

Chulalongkorn University

Chula Digital Collections

Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)

2023

การวิเคราะห์และเปรียบเทียบกระบวนการทำแก๊สชีวภาพแยกสำหรับการผลิตยาเม็ดเมตฟอร์มิน

ณิชชา เตียสุนทรารมย์
คณะเภสัชศาสตร์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd>



Part of the [Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Commons](#)

Recommended Citation

เตียสุนทรารมย์, นิชชา, "การวิเคราะห์และเปรียบเทียบกระบวนการทำแก๊สชีวภาพแยกสำหรับการผลิตยาเม็ดเมตฟอร์มิน" (2023). *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)*. 10741. <https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd/10741>

This Thesis is brought to you for free and open access by Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD) by an authorized administrator of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

การวิเคราะห์และปรับปรุงกระบวนการทำแกรนูลเปียกสำหรับการผลิตยาเม็ดเมตฟอร์มิน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมอุตสาหกรรม ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2566

PROCESS ANALYSIS AND IMPROVEMENT OF WET GRANULATION FOR MANUFACTURING
METFORMIN TABLETS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Industrial Pharmacy
Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy
Faculty Of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2023

| | |
|---------------------------------|---|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | การวิเคราะห์และปรับปรุงกระบวนการทำแกรนูเลเปียง สำหรับการผลิตยาเม็ดเมตฟอร์มิน |
| โดย | น.ส.นัชชา เตียสุนทรารมย์ |
| สาขาวิชา | เภสัชกรรมอุตสาหกรรม |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.วฤณ ฐิตาภิวินกุล |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม | อาจารย์ ดร.ศรายุทธ ก้ามะโน |

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.วฤณ ฐิตาภิวินกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ ดร.ศรายุทธ ก้ามะโน)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วีระเกียรติ บุญกนกวงศ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล)

นักศึกษา เตียสุนทรารมย์ : การวิเคราะห์และปรับปรุงกระบวนการทำแกรนูลเปียกสำหรับการผลิตยาเม็ดเมตฟอร์มิน. (PROCESS ANALYSIS AND IMPROVEMENT OF WET GRANULATION FOR MANUFACTURING METFORMIN TABLETS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. ภญ. ดร.วฤณ จิตตวิวัฒน์กุล, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ. ดร.ศรายุทธ กำมะโน

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตร ซึ่งไม่สามารถผ่านร่งในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเม็ดฟอร์มิน (Rejected granules) ที่ถูกออกแบบให้ผลิตด้วยเครื่องจักรที่มีระบบปิด มีขนาดการผลิต 600 กิโลกรัม จากการเก็บรวบรวมข้อมูลปริมาณแกรนูลของยาเม็ดฟอร์มินที่ไม่สามารถผ่านร่งได้จำนวน 100 รุ่งการผลิต พบว่ามีปริมาณสูงสุดถึง 21.54 กิโลกรัม จึงออกแบบการทดลองแบบแฟคทอเรียลเต็มรูป เพื่อศึกษาปัจจัยของกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเม็ดฟอร์มิน จำนวน 5 ตัวแปร ตัวแปรละ 2 ระดับ ได้แก่ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน (15 และ 20 นาที) อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer (1,700 และ 1,900 ลูกบาศก์เมตรต่อชั่วโมง) อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill (25 และ 30 องศาเซลเซียส) ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล (80 และ 90%) และระยะห่างระหว่างร่งและใบพัดของเครื่อง Dry mill (2.5 และ 3.5 มิลลิเมตร) และมีการทำซ้ำ 2 ครั้ง ผลการวิจัยพบว่าพารามิเตอร์ของกระบวนการที่มีผลต่อปริมาณการเกิด Rejected granule อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ระยะห่างระหว่างร่งและใบพัดของเครื่อง Dry mill และเวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มินตามลำดับ แต่ปัจจัยที่ศึกษาไม่มีผลต่อการกระจายตัวของขนาดอนุภาคและปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูล นอกจากนี้ได้ระดับที่ดีที่สุดของพารามิเตอร์กระบวนการทำแกรนูลเปียกที่ปรับใช้ในระดับอุตสาหกรรม คือ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน 20 นาที อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer 1,900 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill 25 องศาเซลเซียส ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล 80% และระยะห่างระหว่างร่งและใบพัดของเครื่อง Dry mill 3.5 มิลลิเมตร การยืนยันผลการทดลองกับกระบวนการทำแกรนูลเปียกจำนวน 50 รุ่งการผลิต พบว่าปริมาณ Rejected granule เฉลี่ยลดลงเป็น 0.6 กิโลกรัม หรือคิดเป็นร้อยละ 95.42 และส่งผลลดต้นทุนวัตถุดิบ ลดเวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียก เพิ่มผลผลิต และเพิ่มมูลค่าขายของยาเม็ดเมตฟอร์มินอีกด้วย งานวิจัยนี้จึงสามารถใช้เป็นทางเลือกในการปรับปรุงผลิตผลจากกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาอื่นต่อไป

สาขาวิชา เภสัชกรรมอุตสาหกรรม

ปีการศึกษา 2566

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6470008333 : MAJOR INDUSTRIAL PHARMACY

KEYWORD: wet granulation, metformin, process parameter, Full factorial design of experiment

Natcha Tiasuntararom : PROCESS ANALYSIS AND IMPROVEMENT OF WET GRANULATION FOR MANUFACTURING METFORMIN TABLETS. Advisor: Asst. Prof. VARIN TITAPIWATANAKUN, Ph.D. Co-advisor: Katayut Kamano, Ph.D.

The aim of this work was to investigate process parameters which caused rejected granules of metformin remaining on 2-millimeter sieve in the dry mill. This wet granulation was performed in closed transfer system with 600-kilogram batch sizes. Data collection from 100 batches found up to 21.54 kilograms of rejected granules per batch. Hence, full factorial design was applied to study 5 factors and 2 levels including delumping time (15 and 20 minutes), inlet air flow of fluid bed dryer (1,700 and 1,900 m³/h), transfer temperature between fluid bed dryer to dry mill (25 and 30°C), transfer flap opening between fluid bed dryer to dry mill (80% and 90%) and distance between sieve and blade in dry mill (2.5 and 3.5 millimeters) in duplicate. Results showed that distance between sieve and blade in dry mill and delumping time were the main factors significantly affecting the amount of rejected granules while none of 5 factors affected particle size distribution and loss on drying of granules. Nevertheless, response optimizer with delumping time 20 minutes, inlet air flow of fluid bed dryer 1,900 m³/h, transfer temperature between fluid bed dryer to dry mill 25°C, transfer flap opening between fluid bed dryer to dry mill 80% and distance between sieve and blade in dry mill 3.5 millimeters, was validated among 50 batches in large-scale production. The rejected granules was reduced to 0.6 kilogram on average or equal to 95.42% which consequently decreased raw material cost and wet granulation time. On the other hand, yield and sale value increased. This work could then be an alternative to productivity improvement for wet granulation in other drugs.

Field of Study: Industrial Pharmacy

Student's Signature

Academic Year: 2023

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.วฤณ ฐิตาภิวัฒน์กุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความกรุณาช่วยเหลือ แนะนำ และให้คำปรึกษา รวมถึงให้การสนับสนุนผู้วิจัย ตลอดมาตั้งแต่เข้ามาศึกษาในรั้วคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร.ศรายุทธ ก่ามะโน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้ความกรุณาชี้แนะ และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยในด้านการออกแบบการทดลอง และหลักการที่เกี่ยวข้อง

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.วีระเกียรติ บุญกนกวงศ์ ที่ให้ความกรุณาเป็นประธานและกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ในครั้งนี้ รวมถึงชี้แนะให้ผู้วิจัยทำการศึกษาได้อย่างถูกต้อง และอาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล อาจารย์ประจำคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ให้เกียรติเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และให้ความช่วยเหลือตลอดมาตั้งแต่ศึกษาระดับปริญญาตรี

ขอขอบพระคุณเภสัชกร นัฐพล พิมสิงห์ หัวหน้าแผนกงานผลิต 5 กองการผลิต โรงงานผลิตยา รังสิต 1 องค์การเภสัชกรรม ที่ให้การสนับสนุน ช่วยเหลือ และอำนวยความสะดวกในการเก็บรวบรวมข้อมูลและศึกษาวิจัยภายในหน่วยงาน

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณบิดา มารดา อากง อาม่า และครอบครัวที่เป็นกำลังใจที่สำคัญ ให้การสนับสนุนผู้วิจัยเสมอมา เป็นอีกหนึ่งส่วนสำคัญที่ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

นัชชา เตียสุนทรารมย์

สารบัญ

| | หน้า |
|---|-----------|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ค |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | ง |
| กิตติกรรมประกาศ..... | จ |
| สารบัญ..... | ฉ |
| สารบัญตาราง..... | ณ |
| สารบัญรูปภาพ..... | ญ |
| บทที่ 1 บทนำ | 1 |
| ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา | 1 |
| วัตถุประสงค์ | 2 |
| กรอบแนวคิดของการวิจัย | 3 |
| ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... | 4 |
| นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย..... | 4 |
| บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... | 5 |
| ยาเมตฟอร์มินไฮโดรคลอไรด์..... | 5 |
| กระบวนการผลิตยาเม็ด..... | 6 |
| กระบวนการทำแกรนูลเปียก..... | 7 |
| เครื่องจักรที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน..... | 8 |
| การศึกษาพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูล | 15 |
| บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย..... | 18 |
| ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและเก็บข้อมูล | 18 |
| <u>ขั้นตอนที่ 1 ค้นคว้าและรวบรวมข้อมูลในการดำเนินงานวิจัย</u> | <u>18</u> |

| | |
|--|-----|
| <u>ขั้นตอนที่ 2 วิเคราะห์ปัญหาและศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อลักษณะแกรนูล</u> | 20 |
| <u>ขั้นตอนที่ 3 ศึกษาตัวแปรของกระบวนการผลิตขั้นต้น</u> | 22 |
| <u>ขั้นตอนที่ 4 กำหนดวิธีการแก้ปัญหา คัดเลือกตัวแปรที่สำคัญของกระบวนการผลิต และ</u> <u>ออกแบบแพคทอเรียล</u> | 22 |
| <u>ขั้นตอนที่ 5 วิเคราะห์ผลการทดลอง และปรับใช้พารามิเตอร์ที่เหมาะสมในกระบวนการผลิต</u> | 24 |
| <u>ขั้นตอนที่ 6 อภิปรายผลการทดลอง สรุปผลการทดลอง และจัดทำรายงาน</u> | 25 |
| บทที่ 4 ผลการวิจัย และอภิปรายผลการวิจัย | 29 |
| <u>ส่วนที่ 1 ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับสภาพปัญหาที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยา เมตฟอร์</u> <u>มิน</u> | 29 |
| <u>ส่วนที่ 2 วิเคราะห์สาเหตุและปัจจัยเชิงกระบวนการที่ส่งผลต่อลักษณะแกรนูล</u> | 42 |
| <u>ส่วนที่ 3 วิเคราะห์ปัจจัยที่ศึกษาวิจัย</u> | 45 |
| <u>ส่วนที่ 4 ผลการศึกษาพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูลเปียก</u> | 56 |
| <u>ส่วนที่ 5 การปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกระดับอุตสาหกรรม</u> | 73 |
| <u>ส่วนที่ 6 เปรียบเทียบผลลัพธ์ก่อนการปรับปรุงและหลังการปรับปรุง</u> | 90 |
| บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย | 92 |
| <u>ข้อเสนอแนะในการวิจัยต่อไป</u> | 96 |
| ภาคผนวก | 98 |
| ภาคผนวก ก | 99 |
| ภาคผนวก ข | 133 |
| ภาคผนวก ค | 134 |
| ภาคผนวก ง | 135 |
| ภาคผนวก จ | 136 |
| บรรณานุกรม | 137 |
| ประวัติผู้เขียน | 143 |



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

หน้า

| | |
|---|----|
| ตารางที่ 1 การออกแบบแพคทอเรียล 2 ⁵ ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มิน | 25 |
| ตารางที่ 2 การออกแบบการทดลองด้วยโปรแกรม Minitab สำหรับข้อมูลชุดที่ 1 | 26 |
| ตารางที่ 3 การออกแบบการทดลองด้วยโปรแกรม Minitab สำหรับข้อมูลชุดที่ 2 | 27 |
| ตารางที่ 4 เปรียบเทียบรายการเครื่องจักรที่ใช้ในการทำ Technology transfer และเครื่องจักรที่ใช้ในปัจจุบัน | 34 |
| ตารางที่ 5 สรุปปัจจัยตามที่มีการวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือ Fishbone diagram | 47 |
| ตารางที่ 6 สรุปพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกที่นำมาศึกษาวิจัย | 56 |
| ตารางที่ 7 ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียก | 57 |
| ตารางที่ 8 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (D90, D50 และ D10) ของ Rejected granule ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มินตามการทดลองแบบแพคทอเรียล | 60 |
| ตารางที่ 9 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Span) ของ Rejected granule ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มินตามการทดลองแบบแพคทอเรียล | 62 |
| ตารางที่ 10 ปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูลจากกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มินตามการทดลองแบบแพคทอเรียล | 65 |
| ตารางที่ 11 ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยา เมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต | 76 |
| ตารางที่ 12 ข้อมูล Span ของตัวอย่างของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต | 78 |
| ตารางที่ 13 ปริมาณน้ำที่สูญเสียไป (Loss on drying) ของแกรนูลที่ผ่านการบดลดขนาดผ่านเครื่อง Dry mill หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต | 80 |
| ตารางที่ 14 ผลผลิตที่ได้ (Yield) หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน และกระบวนการบรรจุ แสดงผลเป็นปริมาณ (กิโลกรัมและกล่องพิมพ์ตามลำดับ) และเปอร์เซ็นต์ของ | |

| | |
|--|----|
| ผลผลิตที่ได้ ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต..... | 82 |
| ตารางที่ 15 เวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต..... | 85 |
| ตารางที่ 16 มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน หลังการปรับพารามิเตอร์ในกระบวนการทำ แกรนูลเปียก จำนวน 50 รุ่นการผลิต | 86 |
| ตารางที่ 17 ต้นทุนวัตถุดิบที่เกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์ มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต..... | 89 |
| ตารางที่ 18 เปรียบเทียบข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินก่อนและ หลังการปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการ..... | 91 |



สารบัญรูปภาพ

หน้า

| | |
|--|----|
| รูปที่ 1 เครื่องจักรสำหรับกระบวนการทำแกรนูลเปียกที่ถูกรอกแบบมาสำหรับการผลิตยาเมตฟอร์มิน | 9 |
| รูปที่ 2 ภาพขณะสำหรับบรรจุสารยึดเกาะ เป็นส่วนหนึ่งของเครื่อง Paste preparation vessel..... | 10 |
| รูปที่ 3 เครื่องบีบถังใช้สำหรับบีบถังวัตถุดิบยาเมตฟอร์มิน | 10 |
| รูปที่ 4 เครื่อง Lump breaker suction lance ใช้ในการลดขนาดก้อนยาเมตฟอร์มิน และนำส่งไปยังเครื่อง High shear granulator | 11 |
| รูปที่ 5 เครื่อง High shear granulator ที่มีความสำคัญอย่างมากในการทำแกรนูลเปียก..... | 12 |
| รูปที่ 6 เครื่องแรงที่ใช้สำหรับการคัดขนาด ภายในมีแรงที่มีขนาดตามที่กำหนดของแต่ละผลิตภัณฑ์ | 12 |
| รูปที่ 7 เครื่องอบแห้งแกรนูลที่ได้รับแกรนูลเปียกมาจากเครื่อง High shear granulator..... | 13 |
| รูปที่ 8 เครื่องบดลดขนาดแกรนูลแห้ง สามารถเคลื่อนที่ขึ้นลงได้ เพื่อให้เหมาะสมกับความสูงของถัง Intermediate bulk container | 14 |
| รูปที่ 9 ท่อที่ใช้ในการนำส่งแกรนูล เชื่อมต่อกับระบบ Vacuum transfer system | 15 |
| รูปที่ 10 ถังบรรจุแกรนูลแห้งสำหรับนำไปหมุนผสมและตอกเม็ดยา | 15 |
| รูปที่ 11 Rejected granule หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน | 29 |
| รูปที่ 12 ข้อมูลปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียก ของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต | 30 |
| รูปที่ 13 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาคของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต..... | 31 |
| รูปที่ 14 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (D90, D50 และ D10) ของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต..... | 32 |
| รูปที่ 15 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Span) ของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต | 33 |

| | |
|--|----|
| รูปที่ 16 ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 10 รุ่นการผลิตต่อเนื่อง จำนวน 10 แคมเปญ | 35 |
| รูปที่ 17 ใบพัด Agitator (ซ้าย) และใบพัด Chopper (ขวา) ที่มีผงยาติดบริเวณใบพัด | 36 |
| รูปที่ 18 ใบพัด Agitator (ซ้าย) และใบพัด Chopper (ขวา) ที่ได้รับการทำความสะอาดเบื้องต้น ... | 36 |
| รูปที่ 19 ค่ากระแสไฟฟ้าและแรงบิดของกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 2 แคมเปญ..... | 37 |
| รูปที่ 20 ความสัมพันธ์ของเวลาที่ใช้ในการอบแห้งยาเมตฟอร์มิน ก่อนและหลังการเปลี่ยน Medium filter ของเครื่อง Fluid bed dryer | 38 |
| รูปที่ 21 ผลผลิตที่ได้หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกและกระบวนการบรรจุของยาเมตฟอร์มินใน หน่วยกิโลกรัมและกล่องตามลำดับ จำนวน 100 รุ่นการผลิต | 39 |
| รูปที่ 22 ร้อยละผลผลิตที่ได้หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกและกระบวนการบรรจุของ ยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต | 39 |
| รูปที่ 23 เวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต | 40 |
| รูปที่ 24 มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต | 41 |
| รูปที่ 25 ต้นทุนวัตถุดิบที่คำนวณได้จากการเกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียก ของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต..... | 41 |
| รูปที่ 26 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด Rejected granule โดยใช้เครื่องมือ Fishbone diagram..... | 45 |
| รูปที่ 27 ความสัมพันธ์ของการตั้งค่าอัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid bed dryer และ ปริมาณ Rejected granule จำนวน 100 รุ่นการผลิต | 51 |
| รูปที่ 28 ความสัมพันธ์ของปริมาณ Rejected granule กับการปรับตำแหน่งใบพัดแรง ของเครื่อง Dry mill | 52 |
| รูปที่ 29 ปริมาณ Rejected granule ลดลงเมื่อปรับตำแหน่งใบพัดแรงของเครื่อง Dry mill มากขึ้น | 53 |
| รูปที่ 30 ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัด | 53 |
| รูปที่ 31 แรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill ก่อน (ซ้าย) และหลัง (ขวา) การปรับความสูงใบพัด | 53 |

| | |
|---|----|
| รูปที่ 32 กราฟแสดงปริมาณ Rejected granule ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มินตามการทดลองแบบแฟคทอเรียล..... | 59 |
| รูปที่ 33 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (D90, D50 และ D10) ของ Rejected granule ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มินตามการทดลองแบบแฟคทอเรียล | 62 |
| รูปที่ 34 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Span) ของตัวอย่าง Rejected granule ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มินตามการทดลองแบบแฟคทอเรียล | 64 |
| รูปที่ 35 ปัจจัยหลักที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองครั้งที่ 1..... | 67 |
| รูปที่ 36 ปัจจัยหลักที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองครั้งที่ 2..... | 68 |
| รูปที่ 37 อิทธิพลร่วมระหว่างปัจจัยต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองครั้งที่ 1..... | 69 |
| รูปที่ 38 อิทธิพลร่วมระหว่างปัจจัยต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองครั้งที่ 2..... | 69 |
| รูปที่ 39 แผนภูมิพาเรโตแสดงปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองครั้งที่ 1 | 70 |
| รูปที่ 40 แผนภูมิพาเรโตแสดงปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองครั้งที่ 2 | 71 |
| รูปที่ 41 แผนภูมิพาเรโตแสดงปัจจัยที่มีผลต่อค่า Span ของการทดลองครั้งที่ 1 | 72 |
| รูปที่ 42 แผนภูมิพาเรโตแสดงปัจจัยที่มีผลต่อค่า Span ของการทดลองครั้งที่ 2..... | 72 |
| รูปที่ 43 ค่าความพึงพอใจโดยรวมของระดับปัจจัยที่เหมาะสมของการทดลองครั้งที่ 1 | 73 |
| รูปที่ 44 ค่าความพึงพอใจโดยรวมของระดับปัจจัยที่เหมาะสมของการทดลองครั้งที่ 2..... | 73 |
| รูปที่ 45 ระดับปัจจัยของกระบวนการที่ดีที่สุดของการทดลองครั้งที่ 1 | 74 |
| รูปที่ 46 ระดับปัจจัยของกระบวนการที่ดีที่สุดของการทดลองครั้งที่ 2 | 74 |
| รูปที่ 47 ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต..... | 77 |
| รูปที่ 48 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (D90, D50 และ D10) ของตัวอย่างของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์จำนวน 50 รุ่นการผลิต..... | 79 |
| รูปที่ 49 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Span) ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต | 79 |

| | |
|--|----|
| รูปที่ 50 ผลผลิตที่ได้ (Yield) หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน และกระบวนการบรรจุ แสดงผลเป็นปริมาณ (กิโลกรัมและกล่องพิมพ์ตามลำดับ) ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต | 83 |
| รูปที่ 51 ผลผลิตที่ได้ (Yield) หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน และกระบวนการบรรจุ แสดงผลเป็นเปอร์เซ็นต์ของผลผลิตที่ได้ ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต | 84 |
| รูปที่ 52 เวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต | 86 |
| รูปที่ 53 มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน หลังการปรับพารามิเตอร์ในกระบวนการ ทำแกรนูลเปียก จำนวน 50 รุ่นการผลิต..... | 88 |
| รูปที่ 54 ต้นทุนวัตถุดิบที่เกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของ ยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต..... | 90 |



บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาเมตฟอร์มิน เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 จัดอยู่ในยากลุ่มไบกัวไนด์ (Biguanide) มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด (Giordo et al., 2023) อยู่ในรูปแบบยาเม็ดสำหรับรับประทาน ซึ่งหน่วยงานที่ผู้วิจัยปฏิบัติงานอยู่ได้รับมอบหมายให้ผลิตยาเม็ดเมตฟอร์มิน โดยยาดังกล่าวถูกผลิตด้วยกระบวนการทำแกรนูลเปียก จากนั้นจึงผ่านกระบวนการผสมผงยา กระบวนการตอกเม็ดยา กระบวนการเคลือบเม็ดยา กระบวนการคัดเลือกเม็ดยา กระบวนการบรรจุเม็ดยาลงแผง และบรรจุแผงยาลงกล่อง ทั้งนี้จากการที่หน่วยงานมีหน้าที่รับผิดชอบผลิตยาเม็ดเมตฟอร์มินพบว่า กระบวนการทำแกรนูลเปียกเป็นขั้นตอนที่พบปัญหาจากการผลิต นั่นคือปัญหาการเกิดแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตรที่ไม่สามารถผ่านร่อนขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2 มิลลิเมตรของเครื่องบดลดขนาดแกรนูลแห้ง ซึ่งจากการเก็บรวบรวมข้อมูลการผลิตยาเมตฟอร์มินจำนวน 100 รุ่งการผลิต พบว่ามีปริมาณแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตร เฉลี่ยประมาณ 13.09 กิโลกรัมต่อรุ่งการผลิต โดยมีปริมาณตั้งแต่ 8.28 กิโลกรัมต่อรุ่งการผลิตและสูงสุดถึง 21.54 กิโลกรัมต่อรุ่งการผลิต เมื่อคำนวณเป็นต้นทุนวัตถุดิบที่สูญเสียไปจึงมีมูลค่าสูงถึง 3,361.32 บาทต่อรุ่งการผลิต ซึ่งถือเป็นมูลค่าที่สูญเสียไปโดยไม่จำเป็น

เมตฟอร์มินเป็นยาที่มีความสามารถในการเกาะกลุ่มกันสูง (Hansen & Kleinebudde, 2021; Metry et al., 2021) เนื่องจากโครงสร้างทางเคมีของเมตฟอร์มินสามารถสร้างพันธะไฮโดรเจนกับน้ำที่อยู่ในอากาศ ส่งผลให้เมตฟอร์มินไวต่อความชื้นและเกิดการเกาะกลุ่มกันได้ง่าย (Jiang, Hu, & Cai, 2022; Takasaki et al., 2015) แต่เนื่องจากเมตฟอร์มินมีคุณสมบัติในการไหลและการตอกอัดไม่ดี จึงนิยมนำมาผลิตด้วยวิธีการทำแกรนูลเปียก (Arndt & Kleinebudde, 2018) เมื่อพิจารณากระบวนการทำแกรนูลเปียกของหน่วยงาน มีการใช้งานเครื่อง Paste preparation vessel เพื่อใช้ในการเตรียมสารยึดเกาะสำหรับยาเมตฟอร์มิน โดยการให้ความร้อนกับสารต่างๆ ที่ถูกกระจายในน้ำบริสุทธิ์ เมื่อได้อุณหภูมิของสารยึดเกาะที่เหมาะสมแล้วจึงจะนำไปใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียก หลังจากนั้นจึงใช้งานเครื่องบีบถึงในการบีบถึงวัตถุดิบเมตฟอร์มินและเครื่อง Lump breaker suction lance ในการนำส่งยาเมตฟอร์มินออกจากถึงวัตถุดิบไปยังเครื่อง High shear granulator รวมถึงลดขนาดยาเมตฟอร์มินที่จับตัวเป็นก้อนและอัดแน่นมาในถึงวัตถุดิบ เมื่อยาเมต

พอร์มินเข้าไปในเครื่อง High shear granulator ใบพัด Agitator และ Chopper จะถูกเปิดเพื่อทำหน้าทีลดขนาดก้อนยาเม็ดพอร์มินอีกครั้ง ก่อนจะแรง Internal excipients ด้วยเครื่อง Vibrosifter และใช้ระบบนำส่งดูตสารดังกล่าวเข้าไปในเครื่อง High shear granulator จากนั้นจึงนำสารยึดเกาะที่เตรียมไว้ใส่ลงในเครื่อง High shear granulator เพื่อปั่นผสมให้เข้ากัน เมื่อได้ Wet mass จึงนำส่งไปอบแห้งด้วยเครื่อง Fluid bed dryer เพื่ออบแกรนูลเปียกให้แห้ง และนำส่งนำแกรนูลแห้งผ่านไปยัง Dry mill เพื่อบดลดขนาดด้วยแรงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2 มิลลิเมตร และบรรจุลงใน Intermediate bulk container ซึ่งจะพบปัญหาแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตรในขั้นตอนนี้ โดยแกรนูลดังกล่าวจะค้างอยู่ภายในพื้นที่ระหว่างแรงและใบพัด ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อลดปริมาณการเกิดแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตร รวมถึงศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตรที่ไม่สามารถผ่านแรงในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเม็ดพอร์มิน เพื่อนำไปปรับใช้ในระดับอุตสาหกรรมได้อย่างเหมาะสม

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตร ซึ่งไม่สามารถผ่านแรงในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเม็ดพอร์มิน
2. ปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกระดับอุตสาหกรรม เพื่อลดปริมาณการเกิดแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตร ที่ไม่สามารถผ่านแรงในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเม็ดพอร์มิน

กรอบแนวคิดของการวิจัย



ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตร ซึ่งไม่สามารถผ่านแรงในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน
2. สามารถปรับพารามิเตอร์ของเครื่องจักรให้มีความเหมาะสมกับกระบวนการทำแกรนูลเปียกระดับอุตสาหกรรมของยาเมตฟอร์มิน โดยสามารถลดปริมาณการเกิดแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตร ที่ไม่สามารถผ่านแรงในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน
3. เพิ่มผลผลิตที่ได้ และลดต้นทุนวัตถุดิบของยาเมตฟอร์มิน

นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย

Rejected granule หมายถึง แกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตร ซึ่งไม่สามารถผ่านแรงในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน



บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ยาเมตฟอร์มินไฮโดรคลอไรด์

เมตฟอร์มินไฮโดรคลอไรด์ เป็นยาสำหรับรับประทานที่ใช้ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จัดอยู่ในกลุ่มไบกัวไนด์ มีกลไกการออกฤทธิ์คือ ลดการสร้างน้ำตาลที่ตับโดยยับยั้ง Mitochondrial respiratory chain complex I ส่งผลให้เกิดการเพิ่มอัตราส่วนของ Adenosine monophosphate (AMP)/adenosine triphosphate (ATP) กระตุ้น 5' Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) และยับยั้งกระบวนการสร้างกลูโคส นอกจากนี้เมตฟอร์มินยังสามารถยับยั้งการสร้างกลูโคสในตับ โดยยับยั้งการส่งสัญญาณกลูคาگون ส่วนในกล้ามเนื้อ เมตฟอร์มินจะเพิ่มการดูดซึมกลูโคส โดยเพิ่มการทำงานของ Glucose transporter (GLUT) 4 และลดการทำงานของ Lipid phosphatase SHIP2 ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการส่งสัญญาณของอินซูลินที่เป็นสื่อกลางของ Phosphoinositide 3-kinases (PI3K) ในลำไส้ เมตฟอร์มินจะระงับการดูดซึมกลูโคสโดยการเปลี่ยนแปลง Intestinal flora กระตุ้น AMPK และเพิ่มการหลั่ง Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Giordo et al., 2023)

เมตฟอร์มิน จัดเป็นยาในกลุ่ม Biopharmaceutics Classification System (BCS) class III มีความสามารถในการละลายในน้ำสูง (High solubility) แต่มีความสามารถในการซึมผ่านเซลล์ต่ำ (Low permeability) มีจุดหลอมเหลวที่ 222 ถึง 226 องศาเซลเซียส (Ismail, 2021) มีความสามารถในการไหลต่ำมาก (Very poor flowability) มีความสามารถในการตอกอัดที่ไม่ดี และมีความสามารถในการเกาะกลุ่มกันสูง (High agglomeration) (Hansen & Kleinebudde, 2021; Metry et al., 2021) เนื่องจากโครงสร้างทางเคมีของเมตฟอร์มินสามารถสร้างพันธะไฮโดรเจนกับน้ำที่อยู่ในอากาศ ส่งผลให้เมตฟอร์มินไวต่อความชื้นและเกิดการเกาะกลุ่มกัน (Jiang, Hu, & Cai, 2022; Takasaki et al., 2015)

เนื่องด้วยคุณสมบัติในการไหลและการตอกอัดของยาเมตฟอร์มินไม่ดี จึงนิยมใช้วิธีการผสมแบบการทำแกรนูลเปียกที่จำเป็นต้องใช้สารยึดเกาะในการช่วยให้วัตถุดิบต่างๆ เข้ากันได้ดีและนำไปตอกเม็ดได้ (Arndt & Kleinebudde, 2018) หรืออาจใช้วิธีการผลิตแบบ Spherical crystallization ซึ่งเป็นกระบวนการที่ช่วยในการเปลี่ยนรูป Crystalline ไปเป็น Spherical เพื่อปรับปรุงความสามารถในการไหล ความสามารถในการละลาย และความสามารถในการตอกอัด

(Saini, 2014) ซึ่ง Hansen J ได้ศึกษาวิธีการผลิตแบบ Quasi-emulsion solvent-diffusion crystallization กับยาเมตฟอร์มิน พบว่าทำให้ยาเมตฟอร์มินมีความสามารถในการไหลที่ดีที่สุดและลดการเกาะกลุ่มกันได้ (Hansen & Kleinebudde, 2021) หรือ Barot BS ใช้ Polyvinylpyrrolidone (PVP K30) ในการทำให้เมตฟอร์มินตกผลึก มีผลต่อกระบวนการผลิต เปลี่ยนแปลง Crystal habit ของยาเมตฟอร์มิน และช่วยในการปรับปรุงความสามารถในการตอกอัดได้ (Barot et al., 2012) นอกจากนี้วิธีการทำแกรนูลเปียกแล้วยังสามารถใช้วิธีการทำแกรนูลแห้ง เพื่อลดต้นทุนการผลิต โดยใช้เครื่อง Roll compactor ในการผลิตยาเมตฟอร์มิน เพื่อป้องกันการเกิดการเกาะกลุ่มกันของยา ดังกล่าว (Arndt & Kleinebudde, 2018)

กระบวนการผลิตยาเม็ด

ยาเม็ด เป็นรูปแบบยาชนิดของแข็งสำหรับรับประทานที่ได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก เนื่องจากทำให้ได้รับความร่วมมือในการใช้ยาจากผู้ป่วย โดยยาเม็ดจะมีปริมาณตัวยาสำคัญที่แน่นอน สะดวกในการพกพา มีน้ำหนักเบา มีความคงตัวสูง สามารถออกแบบการปลดปล่อยตัวยาได้หลากหลาย รวมถึงต้นทุนในการผลิตต่ำ สามารถผลิตได้ในปริมาณสูง (Dash, 2024) ซึ่งกระบวนการผลิตยาเม็ดประกอบด้วยกระบวนการผสมยา ตอกเม็ดยา เคลือบเม็ดยา คัดเลือกเม็ดยา และบรรจุเม็ดยาลงในบรรจุภัณฑ์

กระบวนการผลิตยาเม็ดสามารถแบ่งขั้นตอนการเตรียมเป็น 3 วิธี ได้แก่

1) การทำแกรนูลเปียก (Wet granulation) ใช้ในการผสมตัวยาสำคัญและสารช่วยทางเภสัชกรรมอื่นๆ เพื่อให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของ particle เป็นกลุ่มที่ใหญ่ขึ้น เรียกว่า แกรนูล โดยอาศัยการพ่นของเหลวลงบนผงยาที่กำลังเคลื่อนที่ เกิดการยึดเกาะกันเป็น Damp mass หรือ Wet mass จากนั้นจึงนำไปอบให้แกรนูลแห้งและคัดขนาดให้ได้แกรนูลที่มีขนาดสม่ำเสมอ เหมาะกับการตอกเม็ดยาให้ได้น้ำหนักเม็ดยาที่สม่ำเสมอต่อไป

2) การทำแกรนูลแห้ง (Dry granulation) เป็นการทำให้เกิดแกรนูลโดยไม่ใช้ของเหลว เป็นสารยึดเกาะ มักใช้กับยาที่ไวต่อความชื้นและความร้อนที่ไม่สามารถใช้วิธีการทำแกรนูลเปียกได้ (Verma, Patil, & Paz, 2019) รวมถึงผงยาต้องมีแรงยึดเกาะกันดีเมื่อใช้แรงตอกอัดสูงๆ เพื่อให้เกิดการเกาะกลุ่มกันเป็นเม็ดใหญ่ เรียกว่า Slug และทำให้แตกออกเป็นชิ้นเล็กก่อนจะนำมาแรงให้ได้เป็นแกรนูลตามขนาดที่ต้องการ

3) การตอกตรง (Direct compression) เหมาะสำหรับยาที่มีความสามารถในการไหลดี และสามารถยึดเกาะกันได้เมื่อได้รับแรงตอกอัด เนื่องจากวิธีนี้ใช้เพียงการผสมสารต่างๆ ให้เข้ากันแล้วนำไปตอกเม็ดยา โดยวิธีนี้เป็นวิธีที่สะดวก รวดเร็ว ไม่มีการใช้น้ำ ของเหลว และความร้อน

กระบวนการทำแกรนูลเปียก

ในปัจจุบันอุตสาหกรรมการผลิตยาเม็ดส่วนใหญ่ผลิตด้วยกระบวนการทำแกรนูลเปียก เพื่อให้เกิดการไหลที่ดี มีความสามารถในการตอกอัดดี และป้องกันการเกิดการแตกกลุ่มจากการที่ผงยามีขนาดและความหนาแน่นที่แตกต่างกัน เพื่อให้ได้แกรนูลที่มีความหนาแน่นและความแข็งแรงมากขึ้น (Verma, Patil, & Paz, 2019) โดยอาศัยสารยึดเกาะที่ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของ Particle โดยประกอบไปด้วยพันธะ Capillary pressure, Surface tension และ Viscous force (De Simone et al., 2018; Iveson et al., 2001) ซึ่งเมื่อพิจารณาถึงกลไกการทำแกรนูลที่เกิดขึ้น แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้ (De Simone et al., 2018; Verma, Patil, & Paz, 2019)

1) Wetting and nucleation ในขั้นนี้สารยึดเกาะจะเข้าไปเกาะติดกับผงยา กระจายไปติดทั่วๆ โดยแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ ระยะแรกสารยึดเกาะจะเข้าไปติดที่ผงยา เกิด nuclei formation จากนั้นระยะที่ 2 จะเกิดการกระจายของสารยึดเกาะภายในกลุ่มผงยา ดังนั้นต้องเลือกชนิดของสารยึดเกาะที่เข้ากับผงยาได้ดีและกระจายได้ดี

2) Consolidation and growth ในขั้นนี้จะเกิดการจับกันระหว่างแกรนูลหรือแกรนูลกับพื้นผิวของเครื่องจักรหรืออุปกรณ์ นำไปสู่การอัดแน่นของแกรนูลและการเพิ่มขนาดที่จับกลุ่มกัน

3) Breakage and attrition แกรนูลที่จับตัวกันจะแตกออกด้วยแรงเฉือนจากเครื่องจักร ส่งผลต่อขนาดการกระจายตัวอนุภาค

เมื่อพิจารณาขั้นตอนการผลิตยาเม็ดด้วยการทำแกรนูลเปียกโดยทั่วไป มีดังนี้ (Verma, Patil, & Paz, 2019)

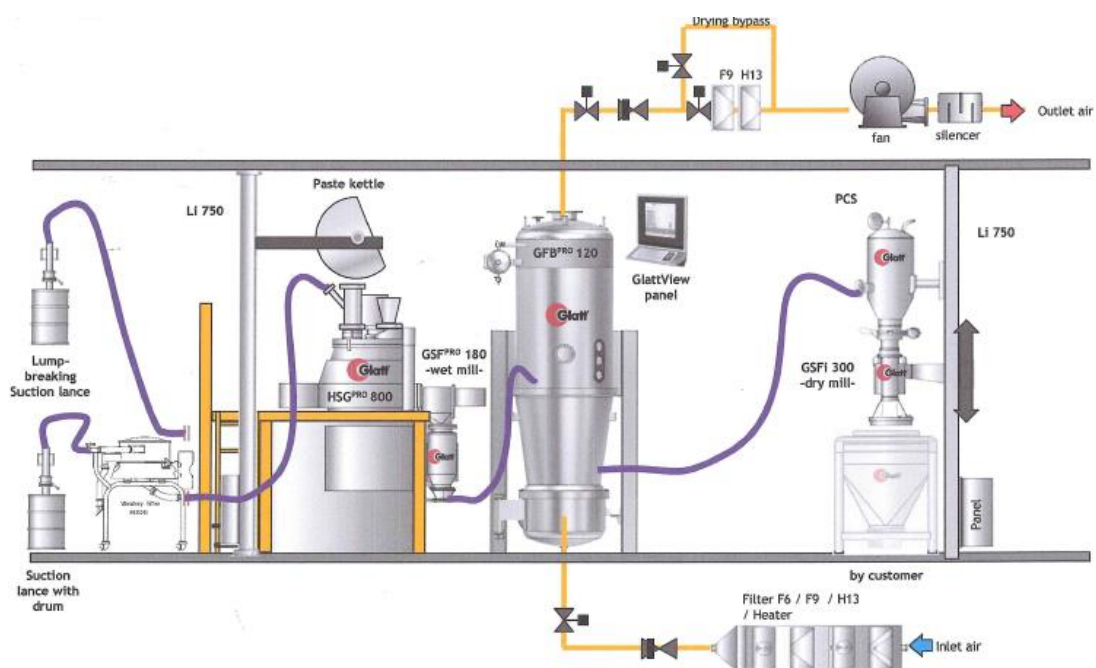
1) เติมผงยาลงในเครื่อง High shear granulator

2) เปิดเครื่อง High shear granulator เพื่อปั่นผสมผงยา ภายในเครื่องจักรมีใบพัด 2 ชนิด ได้แก่ Agitator และ Chopper ซึ่งความเร็วรอบของใบพัดทั้งสองชนิดขึ้นกับคุณสมบัติของผงยา โดยใบพัด Chopper ทำหน้าที่หลักในการป้องกันการเกิดก้อนของผงยาในขั้นตอนนี้

- 3) เติมสารยึดเกาะลงในผงยาในขณะที่เปิดการทำงานของใบพัด Agitator ส่วนการเปิดใช้ใบพัด Chopper ขึ้นกับคุณสมบัติของผงยา โดยใบพัด Chopper ทำหน้าที่ป้องกันการเกิดการเกาะกลุ่มขนาดใหญ่ โดยการทำให้ wet lump แตกออก
- 4) เปิดการทำงานของใบพัด Agitator ต่อ เพื่อให้เกิด wet mass ทั้งนี้ในขั้นตอนนี้ควรเปิดการทำงานทั้งสองใบพัด
- 5) นำแกรนูลที่ได้ไปผ่าน Wet mill หรือไมล์แล้วแต่สูตรตำรับ หลังจากนั้นจึงนำไปอบด้วยเครื่อง Fluid bed dryer
- 6) บดและร่อนแกรนูลแห้ง แล้วนำไปทำต่อในกระบวนการถัดไป

เครื่องจักรที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน

ห้องสะอาด (Cleanroom) ของหน่วยงานที่ใช้สำหรับกระบวนการผลิตเป็นห้องสะอาดระดับ D โดยยาเมตฟอร์มินที่ดำเนินการผลิตที่หน่วยงานใช้วิธีการผลิตด้วยกระบวนการทำแกรนูลเปียก มีขนาดการผลิต (Batch size) 600 กิโลกรัม มีแผนในการผลิตจำนวน 60 รุ่งการผลิตต่อเดือน ขั้นตอนการผลิตเริ่มต้นจากการเตรียมสารยึดเกาะในห้อง Binder preparation room ด้วยเครื่อง Paste preparation vessel โดยการให้ความร้อนกับสารต่างๆ ที่ถูกละลายในน้ำบริสุทธิ์ (Purified water) เมื่อได้อุณหภูมิของสารยึดเกาะที่เหมาะสมแล้วจึงจะนำไปใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกต่อไป ส่วนกระบวนการทำแกรนูลเปียกเกิดขึ้นในห้อง Granulation room โดยการนำถังวัตถุดิบเมตฟอร์มินมาปบด้วยเครื่องปบถังเพื่อให้ก้อนยาเมตฟอร์มินในถังแตกออกเป็นก้อนที่เล็กลง ง่ายต่อการนำไปใช้ในขั้นตอนถัดไป จากนั้นจึงใช้เครื่อง Lump breaker suction lance ลดขนาดก้อนเมตฟอร์มินและดูดเมตฟอร์มินใส่ลงในเครื่อง High shear granulator เปิดการทำงานของใบพัดเพื่อลดขนาดก้อนของยาเมตฟอร์มิน จากนั้นจึงเติม Internal excipients ที่ผ่านการคัดขนาดด้วยเครื่องแรง (Vibrosifter) และสารยึดเกาะที่เตรียมไว้เพื่อป่นผสมให้เข้ากัน เมื่อป่นผสมตามขั้นตอนแล้วเสร็จ จะมีการพิจารณาลักษณะของ Wet mass ร่วมกับการพิจารณาค่ากระแสไฟฟ้าและค่าแรงบิดของเครื่องจักรว่าอยู่ในช่วงที่เหมาะสม จึงจะถ่ายแกรนูลทั้งหมดไปยังเครื่อง Fluid bed dryer เพื่ออบแกรนูลเปียกให้แห้ง ทดสอบหาจุดยุติด้วยการใช้เครื่องหาความชื้น (Moisture analyzer) และผ่านเครื่อง Dry mill เพื่อบดลดขนาดและบรรจุใน Intermediate bulk container (IBC) ก่อนนำไปสู่กระบวนการผสมที่ห้อง Mixing room ต่อไป (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 เครื่องจักรสำหรับกระบวนการทำแกรนูลเปียกที่ถูกออกแบบมาสำหรับการผลิตยาเมตฟอร์มิน

ทั้งนี้เครื่องจักรที่หน่วยงานออกแบบและจัดซื้อสำหรับกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน ถูกออกแบบมาแบบระบบปิด (Closed transfer system) ประกอบด้วยเครื่องจักรต่างๆ ดังนี้

- 1) เครื่องเตรียมสารยึดเกาะ หรือ Paste preparation vessel (รูปที่ 2) ใช้สำหรับการเตรียมสารยึดเกาะ เครื่องจักรประกอบด้วยใบพัด ทำหน้าที่ช่วยในการละลายหรือกระจายตัวของสาร และภาชนะบรรจุที่มี Jacket สามารถรับความร้อนจากไอน้ำ (Steam) เพื่อใช้ในการต้มหรือให้ความร้อนสารต่างๆ ให้สามารถละลายได้ดีขึ้น พารามิเตอร์ของเครื่องจักรสามารถตั้งค่าความเร็วรอบในการหมุนใบพัด เวลา และอุณหภูมิได้



รูปที่ 2 ภาพสำหรับบรรจุสารยึดเกาะ เป็นส่วนหนึ่งของเครื่อง Paste preparation vessel

2) เครื่องบีบอัด หรือ Drum squeezer (รูปที่ 3) ใช้ในการบีบอัดวัตถุดิบ เนื่องจากผงยาเมตฟอร์มินมีลักษณะเป็นก้อนขนาดใหญ่ถูกอัดอยู่ภายในถัง ทำให้ยากต่อการนำออกมาใช้งาน จึงจำเป็นต้องบีบอัดวัตถุดิบโดยสามารถกำหนดระยะเวลาในการบีบได้แบบ Manual



รูปที่ 3 เครื่องบีบอัดใช้สำหรับบีบอัดวัตถุดิบยาเมตฟอร์มิน

3) เครื่อง Lump breaker suction lance (รูปที่ 4) ใช้ในการดูดและลดขนาดก้อนยาเมตฟอร์มินจากในถังวัตถุดิบเข้าสู่เครื่อง High shear granulator โดยทำงานร่วมกับ Vacuum

transfer system บริเวณสำหรับดูดและลดขนาดก้อนผงยามิไบพัดอยู่ภายใน มีผลให้ก้อนยาเมตฟอร์มีนมีขนาดที่เล็กลงก่อนจะนำส่งไปยังเครื่อง High shear granulator เพื่อทำแกรนูล



รูปที่ 4 เครื่อง Lump breaker suction lance ใช้ในการลดขนาดก้อนยาเมตฟอร์มีน และนำส่งไปยังเครื่อง High shear granulator

4) เครื่อง High shear granulator (รูปที่ 5) ใช้สำหรับการป่นผสมสารต่างๆ กับสารยึดเกาะให้มีความเข้ากัน จนได้เป็น Damp mass หรือ Wet mass ส่วนประกอบของเครื่องจักรประกอบด้วยภาชนะที่ใช้บรรจุผงยา ไบพัด Agitator หรือเรียกอีกชื่อว่า Impeller และไบพัด Chopper ทำหน้าที่ป่นผสมสารในภาชนะ รวมถึงตีผงยาที่เป็นก้อนให้แตกได้ โดยส่วนใหญ่ไบพัด Agitator มักหมุนด้วยความเร็วรอบสูง ไม่ว่าไบพัดจะอยู่ในแนวนอนหรือแนวตั้งเพื่อให้เกิดการกวนผงยา ส่วนไบพัด Chopper มักมีขนาดเล็กกว่า อยู่ห่างจากไบพัด Agitator หมุนด้วยความเร็วรอบสูง ทำหน้าที่ตีการเกาะกลุ่มใหญ่ให้แตกออกหรือทำให้การเกาะกลุ่มขนาดเล็กเกิดขึ้น การเติมสารยึดเกาะสามารถทำได้ทั้งการสเปรย์หรือเท แต่ตำแหน่งการเทต้องห่างจากไบพัด Chopper (Verma, Patil, & Paz, 2019) ทั้งนี้พารามิเตอร์ของเครื่องจักรนี้สามารถตั้งค่าความเร็วรอบของแต่ละไบพัด รวมถึงเวลาที่ใช้ในการป่นผสมได้ โดยเครื่องจักรชนิดนี้เป็นชนิดที่ได้รับความนิยมอย่างมากเนื่องจากทำให้ได้แกรนูลที่มีความหนาแน่นและความแข็งแรงสูงในเวลาทีน้อย (Mahours et al., 2017)



รูปที่ 5 เครื่อง High shear granulator ที่มีความสำคัญอย่างมากในการทำแกรนูลเปียก

5) เครื่องแรงหรือ Vibrosifter (รูปที่ 6) ใช้สำหรับคัดขนาดวัตถุดิบ Internal excipients และ External excipients ตามขนาดแรงที่กำหนด โดยอาศัยแรงสั่นของเครื่องจักร และทำงานร่วมกับระบบ Vacuum transfer system เพื่อนำส่งสารเข้าสู่เครื่อง High shear granulator โดยสูตรตำรับของหน่วยงานใช้แรงขนาด 30 และ 60 mesh เพื่อคัดขนาด Internal excipients และ External excipients ตามลำดับ



รูปที่ 6 เครื่องแรงที่ใช้สำหรับการคัดขนาด ภายในมีแรงที่มีขนาดตามที่กำหนดของแต่ละผลิตภัณฑ์

6) เครื่องอบแห้งแกรนูลหรือ Fluid bed dryer (รูปที่ 7) ใช้ในการอบแห้งแกรนูลที่ได้จากเครื่อง High shear granulator เครื่องจักรมีกลไกในการทำให้ผงยาเคลื่อนที่แบบ Fluidization เพื่อให้แกรนูลได้รับความร้อนและแห้งอย่างทั่วถึง สามารถตั้งค่าอัตราการไหลของลมทางเข้า อุณหภูมิลมทางเข้า ความกว้างในการเปิด Flap ลมทางเข้า และอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ ซึ่งพารามิเตอร์เหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการติดตามอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาการอบแห้ง การอบแห้งแกรนูลด้วยเครื่อง Fluid bed dryer มีข้อดีกว่าเครื่อง Tray dryer เนื่องจากเครื่อง Fluid bed dryer สามารถเพิ่มอัตราในการทำให้แห้ง ปริมาณแกรนูล และควบคุมอุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ระหว่างอบแห้งได้ดีกว่า รวมถึงลดต้นทุนค่าใช้จ่ายได้ (Parikh, 2017)



รูปที่ 7 เครื่องอบแห้งแกรนูลที่ได้รับแกรนูลเปียกมาจากเครื่อง High shear granulator

7) เครื่องบดลดขนาดแกรนูลแห้งหรือ Dry mill (รูปที่ 8) ใช้สำหรับบดลดขนาดแกรนูลที่อบแห้งมาจากเครื่อง Fluid bed dryer ภายในมีใบพัดและแรงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2 มิลลิเมตร เป็นส่วนประกอบที่สำคัญทั้ง 2 ส่วน เนื่องจากใบพัดจะหมุนเพื่อให้แรงไปที่แรง เมื่อแกรนูลมีขนาดที่เล็กลงเพียงพอที่จะผ่านแรงออกไปได้ โดยขั้นตอนการลดขนาดนี้เป็นขั้นตอนที่มีความสำคัญในการทำให้แกรนูลมีขนาด ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค และปริมาณความละเอียดของแกรนูลที่เหมาะสม ซึ่งจะมีผลต่อไปยังการไหล การตออัด ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาคัญ

และอัตราการละลายของเม็ดยา การควบคุมการกระจายของขนาดอนุภาคจะมีผลช่วยลดการเกาะกลุ่มกันระหว่างกระบวนการตอกเม็ดยาได้ นอกจากนี้ขนาดแกรนูลยังมีผลต่อความแข็งและความแข็งแรงของเม็ดยา ทั้งนี้พารามิเตอร์ของกระบวนการในขั้นตอนการบดลดขนาดที่มีผลต่อแกรนูล ตัวอย่างเช่น ชนิดของใบพัด ความเร็วในการหมุน ชนิดของแรง ซึ่งปัจจัยต่างๆ เหล่านี้รวมถึงสูตรตำรับจะมีผลต่อการกำหนดอัตราการบดลดขนาด (Reynolds, 2010; Samanta, Ng, & Heng, 2012; Samanta et al., 2014)



รูปที่ 8 เครื่องบดลดขนาดแกรนูลแห้ง สามารถเคลื่อนที่ขึ้นลงได้ เพื่อให้เหมาะสมกับความสูงของถัง Intermediate bulk container

8) ระบบนำส่งแกรนูล หรือ Vacuum transfer system (รูปที่ 9) ใช้ในการนำส่งแกรนูลเปียกจากเครื่อง High shear granulator ผ่านท่อนำส่งไปยังเครื่อง Fluid bed dryer และนำส่งแกรนูลจากเครื่อง Fluid bed dryer ผ่านท่อนำส่งไปยังเครื่อง Dry mill ตามความกว้างในการเปิด Flap และอุณหภูมิที่กำหนด



รูปที่ 9 ท่อที่ใช้ในการนำส่งแกรนูล เชื่อมต่อกับระบบ Vacuum transfer system

9) ถังบรรจุยาหรือ Intermediate bulk container (IBC) (รูปที่ 10) เป็นภาชนะที่ใช้ในการบรรจุแกรนูลที่ผ่านจากเครื่อง Dry mill เพื่อนำไปปั่นผสมและตอกเม็ดยาต่อไป สามารถใช้งานร่วมกับเครื่องผสม หรือ Blender ได้



รูปที่ 10 ถังบรรจุแกรนูลแห้งสำหรับนำไปหมุนผสมและตอกเม็ดยา

การศึกษาพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูล

มีการศึกษาว่าทั้งคุณลักษณะของสารและพารามิเตอร์ของกระบวนการมีผลต่อคุณลักษณะของแกรนูล ทั้งการกระจายของขนาดอนุภาค รูปร่าง ความพรุน และความหนาแน่นของแกรนูล

(Badawy, 2000) ซึ่งปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับพารามิเตอร์ของกระบวนการได้รับความนิยมนในการ ทำการศึกษาอย่างแพร่หลาย Mahours GM และคณะ ได้ทำการศึกษาความเข้มข้นของสารยึดเกาะ และเวลาที่ใช้ในการผสมแห้งที่มีผลต่อคุณสมบัติของแกรนูลและเม็ดยา (ความสม่ำเสมอของปริมาณ ตัวยาสำคัญ) ของยา Chlorpheniramine maleate ด้วยการออกแบบการทดลองแบบแฟคทอเรียล 3^2 พบว่าทั้ง 2 ปัจจัยมีผลต่อคุณสมบัติของแกรนูลและเม็ดยา และพบว่าเครื่อง High shear granulator สามารถใช้ในการผสมแห้งก่อนทำให้เกิด Wet mass ได้อย่างมีประสิทธิภาพที่ความเร็ว ใบพัด Impeller และ Chopper ที่เหมาะสม (Mahours et al., 2017) ในขณะที่ Simon VD และ คณะออกแบบการทดลองแบบแฟคทอเรียล 3^2 เช่นเดียวกันเพื่อทำการแปรผันความเร็วใบพัด Impeller และอัตราการไหลของสารยึดเกาะที่มีผลต่อปริมาณผลผลิตที่ได้และข้อมูลการกระจายของ ขนาดอนุภาคของแกรนูล Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ที่มีน้ำเป็นสารยึดเกาะ เพื่อ หาพารามิเตอร์ของกระบวนการที่มีความเหมาะสมที่สุด พบว่าทั้ง 2 ปัจจัยมีผลต่อปริมาณผลผลิตที่ได้ และข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาคอย่างมีนัยสำคัญ (De Simone et al., 2018) Badawy SI และคณะศึกษาข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค ความหนาแน่น อัตราการละลาย ความสามารถในการดูดอัด และอัตราการไหลของแกรนูล เมื่อปรับปริมาณน้ำที่ใช้ในสูตรตำรับ ความเร็วใบพัด Impeller เวลาที่ใช้ในการผสม และอัตราการเติมน้ำในสูตรตำรับ พบว่าปริมาณน้ำที่ใช้ในสูตรตำรับมี ผลต่อขนาดและความหนาแน่นของแกรนูลอย่างมีนัยสำคัญ เวลาที่ใช้ในการผสมมีผลต่อการเพิ่มขึ้น ของ Wet mass ส่วนอัตราการเติมน้ำในสูตรตำรับมีผลต่อความหนาแน่นและขนาดของแกรนูลน้อย ที่สุด (Badawy et al., 2012) รวมถึงยังมีการแปรผันความเร็วใบพัด Impeller และอัตราการเติม ของสารยึดเกาะที่มีผลต่อเวลาที่ใช้ในการอบแห้ง องศาการไหล และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ แกรนูล โดย Kenekar VV และคณะพบว่าอัตราการเติมของสารยึดเกาะที่เพิ่มขึ้นส่งผลต่อขนาด แกรนูลที่เพิ่มขึ้นและอัตราการไหลที่ดีขึ้น (Kenekar, Ghugare, & Patil-Shinde, 2023) ซึ่งจากที่ กล่าวมาล้วนเป็นการแปรผันค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับเครื่อง High shear granulator นอกจากนี้ยังมีการศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการอบแห้งแกรนูลด้วยเครื่อง Fluid bed dryer ด้วย โดย Leersnyder FD และคณะศึกษาผลของอัตราการไหลและอุณหภูมิของลมที่มีผลต่อ เวลาที่ใช้ในการอบแห้งและปริมาณความชื้นของแกรนูล พบว่าเวลาที่ใช้ในการอบแห้งขึ้นอยู่กับอัตรา การไหลของลม อุณหภูมิของลม และเวลาที่ใช้ในการเติมลมเข้าในระบบ ส่วนปริมาณความชื้นของ แกรนูลจะลดลงเมื่อเวลาที่ใช้ในการอบ อัตราการไหล และอุณหภูมิของลมมากขึ้น (De Leersnyder

et al., 2018) รวมถึงการศึกษาข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาคและปริมาณความชื้นจากการปรับอัตราส่วนระหว่างของเหลวและของแข็ง (L/S ratio) และอุณหภูมิลมทางเข้าโดย Wang LG และคณะ (Wang et al., 2022) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาปัจจัยขนาดแรง ความเร็วใบพัด และรูปร่างของใบพัดที่มีผลต่อการกระจายของขนาดอนุภาคแกรนูลยา Aspirin โดย Motzi JJ และคณะพบว่าทั้ง 3 ปัจจัยข้างต้นมีผลขนาดอนุภาคแกรนูลอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่การลดขนาดแรงและเพิ่มความเร็วใบพัดส่งผลให้ค่าเฉลี่ยขนาดแกรนูลลดลง (Motzi, 1984)



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและเก็บข้อมูล

ขั้นตอนที่ 1 ค้นคว้าและรวบรวมข้อมูลในการดำเนินงานวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับยาเมตฟอร์มิน กระบวนการผลิตยาเม็ด กระบวนการทำแกรนูลเปียก และปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการทำแกรนูลเปียก
2. ค้นหาข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินของหน่วยงาน โดยสืบค้นข้อมูลย้อนหลังจากเอกสารบันทึกการผลิต (Electronic batch record) ได้แก่ สูตรตำรับ ขั้นตอนการผลิต เครื่องจักร และพารามิเตอร์ที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียก
3. ศึกษาสภาพปัญหาที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน ได้แก่
 - 3.1 ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต โดยการชั่งน้ำหนักของแกรนูลที่ค้างอยู่ภายในแรงของเครื่อง Dry mill ด้วยเครื่องชั่ง (ยี่ห้อ Mettler Toledo ขนาด 15 กิโลกรัม และ 150 กิโลกรัม ประเทศสวีตเซอร์แลนด์)
 - 3.2 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Particle size distribution) ของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต โดยเก็บตัวอย่าง Rejected granule ปริมาณ 50 กรัม สุ่มตัวอย่างด้วยวิธี Cone and quartering โดยการเทแกรนูลเป็นทรงกรวยและแบ่งออกเป็น 4 ส่วน จากนั้นนำส่วนที่อยู่ด้านตรงข้ามกัน (ส่วนที่ 1 และ 3) มาวัดขนาดแกรนูลด้านที่แคบที่สุดด้วย Vernier caliper (ยี่ห้อ Mitutoyo ประเทศญี่ปุ่น)
 - 3.3 เปรียบเทียบเครื่องจักรที่ใช้ในกระบวนการผลิต จากข้อมูลการทำ Technology transfer จากบริษัท Abhilash Chemicals and Pharmaceuticals ซึ่งเป็นการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตยาเมตฟอร์มินของบริษัทที่มีอยู่มาใช้ให้เกิดประโยชน์ในการผลิตยา โดยศึกษาข้อมูลจากรายงานการทำ Process validation ในการทำ Technology transfer เพื่อเปรียบเทียบเครื่องจักรที่ใช้ในกระบวนการผลิตยาเมตฟอร์มินในปัจจุบัน

