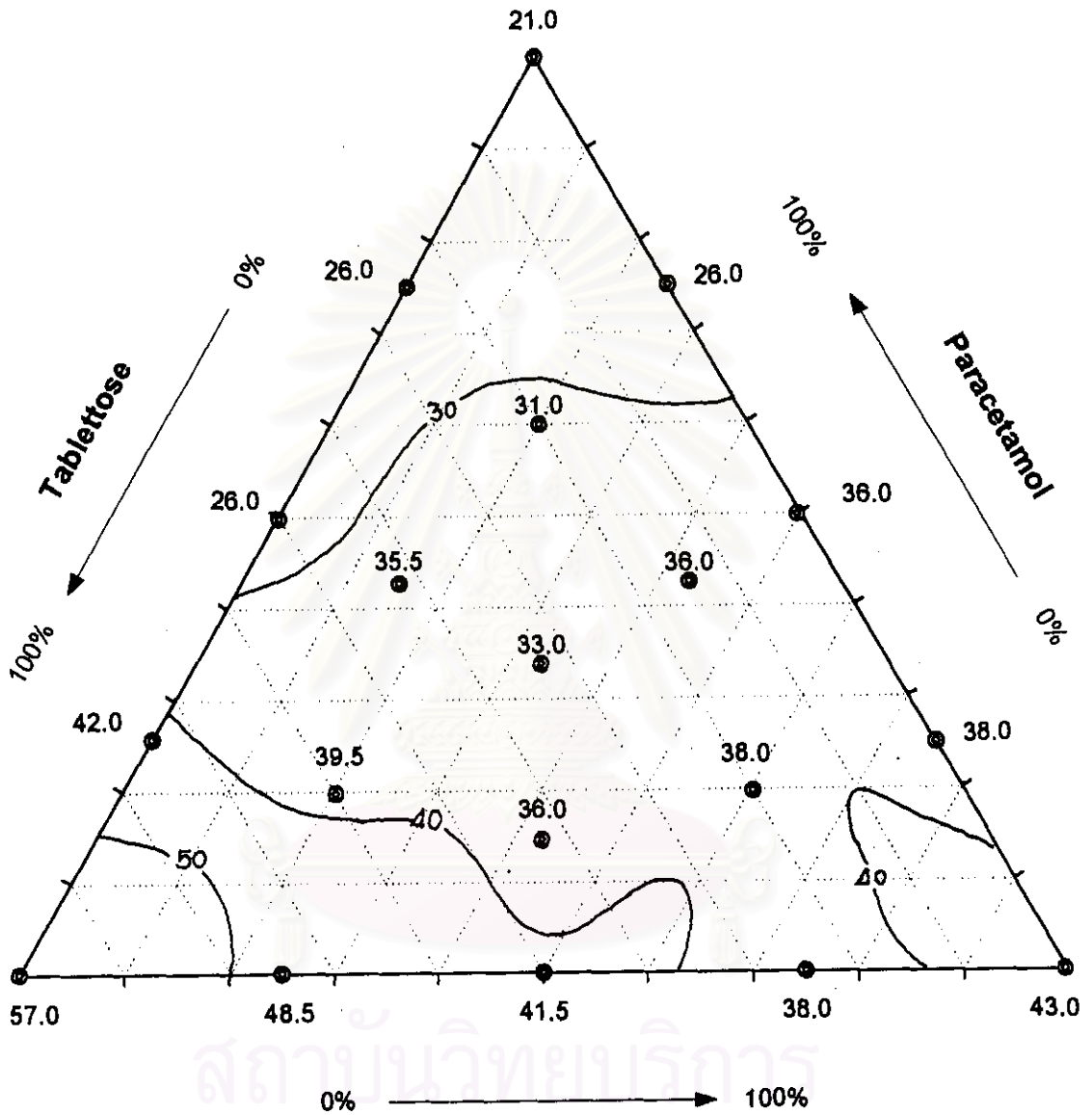


Figure 4.49 Floodability index of 3-component powder mixture  
 ( Paracetamol : Tablettose : PH-101)



KG-801

Figure 4.50 Flowability index of 3-component powder mixture  
( Paracetamol : Tablettose : KG-801)

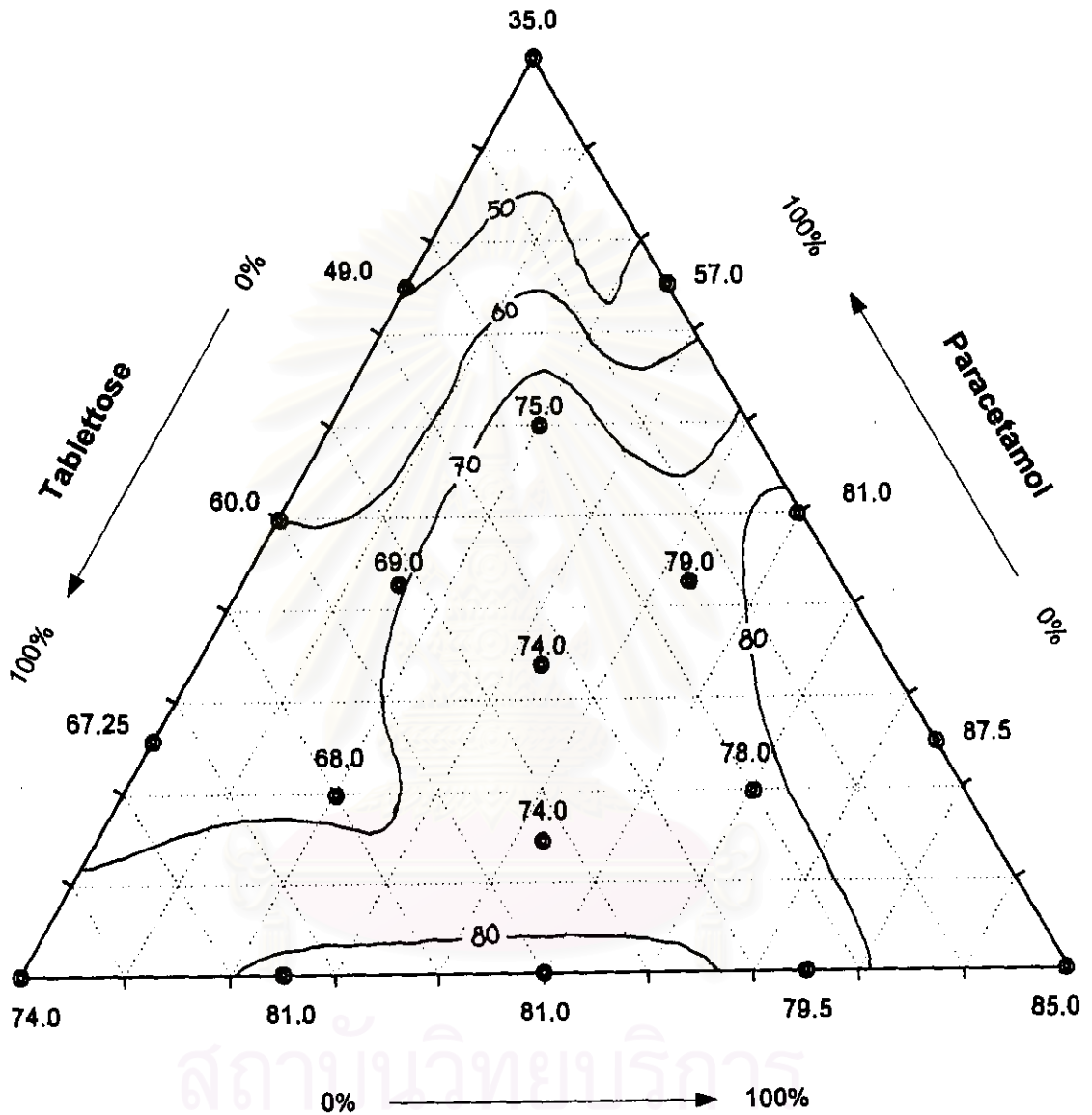


Figure 4.51 Floodability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : Tabletose : KG-801)



## 2) กรณีที่มีทัลค์เป็นหนึ่งในสามองค์ประกอบ

รูปที่ 4.52 - 4.59 เป็นกราฟแสดงค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะเลลึกของระบบอนุภาคผสม 3 องค์ประกอบในกรณีที่มีทัลค์เป็นหนึ่งในสามองค์ประกอบ จากรูปพบว่า สารผสมจะมีค่าดัชนีการไหลต่ำในช่วงที่มีปริมาณของพาราเซตามอลสูงมากๆ เมื่อเริ่มมีส่วนผสมของทัลค์ สารผสมจะมีค่าดัชนีการไหลสูงขึ้น เนื่องจากการที่ทัลค์ไปเกาะที่ผิวของอนุภาคพาราเซตามอล ทำให้ค่าความเกาะกันต่ำลง ค่าดัชนีการไหลของสารผสมจึงสูงขึ้น แต่เมื่อมีปริมาณทัลค์เพิ่มมากขึ้น จะมีอนุภาคทัลค์ส่วนที่ไม่ได้ไปเกาะบนผิวอนุภาคมากขึ้น ค่าความเกาะกันของสารผสมจึงกลับเพิ่มขึ้น ทำให้ดัชนีการไหลของสารผสมต่ำลง โดยช่วงที่สารผสมมีค่าดัชนีการไหลสูงสุดคือช่วงที่มีปริมาณของพาราเซตามอลต่ำ และมีปริมาณของทัลค์  $< 25\%$

สำหรับค่าดัชนีการไหลทะเลลึกของสารผสมพบว่า จะมีค่าต่ำในช่วงที่มีปริมาณพาราเซตามอล สูงมากๆ ( $> 90\%$ ) โดยค่าดัชนีจะค่อยๆสูงขึ้นเมื่อปริมาณของพาราเซตามอลลดลง อย่างไรก็ตามก็ดี สารผสมจะมีค่าดัชนีการไหลทะเลลึกสูงสุดอยู่ 2 ช่วง ช่วงแรกคือ ช่วงที่มีปริมาณพาราเซตามอลค่อนข้างต่ำ (มีปริมาณของสารช่วยในการตอกเม็ดยาตัวอื่นๆสูง) ส่วนช่วงที่ 2 คือช่วงที่มีปริมาณของพาราเซตามอลค่อนข้างสูง ( $> 60\%$ ) และมีปริมาณทัลค์อยู่ในช่วง 8-40% ซึ่งในช่วงนี้ทัลค์ที่เกาะอยู่บนผิวของอนุภาคจะช่วยลดค่าความเกาะกันของอนุภาคผสม ทำให้มีค่าการแพร่กระจายเพิ่มขึ้น จึงมีค่าดัชนีการไหลทะเลลึกสูง

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

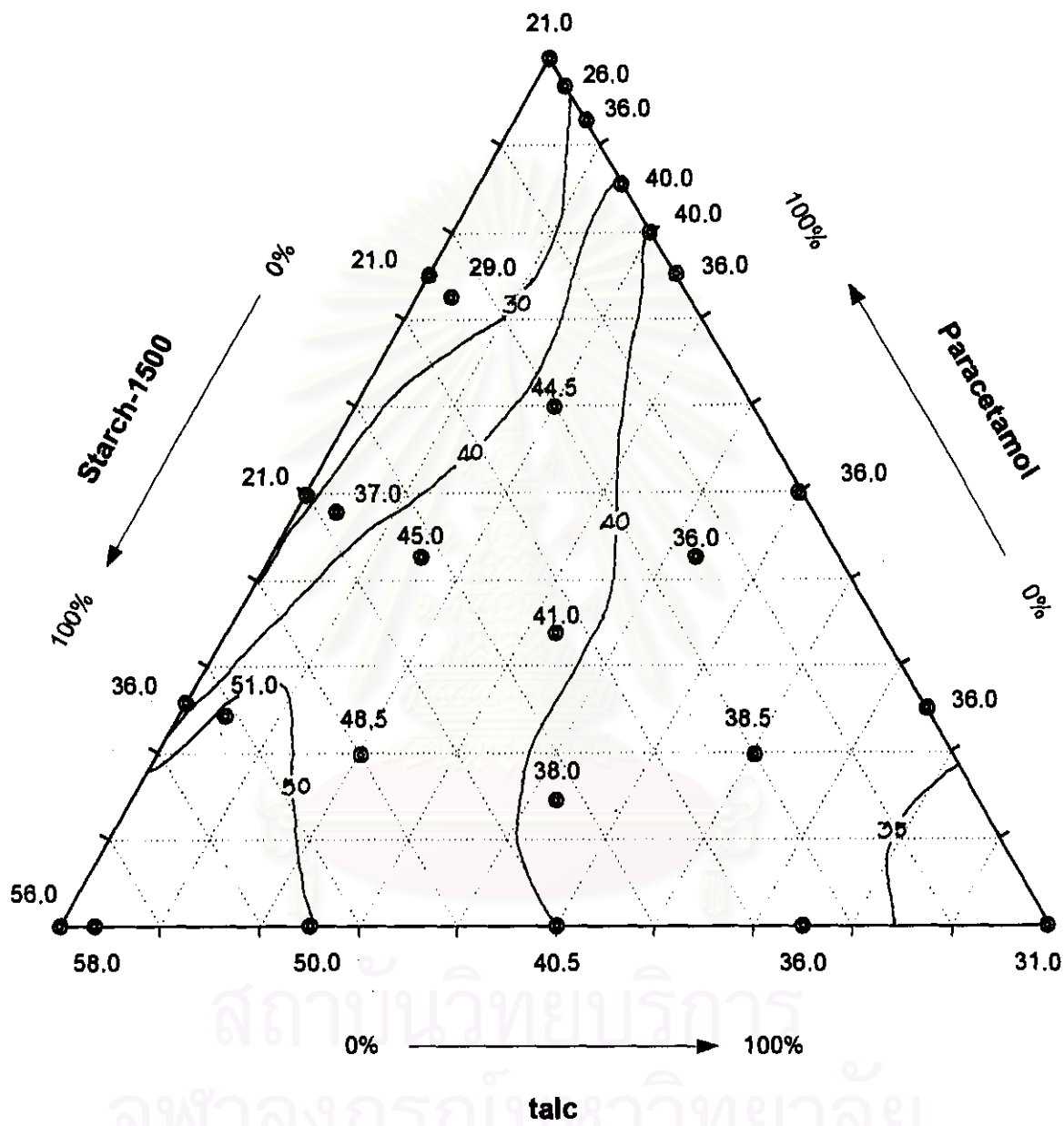


Figure 4.52 Flowability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : Starch-1500 : talc)

