

Micromeritics

อนุภาคศาสตร์; คุณสมบัติของผงยา

Asst. Prof. Chawalinee Asawahame, Ph.D.

Department of Industrial pharmacy

Faculty of pharmaceutical sciences

Huachiew chalermprakiet university

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

เข้าใจคุณสมบัติของผงยา และสามารถทดสอบและวิเคราะห์ผลการทดสอบคุณสมบัติต่างๆด้วยการเลือกใช้เครื่องมือในการทดสอบได้อย่างถูกต้องเหมาะสม และสามารถนำข้อมูลไปประยุกต์ใช้ในการพัฒนาตำรับทางเภสัชภัณฑ์ต่อไปได้

- คุณสมบัติหลักมูล (**Fundamental properties**)
- คุณสมบัติอนุพัทธ์ (**Derived properties**)



อนุภาคศาสตร์ : Micromeritics

- Micromeritics : วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีของอนุภาคขนาดเล็ก
- อนุภาค (Particle) หมายถึง สสารที่อาจจะ
 - ประกอบด้วยตัวยา 1 หรือมากกว่า 1 ชนิด
 - เป็นของผสมที่มีลักษณะเข้าเป็นเนื้อเดียวกันหรือไม่เป็นเนื้อเดียวกัน
 - มีโครงสร้างเป็นไม่มีรูพรุนหรือมีรูพรุน
 - มีขนาดอยู่ในช่วง 2000 - 0.5 micrometer
 - เป็นของแข็ง ของเหลว หรือ แก๊ส



Particle dimensions in pharmaceutical disperse system

Particle size, diameter		Approximate sieve size	Examples
Micrometer (μm)	Millimeters		
0.5 - 10	0.0005 – 0.010	-	Suspension, fine emulsion
10 - 50	0.010 – 0.050	-	Upper limit of subsieve range, coarse emulsion particle, flocculated suspension particle
50 -100	0.050 – 0.100	325 - 140	Lower limit of sieve range, fine powder range
150 - 1000	0.150 – 1.000	100 - 18	Coarse powder range
1000 - 3360	1.000 – 3.360	18 - 6	Average granule size

Particle in pharmaceutical science

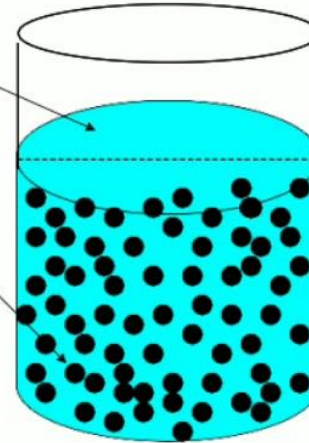
“Liquid dosage form”

Disperse system

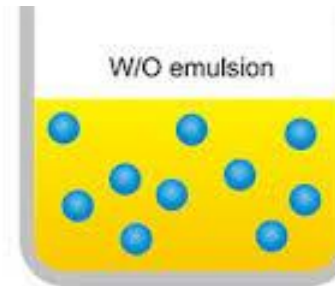
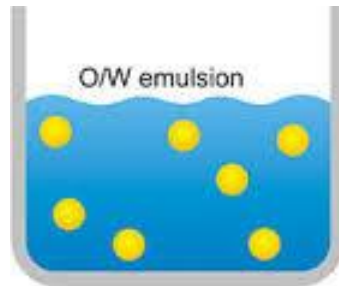
- **Suspension**

Continuous phase
(Dispersion medium)

Dispersed phase
(insoluble drug)



- **Emulsion**



● Oil

● Water



Particle in pharmaceutical science

“Solid dosage form”

- **Tablet**
- **Capsule**
- **Powder**

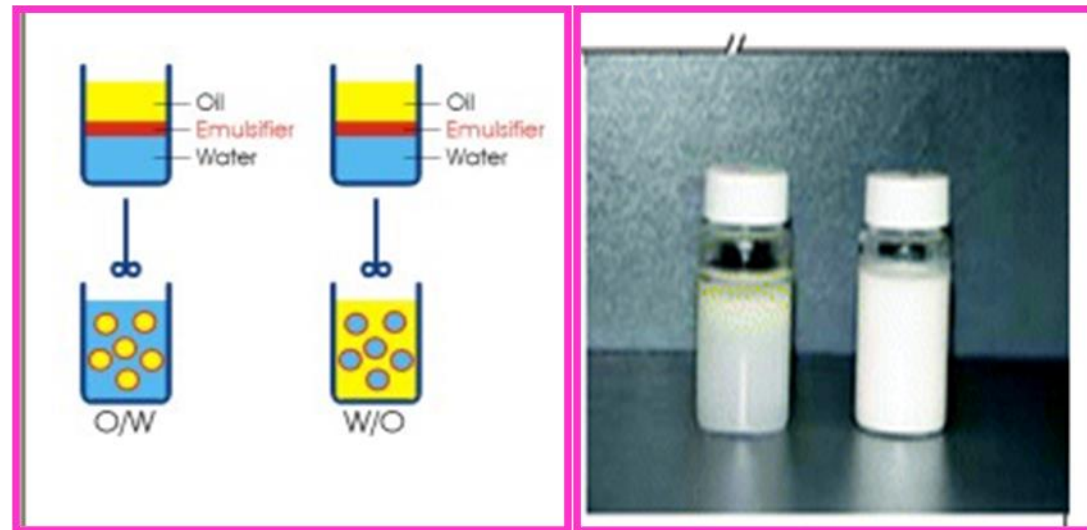


ความสำคัญของคุณสมบัติของอนุภาคที่มีต่อเภสัชภัณฑ์

1. ความสำคัญของขนาดอนุภาค

- ความคงตัวทางกายภาพ : Suspension = Caking
- : Emulsion = Creaming rate

ปัญหาความคงสภาพ Stability of Dosage



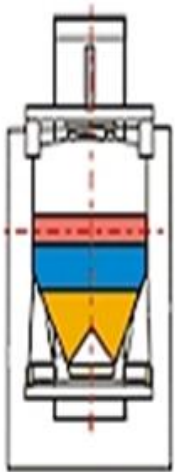
ความสำคัญของคุณสมบัติของอนุภาคที่มีต่อเภสัชภัณฑ์

1. ความสำคัญของขนาดอนุภาค

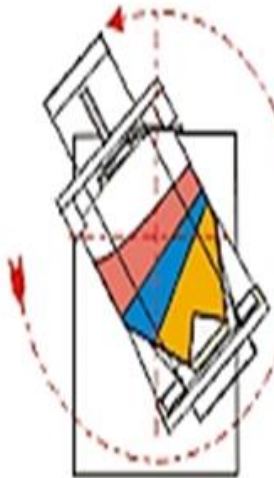
- ความคงตัวทางกายภาพ

: Powder = Segregation = **ปัญหาการแยกผสม**

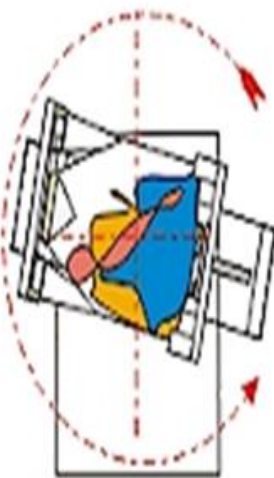
Single plinth Blender



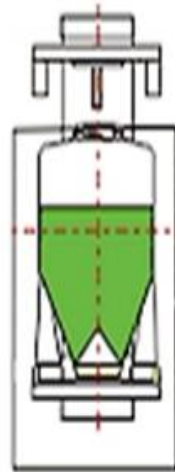
1. IBC clamped ready for blending



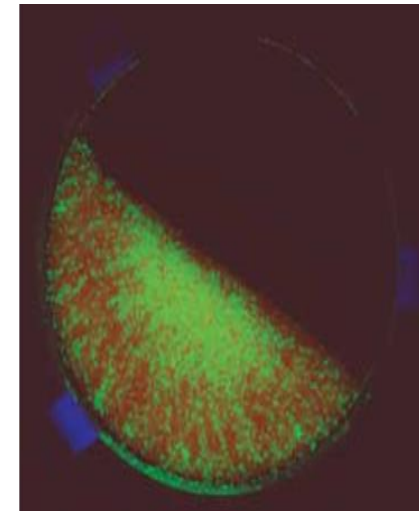
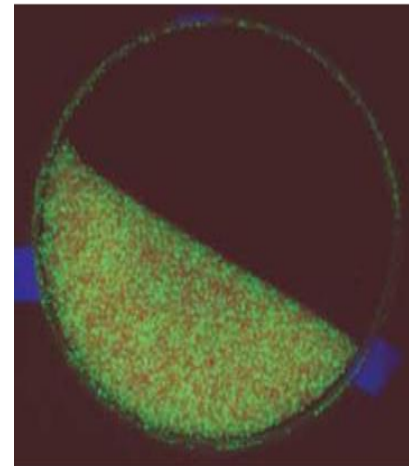
2. Start of Blend cycle



3. Blender running



4. Blend program complete- IBC ready for unloading



ความสำคัญของคุณสมบัติของอนุภาคที่มีต่อเภสัชภัณฑ์

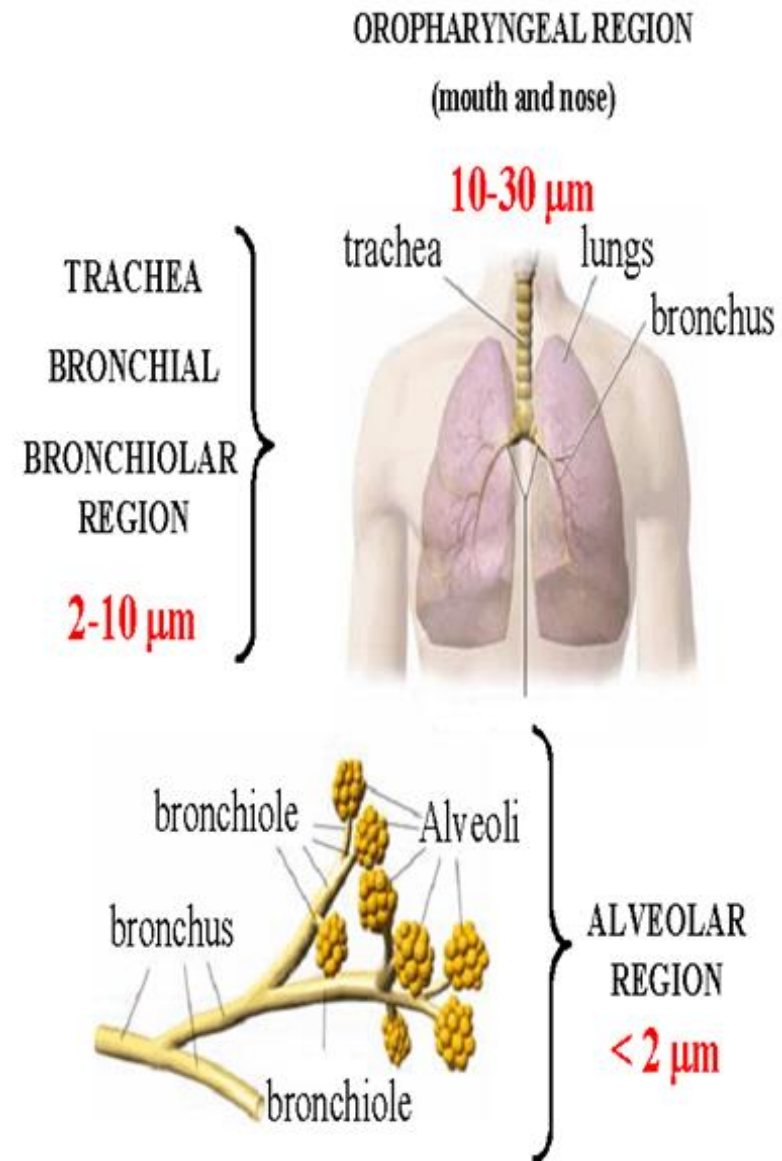
1. ความสำคัญของขนาดอนุภาค

- ประสิทธิภาพของยา (bioavailability)

Example : aerosol, inhaler



- ความเป็นพิษ (Toxicity)



ความสำคัญของคุณสมบัติของอนุภาคที่มีต่อเภสัชภัณฑ์

1. ความสำคัญของขนาดอนุภาค

- คุณสมบัติการไหล (flowability)



ความสำคัญของคุณสมบัติของอนุภาคที่มีต่อเภสัชภัณฑ์

2. ความสำคัญของพื้นที่ผิว

- อัตราการละลาย
- คุณสมบัติการเปียก (wettability)
- การดูดซับ

3. ความสำคัญของรูปร่างอนุภาค

- คุณสมบัติการไหล
- การจัดเรียงของอนุภาค
- ความหนืด

คุณสมบัติของอนุภาค

คุณสมบัติหลักมูล (Fundamental properties)	คุณสมบัติอนุพัทธ์ (Derived properties)
ขนาด (Size)	ความหนาแน่น (Density)
การแจกแจงขนาด (Size distribution)	ความพรุน (Porosity)
รูปร่าง (Shape)	การจัดเรียงของอนุภาค (Packing arrangement)
พื้นที่ผิว (Surface area)	ความฟู (Bulkiness)
	คุณสมบัติการไหล (Flow property)
	การอัดแน่น (Compaction)

Fundamental Properties

ขนาดอนุภาค: Particle Size

- โดยทั่วไปการแสดงความขนาดของอนุภาคทรงกลม จะหมายถึง เส้นผ่าศูนย์กลาง (diameter) ของทรงกลมนั้น แต่ผงยาโดยปกติทั่วไปจะมีรูปร่างไม่แน่นอนและมีลักษณะไม่สมมาตร (asymmetry) จึงต้องแสดงความขนาดด้วย ค่าเส้นผ่าศูนย์กลางทรงกลมสมมูล (equivalent spherical diameter)
- เส้นผ่าศูนย์กลางของทรงกลมที่มีคุณสมบัติบางประการที่เท่ากับอนุภาคไม่เป็นทรงกลมที่ต้องการวัดขนาด ซึ่งเส้นผ่าศูนย์กลางทรงกลมสมมูล มีได้หลายชนิดขึ้นกับวิธีการที่ใช้วัด

1. Surface diameter (d_s)

คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของทรงกลมที่มีพื้นที่ผิวเท่ากับอนุภาคที่ต้องการวัด ; **วิธีการดูดซับแก๊ส**

2. Volume diameter (d_v)

คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของทรงกลมที่มีปริมาตรเท่ากับอนุภาคที่ต้องการวัด

3. Projected diameter (d_p)

คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของทรงกลมที่มีพื้นที่ภาพฉาย (projected area) เท่ากับอนุภาคซึ่งวางอยู่ในสภาพที่มั่นคงที่สุดบนพื้นราบเมื่อมองในแนวตั้ง ; **วิธีใช้กล้องจุลทรรศน์**

4. Stoke's diameter (d_{st})

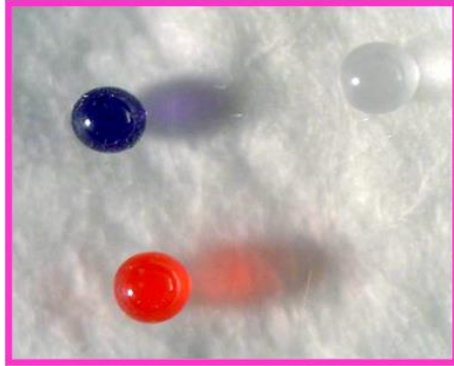
คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของทรงกลมที่มีอัตราเร็วการนอนก้น (sedimentation rate) ซึ่งคำนวณจาก stokes law เท่ากับอนุภาคที่ต้องการวัด ; **วิธีการนอนก้น**

5. Volume - surface diameter (d_{vs})

คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของทรงกลมที่มีอัตราส่วนของพื้นที่ผิวต่อปริมาตรเท่ากับอนุภาคที่ต้องการวัด

Particle size = ขนาดอนุภาค

Ideal : “MONODISPERSE”



PARTICLE SIZE STANDARD

For

Particle analyzer

PARTICLE SIZE IN PHARMACEUTICAL = “POLYDISPERSE”

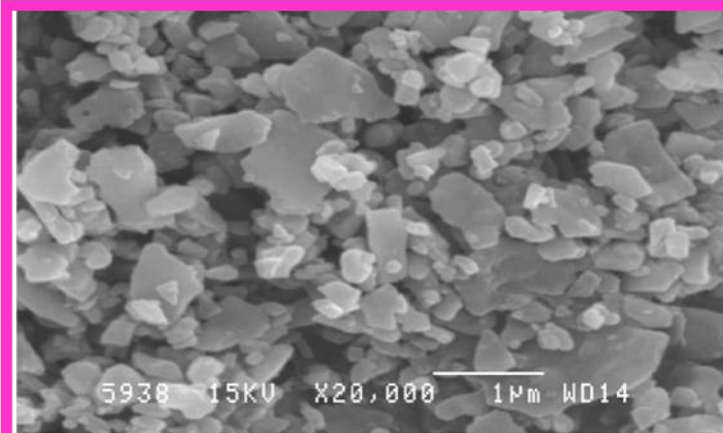


Figure 1: SEM image of the alumina sample used in the experiments.
[Figura 1: Imagem da amostra de alumina utilizada nos experimentos, obtida por microscopia eletrônica de varredura (MEV).]

