

## 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 ส่วนผลการทดสอบอัตราการละลายพบว่าอัตราการละลายในช่วงต้นของยา 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.

## บทนำ

ในปัจจุบันอุตสาหกรรมการผลิตยาได้มีการคิดค้นพัฒนาเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ทันสมัย ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต (dense gas) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ยิมนนำมาประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิตยาและการออกแบบรูปแบบยา เนื่องจากของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตมีความหนาแน่น ความหนืด และการแพร่ อยู่ระหว่างก๊าซและของเหลวโดยมีความสามารถในการทำละลายได้ดีกว่าก๊าซ และมีสมบัติการแพร่ที่สูงกว่าของเหลว จึงสามารถใช้เป็นตัวกลางในกระบวนการผลิตยาเพื่อให้มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น กระบวนการที่เรียกว่า Gas Anti-Solvent (GAS) เป็นเทคนิคหนึ่งที่น่าขงไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตมาเป็นตัวดำเนินการละลาย (anti-solvent) ในการเกิดอนุภาค โดยเทคนิคนี้ด้วยสำคัญจะต้องมีความสามารถในการละลายต่ำในของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต แต่ละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์ เทคนิคนี้สามารถผลิตอนุภาคที่มีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ ทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็กใกล้เคียงกันหมด เป็นกระบวนการที่ใช้อุณหภูมิต่ำซึ่งจะดีต่อประสิทธิภาพของยา เนื่องจากยาบางชนิดอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมีได้เมื่ออยู่ในสภาวะที่มีอุณหภูมิสูง นอกจากนี้อนุภาคที่ผลิตได้จากเทคนิค GAS นี้ยังมีตัวทำละลายตกค้างในปริมาณน้อยอีกด้วย

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคบางชนิดเป็นยาที่ละลายน้ำได้ดี บางชนิดละลายได้น้อย และความรุนแรงของยาแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันมาก ปริมาณการให้ยาแก่คนไข้และความสามารถในการแตกตัวของยาถือเป็นสิ่งสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของยาในร่างกาย สำหรับยาที่ละลายน้ำได้น้อยจะมีความสามารถในการแตกตัวต่ำ และต้องรับประทานยาเข้าสู่ร่างกายในปริมาณมากเพื่อให้ผลทางการรักษา ทำให้อาจเกิดผลข้างเคียงต่อร่างกายได้ ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาเพื่อพัฒนาระบบการส่งยาในร่างกายโดยใช้สารชีวภาพหรือพอลิเมอร์มาเป็นสื่อส่งยา เพื่อให้เกิดการออกฤทธิ์ของตัวยาในปริมาณที่แน่นอนไปยังตำแหน่งเป้าหมายที่ต้องการในร่างกาย นอกจากนี้พอลิเมอร์สามารถใช้ควบคุมอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยาสำคัญไปยังอวัยวะเป้าหมายที่ต้องการในอัตราเร็วและช่วงเวลาที่เหมาะสม เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา

งานวิจัยนี้มุ่งเน้นศึกษาการผลิตอนุภาคคอมพอลิสิตรหว่างพอลิเมอร์ ซึ่งสามารถละลายตัวได้ทางชีวภาพกับตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย และศึกษาผลของปัจจัยที่มีต่อการลดขนาดอนุภาคของยาและการเกิดเป็นคอมพอลิสิที่มีตัวยากระจายอยู่ในพอลิเมอร์ ด้วยกระบวนการที่ใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบถึงอิทธิพลของตัวแปรต่างๆ ได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลาย ชนิดของตัวทำละลาย อุณหภูมิ และอัตราการขยายตัว ที่มีผลต่อการลดขนาดยาด้วยกระบวนการ GAS
2. เพื่อทราบถึงอิทธิพลของตัวแปรต่างๆ ได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลาย ชนิดของตัวทำละลาย อุณหภูมิ และอัตราการขยายตัว ที่มีผลต่อการผลิตคอมพอลิสิตรหว่างพอลิเมอร์และอนุภาคยาด้วยกระบวนการ GAS
3. เพื่อทราบถึงคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของคอมพอลิสิตรหว่างพอลิเมอร์และอนุภาคยา ได้แก่ ขนาด รูปร่าง อัตราการละลาย โดยทำการเปรียบเทียบคุณสมบัติต่างๆ กับอนุภาคก่อนผ่านกระบวนการ GAS

### ขอบเขตของงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการลดขนาดยามีเฟนนามิกแอซิดและการผลิตคอมพอลิเมอร์ระหว่างพอลิเมอร์และอนุภาคยามีเฟนนามิกแอซิดโดยใช้เทคนิค GAS ได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลาย ชนิดของตัวทำละลาย อุณหภูมิ โดยเลือกใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย ตัวทำละลายที่ใช้ในกระบวนการคือ ไดคลอโรมีเทน และ เอทานอล ซึ่งทำการศึกษาที่อัตราส่วน 80:20, 50:50 และ 20:80 โดยปริมาตร อัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์ที่ใช้ในกระบวนการเท่ากับ 10 มิลลิลิตรต่อนาที และทำการศึกษาในช่วงอุณหภูมิ 35-45 องศาเซลเซียส

### อุปกรณ์ สารเคมีและวิธีการทดลอง

#### อุปกรณ์และสารเคมี

1. บั้มเพิ่มความดัน ของบริษัท ISCO รุ่น 260 D
2. เครื่อง Ultrasonic bath ยี่ห้อ Mettler Electronics รุ่น ME 11
3. ตู้อบสุญญากาศ ยี่ห้อ WEIFO รุ่น DZF 6021
4. Magnetic Stirrer ยี่ห้อ SCHOTT รุ่น SLR
5. Mefenamic acid (ความบริสุทธิ์ 96.0% จากบริษัท SIGMA)
6. Polyethylene glycol 4000 (PEG 4000) (ความบริสุทธิ์ 99.9% จากบริษัท SIGMA)
7. เอทานอล (ความบริสุทธิ์ 99.8% จากบริษัท ITALMAR)
8. ไดคลอโรมีเทน (ความบริสุทธิ์ 99.8% จากบริษัท ITALMAR)
9. เอทิลแอสซีเตต (ความบริสุทธิ์ 99.8% จากบริษัท ITALMAR)
10. ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (high purity grade จากบริษัท TIG)
11. เมทานอล (ความบริสุทธิ์ 99.8% จากบริษัท ITALMAR)
12. โซเดียมไฮดรอกไซด์ (ความบริสุทธิ์ 98% ยี่ห้อ CARLO ERBA REAGENTI)
13. โปแตสเซียมไดไฮโดรเจนฟอสเฟต (ความบริสุทธิ์ 99.0% ยี่ห้อ CARLO ERBA REAGENTI)

#### เครื่องมือวิเคราะห์

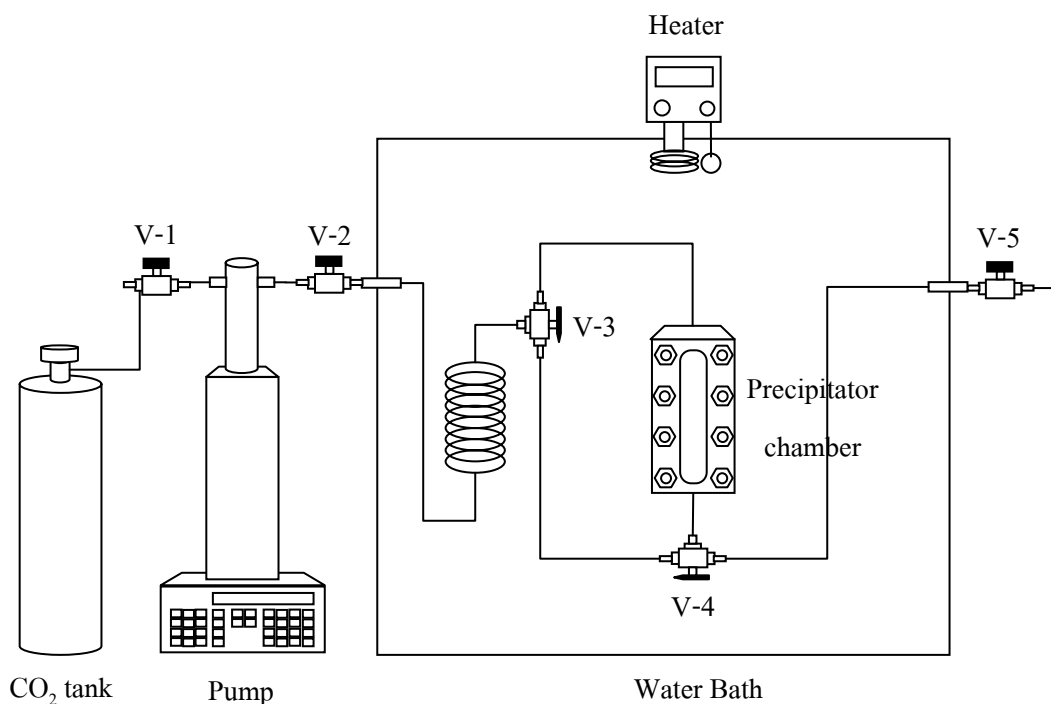
1. เครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM) ยี่ห้อ JEOL รุ่น JSM-6480LV
2. เครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC) ยี่ห้อ TA-instruments รุ่น SDT 2960
3. เครื่อง UV spectrophotometer ยี่ห้อ Shimadzu รุ่น Anthelie advance 5

## วิธีการทดลอง

### 1. Gas Anti-Solvent (GAS)

Gas Anti-Solvent (GAS) เป็นเทคนิคหนึ่งในกระบวนการที่ใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต โดยมีขั้นตอนการทดลองดังต่อไปนี้

- 1.1 เริ่มต้นทำการประกอบอุปกรณ์ที่ใช้สำหรับเทคนิค GAS แสดงดังภาพที่ 1
- 1.2 ฉีดสารละลายยา หรือ ยา กับพอลิเมอร์ ที่เตรียมไว้ลงใน Precipitator chamber ปริมาตร 5 มิลลิลิตร
- 1.3 เติม CO<sub>2</sub> จากในถังเข้าไปในปั๊มให้เต็ม โดยดึงลูกสูบของปั๊มลง และเปิดวาล์ว V-1 เมื่อเติมจนเต็มแล้วให้ปิดวาล์ว V-1
- 1.4 ตรวจสอบอุปกรณ์ไม่ให้มีรอยรั่วและตรวจสอบทิศทางการไหลของ dense CO<sub>2</sub> โดยเปิด V-3 ให้ทิศทางการไหลลงด้านล่างและเปิด V-4 ให้มีทิศทางการไหลเข้าด้านล่างของ Precipitator chamber
- 1.5 เริ่มการทดลองโดยเปิดวาล์ว V-2 ให้ CO<sub>2</sub> ไหลเข้าไปในระบบ โดยควบคุมอัตราการไหลคงที่ที่ 10 มิลลิลิตร/นาที
- 1.6 dense CO<sub>2</sub> ที่ไหลเข้า Precipitator chamber จะสัมผัสกับสารละลาย สังเกตการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในการตกตะกอนของอนุภาคและบันทึกค่าความดันขณะที่อนุภาคเริ่มตกตะกอน
- 1.7 เพิ่มความดันต่อไปจนถึง 90 บาร์ และเปลี่ยนระบบการทำงานของปั๊มให้ทำงานที่ความดันคงที่ที่ 90 บาร์ ซึ่งเป็นความดันที่ใช้ในการล้างตัวทำละลายออกจากอนุภาคที่ได้จากการตกตะกอน
- 1.8 เปลี่ยนทิศทางการไหลของวาล์ว V-3 เพื่อให้ dense CO<sub>2</sub> ไหลเข้าทางด้านบนของ Precipitator chamber สำหรับการล้างตัวทำละลายออกจาก Precipitator chamber และอนุภาค
- 1.9 เปลี่ยนทิศทางการไหลของวาล์ว V-4 และเปิดวาล์ว V-5 ตามลำดับ เพื่อให้ dense CO<sub>2</sub> และตัวทำละลายที่เป็นสารอินทรีย์ไหลออกจากระบบ โดยทำการล้างด้วย dense CO<sub>2</sub> ปริมาตร 90 มิลลิลิตร ใช้เวลาในการล้างนานประมาณ 3 ชั่วโมง
- 1.10 เก็บอนุภาคของตัวอย่างที่ได้ภายใน Precipitator chamber นำมาวิเคราะห์ผลต่อไป



ภาพที่ 1 อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลองด้วยเทคนิค GAS

## 2. การวิเคราะห์ด้วย Differential Scanning Calorimetry (DSC)

การวิเคราะห์ด้วย Differential Scanning Calorimetry (DSC) จะใช้คุณสมบัติของจุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของสาร สารที่ใช้ในการทดสอบจะถูกให้ความร้อนอย่างต่อเนื่องด้วยอัตราการเพิ่มอุณหภูมิคงที่ และใช้ก๊าซไนโตรเจน ( $N_2$ ) ไหลผ่านตลอดจนถึงอุณหภูมิที่ตั้งไว้ เครื่องจะแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการให้ความร้อน (Heat flow) และอุณหภูมิ ข้อมูลที่ได้สามารถนำมาวิเคราะห์หาจุดหลอมเหลวและพลังงานที่ใช้ในการหลอมเหลว (Heat of Melting,  $\Delta H_m$ ) ได้ ซึ่งขั้นตอนในการวิเคราะห์ด้วย DSC มีดังนี้

- 2.1 ทำการ tare ถาดวิเคราะห์ขนาดเล็กที่เป็นถาดอ้างอิงและถาดที่จะใส่สารตัวอย่างในเครื่อง DSC
- 2.2 นำถาดวิเคราะห์ที่ tare แล้วมาใส่สารตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์ลงไป
- 2.3 วางถาดที่มีสารตัวอย่างกับถาดอ้างอิงลงในเครื่อง DSC
- 2.4 ตรวจสอบทิศทางการไหลของก๊าซ หลังจากนั้นเปิดก๊าซไนโตรเจน ( $N_2$ ) ให้ไหลผ่านด้วยอัตราการไหลคงที่ที่ 120 มิลลิลิตรต่อนาที
- 2.5 ตั้งค่าอุณหภูมิสูงสุดที่ต้องการในการวิเคราะห์ไว้ที่ 350 องศาเซลเซียสและอัตราการเพิ่มของอุณหภูมิ 10 องศาเซลเซียสต่อนาที
- 2.6 รอจนอุณหภูมิสูงขึ้นถึงอุณหภูมิที่ตั้งไว้คือ 350 องศาเซลเซียสจากนั้นเครื่องจะหยุดให้ความร้อนและเริ่มระบายความร้อน อุณหภูมิของเครื่องจะลดลง
- 2.7 รอจนอุณหภูมิจากเครื่องลดลงจนถึงอุณหภูมิต่ำ เครื่องจะเปิดฝาท่อออกและสามารถนำถาดวิเคราะห์ทั้งสองออกไปทำความสะอาดได้

2.8 ทำการวิเคราะห์เส้นกราฟที่ได้ เพื่อวิเคราะห์หาจุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลว ( $\Delta H_m$ )

### 3. การวิเคราะห์ด้วย Scanning Electron Microscopy (SEM)

ในการวิเคราะห์ด้วย Scanning Electron Microscopy (SEM) จะนำสารตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์มาทำการเคลือบทองคำก่อน แล้วจึงนำไปทดสอบด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscope เพื่อวิเคราะห์ขนาดรูปร่างและลักษณะพื้นผิวของสาร

### 4. การวิเคราะห์อัตราการละลายของยาด้วยวิธี Dissolution test

ขั้นตอนในการวิเคราะห์อัตราการละลายของยาด้วยวิธี Dissolution test มีดังนี้

4.1 เตรียม calibration curve สำหรับการวิเคราะห์อัตราการละลายของยา โดยนำยามีเฟนามิกมาละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่มีเมทานอลผสมอยู่ 4 % โดยปริมาตร ซึ่งเมทานอลจะช่วยให้อายุละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ได้หมด โดยการใช้เมทานอลในปริมาณน้อยกว่า 5% โดยปริมาตร สำหรับการเตรียมสารละลายจะไม่มีผลกระทบต่อค่าการดูดกลืนแสง

4.2 กวนสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 ปริมาตร 500 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ด้วยความเร็ว 400 rpm

4.3 เทยามีเฟนามิกแอซิดที่ยังไม่ผ่านการลดขนาด 10 มิลลิกรัม ลงในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่เตรียมไว้ในข้อ 4.2

4.4 ใช้เข็มฉีดยาคูดูดสารละลายยาในข้อ 4.3 มา 4 มิลลิลิตร และกรองผ่านตัวกรองขนาด 0.45 ไมครอน ในเวลาที่ 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 และ 240 นาที ตามลำดับ

4.5 เก็บตัวอย่างสารละลายยาที่เตรียมในข้อ 4.4 มาทำการตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง UV Spectroscopy เพื่อหาค่าการดูดกลืนแสง แล้วนำไปเทียบหาความเข้มข้นของสารละลายยากับกราฟ Calibration curve

4.6 เขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยา (แกน Y) กับเวลา (แกน X) เพื่อแสดงอัตราการละลายของยา

4.7 ทำการทดลอง โดยเปลี่ยนจากยามีเฟนามิกแอซิดจำนวน 10 มิลลิกรัม ที่ยังไม่ผ่านการลดขนาดเป็น ยามีเฟนามิกแอซิดที่ได้จากการแตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่สภาวะต่างๆ และอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามีเฟนามิกแอซิดและพอลิเมอร์