- 3.4 ปัญหาที่พบเกี่ยวกับกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินของผู้ผลิตรายอื่น โดยการสอบถามทางอีเมลไปยังบริษัท Abhilash Chemicals and Pharmaceuticals ซึ่งเป็นผู้ผลิตวัตุดิบเมตฟอร์มิน
- 3.5 ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่งการผลิต หรือ 10 แคมเปญ หลังทำความสะอาดแบบ Major cleaning ซึ่งการทำทำความสะอาดแบบ Major cleaning นั้น จะทำเมื่อมีการเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ที่จะผลิต หรือเมื่อมีการผลิตครบตามจำนวนรุ่งการผลิตใน 1 แคมเปญ (10 รุ่งการผลิตต่อเนื่อง) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการทำงานของใบพัด Agitator และ Chopper ที่ก่อให้เกิดแรงเฉือนในการปั่นผสม โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเอกสารบันทึกการผลิต
- 3.6 ความสัมพันธ์ของเวลาที่ใช้ในการอบแห้งยาเมตฟอร์มิน ก่อนและหลังการเปลี่ยน Medium filter ของเครื่อง Fluid bed dryer โดยเก็บข้อมูลในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่งการผลิต
- 3.7 ผลผลิตที่ได้ (Yield) หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกแสดงผลในหน่วยกิโลกรัมและร้อยละของผลผลิตที่ได้ และกระบวนการบรรจุของยาเมตฟอร์มินแสดงผลในหน่วยกล่องพิมพ์และร้อยละของผลผลิตที่ได้ จำนวน 100 รุ่งการผลิต โดยคำนวณจาก
- สมการที่ 1 และ 2
- สมการที่ 1
- $$\text{ร้อยละของผลผลิตที่ได้หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียก} = \frac{\text{น้ำหนักแกรนูลที่ได้} \times 100}{600^*}$$
- สมการที่ 2
- $$\text{ร้อยละของผลผลิตที่ได้หลังกระบวนการบรรจุ} = \frac{\text{จำนวนกล่องพิมพ์ที่บรรจุได้} \times 100}{2069^{**}}$$
- *ขนาดการผลิตของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 600 กิโลกรัมต่อรุ่งการผลิต
- **ขนาดการผลิตของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 2,069 กล่องพิมพ์ต่อรุ่งการผลิต

- 3.8 เวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียก (ยกเว้นกระบวนการเตรียมสารยึดเกาะ) ของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเอกสารบันทึกการผลิต
- 3.9 มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต
- 3.10 ต้นทุนวัตถุดิบที่เกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต โดยคำนวณจากราคาวัตถุดิบตัวยาสำคัญเมตฟอร์มิน Internal excipient และสารยึดเกาะ

ขั้นตอนที่ 2 วิเคราะห์ปัญหาและศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อลักษณะแกรนูล

1. ศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด Rejected granule โดยใช้เครื่องมือ Fishbone diagram เพื่อพิจารณาเครื่องจักรสำคัญที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกและพารามิเตอร์ของกระบวนการ โดยมีรายละเอียดดังนี้
 - 1.1 เครื่อง Paste preparation vessel (ยี่ห้อ Glatt รุ่น PPV 50 LTRS. ประเทศอินเดีย ความสามารถในการผลิต 50 ลิตร) ใช้สำหรับการเตรียมสารยึดเกาะของยาเมตฟอร์มิน โดยนำ Povidone K-30 กระจายในน้ำบริสุทธิ์ นำมาปั่นผสมและให้ความร้อน จากนั้นจึงเติม Corn starch ที่กระจายในน้ำบริสุทธิ์ และค่อยๆลดอุณหภูมิลง
 - 1.2 เครื่องแรง Vибrosifter (ยี่ห้อ Russell Finex รุ่น 17900 (C900) ประเทศอังกฤษ ความสามารถในการผลิต 1,500 กิโลกรัมต่อชั่วโมง) ใช้ในการคัดขนาดสาร Internal excipient และ External excipient เพื่อให้สารดังกล่าวมีขนาดใกล้เคียงกัน โดยใช้แรงขนาด 20, 30 และ 60 mesh ขึ้นกับชนิดของสารในสูตรตำรับ
 - 1.3 เครื่องบีบถัง (ยี่ห้อ J.C.K. machinery ประเทศไทย) ใช้ในการบีบถังวัตถุดิบเมตฟอร์มิน เนื่องจากผงยาเมตฟอร์มินเกิดการอัดแน่นอยู่ภายในถัง และเกิดการจับตัวเป็นก้อน
 - 1.4 เครื่อง Lump breaker suction lance (ยี่ห้อ DEC รุ่น LBL ประเทศสวีตเซอร์แลนด์) ใช้ในการดูดและลดขนาดก้อนเมตฟอร์มินที่ถูกอัดแน่นและจับตัวเป็นก้อนอยู่ในถังวัตถุดิบ จากนั้นจึงนำไปยังเครื่อง High shear granulator

- 1.5 เครื่อง High shear granulator (ยี่ห้อ Glatt รุ่น HSG PRO 800 ประเทศอินเดีย ความสามารถในการผลิต 640 ลิตร) ใช้ในการลดขนาดก้อนยาเม็ดพอร์มินด้วยการเปิดการทำงานของใบพัด Agitator ความเร็ว 100 รอบต่อนาที และใบพัด Chopper ความเร็ว 1,500 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที ก่อนที่จะเติม Internal excipient ที่ผ่านการร่งคัดขนาดด้วยเครื่อง Vibrosifter และเปิดการทำงานของใบพัด Agitator ที่ความเร็ว 75 รอบต่อนาที เป็นเวลา 4 นาที และเปิดการทำงานของใบพัด Agitator ที่ความเร็ว 75 รอบต่อนาที ใบพัด Chopper ที่ความเร็ว 1,500 รอบต่อนาที เป็นเวลา 1 นาทีตามลำดับ หลังจากนั้นจึงเติมสารยึดเกาะที่ได้มาจากเครื่อง Paste preparation vessel เปิดการทำงานของใบพัด Agitator ที่ความเร็ว 100 รอบต่อนาที ใบพัด Chopper ที่ความเร็ว 1,500 รอบต่อนาที เป็นเวลา 4 นาที จากนั้นจึงตรวจสอบลักษณะ Wet mass และนำส่งไปยังเครื่อง Fluid bed dryer
- 1.6 เครื่อง Fluid bed dryer (ยี่ห้อ Glatt รุ่น GFB PRO 120 ประเทศอินเดีย ความสามารถในการผลิต 836 ลิตร) ใช้ในการอบแห้งแกรนูลเปียกที่ได้มาจากเครื่อง High shear granulator โดยตั้งค่าอัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer ที่ 1,800 ลูกบาศก์เมตรต่อชั่วโมง อุณหภูมิลมทางเข้าของเครื่อง 55 องศาเซลเซียส วัดปริมาณน้ำที่สูญเสียไป (Loss on drying) ของแกรนูลเพื่อพิจารณาจุดยุติ และนำส่งไปยังเครื่อง Dry mill
- 1.7 เครื่อง Dry mill (ยี่ห้อ Glatt รุ่น GSF i 300 ประเทศอินเดีย ความสามารถในการผลิต 5,000 กิโลกรัมต่อชั่วโมง) ใช้ในการบดลดขนาดแกรนูลแห้งที่ผ่านเครื่อง Fluid bed dryer เพื่อให้ได้แกรนูลที่มีขนาดใกล้เคียงกัน โดยใช้แรงรุกรวมที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2 มิลลิเมตร
- 1.8 ระบบนำส่งแกรนูล (ยี่ห้อ Glatt ประเทศอินเดีย) ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่องจักรหนึ่งไปยังอีกเครื่องจักรหนึ่ง

ขั้นตอนที่ 3 ศึกษาตัวแปรของกระบวนการผลิตขั้นต้น

1. เลือกปัจจัยที่มีแนวโน้มทำให้เกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเม็ดฟอร์มิน โดยเป็นปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ในกระบวนการผลิตระดับอุตสาหกรรม ไม่กระทบต่อการขึ้นทะเบียนยา และก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายน้อยที่สุด
2. หาความสัมพันธ์ของตัวแปรกับปริมาณ Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเม็ดฟอร์มินเบื้องต้น โดยเก็บรวบรวมข้อมูลดังต่อไปนี้
 - 2.1 ความสัมพันธ์ของปริมาณ Rejected granule กับการตั้งค่าอัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid bed dryer โดยเก็บข้อมูลในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเม็ดฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต
 - 2.2 ความสัมพันธ์ของปริมาณ Rejected granule กับการปรับตำแหน่งใบพัดแรงของเครื่อง Dry mill โดยการทดลองปรับความสูงของใบพัดเพิ่มขึ้นที่ 3, 4, 5, 6 และ 7 มิลลิเมตร ทดลองและเก็บรวบรวมข้อมูล จำนวน 5 รุ่นการผลิตต่อการทดลอง

ขั้นตอนที่ 4 กำหนดวิธีการแก้ปัญหา คัดเลือกตัวแปรที่สำคัญของกระบวนการผลิต และออกแบบแฟคทอเรียล

1. ศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบ Randomized controlled intervention เพื่อให้ตัวอย่างมีโอกาสได้รับสิ่งทดลองเท่ากัน โดยใช้การออกแบบแฟคทอเรียล 2 ระดับ (2-Level full factorial design) ในการปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ของเครื่องจักรที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียก เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด Rejected granule หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียก โดยกำหนดตัวแปรต้น จำนวน 5 ตัวแปร ตัวแปรละ 2 ระดับ (ออกแบบแฟคทอเรียล 2^5) (ตารางที่ 1) ดังนี้
 - 1.1 ตัวแปรต้น เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุบเมตฟอร์มิน ขณะใช้เครื่อง High shear granulator (X_1) โดยทดลองเป็นเวลา 15 นาที และ 20 นาที
 - 1.2 ตัวแปรต้น อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer (X_2) โดยทดลองที่ 1,700 ลูกบาศก์เมตรต่อชั่วโมง และ 1,900 ลูกบาศก์เมตรต่อชั่วโมง
 - 1.3 ตัวแปรต้น อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill (X_3) โดยทดลองที่ 80 องศาเซลเซียส และ 90 องศาเซลเซียส

- 1.4 ตัวแปรต้น ความกว้างในการเปิด Flap เพื่อให้มีอากาศไหลผ่านขณะถ่ายแกรนูล (X_4) โดยทดลองที่ 80% และ 90%
- 1.5 ตัวแปรต้น ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill (X_5) โดยทดลองที่ 2.5 และ 3.5 มิลลิเมตร โดยการปรับตำแหน่งความสูงใบพัดที่ 3 มิลลิเมตร และ 7 มิลลิเมตรตามลำดับ
2. ดำเนินการทดลองกับกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 32 รุ่นการผลิต โดยทดลองแบบสุ่มตามตารางที่ 2 และตารางที่ 3 และเก็บรวบรวมข้อมูลตัวแปรตาม จำนวน 3 ตัวแปร จำนวน 2 ชุด ดังนี้
- 2.1 ปริมาณ Rejected granule ที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตรของกระบวนการทำแกรนูลเปียก (Y_1) โดยการชั่งน้ำหนักของแกรนูลที่ค้างอยู่ภายในแรงของเครื่อง Dry mill ด้วยเครื่องชั่ง (ยี่ห้อ Mettler Toledo ขนาด 15 กิโลกรัม และ 150 กิโลกรัม ประเทศสวีตเซอร์แลนด์) ชั่งในหน่วยกิโลกรัม
- 2.2 ข้อมูลการกระจายตัวของอนุภาค (Particle size distribution) ของแกรนูล (Y_2) โดยเก็บตัวอย่าง Rejected granule ปริมาณ 50 กรัม สุ่มตัวอย่างด้วยวิธี Cone and quartering โดยการเทแกรนูลเป็นทรงกรวยและแบ่งออกเป็น 4 ส่วน จากนั้นนำส่วนที่อยู่ด้านตรงข้ามกัน (ส่วนที่ 1 และ 3) มาวัดขนาดแกรนูลด้านที่แคบที่สุดด้วย Vernier caliper (ยี่ห้อ Mitutoyo ประเทศญี่ปุ่น) และนำมาหาค่า D10, D50 และ D90 ซึ่งหมายถึงขนาดอนุภาคที่บันทึกได้ที่อยู่ในช่วงร้อยละ 10, 50 และ 90 ตามลำดับ จากนั้นนำมาใช้ในการคำนวณหาค่า Span ตามสมการที่ 3 สมการที่ 3
- $$\text{Span} = \frac{D90 - D10}{D50}$$
- 2.3 ปริมาณน้ำที่สูญหายไป (Loss on drying) ของแกรนูล (Y_3) โดยใช้เครื่องวัดความชื้น (Moisture analyzer) (ยี่ห้อ Mettler Toledo ประเทศสวีตเซอร์แลนด์) ที่ให้ความร้อนด้วยแสงจากหลอดฮาโลเจน จากนั้นเปรียบเทียบน้ำหนักที่สูญหายไประหว่างการให้ความร้อน แสดงผลเป็นร้อยละ

ขั้นตอนที่ 5 วิเคราะห์ผลการทดลอง และปรับใช้พารามิเตอร์ที่เหมาะสมในกระบวนการผลิต

1. วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม Minitab เพื่อวิเคราะห์ความถูกต้องของการทดลอง และหา ค่ารระดับนัยสำคัญของอิทธิพลที่มีผลต่อแต่ละปัจจัย
 - 1.1 อิทธิพลหลัก (Main effect plot)
 - 1.2 อิทธิพลรวม (Interaction plot)
2. หาระดับปัจจัยที่ดีที่สุด โดยพิจารณาค่าความพึงพอใจโดยรวม (Composite desirability)
3. นำระดับปัจจัยที่ดีที่สุดจากข้อ 1 ไปปรับใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยา เมตฟอร์มิน จำนวน 50 รุ่นการผลิต เก็บข้อมูลปริมาณ Rejected granule (ตั้งวิธีการใน ขั้นตอนี่ 4 ข้อ 2.1) เพื่อยืนยันผลที่ได้จากการออกแบบการทดลอง และเปรียบเทียบ ข้อมูลที่ได้ก่อนและหลังปรับปรุงกระบวนการ
4. เก็บรวบรวมข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Particle size distribution) หลัง กระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 50 รุ่นการผลิต หลังปรับใช้ พารามิเตอร์ของเครื่องจักร นำมาหาค่า D90, D50, D10 และ Span (ตั้งวิธีการใน ขั้นตอนี่ 4 ข้อ 2.2)
5. เก็บรวบรวมข้อมูลปริมาณน้ำที่สูญเสียไป (Loss on drying) ของแกรนูลที่ผ่านการบดลด ขนาดผ่านเครื่อง Dry mill หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 50 รุ่นการผลิต หลังปรับใช้พารามิเตอร์ของเครื่องจักร (ตั้งวิธีการในขั้นตอนที่ 4 ข้อ 2.3)
6. เก็บรวบรวมข้อมูลผลผลิตที่ได้ (Yield) หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกแสดงผลในหน่วย กิโลกรัมและร้อยละของผลผลิตที่ได้ และกระบวนการบรรจุของยาเมตฟอร์มินแสดงผลใน หน่วยกล่องพิมพ์และร้อยละของผลผลิตที่ได้ จำนวน 50 รุ่นการผลิต หลังปรับใช้ พารามิเตอร์ของเครื่องจักร (ตั้งวิธีการในขั้นตอนที่ 1 ข้อ 3.7)
7. เก็บรวบรวมข้อมูลเวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียก (ยกเว้นกระบวนการเตรียม สารยึดเกาะ) ของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 50 รุ่นการผลิต หลังปรับใช้พารามิเตอร์ของ เครื่องจักร (ตั้งวิธีการในขั้นตอนที่ 1 ข้อ 3.8)
8. เก็บรวบรวมข้อมูล และคำนวณมูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน จำนวน 50 รุ่น การผลิต หลังปรับใช้พารามิเตอร์ของเครื่องจักร

9. เก็บรวบรวมข้อมูล และคำนวณต้นทุนวัตถุดิบที่เกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 50 รุ่นการผลิต หลังปรับใช้พารามิเตอร์ของเครื่องจักร (ตั้งวิธีการในขั้นตอนที่ 1 ข้อ 3.10)

ขั้นตอนที่ 6 อภิปรายผลการทดลอง สรุปผลการทดลอง และจัดทำรายงาน

ประมวลผลที่ได้จากการทดลอง อภิปรายผลการทดลองตามวัตถุประสงค์ของงานวิจัย สรุปผลการทดลองที่ได้ พร้อมข้อเสนอแนะจากงานวิจัย และจัดทำเล่มวิทยานิพนธ์

ตารางที่ 1 การออกแบบแฟคทอเรียล 2^5 ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มิน

| Run | X_1 | X_2 | X_3 | X_4 | X_5 | Run | X_1 | X_2 | X_3 | X_4 | X_5 |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 17 | -1 | -1 | -1 | -1 | +1 |
| 2 | +1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 18 | +1 | -1 | -1 | -1 | +1 |
| 3 | -1 | +1 | -1 | -1 | -1 | 19 | -1 | +1 | -1 | -1 | +1 |
| 4 | +1 | +1 | -1 | -1 | -1 | 20 | +1 | +1 | -1 | -1 | +1 |
| 5 | -1 | -1 | +1 | -1 | -1 | 21 | -1 | -1 | +1 | -1 | +1 |
| 6 | +1 | -1 | +1 | -1 | -1 | 22 | +1 | -1 | +1 | -1 | +1 |
| 7 | -1 | +1 | +1 | -1 | -1 | 23 | -1 | +1 | +1 | -1 | +1 |
| 8 | +1 | +1 | +1 | -1 | -1 | 24 | +1 | +1 | +1 | -1 | +1 |
| 9 | -1 | -1 | -1 | +1 | -1 | 25 | -1 | -1 | -1 | +1 | +1 |
| 10 | +1 | -1 | -1 | +1 | -1 | 26 | +1 | -1 | -1 | +1 | +1 |
| 11 | -1 | +1 | -1 | +1 | -1 | 27 | -1 | +1 | -1 | +1 | +1 |
| 12 | +1 | +1 | -1 | +1 | -1 | 28 | +1 | +1 | -1 | +1 | +1 |
| 13 | -1 | -1 | +1 | +1 | -1 | 29 | -1 | -1 | +1 | +1 | +1 |
| 14 | +1 | -1 | +1 | +1 | -1 | 30 | +1 | -1 | +1 | +1 | +1 |
| 15 | -1 | +1 | +1 | +1 | -1 | 31 | -1 | +1 | +1 | +1 | +1 |
| 16 | +1 | +1 | +1 | +1 | -1 | 32 | +1 | +1 | +1 | +1 | +1 |

ตารางที่ 2 การออกแบบการทดลองด้วยโปรแกรม Minitab สำหรับข้อมูลชุดที่ 1

| StdOrder | RunOrder | CenterPt | Blocks | X ₁ | X ₂ | X ₃ | X ₄ | X ₅ |
|----------|----------|----------|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 25 | 80 | 2.5 |
| 19 | 2 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 25 | 80 | 3.5 |
| 13 | 3 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 30 | 90 | 2.5 |
| 30 | 4 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 30 | 90 | 3.5 |
| 7 | 5 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 30 | 80 | 2.5 |
| 12 | 6 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 25 | 90 | 2.5 |
| 32 | 7 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 30 | 90 | 3.5 |
| 16 | 8 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 30 | 90 | 2.5 |
| 10 | 9 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 25 | 90 | 2.5 |
| 29 | 10 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 30 | 90 | 3.5 |
| 11 | 11 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 25 | 90 | 2.5 |
| 28 | 12 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 25 | 90 | 3.5 |
| 3 | 13 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 25 | 80 | 2.5 |
| 4 | 14 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 25 | 80 | 2.5 |
| 9 | 15 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 25 | 90 | 2.5 |
| 15 | 16 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 30 | 90 | 2.5 |
| 25 | 17 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 25 | 90 | 3.5 |
| 20 | 18 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 25 | 80 | 3.5 |
| 17 | 19 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 25 | 80 | 3.5 |
| 18 | 20 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 25 | 80 | 3.5 |
| 6 | 21 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 30 | 80 | 2.5 |
| 27 | 22 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 25 | 90 | 3.5 |
| 21 | 23 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 30 | 80 | 3.5 |
| 8 | 24 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 30 | 80 | 2.5 |
| 2 | 25 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 25 | 80 | 2.5 |
| 5 | 26 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 30 | 80 | 2.5 |
| 26 | 27 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 25 | 90 | 3.5 |
| 31 | 28 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 30 | 90 | 3.5 |

| StdOrder | RunOrder | CenterPt | Blocks | X ₁ | X ₂ | X ₃ | X ₄ | X ₅ |
|----------|----------|----------|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 24 | 29 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 30 | 80 | 3.5 |
| 23 | 30 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 30 | 80 | 3.5 |
| 14 | 31 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 30 | 90 | 2.5 |
| 22 | 32 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 30 | 80 | 3.5 |

ตารางที่ 3 การออกแบบการทดลองด้วยโปรแกรม Minitab สำหรับข้อมูลชุดที่ 2

| StdOrder | RunOrder | CenterPt | Blocks | X ₁ | X ₂ | X ₃ | X ₄ | X ₅ |
|----------|----------|----------|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 15 | 1 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 30 | 90 | 2.5 |
| 16 | 2 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 30 | 90 | 2.5 |
| 29 | 3 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 30 | 90 | 3.5 |
| 27 | 4 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 25 | 90 | 3.5 |
| 26 | 5 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 25 | 90 | 3.5 |
| 14 | 6 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 30 | 90 | 2.5 |
| 22 | 7 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 30 | 80 | 3.5 |
| 7 | 8 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 30 | 80 | 2.5 |
| 8 | 9 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 30 | 80 | 2.5 |
| 20 | 10 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 25 | 80 | 3.5 |
| 17 | 11 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 25 | 80 | 3.5 |
| 28 | 12 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 25 | 90 | 3.5 |
| 13 | 13 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 30 | 90 | 2.5 |
| 23 | 14 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 30 | 80 | 3.5 |
| 2 | 15 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 25 | 80 | 2.5 |
| 6 | 16 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 30 | 80 | 2.5 |
| 24 | 17 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 30 | 80 | 3.5 |
| 1 | 18 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 25 | 80 | 2.5 |
| 18 | 19 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 25 | 80 | 3.5 |
| 32 | 20 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 30 | 90 | 3.5 |
| 21 | 21 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 30 | 80 | 3.5 |

| StdOrder | RunOrder | CenterPt | Blocks | X_1 | X_2 | X_3 | X_4 | X_5 |
|----------|----------|----------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 25 | 22 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 25 | 90 | 3.5 |
| 3 | 23 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 25 | 80 | 2.5 |
| 19 | 24 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 25 | 80 | 3.5 |
| 31 | 25 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 30 | 90 | 3.5 |
| 9 | 26 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 25 | 90 | 2.5 |
| 4 | 27 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 25 | 80 | 2.5 |
| 10 | 28 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 25 | 90 | 2.5 |
| 12 | 29 | 1 | 1 | 20 | 1900 | 25 | 90 | 2.5 |
| 5 | 30 | 1 | 1 | 15 | 1700 | 30 | 80 | 2.5 |
| 30 | 31 | 1 | 1 | 20 | 1700 | 30 | 90 | 3.5 |
| 11 | 32 | 1 | 1 | 15 | 1900 | 25 | 90 | 2.5 |

บทที่ 4

ผลการวิจัย และอภิปรายผลการวิจัย

ผลการวิจัยสามารถแบ่งออกได้เป็น 6 ส่วน ได้แก่

ส่วนที่ 1 ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับสภาพปัญหาที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน

ส่วนที่ 2 วิเคราะห์สาเหตุและปัจจัยที่ส่งผลต่อลักษณะแกรนูล

ส่วนที่ 3 วิเคราะห์ปัจจัยที่ศึกษาวิจัย

ส่วนที่ 4 ผลการศึกษาพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูลเปียก

ส่วนที่ 5 การปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกระดับอุตสาหกรรม

ส่วนที่ 6 เปรียบเทียบผลลัพธ์ก่อนการปรับปรุงและหลังการปรับปรุง

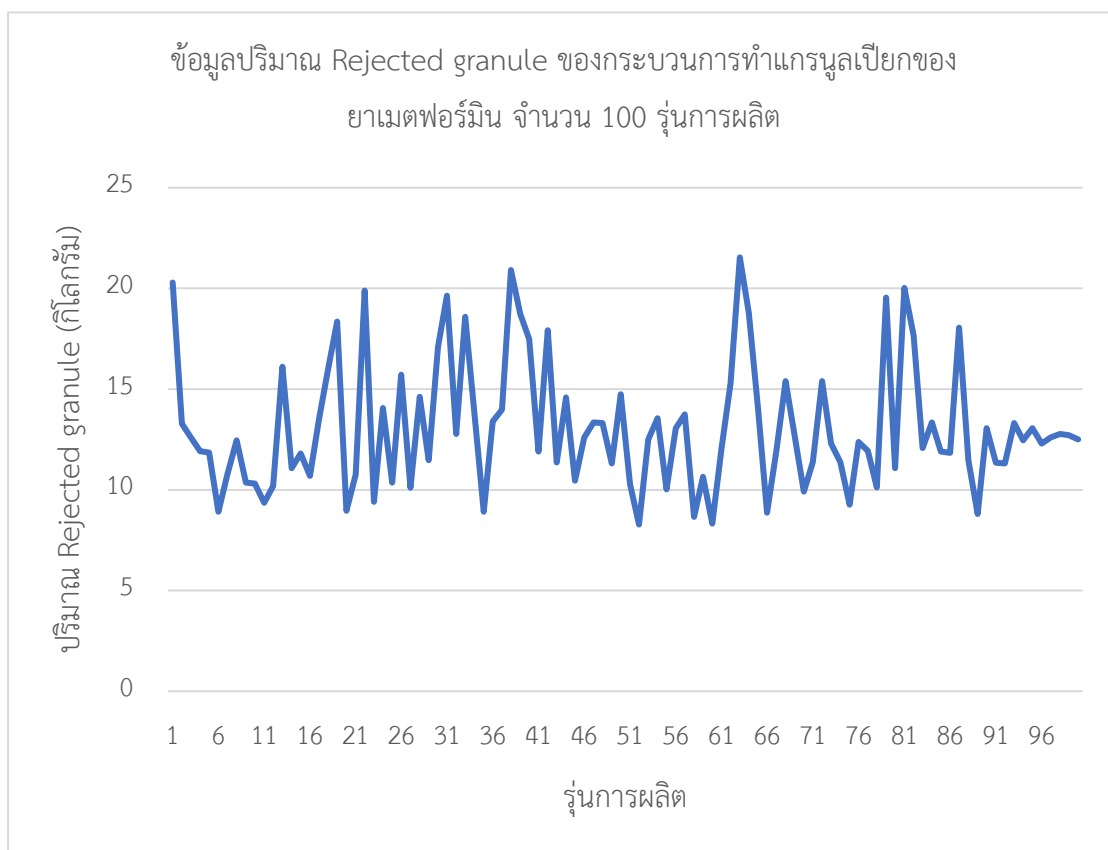
ส่วนที่ 1 ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับสภาพปัญหาที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน

จากการที่หน่วยงานที่ปฏิบัติงานได้รับผิดชอบในการผลิตยาเมตฟอร์มินอย่างต่อเนื่อง ทำให้ผู้วิจัยได้เห็นปัญหาที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน เนื่องจากหลังจากจบกระบวนการดังกล่าวจำเป็นต้องมีการชั่งน้ำหนักยาเพื่อบันทึกค่าผลผลิตที่ได้ในหน่วยกิโลกรัม และพบว่าปริมาณผลผลิตน้อยกว่าขนาดรุ่นการผลิตซึ่งมีปริมาณ 600 กิโลกรัมต่อรุ่นการผลิต นอกจากนี้ยังพบแกรนูลค้างอยู่ในแรงของเครื่อง Dry mill ปริมาณมาก หรือเรียกว่า Rejected granule (รูปที่ 11) ผู้วิจัยจึงทำการเก็บข้อมูลการผลิตย้อนหลังเพื่อพิจารณาถึงปัญหาและข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเกิด Rejected granule มีดังนี้



รูปที่ 11 Rejected granule หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน

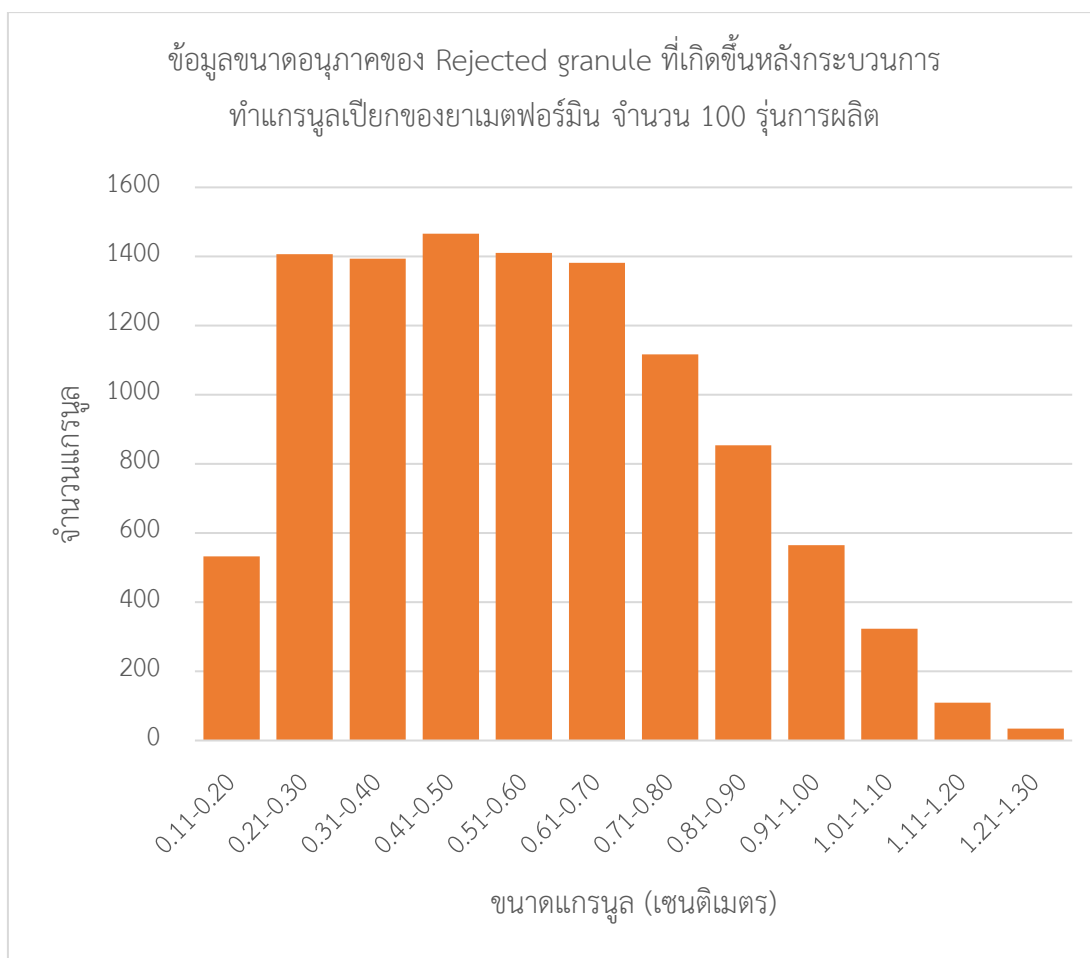
- 1) ข้อมูลปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่งการผลิต โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเอกสารบันทึกการผลิต พบว่าปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นมีปริมาณตั้งแต่ 8.28 ถึง 21.54 กิโลกรัม และมีค่าเฉลี่ยปริมาณ Rejected granule อยู่ที่ 13.09 กิโลกรัม ดังรูปที่ 12



รูปที่ 12 ข้อมูลปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียก
ของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่งการผลิต

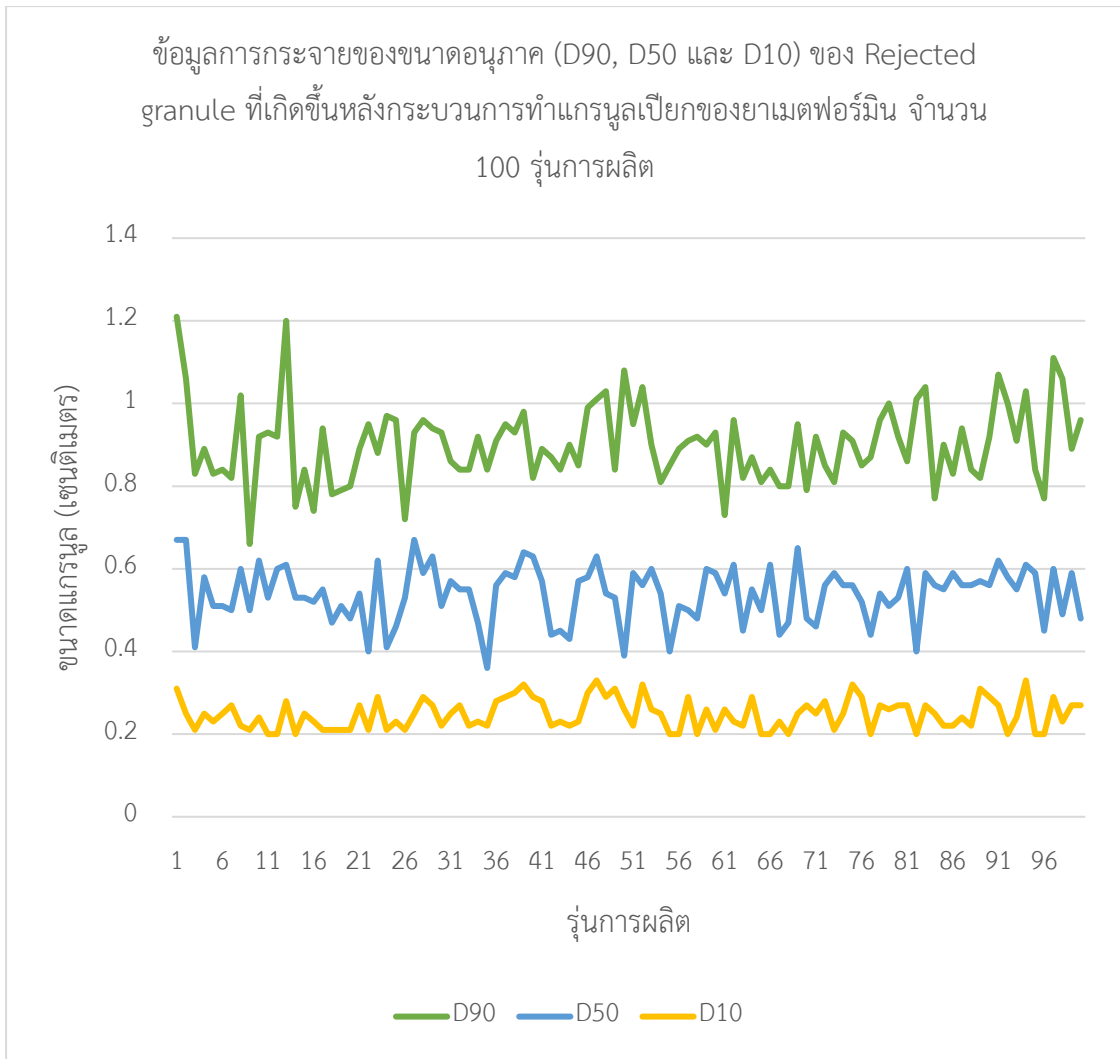
- 2) ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Particle size distribution) ของรุ่งการผลิตที่มีการเก็บข้อมูลปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่งการผลิต โดยเก็บตัวอย่าง Rejected granule ปริมาณ 50 กรัม สุ่มตัวอย่างด้วยวิธี Cone and quartering โดยการเทแกรนูลเป็นทรงกรวยและแบ่งออกเป็น 4 ส่วน จากนั้นนำส่วนที่อยู่ด้านตรงข้ามกัน (ส่วนที่ 1 และ 3) มาวัดขนาดแกรนูลด้านที่แคบที่สุดด้วย Vernier

caliper ดังรูปที่ 13 เป็นข้อมูลตัวอย่างขนาด Rejected granule ที่สุ่มมาวัดขนาด (ข้อมูลตามภาคผนวก ก) จากนั้นจึงนำมาหาค่า D90, D50 และ D10 และ Span



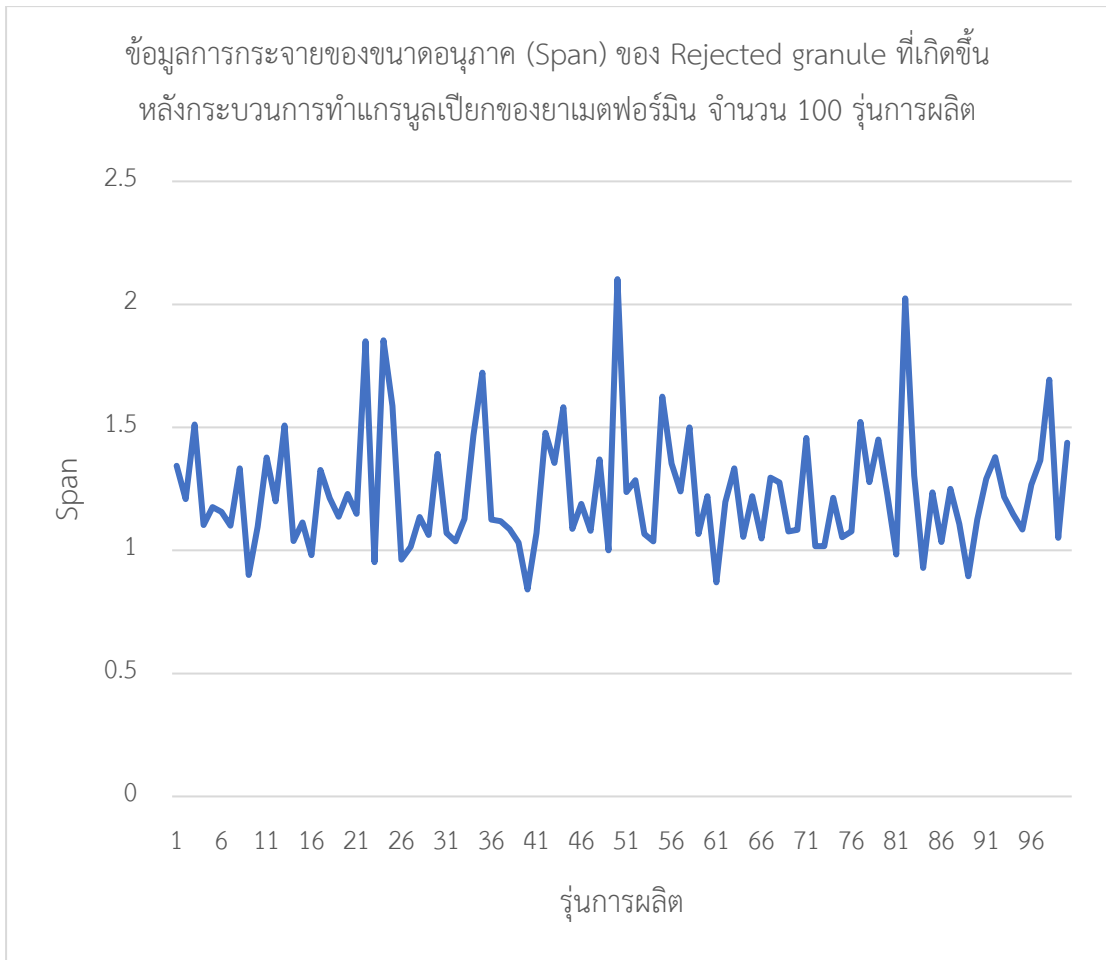
รูปที่ 13 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาคของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต

เมื่อพิจารณาข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาคของตัวอย่าง Rejected granule พบว่าค่าเฉลี่ย D90, D50 และ D10 มีค่าประมาณ 0.90, 0.54 และ 0.25 เซนติเมตรตามลำดับ ดังรูปที่ 14 ซึ่งขนาดแกรนูลดังกล่าวไม่สามารถถูกบดลดขนาดเพื่อผ่านร่กรองขนาด 2 มิลลิเมตรของเครื่อง Dry mill ได้



รูปที่ 14 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (D90, D50 และ D10) ของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต

จากนั้นนำค่า D90, D50 และ D10 เพื่อมาหาค่า Span พบว่าค่าเฉลี่ยของค่า Span ของตัวอย่าง Rejected granule พบว่ามีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 1.2318 ดังรูปที่ 15



รูปที่ 15 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Span) ของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลัง
กระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่งการผลิต

- 3) เปรียบเทียบเครื่องจักรที่ใช้ในกระบวนการผลิต จากข้อมูลการทำ Technology transfer จาก
บริษัท Abhilash Chemicals and Pharmaceuticals

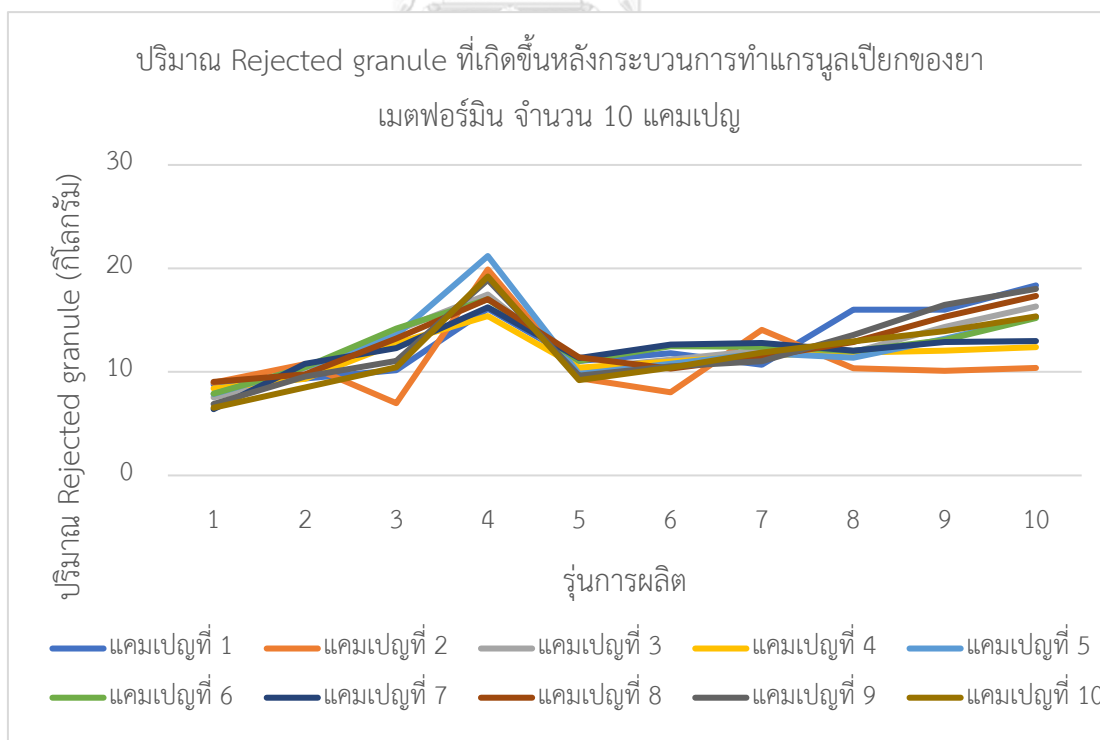
จากข้อมูลการทำ Technology transfer ยาเมตฟอร์มินจากบริษัท Abhilash Chemicals
and Pharmaceuticals มีรายการเครื่องจักรที่ใช้ในการทำ Process validation ของ
กระบวนการทำแกรนูลเปียก ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบรายการเครื่องจักรที่ใช้ในการทำ Technology transfer และเครื่องจักรที่ใช้ในปัจจุบัน

| เครื่องจักรที่ใช้ขณะทำ Technology transfer | เครื่องจักรที่ใช้ในปัจจุบัน |
|---|---|
| แก๊ส และถังผสม | Paste preparation vessel |
| Rapid mixer granulator | High shear granulator |
| Fluid bed dryer | Fluid bed dryer |
| Vibro Sifter | Vibro Sifter |
| Oscillating Granulator 20 mesh (เทียบเท่า 0.841 มิลลิเมตร) | Dry mill ที่มีแรงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2 มิลลิเมตร |
| Intermediate bulk container | Intermediate bulk container |

- 4) ปัญหาที่พบเกี่ยวกับกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินของผู้ผลิตรายอื่น
- จากการสอบถามทางอีเมลไปยังบริษัท Abhilash Chemicals and Pharmaceuticals ซึ่งเป็นผู้ผลิตวัตถุดิบเมตฟอร์มิน บริษัทแจ้งว่าปัญหาการพบแกรนูลที่มีลักษณะเป็นก้อนที่มีขนาดใหญ่เป็นปัญหาที่พบได้โดยทั่วไปจากผู้ผลิตยาเมตฟอร์มินรายอื่น จึงแนะนำให้แก้ไขปัญหด้วยการเพิ่มขั้นตอนลดขนาดด้วยเครื่อง Wet mill ในขั้นตอนการนำส่งแกรนูลเปียกจากเครื่อง High shear granulator ไปยังเครื่อง Fluid bed dryer หรือใช้วิธีการกลับด้าน Fluid bed dryer bowl เมื่ออบแห้งแล้วเสร็จ (ไม่ใช่ระบบปิดในการส่งต่อแกรนูลแห้ง) จากนั้นจึงนำไปลดขนาดเป็นลำดับถัดไป ดังนั้นจากข้อมูลและคำแนะนำที่ได้รับจากบริษัทข้างต้น การเพิ่มขั้นตอนการใช้เครื่อง Wet mill ในการลดขนาดแกรนูลเปียกเพิ่มเติม อาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการแก้ไขปัญหาการเกิด Rejected granule ได้
- 5) ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่งการผลิต หรือ 10 แคมเปญ หลังทำความสะอาดแบบ Major cleaning
- การทำความสะอาดห้องปฏิบัติงานและเครื่องจักรของหน่วยงานแบ่งออกเป็น 2 วิธี ได้แก่ Minor cleaning และ Major cleaning โดย Minor cleaning เป็นการทำความสะอาดระหว่างรุ่งการผลิตที่ยังคงเป็นผลิตภัณฑ์ยาเดิม ส่วน Major cleaning เป็นการทำความสะอาดเมื่อ

เปลี่ยนผลิตภัณฑ์หรือครบจำนวนรุ่นการผลิตใน 1 แคมเปญ สำหรับกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน 1 แคมเปญ ประกอบด้วยยาเมตฟอร์มินจำนวน 10 รุ่นการผลิตต่อเนื่อง เมื่อเก็บข้อมูลปริมาณ Rejected granule จากเอกสารบันทึกการผลิตของกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน ดังรูปที่ 16 จะเห็นได้ว่ารุ่นการผลิตที่ 4 ของแคมเปญ เป็นรุ่นการผลิตที่มีปริมาณ Rejected granule มากที่สุด และลดลงในรุ่นการผลิตที่ 5 ของแคมเปญ เนื่องจากหน่วยงานให้ผู้ปฏิบัติงานทำความสะอาดใบพัด Agitator และ Chopper ที่มีผงยาไปติดบริเวณใบพัดก่อนดำเนินการผลิตรุ่นการผลิตถัดไป ดังรูปที่ 17 และรูปที่ 18 และหลังจากการผลิตยาเมตฟอร์มินรุ่นการผลิตที่ 5 ปริมาณ Rejected granule จะค่อยๆเพิ่มขึ้นดังรูปที่ 16 แสดงให้เห็นว่าเมื่อจำนวนรุ่นการผลิตมากขึ้น มีผลให้ปริมาณ Rejected granule มากขึ้นด้วยการทดลองและเก็บข้อมูลดังกล่าว จึงทำให้เห็นว่าการทำความสะอาดเบื้องต้นของใบพัด Agitator และ Chopper มีผลต่อการปั่นผสมยาเมตฟอร์มิน ซึ่งอาจเป็นผลจากแรงเฉือนที่เกิดจากใบพัดของเครื่องจักร ดังนั้นจึงอาจนำวิธีการข้างต้นไปใช้ในการแก้ไขปัญหาการเกิด Rejected granule ได้



รูปที่ 16 ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินจำนวน 10 รุ่นการผลิตต่อเนื่อง จำนวน 10 แคมเปญ



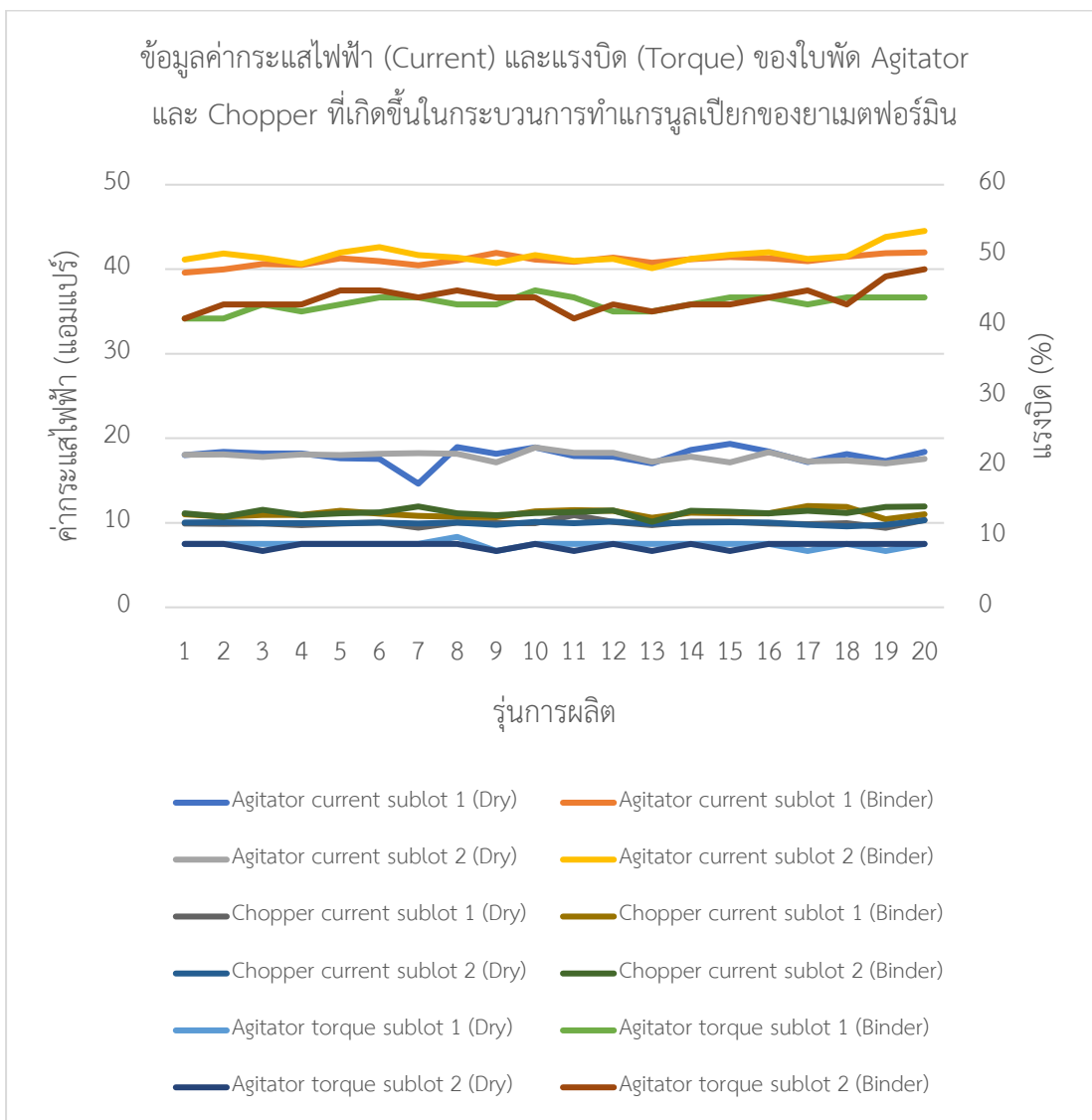
รูปที่ 17 ใบพัด Agitator (ซ้าย) และใบพัด Chopper (ขวา) ที่มีผงยาติดบริเวณใบพัด



รูปที่ 18 ใบพัด Agitator (ซ้าย) และใบพัด Chopper (ขวา) ที่ได้รับการทำความสะอาดเบื้องต้น

เมื่อพิจารณาข้อมูลค่ากระแสไฟฟ้า (Current) และแรงบิด (Torque) ของใบพัด Agitator และ Chopper ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินต่อเนื่อง 10 รุ่นการผลิต เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการทำงานของใบพัด Agitator และ Chopper ที่ก่อให้เกิดแรงเฉือนในการปั่นผสมจำนวน 2 แคมเปญ ดังรูปที่ 19 พบว่าข้อมูลดังกล่าวสามารถนำมาใช้

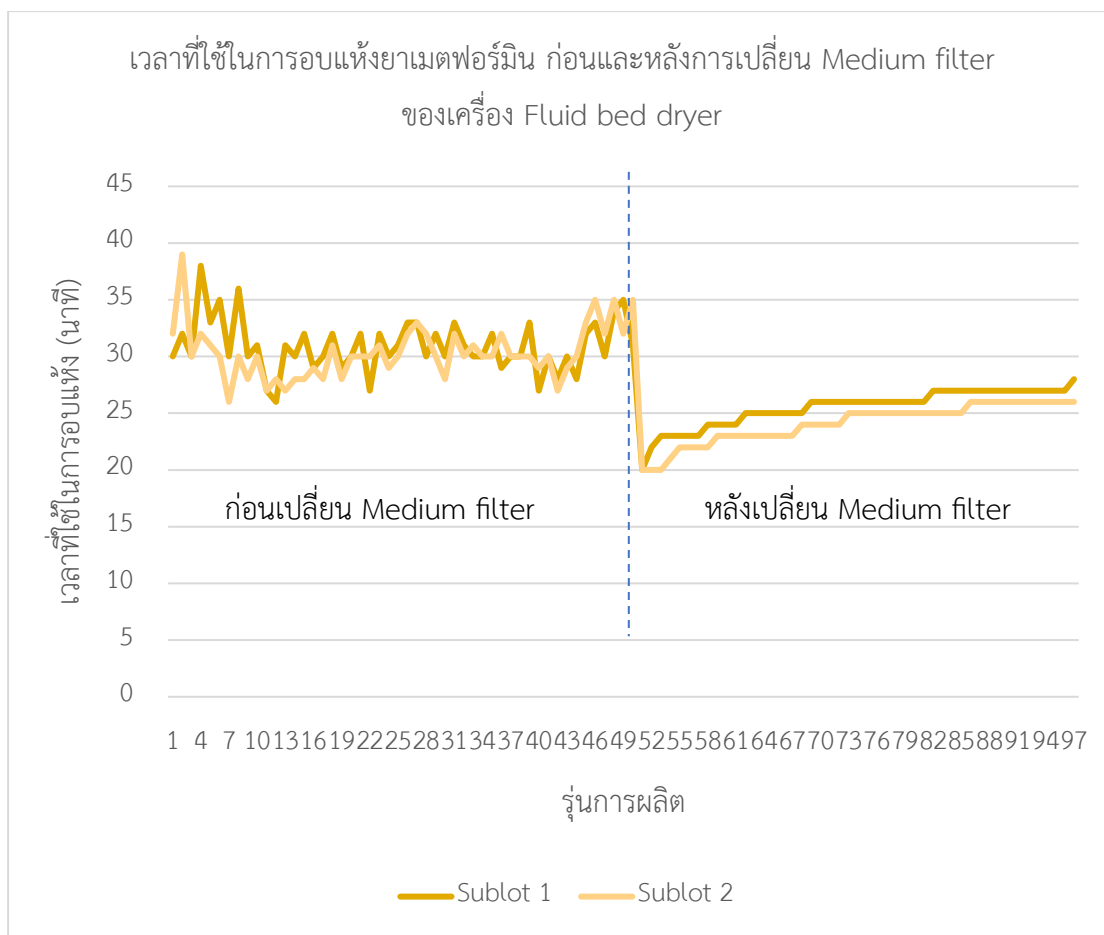
ประโยชน์ในการศึกษาแรงเฉือนที่เกิดขึ้นจากการทำงานของใบพัด Agitator และ Chopper ในแต่ละกระบวนการได้



รูปที่ 19 ค่ากระแสไฟฟ้าและแรงบิดของกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 2 แคมเปญ

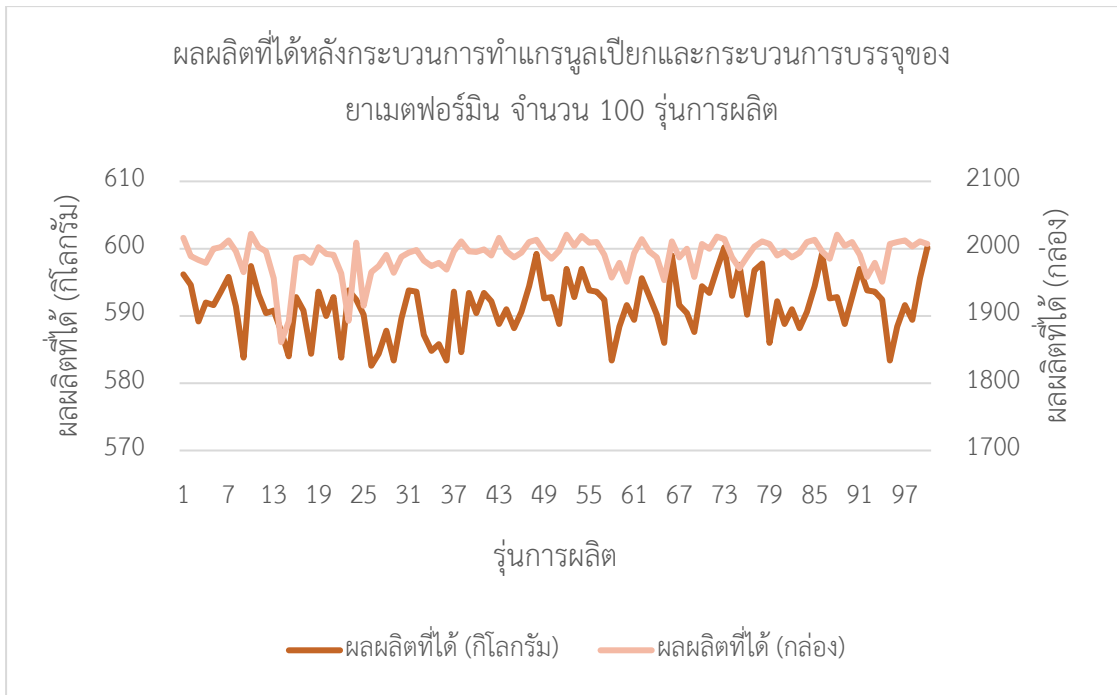
- 6) ความสัมพันธ์ของเวลาที่ใช้ในการอบแห้งยาเมตฟอร์มิน ก่อนและหลังการเปลี่ยน Medium filter ของเครื่อง Fluid bed dryer โดยเก็บข้อมูลในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต ดังรูปที่ 20 จะเห็นได้อย่างชัดเจนว่าหลังจากเปลี่ยน Medium filter แล้ว เวลาที่ใช้ในการอบแห้งด้วยเครื่อง Fluid bed dryer ลดลง นอกจากนี้ยังอาจกล่าว

ได้ว่าปัจจัยเรื่องความสะอาดของ Medium filter ของเครื่อง Fluid bed dryer ไม่มีผลต่อการเกิด Rejected granule เนื่องจากหลังการเปลี่ยน Medium filter ขึ้นใหม่ ยังคงเกิด Rejected granule ปริมาณมาก

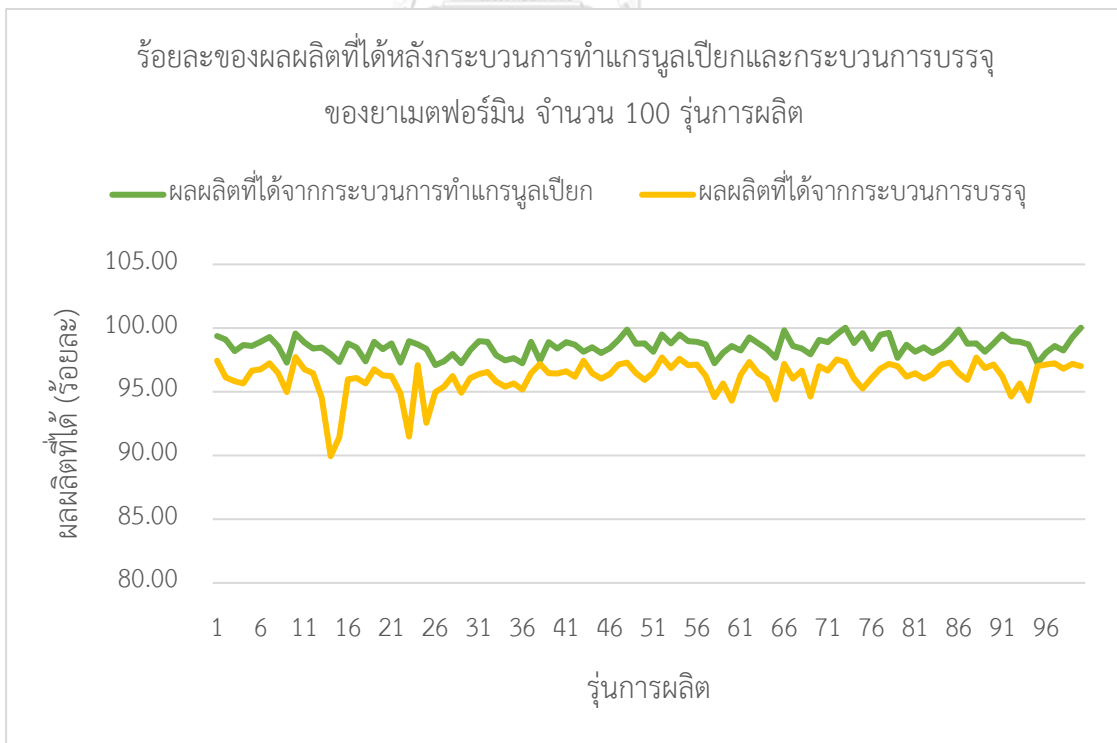


รูปที่ 20 ความสัมพันธ์ของเวลาที่ใช้ในการอบแห้งยาเมตฟอร์มิน ก่อนและหลังการเปลี่ยน Medium filter ของเครื่อง Fluid bed dryer