PARTICLE SIZE IN PHARMACEUTICAL = POLYDISPERSE

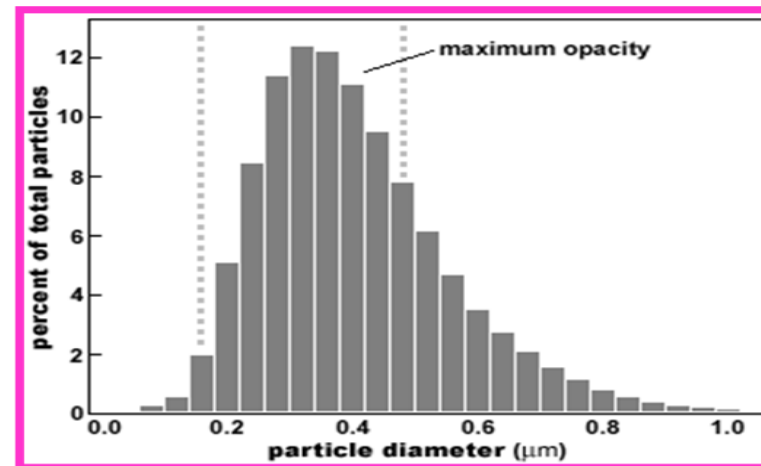
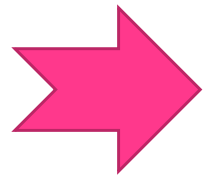
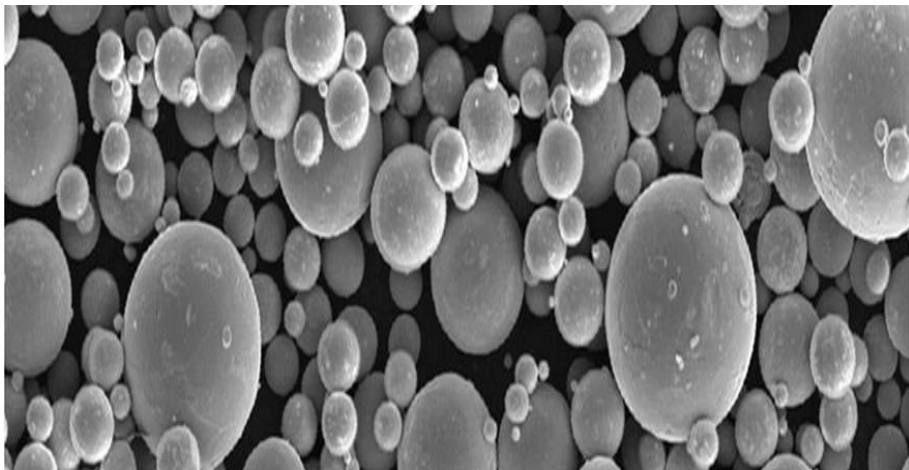


estimate size range

ปกติผงยาจะมีขนาดอนุภาคแตกต่างกัน ดังนั้นในการเปรียบเทียบผงยาแต่ละกลุ่ม จึงมักใช้

ค่าเส้นผ่าศูนย์กลางเฉลี่ยทางสถิติ ในการแสดงขนาดของอนุภาคที่ทำการวัด

- number fraction of each size range
- weight fraction of each size range



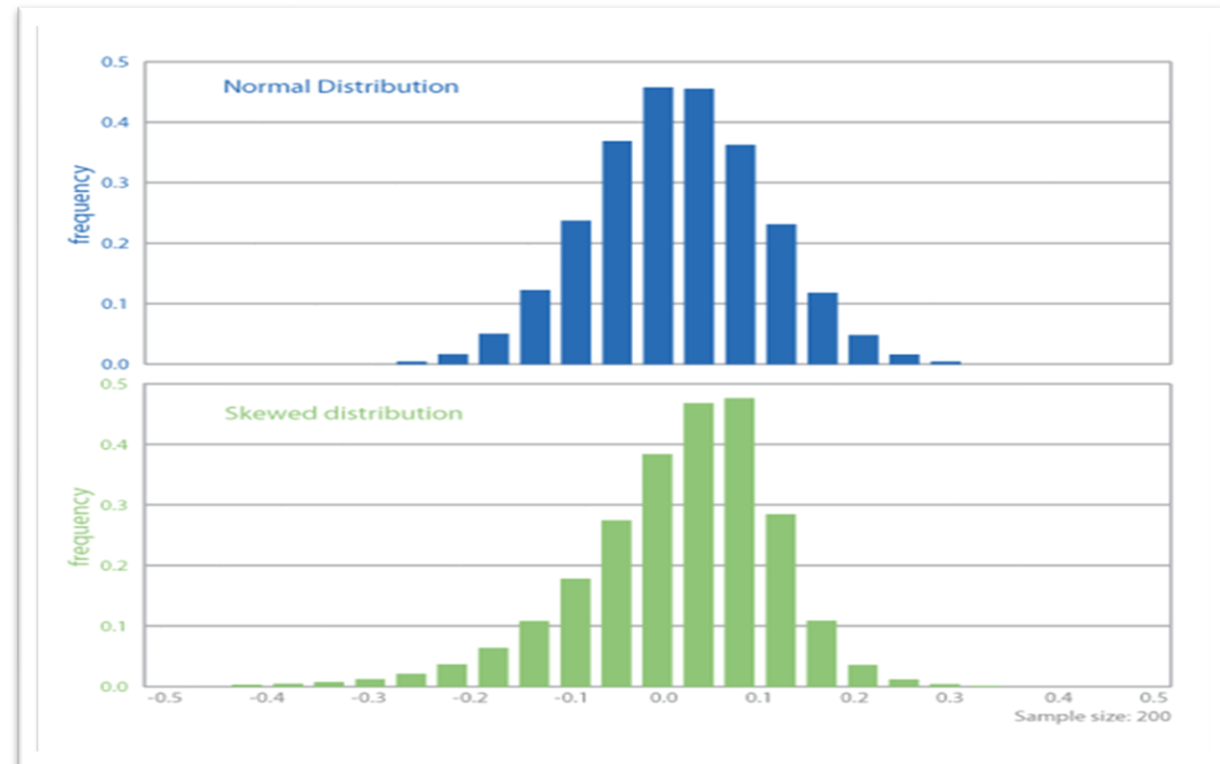
Particle size and Size distribution

ขนาดและการกระจายขนาด

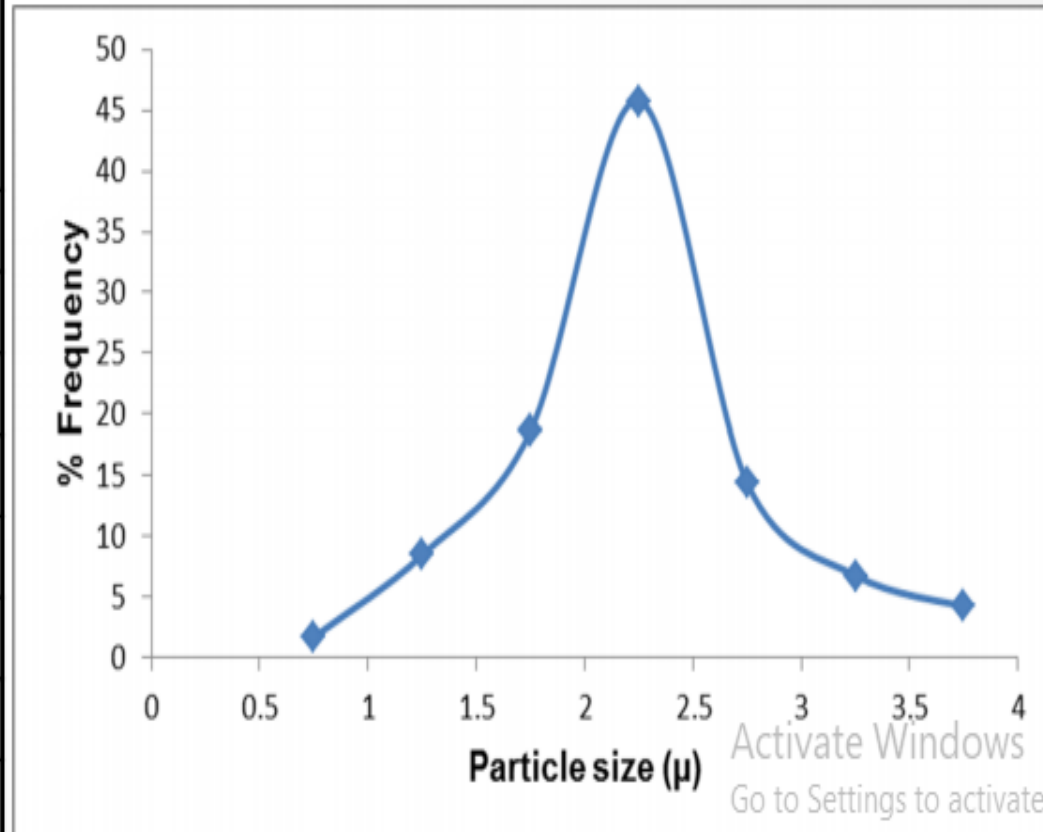
การแจกแจงขนาดอนุภาค หมายถึง การทราบปริมาณหรือจำนวนอนุภาคในแต่ละช่วงขนาด (size range) ว่ามีอยู่เท่าใดโดยอาจเป็นการแจกแจงโดยจำนวนหรือน้ำหนักของอนุภาค

การแจกแจงขนาดทำได้โดย

- ☐ สุ่มตัวอย่างผงยา โดยใช้เทคนิคที่เหมาะสม
- ☐ วัดขนาดอนุภาคผงยาโดยใช้วิธีวัดที่เหมาะสม
- ☐ จัดจำนวนหรือน้ำหนักของอนุภาคเป็นชั้นต่างๆ
- ☐ นับจำนวนของอนุภาคในแต่ละช่วงขนาด (ความถี่)
- ☐ นำมาคำนวณหาค่าทางสถิติต่างๆ



Size Range (μm)	Mean of Size Range, d_i (μm)	Number of particles in each size range, n_i	% Frequency $(n_i/N)*100\%$
0.50 – 1.00	0.75	2	1.7
1.00 – 1.50	1.25	10	8.5
1.50 – 2.00	1.75	22	18.6
2.00 – 2.50	2.25	54	45.8
2.50 – 3.00	2.75	17	14.4
3.00 – 3.50	3.25	8	6.8
3.50 – 4.00	3.75	5	4.2
		$N=\sum n_i = 118$	100

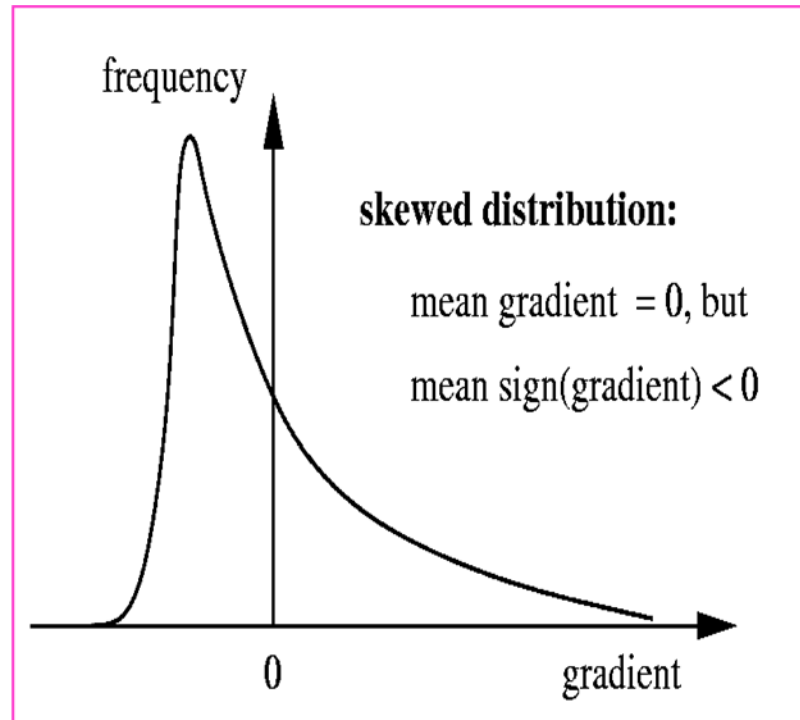
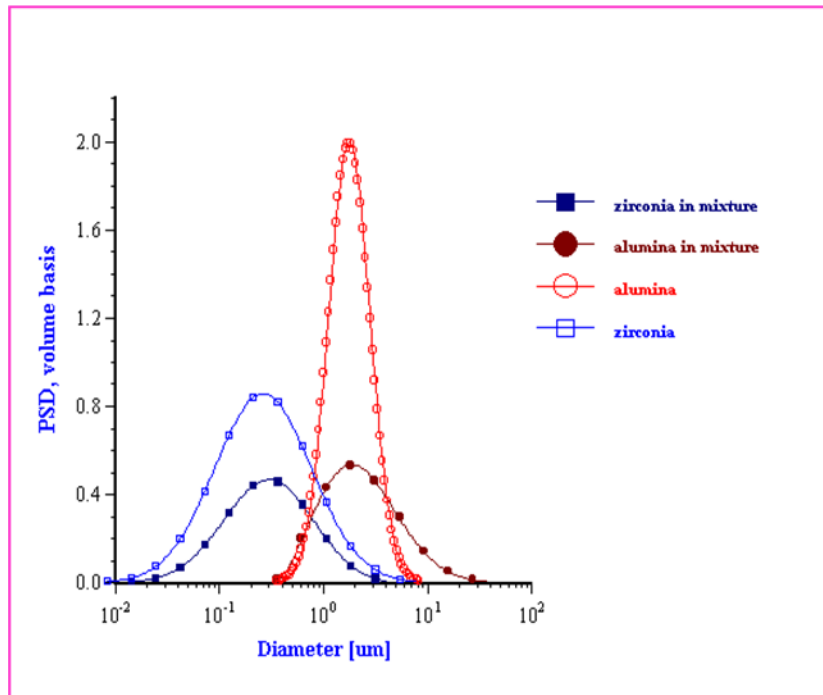