## ผลและวิจารณ์

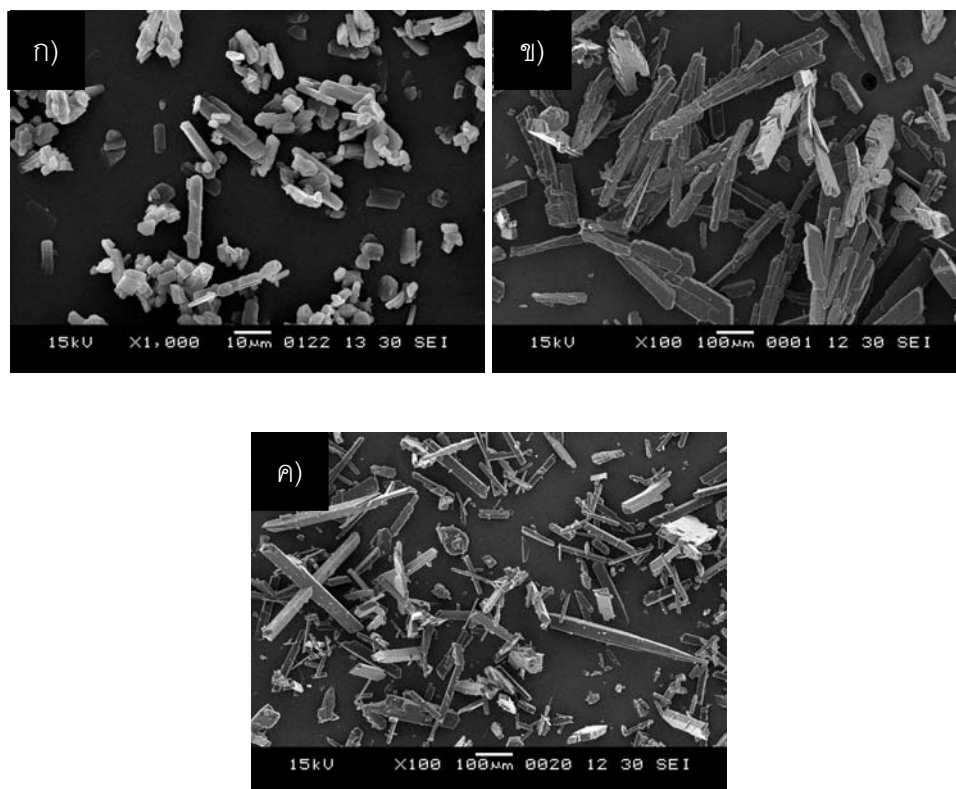
งานวิจัยนี้ศึกษาปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างพอลิเมอรัลและยามีเฟนนามิกแอซิด (MEF) ด้วยเทคนิค GAS โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย โดยปัจจัยที่นำมาศึกษา ได้แก่ อุณหภูมิ อัตราส่วนความเข้มข้นระหว่างอนุภาคยากับพอลิเมอรัล และอัตราส่วนระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอล ในงานวิจัยนี้ใช้ตัวทำละลายเป็นสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอล เนื่องจากเอทานอลเป็นสารที่สามารถรับประจุได้ มีค่า LD 50 เท่ากับ 10,300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (Wikipedia, 2010) จึงเป็นการลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการบริโภคยาในกรณีที่มีตัวทำละลายตกค้างอยู่ แต่เอทานอลสามารถละลาย PEG 4000 ได้น้อย จึงนำไดคลอโรมีเทนที่มีค่า LD 50 เท่ากับ 1,600 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (Anonymous, 2007) ซึ่งเป็นสารที่มีขั้วน้อยกว่าและสามารถละลาย PEG 4000 ได้ดีกว่า มาช่วยในการเตรียมสารละลาย ทำให้ยาและ พอลิเมอรัลละลายในตัวทำละลายได้มากขึ้น และสามารถเก็บอนุภาคไปวิเคราะห์ได้

ในงานวิจัยนี้ ก่อนการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างพอลิเมอรัลและยา จำเป็นต้องทราบสภาวะที่ยาและพอลิเมอรัลจะเกิดการตกผลึกที่ความดันใกล้เคียงกัน เพื่อให้คอมพอลิเมอร์ที่เกิดขึ้นมีทั้งยาและพอลิเมอรัลอยู่ด้วยกัน ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงได้แยกออกเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่ศึกษาการตกผลึกของอนุภาคยามีเฟนนามิกโดยใช้เทคนิค GAS และส่วนที่ศึกษาการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยา MEF และพอลิเมอรัล

### 1. การตกผลึกอนุภาคยามีเฟนนามิกแอซิดด้วยเทคนิค GAS

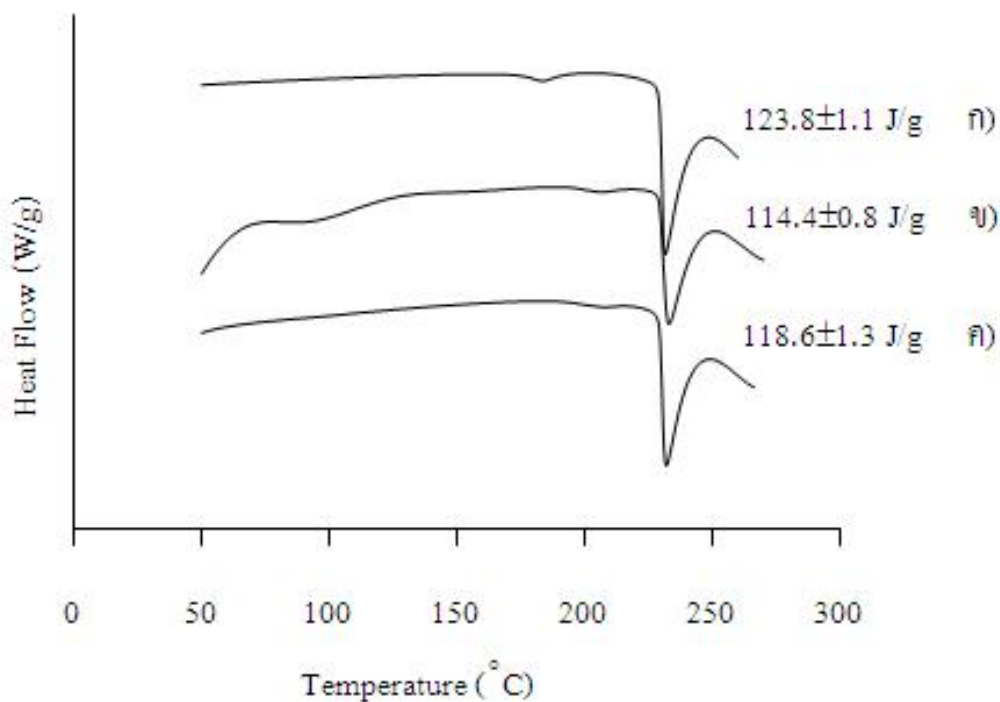
ในส่วนการศึกษากการตกผลึกอนุภาคยา MEF ด้วยเทคนิค GAS นี้ จะศึกษาผลของอุณหภูมิและความเข้มข้นของสารละลายยา MEF ที่มีผลต่อขนาดและรูปร่างของอนุภาคและทำการเปรียบเทียบกับอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ โดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และอัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์เท่ากับ 10 มิลลิลิตรต่อนาที

ในการเปรียบเทียบยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ และยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% ที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียสผลจากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM) แสดงดังภาพที่ 2



**ภาพที่ 2** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยา MEF ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS ความเข้มข้น 1.5 wt%, 35 °C ค) หลังผ่านกระบวนการ GAS ความเข้มข้น 1.5 wt%, 45 °C

จากภาพที่ 2 พบว่ายา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ทั้งที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส จะมีรูปร่างคล้ายเข็มและมีขนาดอนุภาคใหญ่กว่ายา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ โดยยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส มีความยาวของอนุภาคประมาณ 170 ไมโครเมตร และมีอัตราส่วนระหว่างความยาวต่อเส้นผ่านศูนย์กลาง (aspect ratio, L/D) เฉลี่ยเท่ากับ 5.0 (จำนวนอนุภาคที่ทำการวัดขนาด = 40) ส่วนยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส มีความยาวของอนุภาคประมาณ 130 ไมโครเมตร และมีอัตราส่วนระหว่างความยาวต่อเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยเท่ากับ 6.0 (จำนวนอนุภาคที่ทำการวัดขนาด = 40) ซึ่งยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ทั้งสองสภาวะนี้ มีขนาดใหญ่กว่าอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการประมาณ 17-23 เท่า (ความยาวเฉลี่ยประมาณ 7.5 ไมโครเมตร อัตราส่วนระหว่างความยาวต่อเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยเท่ากับ 3.0) และเมื่อทำการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC) ผลแสดงดังภาพที่ 3



**ภาพที่ 3** จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยา MEF

ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS

ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5 wt%, 35 °C

ค) หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5 wt%, 45 °C

จากภาพที่ 3 พบว่าอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% มีค่าความร้อนแฝงของการหลอมเหลว (heat of melting) เท่ากับ 114.4 J/g และอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% มีค่าความร้อนแฝงของการหลอมเหลวเท่ากับ 118.6 J/g ซึ่งค่าความร้อนแฝงของการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอลิเมอร์หลังผ่านกระบวนการทั้งสองสภาวะมีค่าน้อยกว่ายา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ (ค่าความร้อนแฝงของการหลอมเหลว 123.8 J/g) ค่าความร้อนแฝงของการหลอมเหลวที่ลดลงนี้สามารถบอกได้ว่า ยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ซึ่งมีขนาดอนุภาคที่ใหญ่กว่า มีค่าความเป็นผลึก (degree of crystallinity) ลดลงเมื่อเทียบกับยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการซึ่งมีขนาดอนุภาคเล็กกว่า

## 1.1 ผลของอุณหภูมิ

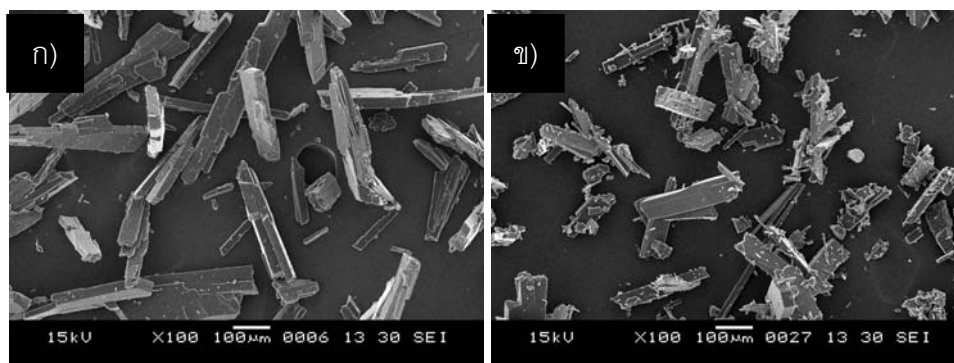
เมื่อทำการตกผลึกอนุภาคยาในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ผลจากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM ดังภาพที่ 2 พบว่าที่ความเข้มข้นของสารละลายเท่ากัน คือ 1.5 wt% เมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิที่ใช้ในการตกผลึก จาก 35 องศาเซลเซียส เป็น 45 องศาเซลเซียส ขนาดอนุภาคที่ได้จะมีขนาดเล็กลง เนื่องจากความสามารถในการละลายของยาในตัวทำละลายเปลี่ยนแปลงตามอุณหภูมิ คือ เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ค่าการละลายสูงสุดของยากี่เพิ่มขึ้น ส่วนความสามารถในการละลายของคาร์บอนไดออกไซด์ในตัวทำละลายอินทรีย์จะลดลง ดังนั้นที่อุณหภูมิต่ำกว่าจึงเกิดการอิมิตัวยิ่งยวดได้เร็วกว่า ทำให้ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกที่อุณหภูมิต่ำมีค่าต่ำกว่า ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกที่อุณหภูมิสูง ผลของค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยามีเฟนนามิกแอซิดในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายเท่ากับ 1.5 wt% แสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายยาเท่ากับ 1.5 wt%

อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)	ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก (บาร์)
35	51.8
45	65.6

จากตารางที่ 1 พบว่าการที่อุณหภูมิสูงขึ้นมีผลทำให้ CO<sub>2</sub> ละลายในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลได้น้อยกว่าสภาวะที่อุณหภูมิต่ำ ตัวทำละลายผสมจึงเกิดการขยายตัวได้ไม่ดี และเปลี่ยนแปลงเข้าสู่สภาวะอิมิตัวยิ่งยวดได้ช้ากว่า นอกจากนี้ที่อุณหภูมิต่ำ อนุภาคจะตกผลึกออกมาก่อน และนิวเคลียสของอนุภาคมีโอกาสที่จะโตมากกว่า เนื่องจากมีปริมาณยาที่เหลืออยู่ในสารละลายสูงทำให้อัตราการโตของนิวเคลียสสูง อนุภาคที่ได้มีจึงขนาดใหญ่

เมื่อทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยเปลี่ยนความเข้มข้นของสารละลายยาจาก 1.5 wt% เป็น 2.5 wt% ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร พบว่าการเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดเล็กลงเช่นเดียวกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% ดังแสดงในภาพที่ 4



**ภาพที่ 4** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 2.5 wt% ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก) ที่อุณหภูมิ 35 °C ข) ที่อุณหภูมิ 45 °C

จากภาพที่ 4 พบว่า อนุภาคของยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่ 35 องศาเซลเซียส จะมีขนาดอนุภาคใหญ่กว่าเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดอนุภาคที่อุณหภูมิสูงและมีลักษณะเป็นแท่งคล้ายเข็มซึ่งแตกต่างจากอนุภาคที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ที่มีขนาดอนุภาคเล็กและค่อนข้างเกาะกันเป็นกลุ่ม นอกจากนี้จากการทดลองยังพบว่า การตกผลึกที่ความเข้มข้นของสารละลายยา 2.5 wt% การเพิ่มอุณหภูมียังส่งผลกระทบต่อความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก ซึ่งสอดคล้องกับกรณีที่ใช้ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% โดยมีค่าแสดงดังตารางที่ 2

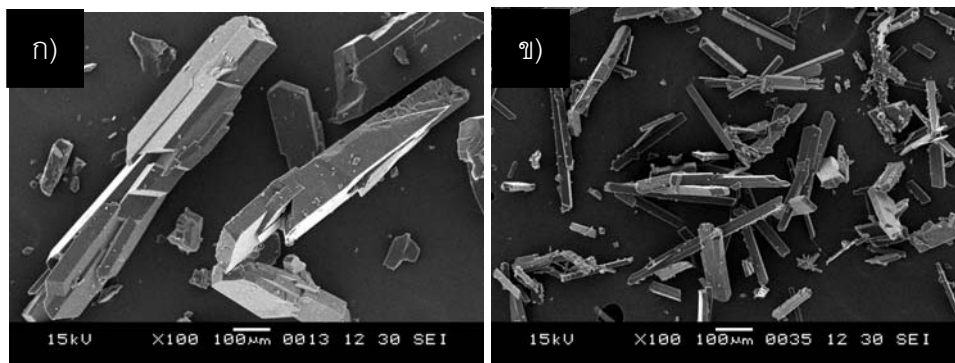
**ตารางที่ 2** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายยาเท่ากับ 2.5 wt%

อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)	ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก (บาร์)
35	45.5
45	58.7

จากตารางที่ 2 เมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้ค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกมีค่าสูง ซึ่งผลการทดลองที่ได้มีแนวโน้มเป็นไปตามงานวิจัยของ จณา (2548) ที่ศึกษาการลดขนาดอนุภาคยา *p*-HBA ด้วยเทคนิค GAS โดยเปรียบเทียบขนาดอนุภาคยาที่เตรียมจากอุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสกับ 35 องศาเซลเซียส พบว่าที่อุณหภูมิสูงจะมีค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกสูงเช่นกัน

เมื่อทำการเปลี่ยนความเข้มข้นของสารละลายยาจาก 2.5 wt% เป็น 3.5 wt% ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร พบว่าการเพิ่มอุณหภูมิมิมีผลทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดเล็กลงเช่นเดียวกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโร

มีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่ความเข้มข้นของสารละลาย 1.5 wt% และ 2.5 wt% ดังแสดงในภาพที่ 5



**ภาพที่ 5** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 3.5 wt% ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก) ที่อุณหภูมิ 35 °C ข) ที่อุณหภูมิ 45 °C

จากภาพที่ 5 พบว่าอนุภาคของยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่ 35 องศาเซลเซียส จะมีลักษณะเป็นแท่งขนาดใหญ่ เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดอนุภาคที่อุณหภูมิสูง 45 องศาเซลเซียส ซึ่งมีลักษณะเหมือนเข็มและมีขนาดเล็กกว่ามาก นอกจากนี้การเพิ่มอุณหภูมียังส่งผลกระทบต่อความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก ซึ่งสอดคล้องกับกรณีที่ใช้ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% และ 2.5 wt% โดยค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกที่สังเกตได้ แสดงดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายเท่ากับ 3.5 wt%

