

ภาคผนวก 1

การประเมินตำรับแกรนูล

สูตรตำรับที่ 1

1.1 มุมการไหล

ครั้งที่	พื้นที่กระดาช (กว้างxยาว)	น้ำหนัก กระดาช (กรัม)	เวลาที่ผงยา หมดจาก กรวย(วินาที)	ความสูงของ กองผงยา (เซนติเมตร)	น้ำหนัก กระดาชหลัง ตัด(กรัม)	ค่า Tangent ของมุมการไหล	Angle
1	21x21	3.61	1.80	4.50	1.30	0.63	32.21
2	21x21	3.64	1.84	4.70	1.29	0.67	33.82
3	21x21	3.59	1.84	4.70	1.26	0.67	33.82
เฉลี่ย		3.61	1.83	4.63	1.28	0.66	33.28
S.D.		0.03	0.02	0.12	0.02	0.02	0.93

$$\text{กระดาช 1 กรัม จะมีพื้นที่} = [21 \times 21] / 3.61 \text{ ตารางเซนติเมตร}$$

$$= 122.16 \text{ ตารางเซนติเมตร}$$

$$\text{ความสูงของกองผงยา} = 4.63 \text{ เซนติเมตร}$$

$$\text{น้ำหนักกระดาชที่ตัดได้(วงกลม)} = 1.28 \text{ กรัม}$$

$$\text{วงกลมที่ตัดได้นี้จะมีพื้นที่} = 1.28 \times 122.16 \text{ เซนติเมตร}$$

$$A = 156.36 \text{ เซนติเมตร}$$

$$\text{พื้นที่ของวงกลม [A]} = \pi r^2$$

$$\text{รัศมีของวงกลม (r)} = [156.36/3.14]^{1/2} \text{ เซนติเมตร}$$

$$= 7.06 \text{ เซนติเมตร}$$

$$\text{ค่า Tangent ของมุมการไหล} = 4.63/7.06$$

$$= 0.65$$

$$= 33.02^\circ \text{ (Good)}$$

Angle of Repose General Scale of Flowability (USP35/NF 30 <1174> Powder Flow)

Flow Property	Angle of Repose (degrees)
Excellent	25–30
Good	31–35
Fair	36–40
Passable (may hang up)	46–55
Very poor	56–65
Very, very poor	>65

1.2 น้ำหนักและค่าความแข็งของยาเม็ด

ลำดับ	น้ำหนัก (กรัม)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	0.2207	48.0
2	0.2295	30.0
3	0.2268	30.0
4	0.2019	29.0
5	0.2299	35.0
6	0.2369	32.0
7	0.2201	31.0
8	0.2288	32.0
9	0.2192	31.0
10	0.2259	24.0
ค่าเฉลี่ย	0.2239	32.2
SD	0.0094	6.21

1.3 ความกร่อนของยาเม็ด

น้ำหนักก่อนการทดสอบ (กรัม)	4.3571
น้ำหนักหลังการทดสอบ(กรัม)	4.3502
น้ำหนักที่สูญหายไปหลังการทดสอบ (กรัม)	0.0069
ร้อยละของความกร่อน	0.69

สูตรดำรับที่ 2

2.1 มุมการไหล

ครั้ง ที่	พื้นที่ กระดาษ (กว้างx ยาว)	น้ำหนัก กระดาษ (กรัม)	เวลาที่ผงยา หมดจาก กรวย(วินาที)	ความสูงของ กองผงยา (เซนติเมตร)	น้ำหนัก กระดาษ หลังตัด (กรัม)	ค่า Tangent ของมุมการ ไหล	Angle
1	21x21	3.57	1.89	4.50	1.18	0.66	33.42
2	21x21	3.65	1.66	4.80	1.21	0.70	34.99
3	21x21	3.59	1.89	4.80	1.17	0.71	35.37
เฉลี่ย		3.60	1.81	4.70	1.19	0.69	34.60
S.D.		0.04	0.13	0.17	0.02	0.027	1.03

$$\text{กระดาษ 1 กรัม จะมีพื้นที่} = [21 \times 21] / 3.60 \text{ ตารางเซนติเมตร}$$