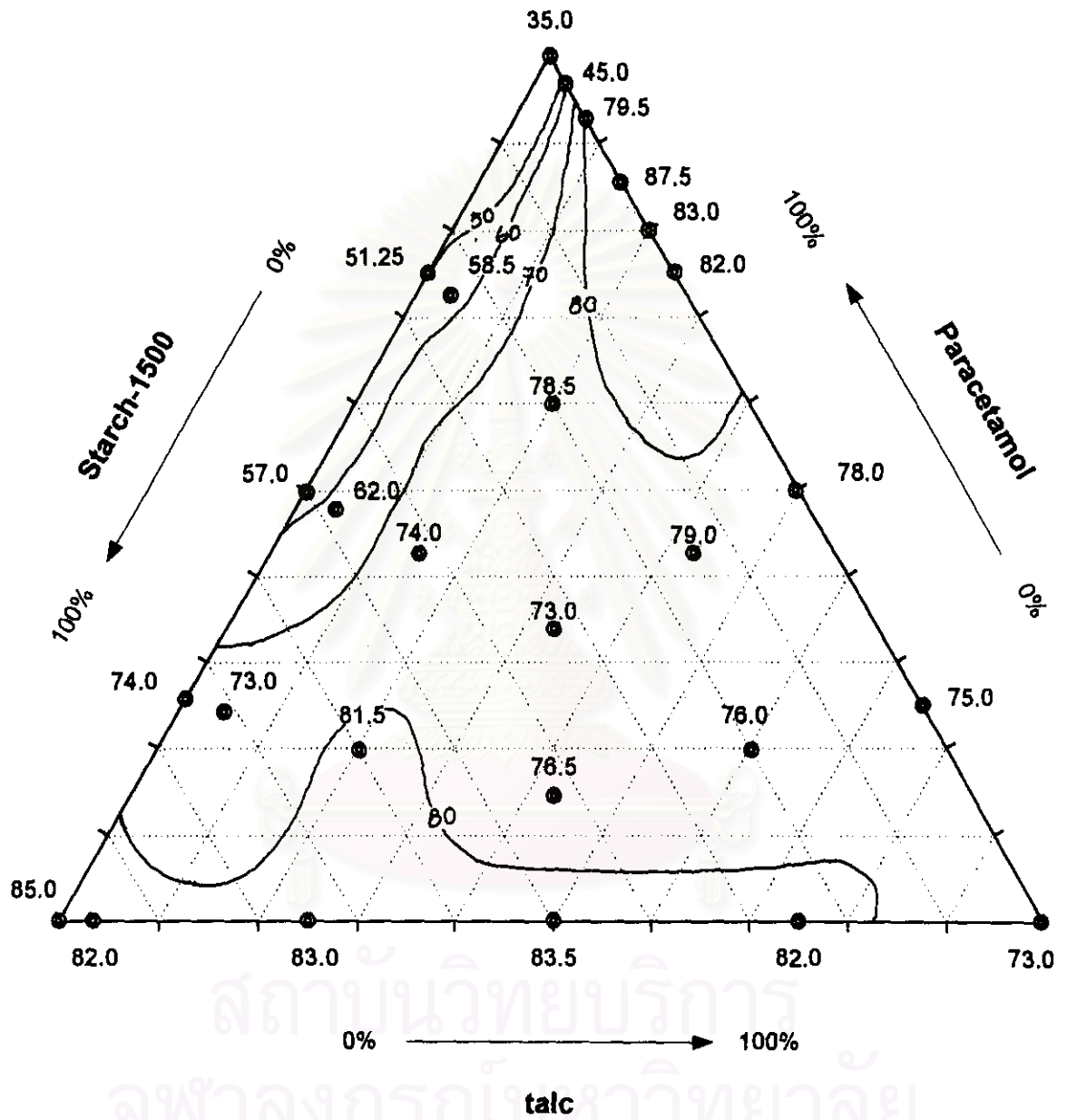


Figure 4.53 Floodability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : Starch-1500 : talc)

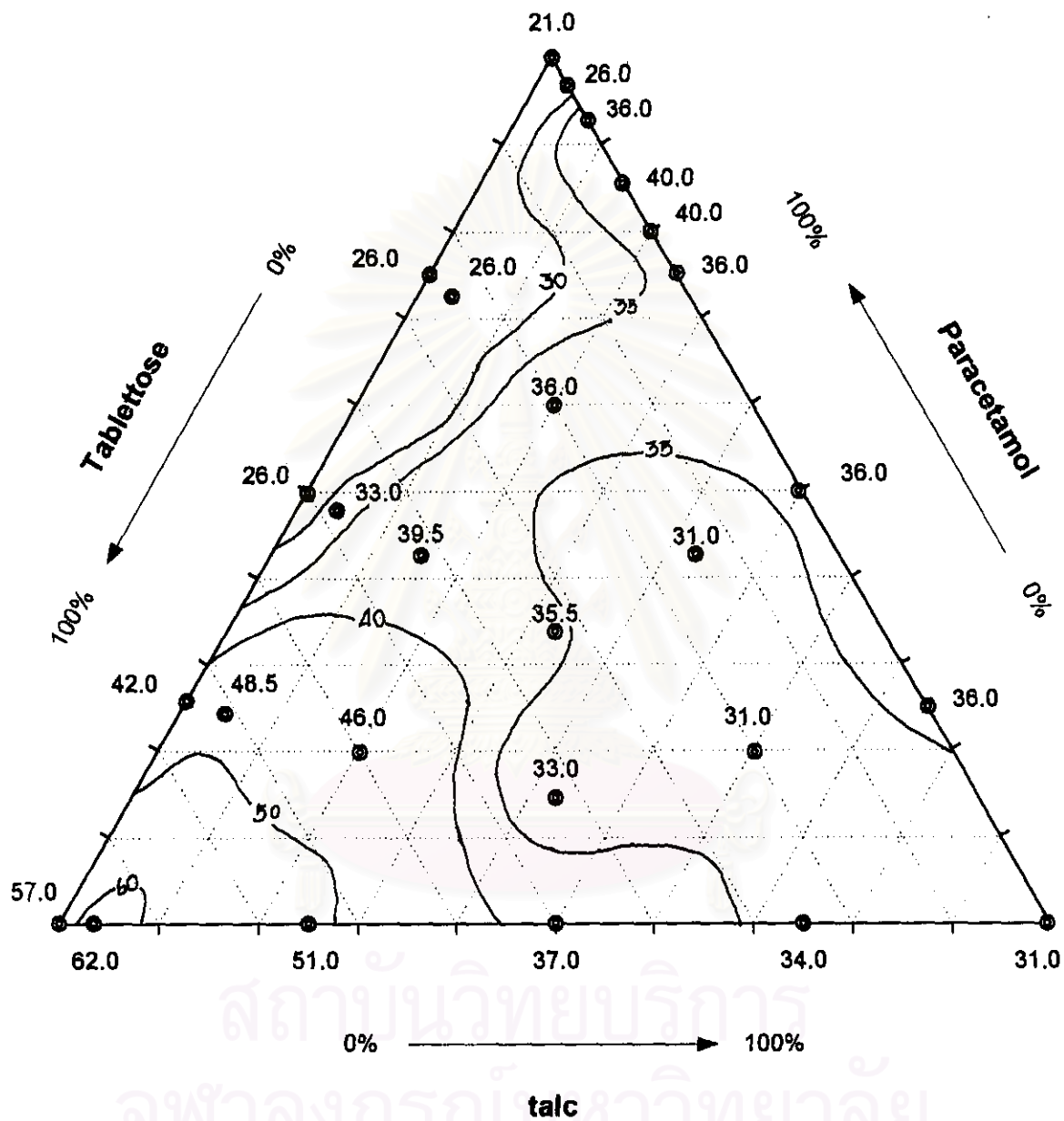


Figure 4.54 Flowability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : Tabletose : talc )

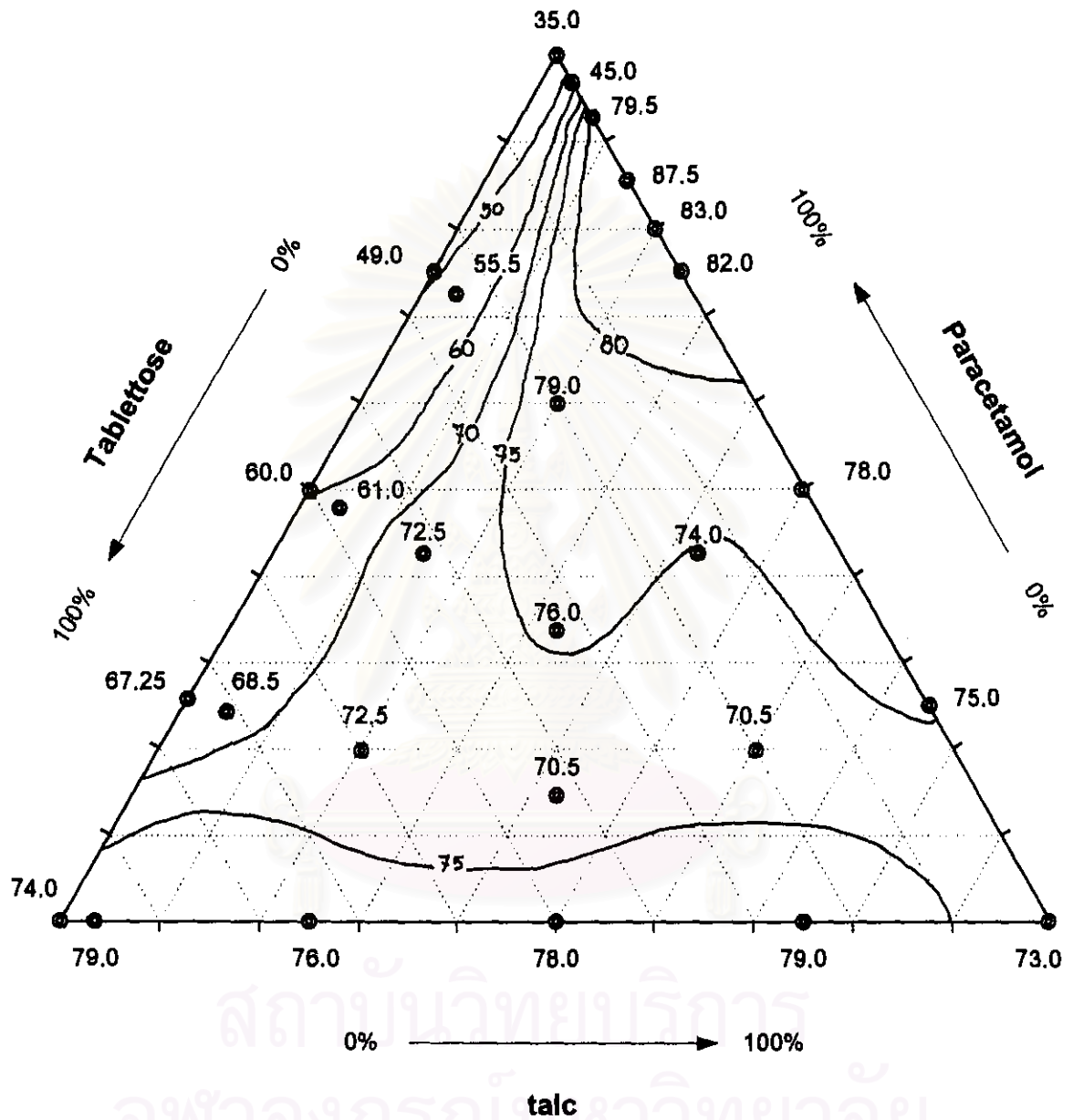


Figure 4.55 Floodability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : Tabletose : talc )

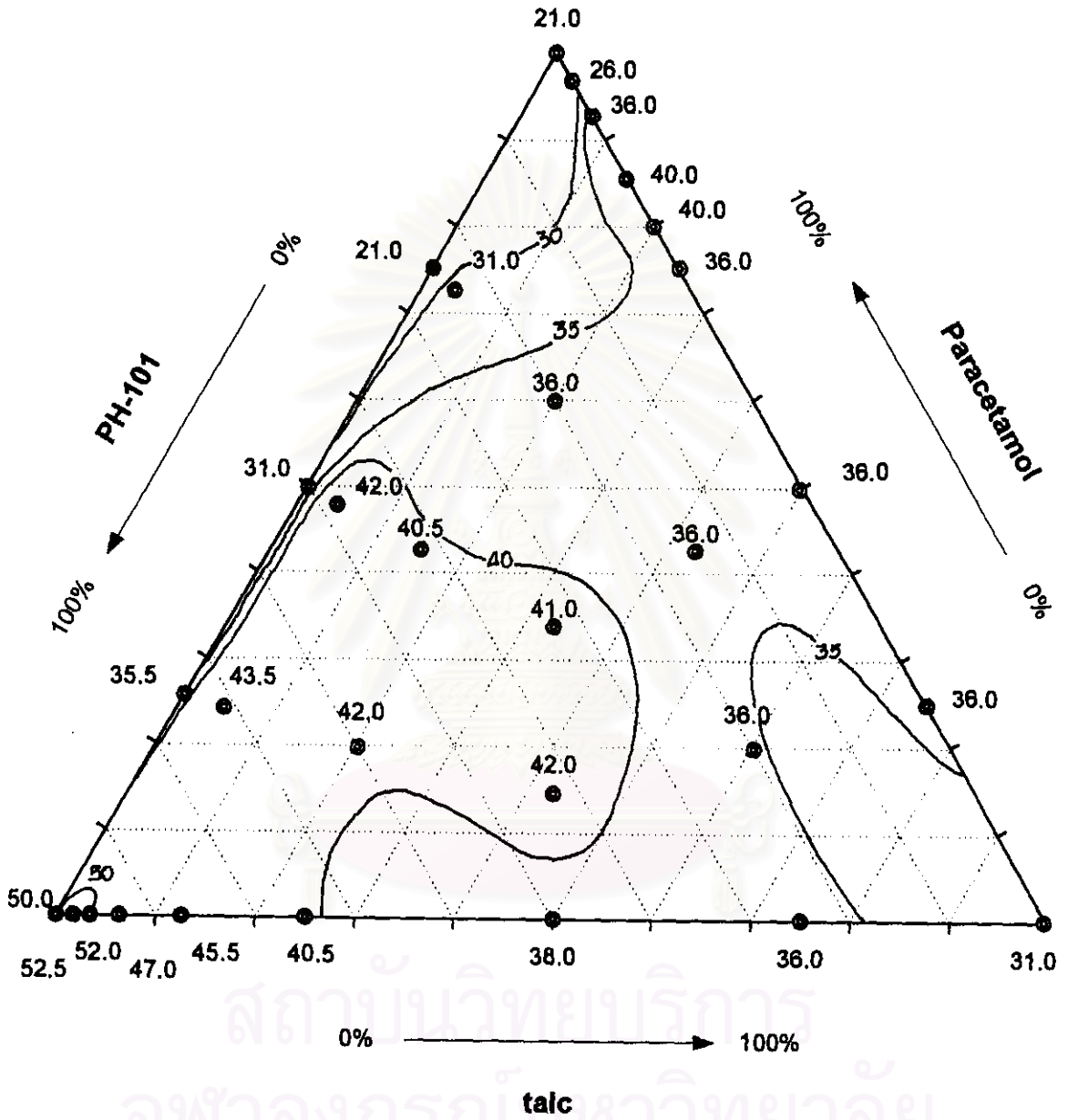


Figure 4.56 Flowability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : PH-101 : talc)