- 7) ผลผลิตที่ได้ (Yield) หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกและกระบวนการบรรจุของยาเมตฟอร์มิน ของรุ่งการผลิตที่เก็บข้อมูลปริมาณ Rejected granule แสดงผลเป็นปริมาณ (กิโลกรัมและกล่องตามลำดับ) และร้อยละของผลผลิตที่ได้ จำนวน 100 รุ่งการผลิต โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเอกสารบันทึกการผลิต ดังรูปที่ 21 และ 22 ค่าเฉลี่ยของผลผลิตที่ได้จากกระบวนการผสมประมาณ 591.43 กิโลกรัม คิดเป็นร้อยละ 98.57 และค่าเฉลี่ยของผลผลิตที่ได้จากกระบวนการบรรจุประมาณ 1,989 กล่อง คิดเป็นร้อยละ 96.15

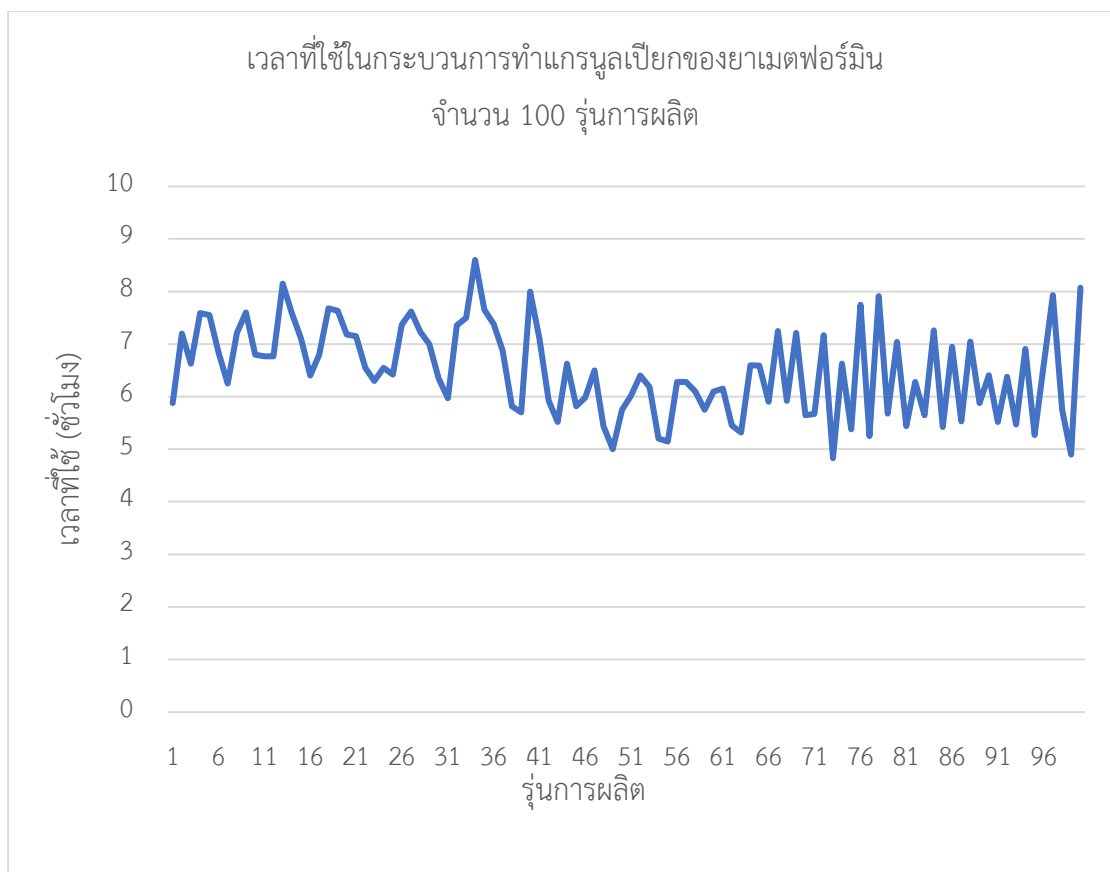


รูปที่ 21 ผลผลิตที่ได้หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกและกระบวนการบรรจุของยาเมตฟอร์มินใน
หน่วยกิโลกรัมและกิโลกรัมตามลำดับ จำนวน 100 รุ่นการผลิต



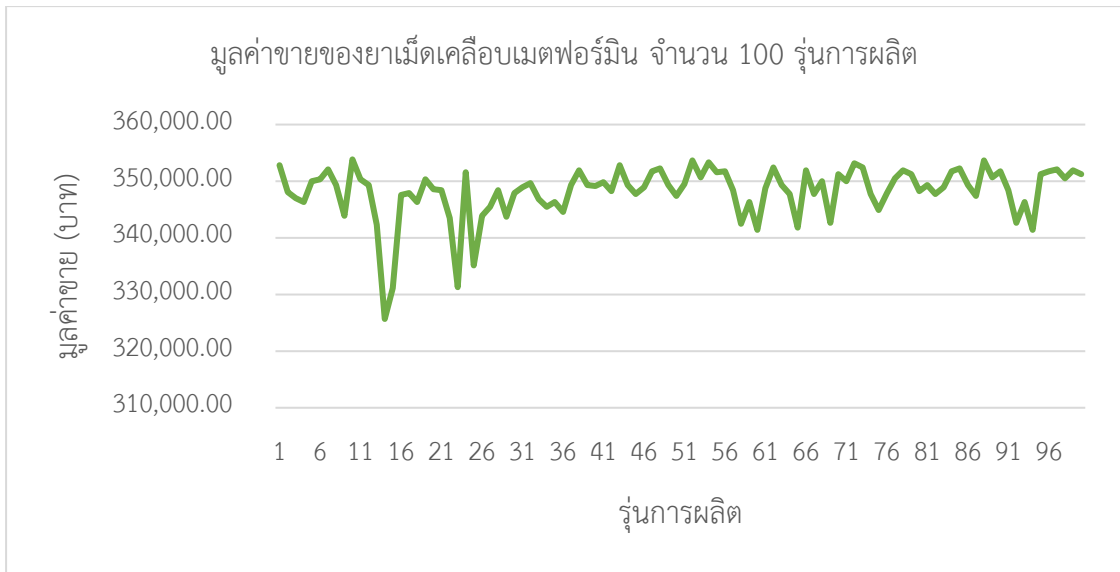
รูปที่ 22 ร้อยละผลผลิตที่ได้หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกและกระบวนการบรรจุของ
ยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต

- 8) เวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินของรุ่นการผลิตที่เก็บข้อมูลปริมาณ Rejected granule จำนวน 100 รุ่นการผลิต โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเอกสารบันทึกการผลิต ใช้เวลาเฉลี่ยในการผลิตยาเมตฟอร์มินด้วยกระบวนการทำแกรนูลเปียก 6.50 ชั่วโมงต่อรุ่นการผลิต ดังรูปที่ 23



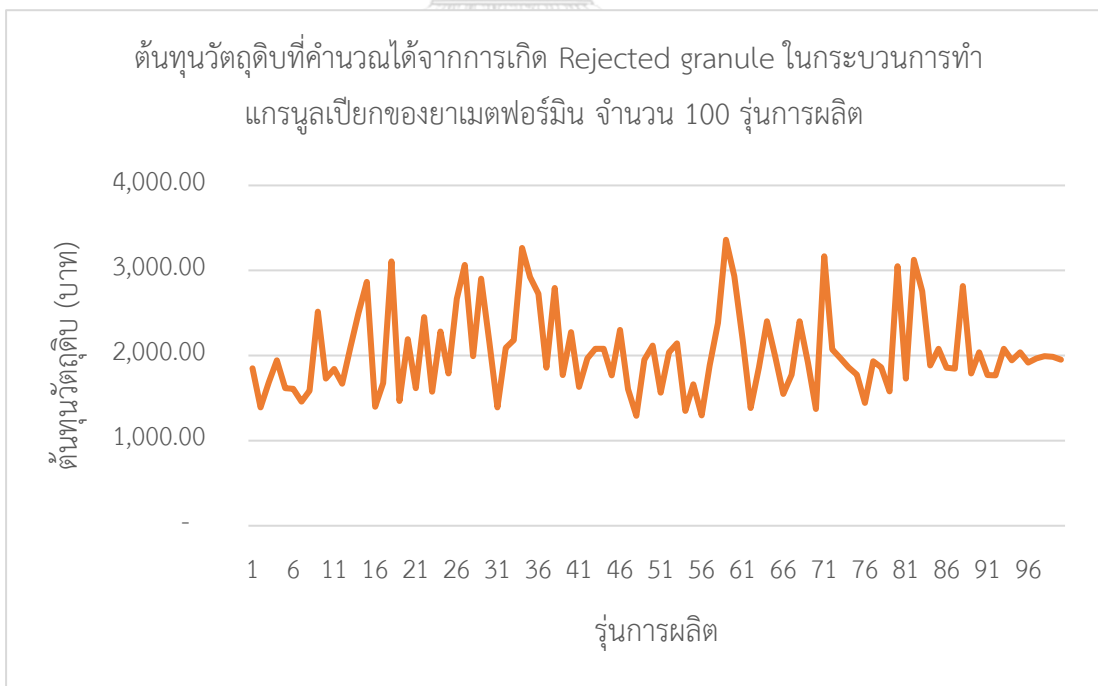
รูปที่ 23 เวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต

- 9) มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มินของรุ่นการผลิตที่เก็บข้อมูลปริมาณ Rejected granule จำนวน 100 รุ่นการผลิต มีค่าเฉลี่ยมูลค่าของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มินประมาณ 348,125.75 บาทต่อรุ่นการผลิต ดังรูปที่ 24



รูปที่ 24 มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่งการผลิต

- 10) ต้นทุนวัตถุดิบที่คำนวณได้จากการเกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่งการผลิต มีต้นทุนเฉลี่ยประมาณ 2,042.96 บาทต่อรุ่งการผลิต ดังรูปที่ 25



รูปที่ 25 ต้นทุนวัตถุดิบที่คำนวณได้จากการเกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่งการผลิต

ส่วนที่ 2 วิเคราะห์สาเหตุและปัจจัยเชิงกระบวนการที่ส่งผลต่อลักษณะแกรนูล

เมื่อพิจารณาถึงปัญหาการเกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียก โดยศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ/เครื่องจักรต่างๆ ที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกที่ส่งผลต่อการเกิด Rejected granule โดยใช้เครื่องมือ Fishbone diagram ดังรูปที่ 26 โดยมีรายละเอียดดังนี้

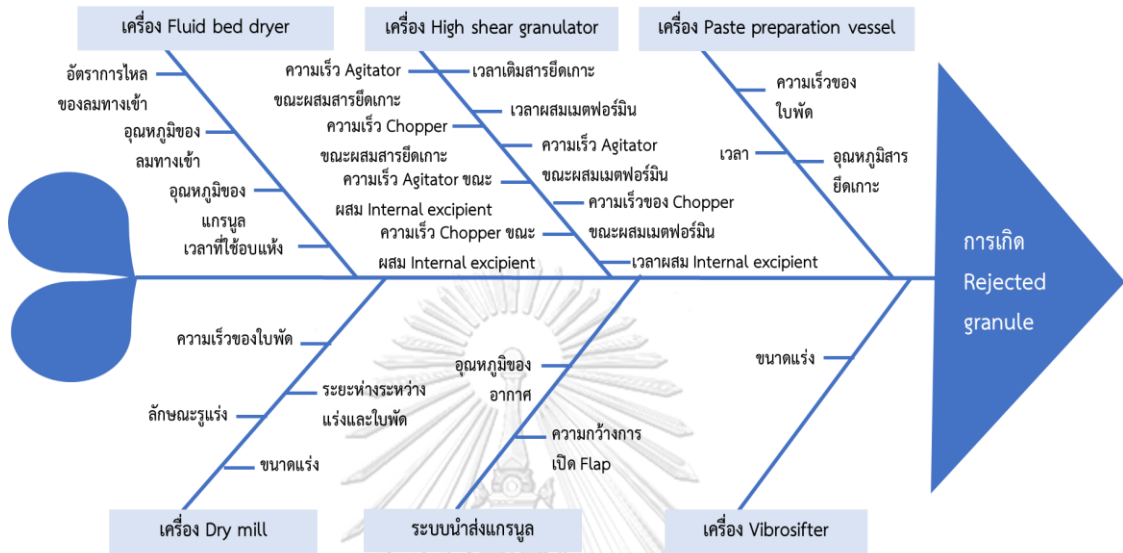
1. การเตรียมสารยึดเกาะของยาเมตฟอร์มินด้วยเครื่อง Paste preparation vessel อาศัยการทำงานของใบพัดใช้ในการปั่นผสมให้ส่วนประกอบต่างๆ มีความเป็นเนื้อเดียวกัน และการให้ความร้อนด้วยระบบไอน้ำเพื่อให้สารยึดเกาะมีอุณหภูมิตามที่กำหนดไว้ในสูตรตำรับ จึงมีพารามิเตอร์ของกระบวนการที่สำคัญ ได้แก่ เวลาที่ใช้ในการผสม อุณหภูมิที่ใช้ในการผสม ความเร็วใบพัดของเครื่อง Paste preparation vessel และอุณหภูมิของสารยึดเกาะ แต่ไม่ได้เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อขนาดของแกรนูล เนื่องจากปัจจัยที่กล่าวข้างต้นมีผลให้สารช่วยทางเภสัชกรรมที่ทำหน้าที่เป็นสารยึดเกาะนั้นสามารถละลายได้หมดในปริมาณสารละลายหรือน้ำบริสุทธิ์ที่กำหนด
2. การคัดขนาดสารด้วยเครื่องแรง Vибrosifter อาศัยแรงสั่นในการทำให้ผงยาถูกคัดขนาดผ่านรูแรงตามขนาดที่กำหนด เพื่อให้ผงยาที่ได้มีการกระจายและมีขนาดที่สม่ำเสมอก่อนที่จะนำไปทำแกรนูลต่อไป ซึ่งขนาดของสารต่างๆ อาจส่งผลต่อการจับตัวกันของส่วนผสมในสูตรตำรับได้ (Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2005) ดังนั้นพารามิเตอร์ของกระบวนการที่สำคัญในขั้นตอนนี้ ได้แก่ ขนาดแรง เนื่องจากเครื่องจักรถูกควบคุมได้เพียงการเปิด-ปิดเครื่องจักร และไม่มีผลต่อการลดขนาดของสาร
3. การบีบถั้ววัตถุดิบยาเมตฟอร์มินด้วยเครื่องบีบถั้ว ไม่มีพารามิเตอร์ของกระบวนการที่สำคัญ เนื่องจากเป็นขั้นตอนที่ทำแบบ Manual ไม่มีการกำหนดระยะเวลาในการบีบถั้ว ให้พิจารณาจากความเหมาะสมและการปฏิบัติงานที่สะดวกมากขึ้น
4. การลดขนาดและนำส่งยาเมตฟอร์มินจากถั้ววัตถุดิบไปยังเครื่อง High shear granulator ด้วยเครื่อง Lump breaker suction lance ไม่มีพารามิเตอร์ของกระบวนการที่สำคัญ เนื่องจากเครื่องจักรทำงานด้วยความเร็วคงที่ ควบคุมได้เพียงการเปิด-ปิดเครื่องจักร และไม่สามารถเปลี่ยนใบพัดที่อยู่ภายในเครื่องจักรได้

5. การทำแกรนูลเปียกด้วยเครื่อง High shear granulator อาศัยการปั่นผสมด้วยใบพัด Agitator และ Chopper จึงมีพารามิเตอร์ของกระบวนการที่สำคัญ ได้แก่ เวลาที่ใช้ปั่นผสม ความเร็วใบพัด Agitator และความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน เวลาที่ใช้ปั่นผสม ความเร็วใบพัด Agitator และความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการผสมเมตฟอร์มินกับ Internal excipient เวลาที่ใช้ปั่นผสม ความเร็วใบพัด Agitator และความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการเติมสารยึดเกาะ โดย Badawy SI และคณะได้ทำการศึกษาปัจจัยของกระบวนการทำแกรนูลที่มีผลต่อลักษณะของแกรนูลที่ได้ พบว่าการเพิ่มปริมาณสารยึดเกาะ เพิ่มความเร็วใบพัด Impeller และเวลาการผสมเปียกที่ลดลงมีผลให้ขนาดของแกรนูลเพิ่มขึ้น รวมถึงการเพิ่มความเร็วใบพัด Impeller และเวลาที่ใช้ในการผสมเปียกยังมีผลลดความพรุนของแกรนูลและการกระจายตัว ส่งผลไปสู่ความแข็งของเม็ดยาหลังกระบวนการตอกเม็ดยาลดลง (Badawy, 2000) จากการศึกษาของ Vengateson U และคณะเกี่ยวกับอัตราเร็วในการเติมสารยึดเกาะพบว่าเมื่อผลต่อขนาดของแกรนูล โดยการเพิ่มอัตราเร็วในการเติมสารยึดเกาะที่มากขึ้นมีผลให้แกรนูลเกิดการจับตัวได้ใหญ่กว่าและเร็วกว่าอัตราเร็วในการเติมสารยึดเกาะที่น้อยกว่า (Vengateson & Mohan, 2016) เนื่องจากอัตราเร็วในการเติมสารยึดเกาะต้องมีความสัมพันธ์กับความเร็วใบพัดของเครื่อง High shear granulator เพื่อให้สารที่อยู่ภายในเครื่องจักรได้รับสารยึดเกาะอย่างทั่วถึง ส่งผลให้แกรนูลที่ได้มีความสม่ำเสมอของตัวยาสสำคัญ และมีขนาดการกระจายของอนุภาคที่สม่ำเสมอ ทั้งนี้เวลาที่ใช้ในการผสม ความเร็วของใบพัดต่างๆ ยังมีผลต่อปริมาณผลผลิตที่ได้จากกระบวนการทำแกรนูล โดยการเพิ่มเวลาที่ใช้ในการผสม ความเร็วของใบพัดที่สูงขึ้นทั้ง Impeller และ Chopper ทำให้ผลผลิตที่ได้มีปริมาณมากขึ้น (Zhou et al., 2023) นอกจากนี้ Ohlahna D และคณะยังได้ศึกษาว่าการเพิ่มความเร็วใบพัด Impeller ยังมีผลให้แกรนูลมีขนาดที่สม่ำเสมอ มีการกระจายของขนาดอนุภาคน้อย และมีรูพรุนที่น้อยลง (Oulahna, 2003) รวมถึงทำให้เพิ่มขนาดของแกรนูลได้เช่นกัน (Bock, 2001)
6. การอบแห้งแกรนูลด้วยเครื่อง Fluid bed dryer อาศัยอากาศในการทำให้แกรนูลลอยตัวขึ้นสัมผัสกับอากาศที่มีอุณหภูมิสูง ทำให้แกรนูลแห้ง ดังนั้นพารามิเตอร์ของกระบวนการที่สำคัญ ได้แก่ อัตราการไหลของลมทางเข้า อุณหภูมิของลมทางเข้า เวลาที่ใช้ในการอบแห้ง และอุณหภูมิของแกรนูล โดยอุณหภูมิของลมทางเข้าที่มีค่าสูงจะมีผลให้แกรนูลมีขนาดเล็กกว่าและเปราะกว่าการใช้อุณหภูมิลมทางเข้าต่ำ (*Handbook of Pharmaceutical Granulation*

Technology, 2005) จากการศึกษาของ Vengateson U และคณะเกี่ยวกับการเพิ่มความเร็วของอากาศทางเข้าพบว่ามีผลให้แกรนูลมีขนาดที่เล็กลง (Vengateson & Mohan, 2016) เช่นเดียวกับ Gao JZH ที่สรุปผลการศึกษาว่าความเร็วของอากาศทางเข้ามีผลต่อแกรนูลที่นำมาอบแห้ง จัดเป็นพารามิเตอร์ที่มีความสำคัญ เนื่องจากเมื่อใช้ความเร็วของอากาศทางเข้าที่ค่าสูงประมาณ 3000-3300 CFM มีผลให้ค่าปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูลมีความแปรผันมากกว่าการใช้ความเร็วลมของอากาศทางเข้าที่สูงและค่อยๆ ลดลง รวมถึงส่งผลถึงความสม่ำเสมอของแกรนูลด้วย (Gao, 2000) นอกจากนี้ Taghavivand M และคณะยังได้มีการศึกษาความเร็วของอากาศทางเข้าที่มีผลต่อเวลาที่ใช้ในการอบแห้งแกรนูลและปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูล โดยเมื่อเพิ่มความเร็วของอากาศทางเข้า จะส่งผลให้เวลาในการอบแห้งลดลง และปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูลลดลง (Taghavivand, Choi, & Zhang, 2017) ทั้งนี้ความเร็วของอากาศที่มากขึ้นจะส่งผลให้อุณหภูมิอากาศทางออกมากขึ้นอย่างรวดเร็วและมีผลให้แกรนูลแห้งอย่างไม่สม่ำเสมอ (Gao, 2000)

7. การบดลดขนาดแกรนูลด้วยเครื่อง Dry mill ที่มีแรงรุกรมขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2 มิลลิเมตร ดังนั้นพารามิเตอร์ของกระบวนการที่สำคัญ ได้แก่ ความเร็วของใบพัด ลักษณะของใบพัด ขนาดแรงที่ใช้ ลักษณะรูปร่าง และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัด ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่ผู้วิจัยส่วนใหญ่ นำมาศึกษาผลลัพธ์ที่มีต่อการใช้ในการบดลดขนาดและอัตราเร็วในการบด (Samanta et al., 2014) การลดขนาดแกรนูลนี้ส่งผลต่อการกระจายขนาดของอนุภาคของแกรนูล รวมถึงการจับตัวกันและความหนาแน่นของแกรนูลก่อนนำไปผลิตในกระบวนการถัดไป (*Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2005) Motzi JJ และคณะได้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการบดลดขนาดของแกรนูล โดยสรุปว่าทั้งความเร็วของใบพัด ขนาดแรงที่ใช้ และลักษณะของใบพัดนั้น ล้วนมีผลต่อขนาดของแกรนูล ไม่สามารถประเมินแต่ละปัจจัยแยกกันได้ (Motzi, 1984) นอกจากนี้ในขั้นตอนการบดลดขนาดแกรนูลแห่งนี้ถือว่าเป็นขั้นตอนที่มีความสำคัญเป็นอย่างมากเนื่องจากเป็นขั้นตอนที่อาจทำให้แกรนูลได้รับความร้อนจากการทำงานของเครื่องจักร และส่งผลถึงคุณภาพของยาได้ จึงจำเป็นต้องเลือกใช้พารามิเตอร์ที่เหมาะสมต่อการบดลดขนาดของแกรนูล (*Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2005)

8. การนำส่งแกรนูลด้วยระบบปิด มีพารามิเตอร์ของกระบวนการที่สำคัญ ได้แก่ อุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการถ่ายแกรนูล และความกว้างในการเปิด Flap ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความเร็วของอากาศทางเข้า



รูปที่ 26 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด Rejected granule โดยใช้เครื่องมือ Fishbone diagram

ส่วนที่ 3 วิเคราะห์ปัจจัยที่ศึกษาวิจัย

หลังจากพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด Rejected granule ในแต่ละขั้นตอนย่อยในกระบวนการทำแกรนูลเปียกด้วยเครื่องมือ Fishbone diagram พบว่ามีทั้งปัจจัยที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ หรือปัจจัยที่หากเปลี่ยนแปลงจะส่งผลกระทบต่อข้อมูลในทะเบียนยา หรือปัจจัยมีผลต่อค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการศึกษาวิจัย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องคัดเลือกปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ในกระบวนการผลิตระดับอุตสาหกรรม ไม่กระทบต่อการขึ้นทะเบียนยา และก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายน้อยที่สุด พิจารณาแต่ละปัจจัยตามที่มีการวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือ Fishbone diagram (ตารางที่ 5) มีรายละเอียดดังนี้

1. เครื่อง Paste preparation vessel
 - 1.1 ความเร็วของใบพัดที่ใช้ในการผสมอยู่ที่ 25 รอบต่อนาที ซึ่งเป็นความเร็วที่มากที่สุดที่เครื่องจักรสามารถตั้งค่าได้
 - 1.2 เวลาที่สารสามารถละลายในน้ำบริสุทธิ์ ไม่มีระบุในทะเบียนยา ไม่ก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายสามารถนำมาศึกษาวิจัยได้

- 1.3 อุณหภูมิของสารยึดเกาะ ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ เนื่องจากมีระบุในทะเบียนยา
2. เครื่องแรง Vibrosifter
 - 2.1 ขนาดแรง ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ เนื่องจากมีระบุในทะเบียนยา
3. เครื่อง High shear granulator
 - 3.1 เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน ไม่มีระบุในทะเบียนยา ไม่ก่อให้เกิดค่าใช้จ่าย สามารถนำมาศึกษาวิจัยได้
 - 3.2 ความเร็วใบพัด Agitator ที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน ตั้งค่าความเร็วที่ 100 รอบต่อนาที ซึ่งเป็นความเร็วที่มากที่สุดที่เครื่องจักรสามารถตั้งค่าได้
 - 3.3 ความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน ตั้งค่าความเร็วที่ 1,500 รอบต่อนาที ซึ่งเป็นความเร็วที่มากที่สุดที่เครื่องจักรสามารถตั้งค่าได้
 - 3.4 เวลาที่ใช้ในการผสมเมตฟอร์มินกับ Internal excipient ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ เนื่องจากมีระบุในทะเบียนยา
 - 3.5 ความเร็วใบพัด Agitator ที่ใช้ในการผสมเมตฟอร์มินกับ Internal excipient ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ เนื่องจากมีระบุในทะเบียนยา
 - 3.6 ความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการผสมเมตฟอร์มินกับ Internal excipient ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ เนื่องจากมีระบุในทะเบียนยา
 - 3.7 เวลาที่ใช้ในการเติมสารยึดเกาะ ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ เนื่องจากมีระบุในทะเบียนยา
 - 3.8 ความเร็วใบพัด Agitator ที่ใช้ในการเติมสารยึดเกาะ ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ เนื่องจากมีระบุในทะเบียนยา
 - 3.9 ความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการเติมสารยึดเกาะ ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ เนื่องจากมีระบุในทะเบียนยา
4. เครื่อง Fluid bed dryer
 - 4.1 อัตราการไหลของลมทางเข้า ไม่มีระบุในทะเบียนยา ไม่ก่อให้เกิดค่าใช้จ่าย สามารถนำมาศึกษาวิจัยได้
 - 4.2 อุณหภูมิของลมทางเข้า ไม่มีระบุในทะเบียนยา ไม่ก่อให้เกิดค่าใช้จ่าย สามารถนำมาศึกษาวิจัยได้

- 4.3 เวลาที่ใช้ในการอบแห้ง ขึ้นกับปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูลที่สามารถวัดค่าได้ด้วย เครื่องวัดความชื้น โดยค่าดังกล่าวจะต้องอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด
- 4.4 อุณหภูมิของแกรนูล ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ เนื่องจากมีระบุในทะเบียนยา
5. เครื่อง Dry mill
- 5.1 ความเร็วของใบพัด ตั้งค่าความเร็วที่ 250 รอบต่อนาที
- 5.2 ขนาดแรงที่ใช้ ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ เนื่องจากมีระบุในทะเบียนยา
- 5.3 ลักษณะรูแรง ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ เนื่องจากมีระบุในทะเบียนยา นอกจากนี้หาก เปลี่ยนเป็นลักษณะแบบอื่น ตัวอย่างเช่น Square hole หรือ Friction hole จำเป็นต้อง ดำเนินการจัดซื้อใหม่ จึงก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น
- 5.4 ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัด ไม่มีระบุในทะเบียนยา ไม่ก่อให้เกิดค่าใช้จ่าย สามารถ นำมาศึกษาวิจัยได้
6. ระบบนำส่งแกรนูล
- 6.1 อุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการถ่ายแกรนูล ไม่มีระบุในทะเบียนยา ไม่ก่อให้เกิดค่าใช้จ่าย สามารถนำมาศึกษาวิจัยได้
- 6.2 ความกว้างในการเปิด Flap ไม่มีระบุในทะเบียนยา ไม่ก่อให้เกิดค่าใช้จ่าย สามารถนำมา ศึกษาวิจัยได้

ตารางที่ 5 สรุปปัจจัยตามที่มีการวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือ Fishbone diagram

| ปัจจัย | ค่าที่สามารถปรับได้ | ค่าที่ใช้จริง | ระบุในทะเบียนยา | ก่อให้เกิดค่าใช้จ่าย |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|----------------------|
| เครื่อง Paste preparation vessel | | | | |
| ความเร็วของใบพัด | 0-25 รอบต่อนาที | 25 | - | - |
| เวลาที่สารสามารถละลายในน้ำ | - | ไม่น้อยกว่า 30 นาที | - | - |
| บริสุทธิ์ | - | นาที | - | - |
| อุณหภูมิของสารยึดเกาะ | - | 45-50 องศาเซลเซียส | / | - |

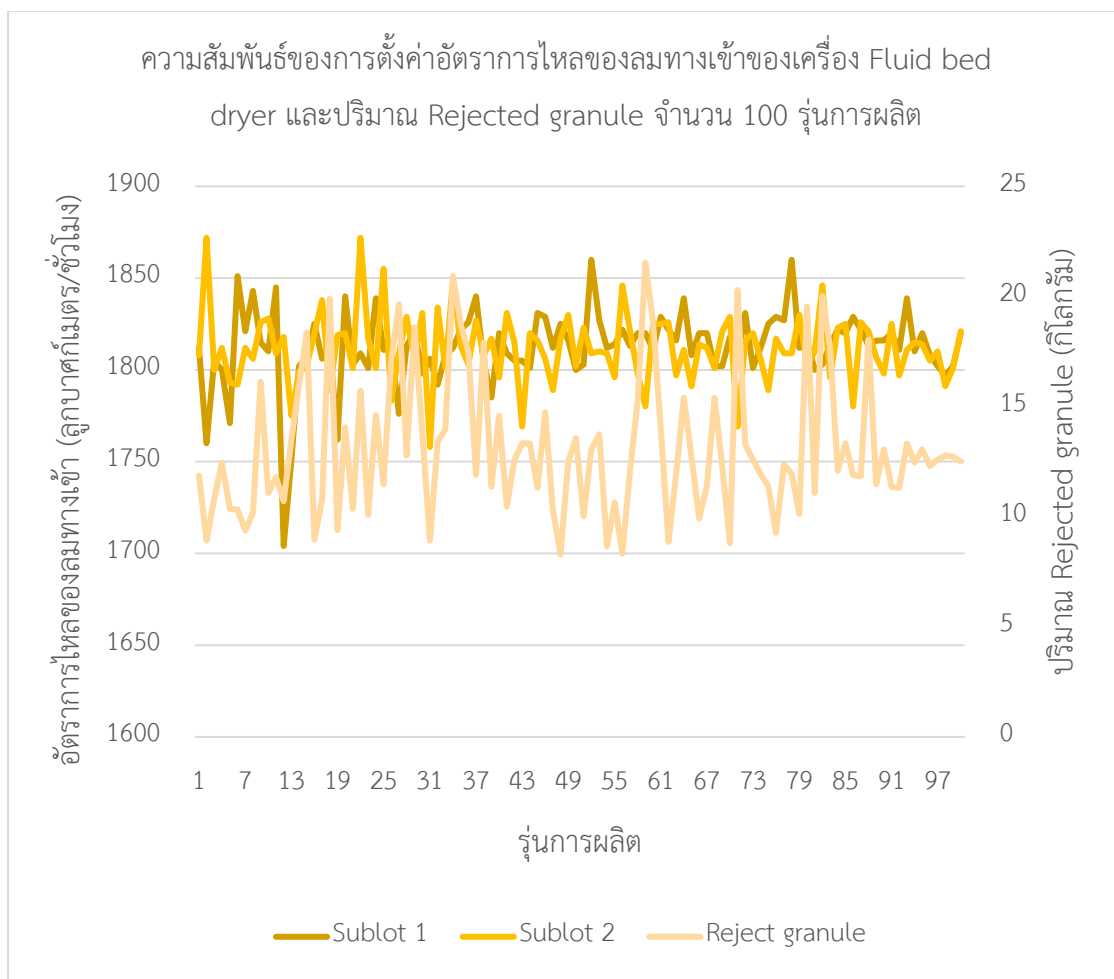
| ปัจจัย | ค่าที่สามารถปรับได้ | ค่าที่ใช้จริง | ระบุในทะเบียนยา | ก่อให้เกิดค่าใช้จ่าย |
|---|---------------------|--|-----------------|----------------------|
| เครื่องแรง Vibrosifter | | | | |
| ขนาดแรง | - | 30 mesh | / | / |
| เครื่อง High shear granulator | | | | |
| เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน | - | 10 นาที | - | - |
| ความเร็วใบพัด Agitator ที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน | | | | |
| ความเร็วใบพัด Agitator ที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน | 0-100 รอบต่อนาที | 100 รอบต่อนาที | / | - |
| ความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน | | | | |
| ความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน | 0-1,500 รอบต่อนาที | 1,500 รอบต่อนาที | / | - |
| เวลาที่ใช้ในการผสมเมตฟอร์มินกับ Internal excipient | | | | |
| เวลาที่ใช้ในการผสมเมตฟอร์มินกับ Internal excipient | - | ครั้งที่ 1: 4 นาที ครั้งที่ 2: 1 นาที | / | - |
| ความเร็วใบพัด Agitator ที่ใช้ในการผสมเมตฟอร์มินกับ Internal excipient | | | | |
| ความเร็วใบพัด Agitator ที่ใช้ในการผสมเมตฟอร์มินกับ Internal excipient | 0-100 รอบต่อนาที | 75 รอบต่อนาที | / | - |
| ความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการผสมเมตฟอร์มินกับ Internal excipient | | | | |
| ความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการผสมเมตฟอร์มินกับ Internal excipient | 0-1,500 รอบต่อนาที | ครั้งที่ 1: 0 รอบต่อนาที ครั้งที่ 2: 1,500 รอบต่อนาที | / | - |
| เวลาที่ใช้ในการเติมสารยึดเกาะ | | | | |
| เวลาที่ใช้ในการเติมสารยึดเกาะ | - | 2 นาที | / | - |
| ความเร็วใบพัด Agitator ที่ใช้ในการเติมสารยึดเกาะ | | | | |
| ความเร็วใบพัด Agitator ที่ใช้ในการเติมสารยึดเกาะ | 0-100 รอบต่อนาที | 100 รอบต่อนาที | / | - |
| ความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการเติมสารยึดเกาะ | | | | |
| ความเร็วใบพัด Chopper ที่ใช้ในการเติมสารยึดเกาะ | 0-1,500 รอบต่อนาที | 1,500 รอบต่อนาที | / | - |

| ปัจจัย | ค่าที่สามารถปรับได้ | ค่าที่ใช้จริง | ระบุในทะเบียนยา | ก่อให้เกิดค่าใช้จ่าย |
|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------|----------------------|
| เครื่อง Fluid bed dryer | | | | |
| อัตราการไหลของลมทางเข้า | 0-3,000 ลูกบาศก์เมตรต่อชั่วโมง | 1,800 ลูกบาศก์เมตรต่อชั่วโมง | - | - |
| อุณหภูมิของลมทางเข้า | -50-250 องศาเซลเซียส | 55 องศาเซลเซียส | - | - |
| เวลาที่ใช้ในการอบแห้ง | - | - | - | - |
| อุณหภูมิของแกรนูล | - | - | / | - |
| เครื่อง Dry mill | | | | |
| ความเร็วของใบพัด | 25-250 รอบต่อนาที | 250 รอบต่อนาที | - | - |
| ขนาดแรงที่ใช้ | - | 2 มิลลิเมตร | / | / |
| ลักษณะรูแรง | - | Round hole | / | / |
| ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัด | - | - | - | - |
| ระบบนำส่งแกรนูล | | | | |
| อุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการถ่ายแกรนูล | -50-250 องศาเซลเซียส | 30 องศาเซลเซียส | - | - |
| ความกว้างในการเปิด Flap | 0-100% | 80-90% | - | - |

จากข้อมูลข้างต้นปัจจัยที่สามารถนำมาปรับในอุตสาหกรรมการผลิตยาเมตฟอร์มิน โดยไม่กระทบต่อการขึ้นทะเบียนยา และไม่ก่อให้เกิดค่าใช้จ่าย ได้แก่ ความเร็วของใบพัดเครื่อง Paste preparation vessel เวลาที่สามารถละลายในน้ำบริสุทธิ์ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน อัตราการไหลของลมทางเข้าเครื่อง Fluid bed dryer อุณหภูมิของลมทางเข้าเครื่อง Fluid bed dryer เวลาที่ใช้ในการอบแห้ง ความเร็วของใบพัดเครื่อง Dry mill ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัด อุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการถ่ายแกรนูล และความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล แต่เมื่อ

พิจารณาคัดเลือกปัจจัยตามรายการข้างต้นพบว่า ความเร็วของใบพัดเครื่อง Paste preparation vessel และความเร็วของใบพัดเครื่อง Dry mill ใช้ค่าความเร็วสูงสุดของเครื่องจักรในการผลิตแล้ว ส่วนเวลาที่สารสามารถละลายในน้ำบริสุทธิ์ได้นั้นมีจุดยุติที่ชัดเจนนั้นคือลักษณะของสารละลายจะต้องใส ไม่มีการกำหนดเวลาที่ใช้ในการละลายชัดเจน เช่นเดียวกับเวลาที่ใช้ในการอบแห้งมีจุดยุติคือการพิจารณาปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูลจะต้องอยู่ในช่วงที่กำหนด นอกจากนี้ปัจจัยอุณหภูมิของลมทางเข้าเครื่อง Fluid bed dryer อาจส่งผลกระทบต่ออุณหภูมิของแกรนูลที่ระบุข้อมูลในทะเบียนตำรับยา จึงไม่สามารถนำปัจจัยที่กล่าวข้างต้นมาใช้ในการออกแบบการทดลองได้ ดังนั้นปัจจัยที่สามารถนำมาทำการทดลองได้ ได้แก่ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน อัตราการไหลของลมทางเข้าเครื่อง Fluid bed dryer ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัด อุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการถ่ายแกรนูล และความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล

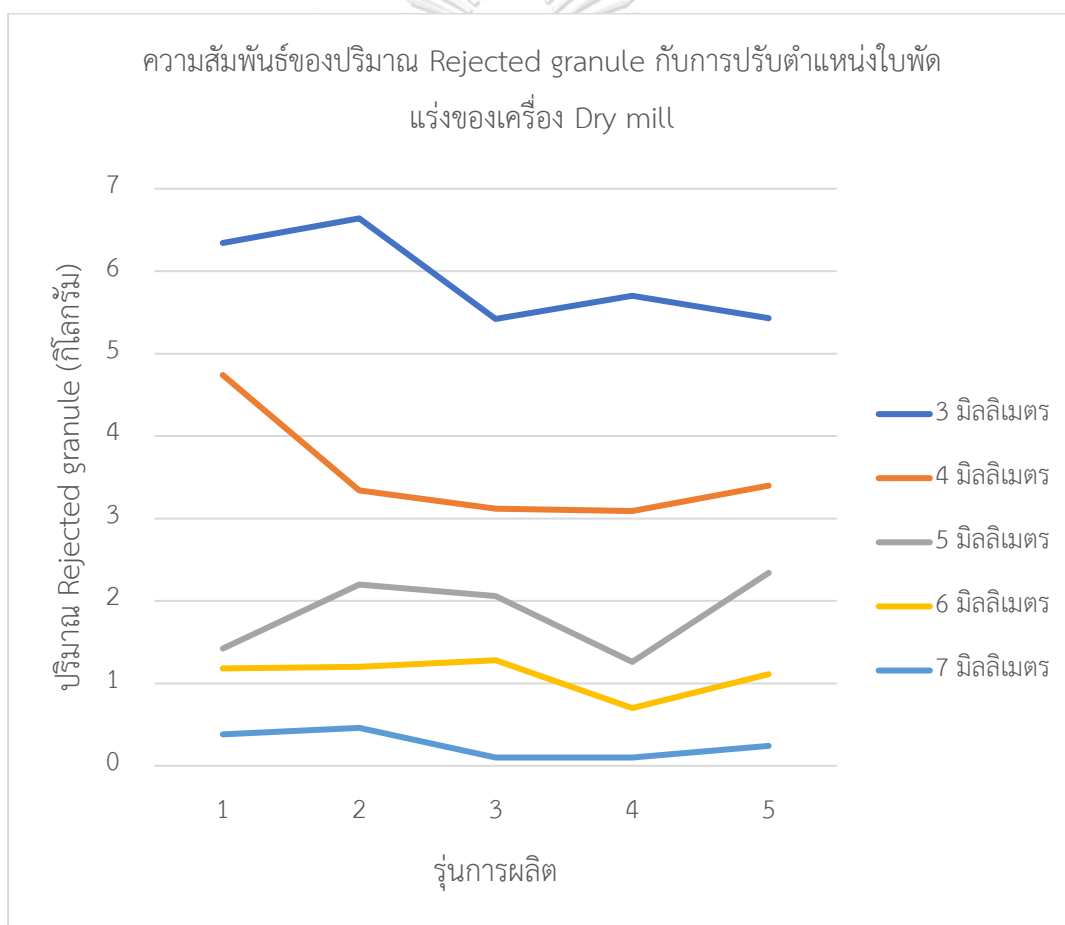
เมื่อทราบปัจจัยที่สามารถนำมาศึกษาวิจัยได้ จึงดำเนินการศึกษาตัวแปรของกระบวนการผลิตขั้นต้นเพื่อหาความสัมพันธ์ของตัวแปรกับปริมาณ Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน โดยศึกษาความสัมพันธ์ของการตั้งค่าอัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid bed dryer และปริมาณ Rejected granule โดยเก็บข้อมูลในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่นการผลิต เมื่อตั้งค่าอัตราการไหลของลมทางเข้าที่ 1,800 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง พบว่าค่าจริงที่ปรากฏที่เครื่อง Fluid bed dryer มีค่าอยู่ในช่วง 1,700 ถึง 1,900 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง ดังรูปที่ 27 จะเห็นได้ว่าค่าอัตราการไหลของลมทางเข้าที่เกิดขึ้นจริงนั้นไม่เท่ากับ 1,800 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง จึงนำค่าจริงดังกล่าวมาใช้เป็นเกณฑ์ในการกำหนดระดับปัจจัยในงานวิจัยนี้



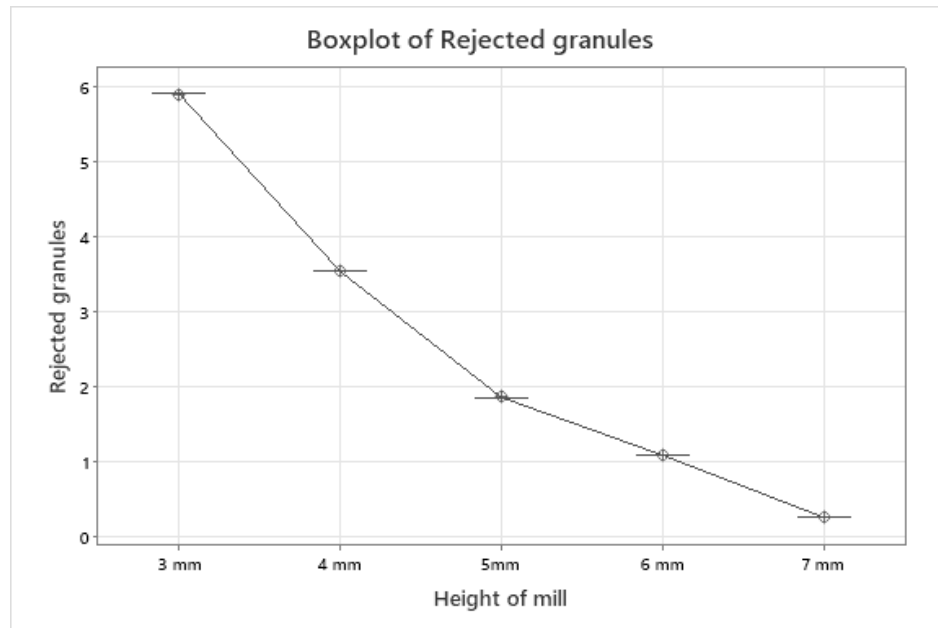
รูปที่ 27 ความสัมพันธ์ของการตั้งค่าอัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid bed dryer และปริมาณ Rejected granule จำนวน 100 รุ่นการผลิต

นอกจากนี้ยังทำการศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณ Rejected granule กับการปรับตำแหน่งใบพัดแรงของเครื่อง Dry mill โดยการทดลองปรับความสูงของใบพัดเพิ่มขึ้นที่ 3, 4, 5, 6 และ 7 มิลลิเมตร ทดลองและเก็บรวบรวมข้อมูล จำนวน 5 รุ่นการผลิตต่อระยะความสูงที่เพิ่มขึ้น พบว่าการปรับตำแหน่งใบพัดแรงของเครื่อง Dry mill ที่ความสูง 3 มิลลิเมตร ส่งผลให้เกิดปริมาณ Rejected granule มากกว่าความสูง 7 มิลลิเมตร อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% และจะลดปริมาณ Rejected granule เมื่อเพิ่มความสูงตำแหน่งใบพัดแรงของเครื่อง Dry mill ดังรูปที่ 28 และรูปที่ 29 นอกจากนี้ผู้วิจัยได้วัดระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill โดยจุดที่ทำการวัดคือบริเวณด้านบนของใบพัดเนื่องจากเป็นข้อจำกัดในด้านการเข้าถึงอุปกรณ์ของเครื่องจักร (รูปที่ 30) ซึ่งระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดก่อนเพิ่มความสูงของใบพัดมีระยะห่าง 1.4 มิลลิเมตร และ

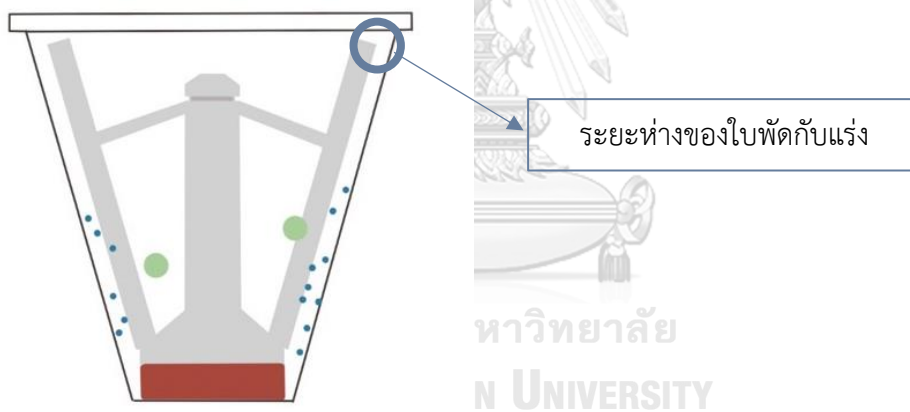
หลังการเพิ่มความสูงตำแหน่งใบพัดแรงด้วยแผ่นวงแหวนทำจากสแตนเลสที่ 3, 4, 5, 6 และ 7 มิลลิเมตร ส่งผลให้ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดมีระยะห่าง 2.5, 2.6, 2.7, 3.4 และ 3.5 มิลลิเมตร ตามลำดับ (รูปที่ 31) จะเห็นได้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งความสูงของใบพัดและระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดไม่มีความสัมพันธ์แบบเส้นตรง เนื่องจากความชันของใบพัดและแรงไม่เท่ากัน จากการทดลองข้างต้นจึงสรุปได้ว่าการเปลี่ยนตำแหน่งหรือความสูงของใบพัดเครื่อง Dry mill มีผลให้ระยะห่างระหว่างใบพัดและแรงเปลี่ยนแปลงไปด้วย ยิ่งความสูงของตำแหน่งใบพัดเพิ่มขึ้น ยิ่งมีระยะห่างระหว่างใบพัดและแรงมากขึ้น ส่งผลให้มีพื้นที่ในการบดลดขนาดแกรนูลเพิ่มขึ้น ซึ่งพื้นที่เดิมอาจไม่เพียงพอให้แกรนูลถูกบดได้ (Augsburger, 2008)



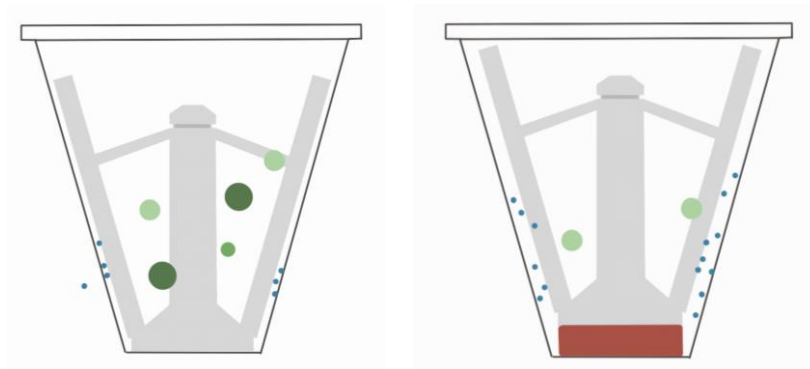
รูปที่ 28 ความสัมพันธ์ของปริมาณ Rejected granule กับการปรับตำแหน่งใบพัดแรงของเครื่อง Dry mill



รูปที่ 29 ปริมาณ Rejected granule ลดลงเมื่อปรับตำแหน่งใบพัดแรงของเครื่อง Dry mill มากขึ้น



รูปที่ 30 ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัด



รูปที่ 31 แรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill ก่อน (ช้าย) และหลัง (ขวา) การปรับความสูงใบพัด

ทั้งนี้ไม่ได้มีการศึกษาปัจจัยขั้นต้นของเวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มิน อุณหภูมิของอากาศที่ใช้ในการถ่ายแกรนูล และความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล เนื่องจากข้อจำกัดทางด้านจำนวนตัวอย่างที่เป็นรุ่นการผลิตของยาเมตฟอร์มินในระดับอุตสาหกรรม

ในการออกแบบการทดลองศึกษาปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเกิด Rejected granule มีการกำหนดระดับของแต่ละปัจจัย ดังนี้

1. เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มินในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินในปัจจุบันมีการตั้งค่าเวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อน 10 นาที จึงออกแบบการทดลองให้ใช้เวลาในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มินที่มากขึ้น เพื่อให้ใบพัด Agitator และ Chopper มีเวลาในการตีก้อนเมตฟอร์มินให้มีขนาดเล็กลงได้ จึงเลือกระดับที่ 15 และ 20 นาที ทั้งนี้จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเวลาที่ใช้ในการตีก้อนวัตถุดิบ แต่เนื่องด้วยการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มินด้วยเครื่อง High shear granulator มีการเปิดการทำงานของใบพัดเพื่อผสมวัตถุดิบก่อนเติมสารยึดเกาะ จึงมีความคล้ายคลึงกับการศึกษาปัจจัยเวลาที่ใช้ในการผสมแห้งในกระบวนการทำแกรนูลเปียก โดยทั่วไปจะใช้เวลาเพียงสั้นๆ ประมาณ 5 – 15 นาที ขึ้นกับคุณสมบัติของผงยา (Verma, Patil, & Paz, 2019) มีการศึกษาโดย Mahours GM และคณะศึกษาเวลาที่ใช้ในการผสมแห้งในกระบวนการทำแกรนูลเปียกที่เวลา 5, 10 และ 15 นาที พบว่าเวลาที่ใช้ในการผสมแห้งที่เพิ่มขึ้นมีผลลดความสามารถในการไหลของแกรนูล เพิ่มความแข็งและเวลาในการแตกตัวของเม็ดยา (Mahours et al., 2017) อย่างไรก็ตามหลังจากเติมสารยึดเกาะและมีการผสมจะมีผลให้แกรนูลแข็งแรงกว่าและมีความหนาแน่นมากกว่า (Shi, Feng, & Sun, 2011)
2. อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer ปัจจุบันตั้งค่าอัตราการไหลของลมทางเข้าที่ 1,800 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง แต่จากค่าจริงที่ปรากฏที่เครื่อง Fluid Bed Dryer มีค่าอยู่ในช่วง 1,700 ถึง 1,900 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง จึงออกแบบการทดลองให้ตั้งค่าที่ 1,700 และ 1,900 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง โดยมีการศึกษาของ Gao JZH และคณะทำการศึกษาผลลัพธ์ในการอบแกรนูลด้วยเครื่อง Fluid bed dryer โดยเปรียบเทียบการปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ความเร็วลมทางเข้าระหว่างการตั้งค่าที่ 3000-3300 cfm และการค่อยๆลดความเร็วลมทางเข้าจาก 2800, 2400, 1800 และ 1400 cfm ตามลำดับ พบว่าการตั้งค่าความเร็วลมทางเข้าสูงๆ ส่งผลให้แกรนูลแห้งไม่สม่ำเสมอ ตรวจวัดได้จากค่าปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูลแต่ละจุด

การสุมแตกต่างกัน ซึ่งผู้ทำการศึกษาวิจัยสรุปได้ว่าความเร็วลมทางเข้าถือเป็นปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมให้เกิดการอบแห้งที่เหมาะสม (Gao, 2000) นอกจากนี้ Vengateson U และคณะยังได้มีการศึกษาผลจากอัตราการเติมสารยึดเกาะและความเร็วลมทางเข้าเครื่อง Fluid bed dryer พบว่าการเพิ่มอัตราการเติมสารยึดเกาะจะทำให้แกรนูลมีขนาดใหญ่ขึ้น ในขณะที่การเพิ่มความเร็วลมทางเข้าจะทำให้แกรนูลมีขนาดที่เล็กลง (Vengateson & Mohan, 2016) เช่นเดียวกับการทดลองของ Hemati และคณะที่สรุปผลการเพิ่มความเร็วลมทางเข้าหรืออัตราการไหลของลมทางเข้าที่มากขึ้นมีผลทำให้การจับตัวกันเป็นแกรนูลเกิดได้ช้าลง (Dimin et al., 2019; Hemati, 2003)

3. อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill ไม่มีการตั้งค่าพารามิเตอร์ดังกล่าว ระบบการทำงานของเครื่องจักรจึงกำหนดค่าตามอุณหภูมิของสิ่งแวดล้อมภายนอก แต่อุณหภูมิของอากาศที่อยู่ในระบบปิดมีผลต่อความแห้งของแกรนูลที่มากขึ้น จึงออกแบบการทดลองให้มีการตั้งค่าที่ 25 และ 30 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่ใกล้เคียงกับอุณหภูมิของประเทศไทย
4. ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล ปัจจุบันตั้งค่าพารามิเตอร์ดังกล่าวอยู่ในช่วง 80 – 90% และไม่ทำให้เกิดผลกระทบต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ จึงออกแบบการทดลองให้มีการตั้งค่าที่ 80% และ 90%
5. ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill จากข้อมูลที่ทำการศึกษาเบื้องต้นที่ทำให้เห็นว่า การเพิ่มความสูงตำแหน่งใบพัด Dry mill ที่ความสูง 3 และ 7 มิลลิเมตร มีผลต่อระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill ที่ 2.5 และ 3.5 มิลลิเมตรตามลำดับ และมีผลให้ปริมาณการเกิด Rejected granule แตกต่างกัน ทั้งนี้ Hu L และคณะได้มีการศึกษาพื้นที่ระหว่างใบพัดและผนังด้านในแรงของเครื่อง Hammer mill เมื่อทำการแปรผันปัจจัยข้างต้นพบว่า พื้นที่ระหว่างแรงและใบพัดน้อยส่งผลให้แกรนูลเคลื่อนที่ได้เร็วกว่าพื้นที่ระหว่างแรงและใบพัดมาก (Hu, Zhu, & Hua, 2021) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Daraio D ที่สรุปผลการศึกษาไปในทางเดียวกันเมื่อศึกษากับเครื่อง Vertical-stirred mill (Daraio et al., 2020) แต่ไม่ได้กล่าวถึงขนาดแกรนูลที่เกิดขึ้น ดังนั้นจึงกำหนดระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill ที่ 2.5 และ 3.5 มิลลิเมตร

ส่วนที่ 4 ผลการศึกษาพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูลเปียก

จากการศึกษาวิจัยกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินตามการออกแบบการทดลองแบบแฟคทอเรียล 2^5 จำนวน 32 รันการผลิต ทำการทดลองจำนวน 2 ครั้ง มีการปรับปรุงปัจจัยหรือพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกทั้ง 5 ปัจจัย (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 สรุปพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกที่นำมาศึกษาวิจัย

| ตัวแปร | | ระดับ | | หน่วย |
|--------|---|-------|-------|------------------------|
| | | -1 | +1 | |
| X_1 | เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน | 15 | 20 | นาที |
| X_2 | อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer | 1,700 | 1,900 | ลูกบาศก์เมตรต่อชั่วโมง |
| X_3 | อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill | 25 | 30 | องศาเซลเซียส |
| X_4 | ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล | 80 | 90 | % |
| X_5 | ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill | 2.5 | 3.5 | มิลลิเมตร |

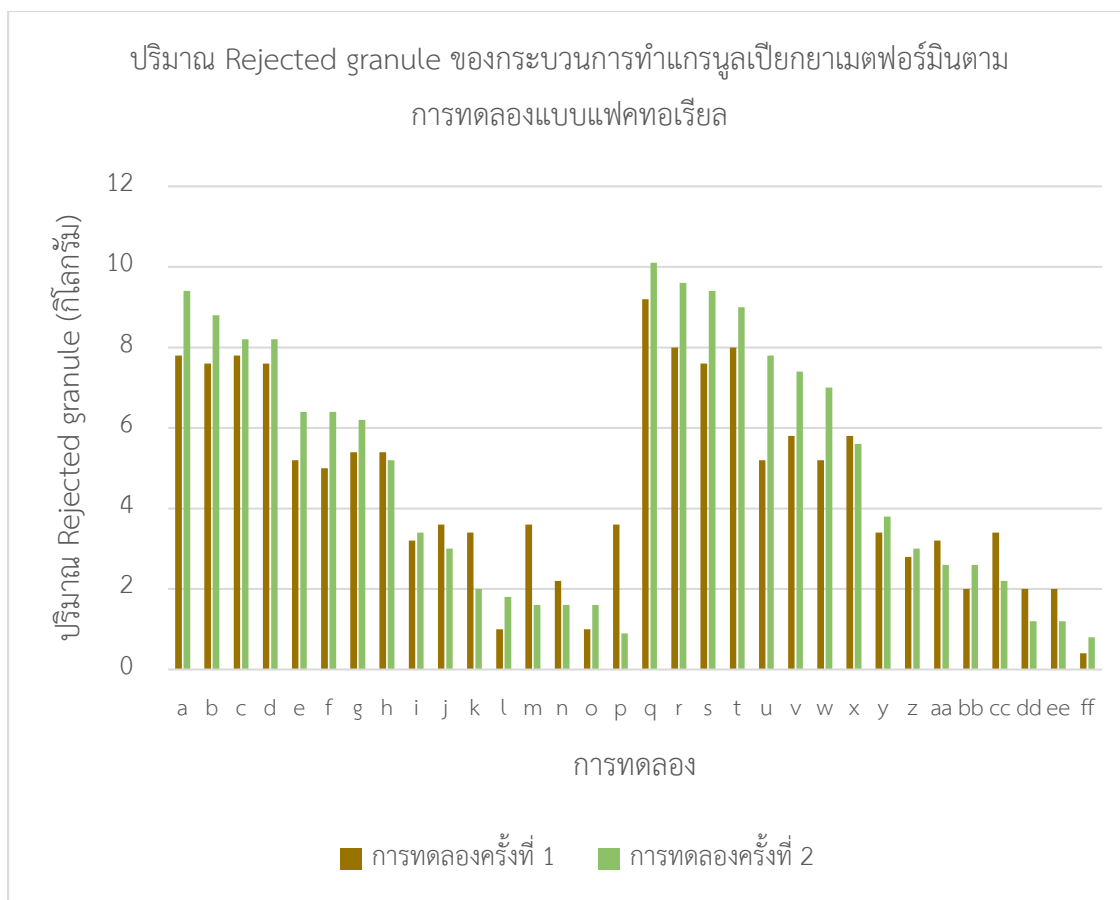
มีผลลัพธ์ ดังนี้

1. ปริมาณ Rejected granule ที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตรของกระบวนการทำแกรนูลเปียก (Y_1)
ปริมาณ Rejected granule ที่ซึ่งน้ำหนักหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกดังตารางที่ 7 และรูปที่ 32