เส้นโค้งแจกแจงความถี่ (frequency distribution curve)

เป็นการเขียนกราฟระหว่างความถี่ (frequency) ซึ่งอาจเป็นจำนวนหรือน้ำหนักในแต่ละช่วงขนาด กับค่าเฉลี่ยของแต่ละช่วงขนาด โดยจุดสูงสุดของเส้นโค้ง คือ เส้นผ่าศูนย์กลางฐานนิยม (mode diameter)

❖ Normal distribution curve

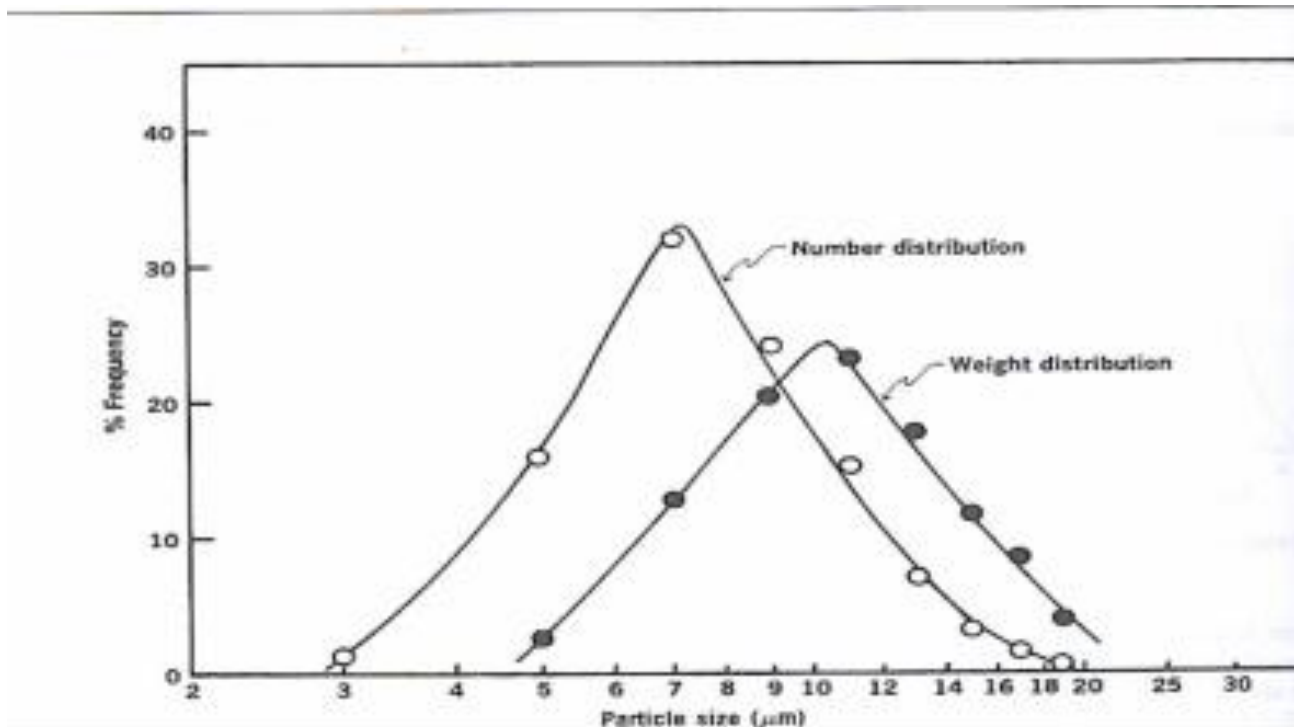
❖ Skewed curve



การแจกแจงขนาดในรูปแบบ log - normal (log - normal distribution)

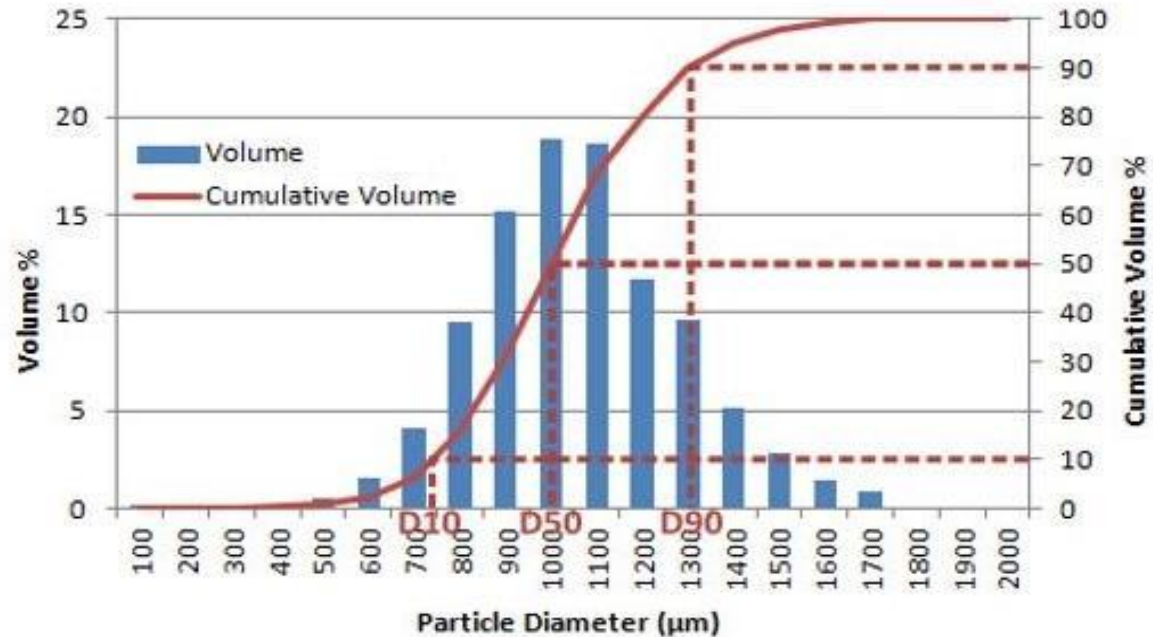
เมื่อนำข้อมูลการแจกแจงความถี่ชนิดเอียงที่ได้ มาเขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ (frequency) บน scale ปกติ กับ ค่าเฉลี่ยของแต่ละช่วงขนาด (particle diameter) บน scale log จะได้

เส้นโค้งแจกแจงความถี่แบบ log - normal ซึ่งจะปรับลักษณะเส้นกราฟที่เอียง ให้กลับมามีลักษณะสมมาตรที่เป็นรูปประฆัง (typical bell shaped)



การแจกแจงขนาดในรูปแบบ เส้นโค้งแจกแจงความถี่สะสม (cumulative distribution curve)

เป็นการเขียนกราฟระหว่างความถี่สะสม หรือเปอร์เซ็นต์ความถี่สะสม (cumulative percent frequency) กับค่าเฉลี่ยของแต่ละช่วงขนาด เส้นโค้งจะเป็นรูปตัว S หรือ sigmoid จากกราฟนี้สามารถหาเส้นผ่าศูนย์กลาง มัธยฐาน คือ ที่ความถี่สะสม 50 % หรือ จุดที่เส้นโค้งมีความชันสูงสุด



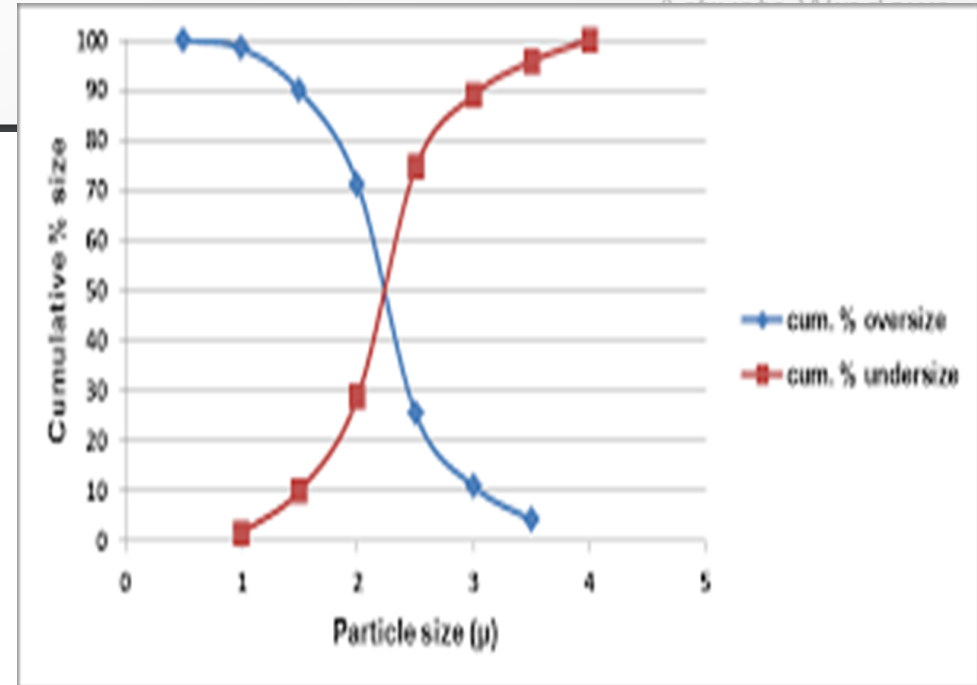
Size interval (μ)	Number (ni)	di (μ)	% Frequency	cum. % undersize	cum. % oversize
0.5 - 1	2	0.75	1.7	1.7	100
1 - 1.5	10	1.25	8.5	10.2	98.3
1.5 - 2	22	1.75	18.6	28.8	89.8
2 - 2.5	54	2.25	45.8	74.6	71.2
2.5 - 3	17	2.75	14.4	89	25.4
3 - 3.5	8	3.25	6.8	95.8	11.0
3.5 - 4	5	3.75	4.2	100	4.2
Sum	$\Sigma N=118$		100		

Cumulative % oversize:

The total percent of particles with size higher than the lower limit of each class interval

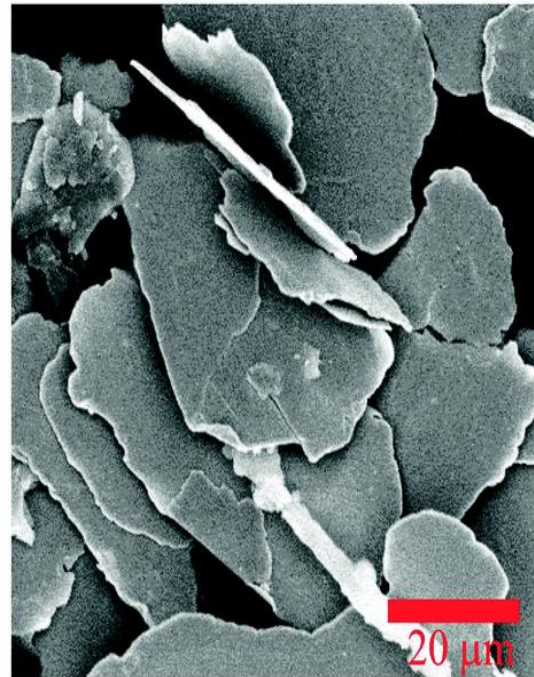
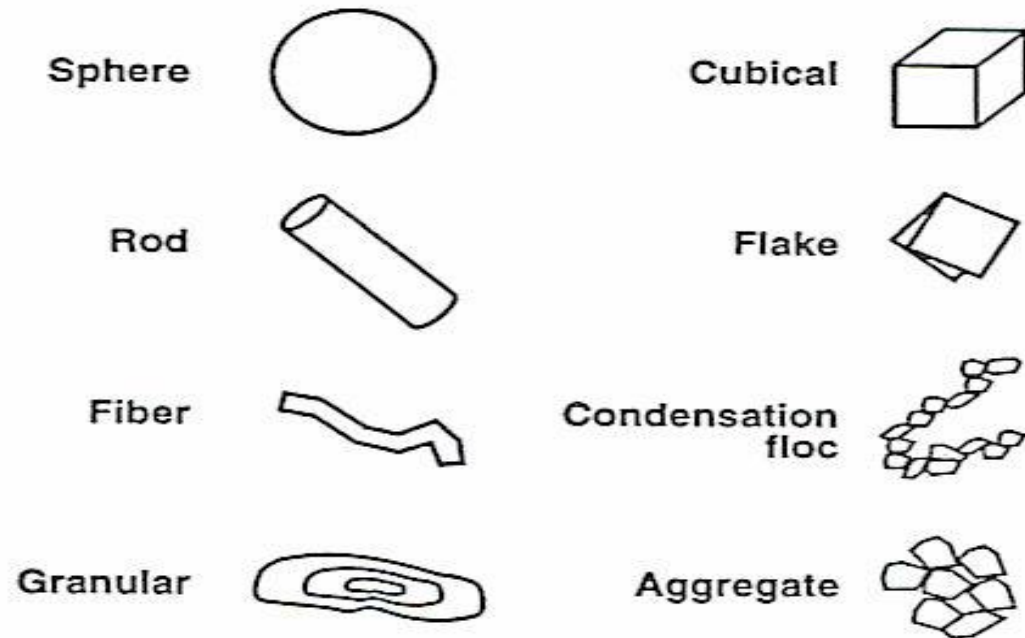
Cumulative % undersize:

The total % of particles with size lower than the upper limit of each class interval