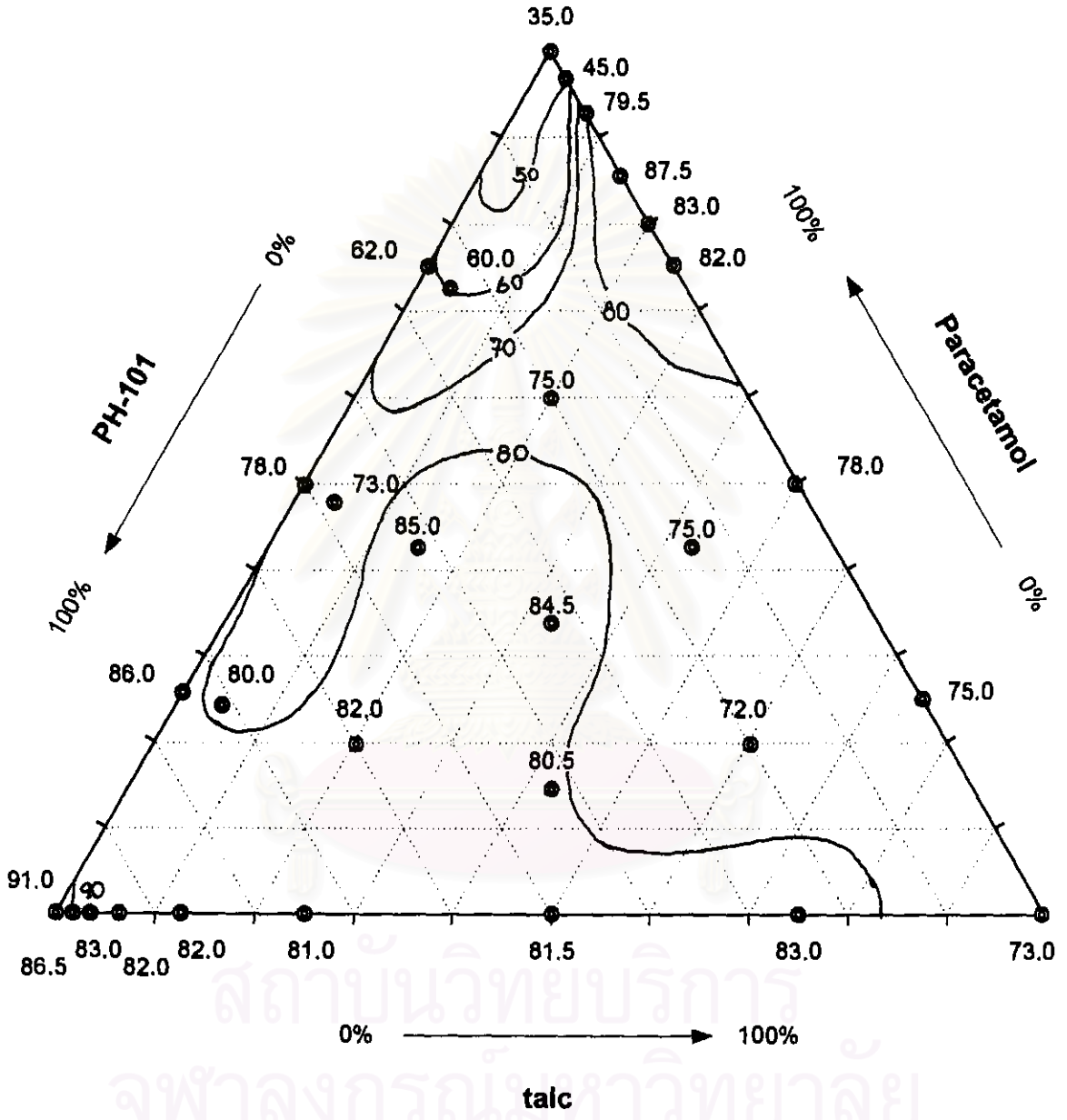


Figure 4.57 Floodability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : PH-101 : talc)

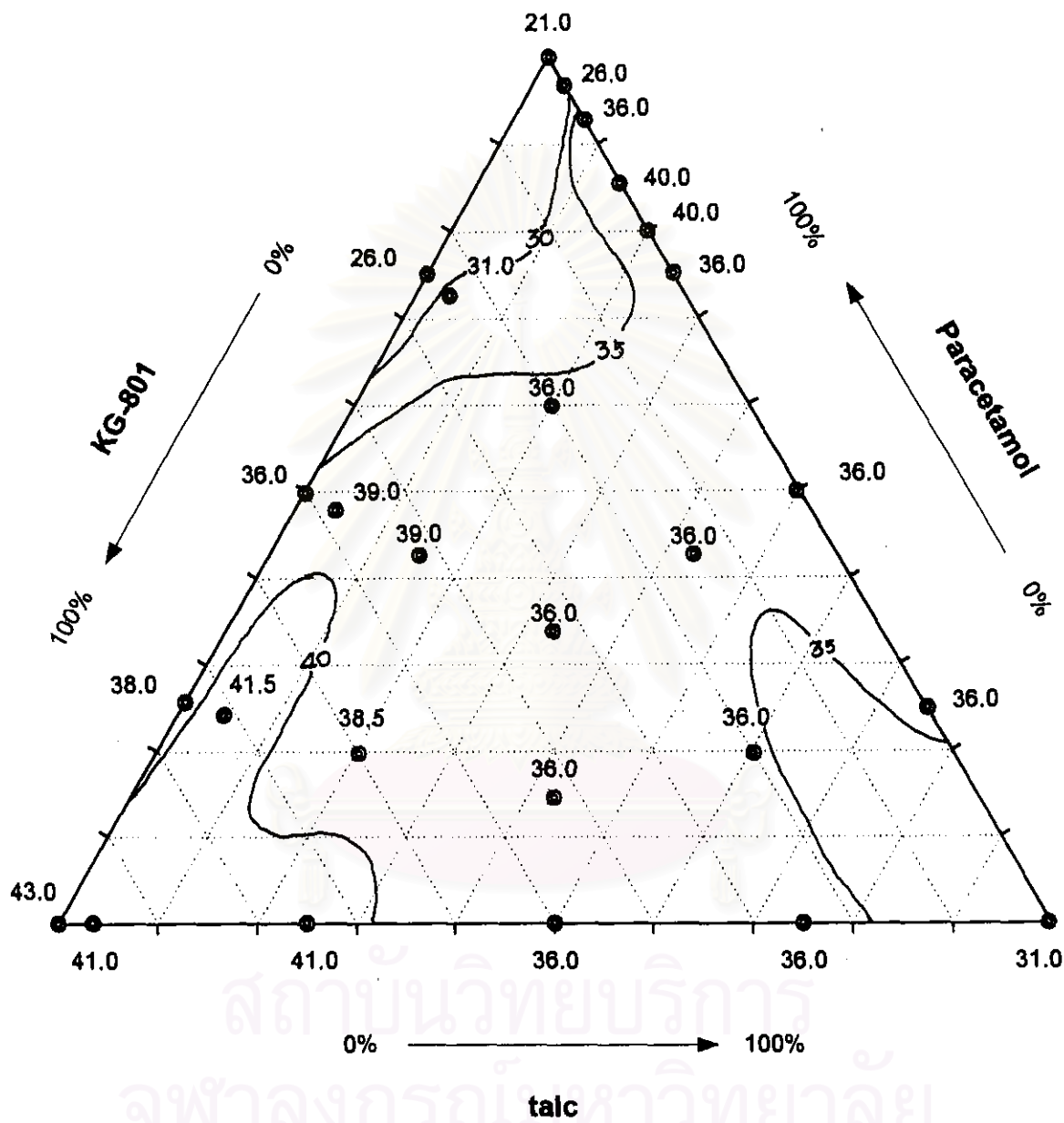


Figure 4.58 Flowability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : KG-801 : talc)



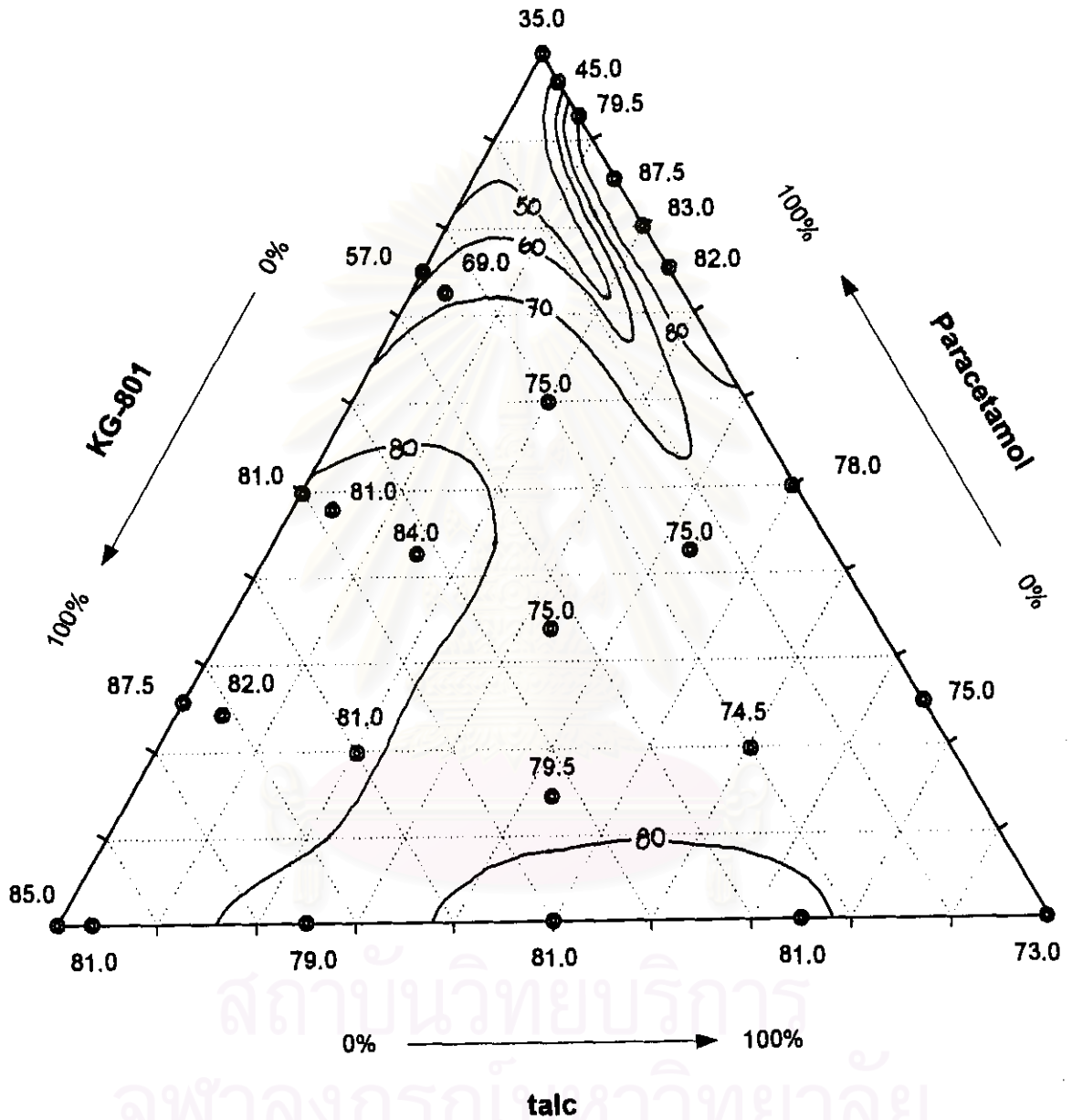


Figure 4.59 Floodability index of 3-component powder mixture

( Paracetamol : KG-801 : talc)

### 3) อิทธิพลของการเติมทัลค์ 3% ลงในระบบอนุภาคผสม 2 องค์ประกอบ

รูปที่ 4.60-4.75 เป็นการเปรียบเทียบผลของค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะเล็กของระบบอนุภาคผสม 2 องค์ประกอบ ที่มีการเติมทัลค์ลงไป 3% เป็นองค์ประกอบที่สาม จากรูปดังกล่าวพบว่า ในกรณีของสารผสมที่มีพาราเซตามอลเป็นส่วนผสม การเติมทัลค์ 3% จะทำให้ดัชนีการไหลของสารผสมมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ยกเว้นในกรณีของสารผสม Paracetamol : KG-801 ซึ่งมี KG-801 ปริมาณสูง ดัชนีการไหลของสารผสมจะมีค่าต่ำลง ทั้งนี้เพราะทัลค์จะช่วยเพิ่มค่าดัชนีการไหลของสารทุกตัวโดยเฉพาะอย่างยิ่งในพาราเซตามอล แต่ในกรณีของ KG-801 กลับมีค่าดัชนีการไหลของสารผสมต่ำลง ดังที่ได้อธิบายไว้แล้วในการทดลองที่ผ่านมา

ส่วนค่าดัชนีการไหลทะเล็กของสารผสม การเติมทัลค์ ลงไป 3% จะทำให้มีค่าสูงขึ้นเฉพาะในช่วงที่มีปริมาณพาราเซตามอลสูงเท่านั้น แต่เมื่อพาราเซตามอลมีปริมาณต่ำลง (< 50%) ดัชนีการไหลทะเล็กของสารผสมจะมีค่าต่ำลงกว่าในกรณีที่ไม่มีทัลค์เป็นส่วนผสม ยกเว้นในกรณีของสารผสม Paracetamol : Tablettose ซึ่งดัชนีการไหลทะเล็กของสารผสมจะมีค่าเพิ่มขึ้นตลอดช่วงเนื่องจากที่ปริมาณทัลค์ 3% จะทำให้พาราเซตามอลและ Tablettose มีค่าดัชนีการไหลทะเล็กสูงขึ้น แต่เมื่อผสมทัลค์กับสารตัวอื่นจะทำให้มีค่าดัชนีการไหลทะเล็กต่ำลง

สำหรับในกรณีของสารผสมระหว่าง Starch-1500 หรือ Tablettose กับสารประเภท MCC พบว่า การเติมทัลค์ลงไป 3% เป็นองค์ประกอบที่สาม จะทำให้ค่าดัชนีการไหลของสารผสมมีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อยยกเว้นในกรณีที่มี KG-801 เป็นส่วนผสมในปริมาณสูง สารผสมจะมีค่าดัชนีการไหลต่ำลง ส่วนค่าดัชนีการไหลทะเล็กของสารผสมเมื่อมีการเติมทัลค์ 3% พบว่าจะมีค่าดัชนีลดลงตลอดช่วง ยกเว้นในกรณีของสารผสมในช่วงที่มี Tablettose เป็นส่วนผสมในปริมาณสูง ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองในระบบอนุภาคผสม 2 องค์ประกอบที่ผ่านมา