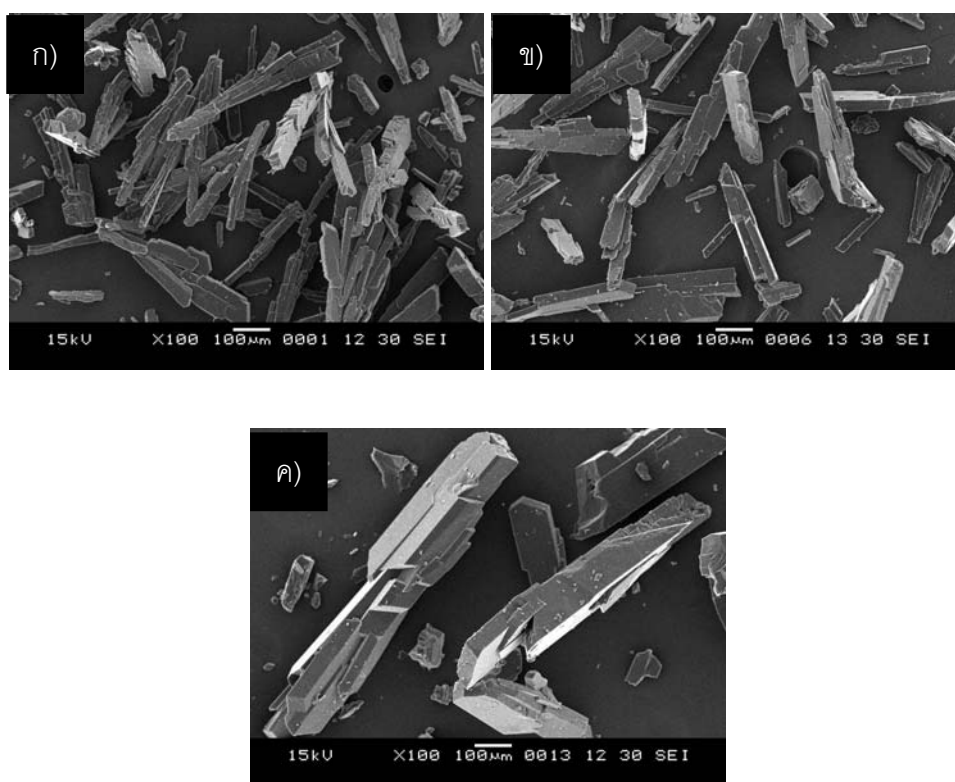
อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)	ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก (บาร์)
35	29.9
45	48.5

จากตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่า ค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกอนุภาคยา MEF จะมีผลต่อขนาดของอนุภาคอย่างมาก คือ ถ้าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกมีค่าต่ำจะได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่ และถ้าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกมีค่ามากจะได้อนุภาคที่มีขนาดเล็ก เนื่องจากผลึกที่เกิดขึ้นที่ความดันต่ำ จะมีอัตราการเกิดอนุภาค (nucleation rate) และอัตราการโตของอนุภาค (growth rate) ที่สูงกว่า และอนุภาคที่ตกผลึกออกมาก่อนเป็นตัวเหนี่ยวนำให้เกิดการรวมตัวกันของอนุภาคที่ตกผลึกออกมาทีหลัง ทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่าอนุภาคที่ตกผลึกที่ความดันสูง ดังนั้นที่ความเข้มข้นของสารละลายยา 3.5 wt% อนุภาคยา MEF ที่ได้

จากการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส จึงมีขนาดใหญ่กว่าการตกผลึกที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ค่อนข้างมาก

## 1.2 ผลของความเข้มข้นของสารละลายยา

ในการศึกษาผลของความเข้มข้นของสารละลายยาต่อการตกผลึกอนุภาคยา MEF ได้ทำการทดลองเปรียบเทียบที่ความเข้มข้น 1.5, 2.5 และ 3.5 wt% โดยทำการทดลองที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส โดยใช้สารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตร เป็นตัวทำละลาย แล้วนำอนุภาคที่ได้ไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM ผลการวิเคราะห์แสดงดังภาพที่ 6



**ภาพที่ 6** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยาเมเฟนนาไมกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (ก) 1.5 wt% (ข) 2.5 wt% (ค) 3.5 wt%

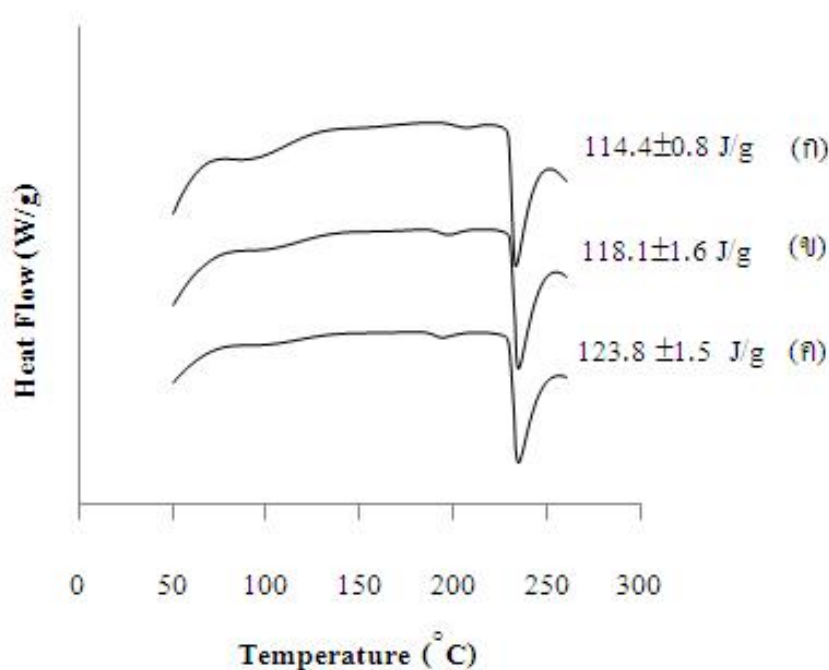
จากภาพที่ 6 เมื่อทำการเปรียบเทียบอนุภาคจากการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาเมเฟนนาไมกแอซิดในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตร จากความเข้มข้น 1.5 wt% เป็น 2.5 และ 3.5 wt% ตามลำดับ จะทำให้ขนาดอนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่ขึ้น ทั้งนี้เป็นเพราะที่ความเข้มข้นของตัวยาสูงจะเกิดการอิมตัวยิ่งยวดได้เร็วกว่าที่ความเข้มข้นต่ำ มีอัตราการเกิดอนุภาคและอัตราการโตของอนุภาคที่สูงกว่า อีกทั้งสารละลายที่มีความเข้มข้นของ

ตัวยาสูงมีโอกาสนที่อนุภาคที่เกิดขึ้นจะเคลื่อนที่ชนกันและรวมตัวกันเป็นอนุภาคขนาดใหญ่ได้ง่ายกว่า ทำให้ผลึกที่ได้จากการเตรียมสารละลายยาที่ความเข้มข้นสูงมีขนาดใหญ่กว่าผลึกที่ได้จากการเตรียมสารละลายยาที่ความเข้มข้นต่ำ

การเพิ่มขึ้นของขนาดอนุภาคเมื่อทำการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยา สอดคล้องกับงานวิจัยของ De Macro and Reverchon (2008) ซึ่งได้ทำการลดขนาดอนุภาค  $\alpha$ - และ  $\beta$ -cyclodextrins โดยใช้เทคนิค SAS พบว่า การตกผลึกที่ความเข้มข้นของสารละลาย  $\alpha$ -cyclodextrins ที่ 10 และ 200 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จะทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาด 0.25 และ 0.90 ไมครอน ตามลำดับ ในส่วนของ  $\beta$ -cyclodextrins พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลาย  $\beta$ -cyclodextrins ทำให้ได้ขนาดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้นเช่นเดียวกัน โดย De Macro and Reverchon ได้พยายามเชื่อมโยงเหตุผลเข้ากับพฤติกรรมของสมดุลวัฏภาคของก๊าซและของเหลว (vapor liquid equilibria) กล่าวคือ เมื่อความเข้มข้นของสารละลายสูงขึ้น แรงดึงดูดระหว่างตัวทำละลายอินทรีย์และคาร์บอนไดออกไซด์จะลดลง ดังนั้นบริเวณที่มีสองวัฏภาคจึงขยายมากขึ้น ส่วนที่ความเข้มข้นต่ำๆ จุดที่เกิดการตกผลึกอยู่เหนือกว่าจุดวิกฤตของสารผสม (mixture critical point) จึงเกิดการตกผลึกอนุภาคที่มีขนาดเล็กออกมา และที่สภาวะนี้อาจไม่มีผลของแรงตึงผิว ทำให้ผลึกตกออกมาจากของไหลที่อยู่ในบริเวณเหนือจุดวิกฤต

เมื่อนำอนุภาคยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC) พบว่าขนาดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้นมีผลทำให้ค่าความร้อนแฝงที่ใช้ในการหลอมเหลวมีค่าสูงขึ้น ดังแสดงในภาพที่ 7

จากภาพที่ 7 แสดงให้เห็นว่าอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ในอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ไม่มีผลให้ยา MEF เกิดการเสื่อมสภาพ เนื่องจากยา MEF ยังคงมีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ประมาณ 230 องศาเซลเซียส ซึ่งผลที่ได้เป็นเช่นเดียวกับงานวิจัยของ Chie *et al.* (2009) ที่ได้ทำการตกผลึกอนุภาคยา MEF และพบว่าจุดหลอมเหลวของยายังคงเหมือนเดิม นอกจากนี้ในภาพที่ 7 ยังแสดงให้เห็นว่า ที่ความเข้มข้นสูงจะทำให้ค่าความเป็นผลึกของยาสูงขึ้นด้วย



**ภาพที่ 7** จุดหลอมเหลวและความร้อนแฝงที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาเม็ดเฟนนามิกแอซิดหลังจากกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C โดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (ก) ความเข้มข้น 1.5 wt% (ข) ความเข้มข้น 2.5 wt% (ค) ความเข้มข้น 3.5 wt%

นอกจากนี้ การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายยายังมีผลต่อค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกคือ เมื่อความเข้มข้นของสารละลายที่ใช้ในการตกผลึกสูงขึ้น ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกจะมีค่าน้อยลง ผลการบันทึกค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาคยา MEF ในอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส แสดงดังตารางที่ 4

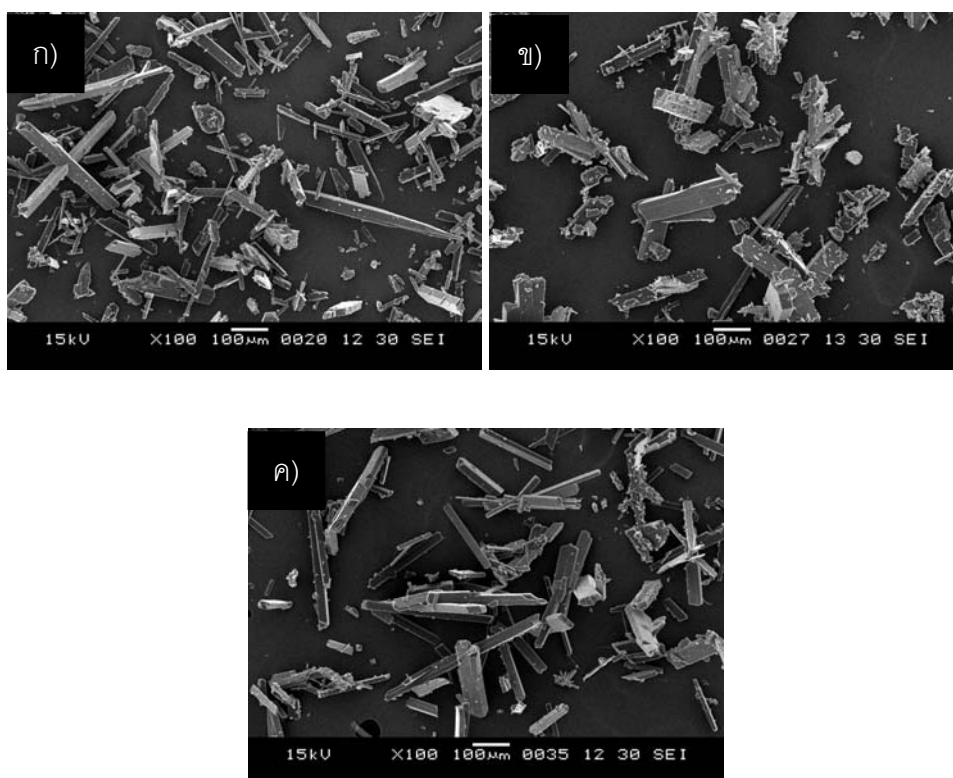
**ตารางที่ 4** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของสารละลาย	ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก (บาร์)
1.5 wt%	51.8
2.5 wt%	45.5
3.5 wt%	29.9

จากตารางที่ 4 พบว่าเมื่อความเข้มข้นของสารละลายยาเพิ่มขึ้น ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกจะมีค่าลดลง เนื่องจากที่ความเข้มข้นของสารละลายสูง สารละลายจะเกิดการอิ่มตัวได้ง่ายกว่าที่ความ

เข้มข้นต่ำกว่า ดังนั้นอนุภาคจะเกิดการตกผลึกออกมาก่อนและนิวเคลียสของอนุภาคที่ตกผลึกออกมามีโอกาสที่จะโตขึ้น ทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่เมื่อเทียบกับอนุภาคที่ได้จากสารละลายที่มีความเข้มข้นต่ำกว่า

อย่างไรก็ตามเมื่อทำการเปลี่ยนอุณหภูมิที่ใช้ในการตกผลึกจาก 35 องศาเซลเซียส เป็น 45 องศาเซลเซียส โดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้ในการตกผลึก จะทำให้ได้อนุภาคที่มีทั้งรูปร่างและขนาดอนุภาคไม่แตกต่างกันมากนัก คือมีลักษณะเป็นแท่งคล้ายเข็มขนาดเล็ก แสดงดังภาพที่ 8



**ภาพที่ 8** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (ก) 1.5 wt% (ข) 2.5 wt% (ค) 3.5 wt%

จากภาพที่ 8 พบว่าอนุภาคของยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร มีลักษณะอนุภาคเป็นแท่งรูปเข็มขนาดเล็กกว่าการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส โดยที่การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของการตกผลึกที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียสไม่มีผลต่อขนาดของอนุภาค แต่จะมีผลต่อค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกคือ เมื่อความเข้มข้นของสารละลายยาเพิ่มขึ้นจะทำให้ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกลดลง ซึ่งสอดคล้องกับกรณีที่เพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยา MEF เมื่อทำการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส โดยค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกที่สังเกตได้ แสดงดังตารางที่ 5

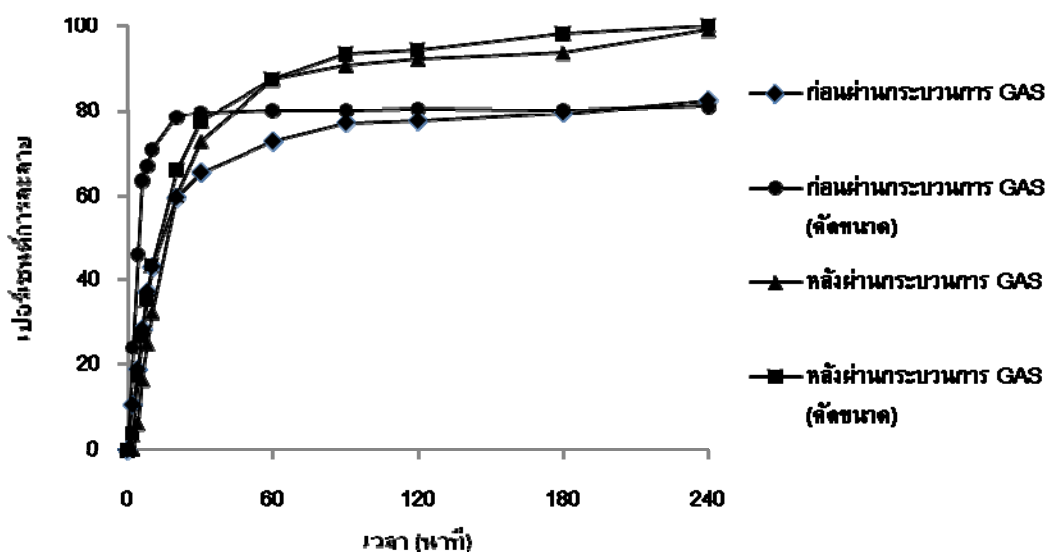
**ตารางที่ 5** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส

ความเข้มข้นของสารละลาย	ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก (บาร์)
1.5 wt%	65.6
2.5 wt%	58.7
3.5 wt%	48.5

จากตารางที่ 5 พบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้ในการตกผลึกอนุภาคยา MEF ด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส จะทำให้ค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกลดลง เช่นเดียวกับการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้ในการตกผลึกอนุภาคยา MEF ด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส

1.3 ผลการทดสอบอัตราการละลาย (Dissolution testing)

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการเปรียบเทียบอัตราการละลายของอนุภาคยามีเฟนนามิกแอสิดก่อนผ่านกระบวนการและหลังผ่านกระบวนการ GAS และศึกษาผลของอนุภาคยาที่ผ่านการคัดขนาดแล้วและไม่คัดขนาด ผลที่ได้แสดงดังภาพที่ 9



**ภาพที่ 9** อัตราการละลายของยามีเฟนนามิกแอสิดก่อนและหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ 45 °C ความเข้มข้น 3.5 wt% ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 อุณหภูมิ 37 °C

จากภาพที่ 9 เมื่อทำการเปรียบเทียบอนุภาคยาก่อนผ่านกระบวนการกับอนุภาคยาที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยเลือกอนุภาคยาหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 3.5 wt% มีค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลว 114.5 J/g เป็นตัวแทนของยาที่ผ่านกระบวนการ GAS เนื่องจากที่สภาวะดังกล่าวสามารถเก็บอนุภาคได้ปริมาณมากที่สุด โดยการเปรียบเทียบอัตราการละลายจะพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์การละลาย (dissolution rate coefficient,  $K_w$ ) ซึ่งเป็นส่วนกลับของเวลาเมื่อยาละลายได้ 63.2% ของปริมาณยาที่ละลายได้ทั้งหมด (Loth and Hemgesberg, 1986) จากผลการทดสอบการละลายของยาพบว่า อัตราการละลายของยาในช่วงต้นไม่ต่างกันมากนัก คือ ยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการและหลังผ่านกระบวนการ GAS มีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.042 และ 0.044 นาที<sup>-1</sup> ตามลำดับ อย่างไรก็ตามปริมาณการละลายของยาที่ผ่านกระบวนการ GAS จะเริ่มละลายได้สูงกว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการที่เวลา 30 นาทีเป็นต้นไป และสามารถละลายได้ 100% ภายในเวลา 4 ชั่วโมง การที่ยาหลังผ่านกระบวนการ GAS มีค่าการละลายสูงสุดมากกว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการทั้งที่มีขนาดอนุภาคที่ใหญ่กว่า เป็นเพราะยาที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 3.5 wt% มีค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลวน้อยกว่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลวของยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ (ค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลว 123.8 J/g) ดังนั้นความเป็นผลึกของยาหลังผ่านกระบวนการจึงมีค่าน้อยกว่า และสรุปได้ว่าความเป็นผลึกของยามีเฟนนามิกแอซิดเป็นปัจจัยทางกายภาพที่มีผลอย่างมากต่อการละลายของยา