$$= 122.50 \text{ ตารางเซนติเมตร}$$

$$\text{ความสูงของกองผงยา} = 4.70 \text{ เซนติเมตร}$$

$$\text{น้ำหนักกระดาษที่ตัดได้ (วงกลม)} = 1.19 \text{ กรัม}$$

$$\text{วงกลมที่ตัดได้นี้จะมีพื้นที่} = 1.19 \times 122.50 \text{ เซนติเมตร}$$

$$A = 145.77 \text{ เซนติเมตร}$$

$$\text{พื้นที่ของวงกลม [A]} = \pi r^2$$

$$\text{รัศมีของวงกลม(r)} = [145.77/3.14]^{1/2} \text{ เซนติเมตร}$$

$$= 6.81 \text{ เซนติเมตร}$$

$$\text{ค่า Tangent ของมุมการไหล} = 4.70 / 6.81$$

$$= 0.69 = 34.60^\circ \text{ (Good)}$$

2.2 น้ำหนักและความแข็งของยาเม็ด

ลำดับ	น้ำหนักยาเม็ด (กรัม)	ความแข็ง (นิวตัน)
1	0.2246	42.0
2	0.2467	42.0
3	0.2443	41.0
4	0.2503	43.0
5	0.2442	40.0
6	0.2196	43.0
7	0.2496	41.0
8	0.2229	41.0
9	0.2514	40.0
10	0.2515	40.0
ค่าเฉลี่ย	0.2405	41.3
SD	0.0128	1.16

2.3 ความกร่อนของยาเม็ด

น้ำหนักก่อนการทดสอบ (กรัม)	4.8405
น้ำหนักหลังการทดสอบ (กรัม)	4.8348
น้ำหนักที่สูญหายไปหลังการทดสอบ (กรัม)	0.0057
ร้อยละของความกร่อน	0.57

สูตรดำรับที่ 3

3.1 มุมการไหล

ครั้ง ที่	พื้นที่ กระดาษ (กว้างx ยาว)	น้ำหนัก กระดาษ (กรัม)	เวลาที่ผงยา หมดจาก กรวย(วินาที)	ความสูงของ กองผงยา (เซนติเมตร)	น้ำหนัก กระดาษหลัง ตัด(กรัม)	ค่า Tangent ของมุมการ ไหล	Angle
1	21x21	3.58	1.44	4.50	1.26	0.64	32.62
2	21x21	3.60	1.30	4.60	1.25	0.66	33.42
3	21x21	3.60	1.30	4.50	1.22	0.65	33.20
เฉลี่ย		3.59	1.35	4.53	1.24	0.65	33.02
S.D.		0.01	0.08	0.06	0.02	0.010	0.402

$$\text{กระดาษ 1 กรัม จะมีพื้นที่} = [21 \times 21] / 3.59 \text{ ตารางเซนติเมตร}$$

$$= 122.84 \text{ ตารางเซนติเมตร}$$

$$\text{ความสูงของกองผงยา} = 4.53 \text{ เซนติเมตร}$$

$$\text{น้ำหนักกระดาษที่ตัดได้(วงกลม)} = 1.24 \text{ กรัม}$$

$$\text{วงกลมที่ตัดได้นี้จะมีพื้นที่} = 1.24 \times 122.84 \text{ เซนติเมตร}$$

$$A = 152.32 \text{ เซนติเมตร}$$

$$\text{พื้นที่ของวงกลม}[A] = \pi r^2$$

$$\text{รัศมีของวงกลม}(r) = [152.32 / 3.14]^{1/2} \text{ เซนติเมตร}$$

$$= 6.96 \text{ เซนติเมตร}$$

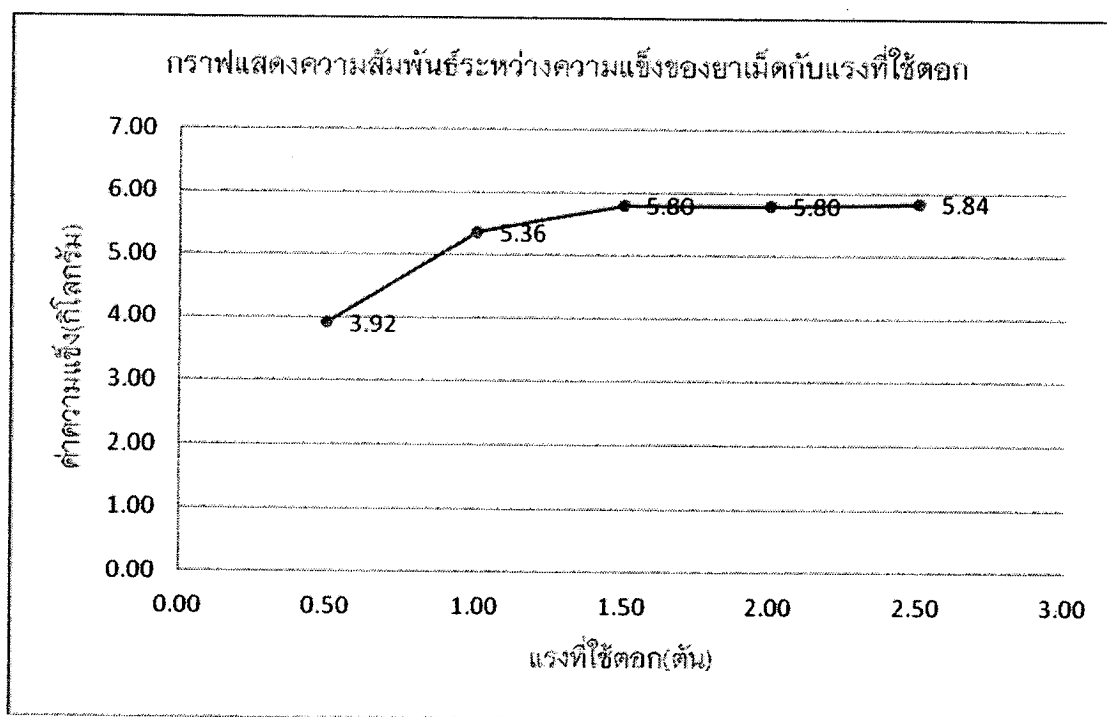
$$\text{ค่า Tangent ของมุมการไหล} = 4.53 / 6.96$$