ดังนั้นจากกล่าวได้ว่า การเติมทัลค์ 3% ลงไปในสารผสมจะมีผลต่อพาราเซตามอลซึ่งเป็นส่วนผสมหลักมากกว่าสารชนิดอื่น โดยจะช่วยลดค่าความเกาะกัน ทำให้มีค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลทะเล็กของสารผสมสูงขึ้น แต่ในกรณีที่มีปริมาณของพาราเซตามอลต่ำ การเติมทัลค์ 3% จะทำให้ดัชนีการไหลของสารผสมมีค่าสูงขึ้นเล็กน้อย ส่วนค่าดัชนีการไหลทะเล็กของสารผสมจะมีค่าต่ำลงเนื่องจากอนุภาคมีการเกาะตัวกันดีขึ้น

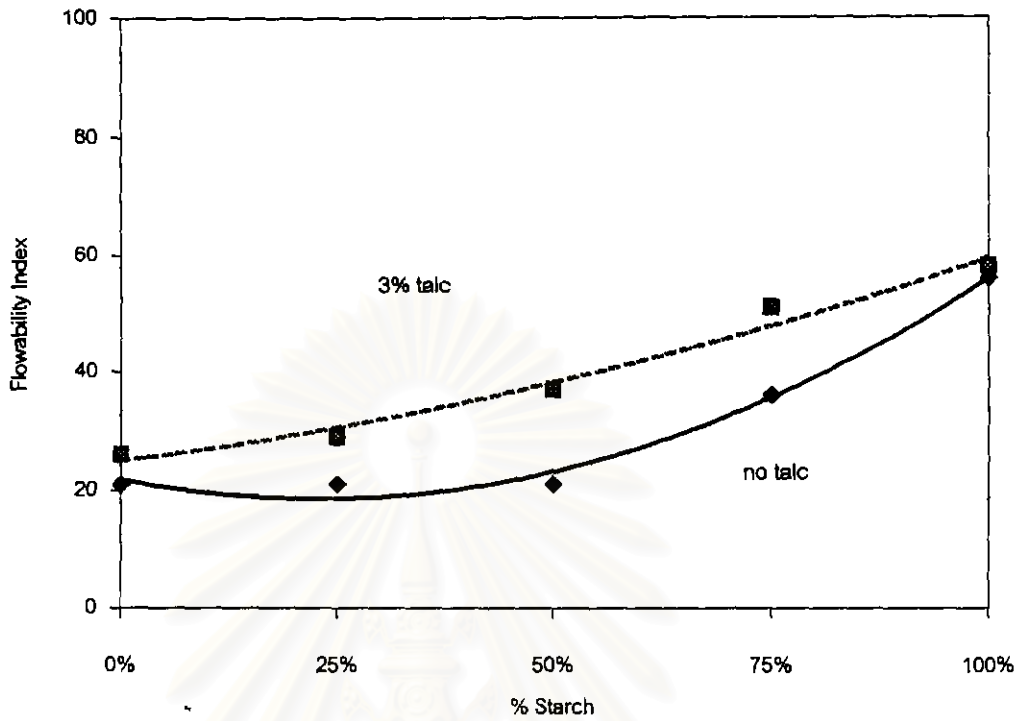


Figure 4.60 Flowability index of Paracetamol : Starch mixture (effect of 3% talc)

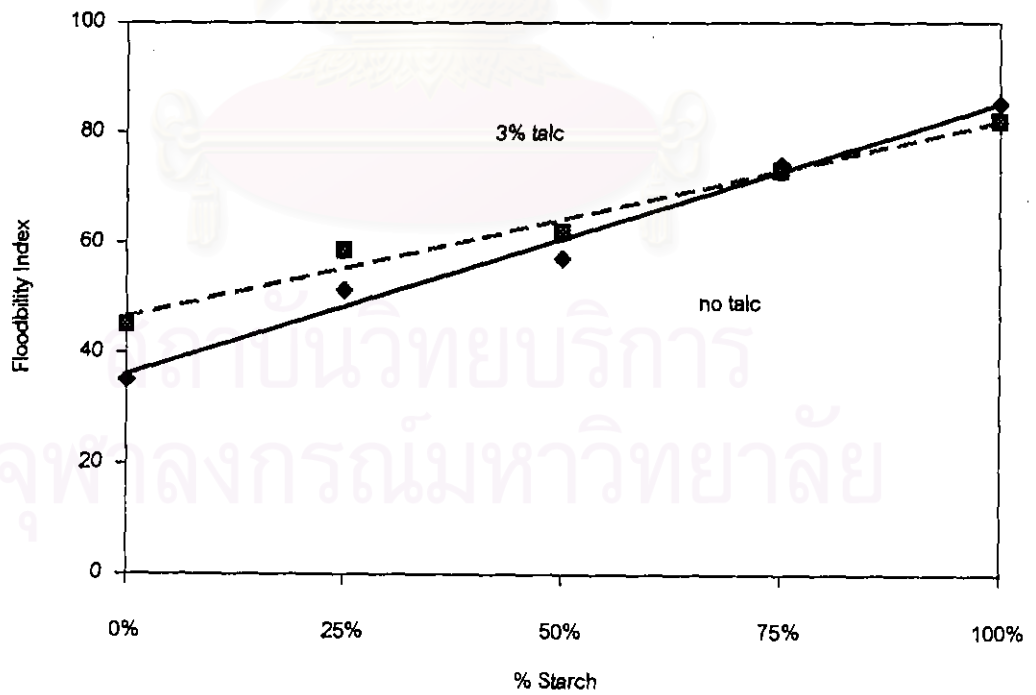


Figure 4.61 Floodability index of Paracetamol : Starch mixture (effect of 3% talc)

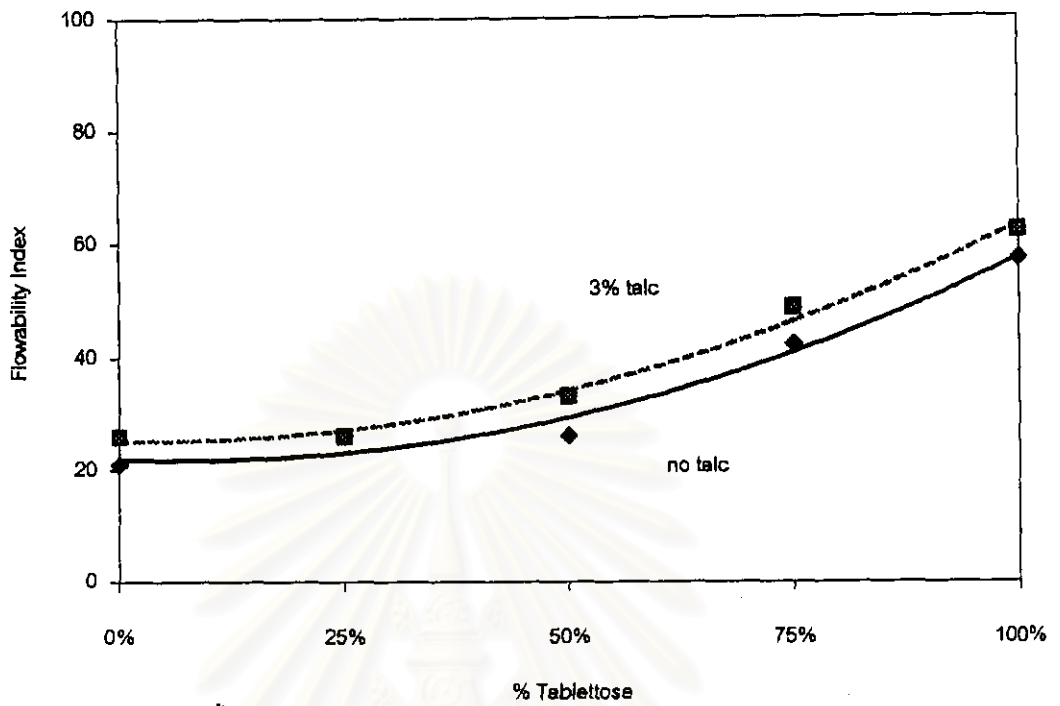


Figure 4.62 Flowability index of Paracetamol : Tabletose (effect of 3% talc)

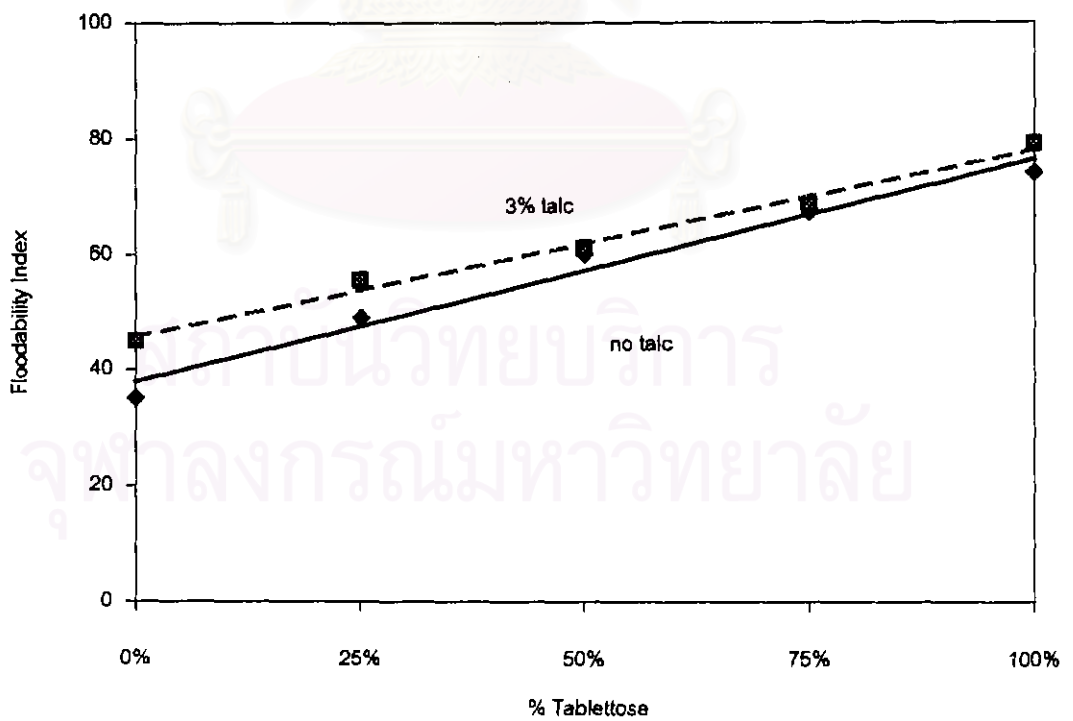


Figure 4.63 Floodability index of Paracetamol : Tabletose (effect of 3% talc)

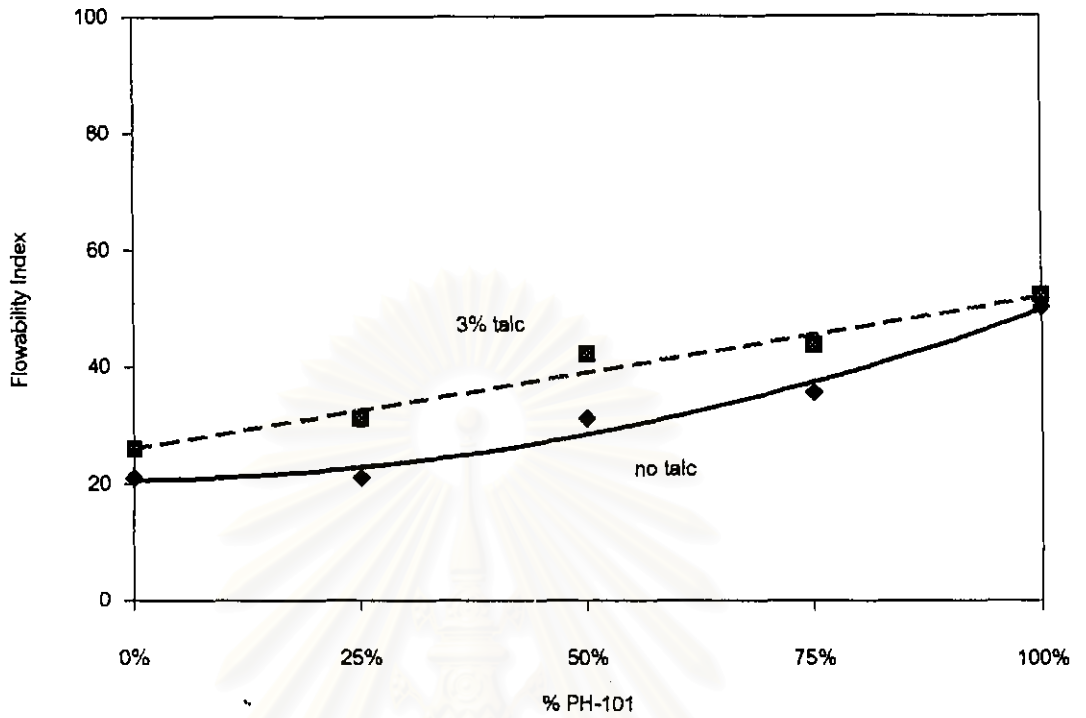


Figure 4.64 Flowability index of Paracetamol : PH-101 mixture (effect of 3% talc)

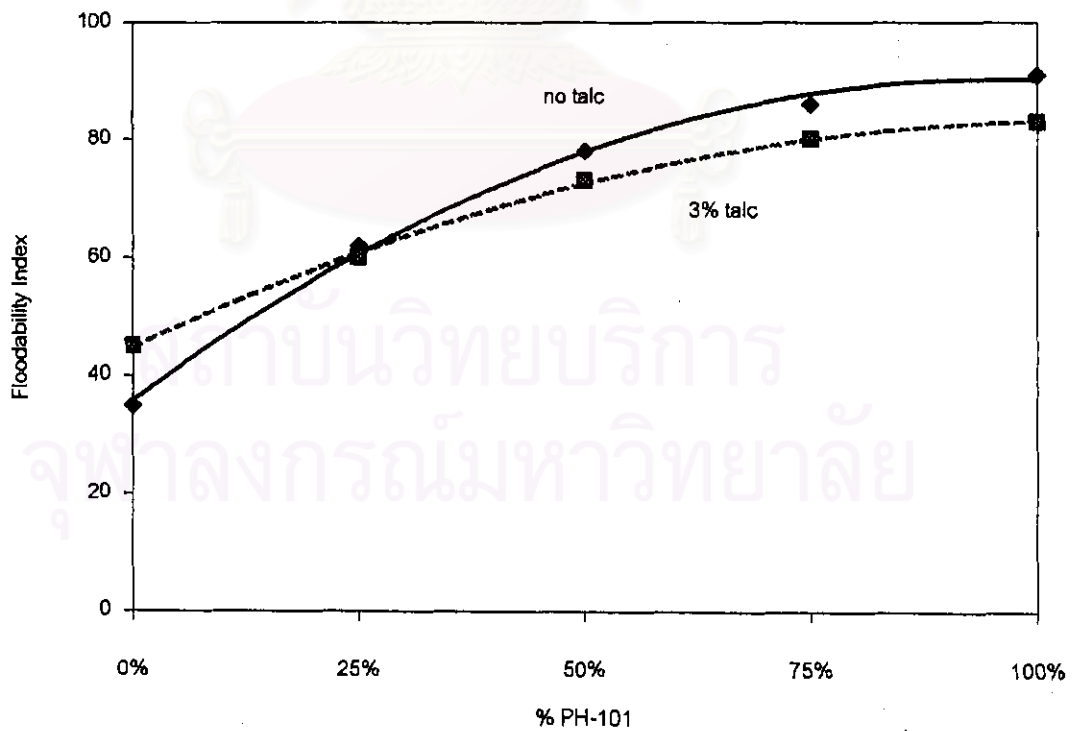


Figure 4.65 Floodability index of Paracetamol : PH-101 mixture (effect of 3% talc)