นอกจากนี้เมื่อนำอนุภาคยาก่อนผ่านกระบวนการและหลังผ่านกระบวนการ GAS ไปทำการคัดขนาดด้วยตะแกรงขนาด 170 เมช จากภาพที่ 9 พบว่าอนุภาคยามีเฟนนามิกแอซิดก่อนผ่านกระบวนการ GAS มีอัตราการละลายในช่วงต้นสูงขึ้น อย่างไรก็ตามเมื่อเวลาผ่านไป 4 ชั่วโมง อนุภาคยาจะมีค่าการละลายสูงสุดไม่ต่างจากอนุภาคที่ไม่ได้ผ่านการคัดขนาด ส่วนอนุภาคยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS เมื่อนำมาทำการคัดขนาดแล้ว พบว่าอัตราการละลายของยาในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ไม่ต่างกับอนุภาคยาหลังผ่านกระบวนการที่ไม่ผ่านการคัดขนาด ดังนั้นการคัดขนาดอนุภาคโดยผ่านตะแกรงขนาด 170 เมช จึงมีผลต่ออัตราการละลายของยามีเฟนนามิกแอซิดก่อนผ่านกระบวนการ GAS เท่านั้น

#### 1.4 การตกผลึกอนุภาคยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมอื่นๆ

ในการตกผลึกอนุภาคยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร จะทำการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% 2.5 wt% และ 3.2 wt% ส่วนการตกผลึกอนุภาคยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร จะทำการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% และ 2.5 wt% ซึ่งเหตุผลที่ไม่ทำการตกผลึกที่ความเข้มข้นสูงกว่นี้ เนื่องจากที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมทั้งสองอัตราส่วนนี้ ยาสามารถละลายในตัวทำละลายผสมสูงสุดได้เพียง 3.2 wt% และ 2.6 wt% ตามลำดับ ซึ่งการเตรียมสารละลายยาเพื่อใช้ในการตกผลึก

ด้วยเทคนิค GAS จำเป็นต้องละลายอนุภาคยาในตัวทำละลายให้หมดก่อน เพื่อให้อนุภาคหลังผ่านกระบวนการเป็นอนุภาคที่ได้จากการตกผลึกจริงๆ และไม่มีอนุภาคก่อนผ่านกระบวนการส่วนที่ยังไม่ละลายปะปนอยู่

สำหรับการตกผลึกที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร พบว่าอุณหภูมิและความเข้มข้นของสารละลายยา มีผลต่อค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกเช่นเดียวกันกับการตกผลึกที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร คือ เมื่ออุณหภูมิที่ใช้ในการตกผลึกเพิ่มขึ้นจาก 35 องศาเซลเซียส เป็น 45 องศาเซลเซียส ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกจะมีค่ามากขึ้น และเมื่อความเข้มข้นของสารละลายยาเพิ่มขึ้น ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกจะมีค่าลดลง ผลการบันทึกค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกแสดงดังตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร

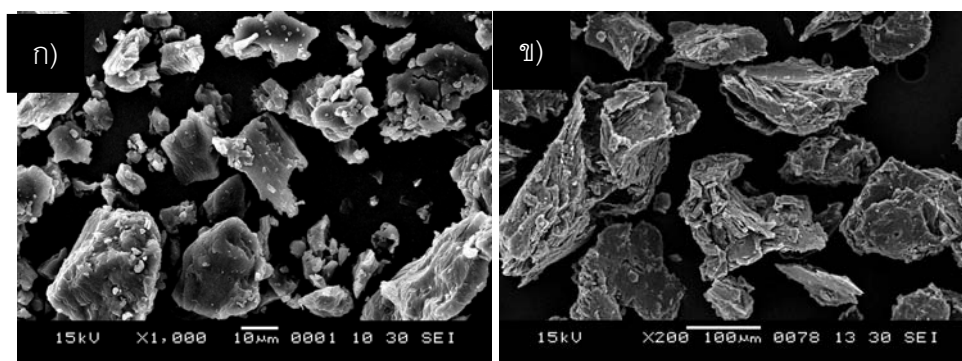
อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)	ความเข้มข้นของสารละลายยา MEF โดยน้ำหนัก	ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก (บาร์)
35	1.5	65.6
	2.5	60.6
	3.2	50.1
45	1.5	76.8
	2.5	74.9
	3.2	63.6

จากผลการบันทึกค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร พบว่าผลของค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกเป็นไปในลักษณะเดียวกันกับการตกผลึกที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และเมื่อเปลี่ยนอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเป็น 20:80 โดยปริมาตร พบว่าเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงค่าอุณหภูมิและความเข้มข้นของสารละลายยา แนวโน้มของค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกจะเป็นไปในลักษณะเดียวกันกับที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ดังแสดงในตารางที่ 7

**ตารางที่ 7** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทน และเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร

อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)	ความเข้มข้นของสารละลายยา MEF โดยน้ำหนัก	ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก (บาร์)
35	1.5	74.8
	2.5	67.4
45	1.5	80.7
	2.5	77.0

นอกจากนี้ ได้ทำการตกตะกอนพอลิเมอร์โดยใช้เทคนิค GAS เพื่อหาสภาวะการตกตะกอนที่มีค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอนใกล้เคียงกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF สำหรับใช้ในการคัดเลือกสภาวะที่เหมาะสมกับการผลิตอนุภาคคอมพอสิตโดยใช้เทคนิค GAS ผลการตกตะกอน PEG 4000 โดยใช้เทคนิค GAS แสดงดังภาพที่ 10



**ภาพที่ 10** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาค PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการและหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและ เอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ 3.5 wt%

จากภาพที่ 10 พบว่าอนุภาค PEG 4000 หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ 3.5 wt% มีลักษณะเป็นก้อนขนาดใหญ่เมื่อเทียบกับอนุภาค PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการ GAS นอกจากนี้พบว่าค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอนของพอลิเมอร์มีแนวโน้มเช่นเดียวกับกับการตกผลึกยา MEF คือ เมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้นความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอนจะสูงขึ้น และเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ จะทำให้ความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอนต่ำลง ดังแสดงในตารางที่ 8

**ตารางที่ 8** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาคพอลิเมอร์ PEG 4000 ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่อัตราส่วนต่างๆ

อัตราส่วน DCM:EtOH	ความเข้มข้นของ PEG	ความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอน PEG 4000 (บาร์)
ที่อุณหภูมิ 35 °C		
80:20 โดยปริมาตร	3.5 wt%	51.1
	7.0 wt%	49.3
50:50 โดยปริมาตร	1.5 wt%	60.5
	3.5 wt%	57.8
20:80 โดยปริมาตร	1.5 wt%	66.1
	3.5 wt%	65.2
ที่อุณหภูมิ 45 °C		
80:20 โดยปริมาตร	3.5 wt%	61.1
	7.0 wt%	60.0
50:50 โดยปริมาตร	1.5 wt%	67.8
	3.5 wt%	66.7
20:80 โดยปริมาตร	1.5 wt%	76.0
	3.5 wt%	75.4

จากผลการทดลองที่ผ่านมาในส่วนของการตกผลึกอนุภาคยา MEF และผลการตกตะกอน PEG 4000 ด้วยเทคนิค GAS ทำให้ทราบค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF และค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอน PEG 4000 ซึ่งสามารถนำไปใช้ในการคัดเลือกสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการผลิตอนุภาคคอมพอสิต โดยเลือกจากสภาวะที่มีค่าความดันที่เริ่มเกิดอนุภาคใกล้เคียงกัน ผลการผลิตอนุภาคคอมพอสิตจะกล่าวถึงในหัวข้อถัดไป

## 2. การผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ด้วยเทคนิค GAS

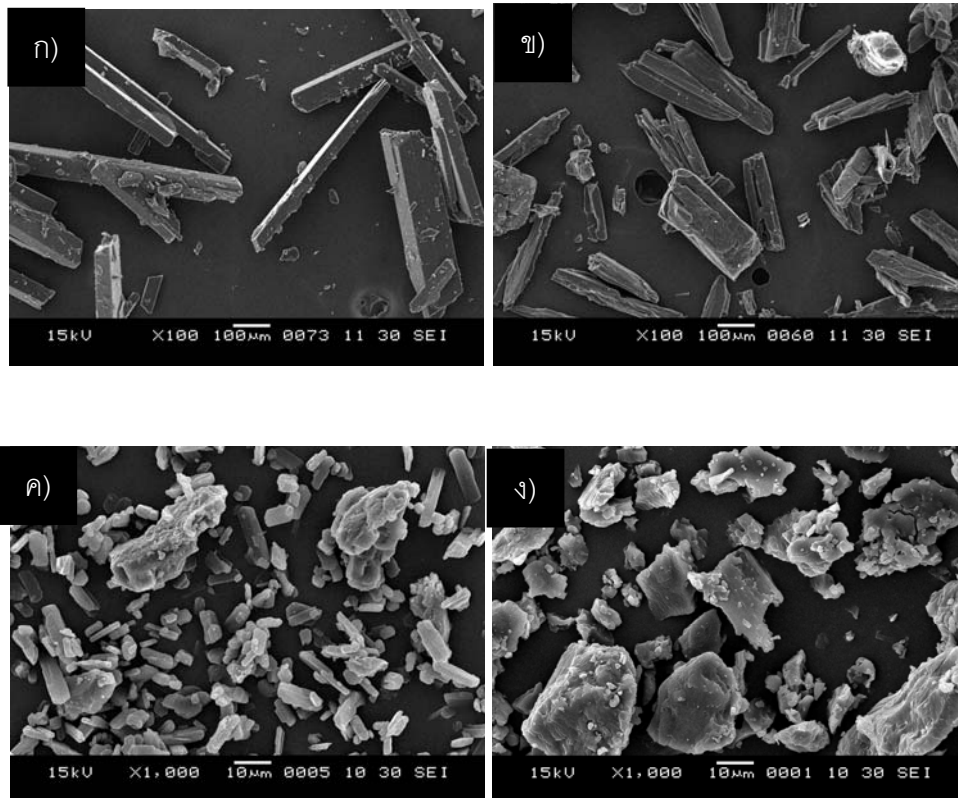
ในส่วนการศึกษากำหนดการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยา MEF และพอลิเมอร์ (PEG 4000) ด้วยเทคนิค GAS นี้ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ และอนุภาคคอมพอลิเมอร์หลังผ่านกระบวนการ GAS โดยกำหนดอัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์ที่ 10 มิลลิลิตรต่อนาที ส่วนสภาวะที่เลือกมาใช้ทำการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์จะทำการเลือกโดยดูจากค่าความดันที่เริ่มเกิดอนุภาคของยาและพอลิเมอร์จากส่วนของการทดลองที่กล่าวมาก่อนหน้าคือ ค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาคยา MEF และค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอนของ PEG 4000 จะต้องมีความใกล้เคียงกัน เพื่อให้เกิดการตกตะกอนร่วมกัน (Coprecipitate)

ในงานวิจัยนี้ได้เลือกสภาวะที่ใช้ในการศึกษากำหนดการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์คือ ที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 50:50 และ 20:80 โดยปริมาตร ซึ่งที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ได้ศึกษากำหนดการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์โดยใช้อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 1.5:3.5 และ 2.5:7.0 wt% ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร ได้ศึกษากำหนดการตกผลึกโดยใช้อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 3.2:3.5 wt% และที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร ได้ศึกษากำหนดการตกผลึกโดยใช้อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:3.5 wt% ซึ่งอัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยา MEF และ PEG 4000 ต่างๆ นี้ ได้มาจากการบันทึกค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาคยา MEF และการตกตะกอนของอนุภาค PEG 4000 โดยใช้เทคนิค GAS ดังแสดงในตารางที่ 9

**ตารางที่ 9** สภาวะที่คัดเลือกมาใช้ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิต และค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกยา MEF และการตกตะกอน PEG 4000 โดยใช้เทคนิค GAS

อัตราส่วน DCM:EtOH โดยปริมาตร	อัตราส่วนความเข้มข้นของ MEF:PEG 4000 โดยน้ำหนัก	ความดันที่เริ่มเกิดอนุภาค (บาร์)	
		MEF	PEG 4000
ที่อุณหภูมิ 35 °C			
80:20 โดยปริมาตร	1.5:3.5	51.8	51.1
	2.5:7.0	45.5	49.3
50:50 โดยปริมาตร	3.2:3.5	50.1	57.8
	2.5:3.5	67.4	65.2
ที่อุณหภูมิ 45 °C			
80:20 โดยปริมาตร	1.5:3.5	65.6	61.1
	2.5:7.0	58.7	60.0
50:50 โดยปริมาตร	3.2:3.5	63.6	66.7
	2.5:3.5	77.0	75.4

ในการศึกษาเบื้องต้นของการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ได้ทำการทดลองโดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ทำการตกผลึกที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นของสารละลายยา MEF ต่อ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ซึ่งในการวิเคราะห์จะนำอนุภาคคอมพอสิตที่เตรียมได้จากเทคนิค GAS ที่สภาวะดังกล่าวมาทำการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ปริมาณ 100 มิลลิลิตรต่ออนุภาคก่อนล้าง 0.100 กรัม เพื่อล้างเอาอนุภาคยาส่วนที่ไม่ได้เกิดเป็นคอมพอสิตออกไป สาเหตุที่เลือกใช้อีทิลแอลกอฮอล์เป็นสารที่ใช้ในการล้างอนุภาค เนื่องจากเอทิลแอลกอฮอล์สามารถละลายยา MEF ได้ แต่ไม่ละลาย PEG 4000 ดังนั้นเอทิลแอลกอฮอล์จึงละลายเอา ยาส่วนที่ไม่เกิดคอมพอสิตออกไป แต่ไม่ละลายยาส่วนที่เกิดเป็นคอมพอสิตออกไปด้วย และเมื่อทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบกับอนุภาคคอมพอสิตที่เตรียมได้จากเทคนิค GAS ที่สภาวะเดียวกันก่อนทำการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ กับของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วนการผสมเดียวกันคือ 2.5:7.0 โดยน้ำหนัก ผลที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM แสดงดังภาพที่ 11

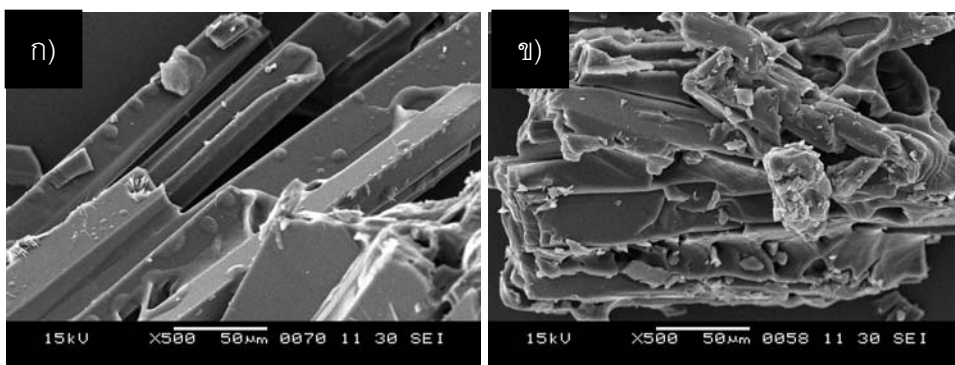


**ภาพที่ 11** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นของสารละลายยา MEF ต่อ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% เปรียบเทียบกับ Physical mixture และ PEG

- ก) คอมพอสิตระหว่าง MEF:PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt%  
(ก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเทต)
- ข) คอมพอสิตระหว่าง MEF:PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt%  
(หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเทต)
- ค) Physical mixture ที่อัตราส่วน 2.5:7.0 w/w
- ง) PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการ

จากภาพที่ 11 พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่เตรียมได้จากอัตราส่วนความเข้มข้นระหว่างยา MEF กับ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อนุภาคก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเทตจะมีลักษณะอนุภาคที่เป็นแท่งรูปเข็มคล้ายกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF ด้วยเทคนิค GAS นอกจากนี้ยังมีอนุภาคที่มีลักษณะเป็นก้อนเล็ก ๆ ติดอยู่ที่ผิวของผลึกแท่งรูปเข็ม แสดงดังภาพที่ 11 ก) และเมื่อทำการล้างอนุภาคคอมพอสิตด้วยเอทิลเอซีเทตพบว่าอนุภาคที่มีลักษณะเป็นแท่งรูปเข็มหายไปค่อนข้างมาก และอนุภาคที่เหลืออยู่จะมีลักษณะเป็นก้อนแท่งสั้นๆ ขนาดเล็กกว่าอนุภาคก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเทต แสดงดังภาพที่ 11 ข) ซึ่งเมื่อทำการเปรียบเทียบกับ