$$= 0.65 = 33.02^\circ \text{ (Good)}$$

3.2 น้ำหนักและความแข็งของยาเม็ด

แรงที่ใช้ตอก (ตัน)	ครั้งที่	น้ำหนัก (กรัม)	ค่าความแข็ง (นิวตัน)
0.50	1	0.3995	39.0
	2	0.4016	40.0
	3	0.4008	39.0
	4	0.3959	38.0
	5	0.4031	40.0
	ค่าเฉลี่ย	0.4002	39.2
	S.D.	0.00	0.80
1.00	1	0.4011	55.0
	2	0.4025	52.0
	3	0.4006	53.0
	4	0.4010	53.0
	5	0.3880	55.0
	ค่าเฉลี่ย	0.3986	53.6
	S.D.	0.01	1.30
1.50	1	0.4015	58.0
	2	0.3944	59.0
	3	0.4019	59.0
	4	0.3983	56.0
	5	0.4016	58.0
	ค่าเฉลี่ย	0.3995	58.0
	S.D.	0.00	1.20
2.00	1	0.3995	59.0
	2	0.3979	58.0
	3	0.3971	58.0
	4	0.3987	59.0

3.3 ความสัมพันธ์ระหว่างแรงดกกับความแข็งของยาเม็ด (pressure-hardness profile)



แรงที่ใช้ดก(ตัน)	ความแข็ง(นิวตัน)
0.50	39.2
1.00	53.6
1.50	58.0
2.00	58.0
2.50	58.4

3.4 ความกร่อนของเม็ด

น้ำหนักก่อนการทดสอบ(กรัม)	3.9705
น้ำหนักหลังการทดสอบ(กรัม)	3.9653
น้ำหนักที่สูญหายไปหลังการทดสอบ (กรัม)	0.0052
ร้อยละของความกร่อน	0.52

สูตรตำรับที่ 4

สูตรที่ 4.1 –ไม่มี Aerosil

4.1 มุมการไหลสูตร

ครั้งที่	พื้นที่ กระดาษ (กว้างx ยาว)	น้ำหนัก กระดาษ (กรัม)	เวลาที่ผง ยาหมด จากการร่ว (วินาที)	ความสูงของ กองผงยา (เซนติเมตร)	น้ำหนัก กระดาษหลัง ตัด(กรัม)	ค่า Tangent ของมุมการ ไหล	Angle
1	21x21	3.47	2.00	4.70	1.02	0.73	36.13
2	21x21	3.81	2.00	4.70	1.09	0.74	36.50
3	21x21	3.64	2.00	4.70	1.09	0.73	36.13
	เฉลี่ย	3.64	2.00	4.70	1.07	0.73	36.25
	S.D.	0.17	0.00	0.00	0.04	0.006	0.215

$$\begin{aligned}
 \text{กระดาษ 1 กรัม จะมีพื้นที่} &= [21 \times 21] / 3.64 \text{ ตารางเซนติเมตร} \\
 &= 121.15 \text{ ตารางเซนติเมตร} \\
 \text{ความสูงของกองผงยา} &= 4.70 \text{ เซนติเมตร} \\
 \text{น้ำหนักกระดาษที่ตัดได้(วงกลม)} &= 1.07 \text{ กรัม} \\
 \text{วงกลมที่ตัดได้นี้จะมีพื้นที่} &= 1.07 \times 121.15 \text{ เซนติเมตร} \\
 A &= 129.63 \text{ เซนติเมตร} \\
 \text{พื้นที่ของวงกลม[A]} &= \pi r^2 \\
 \text{รัศมีของวงกลม(r)} &= [129.63 / 3.14]^{1/2} \text{ เซนติเมตร} \\
 &= 6.42 \text{ เซนติเมตร} \\
 \text{ค่า Tangent ของมุมการไหล} &= 4.70 / 6.42 \\
 &= 0.73 = 36.13^\circ
 \end{aligned}$$