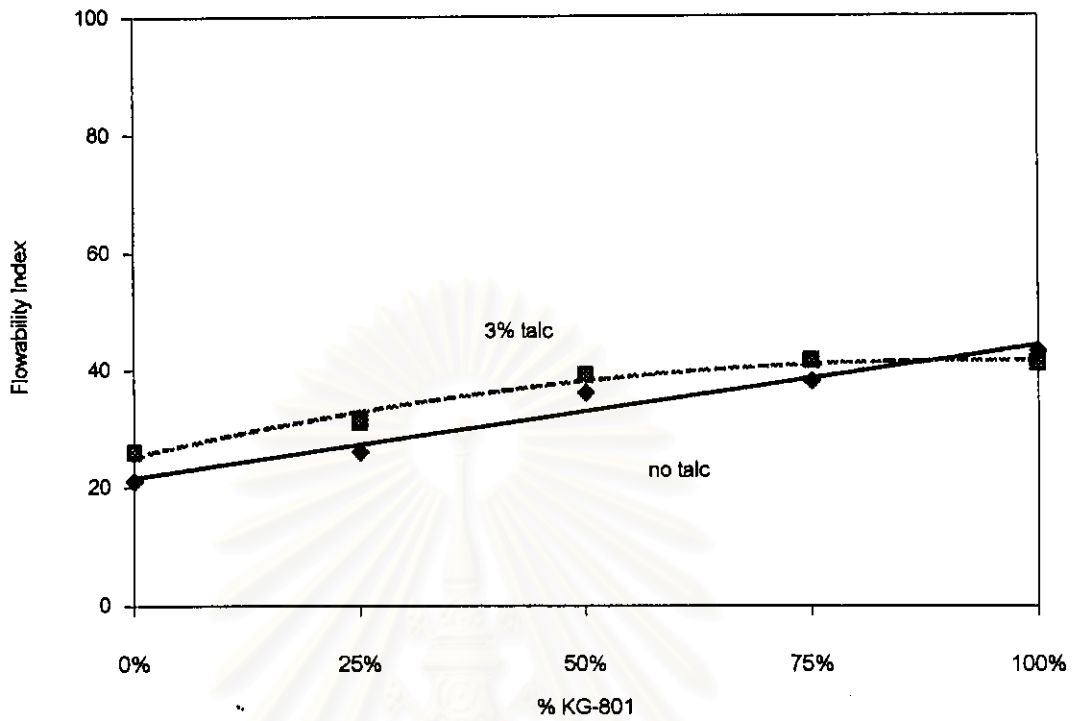


Figure 4.66 Flowability index of Paracetamol : KG-801 mixture (effect of 3% talc)

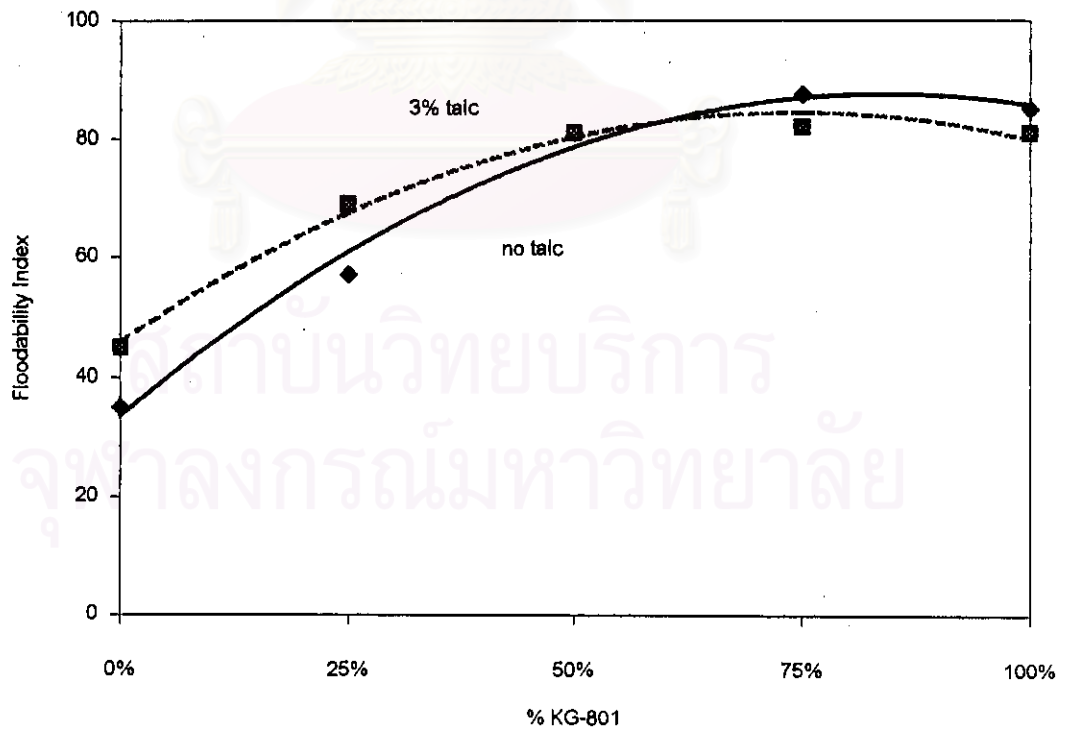


Figure 4.67 Floodability index of Paracetamol : KG-801 mixture (effect of 3% talc)

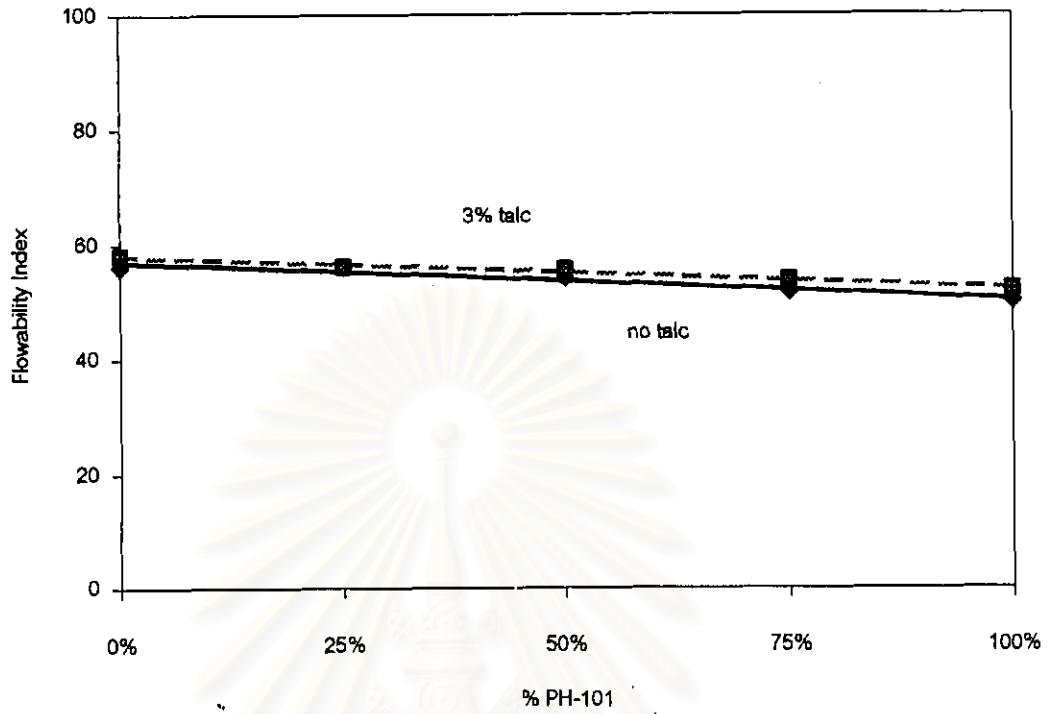


Figure 4.68 Flowability index of Starch : PH-101 mixture (effect of 3% talc)

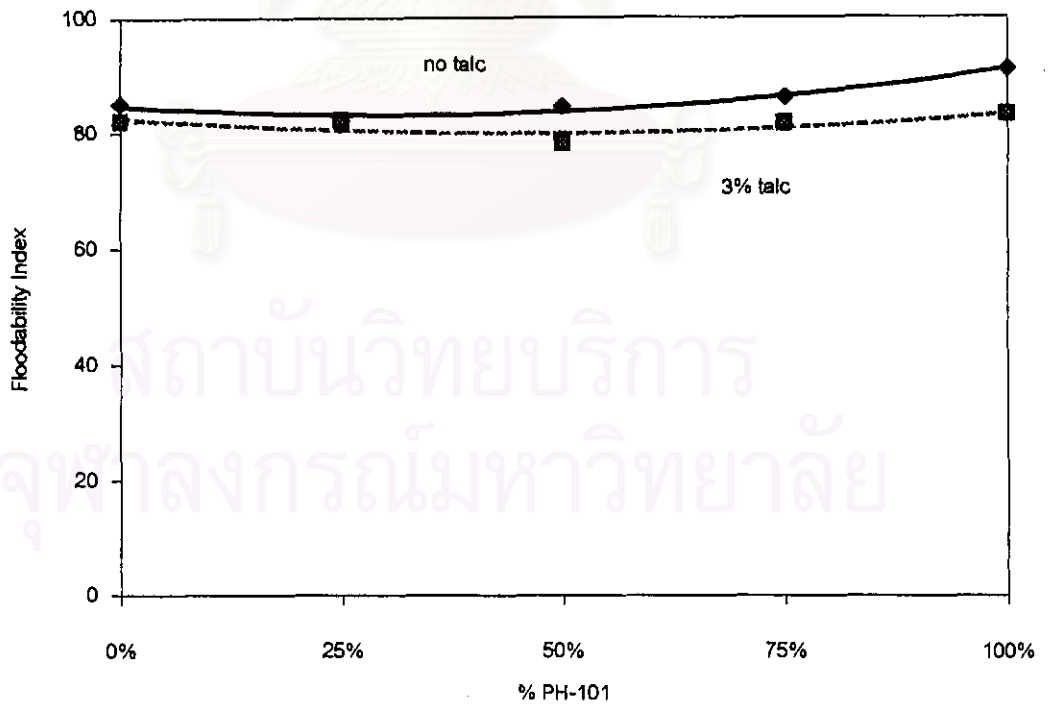


Figure 4.69 Floodability index of Starch : PH-101 mixture (effect of 3% talc)

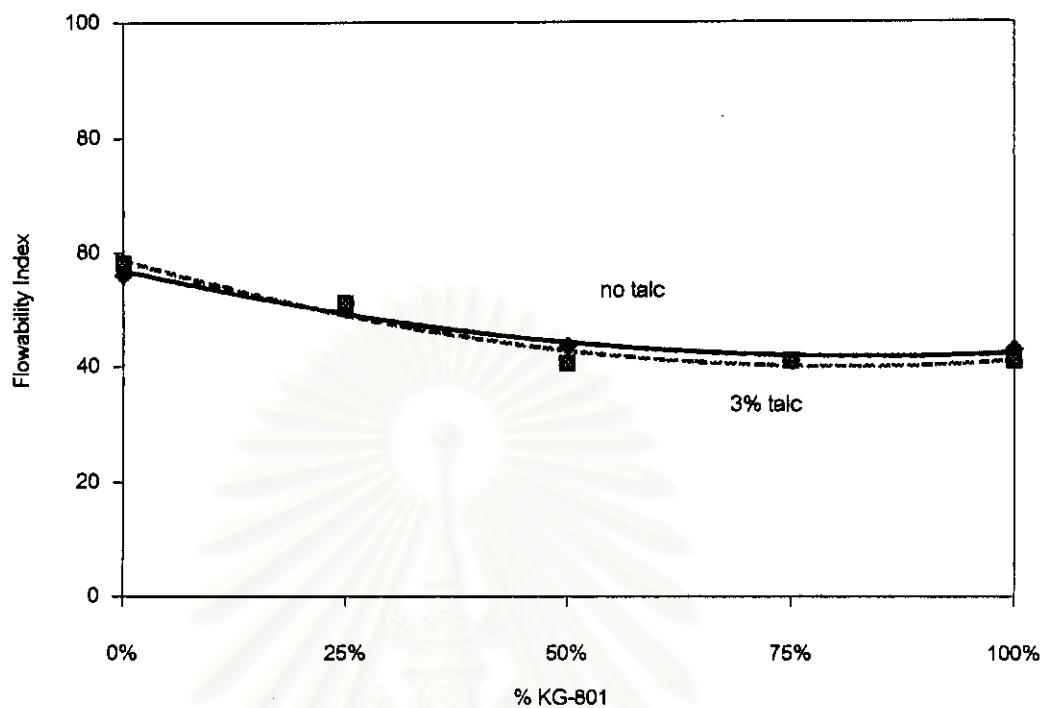


Figure 4.70 Flowability index of Starch : KG-801 mixture (effect of 3% talc)

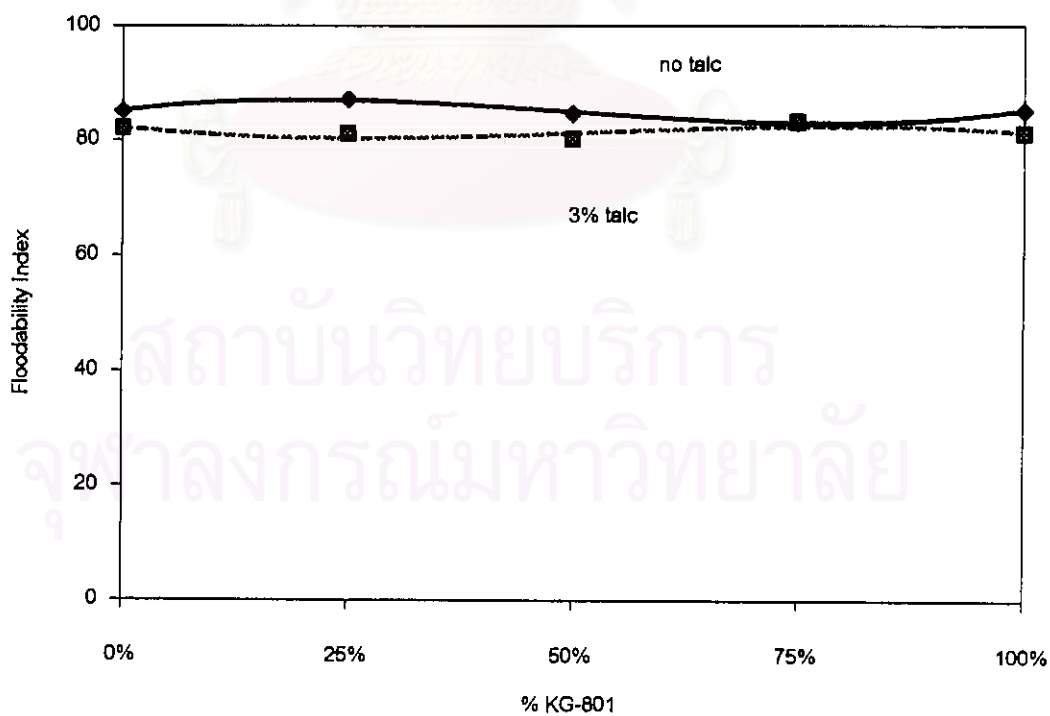


Figure 4.71 Floodability index of Starch : KG-801 mixture (effect of 3% talc)