อนุภาคของ PEG 4000 ในภาพที่ 11 ง) พบว่า อนุภาคของ PEG 4000 จะมีลักษณะเป็นก้อนมีรูปร่างไม่แน่นอนมีผิวที่ขรุขระ และเมื่อนำไปผสมเป็นของผสมระหว่างยา MEF กับ PEG 4000 ที่อัตราส่วนการผสมเดียวกันกับการผลิตอนุภาคคอมพอลสิต คือ 2.5:7.0 wt% จะเห็นว่าอนุภาคของยา MEF กับ PEG 4000 แยกกันกระจายตัวอยู่ในของผสมดังภาพที่ 11 ค) จึงทำให้ทราบว่าลักษณะคอมพอลสิตที่ได้ ซึ่งมีอนุภาคเล็กๆ ผิวขรุขระเกาะติดอยู่โดยรอบของผลึกแท่งรูปเข็ม เป็น PEG 4000 ที่เกิดการตกผลึกลงมาเคลือบอยู่ที่ผิวของยา MEF ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงได้ทำการวิเคราะห์ต่อโดยเปรียบเทียบภาพถ่ายที่ถ่ายได้จากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอลสิตก่อนล้างและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ดังแสดงในภาพที่ 12



**ภาพที่ 12** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยาที่มีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นของสารละลายยา MEF ต่อ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt%

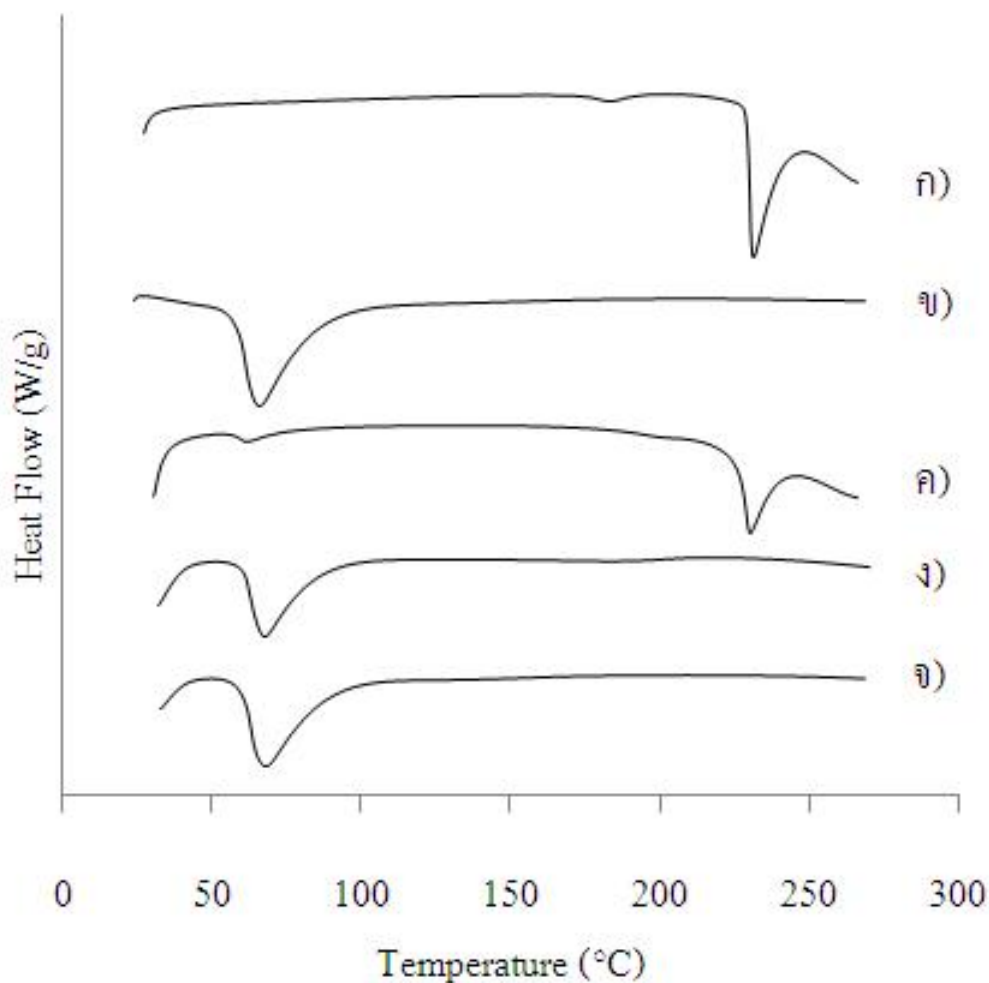
- ก) คอมพอลสิตระหว่าง MEF:PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt%  
(ก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์)
- ข) คอมพอลสิตระหว่าง MEF:PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt%  
(หลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์)

จากภาพที่ 12 เป็นภาพถ่ายพื้นผิวของอนุภาคคอมพอลสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นระหว่างยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร พบว่าอนุภาคคอมพอลสิตก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ส่วนใหญ่จะมีลักษณะเป็นแท่งผิวเรียบ ซึ่งผลึกที่เป็นลักษณะแท่งนี้เป็นอนุภาคยา MEF ที่เกิดจากการตกผลึกออกมา นอกจากนี้ยังพบว่าที่บริเวณรอบๆ แท่ง มีเศษของพอลิเมอร์ที่ตกผลึกออกมาเกาะอยู่ที่พื้นผิวของยา MEF โดยอนุภาคส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นอนุภาคยาที่มีพอลิเมอร์เกาะอยู่เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ส่วนอนุภาคคอมพอลสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์แล้วพบว่า จะมีลักษณะเป็นแท่งที่มีผิว

หยาบ ขรุขระ และพื้นผิวบางส่วนมีลักษณะเป็นแผ่นที่มีพื้นผิวหยาบวางทับซ้อนกันเป็นชั้นๆ ซึ่งเป็นลักษณะของยา MEF ที่เกิดจากการถูกเคลือบด้วยพอลิเมอร์ โดยพอลิเมอร์ที่ตกตะกอนออกมาจะตกทับลงบนผิวของยา MEF ดังนั้นอนุภาคส่วนใหญ่ของคอมพอสิตที่ผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ จึงไม่มีอนุภาคของยา MEF ที่มีพื้นผิวเรียบเนื่องจากถูกล้างออกไปหมด เหลือเพียงอนุภาคของยา MEF ที่มีพื้นผิวหยาบและเป็นชั้นๆ คล้ายพื้นผิวของพอลิเมอร์เคลือบอยู่

การที่ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการผลิตอนุภาคคอมพอสิตด้วยเทคนิค GAS มีการกระจายของขนาดและรูปร่างที่กว้างคือ มีรูปร่างเป็นผลึกลักษณะแท่งใหญ่เล็กแตกต่างกันไป บางส่วนก็รวมตัวเป็นก้อนใหญ่ ทั้งนี้เนื่องจากในกระบวนการผลิตอนุภาคคอมพอสิตด้วยเทคนิค GAS ภายในระบบมีองค์ประกอบของสารมากถึง 5 ชนิด คือ ยา MEF PEG 4000 ไคคลอโรมีเทน เอทานอล และคาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต ทำให้เกิดการแบ่งเฟสในระหว่างที่ทำการตกตะกอน อนุภาคที่เกิดขึ้นจึงเกิดจากการแยกกันตกตะกอนในแต่ละเฟส ทำให้ขนาดอนุภาคที่ได้มีการกระจายที่กว้าง และมีรูปร่างที่ไม่แน่นอน

นอกจากนี้ยังได้ทำการวิเคราะห์ต่อ โดยทำการเปรียบเทียบค่าพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimetry ของอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการอนุภาค PEG 4000 อนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นระหว่างยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ในอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนกับเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ และของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วน 2.5:7.0 wt% ซึ่งผลการเปรียบเทียบค่าพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลว แสดงดังภาพที่ 13



ภาพที่ 13 จุดหลอมเหลวและความร้อนแฝงที่ใช้ในการหลอมเหลวของ

- ก) อนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ
- ข) อนุภาค PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการ
- ค) อนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 °C ในอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (ก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเตต)
- ง) อนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 °C ในอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเตต)
- จ) physical mixture ที่อัตราส่วนระหว่างยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 w/w

จากการเปรียบเทียบค่าพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวในภาพที่ 13 ก) และ ข) พบว่า อนุภาคยา MEF และอนุภาค PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการมีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 231.53 และ 66.37 องศาเซลเซียส ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับค่าที่รายงานในเอกสาร MSDS ส่วนการวิเคราะห์ค่าพลังงานความร้อนของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt%

อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ในอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ พบว่ามีฟlocเกิดขึ้นที่ตำแหน่งเดียวกันกับฟlocของยา MEF และมีฟlocขนาดเล็กที่ตำแหน่งเดียวกับฟlocของ PEG 4000 แสดงดังภาพที่ 13 ค) และเมื่อนำอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกที่สภาวะเดียวกันที่ผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ปริมาณ 100 มิลลิลิตรต่ออนุภาคก่อนล้าง 0.100 กรัม มาทำการวิเคราะห์ พบว่าฟlocที่ตำแหน่งเดียวกับยาหายไป เหลือเพียงฟlocที่เกิดขึ้นที่ตำแหน่งเดียวกับ PEG 4000 เท่านั้น แสดงดังภาพที่ 13 ง) ซึ่งการที่ฟlocของยาหายไปแสดงให้เห็นว่ายาที่ไม่เกิดอนุภาคคอมพอสิตถูกกำจัดออกโดยการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ และการล้างอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากเทคนิค GAS โดยใช้เอทิลแอลกอฮอล์ปริมาณ 100 มิลลิลิตรต่ออนุภาคก่อนล้าง 0.100 กรัม เพียงพอสำหรับล้างอนุภาคยา MEF ส่วนที่ไม่เกิดเป็นคอมพอสิตออกไป นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบเส้นกราฟในภาพที่ 13 ง) และ จ) พบว่ากราฟของอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์มีลักษณะเหมือนกับกราฟของของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 คือพบฟlocของพอลิเมอร์แต่ไม่พบฟlocของยา MEF ในงานวิจัยนี้จึงได้ทำการวิเคราะห์ต่อโดยนำอนุภาคคอมพอสิตหลังผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ไปละลายในไดคลอโรมีเทนและนำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงโดยใช้เครื่อง UV spectroscopy เพื่อตรวจหาปริมาณยาในคอมพอสิต พบว่ามีการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 360 นาโนเมตร ซึ่งเป็นความยาวคลื่นที่ยา MEF สามารถดูดกลืนได้ แสดงว่าอนุภาคคอมพอสิตหลังผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์มียา MEF อยู่จริงแต่จะไม่พบฟlocของยาเมื่อทำการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง DSC เนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่ได้หลังผ่านการล้างเป็นอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยากับพอลิเมอร์ ไม่มียาส่วนเกินอยู่ในผลิตภัณฑ์

ในงานวิจัยได้นำอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้โดยใช้เทคนิค GAS ที่สภาวะต่างๆ มาทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการเกิดคอมพอสิต โดยประสิทธิภาพการเกิดคอมพอสิตจะแทนด้วยตัวแปรที่เรียกว่า % drug loading ซึ่งอนุภาคคอมพอสิตที่สามารถนำมาคำนวณค่า % drug loading ได้ จะผ่านการล้างเอาอนุภาคของยาส่วนที่ไม่เกิดเป็นคอมพอสิตออกก่อนโดยใช้เอทิลแอลกอฮอล์ ผลการคำนวณค่า % drug loading ของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่สภาวะต่างๆ แสดงดังตารางที่ 10

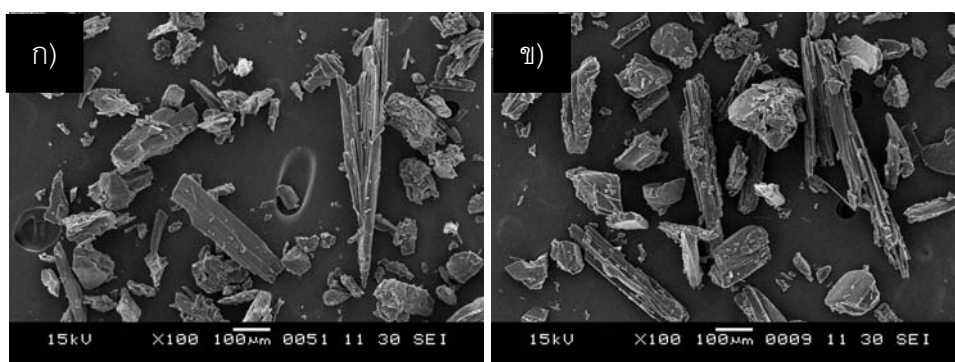
**ตารางที่ 10** ค่า % drug loading ของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่สภาวะต่างๆ

อัตราส่วน โดยปริมาตรของ	อัตราส่วนความเข้มข้นโดยน้ำหนักของ		% Drug loading
	DCM:EtOH	MEF:PEG 4000	
ที่อุณหภูมิ 35 °C			
80:20	1.5:3.5		12.42
	2.5:7.0		18.86
50:50	3.2:3.5		5.15
	2.5:3.5		2.55
ที่อุณหภูมิ 45 °C			
80:20	1.5:3.5		22.83
	2.5:7.0		16.53
50:50	3.2:3.5		1.37
	2.5:3.5		1.67

จากตารางที่ 10 พบว่าการผลิตอนุภาคคอมพอสิตโดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร จะให้ค่า % drug loading อยู่ในช่วง 12.42-22.83 ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงกว่าการผลิตอนุภาคคอมพอสิตในสภาวะที่ใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 และ 20:80 โดยปริมาตร (% drug loading อยู่ในช่วง 1.37-5.15) นอกจากนี้อนุภาคคอมพอสิตที่เก็บได้จากการผลิตที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร มีปริมาณอนุภาคมากกว่าเมื่อเทียบกับการผลิตอนุภาคคอมพอสิตที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมอื่นๆ ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกทำการศึกษการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลที่ 80:20 โดยปริมาตรต่อไป เนื่องจากมีปริมาณอนุภาคคอมพอสิตและค่า % drug loading สูงกว่าการผลิตคอมพอสิตที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมอื่นๆ ผลที่ได้จากการศึกษามีดังนี้

## 2.1 ผลของอุณหภูมิ

ในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาผลของอุณหภูมิที่มีต่อการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์คงที่ที่ 10 มิลลิลิตรต่อนาที และอัตราส่วนความเข้มข้นระหว่างยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 1.5:3.5 wt% โดยทำการศึกษาที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ผลจากการวิเคราะห์อนุภาคคอมพอสิตที่ผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ แสดงดังภาพที่ 14

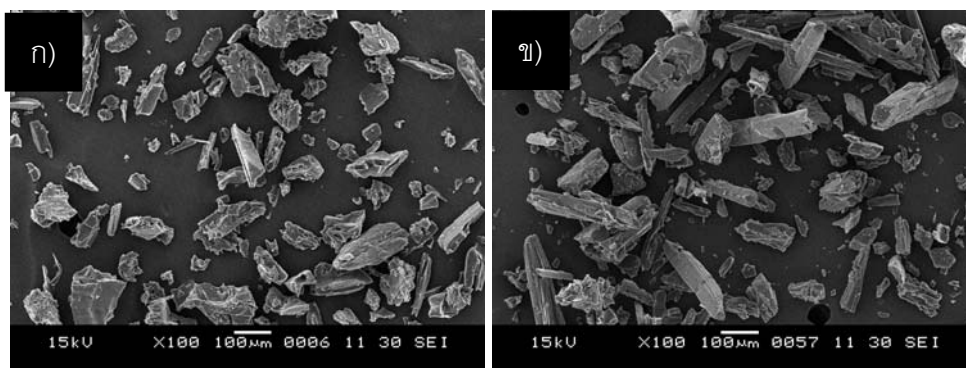


**ภาพที่ 14** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000 อัตราส่วนความเข้มข้น 1.5:3.5 wt% ที่ได้จากการระบวมการ GAS ที่อุณหภูมิต่างๆ โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ก) 35 °C, ข) 45 °C

จากภาพที่ 14 พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยา MEF และ PEG 4000 คือ 1.5: 3.5 wt% เมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิที่ใช้ในการผลิตคอมพอสิต จาก 35 องศาเซลเซียส เป็น 45 องศาเซลเซียส ขนาดของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จะมีขนาดใหญ่ขึ้นและมีการรวมตัวกันมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าผลของการเพิ่มอุณหภูมิที่มีต่อขนาดอนุภาคสำหรับการผลิตอนุภาคคอมพอสิตนี้ตรงข้ามกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF ด้วยเทคนิค GAS ซึ่งมีขนาดอนุภาคเล็กลงเมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิในการตกผลึก ทั้งนี้เนื่องจากในระบบการผลิตอนุภาคคอมพอสิตมีพอลิเมอร์อยู่ และพอลิเมอร์ทุกชนิดจะมีคุณสมบัติทางความร้อนที่สำคัญและเป็นเอกลักษณ์คือ มีอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass transition temperature,  $T_g$ ) ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับสายโซ่ของพอลิเมอร์โดยไม่มีการเปลี่ยนสถานะ แต่เกี่ยวข้องกับกการสั้นของส่วนสั้นๆ ในสายโซ่ คือ ที่อุณหภูมิต่ำกว่า  $T_g$  พอลิเมอร์ที่เป็นสายโซ่ยาวจะเกิดการเคลื่อนไหวส่วนต่างๆ ได้ยากมาก จึงจัดเป็นของแข็งในสถานะคล้ายแก้ว (glassy state) ซึ่งค่อนข้างแข็งแต่เปราะ แต่เมื่อเพิ่มอุณหภูมิขึ้น สายโซ่จะได้รับพลังงานมากขึ้น จนถึงอุณหภูมิเฉพาะของพอลิเมอร์แต่ละชนิด ส่วนสั้นๆของสายโซ่โดยเฉพาะบริเวณปลายโซ่ (chain end) จะรับพลังงานมากพอที่จะเคลื่อนไหวได้ แต่ไม่เคลื่อนไหวที่ พอลิเมอร์จึงยังคงอยู่ในสถานะของแข็ง หากเพิ่มอุณหภูมิสูงกว่า  $T_g$  พอลิเมอร์จะรับพลังงานไปใช้ใน

การสั้นนี้เพิ่มขึ้นจนทำให้มีความยืดหยุ่นมากขึ้น จัดเป็นของแข็งสถานะคล้ายยาง (rubbery state) (ปกรณัม และ มัณฑนา, 2007) ดังนั้นเมื่อเพิ่มอุณหภูมิในการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ให้สูงขึ้นอาจจะทำให้เข้าใกล้ glass transition temperature ( $T_g$ ) ของ PEG ทำให้เกิดการรวมตัวกันของอนุภาคเพิ่มมากขึ้น

เมื่อทำการศึกษาเพิ่มโดยเปลี่ยนอัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยา MEF กับ PEG 4000 จาก 1.5:3.5 wt% เป็น 2.5:7.0 wt% ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร พบว่าการเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้อนุภาคที่ได้ใหญ่ขึ้น และมีการรวมตัวกันมากขึ้นเช่นเดียวกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยา MEF กับ PEG 4000 เท่ากับ 1.5:3.5 wt% ดังแสดงในภาพที่ 15



**ภาพที่ 15** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000 อัตราส่วนความเข้มข้น 2.5:7.0 wt% ที่ได้จากการกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิต่างๆ โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ก) 35 °C, ข) 45 °C

จากภาพที่ 15 พบว่า อนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่ได้จากการตกผลึกด้วยกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส จะมีขนาดอนุภาคใหญ่กว่าและมีการรวมตัวของอนุภาคมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่ได้จากการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ที่มีขนาดอนุภาคเล็กและมีการรวมตัวของอนุภาคน้อยกว่า

นอกจากนี้ พบว่าอุณหภูมิที่ใช้ในการตกผลึกยังมีผลต่อกระบวนการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ โดยงานวิจัยนี้ได้คำนวณค่า % drug content ซึ่งเป็นค่าที่บอกถึงปริมาณยาทั้งหมดที่อยู่ในผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS และยังไม่ผ่านการล้างอนุภาคยาส่วนที่ไม่เกิดคอมพอลิเมอร์ออก กับค่า % theoretical drug load ซึ่งเป็นค่าปริมาณยาที่ควรมีอยู่จริงในอนุภาคคอมพอลิเมอร์ ที่คำนวณได้จากอัตราส่วน

ความเข้มข้นระหว่างยากับพอลิเมอร์ที่ใช้ในกระบวนการตกผลึก เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบกับค่า % drug loading ผลการเปรียบเทียบค่า % theoretical drug loading, % drug content และ % drug loading ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่ได้จากกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตรแสดงดังตารางที่ 11

จากตารางที่ 11 พบว่า ทั้ง 4 สภาวะในตาราง มีค่า % drug content ที่สูงเมื่อเทียบกับค่า % theoretical drug loading และ % drug loading โดยการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส จะให้ค่า % drug content เท่ากับ 50.53-52.42 ส่วนการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส จะให้ค่า % drug content เท่ากับ 83.92-87.38 ซึ่งการที่ % drug content มีค่าสูงกว่า % theoretical drug loading เป็นไปได้ว่าในกระบวนการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ อาจมีพอลิเมอร์บางส่วนถูกชะล้างออกไปในขั้นตอนการล้างอนุภาคด้วยคาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต โดยพอลิเมอร์ที่ถูกชะล้างออกไปอาจอยู่ในรูปของแข็งหรือสารละลายก็ได้ คือ อาจเป็นอนุภาคพอลิเมอร์ที่ตกตะกอนออกมาและมีขนาดเล็กกว่าตัวกรองที่มีขนาด 0.5 ไมครอน หรืออาจเป็นพอลิเมอร์ส่วนที่เหลือค้างอยู่ในสารละลายและยังไม่ตกตะกอนออกมา ดังนั้นผลิตภัณฑ์ที่เก็บได้จึงมีพอลิเมอร์อยู่น้อย ซึ่งเมื่อนำมาวิเคราะห์แล้วทำให้ปริมาณยาในผลิตภัณฑ์มากกว่าปริมาณยาตามทฤษฎี ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Ai *et al.* (2009) ซึ่งได้ทำการศึกษาการเคลือบอนุภาคยา puerarin ด้วยพอลิเมอร์ poly (L-lactide) โดยใช้กระบวนการที่ใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต พบว่าในกระบวนการเคลือบยา (microencapsulation) จะให้ค่า drug load (หมายถึง % drug content ในงานวิจัยนี้) และค่าประสิทธิภาพการเคลือบที่สูงกว่าค่าทางทฤษฎีโดยให้เหตุผลว่า PLLA บางส่วนเกิดการล้นออกจากห้องความดันสูง (high pressure vessel) ในระหว่างการตกผลึก แต่ไม่ได้มีการสูญเสียยา puerarin ไปในกระบวนการตกผลึก ส่วนการตกผลึกร่วม (co-precipitation) ระหว่างยา puerarin กับ PLLA พบว่า จะให้ค่า drug load ที่น้อยกว่าค่าทางทฤษฎีเนื่องจากมีการสูญเสียยา puerarin ไปในกระบวนการตกผลึกมากกว่าการสูญเสีย PLLA อีกทั้ง PLLA เกิดการตกผลึกก่อนยา puerarin ทำให้อนุภาคยา puerarin ที่ตกผลึกออกมาอยู่บนผิวของพอลิเมอร์ ค่าประสิทธิภาพการเคลือบจึงน้อยกว่าด้วย

**ตารางที่ 11** การเปรียบเทียบค่า % theoretical drug loading, % drug content และ % drug loading ของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร

อัตราส่วนความเข้มข้นโดยน้ำหนักของ MEF:PEG 4000	% Theoretical drug loading	% Drug content	% Drug loading
ที่อุณหภูมิ 35 °C			
1.5:3.5 wt%	30.00	50.53	12.42
2.5:7.0 wt%	26.32	52.42	18.86
ที่อุณหภูมิ 45 °C			
1.5:3.5 wt%	30.00	87.38	22.67
2.5:7.0 wt%	26.32	83.92	16.53

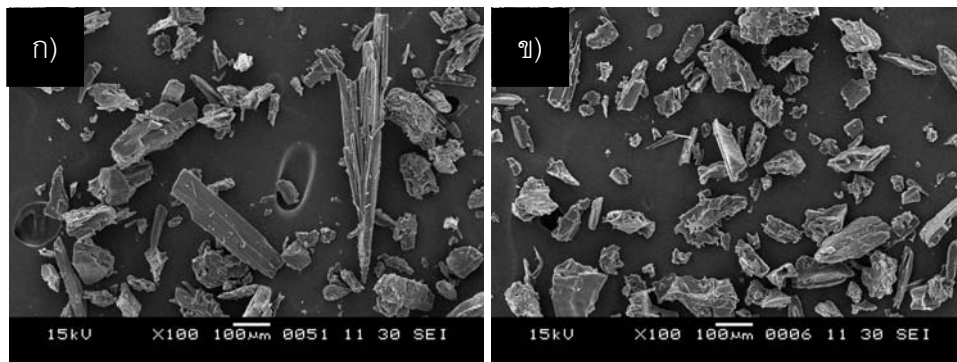
นอกจากนี้ เมื่อทำการเปรียบเทียบอุณหภูมิที่ใช้ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 กับค่า % drug content พบว่าการตกผลึกอนุภาคคอมพอสิตที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส จะให้ค่า % drug content ที่แตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด โดยการตกตะกอนที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียสจะให้ค่า % drug content ที่สูงกว่าการตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ผลต่างของค่า % drug content นี้ทำให้ทราบว่าการสูญเสียพอลิเมอร์ในระหว่างกระบวนการ โดยส่วนใหญ่เป็นพอลิเมอร์ที่อยู่ในรูปสารละลายและยังไม่ตกตะกอนออกมา เนื่องจากที่อุณหภูมิสูงสารละลายจะเกิดการอิมิตัววดยิ่งได้ช้ากว่าที่อุณหภูมิต่ำ พอลิเมอร์จึงตกตะกอนออกมาได้น้อยกว่า

## 2.2 ผลของความเข้มข้นของสารละลาย

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาผลของความเข้มข้นของสารละลายที่มีต่ออนุภาคคอมพอสิต โดยจะทำการเตรียมคอมพอสิตที่สภาวะต่างๆ ดังนี้ ใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่ 80:20 โดยปริมาตร อุณหภูมิ 35 °C อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF กับ PEG 4000 เท่ากับ 1.5:3.5 และ 2.5:7.0 wt% และใช้อัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์เป็น 10 มิลลิลิตร/นาที จากนั้นนำอนุภาคคอมพอสิตที่ได้ล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ก่อนนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM ผลการวิเคราะห์แสดงดังภาพที่ 16

จากภาพที่ 16 พบว่า เมื่อทำการเพิ่มความเข้มข้นของพอลิเมอร์จะทำให้ลักษณะของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้เปลี่ยนแปลงไป โดยลักษณะอนุภาคคอมพอสิตที่เตรียมจากอัตราส่วนความเข้มข้นระหว่างยาต่อ

พอลิเมอร์ที่ 1.5:3.5 wt% (มีอัตราส่วนพอลิเมอร์มากกว่ายา 2.33 เท่า) ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอล 80:20 โดยปริมาตร จะมีการรวมตัวกันของอนุภาคมากและอนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่ ซึ่งแตกต่างจากอนุภาคคอมพอสิตที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 2.5:7.0 wt% (มีอัตราส่วนพอลิเมอร์มากกว่ายา 2.80 เท่า) อนุภาคที่ได้จะมีขนาดเล็กและเกิดการรวมตัวกันน้อย ทั้งนี้เป็นเพราะที่ความเข้มข้นของสารละลายสูงจะเกิดการอิมิตวียิ่งยวดได้เร็วกว่าที่ความเข้มข้นต่ำ มีอัตราการผลิตอนุภาค (nucleation rate) สูงกว่า และการตกผลึกที่อัตราส่วนยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 2.5:7.0 wt% มีความเข้มข้นของพอลิเมอร์สูงกว่าที่อัตราส่วนยาต่อพอลิเมอร์ 1.5:3.5 wt% อนุภาคพอลิเมอร์จึงตกออกมาเร็วกว่าและไปทำการเคลือบที่ผิวของยา จึงไปลดอัตราการโตของอนุภาคยา (growth rate) ทำให้อนุภาคยาไม่โตขึ้นและไม่เกิดการรวมตัวกัน ดังนั้นอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการเตรียมสารละลายยาและพอลิเมอร์ที่ความเข้มข้นสูงจึงมีขนาดเล็กกว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการเตรียมสารละลายยาและพอลิเมอร์ที่ความเข้มข้นต่ำ

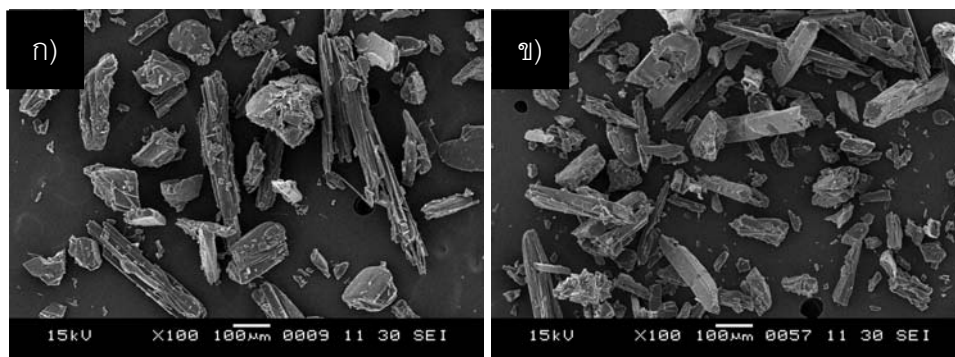


**ภาพที่ 16** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์

ก) 1.5:3.5 wt%

ข) 2.5:7.0 wt%

เมื่อทำการศึกษาเพิ่มโดยเปลี่ยนอุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอนจาก 35 องศาเซลเซียสเป็น 45 องศาเซลเซียส ในอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และทำการศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 โดยศึกษาที่อัตราส่วนความเข้มข้น 1.5:3.5 และ 2.5:7.0 wt% ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS แสดงดังภาพที่ 17



**ภาพที่ 17** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000 ที่ได้จากการบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์

ก) 1.5:3.5 wt%

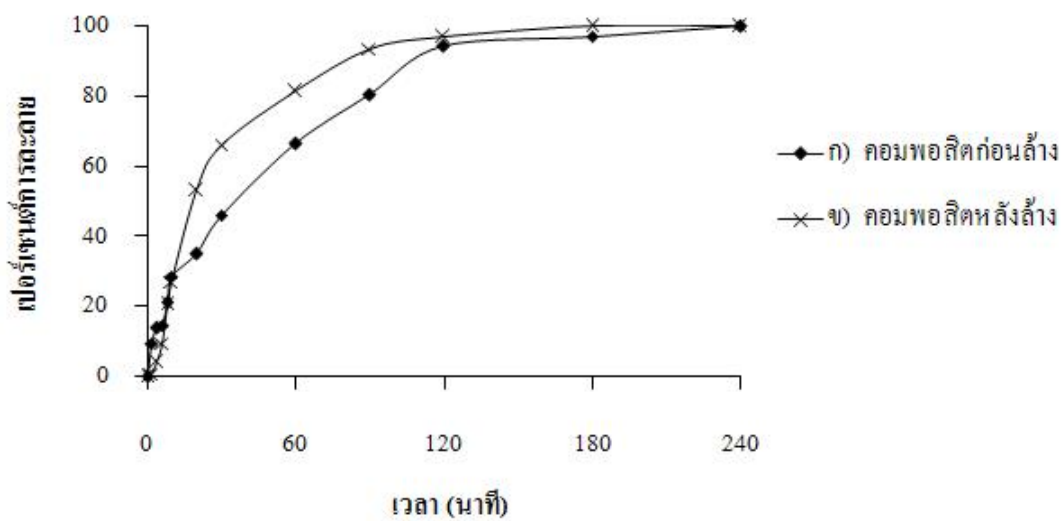
ข) 2.5:7.0 wt%

จากภาพที่ 17 พบว่า เมื่อทำการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 จากอัตราส่วนยาต่อพอลิเมอร์ 1.5:3.5 เป็น 2.5:7.0 wt% จะทำให้ลักษณะของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่ได้มีการกระจายตัวกันมากขึ้นและอนุภาคที่ได้มีขนาดเล็ก เช่นเดียวกับการตกผลึกอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร

### 2.3 การหาค่าอัตราการละลาย

ในส่วนของการหาค่าอัตราการละลายของอนุภาค จะทำการทดสอบโดยนำอนุภาคมาละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 ปริมาตร 500 มิลลิลิตร โดยควบคุมอุณหภูมิให้คงที่และใกล้เคียงอุณหภูมิร่างกายมนุษย์ที่สุดคือ 37 องศาเซลเซียส และใช้ความเร็วรอบ 400 รอบต่อนาที ปริมาณยาที่ใช้ในการทดสอบอัตราการละลายน้อยกว่า 12 มิลลิกรัม เนื่องจากการทดสอบอัตราการละลายจะต้องใช้ยาในปริมาณที่น้อยกว่า sink condition ( $C < 0.2C_s$ ) เพื่อไม่ให้ยาส่วนที่ละลายออกมาก่อนส่งผลกระทบต่ออัตราการละลายของยาที่เหลืออยู่ในสารละลาย

ในการวิเคราะห์เบื้องต้นได้ทำการเปรียบเทียบอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอลิติก่อนล้างและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ เนื่องจากค่า % drug content และ % drug loading มีค่าต่างกันมาก โดยอนุภาคคอมพอลิติกที่ใช้เป็นตัวแทนสำหรับการทดสอบอัตราการละลายได้จากการผลิตอนุภาคคอมพอลิติกด้วยเทคนิค GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยาต่อพอลิเมอร์ 2.5:7.0 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตร เนื่องจากสามารถเก็บอนุภาคจากการตกผลึกที่สภาวะนี้ได้มากที่สุด และอนุภาคคอมพอลิติกที่ได้จากสภาวะนี้มีค่า % drug loading ค่อนข้างมาก ผลการทดสอบอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอลิติก่อนและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์แสดงดังภาพที่ 18



ภาพที่ 18 อัตราการละลายของอนุภาคในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 อุณหภูมิ 37 °C

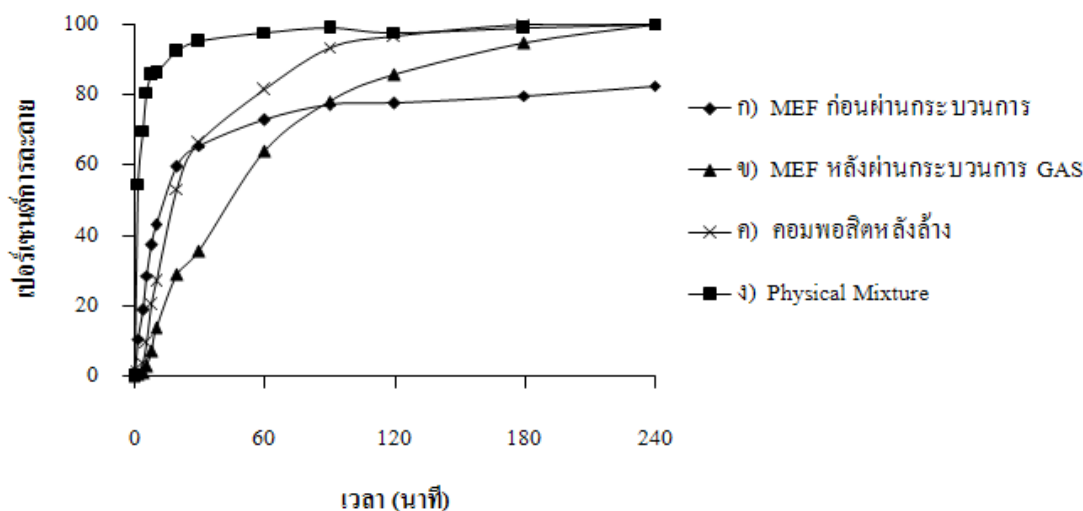
- ก) อนุภาคคอมพอลิติก่อนผ่านกระบวนการ GAS ที่ 45 °C อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลาย MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์
- ข) อนุภาคคอมพอลิติก่อนผ่านกระบวนการ GAS ที่ 45 °C อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลาย MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% หลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์