4.2 น้ำหนักและความแข็งของยาเม็ด

ลำดับ	น้ำหนักยาเม็ด(กรัม)	ค่าความแข็ง (นิวตัน)
1	0.2645	49.0
2	0.2603	36.0
3	0.2662	49.0
4	0.2673	48.0
5	0.2638	48.0
6	0.2652	41.0
7	0.2616	52.0
8	0.2121	51.0
9	0.2688	51.0
10	0.2206	40.0
ค่าเฉลี่ย	0.2550	46.5
SD	0.0206	0.548

4.3 ความกร่อน 20 เม็ด

น้ำหนักก่อนการทดสอบ (กรัม)	5.0603
น้ำหนักหลังการทดสอบ (กรัม)	5.0539
น้ำหนักที่สูญหายไปหลังการทดสอบ (กรัม)	0.0064
ร้อยละของความกร่อน	0.64

4.4 ค่า Compressibility Ratio (%)

- น้ำหนักกระบอกตวง = 120.15 g
- น้ำหนักแกรนูล = 13.62 g

ครั้งที่	ปริมาตรที่เคาะได้ 3 ครั้ง
1	49
2	48
3	47

เคาะต่ออีก 500 ครั้งด้วยเครื่องเคาะผงยา (Jolting volumeter) ได้ปริมาตร 43 กรัม/มล.

การหาค่า Bulk density ของแกรนูล

$$\text{Bulk density} = M / V_b \quad \text{กรัม/มล.}$$

$$= 13.62 / 47 \quad \text{กรัม/มล.}$$

$$\text{Bulk density} = 0.29 \quad \text{กรัม/มล.}$$

การหาค่า Tapped density ของแกรนูล

$$\text{Tapped density} = M / V_t \quad \text{กรัม/มล.}$$

$$= 13.62 / 43 \quad \text{กรัม/มล.}$$

$$\text{Tapped density} = 0.31 \quad \text{กรัม/มล.}$$

- ค่า Compressibility Ratio (%)

$$\text{Compressibility Ratio (\%)} = [(\text{Tapped density} \times \text{Bulk density}) \times 100] / \text{Tapped density}$$

$$\text{แกรนูล} = [(0.31 - 0.29) \times 100] / 0.31$$

$$\text{Compressibility Ratio (\%)} = 6.45\% \text{ (Excellent)}$$

(ตามตารางของ USP35/NF 30 <1174> Powder Flow ดังแสดงในภาคผนวก 1)

4.5 ความชื้นของแกรนูล

ครั้งที่	น้ำหนักเริ่มต้น (กรัม)	น้ำหนักหลังการทดสอบ (กรัม)	Moisture (%L)
1	0.500	0.459	5.55
2	0.500	0.474	4.54
3	0.500	0.467	5.21
ค่าเฉลี่ย	-	0.467	5.10
ค่า SD	-	0.007	0.514

สูตรดำรับที่ 5

5.1 มุมการไหล

ครั้งที่	พื้นที่ กระดาษ (กว้างxยาว)	น้ำหนัก กระดาษ (กรัม)	เวลาที่ผง ยาหมดจาก กรวย (วินาที)	ความสูงของ กองผงยา (เซนติเมตร)	น้ำหนัก กระดาษ หลังตัด (กรัม)	ค่า Tangent ของมุมการ ไหล	Angle
1	21x21	3.55	1.70	4.90	1.06	0.76	37.23
2	21x21	3.57	1.75	4.80	1.10	0.73	36.13
3	21x21	3.54	1.75	4.80	1.05	0.74	36.59
	เฉลี่ย	3.55	1.73	4.83	1.07	0.74	36.62
	S.D.	0.02	0.03	0.06	0.03	0.015	0.562

กระดาษ 1 กรัม จะมีพื้นที่ = $[21 \times 21] / 3.55$ ตารางเซนติเมตร

= 124.22 ตารางเซนติเมตร

ความสูงของกองผงยา

= 4.83 เซนติเมตร

น้ำหนักกระดาษที่ตัดได้(วงกลม)

= 1.07 กรัม

วงกลมที่ตัดได้นี้จะมีพื้นที่

= 1.07×124.22 เซนติเมตร

A = 132.91 เซนติเมตร

พื้นที่ของวงกลม[A]

= πr^2

รัศมีของวงกลม(r)

= $[132.91 / 3.14]^{1/2}$ เซนติเมตร

= 6.51 เซนติเมตร

ค่า Tangent ของมุมการไหล

= $4.83 / 6.51$

= $0.74 = 36.50^\circ$ (Fair)