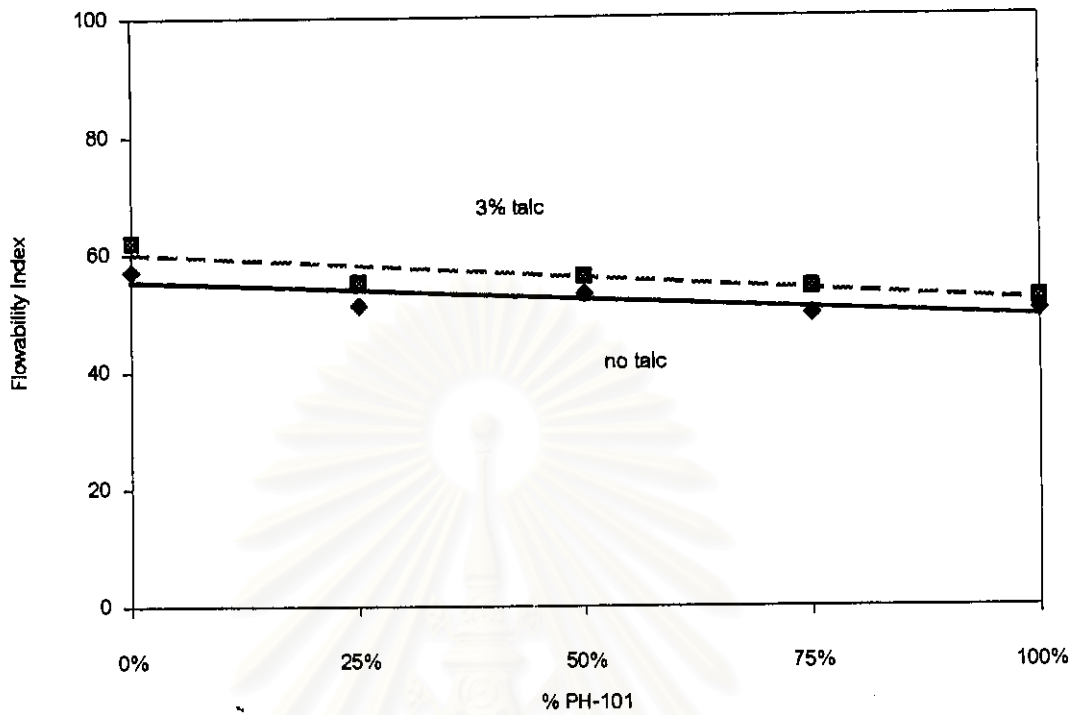


Figure 4.72 Flowability index of Tablettose : PH-101 mixture (effect of 3% talc)

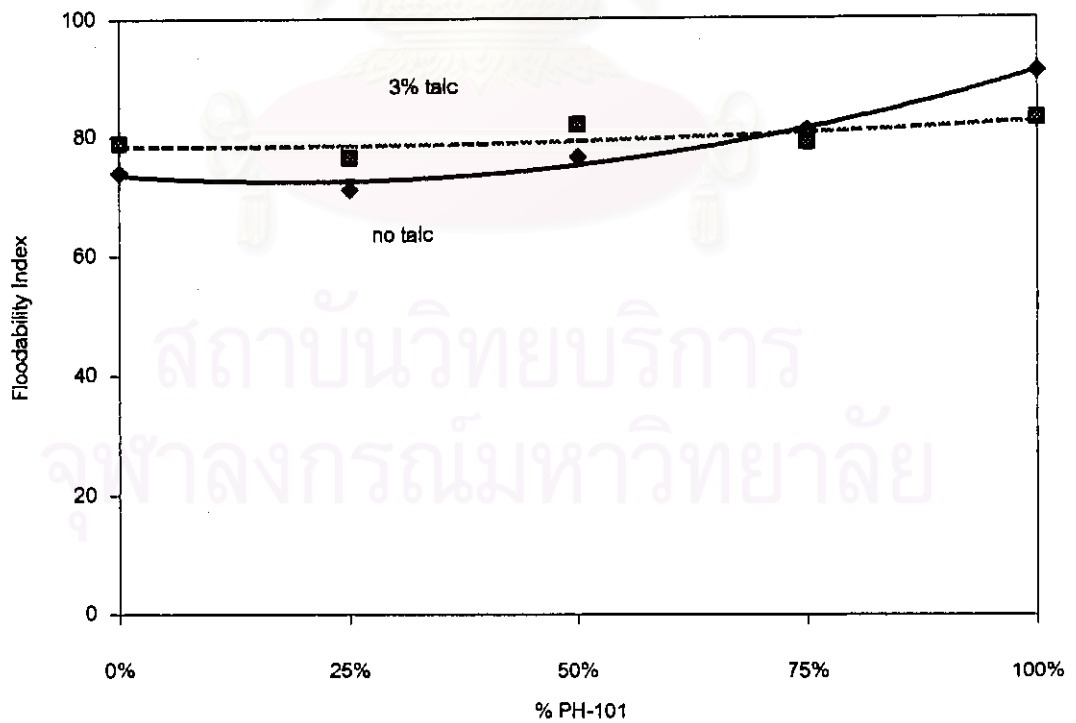


Figure 4.73 Floodability index of Tablettose : PH-101 mixture (effect of 3% talc)

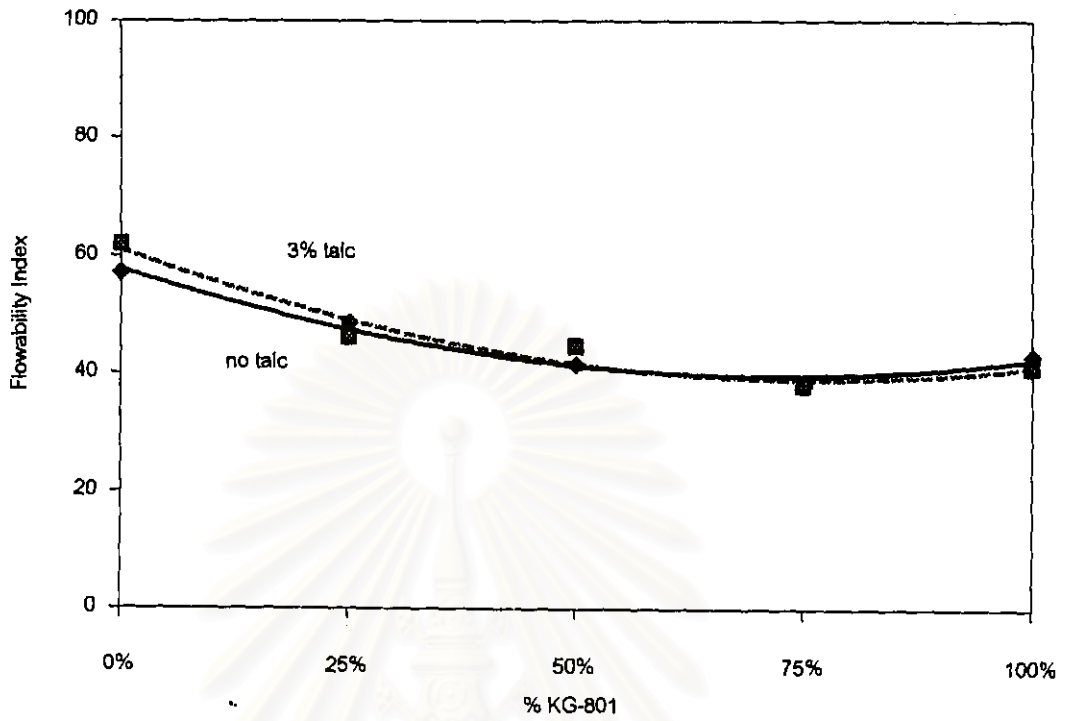


Figure 4.74 Flowability index of Tabletose : KG-801 mixture (effect of 3% talc)

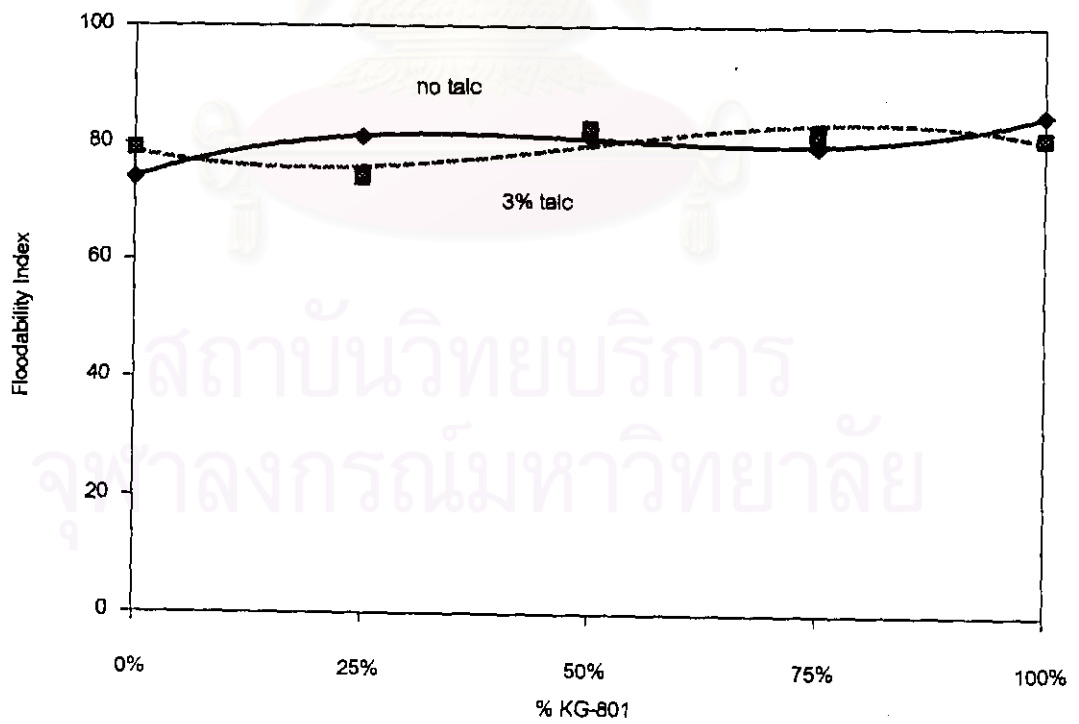


Figure 4.75 Floodability index of Tabletose : KG-801 mixture (effect of 3% talc)

#### 4.5.4 ระบบอนุภาคผสมที่มีทัลค์เป็นหนึ่งใน 4 องค์ประกอบ

รูปที่ 4.76 - 4.83 เป็นกราฟแสดงค่าดัชนีการไหลและดัชนีการไหลหลักของระบบอนุภาคผสมที่มีทัลค์เป็นหนึ่งใน 4 องค์ประกอบ หรืออาจกล่าวได้ว่าเป็นระบบอนุภาคผสม 3 องค์ประกอบที่มีการเติมทัลค์ลงไป 3% ซึ่งเป็นปริมาณที่ใช้จริงในอุตสาหกรรมการผลิตเม็ดยา ในรูปดังกล่าว ตัวเลขของแต่ละจุดคือค่าดัชนีที่วัดได้จริงของระบบ 4 องค์ประกอบที่มีทัลค์ 3% เส้นทึบเป็นเส้นคอนทัวร์ของค่าดัชนีการไหลหรือดัชนีการไหลหลักของระบบอนุภาคผสม 4 องค์ประกอบ ส่วนเส้นประเป็นเส้นคอนทัวร์ของค่าดัชนีดังกล่าวในกรณีของระบบอนุภาคผสม 3 องค์ประกอบที่ไม่มีทัลค์เป็นส่วนผสม ซึ่งได้เคยแสดงไว้ในรูปที่ 4.44-4.59

จากรูปจะเห็นว่า เมื่อมีการเติมทัลค์ลงไป 3% ดัชนีการไหลจะมีค่าสูงขึ้นในทุกช่วง โดยจะเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในช่วงที่มีสัดส่วนพาราเซตามอลสูง ในทำนองเดียวกันค่าดัชนีการไหลหลักจะสูงขึ้นในช่วงที่มีสัดส่วนของพาราเซตามอลสูง แต่ในกรณีที่พาราเซตามอลมีสัดส่วนน้อยลง ค่าดัชนีการไหลหลักจะมีค่าต่ำกว่าในกรณีของอนุภาคสามองค์ประกอบที่ไม่มีทัลค์อยู่ด้วย ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลการทดลองที่ผ่านมา

