

## ส่วนที่ 2

รายงานความก้าวหน้าการดำเนินงานโครงการวิจัย (Project)  
โครงการวิจัยทุนอุดหนุนวิจัย มก. ปีงบประมาณ 2556

โครงการวิจัยรหัส พ-ท(ด) 92.56

การแทรกตัวยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซลในไคโตซานที่มีรูพรุนโดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้  
จุดวิกฤต

Impregnation of sulfamethoxazole into porous chitosan using dense carbon dioxide

ดร.มานพ เจริญไชยตระกูล<sup>(1)</sup> และ นางสาวมัญชุตตา เปาะทองคำ<sup>(2)</sup>Manop Charoenchaitrakool<sup>(1)</sup> and Munshuta Pohtongcom<sup>(2)</sup><sup>(1)</sup> (ภาษาไทย) รองศาสตราจารย์ ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ ม.เกษตรศาสตร์

(ภาษาอังกฤษ) Associate 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

ยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซลเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งยาชนิดนี้มีความสามารถในการละลายน้ำและความสามารถในการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายต่ำ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงทำการเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซล โดยการนำตัวยาชนิดนี้ไปแทรกตัวในรูพรุนของไคโตซานโดยใช้กระบวนการ Gas Anti-Solvent และใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย โดยไคโตซานที่ใช้จะอยู่ในรูปแผ่นฟิล์ม ซึ่งเตรียมได้จากการนำไคโตซานบริสุทธิ์ผ่านกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายกับเอทานอล ในงานวิจัยนี้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%Drug content) ได้แก่ อุณหภูมิ (35, 40 และ 45 °C) ความเข้มข้นของสารละลายยา (25, 50 และ 75 % ของความอิ่มตัว) และชนิดของตัวทำละลาย (เอทานอล เมทานอล และอะซิโตน) ผลการศึกษาพบว่า เมื่อเพิ่มอุณหภูมิส่งผลให้ %Drug content มีค่าลดลง และเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยามีผลทำให้ %Drug content มีค่าเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบชนิดของตัวทำละลายพบว่าเมื่อใช้ตัวทำละลายอะซิโตน %Drug content มีค่ามากที่สุด นอกจากนี้พบว่า สภาวะที่ทำให้ตัวยาเข้าไปแทรกตัวในรูพรุนของไคโตซานฟิล์มได้มากที่สุด คือ สภาวะอุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้น 75% ของความอิ่มตัว โดยใช้ตัวทำละลายอะซิโตน

ซึ่งมีค่า %Drug content เท่ากับ 75.27% จากการแทรกตัวยาลงในรูพรุนของไคโตซานฟิล์มพบว่า ตัวยาลที่แทรกตัวในรูพรุนมีความเป็นผลึกที่ลดลง และเมื่อทำการศึกษาอัตราการละลายของผลิตภัณฑ์พบว่าอัตราการละลายของยาที่แทรกตัวในผลิตภัณฑ์ภายใต้อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้น 75% ของความอิ่มตัว ในตัวทำละลายอะซิโตน หลังผ่านกระบวนการ GAS สามารถละลายได้ 100% ภายในเวลา 3 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบค่าสัมประสิทธิ์การละลาย ( $K_w$ ) กับยาก่อนผ่านกระบวนการ พบว่า มีอัตราการละลายที่ดีกว่า 1.5 เท่า ทั้งนี้เนื่องจากยาที่แทรกตัวในรูพรุนมีความเป็นผลึกที่ลดลง

### Abstract

Sulfamethoxazole (SMX) is an antibiotic drug which is commonly used to treat urinary tract infections. Sulfamethoxazole exhibits a poor water solubility and poor absorption. In this research, SMX was impregnated into porous chitosan film by the Gas Anti-Solvent (GAS) process in order to enhance the dissolution rate of this drug. Dense carbon dioxide was used as an anti-solvent and chitosan was used as a clear chitosan film fabricated by a solvent exchange process with ethanol. The effects of temperature (35°C, 40 °C and 45 °C), drug concentration (25%, 50% and 75% saturation) and solvent type (Ethanol, Methanol and Acetone) on the %Drug content of the product were investigated. For the effect of temperature, it was found that %Drug content decreased as the temperature was increased. An increase in the drug concentration used in the process resulted in a higher %Drug content of the product. With the use of acetone as a solvent, the highest %Drug content of the product could be obtained. It was found that the highest %Drug content of 75.27% was obtained when impregnating the drug into porous chitosan at 35°C and using the drug concentration of 75% saturation in acetone. Moreover, it was found that the product obtained by the GAS process at 35 °C and 75% saturation in acetone could dissolve 100% within 3 hours and had a 1.5-fold increase in dissolution rate coefficient ( $K_w$ ) compared to the unprocessed SMX. This was attributed to a reduction in the degree of crystallinity of SMX impregnated in the product.

## บทนำ

ยาเป็นหนึ่งในปัจจัยสี่ที่มีความจำเป็นต่อการดำรงชีวิตของมนุษย์ ในการรักษาโรคจำเป็นต้องใช้ยาเพื่อการบำบัดและบรรเทาอาการของโรค ซึ่งยาจะมีผลต่อการรักษาโรคมามากหรือน้อยนั้น ขึ้นอยู่กับค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) กล่าวคือเป็นค่าที่บ่งบอกถึงปริมาณของยาในส่วนของที่สามารถเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตในร่างกายของผู้ป่วยได้ด้วยการนำยาเข้าสู่ร่างกายโดยการบริโภคซึ่งมีกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการนำส่งยา คือ การละลายและการดูดซึม โดยปริมาณของยาที่ถูกดูดซึมจะถูกกำหนดด้วยขั้นตอนการละลายและการแพร่ของยา เพราะฉะนั้นการพัฒนาทำให้มีคุณภาพที่ดี คือการทำให้ยาละลายและดูดซึมได้เร็ว ยาจึงสามารถทำการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เนื่องจากยาที่ใช้ในการรักษาโรคบางชนิดมีความสามารถในการละลายน้อย มีประสิทธิภาพทางการรักษาต่ำ ต้องบริโภคนำยาเข้าสู่ร่างกายในปริมาณมากเพื่อให้ผลทางการรักษา ทำให้อาจเกิดผลข้างเคียงต่อร่างกายได้ ดังนั้นจำเป็นต้องมีกระบวนการในการพัฒนาปรับปรุง เพื่อเพิ่มคุณภาพและประสิทธิภาพและลดความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ซึ่งในอุตสาหกรรมการผลิตยาได้มีการคิดค้นวิธีการ เพื่อช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายของยาด้วยการปรับปรุงคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี โดยวิธีทางกายภาพสามารถทำได้โดยการเพิ่มพื้นที่ผิวของอนุภาคยา หรือการลดขนาดอนุภาค ตัวอย่างเช่น วิธี Spray drying, Emulsion-solvent extraction และ Ball milling เป็นต้น ส่วนการปรับปรุงคุณสมบัติ โดยวิธีทางเคมี เช่น การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (Complexation) การใช้ตัวทำละลายร่วม (Co-Solvent) การปรับ pH ของสารละลาย และการใช้สารลดแรงตึงผิว (Micellar Solubilization) เป็นต้น

อุตสาหกรรมการผลิตยาในปัจจุบันได้มีการคิดค้นและพัฒนาเครื่องมือ อุปกรณ์ และกระบวนการผลิตที่ทันสมัยอย่างต่อเนื่อง ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต (Dense gas) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่นิยมนำมาประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิต เนื่องจากของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตมีคุณสมบัติต่างๆ อยู่ระหว่างของเหลวและก๊าซ เช่น ความหนาแน่น (Density) ความหนืด (Viscosity) และความสามารถในการแพร่ (Diffusivity) จึงได้มีการประยุกต์ใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตในการลดขนาดของยาเพื่อเพิ่มอัตราการละลายของยา นอกจากนี้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต ยังสามารถนำมาใช้ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยากับพอลิเมอร์ โดยในงานวิจัยนี้สนใจวิธีการแทรกตัวยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำเข้าสู่รูพรุนของพอลิเมอร์

ยาที่ใช้ศึกษาในงานวิจัยนี้ คือ ตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซล (Sulfamethoxazole) เป็นยาปฏิชีวนะชนิดหนึ่ง ใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ซึ่งตัวยานี้มีความสามารถในการละลายน้ำและความสามารถในการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ต่ำ ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาไม่ดี และพบว่าตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลนั้นมีผลข้างเคียงต่อร่างกายที่รุนแรงและมีความเป็นพิษสูง จึงได้มีการวิจัยเพื่อศึกษาหากระบวนการที่จะเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซล

สำหรับพอลิเมอร์ที่เลือกใช้ในงานวิจัยนี้ คือ ไคโตซาน (Chitosan) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่เกิดขึ้นได้เองตามธรรมชาติ พบได้ทั่วไปในพืชและสัตว์ มีคุณสมบัติที่เข้ากันได้กับร่างกายมนุษย์ (Biocompatible) และละลายตัว

ได้ทางชีวภาพ (Biodegradable) ไม่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อมและพบว่าโคโตซานเป็นพอลิเมอร์ที่นิยมในอุตสาหกรรมอาหารและยา

โดยงานวิจัยนี้มุ่งเน้นศึกษาการเพิ่มอัตราการละลายของยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซล โดยการนำยาไปแทรกตัวในรูพรุนของโคโตซานด้วยการใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต ซึ่งจะศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณยาที่แทรกตัวและอัตราการละลายของยา ได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลายยาอิมัลชัน อุณหภูมิที่ใช้ในการทดลอง และชนิดของตัวทำละลายของยา

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซล (SMX) โดยการแทรกตัวยา SMX เข้าสู่รูพรุนของแผ่นฟิล์มโคโตซาน โดยใช้กระบวนการ GAS
2. เพื่อทราบถึงอิทธิพลของตัวแปรต่างๆ ได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลายยาอิมัลชัน อุณหภูมิในการทดลอง และชนิดของตัวทำละลายที่มีผลต่อปริมาณยาที่แทรกตัวและอัตราการละลายของยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซล
3. เพื่อศึกษาหาสภาวะที่สามารถนำยาไปแทรกตัวในรูพรุนของโคโตซานฟิล์ม เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มี %Drug content มากที่สุด
4. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการละลายของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการ GAS กับยาก่อนผ่านกระบวนการ GAS

### ขอบเขตของงานวิจัย

งานวิจัยนี้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณยาที่แทรกตัวในรูพรุนของโคโตซานและอัตราการละลายของยา โดยการนำยาเข้าไปแทรกตัวในรูพรุนของแผ่นฟิล์มโคโตซานที่เตรียมได้จากกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายโดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ ซึ่งปัจจัยที่ศึกษามีดังนี้ ความเข้มข้นของสารละลายยา 25% 50% และ 75% ของความเข้มข้นที่จุดอิมัลชัน และทำการทดลองโดยใช้อุณหภูมิ 35 40 และ 45 องศาเซลเซียส และชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้ คือ เอทานอล เมทานอล และอะซิโตน

## อุปกรณ์ สารเคมีและวิธีการทดลอง

### อุปกรณ์และสารเคมี

1. เครื่องชั่งน้ำหนัก ทศนิยม 3 ตำแหน่ง (Ohaus Corp. Pine Brook, NJ, USA รุ่น AR3130)
2. ตู้อบ (ยี่ห้อ Memmert รุ่น 100-800)
3. ตู้ดูดความชื้น (จากบริษัท Thai Victory Company Limited)
4. Magnetic Stirrer (จากบริษัท IKA RCT Basic Safety Control)
5. เครื่อง Ultrasonic bath (จากบริษัท Mettler Electronics Crop รุ่น ME11)
6. ยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซล (ความบริสุทธิ์ 100% w/w จากบริษัท แบน เทรดิง)
7. คาร์บอนไดออกไซด์ (High Purity Grade จากบริษัท TIG)
8. เมทานอล (ความบริสุทธิ์ 99.9% จากบริษัท Carlo Erba)
9. เอทานอล (ความบริสุทธิ์ 99.8% จากบริษัท Carlo Erba)
10. อะซิโตน (ความบริสุทธิ์ 99.9% จากบริษัท Carlo Erba)
11. กรดอะซิติก (ความบริสุทธิ์ 99.7% จากบริษัท Carlo Erba)
12. โคโตนานชนิดเกล็ด (ชนิด Medium molecular weight จากบริษัท Aldrich Chemistry)
13. โซเดียมไฮดรอกไซด์แอนไฮดรัส (จากบริษัท Carlo Erba)
14. โพลีเอทิลีนไดโอดีโรเจนฟอสเฟต (จากบริษัท Carlo Erba)
15. กระจกกรองขนาด 5  $\mu\text{m}$  (จากบริษัท Vertical Chromatography)

### เครื่องมือวิเคราะห์

1. เครื่อง UV Spectrophotometer ยี่ห้อ Thermo Scientific รุ่น Genesys 10S UV-Vis Spectrophotometer
2. เครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC) ยี่ห้อ TA-instruments รุ่น SDT 2960
3. เครื่อง Scanning Electron Microscope (SEM) ยี่ห้อ JEOL รุ่น JSM-5600LV

## วิธีการทดลอง

### 1. การเตรียมแผ่นฟิล์มไคโตซาน

- 1.1 เตรียมไคโตซานบริสุทธิ์หนัก 1.7 กรัม ผสมกับกรดอะซิติก ปริมาตร 100 มิลลิลิตร ความเข้มข้น 2% โดยปริมาตร
- 1.2 เติมเอทานอลลงในสารละลายด้วยอัตราส่วนของสารละลายไคโตซานต่อเอทานอล เป็น 1:2 โดยปริมาตรเพื่อลดความหนืดของสารละลาย
- 1.3 นำสารละลายที่ได้ไปกวนกับเครื่อง Magnetic Stirrer โดยตั้งความเร็วในการหมุน 800 รอบต่อนาที เป็นเวลา 2-3 ชั่วโมง
- 1.4 กรองสารละลายด้วยตัวกรองไนลอนที่มีขนาด 5 ไมครอน
- 1.5 สารละลายที่กรองแล้วเทใส่จานเลี้ยงเชื้อ จากนั้นทิ้งไว้ให้แห้งที่อุณหภูมิห้อง
- 1.6 นำแผ่นฟิล์มที่ได้มาตัดให้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1.5 เซนติเมตร และแช่ใน 100% DI water เป็นเวลา 20 นาที
- 1.7 ทำการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายโดยลดปริมาณ DI water เป็น 80%, 60%, 40%, 20%, 10% และ 0% ตามลำดับ และเพิ่มปริมาณเอทานอลแทน ตามลำดับ โดยแต่ละครั้งแช่ทิ้งไว้ 20 นาที
- 1.8 นำแผ่นฟิล์มไคโตซานแช่ในเอทานอลบริสุทธิ์ ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
- 1.9 เอาแผ่นฟิล์มออกจากตัวทำละลายเอทานอล พร้อมนำฟิล์มที่ได้ไปทำการทดลองต่อโดยการนำยาไปแทรกตัวในรูพรุนของไคโตซานฟิล์ม

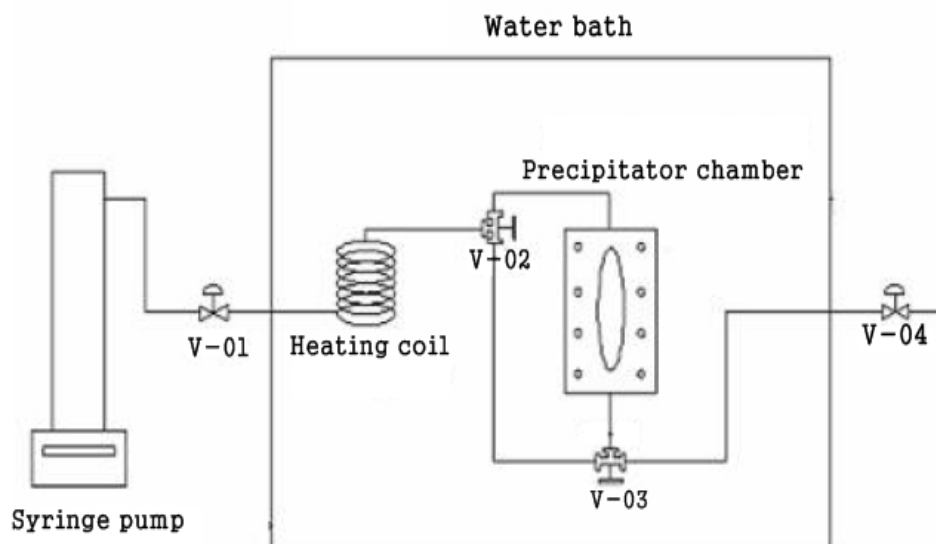
### 2. การหา Threshold pressure ของแต่ละความเข้มข้นของสารละลายยา

- 2.1 ประกอบเครื่องมือดังแสดงในภาพที่ 1
- 2.2 ฉีดสารละลายยาที่เตรียมไว้ลงใน Precipitator chamber ปริมาตร 15 มิลลิลิตร
- 2.3 ควบคุมอุณหภูมิโดยใช้ heater เป็นตัวให้ความร้อนกับน้ำที่บรรจุอยู่ใน water bath
- 2.4 ตรวจสอบรอยรั่วและทิศทางไหลของคาร์บอนไดออกไซด์ โดยเปิดวาล์ว V-2 ให้ทิศทางไหลลงด้านล่าง เปิดวาล์ว V-3 ให้ทิศทางไหลเข้าด้านล่างของ Precipitator chamber
- 2.5 เมื่ออุณหภูมิได้ตามต้องการแล้ว จึงเริ่มกระบวนการโดยเปิดวาล์ว V-1 เพื่อให้คาร์บอนไดออกไซด์ไหลเข้า Precipitator chamber ด้วยอัตราการไหล 10 มิลลิลิตรต่อนาที
- 2.6 คาร์บอนไดออกไซด์จะสัมผัสกับสารละลายยา สังเกตการเกิดผลึกของอนุภาคพร้อมกับบันทึกค่าความดันนั้น ความดันที่ได้คือ Threshold pressure ของสารละลายยาที่ความเข้มข้นนั้น

### 3. การนำยาเข้าไปแทรกตัวในรูปพรมไคโตซาน

- 3.1 ประกอบเครื่องมือดังแสดงในภาพที่ 1
- 3.2 ใส่ฟิล์มไคโตซานขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1.7 เซนติเมตร ปริมาณ 0.9 กรัม ลงใน Precipitation chamber
- 3.3 ฉีดสารละลายยาที่เตรียมไว้ปริมาตร 15 มิลลิลิตร ลงใน Precipitation chamber
- 3.4 ควบคุมอุณหภูมิโดยใช้ heater เป็นตัวให้ความร้อนกับน้ำที่บรรจุอยู่ใน water bath
- 3.5 ตรวจสอบรอยรั่วและทิศทางการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์ โดยเปิดวาล์ว V-2 ให้ทิศทางการไหลลงด้านล่าง เปิดวาล์ว V-3 ให้ทิศทางการไหลเข้าด้านล่างของ Precipitator chamber
- 3.6 เริ่มกระบวนการโดยเปิดวาล์ว V-1 เพื่อให้คาร์บอนไดออกไซด์ไหลเข้า Precipitation chamber ด้วยอัตราการไหล 10 มิลลิลิตรต่อนาที
- 3.7 เพิ่มความดันจนถึงค่าความดันที่น้อยกว่า Threshold pressure ของสารละลายยา 5 บาร์ จากนั้นทำการแยกกระบอกทิ้งให้คาร์บอนไดออกไซด์แทรกตัวเข้าสู่ฟิล์มไคโตซานเป็นเวลา 1 ชั่วโมง
- 3.8 ล้างตัวทำละลายออกจาก Precipitation chamber เพื่อป้องกันไม่ให้น้ำละลายกลับไปในตัวทำละลาย โดยเปลี่ยนทิศทางการไหลของวาล์ว V-2 และ V-3 ให้คาร์บอนไดออกไซด์ไหลจากด้านบนของ Precipitation chamber ลงด้านล่าง และเปิดวาล์ว V-4 เพื่อให้คาร์บอนไดออกไซด์และตัวทำละลายออกจากระบบ ขั้นตอนนี้ใช้คาร์บอนไดออกไซด์ 80 มิลลิลิตรในการล้าง และใช้เวลา 2 ชั่วโมง
- 3.9 ลดความดันในระบบเพื่อให้ความดันในระบบเป็นความดันบรรยากาศ
- 3.10 เก็บตัวอย่างจาก Precipitation chamber แล้วนำมาวิเคราะห์ผล

โดยลักษณะของอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลองด้วยเทคนิค GAS แสดงดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แผนภาพอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลองด้วยเทคนิค GAS

#### 4. การวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimeter (DSC)

การวิเคราะห์ด้วย Differential Scanning Calorimeter (DSC) จะใช้คุณสมบัติของจุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของสาร สารที่ใช้ในการทดสอบจะถูกให้ความร้อนอย่างต่อเนื่องด้วยอัตราคงที่ โดยในการวิเคราะห์จะใช้ก๊าซไนโตรเจน ( $N_2$ ) ไหลผ่านตลอดจนถึงอุณหภูมิที่ตั้งไว้ เครื่องจะแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการให้ความร้อน (Heat flow) และอุณหภูมิ ข้อมูลจาก DSC สามารถนำมาวิเคราะห์หาจุดหลอมเหลวและพลังงานในการหลอมเหลว (Heat of Melting,  $\Delta H_m$ ) ได้ ซึ่งขั้นตอนในการวิเคราะห์ด้วย DSC มีดังนี้

- 4.1 ใส่สารตัวอย่างในถ้วยวิเคราะห์ขนาดเล็ก
- 4.2 วางถ้วยที่มีเย็บกับถ้วยข้างอิงลงในเครื่อง DSC
- 4.3 ตรวจสอบทิศทางการไหลของก๊าซ หลังจากนั้นเปิดก๊าซไนโตรเจน ( $N_2$ ) ไหลผ่านด้วยอัตราการไหลคงที่ที่ 120 มิลลิลิตรต่อนาที
- 4.4 ตั้งอุณหภูมิไว้ที่ 250 องศาเซลเซียสและอัตราการให้ความร้อน 5 องศาเซลเซียสต่อนาที
- 4.5 รอจนถึงอุณหภูมิที่ตั้งไว้คือ 250 องศาเซลเซียสจากนั้นเครื่องจะหยุดให้ความร้อนและระบายความร้อน
- 4.6 อุณหภูมิของเครื่องจะลดลง รอจนอุณหภูมิลดลงจนถึงอุณหภูมิต่ำ
- 4.7 ทำการวิเคราะห์เส้นกราฟที่ได้ เพื่อวิเคราะห์หาจุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลว ( $\Delta H_m$ )

## 5. การวิเคราะห์ด้วย Scanning Electron Microscopy (SEM)

ในการวิเคราะห์ด้วย Scanning Electron Microscopy (SEM) จะนำสารตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์มาทำการเคลือบทองคำก่อน แล้วจึงนำไปทดสอบด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscopy เพื่อวิเคราะห์ขนาดและรูปร่างของอนุภาค

## 6. การวิเคราะห์หาปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%Drug content)

ในงานวิจัยนี้ นำผลิตภัณฑ์ที่เตรียมได้มาแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามลักษณะของความขุ่น แล้วทำการหาปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ของแต่ละกลุ่ม โดยมีขั้นตอนดังต่อไปนี้

6.1 ชั่งผลิตภัณฑ์ทั้ง 2 กลุ่ม แล้วบันทึกน้ำหนักไว้

6.2 นำผลิตภัณฑ์ที่ได้ทั้ง 2 กลุ่ม ละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ปริมาณกลุ่มละ 100 มิลลิลิตร ทำการ sonicate ในเครื่อง ultrasonic ประมาณ 4 ชั่วโมง

6.3 ทำการเจือจางโดยการดูดสารละลายมา 1 มิลลิลิตร แล้วเติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ปริมาณ 50 มิลลิลิตร

6.4 นำสารละลายที่เจือจางแล้ว มาวัดค่าการดูดกลืนแสง (Absorbance) ด้วยเครื่อง UV-spectrometer ที่ความยาวคลื่น 261 นาโนเมตร

6.5 คำนวณค่า %Drug content ได้จากอัตราส่วนมวลของยาในผลิตภัณฑ์ต่อมวลทั้งหมดของผลิตภัณฑ์ ซึ่งสามารถคำนวณได้ตามสมการดังนี้

$$\% \text{ Drug content} = \frac{\text{mass of drug in the product}}{\text{Total mass of the product}} \times 100 \%$$

## 7. การวิเคราะห์อัตราการละลายของยาด้วยวิธี Dissolution test

ขั้นตอนในการทดลอง Dissolution test มีดังนี้

7.1 สร้าง Calibration curve สำหรับการวิเคราะห์อัตราการละลายของยา โดยนำยา ซัลฟาเม็ทท็อกซาโซลละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4

7.2 กวนสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ปริมาตร 900 มิลลิลิตร โดยใช้เครื่อง Magnetic stirrer ด้วยความเร็ว 200 รอบต่อนาที พร้อมทั้งควบคุมอุณหภูมิให้คงที่ที่ 37 °C เพื่อจำลองสภาพร่างกายของมนุษย์ แสดงดังภาพที่ 2

7.3 เทยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซล 20 มิลลิกรัมลงในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 7.4 ที่เตรียมไว้ในข้อ 8.2

7.4 ใช้เข็มฉีดยาดูดสารละลายยาในข้อ 7.2 มา 5 มิลลิลิตร ในนาที่ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 180 และ 240 นาที ตามลำดับ และทำการกรองสารละลายด้วยตัวกรองขนาด 0.45 ไมโครเมตร

7.5 เก็บตัวอย่างสารละลายยาที่เตรียมในข้อ 7.4 มาเจือจางด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ โดยทำการเจือจางเป็น 5 เท่า จากนั้นนำสารละลายที่เจือจางแล้วไปทำการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง UV Spectrophotometer เพื่อหาค่าการดูดกลืนแสง แล้วนำไปเทียบหาความเข้มข้นของสารละลายยากับ Calibration curve

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

7.7 ทำการทดลองซ้ำ โดยเปลี่ยนจากยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซลที่ยังไม่ผ่านกระบวนการ GAS เป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้ และของผสมทางกายภาพระหว่างยากับโคโตะซานฟิล์ม โดยกำหนดให้ผลิตภัณฑ์และของผสมทางกายภาพมีปริมาณยาอยู่ 20 มิลลิกรัม



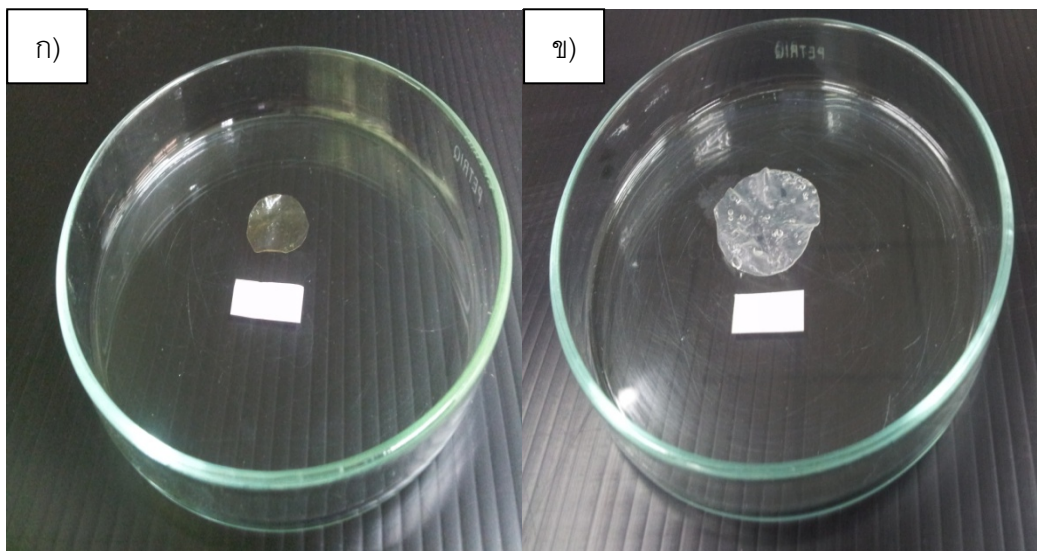
ภาพที่ 2 แผนภาพอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง Dissolution test

## ผลและวิจารณ์

งานวิจัยนี้ทำการศึกษากาการแทรกตัวยาซัลฟาเม็ททีอกซาโซลลงในรูพรุนของโคโตซานฟิล์ม โดยต้องการให้โครงสร้างของตัวยาที่แทรกตัวอยู่ในรูพรุนนั้นอยู่ในรูปของอัสติฐาน และเพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายของยาซัลฟาเม็ททีอกซาโซล โดยใช้โคโตซานฟิล์มที่ผ่านกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายกับเอทานอล กระบวนการแทรกตัวยาในรูพรุนของโคโตซาน จะใช้กระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS) ที่มีคาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย โดยงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาคผลของปัจจัยต่างๆ ที่มีต่อปริมาณยาที่แทรกตัวในรูพรุนของโคโตซานฟิล์ม ได้แก่ ชนิดของตัวทำละลาย อุณหภูมิ และความเข้มข้นของสารละลายยาอิมิตัว โดยที่ความเข้มข้นของสารละลายยาจะใช้ตามเปอร์เซ็นต์ ณ จุดอิมิตัวของสารละลายยาที่มีตัวทำละลาย ดังนี้ เอทานอล เมทานอล และอะซิโตน ซึ่งจุดอิมิตัวของสารละลายยาในเอทานอล เมทานอล และอะซิโตน มีค่า 0.6, 1.6 และ 5.0 กรัม ใน 20 มิลลิลิตรของตัวทำละลายอินทรีย์แต่ละชนิด ตามลำดับ และทำการศึกษากาการที่ช่วยให้ปริมาณยาแทรกตัวในรูพรุนได้มากที่สุด และนำผลิตภัณฑ์ที่สภาวะดังกล่าวมาทำการวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM) และทำการวิเคราะห์หา %Drug content และอัตราการละลาย (Dissolution rate) ด้วยเครื่อง UV Spectrometer แล้วทำการวิเคราะห์หาความเป็นผลึกและจุดหลอมเหลวของยาซัลฟาเม็ททีอกซาโซล ด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC)

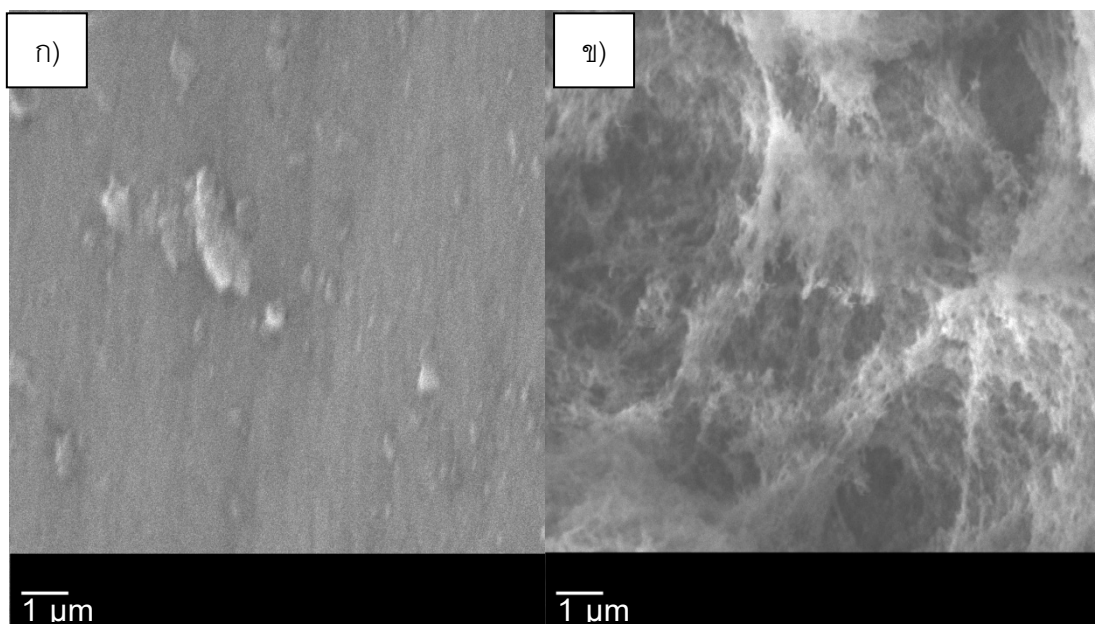
### 1. ผลการเตรียมโคโตซานฟิล์ม

งานวิจัยนี้โคโตซานฟิล์มที่ใช้จะอยู่ในรูปของแผ่นฟิล์ม ซึ่งเตรียมได้จากโคโตซานฟิล์มบริสุทธิ์ จากนั้นนำมาผ่านกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย (Solvent exchange) โดยใช้ตัวทำละลายเอทานอล ซึ่งโคโตซานฟิล์มก่อนและหลังผ่านกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย แสดงดังภาพที่ 3 จากรูปพบว่า โคโตซานฟิล์มก่อนผ่านกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย (ภาพที่ 3 ก)) จะมีลักษณะเป็นแผ่นฟิล์มบางและโปร่งใส เมื่อนำมาผ่านกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย แผ่นฟิล์มจะมีลักษณะคล้ายการบวมขึ้น และมีสีขุ่นขึ้น กลายเป็นแผ่นฟิล์มที่หนาและโปร่งแสง เนื่องจากในขั้นตอนของการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายจะนำแผ่นฟิล์มโคโตซานแช่ในน้ำ DI แล้วทำการเพิ่มปริมาณเอทานอลพร้อมทั้งลดปริมาณน้ำ DI ลง ทำให้เกิดการแทนที่ของน้ำ และตัวทำละลายเอทานอลในแผ่นฟิล์ม ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Chengdong *et al.* (2010) ซึ่งได้เตรียมแผ่นฟิล์มโคโตซานจากโคโตซานบริสุทธิ์และนำมาผ่านกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายกับเอทานอลพบว่า ได้เป็นแผ่นฟิล์มโคโตซานที่มีลักษณะสีขุ่น บวมขึ้น และมีความหนากว่าแผ่นฟิล์มก่อนผ่านกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย



**ภาพที่ 3** ไคโตซานฟิล์ม ก) ก่อนผ่านกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย ข) หลังผ่าน กระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย

จากนั้นนำไคโตซานฟิล์มมาผ่านกระบวนการ GAS โดยที่ไม่มีตัวยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซล โดยใช้สภาวะในการทดลองที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความดัน 25.5 บาร์ ในตัวทำละลายอะซิ-โตนปริมาตร 15 มิลลิลิตร และนำมาเปรียบเทียบกับแผ่นฟิล์มไคโตซานก่อนผ่านกระบวนการ GAS วิเคราะห์ด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM) ผลการวิเคราะห์แสดงได้ดังภาพที่ 4



**ภาพที่ 4** ภาพถ่ายแบบตัดขวางจากเครื่อง SEM ของแผ่นฟิล์มไคโตซาน ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS

จากภาพที่ 4 เมื่อทำการเปรียบเทียบภาพถ่าย SEM แบบตัดขวางของแผ่นฟิล์มไคโต-ซานก่อนผ่านกระบวนการ GAS และแผ่นฟิล์มไคโตซานหลังผ่านกระบวนการ GAS โดยที่ไม่มีตัวยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซลในระบบ พบว่า หลังผ่านกระบวนการ GAS แล้ว แผ่นฟิล์มไคโตซานเกิดเป็นรูพรุน ทำให้มีพื้นที่สำหรับให้ตัวยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซลเข้าไปแทรกตัวลงในรูพรุนดังกล่าวได้ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Chengdong *et al.* (2010) ที่ทำการทดลองโดยนำแผ่นฟิล์มไคโต-ซาน มาผ่านกระบวนการ GAS ในระบบที่มีเอทานอลแต่ไม่มียา และใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย ทำการทดลองที่สภาวะอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความดัน 150 บาร์ พบว่า เกิดเป็นรูพรุนภายในแผ่นฟิล์มไคโตซาน เมื่อเปรียบเทียบกับแผ่นฟิล์มไคโตซานก่อนผ่านกระบวนการ GAS ซึ่งพบว่า แผ่นฟิล์มไคโตซานเป็นแผ่นเรียบและไม่มีรูพรุน

## 2. ผลการหาความดันที่ยาตกผลึก (Threshold pressure)

งานวิจัยนี้ทำการทดลองแทรกตัวยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซลในรูพรุนของไคโตซานฟิล์ม โดยต้องการให้โครงสร้างของตัวยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซลที่แทรกตัวอยู่ในรูพรุนของไคโตซานฟิล์มนั้นอยู่ในรูปของอัสฐาน ซึ่งสามารถละลายได้ดีกว่าผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในรูปผลึก จากงานวิจัยของ Chengdong *et al.* (2010) พบว่าหากทำการตกผลึกยาที่ความดันสูงกว่า Threshold pressure ยาที่ตกตะกอนจะอยู่ในรูปผลึก ดังนั้นผู้วิจัยได้ทำการหาค่าความดันที่ยาตกผลึก (Threshold pressure) ของทุกสภาวะการทดลอง ผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่า Threshold pressure ของยาฆ่าฟอสเฟตที่ออกซาโซลที่สภาวะต่างๆ

ตัวทำละลาย	อุณหภูมิ (°C)	ความเข้มข้น (%Saturation)	Threshold pressure (bar)
เอทานอล	35	25	70
		50	62
		75	58
	40	25	73.5
		50	64
		75	60
	45	25	79
		50	73
		75	65
เมทานอล	35	25	68
		50	60
		75	49
	40	25	70
		50	63
		75	53
	45	25	76
		50	72
		75	57

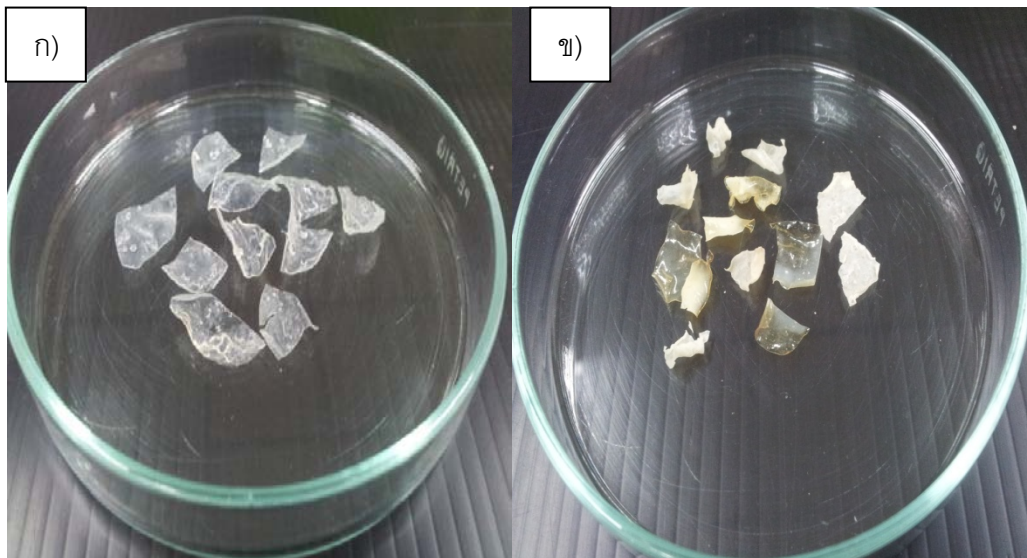
## ตารางที่ 1 (ต่อ)

ตัวทำละลาย	อุณหภูมิ (°C)	ความเข้มข้น (%Saturation)	Threshold pressure (bar)
อะซีโตน	35	25	42
		50	36
		75	30.5
	40	25	44
		50	38
		75	33
	45	25	47
		50	43
		75	36

เมื่อทราบค่าความดันที่ขาดผลึกแล้ว ในงานวิจัยนี้ได้ทำการแทรกตัวยาซัลฟาเมททีออกซาโซลเข้าสู่รูพรุนของไคโตซานฟิล์มโดยใช้ค่าความดันในการทดลองที่น้อยกว่าค่า Threshold pressure 5 บาร์เท่ากันทุกสภาวะ เพื่อต้องการให้ตัวยาซัลฟาเมททีออกซาโซลที่แทรกตัวอยู่ในผลิตภัณฑ์มีโครงสร้างเป็นอสังฐาน

### 3. ผลการแทรกตัวยาเข้าสู่รูพรุนของไคโตซานฟิล์ม

จากการทดลองการแทรกตัวยาซัลฟาเมททีออกซาโซลในรูพรุนของไคโตซานฟิล์มที่สภาวะต่างๆ ดังต่อไปนี้ ที่อุณหภูมิ 35, 40 และ 45 องศาเซลเซียส และความเข้มข้น 25, 50 และ 75 เปอร์เซ็นต์ของความอิ่มตัว ในตัวทำละลายเอทานอล เมทานอล และอะซีโตน โดยใช้กระบวนการ GAS ที่สภาวะต่างๆ ผลการทดลอง พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะที่คล้ายคลึงกันในทุกๆ สภาวะการทดลอง นั่นคือ หลังผ่านกระบวนการ GAS แล้วผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นแผ่นฟิล์มที่แข็งและมีสีขาวขุ่น แสดงดังภาพที่ 5



ภาพที่ 5 ไคโตซานฟิล์ม ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS

จากภาพที่ 5 เปรียบเทียบลักษณะของแผ่นฟิล์มก่อนผ่านกระบวนการ GAS กับแผ่นฟิล์มหลังผ่านกระบวนการ GAS มีลักษณะแตกต่างกัน เนื่องจากว่า หลังผ่านกระบวนการ GAS แล้ว ตัวทำละลายเอทานอล และน้ำจะถูกกำจัดออกจากแผ่นฟิล์ม ทำให้แผ่นฟิล์มมีลักษณะเป็นแผ่นบางลงและมีความแข็งมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Chengdong *et al.* (2010) ซึ่งได้นำไคโตซานฟิล์มที่เตรียมได้จากการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายมาทำการแทรกตัวยา Camptothecin และ Griseofulvin เข้าสู่รูพรุนของไคโตซานฟิล์ม โดยใช้กระบวนการ Gas anti-solvent (GAS) ผลที่ได้คือ แผ่นฟิล์มไคโตซานหลังผ่านกระบวนการ GAS จะมีลักษณะสีขาวขุ่นและมีความแข็งมากขึ้น

นอกจากนี้พบว่า ยาซัลฟาเม็ทท็อกซาโซลที่เข้าไปแทรกตัวมีการกระจายตัวในไคโตซานฟิล์มแต่ละแผ่นไม่สม่ำเสมอ โดยผลิตภัณฑ์ที่ได้หลังจากผ่านกระบวนการ GAS มีระดับความขุ่นที่ไม่เท่ากัน ดังแสดงในภาพที่



**ภาพที่ 6** ผลิตรภัณฑ์หลังจากกระบวนการ GAS

ดังนั้นจึงได้ทำการแบ่งผลิตรภัณฑ์ที่ผลิตได้ออกเป็น 2 กลุ่ม โดยแบ่งตามลักษณะของผลิตรภัณฑ์เป็นหลัก และทำการหาค่าปริมาณยาในผลิตรภัณฑ์ (%Drug content) ของผลิตรภัณฑ์แต่ละกลุ่ม และนำค่าที่ได้มาหาค่า %Drug content เฉลี่ยและค่าขอบเขต (Range) ซึ่งผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** การกระจายตัวของ %Drug content ที่สภาวะต่างๆ

ตัวทำละลาย	อุณหภูมิ (°C)	ความเข้มข้น (%SAT)	ลักษณะของโคโคซานฟิล์ม	%Drug content ของแต่ละกลุ่ม	%Drug content เฉลี่ย	ค่าขอบเขต (Range)
เอทานอล	35	25	ขุ่นมาก	10.12	10.29	0.35
			ขุ่นน้อย	10.47		
	50	50	ขุ่นมาก	14.66	16.12	2.93
			ขุ่นน้อย	17.59		
	75	75	ขุ่นมาก	22.10	21.14	1.92
			ขุ่นน้อย	20.18		

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ตัวทำ ละลาย	อุณหภูมิ (°C)	ความ เข้มข้น (%SAT)	ลักษณะของ โคโคซาน ฟิล์ม	%Drug content ของ แต่ละกลุ่ม	%Drug content เฉลี่ย	ค่าขอบเขต (Range)
เอทานอล	40	25	ขุ่นมาก	11.47	10.07	2.81
			ขุ่นน้อย	8.66		
		50	ขุ่นมาก	14.89	13.73	2.33
			ขุ่นน้อย	12.56		
		75	ขุ่นมาก	25.46	20.49	9.95
			ขุ่นน้อย	15.51		
	45	25	ขุ่นมาก	7.10	9.72	5.24
			ขุ่นน้อย	12.34		
		50	ขุ่นมาก	15.44	13.27	4.35
			ขุ่นน้อย	11.09		
		75	ขุ่นมาก	21.26	19.74	3.03
			ขุ่นน้อย	18.23		
เมทานอล	35	25	ขุ่นมาก	29.94	27.53	4.81
			ขุ่นน้อย	25.13		
		50	ขุ่นมาก	51.93	52.14	0.42
			ขุ่นน้อย	52.35		
		75	ขุ่นมาก	60.13	56.63	7.00
			ขุ่นน้อย	53.13		
	40	25	ขุ่นมาก	27.12	22.63	8.97
			ขุ่นน้อย	18.15		
		50	ขุ่นมาก	45.23	41.54	7.37
			ขุ่นน้อย	37.86		
		75	ขุ่นมาก	41.76	43.02	2.53
			ขุ่นน้อย	44.29		

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ตัวทำละลาย	อุณหภูมิ (°C)	ความเข้มข้น (%SAT)	ลักษณะของโคโคซานฟิล์ม	%Drug content ของแต่ละกลุ่ม	%Drug content เฉลี่ย	ค่าขอบเขต (Range)	
เมทานอล	45	25	ขุ่นมาก	19.93	20.35	0.85	
			ขุ่นน้อย	20.78			
		50	ขุ่นมาก	39.14	39.03	0.21	
			ขุ่นน้อย	38.93			
		75	ขุ่นมาก	39.82	40.41	1.17	
			ขุ่นน้อย	40.99			
อะซีโตน	35	25	ขุ่นมาก	45.49	44.27	2.45	
			ขุ่นน้อย	43.04			
		50	ขุ่นมาก	70.02	70.08	0.12	
			ขุ่นน้อย	70.14			
		75	ขุ่นมาก	75.82	75.27	1.10	
			ขุ่นน้อย	74.72			
		40	25	ขุ่นมาก	45.25	39.85	10.79
				ขุ่นน้อย	34.46		
			50	ขุ่นมาก	52.19	58.72	13.06
				ขุ่นน้อย	65.25		
		75	ขุ่นมาก	75.15	73.47	3.36	
			ขุ่นน้อย	71.79			
45	25	ขุ่นมาก	35.29	36.01	1.43		
		ขุ่นน้อย	36.72				
	50	ขุ่นมาก	44.52	47.39	5.73		
		ขุ่นน้อย	50.25				
	75	ขุ่นมาก	66.29	70.88	9.19		
		ขุ่นน้อย	75.48				

จากตารางที่ 2 เมื่อใช้ตัวทำละลายเอทานอล พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 75% ของความอิ่มตัว มีค่า %Drug content เฉลี่ยมากที่สุด เท่ากับ 21.14% และพบว่าที่สภาวะอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 75% ของความอิ่มตัว มีค่าขอบเขตของ %Drug content สูงสุด มีค่า

เท่ากับ 9.95 กล่าวคือ ที่สภาวะนี้มีปริมาณตัวยาซัลฟา-เม็ทท็อกซาโซลที่แทรกตัวอยู่ในแผ่นฟิล์มโคโตนานแตกต่างกันระหว่างกลุ่มมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับค่าขอบเขตของ %Drug content ของผลิตภัณฑ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 25% ของความอิมัตว์ มีค่าขอบเขตของ %Drug content น้อยที่สุด มีค่าเท่ากับ 0.35 กล่าวคือ ที่สภาวะนี้มีปริมาณตัวยาซัลฟา-เม็ทท็อกซาโซลที่แทรกตัวอยู่ในแผ่นฟิล์มโคโตนานใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มมากที่สุด

และเมื่อใช้ตัวทำละลายเมทานอล พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 75% ของความอิมัตว์ มีค่า %Drug content ที่มากที่สุด เท่ากับ 56.63% และพบว่า ค่าขอบเขตของ %Drug content ของผลิตภัณฑ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 25% ของความอิมัตว์มีค่าสูงสุดเท่ากับ 8.97 ส่วนสภาวะที่ให้ค่าขอบเขตน้อยที่สุด คือ ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 50% ของความอิมัตว์ ซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.21

นอกจากนี้เมื่อใช้ตัวทำละลายอะซิโตน พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 75% ของความอิมัตว์ มีค่า %Drug content ที่มากที่สุด เท่ากับ 75.27% และพบว่า ค่าขอบเขตของ %Drug content ของผลิตภัณฑ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 50% ของความอิมัตว์มีค่าสูงสุด เท่ากับ 13.06 ส่วนสภาวะที่ให้ค่าขอบเขตน้อยที่สุด คือ ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 50% ของความอิมัตว์ ซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.12

จากการศึกษาค่าขอบเขตของ %Drug content ของผลิตภัณฑ์ที่สภาวะต่างๆ พบว่า ลักษณะของแผ่นฟิล์มโคโตนานหลังผ่านการแทรกตัวยาโดยใช้กระบวนการ GAS นั้นไม่ได้บ่งบอกถึงปริมาณยาที่แทรกตัวในรูพรุนของแผ่นฟิล์ม เนื่องจากค่า %Drug content ของแต่ละกลุ่มนั้น ลักษณะของโคโตนานฟิล์มที่ขุ่นมากในบางการทดลองให้ค่า %Drug content มากกว่าโคโตนานฟิล์มที่ขุ่นน้อย แต่ในบางการทดลองให้ค่า %Drug content ที่น้อยกว่า

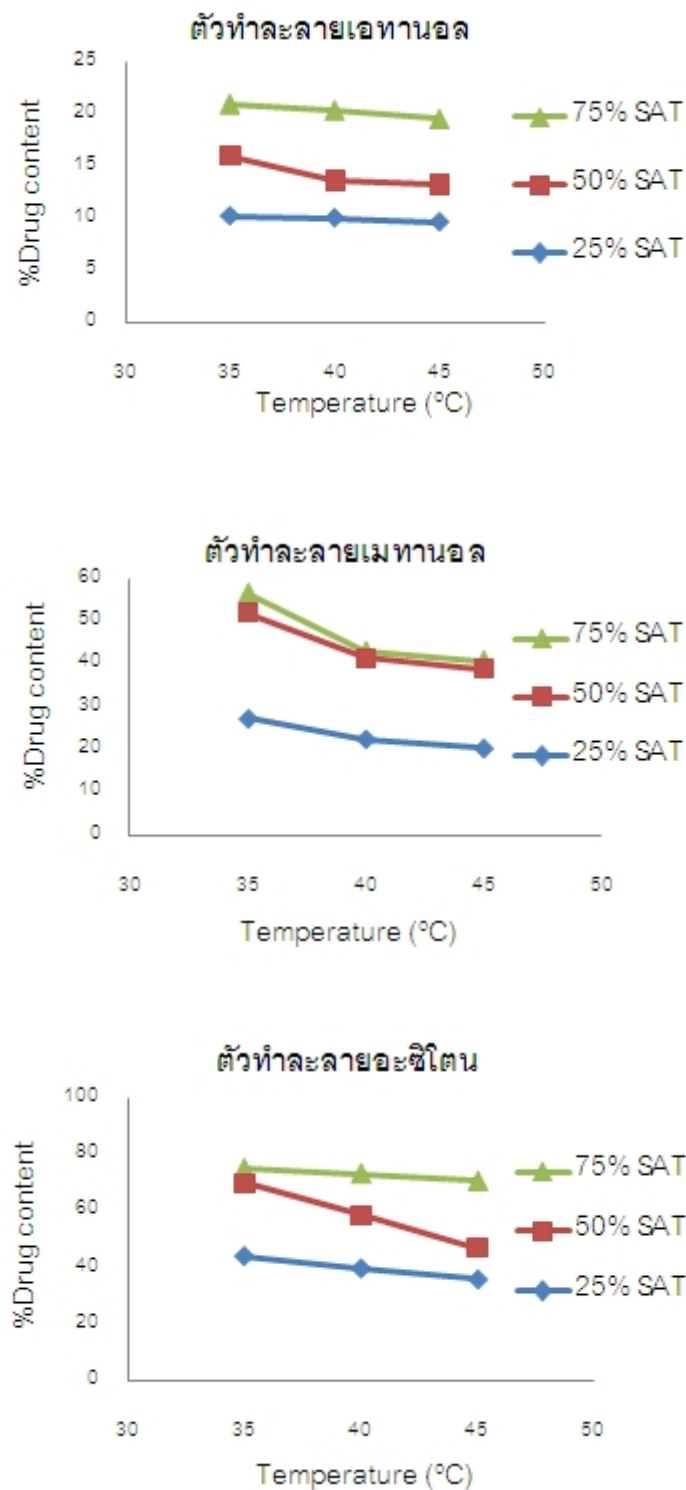
#### 4. ผลของปัจจัยต่างๆ ที่มีอิทธิพลต่อปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%Drug content)

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษปัจจัยต่างๆ ที่มีอิทธิพลต่อปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%Drug content) ได้แก่ อุณหภูมิที่ใช้ในการทดลอง ผลของความเข้มข้นของสารละลายยาอิมัตว์ และชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์

##### 4.1 ผลของอุณหภูมิ

ในการศึกษาผลของอุณหภูมิที่มีต่อปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%Drug content) ได้ทำการศึกษาที่อุณหภูมิ 35, 40 และ 45 องศาเซลเซียส ในตัวทำละลายอินทรีย์ทั้ง 3 ชนิด คือ เอทานอล เมทานอล และอะซิโตน

จากนั้นนำผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS มาวิเคราะห์ด้วยเครื่อง UV Spectrophotometer เพื่อหา %Drug content (ตารางที่ 2) ผลการทดลองสามารถแสดงได้ดังภาพที่ 7

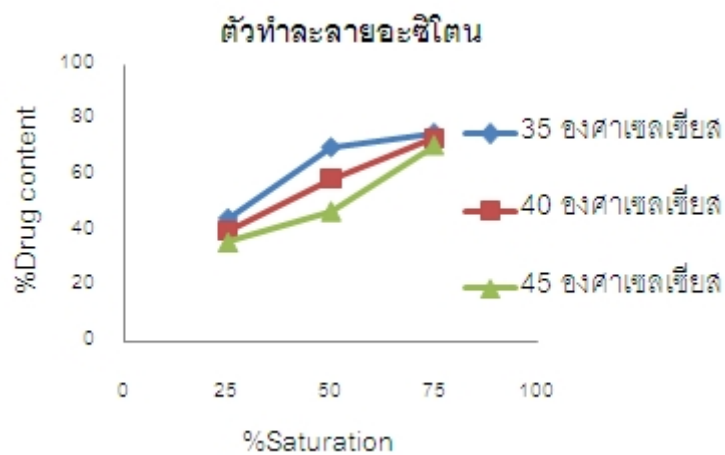
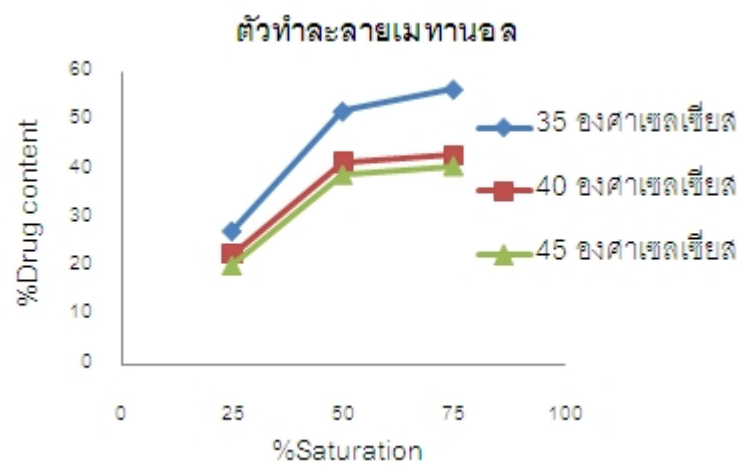
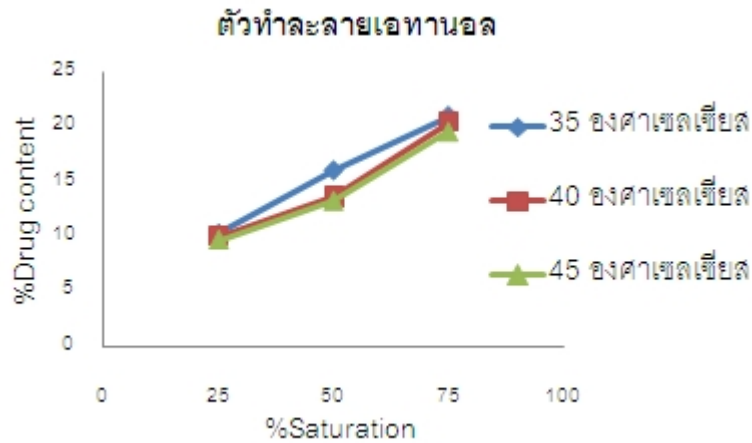


**ภาพที่ 7** ความสัมพันธ์ระหว่าง %Drug content กับอุณหภูมิ ที่ความเข้มข้นของสารละลายยาอิมตัวต่างๆ ในตัวทำละลายอินทรีย์ 3 ชนิด คือ เอทานอล เมทานอล และอะซิโตน

เมื่อพิจารณาภาพที่ 7 พบว่า ที่ความเข้มข้นของสารละลายยาเท่ากันในตัวทำละลายอินทรีย์ทั้ง 3 ชนิด ค่า %Drug content มีค่าลดลงเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น กล่าวคือ ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ค่า %Drug content มีค่ามากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบที่ความเข้มข้นของสารละลายยาอิมัตวเท่ากัน ทั้งนี้เป็นเพราะความสามารถในการละลายของตัวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลจะเปลี่ยนแปลงไปตามอุณหภูมิที่เปลี่ยน นั่นคือเมื่ออุณหภูมิมียุ่ค่าสูงขึ้น จะทำให้ตัวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ได้มากขึ้น นอกจากนี้พบว่า เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น จะทำให้ความดันไอของตัวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลมีค่าเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ยามีโอกาสละลายในคาร์บอนไดออกไซด์ได้มากขึ้น ดังนั้นในขั้นตอนการล้างผลิตภัณฑ์ด้วยคาร์บอนไดออกไซด์ ตัวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลที่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์และคาร์บอนไดออกไซด์จะถูกชะล้างออกไปได้มากขึ้น ส่งผลให้ %Drug content มีค่าลดลง เมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น ซึ่งผลการทดลองนี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ ศิวพร (2555) ที่ศึกษาการลดขนาดตัวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลและผลิตภัณฑ์ค่อมพอลิسترระหว่างยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลกับพอลิเมอร์ PVP K30 โดยใช้กระบวนการ GAS พบว่า เมื่อเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้ความสามารถในการละลายของตัวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลในตัวทำละลายอินทรีย์มีค่ามากขึ้น เกิดการอิมัตวที่ยังยวดได้ช้ากว่าที่อุณหภูมิต่ำ ส่งผลให้ค่า Threshold pressure มีค่าสูงขึ้น เมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น

#### 4.2 ผลของความเข้มข้นของสารละลายยาอิมัตว

ในการศึกษาผลของความเข้มข้นของสารละลายยาที่มีต่อปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%Drug content) ได้ทำการศึกษาที่ความเข้มข้นของสารละลายยา 25, 50 และ 75 เปอร์เซ็นต์ของความอิมัตวในตัวทำละลายอินทรีย์ทั้ง 3 ชนิด คือ เอทานอล เมทานอล และอะซิโตน จากนั้นนำผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้มาวิเคราะห์ด้วยเครื่อง UV Spectrophotometer เพื่อหา %Drug content (ตารางที่ 2) ผลการทดลองสามารถแสดงได้ดังภาพที่

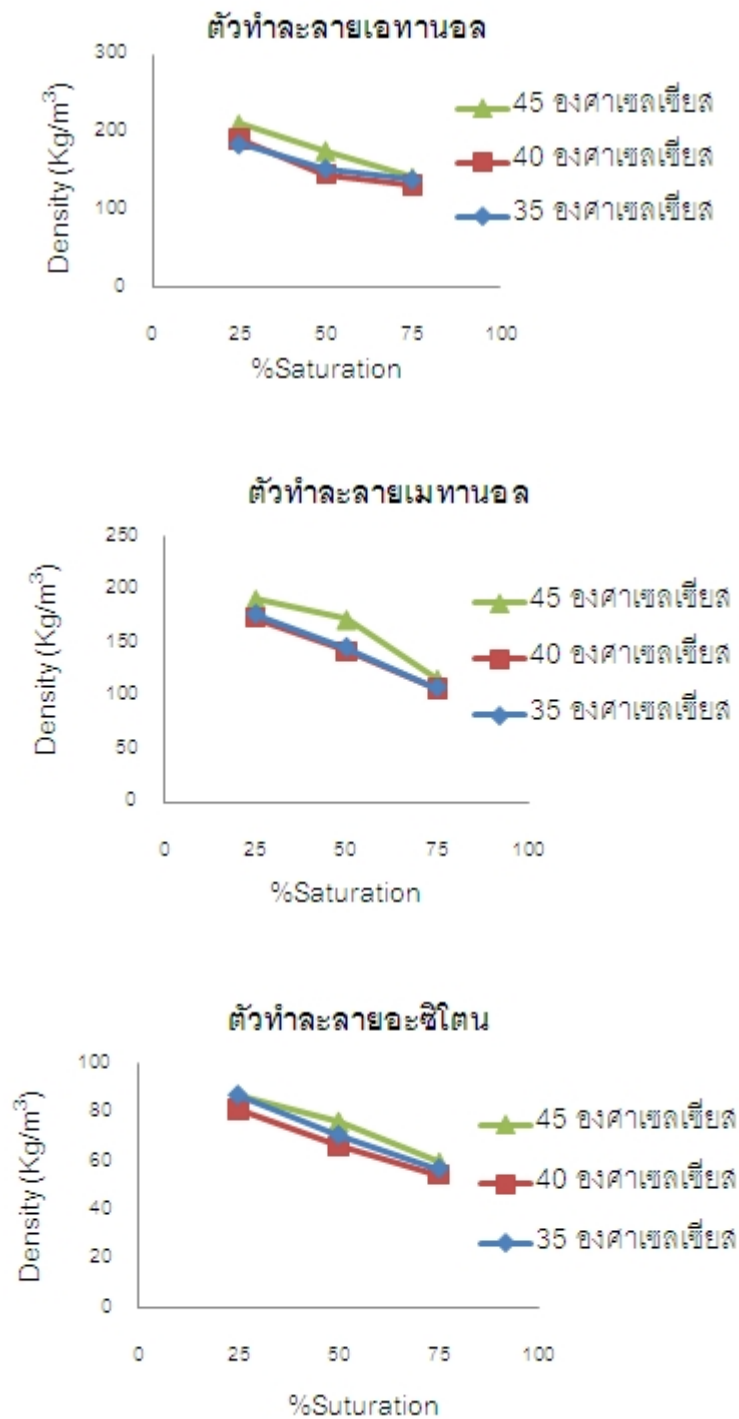


**ภาพที่ 8** ความสัมพันธ์ระหว่าง %Drug content กับความเข้มข้นของสารละลายยาอิมตัว ที่อุณหภูมิต่างๆ ในตัวทำละลายอินทรีย์ 3 ชนิด คือ เอทานอล เมทานอล อะซิโตน

จากภาพที่ 8 พบว่า ในตัวทำละลายอินทรีย์ทั้ง 3 ชนิด คือ เอทานอล เมทานอล และอะซิโตน ที่อุณหภูมิของสารละลายยาเท่ากัน ค่า %Drug content มีค่าเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของสารละลายยา กล่าวคือ ที่ความเข้มข้นของสารละลายยาสูง ปริมาณยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลที่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ต่างๆ จะมีปริมาณมาก (ภาคผนวก ก) จึงทำให้มีปริมาณยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลเข้าไปแทรกตัวในรูพรุน ไคโตซานมากขึ้น ส่งผลให้มีค่า %Drug content เพิ่มขึ้น

นอกจากนี้พบว่า การเพิ่มเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นอิมิตัวของสารละลายยา ทำให้ความดันที่ใช้ในกระบวนการ GAS มีค่าลดลง ดังแสดงในตารางที่ 1 และเนื่องจากการที่ความดันลดลง ทำให้ความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์มีค่าลดลงด้วย ภาพที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์กับเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นอิมิตัวของสารละลายยา โดยข้อมูลค่าความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิกับความดันต่างๆ ได้มาจาก Peace software online และเนื่องจากว่าค่าความเข้มข้นของสารละลายยามากขึ้นจะทำให้เกิดสภาวะอิมิตัวยิ่งยวดได้เร็วกว่าที่ความเข้มข้นของสารละลายยาน้อย ทำให้เกิดการตกผลึกที่เร็วกว่า ดังนั้น เมื่อเพิ่มเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นอิมิตัวของสารละลายยา ส่งผลให้ค่า Threshold pressure มีค่าที่ต่ำกว่า นอกจากนี้พบว่า ความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์จะแปรผันตรงกับความสามารถในการทำละลาย นั่นคือ ความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์มีค่าต่ำ จะทำให้คาร์บอนไดออกไซด์ทำละลายตัวยาสัลฟาเมทาท็อกซาโซลได้น้อยลง ส่งผลให้ในขั้นตอนการล้างผลิตภัณฑ์เพื่อกำจัด ตัวทำละลายอินทรีย์ ตัวยาคือที่แทรกตัวอยู่ในรูพรุนจะถูกชะล้างออกไปน้อยกว่า ส่งผลให้ %Drug content มีค่าเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นอิมิตัวของสารละลายยาเพิ่มขึ้น

ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ ลูติมา (2553) ซึ่งได้ศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา Mefenamic acid กับพอลิเมอร์ PEG 4000 ด้วยเทคนิค GAS โดยใช้ อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส พบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของยา MEF จาก 1.5 เป็น 2.5 โดยน้ำหนัก ส่งผลให้ความดันในการตกผลึกมีค่าลดลงจาก 51.8 บาร์ เป็น 45.5 บาร์ ตามลำดับ

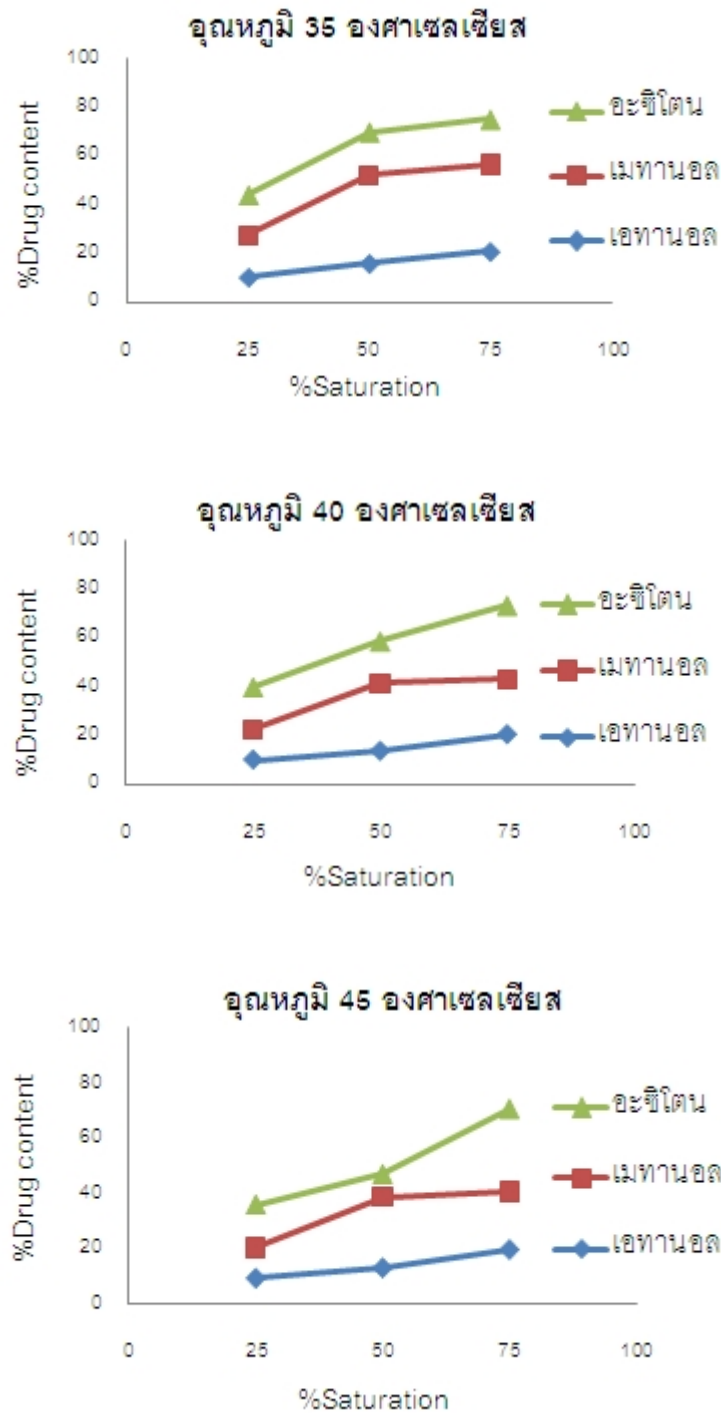


**ภาพที่ 9** ความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์กับความเข้มข้นของสารละลายยา ที่อุณหภูมิต่างๆ ในตัวทำละลายอินทรีย์ 3 ชนิด คือ เอทานอล เมทานอล อะซิโตน

#### 4.3 ผลของชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์

ชนิดของตัวทำละลายมีผลต่อความสามารถในการละลายของยาซัลฟาเมทโทกซาโซล และการขยายตัวเชิงปริมาตรของตัวทำละลายอินทรีย์เมื่อสัมผัสกับคาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต ในงานวิจัยนี้เลือกใช้ตัวทำละลายอินทรีย์เอทานอล เมทานอล และอะซิโตน โดยที่อะซิโตนสามารถทำละลายยาซัลฟาเมทโทกซาโซลได้ดีที่สุด ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 10 พบว่า ชนิดของตัวทำละลายอะซิโตน จะให้ค่า %Drug content ที่มากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับตัวทำละลายเอทานอลและเมทานอลในทุกๆ อุณหภูมิ และทุกๆ ความเข้มข้นของสารละลายยาอิมตัว เนื่องจากว่า ค่าความดันที่ขาดผลึก (Threshold pressure) ของตัวทำละลายอะซิโตนมีค่าน้อยที่สุด รองลงมาคือ เมทานอล และเอทานอล ตามลำดับ (จากตารางที่ 1) เมื่อความดันที่ใช้ในการทดลองมีค่าต่ำ จึงทำให้ความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์มีค่าต่ำลง ดังนั้นในขั้นตอนของการล้างผลิตภัณฑ์ ตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลจึงถูกชะล้างออกไปน้อยกว่า ทำให้มีปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ที่มากกว่า

ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาผลิตภัณฑ์หลังผ่านกระบวนการ GAS และนำมาเปรียบเทียบกับการใช้สภาวะในการทดลองอื่นๆ โดยใช้ปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%Drug content) ในการเปรียบเทียบ และจากการวิเคราะห์ผลของปัจจัยต่างๆ ที่มีอิทธิพลต่อ %Drug content ในช่วงแรก พบว่า การทดลองที่สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 75% ของความอิมตัว ในตัวทำละลายอะซิโตน ให้ %Drug content สูงที่สุดเท่ากับ 75.27% (จากตารางที่ 2) โดยที่สภาวะดังกล่าวผลิตภัณฑ์ถูกล้างด้วยปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ 80 มิลลิลิตร ที่ความดัน 25.5 บาร์ และเนื่องจากการล้างมีผลต่อการชะยาออกจากผลิตภัณฑ์ ดังนั้นการศึกษผลการทดลองในส่วนนี้จึงทำการศึกษาผลของปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ที่ใช้ล้างผลิตภัณฑ์ และผลของความดันที่ใช้ในการทดลองเทคนิค GAS รวมถึงเปรียบเทียบระหว่างเทคนิค GAS กับเทคนิคการจุ่มด้วย ซึ่งผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 3



ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่าง %Drug content กับความเข้มข้นของสารละลายยา ของตัวทำละลายชนิดต่างๆ ที่อุณหภูมิต่อไปนี้ คือ 35, 40 และ 45 องศาเซลเซียส

### ตารางที่ 3 ค่า %Drug content ที่สภาวะต่างๆ

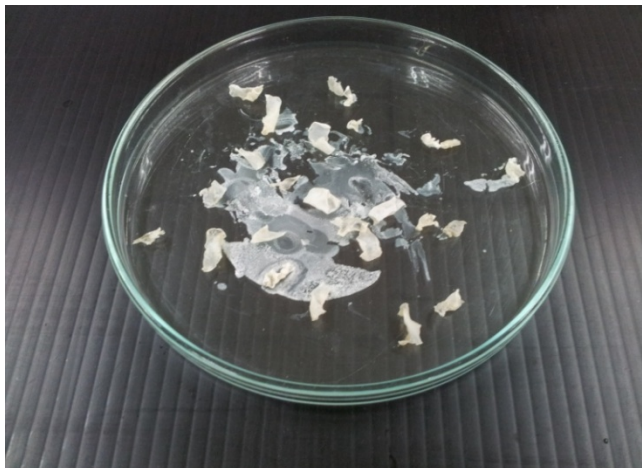
อุณหภูมิ (°C)	ความเข้มข้นของ สารละลายยา อิ่มตัว (%)	Threshold pressure (bar)	Operating pressure (bar)	ปริมาณการ ล้าง (mL)	ปริมาณยาใน ผลิตภัณฑ์ (%)
35	75	30.5	25.5	80	75.27
35	75	30.5	90	80	61.19
35	75	30.5	25.5	180	72.36
ห้อง	75	-	1	-	55.47

### 5. ผลของความดันที่ใช้ในกระบวนการ GAS

เมื่อทำการเปรียบเทียบปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%Drug content) ระหว่าง ผลิตภัณฑ์ที่มี %Drug content มากที่สุด นั่นคือ ที่สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 75% ในตัวทำละลายอะซิโตน เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่ใช้สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 75% ในตัวทำละลายอะซิโตน แต่ใช้ความดันในการทดลองเป็น 90 บาร์ ซึ่งเป็นความดันที่สูงกว่า Threshold pressure ผลการทดลองที่ได้ แสดงในตารางที่ 7 ซึ่งพบว่า %Drug content ของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันเกิน Threshold pressure มีค่าเท่ากับ 61.19% ซึ่งมีค่าน้อยกว่าผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันเกิน Threshold pressure ทำให้ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลตกผลึกทั้งหมด และมีตัวยาบางส่วนตกผลึกออกมาเกาะตาม Precipitation chamber และพื้นผิวของแผ่นฟิล์มไคโตซาน ซึ่งยาส่วนนี้จะไม่เข้าไปแทรกตัวในรูพรุนของแผ่นฟิล์ม ทำให้มี %Drug content ที่ต่ำกว่าผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure

### 6. ผลการเปรียบเทียบระหว่างเทคนิค GAS กับเทคนิคการจุ่มขุ่ม

เมื่อทำการศึกษาผลการเปรียบเทียบระหว่างเทคนิคที่ใช้ในการทดลอง นั่นคือเทคนิค GAS และเทคนิคการจุ่มขุ่ม โดยที่เทคนิคการจุ่มขุ่มทำได้จากการนำแผ่นฟิล์มไคโตซานแช่ลงในสารละลายยาในตัวทำละลายอะซิโตน ที่สภาวะอุณหภูมิห้องและความดันบรรยากาศ เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วทิ้งไว้ให้แห้ง เปรียบเทียบค่า %Drug content กับผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ความเข้มข้นของสารละลายยาเท่ากัน คือ 75% ผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 6 พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการจุ่มขุ่ม มี %Drug content เท่ากับ 55.47% ซึ่งน้อยกว่าผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS เนื่องจาก ตัวยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลในสารละลายอะซิโตนอาจไปเคลือบตามพื้นผิวด้านนอกของแผ่นฟิล์มไคโตซาน และมียาบางส่วนติดอยู่ตามภาชนะที่บรรจุ ดังแสดงในภาพที่ 11 แสดงให้เห็นว่าตัวยาไม่ได้แทรกเข้าไปในแผ่นฟิล์มไคโตซาน %Drug content จึงมีค่าน้อยกว่า



ภาพที่ 11 ไคโตซานฟิล์มหลังผ่านการแช่ในสารละลายยา ที่สภาวะอุณหภูมิห้อง ความดันบรรยากาศ ความเข้มข้นของสารละลายยา 75% ในตัวทำละลายอะซิโตน

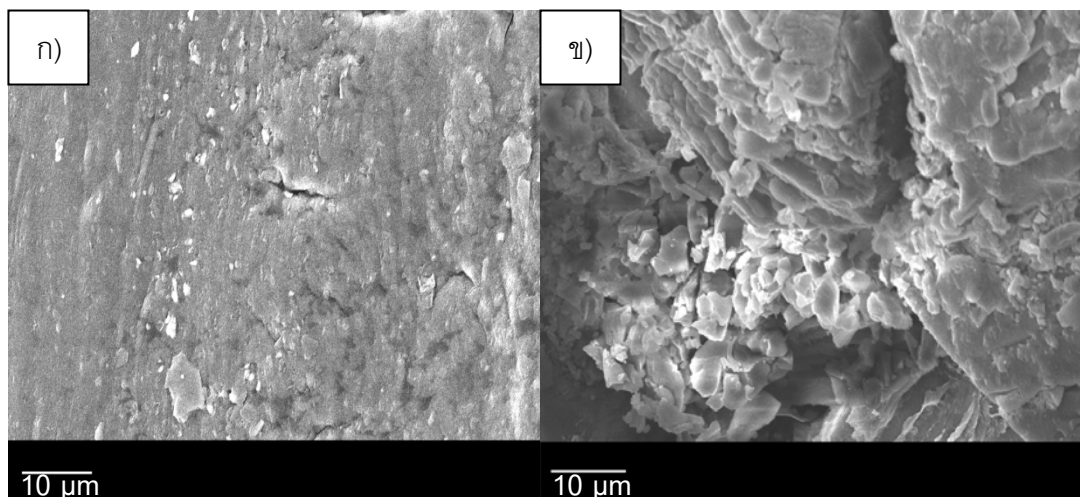
## 7. ผลของปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ที่ใช้ล้างผลิตภัณฑ์

ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ที่ใช้ในการล้างผลิตภัณฑ์เพื่อกำจัดตัวทำละลายอินทรีย์ออกจากผลิตภัณฑ์ ได้ทำการเปรียบเทียบระหว่างผลิตภัณฑ์ที่ใช้สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 75% ของความอิมัตว ในตัวทำละลายอะซิโตน โดยใช้ปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ในการล้าง 80 มิลลิลิตร กับผลิตภัณฑ์ที่สภาวะเดียวกัน แต่ใช้ปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ในการล้างเป็น 180 มิลลิลิตร ผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 6 พบว่า ค่า %Drug content ของผลิตภัณฑ์ที่ล้างด้วยคาร์บอนไดออกไซด์ปริมาณ 180 มิลลิลิตร มีค่าเท่ากับ 72.36% ซึ่งมีค่าน้อยกว่าผลิตภัณฑ์ที่ล้างด้วยคาร์บอนไดออกไซด์ปริมาณ 80 มิลลิลิตร ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ การเพิ่มปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ในการล้าง ส่งผลให้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต (Dense CO<sub>2</sub>) สามารถชะเอายาออกไปพร้อมกับตัวทำละลายอะซิโตน ทำให้ปริมาณยาที่เข้าไปแทรกตัวในรูพรุนของไคโตซานฟิล์มมีค่าลดลง ส่งผลให้ %Drug content มีค่าต่ำลง

## 8. ผลการวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ผู้วิจัยได้เลือกใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีค่า %Drug content มากที่สุด มาทำการวิเคราะห์ผลการทดลองต่อไป ในหัวข้อนี้เป็นการวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ โดยนำผลิตภัณฑ์มาวิเคราะห์โดยใช้เครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM)

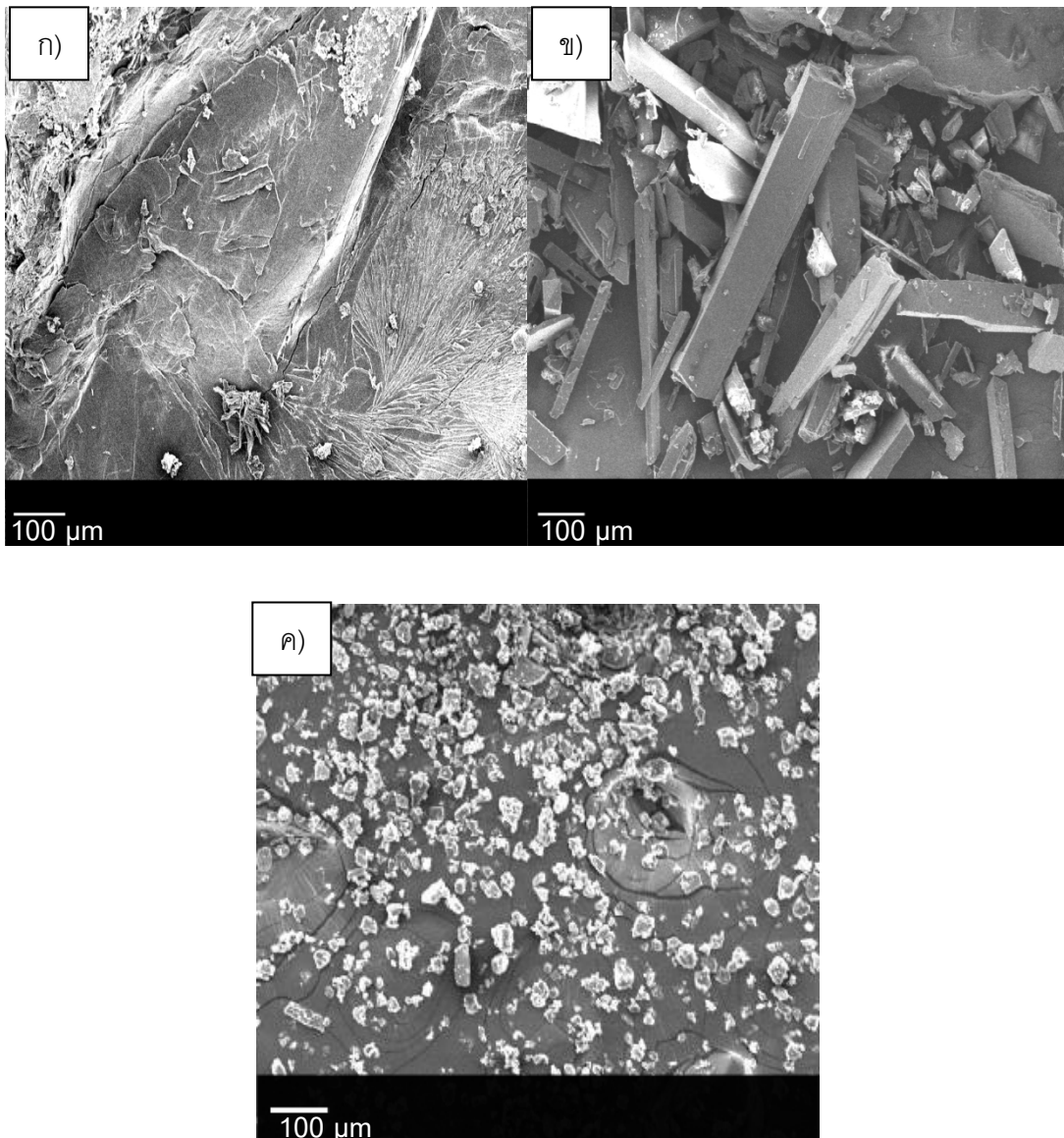
จากการศึกษาการแทรกตัวยาชัลฟามีทที่ออกซาโซลเข้าสู่รูพรุนของไคโตซานฟิล์ม โดยทำการเปรียบเทียบภาพถ่าย SEM แบบตัดขวาง ระหว่างแผ่นฟิล์มไคโตซานก่อนผ่านกระบวนการ GAS กับแผ่นฟิล์มไคโตซานที่ผ่านการแทรกตัวยาโดยกระบวนการ GAS แสดงดังภาพที่ 12



**ภาพที่ 12** ภาพถ่ายแบบตัดขวางจากเครื่อง SEM ของแผ่นฟิล์มโพลีเอทิลีนไกลคอล ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) หลังผ่านการแทรกตัวยาเข้าสู่รูพรุนโดยใช้กระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะอุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 75% ของความอืดในตัวทำละลายอะซิโตน

จากภาพที่ 12 พบว่า แผ่นฟิล์มโพลีเอทิลีนไกลคอลหลังผ่านการแทรกตัวยาเข้าสู่รูพรุนโดยใช้กระบวนการ GAS จะมีอนุภาคของตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลแทรกตัวอยู่ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Chengdong *et al.* (2010) ซึ่งได้ทำการแทรกตัวยา 2 ชนิด คือ Camptothecin และ Griseofulvin ลงในรูพรุนของโพลีเอทิลีนไกลคอลโดยใช้กระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะความดันที่ต่ำกว่าค่า Threshold pressure ของตัวยาทั้งสองตัว และใช้อุณหภูมิเป็น 2 ค่า คือ 25 และ 40 องศาเซลเซียส ผลการทดลองที่ได้ คือ ตัวยาทั้ง 2 ชนิด สามารถแทรกตัวอยู่ในรูพรุนของโพลีเอทิลีนไกลคอลได้

จากนั้นทำการแทรกตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ความดันมากกว่า Threshold pressure ของสภาวะที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 75 เปอร์เซ็นต์ (สภาวะที่ยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลแทรกตัวในรูพรุนได้มากที่สุด) ซึ่งมี Threshold pressure 30.5 บาร์ โดยทำการเพิ่มความดันไปจนถึง 90 บาร์ สังเกตการตกผลึกและนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM เพื่อเปรียบเทียบกับลักษณะทางกายภาพกับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 13 ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure (ภาพที่ 13ก)) จะไม่ปรากฏผลึกของตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลที่พื้นผิวของแผ่นฟิล์ม แต่เมื่อทำการเพิ่มความดันให้มากกว่าค่า Threshold pressure ไปจนถึงความดัน 90 บาร์ จะทำให้ตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลตกผลึกออกมา และก่อตัวอยู่บริเวณรอบๆพื้นผิวของแผ่นฟิล์ม (ภาพที่ 13ข)) นอกจากนี้ จากการสังเกตด้วยตาเปล่าพบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ได้หลังผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ความดัน 90 บาร์ จะสามารถสังเกตเห็นผลึกตัวยาดกบนพื้นผิวของแผ่นฟิล์มโพลีเอทิลีนไกลคอล ดังแสดงในภาพที่ 14

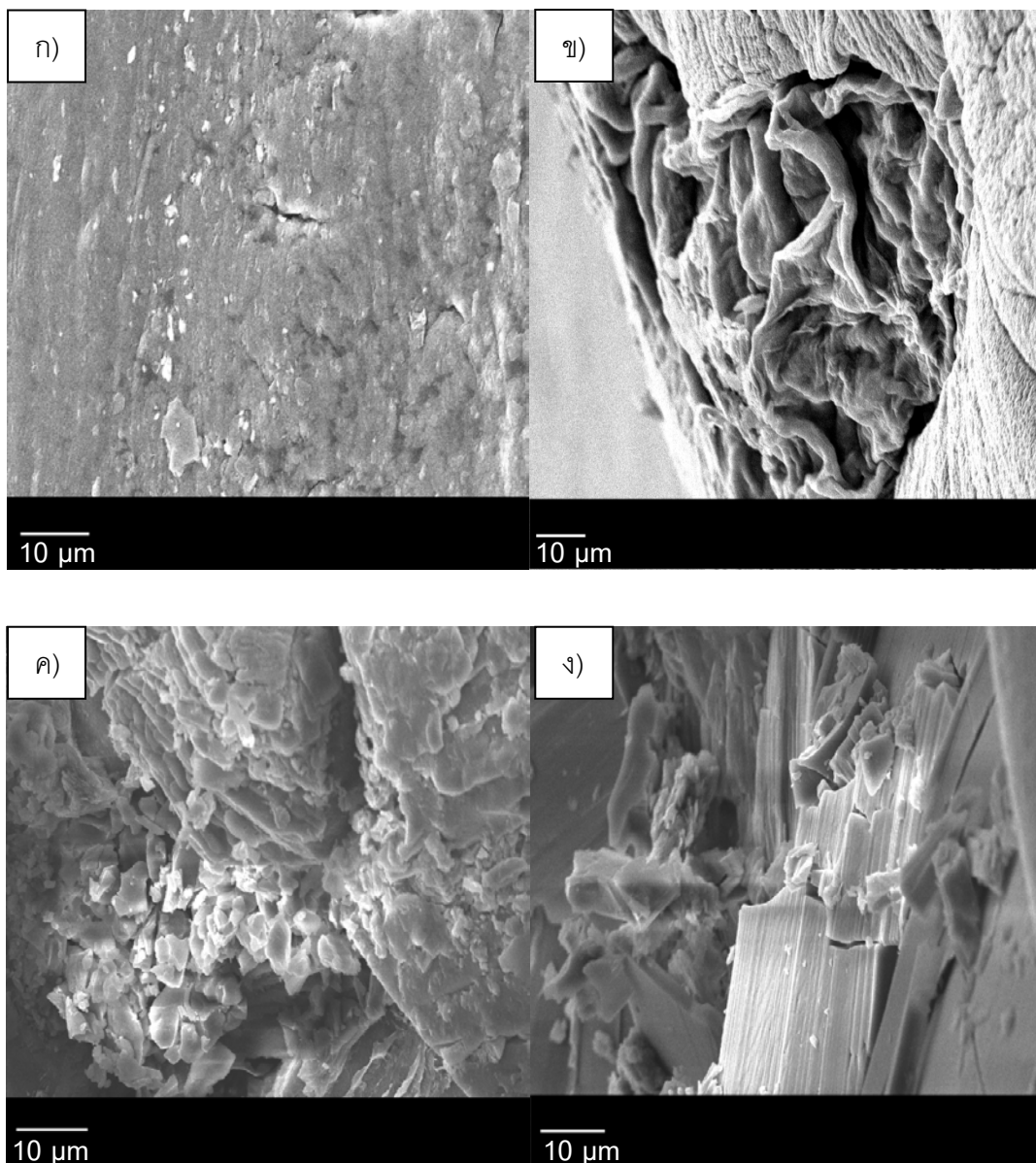


**ภาพที่ 13** ภาพถ่ายแบบพื้นผิวจากเครื่อง SEM ของแผ่นฟิล์มไคโตซานหลังผ่านการแทรกตัวยาเข้าสู่รูพรุน โดยใช้กระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะอุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 75% ของความอิ่มตัว ในตัวทำละลายอะซิโตน ก) ความดัน 25.5 บาร์ (ต่ำกว่า Threshold pressure) ข) ความดัน 90 บาร์ (สูงกว่า Threshold pressure) ค) ยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการ (Unprocessed SMX)



**ภาพที่ 14** ผลิตรกัณฑ์หลังผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ความดัน 90 บาร์ (สูงกว่า Threshold pressure) ที่สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 75 เปอร์เซ็นต์ ในตัวทำละลายอะซิโตน

เมื่อทำการวิเคราะห์ภาพถ่ายแบบตัดขวางจากเครื่อง SEM โดยทำการเปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพของผลิตรกัณฑ์ที่ใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure และผลิตรกัณฑ์ที่ใช้ความดันสูงกว่า Threshold pressure (ความดัน 90 บาร์) ผลการทดลองแสดงได้ดังภาพที่ 15

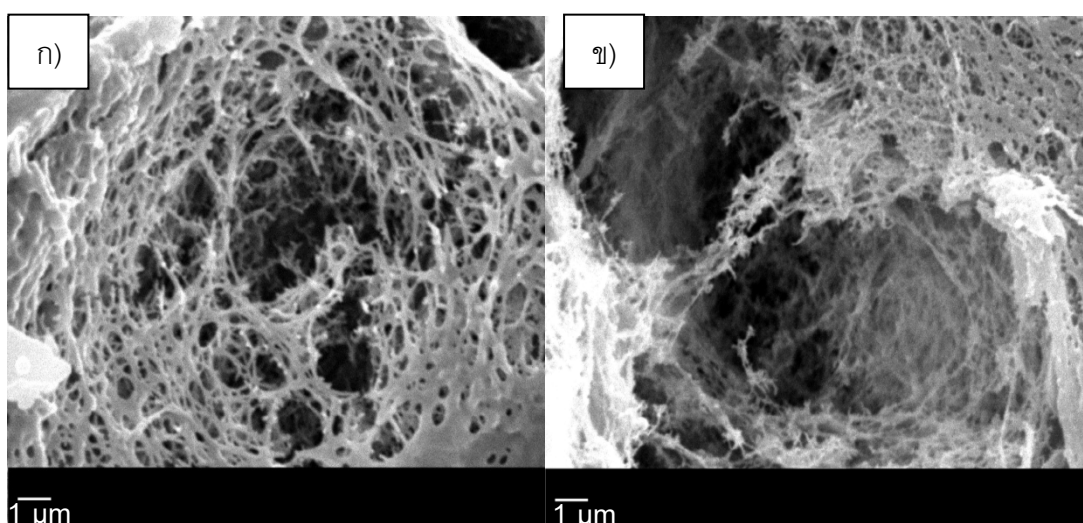


**ภาพที่ 15** ภาพถ่ายแบบตัดขวางจากเครื่อง SEM ของแผ่นฟิล์มไคโตซาน ก) แผ่นฟิล์มไคโต-ซานก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) แผ่นฟิล์มไคโตซานหลังผ่านกระบวนการ GAS (ไม่มีสารละลายยา) และผลิตภัณฑ์หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 75 เปอร์เซ็นต์ ในตัวทำละลายอะซิ-โตน ค) ใช้ความดัน 25.5 บาร์ (ต่ำกว่า Threshold pressure) ง) ใช้ความดัน 90 บาร์ (สูงกว่า Threshold pressure)

จากภาพที่ 15 เป็นภาพถ่าย SEM แบบตัดขวาง สองผ่านด้านในของแผ่นฟิล์มไคโตซานที่สภาวะต่างๆ ผลการทดลองพบว่า ลักษณะของภาพตัดขวางของแต่ละตัวอย่างมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน โดยแผ่นฟิล์มในภาพที่ 15 ค) และ ง) จะเห็นตัวยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลได้อย่างชัดเจน โดยภาพที่ 15 ค) แสดงให้เห็นว่า ตัวยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลมีความเป็นผลึกที่ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการ (ภาพที่ 13ค)) เป็นเพราะว่า ผู้วิจัยใช้ความดันในการทดลองที่ต่ำกว่าค่า Threshold

pressure (ความดัน 25.5 บาร์) ส่วนในภาพที่ 15 ง) สามารถสังเกตเห็นผลึกของตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซล เนื่องจากใช้ความดันที่สูงกว่า Threshold pressure (ความดัน 90 บาร์) ทำให้ตัวยาทกผลึกออกมา แล้วแทรกตัวยอยู่ในรูพรุนของไคโตซานฟิล์ม ส่วนในภาพที่ 15 ข) คือแผ่นฟิล์มที่ผ่านกระบวนการ GAS แล้ว แต่ไม่มีตัวยาในระบบ จะเห็นว่าพื้นผิวของแผ่นฟิล์มเป็นหลุม และเมื่อส่องผ่านเข้าไปด้านในอีกก็จะเห็นเป็นรูพรุนดังแสดงในภาพที่ 18 ข) ในหัวข้อก่อนหน้านี้ ส่วนแผ่นฟิล์มไคโตซานในภาพที่ 15 ก) จะเป็นแผ่นฟิล์มเรียบๆ ไม่มีรูพรุน

เมื่อทำการส่องผ่านเข้าไปภายในของแผ่นฟิล์มไคโตซาน โดยใช้กำลังขยายที่สูงขึ้น (กำลังขยาย 12000 เท่า) และทำการเปรียบเทียบภาพถ่าย SEM แบบตัดขวางระหว่างแผ่นฟิล์ม ไคโตซานที่ผ่านกระบวนการ GAS แบบมีตัวยาในระบบ ดังแสดงในภาพที่ 16

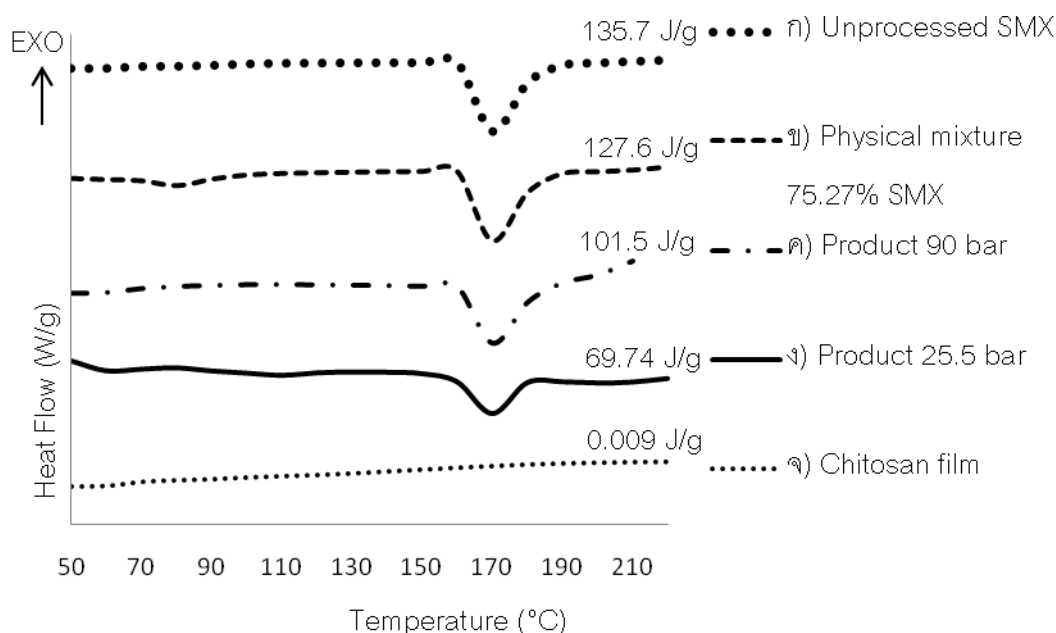


**ภาพที่ 16** ภาพถ่าย SEM แบบตัดขวางของผลิตภัณฑ์หลังผ่านกระบวนการ GAS (มีสารละลายยา) ที่สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 75 เปอร์เซ็นต์ ในตัวทำละลายอะซิโตน ก) ความดัน 25.5 บาร์ ข) ความดัน 90 บาร์

จากภาพที่ 16 พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS ไม่ว่าจะเป็นการใช้ความดันที่ต่ำกว่าหรือสูงกว่า Threshold pressure ผลิตภัณฑ์จะมีรูพรุนเกิดขึ้น เนื่องจากการผ่านกระบวนการ GAS จะกำจัดตัวทำละลายอินทรีย์และคาร์บอนไดออกไซด์ซึ่งเป็นตัวต้านการละลายออกจากผลิตภัณฑ์ ทำให้เกิดพื้นที่ว่างเป็นรูพรุนส่งผลให้ยาเข้าไปแทรกตัวในรูพรุนได้ สอดคล้องกับงานวิจัยของ Chengdong *et al.* (2010) ซึ่งทำการแทรกตัวยา Camptothecin และ Griseofulvin ลงในไคโตซานฟิล์ม โดยใช้กระบวนการ GAS ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้หลังผ่านกระบวนการ GAS จะได้เป็นแผ่นฟิล์มไคโตซานที่มีรูพรุน สามารถทำการแทรกตัวยาทั้งสองชนิดได้ และตัวยาที่แทรกตัวในไคโตซานฟิล์มมีโครงสร้างเป็นอสัณฐาน

## 9. ผลการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ด้วย Differential Scanning Calorimetric (DSC)

งานวิจัยนี้ได้คัดเลือกผลิตภัณฑ์ผ่านกระบวนการ GAS ที่มีค่า %Drug content มากที่สุด นั่นคือผลิตภัณฑ์ที่สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยาอิมิตัว 75 เปอร์เซ็นต์ ในตัวทำละลายอะซิโตน มาวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์โดยใช้เครื่อง Differential Scanning Calorimeter (DSC) เปรียบเทียบกับตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลบริสุทธิ์ ของผสมทางกายภาพ (Physical mixture) ที่มีส่วนประกอบของตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลกับแผ่นฟิล์มไคโตซาน โดยมี %Drug content เท่ากับผลิตภัณฑ์ นั่นคือ 75.27% ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันสูงกว่า Threshold pressure (90 บาร์) โดยที่ใช้สภาวะต่างๆในการทดลองเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่กล่าวไว้ข้างต้น และไคโตซานฟิล์มก่อนผ่านกระบวนการ GAS ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 17

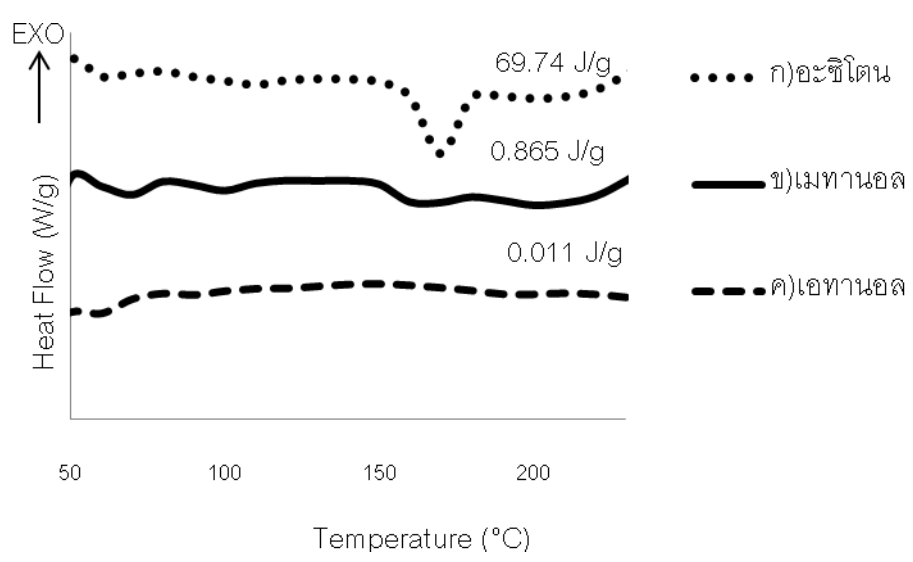


**ภาพที่ 17** เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิกับอัตราการให้ความร้อนของ ก) ซัลฟา-เมทโทกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการ (Unprocessed SMX) ข) ของผสมทางกายภาพ (Physical mixture) ค) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการ GAS (สภาวะ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 75% ในตัวทำละลายอะซิโตน ความดัน 90 บาร์) ง) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการ GAS (สภาวะ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 75% ในตัวทำละลายอะซิโตน ความดัน 25.5 บาร์) จ) ไคโตซานฟิล์มก่อนผ่านกระบวนการ GAS

จากภาพที่ 17 พบว่า จุดหลอมเหลวของตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการมีค่าเท่ากับ 171 องศาเซลเซียส ซึ่งตรงกับพีคของเส้นกราฟอีกทั้ง 3 เส้น คือ เส้นกราฟ ข) ค) และ ง) ส่วนในเส้นกราฟ จ)

เป็นแผ่นฟิล์มไคโตซานฟิล์มก่อนผ่านกระบวนการ GAS ไม่พบพีคของยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซล นั่นคือไม่มียาในแผ่นฟิล์ม เมื่อพิจารณาค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลว (Heat of melting) พบว่า ตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการมีค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลวที่มากที่สุด เท่ากับ 135.7 จูลต่อกรัม ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับของผสมทางกายภาพ ที่มีค่าเท่ากับ 127.6 จูลต่อกรัม แสดงให้เห็นว่า ของผสมทางกายภาพมีสภาพความเป็นผลึกที่เหมือนกับตัวยาก่อนผ่านกระบวนการ เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่ความดัน 90 บาร์ จากเส้นกราฟ ค) ซึ่งมีค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลว เท่ากับ 101.5 จูลต่อกรัม แสดงให้เห็นว่า ผลิตภัณฑ์ประกอบด้วยตัวยาที่มีโครงสร้างเป็นผลึก ในส่วนของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS (ความดันต่ำกว่า Threshold pressure) มีค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลว เท่ากับ 69.74 จูลต่อกรัม แสดงให้เห็นว่า ตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลที่แทรกตัวอยู่ในรูพรุนของ ไคโตซานฟิล์มมีค่าความเป็นผลึกที่ลดลง และมีบางส่วนที่มีโครงสร้างเป็นอสัณฐาน ซึ่งผลการทดลองนี้สอดคล้องกับ ภาพถ่าย SEM แบบตัดขวางจากภาพที่ 15 ค) ของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS (ที่ใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure) อย่างไรก็ดี จากภาพที่ 17 ในเส้นกราฟ ง) ยังคงเห็นพีคของตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลอยู่ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ มีตัวยาซัลฟา-เม็ททีออกซาโซลแทรกอยู่ในผลิตภัณฑ์ค่อนข้างมาก ดูจากค่า %Drug content ที่สูงถึง 75.27%

จากนั้นผู้วิจัยได้นำผลิตภัณฑ์ที่มีค่า %Drug content สูงที่สุดจากการใช้ตัวทำละลาย อะซิโตน มาทำการเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีค่า %Drug content สูงที่สุดจากการใช้ตัวทำละลายเมทานอลและเอทานอล ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 18



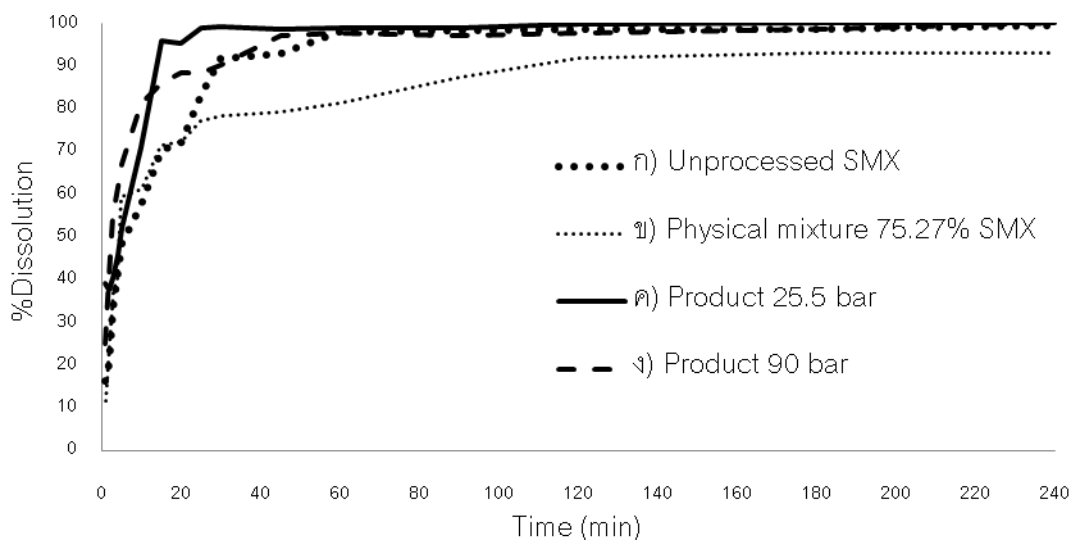
**ภาพที่ 18** เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิกับอัตราการให้ความร้อนของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 75 เปอร์เซ็นต์ ก) ในตัวทำละลายอะซิโตน ข) ในตัวทำละลายเมทา-นอล ค) ในตัวทำละลายเอทานอล

จากภาพที่ 18 พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ตัวทำละลายเมทานอลและเอทานอล มีค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลวที่ต่ำมาก เท่ากับ 0.865 และ 0.011 จูลต่อกรัม ตามลำดับ และเมื่อสังเกตเส้นกราฟ ข) จะมองเห็นพีคของตัวยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซลที่เล็กมาก ส่วนเส้นกราฟ ค) นั้นแทบจะไม่เห็นพีคของยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซลที่จุดหลอมเหลว 171 องศาเซลเซียส ดังปรากฏในเส้นกราฟ ก) เมื่อพิจารณาค่า %Drug content ของผลิตภัณฑ์ทั้ง 3 ชนิด พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ตัวทำละลายเมทานอล มีค่าเท่ากับ 56.63% ส่วนผลิตภัณฑ์ที่ใช้ตัวทำละลายเอทานอล มีค่าเท่ากับ 21.14% เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ตัวทำละลายอะซิโตน จะมีค่า %Drug content ที่น้อยกว่า ดังนั้น พีคจึงมีขนาดเล็ก (ตัวทำละลายเมทานอล) และไม่ปรากฏพีคของยา (ตัวทำละลายเอทานอล) แสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ที่ใช้ตัวทำละลายเมทานอลและเอทานอลมีโครงสร้างเป็นอสัณฐาน ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Chengdong *et al.* (2010) ซึ่งได้อธิบายไว้ว่า การทดลองแทรกตัวยาลงในรูปพรีนของโคโคซานฟิล์ม โดยใช้กระบวนการ GAS ตัวยาที่แทรกตัวอยู่ในรูปพรีนของโคโคซานฟิล์มจะมีโครงสร้างเป็นอสัณฐาน เพราะการวิเคราะห์ DSC จะไม่พบพีคของตัวยา Camptothecin และ Griseofulvin

#### 10. ผลการวิเคราะห์อัตราการละลาย (Dissolution test)

ในส่วนของการหาอัตราการละลายของผลิตภัณฑ์ โดยการนำผลิตภัณฑ์มาละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ปริมาตร 900 มิลลิลิตร โดยควบคุมอุณหภูมิให้คงที่ที่ 37 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นอุณหภูมิของร่างกายมนุษย์ และใช้ความเร็วรอบในการกวนสารละลาย 200 รอบต่อนาที

ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาอัตราการละลายของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่มี %Drug content มากที่สุด ซึ่งมี %Drug content เท่ากับ 75.27% (สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 75% ของความอิ่มตัว ในตัวทำละลายอะซิโตน) มาทำการเปรียบเทียบกับยาซัลฟา-เม็ทท์ออกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากับผลิตภัณฑ์ รวมถึงเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดัน 90 บาร์ที่สูงกว่า Threshold pressure ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 19



ภาพที่ 19 อัตราการละลายของผลิตภัณฑ์ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 อุณหภูมิ 37 °C

ก) ยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการ

ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยากับโคโตนฟิล์ม ที่มี %Drug content 75.27%

ค) ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้น 75% ของความอิมตัว ความดัน 25.5 บาร์ ที่มี %Drug content 75.27%

ง) ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้น 75% ของความอิมตัว ความดัน 90 บาร์

ในการเปรียบเทียบอัตราการละลายได้มีการกำหนดค่าสัมประสิทธิ์การละลาย (Dissolution rate coefficient,  $K_w$ ) ซึ่งเป็นส่วนกลับของเวลา เมื่อยาละลายได้ 63.2% ของปริมาณยาที่ละลายได้ทั้งหมด (Loth and Hemgesberg, 1986) จากค่าสัมประสิทธิ์การละลาย ดังแสดงในตารางที่ 7 พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS ทั้งผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure และผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันสูงกว่า Threshold pressure มีค่า  $K_w$  สูงกว่าตัวยาสัลฟาเม็ททีออกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการและของผสมทางกายภาพ ซึ่งค่า  $K_w$  ของยาก่อนผ่านกระบวนการกับของผสมทางกายภาพมีค่าใกล้เคียงกันมาก นั่นคือ มีค่า 0.083 และ 0.091 นาที<sup>-1</sup> ตามลำดับ ส่วนผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่ใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure และสูงกว่า Threshold pressure มีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.125 และ 0.250 นาที<sup>-1</sup> ตามลำดับ ซึ่งมากกว่ายาก่อนผ่านกระบวนการ 1.5 และ 3 เท่า ตามลำดับ ดังนั้น การแทรกตัวยาสู่รูพรุนของโคโตนฟิล์มโดยใช้เทคนิค GAS สามารถเพิ่มอัตราการละลายของยาได้ เมื่อพิจารณาจากภาพที่ 19 พบว่า ภาพที่ 19 ก) ค) และ ง) ตัวยาสามารถละลายได้หมดภายใน 4 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพซึ่งสามารถละลายได้แค่ 93% ภายในเวลา 180 นาที ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่า ตัวยาสัลฟาเม็ททีออกซาโซลบางส่วนเกาะติดอยู่ที่ผิวของแผ่นฟิล์มโคโตน และตัวยาอาจจะติดเพิ่มฉึดยาออกไปในขั้นตอนการทดสอบอัตราการละลาย และเมื่อเปรียบเทียบค่า  $K_w$  ของผลิตภัณฑ์ที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ความดันต่างกัน พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันสูงกว่า Threshold pressure มีค่า  $K_w$  สูงกว่าผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure ทั้งนี้อาจ

เป็นเพราะว่าผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันสูงกว่ามีส่วนประกอบของตัวยาที่เป็นผลึกเกาะอยู่ที่ผิวของแผ่นฟิล์ม ทำให้ในช่วงแรกละลายได้ดีกว่า แต่เมื่อพิจารณาจากภาพที่ 19 ค) และ ง) พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันต่ำกว่า ใช้เวลาในการละลายได้ครบ 100% น้อยกว่า นั่นคือ ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure และ ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันสูงกว่า Threshold pressure ใช้เวลาในการละลายครบ 100% เท่ากับ 180 และ 240 นาที ตามลำดับ เนื่องจากตัวยาที่แทรกตัวอยู่ในผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure นั้นมีความเป็นผลึกที่ลดลง ทำให้มีอัตราการละลายที่เร็วขึ้น ผลการทดลองที่ได้มีความสอดคล้องกับงานวิจัยของ Chengdong *et al.* (2010) ซึ่งได้ทำการทดสอบอัตราการละลายของตัวยา Griseofulvin ก่อนผ่านกระบวนการเปรียบเทียบกับ Griseofulvin ที่แทรกตัวเข้าสู่รูพรุนของโคโตะซานฟิล์มโดยใช้เทคนิค GAS พบว่า ตัวยาหลังผ่านเทคนิค GAS ละลายได้ครบ 100% โดยใช้เวลา 180 นาที เมื่อพิจารณาที่เวลาเท่ากัน ตัวยาก่อนผ่านกระบวนการละลายได้เพียง 30% เท่านั้น ดังนั้นการแทรกตัวยาเข้าสู่รูพรุนของโคโตะซานฟิล์มสามารถช่วยเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาได้

**ตารางที่ 7** ค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลายของผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบกับยาก่อนผ่านกระบวนการและของผสมทางกายภาพ

ผลิตภัณฑ์	สัมประสิทธิ์การละลาย, $K_w$ (นาที <sup>-1</sup> )
Unprocessed SMX	0.083
Physical mixture (75.27% SMX)	0.091
Product 25.5 bar	0.125
Product 90 bar	0.250

## สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาการเพิ่มอัตราการละลายของยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซล โดยการนำตัวยาเข้าไปแทรกตัวในรูพรุนของโคโตะซานฟิล์มด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณยาที่แทรกตัวในแผ่นฟิล์มโคโตะซาน ได้แก่ อุณหภูมิ ความเข้มข้นของสารละลายยาอิมิตัว และชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์ และศึกษาอัตราการละลายของยาในผลิตภัณฑ์ที่ได้เปรียบเทียบกับยาก่อนผ่านกระบวนการและของผสมทางกายภาพที่มีส่วนประกอบของยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลและโคโตะซานฟิล์ม จากการศึกษาสามารถสรุปผลได้ ดังนี้