ตารางที่ 7 ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียก

| การทดลอง | X ₁ : เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเม็ดพอร์มิน (นาที) | X ₂ : อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer (ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง) | X ₃ : อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill (°C) | X ₄ : ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล (%) | X ₅ : ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill (มิลลิเมตร) | ปริมาณ Rejected granule ครั้งที่ 1 (กิโลกรัม) | ปริมาณ Rejected granule ครั้งที่ 2 (กิโลกรัม) |
|----------|--|---|---|--|--|---|---|
| a | 15 | 1,900 | 25 | 80 | 2.5 | 7.8 | 9.4 |
| b | 15 | 1,700 | 25 | 90 | 2.5 | 7.6 | 8.8 |
| c | 15 | 1,900 | 25 | 90 | 2.5 | 7.8 | 8.2 |
| d | 15 | 1,700 | 25 | 80 | 2.5 | 7.6 | 8.2 |
| e | 20 | 1,700 | 25 | 90 | 2.5 | 5.2 | 6.4 |
| f | 20 | 1,900 | 25 | 80 | 2.5 | 5 | 6.4 |
| g | 20 | 1,900 | 25 | 90 | 2.5 | 5.4 | 6.2 |
| h | 20 | 1,700 | 25 | 80 | 2.5 | 5.4 | 5.2 |
| i | 15 | 1,700 | 25 | 90 | 3.5 | 3.2 | 3.4 |
| j | 15 | 1,700 | 25 | 80 | 3.5 | 3.6 | 3.0 |
| k | 15 | 1,900 | 25 | 90 | 3.5 | 3.4 | 2.0 |
| l | 20 | 1,700 | 25 | 90 | 3.5 | 1 | 1.8 |
| m | 20 | 1,700 | 25 | 80 | 3.5 | 3.6 | 1.6 |
| n | 20 | 1,900 | 25 | 90 | 3.5 | 2.2 | 1.6 |
| o | 20 | 1,900 | 25 | 80 | 3.5 | 1 | 1.6 |
| p | 15 | 1,900 | 25 | 80 | 3.5 | 3.6 | 0.9 |
| q | 15 | 1,700 | 30 | 90 | 2.5 | 9.2 | 10.1 |

| การทดลอง | X ₁ : เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเม็ดพอร์มิน (นาที) | X ₂ : อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer (ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง) | X ₃ : อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายเทรณูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill (°C) | X ₄ : ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายเทรณูล (%) | X ₅ : ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill (มิลลิเมตร) | ปริมาณ Rejected granule ครั้งที่ 1 (กิโลกรัม) | ปริมาณ Rejected granule ครั้งที่ 2 (กิโลกรัม) |
|----------|--|---|---|--|--|---|---|
| r | 15 | 1,900 | 30 | 90 | 2.5 | 8 | 9.6 |
| s | 15 | 1,700 | 30 | 80 | 2.5 | 7.6 | 9.4 |
| t | 15 | 1,900 | 30 | 80 | 2.5 | 8 | 9.0 |
| u | 20 | 1,700 | 30 | 90 | 2.5 | 5.2 | 7.8 |
| v | 20 | 1,900 | 30 | 90 | 2.5 | 5.8 | 7.4 |
| w | 20 | 1,900 | 30 | 80 | 2.5 | 5.2 | 7.0 |
| x | 20 | 1,700 | 30 | 80 | 2.5 | 5.8 | 5.6 |
| y | 15 | 1,900 | 30 | 90 | 3.5 | 3.4 | 3.8 |
| z | 15 | 1,900 | 30 | 80 | 3.5 | 2.8 | 3.0 |
| aa | 15 | 1,700 | 30 | 80 | 3.5 | 3.2 | 2.6 |
| bb | 20 | 1,700 | 30 | 90 | 3.5 | 2 | 2.6 |
| cc | 15 | 1,700 | 30 | 90 | 3.5 | 3.4 | 2.2 |
| dd | 20 | 1,700 | 30 | 80 | 3.5 | 2 | 1.2 |
| ee | 20 | 1,900 | 30 | 90 | 3.5 | 2 | 1.2 |
| ff | 20 | 1,900 | 30 | 80 | 3.5 | 0.4 | 0.8 |



รูปที่ 32 กราฟแสดงปริมาณ Rejected granule ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มิน ตามการทดลองแบบแฟคทอเรียล

จากข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างพบว่า การทดลองที่ทำให้เกิดปริมาณ Rejected granule มากที่สุดคือ การทดลอง q มีปริมาณ Rejected granule เกิดขึ้นมากที่สุดทั้ง 2 ครั้ง คือ 9.2 และ 10.1 กิโลกรัมตามลำดับ ซึ่งเป็นการทดลองที่มีการกำหนดปัจจัยต่างๆ ได้แก่

- เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน 15 นาที
- อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer 1,700 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง
- อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill 30 องศาเซลเซียส
- ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล 90%
- ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill 2.5 มิลลิเมตร

ในทางตรงกันข้ามการทดลองที่ทำให้เกิดปริมาณ Rejected granule น้อยที่สุด ได้แก่ การทดลอง ff ของทั้ง 2 ครั้ง ซึ่งมีปริมาณ Rejected granule เท่ากับ 0.4 and 0.8 กิโลกรัมตามลำดับ ซึ่งเป็นการทดลองที่มีการกำหนดปัจจัยต่างๆ ได้แก่

- เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน 20 นาที
- อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer 1,900 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง
- อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill 30 องศาเซลเซียส
- ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแแกรนูล 80%
- ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill 3.5 มิลลิเมตร

จากผลการทดลองข้างต้นอาจสรุปได้เบื้องต้นว่าการตั้งค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ทำให้เกิด Rejected granule น้อยที่สุดตามการออกแบบการทดลอง ff อาจเป็นการตั้งค่าที่เหมาะสมต่อการนำไปใช้ในกระบวนการทำแแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน

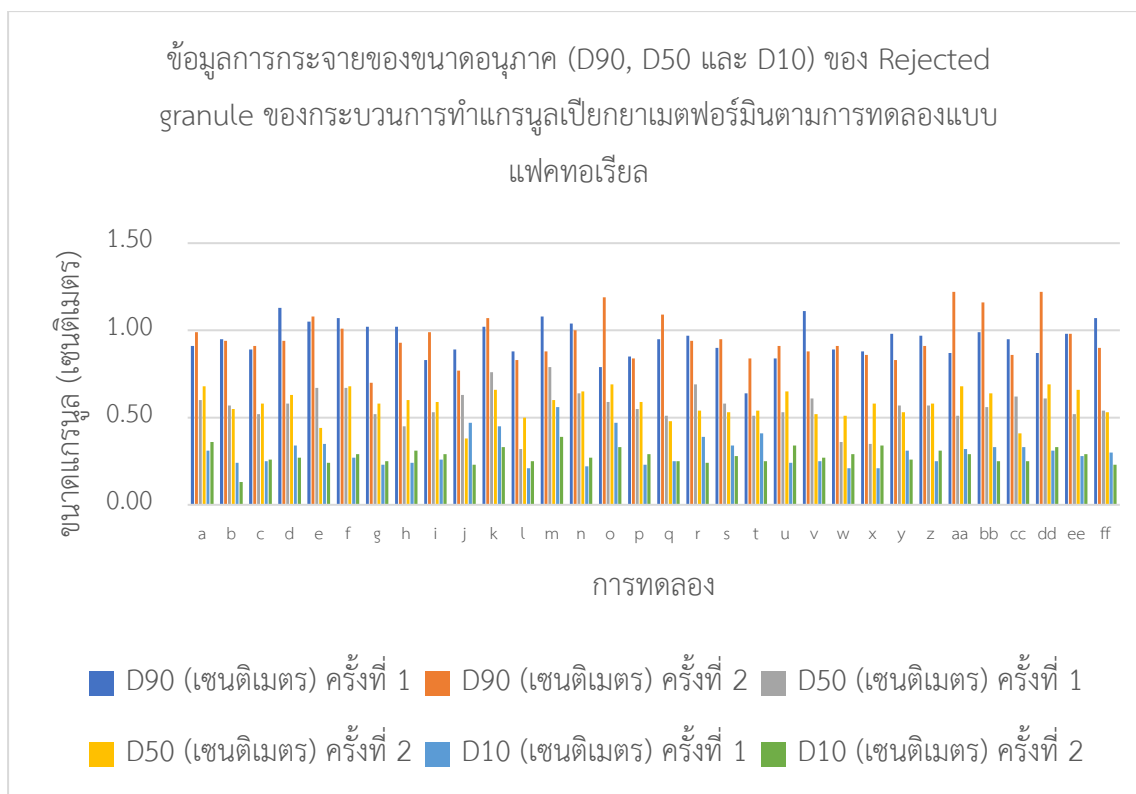
2. ข้อมูลการกระจายตัวของอนุภาค (Particle size distribution) ของแแกรนูล (Y₂)

เก็บตัวอย่าง Rejected granule นำมาวัดขนาดด้วย Vernier caliper เพื่อหาค่า D90, D50 และ D10 ซึ่งหมายถึงขนาดอนุภาคที่บันทึกได้ที่อยู่ในช่วงร้อยละ 10, 50 และ 90 ตามลำดับ ตามตารางที่ 8 และรูปที่ 33 มาใช้ในการคำนวณหาค่า Span ผลการคำนวณค่า Span ของตัวอย่าง Rejected granule ของการทดลองทั้ง 2 ครั้ง เป็นไปตามตารางที่ 9 และรูปที่ 34

ตารางที่ 8 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (D90, D50 และ D10) ของ Rejected granule ของกระบวนการทำแแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มินตามการทดลองแบบแฟคทอเรียล

| การทดลอง | D90 (เซนติเมตร) | | D50 (เซนติเมตร) | | D10 (เซนติเมตร) | |
|----------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
| | ครั้งที่ 1 | ครั้งที่ 2 | ครั้งที่ 1 | ครั้งที่ 2 | ครั้งที่ 1 | ครั้งที่ 2 |
| a | 0.91 | 0.99 | 0.60 | 0.68 | 0.31 | 0.36 |
| b | 0.95 | 0.94 | 0.57 | 0.55 | 0.24 | 0.13 |
| c | 0.89 | 0.91 | 0.52 | 0.58 | 0.25 | 0.26 |
| d | 1.13 | 0.94 | 0.58 | 0.63 | 0.34 | 0.27 |
| e | 1.05 | 1.08 | 0.67 | 0.44 | 0.35 | 0.24 |
| f | 1.07 | 1.01 | 0.67 | 0.68 | 0.27 | 0.29 |

| การทดลอง | D90 (เซนติเมตร) | | D50 (เซนติเมตร) | | D10 (เซนติเมตร) | |
|----------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
| | ครั้งที่ 1 | ครั้งที่ 2 | ครั้งที่ 1 | ครั้งที่ 2 | ครั้งที่ 1 | ครั้งที่ 2 |
| g | 1.02 | 0.70 | 0.52 | 0.58 | 0.23 | 0.25 |
| h | 1.02 | 0.93 | 0.45 | 0.60 | 0.24 | 0.31 |
| i | 0.83 | 0.99 | 0.53 | 0.59 | 0.26 | 0.29 |
| j | 0.89 | 0.77 | 0.63 | 0.38 | 0.47 | 0.23 |
| k | 1.02 | 1.07 | 0.76 | 0.66 | 0.45 | 0.33 |
| l | 0.88 | 0.83 | 0.32 | 0.50 | 0.21 | 0.25 |
| m | 1.08 | 0.88 | 0.79 | 0.60 | 0.56 | 0.39 |
| n | 1.04 | 1.00 | 0.64 | 0.65 | 0.22 | 0.27 |
| o | 0.79 | 1.19 | 0.59 | 0.69 | 0.47 | 0.33 |
| p | 0.85 | 0.84 | 0.55 | 0.59 | 0.23 | 0.29 |
| q | 0.95 | 1.09 | 0.51 | 0.48 | 0.25 | 0.25 |
| r | 0.97 | 0.94 | 0.69 | 0.54 | 0.39 | 0.24 |
| s | 0.90 | 0.95 | 0.58 | 0.53 | 0.34 | 0.28 |
| t | 0.64 | 0.84 | 0.51 | 0.54 | 0.41 | 0.25 |
| u | 0.84 | 0.91 | 0.53 | 0.65 | 0.24 | 0.34 |
| v | 1.11 | 0.88 | 0.61 | 0.52 | 0.25 | 0.27 |
| w | 0.89 | 0.91 | 0.36 | 0.51 | 0.21 | 0.29 |
| x | 0.88 | 0.86 | 0.35 | 0.58 | 0.21 | 0.34 |
| y | 0.98 | 0.83 | 0.57 | 0.53 | 0.31 | 0.26 |
| z | 0.97 | 0.91 | 0.57 | 0.58 | 0.25 | 0.31 |
| aa | 0.87 | 1.22 | 0.51 | 0.68 | 0.32 | 0.29 |
| bb | 0.99 | 1.16 | 0.56 | 0.64 | 0.33 | 0.25 |
| cc | 0.95 | 0.86 | 0.62 | 0.41 | 0.33 | 0.25 |
| dd | 0.87 | 1.22 | 0.61 | 0.69 | 0.31 | 0.33 |
| ee | 0.98 | 0.98 | 0.52 | 0.66 | 0.28 | 0.29 |
| ff | 1.07 | 0.90 | 0.54 | 0.53 | 0.30 | 0.23 |



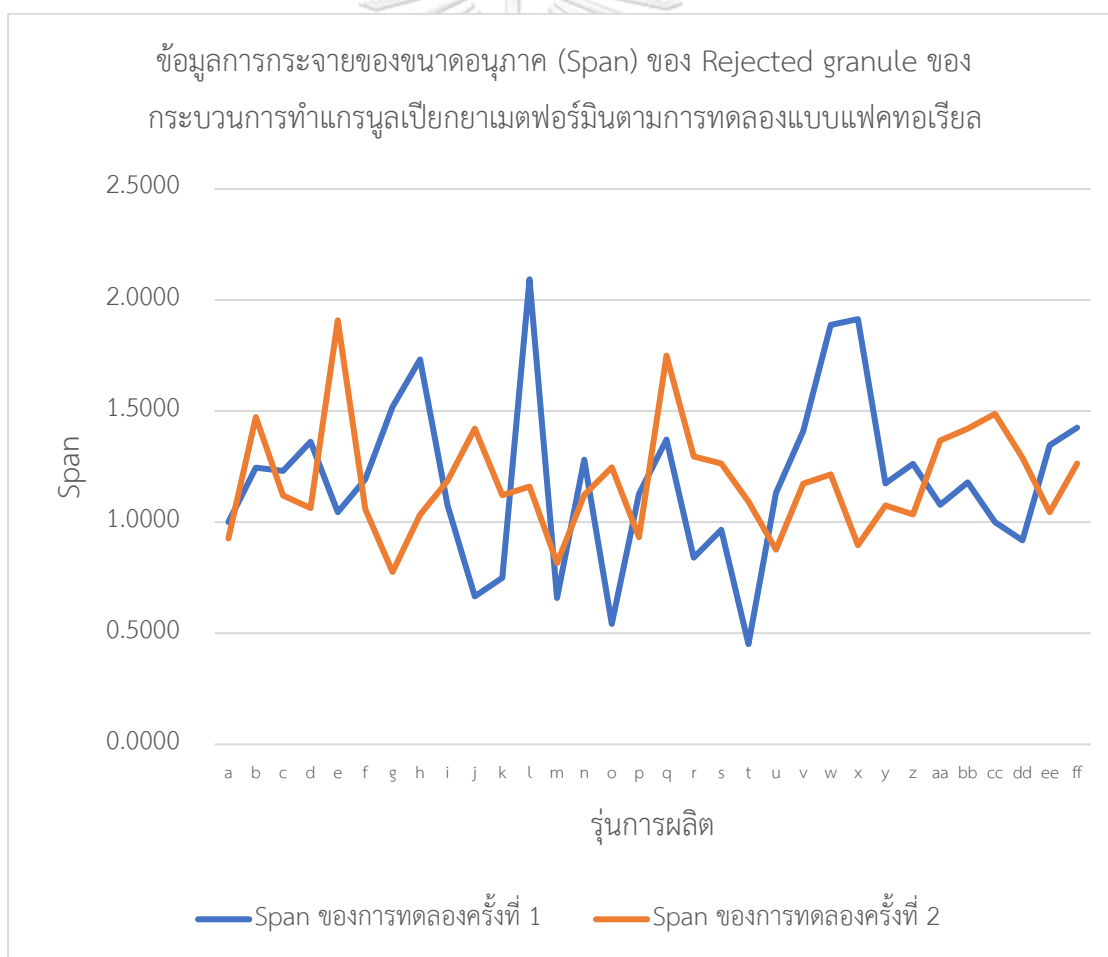
รูปที่ 33 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (D90, D50 และ D10) ของ Rejected granule ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มินตามการทดลองแบบแพคทอเรียล

ตารางที่ 9 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Span) ของ Rejected granule ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มินตามการทดลองแบบแพคทอเรียล

| การทดลอง | Span ของการทดลอง ครั้งที่ 1 | Span ของการทดลอง ครั้งที่ 2 | ค่าเฉลี่ยของ Span | ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน |
|----------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------|
| a | 1.0000 | 0.9265 | 0.9632 | 0.0520 |
| b | 1.2456 | 1.4727 | 1.3592 | 0.1606 |
| c | 1.2308 | 1.1207 | 1.1757 | 0.0778 |
| d | 1.3621 | 1.0635 | 1.2128 | 0.2111 |
| e | 1.0448 | 1.9091 | 1.4769 | 0.6112 |
| f | 1.1940 | 1.0588 | 1.1264 | 0.0956 |
| g | 1.5192 | 0.7759 | 1.1475 | 0.5256 |
| h | 1.7333 | 1.0333 | 1.3833 | 0.4950 |

| การทดลอง | Span ของการทดลอง ครั้งที่ 1 | Span ของการทดลอง ครั้งที่ 2 | ค่าเฉลี่ยของ Span | ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน |
|----------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------|
| i | 1.0755 | 1.1864 | 1.1310 | 0.0785 |
| j | 0.6667 | 1.4211 | 1.0439 | 0.5334 |
| k | 0.7500 | 1.1212 | 0.9356 | 0.2625 |
| l | 2.0938 | 1.1600 | 1.6269 | 0.6603 |
| m | 0.6582 | 0.8167 | 0.7374 | 0.1120 |
| n | 1.2813 | 1.1231 | 1.2022 | 0.1118 |
| o | 0.5424 | 1.2464 | 0.8944 | 0.4978 |
| p | 1.1273 | 0.9322 | 1.0297 | 0.1379 |
| q | 1.3725 | 1.7500 | 1.5613 | 0.2669 |
| r | 0.8406 | 1.2963 | 1.0684 | 0.3222 |
| s | 0.9655 | 1.2642 | 1.1148 | 0.2112 |
| t | 0.4510 | 1.0926 | 0.7718 | 0.4537 |
| u | 1.1321 | 0.8769 | 1.0045 | 0.1804 |
| v | 1.4098 | 1.1731 | 1.2915 | 0.1674 |
| w | 1.8889 | 1.2157 | 1.5523 | 0.4760 |
| x | 1.9143 | 0.8966 | 1.4054 | 0.7196 |
| y | 1.1754 | 1.0755 | 1.1255 | 0.0707 |
| z | 1.2632 | 1.0345 | 1.1488 | 0.1617 |
| aa | 1.0784 | 1.3676 | 1.2230 | 0.2045 |
| bb | 1.1786 | 1.4219 | 1.3002 | 0.1720 |
| cc | 1.0000 | 1.4878 | 1.2439 | 0.3449 |
| dd | 0.9180 | 1.2899 | 1.1039 | 0.2629 |
| ee | 1.3462 | 1.0455 | 1.1958 | 0.2126 |
| ff | 1.4259 | 1.2642 | 1.3450 | 0.1144 |

จากงานวิจัยของ Yu H และคณะได้มีการศึกษาเพื่อหาค่า Span มาใช้เป็นผลลัพธ์ในการทดลองการทำแกรนูลด้วยเครื่อง High shear granulator (Yu et al., 2015) หรือการศึกษาของ Torrecillas CM ก็ได้มีการศึกษาข้อมูลการกระจายขนาดของอนุภาคในกระบวนการทำแกรนูลเปียก (Mendez Torrecillas, Halbert, & Lamprou, 2017) หรือ Dev MJ ที่ศึกษาผลของความแตกต่างของสารยึดเกาะและความเข้มข้นของสารยึดเกาะที่มีผลต่อคุณลักษณะต่างๆ รวมถึงข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาคหรือ Span (Dev et al., 2023) โดยค่า Span ที่ได้ที่มีค่าเข้าใกล้ 0 หมายความว่าขนาดของแกรนูลมีความใกล้เคียงกันและมีความสม่ำเสมอ ดังนั้นเมื่อพิจารณาจากผลการทดลอง การทดลองที่มีค่า Span เข้าใกล้ 0 มากที่สุด ได้แก่ การทดลอง m มีค่าเฉลี่ย Span ของการทดลองทั้ง 2 ครั้ง มีค่าเท่ากับ 0.7374 สอดคล้องตามงานวิจัยข้างต้น



รูปที่ 34 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Span) ของตัวอย่าง Rejected granule ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มินตามการทดลองแบบแฟคทอเรียล

3. ปริมาณน้ำที่สูญเสียไป (Loss on drying) ของแกรนูล (Y₃)

จุดยุติที่ใช้ในขั้นตอนการอบแห้งด้วยเครื่อง Fluid bed dryer ได้แก่ การวัดปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูลโดยใช้เครื่องหาความชื้น ข้อมูลดังตารางที่ 10 สำหรับยาเมตฟอร์มินได้มีการทำ Process validation จำนวน 3 รุ่นการผลิตต่อเนื่อง และพบปัญหาว่าหลังจากกำหนดจุดยุติบริเวณจุดสุ่มตัวอย่าง (Sampling port) เมื่อถ่ายแกรนูลด้วยระบบปิดไปยังเครื่อง Dry mill ก่อนจะบรรจุลงในถัง Intermediate bulk container นั้น ปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูลลดลงจากจุดยุติบริเวณเครื่อง Fluid bed dryer จึงมีการกำหนดจุดยุติจำนวน 2 บริเวณ ได้แก่ บริเวณจุดสุ่มตัวอย่างของเครื่อง Fluid bed dryer และบริเวณเครื่อง Dry mill ที่ค่า 2.10 – 2.60% และ 1.50 - 2.00% ตามลำดับ ซึ่งทุกการทดลองเป็นไปข้อกำหนดดังกล่าว จึงไม่ถูกนำไปวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Minitab ต่อไป

ตารางที่ 10 ปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูลจากกระบวนการทำแกรนูลเปียกยาเมตฟอร์มินตามการทดลองแบบแฟคทอเรียล

| การทดลอง | ปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูล ครั้งที่ 1 (%) | | | | ปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูล ครั้งที่ 2 (%) | | | |
|----------|---|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | Sublot 1 | | Sublot 2 | | Sublot 1 | | Sublot 2 | |
| | จุดยุติที่เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่เครื่อง Dry mill | จุดยุติที่เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่เครื่อง Dry mill | จุดยุติที่เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่เครื่อง Dry mill | จุดยุติที่เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่เครื่อง Dry mill |
| a | 2.33 | 1.88 | 2.47 | 1.96 | 2.17 | 1.82 | 2.19 | 1.80 |
| b | 2.26 | 1.85 | 2.20 | 1.98 | 2.35 | 1.90 | 2.26 | 1.92 |
| c | 2.26 | 1.89 | 2.37 | 1.99 | 2.27 | 1.95 | 2.47 | 1.91 |
| d | 2.27 | 1.86 | 2.28 | 1.80 | 2.46 | 1.95 | 2.23 | 1.82 |
| e | 2.33 | 1.95 | 2.38 | 1.85 | 2.18 | 1.97 | 2.26 | 1.94 |
| f | 2.32 | 1.82 | 2.22 | 1.96 | 2.27 | 1.92 | 2.26 | 1.93 |
| g | 2.21 | 1.86 | 2.24 | 1.88 | 2.44 | 1.80 | 2.29 | 1.73 |
| h | 2.37 | 1.93 | 2.34 | 1.93 | 2.22 | 1.95 | 2.24 | 1.81 |
| i | 2.25 | 1.89 | 2.37 | 1.79 | 2.26 | 1.93 | 2.21 | 1.89 |

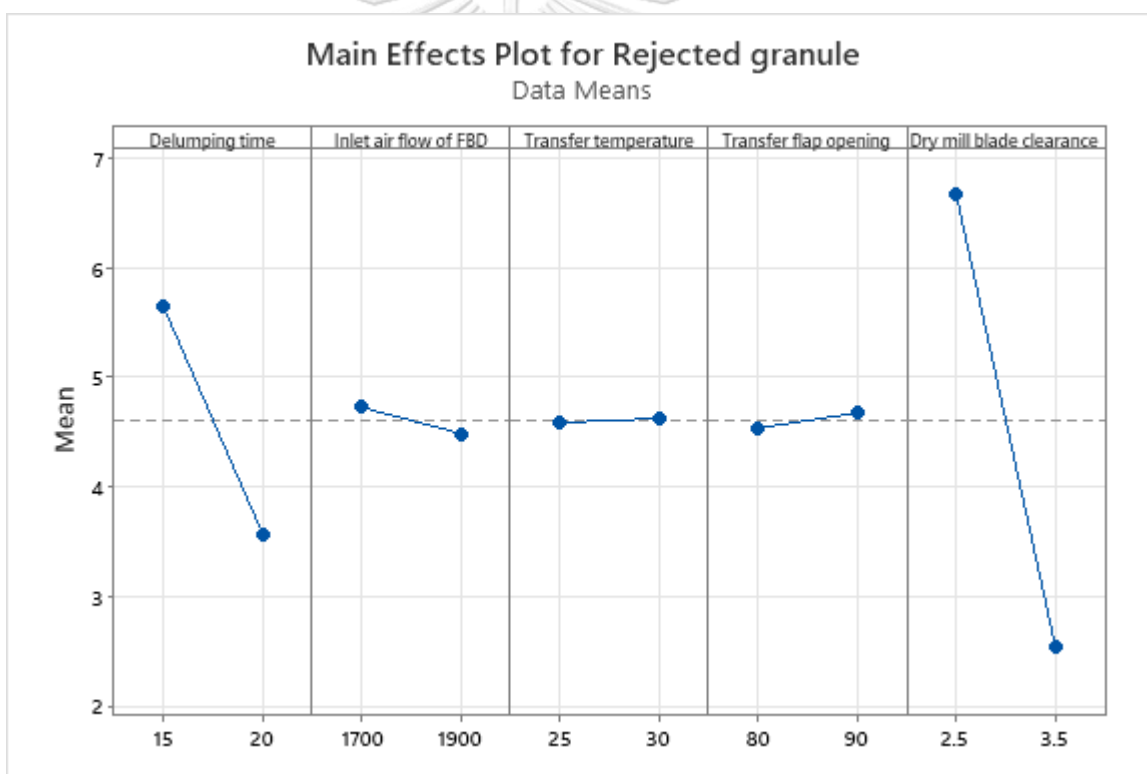
| การทดลอง | ปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูล ครั้งที่ 1 (%) | | | | ปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูล ครั้งที่ 2 (%) | | | |
|----------|---|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | Sublot 1 | | Sublot 2 | | Sublot 1 | | Sublot 2 | |
| | จุดยุติที่เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่เครื่อง Dry mill | จุดยุติที่เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่เครื่อง Dry mill | จุดยุติที่เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่เครื่อง Dry mill | จุดยุติที่เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่เครื่อง Dry mill |
| j | 2.19 | 1.85 | 2.27 | 1.90 | 2.43 | 1.92 | 2.25 | 1.78 |
| k | 2.38 | 1.98 | 2.35 | 1.92 | 2.21 | 1.80 | 2.14 | 1.95 |
| l | 2.24 | 1.99 | 2.31 | 1.85 | 2.25 | 1.97 | 2.32 | 1.77 |
| m | 2.22 | 1.91 | 2.26 | 1.90 | 2.35 | 1.91 | 2.45 | 1.85 |
| n | 2.16 | 1.93 | 2.13 | 1.75 | 2.29 | 1.96 | 2.19 | 1.91 |
| o | 2.18 | 1.92 | 2.22 | 1.81 | 2.35 | 1.95 | 2.41 | 1.97 |
| p | 2.25 | 1.92 | 2.26 | 1.96 | 2.33 | 1.94 | 2.36 | 1.66 |
| q | 2.29 | 1.81 | 2.21 | 1.99 | 2.44 | 1.97 | 2.49 | 1.91 |
| r | 2.32 | 1.90 | 2.20 | 1.97 | 2.43 | 1.99 | 2.41 | 1.85 |
| s | 2.22 | 1.86 | 2.24 | 1.99 | 2.24 | 1.79 | 2.25 | 1.72 |
| t | 2.28 | 1.90 | 2.31 | 1.91 | 2.42 | 1.93 | 2.24 | 1.98 |
| u | 2.26 | 1.88 | 2.25 | 1.93 | 2.35 | 1.85 | 2.36 | 2.00 |
| v | 2.22 | 1.94 | 2.28 | 1.95 | 2.44 | 1.94 | 2.28 | 1.94 |
| w | 2.22 | 1.97 | 2.24 | 1.98 | 2.36 | 1.89 | 2.32 | 1.97 |
| x | 2.29 | 1.95 | 2.24 | 1.97 | 2.36 | 1.95 | 2.28 | 1.91 |
| y | 2.43 | 1.97 | 2.29 | 1.92 | 2.23 | 1.84 | 2.40 | 1.99 |
| z | 2.28 | 1.80 | 2.19 | 1.90 | 2.36 | 1.89 | 2.48 | 1.92 |
| aa | 2.29 | 1.99 | 2.32 | 1.98 | 2.32 | 1.96 | 2.40 | 1.95 |
| bb | 2.30 | 1.91 | 2.15 | 1.94 | 2.32 | 1.91 | 2.31 | 1.98 |
| cc | 2.18 | 2.00 | 2.23 | 1.84 | 2.30 | 1.86 | 2.33 | 1.91 |
| dd | 2.17 | 1.89 | 2.32 | 2.00 | 2.39 | 1.91 | 2.33 | 1.79 |
| ee | 2.46 | 1.93 | 2.24 | 1.96 | 2.47 | 1.99 | 2.44 | 1.96 |
| ff | 2.29 | 1.87 | 2.11 | 1.84 | 2.36 | 1.96 | 2.26 | 1.86 |

เมื่อนำข้อมูลปริมาณ Rejected granule ที่ได้จากการออกแบบการทดลองแบบแฟคทอเรียลทั้ง 2 ครั้ง มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Minitab โดยการหาสมการที่เกิดขึ้น มีดังนี้

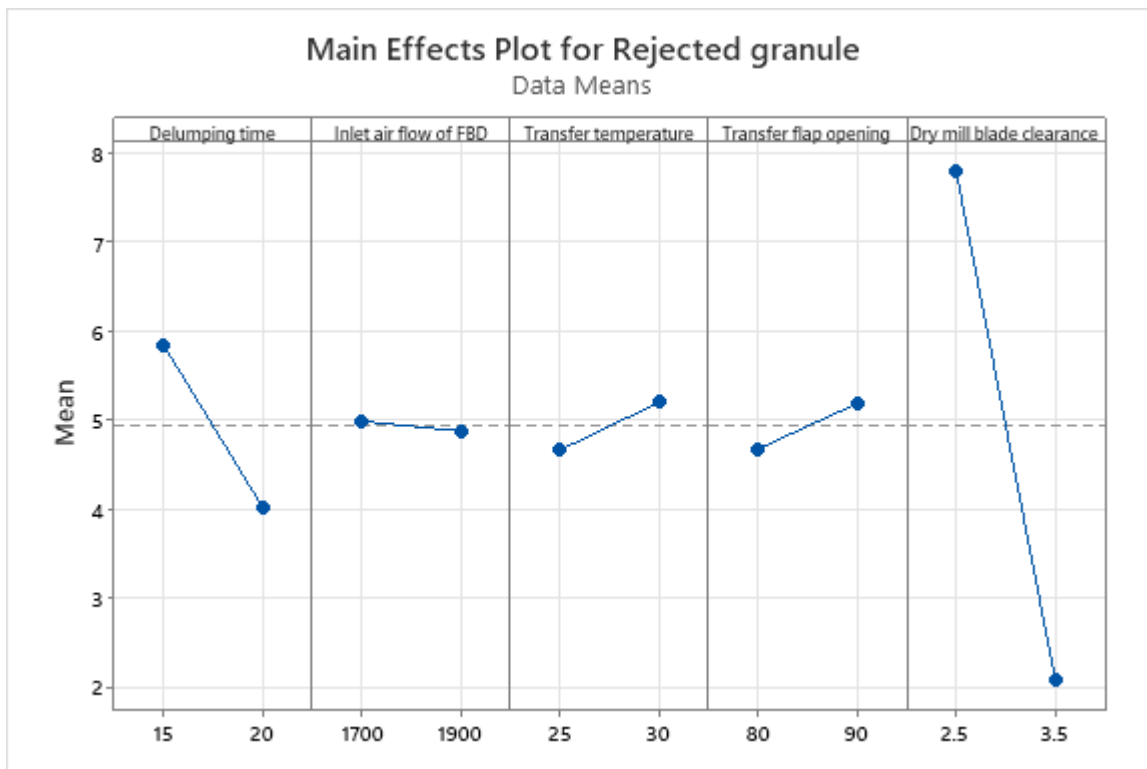
$$\text{ข้อมูลครั้งที่ 1 : } Y_1 = 24.92 - 0.4125X_1 - 0.00119X_2 + 0.0075X_3 + 0.0138X_4 - 4.112X_5$$

$$\text{ข้อมูลครั้งที่ 2 : } Y_1 = 22.16 - 0.3650X_1 - 0.00056X_2 + 0.1075X_3 + 0.0513X_4 - 5.713X_5$$

ตามข้อมูลที่ได้จากการทดลองพบว่าปัจจัยหลักที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองทั้ง 2 ครั้ง ได้แก่ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill ดังรูปที่ 35 และรูปที่ 36 ซึ่งหมายความว่าเมื่อเวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนเมตฟอร์มินเพิ่มขึ้น หรือระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill มากขึ้น จะมีผลให้ปริมาณ Rejected granule ลดลง

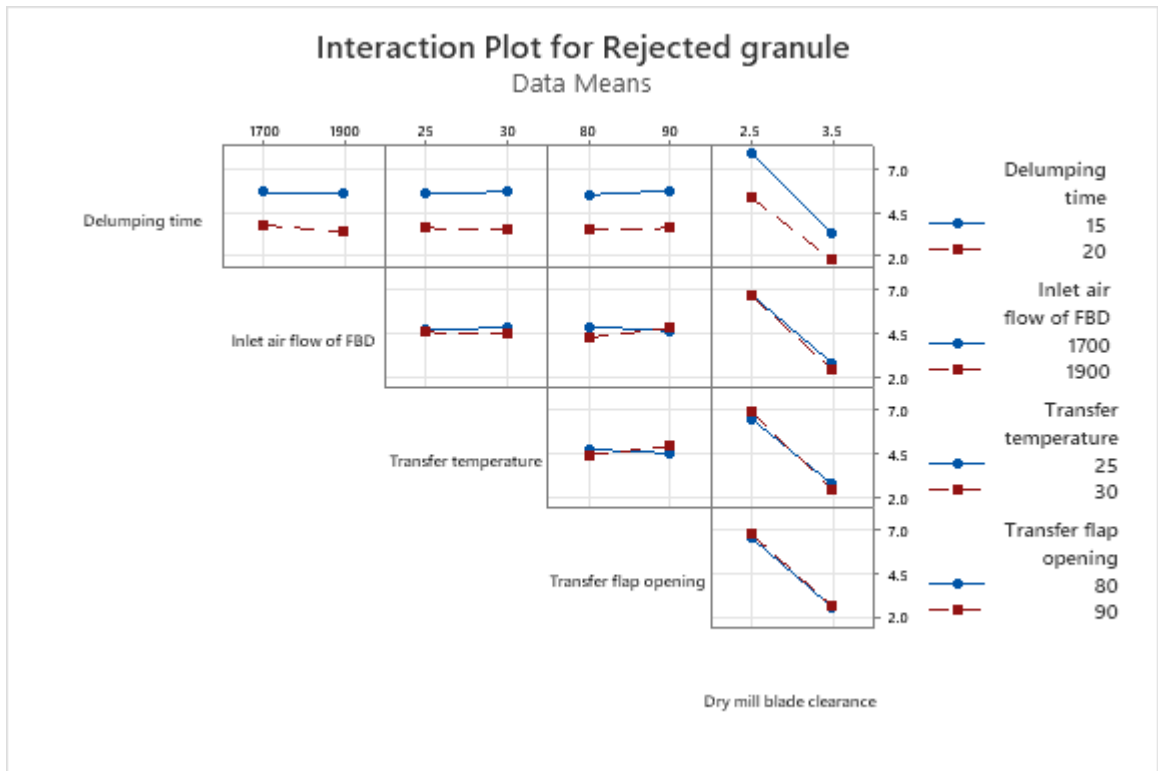


รูปที่ 35 ปัจจัยหลักที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองครั้งที่ 1

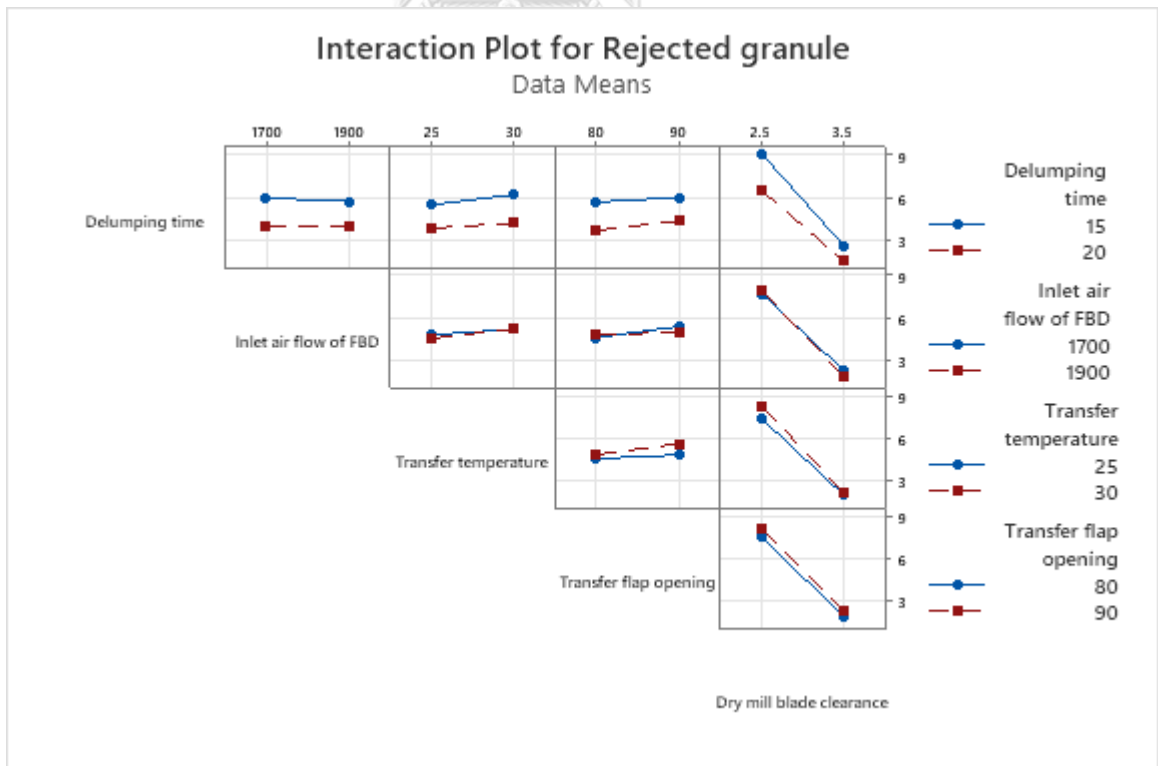


รูปที่ 36 ปัจจัยหลักที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองครั้งที่ 2

เมื่อวิเคราะห์หาอิทธิพลร่วมระหว่างปัจจัยพบว่า เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มินและระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill มีอิทธิพลต่อกัน เช่นเดียวกับอัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแถมจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแถม และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill มีอิทธิพลต่อกัน โดยเป็นไปในแนวทางเดียวกันทั้ง 2 ครั้งของการทดลอง ดังรูปที่ 37 และรูปที่ 38

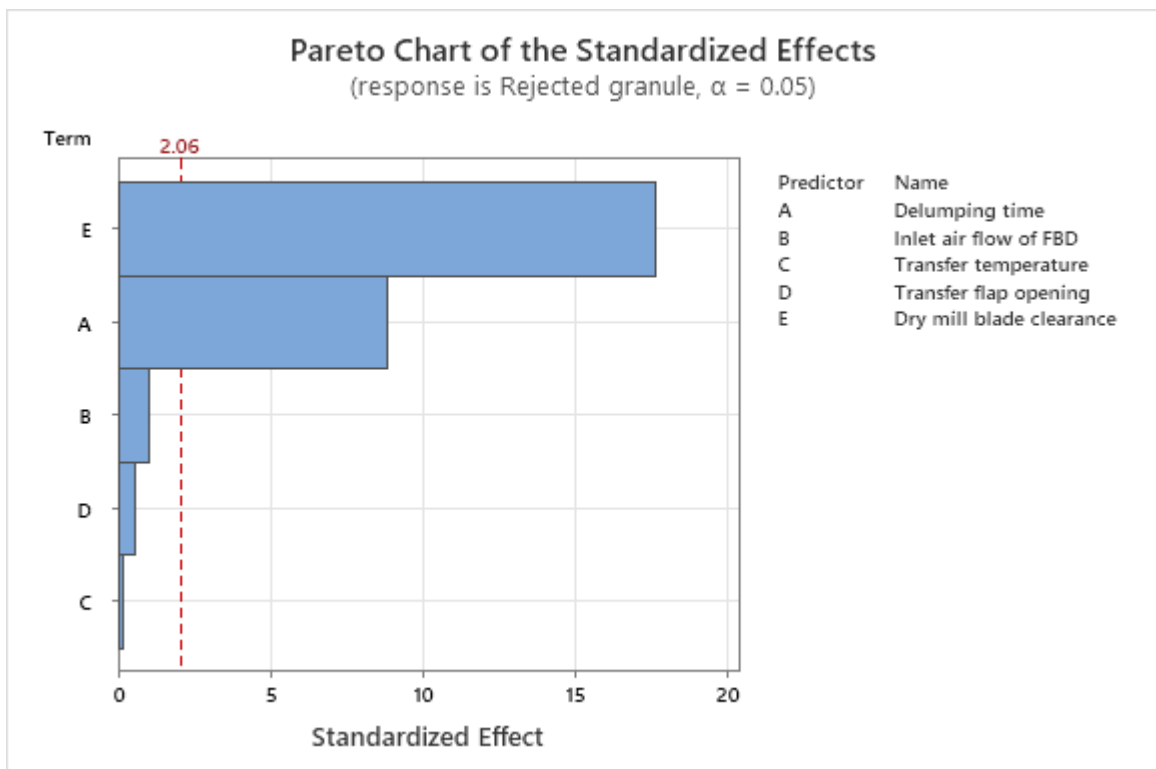


รูปที่ 37 อิทธิพลร่วมระหว่างปัจจัยต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองครั้งที่ 1

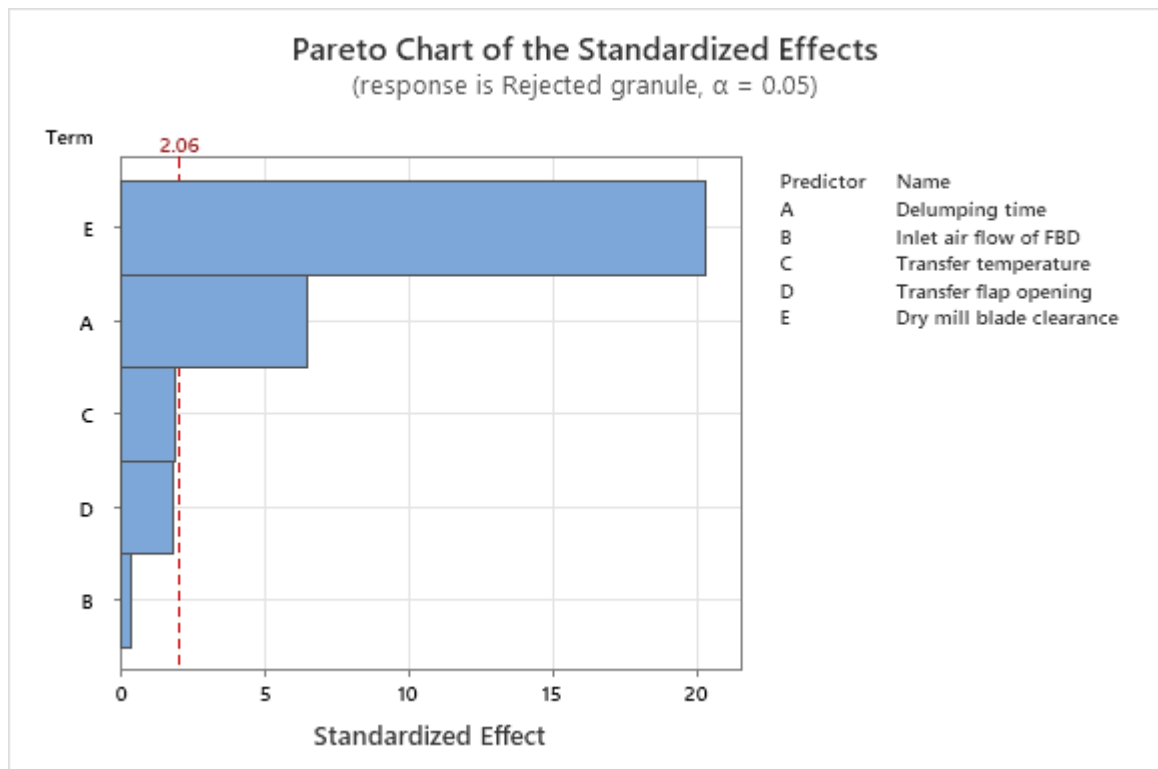


รูปที่ 38 อิทธิพลร่วมระหว่างปัจจัยต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองครั้งที่ 2

เมื่อพิจารณาผล Regression ของการทดลองทั้ง 2 ครั้ง พบว่าปัจจัยเวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill มีผลต่อปริมาณ Rejected granule อย่างมีนัยสำคัญ ดังรูปที่ 39 และรูปที่ 40 โดยปัจจัยที่มีผลมากที่สุดคือ ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill และเวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน ตามลำดับ (อ้างอิงการวิเคราะห์ความแปรปรวนตามภาคผนวก ข และ ค)

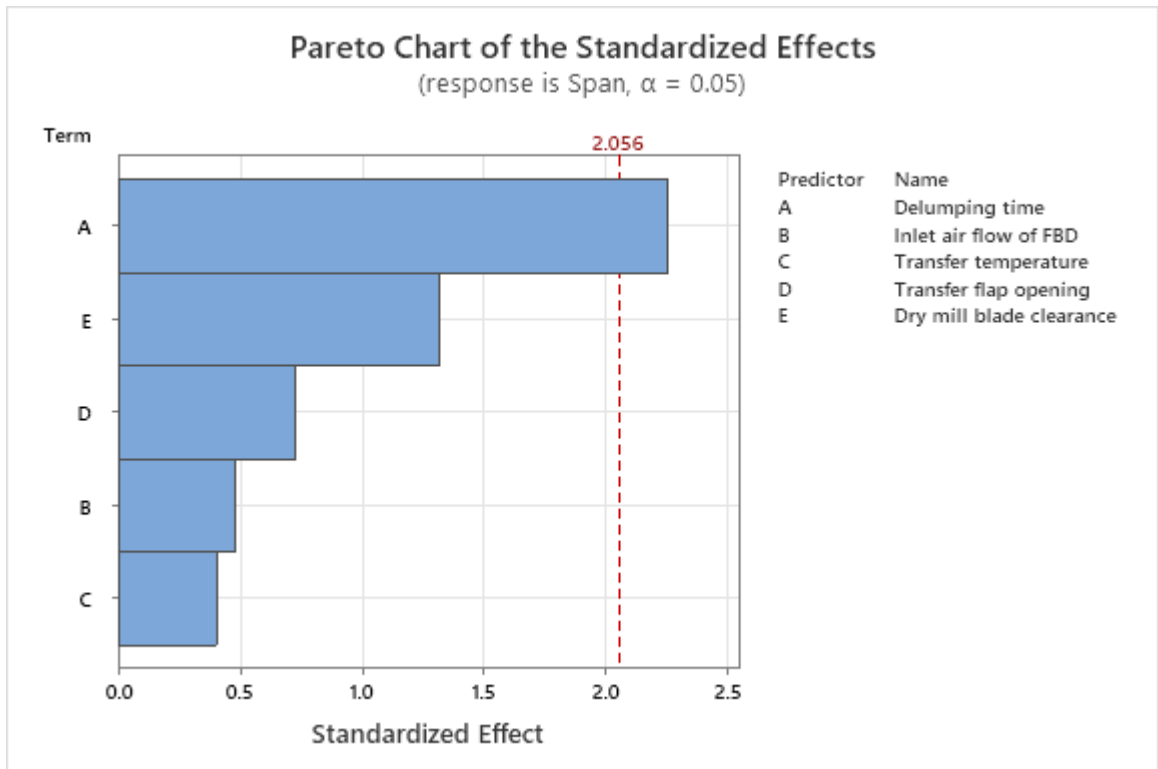


รูปที่ 39 แผนภูมิพาเรโตแสดงปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule ของการทดลองครั้งที่ 1

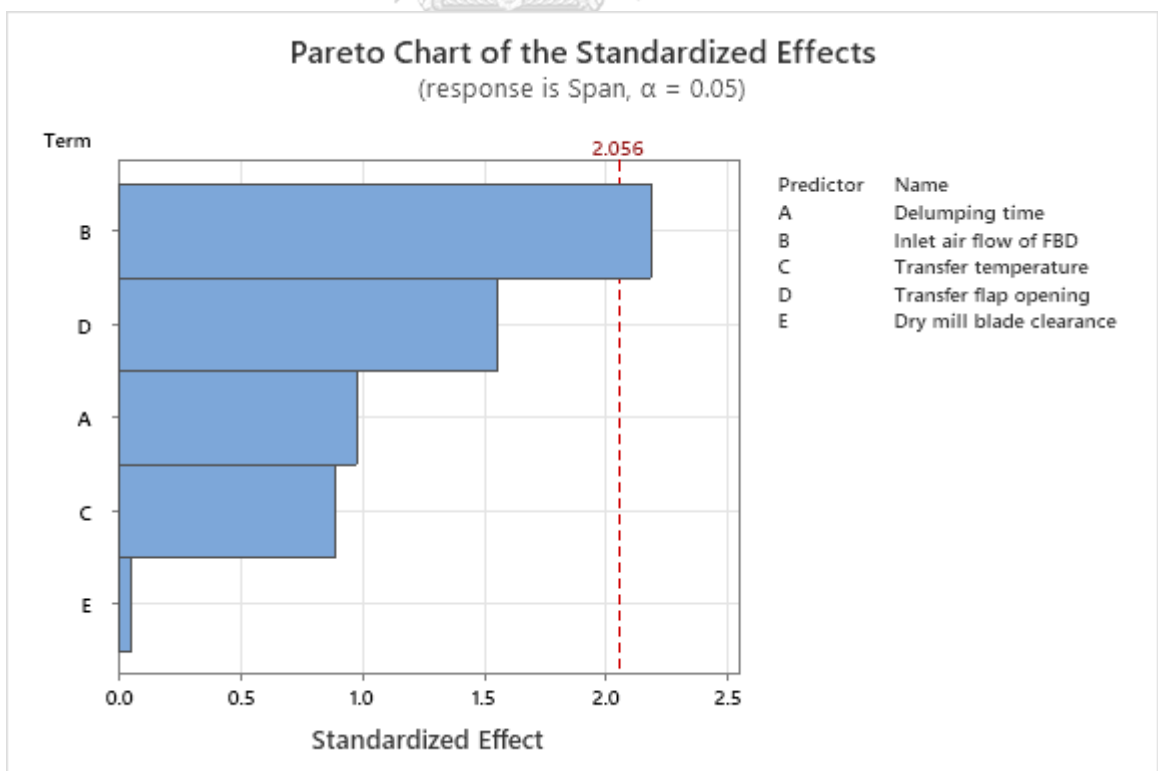


รูปที่ 40 แผนภูมิพารेटอแสดงปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ *Rejected granule* ของการทดลองครั้งที่ 2

นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ค่า Span ที่คำนวณได้จากการทดลองต่างๆ พบว่า ในการทดลองครั้งที่ 1 เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัสดุติบเมตฟอร์มิน มีผลต่อค่า Span อย่างมีนัยสำคัญ ดังรูปที่ 41 แตกต่างจากการทดลองครั้งที่ 2 ที่ปัจจัยอัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer มีผลต่อค่า Span อย่างมีนัยสำคัญ ดังรูปที่ 42 (อ้างอิงการวิเคราะห์ความแปรปรวนตามภาคผนวก ง และ จ) ทั้งนี้ไม่ได้มีการรายงานผลอิทธิพลหลักและอิทธิพลร่วมระหว่างปัจจัยของข้อมูลการกระจายขนาดอนุภาคเนื่องจากพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ *Rejected granule* เป็นสำคัญ



รูปที่ 41 แผนภูมิพารेटโต้แสดงปัจจัยที่มีผลต่อค่า Span ของการทดลองครั้งที่ 1



รูปที่ 42 แผนภูมิพารेटโต้แสดงปัจจัยที่มีผลต่อค่า Span ของการทดลองครั้งที่ 2

ส่วนที่ 5 การปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกระดับอุตสาหกรรม

หลังจากได้ผลการทดลองการปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการเพื่อดูปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้น จากนั้นวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Minitab เพื่อหาระดับปัจจัยของกระบวนการที่ดีที่สุด (Response optimizer) ในการตั้งค่าในกระบวนการทำแกรนูลเปียกที่ส่งผลให้ปริมาณ Rejected granule ที่น้อยที่สุด เมื่อพิจารณาค่าความพึงพอใจโดยรวมของระดับปัจจัยที่เหมาะสมของการทดลองทั้ง 2 ครั้งมีค่าเท่ากับ 0.8963 และ 1 ตามลำดับ ดังรูปที่ 43 และรูปที่ 44 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงหรือเท่ากับ 1 หมายความว่าระดับปัจจัยนั้นเป็นค่าที่มีความเหมาะสมต่อการนำไปใช้ โดยพารามิเตอร์ดังกล่าว ได้แก่

- เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน 20 นาที
- อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer 1,900 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง
- อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill 25 องศาเซลเซียส
- ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล 80%
- ระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill 3.5 มิลลิเมตร

Solution

| Solution | Delumping time of FBD | Inlet air flow of FBD | Transfer temperature | Transfer flap opening | Dry mill blade clearance | Rejected granule | Composite Fit | Desirability |
|----------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------|---------------|--------------|
| 1 | 20 | 1900 | 25 | 80 | 3.5 | 1.3125 | 0.896307 | |

รูปที่ 43 ค่าความพึงพอใจโดยรวมของระดับปัจจัยที่เหมาะสมของการทดลองครั้งที่ 1

Solution

| Solution | Delumping time of FBD | Inlet air flow of FBD | Transfer temperature | Transfer flap opening | Dry mill blade clearance | Rejected granule | Composite Fit | Desirability |
|----------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------|---------------|--------------|
| 1 | 20 | 1900 | 25 | 80 | 3.5 | 0.5875 | 1 | |

รูปที่ 44 ค่าความพึงพอใจโดยรวมของระดับปัจจัยที่เหมาะสมของการทดลองครั้งที่ 2

ทั้งนี้ค่าผลลัพธ์ที่ได้จากการตั้งค่าข้างต้นหรือปริมาณ Rejected granule เท่ากับ 1.3 และ 0.6 กิโลกรัมตามลำดับ และมีค่าความน่าจะเป็นที่ค่าเฉลี่ยปริมาณ Rejected granule จะอยู่ในช่วง 0.7 ถึง 1.9 และ -0.1 ถึง 1.3 กิโลกรัมตามลำดับ และความน่าจะเป็นที่ค่าปริมาณ Rejected granule จะอยู่ในช่วง 1.6 ถึง 2.8 และ -1.2 ถึง 2.4 กิโลกรัม ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ตามรูปที่ 45 และรูปที่ 46

Multiple Response Prediction

| Variable | Setting |
|--------------------------|---------|
| Delumping time | 20 |
| Inlet air flow of FBD | 1900 |
| Transfer temperature | 25 |
| Transfer flap opening | 80 |
| Dry mill blade clearance | 3.5 |

| Response | Fit | SE Fit | 95% CI | 95% PI |
|------------------|-------|--------|----------------|-----------------|
| Rejected granule | 1.313 | 0.285 | (0.726, 1.899) | (-0.164, 2.789) |

รูปที่ 45 ระดับปัจจัยของกระบวนการที่ดีที่สุดของการทดลองครั้งที่ 1

Multiple Response Prediction

| Variable | Setting |
|--------------------------|---------|
| Delumping time | 20 |
| Inlet air flow of FBD | 1900 |
| Transfer temperature | 25 |
| Transfer flap opening | 80 |
| Dry mill blade clearance | 3.5 |

| Response | Fit | SE Fit | 95% CI | 95% PI |
|------------------|-------|--------|-----------------|-----------------|
| Rejected granule | 0.587 | 0.344 | (-0.120, 1.295) | (-1.193, 2.368) |

รูปที่ 46 ระดับปัจจัยของกระบวนการที่ดีที่สุดของการทดลองครั้งที่ 2

จากนั้นจึงยืนยันผลการทดลองโดยนำระดับปัจจัยที่ดีที่สุดไปประยุกต์ใช้ในกระบวนการทำ แกรนูลเปียกของยามेटฟอร์มิน จำนวน 50 รุ่นการผลิต โดยตั้งค่าพารามิเตอร์ของกระบวนการ ได้แก่ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน 20 นาที อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer 1,900 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid

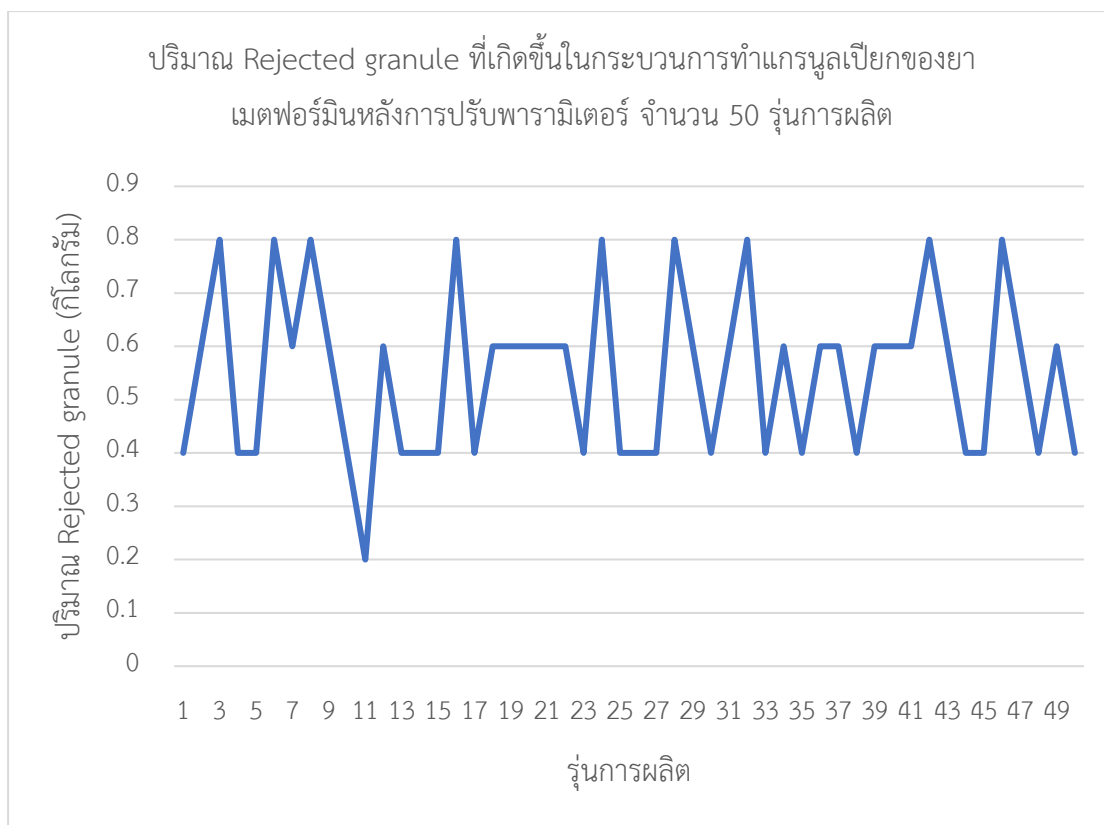
Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill 25 องศาเซลเซียส ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล 80% และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill 3.5 มิลลิเมตร พบว่าปริมาณ Rejected granule และข้อมูลที่เกี่ยวข้องเป็นดังนี้

1. ข้อมูลปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์

เมื่อชั่งน้ำหนักปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 50 รุ่นการผลิต ดังตารางที่ 11 และรูปที่ 47 มีปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินเฉลี่ย 0.6 กิโลกรัม น้อยกว่าก่อนปรับปรุง ซึ่งมีปริมาณ Rejected granule เฉลี่ย 13.09 กิโลกรัม ลดลงคิดเป็นร้อยละ 95.42 ทั้งนี้ช่วงปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นมีตั้งแต่ 0.4 – 0.8 กิโลกรัม ซึ่งเป็นข้อจำกัดของเครื่องซึ่งมีค่าอ่านละเอียด 0.2 กิโลกรัม