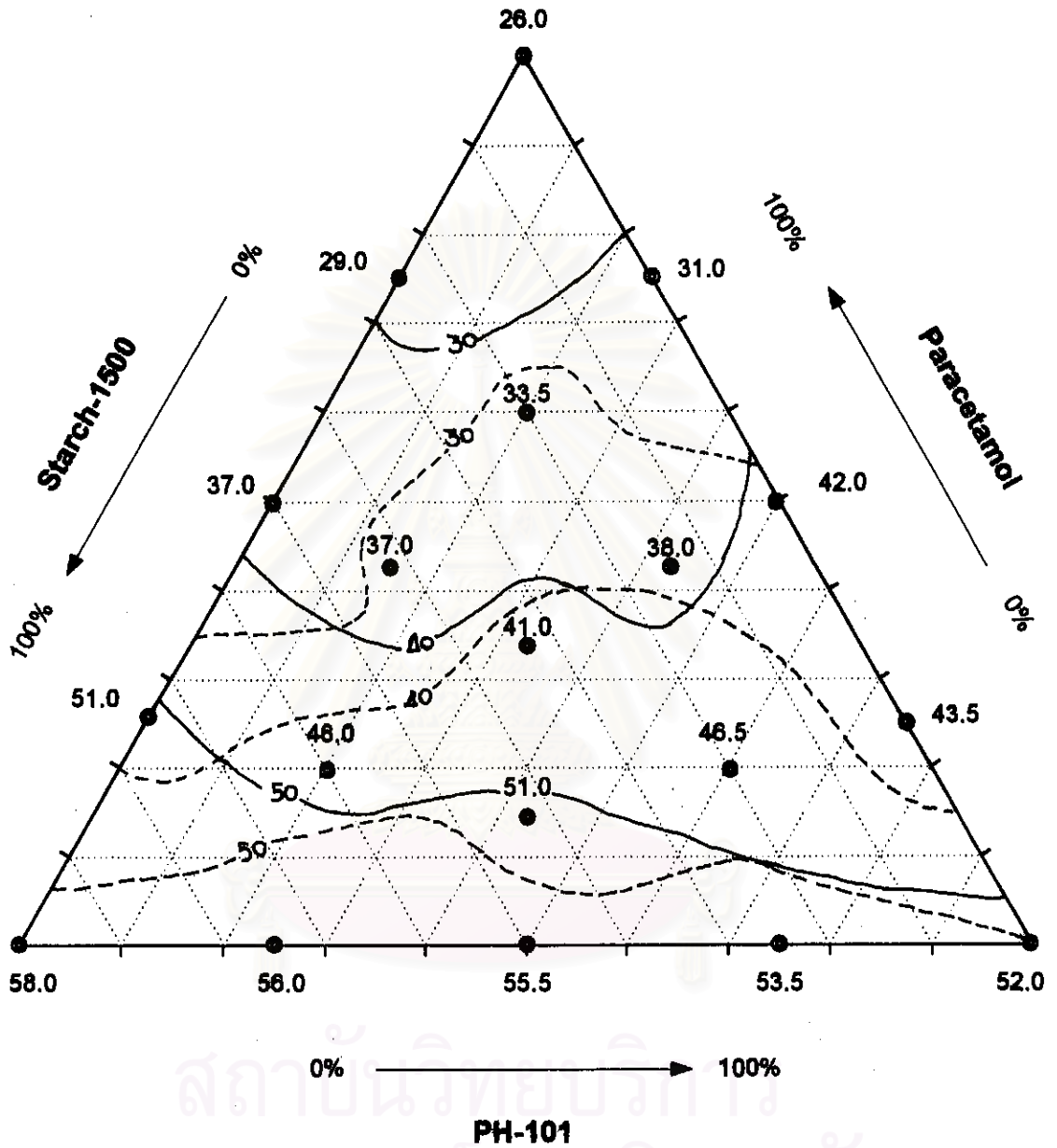


Figure 4.76 Flowability index of 4-component powder mixture

( Paracetamol : Starch-1500 : PH-101 : 3%talc)

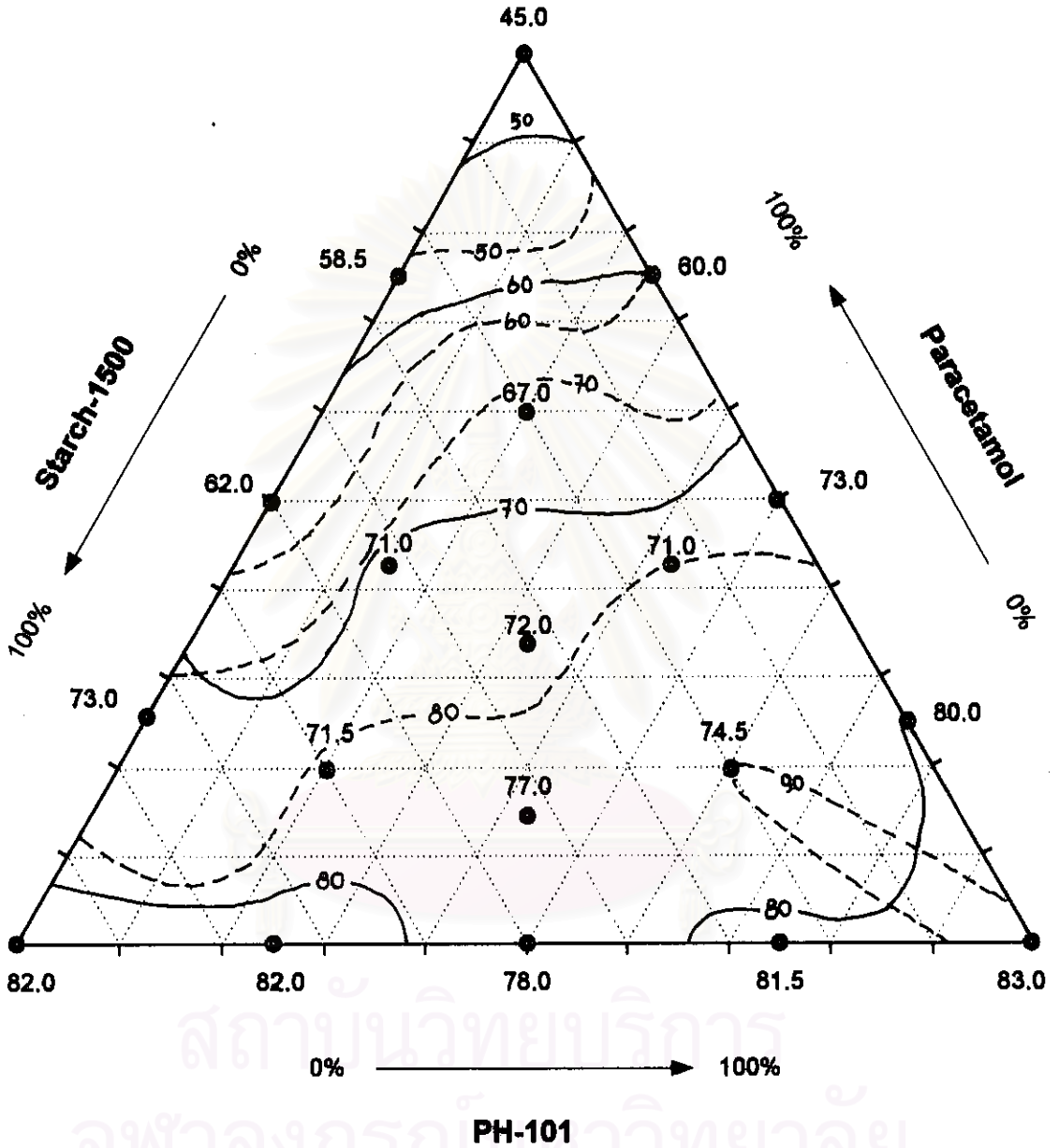


Figure 4.77 Floodability index of 4-component powder mixture

( Paracetamol : Starch-1500 : PH-101 : 3%talcc)

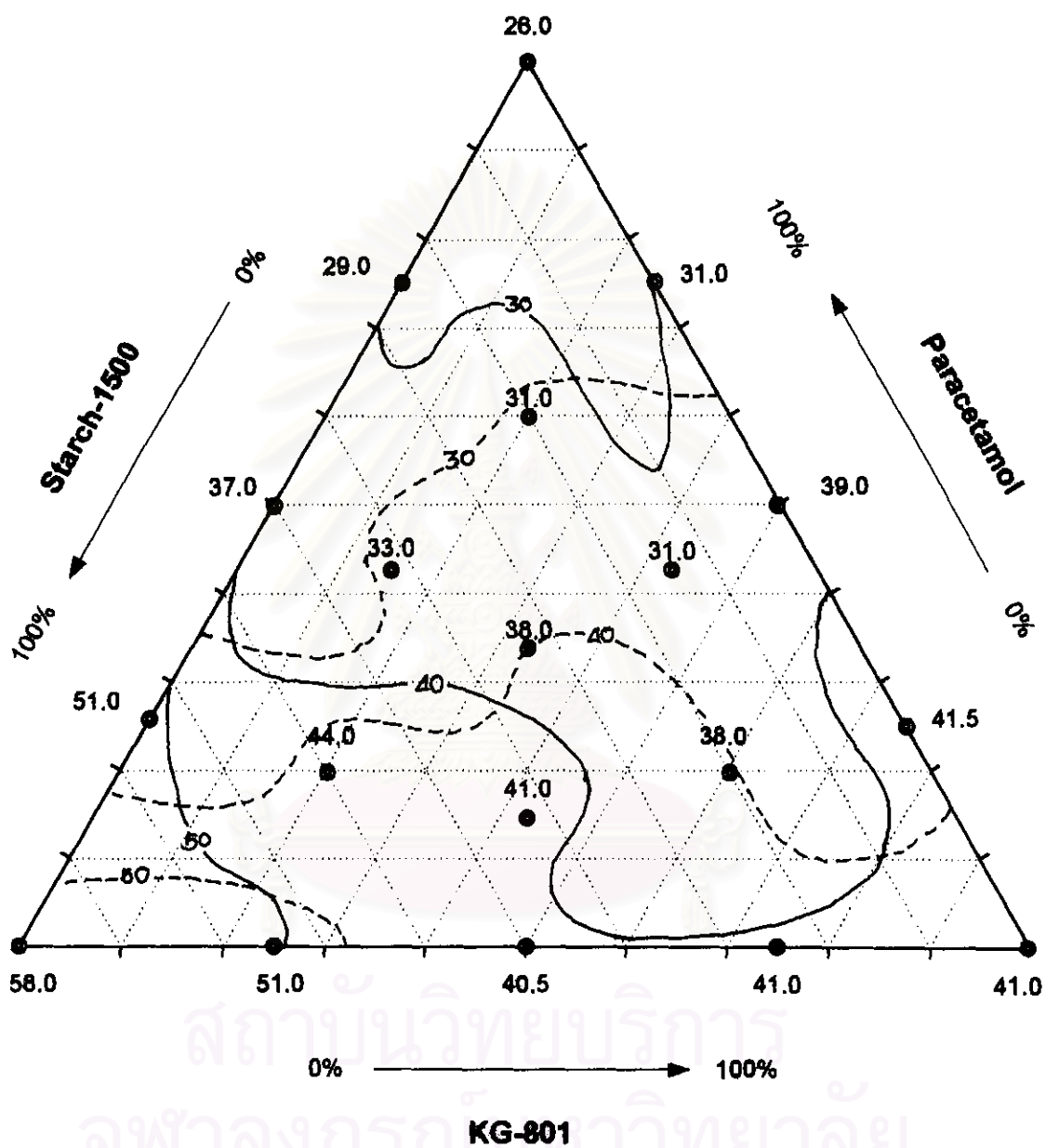


Figure 4.78 Flowability index of 4-component powder mixture

( Paracetamol : Starch-1500 : KG-801 : 3%talc)

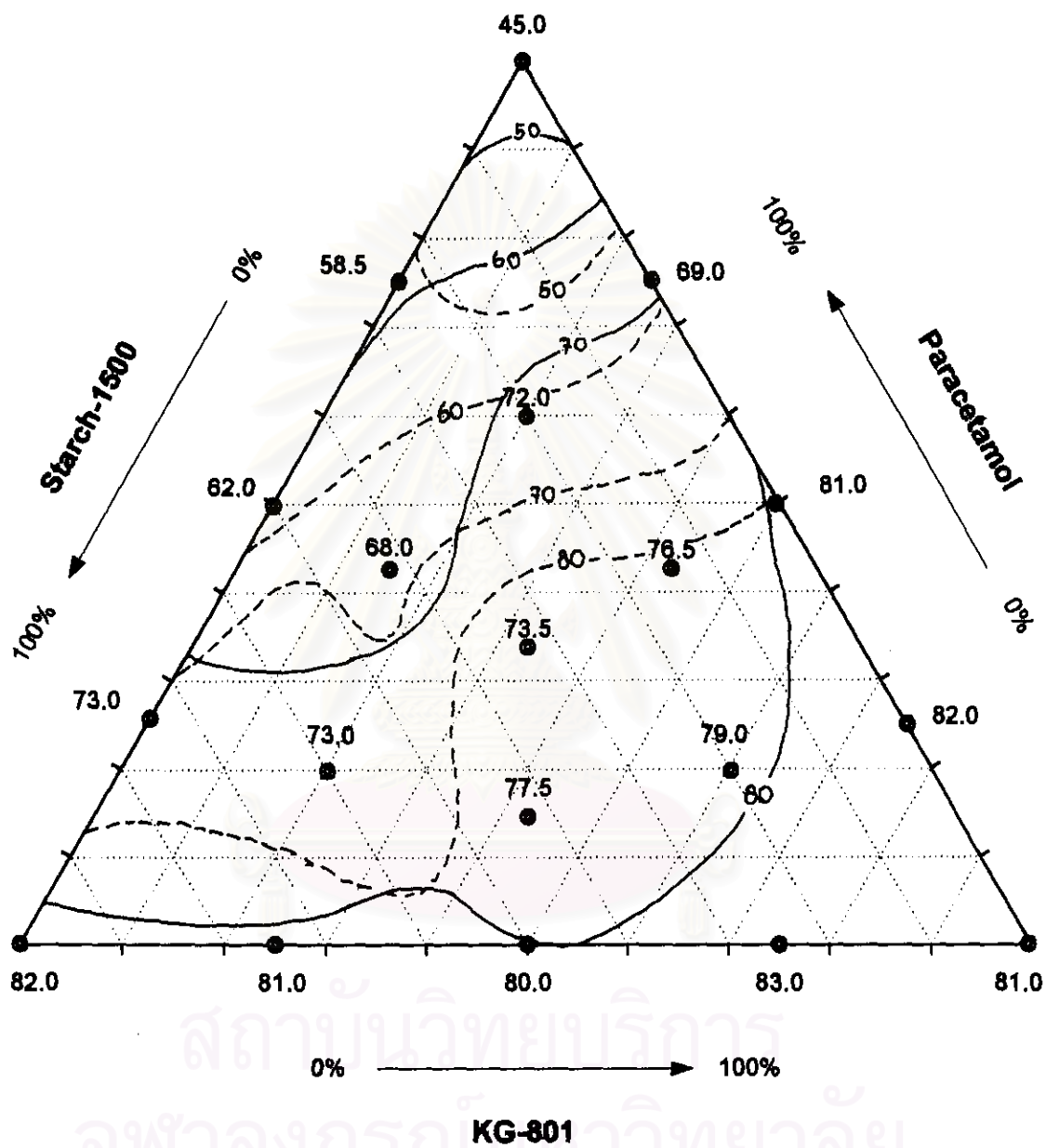


Figure 4.79 Floodability index of 4-component powder mixture

( Paracetamol : Starch-1500 : KG-801 : 3%taic)