5.2 น้ำหนักและความแข็งของยาเม็ด

ลำดับ	น้ำหนักยาเม็ด(กรัม)	ค่าความแข็ง (นิวตัน)
1	0.2399	50.0
2	0.2466	40.0
3	0.2396	43.0
4	0.2273	49.0
5	0.2382	43.0
6	0.2419	40.0
7	0.2384	43.0
8	0.2443	42.0
9	0.2329	42.0
10	0.2397	42.0
ค่าเฉลี่ย	0.2388	43.4
SD	0.0054	0.34

5.3 ความกร่อนของยาเม็ด

น้ำหนักก่อนหาความกร่อน (กรัม)	4.8080
น้ำหนักหลังหาความกร่อน (กรัม)	4.8017
น้ำหนักที่สูญหายไปหลังการทดสอบ (กรัม)	0.0063
ร้อยละของความกร่อน	0.63

5.4 ค่า Compressibility Ratio (%)

- น้ำหนักกระบอกตวง = 118.31 g
- น้ำหนักแกรนูล = 12.03 g

ครั้งที่	ปริมาตรที่เคาะได้ 3 ครั้ง (มล.)
1	48
2	48
3	47

เคาะต่ออีก 500 ครั้งด้วยเครื่องเคาะผงยา (Jolting volumeter) ได้ปริมาตร 43 กรัม/มล.

การหาค่า Bulk density ของ แกรนูล

$$\text{Bulk density} = M / V_b \text{ กรัม/มล.}$$

$$= 12.03 / 47 \text{ กรัม/มล.}$$

$$\text{Bulk density} = 0.25 \text{ กรัม/มล.}$$

การหาค่า Tapped density ของแกรนูล

$$\text{Tapped density} = M / V_t \text{ กรัม/มล.}$$

$$= 12.03 / 43 \text{ กรัม/มล.}$$

$$\text{Tapped density} = 0.28 \text{ กรัม/มล.}$$

- ค่า Compressibility Ratio (%)

$$\text{Compressibility Ratio (\%)} = [(\text{Tapped density} \times \text{Bulk density}) \times 100] / \text{Tapped density}$$

$$\text{แกรนูล} = [(0.28 - 0.25) \times 100] / 0.28$$

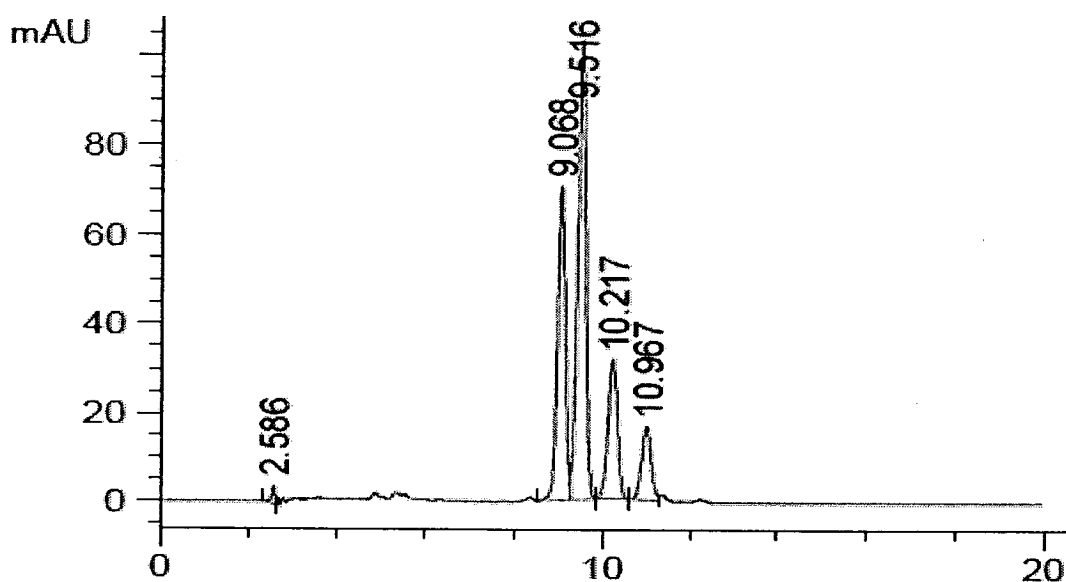
$$\text{Compressibility Ratio (\%)} = 10.71\% \text{ (Good)}$$

5.5 การหาความชื้นของแกรนูล(สูตรดำรับที่ 5)

ครั้งที่	น้ำหนักเริ่มต้น (กรัม)	น้ำหนักหลังการทดสอบ (กรัม)	Moisture (%L)
1	0.500	0.483	4.57
2	0.500	0.479	4.08
3	0.500	0.477	4.88
ค่าเฉลี่ย	-	0.479	4.51
ค่า SD	-	0.003	0.403