ตารางที่ 11 ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต

| รุ่นการผลิต | ปริมาณ Rejected granule (กิโลกรัม) | รุ่นการผลิต | ปริมาณ Rejected granule (กิโลกรัม) |
|-------------|------------------------------------|-------------|------------------------------------|
| 1 | 0.4 | 26 | 0.4 |
| 2 | 0.6 | 27 | 0.4 |
| 3 | 0.8 | 28 | 0.8 |
| 4 | 0.4 | 29 | 0.6 |
| 5 | 0.4 | 30 | 0.4 |
| 6 | 0.8 | 31 | 0.6 |
| 7 | 0.6 | 32 | 0.8 |
| 8 | 0.8 | 33 | 0.4 |
| 9 | 0.6 | 34 | 0.6 |
| 10 | 0.4 | 35 | 0.4 |
| 11 | 0.2 | 36 | 0.6 |
| 12 | 0.6 | 37 | 0.6 |
| 13 | 0.4 | 38 | 0.4 |
| 14 | 0.4 | 39 | 0.6 |
| 15 | 0.4 | 40 | 0.6 |
| 16 | 0.8 | 41 | 0.6 |
| 17 | 0.4 | 42 | 0.8 |
| 18 | 0.6 | 43 | 0.6 |
| 19 | 0.6 | 44 | 0.4 |
| 20 | 0.6 | 45 | 0.4 |
| 21 | 0.6 | 46 | 0.8 |
| 22 | 0.6 | 47 | 0.6 |
| 23 | 0.4 | 48 | 0.4 |
| 24 | 0.8 | 49 | 0.6 |
| 25 | 0.4 | 50 | 0.4 |



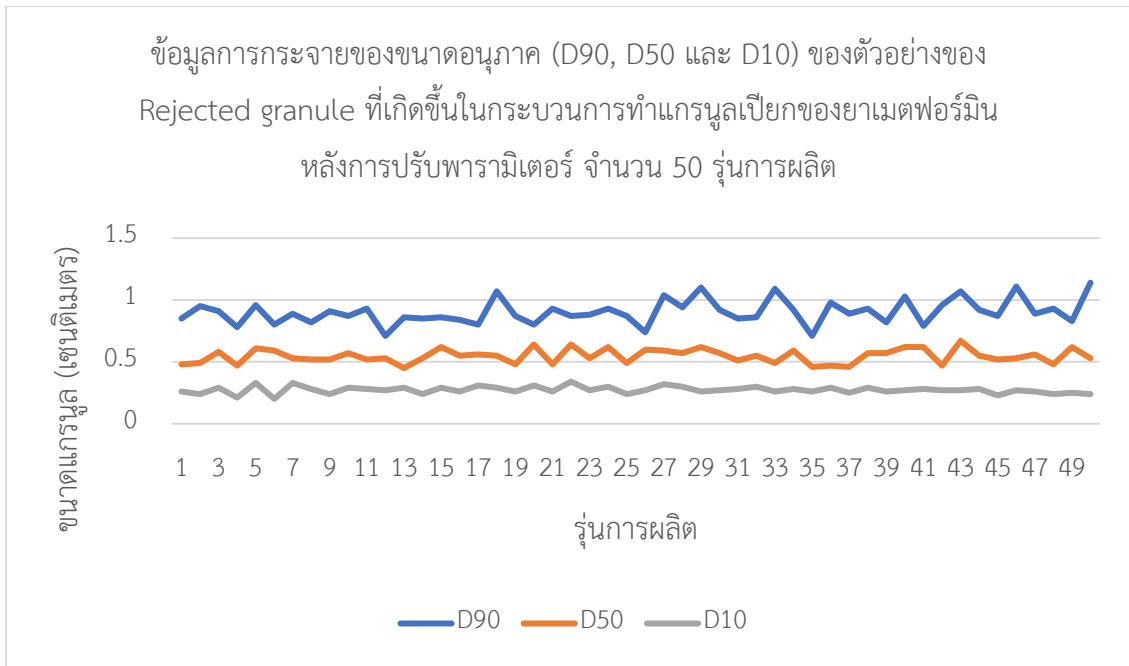
รูปที่ 47 ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต

- ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Particle size distribution) ของตัวอย่าง Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์

เก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อหาค่า D90, D50 และ D10 เพื่อนำมาคำนวณหาค่า Span มีข้อมูลดังตารางที่ 12 รูปที่ 48 และรูปที่ 49 โดยค่าเฉลี่ย D90, D50 และ D10 มีค่าประมาณ 0.9028, 0.5468 และ 0.2726 เซนติเมตรตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าข้างต้นก่อนการปรับปรุงพบว่า มีค่าเฉลี่ย D90, D50 และ D10 ประมาณ 0.9015, 0.5393 และ 0.2478 เซนติเมตรตามลำดับ ซึ่งมีความใกล้เคียงกันมาก นอกจากนี้เมื่อนำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยของค่า Span เท่ากับ 1.1651 ในขณะที่ก่อนการปรับปรุงมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 1.2318

ตารางที่ 12 ข้อมูล Span ของตัวอย่างของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต

| รุ่นการผลิต | Span | รุ่นการผลิต | Span |
|-------------|--------|-------------|--------|
| 1 | 1.2292 | 26 | 0.7833 |
| 2 | 1.4490 | 27 | 1.2203 |
| 3 | 1.0690 | 28 | 1.1228 |
| 4 | 1.2128 | 29 | 1.3548 |
| 5 | 1.0328 | 30 | 1.1404 |
| 6 | 1.0169 | 31 | 1.1176 |
| 7 | 1.0566 | 32 | 1.0182 |
| 8 | 1.0385 | 33 | 1.6939 |
| 9 | 1.2885 | 34 | 1.0847 |
| 10 | 1.0175 | 35 | 0.9783 |
| 11 | 1.2500 | 36 | 1.4681 |
| 12 | 0.8302 | 37 | 1.3913 |
| 13 | 1.2667 | 38 | 1.1228 |
| 14 | 1.1509 | 39 | 0.9825 |
| 15 | 0.9194 | 40 | 1.2258 |
| 16 | 1.0545 | 41 | 0.8226 |
| 17 | 0.8750 | 42 | 1.4681 |
| 18 | 1.4182 | 43 | 1.1940 |
| 19 | 1.2708 | 44 | 1.1636 |
| 20 | 0.7656 | 45 | 1.2308 |
| 21 | 1.3958 | 46 | 1.5849 |
| 22 | 0.8281 | 47 | 1.1250 |
| 23 | 1.1509 | 48 | 1.4375 |
| 24 | 1.0161 | 49 | 0.9355 |
| 25 | 1.2857 | 50 | 1.6981 |



รูปที่ 48 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (D90, D50 และ D10) ของตัวอย่างของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต



รูปที่ 49 ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Span) ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต

3. ข้อมูลปริมาณน้ำที่สูญหายไป (Loss on drying) ของแกรนูลที่ผ่านการบดลดขนาดผ่านเครื่อง Dry mill ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์

ปริมาณน้ำที่สูญหายไปในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินดังตารางที่ 13 โดยปริมาณน้ำที่สูญหายไปที่วัดค่าได้บริเวณจุดสุ่มตัวอย่างของเครื่อง Fluid bed dryer และบริเวณเครื่อง Dry mill มีเกณฑ์อยู่ที่ค่า 2.10 – 2.60% และ 1.50 - 2.00% ตามลำดับ ข้อมูลที่ได้เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดทั้งก่อนและหลังการปรับปรุง เนื่องจากเป็นจุดยุติเวลาที่ใช้ในการอบแห้งด้วยเครื่อง Fluid bed dryer

ตารางที่ 13 ปริมาณน้ำที่สูญหายไป (Loss on drying) ของแกรนูลที่ผ่านการบดลดขนาดผ่านเครื่อง Dry mill หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต

| รุ่นการผลิต | ปริมาณน้ำที่สูญหายไปของแกรนูล (%) | | | | รุ่นการผลิต | ปริมาณน้ำที่สูญหายไปของแกรนูล (%) | | | |
|-------------|--|-----------------------------------|--|-----------------------------------|-------------|--|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| | Sublot 1 | | Sublot 2 | | | Sublot 1 | | Sublot 2 | |
| | จุดยุติที่ เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่ เครื่อง Dry mill | จุดยุติที่ เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่ เครื่อง Dry mill | | จุดยุติที่ เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่ เครื่อง Dry mill | จุดยุติที่ เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่ เครื่อง Dry mill |
| 1 | 2.43 | 1.91 | 2.11 | 1.68 | 26 | 2.11 | 1.74 | 2.44 | 1.77 |
| 2 | 2.43 | 2.00 | 2.18 | 1.92 | 27 | 2.31 | 1.59 | 2.32 | 1.98 |
| 3 | 2.23 | 1.62 | 2.30 | 1.56 | 28 | 2.34 | 1.86 | 2.17 | 1.90 |
| 4 | 2.25 | 1.86 | 2.25 | 1.72 | 29 | 2.16 | 1.82 | 2.15 | 1.76 |
| 5 | 2.14 | 1.72 | 2.33 | 1.68 | 30 | 2.15 | 1.77 | 2.22 | 1.84 |
| 6 | 2.19 | 1.72 | 2.24 | 1.61 | 31 | 2.35 | 1.79 | 2.21 | 1.60 |
| 7 | 2.36 | 1.87 | 2.22 | 1.71 | 32 | 2.19 | 1.90 | 2.37 | 1.90 |
| 8 | 2.33 | 1.71 | 2.13 | 1.81 | 33 | 2.45 | 1.64 | 2.41 | 1.78 |
| 9 | 2.14 | 2.00 | 2.31 | 1.78 | 34 | 2.2 | 1.74 | 2.20 | 1.80 |
| 10 | 2.44 | 1.67 | 2.14 | 1.94 | 35 | 2.41 | 1.76 | 2.39 | 1.61 |
| 11 | 2.14 | 1.69 | 2.20 | 1.80 | 36 | 2.33 | 1.66 | 2.11 | 1.78 |
| 12 | 2.17 | 1.71 | 2.31 | 1.63 | 37 | 2.41 | 1.85 | 2.26 | 1.68 |
| 13 | 2.16 | 1.69 | 2.22 | 1.66 | 38 | 2.16 | 1.86 | 2.22 | 1.94 |

| รูปการผลิต | ปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูล (%) | | | | รูปการผลิต | ปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูล (%) | | | |
|------------|--|-----------------------------------|--|-----------------------------------|------------|--|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| | Sublot 1 | | Sublot 2 | | | Sublot 1 | | Sublot 2 | |
| | จุดยุติที่ เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่ เครื่อง Dry mill | จุดยุติที่ เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่ เครื่อง Dry mill | | จุดยุติที่ เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่ เครื่อง Dry mill | จุดยุติที่ เครื่อง Fluid bed dryer | จุดยุติที่ เครื่อง Dry mill |
| 14 | 2.2 | 1.80 | 2.15 | 1.95 | 39 | 2.34 | 1.67 | 2.31 | 1.80 |
| 15 | 2.31 | 1.91 | 2.28 | 1.66 | 40 | 2.33 | 1.87 | 2.22 | 1.63 |
| 16 | 2.24 | 1.76 | 2.40 | 1.87 | 41 | 2.33 | 1.77 | 2.40 | 1.88 |
| 17 | 2.15 | 1.77 | 2.11 | 1.77 | 42 | 2.31 | 1.62 | 2.13 | 1.67 |
| 18 | 2.43 | 1.79 | 2.33 | 1.72 | 43 | 2.26 | 1.51 | 2.16 | 1.90 |
| 19 | 2.32 | 1.98 | 2.25 | 1.97 | 44 | 2.31 | 1.66 | 2.15 | 1.74 |
| 20 | 2.41 | 1.94 | 2.15 | 1.87 | 45 | 2.16 | 1.77 | 2.14 | 1.87 |
| 21 | 2.38 | 1.69 | 2.15 | 1.72 | 46 | 2.11 | 2.00 | 2.44 | 1.84 |
| 22 | 2.15 | 1.77 | 2.13 | 1.75 | 47 | 2.18 | 1.92 | 2.44 | 1.93 |
| 23 | 2.42 | 1.88 | 2.41 | 1.91 | 48 | 2.42 | 1.81 | 2.31 | 1.72 |
| 24 | 2.33 | 1.75 | 2.16 | 1.58 | 49 | 2.51 | 1.92 | 2.26 | 1.89 |
| 25 | 2.11 | 1.75 | 2.13 | 1.91 | 50 | 2.22 | 1.76 | 2.24 | 1.72 |

4. ข้อมูลผลผลิตที่ได้ (Yield) หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน และกระบวนการบรรจุ แสดงผลเป็นปริมาณ (กิโลกรัมและกล่องพิมพ์ตามลำดับ) และเปอร์เซ็นต์ของผลผลิตที่ได้ ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์

ผลผลิตที่ได้หลังกระบวนการทำแกรนูลของยาเมตฟอร์มินเฉลี่ย 598.34 กิโลกรัม คิดเป็นร้อยละ 99.72 จัดเป็นปริมาณผลผลิตที่มากเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการปรับปรุงที่มีผลผลิตหลังกระบวนการทำแกรนูลเฉลี่ยอยู่ที่ 591.43 กิโลกรัม คิดเป็นร้อยละ 98.57 ทั้งนี้ข้อมูลอาจมีสิ่งรบกวนจากปัจจัยอื่นๆ ตัวอย่างเช่น ผงยาหรือแกรนูลที่ค้างในท่อระบบปิดของกระบวนการทำแกรนูล ผงยาที่เกาะติดบริเวณใบพัดของเครื่อง High shear granulator เป็นต้น

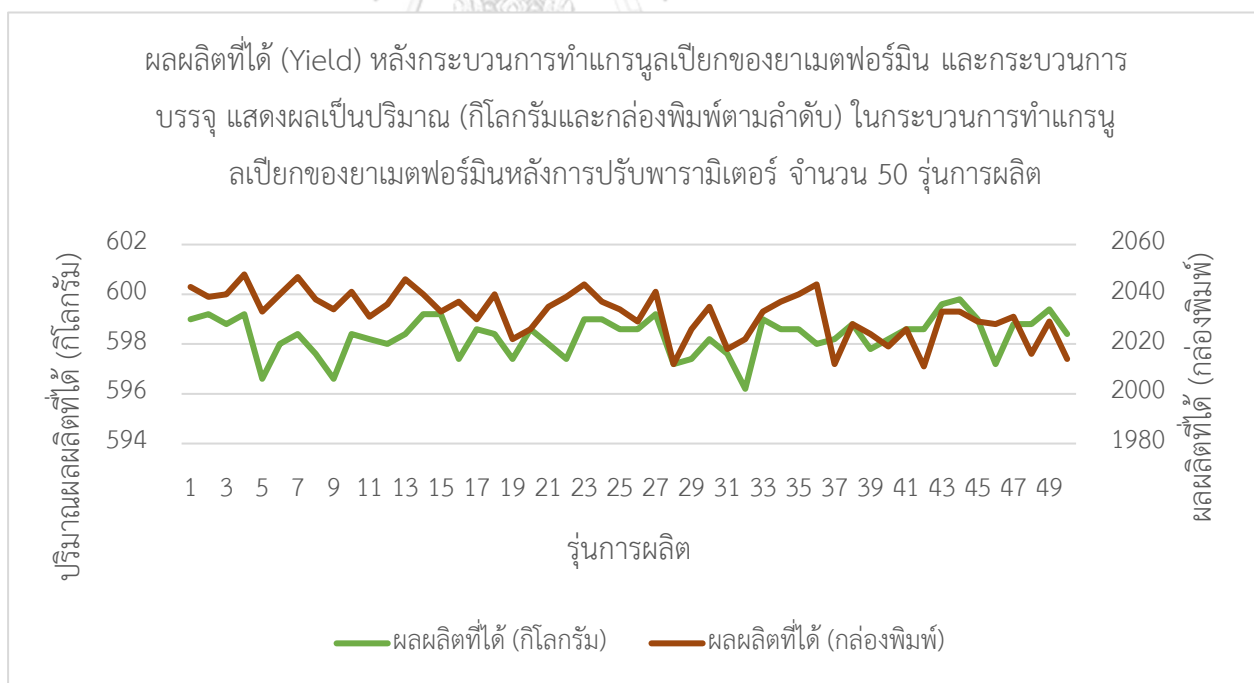
ผลผลิตที่ได้หลังกระบวนการบรรจุเฉลี่ย 2,032 กล่องพิมพ์ คิดเป็นร้อยละ 98.21 มากกว่าก่อนการปรับปรุงซึ่งมีผลผลิตที่ได้ 1,989 กล่องพิมพ์ คิดเป็นร้อยละ 96.15 โดยมีข้อมูลดังตารางที่ 14 รูปที่ 50 และรูปที่ 51 ทั้งนี้ข้อมูลอาจมีสิ่งรบกวนจากกระบวนการก่อนหน้าและกระบวนการ

บรรจุ ตัวอย่างเช่น การตั้งค่าเครื่องตอกเม็ดยา การคัดเลือกเม็ดยาหลังกระบวนการเคลือบเม็ดยา ยาเสียที่เกิดจากแต่ละกระบวนการ เป็นต้น

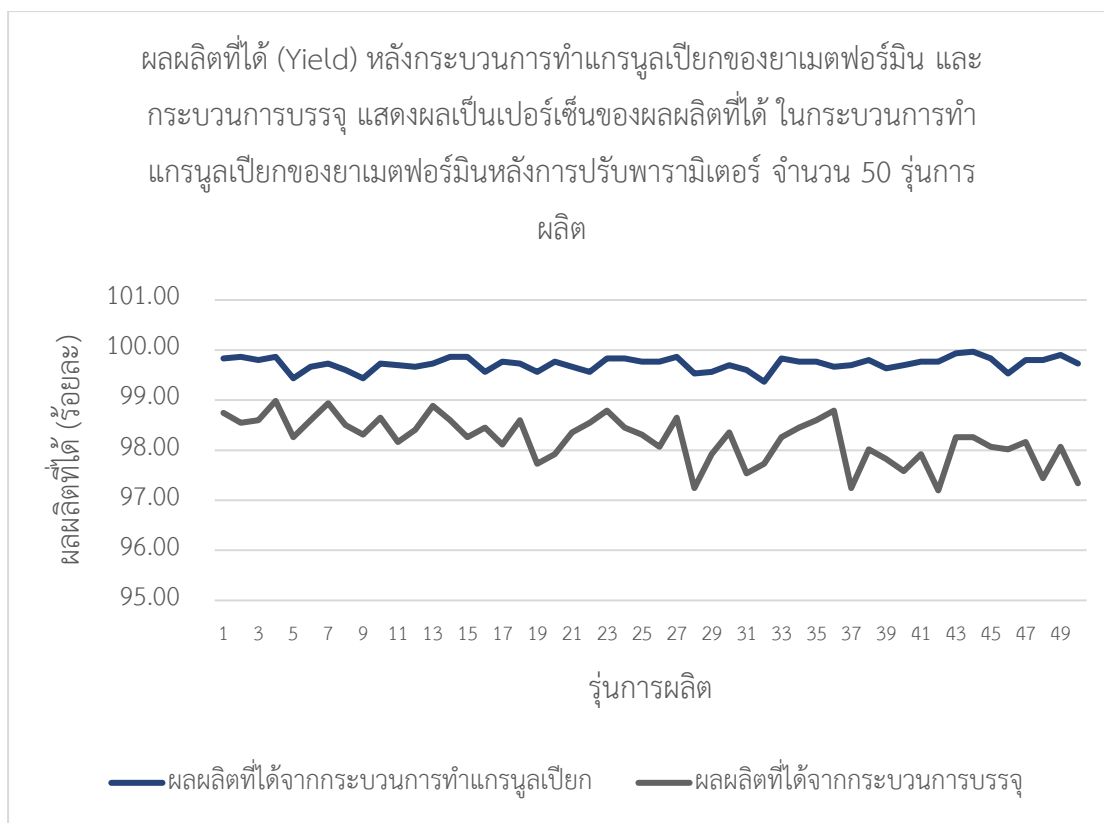
ตารางที่ 14 ผลผลิตที่ได้ (Yield) หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน และกระบวนการบรรจุ แสดงผลเป็นปริมาณ (กิโลกรัมและกล่องพิมพ์ตามลำดับ) และเปอร์เซ็นต์ของผลผลิตที่ได้ ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต

| รุ่นการผลิต | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการทำแกรนูลเปียก (กิโลกรัม) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการทำแกรนูลเปียก (ร้อยละ) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการบรรจุ (กล่องพิมพ์พิมพ์) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการบรรจุ (ร้อยละ) | รุ่นการผลิต | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการทำแกรนูลเปียก (กิโลกรัม) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการทำแกรนูลเปียก (ร้อยละ) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการบรรจุ (กล่องพิมพ์พิมพ์) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการบรรจุ (ร้อยละ) |
|-------------|--|--|---|--|-------------|--|--|---|--|
| 1 | 599 | 99.83 | 2043 | 98.74 | 26 | 598.6 | 99.77 | 2029 | 98.07 |
| 2 | 599.2 | 99.87 | 2039 | 98.55 | 27 | 599.2 | 99.87 | 2041 | 98.65 |
| 3 | 598.8 | 99.80 | 2040 | 98.60 | 28 | 597.2 | 99.53 | 2012 | 97.25 |
| 4 | 599.2 | 99.87 | 2048 | 98.99 | 29 | 597.4 | 99.57 | 2026 | 97.92 |
| 5 | 596.6 | 99.43 | 2033 | 98.26 | 30 | 598.2 | 99.70 | 2035 | 98.36 |
| 6 | 598 | 99.67 | 2040 | 98.60 | 31 | 597.6 | 99.60 | 2018 | 97.54 |
| 7 | 598.4 | 99.73 | 2047 | 98.94 | 32 | 596.2 | 99.37 | 2022 | 97.73 |
| 8 | 597.6 | 99.60 | 2038 | 98.50 | 33 | 599 | 99.83 | 2033 | 98.26 |
| 9 | 596.6 | 99.43 | 2034 | 98.31 | 34 | 598.6 | 99.77 | 2037 | 98.45 |
| 10 | 598.4 | 99.73 | 2041 | 98.65 | 35 | 598.6 | 99.77 | 2040 | 98.60 |
| 11 | 598.2 | 99.70 | 2031 | 98.16 | 36 | 598 | 99.67 | 2044 | 98.79 |
| 12 | 598 | 99.67 | 2036 | 98.41 | 37 | 598.2 | 99.70 | 2012 | 97.25 |
| 13 | 598.4 | 99.73 | 2046 | 98.89 | 38 | 598.8 | 99.80 | 2028 | 98.02 |
| 14 | 599.2 | 99.87 | 2040 | 98.60 | 39 | 597.8 | 99.63 | 2024 | 97.83 |
| 15 | 599.2 | 99.87 | 2033 | 98.26 | 40 | 598.2 | 99.70 | 2019 | 97.58 |
| 16 | 597.4 | 99.57 | 2037 | 98.45 | 41 | 598.6 | 99.77 | 2026 | 97.92 |
| 17 | 598.6 | 99.77 | 2030 | 98.12 | 42 | 598.6 | 99.77 | 2011 | 97.20 |

| รุ่นการผลิต | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการ ทำแกรนูล เปียก (กิโลกรัม) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการ ทำแกรนูล เปียก (ร้อยละ) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการ บรรจุ (กล่องพิมพ์พิมพ์) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการ บรรจุ (ร้อยละ) | รุ่นการผลิต | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการ ทำแกรนูล เปียก (กิโลกรัม) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการ ทำแกรนูล เปียก (ร้อยละ) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการ บรรจุ (กล่องพิมพ์พิมพ์) | ผลผลิตที่ได้จากกระบวนการ บรรจุ (ร้อยละ) |
|-------------|---|---|---|--|-------------|---|---|---|--|
| 18 | 598.4 | 99.73 | 2040 | 98.60 | 43 | 599.6 | 99.93 | 2033 | 98.26 |
| 19 | 597.4 | 99.57 | 2022 | 97.73 | 44 | 599.8 | 99.97 | 2033 | 98.26 |
| 20 | 598.6 | 99.77 | 2026 | 97.92 | 45 | 599 | 99.83 | 2029 | 98.07 |
| 21 | 598 | 99.67 | 2035 | 98.36 | 46 | 597.2 | 99.53 | 2028 | 98.02 |
| 22 | 597.4 | 99.57 | 2039 | 98.55 | 47 | 598.8 | 99.80 | 2031 | 98.16 |
| 23 | 599 | 99.83 | 2044 | 98.79 | 48 | 598.8 | 99.80 | 2016 | 97.44 |
| 24 | 599 | 99.83 | 2037 | 98.45 | 49 | 599.4 | 99.90 | 2029 | 98.07 |
| 25 | 598.6 | 99.77 | 2034 | 98.31 | 50 | 598.4 | 99.73 | 2014 | 97.34 |



รูปที่ 50 ผลผลิตที่ได้ (Yield) หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน และกระบวนการบรรจุ แสดงผลเป็นปริมาณ (กิโลกรัมและกล่องพิมพ์ตามลำดับ) ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต



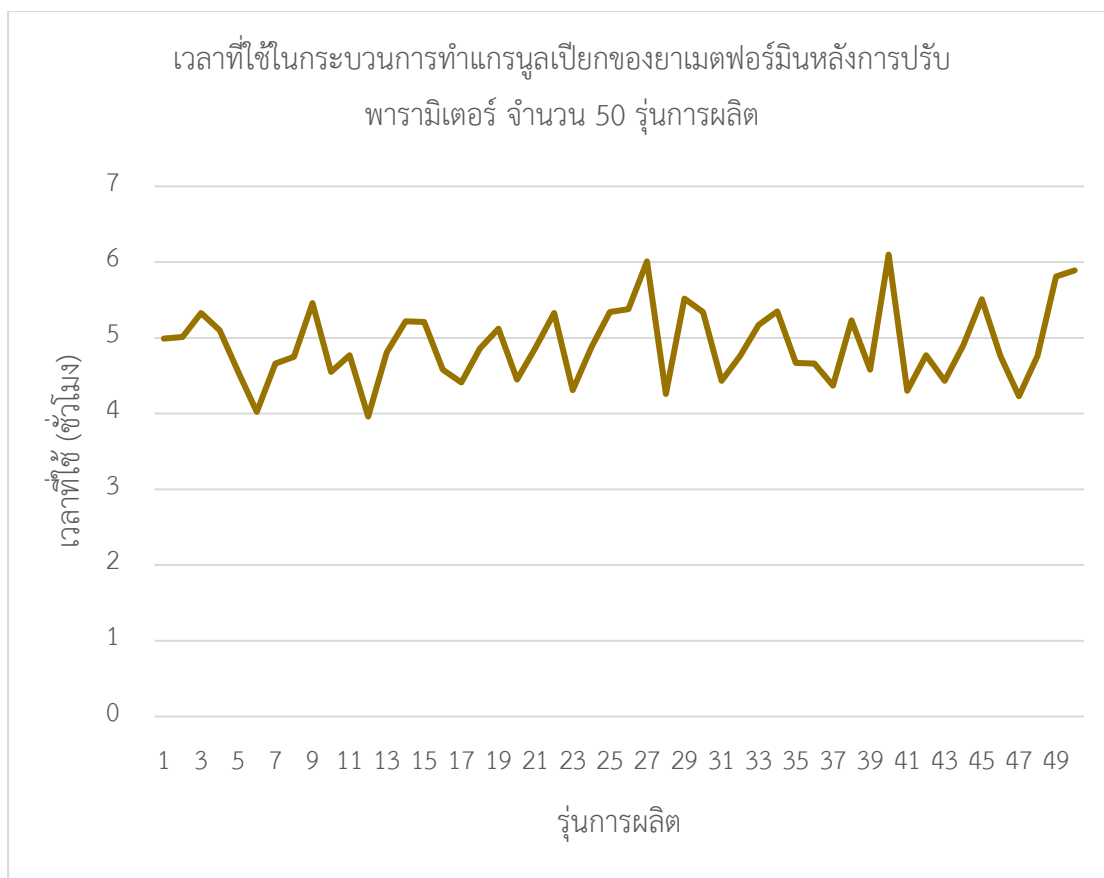
รูปที่ 51 ผลผลิตที่ได้ (Yield) หลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน และกระบวนการบรรจุ แสดงผลเป็นเปอร์เซ็นต์ของผลผลิตที่ได้ ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่งการผลิต

5. ข้อมูลเวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์

เวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินเฉลี่ย 4.91 ชั่วโมงต่อรุ่งการผลิต น้อยกว่าก่อนการปรับปรุงกระบวนการซึ่งมีค่าเฉลี่ยของเวลาประมาณ 6.50 ชั่วโมงต่อรุ่งการผลิต ข้อมูลดังตารางที่ 15 และรูปที่ 52 ทั้งนี้เวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินที่มีความแตกต่างกันนี้อาจเกิดจากกระบวนการนำส่งแกรนูลจนถึงการจัดเก็บในถังบรรจุยา Intermediate bulk container เนื่องจากในช่วงก่อนการปรับปรุงพารามิเตอร์จะมี Rejected granule ค้างอยู่ในแร่ Dry mill ทำให้ผู้ปฏิบัติงานใช้ระยะเวลาในการบดลดขนาดแกรนูล

ตารางที่ 15 เวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูเลเป็ยกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์
จำนวน 50 รุ่นการผลิต

| รุ่นการผลิต | เวลาที่ใช้ในกระบวนการ ทำแกรนูเลเป็ยกของยา เมตฟอร์มิน (ชั่วโมง) | รุ่นการผลิต | เวลาที่ใช้ในกระบวนการ ทำแกรนูเลเป็ยกของยา เมตฟอร์มิน (ชั่วโมง) |
|-------------|--|-------------|--|
| 1 | 4.99 | 26 | 5.38 |
| 2 | 5.01 | 27 | 6.01 |
| 3 | 5.33 | 28 | 4.26 |
| 4 | 5.1 | 29 | 5.52 |
| 5 | 4.55 | 30 | 5.34 |
| 6 | 4.02 | 31 | 4.43 |
| 7 | 4.66 | 32 | 4.76 |
| 8 | 4.75 | 33 | 5.17 |
| 9 | 5.46 | 34 | 5.35 |
| 10 | 4.55 | 35 | 4.67 |
| 11 | 4.77 | 36 | 4.66 |
| 12 | 3.96 | 37 | 4.37 |
| 13 | 4.81 | 38 | 5.23 |
| 14 | 5.22 | 39 | 4.58 |
| 15 | 5.21 | 40 | 6.1 |
| 16 | 4.58 | 41 | 4.3 |
| 17 | 4.41 | 42 | 4.77 |
| 18 | 4.86 | 43 | 4.43 |
| 19 | 5.12 | 44 | 4.9 |
| 20 | 4.45 | 45 | 5.51 |
| 21 | 4.87 | 46 | 4.76 |
| 22 | 5.33 | 47 | 4.23 |
| 23 | 4.31 | 48 | 4.76 |
| 24 | 4.87 | 49 | 5.81 |
| 25 | 5.34 | 50 | 5.89 |



รูปที่ 52 เวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูเลเป็ยกของยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์
จำนวน 50 รุ่นการผลิต

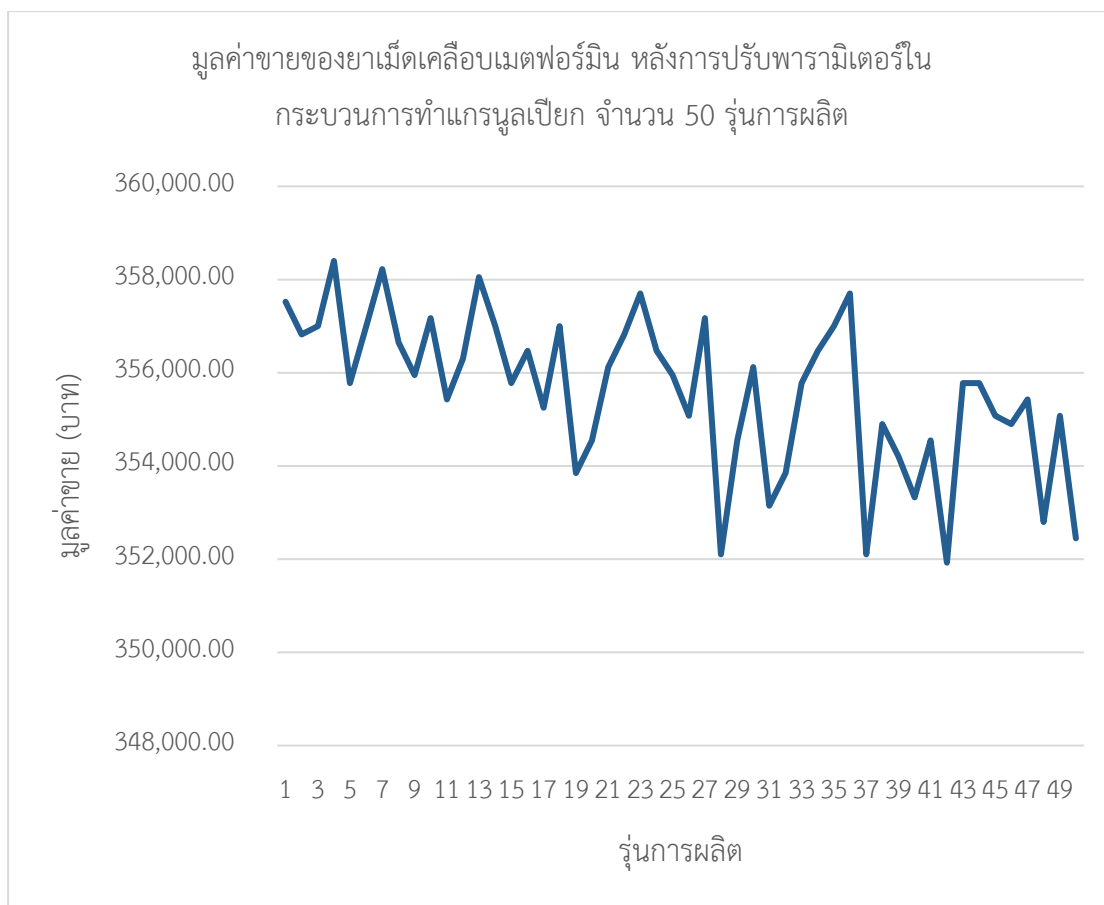
6. ข้อมูลมูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน หลังการปรับพารามิเตอร์ในกระบวนการทำแกรนูเลเป็ยก

มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มินเฉลี่ย 355,610.50 บาทต่อรุ่นการผลิต ข้อมูลดังตารางที่ 16 และรูปที่ 53 ซึ่งมีมูลค่ามากกว่าก่อนการปรับปรุงที่มีค่าเฉลี่ยประมาณ 348,125.75 บาทต่อรุ่นการผลิต ทั้งนี้จะมีมูลค่าแปรผันตามปริมาณผลผลิตที่ได้จากกระบวนการบรรจุ

ตารางที่ 16 มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน หลังการปรับพารามิเตอร์ในกระบวนการทำแกรนูเลเป็ยก จำนวน 50 รุ่นการผลิต

| รุ่นการผลิต | มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน (บาท) | รุ่นการผลิต | มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน (บาท) |
|-------------|--|-------------|--|
| 1 | 357,525.00 | 26 | 355,075.00 |
| 2 | 356,825.00 | 27 | 357,175.00 |
| 3 | 357,000.00 | 28 | 352,100.00 |

| รุ่นการผลิต | มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบ เมตฟอร์มิน (บาท) | รุ่นการผลิต | มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบ เมตฟอร์มิน (บาท) |
|-------------|--|-------------|--|
| 4 | 358,400.00 | 29 | 354,550.00 |
| 5 | 355,775.00 | 30 | 356,125.00 |
| 6 | 357,000.00 | 31 | 353,150.00 |
| 7 | 358,225.00 | 32 | 353,850.00 |
| 8 | 356,650.00 | 33 | 355,775.00 |
| 9 | 355,950.00 | 34 | 356,475.00 |
| 10 | 357,175.00 | 35 | 357,000.00 |
| 11 | 355,425.00 | 36 | 357,700.00 |
| 12 | 356,300.00 | 37 | 352,100.00 |
| 13 | 358,050.00 | 38 | 354,900.00 |
| 14 | 357,000.00 | 39 | 354,200.00 |
| 15 | 355,775.00 | 40 | 353,325.00 |
| 16 | 356,475.00 | 41 | 354,550.00 |
| 17 | 355,250.00 | 42 | 351,925.00 |
| 18 | 357,000.00 | 43 | 355,775.00 |
| 19 | 353,850.00 | 44 | 355,775.00 |
| 20 | 354,550.00 | 45 | 355,075.00 |
| 21 | 356,125.00 | 46 | 354,900.00 |
| 22 | 356,825.00 | 47 | 355,425.00 |
| 23 | 357,700.00 | 48 | 352,800.00 |
| 24 | 356,475.00 | 49 | 355,075.00 |
| 25 | 355,950.00 | 50 | 352,450.00 |



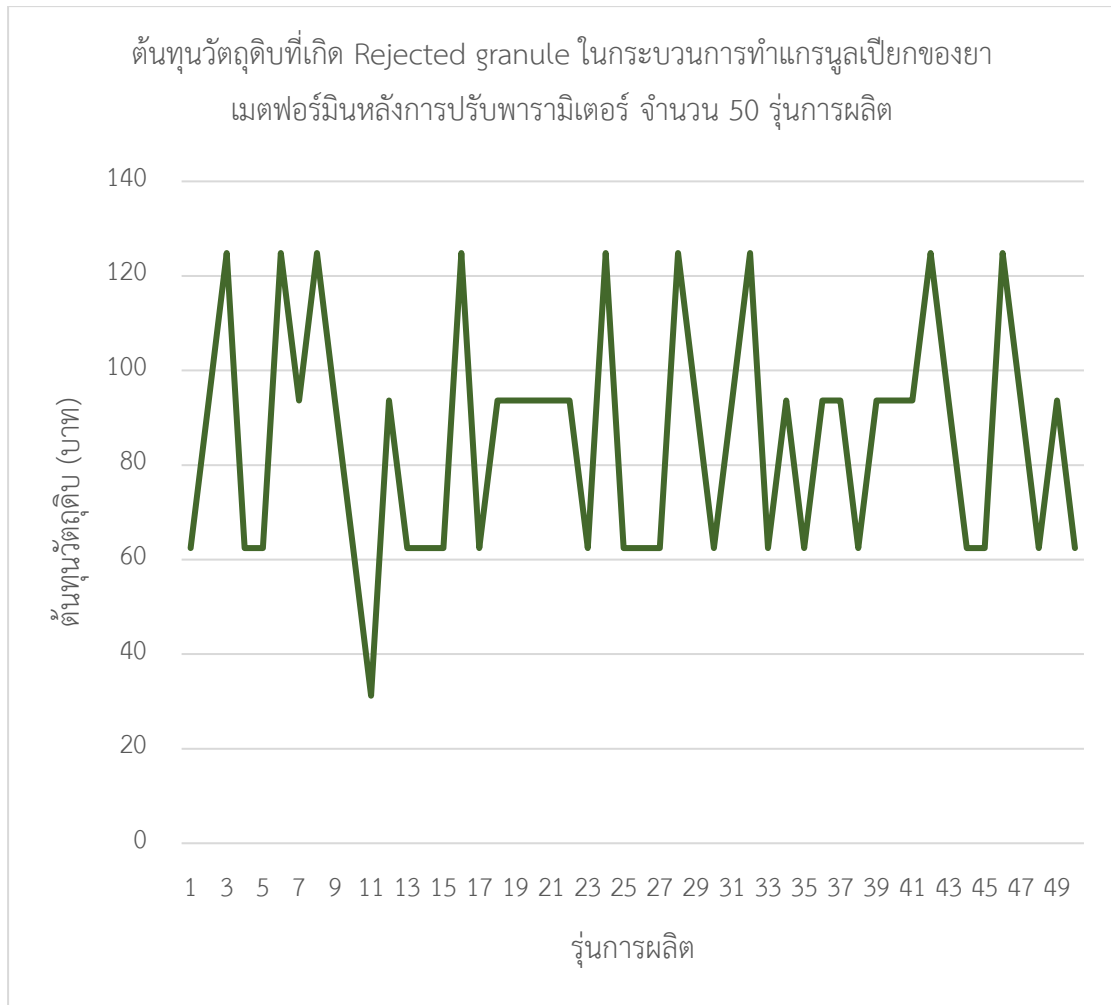
รูปที่ 53 มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน หลังการปรับพารามิเตอร์ในกระบวนการ
ทำแกรนูลเปียก จำนวน 50 รุ่นการผลิต

7. ข้อมูลต้นทุนวัตถุดิบที่เกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยา
เมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์

วัตถุดิบของส่วนประกอบที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินมีต้นทุน
156.05 บาทต่อกิโลกรัม ส่งผลให้ต้นทุนวัตถุดิบที่เกิด Rejected granule ในกระบวนการทำ
แกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินเฉลี่ย 85.52 บาทต่อรุ่นการผลิต ดังตารางที่ 17 และรูปที่ 54
น้อยลงกว่าก่อนการปรับปรุงซึ่งมีต้นทุนวัตถุดิบประมาณ 2,042.96 บาทต่อรุ่นการผลิต ขึ้นกับ
ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้น

ตารางที่ 17 ต้นทุนวัตถุดิบที่เกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์
 มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต

| รุ่นการผลิต | ต้นทุนวัตถุดิบที่เกิด Rejected granule (บาท) | รุ่นการผลิต | ต้นทุนวัตถุดิบที่เกิด Rejected granule (บาท) |
|-------------|--|-------------|--|
| 1 | 62.42 | 26 | 62.42 |
| 2 | 93.63 | 27 | 62.42 |
| 3 | 124.84 | 28 | 124.84 |
| 4 | 62.42 | 29 | 93.63 |
| 5 | 62.42 | 30 | 62.42 |
| 6 | 124.84 | 31 | 93.63 |
| 7 | 93.63 | 32 | 124.84 |
| 8 | 124.84 | 33 | 62.42 |
| 9 | 93.63 | 34 | 93.63 |
| 10 | 62.42 | 35 | 62.42 |
| 11 | 31.21 | 36 | 93.63 |
| 12 | 93.63 | 37 | 93.63 |
| 13 | 62.42 | 38 | 62.42 |
| 14 | 62.42 | 39 | 93.63 |
| 15 | 62.42 | 40 | 93.63 |
| 16 | 124.84 | 41 | 93.63 |
| 17 | 62.42 | 42 | 124.84 |
| 18 | 93.63 | 43 | 93.63 |
| 19 | 93.63 | 44 | 62.42 |
| 20 | 93.63 | 45 | 62.42 |
| 21 | 93.63 | 46 | 124.84 |
| 22 | 93.63 | 47 | 93.63 |
| 23 | 62.42 | 48 | 62.42 |
| 24 | 124.84 | 49 | 93.63 |
| 25 | 62.42 | 50 | 62.42 |



รูปที่ 54 ต้นทุนวัตถุดิบที่เกิด Rejected granule ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของ
ยาเมตฟอร์มินหลังการปรับพารามิเตอร์ จำนวน 50 รุ่นการผลิต

ส่วนที่ 6 เปรียบเทียบผลลัพธ์ก่อนการปรับปรุงและหลังการปรับปรุง

ดังนั้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินเปรียบเทียบก่อน
และหลังการปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการมีดังตารางที่ 18

ตารางที่ 18 เปรียบเทียบข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินก่อนและหลังการปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการ

| ข้อมูล | ก่อนการปรับพารามิเตอร์ ของกระบวนการ (เก็บข้อมูล 100 รุ่งการ ผลิต) | หลังการปรับพารามิเตอร์ ของกระบวนการ (เก็บข้อมูล 50 รุ่งการ ผลิต) | ร้อยละที่ เปลี่ยนแปลง |
|---|--|---|--------------------------|
| ปริมาณ Rejected granule เฉลี่ย | 13.09 กิโลกรัม | 0.6 กิโลกรัม | 95.42 |
| Span เฉลี่ย | 1.2318 | 1.1651 | 5.41 |
| ผลผลิตหลังกระบวนการ ทำแกรนูล เปียกเฉลี่ย | 591.43 กิโลกรัม คิดเป็นร้อยละ 98.57 | 598.34 กิโลกรัม คิดเป็นร้อยละ 99.72 | 1.17 |
| ผลผลิตหลังกระบวนการ บรรจุเฉลี่ย | 1,989 กล่องพิมพ์ คิดเป็นร้อยละ 96.15 | 2,032 กล่องพิมพ์ คิดเป็นร้อยละ 98.21 | 2.16 |
| ร้อยละปริมาณ Rejected granule ต่อ รุ่งการผลิต | 2.22 | 0.09 | 95.95 |
| เวลาที่ใช้ในกระบวนการ ทำแกรนูลเปียกเฉลี่ย | 6.50 ชั่วโมง | 4.91 ชั่วโมง | 24.46 |
| มูลค่าขายของยาเม็ด เคลือบเมตฟอร์มินเฉลี่ย | 348,125.75 บาทต่อรุ่งการ ผลิต | 355,610.50 บาทต่อรุ่ง การผลิต | 2.15 |
| ต้นทุนวัตถุดิบที่คำนวณ ได้จากการเกิด Rejected granule เฉลี่ย | 2,042.96 บาทต่อรุ่งการ ผลิต | 85.52 บาทต่อรุ่งการผลิต | 95.81 |

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตรที่ไม่สามารถผ่านร่งในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญในกระบวนการผลิตเนื่องจากทำให้มีต้นทุนวัตถุดิบที่สูงสูญเสียโดยไม่จำเป็น ผู้วิจัยจึงศึกษาสภาพปัญหาและค้นหาข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินของหน่วยงาน ได้แก่ ปริมาณ Rejected granule ข้อมูลการกระจายของขนาดอนุภาค (Particle size distribution) ปริมาณน้ำที่สูญเสียไป (Loss on drying) ของแกรนูล ผลผลิตที่ได้ (Yield) เวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียก มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟอร์มิน และต้นทุนวัตถุดิบที่เกิด Rejected granule และดำเนินการวิเคราะห์สาเหตุที่มีผลต่อการเกิด Rejected granule ด้วยแผนภูมิแกงปลาโดยแยกเป็นเครื่องจักรที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกและพารามิเตอร์ของกระบวนการตามลำดับ จากนั้นจึงศึกษาตัวแปรของกระบวนการผลิตขั้นต้นที่มีแนวโน้มทำให้เกิด Rejected granule ในที่นี้เลือกการตั้งค่าอัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid bed dryer และการปรับตำแหน่งใบพัดร่งของเครื่อง Dry mill เมื่อทราบแนวโน้มเบื้องต้นแล้ว จึงคัดเลือกตัวแปรที่สำคัญของกระบวนการผลิตที่ไม่มีผลกระทบต่อข้อมูลในทะเบียนตำรับยาและค่าใช้จ่ายเพื่อให้ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด Rejected granule นำไปสู่การลดปริมาณการเกิด Rejected granule ในระดับอุตสาหกรรมการผลิตยาเมตฟอร์มิน โดยออกแบบการทดลองแบบแฟคทอเรียล 2 ระดับ จำนวน 5 ตัวแปร ทำการทดลอง 32 รุ่นการผลิต และทดลองจำนวน 2 ครั้ง รวมทั้งสิ้น 64 รุ่นการผลิต โดยพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ศึกษา ได้แก่ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน ขณะใช้เครื่อง High shear granulator (X_1) อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer (X_2) อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill (X_3) ความกว้างในการเปิด Flap เพื่อให้มีอากาศไหลผ่านขณะถ่ายแกรนูล (X_4) และระยะห่างระหว่างร่งและใบพัดของเครื่อง Dry mill (X_5) และเก็บรวบรวมข้อมูลปริมาณ Rejected granule ที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตรของกระบวนการทำแกรนูลเปียก (Y_1) ข้อมูลการกระจายตัวของอนุภาค (Particle size distribution) ของแกรนูล (Y_2) และปริมาณน้ำที่สูญเสียไป (Loss on drying) ของแกรนูล (Y_3) จากนั้นนำผลลัพธ์มาหาปัจจัยที่ดีที่สุด และนำไปปรับใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 50 รุ่นการผลิต เก็บข้อมูลปริมาณ Rejected granule และข้อมูลอื่นๆที่เกี่ยวข้อง

เมื่อพิจารณาจากปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้นในกระบวนการทำแกรนูลเปียกจากการทดลองต่างๆ การทดลองที่เกิดปริมาณ Rejected granule มากที่สุดเป็นไปในทางเดียวกันของการทดลองทั้ง 2 ครั้ง เช่นเดียวกับการทดลองเกิดปริมาณ Rejected granule น้อยที่สุด โดยพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ทำให้เกิด Rejected granule มากที่สุด ได้แก่ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน 15 นาที อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer 1,700 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill 30 องศาเซลเซียส ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล 90% และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill 2.5 มิลลิเมตร ในขณะที่พารามิเตอร์ของกระบวนการที่ทำให้เกิด Rejected granule น้อยที่สุด ได้แก่ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน 20 นาที อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer 1,900 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill 30 องศาเซลเซียส ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล 80% และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill 3.5 มิลลิเมตร ดังนั้นพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ไม่แตกต่างกันมีเพียงอุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill ที่ 30 องศาเซลเซียส

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาข้อมูลการกระจายตัวของอนุภาคหรือ Span พบว่าการทดลองที่มีขนาดของแกรนูลที่มีความใกล้เคียงกันและมีขนาดที่สม่ำเสมอ ได้แก่ การทดลองที่มีปัจจัยเวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน 20 นาที อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer 1,700 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill 25 องศาเซลเซียส ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล 80% และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill 3.5 มิลลิเมตร แต่หากพิจารณาการทดลองที่มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานน้อยที่สุด ได้แก่ การทดลองที่มีปัจจัยเวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน 15 นาที อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer 1,900 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill 25 องศาเซลเซียส ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล 80% และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill 2.5 มิลลิเมตร ในขณะที่การทดลองที่มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานมากที่สุด ได้แก่ การทดลองที่มีปัจจัยเวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน 20 นาที อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer 1,700 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูล

ลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill 30 องศาเซลเซียส ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล 80% และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill 2.5 มิลลิเมตร ดังนั้นพารามิเตอร์ของกระบวนการที่ไม่แตกต่างกันมีเพียงความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล 80% และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill 2.5 มิลลิเมตร ซึ่งจากผลการทดลองหัวข้อดังกล่าวอาจมีปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งผลต่อขนาดของแกรนูลที่ทำให้ผลการทดลองทั้ง 2 ครั้งไม่มีความสอดคล้องกัน รวมถึงอาจเป็นข้อจำกัดที่ปริมาณแกรนูลที่นำมาวัดขนาดนั้น มีจำนวนไม่เท่ากัน เนื่องจากใช้เกณฑ์ในการสุ่มตัวอย่างมาจำนวน 50 กรัม ในขณะที่ปริมาณน้ำที่สูญเสียไปของแกรนูลอ้างอิงตามข้อกำหนดจุดยุติในการอบแห้งแกรนูลของยาเมตฟอร์มิน โดยค่าที่ได้จากการทดลองเป็นไปตามข้อกำหนดของปริมาณน้ำที่สูญเสียไปทั้งบริเวณเครื่อง Fluid bed dryer และเครื่อง Dry mill

จากการวิเคราะห์พารามิเตอร์ของกระบวนการที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule ด้วยโปรแกรม Minitab พบว่าระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill และเวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน เป็นปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ ANOVA ทั้ง 2 พารามิเตอร์ข้างต้นมีค่า P-value น้อยกว่า 0.05 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ซึ่งระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill เป็นหนึ่งในพารามิเตอร์ของกระบวนการที่มีผลต่อการลดขนาดของแกรนูล เนื่องจากการเพิ่มความสูงตำแหน่งใบพัดแรงของเครื่อง Dry mill มีผลต่อการเพิ่มระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดมากขึ้น ยิ่งความสูงของตำแหน่งใบพัดเพิ่มขึ้น ยิ่งมีระยะห่างระหว่างใบพัดและแรงมากขึ้น ส่งผลให้มีพื้นที่ในการลดขนาดแกรนูลเพิ่มขึ้น ส่วนเวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน หมายถึง ระยะเวลาที่ใช้ใบพัดของเครื่อง High shear granulator ในการตีก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มินให้แตกออกเนื่องจากเมตฟอร์มินที่ถูกบรรจุในถังวัตถุดิบมีการจับตัวกันเป็นก้อนขนาดใหญ่ เมื่อเมตฟอร์มินถูกดูดผ่านเครื่อง Lump breaker suction lance ไปยังเครื่อง High shear granulator ยังคงมีก้อนเมตฟอร์มินเหลืออยู่ จึงอาศัยการเปิดการทำงานของใบพัด Agitator และ Chopper เป็นเวลา 20 นาที เพื่อเพิ่มระยะเวลาที่ก้อนยาเมตฟอร์มินสัมผัสกับใบพัด Agitator และ Chopper ในขณะที่ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อกัน ได้แก่ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มินและระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill รวมถึงอัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูล

ลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill ที่มีอิทธิพลต่อกัน

ในขณะที่เดียวกันผู้วิจัยได้มีการพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อข้อมูลการกระจายตัวของอนุภาคแกรนูล พบว่าในการทดลองทั้ง 2 ครั้งนั้น มีปัจจัยที่มีผลต่อข้อมูลการกระจายตัวของอนุภาคแกรนูล ไม่สอดคล้องกัน โดยการทดลองครั้งที่ 1 เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มินมีผลต่อค่า Span อย่างมีนัยสำคัญ แตกต่างจากการทดลองครั้งที่ 2 ที่ปัจจัยอัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer มีผลต่อค่า Span อย่างมีนัยสำคัญ

หลังจากทราบปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule แล้ว จึงนำพารามิเตอร์ของกระบวนการมาวิเคราะห์หาระดับปัจจัยของกระบวนการที่ดีที่สุดสำหรับการปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการทำแกรนูลเปียกในระดับอุตสาหกรรม เพื่อลดปริมาณการเกิดแกรนูลที่มีขนาดมากกว่า 2 มิลลิเมตร ที่ไม่สามารถผ่านแรงในกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 50 รุ่นการผลิต โดยใช้พารามิเตอร์ของกระบวนการ ได้แก่ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟอร์มิน 20 นาที อัตราการไหลของลมทางเข้าของเครื่อง Fluid Bed Dryer 1,900 ลูกบาศก์เมตร/ชั่วโมง อุณหภูมิที่ใช้ในการถ่ายแกรนูลจากเครื่อง Fluid Bed Dryer ไปยังเครื่อง Dry mill 25 องศาเซลเซียส ความกว้างในการเปิด Flap ขณะถ่ายแกรนูล 80% และระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดของเครื่อง Dry mill 3.5 มิลลิเมตร พบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณ Rejected granule เท่ากับ 0.6 กิโลกรัม ดังนั้นพารามิเตอร์ดังกล่าวข้างต้นสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิตยาเมตฟอร์มิน รวมถึงผลิตภัณฑ์อื่นๆ ที่ผลิตด้วยกระบวนการทำแกรนูลเปียกได้ นอกจากนี้จากข้อมูลการศึกษาสภาพปัญหาของกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินที่เกี่ยวข้องกับการทำความสะอาดใบพัด Agitator และ Chopper ของเครื่อง High shear granulator นั้น อาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการดำเนินการเบื้องต้นเพื่อให้ใบพัดสามารถทำงานได้เต็มประสิทธิภาพ และสามารถลดปริมาณการเกิด Rejected granule ได้ แต่อาจต้องพิจารณาเรื่องเวลา เนื่องจากการทำความสะอาดใบพัดดังกล่าวต้องใช้เวลาเพิ่มขึ้นก่อนเริ่มดำเนินการผลิตในรุ่นการผลิตถัดไป

เมื่อพิจารณาจากสภาพปัญหาของกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเมตฟอร์มินก่อนและหลังการปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการจะเห็นได้ว่าปริมาณ Rejected granule เฉลี่ยลดลงจาก 13.09 กิโลกรัม เป็น 0.6 กิโลกรัม คิดเป็นร้อยละ 95.42 ซึ่งถือเป็นวัตถุประสงค์หลักของงานวิจัยนี้ ตามการปรับระดับปัจจัยของกระบวนการที่ดีที่สุด และส่งผลไปถึงต้นทุนวัตถุดิบที่ถูกคำนวณจาก

ปริมาณ Rejected granule ที่เกิดขึ้น โดยต้นทุนวัตถุดิบเฉลี่ยลดลง 1,957.44 บาท จากเดิม 2,042.96 บาท เป็น 85.52 บาท คิดเป็นร้อยละ 95.81 รวมถึงข้อมูลอื่นๆ ได้แก่ ข้อมูลการกระจายขนาดของอนุภาค Span มีค่าเฉลี่ยลดลงร้อยละ 5.41 โดยที่ค่า Span นั้น มีค่าเข้าใกล้ 0 มากขึ้น แสดงว่าแกรนูลหลังการปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการมีแนวโน้มที่มีขนาดที่สม่ำเสมอมากขึ้น ปริมาณผลผลิตหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียกและกระบวนการบรรจุเฉลี่ยมีปริมาณมากขึ้นร้อยละ 1.17 และ 2.16 ตามลำดับ ซึ่งเกิดจากการที่มีปริมาณ Rejected granule ลดลงจึงมีผลผลิตมากขึ้น ส่งผลให้มูลค่าขายของยาเม็ดเคลือบเมตฟออร์มินเพิ่มขึ้นประมาณ 7,484.75 บาท คิดเป็นร้อยละ 2.15 และในส่วนของเวลาที่ใช้ในกระบวนการทำแกรนูลเปียกเฉลี่ยลดลงจาก 6.50 ชั่วโมง เป็น 4.91 ชั่วโมง ลดลง 1.59 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 24.46 สอดคล้องตามการเกิดปริมาณ Rejected granule ที่น้อยลง ทำให้ลดเวลาในการบดลดขนาดแกรนูล ดังนั้นจะเห็นได้ว่าผลลัพธ์ข้างต้นที่มีแนวโน้มดีขึ้นเกิดจากการปรับพารามิเตอร์ของกระบวนการให้มีความเหมาะสมกับกระบวนการทำแกรนูลเปียกของยาเม็ดฟออร์มิน

ข้อเสนอแนะในการวิจัยต่อไป

ในกรณีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดแกรนูลที่ไม่สามารถผ่านร่อนขนาด 2 มิลลิเมตรของเครื่อง Dry mill นั้น มีข้อจำกัดในหลายด้านเนื่องจากการทดลองการผลิตยาเม็ดฟออร์มินในระดับอุตสาหกรรม ดังนั้นในการศึกษาวิจัยต่อไปควรดำเนินการศึกษาพารามิเตอร์ของกระบวนการเพิ่มเติม เพื่อให้มีความครอบคลุมมากยิ่งขึ้น โดยอาจทำการศึกษาปัจจัยอื่นๆ ที่ระบุในทะเบียนตำรับยา เนื่องจากอาจเป็นพารามิเตอร์ที่มีผลต่อการเกิดปริมาณ Rejected granule ที่แท้จริง รวมถึงควรศึกษาเน้นแต่ละพารามิเตอร์ เพื่อให้ทราบผลของปัจจัยเดี่ยวก่อนจะหาความสัมพันธ์และพารามิเตอร์ที่เหมาะสมต่อไป รวมถึงศึกษาตัวแปรตามหรือผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษาแต่ละหัวข้อว่ามีความสัมพันธ์กันหรือไม่ จากงานวิจัยชิ้นนี้สามารถต่อยอดในการศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด Rejected granule ด้วยวิธี Response surface methodology โดยนำปัจจัยที่มีผลทั้ง 2 ปัจจัย ได้แก่ เวลาที่ใช้ในการลดขนาดก้อนวัตถุดิบเมตฟออร์มิน และระยะห่างระหว่างร่อนและใบพัดของเครื่อง Dry mill ไปหาช่วงการตั้งค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสมกับกระบวนการต่อไป

ทั้งนี้จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง พารามิเตอร์ที่ควรนำมาศึกษาวิจัยเพิ่มเติม ได้แก่ อัตราการเติมสารยึดเกาะ มีผู้วิจัยได้ทำการศึกษาและพบว่าปัจจัยดังกล่าวมีผลต่อขนาดของแกรนูล