จากผลการวิเคราะห์อัตราการละลายของอนุภาคคอมพอลิติก่อนและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ในภาพที่ 18 พบว่าอนุภาคคอมพอลิติก่อนล้างมีอัตราการละลายที่ช้ากว่าอนุภาคคอมพอลิติก่อนล้าง โดยพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์การละลายในตารางที่ 12 อนุภาคคอมพอลิติก่อนล้างมีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.039 นาที<sup>-1</sup> ซึ่งมีค่ามากกว่าอนุภาคคอมพอลิติก่อนล้างที่มีค่า  $K_w$  เพียง 0.017 นาที<sup>-1</sup> แสดงว่าอนุภาคคอมพอลิติก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ที่มีพอลิเมอร์เคลือบอยู่ที่บริเวณผิว มีการละลายดีกว่าอนุภาคก่อนล้างซึ่งพบปริมาณยาที่ไม่ถูกเคลือบผิวด้วยพอลิเมอร์เป็นส่วนใหญ่ เนื่องจาก PEG 4000 มีคุณสมบัติชอบน้ำ จึงช่วยเพิ่มอัตราการละลายของยา MEF โดยไปช่วยเพิ่มความสามารถในการเปียกผิวของยา ทำให้ยาสัมผัสและละลายในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ได้ดีขึ้น

ตารางที่ 12 ค่าสัมประสิทธิ์การละลายของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ก่อนและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์

อนุภาคคอมพอลิเมอร์	สัมประสิทธิ์การละลาย, $K_w$ (นาที <sup>-1</sup> )
ก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์	0.017
หลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์	0.039

ในการศึกษาต่อมาได้นำอนุภาคคอมพอลิเมอร์หลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ซึ่งมีอัตราการละลายที่ดีกว่าอนุภาคคอมพอลิเมอร์ก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ มาทำการทดสอบอัตราการละลายเปรียบเทียบกับอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ อนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS และของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ในอัตราส่วนที่มียาอยู่ในของผสมเท่ากับ 16% ซึ่งเป็นอัตราส่วนเดียวกันกับปริมาณยาที่แท้จริงในอนุภาคคอมพอลิเมอร์ (% drug loading) ที่ได้จากการตกตะกอนที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยาต่อพอลิเมอร์ 2.5:7.0 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร เนื่องจากคอมพอลิเมอร์ที่ผลิตได้จากสภาวะนี้จะสามารถเก็บผลิตภัณฑ์ได้มากที่สุดและมีค่า % drug loading ค่อนข้างมาก ผลที่ได้แสดงดังภาพที่ 19



ภาพที่ 19 อัตราการละลายของอนุภาคในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 อุณหภูมิ 37 °C

- ก) ยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ
- ข) ยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นสารละลายยา 2.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร
- ค) อนุภาคคอมพอลิเมอร์หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลาย MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร หลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์
- ง) ของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วนยาในของผสมเท่ากับ 16%

จากภาพที่ 19 พบว่าอนุภาคยาก่อนผ่านกระบวนการและอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึก ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% มีค่าอัตราการละลายในช่วงต้นใกล้เคียงกันมากโดยเมื่อเทียบค่า  $K_w$  ในตารางที่ 13 พบว่า ค่า  $K_w$  ของอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการและอนุภาคคอมพอสิตมีค่าเท่ากับ 0.042 และ 0.039 นาที<sup>-1</sup> ตามลำดับ แต่ที่เวลา 30 นาทีเป็นต้นไปพบว่าอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการจะมีอัตราการละลายลดลงและละลายได้เพียงประมาณ 82% ในเวลา 4 ชั่วโมง ส่วนอนุภาคคอมพอสิตจะละลายได้หมด 100% ภายในเวลา 3 ชั่วโมง และเมื่อทำการเปรียบเทียบอัตราการละลายของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่สภาวะเดียวกันกับอนุภาคคอมพอสิตคือ ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 2.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตร พบว่าอนุภาคคอมพอสิตมีอัตราการละลายที่สูงกว่าอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS (มีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.017 นาที<sup>-1</sup>) แต่เมื่อเทียบอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการและหลังกระบวนการจะพบว่า ถึงแม้อนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการจะมีอัตราการละลายที่น้อยกว่ายา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ แต่สามารถละลายได้หมด 100% ภายในเวลา 4 ชั่วโมง ส่วนการหาค่าอัตราการละลายของของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 พบว่ามีอัตราการละลายที่ดีที่สุด (มีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.33 นาที<sup>-1</sup>) และละลายได้หมดร้อยละ 100% ภายในเวลา 90 นาที ซึ่งเมื่อทำการเปรียบเทียบกับอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากกระบวนการ GAS พบว่าของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 มีอัตราการละลายที่สูงกว่าอนุภาคคอมพอสิต ทั้งนี้เป็นเพราะของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 มีขนาดอนุภาคเล็กกว่าอนุภาคคอมพอสิตมาก

**ตารางที่ 13** ค่าสัมประสิทธิ์การละลายของอนุภาคยา MEF ก่อนและหลังผ่านกระบวนการ GAS อนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลเอซีเตต และของผสมระหว่างยา MEF กับ PEG 4000

อนุภาค	สัมประสิทธิ์การละลาย, $K_w$ (นาที <sup>-1</sup> )
ยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ GAS	0.042
ยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS	0.017
อนุภาคคอมพอสิต หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเตต	0.039
physical mixture (MEF 16 wt%)	0.330

จากผลของการศึกษาอัตราการละลายพบว่า PEG 4000 สามารถช่วยเพิ่มอัตราการละลายของยา MEF ได้ เนื่องจาก PEG 4000 เป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี จึงส่งผลให้ยา MEF สัมผัสกับสารละลายบัฟเฟอร์ได้ดีขึ้น โดยของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 จะมีอัตราการละลายสูงสุด แต่เมื่อพิจารณาผลทางเภสัชวิทยาอาจมีข้อโต้แย้งได้ว่า การที่ยา MEF มีอัตราการละลายที่สูงเกินไปในช่วงต้นอาจไม่เป็นผลดี

ทางการรักษาคือ อัตราการละลายที่เร็วเกินไปอาจทำให้การออกฤทธิ์ของยาไปไม่ถึงอวัยวะเป้าหมาย เนื่องจากถูกทำลายหรือเสื่อมสภาพไปก่อน นอกจากนี้ยา MEF มีฤทธิ์เป็นกรด อัตราการละลายที่เร็วเกินไปอาจส่งผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหารได้ ส่วนการที่ยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการไม่สามารถละลายได้หมด 100% ก็ส่งผลร้ายทางการรักษาได้เช่นกัน คือ ผู้ป่วยจำเป็นต้องบริโภคยาในปริมาณที่มากขึ้นเพื่อให้ได้ปริมาณยาที่ต้องการสำหรับการรักษา ทำให้ร่างกายต้องทำงานหนักขึ้นเพื่อกำจัดยาส่วนเกินออกไป ดังนั้นอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS นี้ อาจส่งผลที่ดีและเหมาะสมต่อร่างกายมนุษย์มากกว่าอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ และของผสมระหว่างยา MEF กับ PEG 4000 เมื่อนำไปใช้ในการรักษา

## สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการลดขนาดอนุภาคยา MEF และการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ด้วยเทคนิค GAS โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้วิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย จากการศึกษาสามารถสรุปผลได้ดังนี้

1. การทดลองตกผลึกอนุภาคยา MEF และอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยา MEF กับ PEG 4000 โดยใช้ของไหลที่สภาวะใกล้วิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย ทำให้อนุภาคหลังผ่านกระบวนการมีขนาดใหญ่ขึ้น เมื่อเทียบกับอนุภาคก่อนผ่านกระบวนการ ซึ่งมีขนาดเล็กเพียง 7.5 ไมครอน

2. การศึกษาการตกผลึกอนุภาคยา MEF ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20, 50:50 และ 20:80 โดยปริมาตร พบว่าผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิและความเข้มข้นของสารละลายยา MEF มีแนวโน้มเช่นเดียวกันคือ การเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้อนุภาคมีขนาดเล็กลง ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกสูงขึ้น และการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่ขึ้น ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกลดลง และเมื่อนำอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอล 80:20 โดยปริมาตร มาทดสอบอัตราการละลายพบว่า อัตราการละลายในช่วงต้นจะใกล้เคียงกับอัตราการละลายของยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ โดยมีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.044 และ 0.042 นาที<sup>-1</sup> ตามลำดับ แต่มีข้อดีกว่าคือสามารถละลายได้หมด 100% ในเวลา 4 ชั่วโมง ในขณะที่ยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการสามารถละลายได้เพียง 82% เท่านั้น

3. การศึกษาการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยา MEF และ PEG 4000 พบว่าที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตรจะให้ปริมาณผลิตภัณฑ์และค่า % drug loading สูงที่สุด การเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้นและการเพิ่มความเข้มข้นของพอลิเมอร์ทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดเล็กลง เมื่อนำอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่ได้จากการผลิตที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์ 2.5:7.0 wt% มาทำการทดสอบอัตราการละลายพบว่าอนุภาคคอมพอลิเมอร์มีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.039 นาที<sup>-1</sup> ซึ่งใกล้เคียงกับยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ ( $K_w$  เท่ากับ 0.042 นาที<sup>-1</sup>) และมีอัตราการละลายสูงกว่าอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 2.5 wt% ( $K_w$  เท่ากับ 0.017 นาที<sup>-1</sup>) โดยที่อนุภาคคอมพอลิเมอร์และยา MEF หลังผ่านกระบวนการสามารถละลายได้หมด 100% ในเวลา 3 และ 4 ชั่วโมงตามลำดับ แต่อุณหภูมิของอนุภาคคอมพอลิเมอร์จะละลายได้ไม่ดีเมื่อเทียบกับของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่มีปริมาณยาในของผสมเท่ากับ % drug loading ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ (16 wt%) ซึ่งมีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.330 นาที<sup>-1</sup>

## บรรณานุกรม

จณา ทัพพลี. 2548. การผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างพอลิเมอร์-ยาด้วยกระบวนการที่ใช้ของไหลที่  
สภาวะใกล้จุดวิกฤต. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท, มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.

ปกรณ์ โสภาประกาศิต และ มัณฑนา โสภาประกาศิต. 2007. พอลิเมอร์ วัสดุเอนกประสงค์. แหล่งที่มา:  
<http://www.vcharkarn.com/varticle/18774/4>, 13 กุมภาพันธ์ 2008.

Ai-Zheng Chen, Yi Li, Foo-Tim Chau, Tsui-Yan Lau, Jun-Yan Hu, Zheng Zhao and Daniel Kam-wah  
Mok. 2009. Microencapsulation of puerarin nanoparticles by poly( L-lactide) in a  
supercritical CO<sub>2</sub> process. *Acta Biomater.* 5: 2913–2919.

Anonymous. 2007. **Safety data for dichloromethane.** Available source:  
<http://msds.chem.ox.ac.uk/DI/dichloromethane.html>, March 20, 2010.

Chie S. S., T. Muoi and P. C. Yan. 2009. Recrystallization of pharmaceuticals using the batch  
supercritical anti-solvent process. *Chem. Eng. Process.* 48: 92–100.

Loth H. and E. Hemgesberg. 1986. Properties and dissolution of drugs micronized by  
crystallization from supercritical Gases. *Int. J. Pharm.* 32: 265-376.

De Marco I and E. Reverchon. 2008. Supercritical antisolvent micronization of cyclodextrins.  
*Powder Technol.* 183: 239–246.

Wikipedia, the free encyclopedia. 2010. **Alcohol.** Available Source: <http://en.wikipedia.org>, March  
20, 2010.

## ภาคผนวก

## บทคัดย่อ

“Precipitation of mefenamic acid and composite of mefenamic acid—polyethylene glycol particles  
by the Gas Anti-Solvent Process”

นำเสนอผลงานแบบปากเปล่า ในงาน International Conference on Process Intensification for  
Sustainable Chemical Industries (ICPI 2011) วันที่ 26 – 29 มิถุนายน 2554

Oral presentation  Poster  Abstract Only

## Precipitation of mefenamic acid and composite mefenamic acid—polyethylene glycol particles by the Gas Anti-Solvent Process

Manop Charoenchaitrakool<sup>1,2\*</sup> and Thitima Songjitsomboon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Kasetsart University, Bangkok 10900, Thailand*

<sup>2</sup>*Center for Advanced Studies in Nanotechnology and Its Applications in Chemical, Food and Agricultural Industries, Kasetsart University, Bangkok 10900, Thailand*

*Tel.: 66-2-942 8555 ext. 1216; Fax: 66-2-561 4621; Email: [manop.c@ku.ac.th](mailto:manop.c@ku.ac.th)*

### Abstract

For orally administered drugs, the dissolution rate of drugs in the gastrointestinal fluids is often the rate-determining step in the absorption of drugs rather than their diffusion rates across the gut wall. In fact, more than one-third of the drugs listed in the US Pharmacopoeia are considered to be poorly water-soluble drugs [1], thus presenting problems with regards to dissolution and hence bioavailability. Various methods have been used to increase the dissolution rate; these include micronisation, modification of the physicochemical properties of the drug and production of drug—polymer composites.

Mefenamic acid (MEF) is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) possessing analgesic and antipyretic properties. It is typically prescribed for oral administration, with a usual dose of 250 or 500 mg, three times daily. The solubility of this drug in water has been reported to be 20 mg/L [2] and the reported half-life is 2 hours [3]. Several dense gas techniques have been employed to micronise mefenamic acid in order to enhance its dissolution rate. Recently, Hezave and Esmailzadeh [2] were able to micronise this drug via the rapid expansion of supercritical solutions (RESS) process using CO<sub>2</sub> as the supercritical solvent. The average particle size of precipitates was in the range of 1.85 to 10.44 microns. Bustami et al. [4] used the aerosol solvent extraction system (ASES) process to precipitate mefenamic acid from various organic solvents (methanol, ethanol and acetone). The drug precipitated as platelets ranging in size from 10–50 μm when processed at 40°C and 78 bar. The powder dissolution rate of the precipitated drug was increased due to the particle size reduction. Su et al. [5] employed the batch supercritical anti-

solvent (SAS) process to precipitate mefenamic acid. Needle-like mefenamic acid was observed after the batch SAS process using ethyl acetate as solvent. The degree of crystallinity of the processed drug was decreased, but the crystal structure remained the same. To date, however, there is no report on the precipitation of mefenamic acid and the production of mefenamic acid and polyethylene glycol (PEG 4000) composites using the gas anti-solvent (GAS) process.

In this research, the GAS technique was employed to precipitate mefenamic acid and produce MEF-PEG composites in order to enhance the drug dissolution rate. The effects of dichloromethane to ethanol solvent ratio, temperature, drug concentration and drug to polymer ratio on the particle size and drug loading were investigated.

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 concentration resulted in smaller size of the precipitates and higher threshold pressures. In the dissolution kinetic studies, the dissolution rates 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 composite production, it was found that when using a dichloromethane and ethanol ratio of 80:20 %v/v and a mass ratio of drug and polymer of 1.5:3.5 at 45°C, the highest % drug loading (22.83%) was achieved. 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 sizes of the composites compared to those of the physical mixture.

**Keywords:** Mefenamic acid, PEG, composite, Gas anti-solvent process,

## References

- [1] Perrut M, Jung J, Leboeuf F. *Int J Pharm* 2005; 288:3–10.
- [2] Hezave AZ, Esmaeilzade F. *J Supercrit Fluids* 2010; 52: 84–98.

[3] Güngör S, Yıldız A, Özsoy Y, Cevher E, Araman A. *Il Farmaco* 2003, 58: 397-401

[4] Bustami R, Chan HK, Dehghani F, Foster NR. *Proceedings of Chemeca'99*. 1999; 151-156.

[5] Su CS, Tang M, Chen YP. *Chem Eng Process*. 2009; 48: 92-100.

## บทความที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ

ชื่อบทความ : Co-precipitation of Mefenamic acid and Polyethylene Glycol 4000 Using the Gas Anti-Solvent (GAS) Process

วารสาร: Chiang Mai Journal of Science (Impact factor = 0.34)



Chiang Mai J. Sci. 2013; 40(3) : 440-446

<http://it.science.cmu.ac.th/ejournal/>

Contributed Paper

## Co-precipitation of Mefenamic Acid and Polyethylene Glycol 4000 Using the Gas Anti-Solvent (GAS) Process

Manop Charoenchaitrakool\*[a,b], Siwaporn Suttikornchai [a,b] and Thitima Songjitsomboon [a]

[a] Center of Excellence on Petrochemical and Materials Technology, Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Kasetsart University, Bangkok 10900, Thailand.

[b] Center for Advanced Studies in Nanotechnology and Its Applications in Chemical, Food and Agricultural Industries, Kasetsart University, Bangkok 10900, Thailand.