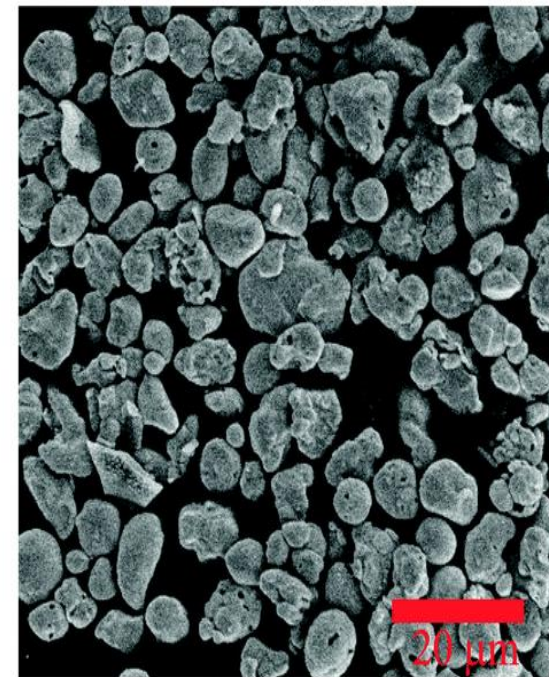


รูปร่างอนุภาค: Particle Shape

- รูปร่างของอนุภาคมีผลต่อคุณสมบัติด้านการไหลและการจัดเรียงตัวของผงยา อนุภาคที่มีรูปร่างแตกต่างกันจะแสดงคุณสมบัติด้านดังกล่าวที่แตกต่างกัน

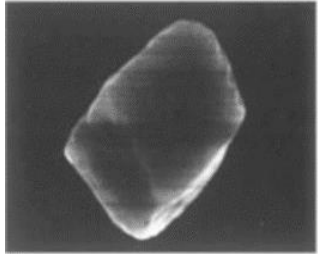


Flake



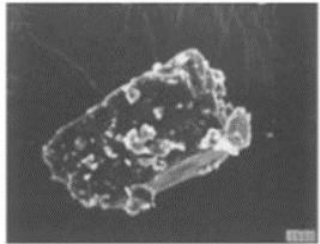
Sphere

5 μ m



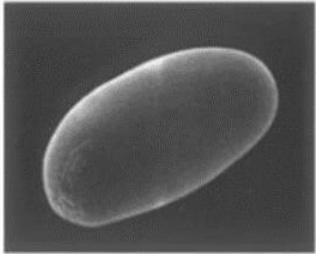
Corn starch

30 μ m



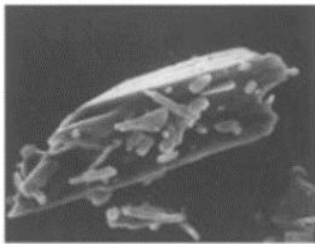
Ascorbic acid

5 μ m



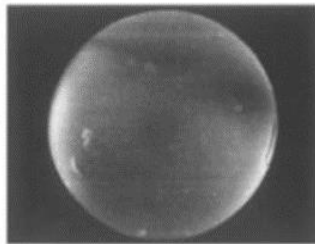
Potato starch

30 μ m



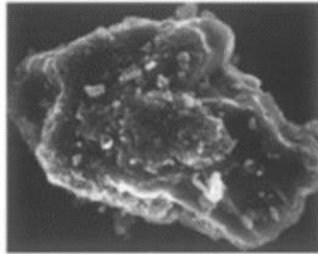
Acetaminophen

10 μ m



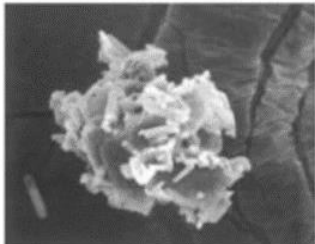
Glass beads

10 μ m

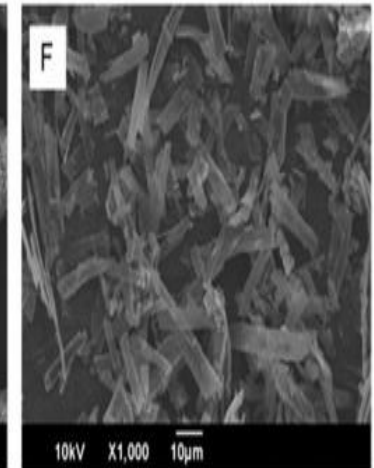
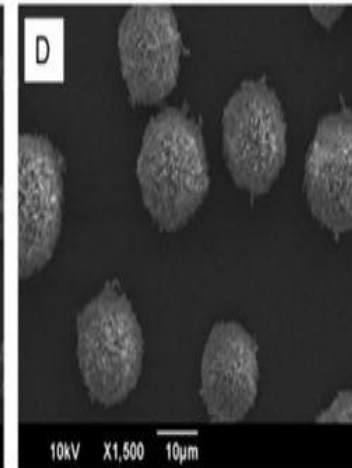
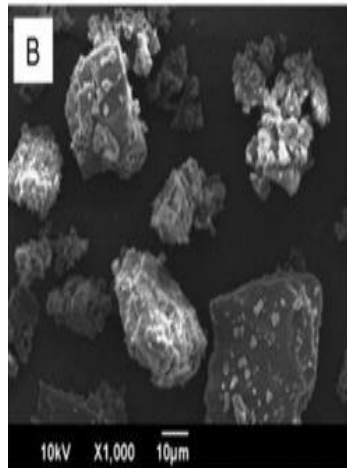
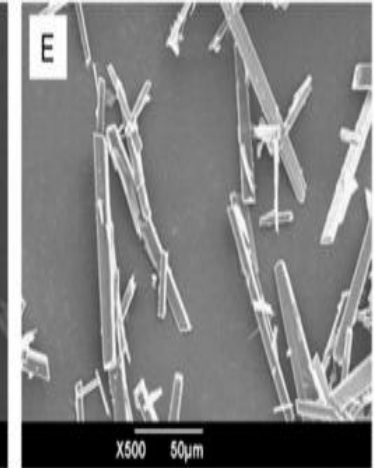
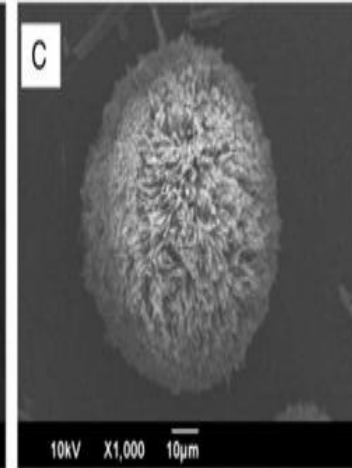
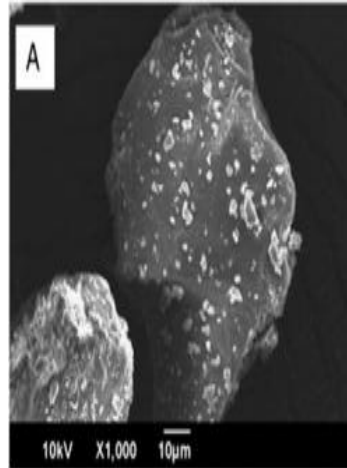


Lactose

30 μ m



Ethenzamide



วิธีการวัดขนาดอนุภาค

particle size measurement

การวัดขนาดอนุภาค มี 2 วิธี คือ

1. วิธีวัดโดยตรง(Direct method)

เป็นวิธีการวัดที่สามารถมองเห็นทั้งขนาดและรูปร่างของอนุภาคโดยตรง เช่น วิธีใช้กล้องจุลทรรศน์

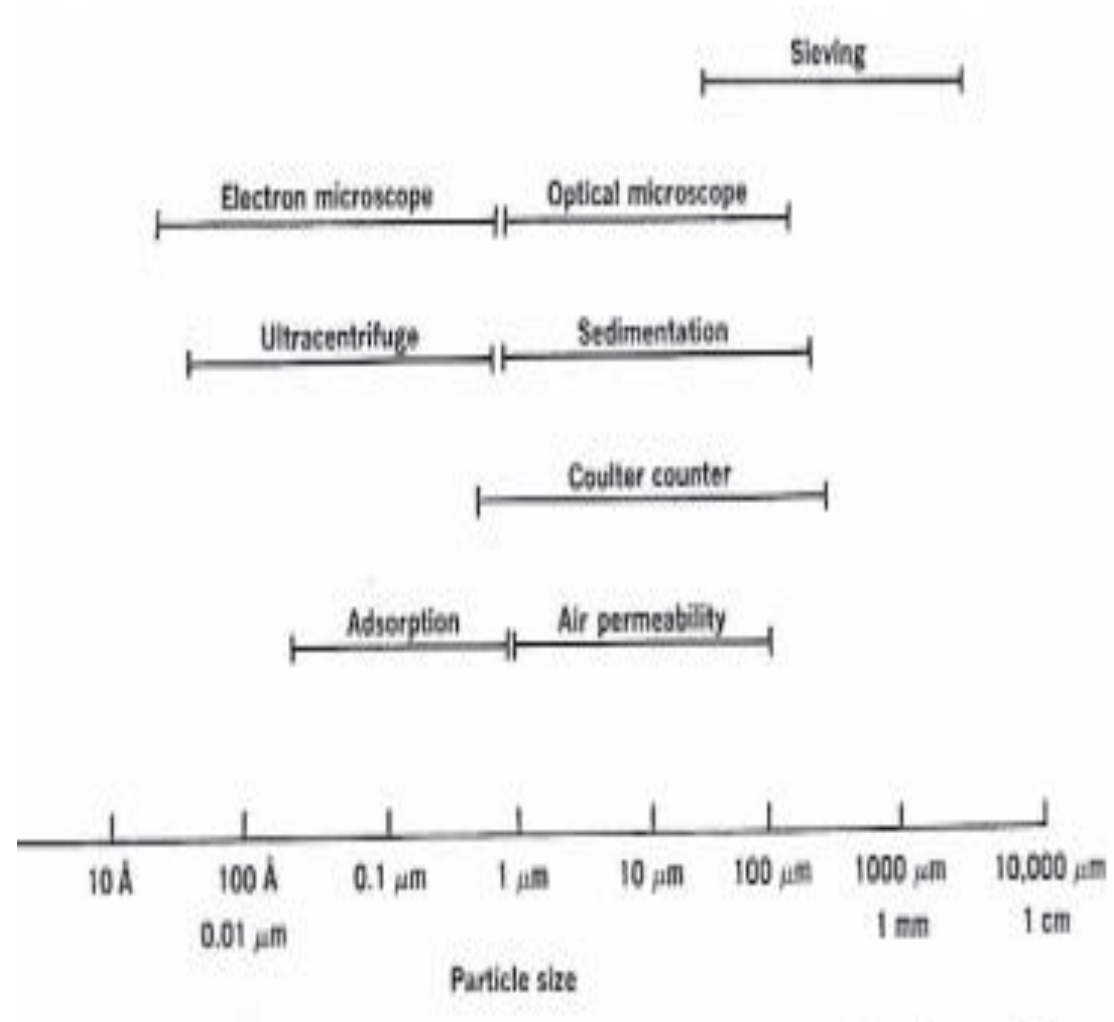
2. วิธีวัดโดยอ้อม (Indirect method)

เป็นวิธีการวัดคุณสมบัติอย่างใดอย่างหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับขนาดอนุภาค แล้วนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณหาขนาดอนุภาค

Size measurement

การเลือกวิธีการวัดขนาดอนุภาค พิจารณาจาก

- จุดประสงค์, การใช้ประโยชน์ของข้อมูล
- ลักษณะหรือคุณสมบัติของผงยา
- ความพร้อมของเครื่องมือ
- ช่วงขนาดอนุภาค



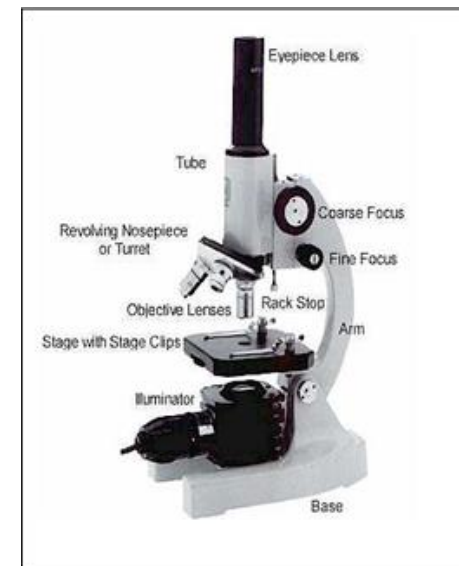
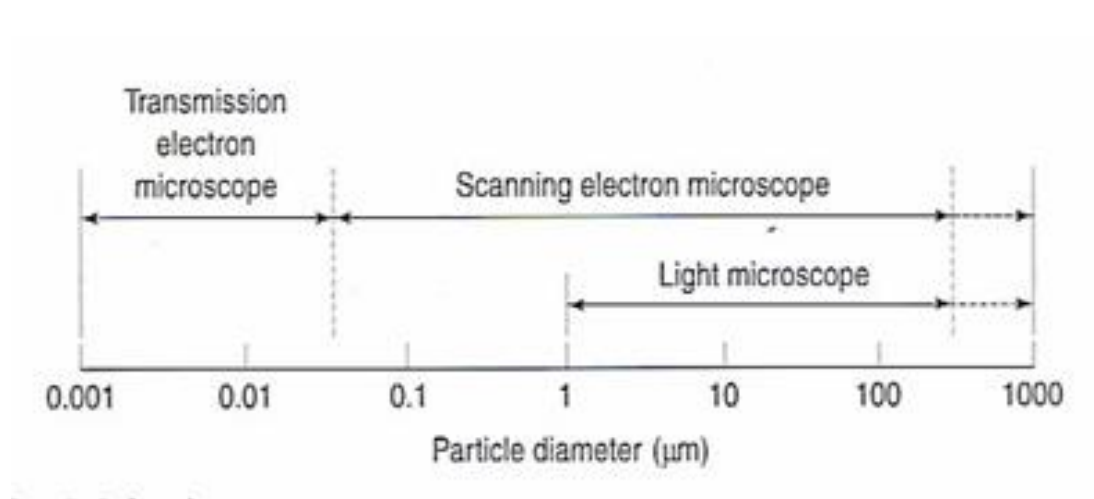
Microscopic method

วิธีใช้กล้องจุลทรรศน์ (optical microscopy)

- สามารถใช้วัตถุอนุภาคที่มีช่วงขนาดต่างกันขึ้นกับชนิดของกล้องจุลทรรศน์ซึ่งมีกำลังแยกแตกต่างกัน นิยมใช้สำหรับการวัดขนาดอนุภาคที่อยู่ในช่วง $0.2 - 100 \mu\text{m}$ โดยมีกำลังขยายสูงสุดได้ถึง 600 เท่า (600x)

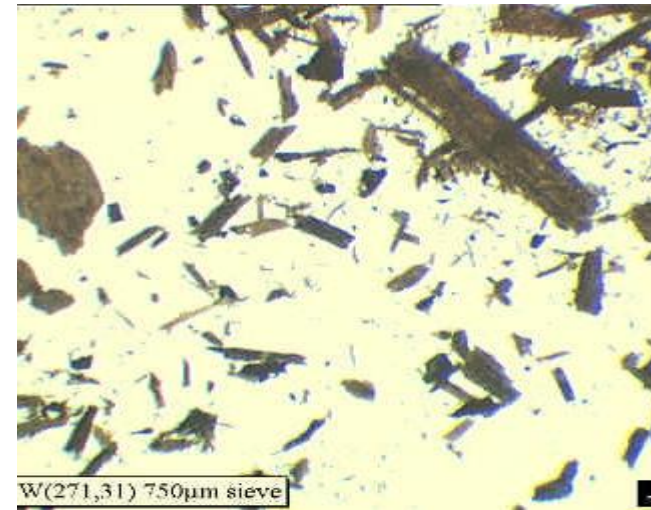
วิธีใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscopy)

- กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscope) จะมีกำลังขยายที่สูงกว่าได้ถึง 90,000 เท่า (90000 x)





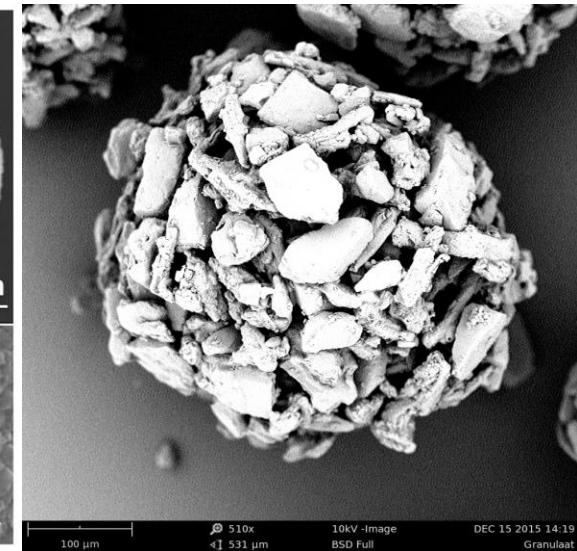
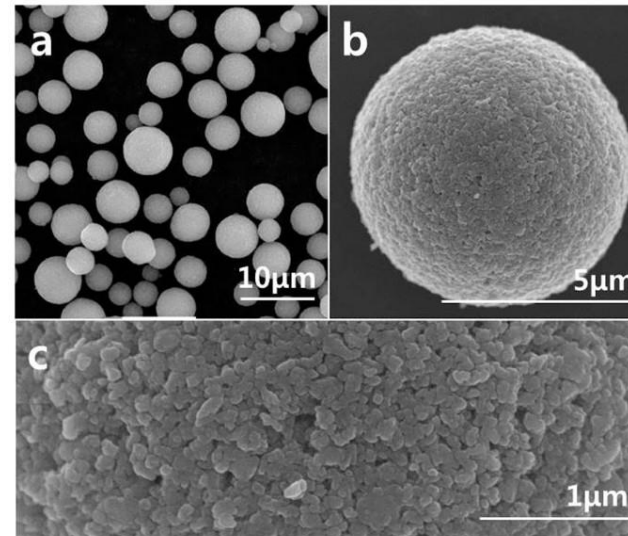
Optical microscope



W(271,31) 750μm sieve



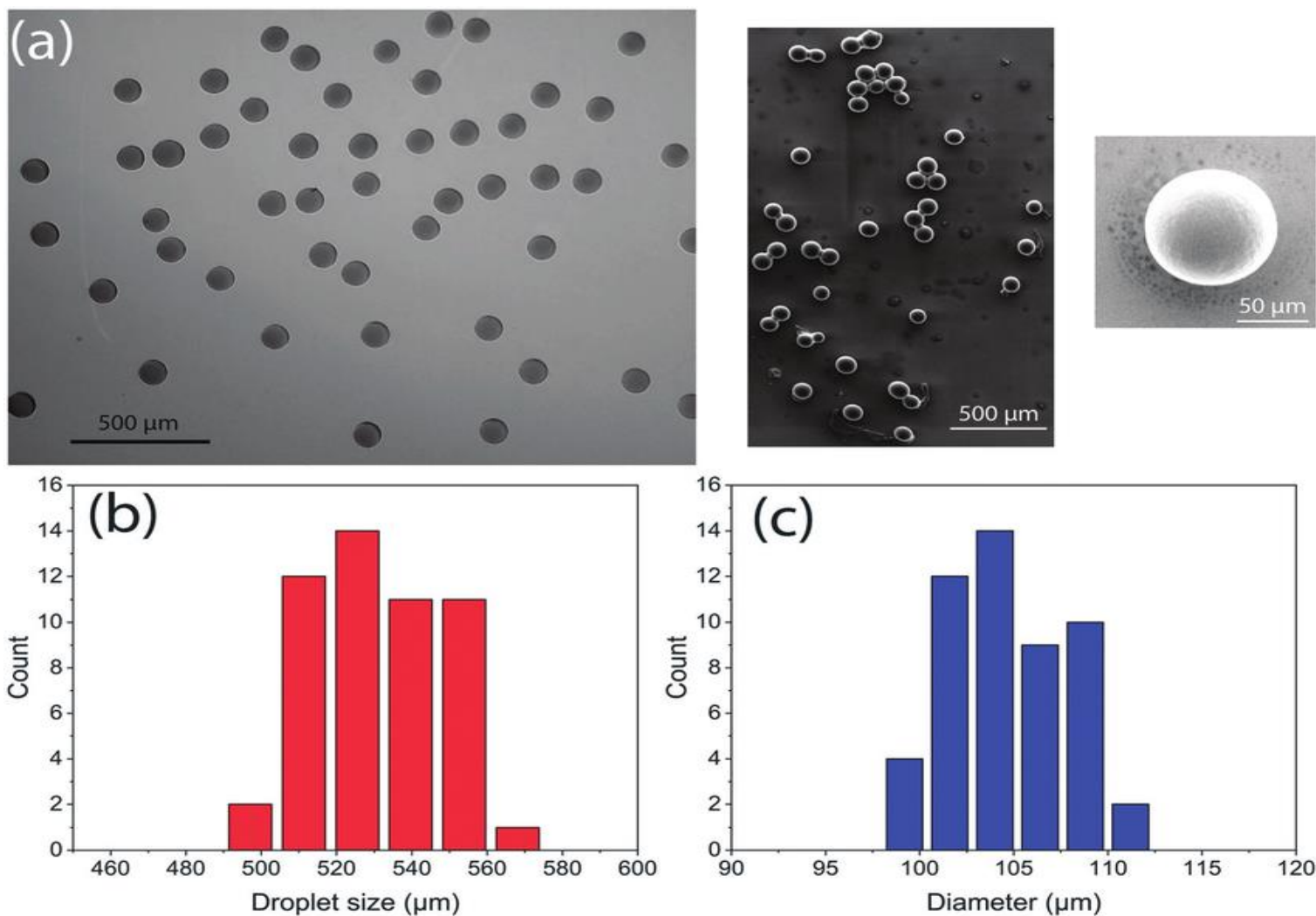
Scanning electron microscope



510x 10kV -Image DEC 15 2015 14:19
41 531 μm BSD Full Granulaat

ขั้นตอนการวัดหาขนาดอนุภาคโดยใช้กล้องจุลทรรศน์

- สุ่มตัวอย่างผงยา
- ทำการเทียบมาตรฐานของ micrometer
- หยดตัวอย่างอนุภาคที่แขวนลอยในของเหลวลงบนแผ่น slide เช่น อนุภาคในอีมีลชัน หรือ ยาแขวนตะกอน แต่ถ้าเป็นผงแห้ง ต้องหยดของเหลวที่เหมาะสมเพื่อช่วยกระจายอนุภาคออกจากกัน ของเหลวที่ใช้ ได้แก่ น้ำ, glycerin, mineral oil หรือ terpentine oil
- ปรับกำลังขยายกล้องให้สูงสุด
- วัดขนาดอนุภาคโดยใช้เทคนิคที่เหมาะสม และนับจำนวนอนุภาคในแต่ละช่วงขนาด
- จำนวนอนุภาคที่นับอย่างน้อย 300 – 500 อนุภาค



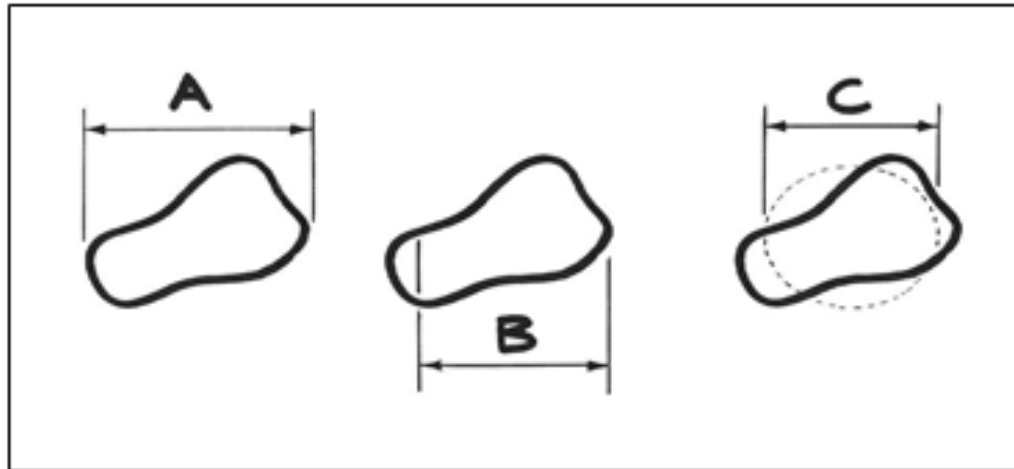
a) Optical (left) and electron (right) microscopy images of polyethylene glycol (PEG) particles synthesized with the droplet-based microfluidic system (b) histogram of droplet sizes measured with iDM; (c) histogram of PEG particle diameters measured by optical image processing.

เส้นผ่าศูนย์กลางที่นิยมใช้ในการวัดหาขนาดของอนุภาค มี 3 ชนิด

(A) Feret diameter คือเส้นผ่าศูนย์กลางที่วัดจากความยาวของเส้นสัมผัสที่ขนานกัน ระหว่างด้านตรงข้ามของอนุภาค

(B) Martin diameter คือ เส้นผ่าศูนย์กลางที่วัดจากความยาวของเส้นตรงที่ตัดแบ่งอนุภาคออกเป็น 2 ส่วน

(C) Projected area diameter เส้นผ่าศูนย์กลางของวงกลมที่มีพื้นที่เท่ากับอนุภาคที่ต้องการวัด



ข้อดีและข้อเสียของวิธีการใช้กล้องจุลทรรศน์

ข้อดี

1. เป็นวิธีวัดอนุภาคโดยตรง ไม่ยุ่งยาก
2. สามารถมองเห็นลักษณะและรูปร่างของอนุภาคได้
3. สามารถเก็บบันทึกขนาดและรูปร่างไว้ได้โดยใช้วิธีการถ่ายภาพ



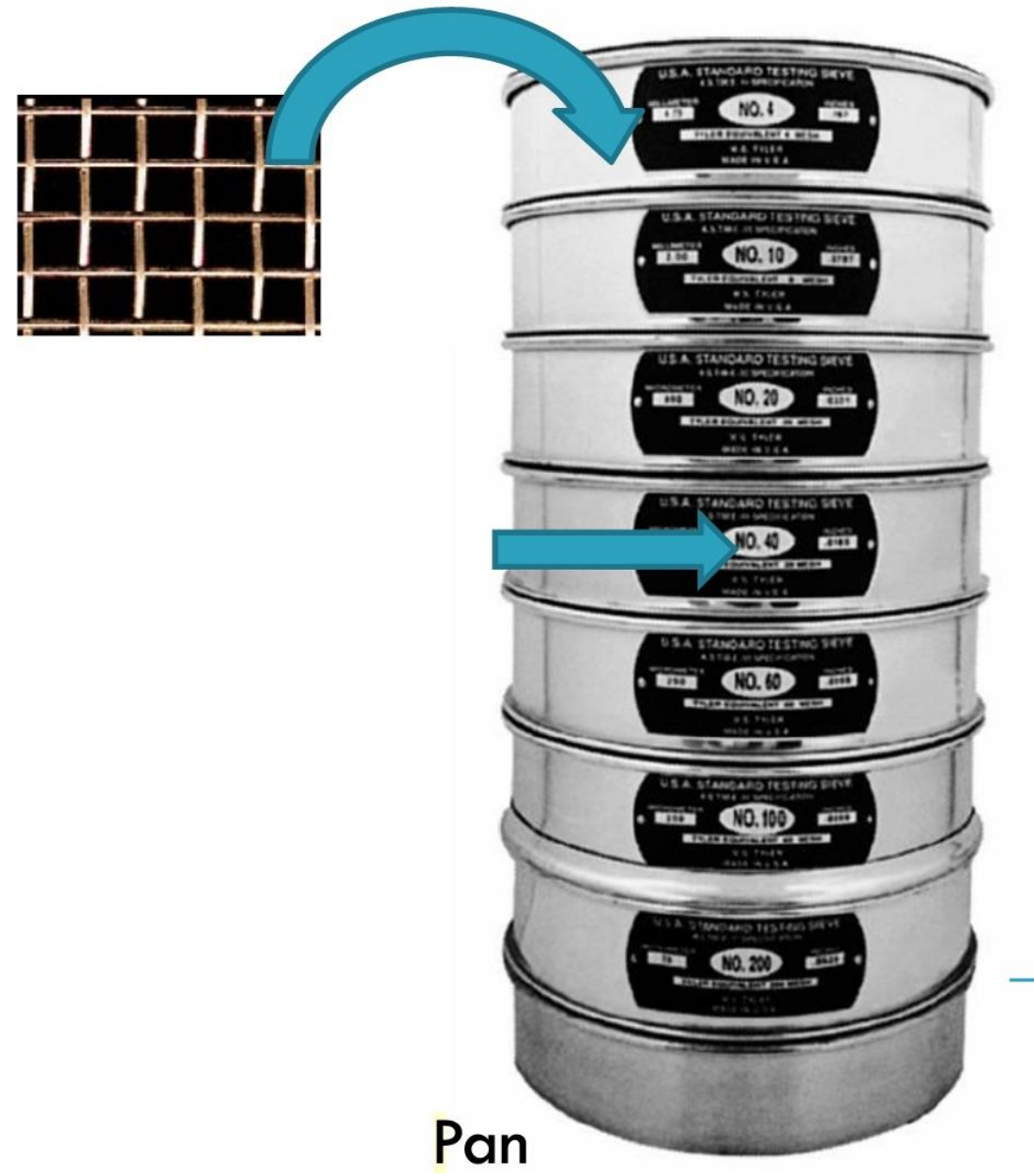
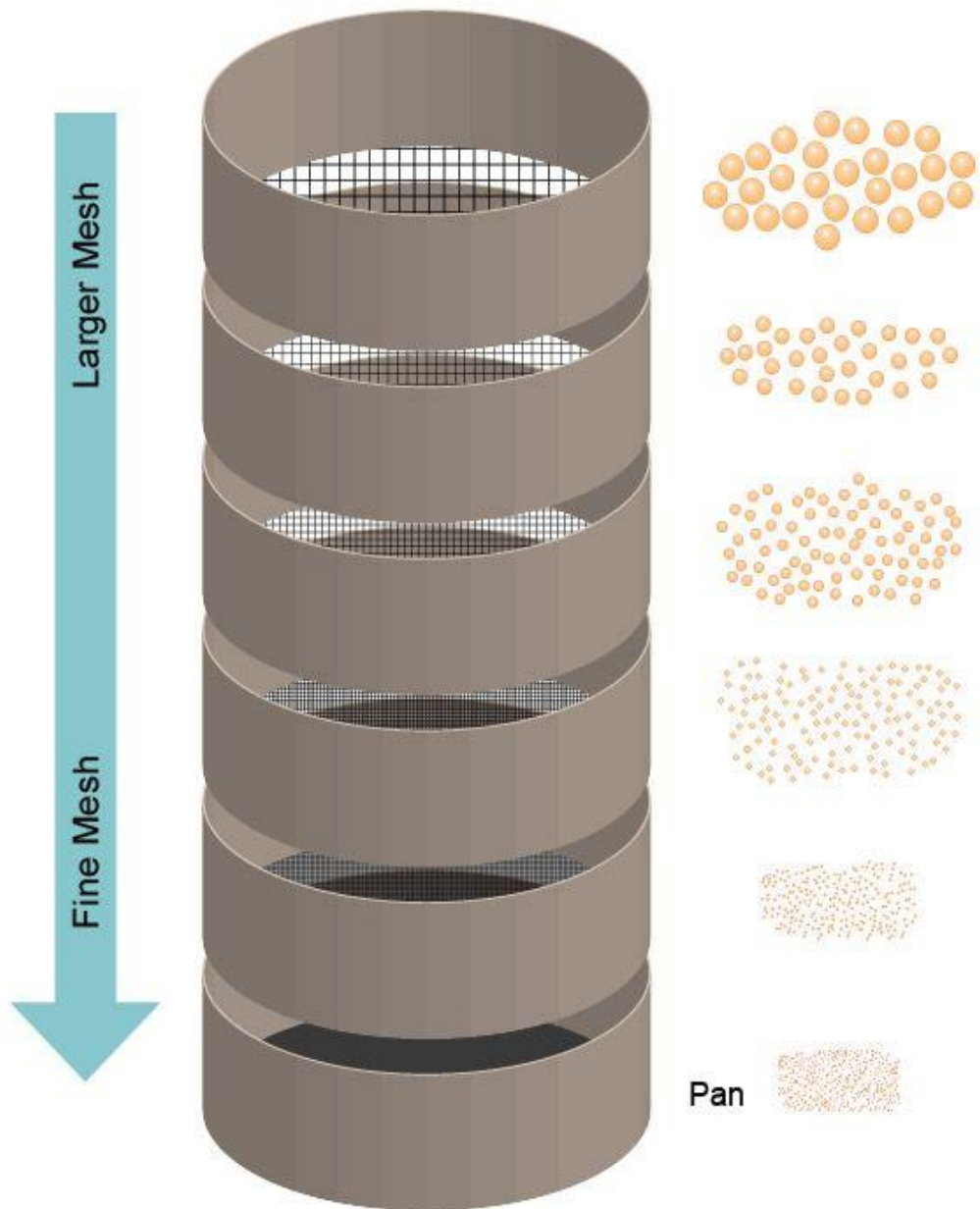
ข้อเสีย