และผลผลิตที่ได้จากกระบวนการทำแกรนูล (De Simone et al., 2018) เช่นเดียวกับ Zhou K และคณะที่มีการศึกษาการเพิ่มเวลาที่ใช้ในการผสมสารยึดเกาะก็มีผลเพิ่มผลผลิตที่ได้จากกระบวนการทำแกรนูลเช่นกัน (Zhou et al., 2023) หรืออาจพิจารณาเพิ่มขึ้นขั้นตอนการบดลดขนาดแกรนูลเปียก (Wet mill) เพื่อให้แกรนูลมีขนาดที่สม่ำเสมอก่อนนำไปอบแห้ง แต่ต้องพิจารณาร่วมกับเวลาที่อาจเพิ่มขึ้นจากการเพิ่มกระบวนการ นอกจากนี้ลักษณะของแรงหรือใบพัดที่อยู่ภายในเครื่อง Dry mill ก็อาจเป็นอีกหนึ่งปัจจัย จึงควรทำการศึกษการเปลี่ยนลักษณะของใบพัดหรือลักษณะรูของแรงจากเดิมที่เป็นรูกกลมเป็นชนิดอื่นๆด้วย รวมถึงระยะห่างระหว่างแรงและใบพัดที่การศึกษาวิจัยยังคงสามารถเพิ่มความสูงของใบพัดได้ถึง 8 มิลลิเมตร แต่ด้วยข้อจำกัดของอุปกรณ์ที่มีและค่าใช้จ่าย จึงไม่ได้ดำเนินการทดลองเพิ่มเติม ในส่วนของสูตรตำรับ จากงานวิจัยหลายชิ้นที่มีการศึกษาชนิดของสารยึดเกาะ ความเข้มข้นของสารยึดเกาะว่ามีผลต่อปริมาณผลผลิตที่ได้ของแกรนูล (Vandevivere et al., 2022) อาจทดลองเปลี่ยนชนิดของสารยึดเกาะให้เป็นสารที่สามารถละลายได้ในแอลกอฮอล์ ตัวอย่างเช่น Ethyl cellulose, Hydroxypropyl methyl cellulose เป็นต้น (*Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2005) เนื่องจากตัวยาเมตฟอร์มินเป็นสารที่ไวต่อความชื้น การพิจารณาเปลี่ยนตัวทำละลายอาจมีผลต่อการเกิดแกรนูลที่ค้างอยู่ภายในแรงของ Dry mill ได้ นอกจากนี้อาจพิจารณาเปลี่ยนหรือเพิ่มสารที่มีคุณสมบัติในการดูดซับความชื้น ตัวอย่างเช่น Dicalcium phosphate เป็นต้น (Hollenbeck, 2013; Zhao & Augsburg, 2005) และเนื่องจากการศึกษาทดลองนี้ใช้กับรุ่นการผลิตของยาเมตฟอร์มินที่ทำในระดับอุตสาหกรรม จึงอาจมีข้อจำกัดในจำนวนตัวอย่าง สำหรับการวิจัยต่อไป อาจพิจารณาเพิ่มตัวอย่าง เพื่อให้สามารถใช้ในการอ้างอิงไปถึงกลุ่มประชากรได้ รวมถึงการปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ของกระบวนการที่มีผลต่อข้อมูลในทะเบียนตำรับยาอาจพิจารณาออก Change หรือทำ Process validation ให้มีความเหมาะสมต่อไป



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

ข้อมูลขนาดของ Rejected granule ที่เกิดขึ้นหลังกระบวนการทำแกรนูลเปียก
ของยาเมตฟอร์มิน จำนวน 100 รุ่งการผลิต