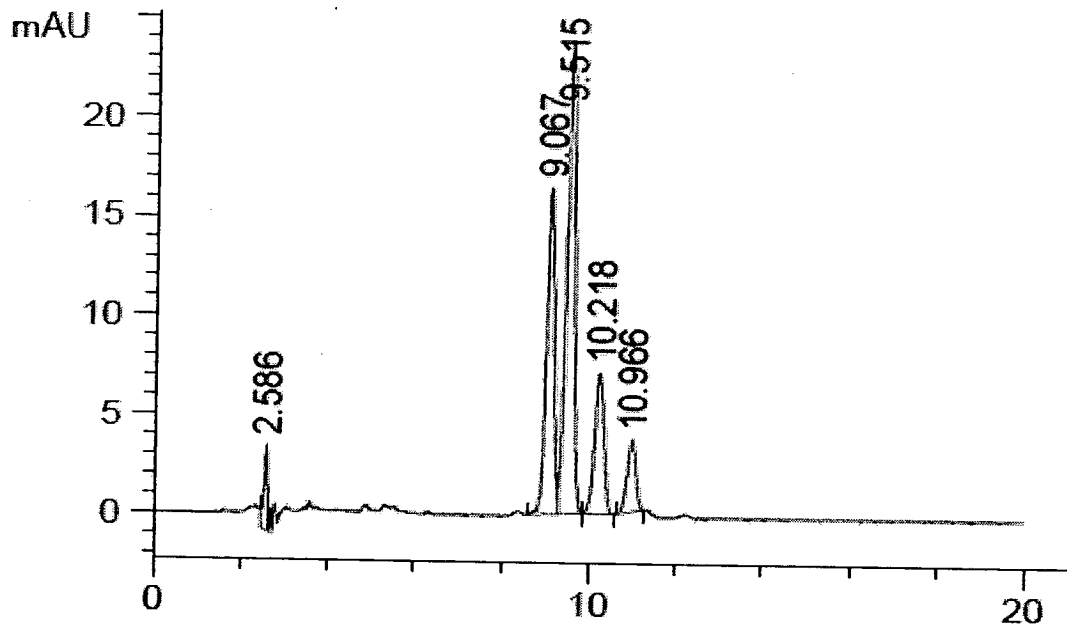
ภาคผนวก 2

ผลการตรวจวิเคราะห์ปริมาณแกมมา-โอโรซานอลในตัวอย่างการทดสอบการละลาย (Dissolution test)

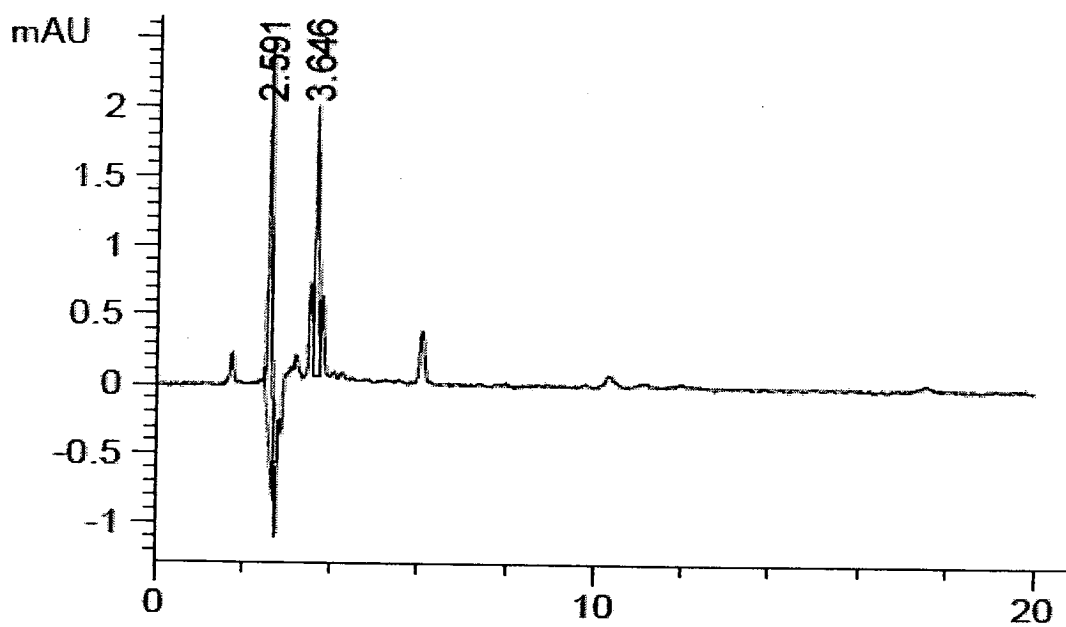


รูปที่ 1 HPLC โคโรมาโทแกรมของสารมาตรฐานแกมมา-โอโรซานอลความเข้มข้น 50 $\mu\text{g/mL}$