1. ใช้เวลานาน ผู้วัดเกิดการล้าของสายตา
2. ผู้วัดต้องมีความชำนาญพอควร
3. สามารถวัดขนาดได้เพียง 2 มิติ คือ กว้างและยาว ไม่สามารถวัดความหนาได้ จึงทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้ โดยเฉพาะอนุภาคที่มีรูปร่างเป็นแผ่น

Sieving method

วิธีใช้แรง

- เป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับอนุภาคขนาดใหญ่ ประมาณ 50 - 500 μm การวัดและแยกขนาดของอนุภาคจะขึ้นกับขนาดของแรง
- ขนาดแรงหรือ หน่วยของขนาดอนุภาคโดยวิธีแรง เรียกว่า **mesh** ซึ่งหมายถึง จำนวนช่องเปิด (**aperture**) ใน 1 นิ้ว (**linear mesh**) โดย **aperture** คือขนาดช่องเปิดของ **screen**
- ใช้ชุดแรงที่มีช่องเปิดที่แตกต่างกันมาทำการหาขนาดและการกระจายขนาดของสารตัวอย่างได้
- วิธีการใช้แรงถือเป็นวิธีแบบ **go** หรือ **not go** โดยอนุภาคที่ตกค้างบนแรง เรียกว่า **oversize** หรือ **plus particle** ส่วนอนุภาคที่ผ่านแรง เรียกว่า **undersize** หรือ **minus particle**
- ค่าเฉลี่ยของขนาดอนุภาคที่วัดโดยวิธีการใช้แรงเป็นค่าเฉลี่ยชนิดน้ำหนัก (**weight mean**)



ขั้นตอนการวัด

- จัดเรียงแรงมาตรฐาน 5 – 6 อัน / 1 ชุด โดยให้แรงที่มีรูปเปิดใหญ่สุดอยู่บนสุด และแรงที่มีรูปเปิดเล็กสุดอยู่ล่างสุด
- ชั่งผงยาที่ต้องการวัดในปริมาณที่เหมาะสม โดยใส่ผงยาในแรงอันบนสุด
- เขย่าชุดแรงมาตรฐานนี้ด้วยเครื่องเขย่า 5 – 10 นาที
- ชั่งผงยาที่ค้างอยู่บนแต่ละแรง
- วิเคราะห์ข้อมูลเพื่อนำมาหาขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเฉลี่ยที่แสดงเป็นค่าเส้นผ่าศูนย์กลางทรงกลมสมมูลในรูปของ sieve diameter (d_s)



เบอร์แรงที่ ผงยา ผ่าน / ค้าง	ค่าเฉลี่ย เลขคณิต μ_m (d)	น้ำหนักผงยาที่ ค้างบนแรง (g)	% ของผงยาที่ ค้างบนแรง (% n)	ขนาดน้ำหนัก (% n d)
30 / 45	470	57.6	13.0	6110
45 / 60	300	181.0	41.2	12360
60 / 80	213	110.0	25.0	5325
80 / 100	163	49.7	11.3	1841.9
100 / 140	127	20.0	4.5	571.5
140 / 200	90	<u>22.0</u>	<u>5.0</u>	<u>450</u>
		$\sum n = 440.0$	$\sum \% n = 100$	$\sum n d = 26658.4$

$$D_{av} = 26658.4 / 100$$

$$= 266.584 \mu m$$

ข้อดีและข้อเสียของวิธีใช้แรง

- ข้อดี
1. ง่าย ใช้เวลาน้อย ไม่ต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญ ราคาถูก
 2. ข้อมูลเป็น reproducible
 3. เหมาะกับผงยาที่ละลายน้ำได้
 4. วัดได้ช่วงขนาดค่อนข้างกว้าง
 5. สามารถแยกอนุภาคของสารเป็นส่วนๆตามขนาดออกมาเพื่อใช้ในการศึกษาต่อไปได้

ข้อเสีย วิธีนี้อาจเกิดการคลาดเคลื่อนได้จาก

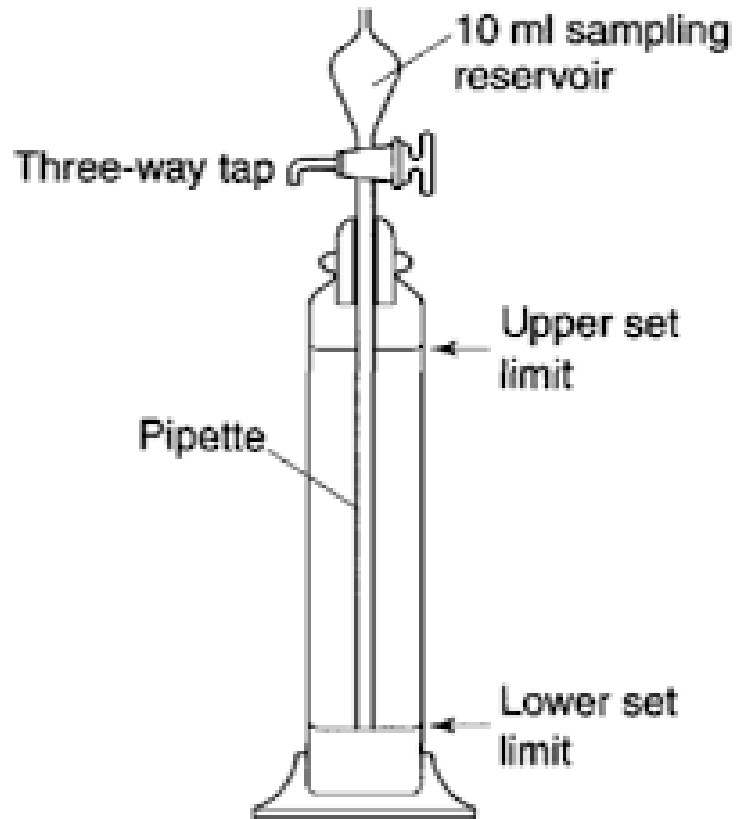
- ผงยาบางอย่างดึงดูดกันด้วยไฟฟ้าสถิตย์
- ผงยาชนิด hygroscopic ถูกความชื้น จับกันเป็นก้อน หรือ ผงยาที่เกาะติดส่วนอนุภาคเปราะ จะมีการแตกหักขณะทำการแรง
- ผงยาที่มีขนาดต่างกันมาก จะใช้เวลาในการผ่านแรงต่างกันด้วย
- ผงยาที่มีขนาดเล็กละเอียดมากๆ (ต่ำกว่า 100 micron) ควรเลือกใช้วิธีอื่น

Sedimentation method

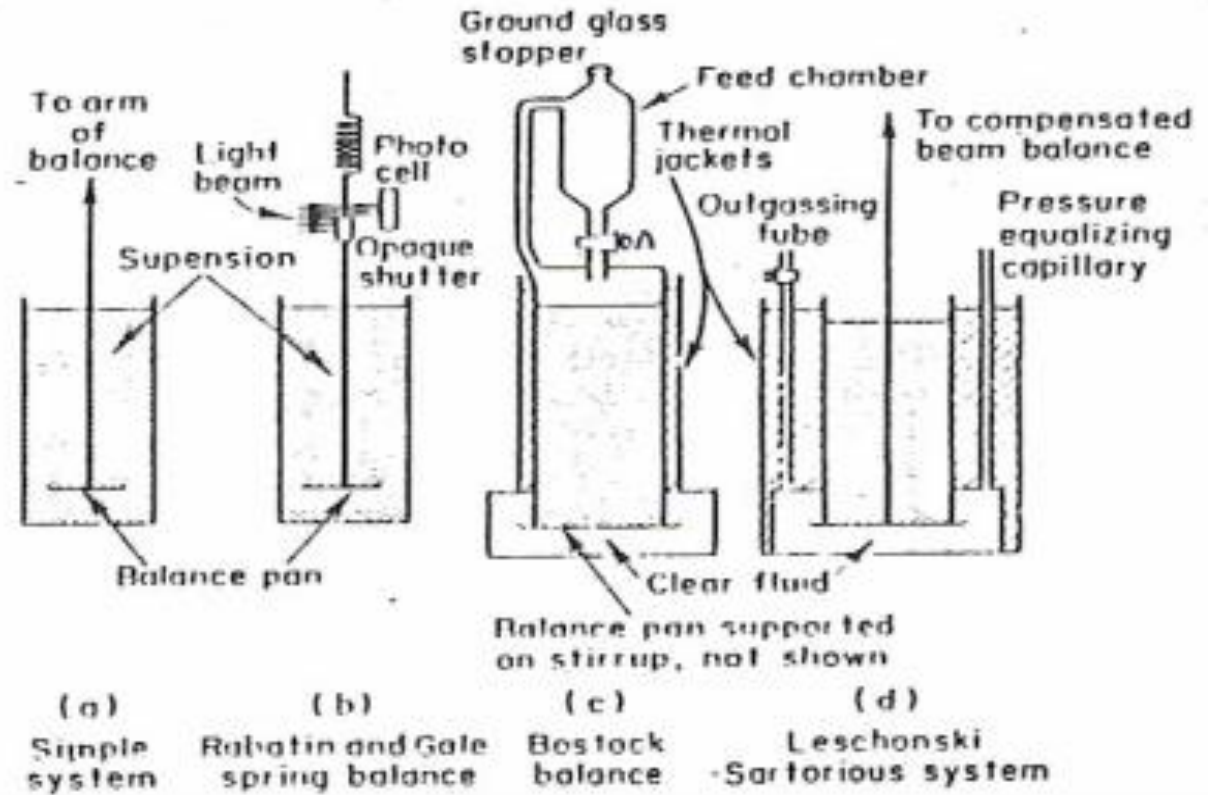
วิธีการนอนก้น

- ใช้หลักการวัดอัตราการนอนก้นของอนุภาคในตัวกลางที่เป็นของไหล เช่น อากาศ น้ำ ภายใต้อิทธิพลของแรงโน้มถ่วงของโลก (**gravity sedimentation**) หรือ แรงหมุนเหวี่ยง ซึ่งอัตราการนอนก้นจะมีความสัมพันธ์กับเส้นผ่าศูนย์กลาง โดยใช้ **Stokes' Law**
- วิธีการนอนก้นจะได้ข้อมูลการแจกแจงความถี่ตามน้ำหนักและเป็นชนิดขนาดเล็กกว่า d_{st} เพราะอนุภาคขนาดใหญ่จะนอนก้นเร็วกว่า

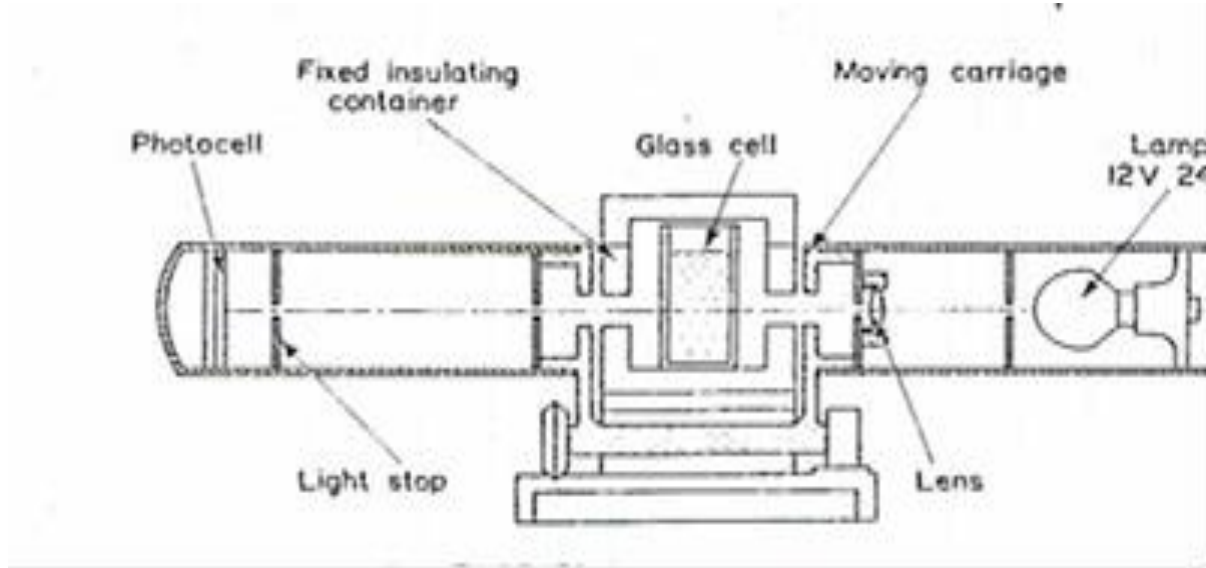
Pipette Method; Andreason pipette



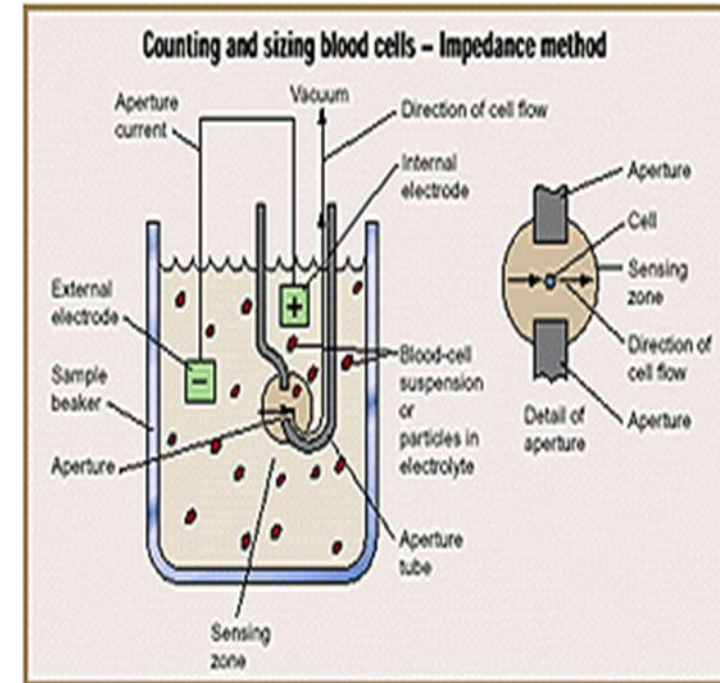
Sedimentation Balance Method



Turbidimetric Method, photosedimentation method



Particle volume measurement ; Coulter counter



Equivalent spherical diameter = D_v
(oversize)