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|--|------------------|------|------|--|------------------|------|------|------|
| รุ่งการผลิตที่ 1 | | | | รุ่งการผลิตที่ 2 | | | | รุ่งการผลิตที่ 3 | | | |
| 0.21 | 0.54 | 0.97 | | 0.21 | 0.43 | 0.86 | | 0.20 | 0.27 | 0.44 | 0.81 |
| 0.21 | 0.55 | 0.99 | | 0.21 | 0.43 | 0.87 | | 0.20 | 0.28 | 0.45 | 0.82 |
| 0.21 | 0.56 | 1.01 | | 0.21 | 0.44 | 0.87 | | 0.20 | 0.28 | 0.45 | 0.83 |
| 0.21 | 0.59 | 1.03 | | 0.21 | 0.46 | 0.88 | | 0.20 | 0.28 | 0.46 | 0.83 |
| 0.21 | 0.61 | 1.05 | | 0.21 | 0.48 | 0.91 | | 0.20 | 0.29 | 0.46 | 0.83 |
| 0.22 | 0.61 | 1.07 | | 0.21 | 0.50 | 0.92 | | 0.20 | 0.29 | 0.47 | 0.83 |
| 0.25 | 0.61 | 1.09 | | 0.22 | 0.52 | 0.92 | | 0.20 | 0.30 | 0.49 | 0.86 |
| 0.27 | 0.65 | 1.11 | | 0.22 | 0.54 | 0.94 | | 0.21 | 0.31 | 0.51 | 0.86 |
| 0.31 | 0.66 | 1.13 | | 0.25 | 0.56 | 0.94 | | 0.21 | 0.32 | 0.53 | 0.87 |
| 0.32 | 0.67 | 1.15 | | 0.26 | 0.58 | 0.94 | | 0.21 | 0.32 | 0.53 | 0.94 |
| 0.33 | 0.67 | 1.17 | | 0.27 | 0.60 | 0.95 | | 0.21 | 0.32 | 0.55 | 0.94 |
| 0.34 | 0.69 | 1.19 | | 0.27 | 0.62 | 0.96 | | 0.21 | 0.33 | 0.55 | 1.03 |
| 0.35 | 0.72 | 1.21 | | 0.27 | 0.64 | 0.96 | | 0.21 | 0.34 | 0.56 | 1.03 |
| 0.36 | 0.73 | 1.23 | | 0.28 | 0.66 | 0.96 | | 0.22 | 0.34 | 0.56 | 1.04 |
| 0.37 | 0.73 | 1.25 | | 0.28 | 0.67 | 0.97 | | 0.22 | 0.34 | 0.57 | 1.04 |
| 0.38 | 0.74 | 1.27 | | 0.29 | 0.67 | 1.02 | | 0.22 | 0.34 | 0.58 | |
| 0.39 | 0.77 | 1.27 | | 0.30 | 0.68 | 1.03 | | 0.22 | 0.35 | 0.59 | |
| 0.40 | 0.78 | 1.27 | | 0.30 | 0.68 | 1.05 | | 0.22 | 0.36 | 0.60 | |
| 0.41 | 0.79 | 1.28 | | 0.31 | 0.70 | 1.05 | | 0.22 | 0.36 | 0.60 | |
| 0.42 | 0.80 | 1.29 | | 0.31 | 0.70 | 1.05 | | 0.23 | 0.37 | 0.62 | |
| 0.43 | 0.80 | 1.30 | | 0.31 | 0.70 | 1.06 | | 0.23 | 0.38 | 0.64 | |
| 0.44 | 0.81 | | | 0.32 | 0.70 | 1.06 | | 0.23 | 0.40 | 0.64 | |
| 0.45 | 0.87 | | | 0.32 | 0.73 | 1.07 | | 0.23 | 0.40 | 0.68 | |
| 0.46 | 0.88 | | | 0.34 | 0.73 | 1.08 | | 0.23 | 0.41 | 0.69 | |
| 0.48 | 0.89 | | | 0.35 | 0.74 | 1.08 | | 0.23 | 0.41 | 0.70 | |
| 0.49 | 0.89 | | | 0.36 | 0.75 | 1.08 | | 0.23 | 0.41 | 0.70 | |
| 0.51 | 0.90 | | | 0.36 | 0.78 | 1.10 | | 0.23 | 0.41 | 0.72 | |
| 0.52 | 0.90 | | | 0.37 | 0.79 | 1.11 | | 0.23 | 0.41 | 0.72 | |
| 0.53 | 0.92 | | | 0.38 | 0.79 | 1.11 | | 0.23 | 0.41 | 0.75 | |
| 0.53 | 0.92 | | | 0.39 | 0.81 | 1.13 | | 0.25 | 0.43 | 0.75 | |
| 0.53 | 0.93 | | | 0.39 | 0.84 | | | 0.25 | 0.43 | 0.78 | |
| 0.53 | 0.95 | | | 0.41 | 0.85 | | | 0.27 | 0.44 | 0.79 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------------------|------|------|------|------------------|------|------|--|
| รุ่นการผลิตที่ 4 | | | | รุ่นการผลิตที่ 5 | | | | รุ่นการผลิตที่ 6 | | | |
| 0.20 | 0.48 | 0.65 | 0.98 | 0.20 | 0.34 | 0.67 | 0.83 | 0.20 | 0.34 | 0.64 | |
| 0.20 | 0.48 | 0.66 | 0.98 | 0.20 | 0.35 | 0.67 | 0.83 | 0.20 | 0.34 | 0.65 | |
| 0.20 | 0.49 | 0.66 | 1.00 | 0.20 | 0.35 | 0.68 | 0.83 | 0.20 | 0.35 | 0.66 | |
| 0.20 | 0.49 | 0.66 | 1.05 | 0.20 | 0.35 | 0.68 | 0.83 | 0.20 | 0.37 | 0.67 | |
| 0.21 | 0.49 | 0.67 | 1.12 | 0.20 | 0.37 | 0.69 | 0.83 | 0.21 | 0.37 | 0.67 | |
| 0.22 | 0.52 | 0.68 | 1.13 | 0.20 | 0.37 | 0.70 | 0.84 | 0.22 | 0.39 | 0.68 | |
| 0.23 | 0.52 | 0.68 | | 0.20 | 0.37 | 0.72 | 0.84 | 0.23 | 0.41 | 0.70 | |
| 0.23 | 0.52 | 0.69 | | 0.20 | 0.37 | 0.72 | 0.84 | 0.23 | 0.41 | 0.70 | |
| 0.23 | 0.53 | 0.69 | | 0.20 | 0.39 | 0.74 | 0.84 | 0.23 | 0.45 | 0.74 | |
| 0.25 | 0.53 | 0.70 | | 0.23 | 0.39 | 0.76 | 0.84 | 0.25 | 0.47 | 0.74 | |
| 0.27 | 0.54 | 0.71 | | 0.23 | 0.40 | 0.76 | 0.84 | 0.27 | 0.48 | 0.74 | |
| 0.29 | 0.54 | 0.71 | | 0.23 | 0.41 | 0.78 | 0.84 | 0.27 | 0.50 | 0.74 | |
| 0.31 | 0.54 | 0.72 | | 0.23 | 0.43 | 0.79 | 0.86 | 0.27 | 0.50 | 0.74 | |
| 0.33 | 0.54 | 0.73 | | 0.23 | 0.43 | 0.79 | | 0.27 | 0.50 | 0.76 | |
| 0.35 | 0.55 | 0.73 | | 0.23 | 0.44 | 0.79 | | 0.27 | 0.50 | 0.76 | |
| 0.37 | 0.55 | 0.74 | | 0.23 | 0.44 | 0.79 | | 0.27 | 0.51 | 0.76 | |
| 0.39 | 0.57 | 0.74 | | 0.27 | 0.45 | 0.80 | | 0.27 | 0.52 | 0.77 | |
| 0.40 | 0.57 | 0.78 | | 0.27 | 0.45 | 0.80 | | 0.27 | 0.52 | 0.79 | |
| 0.41 | 0.58 | 0.79 | | 0.29 | 0.46 | 0.80 | | 0.29 | 0.52 | 0.79 | |
| 0.41 | 0.58 | 0.79 | | 0.29 | 0.48 | 0.80 | | 0.29 | 0.53 | 0.80 | |
| 0.43 | 0.58 | 0.80 | | 0.29 | 0.50 | 0.80 | | 0.29 | 0.53 | 0.81 | |
| 0.43 | 0.59 | 0.82 | | 0.29 | 0.50 | 0.80 | | 0.29 | 0.53 | 0.84 | |
| 0.44 | 0.60 | 0.82 | | 0.29 | 0.51 | 0.80 | | 0.30 | 0.55 | 0.84 | |
| 0.44 | 0.62 | 0.84 | | 0.30 | 0.52 | 0.80 | | 0.30 | 0.56 | 0.85 | |
| 0.44 | 0.62 | 0.84 | | 0.30 | 0.52 | 0.80 | | 0.30 | 0.56 | 0.87 | |
| 0.45 | 0.63 | 0.86 | | 0.30 | 0.62 | 0.82 | | 0.30 | 0.57 | 0.88 | |
| 0.46 | 0.63 | 0.89 | | 0.32 | 0.63 | 0.82 | | 0.30 | 0.60 | 0.90 | |
| 0.47 | 0.64 | 0.89 | | 0.32 | 0.63 | 0.82 | | 0.30 | 0.60 | 0.90 | |
| 0.47 | 0.64 | 0.89 | | 0.33 | 0.64 | 0.82 | | 0.31 | 0.61 | 0.91 | |
| 0.47 | 0.64 | 0.95 | | 0.33 | 0.64 | 0.82 | | 0.31 | 0.62 | 0.93 | |
| 0.48 | 0.65 | 0.95 | | 0.34 | 0.64 | 0.82 | | 0.32 | 0.63 | 0.93 | |
| 0.48 | 0.65 | 0.98 | | 0.34 | 0.66 | 0.83 | | 0.32 | 0.64 | 0.94 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------------------|------|------|------|------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 7 | | | | รุ่นการผลิตที่ 8 | | | | รุ่นการผลิตที่ 9 | | | |
| 0.20 | 0.41 | 0.57 | 0.77 | 0.20 | 0.39 | 0.71 | 1.05 | 0.20 | 0.38 | 0.55 | 0.66 |
| 0.21 | 0.41 | 0.58 | 0.78 | 0.20 | 0.40 | 0.71 | 1.06 | 0.20 | 0.38 | 0.55 | 0.66 |
| 0.21 | 0.42 | 0.59 | 0.82 | 0.20 | 0.42 | 0.72 | 1.09 | 0.20 | 0.39 | 0.55 | 0.67 |
| 0.22 | 0.42 | 0.59 | 0.88 | 0.20 | 0.43 | 0.72 | 1.11 | 0.20 | 0.41 | 0.55 | 0.68 |
| 0.22 | 0.43 | 0.60 | 0.96 | 0.21 | 0.44 | 0.73 | 1.12 | 0.21 | 0.41 | 0.56 | 0.68 |
| 0.24 | 0.43 | 0.61 | 0.98 | 0.21 | 0.45 | 0.75 | 1.12 | 0.21 | 0.41 | 0.57 | 0.69 |
| 0.24 | 0.44 | 0.61 | 1.01 | 0.21 | 0.47 | 0.77 | 1.12 | 0.21 | 0.42 | 0.57 | 0.69 |
| 0.24 | 0.44 | 0.61 | 1.03 | 0.21 | 0.48 | 0.77 | 1.13 | 0.21 | 0.42 | 0.58 | 0.70 |
| 0.25 | 0.44 | 0.62 | 1.04 | 0.21 | 0.48 | 0.78 | 1.15 | 0.21 | 0.43 | 0.58 | 0.71 |
| 0.25 | 0.44 | 0.62 | 1.06 | 0.21 | 0.50 | 0.81 | | 0.21 | 0.43 | 0.58 | 0.72 |
| 0.27 | 0.45 | 0.63 | 1.07 | 0.22 | 0.50 | 0.81 | | 0.21 | 0.43 | 0.59 | 0.72 |
| 0.27 | 0.45 | 0.64 | 1.07 | 0.22 | 0.50 | 0.81 | | 0.23 | 0.44 | 0.59 | 0.73 |
| 0.29 | 0.45 | 0.64 | 1.08 | 0.22 | 0.50 | 0.84 | | 0.23 | 0.47 | 0.60 | 0.73 |
| 0.29 | 0.46 | 0.64 | 1.08 | 0.23 | 0.53 | 0.85 | | 0.23 | 0.47 | 0.60 | |
| 0.30 | 0.46 | 0.64 | | 0.23 | 0.55 | 0.85 | | 0.25 | 0.47 | 0.60 | |
| 0.32 | 0.46 | 0.64 | | 0.25 | 0.57 | 0.85 | | 0.25 | 0.47 | 0.61 | |
| 0.34 | 0.46 | 0.64 | | 0.27 | 0.58 | 0.86 | | 0.26 | 0.47 | 0.61 | |
| 0.35 | 0.47 | 0.65 | | 0.27 | 0.58 | 0.87 | | 0.26 | 0.48 | 0.62 | |
| 0.36 | 0.48 | 0.65 | | 0.28 | 0.59 | 0.90 | | 0.27 | 0.48 | 0.62 | |
| 0.36 | 0.48 | 0.66 | | 0.28 | 0.59 | 0.92 | | 0.29 | 0.48 | 0.62 | |
| 0.37 | 0.49 | 0.66 | | 0.28 | 0.60 | 0.93 | | 0.30 | 0.50 | 0.62 | |
| 0.38 | 0.50 | 0.66 | | 0.29 | 0.61 | 0.93 | | 0.31 | 0.50 | 0.63 | |
| 0.38 | 0.50 | 0.66 | | 0.29 | 0.62 | 0.93 | | 0.33 | 0.50 | 0.63 | |
| 0.39 | 0.50 | 0.67 | | 0.32 | 0.62 | 0.94 | | 0.33 | 0.51 | 0.64 | |
| 0.39 | 0.51 | 0.68 | | 0.32 | 0.62 | 0.94 | | 0.33 | 0.51 | 0.64 | |
| 0.39 | 0.53 | 0.68 | | 0.32 | 0.62 | 0.96 | | 0.35 | 0.52 | 0.64 | |
| 0.39 | 0.53 | 0.69 | | 0.34 | 0.63 | 0.97 | | 0.35 | 0.52 | 0.64 | |
| 0.39 | 0.53 | 0.70 | | 0.35 | 0.64 | 1.00 | | 0.36 | 0.52 | 0.65 | |
| 0.40 | 0.53 | 0.72 | | 0.36 | 0.68 | 1.00 | | 0.36 | 0.52 | 0.65 | |
| 0.40 | 0.54 | 0.73 | | 0.37 | 0.68 | 1.01 | | 0.36 | 0.53 | 0.65 | |
| 0.40 | 0.55 | 0.75 | | 0.38 | 0.68 | 1.02 | | 0.37 | 0.54 | 0.65 | |
| 0.40 | 0.55 | 0.75 | | 0.38 | 0.68 | 1.03 | | 0.37 | 0.54 | 0.65 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 10 | | | | รุ่นการผลิตที่ 11 | | | | รุ่นการผลิตที่ 12 | | | |
| 0.20 | 0.48 | 0.74 | 0.98 | 0.20 | 0.36 | 0.61 | 0.90 | 0.20 | 0.41 | 0.71 | 0.93 |
| 0.20 | 0.52 | 0.74 | 0.98 | 0.20 | 0.37 | 0.63 | 0.90 | 0.20 | 0.41 | 0.72 | 0.94 |
| 0.20 | 0.52 | 0.75 | | 0.20 | 0.37 | 0.65 | 0.90 | 0.20 | 0.41 | 0.73 | 0.94 |
| 0.20 | 0.54 | 0.76 | | 0.20 | 0.38 | 0.66 | 0.92 | 0.20 | 0.42 | 0.74 | 0.95 |
| 0.22 | 0.54 | 0.76 | | 0.20 | 0.38 | 0.67 | 0.93 | 0.20 | 0.44 | 0.74 | 0.95 |
| 0.22 | 0.54 | 0.78 | | 0.20 | 0.40 | 0.67 | 0.93 | 0.20 | 0.44 | 0.75 | 0.96 |
| 0.23 | 0.55 | 0.78 | | 0.20 | 0.40 | 0.67 | 0.93 | 0.20 | 0.46 | 0.76 | 0.96 |
| 0.23 | 0.55 | 0.79 | | 0.20 | 0.40 | 0.68 | 0.95 | 0.20 | 0.47 | 0.76 | |
| 0.23 | 0.56 | 0.81 | | 0.20 | 0.41 | 0.68 | 0.95 | 0.20 | 0.49 | 0.77 | |
| 0.24 | 0.58 | 0.81 | | 0.20 | 0.41 | 0.69 | 0.96 | 0.20 | 0.52 | 0.77 | |
| 0.24 | 0.58 | 0.82 | | 0.20 | 0.41 | 0.71 | 0.96 | 0.20 | 0.54 | 0.77 | |
| 0.26 | 0.60 | 0.83 | | 0.20 | 0.43 | 0.71 | 0.97 | 0.20 | 0.55 | 0.77 | |
| 0.28 | 0.60 | 0.84 | | 0.22 | 0.43 | 0.72 | 0.98 | 0.20 | 0.57 | 0.79 | |
| 0.28 | 0.61 | 0.84 | | 0.22 | 0.44 | 0.72 | 0.98 | 0.21 | 0.58 | 0.79 | |
| 0.30 | 0.62 | 0.85 | | 0.22 | 0.44 | 0.73 | 0.98 | 0.22 | 0.58 | 0.79 | |
| 0.30 | 0.62 | 0.85 | | 0.23 | 0.46 | 0.74 | 0.98 | 0.23 | 0.59 | 0.80 | |
| 0.30 | 0.62 | 0.85 | | 0.23 | 0.49 | 0.75 | | 0.23 | 0.59 | 0.80 | |
| 0.31 | 0.62 | 0.86 | | 0.24 | 0.49 | 0.77 | | 0.23 | 0.60 | 0.81 | |
| 0.36 | 0.62 | 0.86 | | 0.25 | 0.49 | 0.77 | | 0.25 | 0.60 | 0.82 | |
| 0.36 | 0.63 | 0.87 | | 0.25 | 0.49 | 0.77 | | 0.26 | 0.60 | 0.83 | |
| 0.36 | 0.64 | 0.88 | | 0.26 | 0.50 | 0.78 | | 0.27 | 0.61 | 0.83 | |
| 0.37 | 0.64 | 0.89 | | 0.26 | 0.52 | 0.79 | | 0.28 | 0.61 | 0.85 | |
| 0.37 | 0.65 | 0.92 | | 0.27 | 0.52 | 0.79 | | 0.29 | 0.63 | 0.86 | |
| 0.37 | 0.65 | 0.92 | | 0.28 | 0.53 | 0.81 | | 0.30 | 0.64 | 0.87 | |
| 0.37 | 0.65 | 0.92 | | 0.30 | 0.55 | 0.81 | | 0.30 | 0.64 | 0.88 | |
| 0.41 | 0.65 | 0.93 | | 0.30 | 0.55 | 0.81 | | 0.30 | 0.64 | 0.88 | |
| 0.41 | 0.68 | 0.94 | | 0.30 | 0.56 | 0.82 | | 0.32 | 0.65 | 0.88 | |
| 0.41 | 0.69 | 0.95 | | 0.31 | 0.56 | 0.83 | | 0.34 | 0.66 | 0.89 | |
| 0.42 | 0.70 | 0.95 | | 0.33 | 0.57 | 0.83 | | 0.36 | 0.69 | 0.92 | |
| 0.42 | 0.72 | 0.95 | | 0.34 | 0.58 | 0.84 | | 0.36 | 0.70 | 0.92 | |
| 0.44 | 0.73 | 0.96 | | 0.35 | 0.58 | 0.86 | | 0.39 | 0.71 | 0.93 | |
| 0.46 | 0.74 | 0.97 | | 0.35 | 0.59 | 0.87 | | 0.40 | 0.71 | 0.93 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 13 | | | | รุ่นการผลิตที่ 14 | | | | รุ่นการผลิตที่ 15 | | | |
| 0.20 | 0.44 | 0.64 | 1.08 | 0.20 | 0.42 | 0.59 | 0.75 | 0.20 | 0.40 | 0.62 | 0.94 |
| 0.20 | 0.47 | 0.64 | 1.14 | 0.20 | 0.44 | 0.60 | 0.76 | 0.22 | 0.41 | 0.62 | 0.98 |
| 0.21 | 0.48 | 0.65 | 1.16 | 0.20 | 0.44 | 0.60 | 0.76 | 0.22 | 0.41 | 0.63 | 0.98 |
| 0.22 | 0.48 | 0.66 | 1.19 | 0.20 | 0.44 | 0.61 | 0.77 | 0.24 | 0.42 | 0.63 | 0.99 |
| 0.23 | 0.48 | 0.66 | 1.20 | 0.20 | 0.45 | 0.61 | 0.78 | 0.24 | 0.42 | 0.63 | |
| 0.24 | 0.48 | 0.67 | 1.20 | 0.20 | 0.46 | 0.61 | 0.79 | 0.25 | 0.43 | 0.64 | |
| 0.24 | 0.49 | 0.69 | 1.21 | 0.20 | 0.46 | 0.62 | 0.79 | 0.25 | 0.45 | 0.64 | |
| 0.25 | 0.52 | 0.70 | 1.22 | 0.20 | 0.47 | 0.62 | 0.80 | 0.25 | 0.46 | 0.64 | |
| 0.26 | 0.52 | 0.70 | 1.24 | 0.20 | 0.47 | 0.63 | 0.81 | 0.25 | 0.46 | 0.65 | |
| 0.27 | 0.52 | 0.70 | 1.24 | 0.20 | 0.48 | 0.63 | 0.81 | 0.25 | 0.48 | 0.66 | |
| 0.28 | 0.53 | 0.71 | 1.24 | 0.20 | 0.49 | 0.63 | 0.83 | 0.25 | 0.48 | 0.66 | |
| 0.30 | 0.53 | 0.78 | 1.26 | 0.22 | 0.49 | 0.64 | 0.83 | 0.26 | 0.49 | 0.67 | |
| 0.30 | 0.53 | 0.78 | 1.26 | 0.23 | 0.49 | 0.64 | | 0.26 | 0.50 | 0.67 | |
| 0.31 | 0.53 | 0.83 | 1.27 | 0.23 | 0.51 | 0.65 | | 0.29 | 0.50 | 0.68 | |
| 0.31 | 0.54 | 0.83 | 1.28 | 0.23 | 0.51 | 0.66 | | 0.30 | 0.52 | 0.70 | |
| 0.31 | 0.55 | 0.84 | 1.28 | 0.26 | 0.52 | 0.66 | | 0.30 | 0.52 | 0.70 | |
| 0.32 | 0.55 | 0.88 | | 0.28 | 0.52 | 0.67 | | 0.30 | 0.52 | 0.71 | |
| 0.32 | 0.55 | 0.88 | | 0.29 | 0.53 | 0.71 | | 0.31 | 0.53 | 0.71 | |
| 0.33 | 0.57 | 0.91 | | 0.31 | 0.53 | 0.71 | | 0.31 | 0.53 | 0.71 | |
| 0.34 | 0.59 | 0.91 | | 0.32 | 0.53 | 0.71 | | 0.32 | 0.53 | 0.73 | |
| 0.36 | 0.59 | 0.94 | | 0.32 | 0.53 | 0.71 | | 0.32 | 0.54 | 0.75 | |
| 0.36 | 0.60 | 0.97 | | 0.33 | 0.53 | 0.71 | | 0.33 | 0.54 | 0.75 | |
| 0.38 | 0.61 | 0.99 | | 0.34 | 0.55 | 0.71 | | 0.33 | 0.54 | 0.78 | |
| 0.39 | 0.61 | 0.99 | | 0.36 | 0.55 | 0.72 | | 0.33 | 0.56 | 0.79 | |
| 0.40 | 0.62 | 0.99 | | 0.37 | 0.55 | 0.72 | | 0.34 | 0.57 | 0.83 | |
| 0.41 | 0.62 | 1.00 | | 0.38 | 0.55 | 0.72 | | 0.34 | 0.58 | 0.84 | |
| 0.41 | 0.62 | 1.01 | | 0.39 | 0.56 | 0.72 | | 0.34 | 0.58 | 0.87 | |
| 0.41 | 0.62 | 1.02 | | 0.39 | 0.58 | 0.73 | | 0.35 | 0.59 | 0.91 | |
| 0.41 | 0.62 | 1.04 | | 0.40 | 0.59 | 0.73 | | 0.37 | 0.60 | 0.91 | |
| 0.42 | 0.63 | 1.05 | | 0.40 | 0.59 | 0.73 | | 0.37 | 0.60 | 0.92 | |
| 0.42 | 0.63 | 1.07 | | 0.40 | 0.59 | 0.74 | | 0.38 | 0.60 | 0.92 | |
| 0.44 | 0.63 | 1.07 | | 0.42 | 0.59 | 0.75 | | 0.39 | 0.61 | 0.93 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 16 | | | | รุ่นการผลิตที่ 17 | | | | รุ่นการผลิตที่ 18 | | | |
| 0.20 | 0.44 | 0.60 | 0.90 | 0.20 | 0.43 | 0.63 | 1.05 | 0.20 | 0.33 | 0.53 | 0.77 |
| 0.20 | 0.44 | 0.60 | | 0.20 | 0.44 | 0.64 | 1.07 | 0.20 | 0.33 | 0.53 | 0.78 |
| 0.20 | 0.44 | 0.60 | | 0.20 | 0.44 | 0.65 | 1.09 | 0.20 | 0.34 | 0.54 | 0.78 |
| 0.20 | 0.45 | 0.62 | | 0.20 | 0.44 | 0.66 | 1.11 | 0.20 | 0.35 | 0.54 | 0.79 |
| 0.20 | 0.45 | 0.62 | | 0.20 | 0.45 | 0.67 | 1.12 | 0.20 | 0.36 | 0.54 | 0.80 |
| 0.20 | 0.45 | 0.63 | | 0.20 | 0.46 | 0.67 | 1.13 | 0.20 | 0.37 | 0.54 | 0.80 |
| 0.21 | 0.45 | 0.63 | | 0.20 | 0.47 | 0.67 | 1.14 | 0.21 | 0.37 | 0.54 | 0.82 |
| 0.22 | 0.46 | 0.63 | | 0.20 | 0.49 | 0.68 | 1.14 | 0.21 | 0.38 | 0.54 | 0.82 |
| 0.22 | 0.46 | 0.64 | | 0.21 | 0.49 | 0.68 | 1.17 | 0.21 | 0.38 | 0.55 | 0.82 |
| 0.23 | 0.48 | 0.65 | | 0.21 | 0.50 | 0.70 | 1.20 | 0.21 | 0.41 | 0.55 | 0.84 |
| 0.24 | 0.48 | 0.65 | | 0.21 | 0.50 | 0.70 | | 0.21 | 0.41 | 0.55 | 0.85 |
| 0.28 | 0.49 | 0.66 | | 0.23 | 0.51 | 0.70 | | 0.21 | 0.41 | 0.56 | 0.88 |
| 0.30 | 0.49 | 0.67 | | 0.26 | 0.51 | 0.70 | | 0.21 | 0.41 | 0.57 | 0.88 |
| 0.31 | 0.49 | 0.68 | | 0.26 | 0.52 | 0.73 | | 0.21 | 0.42 | 0.58 | 0.90 |
| 0.34 | 0.49 | 0.68 | | 0.28 | 0.52 | 0.73 | | 0.23 | 0.43 | 0.59 | |
| 0.35 | 0.51 | 0.69 | | 0.28 | 0.53 | 0.73 | | 0.24 | 0.43 | 0.60 | |
| 0.36 | 0.52 | 0.69 | | 0.29 | 0.53 | 0.74 | | 0.24 | 0.43 | 0.60 | |
| 0.37 | 0.52 | 0.71 | | 0.30 | 0.54 | 0.76 | | 0.24 | 0.45 | 0.61 | |
| 0.37 | 0.53 | 0.71 | | 0.30 | 0.54 | 0.76 | | 0.24 | 0.46 | 0.62 | |
| 0.37 | 0.53 | 0.71 | | 0.32 | 0.54 | 0.77 | | 0.25 | 0.46 | 0.63 | |
| 0.37 | 0.54 | 0.72 | | 0.33 | 0.55 | 0.77 | | 0.26 | 0.47 | 0.64 | |
| 0.38 | 0.54 | 0.72 | | 0.36 | 0.55 | 0.78 | | 0.27 | 0.47 | 0.65 | |
| 0.38 | 0.54 | 0.74 | | 0.36 | 0.55 | 0.79 | | 0.27 | 0.47 | 0.66 | |
| 0.39 | 0.54 | 0.76 | | 0.37 | 0.56 | 0.79 | | 0.28 | 0.49 | 0.67 | |
| 0.39 | 0.54 | 0.78 | | 0.37 | 0.56 | 0.79 | | 0.28 | 0.49 | 0.68 | |
| 0.39 | 0.55 | 0.78 | | 0.37 | 0.60 | 0.80 | | 0.29 | 0.49 | 0.70 | |
| 0.40 | 0.55 | 0.81 | | 0.38 | 0.62 | 0.81 | | 0.29 | 0.50 | 0.73 | |
| 0.40 | 0.56 | 0.82 | | 0.38 | 0.62 | 0.81 | | 0.30 | 0.50 | 0.74 | |
| 0.40 | 0.56 | 0.84 | | 0.38 | 0.62 | 0.81 | | 0.30 | 0.50 | 0.74 | |
| 0.42 | 0.56 | 0.85 | | 0.39 | 0.62 | 0.88 | | 0.31 | 0.50 | 0.74 | |
| 0.43 | 0.58 | 0.88 | | 0.41 | 0.63 | 0.94 | | 0.32 | 0.51 | 0.75 | |
| 0.43 | 0.59 | 0.88 | | 0.41 | 0.63 | 1.03 | | 0.33 | 0.53 | 0.75 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 19 | | | | รุ่นการผลิตที่ 20 | | | | รุ่นการผลิตที่ 21 | | | |
| 0.20 | 0.39 | 0.61 | 0.89 | 0.20 | 0.38 | 0.55 | 0.87 | 0.20 | 0.39 | 0.57 | 0.84 |
| 0.20 | 0.39 | 0.61 | | 0.20 | 0.39 | 0.56 | 0.88 | 0.20 | 0.40 | 0.58 | 0.85 |
| 0.20 | 0.39 | 0.62 | | 0.20 | 0.40 | 0.56 | 0.88 | 0.21 | 0.40 | 0.58 | 0.86 |
| 0.20 | 0.40 | 0.62 | | 0.20 | 0.41 | 0.56 | 0.89 | 0.21 | 0.41 | 0.58 | 0.88 |
| 0.21 | 0.40 | 0.63 | | 0.21 | 0.41 | 0.57 | 0.89 | 0.21 | 0.41 | 0.58 | 0.89 |
| 0.21 | 0.40 | 0.63 | | 0.21 | 0.41 | 0.57 | 0.89 | 0.22 | 0.41 | 0.58 | 0.90 |
| 0.21 | 0.40 | 0.64 | | 0.21 | 0.41 | 0.57 | 0.90 | 0.23 | 0.42 | 0.58 | 0.91 |
| 0.21 | 0.42 | 0.64 | | 0.21 | 0.42 | 0.58 | 0.92 | 0.25 | 0.42 | 0.59 | 0.91 |
| 0.21 | 0.42 | 0.65 | | 0.21 | 0.43 | 0.58 | 0.95 | 0.25 | 0.42 | 0.59 | 0.93 |
| 0.21 | 0.43 | 0.65 | | 0.21 | 0.43 | 0.59 | | 0.25 | 0.43 | 0.60 | 0.95 |
| 0.21 | 0.45 | 0.66 | | 0.21 | 0.44 | 0.59 | | 0.27 | 0.44 | 0.60 | 0.96 |
| 0.21 | 0.45 | 0.66 | | 0.24 | 0.44 | 0.60 | | 0.27 | 0.45 | 0.60 | 0.99 |
| 0.22 | 0.46 | 0.69 | | 0.24 | 0.44 | 0.62 | | 0.27 | 0.45 | 0.60 | 1.06 |
| 0.25 | 0.46 | 0.70 | | 0.24 | 0.45 | 0.63 | | 0.28 | 0.45 | 0.65 | 1.13 |
| 0.25 | 0.49 | 0.71 | | 0.25 | 0.46 | 0.63 | | 0.28 | 0.46 | 0.65 | 1.17 |
| 0.25 | 0.51 | 0.72 | | 0.25 | 0.46 | 0.63 | | 0.28 | 0.49 | 0.65 | 1.19 |
| 0.26 | 0.51 | 0.74 | | 0.27 | 0.46 | 0.65 | | 0.29 | 0.49 | 0.67 | |
| 0.27 | 0.51 | 0.74 | | 0.28 | 0.46 | 0.66 | | 0.30 | 0.49 | 0.69 | |
| 0.30 | 0.54 | 0.76 | | 0.28 | 0.47 | 0.66 | | 0.30 | 0.50 | 0.70 | |
| 0.31 | 0.55 | 0.76 | | 0.28 | 0.48 | 0.66 | | 0.30 | 0.50 | 0.71 | |
| 0.33 | 0.55 | 0.76 | | 0.29 | 0.48 | 0.66 | | 0.30 | 0.50 | 0.72 | |
| 0.33 | 0.56 | 0.76 | | 0.29 | 0.49 | 0.67 | | 0.31 | 0.53 | 0.72 | |
| 0.33 | 0.56 | 0.79 | | 0.29 | 0.49 | 0.67 | | 0.31 | 0.53 | 0.72 | |
| 0.35 | 0.56 | 0.79 | | 0.30 | 0.49 | 0.67 | | 0.31 | 0.54 | 0.72 | |
| 0.35 | 0.56 | 0.80 | | 0.30 | 0.50 | 0.67 | | 0.31 | 0.54 | 0.73 | |
| 0.35 | 0.57 | 0.82 | | 0.31 | 0.51 | 0.68 | | 0.32 | 0.54 | 0.74 | |
| 0.35 | 0.57 | 0.82 | | 0.32 | 0.53 | 0.68 | | 0.33 | 0.56 | 0.77 | |
| 0.35 | 0.59 | 0.82 | | 0.32 | 0.54 | 0.70 | | 0.35 | 0.56 | 0.77 | |
| 0.36 | 0.59 | 0.84 | | 0.32 | 0.54 | 0.78 | | 0.38 | 0.57 | 0.79 | |
| 0.37 | 0.60 | 0.85 | | 0.33 | 0.55 | 0.78 | | 0.39 | 0.57 | 0.80 | |
| 0.37 | 0.60 | 0.87 | | 0.34 | 0.55 | 0.80 | | 0.39 | 0.57 | 0.81 | |
| 0.38 | 0.60 | 0.88 | | 0.36 | 0.55 | 0.84 | | 0.39 | 0.57 | 0.84 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|--|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 22 | | | | รุ่นการผลิตที่ 23 | | | | รุ่นการผลิตที่ 24 | | | |
| 0.20 | 0.31 | 0.47 | 0.90 | 0.20 | 0.52 | 0.76 | | 0.20 | 0.27 | 0.48 | 0.97 |
| 0.20 | 0.32 | 0.47 | 0.91 | 0.20 | 0.55 | 0.76 | | 0.20 | 0.28 | 0.48 | 0.98 |
| 0.20 | 0.32 | 0.48 | 0.93 | 0.20 | 0.56 | 0.78 | | 0.20 | 0.28 | 0.48 | 1.00 |
| 0.20 | 0.33 | 0.49 | 0.93 | 0.23 | 0.56 | 0.78 | | 0.20 | 0.28 | 0.49 | 1.01 |
| 0.20 | 0.34 | 0.49 | 0.95 | 0.23 | 0.57 | 0.78 | | 0.20 | 0.29 | 0.50 | 1.02 |
| 0.20 | 0.34 | 0.50 | 0.96 | 0.26 | 0.57 | 0.79 | | 0.20 | 0.29 | 0.60 | 1.06 |
| 0.21 | 0.34 | 0.50 | 0.97 | 0.27 | 0.58 | 0.80 | | 0.21 | 0.29 | 0.61 | 1.06 |
| 0.21 | 0.34 | 0.50 | 0.98 | 0.27 | 0.59 | 0.81 | | 0.21 | 0.29 | 0.62 | 1.06 |
| 0.21 | 0.34 | 0.51 | 0.98 | 0.29 | 0.59 | 0.82 | | 0.21 | 0.30 | 0.64 | 1.08 |
| 0.21 | 0.34 | 0.53 | 1.02 | 0.30 | 0.61 | 0.82 | | 0.21 | 0.31 | 0.64 | 1.10 |
| 0.21 | 0.34 | 0.54 | 1.06 | 0.30 | 0.61 | 0.82 | | 0.21 | 0.33 | 0.65 | 1.10 |
| 0.21 | 0.35 | 0.55 | 1.06 | 0.33 | 0.61 | 0.84 | | 0.21 | 0.34 | 0.65 | 1.11 |
| 0.21 | 0.35 | 0.56 | 1.08 | 0.33 | 0.61 | 0.84 | | 0.21 | 0.34 | 0.66 | |
| 0.21 | 0.36 | 0.60 | 1.09 | 0.38 | 0.62 | 0.85 | | 0.21 | 0.34 | 0.67 | |
| 0.23 | 0.36 | 0.60 | 1.09 | 0.40 | 0.63 | 0.87 | | 0.21 | 0.35 | 0.70 | |
| 0.23 | 0.36 | 0.61 | 1.09 | 0.42 | 0.63 | 0.87 | | 0.21 | 0.36 | 0.71 | |
| 0.23 | 0.36 | 0.61 | | 0.42 | 0.63 | 0.88 | | 0.21 | 0.37 | 0.72 | |
| 0.23 | 0.37 | 0.64 | | 0.43 | 0.63 | 0.88 | | 0.21 | 0.39 | 0.72 | |
| 0.23 | 0.37 | 0.66 | | 0.43 | 0.64 | 0.89 | | 0.21 | 0.39 | 0.74 | |
| 0.23 | 0.37 | 0.69 | | 0.47 | 0.65 | 0.90 | | 0.21 | 0.40 | 0.75 | |
| 0.23 | 0.37 | 0.69 | | 0.47 | 0.66 | 0.90 | | 0.21 | 0.41 | 0.76 | |
| 0.24 | 0.38 | 0.72 | | 0.48 | 0.67 | 0.92 | | 0.21 | 0.41 | 0.77 | |
| 0.24 | 0.39 | 0.75 | | 0.48 | 0.67 | 0.93 | | 0.22 | 0.42 | 0.78 | |
| 0.24 | 0.40 | 0.79 | | 0.48 | 0.67 | 0.94 | | 0.22 | 0.42 | 0.81 | |
| 0.24 | 0.41 | 0.79 | | 0.49 | 0.68 | 0.94 | | 0.23 | 0.42 | 0.84 | |
| 0.27 | 0.44 | 0.83 | | 0.49 | 0.68 | 0.95 | | 0.23 | 0.44 | 0.84 | |
| 0.27 | 0.44 | 0.86 | | 0.50 | 0.71 | 0.96 | | 0.23 | 0.44 | 0.87 | |
| 0.27 | 0.44 | 0.86 | | 0.50 | 0.71 | | | 0.24 | 0.44 | 0.88 | |
| 0.27 | 0.44 | 0.86 | | 0.51 | 0.73 | | | 0.24 | 0.45 | 0.90 | |
| 0.29 | 0.46 | 0.88 | | 0.51 | 0.74 | | | 0.24 | 0.45 | 0.91 | |
| 0.29 | 0.46 | 0.88 | | 0.51 | 0.74 | | | 0.27 | 0.45 | 0.92 | |
| 0.30 | 0.46 | 0.89 | | 0.52 | 0.75 | | | 0.27 | 0.46 | 0.95 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 25 | | | | รุ่นการผลิตที่ 26 | | | | รุ่นการผลิตที่ 27 | | | |
| 0.20 | 0.34 | 0.50 | 0.91 | 0.20 | 0.44 | 0.61 | 0.91 | 0.20 | 0.46 | 0.74 | 0.89 |
| 0.20 | 0.34 | 0.50 | 0.93 | 0.20 | 0.44 | 0.62 | | 0.20 | 0.47 | 0.74 | 0.90 |
| 0.22 | 0.34 | 0.51 | 0.93 | 0.20 | 0.44 | 0.62 | | 0.21 | 0.48 | 0.74 | 0.90 |
| 0.22 | 0.34 | 0.51 | 0.96 | 0.20 | 0.45 | 0.63 | | 0.21 | 0.48 | 0.74 | 0.92 |
| 0.22 | 0.36 | 0.51 | 0.96 | 0.20 | 0.46 | 0.63 | | 0.22 | 0.48 | 0.75 | 0.93 |
| 0.22 | 0.36 | 0.52 | 0.98 | 0.20 | 0.47 | 0.63 | | 0.22 | 0.48 | 0.75 | 0.93 |
| 0.22 | 0.36 | 0.52 | 0.99 | 0.21 | 0.49 | 0.63 | | 0.23 | 0.49 | 0.75 | 0.95 |
| 0.23 | 0.36 | 0.52 | 1.00 | 0.21 | 0.49 | 0.64 | | 0.23 | 0.50 | 0.75 | 0.97 |
| 0.23 | 0.37 | 0.62 | 1.03 | 0.21 | 0.50 | 0.64 | | 0.24 | 0.51 | 0.75 | 0.97 |
| 0.23 | 0.37 | 0.63 | 1.03 | 0.21 | 0.51 | 0.64 | | 0.24 | 0.52 | 0.76 | 0.97 |
| 0.23 | 0.38 | 0.64 | 1.04 | 0.21 | 0.51 | 0.64 | | 0.25 | 0.53 | 0.76 | 0.98 |
| 0.24 | 0.38 | 0.65 | 1.05 | 0.21 | 0.51 | 0.64 | | 0.26 | 0.54 | 0.76 | 0.99 |
| 0.25 | 0.38 | 0.68 | 1.05 | 0.21 | 0.52 | 0.66 | | 0.28 | 0.55 | 0.76 | 1.00 |
| 0.25 | 0.40 | 0.69 | 1.06 | 0.22 | 0.52 | 0.66 | | 0.29 | 0.55 | 0.76 | 1.01 |
| 0.26 | 0.40 | 0.70 | 1.07 | 0.22 | 0.52 | 0.67 | | 0.29 | 0.57 | 0.77 | 1.02 |
| 0.27 | 0.40 | 0.71 | 1.08 | 0.23 | 0.53 | 0.67 | | 0.29 | 0.60 | 0.77 | 1.02 |
| 0.27 | 0.41 | 0.72 | | 0.23 | 0.53 | 0.67 | | 0.29 | 0.61 | 0.78 | |
| 0.28 | 0.41 | 0.73 | | 0.26 | 0.53 | 0.68 | | 0.30 | 0.62 | 0.79 | |
| 0.28 | 0.42 | 0.73 | | 0.27 | 0.55 | 0.68 | | 0.31 | 0.62 | 0.79 | |
| 0.29 | 0.43 | 0.74 | | 0.29 | 0.55 | 0.69 | | 0.32 | 0.62 | 0.80 | |
| 0.29 | 0.44 | 0.74 | | 0.30 | 0.56 | 0.70 | | 0.32 | 0.63 | 0.81 | |
| 0.29 | 0.44 | 0.75 | | 0.33 | 0.56 | 0.70 | | 0.36 | 0.64 | 0.82 | |
| 0.29 | 0.46 | 0.79 | | 0.33 | 0.57 | 0.72 | | 0.37 | 0.64 | 0.84 | |
| 0.29 | 0.46 | 0.79 | | 0.34 | 0.57 | 0.74 | | 0.38 | 0.67 | 0.85 | |
| 0.29 | 0.48 | 0.80 | | 0.34 | 0.58 | 0.74 | | 0.38 | 0.69 | 0.86 | |
| 0.30 | 0.48 | 0.81 | | 0.34 | 0.59 | 0.76 | | 0.40 | 0.70 | 0.86 | |
| 0.31 | 0.48 | 0.84 | | 0.37 | 0.60 | 0.80 | | 0.41 | 0.70 | 0.86 | |
| 0.31 | 0.48 | 0.86 | | 0.37 | 0.60 | 0.81 | | 0.41 | 0.70 | 0.87 | |
| 0.32 | 0.48 | 0.87 | | 0.39 | 0.60 | 0.84 | | 0.43 | 0.70 | 0.87 | |
| 0.32 | 0.49 | 0.89 | | 0.40 | 0.60 | 0.85 | | 0.43 | 0.70 | 0.87 | |
| 0.32 | 0.49 | 0.90 | | 0.43 | 0.61 | 0.87 | | 0.45 | 0.74 | 0.87 | |
| 0.33 | 0.50 | 0.91 | | 0.43 | 0.61 | 0.88 | | 0.46 | 0.74 | 0.88 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 28 | | | | รุ่นการผลิตที่ 29 | | | | รุ่นการผลิตที่ 30 | | | |
| 0.20 | 0.48 | 0.65 | 0.87 | 0.20 | 0.46 | 0.68 | 0.90 | 0.20 | 0.34 | 0.65 | 0.97 |
| 0.22 | 0.48 | 0.65 | 0.91 | 0.20 | 0.46 | 0.68 | 0.92 | 0.20 | 0.34 | 0.66 | 0.97 |
| 0.24 | 0.51 | 0.66 | 0.92 | 0.20 | 0.48 | 0.68 | 0.92 | 0.20 | 0.35 | 0.66 | 0.99 |
| 0.26 | 0.52 | 0.67 | 0.93 | 0.20 | 0.49 | 0.69 | 0.94 | 0.20 | 0.37 | 0.66 | 0.99 |
| 0.26 | 0.53 | 0.68 | 0.96 | 0.21 | 0.49 | 0.69 | 0.94 | 0.20 | 0.38 | 0.66 | 1.00 |
| 0.27 | 0.53 | 0.68 | 0.97 | 0.25 | 0.49 | 0.69 | 0.95 | 0.20 | 0.38 | 0.66 | 1.01 |
| 0.27 | 0.53 | 0.68 | 1.01 | 0.26 | 0.49 | 0.72 | 0.96 | 0.20 | 0.39 | 0.68 | 1.02 |
| 0.28 | 0.53 | 0.68 | 1.01 | 0.26 | 0.50 | 0.73 | 0.98 | 0.20 | 0.39 | 0.70 | 1.02 |
| 0.29 | 0.54 | 0.69 | 1.02 | 0.26 | 0.50 | 0.73 | 0.99 | 0.21 | 0.40 | 0.70 | 1.02 |
| 0.29 | 0.54 | 0.69 | 1.04 | 0.27 | 0.50 | 0.74 | 0.99 | 0.22 | 0.41 | 0.71 | |
| 0.29 | 0.54 | 0.69 | 1.05 | 0.27 | 0.51 | 0.74 | 1.00 | 0.22 | 0.42 | 0.72 | |
| 0.30 | 0.55 | 0.70 | 1.08 | 0.28 | 0.51 | 0.75 | 1.00 | 0.22 | 0.42 | 0.72 | |
| 0.31 | 0.55 | 0.70 | 1.09 | 0.29 | 0.52 | 0.75 | 1.01 | 0.23 | 0.43 | 0.73 | |
| 0.31 | 0.56 | 0.70 | 1.12 | 0.31 | 0.54 | 0.75 | 1.06 | 0.23 | 0.44 | 0.73 | |
| 0.33 | 0.56 | 0.70 | 1.13 | 0.31 | 0.54 | 0.75 | 1.06 | 0.24 | 0.47 | 0.73 | |
| 0.33 | 0.56 | 0.71 | 1.13 | 0.32 | 0.56 | 0.75 | 1.07 | 0.24 | 0.48 | 0.73 | |
| 0.33 | 0.56 | 0.71 | | 0.32 | 0.57 | 0.75 | | 0.26 | 0.49 | 0.74 | |
| 0.34 | 0.56 | 0.71 | | 0.33 | 0.57 | 0.76 | | 0.26 | 0.50 | 0.75 | |
| 0.35 | 0.58 | 0.71 | | 0.33 | 0.58 | 0.76 | | 0.27 | 0.50 | 0.76 | |
| 0.37 | 0.58 | 0.71 | | 0.33 | 0.59 | 0.80 | | 0.27 | 0.50 | 0.76 | |
| 0.37 | 0.59 | 0.71 | | 0.33 | 0.60 | 0.80 | | 0.29 | 0.51 | 0.79 | |
| 0.37 | 0.59 | 0.72 | | 0.34 | 0.61 | 0.80 | | 0.29 | 0.55 | 0.80 | |
| 0.37 | 0.59 | 0.72 | | 0.34 | 0.63 | 0.81 | | 0.30 | 0.58 | 0.81 | |
| 0.39 | 0.59 | 0.72 | | 0.36 | 0.63 | 0.82 | | 0.31 | 0.59 | 0.83 | |
| 0.40 | 0.60 | 0.74 | | 0.37 | 0.64 | 0.82 | | 0.31 | 0.60 | 0.85 | |
| 0.40 | 0.60 | 0.75 | | 0.37 | 0.64 | 0.83 | | 0.31 | 0.60 | 0.87 | |
| 0.43 | 0.60 | 0.82 | | 0.40 | 0.64 | 0.85 | | 0.32 | 0.61 | 0.88 | |
| 0.43 | 0.60 | 0.83 | | 0.41 | 0.66 | 0.86 | | 0.32 | 0.62 | 0.88 | |
| 0.44 | 0.61 | 0.84 | | 0.42 | 0.66 | 0.86 | | 0.33 | 0.62 | 0.88 | |
| 0.46 | 0.61 | 0.86 | | 0.43 | 0.67 | 0.86 | | 0.34 | 0.62 | 0.91 | |
| 0.47 | 0.62 | 0.87 | | 0.45 | 0.67 | 0.86 | | 0.34 | 0.62 | 0.93 | |
| 0.47 | 0.64 | 0.87 | | 0.45 | 0.68 | 0.89 | | 0.34 | 0.62 | 0.96 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 31 | | | | รุ่นการผลิตที่ 32 | | | | รุ่นการผลิตที่ 33 | | | |
| 0.20 | 0.39 | 0.61 | 0.83 | 0.20 | 0.44 | 0.68 | 0.95 | 0.20 | 0.34 | 0.60 | 0.86 |
| 0.20 | 0.39 | 0.61 | 0.83 | 0.20 | 0.44 | 0.69 | 0.96 | 0.20 | 0.35 | 0.60 | 0.88 |
| 0.20 | 0.40 | 0.62 | 0.84 | 0.20 | 0.45 | 0.69 | | 0.20 | 0.36 | 0.61 | 0.88 |
| 0.20 | 0.41 | 0.62 | 0.85 | 0.23 | 0.45 | 0.70 | | 0.20 | 0.38 | 0.62 | 0.88 |
| 0.21 | 0.43 | 0.64 | 0.86 | 0.24 | 0.45 | 0.72 | | 0.20 | 0.39 | 0.62 | 0.88 |
| 0.21 | 0.43 | 0.64 | 0.89 | 0.25 | 0.46 | 0.72 | | 0.20 | 0.41 | 0.63 | 0.88 |
| 0.22 | 0.44 | 0.65 | 0.89 | 0.25 | 0.46 | 0.72 | | 0.20 | 0.42 | 0.63 | 0.89 |
| 0.22 | 0.44 | 0.66 | 0.90 | 0.25 | 0.47 | 0.75 | | 0.20 | 0.42 | 0.64 | 0.89 |
| 0.23 | 0.44 | 0.66 | 0.91 | 0.25 | 0.47 | 0.75 | | 0.21 | 0.42 | 0.72 | 0.89 |
| 0.24 | 0.45 | 0.67 | 0.92 | 0.27 | 0.47 | 0.75 | | 0.22 | 0.43 | 0.73 | |
| 0.25 | 0.45 | 0.68 | 0.93 | 0.28 | 0.49 | 0.75 | | 0.22 | 0.44 | 0.73 | |
| 0.25 | 0.48 | 0.68 | 0.95 | 0.28 | 0.49 | 0.76 | | 0.22 | 0.48 | 0.74 | |
| 0.26 | 0.49 | 0.68 | 0.95 | 0.29 | 0.51 | 0.76 | | 0.22 | 0.48 | 0.74 | |
| 0.28 | 0.50 | 0.68 | 0.96 | 0.31 | 0.52 | 0.76 | | 0.22 | 0.49 | 0.74 | |
| 0.28 | 0.52 | 0.69 | 0.97 | 0.31 | 0.54 | 0.77 | | 0.22 | 0.49 | 0.75 | |
| 0.29 | 0.55 | 0.69 | 0.98 | 0.31 | 0.54 | 0.77 | | 0.23 | 0.50 | 0.75 | |
| 0.30 | 0.55 | 0.69 | | 0.32 | 0.55 | 0.79 | | 0.24 | 0.53 | 0.76 | |
| 0.31 | 0.55 | 0.70 | | 0.32 | 0.55 | 0.79 | | 0.25 | 0.54 | 0.76 | |
| 0.31 | 0.55 | 0.71 | | 0.33 | 0.57 | 0.80 | | 0.25 | 0.54 | 0.77 | |
| 0.31 | 0.55 | 0.71 | | 0.33 | 0.58 | 0.80 | | 0.25 | 0.54 | 0.77 | |
| 0.32 | 0.55 | 0.72 | | 0.35 | 0.58 | 0.83 | | 0.26 | 0.55 | 0.77 | |
| 0.33 | 0.55 | 0.73 | | 0.35 | 0.61 | 0.83 | | 0.26 | 0.56 | 0.78 | |
| 0.35 | 0.56 | 0.75 | | 0.35 | 0.61 | 0.83 | | 0.27 | 0.56 | 0.79 | |
| 0.35 | 0.57 | 0.75 | | 0.36 | 0.62 | 0.84 | | 0.27 | 0.57 | 0.79 | |
| 0.35 | 0.57 | 0.76 | | 0.36 | 0.63 | 0.85 | | 0.28 | 0.57 | 0.79 | |
| 0.35 | 0.59 | 0.76 | | 0.40 | 0.66 | 0.88 | | 0.29 | 0.57 | 0.80 | |
| 0.35 | 0.59 | 0.77 | | 0.41 | 0.66 | 0.88 | | 0.30 | 0.58 | 0.80 | |
| 0.36 | 0.60 | 0.77 | | 0.41 | 0.67 | 0.88 | | 0.30 | 0.58 | 0.81 | |
| 0.36 | 0.60 | 0.78 | | 0.43 | 0.67 | 0.88 | | 0.31 | 0.59 | 0.82 | |
| 0.36 | 0.60 | 0.80 | | 0.43 | 0.68 | 0.89 | | 0.31 | 0.59 | 0.84 | |
| 0.37 | 0.60 | 0.80 | | 0.43 | 0.68 | 0.91 | | 0.32 | 0.59 | 0.84 | |
| 0.38 | 0.61 | 0.82 | | 0.44 | 0.68 | 0.93 | | 0.33 | 0.59 | 0.85 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 34 | | | | รุ่นการผลิตที่ 35 | | | | รุ่นการผลิตที่ 36 | | | |
| 0.20 | 0.34 | 0.56 | 0.90 | 0.20 | 0.29 | 0.52 | 0.86 | 0.20 | 0.43 | 0.63 | 0.86 |
| 0.20 | 0.35 | 0.56 | 0.92 | 0.20 | 0.30 | 0.54 | 0.86 | 0.20 | 0.43 | 0.63 | 0.87 |
| 0.20 | 0.35 | 0.57 | 0.92 | 0.20 | 0.30 | 0.56 | 0.88 | 0.20 | 0.46 | 0.65 | 0.89 |
| 0.20 | 0.35 | 0.58 | 0.94 | 0.21 | 0.31 | 0.58 | 0.93 | 0.20 | 0.47 | 0.65 | 0.90 |
| 0.20 | 0.36 | 0.58 | 0.95 | 0.21 | 0.32 | 0.60 | 0.93 | 0.20 | 0.47 | 0.65 | 0.91 |
| 0.21 | 0.36 | 0.58 | 0.97 | 0.21 | 0.33 | 0.62 | 0.94 | 0.21 | 0.47 | 0.65 | 0.92 |
| 0.22 | 0.37 | 0.59 | 0.98 | 0.22 | 0.33 | 0.64 | 0.95 | 0.24 | 0.47 | 0.65 | 0.93 |
| 0.22 | 0.37 | 0.59 | 1.00 | 0.22 | 0.33 | 0.66 | | 0.24 | 0.48 | 0.67 | 0.93 |
| 0.22 | 0.39 | 0.61 | 1.02 | 0.22 | 0.33 | 0.68 | | 0.28 | 0.49 | 0.68 | 0.93 |
| 0.23 | 0.39 | 0.61 | 1.03 | 0.22 | 0.35 | 0.69 | | 0.28 | 0.50 | 0.69 | 0.94 |
| 0.23 | 0.42 | 0.62 | 1.09 | 0.22 | 0.35 | 0.69 | | 0.28 | 0.50 | 0.69 | 0.96 |
| 0.23 | 0.43 | 0.63 | 1.17 | 0.22 | 0.35 | 0.72 | | 0.32 | 0.50 | 0.70 | 1.05 |
| 0.23 | 0.43 | 0.65 | 1.17 | 0.23 | 0.35 | 0.72 | | 0.32 | 0.50 | 0.70 | 1.07 |
| 0.23 | 0.43 | 0.65 | | 0.23 | 0.36 | 0.73 | | 0.32 | 0.51 | 0.71 | 1.10 |
| 0.23 | 0.44 | 0.68 | | 0.23 | 0.36 | 0.73 | | 0.33 | 0.51 | 0.72 | 1.14 |
| 0.23 | 0.44 | 0.71 | | 0.23 | 0.36 | 0.73 | | 0.33 | 0.52 | 0.72 | 1.14 |
| 0.24 | 0.44 | 0.72 | | 0.23 | 0.36 | 0.74 | | 0.33 | 0.52 | 0.73 | |
| 0.24 | 0.45 | 0.76 | | 0.23 | 0.36 | 0.74 | | 0.34 | 0.52 | 0.73 | |
| 0.24 | 0.46 | 0.76 | | 0.23 | 0.36 | 0.74 | | 0.35 | 0.53 | 0.73 | |
| 0.25 | 0.46 | 0.78 | | 0.24 | 0.36 | 0.74 | | 0.35 | 0.54 | 0.75 | |
| 0.26 | 0.46 | 0.78 | | 0.24 | 0.36 | 0.76 | | 0.38 | 0.54 | 0.75 | |
| 0.28 | 0.46 | 0.80 | | 0.24 | 0.36 | 0.79 | | 0.39 | 0.56 | 0.76 | |
| 0.28 | 0.47 | 0.80 | | 0.24 | 0.37 | 0.79 | | 0.39 | 0.56 | 0.76 | |
| 0.29 | 0.47 | 0.81 | | 0.25 | 0.37 | 0.79 | | 0.39 | 0.56 | 0.78 | |
| 0.29 | 0.48 | 0.81 | | 0.25 | 0.37 | 0.79 | | 0.39 | 0.57 | 0.78 | |
| 0.31 | 0.49 | 0.82 | | 0.25 | 0.37 | 0.82 | | 0.39 | 0.59 | 0.79 | |
| 0.31 | 0.50 | 0.85 | | 0.26 | 0.39 | 0.82 | | 0.39 | 0.59 | 0.84 | |
| 0.31 | 0.50 | 0.86 | | 0.26 | 0.42 | 0.84 | | 0.41 | 0.60 | 0.84 | |
| 0.32 | 0.51 | 0.86 | | 0.26 | 0.44 | 0.84 | | 0.41 | 0.60 | 0.84 | |
| 0.32 | 0.51 | 0.88 | | 0.27 | 0.46 | 0.84 | | 0.42 | 0.60 | 0.84 | |
| 0.33 | 0.52 | 0.89 | | 0.27 | 0.48 | 0.85 | | 0.43 | 0.62 | 0.85 | |
| 0.33 | 0.56 | 0.90 | | 0.28 | 0.50 | 0.85 | | 0.43 | 0.62 | 0.86 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 37 | | | | รุ่นการผลิตที่ 38 | | | | รุ่นการผลิตที่ 39 | | | |
| 0.20 | 0.46 | 0.62 | 0.93 | 0.20 | 0.43 | 0.64 | 0.98 | 0.20 | 0.52 | 0.78 | 1.03 |
| 0.22 | 0.47 | 0.62 | 0.95 | 0.20 | 0.44 | 0.65 | 1.01 | 0.20 | 0.52 | 0.79 | 1.03 |
| 0.22 | 0.48 | 0.62 | 0.96 | 0.21 | 0.44 | 0.65 | 1.02 | 0.20 | 0.53 | 0.80 | 1.05 |
| 0.24 | 0.48 | 0.62 | 0.98 | 0.22 | 0.44 | 0.65 | 1.06 | 0.21 | 0.55 | 0.82 | 1.06 |
| 0.25 | 0.49 | 0.64 | 0.98 | 0.25 | 0.44 | 0.66 | 1.06 | 0.21 | 0.55 | 0.82 | 1.06 |
| 0.25 | 0.49 | 0.64 | 1.00 | 0.26 | 0.45 | 0.66 | 1.07 | 0.23 | 0.56 | 0.83 | |
| 0.25 | 0.50 | 0.64 | 1.03 | 0.27 | 0.46 | 0.66 | 1.07 | 0.25 | 0.56 | 0.83 | |
| 0.26 | 0.50 | 0.65 | 1.05 | 0.28 | 0.48 | 0.67 | 1.08 | 0.28 | 0.56 | 0.85 | |
| 0.26 | 0.51 | 0.66 | 1.06 | 0.28 | 0.50 | 0.68 | 1.08 | 0.30 | 0.56 | 0.85 | |
| 0.26 | 0.51 | 0.66 | 1.06 | 0.30 | 0.50 | 0.68 | | 0.32 | 0.57 | 0.85 | |
| 0.29 | 0.52 | 0.66 | 1.07 | 0.30 | 0.51 | 0.69 | | 0.32 | 0.57 | 0.86 | |
| 0.29 | 0.53 | 0.67 | 1.08 | 0.31 | 0.52 | 0.70 | | 0.33 | 0.58 | 0.87 | |
| 0.30 | 0.54 | 0.67 | 1.09 | 0.31 | 0.53 | 0.70 | | 0.33 | 0.59 | 0.88 | |
| 0.30 | 0.55 | 0.67 | | 0.32 | 0.54 | 0.71 | | 0.34 | 0.59 | 0.88 | |
| 0.30 | 0.55 | 0.70 | | 0.32 | 0.54 | 0.75 | | 0.35 | 0.60 | 0.88 | |
| 0.31 | 0.55 | 0.72 | | 0.33 | 0.54 | 0.78 | | 0.37 | 0.60 | 0.89 | |
| 0.32 | 0.57 | 0.74 | | 0.33 | 0.56 | 0.78 | | 0.37 | 0.61 | 0.89 | |
| 0.33 | 0.57 | 0.75 | | 0.34 | 0.57 | 0.78 | | 0.40 | 0.62 | 0.90 | |
| 0.34 | 0.57 | 0.76 | | 0.34 | 0.57 | 0.81 | | 0.40 | 0.64 | 0.91 | |
| 0.35 | 0.58 | 0.78 | | 0.36 | 0.58 | 0.81 | | 0.41 | 0.65 | 0.92 | |
| 0.35 | 0.59 | 0.81 | | 0.36 | 0.58 | 0.84 | | 0.41 | 0.66 | 0.93 | |
| 0.37 | 0.59 | 0.81 | | 0.36 | 0.59 | 0.86 | | 0.42 | 0.68 | 0.93 | |
| 0.38 | 0.59 | 0.84 | | 0.37 | 0.59 | 0.86 | | 0.42 | 0.68 | 0.93 | |
| 0.38 | 0.59 | 0.85 | | 0.37 | 0.62 | 0.87 | | 0.45 | 0.71 | 0.95 | |
| 0.38 | 0.60 | 0.85 | | 0.38 | 0.63 | 0.88 | | 0.46 | 0.71 | 0.95 | |
| 0.39 | 0.60 | 0.85 | | 0.39 | 0.63 | 0.88 | | 0.46 | 0.73 | 0.96 | |
| 0.40 | 0.61 | 0.85 | | 0.40 | 0.63 | 0.89 | | 0.46 | 0.73 | 0.98 | |
| 0.42 | 0.61 | 0.90 | | 0.41 | 0.63 | 0.91 | | 0.50 | 0.74 | 1.01 | |
| 0.43 | 0.61 | 0.91 | | 0.41 | 0.63 | 0.92 | | 0.50 | 0.75 | 1.02 | |
| 0.44 | 0.61 | 0.91 | | 0.42 | 0.63 | 0.92 | | 0.50 | 0.77 | 1.02 | |
| 0.45 | 0.61 | 0.92 | | 0.42 | 0.63 | 0.93 | | 0.50 | 0.77 | 1.03 | |
| 0.46 | 0.62 | 0.93 | | 0.42 | 0.64 | 0.95 | | 0.50 | 0.77 | 1.03 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 40 | | | | รุ่นการผลิตที่ 41 | | | | รุ่นการผลิตที่ 42 | | | |
| 0.20 | 0.46 | 0.69 | 0.82 | 0.20 | 0.46 | 0.63 | 0.87 | 0.20 | 0.32 | 0.52 | 0.85 |
| 0.20 | 0.46 | 0.69 | 0.82 | 0.20 | 0.46 | 0.63 | 0.87 | 0.20 | 0.32 | 0.52 | 0.86 |
| 0.21 | 0.47 | 0.69 | 0.83 | 0.22 | 0.46 | 0.63 | 0.88 | 0.20 | 0.33 | 0.53 | 0.87 |
| 0.22 | 0.47 | 0.70 | 0.84 | 0.24 | 0.46 | 0.64 | 0.88 | 0.20 | 0.33 | 0.55 | 0.87 |
| 0.22 | 0.49 | 0.70 | 0.84 | 0.28 | 0.47 | 0.64 | 0.89 | 0.20 | 0.33 | 0.58 | 0.88 |
| 0.22 | 0.50 | 0.70 | 0.85 | 0.27 | 0.47 | 0.64 | 0.89 | 0.20 | 0.34 | 0.58 | 0.88 |
| 0.23 | 0.50 | 0.71 | 0.85 | 0.27 | 0.48 | 0.64 | 0.90 | 0.20 | 0.34 | 0.58 | 0.88 |
| 0.24 | 0.52 | 0.72 | 0.86 | 0.27 | 0.48 | 0.66 | 0.92 | 0.20 | 0.34 | 0.58 | 0.91 |
| 0.24 | 0.52 | 0.72 | 0.87 | 0.28 | 0.51 | 0.66 | 0.92 | 0.21 | 0.34 | 0.58 | 0.91 |
| 0.27 | 0.52 | 0.72 | 0.89 | 0.28 | 0.53 | 0.67 | 0.95 | 0.22 | 0.35 | 0.59 | 0.94 |
| 0.29 | 0.53 | 0.72 | 0.90 | 0.28 | 0.53 | 0.67 | 1.01 | 0.22 | 0.37 | 0.60 | 0.94 |
| 0.31 | 0.55 | 0.72 | 0.91 | 0.29 | 0.53 | 0.67 | 1.02 | 0.22 | 0.37 | 0.62 | 0.96 |
| 0.31 | 0.55 | 0.73 | 0.93 | 0.29 | 0.53 | 0.67 | 1.04 | 0.22 | 0.38 | 0.64 | 0.97 |
| 0.31 | 0.57 | 0.73 | | 0.29 | 0.53 | 0.70 | 1.07 | 0.22 | 0.38 | 0.65 | 0.98 |
| 0.35 | 0.58 | 0.73 | | 0.33 | 0.54 | 0.71 | 1.08 | 0.22 | 0.38 | 0.68 | |
| 0.36 | 0.58 | 0.73 | | 0.34 | 0.54 | 0.72 | 1.08 | 0.21 | 0.39 | 0.70 | |
| 0.37 | 0.59 | 0.73 | | 0.34 | 0.54 | 0.72 | | 0.22 | 0.39 | 0.70 | |
| 0.38 | 0.60 | 0.73 | | 0.36 | 0.55 | 0.72 | | 0.22 | 0.40 | 0.72 | |
| 0.38 | 0.60 | 0.73 | | 0.37 | 0.55 | 0.73 | | 0.24 | 0.41 | 0.72 | |
| 0.38 | 0.61 | 0.74 | | 0.38 | 0.56 | 0.74 | | 0.24 | 0.41 | 0.72 | |
| 0.39 | 0.61 | 0.74 | | 0.38 | 0.56 | 0.75 | | 0.25 | 0.42 | 0.75 | |
| 0.39 | 0.61 | 0.74 | | 0.39 | 0.57 | 0.75 | | 0.26 | 0.43 | 0.75 | |
| 0.39 | 0.63 | 0.74 | | 0.39 | 0.57 | 0.75 | | 0.26 | 0.44 | 0.76 | |
| 0.39 | 0.64 | 0.76 | | 0.40 | 0.57 | 0.75 | | 0.27 | 0.44 | 0.76 | |
| 0.40 | 0.64 | 0.76 | | 0.41 | 0.57 | 0.75 | | 0.28 | 0.44 | 0.77 | |
| 0.40 | 0.65 | 0.76 | | 0.42 | 0.57 | 0.76 | | 0.28 | 0.46 | 0.78 | |
| 0.41 | 0.65 | 0.77 | | 0.42 | 0.58 | 0.80 | | 0.30 | 0.47 | 0.80 | |
| 0.41 | 0.66 | 0.77 | | 0.42 | 0.58 | 0.83 | | 0.31 | 0.48 | 0.81 | |
| 0.42 | 0.68 | 0.78 | | 0.42 | 0.59 | 0.83 | | 0.31 | 0.50 | 0.82 | |
| 0.43 | 0.68 | 0.79 | | 0.44 | 0.59 | 0.84 | | 0.31 | 0.50 | 0.83 | |
| 0.45 | 0.68 | 0.80 | | 0.44 | 0.60 | 0.85 | | 0.31 | 0.51 | 0.83 | |
| 0.46 | 0.68 | 0.81 | | 0.45 | 0.62 | 0.85 | | 0.32 | 0.51 | 0.85 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 43 | | | | รุ่นการผลิตที่ 44 | | | | รุ่นการผลิตที่ 45 | | | |
| 0.20 | 0.33 | 0.55 | 0.81 | 0.20 | 0.30 | 0.48 | 0.91 | 0.20 | 0.42 | 0.64 | 0.88 |
| 0.20 | 0.34 | 0.55 | 0.82 | 0.20 | 0.30 | 0.48 | 0.91 | 0.20 | 0.43 | 0.65 | 0.88 |
| 0.20 | 0.34 | 0.56 | 0.83 | 0.20 | 0.30 | 0.48 | 0.92 | 0.20 | 0.43 | 0.66 | 0.88 |
| 0.20 | 0.34 | 0.57 | 0.84 | 0.20 | 0.31 | 0.49 | 0.95 | 0.20 | 0.44 | 0.66 | 0.88 |
| 0.20 | 0.35 | 0.59 | 0.84 | 0.20 | 0.33 | 0.49 | 0.96 | 0.20 | 0.45 | 0.67 | 0.88 |
| 0.21 | 0.36 | 0.59 | 0.87 | 0.20 | 0.33 | 0.49 | 0.96 | 0.21 | 0.45 | 0.67 | 0.88 |
| 0.22 | 0.37 | 0.59 | 0.89 | 0.20 | 0.36 | 0.50 | 0.98 | 0.22 | 0.47 | 0.67 | 0.89 |
| 0.22 | 0.37 | 0.60 | 0.90 | 0.20 | 0.36 | 0.53 | 0.98 | 0.22 | 0.48 | 0.67 | 0.90 |
| 0.22 | 0.38 | 0.60 | 0.91 | 0.21 | 0.37 | 0.57 | 0.99 | 0.22 | 0.48 | 0.69 | |
| 0.23 | 0.39 | 0.61 | 0.94 | 0.22 | 0.37 | 0.61 | 1.01 | 0.23 | 0.49 | 0.71 | |
| 0.23 | 0.39 | 0.61 | 0.96 | 0.22 | 0.37 | 0.62 | | 0.23 | 0.49 | 0.73 | |
| 0.23 | 0.40 | 0.62 | 0.97 | 0.22 | 0.38 | 0.62 | | 0.23 | 0.49 | 0.74 | |
| 0.23 | 0.40 | 0.63 | 0.99 | 0.22 | 0.38 | 0.62 | | 0.23 | 0.49 | 0.74 | |
| 0.23 | 0.40 | 0.63 | 1.00 | 0.22 | 0.40 | 0.65 | | 0.23 | 0.50 | 0.74 | |
| 0.23 | 0.41 | 0.64 | 1.02 | 0.22 | 0.40 | 0.66 | | 0.23 | 0.50 | 0.75 | |
| 0.23 | 0.41 | 0.64 | 1.03 | 0.22 | 0.41 | 0.70 | | 0.25 | 0.55 | 0.75 | |
| 0.23 | 0.41 | 0.65 | | 0.22 | 0.42 | 0.71 | | 0.25 | 0.56 | 0.76 | |
| 0.23 | 0.42 | 0.65 | | 0.22 | 0.43 | 0.71 | | 0.25 | 0.56 | 0.76 | |
| 0.23 | 0.43 | 0.67 | | 0.22 | 0.43 | 0.73 | | 0.25 | 0.56 | 0.76 | |
| 0.23 | 0.43 | 0.69 | | 0.22 | 0.43 | 0.73 | | 0.27 | 0.57 | 0.77 | |
| 0.23 | 0.44 | 0.69 | | 0.23 | 0.43 | 0.73 | | 0.27 | 0.59 | 0.77 | |
| 0.23 | 0.44 | 0.70 | | 0.23 | 0.44 | 0.76 | | 0.30 | 0.60 | 0.77 | |
| 0.23 | 0.44 | 0.70 | | 0.23 | 0.44 | 0.77 | | 0.30 | 0.60 | 0.78 | |
| 0.24 | 0.45 | 0.72 | | 0.23 | 0.44 | 0.78 | | 0.30 | 0.60 | 0.78 | |
| 0.25 | 0.46 | 0.73 | | 0.23 | 0.45 | 0.79 | | 0.30 | 0.60 | 0.79 | |
| 0.26 | 0.47 | 0.73 | | 0.25 | 0.45 | 0.79 | | 0.31 | 0.60 | 0.79 | |
| 0.26 | 0.48 | 0.73 | | 0.25 | 0.45 | 0.80 | | 0.33 | 0.61 | 0.80 | |
| 0.27 | 0.49 | 0.74 | | 0.25 | 0.45 | 0.83 | | 0.33 | 0.61 | 0.84 | |
| 0.28 | 0.51 | 0.76 | | 0.25 | 0.45 | 0.87 | | 0.34 | 0.61 | 0.85 | |
| 0.28 | 0.51 | 0.77 | | 0.28 | 0.46 | 0.88 | | 0.36 | 0.61 | 0.85 | |
| 0.29 | 0.52 | 0.78 | | 0.28 | 0.46 | 0.90 | | 0.38 | 0.63 | 0.85 | |
| 0.30 | 0.53 | 0.81 | | 0.29 | 0.47 | 0.90 | | 0.41 | 0.64 | 0.86 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 46 | | | | รุ่นการผลิตที่ 47 | | | | รุ่นการผลิตที่ 48 | | | |
| 0.20 | 0.43 | 0.62 | 0.97 | 0.20 | 0.51 | 0.68 | 1.02 | 0.20 | 0.42 | 0.58 | 0.90 |
| 0.22 | 0.43 | 0.63 | 0.98 | 0.23 | 0.51 | 0.70 | 1.03 | 0.20 | 0.44 | 0.58 | 0.95 |
| 0.24 | 0.43 | 0.64 | 0.98 | 0.25 | 0.51 | 0.70 | 1.04 | 0.23 | 0.45 | 0.59 | 0.98 |
| 0.26 | 0.45 | 0.64 | 0.99 | 0.27 | 0.52 | 0.70 | 1.07 | 0.26 | 0.46 | 0.60 | 1.00 |
| 0.27 | 0.46 | 0.65 | 0.99 | 0.29 | 0.52 | 0.71 | 1.08 | 0.26 | 0.47 | 0.60 | 1.03 |
| 0.27 | 0.47 | 0.65 | 0.99 | 0.29 | 0.54 | 0.71 | 1.09 | 0.27 | 0.47 | 0.60 | 1.03 |
| 0.28 | 0.47 | 0.65 | 1.00 | 0.32 | 0.56 | 0.71 | 1.09 | 0.27 | 0.48 | 0.61 | 1.05 |
| 0.28 | 0.48 | 0.65 | 1.01 | 0.32 | 0.56 | 0.72 | 1.11 | 0.27 | 0.48 | 0.61 | 1.06 |
| 0.28 | 0.49 | 0.68 | 1.01 | 0.32 | 0.56 | 0.73 | 1.11 | 0.27 | 0.48 | 0.63 | 1.10 |
| 0.29 | 0.50 | 0.69 | 1.02 | 0.33 | 0.56 | 0.74 | 1.12 | 0.29 | 0.50 | 0.63 | 1.12 |
| 0.30 | 0.50 | 0.69 | 1.04 | 0.33 | 0.57 | 0.74 | | 0.29 | 0.50 | 0.63 | 1.16 |
| 0.32 | 0.50 | 0.71 | 1.05 | 0.34 | 0.58 | 0.80 | | 0.29 | 0.51 | 0.63 | 1.16 |
| 0.33 | 0.51 | 0.73 | 1.06 | 0.35 | 0.59 | 0.80 | | 0.30 | 0.51 | 0.64 | 1.19 |
| 0.34 | 0.51 | 0.73 | 1.06 | 0.36 | 0.59 | 0.81 | | 0.31 | 0.51 | 0.64 | 1.20 |
| 0.34 | 0.51 | 0.76 | 1.08 | 0.36 | 0.59 | 0.81 | | 0.31 | 0.52 | 0.65 | 1.21 |
| 0.34 | 0.52 | 0.76 | | 0.37 | 0.60 | 0.82 | | 0.31 | 0.52 | 0.65 | 1.23 |
| 0.34 | 0.52 | 0.77 | | 0.37 | 0.61 | 0.83 | | 0.31 | 0.52 | 0.66 | |
| 0.35 | 0.54 | 0.77 | | 0.38 | 0.61 | 0.84 | | 0.31 | 0.53 | 0.66 | |
| 0.36 | 0.55 | 0.81 | | 0.39 | 0.61 | 0.86 | | 0.32 | 0.53 | 0.69 | |
| 0.36 | 0.55 | 0.82 | | 0.39 | 0.63 | 0.87 | | 0.32 | 0.54 | 0.75 | |
| 0.37 | 0.56 | 0.82 | | 0.40 | 0.63 | 0.89 | | 0.33 | 0.54 | 0.76 | |
| 0.38 | 0.57 | 0.83 | | 0.41 | 0.63 | 0.90 | | 0.33 | 0.54 | 0.76 | |
| 0.38 | 0.57 | 0.88 | | 0.41 | 0.64 | 0.93 | | 0.34 | 0.54 | 0.77 | |
| 0.40 | 0.58 | 0.88 | | 0.43 | 0.64 | 0.93 | | 0.35 | 0.54 | 0.77 | |
| 0.40 | 0.58 | 0.89 | | 0.44 | 0.64 | 0.94 | | 0.37 | 0.55 | 0.77 | |
| 0.40 | 0.58 | 0.90 | | 0.44 | 0.64 | 0.94 | | 0.37 | 0.55 | 0.78 | |
| 0.41 | 0.58 | 0.90 | | 0.44 | 0.65 | 0.95 | | 0.37 | 0.55 | 0.81 | |
| 0.41 | 0.60 | 0.90 | | 0.46 | 0.65 | 0.96 | | 0.37 | 0.55 | 0.82 | |
| 0.41 | 0.60 | 0.91 | | 0.47 | 0.66 | 0.96 | | 0.38 | 0.56 | 0.82 | |
| 0.41 | 0.61 | 0.91 | | 0.48 | 0.66 | 1.00 | | 0.38 | 0.57 | 0.87 | |
| 0.42 | 0.61 | 0.94 | | 0.49 | 0.67 | 1.01 | | 0.39 | 0.57 | 0.87 | |
| 0.42 | 0.61 | 0.94 | | 0.49 | 0.67 | 1.01 | | 0.41 | 0.58 | 0.89 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 49 | | | | รุ่นการผลิตที่ 50 | | | | รุ่นการผลิตที่ 51 | | | |
| 0.20 | 0.46 | 0.61 | 0.86 | 0.20 | 0.32 | 0.50 | 1.06 | 0.20 | 0.43 | 0.71 | 1.02 |
| 0.23 | 0.46 | 0.61 | 0.87 | 0.20 | 0.32 | 0.52 | 1.07 | 0.20 | 0.43 | 0.72 | 1.02 |
| 0.24 | 0.46 | 0.61 | 0.88 | 0.20 | 0.32 | 0.54 | 1.08 | 0.20 | 0.44 | 0.72 | 1.03 |
| 0.25 | 0.47 | 0.61 | 0.90 | 0.22 | 0.32 | 0.56 | 1.16 | 0.20 | 0.45 | 0.73 | 1.05 |
| 0.27 | 0.47 | 0.62 | 0.90 | 0.23 | 0.33 | 0.58 | 1.17 | 0.20 | 0.46 | 0.73 | |
| 0.27 | 0.48 | 0.63 | 0.93 | 0.23 | 0.33 | 0.60 | 1.20 | 0.20 | 0.46 | 0.74 | |
| 0.28 | 0.48 | 0.64 | 0.94 | 0.23 | 0.33 | 0.62 | 1.21 | 0.20 | 0.50 | 0.74 | |
| 0.29 | 0.48 | 0.66 | | 0.24 | 0.34 | 0.64 | 1.21 | 0.20 | 0.51 | 0.74 | |
| 0.30 | 0.48 | 0.66 | | 0.24 | 0.34 | 0.66 | 1.21 | 0.21 | 0.52 | 0.74 | |
| 0.31 | 0.49 | 0.67 | | 0.25 | 0.35 | 0.66 | 1.22 | 0.22 | 0.52 | 0.75 | |
| 0.32 | 0.49 | 0.67 | | 0.26 | 0.35 | 0.67 | 1.22 | 0.22 | 0.53 | 0.76 | |
| 0.32 | 0.49 | 0.68 | | 0.26 | 0.35 | 0.69 | 1.26 | 0.22 | 0.53 | 0.76 | |
| 0.32 | 0.49 | 0.68 | | 0.26 | 0.36 | 0.69 | 1.26 | 0.22 | 0.55 | 0.77 | |
| 0.33 | 0.49 | 0.69 | | 0.27 | 0.36 | 0.69 | 1.28 | 0.22 | 0.56 | 0.77 | |
| 0.33 | 0.50 | 0.71 | | 0.27 | 0.36 | 0.78 | | 0.24 | 0.56 | 0.78 | |
| 0.33 | 0.50 | 0.71 | | 0.27 | 0.37 | 0.80 | | 0.26 | 0.57 | 0.78 | |
| 0.34 | 0.50 | 0.72 | | 0.27 | 0.37 | 0.83 | | 0.29 | 0.58 | 0.81 | |
| 0.36 | 0.51 | 0.72 | | 0.27 | 0.37 | 0.84 | | 0.30 | 0.59 | 0.84 | |
| 0.37 | 0.51 | 0.73 | | 0.27 | 0.37 | 0.85 | | 0.31 | 0.61 | 0.85 | |
| 0.37 | 0.53 | 0.73 | | 0.28 | 0.38 | 0.86 | | 0.31 | 0.62 | 0.87 | |
| 0.38 | 0.54 | 0.74 | | 0.28 | 0.38 | 0.87 | | 0.33 | 0.62 | 0.90 | |
| 0.39 | 0.54 | 0.74 | | 0.29 | 0.38 | 0.87 | | 0.33 | 0.64 | 0.90 | |
| 0.41 | 0.55 | 0.74 | | 0.29 | 0.39 | 0.87 | | 0.34 | 0.64 | 0.93 | |
| 0.42 | 0.56 | 0.75 | | 0.29 | 0.39 | 0.89 | | 0.34 | 0.64 | 0.94 | |
| 0.42 | 0.56 | 0.78 | | 0.30 | 0.40 | 0.89 | | 0.36 | 0.64 | 0.95 | |
| 0.43 | 0.57 | 0.79 | | 0.31 | 0.40 | 0.95 | | 0.37 | 0.65 | 0.95 | |
| 0.43 | 0.58 | 0.79 | | 0.31 | 0.40 | 0.97 | | 0.37 | 0.65 | 0.97 | |
| 0.44 | 0.60 | 0.82 | | 0.31 | 0.41 | 0.98 | | 0.38 | 0.66 | 1.00 | |
| 0.45 | 0.60 | 0.84 | | 0.31 | 0.42 | 0.99 | | 0.40 | 0.68 | 1.00 | |
| 0.45 | 0.60 | 0.84 | | 0.32 | 0.44 | 1.02 | | 0.40 | 0.68 | 1.01 | |
| 0.45 | 0.60 | 0.85 | | 0.32 | 0.46 | 1.03 | | 0.40 | 0.69 | 1.01 | |
| 0.45 | 0.60 | 0.86 | | 0.32 | 0.48 | 1.05 | | 0.42 | 0.71 | 1.01 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 52 | | | | รุ่นการผลิตที่ 53 | | | | รุ่นการผลิตที่ 54 | | | |
| 0.20 | 0.42 | 0.62 | 1.00 | 0.20 | 0.40 | 0.67 | 0.91 | 0.20 | 0.39 | 0.63 | 0.88 |
| 0.22 | 0.43 | 0.62 | 1.01 | 0.20 | 0.41 | 0.67 | 0.92 | 0.20 | 0.39 | 0.65 | 0.89 |
| 0.24 | 0.43 | 0.63 | 1.04 | 0.21 | 0.44 | 0.67 | 0.93 | 0.20 | 0.40 | 0.66 | 0.90 |
| 0.26 | 0.45 | 0.63 | 1.05 | 0.21 | 0.44 | 0.69 | 0.93 | 0.20 | 0.42 | 0.67 | 0.91 |
| 0.27 | 0.46 | 0.65 | 1.12 | 0.23 | 0.44 | 0.69 | 0.95 | 0.21 | 0.42 | 0.67 | 0.92 |
| 0.28 | 0.47 | 0.66 | 1.14 | 0.23 | 0.44 | 0.69 | 0.99 | 0.21 | 0.43 | 0.67 | 0.92 |
| 0.29 | 0.47 | 0.66 | 1.14 | 0.23 | 0.45 | 0.69 | 1.01 | 0.22 | 0.46 | 0.68 | 0.93 |
| 0.31 | 0.49 | 0.66 | 1.15 | 0.24 | 0.45 | 0.70 | 1.03 | 0.24 | 0.47 | 0.68 | 0.93 |
| 0.31 | 0.50 | 0.67 | 1.15 | 0.25 | 0.47 | 0.70 | 1.07 | 0.24 | 0.50 | 0.68 | |
| 0.31 | 0.50 | 0.68 | 1.16 | 0.26 | 0.49 | 0.71 | 1.08 | 0.25 | 0.50 | 0.69 | |
| 0.32 | 0.51 | 0.68 | 1.18 | 0.26 | 0.50 | 0.72 | 1.08 | 0.26 | 0.51 | 0.70 | |
| 0.32 | 0.51 | 0.68 | 1.18 | 0.27 | 0.50 | 0.73 | | 0.27 | 0.52 | 0.70 | |
| 0.33 | 0.51 | 0.68 | 1.19 | 0.27 | 0.52 | 0.73 | | 0.27 | 0.52 | 0.70 | |
| 0.33 | 0.51 | 0.69 | 1.23 | 0.27 | 0.52 | 0.75 | | 0.28 | 0.52 | 0.70 | |
| 0.33 | 0.52 | 0.69 | | 0.28 | 0.53 | 0.75 | | 0.28 | 0.53 | 0.71 | |
| 0.34 | 0.52 | 0.69 | | 0.28 | 0.55 | 0.75 | | 0.28 | 0.53 | 0.71 | |
| 0.34 | 0.54 | 0.70 | | 0.29 | 0.55 | 0.76 | | 0.28 | 0.53 | 0.72 | |
| 0.36 | 0.54 | 0.71 | | 0.29 | 0.55 | 0.76 | | 0.28 | 0.54 | 0.72 | |
| 0.38 | 0.55 | 0.71 | | 0.29 | 0.57 | 0.76 | | 0.29 | 0.54 | 0.72 | |
| 0.38 | 0.55 | 0.72 | | 0.31 | 0.57 | 0.76 | | 0.30 | 0.54 | 0.74 | |
| 0.39 | 0.56 | 0.73 | | 0.31 | 0.58 | 0.77 | | 0.32 | 0.54 | 0.75 | |
| 0.39 | 0.56 | 0.73 | | 0.31 | 0.60 | 0.77 | | 0.34 | 0.56 | 0.75 | |
| 0.40 | 0.56 | 0.74 | | 0.32 | 0.60 | 0.78 | | 0.34 | 0.57 | 0.75 | |
| 0.41 | 0.56 | 0.74 | | 0.34 | 0.61 | 0.80 | | 0.34 | 0.58 | 0.78 | |
| 0.41 | 0.57 | 0.79 | | 0.34 | 0.61 | 0.80 | | 0.35 | 0.60 | 0.78 | |
| 0.41 | 0.57 | 0.81 | | 0.35 | 0.64 | 0.81 | | 0.35 | 0.61 | 0.79 | |
| 0.41 | 0.57 | 0.82 | | 0.36 | 0.64 | 0.81 | | 0.37 | 0.61 | 0.80 | |
| 0.41 | 0.58 | 0.85 | | 0.36 | 0.64 | 0.84 | | 0.37 | 0.61 | 0.80 | |
| 0.42 | 0.59 | 0.86 | | 0.37 | 0.64 | 0.85 | | 0.38 | 0.62 | 0.80 | |
| 0.42 | 0.60 | 0.89 | | 0.38 | 0.65 | 0.85 | | 0.39 | 0.62 | 0.81 | |
| 0.42 | 0.61 | 0.91 | | 0.39 | 0.65 | 0.90 | | 0.39 | 0.62 | 0.83 | |
| 0.42 | 0.61 | 0.96 | | 0.40 | 0.66 | 0.90 | | 0.39 | 0.62 | 0.84 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 55 | | | | รุ่นการผลิตที่ 56 | | | | รุ่นการผลิตที่ 57 | | | |
| 0.20 | 0.33 | 0.50 | 0.94 | 0.20 | 0.38 | 0.59 | 0.92 | 0.20 | 0.41 | 0.59 | 0.84 |
| 0.20 | 0.33 | 0.51 | 0.94 | 0.20 | 0.38 | 0.60 | 0.93 | 0.22 | 0.41 | 0.61 | 0.86 |
| 0.20 | 0.33 | 0.51 | | 0.20 | 0.39 | 0.60 | 0.95 | 0.24 | 0.41 | 0.61 | 0.87 |
| 0.20 | 0.33 | 0.52 | | 0.20 | 0.41 | 0.61 | 0.96 | 0.26 | 0.41 | 0.62 | 0.91 |
| 0.20 | 0.33 | 0.52 | | 0.20 | 0.43 | 0.62 | 0.97 | 0.27 | 0.42 | 0.63 | 0.91 |
| 0.20 | 0.34 | 0.52 | | 0.20 | 0.44 | 0.62 | 0.99 | 0.27 | 0.42 | 0.64 | 0.93 |
| 0.20 | 0.34 | 0.52 | | 0.20 | 0.44 | 0.62 | 0.99 | 0.27 | 0.42 | 0.66 | 0.94 |
| 0.20 | 0.34 | 0.52 | | 0.20 | 0.44 | 0.66 | 0.99 | 0.27 | 0.43 | 0.67 | 0.96 |
| 0.20 | 0.36 | 0.53 | | 0.20 | 0.44 | 0.69 | 1.00 | 0.28 | 0.43 | 0.67 | 0.97 |
| 0.20 | 0.36 | 0.54 | | 0.20 | 0.44 | 0.69 | | 0.29 | 0.44 | 0.67 | 0.98 |
| 0.20 | 0.37 | 0.56 | | 0.20 | 0.44 | 0.70 | | 0.29 | 0.44 | 0.67 | 0.98 |
| 0.20 | 0.37 | 0.57 | | 0.20 | 0.44 | 0.70 | | 0.29 | 0.44 | 0.67 | 1.01 |
| 0.20 | 0.37 | 0.59 | | 0.20 | 0.45 | 0.71 | | 0.30 | 0.45 | 0.68 | 1.03 |
| 0.22 | 0.38 | 0.59 | | 0.20 | 0.45 | 0.71 | | 0.31 | 0.45 | 0.68 | 1.04 |
| 0.23 | 0.40 | 0.64 | | 0.22 | 0.46 | 0.72 | | 0.31 | 0.45 | 0.68 | 1.04 |
| 0.25 | 0.40 | 0.66 | | 0.23 | 0.47 | 0.74 | | 0.32 | 0.45 | 0.69 | 1.06 |
| 0.25 | 0.40 | 0.66 | | 0.23 | 0.47 | 0.74 | | 0.32 | 0.45 | 0.69 | |
| 0.25 | 0.40 | 0.66 | | 0.24 | 0.49 | 0.74 | | 0.34 | 0.46 | 0.70 | |
| 0.25 | 0.41 | 0.76 | | 0.25 | 0.49 | 0.75 | | 0.35 | 0.46 | 0.70 | |
| 0.26 | 0.42 | 0.76 | | 0.25 | 0.50 | 0.77 | | 0.35 | 0.47 | 0.71 | |
| 0.27 | 0.42 | 0.78 | | 0.26 | 0.51 | 0.78 | | 0.36 | 0.47 | 0.72 | |
| 0.28 | 0.42 | 0.82 | | 0.26 | 0.52 | 0.78 | | 0.36 | 0.48 | 0.75 | |
| 0.28 | 0.42 | 0.85 | | 0.28 | 0.52 | 0.79 | | 0.36 | 0.49 | 0.77 | |
| 0.28 | 0.42 | 0.85 | | 0.29 | 0.53 | 0.81 | | 0.37 | 0.50 | 0.77 | |
| 0.28 | 0.42 | 0.86 | | 0.30 | 0.53 | 0.82 | | 0.37 | 0.55 | 0.77 | |
| 0.29 | 0.43 | 0.86 | | 0.32 | 0.54 | 0.83 | | 0.38 | 0.55 | 0.77 | |
| 0.29 | 0.43 | 0.87 | | 0.33 | 0.54 | 0.84 | | 0.38 | 0.56 | 0.77 | |
| 0.29 | 0.44 | 0.88 | | 0.35 | 0.54 | 0.84 | | 0.38 | 0.56 | 0.79 | |
| 0.30 | 0.46 | 0.89 | | 0.35 | 0.54 | 0.87 | | 0.38 | 0.57 | 0.80 | |
| 0.31 | 0.46 | 0.89 | | 0.37 | 0.57 | 0.88 | | 0.39 | 0.57 | 0.80 | |
| 0.32 | 0.47 | 0.89 | | 0.37 | 0.57 | 0.89 | | 0.40 | 0.57 | 0.81 | |
| 0.32 | 0.48 | 0.91 | | 0.38 | 0.58 | 0.90 | | 0.40 | 0.59 | 0.82 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 58 | | | | รุ่นการผลิตที่ 59 | | | | รุ่นการผลิตที่ 60 | | | |
| 0.20 | 0.35 | 0.60 | 1.00 | 0.20 | 0.45 | 0.64 | 0.90 | 0.20 | 0.43 | 0.71 | 0.94 |
| 0.20 | 0.38 | 0.61 | 1.02 | 0.20 | 0.45 | 0.65 | 0.91 | 0.20 | 0.43 | 0.72 | 0.97 |
| 0.20 | 0.38 | 0.65 | 1.02 | 0.20 | 0.46 | 0.65 | 0.94 | 0.20 | 0.44 | 0.72 | 1.00 |
| 0.20 | 0.38 | 0.65 | | 0.20 | 0.47 | 0.65 | 0.95 | 0.20 | 0.45 | 0.72 | 1.01 |
| 0.20 | 0.39 | 0.66 | | 0.21 | 0.47 | 0.66 | 0.97 | 0.20 | 0.46 | 0.73 | 1.01 |
| 0.20 | 0.40 | 0.66 | | 0.22 | 0.48 | 0.66 | 0.98 | 0.20 | 0.47 | 0.73 | 1.01 |
| 0.20 | 0.40 | 0.68 | | 0.23 | 0.49 | 0.66 | 0.99 | 0.20 | 0.47 | 0.73 | 1.01 |
| 0.20 | 0.41 | 0.68 | | 0.25 | 0.51 | 0.68 | 1.03 | 0.20 | 0.47 | 0.74 | 1.02 |
| 0.20 | 0.41 | 0.69 | | 0.25 | 0.51 | 0.68 | 1.03 | 0.20 | 0.48 | 0.74 | 1.02 |
| 0.20 | 0.41 | 0.73 | | 0.26 | 0.52 | 0.69 | 1.05 | 0.21 | 0.48 | 0.74 | |
| 0.20 | 0.41 | 0.73 | | 0.26 | 0.52 | 0.69 | 1.05 | 0.21 | 0.48 | 0.74 | |
| 0.20 | 0.42 | 0.76 | | 0.27 | 0.53 | 0.71 | | 0.22 | 0.51 | 0.75 | |
| 0.20 | 0.42 | 0.77 | | 0.27 | 0.53 | 0.71 | | 0.24 | 0.53 | 0.76 | |
| 0.20 | 0.44 | 0.77 | | 0.28 | 0.53 | 0.73 | | 0.25 | 0.55 | 0.77 | |
| 0.21 | 0.47 | 0.77 | | 0.28 | 0.56 | 0.73 | | 0.27 | 0.55 | 0.78 | |
| 0.21 | 0.47 | 0.78 | | 0.28 | 0.57 | 0.75 | | 0.27 | 0.56 | 0.78 | |
| 0.22 | 0.48 | 0.82 | | 0.30 | 0.57 | 0.75 | | 0.28 | 0.57 | 0.81 | |
| 0.22 | 0.48 | 0.82 | | 0.32 | 0.57 | 0.75 | | 0.30 | 0.58 | 0.82 | |
| 0.23 | 0.49 | 0.83 | | 0.32 | 0.58 | 0.77 | | 0.30 | 0.58 | 0.82 | |
| 0.24 | 0.49 | 0.87 | | 0.32 | 0.59 | 0.77 | | 0.31 | 0.59 | 0.83 | |
| 0.24 | 0.49 | 0.89 | | 0.33 | 0.60 | 0.78 | | 0.31 | 0.59 | 0.85 | |
| 0.26 | 0.50 | 0.89 | | 0.38 | 0.60 | 0.81 | | 0.32 | 0.60 | 0.87 | |
| 0.27 | 0.50 | 0.89 | | 0.39 | 0.60 | 0.82 | | 0.32 | 0.61 | 0.87 | |
| 0.28 | 0.52 | 0.91 | | 0.40 | 0.60 | 0.82 | | 0.33 | 0.63 | 0.87 | |
| 0.28 | 0.55 | 0.92 | | 0.40 | 0.61 | 0.82 | | 0.35 | 0.63 | 0.89 | |
| 0.29 | 0.56 | 0.93 | | 0.40 | 0.61 | 0.82 | | 0.35 | 0.64 | 0.90 | |
| 0.29 | 0.56 | 0.93 | | 0.41 | 0.61 | 0.83 | | 0.35 | 0.65 | 0.90 | |
| 0.29 | 0.56 | 0.93 | | 0.41 | 0.62 | 0.84 | | 0.37 | 0.65 | 0.93 | |
| 0.31 | 0.57 | 0.96 | | 0.42 | 0.63 | 0.85 | | 0.38 | 0.67 | 0.93 | |
| 0.32 | 0.57 | 0.98 | | 0.42 | 0.64 | 0.87 | | 0.41 | 0.69 | 0.93 | |
| 0.32 | 0.57 | 0.98 | | 0.43 | 0.64 | 0.88 | | 0.42 | 0.69 | 0.93 | |
| 0.33 | 0.57 | 0.99 | | 0.44 | 0.64 | 0.90 | | 0.42 | 0.70 | 0.94 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 61 | | | | รุ่นการผลิตที่ 62 | | | | รุ่นการผลิตที่ 63 | | | |
| 0.20 | 0.44 | 0.60 | 0.73 | 0.20 | 0.43 | 0.66 | 0.98 | 0.20 | 0.33 | 0.60 | 0.93 |
| 0.20 | 0.44 | 0.60 | 0.73 | 0.20 | 0.43 | 0.67 | 1.00 | 0.20 | 0.34 | 0.60 | 0.98 |
| 0.20 | 0.45 | 0.60 | 0.73 | 0.20 | 0.44 | 0.67 | 1.01 | 0.20 | 0.36 | 0.62 | |
| 0.20 | 0.45 | 0.62 | 0.74 | 0.20 | 0.44 | 0.68 | 1.04 | 0.21 | 0.37 | 0.62 | |
| 0.23 | 0.46 | 0.62 | 0.75 | 0.20 | 0.46 | 0.68 | 1.04 | 0.21 | 0.38 | 0.63 | |
| 0.23 | 0.46 | 0.62 | 0.76 | 0.20 | 0.46 | 0.69 | 1.06 | 0.22 | 0.38 | 0.63 | |
| 0.23 | 0.47 | 0.64 | 0.78 | 0.20 | 0.47 | 0.71 | 1.06 | 0.22 | 0.39 | 0.64 | |
| 0.25 | 0.47 | 0.64 | 0.79 | 0.20 | 0.47 | 0.71 | 1.07 | 0.22 | 0.39 | 0.64 | |
| 0.25 | 0.49 | 0.65 | 0.79 | 0.21 | 0.49 | 0.72 | 1.07 | 0.22 | 0.39 | 0.65 | |
| 0.26 | 0.50 | 0.65 | 0.82 | 0.22 | 0.50 | 0.72 | | 0.22 | 0.40 | 0.65 | |
| 0.26 | 0.50 | 0.66 | 0.84 | 0.23 | 0.50 | 0.72 | | 0.23 | 0.40 | 0.66 | |
| 0.27 | 0.50 | 0.66 | 0.89 | 0.25 | 0.51 | 0.72 | | 0.23 | 0.42 | 0.66 | |
| 0.27 | 0.50 | 0.66 | 0.91 | 0.25 | 0.52 | 0.72 | | 0.24 | 0.42 | 0.66 | |
| 0.30 | 0.50 | 0.66 | | 0.25 | 0.52 | 0.72 | | 0.24 | 0.43 | 0.67 | |
| 0.30 | 0.50 | 0.67 | | 0.25 | 0.53 | 0.73 | | 0.25 | 0.43 | 0.67 | |
| 0.31 | 0.51 | 0.67 | | 0.27 | 0.54 | 0.74 | | 0.26 | 0.44 | 0.67 | |
| 0.32 | 0.51 | 0.68 | | 0.28 | 0.57 | 0.75 | | 0.26 | 0.45 | 0.67 | |
| 0.33 | 0.51 | 0.69 | | 0.28 | 0.58 | 0.77 | | 0.27 | 0.45 | 0.68 | |
| 0.34 | 0.52 | 0.69 | | 0.28 | 0.60 | 0.78 | | 0.27 | 0.46 | 0.74 | |
| 0.34 | 0.52 | 0.70 | | 0.30 | 0.60 | 0.79 | | 0.28 | 0.47 | 0.75 | |
| 0.35 | 0.53 | 0.70 | | 0.31 | 0.61 | 0.83 | | 0.28 | 0.47 | 0.77 | |
| 0.36 | 0.53 | 0.70 | | 0.31 | 0.61 | 0.86 | | 0.28 | 0.47 | 0.78 | |
| 0.37 | 0.54 | 0.70 | | 0.32 | 0.61 | 0.87 | | 0.30 | 0.50 | 0.78 | |
| 0.39 | 0.54 | 0.71 | | 0.32 | 0.61 | 0.88 | | 0.31 | 0.51 | 0.82 | |
| 0.39 | 0.55 | 0.71 | | 0.34 | 0.62 | 0.91 | | 0.31 | 0.51 | 0.82 | |
| 0.39 | 0.55 | 0.71 | | 0.37 | 0.63 | 0.92 | | 0.32 | 0.54 | 0.83 | |
| 0.41 | 0.56 | 0.71 | | 0.37 | 0.64 | 0.94 | | 0.32 | 0.54 | 0.84 | |
| 0.42 | 0.56 | 0.72 | | 0.37 | 0.64 | 0.95 | | 0.33 | 0.55 | 0.89 | |
| 0.43 | 0.57 | 0.72 | | 0.38 | 0.64 | 0.95 | | 0.33 | 0.56 | 0.90 | |
| 0.43 | 0.57 | 0.72 | | 0.39 | 0.64 | 0.96 | | 0.33 | 0.57 | 0.92 | |
| 0.43 | 0.58 | 0.72 | | 0.40 | 0.64 | 0.96 | | 0.33 | 0.57 | 0.92 | |
| 0.43 | 0.59 | 0.73 | | 0.43 | 0.65 | 0.98 | | 0.33 | 0.59 | 0.93 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 64 | | | | รุ่นการผลิตที่ 65 | | | | รุ่นการผลิตที่ 66 | | | |
| 0.20 | 0.47 | 0.61 | 0.89 | 0.20 | 0.41 | 0.65 | 0.87 | 0.20 | 0.45 | 0.68 | 0.87 |
| 0.20 | 0.47 | 0.63 | 0.90 | 0.20 | 0.42 | 0.66 | 0.88 | 0.20 | 0.46 | 0.69 | 0.88 |
| 0.20 | 0.47 | 0.64 | 0.90 | 0.20 | 0.42 | 0.66 | 0.88 | 0.20 | 0.47 | 0.70 | 0.89 |
| 0.20 | 0.48 | 0.64 | 0.94 | 0.20 | 0.42 | 0.66 | 0.88 | 0.20 | 0.47 | 0.71 | 0.90 |
| 0.23 | 0.48 | 0.64 | 0.94 | 0.20 | 0.43 | 0.66 | 0.89 | 0.20 | 0.47 | 0.71 | 0.91 |
| 0.24 | 0.48 | 0.65 | 0.95 | 0.20 | 0.43 | 0.67 | | 0.20 | 0.48 | 0.71 | 0.92 |
| 0.24 | 0.48 | 0.65 | 0.96 | 0.20 | 0.43 | 0.67 | | 0.20 | 0.49 | 0.71 | 0.93 |
| 0.25 | 0.48 | 0.65 | 0.99 | 0.20 | 0.43 | 0.67 | | 0.20 | 0.50 | 0.72 | 0.93 |
| 0.27 | 0.49 | 0.66 | 1.01 | 0.20 | 0.43 | 0.69 | | 0.20 | 0.53 | 0.72 | |
| 0.28 | 0.50 | 0.66 | | 0.20 | 0.44 | 0.70 | | 0.20 | 0.55 | 0.72 | |
| 0.29 | 0.51 | 0.66 | | 0.21 | 0.44 | 0.71 | | 0.20 | 0.55 | 0.72 | |
| 0.30 | 0.51 | 0.67 | | 0.23 | 0.46 | 0.72 | | 0.21 | 0.56 | 0.72 | |
| 0.30 | 0.52 | 0.68 | | 0.24 | 0.46 | 0.73 | | 0.21 | 0.56 | 0.73 | |
| 0.31 | 0.53 | 0.70 | | 0.25 | 0.48 | 0.75 | | 0.21 | 0.58 | 0.73 | |
| 0.32 | 0.53 | 0.70 | | 0.27 | 0.48 | 0.75 | | 0.22 | 0.58 | 0.73 | |
| 0.32 | 0.53 | 0.70 | | 0.27 | 0.48 | 0.75 | | 0.23 | 0.59 | 0.74 | |
| 0.32 | 0.53 | 0.70 | | 0.28 | 0.49 | 0.76 | | 0.24 | 0.59 | 0.74 | |
| 0.33 | 0.54 | 0.70 | | 0.29 | 0.50 | 0.76 | | 0.25 | 0.60 | 0.75 | |
| 0.34 | 0.55 | 0.71 | | 0.29 | 0.50 | 0.77 | | 0.26 | 0.60 | 0.75 | |
| 0.37 | 0.55 | 0.71 | | 0.30 | 0.51 | 0.78 | | 0.26 | 0.61 | 0.75 | |
| 0.38 | 0.55 | 0.71 | | 0.31 | 0.52 | 0.78 | | 0.29 | 0.62 | 0.76 | |
| 0.39 | 0.56 | 0.71 | | 0.32 | 0.53 | 0.78 | | 0.29 | 0.62 | 0.77 | |
| 0.39 | 0.56 | 0.72 | | 0.33 | 0.54 | 0.78 | | 0.30 | 0.63 | 0.77 | |
| 0.40 | 0.57 | 0.75 | | 0.34 | 0.54 | 0.80 | | 0.32 | 0.63 | 0.77 | |
| 0.40 | 0.57 | 0.75 | | 0.34 | 0.56 | 0.80 | | 0.34 | 0.64 | 0.77 | |
| 0.40 | 0.57 | 0.76 | | 0.35 | 0.57 | 0.81 | | 0.35 | 0.65 | 0.78 | |
| 0.41 | 0.58 | 0.78 | | 0.36 | 0.57 | 0.81 | | 0.36 | 0.65 | 0.79 | |
| 0.41 | 0.59 | 0.81 | | 0.37 | 0.59 | 0.82 | | 0.38 | 0.65 | 0.80 | |
| 0.43 | 0.59 | 0.83 | | 0.37 | 0.60 | 0.83 | | 0.38 | 0.65 | 0.83 | |
| 0.44 | 0.60 | 0.84 | | 0.38 | 0.60 | 0.84 | | 0.39 | 0.66 | 0.84 | |
| 0.44 | 0.60 | 0.87 | | 0.39 | 0.61 | 0.84 | | 0.40 | 0.67 | 0.85 | |
| 0.46 | 0.60 | 0.89 | | 0.39 | 0.65 | 0.87 | | 0.43 | 0.67 | 0.85 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 67 | | | | รุ่นการผลิตที่ 68 | | | | รุ่นการผลิตที่ 69 | | | |
| 0.20 | 0.36 | 0.53 | 0.89 | 0.20 | 0.33 | 0.56 | 0.82 | 0.20 | 0.47 | 0.72 | 0.98 |
| 0.20 | 0.36 | 0.54 | 0.89 | 0.20 | 0.35 | 0.57 | 0.87 | 0.20 | 0.48 | 0.76 | 1.00 |
| 0.20 | 0.37 | 0.54 | | 0.20 | 0.35 | 0.57 | 0.89 | 0.20 | 0.48 | 0.76 | 1.01 |
| 0.20 | 0.37 | 0.54 | | 0.20 | 0.36 | 0.58 | 0.93 | 0.20 | 0.50 | 0.77 | 1.02 |
| 0.21 | 0.37 | 0.56 | | 0.20 | 0.36 | 0.58 | 0.94 | 0.20 | 0.50 | 0.77 | 1.03 |
| 0.21 | 0.38 | 0.57 | | 0.20 | 0.37 | 0.59 | 0.94 | 0.21 | 0.51 | 0.78 | 1.04 |
| 0.22 | 0.38 | 0.57 | | 0.20 | 0.38 | 0.60 | 0.97 | 0.22 | 0.52 | 0.78 | 1.05 |
| 0.22 | 0.39 | 0.57 | | 0.20 | 0.38 | 0.60 | 0.98 | 0.23 | 0.53 | 0.79 | 1.09 |
| 0.22 | 0.41 | 0.60 | | 0.20 | 0.38 | 0.61 | 0.98 | 0.23 | 0.53 | 0.79 | 1.10 |
| 0.23 | 0.41 | 0.61 | | 0.20 | 0.38 | 0.61 | 1.01 | 0.24 | 0.54 | 0.79 | |
| 0.23 | 0.41 | 0.62 | | 0.20 | 0.39 | 0.61 | | 0.25 | 0.55 | 0.81 | |
| 0.24 | 0.41 | 0.64 | | 0.20 | 0.42 | 0.61 | | 0.26 | 0.57 | 0.81 | |
| 0.24 | 0.42 | 0.70 | | 0.20 | 0.42 | 0.61 | | 0.29 | 0.58 | 0.83 | |
| 0.25 | 0.43 | 0.71 | | 0.20 | 0.43 | 0.62 | | 0.29 | 0.58 | 0.84 | |
| 0.26 | 0.43 | 0.72 | | 0.20 | 0.44 | 0.62 | | 0.32 | 0.59 | 0.84 | |
| 0.26 | 0.44 | 0.73 | | 0.22 | 0.44 | 0.63 | | 0.32 | 0.59 | 0.85 | |
| 0.27 | 0.44 | 0.73 | | 0.22 | 0.46 | 0.64 | | 0.33 | 0.60 | 0.85 | |
| 0.27 | 0.45 | 0.74 | | 0.23 | 0.46 | 0.64 | | 0.34 | 0.60 | 0.86 | |
| 0.28 | 0.45 | 0.77 | | 0.24 | 0.46 | 0.65 | | 0.34 | 0.62 | 0.86 | |
| 0.28 | 0.46 | 0.77 | | 0.24 | 0.47 | 0.67 | | 0.35 | 0.64 | 0.88 | |
| 0.28 | 0.46 | 0.78 | | 0.25 | 0.47 | 0.67 | | 0.35 | 0.65 | 0.89 | |
| 0.29 | 0.47 | 0.79 | | 0.26 | 0.47 | 0.71 | | 0.36 | 0.65 | 0.89 | |
| 0.29 | 0.48 | 0.79 | | 0.26 | 0.50 | 0.73 | | 0.36 | 0.66 | 0.90 | |
| 0.29 | 0.48 | 0.80 | | 0.27 | 0.50 | 0.74 | | 0.36 | 0.66 | 0.91 | |
| 0.30 | 0.49 | 0.80 | | 0.27 | 0.50 | 0.75 | | 0.36 | 0.67 | 0.92 | |
| 0.31 | 0.50 | 0.81 | | 0.28 | 0.51 | 0.75 | | 0.36 | 0.68 | 0.93 | |
| 0.32 | 0.51 | 0.82 | | 0.29 | 0.51 | 0.75 | | 0.38 | 0.68 | 0.93 | |
| 0.32 | 0.52 | 0.83 | | 0.29 | 0.53 | 0.76 | | 0.40 | 0.70 | 0.94 | |
| 0.34 | 0.52 | 0.83 | | 0.30 | 0.53 | 0.78 | | 0.41 | 0.70 | 0.94 | |
| 0.34 | 0.52 | 0.83 | | 0.30 | 0.54 | 0.79 | | 0.44 | 0.71 | 0.94 | |
| 0.34 | 0.53 | 0.86 | | 0.30 | 0.55 | 0.80 | | 0.47 | 0.71 | 0.95 | |
| 0.35 | 0.53 | 0.86 | | 0.32 | 0.56 | 0.81 | | 0.47 | 0.72 | 0.96 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 70 | | | | รุ่นการผลิตที่ 71 | | | | รุ่นการผลิตที่ 72 | | | |
| 0.20 | 0.38 | 0.54 | 0.92 | 0.20 | 0.33 | 0.52 | 0.91 | 0.20 | 0.46 | 0.63 | 0.95 |
| 0.20 | 0.39 | 0.54 | 0.99 | 0.20 | 0.33 | 0.52 | 0.91 | 0.20 | 0.46 | 0.63 | 0.96 |
| 0.20 | 0.40 | 0.55 | 0.99 | 0.20 | 0.33 | 0.52 | 0.92 | 0.20 | 0.48 | 0.64 | 0.97 |
| 0.20 | 0.40 | 0.55 | 1.01 | 0.20 | 0.34 | 0.52 | 0.94 | 0.21 | 0.48 | 0.65 | 0.97 |
| 0.21 | 0.40 | 0.56 | 1.03 | 0.23 | 0.36 | 0.53 | 0.94 | 0.23 | 0.49 | 0.65 | 0.98 |
| 0.22 | 0.41 | 0.56 | 1.07 | 0.23 | 0.38 | 0.53 | 0.95 | 0.24 | 0.50 | 0.65 | 1.00 |
| 0.22 | 0.42 | 0.57 | | 0.23 | 0.38 | 0.54 | 0.95 | 0.26 | 0.50 | 0.66 | |
| 0.24 | 0.42 | 0.57 | | 0.24 | 0.39 | 0.54 | 0.97 | 0.27 | 0.51 | 0.66 | |
| 0.26 | 0.42 | 0.57 | | 0.25 | 0.39 | 0.61 | 1.01 | 0.28 | 0.52 | 0.67 | |
| 0.27 | 0.43 | 0.57 | | 0.25 | 0.39 | 0.62 | 1.03 | 0.28 | 0.52 | 0.67 | |
| 0.28 | 0.44 | 0.59 | | 0.25 | 0.40 | 0.66 | 1.04 | 0.29 | 0.52 | 0.67 | |
| 0.28 | 0.44 | 0.60 | | 0.25 | 0.40 | 0.70 | 1.07 | 0.29 | 0.52 | 0.68 | |
| 0.28 | 0.45 | 0.61 | | 0.25 | 0.41 | 0.70 | 1.07 | 0.30 | 0.53 | 0.68 | |
| 0.29 | 0.46 | 0.63 | | 0.26 | 0.41 | 0.71 | 1.07 | 0.33 | 0.54 | 0.69 | |
| 0.29 | 0.47 | 0.64 | | 0.26 | 0.41 | 0.71 | | 0.33 | 0.54 | 0.71 | |
| 0.29 | 0.47 | 0.66 | | 0.26 | 0.41 | 0.72 | | 0.33 | 0.55 | 0.71 | |
| 0.30 | 0.48 | 0.67 | | 0.27 | 0.41 | 0.73 | | 0.34 | 0.56 | 0.71 | |
| 0.30 | 0.48 | 0.68 | | 0.27 | 0.45 | 0.75 | | 0.34 | 0.56 | 0.71 | |
| 0.30 | 0.48 | 0.68 | | 0.28 | 0.45 | 0.75 | | 0.35 | 0.56 | 0.72 | |
| 0.30 | 0.49 | 0.68 | | 0.28 | 0.45 | 0.77 | | 0.35 | 0.58 | 0.72 | |
| 0.31 | 0.49 | 0.69 | | 0.28 | 0.46 | 0.78 | | 0.35 | 0.58 | 0.72 | |
| 0.32 | 0.49 | 0.70 | | 0.29 | 0.46 | 0.79 | | 0.37 | 0.58 | 0.73 | |
| 0.33 | 0.50 | 0.71 | | 0.29 | 0.46 | 0.80 | | 0.37 | 0.58 | 0.73 | |
| 0.33 | 0.50 | 0.73 | | 0.30 | 0.47 | 0.81 | | 0.38 | 0.59 | 0.75 | |
| 0.33 | 0.50 | 0.74 | | 0.30 | 0.47 | 0.82 | | 0.38 | 0.59 | 0.79 | |
| 0.33 | 0.50 | 0.74 | | 0.31 | 0.47 | 0.83 | | 0.39 | 0.60 | 0.80 | |
| 0.34 | 0.51 | 0.78 | | 0.32 | 0.47 | 0.84 | | 0.40 | 0.60 | 0.84 | |
| 0.34 | 0.51 | 0.79 | | 0.32 | 0.49 | 0.85 | | 0.40 | 0.62 | 0.85 | |
| 0.35 | 0.52 | 0.81 | | 0.32 | 0.49 | 0.87 | | 0.42 | 0.62 | 0.86 | |
| 0.36 | 0.52 | 0.86 | | 0.32 | 0.50 | 0.89 | | 0.43 | 0.62 | 0.88 | |
| 0.36 | 0.52 | 0.89 | | 0.33 | 0.50 | 0.89 | | 0.44 | 0.62 | 0.93 | |
| 0.36 | 0.52 | 0.91 | | 0.33 | 0.51 | 0.90 | | 0.44 | 0.63 | 0.94 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------------------|------|------|------|------------------|------|------|------|
| รูนการผลิตที่ 73 | | | | รูนการผลิตที่ 74 | | | | รูนการผลิตที่ 75 | | | |
| 0.20 | 0.47 | 0.66 | 0.79 | 0.20 | 0.43 | 0.68 | 0.97 | 0.20 | 0.44 | 0.61 | 0.92 |
| 0.20 | 0.48 | 0.67 | 0.81 | 0.20 | 0.43 | 0.68 | 0.97 | 0.20 | 0.44 | 0.61 | 0.92 |
| 0.20 | 0.48 | 0.67 | 0.85 | 0.20 | 0.45 | 0.69 | 0.99 | 0.20 | 0.44 | 0.61 | 0.93 |
| 0.20 | 0.48 | 0.68 | 0.86 | 0.20 | 0.45 | 0.70 | 1.01 | 0.20 | 0.45 | 0.63 | 0.93 |
| 0.20 | 0.49 | 0.68 | 0.86 | 0.20 | 0.47 | 0.71 | 1.03 | 0.23 | 0.45 | 0.63 | 0.94 |
| 0.20 | 0.50 | 0.69 | 0.88 | 0.21 | 0.47 | 0.71 | 1.04 | 0.23 | 0.45 | 0.64 | 0.95 |
| 0.20 | 0.51 | 0.69 | 0.88 | 0.23 | 0.47 | 0.72 | 1.06 | 0.26 | 0.46 | 0.64 | 0.95 |
| 0.20 | 0.52 | 0.69 | 0.89 | 0.24 | 0.49 | 0.72 | 1.10 | 0.28 | 0.46 | 0.64 | 0.95 |
| 0.20 | 0.52 | 0.70 | 0.91 | 0.25 | 0.49 | 0.74 | | 0.28 | 0.47 | 0.66 | 0.95 |
| 0.20 | 0.53 | 0.70 | 0.91 | 0.25 | 0.50 | 0.75 | | 0.31 | 0.47 | 0.68 | 0.96 |
| 0.21 | 0.53 | 0.70 | 0.91 | 0.27 | 0.51 | 0.76 | | 0.32 | 0.47 | 0.68 | 0.98 |
| 0.23 | 0.55 | 0.70 | 0.95 | 0.27 | 0.52 | 0.77 | | 0.32 | 0.49 | 0.69 | |
| 0.23 | 0.56 | 0.71 | 0.96 | 0.28 | 0.52 | 0.77 | | 0.32 | 0.49 | 0.70 | |
| 0.25 | 0.56 | 0.72 | | 0.28 | 0.53 | 0.77 | | 0.33 | 0.50 | 0.72 | |
| 0.27 | 0.56 | 0.72 | | 0.30 | 0.53 | 0.77 | | 0.33 | 0.50 | 0.74 | |
| 0.29 | 0.56 | 0.73 | | 0.31 | 0.54 | 0.78 | | 0.34 | 0.50 | 0.77 | |
| 0.31 | 0.56 | 0.73 | | 0.32 | 0.54 | 0.78 | | 0.35 | 0.51 | 0.77 | |
| 0.33 | 0.57 | 0.73 | | 0.32 | 0.54 | 0.78 | | 0.36 | 0.52 | 0.77 | |
| 0.33 | 0.57 | 0.73 | | 0.32 | 0.56 | 0.78 | | 0.37 | 0.52 | 0.78 | |
| 0.34 | 0.57 | 0.74 | | 0.33 | 0.56 | 0.79 | | 0.37 | 0.53 | 0.79 | |
| 0.37 | 0.58 | 0.75 | | 0.33 | 0.56 | 0.80 | | 0.38 | 0.55 | 0.80 | |
| 0.37 | 0.58 | 0.76 | | 0.35 | 0.56 | 0.80 | | 0.38 | 0.56 | 0.81 | |
| 0.37 | 0.59 | 0.76 | | 0.35 | 0.57 | 0.84 | | 0.39 | 0.56 | 0.81 | |
| 0.40 | 0.61 | 0.76 | | 0.36 | 0.58 | 0.84 | | 0.39 | 0.56 | 0.82 | |
| 0.41 | 0.62 | 0.77 | | 0.37 | 0.59 | 0.85 | | 0.39 | 0.57 | 0.83 | |
| 0.41 | 0.63 | 0.78 | | 0.37 | 0.60 | 0.87 | | 0.40 | 0.57 | 0.85 | |
| 0.42 | 0.63 | 0.78 | | 0.40 | 0.61 | 0.89 | | 0.40 | 0.57 | 0.85 | |
| 0.42 | 0.64 | 0.79 | | 0.41 | 0.62 | 0.89 | | 0.42 | 0.57 | 0.87 | |
| 0.46 | 0.64 | 0.79 | | 0.41 | 0.63 | 0.90 | | 0.42 | 0.58 | 0.88 | |
| 0.46 | 0.64 | 0.79 | | 0.41 | 0.65 | 0.93 | | 0.43 | 0.59 | 0.89 | |
| 0.47 | 0.65 | 0.79 | | 0.42 | 0.65 | 0.93 | | 0.43 | 0.60 | 0.91 | |
| 0.47 | 0.66 | 0.79 | | 0.43 | 0.66 | 0.95 | | 0.43 | 0.60 | 0.91 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 76 | | | | รุ่นการผลิตที่ 77 | | | | รุ่นการผลิตที่ 78 | | | |
| 0.20 | 0.41 | 0.56 | 0.83 | 0.20 | 0.30 | 0.50 | 0.87 | 0.20 | 0.41 | 0.61 | 1.02 |
| 0.20 | 0.41 | 0.58 | 0.84 | 0.20 | 0.33 | 0.53 | 0.88 | 0.20 | 0.42 | 0.62 | 1.02 |
| 0.20 | 0.41 | 0.58 | 0.85 | 0.20 | 0.33 | 0.53 | 0.88 | 0.20 | 0.44 | 0.63 | 1.04 |
| 0.20 | 0.42 | 0.59 | 0.85 | 0.20 | 0.33 | 0.54 | 0.92 | 0.20 | 0.44 | 0.63 | 1.04 |
| 0.23 | 0.43 | 0.59 | 0.86 | 0.20 | 0.33 | 0.54 | 0.93 | 0.23 | 0.44 | 0.63 | 1.06 |
| 0.24 | 0.43 | 0.59 | 0.87 | 0.20 | 0.34 | 0.54 | 0.96 | 0.24 | 0.45 | 0.64 | 1.07 |
| 0.27 | 0.43 | 0.60 | 0.87 | 0.20 | 0.34 | 0.55 | 0.99 | 0.26 | 0.46 | 0.64 | 1.08 |
| 0.28 | 0.43 | 0.60 | 0.87 | 0.20 | 0.35 | 0.55 | 1.03 | 0.27 | 0.47 | 0.65 | 1.10 |
| 0.28 | 0.44 | 0.60 | 0.87 | 0.20 | 0.37 | 0.56 | 1.06 | 0.27 | 0.47 | 0.66 | |
| 0.29 | 0.45 | 0.60 | 0.88 | 0.20 | 0.38 | 0.56 | 1.06 | 0.27 | 0.48 | 0.66 | |
| 0.29 | 0.45 | 0.60 | 0.90 | 0.20 | 0.39 | 0.56 | 1.07 | 0.30 | 0.49 | 0.67 | |
| 0.30 | 0.45 | 0.61 | 0.90 | 0.20 | 0.39 | 0.58 | 1.08 | 0.30 | 0.49 | 0.68 | |
| 0.31 | 0.46 | 0.62 | 0.92 | 0.20 | 0.40 | 0.63 | | 0.31 | 0.50 | 0.68 | |
| 0.31 | 0.46 | 0.65 | 0.93 | 0.20 | 0.41 | 0.65 | | 0.31 | 0.51 | 0.69 | |
| 0.31 | 0.46 | 0.66 | | 0.20 | 0.41 | 0.65 | | 0.32 | 0.52 | 0.71 | |
| 0.31 | 0.48 | 0.66 | | 0.20 | 0.42 | 0.66 | | 0.32 | 0.52 | 0.73 | |
| 0.32 | 0.50 | 0.67 | | 0.20 | 0.42 | 0.66 | | 0.32 | 0.52 | 0.76 | |
| 0.32 | 0.50 | 0.68 | | 0.21 | 0.42 | 0.67 | | 0.33 | 0.53 | 0.80 | |
| 0.33 | 0.50 | 0.70 | | 0.21 | 0.42 | 0.71 | | 0.33 | 0.54 | 0.80 | |
| 0.33 | 0.50 | 0.72 | | 0.21 | 0.43 | 0.74 | | 0.35 | 0.54 | 0.81 | |
| 0.33 | 0.51 | 0.74 | | 0.21 | 0.43 | 0.76 | | 0.35 | 0.55 | 0.81 | |
| 0.34 | 0.51 | 0.74 | | 0.21 | 0.44 | 0.76 | | 0.36 | 0.55 | 0.82 | |
| 0.35 | 0.52 | 0.75 | | 0.21 | 0.44 | 0.76 | | 0.36 | 0.56 | 0.83 | |
| 0.35 | 0.52 | 0.75 | | 0.22 | 0.45 | 0.77 | | 0.37 | 0.56 | 0.86 | |
| 0.36 | 0.53 | 0.76 | | 0.23 | 0.46 | 0.78 | | 0.37 | 0.58 | 0.88 | |
| 0.37 | 0.53 | 0.78 | | 0.24 | 0.46 | 0.78 | | 0.38 | 0.59 | 0.89 | |
| 0.37 | 0.54 | 0.79 | | 0.26 | 0.46 | 0.80 | | 0.39 | 0.59 | 0.92 | |
| 0.38 | 0.54 | 0.79 | | 0.26 | 0.48 | 0.81 | | 0.39 | 0.60 | 0.94 | |
| 0.38 | 0.54 | 0.80 | | 0.28 | 0.49 | 0.81 | | 0.39 | 0.60 | 0.95 | |
| 0.38 | 0.54 | 0.80 | | 0.28 | 0.49 | 0.81 | | 0.40 | 0.60 | 0.96 | |
| 0.38 | 0.54 | 0.80 | | 0.28 | 0.50 | 0.84 | | 0.40 | 0.60 | 0.99 | |
| 0.40 | 0.55 | 0.82 | | 0.30 | 0.50 | 0.84 | | 0.40 | 0.61 | 1.01 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 79 | | | | รุ่นการผลิตที่ 80 | | | | รุ่นการผลิตที่ 81 | | | |
| 0.20 | 0.41 | 0.58 | 0.94 | 0.20 | 0.39 | 0.64 | 0.96 | 0.20 | 0.43 | 0.69 | 0.85 |
| 0.20 | 0.41 | 0.58 | 0.94 | 0.20 | 0.40 | 0.64 | 0.97 | 0.20 | 0.43 | 0.71 | 0.86 |
| 0.21 | 0.41 | 0.59 | 0.97 | 0.20 | 0.41 | 0.65 | 0.97 | 0.20 | 0.44 | 0.71 | 0.86 |
| 0.22 | 0.42 | 0.59 | 0.98 | 0.21 | 0.41 | 0.66 | 0.99 | 0.20 | 0.45 | 0.72 | 0.86 |
| 0.22 | 0.42 | 0.60 | 1.00 | 0.21 | 0.41 | 0.66 | 1.00 | 0.20 | 0.48 | 0.72 | 0.87 |
| 0.22 | 0.42 | 0.62 | 1.00 | 0.25 | 0.41 | 0.66 | 1.00 | 0.20 | 0.49 | 0.72 | 0.88 |
| 0.24 | 0.42 | 0.64 | 1.01 | 0.26 | 0.42 | 0.67 | 1.01 | 0.22 | 0.49 | 0.74 | 0.88 |
| 0.24 | 0.42 | 0.66 | 1.01 | 0.26 | 0.43 | 0.69 | 1.01 | 0.24 | 0.51 | 0.74 | 0.89 |
| 0.24 | 0.43 | 0.68 | 1.02 | 0.27 | 0.43 | 0.71 | | 0.25 | 0.51 | 0.78 | 0.89 |
| 0.25 | 0.43 | 0.70 | 1.03 | 0.27 | 0.44 | 0.72 | | 0.26 | 0.51 | 0.78 | 0.89 |
| 0.26 | 0.44 | 0.70 | 1.04 | 0.27 | 0.46 | 0.73 | | 0.27 | 0.51 | 0.79 | 0.89 |
| 0.26 | 0.44 | 0.70 | 1.05 | 0.28 | 0.47 | 0.77 | | 0.27 | 0.52 | 0.79 | 0.90 |
| 0.27 | 0.44 | 0.73 | 1.08 | 0.29 | 0.47 | 0.78 | | 0.28 | 0.52 | 0.79 | 0.90 |
| 0.27 | 0.46 | 0.73 | 1.09 | 0.29 | 0.49 | 0.79 | | 0.28 | 0.55 | 0.80 | |
| 0.28 | 0.48 | 0.73 | 1.12 | 0.31 | 0.50 | 0.79 | | 0.28 | 0.55 | 0.80 | |
| 0.29 | 0.48 | 0.74 | 1.12 | 0.31 | 0.51 | 0.79 | | 0.29 | 0.55 | 0.81 | |
| 0.29 | 0.48 | 0.75 | | 0.31 | 0.51 | 0.79 | | 0.29 | 0.56 | 0.81 | |
| 0.30 | 0.48 | 0.75 | | 0.31 | 0.51 | 0.81 | | 0.30 | 0.58 | 0.81 | |
| 0.30 | 0.48 | 0.75 | | 0.32 | 0.52 | 0.81 | | 0.31 | 0.58 | 0.82 | |
| 0.31 | 0.49 | 0.76 | | 0.32 | 0.53 | 0.83 | | 0.31 | 0.58 | 0.82 | |
| 0.32 | 0.50 | 0.77 | | 0.32 | 0.54 | 0.83 | | 0.31 | 0.59 | 0.82 | |
| 0.34 | 0.50 | 0.78 | | 0.33 | 0.54 | 0.86 | | 0.32 | 0.60 | 0.82 | |
| 0.34 | 0.51 | 0.81 | | 0.33 | 0.55 | 0.87 | | 0.33 | 0.60 | 0.82 | |
| 0.34 | 0.51 | 0.81 | | 0.33 | 0.55 | 0.88 | | 0.35 | 0.61 | 0.83 | |
| 0.34 | 0.52 | 0.81 | | 0.35 | 0.58 | 0.88 | | 0.37 | 0.62 | 0.83 | |
| 0.35 | 0.53 | 0.82 | | 0.36 | 0.59 | 0.88 | | 0.37 | 0.63 | 0.83 | |
| 0.35 | 0.53 | 0.83 | | 0.36 | 0.59 | 0.89 | | 0.38 | 0.64 | 0.83 | |
| 0.37 | 0.54 | 0.85 | | 0.37 | 0.60 | 0.90 | | 0.39 | 0.67 | 0.84 | |
| 0.38 | 0.56 | 0.88 | | 0.38 | 0.63 | 0.90 | | 0.39 | 0.67 | 0.84 | |
| 0.40 | 0.56 | 0.90 | | 0.38 | 0.63 | 0.92 | | 0.41 | 0.68 | 0.84 | |
| 0.40 | 0.56 | 0.92 | | 0.38 | 0.63 | 0.94 | | 0.41 | 0.69 | 0.84 | |
| 0.40 | 0.57 | 0.93 | | 0.39 | 0.63 | 0.96 | | 0.41 | 0.69 | 0.85 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------------------|------|------|------|------------------|------|------|------|
| รูนการผลิตที่ 82 | | | | รูนการผลิตที่ 83 | | | | รูนการผลิตที่ 84 | | | |
| 0.20 | 0.32 | 0.45 | 1.04 | 0.20 | 0.45 | 0.64 | 1.00 | 0.20 | 0.42 | 0.61 | 0.80 |
| 0.20 | 0.33 | 0.47 | 1.05 | 0.20 | 0.46 | 0.65 | 1.03 | 0.20 | 0.42 | 0.61 | 0.82 |
| 0.20 | 0.34 | 0.47 | 1.09 | 0.20 | 0.47 | 0.65 | 1.03 | 0.20 | 0.43 | 0.61 | 0.83 |
| 0.20 | 0.34 | 0.49 | 1.09 | 0.20 | 0.48 | 0.66 | 1.04 | 0.21 | 0.43 | 0.61 | 0.85 |
| 0.20 | 0.34 | 0.49 | 1.10 | 0.20 | 0.49 | 0.67 | 1.04 | 0.21 | 0.43 | 0.62 | 0.86 |
| 0.20 | 0.34 | 0.49 | 1.14 | 0.20 | 0.50 | 0.67 | 1.05 | 0.21 | 0.44 | 0.62 | 0.89 |
| 0.20 | 0.35 | 0.50 | 1.14 | 0.22 | 0.51 | 0.67 | 1.06 | 0.22 | 0.44 | 0.62 | 0.91 |
| 0.20 | 0.35 | 0.53 | 1.14 | 0.24 | 0.51 | 0.67 | 1.10 | 0.22 | 0.46 | 0.62 | 0.98 |
| 0.20 | 0.35 | 0.56 | 1.16 | 0.25 | 0.51 | 0.68 | 1.10 | 0.23 | 0.47 | 0.63 | 1.01 |
| 0.20 | 0.36 | 0.59 | 1.19 | 0.26 | 0.51 | 0.70 | 1.10 | 0.25 | 0.47 | 0.64 | |
| 0.20 | 0.36 | 0.61 | 1.23 | 0.27 | 0.52 | 0.74 | 1.11 | 0.25 | 0.48 | 0.66 | |
| 0.20 | 0.36 | 0.63 | | 0.27 | 0.53 | 0.74 | 1.14 | 0.26 | 0.48 | 0.67 | |
| 0.20 | 0.37 | 0.67 | | 0.29 | 0.53 | 0.75 | 1.15 | 0.26 | 0.49 | 0.67 | |
| 0.20 | 0.37 | 0.68 | | 0.29 | 0.54 | 0.76 | 1.16 | 0.28 | 0.50 | 0.67 | |
| 0.20 | 0.37 | 0.69 | | 0.31 | 0.54 | 0.78 | 1.16 | 0.28 | 0.50 | 0.67 | |
| 0.21 | 0.38 | 0.71 | | 0.31 | 0.54 | 0.79 | 1.17 | 0.28 | 0.50 | 0.68 | |
| 0.21 | 0.38 | 0.74 | | 0.33 | 0.54 | 0.80 | | 0.29 | 0.52 | 0.68 | |
| 0.22 | 0.38 | 0.75 | | 0.33 | 0.54 | 0.81 | | 0.30 | 0.53 | 0.68 | |
| 0.23 | 0.38 | 0.77 | | 0.35 | 0.55 | 0.82 | | 0.31 | 0.55 | 0.68 | |
| 0.23 | 0.38 | 0.79 | | 0.35 | 0.56 | 0.84 | | 0.31 | 0.55 | 0.69 | |
| 0.25 | 0.40 | 0.81 | | 0.35 | 0.56 | 0.87 | | 0.32 | 0.56 | 0.69 | |
| 0.27 | 0.40 | 0.84 | | 0.36 | 0.58 | 0.88 | | 0.33 | 0.56 | 0.69 | |
| 0.27 | 0.40 | 0.84 | | 0.38 | 0.59 | 0.89 | | 0.33 | 0.57 | 0.70 | |
| 0.28 | 0.41 | 0.89 | | 0.39 | 0.59 | 0.89 | | 0.34 | 0.57 | 0.70 | |
| 0.29 | 0.42 | 0.91 | | 0.39 | 0.59 | 0.92 | | 0.35 | 0.57 | 0.70 | |
| 0.29 | 0.42 | 0.95 | | 0.39 | 0.60 | 0.93 | | 0.36 | 0.59 | 0.71 | |
| 0.30 | 0.43 | 0.96 | | 0.40 | 0.60 | 0.94 | | 0.36 | 0.60 | 0.72 | |
| 0.30 | 0.44 | 0.96 | | 0.40 | 0.60 | 0.95 | | 0.36 | 0.60 | 0.74 | |
| 0.30 | 0.44 | 0.98 | | 0.41 | 0.60 | 0.96 | | 0.37 | 0.60 | 0.77 | |
| 0.31 | 0.45 | 0.99 | | 0.42 | 0.60 | 0.97 | | 0.39 | 0.61 | 0.77 | |
| 0.32 | 0.45 | 1.01 | | 0.42 | 0.60 | 0.97 | | 0.40 | 0.61 | 0.77 | |
| 0.32 | 0.45 | 1.01 | | 0.42 | 0.62 | 0.98 | | 0.41 | 0.61 | 0.78 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 85 | | | | รุ่นการผลิตที่ 86 | | | | รุ่นการผลิตที่ 87 | | | |
| 0.20 | 0.37 | 0.62 | 0.90 | 0.20 | 0.39 | 0.68 | 0.88 | 0.20 | 0.39 | 0.63 | 0.92 |
| 0.20 | 0.38 | 0.63 | 0.90 | 0.20 | 0.40 | 0.68 | 0.88 | 0.20 | 0.39 | 0.63 | 0.94 |
| 0.20 | 0.38 | 0.63 | 0.90 | 0.20 | 0.40 | 0.68 | 0.91 | 0.21 | 0.41 | 0.63 | 0.96 |
| 0.20 | 0.39 | 0.64 | 0.91 | 0.20 | 0.40 | 0.69 | 0.92 | 0.21 | 0.41 | 0.64 | 0.97 |
| 0.20 | 0.42 | 0.64 | 0.93 | 0.20 | 0.41 | 0.70 | 0.92 | 0.21 | 0.42 | 0.64 | 0.99 |
| 0.20 | 0.42 | 0.65 | 0.94 | 0.20 | 0.43 | 0.71 | 0.92 | 0.22 | 0.42 | 0.64 | 1.00 |
| 0.20 | 0.42 | 0.65 | 0.97 | 0.20 | 0.45 | 0.72 | | 0.22 | 0.42 | 0.64 | 1.02 |
| 0.20 | 0.45 | 0.66 | 0.99 | 0.20 | 0.47 | 0.72 | | 0.22 | 0.42 | 0.66 | 1.02 |
| 0.20 | 0.46 | 0.67 | 1.00 | 0.20 | 0.49 | 0.73 | | 0.22 | 0.43 | 0.66 | 1.02 |
| 0.21 | 0.46 | 0.68 | 1.00 | 0.22 | 0.51 | 0.73 | | 0.24 | 0.46 | 0.66 | 1.04 |
| 0.22 | 0.47 | 0.68 | 1.02 | 0.22 | 0.53 | 0.73 | | 0.24 | 0.48 | 0.67 | 1.04 |
| 0.22 | 0.48 | 0.69 | 1.03 | 0.22 | 0.54 | 0.73 | | 0.26 | 0.48 | 0.67 | 1.08 |
| 0.24 | 0.49 | 0.69 | 1.03 | 0.24 | 0.54 | 0.74 | | 0.26 | 0.49 | 0.68 | 1.09 |
| 0.25 | 0.50 | 0.69 | | 0.24 | 0.55 | 0.74 | | 0.27 | 0.50 | 0.68 | |
| 0.26 | 0.50 | 0.70 | | 0.25 | 0.56 | 0.75 | | 0.28 | 0.50 | 0.70 | |
| 0.29 | 0.51 | 0.71 | | 0.26 | 0.56 | 0.75 | | 0.28 | 0.50 | 0.71 | |
| 0.29 | 0.51 | 0.71 | | 0.26 | 0.57 | 0.75 | | 0.28 | 0.51 | 0.75 | |
| 0.29 | 0.54 | 0.71 | | 0.29 | 0.58 | 0.76 | | 0.29 | 0.52 | 0.75 | |
| 0.30 | 0.54 | 0.73 | | 0.29 | 0.59 | 0.76 | | 0.29 | 0.53 | 0.75 | |
| 0.32 | 0.54 | 0.73 | | 0.29 | 0.60 | 0.76 | | 0.30 | 0.54 | 0.78 | |
| 0.33 | 0.55 | 0.74 | | 0.30 | 0.60 | 0.76 | | 0.31 | 0.54 | 0.78 | |
| 0.33 | 0.55 | 0.76 | | 0.32 | 0.61 | 0.77 | | 0.32 | 0.56 | 0.79 | |
| 0.33 | 0.55 | 0.77 | | 0.33 | 0.62 | 0.78 | | 0.33 | 0.56 | 0.81 | |
| 0.34 | 0.56 | 0.77 | | 0.33 | 0.62 | 0.78 | | 0.33 | 0.57 | 0.82 | |
| 0.35 | 0.57 | 0.79 | | 0.35 | 0.64 | 0.79 | | 0.33 | 0.59 | 0.83 | |
| 0.35 | 0.58 | 0.83 | | 0.35 | 0.65 | 0.80 | | 0.34 | 0.59 | 0.84 | |
| 0.36 | 0.58 | 0.83 | | 0.36 | 0.66 | 0.81 | | 0.35 | 0.59 | 0.85 | |
| 0.36 | 0.59 | 0.83 | | 0.37 | 0.67 | 0.83 | | 0.35 | 0.60 | 0.85 | |
| 0.36 | 0.59 | 0.85 | | 0.38 | 0.67 | 0.83 | | 0.36 | 0.61 | 0.86 | |
| 0.36 | 0.60 | 0.88 | | 0.39 | 0.67 | 0.84 | | 0.37 | 0.61 | 0.86 | |
| 0.36 | 0.60 | 0.88 | | 0.39 | 0.67 | 0.84 | | 0.38 | 0.62 | 0.88 | |
| 0.37 | 0.61 | 0.89 | | 0.39 | 0.67 | 0.87 | | 0.39 | 0.62 | 0.90 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 88 | | | | รุ่นการผลิตที่ 89 | | | | รุ่นการผลิตที่ 90 | | | |
| 0.20 | 0.45 | 0.60 | 0.87 | 0.20 | 0.47 | 0.60 | 0.80 | 0.20 | 0.48 | 0.63 | 0.96 |
| 0.20 | 0.45 | 0.61 | 0.91 | 0.20 | 0.48 | 0.61 | 0.81 | 0.20 | 0.48 | 0.65 | 0.98 |
| 0.20 | 0.45 | 0.61 | 0.91 | 0.20 | 0.48 | 0.61 | 0.82 | 0.21 | 0.48 | 0.65 | 0.98 |
| 0.20 | 0.48 | 0.62 | 0.93 | 0.20 | 0.48 | 0.61 | 0.82 | 0.22 | 0.48 | 0.65 | 0.99 |
| 0.20 | 0.48 | 0.62 | 0.96 | 0.23 | 0.48 | 0.62 | 0.82 | 0.22 | 0.49 | 0.67 | 1.00 |
| 0.20 | 0.48 | 0.63 | 0.96 | 0.24 | 0.49 | 0.63 | 0.83 | 0.25 | 0.49 | 0.68 | 1.01 |
| 0.20 | 0.48 | 0.63 | 0.97 | 0.28 | 0.49 | 0.63 | 0.86 | 0.27 | 0.49 | 0.68 | 1.03 |
| 0.20 | 0.49 | 0.64 | 1.02 | 0.29 | 0.49 | 0.63 | 0.87 | 0.27 | 0.50 | 0.71 | 1.05 |
| 0.20 | 0.50 | 0.64 | 1.05 | 0.30 | 0.49 | 0.64 | 0.88 | 0.28 | 0.50 | 0.72 | |
| 0.21 | 0.50 | 0.64 | 1.05 | 0.30 | 0.50 | 0.64 | 0.88 | 0.29 | 0.50 | 0.72 | |
| 0.22 | 0.51 | 0.65 | 1.05 | 0.31 | 0.50 | 0.64 | 0.91 | 0.29 | 0.50 | 0.72 | |
| 0.22 | 0.53 | 0.66 | | 0.31 | 0.51 | 0.65 | 0.95 | 0.29 | 0.51 | 0.72 | |
| 0.24 | 0.53 | 0.67 | | 0.31 | 0.51 | 0.65 | 0.96 | 0.30 | 0.51 | 0.72 | |
| 0.27 | 0.53 | 0.67 | | 0.33 | 0.51 | 0.66 | 0.97 | 0.30 | 0.52 | 0.72 | |
| 0.27 | 0.53 | 0.67 | | 0.34 | 0.51 | 0.67 | 0.99 | 0.31 | 0.53 | 0.73 | |
| 0.28 | 0.54 | 0.68 | | 0.34 | 0.52 | 0.67 | | 0.32 | 0.53 | 0.73 | |
| 0.28 | 0.54 | 0.69 | | 0.35 | 0.52 | 0.68 | | 0.32 | 0.54 | 0.74 | |
| 0.29 | 0.54 | 0.70 | | 0.35 | 0.53 | 0.69 | | 0.33 | 0.54 | 0.74 | |
| 0.29 | 0.55 | 0.71 | | 0.36 | 0.54 | 0.70 | | 0.36 | 0.55 | 0.74 | |
| 0.29 | 0.55 | 0.71 | | 0.36 | 0.54 | 0.70 | | 0.39 | 0.56 | 0.75 | |
| 0.30 | 0.55 | 0.72 | | 0.37 | 0.54 | 0.70 | | 0.39 | 0.56 | 0.75 | |
| 0.31 | 0.56 | 0.72 | | 0.37 | 0.56 | 0.71 | | 0.39 | 0.56 | 0.75 | |
| 0.32 | 0.56 | 0.73 | | 0.38 | 0.56 | 0.71 | | 0.39 | 0.57 | 0.77 | |
| 0.32 | 0.56 | 0.74 | | 0.40 | 0.57 | 0.72 | | 0.40 | 0.57 | 0.78 | |
| 0.32 | 0.57 | 0.75 | | 0.41 | 0.57 | 0.73 | | 0.42 | 0.57 | 0.78 | |
| 0.35 | 0.57 | 0.76 | | 0.43 | 0.57 | 0.73 | | 0.43 | 0.58 | 0.81 | |
| 0.37 | 0.57 | 0.77 | | 0.43 | 0.58 | 0.76 | | 0.45 | 0.58 | 0.86 | |
| 0.38 | 0.57 | 0.78 | | 0.43 | 0.58 | 0.76 | | 0.45 | 0.59 | 0.89 | |
| 0.39 | 0.58 | 0.81 | | 0.43 | 0.59 | 0.76 | | 0.46 | 0.60 | 0.89 | |
| 0.41 | 0.60 | 0.82 | | 0.44 | 0.59 | 0.77 | | 0.47 | 0.61 | 0.92 | |
| 0.43 | 0.60 | 0.83 | | 0.45 | 0.59 | 0.78 | | 0.47 | 0.62 | 0.93 | |
| 0.45 | 0.60 | 0.84 | | 0.46 | 0.60 | 0.78 | | 0.48 | 0.62 | 0.93 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 91 | | | | รุ่นการผลิตที่ 92 | | | | รุ่นการผลิตที่ 93 | | | |
| 0.21 | 0.44 | 0.65 | 1.04 | 0.20 | 0.40 | 0.70 | 1.12 | 0.20 | 0.42 | 0.62 | 0.88 |
| 0.22 | 0.44 | 0.66 | 1.05 | 0.20 | 0.41 | 0.70 | 1.13 | 0.21 | 0.43 | 0.62 | 0.89 |
| 0.22 | 0.45 | 0.66 | 1.06 | 0.20 | 0.43 | 0.73 | 1.13 | 0.21 | 0.43 | 0.63 | 0.91 |
| 0.23 | 0.45 | 0.66 | 1.06 | 0.20 | 0.43 | 0.74 | 1.16 | 0.21 | 0.44 | 0.63 | 0.91 |
| 0.23 | 0.47 | 0.67 | 1.07 | 0.20 | 0.43 | 0.74 | | 0.22 | 0.45 | 0.63 | 0.96 |
| 0.24 | 0.49 | 0.67 | 1.10 | 0.20 | 0.44 | 0.74 | | 0.22 | 0.45 | 0.64 | 0.97 |
| 0.25 | 0.49 | 0.68 | 1.11 | 0.20 | 0.44 | 0.75 | | 0.22 | 0.45 | 0.65 | 0.98 |
| 0.26 | 0.49 | 0.68 | 1.11 | 0.20 | 0.46 | 0.76 | | 0.23 | 0.45 | 0.65 | 1.00 |
| 0.26 | 0.50 | 0.68 | 1.12 | 0.20 | 0.49 | 0.76 | | 0.23 | 0.45 | 0.65 | 1.02 |
| 0.27 | 0.52 | 0.69 | 1.14 | 0.20 | 0.50 | 0.76 | | 0.23 | 0.46 | 0.66 | 1.03 |
| 0.27 | 0.52 | 0.69 | 1.16 | 0.20 | 0.51 | 0.77 | | 0.24 | 0.46 | 0.66 | 1.03 |
| 0.28 | 0.55 | 0.69 | 1.17 | 0.20 | 0.52 | 0.77 | | 0.24 | 0.46 | 0.66 | 1.05 |
| 0.29 | 0.55 | 0.70 | 1.18 | 0.20 | 0.53 | 0.77 | | 0.25 | 0.47 | 0.67 | 1.05 |
| 0.29 | 0.57 | 0.70 | 1.19 | 0.20 | 0.54 | 0.79 | | 0.25 | 0.47 | 0.68 | 1.08 |
| 0.32 | 0.58 | 0.70 | 1.20 | 0.21 | 0.55 | 0.79 | | 0.26 | 0.48 | 0.68 | |
| 0.32 | 0.58 | 0.70 | 1.20 | 0.21 | 0.55 | 0.80 | | 0.26 | 0.50 | 0.68 | |
| 0.33 | 0.59 | 0.72 | | 0.21 | 0.57 | 0.82 | | 0.27 | 0.50 | 0.71 | |
| 0.33 | 0.59 | 0.75 | | 0.23 | 0.58 | 0.83 | | 0.27 | 0.51 | 0.71 | |
| 0.33 | 0.60 | 0.77 | | 0.26 | 0.60 | 0.85 | | 0.27 | 0.51 | 0.71 | |
| 0.35 | 0.60 | 0.82 | | 0.26 | 0.61 | 0.87 | | 0.27 | 0.52 | 0.72 | |
| 0.35 | 0.61 | 0.83 | | 0.26 | 0.62 | 0.89 | | 0.29 | 0.53 | 0.72 | |
| 0.37 | 0.61 | 0.83 | | 0.28 | 0.62 | 0.91 | | 0.30 | 0.54 | 0.72 | |
| 0.38 | 0.61 | 0.85 | | 0.30 | 0.63 | 0.93 | | 0.31 | 0.55 | 0.73 | |
| 0.40 | 0.62 | 0.87 | | 0.30 | 0.64 | 0.95 | | 0.33 | 0.57 | 0.73 | |
| 0.40 | 0.62 | 0.87 | | 0.31 | 0.66 | 1.00 | | 0.34 | 0.57 | 0.75 | |
| 0.41 | 0.62 | 0.89 | | 0.34 | 0.66 | 1.00 | | 0.34 | 0.58 | 0.77 | |
| 0.42 | 0.63 | 0.89 | | 0.35 | 0.66 | 1.00 | | 0.35 | 0.59 | 0.77 | |
| 0.42 | 0.63 | 0.90 | | 0.36 | 0.66 | 1.00 | | 0.36 | 0.59 | 0.81 | |
| 0.42 | 0.64 | 0.93 | | 0.37 | 0.68 | 1.02 | | 0.39 | 0.60 | 0.81 | |
| 0.42 | 0.64 | 0.94 | | 0.38 | 0.68 | 1.07 | | 0.39 | 0.61 | 0.84 | |
| 0.43 | 0.65 | 0.95 | | 0.38 | 0.69 | 1.08 | | 0.39 | 0.61 | 0.87 | |
| 0.44 | 0.65 | 0.98 | | 0.38 | 0.70 | 1.09 | | 0.41 | 0.61 | 0.87 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 94 | | | | รุ่นการผลิตที่ 95 | | | | รุ่นการผลิตที่ 96 | | | |
| 0.20 | 0.49 | 0.66 | 1.00 | 0.20 | 0.45 | 0.65 | 0.85 | 0.20 | 0.32 | 0.54 | 0.77 |
| 0.20 | 0.50 | 0.67 | 1.01 | 0.20 | 0.46 | 0.65 | 0.87 | 0.20 | 0.32 | 0.55 | 0.77 |
| 0.20 | 0.50 | 0.67 | 1.02 | 0.20 | 0.46 | 0.66 | 0.87 | 0.20 | 0.34 | 0.55 | 0.78 |
| 0.20 | 0.51 | 0.67 | 1.03 | 0.20 | 0.46 | 0.66 | 0.87 | 0.20 | 0.35 | 0.55 | 0.78 |
| 0.23 | 0.51 | 0.67 | 1.03 | 0.20 | 0.47 | 0.67 | 0.88 | 0.20 | 0.35 | 0.56 | 0.78 |
| 0.24 | 0.51 | 0.68 | 1.03 | 0.20 | 0.47 | 0.68 | 0.88 | 0.20 | 0.35 | 0.59 | 0.78 |
| 0.26 | 0.52 | 0.68 | 1.04 | 0.20 | 0.47 | 0.68 | 0.89 | 0.20 | 0.36 | 0.59 | 0.81 |
| 0.28 | 0.53 | 0.69 | 1.05 | 0.20 | 0.47 | 0.69 | 0.90 | 0.20 | 0.36 | 0.59 | 0.81 |
| 0.30 | 0.53 | 0.69 | 1.06 | 0.20 | 0.47 | 0.69 | 0.91 | 0.20 | 0.38 | 0.64 | 0.82 |
| 0.33 | 0.54 | 0.70 | 1.06 | 0.20 | 0.49 | 0.70 | | 0.20 | 0.39 | 0.65 | 0.83 |
| 0.33 | 0.54 | 0.70 | 1.06 | 0.20 | 0.49 | 0.70 | | 0.20 | 0.40 | 0.66 | 0.87 |
| 0.34 | 0.54 | 0.70 | 1.07 | 0.20 | 0.49 | 0.71 | | 0.20 | 0.40 | 0.66 | 0.87 |
| 0.34 | 0.57 | 0.70 | 1.08 | 0.22 | 0.50 | 0.71 | | 0.20 | 0.40 | 0.67 | 0.88 |
| 0.37 | 0.58 | 0.72 | 1.10 | 0.22 | 0.50 | 0.71 | | 0.20 | 0.41 | 0.68 | |
| 0.38 | 0.58 | 0.74 | 1.14 | 0.24 | 0.51 | 0.72 | | 0.21 | 0.41 | 0.68 | |
| 0.38 | 0.59 | 0.76 | 1.14 | 0.26 | 0.52 | 0.72 | | 0.22 | 0.41 | 0.68 | |
| 0.38 | 0.59 | 0.78 | | 0.27 | 0.52 | 0.72 | | 0.24 | 0.42 | 0.69 | |
| 0.39 | 0.59 | 0.80 | | 0.29 | 0.55 | 0.73 | | 0.25 | 0.43 | 0.70 | |
| 0.40 | 0.59 | 0.82 | | 0.31 | 0.56 | 0.73 | | 0.25 | 0.43 | 0.70 | |
| 0.40 | 0.60 | 0.84 | | 0.32 | 0.56 | 0.73 | | 0.26 | 0.44 | 0.70 | |
| 0.41 | 0.60 | 0.88 | | 0.33 | 0.59 | 0.74 | | 0.27 | 0.44 | 0.71 | |
| 0.41 | 0.61 | 0.88 | | 0.33 | 0.59 | 0.75 | | 0.27 | 0.44 | 0.72 | |
| 0.41 | 0.61 | 0.92 | | 0.35 | 0.60 | 0.77 | | 0.28 | 0.45 | 0.72 | |
| 0.42 | 0.61 | 0.93 | | 0.36 | 0.60 | 0.77 | | 0.28 | 0.46 | 0.72 | |
| 0.43 | 0.62 | 0.93 | | 0.38 | 0.60 | 0.78 | | 0.28 | 0.46 | 0.73 | |
| 0.44 | 0.62 | 0.94 | | 0.40 | 0.61 | 0.82 | | 0.28 | 0.47 | 0.73 | |
| 0.44 | 0.63 | 0.96 | | 0.42 | 0.62 | 0.82 | | 0.28 | 0.48 | 0.74 | |
| 0.45 | 0.63 | 0.96 | | 0.43 | 0.62 | 0.83 | | 0.30 | 0.51 | 0.74 | |
| 0.46 | 0.64 | 0.98 | | 0.44 | 0.62 | 0.83 | | 0.30 | 0.51 | 0.75 | |
| 0.46 | 0.64 | 0.99 | | 0.44 | 0.62 | 0.83 | | 0.30 | 0.53 | 0.75 | |
| 0.46 | 0.66 | 0.99 | | 0.44 | 0.63 | 0.84 | | 0.32 | 0.53 | 0.76 | |
| 0.47 | 0.66 | 0.99 | | 0.44 | 0.64 | 0.85 | | 0.32 | 0.54 | 0.76 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 97 | | | | รุ่นการผลิตที่ 98 | | | | รุ่นการผลิตที่ 99 | | | |
| 0.20 | 0.42 | 0.69 | 1.12 | 0.20 | 0.32 | 0.53 | 0.99 | 0.20 | 0.48 | 0.69 | 0.90 |
| 0.20 | 0.44 | 0.71 | 1.12 | 0.21 | 0.34 | 0.53 | 0.99 | 0.20 | 0.49 | 0.70 | 0.90 |
| 0.20 | 0.46 | 0.73 | 1.14 | 0.21 | 0.35 | 0.56 | 1.03 | 0.20 | 0.49 | 0.72 | 0.92 |
| 0.20 | 0.49 | 0.75 | 1.14 | 0.22 | 0.35 | 0.58 | 1.04 | 0.20 | 0.49 | 0.73 | 0.92 |
| 0.23 | 0.50 | 0.77 | 1.17 | 0.22 | 0.36 | 0.60 | 1.06 | 0.23 | 0.50 | 0.74 | 0.95 |
| 0.24 | 0.50 | 0.79 | 1.17 | 0.22 | 0.36 | 0.62 | 1.10 | 0.24 | 0.50 | 0.74 | 0.95 |
| 0.26 | 0.50 | 0.81 | 1.20 | 0.23 | 0.36 | 0.64 | 1.11 | 0.25 | 0.50 | 0.74 | |
| 0.29 | 0.50 | 0.83 | 1.22 | 0.23 | 0.37 | 0.66 | 1.11 | 0.25 | 0.51 | 0.75 | |
| 0.29 | 0.50 | 0.85 | 1.24 | 0.23 | 0.37 | 0.68 | 1.12 | 0.26 | 0.51 | 0.75 | |
| 0.29 | 0.50 | 0.87 | | 0.23 | 0.38 | 0.71 | 1.13 | 0.27 | 0.52 | 0.75 | |
| 0.29 | 0.52 | 0.88 | | 0.23 | 0.39 | 0.73 | 1.15 | 0.28 | 0.53 | 0.75 | |
| 0.32 | 0.52 | 0.89 | | 0.24 | 0.39 | 0.74 | 1.15 | 0.28 | 0.53 | 0.76 | |
| 0.33 | 0.53 | 0.91 | | 0.24 | 0.39 | 0.74 | 1.16 | 0.31 | 0.53 | 0.77 | |
| 0.33 | 0.54 | 0.91 | | 0.24 | 0.40 | 0.74 | 1.17 | 0.33 | 0.53 | 0.77 | |
| 0.34 | 0.55 | 0.92 | | 0.24 | 0.42 | 0.76 | 1.18 | 0.34 | 0.55 | 0.78 | |
| 0.35 | 0.56 | 0.94 | | 0.24 | 0.42 | 0.77 | 1.18 | 0.35 | 0.56 | 0.79 | |
| 0.35 | 0.56 | 0.95 | | 0.24 | 0.43 | 0.79 | | 0.37 | 0.58 | 0.80 | |
| 0.35 | 0.58 | 0.96 | | 0.26 | 0.43 | 0.80 | | 0.39 | 0.58 | 0.81 | |
| 0.35 | 0.58 | 0.97 | | 0.26 | 0.44 | 0.80 | | 0.39 | 0.59 | 0.82 | |
| 0.36 | 0.59 | 0.97 | | 0.26 | 0.46 | 0.83 | | 0.39 | 0.64 | 0.83 | |
| 0.37 | 0.60 | 0.99 | | 0.26 | 0.47 | 0.84 | | 0.40 | 0.64 | 0.84 | |
| 0.38 | 0.61 | 1.00 | | 0.28 | 0.47 | 0.86 | | 0.41 | 0.64 | 0.85 | |
| 0.38 | 0.62 | 1.01 | | 0.29 | 0.48 | 0.86 | | 0.43 | 0.65 | 0.85 | |
| 0.39 | 0.62 | 1.03 | | 0.29 | 0.49 | 0.87 | | 0.43 | 0.65 | 0.87 | |
| 0.39 | 0.62 | 1.04 | | 0.29 | 0.50 | 0.87 | | 0.44 | 0.66 | 0.87 | |
| 0.40 | 0.63 | 1.04 | | 0.29 | 0.50 | 0.87 | | 0.45 | 0.66 | 0.88 | |
| 0.40 | 0.63 | 1.05 | | 0.30 | 0.51 | 0.90 | | 0.45 | 0.66 | 0.88 | |
| 0.40 | 0.64 | 1.06 | | 0.30 | 0.51 | 0.93 | | 0.47 | 0.67 | 0.89 | |
| 0.41 | 0.64 | 1.07 | | 0.30 | 0.52 | 0.94 | | 0.47 | 0.67 | 0.89 | |
| 0.42 | 0.64 | 1.10 | | 0.30 | 0.52 | 0.94 | | 0.47 | 0.68 | 0.89 | |
| 0.42 | 0.65 | 1.11 | | 0.31 | 0.52 | 0.95 | | 0.48 | 0.68 | 0.89 | |
| 0.42 | 0.67 | 1.11 | | 0.32 | 0.52 | 0.99 | | 0.48 | 0.68 | 0.89 | |