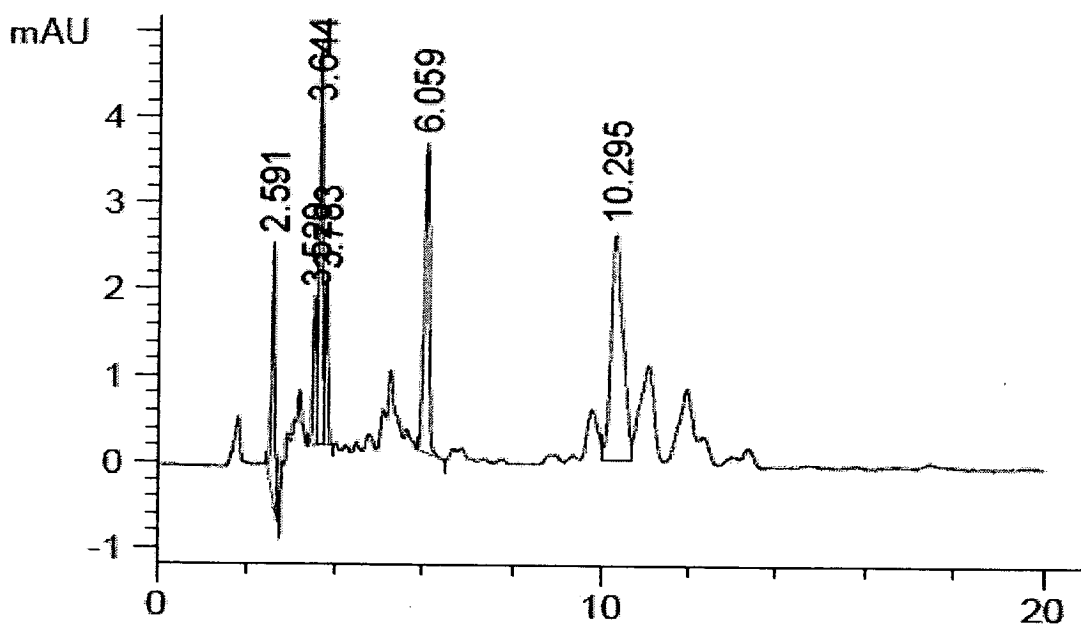
จากรูปที่ 1 แสดง HPLC โคโรมาโทแกรมของสารมาตรฐานแกมมา-โอโรซานอลซึ่งประกอบด้วยสารสำคัญหลักทั้งหมด 4 ชนิดคือ Cycloartenyl ferulate ($R_t = 9.068$), 24-Methylenecycloartanyl ferulate ($R_t = 9.516$), Campesteryl ferulate ($R_t = 10.217$) และ sitosteryl ferulate ($R_t = 10.967$) ตามลำดับ โดยการวิเคราะห์ปริมาณแกมมา-โอโรซานอลในการทดสอบการละลายของยาเม็ต้นำส่งแกมมา-โอโรซานอลให้ไปแตกตัวในลำไส้ใหญ่ก็จะใช้พื้นที่ได้กราฟของสารสำคัญหลักทั้ง 4 ชนิดนี้ในการคำนวณหาปริมาณการละลายของยาเม็ต้นำส่งแกมมา-โอโรซานอลในสถานะต่างๆ ในระบบทางเดินอาหารต่อไป



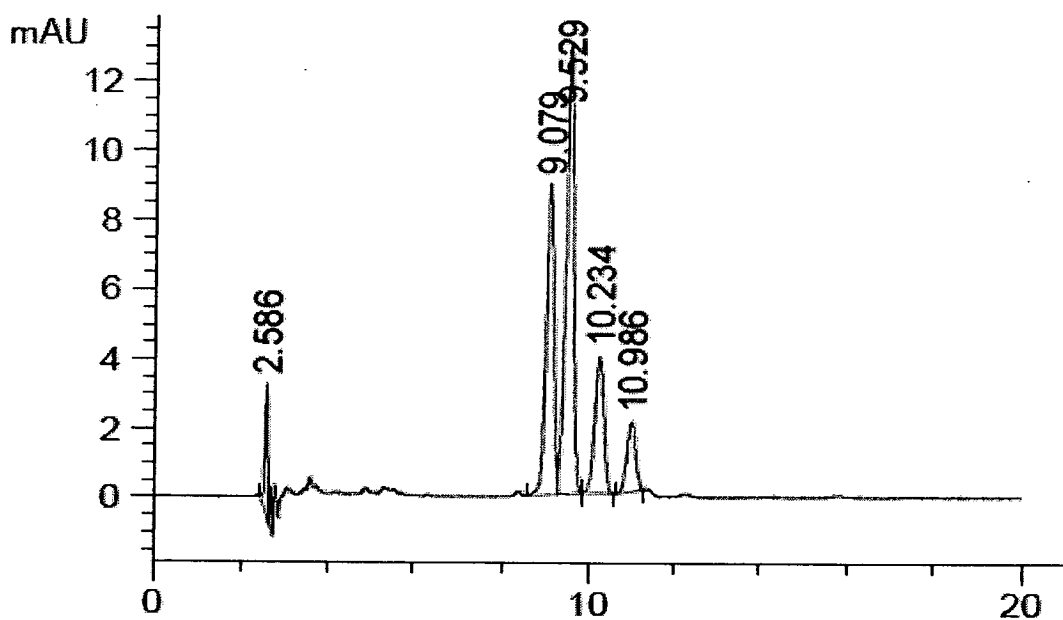
รูปที่ 2 HPLC โคโรมาโทแกรมของแกมมา-ไฮโรซานอลในยาเม็ดนำส่งสารสกัดที่มีแกมมา-ไฮโรซานอล



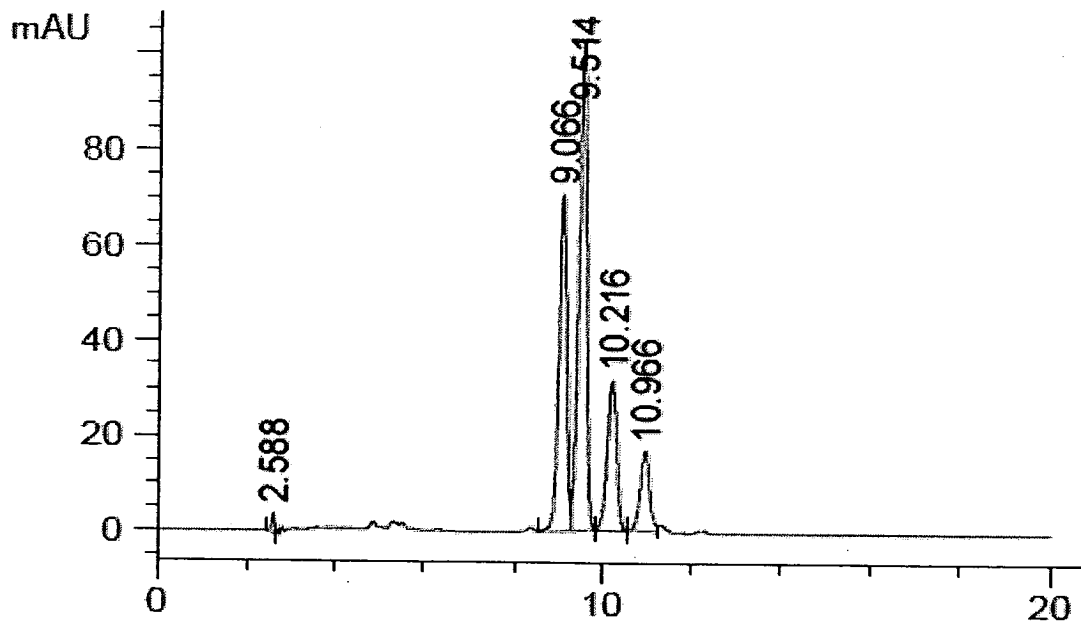
รูปที่ 3 HPLC โคโรมาโทแกรมของแกมมา-ไฮโรซานอลในยาเม็ดนำส่งสารสกัดที่มีแกมมา-ไฮโรซานอลที่ Dissolution medium pH = 1.2 ระยะเวลา 2 ชั่วโมง



รูปที่ 4 HPLC โคโรมาโทแกรมของแกมมา-ไอโรซานอลในยาเม็ดนำส่งสารสกัดที่มีแกมมา-ไอโรซานอลที่ Disolution medium pH = 6.8 ระยะเวลา 3 ชั่วโมง



รูปที่ 5 HPLC โคโรมาโทแกรมของแกมมา-ไอโรซานอลในยาเม็ดนำส่งสารสกัดที่มีแกมมา-ไอโรซานอลที่ Disolution medium pH = 7.4 ระยะเวลา 10 นาที



รูปที่ 6 HPLC โคโรมาโทแกรมของแกมมา-ไอโซซานอลในยาเม็ดนำส่งสารสกัดที่มีแกมมา-ไอโซซานอลที่ Dissolution medium pH = 7.4 ระยะเวลา 20 นาที