\*Author for correspondence; e-mail: manop.c@ku.ac.th

Received: 20 October 2011

Accepted: xx xxx xxxx

### ABSTRACT

Production of composites of mefenamic acid (MEF) and polyethylene glycol (PEG 4000) by the Gas Anti-Solvent (GAS) technique can be used to modify the dissolution rate of this poorly water-soluble drug. It was found that when using a dichloromethane and ethanol ratio of 80:20 %v/v and a mass ratio of drug and polymer of 1.5:3.5 at 45°C, the highest % drug loading (22.83%) was achieved. A reduction in temperature or an increase in drug and 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 of MEF and PEG 4000. This could be attributed to the larger particle sizes of the composites compared to those of the physical mixture, less efficient wetting and lower degree of powder dispersion by PEG in the composites.

**Keywords:** GAS process, pharmaceutical products, supercritical fluids, composite materials, mefenamic acid, PEG

### 1. INTRODUCTION

Mefenamic acid (MEF) is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) possessing analgesic and antipyretic properties. It is typically prescribed for oral administration, with a usual dose of 250 or 500 mg, three times daily. The solubility of MEF in water has been reported to be 20 mg/L [1] and

the reported half-life is 2 hours [2]. Various dense gas techniques have been employed to micronize MEF in order to enhance its dissolution rate. Bustami et al. [3] used the aerosol solvent extraction system (ASES) process to precipitate MEF from various organic solvents (methanol, ethanol and

acetone). The drug precipitated as platelets ranging in size from 10-50  $\mu\text{m}$  when processed at 40°C and 78 bar. It was also found that the powder dissolution rate of the precipitated drug was enhanced due to the particle size reduction. Su et al. [4] employed the batch supercritical anti-solvent (SAS) process to precipitate MEF. Needle-like MEF was observed after the batch SAS process using ethyl acetate as solvent. The degree of crystallinity of the processed MEF was decreased, but the crystal structure remained the same. Hezave and Esmailzadeh [1] were able to micronize MEF via the rapid expansion of supercritical solutions (RESS) process using  $\text{CO}_2$  as the supercritical solvent. The mean particle size of precipitates was in the range of 1.9 to 10.4  $\mu\text{m}$ . To date, however, there is no report on the production of MEF and PEG composites using the gas anti-solvent (GAS) process.

In this letter, the GAS technique was employed to produce mefenamic acid-polyethylene glycol composites in order to enhance the drug dissolution rate. The effects of dichloromethane to ethanol solvent ratio, temperature and drug to polymer ratio on the particle size and drug loading were investigated.

## 2. MATERIALS AND METHODS

Mefenamic acid (Sigma,  $\geq 98.0\%$  purity) and polyethylene glycol 4000 (Sigma, 99.9% purity) were used as received. Ethanol (EtOH) and dichloromethane (DCM) were purchased from Italmar (Thailand) Co., Ltd. (99.8% purity) and used as organic solvents. Carbon dioxide (high purity grade, 99.95% purity, TIG) was used as an anti-solvent. Ethyl acetate (Carlo Erba Reagents, 99.8% purity) was used to wash the excess drug precipitated on the composites. All chemicals and reagents were used without further purification.

Potassium phosphate monobasic (Sigma,

99% purity) and sodium hydroxide (Sigma, minimum 98% purity) were used to prepare the phosphate buffer solution for the dissolution studies.

The schematic diagram of the GAS process and the production of drug - polyethylene glycol composites procedure using the GAS process can be found elsewhere [5]. Production of drug-polymer composites was conducted by charging the vessel (Jerguson sight gauge series no.32) with 5 mL of the drug and polymer solution in ethanol and dichloromethane mixture. The system temperature was controlled to the required temperature within  $\pm 0.1^\circ\text{C}$  accuracy using a recirculation heater (Thermoline Unistat 130). Liquid  $\text{CO}_2$  was fed to a syringe pump (ISCO model 260D) and delivered through a preheating coil, which was immersed in the water bath. The precipitation chamber was then brought to the desired pressure by passing  $\text{CO}_2$  from the pump through a 0.5  $\mu\text{m}$  filter from the bottom. The rate of pressurization was set at 10 mL/min at room temperature using pump controller. The pressure of the system was increased up to 90 bar in order to ensure a complete precipitation. Precipitated samples were then washed with  $\text{CO}_2$  at 90 bar for approximately 90 mL of  $\text{CO}_2$  to remove residual solvent. After washing, the system was depressurized and a sample was taken for further analyses. The morphology of precipitated particles was analyzed by scanning electron microscopy (SEM) (Jeol, JSM-5600LV). Samples were coated with gold using sputter coater prior to analysis. The melting point and heat of fusion of the original materials and precipitates were examined using differential scanning calorimetry (DSC) (TA instruments, SDT 2960). Samples weighing approximately 10 mg were heated in aluminum pans under nitrogen gas flow of 120 mL/min. The heating rate of  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  was used up

to a maximum temperature of 270°C. Before determining the drug loading, the composites were washed with ethyl acetate to eliminate the excess drug (100 mL of ethyl acetate per 0.100g of precipitate). The composites were then dried in a vacuum oven at 50°C overnight. The % drug content (before removing the excess drug) and % drug loading were determined using UV-vis spectroscopy at the wave length of 360 nm as follows;

$$\%drug\ content = \frac{mass\ of\ the\ drug\ in\ particles}{Total\ mass\ of\ particles} \times 100\% \quad (1)$$

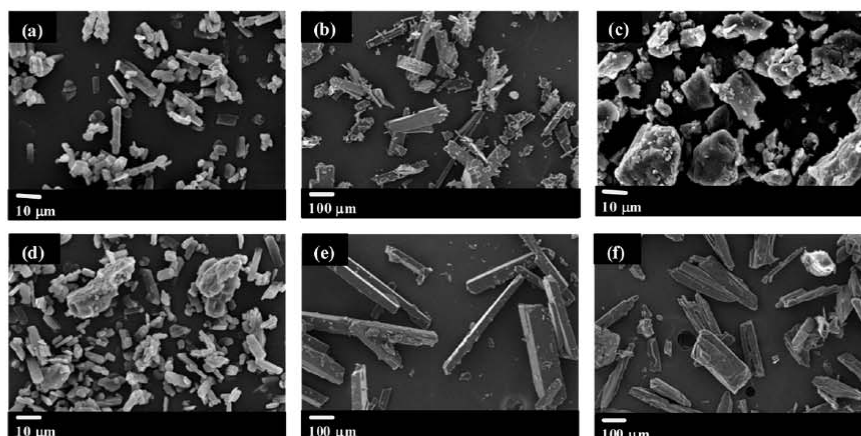
$$\%drug\ loading = \frac{mass\ of\ the\ drug\ in\ composites}{Total\ mass\ of\ particles} \times 100\% \quad (2)$$

Powder dissolution studies were performed using a magnetic stirrer in 500 mL of phosphate buffer solution at pH 7.6, 37°C and 400 rpm. Accurately weighed samples (approximately 10 mg) were introduced into the dissolution medium. Aliquots (≈ 4 mL) were withdrawn at certain time intervals and passed through a 0.45 μm

filter. The amount of MEF in the withdrawn samples was determined by measuring the absorbance at λ = 360 nm using a UV spectroscopy (Shimadzu, Anthelie advance 5).

### 3. RESULTS AND DISCUSSION

The particle size of the original MEF as received from Sigma was approximately 7.5 μm in length with an aspect ratio (L/D) of 3, as shown in Figure 1(a). Mefenamic acid particles precipitated by the GAS process using 2.5wt% of MEF in a solvent mixture of dichloromethane and ethanol 80:20 %v/v at 45 °C were significantly larger than the original material. As is illustrated in Figure 1 (b), the precipitated MEF particles had a rectangular shape: 130 μm long, aspect ratio of 6. Preliminary studies [6] showed that the GAS technique was not able to micronize MEF within the range of operating conditions studied. However, it was found that the processed MEF could dissolve completely in 4 hours while only 82% of the original



**Figure 1.** SEM images of (a) unprocessed MEF, (b) precipitated MEF by GAS, (c) PEG, (d) physical mixture, (e) composites before washing with ethyl acetate, (f) composites after washing with ethyl acetate.

MEF could dissolve.

Prior to the production of MEF-PEG composites, the threshold pressures for independently precipitating MEF and PEG 4000 at various conditions were investigated [6]. In the case of MEF precipitation, the concentration of drug was varied from 1.5 wt% to 3.5wt% with the use of various solvent ratios between dichloromethane and ethanol ranging from 80:20, 50:50 and 20:80 %v/v. In the case of PEG precipitation, the concentration of polymer was varied from 1.5wt% to 7.0 wt% with the use of the same solvent mixture. The GAS experiments were carried out at 35°C and 45°C. Conditions for the co-precipitation were then selected to give a small difference in the threshold pressures of the drug and polymer. Table 1 shows the conditions used for producing composite and the % drug loading. It was found that the maximum drug loading obtained in this work was approximately 22.83 %, which was achieved when using the mass ratio of drug and polymer at 1.5:3.5 wt% in the dichloromethane and ethanol solvent (80:20 %v/v) and at 45°C. At the maximum drug loading condition, it was found that PEG

was precipitated out first, and then followed by the drug. Even though the difference in precipitation pressures of the drug and polymer at this condition was not the smallest, the highest % drug loading was still obtained. It was also found that a % drug loading higher than 12% could be only obtained when using an 80:20 %v/v solvent mixture of dichloromethane and ethanol. The % drug contents for composites precipitated from the solvent ratio of 80:20 % v/v are also listed in Table 1. It is clearly shown that % drug contents for composites precipitated at 45°C were much higher than those obtained at 35°C. This could be due to the fact that as the temperature increased, the degree of saturation of the solution was decreased and the system was closer to the melting temperature of the polymer. Thus, fewer polymers could precipitate out from the solution. Pasquali et al. [7] also reported the melting point depression of PEG 4000 in the presence of dense CO<sub>2</sub>. At CO<sub>2</sub> pressure above 50 bar, the melting temperature of PEG 4000 is in the range of 42-44°C. In addition, it was found that the particle size and degree of

**Table 1.** Conditions for the production of composites and % drug loading.

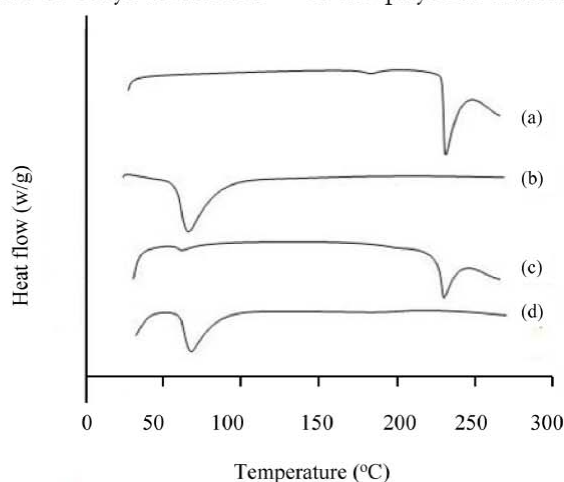
DCM : EtOH volume ratio	MEF : PEG mass ratio	Threshold pressure (bar)			% Drug content	% Drug loading
		MEF	PEG	ΔP		
<b>T = 35°C</b>						
80 : 20	1.5 : 3.5	51.8	51.1	0.7	50.53	12.42
80 : 20	2.5 : 7.0	45.5	49.3	-3.8	52.42	18.86
50 : 50	3.2 : 3.5	50.1	57.8	-7.7	-	5.15
20 : 80	2.5 : 3.5	67.4	65.2	2.2	-	2.55
<b>T = 45°C</b>						
80 : 20	1.5 : 3.5	65.6	61.1	4.5	87.38	22.83
80 : 20	2.5 : 7.0	58.7	60.0	-1.3	83.92	16.53
80 : 20	3.2 : 3.5	63.6	66.7	-3.1	-	1.37
50 : 50	2.5 : 3.5	77.0	75.4	1.6	-	1.67
20 : 80						

aggregation of the composites also increased as the temperature increased.

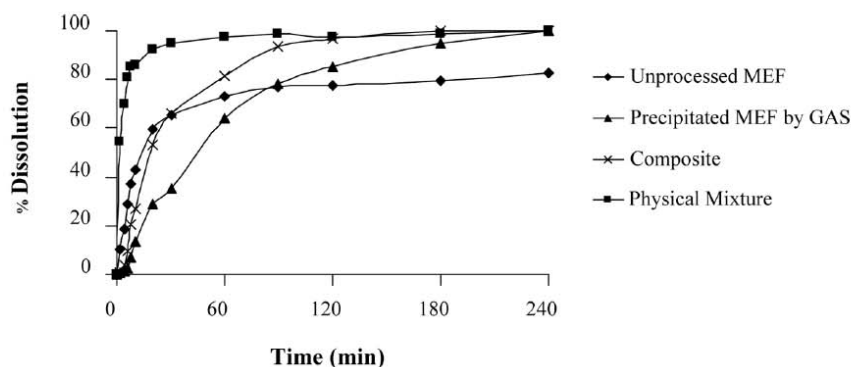
The effect of MEF to PEG ratio on the particle size was examined by considering MEF to PEG ratios of 1.5:3.5 wt% and 2.5:7.0 wt% in an 80:20 %v/v solvent ratio at 35°C and 45°C. It was found that an increase in the drug and polymer concentration resulted in a slight reduction in particle size and degree of aggregation. This could be attributed to a higher nucleation rate.

The composite precipitated by GAS using drug to polymer ratio of 2.5:7.0 wt% in a solvent mixture of dichloromethane and ethanol 80:20 %v/v and at 45°C was used as a representative sample for further analyses, since the precipitates could be collected in a sufficiently high amount and the drug loading was reasonable high. Figure 1 (e) and (f) show that there was no significant difference in the morphologies of the composites before and after washing with ethyl acetate. However, as is illustrated in Figure 2, the melting peak of MEF was observed only for the composite before washing. These results confirmed that washing with 100 mL of ethyl acetate for

every 0.100 g of precipitate could effectively remove the excess drug on the composites. In addition, the disappearance of the endothermic peak of MEF after washing may be attributed to the transformation of MEF into an amorphous state or the formation of drug-polymer composite. The dissolution profiles in phosphate buffer solution (pH 7.6, 37°C) of the unprocessed MEF, the precipitated MEF by GAS, the physical mixture (with 16 wt% of drug) and the MEF-PEG composites are shown in Figure 3. An enhanced dissolution rate of MEF in the composite was observed when compared with the precipitated MEF by GAS. Although the particle size of the composite was larger than that of MEF precipitated by GAS, the amorphous state of MEF and the hydrophilic property of PEG in the composite could enhance the dissolution rate. It was also found that the composite could dissolve completely within 3 hours, but the unprocessed MEF could only dissolve 82% within 4 hours. However, in this study, the dissolution of the physical mixture was higher than that of the composite. This could be attributed to the smaller particle size of the physical mixture compared to the



**Figure 2.** DSC curves of (a) unprocessed MEF, (b) unprocessed PEG, (c) composites before washing with ethyl acetate, (d) composites after washing with ethyl acetate.



**Figure 3.** Dissolution profiles of the MEF-PEG composites, precipitated MEF by GAS, physical mixture and unprocessed MEF in phosphate buffer solution at 37°C, pH 7.6.

composite, more efficient wetting and improved powder dispersion by PEG in the physical mixture.

**4. CONCLUSIONS**

Production of MEF-PEG composites was successfully performed by GAS using CO<sub>2</sub> as an anti-solvent. The maximum drug loading obtained was approximately 22.83 %, which was obtained when using the mass ratio of drug and polymer at 1.5:3.5 wt% in an 80:20 %v/v dichloromethane and ethanol solvent and at 45°C. The composites exhibited a higher dissolution rate than the MEF precipitated by the GAS process and could dissolve completely within 3 hours. However, due to the larger particle size of the composites and lower degree of powder dispersion, the dissolution rate of composites produced in this work was lower than that of the physical mixture.

**ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors gratefully acknowledge the financial support of the Kasetsart University Research and Development Institute (KURDI) and the Center of Excellence on Petrochemical and Materials Technology.

*The authors have declared no conflict of interest.*

**Symbols used**

- DCM [-] dichloromethane
- EtOH [-] ethanol
- MEF [-] mefenamic acid
- PEG [-] polyethylene glycol
- ΔP [bar] difference in threshold pressures of the drug and polymer
- T [°C] operating temperature

**REFERENCES**

- [1] Hezave A.Z. and Esmaeilzade F., Micronization of drug particles via RESS process, *J. Supercrit. Fluids*, 2010; **52(1)**: 84-98.
- [2] Gungör S., Yildiz A., Özsoy Y., Cevher E. and Araman A., Investigations on mefenamic acid sustained release tablets with water-insoluble gel, *Il Farmaco*, 2003; **58(5)**: 397-401.
- [3] Bustami R., Chan H.K., Dehghani F. and Foster N.R., Recrystallisation and micronisation of mefenamic acid using high pressure carbon dioxide, *Proceedings of Chemeca'99*, 26-29 September 1999; 151-156.
- [4] Su C.S., Tang M. and Chen Y.P., Recrystallization of pharmaceuticals using the batch supercritical anti-solvent process, *Chem. Eng. Process*, 2009; **48(1)**: 92-100.

- [5] Charoenchaitrakool M., Polchiangdee C. and Srinophakun P., Production of theophylline and polyethylene glycol 4000 composites using Gas Anti-Solvent (GAS) process, *Mater. Lett.*, 2009; **63**(1): 136-138.
- [6] Songjitsomboon T., *Production of Mefenamic Acid-Polyethylene Glycol Composites Using Gas Anti-Solvent process*. M.Eng. Thesis, Kasetsart University, Bangkok, Thailand, 2010.
- [7] Pasquali I., Comi L., Pucciarelli F. and Bettini R., Swelling, melting point reduction and solubility of PEG 1500 in supercritical CO<sub>2</sub>, *Int. J. Pharm.*, 2008; **356**(1-2): 76-81.