| ขนาดแกรนูล (เซนติเมตร) | | | |
|------------------------|------|------|------|
| รุ่นการผลิตที่ 100 | | | |
| 0.20 | 0.39 | 0.52 | 0.90 |
| 0.20 | 0.39 | 0.53 | 0.91 |
| 0.20 | 0.40 | 0.53 | 0.93 |
| 0.20 | 0.40 | 0.54 | 0.96 |
| 0.23 | 0.42 | 0.54 | 0.96 |
| 0.24 | 0.42 | 0.54 | 0.97 |
| 0.26 | 0.42 | 0.54 | 1.00 |
| 0.26 | 0.43 | 0.55 | 1.02 |
| 0.27 | 0.44 | 0.55 | 1.04 |
| 0.27 | 0.44 | 0.55 | 1.05 |
| 0.27 | 0.44 | 0.56 | 1.08 |
| 0.28 | 0.44 | 0.56 | 1.10 |
| 0.28 | 0.45 | 0.57 | 1.13 |
| 0.30 | 0.45 | 0.57 | 1.19 |
| 0.30 | 0.45 | 0.57 | 1.21 |
| 0.30 | 0.45 | 0.57 | |
| 0.31 | 0.46 | 0.62 | |
| 0.31 | 0.46 | 0.63 | |
| 0.31 | 0.46 | 0.63 | |
| 0.32 | 0.47 | 0.68 | |
| 0.33 | 0.47 | 0.68 | |
| 0.33 | 0.47 | 0.71 | |
| 0.33 | 0.48 | 0.74 | |
| 0.35 | 0.48 | 0.74 | |
| 0.35 | 0.49 | 0.76 | |
| 0.35 | 0.50 | 0.78 | |
| 0.36 | 0.50 | 0.81 | |
| 0.36 | 0.51 | 0.82 | |
| 0.37 | 0.51 | 0.83 | |
| 0.38 | 0.51 | 0.84 | |
| 0.38 | 0.52 | 0.86 | |
| 0.38 | 0.52 | 0.86 | |

ภาคผนวก ข

การวิเคราะห์ความแปรปรวนของปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule
ของการทดลองครั้งที่ 1

Analysis of Variance

| Source | DF | Adj SS | Adj MS | F-Value | P-Value |
|--------------------------|----|---------|---------|---------|---------|
| Regression | 5 | 169.946 | 33.989 | 78.26 | 0.000 |
| Delumping time | 1 | 34.031 | 34.031 | 78.35 | 0.000 |
| Inlet air flow of FBD | 1 | 0.451 | 0.451 | 1.04 | 0.317 |
| Transfer temperature | 1 | 0.011 | 0.011 | 0.03 | 0.873 |
| Transfer flap opening | 1 | 0.151 | 0.151 | 0.35 | 0.560 |
| Dry mill blade clearance | 1 | 135.301 | 135.301 | 311.52 | 0.000 |
| Error | 26 | 11.292 | 0.434 | | |
| Total | 31 | 181.239 | | | |



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ค

การวิเคราะห์ความแปรปรวนของปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ Rejected granule
ของการทดลองครั้งที่ 2

Analysis of Variance

| Source | DF | Adj SS | Adj MS | F-Value | P-Value |
|--------------------------|----|---------|---------|---------|---------|
| Regression | 5 | 292.220 | 58.444 | 92.46 | 0.000 |
| Delumping time | 1 | 26.645 | 26.645 | 42.15 | 0.000 |
| Inlet air flow of FBD | 1 | 0.101 | 0.101 | 0.16 | 0.692 |
| Transfer temperature | 1 | 2.311 | 2.311 | 3.66 | 0.067 |
| Transfer flap opening | 1 | 2.101 | 2.101 | 3.32 | 0.080 |
| Dry mill blade clearance | 1 | 261.061 | 261.061 | 413.00 | 0.000 |
| Error | 26 | 16.435 | 0.632 | | |
| Total | 31 | 308.655 | | | |



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ง

การวิเคราะห์ความแปรปรวนของปัจจัยที่มีผลต่อค่า Span
ของการทดลองครั้งที่ 1

Analysis of Variance

| Source | DF | Adj SS | Adj MS | F-Value | P-Value |
|--------------------------|----|---------|---------|---------|---------|
| Regression | 5 | 1.03877 | 0.20775 | 1.55 | 0.210 |
| Delumping time | 1 | 0.68334 | 0.68334 | 5.09 | 0.033 |
| Inlet air flow of FBD | 1 | 0.03084 | 0.03084 | 0.23 | 0.636 |
| Transfer temperature | 1 | 0.02181 | 0.02181 | 0.16 | 0.690 |
| Transfer flap opening | 1 | 0.07097 | 0.07097 | 0.53 | 0.474 |
| Dry mill blade clearance | 1 | 0.23181 | 0.23181 | 1.73 | 0.200 |
| Error | 26 | 3.49197 | 0.13431 | | |
| Total | 31 | 4.53074 | | | |



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก จ

การวิเคราะห์ความแปรปรวนของปัจจัยที่มีผลต่อค่า Span
ของการทดลองครั้งที่ 2

Analysis of Variance

| Source | DF | Adj SS | Adj MS | F-Value | P-Value |
|--------------------------|----|---------|----------|---------|---------|
| Regression | 5 | 0.49711 | 0.099422 | 1.79 | 0.151 |
| Delumping time | 1 | 0.05328 | 0.053277 | 0.96 | 0.337 |
| Inlet air flow of FBD | 1 | 0.26563 | 0.265629 | 4.77 | 0.038 |
| Transfer temperature | 1 | 0.04386 | 0.043860 | 0.79 | 0.383 |
| Transfer flap opening | 1 | 0.13420 | 0.134201 | 2.41 | 0.133 |
| Dry mill blade clearance | 1 | 0.00014 | 0.000145 | 0.00 | 0.960 |
| Error | 26 | 1.44773 | 0.055682 | | |
| Total | 31 | 1.94485 | | | |



บรรณานุกรม

- Arndt, O. R., & Kleinebudde, P. (2018). Roll compaction and tableting of high loaded metformin formulations using efficient binders. *AAPS PharmSciTech*, 19(5), 2068-2076. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1012-5>
- Augsburger, L. L. H., S.W. . (2008). *Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Third edition: Volume 1: Unit operations and mechanical properties*.
- Badawy, S. I., Narang, A. S., LaMarche, K., Subramanian, G., & Varia, S. A. (2012). Mechanistic basis for the effects of process parameters on quality attributes in high shear wet granulation. *Int J Pharm*, 439(1-2), 324-333. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.09.011>
- Badawy, S. I. F. M., Mark M. ; Gorko, Mary Ann Gorko; Gilbert, Donna L. . (2000). Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer. *International Journal of Pharmaceutics*, 198(1).
- Barot, B. S., Parejiya, P. B., Patel, T. M., Parikh, R. K., & Gohel, M. C. (2012). Compactibility improvement of metformin hydrochloride by crystallization technique. *Advanced Powder Technology*, 23(6), 814-823. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2011.11.002>
- Bock, K. T. K., Ulrike. (2001). Experience with the Diosna mini-granulator and assessment of process scalability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 297-303.
- Daraio, D., Villoria, J., Ingram, A., Alexiadis, A., Stitt, E. H., & Marigo, M. (2020). Investigating grinding media dynamics inside a vertical stirred mill using the discrete element method: Effect of impeller arm length. *Powder Technology*, 364, 1049-1061. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.09.038>
- Dash, A. K. (2024). Solid Dosage Forms. In *Pharmaceutics* (pp. 239-269). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-99796-6.00014-x>
- De Leersnyder, F., Vanhoorne, V., Bekaert, H., Vercruyse, J., Ghijs, M., Bostijn, N., Verstraeten, M., Cappuyns, P., Van Assche, I., Vander Heyden, Y., Ziemons, E., Remon, J. P., Nopens, I., Vervaet, C., & De Beer, T. (2018). Breakage and drying

behaviour of granules in a continuous fluid bed dryer: Influence of process parameters and wet granule transfer. *Eur J Pharm Sci*, 115, 223-232.

<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.037>

De Simone, V., Caccavo, D., Lamberti, G., d'Amore, M., & Barba, A. A. (2018). Wet-granulation process: phenomenological analysis and process parameters optimization. *Powder Technology*, 340, 411-419.

<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.09.053>

Dev, M. J., Warke, R. G., Warke, G. M., Mahajan, G. B., & Singhal, R. S. (2023). Fluidized bed granulation of gellan gum: Investigations of binder effect on physical, structural and rheological properties. *Powder Technology*, 415.

<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2022.118199>

Dimin, M. F., Loh, M. K., Jamli, M. R., Sued, M. K., & Munawar, R. F. (2019). Fluidized Bed Granulation Parameters Effect on Urea Granule Physical Properties. *Journal of Applied Fluid Mechanics*, 12(2), 495-503.

<https://doi.org/10.29252/jafm.12.02.28955>

Gao, J. Z. G., David B.; Motheram, Rajeshwar; Hussain, Munir A. . (2000). Importance of inlet air velocity in fluid bed drying of a granulation prepared in a high shear granulator. *AAPS PharmSciTech*, 1(4), E-TN3. https://doi.org/10.1208/pt0104_tn3

Giordo, R., Posadino, A. M., Mangoni, A. A., & Pintus, G. (2023). Metformin-mediated epigenetic modifications in diabetes and associated conditions: Biological and clinical relevance. *Biochem Pharmacol*, 215, 115732.

<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115732>

Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. (2005). (D. M. Parikh, Ed. Second ed.). Taylor & Francis Group.

Hansen, J., & Kleinebudde, P. (2021). Improving flowability and reducing storage agglomeration of metformin hydrochloride through QESD crystallization. *Eur J Pharm Biopharm*, 159, 170-176. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.01.004>

Hemati, M. C., R; Saleh, K; Pont, V. (2003). Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. *Powder Technology*, 130(1-3), 18-34.

Hollenbeck, R. G. (2013). Moisture in Pharmaceutical Products. In J. Swarbrick (Ed.),

- Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology* (Fourth ed., pp. 2222-2236). <https://doi.org/10.1081/e-ept4-120050306>
- Hu, L., Zhu, H., & Hua, J. (2021). DEM simulation of energy transitions in a hammer mill: Effect of impeller configurations, agitation speed, and fill level. *Powder Technology*, 394, 1077-1093. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2021.08.090>
- Ismail, A. H. A.-G., Z S ; Al-Shamari, K; Salman, A T. (2021). Metformin compounds: A review on the importance and the possible applications. *Journal of Physics: Conference Series*.
- Iveson, S. M., Wauters, P. A. L., Forrest, S., Litster, J. D., Meesters, G. M. H., & Scarlett, B. (2001). Growth regime map for liquid-bound granules: further development and experimental validation. *Powder Technology*, 117(1-2), 83-97. [https://doi.org/10.1016/s0032-5910\(01\)00317-5](https://doi.org/10.1016/s0032-5910(01)00317-5)
- Jiang, L., Hu, X., & Cai, L. (2022). A Drug-Drug Multicomponent Crystal of Metformin and Dobesilate: Crystal Structure Analysis and Hygroscopicity Property. *Molecules*, 27(11). <https://doi.org/10.3390/molecules27113472>
- Kenekar, V. V., Ghugare, S. B., & Patil-Shinde, V. (2023). Multi-objective optimization of high-shear wet granulation process for better granule properties and fluidized bed drying characteristics. *Powder Technology*, 420. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2023.118373>
- Mahours, G. M., Shaaban, D. E. Z., Shazly, G. A., & Auda, S. H. (2017). The effect of binder concentration and dry mixing time on granules, tablet characteristics and content uniformity of low dose drug in high shear wet granulation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 39, 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.03.014>
- Mendez Torrecillas, C., Halbert, G. W., & Lamprou, D. A. (2017). A novel methodology to study polymodal particle size distributions produced during continuous wet granulation. *Int J Pharm*, 519(1-2), 230-239. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.023>
- Metry, M., Shu, Y., Abrahamsson, B., Cristofolletti, R., Dressman, J. B., Groot, D. W., Parr, A., Langguth, P., Shah, V. P., Tajiri, T., Mehta, M. U., & Polli, J. E. (2021). Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Metformin

- Hydrochloride. *J Pharm Sci*, 110(4), 1513-1526.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.01.011>
- Motzi, J. J. A., N.R. (1984). The quantitative evaluation of a granulation milling process II. Effect of output screen size, mill speed and impeller shape. *Drug Dev. Ind. Pharm*, 10, 713-728.
- Oulahna, D. C., F; Galet, Laurence; Dodds, John A. (2003). Wet granulation: the effect of shear on granule properties. *Powder Technology*, 238-246.
- Parikh, D. M. (2017). Drying. In *How to Optimize Fluid Bed Processing Technology* (pp. 55-63). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804727-9.00006-5>
- Reynolds, G. K. (2010). Modelling of pharmaceutical granule size reduction in a conical screen mill. *Chemical Engineering Journal*, 164(2-3), 383-392.
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.03.041>
- Saini, S. (2014). Spherical Crystallization: An Overview. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 4(4), 72-80.
- Samanta, A. K., Ng, K. Y., & Heng, P. W. (2012). Cone milling of compacted flakes: process parameter selection by adopting the minimal fines approach. *Int J Pharm*, 422(1-2), 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.10.015>
- Samanta, A. K., Wang, L., Ng, K. Y., & Heng, P. W. (2014). Energy-based analysis of cone milling process for the comminution of roller compacted flakes. *Int J Pharm*, 462(1-2), 108-114. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.12.042>
- Shi, L., Feng, Y., & Sun, C. C. (2011). Massing in high shear wet granulation can simultaneously improve powder flow and deteriorate powder compaction: a double-edged sword. *Eur J Pharm Sci*, 43(1-2), 50-56.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.03.009>
- Taghavivand, M., Choi, K., & Zhang, L. (2017). Investigation on drying kinetics and tribocharging behaviour of pharmaceutical granules in a fluidized bed dryer. *Powder Technology*, 316, 171-180. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.10.061>
- Takasaki, H., Yonemochi, E., Ito, M., Wada, K., & Terada, K. (2015). The importance of binder moisture content in Metformin HCL high-dose formulations prepared by moist aqueous granulation (MAG). *Results Pharma Sci*, 5, 1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.rinphs.2015.09.001>

- Vandevivere, L., Denduyver, P., Portier, C., Hausler, O., De Beer, T., Vervaet, C., & Vanhoorne, V. (2022). The effect of binder types on the breakage and drying behavior of granules in a semi-continuous fluid bed dryer after twin screw wet granulation. *Int J Pharm*, *614*, 121449. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121449>
- Vengateson, U., & Mohan, R. (2016). Experimental and modeling study of fluidized bed granulation: Effect of binder flow rate and fluidizing air velocity. *Resource-Efficient Technologies*, *2*, S124-S135. <https://doi.org/10.1016/j.reffit.2016.10.003>
- Verma, R., Patil, M., & Paz, C. O. (2019). Current Practices in Wet Granulation-Based Generic Product Development. In *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation* (pp. 203-259). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-810460-6.00007-5>
- Wang, L. G., Omar, C., Litster, J., Slade, D., Li, J., Salman, A., Bellinghausen, S., Barrasso, D., & Mitchell, N. (2022). Model driven design for integrated twin screw granulator and fluid bed dryer via flowsheet modelling. *Int J Pharm*, *628*, 122186. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122186>
- Yu, H., Fu, J., Dang, L., Cheong, Y., Tan, H., & Wei, H. (2015). Prediction of the Particle Size Distribution Parameters in a High Shear Granulation Process Using a Key Parameter Definition Combined Artificial Neural Network Model. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, *54*(43), 10825-10834. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.5b02679>
- Zhao, N., & Augsburger, L. L. (2005). The influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets. *AAPS PharmSciTech*, *6*(1), E120-126. <https://doi.org/10.1208/pt060119>
- Zhou, K., Liu, Z., Fan, R., Zhao, M., Luo, L., Wang, Y., Jiang, Y., Lu, Z., Tang, J., Luo, A., Guan, T., Sun, H., Zhou, T., & Dai, C. (2023). A new methodology of understanding the mechanism of high shear wet granulation based on experiment and molecular dynamics simulation. *Int J Pharm*, *638*, 122923. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122923>



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

| | |
|-------------------|---|
| ชื่อ-สกุล | นางสาวนัชชา เตียสุนทรารมย์ |
| วัน เดือน ปี เกิด | 4 พฤษภาคม 2536 |
| สถานที่เกิด | จังหวัดนครสวรรค์ |
| วุฒิการศึกษา | เกียรตินิยมบัณฑิต มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ |
| ที่อยู่ปัจจุบัน | 123/261 หมู่บ้านภูมิภิรมย์ ถนนรังสิต-นครนายก ตำบลรังสิต อำเภอธัญบุรี จังหวัดปทุมธานี 12110 |



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY