

## ส่วนที่ 2

## รายงานผลการวิจัยฉบับสมบูรณ์

## โครงการวิจัยทุนอุดหนุนวิจัย มก. ปีงบประมาณ.....2554.....

โครงการวิจัยรหัส .....ว-ท(ด) 75.54.....

การผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและพอลิเอทิลีนไกลคอล ด้วยกระบวนการที่ใช้ของ  
ไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต

Production of Mefenamic acid - Polyethylene glycol composites using dense gas process

ดร.มานพ เจริญไชยตระกูล<sup>(1)</sup> และ นางสาวฐิติมา ทรงจิตสมบูรณ์<sup>(2)</sup>

Manop Charoenchaitrakool<sup>(1)</sup> and Thitima Songjitsomboon<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> (ภาษาไทย) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ ม.เกษตรศาสตร์

(ภาษาอังกฤษ) Assistant Professor, Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Kasetsart  
University

<sup>(2)</sup> (ภาษาไทย) นิสิตปริญญาโท สาขาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ ม.เกษตรศาสตร์

(ภาษาอังกฤษ) Master Student, Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Kasetsart  
University

---

**บทคัดย่อ**

การตกผลึกอนุภาคยามีเฟนนามิกแอซิด (MEF) และการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยา MEF กับ polyethylene glycol (PEG 4000) โดยใช้เทคนิค Gas Anti-Solvent (GAS) ซึ่งใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลายสามารถช่วยเพิ่มการละลายของยาได้ ในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาอิทธิพลของอุณหภูมิ ความเข้มข้นของสารละลาย และอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลที่มีผลต่อขนาดอนุภาคยา MEF จากการศึกษาพบว่า การตกผลึกอนุภาคยา MEF ทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่ขึ้น (ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 130-170 ไมครอน) เมื่อเทียบกับอนุภาคก่อนผ่านกระบวนการ (ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 7.5 ไมครอน) การตกผลึกยา MEF ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 50:50 และ 20:80 โดยปริมาตร พบว่า การเพิ่มอุณหภูมิและลดความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้ในการตกผลึกจะทำให้อนุภาคมีขนาดเล็กลง ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกสูงขึ้น ส่วนผลการทดสอบอัตราการละลายพบว่า อัตราการละลายในช่วงต้นของยา MEF หลังผ่านกระบวนการจะใกล้เคียงกับอัตราการละลายของยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ แต่มีข้อดีก็คือสามารถละลายได้หมด 100% ในเวลา 4 ชั่วโมง ขณะที่ยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการสามารถละลายได้เพียง 82% เท่านั้น ในส่วนการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยา MEF และ PEG 4000 พบว่าเมื่อใช้อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20

โดยปริมาตร อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 1.5:3.5 wt% อุณหภูมิ 45 °C และ จะให้ % drug loading มากที่สุด คือ 22.83% การลดอุณหภูมิและเพิ่มความเข้มข้นของพอลิเมอร์ทำให้อนุภาคคอมพอสิตที่ได้มีขนาดเล็กลง นอกจากนี้พบว่าอนุภาคคอมพอสิตสามารถละลายได้ดีกว่ายา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS และสามารถละลายได้หมดภายใน 3 ชั่วโมง แต่ละลายได้ไม่ดีเมื่อเทียบกับของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่มีปริมาณยาในของผสมเท่ากัน ทั้งนี้อาจเป็นเพราะอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้มีขนาดใหญ่กว่าของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000

### Abstract

Micronization and production of composites between mefenamic acid (MEF) and Polyethylene glycol (PEG 4000) by Gas Anti-Solvent (GAS) technique, using carbon dioxide as the antisolvent, can be used to enhance the dissolution of mefenamic. In this research, the effects of temperature, drug-solution concentration and solvent ratio between dichloromethane and ethanol on the particle size of precipitated MEF were studied. It was found that the particle size of mefenamic acid produced by the GAS technique (average particle size = 130-170 micron) was larger than the unprocessed mefenamic acid (average particle size = 7.5 micron). In addition, with the use of various solvent ratios between dichloromethane and ethanol from 80:20 to 50:50 and 20:80 by volume, it was found that an increase in temperature or a decrease in drug-solution concentration resulted in smaller size of the precipitates and higher threshold pressures. In the dissolution kinetic studies, the dissolution rate of precipitated mefenamic acid by the GAS process and the unprocessed mefenamic acid were nearly identical at the beginning. However, the processed mefenamic could dissolve completely in 4 hours while the unprocessed mefenamic acid could only dissolve 82%. In the study of MEF-PEG 4000 composite production, it was found that when using dichloromethane and ethanol of 80:20 %v/v, mass ratio of drug and polymer at 1.5:3.5 at 45°C resulted in the highest % drug loading of 22.83%. A reduction in temperature or an increase in polymer concentration yielded slightly smaller size of composite particles. In addition, it was found that the composites exhibited a higher dissolution rate than the MEF precipitated by the GAS process, and could dissolve completely within 3 hours. However, the dissolution rate of the composites was lower than that of the physical mixture between MEF and PEG 4000. This could be attributed to the larger particle size of the composites compared to the physical mixture.