Derived Properties

คุณสมบัติอนุพัทธ์ (Derived properties)

- ความหนาแน่น (Density)
- ความพรุน (Porosity)
- การจัดเรียงของอนุภาค (Packing arrangement)
- ความฟู (Bulkiness)
- คุณสมบัติการไหล (Flow property)
- การอัดแน่น (Compaction)

Density ; ความหนาแน่น

ความหนาแน่น หมายถึง มวลหรือน้ำหนักของสารต่อหนึ่งหน่วยปริมาตร

$$\rho \text{ หรือ } D = M / V$$

True density , Granule density , Bulk density



1 ความหนาแน่นจริง (True density, Particle density, ρ)

: เป็นความหนาแน่นของเนื้ออนุภาคเท่านั้น ไม่รวมช่องว่างหรือรูเล็กๆภายในอนุภาค

- ปริมาตรที่แท้จริงของอนุภาค เรียกว่า True volume ซึ่งไม่รวมช่องว่างในอนุภาคและช่องว่างระหว่างอนุภาค
- วิธีหาความหนาแน่นจริงนั้นต้องหาปริมาตรจริงของผงยา โดยใช้วิธีแทนที่ด้วยของเหลวหรือแก๊ส
(liquid , gas displacement)

❖ Nonporous : Helium densitometer / pycnometer

❖ Porous : Helium densitometer

2. ความหนาแน่นแกรนูล (Granule density, ρ_g)

: เป็นความหนาแน่นของเนื้ออนุภาคที่รวมช่องว่างภายในอนุภาค (intraparticle space) ซึ่งมีขนาดเล็กกว่า $10 \mu\text{m}$ ซึ่งโมเลกุลของของเหลว เช่น น้ำ ปรอท แอลกอฮอล์ แทรกซึมเข้าไปแทนที่ไม่ได้ ปริมาตรที่ได้นี้ เรียกว่า ปริมาตรแกรนูล (granule volume, V_g)

$$V_g = V_p + \text{ช่องว่างภายในอนุภาค}$$
$$\rho_g = m/V_g$$

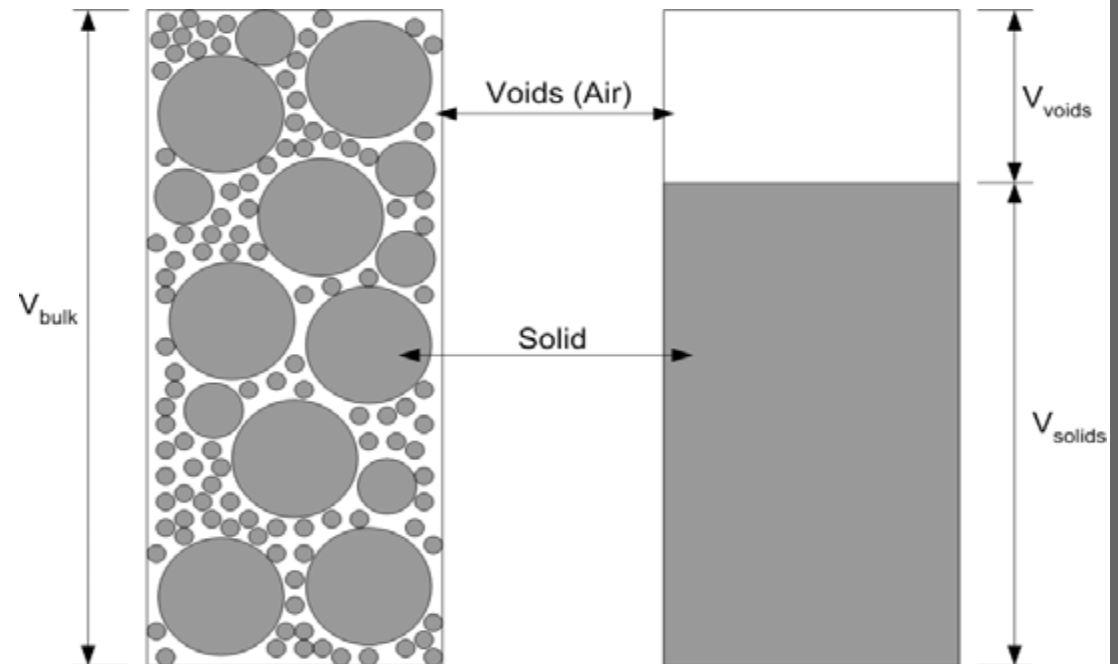
- พงยาที่ไม่มีรูพรุน จะมีค่าความหนาแน่นจริงเท่ากับความหนาแน่นแกรนูล จึงอาจใช้ได้ทั้งวิธี helium densimetry หรือ liquid displacement โดยใช้ปรอท
- พงยาที่มีรูพรุน ใช้วิธี liquid displacement

3. ความหนาแน่นปรากฏ (Bulk density, ρ_b)

: มวลสารหรือน้ำหนักต่อหน่วยปริมาตรของผงยาทั้งหมด ซึ่งรวมทั้งช่องว่างภายในอนุภาคและช่องว่างระหว่างอนุภาค ซึ่งเรียกว่า ปริมาตรปรากฏ (bulk volume, V_b)

$$V_b = V_p + \text{ช่องว่างภายในอนุภาค} + \text{ช่องว่างระหว่างอนุภาค}$$
$$\rho_b = m/V_b$$

“3 tapped method”



ในทางเภสัชกรรม อาจแบ่งผงยาได้เป็น 2 ชนิด คือ ชนิดเบา (light) และชนิดหนัก (heavy)

- **ผงยาชนิดเบา** เป็นผงยาที่มีความหนาแน่นปรากฏต่ำ และปริมาตรปรากฏสูง หรือความฟู (bulkiness) สูง มักมีขนาดเล็กละเอียด
- **ผงยาชนิดหนัก** เป็นผงยาที่มีความหนาแน่นปรากฏสูง มีความฟูต่ำ

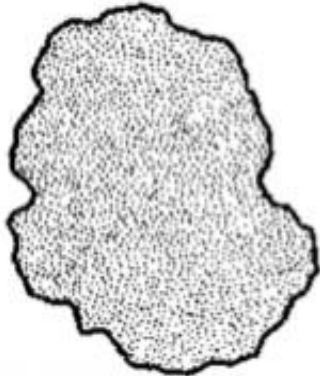
** ผงยาทั้ง 2 ชนิดมีความหนาแน่นจริงเท่ากัน **

ความหนาแน่นปรากฏมีประโยชน์ทางเภสัชกรรม ดังนี้

1. การเลือกขนาดเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตเภสัชภัณฑ์ เช่น เครื่องบดยา เครื่องผสมผงยา เครื่องป้อนผงยา เป็นต้น
2. การเลือกขนาดภาชนะบรรจุ เพื่อการขนส่งและการเก็บรักษาผงยา
3. การเตรียมแคปซูล เช่น การเลือกขนาดเปลือกแคปซูล
4. ตรวจสอบความสม่ำเสมอของวัตถุดิบ

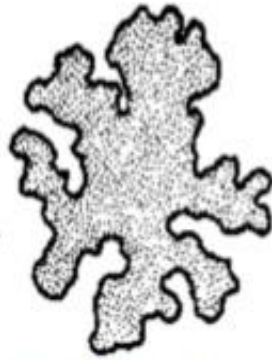
Porosity ; ความพรุน

ความพรุน หมายถึง อัตราส่วนระหว่างช่องว่างต่อปริมาตรของผงยานั้น นิยมแสดงเป็น เปอร์เซ็นต์ เรียกว่า เปอร์เซ็นต์ความพรุน (%porosity)



Non-porous solid

- Low specific surface area
- Low specific pore volume



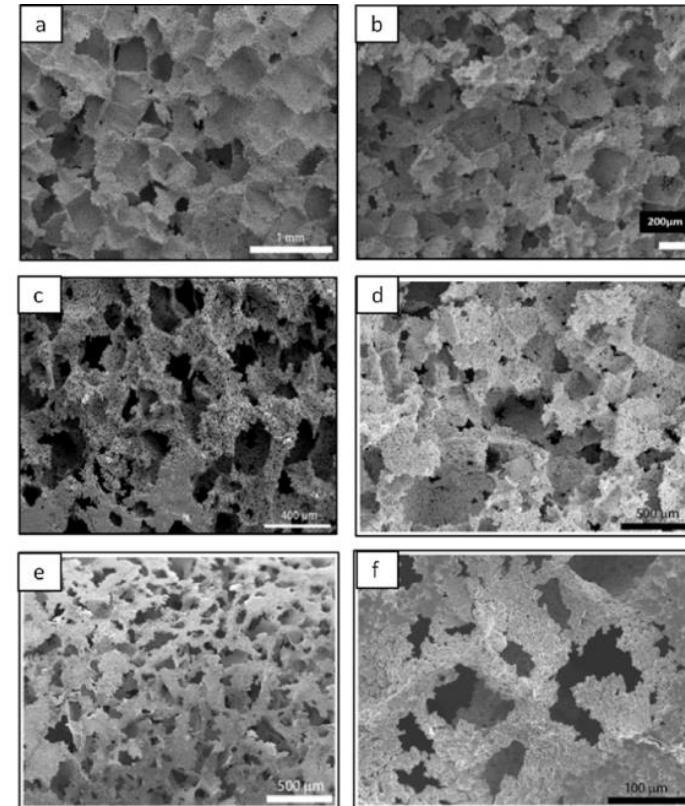
Porous solid

- High specific surface area
- High specific pore volume

Porous materials have highly developed internal surface area that can be used to perform specific function.

Almost all solids are porous except for ceramics fired at extremely high temperatures

F. Rouquerol, J. Rouquerol, K. S. W. Sing, Adsorption by Powders and Porous Solids, Academic Press, 1-25, 1999



1. ความพรุนรวม (Total porosity, ϵ) คืออัตราส่วนของช่องว่างทั้งหมดของผงยาต่อปริมาตรปรากฏของผงยา

$$\begin{aligned}\epsilon &= \frac{V_b - V_P}{V_b} \\ &= 1 - \frac{V_P}{V_b} \\ &= 1 - \frac{\rho_b}{\rho_p}\end{aligned}$$

2. ความพรุนระหว่างอนุภาค (Interparticle porosity , Interspace หรือ void porosity) เป็นอัตราส่วนของช่องว่างอนุภาคต่อปริมาตรปรากฏของผงยา

$$\begin{aligned}\varepsilon_{\text{interspace}} &= \frac{V_b - V_g}{V_b} \\ &= 1 - \frac{V_g}{V_b} \\ &= 1 - \frac{\rho_b}{\rho_g}\end{aligned}$$

3. ความพรุนภายในอนุภาค (Intraparticle porosity) เป็นอัตราส่วนของช่องว่างภายในอนุภาค ต่อปริมาตรแกรนูลของผงยา

$$\begin{aligned}\varepsilon_{\text{intraspace}} &= \frac{V_g - V_p}{V_g} \\ &= 1 - \frac{V_p}{V_g} \\ &= 1 - \frac{\rho_g}{\rho_p}\end{aligned}$$

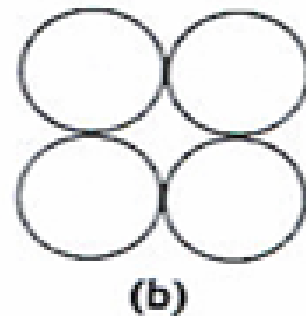
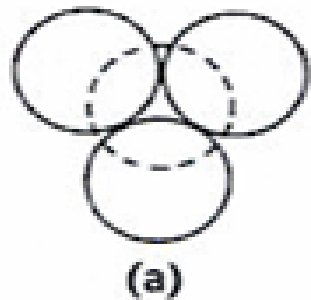
Packing Arrangement ; การจัดเรียงตัวของอนุภาค

1. การจัดเรียงแบบแน่นที่สุด หรือ แบบลูกบาศก์ทรงขนมเปียกปูน (closest หรือ rhombohedral packing)

การเรียงตัวแบบนี้ อนุภาคทรงกลมสามารถอยู่รวมกันได้มากที่สุดในปริมาตรจำกัดอันหนึ่ง แต่ละอนุภาคถูกล้อมรอบด้วยอนุภาคอื่น 12 อนุภาค ทำให้มีความพรุน 26 %

2. การจัดเรียงตัวแบบหลวมที่สุด หรือ แบบลูกบาศก์ (loosest , cubical - packing, most open) เป็นการเรียงโดย

อนุภาคทรงกลมหนึ่งวางอยู่บนอีกอนุภาคหนึ่งพอดี ดังนั้นแต่ละอนุภาคจึงถูกล้อมรอบด้วย 6 อนุภาค ทำให้มีความพรุน 48 %



Bulkiness หรือ Bulk; ความฟู

คือ ปริมาตรปรากฏจำเพาะของผงยา ซึ่งมีค่าเท่ากับส่วนกลับของความหนาแน่นปรากฏหรือปริมาตรปรากฏของผงยาต่อ 1 หน่วยน้ำหนัก (specific bulk volume) ความฟูจะขึ้นกับ

- ขนาดอนุภาค อนุภาคเล็กมีความฟูสูง
- การแจกแจงขนาด การแจกแจงขนาดกว้าง จะมีความฟูต่ำ
- ความหนาแน่นปรากฏ ถ้าผงยามีความหนาแน่นปรากฏเปลี่ยนแปลงมาก ผงยาก็จะมี
ความฟูแตกต่างกันมากด้วย

ความสำคัญของความฟูทางเภสัชกรรม

- การเลือกภาชนะบรรจุ
- การเลือกเปลือกแคปซูลที่ใช้บรรจุ
- การเลือกเครื่องผสมผงยา
- ใช้ตรวจสอบความสม่ำเสมอของผงยา



Flowability; คุณสมบัติด้านการไหล

สามารถแบ่งคุณสมบัติการไหลของผงยา ได้เป็น 2 ลักษณะ คือ

1. Free flowing หรือ dustibility เป็นผงยาที่มีการไหลคล่อง ค่า dustibility ที่สูง แสดงว่ามีการไหลดี

2. Stickiness หรือ cohesiveness เป็นผงยาที่มีการไหลไม่ดี มีแรงดึงดูดต่อกันสูง



การวัดคุณสมบัติการไหลของผงยา

1. การวัดค่า **angle of repose (ϕ)**

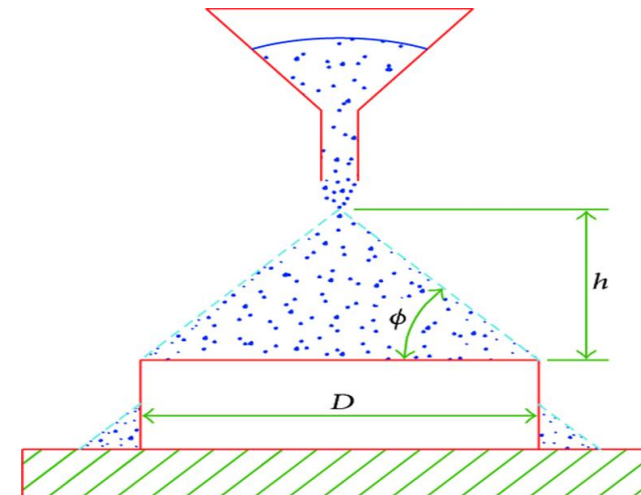
เป็นค่าแสดงถึงแรงเสียดทานของผงยา เป็นมุมที่ใหญ่ที่สุดที่ผิวของกองผงยากระทำต่อพื้นราบ เมื่อแรงเสียดทานระหว่างอนุภาคสมดุลกับแรงโน้มถ่วงของโลก

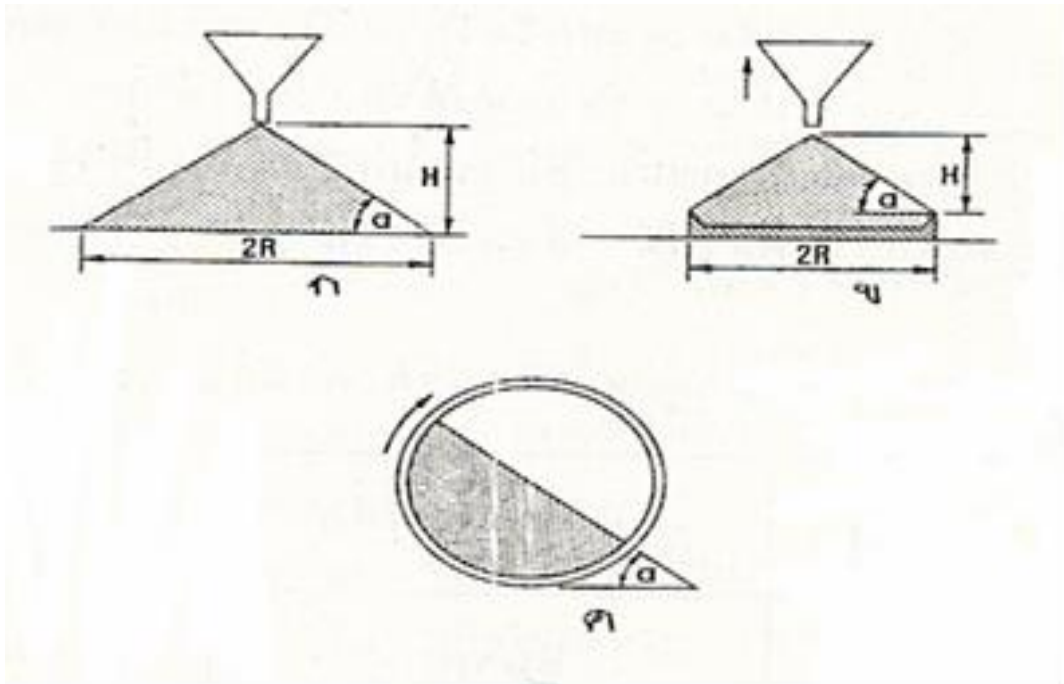
$$\tan \phi = \mu$$

เมื่อ $\tan \phi$ หรือ μ = สัมประสิทธิ์ของแรงเสียดทาน
(coefficient of friction)

h = ความสูงของกองผงยา

r = รัศมีของกองผงยา





a) Fixed - funnel and free standing cone

b) Fixed - bed cone

c) Revolving cylinder



Flow Property	Angle of Repose (degrees)
Excellent	25–30
Good	31–35
Fair—aid not needed	36–40
Passable—may hang up	41–45
Poor—must agitate, vibrate	46–55
Very poor	56–65
Very, very poor	> 66

การวัดคุณสมบัติการไหลของผงยา

2. การวัดค่าอัตราการไหล (Flow rate)

โดยใช้ flow meter เป็นการวัดจากการชั่งน้ำหนักของผงยาที่ไหลผ่านช่องเปิดเล็กๆ (orifice) ที่มีขนาดที่แตกต่างกันได้ ตั้งแต่ $1/8$ - $1/2$ นิ้ว ต่อหนึ่งหน่วยเวลา (g/sec)

3. การวัดค่าคุณสมบัติการตอกอัด (Compressibility)

โดยใช้ flow meter เป็นการวัดจากการชั่งน้ำหนักของผงยาที่ไหลผ่านช่องเปิดเล็กๆ (orifice) ที่มีขนาดที่แตกต่างกันได้ ตั้งแต่ $1/8$ - $1/2$ นิ้ว ต่อหนึ่งหน่วยเวลา (g/sec)

Compressibility:

$$\text{Compressibility} = \frac{\rho_t - \rho_0}{\rho_t} \times 100$$

where

ρ_t = Tapped bulk density

ρ = Initial bulk density



การวัดคุณสมบัติการไหลของผงยา

4. การวัดค่า **Hausner Ratio**

$$\text{Bulk Density} = \frac{\text{Weight (W)}}{\text{Volume(V1)}}$$

$$\text{Tapped Density} = \frac{\text{Weight (W)}}{\text{Volume(V2)}}$$

$$\text{Hausner Ratio (HR)} = \frac{\text{Tapped Density}}{\text{Bulk Density}}$$

$$\text{Carr's Index(CI)} = \frac{\text{Tapped density} - \text{Bulk density}}{\text{Tapped density}} \times 100$$

$$\text{Compressibility Index} = 100 \times \left(\frac{V_o - V_f}{V_o} \right)$$

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

Table 2: The relationship between Compressibility Index/Hausner ratio and flowability

Compressibility Index (%)	Flow character	Hausner ratio
<10	Excellent	1.00-1.11
11-15	Good	1.12-1.18
16-20	Fair	1.19-1.25
21-25	Passable	1.26-1.34
26-31	Poor	1.35-1.45
32-37	Very poor	1.46-1.59
>38	Very, very poor	>1.60

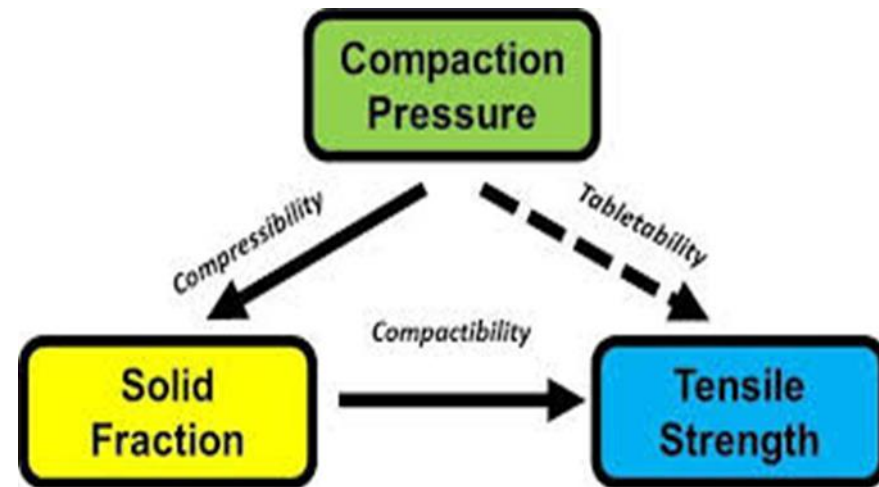
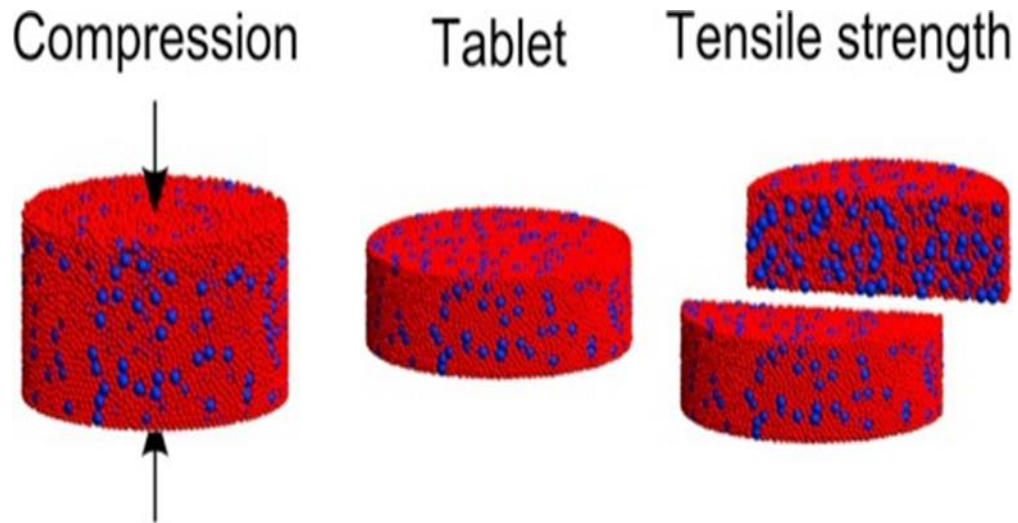
ปัจจัยซึ่งมีผลต่อคุณสมบัติการไหล

1. ขนาดอนุภาค ผงยาที่มีขนาดเล็ก จะมีการไหลไม่ดี โดยเฉพาะเมื่อขนาดเล็กกว่า $10\text{ }\mu\text{m}$
2. การแจกแจงขนาดอนุภาค หากการแจกแจงขนาดกว้าง มีผงยาขนาดเล็กมาก การไหลจะไม่ดี
3. รูปร่างอนุภาค อนุภาครูปร่างเป็นแท่งหรือแผ่นแบนจะมีการไหลไม่ดี อนุภาคทรงกลมการไหลดีที่สุด
4. ความหนาแน่นและความพรุน ผงยาที่มีความหนาแน่นสูง ความพรุนต่ำ จะมีการไหลดี
5. ลักษณะพื้นผิวอนุภาค อนุภาคผิวเรียบ มีการไหลดีกว่าผิวขรุขระ
6. ความชื้น ผงยาที่ถูกความชื้น หรือเก็บไว้ในที่มีความชื้นสัมพัทธ์สูงกว่า 60 % จะมีการไหลไม่ดี แต่ผงยาที่แห้งเกินไปก็จะไหลไม่ดีเพราะเกิดแรงดึงดูดจากไฟฟ้าสถิตมาก

Compaction; คุณสมบัติด้านการอัดแน่น

❖ **Compressibility** = The ability of a powder to decrease in volume under pressure

❖ **Compactibility** = The ability of a powder to be compressed into a tablet of a certain strength or hardness



คุณสมบัติอื่นๆ



Xi'an DN Biology Co.,Ltd

Add:Room 311, Lianhu Road,Lianhu District,Xi'an ,710003,China

Tel:86-29-87332678,87332667

Fax:86-29-87332667

Email:info@dnbiology.com

Website: www. dnbiology.com

Certificate of Analysis

Product Name	Kudzu Extract	Batch No.	DN-GGK20160125
Botanical Source	<i>Pueraria lobata (Willd.) Ohwi</i>	Manufacturing Date	2016-01-25
Plant Part	Roots	Expiration Date	2018-01-24

Item	Specification	Result	Method
Assay	Total Isoflavones 40%	40.06%	UV
Physical & Chemical Data			
Appearance	Brown Yellow Fine Powder	Conforms	Organoleptic
Odor & Taste	Characteristic	Conforms	
Analytical Quality			
Identification		Identical	TLSC
Sieve	NLT 95% Through 80 mesh	Conforms	CP2010
Extract Solvent	Water	Conforms	
Loss on Drying	≤8.0%	3.49%	CP2010
Ash	≤8.0%	3.73%	CP2010
Bulk Density	0.45~0.70g/ml	Conforms	CP2010
Pesticide Residue			
BHC	≤0.2ppm	Conforms	GC-MASS
DDT	≤0.2ppm	Conforms	GC-MASS
PCNB	≤0.1ppm	Conforms	GC-MASS
Total Heavy Metals	≤10ppm	Conforms	Colorimetry
Arsenic(As)	≤2ppm	Conforms	AAS
Lead(Pb)	≤2ppm	Conforms	AAS
Mercury(Hg)	≤0.1ppm	Conforms	AAS
Cadmium(Cd)	≤1ppm	Conforms	AAS
Microbiological Tests			
Total Plate Count	≤1000cfu/g	Conforms	CP2010
Yeast & Mold	≤100cfu/g	Conforms	CP2010
E.Coli	Negative	Negative	CP2010

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product name	Paracetamol(Acetaminophen)		
CAS No.	103-90-2	Outer Packaging	2018.03.23
Production date	2016/03/24	Shelf life	
Standard adopted	CP2010/BP2002/USP32/EP6.0版检验		
Items of analysis	Specification	Results	
Characters	White crystalline powder	Complies	
Identification	Complies with the test for Identification of paracetamol	Complies	
Solubility	Sparingly soluble in water,freely soluble in alcohol,very slightly soluble in ether and in methylene chloride	Complies	
Chloride	≤0.014%	<0.014%	
Sulfate	≤0.02%<0.02%	<0.02%	
Heavy metals	≤0.001%	<0.001%	
Readily carbonizable substance	≤Matching fluid A	Complies	
Organic volatile impurities	Complies	Complies	
Residual solvents	Complies	Complies	
Sulfid	Complies	Complies	
Related substance 4-chloroacetanilide	Complies	Complies	
Melting Point	168℃~172℃	169.4℃~170.3℃	
4-Aminophenol	≤0.005%	<0.005%	
重Loss on drying	≤0.5%	0.04%	
Residue on ignition	≤0.1%	0.06%	
Assay	99.0%~101.0%	99.4%	
Conclusion	Qualified		