1. การศึกษาผลของอุณหภูมิ ความเข้มข้นของสารละลายยาอิมิตัว และชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีต่อปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%Drug content) พบว่า เมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิ ส่งผลให้ %Drug content มีค่าลดลง ส่วนผลของความเข้มข้นของสารละลายยาอิมิตัว พบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาอิมิตัว ส่งผลให้ %Drug content มีค่าเพิ่มขึ้นด้วย และชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์เป็นอีกตัวแปรที่มีผลต่อปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ จากการศึกษาพบว่า อะซิโตน สามารถละลายยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลได้ดีที่สุด ดังนั้น %Drug content มีค่ามากที่สุดเมื่อใช้ตัวทำละลายอะซิโตน

2. สภาวะที่ทำให้ปริมาณยาเข้าไปแทรกตัวในรูพรุนของโคโตะซานฟิล์มได้มากที่สุด คือ อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 75 เปอร์เซ็นต์ของความอิมิตัว ในตัวทำละลายอะซิโตน โดยมีปริมาณยาในผลิตภัณฑ์เท่ากับ 75.27 เปอร์เซ็นต์

3. จากการศึกษาการแทรกตัวยาสัลฟาเม็ททีออกซาโซลเข้าสู่รูพรุนของโคโตะซานฟิล์ม โดยใช้กระบวนการ GAS พบว่า เมื่อทำการทดลองโดยใช้ความดันที่ต่ำกว่า Threshold pressure ส่งผลให้โครงสร้างของตัวยาที่แทรกตัวอยู่ในรูพรุนจะมีความเป็นผลึกที่ลดลง เปรียบเทียบกับตัวยาที่แทรกตัวอยู่ในรูพรุนเมื่อทำการทดลองโดยใช้ความดันสูงกว่า Threshold pressure พบว่า ตัวยามีโครงสร้างเป็นผลึก

4. จากการศึกษาอัตราการละลายของตัวยาสัลฟาเม็ททีออกซาโซลที่แทรกตัวอยู่ในรูพรุนของแผ่นฟิล์มโคโตะซาน พบว่า ตัวยาที่แทรกตัวอยู่ในโคโตะซานฟิล์มหลังผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ความดันต่ำกว่าและสูงกว่า Threshold pressure มีสัมประสิทธิ์การละลาย ( $K_w$ ) มากกว่ายาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการ เท่ากับ 1.5 และ 3 เท่า ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ความดันต่ำกว่า Threshold pressure ตัวยาสามารถละลายได้ 100% ภายในเวลา 3 ชั่วโมง ส่วนของผสมทางกายภาพ ตัวยาสามารถละลายได้เพียง 93% ในเวลา 4 ชั่วโมง

### ข้อเสนอแนะ

1. ในการเตรียมแผ่นฟิล์มโคโตซาน มีขั้นตอนที่ต้องปล่อยสารละลายโคโตซานให้แห้งที่อุณหภูมิห้อง ภาชนะที่ใช้บรรจุสารละลายโคโตซานและสถานที่ที่ปล่อยให้สารแห้งควรมีความสะอาด เพื่อจะได้ ป้องกันฝุ่นละอองไม่ให้ปนเปื้อนในสารละลาย
2. โดยทั่วไป การทดลองโดยใช้กระบวนการ GAS จะมีปริมาณของตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้างใน ผลิตภัณฑ์น้อย ในงานวิจัยนี้ใช้คาร์บอนไดออกไซด์ปริมาณ 80 มิลลิลิตร ในการล้างผลิตภัณฑ์ หาก ต้องการทราบปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ที่เหมาะสมในการล้างผลิตภัณฑ์ ควรมีการวิเคราะห์ปริมาณ ตัวทำละลายอินทรีย์ที่ตกค้างในผลิตภัณฑ์หลังผ่านขั้นตอนการล้างในกระบวนการ GAS
3. การทดสอบอัตราการละลาย (Dissolution test) ในการนำสารละลายยาตัวอย่างออกมาปริมาณ 5 มิลลิลิตร ณ เวลาใดๆ เพื่อนำมาตรวจวิเคราะห์ ควรใช้เข็มฉีดยานำสารตัวอย่างออกมาที่ตำแหน่ง เดียวกันเสมอ รวมถึงระวังไม่ให้มีตัวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลเกาะติดเข็มฉีดยาขึ้นมาด้วย เพื่อลด ความคลาดเคลื่อนที่อาจจะเกิดขึ้น
4. ปริมาณเอทานอลที่ใช้ในการเตรียมแผ่นฟิล์มโคโตซาน ถือเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อ %Drug content ดังนั้นควรทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงสัดส่วนของเอทานอลต่อสารละลายโคโตซานที่เหมาะสม
5. ควรควบคุมระยะเวลาที่แผ่นฟิล์มสัมผัสกับสารละลายยาให้คงที่เท่ากันทุกสภาวะการทดลอง ก่อน เริ่มทำการเพิ่มความดัน เพราะในขั้นตอนดังกล่าว อาจส่งผลให้ยาแทรกตัวได้แตกต่างกัน
6. การใส่แผ่นฟิล์มลงใน chamber ควรคำนึงถึง การทับซ้อนกันของแผ่นฟิล์มภายใน chamber และควร ทำการศึกษาปริมาณแผ่นฟิล์มต่อปริมาณสารละลายยาที่เหมาะสม เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มี %Drug content ที่สูงและมีค่าขอบเขต (Range) ของ %Drug content ที่แคบ

## บรรณานุกรม

ฐิติมา ทรงจิตสมบุญ. 2553. การตกผลึกอนุภาคยาที่มีเฟนนามิกด้วยกระบวนการที่ใช้

ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท, มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.

ศิวพร สุทธิกรชัย. 2555. การลดขนาดอนุภาคยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS). วิทยานิพนธ์ปริญญาโท, มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.

Chengdong, J., A. Barrett, L.A. Poole-Warren, N.R. Foster and F. Deghani. 2010. The development of a dense gas solvent exchange process for the impregnation of pharmaceuticals into porous chitosan. *Int. J. Pharm.* 391:187-196.

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

## ภาคผนวก ก

การเตรียมสารละลายยาในตัวทำละลายอินทรีย์และการเตรียมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์

### 1. การเตรียมสารละลายยาในตัวทำละลายอินทรีย์ต่างๆ

การหาจุดอิ่มตัวของยาในแต่ละตัวทำละลาย

นำยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลไปละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ต่างๆ ให้ได้เป็นสารละลายเนื้อเดียวกัน จากนั้นทิ้งสารละลายไว้เป็นเวลา 1 คืน และสังเกตว่ามียาตกตะกอนหรือไม่ บันทึกค่าปริมาณยาสุดท้ายที่ไม่มียาตกตะกอนออกมา

ขั้นตอนการเตรียมสารละลายยา

- 1.1 ชั่งยาตามน้ำหนักที่คำนวณได้ ดังแสดงในตารางภาคผนวกที่ ก1
- 1.2 นำยาที่ชั่งมาละลายใน Volumetric flask ที่มีตัวทำละลายอินทรีย์ตามปริมาตรที่ต้องการ
- 1.3 เขย่าให้ตัวทำละลายกับยาเป็นสารละลายเนื้อเดียวกันด้วยเครื่อง Ultrasonic bath
- 1.4 ในการเตรียมสารละลายที่มีความเข้มข้นแตกต่างกันจะทำตามข้อ 1.1, 1.2 และ 1.3 แต่เปลี่ยนน้ำหนักของสารตามที่คำนวณได้ เพื่อให้ได้ความเข้มข้นตามที่ต้องการ

**ตารางผนวกที่ ก1** ปริมาณยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลที่ใช้ในการเตรียมสารละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ต่างๆ ปริมาณ 20 มิลลิลิตร

ตัวทำละลาย	จุดอิ่มตัว (กรัม)	25%ของความ อิ่มตัว (กรัม)	50%ของความ อิ่มตัว (กรัม)	75%ของความ อิ่มตัว (กรัม)
เอทานอล	0.6	0.15	0.3	0.45
เมทานอล	1.6	0.4	0.8	1.2
อะซิโตน	5.0	1.25	2.5	3.75

## ภาคผนวก ข

### บทความทางวิชาการ

“การแทรกตัวยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลในโคโคซานที่มีรูพรุนโดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต”  
นำเสนอผลงานแบบปากเปล่า ในงาน การประชุมวิชาการวิศวกรรมเคมีและเคมีประยุกต์แห่งประเทศไทย ครั้งที่ 22 วันที่ 25 – 26 ตุลาคม 2555 ณ โรงแรมเดอะกรีนเนอรี่ รีสอร์ท จ. นครราชสีมา

รหัสผลงาน: **โปรตระกูลแสดงผลงาน (Oral)**

## การแทรกตัวยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลในโคโดซานที่มีรูพรุนโดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต

มีณชุตตา เปาะทองคำ และ มานพ เจริญไชยตระกูล\*

ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ 10900

\*email: [fengmnc@ku.ac.th](mailto:fengmnc@ku.ac.th)

**บทคัดย่อ** – งานวิจัยนี้ทำการแทรกตัวยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซล (SMX) ในโครงสร้างโคโดซานที่มีรูพรุนด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS) เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของยา ซึ่งมีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย และโคโดซานที่ใช้เป็นโคโดซานที่อยู่ในรูปแผ่นฟิล์ม ซึ่งเตรียมได้จากโคโดซานบริสุทธิ์และผ่านกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย ในงานวิจัยนี้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการแทรกตัวยาเข้าสู่รูพรุนของโคโดซาน ได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลายยาในอะซิโตน (25, 50 และ 75 เปอร์เซ็นต์) และอุณหภูมิ (35, 40 และ 45 องศาเซลเซียส) ผลการทดลองพบว่า ภายใต้สภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียสและความเข้มข้นของสารละลายยาในอะซิโตน 75 เปอร์เซ็นต์ ให้ค่าปริมาณยาในแผ่นฟิล์มโคโดซานที่มากที่สุด เท่ากับ 45.4% เมื่อนำผลิตภัณฑ์ที่สภาวะดังกล่าวมาทำการวิเคราะห์อัตราการละลายเปรียบเทียบกับยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการ พบว่า ยาที่ผ่านการแทรกตัวเข้าสู่รูพรุนโคโดซานมีอัตราการละลายที่ดีกว่ายาที่ผ่านกระบวนการถึง 1.7 เท่า

**คำหลัก:** ซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซล, คาร์บอนไดออกไซด์, โคโดซาน, การแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย, การแทรกตัวในรูพรุน

### 1. บทนำ

โดยทั่วไปยาที่ใช้ในการรักษาโรคที่มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ ทำให้ต้องบริโภคนยาเข้าสู่ร่างกายในปริมาณมากเพื่อให้ผลทางการรักษา ซึ่งความสามารถในการละลาย (Solubility) ของตัวยาจะมีผลต่อค่าชีว-ประสิทธิผล (Bioavailability) ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงปริมาณของยาในส่วนของที่สามารถเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิตในร่างกายได้ โดยกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการนำส่งยา คือ การละลายและการดูดซึม ปริมาณของยาที่ถูกดูดซึมจะถูกกำหนดด้วยขั้นตอนการละลายและการแพร่ของยา เพราะฉะนั้นการพัฒนาทำให้มีคุณภาพที่ดี คือการทำให้ยา

ละลายได้ดีและดูดซึมได้เร็ว ยาจึงสามารถทำการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

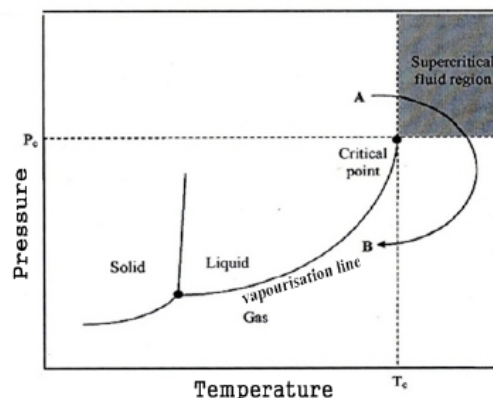
อุตสาหกรรมการผลิตยาในปัจจุบันได้มีการคิดค้นและพัฒนาเครื่องมือ และกระบวนการผลิตที่ทันสมัยอย่างต่อเนื่อง ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต (Supercritical Fluids, SCFs) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจนำมาประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิต เนื่องจากของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตมีคุณสมบัติต่างๆ อยู่ระหว่างของเหลวและก๊าซ อีกทั้งยังมีความสามารถในการทำละลายได้ดีกว่าก๊าซ และมีคุณสมบัติการแพร่ได้ดีกว่าของเหลว โดยในงานวิจัยนี้เลือกใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต เพราะคาร์บอนไดออกไซด์

การประชุมวิชาการวิศวกรรมเคมีและเคมีประยุกต์แห่งประเทศไทย ครั้งที่ 22  
 25 – 26 ตุลาคม 2555, ณ โรงแรมเดอะกรีนเนอรี่ รีสอร์ท จ. นครราชสีมา

**รหัสผลงาน: โปร่งประบุรหัสผลงาน (Oral)**

มีอุณหภูมิและความดันวิกฤตที่ต่ำ คือ 31.1 องศาเซลเซียสและ 73.8 บาร์ ตามลำดับ

โดยตัวยาที่เลือกใช้ในการวิจัย คือ ซัลฟาเม็ทท็อกซาโซล ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ มีความสามารถในการละลายน้ำเพียง 0.29 มิลลิกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร และดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้น้อย จึงเลือกนำมาเพิ่มอัตราการละลายของยา



รูปที่ 1. แผนภูมิวิภาคของสารบริสุทธิ์

**1.1 ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต (Dense gas)**

สารบริสุทธิ์ทุกสาร แบ่งได้เป็น 3 สถานะ คือ ของแข็ง ของเหลว หรือก๊าซ เมื่อพิจารณาแผนภูมิวิภาคของสารบริสุทธิ์ ดังรูปที่ 1 จะเห็นว่าเส้นแบ่งระหว่างสถานะที่ชัดเจน เส้น Vapourisation แสดงค่าของอุณหภูมิและความดันที่ของเหลวและก๊าซสมดุลกัน จุดปลายของเส้น Vapourisation จะอยู่ที่จุดวิกฤต (Critical point) ซึ่งเป็นจุดที่มีอุณหภูมิและความดันสูงสุดที่สารจะอยู่ในสมดุลของของเหลวและก๊าซ จากรูปที่ 1. หากเดินทางจากจุด A ไป B พบว่าของเหลวสามารถเปลี่ยนไปเป็นก๊าซโดยไม่มี การเปลี่ยนเฟสเกิดขึ้น บริเวณที่อยู่เหนือจุดวิกฤตขึ้นไป สารจะมีเพียงสถานะเดียว เรียกสารที่สภาวะนี้ว่า ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต (SCFs) ส่วน Dense gas หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต คือ ของไหลที่อยู่บริเวณรอบๆจุดวิกฤต ซึ่งโดยทั่วไปจะมี อุณหภูมิลด (Reduced temperature,  $T_r$ ) และความดันลด (Reduced pressure,  $P_r$ ) อยู่ระหว่าง 0.9 และ 1.2 [1] ข้อดีของการใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต คือ กระบวนการเกิดขึ้นเร็ว ตัวทำละลายถูกกำจัดออกไปได้ง่าย และไม่เกิดการตกค้างในผลิตภัณฑ์

**1.2 กระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS)**

ขั้นตอนของกระบวนการ GAS นั้น เริ่มจากเดิมของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตอย่างช้าๆ เข้าสู่สารละลายของเหลวที่ประกอบด้วยตัวถูกละลายที่สนใจละลายอยู่ในตัวทำละลายอินทรีย์ สารละลายจะเกิดการขยายตัวเชิง

ปริมาตร ซึ่งการขยายตัวนี้เองจะทำให้ความแข็งแรงของตัวทำละลายอินทรีย์ (Solvent strength) มีค่าลดลงมีผลทำให้ความสามารถในการทำละลายของตัวทำละลายลดต่ำลงเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตให้สูงขึ้นจนถึงค่าความดันค่าหนึ่ง จะทำให้สารละลายเกิดการอิมิตัวทั้งหมด โดยความดันของระบบที่ตัวถูกละลายเริ่มตกตะกอนออกมาเรียกว่า Threshold pressure เมื่อเพิ่มความดันของระบบให้สูงขึ้น ตัวถูกละลายก็จะตกตะกอนเพิ่มมากขึ้น หลังจากนั้นจะทำการล้างผลิตภัณฑ์โดยใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตที่ทำหน้าที่เป็นตัวดำเนินการละลาย (Anti-solvent) ที่มีความบริสุทธิ์ เพื่อแยกผลิตภัณฑ์ออกจากตัวทำละลาย [2]

การเพิ่มอัตราการละลายของยาโดยเทคนิค GAS มีด้วยกันหลายวิธี เช่น การลดขนาดอนุภาค การผลิตคอมพอลิเมอร์ระหว่างยากับพอลิเมอร์ และเทคนิคการแทรกตัวยาเข้าสู่รูพรุนของพอลิเมอร์ งานวิจัยนี้จะใช้วิธีการแทรกตัวยาเข้าสู่รูพรุนของพอลิเมอร์ นั่นคือ โคอโตซาน ซึ่งเป็นวัสดุชีวภาพเกิดในธรรมชาติ มีคุณสมบัติที่โดดเด่น และมีคุณสมบัติที่เข้ากันได้กับร่างกายมนุษย์ (Biocompatible) และที่ย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ (Biodegradable) ดังนั้นจึงเป็นสารที่มีความปลอดภัยต่อมนุษย์และสิ่งแวดล้อม

โดยงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ คือ เพื่อศึกษาการเพิ่มอัตราการละลายของยาซัลฟาเม็ทท็อกซาโซล โดยการนำ

การประชุมวิชาการวิศวกรรมเคมีและเคมีประยุกต์แห่งประเทศไทย ครั้งที่ 22  
25 – 26 ตุลาคม 2555, ณ โรงแรมเดอะกรีนเนอรี รีสอร์ท จ. นครราชสีมา

**รหัสผลงาน: โปรระบุรหัสผลงาน (Oral)**

ยาไปแทรกตัวในรูพรุนของแผ่นฟิล์มโคโตนด้วยการใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต ซึ่งจะทำให้การศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการแทรกด้วยยา โดยพิจารณาจาก %Drug content จากนั้นจะทำการศึกษาอัตราการละลายของยาในผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบกับยาก่อนผ่านกระบวนการ GAS

## 2. วิธีการทดลอง

### 2.1 สารเคมีที่ใช้

ยาซัลฟาเมทโทกซาโซล ความบริสุทธิ์ 100% (จากบริษัท แบน เทรดิง) โคโตนชนิดเกล็ด Medium molecular weight (จากบริษัท Aldrich Chemistry) อะซิโตน ความบริสุทธิ์ 99.8% (จากบริษัท ITALMAR) เอทานอล ความบริสุทธิ์ 99.8% (จากบริษัท ITALMAR) กรดอะซิติก ความบริสุทธิ์ 99.7% (จากบริษัท Carlo Erba Reagenti Spa) คาร์บอนไดออกไซด์ High purity grade (จากบริษัท TIG) และสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4

### 2.2 การเตรียมแผ่นฟิล์มโคโตนและการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย

การเตรียมแผ่นฟิล์มโคโตนและการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายจะทำการเตรียมเหมือนงานวิจัยของ Chengdong et al., (2010) [3] ซึ่งในขั้นตอนของการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายจะแช่ใน DI water เป็นเวลา 20 นาที ทำการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายโดยลดปริมาณน้ำ DI เป็น 80%, 60%, 40%, 20%, 10% และ 0% ตามลำดับ และเพิ่มปริมาณเอทานอลแทน จากนั้นนำแผ่นฟิล์มโคโตนแช่ในเอทานอลบริสุทธิ์ ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จะได้แผ่นฟิล์มโคโตนสำหรับขั้นตอนการแทรกด้วยต่อไป