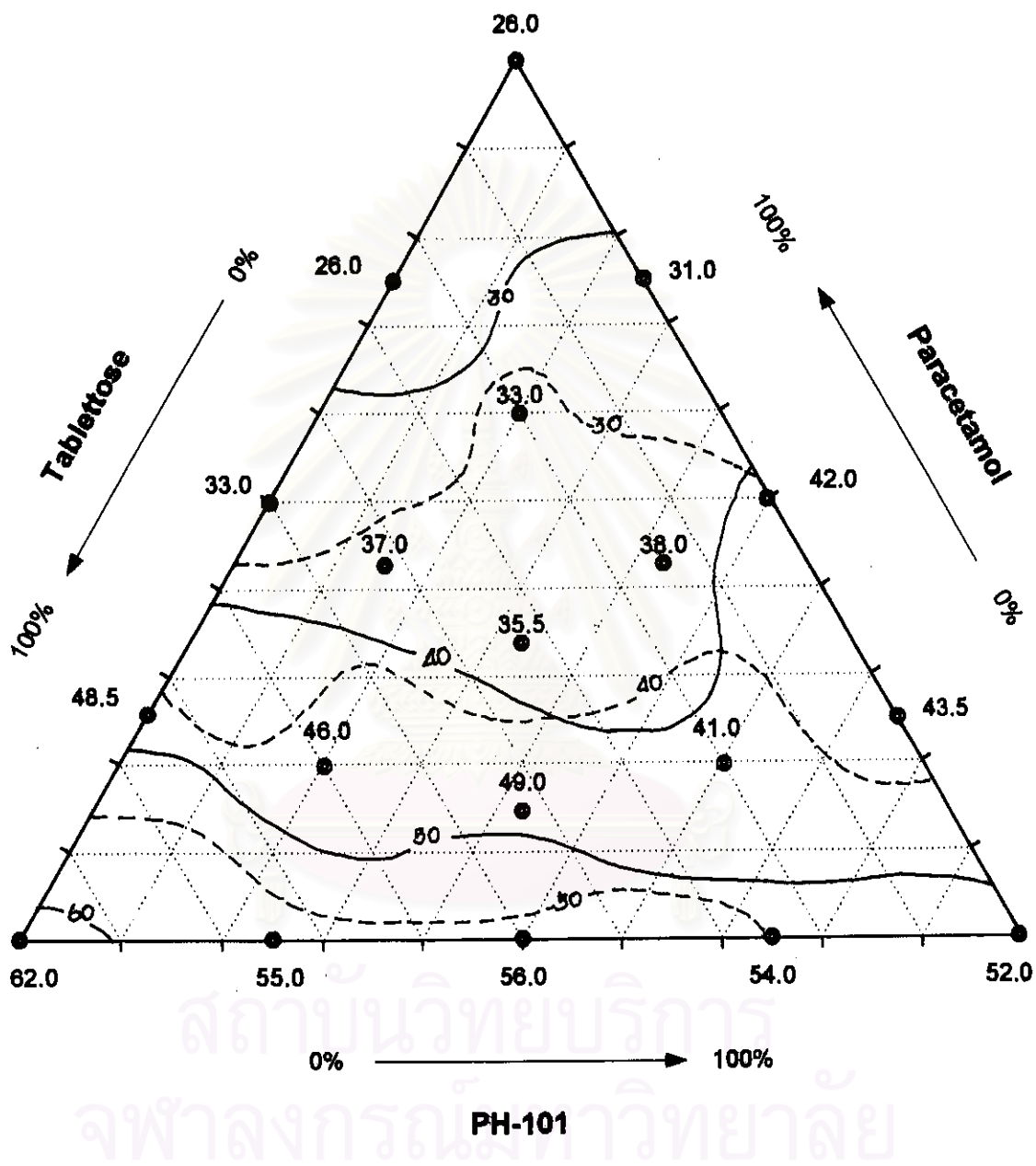


Figure 4.80 Flowability index of 4-component powder mixture

( Paracetamol : Tabletose : PH-101 : 3% talc)



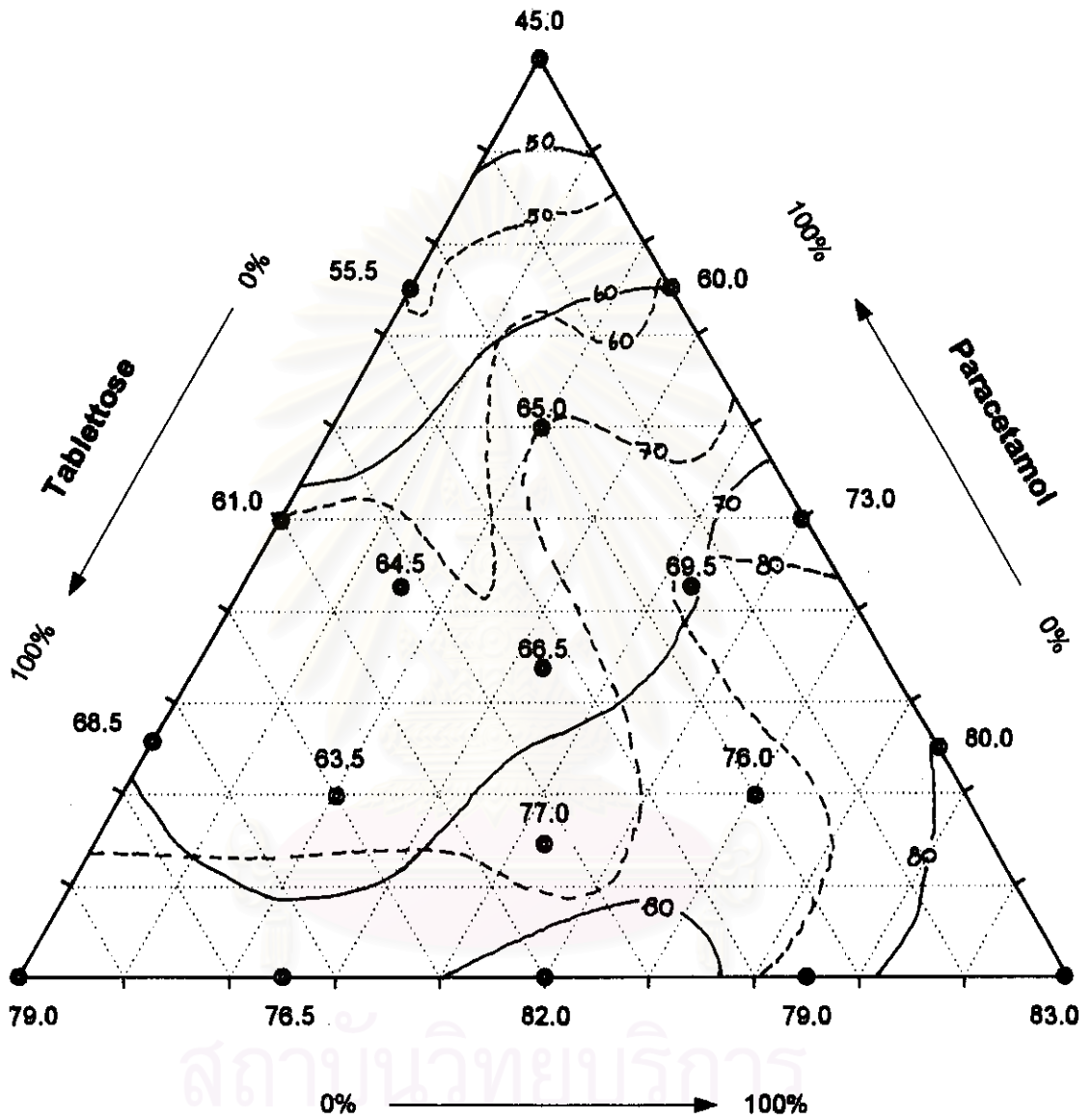


Figure 4.81 Floodability index of 4-component powder mixture

( Paracetamol : Tabletose : PH-101 : 3%talc)

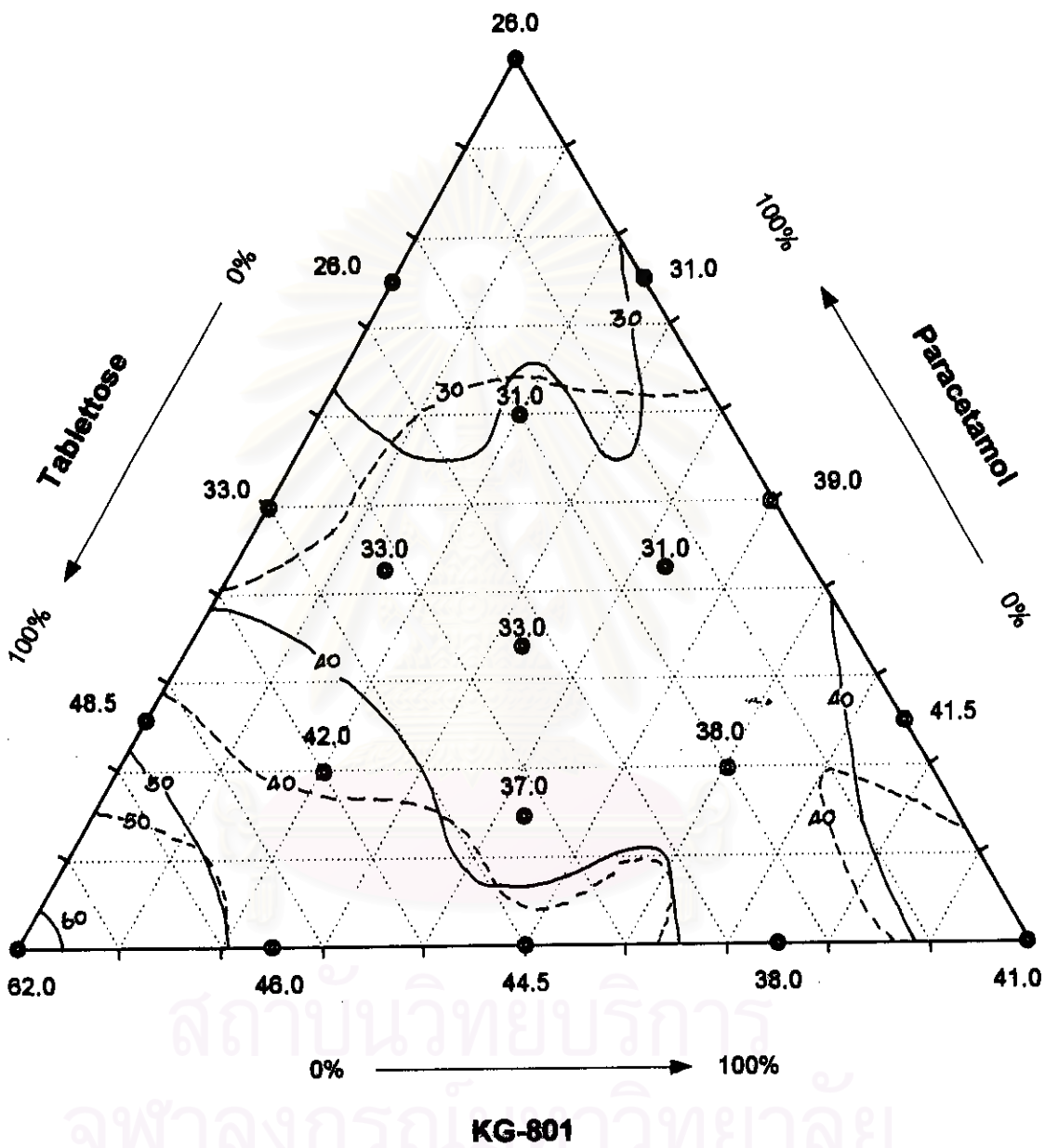


Figure 4.82 Flowability index of 4-component powder mixture

( Paracetamol : Tabletose : KG-801 : 3% talc)

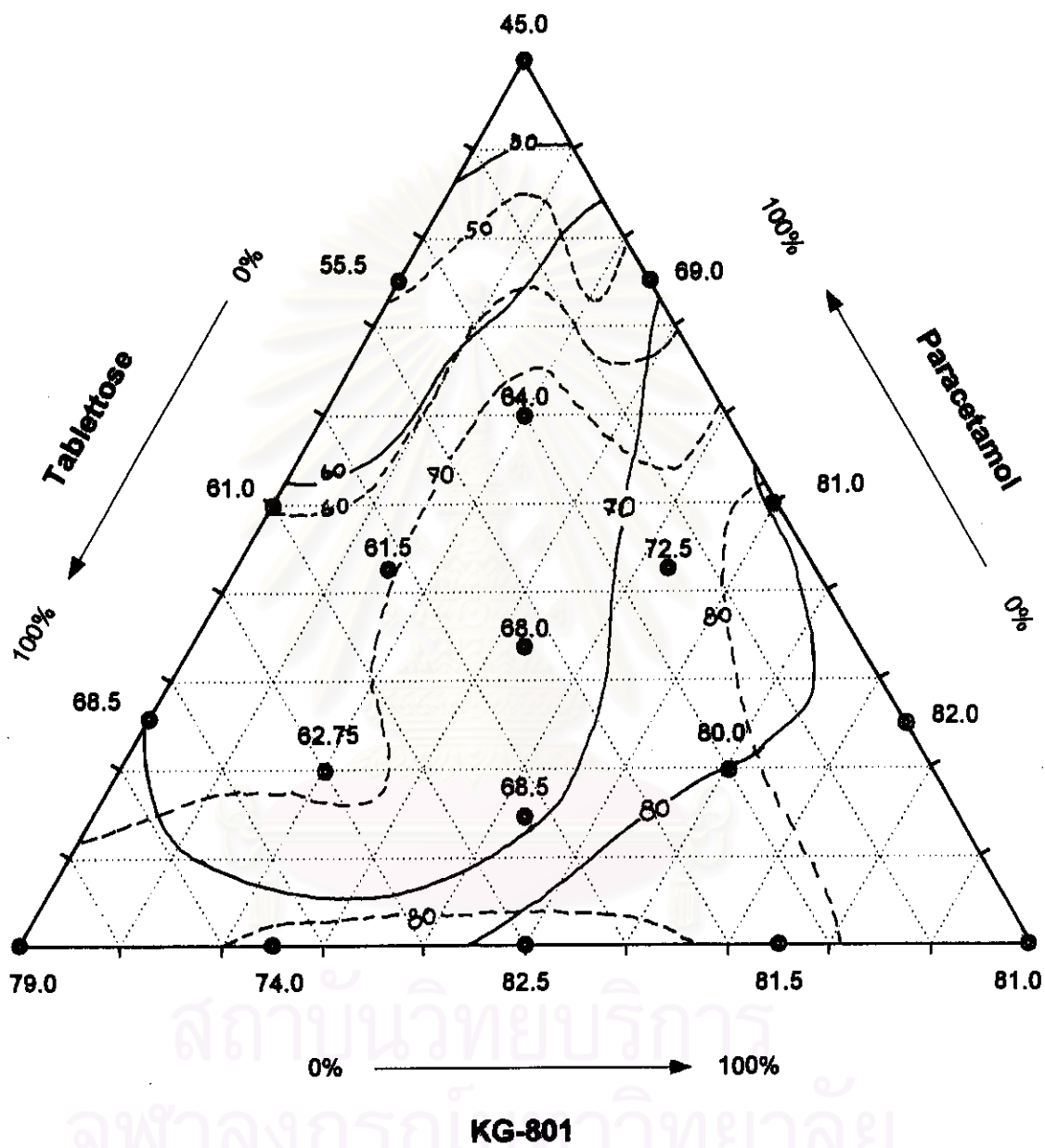


Figure 4.83 Floodability index of 4-component powder mixture

( Paracetamol : Tabletose : KG-801 : 3%talc)