### 2.3 การหาค่าความดันที่ยาตกผลึก (Threshold pressure) โดยกระบวนการ GAS

เตรียมสารละลายยาโดยใช้ตัวทำละลายอะซิโตน ตามเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นได้แก่ 25, 50 และ 75 เปอร์เซ็นต์ เริ่มทำการทดลองตามขั้นตอนในงานวิจัยของ Charoenchaitrakool et al., (2010) [4] โดยใช้อัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์ 10 มิลลิลิตรต่อนาที สังเกตการเกิดผลึกของอนุภาคพร้อมกับบันทึกค่าความดันที่ได้ โดยความดันที่ได้ก็คือ threshold pressure ของสารละลายยาที่ความเข้มข้นและอุณหภูมิของระบบนั้น

### 2.4 การแทรกด้วยยาเข้าสู่รูพรุนของโคโตนโดยกระบวนการ GAS

การทดลองจะทำเหมือนการทำ Threshold pressure แต่จะบรรจุแผ่นฟิล์มลงในเครื่องปฏิกรณ์พร้อมกับสารละลายยา โดยใช้ปริมาณฟิล์มในแต่ละครั้งเป็นปริมาณเท่ากัน คือ 0.9 กรัม ทำการเพิ่มความดันของระบบด้วยคาร์บอนไดออกไซด์ที่อัตราการไหล 10 มิลลิลิตรต่อนาที โดยเมื่อถึงความดันที่ต้องการ (ความดันที่ต่ำกว่า Threshold pressure 5 บาร์) ทำการแยกระบบและทิ้งไว้เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นจึงทำการล้างผลิตภัณฑ์ด้วยคาร์บอนไดออกไซด์ปริมาณ 80 มิลลิลิตร และทำการลดความดันของระบบจนถึงความดันบรรยากาศภายในเวลา 10 นาที ทำการเก็บผลิตภัณฑ์เพื่อนำไปวิเคราะห์ต่อไป

### 2.5 การหาปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%Drug content)

นำผลิตภัณฑ์ที่ได้ละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 7.4 แล้วนำไปหาความเข้มข้นของยาด้วยเครื่อง UV spectrophotometer (ยี่ห้อ Genesys รุ่น 10S UV-V1S) ที่ความยาวคลื่น 261 นาโนเมตร แล้วคำนวณค่า %drug content ได้จากอัตราส่วนมวลของยาในผลิตภัณฑ์ต่อมวลทั้งหมดของผลิตภัณฑ์ ซึ่งสามารถคำนวณได้ตามสมการดังนี้

**รหัสผลงาน: โปรระบุรหัสผลงาน (Oral)**

$$\% \text{ drug content} = \frac{\text{mass of drug in the product}}{\text{Total mass of particles}} \times 100 \%$$

**2.6 การศึกษาอัตราการละลาย**

เทยา 20 มิลลิกรัมหรือผลิตภัณฑ์ที่มียาอยู่ 20 มิลลิกรัมลงในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ปริมาณ 900 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส โดยใช้ความเร็วรอบในการกวน 200 รอบต่อนาที จากนั้นทำการเก็บตัวอย่างโดยการดูดสารละลายปริมาณ 4 มิลลิลิตร ที่เวลาต่างๆ และทำการกรองสารละลายโดยใช้ตัวกรองไนลอน 0.45 ไมโครเมตร ทำการวัดปริมาณยาที่สามารถละลายได้โดยใช้ UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 261 นาโนเมตร

**3. ผลการวิจัยและอภิปรายผล**

งานวิจัยนี้ได้ทำการทดลองแทรกด้วยยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลเข้าสู่พูนของโคโดซาน โดยต้องการให้โครงสร้างของตัวยาที่แทรกตัวอยู่ในรูปของอสัณฐาน ซึ่งสามารถละลายน้ำได้ดีกว่าผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในรูปผลึก จากงานวิจัยของ Chengdong et al., (2010) [3] พบว่า หากทำการตกผลึกยาที่ความดันสูงกว่า threshold pressure ยาจะอยู่ในรูปของผลึก ดังนั้นในการแทรกตัวยาเข้าสู่พูนของโคโดซานจะใช้ค่าความดันในการทดลองที่น้อยกว่าค่า threshold pressure 5 บาร์เท่ากันทุกสภาวะ เพื่อให้ได้ตัวยาในผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างเป็นอสัณฐาน ในการศึกษาเบื้องต้นได้ทำการหาค่า Threshold pressure ของยาที่สภาวะต่างๆ จากนั้นทำการทดลองโดยใช้ปริมาณของสารละลายยาในอะซิโตนที่ฉีดเข้าสู่เครื่องปฏิกรณ์เป็น 2 ค่า คือ 5 และ 15 มิลลิลิตร โดยใช้อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียสเพื่อเปรียบเทียบค่าปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. ปริมาณยาในผลิตภัณฑ์เมื่อใช้ปริมาณของสารละลายยาที่ฉีดเข้าเครื่องปฏิกรณ์ที่ต่างกัน

ปริมาณสารละลายยา (มิลลิลิตร)	%ความอิมตัว (%)	Threshold pressure (bar)	ปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%)
5	25	44	15.3 ± 1.0
	50	39	15.4 ± 7.6
	75	33	18.4 ± 5.9
15	25	42	23.1 ± 2.7
	50	35	29.9 ± 3.6
	75	30.5	45.4 ± 1.9

ผลการทดลองที่ได้จากตารางที่ 1 พบว่าสภาวะที่ใช้ปริมาณของสารละลายยา 15 มิลลิลิตร ให้ค่าปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ที่มากกว่าสภาวะที่ใช้ปริมาณของสารละลายยาที่ 5 มิลลิลิตร เนื่องจากการใช้ปริมาณของสารละลายยาที่มากกว่าจะทำให้แผ่นฟิล์มโคโดซาน (ที่บรรจุอยู่ในเครื่องปฏิกรณ์) จุ่มอยู่ในสารละลายยาได้ทั้งหมด ยาจึงเข้าแทรกตัวในรูพูนได้มากกว่า ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงใช้ปริมาณของสารละลายยาที่ฉีดเข้าเครื่องปฏิกรณ์เป็น 15 มิลลิลิตร เพื่อศึกษาผลของอุณหภูมิ และ %ความอิมตัวของสารละลายยาที่มีผลต่อปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ต่อไป โดยสภาวะที่ใช้ในการทดลองและ %Drug content ของผลิตภัณฑ์แสดงดังตารางที่ 2

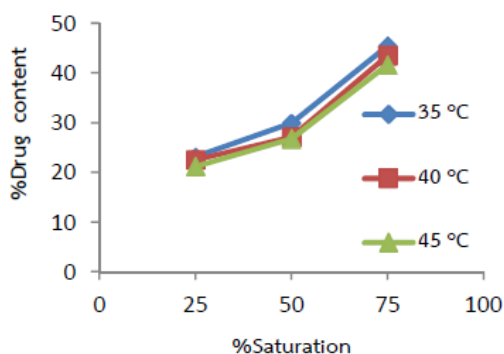
ตารางที่ 2. ปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ที่สภาวะต่างๆ

อุณหภูมิ (°C)	%ความอิมตัว (%)	Threshold pressure (bar)	ปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%)
35	25	42	23.1 ± 2.7
	50	35	29.9 ± 3.6
	75	30.5	45.4 ± 1.9
40	25	40	22.5 ± 0.4
	50	38	27.1 ± 5.5
	75	35.4	43.5 ± 1.6
45	25	37	21.2 ± 0.1
	50	32	26.7 ± 5.1
	75	29	41.6 ± 6.9

**รหัสผลงาน: โปรตีนบริสุทธิ์ผลงาน (Oral)**

**3.1 ผลของความเข้มข้นของสารละลายยาอิมตัว**

ในการศึกษาผลของความเข้มข้นของสารละลายยาอิมตัวที่มีผลต่อปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (จากตารางที่ 2) ได้ทำการศึกษาที่ความเข้มข้นของสารละลายยา 25, 50 และ 75 เปอร์เซ็นต์ของความเข้มข้นของจุดอิมตัวในตัวทำละลายอะซิโตน ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 2.

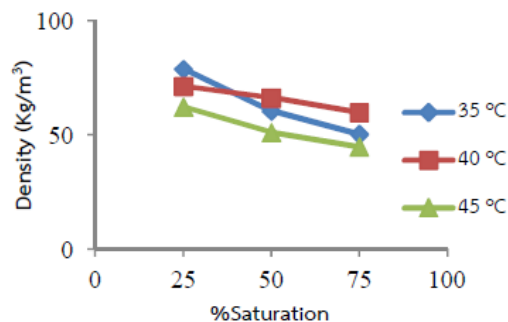


รูปที่ 2. ความสัมพันธ์ระหว่าง %Drug content กับความเข้มข้นของสารละลายยาที่อุณหภูมิต่างๆ

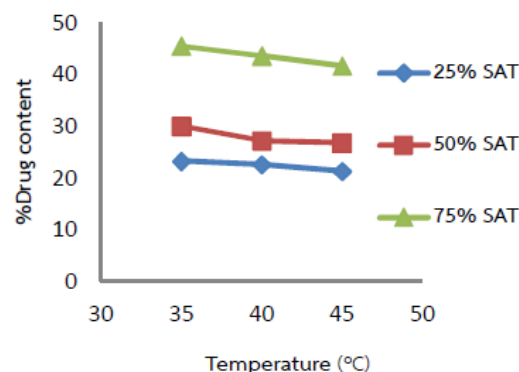
พิจารณาจากรูปที่ 2. พบว่า %Drug content จะมีค่าเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของสารละลายยา ที่อุณหภูมิของสารละลายคงที่ เพราะเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาจะทำให้มีปริมาณยาที่จะเข้าไปแทรกตัวสูงขึ้น นอกจากนี้ การเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาจะทำให้ความดันที่ใช้ในการทดลองลดลง และจากการที่ความดันลดลง ทำให้ความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์ลดลง แสดงดังรูปที่ 3. ส่งผลให้ปริมาณยาถูกชะล้างออกจากผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนการล้างมีค่าลดลง ดังนั้น %Drug content จึงมีค่าสูง

**3.2 ผลของอุณหภูมิ**

ในการศึกษาผลของอุณหภูมิที่มีต่อปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ ได้ทำการศึกษาที่อุณหภูมิ 35, 40 และ 45 องศาเซลเซียส ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 4.



รูปที่ 3. ความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์กับความเข้มข้นของสารละลายยาที่สภาวะต่างๆ กับความเข้มข้นของสารละลายอิมตัว  
หมายเหตุ : ข้อมูลความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์ ได้จาก Peach software online [5]



รูปที่ 4. ความสัมพันธ์ระหว่าง %Drug content กับอุณหภูมิ ที่ความเข้มข้นของสารละลายยาต่างๆ

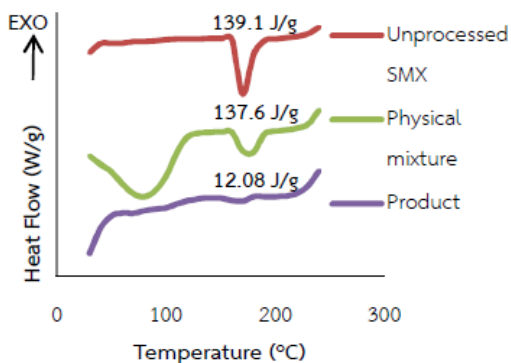
เมื่อพิจารณารูปที่ 4. พบว่า %Drug content มีค่าลดลง เมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น ที่ทุกความเข้มข้นของสารละลายยา ทั้งนี้เป็นเพราะเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้นจะทำให้ค่าความดันไอของยามีค่าเพิ่มขึ้น ทำให้ยามีโอกาสละลายในคาร์บอนไดออกไซด์ได้มากขึ้น ดังนั้นในขั้นตอนของการล้าง จะทำให้ยาถูกชะล้างออกไปมากขึ้น ส่งผลให้ %Drug content ลดลง

**3.3 ผลของการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ด้วย DSC**

งานวิจัยนี้เลือกผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้จากสภาวะอุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 75

**รหัสผลงาน: โปรตระบูรหัสผลงาน (Oral)**

เปอร์เซ็นต์ของความเข้มข้นของจุดอิมิตัว ซึ่งเป็นสถานะที่มี %Drug content มากที่สุด มาทำการเปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพ (Physical mixture) ที่มี %Drug content เท่ากัน คือ 45.4% โดยใช้เครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC) ในการวิเคราะห์ ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 5.

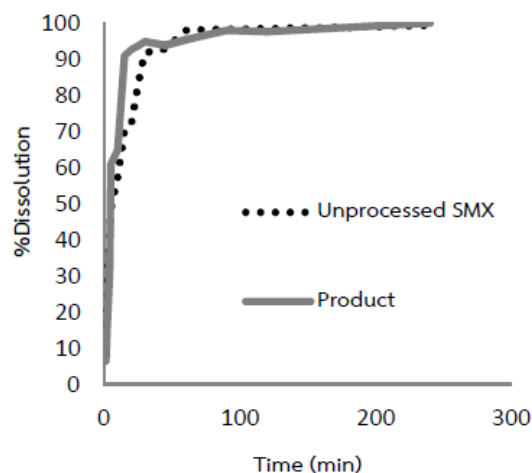


รูปที่ 5. เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิกับอัตราการให้ความร้อนของ ก) ซัลฟาเม็ททีออกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการ (Unprocessed Sulfamethoxazole) ข) ของผสมทางกายภาพ (Physical mixture) และ ค) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่สภาวะ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 75%

จากรูปที่ 5. พบว่า จุดหลอมเหลวของยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการมีค่าเท่ากับ 171 องศาเซลเซียส สำหรับของผสมทางกายภาพ จะเกิดพีคตรงกับพีคของยาที่ยังไม่ผ่านกระบวนการ GAS แสดงให้เห็นว่าของผสมทางกายภาพประกอบด้วยตัวยาที่มีสภาพเป็นผลึก (Crystal form) เมื่อพิจารณาเส้นกราฟ ค) ผลิตภัณฑ์ที่ได้แทบจะไม่พบพีคของยา และมีค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลว (Heat of melting) น้อยกว่ายาก่อนผ่านกระบวนการและของผสมทางกายภาพ แสดงว่ายาที่เข้าไปฝังตัวในรูพรุนของโคโตะซานฟิล์มนั้นมีโครงสร้างเป็นอสัณฐาน (Amorphous form) โดยผลการทดลองที่ได้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Chengdong et al., (2010) [3] ที่พบว่า เมื่อนำตัวยาทั้ง 2 ชนิด คือ Camptothecin และ Griseofulvin เข้าไปแทรกตัวในรูพรุนของโคโตะซานโครงสร้างของยาทั้งสองชนิดที่ได้จะอยู่ในรูปอสัณฐานและไม่พบพีคของยา

**3.4 การทดสอบอัตราการละลาย (Dissolution test)**

ในการทดสอบอัตราการละลายนั้น งานวิจัยนี้ได้นำผลิตภัณฑ์ที่มี %Drug content มากที่สุด ที่สภาวะ 35 องศาเซลเซียส เปอร์เซ็นต์ความอิมิตัว 75 เปอร์เซนต์มาวิเคราะห์หาอัตราการละลาย โดยทำการเปรียบเทียบกับยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการ ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 6.



รูปที่ 6. ความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การละลายของยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลกับเวลาในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4

ในการเปรียบเทียบอัตราการละลายพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์การละลาย (Dissolution rate coefficient, Kw) ซึ่งมีนิยามคือเป็นส่วนกลับของเวลาเมื่อยาละลายได้ 63.2 เปอร์เซนต์ของปริมาณยาที่ละลายได้ทั้งหมด [6] จากผลการทดลอง พบว่า ค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลายของผลิตภัณฑ์มีค่าเท่ากับ 0.143 นาที<sup>-1</sup> ซึ่งมีค่ามากกว่ายาก่อนผ่านกระบวนการที่มีค่าเท่ากับ 0.083 นาที<sup>-1</sup> นั่นคือ ผลิตภัณฑ์มีอัตราการละลายที่ตกว่ายาก่อนผ่านกระบวนการ ซึ่งเป็นผลจากการนำยาเข้าไปแทรกตัวในรูพรุนของโคโตะซาน และยามีโครงสร้างเป็นแบบอสัณฐาน นอกจากนี้พบว่าอัตราการละลายของยาในผลิตภัณฑ์มีค่ามากกว่ายาก่อนผ่านกระบวนการถึง 1.7 เท่า

รหัสผลงาน: โปรตระบูรหัสผลงาน (Oral)

#### 4. สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ศึกษาการเพิ่มอัตราการละลายของยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซล โดยการนำยาเข้าไปแทรกตัวในรูพรุนของโคโดซานด้วยคาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต และได้ทำการศึกษาผลของอุณหภูมิ และความเข้มข้นของสารละลายยา ที่มีต่อปริมาณยาที่แทรกตัวในรูพรุนโคโดซาน และศึกษาอัตราการละลายของผลิตภัณฑ์ที่ได้เปรียบเทียบกับยาก่อนผ่านกระบวนการ ผลการศึกษาพบว่า สภาวะที่ทำให้ปริมาณยาเข้าไปแทรกตัวในรูพรุนโคโดซานได้มากที่สุด คือที่ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยาอิ่มตัว 75 เปอร์เซ็นต์ โดยมี %Drug content เท่ากับ 45.4 เปอร์เซ็นต์ ส่วนผลของอุณหภูมิพบว่า เมื่อเพิ่มอุณหภูมิ ทำให้ %Drug content มีค่าลดลง แต่เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาอิ่มตัว จะให้ปริมาณยาที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้พบว่าตัวยาที่เข้าไปแทรกตัวในรูพรุนโคโดซานมีโครงสร้างเป็นอสัณฐาน และเมื่อทดสอบอัตราการละลาย พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีอัตราการละลายสูงกว่ายาก่อนผ่านกระบวนการถึง 1.7 เท่า

#### 5. กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัยและศูนย์ความเป็นเลิศแห่งชาติด้านปิโตรเลียม ปิโตรเคมีและวัสดุขั้นสูง

#### 6. เอกสารอ้างอิง

- [1] F. Dehghani and Foster N.R. Dense gas anti-solvent processes for pharmaceutical formulation. *Curr Opin Solid St M* 7 (2003) 363-369.
- [2] มานพ เจริญไชยตระกูล. เทคโนโลยีของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตกับอุตสาหกรรมยา. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: สำนักส่งเสริมและฝึกอบรม มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์, (2553).
- [3] J. Chengdong, Angela B, Laura A.P.W, Foster N.R and Dehghani F. The development of a dense gas solvent exchange process for the impregnation of

pharmaceuticals into porous chitosan. *International Journal of Pharmaceutics* 391 (2010) 187-196.

[4] M. Charoenchaitrakool, Trisilanun W, Srinopakhun P. Application of gas anti-solvent process to the recovery of andrographolide from *Andrographis paniculata*ness. *Korean J Chem Eng* 27(3) (2010) 950-954.

[5] B. Wischnewski and Wagner R. *Calculation of thermodynamic state variables of carbon dioxide*. (2012) [http://www.peacesoftware.de/einigewerte/co2\\_e.html](http://www.peacesoftware.de/einigewerte/co2_e.html)

[6] H. Loth and Hemgesberg E. Properties and Dissolution of Drugs Micronized by Crystallization From Supercritical Gases. *Int. J.Pharm* 32 (1986) 265-367.